20ª edición

HARRISON

PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA

JAMESON

FAUCI

KASPER

HAUSER

LONGO

LOSCALZO

Mc Graw Hill Education

Biblioteca Médica Virtual

20ª edición

HARRISON

PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA

Biblioteca Médica Virtual

Editores de las ediciones previas

T. R. Harrison
Editor en jefe, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5

W. R. Resnick
Editor, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5

M. M. Wintrobe
Editor, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5
Editor en jefe, Ediciones 6, 7

G. W. Thorn
Editor, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
Editor en jefe, Edición 8

R. D. Adams
Editor, Ediciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

P. B. Beeson
Editor, Ediciones 1, 2

I. L. Bennett, Jr.
Editor, Ediciones 3, 4, 5, 6

E. Braunwald
Editor, Ediciones 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17
Editor en jefe, Ediciones 11, 15

K. J. Isselbacher
Editor, Ediciones 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14
Editor en jefe, Ediciones 9, 13

R. G. Petersdorf
Editor, Ediciones 6, 7, 8, 9, 11, 12
Editor en jefe, Edición 10

J. D. Wilson
Editor, Ediciones 9, 10, 11, 13, 14
Editor en jefe, Edición 12

J. B. Martin
Editor, Ediciones 10, 11, 12, 13, 14

A. S. Fauci
Editor, Ediciones 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20
Editor en jefe, Ediciones 14, 17

R. Root
Editor, Edición 12

D. L. Kasper
Editor, Ediciones 13, 14, 15, 17, 18, 20
Editor en jefe, Ediciones 16, 19

S. L. Hauser
Editor, Ediciones 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20

D. L. Longo
Editor, Ediciones 14, 15, 16, 17, 19, 20
Editor en jefe, Edición 18

J. L. Jameson
Editor, Ediciones 15, 16, 17, 18, 19
Editor en jefe, Edición 20

J. Loscalzo
Editor, Ediciones 17, 18, 19, 20

Biblioteca Médica Virtual

20ª edición

HARRISON
PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA

Editores

J. Larry Jameson, MD, PhD
Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, Raymond and Ruth Perelman School of Medicine; Executive Vice President, University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania

Dennis L. Kasper, MD
William Ellery Channing Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunobiology, Division of Immunology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Dan L. Longo, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, *New England Journal of Medicine,* Boston, Massachusetts

Anthony S. Fauci, MD
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Stephen L. Hauser, MD
Robert A. Fishman Distinguished Professor, Department of Neurology; Director, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, San Francisco, California

Joseph Loscalzo, MD, PhD
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

VOLUMEN 1

Mc Graw Hill Education

MÉXICO • AUCKLAND • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • GUATEMALA • LONDRES
MADRID • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK • SAN FRANCISCO
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Biblioteca Médica Virtual

NOTA: Los trabajos del Dr. Fauci como autor y editor se realizaron fuera del ámbito de sus funciones como empleado del gobierno estadounidense. Estos trabajos representan sus puntos de vista.

Harrison's™ is a trademark of McGraw-Hill Education.

Vice President and Group Publisher Professional: James Shanahan
Director General para Latinoamérica: Martín Chueco
Director Editorial: Hans Serrano
Gerente de Portafolio de Salud: Víctor López Suero
Editora Salud: Jahel Merediz
Sr. Product Lead: Margarita Valdez
Editora de desarrollo: Cristina Sánchez
Supervisión de Producción: Zeferino García
Desarrollo editorial y traducción: M&N Medical Solutrad, S.A. de C.V

20ª edición
HARRISON
PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA
VOLUMEN I

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, ni parcial, ni totalmente, ni registrada en/o transmitida por, un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni formato, por ningún medio, sea mecánico, fotocopiado, electrónico, magnético, electroóptico, o cualquier otro, sin el permiso previo y por escrito de la editorial.

Mc Graw Hill Education

DERECHOS RESERVADOS © 2018, 2015, 2008, 2005, 2001, 1998, 1994, 1991, 1987, 1983, 1980, 1977, 1974, 1970, 1966, 1962, 1958 por McGRAW-HILL EDUCATION. Todos los derechos reservados.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A,
Piso 16, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, Ciudad de México
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. Núm. 736

ISBN Volumen 1: 978-1-4562-6487-1
ISBN Volumen 2: 978-1-4562-6488-8
ISBN Volúmenes 1 y 2: 978-1-4562-6486-4
ISBN: 978-1-4562-6310-2 (de la versión digital)

Traducido de la 20a. edición en inglés de
Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition
Derechos reservados © 2018, 2015, 2008, 2005, 2001, 1998, 1994, 1991, 1987, 1983, 1980, 1977, 1974, 1970, 1966, 1962, 1958 por McGraw-Hill Global Education Holdings LLC
Todos los derechos reservados.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 XXX 23 22 21 20 19

Printed in the United States of America. Except as permitted under the United States Copyright Act of 1976, no part of this publication may be reproduced or distributed in any form or by any means, or stored in a data base or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Two Volume Set ISBN 978-1-259-64403-0; MHID 1-259-64403-0
Volume 1 ISBN 978-1-259-64399-6; MHID 1-259-64399-9
Volume 2 ISBN 978-1-259-64401-6; MHID 1-259-64401-4
eBook Two Volume Set ISBN 978-1-259-64404-7; MHID 1-259-64404-9
Volume 1 eBook ISBN 978-1-259-64400-9; MHID 1-259-64400-6
Volume 2 eBook ISBN 978-1-259-64402-3; MHID 1-259-64402-2

Biblioteca Médica Virtual

Comité científico de revisión de la edición en español

Dr. Gilberto Hernández Guerra
Médico Internista y Diabetólogo
Hospital Roosevelt, Guatemala
Diabetólogo, Escuela de Graduados en Diabetes, Buenos Aires, Argentina
Profesor de Medicina Interna, Facultad de Medicina, USAC
Miembro de la Asociación de Medicina Interna y de Endocrinología de Guatemala
Capítulos 396, 397

José Fernando Ortiz Alvarado Dr. Msc.
Ginecólogo y Obstetra
Maestro en Ciencias en Epidemiología
Jefe de Departamento de Epidemiología
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Director de Investigación
Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud
Universidad Mariano Gálvez de Guatemala
Capítulos 202, 315, 319, 460, 477

Dr. Carlos Augusto Franco Alba
Medicina Interna, Especialista Institucional
Fundación Santa Fe de Bogotá
Profesor Asistente Facultad de Medicina
Universidad de los Andes
Bogotá D.C. Colombia
Capítulos 38, C12

Dra. Wendy Karely Moncada
Jefe de la sala de infectología y Coordinadora del Servicio de Atención integral para pacientes que viven con VIH/sida Instituto Nacional Cardiopumonar
Docente de la carrera de medicina en la UNICAH Honduras
Capítulos 178, 431, 461

Dra. Ana Evelyn Mazariegos Carrascosa, MsH
Profesor Titular, Coordinadora del Externado de Medicina Interna y Cirugía General, 4to. Año
Directora del Área de Ciencias Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala
Médica internista con especialidades en geronto geriatría y medicina paliativa, bioética clínica y enfoque de género
Capítulos 65, 160

Dr. Raymundo Rodríguez Badillo
Especialista en Medicina interna y Medicina Critica
Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, Mexico
Profesor de Pre-grado de la Facultad de Medicina, UNAM
Profesor Post-grado al curso de sub-especialización en Medicina Critica
Capítulos 69, 338

Dr. Ramón Yefrin Maradiaga Montoya
Especialista en Medicina Interna
Docente semiología y fisiopatología
Universidad Católica de Honduras
Médico asistencial Instituto Hondureño de Seguridad Social
Capítulos 47, 66, 173, 395

Dr. Alberto López Ávila
Neurología
Profesor Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco
Capítulo 176

Julián Peña Varela
Especialista en Medicina Interna
Capítulos 34, 35, 36, 164

Dr. Jaime Cáceres
Médico reumatólogo
Capítulo 342

Dr. Misael Caballero Sandoval
Profesor e investigador de la Universidad de Guadalajara
Ortopedia y Traumatología
Capítulos 179, 367, 368

Dr. Rodolfo Vick Fragoso
Médico Especialista en Infectología Adultos
Certificado y Recertificado por el Consejo Mexicano de Infectología
Profesor de Asignatura A de la Facultad de Medicina de la UNAM
Tutor de Sede del plan 2010 de los grupos de tercero y cuarto año de la UNAM
Jefe de la División de Enseñanza de Pregrado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. S.S.
Capítulo 193

Dra. Eugenia de Jesús Barrera Gutiérrez
Universidad del Valle de México
Capítulo 177

Hugo Alberto Fajardo Rodríguez
MD Internista y Epidemiólogo
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia
Capítulos 188, 196 y 340

Dr. Daniel Aguilar Vázquez
Capítulos 388, 476

Dra. Rosa María Bautista Salinas
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Responsable de la Unidad de Formación Continuada y Docencia. Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria (España)

Dr. Christian Betancort Plata
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria (España)

Dr. Alberto Forero de la Sotilla
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid (España)

Dr. Gonzalo García de Casasola Sánchez
Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid
Profesor asociado de Patología Médica de la Universidad Complutense de Madrid (España)

Dra. Irene González Niño
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (España)

Dr. Óscar López Cisneros
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (España)

Dr. Luis Manzano Espinosa
Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (España)

Dra. María Mateos González
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid (España)

Dra. Sara Moreno Casas
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria (España)

Dra. Natalia Moya Notario
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria (España)

Dra. Ana María Ojeda Sosa
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria (España)

Dra. Sara Ortega Cubero
Médico especialista en Neurología. Servicio de Neurología y Neurocirugía. Hospital Universitario de Burgos (España)

Dra. María Pérez Rueda
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria (España)

Dr. Juan Antonio Puerto Sebastián
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario de Valencia (España)

Dra. Marta Rosas Cancio-Suárez
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (España)

Dr. Raúl Antonio Ruiz Ortega
Médico especialista en Medicina Interna
Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Riesgo Vascular del Paciente Anciano. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (España)

Dra. Yasmina Sarhane
Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (España)

Dra. Laura Suárez Hormiga
Médico especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria (España)

Dr. Edwin Andrés Verdugo Espinosa
Médico especialista en Medicina Interna
Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Riesgo Cardiovascular Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria (España)

Dr. Javier Villanueva Martínez
Médico especialista en Medicina Interna Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid (España)

Dr. Ricardo A. Peña Silva
Director de Investigaciones, Profesor Asociado
Facultad de Medicina
Universidad de los Andes
Consultor Internacional
American Heart Association (AHA)

Biblioteca Médica Virtual

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

Ilustraciones de la portada

A partir de la sexta edición, la portada del *Harrison* incluyó una imagen de luz brillante, la percepción de un paciente que era explorado con un oftalmoscopio. Este símbolo alegórico en el *Harrison* es un recordatorio de la forma en que la luz proporcionada por el conocimiento permite que los médicos establezcan un mejor diagnóstico y ofrezcan mejores tratamientos para las enfermedades que afectan a toda la humanidad.

Política de divulgación del autor: McGraw Hill el Comité editorial del *Harrison* requiere que todas las personas que participan en la obra comuniquen al editor cualquier posible conflicto económico o profesional que pudiera ocasionar distorsiones en la preparación de algún capítulo de *Harrison*.

Biblioteca Médica Virtual

Colaboradores xx
Prefacio xli

PARTE 1 La profesión médica

1 La práctica de la medicina clínica 1
Los editores

2 Promoción de la salud 8
Donald M. Lloyd-Jones, Kathleen M. McKibbin

3 Toma de decisiones en la medicina clínica 13
Daniel B. Mark, John B. Wong

4 Detección y prevención de enfermedades 22
Katrina A. Armstrong, Gary J. Martin

5 Sistemas de salud en países desarrollados 27
Richard B. Saltman

6 Seguridad y calidad en la atención de la salud 33
David W. Bates

7 Desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud 37
Joseph R. Betancourt, Alexander R. Green

8 Aspectos éticos en la medicina clínica 44
Bernard Lo, Christine Grady

9 Cuidados paliativos y al final de la vida 47
Ezekiel J. Emanuel

PARTE 2 Manifestaciones cardinales y presentación de enfermedades

SECCIÓN 1 Dolor

10 Dolor: fisiopatología y tratamiento 65
James P. Rathmell, Howard L. Fields

11 Dolor torácico 73
David A. Morrow

12 Dolor abdominal 81
Danny O. Jacobs

13 Cefaleas 85
Peter J. Goadsby

14 Cervicalgia y dorsalgia 89
John W. Engstrom

SECCIÓN 2 Alteraciones de la temperatura corporal

15 Fiebre 102
Charles A. Dinarello, Reuven Porat

16 Fiebre y exantema 105
Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

17 Fiebre de origen desconocido 114
Chantal P. Bleeker-Rovers, Jos W. M. van derMeer

SECCIÓN 3 Disfunción del sistema nervioso

18 Síncope 122
Roy Freeman

19 Mareo y vértigo 129
Mark F. Walker, Robert B. Daroff

20 Fatiga 132
Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas

21 Causas neurológicas de debilidad y parálisis 135
Michael J. Aminoff

22 Parestesias e hipoestesia 139
Michael J. Aminoff

23 Trastornos de la marcha, del equilibrio y caídas 143
Jessica M. Baker, Lewis Sudarsky

24 Confusión y delirio 147
S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

25 Demencia 152
William W. Seeley, Bruce L. Miller

26 Afasia, pérdida de la memoria, síndrome de inatención, síndromes frontales y otros trastornos cerebrales 157
M. Marsel Mesulam

27 Trastornos del sueño 166
Thomas E. Scammell, Clifford B. Saper, Charles A. Czeisler

SECCIÓN 4 Trastornos de ojos, oídos, nariz y faringe

28 Trastornos de los ojos 177
Jonathan C. Horton

29 Trastornos del olfato y el gusto 194
Richard L. Doty, Steven M. Bromley

30 Trastornos de la audición 200
Anil K. Lalwani

31 Faringitis, otalgia y síntomas de las vías respiratorias altas 208
Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales

32 Manifestaciones bucales de las enfermedades 219
Samuel C. Durso

SECCIÓN 5 Alteraciones en las funciones circulatoria y respiratoria

33 Disnea 226
Rebecca M. Baron

34 Tos 230
Christopher H. Fanta

35 Hemoptisis 232
Anna K. Brady, Patricia A. Kritek

36 Hipoxia y cianosis 234
Joseph Loscalzo

37 Edema 237
Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

38 Valoración del paciente con un soplo cardiaco 240
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

39 Palpitaciones 249
Joseph Loscalzo

SECCIÓN 6 Alteraciones en la función gastrointestinal

40 Disfagia 249
Ikuo Hirano, Peter J. Kahrilas

41 Náusea, vómito y dispepsia 253
William L. Hasler

42 Diarrea y estreñimiento 259
Michael Camilleri, Joseph A. Murray

Biblioteca Médica Virtual

43 Pérdida involuntaria de peso 270
J. Larry Jameson

44 Hemorragia de tubo digestivo 272
Loren Laine

45 Ictericia 276
Savio John, Daniel S. Pratt

46 Distensión abdominal y ascitis 281
Kathleen E. Corey, Lawrence S. Friedman

SECCIÓN 7 Alteraciones de la función renal y de las vías urinarias

47 Disuria, dolor vesical y síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical 285
John W. Warren

48 Hiperazoemia y anomalías urinarias 288
David B. Mount

49 Trastornos hidroelectrolíticos 295
David B. Mount

50 Hipercalcemia e hipocalcemia 312
Sundeep Khosla

51 Acidosis y alcalosis 315
Thomas D. DuBose, Jr.

SECCIÓN 8 Enfermedades de la piel

52 Valoración del paciente con trastornos cutáneos 324
Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

53 Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes 329
Leslie P. Lawley, Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley

54 Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas 339
Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

55 Enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios 355
Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

56 Reacciones cutáneas farmacoinducidas 362
Robert Micheletti, Misha Rosenbach, Bruce U. Wintroub, Kanade Shinkai

57 Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz 372
Alexander G. Marneros, David R. Bickers

SECCIÓN 9 Trastornos hematológicos

58 Análisis de frotis de sangre periférica 379
Dan L. Longo

59 Anemia y policitemia 385
John W. Adamson, Dan L. Longo

60 Trastornos de los granulocitos y los monocitos 394
Steven M. Holland, John I. Gallin

61 Hemorragia y trombosis 404
Barbara A. Konkle

62 Linfadenopatía y esplenomegalia 411
Dan L. Longo

PARTE 3 Farmacología

63 Principios de farmacología clínica 419
Dan M. Roden

64 Farmacogenómica 429
Dan M. Roden

PARTE 4 Oncología y hematología

SECCIÓN 1 Trastornos neoplásicos

65 Estudio del paciente con cáncer 435
Dan L. Longo

66 Prevención y detección oportuna del cáncer 443
Jennifer M. Croswell, Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

67 Bases genéticas del cáncer 452
Fred Bunz, Bert Vogelstein

68 Biología de la célula cancerosa 461
Jeffrey W. Clark, Dan L. Longo

69 Principios del tratamiento del cáncer 480
Edward A. Sausville, Dan L. Longo

70 Infecciones en los pacientes con cáncer 502
Robert W. Finberg

71 Urgencias oncológicas 511
Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher

72 Cáncer de la piel 522
Brendan D. Curti, Sancy Leachman, Walter J. Urba

73 Cáncer de cabeza y cuello 532
Everett E. Vokes

74 Neoplasias de pulmón 537
Leora Horn, Christine M. Lovly

75 Cáncer de mama 555
Daniel F. Hayes, Marc E. Lippman

76 Cánceres del tubo digestivo alto 566
Robert J. Mayer

77 Cánceres del tubo digestivo bajo 572
Robert J. Mayer

78 Tumores del hígado y vías biliares 578
Josep M. Llovet

79 Cáncer de páncreas 591
Daniel D. von Hoff

80 Tumores endocrinos del tubo digestivo y páncreas 596
Robert T. Jensen

81 Carcinoma de células renales 616
Robert J. Motzer

82 Cáncer de vejiga y vías urinarias 619
Noah M. Hahn

83 Enfermedades benignas y malignas de la próstata 623
Howard I. Scher, James A. Eastham

84 Cáncer testicular 632
David J. Vaughn

85 Neoplasias ginecológicas 637
David Spriggs

86 Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso 643
Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen

87 Sarcomas de los tejidos blandos y metástasis óseas 653
Shreyaskumar R. Patel

88 Carcinoma primario de origen desconocido 657
Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

89 Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos 662
J. Larry Jameson, Dan L. Longo

90 Síndromes neurológicos paraneoplásicos y encefalitis autoinmunitarias 668
Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

Biblioteca Médica Virtual

91 Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento 674
Carl E. Freter, Dan L. Longo

SECCIÓN 2 Trastornos hematopoyéticos

92 Células madre hematopoyéticas 679
David T. Scadden, Dan L. Longo

93 Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas 683
John W. Adamson

94 Hemoglobinopatías 690
Edward J. Benz, Jr.

95 Anemias megaloblásticas 698
A. Victor Hoffbrand

96 Anemias hemolíticas 708
Lucio Luzzatto

97 Anemia por hemorragia aguda 723
Dan L. Longo

98 Síndromes de insuficiencia de la médula ósea, incluidas anemia aplásica y mielodisplasia 723
Neal S. Young

99 Policitemia vera y otras neoplasias mieloproliferativas 733
Jerry L. Spivak

100 Leucemia mieloide aguda 739
William Blum, Clara D. Bloomfield

101 Leucemia mieloide crónica 748
Hagop Kantarjian, Jorge Cortes

102 Leucemia linfoide aguda 757
Dieter Hoelzer

103 Leucemia linfocítica crónica 763
Jennifer A. Woyach, John C. Byrd

104 Linfoma no Hodgkin 769
Caron A. Jacobson, Dan L. Longo

105 Linfoma de Hodgkin 780
Caron A. Jacobson, Dan L. Longo

106 Neoplasias malignas hematológicas menos frecuentes 783
Ayalew Tefferi, Dan L. Longo

107 Trastornos de las células plasmáticas 793
Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

108 Amiloidosis 803
John L. Berk, Vaishali Sanchorawala

109 Biología de la transfusión y tratamiento transfusional 809
Jeffery S. Dzieczkowski, Pierre Tiberghien, Kenneth C. Anderson

110 Trasplante de células hematopoyéticas 816
Frederick R. Appelbaum

SECCIÓN 3 Trastornos de la hemostasia

111 Trastornos de las plaquetas y la pared vascular 822
Barbara A. Konkle

112 Trastornos de la coagulación 830
Valder R. Arruda, Katherine A. High

113 Trombosis arterial y venosa 839
Jane E. Freedman, Joseph Loscalzo

114 Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos 843
Jeffrey I. Weitz

PARTE 5 Enfermedades infecciosas

SECCIÓN 1 Consideraciones básicas en las enfermedades infecciosas

115 Estudio del paciente con una enfermedad infecciosa 859
Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

116 Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana 866
Gerald B. Pier

117 Estudio del paciente febril con infección aguda 877
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

118 Principios de vacunación y uso de vacunas 884
Nancy Messonnier, Anne Schuchat, Lisa A. Jackson

119 Recomendaciones de salud para viajes internacionales 892
Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

120 Cambio climático y enfermedad infecciosa 900
Aaron S. Bernstein

SECCIÓN 2 Síndromes clínicos: infecciones adquiridas en la comunidad

121 Neumonía 908
Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink

122 Absceso pulmonar 919
Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

123 Endocarditis infecciosa 921
Adolf W. Karchmer

124 Infecciones de la piel, músculo y de tejidos blandos 933
Dennis L. Stevens

125 Artritis infecciosa 939
Lawrence C. Madoff

126 Osteomielitis 944
Werner Zimmerli

127 Infecciones y abscesos intraabdominales 952
Miriam Baron Barshak, Dennis L. Kasper

128 Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria por bacterias 959
Richelle C. Charles, Stephen B. Calderwood, Regina C. LaRocque

129 Infección por *Clostridium difficile*, incluida colitis pseudomembranosa 964
Dale N. Gerding, Stuart Johnson

130 Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis 968
Kalpana Gupta, Barbara W. Trautner

131 Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico 976
Jeanne M. Marrazzo, King K. Holmes

132 Encefalitis 991
Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

133 Meningitis aguda 998
Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

134 Meningitis crónica y recurrente 1007
Walter J. Koroshetz, Michael R. Wilson, Avindra Nath

135 Absceso cerebral y empiema 1013
Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

136 Complicaciones infecciosas de las mordeduras 1019
Sandeep S. Jubbal, Florencia Pereyra, Lawrence C. Madoff

Biblioteca Médica Virtual

SECCIÓN 3 Síndromes clínicos: infecciones relacionadas con la atención a la salud

137 Infecciones adquiridas en instituciones de salud 1022
Robert A. Weinstein

138 Infecciones en receptores de trasplante 1030
Robert W. Finberg, Joyce D. Fingeroth

SECCIÓN 4 Tratamiento de enfermedades bacterianas

139 Tratamiento y profilaxis de infecciones bacterianas..... 1042
David C. Hooper, Erica S. Shenoy, Christy A. Varughese

140 Resistencia bacteriana a antimicrobianos..... 1057
David C. Hooper

SECCIÓN 5 Enfermedades causadas por bacterias grampositivas

141 Infecciones neumocócicas..... 1062
David Goldblatt, Katherine L. O'Brien

142 Infecciones estafilocócicas..... 1071
Franklin D. Lowy

143 Infecciones estreptocócicas..... 1081
Michael R. Wessels

144 Infecciones enterocócicas 1089
Cesar A. Arias, Barbara E. Murray

145 Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias... 1095
William R. Bishai, John R. Murphy

146 Infecciones causadas por *Listeria monocytogenes* 1100
Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

147 Tétanos..... 1102
C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen

148 Botulismo..... 1105
Agam K. Rao, Susan Maslanka

149 Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios..... 1109
Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens

SECCIÓN 6 Enfermedades causadas por bacterias gramnegativas

150 Infecciones por meningococos 1114
Andrew J. Pollard

151 Infecciones gonocócicas..... 1122
Sanjay Ram, Peter A. Rice

152 Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella* 1129
Timothy F. Murphy

153 Infecciones causadas por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas..... 1134
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

154 Infección por *Legionella* 1137
Victor L. Yu, M. Luisa Pedro-Botet, Yusen E. Lin

155 Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella* 1142
Karina A. Top, Scott A. Halperin

156 Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos..... 1146
Thomas A. Russo, James R. Johnson

157 Infecciones por *Acinetobacter*..... 1158
Rossana Rosa, L. Silvia Munoz-Price

158 Infecciones por *Helicobacter pylori* 1162
John C. Atherton, Martin J. Blaser

159 Infecciones por *Pseudomonas*, *Burkholderia* y *Stenotrophomonas* sp. 1167
Reuben Ramphal

160 Salmonelosis..... 1173
David A. Pegues, Samuel I. Miller

161 Shigelosis 1180
Philippe J. Sansonetti, Jean Bergounioux

162 Infecciones por *Campylobacter* y microorganismos relacionados..... 1184
Beth D. Kirkpatrick, Martin J. Blaser

163 Cólera y otras vibriosis..... 1186
Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan

164 Brucelosis..... 1192
Nicholas J. Beeching

165 Tularemia 1196
Jeannine M. Petersen, Paul S. Mead

166 Peste y otras yersiniosis 1200
Michael B. Prentice

167 Infecciones por *Bartonella*, incluida la enfermedad por arañazo de gato 1209
Michael Giladi, Moshe Ephros

168 Donovanosis..... 1214
Nigel O'Farrell

SECCIÓN 7 Otras infecciones bacterianas

169 Nocardiosis..... 1215
Gregory A. Filice

170 Actinomicosis..... 1220
Thomas A. Russo

171 Enfermedad de Whipple..... 1223
Thomas A. Russo

172 Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos 1227
Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

SECCIÓN 8 Enfermedades por micobacterias

173 Tuberculosis..... 1236
Mario C. Raviglione

174 Lepra 1259
Robert H. Gelber

175 Infecciones por micobacterias no tuberculosas 1266
Steven M. Holland

176 Antimicobacterianos..... 1270
Divya Reddy, Max R. O'Donnell

SECCIÓN 9 Enfermedades causadas por espiroquetas

177 Sífilis..... 1279
Sheila A. Lukehart

178 Treponematosis endémicas 1286
Sheila A. Lukehart

179 Leptospirosis 1290
Jiři F. P. Wagenaar, Marga G. A. Goris

180 Borreliosis..... 1295
Alan G. Barbour

181 Borreliosis de Lyme 1298
Allen C. Steere

SECCIÓN 10 Enfermedades causadas por rickettsias, micoplasmas y clamidias

182 Rickettsiosis..... 1303
David H. Walker, J. Stephen Dumler, Lucas S. Blanton, Thomas Marrie

183 Infecciones por micoplasmas..... 1313
R. Doug Hardy

Biblioteca Médica Virtual

184 Infecciones por clamidias 1316
Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn

SECCIÓN 11 Enfermedades virales: generalidades

185 Virología médica 1325
Fred Wang, Elliott Kieff

186 Quimioterapia antiviral, excepto antirretrovirales 1334
Lindsey R. Baden

SECCIÓN 12 Infecciones por virus DNA

187 Infecciones por virus del herpes simple 1345
Lawrence Corey

188 Infecciones por el virus de varicela-zóster 1354
Richard J. Whitley

189 Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida mononucleosis infecciosa 1358
Jeffrey I. Cohen

190 Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8 1361
Camille Nelson Kotton, Martin S. Hirsch

191 Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus 1366
Fred Wang

192 Infecciones por parvovirus 1367
Kevin E. Brown

193 Infecciones por el virus del papiloma humano 1370
Darron R. Brown, Aaron C. Ermel

SECCIÓN 13 Infecciones por virus respiratorios de DNA y RNA

194 Infecciones respiratorias virales frecuentes 1375
James E. Crowe, Jr.

195 Gripe 1382
Peter F. Wright

SECCIÓN 14 Infecciones causadas por el virus de inmunodeficiencia humana y otros retrovirus humanos

196 Los retrovirus humanos 1388
Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

197 Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados 1393
Anthony S. Fauci, Gregory K. Folkers, H. Clifford Lane

SECCIÓN 15 Infecciones por virus RNA

198 Gastroenteritis viral 1463
Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

199 Infecciones por enterovirus, parvirus ECHO y reovirus 1468
Jeffrey I. Cohen

200 Sarampión 1474
Kaitlin Rainwater-Lovett, William J. Moss

201 Rubeola 1478
Laura E. Zimmerman, Susan E. Reef

202 Parotiditis 1481
Steven A. Rubin

203 Rabia y otras infecciones por rhabdovirus 1484
Alan C. Jackson

204 Infecciones por virus transmitidos por artrópodos y roedores 1489
Jens H. Kuhn, Remi N. Charrel

205 Infecciones por los virus del Ébola y de Marburgo 1509
Jens H. Kuhn

SECCIÓN 16 Infecciones micóticas

206 Diagnóstico y tratamiento de las micosis 1515
John E. Edwards, Jr.

207 Histoplasmosis 1518
Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

208 Coccidioidomicosis 1521
Neil M. Ampel

209 Blastomicosis 1524
S. Travis King, Rathel L. Nolan, III

210 Criptococosis 1526
Arturo Casadevall

211 Candidiasis 1529
John E. Edwards, Jr.

212 Aspergilosis 1532
David W. Denning

213 Mucormicosis 1537
Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim

214 Micosis superficiales y micosis sistémicas menos frecuentes 1541
Carol A. Kauffman

215 Infecciones por *Pneumocystis* 1547
Alison Morris, Henry Masur

SECCIÓN 17 Infecciones por protozoarios y helmintos: generalidades

216 Introducción a las infecciones parasitarias 1551
Sharon L. Reed, Charles E. Davis

217 Fármacos para el tratamiento de parasitosis 1556
Thomas A. Moore

SECCIÓN 18 Infecciones por protozoarios

218 Amebosis e infección por amiba de vida libre 1568
Rosa M. Andrade, Sharon L. Reed

219 Paludismo 1575
Nicholas J. White, Elizabeth A. Ashley

220 Babesiosis 1590
Edouard G. Vannier, Peter J. Krause

221 Leishmaniosis 1594
Shyam Sundar

222 Enfermedad de Chagas y tripanosomosis africana 1601
François Chappunis, Yves Jackson

223 Infecciones por *Toxoplasma* 1609
Kami Kim

224 Infecciones intestinales por protozoos y tricomonosis 1615
Peter F. Weller

SECCIÓN 19 Infecciones por helmintos

225 Introducción a las helmintosis 1620
Peter F. Weller

226 *Trichinella* y otros nematodos hísticos 1621
Peter F. Weller

Biblioteca Médica Virtual

227 Nematodos intestinales 1625
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

228 Filariosis e infecciones relacionadas 1629
Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

229 Esquistosomiasis y otras infestaciones por trematodos 1635
Birgitte Jyding Vennervald

230 Infecciones por cestodos 1641
A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

PARTE 6 Trastornos del aparato cardiovascular

SECCIÓN 1 Introducción a los trastornos cardiovasculares

231 Estudio del paciente con posible enfermedad cardiovascular 1649
Joseph Loscalzo

232 Biología básica del aparato cardiovascular 1651
Joseph Loscalzo, Peter Libby, Calum A. MacRae

233 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares 1662
Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

SECCIÓN 2 Diagnóstico de enfermedades cardiovasculares

234 Exploración física del aparato cardiovascular 1666
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

235 Electrocardiografía 1675
Ary L. Goldberger

236 Imágenes cardiacas no invasivas: ecocardiografía, cardiología nuclear, resonancia magnética nuclear/tomografía computarizada 1683
Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

237 Cateterismo cardiaco y angiografía coronaria diagnósticos 1709
Jane A. Leopold, David P. Faxon

SECCIÓN 3 Trastornos del ritmo

238 Principios de electrofisiología 1716
David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

239 Las bradiarritmias: trastornos del nódulo sinoauricular 1722
David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

240 Bradiarritmias: trastornos del nódulo auriculoventricular 1727
David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

241 Valoración de las taquiarritmias supraventriculares 1733
Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

242 Taquicardia sinusal fisiológica y no fisiológica 1735
Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

243 Taquicardia auricular focal 1736
Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

244 Taquicardia paroxística supraventricular 1739
Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

245 Flúter auricular común, taquicardia auricular de macrorreentrada y taquicardias auriculares multifocales 1743
Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

246 Fibrilación auricular 1746
Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

247 Arritmias ventriculares 1750
Roy M. John, William G. Stevenson

248 Latidos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular no sostenida y ritmo idioventricular 1755
Roy M. John, William G. Stevenson

249 Taquicardia ventricular sostenida 1757
Roy M. John, William G. Stevenson

250 Taquicardia ventricular polimorfa y fibrilación ventricular 1759
Roy M. John, William G. Stevenson

251 Tormenta eléctrica y VT incesante 1762
Roy M. John, William G. Stevenson

SECCIÓN 4 Enfermedades del corazón

252 Insuficiencia cardiaca: fisiopatología y diagnóstico 1763
Douglas L. Mann, Murali Chakinala

253 Insuficiencia cardiaca: tratamiento 1769
Mandeep R. Mehra

254 Miocardiopatía y miocarditis 1779
Neal K. Lakdawala, Lynne Warner Stevenson, Joseph Loscalzo

255 Trasplante cardiaco y circulación asistida prolongada 1797
Mandeep R. Mehra

256 Valvulopatía aórtica 1802
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

257 Insuficiencia aórtica 1809
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

258 Estenosis mitral 1813
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

259 Insuficiencia mitral 1818
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

260 Prolapso de la válvula mitral 1821
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

261 Valvulopatía tricuspídea 1823
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

262 Valvulopatía pulmonar 1826
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

263 Valvulopatía múltiple y mixta 1827
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

264 Cardiopatía congénita en el adulto 1829
Anne Marie Valente, Michael J. Landzberg

265 Enfermedades del pericardio 1841
Eugene Braunwald

266 Mixomas auriculares y otros tumores cardiacos 1847
Eric H. Awtry

SECCIÓN 5 Enfermedad vascular coronaria y periférica

267 Cardiopatía isquémica 1850
Elliot M. Antman, Joseph Loscalzo

268 Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (infarto del miocardio y angina inestable sin elevación del segmento ST) 1866
Robert P. Giugliano, Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

269 Infarto del miocardio con elevación del segmento ST 1872
Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo

Biblioteca Médica Virtual

270 Intervenciones coronarias percutáneas y otros métodos intervencionistas 1885
David P. Faxon, Deepak L. Bhatt

271 Vasculopatía hipertensiva 1890
Theodore A. Kotchen

272 Enfermedad renovascular 1906
Sthephen C. Textor

273 Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar 1910
Samuel Z. Goldhaber

274 Enfermedades de la aorta 1917
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

275 Enfermedades arteriales de las extremidades 1923
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

276 Enfermedad venosa crónica y linfedema 1930
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

277 Hipertensión pulmonar 1935
Aaron B. Waxman, Joseph Loscalzo

PARTE 7 Trastornos del aparato respiratorio

SECCIÓN 1 Diagnóstico de los trastornos respiratorios

278 Estudio del paciente con enfermedad del aparato respiratorio 1943
Patricia A. Kritek, Bruce D. Levy

279 Trastornos de la función respiratoria 1945
Edward T. Naureckas, Julian Solway

280 Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias 1951
Anne L. Fuhlbrigge, Augustine M.K. Choi

SECCIÓN 2 Enfermedades del aparato respiratorio

281 Asma 1957
Peter J. Barnes

282 Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia 1970
Praveen Akuthota, Michael E. Wechsler

283 Neumopatías de origen laboral y ambiental 1976
John R. Balmes

284 Bronquiectasias 1983
Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

285 Fibrosis quística 1986
Eric J. Sorscher

286 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 1990
Edwin K. Silverman, James Crapo, Barry J. Make

287 Enfermedad pulmonar intersticial 1999
Gary M. Hunninghake, Ivan O. Rosas

288 Trastornos de la pleura 2006
Richard W. Light

289 Trastornos del mediastino 2009
Richard W. Light

290 Alteraciones de la ventilación 2010
John F. McConville, Julian Solway, Babak Mokhlesi

291 Apnea del sueño 2013
Andrew Wellman, Susan Redline

292 Trasplante pulmonar 2018
Elbert P. Trulock, III

PARTE 8 Cuidados críticos en medicina

SECCIÓN 1 Cuidados intensivos respiratorios

293 Valoración del paciente con enfermedad grave 2023
John P. Kress, Jesse B. Hall

294 Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda 2030
Rebecca M. Baron, Bruce D. Levy

295 Apoyo ventilatorio mecánico 2035
Bartolome R. Celli

SECCIÓN 2 Estado de choque y paro cardiaco

296 Estudio del paciente con estado de choque 2039
Anthony F. Massaro

297 Septicemia y choque séptico 2044
Christopher W. Seymour, Derek C. Angus

298 Choque cardiógeno y edema pulmonar 2052
David H. Ingbar, Holger Thiele

299 Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte cardiaca súbita 2059
Christine M. Albert, William G. Stevenson

SECCIÓN 3 Cuidados intensivos en neurología

300 Coma 2068
S. Andrew Josephson, Allan H. Ropper, Stephen L. Hauser

301 Encefalopatías agudas graves y debilidad adquirida en los cuidados intensivos 2074
J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, S. Andrew Josephson, Daryl R. Gress

302 Hemorragia subaracnoidea 2084
J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress

PARTE 9 Trastornos renales y de vías urinarias

303 Biología celular y molecular de los riñones 2089
Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

304 Lesión aguda renal 2099
Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre

305 Nefropatía crónica 2111
Joanne M. Bargman, Karl L. Skorecki

306 Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal 2121
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

307 Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal 2126
Jamil Azzi, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh, Anil Chandraker

308 Enfermedades glomerulares 2132
Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

309 Enfermedad renal poliquística y otras alteraciones hereditarias del crecimiento y desarrollo tubulares 2150
Jing Zhou, Martin R. Pollak

310 Enfermedades tubulointersticiales del riñón 2157
Laurence H. Beck, Jr., David J. Salant

311 Lesión vascular del riñón 2164
Ronald S. Go, Nelson Leung

312 Nefrolitiasis 2168
Gary C. Curhan

313 Obstrucción de vías urinarias 2173
Julian L. Seifter

Biblioteca Médica Virtual

PARTE 10 Trastornos del aparato digestivo

SECCIÓN 1 Enfermedades del tubo digestivo

314 Estudio del paciente con enfermedades del tubo digestivo 2177
William L. Hasler, Chung Owyang

315 Endoscopia de tubo digestivo 2182
Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian

316 Enfermedades del esófago 2209
Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano

317 Enfermedad por úlcera péptica y trastornos relacionados 2220
John Del Valle

318 Trastornos de la absorción 2244
Henry J. Binder

319 Enfermedad intestinal inflamatoria 2258
Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

320 Síndrome de colon irritable 2276
Chung Owyang

321 Diverticulosis y trastornos anorrectales frecuentes 2283
Rizwan Ahmed, Susan L. Gearhart

322 Insuficiencia vascular mesentérica 2291
Satinderjit Locham, Mahmoud Malas

323 Obstrucción intestinal aguda 2294
Danny O. Jacobs

324 Apendicitis aguda y peritonitis 2298
Danny O. Jacobs

SECCIÓN 2 Nutrición

325 Necesidades nutricionales y valoración nutricional 2303
Johanna Dwyer

326 Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos 2309
Paolo M. Suter, Robert M. Russell

327 Desnutrición y valoración nutricional 2319
Gordon L. Jensen

328 Nutrición enteral y parenteral 2324
L. John Hoffer, Bruce R. Bistrian, David F. Driscoll

SECCIÓN 3 Enfermedad hepática y del árbol biliar

329 Estudio del paciente con hepatopatía 2332
Marc G. Ghany, Jay H. Hoofnagle

330 Valoración de la función hepática 2338
Daniel S. Pratt

331 Hiperbilirrubinemias 2342
Allan W. Wolkoff

332 Hepatitis viral aguda 2347
Jules L. Dienstag

333 Hepatitis inducida por tóxicos y por fármacos 2366
William M. Lee, Jules L. Dienstag

334 Hepatitis crónica 2375
Julies L. Dienstag

335 Hepatopatía alcohólica 2399
Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell

336 Hepatopatía grasa no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica 2401
Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl

337 Cirrosis y sus complicaciones 2405
Bruce R. Bacon

338 Trasplante hepático 2414
Raymond T. Chung, Jules L. Dienstag

339 Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares 2422
Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

SECCIÓN 4 Trastornos del páncreas

340 Estudio del paciente con enfermedad pancreática 2433
Darwin L. Conwell, Norton J. Greenberger, Peter A. Banks

341 Pancreatitis aguda y crónica 2437
Darwin L. Conwell, Peter A. Banks, Norton J. Greenberger

PARTE 11 Trastornos inflamatorios y reumatológicos mediados por inmunidad

SECCIÓN 1 El sistema inmunitario en salud y enfermedad

342 Introducción al sistema inmunitario 2451
Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

343 El complejo mayor de histocompatibilidad 2480
Gerald T. Nepom

344 Enfermedades por inmunodeficiencia primaria 2488
Alain Fischer

SECCIÓN 2 Trastornos de la lesión mediada por mecanismos inmunitarios

345 Urticaria, angioedema y rinitis alérgica 2498
Katherine N. Cahill, Joshua A. Boyce

346 Anafilaxia 2506
David Hong, Joshua A. Boyce

347 Mastocitosis 2508
Cem Akin, Joshua A. Boyce

348 Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias 2510
Betty Diamond, Peter E. Lipsky

349 Lupus eritematoso sistémico 2515
Bevra Hannahs Hahn

350 Síndrome antifosfolípidos 2526
Haralampos M. Moutsopoulos

351 Artritis reumatoide 2527
Ankoor Shah, E. William St. Clair

352 Fiebre reumática aguda 2541
Jonathan R. Carapetis

353 Esclerosis sistémica (esclerodermia) y trastornos relacionados 2546
John Varga

354 Síndrome de Sjögren 2560
Haralampos M. Moutsopoulos

355 Espondiloartritis 2563
Joel D. Taurog

356 Síndromes vasculíticos 2574
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

357 Síndrome de Behçet 2589
Haralampos M. Moutsopoulos

358 Miopatías inflamatorias 2590
Steven A. Greenberg, Anthony A. Amato

359 Policondritis recurrente 2597
Carol A. Langford

Biblioteca Médica Virtual

360 Sarcoidosis 2600
Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

361 Enfermedad relacionada con IgG4 2607
John H. Stone

362 Poliserositis familiar recurrente y otras enfermedades autoinflamatorias hereditarias 2610
Daniel L. Kastner

SECCIÓN 3 Trastornos de las articulaciones y tejidos adyacentes

363 Valoración de los trastornos articulares y musculoesqueléticos 2614
John J. Cush

364 Osteoartritis 2624
David T. Felson, Tuhina Neogi

365 Gota y otras artropatías por cristales 2631
H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

366 Fibromialgia 2636
Leslie J. Crofford

367 Artritis relacionada con enfermedad sistémica y otras artritis 2639
Carol A. Langford, Brian F. Mandell

368 Trastornos periarticulares de las extremidades 2646
Carol A. Langford

PARTE 12 Endocrinología y metabolismo

SECCIÓN 1 Endocrinología

369 Enfoque del paciente con trastornos endocrinos 2649
J. Larry Jameson

370 Mecanismos de acción hormonal 2653
J. Larry Jameson

371 Hipófisis anterior: fisiología de las hormonas hipofisarias 2659
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

372 Hipopituitarismo 2664
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

373 Síndromes de tumores hipofisarios 2670
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

374 Trastornos de la neurohipófisis 2684
Gary L. Robertson

375 Trastornos de la glándula tiroides 2692
J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

376 Hipotiroidismo 2698
J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

377 Hipertiroidismo 2703
J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

378 Enfermedad nodular tiroidea y cáncer de tiroides 2710
J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

379 Trastornos de la corteza suprarrenal 2719
Wiebke Arlt

380 Feocromocitoma 2739
Hartmut P. H. Neumann

381 Neoplasias endocrinas múltiples 2746
R. V. Thakker

382 Síndromes poliendocrinos autoinmunitarios 2756
Peter A. Gottlieb, Aaron W. Michels

SECCIÓN 2 Medicina basada en sexo y género

383 Trastornos del desarrollo sexual 2760
John C. Achermann, J. Larry Jameson

384 Trastornos de los testículos y aparato reproductor masculino 2769
Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

385 Trastornos del aparato reproductor femenino 2787
Janet E. Hall

386 Trastornos menstruales y dolor pélvico 2794
Janet E. Hall

387 Hirsutismo 2799
David A. Ehrmann

388 Menopausia y tratamiento hormonal posmenopáusico 2803
JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

389 Esterilidad y anticoncepción 2810
Janet E. Hall

390 Disfunción sexual 2816
Kevin T. McVary

391 Salud de la mujer 2823
Andrea Dunaif

392 Salud del varón 2828
Shalender Bhasin, Shehzad Basaria

393 Salud de personas lesbianas, homosexuales, bisexuales y transexuales (LGBT) 2835
Baligh R. Yehia, Harvey J. Makadon

SECCIÓN 3 Obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico

394 Biopatología de la obesidad 2837
Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

395 Valoración y tratamiento de la obesidad 2843
Robert F. Kushner

396 Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología 2850
Alvin C. Powers, Kevin D. Niswender, Carmella Evans-Molina

397 Diabetes mellitus: control y tratamiento 2859
Alvin C. Powers, Kevin D. Niswender, Michael R. Rickels

398 Diabetes mellitus: complicaciones 2875
Alvin C. Powers, John M. Stafford, Michael R. Rickels

399 Hipoglucemia 2883
Philip E. Cryer, Stephen N. Davis

400 Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas 2889
Daniel J. Rader, Sekar Kathiresan

401 El síndrome metabólico 2903
Robert H. Eckel

SECCIÓN 4 Trastornos del metabolismo óseo y mineral

402 Metabolismo óseo y mineral en salud y enfermedad 2909
F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Henry M. Kronenberg

403 Trastornos de las glándulas paratiroides y homeostasis de calcio 2921
John T. Potts, Jr., Harald Jüppner

404 Osteoporosis 2942
Robert Lindsay, Felicia Cosman

405 Enfermedad de Paget y otras displasias óseas 2959
Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

Biblioteca Médica Virtual

CONTENIDO

SECCIÓN 5 Trastornos del metabolismo intermedio

406 Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo 2967
Darwin J. Prockop, John F. Bateman

407 Hemocromatosis 2977
Lawrie W. Powell

408 Enfermedad de Wilson 2982
George J. Brewer

409 Las porfirias 2984
Robert J. Desnick, Manisha Balwani

410 Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas 2997
John N. Mecchella, Christopher M. Burns

411 Enfermedades por almacenamiento lisosómico 3003
Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

412 Glucogenosis y otros trastornos hereditarios del metabolismo de carbohidratos 3009
Priya S. Kishnani, Yuan-Tsong Chen

413 Trastornos hereditarios del metabolismo de aminoácidos en adultos 3015
Nicola Longo

414 Defectos hereditarios en el transporte de membrana 3020
Nicola Longo

PARTE 13 Trastornos neurológicos

SECCIÓN 1 Diagnóstico de enfermedades neurológicas

415 Abordaje del paciente con enfermedad neurológica 3025
Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

416 Neuroimágenes en trastornos neurológicos 3030
William P. Dillon

417 Biopatología de las enfermedades neurológicas 3039
Stephen L. Hauser, Arnold R. Kriegstein, Stanley B. Prusiner

SECCIÓN 2 Enfermedades del sistema nervioso central

418 Convulsiones y epilepsia 3050
Daniel H. Lowenstein

419 Enfermedades cerebrovasculares 3068
Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Claude Hemphill, III

420 Apoplejía isquémica 3079
Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Claude Hemphill, III

421 Hemorragia intracraneal 3091
Wade S. Smith, J. Claude Hemphill, III, S. Claiborne Johnston

422 Migraña y otras cefaleas primarias 3096
Peter J. Goadsby

423 Enfermedad de Alzheimer 3108
William W. Seeley, Bruce L. Miller

424 Demencia frontotemporal 3115
William W. Seeley, Bruce L. Miller

425 Demencia vascular 3118
Joel H. Kramer, William W. Seeley, Bruce L. Miller

426 Demencia con cuerpos de Lewy 3119
William W. Seeley, Caroline M. Tanner, Bruce L. Miller

427 Enfermedad de Parkinson 3120
C. Warren Olanow, Christine Klein, Anthony H.V. Schapira

428 Temblor, corea y otros trastornos del movimiento 3132
C. Warren Olanow, Christine Klein, Jose A. Obeso

429 Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora 3141
Robert H. Brown, Jr.

430 Enfermedades por priones 3148
Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

431 Ataxias 3154
Roger N. Rosenberg

432 Trastornos del sistema nervioso autónomo 3158
Christopher H. Gibbons, John W. Engstrom

433 Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de pares craneales 3166
M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

434 Enfermedades de la médula espinal 3172
Stephen L. Hauser

435 Conmoción y otras lesiones por traumatismos craneoencefálicos 3183
Geoffrey T. Manley, Stephen L. Hauser, Michael McCrea

436 Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes 3188
Bruce A. C. Cree, Stephen L. Hauser

437 Neuromielitis óptica 3202
Bruce A.C. Cree, Stephen L. Hauser

SECCIÓN 3 Trastornos de nervios y de músculos

438 Neuropatía periférica 3204
Anthony A. Amato, Richard J. Barohn

439 Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios 3225
Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato

440 Miastenia grave y otras enfermedades de la sinapsis neuromuscular 3232
Anthony A. Amato

441 Distrofias musculares y otras enfermedades del músculo 3239
Anthony A. Amato, Robert H. Brown, Jr.

SECCIÓN 4 Síndrome de fatiga crónica

442 Síndrome de fatiga crónica 3254
Gijs Bleijenberg, Jos W. M. van der Meer

SECCIÓN 5 Trastornos psiquiátricos y adicciones

443 Biología de los trastornos psiquiátricos 3256
Robert O. Messing, Eric J. Nestler, W. State Mattew

444 Trastornos mentales 3262
Victor I. Reus

445 Alcohol y alcoholismo 3277
Marc A. Schuckit

446 Trastornos relacionados con los opiáceos 3284
Thomas R. Kosten, Colin N. Haile

447 Cocaína y otras drogas de uso común 3287
Karran A. Phillips, Antonello Bonci

448 Adicción a la nicotina 3292
David M. Burns

PARTE 14 Intoxicaciones, sobredosis de drogas y envenenamientos

449 Intoxicación por metales pesados 3297
Howard Hu

Biblioteca Médica Virtual

450 Intoxicaciones y sobredosis de fármacos y drogas 3300
Mark B. Mycyk

451 Trastornos causados por mordedura de víboras venenosas y exposición a animales marinos 3313
Charles Lei, Kirsten B. Hornbeak, Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

452 Infestaciones por ectoparásitos y lesiones por artrópodos 3324
Richard J. Pollack, Scott A. Norton

PARTE 15 Trastornos relacionados con exposiciones ambientales

453 Enfermedad por ascenso a grandes altitudes 3333
Buddha Basnyat, Geoffrey Tabin

454 Hipotermia y lesiones periféricas por frío 3338
Daniel F. Danzl

455 Enfermedades causadas por calor 3343
Daniel F. Danzl

PARTE 16 Genes, el medio ambiente y las enfermedades

456 Principios de genética humana 3347
J. Larry Jameson, Peter Kopp

457 La práctica de la genética en la medicina clínica 3369
Susan M. Domchek, J. Larry Jameson, Susan Miesfeldt

458 Genoterapia en medicina clínica 3375
Katherine A. High, Malcolm K. Brenner

459 El microbioma humano 3379
Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

PARTE 17 Salud global

460 Aspectos globales en medicina 3391
Joseph J. Rhatigan, Paul Farmer

461 Cambios en los patrones de enfermedades infecciosas a nivel mundial 3401
George W. Rutherford, Jaime Sepulveda

462 Atención primaria y salud global 3404
Tim Evans, Kumanan Rasanathan

PARTE 18 Envejecimiento

463 Biología del envejecimiento 3413
Rafael de Cabo, David G. Le Couteur

464 Problemas clínicos relacionados con el proceso de envejecimiento 3420
Joseph G. Ouslander, Bernardo Reyes

PARTE 19 Interacción con otras especialidades

465 Enfoque para la interconsulta médica 3439
Jack Ende, Jeffrey Berns

466 Trastornos médicos durante el embarazo 3440
Robert L. Barbieri, John T. Repke

467 Valoración médica del paciente quirúrgico 3446
Prashant Vaishnava, Kim A. Eagle

PARTE 20 Fronteras

468 Economía del comportamiento y la salud 3453
Kevin G. Volpp, George Loewenstein, David A. Asch

469 Prácticas complementarias, alternativas y de salud integral 3462
Josephine P. Briggs

470 Enfermedades del telómero 3466
Rodrigo T. Calado, Neal S. Young

471 Función de la epigenética en el desarrollo de enfermedades y su tratamiento 3471
Brian C. Capell, Shelley L. Berger

472 DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios 3476
Karl Skorecki, Bruce H. Cohen

473 Aplicaciones de la biología de células madre en la medicina clínica 3488
John A. Kessler

474 Genómica microbiana y enfermedad infecciosa 3491
Roby P. Bhattacharyya, Yonatan H. Grad, Deborah T. Hung

475 Función de la biología circadiana en la salud y la enfermedad 3504
Jonathan Cedernaes, Kathryn Moynihan Ramsey, Joseph Bass

476 Redes en medicina: biología de sistemas en la salud y en la enfermedad 3515
Joseph Loscalzo

477 Tecnologías neuroterapéuticas emergentes 3522
Jyoti Mishra, Karunesh Ganguly

Índice I-1

Biblioteca Médica Virtual

Contenido de Harrison 20a. edición

Los siguientes capítulos están disponibles en línea. Pueden visualizarse si se abre la tabla de contenidos de la vigésima edición de *Harrison* en www.accessmedicina.com/harrison

Colección de videos

V1 Videoteca de trastornos de la marcha
Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael D. Geschwind

V2 Afasia progresiva primaria, pérdida de memoria y otros trastornos cerebrales focales
Maria Luisa Gorno-Tempini, Jennifer Ogar, Joel Kramer, Bruce L. Miller, Gil D. Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia

V3 Videoteca de neurooftalmología
Jonathan C. Horton

V4 Exploración del paciente en estado de coma
S. Andrew Josephson

V5 Atlas en video endoscópico de lesiones gastrointestinales
Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian

V6 Exploración neurológica de detección
Daniel H. Lowenstein

V7 Atlas en video del examen neurológico detallado
Martin A. Samuels

Temas complementarios

C1 Desequilibrio hidroelectrolítico y trastornos acidobásicos: ejemplos de casos
David B. Mount, Thomas D. DuBose, Jr.

C2 Bioterrorismo microbiano
H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

C3 Terrorismo químico
Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

C4 Terrorismo por radiación
Christine E. Hill-Kayser, Eli Glatstein, Zelig A. Tochner

C5 Infecciones en veteranos de guerra
Andrew W. Artenstein

C6 Atención de la salud para veteranos militares
Stephen C. Hunt, Charles W. Hoge

C7 Inmunodeficiencias primarias relacionadas con (o secundarias a) otras enfermedades
Alain Fischer

C8 Traumatismo cardiaco
Eric H. Awtry

C9 Técnica para punción lumbar
Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser

C10 Clasificación de las ataxias espinocerebelosas
Roger N. Rosenberg

C11 Medicina hiperbárica y de buceo
Michael H. Bennett, Simon J. Mitchell

C12 El laboratorio clínico en la atención a la salud moderna
Anthony A. Killeen

C13 Diagnóstico de laboratorio en enfermedades infecciosas
Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk

C14 Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias
Sharon L. Reed, Charles E. Davis

Atlas

A1 Atlas de exantemas acompañados de fiebre
Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye

A2 Atlas de manifestaciones bucales de enfermedad
Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz

A3 Atlas de sedimentos urinarios y biopsias renales
Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson

A4 Atlas de manifestaciones cutáneas de enfermedad interna
Thomas J. Lawley, Benjamin K. Stoff, Calvin O. McCall

A5 Atlas de hematología
Dan L. Longo

A6 Atlas de frotis sanguíneos de paludismo y babesiosis
Nicholas J. White, Joel G. Breman

A7 Atlas de electrocardiografía
Ary L. Goldberger

A8 Atlas de imágenes no invasivas
Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

A9 Atlas de arritmias cardiacas
Ary L. Goldberger

A10 Atlas de aterosclerosis
Peter Libby

A11 Atlas de revascularización percutánea
Jane A. Leopold, Deepak L. Bhatt, David P. Faxon

A12 Atlas de imágenes torácicas
Patricia A. Kritek, John J. Reilly, Jr.

A13 Atlas de biopsias hepáticas
Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan

A14 Atlas de los síndromes vasculíticos
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

A15 Atlas de manifestaciones clínicas de enfermedades metabólicas
J. Larry Jameson

A16 Atlas de neuroimágenes
Andre D. Furtado, Luciano Villarinho, William P. Dillon

Biblioteca Médica Virtual

Recursos relacionados del Harrison

Una colección completa para cubrir sus necesidades educativas, clínicas y de preparación para el examen del consejo.

Harrison en línea

La edición en línea de *Harrison* está disponible en www.accessmedicina.com. Requiere una suscripción institucional o individual separada de la compra del libro impreso. La edición en línea de *Harrison* incluye todos los capítulos de la edición impresa y más de 24 capítulos complementarios incluidos en la edición digital y disponibles en *AccessMedicina*, atlas y videos. *Harrison en línea* incluye muchas actualizaciones mensuales de los editores de *Harrison* sobre nuevos avances importantes en la investigación y práctica médica. Se pueden realizar con facilidad búsquedas en todo el contenido de *Harrison*, descargar imágenes y cuadros para presentaciones y conferencias, ver videos que muestran paso a paso los procedimientos clínicos frecuentes, obtenga acceso a *Harrison. Manual de medicina*, realizar un examen personalizado de prueba como preparación para el examen del consejo, obtenga acceso a capítulos de nuevas ediciones de *Harrison* meses antes de la publicación del libro y más.

Harrison. Manual de medicina

Harrison. Manual de medicina proporciona resúmenes clínicos de rápido acceso y gran utilidad del contenido de *Harrison*, adecuados para usarlos en la clínica. Los capítulos del *Manual* reflejan situaciones que es probable enfrentar, tanto dentro del hospital como en la práctica ambulatoria. El formato está diseñado para facilitar su uso. El *Manual* se encuentra disponible en formatos impreso, electrónico y como aplicación. Además, el texto completo del *Manual* está disponible para los suscriptores de accessmedicina.com. Este formato permite la flexibilidad para los clientes, que pueden avanzar y retroceder por todo el contenido de *Harrison Principios de medicina interna* y los elementos clínicos esenciales muy provechosos del *Manual*.

El *Manual* incluye más de 200 capítulos en 17 secciones y ofrece información sobre los signos y síntomas de inicio y los trastornos principales de pacientes hospitalizados y ambulatorios. La tabla de contenido completa está disponible en www.accessmedicina.com.

Autoevaluación y repaso. Harrison. Principios de Medicina Interna

Este práctico recurso proporciona más de 1 000 preguntas de autoevaluación, la mayoría en el formato de viñeta clínica al estilo de los exámenes de residencia y del consejo con respuestas de opción múltiple. Las explicaciones para las preguntas son completas y dan una guía detallada sobre las respuestas correctas e incorrectas. Los conjuntos de pregunta y respuesta incluyen referencias a capítulos relacionados en *Harrison. Principios de Medicina Interna* para una comprensión más completa. Utilice este recurso muy práctico para preparar exámenes de certificación y recertificación, para exámenes de residencia y para la valoración general de la comprensión de los principios de la medicina clínica. Este recurso está disponible como libro electrónico, aplicación y en accessmedicina.com donde los usuarios pueden crear experiencias personalizadas de evaluación y recibir calificaciones instantáneas en pruebas de práctica.

Biblioteca Médica Virtual

Colaboradores

James L. Abbruzzese, MD, FACP, FASCO, DSc (hon)
Duke Cancer Institute Distinguished Professor of Medical Oncology; Chief, Division of Medical Oncology, Department of Medicine; Associate Director for Clinical Research and Training, Duke Cancer Institute, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [88]

Manal F. Abdelmalek, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Duke University, Durham, North Carolina [336]

John C. Achermann, MD, PhD, MB
Wellcome Trust Senior Research Fellow in Clinical Science, University College London; Professor of Paediatric Endocrinology, UCL GOS Institute of Child Health, University College London, London, United Kingdom [383]

John W. Adamson, MD
Clinical Professor, Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of California at San Diego, San Diego, California [59, 93]

Rizwan Ahmed, MD
Resident in Plastic and Reconstructive Surgery, Department of Surgery, Duke University, Durham, North Carolina [321]

Cem Akin, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan [347]

Praveen Akuthota, MD
Associate Clinical Professor, Division of Pulmonary, Critical Care & Sleep Medicine, University of California, San Diego, San Diego, California [282]

Christine M. Albert, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [299]

Anthony A. Amato, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Vice-Chairman, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [358, 438-441]

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP
Professor of Neurology, School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [21, 22]

Neil M. Ampel, MD
Professor of Medicine, University of Arizona; Staff Physician, Southern Arizona Veterans Affairs Health Care System, Tucson, Arizona [208]

Kenneth C. Anderson, MD
Kraft Family Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [107, 109]

Rosa M. Andrade, MD
Assistant Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Microbiology and Molecular Genetics, PRIME-LC, University of California, Irvine; Irvine, California [218]

Derek C. Angus, MD, MPH
Distinguished Professor and Mitchell P. Fink Endowed Chair, Department of Critical Care Medicine University of Pittsburgh Schools of the Health Sciences, Pittsburgh, Pennsylvania [297]

Elliott M. Antman, MD
Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Associate Dean for Clinical/Translational Research, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [267, 269]

Frederick R. Appelbaum, MD
Deputy Director, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [110]

Cesar A. Arias, MD, PhD, MSc, FIDSA
Professor of Medicine, Microbiology and Molecular Genetics; Director, Center for Antimicrobial Resistance and Microbial Genomics, McGovern Medical School at the University of Texas Health Science Center; Adjunct Professor, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas; Director, Molecular Genetics and Antimicrobial Unit and International Center for Microbial Genomics, Universidad, El Bosque, Bogota, Colombia [144]

Wiebke Arlt, MD, DSc, FRCP, FMedSci
William Withering Chair of Medicine, Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham; Consultant Endocrinologist, University Hospital Birmingham, Birmingham, United Kingdom [379]

Katrina A. Armstrong, MD
Physician-in-Chief, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Charlestown HealthCare Center, Charlestown, Massachusetts [4]

Valder R. Arruda, MD, PhD
Associate Professor, Division of Hematology, Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [112]

Andrew W. Artenstein, MD
Chief Physician Executive and Chief Academic Officer, Baystate Health; Regional Executive Dean and Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School–Baystate, Springfield, Massachusetts [S5]

David A. Asch, MD, MBA
Executive Director, Penn Medicine Center for Health Care Innovation; Physician, Cresencz Philadelphia VA Medical Center; John Morgan Professor of Medicine, Medical Ethics and Health Policy, Health Care Management, and Operations, Information and Decisions, Perelman School of Medicine and Wharton School, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [468]

Elizabeth A. Ashley, MB, BS, PhD, MRCP, FRCPath
Center for Tropical Medicine and Global Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom [219]

John C. Atherton, MD, FRCP
Professor of Gastroenterology; Pro-Vice-Chancellor and Dean of the Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom [158]

Paul S. Auerbach, MD, MS, FACEP, MFAWM, FAAEM
Redich Family Professor, Department of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California [451]

Eric H. Awtry, MD
Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Cardiology Division, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [266, S8]

Jamil Azzi, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Renal Transplant Fellowship, Associate Physician, Schuster Family Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [307]

Bruce R. Bacon, MD
James F. King, MD Endowed Chair in Gastroenterology; Professor of Internal Medicine, Saint Louis University Liver Center, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri [337]

Biblioteca Médica Virtual

Lindsey R. Baden, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [186]

Jessica M. Baker, MD
Fellow in Movement Disorders, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [23]

John R. Balmes, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco; Professor, School of Public Health, University of California, Berkeley; Attending Physician, Division of Occupational and Environmental Medicine, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [283]

Manisha Balwani, MD, MS
Associate Professor, Department of Genetics and Genomic Sciences and Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [409]

Peter A. Banks, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [340, 341]

Robert L. Barbieri, MD
Kate Macy Ladd Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [466]

Alan G. Barbour, MD
Professor of Medicine and Microbiology and Molecular Genetics, University of California Irvine, Irvine, California [180]

Joanne M. Bargman, MD, FRCPC
Professor of Medicine; Director, Clinical Fellowship in Nephrology, University of Toronto; Staff Nephrologist; Director, Peritoneal Dialysis Program; Co-Director, Renal-Rheumatology Lupus Clinic, University Health Network; Past-President, International Society for Peritoneal Dialysis, Toronto, Ontario, Canada [305]

Tamar F. Barlam, MD, MSc
Associate Professor of Medicine, Infectious Disease Section, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [117, 153]

Peter J. Barnes, FRS, F Med Sci
Margaret Turner-Warwick Professor of Medicine; Head, Respiratory Medicine, Imperial College of London; Airway Disease Section, NHL Institute, London, United Kingdom [281]

Richard J. Barohn, MD
Gertrude and Dewey Ziegler Professor of Neurology; University Distinguished Professor; Vice Chancellor of Research; President Research Institute; Director, Frontiers: Heartland Institute for Clinical and Translational Research, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas [438]

Rebecca M. Baron, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Boston, Massachusetts [33, 122, 284, 294]

Miriam Baron Barshak, MD
Assistant Professor, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [122, 127, 284]

Shehzad Basaria, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Director, Section on Men's Health, Aging and Metabolism, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [392]

Buddha Basnyat, MD, MSc, FACP, FRCP (Edinburgh)
Director, Oxford University Clinical Research Unit, Patan Academy of Health Sciences; Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Medical Director, Nepal International Clinic and Himalaya Rescue Association, Kathmandu, Nepal [453]

Joseph Bass, MD, PhD
Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine, Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Department of Neurobiology, Northwestern University, Chicago, Illinois [475]

Shari S. Bassuk, ScD
Epidemiologist, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [388]

John F. Bateman, PhD
Theme Director, Cell Biology; Group Leader, Musculoskeletal Research, Murdoch Children's Research Institute, The Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia [406]

David W. Bates, MD, MSc
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, General Internal Medicine and Primary Care Division, Brigham and Women's Hospital; Medical Director, Clinical and Quality Analysis, Partners HealthCare System, Inc., Boston, Massachusetts [6]

Robert P. Baughman, MD
Department of Internal Medicine, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio [360]

M. Flint Beal, MD
University Professor of Neurology and Neuroscience; Chairman Emeritus; Neurologist, New York Presbyterian Hospital; Weill Cornell Medical College, New York, New York [433]

Laurence H. Beck, Jr., MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [310]

Nicholas J. Beeching, MA, BM BCh, FRCP, FRACP, FFTM RCPS (Glasg), FCCP (Hon), FESCMID, DCH, DTM&H
Senior Lecturer (Clinical) in Infectious Diseases, Liverpool School of Tropical Medicine; National Institute for Health Research Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections, Liverpool; Honorary Consultant in Infectious Diseases, Tropical and Infectious Disease Unit, Royal Liverpool University Hospital; Honorary Consultant, Public Health England and Honorary Civilian Consultant in Infectious Diseases, Army Medical Directorate, United Kingdom [164]

Michael H. Bennett, MD, MBBS, MM (Clin Epi)
Conjoint Professor in Anesthesia and Hyperbaric Medicine; Faculty of Medicine, University of New South Wales; Academic Head of Department, Wales Anaesthesia, Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia [S11]

Edward J. Benz, Jr., MD
Richard and Susan Smith Distinguished Professor of Medicine; Professor of Pediatrics and Genetics, Harvard Medical School; President and CEO Emeritus, Dana-Farber Cancer Institute; Director and Principal Investigator Emeritus, Dana-Farber/Harvard Cancer Center, Boston, Massachusetts [94]

Shelley L. Berger, PhD
Daniel S. Och University Professor, Departments of Cell and Developmental Biology; Biology; Genetics; Director, Penn Epigenetics Institute, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [471]

Jean Bergounioux, MD, PhD, PhC
Pediatric Intensive Care Unit, Hôpital Raymond-Poincaré, Université de Versailles-Saint Quentin, Garches, France [161]

Biblioteca Médica Virtual

John L. Berk, MD
Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Assistant Director, Amyloidosis Center, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [108]

Jeffrey Berns, MD
Professor of Medicine and Pediatrics; Associate Chief, Renal Electrolyte and Hypertension Division; Associate Dean for Graduate Medical Education, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [465]

Aaron S. Bernstein, MD, MPH
Pediatric Hospitalist, Boston Children's Hospital; Associate Director, Center for Health and the Global Environment, Harvard T.H. Chan School of Public Health; Instructor, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [120]

Joseph R. Betancourt, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, The Disparities Solutions Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [7]

Atul K. Bhan, MBBS, MD
Professor of Pathology, Harvard Medical School, Associate Director, Center for the Study of Inflammatory Bowel Disease, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [A13]

Shalender Bhasin, MB, BS
Professor of Medicine, Harvard Medical School;
Director, Research Program in Men's Health: Aging and Metabolism;
Director, Boston Claude D. Pepper Older Americans Independence Center; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [384, 392]

Deepak L. Bhatt, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Director of Interventional Cardiovascular Programs, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Boston, Massachusetts [270, A11]

Roby P. Bhattacharyya, MD, PhD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Division of Infectious Disease, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [474]

David R. Bickers, MD
Carl Truman Nelson Professor and Chair, Department of Dermatology, Columbia University Medical Center, New York, New York [57]

Henry J. Binder, MD
Professor Emeritus of Medicine, Senior Research Scientist, Yale University, New Haven, Connecticut [318]

William R. Bishai, MD, PhD
Professor and Co-Director, Center for Tuberculosis Research, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [145]

Bruce R. Bistrian, MD, PhD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Clinical Nutrition, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [328]

Lucas S. Blanton, MD
Assistant Professor, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [182]

Martin J. Blaser, MD
Muriel and George Singer Professor of Medicine; Professor of Microbiology; Director, Human Microbiome Program, New York University Langone Medical Center, New York, New York [158, 162]

Chantal P. Bleeker-Rovers, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands [17]

Gijs Bleijenberg, PhD
Professor Emeritus, Expert Centre for Chronic Fatigue, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands [442]

Clara D. Bloomfield, MD
Distinguished University Professor; William G. Pace, III Professor of Cancer Research; Cancer Scholar and Senior Advisor, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center; Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute, Columbus, Ohio [100]

William Blum, MD
Director, Acute Leukemia Program; Professor, Department of Hematology and Oncology, Winship Cancer Institute and Emory University, Atlanta, Georgia [100]

Richard S. Blumberg, MD
Chief, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [319]

Jean L. Bolognia, MD
Professor, Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut [54]

Antonello Bonci, MD
Scientific Director, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [447]

Joseph V. Bonventre, MD, PhD
Samuel L. Levine Professor of Medicine; Chief, Renal Division; Chief, Engineering in Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [304]

Joshua A. Boyce, MD
Professor of Medicine and Pediatrics; Albert L. Sheffer Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Inflammation and Allergic Disease Research Section, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [345-347]

Anna K. Brady, MD
Fellow, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington [35]

Eugene Braunwald, MD, MA (Hon), ScD (Hon), FRCP
Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Founding Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [37, 265, 268]

Irwin M. Braverman, MD
Professor Emeritus; Senior Research Scientist, Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut [54]

Otis W. Brawley, MD, MACP
Professor of Hematology, Medical Oncology, Medicine and Epidemiology, Emory University; Chief Medical and Scientific Officer, American Cancer Society, Atlanta, Georgia [66]

Joel G. Breman, MD, DTPH
Senior Scientist Emeritus, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [A6]

Malcolm K. Brenner, MB, PhD
Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [458]

George J. Brewer, MD
Morton S. and Henrietta K. Sellner Emeritus, Professor of Human Genetics, Emeritus Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan [408]

Josephine P. Briggs, MD
Director, National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) at the National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland [469]

Biblioteca Médica Virtual

F. Richard Bringhurst, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [402]

Steven M. Bromley, MD
Director, South Jersey MS Center, Bromley Neurology PC, Audubon, New Jersey [29]

Darron R. Brown, MD, MPH
Professor of Medicine; Professor of Microbiology and Immunology; Adjunct Professor of Epidemiology; Member, Simon Cancer Center; Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [193]

Kevin E. Brown, MD, MRCP, FRCPath
Virus Reference Department, National Infection Service, Public Health England, London, United Kingdom [192]

Robert H. Brown, Jr., MD, PhD
Chairman, Department of Neurology, University of Massachusetts Medical School, Worchester, Massachusetts [429, 441]

Amy E. Bryant, PhD
Research Career Scientist, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho; Affiliate Associate Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [149]

Fred Bunz, MD, PhD
Associate Professor, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [67]

Christopher M. Burns, MD
Associate Professor of Medicine, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire [410]

David M. Burns, MD
Professor Emeritus, Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego School of Medicine, San Diego, California [448]

John C. Byrd, MD
D. Warren Brown Chair of Leukemia Research; Distinguished University Professor of Medicine, Medicinal Chemistry, and Veterinary Biosciences; Director, Division of Hematology, Department of Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio [103]

Katherine N. Cahill, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [345]

Rodrigo T. Calado, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil [470]

Stephen B. Calderwood, MD
Morton N. Swartz, MD Academy Professor of Medicine (Microbiology and Immunobiology), Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [128]

Michael Camilleri, MD
Atherton and Winifred W. Bean Professor; Professor of Medicine, Pharmacology, and Physiology, Mayo Clinic School of Medicine, Rochester, Minnesota [42]

Christopher P. Cannon, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital; Baim Institute for Clinical Research, Boston, Massachusetts [268]

Brian C. Capell, MD, PhD
Instructor, Penn Epigenetics Institute and Department of Dermatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [471]

Jonathan R. Carapetis, MBBS, PhD, FRACP, FAFPHM, FAHMS
Director, Telethon Kids Institute; Professor, The University of Western Australia; Consultant, Perth Children's Hospital, Perth, Western Australia [352]

Arturo Casadevall, MD, PhD
Professor and Chair, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [210]

Jonathan Cedernaes, MD, PhD
Visiting Postdoctoral Fellow, Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine, Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [475]

Bartolome R. Celli, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [295]

Murali Chakinala, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [252]

Anil Chandraker, MBChB, FRCP
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director of Kidney and Pancreas Transplantation; Director, Schuster Family Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [307]

François Chappuis, MD, PhD
Professor, Faculty of Medicine, University of Geneva; Head, Division of Tropical and Humanitarian Medicine, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland [222]

Richelle C. Charles, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [128]

Rémi N. Charrel, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Virology; Deputy Director, Research Department, Unité des Virus Emergents, Aix-Marseille University, Marseille, France [204]

Lan X. Chen, MD, PhD
Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania [365]

Yuan-Tsong Chen, MD, PhD
Professor of Pediatrics, Duke University, Durham, North Carolina; Distinguished Research Fellow, Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taipei, Taiwan [412]

Glenn M. Chertow, MD, MPH
Norman S. Coplon/Satellite Healthcare Professor of Medicine; Chief, Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [306]

Augustine M. K. Choi, MD
Sanford I. Weill Chairman and Professor of Medicine, Joan and Sanford I. Weill Department of Medicine, Weill Cornell Medical College; Physician-in-Chief, New York-Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, New York, New York [280]

Raymond T. Chung, MD
Director of Hepatology and Liver Center; Vice Chief, Gastroenterology Division, Kevin and Polly Maroni Research Scholar, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [338]

Jeffrey W. Clark, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director, Clinical Trials Core, Dana-Farber Harvard Cancer Center; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [68]

Biblioteca Médica Virtual

Bruce H. Cohen, MD
Professor of Pediatrics, Northeast Ohio Medical University; Director; NeuroDevelopmental Science Center; Director; Division of Neurology, Children's Hospital Medical Center of Akron, Akron, Ohio [472]

Jeffrey I. Cohen, MD
Chief, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [189, 199]

Darwin L. Conwell, MD, MS
Professor of Medicine, The Ohio State University College of Medicine; Director, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio [340, 341]

Kathleen E. Corey, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of the MGH Fatty Liver Clinic, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [46]

Lawrence Corey, MD
Past President and Director, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Member, Vaccine and Infectious Disease Division, Clinical Research Division, and Public Health Sciences Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Professor, Departments of Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington, Seattle, Washington [187]

Jorge Cortes, MD
Jane and John Justin Distinguished Chair in Leukemia Research; Deputy Chairman; Section Chief of AML and CML, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas [101]

Felicia Cosman, MD
Professor of Medicine, Columbia University, New York, New York; Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York [404]

James D. Crapo, MD
Professor, Department of Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, National Jewish Health, Denver, Colorado [286]

Mark A. Creager, MD
Professor of Medicine, Geisel School of Medicine at Dartmouth; Director, Heart and Vascular Center, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire [274-276]

Bruce A. C. Cree, MD, PhD, MAS
Associate Professor of Clinical Neurology, Department of Neurology, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, California [436, 437]

Leslie J. Crofford, MD
Professor, Departments of Medicine and Pathology, Microbiology and Immunology, Vanderbilt University; Chief, Division of Rheumatology and Immunology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [366]

Jennifer M. Croswell, MD, MPH
Senior Program Officer, Office of the Chief Science Officer, Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI), Washington, DC [66]

James E. Crowe, Jr., MD
Director, Vanderbilt Vaccine Center, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [194]

Philip E. Cryer, MD
Professor of Medicine Emeritus, Washington University in St. Louis; Physician, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [399]

Gary C. Curhan, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Epidemiology, Harvard School of Public Health; Editor-in-Chief, Clinical Journal of the American Society of Nephrology; Channing Division of Network Medicine/Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [312]

Brendan D. Curti, MD
Director, Genitourinary Oncology Research and Clinical Biotherapy Programs; Co-Director, Melanoma Program, Earle A. Chiles Research Institute, Providence Cancer Center, Portland, Oregon [72]

John J. Cush, MD
Professor of Medicine and Rheumatology; Director of Clinical Rheumatology, Baylor Research Institute, Baylor University Medical Center, Baylor Scott & White Health, Dallas, Texas [363]

Charles A. Czeisler, MD, PhD
Frank Baldino, Jr., PhD Professor of Sleep Medicine, Professor of Medicine and Director, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Sleep and Circadian Disorders, Departments of Medicine and Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [27]

Josep Dalmau, MD, PhD
ICREA Professor, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Adjunct Professor, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [90]

Daniel F. Danzl, MD
Professor and Chair, Department of Emergency Medicine, University of Louisville, Louisville, Kentucky [454, 455]

Robert B. Daroff, MD
Professor and Chair Emeritus, Department of Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; University Hospitals–Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio [19]

Charles E. Davis, MD
Professor of Pathology and Medicine, Emeritus, University of California, San Diego School of Medicine; Director Emeritus, Microbiology, University of California, San Diego Medical Center, San Diego, California [216, S14]

Stephen N. Davis, MBBS, FRCP
Theodore E. Woodward Professor and Chairman of the Department of Medicine; Vice President of Clinical Translational Science, University of Maryland Baltimore; Physician-in-Chief, University of Maryland Medical Center, Baltimore, Maryland [399]

Lisa M. DeAngelis, MD
Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Professor of Neurology, Weill Cornell Medical College, New York, New York [86]

Rafael de Cabo, PhD
Chief, Translational Gerontology Branch, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [463]

John Del Valle, MD
Professor and Senior Associate Chair of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, Michigan [317]

Marie B. Demay, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [402]

David W. Denning, MBBS, FRCP, FRCPath, FMedSci
Professor of Infectious Diseases in Global Health; Director, National Aspergillosis Centre, The University of Manchester and Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom [212]

Robert J. Desnick, MD, PhD
Dean for Genetic and Genomic Medicine; Professor and Chair Emeritus, Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York [409]

Betty Diamond, MD
The Feinstein Institute for Medical Research, Northwell Health System; Center for Autoimmunity and Musculoskeletal Diseases, Manhasset, New York [348]

Biblioteca Médica Virtual

Marcelo F. Di Carli, MD
Professor, Department of Radiology and Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Executive Director, Noninvasive Cardiovascular Imaging Program, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [236, A8]

Anna Mae Diehl, MD
Florence McAlister Professor of Medicine; Director, Duke Liver Center, Duke University, Durham, North Carolina [336]

Jules L. Dienstag, MD
Carl W. Walter Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Gastrointestinal Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [332-334, 338, A13]

William P. Dillon, MD
Professor and Executive Vice-Chair, Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, San Francisco, California [416, A16]

Charles A. Dinarello, MD
Distinguished Professor of Medicine and Immunology, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado; Professor of Experimental Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands [15]

Susan M. Domchek, MD
Basser Professor of Oncology, Abramson Cancer Center, Perelman School of Medicine University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [457]

Richard L. Doty, PhD
Professor, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery; Director, Smell and Taste Center, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [29]

Vanja C. Douglas, MD
Associate Professor of Clinical Neurology and Sara and Evan Williams Foundation Endowed Neurohospitalist Chair, University of California, San Francisco, San Francisco, California [20]

David F. Driscoll, PhD
Associate Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worchester, Massachusetts [328]

Thomas D. DuBose, Jr., MD, MACP
Professor Emeritus, Wake Forest University, Winston Salem, North Carolina [51, S1]

J. Stephen Dumler, MD
Professor and Chair, Department of Pathology, Uniformed Services University of the Health Sciences; Walter Reed National Military Medical Center; Joint Pathology Center, Bethesda, Maryland [182]

Andrea Dunaif, MD
Lillian and Henry M. Stratton Professor of Molecular Medicine; Chief, Hilda and J. Lester Gabrilove Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Disease, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [391]

Samuel C. Durso, MD, MBA
Mason F. Lord Professor of Medicine; Director, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, Johns Hopkins University School of Medicine; Executive Vice Chair, Department of Medicine, Johns Hopkins Bayview Medical Center; Baltimore, Maryland [32, A2]

Janice P. Dutcher, MD
Associate Director, Cancer Research Foundation of New York, Chappaqua, New York; Former Professor of Medicine, New York Medical College, Valhalla, New York [71]

Johanna Dwyer, DSc, RD
Professor, Tufts University School of Medicine; Senior Scientist, Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging; Director, Frances Stern Nutrition Center, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [325]

Jeffery S. Dzieczkowski, MD
Physician, Boise VA Medical Center, V-IMPACT Telehealth Program, Boise, Idaho [109]

Kim A. Eagle, MD
Albion Walter Hewlett Professor of Internal Medicine; Director, Frankel Cardiovascular Center, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [467]

James A. Eastham, MD
Chief, Urology Service; Peter T. Scardino Chair in Oncology, Department of Surgery, Sidney Kimmel Center for Prostate and Urologic Cancers, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York [83]

Robert H. Eckel, MD
Professor of Medicine; Professor of Physiology and Biophysics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado [401]

John E. Edwards, Jr., MD
Distinguished Professor of Medicine Emeritus, David Geffen School of Medicine at UCLA; Senior Investigator, LA Biomedical Research Institute at Harbor/UCLA, Torrance, California [206, 211]

David A. Ehrmann, MD
Professor of Medicine, Section of Endocrinology; Director, University of Chicago Center for PCOS, University of Chicago, Chicago, Illinois [387]

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD
Chair, Department of Medical Ethics and Health Policy, Levy University Professor, Perelman School of Medicine and Wharton School, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [9]

Jack Ende, MD
The Schaeffer Professor of Medicine; Assistant Vice President, University of Pennsylvania Health System; Assistant Dean for Advanced Medical Practice, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [465]

John W. Engstrom, MD
Betty Anker Fife Distinguished Professor and Vice-Chairman; Neurology Residency Program Director, University of California, San Francisco, San Francisco, California [14, 432]

Moshe Ephros, MD
Clinical Associate Professor, Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology; Pediatric Infectious Disease Unit, Carmel Medical Center; Haifa, Israel [167]

Aaron Ermel, MD
Assistant Professor of Clinical Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [193]

Tim Evans, DPhil, MD
Senior Director, Health, Nutrition and Population, The World Bank Group, Washington, DC [462]

Carmella Evans-Molina, MD, PhD
J.O. Ritchey Scholar in Medicine; Associate Professor, Departments of Medicine and Pediatrics; Director of Diabetes Research in the Herman B Wells Center for Pediatric Research; Associate Director in the IU Center for Diabetes and Metabolic Diseases, Indiana University School of Medicine; Staff Physician, Richard L. Roudebush VA Medical Center, Indianapolis, Indiana [396]

Christopher H. Fanta, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Partners Asthma Center; Member, Pulmonary and Critical Care Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [34]

Paul Farmer, MD, PhD
Kolokotrones University Professor, Harvard University; Chair, Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Global Health Equity, Brigham and Women's Hospital; Co-Founder, Partners In Health, Boston, Massachusetts [460]

Biblioteca Médica Virtual

Anthony S. Fauci, MD
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [1, 196, 197, 342, 356, A14, S2]

Murray J. Favus, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Director Bone Program, University of Chicago Medicine, Chicago, Illinois [405]

David P. Faxon, MD
Senior Lecturer, Harvard Medical School; Associate Chief of Cardiology, Brigham and Women's Hospital; Boston, Massachusetts [237, 270, A11]

David T. Felson, MD, MPH
Professor of Medicine and Epidemiology; Chair, Clinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [364]

Howard L. Fields, MD, PhD
Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [10]

Gregory A. Filice, MD
Professor of Medicine, Medical School, and Adjunct Professor of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Healthcare System, Minneapolis, Minnesota [169]

Robert W. Finberg, MD
Chair, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [70, 138]

Joyce D. Fingeroth, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Disease, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [138]

Alain Fischer, MD, PhD
Director of Imagine Institute; Professor at College de France, Paris, France [344, S7]

Jeffrey S. Flier, MD
Higginson Professor of Physiology and Medicine; Harvard University Distinguished Service Professor, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [394]

Agnes B. Fogo, MD
Jon L. Shapiro Endowed Chair in Pathology; Professor of Pathology, Medicine and Pediatrics; Director, Renal Pathology/Electron Microscopy Laboratory, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [A3]

Gregory K. Folkers, MS, MPH
Chief of Staff, Office of the Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [197]

Larry C. Ford, MD
Clinical Infectious Diseases, Intermountain Healthcare, Provo, Utah [31]

Jane E. Freedman, MD
Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [113]

Roy Freeman, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director, Center for Autonomic and Peripheral Nerve Disorders, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [18]

Carl E. Freter, MD, PhD, FACP
Professor of Medicine; Director, Division of Hematology and Oncology; Associate Director, Cancer Center, Saint Louis University, St. Louis, Missouri [91]

Lawrence S. Friedman, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Assistant Chief of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Anton R. Fried, MD Chair, Department of Medicine, Newton-Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts [46]

Sonia Friedman, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [319]

Anne L. Fuhlbrigge, MD, MS
Senior Associate Dean for Clinical Affairs, University of Colorado School of Medicine; Chief Medical Officer, CU Medicine, Aurora, Colorado [280]

Andre D. Furtado, MD
Assistant Professor, Department of Radiology, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [A16]

Nicholas B. Galifianakis, MD, MPH
Associate Professor of Neurology, Movement Disorders and Neuromodulation Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [V1]

John I. Gallin, MD
Associate Director for Clinical Research; Chief Scientific Officer, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [60]

Karunesh Ganguly, MD, PhD
Associate Professor; Director of NeuroRehabilitation Research, Department of Neurology, University of California, San Francisco; Neurology and Rehabilitation Service, San Francisco VA Medical Center, San Francisco, California [477]

Charlotte A. Gaydos, DrPh, MS, MPH
Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases, Baltimore, Maryland [184]

J. Michael Gaziano, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Aging, Brigham and Women's Hospital; Director, Massachusetts Veterans Epidemiology Center, Boston VA Healthcare System, Boston, Massachusetts [233]

Thomas A. Gaziano, MD, MSc
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Professor, Health Policy and Management, Center for Health Decision Sciences, Harvard School of Public Health; Director, Strategic Planning and Global Cardiovascular Health Policy and Prevention Unit, Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [233]

Susan L. Gearhart, MD
Associate Professor, Surgery, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland [321]

Robert H. Gelber, MD
Clinical Professor of Medicine and Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [174]

Jeffrey M. Gelfand, MD, MAS, FAAN
Assistant Professor of Clinical Neurology, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [20]

Alfred L. George, Jr., MD
Magerstadt Professor and Chair, Department of Pharmacology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [303]

Dale N. Gerding, MD
Professor of Medicine (retired), Department of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Research Physician, Edward Hines Jr. Veterans Affairs Hospital, Hines, Illinois [129]

Biblioteca Médica Virtual

Michael D. Geschwind, MD, PhD
Professor of Neurology; Michael J. Homer Chair in Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [V1]

Marc G. Ghany, MD, MHSc
Investigator, Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [329]

Christopher H. Gibbons, MD, MMSc
Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [432]

Michael Giladi, MD, MSc
Associate Professor of Medicine, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University; The Infectious Disease Unit and the Bernard Pridan Laboratory for Molecular Biology of Infectious Diseases, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel [167]

Robert P. Giugliano, MD, SM
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Cardiovascular Medicine, TIMI Study Office, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [268]

Roger I. Glass, MD, PhD
Director, Fogarty International Center, Bethesda, Maryland [198]

Eli Glatstein, MD
Professor Emeritus, Department of Radiation Oncology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [S4]

Ronald S. Go, MD
Chair, Core/Consultative Hematology, Division of Hematology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, Minnesota [311]

Peter J. Goadsby, MD, PhD, DSc, FRACP, FRCP, FMedSci
Professor, NIHR-Wellcome Trust King's Clinical Research Facility, King's College London, United Kingdom; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [13, 422]

Ary L. Goldberger, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, Harvard University; Director, Margret and H. A. Rey Institute for Nonlinear Dynamics in Medicine; Director, NIH-sponsored Research Resource for Complex Physiologic Signals; Associate Chief, Division of Interdisciplinary Medicine and Biotechnology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [235, A7, A9]

David Goldblatt, MB, ChB, PhD
Professor of Vaccinology and Immunology; Consultant in Paediatric Immunology; Director of Clinical Research and Development; Director, NIHR Biomedical Research Centre, Great Ormond Street Institute of Child Health; University College London; Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom [141]

Samuel Z. Goldhaber, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Thrombosis Research Group; Head, Vascular Medicine Section, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [273]

Ralph Gonzales, MD, MSPH
Professor of Medicine; Associate Dean, Clinical Innovation, University of California, San Francisco, San Francisco, California [31]

Marga G. A. Goris, PhD
Head OIE and National Leptospirosis Reference Centre, Department of Medical Microbiology, AMC (Academic Medical Centre), Amsterdam, The Netherlands [179]

Maria Luisa Gorno-Tempini, MD, PhD
Professor, Department of Neurology; Language Neurobiology Lab, Memory and Aging Center; Dyslexia Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [V2]

Peter A. Gottlieb, MD
Professor of Pediatrics and Medicine, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado [382]

Gregory A. Grabowski, MD
Professor Emeritus, Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine; Division of Human Genetics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center; Chief Scientific Officer, Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd., Wellesley, Massachusetts [411]

Yonatan H. Grad, MD, PhD
Assistant Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard T.H. Chan School of Public Health; Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [474]

Christine Grady, RN, PhD
Chief, Department of Bioethics, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland [8]

Alexander R. Green, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Scientist, Division of General Internal Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [7]

Steven A. Greenberg, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Associate Neurologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [358]

Norton J. Greenberger, MD
Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [339-341]

Daryl R. Gress, MD, FAAN, FCCM, FNCS
Professor of Neurology, University of Nebraska, Omaha, Nebraska [301, 302]

Rasim Gucalp, MD, FACP
Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine; Associate Chairman for Educational Programs, Department of Oncology; Director, Hematology/Oncology Fellowship, Montefiore Medical Center, Bronx, New York [71]

Kalpana Gupta, MD, MPH
Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts [130]

Chadi A. Hage, MD, FCCP
Associate Professor of Clinical Medicine, Thoracic Transplant Program, Indiana University Health, Indianapolis, Indiana [207]

Bevra Hannahs Hahn, MD
Distinguished Professor of Medicine (Emeritus), University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [349]

Noah M. Hahn, MD
Associate Professor of Oncology and Urology, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [82]

Colin N. Haile, MD, PhD
Assistant Professor, Menninger Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Baylor College of Medicine; Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas [446]

Janet E. Hall, MD
Clinical Director and Senior Investigator, Division of Intramural Research, NIH/NIEHS, Research Triangle Park, North Carolina [385, 386, 389]

Jesse B. Hall, MD, FCCP
Professor of Medicine, Anesthesia and Critical Care; Chief, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [293]

Biblioteca Médica Virtual

Scott A. Halperin, MD
Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology; Head, Pediatric Infectious Diseases; Director, Canadian Center for Vaccinology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [155]

R. Doug Hardy, MD
Infectious Diseases Specialists, PA; Medical City Dallas Hospital and Medical City Children's Hospital, Dallas; Baylor Regional Medical Center, Plano, Texas [183]

William L. Hasler, MD
Professor, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [41, 314]

Stephen L. Hauser, MD
Robert A. Fishman Distinguished Professor, Department of Neurology; Director, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, San Francisco, California [1, 300, 415, 417, 433-437, 439, S9]

Daniel F. Hayes, MD, FACP, FASCO
Stuart B Padnos Professor of Breast Cancer Research; Clinical Director of Breast Cancer, University of Michigan Health System and Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, Michigan [75]

Barton F. Haynes, MD
Frederic M. Hanes Professor of Medicine and Immunology, Departments of Medicine and Immunology; Director, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina [342]

J. Claude Hemphill, III, MD, MAS
Professor of Neurology and Neurological Surgery, University of California, San Francisco; Chief of Neurology, Zuckerberg San Francisco General Hospital, San Francisco, California [301, 302, 419-421]

Katherine A. High, MD
Professor Emerita, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; President and Chief Scientific Officer, Spark Therapeutics, Philadelphia, Pennsylvania [112, 458]

Christine E. Hill-Kayser, MD
Assistant Professor of Radiation Oncology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [S4]

Ikuo Hirano, MD
Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [40, 316]

Martin S. Hirsch, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [190]

Dieter Hoelzer, PhD, MD
Emeritus Director of Internal Medicine, University of Frankfurt, Frankfurt, Germany [102]

A. Victor Hoffbrand, DM
Emeritus Professor of Haematology, University College, London, London, United Kingdom [95]

L. John Hoffer, MD, PhD
Professor, Faculty of Medicine, McGill University; Senior Physician, Divisions of Internal Medicine and Endocrinology, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada [328]

Charles W. Hoge, MD
Senior Scientist, Center for Psychiatry and Neuroscience, Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, Maryland [S6]

Elizabeth L. Hohmann, MD
Associate Professor of Medicine and Infectious Diseases, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [146]

Steven M. Holland, MD
Director, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health; Chief, Immunopathogenesis Section, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [60, 175]

King K. Holmes, MD, PhD
Director of Research and Faculty Development, Department of Global Health; Professor of Medicine and Global Health; Adjunct Professor of Microbiology and Epidemiology; Director, UW Center for AIDS and STD; Co-Director, UW/Fred Hutch Center for AIDS Research (CFAR); Co-PI, UW/UCSF International Training and Education Center for Health (I-TECH); University of Washington, Seattle, Washington [131]

David Hong, MD
Instructor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Allergy & Immunology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [346]

Jay H. Hoofnagle, MD
Director, Liver Diseases Research Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [329]

David C. Hooper, MD
Professor, Harvard Medical School; Chief, Infection Control Unit; Associate Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [139, 140]

Robert J. Hopkin, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine; Division of Human Genetics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio [411]

Leora Horn, MD, MSc
Associate Professor, Division of Hematology and Medical Oncology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [74]

Kirsten B. Hornbeak, MD
Resident, Department of Emergency Medicine, Stanford Kaiser Emergency Medicine Residency, Stanford, California [451]

Jonathan C. Horton, MD, PhD
William F. Hoyt Professor of Neuro-ophthalmology, Professor of Ophthalmology, Neurology and Physiology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [28, V3]

Howard Hu, MD, MPH, ScD
Dean; Professor of Environmental Health, Epidemiology and Global Health, Dalla Lana School of Public Health; Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [449]

Deborah T. Hung, MD, PhD
Associate Professor of Genetics and Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Co-Director, Infectious Disease & Microbiome Program, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts [474]

Gary M. Hunninghake, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [287]

Stephen C. Hunt, MD, MPH
National Director, VA Post-Deployment Integrated Care Initiative; Clinical Associate Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of General Internal Medicine, Occupational and Environmental Medicine Program, University of Washington, Seattle, Washington [S6]

Ashraf S. Ibrahim, PhD
Professor, Department of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Division of Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor–UCLA Medical Center, Torrance, California [213]

Biblioteca Médica Virtual

David H. Ingbar, MD
Professor, Medicine, Pediatrics and Integrative Biology and Physiology; Director, Pulmonary, Allergy, Critical Care and Sleep Division; CTSI Associate Director, Education, Career Development and Training; Executive Director, Center for Lung Science and Health, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota [298]

Alan C. Jackson, MD, FRCPC
Professor of Medicine (Neurology) and of Medical Microbiology, University of Manitoba; Section Head of Neurology, Winnipeg Regional Health Authority, Winnipeg, Manitoba, Canada [203]

Lisa A. Jackson, MD, MPH
Kaiser Permanente Washington Health Research Institute, Seattle, Washington [118]

Yves Jackson, MD, MPH, PhD
Senior Physician, Geneva University Hospital; Investigator, Institute of Global Health, University of Geneva, Switzerland [222]

Danny O. Jacobs, MD, MPH, FACS
Executive Vice President, Provost, and Dean of the School of Medicine; Thomas N. and Gleaves T. James Distinguished Chair, The University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas [12, 323, 324]

Caron A. Jacobson, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [104, 105]

J. Larry Jameson, MD, PhD
Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, Raymond and Ruth Perelman School of Medicine; Executive Vice President, University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania [1, 43, 89, 369-373, 375-378, 383, 384, 456, 457, A15]

Gordon L. Jensen, MD, PhD
Senior Associate Dean for Research; Professor of Medicine and Nutrition, University of Vermont College of Medicine, Burlington, Vermont [327]

Robert T. Jensen, MD
Chief, Cell Biology Section, National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [80]

Roy M. John, MBBS, PhD, FRCP
Associate Professor of Medicine; Director, Center for Advanced Management of Ventricular Arrhythmias, Vanderbilt Heart and Vascular Institute, Nashville, Tennessee [247-251]

Savio John, MD
Director of Hepatology, State University of New York Upstate Medical University, Syracuse, New York [45]

James R. Johnson, MD
Professor of Medicine, University of Minnesota; Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis, Minnesota [156]

Stuart Johnson, MD
Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Staff Physician, Edward Hines Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [129]

S. Claiborne Johnston, MD, PhD
Dean, Dell Medical School; Frank Denius Distinguished Dean's Chair in Medical Leadership; Vice President for Medical Affairs, University of Texas, Austin, Austin, Texas [419-421]

S. Andrew Josephson, MD
Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [24, 300, 301, V4]

Sandeep S. Jubbal, MD
Assistant Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [136]

Harald W. Jüppner, MD
Professor of Pediatrics, Endocrine Unit and Pediatric Nephrology Unit, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [403]

Peter J. Kahrilas, MD
Gilbert H. Marquardt Professor of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [40, 316]

Gail Kang, MD
Private Practice, Berkeley, California [V1]

Hagop Kantarjian, MD
Chairman, Leukemia Department; Professor of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas [101]

Adolf W. Karchmer, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Former Chief, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [123]

Dennis L. Kasper, MD
William Ellery Channing Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunobiology, Division of Immunology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [1, 115, 117, 127, 153, 172, 459]

Daniel L. Kastner, MD, PhD
Scientific Director, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [362]

Sekar Kathiresan, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital; Director, Cardiovascular Disease Initiative, Broad Institute, Boston, Massachusetts [400]

Carol A. Kauffman, MD
Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan [214]

Elaine T. Kaye, MD
Assistant Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [16, A1]

Kenneth M. Kaye, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [16, A1]

John A. Kessler, MD
Davee Professor of Stem Cell Biology, Davee Department of Neurology; Director, Northwestern University Stem Cell Institute, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [473]

Jay S. Keystone, CM, MD, FRCPC, MSc(CTM)
Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [119]

Sundeep Khosla, MD
Dr. Francis Chucker and Nathan Landow Research Professor; Mayo Foundation Distinguished Investigator; Director, Mayo Clinic Center for Clinical and Translational Science; Dean for Clinical and Translational Science, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [50]

Elliott Kieff, MD, PhD
Harriet Ryan Albee Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [185]

Anthony A. Killeen, MD, PhD
Professor, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota [S12]

Biblioteca Médica Virtual

Kami Kim, MD
Professor, Division of Infectious Diseases and International Medicine, Department of Internal Medicine, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, Florida [223]

S. Travis King, PharmD, BCPS (AQ ID)
Clinical Pharmacy Specialist—Infectious Diseases, Ochsner Medical Center, New Orleans, Louisiana [209]

Beth D. Kirkpatrick, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Vermont Larner College of Medicine, Burlington, Vermont [162]

Priya S. Kishnani, MD
C. L. and Su Chen Professor of Pediatrics; Medical Director, YT and Alice Chen Pediatrics Genetics and Genomics Center; Division Chief, Medical Genetics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [412]

Christine Klein, MD
Professor of Neurology and Neurogenetics, Institute of Neurogenetics and Department of Neurology, University of Lübeck and University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany [427, 428]

Barbara A. Konkle, MD
Professor of Medicine, Hematology, University of Washington; Associate Chief Scientific Officer, Bloodworks Northwest, Seattle, Washington [61, 111]

Peter Kopp, MD
Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Science and Center for Genetic Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [456]

Walter J. Koroshetz, MD
National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [134]

Thomas R. Kosten, MD
J. H. Waggoner Professor of Psychiatry, Pharmacology, Immunology, Neuroscience, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [446]

Theodore A. Kotchen, MD
Professor Emeritus and Associate Dean for Clinical Research, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin [271]

Camille Nelson Kotton, MD, FIDSA, FAST
Clinical Director, Transplant and Immunocompromised Host Infectious Diseases, Infectious Diseases Division, Massachusetts General Hospital; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [190]

Phyllis E. Kozarsky, MD
Professor of Medicine and Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [119]

Barnett S. Kramer, MD, MPH, FACP
Director, Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland [66]

Joel Kramer, PsyD
Professor of Neuropsychology in Neurology; Director of Neuropsychology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [425, V2]

Peter J. Krause, MD
Senior Research Scientist, Yale School of Public Health; Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut [220]

John P. Kress, MD
Professor of Medicine, Director, Medical Intensive Care Unit, University of Chicago, Chicago, Illinois [293]

Arnold R. Kriegstein, MD, PhD
Professor of Neurology; Director, Eli and Edythe Broad Center of Regeneration Medicine and Stem Cell Research, University of California, San Francisco, San Francisco, California [417]

Patricia A. Kritek, MD, EdM
Associate Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, Seattle, Washington [35, 278, A12]

Henry M. Kronenberg, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Endocrine Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [402]

Jens H. Kuhn, MD, PhD, MS
Research Leader, Battelle Memorial Institute and Lead Virologist, NIH/NIAID/DCR/Integrated Research Facility at Fort Detrick (IRF-Frederick), Fort Detrick, Frederick, Maryland [204, 205]

Robert F. Kushner, MD
Professor of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [395]

Raymond Y. Kwong, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [236, A8]

Loren Laine, MD
Professor of Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut [44]

Neal K. Lakdawala, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital; Boston VA Healthcare; Boston, Massachusetts [254]

Anil K. Lalwani, MD
Professor and Vice Chair for Research; Director, Division of Otology, Neurotology and Skull Base Surgery; Director, Columbia Cochlear Implant Center, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Medical Director of Perioperative Services, New York Presbyterian–Columbia University Irving Medical Center, New York, New York [30]

Michael J. Landzberg, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Boston Adult Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension Program, Boston Children's Hospital, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [264]

H. Clifford Lane, MD
Clinical Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [197, S2]

Carol A. Langford, MD, MHS
Harold C. Schott Endowed Chair; Director, Center for Vasculitis Care and Research, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [356, 359, 367, 368, A14]

Regina C. LaRocque, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [128]

Leslie P. Lawley, MD
Assistant Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia [53]

Thomas J. Lawley, MD
William Patterson Timmie Professor of Dermatology, Former Dean, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [52, 53, 55, A4]

Sancy Leachman, MD, PhD
Professor and Chair, Department of Dermatology; Director, Melanoma Research Program, Knight Cancer Institute, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon [72]

David G. Le Couteur, MD, PhD
Professor of Geriatric Medicine and Director of the Ageing and Alzheimer's Institute, University of Sydney and Concord Hospital, Sydney, Australia [463]

Biblioteca Médica Virtual

William M. Lee, MD
Professor of Internal Medicine; Meredith Mosle Chair in Liver Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas [333]

Charles Lei, MD
Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [451]

Jane A. Leopold, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Women's Interventional Cardiology Health Initiative, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [237, A11]

Nelson Leung, MD
Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Division of Hematology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, Minnesota [311]

Bruce D. Levy, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [278, 294]

Julia B. Lewis, MD
Professor, Department of Medicine, Division of Nephrology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [308]

Peter Libby, MD
Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Cardiovascular Specialist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [232, A10]

Richard W. Light, MD
Professor of Medicine, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee [288, 289]

Yusen E. Lin, PhD, MBA
Professor and Director, Center for Environmental Laboratory Services; National Kaohsiung Normal University, Kaohsiung, Taiwan [154]

Robert Lindsay, MD, PhD
Professor of Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York; Chief, Internal Medicine; Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York [404]

Marc E. Lippman, MD, MACP, FRCP
Leonard M. Miller Professor of Internal Medicine, Psychiatry and Behavioral Sciences; Deputy Director, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [75]

Peter E. Lipsky, MD
Charlottesville, Virginia [348]

Kathleen D. Liu, MD, PhD, MAS
Professor, Division of Nephrology, Department of Medicine, Division of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [306]

Josep M. Llovet, MD, PhD
Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer Institute, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; Liver Cancer Translational Research Laboratory, Barcelona Clínic Liver Cancer Group (BCLC), Liver Unit, IDIBAPS-Hospital Clínic, CIBERehd, University of Barcelona, Catalonia, Spain; Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Catalonia, Spain [78]

Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM
Senior Associate Dean for Clinical and Translational Research; Chair, Department of Preventive Medicine; Director, Northwestern University Clinical and Translational Sciences Institute (NUCATS), Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [2]

Bernard Lo, MD
President, The Greenwall Foundation, New York; Professor of Medicine Emeritus and Director Emeritus of the Program in Medical Ethics, University of California, San Francisco, San Francisco, California [8]

Satinderjit Locham, MD
Postdoctoral Research Fellow, Department of Surgery, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [322]

George Loewenstein, PhD
Herb Simon Professor of Economics and Psychology, Carnegie Mellon University, Pittsburgh Pennsylvania [468]

Dan L. Longo, MD, MACP
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, *New England Journal of Medicine*, Boston, Massachusetts [1, 58, 59, 62, 65, 68, 69, 89, 91, 92, 97, 104-107, 196, A5]

Nicola Longo, MD, PhD
Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Departments of Pediatrics and Pathology; Medical Co-Director, Biochemical Genetics Laboratory, ARUP Laboratories, University of Utah, Salt Lake City, Utah [413, 414]

Joseph Loscalzo, MD, PhD
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 36-39, 113, 231, 232, 234, 254, 256-263, 267, 269, 274-277, 476]

Christine M. Lovly, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Division of Hematology-Oncology; Assistant Professor of Cancer Biology, Vanderbilt Ingram Cancer Center; Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [74]

Daniel H. Lowenstein, MD
Dr. Robert B. and Mrs. Ellinor Aird Professor of Neurology; Director, Epilepsy Center; Executive Vice Chancellor and Provost, University of California, San Francisco, San Francisco, California [415, 418, V6]

Elyse E. Lower, MD
Department of Internal Medicine, Division of Hematology-Oncology, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio [360]

Franklin D. Lowy, MD
Clyde '56 and Helen Wu Professor of Medicine and Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [142]

Sheila A. Lukehart, PhD
Professor, Departments of Medicine and Global Health, University of Washington, Seattle, Washington [177, 178]

Lucio Luzzatto, MD, FRCP, FRCPath
Professor of Haematology, Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar-es-Salaam, Tanzania; Honorary Professor of Hematology, University of Florence, Firenze, Italy [96]

Calum A. MacRae, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Chief, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [232]

Lawrence C. Madoff, MD
Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts; Director, Division of Epidemiology and Immunization, Massachusetts Department of Public Health, Jamaica Plain, Massachusetts [125, 136]

Mark E. Mailliard, MD
Frederick F. Paustian Professor; Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, University of Nebraska College of Medicine, Omaha, Nebraska [335]

Biblioteca Médica Virtual

Harvey J. Makadon, MD, FACP
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Education and Training Programs, The Fenway Institute, Boston, Massachusetts [393]

Barry J. Make, MD
Co-Director, COPD Program; Professor, Department of Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, National Jewish Health, University of Colorado Denver School of Medicine, Denver, Colorado [286]

Mahmoud Malas, MD, MHS, FACS
Associate Professor of Surgery and Epidemiology, Johns Hopkins University; Director of Endovascular Surgery; Director of The Vascular and Endovascular Clinical Research Center, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Director of the Center of Research Excellence and Surgical Trial, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland [322]

Susan J. Mandel, MD, MPH
Professor of Medicine; Associate Chief, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [375-378]

Brian F. Mandell, MD, PhD
Professor and Chairman of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Department of Rheumatic and Immunologic Disease, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [367]

Lionel A. Mandell, MD, FRCPC
Professor Emeritus of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada [121]

Geoffrey T. Manley, MD, PhD
Professor and Vice Chairman of Neurological Surgery, University of California, San Francisco; Chief of Neurosurgery, Zuckerberg San Francisco General Hospital and Trauma Center; Co-Director, Brain and Spinal Injury Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [435]

Douglas L. Mann, MD
Lewin Chair and Chief, Cardiovascular Division; Professor of Medicine, Cell Biology and Physiology, Washington University School of Medicine, Cardiologist-in-Chief, Barnes Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [252]

JoAnn E. Manson, MD, DrPH
Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [388]

Eleftheria Maratos-Flier, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Endocrinology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [394]

Daniel B. Mark, MD, MPH
Professor of Medicine, Duke University Medical Center; Director, Outcomes Research, Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina [3]

Alexander G. Marneros, MD, PhD
Associate Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School; Cutaneous Biology Research Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [57]

Jeanne M. Marrazzo, MD, MPH, FACP, FIDSA
C. Glenn Cobbs, MD, Endowed Professor in Infectious Diseases; Director, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama [131]

Thomas Marrie, MD
Dean Emeritus, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [182]

Gary J. Martin, MD
Raymond J. Langenbach, MD Professor of Medicine; Vice Chairman for Faculty Affairs, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [4]

Joseph B. Martin, MD, PhD
Lefler R. and Anne G. Lefler Professor of Neurobiology, Emeritus, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [415]

Susan Maslanka, PhD
Enteric Diseases Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [148]

Anthony F. Massaro, MD
Instructor, Harvard Medical School; Director, Medical Intensive Care Unit, Division of Pulmonary and Critical Care, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [296]

Henry Masur, MD
Clinical Professor of Medicine, George Washington University School of Medicine, Washington, DC; Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [215]

Robert J. Mayer, MD
Faculty Vice President for Academic Affairs, Dana-Farber Cancer Institute; Stephen B. Kay Family Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [76, 77]

Alexander J. McAdam, MD, PhD
Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School; Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic Laboratory, Children's Hospital of Boston, Boston, Massachusetts [S13]

Calvin O. McCall, MD
Clinical Professor, Department of Dermatology, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, Virginia; Chief, Dermatology Section, Hunter Holmes McGuire Veterans Affairs Medical Center, Richmond, Virginia [53, A4]

John F. McConville, MD
Associate Professor of Medicine; Director, Internal Medicine Residency Program; Vice Chair for Education, University of Chicago, Department of Medicine, Chicago, Illinois [290]

Michael McCrea, PhD, ABPP
Professor and Eminent Scholar; Vice Chair of Research; Director of Brain Injury Research, Department of Neurosurgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin [435]

Kathleen M. McKibbin, MD
Staff Physician, Northwestern University Health Services, Evanston, Illinois [2]

Kevin T. McVary, MD, FACS
Professor and Chairman, Division of Urology, Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, Illinois [390]

Paul S. Mead, MD, MPH
Chief, Bacterial Diseases Branch, Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado [165]

John N. Mecchella, DO, MPH
Assistant Professor of Medicine, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire [410]

Mandeep R. Mehra, MD, FACC, FESC, FHFSA, FRCP
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center; Executive Director, Center for Advanced Heart Disease, Brigham and Women's Hospital; Editor-in-Chief, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Boston, Massachusetts [253, 255]

Shlomo Melmed, MB ChB, MACP, FRCP
Executive Vice President and Dean of the Medical Faculty; Professor of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California [371-373]

Biblioteca Médica Virtual

Robert O. Messing, MD
Professor of Neurology and Neuroscience; Director, Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research, University of Texas at Austin, Austin, Texas [443]

Nancy Messonnier, MD (CAPT, USPHS)
Director, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Office of Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [118]

M.-Marsel Mesulam, MD
Professor of Neuroscience and Neurology, Cognitive Neurology and Alzheimer's Disease Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [26]

Gregory F. Michaud, MD
Chief, Arrhythmia Section; Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [241-246]

Robert G. Micheletti, MD
Assistant Professor of Dermatology and Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [56]

Aaron W. Michels, MD
Associate Professor of Pediatrics and Medicine, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado [382]

Susan Miesfeldt, MD
Medical Oncology, Medical Director, Cancer Risk and Prevention Clinic, Maine Medical Center, Scarborough, Maine [457]

Edgar L. Milford, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Tissue Typing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [307]

Bruce L. Miller, MD
A. W. and Mary Margaret Clausen Distinguished Professor of Neurology, Memory and Aging Center, Global Brain Health Institute, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [24, 25, 423-426, 430, V2]

Samuel I. Miller, MD
Professor, Departments of Microbiology, Medicine and Genome Sciences, University of Washington, Seattle, Washington [160]

Jyoti Mishra, PhD
Department of Psychiatry, University of California, San Diego, La Jolla, California [477]

Simon J. Mitchell, MB ChB, PhD, FUHM, FANZCA
Professor, Department of Anaesthesiology, University of Auckland and Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand [S11]

Babak Mokhlesi, MD, MSc
Professor of Medicine, Section of Pulmonary and Critical Care; Director, Sleep Disorders Center, Director, Sleep Medicine Fellowship, University of Chicago, Chicago, Illinois [290]

Thomas A. Moore, MD, FACP, FIDSA
Clinical Professor of Medicine, University of Kansas School of Medicine, Wichita, Kansas [217]

Alison Morris, MD, MS
Professor, Vice Chair for Clinical Research, Department of Medicine and Immunology; Director, University of Pittsburgh HIV Lung Research Center, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania [215]

David A. Morrow, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Samuel A. Levine Cardiac Intensive Care Unit, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [11]

William J. Moss, MD, MPH
Professor, Departments of Epidemiology, International Health, and Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [200]

Robert J. Motzer, MD
Attending Physician, Genitourinary Oncology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York [81]

David B. Mount, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Renal Division, Boston VA Healthcare System, Boston, Massachusetts [48, 49, S1]

Haralampos M. Moutsopoulos, MD, FACP, FRCP(hc), Master ACR
Professor Emeritus, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [350, 354, 357]

L. Silvia Munoz-Price, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Enterprise Epidemiologist, Froedtert & Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin [157]

Nikhil C. Munshi, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Boston VA Healthcare System; Director of Basic and Correlative Sciences; Associate Director, Jerome Lipper Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [107]

John R. Murphy, PhD
Professor of Medicine and Microbiology, Boston University School of Medicine, Boston Massachusetts, and Adjunct Professor of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland [145]

Timothy F. Murphy, MD
SUNY Distinguished Professor; Director, UB Clinical and Translational Research Center; Senior Associate Dean for Clinical and Translational Research; Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences; University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [152]

Barbara E. Murray, MD
J. Ralph Meadows Professor and Director, Division of Infectious Diseases; Professor of Microbiology and Molecular Genetics, McGovern Medical School at the University of Texas Health Science Center, Houston, Texas [144]

Joseph A. Murray, MD
Professor of Medicine, Departments of Internal Medicine and Immunology, Mayo Clinic School of Medicine, Rochester, Minnesota; Adjunct Professor of Pediatrics, University of Southern Denmark, Odense, Denmark [42]

Mark B. Mycyk, MD
Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Research Director, Toxikon Consortium, Cook County Health and Hospitals System, Chicago, Illinois [450]

Avindra Nath, MD
Chief, Section of Infections of the Nervous System; Clinical Director, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [134]

Edward T. Naureckas, MD
Professor of Medicine, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [279]

Eric G. Neilson, MD
Lewis Landsberg Dean and Vice President of Medical Affairs, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [303, 308, A3]

Biblioteca Médica Virtual

Tuhina Neogi, MD, PhD
Professor of Medicine, Sections of Clinical Epidemiology and Rheumatology, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Professor of Epidemiology, Department of Epidemiology, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts [364]

Gerald T. Nepom, MD, PhD
Professor (Affiliate), University of Washington School of Medicine; Director, Immune Tolerance Network, Benaroya Research Institute, Seattle, Washington [343]

Eric J. Nestler, MD, PhD
Nash Family Professor, Department of Neuroscience; Director, Friedman Brain Institute; Dean for Academic and Scientific Affairs, Ichan School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [443]

Hartmut P. H. Neumann, MD
Unit for Preventive Medicine, Department of Nephrology and General Medicine, Albert-Ludwigs University of Freiburg, Freiburg, Germany [380]

Jonathan Newmark, MD, MM
Colonel (retired), Medical Corps, U.S. Army; Adjunct Professor of Neurology, F. Edward Hebert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland; Department of Neurology, Washington DC Veterans' Affairs Medical Center, Washington, DC [S3]

Kevin D. Niswender, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [396, 397]

Rathel L. Nolan, III, MD
Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi [209]

Robert L. Norris, MD
Professor Emeritus, Department of Emergency Medicine; Stanford University School of Medicine, Stanford, California [451]

Scott A. Norton, MD, MPH, MSc
Chief of Dermatology, Children's National Health Systems, Washington, DC [452]

Thomas B. Nutman, MD
Head, Helminth Immunology Section, Head, Clinical Parasitology Section, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [227, 228]

Jose A. Obeso, MD
Professor of Neurology and Director, CIINAC, Hospital de Madrid; Medical School, CEU-San Pablo, Madrid, Spain [428]

Katherine L. O'Brien, MD, MPH
Professor, Department of International Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [141]

Max R. O'Donnell, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine and Epidemiology, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University Medical Center, New York, New York [176]

Nigel O'Farrell, MD, FRCP
Consultant Physician, London North West Healthcare NHS Trust, London, United Kingdom [168]

Jennifer Ogar, MS CCC-SLP
Speech-Language Pathologist, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [V2]

Patrick T. O'Gara, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Watkins Family Distinguished Chair in Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [38, 234, 256-263]

C. Warren Olanow, MD, FRCPC, FRCP(hon)
Professor and Chairman Emeritus, Department of Neurology; Professor Emeritus, Department of Neuroscience, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York; CEO, Clintrex, LLC [427, 428]

Andrew B. Onderdonk, PhD
Professor of Pathology, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [S13]

Joseph G. Ouslander, MD
Professor and Senior Associate Dean for Geriatric Programs; Chair, Department of Integrated Medical Sciences; Interim Director, FAU Internal Medicine Residency Program, Charles E. Schmidt College of Medicine; Professor (Courtesy), Christine E. Lynn College of Nursing, Florida Atlantic University, Boca Raton, Florida [464]

Chung Owyang, MD
H. Marvin Pollard Professor of Internal Medicine; Professor of Molecular and Integrative Physiology; Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [314, 320]

Umesh D. Parashar, MBBS, MPH
Lead, Viral Gastroenteritis Epidemiology Team, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [198]

Shreyaskumar R. Patel, MD
Robert R. Herring Distinguished Professor of Medicine; Center Medical Director, Sarcoma Center, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [87]

Gustav Paumgartner, MD
Professor Emeritus of Medicine, University of Munich, Munich, Germany [339]

M. Luisa Pedro-Botet, MD, PhD
Professor of Medicine, Autonomous University of Barcelona; Head of the Infectious Diseases Unit; Investigator of CIBEres, Instituto de Investigación Carlos III; Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Barcelona, Spain [154]

David A. Pegues, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [160]

Florencia Pereyra, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Infectious Disease Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [136]

Jeannine M. Petersen, PhD
Research Microbiologist, Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado [165]

Karran A. Phillips, MD, MSc
Clinical Director, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [447]

Gerald B. Pier, PhD
Professor of Medicine (Microbiology and Immunobiology), Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Division of Infectious Diseases, Boston, Massachusetts [116]

Richard J. Pollack, PhD
Instructor, Department of Immunology and Infectious Disease, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; Senior Environmental Public Health Officer, Department of Environmental Health and Safety, Harvard University, Cambridge, Massachusetts; President and Chief Scientific Officer, IdentifyUS LLC, Needham, Massachusetts [452]

Martin R. Pollak, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [309]

Biblioteca Médica Virtual

Andrew J. Pollard, PhD, FRCPCH, FMedSci
Professor of Paediatric Infection and Immunity, Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom [150]

Reuven Porat, MD
Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Tel Aviv Souarsky Medical Center; Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel [15]

Daniel A. Portnoy, PhD
Professor, Department of Molecular and Cell Biology and the School of Public Health, University of California, Berkeley, Berkeley, California [146]

John T. Potts, Jr., MD
Jackson Distinguished Professor of Clinical Medicine, Harvard Medical School; Director of Research and Physician-in-Chief Emeritus, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [403]

Lawrie W. Powell, AC, MD, PhD
Professor Emeritus, The University of Queensland and the Royal Brisbane and Women's Hospital Queensland, Australia [407]

Alvin C. Powers, MD
Joe C. Davis Chair in Biomedical Science; Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics; Director, Vanderbilt Diabetes Center; Chief, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [396-398]

Daniel S. Pratt, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Clinical Director, Liver Transplantation; Director, Autoimmune and Cholestatic Liver Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [45, 330]

Michael B. Prentice, MB ChB, PhD, MRCP(UK), FRCPath, FFPRCPI
Professor of Medical Microbiology, Departments of Microbiology and Pathology, University College Cork, Cork, Ireland [166]

Darwin J. Prockop, MD, PhD
Professor and Director, Institute for Regenerative Medicine, Texas A&M Health Science Center, Temple, Texas [406]

Stanley B. Prusiner, MD
Director, Institute for Neurodegenerative Diseases; Professor, Department of Neurology, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, San Francisco, California; Professor, Department of Biochemistry and Biophysics, University of California, San Francisco, California [417, 430]

Thomas C. Quinn, MD
Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Investigator, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [184]

Gil D. Rabinovici, MD
Ed Fein and Pearl Landrith Distinguished Professor, Memory and Aging Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [V2]

Daniel J. Rader, MD
Seymour Gray Professor of Molecular Medicine; Chair, Department of Genetics; Chief, Division of Translational Medicine and Human Genetics, Department of Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [400]

Kaitlin Rainwater-Lovett, PhD, MPH
Senior Staff Scientist, Applied Biological Sciences, Asymmetric Operations, Johns Hopkins University Applied Physics Laboratory, Laurel, Maryland [200]

Sanjay Ram, MBBS
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [151]

Reuben Ramphal, MD
Adjunct Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Global Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida [159]

Kathryn Moynihan Ramsey, PhD
Research Assistant Professor, Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine, Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [475]

Agam K. Rao, MD
Medical Officer, Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [148]

Kumanan Rasanathan, MBChB, MPH, FAFPHM
Coordinator, Health Systems (HSD), World Health Organization, Phnom Penh, Cambodia [462]

James P. Rathmell, MD
Leroy D. Vandam Professor of Anaesthesia, Harvard Medical School; Chair, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [10]

Mario C. Raviglione, FRCP (UK), FERS, Hon RSP (RF)
Director, Global Health Centre, Milan Institute for Innovative Health Research—MIC, University of Milan, Milan, Italy [173]

Divya Reddy, MD, MPH
Pulmonary Division, Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center, Bronx, New York [176]

Susan Redline, MD, MPH
Peter C. Farrell Professor of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [291]

Sharon L. Reed, MD, MSCTM, D(ABMM)
Professor of Pathology and Medicine; Director, Microbiology Laboratory, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California [216, 218, S14]

Susan E. Reef, MD
Team Leader, Rubella Team, Global Immunization Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [201]

John J. Reilly, Jr., MD
Richard Krugman Endowed Chair; Vice Chancellor for Health Affairs; Dean, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado [A12]

John T. Repke, MD, FACOG
University Professor and Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Pennsylvania State University College of Medicine; Obstetrician-Gynecologist In-Chief, The Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania [466]

Victor I. Reus, MD
Distinguished Professor of Psychiatry, University of California, San Francisco School of Medicine; UCSF Weill Institute for Neurosciences, San Francisco, California [444]

Bernardo Reyes, MD
Assistant Professor, Department of Integrated Medical Sciences; Assistant Director, Internal Medicine Residency Program, Charles E Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic University, Boca Raton, Florida [464]

Joseph J. Rhatigan, MD
Associate Professor, Harvard Medical School, Harvard School of Public Health; Associate Chief, Division of Global Health Equity, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [460]

Peter A. Rice, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [151]

Biblioteca Médica Virtual

Michael R. Rickels, MD, MS
Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [397, 398]

Elizabeth Robbins, MD
Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, San Francisco, California [S9]

Gary L. Robertson, MD
Emeritus Professor of Medicine, Northwestern University School of Medicine, Chicago, Illinois [374]

Dan M. Roden, MD
Professor of Medicine, Pharmacology, and Biomedical Informatics; Director, Oates Institute for Experimental Therapeutics; Senior Vice-President for Personalized Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [63, 64]

James A. Romano, Jr., PhD, DABT, ATS
Principal Senior Life Scientist Advisor, Tunnell Government Services, Inc., Rockville, Maryland [S3]

Karen L. Roos, MD
John and Nancy Nelson Professor of Neurology; Professor of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [132, 133, 135]

Allan H. Ropper, MD, FRCP, FACP
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Raymond D. Adams Master Clinician; Executive Vice Chair, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [300]

Rossana Rosa, MD
Adjunct Clinical Assistant Professor in Medicine, University of Iowa Carver College of Medicine; Infectious Diseases Physician, UnityPoint Health, Des Moines, Iowa [157]

Ivan O. Rosas, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [287]

Misha Rosenbach, MD
Assistant Professor, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Departments of Dermatology and Internal Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [56]

Roger N. Rosenberg, MD
Zale Distinguished Chair and Professor of Neurology, Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [431, S10]

Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Adjunct Professor, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [90]

Michael A. Rubin, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah [31]

Steven A. Rubin, PhD
Chief, Laboratory of Method Development, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland [202]

Robert M. Russell, MD
Professor Emeritus of Medicine and Nutrition, Tufts University Friedman School of Nutrition Science and Policy; Jaharis Family Center for Biomedical and Nutrition Sciences, Boston, Massachusetts [326]

Thomas A. Russo, MD, CM
Staff Physician, Western New York VA Healthcare System; Professor of Medicine and Microbiology and Immunology; Vice Chair of Medicine; Head, Division of Infectious Disease, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [156, 170, 171]

George W. Rutherford, MD, MA
Salvatore Pablo Lucia Professor of Epidemiology, Preventive Medicine, Pediatrics and History; Vice Chair, Department of Epidemiology and Biostatistics; Head, Division of Infectious Disease Epidemiology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [461]

Edward T. Ryan, MD, FACP, FIDSA, FASTMH, FAAM
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Director, Global Infectious Diseases, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [163]

David J. Salant, MD
Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Nephrology, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [310]

Richard B. Saltman, PhD
Professor of Health Policy and Management, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia [5]

Martin A. Samuels, MD, DSc(hon), FAAN, MACP, FRCP, FANA
Miriam Sydney Joseph Professor of Neurology, Harvard Medical School; Chair, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital; Director, Brigham and Women's Institute for the Neurosciences, Boston, Massachusetts [V7]

Vaishali Sanchorawala, MD
Professor of Medicine; Director, Autologous Stem Cell Transplant Program; Associate Director, Amyloidosis Center, Boston Medical Center and Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [108]

Philippe J. Sansonetti, MD
Professor, Collège de France; Institut Pasteur, Paris, France [161]

Clifford B. Saper, MD, PhD
James Jackson Putnam Professor of Neurology and Neuroscience, Harvard Medical School; Chairman, Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [27]

Edward A. Sausville, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Associate Director for Clinical Research, Marlene and Stewart Greenbaum Cancer Center, Baltimore, Maryland [69]

Mohamed H. Sayegh, MD, FAHA, FASN, ASCI, AAP, FRCP
Raja N. Khuri Dean, Faculty of Medicine; Vice President of Medical Affairs; Professor of Medicine and Immunology, American University of Beirut; Lecturer in Medicine, Schuster Family Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [307]

David T. Scadden, MD
Gerald and Darlene Jordan Professor of Medicine; Chair and Professor, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University; Director, Center for Regenerative Medicine; Massachusetts General Hospital, Co-director, Harvard Stem Cell Institute; Cambridge, Massachusetts [92]

Thomas E. Scammell, MD
Professor, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [27]

Anthony H. V. Schapira, MD, DSc, FRCP, FMedSci
Head and Professor, Department of Clinical Neurosciences, UCL Institute of Neurology; Director of UCL Royal Free Campus; Vice-Dean UCL, London, United Kingdom [427]

Howard I. Scher, MD
Professor of Medicine, Joan and Sanford Weill College of Medicine of Cornell University; D. Wayne Calloway Chair in Urologic Oncology; Attending Physician and Chief, Genitourinary Oncology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [83]

Biblioteca Médica Virtual

Anne Schuchat, MD
RADM, U.S. Public Health Service; Assistant Surgeon General, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [118]

Marc A. Schuckit, MD
Distinguished Professor of Psychiatry, School of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California [445]

H. Ralph Schumacher,† Jr., MD
Professor of Medicine, Division of Rheumatology, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [365]

William W. Seeley, MD
Professor of Neurology and Pathology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [25, 423-426]

Julian L. Seifter, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [313]

Jaime Sepulveda, MD, MPH, DSc
Haile T. Debas Distinguished Professor of Global Health; Director, Institute for Global Health Sciences, University of California, San Francisco, San Francisco, California [461]

Christopher W. Seymour, MD, MSc
Assistant Professor, Department of Critical Care and Emergency Medicine; The CRISMA Center, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania [297]

Ankoor Shah, MD
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology and Immunology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [351]

Erica S. Shenoy, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Chief, Infection Control Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [139]

Kanade Shinkai, MD, PhD
Associate Professor, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [56]

Edwin K. Silverman, MD, PhD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [286]

Karl L. Skorecki, MD, FRCP(C), FASN
Annie Chutick Professor in Medicine (Nephrology); Director, Rappaport Research Institute, Technion-Israel Institute of Technology; Director, Medical and Research Development, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel [305, 472]

Wade S. Smith, MD, PhD
Professor of Neurology, Daryl R. Gress Endowed Chair of Neurocritical Care and Stroke; Director, University of California, San Francisco Neurovascular Service, San Francisco, California [301, 302, 419-421]

Kelly A. Soderberg, PhD, MPH
Associate Director, Duke Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology-Immunogen Discovery, Duke Human Vaccine Institute, Duke University, Durham, North Carolina [342]

Scott D. Solomon, MD
Professor, Harvard Medical School; Director, Noninvasive Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [236, A8]

Julian Solway, MD
Walter L. Palmer Distinguished Service Professor of Medicine and Pediatrics, Dean for Translational Medicine, Biological Sciences Division; Vice Chair for Research, Department of Medicine; Chair, Committee on Molecular Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [279, 290]

Michael F. Sorrell, MD
UNMC Distinguished Chair in Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska [335]

Eric J. Sorscher, MD
Hertz Professor of Cystic Fibrosis Research, Emory University, Georgia Research Alliance Eminent Scholar, Atlanta, Georgia [285]

Brad Spellberg, MD, FIDSA, FACP
Chief Medical Officer, LAC+USC Medical Center; Associate Dean for Clinical Affairs; Professor of Clinical Medicine, Division of Infectious Diseases, Keck School of Medicine at USC, Los Angeles, California [213]

Jerry L. Spivak, MD
Professor of Medicine and Oncology, Hematology Division, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [99]

David D. Spragg, MD
Associate Professor, Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [238-240]

David Spriggs, MD, FACP, FASCO
Faculty Member, Harvard Medical School; Program Director of Gynecologic Oncology at the Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, Massachusetts [85]

E. William St. Clair, MD
Professor of Medicine and Immunology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [351]

John M. Stafford, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Diabetes and Endocrinology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [398]

Matthew W. State, MD, PhD
Oberndorf Family Distinguished Professor in Psychiatry; Chair, Department of Psychiatry; Director, Langley Porter Psychiatric Institute and Hospital, Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, San Francisco, California [443]

Allen C. Steere, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [181]

Dennis L. Stevens, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; ACOS for Research and Development, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho [124, 149]

Lynne Warner Stevenson, MD
Lisa M. Jacobson Professor of Medicine; Director of Cardiomyopathy, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [254]

William G. Stevenson, MD
Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [241-251, 299]

Benjamin K. Stoff, MD, MAB
Assistant Professor of Dermatology, Emory University School of Medicine, Senior Faculty Fellow, Emory Center for Ethics, Atlanta, Georgia [A4]

John H. Stone, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; The Edward A. Fox Chair in Medicine; Director, Clinical Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [361]

Lewis R. Sudarsky, MD
Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director, Division of Movement Disorders, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [23]

Shyam Sundar, MD, FRCP, FNA
Professor of Medicine, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India [221]

† Fallecido

Biblioteca Médica Virtual

Neeraj K. Surana, MD, PhD
Instructor in Pediatrics, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [115, 172, 459]

Paolo M. Suter, MD, MS
Professor of Medicine, Clinic and Policlinic of Internal Medicine, University Hospital, Zurich, Switzerland [326]

Geoffrey Tabin, MD
Fairweather Foundation Endowed Chair; Professor of Ophthalmology and Global Health, Stanford University; Director, Himalayan Cataract Project, Palo Alto, California [453]

Caroline M. Tanner, MD, PhD
Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco; Director, Parkinson's Disease Research Education and Clinical Center, San Francisco Veteran's Affairs Health Care System, San Francisco, California [426]

Maria Carmela Tartaglia, MD
Associate Professor, Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [V2]

Joel D. Taurog, MD
Professor of Internal Medicine, Rheumatic Diseases Division, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [355]

Ayalew Tefferi, MD
Professor of Medicine and Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [106]

Stephen C. Textor, MD
Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic School of Medicine, Rochester, Minnesota [272]

R. V. Thakker, FRS, FMedSci
May Professor of Medicine, Academic Endocrine Unit, University of Oxford; O.C.D.E.M., Churchill Hospital, Headington, Oxford, United Kingdom [381]

Holger Thiele, MD
Professor of Medicine, University of Luebeck, Germany, Director, University Heart Center Luebeck, Cardiology/Angiology and Intensive Care Medicine, Luebeck, Germany [298]

C. Louise Thwaites, MD, MBBS
Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [147]

Pierre Tiberghien, MD, PhD
Professor of Medicine, Bourgogne Franche-Comté University; Director, Medicine and Research, Etablissement Français du Sang, Paris, France [109]

Zelig A. Tochner, MD
Professor Emeritus of Radiation Oncology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [S4]

Gordon F. Tomaselli, MD
Michel Mirowski, MD Professor of Cardiology; Professor of Medicine and Cellular and Molecular Medicine; Chief, Division of Cardiology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [238-240]

Karina A. Top, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics and Community Health & Epidemiology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [155]

Mark Topazian, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [315, V5]

Barbara W. Trautner, MD, PhD
Associate Professor, Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Baylor College of Medicine; Center for Innovations in Quality, Effectiveness, and Safety, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas [130]

Elbert P. Trulock, III, MD
Rosemary and I. Jerome Flance Professor in Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine; The Lung Transplantation Program, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [292]

Kenneth L. Tyler, MD
Reuler-Lewin Family Professor and Chair of Neurology; Professor of Medicine, Immunology, and Microbiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado; Neurologist, Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver, Colorado [132, 133, 135]

Walter J. Urba, MD, PhD
Physician Director of Research; Co-Director, Melanoma Program, Earle A. Chiles Research Institute, Providence Cancer Center, Portland, Oregon [72]

Prashant Vaishnava, MD
Assistant Professor of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai Director of Quality, Mount Sinai Heart, Mount Sinai Hospital New York, New York [467]

Anne Marie Valente, MD
Associate Professor of Medicine and Pediatrics, Harvard Medical School; Director of Outpatient Services, Boston Adult Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension Program, Boston Children's Hospital, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [264]

Jos W. M. van der Meer, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands [17, 442]

Edouard Vannier, PharmD, PhD
Assistant Professor, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Department of Medicine, Tufts Medical Center and Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts [220]

Gauri R. Varadhachary, MD
Professor, Department of Gastrointestinal Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [88]

John Varga, MD
John Hughes Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [353]

Christy A. Varughese, PharmD, BCPS
Clinical Pharmacy Specialist; Co-Director, Antimicrobial Stewardship Program, Department of Pharmacy, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois [139]

David J. Vaughn, MD
Genitourinary Medical Oncology Professor, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Perelman Center for Advanced Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [84]

Birgitte Jyding Vennervald, MD, MSA
Professor, Section for Parasitology and Aquatic Pathobiology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark [229]

Luciano Villarinho, MD
Chief of Radiology, Department of Tacchini Hospital–Bento Goncalves, Rio Grande do Sul, Brazil [A16]

Bert Vogelstein, MD
Professor and Director, Ludwig Center at Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland; Scholar, Lustgarten Foundation For Cancer Research, Bethpage, New York [67]

Everett E. Vokes, MD
John E. Ultmann Professor; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, University of Chicago Medicine and Biological Sciences, Chicago, Illinois [73]

Biblioteca Médica Virtual

Tamara J. Vokes, MD
Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, University of Chicago, Chicago, Illinois [405]

Kevin G. Volpp, MD, PhD
Director of the Center for Health Incentives and Behavioral Economics; Vice Chairman for Health Policy in Medical Ethics and Health Policy; Physician, Cresencz Philadelphia VA Medical Center; Professor of Medicine and Health Care Management, Perelman School of Medicine and Wharton School, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [468]

Daniel D. Von Hoff, MD, FACP, FASCO, FAACR
Physician-in-Chief, Distinguished Professor, Translational Genomics Research Institute (TGEN), Phoenix, Arizona; Virginia G. Piper Distinguished Chair for Innovative Cancer Research and Chief Scientific Officer, Honor Health Research Institute; Chief Scientific Officer, US Oncology; Senior Consultant-Clinical Investigations, City of Hope; Professor of Medicine, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona [79]

Jiři F. P. Wagenaar, MD, PhD
Leptospirosis Reference Center, Academic Medical Center, Medical Microbiology, Amsterdam, The Netherlands [179]

Sushrut S. Waikar, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Constantine L. Hampers, MD Distinguished Chair in Renal Medicine; Director of Translational Research and Ambulatory Services, Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [304]

Matthew K. Waldor, MD, PhD
Edward H. Kass Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School and Howard Hughes Medical Institute, Boston, Massachusetts [163]

David H. Walker, MD
The Carmage and Martha Walls Distinguished University Chair in Tropical Diseases; Professor, Department of Pathology; Executive Director, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [182]

Mark F. Walker, MD
Associate Professor, Neurology, Case Western Reserve University; Cleveland VA Medical Center, Cleveland, Ohio [19]

Fred Wang, MD
Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School; Medical Director, Clinical Virology Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [185, 191]

John W. Warren, MD
Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland [47]

Aaron B. Waxman, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Director, Center for Pulmonary Heart Disease; Director, Pulmonary Vascular Disease Program, Pulmonary Critical Care Medicine, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [277]

Michael E. Wechsler, MD, MMSc
Professor of Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, National Jewish Health, Denver, Colorado [282]

Anthony P. Weetman, MD, DSc
University of Sheffield, School of Medicine Sheffield, United Kingdom [375-378]

Robert A. Weinstein, MD
The C. Anderson Hedberg, MD Professor of Internal Medicine, Rush Medical College; Chief Academic Officer, Cook County Health and Hospitals System, Chicago, Illinois [137]

Jeffrey I. Weitz, MD, FRCP(C), FRSC, FACP
Professor of Medicine and Biochemistry and Biomedical Sciences, McMaster University; Executive Director, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada [114]

Peter F. Weller, MD
William B. Castle Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Infectious Disease Division; Chief, Allergy and Inflammation Division; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [224-228, 230]

Andrew Wellman, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [291]

Patrick Y. Wen, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director, Center for Neuro-Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Director, Division of Neuro-Oncology, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [86]

Michael R. Wessels, MD
John F. Enders Professor of Pediatrics; Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [143]

L. Joseph Wheat, MD
President and Medical Director, MiraVista Diagnostics, LLC, Indianapolis, Indiana [207]

A. Clinton White, Jr., MD
Professor, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [230]

Nicholas J. White, DSc, MD, FRCP, F Med Sci, FRS
Professor of Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Mahidol-Oxford Research Unit, Bangkok, Thailand [219, A6]

Richard J. Whitley, MD
Distinguished Professor; Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics; Professor of Pediatrics, Microbiology, Medicine and Neurosurgery, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama [188]

Michael R. Wilson, MD, MAS
Assistant Professor in Neurology, University of California San Francisco; Staff Physician, University of California San Francisco Medical Center and Zuckerberg San Francisco General Hospital, San Francisco, California [134]

Bruce U. Wintroub, MD
Professor and Chair, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [56]

Allan W. Wolkoff, MD
The Herman Lopata Chair in Liver Disease Research; Professor of Medicine and Anatomy and Structural Biology; Associate Chair of Medicine for Research; Chief, Division of Gastroenterology and Liver Diseases; Director, Marion Bessin Liver Research Center, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York [331]

John B. Wong, MD
Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief, Division of Clinical Decision Making, Department of Medicine; Tufts New England Medical Center, Boston, Massachusetts [3]

Louis Michel Wong Kee Song, MD
Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [315, V5]

Jennifer A. Woyach, MD
Associate Professor, Division of Hematology, The Ohio State University, Columbus, Ohio [103]

Biblioteca Médica Virtual

Peter F. Wright, MD
Professor of Pediatrics, Geisel School of Medicine, Dartmouth College, Hanover, New Hampshire [195]

Richard Wunderink, MD
Professor, Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [121]

Kim B. Yancey, MD
Professor and Chair, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas, Dallas, Texas [52, 55]

Baligh R. Yehia, MD, MPP, MSc
Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [393]

Janet A. Yellowitz, DMD, MPH
Associate Professor; Director, Special Care and Geriatric Dentistry, University of Maryland School of Dentistry, Baltimore, Maryland [A2]

Lam Minh Yen, MD
Director, Tetanus Intensive Care Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [147]

Neal S. Young, MD
Chief, Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute; Director, NIH Center for Human Immunology, Autoimmunity and Inflammation, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [98, 470]

Victor L. Yu, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania [154]

Jing Zhou, MD, PhD, FASN
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Laboratory of Molecular Genetics and Developmental Biology of Disease, Renal Division; Director, Center for Polycystic Kidney Disease Research, Brigham and Women's Hospital; Boston, Massachusetts [309]

Werner Zimmerli, MD
Professor of Medicine, Basel University; Interdisciplinary Unit of Orthopaedic Infection, Kantonspital Baselland, Liestal, Switzerland [126]

Laura A. Zimmerman, MPH
Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [201]

Biblioteca Médica Virtual

Los editores se complacen en presentar la 20a. edición de *Harrison. Principios de Medicina Interna.* Esta edición es un verdadero punto de referencia en la medicina, comprende 68 años y múltiples generaciones de médicos en entrenamiento y en ejercicio. Mientras la medicina y la educación médica han evolucionado, los lectores apreciarán cómo este libro clásico ha conservado características duraderas que lo distinguen entre los textos médicos: un enfoque nítido en el cuadro clínico de la enfermedad; resúmenes expertos a profundidad de la fisiopatología y el tratamiento; y resalta las nuevas fronteras de la ciencia y la medicina. En realidad, *Harrison* conserva su convicción de que en la profesión médica, todos somos estudiantes perpetuos y el aprendizaje de por vida es el objetivo común.

Harrison está diseñado para los que aprenden durante toda su carrera. Para los *estudiantes*, el capítulo 1 de la parte 1 comienza con las generalidades de "La práctica de la medicina". En su capítulo introductorio, los editores continúan la tradición de orientar a los médicos en la *ciencia* y el *arte* de la medicina, con énfasis en los valores de nuestra profesión al tiempo que incorporan los nuevos avances en la tecnología, ciencia y atención clínica. La parte 2, "Manifestaciones cardinales y presentación de las enfermedades", es una firma del *Harrison.* Estos capítulos describen de manera elocuente cómo se presentan los pacientes con trastornos clínicos frecuentes, como cefalea, fiebre, tos, palpitaciones o anemia, y presenta un panorama general de los síntomas típicos, hallazgos físicos y el diagnóstico diferencial. El dominio de estos temas prepara a los estudiantes para los capítulos siguientes sobre enfermedades específicas que encontrarán en los cursos de fisiopatología y en las rotaciones clínicas. Para los *residentes* y *médicos de pregrado y en servicio social* que atienden pacientes y se preparan para exámenes de consejo, el *Harrison* se mantiene como una fuente definitiva de contenido confiable escrito por renombrados expertos internacionales. Los médicos en capacitación estarán tranquilos con la profundidad del contenido, cuadros completos y figuras y algoritmos clínicos aclaratorios. Muchas preguntas de examen se basan en puntos de prueba clave derivados de los capítulos del *Harrison*. Un libro útil, acompañante, *Harrison. Autoevaluación y repaso*, incluye más de 1 000 preguntas, ofrece explicaciones completas de la respuesta correcta y proporciona enlaces con el capítulo relevante en el libro. Los *médicos en ejercicio* deben mantenerse al día con una base de conocimiento y guías clínicas en constante actualización como parte de su aprendizaje de por vida. Los médicos pueden confiar en que los capítulos se someten a una actualización extensiva con cada edición del *Harrison*. El texto es una excelente referencia en el punto de atención para dudas clínicas, diagnóstico diferencial y tratamiento del paciente. Además de las secciones ampliadas y detalladas de Tratamiento, *Harrison* continúa su tradición de incluir secciones de "Valoración del paciente", que proporcionan la visión de un experto sobre el tratamiento práctico de trastornos clínicos frecuentes, pero a menudo complejos.

Esta edición tuvo grandes modificaciones en su formato y su contenido. Se reincorporaron capítulos que en ediciones anteriores sólo estaban disponibles en línea. La 20a. edición marca el regreso de las citas "Lecturas adicionales" del *Harrison* al final de cada capítulo, proporcionan referencias cuidadosamente seleccionadas por nuestros colaboradores. Los autores y editores cuidaron y sintetizaron de manera rigurosa la enorme cantidad de información que comprende la medicina interna general, y cada una de las principales especialidades, en un libro de dos volúmenes muy legible e informativo. Los lectores apreciarán el estilo de redacción conciso y la consistencia en el formato que siempre han caracterizado al *Harrison.* Este libro tiene un agudo enfoque en la información esencial con la finalidad de aportar respuestas claras y definitivas a interrogantes clínicas.

Además del libro impreso, *Harrison* está disponible en plataformas digitales, y a través de una suscripción en línea disponible en la popular colección AccessMedicine de McGraw-Hill (www.accessmedicina.com). Las ediciones digitales incluyen un grupo de videos, bases de datos y atlas fotográficos complementarios, así como nuevas actualizaciones bibliográficas, tutoriales, animaciones y descripciones en audio sobre temas clave de la medicina. *Harrison. Manual de medicina* es una versión de bolsillo condensada de los fundamentos clínicos derivados de *Harrison. Principios de Medicina Interna*. El *Manual* también está disponible como libro electrónico y como aplicación a través de AccessMedicina. Juntas, estas plataformas forman una potente colección de *Harrison* para referencia, preparación de exámenes y para tener contenido en línea en el punto de atención.

En la 20a. edición, los ejemplos de nuevos capítulos incluyen "Promoción de la salud", que se enfoca en la prevención y cambios prácticos en el estilo de vida para fomentar la longevidad y el bienestar: "Sistemas de salud en países desarrollados", que presenta una comparación de los modelos de atención a la salud de todo el mundo; "Farmacogenómica", que aplica nuevas estrategias para elegir fármacos precisos y las dosis apropiadas; "Resistencia bacteriana a antimicrobianos", que resalta el uso difundido y a menudo inadecuado de antibióticos en la atención clínica y en la agricultura; "Salud LGBT", describe las estrategias para mejorar el acceso y los modelos de atención para poblaciones con necesidades distintivas de atención a la salud; "Neuromielitis óptica", que resume trastornos con similitudes con la esclerosis múltiple, pero requieren tratamientos diferentes; "Cambios globales en los patrones de enfermedades infecciosas", que revisa la evolución dinámica de nuevas enfermedades infecciosas y la contención de trastornos antiguos, algunos de los cuales han azotado a la humanidad por siglos, e "Interconsulta médica", que aporta asesoría práctica para asegurar que el consultor cubra las necesidades del médico que refiere. Además de éstos y otros temas nuevos, esta edición presenta una nueva serie fascinante de capítulos titulados "Fronteras" que augura la ciencia de vanguardia que cambiará la práctica médica en el corto plazo. Algunos ejemplos de los nuevos capítulos de Frontera son "Enfermedad del telómero", "La epigenética en la enfermedad y el tratamiento", "El ciclo circadiano biología circadiana en la salud y la enfermedad" y "Economía del comportamiento y la salud".

Además de estos nuevos temas, en esta edición se incorporaron los principales avances en cada subespecialidad de la medicina interna. Un elemento muy notable en esta 20a. edición son las actualizaciones críticas en el capítulo clásico sobre VIH/sida que presenta un enfoque clínico pragmático, así como una perspectiva integral y analítica sobre la patogenia. Las actualizaciones incluyen los protocolos terapéuticos más recientes y consideran el aspecto de la combinación de modalidades preventivas, lo que hace que el capítulo sea el tratado más actualizado disponible sobre la enfermedad por VIH.

Los lectores encontrarán una cobertura ampliada de las enfermedades neurodegenerativas que resalta los avances importantes en su clasificación y tratamiento, y delinea los nuevos mecanismos causantes del depósito y diseminación de agregados proteínicos patogénicos en estos trastornos. La guía práctica para el uso de tratamientos muy efectivos para la esclerosis múltiple es otro elemento sobresaliente de la nueva edición. El capítulo sobre hepatitis crónica describe con detalle los impresionantes descubrimientos sobre el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento y la curación de la enfermedad crónica por el virus de la hepatitis C; estos fármacos representan algunos de los avances terapéuticos más interesantes en la medicina actual.

La promesa del Proyecto del Genoma Humano continúa cumpliéndose en la medicina clínica. Esto se refleja en todo el libro, pero sobresale sobre todo en los avances de la comprensión de la heterogeneidad genética de los cánceres, incluida la nosología molecular que distingue las entidades distintivas que comparten similitudes histológicas. Las herramientas de la genética también informan el uso de tratamientos dirigidos a lesiones genéticas específicas y a la activación del sistema inmunitario. La asesoría genética para pacientes con predisposición genética al cáncer (p. ej., BRCA 1/2) aporta información para las estrategias preventivas y la reducción del riesgo de cáncer. El conocimiento del microbioma, su relevancia para la fisiología normal y la patogenia de la enfermedad, así como sus implicaciones para el tratamiento de diversas enfermedades crece con rapidez; estos avances se capturan en un capítulo redactado de nuevo "El microbioma humano" y el capítulo actualizado "Genómica microbiana y enfermedad infecciosa". Se hizo una actualización minuciosa de la clasificación y el tratamiento de la diabetes con base en estudios, guías clínicas y tratamientos nuevos. Las guías actualizadas para el tratamiento y reemplazo con testosterona se basan en resultados de nuevos estudios clínicos.

Tenemos que agradecer a muchas personas por sus esfuerzos para producir este libro. Primero, los autores han realizado un trabajo soberbio al escribir capítulos autorizados que sintetizan enormes cantidades de datos científicos y clínicos a fin de generar enfoques informativos y prácticos para tratar a los pacientes. En el ambiente actual rico en información y de rápida evolución, se aseguraron de que esta información estuviera actualizada. Estamos muy agradecidos con nuestros colegas que trabajaron de cerca con cada editor para facilitar la comunicación con los autores y ayudarnos a mantener vigente el contenido del *Harrison*. En particular, queremos reconocer el apoyo experto de Patricia Conrad, Patricia L. Duffey, Gregory K. Folkers, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Anita Rodríguez y Stephanie Tribuna. Scott Grillo y James Shanahan, nuestros antiguos socios

Biblioteca Médica Virtual

en el grupo McGraw-Hill Education's Professional Publishing, inspiraron la evolución creativa y dinámica del *Harrison*, guiaron el desarrollo del libro y sus productos relacionados en nuevos formatos. Kim Davis, como Gerente Editorial, se ha asegurado de que la compleja producción de este libro con autores múltiples fluyera de manera suave y eficiente. Priscilla Beer y Armen Ovsepyen supervisaron la producción de nuestros videos y animaciones. Jeffrey Herzich, junto con otros miembros del personal de McGraw-Hill Education, redondearon la producción de esta nueva edición.

Tenemos el privilegio de haber recopilado esta 20a. edición y estamos entusiasmados por todo lo que ofrece a nuestros lectores. Aprendimos mucho en el proceso de edición del *Harrison* y esperamos que encuentren esta edición muy valiosa como recurso clínico y educativo.

Los editores

Biblioteca Médica Virtual

1 La práctica de la medicina clínica

Los editores

VALORES PERDURABLES DE LA PROFESIÓN MÉDICA

No hay mayor oportunidad, responsabilidad u obligación que pueda tocarle a un ser humano que convertirse en médico. En la atención del sufrimiento, el médico necesita habilidades técnicas, conocimientos científicos y comprensión de los aspectos humanos... Del médico se espera tacto, empatía y comprensión, ya que el paciente es algo más que un cúmulo de síntomas, signos, trastornos funcionales, daño de órganos y emociones alteradas. El enfermo es un ser humano que tiene temores, alberga esperanzas y por ello busca alivio, ayuda y consuelo.

—*Harrison's Principles of Internal Medicine,* 1950

El ejercicio de la medicina ha cambiado de manera considerable desde la primera edición de esta obra, hace casi 70 años. El advenimiento de la genética, la biología y la fisiopatología moleculares, de nuevas y complejas técnicas de imagenología, robótica, así como los adelantos en la bioinformática y la tecnología de la información, han propiciado una expansión espectacular de la información científica, que ha modificado de manera fundamental el modo como los médicos definen, diagnostican, tratan y evitan las enfermedades. Este desarrollo de los conocimientos científicos es incesante y acelerado.

El uso generalizado de expedientes médicos electrónicos y de Internet ha modificado la manera en que los médicos practican la medicina, así como la forma en que obtienen e intercambian información **(fig. 1-1)**. Es muy importante que el médico actual, al tiempo que busca integrar en su práctica diaria los volúmenes impresionantes de conocimientos científicos, no pierda de vista que la finalidad primordial de la medicina radica en dos factores: el primero, prevenir la enfermedad y tratar a las personas enfermas; y el segundo, que a pesar de más de 70 años de adelantos científicos desde la primera edición de esta obra, es crucial destacar que, todavía en la actualidad, el fundamento de la atención clínica óptima consiste en cultivar la relación cercana entre el médico y el enfermo.

LA CIENCIA Y EL ARTE DE LA MEDICINA

El razonamiento deductivo y la tecnología aplicada constituyen los cimientos para solucionar muchos problemas clínicos. Los progresos impresionantes en bioquímica, biología celular y genómica, junto con las nuevas técnicas de imágenes, permiten llegar a las partes más recónditas de la célula y abrir una ventana a los sitios más profundos del organismo. Las revelaciones sobre la naturaleza de los genes y células aisladas han permitido plantear una nueva base molecular que explique el funcionamiento de órganos y sistemas. Cada vez con más frecuencia, el médico aprende sobre cómo cambios sutiles de muchos genes modifican el funcionamiento de células y organismos. Los investigadores han comenzado a descifrar los mecanismos complejos que regulan a los genes. Los médicos han desarrollado una nueva perspectiva sobre la importancia de las células madre en el funcionamiento normal de los tejidos y en la génesis del cáncer, de las enfermedades degenerativas y de otros trastornos, así como la importancia que adquieren en el tratamiento de determinadas enfermedades. Algunas áreas de investigación del todo nuevas, incluidos los estudios del microbioma humano, han alcanzado importancia para comprender la salud y la enfermedad. La tecnología de la información permite la búsqueda de registros médicos de millones de individuos, lo que proporciona nuevas perspectivas de la etiología, características y clasificación de muchas enfermedades. Los conocimientos derivados de la ***ciencia médica*** ya permiten que los médicos comprendan mejor los cuadros patológicos complejos y también ofrecen nuevas vías para el tratamiento y la prevención de enfermedades. No obstante, la sola aplicación especializada de técnicas de laboratorio y el empleo de las últimas modalidades terapéuticas no bastan para formar a un buen médico.

El médico eficiente, cuando se enfrenta a un problema clínico difícil, debe estar en condiciones de identificar los elementos cruciales de la anamnesis y la exploración física complejas, ordenar estudios adecuados de laboratorio y extraer los resultados fundamentales de las decenas de pantallas de computadora para saber si inicia un tratamiento o asume una actitud expectante. Conforme aumenta el número de pruebas, también se eleva la probabilidad de algún signo incidental sin relación alguna con el problema clínico en cuestión. Todo médico calificado, muchas veces en el día, debe aplicar su criterio y tomar decisiones definitivas, como saber si conviene rastrear un signo clínico o si sería mejor no concederle gran atención, así como si una prueba propuesta, una medida preventiva o un tratamiento conllevan mayor riesgo que la propia enfermedad. Esta combinación de conocimientos médicos con la intuición, experiencia y criterio personal define al ***arte de la medicina***, indispensable para ejercerla con la solidez de los conocimientos científicos.

HABILIDADES CLÍNICAS

Historia clínica Al elaborar los antecedentes de una enfermedad, es necesario incluir todos los acontecimientos de la vida del paciente que tienen importancia clínica. En general, debe prestarse mayor atención a los hechos recientes. En algún momento, el paciente debe tener la oportunidad de contar su propia historia sobre la enfermedad sin interrupciones frecuentes y al mismo tiempo, cuando sea apropiado, recibir expresiones de interés, ánimo y empatía por parte del médico. Cualquier hecho vinculado con el paciente, por insignificante o distante que parezca, podría ser la clave de la solución de su problema clínico. Es importante la exploración física de órganos y sistemas para obtener las características de una enfermedad subyacente que podría no mencionarse en la narración del paciente. En general, sólo los pacientes que se sienten cómodos aportarán información completa; por ello, ganarse la mayor confianza posible contribuye de manera decisiva a obtener información adecuada en la anamnesis.

La anamnesis fructífera es algo más que el señalamiento ordenado de síntomas. El médico, al escuchar a su paciente y percatarse de la forma como describe sus síntomas, podrá obtener datos muy valiosos sobre el problema. Las inflexiones de la voz, la expresión facial, los gestos y la postura (p. ej., "lenguaje corporal") pueden aportar pistas valiosas del significado que tienen los síntomas para el enfermo. La cultura médica y la capacidad de recordar hechos varían con cada individuo, por ello todos los datos señalados en la anamnesis deben corroborarse en la medida de lo posible. Los antecedentes sociales también aportan pistas valiosas respecto de los tipos de enfermedades que se deben considerar. Los antecedentes familiares, además de identificar trastornos mendelianos raros, también señalan a menudo factores de riesgo de problemas comunes como cardiopatía coronaria, hipertensión o asma. La descripción minuciosa de los datos de la familia puede obligar a solicitar la colaboración de múltiples familiares para que la historia clínica sea completa y exacta. Por lo general, un médico experimentado puede formular un diagnóstico diferencial relevante sólo a partir de la anamnesis, utilizando la exploración física y las pruebas de diagnóstico para limitar la lista o revelar signos inesperados que conducen a una investigación más enfocada.

El simple hecho de obtener los datos de la anamnesis ofrece al médico la oportunidad de establecer o reforzar un vínculo peculiar que siente las bases de la relación ideal entre él y el enfermo. Dicho proceso permite al médico apreciar la manera como el paciente percibe su padecimiento, las expectativas que tiene del médico y del sistema de salud, además de las consecuencias económicas y sociales que le impone la enfermedad. Si bien en la actualidad las instalaciones donde se brinda asistencia pueden imponer limitaciones de tiempo a las consultas, es importante no acelerar la fase de anamnesis porque el paciente podría tener la impresión de que lo que le relata al médico carece de importancia, y de este modo podría omitir datos que en realidad son importantes. Nunca será demasiado enfatizar en el carácter confidencial de la relación entre el médico y su paciente.

Exploración física Con la exploración física se intenta identificar los signos físicos de la enfermedad. La importancia de tales manifestaciones objetivas se refuerza cuando confirman un cambio funcional o estructural ya sugerido por los datos aportados por el enfermo. Sin embargo, en ocasiones los signos físicos son la única evidencia de la enfermedad.

La exploración física debe realizarse de forma metódica y rigurosa, teniendo en cuenta la comodidad y el pudor del paciente. Si bien muchas veces se dirige la atención hacia el órgano o parte del cuerpo lesionado, sobre la base de los antecedentes, la exploración física de un nuevo paciente

Biblioteca Médica Virtual

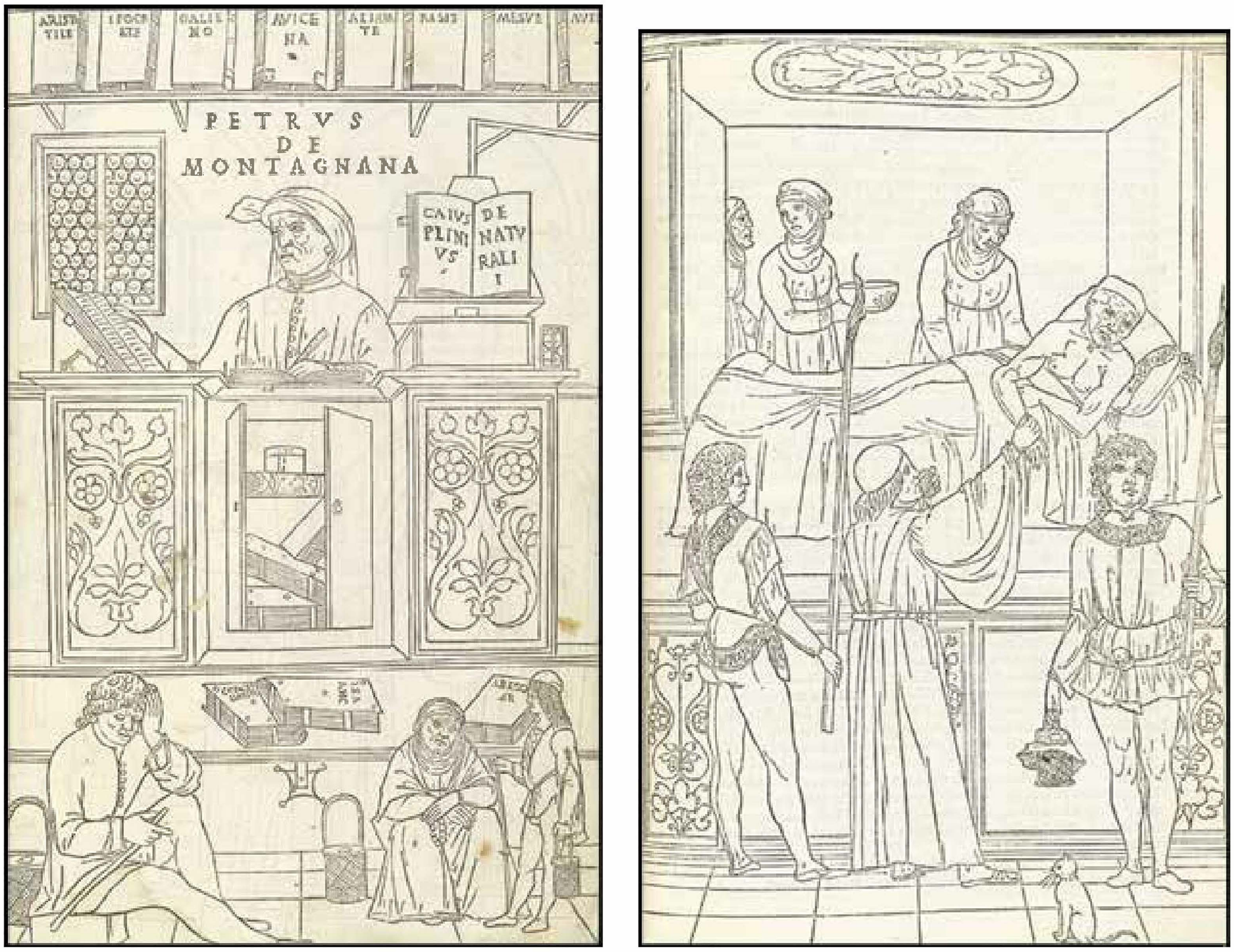


FIGURA 1-1 Grabados en madera del *Fasciculus Medicinae* de Johannes de Ketham, el primer texto médico ilustrado que se imprimió; se muestran los métodos de acceso e intercambio de información en la práctica médica durante el primer Renacimiento. Se publicó por primera vez en 1491 para consulta de estudiantes y practicantes de la medicina, y en los 25 años siguientes se hicieron seis ediciones de *Fasciculus Medicinae*. *Izquierda:* Petrus de Montagnana, un conocido médico, maestro en la Universidad de Padua y autor de una antología de estudios de casos instructivos, consulta textos médicos que datan desde la antigüedad hasta el primer Renacimiento. *Derecha:* un médico y sus ayudantes atienden a un paciente con peste. *(Cortesía de U.S. National Library of Medicine.)*

debe extenderse de la cabeza a los pies en una búsqueda objetiva de anomalías. Los resultados de la exploración, al igual que los detalles de los antecedentes, deben registrarse en el momento mismo que se obtienen, no horas después, cuando pueden resultar susceptibles a distorsiones de la memoria. Las habilidades para la exploración física deben aprenderse bajo la observación directa de médicos experimentados. Incluso los médicos expertos pueden beneficiarse de la enseñanza y retroalimentación continuas. La simulación de valores de laboratorio y pacientes estandarizados tiene una función cada vez más importante en el desarrollo de habilidades clínicas, aunque la habilidad en el diagnóstico físico se adquiere a través de la experiencia, pero no es sólo la técnica la que determina el éxito de la detección de signos clínicos. Para la detección de petequias aisladas, de soplos diastólicos leves o de pequeñas tumefacciones en el abdomen no se necesitan ojos u oídos agudos o dedos muy sensibles y sí, en cambio, una mente alerta ante la posibilidad de tales descubrimientos. Los signos físicos están sujetos a cambios, por lo que es importante repetir la exploración física tantas veces como la situación clínica lo exija.

Dadas las múltiples pruebas diagnósticas con elevada sensibilidad disponibles ahora (sobre todo técnicas de imágenes), puede ser tentador reducir el énfasis en la exploración física. De hecho, el médico atiende por primera vez a innumerables pacientes después de que se les han realizado diversas pruebas diagnósticas y se conocen sus resultados. Tal situación no debe ser obstáculo para que realice una exploración física minuciosa, porque no es raro que subsistan signos clínicos que no se detectaron en los estudios diagnósticos previos a la exploración. El acto de explorar (tocar) al paciente también brinda la oportunidad de establecer comunicación, y puede ejercer efectos tranquilizadores que fomenten la relación entre paciente y médico.

Estudios diagnósticos Los médicos dependen cada vez más de innumerables pruebas de laboratorio para dilucidar problemas clínicos. Sin embargo, el cúmulo de datos de laboratorio no exime al médico de la responsabilidad de una observación, exploración y estudio cuidadosos del paciente. También es esencial tomar en cuenta las limitaciones de tales pruebas. Debido a precisión aparente, estas pruebas a menudo adquieren un halo de autoridad con independencia de su propia confiabilidad, de los errores humanos de quienes las realizan e interpretan, y de las deficiencias de los instrumentos utilizados. Los médicos deben, además, ponderar los riesgos y gastos derivados de las pruebas de laboratorio que prescriben, en relación con la información que pueden proporcionar.

Casi nunca se ordena una sola prueba de laboratorio. En lugar de eso, los médicos casi siempre solicitan "baterías" de múltiples pruebas que a menudo resultan útiles y pueden realizarse en una sola muestra con un costo relativamente bajo. Por ejemplo, pueden proporcionar la clave para síntomas inespecíficos como debilidad generalizada y fatiga, al mostrar anomalías en la función hepática, lo que sugiere el diagnóstico de hepatopatía crónica. En ocasiones, basta un solo dato anormal, como puede ser la existencia de concentraciones altas de calcio sérico, para indicar la presencia de enfermedades determinadas, como el hiperparatiroidismo o una neoplasia oculta.

Puede ser útil el empleo juicioso de pruebas de detección (p. ej., la medición del colesterol de lipoproteínas de baja densidad) que permiten la intervención temprana para prevenir la enfermedad **(cap. 4)**. Las pruebas de detección aportan más información cuando se dirigen a enfermedades o trastornos comunes y cuando sus resultados indican la necesidad de realizar otras pruebas o intervenciones quirúrgicas útiles, pero a menudo costosas. Por otra parte, los análisis bioquímicos junto con pruebas de laboratorio sencillas como la biometría hemática, análisis urinario y velocidad de eritrosedimentación, a menudo proporcionan mayores indicios sobre la presencia de un proceso patológico. Por el otro lado, el médico debe aprender a valorar anomalías ocasionales identificadas con las pruebas de detección sistemática que no indican necesariamente la existencia de una enfer-

Biblioteca Médica Virtual

medad importante. No hay nada más costoso e improductivo que realizar estudios posteriores basados tan sólo en la detección del laboratorio, de una anomalía aislada en alguien que, por lo demás, está sano. Debido a que se realizan pruebas de manera sistemática con fines de detección, suele haber una o dos que tengan valores un poco anormales. No obstante, incluso si no hay razón para sospechar una enfermedad subyacente, las pruebas con resultados anormales casi siempre se repiten para descartar un error de laboratorio. En caso de confirmarse la anomalía, es importante considerar su posible importancia en el contexto del cuadro que presenta el enfermo y de los resultados de las demás pruebas.

El desarrollo de los estudios de imágenes, ahora con mayor sensibilidad y especificidad técnica, avanza a buen ritmo. Estas pruebas aportan información anatómica muy detallada que puede ser un factor central para la toma de decisiones médicas. La ecografía, la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) han sustituido a técnicas antiguas con más penetración corporal y han ampliado las posibilidades diagnósticas. Ante su capacidad innegable y la rapidez con la que se puede confirmar un diagnóstico, el médico puede ceder a la tentación de ordenar una serie de estudios de ese tipo. Todo médico sabe de situaciones en las que después de estudios de imágenes se obtuvieron datos que llevaron a la confirmación de un diagnóstico inesperado. Sin embargo, los pacientes deben soportar la práctica de tales estudios, sin contar con el costo adicional cuando se aplican métodos innecesarios. Además, investigar un signo anormal inesperado a veces se acompaña de riesgos o gastos y puede culminar en el diagnóstico de un problema poco importante. El médico hábil debe saber utilizar con juicio estos potentes recursos diagnósticos, y plantearse siempre la interrogante de si sus resultados modificarán el tratamiento y redundarán en beneficios para el enfermo.

PRINCIPIOS DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE

Equipo multidisciplinario Desde hace tiempo, la práctica médica en equipo incluye grupos, en particular médicos que trabajan con personal de enfermería. Los avances en la medicina han aumentado la capacidad para tratar situaciones clínicas muy complejas (p. ej., unidades de cuidados intensivos [ICU, *intensive care units*], trasplante de médula ósea) y han cambiado la carga de la enfermedad hacia los trastornos crónicos. Como un paciente individual puede tener múltiples enfermedades crónicas, es probable que sea atendido por distintos especialistas, además de un médico general. Dentro del hospital, la atención puede incluir a múltiples consultores, además del médico principal que hospitalizó al paciente. La comunicación mediante el expediente clínico es necesaria, pero no suficiente, sobre todo cuando los pacientes tienen problemas médicos complejos o cuando es necesario tomar decisiones difíciles sobre el plan terapéutico óptimo. Los médicos deben estar dispuestos a encontrarse en persona o por teléfono para asegurar una comunicación clara y una planeación minuciosa. Es importante señalar que los pacientes a menudo reciben o perciben distintos mensajes de varios profesionales médicos; debe intentarse mantener la consistencia de los mensajes que se emiten al paciente. Los planes y las opciones de tratamiento deben describirse de forma concisa y clara al paciente.

Otra dimensión de la atención en equipo se refiere a los profesionales de la salud afines. No es inusual que un paciente hospitalizado tenga encuentros con terapeutas físicos, farmacéuticos, inhaloterapeutas, técnicos en radiología, trabajadores sociales, nutriólogos y personal de transporte (entre otros), además de los médicos y profesionales de enfermería. Cada una de estas personas contribuye a la atención clínica y a la experiencia del paciente con el sistema de salud. En el ámbito ambulatorio, la detección de la enfermedad y la atención de trastornos crónicos a menudo son realizadas por personal de enfermería, asistentes médicos y otros profesionales de la salud afines.

El crecimiento de la atención multidisciplinaria tiene implicaciones importantes para la cultura médica; el entrenamiento de estudiantes y residentes; y para la organización de los sistemas de salud. A pesar de la diversidad en el entrenamiento, habilidades y responsabilidades entre los profesionales de la salud, es necesario mantener y reforzar valores comunes. Muchas escuelas de medicina incorporaron el trabajo en equipo interdisciplinario en sus planes de estudio. La comunicación efectiva es seguramente el aspecto más difícil de implementar para la atención en equipo. Aunque la comunicación puede facilitarse con los dispositivos electrónicos, que incluyen expedientes clínicos, aplicaciones o mensajes de texto, es esencial equilibrar la eficacia con la dedicación del tiempo necesario para hablar de forma directa con los colegas.

La dicotomía de la medicina interna dentro y fuera del hospital El entorno hospitalario ha sufrido transformaciones impresionantes en las últimas décadas. Los servicios de urgencia y de medicina intensiva han evolucionado: ahora identifican y tratan a sujetos en estado crítico, lo que les permite sobrevivir a enfermedades que antes eran mortales. Al mismo tiempo, hay una presión cada vez mayor para reducir la estancia hospitalaria y tratar enfermedades complejas en el entorno ambulatorio. No es sólo la disminución de costos lo que ha impulsado tal transición, sino también la posibilidad de utilizar nuevas tecnologías extrahospitalarias, como los estudios de imágenes y los catéteres de goteo percutáneo para la administración de antibióticos o soluciones nutricionales de largo plazo, los procesos quirúrgicos con mínima penetración corporal y las evidencias de que los resultados muy a menudo mejoran si se disminuye el tiempo de estancia hospitalaria.

Además de los pabellones médicos usuales, ahora los hospitales incluyen múltiples niveles de atención distintos, como el servicio de urgencias, salas de procedimientos, unidades de observación nocturna, unidades de cuidados intensivos y unidades de cuidados paliativos. Una consecuencia de esta diferenciación ha sido el surgimiento de nuevas tendencias, incluso especialidades (p. ej., medicina de urgencias y atención al final de la vida), y la de atención intrahospitalaria a cargo de especialistas en medicina hospitalaria y en cuidados intensivos. La mayoría de los especialistas en *medicina hospitalaria* son internistas certificados que tienen la responsabilidad principal de atender a los pacientes hospitalizados y cuyo trabajo se limita por completo al hospital. En la actualidad, la brevedad de la estancia hospitalaria usual significa que la mayoría de los pacientes sólo reciben atención aguda mientras permanece en el hospital. La mayor complejidad de la medicina intrahospitalaria hace que sea muy provechosa la presencia de un médico internista con entrenamiento, habilidades y experiencia específicos en el ambiente hospitalario. Los *intensivistas* son médicos certificados por un consejo con calificación en medicina de cuidados intensivos, que dirigen las ICU y atienden a los pacientes muy graves que están en ellas. Por tanto, queda claro que uno de los desafíos más importantes de la medicina interna actual es asegurar la continuidad de la comunicación y el flujo de información entre el médico de atención primaria de un paciente y estos médicos que están a cargo de la atención hospitalaria del individuo. A menudo es complicado mantener estos canales de comunicación por la recepción-entrega del paciente, o sea, de la unidad ambulatoria al ambiente hospitalario, de la ICU al pabellón de medicina general, y del hospital al ambiente ambulatorio.

La participación de muchos profesionales médicos, aunada a estas transiciones, pone en riesgo la relación personal tradicional entre el paciente y el médico general. Por supuesto, es muy conveniente para el enfermo que haya una colaboración eficaz entre los diversos profesionales que lo atienden; sin embargo, *es obligación del médico general que atiende al paciente brindar orientación integral durante toda la enfermedad.* Para cumplir con esta necesidad, el médico general debe estar familiarizado con las técnicas, las habilidades y los objetivos de los especialistas y profesionales afines que atienden a sus pacientes en el hospital. Además, los médicos de atención primaria deben asegurarse que sus pacientes se beneficien de los avances científicos y la pericia de los especialistas cuando se necesiten, fuera y dentro del hospital. Los médicos generales también pueden explicar la función de estos especialistas para tranquilizar a los pacientes al hacerles ver que están en manos de los médicos mejor preparados para tratar una enfermedad grave. Sin embargo, el médico de atención primaria debe conservar la responsabilidad final de tomar decisiones cruciales para el diagnóstico y tratamiento, además de asegurar al paciente y su familia que las decisiones se toman en consulta con estos especialistas, por parte de un médico que tiene la perspectiva general y completa del caso.

Mitigación del estrés en el marco de la enfermedad aguda Pocas personas están preparadas para un nuevo diagnóstico de cáncer o para anticipar la presencia de un infarto del miocardio, apoplejía o un accidente grave. La atención del paciente atemorizado o desconsolado se dificulta por estas respuestas comprensibles a sucesos potencialmente mortales. El médico y otros profesionales de la salud pueden reducir el impacto de los incidentes que cambian la vida si proporcionan información de una manera clara, calmada, consistente y tranquilizadora. A menudo, la información y el consuelo deben repetirse. Los cuidadores también deben reconocer que para las personas ajenas a estos lugares, los servicios de urgencias del hospital, la unidad de cuidados intensivos (ICU) y los pabellones de medicina interna representan un ambiente intimidante. El sujeto hospitalizado queda dentro de un medio lleno de corrientes de aire, botones y luces muy intensas; su cuerpo es invadido por tubos y cables, y es acosado por los integrantes del personal (personal del hospital, especialistas, enfermeras,

Biblioteca Médica Virtual

sus ayudantes, asistentes de médicos, trabajadoras sociales, tecnólogos, fisioterapeutas, estudiantes de medicina, personal burocrático, los médicos personales y consultores, entre otros). Se le transporta a laboratorios especiales e instalaciones para la obtención de imágenes llenas de luces parpadeantes, ruidos raros y personal desconocido; puede quedar sin atención alguna durante periodos; a veces tiene que compartir una estancia con otros pacientes con sus propios problemas. No es raro que el enfermo pierda el sentido de la realidad. Es importante que el médico valore la experiencia desde la perspectiva del paciente e intente fomentar una relación personal sólida con él para así orientarlo durante tal experiencia y hacer más tolerable una situación estresante.

Decisiones médicas La decisión médica es una responsabilidad importante del profesional y surge en cualquier etapa de la valoración diagnóstica y terapéutica. El proceso de toma de decisiones incluye la solicitud de pruebas adicionales, solicitudes de consultas y decisiones sobre tratamientos y predicciones pronósticas. Este proceso requiere un conocimiento profundo de la fisiopatología y la evolución natural de la enfermedad. Plantear un diagnóstico diferencial, además de obligar a contar con una base amplia de datos, exige la capacidad de valorar las probabilidades relativas de que surjan algunas enfermedades. La aplicación del método científico, en especial el planteamiento de hipótesis y la reunión de datos, es esencial en la tarea de aceptar o rechazar un diagnóstico particular. El análisis de los diagnósticos diferenciales es una situación reiterativa. Conforme se acumulan nuevos datos o resultados de estudios, el número de cuadros patológicos por considerar puede disminuir o ampliarse de modo apropiado. Cuando sea posible, las decisiones médicas deben realizarse basadas en evidencias, tomando como ventaja los ensayos clínicos rigurosos o las comparaciones objetivas de las diferentes pruebas diagnósticas. La *medicina basada en evidencias* es contraria a la aguda experiencia anecdótica, la cual a menudo está sesgada. A menos que se sintonice con la importancia de utilizar estudios más amplios y objetivos para tomar decisiones, incluso los médicos más experimentados pueden verse influidos de forma indebida por los encuentros recientes con pacientes seleccionados. La medicina basada en evidencias se ha convertido en una parte cada vez más importante de la práctica médica sistemática y ha llevado a la publicación de muchas guías prácticas útiles.

A pesar de la importancia de la medicina basada en evidencias, gran parte de las decisiones clínicas todavía se basan en el buen criterio del médico, proceso que es difícil de cuantificar o incluso valorar de manera cualitativa. Los médicos deben usar sus conocimientos y experiencia como base para comparar factores conocidos, junto con las incertidumbres inevitables y la necesidad de usar un juicio intelectual firme. Esta síntesis de información es en particular importante cuando no se cuenta con una base de pruebas de gran peso. Algunos métodos cuantitativos pueden ser de enorme utilidad para sintetizar la información publicada, en especial pruebas diagnósticas, teorema de Bayes y modelos estadísticos multivariados. Los métodos diagnósticos disminuyen la incertidumbre respecto del diagnóstico o el pronóstico en una persona particular, y ayudan al médico a seleccionar el mejor tratamiento para la enfermedad. La serie de métodos diagnósticos complementa los datos de la anamnesis y de la exploración física. La precisión o exactitud de un estudio o prueba particular se valora al conocer su sensibilidad (cifra de resultados positivos verdaderos) y especificidad (cifra de resultados negativos verdaderos), así como el valor predictivo que tienen los resultados positivos o negativos. **Véase el capítulo 3 para un análisis más completo de la toma de decisiones en la medicina clínica.**

Guías para el ejercicio de la profesión Muchas organizaciones profesionales e instituciones gubernamentales han desarrollado guías para el ejercicio de la medicina que facilitan a los médicos y otro tipo de personal asistencial, la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas basadas en evidencias, con eficacia proporcional a su costo y adaptadas de modo adecuado al paciente y a la situación clínica particular. Al ampliar el número de datos médicos, las guías pueden servir de marco para tratar a individuos con diagnósticos o síntomas particulares. Las guías clínicas pueden proteger a los pacientes contra una atención inferior a la estándar, en especial a aquellos sin los beneficios adecuados para atención de la salud. Estas guías también protegen a personal escrupuloso contra demandas inadecuadas por negligencia profesional, y a la sociedad, de los costos excesivos que conlleva el abuso de recursos clínicos. Sin embargo, las guías para la práctica clínica tienen algunos inconvenientes y uno de ellos es que simplifican de manera excesiva las complejidades de la medicina. Además, hay grupos con perspectivas diferentes que pueden plantear recomendaciones distintas en cuanto a situaciones tan básicas como la necesidad de realizar de forma sistemática la mamografía a mujeres, o la determinación del antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) en varones. Por último, las guías no consideran (ni se espera que lo hagan) la singularidad de cada persona y la de su enfermedad. El gran problema para el médico es integrar dentro de la práctica clínica las recomendaciones útiles brindadas por expertos sin aceptarlas a ciegas ni ser limitados de modo inapropiado por ellas.

Medicina de precisión El concepto de *medicina de precisión* o *personalizada* refleja la aceptación cada vez mayor de que una vez que las enfermedades se agrupan, pueden estratificarse más con base en las características genéticas, de biomarcadores, fenotípicas y psicosociales que distinguen a un paciente determinado de otros pacientes con cuadros clínicos similares. Una parte inherente de este concepto es el objetivo de dirigir los tratamientos de forma más específica para mejorar los resultados clínicos de un paciente individual y minimizar los efectos colaterales innecesarios para aquellos con menor probabilidad de responder a un tratamiento particular. En algunos aspectos, la medicina de precisión representa la evolución de las guías para la práctica clínica, que casi siempre se desarrollan para poblaciones de pacientes con un diagnóstico especifico (p. ej., hipertensión, nódulo tiroideo). Conforme se comprenden mejor la fisiopatología, pronóstico y respuestas terapéuticas de los subgrupos con estos diagnósticos, las guías clínicas relevantes incorporan recomendaciones cada vez más refinadas para los individuos en estos subgrupos. La función de la medicina de precisión tiene importancia particular para los cánceres en los que las pruebas genéticas pueden predecir las respuestas (o la falta de ellas) a tratamientos dirigidos **(cap. 69)**. Es posible anticipar aplicaciones similares de la medicina de precisión a la farmacogenómica, trastornos inmunitarios y enfermedades en las que los biomarcadores predicen mejor las respuestas terapéuticas.

Valoración de resultados En general, los médicos utilizan parámetros *objetivos* y que pueden medirse con facilidad para juzgar el resultado de una intervención terapéutica. Estas mediciones pueden simplificar demasiado la complejidad de un trastorno clínico, ya que los pacientes a menudo se presentan con un problema clínico sustancial en el contexto de múltiples enfermedades primarias que lo complican. Por ejemplo, un paciente puede acudir con dolor precordial e isquemia cardiaca, pero con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal. Por esta razón, las mediciones de resultados como la mortalidad, duración de la estancia hospitalaria o tasas de reingreso casi siempre se ajustan según el riesgo. Un punto importante es que los pacientes casi siempre buscan atención médica por razones *subjetivas*; desean obtener alivio al dolor, conservar o recuperar la función y disfrutar de la vida. Los componentes del estado de salud o de la calidad de vida del paciente pueden incluir el bienestar corporal, la capacidad para la actividad física, el desarrollo de las actividades personales y profesionales, la actividad sexual, la función cognitiva y la percepción global de la salud. Cada una de estas importantes áreas puede valorarse por medio de entrevistas estructuradas o cuestionarios diseñados para tal efecto. Estas valoraciones también proporcionan parámetros útiles para que el médico pueda juzgar la opinión subjetiva del paciente respecto de su incapacidad y de la respuesta al tratamiento, en particular en las enfermedades crónicas. La práctica de la medicina exige considerar e integrar los resultados objetivos y subjetivos.

Muchos sistemas de salud utilizan datos de encuestas y retroalimentación de pacientes para valorar rasgos cualitativos, como la satisfacción del paciente, el acceso a la atención y la comunicación con el personal de enfermería y los médicos. En Estados Unidos se usan las encuestas HCAHPS (*Hospital Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems*), en muchos sistemas y luego se publican. Los medios sociales también se usan para valorar la retroalimentación en tiempo real, además de compartir las experiencias de los pacientes respecto a los sistemas de atención médica.

Errores en la prestación de los servicios de salud Informes del *Institute of Medicine* (ahora la *National Academy of Medicine* [NAM]) exigía la elaboración de un programa ambicioso que disminuyera la frecuencia de errores médicos y mejorara la seguridad del paciente mediante el diseño y la aplicación de cambios fundamentales en los sistemas de atención de la salud. Es responsabilidad del hospital y las organizaciones de cuidados de la salud desarrollar sistemas que reduzcan el riesgo y garanticen la seguridad del paciente. Los errores de la administración de fármacos disminuyen si se usan sistemas de prescripción basados en procedimientos electrónicos, o cuando no se encuentren disponibles tales opciones, que eliminen la posibilidad de interpretar mal una prescripción escrita a mano. Cualquiera que sea la situación clínica, es responsabilidad del médico administrar con prudencia las poderosas medidas terapéuticas, y tomar en cuenta sus efectos, riesgos potenciales y costos. Se pueden reducir al máximo las complicaciones de las infecciones intrahospitalarias si se practican siste-

Biblioteca Médica Virtual

mas de control de infecciones, protocolos de lavado de manos y supervisión cuidadosa de la administración de antibióticos. Las tasas de infección de catéteres centrales se han reducido de manera sustancial en muchos centros mediante el cumplimiento cuidadoso del personal capacitado a los protocolos estandarizados para introducir y mantener dichos dispositivos. Las tasas de infección quirúrgica y la cirugía en el sitio equivocado también pueden disminuirse con protocolos estandarizados y listas de verificación. Es posible minimizar las caídas de los pacientes con el uso prudente de sedantes y la asistencia apropiada para los cambios de la cama a la silla y de la cama al baño. Consideradas en conjunto, éstas y otras medidas salvan miles de vidas cada año.

Registros médicos electrónicos Tanto la dependencia cada vez mayor en las computadoras como la fuerza de la tecnología de la información hoy desempeñan una función central en la medicina, incluidos los esfuerzos para reducir los errores médicos. Los datos de laboratorio se encuentran disponibles de manera universal a través de computadoras. En la actualidad, muchos centros clínicos poseen registros médicos electrónicos (EMR, *electronic medical records*), registro computarizado de prescripciones, además de rastreo de fármacos por códigos de barras. Algunos de los sistemas son interactivos y recuerdan o advierten con anticipación de posibles errores médicos.

Los EMR tienen la enorme capacidad de brindar acceso rápido a la información clínica, estudios de imágenes, resultados de laboratorio y registros de fármacos. Estos datos pueden usarse para vigilar y reducir las variaciones innecesarias en la atención, y para proporcionar información en tiempo real sobre los procesos de atención y resultados clínicos. Lo ideal es que los expedientes del paciente se transfieran con facilidad dentro del sistema de salud. Sin embargo, limitaciones tecnológicas y problemas de confidencialidad y costos siguen frenando el uso generalizado de registros médicos electrónicos en muchas situaciones clínicas.

Pese a todas las ventajas que representan los registros médicos electrónicos, también pueden distanciar al médico del paciente si no se tiene cuidado de preservar el contacto directo. Muchos proveedores dedican un tiempo considerable a ingresar información para generar datos estructurados y cumplir con los requisitos de facturación. Pueden sentirse presionados para tomar atajos, como "cortar y pegar" partes de notas anteriores en el registro diario, lo que aumenta el riesgo de errores. Los EMR también estructuran la información de una manera que interrumpe el flujo narrativo tradicional a través del tiempo y entre los proveedores. Estas características, que pueden ser frustrantes para algunos proveedores, deben sopesarse con las ventajas de un acceso rápido a antecedentes médicos, imágenes, datos de laboratorio y notas de consultores.

Tan valiosa como lo es, la tecnología de la información es un mero instrumento y nunca sustituirá las decisiones clínicas que de preferencia debe tomar un médico. Los conocimientos clínicos y la comprensión de las necesidades del enfermo, junto con las determinaciones cuantitativas, todavía parecen representar la mejor manera de tomar una decisión médica.

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

Nunca se insistirá demasiado en la trascendencia de la relación personal entre el médico y su paciente, porque un número extraordinariamente grande de situaciones diagnósticas y terapéuticas dependen de forma directa de ella. Una de las cualidades esenciales del médico es su interés por la humanidad ***pues el secreto de la atención al paciente reside en interesarse en el enfermo****.*

—Francis W. Peabody, octubre 21, 1925,
Conferencia en Harvard Medical School

El médico tendrá siempre presente que cada paciente es un ser humano, con problemas que trascienden sus síntomas físicos. No son "casos" ni "ingresos hospitalarios" ni "enfermedades". Los pacientes no abandonan su tratamiento; son los tratamientos los que no benefician a los pacientes. El aspecto anterior asume importancia particular en esta época de alta tecnología en la medicina clínica. La mayoría de los enfermos tiene ansiedad y miedo. Los médicos deben transmitir confianza y tranquilidad, pero nunca deben volverse arrogantes o condescendientes. La actitud seria y profesional, junto con la franqueza y el calor humano, logran aliviar en gran medida la ansiedad y alientan al paciente a compartir todos los aspectos de sus antecedentes médicos. La empatía y la compasión son virtudes esenciales de un médico empático. El médico debe pensar en el entorno en el cual surgió la enfermedad, es decir, en términos del propio paciente y también del medio familiar, social y cultural. La relación ideal médico-paciente se basa en el conocimiento íntimo de la persona, en la confianza mutua y en la capacidad de comunicación.

La función del médico en el consentimiento informado Los principios fundamentales de la ética médica requieren que los médicos actúen en favor del mejor interés del paciente y respeten su autonomía. Estos requerimientos adquieren relevancia particular en cuanto al tema del consentimiento informado. Es necesario que los pacientes firmen un consentimiento informado para cualquier procedimiento diagnóstico y terapéutico. La mayoría de los individuos tiene conocimiento médico limitado y depende del médico para obtener un consejo. Al comunicarse de manera clara y comprensible, los médicos deben mantener una discusión completa sobre las alternativas de atención y deben explicar los riesgos, beneficios y consecuencias probables de cada alternativa. En todos los casos, el médico es responsable de asegurar que el paciente comprenda bien estos riesgos y beneficios; la exhortación a las preguntas es parte importante de este proceso. Puede ser necesario repasar ciertos problemas con el paciente más de una vez. Ésta es la definición misma de *consentimiento informado*. La explicación y discusión completas y claras de los procedimientos y tratamiento propuestos pueden mitigar mucho el temor a lo desconocido que a menudo acompaña a la hospitalización. Con frecuencia, la comprensión del paciente mejora con la discusión repetida de los temas, de manera que el sujeto se sienta apoyado y no amenazado, con respuesta a cualquier nueva pregunta que surja. Una comunicación excelente también resuelve malentendidos en caso de existir alguna complicación en relación con la intervención.

Debe tenerse especial cuidado de asegurar que el médico que solicita el consentimiento informado del paciente no tenga un conflicto de intereses real o aparente que implique un provecho personal.

Cómo abordar un pronóstico grave y la muerte Ninguna circunstancia causa mayor aflicción que confirmar el diagnóstico de una enfermedad incurable, en especial cuando la muerte prematura es inevitable. ¿Qué se puede decir al paciente y a su familia? ¿Qué medidas deben tomarse para prolongar la vida del enfermo? ¿Qué hacer para mantener su calidad de vida?

La transparencia de la información, comunicada de manera apropiada, es esencial en caso de una enfermedad terminal. Incluso los pacientes que parecen inconscientes de sus circunstancias médicas, o cuyas familias los han protegido del diagnóstico o el pronóstico, a menudo tienen una idea de su enfermedad. Ellos también pueden tener malinterpretaciones que pueden producirles ansiedad. El paciente debe tener la oportunidad de hablar con el médico y hacer preguntas. Un médico competente y perspicaz usa esta comunicación abierta como base para valorar qué desea saber el paciente y cuándo desea saberlo. Con base en las respuestas del individuo, el médico puede decidir el momento adecuado para compartir información. Al final, el paciente debe comprender la evolución anticipada de la enfermedad para poder hacer los planes y preparativos apropiados. También debe participar en las decisiones, y para ello conocer los objetivos terapéuticos (paliación), los efectos de la enfermedad y las posibles consecuencias del tratamiento. También deben tenerse en cuenta las creencias religiosas del individuo. Para algunos enfermos es más fácil compartir con su médico sus sentimientos respecto de la muerte, ya que es probable que sea más objetivo y menos emotivo que sus familiares.

El médico debe brindar al enfermo, o procurar que alguien lo haga, apoyo emocional, físico y espiritual, y debe ser compasivo, paciente y sincero. En muchos casos, se gana mucho dando una palmada en el hombro. Se procurará evitar el dolor, mantener la dignidad humana e impedir que el enfermo quede aislado de su familia. Estas últimas recomendaciones, en particular, suelen descuidarse en los hospitales, donde el empleo de aparatos para mantener la vida anula la atención integral y personal del enfermo para centrarse más bien en la enfermedad que amenaza su vida, y contra la cual la batalla terminará perdiéndose de cualquier manera. En el contexto de una enfermedad terminal, el objetivo de la medicina debe ser el de *asistir* más que el de *curar*, en el sentido más amplio del término. Un principio orientador debe ser: *ante todo, socorrer*, es decir, *auxiliar.* Al ofrecer asistencia al paciente moribundo, el médico debe estar preparado para proporcionar información a los familiares, así como aliviar su aflicción y a veces sus sentimientos de culpabilidad o incluso ira. Es importante que el médico asegure a la familia que se hizo todo lo posible para salvar al paciente. Un problema sustancial en estas circunstancias es que el médico a menudo no sabe cómo calcular el pronóstico. Además, es posible que varios miembros del equipo de salud ofrezcan distintas opiniones. La comunicación adecuada entre los profesionales es esencial para proporcionar información consistente a los pacientes. Esto es crucial cuando hay dudas sobre la mejor conducta a seguir. Debe solicitarse la asesoría de expertos

Biblioteca Médica Virtual

en atención paliativa y terminal siempre que sea necesario para no generar expectativas poco realistas en el paciente. **En el capítulo 9 se ofrece una exposición más completa de la atención del enfermo terminal.**

Tendencias en la atención de la salud: obstáculos para el médico humanista En la atención de la salud, diversas tendencias pueden hacer que la atención se vuelva impersonal. Entre dichas tendencias, algunas de las cuales ya se mencionaron, se encuentran: 1) intentos decididos de reducir los costos cada vez mayores de la asistencia; 2) el número creciente de programas de control de la atención cuyo objetivo es disminuir los costos, pero en los que el paciente puede tener poca oportunidad para escoger un médico o acudir a él de forma constante; 3) depender cada vez más de progresos tecnológicos y computarizados para muchos aspectos del diagnóstico y el tratamiento, y 4) la necesidad de que participen innumerables médicos en la atención de muchos enfermos en grave estado.

Los cambios mencionados en el sistema clínico hacen que un objetivo muy difícil de alcanzar para los médicos sea conservar los aspectos *humanos* de la asistencia médica. En Estados Unidos, el *American Board of Internal Medicine*, junto con el *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine* y la *European Federation of Internal Medicine*, han publicado un *Charter on Medical Professionalism* que destaca los tres principios más importantes que los médicos deben cumplir con la sociedad: 1) la prioridad del bienestar del paciente; 2) la autonomía del enfermo, y 3) la justicia social. Aunque las escuelas de medicina ponen un énfasis sustancial en el profesionalismo, los atributos personales del médico, incluida su integridad, respeto y compasión, también son en extremo importantes. En Estados Unidos, la *Gold Humanism Society* reconoce a los individuos que son un ejemplo de humanismo en el cuidado del paciente y que sirven como modelo para la educación y adiestramiento médicos.

Algunas de las características del médico humanitario son su disponibilidad constante, la expresión de su interés sincero, la voluntad de dedicar tiempo a explicar todos los aspectos de la enfermedad y una actitud objetiva y sin prejuicios cuando atiende a personas de diferentes culturas, modos de vida, actitudes y valores. Todos los médicos se enfrentarán, en algún momento, a enfermos que despierten intensas reacciones emocionales negativas o positivas. El médico debe estar atento a sus propias reacciones hacia estos sujetos y situaciones, así como vigilar y controlar de manera consciente su comportamiento para que en todo momento la motivación principal de sus actos sea el beneficio máximo del paciente.

Un aspecto importante de la asistencia comprende la apreciación de la "calidad de vida" de cada enfermo, que es una valoración subjetiva de lo que es más valioso para cada paciente. Dicha valoración obliga a conocer en detalle y a veces de manera muy personal al paciente, lo que se logra más bien con conversaciones deliberadas, calmadas y a menudo repetitivas. Cualquier apresuramiento entorpecerá tales interacciones, pero no por eso es menor la importancia de entender y satisfacer las prioridades de cada enfermo.

EXPANSIÓN DE FRONTERAS EN LA PRÁCTICA MÉDICA

La época de las "ómicas" En la primavera de 2003 se anunció de manera oficial la integración completa de las secuencias del genoma de los seres humanos; así comenzó la llamada era genómica. Sin embargo, incluso antes de tal progreso trascendental, el ejercicio de la medicina había evolucionado como resultado de los conocimientos obtenidos del análisis del genoma humano y también de genomas de otros microbios. Las implicaciones clínicas de estos avances se ilustran por la secuenciación del genoma completo del virus de influenza H1N1 en 2009 y la rápida identificación de la influenza H1N1 como una enfermedad pandémica con potencial mortal, así como el rápido desarrollo y divulgación de una vacuna protectora efectiva. En la actualidad, se utilizan perfiles de expresión génica para orientar el tratamiento y conocer el pronóstico de diversas enfermedades; el empleo de la genotipificación constituye una nueva forma de valorar el peligro de algunas enfermedades y también la variación de la respuesta a diversos fármacos. A pesar de estos progresos, el uso de las complejidades de la genómica en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades se encuentra todavía en sus primeras etapas. La tarea se complica por el hecho de que los fenotipos suelen depender no sólo de genes, sino de la interrelación de factores genéticos y ambientales.

En otras áreas de la medicina molecular también ha habido progresos rápidos. La *epigenómica* es el estudio de las alteraciones de las proteínas cromatínicas e histónicas y la metilación de las secuencias de DNA que influyen en la expresión de los genes **(cap. 471)**. Todas las células del cuerpo tienen secuencias de DNA idénticas; los distintos fenotipos que manifiestan las células de una persona son resultado de la regulación epigenética de la expresión génica. Las alteraciones epigenéticas se asocian a diversos cánceres y otras enfermedades. La *proteinómica*, el estudio de toda la biblioteca de proteínas elaboradas en una célula o un órgano y su compleja relación con las enfermedades, amplía el repertorio de los 23 000 genes del genoma humano al alternar el corte y el empalme, así como los procesos postraduccionales, y también al aumentar el número de modificaciones postraduccionales, muchas con resultados funcionales únicos. Se explora para el diagnóstico y aplicaciones de detección de enfermedades la presencia o ausencia de proteínas particulares en la circulación o en las células. La *microbiómica* es el estudio de los microbios residentes en los seres humanos y otros mamíferos, que en conjunto constituyen el microbioma. El genoma humano haploide tiene cerca de 23 000 genes, mientras que los microbios residentes sobre o dentro del cuerpo humano contienen más de tres o cuatro millones de genes; es probable que las contribuciones de estos microbios residentes tengan una gran relevancia para el estado de salud. En realidad, la investigación demuestra que los microbios que habitan las superficies mucosas y cutáneas humanas desempeñan una función crítica en la maduración del sistema inmunitario, el balance metabólico y la susceptibilidad a la enfermedad. Hay experimentos que vinculan diversos factores ambientales, como el uso y abuso de antibióticos, con trastornos como la obesidad, síndrome metabólico, aterosclerosis y enfermedades inmunitarias en adultos y niños. La *metagenómica*, de la cual forma parte la microbiómica, es el estudio genómico de especies ambientales que tienen la capacidad de influir de manera directa o indirecta en la biología de los seres humanos. Un ejemplo es el estudio de exposiciones a microorganismos en granjas, que podrían causar la menor incidencia de asma en niños que crecieron en ellas. La *metabolómica* es el estudio de los diversos metabolitos en células y órganos, y la forma en que se alteran en cuadros patológicos. El propio proceso de envejecimiento puede dejar huellas metabólicas reveladoras que permiten predecir (y tal vez evitar) las disfunciones de órganos y enfermedades. Es probable que también en lípidos, carbohidratos, membranas, mitocondrias y otros componentes vitales de células y tejidos, se puedan buscar perfiles propios de enfermedades. Por último, la *exposómica* se refiere a los esfuerzos para catalogar y capturar las exposiciones ambientales, como tabaquismo, luz solar, dieta, ejercicio, educación y violencia, que en conjunto tienen un enorme impacto en la salud. Toda esta nueva información pone en tela de juicio el estilo tradicional reduccionista del pensamiento médico. La variabilidad de los resultados en diferentes pacientes, junto con el gran número de variables que pueden valorarse, genera dificultades para identificar enfermedades desde la fase preclínica y definir inequívocamente estados patológicos. En consecuencia, se aplican los recursos de la *biología de sistemas* a miles de datos que se pueden obtener de cada paciente; con ello se puede contar con nuevas formas de clasificar las enfermedades. **En el capítulo 476 se ofrece un análisis más completo de dicha manera más compleja de abordar las enfermedades de los seres humanos.**

La rapidez con que se han producido tales progresos pudiera abrumar al médico en su práctica diaria. Sin embargo, él tiene la importante tarea de asegurar que se apliquen estas poderosas tecnologías y fuentes de nueva información con sensibilidad e inteligencia al paciente. Dado que las "ómicas" son un campo en evolución rápida, los médicos y profesionales encargados de la atención de la salud deben seguir preparándose para aplicar los nuevos datos en beneficio de la salud y el bienestar de sus pacientes. La práctica de métodos genéticos necesita un consejo inteligente basado en el conocimiento de la utilidad y las limitaciones de las pruebas y las consecuencias que tienen sus resultados en personas específicas. **Véase en el capítulo 457 un comentario más completo del empleo de las pruebas genéticas.**

Globalización de la medicina Es importante que los médicos tengan conocimientos de enfermedades y servicios de salud de sitios distintos de la localidad donde viven. Los viajes internacionales repercuten en la propagación de enfermedades; a veces, trastornos que son endémicos en algunas regiones aparecen en otras después que la persona viajó y volvió de ellas. La epidemia del virus de Zika en América es un ejemplo convincente de este fenómeno. Además, los factores como las guerras, migración de refugiados y cambio climático contribuyen a cambiar los perfiles de enfermedad en todo el mundo. Los pacientes tienen acceso más amplio a conocimientos especializados particulares o estudios clínicos en centros médicos distantes; el costo del viaje se puede compensarse con la calidad de la atención en dichos lugares. Al igual que cualquier otro factor que influye en los aspectos globales de la medicina. El uso de Internet ha transformado la manera de transferir información médica en todo el mundo. Dicho cambio se ha acompañado de la transferencia de información técnica por la telemedicina o la consulta internacional con imágenes radiológicas y mues-

Biblioteca Médica Virtual

tras patológicas. **Para un comentario más amplio de los aspectos de la globalización, consúltese el capítulo 460.**

Medicina por Internet En conjunto, se podría decir que el uso de Internet ha tenido un efecto positivo en el ejercicio de la medicina porque los médicos y los pacientes, a través de computadoras personales, pueden contar casi de forma instantánea, en cualquier momento y lugar del mundo, con muy amplia información. El uso de Internet tiene un enorme potencial para suministrar información actualizada, guías de práctica, las conferencias más recientes, el contenido de revistas y libros (incluido éste) y comunicación directa con otros médicos y especialistas; por ello se expanden la profundidad y la amplitud de la información que llega al médico en cuanto al diagnóstico y la atención de pacientes. En la actualidad, se puede tener acceso a muchas de las revistas médicas y contar, así, con una fuente rápida e integral de información. Al ponerse en contacto directo y oportuno con los avances más recientes de la atención médica, este medio también sirve para reducir la brecha de información que ha obstaculizado a los médicos y profesionales de la salud en áreas remotas.

Los individuos también recurren al uso de Internet cada vez más a menudo para obtener información de su enfermedad y tratamientos, y ponerse en contacto con grupos de apoyo. Los pacientes con fecuencia llegan a la consulta con información detallada sobre su enfermedad. En este sentido, es un estímulo positivo para que el médico se mantenga actualizado de la información más relevante, al tiempo que actúa como "editor" de los pacientes cuando éstos buscan en esta fuente, al parecer inagotable, información, cuya exactitud y validez no son uniformes.

Un inconveniente de gran importancia es que en Internet se publica prácticamente todo, y se esquiva con facilidad el proceso de revisión de los expertos, que es un requisito esencial para la calidad de las publicaciones. Tanto los médicos como los pacientes que buscan información médica en Internet deben estar conscientes de este peligro. A pesar de esta limitación, el uso apropiado de Internet ha revolucionado el acceso a la información para los médicos y pacientes; es un recurso notable que no estaba disponible para los médicos de generaciones previas.

Expectativas del público y responsabilidad El nivel de conocimiento y sofisticación del público general acerca de temas de salud ha crecido con rapidez en las últimas décadas. En consecuencia, se han impuesto mayores expectativas al sistema de salud, en términos generales, y a los médicos en particular. Se espera que éstos dominen todos los campos en evolución rápida (la *ciencia* de la medicina) sin olvidar las necesidades peculiares de cada paciente (el *arte* de la medicina). Por ello, los médicos son responsables no sólo de los aspectos técnicos de su tarea, sino también de la satisfacción que obtiene el paciente con la atención y sus costos.

En muchas partes del mundo existe la expectativa cada vez mayor de que los médicos se responsabilicen de la forma en que ejercen la medicina mediante el cumplimiento de ciertos estándares prescritos por los gobiernos federal y estatal. La hospitalización de los pacientes cuyos costos de atención son reembolsados por el gobierno y por otros pagadores (como las compañías de seguros) se revisa de manera sistemática. Por tanto, el médico debe justificar la causa y la duración de la hospitalización del paciente cuando éstas se salen del "promedio". La autorización del reembolso depende de la documentación de la naturaleza y complejidad de la enfermedad, como la reflejan los elementos registrados de los antecedentes y la exploración física. Un movimiento cada vez más activo de "pago por rendimiento" busca vincular los pagos con la calidad de la atención. El movimiento tiene como meta mejorar los estándares de la atención y frenar los costos cada vez más altos. En muchas partes de Estados Unidos, los contratos de atención gestionados (por capacitación) con las compañías de seguros sustituyeron la atención habitual de tarifa por servicio, lo que deja la responsabilidad de administrar el costo de toda la atención directamente a los proveedores y aumenta el énfasis en las estrategias preventivas. Además, los médicos deben aportar pruebas de que conservan su competencia profesional mediante programas obligatorios de formación continua, auditorías de los registros médicos de los pacientes, mantenimiento de la certificación o renovación de su licencia.

Ética médica y nuevas tecnologías La rapidez de los adelantos tecnológicos ha tenido repercusiones profundas en las aplicaciones médicas al grado de rebasar sus objetivos tradicionales de prevenir, tratar y curar las enfermedades. Aspectos como la clonación, la bioingeniería, el tratamiento génico, las interfaces de seres humanos/computadoras, la nanotecnología y las drogas sintéticas tienen la posibilidad de modificar predisposiciones hereditarias a enfermedades, escoger las características deseadas en embriones, incrementar el rendimiento "normal" de los seres humanos, sustituir tejidos enfermos y prolongar de manera sustancial la vida. Debido a su entrenamiento único, los médicos tienen la responsabilidad de ayudar a delinear el debate sobre los usos apropiados y limítrofes de estas nuevas técnicas, además de considerar con cuidado los problemas éticos relacionados con la implementación de tales intervenciones. Al tiempo que la medicina se torna más compleja, la toma de decisiones compartidas es cada vez más importante, sobre todo en áreas como la orientación genética y el cuidado al final de la vida, pero también en muchas circunstancias en las cuales se consideran opciones diagnósticas y de tratamiento.

Aprendizaje de la medicina Ha transcurrido un siglo desde que se publicó el *Informe Flexner*, estudio transcendental que transformó la enseñanza médica y enfatizó los fundamentos científicos de la medicina, así como en la adquisición de habilidades clínicas. En una época de efervescencia de la información y acceso a la simulación e informática médicas, muchas escuelas han puesto en práctica nuevos planes de estudio que subrayan la importancia del aprendizaje permanente y la adquisición de competencias para el trabajo en equipo, habilidades de comunicación, práctica basada en sistemas y el profesionalismo. Las herramientas de la medicina también cambian de forma continua, lo que requiere una capacitación formal en el uso de EMR, grandes conjuntos de datos, ecografía, robótica y nuevas técnicas de imágenes. Éstas y otras características de los planes de estudio de las escuelas de medicina sientan las bases de muchos de los temas que se abordaron en este capítulo y se espera que permitan a los médicos evolucionar de la competencia al dominio prefecto y la maestría, conforme acumulen experiencia y conocimientos.

En una época en que la cantidad de información que una persona debe dominar para ejercer la medicina sigue ampliándose, las presiones cada vez mayores dentro y fuera de la profesión han generado restricciones en el tiempo que un médico en fase de preparación debe estar en el hospital. Como se considera que los beneficios relacionados con la continuidad de la atención médica y la observación del progreso de un paciente quedan rebasados por el estrés impuesto a los estudiantes de medicina por las largas horas y los errores derivados de la fatiga que cometen al atender a los pacientes, se establecieron límites estrictos al número de pacientes simultáneos del que son responsables los médicos en entrenamiento, el número de pacientes nuevos que pueden valorar en un día de guardia y el número de horas que pasan en el hospital. En 1980 los residentes de medicina trabajaban más de 90 h por semana en el hospital, en promedio. En 1989 se restringió tal lapso a no más de 80 h por semana. Las horas de los residentes todavía disminuyeron cerca de 10% entre 1996 y 2008; en 2010, el *Accreditation Council for Graduate Medical Education* impuso más restricciones (p. ej., 16 h/turno) a las horas de guardia consecutivas para los residentes de primer año. El efecto de estos cambios se estudia de forma constante, pero hay pocas evidencias de que hayan repercutido en una disminución de los errores médicos. Una consecuencia inevitable del menor número de horas laborales es que se incrementa el número de veces que se delega la responsabilidad del paciente, de un médico a otro. A menudo estas transferencias implican que el paciente pase de manos de un médico que lo conoce bien porque lo valoró cuando ingresó al hospital, a otro que no lo conoce tanto. Es indispensable manejar con mucho cuidado y minuciosidad todas estas transiciones de responsabilidad, con intercambio y conocimiento de toda la información importante.

El médico como estudiante perpetuo Desde el momento en que se gradúa de la escuela de medicina, el médico se percata de que este logro es simbólico y que deberá ser un "eterno estudiante". Este concepto unas veces es estimulante y otras provoca angustia. Es estimulante porque será necesario ampliar siempre los conocimientos que se apliquen a los pacientes; provoca angustia porque el médico se da cuenta de que nunca podrá saber lo que quiere o necesita. De manera ideal, los médicos se encargarán de transformar esta idea en voluntad para seguir mejorando su perfil profesional y materializar sus potencialidades como profesional. En este sentido, tiene la responsabilidad de ampliar siempre sus conocimientos por medio de la lectura, conferencias y cursos, consulta a sus colegas y el uso de Internet. Al médico saturado de actividades se le dificultará dicha tarea; sin embargo, es una obligación el aprendizaje continuo como parte integral de su trayectoria profesional y se le debe dar máxima prioridad.

El médico como ciudadano Ser médico es un privilegio. Es una noble vocación la capacidad de aplicar los conocimientos y las habilidades en beneficio de sus semejantes. Hay un desequilibrio inherente en la relación entre el médico y el paciente en lo que se refiere a la distribución del poder. En vista de la influencia que puede ejercer el médico, éste siempre deberá estar consciente de las repercusiones que puede tener lo que hace y dice, y deberá luchar en todo momento por eliminar prejuicios, errores y preferencias individuales a fin de obtener lo mejor para el enfermo. En

Biblioteca Médica Virtual

la medida de lo posible, el médico también tratará de actuar al interior de su propia comunidad para favorecer la salud y aliviar el sufrimiento. El cumplimiento de estos objetivos se inicia con un ejemplo de vida sana y continúa con medidas que pueden tomarse para brindar la atención necesaria, incluso cuando no haya una remuneración económica de por medio.

Investigación, docencia y práctica de la medicina El título de *doctor* procede de la palabra latina *docere*, que significa "enseñar". Como los profesores, el médico debe compartir información y conocimientos con los colegas, los estudiantes de medicina y profesionales de ramas afines y con sus pacientes. La práctica de la medicina depende de la suma total de conocimientos que, a su vez, se basa en una cadena interminable de descubrimientos científicos, observaciones clínicas, análisis e interpretaciones. Los progresos de la medicina se deben a la obtención de nuevos datos a través de la investigación y los avances obtenidos en el tratamiento médico obligan a transmitir dicha información. Una responsabilidad cada vez más amplia hacia la sociedad justifica la petición del médico a los enfermos para que participen en investigaciones clínicas éticas y debidamente aprobadas, siempre que no impliquen riesgos, incomodidades o inconvenientes. Por otra parte, los médicos dedicados a la investigación clínica deben estar muy conscientes de los posibles conflictos de intereses entre sus objetivos profesionales y sus obligaciones con cada uno de sus pacientes; siempre se concederá prioridad a los mejores intereses de los pacientes.

La ambición de todos los médicos es arrancar a la Naturaleza los secretos que han desconcertado a los filósofos de todos los tiempos; rastrear hasta sus orígenes las causas de las enfermedades, y correlacionar los grandes cúmulos de conocimientos que pudieran aplicarse de forma inmediata para evitar y curar enfermedades.

—William Osler, 1849-1919

LECTURAS ADICIONALES

Cheston CC *et al.*: Social media use in medical education: A systematic review. Acad Med 88:893, 2013.

Cooke M *et al.*: American medical education 100 years after the Flexner report. N Engl J Med 355:1339, 2006.

Institute of Medicine: Dying in America: improving quality and honoring individual preferences near the end of life. Washington, DC, National Academies Press, 2015.

Institute of Medicine: Improving diagnosis in health care. Washington, DC, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2015.

Jameson JL, Longo DL: Precision medicine—personalized, problematic, and promising. N Engl J Med 372:2229, 2015.

Reeves S *et al.*: Interprofessional education: Effects on professional practice and healthcare outcomes (update). Cochrane Database Syst Rev 28: CD02213, 2013.

Stern DT, Papadakis M: The developing physician—becoming a professional. N Engl J Med 355:1794, 2006.

Vickrey BG *et al.*: How neurologists think: A cognitive psychology perspective on missed diagnoses. Ann Neurol 67:425, 2010.

West P *et al.*: Intervention to promote physician well-being, job satisfaction, and professionalism. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 174:527, 2014.

2 Promoción de la salud

Donald M. Lloyd-Jones
Kathleen M. McKibbin

OBJETIVOS Y ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN

Desde hace siglos, prevenir enfermedades agudas o crónicas antes de su aparición ha sido uno de los signos definitorios de la práctica médica excelente, y en la actualidad se utiliza como una norma para cuantificar los sistemas de salud altamente funcionales. El objetivo de las estrategias preventivas es impedir la muerte prematura. Sin embargo, en el último siglo la longevidad ha aumentado de forma impresionante a nivel mundial (en gran medida como consecuencia de prácticas de salud pública), el énfasis es cada vez mayor a la prevención, a fin de conservar la calidad de vida y extender el periodo de salud y no sólo la duración de la vida. Ante el hecho que todos los pacientes terminarán por fallecer, el objetivo de la prevención termina por constituir una estrategia para disminuir al máximo la tasa de morbilidad o de complicaciones en los últimos años de la vida; es decir, aminorar las cargas patológicas en el tiempo que la persona estaría enferma antes de fallecer. Como se muestra en la **figura 2-1**, el envejecimiento normativo incluiría una disminución constante en las reservas de la salud, que se acelera con el tiempo. La prevención lograda brinda la oportunidad de extender la vida y el lapso en que prevalece la salud, y con ello "cuadrar la curva" de pérdida de salud durante el envejecimiento.

Las estrategias de prevención se dividen en terciarias, secundarias, primarias y primordiales. La *prevención terciaria* requiere de acción rápida para evitar la muerte inminente en casos de enfermedad aguda, como sería una intervención coronaria percutánea en el marco de un infarto del miocardio con elevación del segmento ST. Las estrategias de *prevención secundaria* se orientan a evitar la reaparición de la enfermedad y la posible muerte en la persona afectada. Por ejemplo, se recomienda el uso de tamoxifeno para mujeres cuyo cáncer mamario tiene receptores de estrógenos, está en etapa incipiente y que se trató con cirugía, porque aminora el riesgo de que reaparezca la neoplasia (inclusive en la mama contralateral) y de que fallezca la paciente. La *prevención primaria* intenta disminuir el peligro de enfermedad nueva en personas con un factor de riesgo. El tratamiento de la hipertensión arterial que aún no afecta el árbol cardiovascular constituye un ejemplo de este tipo de prevención que ha sido eficaz para aminorar la incidencia de apoplejía, insuficiencia cardiaca y cardiopatía coronaria.

La *prevención primordial* es un concepto reciente (introducido en 1979) que se centra en evitar la génesis y evolución de los *factores de riesgo de enfermedad,* y no simplemente impedirla. Las estrategias de dicha forma de prevención insisten en los factores determinantes retrógrados de riesgo de que surjan enfermedades crónicas, como las costumbres alimentarias, la actividad física y factores ambientales y sociales determinantes de la salud. En consecuencia abarca estrategias terapéuticas de tipo médico en el individuo y también una dependencia neta de las normas de salud pública y social. Se advierte con claridad cada vez mayor que la prevención primordial constituye el medio primordial para disminuir la carga de las enfermedades crónicas propias del envejecimiento. Una vez que se manifiestan los factores de riesgo, es difícil retrocederlos a un nivel bajo en una persona en la que nunca habían aparecido. El tiempo que transcurre mientras actúan los niveles adversos de los factores de riesgo origina a menudo daño irreversible que impide la recuperación completa del nivel bajo de dicho factor. Por ejemplo, las personas hipertensas que regresan a niveles óptimos después de tratamiento (<120/<80 mm Hg) de su presión tienen un riesgo menor que los pacientes hipertensos no tratados, pero aún así tienen el doble de riesgo de presentar problemas cardiovasculares agudos que los pacientes que conservan en un nivel óptimo su presión arterial sin fármacos. Los individuos con hipertensión que son tratados de forma subsecuente muestran un mayor índice de masa del ventrículo izquierdo, función renal peor y mayores manifestaciones de aterosclerosis y daño de otros órganos efectores como consecuencia del tiempo que duró el incremento de la presión; el daño en tal situación no se puede revertir o anular del todo a pesar del empleo eficaz de antihipertensores. Por lo contrario,

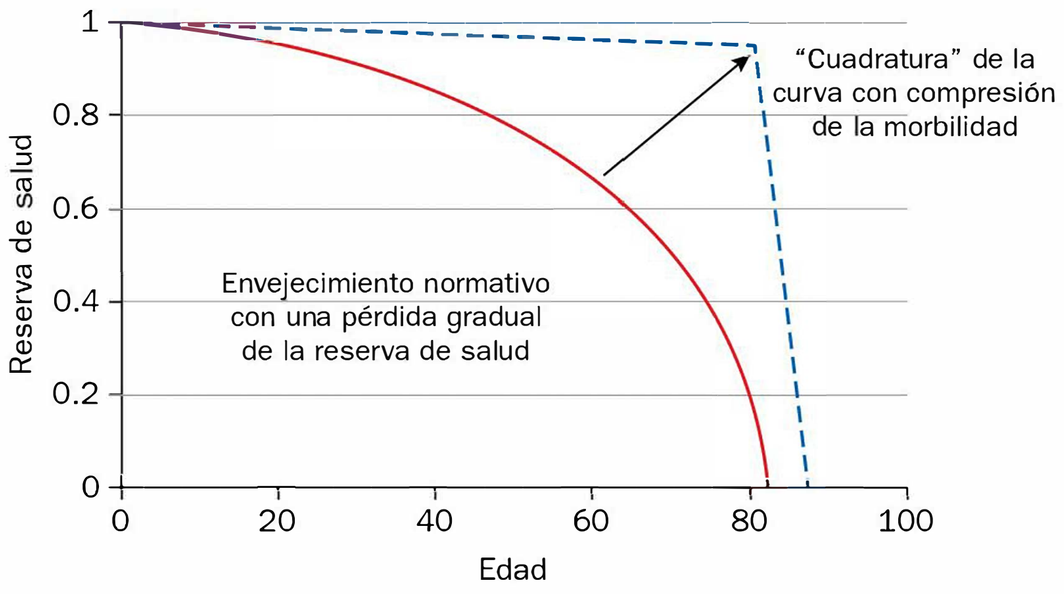


FIGURA 2-1 Pérdida de salud con el envejecimiento. Representación del envejecimiento normativo con pérdida de la reserva completa de salud con la que nacen las personas (lo que indica ganancia de morbilidad), en contraste con la cuadratura de una curva con mayor longevidad y una reserva más completa de salud (menor morbilidad) hasta poco antes de la muerte. La "cuadratura de la curva" representa la situación ideal probable para la mayoría de los pacientes.

Biblioteca Médica Virtual

como se describirá en detalle, las personas que en la etapa media de la vida conservan niveles óptimos de todos los factores de riesgo cardiovasculares importantes gracias a la prevención primordial anulan esencialmente el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares durante toda su vida y al mismo tiempo viven un lapso mucho más largo y tienen una menor carga de otros trastornos coexistentes ("compresión") de la morbilidad.

Es importante diferenciar entre las estrategias de prevención y la detección sistemática de enfermedades. Los intentos sistemáticos para identificar manifestaciones de enfermedades de sus primeras fases, permite que el tratamiento pueda ser más eficaz que el que se practica cuando la enfermedad llegó a etapa avanzada **(cap. 4)**. La detección sistemática se realiza en aras de la prevención, en particular si facilita la identificación de marcadores preclínicos asociados a un mayor riesgo de enfermedades.

FOMENTO DE LA SALUD

En decenios recientes la práctica médica se ha orientado cada vez más a estrategias de salud pública para fomentar la salud y no sólo a evitar la enfermedad. Impedir la enfermedad es un objetivo valioso para la persona y la sociedad en sí y para sí, pero no garantiza obligadamente que la persona esté sana. La salud es un constructo más amplio que incluye algo más que la simple ausencia de enfermedad. Abarca dominios biológicos, fisiológicos y psicológicos (entre otros) en un continuo, y no como un rasgo dicotómico. Por todo lo expresado la salud es un concepto un poco subjetivo, pero se han hecho intentos de utilizar criterios más objetivos para definirla y así despertar conciencia, impedir las enfermedades y fomentar la longevidad sana.

Por ejemplo, en el año 2010, la *American Heart Asociation* (AHA) definió un nuevo constructo de salud cardiovascular basado en vínculos probados con la longevidad, evitar enfermedades, longevidad sana y buena calidad de vida. La definición de salud cardiovascular se basó en siete comportamientos sanos y factores de salud (costumbres alimentarias, actividad física, masa corporal, si fuma o no la persona, niveles de presión arterial, colesterol y glucosa en sangre) que incluyen toda una gama que va desde lo más inadecuado hasta lo ideal y óptimo. Se considera que las personas con niveles óptimos de las siete normas simultáneamente tienen salud cardiovascular ideal. El estado de esta última respecto a una persona o una población se puede valorar con la simple cuantificación al contar el número de normas ideales (a partir de 7) o aplicar 0 puntos para cada norma deficiente, 1 punto para cada norma intermedia y 2 puntos para cada norma ideal, y así crear una calificación compuesta de salud cardiovascular que varía de 0 a 14 puntos. Las puntuaciones altas en salud cardiovascular en la juventud y en la etapa media de la vida se han vinculado con mayor longevidad, incidencia menor de enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas propias del envejecimiento (que incluyen demencia senil, cáncer y otras más), la compresión de la morbilidad, mejor calidad de vida y menores costos asistenciales, y así lograr ambos objetivos individuales y de la sociedad para una vejez sana, y establecer todavía más la importancia crítica de la prevención primordial y el fomento de la salud cardiovascular.

El hecho de centrarse en el fomento de la salud, y no simplemente a evitar enfermedades, también agrega una mayor motivación para que los pacientes busquen cambios en su forma de vida o acepten convencidos las recomendaciones del clínico. Publicaciones abundantes sugieren que es poco posible que el hecho simple de dar a los pacientes información sobre el riesgo de enfermedades, o disminución del tratamiento, los motiven a emprender el cambio buscado de comportamiento. Corresponsabilizar a los pacientes al brindarles estrategias para que alcancen objetivos positivos en salud después de exponerles los riesgos, permitirá un cumplimiento más eficaz y la obtención de resultados mejores a largo plazo. En el caso del abandono del tabaquismo, el simple hecho de enumerar los riesgos de fumar puede originar inercia de la persona y nihilismo terapéutico, lo cual constituye una estrategia ineficaz, en tanto que las técnicas que incorporan mensajes positivos de salud, apoyo y retroalimentación y el empleo adecuado de tratamientos sobre bases científico-estadísticas, han probado ser mucho más eficaces.

JERARQUIZACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

En la prevención secundaria, el paciente muestra signos de enfermedad clínica, y en consecuencia está expuesto a un elevado riesgo de evolucionar. El método debe ser trabajar con él para implementar las estrategias basadas en datos científicos y estadísticos que eviten la recurrencia o su evolución. Ello incluye típicamente farmacoterapia y modificaciones terapéuticas de la forma de vida para controlar factores de riesgo constantes que pudieran haber causado la enfermedad desde el comienzo. La manipulación de prioridades es una tarea difícil, y las barreras que se interponen para su realización incluyen costos, tiempo, nivel educativo de la persona, y capacidad de ella y del cuidador para organizar el régimen. Abordar estas posibles barreras con el concurso del paciente permitirá establecer un lazo terapéutico y mejorar el cumplimiento de órdenes médicas; pasarlas por alto posiblemente culmine en ineficacia terapéutica. Innumerables estudios han demostrado que, incluso con sistemas de salud de alto desempeño, sólo cerca del 50% recibe los medicamentos recomendados de prevención secundaria con base en datos científico-estadísticos, como los estatínicos, por un año posterior al infarto del miocardio.

En los pacientes elegibles para las estrategias de prevención primaria, es importante organizar los comentarios sobre la base de pruebas globales y también incluir la posibilidad de que cada paciente obtenga beneficio de una intervención preventiva particular. La primera fase es conocer el riesgo absoluto estimado de enfermedad en un futuro previsible, o durante el resto de la vida. Sin embargo, la estimación del riesgo absoluto y el señalamiento de los riesgos por lo común no bastan para motivar la adopción de cambios conductuales. Es de máxima trascendencia valorar los conocimientos y la tolerancia del riesgo por el paciente, su disposición para llevar a la práctica cambios en el modo de vida o cumplir la farmacoterapia, y sus preferencias generales sobre el uso de fármacos para evitar un hecho agudo (como el cáncer, un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascular). El clínico puede ayudar al paciente al señalarle los riesgos de enfermedad y la posibilidad de los beneficios absolutos (y perjuicios) de las alternativas, basados en datos científico-estadísticos. Esto podría tomar más de una conversación, pero ante el hecho de que algunas enfermedades prevalentes como el cáncer y las de tipo cardiovascular, constituyen las causas principales de muerte prematura y discapacidad, constituye un tiempo bien aprovechado.

Colaborar con el paciente por medio de entrevistas motivacionales puede ser útil en el proceso de escoger las estrategias profilácticas iniciales. Escoger un área que el paciente sienta que fácilmente puede cambiar originará un mayor cumplimiento y una mayor posibilidad de obtener resultados a corto y largo plazos. Si la persona está indecisa en cuanto a escoger una opción, la prudencia dictará centrarse en el control de factores de riesgo que permitirán la disminución más rápida de la aparición de episodios agudos. Por ejemplo, la presión arterial constituye un factor de riesgo crónico y un elemento activador agudo de problemas cardiovasculares graves. En consecuencia, si la persona tiene incrementos notables de la presión arterial y dislipidemia, sería apropiado encauzar los intentos iniciales al control de la presión. En forma similar, orientarse hacia el abandono del tabaquismo permitirá lograr disminuciones más rápidas del riesgo de que surjan problemas agudos en comparación con otras intervenciones en el modo de vida.

PREVENCIÓN Y FOMENTO DE LA SALUD DURANTE TODA LA VIDA

Valoraciones periódicas de la salud El examen "físico anual sistemático" se ha tornado en muchas formas una parte predecible de la relación médico-paciente en la medicina primaria. Sin embargo, son desiguales las pruebas de la eficacia de la valoración periódica en salud de adultos asintomáticos no seleccionados en cuanto a factores de riesgo o de enfermedad, y depende de los resultados. En las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de investigaciones publicadas se ha observado siempre que no se obtiene beneficio (y tampoco perjuicio) en términos de mortalidad total vinculada con valoraciones periódicas de la salud. Los datos son más heterogéneos pero en forma global sugieren que no se logra beneficio en renglones como la mortalidad específica por cáncer o trastornos cardiovasculares, y la posibilidad de beneficio o perjuicio depende del número de valoraciones y de factores al nivel del paciente. Muy pocas veces se publican estudios perfectamente diseñados que tratan de problemas clínicos no mortales y morbilidad pero al parecer no tienen efectos a gran escala.

Las valoraciones periódicas de la salud al parecer permiten un diagnóstico más frecuente de algunos cuadros como hipertensión y dislipidemia, como cabe esperar. En forma similar, dicho tipo de exploraciones periódicas mejoran la prestación de servicios preventivos recomendados, como los tactos ginecológicos y las extensiones de Papanicolaou, los métodos para identificar sangre oculta en heces, y la detección sistemática de colesterol. Los beneficios y los riesgos que acompañan a métodos de detección sistemática se exponen en detalle en el **capítulo 4**. Entre los riesgos de las valoraciones sistemáticas están pruebas inapropiadas o excesivas, o hallazgos positivos falsos que obligan a la vigilancia seriada, e inducen preocupación en los pacientes. Los exámenes periódicos al parecer ocasionan menor preocupación de la persona. En conjunto, debido a la falta de pruebas convincentes de daño y la posibilidad de un mejor suministro de servicios

Biblioteca Médica Virtual

adecuados de detección sistemática, orientación y servicios preventivos, las valoraciones periódicas de la salud constituyen una opción razonable para poblaciones generales con riesgo promedio de presentar trastornos crónicos.

Es importante destacar que las exploraciones sistemáticas de exploración física integral anuales en adultos asintomáticos, generan cifras muy pequeñas de corroboración diagnóstica y puede tomar demasiado tiempo en una visita para valorar el bienestar. El tiempo en cuestión podría dedicarse mejor a valorar y alentar al paciente respecto a otros ángulos o aspectos de su salud, como expondremos. Los componentes basados en datos científico-estadísticos centrados en la salud y la prevención que deben incluirse en las valoraciones periódicas abarcan una serie de pruebas de detección sistemática adecuadas para cada grupo de edad en relación con enfermedades crónicas y factores de riesgo, intervenciones preventivas como las vacunaciones y la quimioprevención en personas expuestas al riesgo, y la orientación profiláctica. En Estados Unidos el Preventive Services Task Force publicó su *Guía para Servicios Clínicos Preventivos,* que contiene recomendaciones basadas en datos científico-estadísticos a partir de las cuales el Grupo de Trabajo que presta ese tipo de servicios logra un alto grado de certeza de que con él se obtendrá un beneficio clínico neto, como mínimo, de nivel moderado (p. ej., los beneficios superan significativamente a los perjuicios y con una magnitud razonable).

Conductas y estilos de vida saludables Ante la escasez de pruebas, la heterogeneidad del diseño de investigaciones y la naturaleza multiforme de las intervenciones estudiadas, muchos clínicos dudan sobre la forma de brindar consejos enfocados a conductas y estilos de vida saludables. Sin embargo, los comportamientos y modos de vida adversos contribuyen a más del 75% de fallecimientos prematuros y evitables, y discapacidades. Los estimados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos indican que menos del 1% de los estadounidenses tienen costumbres alimentarias óptimas y sanas para el corazón. Por tanto, a pesar de que se plantean innumerables exigencias oportunas durante el encuentro del paciente y el clínico, son pocos los aspectos que ejercen mayor trascendencia en la longevidad, la salud y la calidad de vida de personas asintomáticas que una estrategia eficiente para valorar, documentar y mejorar las conductas saludables de los pacientes. Por tanto, se ha demostrado que el simple acto de identificar los comportamientos en esa esfera modifica positivamente ese renglón. Por esa razón asume máxima importancia la aptitud y facilidad para manejar instrumentos que valoren el modo de vida y las estrategias de orientación y consejo.

Costumbres de alimentación saludable (cap. 325) A pesar de la proliferación de innumerables dietas "de moda", y de recomendaciones al parecer incongruentes en la composición en los alimentos, hay un acuerdo notable respecto a lo que debe constituir un esquema de alimentación saludable para la población general y con ello evitar déficit nutricionales (p. ej., hipovitaminosis) y los excesos (p. ej., consumo excesivo de calorías) y llevar al máximo el potencial de salud **(cuadro 2-1)**. Los esquemas óptimos en la alimentación consisten en la ingestión de frutas, verduras, granos integrales, proteínas de productos magros, aceites innocuos, y permitir todos los días la ingestión de productos lácteos sin grasa o con poca grasa. Tienden a excluir la ingestión frecuente de alimentos con abundantes azúcares refinadas y almidones, grasas saturadas y sodio. El sodio y los azúcares y almidones refinados son el signo característico de muchos de los alimentos preparados/preempacados y por ello, una norma empírica sencilla es suministrar/cocinar la mayor parte de las comidas personales comenzando desde alimentos integrales y preferir el consumo de frutas y verduras. Asimismo, los alimentos preparados fuera del hogar tienden a mostrar un mayor contenido de grasas y sodio, y por ello hay que prestar atención especial a los que se consuman en esos sitios y privilegiar la ingestión de frutas, verduras, proteínas de productos magros y granos integrales, y llevar al mínimo salsas y aliños de ensaladas para cumplir con esquemas alimentarios más saludables. En todos los casos, hay que llevar al mínimo el consumo de bebidas azucaradas y bocadillos no nutritivos. Si hay que incluir esos últimos, habrá que insistir en el consumo de cantidades pequeñas de nueces y semillas saludables, o comer más frutas y verduras.

Algunas enfermedades específicas como la diabetes, otros trastornos metabólicos, alergias y perturbaciones del tubo digestivo, obligan a seguir estrategias personalizadas en la alimentación. Al orientar a muchos pacientes, el enfoque general se hará hacia el consumo de alimentos integrales, perfiles de la alimentación y equilibrio calórico apropiado, en vez de consumir micronutrientes específicos como los electrólitos o las vitaminas escogidas. Debe recordarse que muchos pacientes muestran dificultades para entender los señalamientos nutricionales en las etiquetas de alimentos pre-

CUADRO 2-1 Recomendaciones básicas de la *Dietary Guidelines for Americans*, 2015-2020

GUÍAS	RECOMENDACIONES CLAVE
1. **Cumplir esquemas de alimentación saludable durante toda la vida.** Son importante todas las decisiones respecto a alimentos y bebidas. Seleccione un esquema de alimentación saludable con un nivel adecuado de calorías para lograr y conservar un peso sano, apoyar la adecuación de nutrientes y disminuir el riesgo de enfermedades crónicas. 2. **Céntrese en la variedad, la densidad de nutrientes y la cantidad.** Para cubrir las necesidades de nutrientes dentro de los límites de calorías, seleccione una variedad de alimentos con densidad de nutrientes en todos los grupos alimentarios y en su interior en las cantidades recomendadas. 3. **Limitar el aporte calórico de azúcares, grasas saturadas agregadas y disminuir la ingesta de sodio.** Consumir un conjunto de alimentos que tengan cantidades pequeñas de azúcares, grasas saturadas y sodio agregados. Restringir los alimentos y bebidas altos en tales componentes hasta llegar a cantidades que cumplan con los esquemas de alimentación saludable. 4. **Cambiar a alternativas de alimentos y bebidas más saludables.** Escoger alimentos y bebidas con densidad de nutrientes de todos y cada uno de los grupos alimentarios en vez de opciones menos sanas. Tomar en consideración las preferencias culturales y personales para facilitar estos cambios y perpetuarlos. 5. **Apoyar los esquemas de alimentación saludable en todos los casos.** Todos participan para crear y apoyar esquemas de alimentación saludable en múltiples situaciones a nivel nacional, desde el hogar a la escuela, al trabajo y las comunidades.	Las *Dietary Guidelines Key Recommendations* para esquemas de alimentación saludable deben aplicarse en su totalidad, a causa de la relación interconectada que tiene un componente con los demás. **Consuma un conjunto de alimentos saludables que abarque todos los alimentos y bebidas con un nivel calórico apropiado.** **Un conjunto de alimentación saludable incluye:** • Verduras diversas de todos los subtipos: foliáceas de color verde oscuro, rojas y naranjas, leguminosas (judías y guisantes), amiláceos y otros • Frutas, en especial enteras • Granos que sean integrales, cuando menos la mitad • Los productos lácteos sin grasa o con poca grasa incluyendo leche, yogurt, quesos, bebidas de soya • Diversos alimentos proteínicos como mariscos, carnes y carne magra de aves de corral, huevos, leguminosas (judías y guisantes) y nueces, semillas, y productos de soya • Aceites **Limitaciones en un esquema de alimentos saludables:** • las grasas saturadas y trans; azúcares adicionales y sodio Recomendaciones básicas de tipo cuantitativo que incluyen componentes de la dieta que deben ser limitados. Asumen enorme interés en salud pública de Estados Unidos, y estos límites especificados son útiles para que las personas cumplan con los esquemas de alimentación saludable dentro de los límites calóricos • Consumir <10% de calorías diariamente provenientes de azúcares adicionales • Consumir <10% de calorías diariamente de grasas saturadas • Consumir <2 300 miligramos (mg) de sodio diariamente • Si se consumen bebidas alcohólicas, debe ser con moderación —que no excedan de 1 copa al día para mujeres y 2 copas para varones— y se trate solamente de adultos que tengan la edad legal para hacerlo En concordancia con las recomendaciones anteriores, los estadounidenses de todas las edades —niños, adolescentes y ancianos— deben seguir las *Physical Activity Guidelines for Americans* que fomenten la salud y aminoren el riesgo de padecer enfermedades crónicas. Toda la población debe intentar y conservar un peso sano. La relación entre la alimentación y la actividad física contribuye al equilibrio calórico y control del peso corporal. Las guías de la alimentación incluyen una eecomendación básica para cumplir con la: **US Department of Health and Human Services' Physical Activity Guidelines for Americans.**

Fuente: Adaptado de *Dietary Guidelines for Americans*, 2015-2020. Washington, DC: US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services; 2015. Disponible en https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/

Biblioteca Médica Virtual

empacados, con las exigencias inherentes en las capacidades matemáticas y conocimientos del paciente en cuanto a salud.

En Estados Unidos el *US Department of Agriculture* (USDA) y el *US Department of Health and Human Services* cada cinco años publican guías de la alimentación, mismas que presentan evolución notable con el transcurso del tiempo. En el cuadro 2-1 se incluyen las guías y Recomendaciones Básicas de la Dieta para los años 2015-2020 en las cuales se insiste en esquemas en que los alimentos sean integrales y con abundantes nutrientes (en vez de que tengan abundantes calorías) y una ingesta adecuada de calorías (para lograr y conservar el peso sano). Las guías de USDA insisten en el concepto de un platillo sano (en vez de la antigua pirámide alimentaria) para facilidad de consejo y adopción. La mitad del platillo debe consistir en frutas y verduras, en tanto que la otra mitad comprenderá granos enteros y alimentos proteínicos magros. Si se utiliza grasa para cocinar, se preferirán lapsos breves de cocción en aceites (p. ej., el de canola), así como la adición de cantidades sensatas de aceites crudos salutíferos (como el de oliva) a los platillos.

Las guías de USDA se orientan a esquemas sanos y específicos de alimentación que cumplan con las recomendaciones generales mencionadas y que sean adecuados para cerca del 97% o más de la población general. Han identificado un "perfil alimentario sano de estilo estadounidense" que se adhiere al *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH). Otros esquemas, que varían más en su insistencia que en su contenido, comprenden el "esquema sano de estilo mediterráneo" y otro, el "esquema sano de alimentación vegetariana".

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y GÉNERO En términos generales las recomendaciones actuales sobre la alimentación son semejantes para todas las etapas de la vida de ≥2 años, pero los niveles recomendados de ingreso calórico (y cantidades de alimento) difieren con base en las edades, los géneros y el nivel de actividad física. Por ejemplo, la ingesta calórica recomendada varía de 1 000 calorías/día en un niño sedentario de dos años hasta llegar a 3 200 calorías/día para varones activos de 16 a 18 años. Los ingresos calóricos recomendados alcanzan su máximo entre los 20 y 25 años en varones y mujeres, para disminuir poco a poco en los decenios siguientes.

Al igual que se observa en todos los consejos sobre los estilos de vida dirigidos a cambiar conductas, las estrategias alimentarias con colaboración del paciente y la utilización de entrevista motivacionales y la adopción de objetivos y compromisos comunes tienden a producir los mejores resultados, como los que se describen más adelante (véase esquemas para abordar al paciente).

Actividad física En forma similar a las estrategias para los consejos en cuanto a esquemas de alimentación sana, las recomendaciones sobre la participación de actividad física insisten en el punto de que cualquier grado de ella es mejor que ninguno. Una simple regla empírica sería: "en caso de no hacer nada, mejor haga algo; y si usted hace algo, intente un poco más, todos los días". Las bases probatorias de la actividad física señalan que los beneficios apenas satisfactorios de tal actividad son mayores en la etapa que va desde la actividad nula hasta los niveles bajos de actividad moderada. Conforme aumente la duración y la intensidad de la actividad, se advertirá un incremento curvilíneo e ininterrumpido de los beneficios para la salud, pero disminuyen lentamente las ganancias marginales de cada minuto adicional de actividad moderada/vigorosa. Por tanto, para los adultos, el grado óptimo de actividad física recomendada incluye 150 min de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 min de intensidad vigorosa por semana, realizados en episodios de 10 min como mínimo, y de preferencia perfectamente distribuidos en toda la semana. Se pueden obtener beneficios adicionales al participar en actividades físicas que superen tales cifras, al agregar actividades de refuerzo muscular que abarquen todos los grandes grupos musculares dos días o más a la semana o al realizar estos dos factores de consuno.

Al aconsejar a los pacientes lo relacionado con la actividad física, es importante destacar que los lapsos sedentarios (como la persona sentada al trabajar, o que está en su hogar delante de pantallas electrónicas) generan consecuencias adversas independientemente de la ausencia de actividad física en tales episodios. Por consiguiente, incluso intentos modestos como ponerse de pie en el sillón junto al escritorio y el estiramiento suave en algunos periodos del día pueden ser beneficiosos. Es importante insistir que la participación en algunas actividades aeróbicas (como ciclismo, natación, caminata, trote, regatas, entrenamiento elíptico, ascenso de escaleras y otras más) es beneficiosa y con ellas se evitan lesiones por abuso y hastío con el régimen de ejercicios. Si la persona decide participar en actividades de reforzamiento muscular para mejoría de su salud, habrá que insistir en el uso de pesas que permitan repeticiones (p. ej., tres grupos de 15 a 20 repeticiones que se puedan realizar cómodamente, y entre ellas periodos de reposo) y también evitar actividades en que se llegue a la falta de aire y esfuerzos contra la glotis cerrada.

RIESGO DE MUERTE REPENTINA DE ORIGEN CARDIACO Los pacientes expresan preocupaciones en cuanto al riesgo de morir súbitamente del corazón durante el ejercicio. El riesgo de la muerte repentina en este periodo aumenta en forma directa con el tiempo que se dedique a practicarlo, pero tal vínculo es mitigado en grado notable por los efectos del entrenamiento. De ese modo, las personas que emprenden un programa de ejercicios deben ser alentadas para que prolonguen poco a poco su duración si son aeróbicos según sean tolerados, y se intente realizar episodios que duren como mínimo 30 min cinco veces a la semana como cifra ideal. Una vez que se llega a la duración cómoda, los intervalos de entrenamiento de mayor actividad intercalados durante el ejercicio permitirán lograr mayores ganancias en la buena condición física.

ACTIVIDADES DE RESISTENCIA EXTREMA Al igual que se observa con otras formas de ejercicio, las actividades de resistencia extrema como los triatlones y maratones se emprenderán solamente con entrenamiento adecuado y gradual. Las actividades en cuestión imponen una mayor carga al sistema musculoesquelético con el transcurso del tiempo que actividades menos extremas, y se acompañan de daño cuantificable en el miocardio y mayores riesgos de daño de otros órganos. Los deportistas que participan en actividades de resistencia sistemáticamente muestran mayores niveles de la troponina cardiaca (un marcador circulante específico de daño de miocardiocitos y muerte) al final de la carrera, aunque las elevaciones son menores en los que están perfectamente entrenados. Los pacientes y los clínicos deben tomar en consideración aspectos como la salud global de la persona, sus limitaciones específicas, posibilidad de daño y capacidad de tomar decisiones en cuanto a la participación en actividades de resistencia.

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS PARA GRUPOS DE EDAD El *US Department of Health* y el *Human Services Physical Activity Guidelines for Americans* **(cuadro 2-2)** recomiendan que los adolescentes de 6 a 17 años deben participar diariamente en un lapso de ≥60 min de actividad física, y gran parte de ese lapso debe comprender actividad aeróbica moderada o vigorosa, que incluya la actividad vigorosa cuando menos tres días a la semana. Como se menciona antes, se recomienda que los adultos de 18 a 64 años realicen al menos 150 min de actividad aeróbica moderada o 75 min de actividad vigorosa por semana (o combinaciones equivalentes). Los adultos que tengan más de 65 años deben cumplir con las directrices para ese grupo de edad, o tener la mayor actividad posible según se lo permitan su capacidad y su situación. Se insiste en particular en ejercicios que mejoren el equilibrio en personas expuestas a caídas.

Higiene del sueño Dormir 7 a 9 h en la noche al parecer es una costumbre óptima en cuanto a salud en adultos ≥18 años. Dormir <7 h se acompaña de resultados adversos como obesidad, diabetes, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, depresión y mortalidad por todas las causas, y también perturbaciones fisiológicas como disminución de la función inmunitaria, mayor sensibilidad al dolor y deterioro del rendimiento intelectual. Por lo contrario, los niveles adecuados del sueño se acompañan de buenos resultados en la pérdida de peso, mejor control de presión arterial en sujetos hipertensos, y mejoría en la salud y rendimientos intelectuales. Dormir regularmente más de 9 h por la noche es un hecho adecuado para niños y adolescentes o para personas que se recuperan de la privación del sueño o de enfermedades, pero no hay certeza de los efectos que tiene tal factor en la salud en casi todas las personas.

Los pacientes suelen expresar sus preocupaciones respecto a la cantidad y la calidad del sueño. Con el envejecimiento, tienden a disminuir los dos aspectos del dormir, incluso sin que haya trastornos hípnicos manifiestos. La corroboración del sueño por medio de un registro escrito al dormir puede ser útil para conocer los diversos tipos de insomnio y problemas hípnicos. Alentar actividades diarias que induzcan la fatiga, evitar el consumo de alimentos y bebidas alcohólicas en horas cercanas a la de dormir, y los hábitos regulares de sueño todos los días permiten a los pacientes dormir mejor. Hay que desalentar el consumo regular de sedantes ante la enorme posibilidad de que surja dependencia, adicción y se altere la calidad del sueño.

TRASTORNOS DEL SUEÑO Es escasa la documentación en cuanto a la prevalencia de trastornos de la respiración de origen hípnico, como la apnea obstructiva del sueño (OSA, *obstructive sleep apnea*). Con base en datos del decenio de 1990 en Estados Unidos, la prevalencia de OSA leve diagnosticada en su población fue cercana al 10%, y la de la apnea moderada o intensa, fue de casi 5%. Sin embargo, el aumento de la prevalencia de la

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 2-2 Recomendaciones de la *Physical Activity Guidelines for Americans*

EDADES	RECOMENDACIONES
6 a 17 años	Los niños y los adolescentes deben practicar 1 h o más de actividad física todos los días. • Ejercicios aeróbicos: la mayor parte de los ≥60 min o más incluirá actividad física moderada[a] o vigorosa[b] y también actividad vigorosa cuando menos tres días a la semana. • Reforzamiento muscular:[c] parte de los ≥60 min o más de actividad física al día, los niños y adolescentes deben incluir actividades de reforzamiento muscular cuando menos 3 días a la semana. • Reforzamiento de huesos:[b] parte de los ≥60 min de actividad física diaria los niños y adolescentes deben incluir actividades de reforzamiento óseo 3 días a la semana mínimamente. • Es importante alentar a los jóvenes a participar en actividades físicas que sean apropiadas para su edad, disfrutables y variadas.
18 a 64 años	• Es importante que todos los adultos eviten la inactividad. La actividad física mínima es mejor que la nula, y los adultos que participan en actividades físicas de cualquier grado obtendrán algunos beneficios saludables. • Para obtener beneficios sustanciales en la salud los adultos deben practicar como mínimo 150 min (2 h y 30 min) a la semana de actividades de intensidad moderada, o 75 min (1 h y 15 min) de actividad física aeróbica vigorosa o una combinación equivalente de los dos tipos de actividad (moderada y vigorosa). La actividad aeróbica debe realizarse en episodios de 10 minutos como mínimo, y preferentemente, distribuidos durante toda la semana. • En el caso de beneficios más extensos y agregados a la salud, los adultos deben intensificar su actividad aeróbica a 300 min (5 h) a la semana de actividad moderada, o 150 min a la semana de actividad física vigorosa, o una combinación equivalente de los dos tipos de actividades. Se obtienen beneficios adicionales al practicar actividades físicas más allá de tales límites. • Los adultos también deben incluir actividades de refuerzo muscular que abarquen todos los grupos principales de músculos ≥2 días a la semana.
≥65 años	• Los adultos mayores deben cumplir las guías para adultos. Si no las cumplen, deben realizar la mayor actividad física que les permitan sus capacidades y situaciones. • Los adultos mayores deben practicar ejercicios que conserven o mejoren el equilibrio si están expuestos al riesgo de caídas. • Los adultos mayores deben escoger el nivel de esfuerzo respecto a actividad física en relación con su grado de buena condición física. • Los adultos mayores con trastornos crónicos deben saber si su problema afecta su capacidad de emprender en forma segura actividades físicas y la forma de hacerlo.

[a] Actividad física moderada: actividad aeróbica que incrementa la frecuencia cardiaca y respiratoria en forma moderada. En una escala relacionada con la capacidad de cada persona, dicha actividad por lo común corresponde a la cifra de 5 a 6 en una escala de 0 al 10. Caminar, danzar, nadar o el ciclismo a nivel moderado son algunos ejemplos.

[b] Actividad física vigorosa: actividad aeróbica que acelera en grado sumo la frecuencia cardiaca y respiratoria. En una escala relacionada con la capacidad de la persona por lo común corresponde a cifras de 7 a 8 en una escala del 0 al 10. Entre los ejemplos está trotar, tenis unipersonal (*singles*), lapsos de natación continua, o ciclismo "cuesta arriba".

[c] Actividad de reforzamiento muscular: incluye los ejercicios que intensifican la potencia, la fuerza, la resistencia y la masa de músculos de fibra estriada. Comprende entrenamiento de potencia y de resistencia, así como ejercicios musculares, de ambos tipos.

[d] Actividad de reforzamiento de huesos: actividad física que ejerce un impacto o fuerza tensional en huesos, que induce su crecimiento y fuerza. Ejemplos son carrera, brincar la cuerda y levantar pesas.

Fuente: Adaptado de U.S. Department of Health and Human Services. *2008 Physical Activity Guidelines for Americans*. Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services; 2008. Disponible en http://www.health.gov/paguidelines

obesidad, que constituye un factor de grave riesgo para que surja OSA, sugiere que también aumentó la cifra de este último problema. Se desconoce la prevalencia de apnea hípnica asintomática o no diagnosticada. Los pacientes con señalamientos persistentes de sueño de poca calidad, somnolencia diurna excesiva o crisis apnéicas presenciadas por testigos pueden beneficiar de técnicas de detección sistemática de problemas del sueño, antes de pensar en la práctica de un estudio hipnológico formal. Se han creado diversos instrumentos clínicos para la detección sistemática de la apnea hípnica, que incluyen la Escala Epworth de Somnolencia, el Cuestionario STOP (roncar, cansancio, apnea observada e hipertensión arterial), y el cuestionario STOP-Bang (STOP y además, valoración del índice de masa corporal, la edad, la circunferencia del cuello y el género), entre otros. El *US Preventive Services Task Force* observó que las pruebas actuales no son suficientes para valorar la equiparidad de beneficios y perjuicios de la detección sistemática de OSA en adultos asintomáticos porque carece de datos de validación en el entorno de la atención clínica primaria. A pesar de ello, la elevada prevalencia y las notables consecuencias que la apnea hípnica tiene en la salud sugieren que los clínicos deben estar alerta de su posible existencia, particularmente en personas obesas que tienen síntomas de somnolencia diurna excesiva o episodios de apnea presenciados. Por la simple anamnesis se identifican otros problemas hípnicos, como el síndrome de piernas inquietas.

Control del peso El sobrepeso y la obesidad han alcanzado proporciones epidémicas en Estados Unidos y en otras naciones industrializadas **(caps. 394, 395)**. Desde 1985, la prevalencia de obesidad en el país mencionado ha aumentado de 10%, aproximadamente, a casi 35%, y la del sobrepeso se acerca hoy día al 40%. Las dos entidades mencionadas afectan en forma desproporcionada a personas de estrato socioeconómico bajo, y en muchas poblaciones de minorías con escasos servicios como son los afroestadounidenses, los latinoestadounidenses e indios norteamericanos. En todos los grupos de etnias y razas, el sobrepeso y la obesidad se acompañan de graves consecuencias para la salud, como diabetes, algunos cánceres, enfermedades cardiovasculares y artropatías degenerativas. Los trastornos alimentarios como la anorexia y la bulimia son mucho menos frecuentes pero imponen consecuencias graves a la salud de quienes afectan, y cabe esperarlos en mujeres más jóvenes con el antecedente de cambios repentinos de peso o un peso menor del normal.

La pérdida de peso es una de las intervenciones preventivas más difíciles de lograr y conservar con el transcurso del tiempo. Sin embargo, algunos factores básicos son útiles para el paciente y el clínico, y puede ser muy útil el referimiento temprano a un dietista. El objetivo terapéutico inicial es la estabilización ponderal. Muchos de los riesgos del sobrepeso y la obesidad son fomentados con mayor intensidad por el incremento ininterrumpido de peso, y no por el estado de sobrepeso/obesidad en sí mismo. La etapa inicial fructífera para lograr buenos resultados en muchos pacientes es trabajar con ellos para identificar estrategias iniciales de conservación del peso. Para las personas que evolucionan hasta considerar seriamente la pérdida ponderal o adelgazamiento, es de suma importancia que entiendan que no existe una solución corriente y única para todo mundo. Los elementos básicos son la experimentación y la documentación. Los instrumentos de auxilio son diarios escritos que registren la alimentación y el peso, otros que documenten la actividad, y uso de dispositivos electrónicos inteligentes. Algunos pacientes reaccionan mejor a programas de dietas comerciales estructuradas, que incluyen alimentos preparados. Habrá que probar muchas de estas estrategias con apoyo de grupos sociales, o sin él.

El constructo fundamental del adelgazamiento es el equilibrio calórico negativo. Se alcanza por medio de una combinación de menor ingreso de calorías y una mayor actividad física. Los pacientes quizá sepan, desde antes, por intentos de adelgazamiento previos, la mejor combinación que les es útil para alcanzar dicha meta. Para algunos es imposible la pérdida ponderal sin la intensificación del ejercicio. Para otros muchos, el método de mayor eficiencia es la disminución de la ingesta calórica. Un aspecto de máxima importancia es instar al paciente para que identifique el esquema que mejor le sirva. El mismo principio es válido para el contenido de su dieta. Estudios de alimentación realizados adecuadamente indican que el adelgazamiento depende más de la disminución de la ingesta calórica, que de la composición negativa de la dieta en cuanto a elementos como grasas, proteínas y carbohidratos. Pudiera haber otras razones médicas para escoger un esquema y no otro, pero en caso que no sea posible, un comienzo importante es alentar al paciente para que escoja una estrategia y corrobore los resultados.

Cesación del tabaquismo (cap. 448) Evitar la dependencia a la nicotina es otro objetivo importante, pero crítico para la prevención y los intentos de lograr bienestar. Se han corroborado indudablemente los efectos adictivos de dicho alcaloide, y pueden durar años después del abandono definitivo del fumar. Valorar los intentos previos de interrupción y la aptitud y disposición actuales para los cambios, constituyen los primeros

Biblioteca Médica Virtual

pasos fundamentales para obtener un enfoque fructífero. Elementos críticos adicionales son la vigilancia y el refuerzo frecuente, así como el uso de sustitutivos de la nicotina y otros fármacos que induzcan el abandono de la adicción. La norma son las recaídas, y cabe esperar que el fumador reanude su dependencia y caiga en ella de nuevo, en todo este camino hacia el abandono del tabaquismo.

SALUD MENTAL Y ADICCIONES

La valoración para identificar depresión y deterioro cognitivo es importante para saber el momento en que el paciente presentará síntomas, o él y sus parientes expresarán preocupación al respecto. Estos trastornos frecuentes intervienen de manera importante para deteriorar la calidad de vida y ocupan un lugar alto en la lista de preocupaciones de cada paciente, incluso si no se expresan claramente. En el **capítulo 444** se revisan los instrumentos de detección de depresión. Las funciones cognitivas se deterioran con el envejecimiento, o es necesario prever que existen enfermedades coexistentes, que incluyen la depresión. Se dispone ampliamente de instrumentos de identificación como la General Practitioner Assessment of Cognition o el Mini-Cog™, y es un instrumento de evaluación rápida.

Alcohol y opioides (caps. 445, 446) La dependencia y el abuso de bebidas alcohólicas son problemas frecuentes que se diagnostican con frecuencia menor de la real. Los instrumentos de detección rápida han sido eficaces para identificar a personas con problemas de alcoholismo. En una revisión sistemática, el cuestionario CAGE (reducción de cantidad, culpa, anonadamiento, el abrir los ojos), fue más eficaz para identificar el uso y abuso de bebidas alcohólicas, con sensibilidad y especificidad grandes y razonables. La epidemia actual del consumo de opioides en Estados Unidos constituye un problema grave y nuevo de salud pública ante la gran posibilidad de dependencia y abuso que poseen tales drogas. Están en fase de elaboración y validación instrumentos de detección rápida para auxiliar a los clínicos a identificar la dependencia de opioides.

ACCIDENTES Y SUICIDIO

La valoración regular inicial de la seguridad del paciente por medio de preguntas sencillas que aborden al uso de cinturones de seguridad en automóviles, violencia doméstica y seguridad en cuanto a armas de fuego en el hogar, siguen siendo parte importante del fomento de la salud y el bienestar. Siguen siendo importantes las recomendaciones permanentes para identificar ideas suicidas en personas depresivas, o con el antecedente de intentos en ese sentido.

ESTUDIO DEL PACIENTE

En el contexto de una visita clínica orientada a la valoración inicial de la salud, su fomento y prevención, asumen importancia decisiva las habilidades básicas para la anamnesis. Gran parte de la valoración inicial, consejos y estrategias orientadas al fomento de la salud y la prevención también obligan al compromiso y la aceptación por parte del paciente para auxiliar en la identificación de comportamientos contribuyentes e inducir el cumplimiento de planes terapéuticos. Por esas razones, además de la anamnesis, pueden tener enorme utilidad esquemas adicionales de abordaje como la entrevista de motivaciones y obtener compromisos y contratos por parte del paciente. La disponibilidad de instrumentos adicionales que auxilien en la detección sistemática y el control a largo plazo, en línea o por tecnologías móviles en salud se expanden rápidamente. Existen innumerables deficiencias en la investigación, en cuanto al conocimiento de la mejor forma de utilizar las tecnologías nuevas para mejorar las consecuencias o puntos finales en la salud. Están en fase de exploración conceptos de economía conductual para un mayor conocimiento de la psicología de las decisiones y los incentivos como una forma de mejorar la selección de opciones de vida y el cumplimiento de planes terapéuticos **(cap. 468)**.

El escaso tiempo que los clínicos y pacientes tienen durante una visita de bienestar o una exploración periódica de la salud (no inducidas por problemas específicos del paciente) hace que tengan importancia la jerarquización y la priorización de la valoración inicial y el consejo en cuanto a factores que modifican la longevidad, el lapso de salud y la calidad de vida, en comparación con estrategias cuyo rendimiento es pequeño, como la exploración física integral cada año en un sujeto asintomático. Fases importantes para obtener mejores resultados en la salud son el planteamiento de expectativas claras en relación con lo que constituye una visita de bienestar, como primera fase, y después programar visitas de vigilancia para detectar otros hallazgos o continuar con los consejos indicados.

LECTURAS ADICIONALES

BOULWARE LE *et al.*: Systematic review: The value of the periodic health evaluation. Ann Intern Med 146:289, 2007.

Dietary Guidelines for Americans, 2015–2020. Washington, DC: US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services; 2015. Disponible en https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/

IRISH LA *et al.*: The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. Sleep Med Rev 22:23, 2015.

KROGSBOLL LT *et al.*: General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 345:e7191, 2012.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: *2008 Physical Activity Guidelines for Americans.* Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2008. Disponible en http://www.health.gov/paguidelines

U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE: The Guide to Clinical Preventive Services, 2014. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. Disponible en https://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/cpsguide.pdf

3 Toma de decisiones en la medicina clínica

Daniel B. Mark, John B. Wong

La conocida cita de Sir William Osler: "La medicina es una ciencia de incertidumbre y un arte de probabilidad" captura bien la compleja naturaleza de la medicina clínica. Aunque la ciencia de la medicina a menudo se enseña como si los mecanismos del cuerpo humano operaran con predictibilidad newtoniana, cada aspecto de la práctica médica está impregnado de un elemento de incertidumbre irreductible que el médico desdeña. La medicina clínica tiene sus raíces profundas en la ciencia, pero es una ciencia imprecisa. Más de 100 años después de que la práctica de la medicina asumiera su forma moderna, su núcleo todavía es un arte en el que los médicos individuales aplican grados diversos de habilidad y entendimiento. Con el crecimiento exponencial de la bibliografía médica y otra información técnica y un número siempre creciente de pruebas y opciones terapéuticas, los médicos del siglo XXI que buscan la excelencia en su práctica deben dominar un conjunto más diverso y complejo de habilidades que cualquiera de las generaciones que los precedieron. Este capítulo presenta una introducción a tres de los pilares en los que descansa el oficio de la medicina moderna: 1) pericia en el razonamiento clínico (qué es y cómo puede desarrollarse); 2) uso e interpretación de las pruebas diagnósticas racionales; 3) integración de la mejor evidencia de investigación disponible con criterio clínico en la atención de pacientes individuales (medicina basada en evidencias o EBM [*evidence-based medicine*] y las herramientas de la EBM).

BREVE INTRODUCCIÓN AL RAZONAMIENTO CLÍNICO

Experiencia clínica La definición de la "experiencia clínica" es sorprendentemente difícil. El ajedrez tiene un sistema de clasificación objetivo basada en la capacidad del individuo y en criterios de desempeño. De la misma forma, los deportistas tienen sistemas de clasificación para diferenciar a los novatos de los deportistas olímpicos. Pero en medicina, después de que los médicos han completado su capacitación y son aprobados por sus respectivos consejos, ninguna prueba adicional identifica aquellos que han logrado los niveles más altos de desempeño clínico. Por supuesto, los médicos a menudo consultan a una pequeña "elite" de médicos "para resolver los problemas particularmente difíciles" cuando se enfrentan a casos desconcertantes. Sin embargo, pese a su capacidad, incluso los médicos con gran experiencia típicamente no pueden explicar sus métodos y procesos de manera exacta, con lo que se limita la adquisición y diseminación de la experiencia utilizada para lograr sus resultados impresionantes. Además, la virtuosidad del médico parece no ser generalizable; es decir, un experto en miocardiopatía hipertrófica podría no ser mejor (y posiblemente sería peor) en comparación con un residente de primer año para el diagnóstico y tratamiento de un paciente con neutropenia, fiebre e hipotensión.

En el sentido amplio, la experiencia clínica incluye no sólo las dimensiones cognitivas y la integración de la información verbal y visual, sino que también incluye habilidades motoras finas complejas necesarias para

Biblioteca Médica Virtual

la realización de procedimientos con y sin penetración corporal y la realización de pruebas. Además, el "paquete completo" de la experiencia en medicina incluye la capacidad de comunicarse de manera eficaz con pacientes y trabajar con miembros del equipo médico. La investigación sobre experiencia médica es relativamente escasa y la mayor parte de los trabajos se han dirigido al razonamiento diagnóstico y se ha puesto mucho menos atención a las decisiones terapéuticas o habilidades técnicas necesarias para la realización de procedimientos. Así, en este capítulo se realizarán principalmente los elementos cognitivos del razonamiento clínico.

Como el razonamiento clínico tiene lugar en la cabeza de los médicos, no es fácilmente observable, lo que hace en extremo difícil el estudio. Un método de investigación sobre las actividades de razonamiento médico es "pensar en voz alta" conforme reciben información clínica, como una forma de estimular un encuentro clínico. Otro método de investigación se ha dirigido a la forma en que los médicos deben razonar para llegar a un diagnóstico más que en el modo en que en realidad razonan. Gran parte de este conocimiento sobre el razonamiento clínico proviene de estudios empíricos de conductas de resolución de problemas numéricos. Por las diversas perspectivas que contribuyen a esta área, con la importante contribución de la psicología cognitiva, sociología, educación médica, economía, informática y ciencias de toma de decisiones, no existe ningún modelo integrado de razonamiento clínico y es muy común que diferentes términos y modelos describan fenómenos similares.

Razonamiento intuitivo en comparación con razonamiento analítico Un modelo contemporáneo de razonamiento, la teoría de procesamiento dual distingue dos sistemas generales de procesos cognitivos. La *intuición* (sistema 1) proporciona juicios rápidos y sin esfuerzo de asociaciones memorísticas utilizando un patrón de reconocimiento y otras simplificaciones que se basan en "reglas simples" (método heurístico). Un ejemplo muy simple que podría ser útil en ciertas situaciones es "las mujeres de raza negra con adenopatía hiliar sufren sarcoidosis". Como no existe un esfuerzo para recordar el patrón, típicamente los médicos son incapaces de decir de qué forma se formularon estos juicios. Por el contrario, el *análisis* (sistema 2), la otra forma de razonamiento en un modelo de proceso dual, es lento, metódico, deliberado y requiere esfuerzo. Un estudiante podría leer sobre los ganglios linfáticos en los pulmones y de esa lista (p. ej., cap. 62), identificar enfermedades más frecuentes en mujeres de raza negra o examinar a la paciente en busca de signos cutáneos u oculares que pueden existir en la sarcoidosis. Por supuesto, estos procesos dobles corresponden a extremos idealizados del continuo cognitivo. Proporcionan información descriptiva útil, pero muy poca guía sobre cómo desarrollar la pericia en el razonamiento clínico. La forma en que estos sistemas interactúan en diferentes problemas de decisión y cómo la utilizan los expertos de manera diferente a los novatos y cuándo su uso puede llevar a errores de juicio es un tema que es motivo de estudio y debate considerables.

El reconocimiento de patrones es un proceso cognitivo complejo que en gran medida parece que no requiere esfuerzo. Una persona puede reconocer la cara de las personas, la raza de un perro o el modelo de un automóvil sin necesidad de mencionar las características específicas que lo llevaron a dicho reconocimiento. De la misma forma, los médicos con experiencia a menudo reconocen con rapidez patrones diagnósticos familiares. La clave radica en tener un acervo extenso de patrones almacenados a los que puede accederse con rapidez. En ausencia de un repertorio extenso de patrones diagnósticos, los estudiantes (así como los médicos más expertos que actúan fuera de su área de experiencias) a menudo utilizan el método analítico más laborioso del sistema 2, junto con la recolección más intensiva y amplia de datos para llegar al diagnóstico.

A continuación se presentan tres escenarios clínicos breves de pacientes con hemoptisis que demuestran tres diferentes patrones:

- Un varón de 46 años de edad acude con su médico internista refiriendo hemoptisis como síntoma principal. Es un individuo por lo demás sano, no fumador, que se encuentra en recuperación de una aparente bronquitis viral. Este patrón de presentación sugiere que la pequeña cantidad de sangre que manche el esputo es consecuencia de la bronquitis aguda, de forma que la radiografía de tórax proporcionará información suficiente para descartar un trastorno más grave.
- Un paciente de 46 años de edad que tiene el mismo síntoma principal, pero con antecedente de tabaquismo de 100 cajetillas al año, tos matutina productiva y episodios de expectoración con estrías sanguinolentas que hacen pensar en carcinoma de pulmón. En consecuencia, junto con la radiografía de tórax, el médico solicita examen de citología de esputo y solicita una tomografía computarizada de tórax.
- Un varón de 46 años de edad con hemoptisis que inmigró de un país en vías de desarrollo es enviado a ecocardiografía porque el médico auscultó soplo diastólico con retumbo en el vértice cardiaco, lo que sugiere estenosis mitral reumática y tal vez hipertensión pulmonar.

El rápido patrón de reconocimiento utilizado sin la reflexión suficiente puede ocasionar una alta prematura; el llegar a una conclusión errónea una vez que se conoce el diagnóstico correcto representa un error en la obtención completa de datos clínicos que podrían demostrar que el patrón inicial seleccionado era incorrecto. Un segundo paso crucial, incluso cuando el diagnóstico parece evidente, es la *verificación diagnóstica*: considerar si el diagnóstico explica de manera adecuada los síntomas y signos de presentación y puede explicar todos los hallazgos auxiliares. El siguiente caso presenta un ejemplo de un cierre prematuro, modificado de una entrevista clínica real. Un varón de 45 años que acude con padecimiento de tres semanas de evolución con infección de vías respiratorias altas "con un cuadro pseudogripal", con síntomas de disnea y tos productiva. Con base en los datos del padecimiento actual, el médico utiliza "un formato para valoración de infección de vías respiratorias altas" a fin de mejorar la calidad y eficiencia de la atención mediante la estandarización de la información obtenida. Después de llenar con rapidez el formato estructurado y al notar en particular la ausencia de fiebre y encontrar auscultación normal de los campos pulmonares, el médico prescribe fármacos para bronquitis aguda y envía al paciente a su domicilio informándole que la enfermedad no era grave. Después de una noche de insomnio con disnea significativa, el paciente desarrolla náusea y vómito y se torna grave. Acude a la sala de urgencias con paro cardiaco donde no responde a las maniobras de reanimación. La autopsia mostró un infarto miocárdico en la pared posterior y un trombo reciente en la arteria coronaria derecha, la cual presentaba datos de aterosclerosis. ¿Que estuvo mal? Se presume que el médico de la sala de urgencias consideró que el paciente estaba básicamente sano (es posible equivocarse por la apariencia del paciente en la exploración, puede asumirse de manera errónea que una persona que no "parece enferma" tiene una enfermedad innocua). Por tanto se sintió cómodo con la realización de un examen abreviado y dirigido utilizando un protocolo de valoración para infección de vías respiratorias altas en lugar de considerar las posibilidades diagnósticas más amplias y realizar las pruebas apropiadas para confirmar o refutar su hipótesis inicial. En particular, al concentrarse en la infección de vías respiratorias altas, el médico no realizó una investigación completa sobre la disnea, la cual habría sugerido un trastorno mucho más grave y tampoco buscó otros síntomas que lo podrían haber dirigido al diagnóstico correcto.

La heurística o reglas prácticas son parte del sistema intuitivo. Estos atajos cognitivos son una vía rápida y sencilla para llegar a conclusiones y tomar decisiones, pero cuando se usan en forma incorrecta pueden conducir a errores. Dos programas de investigación importantes estudiaron la heurística en un contexto no médico y llegaron a conclusiones muy distintas sobre el valor de estas herramientas cognitivas. El programa de "heurística y sesgos" se enfoca en cómo el depender de la heurística puede conducir a sesgos cognitivos y juicios incorrectos. Se han descrito más de 100 sesgos cognitivos diferentes. Sin embargo, hasta ahora hay poca evidencia de que la educación de los médicos y otros profesionales que toman decisiones para que tengan conocimiento de estos sesgos cognitivos tenga algún efecto en la tasa de errores diagnósticos. Por el contrario, los programas de investigación "heurísticos rápidos y frugales" exploran cómo y cuándo los tomadores de decisiones dependen de conductas heurística simples que pueden proporcionar buenos resultados. Aunque muchos métodos heurísticos pueden tener relevancia en el razonamiento clínico, en este capítulo sólo se mencionan cuatro.

Cuando se valora un paciente en particular, el médico a menudo considera la similitud de los síntomas, signos y factores de riesgo del paciente contra los de sus representaciones mentales (patrones memorizados) de las hipótesis diagnósticas consideradas. En otras palabras, entre las posibilidades diagnósticas, el médico identifica el diagnóstico para el cual el paciente parece ser un ejemplo representativo. Análogo al patrón de reconocimiento, estos atajos cognitivos se conocen como representatividad heurística. Considérese a un paciente con hipertensión, cefalea, palpitaciones y diaforesis. Los médicos sin experiencia podrían establecer la posibilidad de feocromocitoma, con base en la representatividad heurística ya que esta tríada de síntomas clásicos sugiere feocromocitoma. Hacerlo de esta forma sería incorrecto, dada que otras causas de hipertensión son mucho más comunes que el feocromocitoma y esta tríada de síntomas puede ocurrir en pacientes que no tienen feocromocitoma. Por tanto, los médicos que usan la representatividad heurística pueden sobreestimar la probabilidad de una enfermedad particular con base en su representatividad si no reconocen la baja prevalencia subyacente (o sea, las probabilidades anteriores a la prueba). En cambio, las formas de presentación atípicas de

Biblioteca Médica Virtual

enfermedades frecuentes pueden hacer que se subestime la probabilidad de una enfermedad particular. Por tanto, la falta de experiencia con una enfermedad específica y con la variedad de su presentación también puede conducir a retrasos o errores diagnósticos; p. ej., las enfermedades que afectan múltiples sistemas orgánicos, como sarcoidosis o tuberculosis, pueden ser muy difíciles de diagnosticar por los múltiples patrones diferentes con los que se manifiestan.

Un segundo atajo cognitivo utilizado a menudo, la disponibilidad heurística, implica juicios basados en la facilidad con la que pueden recordarse casos previos o resultados similares. Por ejemplo, un médico podría recordar un caso de una conferencia de morbilidad y mortalidad en la que un paciente anciano que se presentó con disnea indolora de inicio agudo y se valoró en busca de una causa pulmonar, pero en el que al final se confirmó un infarto miocárdico agudo, con la probabilidad de que el retraso diagnóstico haya contribuido al desarrollo de la miocardiopatía isquémica. Si el caso se relacionara con una demanda por negligencia médica, tales ejemplos podrían ser incluso más memorables. Los errores en la disponibilidad heurística se originan de varias fuentes de sesgos en la memoria. Las catástrofes poco comunes probablemente serán recordadas con claridad y obligan de manera desproporcionada a que se sospeche de ellas para diagnósticos futuros (p. ej., un paciente con faringodinia que finalmente tuvo una leucemia o un deportista joven con dolor en una extremidad inferior que tuvo un sarcoma) y los publicados en los medios de comunicación o que ocurrieron en fecha reciente, por supuesto son más fáciles de recordar y por tanto tendrán más influencia en el juicio clínico.

El tercer atajo cognitivo utilizado a menudo es el anclaje heurístico, que incluye valorar la probabilidad de una enfermedad (ancla) y después ajustar la probabilidad a la alza o a la baja (en comparación con la regla de Bayes) cuando se interpretan nuevos datos sobre el paciente, es decir que se añaden al diagnóstico inicial. Por ejemplo, un médico podría juzgar la probabilidad de arteriopatía coronaria (CAD) como elevada pese a contar con una prueba de esfuerzo con talio negativa y solicitar un cateterismo cardiaco (véase la sección "Medidas de probabilidad de la enfermedad y regla de Bayes", más adelante).

El cuarto estado heurístico establece que el médico debe utilizar la explicación más simple posible que detalle de manera adecuada los síntomas o datos clínicos del paciente (navaja de Occam o simplicidad heurística). Aunque éste es un principio atractivo y utilizado a menudo, es importante recordar que no existe base biológica para esta afirmación. Los errores de la simplicidad heurística incluyen el cierre prematuro lo que ocasiona que no se analicen síntomas o datos clínicos significativos inexplicados.

Cualquier médico con experiencia utiliza el proceso de razonamiento analítico (sistema 2) cuando se reconoce que el problema al que se enfrenta es complejo o que involucra elementos o características importantes con las que no está familiarizado, los médicos proceden de una forma mucho más metódica en lo que se conoce como *modelo de razonamiento hipotético-deductivo*. Con base en las razones señaladas para buscar atención médica, los médicos desarrollan una lista de posibilidades diagnósticas iniciales en la *generación de la hipótesis*. Durante el interrogatorio sobre el padecimiento actual, las hipótesis iniciales adquieren *refinamiento diagnóstico* conforme se compara la información emergente con los modelos mentales de las enfermedades en consideración, la probabilidad de los diagnósticos aumenta y disminuye o incluso se descartan como las hipótesis de trabajo del momento. Incluso la exploración física se dirige con base en las hipótesis de trabajo. ¿Hay esplenomegalia? ¿Cuál es el tamaño del hígado? ¿Hay dolor a la palpación? ¿Hay tumoraciones o nódulos palpables? La *verificación diagnóstica* incluye la comprobación de la adecuación (si el diagnóstico explica todos los síntomas y signos) y de la coherencia (si los signos y síntomas son consistentes con el mecanismo causal subyacente) del diagnóstico. Por ejemplo, si hay hepatomegalia muy dolorosa durante la exploración física se sospecha hepatitis aguda (la hipótesis), en cuyo caso ciertas pruebas de función hepática específicas deben estar notablemente elevadas (predicción). Si las pruebas son normales, la hipótesis podría descartarse o modificarse de manera sustancial.

Los datos negativos a menudo se pasan por alto, pero son tan importantes como los positivos, porque a menudo reduce la probabilidad de hipótesis diagnósticas que se tienen en mente. El dolor torácico que no es provocado o que empeora con el esfuerzo en un paciente activo reduce la probabilidad de cardiopatía isquémica crónica como causa subyacente. La ausencia de taquicardia en reposo y aumento de tamaño de la glándula tiroides reduce la probabilidad de hipertiroidismo en un paciente con fibrilación auricular paroxística.

La gravedad de la enfermedad del paciente puede invalidar consideraciones de prevalencia y otros problemas antes descritos. Los "imperativos diagnósticos" reconocen la importancia de un diagnóstico relativamente poco común pero en potencia muy catastrófico si no se diagnostica o si se trata de manera inapropiada. Por ejemplo, se ha enseñado a los médicos que consideren la disección aórtica de manera sistemática siempre que sea posible en casos de dolor torácico agudo grave. Aunque las manifestaciones clínicas típicas de la disección aórtica difieren de las del infarto miocárdico, la disección es menos prevalente, de forma que diagnosticar la disección es difícil a menos que se le considera de manera explícita y sistemática como un imperativo diagnóstico (cap. 274). Los médicos que atienden pacientes con dolor precordial intenso y agudo siempre deben preguntar de manera explícita sobre síntomas sugestivos de disección, medir la presión sanguínea en ambos brazos para detectar discrepancias y buscar deficiencias en los pulsos. Si el médico no detecta alguna de las características clínicas de la disección aórtica por medio de la anamnesis y encuentra presiones arteriales iguales en ambas extremidades superiores, sin déficit de pulsos, podría eliminar con seguridad la hipótesis de disección aórtica. Sin embargo, si la radiografía de tórax muestra probable ensanchamiento del mediastino, debería continuarse con la hipótesis y solicitar estudios adicionales de imagen (ECG CT de tórax, ecocardiografía transesofágica) para una valoración más completa. En situaciones que no implican urgencia, la prevalencia de diagnósticos potenciales alternativos debe desempeñar una función más prominente en la producción de hipótesis diagnósticas.

Los científicos cognitivos que estudian el proceso de pensamiento de médicos expertos han observado que los médicos agrupan la información en "paquete" que se almacenan en la memoria de corto plazo o "memoria de trabajo" y que la manipulan para generar hipótesis diagnósticas. Como la memoria de corto plazo es limitada (por lo general, las personas pueden repetir una lista de 7 ± 2 números que se les leen), el número de diagnósticos que puede considerarse en las actividades generadoras de hipótesis también es limitado. Por esta razón, los atajos cognitivos antes mencionados desempeñan una función importante en la generación de hipótesis diagnósticas, muchas de las cuales se descartan con tanta rapidez como se forman (con lo que se demuestra que la distinción entre el razonamiento analítico y el intuitivo es una representación arbitraria y simplista del estado cognitivo, que sin embargo es útil).

La investigación en el modelo hipotético-deductivo de razonamiento ha identificado de manera sorprendentemente difícil los elementos del proceso de razonamiento que distinguen a los expertos de los novatos. Esto ha llevado a una modificación del análisis del proceso de resolución de problemas de los expertos para analizar la organización de su conocimiento. Por ejemplo, el diagnóstico puede basarse en la similitud de los nuevos casos con casos individuales anteriores (ejemplares). Los guiones de enfermedades incluyen factores de riesgo, fisiopatología y síntomas y signos. Los expertos tienen una cantidad mucho mayor de casos memorizados, por ejemplo en la memoria visual a largo plazo para radiología. Sin embargo, los médicos no dependen simplemente de recordar de manera literal casos específicos sino que han construido redes conceptuales elaboradas para memorizar información o modelos de enfermedad como ayuda para llegar a sus conclusiones. Es decir, el experto involucra una mayor capacidad para conectar los síntomas, signos y factores de riesgo uno con otro de manera significativa; relaciona esos datos con los posibles diagnósticos e identifica información adicional necesaria para confirmar el diagnóstico.

Ninguna teoría aislada explica todas las características fundamentales de la experiencia en el diagnóstico médico. Los expertos tienen más conocimientos sobre más cosas y un repertorio mayor de herramientas cognitivas para emplearlas en la resolución de problemas en comparación con los novatos. Una definición de experiencia resalta la capacidad para realizar distinciones fuertes. En este sentido, la experiencia involucra el conocimiento de trabajo de posibilidades diagnósticas y de qué características diferencian una enfermedad de otra. La memorización por sí sola es insuficiente. Memorizar un libro de texto de medicina no hace a un individuo experto. Sin embargo, tener acceso a información relevante, detallada y específica es de importancia fundamental. Antes, la principal forma en que los médicos adquirían conocimiento clínico era a través de las experiencias de sus pacientes, pero ahora tienen acceso a una multitud de fuentes de información (véase Medicina basada en evidencias [EBM], más adelante). Los médicos del futuro serán capaces de tener acceso a la experiencia de un gran número de médicos utilizando herramientas electrónicas, pero, al igual que en la memorización de libros de textos, los datos por sí solos no crearán un experto al instante. El experto añade estos datos a una base de datos interna amplia de conocimientos y experiencias que no está disponible para los novatos (y para los no expertos).

Pese a todo el trabajo que se ha realizado para comprender la experiencia, tanto en medicina como en otras disciplinas, no existe la certeza de que exista algún programa didáctico que pueda acelerar la progresión desde

Biblioteca Médica Virtual

novato hasta experto o desde un médico con experiencia hasta un maestro con gran experiencia. No obstante, la disponibilidad de estos datos elimina una barrera para adquirir experiencia para vincular los síntomas, signos y factores de riesgo con los posibles diagnósticos y para identificar la información distintiva adicional necesaria para confirmar el diagnóstico, lo que podría facilitar el desarrollo del conocimiento funcional necesario para convertirse en un experto.

A pesar de toda la investigación que busca comprender la pericia en la medicina y otras disciplinas, aún no es seguro si algún programa didáctico en realidad puede acelerar el avance de novato a experto o de médico experimentado a un maestro clínico. La práctica deliberada y que requiere esfuerzo (sobre un periodo prolongado, que se dice en ocasiones puede ser de 10 años o 10 000 horas de práctica) y la asesoría personal son dos estrategias que menudo se utilizan fuera de la medicina (p. ej., música, deportes, ajedrez) para favorecer la experiencia. Su uso en el desarrollo de experiencia médica o bien, para conservarla o incrementarla, no se ha explorado de manera adecuada. Algunos estudios en medicina sugieren que la educación didáctica que expone a los estudiantes a los signos y síntomas de enfermedades específicas y además a las enfermedades que pueden manifestarse con síntomas y signos específicos, puede ser provechosa. El desarrollo de un sistema de aprendizaje personal (p. ej., metacognición) a través de por ejemplo, los procesos de EBM descritos más adelante y el seguimiento para identificar los diagnósticos y tratamientos de los pacientes a los que se atendió proporciona oportunidades de aprendizaje activo.

DIAGNÓSTICO Y TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS

El ideal moderno de toma de decisiones terapéuticas médicas consiste en "personalizar" la recomendación. En términos abstractos, personalizar el tratamiento involucra combinar la mejor evidencia disponible sobre lo que funciona con las características singulares del paciente individual (p. ej., factores de riesgo), sus preferencias y objetivos de salud para elaborar una recomendación terapéutica óptima para el paciente. Desde el punto de vista operacional, hay dos niveles diferentes y complementarios de personalización posibles: la individualización del riesgo de daño y beneficio según las opciones que se consideran con base en características específicas del paciente (medicina de precisión) y la personalización del proceso de toma de decisiones terapéuticas mediante la incorporación de las preferencias y valores del paciente a los posibles resultados de salud. En ocasiones, este último proceso se denomina toma compartida de decisiones y por lo general incluye a los médicos que comparten su conocimiento sobre las opciones y las consecuencias y costos relacionados y los pacientes que comparten sus objetivos de salud; por ejemplo, evitar un riesgo de morir en el corto plazo por un procedimiento de injerto arterial coronario para ver a su nieto que se casa en unos cuantos meses.

La individualización de la evidencia con respecto al tratamiento **no** significa depender de la impresión del médico de lo que funciona con base en su experiencia personal. Por el pequeño tamaño de las muestras y de eventos poco comunes, la posibilidad de obtener inferencias causales erróneas a partir de la propia experiencia del médico es muy elevada. Para la mayor parte de enfermedades crónicas, la eficacia terapéutica sólo se puede demostrar de manera estadística en poblaciones de pacientes. Sería incorrecto inferir con cualquier certeza, por ejemplo, que el tratamiento de pacientes hipertensos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) necesariamente evita que ocurra apoplejía durante el tratamiento o que un paciente no tratado o que un paciente que no ha recibido tratamiento habría evitado una apoplejía si se le hubiera suministrado el tratamiento. Para muchas enfermedades crónicas, la mayor parte de los pacientes permanece sin eventos pese a las opciones terapéuticas; algunos tendrán eventos sin importar el tratamiento elegido y aquellos en quienes se habría evitado un evento por medio del tratamiento no pueden identificarse de manera individual. La reducción de la presión arterial, un punto de valoración fácilmente observable, no tiene una relación estrecha con la prevención de apoplejías. En consecuencia, demostrar la eficacia terapéutica no puede depender simplemente de la observación de los resultados de un paciente individual, sino que debe basarse en grupos grandes de pacientes estudiados cuidadosamente y analizados de manera apropiada.

Por tanto, la toma de decisiones terapéuticas se basa en la mejor evidencia disponible obtenida de estudios clínicos y de los resultados de estudios bien realizados. Las guías de práctica clínica autorizadas, bien elaboradas, que sintetizan tal evidencia deben encontrarse fácilmente disponibles, ser fiables y contar con información confiable relevante para muchas de las decisiones terapéuticas que el médico enfrenta. Sin embargo, todas las guías reconocen que no existen "guías apropiadas para todos" y que podrían no ser apropiadas para un paciente individual. Se ha puesto mayor atención en la comprensión de cómo ajustar el nivel de evidencia clínica de los tratamientos nocivos y los beneficios para considerar el nivel de riesgo que enfrentan subgrupos e incluso pacientes individuales utilizando, por ejemplo, calificaciones de riesgo clínico validadas.

INFLUENCIAS NO MÉDICAS EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

Más de una década de investigación en las variaciones en los patrones de práctica clínica ha dado mucha luz sobre las fuerzas que constituyen la toma de decisiones clínicas. Estos factores pueden agruparse, desde el punto de vista conceptual, en tres categorías que se superponen: 1) factores relacionados con las características personales del médico y su estilo de práctica médica, 2) factores relacionados con el entorno en el que realizan su práctica médica y 3) factores relacionados con incentivos económicos.

Factores relacionados con el estilo de la práctica médica Para asegurar que se proporciona la atención médica necesaria con un alto nivel de calidad, los médicos satisfacen una función fundamental en la atención médica al servir como agentes de sus pacientes. Los factores que influyen en el desempeño de esta función incluyen el conocimiento del médico, su capacitación y experiencia. Los médicos no pueden practicar la EBM (descrita más adelante en este capítulo) si no están familiarizados con la evidencia. Como sería de esperarse, los especialistas por lo general conocen la evidencia en sus campos mejor que los médicos generales. Más allá de la evidencia publicada y de las guías de práctica clínica, un grupo importante de influencias sobre la práctica médica pueden incluirse bajo el concepto general de "estilo de práctica médica". El estilo de la práctica médica sirve para definir las normas de conducta clínica. Las creencias sobre eficacia de los diferentes tratamientos y los patrones preferidos de pruebas diagnósticas utilizadas son ejemplos de diferentes facetas de estilos de práctica. Las creencias del médico que llevan a estos diferentes estilos de práctica pueden basarse en la experiencia personal, obtención e interpretación de la evidencia médica disponible. Por ejemplo, los especialistas en insuficiencia cardiaca tienen mucha mayor probabilidad en comparación con los médicos generales de administrar dosis más elevadas de inhibidores de la ACE en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca, porque están más familiarizados con los objetivos terapéuticos (definidos por estudios clínicos grandes), porque utilizan con mayor frecuencia fármacos específicos (lo que incluye los efectos secundarios) y tienen menos probabilidad de reaccionar de manera excesiva a problemas predecibles en el tratamiento, como el incremento de las concentraciones de creatinina o hipotensión asintomática. No es sorprendente que los especialistas tengan una probabilidad mucho mayor que los médicos generales de alcanzar las dosis deseadas de un inhibidor de la ACE. Por el contrario, quizá debido a la especialización, los cardiólogos pueden sobreestimar el beneficio y subestimar el daño de la revascularización coronaria con respecto a los médicos internistas.

Más allá del bienestar del paciente, las percepciones del médico sobre los riesgos de demandas por mala práctica médica ocasionada por decisiones erróneas o malos resultados pueden favorecer las decisiones clínicas y crear una práctica conocida como medicina defensiva. Esta práctica incluye utilizar pruebas y tratamientos con muy poco margen de beneficios presuntamente para impedir críticas a futuro en caso de que se produzca un resultado adverso. Sin ningún conocimiento consciente de la conexión con el riesgo de demandas, con el paso del tiempo estos patrones de atención pueden aceptarse como parte de la práctica habitual, con lo que se perpetúa su abuso, por ejemplo, la realización de pruebas cardiacas de esfuerzo en pacientes asintomáticos.

Factores relacionados con el entorno de la práctica médica Los factores en esta categoría se relacionan con los recursos físicos disponibles para la práctica del médico y el entorno de trabajo (interrupciones, ineficiencias, carga de trabajo), tecnología (diseño o implementación deficientes, errores en el uso, falla, mal uso), características organizacionales (p. ej., cultura, liderazgo, personal, programación) y el ambiente físico (p. ej., ruido, iluminación, disposición). El término demanda inducida por un médico se refiere a la observación repetida de que una vez de que se dispone de instalaciones y tecnologías médicas, éstas serán utilizadas. Otros factores ambientales que pueden influir en la toma de decisiones incluyen disponibilidad local de especialistas para consultas y procedimientos; instalaciones para estudios de imagen o procedimientos avanzados "de alta tecnología" como equipos de resonancia magnética nuclear y centros de tratamiento con haz de protones y la fragmentación de la atención médica.

Incentivos económicos Éstos tienen relación estrecha con las otras dos categorías de factores que modifican la práctica médica. Los aspectos

Biblioteca Médica Virtual

financieros pueden ejercer influencia estimuladora e inhibidora sobre la práctica clínica. En términos generales, a los médicos se les paga por cuota por servicio, por aseguramiento o por salario. Cuando se paga por cuota o por servicio, los médicos que trabajan más cobran más, con lo que se fomenta la sobreutilización, de manera consciente o inconsciente. Cuando se reducen las cuotas (reembolso con descuentos), los médicos tienden a incrementar el número de servicios proporcionados para conservar sus ingresos. En cambio, cuando se cobra por aseguramiento, se obtiene un pago fijo por paciente por año para favorecer que los médicos tomen en consideración el presupuesto para la población general en el tratamiento de pacientes individuales y que de manera ideal, reduzcan el uso de intervenciones con un pequeño margen de beneficio. Para desalentar la utilización excesiva por volumen, la compensación por salario fijo es la misma cuota para los médicos sin importar el esfuerzo consumido, esto puede ser un incentivo para valorar menos pacientes. Como reconocimiento a la falta de sustentabilidad del crecimiento continuo en los gastos médicos y los costos de oportunidad relacionados con eso (fondos que podrían aplicarse con más beneficio a la educación, energía, bienestar social o defensa), los esfuerzos actuales buscan cambiar a un sistema de pago basado en el valor para reducir el sobreuso y reflejar el beneficio. El trabajo para definir cómo vincular en realidad el pago con el valor hasta ahora se ha enfocado sobre todo en modelos de "pago por desempeño". Todavía no hay evidencia de estudios clínicos de alta calidad sobre la efectividad de estos modelos.

INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL CONTEXTO DE TOMA DE DECISIONES

Pese a los grandes avances tecnológicos en medicina en el último siglo, permanecen ciertos aspectos difíciles en la toma de decisiones en medicina. Un factor en esta dificultad es la sobrecarga masiva de información que caracteriza a la medicina moderna. Con base en una estimación, los médicos se han inscrito en promedio a siete revistas, lo que representa más de 2 500 nuevos artículos cada año. Hoy en día el médico necesita tener acceso a casi 2 millones de piezas de información para la práctica de la medicina. Para que esta información sea de utilidad debe ser filtrada para su aplicabilidad y después integrarse con los datos específicos de los pacientes. Aunque las computadoras parecen ofrecer una solución obvia para el manejo de la información y para la cuantificación de las dudas de atención médica, deben resolverse muchos problemas prácticos antes de que la toma de decisiones con apoyo de la computadora puedan incorporarse de manera sistemática en el proceso de razonamiento clínico en una forma que mejore de manera demostrable la calidad de la atención médica. A la fecha, la comprensión de la información sobre la naturaleza de las pruebas diagnósticas puede ayudar a los médicos a volverse usuarios más eficientes en el uso de tales datos. Por ahora, la comprensión de la naturaleza de la información de las pruebas diagnósticas puede ayudar a los médicos a volverse usuarios más eficientes de tales datos. La siguiente sección revisa conceptos importantes relacionados con las pruebas diagnósticas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: MEDICIÓN DE LA PRECISIÓN DE LAS PRUEBAS

El objetivo de realizar una prueba en un paciente es reducir la falta de certeza con respecto al diagnóstico y pronóstico del individuo a fin de facilitar el tratamiento óptimo. Aunque las pruebas diagnósticas por lo general se consideran como exámenes de laboratorio (p. ej., biometría hemática) o procedimientos (p. ej., colonoscopia o broncoscopia), cualquier tecnología que cambie la comprensión del médico del problema del paciente califica como prueba diagnóstica. Así, incluso la anamnesis y la exploración física pueden considerarse como una forma de prueba diagnóstica. En la medicina clínica, es común reducir los resultados de la prueba a un resultado dicotómico, como positivo o negativo, normal o anormal. Aunque esta simplificación ignora información útil (como el grado de la anomalía), tal simplificación facilita demostrar los principios fundamentales de la interpretación de las pruebas analizadas a continuación.

La precisión de las pruebas diagnósticas se define en relación con un "método ideal" aceptado, que define el presunto estado real del paciente **(cuadro 3-1)**. Identificar el desempeño diagnóstico de una nueva prueba requiere identificar la población apropiada (idealmente, en pacientes en quienes deben utilizarse la nueva prueba) y aplicar los métodos nuevos y los métodos ideales a todos los sujetos. La estimación del sesgo de la realización de la prueba puede ocurrir al utilizar una población inapropiada o en quienes se aplique de manera incompleta el método ideal. La exactitud de la nueva prueba para distinguir entre la enfermedad y la salud se determina en relación con los resultados del estándar de referencia y se resume en cuatro estimaciones. La sensibilidad o tasa de resultados positivos verdaderos de una nueva prueba es la proporción de pacientes con la enfermedad (definida por el método ideal) que tienen un resultado positivo en la prueba (nueva prueba). La proporción de pacientes con enfermedad que tienen una prueba negativa es la tasa de resultados negativos falsos, que se calcula como 1 – sensibilidad. La especificidad, o tasa de negativos verdaderos, refleja qué tan bien la prueba nueva identifica en forma correcta a los pacientes sin la enfermedad. Entre los pacientes sin enfermedad, la proporción de casos con pruebas negativas corresponde a la especificidad o tasa de resultados negativos verdaderos. Entre los pacientes sin enfermedad, la proporción de aquellos que tienen pruebas positivas es la tasa de positivos falsos, calculada como 1 – especificidad. Una prueba perfecta tendría una sensibilidad de 100% con especificidad de 100% y diferenciaría por completo a los pacientes con o sin enfermedad. Una mnemotecnia útil es la siguiente: una sensibilidad (Sn) negativa alta ayuda a descartar la enfermedad (SNout, *si es negativa, Out [fuera]*) y una especificidad (Sp) alta positiva ayuda a confirmar la enfermedad (Spin, *si es positiva, in [dentro, presente]*).

El cálculo de la sensibilidad y especificidad requiere la selección de un valor umbral o punto de referencia por arriba del cual la prueba se considera "positiva". Al hacer que el valor de referencia sea más "estricto" (p. ej., al incrementar el valor) se reduce la sensibilidad, pero se mejora la especificidad mientras que establecer un punto de referencia "más laxo" (p. ej., al reducir el valor) incrementa la sensibilidad pero reduce la especificidad. Esta compensación dinámica entre una identificación más precisa de sujetos con enfermedad en comparación con aquellos sin enfermedad a menudo se muestra gráficamente con una curva ROC (*receiver operating charateristic*) **(fig. 3-1)** al graficar la sensibilidad (eje *y*) en comparación con 1 – especificidad (eje *x*). Cada punto de la curva representa un valor potencial con una cifra de sensibilidad y especificidad asociadas. El área bajo la

CUADRO 3-1 Mediciones de la precisión de pruebas diagnósticas

RESULTADO DE LA PRUEBA	ESTADO DE LA ENFERMEDAD	
	PRESENTE	AUSENTE
Positivo	Positivo verdadero (TP)	Positivo falso (FP)
Negativo	Negativo falso (FN)	Negativo verdadero (TN)
Características de la prueba en pacientes con enfermedad		
Tasa de positivos verdaderos (sensibilidad) = TP/(TP + FN)		
Tasa de negativos falsos = FN/(TP + FN) = 1 − tasa positiva verdadera		
Características de la prueba en pacientes sin enfermedad		
Tasa de negativos verdaderos = TN/(TN + FP)		
Tasa de positivos falsos = FP/(TN + FP) = 1 − tasa negativa verdadera		

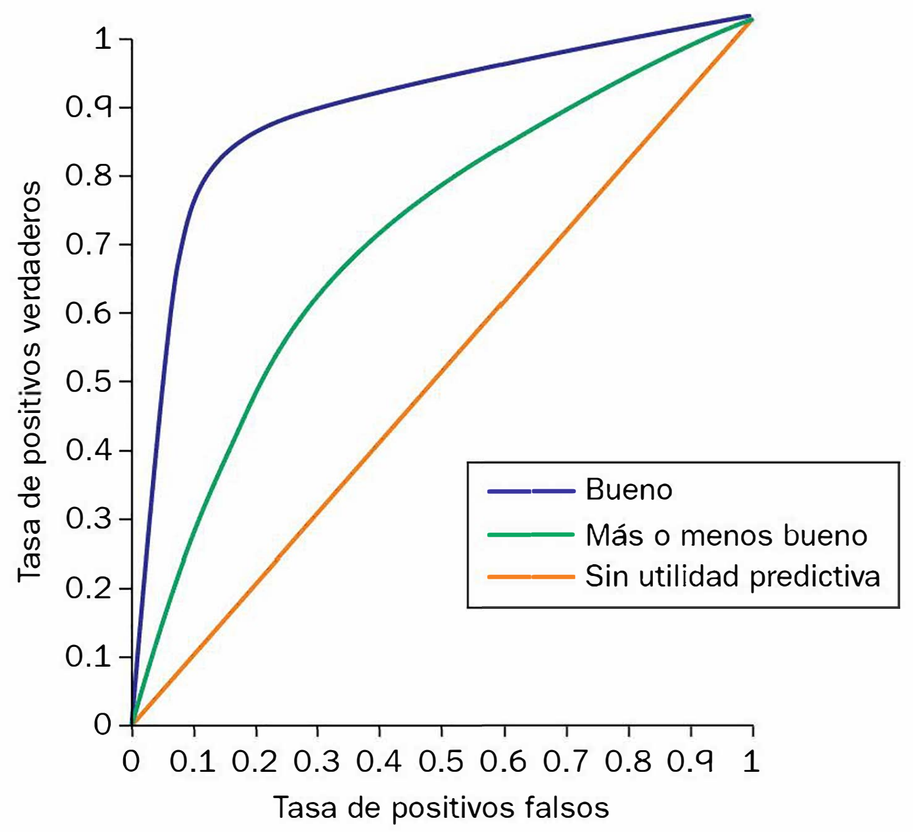


FIGURA 3-1 Cada curva de características operativas del receptor (ROC) ilustra las combinaciones que pueden ocurrir entre la mejoría de la sensibilidad de una prueba (detección precisa de pacientes con enfermedad) y mejoría de la especificidad de la prueba (detección precisa de pacientes sin enfermedad) porque el valor de la prueba se define cuando la prueba cambia de "negativa" a "positiva". Una línea de 45° indica una prueba sin valor predictivo (sensibilidad igual a especificidad con el mismo resultado de la prueba). El área bajo la curva ROC es una medición de la información contenida de la prueba. Así, un área de ROC grande significa incremento de la precisión diagnóstica.

Biblioteca Médica Virtual

curva ROC a menudo se utiliza como medición cuantitativa de la información contenida en la prueba. El intervalo de valores va de 0.5 (información no diagnóstica en lo absoluto; la prueba es equivalente a lanzar una moneda al aire) a 1.0 (prueba perfecta). La elección del punto de referencia depende de los riesgos y beneficios relativos del tratamiento para aquellos con y sin enfermedad. Por ejemplo, si el tratamiento es seguro con beneficios sustanciales, entonces se elige un punto de referencia con alta sensibilidad (porción superior derecha de la curva ROC) que podría ser apropiada para una prueba con bajo riesgo (p. ej., detección de fenilcetonuria en recién nacidos); pero si el tratamiento conlleva un riesgo sustancial de lesión, entonces podría ser apropiado elegir un punto de referencia con gran especificidad (cuadrante inferior izquierdo de la curva ROC) (p. ej., amniocentesis que podría ocasionar aborto terapéutico en un feto sano). La elección del límite también depende de la probabilidad de la enfermedad, la probabilidad baja pone mayor énfasis en los daños de las pruebas positivas falsas (p. ej., la prueba de HIV en los solicitantes de matrimonio) o los daños de las pruebas negativas falsas (p. ej., prueba para HIV en donadores de sangre).

MEDIDAS DE PROBABILIDAD DE LA ENFERMEDAD Y REGLA DE BAYES

Por desgracia, no existe la prueba perfecta. Después de que se completa cada prueba, persiste la falta de certeza con respecto al verdadero estado del paciente. La regla de Bayes es una forma de cuantificar la incertidumbre revisada mediante matemáticas de probabilidad sencilla (y así evitar sesgos de fijación). Calcula la probabilidad posterior a la prueba o la probabilidad de enfermedad después del resultado de una prueba con base en tres parámetros: la probabilidad de la enfermedad antes de la prueba, la sensibilidad de la prueba y la especificidad de la prueba. La *probabilidad anterior a la prueba* es un cálculo cuantitativo de la probabilidad del diagnóstico antes de realizar la prueba y por lo general se calcula a partir de la prevalencia de la enfermedad en la población subyacente (si se conoce) o del contexto clínico (p. ej., edad, sexo y tipo de dolor torácico). Para algunas enfermedades comunes, como la arteriopatía coronaria, los nomogramas y modelos estadísticos generan cálculos de la probabilidad antes de la prueba que toman en consideración los antecedentes, exploración física y resultados de la prueba. La probabilidad después de la prueba (también conocida como valor predictivo de la prueba) es un estado realizado de la probabilidad del diagnóstico, tomando en cuenta la probabilidad antes de la prueba y los resultados de ésta. Para la probabilidad de la enfermedad después de una prueba positiva (valor predictivo positivo), la regla de Bayes se calcula como:

$$\text{Prob. post. a la prueba} = \frac{\text{Prob. ant. a la prueba} \times \text{sens. de la prueba}}{\text{Prob. ant. a la prueba} \times \text{sens. de la prueba} + (1 - \text{prob. ant. a la prueba}) \times \text{tasa de resultados positivos falsos de la prueba}}$$

Por ejemplo, hay una mujer de 64 años con dolor torácico atípico y una probabilidad antes de la prueba de 0.50 y un resultado positivo en la prueba diagnóstica (sensibilidad de la prueba = 0.90 y especificidad = 0.90):

$$\text{Probabilidad antes de la prueba} = \frac{(0.50)(0.90)}{(0.50)(0.90) + (0.50)(0.10)} = 0.90$$

El término valor predictivo a menudo se utiliza como sinónimo para la probabilidad después de la prueba. Por desgracia, los médicos a menudo reportan de manera equivocada valores predictivos como mediciones intrínsecas de precisión de una prueba en lugar de las probabilidades calculadas. Los estudios de las pruebas de diagnóstico incrementan la confusión al calcular cifras predictivas con la misma muestra utilizada para medir la sensibilidad y especificidad. Como la probabilidad después de la prueba está en función de la prevalencia de la enfermedad en toda la población estudiada, tales cálculos pueden ser erróneos a menos que la prueba se aplique de manera subsecuente a poblaciones con la misma prevalencia de la enfermedad. Por tales razones, es mejor evitar el término valor predictivo en favor de un término más informativo como probabilidad después de la prueba, seguido de un resultado de prueba positivo o negativo.

La versión en nomogramas de la regla de Bayes **(fig. 3-2)** ayuda a que se comprenda desde el punto de vista conceptual cómo se calcula la probabilidad de la enfermedad después de la prueba. En este nomograma, el impacto del resultado de la prueba diagnóstica se resume como la razón de probabilidad, que se define como la proporción de probabilidad de un resultado dado (p. ej., "positivo" o "negativo") en un paciente con enfermedad con la probabilidad del resultado en un paciente sin enfermedad, con lo que se proporciona una medición de que también la prueba diferencia entre aquellos con y sin enfermedad.

Para una prueba positiva, la *razón de probabilidad positiva* se calcula como la razón del resultados positivos verdaderos/resultados positivos falsos o sensibilidad/[1 – especificidad]). Por ejemplo, una prueba con sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.90 tiene una razón de probabilidades de 0.90/(1 – 0.90) o 9. Así, para esta prueba hipotética, el resultado "positivo" es nueve veces más probable en un paciente con enfermedad que en un paciente sin ésta. La mayor parte de las pruebas en medicina tienen razones de probabilidad para un resultado positivo entre 1.5 y 20. Mientras más elevada sea la cifra relacionada con la prueba, más sustancial es el incremento en la probabilidad de la enfermedad después de realizada la prueba. Una razón de probabilidades positiva muy elevada (de más de 10) por lo general implica gran especificidad, de forma que una prueba con especificidad muy positiva ayuda a "descartar" la enfermedad. Si la sensibilidad es excelente pero la especificidad no lo es tanto, la razón de probabilidades se reduce de manera sustancial (p. ej., con sensibilidad de 90% y especificidad de 55%, la razón de probabilidades es de 2.0).

Para una prueba negativa, la *razón de probabilidades negativas correspondiente* es la razón de la tasa de resultados negativos falsos con resultados negativos verdaderos (o [1 – sensibilidad]/especificidad). Mientras más baja sea la cifra de la razón de probabilidades más baja será la probabilidad de la enfermedad después de la prueba. Una razón de probabilidades negativas muy baja (por debajo de 0.10) por lo general implica una gran sensibilidad, de forma que una prueba negativa con sensibilidad elevada ayuda a "descartar" la enfermedad. La prueba hipotética considerada antes con sensibilidad de 0.9 y especificidad de 0.9 tendría una razón de probabilidades para un resultado negativo de (1 – 0.9)/0.9 o 0.11, lo que significa que el resultado negativo se acompaña de una probabilidad de una décima parte en pacientes con enfermedad en comparación con los individuos que no la padecen (o sea, 10 veces más probable en individuos sin enfermedad que en aquellos que la padecen).

APLICACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ARTERIOPATÍA CORONARIA

Considérense dos pruebas utilizadas a menudo en el diagnóstico de arteriopatía coronaria; una prueba de esfuerzo en banda sin fin y la prueba de imagen miocárdica con perfusión y CT con emisión de fotón único (SPECT, *single-photon emission CT*) **(cap. 236)**. Los metaanálisis han demostrado que una respuesta positiva sobre el segmento ST en la banda sin fin tiene una sensibilidad en promedio de 60% y una especificidad en promedio de 75%, lo que da origen a una razón de probabilidades de 2.4 (0.60/[1 – 0.75]) (consistente con una cifra de discriminación pequeña, pero que se encuentra entre 2 y 5). Para un varón de 41 años con dolor no anginoso y una probabilidad de CAD anterior a la prueba de 10%, la probabilidad posterior a la prueba de tener la enfermedad al obtener un resultado positivo se eleva sólo ~30%. Para una mujer de 60 años con angina típica y probabilidad de CAD anterior a la prueba de 80%, un resultado positivo en la prueba eleva la probabilidad de la enfermedad después de la prueba a casi 95%.

Por el contrario, la prueba de perfusión miocárdica con SPECT durante el esfuerzo es más precisa para arteriopatía coronaria. Con fines de simplicidad, asume que el resultado del defecto de perfusión inducido por el esfuerzo y que es reversible tiene sensibilidad y especificidad de 90%, lo que da origen a una razón de probabilidades para una prueba positiva de 9.0 (0.90/[1 – 0.90]) (compatible con capacidad discriminatoria moderada porque se encuentra entre 5 y 10). Para el mismo paciente con probabilidad de 10% antes de la prueba, una prueba positiva incrementa la probabilidad de arteriopatía coronaria a 50% **(fig. 3-2)**. Sin embargo, pese a las diferencias en las probabilidades después de la prueba entre estas dos pruebas (30 en comparación con 50%), la prueba diagnóstica más precisa puede no mejorar la probabilidad diagnóstica lo suficiente para modificar el tratamiento del paciente (p. ej., tomar la decisión de enviar al paciente a cateterismo cardiaco) porque la prueba más precisa ha incrementado sólo ligeramente la certeza de que el paciente no tiene arteriopatía coronaria a una posibilidad de 50/50. En un paciente con probabilidad de 80% antes de la prueba, la prueba SPECT de esfuerzo incrementa la probabilidad después de la prueba a 97% (en comparación con 95% para la prueba en banda sin fin). Una vez más, las pruebas más precisas no proporcionan una mejoría suficiente en la confianza después de la realización de la prueba para modificar el tratamiento y ninguna de ambas pruebas ha mejorado mucho lo que se sabía sólo con base en los datos clínicos.

En general, resultados positivos con una prueba precisa (p. ej., razón de probabilidades positivas de 10) cuando la probabilidad antes de la prueba es baja (p. ej., 20%) no modifica la probabilidad después de la prueba de incrementarse lo suficiente para descartar la enfermedad (p. ej., 80%).

Biblioteca Médica Virtual

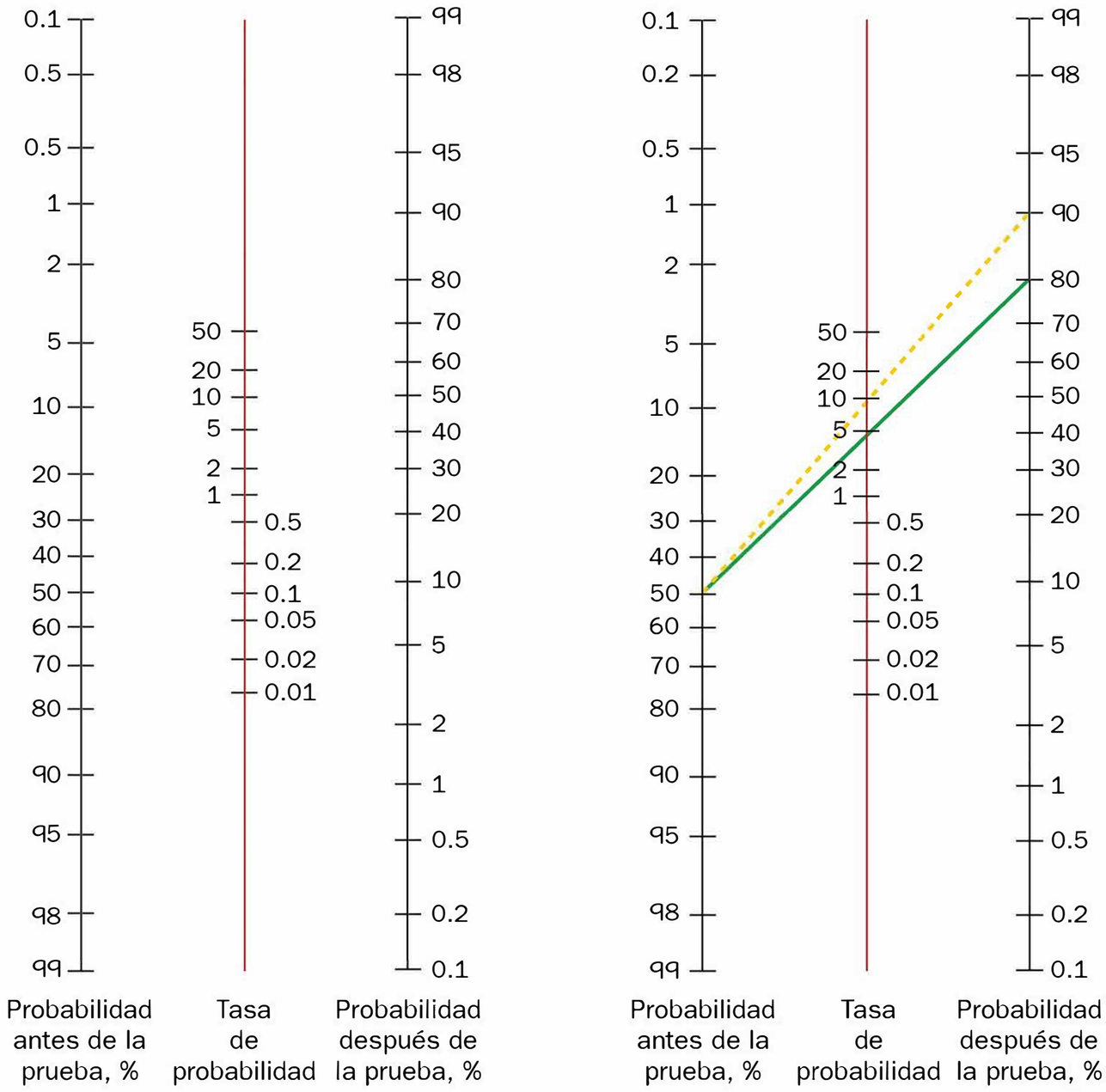


FIGURA 3-2 Versión en nomogramas de la regla de Bayes utilizada para predecir la probabilidad de una enfermedad después de realizada la prueba (escala del lado derecho) utilizando la probabilidad de la enfermedad antes de la prueba (escala del lado izquierdo) y la razón de probabilidades para una prueba positiva (escala intermedia). Véase el texto para información sobre el cálculo de las razones de probabilidad. Para utilizarla, coloque una regla que conecta la probabilidad antes de la prueba con la razón de probabilidades y lea la probabilidad después de haber realizado la prueba. La parte derecha de la figura ilustra la cifra de una prueba positiva de esfuerzo en banda sin fin (razón de probabilidades de 4, *línea verde*) y un estudio de tomografía por emisión de fotón único con talio (razón de probabilidades de 9, *línea amarilla punteada*) en un paciente con una probabilidad de arteriopatía coronaria de 50%. *(Adaptada de Centre for Evidence-Based Medicine: Likelihood ratios. Disponible en la dirección electrónica http://www .cebm.net/likelihood-ratios/)*

En situaciones de detección, las probabilidades antes de la prueba a menudo son particularmente bajas porque los pacientes cursan asintomáticos. En tales casos, la especificidad se vuelve en particular importante. Por ejemplo, para la detección en mujeres que donan sangre por primera vez sin factores de riesgo para VIH, una prueba positiva incrementa la probabilidad de infección por VIH en sólo 67%, pese a una especificidad de 99.995%, porque la prevalencia para ese momento era de 0.01%. Por el contrario, con una probabilidad elevada antes de la prueba, una prueba negativa no descarta la enfermedad de manera adecuada si no tiene la sensibilidad suficiente. Así, la mayor probabilidad diagnóstica después de una prueba ocurre cuando el médico tiene la menor certeza (p. ej., probabilidad antes de la prueba de 30 a 70%). Por ejemplo, si un paciente tiene una probabilidad de arteriopatía coronaria antes de la prueba de 50% una prueba de esfuerzo en banda sin fin modificará la probabilidad después de la prueba a 80% y una prueba de perfusión SPECT de esfuerzo positiva la modificará a 90% **(fig. 3-2)**.

Como se mencionó antes, la regla de Bayes emplea diversas simplificaciones importantes que deben considerarse. En primer lugar, sólo unas cuantas pruebas tienen sólo resultados positivos o negativos y muchas pruebas proporcionan múltiples resultados (p. ej., depresión del segmento ST y duración del ejercicio con la prueba de esfuerzo). Aunque la regla de Bayes puede adaptarse a este formato de resultado de prueba más detallado, también es más complejo desde el punto de vista operativo. De la misma forma, cuando se realizan múltiples pruebas, la probabilidad después de la prueba puede utilizarse como la probabilidad antes de la prueba para interpretar la segunda prueba. Sin embargo, esta simplificación asume independencia condicional (es decir, que el resultado de la primera prueba no afecta la probabilidad del resultado de la segunda prueba) lo que a menudo no es cierto.

Por último, se ha afirmado desde hace mucho tiempo que la sensibilidad y especificidad son parámetros de precisión de la prueba independientes de la prevalencia y muchos textos aún realizan esta afirmación. Ésta es una suposición útil en estadística, aunque es simplista desde el punto de vista clínico. Por ejemplo, una prueba de esfuerzo en banda sin fin tiene sensibilidad en una población de pacientes con arteriopatía coronaria de un vaso de casi 30%, mientras que la sensibilidad en pacientes con afección de tres vasos se acerca a 80%. Así, la mejor estimación de la sensibilidad para utilizarla en una decisión en particular puede variar, dependiendo de la gravedad de la enfermedad en la población local. Una población de pacientes hospitalizada, sintomática o referida de otra unidad médica por lo general tiene mayor prevalencia de la enfermedad y, en particular, una mayor prevalencia de enfermedad más avanzada que la población ambulatoria de pacientes. En consecuencia, la sensibilidad de la prueba es más elevada en pacientes hospitalizados y la especificidad es más alta en pacientes ambulatorios.

MODELOS DE PREDICCIÓN ESTADÍSTICA

La regla de Bayes, que es ilustrativa como se mencionó antes, proporciona una solución simple poco realista a la mayor parte de los problemas que enfrenta el médico. Las predicciones que se basan en modelos estadísticos de múltiples variables pueden atender con precisión estos problemas más complejos al tomar en consideración características específicas del paciente. En particular, estos modelos toman en cuenta de manera explícita múltiples partes de información específica del paciente que posiblemente se sobreponen y que asignan un peso relativo a cada una con base en su contribución singular a la predicción en cuestión. Por ejemplo, un modelo de regresión logística para predecir la probabilidad de arteriopatía coronaria considera todos los factores independientes relevantes obtenidos de la exploración clínica y pruebas diagnósticas así como su importancia, en lugar de los datos limitados que los médicos pueden manejar en su cabeza o con la regla de Bayes. Sin embargo, pese a su fortaleza, los modelos de predicción por lo general son muy complejos desde el punto de vista operativo para utilizarlos sin una calculadora o computadora. Las recomendaciones terapéuticas derivadas de un lineamiento basadas en modelos de predicción estadística están disponibles en páginas electrónicas; por ejemplo, la calculadora de riesgo de ACC/AHA para prevención primaria con estatinas y la calculadora CHA_2DS_2-VASC de anticoagulación para fibrilación auricular han generado el uso más amplio. Aún no queda claro si la adopción de expedientes médicos electrónicos fomentará el uso de modelos predictivos en la práctica clínica y aumentará su efecto en los encuentros clínicos y los resultados.

Una razón para su uso clínico limitado es que hasta ahora se han validado en forma apropiada sólo unos cuantos modelos de predicción (p. ej., los criterios de Wells para embolia pulmonar, **véase cuadro 3-2**). No puede pasarse por alto la importancia de la validación independiente en una

CUADRO 3-2 Regla de predicción clínica de Wells para embolia pulmonar

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	PUNTOS
Signos clínicos de trombosis venosa profunda	3
El diagnóstico alternativo es menos probable que la embolia pulmonar	3
Frecuencia cardiaca >100 lpm	1.5
Inmovilización ≥3 días o cirugía en las cuatro semanas previas	1.5
Antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar	1.5
Hemoptisis	1
Cáncer (con tratamiento en los seis meses previos) o tratamiento paliativo	1
INTERPRETACIÓN	
Calificación >6.0	Alta probabilidad
Calificación 2.0 a 6.0	Probabilidad intermedia
Calificación <2.0	Baja probabilidad

Biblioteca Médica Virtual

población diferente de la que se utilizó para desarrollar el modelo. Un modelo de predicción no validado debe ser percibido con el escepticismo apropiado para cualquier nuevo fármaco o dispositivo médico que no ha sido sometido a pruebas clínicas rigurosas.

Cuando los modelos estadísticos se han comparado directamente con médicos expertos, se ha encontrado que son más consistentes, como sería de esperarse, pero no significativamente más precisos. Por otro lado, la comparación de los médicos con las páginas electrónicas y las aplicaciones que generan listas de posibles diagnósticos para ayudar a los pacientes a diagnosticarse a sí mismos mostró que los médicos superan a los programas disponibles por ahora. Para los estudiantes y médicos con menos experiencia, el mayor valor del apoyo para las decisiones diagnósticas puede radicar en la ampliación de las posibilidades diagnósticas y la activación de la "anulación racional", pero su efecto en el conocimiento, la búsqueda de información y la solución de problemas requieren más investigación.

HERRAMIENTAS DE APOYO PARA LA TOMA FORMAL DE DECISIONES

SISTEMAS DE APOYO PARA LA TOMA DE DECISIONES

En los últimos 40 años se han realizado múltiples intentos para desarrollar sistemas computacionales a fin de ayudar en la toma de decisiones clínicas y en el tratamiento de los pacientes. Esto es atractivo desde el punto de vista conceptual porque las computadoras ofrecen acceso fácil a la gran cantidad de información disponible para el médico hoy en día. En el nivel más básico, proporcionan un acceso sencillo a enormes bancos de información, que sin embargo pueden ser muy difíciles de explorar para encontrar lo que se requiere. En los niveles más altos, las computadoras pueden respaldar las decisiones terapéuticas mediante predicciones exactas del resultado, o pueden simular el proceso de decisión completo y proporcionar una guía algorítmica. Las predicciones con computadora utilizando modelos bayesianos o de regresión estadística informan una decisión clínica pero en realidad no llegan a una "conclusión" o "recomendación". Los métodos de aprendizaje mecanizado se aplican a tareas de reconocimiento de patrones, como el examen de lesiones cutáneas y la interpretación de radiografías. Los sistemas de inteligencia artificial intentan simular o sustituir el razonamiento del ser humano con un análogo por computadora. A la fecha, tales métodos han logrado éxito limitado. Los recordatorios o los protocolos dirigidos por computadora no realizan predicciones, sino que utilizan algoritmos existentes, como guías de práctica clínica, para dirigir la toma de decisiones. Sin embargo, en términos generales los sistemas de apoyo a la toma de decisiones han tenido poco impacto en la práctica. Los sistemas de recordatorio, aunque no se usan ampliamente, han mostrado ser los más promisorios, en particular para corregir la dosificación farmacológica y favorecer el apego a las guías terapéuticas. Los sistemas de recordatorio incluidos en los expedientes médicos electrónicos son los más prometedores, sobre todo para corregir la posología de fármacos y favorecer la observancia de los lineamientos. La lista de verificación, por ejemplo, como las que utilizan los pilotos, han obtenido apoyo reciente como método para evitar o reducir errores.

ANÁLISIS DE DECISIONES

En comparación con los métodos de apoyo antes mencionados para la toma de decisiones, el análisis de decisiones representa un método de prescripción para la toma de decisiones cuando se enfrentan a situaciones de falta de certeza. Su principal aplicación es en la toma de decisiones complejas que involucran riesgo sustancial. Por ejemplo, las decisiones de la política de salud pública a menudo implican el intercambio de la longitud por la calidad de vida, beneficios frente al uso de recursos, salud poblacional frente a la individual e *incertidumbre* sobre la eficacia, efectividad y efectos adversos, además de valores o preferencias respecto a los resultados de mortalidad y morbilidad.

Un análisis reciente que usa esta alternativa incluyó la estrategia óptima para detección de cáncer mamario, que aún es controversial, en parte porque es poco práctico un estudio con asignación al azar y grupo testigo para determinar cuándo iniciar los mamogramas de detección y la frecuencia de su práctica. En 2016, el *National Cancer Institute* patrocinó la *Cancer Intervention and Surveillance Network* (CISNET) que examinó ocho estrategias que diferían en el inicio de la mamografía de detección a los 40, 45 o 50 años y en la detección anual, bianual o anual en las mujeres de 40 a 50 años y bianual después (híbrida). Los seis modelos de simulación encontraron que las estrategias bianuales eran las más eficientes para mujeres con riesgo promedio. La detección bianual para 1 000 mujeres de 50 a 74 años frente a la ausencia de detección evitó siete muertes por cáncer mamario. La detección anual entre los 40 y los 74 años evitó tres muertes más, pero necesitó 20 000 mamogramas adicionales y generó 1 988 o más resultados positivos falsos. Los factores que influyeron en los resultados incluyeron pacientes con un riesgo dos a cuatro veces mayor para desarrollar cáncer mamario, en las que la detección anual de los 40 a los 74 años aportaba beneficios similares que la detección bianual de los 50 a los 74 años. Para las pacientes con riesgo promedio con morbilidad concomitante moderada o grave, la detección podía suspenderse antes, a los 66 a 68 años de edad. Este análisis incluyó seis modelos que reprodujeron tendencias epidemiológicas y un resultado de estudio de detección, que consideraron la tecnología digital y los avances terapéuticos y que tomaron en cuenta la calidad de vida, los factores de riesgo, densidad mamaria y morbilidad concurrente. Proporcionó información nueva sobre un problema de salud pública en ausencia de un estudio clínico con asignación al azar y ayudó a sopesar los puntos en favor y en contra de tal recomendación de política de salud. Aunque se han desarrollado tales modelos para algunos problemas clínicos, aún no se demuestra su beneficio y aplicación al tratamiento clínico individual en tiempo real.

DIAGNÓSTICO COMO UN ELEMENTO DE LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN MÉDICA

La atención médica de alta calidad inicia con un diagnóstico preciso. La incidencia de errores diagnósticos se ha calculado con varios métodos, incluidos exámenes *post mórtem*, revisiones de expedientes médicos y demandas por negligencia médica, cada una aporta cálculos complementarios, pero diferentes de este problema de seguridad del paciente en la calidad de atención. Antes, los errores diagnósticos tendían a considerarse una falla individual de médicos. La visión moderna es que son sobre todo deficiencias en el sistema de atención. Los cálculos actuales sugieren que casi todos experimentarán un error diagnóstico en su vida, lo que conduce a mortalidad, morbilidad, pruebas y procedimientos innecesarios, costos y ansiedad.

Las soluciones para los "errores diagnósticos como un sistema de atender los problemas" se han dirigido a métodos de niveles del sistema, como el apoyo a la toma de decisiones y otras herramientas integradas en los expedientes médicos electrónicos. Se ha propuesto el uso de listas de verificación como un mecanismo para reducir algunos de los errores cognitivos comentados antes en este capítulo, como el cierre prematuro de la valoración médica. Aunque las listas de verificación han mostrado utilidad en ciertos contextos médicos, como en el quirófano y unidades de cuidados intensivos, aún debe demostrarse su utilidad para evitar errores diagnósticos que ocasionen eventos adversos en el paciente.

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

La medicina clínica se define de manera tradicional como una práctica que combina el conocimiento médico (que incluye la evidencia científica), la intuición y juicio en la atención de pacientes **(cap. 1)**. La medicina basada en evidencias (EBM, *evidence based medicine*) actualiza este concepto al poner mucho mayor énfasis en el proceso por medio del cual los médicos obtienen conocimiento de las investigaciones clínicas más relevantes y actualizadas para determinar si las intervenciones médicas alteran la evolución de la enfermedad y mejoran la duración o la calidad de vida. El significado de practicar EBM se hace más claro a través del análisis de sus cuatro pasos fundamentales:

1. Formular una pregunta de tratamiento que debe responderse.
2. Investigación en las publicaciones médicas y bases de datos electrónicas para datos de investigaciones aplicables.
3. Análisis de la información recopilada por su validez y relevancia.
4. Integrar esta valoración con el conocimiento sobre aspectos singulares del paciente (lo que incluye preferencias del paciente con respecto a los posibles resultados).

El proceso de búsqueda de publicaciones internacionales y de analizar la calidad y relevancia de los estudios identificados o de consumir bastante tiempo, requiere conocimiento y capacitación que la mayor parte de los médicos no posee. Así, identificar revisiones sistemáticas recientes de problemas en cuestión **(cuadro 3-3)** puede ofrecer el mejor punto de inicio para las búsquedas de EBM. Sin embargo, la bibliografía médica ahora está plagada de revisiones sistemáticas de calidad y utilidad clínica variables. Por tanto, las revisiones sistemáticas deben usarse junto con la lectura selectiva de algunos de los mejores estudios empíricos.

En términos generales, las herramientas de EBM enumeradas en el cuadro 3-3 proporcionan acceso a información de investigación en una de dos formas. En primer lugar, los reportes de investigación primaria consisten

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 3-3 Herramientas selectas para encontrar datos de medicina basada en evidencias (EBM)

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DIRECCIÓN ELECTRÓNICA	DISPONIBILIDAD
Revisiones de medicina basada en evidencias	Bases de datos electrónicas amplias que combinan e integran: 1. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2. ACP Journal Club 3. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	www.ovid.com	Se requiere suscripción. Está disponible a través de bibliotecas en unidades médicas y en otras instituciones.
Librería Cochrane	Colección de bases de datos de EBM, lo que incluye The Cochrane Database of Systematic Reviews; artículos completos que revisan temas específicos de salud.	http://www.cochrane.org	Se requiere suscripción. Los resúmenes de las revisiones sistemáticas se encuentran disponibles en línea de forma gratuita. Algunos países han financiado el acceso para todos los residentes de medicina.
ACP Journal Club	Colección de resúmenes de estudios originales y revisiones sistemáticas. Se publica de manera bimestral. Están disponibles todos los datos desde 1991 en la página electrónica, con actualizaciones cada año.	www.acpjc.org	Se requiere suscripción.
Clinical Evidence	Directorio actualizado de manera mensual con revisiones concisas de intervenciones clínicas comunes.	www.clinicalevidences.com	Se requiere suscripción. Acceso gratuito desde el Reino Unido y países en vías de desarrollo.
MEDLINE	Base de datos de la National Library of Medicine con información desde 1966.	https://www.nlm.nih.gov	Gratuito a través de Internet.

en investigaciones originales realizadas por pares que son publicadas en revistas médicas y que se encuentran disponibles a través de MEDLINE en forma de resumen. Sin embargo, sin capacitación en el uso de MEDLINE, puede ser difícil localizar con rapidez y eficacia reportes en un mar de información irrelevante o citas de poca utilidad y podrían pasarse por alto estudios importantes. La segunda forma, las revisiones sistemáticas, tienen el más alto nivel jerárquico de evidencia porque resumen de manera amplia la evidencia disponible sobre un tema particular hasta cierta fecha. Para evitar sesgos potenciales en la revisión de los artículos, se utilizan estrategias de búsqueda explícitas predefinidas y se utilizan criterios de inclusión y exclusión para encontrar toda la información científica relevante y su grado de calidad. El prototipo para recursos de este tipo son las *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cuando sea apropiado, los metaanálisis resumen de manera cuantitativa los hallazgos de la revisión sistemática. En las dos secciones siguientes se explican los principales tipos de reportes de investigación clínica disponibles en las publicaciones médicas y el proceso de agregar los datos en metaanálisis.

FUENTES DE EVIDENCIA: ESTUDIOS CLÍNICOS Y REGISTROS

La noción del aprendizaje por observación de los pacientes es tan antigua como la medicina misma. En los últimos 50 años la comprensión de los médicos de cómo convertir la observación simple en evidencia útil ha evolucionado de manera considerable. Hoy en día se reconoce que los reportes de casos, experiencias anecdóticas personales y series de casos de centros médicos pequeños tienen graves limitaciones en cuanto a validez y aplicación general y aunque pueden generar hipótesis o ser los primeros reportes de efectos adversos, no son de utilidad para formular los estándares modernos de la práctica médica. Las principales herramientas utilizadas para desarrollar evidencia fiable consisten de estudios clínicos con asignación al azar y registros observacionales grandes. Un registro o base de datos por lo general se dirige a una enfermedad o síndrome (p. ej., cáncer, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardiaca), un procedimiento clínico (p. ej., trasplante de médula ósea, revascularización coronaria) o a un proceso administrativo (p. ej., datos de las demandas utilizadas para reembolso de gastos).

Por definición, en los datos observacionales, el investigador no controla la atención del paciente. Los datos observacionales prospectivos, reunidos con gran cuidado, pueden lograr un nivel de calidad de evidencia que se acerque al de los estudios clínicos importantes. En el otro extremo del espectro, los datos obtenidos de manera retrospectiva (p. ej., revisión de expedientes) son limitados en forma y contenido a lo que registraron los observadores previos, los cuales podrían no haber incluido los datos específicos de investigación que se buscan, por ejemplo, datos sobre inconformidades sobre la atención médica (p. ej., datos de demandas). La ventaja de los datos observacionales incluye la inclusión de una población más amplia de la que se encuentra en la práctica que típicamente se ve representada en los estudios clínicos, por sus criterios de inclusión y exclusión restrictivos. Además, los datos observacionales proporcionan evidencia primaria para preguntas de investigación cuando no pueden realizarse estudios clínicos con asignación al azar. Por ejemplo, podría ser difícil asignar a las pacientes para realizar pruebas diagnósticas o estrategias terapéuticas que no han sido probadas pero que se aceptan ampliamente en la práctica y que podría ser poco ético asignarlos al azar con base en el género, grupo étnico, estado socioeconómico o país de residencia para asignarlos al azar a intervenciones potencialmente peligrosas como tabaquismo o consumo excesivo y deliberado de alimentos para desarrollar obesidad.

Un estudio observacional prospectivo bien realizado de una estrategia terapéutica particular difiere de los estudios clínicos bien realizados con asignación al azar sobre todo por su falta de protección de la selección de sesgo terapéutico. El uso de datos observacionales para comparar estrategias diagnósticas y terapéuticas asume que existe suficiente falta de certeza en la práctica clínica para asegurar que pacientes similares serán tratados de manera diferente por distintos médicos. De manera abreviada, el análisis supone que existe un elemento aleatorio suficiente en el tratamiento clínico (en el sentido del trastorno más que de un sentido estadístico formal). En tales casos, los modelos estadísticos intentan ajustarse a desequilibrios importantes para "nivelar el campo de juego" de forma que se realice una comparación justa entre las opciones terapéuticas que pueden llevarse a cabo. Cuando el tratamiento claramente no se asigna de manera aleatoria (p. ej., todos los pacientes con CAD de la arteria coronaria izquierda elegibles son enviados para cirugía de derivación coronaria), el problema puede ser confuso (con sesgo) para la corrección estadística y los datos de la observación podrían no proporcionar evidencia fiable.

En términos generales, el uso de grupo testigo se prefiere en gran medida al del grupo testigo histórico. Por ejemplo, la comparación del tratamiento quirúrgico actual de la arteriopatía de la coronaria principal izquierda con pacientes que recibían tratamiento médico por la misma patología en el decenio de 1970 (la última ocasión en que los pacientes fueron tratados sólo con fármacos) sería extremadamente confuso porque el "tratamiento médico" ha mejorado de modo sustancial en ese intervalo.

Los estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo incluyen características de diseño prospectivo cuidadoso de los mejores datos observacionales de estudios, pero también incluye el uso de asignación aleatoria para el tratamiento. Este diseño proporciona la mejor protección contra los factores de confusión medidos y no medidos relacionados con el sesgo de selección de tratamiento (un aspecto importante de validez interna). Sin embargo, los estudios clínicos con asignación al azar podrían no tener buena validez externa (aplicación general) si el proceso de reclutamiento en el estudio clínico fue consecuencia de la exclusión de muchos pacientes valorados en la práctica clínica o si la elegibilidad nominal para el estudio describe una población muy heterogénea.

Los consumidores de evidencia clínica necesitan estar conscientes de que los estudios clínicos con asignación al azar varían ampliamente en cuanto a su calidad y la posibilidad de ser llevados a la práctica. El proceso de diseño de tales estudios clínicos a menudo conlleva muchos compromisos. Por ejemplo, aquellos diseñados para obtener la aprobación de la *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) para un fármaco o dispositivo en investigación debe satisfacer requerimientos reguladores que pueden ocasionar que la población estudiada y el diseño difieran de manera sustancial de lo que los médicos clínicos considerarían más útil.

METAANÁLISIS

El prefijo griego *meta* significa algo en una etapa de desarrollo superior o más elevada. Los metaanálisis son la investigación que combina y resume de manera cuantitativa la evidencia disponible. Aunque en ocasiones se utiliza para examinar estudios clínicos sin asignación al azar, los metaanálisis se emplean más a menudo para resumir todos los estudios clínicos

Biblioteca Médica Virtual

con asignación al azar que examinen un tratamiento en particular. De manera ideal, deberían incluirse e identificarse estudios clínicos no publicados para evitar sesgos de publicación (p. ej., estudios clínicos "con resultados negativos" pasados por alto que podrían no ser publicados). Además, los mejores metaanálisis obtienen y analizan datos individuales del paciente de todos los estudios clínicos más que trabajar sólo con los datos resumidos en los reportes publicados por cada investigación clínica. Sin embargo, ninguno de los metaanálisis publicados proporciona evidencia fiable para un problema en particular, de forma que la metodología debe ser analizada cuidadosamente para asegurar un diseño y análisis apropiado del estudio. El resultado de un metaanálisis bien realizado probablemente sea más persuasivo e incluye al menos varios estudios clínicos con asignación al azar, a gran escala y realizados de manera apropiada. Los metaanálisis pueden ser en particular útiles para detectar beneficios cuando los estudios clínicos individuales no tienen la potencia estadística suficiente (p. ej., los beneficios del tratamiento trombolítico con estreptocinasa en el tratamiento del infarto agudo de miocardio demostrado por el estudio ISIS-2 publicado en 1988 se hicieron evidentes a inicios del decenio de 1970 a través de metaanálisis). Sin embargo, en los casos en los que los estudios clínicos son pequeños o se realizan mal, los metaanálisis no serán percibidos como un remedio para la deficiencia en los datos de los estudios clínicos primarios o en el diseño del estudio.

Los metaanálisis por lo general se dirigen a resúmenes de mediciones de beneficios relativos de los tratamientos, como razón de probabilidades o riesgo relativo. Los médicos también deben examinar qué reducción absoluta del riesgo (ARR, *absolute risk reduction*) pueden esperar de un tratamiento. Un resumen útil de medición del beneficio absoluto del tratamiento es el número necesario a tratar (*NNT, number needed to treat*) para evitar un evento adverso (p. ej., de muerte, apoplejía). El NNT se obtiene al dividir 1/ARR. Por ejemplo, si un tratamiento hipotético reduce las tasas de mortalidad en un periodo de vigilancia a cinco años en 33% (beneficio relativo del tratamiento) a partir de una cifra de 12% (grupo testigo) hasta 8% (grupo con tratamiento), la ARR debería ser 12% – 8% = 4% y el NNT debería ser de 1/0.04 o 25. Así, sería necesario tratar a 25 pacientes por cinco años para evitar una muerte. Si el tratamiento hipotético se aplica a población de bajo riesgo, digamos, con una tasa de mortalidad de 6% a cinco años, el tratamiento relativo de 33% reduciría la mortalidad absoluta en 2% (de 6 a 4%) y el NNT para el mismo tratamiento en grupos de bajo riesgo de pacientes podría ser de 50. Aunque no siempre se realiza de manera explícita, las comparaciones de NNT de diferentes estudios deben considerar la duración de la vigilancia utilizada para crear cada cálculo. Además, el concepto NNT asume una homogeneidad como respuesta al tratamiento que quizá no sea exacta. El NNT es simplemente otra manera de resumir la diferencia terapéutica absoluta y no proporciona información única.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

De acuerdo con la definición de 1990 del *Institute of Medicine*, las guías de práctica clínica son "declaraciones desarrolladas de manera sistemática para ayudar a los médicos practicantes y pacientes sobre las tomas de decisiones con respecto a la atención de salud apropiada para circunstancias clínicas específicas". Esta definición hace énfasis en varias características cruciales del desarrollo de las guías de práctica clínica modernas. En primer lugar, las guías se crean utilizando herramientas de EBM. En particular, el centro del proceso de desarrollo es una búsqueda sistemática en publicaciones médicas, seguida de una revisión de las publicaciones médicas realizadas por pares. En segundo lugar, las guías por lo general se dirigen a un trastorno clínico (p. ej., diabetes en adultos, angina de pecho estable) o a una intervención de salud (p. ej., detección de cáncer). En tercer lugar, el objetivo primario de las guías es mejorar la calidad de la atención médica al identificar prácticas de salud que podrían implementarse de manera sistemática, con base en evidencia de alta calidad y con proporción elevada de riesgo/beneficio para las intervenciones. Las guías tienen por objeto "colaborar" en el proceso de toma de decisiones, no para definir de manera explícita qué decisiones deben tomarse en una situación en particular, en parte porque la evidencia por sí misma nunca es suficiente para la toma de decisiones clínicas (p. ej., decidir intubar a un paciente y administrar antibióticos por neumonía en individuos con enfermedad terminal, en individuos con demencia o en una mujer sana de 30 años de edad).

Las guías son documentos narrativos elaborados por un grupo de expertos cuya composición a menudo es determinada por organizaciones profesionales interesadas. Estos grupos de expertos varían en el grado en el cual representan a todos los grupos de interés relevantes. Las guías de práctica clínica consisten de un grupo de recomendaciones específicas de tratamiento, un resumen de indicaciones de la calidad y cantidad de evidencia que apoye cada recomendación y la valoración de la proporción de riesgo/beneficio de las recomendaciones, así como un análisis de las mismas. Muchas de las recomendaciones simplemente reflejan el consenso de los expertos que participaron en la elaboración de la guía, que se carece de evidencia basada en publicaciones médicas. El paso final en una elaboración de guías de práctica clínica es la revisión por pares, seguida por una revisión final en respuesta a las críticas obtenidas. Para mejorar la fiabilidad y confianza de las guías, la *National Academy of Medicine* (antes *Institute of Medicine*) ha elaborado recomendaciones metodológicas para el desarrollo de guías.

Las guías tienen vinculación estrecha con el proceso de mejora de la calidad en la medicina a través de la identificación de las mejores prácticas con base en evidencia. Tales prácticas pueden utilizarse como indicadores de calidad. Los ejemplos incluyen la proporción de pacientes con infarto agudo del miocardio que reciben ácido acetilsalicílico hasta la hospitalización y la proporción de pacientes con insuficiencia cardiaca que tuvieron reducción de la fracción de expulsión cuando fueron tratados con inhibidores de la ACE.

CONCLUSIONES

En esta era de medicina basada en evidencias, es tentador pensar que todas las decisiones difíciles a las que se enfrentan los médicos pronto se resolverán y que se incluirán en las guías de práctica clínica y en recordatorios por computadora. Sin embargo, la EBM proporciona al médico un grupo de herramientas ideales con las cuales tratar al paciente. Además, incluso con tal evidencia, siempre vale la pena recordar que la respuesta al tratamiento del paciente "promedio" que se presentan en los resúmenes de los resultados de los estudios clínicos podría no ser lo que se esperara para un paciente específico que se encuentre frente al médico en una clínica u hospital. Además, los metaanálisis no pueden generar evidencia cuando no existen estudios clínicos adecuados con asignación al azar y la mayor parte de lo que los médicos enfrentan en su práctica cotidiana nunca será analizado a través de estudios clínicos con asignación al azar. Para un futuro previsible, una habilidad de razonamiento clínico excelente, la experiencia complementada con herramientas cuantitativas bien diseñadas y la consideración de la utilidad de las preferencias individuales del paciente en la atención a la salud serán aspectos de importancia fundamental en la práctica de la medicina clínica.

LECTURAS ADICIONALES

Croskerry P: A universal model of diagnostic reasoning. Acad Med 84: 1022, 2009.

Dhaliwal G, Detsky AS: The evolution of the master diagnostician. JAMA 310:579, 2013.

Hunink MGM *et al.*: *Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values*, 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2014.

Kahneman D: *Thinking Fast and Slow*. New York, Farrar, Straus and Giroux, 2013.

Kassirer JP *et al.*: *Learning Clinical Reasoning*, 2nd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Mandelblatt JS *et al.*: Collaborative modeling of the benefits and harms of associated with different U.S. breast cancer screening strategies. Ann Intern Med 164:215, 2016.

McDonald KM *et al.*: Patient safety strategies targeted at diagnostic errors. A systematic review. Ann Intern Med 158:381, 2013.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Improving Diagnosis in Health Care. Washington, DC, The National Academies Press, 2015.

Norman GR *et al.*: The causes of errors in clinical reasoning: cognitive biases, knowledge deficits, and dual process thinking. Acad Med 92:23, 2017.

Saposnik G *et al.*: Cognitive biases associated with medical decisions: A systematic review. BMC Med Inform Decis Mak 16:138, 2016.

4 Detección y prevención de enfermedades

Katrina A. Armstrong, Gary J. Martin

Uno de los objetivos principales de la atención a la salud es prevenir la enfermedad o detectarla en etapas lo suficientemente tempranas de forma que la intervención sea más eficaz. En los últimos 50 años se han realizado

Biblioteca Médica Virtual

notables progresos hacia este objetivo. Están disponibles pruebas de detección para muchas enfermedades comunes, lo que incluye pruebas bioquímicas (p. ej., colesterol, glucosa), pruebas fisiológicas (p. ej., medición de la presión arterial, curvas de crecimiento), estudios radiológicos (p. ej., mastografía, densitometría ósea) y pruebas citológicas (p. ej., estudio de Papanicolaou). Las intervenciones preventivas eficaces han ocasionado una reducción notable en la mortalidad por muchas enfermedades, sobre todo en aquellas de tipo infeccioso. Las medidas preventivas incluyen el asesoramiento con respecto a las conductas de riesgo, vacunaciones, fármacos y en situaciones poco comunes, intervenciones quirúrgicas. Los servicios preventivos (incluyendo pruebas de detección, intervenciones preventivas, asesoramiento) son diferentes de otras intervenciones médicas porque se aplican de manera proactiva a individuos sanos en lugar de utilizarse en respuesta a un síntoma, signo o a un diagnóstico. Así, la decisión de recomendar pruebas de detección o intervenciones preventivas requiere de evidencia particularmente amplia de que las pruebas e intervenciones son prácticas y eficaces.



Como las estrategias poblacionales de detección y prevención deben tener un riesgo extremadamente bajo y una razón aceptable de beneficios/riesgo, la capacidad de dirigir dichas pruebas a individuos que con mayor probabilidad desarrollaron enfermedad podría permitir la aplicación de métodos potencialmente más amplios, con mayor eficacia. A la fecha, existen varios tipos de datos que predicen la incidencia de la enfermedad en un individuo asintomático. Asimismo, los datos del genoma humano han recibido la mayor atención, al menos en parte porque las mutaciones en los genes de alta penetrancia tienen implicaciones notables para la atención preventiva **(cap. 457)**. Las mujeres con mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, los dos principales genes de susceptibilidad para el cáncer mamario identificados hasta la fecha, tienen un incremento significativo en el riesgo de cáncer mamario y ovárico (de 5 a 20 veces). Las recomendaciones para detección y prevención incluyen ooforectomía profiláctica y resonancia magnética nuclear de mama, pero ambos procedimientos se consideran como causantes de lesión para las mujeres con riesgo promedio de cáncer. Algunas mujeres optan por la mastectomía profiláctica para reducir de manera espectacular su riesgo de cáncer mamario. Aunque la proporción de enfermedad común explicada por genes de alta penetrancia parece ser relativamente pequeña (5 a 10% de la mayor parte de las enfermedades), las mutaciones son poco comunes cuando tienen relación con genes de penetrancia moderada y con variantes de genes de baja penetrancia, lo que también contribuye a la predicción del riesgo de la enfermedad. El advenimiento de la secuenciación del exoma/genoma completo puede acelerar la diseminación de estas pruebas a la práctica clínica y transformar la aplicación de la medicina preventiva.

Otras formas de datos genómicos también tienen el potencial de proporcionar información pronóstica importante, lo que incluye la proteómica y la metabolómica. Éstos son campos que se encuentran en etapas tempranas del desarrollo y que aún no se han incluido en la práctica clínica. Los estudios de imagen y otros datos clínicos también pueden integrarse al modelo de estratificación del riesgo, conforme se incrementa la evidencia con respecto a la capacidad predictiva de esta información y la factibilidad de su recolección. Todos estos datos también pueden ser útiles para predecir el riesgo de lesiones por la detección o prevención, como el riesgo de una mamografía con un resultado positivo falso. Hasta el grado en que esta información pueda incorporarse en la detección personalizada y estrategias de prevención, también podría mejorarse su aplicación y eficiencia.

Además de los avances en la predicción del riesgo, existen otros factores que probablemente favorecerán la importancia de la detección y prevención en el futuro cercano. Se han desarrollado nuevas modalidades de imagen que prometen la detección de cambios a niveles celulares y subcelulares, lo que incrementa en gran medida la probabilidad de detección temprana con mejoría de los resultados. La comprensión rápida y creciente de las vías biológicas subyacentes al inicio y progresión de muchas enfermedades comunes tienen la posibilidad de transformar el desarrollo de intervenciones preventivas, lo que incluye a la quimioprevención. Además, la detección y prevención ofrecen la promesa de mejorar la salud y reducir los costos del tratamiento de las enfermedades, un aspecto que ha ganado la atención nacional con el crecimiento continuo de los costos en los servicios de salud.

CUADRO 4-1 Principios de la detección

La enfermedad debe ser un problema de salud importante.
Debe existir un tratamiento para la enfermedad.
Debe contarse con instalaciones para el diagnóstico y tratamiento.
Debe existir una etapa latente de la enfermedad.
Debe existir una prueba o examen para detectar la enfermedad.
La prueba debe ser aceptable para la población.
La evolución de la enfermedad debe comprenderse de manera adecuada.
Debe existir una política sobre los pacientes a los que se debe tratar.
El costo de encontrar un caso debe equilibrarse con el gasto médico total.

CUADRO 4-2 Riesgo acumulado de por vida

Cáncer de mama para la mujer	10%
Cáncer de colon	6%
Cáncer cervicouterino para mujeres[a]	2%
Violencia intrafamiliar para mujeres	Hasta 15%
Fractura de cadera para mujeres caucásicas	16%

[a] Asumiendo una población no sometida a detección.

En este capítulo se revisan los principios básicos de detección y prevención en la atención médica primaria. Las recomendaciones para trastornos específicos, como las enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer se presentan en los capítulos dedicados a dichos temas.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA DETECCIÓN

Los principios básicos de la detección de enfermedades en la población fueron publicados por la Organización Mundial de la Salud en 1968 **(cuadro 4-1)**.

En términos generales, la detección es más eficaz cuando se aplica a enfermedades relativamente comunes que representan la mayor carga de la enfermedad **(cuadro 4-2)**. Las cinco principales causas de mortalidad en Estados Unidos son cardiopatías, neoplasias malignas, accidentes, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Así, muchas estrategias de detección se dirigen a estas enfermedades. Desde una perspectiva de salud global, tales trastornos son prioridades, pero el paludismo, desnutrición, sida, tuberculosis y violencia también representan una carga significativa de enfermedades **(cap. 460)**.



Contar con un tratamiento eficaz para las enfermedades en etapas tempranas ha demostrado ser difícil para algunos trastornos comunes. Por ejemplo, aunque la enfermedad de Alzheimer es la sexta causa de muerte en Estados Unidos, no existen tratamientos curativos y no hay evidencia de que el tratamiento temprano mejore los resultados. La falta de centros para el diagnóstico y tratamiento constituye un reto particular para los países en vías de desarrollo, los cuales pueden cambiar las estrategias de detección, lo que comprende el desarrollo de métodos para "valorar y tratar" como los utilizados para la detección de cáncer cervicouterino en algunos países. Un periodo de latencia largo con la fase preclínica al momento de iniciar el tratamiento temprano incrementa la posibilidad de curación, un dato que es una característica distintiva de muchos cánceres; por ejemplo, la polipectomía evita la progresión a cáncer de colon. De la misma forma, la identificación temprana de hipertensión o hiperlipidemia permite las intervenciones terapéuticas que reducen el riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares. Por el contrario, la detección de cáncer pulmonar ha demostrado ser más difícil porque la mayor parte de los tumores no son curables para el momento en que se detectan con radiografía de tórax. Sin embargo, la duración de la fase preclínica también depende del nivel de resolución de las pruebas de detección y esta situación ha cambiado con el desarrollo de la tomografía computadorizada (CT). La CT torácica con dosis bajas de radiación permite detectar tumores en etapas más tempranas y en fechas recientes se demostró que reduce la mortalidad por cáncer pulmonar en 20% en individuos con antecedente de tabaquismo de al menos 30 paquetes al año. El breve intervalo entre la capacidad para detectar la enfermedad con pruebas de detección y el desarrollo de la enfermedad incurable también contribuye a la limitada eficacia de la mamografía para reducir la mortalidad por cáncer mamario. De la misma forma, la detección temprana de cáncer de próstata podría no ocasionar diferencia en las tasas de mortalidad, porque la enfermedad a menudo es de lenta evolución y otras enfermedades, como la arteriopatía coronaria, finalmente podrían causar la muerte **(cap. 66)**. Esta falta de certeza con respecto a la evolución natural también se refleja en la controversia con respecto al tratamiento del cáncer prostático lo que contribuye más a la dificultad para la detección de esta enfermedad. Por último, los programas de detección pueden representar costos económicos significativos, que deben considerarse en el contexto de los recursos disponibles y estrategias alternativas para la mejoría de los resultados para la salud.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 4-3 Incremento promedio estimado en la esperanza de vida para una población

INTERVENCIÓN DE DETECCIÓN O PREVENCIÓN	INCREMENTO PROMEDIO
Mamografía:	
Mujeres de 40 a 50 años	0 a 5 días
Mujeres de 50 a 70 años	Un mes
Estudio de Papanicolaou en mujeres de 18 a 65 años	Dos a tres meses
Interrumpir el tabaquismo en un adulto de 35 años	Tres a cinco años
Iniciar ejercicios regulares para un varón de 40 años de edad (30 minutos, tres veces por semana)	Nueve meses a dos años

MÉTODOS PARA LA MEDICIÓN DE LOS BENEFICIOS PARA LA SALUD

Como las intervenciones de detección y prevención se recomiendan para individuos asintomáticos, se mantienen elevados estándares para demostrar una relación favorable de riesgo/beneficio antes de su implementación. En términos generales, para demostrar la eficacia de las pruebas de detección e intervenciones preventivas, se aplican los principios de la medicina basada en evidencias, donde el método ideal son los estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo (RCT, *randomized controlled trials*) con resultados de mortalidad. Sin embargo, como a menudo no es factible realizar RCT, se han utilizado estudios observacionales, como los diseños de caso/testigo, para valorar la eficacia de algunas intervenciones, como la detección de cáncer colorrectal. Para algunas estrategias, como la detección de cáncer cervicouterino, los únicos datos disponibles son las observaciones ecológicas que demuestran una reducción notable en la mortalidad.

Sin importar el diseño del estudio utilizado para valorar la eficacia de la detección, es fundamental que la incidencia o mortalidad por enfermedad sean el objetivo de valoración principal, más que la duración de la supervivencia con enfermedad. Esto es un factor importante porque los sesgos por el tiempo y por la duración pueden crear la apariencia de mejoría en la supervivencia con enfermedad por una prueba de detección, cuando en realidad no existe un efecto. El sesgo por el tiempo ocurre porque los métodos de detección identifican un caso antes de lo que se presentaría clínicamente, con lo que se crea la percepción de que el paciente vive más después del diagnóstico simplemente al modificar la fecha de diagnóstico a una etapa más temprana en comparación con la fecha en que ocurre una muerte tardía. El sesgo por el tiempo ocurre porque la detección tiene más probabilidades de identificar enfermedad de progresión lenta que enfermedad rápidamente progresiva. Así, con un periodo fijo de tiempo, la población sometida a detección tendrá una mayor proporción de casos de progresión lenta, lo que favorecerá la sensación de haber mejorado la supervivencia por la enfermedad en comparación con la población no sometida a detección.

Se utilizan diferentes puntos de valoración para conocer los posibles beneficios por la detección y por las intervenciones preventivas.

1. *Impacto absoluto y relativo de la detección en la incidencia de la enfermedad o en la mortalidad.* La diferencia absoluta en la incidencia de enfermedad o en la mortalidad entre los grupos con y sin detección permite la comparación de los beneficios mediante los servicios preventivos. Un metaanálisis realizado en Suecia con mamografías (en mujeres de 40 a 70 años) encontró que aproximadamente 1.2 menos mujeres por 1 000 habitantes fallecería por cáncer mamario si se realizaba la detección a lo largo de un periodo de 12 años. En comparación, se evitarían tres defunciones por 1 000 habitantes por cáncer de colon en una población (con edades entre 50 y 75 años) sometidas a detección con prueba de sangre oculta en heces a lo largo de un periodo de 13 años. Con base en este análisis, la detección del cáncer de colon hoy en día salva más vidas de mujeres que la mamografía. Sin embargo, el impacto relativo de la detección de sangre oculta en heces (reducción de 30% en las muertes por cáncer de colon) es similar al impacto relativo de la mamografía (reducción de 14 a 32% en la muerte por cáncer mamario), lo que hace énfasis en la importancia de las comparaciones absolutas y relativas.
2. *El número de sujetos sometidos a detección para prevenir una enfermedad o la muerte en un individuo.* El inverso de la diferencia absoluta en la mortalidad es el número de sujetos que deberían ser sometidos a detección o recibir intervenciones preventivas para evitar una defunción. Por ejemplo, debe realizarse detección en 731 mujeres de 65 a 69 años con absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA) y debe brindarse el tratamiento apropiado para prevenir una fractura de cadera por osteoporosis.
3. *Incremento de la esperanza de vida para la población.* El incremento pronosticado en la esperanza de vida para varias detecciones e intervenciones preventivas se muestra en el **cuadro 4-3**. Cabe hacer notar que el aumento en la esperanza de vida es un promedio que se aplica a la población, no a un individuo. En realidad, la mayor parte de la población no obtiene beneficios por las pruebas de detección o intervenciones preventivas. Sin embargo, un pequeño subgrupo de pacientes obtendrá grandes beneficios. Por ejemplo, el estudio de Papanicolaou no beneficia al 98% de las mujeres que nunca habrían desarrollado cáncer cervicouterino. Sin embargo, para el 2% que desarrollará cáncer cervicouterino, el estudio de Papanicolaou añade hasta 25 años a sus vidas. Algunos estudios sugieren que un objetivo razonable es el incremento de un mes en la esperanza de vida para una población con base en las estrategias de detección o prevención.

VALORACIÓN DE LOS RIESGOS DE LA DETECCIÓN Y PREVENCIÓN

Al igual que con la mayor parte de los aspectos de la atención médica, la detección e intervenciones preventivas también se acompañan de la posibilidad de resultados adversos. Tales resultados adversos incluyen efectos secundarios por los fármacos preventivos y vacunas, pruebas de detección con resultados positivos falsos, diagnóstico excesivo de enfermedades por pruebas de detección, ansiedad, exposición a radiación por algunas pruebas de detección, molestias con algunas intervenciones y pruebas de detección. El riesgo de los efectos secundarios por los medicamentos preventivos es similar al uso de fármacos con fines terapéuticos y son sometidos a procesos de aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA). Los efectos secundarios por las vacunas recomendadas a la fecha se limitan principalmente a molestias y reacciones inmunitarias menores. Sin embargo, la preocupación con respecto a las asociaciones entre las vacunas y efectos secundarios graves continúa limitando la aceptación de elegir muchas vacunas pese a la falta de datos que sustenten la naturaleza causal de estas asociaciones.

La posibilidad de pruebas positivas falsas ocurre con casi todas las pruebas de detección, aunque la definición de lo que constituye una prueba positiva falsa a menudo varía dependiendo de la situación. Para algunas pruebas, como la mamografia de detección y la CT de tórax de detección, ocurre un resultado positivo falso cuando se identifica una anomalía que no es maligna, lo que requiere de biopsia diagnóstica o vigilancia a corto plazo. Para otras pruebas, como el estudio de Papanicolaou, ocurre un resultado positivo falso porque la prueba identifica una amplia variedad de estados potencialmente premalignos, con sólo un pequeño porcentaje de lesiones que progresan a cáncer invasivo. Este riesgo tiene relación estrecha con la posibilidad de sobrediagnóstico, en la cual la prueba de detección identifique enfermedades que no podrían haberse presentado clínicamente a lo largo de la vida del paciente. La valoración del riesgo de sobrediagnóstico por pruebas de detección es muy difícil dada la necesidad de vigilancia a largo plazo de una población no sometida a detección con el fin de establecer la verdadera incidencia de enfermedad con el paso del tiempo. Estimaciones recientes sugieren que hasta un 15 a 40% de los cánceres mamarios identificados por mamografía de detección y 15 a 37% de los cánceres de próstata identificados con antígeno prostático específico nunca se habrían manifestado clínicamente. Las pruebas de detección también tienen la posibilidad de crear ansiedad innecesaria, en particular en combinación con resultados positivos falsos. Aunque varios estudios han documentado el incremento de la ansiedad a lo largo del proceso de detección, pocos datos sugieren que esta ansiedad tenga consecuencias adversas a largo plazo, lo que incluye las conductas en detecciones subsiguientes. Las pruebas de detección que incluyen radiación (p. ej., mamografía, CT de tórax) añaden exposición acumulada de radiación para el paciente estudiado. La cantidad absoluta de radiación es muy pequeña para esta prueba, pero aún debe establecerse el impacto general de exposiciones repetidas de múltiples orígenes. Algunas intervenciones preventivas (p. ej., vacunas) y pruebas de detección (p. ej., mamografía) suelen ocasionar molestias al momento de la administración, pero existe poca evidencia de consecuencias a largo plazo.

SOPESANDO LOS RIESGOS Y BENEFICIOS

La decisión de implementar detecciones y estrategias preventivas poblacionales requiere sopesar los beneficios y riesgos, lo que incluye el impacto económico de la estrategia. Los costos incluyen no sólo los gastos por la intervención en sí misma, sino también el tiempo destinado al trabajo, los costos que son consecuencia de resultados positivos falsos o de eventos

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 4-4 Pruebas de detección recomendadas por la *U.S. Preventive Services Task Force* para adultos con riesgo promedio

ENFERMEDAD	PRUEBA	POBLACIÓN	FRECUENCIA	CAPÍTULO
Aneurisma de aorta abdominal	Ecografía	Varones de 65 a 75 años de edad que han fumado en algún momento de su vida	Una vez	
Consumo inapropiado de alcohol	Prueba para la identificación de trastornos en el consumo de alcohol	Todos los adultos	Desconocida	445
Cáncer mamario	Mastografía con o sin exploración clínica de la mama	Mujeres de 50 a 75 años	Cada dos años	
Cáncer cervicouterino	Estudio de Papanicolaou Estudio de Papanicolaou y prueba para HPV	Mujeres de 21 a 65 años Mujeres de 30 a 65 años	Cada tres años Cada cinco años si la prueba de HPV es negativa	66
Clamidia/gonorrea	Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en orina o en muestras cervicouterinas	Mujeres con vida sexual activa <25 años	Desconocida	184
Cáncer colorrectal	Sangre oculta en heces Sigmoidoscopia Colonoscopia (o prueba de sangre oculta en combinación con sigmoidoscopia)	50 a 75 50 a 75 50 a 75	Cada año Cada cinco años Cada 10 años	66, 77
Depresión	Cuestionario de detección	Todos los adultos	Periódico	
Diabetes	Glucosa en ayuno	Adultos con hipertensión	Cada tres años	396
Hepatitis C	Anticuerpos contra HCV seguido de prueba confirmatoria con PCR	Adultos nacidos entre 1945 y 1965	Una vez	
VIH	Inmunoanális reactivo o prueba rápida de VIH seguida de prueba confirmatoria	15 a 65	Una vez	
Hiperlipidemia	Colesterol	40 a 75	Desconocido	400
Hipertensión	Presión arterial	Todos los adultos	Periódicamente	271
Violencia intrafamiliar	Cuestionario de detección	Mujeres en edad fértil	Desconocido	
Obesidad	Índice de masa corporal	Todos los adultos	Desconocido	
Osteoporosis	DEXA	Mujeres >65 o >60 con factores de riesgo	Desconocido	404

DEXA, absorciometría radiográfica con doble energía; HCV, virus de la hepatitis C; HPV, virus del papiloma humano; PCR, reacción en cadena de polimerasa.
Adaptado de U.S. Preventive Services Task Force 2013. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/adultrec.htm

adversos y los riesgos potenciales. La rentabilidad típicamente se valora al calcular el costo por año de vida salvado, con ajustes para el impacto en la calidad de vida de diferentes intervenciones y estados patológicos (p. ej., calidad de vida ajustada por años). Por lo general se considera rentable una estrategia que tiene un costo inferior de 50 000 a 100 000 dólares estadounidenses por año de vida salvado ajustado para la calidad de vida **(cap. 3)**.

La *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) es un grupo independiente de expertos en atención preventiva que proporciona recomendaciones basadas en evidencias para la detección y estrategias de prevención con base en la valoración de la proporción entre el riesgo y beneficios **(cuadros 4-4** y **4-5)**. Como existen varias organizaciones que proporcionan recomendaciones para servicios preventivos, los acuerdos entre las organizaciones varían entre los diferentes servicios. Por ejemplo, todos los grupos de expertos apoyan la detección para la hiperlipidemia y cáncer colorrectal, mientras que existe menor consenso para la detección de cáncer mamario en mujeres en la quinta década de la vida y casi no existe consenso para la detección del cáncer de próstata. Como las guías se actualizan periódicamente, las diferencias entre los grupos de recomendación también reflejan los datos que estaban disponibles cuando se publicaron las guías. Por ejemplo, múltiples organizaciones han publicado en fecha reciente recomendaciones que apoyan la detección de cáncer pulmonar en individuos con tabaquismo intenso, tras los resultados del *National Lung Screening Trial* (NLST) publicados en 2011, con base en la rapidez con que se actualizan las guías de detección.

Para muchas pruebas de detección e intervenciones preventivas, el equilibrio entre los beneficios y daños puede ser incierto para la población promedio en riesgo, pero es más favorable para individuos con elevado riesgo de la enfermedad. Aunque la edad es el factor de riesgo utilizado más a menudo para determinar las recomendaciones de detección y prevención, la USPSTF también recomienda algunas pruebas de detección en poblaciones con otros factores de riesgo para la enfermedad. Además, tener un

CUADRO 4-5 Intervenciones preventivas recomendadas para adultos con riesgo promedio

ENFERMEDAD	PRUEBA	POBLACIÓN	FRECUENCIA	CAPÍTULO
Vacunación en adultos				118, 119
Tétanos-difteria		>18 años	Cada 10 años	
Varicela		Sólo susceptibles como >18	Dos dosis	
Sarampión-parotiditis-rubeola		Mujeres en edad fértil	Una dosis	
Neumocócica		>64	Vacuna de 13 cepas seguida de la aplicación de la vacuna con 23 cepas	
Gripe		>18	Cada año	
Virus del papiloma humano		>27	Si no se administró previamente	
Herpes zóster		>60	Una vez	
Quimioprevención				
Ácido acetilsalicílico	Enfermedades cardiovasculares	50 a 59 años con ≥10% y niños de 10 años con riesgo de CVD		
Ácido fólico	Efectos en el tubo neural en recién nacidos	Mujeres que planifican un embarazo o que se encuentran en edad fértil		
Tamoxifeno/raloxifeno	Cáncer mamario	Mujeres con alto riesgo de cáncer mamario		
Vitamina D	Fracturas/caídas	>64 años con incremento en el riesgo para recaídas		

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 4-6 Asesoramiento preventivo recomendado por la USPSTF

TEMA	CAPÍTULO DE REFERENCIA
Consumo de alcohol y drogas	445-447
Asesoramiento genético para pruebas de BRCA1/2 en mujeres con incremento en el riesgo por mutaciones nocivas	75, 457
Nutrición y dieta	325, 326
Infecciones de transmisión sexual	131, 197
Exposición al sol	57
Consumo de tabaco	448

riesgo elevado para la enfermedad a menudo apoya el inicio de la detección en edades más tempranas de las recomendadas para la población general en riesgo. Por ejemplo, cuando hay antecedentes familiares de cáncer de colon, es prudente iniciar la detección 10 años antes de la edad a la cual el miembro más joven de la familia fue diagnosticado con cáncer.

El consentimiento informado es importante para todos los aspectos de la atención médica, y la toma de decisiones compartidas puede ser en particular importante para decidir sobre los servicios preventivos cuando la relación riesgo/beneficio es incierta para una población específica. Por ejemplo, muchos grupos de expertos, incluyendo a la American Cancer Society, recomiendan una revisión personalizada sobre la detección de cáncer de próstata, porque el proceso de toma de decisiones es complejo y depende en gran medida de aspectos personales. Algunos varones pueden rechazar la detección, mientras que otros suelen estar más dispuestos a aceptar los riesgos de una estrategia de detección temprana. Análisis recientes sugieren que para muchos varones sería mejor no realizar la detección de cáncer de próstata, porque esperar podría considerarse la estrategia preferida cuando se consideran los años de vida ajustados a la calidad de vida. Otro ejemplo de toma de decisiones compartidas involucra la elección de las técnicas para detección de cáncer de colon **(cap. 66)**. En estudios con grupo testigo, el uso anual de la prueba de sangre oculta en heces reduce las defunciones por cáncer de colon en 15 a 30%. La sigmoidoscopia flexible reduce las muertes por cáncer de colon en un 40-60%. La colonoscopia ofrece los mismos beneficios o incluso mayores en comparación con la sigmoidoscopia flexible con una reducción del riesgo de un 70%, pero su uso representa costos y riesgos adicionales. Los procedimientos de detección no se han comparado directamente en las mismas poblaciones, pero el costo calculado para la sociedad es similar: 10 000 a 25 000 dólares estadounidenses por año de vida salvado. Así, aunque un paciente podría preferir la facilidad de la preparación, el consumo de menor tiempo y los riesgos más bajos de la sigmoidoscopia flexible, otros podrían preferir la sedación y la colonoscopia completa.

ASESORAMIENTO SOBRE CONDUCTAS SALUDABLES

Al considerar el impacto de los servicios preventivos, es importante reconocer que el consumo de tabaco y alcohol, la dieta y el ejercicio constituyen la mayor parte de los factores que influyen en las muertes susceptibles de prevención en los países desarrollados. Quizá la medida sanitaria preventiva más importante es ayudar a los pacientes a evitar el tabaquismo **(cap. 448)**. Sin embargo los esfuerzos en estas áreas a menudo involucran cambios de conducta (p. ej., pérdida de peso, ejercicio) o el tratamiento de adicciones (p. ej., consumo de tabaco y alcohol) que a menudo son resistentes a las intervenciones. Aunque éstos son problemas difíciles, la evidencia apoya fuertemente la participación del asesoramiento por el personal sanitario **(cuadro 4-6)** para efectuar cambios conductuales para la salud. Las campañas educativas, cambios en las políticas públicas e intervenciones comunitarias han demostrado ser partes importantes de la estrategia para corregir esos factores en algunas situaciones. Aunque la USPSTF se ha encontrado que la evidencia fue concluyente para recomendar un grupo relativamente pequeño de actividades de asesoramiento, el consejo en áreas como la actividad física y prevención de lesiones (lo que incluye el uso de cinturones de seguridad en automóviles y el uso de cascos de seguridad al conducir bicicletas y motocicletas) se han vuelto parte sistemática de la práctica de la atención preventiva.

CUADRO 4-7 Mortalidad por causas específicas para la edad y acciones preventivas correspondientes

GRUPO DE EDAD	CAUSAS PRINCIPALES DE MORTALIDAD ESPECÍFICAS PARA LA EDAD	DETECCIÓN Y MEDIDAS PREVENTIVAS A CONSIDERAR PARA CADA POBLACIÓN ESPECÍFICA
15 a 24 años	1. Accidente 2. Homicidio 3. Suicidio 4. Cáncer 5. Cardiopatía	• Asesoramiento sobre el uso sistemático de cinturones de seguridad, cascos al utilizar bicicletas/motocicletas/ATV (1) • Asesoramiento sobre dieta y ejercicio (5) • Analizar los riesgos del consumo de alcohol mientras se conducen vehículos, al nadar o al emplear botes (1) • Valorar y actualizar el estado de vacunación (tétanos, difteria, hepatitis B, MMR, rubeola, varicela, meningitis, HPV) • Interrogar sobre el uso de armas de fuego, posesión de las mismas o ambas (2, 3) • Valorar los antecedentes de abuso de sustancias, incluido el alcohol (2, 3) • Detección de violencia intrafamiliar (2, 3) • Detección de depresión o ideación suicida homicida (2, 3) • Estudio de Papanicolaou para detección de cáncer cervicouterino después de los 21 años de edad (4) • Analizar la autoexploración de la piel, mamas y testículos (4) • Evitar la exposición a luz ultravioleta y recomendar el uso habitual de protectores solares (4) • Medición de la presión arterial, peso, talla e índice de masa corporal (5) • Analizar los factores de riesgo para la salud por el consumo de tabaco; hacer énfasis en los aspectos estéticos y económicos para mejorar las tasas de interrupción del tabaquismo en fumadores jóvenes (4, 5) • Detección de infecciones por clamidia y gonorrea y asesoramiento anticonceptivo para mujeres con vida sexual activa; análisis de la prevención de enfermedades de trasmisión sexual • Pruebas para hepatitis B y sífilis si existen conductas sexuales de alto riesgo o antecedentes de enfermedades de trasmisión sexual • Prueba para VIH • Vacunación anual contra la gripe (influenza)
25 a 44 años	1. Accidente 2. Cáncer 3. Cardiopatía 4. Suicidio 5. Homicidio 6. VIH	*Los antes mencionados más:* • Valorar el estado del tabaquismo, fomentando la interrupción del mismo en cada consulta (2, 3) • Obtener antecedentes familiares detallados sobre cánceres e iniciar los programas de detección/prevención tempranos si el paciente se encuentra en incremento significativo del riesgo (2) • Valorar todos los factores de riesgo cardiaco (incluida la detección de diabetes e hiperlipidemia) y considerar la prevención primaria con ácido acetilsalicílico para pacientes con >3% de riesgo a cinco años de evento vascular (3) • Valorar el abuso crónico de alcohol, factores de riesgo para hepatitis viral u otros factores de riesgo para el desarrollo de hepatopatía crónica • Considerar la detección individualizada de cáncer mamario con mastografía a los 40 años de edad (2)

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 4-7 Mortalidad por causas específicas para la edad y acciones preventivas correspondientes (*continuación*)

GRUPO DE EDAD	CAUSAS PRINCIPALES DE MORTALIDAD ESPECÍFICAS PARA LA EDAD	DETECCIÓN Y MEDIDAS PREVENTIVAS A CONSIDERAR PARA CADA POBLACIÓN ESPECÍFICA
45 a 64 años	1. Cáncer 2. Cardiopatía 3. Accidente 4. Diabetes mellitus 5. Apoplejía 6. Enfermedades crónicas de vías respiratorias bajas 7. Hepatopatía crónica y cirrosis 8. Suicidio	• Considerar la detección de cáncer prostático, PSA y tacto rectal a los 50 años de edad (o posiblemente antes en estadounidenses de raza negra o pacientes con antecedentes familiares) (1) • Iniciar la detección de cáncer colorrectal a los 50 años de edad con prueba de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible o colonoscopia (1) • Revalorar y actualizar el estado de vacunación a los 50 años de edad y vacunar a todos los fumadores contra *S. pneumoniae* a los 50 años de edad (6) • Considerar la detección de arteriopatía coronaria en pacientes con alto riesgo (2, 5) • Considerar la detección de hepatitis C en adultos nacidos entre 1945 y 1965 (7) • Vacunación contra herpes zóster a los 60 años de edad • Iniciar la detección con mastografía a los 50 años de edad
≥65 años	1. Cardiopatía 2. Cáncer 3. Apoplejía 4. Enfermedades crónicas de vías respiratorias bajas 5. Enfermedad de Alzheimer 6. Gripe y neumonía 7. Diabetes mellitus 8. Nefropatías 9. Accidentes 10. Septicemia	*Los antes mencionados más:* • Revalorar el estado del tabaquismo, fomentando la interrupción del mismo en cada consulta (1, 2, 3, 4) • Ecografía en una ocasión para detección de aneurisma de la aorta torácica en varones de 65 a 75 años de edad con antecedentes de tabaquismo • Valorar la realización de pruebas de función pulmonar para todos los individuos que han fumado por periodos prolongados con el fin de valorar el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4, 6) • Realizar detección en toda mujer posmenopáusica (y en todo varón con factores de riesgo) para osteoporosis • Continuar con la vacunación anual contra la gripe y contra *S. pneumoniae* a los 65 años de edad (4, 6) • Detección de problemas visuales y auditivos, aspectos de seguridad en el hogar y abuso de personas de edad avanzada (9)

Nota: Los números en paréntesis se refieren a áreas de riesgo en la columna de mortalidad afectadas por una intervención específica.
ATV, vehículos todoterreno; HPV, virus del papiloma humano; MMR, sarampión-parotiditis-rubeola; PSA, antígeno prostático específico; UV, ultravioleta.

IMPLEMENTACIÓN DE LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES Y DETECCIÓN

La implementación de la prevención de enfermedades y estrategias de detección en la práctica es muy difícil. Varias técnicas pueden ayudar a los médicos para suministrar estos servicios. Un expediente electrónico configurado de manera apropiada puede registrar recordatorios que faciliten al médico seguir y satisfacer las guías. Algunos sistemas proporcionan a los pacientes acceso seguro a sus registros médicos, proporcionando mecanismos adicionales para incrementar el apego a la detección sistemática. Los sistemas que proporcionan enfermeras y otro personal con órdenes permanentes son eficaces para la prevención del tabaquismo y las inmunizaciones. La USPSTF ha desarrollado diagramas de flujo y herramientas electrónicas para ayudar al médico (https://www.usepreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/tools-and-resources-for-better-preventive-care).

Muchas de estas herramientas utilizan categorías de edades para guiar la implementación. Las recomendaciones específicas para detección y asesoramiento con base en la edad se resumen en el **cuadro 4-7**.

Muchos pacientes acuden al médico para atención continua de enfermedades crónicas y esta visita proporciona una oportunidad para incluir "medidas preventivas" para otros problemas de salud. Por ejemplo, una paciente que acude para tratamiento de hipertensión o diabetes puede ser incluida en los programas de detección de cáncer de mama en una de sus consultas y para revisar la detección de cáncer de colon en la siguiente consulta. Otro paciente podría responder de manera más favorable a una consulta claramente definida que atiende a todas las intervenciones relevantes de detección y prevención. Por la edad o por enfermedades asociadas, podría ser apropiado para algunos pacientes abandonar ciertas actividades de prevención y detección, aunque existen pocos datos de cuándo evitar estos servicios. Para muchas pruebas de detección, los beneficios de ésta no se hacen evidentes hasta después de cinco a 10 años de periodo de vigilancia y por lo general hay pocos datos que apoyen la detección continua para la mayor parte de las enfermedades después de los 75 años. Además, para pacientes con enfermedades avanzadas y esperanza limitada de vida, existen beneficios considerables sobre modificar los procedimientos de detección para enfermedades e intervenciones que con mayor probabilidad podrían afectar la calidad y duración de vida.

LECTURAS ADICIONALES

Bretthauer M *et al.*: America, We Are Confused: The Updated U.S. Preventive Services Task Force Recommendation on Colorectal Cancer Screening. Ann Intern Med 166:139, 2017.

Hayes JH *et al.*: Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 158:853, 2013.

Hugosson J *et al.*: Mortality results from the Goteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 11:725, 2010.

Oeffinger KC *et al.*: Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015. Guideline Update from the American Cancer Society. JAMA 314: 1599, 2015.

US Preventive Services Task Force: Screening for Colorectal Cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 315: 2564, 2016.

5 Sistemas de salud en países desarrollados

Richard B. Saltman

Los sistemas de salud son organizaciones muy complejas, con muchos componentes interdependientes. Antes, los sistemas de salud en los países desarrollados se clasificaron por su tipo de financiamiento; es decir, aquellos patrocinados sobre todo con impuestos (como el *National Health Service* en Inglaterra y los sistemas de atención regionales de operación pública en los cuatro países nórdicos de Europa) o aquellos con predominio de un seguro de salud social (SHI, *social health insurance*) estatutario (como en Alemania, Países Bajos y Francia). Sin embargo, en la última década se ha producido una convergencia estructural en las características técnicas de ambas formas de patrocinio y también en los sistemas de suministro relacionados, lo que dificulta más las observaciones analíticas sobre las diferencias entre los sistemas nacionales.

Un segundo factor de confusión ha sido que desde 1991, los países del antiguo bloque soviético sustituyeron sus modelos Semashko estilo soviético (una estructura vertical controlada por el gobierno nacional con un aparato paralelo al Partido Comunista) con varias disposiciones híbridas construidas sobre el financiamiento SHI dirigido por el gobierno. Las distinciones entre los sistemas de salud, sobre todo en Europa, se han comprimido aún más por el impacto negativo continuado de la crisis financiera de 2008 en los ingresos públicos en muchos países.

Este capítulo se enfoca en el sistema de atención al paciente individual: en el financiamiento y la provisión de servicios clínicos y preventivos individuales. El sistema de atención al paciente individual se compone de los servicios financieros y el suministro de servicios necesarios para prevenir

Biblioteca Médica Virtual

la muerte o el daño grave ("regla de rescate"); para mantener la calidad de vida; y para tratar, reducir y prevenir la carga de enfermedad en pacientes individuales. Aunque las dimensiones técnicas de la mayor parte de los servicios clínicos son similares entre los países, sus características organizacionales, sociales y económicas difieren mucho. Los sistemas de salud en distintos países muestran diferencias sustanciales, por ejemplo en el acceso a la atención; en el diseño y la dependencia de mecanismos para aseguramiento de calidad y pago al proveedor; en la relación de la atención primaria con los servicios hospitalarios; en la coordinación de la atención a la salud con atención domiciliaria y servicios de enfermería doméstica; en el diseño y uso de estrategias de administración del proveedor; en la forma en que los médicos trabajan y son remunerados; en los papeles para toma de decisiones de los funcionarios políticos y de los gobiernos nacionales, regionales y municipales electos; y en la participación de los ciudadanos y los pacientes. Estas diferencias reflejan distintos contextos nacionales (geográficos, sociales, económicos y políticos), diferencias en la cultura nacional (consistente en normas y valores priorizados) y la variación sustancial en la forma en que se estructuran las instituciones del sector salud.

FINANCIAMIENTO DE LOS SERVICIOS DE ATENCIÓN AL PACIENTE INDIVIDUAL

El patrocinio de los servicios de atención individual en los países desarrollados proviene de una combinación nacional particular entre cuatro fuentes posibles de ingresos: impuestos nacionales, regionales o municipales; seguro médico social obligatorio; seguro médico privado y pagos personales. La mayor parte de los países tiene un pagador predominante que luego define sus arreglos para patrocinio y sirve también como marco para la estructura de su sistema de atención.

Los datos de la *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) de 2015 (ajustados a las paridades de poder de compra) muestran que los gastos totales en atención médica en países desarrollados varía en un intervalo considerable, en relación con la estructura del sistema de salud y con la historia y cultura nacionales. Los gastos totales en salud en los sistemas de salud pagados con impuestos en Europa Occidental varían desde sólo 9.0% del producto interno bruto (GDP, *gross domestic product*) en España y 9.6% en Finlandia, hasta el 10.6% en Dinamarca y 11.1% en Suecia. En sistemas patrocinados por SHI en Europa Occidental, el intervalo fue casi 1% mayor, va desde 10.4% en Bélgica y 10.8% en Países Bajos hasta 11.1% en Alemania y 11.5% en Suiza. Los sistemas de salud de Europa Central, reflejo de las consecuencias económicas y del sistema de salud de su historia como parte del bloqueo soviético hasta 1991, dedican porcentajes mucho menores del GDP a la atención de la salud: desde 5.6% en Lituana y 6.1% en Estonia, hasta 7.7% en la República Checa y 8.4% en Eslovenia. En Asia, los gastos totales en salud varían mucho, desde 4.9% en Singapur en 2014, hasta 7.1% en Corea del Sur en 2015 y hasta 11.4% en Japón en 2015. Los gastos totales en salud en Estados Unidos en 2015 representaron 16.9% del GDP.

Sistemas financiados con impuestos En el Reino Unido, 79% de todo el financiamiento de la atención médica se cubre con impuestos locales asignados por el gobierno nacional en su proceso anual de presupuesto (todas las cifras de OECD 2016). En Suecia, todos los impuestos públicos combinados acumularon 83.7% del gasto total en salud en 2015. Los 21 gobiernos regionales electos de Suecia aportan cerca del 70% de ese 83.7%, el 13.7 restante proviene del gasto total en salud proveniente de impuestos nacionales y municipales. En Canadá, 71% del gasto total en salud se obtiene de los impuestos, el 66% de ese 71% proviene de los impuestos provinciales o territoriales, mientras que el 5% proviene de los impuestos de los gobiernos nacional y local.

Sistemas patrocinados por un seguro social En Europa Occidental, los fondos del SHI siempre se han organizado sobre una base privada no lucrativa, pero con responsabilidades estatutarias según la ley nacional. Cuando los antiguos países del bloque soviético en Europa Oriental recuperaron su independencia en 1991, regresaron a modelos anteriores a la Segunda Guerra Mundial, pero como no quedaba una sola infraestructura organizacional, estas disposiciones posteriores a 1991 por lo general se convirtieron en un solo fondo SHI, gestionado como una rama del gobierno nacional. En Estados Unidos, el sistema de seguridad social Medicare para ciudadanos mayores de 65 años, instaurado en 1965, se organiza como un solo fondo vinculado a la Administración de Seguridad Social nacional (pensión pública), una agencia independiente dentro del gobierno nacional, con acuerdos de rembolso supervisados por los *Centers for Medicare & Medicaid Services* dentro del *Department of Health and Human Services*. Medicare cubre la atención intrahospitalaria más servicios limitados de asilos posthospitalarios (Pedicare Parte A). Los individuos cubiertos compran pólizas de seguro privadas complementarias que los ayuden a pagar las consultas médicas ambulatorias (Medicare Parte B) y los fármacos ambulatorios (Medicare Parte D).

En Alemania, 85% de la población está inscrita en 132 fondos de seguro médico social privados no lucrativos (además, 11% de la población cuenta con un seguro médico privado y 4% con programas públicos para sectores específicos, como el militar). Desde 2009, todos los miembros del SHI pagan un impuesto fijo sobre su ingreso bruto mensual como contribución (8.2% en 2013), que su fondo SHI envía a una reserva nacional. Además, los empleadores envían 7.3% del salario de cada empleado al mismo fondo nacional. Existen arreglos especiales para pagos de los trabajadores independientes, jubilados y desempleados. Desde 1995 existe un fondo de seguro social obligatorio separado para la atención prolongada (LTC, *long-term care*), con una prima anual de 1.95% del ingreso mensual bruto de cada adulto, dividido 50-50% con su empleador. Desde 2004 es obligatorio que los jubilados paguen ese monto completo de su pensión. Los inscritos en el SHI sin hijos pagan un cargo adicional de 0.25% de su ingreso bruto mensual. En general, 85% de todos los gastos de atención médica en Alemania se paga de fuentes SHI públicas y privadas obligatorias.

En los Países Bajos, desde 2006 todos los ciudadanos adultos pagan una prima fija (alrededor de 1 290 euros en 2015) a la aseguradora privada de gastos médicos que elijan entre las 35 que hay (con y sin afán de lucro). Además, los empleadores pagan 6.95% de cada salario menor de 51 400 euros a un fondo de seguro médico nacional. Los trabajadores independientes pagan al fondo nacional 4.85% de sus ingresos impositivos hasta el mismo límite. Las personas jubiladas y desempleadas también hacen pagos. Además de las primas individuales pagadas al fondo de la aseguradora privada de su elección, también se hacen pagos del fondo de seguro de salud nacional, ajustados por edad, sexo y características de salud del individuo, a la aseguradora elegida por la persona. Los Países Bajos también tienen un fondo de seguridad social obligatorio separado para LTC (el ABWZ, desde 2015, el WLZ y ahora sólo para atención en asilos residenciales) al que cada empleado paga 9.5% de su ingreso impositivo después de 33 600 euros cada año. Las personas que trabajan en forma independiente, desempleadas o jubiladas también deben pagar primas al WLZ. En general, incluidos los ingresos del SHI, el gasto público aportó el 87% de los gastos totales en salud en 2014.

En Estonia, una antigua república soviética que restableció un sistema de seguro de salud social en 1991 al recuperar su independencia, existe un fondo de seguro de salud social nacional que es rama del gobierno nacional. Este fondo recolecta pagos obligatorios de 13% de los trabajadores asalariados y 20% de las personas con trabajos independientes, lo que cubre la atención médica y pensiones de retiro. En general, incluidos los ingresos por SHI, el gasto público representó 78.8% de los gastos totales en salud.

Singapur, Japón, Corea del Sur y Taiwán tienen sistemas de predominio SHI para financiar los servicios de atención individual. En estos países asiáticos (excepto Japón) hay un fondo SHI operado, como siempre, como una rama del gobierno nacional.

En Singapur, a partir de 1983, todos los empleados de hasta 50 años deben aportar 20% de su ingreso (los empleadores agregan 16% más) a una cuenta de ahorros de salud a fin de pagar los costos directos de la atención médica; está administrado en su nombre por el gobierno de Singapur y se conoce como cuenta *Medisave*. Las cuentas Medisave tienen una cantidad máxima, están exentas de impuestos y reciben intereses (actualmente del 4%). Consistente con el énfasis del confucianismo en la familia, los fondos que se acumulan en la cuenta de Medisave también pueden gastarse en atención médica de los familiares. Si los fondos acumulados no se gastan en atención médica durante la vida del asegurado, se vuelven parte de la herencia personal y se distribuyen entre sus herederos designados. Además, los ciudadanos singapurenses también ingresan de manera automática a un segundo plan de seguro médico gestionado por el gobierno llamado MediShield que paga la atención complementaria catastrófica, crónica y de largo plazo. Aunque los ciudadanos pueden optar por salir de él, 90% permanece en el programa. El gobierno de Singapur también opera un tercer pagador patrocinado por completo por impuestos llamado Medifund, que con la aprobación de un comité vecinal local, paga los costos hospitalarios del 3-4% de la población que se reconoce como indigente. En parte como reflejo del elevado nivel de ahorro individual obligatorio, los fondos de impuestos sólo cubrieron 41.7% de los gastos totales de salud en 2014.

En Corea del Sur se estableció un sistema de seguro médico social en 1977 que en 1990 cubrió el 30.9% del total de los costos de atención médica. Este porcentaje pagado por el sistema SHI aumentó a 43.6% de los costos totales en 2011, lo que dejó el 35.2% como pagos personales. En el año 2000 se fusionaron tres tipos de fondos SHI públicos en un solo fondo

Biblioteca Médica Virtual

nacional administrado por el estado. Hasta 2011, 5.64% del salario de un empleado debe pagarse como contribución al seguro social en este fondo, empleados y empleadores pagan 50% de esa cantidad cada uno. En 2008 se introdujo un fondo SHI adicional para pagar la LTC, operado por el fondo SHI estatal principal para reducir los costos administrativos. Las contribuciones al fondo de LTC se establecen en 6.55% de la contribución regular individual al SHI, junto con copagos del 20% por atención institucional y del 15% por servicios de atención domiciliaria.

No hay una sola fuente preponderante de gastos médicos en Estados Unidos. La fuente de ingresos para atención médica se divide casi de manera equitativa entre 1) impuestos nacionales, estatales, regionales y municipales del 20% del total de gasto en salud en 2011 (para Medicaid, *Children's Health Insurance Program* [CHIP], los *Veteran's Administration Hospitals*, el *Public Health Service* y el *Indian Health Service*); 2) seguro médico social obligatorio (para Medicare de todos los ciudadanos mayores de 65 años) con 23% del gasto total y 3) seguros médicos privados (compañía e individuo) con 35% del gasto total. Los pagos personales representan el 14% restante. Al combinar el financiamiento por impuestos y seguridad social, el Banco Mundial situó el patrocinio público en Estados Unidos en 48.3% del total de gastos de salud en 2014.

En 2010, la promulgación del *Affordable Care Act* (ACA) extendió el seguro médico con subsidio federal, pero muy regulado a cierto número de personas y familias no asegurados con ingresos bajos e intermedios. Como la misma acta redujo la disponibilidad del seguro médico privado individual existente, el aumento total en el número de individuos cubiertos fue menor de lo esperado. Los aumentos en las primas de seguro para 2017 han aumentado del 20% a más del 100%, según cada estado, con aumentos adicionales en los requerimientos deducibles por anticipado, lo que genera preguntas serias sobre la sustentabilidad de la iniciativa ACA en el largo plazo. La administración republicana actual ha buscado revocar los principales elementos financieros y fiscales del ACA (con reglas de reconciliación del presupuesto del congreso) y sustituir las disposiciones de subsidio existentes por un sistema de créditos de impuestos reembolsables para el establecimiento de cuentas de ahorro para salud individuales o compra de seguros médicos privados en mercados transestatales abiertos.

SUMINISTRO DE SERVICIOS DE ATENCIÓN AL PACIENTE INDIVIDUAL

Servicios hospitalarios En Europa, los hospitales de los sistemas de salud financiados con impuestos y con SHI son de propiedad pública mayoritaria y son operados por los gobiernos regionales o municipales. En los sistemas de salud financiados con impuestos, la mayoría de los médicos que trabajan en hospitales son trabajadores civiles, empleados con un salario negociado (a menudo por un sindicato de médicos) y sujetos a las ventajas y desventajas usuales de ser un empleado del sector público. Hay hospitales con mayor participación privada en los sistemas de salud financiados por SHI. Sin embargo, los hospitales más grandes son instituciones públicas operadas por gobiernos locales y la mayoría de los médicos que ejerce en hospitales (con la notable excepción de Países Bajos, donde hay contratistas privados organizados en grupos médicos privados) son empleados del sector público, como en los sistemas pagados con impuestos. En la mayor parte de los países europeos con financiamiento por impuestos (pero no en países continentales con patrocinio de SHI), pocos médicos especialistas ejercen en consultorios y en los sistemas pagados con impuestos y SHI, los especialistas que trabajan en consultorios no tienen privilegios de hospitalización en los hospitales públicos.

La mayor parte de los hospitales públicos en sistemas de salud pagados con impuestos y SHI son instituciones individuales independientes que pueden clasificarse en tres categorías amplias según la complejidad de los pacientes que ingresan y el número de especialidades de las que disponen: 1) hospitales de distrito (cuatro especialidades: medicina interna, cirugía general, obstetricia y psiquiatría), 2) hospitales regionales (20 especialidades) y 3) hospitales universitarios (más de 40 especialidades). Además, muchos países tienen varias clínicas pequeñas privadas (casi siempre con afán de lucro) independientes de 15 a 20 camas. En fecha reciente, algunos países empezaron a fusionar hospitales de distrito y regionales en un esfuerzo por mejorar la calidad de la atención y generar eficiencia financiera (p. ej., Noruega; en Finlandia planean iniciar en 2019). Las fusiones institucionales pueden ser difíciles de negociar entre hospitales públicos por el papel que tienen estas grandes instituciones como proveedores importantes de atención y como empleadores grandes en ciudades pequeñas y pueblos, sobre todo por las preocupaciones políticas y sindicales sobre el mantenimiento de los niveles actuales de empleo. En Estados Unidos, las presiones financieras y de rembolso desencadenadas por la implementación del ACA en 2010 generaron varias fusiones de hospitales del sector privado en grupos hospitalarios más grandes.

En sistemas de salud pagados con impuestos, los pacientes con financiamiento público que se hospitalizan para un procedimiento programado no pueden elegir a su médico especialista (excepto los pacientes que pagan por su cuenta en "camas pagadas" en hospitales del NHS en Inglaterra). Los especialistas son asignados por la clínica al paciente con base en la disponibilidad, los médicos jóvenes y experimentados se asignan en rotación.

Los costos capitales (edificios, equipo médico voluminoso) son cubiertos con recursos públicos en todos los sistemas financiados con impuestos y en la mayor parte de los sistemas SHI tradicionales. Por ejemplo, en Alemania los costos capitales de todos los hospitales públicos son pagados por los gobiernos regionales. Como resultado, a menudo la nueva inversión capital se asigna de manera política, según la localización y las prioridades políticas. En Finlandia, los políticos locales de los años 1980 dirían que "se requieren 10 años para construir un hospital", lo que significaba que se necesitaba todo ese tiempo para convertirse en una prioridad política para el gobierno regional que controlaba los gastos de capital. Como resultado, los políticos locales solían construir en exceso cuando tenían una oportunidad de obtener nuevo capital. Como el capital no se depreciaba en el presupuesto operativo, se percibía que tal inversión era "gratuita". Como resultado, el equipo nuevo a menudo no recibía el servicio apropiado o no se mantenía en uso, ya que los costos del mantenimiento provenían del presupuesto operativo, que era ejercido por una organización política de un nivel distinto (las municipalidades en Finlandia).

En fecha reciente se han hecho esfuerzos para que los hospitales públicos tengan mayor responsabilidad por el uso del capital. En los Países Bajos, los hospitales públicos cambiaron a entidades privadas sin afán de lucro y se espera que reciban nuevo capital de los excedentes operativos o que pidan prestados los recursos a un banco con un plan empresarial viable. En Inglaterra se han construido más de 100 hospitales con el programa de *Public Finance Initiative* (PFI), en el que los desarrolladores privados construyen instalaciones listas para operar (lo que elimina los costos de capital del límite de préstamo público) y luego rentan estas instituciones al NHS o al Fideicomiso Patrocinador del NHS relevante.

En Singapur o Corea del Sur, ambos países financiados por SHI, los hospitales más grandes tienen autoridades públicas. Sin embargo, hay una cantidad considerable de clínicas privadas más pequeñas, casi siempre propiedad de médicos especialistas. En Estados Unidos, la promulgación del ACA de 2010 precipitó la venta de muchos grupos privados de especialistas a grupos hospitalarios, lo que transformó a los médicos independientes en empleados de hospitales.

Servicios de atención primaria La mayor parte de la atención médica general (primer nivel de atención) en los sistemas de salud financiados por SHI y también una cantidad creciente de sistemas de salud financiados con los impuestos (salvo en áreas de ingresos bajos en algunas ciudades grandes) se proporciona de manera individual o en pequeños consultorios grupales privados. Los cambios recientes en los sistemas de salud financiados con impuestos incluyen a Noruega, donde la mayor parte de la atención primaria se desplazó de médicos empleados por los municipios a los médicos generales (GP, *general physicians*) con ejercicio privado en 2003 y Suecia, donde después de un cambio en 2010 en los requerimientos nacionales para rembolso, se establecieron nuevas clínicas de GP con y sin afán de lucro y ahora atienden el 50% de todas las consultas de atención primaria. En Finlandia, donde los centros de salud primaria públicos solían atender la mayoría de las consulta de medicina general, los retrasos para obtener citas en esos centros de salud públicos impulsaron hasta el 40% de todas las consultas a un sistema de salud laboral paralelo y a médicos de atención primaria con empleos en instituciones públicas que trabajan de manera privada por las tardes y atienden pacientes que reciben rembolsos parciales de una Institución de Seguridad Social finlandesa separada (conocida como KELA).

En Inglaterra, la mayoría de los médicos de atención primaria son GP privados que son contratistas del NHS, trabajan de manera independiente o en pequeños grupos clínicos. Estos GP privados son dueños de sus consultorios, que pueden vender cuando se jubilen. Sin embargo, como parte del acuerdo original que estableció el NHS en 1948 (al que la mayoría de los médicos se opone de manera firme), los GP privados también reciben una pensión del gobierno nacional al jubilarse. En las áreas urbanas de Inglaterra hay algunas clínicas de salud primarias más grandes.

En 2001, los médicos privados de atención primaria de Inglaterra se organizaron en Fideicomisos de Atención Primaria (PCT, *Primary Care Trusts*) por regiones geográficas. Estos PCT recibían el 80% del presupuesto total

Biblioteca Médica Virtual

del NHS para contratar servicios hospitalarios electivos requeridos por pacientes con fideicomisos hospitalarios del NHS y también por hospitales privados. En 2013, los PCT se reestructuraron en Grupos Comisionados Clínicos con responsabilidades contractuales similares.

En 2004 se introdujo el *Quality Outcomes Framwork* (QOF) como una estrategia vinculada con la calidad de la atención para proporcionar ingresos adicionales a los GP del NHS. Este mecanismo regulador en 2010 estableció 134 estándares diferentes para la mejor práctica de la atención primaria en cuatro dominios principales: 86 clínicos, 36 organizacionales, cuatro de servicio preventivo y tres de experiencia del paciente. El ingreso de los GP aumentó en un promedio de 25% por la introducción del QOF, los consultorios generales tuvieron un promedio del 96% de los puntos QOF posibles. El gasto total en QOF en 2014 en Inglaterra consumió 15% de todos los gastos en atención primaria.

En países del centro de Europa, como Polonia y Estonia, que formaron parte del bloque soviético, la provisión de atención primaria tuvo que establecerse de nuevo después de recuperar su independencia en 1991, ya que la atención de primera línea en el anterior modelo Semashko era proporcionado en policlínicas de especialistas. Los médicos de atención primaria emergieron pronto casi por completo como GP privados con fines comerciales que trabajaban por contrato con el fondo nacional SHI. Los GP privados en la mayoría de los países de Europa Central ahora reciben pagos por consulta en un monto establecido por el fondo nacional SHI. Este arreglo se hizo con la marcada influencia de la estructura de la atención primaria en el sistema de salud basado en SHI de Alemania.

En países asiáticos como Singapur, Corea del Sur y Japón, la mayor parte de la atención primaria es proporcionada por GP privados con ánimo de lucro que trabajan de manera independiente o en pequeños grupos clínicos. Los GP son remunerados por los fondos nacionales SHI con una tarifa por servicio establecida.

Los países desarrollados tienen diversas políticas respecto al acceso a los servicios preventivos individuales. En la mayoría de los países, los sistemas de salud proporcionan vacunas y mamografías como parte de los servicios de salud financiados. En Estados Unidos, la mayoría de las personas aseguradas y en Canadá la mayoría de los residentes cubiertos, reciben de manera automática un examen médico anual que incluye perfiles sanguíneos completos. En Noruega y Dinamarca, los exámenes médicos a los adultos sólo se proporcionan si el individuo los solicita y en Suecia, los exámenes médicos de adultos sólo se proporcionan a mujeres embarazadas. En Suecia, los adultos que desean conocer sus valores de colesterol o antígeno prostático específico han tenido que pagar ellos mismos las pruebas sanguíneas en laboratorios privados. Es probable que la falta de exámenes médicos y los perfiles sanguíneos concurrentes contribuya a los menores gastos de salud en la región nórdica.

Acceso a atención programada del especialista Casi la mitad de los sistemas de salud europeos tienen un sistema de compuertas que requiere referencias de los médicos de atención primaria para programar consultas con los especialistas (para visitas pagadas con recursos públicos). En la mayor parte de los sistemas financiados con impuestos (aunque no en la mayor parte de los sistemas SHI), los tiempos de espera son considerables, casi siempre de varios meses o más, para obtener una consulta programada con un especialista y para procedimientos diagnósticos de alta tecnología, sobre todo para servicios por cáncer y otros servicios quirúrgicos programados o de alta demanda. En Inglaterra, un paciente que requiere una consulta adicional con un segundo especialista casi siempre tiene que regresar con el médico de atención primaria para una segunda referencia y luego debe esperar esa segunda consulta en la fila de pacientes regulares. En Finlandia, las familias de clase media compran seguros médicos privados separados para sus hijos a fin de poder omitir los largos tiempos de espera para los servicios de atención pediátrica primaria y de especialidad. Más de 400 000 niños finlandeses tienen pólizas privadas.

El tiempo de espera para obtener servicios radiográficos también es sustancial en la mayor parte de los sistemas financiados con impuestos. En Malta, los recientes esfuerzos del sistema de salud financiado por impuestos para priorizar los estudios programados de imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) han logrado reducir los tiempos de espera de 18 a cuatro meses. En las provincias canadienses de Alberta y Columbia Británica, el tiempo de espera en 2016 para una MRI programada en instituciones públicas fue cercano a seis meses, mientras que en ambas provincias las MRI privadas están disponibles en una semana.

Este problema de los tiempos de espera en los sistemas de salud financiados con impuestos refleja una combinación de demanda creciente (incluido el aumento en las indicaciones clínicas), limitaciones financieras y capacidad insuficiente, incluidas las horas laborales insuficientes de los médicos. En los años 1980, cuando varios procedimientos quirúrgicos para ancianos se convirtieron en una práctica más habitual (p. ej., reemplazo de cadera, injerto arterial coronario, implante de lente corneal), el problema de la lista de espera se agravó. Se había mitigado un poco para el principio de los años 2000, sólo para regresar como una dificultad política creciente una vez que se restringieron los recursos financieros del sector público después de 2008. El diagnóstico y la atención oportunos de pacientes con cáncer se han vuelto un problema en particular sensible, los sistemas financiados con impuestos a menudo tardan varios meses para que un paciente consulte a un oncólogo y luego meses más para iniciar el tratamiento. En Suecia, un periodista desencadenó una tormenta política en 2013 cuando escribió reportajes extensos sobre mujeres de un condado grande (Malmo) que tuvieron que esperar 47 días para recibir los resultados de una biopsia para cáncer mamario.

Como respuesta al enojo de los pacientes a principio de los años 2000, varios sistemas de salud financiados con impuestos introdujeron tiempos de espera máximos para los procedimientos hospitalarios programados. (La mayor parte de los sistemas SHI de Europa Occidental no tienen tiempos de espera ni garantías de tratamiento prolongados.) Por lo general, estos tiempos de espera máximos incluyen las consultas iniciales de atención primaria, valoración por el especialista y tratamiento. En Dinamarca, un paciente tiene derecho a acudir a un hospital público danés distinto para recibir atención después de esperar 30 días sin tratamiento. En Suecia, según la "garantía de tiempo de espera" de 2005, el ayuntamiento local de un paciente sin tratamiento está obligado a pagar la atención en otro hospital del condado después de 180 días. A partir de 1997, la Corte de Justicia de la Unión Europea amplió lentamente el derecho de todos los ciudadanos de la Unión Europea (EU, *European Union*) a viajar a otro país de la EU para recibir atención "oportuna" y el sistema de salud de su condado original debe pagar esa atención.

Servicios de atención de largo plazo La LTC (consistente en servicios residenciales y domésticos) consume una parte relativamente pequeña, pero creciente, del producto interno bruto (GDP) en los países desarrollados. En Suecia, la LTC consume 3.6% del GDP, la mayor parte de fondos públicos, mientras que en Suiza los servicios de LTC consumen 2.1% del GDP y sólo 0.8% del GDP proviene de fondos públicos. En Estados Unidos, los gastos totales en LTC representan 1.0% del GDP, 0.6% del GDP de fondos públicos, sobre todo de programas estatales de Medicaid, que por lo general gastan cerca del 40% de sus recursos totales en servicios de asilos. (Nótese que estas cifras no incluyen hospitalizaciones de urgencia ni costos hospitalarios ambulatorios generados por los pacientes ancianos.)

Como la atención en un asilo es mucho más costosa que la atención domiciliaria (la atención en asilos requiere la provisión de vivienda, alimentos y presencia constante de profesionales), los generadores de políticas gubernamentales buscan mantener a los ancianos y a los enfermos crónicos fuera de los asilos el mayor tiempo posible. Además, en países desarrollados como Suecia y Noruega, casi 70% de todos los servicios de atención domiciliaria están a cargo de cuidadores informales: cónyuges, hijos (casi siempre hijas), vecinos y amigos. Mientras que algunos sistemas SHI (p. ej., Alemania) disponen de pagos en efectivo por LTC que pueden usarse para compensar a los cuidadores informales, la mayoría de los diseñadores de políticas trabajan mucho para no monetizar lo que es en gran medida atención gratuita. En realidad, buscan alentar en forma activa a los que proporcionan estos servicios para que continúen proporcionándolos el mayor tiempo posible, e intentan posponer el agotamiento del cuidador mediante servicios de apoyo como atención gratuita para descanso, líneas telefónicas especiales para asesoría sobre cuidados, puntos de pensión para la jubilación para el cuidador informal (países nórdicos) y servicios gratuitos en centros de atención diurna.

En la mayoría de los países europeos con financiamiento con impuestos y SHI, los servicios de atención domiciliaria son organizados por el gobierno municipal. En los sistemas pagados con impuestos, estos servicios también son proporcionados sobre todo por empleados municipales que trabajan con base en protocolos negociados por un sindicato. En algunos sistemas SHI europeos y desde hace poco en Suecia y Finlandia con financiamiento de impuestos, las compañías privadas también proporcionan servicios de atención domiciliaria por contrato con los gobiernos municipales. En combinación con la legislación nacional, estos sistemas municipales también proporcionan un apoyo importante a los cuidadores informales, ya que los costos financieros de la atención a los adultos en su propia casa son mucho menores a los que implican proporcionar vivienda, alimentos y apoyo de cuidadores en hogares con financiamiento público para los ancianos o en asilos.

Biblioteca Médica Virtual

Un alto porcentaje de los asilos en los sistemas de salud europeos financiados por impuestos y por SHI son instalaciones de propiedad pública operadas por los gobiernos municipales; en algunos casos en sistemas financiados por SHI (Israel, Países Bajos), están operados por organizaciones privadas sin afán de lucro. En fecha reciente, en algunos sistemas financiados con impuestos (p. ej., Suecia), las cadenas privadas sin afán de lucro empezaron a abrir asilos financiados mediante un contrato con los gobiernos municipales. Los costos de la atención en asilos pueden ser elevados: en Noruega, el costo por paciente a menudo es mayor a 100 000 dólares por año en un hogar con financiamiento público y el paciente es responsable de pagar el 80%, según el estado económico de la familia. En Suecia, los pacientes que viven en asilos con financiamiento público en el condado de Estocolmo pagan una tarifa oficial relativamente baja, pero también pagan la renta de la habitación y hasta 2 706 coronas suecas (SEK) al mes (alrededor de 350 USD) por alimentación de sus pensiones.

En 2012, en un esfuerzo por reducir la demanda de costosos servicios hospitalarios y de asilos, Noruega y Dinamarca comenzaron varias reformas en la atención a ancianos que desplazaban la provisión de servicio así como las responsabilidades de financiamiento hacia los gobiernos municipales. Entre las innovaciones en Noruega, los municipios debían establecer una unidad municipal de cuidados agudos (MAU, *municipal acute unit*) con camas para tratar a pacientes ancianos estables y proporcionar camas para su observación. Parte del financiamiento de estas unidades provenía de las cuatro administraciones regionales de atención a la salud. Algunos municipios también tenían unidades de atención primaria incluidas en su hospital regional para gestionar la salida y coordinar la atención de los ancianos con enfermedades crónicas. A través de sus médicos de atención primaria contratados (la mayoría privados), los municipios noruegos también son responsables de implementar el Programa Nacional de Derivaciones, que establece protocolos terapéuticos para trastornos con atención en varios sectores, como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

Una innovación estructural con configuración diferente para integrar mejor la LTC para los ancianos con enfermedades crónicas con los servicios médicos clínicos individuales ha sido la consolidación de los servicios de atención social y de salud dentro de la misma organización administrativa pública. En las reformas de salud propuestas para 2019 en Finlandia, así como en un programa piloto de descentralización en Inglaterra para 2.8 millones de personas en *Great Manchester*, los programas sociales y de salud serán administrados por una sola agencia responsable.

En el sistema financiado con SHI en Países Bajos, casi 7% de la población vive en un asilo residencial. La legislación nacional revisó la estructura del financiamiento y la atención en los asilos en 2015. Tres actas reestructuraron el fondo SHI público separado para LTC, que requieren pagos obligatorios del 100% de los adultos neerlandeses e introdujeron reformas relacionadas con la provisión que reducían el número y el costo total de los pacientes en asilos pagado por el fondo. La determinación de la elegibilidad para el pago público de la atención en un asilo ahora la hace un cuerpo de valoración nacional independiente (el *Centre for Needs Assessment*). Además, los gobiernos municipales tienen un papel más sólido en el financiamiento y provisión de servicios de atención domiciliaria. Las reformas generaron equipos de atención social que mantienen "pláticas de mesa de cocina" para dirigir a los ancianos primero a buscar atención de su familia, vecinos, iglesias y otras organizaciones comunitarias, antes que califiquen para la atención en casa pagada con recursos públicos. En 2012, casi 1.5 millones de personas (12% de la población total) proporcionaron atención informal a personas enfermas o discapacitadas, con un promedio semanal de atención de 22 horas por persona.

Los receptores de atención domiciliaria en los Países Bajos pueden optar por establecer un "presupuesto personal" con su asignación de financiamiento público para seleccionar su personal de atención individual preferido (ya sea empleado público o proveedores privados con autoridad pública). Este arreglo también permite que estos receptores de atención domiciliaria determinen la mezcla particular de servicios que desean, además de aumentar los fondos públicos asignados con fondos personales. Se han creado diversos asilos innovadores sin afán de lucro para proporcionar servicios adicionales a los ancianos que viven en su vecindario (visitas domiciliarias de atención primaria), además de cuidados prolongados terminales (p. ej., el grupo de residencias *Saffier De Residentie Groep* en la Haya).

En Estados Unidos, la atención en asilos y domiciliaria se patrocina y proporciona de varias formas distintas. Para personas con recursos financieros mínimos, los costos de los asilos son pagados por un programa de beneficencia federal-regional (estatal) conjunto llamado Medicaid. La mayor parte de los programas de Medicaid estatales pagan más del 40% de su presupuesto total por atención en asilos. Antes, Medicaid no pagaba servicios de atención domiciliaria. Sin embargo, algunos estados tienen programas con proveedores con o sin afán de lucro que proporcionan atención domiciliaria como una forma de prevenir la necesidad de atención más costosa en un asilo.

Muchos individuos privados adquieren un seguro privado para LTC, casi siempre de aseguradoras comerciales. Estas pólizas requieren que las personas hagan pagos de primas durante años anticipados (a menudo 20 o más) antes que los individuos sepan si en realidad necesitarán atención domiciliaria o en un asilo. Algunas aseguradoras también elevan las primas después que las personas han pagado por muchos años y cancelan las pólizas si la nueva tarifa no es costeable. El ACA de 2010 contenía un nuevo programa de seguro público para LTC. Sin embargo, el programa se diseñó como voluntario y los administradores del *U.S. Department of Health and Human Services* decidieron no implementar esa parte de la ley.

Además del programa Medicaid financiado con impuestos y los seguros de LTC privados que compran, muchas familias de clase media pagan por la atención con sus ahorros, con la venta del anciano o por contribución directa de los hijos y otros familiares. Los gastos pueden llegar a más de 60 000 dólares al año, según la localización de una institución y de quién la opere.

La atención en asilos en Estados Unidos es proporcionada por una amplia mezcla de proveedores con y sin afán de lucro; van desde hogares únicos propiedad de una iglesia hasta grandes compañías con acciones en la bolsa. Muchos de estos hogares están construidos de manera específica como residencias para vida asistida. También hay unidades e instalaciones especiales diseñadas para atender a las personas con daño de la memoria. Los servicios domésticos son proporcionados por una combinación de proveedores privados y organizaciones con y sin afán de lucro.

En Japón se introdujo un fondo de seguro nacional para LTC en 2000. Aunque el nuevo fondo se aplica de manera uniforme en todo el país, el programa es administrado por gobiernos municipales y el nivel de la prima varía de un municipio a otro, con una prima mensual promedio de 3 000 yenes (cerca de 30 dólares). En Corea del Sur, un fondo SHI para LTC está conformado por contribuciones obligatorias de 4.78% de la contribución del seguro médico nacional regular de la persona y 20% adicional de los gastos totales por LTC es cubierto con los fondos del gobierno nacional. El copago del cliente para la atención domiciliaria se establece en 15% de los gastos y en 20% para la atención en una residencia.

FÁRMACOS

Los gastos farmacéuticos en países desarrollados (intrahospitalarios y ambulatorios combinados) varían mucho en los distintos tipos de sistemas de salud, así como entre los países con cada tipo institucional. Las cifras de la OECD para 2014 mostraron que los gastos en fármacos en los países de Europa Occidental donde se financian con impuestos tuvo una variación desde 6.7% del total de gastos en salud (THE, *total health expenditures*) en Dinamarca hasta 12.2% en el Reino Unido y 17.9% en España. En sistemas de Europa Occidental financiados con SHI, los fármacos absorbieron 7.6% del THE en Países Bajos, mientras que en Alemania la cifra fue de 14.5%. En los sistemas SHI híbridos con impuestos de Europa Central, los gastos por fármacos representaron mucho más: 18% del THE en Estonia y hasta 30.2% de THE en Hungría. En los sistemas SHI asiáticos, los fármacos consumieron 20.6% del THE en Corea del Sur y 21% del THE (en 2012) en Japón. Las cifras de la OECD de 2014 sobre gastos farmacéuticos en Norteamérica son del 12.3% del THE en Estados Unidos y 17.2% en Canadá.

Los factores que contribuyen a esta amplia variación son: 1) el problema del cociente (nivel relativamente fijo de costos farmacéuticos debido a los precios internacionales [el numerador] dividido entre el gasto en salud *per cápita* muy variable en los distintos sistemas de salud de los países desarrollados); 2) el grado y tipo de controles de precios farmacéuticos en cada país y 3) el grado de limitación impuesto en el suministro farmacéutico, vinculado con formularios y formas explícitas de racionamiento de fármacos.

La mayor parte de los sistemas de salud europeos tienen controles nacionales estrictos en el costo y en algunos países basados en impuestos, en la disponibilidad de los fármacos. La mayor parte de los países europeos también usan varias medidas regulatorias distintas para limitar los precios y la disponibilidad de fármacos hospitalarios y ambulatorios, como la prescripción genérica obligatoria, los precios de referencia, copagos del paciente (a veces con un límite anual, después del cual ya no se requieren copagos) y (sobre todo en sistemas financiados con impuestos) formularios nacionales vinculados con la efectividad clínica. (Noruega, por ejemplo, sólo permite un inventario en las farmacias cercano a 2 300 preparaciones, incluidos dosis, método de administración y tamaño del paquete.) Los precios de los fármacos varían mucho de un país europeo a otro, dependen del desarrollo económico y los patrones de precios nacionales. Una consecuen-

Biblioteca Médica Virtual

cia de estos controles de precios diferenciales entre los países ha sido el desarrollo de un mercado de importación paralela, en el que los mayoristas y farmacéuticos de países con precios más altos compran suministros de un mercado más barato en Europa.

El acceso a fármacos costosos también se ha limitado en forma intencional en algunos sistemas de salud europeos financiados con impuestos. Como se indicó antes, una base para el racionamiento ha sido el racionamiento vinculado con los años de vida ajustados por calidad (QALY, *quality-adjusted life-years*). El racionamiento también refleja un choque entre los ajustados presupuestos farmacéuticos públicos y la presión pública. Por ejemplo, en el caso de los fármacos oncológicos en Inglaterra, la recomendación de NICE contra el financiamiento del fármaco para cáncer mamario trastuzumab fue anulada por el Ministro de Salud. Los costosos fármacos contra el cáncer aún se racionan en Inglaterra, donde el *NHS Cancer Drug Fund*, establecido para proporcionar acceso caso por caso, se quedó sin fondos y fue obligado a cerrar por tres meses para reestructurar sus operaciones.

Como parte de la tradición médica en países asiáticos, los médicos de los consultorios surten las prescripciones, además de prescribir los fármacos a los pacientes. Estas vendas sirven para complementar sus ingresos en situaciones con pagos por consulta bajos de los fondos SHI estatales. Corea implementó restricciones a estas ventas en el consultorio. Japón intentó reducir la venta de fármacos por parte de los médicos mediante varios cambios en las tasas de rembolso, lo que redujo el porcentaje total de fármacos vendidos por el médico al 42.8% de todas las prescripciones ambulatorias.

GOBERNANZA Y REGULACIÓN

Los servicios de salud en los países desarrollados están dirigidos, restringidos, vigilados y (en grado variable) valorados por los gobiernos y cuerpos establecidos o autorizados por el gobierno. Aunque estas medidas aplican sobre todo a la eficiencia financiera de los servicios financiados por el gobierno, también buscan promover la seguridad del paciente y la comunidad, la igualdad de acceso y los resultados clínicos de alta calidad. Esta supervisión a menudo está muy enfocada en proveedores y aseguradoras operados y contratados en forma privada, aunque en principio se aplica también a las organizaciones públicas.

La *gobernanza* consiste en una macropolítica a nivel nacional, administración a nivel mesoinstitucional y decisiones de atención al nivel de microclínica. Esta mezcla compleja de decisiones de gobernanza a menudo es compartida entre distintos gobiernos nacional, regional y local, según el grado de centralización, descentralización o en fecha reciente, recentralización (p. ej., Noruega). Aunque desde la perspectiva oficial la mayor parte de los sistemas prioriza la "buena gobernanza", las actividades de gobernanza a menudo se entremezclan con objetivos políticos conforme los conceptos de políticas centrales se desarrollan y transforman en objetivos organizacionales concretos.

En Suecia, la gobernanza del sistema de salud está compartida entre los gobiernos nacional, regional (condados) y municipales locales. El gobierno nacional tiene la responsabilidad de aprobar una legislación "marco" que establece la estructura básica del sistema. Para citar un ejemplo, hasta hace poco el gobierno nacional había limitado los copagos totales de un paciente adulto para médicos ambulatorios (especialistas y médicos generales) y fármacos a 2 800 SEK (alrededor de 350 USD) para un periodo de 12 meses. A su vez, los 20 gobiernos regionales tomaron decisiones sobre políticas dentro de esa legislación y decidieron cómo fraccionar los copagos específicos para cada visita ambulatoria de medicina general o de especialidad. Como los suecos pueden referirse por sí mismos al especialista, algunos condados duplicaron el copago a los médicos de los hospitales para desalentar las consultas innecesarias. De igual manera, la política fiscal suele estar compartida entre el gobierno regional, que capta cerca del 70% del total de gastos en salud a través de su propio impuesto regional al consumo y el gobierno nacional, que proporciona fondos adicionales específicos para objetivos nacionales, como consolidar la cirugía cardiaca abierta a través de las fronteras de los condados y balancear los comprobantes fiscales más bajos en condados rurales con menores poblaciones trabajadoras. Sin embargo, esta relación de financiamiento normal entre los gobiernos puede cambiar. A principios de los años 1990, el gobierno nacional estableció un "alto" a la captación de impuestos regionales antes del ingreso de Suecia en 1995 a la Unión Europea. En 2016, cada uno de los 20 condados podía establecer sus propios límites superiores, que en casi todos fue de 33 000 SEK (alrededor de 370 USD).

En el sistema de salud financiado con impuestos de España (70.9% de patrocinio público), 17 "comunidades autónomas" regionales recibieron la responsabilidad administrativa total para la provisión de servicios de salud en un proceso de descentralización, junto con la propiedad de todos los hospitales públicos. El gobierno nacional genera un porcentaje sustancial de los recursos para atención a la salud, que se incluyen en el amplio bloque de subvenciones que asigna a los gobiernos regionales, que luego agregan las ganancias por recursos regionales para conformar el presupuesto completo del sector público. En un mecanismo para influir más en la política de operación, el gobierno nacional español estableció un consejo federal-regional conjunto para revisar los datos de calidad y desempeño (a través de la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud 2003). El sistema de salud financiado con impuestos en Italia (75.6% de patrocinio público) está operado de manera similar por 20 gobiernos regionales que pagan el sistema público a través de una complicada mezcla de impuestos nacionales e impuestos regionales, pero estipulados a nivel nacional. También como en España, el gobierno nacional estableció un consejo de gobierno federal-regional que busca coordinar los estándares de atención y la información entre las regiones y con las agencias gubernamentales nacionales.

En Alemania, donde el financiamiento del sistema de salud es responsabilidad de 132 fondos para enfermedad privados sin afán de lucro, las decisiones de gobernanza se comparten entre estos fondos de enfermedad del sector privado y los gobiernos públicos nacional, regional y municipal. El fondo de enfermedad recibe un pago de prima ajustado por riesgo por cada individuo incluido, determinada mediante una fórmula establecida por el gobierno nacional y de una reserva de seguro de salud nacional administrada por el gobierno. La mayor parte de los hospitales pertenece y está operada por gobiernos municipales, mientras que el capital de inversión para las renovaciones estructurales y los nuevos edificios proviene de las 16 *Länder* regionales a través de sus ingresos por impuestos. Los marcos de pago y las cantidades para los hospitales públicos son negociados entre las asociaciones de estos hospitales de propiedad municipal y asociaciones de fondos de enfermedad privados, sin participación formal del gobierno.

La *regulación* es un elemento esencial de un sistema de salud efectivo y un componente clave de la gobernanza general del sistema de salud. La regulación incorpora tanto los requerimientos estándar amplios que afectan a todas las organizaciones que operan en un país (p. ej., decisiones sobre contrataciones, despidos y salarios) como las regulaciones vinculadas con el sector salud específico (p. ej., manejo, uso y disposición apropiados de los residuos nucleares débiles de los tratamientos con radiación). Por ejemplo, algunos elementos recientes de la regulación del sector salud en Inglaterra incluyen los siguientes:

1. Requerimiento de que todos los fármacos oncológicos adoptados para uso en el NHS no cuesten más de £30 000/QALY.
2. Requerimiento en el contrato de empleo de que los médicos nuevos en los hospitales trabajen un número específico de días domingo.
3. Requerimiento de que todos los pacientes de la sala de urgencias reciban atención menos de 4 h después de su llegada.

Como herramienta potente que tiene la fuerza de la ley, la regulación puede tener efectos negativos y positivos sustanciales. Un corolario bien conocido de la ciencia política sobre el poder regulador es que "el derecho a regular es también el derecho a destruir". Por ejemplo, en Estados Unidos la Agencia de Protección Ambiental federal, como parte de su búsqueda de aire más limpio, emitió regulaciones amplias que establecían estándares de desempeño y derivaron en el cierre de muchas minas de carbón de Virginia Occidental, lo que produjo la pérdida de decenas de millones de dólares de capacidad productiva y miles de empleos bien pagados. De igual manera, en algunos sistemas europeos financiados con impuestos, como los de Suecia e Inglaterra, hay una presión creciente de los defensores de la salud pública para prohibir la obtención de ganancias con fondos de origen público. En Suecia, el reporte Reepalu del gobierno nacional honró la petición realizada por el gobierno Socialdemócrata a su aliado el Partido de Izquierda (socialista) al solicitar una prohibición legislada para lucrar con la provisión de servicios de salud financiados con recursos públicos. La publicación del reporte causó una venta de activos sustancial de las compañías existentes propiedad de inversionistas dedicadas a la atención primaria, asilos y atención domiciliaria.

DESAFÍOS FUTUROS

Los sistemas de salud en los países desarrollados enfrentarán desafíos sustanciales en los próximos años. Incluyen dilemas financieros, organizacionales y de políticas para los que será difícil desarrollar e implementar soluciones sustentables desde el punto de vista financiero y político. Por el lado de la provisión, una pregunta clave es si la atención primaria basada en médicos generales y con estructura privada es más eficiente y efectiva que varias formas de clínicas de servicios de atención primaria. El movi-

Biblioteca Médica Virtual

miento reciente en la región norte y centro de Europa hacia más GP privados, junto con la atención primaria en consultorios privados en gran parte de Canadá, Estados Unidos y países económicamente desarrollados de Asia, genera complejos problemas de políticas para las organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*) y para los generadores de políticas. En el sector hospitalario, los niveles actuales de calidad clínica y capacidad de respuesta al paciente en las instituciones de comando y control operadas por organismos públicos tendrán que competir cada vez más con los hospitales públicos semiautónomos, así como con varios tipos de proveedores privados, a veces muy innovadores. En el campo del financiamiento, es probable que la presión constante en los ingresos públicos del sistema de salud erosione los compromisos antiguos en algunos sistemas de salud financiados con impuestos para mantener copagos mínimos y desembolsos bajos por parte de los pacientes.

Otro conjunto de dificultades surgirá de los compromisos recientes de organizaciones internacionales, como la OMS, para reestructurar los sistemas de salud en los países desarrollados a fin de resolver mejor los determinantes sociales de la salud. Esta estrategia nueva e incompleta requiere una drástica expansión de la responsabilidad del sector salud para incluir una amplia variedad de arreglos institucionales existentes sobre vivienda, educación, vida laboral y toma de decisiones sociales y políticas. La influyente Revisión Estratégica de Desigualdades de Salud en Inglaterra de 2010 titulada "*Fair Society, Healthy lives*", dirigida por Sir Michael Marmot, un epidemiólogo británico, llamó a eliminar las "desigualdades en el poder, dinero y recursos". Aparte de las dimensiones políticas de este nuevo paradigma propuesto, aún debe resolverse cómo se financiará ese cambio social fundamental.

Visto en perspectiva, entre los próximos desafíos principales para quienes toman decisiones serán cuatro aspectos obligatorios específicos del sistema de salud:

1. **Encontrar un equilibrio más sostenible entre la ética y el financiamiento.** Los legisladores en sistemas de salud con financiamiento público enfrentan una discrepancia cada vez mayor entre las expectativas del paciente de atención clínica de alta calidad, expectativas del personal de una mejor compensación y el imperativo económico de no generar nuevos impuestos. Aunque la base solidaria actual para obtener ingresos colectivos es insuficiente, las herramientas no solidarias disponibles (copagos, seguro complementario, pago privado) siempre contribuyen a la desigualdad general. Entonces, ¿cuáles son las alternativas políticas realistas? El nuevo objetivo minimalista de las políticas deberá ser obtener nuevos ingresos al tiempo que se causa el menor daño económico y social.
2. **Desarrollo de mejores estrategias para dirigir la diversidad de proveedores.** Los sistemas de salud en los países desarrollados son cada vez más diversos y hay diferentes tipos de propietarios públicos: fideicomisos de hospitales, empresas estatales y propietarios/administradores hospitalarios combinados públicos y privados. También hay más tipos diferentes de proveedores privados: grupos comunitarios sin afán de lucro, fundaciones y cooperativas, además de pequeños empresarios locales con afán de lucro, grandes compañías internacionales y fondos de capital de riesgo (capital emprendedor). Además, los nuevos modelos innovadores de provisión reorganizan los límites de los servicios tradicionales: los asilos privados sin afán de lucro en los Países Bajos también proporcionan atención primaria ambulatoria a los ancianos del vecindario, además de atención de cuidados prolongados; las compañías de tecnología israelíes combinan la vigilancia domiciliaria de pacientes de alta tecnología con los servicios médicos de custodia domiciliaria estándar. La presión pública de los ciudadanos para obtener más opciones y mejores resultados presionarán a los legisladores para que desarrollen nuevos arreglos más adaptables del sistema de salud.
3. **Asegurar mejor coordinación entre los servicios sociales y de salud.** Tanto los sistemas financiados con impuestos como los financiados por SHI están bajo intensa presión política para desarrollar mejores estrategias a fin de integrar servicios para los ancianos con enfermedades crónicas como una manera para mejorar la calidad de los servicios que estos pacientes reciben y mantenerlos en casa más sanos y por más tiempo, lo que reduce las costosas visitas agudas a hospitales y salas de urgencias. Cada vez más, el claro objetivo del sistema de provisión será mantener a los ancianos fuera de los asilos e instalaciones de atención aguda el mayor tiempo posible.
4. **Construir sindicatos en la innovación de proveedores.** En muchos países desarrollados, el personal del sector salud, incluidos los médicos de los hospitales, son miembros de sindicatos laborales. La legislación efectiva requerirá mecanismos para incluir estos sindicatos de personal en procesos de reestructuración acelerada del sistema de salud. Este proceso deberá integrar a los sindicatos en arreglos organizacionales más innovadores, flexibles fiscalmente sostenibles, con contratos que recompensen la participación activa en el cambio organizacional, contratos que paguen incentivos a los empleados más productivos, reasignación y procedimientos de redundancia más rápidos (el despido de trabajadores del sector salud puede tardar un año o más en algunos sistemas de salud europeos) y el establecimiento de pagos con ganancias compartidas a equipos/sindicatos, también en organizaciones públicas.

Aunque la estructura y complejidad para resolver estas dificultades organizacionales específicas variará según el contexto cultural e institucional de los países, el carácter común de estos problemas sugiere que los sistemas de salud de los países desarrollados requerirán un conjunto nuevo y más amplio de estrategias políticas y soluciones dirigidas.

LECTURAS ADICIONALES

Figueras J, McKee M (eds): Health Systems, Health, Wealth, and Societal Well-Being: Assessing the Case for Investing in Health Systems. Maidenhead, Open University Press/McGraw-Hill Education, 2011. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/164383/e96159.pdf

Haseltine W: Affordable Excellence: The Singapore Health Story. Washington, Brookings Institution Press, 2013. www.brookings.edu/wp-www.brookings.edu/wp-content/uploads/2016/07/AffordableExcellencePDF.pdf

Kuhlmann E *et al.* (eds): The Palgrave International Handbook on Healthcare Policy and Governance. London, Palgrave MacMillan, 2015.

Oliver E, Mossialos E: European health systems reforms: Looking backward to see forward? J Health Polit Policy Law 30:7, 2005.

Rice T *et al.*: United States of America: Health System Review. Health in Transition (HiT) Series 15 (3). Brussels, European Observatory on Health Systems and Policies, 2013. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/215155/HiT-United-States-of-America.pdf

6 Seguridad y calidad en la atención de la salud

David W. Bates

La seguridad y la calidad en la atención de la salud son las dimensiones fundamentales de las tareas en este terreno. En años recientes se ha facilitado medir la seguridad y la calidad, y se ha podido advertir cada vez con mayor claridad, que es posible mejorar en gran medida la práctica y el rendimiento. Con justificación, el público exige tales valoraciones y rendición de cuentas, y el pago de servicios se basará cada vez más en los buenos resultados en estos campos. Por tal razón, los médicos deben aprender todo lo necesario en ambos temas, la forma de mejorarlos y los aspectos sólidos y las limitaciones relativas en la capacidad actual para valorarlos.

La seguridad y la calidad guardan relación estrecha, pero no tienen puntos comunes necesariamente. En Estados Unidos, el *Institute of Medicine* ha sugerido en informes fundamentales, que la seguridad es la primera parte de la calidad y que, en primer lugar, la atención de la salud debe asegurar que así ocurrirá en la práctica, es decir, que dicha atención será segura, aunque la calidad también es indispensable. Al final, quizá se obtendrán beneficios clínicos más nítidos al mejorar la calidad que al optimizar la seguridad, aunque ambas son importantes, y esta última de muchas maneras es más tangible para el público. En la primera sección de este capítulo se describen temas vinculados con la atención y, en segundo lugar, se revisa lo relativo a la buena calidad de aquélla.

SEGURIDAD EN LA ATENCIÓN DE LA SALUD

Teoría de la seguridad y teoría de los sistemas La primera señala de manera clara que el individuo comete errores siempre. Si se piensa en una persona que regresa a su hogar desde el hospital en automóvil, planea detenerse a comprar un litro de leche en el camino a casa, pero se da cuenta que ya está en el acceso de su casa sin darse cuenta cómo llegó ahí. Todas las personas recurren a un comportamiento semiautomático y tranquilo para muchas actividades de la vida diaria y este tipo de error recibiría el nombre de *desliz*. Precisamente, éste surge durante la prestación

Biblioteca Médica Virtual

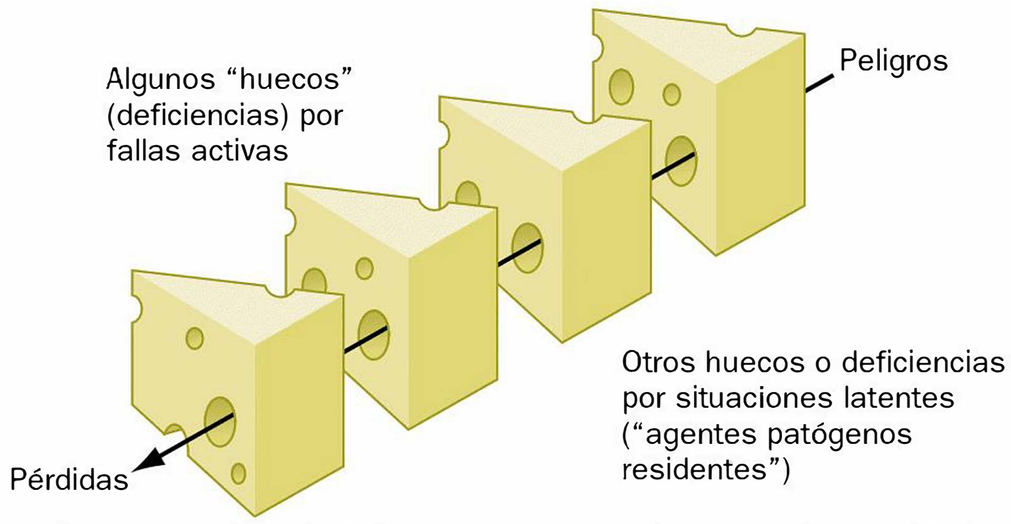


FIGURA 6-1 Esquema del "queso gruyer". Reason ha planteado que la mayoría de los accidentes se produce cuando se concatenan series de "fallas latentes" en un sistema o cuando éstas se "alinean" en una situación particular, todo lo cual culmina en un accidente. Entre los ejemplos de fallas latentes en el caso de una caída, sería que la unidad asistencial tenía trabajo excesivo ese día y que el piso estuvo húmedo. *(Adaptado con autorización de J. Reason: BMJ 320:768, 2000.)*

de atención a la salud, por ejemplo, cuando una persona intenta escribir una orden en el expediente, pero lo olvida, para dar prioridad a otra actividad. En cambio, los errores son deslices de mayor nivel y aparecen en situaciones nuevas o no estereotipadas donde hay decisiones conscientes. Un ejemplo sería calcular la dosis de un fármaco que el médico no conoce. Las estrategias para evitar una y otra situaciones suelen ser diferentes.

La *teoría de los sistemas* sugiere que muchos accidentes ocurren como consecuencia de una sucesión de pequeñas deficiencias que se encadenan en una situación individual y que culminan en la generación de un accidente **(fig. 6-1)**. También supone que muchas personas en una industria, como la de la atención de salud, tratan de pensar lo apropiado y lo justo (p. ej., brindar atención segura) y, sobre tal óptica, cabría considerar a muchos de los accidentes como consecuencia de defectos en los sistemas. Habría que diseñar los sistemas para que casi no se produzcan errores y puedan identificarse aquellos que se presentan de manera inevitable.

Factores que incrementan la posibilidad de que ocurran errores Muchos factores presentes en todos los sistemas de atención de salud como la fatiga, estrés, interrupciones, complejidad y transiciones incrementan la posibilidad de que ocurran errores. No hay duda de los efectos de la fatiga en las profesiones, pero su trascendencia en la asistencia de la salud ha generado más controversia hasta fecha reciente. Por ejemplo, la tasa de accidentes de camiones pesados aumenta de modo impresionante si los conductores rebasan un número prefijado de horas por semana, en particular con turnos muy largos. Un estudio reciente de médicos de base dentro de una unidad de cuidados intensivos demostró que existía una posibilidad 33% mayor de que cometieran errores cuando desempeñan un turno de 24 h que cuando se les permitía dormir 8 h la noche anterior. En Estados Unidos, el *American College of Graduate Medical Education* (ACGME) ha atendido este problema al fijar 80 h de trabajo semanales como límite. Esto constituye un progreso, pero no se ocupa de la causa más importante de los errores por fatiga, que son los turnos extendidos o muy largos. Los altos niveles de estrés y la gran carga laboral también incrementan las tasas de errores. De este modo, en situaciones en que priva una presión extrema, como la atención del paro cardiaco, hay mayor posibilidad de que ocurran errores. Son útiles algunas estrategias, como el uso de protocolos en tales situaciones, porque se acepta que la situación genera gran estrés.

Las interrupciones también aumentan la posibilidad de error y surgen a menudo en las tareas de atención de la salud. Es frecuente olvidar la terminación de una actividad si a mitad de ella la persona es interrumpida, por ejemplo, por un mensajero. En estas situaciones, son útiles las estrategias como el llevar al mínimo las interrupciones y activar medios que definan la urgencia de ellas.

La complejidad es un aspecto fundamental que contribuye a la aparición de errores. Los médicos tienen que enterarse de cúmulos de datos (p. ej., análisis de laboratorio y signos vitales) muchos de los cuales aportan poca utilidad, aunque otros son importantes y obligan a actuar, o sugieren la presencia de una entidad diagnóstica específica. En este sentido, pueden servir los medios que destacan anomalías específicas o combinaciones de ellas.

En la atención de salud, también son frecuentes las transiciones entre el personal y el entorno, sobre todo al entrar en vigor la semana laboral de 80 h; casi siempre éstas constituyen puntos vulnerables. En este sentido, quizá sean útiles los medios y los elementos que estructuran el intercambio de información, por ejemplo, cuando se hacen transferencias entre médicos u otro tipo de personal de atención a la salud.

Frecuencia de hechos adversos en la atención de la salud Muchos estudios grandes se centran en la frecuencia y en las consecuencias de fenómenos adversos que suceden en los hospitales; algunos datos provienen de asilos y una cantidad menor de información, del medio extrahospitalario o ambulatorio. El *Harvard Medical Practice Study* (HMPS), uno de los mayores estudios que se han ocupado del problema, se realizó en pacientes hospitalizados, en la ciudad de Nueva York. El punto primario final fue el hecho o problema adverso, constituido por una lesión causada por la atención médica y no por la enfermedad propia del sujeto. En dicha investigación, se consideró que un hecho o problema culminaba en la muerte o la discapacidad al salir el paciente o que prolongaba la duración de su permanencia por lo menos dos días. Los datos básicos fueron que la tasa de hechos adversos fue de 3.7% y que 58% de tales problemas se pudo evitar. Nueva York no representa al resto de Estados Unidos, y el estudio se repitió en los estados de Colorado y Utah, con resultados esencialmente similares. A partir de esa fecha, en diversas naciones desarrolladas se han realizado otros estudios con metodologías análogas, y la tasa de hechos adversos se acerca a 10%. Las cifras de temas de seguridad al parecer son mayores en países en desarrollo y en fase de transición; se trata, en consecuencia, de un problema de proporciones globales. La Organización Mundial de la Salud se ha ocupado de este problema y para ello estableció la *World Alliance for Patient Safety*.

En el *Harvard Medical Practice Study*, el tipo más frecuente correspondió a los episodios farmacológicos adversos (ADE, *adverse drug events*) y comprendieron 19% de los efectos secundarios; le siguieron en frecuencia las infecciones de incisiones o heridas (14%) y las complicaciones técnicas (13%). Casi la mitad de los episodios adversos se generó por algún método quirúrgico; entre los no quirúrgicos, 37% fue de tipo farmacológico; 15%, percances diagnósticos; 14%, problemas terapéuticos; 13% por cuestiones técnicas o de procedimiento, y 5% a caídas.

Se han efectuado estudios sobre ADE más que de cualquier otra categoría y tales investigaciones han detectado que al parecer son mucho más comunes de lo que hubiera sugerido el *Harvard Medical Practice Study*, aunque muchas de las demás pesquisas han utilizado criterios más inclusivos. Las estrategias de detección en el entorno de investigación incluyen revisión del expediente y vigilancia de los ADE por medio de computadora, recurso que explora la base de datos e identifica señales que sugieren que pudo haber surgido un ADE. En los estudios que utilizan estrategias múltiples, se han identificado más ADE que los obtenidos con cualquier método individual, lo cual sugiere que la cifra verdadera en la población posiblemente sea mayor comparada con la que se podría identificar con algún método individual. Se sabe que en Estados Unidos, 6-10% de los pacientes internados en hospitales presenta un ADE.

Las lesiones causadas por fármacos también son habituales fuera de los hospitales. En una investigación se encontró una tasa de 21 ADE por 100 pacientes al año cuando se solicitó a los enfermos que hicieran una valoración si habían tenido algún problema con alguno de sus fármacos. El nivel de gravedad fue menor que en el paciente hospitalizado, pero en promedio 33% de tales ADE se hubiera evitado.

El periodo inmediato al alta del paciente del hospital al parecer conlleva muchos riesgos. En un estudio reciente de pacientes hospitalizados en un servicio médico, se detectó 19% de episodios adversos; casi 33% de ellos se hubiera podido evitar y otro 33%, mejorar, es decir, se habría reducido su intensidad. Los ADE constituyen la categoría principal más notoria.

Estrategias de prevención Gran parte de las investigaciones sobre estrategias de prevención de episodios adversos se han centrado en tipos específicos de ellos dentro de los hospitales; en tales sitios se prestó la máxima atención a las infecciones nosocomiales y los episodios farmacológicos adversos. Se han disminuido en gran medida las tasas de las infecciones comentadas, en unidades de cuidados intensivos, en particular con el empleo de listas de comprobación. En el caso de los ADE, con algunas estrategias se ha reducido el número de errores en la farmacoterapia, aunque ha sido más difícil demostrar que aminoran la cantidad de ellos y no se han publicado resultados de estudios lo suficientemente potentes para demostrar una disminución importante desde el punto de vista clínico.

El uso de listas de verificación en la práctica para asegurar la realización de acciones específicas, ha tenido gran trascendencia en las tasas de infecciones o septicemias con el uso de catéteres y la neumonía por el empleo de respiradores, dos de las complicaciones más graves dentro de las unidades de cuidados intensivos. El concepto de lista de comprobación se basa en la premisa de que algunas acciones o medidas específicas disminuyen la frecuencia de tales problemas; cuando dichas listas se aplican en

Biblioteca Médica Virtual

todos los pacientes; la consecuencia ha sido la disminución extraordinaria de la frecuencia de complicaciones relacionadas. Tales prácticas se han generalizado en áreas extensas, en particular en el estado de Michigan.

La introducción por computadora de prescripciones médicas (CPOE, *computerized physician order entry*), en relación con la confirmación de decisiones clínicas, según algunas observaciones, disminuye la tasa de errores graves en el tratamiento farmacológico; estos últimos son aquéllos que causan daño a un tercero o tienen la posibilidad de hacerlo. En un estudio, la CPOE, incluso con el apoyo limitado de decisiones, disminuyó 55% la tasa de errores graves en el uso de fármacos. Con la CPOE se pueden evitar errores de ese tipo al detectar una dosis inapropiada o deficiente, asegurar que todas las órdenes se completen (p. ej., incluidas dosis, vía y frecuencia) y al comprobar órdenes en el caso de identificación de alergias, interacciones farmacológicas, así como aspectos farmacológicos de laboratorio. Además, la confirmación de decisiones clínicas sugiere la dosis adecuada para un paciente y la precisa en cuanto a función renal y edad. En un estudio, pacientes con insuficiencia renal recibieron la dosis apropiada sólo 33% de las veces, sin apoyo de decisiones, fracción que aumentó a 66% con ese apoyo; por otra parte, con dicho apoyo, los pacientes antes mencionados obtuvieron alta hospitalaria un día antes de lo proyectado. Hasta 2017, más del 90% de los hospitales en Estados Unidos ya pusieron en práctica la CPOE, aunque todavía es limitado el apoyo a la decisión.

Otro recurso tecnológico que puede mejorar la seguridad en el tratamiento farmacológico es la decodificación de barras, que se practica con el registro electrónico de la administración de fármacos. El código de barras asegura que el paciente correcto es quien recibe el fármaco preciso en el momento señalado. Los registros electrónicos en este sentido facilitarán mucho más la corroboración de los medicamentos que ha recibido el enfermo. Están en marcha estudios que valoran la trascendencia y la utilidad del código de barras en la seguridad del tratamiento farmacológico y los resultados iniciales son promisorios. Otro recurso tecnológico que puede usarse para mejorar la seguridad de la administración de fármacos son las "bombas inteligentes". Éstas deben ajustarse con base en el fármaco y la dosis por administrar; el personal de salud debe recibir una advertencia si se pretende administrar una dosis mayor.

Panorama nacional de seguridad En Estados Unidos, algunas organizaciones, como el *National Quality Forum* (NQF) y la *Joint Commission* plantearon recomendaciones sobre la forma de mejorar la seguridad. En particular, el NQF las planteó en relación con hospitales de Estados Unidos en cuanto a las prácticas que permitirán mejorar la seguridad de la atención y que se espera lleven a la práctica todos los hospitales estas recomendaciones. Muchas de tales realizaciones surgen a menudo de la atención médica diaria. Un ejemplo de ello sería la costumbre de registrar todas las órdenes verbales e inmediatamente repetirlas al médico, para que éste corrobore la precisión de lo que la persona escuchó. Otra sería utilizar sólo abreviaturas estándar y señalamientos de dosis, porque algunas abreviaturas y dosis designadas son en particular proclives a causar errores (p. ej., 7U puede leerse como 70).

Cuantificación de la seguridad Cuantificar la seguridad de la atención es una tarea difícil y costosa, aunque por fortuna los episodios secundarios son escasos. La mayoría de los hospitales depende de la notificación espontánea para identificar errores y acontecimientos de ese tipo, pero tal estrategia tiene sensibilidad muy baja, que se aproxima a un caso de 20 ADE notificados. Han surgido técnicas de investigación promisorias, en las cuales se revisa el registro electrónico en busca de señales que sugieran que se produjo un suceso adverso. Tales métodos no se usan ampliamente en la actualidad, pero tal vez sean de empleo diario en el futuro. Se ha recurrido al uso de datos generados por quejas o reclamaciones para identificar la frecuencia de episodios adversos; tal estrategia es mucho mejor en el terreno quirúrgico que en el médico y aún necesita de validación más completa. El resultado neto es que, salvo unos cuantos tipos específicos de sucesos (p. ej., caídas e infecciones nosocomiales), en los hospitales no se cuenta con datos de la frecuencia real de los problemas de seguridad.

A pesar de lo expuesto, todo el personal de salud tiene la responsabilidad de notificar problemas con la seguridad en la medida en que los identifiquen. Todos los hospitales cuentan con sistemas de notificación espontánea y si el personal señala los sucesos conforme se generan, éstos podrán utilizarse para aprendizaje en busca de mejora ulterior.

Conclusiones acerca de la seguridad Se ha corroborado con nitidez absoluta la posibilidad de mejorar de modo sustancial la seguridad de la atención médica. Conforme se estudien más áreas con detalle, se identificarán más problemas. Son más amplios los conocimientos sobre la epidemiología de la seguridad intrahospitalaria, que la del medio extrahospitalario. Se han identificado estrategias eficaces para mejorar la seguridad al interior de los hospitales y se aplican con frecuencia cada vez mayor. Algunas estrategias eficaces también se aplican en el medio extrahospitalario. Las transiciones son en particular riesgosas. Las soluciones para mejorar la atención han de utilizar, entre otros recursos, técnicas sistemáticas, como las listas de comprobación, y a menudo comprenderán sacar ventaja de la tecnología de la información. Sin embargo, las soluciones tendrán que incluir otros campos, como el uso de técnicas de factores humanos, estrategias en preparación grupal y creación de una cultura sobre seguridad.

CALIDAD EN LA ATENCIÓN DE LA SALUD

Este tema ha sido un punto algo elusivo, aunque las herramientas para aplicarlo mejoran cada vez más. Elegir aspectos de la atención y medir su calidad constituye un proceso complejo.

Teoría de la calidad Donabedian ha sugerido que es posible clasificar la calidad de la atención con arreglo al tipo de medición, en segmentos como la estructura, el proceso y los resultados. El término *estructura* indica la presencia de una característica particular; por ejemplo, si un hospital posee un laboratorio de cateterismo o si en la clínica se utiliza un registro electrónico de los datos de salud. El término *proceso* señala la forma en que se presta la atención; ejemplos de medición de procesos incluyen la realización de un frotis de Papanicolaou en la fecha e intervalo recomendados o la administración de ácido acetilsalicílico a una persona en quien se sospecha infarto del miocardio. El término *resultados* denota lo que ocurre en la realidad, es decir, la tasa de mortalidad en casos de infarto del miocardio. Es importante destacar que la estructura y los procesos atinados y correctos no siempre culminan en resultados de la misma índole. Por ejemplo, un individuo acude con la sospecha de infarto del miocardio a una institución con laboratorio de cateterismo y se le brinda la atención recomendada, incluido el ácido acetilsalicílico y, aun así, fallece por infarto.

La teoría de la calidad también sugiere que la calidad global mejorará todavía más en conjunto si se optimiza el nivel de rendimiento de todo el personal de atención de la salud y que esto no ocurrirá si simplemente se identifica y penaliza a unos cuantos miembros que no cumplen debidamente con su tarea; tal criterio sugiere que los cambios de los sistemas tienen especial posibilidad de ser útiles para mejorar la calidad, porque pueden afectar de manera simultánea a muchos miembros del personal de atención a la salud.

La teoría de la *mejora continua de la calidad* sugiere que las organizaciones deben valorar la atención de la salud que brindan, de manera constante y continua, y en este proceso hacer pequeñas modificaciones para mejorar las participaciones individuales; tal estrategia adquirirá enorme fuerza si la practican todos con el paso del tiempo.

Se han elaborado diversas herramientas o medios específicos para mejorar el rendimiento de procesos y uno de los más importantes es el llamado ciclo de planear-hacer-revisar-actuar **(fig. 6-2)**. Esta estrategia se puede utilizar para la mejoría "cíclica rápida" de un proceso (p. ej., el tiempo existente entre el momento en que se confirma el diagnóstico de neumonía y la administración de antibióticos al paciente). Se utilizan instrumentos estadísticos específicos, como expedientes comparativos o de control, para conocer si se realizan progresos en este sentido. Gran parte de la atención

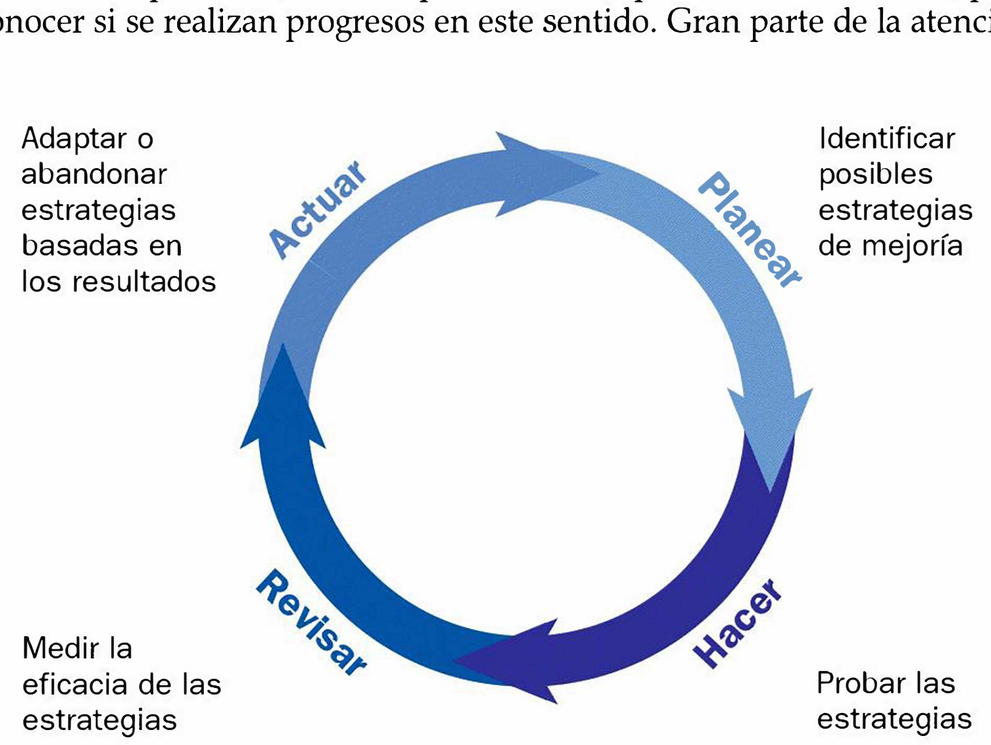


FIGURA 6-2 Ciclo de planear-hacer-revisar-actuar (PDCA, *Plan-Do-Check-Act*). Éste puede utilizarse para mejorar rápidamente un proceso específico. En primer lugar, se logra la planeación y se identifican algunas posibles estrategias de mejorías. El siguiente paso es someter a la práctica tales estrategias en pequeñas "pruebas de cambios". "Revisar" conlleva medir si las estrategias han marcado alguna diferencia, mientras que "actuar" denota que los resultados son evidentes.

Biblioteca Médica Virtual

médica incluye uno o varios procesos, de modo que tal recurso asume importancia especial para obtener mejoría.

Factores vinculados con la calidad Muchos factores pueden disminuir el nivel de calidad e incluyen el estrés al personal de atención de la salud, niveles altos o bajos de presión para el desempeño y sistemas inadecuados. El estrés ejerce un efecto adverso en la calidad porque hace que dicho personal omita etapas importantes y también resienta la gran presión para generar resultados. En ocasiones, la escasa presión para el desempeño puede empeorar la calidad, porque el personal está cansado o cuenta con escasa experiencia respecto del problema específico. Los sistemas deficientes imponen un efecto notable en la calidad, e incluso el personal extraordinariamente afanoso y dedicado, de manera característica no podrá llegar a generar altos niveles de desempeño y rendimiento si opera dentro de un mal sistema.

Datos relacionados con el estado actual de calidad En Estados Unidos, un estudio publicado por la *RAND Corporation* en 2006 mostró el panorama más completo de la calidad de la atención médica brindada hasta la fecha. Los resultados fueron aleccionadores. Los autores observaron que en un amplio margen de parámetros de calidad, los pacientes recibían sólo 55% de la atención recomendada, de forma global; se detectaron pocas variaciones, con arreglo al subtipo, y hubo puntuaciones de 54% en lo relativo a medidas preventivas; 54% en lo tocante a acciones de realización inmediata y 56% en la atención de cuadros crónicos. Los autores concluyeron que, en términos generales, las posibilidades de recibir atención de gran calidad en Estados Unidos, eran un poco mayores que las de ganar una apuesta al arrojar una moneda al aire.

La investigación del *Dartmouth Atlas of Health Care* que valoró la variación geográfica en la utilización y la calidad de la atención, demuestra que a pesar de grandes variaciones en el uso, no se detectó una correlación positiva entre las dos variables a escala regional. Sin embargo, un conjunto de datos demostró que el personal de atención de la salud con cantidades mayores de enfermedades específicas y en particular de situaciones quirúrgicas, lograba mejores resultados.

Estrategias para mejora de la calidad y el cumplimiento Cabe usar algunas estrategias específicas para la mejora de la calidad a nivel individual e incluyen racionamiento, enseñanza, retroalimentación, incentivos y penalizaciones. El *racionamiento* ha sido eficaz en algunos aspectos específicos, como persuadir a los médicos para que elaboren sus prescripciones de acuerdo con las listas de un vademécum de fármacos, aunque ha surgido resistencia en este sentido. La *enseñanza* es eficaz a corto plazo y se necesita para cambiar opiniones, pero su efecto decae y sufre menoscabo de manera rápida con el paso del tiempo. La *retroalimentación* en cuanto al cumplimiento puede realizarse a escala grupal o individual; ella alcanza su mayor eficacia si se individualiza y se lleva a cabo en lapsos de tiempo muy cercanos a los sucesos originales. Los *incentivos* quizá sean eficaces y muchos expertos piensan que constituirán un elemento fundamental para mejorar la calidad, en particular si se lleva a la práctica de forma amplia el esquema de pago por rendimiento, con incentivos suficientes (véase adelante). Las *penalizaciones* generan resentimiento en el personal y rara vez se utilizan en la atención a la salud.

Otro conjunto de estrategias para la mejora de la calidad comprende cambiar los sistemas de atención. Por ejemplo, introducir recordatorios para las acciones específicas por aplicar en la visita a un paciente específico, estrategia que, según ha demostrado, mejora el cumplimiento y el rendimiento en algunas situaciones, como la prestación de servicios preventivos. Otra medida que ha resultado eficaz es la creación de "paquetes" o grupos de medidas de calidad, que pueden llevarse a la práctica con un alto grado de constancia. En diversos hospitales se practica un paquete en los casos de neumonía por uso de respiradores en la unidad de cuidados intensivos, que comprende cinco medidas (p. ej., asegurar que la cabecera de la cama se encuentre elevada). Estos hospitales han mejorado de modo sustancial su nivel de rendimiento.

Tal vez la necesidad más apremiante sea la mejora de la calidad de la atención en las enfermedades crónicas. Wagner *et al.* **(fig. 6-3)** han elaborado el llamado *Chronic Care Model* (CCM); éste sugiere que se necesita una combinación de estrategias que incluyan el apoyo de la autogestión, cambios en el diseño del sistema de prestación de servicios y apoyo en decisiones y sistemas de información, y que tales estrategias deberán realizarse por un grupo en la práctica, integrado por diversos miembros del personal y no sólo por un médico.

Tal premisa general se refuerza por datos disponibles en cuanto a la eficacia relativa de estrategias en los intentos por disminuir las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c, *hemoglobin A1c*) en la atención ambulatoria de diabéticos. Es notable en particular que el punto final lo constituya la hemoglobina A, porque, en general, habría sido mucho más difícil mejorar mediciones de resultados que mediciones de procesos (como cuando se realizaba la medición de HbA1c). En dicho metanálisis, diversas estrategias resultaron eficaces, pero las que lo lograron en mayor grado fueron el empleo de cambios grupales y la participación de un coordinador clínico. Si además se considera la rentabilidad, es probable que se necesite una amalgama de estrategias. Sin embargo, es probable que se practiquen ampliamente las más costosas, como sería la participación de los coordinadores clínicos sólo si se aprovechan los beneficios del pago por rendimiento.



FIGURA 6-3 Modelo de atención de enfermedades crónicas, que se orienta a mejorar la atención en las enfermedades crónicas; sugiere que 1) para brindar servicios de alta calidad se necesita de estrategias de diverso tipo, que deben incluir de manera muy cercana y comprometer al paciente, y 2) es esencial la participación de todo el grupo de atención a la salud. *(Con autorización de EH Wagner et al.: Eff Clin Pract 1:2, 1998.)*

Situación estadounidense de la medición de calidad En el medio hospitalario, una gran proporción de hospitales se ocupa de la medición de calidad en diversas enfermedades, como infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía y situaciones como la prevención de infecciones quirúrgicas; en total se incluyen 20 mediciones; todo lo anterior es consecuencia de la llamada *Hospital Quality Initiative* que constituye la colaboración entre entidades diversas, como la *Hospital Quality Alliance*, la *Joint Commission*, el NQF y la *Agency for Healthcare Research and Quality*. Los datos se reunieron en los *Centers for Medicare y Medicaid Services*, que distribuyen públicamente datos de cumplimiento en relación con medidas, en el sitio web llamado *Hospital Compare* (www.cms.gov/Medicare/Quality-Iniciatives-Patient-Assessment-Instruments/HospitalQualityInits/HospitalCompare.html). Los datos se informan y publican de manera voluntaria y se encuentran disponibles para una enorme proporción de hospitales de Estados Unidos. Los análisis demuestran que existe extraordinaria variación regional en la calidad y que persisten diferencias importantes de un hospital a otro. Los análisis de la *Joint Commission* para indicadores muy semejantes demuestran que el cumplimiento de medidas en cada hospital ha mejorado con el tiempo y, como cabría esperar, las instituciones y el personal más deficientes terminaron por mejorar en mayor grado que quienes tenían un nivel más alto en estos parámetros.

Difusión al público En general, la difusión de los datos de calidad al público se ha tornado un hecho cada vez más frecuente. Se cuenta con algunos sitios *web* comerciales que suministran datos de calidad de muchas regiones de Estados Unidos, a los cuales puede tenerse acceso por medio de una tarifa. De modo semejante, se cuenta con datos nacionales de hospitales. Las pruebas hasta la fecha indican que los pacientes no usan con mucha frecuencia tales datos, pero que éstos han tenido un efecto importante en el personal de atención de la salud y en la conducta de la organización. En vez de ello, los pacientes se apoyan en la reputación del proveedor de servicios para tomar sus decisiones, en parte porque hasta fecha reciente, no disponían de información suficiente y porque los datos asequibles en ese momento eran presentados en formas de acceso difícil para ellos. Muchas autoridades piensan que conforme se disponga de una cantidad mayor de información vinculada con la calidad, asumirá importancia cada vez mayor tal hecho en las decisiones y las elecciones del paciente en cuanto a la forma y el sitio de solicitar atención a la salud.

Biblioteca Médica Virtual

Pago por rendimiento Hoy en día, el personal clínico en Estados Unidos puede recibir exactamente el mismo pago por un servicio específico, independientemente de la calidad de la atención que brinde. La teoría de pago por rendimiento sugiere que si se paga más al personal asistencial por servicios de mayor calidad, aquél hará una mayor inversión en estrategias que le permitan prestar tal servicio. Los aspectos fundamentales del debate al respecto incluyen: 1) eficacia de tal sistema; 2) niveles de incentivos necesarios, y 3) consecuencias negativas que pudiera generar. Son muy escasos los datos en cuanto a la eficacia, aunque están en marcha estudios diversos. En lo que respecta a los niveles, casi todos los incentivos por lo realizado en relación con la calidad han comprendido apenas 1-2% de los pagos totales en Estados Unidos. En el Reino Unido, 40% de los salarios de los médicos generales estuvo expuesto a riesgo, por lo realizado en el marco de parámetros de muy diverso tipo; lo anterior se vinculó con mejoría importante en el logro de la calidad notificada, pero no se sabe el grado en que ello representaría mayor rendimiento en comparación con mayor esmero en los informes. Con cualquier esquema de incentivos, existe la posibilidad de consecuencias negativas. Un problema es que si los incentivos están vinculados con los resultados, puede surgir la tendencia a transferir a los pacientes más graves a otros proveedores y sistemas. Otro aspecto preocupante es que los proveedores concedan atención excesiva a la medición de calidad con los incentivos, y se desentiendan del resto de los elementos de la calidad. Queda por esclarecer la validez de tales preocupaciones. A pesar de ello, es probable que tal vez se incremente el uso de diversos esquemas de pago por rendimiento, bajo el rubro de la reforma asistencial.

CONCLUSIONES

En Estados Unidos es posible mejorar de modo sustancial la seguridad y la calidad de la atención médica. Se cuenta con intervenciones que, según se ha demostrado, mejoran la seguridad de la atención y que deberían utilizarse con mayor frecuencia; otras más se encuentran en fase de valoración o pronto lo estarán. La calidad también puede optimizarse de modo notable y la ciencia de la mejora de la calidad sigue madurando. Llevar a la práctica el esquema pagar por rendimiento debe facilitar a las organizaciones la justificación de las inversiones para mejorar tales parámetros, que incluyen tecnología de la información sobre salud. Sin embargo, también se necesitará cambiar la estructura de la atención, por ejemplo, adoptar de manera progresiva una estrategia más grupal y asegurar que los pacientes se interesen y participen más en su propia atención. Parece muy probable que la reforma de pagos que se enfoca en el valor progrese y quizá incluya incentivos positivos y penalizaciones relacionados con la seguridad y la calidad del desempeño. Las mediciones de seguridad aún son relativamente inmaduras y habría que reforzarlas; sería en particular útil que las organizaciones contaran con mediciones que utilizaran en operaciones diarias para valorar la seguridad, a un costo razonable. Las medidas de calidad con que se cuenta son más numerosas que las de seguridad, pero abarcan una proporción relativamente pequeña de todo el campo de la calidad y se necesita crear mucho más en este sentido. El público y los contribuyentes exigen mejor información en cuanto a seguridad y calidad, así como cumplimiento y rendimiento mayores en estas áreas. La clara implicación es que el personal de atención de la salud tendrá que ocuparse de dichas áreas.

LECTURAS ADICIONALES

Bates DW *et al.*: Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. JAMA 280: 1311, 1998.

Berwick DM: Era 3 for medicine and health care. JAMA 315:1329, 2016.

Brennan TA *et al.*: Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 324:370, 1991.

Chertow GM *et al.*: Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. JAMA 286:2839, 2001.

Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century. 2001. https://www.nationalacademies.org/hmd/~/media/Files/Report%20Files/2001/Crossing-the-Quality-Chasm/Quality%20Chasm%202001%20%20report%20brief.pdf

Institute of Medicine. Report: To err is human: Building a safer health system. 1999. http://www.nationalacademies.org/hmd/~/media/Files/Report%20Files/1999/To-Err-is-Human/To%20Err%20is%20Human%201999%20%20report%20brief.pdf

Landrigan C *et al.*: Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. N Engl J Med 351:1838, 2004.

McGlynn *et al.*: The quality of health care delivered to adults in the United States. N Engl J Med 348:2635, 2003.

Pronovost P *et al.*: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med 355:2725, 2006. Erratum in: N Engl J Med 356:2660, 2007.

Starmer AJ *et al.*: Rates of medical errors and preventable adverse events among hospitalized children following implementation of a resident handoff bundle. JAMA 310:2262, 2013.

7 Desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud

Joseph R. Betancourt, Alexander R. Green

A lo largo de su historia, Estados Unidos ha experimentado mejorías notables en la salud global y en la esperanza de vida debidas, en gran medida, a iniciativas de salud pública, promoción de la salud, profilaxia de enfermedades y atención a largo plazo. La capacidad de los médicos para prevenir, detectar y tratar enfermedades en sus estadios iniciales ha permitido centrarse en la reducción de la mortalidad y la morbilidad. A pesar de las intervenciones que han mejorado la salud global de la mayoría de estadounidenses, las minorías raciales y étnicas (individuos de raza negra, hispanos o latinos, nativos americanos o nativos de Alaska, asiáticos o de las islas del Pacífico) se han beneficiado menos de estos adelantos y muchos de los padecimientos principales (enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes) tienen peor evolución clínica en ellos que en las personas de origen caucásico. Estas disparidades resaltan la importancia de reconocer y atender las *determinantes sociales de salud*, que contribuyen enormemente a los resultados sanitarios. La investigación ha resaltado que las minorías pueden recibir una atención de menor calidad en comparación con los caucásicos en el contexto de la atención a la salud, incluso cuando se controlan los factores de confusión, como la etapa del cuadro clínico inicial, las enfermedades concomitantes y la cobertura de los seguros de salud. Estas diferencias de la calidad se llaman *desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud*. Con la transformación significativa del sistema sanitario estadounidense y la implementación de la reforma de salud, la atención de estas desigualdades ha adquirido gran importancia. Tales modificaciones se dirigen a la creación de incentivos y frenos económicos para lograr objetivos de calidad en beneficio de aquellos que reciben atención médica deficiente, lo cual en esta época resulta más importante que nunca. Este capítulo ofrece una visión general de esas desigualdades, identifica sus causas básicas y plantea recomendaciones fundamentales para tratarlas en los ámbitos del sistema de salud y clínico.

NATURALEZA Y EXTENSIÓN DE LAS DESIGUALDADES

Las minorías americanas tienen peor evolución clínica que los caucásicos en caso de enfermedades susceptibles de prevención y tratamiento, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes, el asma, el cáncer y la infección por VIH/sida **(fig. 7-1)**. Múltiples factores contribuyen a estas desigualdades raciales y étnicas en la salud. En primer lugar y de mayor importancia, las determinantes sociales (bajo nivel socioeconómico [SES, *socioeconomic status*; p. ej., bajos ingresos, mala salud, bajos logros educativos], vivienda inadecuada o insegura, y racismo) se vinculan fuertemente con malos resultados para la salud. Estos factores impactan de manera desproporcionada a las poblaciones minoritarias. De hecho, se ha encontrado que el SES, de manera consistente, es uno de los factores pronósticos más importantes de los resultados de salud. Mientras que los mecanismos son complejos (es decir, ¿la pobreza causa mala salud o la mala salud causa pobreza?), es claro que las poblaciones con un bajo SES experimentan desigualdades en la atención de la salud y que el nivel socioeconómico bajo es un factor importante en las diferencias étnicas y raciales.

Las desigualdades étnicas y raciales se documentan de manera global, aunque su valoración se centra más en la comparación de los individuos por nivel socioeconómico en países diferentes a Estados Unidos. Similar al patrón estadounidense, los residentes de zonas con bajo nivel socioeconómico de otras naciones tienen peores resultados en cuanto a la salud. Cabe hacer notar que los resultados son mixtos cuando se compara el estado de la nación por nivel socioeconómico. Los países con nivel socioeconómico alto, como Estados Unidos, no necesariamente tienen resultados de salud que se correlacionan con su gasto en atención sanitaria. Por ejemplo, en el

Biblioteca Médica Virtual

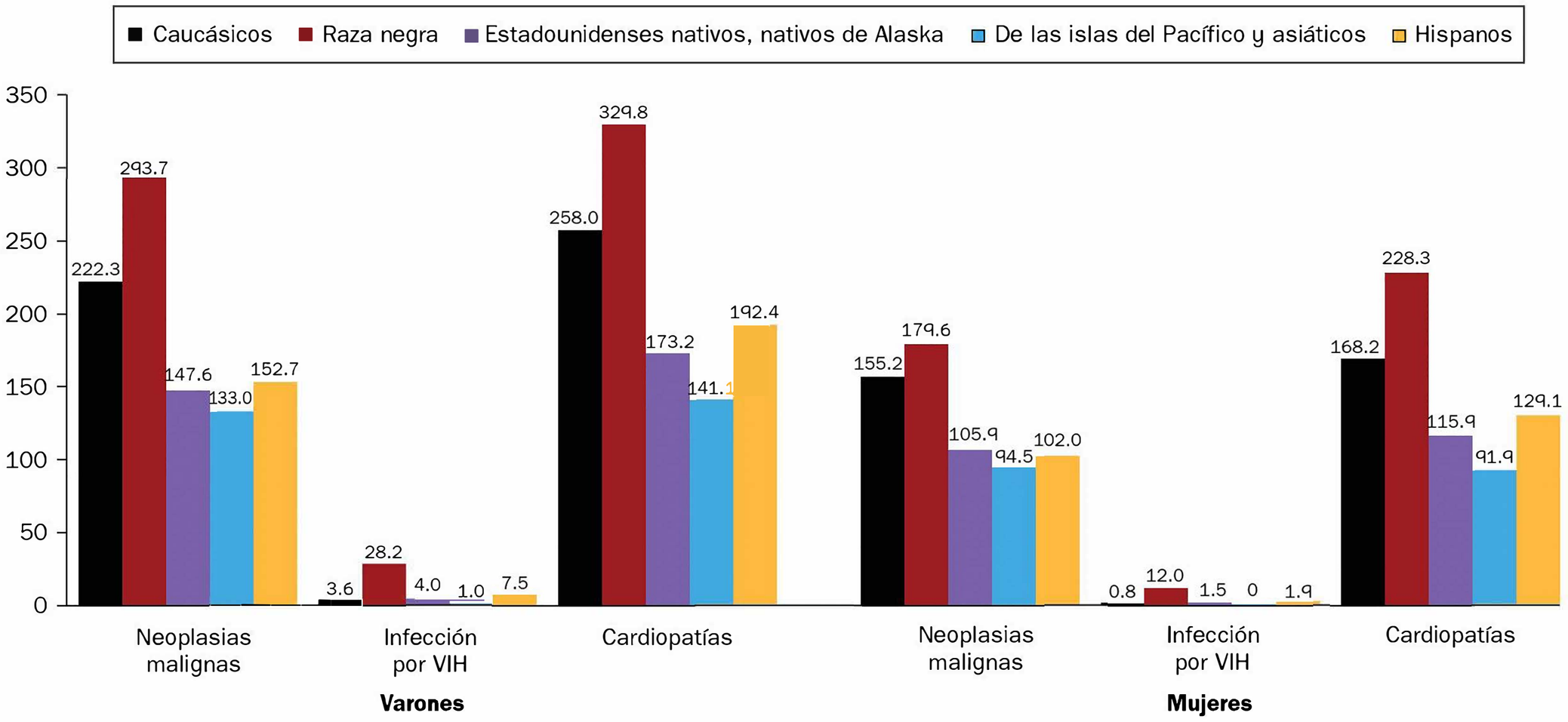


FIGURA 7-1 Tasas de mortalidad por causas seleccionadas, ajustadas por edad, raza y origen étnico (2005). *(Tomada de U.S. Census Bureau, 2009.)*

año 2016, Estados Unidos se clasificaba en el lugar 27 del mundo (por debajo de Serbia) con base en las mediciones de salud pública, como la mortalidad infantil. Esta clasificación puede deberse en parte a la correlación entre la distribución sanitaria y el nivel socioeconómico, más que sólo al nivel socioeconómico absoluto. Esta área es motivo de investigación activa y está fuera de los objetivos de este capítulo.

En fecha reciente, se demostró que el racismo predice malos resultados para la salud. El impacto fisiológico del estrés impuesto por el racismo (y la pobreza), incluye aumento de las concentraciones de cortisol, lo que puede llevar a efectos secundarios crónicos en la salud. La falta de acceso a la atención médica tiene un impacto significativo. Los individuos sin seguro médico tienen menos probabilidad de recibir atención médica regular y más probabilidades de buscar ésta de forma tardía y de no recibir la atención necesaria; este acceso limitado ocasiona hospitalizaciones, atención en los servicios de urgencia que podrían haberse evitado y efectos secundarios para la salud.

Además de las desigualdades étnicas y raciales en la *salud*, existen diferencias étnicas y raciales en la *calidad de la atención* para personas que tienen acceso al sistema de salud. Por ejemplo, se han encontrado diferencias en el tratamiento de la neumonía **(fig. 7-2)** e insuficiencia cardiaca congestiva, en el cual los individuos de raza negra reciben atención subóptima en comparación con los caucásicos cuando son hospitalizados. Además, los individuos de raza negra con nefropatía en etapa terminal se refieren menos a menudo a la lista de trasplantes que su contraparte caucásica **(fig. 7-3)**. Hay desigualdades, por ejemplo, en el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos cardiacos (los individuos de raza negra se envían con menos frecuencia que los caucásicos para cateterismo cardiaco y derivación coronaria), prescripción de analgésicos para el control del dolor (los individuos de raza negra y los latinoamericanos reciben menos fármacos para el dolor que los caucásicos para fracturas de huesos largos y cáncer) y para el tratamiento quirúrgico del cáncer pulmonar (los individuos de raza negra se someten a menos cirugías curativas que los caucásicos para cáncer pulmonar no microcítico). Una vez más, muchas de estas desigualdades ocurren incluso cuando se consideran factores como el seguro médico, ingresos económicos, edad, enfermedades asociadas y expresión de los síntomas. Sin embargo, un factor adicional (las diferencias en la calidad de la atención proporcionada en un sitio donde las minorías tienden a recibir atención médica) ha demostrado que existe un factor contribuyente importante para las desigualdades en su conjunto.

Se ha progresado poco en la atención de las desigualdades raciales o étnicas en los procedimientos cardiovasculares y en cirugías avanzadas, mientras que se han hecho algunos progresos para eliminar las diferencias en las medidas de los métodos de atención de la salud primaria. Los datos del *National Registry of Myocardial Infarction* aportan evidencias de diferencias continuas en el internamiento basado en guías, los procedimientos y

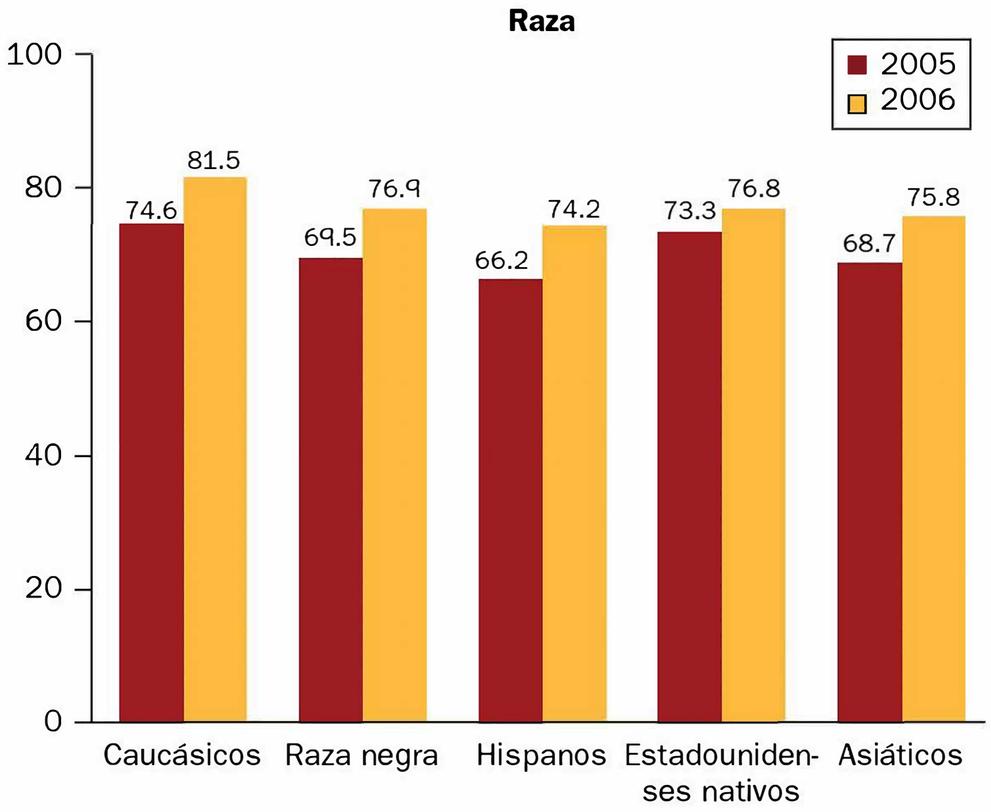


FIGURA 7-2 Atención hospitalaria recomendada recibida por pacientes de *Medicare* con neumonía, por raza y grupo étnico (2006). La población de referencia comprende los beneficiarios de *Medicare* con neumonía que fueron hospitalizados. Se calcula el criterio combinado al promediar el porcentaje de la población que recibió cada uno de los cinco componentes de atención incorporados. *(Adaptada de Agency for Health Care Research and Quality: The 2008 National Health Care Disparities Report.)*

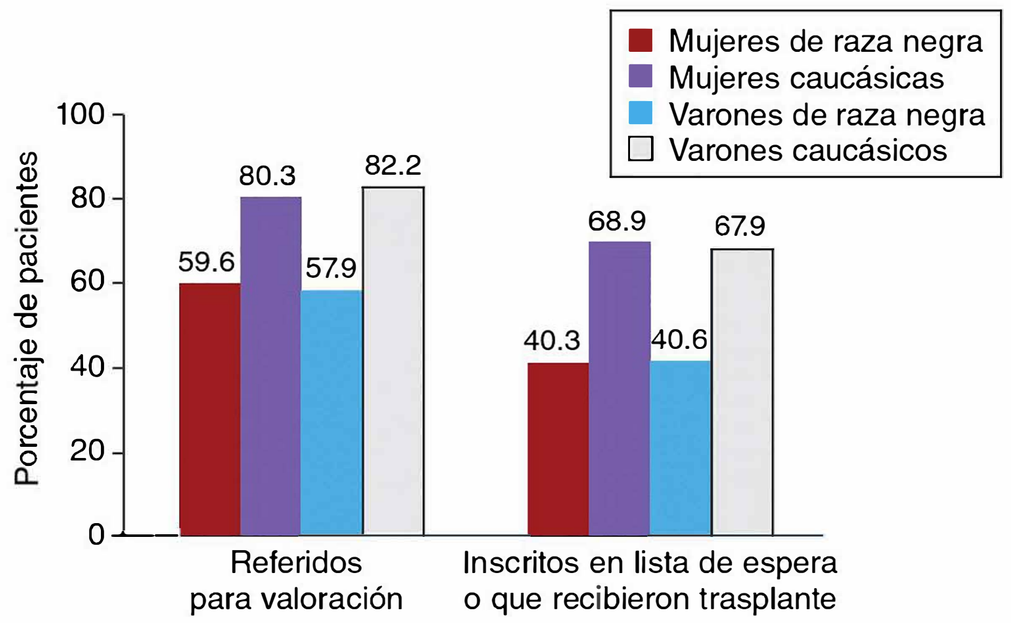


FIGURA 7-3 Derivación para valoración en un centro de trasplantes o inclusión en una lista de espera o recepción de trasplante renal en los 18 primeros meses tras el inicio de la diálisis en pacientes que deseaban un trasplante, por raza y género. La población de referencia estuvo conformada por 239 mujeres de raza negra, 280 mujeres caucásicas, 271 varones de raza negra y 271 varones caucásicos. Las diferencias raciales fueron notables desde el punto de vista estadístico para ambos géneros ($p < 0.0001$ en cada comparación). *(Tomada de JZ Ayanian et al.: N Engl J Med 341: 1661, 1999.)*

Biblioteca Médica Virtual

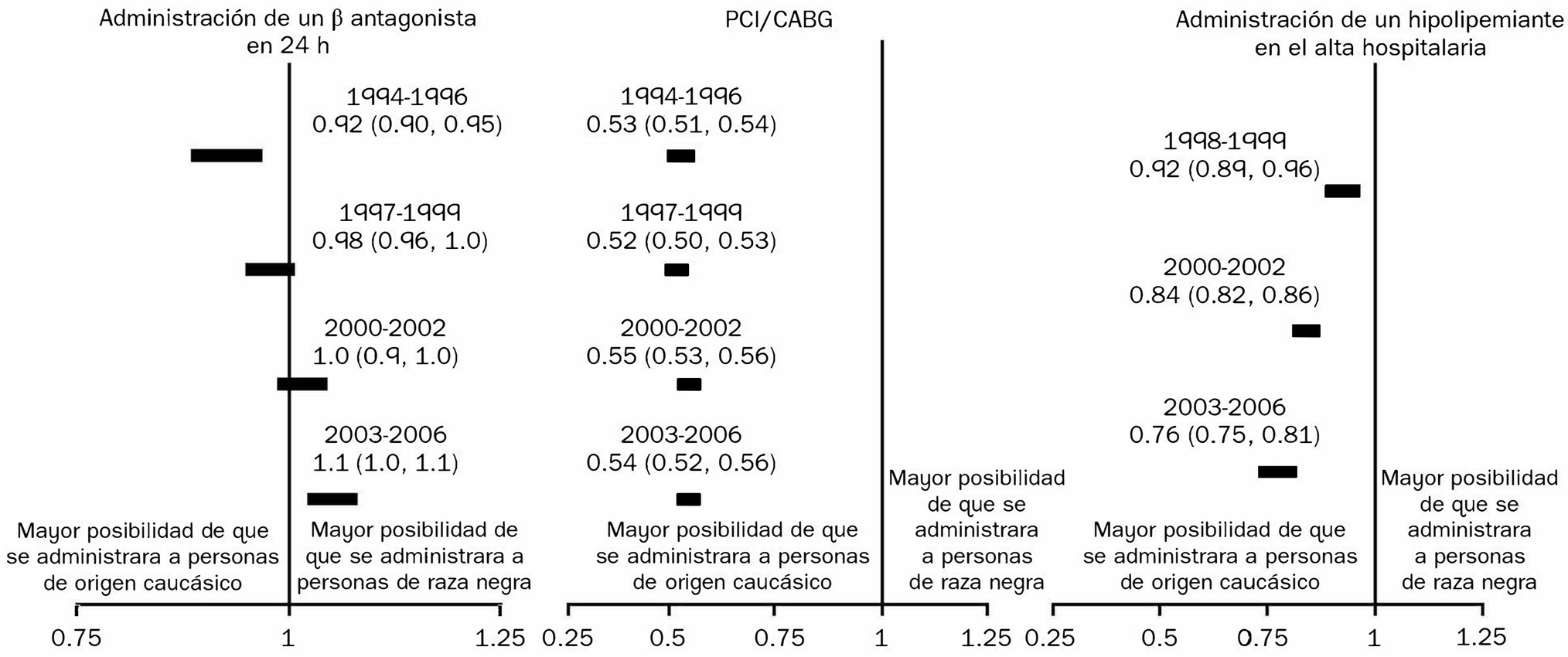


FIGURA 7-4 Diferencias raciales en tratamientos basados en guías, en casos de infarto agudo del miocardio (AMI). La población de referencia o comparativa incluyó 2 515 106 pacientes con AMI internados en hospitales estadounidenses entre julio de 1990 y diciembre de 2006. CABG, cirugía de derivación arterial coronaria con injerto; PCI, intervención coronaria percutánea. *(Tomada de ED Peterson et al.; Am Heart J 156:1045, 2008.)*

el tratamiento del alta hospitalaria de 1994 a 2006. Los pacientes de raza negra tuvieron menos probabilidades que los pacientes caucásicos de recibir una intervención coronaria percutánea o derivación arterial coronaria con injerto, una desigualdad que mejoró poco desde el año 1994. Además, en comparación con los caucásicos, los pacientes de raza negra tienen menos probabilidad de recibir fármacos hipolipemiantes al momento del alta, una diferencia que se ha ampliado desde 1998 **(fig. 7-4)**. Un estudio realizado en 2009 demostró que los individuos de raza negra tenían peores resultados después de un infarto del miocardio que los caucásicos, pero que la diferencia se explica por el sitio en que se atendió y por factores propios del paciente (como estado socioeconómico y enfermedades asociadas).

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) analizaron las tasas nacionales y estatales de reemplazo total de rodilla (TKR, *total knee replacement*) para individuos adscritos a *Medicare* en el periodo de 2000 a 2006, con pacientes estratificados por sexo, edad y grupo étnico caucásico o de raza negra. Las tasas generales de TKR para Estados Unidos se incrementaron en 58%, con aumentos similares entre caucásicos (61%) e individuos de raza negra (56%). Sin embargo, la tasa de TKR para individuos de raza negra fue 37% inferior en comparación con los caucásicos para el año 2000 y 39% inferior en el año 2006; es decir, la desigualdad no sólo no mejoró, sino que incluso empeoró ligeramente **(fig. 7-5)**. Datos más recientes (hasta el año 2010) mostraron que no hay cambios aparentes en estas tasas. Informes de personas inscritas en *Medicare* proporcionan evidencia del estrechamiento de las desigualdades raciales entre 2006 y 2011 en varias "tarjetas de reporte" sobre medidas preventivas, como mamografía y medición de glucosa y colesterol. Sin embargo, las diferencias raciales en mediciones más complejas, como control de la glucosa en pacientes diabéticos y concentraciones de colesterol en pacientes después de un infarto cardiaco, no mejoraron durante ese intervalo.

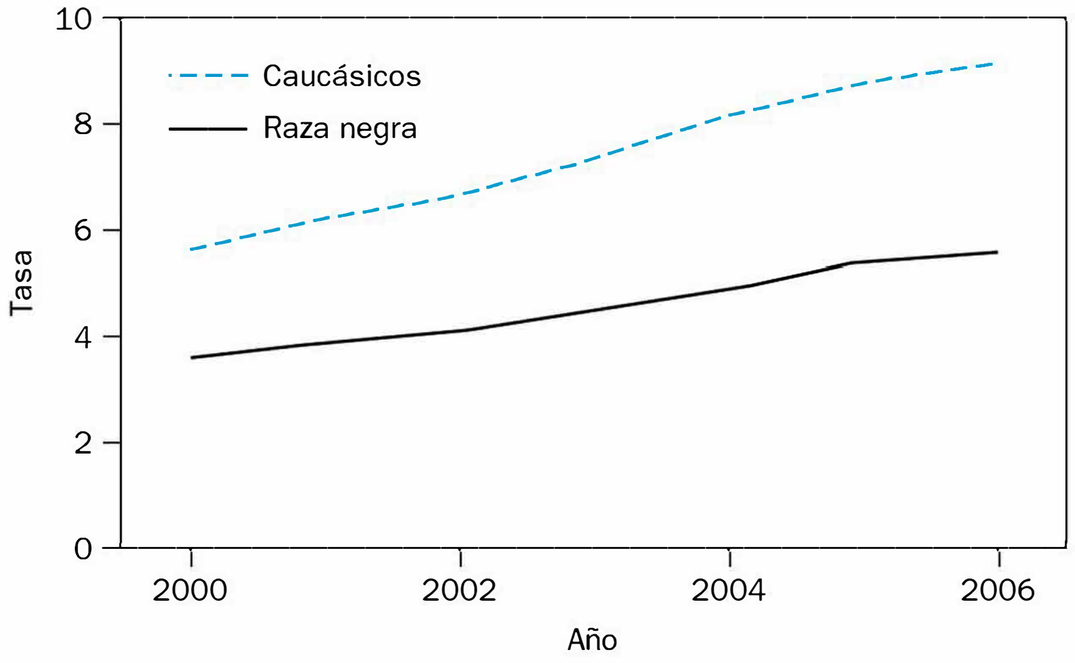


FIGURA 7-5 Tendencias con base en las razas, en la práctica de sustitución total de rodilla, con ajuste de edades, en beneficiarios del programa *Medicaid* de 2000 a 2006. La población de referencia correspondió a los beneficiarios de la parte A del plan *Medicaid*, ≥ 65 años de edad y que no eran miembros de un plan de restricción de gastos de atención de la salud. *(Con autorización de Centers for Disease Control and Prevention, 2009.)*

En el año 2015, el *National Healthcare Disparities Report,* publicado por la *Agency for Healthcare Research and Quality* encontró poca mejoría en las desigualdades para las mediciones importantes de calidad entre 2001 y 2013. De hecho, para grupos minoritarios y personas pobres, las disparidades en las mediciones de calidad permanecen iguales o han empeorado, lo que incluye mediciones de eficacia, de seguridad del paciente y oportunidad de la atención médica. Por ejemplo, para individuos de raza negra y caucásicos las disparidades en la calidad empeoraron para 102 mediciones y persistieron para 116 mediciones, de un total de 248 mediciones y las disparidades se eliminaron en áreas no medidas. Este reporte anual es importante, porque la mayor parte de los estudios de desigualdades no se han repetido con la misma metodología utilizada para documentar posibles tendencias. Algunos estudios han rastreado diferencias al utilizar registros específicos para enfermedades y tratamientos. Por ejemplo, para el año 2008, el uso de fármacos para enfermedad en etapa aguda o al momento del alta por infarto del miocardio se equiparó en gran medida entre los diferentes grupos étnicos; pero los estadounidenses de raza negra y los latinoamericanos experimentaron mayor retardo antes de iniciar la reperfusión, con tiempos de "puerta a dilatación" <90 min para 83% de los pacientes caucásicos, a diferencia de 75 y 76% para individuos de raza negra y latinoamericanos, de manera respectiva. Una revisión reciente, por dos decenios para receptores de trasplante renal mostró resultados similares con tendencias para algunas mediciones que mejoraron, en tanto que otras empeoraron.

CAUSAS FUNDAMENTALES DE LAS DESIGUALDADES

El informe *Unequal Treatment* del *Institute of Medicine* (IOM), publicado en marzo de 2002, es aún el estudio destacado sobre el tema de las desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud en Estados Unidos. El IOM valoró la extensión de las diferencias raciales o étnicas en la atención de la salud que, por lo demás, no eran atribuibles a factores conocidos, como el acceso a la asistencia. Para recomendar intervenciones que eliminen las desigualdades referidas, el IOM estudió factores del sistema de salud, el proveedor y el paciente. El estudio puso de manifiesto lo siguiente:

- Existen desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud y, al estar vinculadas con peores resultados clínicos, son inaceptables.
- Las diferencias raciales y étnicas en la atención de la salud se producen en el contexto de: 1) desigualdad social y económica más amplia, histórica y contemporánea, y 2) evidencia de discriminación racial y étnica persistente en muchos sectores de la vida en Estados Unidos.
- Muchas fuentes (incluidos sistemas de salud, proveedores, pacientes y gestores) pueden contribuir a las desigualdades raciales y étnicas de la atención de la salud.
- Los sesgos, los estereotipos, los prejuicios y la incertidumbre clínica por parte de los proveedores de servicios de salud pueden contribuir a las desigualdades raciales y étnicas de la atención de la salud.

Biblioteca Médica Virtual

- Pocos estudios sugieren que algunos pacientes pueden tener mayor probabilidad de rechazar tratamientos, aunque estas tasas de rechazo suelen ser pequeñas y no explican totalmente las desigualdades.

El *Unequal Treatment* identificó un conjunto de causas fundamentales, incluidas las siguientes:

- *Factores del sistema de salud*: aspectos relacionados con la complejidad de dicho sistema, dificultad de los pacientes de las minorías para afrontar la complejidad de tal sistema y falta de intérpretes que ayuden a los pacientes que no pueden expresarse en lengua inglesa. Además, los sistemas de atención a la salud no están lo suficientemente preparados, en general, para identificar y ocuparse de las disparidades.
- *Factores respecto al proveedor*: aspectos relacionados con el proveedor de la salud, como estereotipos, efecto de la raza o del grupo étnico sobre la toma de decisiones clínicas y la incertidumbre clínica a causa de comunicación ineficaz.
- *Factores del paciente:* se incluye la desconfianza de los pacientes para el sistema de salud, lo que ocasiona rechazo de la atención, bajo apego terapéutico y retraso en la búsqueda de la atención.

Más adelante se presenta un análisis más detallado de estas causas fundamentales.

Factores del sistema de salud • COMPLEJIDAD DEL SISTEMA DE SALUD

Conocer el sistema de salud de Estados Unidos puede ser complicado y confuso, incluso para quien tiene seguro, educación y un alto grado de cultura de salud. Algunas personas pueden tener un mayor riesgo de recibir atención de calidad inferior a la media por su dificultad para conducirse a través de las complejidades del sistema. Entre estas personas pueden estar las que pertenecen a culturas no familiarizadas con el modelo occidental de atención a la salud, las que tienen conocimientos limitados de inglés, aquellas con poca cultura de salud y las que desconfían del sistema. Las personas con estos antecedentes quizá tengan dificultades para saber cuándo y a dónde ir al ser enviados a un especialista; cómo prepararse para un procedimiento, por ejemplo una colonoscopia, o cómo realizar el seguimiento del resultado anómalo de una prueba, como una mamografía. Como en Estados Unidos, los individuos de raza negra tienden a estar sobrerrepresentados entre los grupos citados, se ha considerado la complejidad inherente para transitar por el sistema de salud como una causa fundamental de las desigualdades raciales o étnicas de la atención a la salud.

OTROS FACTORES DEL SISTEMA DE SALUD Las diferencias raciales y étnicas no son sólo producto de discrepancias en la atención que se brinda dentro de los hospitales, sino también el personal de atención a la salud que se encarga de prestar los cuidados; es decir, ciertos profesionales, regiones geográficas u hospitales con actuaciones deficientes en lo que toca a algunos aspectos de la calidad del servicio. Por ejemplo, una investigación indicó que 25% de los hospitales atendió a 90% de los pacientes de raza negra dentro del programa *Medicare* en Estados Unidos, hospitales cuyas puntuaciones de calidad de servicios fueron menores en algunos índices de calidad, en comparación con otros nosocomios; ello equivale a decir que, en general, los sistemas de salud no están preparados de manera adecuada para medir, notificar y emprender actos que disminuyan las diferencias en la atención médica. Pocos hospitales o planes de atención a la salud estratifican sus datos de calidad con arreglo a razas o grupos étnicos o idiomas para medir sus diferencias y otros, todavía más escasos, utilizan datos de ese tipo para elaborar intervenciones orientadas a aminorar las diferencias. De la misma forma, pese a las regulaciones relacionadas con la necesidad de intérpretes profesionales, la investigación demuestra que muchas organizaciones de salud y personal sanitario no proporciona de forma sistemática este servicio para pacientes con comunicación limitada en el idioma inglés. Pese a la relación entre los conocimientos limitados del idioma inglés y la calidad y seguridad de la atención médica, pocos proveedores o instituciones vigilan que se cumplan dichas regulaciones.

Factores en cuanto al proveedor • COMUNICACIÓN ENTRE PROVEEDOR Y PACIENTE

Las pruebas destacan el efecto de factores socioculturales, de raza, grupo étnico y habilidad limitada para hablar en lengua inglesa sobre la salud y la atención clínica. Con frecuencia, los profesionales de la salud atienden a diversos grupos de pacientes que presentan perspectivas, valores, creencias y conductas variadas respecto de la salud y el bienestar. Las diferencias incluyen variaciones en el reconocimiento de los síntomas, umbrales para buscar asistencia médica, comprensión de las estrategias terapéuticas, expectativas de la atención de la salud (incluidas preferencias a favor o en contra de procedimientos diagnósticos y terapéuticos) y cumplimiento de medidas preventivas y tratamientos farmacológicos. Además,



FIGURA 7-6 La conexión entre comunicación eficaz, satisfacción del paciente, cumplimiento y resultados de salud. *(Tomada del Institute of Medicine: Unequal Treatment: Confronting Racial and Ethnic Disparities in Health Care. Washington, DC, National Academy Press, 2002.)*

las diferencias socioculturales entre paciente y proveedor influyen sobre la comunicación y la toma de decisiones clínicas; asimismo, tales diferencias son en especial pertinentes por la evidencia que relaciona con claridad la comunicación entre proveedor y paciente con una mejor satisfacción y cumplimiento por parte del paciente y, luego, con mejores resultados clínicos (fig. 7-6). Por tanto, cuando no se aprecian, exploran, comprenden o comunican de manera eficaz las diferencias socioculturales entre paciente y proveedor en el encuentro médico, pueden producirse insatisfacción del paciente, incumplimiento terapéutico, malos resultados clínicos y desigualdades raciales o étnicas.

Una encuesta a 6 722 estadounidenses ≥18 años de edad es relevante por la relación importante entre la comunicación de proveedor y paciente, y los resultados clínicos. Se preguntó a personas caucásicas, de raza negra, hispanos o latinos y estadounidenses de origen asiático que habían tenido una consulta médica en los últimos dos años, si habían tenido problemas para comprender al médico, si sintieron que él no escuchaba y si tenían preguntas médicas que temieran plantear. La encuesta encontró que 19% de todos los pacientes tenía uno o más de estos problemas, aunque los sujetos caucásicos los presentaban el 16% de las veces, en comparación con el 23% de los de raza negra, el 33% de los hispanos o latinos y el 27% de los estadounidenses de origen asiático (fig. 7-7).

Además, en el contexto de una barrera idiomática mínima, la comunicación entre el proveedor y el paciente es un reto muy importante para la prestación de una atención de la salud eficaz. Estas barreras de comunicación en pacientes sin dominio del idioma inglés ocasionan errores frecuentes en el diagnóstico, tratamiento y vigilancia terapéutica, uso inapropiado de fármacos, falta de consentimiento informado para procedimientos quirúrgicos, altas tasas de eventos secundarios graves y menor calidad en la atención médica en comparación con individuos que hablan el idioma inglés de manera fluida. Los médicos que tienen acceso a intérpretes capacitados reportan una calidad significativamente más elevada en la comunicación entre médico y paciente en comparación con aquellos que utili-

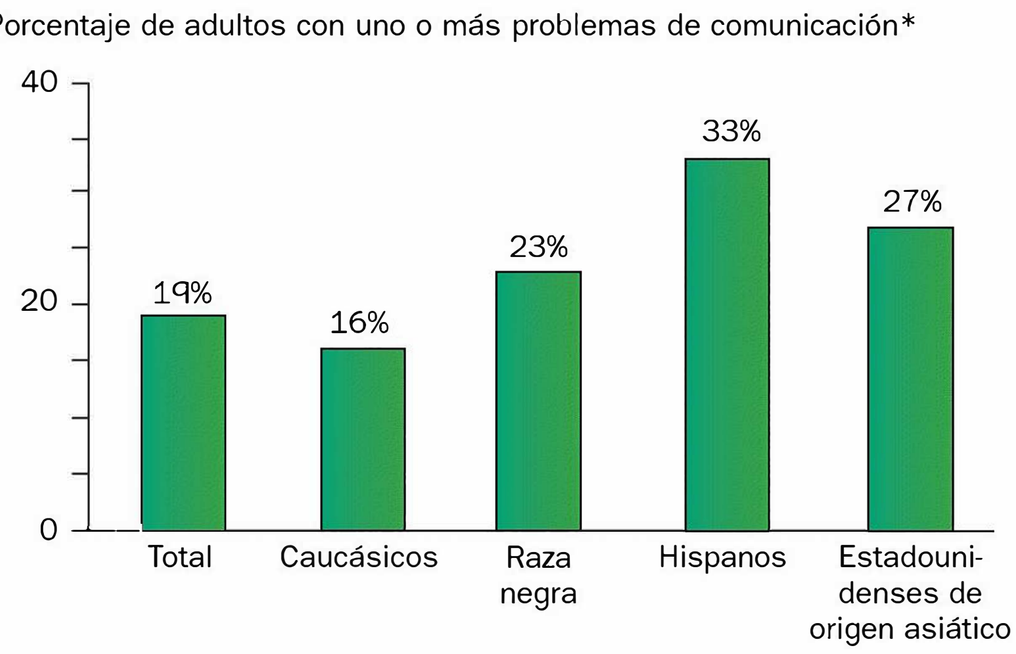


FIGURA 7-7 Dificultades de comunicación con médicos, por raza o grupo étnico. La población de referencia estuvo constituida por 6 722 estadounidenses ≥18 años que habían hecho una visita al médico en los últimos dos años, y se les preguntó si habían tenido dificultades para comprender al médico, si pensaron que el médico no escuchaba y si hubo preguntas médicas que les dio miedo formular. *(De Commonwealth Fund Health Care Quality Survey, 2001.)*

Biblioteca Médica Virtual

zan otros métodos. Las deficiencias de comunicación relacionadas con el idioma inciden de manera desproporcionada sobre las minorías y contribuyen a las desigualdades raciales o étnicas en la atención de la salud.

TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS La teoría y la investigación sugieren que las variaciones respecto a la toma de decisiones clínicas contribuyen a las desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud. Hay dos factores fundamentales en este proceso: la incertidumbre clínica y los estereotipos.

En primer lugar, el proceso de toma de decisiones de un médico se basa en la *incertidumbre clínica.* Los médicos dependen de inferencias sobre la gravedad basadas en lo que comprenden sobre la enfermedad y en la información que obtienen del enfermo. Un médico que atiende a pacientes con signos y síntomas difíciles de comprender (grupo de datos médicos en los que debe confiar el médico para tomar las decisiones clínicas) pueden tener dificultades para interpretar los datos, por lo que podría tomarse una decisión diferente a la que tomaría para otro paciente que se presenta con las mismas manifestaciones clínicas. Como las expresiones de los síntomas pueden diferir entre grupos culturales y raciales, los médicos (la mayoría de los cuales son caucásicos) pueden comprender mejor los síntomas de su propio grupo racial o étnico. La consecuencia es que los pacientes caucásicos pueden tratarse de manera diferente en comparación con las personas de las minorías. Suelen producirse diferencias en la toma de decisiones clínicas por este mecanismo cuando el médico tiene la misma consideración para cada paciente (es decir, sin prejuicios).

En segundo lugar, las publicaciones sobre la teoría cognitiva social destacan la forma en que las tendencias naturales a elaborar estereotipos pueden influir en la toma de decisiones clínicas. La *creación de estereotipos* se define como el proceso por el cual las personas utilizan las categorías sociales (p. ej., raza, género o edad) en la adquisición, procesamiento y recuerdo de información acerca de otros. Enfrentada a cantidades enormes de información y a la necesidad de tomar muchas decisiones, la gente simplifica de manera inconsciente el proceso de toma de decisiones y reduce el esfuerzo cognitivo al utilizar "categorías" o "estereotipos" que agrupan la información y las decisiones en grupos o tipos que pueden ser procesados y ejecutados de manera más rápida. Aunque es funcional, el uso de estereotipos puede estar desviado de forma sistemática, ya que las personas son clasificadas automáticamente en categorías sociales relacionadas con características, como *raza, género* y *edad.* Muchas personas pueden no estar conscientes de sus actitudes o aprobar de manera consciente el uso de estereotipos y, de manera paradójica, pueden considerarse a sí mismos igualitarios y sin prejuicios.

Los estereotipos son susceptibles de intensa influencia por los mensajes presentados de maneras consciente e inconsciente en la sociedad. Por ejemplo, si los medios de comunicación y los contactos sociales y profesionales tienden a presentar imágenes en las que las minorías son menos educadas, violentas e incumplidas en cuanto a las recomendaciones de atención a la salud, estas impresiones pueden crear estereotipos que tengan un efecto poco natural e injusto sobre la toma de decisiones clínicas. A medida que se experimentan racismo, clasismo, prejuicios sexistas y discriminación por razón de edad (en nuestra sociedad, de modo consciente o inconsciente) pueden generarse estereotipos que tengan una repercusión sobre la forma en que los médicos tratan a los pacientes de esos grupos. Con base en la ubicación de las prácticas, los médicos pueden desarrollar ciertas percepciones sobre raza o grupo étnico, cultura y clase que pueden convertirse en estereotipos. Por ejemplo, muchos estudiantes y residentes de medicina a menudo realizan sus prácticas (y atienden a las minorías) en centros universitarios o en hospitales públicos situados en zonas desfavorecidas desde el punto de vista socioeconómico. Como resultado, los médicos pueden empezar a identificar ciertas razas y grupos étnicos con creencias y conductas de salud específicas (p. ej., "esos pacientes" practican conductas de riesgo o "aquellos pacientes" tienden al incumplimiento) que están más vinculadas con el ambiente social (p. ej., pobreza) que con el trasfondo racial o étnico o con las tradiciones culturales del enfermo. Este fenómeno "condicionante" también puede producirse si los médicos tratan a pacientes de ciertos grupos raciales o étnicos que no eligen con frecuencia modalidades enérgicas para las intervenciones diagnósticas o terapéuticas. Con el tiempo, el resultado puede ser que los médicos empiecen a creer que a "esos pacientes" no les gustan los procedimientos con penetración corporal y, por consiguiente, tal vez no ofrezca tales opciones. Estudios de muy diversa índole han corroborado la posibilidad de que los "prejuicios" del personal de atención a la salud contribuyan a las diferencias sociales y étnicas en los cuidados de la salud. Por ejemplo, un estudio midió los prejuicios inconscientes de los médicos y señaló que provenían de diferencias en las decisiones para emprender la trombólisis en pacientes hipotéticos caucásicos o de raza negra con infarto del miocardio.

Es importante diferenciar la generación de estereotipos del prejuicio y la discriminación. El *prejuicio* es un juicio anticipado consciente de las personas, que puede llevar a un tratamiento desigual; *discriminación* es un tratamiento desigual consciente e intencionado. Todos los individuos son *estereotipados* de manera inconsciente de forma que, si no se cuestionan, estas suposiciones inconscientes pueden llevar a brindar atención médica de baja calidad a ciertos grupos por diferencias en la toma de decisiones clínicas o discrepancias en la comunicación y en el tratamiento centrado en el paciente. Un estudio valoró los sesgos inconscientes de un médico en los aspectos éticos y raciales y demostró que los pacientes percibían más sesgo de los médicos al permanecer menos centrados en su comunicación con el paciente. Cabe destacar, en particular, que los estereotipos tienden a activarse más en ambientes en que la persona está estresada, con múltiples ocupaciones y bajo presión de tiempo, aspectos sobresalientes del encuentro médico. De hecho, en una encuesta que incluyó casi a 16 000 médicos, 42% de ellos admitieron tener sesgos que incluyeron el grupo étnico y que tuvieron impacto en el proceso de toma de decisiones. Los médicos de urgencias que trabajaban en un ambiente rodeados de estrés, presiones de tiempo, riesgos y expuestos a múltiples tareas encabezaron la lista de acciones disciplinarias con 62%.

Factores relacionados con el paciente La falta de confianza se ha convertido en una preocupación fundamental para muchas instituciones de atención a la salud. Por ejemplo, un informe del IOM, *To Err Is Human: Building a Safer Health System*, puso de manifiesto tasas alarmantes de errores médicos e hizo que los pacientes se sintieran vulnerables y con menos confianza en el sistema de salud de Estados Unidos. La mayor atención académica y de los medios de comunicación en los problemas de calidad de la atención (e incluso de las mismas desigualdades) ha disminuido claramente la confianza en médicos y enfermeras.

La confianza es un elemento fundamental de la alianza terapéutica entre el paciente y el profesional de la salud; facilita una comunicación abierta y se correlaciona de manera directa con el cumplimiento de las recomendaciones del médico y con la satisfacción del paciente. Así, los pacientes que desconfían de sus proveedores de salud están menos satisfechos con la asistencia que reciben y la desconfianza en el sistema de salud afecta de forma importante el uso de los servicios. La falta de confianza puede ser consecuencia de atención inconsistente, consulta simultánea con varios médicos, automedicación e incremento en la demanda de los pacientes para valoraciones con varios especialistas y para pruebas diagnósticas.

Con base en factores históricos, como la discriminación, segregación y experimentación médica, los pacientes de raza negra pueden no confiar, en especial, en los proveedores. La explotación de la que fueron objeto por parte del servicio de salud pública durante el estudio de la sífilis (1932 a 1972) en Tuskegee, Estados Unidos, dejó un legado de desconfianza que incluso hoy persiste en esa población. Otros grupos poblacionales, incluidos los nativos americanos y nativos de Alaska, hispanos-latinos, así como estadounidenses de origen asiático también desconfían intensamente del sistema de atención de la salud. Una encuesta nacional que incluyó a 3 884 pacientes, realizada por la *Kaiser Family Foundation,* encontró que el 36% de los hispanos y 35% de los de raza negra (en comparación con el 15% de los sujetos caucásicos) refirieron haber sido tratados de manera injusta, en el

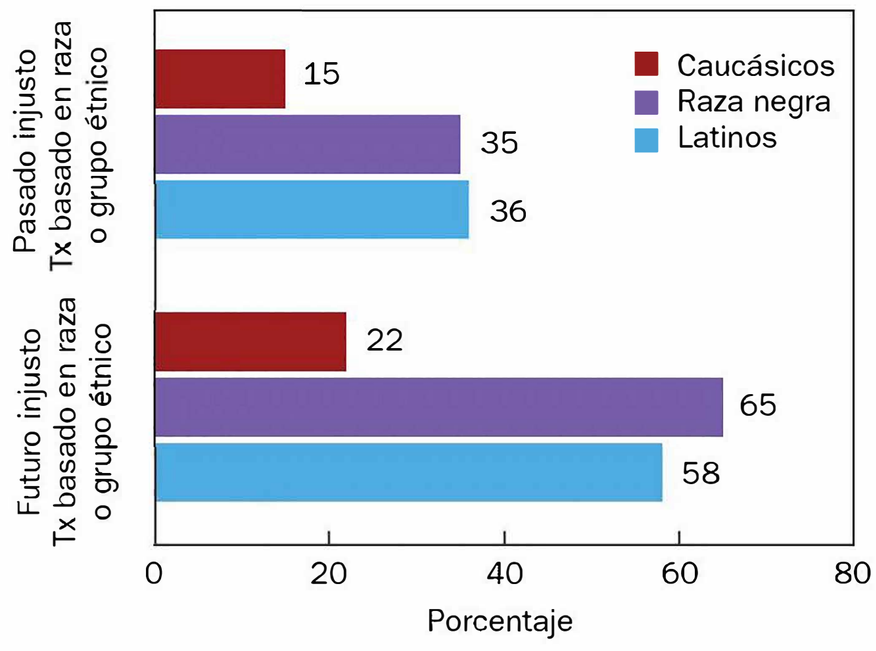


FIGURA 7-8 Perspectivas de los pacientes en relación con el trato justo en el sistema de salud, por raza o grupo étnico. La población de referencia estuvo conformada por 3 884 individuos encuestados sobre el trato justo o injusto que recibieron en el sistema de salud en el pasado y la equidad con que creen que serán tratados en el futuro con base en su raza o grupo étnico. *(Tomada de Race Ethnicity & Medical Care: A Survey of Public Perceptions and Experiences. Kaiser Family Foundation, 2005.)*

Biblioteca Médica Virtual

pasado, por el sistema de salud debido a su raza y grupo étnico. Tal vez sea más inquietante que 65% de los individuos de raza negra y 58% de los hispanos (en comparación con el 22% de los sujetos caucásicos) temía ser tratado injustamente en el futuro con base en su raza o grupo étnico **(fig. 7-8)**.

Esta falta de confianza puede contribuir a la renuencia para aceptar o seguir recomendaciones, para someterse a procedimientos invasivos o bien para participar en investigaciones clínicas; estas elecciones, a su vez, pueden ocasionar errores en la comprensión y la perpetuación de estereotipos entre los profesionales de la salud.

RECOMENDACIONES FUNDAMENTALES PARA TRATAR LAS DESIGUALDADES RACIALES Y ÉTNICAS EN LA ATENCIÓN DE LA SALUD

La publicación *Unequal Treatment* ofrece recomendaciones para tratar las desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud, con enfoque central en un amplio conjunto de grupos de interés. Dichas recomendaciones incluyen *intervenciones de los sistemas de salud*, *intervenciones del proveedor* e *intervenciones del paciente*, así como *recomendaciones generales;* éstas se describen con más detalle a continuación.

Intervenciones del sistema de salud • **OBTENER E INFORMAR SOBRE EL ACCESO A LA ATENCIÓN DE LA SALUD Y EL USO DE DATOS SEGÚN LA RAZA O EL GRUPO ÉTNICO DEL PACIENTE** El *Unequal Treatment* encontró que faltan sistemas apropiados para detectar y controlar las desigualdades raciales y étnicas del sistema de salud; se sabe menos de las desigualdades que afectan a otras minorías de origen distinto al de la raza negra (hispanos, estadounidenses de origen asiático, de las islas del Pacífico, nativos americanos y nativos de Alaska). Por ejemplo, sólo a mediados del decenio de 1980, la base de datos de *Medicare* empezó a recopilar información sobre los grupos de pacientes en apartados diferentes de las categorías "caucásicos", "raza negra" y "otras". Los esfuerzos por acopiar datos con apoyo federal, privado y estatal son dispersos y poco sistemáticos y, con escasas excepciones notables, muchos hospitales y sistemas de atención de la salud no recopilan datos sobre la raza, el grupo étnico o el idioma materno de pacientes o afiliados. Una encuesta realizada por el Institute for Diversity in Health Management y el Health Research and Educational Trust en 2015 encontró que 98% de 1 083 hospitales estadounidenses obtuvo información sobre la raza, 95% sobre la etnia y 94% sobre el lenguaje principal. Sin embargo, sólo 45% obtuvo datos sobre la raza, 40% sobre el grupo étnico y 38% sobre el lenguaje primario para detectar brechas en la atención médica. Una encuesta realizada por *America's Health Insurance Plans Foundation* en 2008 y 2010 mostró que la proporción de inscritos en los planes que obtienen datos sobre raza y grupo étnico de algún tipo subieron de 75 a 79%; sin embargo, el porcentaje total de inscritos en planes que registraban raza/grupo étnico y lenguaje es mucho más baja que las cifras mencionadas.

FAVORECIMIENTO DEL USO DE GUÍAS BASADAS EN EVIDENCIA Y MEJORÍA DE LA CALIDAD El *Unequal Treatment* resalta la subjetividad de la toma de decisiones clínicas como una causa potencial de disparidades étnicas y raciales en el sistema de atención de la salud al describir la forma en que los médicos (pese a la existencia de guías de práctica clínica bien delineadas) ofrecen (de manera consciente o inconsciente) diferentes opciones diagnósticas y terapéuticas a diferentes pacientes con base en su grupo étnico. Por tanto, la adopción común y la implementación generalizada de guías basadas en evidencia es una recomendación esencial para eliminar las desigualdades. Por ejemplo, hoy día existen guías basadas en evidencias para el tratamiento de diabetes, VIH/sida, enfermedades cardiovasculares, detección y tratamiento del cáncer y asma; todas son áreas en las que hay importantes desigualdades. Como parte de los esfuerzos continuos para la mejora de la calidad, se debe prestar especial atención a la implementación de guías basadas en evidencias para todos los pacientes, sin importar su raza y grupo étnico.

APOYAR EL USO DE SERVICIOS DE INTÉRPRETES EN EL AMBIENTE CLÍNICO Como se describió, los sistemas de atención de la salud que carecen de servicios de intérpretes pueden llevar a insatisfacción del paciente, comprensión y cumplimiento deficientes y a una atención ineficaz o de mala calidad a personas con dificultades para comprender el idioma inglés. La recomendación de *Unequal Treatment* de fomentar el uso de servicios de interpretación tiene claras implicaciones para la prestación de una asistencia de calidad al mejorar la capacidad de los médicos de comunicarse de manera eficaz con pacientes que tienen conocimientos limitados del inglés.

AUMENTAR LA PROPORCIÓN DE MINORÍAS INFRARREPRESENTADAS EN EL PERSONAL DE ATENCIÓN DE LA SALUD Datos de 2014 de la *Association of American Medical Colleges* (AAMC) indican que de 72.4% de los médicos de Estados Unidos cuya raza y grupo étnico se conocen, los hispanos constituyen 4.1%, los de raza negra el 4.1% y los nativos americanos y nativos de Alaska 0.4%. Además, los datos nacionales de Estados Unidos muestran que las minorías (sin incluir a los asiáticos) representan sólo el 7.1% de los estudiantes de las escuelas de medicina. De manera adicional, en 2007 hubo mayor posibilidad de que el número de profesores de grupos minoritarios estuvieran en el nivel de profesor asistente o por debajo del mismo, en tanto que las personas caucásicas integraron la mayor proporción de catedráticos de tiempo completo. De la misma forma, un estudio realizado en el año 2012 encontró que los médicos latinoamericanos y de raza negra tenían tasas más bajas en comparación con su contraparte caucásica. A pesar de que los estudiantes de minorías comprendieron, en promedio, 26% de la población estadounidense (número que, según cálculos, se duplicará hacia 2050), aún se encuentran infrarrepresentados en las escuelas de medicina. En 2016, la matricula en las escuelas de medicina estadounidenses mostraron la composición siguiente: 6.1%, latinos; 6.6, estadounidenses de raza negra; 0.1, nativos de Hawaii u otras islas del Pacífico y 0.3%, nativos americanos o nativos de Alaska. Los porcentajes han disminuido o no han cambiado desde 2007. Será difícil preparar una plantilla de atención a la salud variada que pueda satisfacer las necesidades de una población cada vez más diversa sin cambios sustanciales de la composición racial y étnica del alumnado de medicina.

Intervenciones del proveedor • **INTEGRAR LA EDUCACIÓN TRANSCULTURAL EN LA CAPACITACIÓN DE TODOS LOS PROFESIONALES DE LA SALUD** El objetivo de la educación transcultural es mejorar la capacidad de los proveedores de comprender, comunicarse y asistir a pacientes de diferentes orígenes; dicha educación se centra en aumentar la percepción de las influencias socioculturales sobre las creencias y las conductas relacionadas con la salud y en proporcionar destrezas para comprender y controlar esos factores en el encuentro médico. La educación transcultural incluye estudios sobre las desigualdades de la atención a la salud, cómo utilizar un intérprete y cómo comunicarse y negociar de manera eficaz entre culturas. Estos estudios pueden ser incorporados a la enseñanza de las profesiones de la salud en facultades de medicina, programas de residencia, y escuelas de enfermería y como parte de la educación continua. A pesar de la importancia de esta área de la educación, así como de la atención que ha atraído por parte de los organismos de homologación de estudios médicos, una encuesta nacional de médicos residentes realizada por Weissman *et al.*, dio a conocer que hasta 28% sentía que no estaba preparada para enfrentarse a temas transculturales, como atender a pacientes cuyas creencias religiosas pueden afectar el tratamiento, a personas que utilizan medicina complementaria, a pacientes con creencias sobre la salud en desacuerdo con la medicina occidental, a aquellos con desconfianza sobre el sistema de salud y nuevos inmigrantes. En un estudio en una escuela de medicina, 70% de los estudiantes de cuarto año se consideraron mal preparados para brindar atención médica a pacientes con comunicación limitada en el idioma inglés. Los esfuerzos para incorporar la educación transcultural en la enseñanza médica, de pregrado y posgrado, contribuirán a mejorar la comunicación médico-paciente y a mejorar la calidad de la atención a la salud.

INCORPORAR EL EFECTO DE LA RAZA, EL GRUPO ÉTNICO Y LA CULTURA EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS El *Unequal Treatment* y los estudios más recientes encontraron que el uso de estereotipos por los proveedores de atención a la salud podía conducir a tratamientos distintos según la raza o el grupo étnico del paciente. El *Liaison Committee on Medical Education* (LCME), que acredita a las escuelas de medicina, emitió una directriz para que la educación médica enseñe cómo pueden influir de modo inconsciente la raza, la etnia y la cultura del paciente en la comunicación y en la toma de decisiones clínicas.

Intervenciones del paciente La dificultad para conducirse por el sistema de salud y para acceder a la atención puede ser un obstáculo para todos los grupos, en particular para las minorías. De la misma forma, la falta de empoderamiento o participación de las minorías en los encuentros médicos puede ser una barrera para la atención médica. Los pacientes deben educarse sobre cómo actuar en el sistema sanitario y cómo obtener el mejor cuidado para la salud. Las intervenciones deben realizarse para que los pacientes sepan cómo mejorar su acceso a la atención a la salud y su participación en las decisiones terapéuticas.

Recomendaciones generales • **AUMENTAR LA CONSCIENCIA DE LAS DESIGUALDADES RACIALES Y ÉTNICAS EN LA ATENCIÓN DE LA SALUD** Los intentos por mejorar la percepción de las diferencias en la atención a la salud con base en razas o grupos étnicos, han tenido muy poco efecto en el público general, pero sí lo han generado en gran medida en los médicos, según datos publicados por la *Kaiser Family Fundation*. En 2006, de cada 10 personas de la encuesta, seis pensaron que los sujetos de raza negra reci-

Biblioteca Médica Virtual

bían la misma calidad de atención que los caucásicos y cinco de cada 10 percibieron lo mismo en el caso de los latinos. Los cálculos son similares a los datos de una encuesta de 1999. A pesar de que no hubo percepción en ese sentido, muchos pensaron que todos los estadounidenses merecen igual calidad de la atención a la salud, de modo independiente de sus orígenes. A diferencia de ello, ha aumentado de manera neta el nivel de consciencia y percepción entre los médicos. En 2002, la mayoría de los médicos (69%) pensaba que el sistema de atención de la salud "raras veces o nunca" trataba de manera injusta a las personas con base en sus raíces raciales o étnicas. En el 2005, <24% de los médicos discrepó de la afirmación: "los pacientes de grupos minoritarios, en general, reciben atención de baja calidad, en comparación con los caucásicos". En fecha más reciente, una encuesta realizada por WedMD demostró que 42% de los 16 000 médicos admitieron que sus sesgos personales, lo que incluye características como raza y etnia, tienen impacto en el proceso de toma de decisiones. Un primer paso importante para hacer frente a las desigualdades en la atención de la salud es aumentar el conocimiento de las desigualdades raciales y étnicas entre los profesionales de la salud y el público. El objetivo final es analizar y actuar ante las diferencias en múltiples áreas, como en el ámbito de la política local en salud, los sistemas de salud y la comunidad.

REALIZAR MÁS INVESTIGACIONES PARA IDENTIFICAR FUENTES DE DESIGUALDAD E INTERVENCIONES PROMETEDORAS Aunque la bibliografía que sentó las bases de los datos y las recomendaciones del *Unequal Treatment* ofreció pruebas importantes de desigualdades étnicas y raciales, se necesita investigación adicional en varias áreas. En primer lugar, la mayor parte de la bibliografía sobre desigualdades se basa en diferencias entre personas caucásicas y de raza negra; se sabe mucho menos sobre las experiencias de otros grupos minoritarios. Mejorar la capacidad de obtención de datos raciales y étnicos de los pacientes debe facilitar este proceso, pero en casos en que no se han instaurado estos sistemas, la información de los pacientes debe recabarse de manera prospectiva en el marco de la investigación de los servicios clínicos o de salud para comprender mejor las desigualdades de otras poblaciones. En segundo lugar, casi toda la bibliografía sobre desigualdades, hasta la fecha, se ha centrado en la definición de áreas en las que existen, pero se ha hecho mucho menos para identificar los múltiples factores que contribuyen a tales desigualdades y todavía menos para valorar las intervenciones para hacerles frente. Es claramente necesaria una investigación que identifique prácticas y soluciones prometedoras a las desigualdades.

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los proveedores de atención de la salud pueden llevar a cabo varios aspectos para tratar las desigualdades raciales y étnicas en la atención a la salud.

Estar consciente de la existencia de desigualdades Un conocimiento creciente de las desigualdades raciales y étnicas entre los profesionales de atención de la salud es un primer paso importante para tratar las desigualdades al respecto. Sólo así, los médicos podrán adaptar o aprender a controlar su conducta y su ejercicio clínico para que todos los pacientes reciban una atención de la mayor calidad, independientemente de la raza, etnia o la cultura.

Ejercer una atención competente desde el punto de vista cultural Los esfuerzos previos en habilidad cultural se han dirigido a enseñar a los médicos las actitudes, los valores, las creencias y las conductas de ciertos grupos culturales; por ejemplo, "qué hacer y qué no hacer" al atender al "paciente hispano" o al "paciente asiático". En ciertas situaciones, el aprendizaje sobre una comunidad local particular o un grupo cultural, con el objetivo de seguir los principios de atención primaria de la salud orientada a la comunidad, puede ser de utilidad; cuando se aplica de manera amplia y poco crítica, este método en realidad ocasiona estereotipos y simplificación excesiva de aspectos culturales, sin respeto por su complejidad.

La habilidad cultural ha evolucionado desde aprender información y hacer suposiciones sobre pacientes basándose en su origen, hasta centrarse en la adquisición de habilidades que siguen los principios de la *atención centrada en el paciente*; ésta abarca las cualidades de compasión, empatía y respuesta a las necesidades, los valores y las preferencias expresadas por el paciente concreto. La *habilidad cultural* pretende ir un paso más allá y ampliar el repertorio de conocimientos y capacidades definidos de modo clásico como centrados en el paciente para incluir los que son especialmente útiles en las interacciones transculturales (pero aquella sigue siendo fundamental en todos los encuentros clínicos). Dicha habilidad incluye propiciar la comprensión del paciente acerca de su estado, identificar y negociar estilos de comunicación diferentes, valorar las preferencias en la toma de decisiones y la participación de la familia, determinar la percepción por parte del paciente de la biomedicina y la medicina complementaria y alternativa, reconocer aspectos sexuales y de género, y creación de confianza. Por ejemplo, aunque es importante comprender todas las creencias del enfermo sobre la salud, quizá sea esencial comprender las de los sujetos con una cultura diferente o que tienen una experiencia distinta de atención a la salud. Con el paciente concreto como maestro, se puede ajustar la atención para satisfacer sus necesidades específicas.

Evitar los estereotipos Varias estrategias pueden ayudar a contrarrestar, de manera sistemática e individual, la tendencia normal a utilizar estereotipos. Por ejemplo, cuando se forman equipos con características racial, étnica, cultural o social diversas (en los que se otorga el mismo poder a cada miembro) y se les encarga la tarea de conseguir un objetivo común, se genera un sentido de compañerismo y se evita la aparición futura de estereotipos basados en raza, etnia, género, cultura o clase social. Por tanto, se debe intentar adquirir experiencia de trabajar y aprender de un conjunto diverso de colegas. Además, el solo hecho de estar consciente del funcionamiento de factores cognitivos sociales permite comprobar o vigilar la conducta. Los médicos pueden asegurar de forma constante que ofrecen las mismas cosas, de la misma manera, a todos los pacientes. Comprender la propia susceptibilidad al uso de estereotipos y el modo en que esto puede llevar a desigualdades, es esencial si se desea ofrecer una atención equitativa, de calidad, a todos los pacientes.

Trabajar para ganar la confianza La desconfianza del paciente en el sistema y en los proveedores de atención de la salud tiene un efecto sobre múltiples aspectos del encuentro médico, desde disminución de la satisfacción del paciente hasta retraso de dicha atención. Aunque no se puede borrar el legado histórico de discriminación, es posible avanzar para ganar la confianza de los pacientes y tratar las desigualdades. En primer lugar, los proveedores deben estar conscientes de la existencia de desconfianza y de su mayor prevalencia posiblemente en pacientes de minorías debido a la historia de Estados Unidos y otras naciones. En segundo lugar, los proveedores deben asegurar a las personas que son lo primero y que los médicos harán todo lo posible para asegurarse de que reciban siempre la mejor atención posible y que actuarán en su defensa. En tercer lugar, las habilidades interpersonales y las técnicas de comunicación que demuestran honestidad, franqueza, compasión y respeto por parte del proveedor son instrumentos esenciales para desarmar la desconfianza. Por último, los pacientes indican que la confianza se gana cuando las decisiones se toman de manera compartida, participativa y el proveedor hace un esfuerzo preocupado para comprender el origen del paciente. Cuando en la relación entre el médico y el paciente hay solidaridad, el sentido de vulnerabilidad del paciente puede transformarse en confianza. La eliminación exitosa de las disparidades requiere intervenciones que construyen confianza y fortalecimiento de estas relaciones.

CONCLUSIÓN

El tema de las desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud ha adquirido importancia nacional, tanto con la publicación del informe del IOM (*Unequal Treatment*), como con los muchos artículos recientes que han confirmado su persistencia y han explorado sus causas originales. Además, otro informe influyente del IOM, *Crossing the Quality Chasm*, refuerza la importancia de la equidad (no variaciones de la calidad de la atención a la salud por las características personales, incluida raza y grupo étnico) como principio central de la calidad. En Estados Unidos, los esfuerzos actuales relacionados con las reformas del sistema de salud y su transformación, incluida una mayor atención en el valor (alta calidad de atención y control de los gastos), afinarán el objetivo del sistema sanitario respecto a la atención de poblaciones que experimentan atención médica costosa y de baja calidad. La atención de las desigualdades se volverá un foco importante y habrá muchas oportunidades obvias para eliminarlas. Una mayor atención dirigida a las causas fundamentales de las desigualdades mejorará la asistencia prestada a todos los pacientes, no sólo a los que pertenecen a minorías raciales o étnicas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Marina Cervantes y Andrea Madu por las contribuciones que hicieron a este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

AYANIAN JZ *et al.*: Racial and ethnic disparities among enrollees in Medicare Advantage plans. N Engl J Med 371:2288, 2014.

HAUSMANN LR *et al.*: Racial and ethnic disparities in pneumonia treatment and mortality. Med Care 47:1009, 2009.

MEDSCAPE: Medscape Lifestyle Report 2016: Bias and Burnout. http:// www.medscape.com/features/slideshow/lifestyle/2016/public/overview. Accessed February 21, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

NUNEZ-SMITH M *et al.*: Institutional variation in the promotion of racial/ethnic minority faculty at US medical schools. Am J Public Health 102: 852, 2012.
PATZER RE *et al.*: Neighborhood poverty and racial disparities in kidney transplant waitlisting. J Am Soc Nephrol 20:1333, 2009.
RHEE CM *et al.*: Impact of age, race and ethnicity on dialysis patient survival and kidney transplantation disparities. Am J Nephrol 39:183, 2014.
TABER DJ *et al.*: Twenty years of evolving trends in racial disparities for adult kidney transplant recipients. Kidney Int 90:878, 2016.
YANCY CW *et al.*: Quality of care of and outcomes for African Americans hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) registry. J Am Coll Cardiol 51:1675, 2008.

8 Aspectos éticos en la medicina clínica

Bernard Lo, Christine Grady

Los médicos del siglo XXI enfrentan dilemas éticos nuevos que pueden ser desconcertantes y ocasionar un desgaste emocional. Por ejemplo, los expedientes electrónicos, los dispositivos personales portátiles y los equipos interdisciplinarios prometen una atención más coordinada y más amplia, pero también despiertan nuevas preocupaciones respecto de la confidencialidad, el establecimiento de límites apropiados en la relación de médico-paciente y la responsabilidad. En el **capítulo 1** se coloca a la práctica de la medicina en el contexto profesional e histórico. Este capítulo presenta los métodos y principios que el médico puede seguir para abordar los conflictos éticos que enfrenta en su actividad laboral. Los médicos emiten juicios éticos sobre situaciones clínicas todos los días. Los códigos profesionales y los principios éticos tradicionales constituyen una guía necesaria para los médicos, pero necesitan interpretarse y aplicarse a cada situación. Los médicos deben estar preparados para aprender toda su vida sobre aspectos y dilemas éticos, así como sobre los nuevos adelantos científicos y clínicos. Cuando se enfrentan a conflictos éticos, los médicos deben revalorar sus convicciones básicas, tolerar la incertidumbre y mantener su integridad al tiempo que respetan las opiniones de los demás. Analizar problemas éticos complejos con otros integrantes del equipo de salud, con servicios de asesoramiento ético o con el comité de ética hospitalario puede ayudar a aclarar problemas y revelar estrategias para su solución, lo que incluye mejorar la comunicación y enfrentar emociones fuertes o contradictorias.

ESTRATEGIAS ANTE PROBLEMAS ÉTICOS

Hay varios métodos que pueden ayudar a resolver problemas éticos. Entre ellos están los que se basan en principios éticos, ética de la virtud, juramentos profesionales y valores personales. Estas diversas fuentes de orientación engloban preceptos que pueden entrar en conflicto en un caso en particular, y dejar al médico en un dilema. En una sociedad diversa, diferentes individuos pueden tener distintas fuentes de orientación moral. Además, a menudo es necesario interpretar y aplicar los preceptos morales generales en el contexto de una situación clínica particular. Cuando se enfrentan con un dilema ético, los médicos deben expresar sus preocupaciones y razonamientos, analizar y escuchar los puntos de vista de las demás personas involucradas en el caso y solicitar los recursos disponibles cuando sea necesario. Mediante estos esfuerzos, el médico puede comprender de un modo más profundo las pruebas éticas que enfrenta y a menudo puede alcanzar resoluciones mutuamente aceptables a problemas complejos.

PRINCIPIOS ÉTICOS

Los *principios éticos* pueden servir como guías generales que ayudan a los médicos a decidir qué es lo correcto.

Respeto por los pacientes El médico siempre debe tratar a los pacientes con respeto, lo que significa entender sus objetivos, comunicarse de un modo eficaz, obtener su consentimiento informado y voluntario, respetar los rechazos del paciente una vez que se le ha brindado información y proteger la confidencialidad. A menudo es factible que existan diferentes objetivos y métodos clínicos, y las intervenciones pueden tener como resultado un beneficio o una lesión. Las personas difieren en su manera de valorar la atención médica y de salud y de ponderar los beneficios y los riesgos de las intervenciones médicas. En términos generales, deben respetarse los valores y decisiones informadas de los pacientes.

OBJETIVOS Y DECISIONES SOBRE EL TRATAMIENTO Los médicos deben analizar los objetivos del tratamiento con los pacientes, así como la información pertinente y exacta sobre el diagnóstico, las circunstancias clínicas actuales, la trayectoria y el pronóstico probables y las opciones de tratamiento. Algunos médicos se sienten tentados a guardarse un diagnóstico grave, tergiversarlo con el uso de términos ambiguos o evitar las conversaciones sobre el pronóstico o los riesgos por temor de que los pacientes se depriman o se sientan ansiosos. Ofrecer información honesta sobre las situaciones clínicas preserva la autonomía y confianza del paciente y favorece una buena comunicación con pacientes y colegas. Para ayudar a los enfermos a enfrentar las malas noticias, los médicos pueden revelar la información de un modo gradual, ofrecer empatía y esperanza, brindar apoyo emocional y solicitar otros recursos, como la atención espiritual o el trabajo social. Sin embargo, algunos pacientes optan por no recibir dicha información o piden a sus representantes que tomen las decisiones en su nombre, como sucede con frecuencia en caso de diagnósticos graves en algunas culturas tradicionales.

OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO Los médicos deben platicar con los pacientes sobre la naturaleza de la atención propuesta, las alternativas y los riesgos, beneficios y consecuencias probables de cada opción. El consentimiento informado implica mucho más que la obtención de firmas en los formatos de consentimiento. Para favorecer las decisiones informadas, el médico debe enseñar a los pacientes, responder sus preguntas, hacer recomendaciones y ayudarlos a tomar decisiones. Algunos pacientes se sienten abrumados por la terminología médica, las explicaciones innecesariamente complicadas o la mucha información que reciben a la vez. Hay personas que pueden tomar decisiones informadas sólo si reciben información honesta y comprensible. Los pacientes competentes desde el punto de vista mental e informados pueden rechazar intervenciones recomendadas y elegir entre alternativas razonables. Si los enfermos no pueden dar su consentimiento en una situación de urgencia, y si el retraso del tratamiento mientras se localiza al representante pone en riesgo la vida o la salud del paciente, puede administrarse el tratamiento sin el consentimiento informado. Se asume que las personas desearían recibir dicha atención a menos que con anterioridad hubieran indicado lo contrario.

El respeto por los pacientes no les da derecho a insistir en ningún tratamiento particular que deseen. Los médicos no están obligados a proporcionar intervenciones que no tengan bases fisiológicas, que ya hayan fracasado o que sean contrarias a las recomendaciones de la práctica médica basada en evidencias o al buen juicio clínico. Las políticas y leyes nacionales también dictan algunas decisiones; por ejemplo, la asignación de los órganos cadavéricos para trasplante y la prohibición del suicidio asistido por un médico.

ATENCIÓN DE LOS PACIENTES QUE NO PUEDEN TOMAR DECISIONES Muchos pacientes no están en condiciones de tomar decisiones informadas por estado de inconsciencia, demencia, delirio u otras enfermedades. Aunque sólo un juez tiene la autoridad legal para determinar si un paciente es legalmente incompetente para tomar decisiones, en la práctica son los médicos quienes determinan en qué momento el enfermo carece de la capacidad para tomar decisiones particulares sobre su atención médica y se encargan de que los representantes autorizados tomen las decisiones por él, sin la participación de ningún juez. Los pacientes con capacidad para tomar decisiones pueden expresar sus elecciones y entender su situación médica, la naturaleza de la atención propuesta, las alternativas, riesgos, beneficios y consecuencias de cada alternativa. Las elecciones deben coincidir con sus valores y no ser consecuencia de ideas delirantes o alucinaciones. Los médicos deben utilizar los instrumentos de valoración disponibles, y otros recursos como la consulta psiquiátrica y el criterio clínico para determinar si los enfermos tienen la capacidad de dar su consentimiento y tomar decisiones por sí solos. No debe asumirse de manera automática que un paciente que está en desacuerdo con una recomendación o que se rehúsa a un tratamiento carece de capacidad, pero tales decisiones deben explorarse para estar seguros de que el paciente tiene la capacidad de tomar una decisión informada y que no existen malentendidos. Cuando el deterioro es fluctuante o reversible, la toma de decisiones deben posponerse si es posible hasta que el paciente recupere la capacidad de tomarlas.

Si una persona no puede tomar decisiones, el médico debe buscar al representante apropiado y preguntarle qué habría querido el paciente que se hiciera. Los enfermos pueden designar a un representante para la atención médica o un poder notarial permanente para atención médica anticipado; estas opciones deben respetarse. (En el **cap. 9** se revisa con mayor

Biblioteca Médica Virtual

detalle la preparación de un documento de voluntad anticipada). Si un paciente que no está en condiciones de tomar decisiones no designó con anterioridad a un representante legal, los médicos suelen pedir a los familiares que actúen como representantes. Muchos pacientes quieren que sus familiares actúen como representantes, y los familiares por lo general quieren lo mejor para el paciente. Las leyes de casi todos los estados de la Unión Americana definen una lista de familiares en orden de prioridad que pueden actuar como representantes si el paciente no designó uno. La toma de decisiones de los representantes debe guiarse por los valores, objetivos y preferencias expresadas previamente por el paciente. Sin embargo, a veces es conveniente omitir las preferencias previas en favor del mejor interés actual del paciente si hay probabilidades de que una intervención ofrezca beneficios importantes, si las afirmaciones previas no se adaptan bien a la situación actual o si el paciente indicó que su representante tendría libertad de decidir.

CONSERVACIÓN DE LA CONFIDENCIALIDAD Mantener la confidencialidad es esencial en el respeto de la autonomía y privacidad del paciente; lo anima a buscar tratamiento y a analizar los problemas con franqueza, y ayuda a evitar la discriminación. Sin embargo, la confidencialidad puede pasarse por alto para prevenir lesiones graves a terceras personas o al propio paciente. Las excepciones a la confidencialidad se justifican si el riesgo es grave y probable, si no hay medidas menos restrictivas que prevengan el riesgo y si los efectos adversos de pasar por alto la confidencialidad se reducen al mínimo y la sociedad los considera aceptables. Por ejemplo, la ley exige que los médicos reporten casos de tuberculosis, infecciones de transmisión sexual, maltrato de niños o ancianos y violencia intrafamiliar.

Principio de beneficencia o actuar en el mejor interés del paciente El principio de *beneficencia* exige que los médicos actúen en el beneficio del paciente. Los enfermos por lo general carecen de conocimientos médicos y la enfermedad los hace vulnerables. Dependen del médico y confían en que los tratará con compasión, les ofrecerá recomendaciones apropiadas y favorecerá su bienestar. El médico fortalece esa confianza y tiene la obligación fiduciaria de actuar en el mejor interés del paciente, lo que debe prevalecer sobre los intereses del propio médico o el interés de terceros, como los hospitales o las aseguradoras. Las obligaciones fiduciarias del médico contrastan mucho con las relaciones comerciales, que se caracterizan por una postura de "a riesgo del cliente", y no por la fiabilidad y la confianza. Un principio relacionado, "primero no lesionar" obliga al médico a prevenir lesiones innecesarias y recomendar intervenciones que aumenten al máximo el beneficio y reduzcan al mínimo el daño, y prohíbe a los médicos ofrecer intervenciones que se sabe que son ineficaces o actuar sin el debido cuidado. Aunque se cita a menudo, este precepto sólo proporciona una guía limitada, porque muchas intervenciones beneficiosas imponen riesgos graves.

Cada vez es más frecuente que los médicos proporcionen atención con un equipo multidisciplinario. Los miembros del equipo contribuyen con distintos tipos de experiencia especializada a la atención integral y de alta calidad de los pacientes. Los médicos deben colaborar con los diversos integrantes del equipo multidisciplinario y respetar sus aportaciones. También deben iniciar y participar en la comunicación y organización periódicas para que la responsabilidad no se diluya y se asegure una atención de calidad al paciente.

INFLUENCIAS SOBRE LOS MEJORES INTERESES DEL PACIENTE Surgen conflictos cuando los pacientes rechazan intervenciones que obstaculizan sus propios objetivos de atención, causan lesiones graves o son incompatibles con sus mejores intereses médicos. Por ejemplo, si una mujer joven con asma rechaza el uso de respiradores mecánicos para una insuficiencia respiratoria reversible, la sola aceptación de esta toma de decisión en respeto a la autonomía de la paciente presenta un conflicto ético. El médico debe preguntar cuáles son las expectativas y preocupaciones del paciente, corregir lo que entendió mal y tratar de persuadirlo de que acepte los tratamientos beneficiosos. Si persiste el desacuerdo después de tales esfuerzos, deben prevalecer las decisiones informadas del paciente y sus opiniones sobre lo que considera mejor para él.

Los médicos deben reconocer que los pacientes, que tienen que cubrir copagos y gastos particulares cada vez mayores, quizá no puedan pagar las pruebas e intervenciones que se solicitan. Los médicos deben mantener el seguimiento de los enfermos que no surten recetas o que omiten dosis, hablar sobre fármacos alternativos y, cuando sea posible, prescribir medicamentos costeables para el paciente.

En ocasiones, las políticas organizacionales son incompatibles con los mejores intereses de los pacientes. Por ejemplo, las limitaciones en las horas laborales podrían dar lugar a una mentalidad de trabajador por turnos que mina la dedicación del médico con el bienestar del paciente y el sentido de responsabilidad por las decisiones. Las transferencias forzadas en realidad podrían tender a aumentar el riesgo de errores, a menos que se tomen otras medidas. Es probable que los mayores intereses del paciente se cubran con la flexibilidad en los límites de los horarios laborales en algunos casos, sobre todo si existe una relación de confianza con el paciente o la familia que no es fácil transferir a otro médico. Por ejemplo, quizá un residente quiera tratar las decisiones referentes a las intervenciones para sostener la vida o confortar a un miembro de la familia por la muerte del paciente (cap. 9). Los médicos, residentes y estudiantes de medicina deben participar en el diseño y mejora de los horarios laborales con base en la evidencia empírica. Los intereses del paciente se respetan también con la mejora en la calidad general de atención derivada del mayor uso de lineamientos para la práctica, basados en evidencia y comparación del desempeño. Sin embargo, es posible que las recomendaciones de los lineamientos para la práctica no vayan en favor de los intereses de cada paciente individual, sobre todo cuando otro plan de atención puede aportar beneficios mucho mayores. En tales situaciones, los médicos deben priorizar su deber de actuar en favor del mayor interés del paciente; deben estar familiarizados con las guías para la práctica relevante, ser capaces de reconocer situaciones en las que las excepciones podrían ser razonables y estar preparados para justificar una excepción.

Actuar con justicia El principio de *justicia* proporciona una guía a los médicos sobre cómo tratar a los pacientes éticamente y cómo tomar decisiones sobre la ubicación de recursos importantes, lo que incluye el propio tiempo. La *justicia*, en un sentido general, significa equidad: las personas deben recibir lo que merecen. Además, es importante actuar de manera consistente en casos que son similares en formas relevantes para la ética. De otra forma, las decisiones podrían ser arbitrarias, presentar sesgos y ser injustas. La justicia impide la discriminación en el sistema de salud con base en el grupo étnico, religión, género, orientación sexual u otra característica personal (cap. 7).

ASIGNACIÓN DE RECURSOS La justicia también requiere que los recursos limitados para la atención a la salud se ubiquen equitativamente. El acceso universal a la atención médica necesaria permanece como una aspiración moral no alcanzada en Estados Unidos y en gran parte del resto del mundo. Los pacientes sin seguro de salud a menudo no obtienen cuidados para la salud y carecen de acceso a servicios de seguridad. Aún entre pacientes asegurados, las aseguradoras pueden negar la cobertura para intervenciones recomendadas por el médico. En esos casos, el médico debe abogar por los pacientes e intentar ayudarlos para que obtengan la atención necesaria. Los médicos podrían considerar (o los pacientes) el uso del engaño para obtener tales beneficios. Por ejemplo, un médico podría firmar un formato de discapacidad para un paciente que no cumple los criterios de esto. Aunque sea motivado por el deseo de ayudar al paciente, este engaño falta a la ética básica y socava la credibilidad y confiabilidad del médico.

Es inevitable la ubicación de los recursos de atención a la salud porque los recursos son limitados. Muchas decisiones sobre la ubicación de los recursos se establecen al nivel de políticas públicas, con participación de los médicos. Por ejemplo, la *United Network for Organ Sharing* (www.unos.org) proporciona criterios para publicar los órganos escasos. Es problemática la ubicación de los recursos a lado de la cama, porque puede ser irregular, injusta e ineficaz. Sin embargo, los médicos tienen una función importante para evitar intervenciones innecesarias. La iniciativa *Choosing Wisely* (http://www.choosingwisely.org/) publicó listas basadas en evidencias de pruebas y procedimientos que los médicos y pacientes deben analizar. Al lado de la cama, el médico debe actuar como protector del paciente en los límites establecidos por la sociedad, una cobertura de seguro razonable y práctica basada en evidencias. Por ejemplo, si un paciente tiene una aseguradora con tarifa elevada de copago para fármacos no incluidos en un listado, sería razonable que el médico recomendara productos que no se encuentran en esa lista, si existen buenas razones (p. ej., cuando no son tolerados los fármacos incluidos en la lista de fármacos admitidos).

ÉTICA DE LA VIRTUD

La ética de la virtud se centra en las características y calidades del médico, con la expectativa de que cultivará virtudes como la compasión, dedicación, altruismo, humildad e integridad. Algunos autores argumentan que si tales características son arraigadas, guiarán al médico en situaciones imprevistas. Además, el seguir preceptos éticos sin estas virtudes lleva a una relación médico-paciente no centrada en la atención.

JURAMENTOS Y CÓDIGOS PROFESIONALES

Los juramentos y códigos profesionales son guías útiles para el médico. La mayor parte de los médicos toman juramentos en ceremonias estudiantiles

Biblioteca Médica Virtual

con bata blanca y cuando se gradúan; muchos miembros de sociedades profesionales tienen códigos profesionales. Los miembros de la profesión prometen a la sociedad y a sus pacientes que se guiarán por los principios y valores en estos juramentos o códigos, que se centran en los ideales éticos médicos más que en preocupaciones pragmáticas cotidianas. Sin embargo, los juramentos y códigos profesionales (incluso la tradición hipocrática) se han criticado por la falta de participación de los pacientes o del público y de la participación dada a los pacientes en la toma de decisiones.

VALORES PERSONALES

Los valores personales, tradiciones culturales y creencias religiosas son fuente importante de moralidad personal, que ayudan a los médicos a atender problemas éticos y enfrentar con angustia la moral que se experimenta en la práctica. Aunque es esencial, la moralidad personal es una guía ética limitada en la práctica clínica. Los médicos tienen obligaciones éticas específicas que van más allá de las obligaciones como buenas personas, lo que incluye obtener el consentimiento informado y mantener la confidencialidad (revisada antes en este capítulo). Además, en un mundo con diversidad cultural y religiosa, los pacientes y los colaboradores tienen creencias morales que pueden diferir de las del médico.

PROBLEMAS PROFESIONALES ÉTICOS COMPLEJOS PARA MÉDICOS

CONFLICTOS DE CONSCIENCIA

Algunos médicos tienen objeciones conscientes para proporcionar ciertos tratamientos o para referir a los pacientes a los mismos, por ejemplo los anticonceptivos. Mientras que no debe pedirse al médico que viole las creencias morales profundamente arraigadas por las convicciones religiosas, los pacientes necesitan recibir atención médica apropiada y oportuna. Las instituciones como clínicas y hospitales tienen la obligación colectiva de proporcionar atención a los pacientes que la requieren, mientras mantienen intentos razonables de dar cabida a las objeciones de consciencia de los trabajadores sanitarios, por ejemplo al pedir a otro profesional que proporcione dicho servicio. Los pacientes que buscan una relación con un médico o con una institución de salud deben ser informados con anticipación si existen objeciones de consciencia para suministrar intervenciones específicas. Como los pacientes deben seleccionar proveedores con fines de los trámites de los seguros de salud, el cambiar de médico para un servicio específico podría ser molesto. Existen límites importantes en los conflictos de consciencia. Los médicos no deben insistir en que los pacientes reciban intervenciones médicas no deseadas y no pueden rechazar el brindar tratamiento a un paciente por aspectos relacionados con el grupo étnico, origen, género o aspectos religiosos. Tal discriminación es ilegal y viola la obligación del médico de respetar al paciente. Aunque conlleva una mayor controversia legal, la renuencia a tratar pacientes debido a su orientación sexual o identidad de género es inapropiado desde el punto de vista ético porque falta al principio de ayudar a los pacientes que lo necesitan y respetarlos como personas.

RIESGOS LABORALES

Algunos trabajadores sanitarios tienen temor sobre infecciones laborales letales, al grado que rechazan la atención de ciertos pacientes, como aquellos con infección por VIH o con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave (SARS). Deben reconocerse tales temores sobre la necesidad de seguridad personal. Las instituciones de salud deben reducir el riesgo ocupacional al proporcionar capacitación apropiada, equipo de protección y supervisión. Para satisfacer su misión de ayudar a los pacientes, los médicos deben proporcionar atención apropiada en su área de experiencia clínica, pese a cierto riesgo personal.

ANGUSTIA MORAL

Los médicos y otros miembros del equipo de salud pueden experimentar angustia moral cuando perciben que están realizando una acción éticamente correcta para una situación en particular pero que está limitada por políticas institucionales, recursos limitados u otras razones, o una posición subordinada a la persona que toma la última decisión. La angustia moral puede ocasionar ira, ansiedad, frustración, fatiga e insatisfacción laboral. Analizar situaciones clínicas complejas con colaboradores y buscar asistencia para aspectos difíciles, ayuda a aliviar la angustia moral y crea un entorno laboral saludable caracterizado por comunicación abierta y respeto mutuo. Además, los médicos deben cuidar su propio bienestar y conocer los factores personales y sistemáticos relacionados con el estrés, agotamiento y depresión. La salud del médico puede afectar la forma en que atiende a sus pacientes.

CONFLICTOS DE INTERESES

Actuar en el mejor interés del paciente puede entrar en conflicto con el interés personal del médico o con los intereses de terceras partes como aseguradoras u hospitales. Desde el punto de vista ético, el interés del paciente debe ser fundamental. La simple aparición del conflicto de intereses puede minar la confianza en la profesión.

INCENTIVOS ECONÓMICOS

El personal sanitario puede recibir ofrecimientos de incentivos económicos para mejorar la calidad con la eficiencia de la atención. Tales incentivos para el desempeño pueden llevar a que el médico evite atender a pacientes más enfermos, con casos más complicados o dirigirse más a los resultados de indicadores que al mejor interés del paciente individual. En cambio, el pago por servicio incentiva al médico a realizar más intervenciones de las que podrían ser necesarias o bien, enviar al paciente a laboratorios o gabinetes de imagen, a fin de recibir una recompensa económica. Sin importar los incentivos económicos, el médico debe recomendar la mejor atención disponible que se dirija al mejor interés del paciente; no más y no menos.

RELACIONES CON COMPAÑÍAS FARMACÉUTICAS

Las relaciones económicas entre los médicos y la industria farmacéutica han sido sometidas a un gran escrutinio. Los regalos de compañías farmacéuticas y de equipos pueden crear un desdén apropiado de influencias indebidas, la inducción de sentimientos inconscientes de reciprocidad, pueden alterar la confianza del público e incrementa los costos de la atención médica. Muchos centros médicos académicos han prohibido los regalos de compañías farmacéuticas como bolígrafos, libretas y comidas para los médicos. El sitio web *Open Payment* proporciona información pública sobre los pagos y transferencia de fármacos y dispositivos entregadas a los médicos, y su nombre. El reto es diferenciar los pagos por asesoramiento científico y contratos de investigación (que son consistentes con la misión académica y profesional y que deben ser alentados) de las conferencias profesionales y la consulta cuyos objetivos son incrementar las ventas de los productos de la compañía.

APRENDIZAJE DE HABILIDADES CLÍNICAS

No todos los conflictos de interés son financieros. Los estudiantes de medicina, residentes y médicos tienen interés en aprender, lo que aumenta beneficios a largo plazo para pacientes futuros, pero puede entrar en conflicto con los objetivos a corto plazo de proporcionar atención óptima a los pacientes actuales. Cuando los médicos en capacitación aprenden a realizar procedimientos en los pacientes, carecen de experiencia y los pacientes pueden experimentar incomodidad, procedimientos más prolongados o incluso incremento del riesgo. Aunque siempre es importante el consentimiento del paciente para la participación de personal en capacitación, es en particular importante para exploraciones como el tacto pélvico, rectal, exploración mamaria o testicular y para procedimientos con penetración corporal. Los pacientes deben saber quién los atiende y cómo son supervisadas las personas que están en entrenamiento. La falta de presentación de los estudiantes o el no informar a los pacientes que una persona en entrenamiento realizará un procedimiento disminuye la confianza, puede conducir a un engaño más elaborado y dificulta la toma de decisión informada de los pacientes sobre su salud. Cuando se les informa, la mayoría de los pacientes permite que los médicos en capacitación participen de manera activa en su atención.

RESPUESTA ANTE LOS ERRORES MÉDICOS

Los errores son inevitables en la medicina clínica y algunos causan efectos secundarios graves que pueden poner en riesgo a los pacientes. La mayor parte de los errores son causados por falta de atención o por fallas en el sistema de suministro de la atención médica; sólo unos cuantos son consecuencia de conductas individuales dolorosas **(caps. 3 y 6)**. Los médicos y estudiantes pueden tener temor de informar sobre errores que podrían afectar sus carreras. Sin embargo, los pacientes aprecian que se les informe si ocurre un error, si reciben una disculpa o si se les informa de los esfuerzos para evitar errores similares a futuro. Los médicos y las instituciones de salud deben mostrar respeto por los pacientes al informar de los errores, ofrecer la compensación apropiada por el daño producido y utilizar los errores como oportunidades para mejorar la calidad de la atención. En términos generales, es más probable que mejore la seguridad del paciente a través de métodos de mejora de la calidad ante errores más que asumir conductas punitivas, excepto en casos de incompetencia evidente, incompetencia del médico, violaciones a los límites o violaciones repetidas de procedimientos estándar.

Biblioteca Médica Virtual

DETERIORO DEL MÉDICO

Los médicos pueden tener dudas en intervenir cuando sus colegas se ven afectados por abuso de alcohol o de drogas, o por enfermedades médicas o psiquiátricas que ponen a los pacientes en riesgo. Sin embargo, la sociedad depende de que los médicos se regulen a ellos mismos. Si el colega de un médico afectado no toma medidas para proteger al paciente, nadie más se encontrará en posición para hacerlo.

USO DE LAS REDES SOCIALES POR EL MÉDICO

Cada vez más los médicos utilizan redes sociales y electrónicas para compartir información con pacientes o con otro personal. Las redes sociales pueden ser útiles para alcanzar a pacientes jóvenes o que tienen dificultades para el acceso. Sin embargo, el uso de comunicación electrónica, lo que incluye blogs, redes sociales y páginas electrónicas, hace surgir problemas éticos y debe tratarse con prudencia para evitar consecuencias dañinas para los pacientes. El uso poco juicioso de redes sociales puede afectar la confidencialidad del paciente, exponerlo a los detalles propios de la vida personal del médico y cruzar límites profesionales así como poner en riesgo la relación terapéutica. El médico debe recordar que, en ausencia de métodos para restringir la privacidad, las publicaciones en Internet y en las redes sociales suelen ser permanentes y pueden estar accesibles al público, a sus empleadores o al paciente. Las publicaciones poco profesionales pueden tener consecuencias adversas para la reputación, seguridad e incluso el empleo de un médico, en especial si expresan frustración o ira sobre incidentes laborales, menosprecian a pacientes o colaboradores, se utiliza el lenguaje ofensivo, discriminatorio, se revela información personal o si se muestra a un médico intoxicado, utilizando drogas ilegales o en poses sexuales sugestivas. El médico debe separar la vida profesional de las páginas electrónicas personales, cuentas de redes sociales y blogs y debe seguir guías desarrolladas por instituciones y sociedades profesionales sobre el uso de redes sociales para comunicarse con sus pacientes.

ASPECTOS ÉTICOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La investigación clínica es esencial para traducir descubrimientos científicos en pruebas y tratamientos beneficiosos para los pacientes. Sin embargo, hace surgir preocupaciones éticas porque los participantes enfrentan inconvenientes y riesgos en la investigación que no está diseñada específicamente para beneficiar sino para avanzar en el conocimiento científico. Las guías éticas para los investigadores requieren la obtención del consentimiento informado y voluntario de los participantes y la aprobación de un comité institucional, que establezca que los riesgos para los participantes son aceptables y que se han reducido al mínimo, además de recomendar medidas adicionales de protección cuando podrían incluirse a participantes vulnerables. Los médicos podrían participar en la investigación clínica como investigadores o bien, podrían estar en posición de enviar a sus pacientes como participantes en los estudios clínicos. Los médicos investigadores pueden percibir una tensión inherente entre la investigación y la provisión de atención médica. El reconocimiento de esta tensión; la familiaridad con la ética de la investigación; la colaboración con otros en la investigación y en equipos clínicos; y el uso de consultas en ética de la investigación ayudan a mitigar la tensión. Antes de iniciar una investigación clínica, debe capacitarse a los investigadores sobre ética de la investigación clínica. Se dispone de cursos y guías sobre ésta última.

Los médicos deben ser consumidores críticos de los resultados de la investigación clínica y mantenerse actualizados con el campo creciente de la investigación y los avances que cambian los estándares de la práctica. Las iniciativas de la medicina de precisión buscan individualizar la atención clínica mediante la combinación ocasional de la información clínica en los expedientes médicos electrónicos, la secuenciación genómica de los residuos de materiales biológicos obtenidos en un principio para la atención clínica y de datos de los dispositivos móviles personales. Además, los médicos y las instituciones de salud analizan los datos obtenidos de manera rutinaria y disponibles en los expedientes médicos electrónicos para mejorar la calidad de la atención en instalaciones clínicas reales; estos esfuerzos pueden aplicarse mediante mejora de calidad, investigación de eficacia comparativa o con sistemas de aprendizaje médico. Estos nuevos tipos de investigación generan problemas importantes sobre el consentimiento informado, la privacidad y el riesgo.

CONSIDERACIONES GLOBALES



Investigación internacional Ésta se realiza cada vez más en múltiples sitios y a través de las fronteras nacionales. Es probable que las normas sociales, legales y culturales, y las perspectivas sobre la investigación varíen, y existen muchas dificultades éticas. Los médicos participantes en la investigación internacional deben estar familiarizados con las guías internacionales, como la Declaración de Helsinki, las guías del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) y los lineamientos de Buena Práctica Clínica del *International Council on Harmonisation*, además de las leyes nacionales y locales del sitio donde se lleva a cabo la investigación. La sociedad con investigadores y comunidades locales es esencial, no sólo para demostrar respeto, sino también para facilitar la investigación clínica exitosa.

Experiencias globales en el campo de la salud Con la importancia creciente del interés en la salud global, muchos médicos y personal en capacitación viaja fuera de su país por varios periodos. Tales actividades pueden hacer surgir problemas éticos, por ejemplo, por diferencias en las creencias sobre la salud y enfermedad, expectativas con respecto a la participación del médico en la atención para la salud, estándares de práctica clínica y normas para informar al paciente sobre diagnósticos graves. Pueden surgir dilemas adicionales si se visitan médicos que toman responsabilidades más allá de su nivel de capacitación o si los fármacos o equipos donados no son apropiados para las necesidades locales. Visitar a los médicos y al personal en capacitación debe hacerse con verdadera diligencia para obtener la información necesaria sobre las prácticas culturales y clínicas en la comunidad, debiendo trabajar estrechamente con los profesionales locales y otros miembros del equipo sanitario y es necesario ser explícito con respecto a las habilidades, conocimientos y límites del médico. Los líderes en las experiencias de campo en la salud global deben asegurar que los médicos participantes reciban entrenamiento sobre los aspectos éticos y culturales, orientación, apoyo y reuniones informativas, y que existan planes de evacuación en caso necesario.

LECTURAS ADICIONALES

Beauchamp T, Childress J: *Principles of Biomedical Ethics*, 7th ed. New York, Oxford University Press, 2013.

Bilimoria KY *et al.*: National Cluster-Randomized Trial of Duty-Hour Flexibility in Surgical Training. N Engl J Med 374:713, 2016.

Emanuel EJ *et al.*: What makes clinical research ethical? JAMA 283:2701, 2000.

JAMA Conflict of Interest Theme Issue. JAMA 317:1707, 2017.

Lewis-Newby M *et al.*: An official American Thoracic Society policy statement: Managing conscientious objections in intensive care medicine. Am J Respir Crit Care Med 191:219, 2015.

9 Cuidados paliativos y al final de la vida

Ezekiel J. Emanuel

EPIDEMIOLOGÍA

CAUSAS DE MUERTE

En el año 2015 fallecieron en Estados Unidos 2 712 630 individuos **(cuadro 9-1)**. En promedio, 73% de todos los fallecimientos ocurrieron en personas mayores de 65 años. Los aspectos epidemiológicos de la mortalidad han cambiado en forma significativa desde el año 1900 e incluso, desde 1980. En el año 1900 las cardiopatías eran la causa de 8% de todos los fallecimientos y el cáncer, menos de 4%. En el año 1980 las cardiopatías representaban 38.2% de todas las defunciones, el cáncer 20.9% y la enfermedad cerebrovascular 8.6%. Para 2014 hubo una reducción expectacular en las muertes por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. En ese año, 23.4% de todas las defunciones fueron por causa cardiovascular y sólo 5.1% por enfermedad cerebrovascular. Las muertes atribuibles al cáncer se han incrementado a 22.5%. También ha aumentado la proporción de muertes por enfermedades crónicas de vías respiratorias bajas, diabetes, enfermedad de Alzheimer y suicidios. En 2014 la infección por VIH/sida representó menos de 0.26% de todas las defunciones en Estados Unidos. Estos cambios en la epidemiología de la mortalidad también reflejan los costos de la enfermedad. En Estados Unidos, alrededor de 84% de todos los gastos en salud se relacionan con enfermedades crónicas y casi 12% de los gastos totales en atención médica personal (poco menos de 400 mil millones de dólares estadounidenses en 2015) se gastaron en 0.83% de la población en su último año de vida.

Se ha calculado que, en países desarrollados, casi 70% de todos los fallecimientos son precedidos de una enfermedad, lo cual hace razonable

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 9-1 Diez principales causas de muerte en Estados Unidos y Reino Unido

CAUSA DE DEFUNCIÓN	ESTADOS UNIDOS (2014)		REINO UNIDO Y GALES (2015)	
	NÚMERO DE DEFUNCIONES, TODAS LAS EDADES (%)	NÚMERO DE DEFUNCIONES EN PERSONAS >65 AÑOS	NÚMERO DE DEFUNCIONES, TODAS LAS EDADES (%)	NÚMERO DE DEFUNCIONES EN PERSONAS >65 AÑOS
Todas las defunciones	2 626 418	1 922 271	529 655	449 409
Cardiopatías	614 348 (23.4)	489 722 (25.5)	114 345 (21.6)	99 029 (22.0)
Neoplasias malignas	591 699 (22.5)	413 885 (21.5)	144 330 (27.2)	115 302 (25.7)
Enfermedades crónicas de vías respiratorias bajas	147 101 (5.6)	124 693 (6.5)	30 368 (5.7)	27 674 (6.2)
Enfermedades cerebrovasculares	133 103 (5.1)	113 308 (5.9)	34 883 (6.6)	32 212 (7.2)
Accidentes	136 053 (5.2)	48 295 (2.5)	13 871 (2.6)	8 214 (1.8)
Enfermedad de Alzheimer	93 541 (3.6)	92 604 (4.8)	14 323 (2.7)	14 222 (3.2)
Diabetes mellitus	76 488 (2.9)	54 161 (2.8)	5 582 (1.1)	4 843 (1.1)
Nefritis, síndrome nefrítico, nefrosis	48 146 (1.8)	39 957 (2.1)	3 537 (0.7)	3 312 (0.7)
Gripe (influenza) y neumonía	55 227 (2.1)	44 836 (2.3)	29 885 (5.6)	27 982 (6.2)
Lesión autoinfligida	42 773 (1.6)	—	4 150 (0.8)	727 (0.2)

Fuente: National Center for Health Statistics. (United States, 2014). http://www.cdc.gov/nchs; National Statistics (Great Britain, 2015), http://www.statistics.gov.uk

hacer planes para la muerte en un futuro predecible. El cáncer se ha utilizado como modelo de los cuidados terminales, pero no es el único con una fase terminal identificable y predecible. La tienen la insuficiencia cardiaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), la insuficiencia hepática crónica, la demencia senil y otros muchos trastornos; por esa razón, todas las especialidades médicas deben contar con una estrategia para los cuidados terminales. Muchos sujetos que sufren por su enfermedad también pueden beneficiarse de los cuidados paliativos, sea cual sea el pronóstico. En circunstancias óptimas habrá que considerar a los cuidados paliativos como parte de la atención global de todos los enfermos. Los cuidados paliativos pueden mejorar con la coordinación entre prestadores asistenciales, médicos y pacientes en lo que toca a los planes de "voluntad anticipada" y también grupos de médicos, enfermeras y otro personal especializados en estas tareas.

SITIO DE DEFUNCIÓN

En cada país varía el sitio en que fallecen los pacientes **(cuadro 9-2)**. En Bélgica y Canadá más de 50% de los pacientes fallecen en el hospital. En los últimos decenios en Estados Unidos y en otros países, como Países Bajos, se ha producido un cambio notable en el sitio en que muere una persona, que coincide con las preferencias que ésta y sus parientes tienen. En 1980, alrededor de 70% de los estadounidenses fallecieron en hospitales. Hoy en día dicho porcentaje es cercano a 20% **(fig. 9-1)**. Un reporte reciente demostró que incluso desde el año 2000 ha ocurrido una modificación en Estados Unidos en la proporción de fallecimientos hospitalarios o domiciliarios, en especial en pacientes con cáncer, COPD y demencia. Por ejemplo, 30.1% de las muertes por cáncer en el año 2000 ocurrieron en hospitales de cuidados agudos; para 2009 esta cifra disminuyó a 22.1%.

Las defunciones en hospitales de cuidados agudos disminuyó en Estados Unidos desde el año 2000, aunque ocurrieron incrementos en las hospitalizaciones en los últimos 90 días de vida y (aún más preocupante) el internamiento en ICU en los últimos 30 días se ha incrementado. Los datos actuales muestran que más de 40% de los pacientes con cáncer en Estados Unidos son admitidos en el ICU en los últimos seis meses de vida y más de 25% de los pacientes con cáncer fueron hospitalizados en sus últimos 30 días de vida. La modificación en las muertes fuera del hospital se ha acompañado de un incremento en el uso de asilos en Estados Unidos. En el año 2000, 21.6% de los difuntos se encontraban en un asilo al momento de su muerte; para el año 2009, 42.2% se encontraban en un asilo. En pacientes con cáncer, casi 60% se encontraban en un asilo al momento de su fallecimiento. El uso de asilos se ha incrementado en pacientes sin cáncer. Hoy en día, los pacientes con cáncer representan menos de 40% de los usuarios de asilos. Cerca de 79% de individuos atendidos en tales sitios fallecen fuera del hospital y alrededor de 41% de quienes son atendidos en los asilos muere en su domicilio privado.

Además, en 2008, por primera vez, la *American Board of Medical Specialties* (ABMS) certificó a quienes trabajaban en asilos y medicina de cuidados paliativos. Al acortar la permanencia hospitalaria, muchos trastornos graves están siendo tratados en el hogar o fuera de hospitales. En consecuencia, brindar los cuidados paliativos óptimos al final de la vida, obliga a que se disponga de los servicios apropiados en muy diversas situaciones y sitios que incluyen los que están fuera de instituciones hospitalarias.

ESTRUCTURA DE LA ATENCIÓN EN ASILOS Y DE CUIDADOS PALIATIVOS

En este tipo de atención es fundamental la estrategia interdisciplinaria que comprende, de manera característica, atención del dolor y de síntomas, cuidado espiritual y psicológico y apoyo para los parientes cuidadores durante la enfermedad y en el periodo de duelo.

Uno de los cambios más importantes en este campo es el inicio de los cuidados paliativos muchos meses antes de la muerte a fin de centrarse en el alivio de los síntomas y después cambiar al paciente a un asilo unos cuantos meses antes. Este método evita que el paciente abandone el asilo hasta el final, mediante el inicio más temprano de los cuidados paliativos, con lo que se permite un tiempo para la transición al paciente y sus familiares. La introducción gradual de cuidados paliativos al final de la vida significa que el paciente a menudo recibirá intervenciones paliativas mucho antes de que se diagnostique formalmente como enfermedad terminal o con la probabilidad de fallecer en los seis meses siguientes.

Como aspecto fundamental para asegurar cuidados paliativos y al final una buena calidad de vida, se deben enfocar en cuatro dominios amplios: 1) síntomas físicos; 2) síntomas psicológicos; 3) necesidades sociales que incluyen las relaciones interpersonales, cuidados y aspectos económicos, y 4) necesidades existenciales o espirituales.

VALORACIÓN Y PLANIFICACIÓN DE LA ATENCIÓN

Valoración integral Los métodos estandarizados para realizar una valoración integral se centran en determinar el estado del sujeto en los cuatro dominios que abarca su trastorno: físico, psicológico, social y espiritual.

La valoración de los síntomas físicos y mentales debe cumplir con las pautas de la versión modificada de la anamnesis y la exploración física tradicionales, que se basa en las manifestaciones ostensibles. Las preguntas deben intentar el esclarecimiento de tales manifestaciones y el origen del sufrimiento y analizar el grado en que tales síntomas interfieren en la calidad de vida de la persona. Es de gran importancia la valoración estandarizada y repetida sobre la eficacia de las intervenciones. Los médicos deben utilizar instrumentos cortos, validados, como: 1) la Escala Revisada de Valoración de los Síntomas de Edmonton; 2) la *Condensed Memorial Symptom Assessment Scale* (MSAS); 3) Inventario Breve de Síntomas de Anderson MD; 4) lista de verificación de síntomas de Rotterdam; 5) Escala de Síntomas de Angustia; 6) sistema de información de la medición de los resultados reportados por el paciente, y 7) herramienta de recolección y valoración interactiva de síntomas (ISAAC).

Salud mental: Con respecto a la salud mental, muchos médicos utilizan el *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) para buscar datos de depresión y emplean la *Generalized Anxiety Disorder-7* (GAD-7) para detectar ansiedad. El uso de tales herramientas asegura que la valoración es amplia y no se centra excesivamente sólo en el dolor.

Pruebas invasivas: Es mejor no utilizar pruebas con penetración corporal durante la atención de pacientes en etapa terminal y deben valorarse con cuidado incluso las que implican invasión, en lo que toca a la relación beneficio/molestias para el paciente. Se deben omitir aspectos incómodos de la exploración física y que posiblemente no generen información útil.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 9-2 Elementos para transmitir malas noticias: el método P-SPIKES

ACRÓNIMO	FASES	OBJETIVO DE LA INTERACCIÓN	PREPARATIVOS, PREGUNTAS O DECLARACIONES
P	Preparación	Prepararse mentalmente, para la interacción con el paciente, su familia o ambas partes.	Revisar la información que es necesario comunicar. Planificar la forma en que se brindará apoyo emocional. Repasar etapas fundamentales y frases, en la interacción.
S	Sentar las bases de la interacción	Asegurar que se cuenta con el entorno apropiado para comentarios y pláticas serias y con una gran carga emocional.	Asegurar que están presentes el paciente, sus parientes y elementos de apoyo social apropiados. Dedicar tiempo suficiente. Asegurar intimidad y evitar interrupciones por otras personas o dispositivos de comunicación. Contar con una caja de pañuelos desechables.
P	Iniciar la sesión de percepción y preparativos por parte del paciente	Comenzar los comentarios al definir la situación básica y si el paciente y su familia pueden tratar la información. Disipar tensiones al pedir al paciente y su familia que contribuyan.	Comenzar con planteamientos abiertos para alentar la participación. Entre las frases posibles por usar están: *¿Qué es lo que usted entiende de su enfermedad?* *¿Cuándo percibió por primera vez el síntoma X y en opinión de usted a que correspondía?* *¿Qué le menciono a usted el Dr. X cuando lo canalizó a esta institución?* En opinión de usted: *¿Que es lo que sucederá?*
I	Indagar lo correspondiente a invitación y necesidades de información	Identificar la información que necesitan poseer el paciente, su familia o ambas partes y el elemento limitante de lo que ellos desean en relación con las malas noticias.	Entre las frases posibles por usar están: *Si al final resulta que este trastorno es algo grave: ¿desea saberlo?* *¿Desearía usted que yo le señalará todos los detalles de su enfermedad?* *De no ser así: ¿con quién preferiría usted que yo hablara?*
K	Conocimiento de la enfermedad	Transmitir las malas noticias u otra información al paciente y a su familia, de manera sensible.	No abrumar al paciente y a su familia con la información. Corroborar que el paciente y su familia entendieron los datos. Entre las frases posibles por usar están: *Me apena enormemente comunicarle lo siguiente, pero...* *Por desgracia los estudios indicaron que...* *Me temo que las noticias no son buenas...*
E	Empatía y exploración	Identificar la causa de las emociones, por ejemplo, mal pronóstico. Establecer un lazo de empatía con el paciente, los sentimientos de su familia o ambos. Explorar por medio de preguntas abiertas.	Es normal que se despierten sentimientos muy vivos en relación con las malas noticias. Acepar lo que siente el paciente y su familia. No olvidar que los sentimientos de ese tipo son normales incluso si son amedrentadores. Conceder tiempo para que las partes respondan. Repetir al paciente y a la familia que usted no los abandonará. Entre las frases posibles por usar están: *Me imagino que para usted es muy difícil enterarse de esto.* *Me parece que se alteró usted mucho. Dígame qué es lo que usted siente.* *Me hubiera gustado que las cosas fueran distintas.* *Haremos todo lo que sea posible para ayudarle.*
S	Resumen y planes	Definir con el paciente y su familia las fases siguientes que incluyan métodos o intervenciones adicionales.	Los aspectos desconocidos e inciertos de la situación son los que agravan la ansiedad. Recomendar un plan con objetivos y puntos definitorios. Señalar los aspectos teóricos para que el paciente, su familia o ambos los acepten o rechacen. Si el paciente, su familia o ambas partes no están preparados para comentar las frases siguientes, planificar una visita de "seguimiento".

Fuente: Adaptado de R. Buckman: *How to break bad news: A guide for health Care Professionals.* Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992.

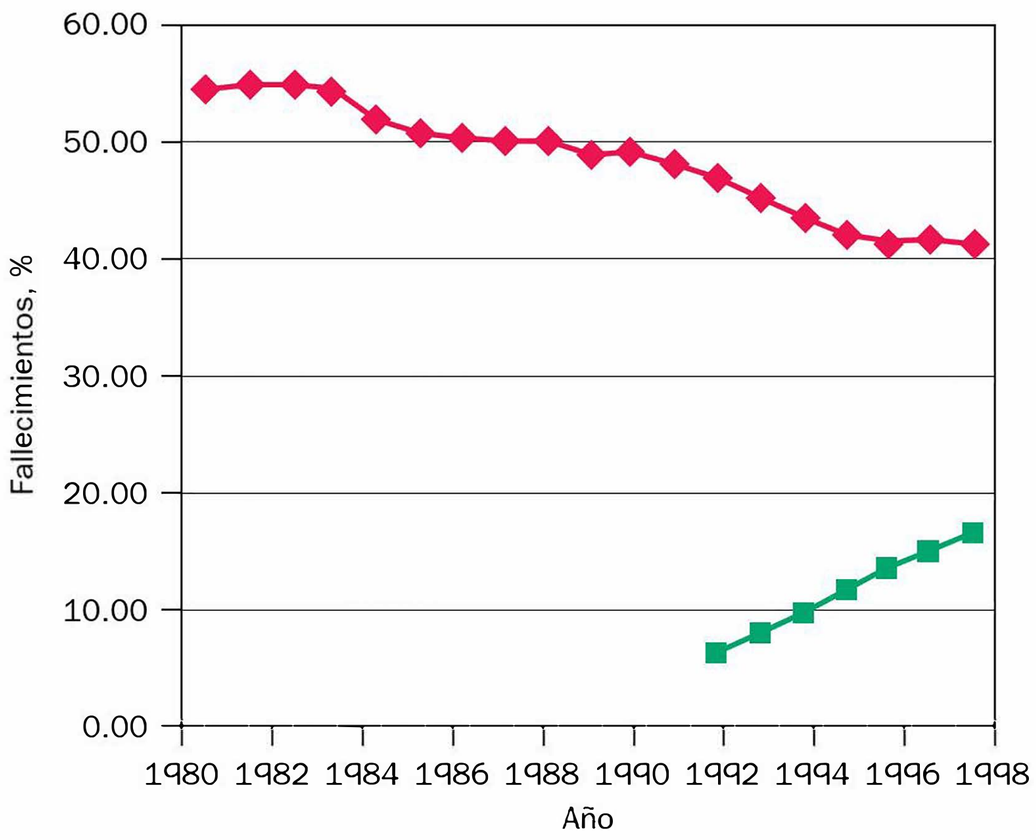


FIGURA 9-1 Gráfica en que se observan las tendencias en el sitio de muerte de los pacientes en los últimos 20 años. ◆, porcentaje de fallecimientos dentro del hospital; ■, porcentaje de fallecimientos dentro de un asilo.

Necesidades sociales: Los encargados de la atención de salud deben valorar y cuantificar el estado de relaciones importantes, compromisos financieros, necesidades en la prestación de cuidados y acceso a la atención médica. Entre las preguntas relevantes se encuentran: *¿Con qué frecuencia cuenta con una persona que siente cercana? ¿Qué ha representado la enfermedad para su familia? ¿En qué forma su trastorno ha alterado sus relaciones? ¿Cuánta ayuda necesita en aspectos de su vida, como obtener comida y salir de su casa? ¿Qué tantos problemas le producen la consecución de los cuidados médicos que usted necesita?*

Necesidades existenciales: Para valorar las necesidades existenciales del paciente, se debe considerar la angustia, la sensación de bienestar emocional y existencial del paciente y si el paciente considera que tiene un propósito o significado. Preguntas útiles para la valoración pueden incluir las siguientes: *¿Qué capacidad tiene usted de detectar el significado de su vida desde que comenzó su enfermedad? En esta etapa: ¿Cuáles son las cosas más importantes para usted?*

Percepción de la atención médica: Es útil solicitar al paciente que indique la forma en que percibe todo lo relacionado con sus cuidados: *¿En qué grado percibe usted que lo respetan los médicos y las enfermeras? ¿Qué tanta claridad tiene usted en cuanto a la información que le transmitimos sobre lo que cabe esperar de su enfermedad? ¿En qué grado percibe que los cuidados médicos que recibe satisfacen sus objetivos?* Si en cualquiera de dichas áreas se identifica preocupación o duda, conviene plantear preguntas de valoración más profundas.

Biblioteca Médica Virtual

Comunicación En el caso particular de que una enfermedad pueda ser letal, surgen innumerables momentos con gran carga emocional y que pueden generar conflictos, que en forma global han sido llamadas situaciones de "malas noticias" en que son esenciales las capacidades y experiencia para lograr una comunicación empática y eficaz. Tales momentos incluyen transmitir al paciente, a su familia o a ambas partes el diagnóstico terminal; el pronóstico del paciente y la ineficacia de algunos tratamientos, no insistir más en la búsqueda de la curación y la prolongación de la vida en tanto se reorienta el enfoque al control y paliación de síntomas, los planes de instrucciones anticipatorias y la muerte de la persona. Las conversaciones de ese tipo son difíciles y culminan en momentos de tensión, pero las investigaciones señalan que todos los comentarios terminales pueden culminar en envíos más tempranos al asilo y no a la adopción de un tratamiento francamente intensivo y beneficiar así la calidad de vida del enfermo y mejorar el proceso de asimilación del duelo en sus parientes.

De la misma forma que los cirujanos planifican y preparan grandes operaciones y los investigadores ensayan la presentación de los resultados de sus estudios, los médicos y el personal asistencial que atiende individuos con enfermedad grave o avanzada pueden crear una estrategia probada, para compartir información importante e intervenciones de planificación. Además, los parientes conceden igual importancia al gran detalle con que el médico se preparó para transmitir malas noticias y el entorno en el que lo realizó. Por ejemplo, 27% de familias que tomaron decisiones críticas para enfermos en una unidad de cuidados intensivos (ICU, *Intensive Care Unit*) desearon contar con un mejor espacio físico y más privado para comunicarse con los médicos.

Con el acrónimo P-SPIKES se ha elaborado un procedimiento organizado y eficaz que incluye siete fases para comunicar malas noticias: 1) Preparar las bases de los comentarios; 2) *S*entar las bases para tener un entorno idóneo; 3) *P*rincipiar la sesión al captar lo que el paciente y su familia entienden; 4) *I*ndagar la forma en que comprenderán mejor la información nueva y cuánto desean enterarse; 5) Proporcionar conocimiento nuevo según sea necesario; 6) *E*xpresión permitida de respuestas emocionales; 7) *S*er parte de planes futuros en la atención médica. En el **cuadro 9-2** se muestra un resumen de las fases, junto con las frases sugeridas y los puntos teóricos de cada una.

Valoración continua de objetivos La dificultad para llegar a un pronóstico preciso, la resistencia emocional del paciente y su familia a aceptar las consecuencias del mal pronóstico, son obstáculos importantes para asegurar las medidas paliativas y terminales de buena calidad. Existen dos soluciones prácticas para estas barreras. Una consiste en integrar las medidas paliativas con las curativas, sea cual sea el pronóstico. Una solución práctica a estas barreras es integrar las intervenciones de cuidado paliativo o las visitas domiciliarias por enfermeras para atención paliativa en los seis meses previos, antes del final de la vida. De esta forma, las medidas paliativas dejan de transmitir el mensaje de fracaso, de no emprender más tratamientos o de "abandonar" toda esperanza. La transición de cuidados paliativos al final de la vida o del internamiento en un asilo también se percibe como menos acelerado y menos inesperado para la familia. Un aspecto importante para los cuidados paliativos con los curativos es incluir la valoración continua de objetivos como parte de la revaloración sistemática que se produce en casi todos los encuentros del paciente con su médico.

Son innumerables los objetivos de asistencia, que van desde curar una enfermedad específica hasta prolongar la vida, aliviar un síntoma, retrasar la evolución de una enfermedad incurable, adaptarse a discapacidad progresiva sin alterar los lazos familiares, lograr la paz de espíritu o la significación personal, hasta morir en una forma en que los seres queridos queden con recuerdos positivos. La identificación de los objetivos asistenciales se puede abordar gracias a un protocolo de siete fases: 1) asegurar que la información médica y de otro tipo sea lo más completa posible (hasta donde se pueda) y que la entienden las partes relevantes (véase antes); 2) explorar lo que esperan el enfermo, su familia o ambas partes, en tanto se identifican objetivos relevantes y reales; 3) compartir todas las opciones con el paciente y su familia; 4) reaccionar con empatía a los ajustes destinados al cambio de expectativas; 5) elaborar un plan en que se insista en lo que se puede hacer para lograr los objetivos reales; 6) realizar vigilancia en el plan, y 7) revisar y escudriñar periódicamente el plan y considerar en cada encuentro si habrá que reajustar los objetivos asistenciales y revisarlos con el paciente, su familia o ambas partes. El orden de las fases anteriores no es rígido, pero juntas constituyen una estructura útil para las interacciones con los pacientes y su familia en cuanto a objetivos asistenciales. Puede ser difícil si la persona o miembros de la familia tienen dificultad para abandonar un objetivo no real. Una estrategia sería auxiliarlos para que reconsideren y adopten objetivos más reales y también sugieran que, a pesar de que aún se espera lo mejor, es prudente planificar otras culminaciones de la situación.

Planificación de la atención médica avanzada • **PRÁCTICAS** Planificar la atención clínica incluye prever toda la asistencia médica futura en caso de que la persona termine por ser incapaz de tomar decisiones médicas. En un estudio hecho en el año 2010 que comprendió adultos de 60 años o más que fallecieron entre los años 2000 y 2006, se observó que 42% necesitaron tomar decisiones respecto al tratamiento en los últimos días de su vida, pero que 70% no tenían la capacidad para tomarla. En el último grupo mencionado, un promedio de 33% no contaron con instrucciones anticipatorias. En circunstancias óptimas tal plan debe formularse antes de una crisis en la salud o de la fase terminal de una enfermedad. Tal situación no ocurre porque surgen barreras diversas. Las encuestas sugieren que 80% de los estadounidenses apoya la planificación de la atención médica avanzada y la elaboración del testamento en vida. Sin embargo, de acuerdo con la encuesta Pew, sólo 35% de los adultos habían escrito sus deseos para el final de su vida. Otros estudios reportaron incluso cifras de 26% de adultos que habían llenado los formatos de directrices avanzadas para el final de la vida. Un gran número de adultos, entre 50 y 70% reportaron haber hablado con alguien con respecto a sus deseos para el tratamiento.

Las fases para planear eficazmente la atención avanzada giran alrededor de 6 pasos clave: 1) planteamiento introductorio del tema; 2) estructurar comentarios; 3) revisar planes que se hayan comentado con el paciente y su familia; 4) documentar los planes; 5) actualizarlos en forma periódica, y 6) llevar a la práctica las directrices de las instrucciones de atención médica avanzada **(cuadro 9-3)**. Dos de las barreras fundamentales para elaborar planes de atención médica anticipatoria son los problemas para plantear el tema y la dificultad para estructurar un comentario sucinto. Plantear e introducir el tema puede realizarse de manera eficaz y en forma sistemática, al señalar que es recomendable para todos los pacientes y es semejante a adquirir una póliza de seguros o elaborar algún documento respecto a posesiones, en este terreno. Muchos de los casos más difíciles han comprendido episodios inesperados y agudos de daño cerebral en sujetos jóvenes.

Estructurar un comentario o discusión particularizada constituye un elemento central en las habilidades de comunicación. Es importante identificar al familiar más cercano que se ocupe de la asistencia y recomendar que participe en la elaboración de las instrucciones de atención médica. Se escoge una lista de temas, de preferencia los que hayan sido valorados y que de manera certera generen expresiones fiables y válidas de las preferencias del enfermo y se brinda orientación a él y a su representante. Las listas de ese tipo existen para situaciones generales y para las que son específicas de enfermedades. Comentar con el paciente y su representante la situación física es un ejemplo para demostrar la manera de abordar los temas. Suele ser útil comenzar con una situación en que es posible que el paciente tenga ya preferencias definidas en cuanto a su atención, como quedar en un estado vegetativo persistente. Una vez que se identifican las preferencias del individuo sobre las intervenciones en la situación o escenario anterior, se sugiere que el enfermo y su representante comenten y completen la lista funcional para los demás temas. Si es apropiado, se sugiere que participen otros miembros de la familia en los comentarios. En una segunda visita se revisan las preferencias del enfermo, al corroborar y solucionar cualquier incongruencia. Después de pedir al paciente y su representante que firmen el documento, se incorpora al expediente clínico y se asegura que se proporcionen copias a los principales miembros de la familia y sitios asistenciales. Como las preferencias cambian, tales documentos se deben revisar en lapsos periódicos.

TIPOS DE DOCUMENTOS Los documentos de atención médica avanzada son de dos tipos generales. El primero incluye la voluntad anticipatoria o testamento vital o lineamientos de las instrucciones; son documentos consultivos que describen los tipos de decisiones que deben dirigir los cuidados clínicos. Algunos son más específicos y definen situaciones e intervenciones diferentes para que el paciente seleccione algunas de ellas. Entre las señaladas, algunas son de uso general y otras están diseñadas para que las utilicen pacientes con un tipo específico de enfermedad como cáncer, insuficiencia renal o VIH. El segundo tipo incluye normas menos específicas que pueden ser declaraciones generales en que se rechazan intervenciones para conservar la vida o formas que describan los valores que deben guiar los comentarios específicos en cuanto a las medidas en la fase terminal. El segundo tipo de instrucción anticipatoria permite la designación de un representante encargado de la atención de la salud (a veces se le conoce como un apoderado autorizado en asuntos de salud), que es la persona escogida por el paciente para tomar decisiones. La selección no entraña escoger alguna de las dos opciones; suele utilizarse la norma combinada que incluye el testamento vital y designa al apoderado e indica claramente si las

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 9-3 Fases en la planificación de la atención médica avanzada (instrucciones anticipatorias)

FASE	OBJETIVOS POR ALCANZAR Y ASPECTOS POR CUBRIR	FRASES O PUNTOS ÚTILES POR DESTACAR
Presentar los planes para elaborar las instrucciones anticipatorias	Pedir al paciente que diga lo que sabe sobre las instrucciones anticipatorias y si ya completó una de ellas.	*Me gustaría comentar con usted un tema que siempre comento con todos mis pacientes y es el de los planes para atención médica avanzada. Siento que tiene tanta importancia que incluso yo ya elaboré mi propio plan. ¿Conoce usted en detalle planes de instrucciones anticipatorias o del testamento vital?*
	Indicar que como médico usted ya completó una forma de instrucciones.	*¿Ha pensado usted alguna vez el tipo de atención que desearía recibir si se agravase tanto que no pudiese hablar por sí mismo? Ésta es la finalidad de los planes de instrucciones anticipatorias.*
	Indicar que usted trata de elaborar los planes de instrucciones anticipatorias, para todos los pacientes, independientemente del pronóstico individual.	*No hay un solo punto de la salud que no hayamos comentado y le expongo esta situación porque es muy delicada para todos, sean sanos o enfermos, viejos o jóvenes.*
	Explicar los objetivos del proceso de que el paciente haga valer sus derechos y asegurar que el médico y el tercero o representante entienden las preferencias de él.	*Es importante contar a la mano con muchas copias de los lineamientos para las instrucciones anticipatorias, incluso dentro de la sala de espera, para los pacientes y su familia.*
	Aportar suficientes publicaciones al paciente que incluyan la atención médica avanzada que prefiera usar.	*Conocer los recursos de las formas específicas de cada población o estado (se pueden obtener de www.nhpco.org).*
	Recomendar al paciente que identifique a un tercero que se encargue de decisiones y que acudirá a la siguiente reunión.	
Comentarios estructurados de situaciones en que intervendrá el paciente	Afirmar que el objetivo de todo el proceso es cumplir con los deseos del enfermo si éste pierde su capacidad de decisión.	*Utilizar una hoja estructurada y situaciones típicas.*
	Conocer los objetivos generales del paciente en relación con los cuidados clínicos y de salud. Conocer las preferencias del paciente respecto a intervenciones específicas en algunas situaciones sobresalientes y comunes. Auxiliar al paciente a que defina el "umbral o situación límite" para emprender intervenciones de omitir o interrumpir procedimientos o intervenciones. Definir las preferencias del enfermo en cuanto al papel que jugará el tercero o el representante.	*Comenzar los comentarios al señalar el caso del estado vegetativo permanente y mencionar otras situaciones como recuperarse de un problema agudo con una discapacidad residual grave; solicitar al paciente que indique sus preferencias en relación con intervenciones específicas como el uso de ventiladores, nutrición artificial y reanimación cardiopulmonar y después mencionar intervenciones menos penetrantes como transfusiones de sangre y antibioticoterapia.*
Revisar las preferencias del paciente	Una vez que el paciente ha tomado decisiones en cuanto a intervenciones, se revisan para asegurar que son congruentes y que el representante o tercero las conoce.	
Dejar constancia escrita de las preferencias del enfermo.	Completar formalmente los lineamientos de instrucciones anticipatorias y pedir a un testigo que estampe su firma.	
	Dar una copia al paciente y a su representante.	
	Colocar una copia en el expediente clínico del enfermo y un resumen en las notas de evolución.	
Actualizar las órdenes	En forma periódica y si suceden grandes cambios en el estado clínico se revisan las órdenes de instrucciones con el paciente y se realizan modificaciones.	
Se llevará a la práctica las instrucciones y órdenes	Las órdenes comenzarán a cumplirse en la práctica sólo cuando el paciente no pueda hacer decisiones clínicas por sí mismo.	
	Se leen de nuevo las instrucciones para tener la seguridad de su contenido.	
	Comentar los actos o medidas propuestas con base en las instrucciones u órdenes con el representante.	

preferencias específicas del paciente o la decisión del familiar son las que tienen prioridad en caso de conflicto. Algunas entidades federativas de Estados Unidos han comenzado a practicar las llamadas "Ordenes del Médico para Emprender Medidas para Prolongar la Vida" (POLST, *Physician Orders for Life-Sustaining Treatment*), que se basan en la comunicación entre el personal asistencial y los pacientes, para incluir orientación sobre las medidas terminales, en una hoja de color, que sigue el paciente en diversos entornos terapéuticos. Los métodos para completar los documentos de instrucciones anticipatorias varían con las leyes de cada estado.

A veces genera confusión diferenciar entre los documentos estatutarios y los consultivos. Los primeros son elaborados para cumplir con leyes estatales importantes, en tanto que los segundos se integran de modo que reflejen los deseos del enfermo. Los dos son legales, el primero con apego a las leyes estatales y el segundo respecto a la ley constitucional.

ASPECTOS LEGALES Para el año 2017, 48 estados y el distrito de Columbia promulgaron la legislación sobre voluntad anticipatoria. Massachusetts y Michigan son los dos estados que carecen de legislación sobre voluntad anticipatoria. Indiana tiene una declaración de procedimientos prolongada. Los estados difieren en los requerimientos para las directrices avanzadas, ya sea la necesidad de testigos, cuántos testigos o la participación de un notario. En 26 estados las leyes estatales de voluntad anticipatoria no son válidos para mujeres embarazadas. Todos los estados, con excepción de Alaska, han promulgado leyes de poder duradero para la atención a la salud que permiten que los pacientes designen una tercera persona que tome decisiones, con autoridad para terminar los tratamientos que sostengan la vida. Sólo en Alaska la ley prohíbe que un representante termine los tratamientos para mantener la vida en mujeres embarazadas.

En Estados Unidos, la Suprema Corte ha dictaminado que los pacientes tienen el derecho constitucional de decidir si rechazan y terminan las intervenciones médicas, incluidas las que prolongan la vida y que las personas mentalmente incompetentes pueden hacer valer tal derecho al aportar pruebas "claras y convincentes" de sus preferencias. Como los lineamientos de instrucciones anticipatorias (atención médica avanzada) permiten a los pacientes aportar tal evidencia, los comentadores aceptan que están protegidos constitucionalmente. Muchos de los comentadores piensan que el estado tiene que aceptar cualquier instrucción anticipatoria clara, escrita o no en un documento "oficial". Muchos estados han promulgado leyes explícitamente para reconocer instrucciones fuera del estado. Si el paciente no utiliza una forma estatutaria sería recomendable agregarla a las instrucciones anticipatorias que se utilicen. El personal sanitario puede obtener fácilmente formatos estatales específicos, sin costo a través de la página electrónica de la National Hospice and Palliative Care Organization (http://www.nhpco.org).

Reembolsos: Desde el 1 de enero de 2016, los *Centers for Medicare and Medicaid Services* modificaron el esquema de pagos a los médicos para reembolso por análisis para planificación de la atención avanzada (ACP, *advance care planning*) bajo los códigos 99497 y 99498 de la CPT. Las sesiones deben ser voluntarias e incluir explicaciones sobre planificación de cuidados avanzados, pero no necesitan incluir una documentación avanzada

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 9-4 Manifestaciones físicas y síntomas psicológicos frecuentes en enfermos terminales

MANIFESTACIONES FÍSICAS	SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS
Dolor	Ansiedad
Fatiga y debilidad	Depresión
Disnea	Sensación de desolación
Insomnio	Vida sin valor
Resequedad de la boca	Irritabilidad
Anorexia	Menor concentración
Náusea y vómito	Confusión
Estreñimiento	Delirio
Tos	Ausencia de libido
Edema de brazos o piernas	
Prurito	
Diarrea	
Disfagia	
Mareo	
Incontinencia fecal y urinaria	
Insensibilidad/hormigueo de manos o pies	

completa. Pueden expedirse múltiples facturas por las sesiones si se requieren varios encuentros.

INTERVENCIONES

SIGNOS FÍSICOS Y SU TRATAMIENTO

Se ha hecho gran énfasis a las formas de enfocar el dolor de los agonizantes. Algunas instituciones han hecho de la valoración del dolor el quinto signo vital, para destacar su importancia; grandes sistemas asistenciales, como el *Veterans Administration* y organismos acreditadores como la *Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations* (JCAHO) han hecho énfasis en dar gran importancia al dolor. Lo anterior incluye al dolor como el quinto signo vital, un elemento simbólicamente importante, pero ningún dato corrobora que hayan mejorado las prácticas de su tratamiento y control. A la luz de la creciente crisis de opioides en Estados Unidos se ha iniciado el análisis del énfasis en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, en el año 2017 los estándares de la JCAHO recomendaron el tratamiento no farmacológico del dolor, así como la identificación de los factores de riesgos psicosociales para la adicción. La buena atención paliativa requiere mucho más que un buen control del dolor. La frecuencia de los síntomas varía con la enfermedad y con otros factores. Las manifestaciones físicas y psicológicas en sujetos en fase terminal incluyen dolor, fatiga, insomnio, anorexia, disnea, depresión, ansiedad, náusea y vómito. En los últimos días de la vida también es frecuente el delirio terminal. Las valoraciones de individuos con cáncer avanzado han demostrado que los pacientes muestran en promedio 11.5 diferentes manifestaciones físicas y psicológicas **(cuadro 9-4)**.

Las valoraciones para establecer la etiología de tales síntomas por lo común se centran en la anamnesis y la exploración física. En algunos casos, los procedimientos radiológicos y diagnósticos de otro tipo aportan suficiente beneficio para orientar en lo que se refiere a las medidas paliativas óptimas que justifiquen riesgos, posibles molestias e incomodidades, en particular al individuo en estado muy grave. En este capítulo se exponen sólo algunas de las manifestaciones comunes en que es difícil su tratamiento y control. **En los capítulos 41 y 65, 27 y 42, se señalan más datos sobre el tratamiento de otras manifestaciones como náuseas, vómitos, insomnio y diarrea, respectivamente.**

Dolor • **FRECUENCIA** La frecuencia del dolor varía en forma significativa entre los pacientes con enfermedades terminales. El cáncer (cerca de 85%), CHF (alrededor de 75%) y sida se han asociado con una elevada prevalencia de dolor en comparación con otras enfermedades avanzadas como COPD (~45%), nefropatía crónica (~40%) y demencia (~40%). Un metaanálisis de adultos con enfermedad terminal o avanzada encontraron prevalencia del dolor de 30 a 94% en pacientes con cáncer en comparación con 21 a 77% para COPD, 14 a 78% para CHF, 11 a 83% para nefropatía crónica, 14 a 63% para demencia y 30 a 98% para sida.

ETIOLOGÍA Hay dos tipos de dolor: nociceptivo y neuropático. El dolor nociceptivo se divide en dolor somático o visceral. El *dolor somático* es el resultado de la estimulación mecánica o química directa de nociceptores y el envío normal de señales nerviosas al cerebro. Tiende a ser localizado, molesto, pulsátil y espasmódico. El ejemplo clásico es el que causan las metástasis en huesos. El *dolor visceral* es causado por nociceptores en el tubo digestivo, las vías respiratorias y otros aparatos y sistemas. Es un tipo de dolor profundo o cólico que aparece clásicamente en cuadros como pancreatitis, infarto del miocardio o la invasión tumoral de vísceras. El *dolor neuropático* proviene de señales nerviosas alteradas. Los pacientes lo describen como ardoroso o choque eléctrico. Entre los ejemplos clásicos están el dolor posapoplejía, invasión del plexo braquial por tumor y neuralgia posherpética.

VALORACIÓN El dolor es una vivencia subjetiva y con base en las circunstancias, la perspectiva y el estado fisiológico del paciente, la misma lesión física o cuadro patológico puede generar niveles diferentes de dolor expresado y la necesidad de que sea aliviado. La valoración sistemática comprende: 1) tipo: pulsátil, espasmódico, ardoroso y otros; 2) periodicidad: continuo, con exacerbaciones o sin ellas o incidente; 3) sitio; 4) intensidad; 5) factores que lo modifican; 6) efectos de los tratamientos; 7) impacto en la función, y 8) impacto en el paciente. Cabe recurrir a algunos índices validados de valoración del dolor como la *Visual Analogue Scale* (VAS), el *Brief Pain Inventory* (BPI) o el *Numerical Pain Rating Scale* (NRS-11). Se han desarrollado otras escalas para el dolor neuropático, como la *Neuropathic Pain Scale* y el *DN4 Questionnaire*. Es esencial realizar revaloraciones frecuentes para conocer y medir los efectos de las intervenciones.

INTERVENCIONES El personal asistencial debe adaptar las intervenciones contra el dolor a cada individuo y el objetivo es el tratamiento anticipatorio del dolor crónico y el alivio del dolor intercurrente. Al final de la vida casi nunca hay razones para dudar del dolor referido por el paciente. Con la crisis de opioides en Estados Unidos se ha puesto más énfasis en hacer de los opioides uno de los componentes de la analgesia multimodal. No obstante, al final de la vida, los analgésicos, en especial los opioides, permanecen como la base del tratamiento. Si son ineficaces y se necesitan intervenciones no farmacológicas (incluidas radioterapia o métodos anestésicos o neuroquirúrgicos como el bloqueo de nervios periféricos o fármacos epidurales), se debe consultar el dolor con un especialista.

Las intervenciones farmacológicas cumplen con el esquema de tres pasos de la Organización Mundial de la Salud, que comprende la "escalera de analgésicos", que son analgésicos no opioides, opioides de "potencia mediana", un opioides "de alta potencia" con o sin fármacos auxiliares **(cap. 10)**. Los analgésicos no opioides son los fármacos preferidos contra el dolor de poca intensidad, en particular los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs)*; actúan al inhibir las prostaglandinas periféricas y al disminuir la inflamación, aunque también pueden tener efectos en el sistema nervioso central (SNC). Suelen mostrar un efecto terapéutico máximo. El ibuprofeno en dosis incluso de 2 400 mg/día, tiene riesgo mínimo de ocasionar hemorragia y falla renal y constituye un producto satisfactorio en la selección inicial. En personas con antecedente de hemorragia grave de tubo digestivo, es mejor no usar dicho fármaco. En individuos con antecedente de gastritis leve o enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux diasease)* se deben utilizar antiácidos como los inhibidores de la bomba de protones. Otro fármaco alternativo es el paracetamol en individuos con antecedente de hemorragia de tubo digestivo y se puede utilizar de manera inocua en dosis incluso de 4 g al día en cuatro dosis divididas. En personas con disfunción hepática por metástasis o de otras causas y en pacientes con consumo alto de alcohol, se debe disminuir la dosis.

Si no bastan los analgésicos no opioides se recurre a los opioides, los cuales interactuan con los receptores opioides μ en el SNC para activar las neuronas que inhiben el dolor. Muchos son antagonistas de receptores δ y κ. Los agonistas de receptores, como la morfina, codeína y fentanilo, producen analgesia al activar las neuronas inhibidoras del dolor en el SNC. Los agonistas parciales como la buprenorfina tienen un efecto terapéutico máximo para la analgesia y un potencial menor para el abuso. Son de utilidad para el dolor posagudo, pero no deben utilizarse para el dolor crónico en la atención al final de la vida. Los antagonistas puros como la naloxona y metilnaltrexona se utilizan para antagonizar los efectos de los opioides.

En primer lugar, se utilizan los opioides "débiles" como la codeína. Si no alivian el dolor después de incrementar la dosis, se utilizan opioides "fuertes" como la morfina, en dosis de 5 a 10 mg cada 4 h. Sin embargo, el límite entre opioides "débiles y fuertes" no se acepta a menudo, ya que suelen preferirse dosis más bajas de opioides "fuertes" sobre dosis similares o más grandes de opioides "débiles" y diferentes síndromes dolorosos tienen tratamientos preferidos diferentes. No obstante, los analgésicos no opioides deben combinarse con opioides, ya que pueden potenciar los efectos de los opioides.

Biblioteca Médica Virtual

En caso de dolor continuo se administran los opioides en un esquema regular día y noche, compatible con la duración de la analgesia. Es importante no administrarlos sólo cuando hay dolor; el objetivo es evitar que aparezca el dolor. También se administran fármacos de rescate como morfina líquida contra el dolor intercurrente, por lo regular un quinto de la dosis inicial (20%); se indica al paciente que el uso del fármaco de rescate no lo exime de que reciba la siguiente dosis corriente de los analgésicos. Si después de 24 h no hay control del dolor y éste reaparece antes de la dosis siguiente, al grado de obligar al paciente a utilizar el fármaco de rescate, se debe aumentar la dosis diaria del opioide, con la dosis total de fármaco de rescate utilizado por el paciente o por el uso de la mitad en el caso del dolor moderado y de toda la dosis (100%) contra el dolor intenso, de la dosis diaria recomendada.

Al inicio no está indicado utilizar preparados de liberación extendida; primero se debe centrar en el uso de preparados de acción breve en las primeras 24 a 48 h, para seleccionar la dosis; de ese modo los clínicos podrán calcular las necesidades de opioides. Una vez que cede el dolor con el uso de preparados de acción breve, el médico debe cambiar a otros de liberación extendida e incluso con un régimen estable a base de ellos el paciente puede tener dolor incidente o imprevisto, como el que ocurre durante el movimiento o cambios de apósitos. Antes de tales episodios predictibles se recurre a preparados de acción breve. Los pacientes, a pesar de que es una situación menos común, pueden tener la llamada "ineficacia al final de la dosis" en el caso de opioides de acción larga; en tal situación el dolor surge 8 h después de recibirlos, en el caso de administrar el fármaco cada 12 h. En tales situaciones conviene probar cada 8 h el fármaco que se administraba cada 12 h.

Por las diferencias existentes en los receptores de opioides, la tolerancia cruzada entre tales fármacos es incompleta y se pueden observar efectos secundarios distintos con opioides diferentes. Por tal razón, si no alivia el dolor o surgen diversos efectos adversos conviene cambiar a otro opioide; en cambio, se debe iniciar con 50 a 75% de la dosis equianalgésica publicada del nuevo opioide.

A diferencia de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), los opioides no tienen efecto terapéutico máximo; en consecuencia, no existe una dosis máxima independiente del número de miligramos que reciba el paciente. La dosis apropiada es la necesaria para aliviar el dolor; ello constituye un aspecto importante que los médicos deben explicar al paciente y su familia. Es muy poco probable que el sujeto en fase terminal desarrolle adicción o depresión respiratoria excesiva. El temor de que surjan tales efectos no es impedimento para incrementar las dosis de los opioides si no se logra suficiente analgesia del dolor en el individuo o para justificar el uso de antagonistas de opioides.

Es necesario prever y tratar de forma anticipatoria los efectos secundarios de los opioides. Casi todos los pacientes muestran estreñimiento, que puede ser debilitante (véase adelante). El hecho de que no se pueda evitar el estreñimiento disminuye el apego terapéutico. El tratamiento preferido es la prevención. Los catárticos (dos tabletas de senósidos al ir a la cama por la noche), los ablandadores de heces (decusato, 100 mg por VO c/24 h) o laxantes (lactulosa, 30 mL c/24 h) se consideran como el tratamiento de primera línea. Para los casos resistentes al tratamiento, deben considerarse los antagonistas de opioides u otros tratamientos, como la lubiprostona.

La metilnaltrexona es un preparado que combate el estreñimiento inducido por opioides al bloquear los receptores periféricos, pero no los centrales, en lo que se refiere a la analgesia. En estudios con testigos que recibieron placebo se demostró que tiene efecto laxante en término de 24 h de administrada. Como ocurre con el uso de opioides, en promedio, 33% de sujetos que utilizan metilnaltrexona presenta náusea y vómito, pero a diferencia del estreñimiento, surge tolerancia por lo común en término de una semana. Por esa causa, cuando se inicia el uso de opioides a menudo se administran con fin profiláctico la metoclopramida o un antagonista serotoninérgico y su uso se interrumpirá después de una semana. La olanzapina también posee propiedades antinauseosas y es eficaz para combatir el delirio o la ansiedad, con la ventaja de que incrementa moderadamente el peso corporal.

Un efecto secundario frecuente de los opioides es la somnolencia que por lo común cede en una semana. Para los casos graves o resistentes el tratamiento debe considerarse la farmacoterapia. Los fármacos mejor estudiados son las dextroanfetamina, un psicoestimulantes, el metilfenidato y el modafinilo, aunque es débil la evidencia con respecto a su eficacia. El modafinilo tiene la ventaja de dosificación una vez al día en comparación con la dosificación c/12 h del metilfenidato.

Los individuos muy graves que necesitan analgesia por largo tiempo rara vez se tornan adictos. La sospecha de adicción no debe ser motivo para interrumpir el uso de analgésicos en enfermos terminales. Los pacientes y su familia tal vez no administren los opioides recetados, por miedo a la adicción o a la dependencia. Los médicos y el personal asistencial deben tranquilizar a ambas partes al señalarles que el paciente no se tornará adicto a los opioides, si se les utiliza tal como se les receta para aliviar el dolor; dicho miedo no debe evitar la administración con horario. Sin embargo, los fármacos pueden utilizarlos otros miembros de la familia o venderlos de manera ilícita; por tanto, se debe orientar al paciente y a quienes lo cuidan, sobre la necesidad de almacenar de manera segura los opioides. Sin embargo, puede ocurrir el uso de los fármacos por otros miembros de la familia o su venta ilegal. Podría ser necesario recomendar al paciente y el cuidador sobre el almacenamiento seguro de opioides. El contrato escrito con el paciente y con la familia puede ser de utilidad. Si esto fracasa, podría ser necesario transferir al paciente a una institución segura.

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis del fármaco para lograr el mismo nivel de alivio del dolor, sin cambios en la enfermedad. En el caso de personas en fase avanzada, la necesidad de aumentar las dosis para analgesia por lo regular proviene de la evolución de la enfermedad y no de la aparición de tolerancia. La dependencia física se manifiesta por síntomas ocasionados por la interrupción repentina del uso de opioides y es importante no confundirla con la adicción.

En años recientes, los peligros potenciales de los opioides se han vuelto cada vez más aparentes. Para ayudar a mitigar el riesgo de estos fármacos potentes, deben utilizarse varias estrategias para reducir el riesgo de uso aberrante de los fármacos. Al inicio, todo paciente debe ser valorado por su nivel de riesgo individual. Aunque hay múltiples encuestas disponibles, lo que incluye la *Opioid Risk Tool*, ninguna ha ganado uso amplio o validación. En términos generales es importante realizar la detección previa de sustancias de abuso y de trastornos psiquiátricos mayores.

Para pacientes que parecen estar en alto riesgo, deben realizarse esfuerzos multidisciplinarios para reducir el riesgo de consecuencias adversas, como adicción o uso inadecuado de los fármacos. Las estrategias de prescripción incluyen elegir opioides con duración de acción más prolongada y con menor valor en la calle, como la metadona y prescribir cantidades más pequeñas con vigilancia más frecuente. Las opciones de vigilancia incluyen la detección periódica en orina y el envío con especialistas en dolor. En algunos casos podría ser razonable considerar ofrecer opioides de acción corta para el dolor intercurrente. En ninguna situación debe interrumpirse la analgesia adecuada a causa del riesgo.

Los analgésicos complementarios son fármacos no opioides que potencian los efectos analgésicos de los opioides. Asumen importancia especial en el tratamiento del dolor neuropático. La gabapentina, un anticonvulsivo estudiado inicialmente para la neuralgia posherpética, hoy en día es el tratamiento de primera línea para el dolor neuropático por diversas causas. La administración de gabapentina se inicia con dosis de 100 a 300 mg dos a tres veces al día y cada tres días se incrementa la dosis 50 a 100%. Por lo común, son eficaces 900 a 3 600 mg/día en dos o tres fracciones. La combinación de gabapentina y nortriptilina puede ser más eficaz que la gabapentina sola. La confusión y la somnolencia son efectos secundarios de la gabapentina, en particular en el anciano y se deben informar. La pregabalina puede ser útil también y tiene el mismo mecanismo de acción que la gabapentina, pero se absorbe de manera más eficaz en el tubo digestivo. La lamotrigina es un fármaco novedoso con mecanismo de acción desconocido, pero que ha demostrado su eficacia. Se recomienda iniciar con 25 a 50 mg/día, incrementando a 100 mg/día. La carbamazepina, fármaco de primera generación, ha sido eficaz en estudios con asignación al azar contra el dolor neuropático. Otros complementos anticonvulsivos que pueden ser eficaces incluyen el topiramato (25 a 50 mg una o dos veces al día hasta completar 100 a 300 mg/día) y la oxcarbazepina (75 a 300 mg dos veces al día y aumentar a 1 200 mg dos veces al día).

Los glucocorticoides, en particular la dexametasona administrada una vez al día, es útil para disminuir la inflamación que causa dolor, al tiempo que eleva el ánimo, la energía y el apetito. Sus principales efectos secundarios son confusión, dificultad para dormir y retención de líquidos. Los glucocorticoides son en especial eficaces contra el dolor óseo y el abdominal, por distensión del tubo digestivo o del hígado. Otros fármacos como la clonidina y el baclofeno pueden ser eficaces como analgésicos. Son complementos y es mejor utilizarlos junto con los opioides y no como sustitutos. La metadona dosificada con precaución por su semivida impredecible en muchos enfermos es activa a nivel del receptor de *N*-metil-D-aspartamato *(NMDA, N-methyl-D-aspartamate)* y es útil en síndromes dolorosos complejos y el dolor neuropático. Por lo común se le reserva para situaciones en que son ineficaces o no asequibles los opioides de primera línea (morfina, oxicodona e hidromorfona).

Es posible tratar el dolor óseo causado por metástasis aisladas, con radioterapia. Ese tipo de dolor proveniente de metástasis múltiples puede

Biblioteca Médica Virtual

ceder con radiofármacos como el estroncio-89 y el samario-153; los bisfosfonatos como el pamidronato (90 mg cada cuatro semanas) y la calcitonina (200 UI intranasal una o dos veces al día) también proporcionan alivio para el dolor óseo, pero pueden tener inicios de acción de múltiples días.

Estreñimiento • **FRECUENCIA** Según informes, el estreñimiento afecta hasta 70 a 100% de los pacientes que necesitan cuidados paliativos.

ETIOLOGÍA La hipercalcemia y otros factores pueden causar estreñimiento, pero es una consecuencia predecible del uso de analgésicos opioides y para aliviar la disnea y de los antidepresores tricíclicos, por sus efectos anticolinérgicos, también por la inactividad y dietas deficientes, que son comunes en individuos en muy grave estado. El estreñimiento sin tratamiento puede originar dolor y vómito sustanciales y acompañarse de confusión y delirio. Si se utilizan opioides y otros fármacos que se sabe causan estreñimiento, se deben realizar medidas preventivas.

VALORACIÓN Puede ser difícil valorar el estreñimiento, porque las personas no describen de forma diferente. Cuatro escalas de valoración utilizadas a menudo incluyen *Bristol Stool Form Scale*, la *Constipation Assessment Scale*, la *Constipation Visual Analogue Scale* y la *Eton Scale Risk Assessment for Constipation*. El *Bowel Function Index* puede utilizarse para cuantificar el estreñimiento inducido por opioides. El médico debe conocer y definir los hábitos defecatorios del enfermo, así como cualquier cambio en las características subjetivas y objetivas, lo que incluye la frecuencia de defecación, consistencia de las heces y su volumen. Se realiza exploración abdominal y rectal para descartar abdomen agudo o retención fecal. Rara vez se necesitan valoraciones radiográficas, salvo una radiografía simple de abdomen en casos en que se sospeche obstrucción.

INTERVENCIÓN Los objetivos de cualquier intento para corregir el estreñimiento en los días finales de la vida incluyen estrategias para restablecer hábitos defecatorios cómodos, así como aliviar el dolor y las molestias. En este sentido son útiles la actividad física, la hidratación adecuada y algunas dietoterapias, pero cada uno tiene limitada eficacia en el caso de las personas más graves y la fibra vegetal puede exacerbar problemas dentro del marco de la deshidratación y si el problema se origina en la vida sedentaria del enfermo. En presencia de opioides está contraindicada la fibra. Los elementos fundamentales del tratamiento **(cuadro 9-5)** son laxantes estimulantes y osmóticos, reblandecedores de heces, líquidos y enemas. Para evitar el estreñimiento causado por los opioides y otros fármacos se debe recurrir a la combinación de un laxante y un reblandecedor de heces (como el sen y el docusato). Si después de varios días de tratamiento el enfermo no ha defecado, se necesita el tacto rectal para extraer el material impactado y colocar un supositorio. Si es inminente la obstrucción intestinal o la estasis gástrica, puede ser útil el octreótido para disminuir las secreciones. Si se sospecha que la dismotilidad es el mecanismo, puede ser útil la metoclopramida.

CUADRO 9-5 Fármacos para tratar el estreñimiento

INTERVENCIÓN	DOSIS	COMENTARIO
Laxantes estimulantes		Agentes que estimulan directamente el peristaltismo y pueden disminuir la absorción de agua por el colon.
Jugo de ciruela	120 a 240 mL/día	Actúan en término de 6 a 12 h
Senósidos (Sen)	2 a 8 tabletas VO cada 12 h	
Bisacodilo	5 a 15 mg/día VO o PR	
Laxantes osmóticos		Sustancias que no se absorben; atraen y conservan agua en el tubo digestivo.
Lactulosa	15 a 30 mL VO cada 4 a 8 h	La lactulosa puede ocasionar flatulencia y timpanismo.
Hidróxido de magnesio (leche de magnesia)	15 a 30 mL/ día VO	La lactulosa actúa en término de un día y los productos de magnesio en 6 h.
Citrato de magnesio	125 a 250 mL/día VO	
Reblandecedores de heces		Las sustancias mencionadas actúan al aumentar la secreción de agua y también funcionan como detergentes al incrementar la penetración de agua en las heces.
Docusato sódico	300 a 600 mg/día VO	Actúan en término de 1 a 3 días.
Docusato cálcico	300 a 600 mg/día VO	
Supositorios y enemas		
Bisacodilo	10 a 15 PR al día	
Enema de fosfato sódico	PR al día	Dosis fija 4.5 onzas, enema de Fleet.

Náusea • **FRECUENCIA** Hasta 70% de personas con cáncer avanzado tienen náusea, que se define como el deseo subjetivo de vomitar.

ETIOLOGÍA La náusea y el vómito son causados por estimulación de cuatro sitios particulares: el tubo digestivo, el sistema vestibular, la zona de desencadenamiento de quimiorreceptores (CTZ, *chemoreceptor trigger zone)* y la corteza cerebral. Los tratamientos médicos contra la náusea buscan actuar en tales receptores en estos sitios: el tubo digestivo contiene mecanorreceptores, quimiorreceptores y receptores del tipo 3 de la 5-hidroxitriptamina (5HT3); el sistema vestibular probablemente incluye receptores de histamina y acetilcolina y CTZ incluye quimiorreceptores, receptores dopamínicos tipo 2 y receptores de 5-HT3. Un ejemplo de náusea que muy probablemente es mediada por la corteza cerebral es la de tipo anticipatorio antes de recibir una dosis de un quimioterapéutico u otros estímulos nocivos.

Entre las causas específicas de las náuseas están los cambios metabólicos (insuficiencia hepática, uremia por insuficiencia renal, hipercalcemia); obstrucción intestinal, estreñimiento, infección, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vestibulopatía, metástasis cerebrales, fármacos (antibióticos, NSAID, inhibidores de la bomba de protones, opioides y quimioterapéuticos) y radioterapia. La ansiedad también contribuye a la náusea.

INTERVENCIÓN Las medidas médicas contra la náusea se orientan a la causa anatómica y la mediada por receptores, que se puede identificar por la anamnesis y la exploración física minuciosas. Cuando no se identifica una causa específica de la náusea, muchos recomiendan iniciar el tratamiento con metoclopramida, con un antagonista de los receptores serotoninérgicos tipo III (5-HT3) como ondansetrón, granisetrón, palonosetrón, dolasetrón, tropisetrón o ramosetrón, un antagonista de dopamina como clorpromazina, haloperidol o proclorperazina. Si se sospecha hipomotilidad, un fármaco eficaz puede ser la metoclopramida. Si se piensa en inflamación del tubo digestivo, los glucocorticoides como la dexametasona son el fármaco preferido. En el caso de náusea que surge después de quimioterapia y radioterapia, se recomienda utilizar algunos de los antagonistas del receptor de 5-HT3 o antagonistas de neurocinina-1, como aprepitant o fosaprepitant. Los médicos deben evitar que aparezca la náusea ulterior al uso de quimioterapéuticos en vez de tratarla una vez que surge. Las guías clínicas actuales recomiendan adaptar la potencia de los fármacos y los tratamientos al riesgo emético específico que conlleva un quimioterapéutico particular. Si se sospecha una causa vestibular (como la cinetosis o la laberintitis), son eficaces los antihistamínicos como la meclicina (cuyo principal efecto secundario es la somnolencia) o los anticolinérgicos como la escopolamina. En la náusea anticipatoria, los pacientes pueden beneficiarse de intervenciones no farmacológicas, como biorretroalimentación o hipnosis; también está indicada una benzodiacepina como el lorazepam. Los principales efectos secundarios, como ocurre con los antihistamínicos, son somnolencia y confusión.

El uso de la marihuana con fines médicos o los canabinoides orales para el tratamiento paliativo de la náusea es motivo de controversia, ya que no existen estudios clínicos con grupo testigo que muestran su eficacia para pacientes al final de la vida. Un metaanálisis realizado en el año 2015 demostró que "evidencia de baja calidad sugiere que los canabinoides se asocian con mejoría en la náusea y vómito por quimioterapia" y tales tratamientos no son mejores que los antagonistas de los receptores 5-HT3 y en ocasiones pueden causar síndrome de hiperemesis por canabinoides. Los pacientes de edad avanzada (la mayoría de los individuos moribundos) parecen tolerar mal los canabinoides.

Disnea • **FRECUENCIA** La disnea es la experiencia subjetiva de falta de aire. Más de 50% y hasta 75% de los pacientes moribundos con cáncer pulmonar, COPD y cardiopatía experimentan disnea en algún momento al final de la vida. La disnea constituye una de las manifestaciones físicas más molestas y angustiantes y tal vez sea más agobiante que el dolor.

VALORACIÓN Como ocurre con el dolor, la disnea es una vivencia subjetiva que tal vez no guarde relación con índices objetivos de P_{O2}, P_{CO2} o la frecuencia respiratoria. Por tal razón, las mediciones de la saturación de oxí-

Biblioteca Médica Virtual

geno por oximetría de pulso o los gases en sangre rara vez son útiles para orientar el tratamiento. Los médicos, a pesar de las limitaciones de los métodos existentes de valoración, deben abordar y corroborar regularmente la vivencia de la disnea y su intensidad, por parte del paciente. Los lineamientos recomiendan escalas análogas para valorar la intensidad de los síntomas y los efectos del tratamiento. Entre las causas tratables o potencialmente reversibles de la disnea están infección, derrame pleural, émbolos y edema pulmonar, asma y compresión de las vías respiratorias por un tumor. Sin embargo, se analiza con precaución antes de emprender técnicas diagnósticas, la rentabilidad de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas para pacientes a los que les queda poco tiempo de vida. A menudo es imposible identificar el origen específico y la disnea es la consecuencia de evolución de la enfermedad primaria que es imposible tratar. La ansiedad causada por la disnea y la sensación de ahogo pueden exacerbar de forma importante la disnea primaria en un ciclo de refuerzo negativo.

INTERVENCIONES Si se identifican causas reversibles o tratables, se corrigen en la medida en que sean menos agobiantes que la propia disnea, los efectos secundarios de tratamientos como el drenaje repetitivo de los derrames o los anticoagulantes. Pueden estar justificados tratamientos más intensivos como colocar una endoprótesis en una lesión bronquial si se advierte que la disnea proviene de la invasión tumoral en ese sitio y si el paciente y su familia entienden y aceptan los riesgos del procedimiento.

Por lo común el tratamiento es sintomático **(cuadro 9-6)**. El oxígeno complementario no parece ser eficaz. "Una revisión sistemática de las publicaciones médicas no demostró un efecto beneficioso consistente de la inhalación de oxígeno en comparación con la inhalación de aire para los participantes en un estudio que tenían disnea por cáncer o insuficiencia cardiaca en etapa terminal". Por tanto, el oxígeno podría ser sólo un placebo muy costoso. Los opioides en dosis pequeñas disminuyen la sensibilidad del centro respiratorio central y la sensación de disnea. Si los enfermos no reciben tales fármacos se inicia con los menos potentes; si ya reciben opioides habrá que utilizar morfina u otros productos más potentes de este tipo. Los datos de estudios comparativos no confirman el uso de opioides nebulizados contra la disnea en pacientes en etapa terminal. Las fenotiazinas y la cloropromazina pueden ser útiles si se combinan con los opioides. Las benzodiacepinas también son útiles en el enfermo que presenta ansiedad, pero es mejor no utilizarlas como elementos de primera línea ni administrarlas si no existe ansiedad en el individuo en el tratamiento de la disnea. Si existe el antecedente de COPD o asma, pueden ser de utilidad los broncodilatadores y los glucocorticoides inhalados. En caso de edema pulmonar por insuficiencia cardiaca conviene lograr la diuresis con fármacos como la furosemida. Se evitan las secreciones excesivas que se pueden contrarrestar con escopolamina por vía transdérmica o intravenosa. Entre las intervenciones más generales que puede realizar el personal médico es sentar erecto al enfermo; eliminar humos u otros irritantes como perfumes; contar con suficiente aire fresco con humedad adecuada y llevar al mínimo otros factores que intensifiquen la ansiedad.

CUADRO 9-6 Fármacos para tratar la disnea

INTERVENCIÓN	DOSIS	COMENTARIOS
Opioides débiles		Para pacientes con disnea leve
Codeína (o codeína con 325 mg de acetaminifeno)	30 mg VO cada 4 h	Para pacientes que no han usado opioides
Hidrocodona	5 mg VO cada 3 h	
Opioides potentes		Para pacientes que han usado opioides y que tienen disnea moderada a intensa
Morfina	5 a 10 mg VO cada 4 h	Para pacientes que hayan recibido opioides contra el dolor y otros síntomas
	30 a 50% de la dosis inicial de opioides cada 4 h	
Oxicodona	5 a 10 mg VO cada 4 h	
Hidromorfona	1 a 2 mg VO cada 4 h	
Ansiolíticos		Administrar una dosis cada hora hasta que se obtenga relajación y otra para mantenimiento
Lorazepam	0.5 a 2 mg VO/SL/IV diariamente para seguir cada 4 a 6 h	
Clonazepam	0.25 a 2 mg VO cada 12 h	
Midazolam	0.5 mg por vía IV cada 15 min	

Fatiga • **FRECUENCIA** La fatiga es uno de los síntomas reportados más a menudo, no sólo del tratamiento del cáncer sino también en la atención paliativa de la esclerosis múltiple, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia cardiaca y la infección por VIH. Más de 90% de sujetos en fase terminal presentan fatiga, debilidad o ambos. A menudo la fatiga es uno de los síntomas más agobiantes.

ETIOLOGÍA Es posible dividir las causas de fatiga en el sujeto en fase terminal, como las que resultan de la enfermedad primaria; las que provienen de factores inducidos por la enfermedad como el factor de necrosis tumoral y otras citocinas y de factores secundarios como deshidratación, anemia, infección, hipotiroidismo y efectos adversos de fármacos. Salvo el poco ingreso calórico, la disminución de la masa muscular y los cambios en las enzimas musculares pueden intervenir de forma importante en la fatiga en la fase terminal de la enfermedad. Se han emitido hipótesis sobre la importancia de los cambios en el SNC, en particular el sistema reticular activador, lo que se basa en informes de fatiga en pacientes sometidos a radiación craneal en los que experimentan depresión o los que tienen dolor crónico en ausencia de caquexia u otros cambios funcionales. La depresión y otras causas de angustia psicológica pueden contribuir a la fatiga.

VALORACIÓN Al igual que el dolor y la disnea, la fatiga es un dato clínico subjetivo, ya que representa la sensación de cansancio del paciente y la disminución de la capacidad para realizar trabajo físico. Pueden observarse cambios subjetivos, incluso en la masa corporal. En consecuencia, la valoración depende de lo informado por el propio paciente. Las escalas utilizadas para medirla como el *Edmonton Functional Assessment Tool*, las *Fatigue Selfreport Scales* y la *Rhoten Fatigue Scale* suelen ser adecuadas para investigación, pero no para la aplicación clínica. En la práctica diaria con enfermos quizá el mejor procedimiento para cuantificar el trastorno sería la valoración funcional como el *Karnosfsky Performance Status* o la pregunta elaborada por el *Eastern Cooperative Oncology Group*: "¿Cuántas horas del día pasa acostado en la cama?". En esta valoración de rendimiento funcional que va de 0 a 4, 0 denota la actividad normal; 1, sujeto sintomático sin estar forzosamente acostado; 2, persona que requiere algún tiempo en reposo, pero que pasa acostada menos de la mitad de las horas; 3, en el lecho más de la mitad del día, y 4 en reposo absoluto permanentemente. Dicha escala permite la cuantificación en el transcurso del tiempo y guarda relación con la intensidad global y el pronóstico de la enfermedad. La revisión de la *European Association of Paliative Care* hecha en 2008 también describió algunos instrumentos más largos que incluyeron 9 a 20 puntos como el *Piper Fatigue Inventory*, el *Multidimensional Fatigue Inventory* y el *Brief Fatigue Inventory* (BFI).

INTERVENCIONES Para algunos pacientes hay causas reversibles de la fatiga, como la anemia y la infección que deben ser tratados. Sin embargo, los individuos al final de la vida deben tener un conocimiento realista de que la fatiga no se "curará". El objetivo es disminuir la fatiga y que los pacientes y su familia ajusten sus expectativas. Se recurre a intervenciones conductuales para no culpar al paciente de inactividad y se orienta a sus parientes y a él al señalarle que la enfermedad primaria es la que causa los cambios funcionales que disminuyen los niveles de energía. Entender que el problema es fisiológico y no psicológico es útil para modificar las expectativas en relación con el nivel de actividad física del enfermo. Desde el punto de vista práctico lo anterior pudiera denotar la disminución de las actividades corrientes como las del hogar y cocinar o frenar eventos sociales fuera de la casa y hacer aceptable la recepción de huéspedes mientras que el individuo se pueda quedar acostado en un sofá. Al mismo tiempo, las endorfinas pueden aumentar con la práctica de los regímenes de ejercicio y fisioterapia, disminuir la consunción muscular y aminorar el riesgo de depresión. Además, la fatiga también puede disminuir si se asegura hidratación suficiente sin empeorar el edema. Puede ser útil interrumpir el uso de fármacos que agravan la fatiga como los cardiofármacos, benzodiacepinas, algunos antidepresivos u opioides si el dolor está bien controlado. Al alcanzar los cuidados finales sus etapas últimas, la fatiga puede proteger a los enfermos de mayor sufrimiento y la perseverancia en el tratamiento tal vez sea perjudicial.

Por desgracia, existen pocas intervenciones farmacológicas dirigidas a la fatiga y debilidad. Estudios clínicos con asignación al azar sugieren que los glucocorticoides intensifican la energía y mejoran el ánimo. Se prefiere la dexametasona (8 mg/día) porque se le puede administrar una vez al día y tiene mínima actividad mineralocorticoide. Si surgen beneficios, por

Biblioteca Médica Virtual

lo regular se manifiestan en término de los primeros 30 días. Para la fatiga relacionada con la anorexia, puede ser de utilidad la administración de megestrol (480-800 mg). Los niveles de energía también mejoran con los psicoestimulantes como la dextroanfetamina (5 a 10 mg VO) y el metilfenidato (2.5 a 5 mg VO), aunque los datos de una investigación con asignación al azar no indicaron que este último fármaco brindara beneficios en la fatiga de origen canceroso. Las dosis se administran por la mañana y en la tarde para evitar el insomnio contraproducente. El modafinilo y el armodafinilo, sintetizados contra la narcolepsia, muestran algunos aspectos promisorios en el tratamiento de la fatiga y tienen la ventaja de que se administran una vez al día. No se ha precisado su utilidad exacta contra la fatiga del final de la vida, pero vale la pena intentar su uso si otras intervenciones no son beneficiosas. Pruebas aisladas sugieren que la L-carnitina puede mejorar la fatiga, la depresión y el insomnio.

SEDACIÓN PALIATIVA

Cuando los pacientes experimentan síntomas intensos, como dolor o disnea, que no pueden aliviarse con intervenciones convencionales o bien, si experimentan síntomas agudos catastróficos, como convulsiones incontroladas, podría considerarse la sedación paliativa como una intervención de último recurso. La sedación paliativa se utiliza en situaciones angustiantes que no pueden atenderse de otra forma. Puede abusarse de este recurso si se realiza para acelerar la defunción (que suele no ser cierto), cuando lo solicitan la familia más que como un deseo del paciente o bien, cuando hay otras intervenciones que aún deberían intentarse. El uso de sedación paliativa en casos de angustia existencial o espiritual extremas es aún motivo de controversia. La sedación paliativa debe introducirse sólo después de que el paciente y la familia se han asegurado de que se intentaron todas las demás intervenciones y después de que el paciente y sus seres amados puedan "decir adiós".

La sedación paliativa puede lograrse con un incremento significativo en las dosis de opioides hasta que el paciente se torna inconsciente y después iniciar la administración en goteo continuo. Otro fármaco utilizado a menudo para la sedación paliativa es el midazolam, en dosis de 1 a 5 mg por vía IV cada 5 a 15 min para calmar al paciente, seguido del goteo continuo IV o subcutáneo a dosis de 1 mg/hora. En entornos hospitalarios, puede utilizarse el goteo continuo intravenoso de propofol con 5 μg/kg/min. Existen otros fármacos utilizados con menor frecuencia para la sedación paliativa que incluyen levofloxacina, clorpromazina y fenobarbital.

MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS Y SU TRATAMIENTO

Depresión

• **FRECUENCIA E IMPACTO** La depresión al final de la vida plantea una situación, al parecer paradójica. Muchos individuos piensan que ésta es normal entre los enfermos muy graves porque están agonizando. Muchos se preguntan a menudo: "¿Usted no estaría deprimido?". Sin embargo, la depresión no es parte obligada de la fase terminal de una enfermedad y contribuye a veces al sufrimiento innecesario. Respuestas normales a un trastorno grave son tristeza, ansiedad, ira e irritabilidad, pero en forma característica tienen intensidad pequeña y son transitorias. La tristeza, la ansiedad persistente y las manifestaciones discapacitantes que a veces causan en la esfera física, son anormales y sugieren depresión profunda. Se desconoce el número preciso de pacientes con enfermedad terminal que se encuentran deprimidos, principalmente por la falta de criterios diagnósticos consistentes y de detección. Se sabe que incluso 75% de las personas en fase terminal presenta síntomas de depresión y unos 25% de los pacientes en etapa terminal tienen depresión profunda. La depresión al final de la vida es motivo de preocupación, porque puede afectar la calidad de vida, interferir con el cierre en las relaciones y con la separación laboral, obstruir el apego a las intervenciones médicas y amplificar el sufrimiento asociado con el dolor y con otros síntomas.

ETIOLOGÍA El antecedente de depresión, el haber afectado a algún miembro de la familia o la aparición de un trastorno bipolar y los intentos de suicidio, conllevan un mayor riesgo de depresión en pacientes en fase terminal. Otros síntomas como dolor y fatiga se vinculan con cifras mayores de depresión; el dolor no controlado la exacerba y tal problema puede hacer que los pacientes se sientan más angustiados y vulnerables al dolor. Muchos fármacos utilizados en las fases terminales como los glucocorticoides y algunos antineoplásicos como tamoxifeno, interleucina 2, interferón α y vincristina pueden acompañarse de depresión. Algunos cuadros terminales como el cáncer de páncreas, algunas apoplejías y la insuficiencia cardiaca se acompañan de cifras mayores de depresión, si bien en este sentido no hay consenso. Por último, la depresión puede atribuirse al duelo por la pérdida de un "papel" o función, aislamiento social o soledad.

VALORACIÓN Por desgracia, la mayor parte de los estudios sugiere que los individuos con depresión al final de la vida no son diagnosticados ni tratados de manera apropiada. Diagnosticar la depresión en un enfermo muy grave es un problema complejo, porque muchos de los síntomas del sistema vegetativo incluidos entre los criterios de depresión clínica de DSM-IV (*Diagnostic and Stadistical Manual of Mental Disorders*) como son insomnio, anorexia y pérdida ponderal, fatiga, menor libido y dificultad para la concentración, son propios del proceso de agonía mismo. Por lo expuesto, la valoración inicial de la depresión en enfermos muy graves debe orientarse a las disforias del estado de ánimo, sensación de inermidad y desesperanza, la pérdida del interés y del disfrute y la falta de concentración en actividades normales. Se recomienda que los pacientes cerca del final de la vida serán sometidos a detección con instrumentos como el Patient Health Questionnarie-9 (PHQ-9) o PHQ-2 los cuales preguntan "En las últimas dos semanas ¿qué tan a menudo ha presentado alguno de los siguientes problemas? 1) poco interés o placer en realizar actividades y 2) tristeza, depresión o desesperanza". Las categorías de las respuestas son: ninguno en lo absoluto, varios días, más de la mitad de los días, casi todos los días. Existen otras posibles herramientas diagnósticas como el formato corto del *Beck Depression Index* o la escala visual análoga.

Ciertas enfermedades pueden confundirse con depresión. Las endocrinopatías, como el hipotiroidismo y el síndrome de Cushing, las anomalías electrolíticas, como la hipercalcemia y la acatisia, en especial la inducida por antieméticos antagonistas de la dopamina, como metoclopramida y proclorperazina, pueden simular depresión y son trastornos que deben descartarse.

INTERVENCIONES Es común el tratamiento insuficiente de los pacientes con depresión, con enfermedades en etapa terminal. Los médicos deben tratar toda manifestación física, como el dolor, que pudiera causar o exacerbar la depresión. También es útil alentar la adaptación a las innumerables pérdidas por las que pasa el paciente. Por desgracia, hay pocos estudios clínicos con asignación al azar para hallar tales intervenciones. Así, el tratamiento típicamente sigue los principios terapéuticos utilizados para pacientes con depresión, sin enfermedades terminales.

Aunque no se cuenta con estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo, son útiles intervenciones no farmacológicas como la orientación y consejo psicológico en grupos o individuales y terapias conductuales como la relajación y la imaginación guiada, en particular si se combinan con fármacos.

El elemento básico del tratamiento sigue siendo las intervenciones farmacológicas. Para pacientes con depresión, con y sin enfermedad terminal, se utilizan los mismos fármacos; puede preferirse a los psicoestimulantes para personas con mal pronóstico o para quienes tienen fatiga o somnolencia inducida por opioides. Los psicoestimulantes comparativamente tienen una acción rápida y actúan en días en vez del transcurso de semanas necesarias para que actúen los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). La dextroanfetamina o metilfenidato se inicia con dosis de 2.5 a 5.0 mg por la mañana y en la noche, que es la misma dosis inicial para combatir la fatiga. Es posible aumentarla incluso a 15 mg dos veces al día. El uso de modafinilo se inicia con 100 mg diarios y pueden aumentarse hasta 200 mg si no causan algún efecto con la dosis menor. La pemolina es un psicoestimulante no anfetamínico con capacidad mínima de causar abuso; también es eficaz como antidepresivo y la dosis inicial es de 18.75 mg por la mañana y por la noche. Se absorbe en la mucosa vestibular de la boca, por lo que se prefiere para personas con obstrucción intestinal o disfagia; si se utiliza por largo tiempo, se realizan pruebas de función hepática de manera seriada. Los psicoestimulantes también se combinan con los antidepresivos más tradicionales en el lapso de espera de que estos últimos actúen de manera eficaz para disminuir después poco a poco sus dosis luego de unas semanas si es necesario. Los fármacos de esta categoría tienen efectos adversos, en particular ansiedad inicial, insomnio y raras veces paranoia, por lo que puede ser necesario disminuir las dosis o interrumpir su uso.

La mirtazapina, antagonista que actúa a nivel de los receptores serotoninérgicos postsinápticos es un psicoestimulante promisorio. Se inicia con 7.5 mg antes de ir a la cama por la noche y se ajusta la dosis hasta no más de una vez cada una a dos semanas, hasta una dosis máxima de 45 mg/día. Tiene propiedades sedantes, antieméticas y ansiolíticas, con pocas interacciones medicamentosas. Su efecto secundario, el aumento de peso, puede ser beneficioso en individuos en muy grave estado; se distribuye sólo en comprimidos de desintegración en la boca.

Para pacientes con pronóstico de varios meses de vida o más, el tratamiento preferido comprende inhibidores de la captación selectiva de serotonina como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram y

Biblioteca Médica Virtual

los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina como venlafaxina y duloxetina, por su eficacia y porque tienen un número comparativamente menor de efectos secundarios. Las dosis menores de tales fármacos pueden ser eficaces en personas en muy grave estado, por tanto, el médico debe usar la mitad de la dosis usual inicial correspondiente a adultos sanos. La dosis de inicio en el caso de la fluoxetina es de 10 mg una vez al día. En casi todos los pacientes es factible administrar una sola dosis una vez al día. La elección de cuál SSRI utilizar depende de 1) el éxito o fracaso previo del paciente con un fármaco específico, 2) el perfil de efectos secundarios más favorables para un fármaco específico. Por ejemplo, en el caso de la fatiga como manifestación mayor convendría utilizar un SSRI más activante (fluoxetina). Para un paciente en el que predominan los síntomas como ansiedad e insomnio, podría ser apropiado un SSRI más sedante (paroxetina). Pueden pasar hasta cuatro semanas antes de que estos fármacos tengan efecto.

Se recomienda el uso de antidepresivos atípicos sólo en circunstancias escogidas, por lo común con la ayuda de un especialista. La trazodona puede ser un antidepresivo eficaz, pero es sedante y causa hipotensión ortostática y en contadas ocasiones priapismo. Por tanto, se utiliza sólo cuando se busca un efecto sedante y a menudo se emplea en individuos con insomnio, con una dosis inicial de 25 mg. También puede utilizarse bupropión; además de sus efectos antidepresores, es activador energético, lo que lo hace útil en pacientes deprimidos con fatiga; puede causar convulsiones, lo cual impide su empleo en pacientes con el peligro de neoplasias en el SNC o delirio terminal. Por último, el alprazolam, una benzodiacepina en dosis inicial de 0.25 a 1.0 mg 3 veces al día puede ser eficaz en pacientes muy graves que muestran una combinación de ansiedad y depresión. Es un fármaco potente y actúa a muy breve plazo, pero presenta innumerables interacciones medicamentosas y puede causar delirio, en particular en individuos muy graves porque se une firmemente al complejo de benzodiacepina-receptor de ácido γ-aminobutírico (GABA, γ-*aminobutyric acid*).

No se recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos, a menos que se utilicen como complementos en el tratamiento del dolor. Aunque pueden ser muy eficaces, el intervalo terapéutico y los efectos secundarios graves pueden limitar su utilidad. Tampoco es recomendable utilizar los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO, *monoamine oxidase*), por sus efectos secundarios y sus interacciones medicamentosas peligrosas.

Delirio (cap. 24) • **FRECUENCIA** En las semanas o meses que anteceden a la muerte pocas veces surge delirio, aunque muchas veces no se le diagnostica en la frecuencia real. Sin embargo, en las horas y días que anteceden a la muerte, tal problema se torna relativamente frecuente. Incluso 85% de pacientes que fallecen de cáncer pueden mostrar delirio, en su etapa terminal.

ETIOLOGÍA El delirio es una disfunción cerebral global que se caracteriza por alteraciones en las funciones cognitivas y en la conciencia. Suele ser antecedido de ansiedad, cambios en los ciclos de sueño (en particular inversión de las horas diurnas y nocturnas) y disminución de la atención. A diferencia de la demencia senil, el delirio inicia en forma aguda, se caracteriza por desatención y es reversible, aunque tal característica puede ser más teórica que real en la persona en la cercanía de la muerte. El delirio puede aparecer en una persona con demencia senil y en consecuencia, ésta es más vulnerable a tal complicación.

Entre las causas del delirio están la encefalopatía metabólica que es producto de insuficiencia hepática o renal, hipoxemia o infección; desequilibrios de electrólitos como la hiperpotasemia; síndromes paraneoplásicos; deshidratación y tumores encefálicos primarios, metástasis en el encéfalo y propagación leptomeníngea del cáncer. Es frecuente que, en los individuos agonizantes, el delirio pueda ser producto de los efectos secundarios o adversos de tratamientos que incluyen radiación contra metástasis cerebrales y fármacos como opioides, glucocorticoides, anticolinérgicos, antihistamínicos, antieméticos, benzodiacepinas y antineoplásicos. El origen puede ser multifactorial y la deshidratación, por ejemplo, puede exacerbar el delirio inducido por opioides.

VALORACIÓN Es importante identificar el delirio en toda persona en fase terminal de su enfermedad y en quien surgen como trastornos nuevos desorientación, deterioro de las funciones intelectuales, somnolencia, niveles fluctuantes de la conciencia o delirios organizados con o sin agitación. El delirio debe diferenciarse de la ansiedad y la depresión agudas y de la demencia senil. El signo diferencial básico es la alteración de la conciencia, característica que no está presente en la ansiedad, la depresión y la demencia. Probablemente sea más común el delirio "hiperactivo", que se caracteriza por confusión y agitación francas, pero es importante buscar en los pacientes el delirio contrario o "hipoactivo" caracterizado por inversión de los ciclos de sueño y despertar diurno y disminución del nivel de alerta.

En algunos casos, el uso de herramientas formales de valoración como el Miniexamen Cognitivo (MMSE, *Mini-Mental Status Examination*) (que no permite distinguir entre delirio y demencia senil) y la Escala Cuantitativa del Delirio (DRS, *Delirium Rating Scale*) (que no diferencia entre el delirio y la demencia) ayudan a diferenciar el delirio de otros cuadros anormales. También se valora con gran detenimiento la lista de fármacos que recibe la persona. A pesar de todo, en menos de la mitad de los individuos en fase terminal se puede detectar algún factor reversible del delirio. Muchos sujetos en la fase terminal que presentan el delirio están muy cerca de la muerte y pueden estar en su hogar, por lo cual suelen son inapropiadas las valoraciones diagnósticas extensas como la punción lumbar y estudios neurorradiológicos.

INTERVENCIONES Uno de los objetivos más importantes de los cuidados en la fase terminal es lograr que los pacientes cuenten con la lucidez necesaria para despedirse de sus seres queridos. El delirio y en particular con agitación en los últimos días, causa enorme angustia y confusión a la familia y a los cuidadores. Un factor determinante en los problemas para aceptar el duelo es presenciar la muerte difícil; por esa razón hay que tratar de manera intensiva el delirio en la fase terminal de la existencia.

Al surgir el primer signo de delirio como sería la inversión de los ciclos de sueño y vigilia con cambios mínimos en las funciones intelectuales, el médico debe comentar con los parientes que es el momento adecuado para asegurar que todo lo que tengan que decir sea dicho. Se les informa que es frecuente que una persona presente delirio poco antes de morir.

Si se sospecha que el delirio proviene de la acción de fármacos, se interrumpe el uso de los que sean innecesarios. También se tratan otras causas que pueden ser reversibles como estreñimiento, retención de orina y trastornos metabólicos. Se inician medidas de apoyo para que el paciente y su familia actúen dentro de un entorno conocido y para ello se restringen las visitas y se permiten sólo las de personas que conozca el enfermo; se eliminan nuevas experiencias; se orienta al paciente, en la medida de lo posible, al darle un reloj y un calendario; se corrigen con amabilidad las alucinaciones o errores cognitivos.

La farmacoterapia se orienta más bien al consumo de neurolépticos y en una situación extrema, a anestésicos **(cuadro 9-7)**. El haloperidol sigue siendo un fármaco de primera línea y por lo regular es posible lograr control con dosis bajas (1 a 3 mg/día) que se administran cada 6 h, en promedio, aunque algunos pacientes pueden necesitar 20 mg/día. Se administra VO, vía subcutánea o intravenosa. Se evita la vía IM, excepto si ésta constituye la única forma de controlar al paciente delirante. Los neurolépticos atípicos nuevos, como la olanzapina, han mostrado eficacia significativa para resolver por completo el delirio en pacientes con cáncer. Estos fármacos también tienen menos efectos secundarios que el haloperidol, además de otros efectos beneficiosos para pacientes enfermos en etapa terminal, lo que incluye efectos contra la náusea, contra la ansiedad e incremento de peso; son útiles en individuos cuya esperanza de vida es más larga, porque tienen menor posibilidad de que cause disforia y un riesgo menor de reacciones distónicas. También es un fármaco que se metaboliza en múltiples días, razón por la que se puede utilizar en personas con disfunción hepática o renal. La olanzapina tiene la desventaja de que sólo se puede administrar por vía oral y que necesita que transcurra una semana para llegar al estado de equilibrio. La dosis usual es de 2.5 a 5 mg VO dos veces al día. Si se busca la sedación puede ser útil la cloropromazina (10 a 25 mg cada 4 a 6 h) y se le administra por vía IV o PR, además de PO. Las reacciones distónicas

CUADRO 9-7 Fármacos para tratar el delirio

INTERVENCIONES	DOSIS
Neurolépticos	
Haloperidol	0.5 a 5 mg cada 2 a 12 h VO o por vías IV SC IM
Tioridazina	10 a 75 mg cada 4 a 8 h VO
Cloropromazina	12.5 a 50 mg cada 4 a 12 h VO o por vías IM, IV
Neurolépticos atípicos	
Olanzapina	2.5 a 5 mg diariamente o 2 veces al día VO
Risperidona	1 a 3 mg cada 12 h, VO
Ansiolíticos	
Lorazepam	0.5 a 2 mg cada 1 a 4 h VO o IV o IM
Midazolam	1 a 5 mg/hora en goteo continuo por vías IV/SC
Anestésicos	
Propofol	0.3 a 2.0 mg/h en goteo continuo endovenoso, IV

Biblioteca Médica Virtual

que son consecuencia del bloqueo dopamínergico son el efecto secundario de los neurolépticos, aunque tal problema es ocasional cuando se utilizan estos fármacos en el tratamiento del delirio de fase terminal. En caso de surgir reacciones distónicas se administra benztropina. Los neurolépticos se pueden combinar con lorazepam para reducir la agitación si el delirio es resultado de la abstinencia de alcohol o de sedantes.

Si no hay mejoría con los fármacos de primera línea, se consulta con especialistas y se cambia a otro fármaco. Si después de usar el segundo neuroléptico el enfermo no mejora, cabe intentar la sedación con un anestésico como el propofol o el midazolam en goteo endovenoso continuo. Según datos de estimaciones, en los últimos días de la vida pueden necesitar sedación incluso 25% de los enfermos que presentan delirio, en particular los que cursan con agitación con mioclono o convulsiones.

Se tiene cuidado con el uso de medios físicos de sujeción y se utilizan si la violencia del paciente constituye un peligro para él o para los demás. En caso de utilizarlos hay que revalorar muy a menudo su utilidad y carácter apropiado.

Insomnio • **FRECUENCIA** Los trastornos del sueño, que se definen como la dificultad para conciliarlo o conservarlo, que dura tres noches cada semana como mínimo o la dificultad para dormir que ha menoscabado las funciones diurnas, aparecen en 19 a 63% de las personas con cáncer avanzado. Se sabe que 30 a 74% de individuos con otros trastornos terminales que incluyen sida, cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neuropatías, presentan insomnio.

ETIOLOGÍA Los pacientes oncológicos pueden tener cambios en la eficiencia del sueño, como prolongación de la variante de fase 1. Otras causas del insomnio son enfermedades físicas coexistentes como las de tiroides y cuadros psicológicos concomitantes como la depresión y la ansiedad. Contribuyen de modo notable a los trastornos del sueño medicamentos como antidepresores, psicoestimulantes, corticoesteroides y agonistas β y también la cafeína y el alcohol. Innumerables fármacos que se adquieren sin receta contienen cafeína y antihistamínicos, que contribuyen a las alteraciones del sueño.

VALORACIÓN La valoración debe incluir preguntas específicas sobre el inicio y conservación del sueño, el despertar en las primeras horas de la mañana, porque aportarán datos sobre los agentes causales y su corrección. Se investiga sobre problemas previos del sueño, se plantean preguntas de detección de la depresión, ansiedad y en cuanto a síntomas de enfermedad de tiroides. La cafeína y el alcohol son causas notables de los problemas del sueño y hay que obtener datos de su consumo por medio del interrogatorio cuidadoso. El consumo excesivo y la abstinencia del alcohol también pueden originar problemas del sueño.

INTERVENCIONES Los elementos básicos de la intervención incluyen mejorar la "higiene del sueño" (alentar horas regulares para dormir; disminuir las distracciones nocturnas y eliminar el consumo de café y otros estimulantes y alcohol); intervenciones para combatir la ansiedad y la depresión y tratar el propio insomnio. En el caso de personas con depresión que además tienen insomnio y ansiedad, puede ser útil un antidepresor sedante como la mirtazapina. En los ancianos, un somnífero auxiliar eficaz es la trazodona y se inicia con 25 mg por la noche, inclusive en dosis menores de las que originan su efecto antidepresor. El zolpidem causa una menor incidencia de delirio en sujetos, en comparación con las benzodiacepinas tradicionales, pero es una situación que no se ha definido con nitidez. Cuando se recurre a las benzodiacepinas se prefieren las de acción breve (como el lorazepam) y no las de acción más larga (como el diazepam). Es necesario observar a los pacientes que reciben tales fármacos en busca de signos de agravamiento de la confusión y del delirio.

NECESIDADES SOCIALES Y SU SATISFACCIÓN

Compromisos económicos • **FRECUENCIA** La fase terminal puede imponer graves cargas económicas al paciente y su familia y causar angustia. En Estados Unidos, que posee uno de los sistemas de salud con menor cobertura entre los países desarrollados, para casi 25% de las familias que enfrentan un reporte de cáncer en etapa terminal, la atención médica representó una carga financiera importante y utilizaron más de 35% de sus ahorros. Entre los beneficiarios de *Medicare*, el promedio de gastos para atención médica fue mayor que 8 000 dólares estadounidenses. Se sabe que entre 10 y 30% de las familias venden pertenencias, recurren a ahorros o suscriben una hipoteca para pagar los gastos del cuidado del enfermo.

Es posible que el enfermo trabaje cada vez menos y al final deje de hacerlo. En 20% de los casos, un miembro de la familia también abandona sus labores para encargarse del paciente. Las causas principales y básicas de la carga económica dependen del funcionamiento físico deficiente y necesidades asistenciales, como las que plantean las labores domésticas, asistencia de enfermería y cuidados personales. Los individuos más debilitados y con mal pronóstico son los que imponen las cargas económicas mayores.

INTERVENCIONES La carga económica no debe ser desestimada como un problema privado. Se le ha vinculado con diversos resultados adversos en la salud que incluyen preferir medidas de comodidad y no la atención que prolongue la vida y también pensar en la eutanasia y el suicidio auxiliado por el médico. Las cargas pecuniarias intensifican la angustia psicológica de las familias y de quienes cuidan los enfermos en fase terminal y la pobreza se relaciona con innumerables resultados adversos. Como dato importante algunos estudios recientes detectaron que "los pacientes con cáncer avanzado que indicaron haber tenido conversaciones en cuanto a la terminación de la vida con sus médicos, generaron costos asistenciales significativamente menores en la semana final de su existencia. Los costos más altos se relacionaron con una muerte de peor calidad". En este sentido puede ser útil la ayuda de una trabajadora social, en fase temprana si es posible, para tener acceso a todos los beneficios de que se disponga. Muchos pacientes, su familia y personal asistencial desconocen opciones para aseguramiento médico a largo plazo, cuidados con alternancia de lapsos de descanso, en Estados Unidos, la *Family Medical Leave Act* (FMLA) y otras fuentes de asistencia. Algunas de las opciones (como rotar periodos de descanso) pueden ser parte de un programa formal de asilos, pero otros (como FMLA) no exigen la participación en un programa de ese tipo.

Relaciones • **FRECUENCIA** Necesidades universales son arreglar todos los asuntos personales y terminar el hilo de las relaciones vividas. Cuando se interroga si es preferible morir de manera repentina o sucumbir después de una enfermedad, quienes responden suelen escoger en el comienzo la primera opción, pero pronto cambian a la segunda, porque para ellos es importante despedirse de sus seres amados. Los parientes abrumados por el duelo que no tuvieron la oportunidad de despedirse del enfermo suelen tener un proceso más difícil en este sentido.

INTERVENCIONES La atención de enfermos muy graves comprende intentos para facilitar los tipos de encuentros y el tiempo que se dedica a la familia y amigos que son necesarios para satisfacer tales necesidades. A veces se necesita acomodar a los parientes y amigos cercanos, para que tengan acceso sin restricciones en horas de visita y a veces pueden incluir dormir cerca del paciente en un entorno hospitalario por lo demás reglamentado. Los médicos y otros miembros del personal posiblemente puedan facilitar y resolver las interacciones tensas entre el enfermo y sus parientes. Se agradece profundamente la ayuda a los enfermos y a sus parientes que no tienen seguridad de la forma de generar o conservar recuerdos, es decir, si se le suministra materiales como un álbum de recortes o una libreta de apuntes o al plantearles sugerencias o recursos informativos. A veces es muy útil en la fase terminal tomar fotografías y generar videos, en el caso de que el paciente tenga hijos pequeños o nietos.

Parientes cuidadores • **FRECUENCIA** La atención de un enfermo grave impone tareas y cargas importantes a la familia; se solicita a ella ocuparse del transporte, tareas caseras y también de otros servicios. En forma típica, el cuidado en familia lo complementan profesionales pagados como enfermeras domiciliarias y trabajadores de asilos y sólo 25% de quienes cuidan al enfermo son profesionales remunerados. En los últimos 40 años, ha habido una reducción significativa en las muertes que ocurren en hospitales estadounidenses, con incremento simultáneo en las defunciones en otras instituciones y en el hogar. Más de 33% de las muertes ocurren en el domicilio del paciente. La tendencia creciente a morir fuera de hospitales cimentará la confianza en la familia en lo referente a cuidados finales. Como una situación cada vez más frecuente, se solicita a los familiares que se encarguen de los cuidados físicos (como desplazar y bañar a los enfermos) y la asistencia médica (como valorar síntomas y administrar fármacos), además de los cuidados y el apoyo emocionales.

En Estados Unidos, 75% de los parientes que cuidan a los enfermos en fase terminal son mujeres (esposas, hijas, hermanas e incluso cuñadas). Como muchas son viudas, las mujeres tienden a depender menos de la familia para recibir cuidados y pueden necesitar un cuidador pagado, con mayor frecuencia. En promedio, 20% de los enfermos en fase terminal señala que no son satisfechas sus necesidades de asistencia y cuidados personales. La trascendencia de los cuidados en los parientes que cuidan es notable: las personas cuidadoras agobiadas por la pena y las que aún se encargan del cuidado tienen un índice de mortalidad mayor que los testigos que no se ocupan de estas tareas.

INTERVENCIONES Es indispensable explorar las necesidades no satisfechas e intentar que sean cubiertas por parientes o servicios de profesionales pa-

Biblioteca Médica Virtual

gados cuando es posible. A veces por medio de llamadas telefónicas del personal médico acude alguien que el paciente o su familia identifican para obtener la asistencia a través de casas de retiro espiritual u otros grupos comunitarios. Es importante identificar por medio de elementos locales o nacionales los grupos de apoyo dedicados específicamente a parientes que cuidan enfermos y en este sentido en Estados Unidos se cuenta con la Asociación Estadounidense de Parientes Cuidadores (www.nfcacares.org); la Sociedad Estadounidense de Cáncer (www.cancer.org) y la Asociación Contra la Enfermedad de Alzheimer (www.alz.org).

NECESIDADES EXISTENCIALES Y SU SATISFACCIÓN

Frecuencia La religión y la espiritualidad suelen ser puntos importantes en los pacientes agonizantes. Casi 70% de los enfermos señalan que se tornan más religiosos o espirituales en la fase terminal y para muchos es reconfortante realizar prácticas religiosas o espirituales como la oración. Sin embargo, alrededor de 20% de los pacientes en esa fase pierden su religiosidad porque se sienten engañados o traicionados por estar en la fase terminal de su trastorno. En el caso de otros enfermos, lo que necesitan es significado y finalidad existencial, diferente de la que brindan la religión o la espiritualidad y a menudo antagónica a ella. Los pacientes y los familiares que los cuidan, si se les pregunta, suelen señalar que desearían que quienes se encargan de su cuidado profesionalmente presten mayor atención a la religión y a la espiritualidad.

VALORACIÓN El personal asistencial a menudo duda en involucrarse en experiencias religiosas, espirituales y existenciales de los pacientes porque les parece que son asuntos privados o que no tienen importancia en su enfermedad actual. Se necesita que los médicos y otros miembros del personal tengan como mínimo la capacidad de detectar necesidades espirituales y existenciales. Se han elaborado algunas preguntas de detección para el interrogatorio que el médico hace en relación con asuntos espirituales. El agobio espiritual puede agravar otros tipos de sufrimiento e incluso manifestarse en su apariencia como dolor físico intratable, ansiedad o depresión. Por lo regular bastan las preguntas de detección en la valoración integral. Rara vez conviene que el médico haga una valoración y una intervención más profundas, salvo que no se cuente con otro miembro del personal asistencial o no desempeñe una función idónea. En este sentido pueden ser útiles los servicios de atención pastoral sea de la institución médica o de la comunidad del enfermo.

INTERVENCIONES No se ha precisado con exactitud la forma en que las prácticas religiosas, la espiritualidad y las exploraciones existenciales son facilitadas y mejoran los cuidados terminales. Lo que los médicos captan con claridad, es que una intervención decisiva es averiguar la participación e importancia de la espiritualidad y la religión en la vida del enfermo; esto ayuda a que él se sienta escuchado y que también los médicos identifiquen necesidades específicas. En un estudio, solamente 36% de quienes respondieron señalaron que se sentirían reconfortados con la participación de un miembro de la clerecía. Pese a esto, el incremento del interés religioso y espiritual en una fracción importante de sujetos agónicos sugiere que hay que preguntar a cada paciente la forma en que podría abordarse tal necesidad. Algunos datos refuerzan la utilidad de métodos específicos de ocuparse de las necesidades existenciales de los pacientes y van desde establecer un entorno grupal de apoyo para los enfermos terminales, hasta tratamientos individuales que conserven su dignidad y fuentes de significado.

TRATAMIENTO DE LAS ÚLTIMAS ETAPAS DE LA VIDA

SERVICIOS PALIATIVOS: MODALIDADES Y SITIO

Identificar la mejor estrategia para brindar cuidados paliativos a los pacientes depende de las preferencias de ellos, la disponibilidad de personal asistencial y servicios especializados en sitios muy cercanos, recursos institucionales y pagos. El asilo es el modelo principal (no el único) de servicios paliativos. En Estados Unidos se proporcionan diversos servicios (35.7%) de ese tipo en residencias para ancianos. En el año 2014 poco más de 14.5% de la atención en tales sitios se llevó a cabo en asilos de ancianos. En dicho país el sistema *Medicare* se encarga de financiar los servicios de asilo en la llamada Parte A, que es la fracción de seguro hospitalario de pagos. Dos médicos deben certificar que el enfermo vivirá seis meses o menos si la enfermedad sigue su evolución usual. El pronóstico tiene naturaleza probabilística y no se exige que los pacientes fallezcan en término del lapso mencionado, sino más bien que tenga una enfermedad en la cual la mitad de los enfermos no vivirían después de ese límite. Los pacientes firman una hoja de matrícula en que dejarán su intención de abstenerse de servicios curativos en relación con su enfermedad terminal, sin excluir la posibilidad de que reciban servicios médicos por otros trastornos coexistentes. Los pacientes también pueden dejar de matricularse y hacerlo de nuevo más adelante; el beneficio del servicio de asilos *Medicare* puede ser prescindido para obtener los beneficios tradicionales del sistema *Medicare*. Los pagos para el hospicio corresponden a viáticos y no a un pago por servicio. Con el pago se pretende cubrir los servicios médicos y del personal asistencial; las visitas regulares por parte de enfermeras tituladas y enfermeras practicantes autorizadas; servicios de auxiliares y de economía doméstica, de capellanes, de trabajadoras sociales, de orientación en duelo, así como equipo, abastos médicos y fármacos. No se descarta algún tratamiento específico y con cada una de ellas el objetivo es considerar su efecto sintomático (y no de modificación de la enfermedad). La Parte B del sistema *Medicare* se ocupa de atenciones adicionales como servicios del médico familiar o general, aun si están vigentes los beneficios de asilo del sistema *Medicare*.

En Estados Unidos, la legislación de reforma sanitaria dio carácter de ley a la llamada Acta de Atención Sustentable, que dirige la *Secretary of Heath and Human Services* para recopilar datos sobre los pagos del sistema *Medicare* en asilos con el objetivo de reformar las cuotas de pago y abarcar el uso de recursos durante todo un lapso o episodio de atención. La legislación también exige valoraciones y revisiones adicionales de elegibilidad para recibir los servicios del asilo por parte de médicos o enfermeras en tal institución. Por último, el *Center for Medicare and Medicaid Innovation* (CMMI) está valorando los servicios de atención paliativos y en asilos con tratamiento curativo con cerca de 120 proveedores.

En 2014 se calculó que la duración media de la permanencia en el asilo era de 71 días, con una mediana de 17 días. La permanencia breve crea barreras para establecer servicios paliativos de alta calidad en el hogar del enfermo y también impone tensiones pecuniarias al personal asistencial porque las valoraciones iniciales pueden agotar los recursos. Los médicos comenzarán los envíos tempranos al asilo para que los pacientes cuenten con más tiempo para recibir atención paliativa.

La atención en asilos ha constituido el método principal en Estados Unidos para brindar servicios paliativos a enfermos en fase terminal. Sin embargo, conforme los médicos han incrementado el énfasis en la necesidad de introducir cuidados paliativos en etapa mucho más temprana en pacientes enfermos, se han realizado esfuerzos para desarrollar servicios paliativos que pueden proporcionarse antes de los seis meses de vida y en diversos entornos. Por ejemplo, algunas de las compañías y agencias sanitarias ofrecen servicios de atención paliativa no hospitalaria en el domicilio de los pacientes, en un esfuerzo por incrementar la calidad de vida y evitar las hospitalizaciones. De la misma forma, los servicios de atención paliativa están disponibles cada vez más mediante consulta, más que presentarse sólo en un hospital, en un centro de cuidados de día, en asilos o como tratamiento ambulatorio. Las consultas para atención paliativa en pacientes no hospitalizados pueden facturarse como otras consultas bajo el apartado B de *Medicare*. Se ha argumentado que utilizar atención paliativa en etapas más tempranas de la enfermedad permite que el paciente y los miembros de la familia lo acepten para evitar tratamientos que mantengan la vida, para facilitar una transición más suave a un asilo en un momento cercano a la muerte.

RETIRO Y SUSPENSIÓN DE LAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS PARA CONSERVAR LA VIDA

ASPECTOS LEGALES Durante siglos un aspecto moral ha sido no realizar o interrumpir intervenciones para conservar la vida. El consenso legal en Estados Unidos y en muchos países desarrollados es que los pacientes tienen derechos morales constitucionales o de facto para rechazar intervenciones médicas. Los tribunales estadounidenses también han sostenido que los enfermos incompetentes tienen el derecho de rechazar intervenciones médicas. En el caso de sujetos incompetentes y que están en fase terminal y que tampoco han completado una norma de instrucciones anticipatorias, tal derecho puede ejercerlo un pariente cercano, aunque en algunas entidades federativas estadounidenses puede haber restricciones en este sentido, según la claridad y capacidad de convencimiento de las preferencias manifiestas de cada enfermo. Los tribunales han limitado la facultad de los parientes para interrumpir tratamientos que conservan la vida en sujetos conscientes, incompetentes, pero no en fase terminal. En teoría, el derecho de los pacientes para rechazar medidas médicas puede ser constreñido por la intervención de cuatro intereses antagónicos: 1) conservación de la vida; 2) prevención del suicidio; 3) protección de terceros, como niños, y 4) conservación de la integridad de la profesión médica. En la práctica los cuatro intereses casi nunca anulan o sobrepasan el derecho de pacientes competentes o incompetentes que han consignado por escrito instrucciones explícitas anticipatorias.

Biblioteca Médica Virtual

En el caso de pacientes incompetentes que han designado a un representante o apoderado sin indicaciones específicas de sus deseos o que nunca completaron las instrucciones anticipatorias, se han planteado tres criterios para orientar en la decisión de dar por terminadas las intervenciones médicas. En primer lugar, algunos comentaristas sugieren que hay que proseguir con las medidas ordinarias, pero abandonar las extraordinarias. Diferenciar entre unas y otras es una tarea imprecisa y por ello los tribunales y los comentaristas aceptan, a grandes rasgos, que no deben utilizarse para justificar las decisiones sobre interrupción del tratamiento. En segundo lugar, muchos tribunales han recomendado el uso del criterio de "juicio sustituido", en el cual los representantes o terceros encargados de decisiones intentan imaginarse lo que haría el paciente incompetente si fuera competente. Sin embargo, innumerables investigaciones indican que muchos representantes o sustitutos, incluso miembros cercanos de la familia, no pueden anticipar con exactitud lo que hubiera querido el paciente. Por tal razón, el juicio sustituido se torna más bien un juego de suposiciones y no un mecanismo para satisfacer los deseos del paciente. Por último, el criterio de "los mejores intereses" sostiene que los representantes o terceros deben valorar tratamientos al comparar sus beneficios y riesgos y escoger aquellos en los que los beneficios rebasen al máximo los aspectos agobiantes del tratamiento. En este sentido los médicos participan de manera clara y crucial al explicar con detalle y de manera imparcial los beneficios y aspectos difíciles de tratamientos específicos. Aun así, incluso cuando tales datos son todo lo claro posibles, personas diferentes sustentarán criterios distintos de lo que constituirían los mejores intereses para el paciente y las familias tienen desacuerdos o incluso conflictos manifiestos. Tal criterio ha sido objeto de críticas, porque no existe una sola forma de saber y llegar al equilibrio entre los beneficios y los aspectos onerosos de los tratamientos específicos. Todo ello depende de los valores personales del enfermo. En el caso de algunas personas es un beneficio estar vivas, aunque incapacitadas mentalmente, en tanto que para otras representaría la peor existencia posible. Los médicos, en su práctica, confían en que miembros de la familia se ocupen de decisiones que en su opinión sean las mejores y objetan sólo las que exigen que se practiquen tratamientos que, en opinión de los médicos, no son beneficiosos.

PRÁCTICAS Actualmente se ha vuelto una práctica estándar no emprender o interrumpir intervenciones médicas que conservan con carácter extraordinario la vida en individuos en fase terminal de su enfermedad. Más de 90% de los pacientes estadounidenses fallecen sin que se emprendan las medidas de reanimación cardiopulmonar (CPR, *cardiopulmonary resuscitation*) y una cantidad igual renuncia a otras intervenciones que pueden conservar la vida. Por ejemplo, en las unidades de cuidados intensivos (ICU) entre 1987 y 1988 se practicaron las medidas de CPR 49% de las veces, pero sólo 10% de las veces en el lapso de 1992 a 1993 y sólo en 1.8% de las hospitalizaciones en la ICU entre los años 2001 a 2008. En promedio, por cada paciente que falleció en la ICU se interrumpieron 3.8 intervenciones, como el uso de vasodepresores y transfusiones. Sin embargo, incluso 19% de quienes fallecieron en hospitales fueron sometidos a intervenciones, extubación, ventilación y cirugía en las 48 h anteriores a la muerte. Existe una gran variabilidad en la práctica entre las ICU y los hospitales, lo que sugiere un elemento importante en la preferencia de los médicos, más que un apego a las recomendaciones profesionales en medicina.

La ventilación mecánica es una de las intervenciones cuya terminación causa más dificultad. Los dos mecanismos son la *extubación terminal*, que es extraer la sonda endotraqueal y el *retiro gradual terminal*, que es la disminución gradual de FIO_2 o la frecuencia con que trabaja el ventilador. Se sabe que 33% de los médicos que laboran en la ICU prefieren la segunda técnica (desconexión o retiro gradual) y 13% prefieren la extubación. La mayoría de los médicos utiliza las dos técnicas. Las guías clínicas normativas de la *American Thoracic Society* de 2008 destacan que no existe un solo proceso correcto de interrupción del uso del ventilador y que los médicos usan y deben tener capacidad en la práctica de los dos métodos, pero que la estrategia escogida debe equilibrar con gran finura beneficios y aspectos onerosos y también tomar en consideración las preferencias del paciente y de quienes lo cuidan. Algunos recomiendan, en la fase terminal, la desconexión o el retiro gradual, porque los pacientes no muestran obstrucción de las vías respiratorias alta ni la angustia causada por las secreciones o el estridor; sin embargo, la desconexión terminal paulatina puede prolongar el proceso de agonía y los parientes no puedan estar al lado de su enfermo incapacitado, porque tiene una sonda endotraqueal. Para asegurar la comodidad de los pacientes conscientes o semiconscientes antes de interrumpir el uso del ventilador se debe terminar la administración de fármacos de bloqueo neuromuscular y administrar sedantes y analgésicos. No administrar bloqueadores neuromusculares permite a los enfermos demostrar sus molestias, facilitar el ajuste de dosis de sedantes y analgésicos y también facilita las interacciones entre ellos y sus parientes. Una práctica frecuente es inyectar de manera directa en la vena 2 a 4 mg de midazolam o 2 a 4 mg de lorazepam antes de la separación del ventilador, seguido por 5 a 10 mg de morfina y el goteo continuo de esta última (la mitad de la dosis administrada en forma directa, cada hora) durante el proceso de separación gradual. En pacientes con secreciones abundantes de las vías respiratorias superiores, cabe administrar por vía intravenosa 100 µg de escopolamina/h. Puede recurrirse a dosis adicionales de morfina aplicada directamente o acelerar el ritmo del goteo si surgen manifestaciones del síndrome de dificultad respiratoria o dolor. En individuos que desde antes recibían sedantes u opioides se necesitan dosis mayores.

La mediana de tiempo para que ocurra la muerte después de interrumpir el uso del respirador mecánico es cercana a 1 h. Sin embargo, hasta 10% de los pacientes sobreviven de manera inesperada por un día o más después de interrumpir la ventilación mecánica. Las mujeres y los pacientes de edad avanzada tienden a sobrevivir más después de la extubación.

ATENCIÓN FÚTIL

A finales del decenio de 1980, algunos informes argumentaron que los médicos podían interrumpir tratamientos inútiles exigidos por la familia de enfermos en fase terminal. No existe una definición objetiva o un estándar de futilidad, pero se han planteado algunas categorías. Futilidad fisiológica denota que la intervención no tendrá un efecto fisiologico; algunos han definido la futilidad cualitativa como la aplicación de métodos que "no evitan que el enfermo dependa totalmente de medidas intensivas". Surge futilidad cuantitativa cuando los "médicos concluyen (por experiencia personal, experiencias compartidas con colegas o un análisis de los datos empíricos publicados) que en los últimos 100 casos ha sido en vano el tratamiento médico". El término oculta los juicios subjetivos valorativos respecto al momento en que un tratamiento "no es beneficioso". Decidir si se obtiene beneficio con un tratamiento con el cual se logran seis semanas adicionales de vida o una ventaja de supervivencia de 1%, depende de las preferencias y objetivos del enfermo. Además, las predicciones de los médicos en relación con el momento en que dejaban de ser útiles los tratamientos se apartan extraordinariamente de la definición cuantitativa. En los casos en que los residentes médicos consideraron que la CPR era fútil, más de un paciente de cada 5 tuvo una posibilidad >10% de vivir después de ser dado de alta del hospital. Muchos de los estudios que intentan orientar en las declaraciones de futilidad se basan en datos insuficientes para generar confianza estadística para basar las decisiones clínicas. La futilidad cuantitativa rara vez es válida en las ICU.

Muchos comentaristas rechazan el uso de la futilidad como criterio para interrumpir cuidados y en vez de ello prefieren considerar que las situaciones de futilidad son las que representan conflictos que obligan a la negociación cuidadosa entre la familia y el personal médico. La AMA y otras sociedades profesionales han desarrollado métodos basados en procesos para resolver los casos que los médicos consideran fútiles. Estas medidas basadas en procesos sugieren principalmente la participación de consultantes, de comités de ética o de ambos cuando aparezcan diferencias aparentemente irresolubles. Algunos hospitales han llevado a la práctica la norma de no reanimar en forma unilateral, para que los médicos se encarguen de una orden en ese sentido en casos en que es imposible llegar al consenso con los parientes y cuando los médicos opinan que sería inútil intentar medidas de reanimación. La norma anterior no sustituye la comunicación y la negociación cuidadosa y paciente, pero acepta que casi siempre no se alcanza el consenso y el acuerdo.

En 1999, Texas, Virginia, Maryland y California han promulgado las llamadas leyes de futilidad médica que permiten a los facultativos tener un "puerto seguro" en que se libren de veredictos de culpabilidad si rechazan la petición del paciente o de la familia para pedir intervenciones que prolonguen la vida. Por ejemplo, en Texas, si después de consulta con el comité ético no se ha resuelto un desacuerdo (en cuanto a interrumpir las intervenciones), entre el personal médico y la familia, se supone que el hospital facilitará la transferencia del paciente a una institución dispuesta a emprender tal tratamiento. Si después de 10 días lo anterior fracasa, el médico y el hospital (cada quien por su lado) podrán interrumpir los tratamientos que son fútiles en opinión de todos. La familia puede recurrir al tribunal estatal. Los datos iniciales sugirieron que la ley amplía las consultas de futilidad, en lo que toca al comité de ética y si bien muchas familias aceptan la interrupción de las medidas, en promedio 10 a 15% de ellas se oponen a interrumpir el tratamiento. Unos 12 casos se han ventilado en un tribunal en Texas en siete años desde que se adoptó la ley. Para 2007 se habían producido 974 consultas al comité de ética sobre casos de futilidad de medidas médicas y en 65 casos, dichos comités dictaminaron en contra de la

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 9-8 Definiciones de suicidio asistido por un médico y eutanasia

TÉRMINO	DEFINICIÓN	ESTADO LEGAL
Eutanasia activa voluntaria	Administración intencional de fármacos o práctica de otras intervenciones para que se logre la muerte, después de obtener el consentimiento informado del paciente	Países Bajos, Bélgica, Luxemburgo, Canadá, Colombia
Eutanasia activa involuntaria	Administración intencional de medicamentos o práctica de otras intervenciones hasta lograr la muerte del enfermo, cuando éste mostraba competencia para dar su consentimiento, pero no lo hizo (p. ej., es posible que no se le hubiese solicitado)	En ningún sitio
Eutanasia pasiva	La omisión o la interrupción de tratamientos médicos vitales, para permitir a la persona que fallezca (interrumpir los tratamientos que permiten conservar la vida)	En cualquier sitio
Suicidio asistido por un médico	El médico administra fármacos o practica intervenciones al paciente en el entendimiento que las utilizará para suicidarse	Países Bajos, Bélgica, Luxemburgo, Canadá, Colombia, Suiza, Oregon, Washington, Montana, Vermont, California

familia y declararon que podría abandonarse el tratamiento. En el año 2007, una encuesta en hospitales de Texas demostró que 30% de los hospitales habían utilizado la ley de futilidad en 213 casos en adultos y en 42 casos pediátricos. En 27 de estos pacientes se dio por terminado el tratamiento y el resto de los demandantes fueron llevados a otras instalaciones o fallecieron mientras esperaban el traslado.

EUTANASIA Y SUICIDIO ASISTIDO POR UN MÉDICO

En el **cuadro 9-8** se define la eutanasia y el suicidio asistido por un médico. La profesión médica y los tribunales que velan por la legalidad, desde hace mucho han considerado como una situación ética terminar con las medidas para prolongar la vida y suministrar opioides para aliviar los síntomas como el dolor y la disnea; es importante no confundirla con la eutanasia ni con el suicidio asistido por el médico.

ASPECTOS LEGALES La eutanasia es una maniobra legal en Países Bajos, Bélgica, Luxemburgo, Colombia y Canadá. Se legalizó en el territorio septentrional de Australia en 1996, pero nueve meses después, en 1997 se abandonó tal legislación. En algunas situaciones en Suiza, por ejemplo, un lego (persona no médica) puede participar legalmente en un suicidio asistido. En Estados Unidos, el suicidio asistido por un médico es legal en cinco estados: Oregon, Vermont, el estado de Washington, Montana y California. En ningún estado de la Unión Americana se ha despenalizado la eutanasia. En Estados Unidos, deben satisfacerse múltiples criterios para el suicidio asistido por un médico: los pacientes deben padecer una enfermedad terminal con esperanza inferior a seis meses de vida y debe determinarse como elegibles a través de un proceso que incluye un periodo de espera de 15 días. En el año 2009 la Suprema Corte del estado de Montana estableció que las leyes estatales permitían el suicidio asistido por un médico para pacientes con enfermedad terminal. Muchos otros países como Australia debaten activamente el tema de la legalización de la eutanasia o el suicidio asistido por un médico.

PRÁCTICAS Menos de 10 a 20% de los pacientes en fase terminal piensa seriamente en aplicar a sí mismos la eutanasia, el suicidio asistido por un médico (PAS) o ambas situaciones. El uso de la eutanasia y el PAS son relativamente poco comunes. En todos los países, incluso en los Países Bajos y Bélgica, donde estas prácticas se habían tolerado y fueron legales durante varios años, menos de 5% de las muertes ocurren por eutanasia o PAS. Con base en los datos más recientes, la proporción de muertes atribuibles a eutanasia o PAS fue de 2.9% en los Países Bajos (2010) y 4.6% en Bélgica (2013). En el año 2015, 0.39% de todas las defunciones ocurrieron en Oregon y 0.31% de las muertes en el estado de Washington se reportaron como PAS, aunque estas cifras pueden estar subestimadas.

En los Países Bajos, Bélgica, Oregon y Washington, más de 70% de los pacientes que utilizan estas intervenciones fallecen por cáncer; <10% de las muertes por eutanasia o PAS involucra pacientes con sida o esclerosis lateral amiotrófica.

El dolor no constituye el motivador primario de las peticiones del enfermo o de su interés por la eutanasia, por el suicidio con el apoyo del médico o por ambos procedimientos. Entre los primeros pacientes en recibir PAS en Oregon, sólo uno de los 15 pacientes tuvo inadecuado control del dolor, en comparación con 15 de los 43 pacientes en un grupo testigo que experimentaron alivio inadecuado del dolor. Sólo 25% de los pacientes en Oregon que solicitaron PAS citaron el dolor o el temor al dolor como la principal razón para esta decisión. La depresión, desesperanza y, más profundamente, las preocupaciones con respecto a la pérdida de dignidad o autonomía o bien, ser una carga para los miembros de la familia, parece ser el factor primario que motiva el deseo de la eutanasia o el suicidio asistido por un médico. Los casos citan la pérdida de la autonomía o de la dignidad y la incapacidad para participar en actividades agradables como motivo para desear el suicidio asistido por un médico o eutanasia. La pérdida de la autonomía (91% Oregon, 90% Washington), no poder disfrutar actividades (89% OR, 89% WA), o el temor a perder la dignidad (68% OR, 76% WA) son las preocupaciones más citadas al final de la vida en ambos estados. Más de 33% de los pacientes que buscan PAS se perciben como una carga para la familia (41% OR, 53% WA). Un estudio realizado en los Países Bajos demostró que los pacientes con cáncer en etapa terminal y depresión tuvieron cuatro veces mayor probabilidad de solicitar la eutanasia y confirmaron que la falta de control del dolor no se relacionaba con mayor interés en la eutanasia.

La eutanasia y el PAS no constituyen una garantía de que la muerte sea rápida e indolora. Los datos de los Países Bajos señalan que surgieron incluso 20% de problemas técnicos que comprendieron el despertar del coma, el hecho de no entrar en coma, regurgitación de fármacos y soportar un lapso prolongado, hasta morir. Los datos de Oregon indican que entre 1998 y 2015, 53% de los casos no tuvieron complicaciones, 44% de los pacientes no presentaron datos de complicaciones y 2.4% de los casos tuvieron regurgitación después de consumir los fármacos prescritos, como la única complicación. Además, seis pacientes despertaron y reportaron que el intervalo de tiempo hasta la muerte se prolongó a 104 horas. En el estado de Washington entre los años 2014 y 2015, 1.4% de los casos tuvo regurgitación, un paciente tuvo convulsiones y el intervalo de tiempo reportado hasta la muerte se prolongó a 30 horas. En los Países Bajos los problemas se volvieron significativamente más comunes en PAS, y en ocasiones se requirió que el médico interviniera y proporcionara la eutanasia.

Ya sea que los médicos laboren en un entorno en que es legal la eutanasia o no, muchos de ellos han recibido una solicitud por el paciente para practicar la eutanasia o el suicidio. Es de máxima importancia la competencia para abordar y superar tal solicitud. En Estados Unidos, 18% de los médicos recibieron una solicitud para PAS y 11% recibieron una solicitud para eutanasia. Casi 3% de los casos cumplió con los requisitos para PAS, mientras que 5% cumplió con los requisitos para eutanasia. En los Países Bajos, donde la práctica es legal, 77% de los médicos habían recibido una solicitud para PAS o eutanasia y 60% habían recibido tales intervenciones.

Es crucial la competencia para atender tales solicitudes. Aunque es difícil, la solicitud puede proporcionar la posibilidad de atender un sufrimiento intenso. El personal asistencial, después de recibir la petición de eutanasia, del suicidio con el apoyo del médico o ambos procedimientos, deben esclarecer con gran cuidado la solicitud y plantear preguntas enfáticas abiertas para dilucidar su causa básica como: "¿Qué cosas hacen que usted desee considerar esta opción?". Es una técnica contraproducente apoyar la oposición o el apoyo moral para tal acto porque da la impresión de que se está juzgando o respaldando la idea de que la existencia del enfermo no tiene valor. El personal asistencial debe tranquilizar al individuo al asegurarle atención y compromiso ininterrumpido. La persona debe recibir orientación sobre otras opciones menos controvertidas como el control de los síntomas y la omisión de cualquier tratamiento no deseado y la realidad de la eutanasia, el suicidio con el apoyo del médico o ambos procedimientos, porque el enfermo puede tener conceptos erróneos de su eficacia y también de las implicaciones legales de tal decisión. Entre los factores que posiblemente motiven la solicitud están depresión, sensación de soledad y otras manifestaciones de agobio psicológico y también el sufrimiento físico y la sobrecarga económica y es importante valorarlos y tratarlos intensivamente. Después de las intervenciones y el esclarecimiento de opiniones muchos pacientes se orientan por otra estrategia, dejan de interesarse por intervenciones para prolongar la vida, que tal vez incluyan rechazar la nutrición y la hidratación.

ATENCIÓN EN LAS ÚLTIMAS HORAS

Mucho personal no médico tiene escasa experiencia en el proceso real de agonía y muerte. A menudo desconocen lo que cabe esperar en las horas últimas y en lo que sigue a tal momento. La familia y otros cuidadores deben estar preparados, en particular si se planea que la persona muera en su hogar.

En forma característica los sujetos en los últimos días de su vida presentan debilidad y fatiga extraordinarias y permanecen ininterrumpidamente

Biblioteca Médica Virtual

en el lecho, situación que puede culminar en úlceras de decúbito. Sin embargo, la técnica de cambiar de posición a los pacientes en sus últimos momentos de vida debe ser comparada con las posibles molestias que pueden causar los movimientos. Los pacientes dejan de comer y beber, tienen las mucosas secas y presentan disfagia. La atención cuidadosa a la limpieza de la boca, usar lubricantes para los labios y lágrimas artificiales constituyen una forma de cuidados en sustitución en los intentos de alimentación. Al perderse el reflejo nauseoso y haber disfagia, los individuos también presentan acumulación de las secreciones en la boca, que generan ruidos durante la respiración que a veces han sido denominados "estertores de agonía". La escopolamina puede aminorar el volumen de secreciones. Los pacientes también presentan cambios de la respiración, en que hay periodos de apnea o respiración de Cheyne-Stokes. La disminución del volumen intravascular y del gasto cardiaco ocasiona taquicardia, hipotensión, frialdad en zonas periféricas y el livedo reticular (zonas violáceas de la piel). Los enfermos pueden tener incontinencia urinaria y, con menor frecuencia, fecal.

Cada uno de los cambios terminales origina agobio y sufrimiento en el paciente y su familia y para ello se necesita tranquilización verbal e intervenciones específicas y particulares **(cuadro 9-9)**.

Se informa a la familia que los cambios son inevitables y se proporciona una hoja de información para mitigar los problemas anticipados y llevar al mínimo el agobio. Saber que los pacientes dejan de comer porque se están muriendo y no que fallecen porque han dejado de comer, puede disminuir la ansiedad de los parientes y de los cuidadores. En forma similar, debe informarse a los parientes y cuidadores que a veces surge el "estertor de la agonía" y que este dato no indica ahogamiento, asfixia o dolor, lo que aminorará su preocupación por los ruidos que preludian el desenlace.

Los parientes y los cuidadores también pueden sentir culpa de interrumpir los tratamientos, pues con ello están "matando" al paciente; a veces es el punto de partida de exigencias en cuanto a la práctica de algunos métodos e intervenciones como sería introducir sondas de alimentación que pueden ser ineficaces. En tales situaciones el médico debe recalcar a la familia y a los cuidadores la inevitabilidad de algunas situaciones y también que los objetivos son de tipo paliativo. Algunas intervenciones prolongan el proceso de agonía y causan molestias. El médico también debe insistir de que constituye una maniobra legal y ética la interrupción de los tratamientos y que la familia y sus miembros no son la causa de que el paciente muera; tal actitud de tranquilización quizá tenga que repetirse muchas veces.

El oído y el tacto, según se dice, son los últimos sentidos en desaparecer. Sea válida tal aseveración o no, hay que alentar a los parientes y a los cuidadores a que se comuniquen con el paciente agónico. Alentarlos a hablarle directamente incluso si está inconsciente y sostener la mano del enfermo o demostrar el afecto en otras formas, puede constituir un mecanismo eficaz para desahogar su urgencia de "hacer algo" por el moribundo.

Si se planea que el paciente fallezca en su hogar, el médico debe informar a la familia y los cuidadores las formas de saber y dictaminar que la persona ha fallecido. Los signos cardinales son cesación de la función cardiaca y la respiración; las pupilas se tornan fijas; el cuerpo se enfría, se relajan los músculos y a veces surge incontinencia. Hay que recordar a ambas partes que después que haya fallecido la persona puede tener los ojos abiertos.

El médico debe elaborar un plan que señale a los parientes y cuidadores a quien recurrir cuando la persona esté en fase de agonía o haya muerto. Sin este plan pueden sentir gran miedo o pánico y recurrir a servicios de urgencia y así desencadenar una serie de problemas no deseados, que van desde la llegada de personal de esa dependencia y maniobras de reanimación hasta la hospitalización. Hay que orientar a la familia y cuidadores que entren en contacto con el personal del asilo (si el paciente se encuentra ahí), con el médico que atiende al enfermo y con el miembro del grupo de atención paliativa, que está en servicio permanentemente. También habrá que señalar que no es necesario llamar al médico legista, salvo que las normas estatales lo exijan en todos los casos de muerte. Salvo que se sospechen irregularidades o delitos, no será necesario que el personal asistencial solicite los servicios del médico legista o el encargado de las autopsias.

Justo después de fallecer el paciente, incluso los parientes mejor preparados pueden sentir un choque por la pérdida y una gran aflicción; necesitan tiempo para asimilar el hecho y sentirse confortados. Es posible que para el personal asistencial sea significativo redactar una tarjeta de pésame a la familia y comunicar sus impresiones del paciente tal vez con én-

CUADRO 9-9 Asistencia de los cambios en el estado del enfermo en los días y horas finales

CAMBIOS EN EL ESTADO DEL ENFERMO	COMPLICACIÓN POTENCIAL	POSIBLE REACCIÓN Y PREOCUPACIÓN DE LOS PARIENTES	RECOMENDACIÓN E INTERVENCIÓN
Fatiga profunda	Inmovilidad absoluta con aparición de úlceras de decúbito que fácilmente se infectan, son fétidas; aparición de dolor y artralgias	El paciente no tiene fuerzas y se abandona a todo.	Se tranquiliza verbalmente a los parientes y a los cuidadores de que la fatiga terminal no mejorará con intervenciones y que es mejor aceptarla como es. Utilizar si es necesario un colchón o cojín de aire.
Anorexia	Ninguna	El paciente se niega a comer; presenta hambre y puede morir de inanición.	Se tranquiliza verbalmente a la familia y cuidadores de que la persona no come porque está en fase agónica y ello no causa sufrimiento ni la muerte. La alimentación forzada, por la boca, vías parenterales o enterales no disminuye los síntomas ni prolonga la vida.
Deshidratación	Sequedad de las mucosas (véase adelante)	El paciente presenta sed y fallece de deshidratación.	Se tranquiliza verbalmente a la familia y a los cuidadores de que la deshidratación al final de la vida no ocasiona sufrimiento porque el paciente está inconsciente antes de que lo agobien los síntomas. La hidratación intravenosa empeora las manifestaciones de disnea por edema pulmonar y periférico y también prolonga la agonía.
Disfagia	Imposibilidad de ingerir medicamentos necesarios como medios paliativos		No se forzará la vía oral. Se interrumpe el uso de fármacos innecesarios que posiblemente se siguieron usando como antibióticos, diuréticos, antidepresivos y laxantes. Si es difícil deglutir tabletas, habrá que modificar los fármacos esenciales (analgésicos, antieméticos, ansiolíticos y psicotrópicos) y transformarlos en soluciones ingeribles o preparados para administración vestibular, sublingual o rectal.
"Estertor agónico"		El paciente se está asfixiando y sofocando.	Se tranquiliza verbalmente a la familia y a los cuidadores que el ruido anormal es causado por secreciones en la orofaringe pero que el enfermo no se está ahogando. Se puede disminuir el volumen de secreciones con 0.2 a 0.4 mg de escopolamina por vía subcutánea cada 4 h o se utilizarán 1 a 3 parches cada 3 días. Se cambia de posición al enfermo para permitir el drenaje de secreciones. No se realiza la aspiración pues puede causar molestias al paciente y su familia y por lo común no es eficaz.

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 9-9 Asistencia de los cambios en el estado del enfermo en los días y horas finales (*continuación*)

CAMBIOS EN EL ESTADO DEL ENFERMO	COMPLICACIÓN POTENCIAL	POSIBLE REACCIÓN Y PREOCUPACIÓN DE LOS PARIENTES	RECOMENDACIÓN E INTERVENCIÓN
Apnea, respiraciones de Cheyne-Stokes, disnea		El paciente se está ahogando.	Se tranquiliza verbalmente a la familia y los cuidadores de que las personas inconscientes no perciben la sofocación ni la falta de aire. Los episodios apneicos suelen ser cambios premórbidos. Se pueden utilizar opioides o ansiolíticos para combatir la disnea. Es posible que con oxígeno no cedan los síntomas de disnea y puede prolongar la agonía.
Incontinencia urinaria o fecal	Úlceras en la piel; dura días hasta la muerte Posible transmisión de agentes infecciosos a los cuidadores	El paciente está sucio, maloliente y físicamente desagradable.	Recordar a la familia y a los cuidadores que utilicen precauciones universales. Cambiar con frecuencia ropas personales y de cama. Utilizar pañales, sondas vesicales o sondas rectales en caso de diarrea o diuresis abundantes.
Agitación o delirio	Inversión de los ciclos diurnos/nocturnos Daño a sí mismo o a sus cuidadores	El paciente tiene dolor intenso y tendrá una muerte horrible.	Se tranquiliza a los parientes y a los cuidadores de que la agitación y el delirio no denotan necesariamente dolor físico. Según el pronóstico y los objetivos de tratamiento se considera valorar las causas del delirio y modificar la farmacoterapia. Los síntomas se tratan con haloperidol, cloropromazina, diazepam o midazolam.
Sequedad de mucosas	Grietas en los labios, úlceras en la boca y candidosis también pueden causar dolor Mal olor	El paciente puede oler mal y ser físicamente desagradable.	Utilizar colutorios con bicarbonato de sodio o saliva artificial cada 15 a 30 min. Utilizar nistatina tópica contra la candidosis. Recubrir los labios y la mucosa nasal con vaselina cada 60 a 90 minutos. Utilizar lubricantes oftálmicos cada 4 h o lágrimas artificiales cada 30 min.

fasis en sus virtudes y el honor que constituyó atenderlo y así expresar preocupación por la etapa difícil. Algunos médicos acuden a los funerales de sus pacientes, lo que rebasa la obligación que tienen, pero su presencia puede ser motivo de apoyo para la familia y brinda la oportunidad de dar por terminada una etapa para el médico.

El fallecimiento de un cónyuge es un elemento importante que anticipa mala salud o hasta la posible muerte del cónyuge que sobrevive; es importante señalar al médico del cónyuge viviente respecto a la muerte de la pareja, para que identifique síntomas que podrían requerir atención profesional.

LECTURAS ADICIONALES

Emanuel E *et al.*: Attitudes and practices of euthanasia and physician assisted suicide in the United States, Canada, and Europe. JAMA 316:79, 2016.

Kelley AS, Meier DE: Palliative care —A shifting paradigm. N Engl J Med 363:781, 2010.

Kelley AS *et al.*: Hospice enrollment saves money for medicare and improves care quality across a number of different lengths-of-stay. Health Affairs 32:552, 2012.

Kelley AS *et al.*: Palliative care for the seriously ill. N Engl J Med 373:747, 2015.

Mack JW *et al.*: Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: A prospective cohort study. J Clin Oncol 30:4387, 2012.

Murray SA *et al.*: Illness trajectories and palliative care. BMJ 330:1007, 2005.

Neuman P *et al.*: Medicare per capita spending by age and service: New data highlights oldest beneficiaries. Health Aff (Millwood) 34:335, 2015.

Nicholas LH *et al.*: Regional variation in the association between advance directives and end-of-life Medicare expenditures. JAMA 306:1447, 2011.

Teno JM *et al.*: Change in end-of-life care for medicare beneficiaries: Site of death, place of care, and health transitions in 2000, 2005, and 2009. JAMA 309:470, 2013.

Van Den Beuken-Van Everdingen MH *et al.*: Update on prevalence of pain in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage 51:1070, 2016.

PÁGINAS ELECTRÓNICAS

American Academy of Hospice and Palliative Medicine: www.aahpm.org

Center to Advance Palliative Care: http://www.capc.org

Education in Palliative and End of Life Care (EPEC): http://www.epec.net

End of Life—Palliative Education Resource Center: http://www.eperc.mcw.edu

Family Caregiver Alliance: http://www.caregiver.org

The Medical Directive: http://www.medicaldirective.org

National Family Caregivers Association: http://www.nfcacares.org/

National Hospice and Palliative Care Organization (including state-specific advance directives): http://www.nhpco.org

NCCN: The National Comprehensive Cancer Network palliative care guidelines: http://www.nccn.org

Biblioteca Médica Virtual

Biblioteca Médica Virtual

Sección 1 Dolor

10 Dolor: fisiopatología y tratamiento

James P. Rathmell, Howard L. Fields

Los objetivos de la medicina son mantener y restablecer la salud y aliviar el sufrimiento. Para alcanzarlos es esencial que el médico conozca bien el dolor. Como se sabe, el dolor es un signo de enfermedad, y es también el motivo que con mayor frecuencia lleva al paciente a consulta. La función del sistema sensitivo del dolor es proteger al cuerpo y conservar la homeostasis; lo anterior lo realiza mediante la detección, localización e identificación de procesos que pueden o causan daño a los tejidos. Como las distintas enfermedades producen patrones característicos de daño hístico, la calidad, evolución temporal y localización del dolor de un paciente aportan indicios diagnósticos importantes. Es responsabilidad del médico valorar pronto a cada paciente para identificar cualquier causa remediable subyacente del dolor y proporcionar alivio rápido y eficaz del mismo siempre que sea posible.

SISTEMA SENSITIVO DEL DOLOR

El dolor es una sensación desagradable que se concentra en alguna parte del cuerpo. Se describe a menudo como un proceso penetrante o destructivo de los tejidos (p. ej., lancinante, quemante, constrictivo, desgarrante u opresivo) o como una reacción emocional o corporal (p. ej., terrorífico, nauseabundo). Además, todo dolor moderado o intenso conlleva ansiedad y el deseo imperioso de eludir o de suprimir esa sensación. Estas características ilustran la dualidad del dolor, que es tanto una sensación como una emoción. Los dolores agudos se caracterizan por producir un estado de excitación y de estrés que conlleva una mayor presión arterial, de la frecuencia cardiaca, del diámetro pupilar y de las concentraciones de cortisol en plasma. Además, suele haber contracciones musculares locales (p. ej., flexión de los miembros, rigidez de la pared abdominal).

MECANISMOS PERIFÉRICOS

Nociceptor aferente primario En los nervios periféricos se encuentran los axones de tres clases distintas de neuronas: las neuronas sensitivas aferentes, las neuronas motoras y las neuronas simpáticas posganglionares (fig. 10-1). Los cuerpos celulares de las neuronas aferentes primarias están situados en los ganglios de las raíces dorsales, a nivel de los agujeros vertebrales. El tronco del axón aferente primario, al bifurcarse, envía una prolongación que penetra en la médula espinal y otra que inerva los tejidos periféricos. Las neuronas aferentes primarias se clasifican por su diámetro, su grado de mielinización y su velocidad de conducción. Las fibras más gruesas, llamadas Aβ, producen respuestas máximas frente a los roces ligeros (tacto superficial) o ante los estímulos del movimiento; se encuentran principalmente en los nervios que se distribuyen en la piel. En personas sanas, la excitación de estas fibras no produce dolor. Se conocen otras dos clases de fibras aferentes primarias: las de axones Aδ mielínicas de diámetro fino, y las amielínicas (C) (fig. 10-1). Estas fibras se encuentran en los nervios de la piel y en las estructuras somáticas y viscerales profundas. Algunos tejidos, como la córnea, sólo poseen fibras aferentes Aδ y C. La mayor parte de las fibras aferentes Aδ y C sólo produce respuestas máximas al aplicar estímulos intensos (dolorosos) y despierta la sensación subjetiva de dolor cuando se las somete a estímulos eléctricos; esto las define como *nociceptores aferentes primarios* (*receptores del dolor*). La capacidad para detectar los estímulos dolorosos desaparece por completo al bloquear los axones Aδ y C.

Cada uno de los nociceptores aferentes primarios puede responder a distintas clases de estímulos nocivos. Por ejemplo, la mayor parte de los nociceptores responde al calor; al frío intenso; a estímulos mecánicos fuertes como un pellizco; cambios del pH, sobre todo un ambiente ácido, y a la aplicación de irritantes químicos, incluidos trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), serotonina, bradicinina (BK, *bradykinin*) e histamina. El miembro 1 de la subfamilia V del conducto catiónico de potencial transitorio (TrpV1), también llamado receptor vanilloide, media la percepción de algunos estímulos nocivos, en particular la sensación de calor, mediante neuronas nociceptivas; se activa con el pH ácido, mediadores endógenos y con capsaicina, un componente de los chiles.

Sensibilización Al aplicar estímulos intensos, repetidos o prolongados a un tejido lesionado o inflamado, se observa que el umbral de excitación de los nociceptores aferentes primarios sufre un descenso y que la frecuencia de descarga aumenta cualquiera que sea la intensidad del estímulo. Los mediadores de la inflamación, como la bradicinina, el factor de crecimiento nervioso, algunas prostaglandinas y leucotrienos, contribuyen a este proceso, llamado *sensibilización*. La sensibilización ocurre en la terminación nerviosa (*sensibilización periférica*) y también en el asta dorsal de la médula espinal (*sensibilización central*). La sensibilización periférica ocurre en tejidos dañados o inflamados, cuando los mediadores inflamatorios activan la transducción de la señal intracelular en nociceptores, lo que da lugar a un aumento de la producción, transporte e inserción en la membrana de conductos iónicos activados por sustancias químicas y por voltaje. Estos cambios aumentan la excitabilidad de las terminaciones del nociceptor y reducen su umbral para activarse con estímulos mecánicos, térmicos y químicos. La sensibilización central ocurre cuando la actividad generada por los nociceptores durante la inflamación intensifica la excitabilidad de las células nerviosas en el asta dorsal de la médula espinal. Después de la lesión y la sensibilización consecuente, los estímulos que en condiciones normales serían innocuos pueden producir dolor (denominado *alodinia*). La sensibilización es un proceso de importancia clínica que contribuye a la hipersensibilidad, dolor e *hiperalgesia* (aumento en la sensibilidad al dolor como respuesta al mismo estímulo nocivo, como cuando la presión moderada causa dolor intenso). Un ejemplo típico de sensibilización es la piel quemada por el sol, en que una palmada suave en la espalda o una ducha templada puede despertar un dolor intenso.

La sensibilización adquiere particular importancia en el caso del dolor espontáneo y el originado por la palpación de tejidos profundos. Normalmente las vísceras son bastante insensibles a estímulos mecánicos y térmicos nocivos, si bien las vísceras huecas originan molestias intensas cuando se distienden. En cambio, estructuras profundas como las articulaciones o vísceras huecas,

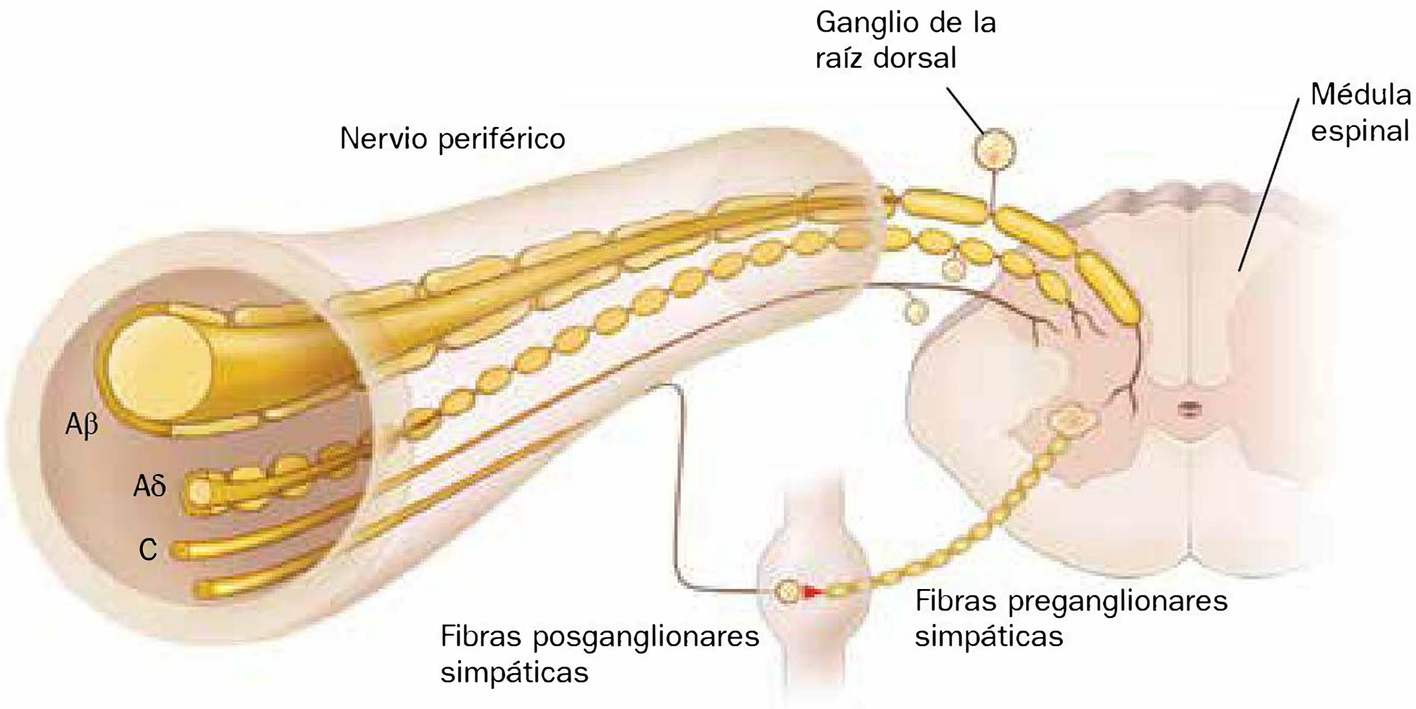


FIGURA 10-1 Componentes de un nervio cutáneo típico. Se advierten dos categorías funcionales bien definidas de los axones: aferentes primarios con pericarion en el ganglio de la raíz dorsal y fibras posganglionares simpáticas con pericarion en el ganglio simpático. Entre los aferentes primarios están los axones de gran diámetro mielínicos (Aβ), los mielínicos de diámetro fino (Aδ) y los amielínicos (C). Todas las fibras posganglionares simpáticas son amielínicas.

Biblioteca Médica Virtual

si resultan afectadas por un proceso patológico con un componente inflamatorio, de manera característica se vuelven extraordinariamente sensibles a la estimulación mecánica.

Gran parte de las fibras aferentes Aδ y C que inervan las vísceras son completamente insensibles en los tejidos normales, no lesionados ni inflamados. Es decir, no responden a los estímulos mecánicos o térmicos conocidos ni producen espontáneamente ningún impulso. Sin embargo, cuando se desarrollan mediadores de la inflamación, estas fibras aferentes se vuelven sensibles a los estímulos mecánicos. Dichas fibras, denominadas *nociceptores silenciosos,* tienen propiedades características que pueden explicar cómo las estructuras profundas relativamente insensibles pueden convertirse, en circunstancias anormales, en una fuente de dolor intenso y debilitante. Factores que contribuyen en grado importante a la sensibilización son la disminución del pH, las prostaglandinas, los leucotrienos y otros mediadores de inflamación como la bradicinina.

Inflamación inducida por los nociceptores Los nociceptores aferentes primarios poseen también una función neuroefectora. En general, los nociceptores contienen mediadores polipeptídicos que se liberan cuando las terminales periféricas se estimulan **(fig. 10-2)**. Uno de esos mediadores es la sustancia P, un péptido de 11 aminoácidos. La sustancia P que libera los nociceptores aferentes primarios desempeña muchas actividades biológicas; es un potente vasodilatador, produce desgranulación de los mastocitos y quimiotaxis de los leucocitos, y aumenta la producción y la liberación de los mediadores de la inflamación. Curiosamente, la desaparición de la sustancia P en las articulaciones atenúa la gravedad de la artritis experimental. Los nociceptores aferentes primarios no son sólo mensajeros pasivos de los agentes que amenazan con lesionar los tejidos, sino que tienen una participación activa en la defensa hística a través de sus funciones neuroefectoras.

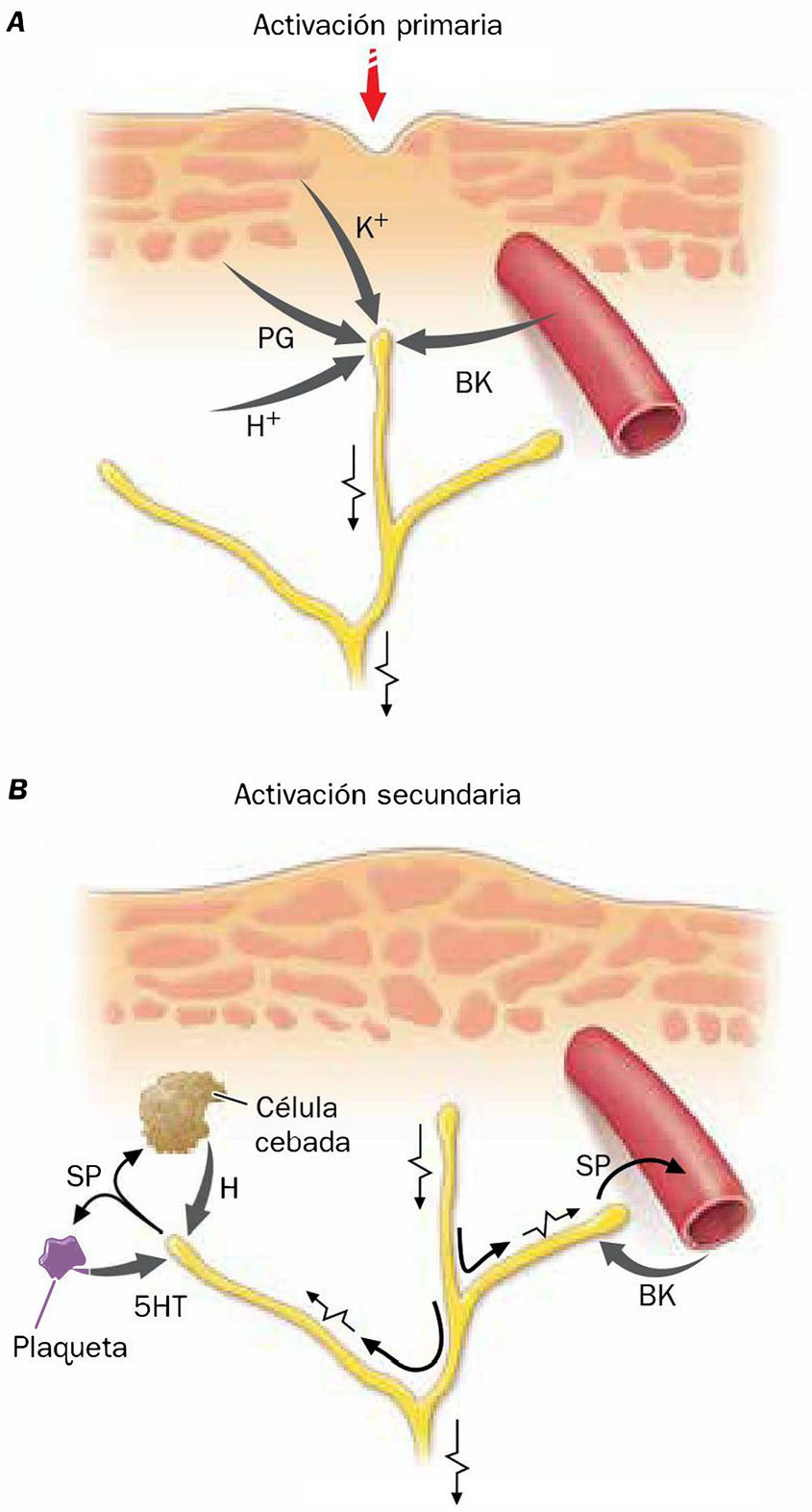


FIGURA 10-2 Episodios que culminan en activación, sensibilización y propagación de la sensibilización de terminaciones nociceptoras aferentes primarias. *A.* Activación directa por presión intensa y lesión celular consecutiva. La lesión celular induce disminución del pH (H^+) y origina la liberación de potasio (K^+) y la síntesis de prostaglandinas (PG) y bradicinina (BK, *bradykinin*). Las prostaglandinas intensifican la sensibilidad de la terminación a la bradicinina y otras sustancias productoras de dolor. ***B.*** Activación secundaria. Los impulsos generados en la terminación estimulada se propagan no sólo a la médula espinal, sino también a otras ramas terminales, en las que inducen la liberación de péptidos, incluida la sustancia P (SP). Esta última origina vasodilatación y edema neurógeno, con mayor acumulación de bradicinina. La sustancia P también induce la liberación de histamina (H) de las células cebadas y serotonina (5HT) de las plaquetas.

VÍAS CENTRALES DEL DOLOR

La médula espinal y el dolor irradiado Los axones de los nociceptores aferentes primarios penetran a través de las raíces dorsales en la médula espinal y terminan en las astas posteriores de la sustancia gris medular **(fig. 10-3)**. Las terminales de los axones aferentes primarios entran en contacto con neuronas medulares que transmiten las señales dolorosas a las regiones del encéfalo encargadas de la percepción del dolor. Cuando los estímulos nocivos activan vías aferentes primarias, liberan neurotransmisores desde sus terminaciones, que estimulan a neuronas de la médula espinal. El principal neurotransmisor liberado es el ácido glutámico que excita rápidamente las neuronas del asta dorsal. Las terminaciones de nociceptores aferentes primarios también liberan péptidos, que incluyen la sustancia P y un péptido vinculado con el gen de calcitonina, con lo cual la excitación de las neuronas del asta dorsal es más lenta y dura mayor tiempo. El axón de cada neurona aferente primaria se pone en contacto con muchas neuronas medulares, y en cada una de ellas confluyen los impulsos procedentes de muchas fibras aferentes primarias.

El hecho de que confluyan muchos impulsos sensitivos en una sola neurona medular transmisora del dolor tiene gran importancia, porque permite explicar el fenómeno del dolor irradiado. Todas las neuronas medulares que reciben impulsos de las vísceras y de las estructuras musculoesqueléticas profundas también los reciben de la piel. Las distintas formas en que se produce esta convergencia de impulsos dependen del segmento medular en el que se encuentre el ganglio de la raíz dorsal que recibe la inervación aferente de una estructura. Por ejemplo, las fibras aferentes que transmiten los impulsos sensitivos de la porción central del diafragma proceden de los ganglios de las raíces cervicales posteriores tercera y cuarta. Las fibras aferentes primarias cuyos cuerpos neuronales se encuentran en esos mismos ganglios inervan la piel del hombro y de la parte inferior del cuello. Por esa razón, los impulsos sensitivos procedentes de la piel del hombro y de la porción central del diafragma confluyen en las neuronas transmisoras del dolor situadas en los segmentos tercero y cuarto de la médula cervical. *Por esta convergencia y por el hecho de que las neuronas medulares reciben con mayor frecuencia impulsos procedentes de la piel, la excitación que despiertan en esas neuronas los impulsos procedentes de las estructuras profundas se localizan de forma errónea por el paciente en un sitio que corresponde aproximadamente a la región cutánea inervada por el mismo segmento medular.* De ahí que una inflamación situada cerca de la porción central del diafragma se perciba habitualmente como un dolor ubicado en el hombro. Este desplazamiento espacial de la sensación dolorosa desde el sitio donde realmente ocurre la lesión hasta un lugar diferente se denomina *dolor irradiado.*

Vías ascendentes del dolor La mayor parte de las neuronas medulares que reciben los impulsos procedentes de los nociceptores aferentes pri-

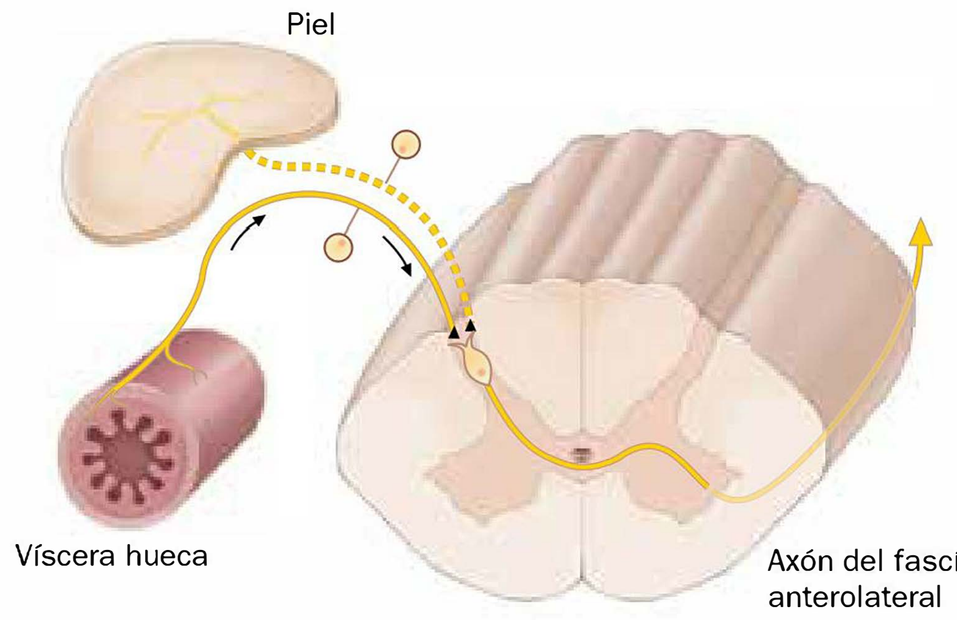


FIGURA 10-3 Hipótesis de convergencia-proyección del dolor irradiado. Según esta hipótesis, los nociceptores aferentes viscerales convergen en las mismas neuronas de proyección del dolor que las aferentes de estructuras somáticas en que éste es percibido. El encéfalo no tiene forma de saber cuál fue el punto real de origen de los estímulos que recibe y "proyecta" erróneamente la sensación a la estructura somática.

Biblioteca Médica Virtual

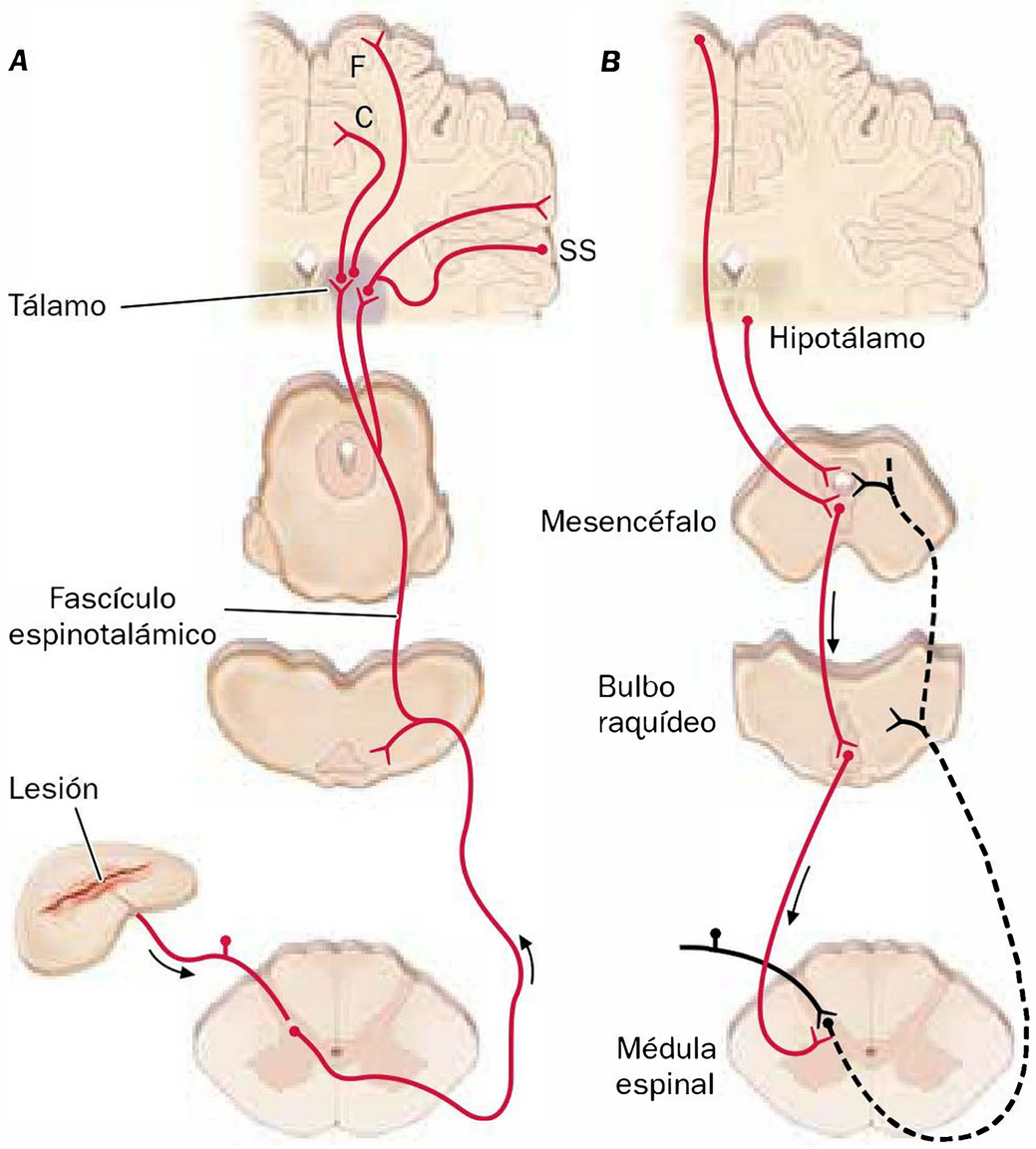


FIGURA 10-4 Vías de transmisión y modulación del dolor. *A.* Sistema de transmisión de mensajes nociceptivos. Los estímulos nocivos activan las terminaciones periféricas sensitivas del nociceptor aferente primario, por el fenómeno de transducción. Una vez ocurrida, el mensaje es transmitido en el nervio periférico hasta la médula espinal, sitio en el cual establece sinapsis con las neuronas de origen de la vía ascendente principal del dolor, que es el haz espinotalámico. El mensaje por medio del relevo llega al tálamo y a la circunvolución anterior del cíngulo (C), la corteza insular frontal (F) y la corteza somatosensitiva (SS). ***B.*** Red de modulación del dolor. Los estímulos que provienen de la corteza frontal y el hipotálamo activan neuronas en el mesencéfalo que controlan las células medulares de transmisión del dolor, a través de neuronas en el bulbo raquídeo.

marios envían sus axones al tálamo contralateral. Estos axones forman el haz espinotalámico contralateral que ocupa la sustancia blanca anterolateral de la médula espinal, el borde externo del bulbo raquídeo, y la porción lateral de la protuberancia y el mesencéfalo. El haz espinotalámico resulta esencial para conducir las sensaciones dolorosas del ser humano; su interrupción provoca un déficit permanente de la discriminación del dolor y la temperatura.

Los axones del haz espinotalámico ascienden a varias regiones del tálamo. Se advierte una divergencia extraordinaria en las señales de dolor que parten de tales sitios talámicos hacia diversas zonas de la corteza cerebral encargadas de los aspectos de la experiencia del dolor **(fig. 10-4)**. Una de las proyecciones talámicas se localiza en la corteza somatosensitiva, proyección que media los componentes totalmente sensitivos del dolor, es decir, su sitio, intensidad y características. Otras neuronas talámicas se proyectan a las regiones corticales vinculadas con las respuestas emocionales, como el giro del cíngulo y otras áreas de los lóbulos frontales, incluida la corteza insular. Las vías que llegan a la corteza frontal son las que confieren la dimensión emocional afectiva o desagradable del dolor; dicha dimensión ocasiona sufrimiento y ejerce un control potente en el comportamiento. A causa de tal dimensión, uno de compañeros constantes del dolor es el temor. Como consecuencia, una lesión quirúrgica en las áreas de la corteza frontal activada por estímulos dolorosos disminuye el impacto emocional del dolor, al tiempo que conserva en gran medida la capacidad individual para reconocer los estímulos nocivos como dolorosos.

MODULACIÓN DEL DOLOR

El dolor producido por lesiones semejantes varía de forma considerable según las circunstancias y la persona. Por ejemplo, hay deportistas que soportan fracturas graves con sólo un dolor mínimo, y la clásica encuesta de Beecher durante la Segunda Guerra Mundial reveló que muchos soldados apenas sentían las heridas de guerra que en la vida civil habrían causado dolores insufribles. Además, la simple sugerencia de un tratamiento puede inducir un efecto analgésico importante (*efecto de placebo*). Por otro lado, hay lesiones mínimas, como una punción venosa, que resultan insoportables a muchos pacientes, y se ha comprobado que la simple expectativa de sufrir un dolor provoca su desarrollo en ausencia de todo estímulo nocivo. La sugestión de que el dolor empeorará después de la administración de una sustancia inerte puede aumentar la intensidad percibida (*efecto nocebo*).

La influencia que ejercen los factores psicológicos y la misma expectativa del dolor sobre la intensidad con que se perciben las sensaciones dolorosas indica claramente que existen circuitos cerebrales capaces de modular la actividad de las vías transmisoras del dolor. Uno de estos circuitos tiene conexiones con el hipotálamo, el mesencéfalo y el bulbo raquídeo; controla selectivamente a las neuronas medulares que transmiten el dolor a lo largo de una vía descendente (fig. 10-4).

Los estudios de imagen del encéfalo han señalado que el circuito que modula el dolor participa en el efecto analgésico de la atención, la sugestión y de los analgésicos opioides **(fig 10-5)**. Además, cada una de las estructuras que componen esa vía contiene receptores de opioides y es sensible a la aplicación directa de ese tipo de fármacos. En los animales, las lesiones del sistema mencionado disminuyen el efecto analgésico de los opioides administrados por vía sistémica, como la morfina. Junto con el receptor de opioides, los núcleos componentes de este circuito que modula el dolor contienen péptidos opioides endógenos, como las encefalinas y la endorfina β.

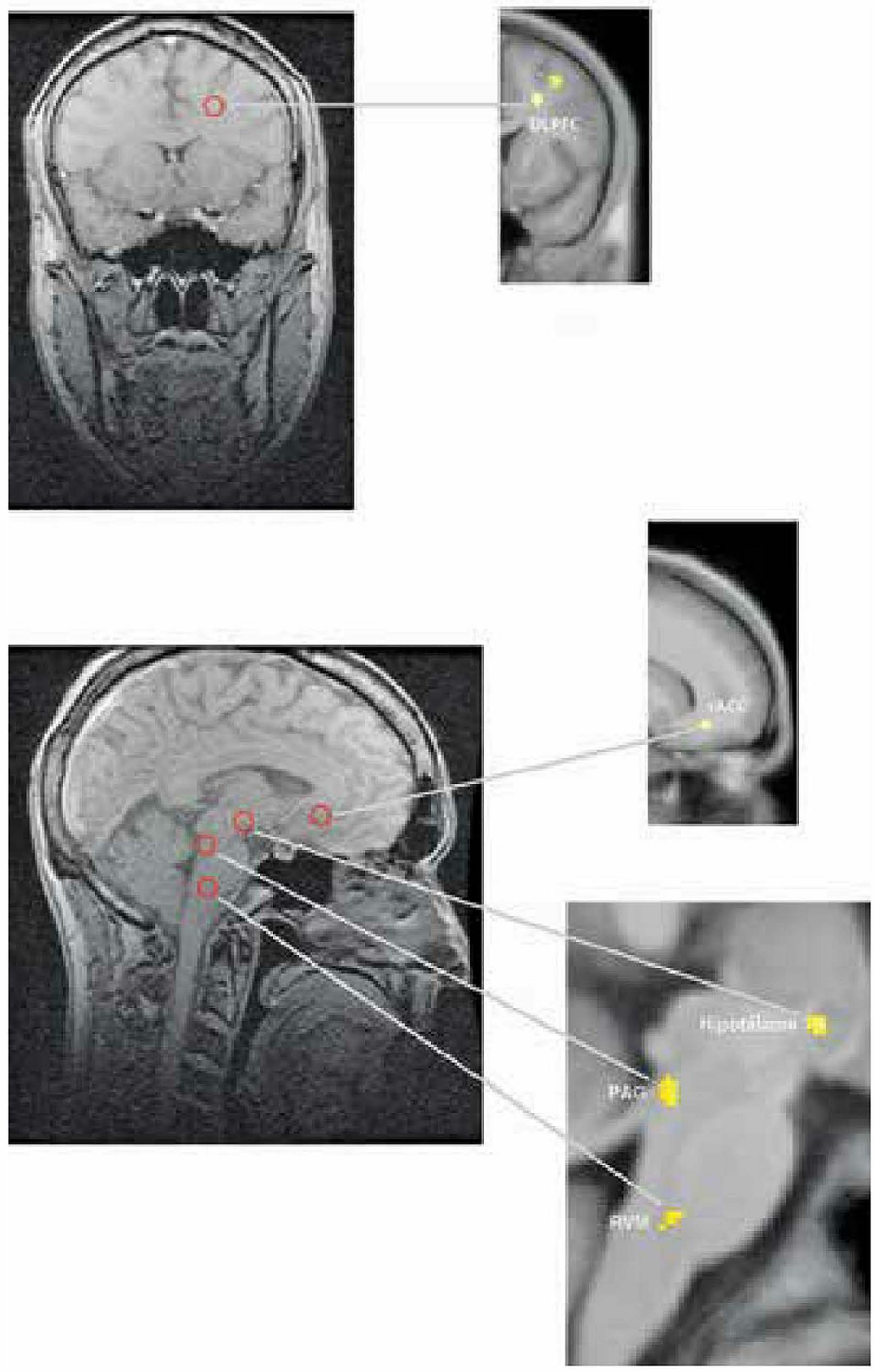


FIGURA 10-5 Imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) que demuestra la actividad cerebral intensificada con placebo en las regiones anatómicas relacionadas con el sistema de control del dolor descendente opioidérgico. *Panel superior*, Imagen frontal que muestra actividad cerebral intensificada con placebo en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC, *dorsal lateral prefrontal cortex*). *Panel inferior*, Imágenes sagitales que muestran respuestas intensificadas por placebo en la corteza rostral anterior del cíngulo (rACC, *rostral antrior cingulate cortex*), la parte rostroventral del bulbo (RVM, *rostral ventral medullae*), el área gris periacueductal (PAG, *periaqueductal gray area*) y el hipotálamo. La actividad intensificada por placebo en todas las áreas se redujo con naloxona, lo que demuestra un vínculo entre el sistema opioidérgico descendente y la respuesta analgésica placebo. *(Adaptada con autorización de F. Eippert et al., Neuron 63:533, 2009.)*

Biblioteca Médica Virtual

La manera más confiable de activar este sistema modulador mediado por opioides endógenos es mediante la posibilidad de alivio del dolor o por una emoción intensa alejada de la lesión causante del dolor (p. ej., durante una amenaza grave o en una competencia atlética). De hecho, los opioides endógenos que alivian el dolor se liberan después de procedimientos quirúrgicos y en pacientes que reciben un placebo para aliviar el dolor.

Los circuitos que modulan el dolor pueden intensificarlo o suprimirlo. Las neuronas que lo inhiben o lo facilitan en el bulbo raquídeo emiten proyecciones hacia otras que transmiten el dolor medular y lo controlan. Las neuronas encargadas de la transmisión del dolor se activan por las neuronas moduladoras, de manera que en teoría es posible generar una señal de dolor sin que exista un estímulo nocivo periférico. De hecho, los estudios de imagen funcionales han demostrado una mayor actividad del circuito durante la cefalea. Un circuito central que facilita el dolor podría ser el hallazgo de que el dolor puede inducirse por sugestión o intensificarse con la expectativa, y que establece un marco para comprender cómo los factores psicológicos pueden contribuir al dolor crónico.

DOLOR NEUROPÁTICO

Las lesiones de las vías nociceptivas periféricas o centrales casi siempre conducen a la pérdida o alteración de la sensibilidad al dolor. De manera paradójica, las lesiones o trastornos funcionales del sistema nervioso pueden producir dolor. Por ejemplo, las lesiones de los nervios periféricos (como ocurre en la neuropatía diabética) o de las neuronas aferentes primarias (como en el herpes zóster) producen dolores irradiados en la región del cuerpo que normalmente está inervada por los nervios lesionados. El dolor también puede producirse por daño al sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, en algunos pacientes después de un traumatismo o lesión vascular a la médula espinal, tronco del encéfalo o áreas talámicas que contienen las vías nociceptivas centrales. Estos dolores *neuropáticos* suelen ser intensos y bastante resistentes a los tratamientos habituales del dolor.

Por lo general, el dolor neuropático tiene una cualidad semejante a un choque eléctrico y puede ocurrir en forma espontánea, sin estímulo alguno, o ser desencadenado por el tacto muy ligero. Estas características son raras en otros tipos de dolor. En la exploración, es característico que se descubra un déficit sensitivo en el territorio del dolor. La *hiperpatía*, una respuesta muy exagerada al dolor ante estímulos innocuos o leves, sobre todo cuando se aplican en forma repetida, también es característica del dolor neuropático; los pacientes a menudo se quejan de que el estímulo móvil más ligero causa dolor muy intenso (alodinia). En este sentido, es de interés clínico el hecho de que la lidocaína tópica al 5%, aplicada en forma de parches, sea eficaz en individuos con neuralgia posherpética cuyo signo sobresaliente es la alodinia.

Diversos mecanismos contribuyen al desarrollo del dolor neuropático. Al igual que ocurre con los nociceptores aferentes primarios sensibilizados, las fibras aferentes primarias y también los nociceptores, una vez lesionados, se vuelven muy sensibles a los estímulos mecánicos y empiezan a emitir impulsos en ausencia de todo estímulo. Este aumento de la sensibilidad y de la activación espontánea se debe a una concentración alta de los conductos del sodio en la fibra nerviosa lesionada. Cuando las fibras aferentes primarias se lesionan, también pueden sensibilizarse a la noradrenalina. Curiosamente, las neuronas medulares transmisoras del dolor, que por lo regular interrumpen los impulsos aferentes, también pueden activarse de forma espontánea. De ese modo, los cambios lesivos tanto del SNC como del periférico contribuyen al desarrollo del dolor neuropático.

Dolor mantenido por mecanismos simpáticos Los pacientes con lesión nerviosa periférica pueden presentar dolor espontáneo en la región de distribución del nervio, que a menudo se describe como ardoroso. Por lo general, el dolor se desarrolla luego de un retraso de horas o días, incluso semanas, y se acompaña de inflamación de la extremidad, pérdida ósea periarticular y cambios artríticos en las articulaciones distales. El dolor puede aliviarse con un bloqueo de la inervación simpática a la extremidad afectada con anestésico local. Los nociceptores aferentes primarios dañados adquieren sensibilidad adrenérgica y pueden activarse mediante la estimulación de las señales simpáticas. Este conjunto de dolor espontáneo y signos de disfunción simpática después de una lesión se denomina *síndrome de dolor regional complejo* (CPRS, *complex regional pain syndrome*). Cuando esto ocurre después de una lesión nerviosa identificable, se conoce como CRPS tipo II (también como neuralgia postraumática o, si es intensa, *causalgia*). Cuando se desarrolla un cuadro clínico semejante sin lesión nerviosa evidente, se denomina CRPS tipo I (también conocido como *distrofia simpática refleja*). El CRPS puede producirse por diversas lesiones, como fracturas óseas, traumatismo del tejido blando, infarto del miocardio y apoplejía. El CRPS tipo I por lo general se resuelve con tratamiento sintomático, pero cuando persiste, la exploración detallada a menudo revela evidencia de lesión nerviosa periférica. Aunque la fisiopatología del CPRS no se comprende bien, cuando el dolor y los signos de inflamación son agudos, pueden aliviarse con rapidez mediante el bloqueo del sistema nervioso simpático. Ello denota que la actividad simpática puede activar a los nociceptores sanos, cuando se desarrolla la inflamación. Es importante identificar signos de hiperactividad simpática en individuos con dolor e inflamación postraumáticos y sin otra explicación evidente.

TRATAMIENTO

Dolor agudo

El tratamiento ideal de cualquier dolor es eliminar la causa; por tanto, aunque éste puede iniciarse de inmediato, siempre deben hacerse esfuerzos para identificar la etiología subyacente mientras se inicia el tratamiento. La corrección del cuadro primario puede no aliviar inmediatamente el dolor. Aún más, algunos trastornos son tan dolorosos que resulta esencial la analgesia rápida y eficaz (como sería el estado posoperatorio reciente, quemaduras, traumatismos, cáncer, crisis drepanocítica). Los analgésicos son la primera línea de tratamiento en tales casos y los médicos deben conocer en detalle su uso.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, ACETAMINOFENO Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (NSAID)

Estos fármacos se estudian juntos porque se usan para tratar problemas similares y quizá tienen el mismo mecanismo de acción **(cuadro 10-1)**. Todos inhiben la ciclooxigenasa (COX) y, salvo el acetaminofeno, todos son antiinflamatorios si se administran en dosis altas. Son eficaces en especial para aliviar las cefalalgias leves o moderadas y los dolores de origen musculoesquelético.

Los inhibidores de la COX son los analgésicos más utilizados porque pueden adquirirse sin receta y porque son eficaces contra los dolores más frecuentes. Se absorben bien por vía oral y, usados de forma esporádica, sus efectos secundarios son mínimos. Cuando el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) se consumen por tiempo prolongado, su efecto secundario más común es la irritación gástrica, y es el problema que con mayor frecuencia obliga a reducir las dosis. La irritación de la mucosa gástrica es más intensa con el ácido acetilsalicílico, que puede erosionarla y ulcerarla y con ello originar pérdida hemática o perforación. Este fármaco acetila de manera irreversible las plaquetas y con ello interfiere en la coagulación de la sangre, razón por la cual la hemorragia de tubo digestivo constituye un peligro particular. La edad avanzada y el antecedente de enfermedad gastrointestinal aumentan los riesgos del ácido acetilsalicílico y los NSAID. Además de la toxicidad gastrointestinal bien conocida de los NSAID, la nefrotoxicidad es un problema importante para pacientes que usan estos fármacos de forma crónica. Los pacientes con riesgo de insuficiencia renal, sobre todo aquellos con reducción significativa del volumen intravascular como ocurre con el uso crónico de diuréticos o la hipovolemia aguda, deben evitar los NSAID. Los NSAID también causan aumento de la presión arterial en algunos individuos; su administración por tiempo prolongado obliga a medir de forma regular la presión arterial e iniciar tratamiento si es necesario. El acetaminofeno, a pesar de su efecto tóxico en el hígado cuando se usa en dosis altas, rara vez produce irritación estomacal y no interfiere con la función plaquetaria.

La introducción de la forma parenteral de NSAID, el ketorolaco y el diclofenaco amplió su utilidad contra los dolores agudos intensos. Ambos fármacos son lo bastante potentes y rápidos para sustituir a los opioides en muchos pacientes con cefalalgias y dolores musculoesqueléticos agudos e intensos.

Hay dos clases principales de COX: la COX-1 se expresa de manera constitutiva y la COX-2 se induce en los estados inflamatorios. Los fármacos selectivos para COX-2 tienen una potencia analgésica similar y causan menos irritación gástrica que los inhibidores no selectivos de la COX. El uso de fármacos selectivos para COX-2 no parece reducir el riesgo de nefrotoxicidad en comparación con los NSAID no selectivos. Por otra parte, los fármacos con selectividad por COX-2 brindan beneficio notable en el tratamiento del dolor posoperatorio agudo porque no afectan la coagulación. Por lo general, los inhibidores no selectivos de la COX están contraindicados en el posoperatorio porque afectan la coagulación mediada por las plaquetas, por lo que se relacionan con

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 10-1 Fármacos con propiedades analgésicas

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS, mg	INTERVALO	COMENTARIOS
Analgésicos no opioides: dosis e intervalos usuales			
Ácido acetilsalicílico	650 PO	c/4 h	Se cuenta con preparados con cubierta entérica
Acetaminofeno	650 PO	c/4 h	Pocas veces surgen reacciones secundarias
Ibuprofeno	400 PO	c/4-6 h	Se obtiene sin prescripción
Naproxeno	250-500 PO	c/12 h	El naproxeno es el NSAID usual que conlleva el menor riesgo cardiovascular, pero se acompaña de una incidencia algo mayor de hemorragia gastrointestinal
Fenoprofeno	200 PO	c/4-6 h	Contraindicado en hepatopatía
Indometacina	25-50 PO	c/8 h	Son frecuentes los efectos secundarios gastrointestinales
Ketorolaco	15-60 IM/IV	c/4-6 h	Existe una preparación para uso parenteral
Celecoxib	100-200 PO	c/12-24 h	Útil en artritis
Valdecoxib	10-20 PO	c/12-24 h	Se retiró del mercado estadounidense en 2005

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS PARENTERAL, mg	DOSIS VO, mg	COMENTARIOS
Analgésicos opioides: dosis e intervalos usuales			
Codeína	30-60 c/4 h	30-60 c/4 h	Su uso a menudo genera náusea
Oxicodona	—	5-10 c/4-6 h	También se le distribuye junto con acetaminofeno o ácido acetilsalicílico
Morfina	5 c/4 h	30 c/4 h	
Morfina de liberación sostenida	—	15-60 c/ 8-12 h	Preparado oral de liberación lenta
Hidromorfona	1-2 c/4 h	2-4 c/4 h	Su acción es más corta que la del sulfato de morfina
Levorfanol	2 c/6-8 h	4 c/6-8 h	Su acción es más prolongada que la del sulfato de morfina; se absorbe satisfactoriamente por VO
Metadona	5-10 c/6-8 h	5-20 c/ 6-8 h	Por su semivida prolongada, la depresión respiratoria y la sedación pueden persistir después del final del efecto analgésico; el tratamiento no debe iniciarse con >40 mg/día y el aumento de la dosis no debe hacerse con una frecuencia mayor de cada 3 días
Meperidina	50-100 c/3-4 h	300 c/4 h	Se absorbe poco por VO; la normeperidina es un metabolito tóxico; no se recomienda el uso habitual de este fármaco
Butorfanol	—	1-2 c/4 h	Nebulización intranasal
Fentanilo	25-100 µg/h	—	Parche transdermico cuya acción dura 72 h
Buprenorfina	5-20 µg/h		Parche transdérmico por siete días
Buprenorfina	0.3 c/6-8 h		Administración parenteral
Tramadol	—	50-100 c/4-6 h	Acción mixta o de opioides/adrenérgicos

NOMBRE GENÉRICO	BLOQUEO DE CAPTACIÓN		POTENCIA SEDANTE	POTENCIA ANTICOLINÉRGICA	HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA	ARRITMIAS CARDIACAS	DOSIS PROMEDIO, EN mg/día	LÍMITES DE DOSIS, mg/día
	5-HT	NE						
Antidepresivos[a]								
Doxepina	++	+	Grande	Moderada	Moderada	Menos	200	75-400
Amitriptilina	++++	++	Grande	Máxima	Moderada	Sí	150	25-300
Imipramina	++++	++	Moderada	Moderada	Grande	Sí	200	75-400
Nortriptilina	+++	++	Moderada	Moderada	Pequeña	Sí	100	40-150
Desipramina	+++	++++	Pequeña	Pequeña	Pequeña	Sí	150	50-300
Venlafaxina	+++	++	Pequeña	Ninguna	Ninguna	No	150	75-400
Duloxetina	+++	+++	Pequeña	Ninguna	Ninguna	No	40	30-60

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS VO, mg	INTERVALO	NOMBRE GENÉRICO	DOSIS VO, mg	INTERVALO
Anticonvulsivos y antiarrítmicos[a]					
Difenilhidantoína	300	Diariamente/qhs	Clonazepam	1	c/6 h
Carbamazepina	200-300	c/6 h	Gabapentina[b]	600-1 200	c/8 h
Oxcarbazepina	300	c/12 h	Pregabalina	150-600	c/12 h

[a] En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado el uso de antidepresivos, anticonvulsivos ni antiarritmicos para tratar el dolor.

[b] La FDA ha aprobado dosis de gabapentina incluso en 1 800 mg/día contra la neuralgia posherpética.

5-HT, serotonina; NE, noradrenalina (*norepinephrine*); NSAID, antiinflamatorio no esteroideo.

aumento de la hemorragia en el sitio quirúrgico. Los inhibidores de la COX-2, incluido el celecoxib, se relacionan con un mayor riesgo cardiovascular, incluso muerte cardiovascular, infarto miocárdico, apoplejía, insuficiencia cardiaca o un fenómeno tromboembólico. Parece que éste es un efecto de clase de los NSAID, excepto por el ácido acetilsalicílico. Tales fármacos están contraindicados en personas en el periodo inmediato a la colocación de una derivación arterial coronaria; deben usarse con cautela en ancianos y personas con antecedentes o factores significativos de riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los opioides son los analgésicos más potentes disponibles. De todos los analgésicos, los opioides tienen la más amplia gama de eficacia y pro-

Biblioteca Médica Virtual

porcionan el método más fiable y eficaz para el alivio rápido del dolor. Aunque los efectos secundarios son frecuentes y molestos, casi todos son reversibles, e incluyen náusea, vómito, prurito y estreñimiento. La depresión respiratoria es poco común con las dosis corrientes de analgésicos, pero puede ser letal. Los efectos secundarios de los opioides se revierten rápidamente con la naloxona, antagonista narcótico. Muchos médicos, enfermeras y pacientes muestran alguna indecisión y duda en cuanto a usar los opioides, basadas en el temor exagerado de adicción. De hecho, hay una posibilidad cada vez más pequeña de que los pacientes presenten tal adicción a los narcóticos como resultado de un uso médico apropiado. Para el dolor crónico, en particular el no oncológico, el riesgo de adicción en pacientes que toman opioides por tiempo prolongado es bajo, aunque el riesgo parece aumentar con el incremento de la dosis. El médico no debe vacilar en el uso de estos analgésicos en personas con dolor intenso y agudo. En el cuadro 10-1 se muestran los opioides analgésicos de uso más frecuente.

Los opioides producen analgesia al actuar en el SNC. Activan neuronas inhibidoras del dolor e inhiben de manera directa aquellas encargadas de transmitirlo. Gran parte de los analgésicos opioides que se distribuyen de manera comercial, actúan en el mismo receptor de opioides (receptor μ), con diferencias principalmente en potencia, rapidez con que inicia la acción, duración de la misma y vía óptima de administración. Algunos efectos secundarios provienen de la acumulación de metabolitos no opioides que son peculiares y propios de fármacos individuales. Un ejemplo notable de tal situación es la normeperidina, metabolito de la meperidina; cuando se usan dosis altas de esta última, que típicamente excedan 1 g/día, la acumulación de la normeperidina ocasionará hiperexcitabilidad y convulsiones que no son reversibles con la naloxona. La acumulación de normeperidina aumenta en personas con insuficiencia renal.

El alivio más rápido del dolor se logra con la administración intravenosa de opioides y es mucho más lento con la administración por VO. Ante la posibilidad de depresión respiratoria se necesita vigilar de forma estrecha a todo paciente con cualquier tipo de disfunción respiratoria, después de administrar opioides; puede ser útil un aparato que mida la saturación de oxígeno, pero sólo cuando se monitorice continuamente. Por lo regular, la depresión respiratoria inducida por opioides se acompaña de sedación y lentificación de la frecuencia respiratoria. La disminución de la saturación de oxígeno constituye un nivel crítico de depresión respiratoria y denota la necesidad de intervención inmediata para evitar la hipoxemia letal. Los nuevos dispositivos de monitorización que incorporan la capnografía o el flujo de aire faríngeo permiten detectar la apnea al momento de inicio y deben usarse en los pacientes hospitalizados. El apoyo ventilatorio se conserva hasta observar resolución de la depresión respiratoria inducida por opioides. Se debe disponer siempre de naloxona, antagonista de opioides, cuando se utilicen estos últimos en grandes dosis, o en sujetos con deterioro de la función pulmonar. Los efectos de los opioides dependen de las dosis y se observa enorme variación de un paciente a otro en aquellas que alivian el dolor, y producen efectos secundarios. Es frecuente la depresión respiratoria sinérgica cuando se administran opioides con otros depresores del SNC, muy a menudo las benzodiacepinas. Por tal razón, al iniciar el tratamiento se debe ajustar la dosis y los intervalos más idóneos. El objetivo es aliviar suficientemente el dolor. Para esto es necesario saber si el fármaco produjo un alivio adecuado del dolor y hacer valoraciones frecuentes para establecer el intervalo óptimo de la dosificación. *El error más frecuente que comete el médico al tratar el dolor intenso con un opiáceo es prescribir una dosis insuficiente. Como muchos pacientes son reacios a quejarse, esta conducta produce sufrimiento innecesario*. Si no se desarrollan efectos sedantes en el momento de máxima acción del opiáceo, el médico no debe dudar en repetir la dosis inicial para aliviar satisfactoriamente el dolor.

Un método moderno capaz de aliviar el dolor de forma satisfactoria, consiste en el uso de la analgesia regulada por el paciente (PCA, *patient-controlled analgesia*). En la PCA se utiliza un dispositivo que libera continuamente una dosis basal de un opiáceo, al que se añaden nuevas dosis predeterminadas, en cuanto el paciente pulsa un botón. Así, el paciente puede calcular la dosis más idónea. Este método se usa mucho para combatir el dolor posoperatorio, pero no hay ninguna razón que impida aplicarlo a cualquier paciente hospitalizado con dolor intenso y persistente. La PCA también se utiliza temporalmente en la asistencia domiciliaria de los pacientes con dolor resistente al tratamiento, como el del cáncer metastásico.

Es importante entender que el dispositivo PCA libera dosis repetidas y pequeñas para mantener el alivio del dolor; en pacientes con dolor intenso, primero se debe controlar éste con una dosis de carga antes de iniciarse el uso de PCA. Se puede aplicar repetidamente, según sea necesaria, la dosis inmediata y rápida del fármaco (por lo regular 1 mg de morfina, 0.2 mg de hidromorfona o 10 μg de fentanilo). Para evitar la sobredosis, los dispositivos de PCA están programados con un periodo de cierre después de aplicar cada dosis a demanda (casi siempre comienza en 10 min) y un límite de la dosis total suministrada por hora. Aunque algunos sugieren el uso de una infusión continua o basal simultánea del fármaco de la PCA, esto podría elevar el riesgo de depresión respiratoria y no se ha demostrado que incremente la eficacia general de la técnica.

La utilidad de los opioides se ha ampliado desde que se emplean nuevas vías para administrarlos. La más importante es la administración medular. Los opioides se pueden inyectar a través de un catéter colocado a nivel intratecal o epidural. Al aplicar opioides en forma directa al espacio espinal o epidural adyacente a la médula espinal, puede obtenerse anestesia regional con dosis totales relativamente bajas. En realidad, la dosis necesaria para producir analgesia localizada efectiva cuando se usa morfina intratecal (0.1 a 0.3 mg) es una fracción de la requerida para producir analgesia similar por vía IV (5-10 mg). De esta manera, es posible minimizar los efectos secundarios como la sedación, náusea y depresión respiratoria. Este procedimiento se ha usado de manera extensa durante el trabajo de parto y expulsión, y para aliviar el dolor después de intervención quirúrgica. En la actualidad se utiliza ampliamente la administración intratecal continua por medio de sistemas de suministro del fármaco implantados en médula, en particular para tratar dolor por cáncer que obligaría a utilizar dosis sedantes para erradicar el dolor si se administra por vía sistémica. También se pueden utilizar las vías intranasal (butorfanol), rectal y transdérmica (fentanilo y buprenorfina) o por la mucosa de la boca (fentanilo) y así se evitan las inyecciones frecuentes de opioides en personas que no pueden recibir dichos fármacos por VO. Los parches transdérmicos de fentanilo y buprenorfina poseen la ventaja de alcanzar niveles plasmáticos bastante constantes, lo cual lleva al máximo la comodidad del enfermo.

Entre las adiciones recientes al arsenal terapéutico para tratar efectos secundarios inducidos por opioides están los antagonistas de acción periférica alvimopan y metilnaltrexona. El alvimopan está disponible en VO; por su absorción limitada se capta en el interior del intestino; la metilnaltrexona se distribuye de forma subcutánea sin penetración del SNC. Los dos fármacos actúan al unirse a receptores μ periféricos y con ello inhiben o revierten los efectos de los opioides en tales sitios periféricos. La acción de los dos fármacos se circunscribe a sitios receptores fuera de SNC; de este modo, los dos revierten los efectos secundarios de los analgésicos opioides, mediados por sus receptores periféricos, sin anular sus efectos analgésicos. El alvimopan es eficaz para disminuir la duración del íleo persistente en el posoperatorio de cirugía abdominal en pacientes que reciben analgésicos opioides para aliviar el dolor. La metilnaltrexona es eficaz para aliviar el estreñimiento inducido por opioides en personas que los consumen por tiempo prolongado.

Combinaciones de opioides e inhibidores de la cicloxigenasa Si se usan a la vez opioides e inhibidores de la COX se obtienen efectos aditivos. Como se puede utilizar una dosis menor de cada uno de ellos y obtener el mismo grado de analgesia, y como sus efectos secundarios no se suman, estas combinaciones pueden emplearse para atenuar la intensidad de los efectos colaterales dependientes de las dosis. Sin embargo, la combinación de acetaminofeno y de un opiáceo en proporciones constantes conlleva un riesgo importante. Si se administran dosis más altas por la mayor intensidad del dolor o por el menor efecto de los opioides, debido al aumento de su tolerancia, pueden alcanzarse concentraciones hepatotóxicas de acetaminofeno. Aunque dicha hepatotoxicidad es infrecuente, aún es una causa principal de insuficiencia hepática. Por tanto, muchos médicos han disminuido el uso de combinaciones analgésicas de opioide y acetaminofeno para evitar el riesgo de exposición excesiva a este último conforme se incrementa la dosis del analgésico.

DOLOR CRÓNICO

Tratar a un paciente con dolor crónico es un reto intelectual y emocional. La sensibilización del SNC puede producirse sin una causa desencadenante evidente; por ejemplo, fibromialgia o cefalea crónica. En muchos pacientes, el dolor crónico se vuelve una enfermedad distintiva en sí misma. El problema del paciente suele ser difícil de diagnosticar con certeza; estos

Biblioteca Médica Virtual

pacientes exigen que el médico les dedique tiempo y a menudo están emocionalmente angustiados. El intento tradicional de investigar una oscura enfermedad orgánica suele resultar infructuoso. Por otro lado, la valoración psicológica y los paradigmas terapéuticos basados en la conducta suelen resultar útiles, sobre todo en el ámbito de un centro de tratamiento multidisciplinario del dolor. Por desgracia, aunque esta estrategia es eficaz, aún no se usa mucho en la práctica médica.

Hay varios factores que pueden generar, perpetuar o agravar el dolor crónico. Por supuesto, en primer lugar, el paciente puede tener sólo una enfermedad que sea singularmente dolorosa e incurable en el momento actual. La artritis, el cáncer, la cefalea crónica diaria, la fibromialgia y la neuropatía diabética son ejemplos de esto. En segundo lugar, puede haber factores secundarios de cronicidad que se inician con la enfermedad y que perduran una vez curada ésta, como ocurre con las lesiones de los nervios sensitivos, los impulsos simpáticos eferentes y las contracciones musculares reflejas dolorosas espásticas (espasmos). Por último, hay varios procesos psicológicos que pueden agudizar o incluso originar el dolor.

Hay que prestar una atención especial a ciertos aspectos de los antecedentes médicos. Como la depresión es el trastorno afectivo que con mayor frecuencia afecta a los pacientes con dolores crónicos, se debe preguntar sobre su estado de ánimo, apetito, hábitos del sueño y actividades diarias. Se puede utilizar un cuestionario estándar, por ejemplo, el *Beck Depression Inventory*, como medio de detección sistemática. Es importante recordar que la depresión mayor es una enfermedad frecuente y potencialmente fatal, pero tratable.

Otros indicios de que el dolor crónico de un paciente está favorecido por algún trastorno emocional importante son: dolores en diversos sitios del cuerpo no relacionados entre sí; problemas dolorosos recurrentes, pero separados en el tiempo, que comenzaron en la infancia o la adolescencia; el dolor que se inicia en el momento de producirse un traumatismo emocional, como la pérdida del cónyuge o de uno de los padres; los antecedentes de abusos físicos o sexuales, y el consumo actual o anterior de sustancias tóxicas.

En la exploración se observa, en especial, si el paciente protege la región dolorosa y evita ciertas posturas o movimientos a causa del dolor. El dato de un componente mecánico del dolor puede tener utilidad diagnóstica y terapéutica. En las zonas dolorosas se explora la sensibilidad profunda al dolor, para ver si se localiza en los músculos, las estructuras ligamentosas o las articulaciones. El dolor crónico miofascial es muy frecuente y, en estos pacientes, la palpación profunda puede poner de manifiesto puntos desencadenantes bien delimitados, en forma de bandas o nódulos musculares duros. El diagnóstico se afianza si el dolor se alivia inyectando un anestésico local en esas zonas desencadenantes. Se sospecha un componente neuropático del dolor cuando hay signos de lesión de un nervio, como son: una zona de hipoestesia, sensibilidad intensa de la piel (alodinia), debilidad y atrofia muscular o supresión de los reflejos tendinosos profundos. Las pruebas que sugieren una participación del sistema nervioso simpático son: hinchazón difusa, cambios de coloración y temperatura de la piel e hipersensibilidad cutánea y articular en comparación con el lado normal. El alivio del dolor con el bloqueo simpático refuerza el diagnóstico, pero una vez que el trastorno se torna crónico, la reacción a dicha técnica tiene magnitud y duración variables; no se ha definido la utilidad y participación de los bloqueos simpáticos repetidos en el tratamiento global de CRPS.

Cuando se valora a un paciente con dolor crónico, se atienden los factores emocionales y orgánicos antes de iniciar el tratamiento. La confianza del paciente aumenta si esos problemas se estudian a la vez, sin esperar a descartar causas orgánicas del dolor, en parte porque así se asegura que un estudio psicológico no significa que el médico ponga en duda la veracidad de sus molestias. Incluso cuando se descubre una causa orgánica del dolor, sigue siendo conveniente investigar otros factores. Por ejemplo, los pacientes cancerosos con metástasis óseas dolorosas también pueden sufrir dolores por lesiones nerviosas y por una depresión importante. El tratamiento ideal obliga a buscar y a tratar cada uno de esos factores.

TRATAMIENTO

Dolor crónico

Una vez terminada la valoración y descubiertos los probables factores causales y agravantes, se elabora un plan terapéutico explícito; es importante que el tratamiento tenga objetivos concretos y realistas, como son lograr que el paciente duerma bien por la noche o que sea capaz de salir de compras o de reincorporarse al trabajo. A fin de mejorar la calidad de vida del paciente, se puede acudir a un método multidisciplinario en el que se utilicen fármacos, asesoramiento, fisioterapia, bloqueo de los nervios e incluso la cirugía. Se cuenta también con algunas técnicas nuevas, relativamente invasivas, que pueden ser útiles en algunos casos de dolor resistente; incluyen intervenciones orientadas por imagen, como la inyección epidural de glucocorticoides contra el dolor radicular agudo, y el tratamiento por radiofrecuencia de las articulaciones interapofisarias, en caso de dorsalgia y cervicalgia crónicas que nacen de tales estructuras articulares. En el caso de dolor grave y persistente que no reacciona con medidas más conservadoras, se ha logrado beneficio notable con la colocación de electrodos dentro de la columna vertebral que está por encima de las columnas dorsales de la médula espinal (estimulación medular) o la implantación de sistemas intratecales de administración de fármacos. Siguen en fase de evolución los criterios para seleccionar de manera anticipada a los pacientes que responderán a los métodos funcionales. Por lo común se les reserva para aquellos que no mejoran con la farmacoterapia común. Antes de usar cualquiera de los métodos en cuestión se valora al paciente en forma integral en una clínica de dolor multidisciplinaria. No es necesario remitir a un centro tal a todos los sujetos con dolor crónico. En algunos casos la farmacoterapia es suficiente para obtener alivio apropiado.

ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos tricíclicos (TCA, *tricyclic antidepressants*) de manera particular la nortriptilina y la desipramina (cuadro 10-1) son muy útiles para tratar a los pacientes con dolor crónico; aunque se desarrollaron para la depresión, tienen varios efectos biológicos dependientes de las dosis, como su acción analgésica en diversos procesos clínicos. Se desconoce el mecanismo, pero la acción analgésica de estos fármacos comienza más rápidamente y aparece con dosis menores de las que por lo común se necesitan para tratar la depresión. Además, estos fármacos también alivian el dolor crónico de los pacientes que no están deprimidos; existe evidencia de que potencian la acción analgésica de los opioides y, por tanto, de que coadyuvan eficazmente a combatir los dolores intensos y persistentes, como los que producen los tumores malignos. En el **cuadro 10-2** se citan algunos de los procesos dolorosos que responden a los TCA. Los TCA son útiles, en especial para tratar el dolor neuropático, como el que se desarrolla en la neuropatía diabética y en la neuralgia posherpética, en las que hay muy pocas alternativas terapéuticas.

Los TCA con propiedades analgésicas se distinguen por tener efectos secundarios notables (cuadro 10-1; **cap. 444**). Algunos de estos efectos, como la hipotensión ortostática, somnolencia, retraso en la conducción cardiaca, alteración de la memoria, estreñimiento y retención urinaria, son muy problemáticos en pacientes geriátricos, y varios son aditivos a los efectos secundarios de los analgésicos opioides. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, como la fluoxetina, tienen reacciones secundarias menos graves y en menor número que los TCA, pero son mucho menos eficaces para aliviar el dolor. Es interesante saber que la venlafaxina y duloxetina, antidepresivos no tricíclicos que bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina, conservan gran parte del efecto analgésico de los TCA y tienen un perfil de reacciones secundarias muy similar al de los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina. Dichos fármacos pueden ser útiles, en particular en pacientes que no toleran los efectos secundarios de los TCA.

CUADRO 10-2 Cuadros dolorosos que mejoran con los TAC

Neuralgia posherpética[a]
Neuropatía diabética[a]
Fibromialgia[a]
Cefalea tensional[a]
Migraña[a]
Artritis reumatoide[a,b]
Dorsalgia baja crónica[b]
Cáncer
Dolor después de apoplejía central

[a] Estudios comparativos demostraron su capacidad analgésica.
[b] Estudios comparativos demostraron su efecto beneficioso, pero no analgésico.

Biblioteca Médica Virtual

ANTICONVULSIVOS Y ANTIARRÍTMICOS

Estos fármacos se utilizan principalmente en pacientes con dolor neuropático. La difenilhidantoína y la carbamazepina fueron los primeros fármacos con los que se demostró un alivio del dolor en la neuralgia del trigémino **(cap. 433)**, dolor que se caracteriza por ser breve y lancinante, como una descarga eléctrica. De hecho, los anticonvulsivos parecen ser útiles en especial contra dolores que tienen ese carácter lancinante. Los anticonvulsivos nuevos, los ligandos para la subunidad α-2-δ del conducto de calcio gabapentina y pregabalina, son eficaces para una variedad de dolores neuropáticos. Además, por su perfil favorable de efectos colaterales, estos anticonvulsivos nuevos se usan a menudo como alternativas de primera línea.

ADMINISTRACIÓN PROLONGADA DE OPIOIDES

El uso a largo plazo de los opioides se acepta cuando los pacientes padecen dolores por una enfermedad maligna. Es punto de controversia el uso de opioides contra el dolor crónico no canceroso, pero es claro que para muchos enfermos, estos fármacos representan la única opción con que se logra alivio significativo; es una situación comprensible porque los opioides son los analgésicos más potentes y que tienen la eficacia más variada entre todos los fármacos de esta categoría. Es rara la adicción en personas que los utilizan por primera vez para aliviar el dolor, pero es posible que con el empleo por tiempo prolongado surja algún grado de tolerancia y dependencia física. Además, los estudios sugieren que el tratamiento prolongado con opioide puede agravar el dolor en algunas personas, lo que se llama *hiperalgesia inducida por opioide*. Por tal razón, antes de iniciar su uso, se exploran otras opciones y se explicar al paciente las limitaciones y riesgos de estos fármacos. También es relevante insistir en que algunos analgésicos opioides tienen propiedades mixtas agonistas/antagonistas (como el butorfanol y la buprenorfina). Desde el punto de vista práctico, lo anterior significa que puede empeorar el dolor al inducir un síndrome de abstinencia en personas que muestran dependencia física a otros analgésicos opioides.

En el caso de consumo de opioides orales fuera del hospital y por tiempo prolongado es conveniente utilizar fármacos de larga acción como el levorfanol, la metadona, la morfina de liberación sostenida y el fentanilo transdérmico (cuadro 10-1). Los perfiles farmacocinéticos de los fármacos mencionados permiten conservar concentraciones séricas sostenidas del analgésico, y con ello posiblemente llevar al mínimo los efectos secundarios como sedación, que surgen con altos niveles plasmáticos del fármaco y aminorar la posibilidad de dolor de rebote que se desarrolla con la disminución rápida en la concentración plasmática del opioide. Los opioides de larga acción pueden producir mayor alivio del dolor en personas con dolor constante, pero otros presentan dolor intermitente, episódico e intenso y en ellos se logra una mayor supresión del dolor y menos efectos secundarios, con el empleo periódico de analgésicos opioides de acción corta. El estreñimiento es un efecto secundario prácticamente ineludible del uso de estos fármacos y es necesario prepararse para tratarlo. Como se destacó en la sección de tratamiento del dolor agudo, un progreso reciente es la síntesis de antagonistas opioides de acción periférica que revierten el estreñimiento del uso de opioides, sin interferir en la analgesia.

Poco después de introducir la presentación de liberación controlada de la oxicodona a finales del decenio de 1990, hubo un incremento impresionante en las visitas al servicio de urgencia y en la frecuencia de fallecimientos por la ingestión de dicho fármaco; la atención pública se centró en el empleo erróneo de analgésicos obtenidos con receta. La magnitud del abuso de opioides controlados que se obtienen con receta aumentó enormemente en los últimos 10 años al grado de que en Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) clasificaron el abuso de ese tipo de opioides como epidemia; al parecer proviene en gran medida de que las personas que utilizan fármacos controlados para fines no médicos, incluyen muy a menudo un analgésico opioide. Los fallecimientos farmacoinducidos han aumentado rápidamente y ocupan el segundo lugar en frecuencia de muerte en los estadounidenses, sólo detrás de los fallecimientos por vehículos motorizados. En el año 2011, la *Office of National Drug Control Policy* estableció un sistema polifacético para abordar el abuso de fármacos que se obtienen con receta, incluidos los llamados *Prescription Drug Monitoring Programs* que permite al personal de salud saber si las personas obtienen recetas (y en consecuencia fármacos) de múltiples proveedores y el empleo de recursos para cumplir la ley y eliminar prácticas de prescripción inapropiadas. En 2016, los CDC publicaron el *CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain*, con recomendaciones para los médicos de atención primaria que prescriben opioides para dolor crónico no oncológico. El lineamiento se basa en la mejor evidencia científica disponible y señala 1) cuándo iniciar o continuar los opioides para el dolor crónico; 2) selección, dosis, duración, seguimiento y suspensión del opioide, y 3) valoración de riesgo y consideración de daños del uso de opioides. Este mayor escrutinio hace que muchos médicos vacilen y duden para recetar y administrar analgésicos opioides, salvo para lapsos cortos y analgesia necesaria para enfermedades o lesiones. En la actualidad, queda a discreción de cada médico decidir si comienza a administrar opioides por tiempo prolongado a un paciente particular. Los lineamientos pragmáticos para la selección y vigilancia apropiadas de pacientes que reciben tratamiento opioide crónico se muestran en el **cuadro 10-3**; el **cuadro 10-4** muestra una lista de verificación para los médicos de atención primaria que prescriben opioides para dolor no oncológico.

CUADRO 10-3 Guías para la selección y monitorización de pacientes que reciben opioides por tiempo prolongado para tratar dolor crónico no canceroso

Selección del paciente

- El médico realizará anamnesis, exploración física y estudios apropiados, que incluyan la valoración del riesgo de abuso, empleo erróneo o adicción a estupefacientes.
- Considerará la posibilidad de un lapso de prueba de COT (empleo de opioides por largo tiempo) si el dolor es moderado o intenso, si éste tiene un impacto negativo en las funciones o en la calidad de vida, y si los posibles beneficios terapéuticos son mayores que los daños potenciales.
- Es necesario realizar y dejar constancia escrita de la práctica de una valoración entre beneficios y daños que incluyan datos de la anamnesis, la exploración física y de estudios diagnósticos apropiados antes de COT o de manera constante durante su realización.

Consentimiento informado y uso de planes de tratamiento

- Es importante obtener el consentimiento informado. Los comentarios siguientes con el paciente en cuanto a COT deben incluir objetivos, expectativas, posibles riesgos y alternativas en vez de COT.
- Se considerará el uso de un plan escrito de tratamiento de COT para dejar constancia de las responsabilidades del paciente, del clínico y de las expectativas y ayuda en la orientación del enfermo.

Comienzo y ajustes

- Hay que considerar al tratamiento inicial con opioides como un lapso de prueba terapéutico para saber si es apropiado el COT.
- Se necesita individualizar al opioide seleccionado, escoger las dosis iniciales y los ajustes con base en el estado general del paciente, contacto previo con opioides, obtención de objetivos terapéuticos y daños anticipables u observados.

Vigilancia

- Se debe valorar de nuevo periódicamente a los pacienes sometidos al plan COT, según esté justificado, conforme lo indiquen las circunstancias cambiantes. La monitorización seriada debe incluir la corroboración de la intensidad del dolor y nivel de función, valoraciones de la evolución hacia la atención y objetivos terapéuticos, desarrollo de reacciones secundarias y apego terapéutico.
- En personas sometidas a COT expuestas a un gran riesgo de comportamientos aberrantes farmacoinducidos o que las llevan a la práctica, el clínico debe obtener periódicamente orina para la medición del fármaco en ella u otras informaciones para confirmar el cumplimiento del plan asistencial con COT.
- En pacientes sometidos de COT sin exposición a un alto riesgo y que no se sabe si participaron en comportamientos aberrantes farmacodependientes, el clínico debe considerar en forma periódica la práctica de cuantificaciones de fármacos o drogas en orina u otra información para atender el cumplimiento del plan asistencial COT.

COT, tratamiento crónico con opioides.

Fuente: Adaptado con autorización de R Chou *et al.*: J Pain 10:113, 2009.

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

En pacientes con este tipo de dolor, debe individualizarse el tratamiento. Algunos principios generales sirven para orientar la terapéutica; el primero es iniciar acciones rápidas para obtener alivio y el segundo, llevar al mínimo las reacciones secundarias de los fármacos. Por ejemplo, en pacientes con neuralgia posherpética y extraordinaria hipersensibilidad cutánea, con la lidocaína tópica (parches) se puede obtener alivio inmediato sin efectos secundarios. Como primera línea de tratamiento pueden usarse anticonvulsivantes (gabapentina o pregabalina, véase antes) o antidepresivos (nortriptilina, desipramina, duloxetina o venlafaxina). Es menos probable que sean eficaces los antiarrítmicos administrados por tiempo prolongado, como la lidocaína y la mexileti-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 10-4 Lista de verificación de los CDC para prescribir opioides para dolor crónico

Para médicos de atención primaria que tratan adultos (18+) con dolor crónico ≥3 meses, excepto cáncer, cuidados paliativos, atención al final de la vida

LISTA DE VERIFICACIÓN

CUANDO SE CONSIDERA EL TRATAMIENTO PROLONGADO CON OPIOIDES

- Establecer objetivos realistas para el dolor y la función con base en el diagnóstico (p. ej., caminar alrededor de la cuadra).
- Verificar que se intentaron y optimizaron tratamientos no opioides.
- Explicar al paciente los beneficios y riesgos (p. ej., adicción, sobredosis).
- Valorar el riesgo de daño o mal uso.
  - Explicar los factores de riesgo al paciente.
  - Revisar los datos del programa de vigilancia de fármacos por prescripción (PDMP, *prescription drug monitoring program*).
  - Revisar el tamiz urinario de drogas.
- Establecer criterios para suspender o continuar los opioides.
- Valorar el dolor y la función basales (p. ej., escala *Pain, Enjoyment, General Activity* [PEG]).
- Programar la primera revaloración en 1-4 semanas.
- Prescribir opioides de acción corta en la menor dosis indicada en la información del producto; emparejar la duración con la revaloración programada.

SI SE RENUEVA SIN UNA VISITA DEL PACIENTE

- Verificar que la nueva visita esté programada ≤3 meses después de la anterior.

CUANDO SE REVALORE AL PACIENTE EN UNA VISITA

- Continuar los opioides sólo después de confirmar mejorías clínicas relevantes en el dolor y la función sin riesgos ni daño significativos.
- Valorar el dolor y la función (p. ej., PEG), comparar los resultados con los iniciales.
- Valorar el riesgo de daño o mal uso:
  - Examinar al paciente en busca de signos de sedación excesiva o riesgo de sobredosis. De ser positivos, reducir la dosis en forma gradual.
  - Verificar el PDMP.
  - Examinar en busca de trastorno por consumo de opioides, si está indicado (p. ej., dificultad para controlar el uso). De ser positivo: referir para tratamiento.
- Verificar que se optimizaron los tratamientos no opioides. Determinar la continuación, ajuste, reducción en forma gradual o suspensión de los opioides.
- Calcular la dosis de opioide en equivalente de mg de morfina (MME).
  - Si ≥50 MME/día en total (≥50 mg hidrocodona; ≥33 mg oxicodona), aumentar la frecuencia del seguimiento; considerar ofrecer naloxona.
  - Evitar ≥90 MME/día en total (≥90 mg de hidrocodona, ≥60 mg de oxicodona) o justificar con cuidado, considerar la referencia al especialista.
- Programar la revaloración a intervalos regulares (≤3 meses).

Fuente: Centers for Disease Control, disponible en: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38025, acceso el 25 de mayo de 2017 (dominio público).

na; aunque la infusión intravenosa de lidocaína puede producir analgesia en pacientes con distintos tipos de dolor neuropático, el alivio suele ser transitorio, por lo general sólo de horas después de suspender la infusión. El congénere oral de la lidocaína, mexiletina, es poco tolerable, tiene efectos secundarios gastrointestinales frecuentes. No hay consenso respecto al género de fármacos que deben utilizarse de primera línea en todos los cuadros dolorosos crónicos. Sin embargo, dado que se necesitan para aliviar el dolor dosis relativamente grandes de anticonvulsivos, es muy frecuente que surja sedación, que también es un problema con los TAC, aunque no lo es tanto con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (SNRI [*serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors*], como venlafaxina y duloxetina). De este modo, en el anciano o en individuos cuyas actividades cotidianas exigen un alto nivel de agudeza mental, estos fármacos deben considerarse de primera línea. En cambio, los opioides se utilizarán como fármacos de segunda o tercera línea. Aunque son muy eficaces para muchos trastornos dolorosos, los opioides son sedantes y su efecto tiende a disminuir con el tiempo, lo que conduce al incremento de la dosis y en ocasiones, a la agravación del dolor. Cabe recurrir a combinaciones de fármacos de diferentes clases para llevar a nivel óptimo el control del dolor. La inyección repetida de toxina botulínica es una estrategia emergente que parece alentadora para tratar el dolor neuropático focal, en particular las neuralgias postherpéticas, del trigémino y postraumática.

Es importante subrayar que muchos pacientes, en particular los que padecen dolores crónicos, acuden al médico sobre todo porque están sufriendo y porque sólo él puede proporcionarles los medicamentos que necesitan para aliviarse. Es responsabilidad fundamental de todo médico reducir al mínimo las molestias físicas y emocionales de sus pacientes. Un paso importante para cumplir este objetivo es conocer a fondo los mecanismos del dolor y los analgésicos.

LECTURAS ADICIONALES

Dowell D *et al.*: CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. JAMA 315:1624, 2016.

Finnerup NB *et al.*: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 14:162, 2015.

Sun EC *et al.*: Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naive patients in the postoperative period. JAMA Intern Med 176:1286, 2016.

11 Dolor torácico

David A. Morrow

El dolor torácico está entre las causas más frecuentes por las que los pacientes buscan atención médica, ya sea en los servicios de urgencias (ED) o en las clínicas de atención ambulatoria. La valoración del dolor torácico no traumático es difícil por la amplia variedad de posibles causas, una menor parte de las cuales son enfermedades que ponen en riesgo la vida y que no deben pasarse por alto. Es conveniente que la valoración diagnóstica inicial y la clasificación de pacientes con dolor torácico agudo se enmarque en torno a tres categorías: 1) isquemia miocárdica; 2) otras causas cardiopulmonares (enfermedad pericárdica, urgencias aórticas y neumopatías), y 3) causas no cardiopulmonares. Aunque la identificación rápida de enfermedades de alto riesgo es una prioridad de la valoración inicial, las estrategias que incorporan el uso liberal habitual de estudios clínicos conllevan la posibilidad de efectos adversos derivados de análisis innecesarios.

EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN

El dolor torácico es la tercera razón más frecuente de visitas a los servicios de urgencias en Estados Unidos; ocasiona seis a siete millones de visitas a los servicios de urgencias cada año. Más del 60% de los pacientes con esta manifestación clínica se hospitaliza para someterse a pruebas complementarias, y el resto se sujeta a pruebas adicionales en los servicios de urgencias. Menos del 15% de los pacientes valorados se diagnostica, al final, con síndrome coronario agudo (ACS, *acute coronary syndrome*), con tasas de 10-20% en casi todas las series de poblaciones no seleccionadas y una tasa de menos del 5% en algunos estudios. En el resto, los diagnósticos más frecuentes son causas gastrointestinales **(fig. 11-1)** y en menos del 10% son otras enfermedades cardiopulmonares que ponen en riesgo la vida. En una gran proporción de personas con dolor torácico agudo transitorio se descartan los diagnósticos de ACS u otras causas cardiopulmonares, pero no se determina la causa. Por tanto, los recursos y el tiempo dedicados a la valoración del dolor torácico *en ausencia de causas graves* son importantes. No obstante, un desconcertante 2 a 6% de pacientes con dolor torácico de causas al parecer no isquémicas son dados de alta del servicio de urgencia y después se considera que tuvieron un infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*) pasado por alto. Las personas con diagnóstico omitido de MI tienen el doble de riesgo de muerte a 30 días que sus contrapartes hospitalizadas.

La evolución de ACS, enfermedades pericárdicas agudas, embolia pulmonar y urgencias aórticas se revisa en los **capítulos 265, 268, 269, 273 y 274**, respectivamente. En un estudio de >350 000 pacientes con presunto dolor torácico inespecífico de causa no cardiopulmonar, la tasa de mortalidad a un año después del alta fue <2% y no difirió de manera significativa de la mortalidad ajustada para la edad en la población general. La tasa estimada de episodios cardiovasculares mayores a lo largo de 30 días en personas con dolor torácico agudo que habían sido clasificados con riesgo bajo fue de 2.5% en un estudio realizado en una población grande que descartó pacientes con elevación del segmento ST o con dolor torácico no cardiaco definido.

CAUSAS DE DOLOR TORÁCICO

Las tres principales causas de dolor torácico se revisan en esta sección y se resumen en el **cuadro 11-1**. Más adelante se revisan otros elementos de la anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio que ayudan a diferenciar estas causas (véase la sección "Estudio del paciente").

Biblioteca Médica Virtual

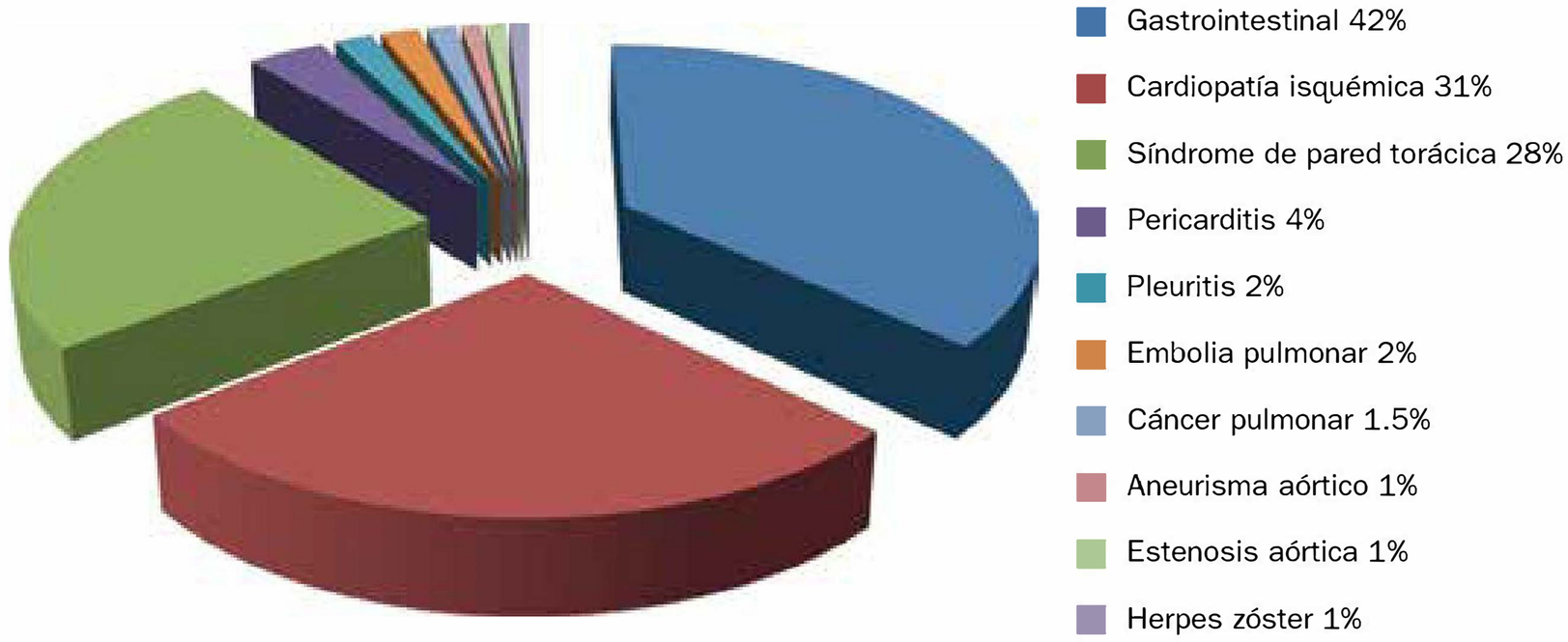


FIGURA 11-1 **Distribución de los diagnósticos finales al alta en pacientes con dolor torácico agudo no traumático.** *(Figura preparada con base en los datos de P Fruergaard et al.: Eur Heart J 17:1028, 1996.)*

CUADRO 11-1 Manifestaciones clínicas típicas de las causas principales de dolor torácico agudo

APARATO O SISTEMA	ENFERMEDAD	INICIO/DURACIÓN	CARACTERÍSTICAS	UBICACIÓN	SÍNTOMAS ASOCIADOS
Cardiopulmonar					
Cardiaco	isquemia miocárdica	*Angina estable:* precipitada por el esfuerzo, frío o tensión emocional; 2 a 10 min *Angina inestable:* patrón con incremento gradual o en reposo *Infarto miocárdico*: por lo general >30 min	Presión, sensación de opresión, pesadez, dolor urente	Retroesternal; a menudo irradiado al cuello, mandíbula, hombros, brazos; en ocasiones epigástrico	Galope S_4 o soplos de insuficiencia mitral (poco común) durante el dolor; ruido S_3 o estertores de isquemia grave o complicación del infarto del miocardio
	Pericarditis	Variable; horas a días; puede ser episódico	Pleurítico, agudo	Retroesternal o hacia el vértice cardiaco; puede irradiarse al hombro izquierdo	Puede aliviarse con la posición sedente y al inclinarse hacia adelante; roce pericárdico
Vascular	Síndrome aórtico agudo	Dolor de inicio súbito que no cede	Dolor desgarrante, como si lo atravesara un cuchillo	Cara anterior del tórax, a menudo con irradiación a la espalda entre los omóplatos	Asociado a hipertensión o con cal, adenopatía subyacente o ambas; soplos de insuficiencia aórtica; ausencia de pulsos periféricos
	Embolia pulmonar	Inicio súbito	Pleurítico; puede manifestarse como sensación de pesadez en casos de embolia pulmonar masiva	A menudo lateral, en el lado de la embolia	Disnea, taquipnea, taquicardia e hipotensión
	Hipertensión pulmonar	Variable; a menudo relacionado con el esfuerzo	Sensación de opresión	Subesternal	Disnea, signos de aumento de la presión venosa
Pulmonar	Neumonía o pleuritis	Variable	Pleurítico	Unilateral, a menudo localizado	Disnea, tos, fiebre, estertores, en ocasiones roce
	Neumotórax espontáneo	Inicio súbito	Pleurítico	Lateral, del lado del neumotórax	Disnea, disminución de los ríos respiratorios en el lado del neumotórax
No cardiopulmonar					
Gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico	10 a 60 min	Urente	Subesternal, epigástrico	Empeora con el decúbito posprandial; se alivia con antiácidos
	Espasmo esofágico	2 a 30 min	Sensación de opresión, dolor urente	Retroesternal	Puede simular a la angina
	Enfermedad ulcerosa péptica	Prolongado; 60 a 90 min después de los alimentos	Dolor urente	Epigástrico, subesternal	Se alivia con alimentos o antiácidos
	Enfermedades de la vesícula biliar	Prolongado	Cólico o pungitivo	Epigástrico o en cuadrante superior derecho; en ocasiones se irradia a la espalda	Puede aparecer después del consumo de alimentos
Neuromuscular	Costocondritis	Variable	Doloroso	Esternal	En ocasiones hinchazón, dolor a palpación, calor sobre las articulaciones; puede reproducirse por la aplicación de presión localizada durante la exploración física
	Discopatía cervical	Variable; puede ser súbito	Dolor sordo; puede acompañarse de parestesias	Brazos y hombros	Puede exacerbarse con los movimientos del cuello
	Traumatismos o lesiones	Por lo general constante	Dolor sordo	Localizado al área de la lesión	Reproducido por el movimiento a la palpación
	Herpes zóster	Por lo general prolongado	Dolor agudo o urente	Distribución a lo largo del dermatoma	Lesión vesicular en el área del dolor
Psicológicos	Trastornos emocionales y psiquiátricos	Variable; puede ser súbito o prolongado	Variable; a menudo se manifiesta como sensación de opresión y disnea con sensación de pánico o de muerte inminente	Variable; puede ser retroesternal	Factores situacionales que pueden precipitar los síntomas; antecedentes de ataques de pánico, depresión

Biblioteca Médica Virtual

LESIÓN O ISQUEMIA DEL MIOCARDIO

La isquemia miocárdica que causa dolor torácico, denominada *angina de pecho*, es una preocupación clínica importante en personas con síntomas torácicos. La isquemia del miocardio se precipita por un desequilibrio entre las necesidades de oxígeno miocárdico y el suministro de oxígeno al miocardio, lo que ocasiona un suministro insuficiente de oxígeno para satisfacer las demandas metabólicas del corazón. El consumo miocárdico de oxígeno puede elevarse por el aumento de la frecuencia cardiaca, la presión en la pared ventricular y la contractilidad miocárdica, en tanto que el suministro de oxígeno al miocardio está determinado por el flujo sanguíneo coronario y el contenido de oxígeno en las arterias coronarias. Cuando la isquemia miocárdica es lo suficientemente grave y prolongada (de apenas 20 min), ocurre lesión celular irreversible que ocasiona MI.

La cardiopatía isquémica se origina más a menudo por placas ateromatosas que obstruyen una o más de las arterias coronarias epicárdicas. La cardiopatía isquémica estable **(cap. 267)** por lo general ocasiona un estrechamiento aterosclerótico gradual de las arterias coronarias. La *angina estable* se caracteriza por episodios de isquemia que suelen precipitarse por un aumento añadido de la demanda de oxígeno durante el esfuerzo físico y que se alivia con el reposo. La cardiopatía isquémica se hace inestable más a menudo cuando la rotura o erosión de una o más de las lesiones ateroscleróticas desencadena trombosis coronaria. La cardiopatía isquémica inestable se clasifica clínicamente por la presencia o ausencia de lesión miocárdica detectable y la presencia o ausencia de elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*) del paciente. Cuando se presenta aterotrombosis coronaria aguda, el trombo intracoronario puede estar obstruido de modo parcial, lo que resulta por lo general en isquemia miocárdica en ausencia de elevación del segmento ST. Caracterizada por síntomas sistémicos en reposo, con mínima actividad o en un patrón de aceleración, la cardiopatía isquémica inestable se clasifica como *angina inestable* cuando no hay lesión miocárdica detectable y como *infarto del miocardio sin elevación del segmento ST* (NSTEMI, *non-ST-segment myocardial infarction*) cuando hay evidencia de necrosis miocárdica **(cap. 268)**. Cuando el trombo coronario produce oclusión aguda y completa, suele sobrevenir isquemia miocárdica transmural con elevación del segmento ST en el ECG, y la necrosis miocárdica lleva al diagnóstico de *MI con elevación del segmento ST* (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*, **cap. 269**).

Los médicos deben saber que los síntomas de isquemia inestables también se presentan de manera predominante por el aumento de la demanda de oxígeno miocárdico (p. ej., durante estrés psicológico intenso o fiebre) o por disminución del suministro de oxígeno por anemia, hipoxia o hipotensión. Sin embargo, el término *síndrome coronario agudo*, que abarca angina inestable, NSTEMI y STEMI, en general se reserva para la isquemia precipitada por aterotrombosis coronaria aguda. Con el fin de guiar las estrategias terapéuticas, se ha ampliado un sistema estandarizado para la clasificación del infarto del miocardio con el fin de diferenciar el MI ocasionado por trombosis coronaria aguda (tipo 1) del MI que se presenta de manera secundaria a otros desequilibrios en el suministro y demanda de oxígeno miocárdico (tipo 2; **cap. 268**).

Otros factores que contribuyen a la cardiopatía isquémica estable e inestable, como la disfunción endotelial, enfermedad microvascular y vasoespasmo, pueden existir solos o en combinación con aterosclerosis coronaria y pueden ser la causa dominante de isquemia miocárdica en algunos pacientes. Además, los procesos no ateroscleróticos, como las anomalías congénitas de los vasos coronarios, puente miocárdico, arteritis coronaria y coronariopatía inducida por radiación pueden ocasionar obstrucción coronaria. Además, las enfermedades asociadas a demandas extremas de oxígeno miocárdico y alteración del flujo sanguíneo endocárdico, como la valvulopatía aórtica **(cap. 274)**, miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía dilatada idiopática **(cap. 254)** pueden precipitar isquemia miocárdica en pacientes con o sin aterosclerosis obstructiva subyacente.

Características del dolor torácico de origen isquémico Las manifestaciones clínicas de la angina de pecho, que a menudo se conocen simplemente como "angina", son muy similares si las molestias isquémicas son manifestación de cardiopatía isquémica estable, angina inestable o MI; las excepciones son las diferencias de los patrones y la duración de los síntomas asociados a estos síndromes (cuadro 11-1). Heberden describió en un inicio la angina como una sensación de "estrangulamiento y ansiedad". El dolor torácico característico de la isquemia miocárdica típicamente se describe como dolor, pesadez, opresión, aplastamiento o constricción. Sin embargo, en una minoría importante de pacientes, la naturaleza del dolor es muy vaga y puede describirse como una sensación de opresión leve o simplemente como una sensación incómoda, que en ocasiones se experimenta como parestesias o sensación urente. El sitio de la incomodidad suele ser retroesternal, pero es común la irradiación y en general ocurre hacia la superficie cubital del brazo izquierdo, pero también puede presentarse en el brazo derecho, ambos brazos, cuello, mandíbula u hombros. Éstas y otras características del dolor torácico isquémico pertinentes para distinguir entre las causas de dolor se revisa más adelante en este capítulo (véase la sección "Estudio del paciente").

La angina estable suele iniciar de manera gradual y alcanza su intensidad máxima en minutos antes de desaparecer en varios minutos con el reposo o la administración de nitroglicerina. El dolor por lo general aparece de manera predecible en un nivel característico de esfuerzo o estrés psicológico. Por definición, la angina inestable se hace evidente por el dolor torácico anginoso que se presenta con una actividad física de intensidad cada vez menor o incluso en reposo. El dolor torácico del MI habitualmente es más intenso, más prolongado (por lo general dura ≥30 min) y no se alivia con el reposo.

Mecanismos de dolor cardiaco Las vías neurales que tienen que ver con el dolor cardiaco de tipo isquémico no se conocen bien. Se cree que los episodios isquémicos excitan los receptores locales quimiosensibles y mecanorreceptores que, a su vez, estimulan la liberación de adenosina, bradicininasa y otras sustancias que activan las terminales nerviosas de las fibras simpáticas y aferentes vagales. Las fibras aferentes atraviesan los nervios que conectan los cinco ganglios simpáticos torácicos superiores y las cinco raíces torácicas distales de la médula espinal. De ahí, se transmiten impulsos al tálamo. En la médula espinal, los impulsos aferentes simpáticos cardiacos pueden converger con impulsos de estructuras torácicas somáticas, y esta convergencia es la base para el dolor cardiaco irradiado. Además, las fibras aferentes vagales cardiacas hacen sinapsis en el núcleo del haz solitario y en el bulbo raquídeo, y después descienden hasta el haz espinotalámico cervical superior y contribuyen al dolor anginoso experimentado en el cuello y la mandíbula.

OTRAS CAUSAS CARDIOPULMONARES

Enfermedades pericárdicas y otras enfermedades miocárdicas (cap. 265) La inflamación del pericardio por causas infecciosas y no infecciosas puede causar el dolor torácico agudo crónico. La superficie visceral y la mayor parte de la superficie parietal del pericardio son insensibles al dolor. Por tanto, el dolor de la pericarditis parece originarse sobre todo por la inflamación pleural asociada. Por su asociación pleural, las molestias de la pericarditis suelen ser dolor pleurítico que se exacerba durante la inspiración, tos o cambios de posición. Además, por la superposición de la inervación sensitiva de la porción central del diafragma a través del nervio frénico con fibras sensitivas somáticas que se originan en el tercero a quinto segmentos cervicales, el dolor de la pericarditis pleural a menudo se irradia al hombro y al cuello. La afectación de la superficie pleural de la cara lateral del diafragma puede ocasionar dolor en la porción superior del abdomen.

La inflamación aguda y otras enfermedades miocárdicas no isquémicas también producen dolor torácico. Los síntomas de *miocardiopatía de Takotsubo* (*relacionada con el estrés*) a menudo inician de manera súbita con dolor torácico y disnea. Esta forma de miocardiopatía, en su forma más reconocible, se desencadena por episodios de estrés emocional o físico, y puede simular un MI agudo por las anomalías del ECG que a menudo se asocian, lo que incluye elevación del segmento ST y elevación de los biomarcadores de lesión miocárdica. Los estudios de observación respaldan una predilección por mujeres >50 años de edad. Los síntomas de miocarditis aguda varían mucho. El dolor torácico puede originarse de una lesión inflamatoria del miocardio o deberse a aumentos importantes de la tensión parietal relacionada con mal funcionamiento ventricular.

Enfermedades aórticas (cap. 274) La disección aórtica aguda (fig. 11-1) es una causa menos frecuente de dolor torácico, pero es importante por la evolución catastrófica de algunos subgrupos de casos cuando se reconocen de manera tardía o no se administra tratamiento. Los síndromes aórticos agudos abarcan diversas enfermedades aórticas agudas relacionadas con rotura de la capa media de la pared aórtica. La *disección aórtica* consiste en el desgarro de la íntima de la aorta, lo que ocasiona la separación de la capa media y la creación de una luz "falsa". Se ha descrito la *úlcera penetrante* como la ulceración de una placa aórtica ateromatosa que se extiende a través de la íntima y dentro de la capa media de la aorta, con la posibilidad de iniciar una disección en la capa media o rotura hacia la adventicia. El *hematoma intramural* es un hematoma de la pared aórtica sin un colgajo demostrable de la capa íntima, sin desgarro radiológico evidente de la íntima y sin luz falsa. El hematoma intramural puede aparecer por

Biblioteca Médica Virtual

rotura de los vasos vasculares (*vasa vasorum*) o, menos a menudo, por una úlcera penetrante.

Cada uno de estos subtipos de síndrome aórtico agudo por lo general se manifiestan con dolor torácico que a menudo es intenso, de inicio súbito y que en ocasiones se describe como una "sensación de desgarro". Los síndromes aórticos agudos que afectan la aorta *ascendente* tienden a causar dolor en la línea media de la pared anterior del tórax, en tanto que los síndromes de la aorta *descendente* más a menudo se presentan con dolor en la espalda. Por tanto, las disecciones que inician en la aorta ascendente y se extienden hacia la aorta descendente causan dolor en la cara anterior del tórax que se extiende hacia la espalda, entre los omóplatos. Las disecciones de la aorta proximal que afectan la aorta ascendente (tipo A en la nomenclatura de Stanford) tienen un riesgo alto de complicaciones importantes que pueden influir en la presentación clínica, lo que incluye: 1) afectación de los orificios aórticos de las arterias coronarias, lo que ocasiona MI; 2) rotura de la válvula aórtica, que causa insuficiencia aórtica aguda, y 3) rotura del hematoma hacia el espacio pericárdico, lo que conduce a taponamiento pericárdico.

El conocimiento de la epidemiología de los síndromes aórticos agudos puede ayudar a tener presente este grupo relativamente poco común de enfermedades (incidencia anual estimada de tres casos por 100 000 habitantes). Las disecciones aórticas no traumáticas son muy poco frecuentes en ausencia de hipertensión o enfermedades relacionadas con deterioro de los componentes elásticos o musculares de la capa media de la aorta, lo que incluye embarazo, enfermedad aórtica bicúspide o trastornos del tejido conjuntivo hereditarios, como síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos.

Aunque los aneurismas de la aorta muy a menudo son asintomáticos, los aneurismas de la aorta torácica pueden causar dolor torácico y otros síntomas por compresión de las estructuras adyacentes. El dolor tiende a ser estable, profundo y en ocasiones intenso. La aortitis, ya sea de causa infecciosa o no infecciosa, en ausencia de disección aórtica es una causa excepcional de dolor torácico o dorsal.

Enfermedades pulmonares Las enfermedades pulmonares y de la vasculatura pulmonar que causan dolor torácico por lo general se manifiestan en combinación con disnea, y a menudo producen síntomas de naturaleza pleurítica.

EMBOLIA PULMONAR (CAP. 273) La embolia pulmonar (incidencia anual cercana a un caso por 1 000 habitantes) puede producir disnea y dolor torácico de inicio súbito. El dolor torácico relacionado con embolia pulmonar, que por lo general tiene un patrón pleurítico, puede ser consecuencia de: 1) afectación de la superficie pleural del pulmón adyacente al infarto pulmonar secundario; 2) distensión de la arteria pulmonar, o 3) posiblemente presión de la pared ventricular derecha o isquemia subendocárdica relacionada con hipertensión pulmonar aguda. El dolor asociado a embolia pulmonar pequeña a menudo es pleurítico, lateral y parece relacionarse con el primero de estos tres posibles mecanismos. Por el contrario, la embolia pulmonar masiva puede causar dolor subesternal intenso que simula MI y que podría atribuirse al segundo y tercero de estos mecanismos potenciales. La embolia pulmonar masiva o submasiva puede relacionarse con síncope, hipotensión y manifestaciones de insuficiencia cardiaca derecha. Otras características típicas que ayudan a reconocer la embolia pulmonar se revisan más adelante en este capítulo (véase la sección "Estudio del paciente").

NEUMOTÓRAX (CAP. 289) El *neumotórax espontáneo primario* es una causa poco común de dolor torácico, con una incidencia anual estimada en Estados Unidos de 7/100 000 en varones y <2/100 000 en mujeres. Los factores de riesgo son género masculino, tabaquismo, antecedentes familiares y síndrome de Marfan. Estos síntomas suelen tener inicio súbito, y la disnea puede ser leve; en ocasiones se busca atención médica de manera tardía. El *neumotórax espontáneo secundario* puede ocurrir en pacientes con neumopatía subyacente, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o fibrosis quística, y suele producir síntomas más intensos. El neumotórax a presión es una urgencia médica causada por la retención intratorácica que precipita un colapso hemodinámico.

Otras enfermedades del parénquima pulmonar, pleurales o vasculares (caps. 277, 278 y 288) Muchas enfermedades pulmonares que producen dolor torácico, incluidos neumonía y cáncer, lo ocasionan porque se afecta la pleura o las estructuras circundantes. La pleuresía suele describirse como un dolor penetrante que empeora con la inspiración o la tos. Por el contrario, la hipertensión pulmonar crónica puede manifestarse como dolor torácico que suele ser muy similar a la angina de pecho en sus características, que en algunos casos sugiere isquemia miocárdica del ventrículo derecho. De manera similar, las enfermedades reactivas de las vías respiratorias pueden causar sensación de opresión torácica asociada a disnea más que a pleuresía.

CAUSAS NO CARDIOPULMONARES

Enfermedades gastrointestinales (cap. 314) Las enfermedades gastrointestinales son la causa más frecuente de dolor torácico no traumático, y a menudo producen síntomas que son difíciles de diferenciar de causas más graves de dolor torácico, como la isquemia miocárdica. Las enfermedades esofágicas pueden simular angina por las características y ubicación del dolor. En el diagnóstico diferencial del dolor torácico debe considerarse el reflujo gastroesofágico y los trastornos de la motilidad esofágica (fig. 11-1 y cuadro 11-1). El reflujo ácido a menudo causa dolor urente. Por el contrario, el dolor del espasmo esofágico casi siempre es un dolor intenso, opresivo, de ubicación retroesternal y que, al igual que la angina, puede aliviarse con la administración de nitroglicerina o una dihidropiridina antagonista de los conductos de calcio. El dolor torácico también puede ser consecuencia de lesión esofágica, como en el desgarro de Mallory-Weiss, o incluso de rotura esofágica (síndrome de Boerhaave) causada por vómito intenso. La ulcera péptica muy a menudo tiene ubicación epigástrica, pero puede irradiarse hacia el tórax (cuadro 11-1).

Las enfermedades hepatobiliares, incluida la colecistitis y el cólico biliar, pueden simular enfermedades cardiopulmonares agudas. Aunque el dolor que se origina por estos trastornos suele ubicarse en el cuadrante superior derecho del abdomen, su ubicación es variable y puede percibirse en el epigastrio e irradiarse a la región dorsal y parte baja del tórax. La molestia en ocasiones se irradia al omóplato o, en casos excepcionales, puede percibirse en el hombro, lo que sugiere irritación diafragmática. El dolor es estable, suele durar varias horas y disminuye de manera espontánea, sin síntomas entre los ataques. El dolor por pancreatitis suele ser epigástrico, intenso y se irradia hacia la espalda.

Causas musculoesqueléticas y de otros tipos (cap. 363) El dolor torácico puede producirse por enfermedades musculoesqueléticas que afectan la pared torácica o los nervios de la pared torácica, cuello o extremidades superiores. La costocondritis que causa dolor de la unión costocondral (*síndrome de Tietze*) es relativamente común. La radiculitis cervical puede manifestarse por dolor constante o prolongado en la porción superior del tórax y extremidades. El dolor llega a exacerbarse con el movimiento del cuello. En ocasiones el dolor torácico puede originarse por compresión del plexo braquial por una costilla cervical, y la tendinitis o bursitis que afecta el hombro izquierdo puede simular la irradiación de un dolor anginoso. El dolor en la distribución de los dermatomas también puede ser por calambres de los músculos intercostales o por herpes zóster (cap. 188).

Trastornos emocionales y psiquiátricos Hasta 10% de las personas que acuden a los servicios de urgencias con dolor torácico agudo tiene un trastorno de pánico o una enfermedad asociada (cuadro 11-1). Los síntomas pueden incluir sensación de opresión torácica o dolor relacionado con sensación de ansiedad y dificultad para respirar. Los síntomas pueden ser duraderos o transitorios.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dolor torácico

Dada la amplia variedad de causas potenciales y riesgos heterogéneos de complicaciones graves en personas que acuden con dolor torácico agudo no traumático, las prioridades del encuentro clínico inicial son la valoración de 1) la estabilidad clínica del paciente y 2) la probabilidad de que el paciente tenga una causa subyacente de dolor que pueda poner en riesgo la vida. Las enfermedades de alto riesgo de principal preocupación son las enfermedades cardiopulmonares agudas, lo que incluye ACS, síndrome aórtico agudo, embolia pulmonar, neumotórax a presión y pericarditis con taponamiento. Entre las causas no cardiopulmonares de dolor torácico, la posible rotura esofágica representa una causa de gran urgencia para el diagnóstico. Los pacientes con estas enfermedades pueden deteriorarse con rapidez pese a tener un aspecto inicial bueno. El resto de la población con enfermedades no cardiopulmonares tiene un pronóstico más favorable durante el estudio diagnós-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 11-2 Aspectos que deben considerarse en la valoración del paciente con dolor torácico

1. ¿El dolor torácico puede deberse a una enfermedad aguda, potencialmente letal y que exige valoración y tratamiento urgentes?			
Cardiopatía isquémica inestable	Disección aórtica	Neumotórax	Embolia pulmonar
2. De no ser así, ¿el dolor puede deberse a enfermedades crónicas que podrían llevar a complicaciones graves?			
Angina estable	Estenosis aórtica	Hipertensión pulmonar	
3. De no ser así, ¿podría el dolor ser ocasionado por una enfermedad que amerita tratamiento específico?			
Pericarditis	Neumonía/ pleuritis	Herpes zóster	
4. De no ser así, ¿el dolor podría deberse a otra enfermedad crónica tratable?			
Reflujo gastroesofágico		Discopatía cervical	
Espasmo esofágico		Artritis del hombro o la columna vertebral	
Enfermedad ulcerosa péptica		Costocondritis	
Enfermedades de la vesícula biliar		Otras enfermedades musculoesqueléticas	
Otras enfermedades gastrointestinales		Estados de ansiedad	

Fuente: Elaborado por el Dr. Thomas H. Lee para la 18a. edición de *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

tico. La valoración rápida en busca de causas cardiopulmonares graves es de particular relevancia para pacientes con dolor agudo continuo que acuden para valoración de urgencia. Entre los pacientes que acuden a la consulta ambulatoria con dolor crónico o dolor que se ha resuelto, es razonable realizar una valoración diagnóstica general (véase la sección "Valoración del paciente ambulatorio con dolor torácico"). En el **cuadro 11-2** se muestra una serie de preguntas que sirven para estructurar la valoración clínica de pacientes con dolor torácico.

ANAMNESIS

La valoración del dolor torácico no traumático depende en gran medida de la anamnesis y exploración física para dirigir las pruebas diagnósticas subsiguientes. En la valoración clínica deben tenerse en cuenta las características, ubicación (incluida irradiación) y patrón (incluido inicio y duración) del dolor, así como cualquier factor que lo alivie o que lo desencadene. La presencia de síntomas asociados puede ayudar a establecer el diagnóstico.

Características del dolor Las características del dolor torácico por sí solas nunca son suficientes para establecer el diagnóstico. Sin embargo, las características del dolor son cruciales para formular una impresión clínica inicial y para valorar la probabilidad de una enfermedad cardiopulmonar grave (cuadro 11-1), lo que incluye características asociadas al dolor en particular **(fig. 11-2)**. La sensación de opresión es consistente con la presentación típica de dolor de isquemia miocárdica. No obstante, el médico debe recordar que algunas personas con síntomas torácicos isquémicos niegan cualquier "dolor", y más bien refieren disnea o una sensación vaga de ansiedad. La intensidad de la molestia tiene mala precisión diagnóstica. A menudo es útil preguntar si la molestia es similar a síntomas de isquemia definidos con anterioridad. Es poco común que la angina sea como un dolor pungitivo, penetrante o pleurítico; sin embargo, los pacientes en ocasiones usan la palabra "punzadas" para hacer referencia a la intensidad de la molestia más que al tipo de dolor. El dolor pleurítico sugiere una enfermedad que afecta la pleura, incluida la pericarditis, embolia pulmonar o enfermedades del parénquima pulmonar. Con menos frecuencia, el dolor de la pericarditis o de la embolia pulmonar masiva es una sensación de presión intensa estable o de dolorimiento que puede ser difícil de diferenciar de la isquemia miocárdica. El dolor "desgarrante" a menudo lo describen pacientes con disección aórtica aguda. Sin embargo, las urgencias aórticas agudas también suelen manifestarse con dolor intenso, pungitivo. Las características del dolor pueden sugerir reflujo ácido o enfermedad ulcerosa péptica, pero pueden ocurrir con isquemia miocárdica. El dolor esofágico, en particular con espasmo, puede causar un dolor opresivo intenso idéntico al de la angina.

Ubicación del dolor La ubicación subesternal con irradiación al cuello, mandíbula, hombros o brazos es típico del dolor de isquemia miocárdica. La irradiación a ambos brazos guarda una relación muy alta con el MI como causa. Algunos pacientes se presentan con dolor en sitios de dolor irradiado como únicos síntomas de isquemia. Sin embargo, el dolor que está muy localizado (aquel que puede delimitarse con la punta del dedo) es poco probable que esté relacionado con angina. La ubicación retroesternal debe sugerir dolor de origen esofágico; no obstante, otras enfermedades gastrointestinales suelen manifestarse con dolor que es más intenso en el abdomen o el epigastrio, con posible irradiación al tórax. La angina también puede ocurrir en la región epigástrica. Sin embargo, el dolor que se presenta solo hacia la mandíbula o hacia el epigastrio rara vez es angina. El dolor intenso que se irradia a la espalda, en particular entre los omóplatos, debe sugerir síndrome aórtico agudo. La irradiación al músculo trapecio es característica del dolor pericárdico y no suele relacionarse con angina.

Patrón del dolor El dolor de isquemia miocárdica por lo general progresa a lo largo de minutos y se exacerba con la actividad y mejora con el reposo. Por el contrario, el dolor que alcanza su máxima intensidad de inmediato sugiere más disección aórtica, embolia pulmonar o neumotórax espontáneo. El dolor que es transitorio (con duración de unos cuantos segundos) rara vez es de origen isquémico. De la misma forma, el dolor que es constante en intensidad por un periodo prolongado (horas a días) tiene poca probabilidad de originarse por isquemia miocárdica si se presenta en ausencia de otras manifestaciones clínicas, como anomalías en el ECG, elevación de los biomarcadores cardiacos o secuelas clínicas (p. ej., insuficiencia cardiaca o hipotensión). La isquemia miocárdica y el reflujo ácido pueden tener inicio en la mañana.

Factores que desencadenan y que alivian el dolor Las personas con dolor de isquemia miocárdica por lo general prefieren permanecer en reposo, sentados o dejar de caminar. Sin embargo, los médicos deben tener presente el fenómeno de "angina caliente" en la cual algunos pacientes experimentan alivio de la angina conforme continúan con el mismo nivel de esfuerzo o incluso mayor, sin la aparición de síntomas **(cap. 267)**. Es menos probable que la intensidad del dolor se modifique con los cambios de posición o el movimiento de las extremidades superiores y el cuello en caso de isquemia miocárdica, y sugieren una causa musculoesquelética. El dolor de la pericarditis a menudo empeora con el decúbito dorsal y se alivia al sentarse en posición vertical e inclinarse hacia el frente. El reflujo gastroesofágico puede exacerbarse por el consumo de alcohol y de algunos alimentos, o con la posición inclinada. Puede haber alivio en la posición sedente.

La exacerbación con los alimentos sugiere una causa gastrointestinal como enfermedad ulcerosa péptica, colecistitis o pancreatitis. La enfermedad ulcerosa péptica tiende a producir síntomas 60 a 90 min después de consumir alimentos. Sin embargo, en caso de aterosclerosis coronaria grave, la distribución del flujo sanguíneo al lecho vascular esplácnico después del consumo de alimentos puede desencadenar angina posprandial. Las molestias del reflujo ácido y de la enfermedad ulcerosa péptica por lo general disminuyen rápido con tratamientos que reducen la cantidad de ácido. A diferencia de su efecto en algunos pacientes con angina, es poco probable que el esfuerzo físico modifique los síntomas de las causas gastrointestinales de dolor torácico. El alivio del dolor torácico en unos cuantos minutos después de la administración de nitroglicerina sugiere el diagnóstico de isquemia miocárdica, pero no es suficientemente sensible o específico para establecer un diagnóstico definitivo. El espasmo esofágico también puede aliviarse rápido con la administración de nitroglicerina. Un retraso de >10 min para obtener alivio después de una dosis de nitroglicerina sugiere que los síntomas no son causados por isquemia, o bien, que son causados por isquemia grave, como un MI agudo.

Síntomas asociados Los síntomas que acompañan a la isquemia miocárdica pueden incluir diaforesis, disnea, náusea, fatiga, debilidad y eructos. Además, estos síntomas pueden presentarse de manera aislada como equivalentes de la angina (síntomas de isquemia miocárdica diferentes a los de angina típica), en particular en mujeres y en ancianos. La disnea puede presentarse con múltiples enfermedades consideradas

Biblioteca Médica Virtual

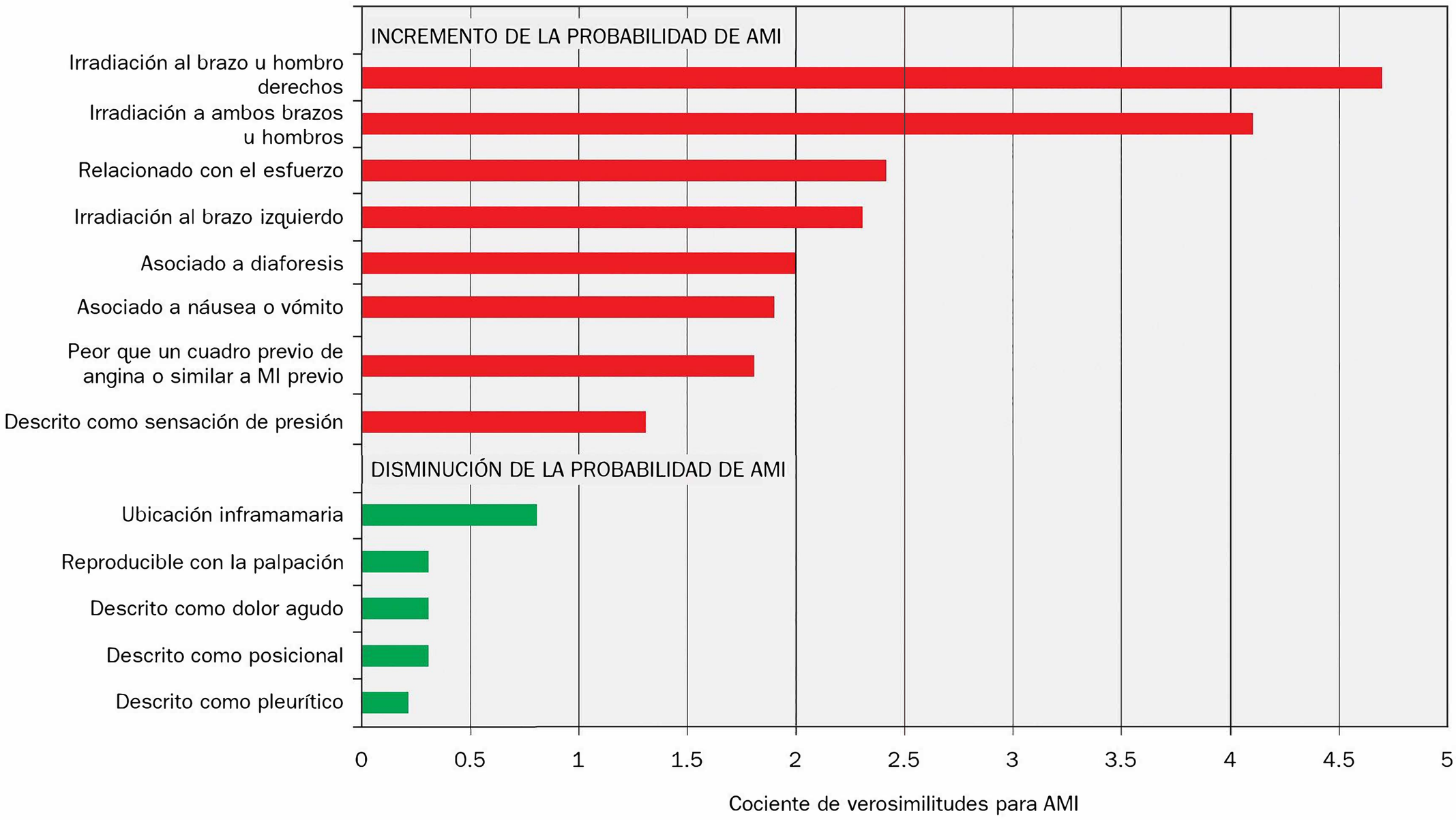


FIGURA 11-2 Asociación entre las características del dolor torácico y la probabilidad de infarto agudo del miocardio (AMI). Hay que señalar que un estudio subsecuente más grande mostró una relación no significativa con la irradiación al brazo derecho. *(Figura preparada con los datos de CJ Swap, JT Nagurney: JAMA 294:2623, 2005.)*

en el diagnóstico diferencial de dolor torácico y, por tanto, no permiten la discriminación, pero la presencia de disnea es importante porque sugiere una causa cardiopulmonar. La insuficiencia respiratoria significativa de inicio súbito debe sugerir embolia pulmonar y neumotórax espontáneo. Puede haber hemoptisis con embolia pulmonar, así como esputo teñido de sangre en casos de insuficiencia cardiaca grave, pero por lo general apunta a una causa de enfermedad parenquimatosa pulmonar para los síntomas torácicos. La presentación con síncope o presíncope debe sugerir embolia pulmonar de importancia hemodinámica o disección aórtica, así como arritmias isquémicas. Aunque la náusea y el vómito sugieren una enfermedad gastrointestinal, estos síntomas pueden aparecer en casos de MI (más a menudo MI inferior), presumiblemente por activación del reflejo vagal o estimulación de los receptores del ventrículo izquierdo como parte del reflejo de Bezold-Jarisch.

Antecedentes personales patológicos Los antecedentes personales patológicos ayudan a valorar a pacientes con factores de riesgo para aterosclerosis coronaria y tromboembolia venosa **(cap. 273)**, así como para enfermedades que predisponen al paciente a trastornos específicos. Por ejemplo, el antecedente de colagenopatía, como síndrome de Marfan, hace surgir la sospecha de un síndrome aórtico agudo o neumotórax espontáneo. La anamnesis cuidadosa puede ayudar a detectar antecedentes de depresión o ataques de pánico previos.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Además de proporcionar una valoración inicial de la estabilidad clínica del paciente, una exploración física con dolor torácico puede ofrecer evidencia directa de causas específicas de dolor torácico (p. ej., ausencia unilateral de ruidos pulmonares) y llega a identificar posibles factores precipitantes de causas cardiopulmonares agudas de dolor torácico (p. ej., hipertensión descontrolada), enfermedades asociadas relevantes (p. ej., neumopatía obstructiva) y complicaciones del síndrome de presentación (p. ej., insuficiencia cardiaca). Sin embargo, como los datos de la exploración física pueden ser normales en pacientes con cardiopatía isquémica inestable, una exploración física por lo demás normal no es definitiva.

Estado general del paciente El aspecto general del paciente ayuda a establecer una impresión inicial de la gravedad de la enfermedad. Las personas con MI u otras enfermedades cardiopulmonares agudas a menudo parecen ansiosas, incómodas, pálidas, cianóticas o diaforéticas. Los pacientes que masajean o presionan el pecho describen el dolor como un puño en contra del esternón (*signo de Levine*). En ocasiones, el aspecto corporal es útil; por ejemplo, en pacientes con síndrome de Marfan o el hombre prototípico joven, alto y delgado con neumotórax espontáneo.

Signos vitales La taquicardia e hipotensión significativas indican consecuencias hemodinámicas importantes de la causa subyacente del dolor torácico y deben favorecer una rápida anamnesis en busca de las enfermedades más graves, como MI agudo con choque cardiógeno, embolia pulmonar masiva, pericarditis con taponamiento o neumotórax a tensión. Las urgencias aórticas agudas por lo general se manifiestan con hipertensión grave, pero pueden asociarse a este trastorno cuando hay compromiso coronario o disección hacia el pericardio. La taquicardia sinusal es una manifestación importante de embolia pulmonar submasiva. La taquipnea y la hipoxemia apuntan a una causa pulmonar. La presencia de febrícula es inespecífica porque puede aparecer en MI y tromboembolia pulmonar, además de infecciones.

Campos pulmonares La exploración de los pulmones puede localizar una causa pulmonar primaria de dolor torácico, como en casos de neumonía, asma o neumotórax. La disfunción del ventrículo izquierdo por isquemia grave o infarto, así como las complicaciones valvulares agudas del MI o la disección aórtica pueden producir edema pulmonar, que es indicación de alto riesgo.

Área cardiaca El pulso venoso yugular a menudo es normal en pacientes con isquemia miocárdica aguda, pero puede revelar patrones característicos con taponamiento pericárdico o disfunción aguda del ventrículo derecho **(caps. 234 y 265)**. La auscultación cardiaca puede revelar un tercero o, más a menudo, un cuarto ruido cardiaco que reflejen disfunción miocárdica sistólica o diastólica. Los soplos de insuficiencia mitral o un soplo áspero por comunicación interventricular pueden indicar complicaciones mecánicas del STEMI. Un soplo de insuficiencia aórtica puede ser una complicación de una disección aórtica proximal. Otros soplos pueden revelar enfermedades cardiacas subyacentes que contribuyen a la isquemia (p. ej., estenosis aórtica con miocardiopatía hipertrófica). Los cortes pericárdicos reflejan inflamación pericárdica.

Biblioteca Médica Virtual

Abdomen La localización del dolor abdominal en la exploración física ayuda a identificar causas gastrointestinales del síndrome de presentación. Las manifestaciones abdominales son infrecuentes en el caso de problemas cardiopulmonares agudos, con excepción de la enfermedad cardiopulmonar crónica subyacente o disfunción grave del ventrículo derecho que ocasione congestión hepática.

La disminución de los pulsos vasculares puede reflejar aterosclerosis crónica subyacente, que aumenta la probabilidad de coronariopatía. Sin embargo, la evidencia de isquemia aguda de las extremidades con pérdida de los pulsos y palidez, en particular en las extremidades superiores, puede indicar las consecuencias catastróficas de la disección aórtica. La hinchazón unilateral de las extremidades inferiores debe sugerir la sospecha de tromboembolia venosa.

Musculoesquelético El dolor que se origina de las articulaciones costocondrales y condroesternales puede asociarse a hinchazón localizada, eritema o dolor localizado a la palpación. El dolor a la palpación de esas articulaciones suele estar bien localizado y es un signo clínico útil, aunque puede desencadenarse dolor a la palpación profunda en ausencia de costocondritis. Aunque la palpación de la pared torácica a menudo desencadena dolor en personas con varias enfermedades musculoesqueléticas, debe apreciarse que el dolor de la pared torácica no descarta isquemia miocárdica. Los déficits sensitivos de las extremidades superiores pueden indicar una discopatía cervical.

ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma es indispensable en la valoración del dolor torácico de causa no traumática. El ECG es fundamental para identificar pacientes con isquemia en evolución como la principal razón para su presentación, así como las complicaciones cardiacas secundarias de otras enfermedades. Las guías de las sociedades profesionales recomiendan que se obtenga un ECG en <10 min a partir de la presentación del paciente, con el objetivo primordial de identificar a pacientes con elevación del segmento ST para establecer el diagnóstico de MI en individuos que serían elegibles para intervenciones inmediatas con el fin de restablecer el flujo en la arteria coronaria ocluida. La depresión del segmento ST y las inversiones simétricas de la onda T con una profundidad de al menos 0.2 mV de profundidad permiten detectar isquemia miocárdica en ausencia de STEMI y son indicativas de alto riesgo de muerte o isquemia recurrente. La realización seriada de ECG (cada 30 a 60 min) se recomienda en la valoración en los servicios de urgencias para sospecha de ACS. Además, debe pensarse en un ECG con colocación de derivaciones derechas en pacientes con isquemia sospechada que no se diagnosticó en el trazo ECG estándar con 12 derivaciones. Pese a la utilidad del ECG en reposo, su sensibilidad para isquemia es baja, en algunos estudios de apenas 20%.

Las anomalías en el segmento ST y onda T pueden observarse en diversas enfermedades, incluida embolia pulmonar, hipertrofia ventricular, pericarditis aguda y crónica, miocarditis, desequilibrio electrolítico y trastornos metabólicos. La hiperventilación asociada al trastorno de pánico puede ocasionar anomalías inespecíficas del segmento ST y de la onda T. La embolia pulmonar muy a menudo se asocia a taquicardia sinusal, pero puede ocasionar desplazamiento a la derecha en el eje eléctrico del corazón, que se manifiesta como una onda S en la derivación I, con onda Q y onda T en la derivación III **(caps. 235** y **273)**. En pacientes con elevación del segmento ST, la presencia de afectación difusa que no corresponde con una distribución anatómica coronaria específica y depresión del segmento PR puede ayudar a distinguir la pericarditis del MI agudo.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

(Cap. A12) La radiografía simple de tórax se realiza de manera sistemática cuando los pacientes se presentan con dolor torácico agudo, y de manera selectiva cuando la persona se valora de forma ambulatoria por dolor torácico subagudo o crónico. La radiografía de tórax es muy útil para identificar trastornos pulmonares, como neumonía o neumotórax. A menudo los datos no son sobresalientes en pacientes con ACS, pero el edema pulmonar puede ser evidente. Otros datos específicos incluyen ensanchamiento del mediastino en algunos pacientes con disección aórtica, giba de Hampton o signo de Westermark en personas con embolia pulmonar **(caps. 273 y A12)** o calcificación pericárdica en pericarditis crónica.

BIOMARCADORES CARDIACOS

Las pruebas de laboratorio de pacientes con dolor torácico agudo se dirigen a la detección de la lesión miocárdica. Tales lesiones pueden detectarse por la presencia de proteínas circulantes, liberadas de las células miocárdicas lesionadas. Por el tiempo necesario para su liberación, los biomarcadores iniciales de lesión pueden ser normales incluso en pacientes con STEMI. Por la mayor especificidad hística cardiaca en comparación con la fracción MB de creatina cinasa, se prefiere la troponina cardiaca como biomarcador para el diagnóstico de MI, el cual debe medirse en todo paciente con sospecha de ACS al momento de la presentación y repetir la medición en 3 a 6 h. Las pruebas después de 6 h se necesitan sólo si no hay certeza en cuanto al inicio del dolor o cuando han ocurrido síntomas intermitentes. No es necesario ni recomendable medir la troponina en personas con sospecha de ACS, a menos que esta prueba se utilice de manera específica para estratificación del riesgo (p. ej., en embolia pulmonar o insuficiencia cardiaca).

La creación de análisis de troponina cardiaca con sensibilidad analítica cada vez mayor ha facilitado la detección de concentraciones sanguíneas más bajas de troponina de lo que antes era posible. Esta evolución permite la detección más oportuna de lesión miocárdica, aumenta la precisión general del diagnóstico de MI y mejora la estratificación del riesgo en sospecha de ACS. El mayor valor predictivo negativo de un resultado negativo de troponina con los análisis de la generación actual constituye una ventaja en la valoración de pacientes con dolor torácico en los servicios de urgencias. Los protocolos rápidos para descartar el diagnóstico con el uso de pruebas seriadas y cambios en las concentraciones de troponina en periodos de apenas 1 a 2 h parecen ser promisorios y aún se encuentran bajo investigación. En pacientes que se presentan >2 h después del inicio de los síntomas, una concentración de troponina cardiaca por debajo del límite de detección con una prueba de alta sensibilidad puede ser suficiente para descartar MI con un valor predictivo negativo >99% al momento de la llegada al hospital. Sin embargo, estas ventajas tienen inconvenientes: se detecta lesión miocárdica en una proporción mayor de pacientes que padecen enfermedades cardiopulmonares diferentes a ACS que con los estudios anteriores con menor sensibilidad. Esta evolución en las pruebas para necrosis miocárdica ha hecho surgir otros aspectos de la valoración clínica fundamentales para que el médico pueda determinar la probabilidad de que los síntomas tengan relación con ACS. Además, la observación de los cambios en las concentraciones de troponina cardiaca entre muestras seriadas ayuda a diferenciar casos agudos de lesión miocárdica por elevación crónica a causa de cardiopatías estructurales subyacentes, nefropatía en etapa terminal o anticuerpos que interfieren con el análisis. El diagnóstico de MI se reserva para la lesión miocárdica aguda marcada por un patrón de ascenso o descenso (con al menos un valor que exceda el límite de referencia del porcentil 99) y que se origine por isquemia. Otras lesiones no isquémicas, como la miocarditis, pueden producir lesión miocárdica pero no deben clasificarse como MI.

Otros estudios de laboratorio pueden incluir la prueba de dímero D para ayudar a descartar embolia pulmonar **(cap. 273)**. La medición de péptidos no natriuréticos tipo B es útil cuando se considera en conjunto con la anamnesis y la exploración física para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. El péptido natriurético tipo B también ofrece información pronostica respecto de los pacientes con ACS y aquellos con embolia pulmonar.

AUXILIARES EN LA TOMA DE DECISIONES

Se han desarrollado múltiples algoritmos clínicos que ayudan en la toma de decisiones durante la valoración de pacientes con dolor torácico agudo no traumático. Estos algoritmos estiman cualquiera de dos probabilidades muy relacionadas, pero no idénticas: 1) la probabilidad de un diagnóstico final de ACS, y 2) la probabilidad de episodios cardiacos mayores durante la vigilancia a corto plazo. Tales algoritmos se utilizan muy a menudo para identificar pacientes con baja probabilidad clínica de ACS que son elegibles para pruebas de provocación para isquemia o para su alta del servicio de urgencias. Goldman y Lee crearon uno de los primeros algoritmos para la toma de decisiones, y utilizan sólo el ECG e indicadores de riesgo (hipotensión, estertores pulmonares y antecedente de cardiopatía isquémica) para clasificar a los pacientes en cuatro categorías de riesgo que varían de una probabilidad <1% a >16% de complicación cardiovascular mayor. El Acute Cardiac

Biblioteca Médica Virtual

Calificación HEART		
Anamnesis	Muy sospechoso Moderadamente sospechoso Un poco sospechoso	2 1 0
ECG	Depresión significativa del segmento ST Anomalía inespecífica Normal	2 1 0
Edad	≥65 años 45 a <65 años <45 años	2 1 0
Factores de riesgo	≥3 factores de riesgo Uno o dos factores de riesgo Ninguno	2 1 0
Troponina (seriadas)	≥3 × porcentil 99 1 a <3 × porcentil 99 ≤ Porcentil 99	2 1 0
	TOTAL	
	Bajo riesgo: 0 a 3 **Sin riesgo bajo:** ≥4	

Reglas comunes para el dolor torácico	
Criterios de alto riesgo	**Sí/No**
Síntomas típicos de isquemia	
ECG: cambios de isquemia aguda	
Edad ≥50 años	
Coronariopatía conocida	
Troponina (mediciones seriadas) >porcentil 99	
Bajo riesgo: ningún no **Sin bajo riesgo:** cualquier sí	

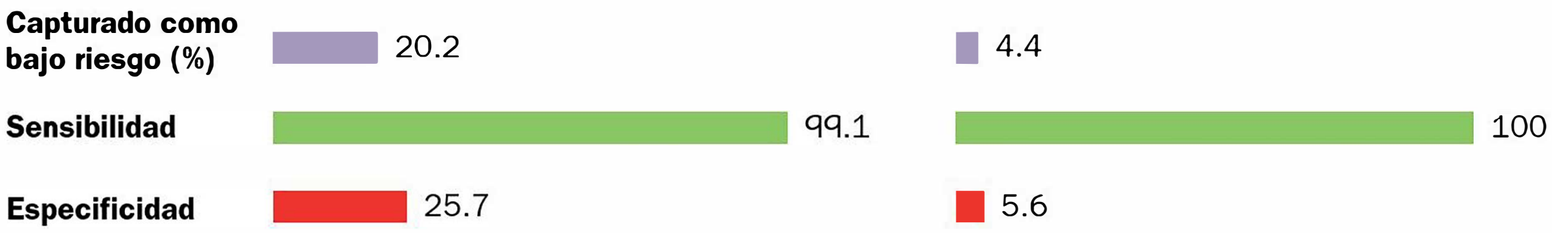


FIGURA 11-3 **Ejemplos de algoritmos en combinación con mediciones seriadas de troponina cardiaca para la valoración del dolor torácico agudo.** *(Figura preparada con base en los datos de SA Mahler et al.: Int J Cardiol 168:795, 2013.)*

Ischemia Time-Insensitive Predictive Instrument (ACI-TIPI) combina la edad, género, presencia de dolor torácico y anomalías del segmento ST para definir la probabilidad de ACS. En la **figura 11-3** se muestra un algoritmo desarrollado en fecha reciente. Los elementos comunes a todas estas herramientas son: 1) síntomas típicos de ACS; 2) edad avanzada; 3) factores de riesgo para aterosclerosis o aterosclerosis conocida; 4) ECG con anomalías de isquemia, y 5) aumento de las concentraciones de troponina cardiaca. Por su baja especificidad, el desempeño diagnóstico general de tales algoritmos es malo (área bajo la curva de funcionamiento del receptor, 0.55 a 0.65), pero pueden identificar a pacientes con muy baja probabilidad de ACS (p. ej., <1%). No obstante, ninguno de tales algoritmos (o ningún factor clínico aislado) es suficientemente sensible ni está bien validado para utilizarlo como única herramienta para la toma de decisiones clínicas.

Los médicos deben diferenciar entre los algoritmos que se analizaron antes y las calificaciones de riesgo derivadas para la estratificación del pronóstico (p. ej., escalas de riesgo TIMI y GRACE, **cap. 269**) en pacientes que ya tienen *diagnóstico establecido de ACS*. Estas últimas calificaciones de riesgo no se diseñaron para la valoración *diagnóstica*.

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN PARA ISQUEMIA

A menudo se emplea el electrocardiograma durante el ejercicio ("prueba de esfuerzo") para llevar a cabo la estratificación del riesgo de pacientes sometidos a una valoración inicial que no reveló una causa específica de dolor torácico y que se identificaron como de riesgo bajo o intermedio de ACS. Las pruebas de esfuerzo tempranas son seguras en personas sin factores de riesgo después de 8 a 12 h de observación y pueden ayudar a precisar la valoración pronostica. Por ejemplo, los pacientes con riesgo bajo sometidos a prueba de esfuerzo en las primeras 48 h después de la presentación, sin evidencia de isquemia, tienen una tasa de episodios cardiacos de 2% a seis meses, en tanto que la tasa fue de 15% en pacientes con evidencias claras de isquemia o un resultado dudoso en la prueba de esfuerzo. Los pacientes que no pueden hacer ejercicio se someten a una prueba farmacológica de esfuerzo ya sea con gammagrafía de perfusión o ecocardiograma. Destaca el hecho de que algunos expertos consideran que las pruebas de esfuerzo sistemáticas en pacientes con riesgo bajo no sustentan evidencia clínica directa y representan un posible gasto innecesario.

Las guías de sociedades profesionales identifican el dolor torácico continuo como una contraindicación para las pruebas de esfuerzo. En pacientes seleccionados con dolor persistente y resultados no concluyentes en el electrocardiograma y con los biomarcadores, pueden obtenerse imágenes miocárdicas de perfusión en reposo; la ausencia de cualquier anomalía sustancial en la perfusión reduce la probabilidad de coronariopatía. En algunos centros se obtienen imágenes miocárdicas de perfusión como parte de una estrategia sistemática de valoración de pacientes con riesgo bajo o intermedio de ACS de manera simultánea con otras pruebas. El manejo de pacientes con imágenes de perfusión normal puede acelerarse, con alta temprana y pruebas de esfuerzo ambulatorias, si están indicadas. Los pacientes con anomalías en las imágenes de perfusión en reposo que no permiten distinguir entre defectos miocárdicos nuevos o previos deben someterse a valoración adicional en el hospital.

OTROS ESTUDIOS NO INVASIVOS

Pueden utilizarse de manera selectiva otros estudios de imagen no invasivos que ofrezcan más información diagnóstica y pronóstica de pacientes con dolor torácico.

Ecocardiografía La ecocardiografía no tiene que realizarse de manera habitual en pacientes con dolor torácico. Sin embargo, en pacientes con diagnóstico incierto, en particular aquellos con elevación diagnóstica del segmento ST, síntomas continuos o inestabilidad hemodinámica, la detección de las anomalías en la cinética parietal regional ofrece evidencia de posible disfunción isquémica. La ecocardiografía es diagnóstica en pacientes con complicaciones mecánicas del MI o en pacientes con taponamiento pericárdico. La ecocardiografía transtorácica es poco sensible para disecciones aórticas, aunque en ocasiones puede detectarse un colgajo de la íntima en la aorta ascendente.

Biblioteca Médica Virtual

Angiografía por CT (cap. 236) La angiografía por CT ha surgido como una modalidad para la valoración de pacientes con dolor torácico agudo. La angiografía coronaria por CT es una técnica sensible para la detección de enfermedad coronaria obstructiva, en particular en el tercio proximal de las arterias coronarias epicárdicas mayores. La CT parece acelerar la decisión del destino de los pacientes con probabilidad baja-intermedia de ACS; su principal fortaleza es el valor diagnóstico de un resultado negativo que indica que no hay ninguna enfermedad significativa. Además, la CT con medio de contraste puede detectar áreas focales de lesión miocárdica en situaciones agudas, así como disminución de la distribución del medio de contraste en determinadas áreas. Al mismo tiempo, la angiografía por CT puede excluir disección aórtica, derrame pericárdico y embolia pulmonar. Los factores que deben tenerse en cuenta cuando se considera la angiografía coronaria por CT en pacientes con riesgo bajo son la exposición a la radiación y las pruebas extra que habría que solicitar en caso de resultados anormales no diagnósticos.

MRI (cap. 236) La resonancia magnética cardiaca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) ha surgido como una técnica versátil para la valoración estructural y funcional del corazón y de los vasos sanguíneos del tórax. La CMR puede realizarse como modalidad para las prueba de esfuerzo farmacológico por perfusión. Las CMR con gadolinio pueden ofrecer una detección oportuna del MI y definir áreas de necrosis miocárdica con precisión, así como determinar los patrones de enfermedad miocárdica que a menudo ayudan a distinguir la lesión miocárdica isquémica de la no isquémica. Aunque por lo general no es práctica para la valoración urgente del dolor torácico agudo, la CMR puede ser una modalidad útil para la valoración estructural del corazón en pacientes con aumento de las concentraciones de troponina cardiaca en ausencia de coronariopatía definida. La angiografía coronaria por CMR se encuentra en sus etapas iniciales. La MRI también permite la valoración muy precisa de la disección aórtica, pero se utiliza con poca frecuencia porque son más prácticas la CT y la ecocardiografía transesofágica.

VÍAS CRÍTICAS PARA EL PACIENTE CON DOLOR TORÁCICO AGUDO

Por las dificultades intrínsecas de identificar de manera confiable a los pocos pacientes con casos graves de dolor torácico agudo sin exponer al número mayor de personas con riesgo bajo a pruebas innecesarias y estancia prolongada en los servicios de urgencias o a valoraciones hospitalarias, muchos centros médicos han adoptado vías críticas para la valoración expedita y tratamiento de pacientes con dolor torácico no traumático, a menudo en unidades dedicadas a los pacientes con dolor torácico. Tales vías por lo general apuntan a: 1) la identificación, clasificación y tratamiento rápidos de enfermedades cardiopulmonares de alto riesgo (p. ej., STEMI); 2) identificación exacta de personas con riesgo bajo que pueden observarse con seguridad en unidades con vigilancia menos intensiva, someterse a pruebas de esfuerzo tempranas o darse de alta, y 3) mediante protocolos sistemáticos más eficientes y acelerados, la reducción segura de los costos que conlleva el uso excesivo de pruebas y hospitalizaciones innecesarias. En algunos estudios, la atención por protocolos en unidades dedicadas al dolor torácico ha disminuido los costos y la duración general de la valoración hospitalaria sin ningún exceso detectable de desenlaces clínicos adversos.

VALORACIÓN DEL PACIENTE AMBULATORIO CON DOLOR TORÁCICO

El dolor torácico es frecuente en la práctica ambulatoria, con prevalencia de por vida de 20 a 40% en la población general. Más del 25% de los pacientes con MI ha visitado a su médico de atención primaria en los meses previos. Los principios diagnósticos son similares a los de los servicios de urgencias. Sin embargo, la probabilidad de una causa cardiopulmonar aguda antes de la prueba es mucho menor. Por tanto, los modelos de exámenes son menos intensivos, con mayor énfasis en la anamnesis, exploración física y ECG. Además, los auxiliares para la toma de decisiones creados para contextos con mayor prevalencia de enfermedad cardiopulmonar tienen menor valor pronóstico positivo cuando se aplican a la práctica en el consultorio. No obstante, en general, si el nivel de sospecha clínica de ACS es lo suficientemente alto para pensar en las pruebas de troponina, el paciente debe referirse a los servicios de urgencias para su valoración.

LECTURAS ADICIONALES

Amsterdam EA *et al.*: Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 122:1756, 2010.

Fanaroff AC *et al.*: Does this patient with chest pain have acute coronary syndrome? JAMA 314:1955, 2015.

Hermann LK *et al.*: Yield of routine provocative cardiac testing among patients in an emergency department-based chest pain unit. JAMA Int Med 173:1128, 2013.

Mahler SA *et al.*: The HEART Pathway randomized trial: Identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge. Circulation Cardiovasc Qual Outcomes 8:195, 2015.

Shah AS *et al.*: High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: A cohort study. Lancet 386:2481, 2016.

12 Dolor abdominal

Danny O. Jacobs

La interpretación exacta del dolor abdominal agudo es una tarea en particular difícil. Son pocas las situaciones clínicas que requieren tanto criterio, porque muchos de los problemas anómalos pueden predecirse por síntomas y signos muy sutiles. En cada situación, el clínico debe diferenciar los trastornos que exigen intervención urgente, de los que no la necesitan y de otros que pueden tratarse mejor sin recursos quirúrgicos. La anamnesis y la exploración física detalladas y meticulosamente realizadas asumen importancia crítica para orientar el diagnóstico diferencial, cuando es necesario, y permitir la realización expedita de la valoración diagnóstica **(cuadro 12-1)**.

La clasificación etiológica mostrada en el **cuadro 12-2**, a pesar de ser incompleta, sirve como un esquema útil para la valoración de pacientes con dolor abdominal.

En cualquier paciente con dolor abdominal de nueva aparición se debe realizar una evaluación inmediata y minuciosa. Las causas más frecuentes de dolor abdominal al ingreso son dolor abdominal inespecífico, apendicitis aguda, dolor de origen urológico y obstrucción intestinal. El diagnóstico de "abdomen agudo o quirúrgico" es inaceptable por sus connotaciones a menudo engañosas y erróneas. La mayoría de los pacientes que acude con dolor abdominal agudo padece alguna enfermedad de resolución espontánea. Sin embargo, es importante recordar que la intensidad del dolor no siempre es directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad de fondo. Además, la presencia o ausencia de diversos grados de "hambre" tampoco es confiable como indicador aislado de la gravedad del problema intraabdominal. Es posible que entre los "abdómenes agudos" los más notorios tal vez no necesiten cirugía, y de los dolores del abdomen, el más leve tal vez sea el signo predictivo de una lesión que necesita corregirse con urgencia.

ALGUNOS MECANISMOS DEL DOLOR ORIGINADO EN EL ABDOMEN

Inflamación del peritoneo parietal El dolor por este trastorno se caracteriza por ser constante y sordo, situado directamente sobre el área inflamada; su referencia exacta es posible porque se transmite por nervios somáticos distribuidos en el peritoneo parietal. La intensidad de la molestia depende del tipo y la cantidad de material a la que están expuestas

CUADRO 12-1 Algunos factores esenciales de la anamnesis

Edad
Fecha y forma de comienzo del dolor
Características del dolor
Duración de los síntomas
Sitio del dolor y de su radiación
Síntomas asociados y su relación con el dolor
Náusea, vómito y anorexia
Diarrea, estreñimiento y otros cambios de la función intestinal
Antecedentes menstruales

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 12-2 Algunas causas importantes de dolor abdominal

Dolor que se origina en el abdomen	
Inflamación del peritoneo parietal	Vasculopatías
Contaminación bacteriana	Embolia o trombosis
Perforación apendicular o de otra víscera hueca	Rotura de vasos
Enfermedad inflamatoria pélvica	Oclusión por presión o torsión
Irritación de tipo químico	Anemia drepanocitica
Úlcera perforada	Pared abdominal
Pancreatitis	Distorsión o tracción del mesenterio
Dolor intermenstrual	Traumatismo o infección de músculos
Obstrucción mecánica de víscera hueca	Distensión de superficies viscerales, p. ej., por hemorragia
Obstrucción de intestino delgado o grueso	Cápsulas de hígado o riñón
Obstrucción del árbol biliar	Inflamación
Obstrucción del uréter	Apendicitis
	Fiebre tifoidea
	Enterocolitis o "tiflitis" neutropénica
Dolor referido de un punto extrabdominal	
Origen cardiotorácico	Pleurodinia
Infarto agudo del miocardio	Neumotórax
Miocarditis, endocarditis, pericarditis	Empiema
Insuficiencia cardiaca congestiva	Alteraciones, espasmo, rotura o inflamación del esófago
Neumonía (en particular, de lóbulos inferiores)	Genitales
Embolia pulmonar	Torsión testicular
Causas metabólicas	
Diabetes	Insuficiencia suprarrenal aguda
Uremia	Fiebre mediterránea familiar
Hiperlipidemia	Porfiria
Hiperparatiroidismo	Deficiencia del inhibidor de esterasa C1 (edema angioneurótico)
Causas neurológicas/psiquiátricas	
Herpes zóster	Compresión medular o de raíces nerviosas
Tabes dorsal	Trastornos funcionales
Causalgia	Trastornos psiquiátricos
Radiculitis por infección o artritis	
Causas tóxicas	
Saturnismo (plomo)	
Venenos de insectos o animales	
Picaduras de araña viuda negra	
Mordeduras de serpientes	
Mecanismos inciertos	
Abstención del uso de narcóticos	
Golpe de calor	

las superficies peritoneales en un lapso particular. Por ejemplo, la llegada repentina a la cavidad mencionada, de un volumen pequeño de jugo gástrico *estéril* y ácido, originará mucho más dolor que la misma cantidad de heces neutras fuertemente contaminadas. El jugo pancreático enzimáticamente activo desencadena dolor e inflamación mayores que el mismo volumen de bilis estéril que no contiene enzimas potentes. La sangre normalmente constituye sólo un irritante leve y cabe esperar que la reacción a la orina sea benigna, de tal forma que a veces pasan inadvertidas la presencia de una y otra en la cavidad peritoneal, salvo que sea un cuadro repentino y masivo. La contaminación bacteriana, como la que acaece en la enfermedad inflamatoria pélvica o la perforación de la zona distal del intestino origina dolor poco intenso hasta que la proliferación de los microorganismos libera un grado extraordinario de mediadores de inflamación. El cuadro inicial en sujetos con úlceras perforadas de la zona gastrointestinal superior puede ser totalmente diferente, basado en la rapidez con que los jugos gástricos penetran en la cavidad peritoneal. Por todo lo expuesto, es importante la rapidez con la cual el material inflamatorio irrita el peritoneo.

El dolor de la inflamación peritoneal de manera invariable se intensifica por la presión o los cambios en la tensión del peritoneo, ya sea por la palpación o movimientos, como el de la tos o los estornudos. De forma característica, el sujeto con peritonitis tiene una actitud tranquila en la cama e intenta no moverse, a diferencia del paciente con cólicos que puede estar inquieto en su incomodidad.

Otra característica de la irritación peritoneal es el espasmo reflejo tónico de los músculos del abdomen, en el segmento corporal afectado. Su intensidad depende de la integridad del sistema nervioso, el sitio del fenómeno inflamatorio y la rapidez con que se desarrolla y evoluciona. El espasmo sobre el apéndice retrocecal perforado o la perforación de los epiplones peritoneales puede ser mínimo o no surgir, por el efecto protector de las vísceras suprayacentes. Las anomalías abdominales a veces se acompañan de dolor mínimo o no detectable, o ningún espasmo muscular, en una persona hiporreflexa, en muy grave estado, debilitada, con deficiencias inmunitarias o psicosis. Un cuadro de evolución lenta a menudo atenúa en grado sumo la magnitud del espasmo muscular.

Obstrucción de vísceras huecas De forma clásica, la obstrucción intraluminal desencadena dolor abdominal intermitente o de tipo cólico que no está perfectamente localizado, como el que surge en la irritación del peritoneo parietal. Sin embargo, es importante no desorientarse por el hecho de que no existan molestias de tipo cólico, porque la distensión de una víscera hueca también produce a veces dolor constante que sólo en contadas ocasiones presenta paroxismos.

El cuadro inicial de obstrucción del intestino delgado suele presentarse con dolor periumbilical o supraumbilical intermitente poco localizado. Conforme se dilata el intestino y pierde su tono muscular puede aplacarse la naturaleza del dolor cólico. En el caso de que se sobreañada la obstrucción de una estrangulación, el dolor puede propagarse a la zona inferior de la región lumbar si se ejerce tracción en la raíz del mesenterio. El dolor cólico de la obstrucción del colon es menos intenso y por lo común se sitúa en la zona infraumbilical y puede irradiar a la región lumbar.

La distensión *repentina* del árbol biliar ocasiona un tipo de dolor constante y no cólico; por esa razón, el término *cólico biliar* es desorientador. La distensión aguda de la vesícula biliar suele ocasionar dolor en el cuadrante superior derecho, que irradia a la región posterior derecha del tórax o al extremo del omóplato derecho, pero a menudo se desarrolla cerca de la línea media. La distensión del colédoco frecuentemente origina dolor epigástrico, que a veces irradia a la zona superior de la región lumbar. Sin embargo, es frecuente que surjan variaciones considerables y que resulte imposible diferenciar entre tales tipos de dolor.

La dilatación gradual del árbol biliar, como acaece con el carcinoma de la cabeza del páncreas, a veces no causa dolor o genera tan sólo una mínima sensación de molestia en el epigastrio o el cuadrante superior derecho. El dolor de la distensión del conducto pancreático es similar al descrito para la distensión del colédoco, y además, con frecuencia se acentúa en decúbito y disminuye en posición erecta.

La obstrucción de la vejiga por lo común ocasiona dolor poco intenso y sordo en la región suprapúbica. La inquietud sin el señalamiento específico de dolor pudiera ser el único signo de distensión vesical en un paciente aturdido. Por el contrario, la obstrucción aguda del segmento intravesical del uréter se caracteriza por dolor intenso suprapúbico y del flanco que irradia al pene, el escroto y la cara interna del muslo. La obstrucción de la unión ureteropélvica se manifiesta en la forma de dolor cerca del ángulo costovertebral (fosa lumbar), en tanto que la obstrucción del resto del uréter ocasiona dolor del flanco que a menudo se extiende en el mismo lado del abdomen.

Trastornos vasculares Un concepto erróneo y frecuente es que el dolor originado por los trastornos de vasos intraabdominales tiene naturaleza repentina y anómala. Sin duda, algunos cuadros patológicos como la embolia o la trombosis de la arteria mesentérica superior o la rotura inminente de un aneurisma aórtico abdominal se acompañan de dolor intenso y difuso; sin embargo, con la misma frecuencia, el paciente con oclusión de la arteria mesentérica superior presenta sólo un dolor cólico difuso o continuo leve durante dos o tres días antes del colapso vascular o de que se presenten las manifestaciones de la inflamación peritoneal. La molestia aparentemente insignificante y precoz se origina por el hiperperistaltismo y no por la inflamación peritoneal. Por esta razón, el hecho de que no se desarrolle hipersensibilidad y rigidez en presencia de dolor difuso y continuo (es decir "dolor que no guarda relación con los signos físicos") en una

Biblioteca Médica Virtual

persona que posiblemente muestre enfermedad vascular, es un dato muy característico de oclusión de la arteria mesentérica superior. El dolor abdominal irradiado a la región sacra, los flancos del abdomen o los genitales siempre debe sugerir la posible rotura de un aneurisma de la aorta abdominal. El dolor puede persistir varios días antes de que sobrevenga la rotura y el colapso vascular.

Pared abdominal El dolor que se origina en la pared abdominal suele ser sordo y continuo. Los movimientos, estar de pie por mucho tiempo y la compresión acentúan el malestar y el espasmo muscular. Cuando se forma un hematoma en la fascia del recto, molestia más frecuente hoy en los sujetos que toman anticoagulantes, puede encontrarse una tumefacción en los cuadrantes inferiores del abdomen. Para distinguir una miositis de la pared abdominal de una anomalía intraabdominal, que puede generar dolor en el mismo lugar, quizá sea útil el dato de afectación simultánea de otros músculos del cuerpo.

DOLOR IRRADIADO EN LAS ENFERMEDADES ABDOMINALES

El dolor que se irradia al abdomen a partir de un trastorno en el tórax, en la columna vertebral o los genitales, puede constituir un problema diagnóstico incómodo, porque las enfermedades de la parte superior del abdomen, como la colecistitis aguda o la úlcera perforada, muchas veces concurren con complicaciones intratorácicas. Una máxima de gran importancia, pero olvidada con frecuencia, afirma que se debe pensar en una alteración intratorácica en todo paciente con dolor abdominal, ante todo si el dolor está ubicado en la parte superior del abdomen.

La anamnesis y la exploración sistemática dirigidos a descubrir un infarto pulmonar o del miocardio, neumonía, pericarditis o esofagitis graves (las enfermedades intratorácicas que con mayor frecuencia simulan urgencias abdominales) casi siempre proporcionan pistas suficientes para establecer el diagnóstico exacto. La pleuritis diafragmática consecutiva a una neumonía o a un infarto pulmonar puede originar dolor en el hipocondrio derecho y en la región supraclavicular, con obligación de distinguir esta última irradiación del dolor subescapular referido debido a la distensión aguda del árbol biliar extrahepático. En último término, para averiguar si el dolor es de origen abdominal tal vez se requiera mantener al individuo en observación varias horas y repetir la anamnesis y la exploración durante ese tiempo hasta conseguir el diagnóstico o decidir los estudios apropiados.

En el dolor irradiado de origen torácico, suele inmovilizarse el hemitórax afectado y disminuir su excursión diafragmática, además de contener la respiración y de reducir la amplitud de las oscilaciones respiratorias mucho más que cuando se padece una enfermedad intraabdominal. Asimismo, la contractura de los músculos abdominales causada por el dolor irradiado disminuye claramente durante la inspiración, mientras que en el dolor de origen abdominal, la contractura se mantiene durante las dos fases de la respiración. La palpación del abdomen en la zona a la que se irradia el dolor tampoco lo exacerba y en muchos casos más bien parece aliviarlo.

No es raro que las enfermedades torácicas y abdominales coexistan en un mismo paciente, por lo que a veces es difícil o imposible distinguirlas. Por ejemplo, es frecuente que un paciente con diagnóstico de enfermedad de las vías biliares se queje de dolor epigástrico cuando sufre un infarto del miocardio, o que un cólico biliar produzca un dolor que se irradia a la región precordial o al hombro izquierdo en un sujeto con angina de pecho previa. **Véase el capítulo 10, para una explicación sobre la irradiación del dolor hacia una región ya antes enferma.**

El dolor irradiado procedente de la columna vertebral, que suele deberse a la compresión o la irritación de las raíces nerviosas, se acentúa de manera característica con algunos movimientos, como tos, estornudos o giros inadecuados, y conlleva hiperestesia en los dermatomas afectados. El dolor que se irradia al abdomen desde los testículos o las vesículas seminales, se exacerba en general con la más mínima presión aplicada a cualquiera de estos órganos. En estos casos, el malestar abdominal es sordo, continuo y mal delimitado.

CRISIS ABDOMINALES METABÓLICAS

El dolor generado por alteraciones metabólicas puede confundirse casi con cualquier padecimiento intraabdominal. Los mecanismos que intervienen pueden ser diversos. En algunos casos, como en la hiperlipidemia, la misma alteración metabólica puede acompañarse de una anomalía intraabdominal, como la pancreatitis, la cual si no se diagnostica puede acabar en una laparotomía innecesaria. El déficit de esterasa de C1 vinculado con edema angioneurótico suele acompañarse de accesos de dolor abdominal. Siempre que no esté clara la causa de un dolor abdominal, es necesario pensar en su posible origen metabólico. El dolor abdominal también es un rasgo característico de la fiebre mediterránea familiar **(cap. 362)**.

El dolor de la porfiria y el cólico por saturnismo suelen ser difíciles de distinguir de una obstrucción intestinal, porque ambos conllevan hiperperistaltismo. El dolor de la diabetes o la uremia es inespecífico y tanto el dolor espontáneo como el provocado por la exploración cambian de localización e intensidad. A veces, la acidosis diabética se desencadena por una apendicitis aguda o una obstrucción intestinal, de modo que si la corrección de las alteraciones metabólicas no va seguida de una rápida desaparición del dolor abdominal, hay que sospechar la existencia de un problema orgánico subyacente. Las picaduras de la araña viuda negra producen dolor y rigidez intensos de los músculos del abdomen y la espalda, una región que en los padecimientos intraabdominales pocas veces se afecta.

INMUNODEPRESIÓN

Es una tarea muy difícil valorar y diagnosticar las causas de dolor abdominal en personas inmunodeprimidas o por lo demás con deficiencia inmunitaria grave; ello incluye a receptores de órganos; quienes reciben tratamientos inmunodepresores contra enfermedades autoinmunitarias, antineoplásicos o glucocorticoides; pacientes con sida o muy ancianos. En tales circunstancias pueden faltar o quedar disimuladas las respuestas fisiológicas normales. Además, las infecciones poco comunes suelen originar dolor abdominal causado por agentes etiológicos, incluidos el citomegalovirus, micobacterias, protozoos y hongos. Dichos patógenos afectan todos los órganos gastrointestinales, incluidos la vesícula biliar, hígado y páncreas, así como del tubo digestivo con perforaciones ocultas o abiertamente sintomáticas de este último tramo. También hay que pensar en la posibilidad de abscesos esplénicos o infección por *Candida* o *Salmonella*, en particular al valorar a personas con dolor en el cuadrante superior izquierdo o el flanco de ese lado. La colecistitis acalculosa es una complicación relativamente común en personas con sida, asociada con criptoesporidiosis o citomegalia.

La enterocolitis neutropénica (tiflitis) suele identificarse como causa de dolor abdominal y fiebre en algunas personas con supresión de médula ósea por uso de antineoplásicos. Hay que considerar la posibilidad de enfermedad de injerto contra hospedador. El tratamiento óptimo de tales pacientes obliga a veces a la vigilancia estrecha con exploraciones seriadas para tener la certeza de que no se necesitan intervenciones quirúrgicas para tratar el cuadro primario oculto.

CAUSAS NEURÓGENAS

Las enfermedades que dañan el nervio sensitivo ocasionan a veces causalgia, que tiene un carácter ardoroso y por lo común circunscrito a la distribución del nervio periférico particular. Los estímulos indoloros normales, como el del tacto o cambios de temperatura, pueden ocasionar causalgia y a menudo se presentan incluso en el reposo. La demostración de puntos cutáneos de espaciamiento irregular con dolor puede ser el único signo de una lesión previa de nervios. Aunque el dolor se puede desencadenar con la palpación suave, no hay rigidez de la musculatura abdominal ni alteraciones de los movimientos respiratorios. La presentación de distensión abdominal es poco frecuente y el dolor no tiene relación con el consumo de alimentos.

El dolor originado de las raíces o los nervios raquídeos aparece y desaparece con gran rapidez y es de tipo lancinante **(cap. 14)**. Éste quizá se deba a neuropatía por herpes zóster, compresiones causadas por artropatías, tumores, hernias del núcleo pulposo, diabetes o sífilis; no tiene relación con el consumo de alimentos ni se acompaña de distensión abdominal o cambios de la respiración. La contractura muscular intensa, si está presente, se alivia con la palpación abdominal o no lo acentúa. El dolor empeora con los movimientos de la columna vertebral y suele afectar el territorio de unos pocos dermatomas. La hiperestesia es el signo dominante.

El dolor por causas funcionales no se ajusta a ninguno de los perfiles mencionados; no se han identificado claramente los mecanismos de la enfermedad. El síndrome de colon irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*) es un trastorno funcional del tubo digestivo que se caracteriza por dolor abdominal con alteraciones en los hábitos de defecación. El diagnóstico se elabora con base en los criterios clínicos **(cap. 320)** y después de descartar anomalías estructurales demostrables. Los episodios de dolor abdominal suelen desencadenarse por estrés y su tipo y situación varían sobremanera. En algunos casos, surgen náusea y vómito. El dolor bien delimitado a la palpación y el espasmo muscular son inconstantes o no aparecen. Se desconocen las causas de IBS o los cuadros funcionales similares.

Biblioteca Médica Virtual

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dolor abdominal

Son pocos los trastornos abdominales en que la intervención quirúrgica es tan urgente que impida cumplir la norma de estudiar de manera ordenada y metódica al paciente, independientemente de su gravedad. Sólo las hemorragias que amenazan con desangrar al enfermo obligan a trasladarlo de inmediato al quirófano (p. ej., la rotura de un aneurisma), pero en esos casos se necesitan sólo unos minutos para valorar la naturaleza del problema. En esas circunstancias es preciso eliminar todos los obstáculos, canalizar una vena de calibre suficiente para inyectar de inmediato los líquidos necesarios e iniciar la intervención quirúrgica. Muchos pacientes de este tipo han fallecido en el servicio de radiología o en el de urgencias mientras esperaban exploraciones innecesarias. *No hay contraindicaciones absolutas para operar cuando se atiende de una hemorragia intraabdominal masiva*. Por fortuna, esta situación es relativamente poco frecuente. Tal planteamiento no es válido necesariamente para personas con hemorragia intraluminal de vías gastrointestinales que a menudo se tratan con otros medios **(cap. 44)**. En estos pacientes, el obtener una *anamnesis detallada cuando sea posible* es muy valiosa, aunque sea laborioso y consuma mucho tiempo. La toma de decisiones en cuanto a los siguientes pasos se facilita y es posible hacer un diagnóstico razonablemente preciso antes de realizar más pruebas diagnósticas.

Cuando el dolor abdominal es *agudo*, el diagnóstico casi siempre se establece con facilidad, pero se obtienen menos aciertos en los individuos con dolor *crónico.* El IBS es una de las causas más frecuentes de dolor abdominal que conviene siempre recordar **(cap. 320)**. Es posible que la ubicación del dolor ayude a reducir los posibles diagnósticos **(cuadro 12-3)**; sin embargo, la *sucesión cronológica de los hechos* relatados por el paciente suele ser más importante que localizar el dolor. Hay que prestar mucha atención a los trastornos extrabdominales que pueden causar el dolor. *No* debe renunciarse al empleo de analgésicos o narcóticos hasta que se haya formulado un diagnóstico o un plan de acción definitivo, ya que es poco probable que el diagnóstico quede encubierto por un uso apropiado de los analgésicos.

En las mujeres resulta esencial llevar a cabo una anamnesis detallada de las menstruaciones. Es importante recordar que las relaciones anatómicas normales pueden alterarse de manera significa con el útero grávido. El dolor abdominal y pélvico puede desarrollarse durante el embarazo, por trastornos que no necesitan cirugía. Por último, las cifras de estudios de laboratorio por lo demás destacadas (como leucocitosis), pueden representar los cambios fisiológicos del embarazo.

En la exploración quizá baste una inspección perspicaz del paciente, por ejemplo, de la cara, la posición en la cama y los movimientos respiratorios, para obtener pistas valiosas. La cantidad de datos que han de recolectarse es directamente proporcional a la *sutileza* y la meticulosidad del explorador. Cuando se ha explorado de manera ruda o brusca a un individuo con inflamación peritoneal es casi imposible que un segundo explorador consiga valorarlo de modo acertado. En un paciente con sospecha de peritonitis, es cruel e innecesaria la maniobra de provocar el dolor de rebote al soltar de manera súbita la mano que palpa con profundidad el abdomen. La misma información se obtiene al percutir con suavidad el abdomen (signo de rebote en miniatura), una maniobra que tiene mucha más especificidad y valor de localización. Si se pide al sujeto que tosa, se obtiene también el signo de rebote sin necesidad de poner la mano en el abdomen. Además, la demostración forzada del rebote provoca un sobresalto y un espasmo defensivo cuando se asiste a un paciente nervioso o aprensivo que no tiene verdadero signo de rebote. Una vesícula biliar palpable puede pasar inadvertida si las maniobras palpatorias son tan súbitas que a la rigidez muscular involuntaria se sobreañade un espasmo muscular voluntario.

Igual que con la anamnesis se debe dedicar tiempo suficiente para llevar a cabo la exploración. Los signos abdominales pueden ser mínimos, pero si se acompañan de síntomas congruentes, tal vez sean de enorme importancia. En la práctica, los signos abdominales pueden faltar por completo en las peritonitis pélvicas, de modo que *es indispensable realizar una exploración rectal y pélvica concienzuda en todas las pacientes con dolor abdominal*. El dolor generado por el tacto rectal o la exploración de la pelvis en ausencia de otros signos abdominales, tal vez se deba a procesos quirúrgicos, como apendicitis perforada, diverticulitis, torsión de un quiste ovárico y muchos otros. Se ha prestado mucha atención a la presencia o ausencia de ruidos peristálticos, así como su carácter y frecuencia. La auscultación del abdomen es uno de los métodos menos fructíferos de la exploración física de los pacientes con dolor abdominal. Las anomalías abdominales agudas, como la obstrucción con estrangulamiento del intestino delgado o la apendicitis perforada, pueden acompañarse de ruidos peristálticos normales. Por el contrario, cuando la porción del intestino situada por encima del lugar de la obstrucción sufre distensión y edema graves, los ruidos peristálticos quizá pierdan los rasgos propios de los borborigmos y debilitarse o desaparecer aunque no exista peritonitis. La peritonitis química grave y de comienzo súbito suele relacionarse con un verdadero silencio abdominal.

A veces, los datos de laboratorio tienen gran valor para atender a un sujeto con dolor abdominal pero, con pocas excepciones, es raro que ayuden a establecer el diagnóstico. La leucocitosis nunca debe utilizarse como dato aislado para decidir si una intervención está indicada o no. Puede haber leucocitosis >20 000/μL en una perforación visceral, pero la pancreatitis, la colecistitis aguda, la enfermedad inflamatoria pélvica y el infarto intestinal también pueden presentar leucocitosis grave. En los casos de perforación de una víscera abdominal, no es inusual que la concentración de leucocitos sea normal. El diagnóstico de anemia quizá sea más útil que el recuento de leucocitos, sobre todo si se tienen en cuenta los datos de los antecedentes.

El análisis de orina puede servir para conocer el estado de hidratación o descartar enfermedad renal grave, diabetes o infección urinaria. Tal vez también sean eficaces las concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo, glucosa y bilirrubina sérica. Los valores de amilasa sérica pueden elevarse en muchas enfermedades distintas a la pancreatitis, como la úlcera perforada, la obstrucción intestinal con estrangulación y la colecistitis aguda; por tanto, una amilasa sérica alta no excluye la necesidad de una intervención quirúrgica.

Las radiografías simples de abdomen en bipedestación o decúbito lateral tienen utilidad limitada y suelen ser innecesarias en pacientes con evidencia importante de enfermedades como apendicitis aguda o con una hernia externa estrangulada. Cuando las indicaciones para

CUADRO 12-3 Diagnóstico diferencial del dolor abdominal por localización

Cuadrante superior derecho	Zona epigástrica	Cuadrante superior izquierdo
Colecistitis Colangitis Pancreatitis Neumonía o empiema Pleuritis o pleurodinia Absceso subdiafragmático Hepatitis Síndrome de Budd-Chiari	Enfermedad por úlcera péptica Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) Pancreatitis Infarto del miocardio Pericarditis Rotura de aneurisma aórtico Esofagitis	Infarto esplénico Rotura esplénica Absceso esplénico Gastritis Úlcera gástrica Pancreatitis Absceso subdiafragmático
Cuadrante inferior derecho	**Zona periumbilical**	**Cuadrante inferior izquierdo**
Apendicitis Salpingitis Hernia inguinal Embarazo ectópico Nefrolitiasis Enfermedad intestinal inflamatoria Linfadenitis mesentérica Tiflitis	Etapa incipiente de apendicitis Gastroenteritis Obstrucción intestinal Rotura de aneurisma aórtico	Diverticulitis Salpingitis Hernia inguinal Embarazo ectópico Nefrolitiasis Síndrome de colon irritable Enfermedad intestinal inflamatoria
Dolor difuso no localizado		
Gastroenteritis Isquemia mesentérica Obstrucción intestinal Síndrome de colon irritable Peritonitis Diabetes	Paludismo Fiebre mediterránea familiar Enfermedades metabólicas Enfermedades psiquiátricas	

Biblioteca Médica Virtual

realizar una intervención quirúrgica o médica no son claras, se prefiere obtener una tomografía computarizada de dosis reducida que una radiografia de abdomen durante la evaluación del dolor abdominal agudo no traumático.

Hay casos raros; el estudio de la porción superior del tubo digestivo con bario o con un contraste hidrosoluble puede demostrar una obstrucción intestinal parcial que no se habría diagnosticado por otros medios. Si hay dudas sobre la presencia de una obstrucción del colon, no debe administrarse sulfato de bario por vía oral. Por otro lado, cuando se sospecha una obstrucción del colon (sin perforación), una radiografía de colon por enema puede ser parte del diagnóstico.

Si no hay antecedentes de traumatismo, el lavado peritoneal se ha sustituido por otras técnicas diagnósticas, como CT y laparoscopia. Se ha comprobado que la ecografía es útil para detectar una vesícula biliar o un páncreas agrandados, para descubrir cálculos biliares, un ovario agrandado o un embarazo ectópico. La laparoscopia es de particular utilidad en el diagnóstico de las anomalías de la pelvis, como quiste ovárico, embarazo ectópico, salpingitis y apendicitis aguda. La ventaja de la laparoscopia sobre la imagenología es que a menudo permite abordar el problema de fondo en forma definitiva.

Los estudios radioisotópicos con ácido iminodiacético hepatobiliar (HIDA, *hepatobiliary iminodiacetic acid*) pueden servir para diferenciar la colecistitis aguda o cólico biliar de la pancreatitis aguda. La CT puede demostrar agrandamiento del páncreas, rotura del bazo o engrosamiento de la pared del colon o del apéndice y las imágenes espiculares o estriadas del mesocolon o del mesoapéndice, las cuales son características de la diverticulitis o la apendicitis.

A veces, incluso en el mejor de los casos, a pesar de disponer de todos los medios y de la máxima pericia clínica, resulta imposible hacer un diagnóstico concluyente en la primera exploración. Y, en algunos casos, la intervención quirúrgica está indicada sólo sobre bases clínicas. Siempre que esta decisión sea dudosa, una conducta expectante para repetir la anamnesis y la exploración acabará por aclarar casi siempre la verdadera naturaleza de la enfermedad e indicará la conducta correcta que convenga seguir.

Agradecimiento

Los autores agradecen la enorme contribución a este capítulo y su enfoque a William Silen, quien escribió este capítulo por muchos años.

LECTURAS ADICIONALES

Bhangu A *et al.*: Acute appendicitis: Modern understanding of pathogenesis, diagnosis and management, Lancet 386:1278, 2015.

Cartwright SL, Knudson MP: Diagnostic imaging of acute abdominal pain in adults. Am Fam Phys 91: 452, 2015.

Huckins DS *et al.*: Diagnostic performance of a biomarker panel as a negative predictor for acute appendicitis in acute emergency department patients with abdominal pain. Available from *http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.11.027.* Accessed November 2016.

Nayor J *et al.*: Tracing the cause of abdominal pain. N Engl J Med 375:e8, 2016.

Phillips MT: Clinical yield of computed tomography scans in the emergency department for abdominal pain. J Invest Med 64:542, 2016.

Silen W, Cope Z: *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen*, 22nd ed. New York, Oxford University Press, 2010.

13 Cefaleas

Peter J. Goadsby

La cefalea constituye una de las causas más frecuentes por la que los pacientes solicitan atención médica, y en forma global, originan más discapacidad que cualquier otro problema neurológico. El diagnóstico y el tratamiento se basan en estrategias clínicas cuidadosas, auxiliadas por el conocimiento de la anatomía, la fisiología y la farmacología de vías del sistema nervioso que median los diversos síndromes de cefalea. En este capítulo se revisa la estrategia general para el diagnóstico y tratamiento del paciente con dolor de cabeza. En el **capítulo 422** se expone lo referente a la migraña (jaqueca) y a otros trastornos de cefalea primarios.

CUADRO 13-1 Causas frecuentes de cefaleas

CEFALEAS PRIMARIAS		CEFALEAS SECUNDARIAS	
TIPO	%	TIPO	%
Tensional	69	Infección sistémica	63
Migraña	16	Lesión craneoencefálica	4
Transfictiva idiopática	2	Trastornos vasculares	1
Por esfuerzo	1	Hemorragia subaracnoidea	<1
En brotes	0.1	Tumor cerebral	0.1

Fuente: J Olesen *et al*. *The Headaches*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

PRINCIPIOS GENERALES

El sistema de clasificación creado por la *International Headache Society* (www.ihs-headache.org/ichd-guidelines) define a la cefalea como primaria o secundaria **(cuadro 13-1)**. L*as cefaleas primarias* son aquellas en que el dolor y sus manifestaciones constituyen por sí mismos la entidad patológica, en tanto que las *secundarias* son las ocasionadas por trastornos exógenos (*Headache Classification Comittee* del *International Headache Society*, 2018). La forma primaria origina notable discapacidad y deterioro de la calidad de vida del paciente. La variante leve o benigna secundaria que surge junto con infecciones de la zona alta de las vías respiratorias es común, pero rara vez preocupante. La cefalea asociada a trastornos que amenazan la vida es relativamente rara, pero se necesita vigilancia para identificarla y tratar de manera apropiada a los pacientes que la presenten.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LAS CEFALEAS

El dolor por lo común se origina cuando los nociceptores periféricos se estimulan en respuesta a lesión tisular, distensión visceral u otros factores **(cap. 10)**. En las situaciones de esa índole, la percepción del dolor es una respuesta fisiológica normal mediada por el sistema nervioso sano. El dolor también es consecuencia del daño o de la activación inapropiada de vías algógenas del sistema nervioso periférico o del central (SNC). La cefalea puede originarse de uno o ambos mecanismos. Son relativamente escasas las estructuras craneales algógenas, e incluyen la piel cabelluda, las arterias meníngeas, los senos de la duramadre, la hoz del cerebro y segmentos proximales de grandes arterias piales. No producen dolor el epéndimo ventricular, el plexo coroideo, las venas piales y gran parte del parénquima cerebral.

Las estructuras básicas que intervienen en la cefalea primaria al parecer son las siguientes:

- Los grandes vasos intracraneales y la duramadre, y las terminaciones periféricas del nervio trigémino que inervan tales estructuras.
- La porción caudal del núcleo del trigémino, que llega incluso a las astas dorsales de la porción superior de la médula cervical y que recibe impulsos de la primera y segunda raíces cervicales (complejo trigeminocervical).
- Las regiones "algógenas" rostrales como la porción ventroposteromedial del tálamo y la corteza.
- Sistemas moduladores del dolor en el encéfalo que modulan los impulsos de entrada desde nociceptores trigeminianos en todos los niveles de las vías "algógenas" e influyen en las funciones vegetativas, como las estructuras del hipotálamo y del tronco del encéfalo.

La inervación de grandes vasos intracraneales y la duramadre por parte del trigémino se conoce como el *sistema trigeminovascular.* Los síntomas autonómicos craneales como *epífora*, *hiperemia conjuntival*, *congestión nasal*, *rinorrea*, *edema periorbitario*, *plétora aural* y *ptosis* son notables en las cefalalgias autonómicas trigeminianas, que incluyen la cefalea en racimo (en brotes) y la hemicránea paroxística, y también se observan en la migraña, incluso en niños. Los síntomas autonómicos mencionados reflejan la activación de vías parasimpáticas craneales, y los resultados de estudios funcionales de imagen denotan que los cambios vasculares en la migraña y en la cefalea en brotes al presentarse, se impulsan de forma similar por dichos sistemas autonómicos craneales. Además, a menudo se les toma de manera errónea por síntomas o signos de inflamación de senos craneales, situación que se diagnostica en exceso y se trata de manera inapropiada. La migraña y otros tipos de cefalea primaria no son de "tipo vascular", y tales

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 13-2 Síntomas de cefalea que sugieren un trastorno primario grave

Cefalea de inicio repentino
Primera cefalea muy intensa
"La peor cefalea" percibida
Antes de la cefalea hay vómito
Empeoramiento subagudo en el curso de días o semanas
Dolor inducido por la flexión del tronco hacia adelante, alzar objetos o la tos
Dolor que perturba el sueño o que se presenta inmediatamente al despertar
Enfermedades sistémicas identificadas
Comienzo después de los 55 años
Fiebre o signos generales inexplicados
Anormalidades en la exploración neurológica
Dolor que se acompaña de hipersensibilidad local, por ejemplo en la región de la arteria temporal

trastornos no manifiestan indudablemente cambios vasculares; por ello, es imposible anticipar, con base en los efectos vasculares, los resultados y puntos finales del tratamiento. La migraña es un trastorno encefálico, y como tal, se le puede conocer y tratar mejor.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA CEFALEA RECIENTE Y AGUDA

El individuo que se presenta por primera vez con una cefalea intensa de inicio reciente, puede considerarse dentro del diagnóstico diferencial como un caso distinto al de la persona que muestra cefaleas repetitivas en el curso de varios años. En el dolor intenso de comienzo reciente, la probabilidad de detectar una causa potencialmente grave es mucho mayor que en el caso de la cefalea recidivante. Las personas con dolor de comienzo reciente necesitan valoración inmediata y tratamiento apropiado. Entre las causas graves por considerar están meningitis, hemorragia subaracnoidea, hematoma epidural o subdural, glaucoma, tumores y sinusitis purulenta. Si se identifican síntomas y signos preocupantes **(cuadro 13-2)**, el diagnóstico y el tratamiento oportunos son de máxima importancia.

La exploración neurológica cuidadosa es la primera medida esencial de la valoración. En casi todos los casos, las personas con anormalidades en la exploración o con el antecedente de cefalea de comienzo reciente, deben valorarse por medio de estudios como tomografía computarizada (CT, *computed tomography)*, o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging)* del cerebro. Los dos métodos recién mencionados, como técnicas de detección inicial, al parecer tienen igual sensibilidad en la situación comentada. En algunas circunstancias también se necesita la punción lumbar (LP, *lumbar puncture*), salvo que por lo demás no se pueda corroborar un origen benigno. La valoración general de la cefalea aguda debe incluir a las arterias craneales; por medio de palpación; la columna cervical por el movimiento pasivo de la cabeza, y por estudios de imagen; la investigación del estado cardiovascular y renal por la medición seriada de la presión arterial y los análisis de orina, y la revisión de los ojos por examen del fondo ocular, medición de la presión intraocular y la refracción.

Se necesita, de igual forma, valorar el estado psicológico del paciente porque existe una relación entre el dolor de cabeza, la depresión y la ansiedad; con lo anterior se pretende identificar otras morbilidades asociadas en vez de buscar la explicación de la cefalea, porque el dolor molesto pocas veces se origina simplemente por un cambio en el estado de ánimo. A pesar de resultar notable que los fármacos con acciones antidepresivas también sean eficaces para evitar la cefalea tensional y la migraña, cada síntoma debe tratarse de forma óptima.

Los trastornos primarios de la cefalea recidivante pueden activarse por el dolor que surge después de técnicas quirúrgicas otológicas o endodónticas; de ese modo, el dolor de diversas zonas de la cabeza como consecuencia del tejido enfermo o de traumatismos puede reactivar un síndrome migrañoso por lo demás inactivo. El tratamiento de la cefalea en gran medida es ineficaz, hasta que se trata la causa del problema primario.

Los cuadros primarios graves que se acompañan de cefalea se describen adelante. El tumor encefálico es una causa rara de dicho dolor e incluso todavía más rara de cefalea intensa. La mayoría de los pacientes con cefalea intensa tienen una causa benigna.

CEFALEA SECUNDARIA

La atención de este trastorno se basa predominantemente en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de fondo.

MENINGITIS

La cefalea intensa y aguda que se acompaña de rigidez del cuello y de fiebre, sugiere la existencia de meningitis. En tales casos es indispensable realizar una LP. Se advierte una intensificación notable del dolor con el movimiento de los ojos. La meningitis puede confundirse con migraña porque suele presentar síntomas cardinales como cefalea pulsátil, fotofobia, náusea y vómito, y ello tal vez refleja los aspectos biológicos de fondo de algunos pacientes.

La meningitis se describe en los capítulos 133 y 134.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

La cefalea repentina e intensa que alcanza su punto máximo en menos de 5 min y que dura más de 5 min acompañada de rigidez de cuello, pero sin fiebre, sugiere hemorragia subaracnoidea. Un aneurisma roto, malformaciones arteriovenosas o hemorragia en el interior del parénquima encefálico también pueden presentarse solamente con cefalea. Pocas veces, si la hemorragia es pequeña u ocurre por debajo del agujero occipital, los signos de la CT de la cabeza pueden ser normales. En consecuencia, suele necesitarse una LP para el diagnóstico definitivo de la hemorragia subaracnoidea.

La hemorragia subaracnoidea se describe en el capítulo 302 y la hemorragia intracraneal en el capítulo 421.

TUMOR CEREBRAL

En promedio, 30% de los pacientes con tumor cerebral consideran que la cefalea constituye el síntoma principal. Dicho dolor por lo común es indefinido, es decir, es una molestia sorda, intermitente y profunda de intensidad moderada, que puede empeorar con el esfuerzo o los cambios de posición y acompañarse de náusea y vómito. El perfil de los síntomas es consecuencia más de la migraña, que del tumor cerebral. La cefalea de este último origen altera el sueño en 10%, aproximadamente, de los pacientes. El vómito que antecedió varias semanas a la cefalea es muy característico de los tumores de la fosa posterior del cráneo. El antecedente de amenorrea o galactorrea debe plantear el dilema de si la cefalea se origina en un adenoma secretor de prolactina (o de un síndrome de ovario poliquístico). El dolor de cabeza que surge de nuevo en una persona con un cáncer identificado sugiere la presencia de metástasis cerebrales, meningitis carcinomatosa o ambas complicaciones. El dolor que surge de manera repentina después de flexionar el tronco hacia delante, alzar peso o toser, puede originarse de una masa en la fosa posterior del cráneo, de la malformación de Chiari o de disminución del volumen del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los tumores cerebrales se exponen en el capítulo 86.

ARTERITIS TEMPORAL

(Véanse capítulos 28 y 356) La arteritis temporal (de células gigantes) es un trastorno inflamatorio arterial que a menudo afecta la circulación del segmento extracraneal de la carótida; es un cuadro frecuente en el anciano y su incidencia anual es de 77 casos por 100 000 personas de 50 años y mayores. El promedio de edad de inicio es de 70 años, y el 65% de los casos ocurre en mujeres. Cerca de la mitad de los sujetos con arteritis temporal no tratada termina por quedar ciega, por afectación de la arteria oftálmica y sus ramas; en consecuencia, la neuropatía óptica isquémica inducida por arteritis de células gigantes constituye la causa principal de ceguera bilateral de evolución rápida en personas >60 años. Debido a que el tratamiento con glucocorticoides es eficaz para evitar tal complicación, la identificación inmediata del problema es importante.

Los típicos síntomas iniciales incluyen cefaleas, polimialgia reumática **(cap. 356)**, claudicación de la mandíbula, fiebre y pérdida de peso. La cefalea es la manifestación predominante y suele acompañarse de malestar general y mialgias. El dolor de cabeza puede ser unilateral o bilateral, o estar situado en el área temporal en la mitad de los pacientes, pero puede abarcar cualquier zona del cráneo o todas ellas. El dolor por lo regular surge poco a poco en cuestión de horas, hasta alcanzar su intensidad máxima; a veces, tiene un comienzo explosivo. El dolor pocas veces es pulsátil y se le describe casi invariablemente como sordo y terebrante, y se sobreañaden de forma episódica dolores transfictivos semejantes a los pungitivos que aparecen en la migraña. Casi todos los pacientes pueden reconocer que el origen del dolor es superficial, por fuera del cráneo, y no en el plano profundo del interior de la bóveda craneal (sitio del dolor de los migrañosos). Por lo común, hay hipersensibilidad de la piel cabelluda, a menudo muy intensa; a veces es imposible el cepillado del cabello o colocar la cabeza en una almohada, por el dolor. La molestia suele ser peor por la noche y se agrava por la exposición al frío. Entre los signos adicionales están a veces nódulos dolorosos o rojizos, estrías rojizas de la piel sobre las arterias temporales, hipersensibilidad en la misma zona, o con menor frecuencia, sobre las arterias occipitales.

Biblioteca Médica Virtual

La tasa de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate)* suele estar acelerada, aunque no siempre; su cifra normal no descarta la posibilidad de arteritis de células gigantes. Si es muy grande la sospecha de esta última entidad, hay que obtener una muestra de la arteria temporal para biopsia, y emprender la administración inmediata de 80 mg de prednisona al día, durante las primeras cuatro a seis semanas. La prevalencia de migraña en los ancianos es notable, mucho mayor que la de arteritis de células gigantes. Los individuos con migraña a menudo indican mejoría de su dolor con la prednisona; por ello, hay que tener cautela cuando se interprete la respuesta terapéutica.

GLAUCOMA

El cuadro inicial del glaucoma puede ser una cefalea postrante, acompañada de náusea y vómito. La cefalea a menudo comienza con dolor intenso de los ojos. En la exploración física se advierte que el ojo a menudo está enrojecido, con una pupila moderadamente midriática y fija.

El glaucoma se expone en el capítulo 28.

CEFALEAS PRIMARIAS

Las cefaleas primarias son trastornos en los que el dolor y sus características se presentan sin que exista una causa exógena. Las más comunes son la migraña, la cefalea tensional y las cefalalgias autonómicas trigeminianas, en particular la cefalea en brotes. Dichas entidades se presentan en detalle en el **capítulo 422**.

CEFALEA CRÓNICA DIARIA O PRÁCTICAMENTE DIARIA

El diagnóstico general de la cefalea crónica diaria (CDH, *chronic daily headache*) se aplica a la situación en que la persona presenta dolor de cabeza durante 15 días o más al mes. La CDH no constituye una entidad aislada; comprende diversos síndromes dolorosos diferentes primarios y secundarios **(cuadro 13-3)**. En conjunto, el grupo en cuestión ocasiona incapacidad considerable, y en este apartado se estudiará de manera particular el tema. Las estimaciones basadas en datos poblacionales sugieren que, en promedio, 4% de los adultos tiene una cefalea diaria, o casi diaria.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Cefalea crónica diaria

El primer elemento en la atención de sujetos con CDH es diagnosticar cualquier cefalea secundaria existente y tratar el problema original (cuadro 13-3); lo anterior puede ser una tarea difícil cuando la causa subyacente empeora la cefalea primaria. En pacientes con cefaleas primarias, el diagnóstico del tipo del dolor orientará el tratamiento. Las medidas preventivas, como el uso de tricíclicos, sea amitriptilina o nortriptilina, en dosis incluso de 1 mg/kg, son muy útiles en individuos con CDH que proviene de migraña o cefalea tensional, o si la causa secundaria activó la cefalea primaria. El uso de tricíclicos se comienza en dosis pequeñas (10 a 25 mg) al día, y pueden administrarse 12 h antes del momento previsto del despertamiento, para evitar la somnolencia matinal excesiva. También son útiles contra la migraña los anticonvulsivos como el topiramato, el valproato, el propranolol, la flunarizina (no disponible en Estados Unidos) y el candesartán.

CUADRO 13-3 Clasificación de la cefalea crónica diaria o casi diaria

Primaria		
>4 H AL DÍA	**<4 H AL DÍA**	**SECUNDARIA**
Migraña crónica[a]	Cefalea en brotes crónica[b]	Postraumática: Lesión craneoencefálica Yatrógena Posinfecciosa
Cefalea crónica tensional[a]	Hemicránea paroxística crónica	De origen inflamatorio: Arteritis de células gigantes Sarcoidosis Síndrome de Behçet
Hemicránea continua[a]	SUNCT/SUNA	Infección crónica del SNC
Cefalea nueva diaria y persistente[a]	Cefalea hípnica	Cefalea por abuso de fármacos[a]

[a] Puede ser complicada por el abuso de fármacos.

[b] Algunos pacientes pueden tener cefalea >4 h/día.

SNC, sistema nervioso central; SUNA, crisis de cefalea neuralgiforme unilateral breve con síntomas autónomos de nervios craneales; SUNCT, cefalea neuralgiforme unilateral breve con hiperemia conjuntival y epífora.

TRATAMIENTO DE LA CEFALEA PRIMARIA CRÓNICA DIARIA DISCAPACITANTE RESISTENTE A FÁRMACOS

El tratamiento de la cefalea resistente a fármacos es difícil, aunque contamos con novedades terapéuticas. Se ha publicado que los anticuerpos monoclonales antipéptido relacionado con la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) o su receptor son efectivos y bien tolerados en la migraña crónica en estudios clínicos con asignación al azar y comparativos con placebo en fase II/III. En la actualidad se cuenta con diversas estrategias neuromoduladoras promisorias, como la estimulación transcraneana pulsada magnética y la estimulación incruenta del nervio vago, que al parecer modulan el procesamiento talámico o los mecanismos del tallo cerebral, respectivamente. La estimulación invasiva del nervio vagal ha resultado promisoria en la cefalea crónica en brotes, hemicránea paroxística crónica, crisis de cefalea neuralgiforme unilateral breve con síntomas autónomos de pares craneales (SUNA, *short-lasting unilateral neuralgiform attacks);* cefalea neuralgiforme unilateral breve con hiperemia conjuntival y epífora (SUNCT, *short–lasting unilateral neuralgiform attacks with conjuntival injection and tearing),* y hemicránea continua **(cap. 422)**. Otras modalidades se comentan en el **capítulo 422**.

CEFALEA POR ABUSO DE FÁRMACOS

El abuso de analgésicos contra la cefalea puede agravar la frecuencia de la misma, disminuir extraordinariamente el efecto de fármacos preventivos e inducir un estado de cefalea resistente diaria, o casi diaria, denominada *cefalea por abuso de fármacos.* Una fracción de individuos que interrumpen el uso de analgésicos mejorará sustancialmente aspectos como la intensidad y la frecuencia de su dolor de cabeza. Sin embargo, incluso después de emprender tal medida, es decir, no usar analgésicos, muchos pacientes continuarán con cefalea, aunque pueden sentir mejoría clínica de alguna forma, en particular, si también utilizaban con regularidad opioides o barbitúricos. Los síntomas residuales probablemente representan un trastorno no manifiesto de la cefalea primaria y, muy a menudo, este problema se presenta en individuos predispuestos a la migraña.

Tratamiento del abuso de fármacos: modalidad ambulatoria En el caso de pacientes que abusan de fármacos puede ayudar el disminuir la dosis y eliminar el consumo de analgésicos. Una estrategia es reducir la dosis del medicamento 10% cada una o dos semanas. En algunos pacientes es factible interrumpir inmediatamente el consumo de analgésicos, a condición de no existir contraindicación alguna. Ambas estrategias se facilitan por el uso de un diario de fármacos, llevado durante un mes o dos meses anteriores a la interrupción, y tal medida es útil para identificar la magnitud del problema. Con una dosis pequeña de un antinflamatorio no esteroideo (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs),* como naproxeno, a razón de 500 mg c/12 h, si es tolerado, se podrá eliminar el dolor residual conforme disminuya el consumo del analgésico. El abuso de NSAID por lo común no constituye un problema en pacientes con cefalea diaria cuando se administra una o dos veces al día un NSAID con semivida más larga; sin embargo, pueden surgir problemas de abuso con planes posológicos más frecuentes o con fármacos de esa categoría de acción más corta. Una vez que la persona ha aminorado sustancialmente el consumo de analgésicos habrá que introducir un fármaco preventivo, si bien otra estrategia muy utilizada es instituir los productos preventivos al mismo tiempo que la reducción del analgésico. Es necesario insistir en que *los productos preventivos por lo común no actúan en presencia del abuso de analgésicos.* La causa más común de insensibilidad al tratamiento es el empleo de un producto preventivo cuando se continúa utilizando de forma regular el analgésico. En algunos pacientes es muy difícil interrumpir el consumo de analgésicos; la mejor estrategia a menudo es informar directamente al paciente que es inevitable tener dolor de alguna intensidad durante el periodo inicial.

Tratamiento del abuso de fármacos: pacientes hospitalizados Algunos pacientes necesitarán hospitalización para su desintoxicación. En ellos típicamente han fracasado todos los intentos de abstención fuera del hospital, o tienen un cuadro clínico significativo, como la diabetes mellitus o la epilepsia, que complicaría la abstinencia extrahospitalaria. Una vez internado el paciente se interrumpe por completo desde

Biblioteca Médica Virtual

el primer día el uso de fármacos de empleo agudo, en caso de no haber alguna contraindicación. Se administran, según sean necesarios, antieméticos y soluciones; en el caso de los síntomas de abstinencia de opioides, se usa clonidina. Si la persona muestra dolor intolerable y agudo en las horas de vigilia, es útil que reciba 1 g de ácido acetilsalicílico IV (no aprobada en Estados Unidos). Por la noche puede ser provechoso el uso de clorpromazina IM; habrá que hidratar adecuadamente al paciente. Tres a cinco días después de su internamiento, conforme desaparezca el efecto de la sustancia adictiva que dejó de usarse, puede emplearse un ciclo de dihidroergotamina IV (DHE, *dihydroergotamine);* este último fármaco, que se administra c/8 h por cinco días consecutivos, induce remisión notable que permitirá el establecimiento de un programa preventivo. A veces se necesitan, junto con DHE, antagonistas de 5-HT_3, como ondansetrón o granisetrón, o el aprepitant, antagonista del receptor de neurocinina, para evitar la náusea intensa; la domperidona (no aprobada en Estados Unidos) por vía oral o en supositorios, puede ser muy útil. Es provechoso no usar sedantes, o antieméticos que por lo demás generan fácilmente efectos secundarios.

CEFALEA NUEVA DIARIA Y PERSISTENTE (NDPH)

Este trastorno (*new daily persistent headache*), es un síndrome clínicamente peculiar y sus causas se incluyen en el **cuadro 13-4**.

Cuadro inicial El paciente con NDPH tiene como manifestación inicial cefalea casi todos los días (a veces todos los días) y recuerda con nitidez de forma vívida el momento en que comenzó. El dolor por lo regular empieza de forma repentina, aunque puede hacerlo de modo más gradual y se ha planteado como límite superior la evolución por tres días. El paciente recuerda típicamente el día y las circunstancias exactas del comienzo de la molestia; el dolor nuevo y persistente de la cabeza no mostró remisión. En estas situaciones la prioridad primera es diferenciar entre la causa primaria y la secundaria del síndrome. La hemorragia subaracnoidea es la más grave entre las causas secundarias y hay que descartarla por los datos de la anamnesis o de investigaciones apropiadas **(cap. 302)**.

NDPH secundaria • **Cefalea por disminución del volumen de LCR** En estos síndromes, la cefalea depende de la posición: comienza cuando la persona se sienta o se pone de pie erecta, y cede cuando adopta el decúbito. La molestia, que suele ser occipitofrontal, suele ser sorda y persistente, pero puede ser pulsátil. Los pacientes con cefalea crónica por disminución del volumen del LCR, en el comienzo señalan el antecedente de haber tenido el dolor de un día a otro, que por lo común no comenzó en horas de la vigilia, pero que empeoró en el transcurso de ese lapso. El decúbito por lo común mejora el dolor en término de minutos y a veces se necesita que transcurran minutos o incluso una hora para que reaparezca, cuando la persona retoma la posición erecta.

La causa más común de cefalea por disminución crónica y persistente del LCR es la fuga de dicho líquido después de punción lumbar. La cefalea en dicha situación por lo común comienza en término de 48 h, pero puede hacerlo en un lapso de 12 días. Su incidencia varía de 10 a 30%. Se obtiene a veces alivio temporal con bebidas con cafeína. Además de la punción lumbar, los hechos primarios pueden incluir inyección epidural o una maniobra vigorosa de Valsalva, como pujar intensamente, alzar objetos pesados, toser, desobturar las trompas de Eustaquio durante el vuelo en un aeroplano, o múltiples orgasmos. Se identifican fugas espontáneas de LCR y hay que considerar la posibilidad de esta entidad siempre que los antecedentes de cefalea sean típicos, incluso si no es evidente un hecho primario. Conforme pasa el tiempo desde ese último, la naturaleza postural puede manifestarse cada vez menos, situaciones en las cuales el hecho primario se produjo años antes de que se confirmara el diagnóstico final. Los síntomas al parecer son consecuencia de la disminución del volumen y no de la baja presión; a pesar de que se identifican disminuciones de la presión de LCR (típicamente 0 a 50 mm LCR), se ha probado con una fuga típica, una presión incluso de 140 mm LCR.

El síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS, *postural orthostatic tachycardia* síndrome; **cap. 432**) puede manifestarse inicialmente por cefalea ortostática similar a la que ocurre con disminución del volumen de LCR, y es una entidad diagnóstica que hay que considerar en tal situación.

Cuando está indicada la práctica de estudios de imagen para identificar el origen de la supuesta fuga, la primera investigación más indicada es MRI con gadolinio **(fig. 13-1)**. El perfil notable del mayor contraste meníngeo difuso es tan típico que en un contexto clínico adecuado se corrobora el diagnóstico. A veces en MRI se detectan las malformaciones de Chiari; en tales casos, la cirugía para descomprimir la fosa posterior *no* se recomienda y a menudo empeora el dolor. En MRI espinal con ponderación en T2 se puede identificar una fuga, y el mismo método puede demostrar quistes meníngeos espinales, cuya participación en tales síndromes no se ha dilucidado. El origen de la fuga de LCR se puede identificar por medio de MRI espinal, con secuencias apropiadas, por CT o con mayor frecuencia cada vez, por medio de mielografía de MR. Aunque hoy en día se practican menos, los estudios con ^{111}Indio-DTPA, en una situación en que no se identifique directamente el sitio de la fuga, puede demostrar el vaciamiento inicial de dicho compuesto marcado con núclido, en la vejiga, o el desplazamiento lento del núclido por el cerebro sugiere la fuga de LCR.

El tratamiento inicial de la cefalea por disminución del volumen de LCR es el reposo absoluto. Si el dolor es persistente, resulta muy eficaz la administración de 500 mg de cafeína en 500 mL de solución salina fisiológica, por vía IV en un lapso de 2 h. Antes de administrar la cafeína hay que practicar un electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*), en busca de arritmias. Es razonable administrar cuando menos dos soluciones con cafeína antes de emprender métodos adicionales, para identificar el origen de la fuga de LCR. Debido a que la cafeína por vía IV es inocua y puede ser curativa, le ahorra a muchos pacientes la necesidad de hacer nuevas investigaciones. Si no se obtienen buenos resultados, puede ser útil colocar una faja en el abdomen. Si se identifica una fuga, por lo común se logra curación con un parche de sangre autóloga, técnica que también es eficaz en el caso de la cefalea después de la punción lumbar; en tal situación, se escoge la ubicación empírica para ser el sitio de la LP. En personas con dolor resistente, la teofilina oral es una alternativa útil, aunque su efecto no es tan rápido como el de la cafeína.

Cefalea por mayor presión de LCR Una causa identificada de cefalea es la mayor presión del LCR. Los estudios de imagen del cerebro a menudo revelan la causa, por ejemplo, una lesión expansiva. La NDPH por mayor presión de LCR puede ser la manifestación inicial en individuos con hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral) sin pro-



FIGURA 13-1 Imagen por resonancia magnética que muestra realce meníngeo difuso después de administrar gadolinio en una persona con cefalea por disminución del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR).

CUADRO 13-4 Diagnóstico diferencial de cefalea nueva diaria y persistente

PRIMARIA	SECUNDARIA
De tipo migrañoso	Hemorragia subaracnoidea
Sin signos (tensional)	Cefalea por disminución del volumen del líquido cefalorraquídeo (LCR)
	Cefalea por mayor presión del LCR
	Cefalea postraumática[a]
	Meningitis crónica

[a] Incluye formas posinfecciosas.

Biblioteca Médica Virtual

blemas visuales, en particular cuando el fondo de los ojos es normal. La mayor presión intracraneal persistente puede desencadenar migraña crónica; los pacientes con tales características iniciales, indican el desarrollo de cefalea generalizada presente al despertar, y que mejora durante el día. Por lo común empeora con el decúbito. Con frecuencia hay lapsos de amaurosis. El diagnóstico es relativamente sencillo si existe papiledema, pero hay que considerar tal posibilidad incluso en personas en quienes el estudio del fondo de ojo no presentó cambios. Se emprenderán métodos formales de campimetría incluso si no se advierte afectación manifiesta de los ojos. La cefalea al levantarse la persona por la mañana o el dolor nocturno es característica de la apnea obstructiva del sueño o de la hipertensión mal controlada.

Para la valoración de la persona en quien se sospecha mayor presión del LCR se necesita practicar estudios de imagen del cerebro. Es más eficiente practicar MRI, incluso un venograma por MR, como primer estudio. Si no se detectan contraindicaciones, se medirá la presión del LCR durante una punción lumbar, técnica que se realizará en la etapa sintomática, y con ello se podrá conocer la presión y la respuesta a la extracción de 20 a 30 mL de LCR. La presión de apertura elevada y la mejoría de la cefalea después de extraer LCR son diagnósticas en ausencia de cambios en el fondo de ojo.

El tratamiento inicial incluye acetazolamida (250 a 500 mg c/12 h), y la cefalea puede mejorar en el transcurso de semanas. De no ser eficaz, el siguiente fármaco por usar es el topiramato, que posee varias acciones que pueden ser útiles en esa situación, como inhibición de la anhidrasa carbónica, pérdida de peso y estabilización de la membrana neuronal, fenómenos mediados quizá por las vías de fosforilación. Los sujetos con discapacidad grave sin mejoría con el tratamiento médico, necesitan monitorización de la presión intracraneal y a veces una derivación.

Cefalea postraumática Un episodio traumático puede desencadenar un cuadro de cefalea que dura meses o años después de tal incidente. El término *traumatismo* se utiliza en sentido muy general: la cefalea puede surgir después de lesión de la cabeza, pero quizá hacerlo después de un episodio infeccioso, típicamente la meningitis viral, un cuadro similar a la gripe, o una parasitosis. El dolor de cabeza puede acompañarse de mareo, vértigo y deficiencia de la memoria. Los síntomas pueden mostrar remisión después de varias semanas, o persistir durante meses o años después de la lesión. Por lo regular, los datos de la exploración neurológica son normales y la CT o MRI no aportan información esclarecedora. El hematoma subdural crónico en ocasiones remeda el cuadro. También se observa cefalea postraumática después de la disección de la carótida y hemorragia subaracnoidea, y después de cirugía intracraneal. El factor decisivo al parecer es que un hecho traumático que afectó las meninges y produjo dolor, puede desencadenar un cuadro de cefalea que dure muchos años.

Otras causas En una serie, 33% de individuos con NDPH señalaron tener cefalea que comenzó después de un cuadro transitorio similar a gripe caracterizado por fiebre, rigidez de cuello, fotofobia y malestar general intenso. En la valoración no se identificó causa manifiesta alguna del dolor. No se han obtenido pruebas convincentes de que la infección persistente por virus de Epstein-Barr intervenga en NDPH. Un factor de complicación es que a muchos pacientes se les practica punción lumbar durante una enfermedad aguda; en tales casos debe ser considerada la disminución yatrógena del volumen de LCR.

Tratamiento El tratamiento es en gran parte empírico y dirigido hacia el fenotipo de la cefalea. Se han utilizado con beneficio notificado antidepresivos tricíclicos, en particular amitriptilina, y anticonvulsivos, como el topiramato, el valproato y la gabapentina. La fenelzina, inhibidor de la monoamino oxidasa, también puede ser útil en pacientes seleccionados de forma cuidadosa. La cefalea suele mostrar resolución en término de tres a cinco años, pero puede ser muy incapacitante.

MEDIDAS PRIMARIAS Y TRATAMIENTO DE LA CEFALEA

Muchos de los individuos con cefalea se atenderán por primera vez en centros de atención primaria. La labor del médico familiar es identificar las muy escasas cefaleas secundarias y preocupantes, de la enorme mayoría de las primarias y secundarias menos molestas (cuadro 13-2).

En caso de no haber signos premonitorios, una estrategia razonable es emprender el tratamiento, una vez corroborado el diagnóstico. Por regla general, la investigación debe centrarse en las causas preocupantes de las cefaleas, o lograr confianza del paciente si es imposible hacer el diagnóstico de cefalea primaria.

Una vez comenzado el tratamiento es esencial la vigilancia seriada para verificar si se hacen progresos contra el dolor; no todas las cefaleas mejorarán con el tratamiento, pero, en términos generales, evolucionarán las que son preocupantes y será más fácil identificarlas.

Si un médico familiar o de atención primaria piensa que el diagnóstico corresponde a un trastorno de cefalea primaria, hay que destacar que más de 90% de los pacientes que acuden por primera vez a los servicios de atención primaria quejándose de cefalea, tendrán migrañas **(cap. 422)**.

En términos generales, si no es posible confirmar con certeza un diagnóstico evidente, si la persona tiene un trastorno de cefalea primaria diferente de la migraña o de la cefalea tensional o no reacciona y mejora con dos o más tratamientos corrientes para el tipo de cefalea que se está sospechando, habrá que pensar en referirlo a un especialista. En sentido práctico, la disposición expedita para referir al paciente también depende de la experiencia del médico familiar o de la atención primaria en el tratamiento de las cefaleas, y del hecho de contar con opciones de atención secundaria.

Agradecimiento

Los autores agradecen la contribución de Neil H. Raskin a las ediciones previas de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Headache Classification Committee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia 33:629, 2018.

Kernick D, Goadsby PJ: *Headache: A Practical Manual*. Oxford: Oxford University Press, 2008.

Lance JW, Goadsby PJ: *Mechanism and Management of Headache*, 7th ed. New York, Elsevier, 2005.

Olesen J *et al.*: *The Headaches*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

Silberstein SD, Lipton RB, Dodick D: *Wolff's Headache and Other Head Pain*, 8th ed. New York, Oxford, 2008.

14 Cervicalgia y dorsalgia

John W. Engstrom

La importancia de la cervicalgia y dorsalgia en la sociedad se resalta por los siguientes datos: 1) el costo por dorsalgia en Estados Unidos rebasa los 177 mil millones de dólares por año; casi una tercera parte de los costos son gastos directos en atención a la salud y dos terceras partes son costos indirectos por la pérdida de salarios y productividad; 2) los síntomas de la región dorsal son la causa más común de incapacidad en individuos <45 años de edad; 3) la lumbalgia (LBP, *low back pain*) es la segunda razón para acudir a consulta con el médico en Estados Unidos, y 4) más del 80% de las personas tendrán dorsalgia en algún momento de su vida.

ANATOMÍA DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La cara anterior de la columna vertebral consiste de cuerpos vertebrales cilíndricos separados por discos intervertebrales, que se mantienen unidos por los ligamentos longitudinales anterior y posterior. Los discos intervertebrales están compuestos de un núcleo pulposo central gelatinoso rodeado por un anillo cartilaginoso fuerte, el anillo fibroso. Los discos causan 25% de la longitud de la columna vertebral y permiten que las vértebras óseas se desplacen con facilidad una con otra **(figs. 14-1 y 14-2)**. La desecación del núcleo pulposo y la degeneración del anillo fibroso se incrementan con la edad y ocasionan disminución de la altura del disco. Los discos son más grandes en las regiones cervical y lumbar, donde los movimientos de la columna vertebral son más amplios. La cara anterior de la columna vertebral absorbe el impacto de los movimientos corporales como la marcha y correr y, junto con la cara posterior, protege a la médula espinal y a las raíces nerviosas en el conducto medular.

La cara posterior de la columna vertebral consiste de los arcos vertebrales y las apófisis. Cada arco consiste de pedículos cilíndricos pares en dirección anterior y láminas pares en sentido posterior. Los arcos vertebrales dan origen a dos apófisis transversales en dirección lateral, una apófisis espinosa en sentido posterior más dos carillas articulares superiores y dos inferiores. La posición de las carillas articulares superior e inferior constituyen la *carilla articular*. La parte posterior de la columna proporciona un punto de fijación para la inserción de los músculos y ligamentos. La

Biblioteca Médica Virtual

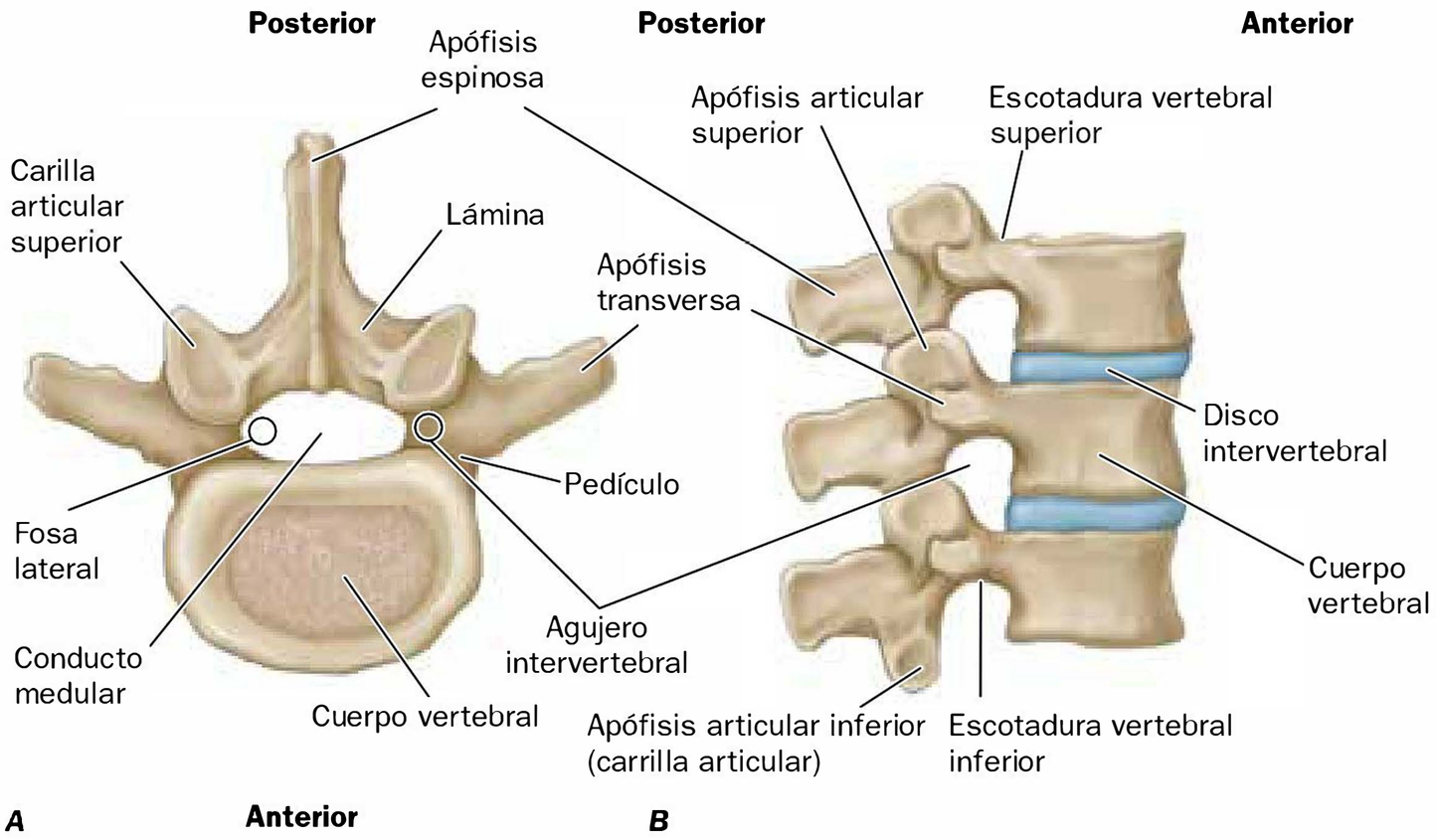


FIGURA 14-1 Anatomía vertebral. *(Tomada de A Gauthier Cornuelle, DH Gronefeld: Radiographic Anatomy Positioning. New York, McGraw-Hill, 1998; con autorización.)*

contracción de los músculos unidos a las apófisis espinosas y transversas así como la lámina del arco vertebral trabajan como un sistema de poleas y palancas que producen la flexión, extensión y movimientos laterales de la columna vertebral.

La lesión de las raíces nerviosas (*radiculopatía*) es una causa común de dolor de cuello, brazos, región lumbar y extremidades inferiores **(figs. 22-2 y 22-3)**. Las raíces nerviosas salen en el nivel superior a su respectivo cuerpo vertebral en la región cervical (p. ej., la raíz nerviosa C7 sale en el nivel C6-C7) y por debajo de su cuerpo vertebral respectivo en las regiones torácica y lumbar (p. ej., la raíz nerviosa T1 sale al nivel de T1-T2). Las raíces nerviosas cervicales siguen un trayecto intravertebral corto antes de salir; en cambio, como la médula espinal termina al nivel vertebral L1 o L2, las raíces nerviosas lumbares siguen un trayecto largo en el conducto medular y pueden sufrir lesiones en cualquier sitio desde la porción superior de la columna vertebral lumbar hasta su salida al nivel del agujero intervertebral. Por ejemplo, la herniación del disco a nivel L4-L5 puede producir compresión de la raíz nerviosa L4, pero más a menudo, compresión de la raíz nerviosa L5 **(fig. 14-3)**. Las raíces nerviosas lumbares son móviles en el conducto medular, pero finalmente pasan a través de la *fosa lateral* estrecha del conducto medular y del *agujero intervertebral* (figs. 14-2 y 14-3). Los estudios de neuroimagen de la columna vertebral deben incluir proyecciones sagital y accesible para valorar posible compresión en la fosa lateral o en los agujeros intervertebrales.

A partir del nivel de C3, cada cuerpo cervical (y el primer cuerpo dorsal o torácico) emerge hacia afuera y arriba, una prolongación que es la apófisis ganchosa de dicho cuerpo. Esta última se articula con el cuerpo vertebral cervical en sentido superior por medio de la articulación uncovertebral, misma que con el paso del tiempo se hipertrofia y con ello angosta los agujeros intervertebrales y así surge una radiculopatía en la columna cervical.

Las estructuras sensibles al dolor de la columna vertebral incluyen el periostio de las vértebras, duramadre, carillas articulares, anillo fibroso de los discos intervertebrales, venas y arterias epidurales y ligamentos longitudinales. La enfermedad de estas estructuras puede explicar muchos casos de dorsalgia sin compresión de las raíces nerviosas. Bajo circunstancias normales, el núcleo pulposo del disco intervertebral no es sensible al dolor.

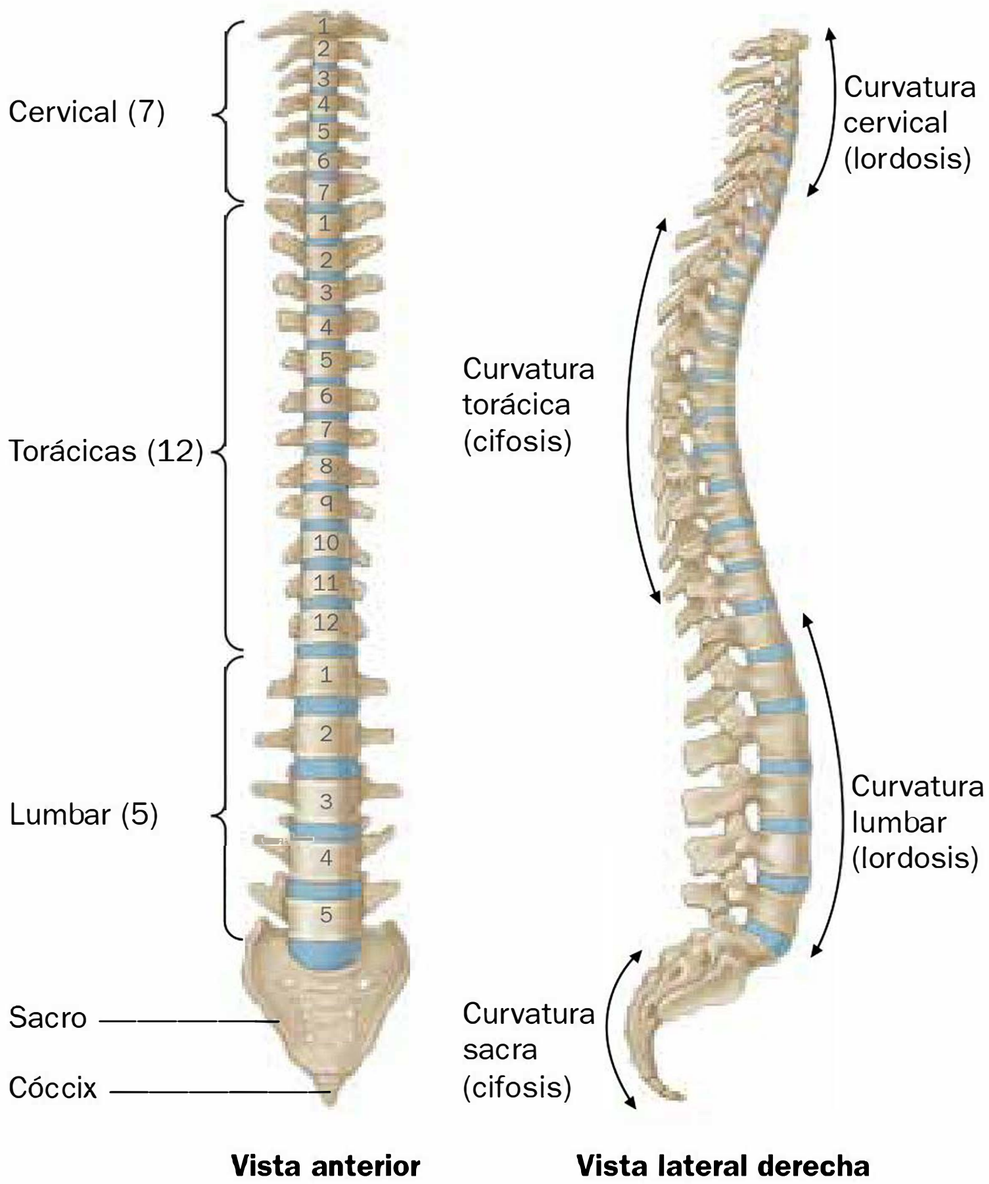


FIGURA 14-2 Columna vertebral. *(Tomada de A Gauthier Cornuelle, DH Gronefeld: Radiographic Anatomy Positioning. New York, McGraw-Hill, 1998; con autorización.)*

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dorsalgia

TIPOS DE DORSALGIA

El primer paso, que es esencial, es delimitar el tipo de dolor reportado por el paciente. La atención se dirige a la identificación de los factores de riesgo en busca de una causa subyacente grave. Las causas más frecuentes de dorsalgia son radiculopatía, fractura, tumor, infección o dolor irradiado de estructuras viscerales **(cuadro 14-1)**.

El *dolor local* es causado por lesión a estructuras sensibles al dolor que comprimen o irritan las terminales nerviosas sensitivas. El sitio del dolor es cercano a la parte afectada de la espalda.

El *dolor irradiado a la espalda* puede originarse de vísceras abdominales o pélvicas. El dolor suele describirse como principalmente abdominal o pélvico, acompañado de dolor dorsal y no suele ser afectado por la postura. Los pacientes pueden referir sólo dorsalgia.

El *dolor de origen en la columna vertebral* puede localizarse en la espalda o irradiarse a las nalgas o a las piernas. Las enfermedades que afectan la porción superior de la columna lumbar tienden a referir el dolor a la región lumbar, ingles o cara anterior de los muslos. Las enfermedades que afectan la columna vertebral lumbar tienden a producir dolor irradiado a la región de las nalgas, cara posterior de los muslos, pantorrillas o pies. El dolor irradiado puede explicar síndromes dolorosos que atraviesan múltiples dermatomas sin evidencia de compresión de las raíces nerviosas.

El *dolor radicular* típicamente es agudo y se irradia de la región lumbar hacia la extremidad inferior en el territorio de la raíz nerviosa (véase "Enfermedad de los discos lumbares", adelante). La tos, estornudos o la contracción voluntaria de los músculos abdominales (levantar objetos pesados o el esfuerzo durante la evacuación) pueden desencade-

Biblioteca Médica Virtual

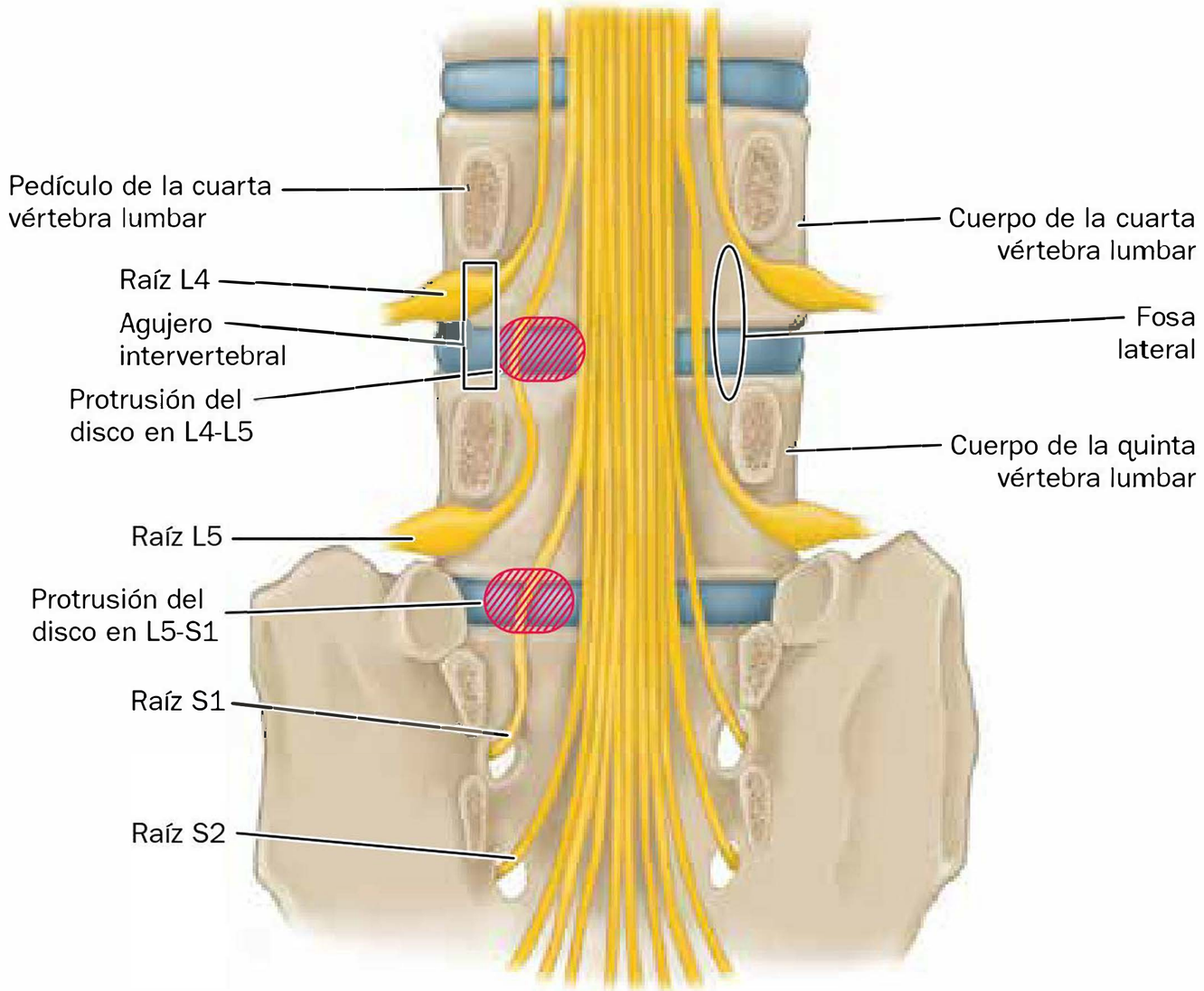


FIGURA 14-3 Compresión de las raíces nerviosas L5 y S1 por un disco herniado. *(Tomada de AH Ropper, MA Samuels: Adams and Victor's Principles of Neurology, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2009; con autorización.)*

nar el dolor irradiado. El dolor puede incrementarse con posturas que aplican tracción a los nervios y a las raíces nerviosas. Sentarse con las piernas en extensión aplica tracción al nervio ciático de las raíces nerviosas L5 y S1, porque el nervio pasa por detrás de la cadera. El nervio femoral (raíces nerviosas L2, L3 y L4) pasa por delante de la cadera y no sufre tracción en la posición sentada. La descripción de dolor sólo a menudo falla en diferenciar entre el dolor irradiado y la radiculopatía, aunque el dolor urente o con sensación de estímulo eléctrico favorece el diagnóstico de radiculopatía.

El *dolor relacionado con espasmo muscular*, aunque es de origen oscuro, a menudo se asocia con muchas enfermedades de la columna vertebral. Los espasmos se acompañan de postura anormal, incremento de la tensión de los músculos paravertebrales y dolor sordo y molesto en la región paravertebral.

CUADRO 14-1 Lumbalgia aguda: factores de riesgo para una causa estructural de importancia

Anamnesis
El dolor empeora en reposo o por la noche
Antecedente de cáncer
Antecedente de infección crónica (en especial de pulmón, vías urinarias, piel)
Antecedente de traumatismos
Incontinencia
Edad >70 años
Uso de drogas intravenosas
Uso de glucocorticoides
Antecedente de déficit neurológico rápidamente progresivo
Exploración física
Fiebre inexplicada
Pérdida de peso inexplicada
Dolor a la percusión sobre la columna vertebral
Tumoración abdominal, rectal o pélvica
Rotación interna/externa de la extremidad inferior al nivel de la cadera; signo de talopercusión
Signos de aparición de dolor por elevación de la pierna o por elevación invertida de la pierna
Déficit neurológico focal progresivo

Es importante conocer las circunstancias relacionadas con el inicio de la dorsalgia para valorar posibles causas graves del dolor. Algunos pacientes que sufrieron accidentes o tuvieron lesiones relacionadas con actividades laborales pueden exagerar su dolor con el fin de obtener compensaciones o bien, por razones psicológicas.

EXPLORACIÓN DE LA REGIÓN DORSAL

La exploración física debe incluir el abdomen y el recto. El dolor irradiado desde órganos viscerales puede reproducirse con la palpación del abdomen (pancreatitis, aneurisma de la aorta abdominal [AAA]) o con la percusión sobre el ángulo costovertebral (pielonefritis).

La columna vertebral normal tiene lordosis cervical y lumbar y una cifosis torácica. La exageración de esta alineación normal puede ocasionar hipercifosis de la columna vertebral torácica o hiperlordosis de la columna lumbar. La inspección puede revelar una curvatura lateral de la columna vertebral (escoliosis). La asimetría en la prominencia de los músculos paravertebrales sugiere espasmo muscular. El dolor vertebral reproducido por la palpación sobre las apófisis espinosas refleja lesión de las vértebras afectadas o bien, de estructuras adyacentes sensibles al dolor.

La flexión hacia el frente a menudo se ve limitada por el espasmo de los músculos paravertebrales; dicho espasmo puede hacer menos evidente la lordosis lumbar habitual. La afección al nivel de las caderas es normal en pacientes con enfermedad de la columna vertebral lumbar, pero la flexión de la columna lumbar es limitada y en ocasiones es dolorosa. La flexión lateral hacia el lado opuesto del lado lesionado puede aplicar tracción de los tejidos lesionados, empeorando el dolor y limitando el movimiento. La hiperextensión de la columna vertebral (con el paciente en decúbito dorsal o en posición de pie) es limitada cuando hay compresión de las raíces nerviosas, enfermedad de las carillas articulares u otras enfermedades de la porción ósea de la columna vertebral.

El dolor al nivel de la cadera puede simular el dolor por enfermedad de la columna lumbar. El dolor de cadera puede reproducirse con la rotación interna y externa al nivel de la cadera con las caderas y rodilla en flexión o bien, al comprimir el tobillo con la palma del explorador, mientras la pierna se mantiene en extensión (signo de percusión del talón).

La maniobra de *elevación de la pierna en extensión* (SLR, *straight leg–raising*) es una prueba simple que se realiza al lado de la cama en busca de enfermedad de las raíces nerviosas. Con el paciente en decúbito dorsal se realiza flexión pasiva con la pierna en extensión al nivel de la cadera, con lo que se aplica tracción a las raíces nerviosas L5 y S1 y el

Biblioteca Médica Virtual

nervio ciático. La dorsiflexión pasiva del pie durante la maniobra añade tracción. En individuos sanos, la flexión de al menos 80° suele ser posible sin causar dolor, aunque es común una sensación de estiramiento al nivel de la región de la corva. La prueba SLR es positiva si la maniobra reproduce el dolor que se le presenta al paciente en la espalda o en las extremidades. Desencadenar el signo de SLR en decúbito dorsal y en posición sentada puede ayudar a establecer si el hallazgo es reproducible. El paciente puede describir dolor en la región lumbar, nalgas, cara posterior de los muslos o región distal de las extremidades inferiores, pero *la característica fundamental es la reproducción del dolor que suele tener el paciente*. El *signo de SLR contralateral* se presenta cuando la flexión de una de las extremidades inferiores reproduce el dolor habitual en las extremidades inferiores o en la región de la nalga del lado opuesto. En la herniación del disco, el signo de SLR contralateral es menos sensible pero es más específico que el signo de SLR. El *signo de SLR inverso* se desencadena al poner de pie al paciente cerca de la mesa de exploración y realizar extensión pasiva de cada extremidad inferior con la rodilla en extensión completa. Esta maniobra aplica tracción a las raíces nerviosas L2-L4, al plexo lumbosacro y al nervio femoral y se considera positiva si se reproduce el dolor que suele tener el paciente en la región lumbar o en las extremidades inferiores. Para todas estas pruebas, el nervio o raíz nerviosa lesionada siempre se encuentra en el lado del dolor.

La exploración neurológica incluye la búsqueda de debilidad focal o atrofia muscular, cambios reflejos focales, disminución de la sensibilidad en las extremidades inferiores o signos de lesión de la médula espinal. El médico debe estar alerta a la posibilidad de debilidad intermitente, definida como la fluctuación en la fuerza máxima producida durante la prueba muscular. La debilidad intermitente puede deberse al dolor, desatención, o la combinación de dolor con debilidad subyacente. La debilidad intermitente sin dolor casi siempre es ocasionada por falta de esfuerzo. Si hay duda, la electromiografía (EMG) puede determinar si la debilidad verdadera se debe a la lesión histica. En el **cuadro 14-2** se muestran los hallazgos con lesiones de raíces nerviosas lumbosacras específicas y el tema se revisa más adelante.

ESTUDIOS DE LABORATORIO, DE IMAGEN Y EMG

Los estudios de laboratorio rara vez son necesarios para la valoración inicial de lumbalgia aguda inespecífica (<3 meses de duración). Los factores de riesgo para una causa grave subyacente y para infección, tumor o fractura, deben buscarse a través de la anamnesis y la exploración física. Si hay factores de riesgo (cuadro 14-1), entonces están indicados los estudios de laboratorio (biometría hemática completa, tasa de eritrosedimentación, examen general de orina). Si no hay factores de riesgo, el tratamiento es conservador (véase adelante la sección de "Tratamiento").

La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) es mejor que las radiografías habituales para la detección de fracturas que afectan estructuras de la porción posterior de la columna vertebral, uniones craneocervical y cervicotorácica, vértebras C1 y C2, fragmentos óseos en el conducto medular o mala alineación.

Cada vez se utiliza más a menudo la CT como modalidad primaria de detección para los traumatismos agudos moderados a graves. La resonancia magnética nuclear (MRI) o la mielografía por CT son la prueba radiológica preferida para valorar enfermedades más graves que afectan la columna vertebral. La MRI es mejor para definir las estructuras de tejidos blandos, mientras que la mielografía por CT proporciona imágenes óptimas para la fosa lateral del conducto medular y la toleran mejor los pacientes con claustrofobia.

Las encuestas poblacionales anuales en Estados Unidos muestran que los pacientes con dolor de espalda han informado limitaciones progresivamente más intensas en la función en años recientes, más que mejoría progresiva, pese al incremento rápido de los estudios de imagen de la columna vertebral, prescripción de opioides, inyecciones y cirugía de columna vertebral. Esto sugiere que podría ser más apropiado el uso más selectivo de modalidades diagnósticas y terapéuticas.

Los estudios de imagen de la columna vertebral a menudo muestran anomalías de relevancia clínica dudosa que pueden alarmar a los médicos y a los pacientes y favorecer la realización de pruebas y tratamientos innecesarios. Una vez que se cuenta con los resultados de estudios de imagen, no hay que olvidar que personas sanas sin dolor, presentan a menudo hallazgos por degeneración.

Estudios clínicos con asignación al azar y estudios observacionales sugieren que se origina un "efecto de cascada" por la obtención de imágenes lo que puede dar paso a otras medidas terapéuticas innecesarias. Basada en parte en tales evidencias, el *American College of Physicians* y el *North American Spine Society* han planteado como una prioridad la obtención adecuada de imágenes de la columna vertebral con su campaña "*Choosing Wisely*", dirigida a reducir tratamientos innecesarios. Los esfuerzos exitosos para disminuir los estudios de imagen innecesarios típicamente tienen múltiples facetas. Algunos incluyen educación a los médicos por líderes clínicos y apoyo en la toma de decisiones por computadora, a fin de identificar cualquier prueba de imagen relevante y requerir las indicaciones apropiadas para solicitar estudios de imagen. Otras estrategias han incluido la realización de auditorías y retroalimentación con respecto a las tasas individuales de solicitud de estudios y sus indicaciones, y referencia más rápida a fisioterapia o valoración para pacientes sin indicaciones para estudios de imagen.

Por ejemplo, en Estados Unidos los instrumentos de enseñanza para pacientes y público en general incluyeron el capítulo: Cinco temas que deben cuestionar los médicos y los pacientes: 1) no recomendar anticipadamente estudios de imagen (como MRI) de la columna, en término de las primeras seis semanas en personas con lumbalgia aguda (ALBP, *acute low back pain*) inespecífica, en caso de no haber signos de alerta. 2) No practicar en forma planificada inyecciones en el raquis, sin orientación imagenológica, salvo que estén contraindicadas. 3) No utilizar proteína morfogenética ósea (BMP, *bone morphogenetic protein*) para operaciones sistemáticas de fusión en la columna cervical en plano

CUADRO 14-2 Radiculopatía lumbosacra: características neurológicas

RAÍCES NERVIOSAS LUMBOSACRAS	DATOS A LA EXPLORACIÓN FÍSICA			DISTRIBUCIÓN DEL DOLOR
	REFLEJO	SENSIBILIDAD	RESPUESTA MOTORA	
L2[a]	—	Cara anterosuperior del muslo	Psoas (flexores de la cadera)	Cara anterior del muslo
L3[a]	—	Cara anterior inferior del muslo Cara anterior de la rodilla	Psoas (flexores de la cadera) Cuádriceps (extensores de la rodilla) Aductores del muslo	Cara anterior del muslo, rodilla
L4[a]	Cuádriceps (rodilla)	Porción media de la pantorrilla	Cuádriceps (extensores de la rodilla)[b] Aductores del muslo	Rodilla, porción media de la pantorrilla Cara anterolateral del muslo
L5[c]	—	Superficie dorsal del pie Lateral de la pantorrilla	Peroneos (eversores del pie)[b] Tibial anterior (dorsiflexión del pie) Glúteo medio (aductores de la cadera) Dorsiflexores de los dedos de los pies	Cara externa de la pantorrilla, dorso del pie, cara posterolateral del muslo, nalgas
S1[c]	Gastrocnemio/sóleo (tobillo)	Superficie plantar del pie Cara externa del pie	Gastrocnemio/sóleo (flexores de la planta del pie)[b] Aductores del primer dedo del pie (flexores del primer dedo del pie)[b] Glúteo mayor (extensores de la cadera)	Cada planta del pie, cara posterior de la pantorrilla, cara posterior de los muslos, nalgas

[a] Signo de elevación de la pierna invertido: véase "Exploración de la región dorsal". [b] Estos músculos reciben la mayor parte de su inervación de esta raíz. [c] Signo de elevación de la pierna: véase "Exploración de la región dorsal".

Biblioteca Médica Virtual

anterior. 4) No utilizar EMG ni estudios de conducción nerviosa (NCS) para detectar la causa del dolor axial en los segmentos lumbar, dorsal o cervical de la columna. 5) No recomendar reposo absoluto por más de 48 h cuando se trate LBP. En un estudio por observación, la aplicación de la estrategia anterior se acompañó de cifras menores de repetición de estudios imagenológicos, uso de opioides y referimientos a fisioterapia.

Pueden utilizarse estudios selectos diagnósticos para valorar la integridad funcional del sistema nervioso periférico (SNP) **(cap. 438)**. Los estudios de conducción de los nervios sensitivos que son normales cuando se confirma pérdida sensitiva focalizada por exploración física se deben al daño de las raíces nerviosas, porque éstas son proximales a los cuerpos celulares del nervio en los ganglios de la raíz dorsal. La lesión del tejido nervioso distal al ganglio de la raíz dorsal (p. ej., plexo o nervio periférico) ocasiona disminución de las señales de los nervios. Los estudios de EMG con aguja son complementarios a los de conducción nerviosa al detectar cambios de desnervación o reinervación en la distribución de un miotoma (segmentario). Se obtienen muestras de varios músculos inervados por diferentes raíces nerviosas y nervios; el patrón de afección muscular indica a las raíces nerviosas causantes de la lesión. La EMG con aguja proporciona información objetiva sobre la lesión de las fibras nerviosas motoras cuando la valoración clínica de la debilidad se limita al dolor o poco esfuerzo. La EMG y los estudios de conducción nerviosa son normales cuando el dolor se origina en las raíces nerviosas sensitivas ya sea por lesión o por irritación.

CAUSAS DE DOLOR DE ESPALDA (CUADRO 14-3)

ENFERMEDAD DE LOS DISCOS LUMBARES

Ésta es una causa común de dolor lumbar crónico o recurrente y de dolor de las extremidades inferiores **(figs.** 14-3 y **14-4)**. Es más probable que ocurra la enfermedad de los discos en L4-L5 o L5-S1, pero en ocasiones se ven afectados niveles lumbares superiores. A menudo se desconoce la causa, pero el riesgo aumenta en personas con sobrepeso. La herniación del disco no suele ocurrir antes de los 20 años de edad y es poco común en los discos fibrosos de las personas de edad avanzada. Factores genéticos complejos pueden participar en la predisposición de algunos pacientes a la enfermedad de los discos intervertebrales. El dolor puede ubicarse sólo en la región lumbar o bien, irradiarse a las extremidades inferiores, región de las nalgas o cadera. Estornudar, toser o movimientos triviales pueden ocasionar que el núcleo pulposo sufra prolapso, desplazando el anillo desgastado y debilitado en sentido posterior. Con la enfermedad grave de los discos intervertebrales, el núcleo puede protruir a través del anillo (herniación) o sufrir extrusión como fragmento libre hacia el conducto medular.

Es motivo de controversia el mecanismo por el cual la lesión de los discos intervertebrales causa dolor lumbar. El anillo fibroso interno y el núcleo pulposo normalmente carecen de inervación. La inflamación y producción de citocinas proinflamatorias en el núcleo pulposo roto puede desencadenar o perpetuar dolor lumbar. La proliferación de fibras nerviosas nociceptivas en las porciones internas del disco enfermo puede explicar parte del dolor "discógeno" crónico. La lesión de las raíces nerviosas (radiculopatía) por el disco herniado suele ser ocasionada por inflamación, pero la herniación lateral puede producir compresión en la fosa lateral o en el agujero intervertebral.

Un disco roto puede no causar síntomas o causar lumbalgia, de limitación de los movimientos de la columna vertebral (en particular de la flexión), déficit neurológico focal o dolor radicular. Un patrón de pérdida sensitiva en el área de un dermatoma o disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos profundos es más sugestivo de lesión de una raíz específica que el propio patrón del dolor. Las manifestaciones motoras (debilidad focal, atrofia muscular, fasciculaciones) ocurren menos a menudo que los cambios sensitivos focales o en los reflejos. Los síntomas y signos suelen ser unilaterales, pero ocurre afección bilateral con hernias grandes de la porción central del disco que causan compresión de múltiples raíces nerviosas o inflamación de las raíces nerviosas en el conducto medular. Las manifestaciones clínicas de lesiones específicas de raíces nerviosas se resumen en el cuadro 14-2.

El diagnóstico diferencial abarca diversas enfermedades graves y tratables, lo que incluye el absceso epidural, hematoma, fractura o tumores. La fiebre, el dolor constante que no se modifica con la posición, las anomalías de los esfínteres o signos de enfermedad de la médula espinal sugieren una causa diferente a la enfermedad de los discos lumbares. La ausencia de reflejo del tendón de Aquiles puede ser un dato normal en personas >60 años de edad o un signo de radiculopatía S1 bilateral. La ausencia de reflejos osteotendinosos profundos o pérdida sensitiva focal puede indicar lesión de una raíz nerviosa, pero también deben considerarse otros sitios de lesión a lo largo del nervio. Por ejemplo, la ausencia del reflejo rotuliano puede deberse a neuropatía femoral o a lesión de la raíz nerviosa L4. La pérdida de sensibilidad sobre el pie y cara externa de la porción distal de la pantorrilla pueden ser consecuencia de neuropatía del nervio peroneo o del ciático lateral o bien, de una lesión de la raíz nerviosa L5. La atrofia muscular focalizada puede reflejar lesión de las astas anteriores de la médula espinal, de la raíz nerviosa, de un nervio periférico o de la falta de uso.

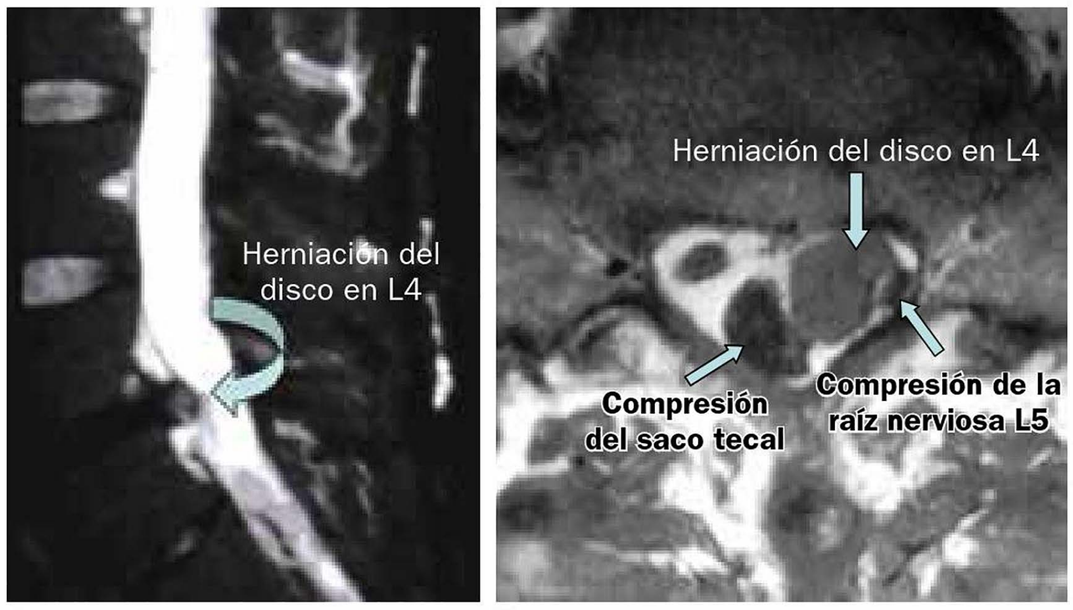
La MRI de la columna lumbar o la mielografía por CT son necesarias para establecer la ubicación y tipo de enfermedad. La MRI de la columna vertebral proporciona excelentes proyecciones de la anatomía de los tejidos blandos intervertebrales y de los tejidos blandos adyacentes. La lesión ósea de la fosa lateral o del agujero intervertebral se visualiza mejor con mielografía por CT. La correlación de los datos neurorradiológicos con los síntomas, en particular el dolor, no es simple. Los desgarros en el anillo fibroso o las protrusiones del disco, que se observan mejor con medio de contraste, se aceptan ampliamente como fuentes comunes de dolor lumbar; sin embargo, algunos estudios muestran que muchos adultos asintomáticos tienen resultados similares. Las protrusiones de disco asintomáticas también son comunes y ocurren incluso en 33% de los adultos, y las anomalías también se destacan con el uso de medio de contraste. Además, en pacientes con disco herniado conocido, con tratamiento médico o quirúrgico, la persistencia de la hernia 10 años más tarde no tiene correlación con el resultado clínico. Pueden hacerse más evidentes con el medio de contraste. En resumen, los datos de protrusión de disco en la MRI, los desgarros en el anillo fibroso o la hipertrofia de las carillas articulares son datos incidentales comunes que, por sí mismos, no deben dictar las decisiones terapéuticas para pacientes con dolor lumbar.

El diagnóstico de lesiones de la raíz nerviosa es más preciso cuando concuerdan la anamnesis, la exploración física, los resultados de los estudios de imagen y la EMG. Puede haber buena correlación entre CT y EMG para la localización de lesiones de las raíces nerviosas.

CUADRO 14-3 Causas de dolor de espalda o del cuello

Enfermedad de los discos lumbares
Enfermedad degenerativa de la columna vertebral
Estenosis de la columna lumbar con o sin claudicación neurógena
Estrechamiento de los agujeros intervertebrales o de la fosa lateral
Complejo de disco-osteofitos
Hipertrofia de las carillas articulares o de la articulación uncovertebral
Protrusión lateral de disco
Espondilosis (osteoartritis) y espondilolistesis
Infección de la columna vertebral
Osteomielitis vertebral
Absceso epidural
Infección del disco (discitis)
Meningitis
Aracnoiditis lumbar
Neoplasias: metastásicas, hematológicas, tumores óseos primarios, fracturas
Traumatismos/caídas, accidentes en vehículos automotores
Fracturas atraumáticas: osteoporosis, infiltración neoplásica, osteomielitis
Traumatismos menores
Esguinces o distensiones musculares
Lesiones por mecanismo de latigazo
Enfermedades metabólicas de la columna vertebral
Osteoporosis: hiperparatiroidismo, inmovilidad
Osteoesclerosis (p. ej., enfermedad de Paget)
Enfermedades congénitas/del desarrollo
Espondilólisis
Cifoescoliosis
Espina bífida oculta
Fijación de la médula espinal
Artritis inflamatoria autoinmunitaria
Otras causas de dolor de espalda
Dolor irradiado por enfermedades viscerales (p. ej., aneurisma de la aorta abdominal)
Postural
Trastornos psiquiátricos, simulación, síndromes de dolor crónico

Biblioteca Médica Virtual



A *B*

FIGURA 14-4 Radiculopatía izquierda de L5. ***A.*** Imagen en corte sagital con ponderación T2 del lado izquierdo que revela la herniación de disco al nivel de L4-L5. ***B.*** Imagen en corte sagital axial con ponderación T1 que muestra herniación paracentral del disco con desplazamiento del saco tecal hacia la línea media y de la raíz nerviosa L5 izquierda en sentido posterior hacia la fosa lateral izquierda.

La terapéutica de la enfermedad de discos lumbares se revisa adelante.

El síndrome de cola de caballo (CES, *cauda equina syndrome*) significa la lesión de múltiples raíces nerviosas lumbosacras en el conducto medular, distal a la terminación de la cola de caballo al nivel de L1-L2. Pueden presentarse dolor lumbar, debilidad y arreflexia en extremidades inferiores, anestesia en silla de montar o pérdida de la función vesical. El problema debe diferenciarse de las enfermedades de la médula espinal distal (síndrome del cono medular), mielitis transversal aguda **(cap. 434)** y síndrome de Guillain-Barré **(cap. 439)**. Pueden ocurrir de manera simultánea afección del cono medular y de la cola de caballo. La CES más a menudo se debe a rotura de los discos intervertebrales lumbosacros, fractura de la columna lumbosacra, hematoma en el conducto medular (después de punción lumbar en pacientes con coagulopatía), tumor que causa compresión u otras lesiones de masa. Las opciones terapéuticas incluyen descompresión quirúrgica, en ocasiones urgente en un intento por restablecer o conservar la función motora o del esfínter, o bien radioterapia para tumores metastásicos **(cap. 86)**.

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

El término *estenosis de la columna lumbar* (LSS, *lumbar spinal stenosis*) describe el estrechamiento del conducto medular. Es común la *claudicación neurógena*, que consiste de dolor en la región lumbar y de la nalga o piernas, inducido por la marcha o por permanecer de pie y que se alivia con la posición sentada. Los síntomas en las extremidades inferiores suelen ser bilaterales. A diferencia de la claudicación vascular, los síntomas a menudo son provocados por permanecer de pie sin caminar. A diferencia de la enfermedad de discos lumbares, los síntomas se alivian con la posición sentada. Los pacientes con claudicación neurógena a menudo pueden caminar mucho más lejos cuando se apoyan sobre un carrito del supermercado y pueden pedalear con facilidad en una bicicleta fija mientras están sentados. Estas posiciones en flexión incrementan el diámetro anteroposterior del conducto medular y reducen la hipertensión venosa en el conducto raquídeo, lo que alivia el dolor. La debilidad focal, pérdida sensitiva o cambios en los reflejos pueden ocurrir cuando la estenosis en el conducto medular se asocia de estrechamiento de los agujeros neurales y radiculopatía. Sólo rara vez ocurren déficits neurológicos graves, lo que incluye parálisis e incontinencia urinaria.

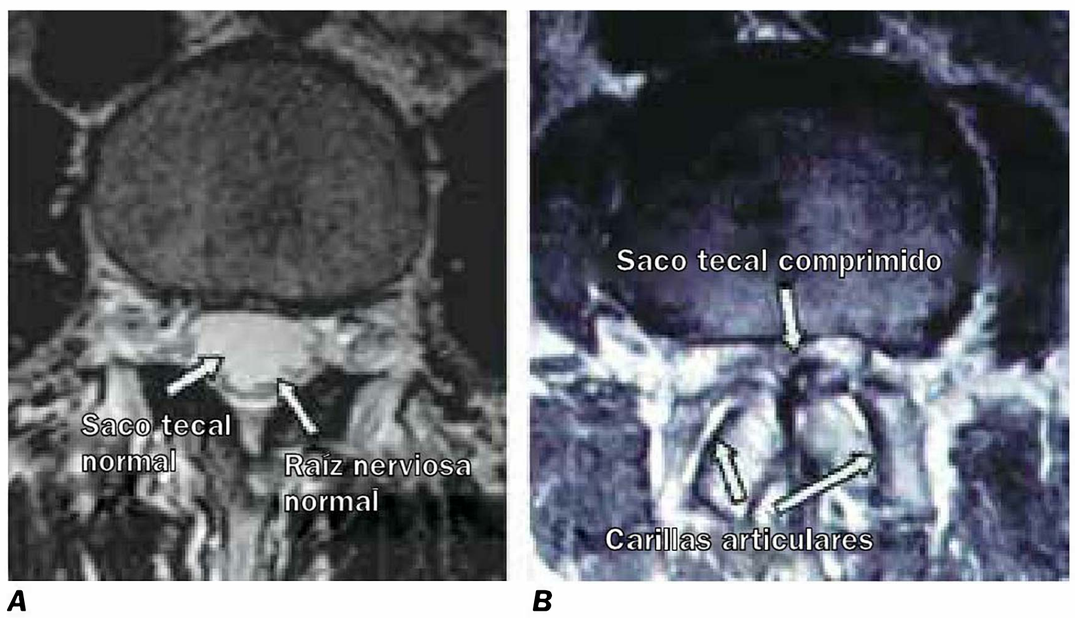
La LSS por sí misma cursa a menudo asintomática (6 a 7% en adultos) y la correlación entre la gravedad de los síntomas y el grado de estenosis del conducto medular es variable. La LSS puede ser adquirida (75%), congénita o ambas. Las formas congénitas (acondroplasia, idiopática) se caracterizan por pedículos cortos, gruesos que producen estenosis del conducto medular y de la fosa lateral. Los factores adquiridos que contribuyen a la estenosis del conducto medular incluyen enfermedades degenerativas (espondilosis, espondilolistesis, escoliosis), traumatismos, cirugía de columna vertebral, enfermedades metabólicas o endocrinas (lipomatosis epidural, osteoporosis, acromegalia, osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo) y enfermedad de Paget. La MRI proporciona la mejor definición de la anatomía anormal **(fig. 14-5)**.

La LSS con claudicación neurógena mejora con la descompresión quirúrgica de los segmentos estenóticos. Las mismas anomalías que culminaron en LSS pueden ocasionar angostamiento de los agujeros lumbares o de las fosas laterales y en consecuencia surgir una radiculopatía lumbar simultánea que también obligue a tratamiento. Los datos de un estudio reciente de LSS acompañada de dolor en extremidades pélvicas no indicaron un beneficio global del uso epidural de glucocorticoides al que se agregó lidocaína, pero un análisis por subgrupos señaló una mejoría pequeña de los indices de discapacidad a las seis semanas, de importancia clínica incierta.

El tratamiento conservador de la LSS sintomática incluye antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), acetaminofeno, programas de ejercicio y tratamiento sintomático de los episodios agudos de dolor. Existe evidencia insuficiente para apoyar el uso sistemático de las inyecciones de glucocorticoides epidurales. Se considera el tratamiento quirúrgico cuando la famacoterapia no alivia los síntomas lo suficiente para permitir la reanudación de las actividades cotidianas o cuando hay signos neurológicos focales. La mayoría de los pacientes con claudicación neurógena que reciben tratamiento médico no mejora con el paso del tiempo. El tratamiento con laminectomía quirúrgica permite obtener alivio notable de la dorsalgia y del dolor de extremidades pélvicas con el ejercicio, y se observa menor discapacidad, y mejora en los resultados funcionales a cuatro años. La laminectomía y la fusión por lo común se reservan para personas con LSS y espondilolistesis. Los elementos que predicen resultados quirúrgicos insatisfactorios, desde el preoperatorio, son deficiencias en la locomoción, depresión psicológica, cardiopatías y escoliosis. Sin embargo, hasta 25% de los pacientes desarrolla estenosis recurrente al mismo nivel de la columna vertebral o en un nivel adyacente siete a 10 años después de la cirugía inicial; los síntomas recurrentes por lo general responden a una segunda descompresión quirúrgica.

La *estenosis de los agujeros neurales con radiculopatía* es una consecuencia común de los procesos de osteoartrosis que causan estenosis de la columna lumbar **(figs. 14-1 y 14-6)**, lo que incluye osteofitos, protrusión lateral del disco, calcificación del disco con osteofitos, hipertrofia de las carillas articulares, hipertrofia de la articulación uncovertebral (columna vertebral cervical), pedículos cortos congénitos o, con frecuencia, una combinación de estas alteraciones. Las neoplasias (primarias o metastásica), fracturas, infecciones (absceso epidural) o hematomas son otras consideraciones. Un trastorno más común es la estenosis ósea de agujeros que culmina en isquemia de raíces nerviosas y sintomas persistentes, a diferencia de la inflamación que acompaña al disco herniado y la radiculopatía.

Estas enfermedades pueden producir síntomas o signos unilaterales de las raíces nerviosas por compresión del agujero intervertebral o de la fosa lateral; los síntomas son indistinguibles de la radiculopatía relacionada con enfermedad de los discos, pero el tratamiento puede diferir dependiendo de la causa específica. No se pueden diferenciar estas posibilidades sólo con la anamnesis y la exploración neurológica. Se necesita neuroimagen de la columna vertebral con CT o MRI para identificar la causa anatómica. Los datos neurológicos por el examen y la EMG son útiles para dirigir la atención del radiólogo a raíces nerviosas específicas, en especial en imágenes axiales. Para la *hipertrofia de las carillas articulares*, la foraminotomía quirúrgica produce alivio a largo plazo del dolor en extremidades inferiores y la espalda en 80-90% de los pacientes. Los bloqueos terapéuticos de las carillas articulares pueden ser útiles para identificar el origen anatómico de la dorsalgia o para su tratamiento, pero no se cuenta con datos clínicos a favor de su uso.



A *B*

FIGURA 14-5 MRI nuclear en cortes accesibles con ponderación T2 de la columna lumbar. ***A.*** La imagen muestra un saco tecal normal en el conducto medular lumbar. El saco tecal es brillante. Las raíces nerviosas lumbares se observan como puntos oscuros en el saco tecal posterior con el paciente en decúbito dorsal. ***B.*** El saco tecal no se observa bien por estenosis grave del conducto medular lumbar, ocasionado en parte por hipertrofia de las carillas articulares.

Biblioteca Médica Virtual

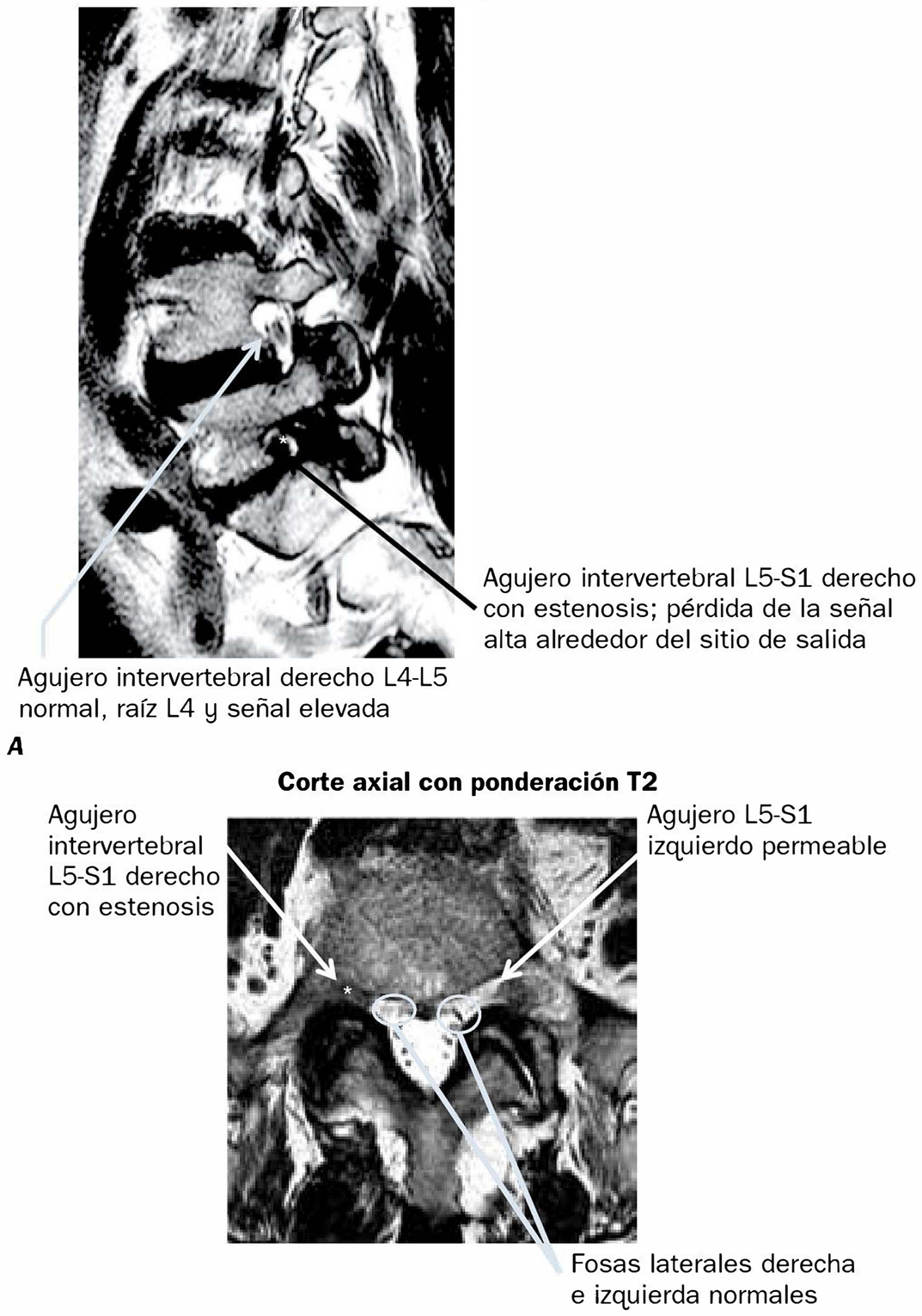


FIGURA 14-6 Radiculopatía L5 derecha. *A.* Imágenes sagitales con ponderación T2. Existe una señal normal alta alrededor del sitio de salida de la raíz nerviosa L4 derecha en el agujero neural derecho en L4-L5; borramiento de la señal alta en el agujero L5-S1 derecho que está presente un nivel por debajo de L5-S1 del lado derecho. ***B.*** Cortes accesibles en imágenes con ponderación T2. La fosa lateral es normal en ambos lados; el agujero intervertebral es normal en el lado izquierdo, pero se observa estenosis grave en el lado derecho. * Estenosis grave del agujero intervertebral L5-S1 derecho.

Las causas médicas de radiculopatía lumbar o cervical no relacionadas con enfermedades anatómicas de la columna vertebral incluyen infecciones (p. ej., herpes zóster, enfermedad de Lyme), meningitis carcinomatosa y avulsión u otra acción de las raíces nerviosas (traumatismo intenso).

ESPONDILOSIS Y ESPONDILOLISTESIS

La *espondilosis* u osteoartrosis de la columna vertebral, típicamente ocurre en etapas avanzadas de la vida y afecta por lo general la columna vertebral cervical y lumbosacra. Los pacientes a menudo refieren dolor de espalda que se incrementa con los movimientos, acompañada de rigidez y que mejora con la inactividad. La relación entre los síntomas clínicos y los datos radiológicos no es fácil. El dolor podría ser prominente con manifestaciones radiográficas, por CT o MRI mínima y puede observarse una enfermedad degenerativa prominente de la columna vertebral en pacientes asintomáticos. Los osteofitos o las alteraciones combinadas de discos y osteofitos pueden causar o contribuir a estenosis del conducto medular, estenosis de la fosa lateral o estrechamiento de los agujeros neurales.

La *espondilolistesis* es el deslizamiento en dirección anterior de los cuerpos vertebrales, pedículos y carillas articulares superiores, dejando atrás a los elementos posteriores. La espondilolistesis puede relacionarse con espondilosis, anomalías congénitas, enfermedad degenerativa de la columna vertebral u otras causas de debilidad mecánica (p. ej., infección, osteoporosis, tumor, traumatismos, cirugía previa). El deslizamiento puede ser asintomático o causar dorsalgia y sensación de opresión en la corva, lesión de las raíces nerviosas (más a menudo de la raíz L5), estenosis sintomática del conducto medular o CES en casos graves. En la palpación se detecta un "escalón" o dolor cerca del segmento "deslizado" hacia adelante (más a menudo en L4-L5 o en ocasiones en L5-S1). La anterolistesis o la retrolistesis puede ocurrir a cualquier nivel cervical o lumbar y ser el origen de dolor cervical o lumbar. Las radiografías simples de cuello o de la región lumbar en flexión y extensión revelan el desplazamiento del segmento anormal de la columna vertebral. Se realiza cirugía para tratar la inestabilidad raquídea (desplazamiento de 5-8 mm) y se considera en casos de dolor que no responde al tratamiento conservador (p. ej., reposo, fisioterapia) y en casos con déficit neurológico progresivo, o escoliosis.

NEOPLASIAS

El dolor de espalda es el síntoma neurológico más común en pacientes con cáncer sistémico y es el síntoma de presentación en 20% de los casos. La causa suele ser metástasis a los cuerpos vertebrales (85-90%), pero también puede ser consecuencia de la diseminación del cáncer a través de los agujeros intervertebrales (en especial en casos de linfoma), por meningitis carcinomatosa o por metástasis de la médula espinal. La columna torácica o lumbar se afecta con mayor frecuencia. La dorsalgia relacionada con el cáncer tiende a ser constante, con un dolor sordo, que no se alivia con el reposo y que empeora por la noche. En cambio, la lumbalgia mecánica por lo general mejora con el reposo. Los estudios preferidos cuando se sospecha metástasis de la columna vertebral incluyen MRI, CT y mielografía por CT. Una vez que se ha encontrado la metástasis, los estudios de imagen de la totalidad de la columna vertebral revelan depósitos adicionales de tumores en casi 33% de los pacientes. Para la definición de los tejidos blandos se prefiere la MRI, pero es mejor la modalidad de imagen más rápidamente disponible, porque sin intervención, el estado del paciente puede empeorar con rapidez. El diagnóstico temprano es esencial. Un elemento que permite anticipar con fidelidad los resultados es la función neurológica inicial o basal antes del diagnóstico. Se sabe que del 50 al 75% de los pacientes no son ambulatorios para el momento en que se hace el diagnóstico y son pocos los que recuperan su capacidad locomotora. **En el capítulo 86 se revisa con detalle el tratamiento de las metástasis a la columna vertebral.**

INFECCIONES/INFLAMACIÓN

La *osteomielitis vertebral* es causada por estafilococos, pero también pueden ser por otras bacterias o el bacilo de la tuberculosis (enfermedad de Pott). La fuente primaria de infección suelen ser las vías urinarias y la piel. El uso de drogas intravenosas, el deterioro de piezas dentales, la endocarditis, las neumopatías, la presencia de catéteres IV o incisiones en el posoperatorio también pueden ser la causa. El dolor de espalda que no se alivia con el reposo, el dolor a palpación sobre la columna vertebral en el segmento involucrado y la elevación de la tasa de eritrosedimentación (ESR) o CRP son los datos más comunes en la osteomielitis vertebral. En una pequeña proporción de pacientes ocurre fiebre e incremento del recuento leucocítico. La MRI y CT son sensibles y específicas para la detección temprana de osteomielitis. Los discos intervertebrales también pueden afectarse por la infección (disquitis) y, muy rara vez, por el tumor. La extensión de la infección en sentido posterior desde la vértebra ocasionará un absceso epidural espinal.

Los *abscesos epidurales de la columna vertebral* **(cap. 434)** se manifiestan con dolor de espalda (que se agrava por el movimiento o por la palpación), fiebre, radiculopatía o signos de compresión de la médula espinal. El desarrollo subagudo de dos o más de estas manifestaciones debe incrementar el índice de sospecha de un absceso epidural de la columna vertebral. El absceso puede avanzar sobre varios niveles de la columna vertebral y se delimita mejor por MRI.

La *aracnoiditis adhesiva lumbar* con radiculopatía es ocasionada por fibrosis después de inflamación en el espacio subaracnoideo. La fibrosis causa adherencias en las raíces nerviosas y se manifiesta como dolor en la región lumbar y en las extremidades inferiores relacionada con cambios focales motores, sensitivos o reflejos. Las causas de aracnoiditis incluyen múltiples operaciones lumbares (muy comunes en Estados Unidos), infecciones crónicas de la columna vertebral (en especial tuberculosis en los países en vías de desarrollo), lesión de la médula espinal, hemorragia intratecal, mielografía (poco común), inyecciones intratecales (glucocorticoides, anestésicos u otros fármacos) y cuerpos extraños. La MRI muestra aglomeración de raíces nerviosas o tabicaciones de líquido cefalorraquídeo en el saco tecal. La sola aglomeración de las raíces nerviosas no es un signo diagnóstico y también puede ocurrir con polineuropatía desmielinizante o infiltración neoplásica. El tratamiento suele ser insatisfactorio. Se ha intentado el tratamiento con lisis microquirúrgica de las adherencias, rizotomía dorsal, resección del ganglio de la raíz dorsal y con la administración de glucocorticoides epidurales, pero los resultados han sido malos. La estimulación de la columna dorsal para alivio del dolor ha producido resultados variables.

Biblioteca Médica Virtual

TRAUMATISMOS

Un paciente que refiere dolor de espalda e incapacidad para mover las extremidades inferiores puede tener una fractura de la columna vertebral o una luxación; existe el riesgo de compresión de la médula espinal con fracturas por arriba de L1. Debe tenerse cuidado de evitar el daño adicional a la médula espinal o a las raíces nerviosas mediante la inmovilización de la espalda o del cuello, lo que depende de los estudios radiológicos. A menudo ocurren fracturas vertebrales en ausencia de traumatismos, en asociación con osteoporosis, uso de glucocorticoides, osteomielitis o infiltración neoplásica.

Esguinces y distensiones musculares El término *esguince lumbar, distensión muscular* y *espasmo muscular inducido por factores mecánicos* hace referencia a lesiones que ceden en forma espontánea, relacionadas con levantar objetos pesados, con caídas o con desaceleraciones súbitas como las que ocurren en accidentes automovilísticos. Estos términos se utilizan libremente y no describen con claridad una lesión anatómica específica. El dolor suele limitarse a la región lumbar y no se irradia a la región de las nalgas o a las extremidades inferiores. Los pacientes con espasmo de los músculos paraespinales a menudo asumen posturas anómalas.

Fracturas vertebrales traumáticas La mayor parte de las fracturas traumáticas de los cuerpos vertebrales lumbares son consecuencia de lesiones que producen compresión o acuñamiento anterior. Con los traumatismos intensos, el paciente puede sufrir una fractura-luxación o fractura "por aplastamiento" que afecte el cuerpo vertebral y los elementos posteriores. Las fracturas vertebrales traumáticas son causadas por caídas de grandes alturas, desaceleración súbita en un accidente automovilístico o por lesiones directas. Es común la afectación neurológica y está indicado el tratamiento quirúrgico temprano. En víctimas de traumatismos cerrados, pueden hacerse reconstrucciones de las imágenes de tórax, abdomen o pelvis para detectar fracturas vertebrales asociadas. Se han desarrollado reglas para no practicar estudios de imágenes innecesarios de la columna, en casos de traumatismo de bajo riesgo, pero tales estudios excluyeron a pacientes con >65 años, que pueden presentar fracturas por traumatismos leves.

CAUSAS METABÓLICAS

Osteoporosis y osteoesclerosis La inmovilización, osteomalacia, el estado posmenopáusico, la nefropatía, mieloma múltiple, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, carcinoma metastásico o uso de glucocorticoides pueden acelerar la osteoporosis y debilitar el cuerpo vertebral, lo que ocasiona fracturas por compresión y dolor. Hasta dos terceras partes de las fracturas por compresión que se observan en los estudios de imagen radiológicos son asintomáticas. Las fracturas no traumáticas de cuerpos vertebrales más comunes se deben a osteoporosis posmenopáusica o senil **(cap. 404)**. El riesgo de fractura vertebral adicional a un año después de la primera fractura vertebral es de 20%. La presencia de fiebre, pérdida de peso, fractura por arriba de T4 o las enfermedades antes descritas deben incrementar la sospecha de otra causa diferente a osteoporosis senil. La única manifestación de fractura por compresión puede ser el dolor radicular o lumbar localizados, que se incrementa con los movimientos y que a menudo se reproduce con la palpación sobre las apófisis espinosas de las vértebras afectadas.

El alivio del dolor agudo a menudo puede lograrse con acetaminofeno, NSAID, combinación de opioides y acetaminofeno, o con fármaco de otro tipo. El dolor y la incapacidad mejoran con el uso de soportes. Los fármacos que inhiben la reabsorción ósea, no se recomiendan en casos de dolor agudo, pero son el tratamiento preferido para la prevención de fracturas adicionales. Menos de 33% de los pacientes con antecedente de fracturas por compresión se tratan de manera adecuada por osteoporosis pese al incremento en el riesgo de fracturas futuras; incluso los pacientes con bajo riesgo sin antecedentes de fractura reciben tratamiento adecuado. Dados los resultados negativos de los estudios con grupo testigo con simuladores de vertebroplastia percutánea (PVP, *percutaneous vertebroplasty*) o de cifoplastia por fracturas por compresión por osteoporosis asociadas con dolor debilitante, estos procedimientos no se recomiendan de manera sistemática, aunque los datos de metaanálisis no confirman su utilidad.

La osteoesclerosis, un incremento anormal de la densidad ósea a menudo por enfermedad de Paget, se identifica con facilidad en los estudios radiográficos habituales y en ocasiones puede ser la causa de dolor de espalda. Puede relacionarse con incremento aislado en las concentraciones de fosfatasa alcalina en personas por lo demás sanas. La invasión ósea puede ocasionar compresión de las raíces nerviosas o de la médula espinal. La enfermedad de Paget como causa de dolor de espalda del paciente es un diagnóstico de exclusión.

Para revisión adicional de estos trastornos óseos, véanse los capítulos 403, 404 y 405.

ARTRITIS INFLAMATORIA AUTOINMUNITARIA

La enfermedad inflamatoria autoinmunitaria de la columna vertebral puede manifestarse con inicio insidioso de dolor lumbar, en la región de las nalgas o del cuello. Ejemplos incluyen artritis reumatoide **(cap. 351)**, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica o enfermedad intestinal inflamatoria **(caps. 319 y 355)**.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA COLUMNA VERTEBRAL LUMBAR

La espondilosis es un defecto óseo en la porción interarticular de la vértebra (un segmento cercano a la unión del pedículo con la lámina); la causa suelen ser microfracturas por sobrecarga en un segmento anormal congénito. Ocurre hasta en 6% de los adolescentes. El defecto (por lo general bilateral) se observa mejor en radiografías simples, CT o gammagrafía ósea y a menudo cursa asintomático. Los síntomas pueden ocurrir en caso de lesiones aisladas, lesiones menores de repetición o durante un brote de crecimiento. La espondilosis es la causa más común de dolor lumbar persistente en adolescentes y a menudo tiene relación con actividades deportivas.

El término *escoliosis* hace referencia a una curvatura anormal del plano coronal (lateral) de la columna vertebral. Con la *cifoescoliosis* hay una curvatura adicional hacia delante de la columna vertebral. La curvatura anormal puede ser congénita, por desarrollo anormal de la columna vertebral, adquirida en la edad adulta por enfermedad degenerativa de la columna vertebral o en ocasiones, ser progresiva por enfermedad neuromuscular. La deformidad puede progresar hasta que se compromete la función pulmonar o la ambulación.

La espina bífida oculta es una falta en el cierre de uno o de varios arcos vertebrales en sentido posterior; las meninges y la médula espinal son normales. Sobre el defecto puede observarse un hoyuelo o un lipoma pequeño, pero la piel está intacta. La mayor parte de los casos cursan asintomáticos y se descubren de manera incidental durante una valoración por lumbalgia.

El síndrome de fijación de la médula espinal por lo general se manifiesta como un trastorno progresivo de la cola de caballo (véase adelante), aunque la mielopatía también puede ser la manifestación inicial. El paciente a menudo es un adulto joven que refiere dolor perineal o perianal, en ocasiones seguido de traumatismo menor. Los estudios de MRI muestran un cono en posición baja (por debajo de L1 y L2) y un *filum terminal* corto y engrosado.

DOLOR IRRADIADO DE UNA ENFERMEDAD VISCERAL

Las enfermedades del tórax, abdomen o pelvis pueden producir dolor irradiado a la porción posterior del segmento espinal que proporciona inervación al órgano enfermo. En ocasiones, la primera y la única manifestación puede ser el dolor en la espalda. Las enfermedades de la porción superior del abdomen por lo general irradian el dolor a la porción baja de la columna torácica o a la porción superior de la región lumbar (de la octava vértebra torácica a la primera y segunda vértebras lumbares), las enfermedades abdominales bajas a la región lumbar media (segunda a cuarta vértebras lumbares) y las enfermedades pélvicas a la región sacra. Suelen estar ausentes dos signos locales (dolor a la palpación sobre la columna vertebral, espasmo de los músculos paravertebrales) y poco o ningún dolor acompaña los movimientos habituales de la columna vertebral.

Dolor torácico bajo o dolor lumbar con enfermedades abdominales Los tumores de la pared posterior del estómago o del duodeno típicamente producen dolor epigástrico **(caps. 76 y 317)**, pero el dolor en la línea media de la espalda o en la región paravertebral puede ocurrir si hay extensión retroperitoneal. Los alimentos grasos en ocasiones inducen dorsalgia relacionada con enfermedad biliar. Las enfermedades en las estructuras retroperitoneales (hemorragia, tumores, pielonefritis) producen dolor paravertebral que se irradia a la porción baja del abdomen, región inguinal o cara anterior de los músculos. Una tumoración en la región del iliopsoas provoca dolor lumbar unilateral con irradiación a la región inguinal, labios mayores o testículo. La aparición súbita de dolor lumbar en un paciente que recibe anticoagulantes sugiere hemorragia retroperitoneal.

Ocurre dolor lumbar aislado en algunos pacientes con rotura contenida de un aneurisma de la aorta abdominal (AAA). La tríada clínica clásica consiste en dolor abdominal, estado de choque y dolor de espalda, el cual ocurre en <20% de los pacientes. El diagnóstico puede pasarse por alto porque los síntomas y signos pueden ser inespecíficos. Los diagnósticos erróneos incluyen dolor inespecífico en la espalda, diverticulitis, cólico renal, septicemia e infarto miocárdico. La exploración abdominal cuidadosa revela una tumoración pulsátil (presente en 50-75% de los pacientes) lo que es un dato físico importante. Los pacientes con sospecha de AAA deben valorarse con ecografía, CT o MRI del abdomen **(cap. 274)**.

Biblioteca Médica Virtual

Dolor en la región sacra en enfermedades ginecológicas y urológicas Los órganos pélvicos rara vez ocasionan LBP. Las posiciones defectuosas del útero (retroversión, ptosis y prolapso) pueden ejercer tracción en el ligamento uterosacro. El dolor es irradiado a la región sacra y a veces aparece después de la bipedación prolongada. La endometriosis con los cánceres uterinos pueden invadir los ligamentos uterosacros. El dolor relacionado con endometriosis por lo general es premenstrual y a menudo continúa hasta que se fusiona con el dolor menstrual. Éste puede percibirse en la región sacra, en ocasiones como un dolor tipo cólico, localizado, que se irradia hacia las extremidades inferiores. En las últimas semanas del embarazo es frecuente que surja LBP que irradia a uno o ambos muslos. El dolor ocasionado por infiltración neoplásica de los nervios suele ser continuo, progresivo en intensidad y no se alivia con el reposo por la noche.

Los orígenes urológicos del dolor lumbosacro incluyen prostatitis crónica, cáncer prostático con metástasis espinales **(cap. 83)** y enfermedades del riñón o del uréter. Las enfermedades infecciosas, inflamatorias o neoplásicas del riñón pueden producir dolor lumbosacro ipsolateral, así como trombosis de la arteria o vena renal. El dolor lumbar paravertebral puede ser un síntoma de obstrucción ureteral por nefrolitiasis.

OTRAS CAUSAS DE DOLOR DE ESPALDA

Dolor postural Existe un grupo de pacientes con lumbalgia crónica (CLBP, *chronic low back pain*) inespecífica, en quienes no se encuentra una lesión anatómica especifica pese a un estudio exhaustivo. En ocasiones son útiles ejercicios para fortalecer los músculos paravertebrales y abdominales.

Enfermedades psiquiátricas Puede encontrarse CLBP en pacientes que buscan compensación económica; en simuladores o en individuos que abusan de sustancias. Muchos pacientes con CLBP tienen antecedentes de enfermedad psiquiátrica (estados de depresión o ansiedad), traumas infantiles (abuso físico o sexual) que antecede al inicio del dolor de espalda. La valoración psicológica preoperatoria se ha utilizado para excluir a los pacientes con afectación psicológica notable lo que predice un mal resultado de la cirugía de columna vertebral.

TRASTORNOS IDIOPÁTICOS

En ocasiones es poco clara la causa del dolor lumbar. Algunos pacientes se han sometido a múltiples operaciones por enfermedades de disco. Las indicaciones originales para cirugía pueden haber sido cuestionables, sólo con dolor de espalda, sin signos neurológicos definidos o con protrusión menor de disco detectada en la CT o en la MRI. Se han diseñado sistemas de puntuación basados en signos neurológicos, factores psicológicos, estudios fisiológicos y de imagen para reducir la probabilidad de cirugía sin éxito.

CONSIDERACIONES GLOBALES



Muchos de los datos de la anamnesis y la exploración física descritos en este capítulo son válidos para todos los pacientes, pero son escasos los datos en cuanto a la epidemiología y la prevalencia globales de LBP. En 2010 el Global Burden of Diseases Study señaló que LBP ocupaba el sexto lugar de manera global como causa de años de vida con discapacidad (DALY, *disability-related life years*), y constituía la primera causa en forma global en cuanto al total de años vividos con discapacidad (YLD, *years life with disability*). Tales tasas aumentaron en gran medida desde los cálculos de 1990, y con el envejecimiento de la población a nivel mundial, es previsible que en un futuro cercano aumente el número de personas que sufren lumbalgia. Las posiciones que ocupó la lumbalgia en algunas escalas fueron mayores en regiones desarrolladas del mundo, aunque no siempre se observó en todos los casos; por ejemplo, en el norte de África y el Cercano Oriente la lumbalgia ocupó el segundo lugar en cuanto a DALY. Otro aspecto de incertidumbre es el grado en que existen las diferencias regionales en términos de causas especificas de LBP y la forma en que se tratan. Por ejemplo, la causa más común de aracnoiditis en países en desarrollo es una infección anterior de la columna, pero en países desarrollados lo constituyen las múltiples operaciones en la columna lumbar. La historia y la aceptación de la acupuntura en China también pudiera explicar el gran número de estudios en ese país en cuanto a la eficacia de esa técnica en muchos casos de dolor.

TRATAMIENTO

Dolor de espalda

Evidencia creciente de la morbilidad por el tratamiento con opioides a largo plazo (lo que incluye dosis excesivas, dependencia, adicción, caídas, fracturas, riesgo de accidentes y disfunción sexual) ha favorecido los esfuerzos para reducir su uso para el dolor crónico, lo que incluye el dolor de espalda **(cap. 10)**. La seguridad puede mejorar con recordatorios automáticos para la prescripción de dosis altas, dotación temprana de nuevas recetas y la superposición de prescripción de opioides con benzodiacepinas. El incremento del acceso a programas alternativos para el dolor crónico, como los programas de ejercicio individualizados y el tratamiento cognitivo-conductual también pueden reducir la prescripción de opioides. El interés público en Estados Unidos culminó en la Comprehensive Adiction and Recovery Act de 2016.

Los costos elevados, las variaciones geográficas y el incremento rápido en las tasas de cirugía de fusión de la columna vertebral han favorecido el escrutinio sobre las indicaciones apropiadas. Algunas compañías aseguradoras han empezado a limitar la cobertura para la mayor parte de las indicaciones más controversiales, como el dolor lumbar sin radiculopatía. Por último, podrían ser necesarios programas públicos de educación y para los pacientes sobre los riesgos de los estudios de imagen y para el tratamiento excesivo.

LUMBALGIA AGUDA SIN RADICULOPATÍA

La ALBP se define como un dolor de <3 meses de evolución. Es de esperarse la recuperación plena en más de 85% de los adultos con ALBP sin dolor en las extremidades inferiores. En la mayor parte de los casos los síntomas son sólo "mecánicos" (dolor que se incrementa con el movimiento y que se alivia con el reposo).

La valoración inicial descarta causas graves de enfermedades de la columna vertebral que requieran intervención urgente, lo que incluye infección, cáncer o traumatismos. Los factores de riesgo que causan ALBP grave se muestran en el cuadro 14-1. Son innecesarios los estudios de imagen y de laboratorio si no hay factores de riesgo. Rara vez está indicada la CT, MRI o radiografías simples en el primer mes de los síntomas, a menos que se sospecha de fracturas de la columna vertebral, tumores o infección.

El pronóstico suele ser excelente; sin embargo, tienden a reaparecer los episodios, e incluso 66% de los pacientes presenta repetición de los mismos episodios en término de 12 meses. Muchos pacientes no buscan atención médica y mejoran por sí mismos. Incluso entre aquellos que buscan atención primaria, dos terceras partes de los casos reportan mejoría sustancial después de siete semanas. Esta mejoría espontánea puede confundir a los médicos e investigadores con respecto a la eficacia de las intervenciones terapéuticas a menos que se sometan a estudios clínicos prospectivos rigurosos. En el pasado se han utilizado muchos tratamientos, pero ahora se sabe que eran ineficaces, lo que incluye el reposo en cama, la tracción lumbar y la resección del cóccix.

El médico debe tranquilizar a los pacientes e informarles que es muy probable la mejoría e instruirlos para su atención personal. La enseñanza es una parte importante del tratamiento. La satisfacción y la probabilidad de que a futuro se continúa el tratamiento se incrementan cuando los pacientes reciben enseñanza con respecto al pronóstico, métodos terapéuticos, modificaciones de las actividades y estrategias para evitar exacerbaciones a futuro. Los pacientes que reportan que no recibieron una explicación adecuada por sus síntomas probablemente soliciten pruebas diagnósticas adicionales. En términos generales, debe evitarse reposo en cama para el alivio de los síntomas intensos o bien, mantener reposo por un día o dos cuando mucho. La mayor parte de los estudios clínicos con asignación al azar sugiere que el reposo en cama no acelera la recuperación. En términos generales, las mejores recomendaciones sobre actividad consisten en el reinicio temprano de la actividad física normal, evitando sólo las actividades manuales extenuantes. Posibles ventajas del tratamiento ambulatorio temprano para ALBP incluyen la conservación del estado cardiovascular, mejora de la nutrición del disco y cartílago, mejora de la fuerza ósea y muscular e incremento de las concentraciones de endorfinas. Los ejercicios específicos para la espalda y los ejercicios enérgicos tempranos no muestran beneficios para el dolor lumbar agudo. El uso de compresas calientes o mantas puede ser útil.

Las guías de práctica clínica recomiendan fármacos de venta sin receta como acetaminofeno y NSAID como opciones de primera línea para el tratamiento del ALBP. En pacientes por lo demás sanos, puede iniciarse un ciclo terapéutico con NSAID seguido por acetaminofeno, por periodos limitados. En teoría, los efectos antiinflamatorios de los NSAID pueden proporcionar ventajas sobre el acetaminofeno para suprimir los cambios inflamatorios que acompañan a muchas causas de ALBP, pero en la práctica no hay evidencia clínica que sustente la superioridad de los NSAID. El riesgo de toxicidad renal y gastrointestinal con NSAID se incrementa en pacientes con enfermedades preexistentes (p. ej., insuficiencia renal, cirrosis, hemorragia gastrointestinal previa, uso de anticoagulantes o esteroides, insuficiencia cardiaca). Algunos pacientes

Biblioteca Médica Virtual

eligen tomar paracetamol y NSAID juntos con la esperanza de obtener beneficios con mayor rapidez. Los relajantes del músculo estriado, como la ciclobenzaprina o el metocarbamol pueden ser útiles, pero la sedación es un efecto secundario común. Limitar el uso de relajantes musculares sólo por la noche podría ser una opción para pacientes con dolor de espalda que interfiere con el sueño.

No existe evidencia que sustente el uso de analgésicos opioides o tramadol como tratamiento de primera línea para ALBP. Su uso se reserva para quienes no toleran el acetaminofeno o los NSAID o para aquellos con dolor resistente e intenso. Al igual que con los relajantes musculares, a menudo producen sedación de manera que podría ser útil prescribirlos sólo por la noche. Los efectos secundarios por el uso a corto plazo de opioides incluyen náusea, estreñimiento y prurito; los riesgos del uso de opioides a largo plazo incluyen hipersensibilidad al dolor, hipogonadismo y dependencia. Otros riesgos incluyen caídas, fracturas, accidentes automovilísticos y retención fecal. No se ha demostrado la eficacia clínica del uso de opioides por más de 16 semanas.

No hay datos a favor del uso de glucocorticoides VO o inyectados, antiepilépticos, antidepresivos, tratamientos del dolor neuropático como la gabapentina, o la fitoterapia. Los tratamientos no farmacológicos para ALBP incluyen manipulación de la columna vertebral, ejercicio, fisioterapia, masaje, acupuntura, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*), ultrasonido, uso de fajas, colchones especiales o tracción lumbar. Existe poca evidencia que sustente su uso, sin embargo. Aunque es importante para el dolor crónico, los ejercicios de la espalda para ALBP por lo general no tienen sustento en evidencia clínica. No existe evidencia convincente con respecto a la utilidad de la aplicación de hielo o calor para ALBP; sin embargo, muchos pacientes reportan alivio sintomático transitorio por la aplicación de compresas de hielo o de gel congelado y el calor puede producir reducción a corto plazo del dolor durante la primera semana. Los pacientes a menudo informan mayor satisfacción con la atención médica que reciben cuando participan de manera activa en la elección de los métodos de tratamientos sintomáticos intentados.

CLBP SIN RADICULOPATÍA

La CLBP se define como el dolor de >12 semanas; representa casi 50% de los costos totales del dolor de espalda. Los factores de riesgo incluyen obesidad, género femenino, edad avanzada, antecedentes de dolor de espalda, disminución de la movilidad de la columna vertebral, dolor que se irradia hacia las extremidades, alto nivel de estrés psicológico, mala percepción de la salud personal, poca actividad física, tabaquismo, falta de satisfacción laboral y dolor amplio. En términos generales, los nuevos tratamientos que se recomiendan para ALBP pueden utilizarse para pacientes con CLBP. Sin embargo, en esta situación son menos claros los beneficios del tratamiento a largo plazo con opioides o relajantes musculares. En términos generales, el objetivo primario es la tolerancia de actividades, en tanto que la analgesia ocupa un lugar secundario.

La evidencia sustenta el tratamiento con ejercicios, que puede ser la base del tratamiento para CLBP. Los regímenes eficaces en general han incluido una combinación de ejercicios aeróbicos que se incrementan gradualmente, ejercicios de fortalecimiento y ejercicios de estiramiento. La motivación a los pacientes en ocasiones es difícil y, en esta situación, un programa de ejercicios supervisados puede mejorar el apego terapéutico. Los ejercicios físicos intensivos bajo supervisión han sido eficaces para reanudar las actividades laborales, mejorar la distancia que se puede caminar y para reducir el dolor. Además, en algunos estudios clínicos con asignación al azar se ha valorado el uso de algunas formas de yoga, método que puede ser útil para pacientes que están interesados en esta actividad. No se han demostrado los beneficios a largo plazo de la manipulación o masajes de la columna vertebral para el tratamiento de CLBP.

Los fármacos para CLBP pueden incluir acetaminofeno, NSAID y antidepresivos tricíclicos. Algunos pacientes obtienen analgesia moderada con los antidepresivos tricíclicos, sin manifestaciones de depresión psicológica. Los estudios clínicos no sustentan la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento de CLBP. Sin embargo, es común la depresión en pacientes con dolor crónico, la cual debe ser tratada de manera apropiada.

La terapia cognitivo-conductual se basa en evidencia de que los factores psicológicos y sociales, así como la enfermedad somática, son importantes en la producción del dolor crónico y la incapacidad; la CBT dirige sus esfuerzos a identificar y modificar las ideas que tiene el paciente sobre su enfermedad. En una investigación con asignación al azar, CBT disminuyó la discapacidad y el dolor en pacientes de CLBP. Los tratamientos conductuales en cuestión al parecer brindan beneficios cuya magnitud es similar a los de los ejercicios terapéuticos.

El dolor de espalda es la razón más frecuente para buscar tratamientos complementarios y alternativos. Los más comunes de éstos son la manipulación de la columna vertebral, acupuntura y masaje. La utilidad de estos métodos complementarios y alternativos es poco clara. La biorretroalimentación no se ha estudiado de manera rigurosa. No existe evidencia concluyente de que la manipulación de la columna vertebral o el uso de TENS sea eficaz en el tratamiento de CLBP. Estudios clínicos recientes, rigurosos sobre acupuntura sugieren que la verdadera acupuntura no es superior a la fingida, pero que ambos métodos pueden ofrecer ventajas sobre la atención médica sistemática. Se desconoce si es por completo por el efecto placebo que se obtienen beneficios por la acupuntura fingida. Algunos estudios clínicos de tratamiento con masajes han sido alentadores, pero sólo por lapsos breves.

Para el tratamiento de CLBP se han utilizado diversas inyecciones, lo que incluye el uso de inyecciones epidurales de glucocorticoides, inyecciones en las carillas articulares e inyecciones en los puntos desencadenantes de dolor. Sin embargo, en ausencia de radiculopatía, no existe evidencia de que estos métodos sean eficaces.

En ocasiones se utilizan estudios con inyección con fines diagnósticos para ayudar a determinar el origen anatómico del dolor de espalda. El alivio del dolor después de inyección de glucocorticoides en una carrilla articular se utiliza a menudo como evidencia de que dicha carrilla articular es el origen del dolor; sin embargo, es difícil descartar la posibilidad de que la respuesta sea un efecto placebo o sea por absorción sistémica del glucocorticoide.

Otra categoría de intervenciones para el dolor de espalda crónico es la terapia electrotérmica y de radiofrecuencia. El tratamiento intradiscal se ha propuesto utilizando ambos tipos de energía para termocoagular y destruir los nervios en el disco intervertebral, utilizando electrodos o catéteres de diseño especial.

Las pruebas actuales no confirman la utilidad de la discografía para identificar a un disco específico como el origen del dolor, o el uso de medidas intradiscales contra CLBP.

En ocasiones se utiliza la desnervación con radiofrecuencia para destruir los nervios que parecen mediar el dolor; esta técnica se ha utilizado para el dolor que se origina en las carillas articulares (dirigida a la rama medial del ramo dorsal primario) para el dolor de espalda que parece originarse de un disco intervertebral (ramo comunicante) y dolor de espalda de origen radicular (ganglio de la raíz dorsal). Unos cuantos estudios clínicos han producido resultados contradictorios para el dolor que se origina en los discos y en las carillas articulares. Un estudio clínico en pacientes con dolor radicular crónico no informó diferencia entre la desnervación con radiofrecuencia de los ganglios de la raíz dorsal y un tratamiento fingido. Dichas terapias intervencionistas no se han estudiado con detalle suficiente para obtener conclusiones sobre su utilidad para CLBP.

Las intervenciones quirúrgicas para CLBP sin radiculopatía han sido valoradas en varios estudios clínicos pequeños con asignación al azar. Los argumentos a favor de la cirugia de fusión en casos de CLBP sin radiculopatías son débiles. Algunos estudios han señalado beneficio pequeño, pero no se obtuvo cuando se comparó con el componente de tratamiento médico activo, que incluyó, a menudo, rehabilitación rigurosa perfectamente estructurada combinada con CBT. El empleo de BMP en vez de un injerto obtenido de la cresta iliaca para la fusión, según se demostró, aumentó los costos de hospitalización y la permanencia nosocomial, pero no mejoró los resultados clínicos. Las guías sugieren que debe conocerse la opinión de personal especializado en fusión espinal para practicar en enfermos que han completado un programa terapeutico no quirúrgico óptimo (que incluyó la combinación de terapia física y psicológica), que presentan dorsalgia intensa y persistente en la cual cabría considerar la cirugia.

La *U.S. Food and Drug Administration* aprobó el reemplazo de discos lumbares para pacientes no complicados que requerían cirugía en un solo nivel entre los niveles L3-S1. Los discos por lo general se diseñan como placas metálicas con cojinetes de polietileno interpuestos. Las investigaciones que culminaron en la aprobación de dichos dispositivos no se hicieron con métodos de doble ciego. Los estudios clínicos que llevaron a la aprobación de estos dispositivos los compararon con la fusión de la columna vertebral y concluyeron que los discos artificiales "no proporcionaban resultados inferiores". Es más probable que ocurran complicaciones graves con el uso de discos artificiales. Este método de tratamiento continúa en controversia para el tratamiento de CLBP.

Biblioteca Médica Virtual

Los programas intensivos con rehabilitación multidisciplinaria pueden incluir la fisioterapia diaria o frecuente, ejercicios, terapia cognitivo-conductual o valoración en el sitio de trabajo y otras intervenciones. Para pacientes que no responden a otros métodos, tales programas parecen ofrecer algunos beneficios. Las revisiones sistemáticas sugieren que la evidencia es limitada y se están incrementando los beneficios.

Algunos observadores han manifestado preocupación de que la CLBP a menudo podría recibir tratamiento excesivo. Para CLBP sin radiculopatía, las nuevas guías terapéuticas británicas recomiendan de manera explícita no utilizar SSRI, cualquier tipo de inyección, TENS, apoyos lumbares, tracción, desnervación de las carillas articulares con radiofrecuencia, tratamiento electrotérmico intradiscal o termocoagulación intradiscal por radiofrecuencia. Por otra parte, el tratamiento con ejercicios y el tratamiento de la depresión parecen ser útiles y subutilizados.

DOLOR LUMBAR CON RADICULOPATÍA

Una causa común de lumbalgia con radiculopatía es el disco herniado con lesión de la raíz nerviosa, que ocasiona lumbalgia con irradiación a las extremidades inferiores. El término ciática se utiliza cuando el dolor se irradia a la cara posterior de las extremidades inferiores en la distribución de L5/S1. El pronóstico para la lumbalgia aguda y dolor en las extremidades inferiores con radiculopatía por disco herniado suele ser favorable y la mayoría de los pacientes muestran mejora sustancial a lo largo de algunos meses. Los estudios seriados de imagen sugieren regresión espontánea de la porción del disco herniado en casi 66% de los pacientes a lo largo de seis meses. No obstante, existen varias opciones terapéuticas importantes para proporcionar alivio sintomático sin interferir en este proceso natural de curación.

Se recomienda la reanudación de las actividades cotidianas. Evidencia de estudios clínicos con asignación al azar sugiere que el reposo en cama es ineficaz para el tratamiento de la ciática y del dolor de espalda solo. El acetaminofeno y los NSAID son útiles para el alivio del dolor, aunque el dolor intenso podría requerir ciclos cortos de analgésicos opioides. Los opioides suelen ser el mejor método para el alivio del dolor agudo en la sala de urgencias. Las inyecciones epidurales de glucocorticoides son beneficiosas para el alivio sintomático transitorio para la ciática por disco herniado. Sin embargo, parecen no ser beneficiosos en términos de reducir las intervenciones quirúrgicas subsiguientes. En algunos pacientes con radiculopatía aguda de origen discal, puede ser útil un ciclo breve por cinco días a base de glucocorticoides VO en altas dosis, seguido de una fase de disminución rápida >5 días, aunque dicho régimen específico no ha sido estudiado rigurosamente.

Se han recomendado los bloqueos de la raíz nerviosa para establecer si el dolor se origina de una raíz nerviosa específica. Sin embargo, puede haber mejoría incluso si la raíz nerviosa no causa el dolor; esto puede ocurrir por efecto placebo, por dolor generado por lesión ubicada en un sitio distal al nervio periférico o por efectos de la absorción sistémica.

Se recomienda la cirugía urgente para pacientes con evidencia de CES o compresión de la médula espinal, que por lo general se sospecha por la presencia de distensión vesical intestinal, disminución de la sensibilidad con distribución en silla de montar, nivel de sensibilidad al nivel del tronco y debilidad o espasticidad de las extremidades inferiores. La intervención quirúrgica está indicada para pacientes con debilidad motora progresiva por lesión de las raíces nerviosas demostrada en la valoración clínica o por EMG. La cirugía es una opción importante para pacientes con dolor radicular incapacitante pese al tratamiento conservador óptimo. Como los pacientes con disco herniado y ciática por lo general experimentan mejoría rápida a lo largo de semanas, la mayoría de los expertos no recomienda la cirugía a menos que el paciente no haya respondido a un tratamiento no quirúrgico máximo de seis a ocho semanas de duración. Para pacientes que no mejoraron, los estudios clínicos con asignación al azar indican que, en comparación con el tratamiento no quirúrgico, la cirugía produce un alivio más rápido del dolor. Sin embargo, después de un periodo de vigilancia de uno o dos años, los pacientes con ciática parecen tener un nivel mucho mayor de alivio del dolor y mejoría funcional con o sin cirugía. Así, ambos métodos terapéuticos son razonables y la toma de decisiones debe verse influida fuertemente por las preferencias y necesidades del paciente (p. ej., restablecimiento rápido de las actividades laborales). Algunos pacientes desearán el alivio más rápido posible del dolor y encontrarán aceptable el riesgo quirúrgico. Otros con mayor preocupación por los riesgos y con mayor tolerancia de los síntomas podrían elegir un periodo de espera si comprenden que es probable la mejoría con el paso del tiempo.

El procedimiento quirúrgico habitual es la hemilaminectomía parcial con ablación del disco prolapsado (discectomía). En años recientes han tenido gran aceptación las técnicas con mínima invasión, pero los datos preliminares sugieren que pueden ser menos eficaces que las técnicas operatorias corrientes, y con ellas aumenta la frecuencia de dorsalgia residual, dolor en extremidades pélvicas y tasas mayores de nuevas hospitalizaciones.

Debe considerarse la fusión de los segmentos lumbares afectados sólo si hay incapacidad significativa de la columna vertebral (espondilolistesis degenerativas). Los costos relacionados con la fusión de los cuerpos vertebrales se han incrementado en años recientes. No existen estudios clínicos grandes, prospectivos, con asignación al azar que comparen la fusión de la columna vertebral con otros tipos de intervención quirúrgica. En un estudio, los pacientes con dolor lumbar persistente pese a una discectomía inicial evolucionaron mejor con la fusión de la columna vertebral que con el tratamiento conservador con intervenciones cognitivas y ejercicios. Se utilizan en Europa los discos artificiales; su utilidad es motivo de controversia en Estados Unidos.

DOLOR EN CUELLO Y HOMBROS

El dolor del cuello, que por lo general se origina por enfermedades de la columna vertebral cervical y tejidos blandos del cuello, es una alteración común. El dolor de cuello que se origina en la columna vertebral cervical por lo general es desencadenado por el movimiento y puede verse acompañado de dolor local a la palpación y limitación de los movimientos. Muchos de los comentarios sobre las causas de dolor lumbar también aplican a los trastornos de la columna cervical. A continuación se hace énfasis en las diferencias. El dolor que se origina del plexo braquial, hombros o nervios periféricos puede confundirse con enfermedad de la columna cervical **(cuadro 14-4)** pero la anamnesis y exploración física por lo general identifican un origen más distal del dolor. Con la EMG se puede localizar el sitio de lesión del tejido nervioso, si no hay certeza de su origen.

Los traumatismos de la columna cervical, las enfermedades de los discos o la espondilosis con estrechamiento del agujero intervertebral pueden cursar asintomáticos o con dolor que pueden producir mielopatía, radiculopatía o ambos. Los mismos factores de riesgo para causas graves de lumbalgia aplican al dolor de cuello con la característica adicional de que también pueden encontrarse los signos neurológicos de mielopatía (incontinencia, nivel sensitivo, espasticidad de las extremidades inferiores). El signo de Lhermitte, una sensación de choque eléctrico sobre la columna vertebral con la flexión del cuello, sugiere afección de la columna vertebral cervical.

TRAUMATISMOS A LA COLUMNA CERVICAL

Los traumatismos a la columna cervical (fracturas, subluxación) ponen en riesgo de compresión a la médula espinal. Los accidentes en vehículos automotores, crímenes violentos o caídas representan casi 87% de las lesiones de la médula espinal cervical **(cap. 434)**. Es esencial la inmovilización inmediata del cuello para reducir la lesión adicional de la médula espinal por el movimiento de los segmentos inestables de la columna cervical. La indicación de estudios de imagen debe basarse en la naturaleza de la lesión. Los criterios NEXUS de bajo riesgo establecen que los pacientes alertas sin dolor a la palpación en la línea media, sin intoxicación, sin déficits neurológicos y sin lesiones adicionales tienen poca probabilidad de haber sufrido una lesión traumática significativa a la columna vertebral cervical. Las reglas canadienses para la valoración de la columna cervical recomiendan que se obtengan estudios de imagen después de traumatismos a la región cervical y si el paciente es >65 años, si tiene parestesias en las extremidades o si el mecanismo de lesión es peligroso (p. ej., colisiones en bicicletas contra árboles o automóviles estacionados, caídas de alturas >1 m o cinco escalones, accidentes de buceo). Estas guías son útiles pero deben ajustarse a las circunstancias individuales; por ejemplo, los pacientes con osteoporosis avanzada, consumo de glucocorticoides o cáncer pueden tener indicaciones para obtener imágenes después de traumatismos incluso leves. La CT es el procedimiento diagnóstico preferido para la detección de fracturas agudas después de traumatismos intensos; pueden utilizarse radiografías simples para traumatismos de menor intensidad. Cuando se sospechan lesiones traumáticas a las arterias vertebrales o a la médula espinal cervical, se prefieren MRI nuclear con angiografía por MRI.

Las *lesiones con mecanismo de latigazo* son ocasionadas por flexión y extensión rápidas del cuello, por lo general en accidentes automovilísticos. Es poco claro el mecanismo exacto de la lesión. El diagnóstico no debe aplicarse a pacientes con fracturas, disco herniado, lesión cefálica, manifestaciones neurológicas focales o alteración del estado de consciencia. Hasta 50% de las personas que informaron lesión por mecanismo de latigazo tuvieron dolor de cuello persistente después de un año. Cuando el sistema de salud australiano retiró las compensaciones por el dolor y sufrimiento, mejoró el pronóstico de recuperación a un año en relación con el mecanismo

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 14-4 Radiculopatía cervical: manifestaciones neurológicas

RAÍZ NERVIOSA CERVICAL	DATOS EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA			DISTRIBUCIÓN DEL DOLOR
	REFLEJO	SENSIBILIDAD	RESPUESTA MOTORA	
C5	Bíceps	Cara externa del deltoides	Músculos romboideos[a] (extensión de los codos hacia atrás con las manos en las caderas) Infraespinoso[a] (rotación externa de los brazos con los codos en dirección a ambos lados) Deltoides[a] (elevación lateral de los brazos en 30 a 45° desde el costado)	Cara externa del brazo, porción interna del omóplato
C6	Bíceps	Dedos índice y pulgar Dorso de la mano/cara externa del antebrazo	Bíceps[a] (flexión del brazo con el codo en supinación) Pronador redondo (pronación del antebrazo)	Cara externa del antebrazo, dedos índice y pulgar
C7	Tríceps	Dedo medio Dorso del antebrazo	Tríceps[a] (extensión del antebrazo, flexión al nivel del codo) Extensores de la muñeca/de los dedos[a]	Cara posterior del brazo, dorso del antebrazo, dorso de la mano
C8	Flexores de los dedos	Superficie palmar del quinto dedo Cara interna de la mano y del antebrazo	Abductor corto del pulgar (abducción del pulgar) Primer interóseo dorsal (abducción del segundo dedo) Abductor del meñique (abducción del quinto dedo)	Cuarto y quinto dedos, cara interna de la mano y del antebrazo
T1	Flexores de los dedos	Axila y cara interna del brazo	Abductor corto del pulgar (abducción del pulgar) Primer interóseo dorsal (abducción del segundo dedo) Abductor del meñique (abducción del quinto dedo)	Cara interna del brazo, axila

[a] Estos músculos reciben la mayor parte de la inervación de esta raíz.

de latigazo. Los estudios de imagen de la columna cervical no son rentables en la etapa aguda, pero son útiles para detectar desviaciones de disco cuando los síntomas persisten por >6 semanas después de la lesión. Varios síntomas iniciales se han asociado con malos resultados a largo plazo.

ENFERMEDAD DE LOS DISCOS CERVICALES

La discopatía cervical degenerativa es muy frecuente y por lo común no ocasiona sintomas. Los discos cervicales bajos, herniados, son una causa común de dolor o parestesias en el cuello, hombros, brazos o manos. El dolor de cuello, la rigidez y la limitación del arco de movimientos por dolor son las manifestaciones habituales. Los discos cervicales con hernia representa casi 25% de las radiculopatías cervicales. La extensión y la rotación lateral del cuello causan estrechamiento del agujero intervertebral ipsolateral y pueden reproducir síntomas de dolor radicular (signo de Spurling). En adultos jóvenes, la compresión aguda de las raíces nerviosas por un disco cervical roto es ocasionada a menudo por traumatismos. La herniación de los discos cervicales suele tener dirección posterolateral, cerca de la fosa lateral. Los patrones típicos de cambios de los reflejos sensitivos y motores que acompañan a las lesiones de la raíz cervical se resumen en el cuadro 14-4. Aunque el patrón clásico es útil en la clínica, existen numerosas excepciones porque 1) hay superposición en las funciones sensitivas entre raíces nerviosas adyacentes, 2) los signos y los síntomas pueden ser evidentes sólo en parte del territorio de la raíz nerviosa lesionada y 3) la ubicación del dolor es la característica clínica más variable.

ESPONDILOSIS CERVICAL

La osteoartritis de la columna cervical puede producir dolor de cuello que se irradia a la cara posterior de la cabeza, hombros o brazos o bien ser la causa de cefaleas en la región occipital posterior (que recibe inervación de las raíces nerviosas C2-C4). Los osteofitos, protrusiones de disco o hipertrofia de las carillas articulares o de las articulaciones uncovertebrales, como lesiones aisladas o en combinaciones, causan compresión de una o varias raíces nerviosas al nivel de los agujeros intervertebrales; éstas en conjunto representan casi 75% de las radiculopatías cervicales. Las raíces afectadas más a menudo son C7 y C6. El estrechamiento del conducto medular por osteofitos, osificación del ligamento longitudinal posterior (OPLL) o bien, un disco central grande puede causar compresión de la médula espinal cervical y producir signos de radiculopatía y mielopatía en combinación (mielorradiculopatía). Cuando la afección de la médula espinal cervical se acompaña de poco o ningún dolor de cuello, deben tomarse en consideración otros diagnósticos, lo que incluye esclerosis lateral amiotrófica **(cap. 429)**, esclerosis múltiple **(cap. 436)**, tumores de la médula espinal o siringomielia **(cap. 434)**. Debe considerarse la posibilidad de espondilosis cervical incluso cuando el paciente acude con síntomas o signos sólo en las extremidades inferiores. La MRI es el estudio preferido para definir las anomalías anatómicas de los tejidos blandos en la región cervical, lo que incluye la médula espinal, pero la CT simple es adecuada para valorar espolones, estrechamientos del foramen, estenosis de la fosa lateral o bien OPLL.

En el caso de la mielopatía espondilótica, el mayor contraste focal por medio de MRI en ocasiones con una imagen característica de "tortitas apiladas", se identifica en el sitio de compresión medular máxima. No hay datos a favor de la cirugía profiláctica para tratar la estenosis de la columna cervical, sin síntomas y no acompañada de signos mielopáticos ni de hallazgos anormales de la médula espinal, en los estudios de MR, excepto en el marco de *inestabilidad dinámica*. Si la persona tiene cervicalgia postural, el antecedente de una lesión en latigazo o de daños de la columna/craneoencefálicos, signo de Lhermite o listesis previa en el segmento estenótico detectado en MRI cervical o CT, están indicadas las radiografías de la columna cervical en flexión-extensión para identificar inestabilidad dinámica. No se recomiendan las intervenciones quirúrgicas en pacientes con las listesis solas que no se acompañan de inestabilidad dinámica.

OTRAS CAUSAS DE CERVICALGIA

La *artritis reumatoide* (RA) **(cap. 351)** de las carillas articulares de la columna cervical produce dolor de cuello, rigidez y limitación de los movimientos. La sinovitis de la articulación atlantoaxial (C1-C2; fig. 14-2) puede lesionar los ligamentos transversos del atlas, produciendo desplazamiento anterógrado del atlas sobre el axis (subluxación atlantoaxial). Hasta en 30% de los pacientes con RA se observa la evidencia radiológica de dicha subluxación y es necesario realizar radiografías simples del cuello antes de la cirugía para identificar el riesgo de hiperextensión de esa zona en pacientes que necesitan intubación traqueal.

El grado de subluxación se correlaciona con la gravedad de la enfermedad erosiva. Cuando hay subluxación es importante la valoración cuidadosa para identificar signos tempranos de mielopatía y pudiera ser el heraldo de compresión mortal de la médula espinal. Se debe considerar la cirugía cuando hay mielopatía o inestabilidad espinal.

La *espondilitis anquilosante* puede causar cervicalgia y, con menor frecuencia, subluxación atlantoaxial.

El *herpes zóster* agudo puede manifestarse como cervicalgia o dolor en la región occipital posterior antes de que aparezcan las vesículas. Las *neoplasias* metastásicas de la columna cervical, las *infecciones* (osteomielitis y absceso epidural) y las *enfermedades óseas metabólicas* pueden causar cervicalgia, como se revisa antes entre las causas de dolor en la región lumbar. La cervicalgia también podría corresponder a dolor irradiado por isquemia cardiaca con arteriopatía coronaria (síndrome de angina cervical).

SÍNDROMES DEL ESTRECHO TORÁCICO SUPERIOR

El estrecho torácico superior contiene la primera costilla, la arteria y venas subclavias, plexo braquial, clavícula y el vértice del pulmón. La lesión a estas estructuras puede ocasionar dolor postural o inducido por el movimiento en la región de los hombros y la región supraclavicular, que se clasifica de la siguiente manera.

El síndrome del estrecho torácico con manifestaciones verdaderamente neurógenas (TOS, *true neurogenic thoracic outlet syndrome*), es un trastorno poco común ocasionado por la compresión de los troncos inferiores del

Biblioteca Médica Virtual

plexo braquial o de los ramos centrales de las raíces nerviosas C8 o T1, causado más a menudo por una banda anómala de tejido que conecta la apófisis transversa aumentada de tamaño en C7 con la primera costilla. El dolor puede ser leve o estar ausente. Los signos incluyen debilidad y emaciación de los músculos intrínsecos de la mano y disminución de la sensibilidad en la cara palmar del quinto dedo. La radiografía anteroposterior de la columna cervical muestra elongación de la apófisis transversa de C7 (un marcador anatómico de la presencia de una banda cartilaginosa anómala) y la EMG y estudios de conducción nerviosa confirman el diagnóstico. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica de la banda anómala. La debilidad y emaciación de los músculos intrínsecos de la mano por lo general no mejora, pero la cirugía detiene la progresión insidiosa de la debilidad.

El *TOS arterial* es consecuencia de la compresión de la arteria subclavia por una costilla cervical, lo que ocasiona dilatación posestenótica de la arteria y en algunos casos, formación secundaria de trombos. Se reduce la presión arterial en la extremidad afectada y puede haber signos de embolia en la mano. No hay manifestaciones neurológicas. La ecografía puede confirmar el diagnóstico, sin necesidad de penetración corporal. El tratamiento consiste en trombólisis o anticoagulación (con o sin embolectomía) y ablación quirúrgica de la costilla cervical que comprime la arteria subclavia.

El *TOS venoso* se debe a trombosis de la vena subclavia, que causa edema del brazo y dolor. La vena puede presentar compresión por la costilla cervical o por un músculo escaleno anómalo. La prueba diagnóstica preferida es la venografía.

En 95% de los pacientes diagnosticados con TOS, éste es *cuestionable*; hay dolor crónico del brazo y del hombro, que es prominente y de causa poco clara. La falta de datos clínicos sensibles y específicos en la exploración física o de marcadores específicos para esta enfermedad ocasiona la falta de certeza diagnóstica. La utilidad de la cirugía en el TOS *cuestionable* es motivo de controversia. Las manifestaciones como depresión psíquica profunda, síntomas crónicos, lesiones laborales y síntomas difusos en extremidades superiores anticipan los resultados quirúrgicos insatisfactorios. Un método conservador consiste en el tratamiento multidisciplinario del dolor, aunque el tratamiento a menudo no tiene éxito.

PLEXO BRAQUIAL Y NERVIOS

El dolor por lesión del plexo braquial o de los nervios periféricos del brazo en ocasiones puede comportarse como dolor irradiado de la columna cervical, lo que incluye la radiculopatía cervical. La infiltración neoplásica de los troncos inferiores del plexo braquial puede producir dolor de hombro o supraclavicular que se irradia hacia el brazo, que causa parestesias del cuarto y quinto dedos o de la cara interna del antebrazo y debilidad de los músculos intrínsecos de la mano que reciben inervación de los nervios cubital y mediano. La lesión tardía posradiación puede causar debilidad de las extremidades superiores o insensibilidad de la cara externa del antebrazo o el brazo por afectación de troncos primarios y secundarios del plexo braquial. El dolor es menos frecuente e intenso comparado con el dolor de la infiltración neoplásica.

El tumor pulmonar de Pancoast **(cap. 74)** es otra causa que debe considerarse, en especial cuando hay síndrome de Hunner de manera simultánea. La *neuropatía supraescapular* puede producir dolor intenso del hombro, debilidad y emaciación de los músculos supraespinosos e interespinosos. La *neuritis braquial aguda* a menudo se confunde con radiculopatía; el dolor escapular o de hombro intenso, de inicio agudo, típicamente se continúa con varios días de debilidad de la porción proximal del brazo y de los músculos del cinturón escapular que reciben inervación de la porción superior del plexo braquial. El inicio puede verse precedido por un cuadro infeccioso, vacunación o por un procedimiento quirúrgico menor. El nervio torácico largo puede verse afectado, dando origen a omóplato alado. La neuritis braquial también puede manifestarse como parálisis aislada del diafragma con o sin afección de otros nervios de la extremidad superior. La recuperación puede tardar hasta tres años y en la mayoría de los pacientes cabe esperar una recuperación funcional plena.

Casos ocasionales de síndrome del túnel del carpo producen dolor y parestesias que se extienden hacia el antebrazo, brazo y hombro, simulando lesiones de la raíz nerviosa en C5 o C6. Las lesiones del nervio radial cubital pueden simular radiculopatía en C7 o C8. La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa pueden localizar con precisión las lesiones a las raíces nerviosas, al plexo braquial o a los nervios periféricos.

Para una revisión más amplia de los trastornos de los nervios periféricos, véase el capítulo 438.

HOMBRO

El dolor de hombro puede simular dolor que se origina en la columna vertebral. Si no hay síntomas y signos de radiculopatía, el diagnóstico diferencial incluye dolor mecánico de hombro (tendonitis, bursitis, desgarro del manguito de rotadores, luxación, capsulitis adhesiva o lesión del manguito de rotadores por debajo del acromion) y dolor irradiado (irritación subdiafragmática, angina, tumor de Pancoast). El dolor mecánico a menudo empeora por la noche, lo que se relaciona con dolor local a nivel del hombro y que se agrava con la abducción pasiva, rotación interna o extensión del brazo. Demostrar que el arco de movimiento pasivo del brazo es completo y es normal a nivel del hombro sin empeorar el dolor diario, permite descartar alteraciones mecánicas del hombro como causa del dolor cervical. El dolor por enfermedad del hombro puede irradiarse hacia el brazo o a la mano, pero no suele haber datos neurológicos focales (cambios sensitivos, motores o reflejos).

CONSIDERACIONES GLOBALES



Muchas de las consideraciones descritas respecto a LBP son válidas para la cervicalgia. Este trastorno ocupó el puesto 21 como causa de DALY en el *Global Burden of Disease Study* de 2010, y causó cerca del 40% de los DALY globales totales por LBP. En términos generales, las calificaciones de la cervicalgia también fueron mayores en países desarrollados.

TRATAMIENTO

Cervicalgia sin radiculopatía

La evidencia con respecto al tratamiento de la cervicalgia es menos completa que para la lumbalgia, pero los métodos son notablemente similares en muchos aspectos. Al igual que con la lumbalgia, la mejoría espontánea es la norma para la cervicalgia aguda. Los objetivos del tratamiento son favorecer un restablecimiento rápido de la función normal y proporcionar alivio mientras ocurre la curación.

El tratamiento de la cervicalgia aguda es a menudo una combinación de NSAID, acetaminofeno, compresas frías o calor en tanto se espera la recuperación espontánea. El insomnio a causa de los síntomas puede tratarse con ciclobenzaprina (5-10 mg) en dosis nocturna; ésta permite aliviar el espasmo muscular e induce la somnolencia. En personas con cervicalgia no vinculada con traumatismos, al parecer son eficaces los ejercicios supervisados, con o sin movilización, y entre tal variante a menudo se incluyen los rodamientos de hombro y los estiramientos de cuello. La evidencia que apoye los tratamientos no quirúrgicos para las lesiones relacionadas con mecanismo de latigazo tiene utilidad limitada y no apoyan ni rechazan los tratamientos habituales para el alivio de los síntomas. La movilización suave de la columna cervical combinada con programas de ejercicios puede ser beneficiosa. No hay evidencia suficiente para recomendar o no el uso sistemático de tracción cervical, TENS, o ultrasonido, tratamiento electromagnético, inyección de puntos "gatillo" ("mialgésicos"), inyecciones de toxina botulínica, antidepresivos tricíclicos y SSRI contra la cervicalgia aguda o crónica. Algunos pacientes obtienen alivio leve utilizando un collarín suave; el costo y riesgo son bajos.

El masaje puede proporcionar analgesia temporal. En casos de cervicalgia crónica, los programas de ejercicios supervisados permitirán el alivio de los síntomas y la mejoría de la función. Algunos pacientes obtienen beneficio a corto plazo con la acupuntura, en comparación con técnicas *fingidas* y constituye una opción. No se ha demostrado que la sola manipulación raquídea sea eficaz y conlleva riesgos de ocasionar lesión. No se recomienda tampoco el tratamiento quirúrgico de la cervicalgia crónica sin radiculopatia e inestabilidad de la columna.

TRATAMIENTO

Cervicalgia con radiculopatía

La evolución de la cervicalgia con radiculopatía aguda por enfermedad de disco es favorable y muchos pacientes mejoran sin tratamiento específico.

No se hay investigaciones con asignación al azar de la utilidad de NSAID en la cervicalgia, pero como medidas iniciales son razonables elementos como un ciclo con NSAID, acetaminofeno o ambos, con miorrelajantes o sin ellos, y no realizar actividades que desencadenen los síntomas. Una opción razonable es el ejercicio suave y supervisado y evitar la inactividad. En caso de radiculopatía cervical aguda o subaguda por discopatía , puede ser útil un ciclo breve de dosis altas de glucocorticoides VO con un lapso de disminución rapida o bien corticosteroides epidurales aplicados con guía imagenológica, aunque es un recueso que no ha sido sometido a investigaciones rigurosas. El riesgo de com-

Biblioteca Médica Virtual

plicaciones con las inyecciones es mayor en el cuello que en la región lumbar. Entre las complicaciones señaladas están la disección de la arteria vertebral, punción de la duramadre y embolia por partículas inyectadas en las arterias vertebrales. Los analgésicos opioides se pueden utilizar en la sala de urgencias y también en ciclos breves fuera de hospitales.

Los collarines cervicales blandos pueden ser de poca utilidad para limitar los movimientos espontáneos y reflejos del cuello que podrían exacerbar el dolor; y por lo regular los collares firmes se toleran mal.

Si la radiculopatía cervical se debe a compresión ósea por espondilosis cervical con estrechamiento foraminal, está indicada la valoración periódica para conocer la progresión de la enfermedad y debe considerarse la descompresión quirúrgica.El tratamiento quirúrgico puede producir alivio rápido del dolor, aunque es poco claro si mejoran los resultados a largo plazo en comparación con el tratamiento no quirúrgico. Las indicaciones para cirugía de discos cervicales incluyen déficit motor radicular progresivo, dolor que limita la función y que no responde al tratamiento conservador o bien, compresión de la médula espinal.

El tratamiento quirúrgico incluye la discectomía cervical anterior sola, laminectomía con discectomía o discectomía con fusión. El riesgo de radiculopatía o mielopatía subsiguiente en los segmentos cervicales adyacentes a la función es cercano a 3% por año y 26% por década. Aunque este riesgo puede ser una complicación tardía de la cirugía, también podría reflejar la evolución de la enfermedad degenerativa de los discos cervicales.

LECTURAS ADICIONALES

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): Noninvasive treatments for low back pain. AHRQ Publication No. 16-EHC004-EF. February 2016 https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/553/2178/back-pain-treatment-report-160229.pdf.

Benzon HT *et al.*: Improving the safety of epidural steroid injections. JAMA 313:1713, 2015.

Friedly JL *et al.*: A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. N Engl J Med 371:11, 2014.

Goldberg H *et al.*: Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk. JAMA 313:1915, 2015.

Hoy DG *et al.*: Reflecting on the global burden of musculoskeletal conditions: Lessons learnt from the global burden of disease 2010 study and the next steps forward. Ann Rheum Dis 74:4, 2015.

Katz JN, Harris MB: Clinical practice. Lumbar spinal stenosis. N Engl J Med 358:818, 2008.

Lamb SE *et al.*: Group cognitive behavioural treatment for low-back pain in primary care: A randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis. Lancet 375:916, 2010.

Malmivaara A *et al.*: The treatment of acute low back pain—Bed rest, exercises, or ordinary activity? N Engl J Med 332:351, 1995.

Melanica J *et al.*: Spinal stenosis. Handb Clin Neurol 109:541, 2014.

Serinken M *et al.*: Comparison of intravenous morphine versus paracetamol in sciatica: A randomized placebo controlled trial. Acad Emerg Med 23:674, 2016.

Zygourakis CC *et al.*: Geographic and hospital variation in cost of lumbar laminectomy and lumbar fusion for degenerative conditions. Neurosurgery 81:331, 2017.

Sección 2 Alteraciones de la temperatura corporal

15 Fiebre

Charles A. Dinarello, Reuven Porat

El control de la temperatura corporal es una función del hipotálamo. Tanto las neuronas de su porción anterior preóptica como las de la porción posterior reciben dos tipos de señales: una procedente de los receptores de calor y frío que llega por los nervios periféricos, y otra de la temperatura de la sangre que riega la región. Estos dos tipos de señales se integran en el centro termorregulador del hipotálamo para mantener la temperatura normal. En un ambiente neutro, el metabolismo humano produce siempre más calor del necesario para mantener la temperatura corporal central entre 36.5 y 37.5 °C.

En condiciones normales y a pesar de las variaciones ambientales, el organismo mantiene la temperatura normal porque el centro termorregulador hipotalámico equilibra el exceso de producción de calor derivado de la actividad metabólica en los músculos y el hígado con la pérdida de calor producida a partir de la piel y los pulmones. Según estudios realizados en personas sanas de 18 a 40 años de edad, la temperatura bucal media es de 36.8 ± 0.4 °C, con niveles mínimos a las 6:00 a.m., y máximos a las 4:00 a 6:00 p.m. La temperatura bucal máxima normal es de 37.2 °C a las 6:00 a.m. y de 37.7 °C a las 4:00 p.m.; estos valores corresponden al percentil 99 de las personas sanas. Según los resultados de estos estudios, *debe definirse como fiebre una temperatura matutina >37.2 °C o una temperatura vespertina >37.7 °C.* La variación diaria normal típica de la temperatura es de 0.5 °C. No obstante, en algunas personas en fase de recuperación de una enfermedad febril, esta variación diaria puede llegar a ser de incluso 1.0 °C. Durante una enfermedad febril, la variación diurna se mantiene, pero a niveles más altos es más febril. Las variaciones diarias de la temperatura al parecer son fijas al comienzo de la niñez; por el contrario, algunos ancianos tienen una menor capacidad de presentar fiebre y muestran sólo un incremento mínimo de temperatura, incluso en infecciones graves.

La temperatura rectal suele ser 0.4 °C mayor que la bucal. Es probable que estas lecturas bucales más bajas se atribuyan a la respiración bucal, factor muy importante en los pacientes con infecciones respiratorias y respiración rápida. La temperatura esofágica baja refleja con mayor exactitud la temperatura central. Los termómetros de la membrana timpánica miden la energía calórica radiante de la membrana timpánica y del conducto auditivo vecino, y muestran valores absolutos (*modo no ajustado*) o valores calculados de forma automática a partir de los valores absolutos, con base en nomogramas que relacionan la energía radiante medida con la temperatura central real obtenida en estudios clínicos (*modo ajustado*). Estas mediciones, aunque cómodas, pueden ser más variables que las obtenidas de manera directa en la boca o el recto. Los estudios efectuados en adultos demuestran que las lecturas son más bajas con los termómetros de la membrana timpánica de modo no ajustado que con los de modo ajustado; los primeros tienen valores 0.8 °C inferiores a los obtenidos en el recto.

Durante la edad fértil, la temperatura matutina de la mujer suele ser menor en las dos semanas anteriores a la ovulación; luego aumenta unos 0.6 °C con la ovulación y permanece así hasta llegar la menstruación. Durante la fase lútea la amplitud del ritmo circadiano permanece igual.

FIEBRE E HIPERTERMIA

La *fiebre* es un aumento de la temperatura corporal que supera la variación diaria normal; se produce *en combinación con un incremento del punto de ajuste hipotalámico* (p. ej., de 37 a 39 °C). Esta desviación del punto de ajuste desde un nivel "normotérmico" a otro febril es muy similar al reajuste de un termostato casero a un nivel más alto con el fin de aumentar la temperatura ambiental de una habitación. Una vez que el punto de ajuste hipotalámico se eleva, las neuronas del centro vasomotor se activan y comienza la vasoconstricción; este fenómeno lo observa el individuo primero en las manos y los pies. La desviación de la sangre que se aparta de la periferia hacia los órganos internos determina en esencia una disminución de la pérdida de calor por la piel; el paciente siente frío. En la mayor parte de los casos, la temperatura corporal aumenta de 1 a 2 °C. En este momento puede presentarse escalofrío, que hace que los músculos aumenten la producción de calor; sin embargo, si los mecanismos de conservación del mismo son suficientes para aumentar la temperatura de la sangre, este escalofrío no será necesario. La producción calórica por mecanismos químicos (sin contracción) por parte del hígado también contribuye a incrementar la temperatura central. En los seres humanos, los ajustes conductuales (como colocarse más ropas o mantas) ayudan a aumentar la temperatura corporal al disminuir la pérdida calórica.

Los procesos de conservación (vasoconstricción) y producción (escalofrío y aumento de la actividad metabólica) de calor se mantienen hasta que la temperatura de la sangre que baña las neuronas hipotalámicas se adapta a la nueva situación del termostato. Una vez alcanzado ese punto, el hipotálamo mantiene la temperatura en un nivel febril mediante los mismos mecanismos de equilibrio de calor que tienen lugar en el estado afebril. Cuando el punto de ajuste hipotalámico vuelve a su ajuste más bajo (porque disminuye la concentración de pirógenos o por la administración de antipiréticos), se inician los procesos de pérdida de calor mediante vasodilatación y sudoración. La pérdida de calor por medio de la sudoración y la vasodilatación continúa hasta que la temperatura de la sangre del hipotálamo se acopla al punto de fijación más bajo. Los cambios conductuales (como quitarse prendas de vestir) facilitan la pérdida calórica.

Biblioteca Médica Virtual

Se le denomina *hiperpirexia* a la fiebre >41.5 °C. Esta fiebre extraordinariamente alta puede presentarse en pacientes con infecciones graves, pero lo más frecuente es que se observe en enfermos con hemorragias del sistema nervioso central (SNC). Antes de la era de los antibióticos, la fiebre secundaria a diversas enfermedades infecciosas rara vez superaba los 41.1 °C; se ha propuesto que este "techo térmico" natural dependería de la formación de neuropéptidos que actuarían como antipiréticos centrales.

En algunos casos raros, el punto de ajuste hipotalámico se eleva a causa de traumatismos, hemorragias o tumores locales o por una alteración funcional intrínseca del hipotálamo. A veces se utiliza el término *fiebre hipotalámica* para aludir a los incrementos de temperatura causados por alteraciones de la función hipotalámica. Sin embargo, la temperatura corporal de la mayoría de los pacientes con lesión hipotalámica es *sub*normal, en lugar de *supra*normal.

Muchas personas con incremento térmico tienen fiebre, pero hay circunstancias en las que el aumento de la temperatura no constituye fiebre sino *hipertermia* (*golpe de calor*). Dicho signo se caracteriza por incremento no controlado de la temperatura corporal, que rebasa la capacidad del organismo para perder calor. No cambia el punto de ajuste de la función del centro termorregulador del hipotálamo. A diferencia de la fiebre que surge durante infecciones, en la hipertermia no participan moléculas pirógenas. La exposición al calor exógeno y la producción de calor endógeno son los dos mecanismos por los que la hipertermia produce temperaturas internas peligrosamente altas. La producción excesiva de calor puede producir hipertermia con gran facilidad, pese al control fisiológico y conductual de la temperatura corporal. Por ejemplo, el trabajo o el ejercicio en ambientes cálidos puede generar calor a una velocidad superior a la que puede perderse a través de los mecanismos periféricos. **Para una revisión más detallada de la hipertermia, véase el capítulo 455.**

Es importante distinguir entre fiebre e hipertermia; esta última puede ser mortal muy pronto y es característico que no responda a los antipiréticos. No obstante, en una situación de urgencia es difícil hacer tal diferenciación. En el caso de septicemia sistémica, la fiebre (hiperpirexia) puede tener comienzo rápido y las temperaturas rebasar los 40.5 °C. La hipertermia suele diagnosticarse con base en los hechos que ocurrieron poco antes de que aumentara la temperatura central; por ejemplo, exposición al calor o administración de fármacos que interfieren en la termorregulación. En individuos con síndromes de golpe de calor y en los que reciben fármacos que bloquean la sudoración, la piel está caliente pero seca, en tanto que en la fiebre, la piel puede estar fría como consecuencia de vasoconstricción. En la hipertermia, los antipiréticos no reducen el incremento térmico, en tanto que en la fiebre (e incluso en la hiperpirexia) las dosis adecuadas de ácido acetilsalicílico o de acetaminofeno disminuyen de forma moderada la temperatura corporal.

PATOGENIA DE LA FIEBRE

PIRÓGENOS

El término *pirógeno* (del griego *pyro*, fuego) se usa para aludir a cualquier sustancia productora de fiebre. Los pirógenos *exógenos* proceden del entorno exterior del paciente; casi todos son productos microbianos, toxinas o microorganismos completos (incluidos los virus). El ejemplo clásico de pirógeno exógeno es la endotoxina de tipo lipopolisacárido producida por todas las bacterias gramnegativas. Entre los productos pirógenos de los microorganismos grampositivos están las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* y las toxinas de los estreptococos de grupos A y B, también llamadas *superantígenos*. Una toxina estafilocócica de importancia clínica es la que poseen algunas cepas de *S. aureus* obtenidas de individuos con síndrome de choque tóxico. Dichos productos de estafilococos y estreptococos causan fiebre en animales de experimentación cuando se les inyecta por la vena en concentraciones de 1 a 10 µg/kg. La endotoxina es una molécula fuertemente pirógena en los seres humanos; si se inyecta una dosis de 2 a 3 ng/kg a voluntarios por la vena produce fiebre, leucocitosis y proteínas de fase aguda, además de síntomas de malestar general.

CITOCINAS PIRÓGENAS

Las citocinas son proteínas pequeñas (peso molecular 10 000 a 20 000 Da) que regulan los procesos inmunitarios, inflamatorios y hematopoyéticos. Por ejemplo, la leucocitosis con neutrofilia absoluta en respuesta a infecciones graves resulta de la acción de IL-1 e IL-6. Algunas citocinas también originan fiebre; en el pasado, se les conocía como *pirógenos endógenos* y ahora tienen el nombre de *citocinas pirógenas*; éstas incluyen las IL-1 e IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), y el factor neurotrófico ciliar (CNTF, *ciliary neurotrophic factor*), un miembro de la familia IL-6. La fiebre es un efecto colateral sobresaliente del IFN-α. Cada citocina pirógena está codificada por un gen independiente; se ha demostrado que cada citocina pirógena ocasiona fiebre en animales de laboratorio y en personas. Cuando se inyectan a seres humanos, la IL-1 y el TNF causan fiebre incluso en dosis pequeñas (10 a 100 ng/kg). Por el contrario, en lo que se refiere a la IL-6, se necesita una dosis de 1 a 10 µg/kg para que surja la fiebre.

Un espectro muy amplio de productos tanto bacterianos como micóticos inducen la síntesis y liberación de citocinas pirógenas. No obstante, en ausencia de infecciones microbianas, la fiebre puede ser una manifestación de la enfermedad. Por ejemplo, los procesos inflamatorios como pericarditis, traumatismos, apoplejía y vacunaciones habituales inducen la producción de IL-1, TNF y IL-6 o ambos; de forma individual o combinadas, estas citocinas estimulan al hipotálamo para elevar el punto de ajuste hasta concentraciones febriles.

ELEVACIÓN DEL PUNTO DE AJUSTE HIPOTALÁMICO POR LAS CITOCINAS

Durante la fiebre, las concentraciones de prostaglandina E_2 (PGE_2) ascienden en el tejido hipotalámico y en el tercer ventrículo cerebral. La concentración de PGE_2 alcanza su máximo valor en los órganos vasculares circunventriculares (*organum vasculosum* de la lámina terminal), que son redes de capilares de gran calibre situadas en torno a los centros reguladores hipotalámicos. La destrucción de estos órganos reduce la capacidad de los pirógenos para producir fiebre. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios animales no fue posible demostrar que las citocinas pirógenas pasen de la circulación al propio encéfalo. Por eso, parece que tanto los pirógenos exógenos como los endógenos actúan en el endotelio de estos capilares y que esta interacción es el primer paso de la producción de la fiebre, es decir, el aumento del punto de ajuste en niveles febriles.

En la **figura 15-1** se muestran los fenómenos esenciales del desarrollo de la fiebre. Las células mieloides y endoteliales son los tipos celulares primarios que producen citocinas pirógenas.

Estas células liberan citocinas pirógenas como IL-1, IL-6 y TNF, que penetran en la circulación general. Aunque los efectos generales de estas citocinas circulantes provocan el desarrollo de fiebre por la síntesis de PGE_2, también inducen la formación de esta última en los tejidos periféricos. El aumento de la PGE_2 en la periferia es la causa de las mialgias y artralgias inespecíficas que a menudo acompañan a la fiebre. Según expertos, parte de PGE_2 sistémica no es destruida por el pulmón y llega al hipotálamo a través de la sangre de la carótida interna. Sin embargo, es la inducción de la PGE_2 en el encéfalo la que inicia el proceso de elevación del punto de ajuste hipotalámico para la temperatura central.

Hay cuatro receptores de PGE_2 y cada uno estimula la célula de una forma distinta. De los cuatro, el tercero (EP-3) resulta esencial para la fiebre: cuando el gen de este receptor falta en el ratón, la inyección de IL-1 o de endotoxina no provoca fiebre. La deleción de los demás genes de los receptores de PGE_2 no produce efecto alguno en el mecanismo de la fiebre. Aunque la PGE_2 resulta esencial para la fiebre, esta sustancia no es un neurotransmisor. Más bien, su liberación en el lado encefálico del endotelio hipotalámico estimula el receptor de PGE_2 de las células gliales, lo que se traduce en la rápida liberación de 5′-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), que sí es un neurotransmisor. Como se

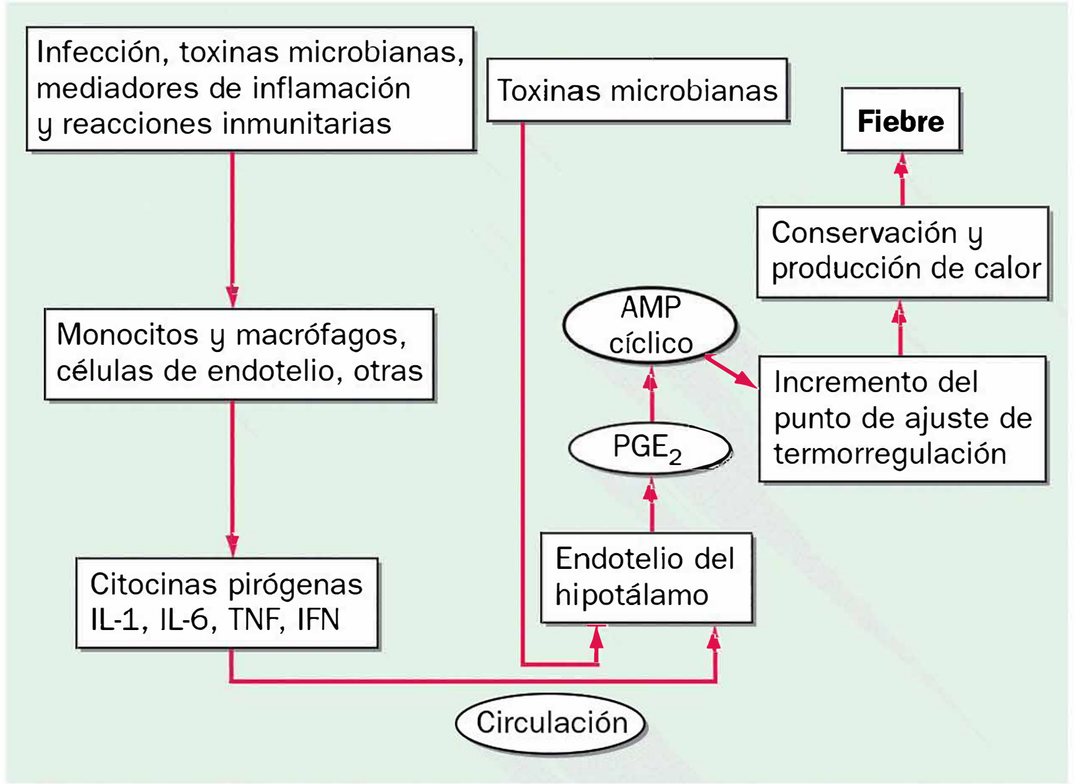


FIGURA 15-1 Cronología de hechos necesarios para inducir la fiebre. AMP, 5′-monofosfato de adenosina; IFN, interferón; IL, interleucina; PGE_2, prostaglandina E_2; TNF, factor de necrosis tumoral.

Biblioteca Médica Virtual

muestra en la figura 15-1, la liberación de cAMP por las células gliales activa las terminales neuronales del centro termorregulador que se extienden hacia el interior de la zona. Parece que la liberación de cAMP cíclico es la causa de los cambios del punto de ajuste hipotalámico, bien por vía directa o por vía indirecta, al inducirla liberación de neurotransmisores. En el endotelio hipotalámico se identifican receptores característicos de productos microbianos. Los receptores en cuestión reciben el nombre de *receptores tipo Toll* y son similares en muchos sentidos a los receptores de IL-1. Los receptores IL-1 y los del tipo Toll comparten el mismo mecanismo de transducción de señal. Por tanto, la activación directa de estos receptores también hace que se produzcan PGE_2 y fiebre.

PRODUCCIÓN DE CITOCINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las citocinas producidas en el encéfalo contribuyen a la hiperpirexia que ocurre en caso de hemorragia, traumatismos o infecciones del SNC. Las infecciones virales del SNC activan la producción microglial y tal vez neuronal de IL-1, TNF e IL-6. En los animales de experimentación, las concentraciones de citocinas necesarias para producir fiebre son varios órdenes de magnitud inferiores cuando se inyectan directamente en el encéfalo o los ventrículos cerebrales que cuando se inyectan por vía intravenosa. Por tanto, las citocinas producidas en el SNC pueden aumentar el punto de ajuste del hipotálamo, lo cual evita los órganos circunventriculares. Las citocinas del SNC podrían ser las causantes de la hiperpirexia vinculada a las hemorragias, los traumatismos o las infecciones del SNC.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Fiebre

EXPLORACIÓN FÍSICA

Se debe verificar la cronología de los sucesos que antecedieron a la fiebre, incluido el contacto con otros individuos infectados o vectores de enfermedad. Los dispositivos electrónicos para medir la temperatura en la cavidad bucal, la membrana timpánica y en el recto son fiables, pero siempre se debe utilizar el mismo lugar para el seguimiento de una enfermedad febril. Asimismo, se debe considerar que recién nacidos, ancianos, pacientes con insuficiencia hepática o renal crónica y personas que toman glucocorticoides o que reciben tratamiento con un fármaco anticitocina pueden desarrollar una infección activa sin fiebre debido a la respuesta febril amortiguada.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La serie de pruebas incluirá la biometría hemática completa; el recuento diferencial se hará de manera manual o con un instrumento sensible a la identificación de neutrófilos, formas juveniles o en banda, gránulos tóxicos y cuerpos de Döhle; estos últimos tres elementos sugieren una infección bacteriana. En caso de infecciones virales puede haber neutropenia.

Medir las citocinas circulantes en sujetos con fiebre no es útil, ya que las concentraciones de citocinas circulantes como IL-1 y TNF a menudo son inferiores al límite de detección de la prueba o no coinciden con la fiebre. No obstante, en pacientes febriles o con enfermedad posible, las mediciones más útiles son las de proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*) y la velocidad de eritrosedimentación. Estos marcadores de procesos inflamatorios son muy útiles para detectar la enfermedad oculta. La medición de IL-6 circulante es útil porque ésta induce la proteína C reactiva. Sin embargo, aunque la concentración de IL-6 varíe durante una enfermedad febril, la concentración de CRP permanece elevada. **Los reactantes de fase aguda se describen en el capítulo 297**.

FIEBRE EN PACIENTES QUE RECIBEN ANTAGONISTAS DE CITOCINAS

Los pacientes que reciben tratamiento prolongado con regímenes de antagonistas de citocinas están en desventaja por la disminución de la defensa contra la infección. Por ejemplo, la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* se puede diseminar en pacientes que reciben anti-TNF. Con el uso creciente de antagonistas de citcinas para reducir la actividad de IL-1, IL-6, IL-12, IL-17 o TNF en pacientes con enfermedad de Crohn, artritis reumatoide o psoriasis, debe considerarse la posibilidad de que estos regímenes amortigüen la respuesta febril.

El bloqueo de la actividad de las citocinas tiene el inconveniente clínico de reducir la concentración de defensas del hospedador contra las infecciones bacterianas y oportunistas habituales como *M. tuberculosis* y micosis. El uso de anticuerpos monoclonales para reducir a IL-17 en la psoriasis aumenta el riesgo de padecer candidosis generalizada.

En casi todos los casos notificados de infección asociada al tratamiento con antagonistas de citocinas, la fiebre es uno de los signos iniciales. Sin embargo, todavía se desconoce el grado en que se mitiga la respuesta febril en estos pacientes. Por tanto, la febrícula tiene considerable importancia en individuos que reciben tratamiento con antagonistas de citocinas. Se debe llevar a cabo una valoración diagnóstica oportuna y rigurosa en estos pacientes. En pacientes que reciben glucocorticoides por tiempo prolongado o antiinflamatorios como los del tipo no esteroideo (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), la respuesta febril también se encuentra amortiguada.

TRATAMIENTO

Fiebre

DECISIÓN DE TRATAR LA FIEBRE

Casi todas las fiebres surgen en casos de infecciones que ceden por sí solas, como las virosis comunes. En dichos casos no está contraindicado el uso de un antipirético; no hay pruebas clínicas significativas de que tal tipo de fármacos retrasen la resolución de las infecciones virales o bacterianas, ni hay datos de que la fiebre facilite la recuperación después de infección o actúe como un complemento del sistema inmunitario. En resumen, el tratamiento sistemático de la fiebre y los síntomas que produce con antipiréticos no es dañino ni disminuye la rapidez con la que se resuelven las infecciones virales y bacterianas frecuentes.

No obstante, en las infecciones bacterianas el hecho de no usar antipiréticos a veces permite valorar la eficacia de algún antibiótico particular, sobre todo en caso de que no se haya logrado identificar el microorganismo patógeno en cultivo. El empleo de antipiréticos puede disimular alguna infección bacteriana mal tratada. En algunos casos, el hecho de no administrar antipiréticos puede facilitar el diagnóstico de un cuadro febril poco común. En fiebre tifoidea, brucelosis, leptospirosis, algunas fiebres inducidas por fármacos y fiebre simulada, se produce una disociación entre pulso y temperatura (*bradicardia relativa*). En los recién nacidos, los ancianos, los pacientes con insuficiencia renal crónica y los que reciben glucocorticoides, las infecciones pueden no acompañarse de fiebre. En el choque séptico se observa hipotermia.

Algunas infecciones tienen evoluciones características en que los episodios febriles están separados por lapsos en que hay temperatura normal. Por ejemplo, *Plasmodium vivax* origina fiebre cada tres días, en tanto que *P. malariae* lo hace cada cuatro. Otras fiebres recidivantes son las que surgen en infecciones por *Borrelia* en que se observa un lapso de fiebre durante días, seguido de un periodo afebril de varios días, y otro de días de recidiva de la fiebre. En el caso del modelo de Pel-Ebstein, después de fiebre que dura tres a 10 días se observan periodos afebriles de igual duración; el modelo anterior puede ser el característico de la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. En la neutropenia cíclica, la fiebre se presenta cada 21 días y acompaña a la neutropenia. No se advierte periodicidad de la fiebre en individuos con fiebre mediterránea familiar. Sin embargo, en estos pacientes estos patrones no tienen utilidad diagnóstica o ésta es escasa en comparación con los análisis de laboratorio específicos y rápidos.

TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DE CITOCINAS PARA REDUCIR LA FIEBRE EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS Y AUTOINFLAMATORIAS

Se documenta la fiebre recidivante en algún momento en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias y casi en todas las enfermeda-

CUADRO 15-1 Enfermedades autoinflamatorias características de la fiebre

Enfermedad de Still del adulto y juvenil
Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)
Poliserositis familiar recurrente
Síndrome de hiper-IgD
Síndrome de Behçet
Síndrome de activación de macrófagos
Vasculitis urticarial normocomplementémica
Miositis por antisintetasa
Síndrome de artritis piógena, piodermia gangrenosa y acné
Síndrome de Blau
Artritis gotosa

Biblioteca Médica Virtual

des autoinflamatorias. La fiebre en ocasiones es manifestación de una enfermedad autoinmunitaria, pero las fiebres recidivantes son características de las enfermedades autoinflamatorias **(cuadro 15-1)**, incluidas algunas alteraciones raras como la enfermedad de Still juvenil y del adulto, poliserositis familiar recurrente y síndrome por hiper IgD, pero también de otras enfermedades comunes como pericarditis idiopática y gota. Además de las fiebres recidivantes, la neutrofilia y la inflamación de las serosas caracterizan a las enfermedades autoinflamatorias. Las fiebres que acompañan a estos padecimientos disminuyen de manera espectacular al bloquear la actividad de IL-1 con anakinra o canakinumab. Por tanto, las antagonistas de citocinas reducen la fiebre en enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias. A pesar de que las fiebres de este último tipo de enfermedades son mediadas por IL-1β, los pacientes también mejoran con antipiréticos.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIPIRÉTICOS

La disminución de la fiebre al bajar el punto de ajuste hipotalámico que mostró elevación está en función directa de la disminución de las concentraciones de PGE_2 en el centro termorregulador. La síntesis de PGE_2 depende de la enzima cicloxigenasa, expresada de forma constitutiva. El sustrato para la cicloxigenasa es el ácido araquidónico liberado por la membrana celular; esta liberación es el paso limitador para la síntesis de aquella. Por tanto, los inhibidores de la cicloxigenasa son antipiréticos potentes. La potencia antipirética de diversos fármacos se relaciona de forma directa con la inhibición de la cicloxigenasa cerebral que producen. El acetaminofeno es un débil inhibidor de la cicloxigenasa en el tejido periférico, por lo que su actividad antinflamatoria es escasa; sin embargo, en el encéfalo el sistema del citocromo p450 lo oxida; esta forma oxidada inhibe la actividad de la cicloxigenasa. Además, en el encéfalo, la inhibición de otra enzima, la COX-3, por parte del acetaminofeno, podría explicar el efecto antipirético de este último. Sin embargo, la COX-3 no se detecta fuera del SNC.

La actividad reductora de la fiebre en el ser humano es similar para el ácido acetilsalicílico y el acetaminofeno administrados por vía oral. Los NSAID, como el ibuprofeno e inhibidores específicos de COX-2, también son excelentes antipiréticos. El tratamiento prolongado con dosis altas de antipiréticos como el ácido acetilsalicílico o los NSAID no reduce la temperatura central normal del organismo, por lo que la PGE_2 no desempeña función alguna en la termorregulación normal.

Como antipiréticos eficaces, los glucocorticoides actúan en dos niveles. En primer lugar, y al igual que los inhibidores de la cicloxigenasa, reducen la síntesis de PGE_2 al oponerse a la actividad de la fosfolipasa A_2, necesaria para la liberación del ácido araquidónico de la membrana celular. En segundo lugar, bloquean la transcripción del mRNA de las citocinas pirógenas. Las escasas pruebas de experimentos indican que el ibuprofeno y los inhibidores de COX-2 disminuyen la producción de IL-6 inducida por IL-1 y pueden contribuir a la actividad antipirética de los NSAID.

TRATAMIENTO DE LA FIEBRE

Los objetivos del tratamiento de la fiebre consisten, en primer lugar, en bajar el punto de ajuste hipotalámico que ha aumentado y, en segundo, facilitar la pérdida de calor. La reducción de la fiebre con antipiréticos favorece el alivio de otros síntomas generales como la cefalea, las mialgias y las artralgias.

El ácido acetilsalicílico y los NSAID por vía oral reducen de manera eficaz la fiebre, pero pueden dañar las plaquetas y el tubo digestivo. Por tanto, se prefiere el acetaminofeno como antipirético. En los niños se debe utilizar el acetaminofeno o el ibuprofeno por vía oral porque el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de síndrome de Reye. Si el paciente no puede tomar antipiréticos orales, se administran preparados parenterales de NSAID y supositorios rectales de diversos antipiréticos.

Es muy conveniente el tratamiento de la fiebre en algunos pacientes. La fiebre aumenta la necesidad de oxígeno (es decir, por cada 1°C que se rebasen los 37°C, hay un aumento de 13% en el consumo de oxígeno) y puede agravar el estado de los pacientes con alteraciones preexistentes de la función cardiaca, pulmonar o del SNC. En los niños con antecedentes de convulsiones febriles o no febriles es necesario el tratamiento enérgico para reducir la fiebre. Sin embargo, no está claro lo que desencadena las convulsiones febriles y no existe ninguna correlación entre la elevación absoluta de la temperatura y el inicio de una convulsión febril en niños susceptibles.

En la hiperpirexia, el uso de mantas frías facilita la reducción de la temperatura; sin embargo, éstas no deben usarse sin antipiréticos orales. En los pacientes con hiperpirexia por enfermedades o traumatismos del SNC (hemorragia del SNC) la reducción de la temperatura central mitiga los efectos nocivos que el aumento de la temperatura ejerce sobre el encéfalo.

Para una revisión del tratamiento de la hipertermia, véase el capítulo 455.

LECTURAS ADICIONALES

DINARELLO CA *et al.*: Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nature Rev 11:633, 2012.

KULLENBERG T *et al.*: Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. Rheumatology 55:1499, 2016.

16 Fiebre y exantema

Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

El paciente que presenta un cuadro febril agudo acompañado de exantema (erupción) constituye a menudo un reto diagnóstico para el médico. Sin embargo, las características del exantema, junto con las del cuadro clínico, pueden facilitar el diagnóstico y permiten iniciar un tratamiento que salve la vida o tomar medidas esenciales para controlar la infección. **En el capítulo A1 se presentan imágenes representativas de muchos de los exantemas considerados en este capítulo.**

ESTUDIO DEL PACIENTE

Fiebre y exantema

La anamnesis del paciente con fiebre y exantema deben contener: estado inmunitario, fármacos tomados el mes anterior, antecedentes de ciertos viajes, vacunaciones, contactos con animales de compañía u otra clase, antecedentes de mordeduras de animales o picaduras de artrópodos, exposiciones dietéticas recientes, existencia de anomalías cardiacas, artefactos de prótesis, contacto con otras personas enfermas y exposición a las enfermedades de transmisión sexual. También se registra el inicio del exantema, la dirección de diseminación y su velocidad.

Para que la exploración física sea completa, se presta mucha atención al exantema, además de valorar y definir con precisión sus rasgos sobresalientes. En primer lugar, es esencial establecer el *tipo* de lesión que la constituye. Las *máculas* son lesiones planas caracterizadas por una zona que cambia de color (p. ej., un eritema que palidece con la presión). Las *pápulas* son lesiones sólidas y elevadas <5 mm de diámetro; las *placas* son lesiones planas de superficie lisa (en meseta) que miden >5 mm y los *nódulos* son lesiones >5 mm de diámetro y de forma más redondeada. Las *ronchas (habones)* son pápulas o placas de color rosado pálido que, al extenderse, pueden hacerse anulares (en forma de anillo); las ronchas clásicas (no vasculíticas) son transitorias y sólo duran 24 h en una zona concreta. Las *vesículas* (<5 mm) y las *ampollas* (>5 mm) son lesiones elevadas y circunscritas de contenido líquido. Las *pústulas* son lesiones elevadas que contienen un exudado purulento; las enfermedades que causan exantemas vesiculosos, como la varicela y el herpes simple, pueden evolucionar hacia la formación de pústulas. La *púrpura no palpable* es una lesión plana por hemorragia de la piel; las lesiones purpúricas <3 mm se llaman *petequias*, y las que miden >3 mm, *equimosis*. La *púrpura palpable* consiste en lesiones elevadas originadas por inflamación de la pared vascular (vasculitis), con la consiguiente hemorragia. Una *úlcera* es un defecto de la piel que se extiende por lo menos hasta la capa superior de la dermis y una *escara* (mancha negra o *tâchenoir*) es una lesión necrótica cubierta por una costra negra.

Otras características propias de las erupciones son su *morfología* (p. ej., anular, o en blanco), su *disposición* y su *distribución* (p. ej., central o periférica).

Para más detalles, véanse los capítulos 52, 54, 117 y 124.

CLASIFICACIÓN DE LOS EXANTEMAS

En este capítulo se revisan los exantemas que son una manifestación de enfermedades generales, sin incluir las erupciones cutáneas circunscritas (como la celulitis o el impétigo), que también pueden asociarse con fiebre **(cap. 124)**. Este capítulo no pretende ser exhaustivo, sino que cubre las

Biblioteca Médica Virtual

enfermedades manifestadas por fiebre y exantema más importantes y más comunes. Los exantemas se clasifican aquí según la forma y distribución de las lesiones. Por razones prácticas, esta clasificación se establece a partir de las manifestaciones patológicas más típicas. Ahora bien, la forma puede variar conforme evoluciona el exantema, y las manifestaciones de las enfermedades que se vinculan con erupciones están sujetas a muchas variaciones **(cap. 54)**. Por ejemplo, el exantema petequial clásico de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas ([RMSF, *Rocky Mountain spottedfever*], **cap. 182**) puede consistir al principio en máculas eritematosas circunscritas en la periferia y que palidecen al comprimirlas; sin embargo, ese exantema puede no afectar las partes acras e incluso no afectar por completo.

Las enfermedades que producen fiebre y exantemas se pueden clasificar según la clase de erupción en maculopapulosas de distribución central o periférica, exfoliativas confluentes, vesiculoampollares, urticarianas, nodulares, purpúricas, ulceradas o escaras. Las enfermedades se presentan conforme a estas categorías en el **cuadro 16-1** y muchas se resaltan en el texto. Para obtener una descripción más detallada de cada enfermedad acompañada de exantema, se refiere al lector al capítulo que aborda esa enfermedad específica. **(Los capítulos de referencia se citan en el texto y en el cuadro 16-1.)**

EXANTEMAS MACULOPAPULOSOS DE DISTRIBUCIÓN CENTRAL

El tipo más común de exantema es el de distribución central, en el cual las lesiones son principalmente troncales. El del sarampión inicia en la línea del nacimiento del pelo a los dos o tres días de instaurada la enfermedad y desciende hacia el tronco respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies **(cap. 200)**. Comienza por lesiones eritematosas separadas, que confluyen al extenderse el exantema. Las manchas de Koplik (lesiones blanco-azuladas de 1 a 2 mm rodeadas de un halo eritematoso y situadas en la mucosa bucal) son patognomónicas del sarampión y se descubren por lo general en los dos primeros días de síntomas. No deben confundirse con las manchas de Fordyce (glándulas sebáceas ectópicas), que carecen de halo eritematoso y se observan en la boca de las personas sanas. Las manchas de Koplik pueden coincidir de manera parcial en el tiempo con el exantema del sarampión.

La *rubeola* también se extiende desde la línea del cabello hacia abajo, pero a diferencia del sarampión, su exantema tiende a desaparecer de las zonas inicialmente afectadas conforme se desplaza a otros sitios y puede ser pruriginoso **(cap. 201)**. Las manchas de Forchheimer (petequias en el paladar blando) surgen a veces, pero son inespecíficas, porque también se les observa en la *mononucleosis infecciosa* **(cap. 189)**, la *escarlatina* **(cap. 143)**, y la *infección por virus de Zika* **(cap. 204)**.

En los adultos con rubeola son frecuentes las adenopatías retroauriculares y suboccipitales, como también la artritis. Se evita el contacto de las embarazadas con las personas enfermas, puesto que la rubeola provoca malformaciones congénitas graves. Muchas cepas de *enterovirus* **(cap. 199)**, sobre todo los virus ECHO y los coxsackievirus, producen trastornos inespecíficos de fiebre y exantemas que, a veces, se parecen a las de la rubeola y el sarampión. Tanto la *mononucleosis infecciosa* causada por virus de Epstein-Barr **(cap. 189)**, como la *infección primaria por el virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH) **(cap. 197)** pueden provocar faringitis, linfadenopatías y un exantema maculopapuloso inespecífico.

El exantema del *eritema infeccioso* (quinta enfermedad), causado por el parvovirus humano B19, afecta sobre todo a niños de tres a 12 años de edad; se presenta después de remitir la fiebre como un eritema brillante en las mejillas ("mejillas abofeteadas") que palidece con la presión y que va acompañado de palidez peribucal **(cap. 192)**. Al día siguiente, se inicia una erupción más difusa (con frecuencia pruriginosa) en el tronco y las extremidades que se convierte en un exantema reticular con aspecto de encaje que aparece y desaparece (sobre todo con los cambios de temperatura) durante tres semanas. Los adultos con la quinta enfermedad suelen sufrir artritis y en las embarazadas puede ocasionar una hidropesía fetal.

El *exantema súbito* (roséola) se origina por el virus del herpes humano 6 y es más frecuente en niños <3 años de edad **(cap. 190)**. Como en el eritema infeccioso, el exantema suele aparecer una vez que desaparece la fiebre y está formado por máculas y pápulas rosadas de 2 o 3 mm que rara vez confluyen, aparecen al principio en el tronco y a veces en las extremidades (respetando la cara), y se desvanecen al cabo de dos días.

Aunque las reacciones a fármacos se manifiestan de muchas maneras, como la urticaria, los *exantemas inducidos por fármacos* **(cap. 56)** son muy frecuentes y es difícil distinguirlos de los exantemas virales; los de origen farmacológico suelen ser más eritematosos y pruriginosos que los exantemas virales, pero estas diferencias no tienen mucho valor. El antecedente de haber tomado un medicamento nuevo y la ausencia de postración pueden ayudar a distinguir un eritema farmacológico del exantema de otro origen. Estos exantemas pueden durar hasta dos semanas después de interrumpir el fármaco nocivo. Algunos grupos de población están más predispuestos que otros a los exantemas por fármacos. Entre 50-60% de los pacientes infectados por el VIH presenta exantema al tomar sulfamidas y 30-90% de los pacientes con mononucleosis causada por el virus de Epstein-Barr manifiesta erupciones al recibir ampicilina.

En pacientes con exantema maculopapuloso de distribución central se sospecha *rickettsiosis* **(cap. 182)**. El contexto habitual del *tifus epidémico* es el de una guerra o una catástrofe natural, donde la población está expuesta a los piojos del cuerpo. En los ambientes urbanos donde proliferan los roedores es posible observar *tifus endémico* o *leptospirosis* (esta última causada por una espiroqueta) **(cap. 179)**. Fuera de Estados Unidos, hay otras rickettsiosis que producen estados de fiebre exantemática y que hay que sospechar en los residentes de estos países o en las personas que viajan a las zonas endémicas. Del mismo modo, la *fiebre tifoidea*, una enfermedad distinta de las rickettsiosis y causada por *Salmonella typhi* **(cap. 160)**, suele adquirirse al viajar fuera de Estados Unidos. En regiones tropicales y subtropicales del mundo **(cap. 204)** se observa el *dengue*, causado por un flavivirus transmitido por mosquitos.

Algunos exantemas maculopapulosos de distribución central poseen rasgos característicos. El eritema migratorio, o exantema de la *enfermedad de Lyme* **(cap. 181)**, se manifiesta por placas anulares únicas o múltiples. Las lesiones no tratadas de eritema migratorio suelen desaparecer al cabo de un mes, pero a veces duran más de un año. La enfermedad exantematosa vinculada con garrapatas del sur (STARI, *southern tick-associated rash illness*) **(cap. 181)** se manifiesta como un exantema parecido al eritema migratorio, pero es menos grave que la enfermedad de Lyme y a menudo ocurre en regiones en las que ésta no es endémica. El eritema marginado o exantema de la *fiebre reumática aguda* **(cap. 352)** se caracteriza normalmente por lesiones anulares transitorias que se extienden y cambian de lugar.

Las enfermedades vasculares de la colágena pueden producir fiebre y exantemas. Los pacientes con *lupus eritematoso sistémico* **(cap. 349)** suelen presentar un exantema eritematoso de bordes bien definidos, que se distribuye en forma de mariposa por las mejillas (eritema malar) además de otras muchas manifestaciones de la piel. La *enfermedad de Still* se caracteriza por exantema fugaz de color salmón ubicado en el tronco y la parte proximal de las extremidades y que coincide con los picos de fiebre. El *virus de Zika* es un flavivirus transmitido por un mosquito y origina graves defectos congénitos **(cap. 204)**. El virus se propaga rápidamente en regiones tropicales y subtropicales del planeta. La aparición de la infección por dicho virus es típicamente pruriginosa y se acompaña a menudo de hiperemia conjuntival.

EXANTEMAS PERIFÉRICOS

Se caracterizan por ser más intensos en la periferia del cuerpo o por comenzar en las partes periféricas (acras) antes de avanzar hacia el centro. En la RMSF **(cap. 182)** son esenciales el diagnóstico y el tratamiento oportunos, porque sin tratamiento, el pronóstico es grave, si no se trata. Las lesiones, primero maculosas, se convierten en petequiales, comienzan por las muñecas y tobillos, se extienden hacia las partes centrales y sólo en fases tardías de la enfermedad se presentan en las palmas de las manos y las plantas de los pies. El exantema de la *sífilis secundaria* **(cap. 177)**, que puede ser difuso pero más pronunciado en las palmas y las plantas, debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de la pitiriasis rosada, sobre todo en pacientes con vida sexual activa. La fiebre *chikungunya* **(cap. 204)**, se transmite por una picadura de mosquito en regiones tropicales y subtropicales y se acompaña de maculopápulas y notables artralgias en múltiples articulaciones pequeñas. La *enfermedad de mano-boca-pie* **(cap. 199)**, es causada a menudo por el virus coxsackie A6 o enterovirus 71 y se diferencia de otras entidades por mostrar vesículas dolorosas distribuidas en manos, pies y boca; el virus coxsackie A6 ocasiona un síndrome atípico con lesiones más extensas. Las clásicas lesiones en blanco del *eritema multiforme* se distribuyen de forma simétrica en codos, rodillas, palmas, plantas y cara. En casos graves, dichas lesiones se diseminan de manera difusa y afectan superficies mucosas. Las lesiones pueden presentarse en las manos y los pies en la *endocarditis* **(cap. 123)**.

EXANTEMAS EXFOLIATIVOS CONFLUENTES

Consisten en eritema difuso al cual sigue frecuentemente la descamación. Los exantemas causados por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus* del grupo A están mediados por toxinas. La *escarlatina* **(cap. 143)** suele desarrollarse después de una faringitis; los pacientes tienen rubefacción facial, lengua en "frambuesa" y petequias marcadas en los pliegues del tronco (líneas de Pastia). La *enfermedad de Kawasaki* **(caps. 54 y 356)** se presenta en la población infantil, en la que causa grietas en los labios, lengua en

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 16-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantema

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	DESCRIPCIÓN	GRUPOS AFECTADOS/ FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	SÍNDROME CLÍNICO	CAPÍTULO
Exantemas maculopapulosos de distribución central					
Meningococemia aguda[a]	—	—	—	—	150
Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales (DRESS) (también llamado síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)[b]	—	—	—	—	56
Sarampión (primera enfermedad)	Paramixovirus	Lesiones circunscritas que confluyen en forma de exantema y que se propagan de la línea de implantación del cabello hacia abajo, sin afectar palmas ni plantas; dura tres días o más y se observan manchas de Koplik	Individuos no inmunes	Tos, conjuntivitis, coriza, postración intensa	200
Rubeola (tercera enfermedad)	Togavirus	Se propaga desde la línea de implantación del cabello hacia abajo y desaparece conforme avanza; puntos de Forschheimer	Individuos no inmunes	Adenopatia, artritis	201
Eritema infeccioso (quinta enfermedad)	Parvovirus humano B19	Aspecto de "mejillas abofeteadas" de color rojo, seguido de erupción reticular en entramado que aparece y desaparece en un lapso de tres semanas; en raras ocasiones ocurre el síndrome papuloso-purpúrico de "guantes y calcetines" en manos y pies	Más común en niños de tres a 12 años; aparece en invierno y primavera	Febrícula; artritis en adultos; después de que la fiebre muestra resolución surge exantema	192
Exantema súbito (roséola, sexta enfermedad)	Virus herpético humano 6	Erupción maculopapulosa difusa en tronco y cuello que muestra resolución en dos días	Por lo común afecta a niños <3 años	Surge exantema después de resolución de la fiebre; semejante al exantema Boston (virus ECHO 16); puede haber convulsiones febriles	190
Infección primaria por VIH	VIH	Máculas y pápulas difusas inespecíficas; pueden ser urticarianas; en algunos casos úlceras en la boca o los genitales	Personas infectadas recientemente por VIH	Faringitis, adenopatía y artralgias	197
Mononucleosis infecciosa	Virus de Epstein-Barr	Exantema maculopapuloso difuso (5% de los casos; 30-90% si se administra ampicilina); urticaria en algunos casos; edema periorbitario (50%); petequias en paladar (25%)	Adolescentes y adultos jóvenes	Hepatoesplenomegalia, faringitis, linfadenopatía cervical, linfocitosis atípica y anticuerpos heterófilos	189
Otros exantemas virales	Virus ECHO 2, 4, 9, 11, 16, 19 y 25; virus coxsackie A9, B1 y B5; etc.	Signos cutáneos amplios que se parecen a los de rubeola o sarampión	Afecta con mayor frecuencia a niños que a los adultos	Síndromes virales inespecíficos	199
Erupción exantematosa inducida por fármacos	Fármacos (antibióticos, anticonvulsivos, diuréticos y otros)	Maculas y pápulas de color rojo, muy pruriginosas, simétricas, en tronco y extremidades; pueden confluir	Aparece dos a tres días después de la exposición en personas con sensibilidad previa; si no, surge después de dos a tres semanas (pero puede hacerlo en cualquier momento incluso poco después de interrumpir el uso del fármaco)	Signos variables; fiebre y eosinofilia	56
Tifus epidémico	*Rickettsia prowazekii*	Exantema maculopapuloso que aparece en axilas, se propaga al tronco y luego a extremidades; por lo común no afecta cara, palmas ni plantas; evoluciona de máculas que palidecen a una erupción confluyente con petequias; erupción evanescente en tifus recidivante (enfermedad de Brill-Zinsser)	Exposición a piojos del cuerpo; aparece tifus recidivante, incluso después de 30-50 años	Cefalea, mialgias; sin tratamiento la mortalidad es de 10-40%; el cuadro inicial es menos intenso en la forma recidivante	182
Tifus endémico (murino)	*Rickettsia typhi*	Erupción maculopapulosa que en general no afecta palmas ni plantas	Exposición a pulgas de ratas o gatos	Cefalea, mialgias	182
Tifus de la maleza	*Orientia tsutsugamushi*	Exantema maculoso difuso, inicia en el tronco; escara en el sitio de picadura del ácaro	Endémico en el Pacífico Sur, Australia, Asia; se transmite por ácaros	Cefalea, mialgias, adenopatía regional; mortalidad de hasta 30% sin tratamiento	182
Rickettsiosis maculadas	*Rickettsia conorii* (fiebre exantemática), *Rickettsia australis* (tipo de garrapata del norte de Queensland), *Rickettsias ibirica* (tifus de garrapata siberiana) y otros	La escara es frecuente en el sitio de picadura; exantema maculopapuloso (en raras ocasiones, vesiculosa y petequial) en la porción proximal de extremidades, que se difunde al tronco y la cara	Exposición a garrapatas; *R. conoriien* zonas mediterráneas, India y África; *R. australisen* Australia; *R. sibiricaen* Siberia y Mongolia	Cefalea, mialgias y adenopatía regional	182

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 16-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantema (*continuación*)

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	DESCRIPCIÓN	GRUPOS AFECTADOS/ FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	SÍNDROME CLÍNICO	CAPÍTULO
Ehrlichiosis monocitotrópica humana[c]	*Ehrlichia chaffeensis*	Exantema maculopapuloso (40% de los casos) que aparece en tronco y extremidades; puede ser petequial	Transmitida por picadura de garrapata; más común en zonas del sureste, sur del oeste medio y zona mesoatlántica de Estados Unidos	Cefalea, mialgias y leucopenia	182
Leptospirosis	*Leptospira interrogans* y otras bacterias del género *Leptospira*	Exantema maculopapuloso; conjuntivitis; en algunos casos, hemorragia de escleróticas	Exposición a agua contaminada con orina de animales	Mialgias; meningitis aséptica; forma fulminante: fiebre icterohemorrágica (enfermedad de Weil)	179
Enfermedad de Lyme	*Borrelia burgdorferi* (causa sola en Estados Unidos), *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*	Pápula que se expande a una lesión anular eritematosa con una zona pálida central (eritema migratorio [EM]; diámetro promedio, 15 cm), a veces con anillo concéntrico y otras con un centro indurado o vesiculoso; en algunos casos hay múltiples lesiones EM secundarias	Picadura de la garrapata vectora *Ixodes*	Cefalea, mialgias, escalofríos, fotofobia de desarrollo agudo; afección del SNC o del miocardio, artritis, semanas o meses después en algunos pacientes	181
Enfermedad exantemática vinculada con garrapatas del sur (STARI, enfermedad de Master)	Desconocido (quizá *Borrelia lonestari* u otras espiroquetas *Borrelia*)	Similar al eritema migratorio de la enfermedad de Lyme con varias diferencias, en especial: menor probabilidad de lesiones secundarias múltiples, las lesiones tienden a ser más pequeñas (diámetro promedio ~8 cm); es más probable la curación central	Mordedura de la garrapata vector *Amblyomma americanum*; a menudo se encuentra en regiones en las que es infrecuente la enfermedad de Lyme, incluido el sur de Estados Unidos	Comparada con la enfermedad de Lyme: menos síntomas generales, es más probable que se recuerde la mordedura de la garrapata; ausencia de otras secuelas de la enfermedad de Lyme	181
Fiebre tifoidea	*Salmonella typhi*	Maculas y pápulas eritematosas transitorias que palidecen al tacto, de 2-4 mm por lo común en el tronco (color rosa)	Consumo de alimentos o agua contaminados (rara en Estados Unidos)	Dolor abdominal y diarrea variables; cefalea, mialgias y hepatoesplenomegalia	160
Dengue[d]	Virus de dengue (cuatro serotipos; flavivirus)	Exantema en la mitad de los casos; al principio hay rubicundez difusa; en un punto medio durante la enfermedad, comienzo de maculopápulas en el tronco y se difunden en sentido centrífugo, a extremidades y cara; prurito, hiperestesia en algunos casos; después de la defervescencia, petequias en las extremidades en algunos pacientes	Aparece en zonas de trópicos y subtropicales; transmitida por mosquitos	Cefalea, dolor musculoesquelético ("fiebre quebrantahuesos"); leucopenia, a veces fiebre bifásica	204
Sodoku	*Spirillumminus*	Escara en el sitio de la mordedura; después hay una erupción violácea o rojo pardusca irregular que afecta tronco y extremidades	Mordedura de rata; se observa sobre todo en Asia y es rara en Estados Unidos	Adenopatía regional; sin tratamiento, fiebres recidivantes	136
Borreliosis (fiebre recidivante)	*Borrelia* sp.	Exantema central al final del episodio febril; en algunos pacientes hay petequias	Exposición a garrapatas o piojos corporales	Fiebre recidivante, cefalea, mialgias, hepatoesplenomegalia	180
Eritema marginado (fiebre reumática)	*Streptococcus* del grupo A	Pápulas anulares eritematosas y "placas" que surgen en la forma de lesiones policíclicas en "rachas" sobre el tronco y zona proximal de extremidades; en término de horas evoluciona y muestra resolución	Sujetos con fiebre reumática	Faringitis antes de que aparezcan poliartritis, carditis, nódulos subcutáneos y corea	381
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad autoinmunitaria	Eritema maculopapuloso a menudo en zonas expuestas a la luz solar; lesiones de lupus discoide (atrofia local, exfoliación, cambios pigmentosos); telangiectasia periungueal; eritema malar; la vasculitis puede causar urticaria, púrpura palpable; erosiones en la boca en algunos casos	Más común en mujeres jóvenes o en etapa intermedia de la vida; las exacerbaciones son desencadenadas por la exposición a rayos solares	Artritis; afección de corazón, pulmones, riñones, sangre y vasos finos	352
Enfermedad de Still	Enfermedad autoinmunitaria	Pápulas eritematosas transitorias de 2 a 5 mm que en su punto máximo aparecen en fiebre o tronco, porción proximal de extremidades; las lesiones son evanescentes	En niños y adultos jóvenes	Fiebre alta en espigas, poliartritis, esplenomegalia, tasa de eritrosedimentación >100 mm/h	—
Tripanosomosis africana	*Trypanosoma brucei rhodesiensel gambiense*	Exantema maculopapuloso eritematoso, en manchas o anular (tripánide); sobre todo en el tronco; prurito; el chancro en el sitio de picadura de la mosca tsetsé puede preceder al exantema por varias semanas	Picadura de mosca tsetsé en África oriental (*T. brucei rhodesiense*) u occidental (*T. brucei gambiense*)	Enfermedad hemolinfática seguida de meningoencefalitis; signo de Winterbottom (linfadenopatía cervical posterior) (*T. brucei gambiense*)	222

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 16-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantema (*continuación*)

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	DESCRIPCIÓN	GRUPOS AFECTADOS/ FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	SÍNDROME CLÍNICO	CAPÍTULO
Faringitis arcanobacteriana	*Arcanobacterium* (*Corynebacterium*) *haemolyticum*	Exantema maculopapuloso eritematoso difuso del tronco y porción proximal de extremidades; puede mostrar descamación	Niños y adultos jóvenes	Faringitis exudativa, linfadenopatía	145
Fiebre del Nilo occidental	Virus del Nilo occidental	Exantema maculopapular que afecta el tronco, extremidades y cabeza o cuello; exantema en 20-50% de los casos	Picadura de mosquito; raras veces transfusión u órgano trasplantado	Cefalea, debilidad, malestar, mialgias, enfermedad invasiva neurológica (encefalitis, meningitis, parálisis flácida)	204
Infección por virus de Zica	Zika virus	Maculopápulas pruriginosas; la erupción puede comenzar en el tronco y descender a la mitad inferior del cuerpo; a veces hay hiperemia conjuntival y petequias en paladar blando	Picadura de mosquito; es menos común la transmisión sexual o por transfusión de sangre	Artralgias (en particular en articulaciones pequeñas), mialgias, linfadenopatía, cefalea, febrícula, la enfermedad en embarazadas puede ser grave e incluir defectos congénitos intensos como microcefalia; entre las complicaciones neurológicas están la enfermedad de Guillian-Barré	204
Exantemas periféricos					
Meningococemia crónica; infección gonocócica diseminada;[a] infección por parvovirus B19 humano[e]	—	—	—	—	150, 151, 192
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	El exantema inicia en las muñecas y tobillos y se dispersa en sentido centrípeto; después aparece en palmas y plantas; evoluciona de máculas que palidecen a petequias	Garrapata vectora; distribución amplia pero es más frecuente en zonas del sureste y suroeste-centro de Estados Unidos	Cefalea, mialgias, dolor abdominal; sin tratamiento la mortalidad es >40%	182
Sífilis secundaria	*Treponema pallidum*	Chancro primario coincidente en 10% de los casos; exantema papuloso exfoliativa bronceada, difusa pero notable en palmas y plantas; la erupción nunca es vesiculosa en adultos; condiloma plano, placas mucosas y alopecia en algunos casos	Transmisión sexual	Fiebre, síntomas generales	177
Fiebre chikungunya	Virus chikungunya	Erupciones maculopapulosas; aparecen tipicamente en el tronco aunque pueden hacerlo en las extremidades y la cara	Picaduras de los mosquitos *Aedes aegypti* y *albopictus*; presente en regiones tropicales y subtropicales	Artralgias migratorias poliarticulares intensas, sobre todo en articulaciones pequeñas (p. ej., manos, muñecas, tobillos)	204
Exantema viral de manos, pies y boca	Las causas más comunes son virus Coxsackie A6 y enterovirus 71; también el virus Coxsackie A6	Vesículas y erosiones dolorosas en la boca; pápulas de 0.25 cm de diámetro en manos y pies con un borde de eritema que evolucionan hasta la forma de vesículas dolorosas. Uno a dos meses después de la enfermedad aguda puede haber desprendimiento de uñas; las lesiones por virus Coxsackie A6 se extienden a zona peribucal, extremidades, tronco, glúteos, genitales y áreas afectadas por eccema	Verano y otoño septentrionales; predominantemente en niños <10 años de edad; afecta a múltiples miembros de la familia; también en adultos jóvenes se observa infección por virus Coxsackie A6	Fiebre transitoria; el ataque por enterovirus 71 se acompaña de inflamación del tronco encefálico, parálisis fláccida que recuerda a la de la poliomielitis o meningitis aséptica	199
Eritema multiforme (EM)	Infección, fármacos, causas idiopáticas	Lesiones en tiro al blanco (eritema central rodeado de un área clara y otro borde de eritema) de hasta 2 cm; simétrica en rodillas, codos, palmas, plantas; diseminación centrípeta; papuloso, a veces vesicular; cuando es extenso y afecta mucosas se llama *EM mayor*	Infección por virus herpes simple o *Mycoplasma pneumoniae*; fármacos (p. ej., sulfas, difenilhidantoína, penicilina)	50% tiene <20 años de edad; la fiebre es más frecuente en la forma más grave, EM mayor, que puede confundirse con síndrome de Stevens-Johnson (pero en el EM mayor no hay desprendimiento importante de piel)	—
Fiebre por mordedura de rata (de Haverhill)	*Streptobacillus moniliformis*	Exantema maculopapuloso en palmas, plantas y extremidades; tiende a ser más intensa en articulaciones; la erupción a veces se generaliza; puede ser purpúrica o mostrar descamación	Mordedura de rata, ingestión de alimento contaminado	Mialgias; artritis (50%); la fiebre muestra recidiva en algunos casos	136

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 16-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantema (*continuación*)

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	DESCRIPCIÓN	GRUPOS AFECTADOS/ FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	SÍNDROME CLÍNICO	CAPÍTULO
Exantemas periféricos					
Endocarditis bacteriana	*Streptococcus*, *Staphylococcus* y otros	Evolución subaguda (p. ej., por *Streptoccocus viridans*): nódulos de Osler (nódulos de color rosa dolorosos en las yemas de dedos de mano o pie); petequias en la piel y en la mucosa; hemorragias en astilla. Curso agudo (*Staphylococcus aureus*): lesiones de Janeway (máculas eritematosas o hemorrágicas indolorosas, por lo común en palmas y plantas)	Anomalías en válvulas cardiacas estreptococos (p. ej., grupo estreptococo viridans), consumo de drogas intravenosas	Soplo cardiaco de desarrollo reciente o cambiante	**123**
Eritemas exfoliativos concluyentes					
Escarlatina	*Streptococcus* de grupo A (exotoxinas pirógenas A, B, C)	Eritema difuso que puede palidecer; inicia en la cara y avanza a tronco y extremidades; palidez peribucal; piel en "papel de lija"; intensificación del eritema lineal en pliegues cutáneos (líneas de Pastia); enantema de la lengua que al inicio es blanquecino y evoluciona a rojo "frambuesa"; descamación en la segunda semana	Afecta con mayor frecuencia a niños de dos a 10 años; suele surgir después de faringitis por estreptococo de grupo A	Fiebre, faringitis y cefalea	**143**
Enfermedad de Kawasaki	Causas idiopáticas	Exantema semejante a la de la escarlatina (escarlatiniforme) o eritema multiforme; grietas de labios, lengua de frambuesa; conjuntivitis, eritema de manos y pies; descamación en etapa ulterior de la enfermedad	Niños <8 años de edad	Adenopatía cervical, faringitis, inflamación de arterias coronarias	**54, 356**
Síndrome de choque tóxico por estreptococos	*Streptococcus* de grupo A (vinculado con la exotoxina A pirógena, B, o ambas, o algunos tipos M)	Si ocurre, exantema a menudo de tipo escarlatiniforme	Surge a veces en el marco de infecciones graves por estreptococo del grupo A, como fascitis necrosante, bacteriemia o neumonía	Falla de múltiples órganos; hipotensión; tasa de mortalidad de 30%	**143**
Síndrome de choque tóxico por estafilococos	*S. aureus* (síndrome de choque tóxico toxina 1, enterotoxina B y otras más)	Eritema difuso que abarca palmas; eritema notable en superficies mucosas; conjuntivitis; descamación a los siete a 10 días de la enfermedad	Colonización con *S. aureus* productor de toxina	Fiebre >39°C, hipotensión, disfunción de múltiples órganos	**142**
Síndrome de piel escaldada por estafilococos	*S. aureus*, grupo fago II	Eritema difuso y doloroso al tacto, a menudo con ampollas y descamación; signo de Nikolsky	Colonización con *S. aureus* toxígeno; aparece en niños <10 años (llamada "enfermedad de Ritter" en recién nacidos) y en adultos con disfunción renal	Irritabilidad; secreciones nasales o en conjuntivas	**142**
Síndrome de eritrodermia exfoliativa	Psoriasis como trastorno primario, eccema, erupción medicamentosa, micosis fungoide	Eritema difuso (a menudo exfoliativo) intercalado con lesiones del problema primario	Suele afectar a adultos >50 años y es más común en varones	Fiebre, escalofríos (dificultad en la termorregulación); linfadenopatía	**54, 56**
DRESS (DIHS, *drug-induced hypersensitivity syndrome*)	Anticonvulsivos aromáticos; otros fármacos, como sulfonamidas y minociclina	Exantema maculopapuloso (simula erupción farmacológica exantematosa) que a veces progresa a eritrodermia exfoliativa; edema intenso; sobre todo facial; puede haber pústulas	Sujetos con incapacidad genética para eliminar los óxidos arenos (anticonvulsivos), pacientes con capacidad lenta de *N*-acetilación (sulfonamidas)	Linfadenopatía, falla de múltiples órganos (sobre todo hepática), eosinofilia, linfocitos atípicos; simula septicemia	**56**
Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxicepiderm alnecrolysis*)	Fármacos (80% de los casos); a menudo alopurinol, anticonvulsivos, antibióticos, infección, idiopático	Máculas eritematosas y purpúricas, a veces en tiro al blanco, o eritema difuso que progresa a ampollas, con desprendimiento y necrosis de toda la epidermis; signo de Nikolsky; afecta superficies mucosas; la TEN (>30% necrosis epidérmica) es la forma máxima; el SJS afecta <10% de epidermis; SJS/TEN superpuestos afectan 10-30% de la epidermis	Infrecuente en niños, más frecuente en sujetos con VIH, SLE, ciertos tipos HLA o con acetilación lenta	Deshidratación, septicemia a veces derivada de falta de integridad cutánea normal; mortalidad de hasta 30%	**56**
Erupciones vesiculoampollares o pustulosas					
Exantema viral de mano-pie-boca;[g] síndrome estafilocócico de "piel escaldada"; necrólisis epidérmica tóxica;[b] TEN;[b] DRESS[b]	—	—	—	—	—[f]
Varicela	Virus de varicela-zóster	Máculas (de 2-3 mm) que evolucionan hasta formar pápulas y después vesículas (a veces umbilicadas) o una base eritematosa ("gotas de rocío en el pétalo de una rosa"); pústulas que después forman costras; lesiones que aparecen en brotes y pueden abarcar piel cabelluda, boca y son muy pruriginosas	Suele afectar niños; 10% de los adultos son susceptibles; surge con mayor frecuencia a finales del invierno y en la primavera; la incidencia bajó 90% en Estados Unidos por la vacunación contra varicela	Malestar general; ataque leve en niños sanos; forma más intensa con complicaciones en adultos y niños inmunodeprimidos	**188**

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 16-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantema (*continuación*)

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	DESCRIPCIÓN	GRUPOS AFECTADOS/ FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	SÍNDROME CLÍNICO	CAPÍTULO
Foliculitis por *Pseudomonas* (agua caliente de tinas)	*Pseudomonas aeruginosa*	Lesiones foliculares, papulosas, vesiculosas o pustulosas, pruriginosas y eritematosas que pueden incluir axilas, nalgas, abdomen y en especial zonas cubiertas por trajes de baño; pueden manifestarse en la forma de nódulos muy sensibles aislados en superficie palmar o plantar (a este último cuadro se ha dado el nombre de "síndrome por *Pseudomonas*" en el pie)	Personas que se bañan en agua caliente de tinas y piscinas; aparece en brotes	Otalgia, ardor de ojos, de faringe o ambas zonas; puede estar ausente la fiebre; en general cede por sí sola	159
Viruela	Virus de viruela	Máculas rojas en lengua y paladar que evolucionan hasta la forma de pápulas y vesículas; las máculas en la piel evolucionan hasta generar pápulas y después vesículas y al final pústulas en el curso de una semana y luego hay costras de las lesiones; al inicio, las lesiones aparecen en la cara y se diseminan de modo centrifugo desde el tronco a las extremidades; difieren de la varicela en: 1) las lesiones cutáneas en cualquier zona particular están en la misma fase del desarrollo y 2) se advierte una distribución notable de las lesiones en la cara y las extremidades (incluidas palmas y plantas)	Personas no inmunes expuestas al virus de la viruela	Pródromo que incluye fiebre, cefalea, dorsalgia y mialgias; vómito en la mitad de los pacientes	S2
Infección primaria por virus de herpes simple (HSV)	HSV	Eritema seguido rápidamente de las *vesículas agrupadas* características que evolucionan hasta formar pústulas; las lesiones dolorosas pueden ulcerarse, en particular en las mucosas; lesiones en el sitio de inoculación; más común la gingivoestomatitis en caso de ataque por HSV-1 y lesiones en genitales en ataque por HSV-2; la enfermedad recidivante es menos intensa (el herpes labial no afecta la mucosa de la boca)	La infección primaria más frecuente en niños y adultos jóvenes es con HSV-1, y en adultos jóvenes sexualmente activos, con HSV- 2; no hay fiebre en la infección recurrente	Linfadenopatía regional	187
Infección diseminada por virus herpes	Virus varicela zóster o HSV	Vesículas generalizadas que evolucionan a pústulas y ulceraciones; lesiones individuales parecidas a la varicela zóster y HSV. *Diseminación cutánea zóster*: >25 lesiones fuera del dermatoma afectado. HSV: lesiones mucocutáneas extensas, progresivas que pueden ocurrir en ausencia de diseminación, a veces se diseminan en piel eccematosa (eccema herpético); puede haber diseminación visceral de HSV con sólo enfermedad mucocutánea localizada; en la enfermedad neonatal localizada, las lesiones cutáneas ayudan al diagnóstico, pero en una minoría sustancial de casos no hay exantema	Pacientes inmunodeprimidos, eccema; recién nacidos	Daño visceral (p. ej., hígado, pulmones) en algunos casos; la enfermedad neonatal es muy grave	133, 187, 188
Rickettsiosis exantemática	*Rickettsia akari*	En el sitio de la picadura del ácaro surge una escara; exantema generalizado, incluye cara, tronco y extremidades; puede afectar palmas y plantas; <100 pápulas y placas (2-10 mm); las primeras lesiones terminan formando vesículas y evolucionan a la forma de pústulas	Se observa en grupos urbanos; transmitida por mordeduras de ratón	Cefaleas, mialgias, adenopatía regional, enfermedad leve	182
Pustulosis exantematosa generalizada aguda	Fármacos (sobre todo anticonvulsivos o antibióticos); también viral	Diminutas pústulas estériles no foliculares, piel edematosa; comienza en la cara y en pliegues cutáneos, luego se generaliza	Aparece dos a 21 días después del inicio del fármaco, según si hubo sensibilización previa	Fiebre aguda, prurito, leucocitosis	56
Infección por *Vibrio vulnificus* diseminada	*V. vulnificus*	Las lesiones eritematosas evolucionan hasta la forma de ampollas hemorrágicas y después ulceras necróticas	Pacientes con cirrosis, diabetes, insuficiencia renal; exposición por ingestión de mariscos contaminados	Hipotensión; mortalidad de 50%	163
Ectima gangrenoso	*P. aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos y hongos	La placa indurada evoluciona a la forma de ampolla hemorrágica o pústula que muestra esfacelo y con ella se forma una escara; hay una aureola eritematosa más común en axilas, ingles y regiones perianales	En general afecta a pacientes neutropénicos; se presenta en hasta 28% de individuos con bacteriemia por *Pseudomonas*	Signos clínicos de septicemia	159

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 16-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantema (*continuación*)

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	DESCRIPCIÓN	GRUPOS AFECTADOS/ FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	SÍNDROME CLÍNICO	CAPÍTULO
Erupciones similares a la urticaria					
Vasculitis urticariana	Enfermedad del suero, a menudo por infección (hepatitis B, enterovirus, parásitos), fármacos; enfermedad del tejido conjuntivo	Placas eritematosas, edematosas, urticarianas, prurítica s o con ardor; a diferencia de la urticaria, la duración de la lesión típica es >24 h (hasta cinco días) y falta de desaparición completa de la lesión con la compresión por hemorragia	Pacientes con enfermedad del suero (incluida hepatitis B), enfermedad del tejido conjuntivo	Fiebre variable; artralgias/ artritis	356[f]
Erupciones nodulares					
Infección diseminada	Hongos (p. ej., candidosis, histoplasmosis, criptococosis, esporotricosis, coccidioidomicosis); micobacterias	Nódulos subcutáneos (incluso de 3 cm); fluctuantes, y que drenan como signo común en caso de ataque por micobacterias; nódulos necróticos (en extremidades, regiones periorbitarias o nasales) como signo más frecuente con *Aspergillus*, *Mucor*	Hospedadores inmunodeprimidos (personas que han recibido médula ósea en trasplante; individuos sometidos a quimioterapia y sujetos infectados por VIH y alcohólicos)	Los signos varían según el microorganismo	—[f]
Eritema nudoso (paniculitis septal)	Infecciones (p. ej., por estreptococos, hongos, micobacterias o *Yersinia*); fármacos (como sulfas, penicilinas, anticonceptivos orales); sarcoidosis; causas idiopáticas	Grandes nódulos subcutáneos no ulcerados y violáceos; en extremo sensibles; por lo común en piernas, pero también en brazos	Más frecuentes en mujeres de 15-30 años	Artralgias (50%); los signos varían con el cuadro coexistente	—[f]
Síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila febril aguda)	Yersinias; infección de las vías respiratorias altas; enfermedad intestinal inflamatoria; embarazo; neoplasias malignas (casi siempre hematológicas); fármacos (G-CSF)	Nódulos edematosos dolorosos, rojos o azulosos que parecen vesículas; por lo común en cara, cuello, extremidades superiores; al aparecer en las extremidades inferiores pueden remedar el eritema nudoso	Más frecuentes en mujeres y en personas de 30-60 años; 20% de los casos se vinculan con neoplasias malignas (en este grupo afecta igual a varones y mujeres)	Cefalea, artralgias y leucocitosis	54
Angiomatosis bacilar	*Bartonella henselae* o *Bartonella quintana*	Muchas formas que incluyen nódulos eritematosos vasculares lisos; lesiones exofíticas friables; placas eritematosas (pueden estar secas y exfoliativas); nódulos subcutáneos (pueden ser eritematosos)	Sujetos inmunodeprimidos, sobre todo aquellos con infección por VIH avanzada	Peliosis de hígado y bazo en algunos casos; las lesiones pueden afectar múltiples órganos; bacteriemia	167
Erupciones purpúricas					
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas; espirilosis; endocarditis;[g] tifus epidémico;[e] dengue[d,e] infección por parvovirus B19 humano[e]	—	—	—	—	—[f]
Meningococcemia aguda	*Neisseria meningitidis*	Al inicio surgen lesiones maculopapulosas de color rosa que evolucionan hasta formar petequias; estas últimas comienzan a ser numerosas y a veces se agrandan y forman vesículas; afección más común de tronco y extremidades; pueden aparecer en cara, manos, pies e incluir púrpura fulminante que refleja coagulación intravascular diseminada (véase más adelante)	Más frecuente en niños, en personas con asplenia o deficiencia terminal de componentes del complemento (C5-C8)	Hipotensión, meningitis (antecedida a veces por infección de vías respiratorias altas)	150
Púrpura fulminante	Coagulación intravascular diseminada grave	Grandes equimosis de formas irregulares y nítidas que evolucionan a ampollas hemorrágicas y después a lesiones necróticas oscuras	Personas con septicemia (en general, la causada por *N. meningitidis*); neoplasias malignas o traumatismos masivos; sujetos asplénicos con gran peligro de mostrar septicemia	Hipotensión	150, 297
Meningococcemia crónica	*N. meningitidis*	Diversos exantemas recidivantes que incluyen maculopápulas rosas; nódulos (por lo común en extremidades inferiores); petequias (a veces en centros vesiculosos en evolución); zonas purpúricas con centros azul grisáceo pálidos	Sujetos con deficiencias de complemento	Fiebre, a veces intermitente; artritis, mialgias, cefalea	150

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 16-1 Enfermedades que se acompañan de fiebre y exantema (*continuación*)

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	DESCRIPCIÓN	GRUPOS AFECTADOS/ FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	SÍNDROME CLÍNICO	CAPÍTULO
Infección gonocócica diseminada	*Neisseria gonorrhoeae*	Pápulas (1-5 mm) que en cuestión de uno a dos días evolucionan a la forma de pústulas hemorrágicas con centros necróticos grises; las ampollas hemorrágicas aparecen rara vez; las lesiones (por lo común menos de 40) están distribuidas en sentido periférico cerca de articulaciones (más comunes en extremidades superiores)	Personas sexualmente activas (más a menudo mujeres); algunos sujetos con deficiencia de complemento	Febrícula, tenosinovitis y artritis	151
Erupción petequial por enterovirus	Por lo común virus ECHO 9 o Coxsackie A9	Lesiones petequiales diseminadas (también pueden ser maculopapulosas, vesiculares o urticarianas)	A menudo aparece en brotes	Faringitis, cefalea; meningitis aséptica por virus ECHO 9	199
Fiebre hemorrágica viral	Arbovirus (incluido el dengue) y arenavirus	Erupción petequial	Personas que han residido en zonas endémicas o han viajado a ellas, u otras formas de exposición a virus	Tríada de fiebre, estado de choque, hemorragia en mucosa o de tubo digestivo	204, 205
Púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico-urémico	Diarrea sanguinolenta idiopática causada por bacterias productoras de toxina shiga (p. ej., *Escherichia coli* O157:H7), deficiencia de ADAMTS13 (separa el factor de Von Willebrand), fármacos (p. ej., quinina, quimioterapia, inmunosupresión)	Petequias	Personas con gastroenteritis por *E. coli* O157:H7 (en especial niños); antineoplásicos; infección por VIH; enfermedades autoinmunitarias; embarazadas o mujeres puerperio	Fiebre (no siempre surge); anemia hemolítica microangiopática; trombocitopenia, disfunción de riñones y de sistema nervioso; los datos de estudios de coagulación son normales	54, 96, 111, 156, 161
Afección de vasos de pequeño calibre de la piel (vasculitis leucocitoclástica)	Infecciones (que incluyen las causadas por *Streptococcus* grupo A, hepatitis viral), fármacos, y causas idiopáticas	Lesiones purpúricas palpables en brotes en piernas u otras zonas inferiores; pueden tornarse vesiculosas o ulcerosas	Aparece en enfermedades de muy diversa índole y que incluyen enfermedades del tejido conjuntivo, crioglobulinemia, neoplasias malignas, púrpura de Henoch-Schonlein (HSP); más frecuente en niños	Fiebre (no siempre presente), malestar general, artralgias, mialgias; vasculitis sistémica en algunos casos; en HSP a menudo hay daño de riñones, articulares y vías gastrointestinales	54
Exantemas con úlceras, escaras, o ambas					
Tifus de la maleza; fiebres exantemáticas por *Rickettsia*; fiebre por mordedura de ratas;[e] *rickettsiosis* exantemática, ectima gangrenoso[h]	—	—	—	—	—[f]
Tularemia	*Francisella tularensis*	Forma ulceroglandular; pápula dolorosa y eritematosa que evoluciona a la forma de úlcera dolorosa y necrótica con bordes elevados; en 35% de los casos, erupciones (maculopapulosas, vesiculopapulosas, acneiformes, urticarianas, eritema nudoso o eritema multiforme)	Exposición a garrapatas, insectos voladores hematófagos y animales infectados	Fiebre, cefalea, linfadenopatía	165
Carbunco	*Bacillus anthracis*	Pápula pruriginosa que se agranda y evoluciona hasta formar una úlcera indolora de 1 por 3 cm, rodeada de vesículas, y después se transforma en una escara central con edema; cicatriz residual	Exposición a animales o productos animales infectados u otra exposición a esporas del carbunco	Linfadenopatía, cefaleas	S2

[a] Véase "Erupciones purpúricas". [b] Véase "Eritemas exfoliativos confluyentes". [c] En la erliquiosis granulocitotrópica humana o anaplasmosis (causada por *Anaplasmaphagocytophila*; más frecuente en las regiones del oeste medio y del noreste de Estados Unidos), es raro el exantema. [d] Véase en "Fiebre hemorrágica viral", en "Erupciones purpúricas", la fiebre hemorrágica por dengue/síndrome de choque por dengue. [e] Véase "Exantemas maculopapulosos de distribución central". [f] Véanse los capítulos sobre la etiología específica. [g] Véase "Erupciones periféricas". [h] Véase "Erupciones vesiculoampollares o pustulosas".

SNC, sistema nervioso central; DIC, coagulación intravascular diseminada; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; HLA, antígeno leucocítico humano.

frambuesa, conjuntivitis, adenopatías y, a veces, anomalías cardiacas. El *síndrome del choque tóxico estreptocócico* **(cap. 143)** se manifiesta por hipotensión arterial, falla de múltiples órganos y, a menudo, una infección grave por estreptococos del grupo A (p. ej., fascitis necrosante). El *síndrome del choque tóxico estafilocócico* **(cap. 142)** también produce hipotensión y falla de múltiples órganos pero, por lo general, sólo se demuestra una colonización por *S. aureus*, no una infección grave por dicho microorganismo. El *síndrome estafilocócico de la piel escaldada* **(cap. 142)** ocurre sobre todo en adultos inmunodeprimidos y en niños. Suele haber un eritema generalizado evidente durante la fase prodrómica de fiebre y malestar; es característica la hipersensibilidad profunda provocada con la presión sobre la piel. En la fase de descamación, es fácil conseguir que se formen ampollas cutáneas al ejercer una ligera presión lateral (signos de Nikolsky). En su variante leve, hay exantema de tipo escarlatiforme, pero el paciente no tiene lengua en frambuesa ni palidez peribucal. A diferencia del síndrome estafilocócico de la piel escaldada, en el que el plano de despegamiento se sitúa en la superficie epidérmica, en la *necrólisis epidérmica tóxica* **(cap. 56)**, variante máxima del *síndrome de Stevens-Johnson*, el desprendimiento afecta la totalidad de la epidermis, lo que hace que la enfermedad sea grave. El *síndrome de la eritrodermia exfoliativa* **(caps. 54 y 56)** es una reacción grave vinculada a una intoxicación general que se debe muchas veces a eccemas, psoriasis, micosis fungoide o a una reacción farmacológica. La *reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales* (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) causada por antiepilépticos y antibióticos

Biblioteca Médica Virtual

(cap. 56) al principio es similar a una reacción farmacológica exantemática, pero muchos pacientes evolucionan a eritrodermia exfoliativa; se acompaña de falla de múltiples órganos; la mortalidad relacionada es cercana al 10%.

ERUPCIONES VESICULOAMPOLLARES O PUSTULOSAS

La *varicela* (cap. 188) es una enfermedad muy contagiosa que suele presentarse en invierno o primavera. En cualquier momento y dentro de una misma región del cuerpo, las lesiones de la varicela se encuentran en distintos estadios evolutivos. En los hospedadores inmunodeprimidos, las vesículas pueden carecer de la base eritematosa característica o mostrar un aspecto hemorrágico. Las lesiones de la *foliculitis por Pseudomonas* (cap. 159) también son pruriginosas y el aspecto inicial puede ser semejante al de la varicela. Sin embargo, esta forma de foliculitis se desarrolla a menudo como brotes después que la persona se baña con agua caliente en tinas o balnearios, y las lesiones surgen en regiones cubiertas por los trajes de baño (bañadores). Las lesiones de la *viruela* (cap. S2) también tienen aspecto similar a las de la varicela, pero todas están en la misma fase de evolución en una región particular. Las lesiones de la viruela se localizan preferentemente en la cara y las extremidades, en tanto que las de la varicela lo hacen más bien en el tronco. La *infección por virus de herpes simple* (cap. 187) se caracteriza por las típicas vesículas en grupos sobre una base eritematosa. La infección primaria de tipo herpético se acompaña de fiebre y efectos tóxicos, en tanto que la forma recurrente es menos intensa seguida de pústulas. La *rickettsiosis exantemática* (cap. 182) suele verse en el medio urbano y se caracteriza por vesículas seguidas de pústulas. Se puede distinguir de la varicela por la presencia de una escara en el sitio de la picadura del ácaro del ratón y la base de placa o pápula de cada vesícula. La *pustulosis exantematosa generalizada aguda* (AGEP, *acute generalized eruptive pustulosis*) se sospecha en personas con fiebre aguda y que toman fármacos nuevos, sobre todo anticonvulsivos o antibióticos (cap. 56). La infección diseminada por *Vibrio vulnificus* (cap. 163) o el *ectima gangrenoso* por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 159) deben sospecharse en pacientes inmunodeprimidos con septicemia y ampollas hemorrágicas.

ERUPCIONES SIMILARES A LA URTICARIA

Las personas que padecen la urticaria clásica ("ronchas") experimentan reacciones de hipersensibilidad que no van acompañadas de fiebre. Cuando hay fiebre, las erupciones urticarianas suelen deberse a *vasculitis urticariana* (cap. 356). A diferencia de las lesiones de la urticaria clásica, que duran hasta 24 h, estas otras lesiones persisten de tres a cinco días. Sus causas incluyen la enfermedad del suero (inducida a menudo por fármacos como penicilina, sulfamidas, salicilatos o barbitúricos), enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren) e infecciones (p. ej., virus de la hepatitis B, enterovirus o parásitos). Las neoplasias malignas (en especial linfomas) también pueden causar fiebre y urticaria crónica (cap. 54).

ERUPCIONES NODULARES

En personas inmunodeprimidas, las lesiones nodulares suelen depender de una infección diseminada. Los pacientes con *candidosis* diseminada (a menudo por *Candida tropicalis*) pueden presentar la tríada de fiebre, mialgias y exantemas nodulares (cap. 211). Las lesiones de *criptococosis* diseminada (cap. 210) pueden simular a las del molusco contagioso (cap. 191). Cuando los nódulos se necrosan, debe sospecharse *aspergilosis* (cap. 212) o *mucormicosis* (cap. 213). El *eritema nudoso* se manifiesta por nódulos muy dolorosos en las extremidades inferiores. Debe pensarse en el *síndrome de Sweet* (cap. 54) en individuos con múltiples nódulos y placas, a menudo tan edematosos que adoptan el aspecto de vesículas o ampollas. El síndrome de Sweet puede desarrollarse en personas con infección, enfermedad intestinal inflamatoria o neoplasia maligna; también puede ser resultado de fármacos.

ERUPCIONES PURPÚRICAS

La *meningococcemia aguda* (cap. 150) se manifiesta de manera clásica en los niños con un exantema petequial, aunque las primeras lesiones pueden palidecer con la compresión o parecerse a las de la urticaria. En el diagnóstico diferencial de la meningococcemia aguda, se considera la RMSF; la *infección por virus ECHO 9* (cap. 199) también puede simularla; los pacientes deben tratarse como si tuvieran una septicemia bacteriana, ya que resulta imposible diferenciar con oportunidad estos padecimientos. Las grandes zonas equimóticas de la *púrpura fulminante* (caps. 150 y 297) reflejan coagulación intravascular diseminada grave que puede tener causas infecciosas o no infecciosas. Las lesiones de la *meningococcemia crónica* (cap. 150) pueden adoptar diversos aspectos, entre ellos el petequial. En las piernas pueden desarrollarse nódulos purpúricos similares a los del eritema nudoso, aunque sin su intensa sensibilidad. Las lesiones de la *gonococcemia diseminada* (cap. 151) son pústulas hemorrágicas peculiares, escasas y cuantificables, ubicadas por lo general cerca de las articulaciones. Las lesiones de la meningococcemia crónica y las de la gonococcemia pueden ser indistinguibles en cuanto a su aspecto y distribución. En los pacientes con antecedentes de un viaje compatible y una erupción petequial hay que pensar en *fiebre hemorrágica viral* (caps. 204 y 205). La *púrpura trombocitopénica trombótica* (caps. 54, 96 y 111) y el *síndrome hemolítico-urémico* (caps. 111, 156 y 161) se relacionan muy de cerca y constituyen causas no infecciosas de fiebre y petequias. La *vasculitis cutánea de vaso pequeño* (*vasculitis leucocitoclástica*) se manifiesta como púrpura palpable y tiene múltiples causas (cap. 54).

ERUPCIONES CON ÚLCERAS O ESCARAS

La presencia de una úlcera o una escara en el contexto de una erupción más amplia puede ser importante para el diagnóstico. La presencia de una escara puede indicar el diagnóstico de *tifus de la maleza* o *rickettsiosis exantemática* (cap. 182) en el ambiente apropiado. En otras enfermedades (como el carbunco) (cap. S2), la única manifestación cutánea puede ser una úlcera o una escara.

LECTURAS ADICIONALES

CHERRY JD: Cutaneous manifestations of systemic infections, in *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases,* 7th ed. JD CHERRY *et al.* (eds). Houston, Elsevier Saunders, 2014, pp 741-768.

WEBER DJ *et al.*: The acutely ill patient with fever and rash, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* vol 1, 8th ed. JI BENNETT *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015, pp 732–747.

WOLFF K *et al.*: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology,* 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2013.

WOLFF K *et al.* (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine,* 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.

17 Fiebre de origen desconocido

Chantal P. Bleeker-Rovers, Jos W. M. van derMeer

DEFINICIÓN

Los médicos a menudo se refieren a cualquier enfermedad febril sin una causa evidente inicial como *fiebre de origen desconocido* (FUO, *fever of unknown origin*). La mayoría de las enfermedades febriles se resuelve antes de hacer el diagnóstico o desarrollan características distintivas que conducen a un diagnóstico. El término *FUO* debe reservarse para enfermedades febriles prolongadas sin una etiología establecida pese a la valoración intensiva y pruebas diagnósticas. Este capítulo se enfoca en la FUO típica del paciente adulto.

Al inicio, la FUO fue definida por Petersdorf y Beeson en 1961 como una enfermedad con duración >3 semanas con fiebre ≥38.3 °C (101 °F) en dos ocasiones y diagnóstico incierto a pesar de una semana de valoración intrahospitalaria. Hoy en día, la mayoría de los pacientes con FUO se hospitaliza si sus condiciones clínicas lo ameritan, pero no sólo para estudio diagnóstico; así, el requerimiento de la valoración intrahospitalaria se eliminó de la definición. Otra modificación a la definición fue la exclusión de pacientes inmunodeprimidos cuyo estudio amerita una estrategia diagnóstica y terapéutica diferente. Para la comparación óptima de pacientes con FUO en distintas áreas geográficas, se propuso cambiar el criterio cuantitativo (diagnóstico desconocido después de una semana de valoración) a un criterio cualitativo que requiere la realización de una lista específica de investigaciones. Por tanto, la FUO se define como:

1. Fiebre >38.3 °C (101 °F) al menos en dos ocasiones
2. Duración ≥3 semanas de la enfermedad
3. Sin compromiso inmunitario conocido
4. Diagnóstico que sigue siendo dudoso después de realizar la anamnesis y la exploración física minuciosas, así como los estudios obligados siguientes: tasa de eritrosedimentación (ESR; *erythrocyte sedimentation rate*) y el nivel de proteína C-reactiva (CRP, *C-reactive protein)*; recuento de plaquetas, leucocitos y recuento diferencial; medición de los niveles

Biblioteca Médica Virtual

de hemoglobina, electrólitos, creatinina, proteínas totales, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatina cinasa, ferritina, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide; electroforesis de proteínas; análisis de orina; cultivo de sangre; ($n = 3$); cultivos de orina; radiografías de tórax, ecografía de abdomen, así como prueba cutánea de tuberculina (TST, *tuberculin skin test*); o cuantificación de la liberación de interferón γ (IGRA, *interferon γ release assay*).

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La variedad de causas de la FUO ha evolucionado con el tiempo como resultado de cambios en el espectro de enfermedades que causan FUO, el uso diseminado de antibióticos y la disponibilidad de nuevas técnicas diagnósticas. Por ejemplo, el porcentaje de casos originados por abscesos intraabdominales y tumores ha disminuido por la detección oportuna con tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y ecografía. Además, la endocarditis infecciosa es una causa menos frecuente por la mejora en técnicas de hemocultivo y ecocardiografía. En cambio, algunos diagnósticos, como la infección aguda por VIH, se desconocían hace 40 años.

El **cuadro 17-1** resume los hallazgos de estudios grandes sobre FUO realizados en los últimos 25 años. En términos generales, las infecciones abarcan el 25% de los casos de FUO en países occidentales. Le siguen en frecuencia las enfermedades inflamatorias no infecciosas (NIID, *non infectious inflamatory disease)* (que incluyen las "colagenopatías o enfermedades reumáticas"; síndromes de vasculitis, trastornos granulomatosos y síndromes autoinflamatorios) y neoplasias. En áreas geográficas no occidentales, las infecciones son una causa mucho más frecuente de FUO (43 frente al 17%), mientras que las proporciones de casos de NIID y neoplasias fueron similares. Hasta el 50% de los casos causados por infecciones en pacientes con FUO fuera de países occidentales es por tuberculosis, que es una causa menos frecuente en Estados Unidos y Europa occidental. Es probable que el número de pacientes con FUO diagnosticados con NIID no disminuya en el futuro próximo, ya que en estas enfermedades la fiebre puede preceder por meses a las manifestaciones más típicas o la evidencia serológica. Además, muchas NIID sólo pueden diagnosticarse después de observación prolongada y exclusión de otras enfermedades.

En países del Occidente la proporción de pacientes en quienes no se confirma el diagnóstico es mayor a la observada en poblaciones no occidentales, y ha sido cada vez mayor, en comparación con las cifras publicadas en estudios hechos antes del decenio de 1990. Un factor importante que contribuye a una tasa de falla diagnóstica al parecer elevada es que por lo general, el diagnóstico se establece antes de tres semanas, ya que los pacientes con fiebre tienden a buscar atención médica pronto y se dispone de mejores técnicas diagnósticas, como CT e imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Por tanto, sólo los casos más difíciles de diagnosticar cumplen todavía los criterios de FUO. Además, hoy en día la mayoría de los pacientes con FUO sin diagnóstico evolucionan bien, por lo que puede usarse una estrategia menos agresiva en pacientes con condiciones clínicas estables una vez que se descartan en medida razonable las enfermedades con consecuencias terapéuticas o diagnósticas inmediatas. Este factor puede ser muy relevante para personas con fiebre recurrente que permanecen asintomáticas entre los episodios febriles. En sujetos con fiebre recurrente (episodios repetidos de fiebre intercalados

CUADRO 17-1 Etiología de la FUO en los últimos 25 años: datos de estudios grandes de FUO

PRIMER AUTOR (PAÍS, AÑO DE PUBLICACIÓN)	NÚM. DE PACIENTES (PERIODO DE INCLUSIÓN)	PORCENTAJE DE CASOS POR LA CAUSA SEÑALADA				
		INFECCIONES	ENFERMEDADES INFLAMATORIAS NO INFECCIOSAS	NEOPLASIAS	DIVERSOS	DESCONOCIDO
Países occidentales						
De Kleijn *et al.* (Países Bajos, 1997)	167 (1992-1994)	26	24	13	8	30
Vanderschueren *et al.* (Bélgica, 2003)	185 (1990-1999)	11	18	10	8	53
Hot *et al.* (Francia, 2005)	280 (1995-2005)	11	20	27	9	33
Zenone *et al.* (Francia, 2006)	144 (1999-2005)	23	26	10	15	26
Bleeker-Rovers (Países Bajos, 2007)	73 (2003-2005)	16	22	7	4	51
Mansueto *et al.* (Italia, 2008)	91 (1991-2002)	32	12	14	10	32
Vanderschuerner *et al.* (Bélgica, 2009)	114 (2003-2007)	15	22	13	10	40
Efstathiou *et al.* (Grecia, 2010).	112 (2001-2007)	30	33	11	5	21
Pedersen *et al.* (Dinarmarca, 2012)	52 (2005-2010)	19	33	8	0	40
Robine *et al.* (Francia, 2014)	103 (2002-2012)	12	30	3	5	51
Vanderschueren *et al.* (Bélgica, 2014)	436 (2000-2010)	17	24	11	10	39
Total	**1 757**	**19**	**24**	**12**	**8**	**38**
Otras regiones geográficas						
Tabak *et al.* (Turquía, 2003)	117 (1984-2001)	34	29	19	4	14
Saltoglu *et al.* (Turquía, 2004)	87 (1994-2002)	59	18	14	2	7
Ergonul *et al.* (Turquía, 2005)	80 (1993-1999)	52	16	18	3	11

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 17-1 Etiología de la FUO en los últimos 25 años: datos de estudios grandes de FUO (*continuación*)

PRIMER AUTOR (PAÍS, AÑO DE PUBLICACIÓN)	NÚM. DE PACIENTES (PERIODO DE INCLUSIÓN)	PORCENTAJE DE CASOS POR LA CAUSA SEÑALADA				
		INFECCIONES	ENFERMEDADES INFLAMATORIAS NO INFECCIOSAS	NEOPLASIAS	DIVERSOS	DESCONOCIDO
Brahim *et al.* (Turkey, 2005)	97 (1990-2005)	36	8	16	5	35
Chin *et al.* (Taiwán, 2006)	94 (2001-2002)	57	7	9	9	18
Colpan *et al.* (Turquía, 2007)	71 (2001-2004)	45	27	14	6	9
Hu *et al.* (China, 2008)	142 (2002-2003)	36	32	13	5	14
Kucukardali *et al.* (Turquía, 2008)	154 (2003-2004)	34	31	14	5	16
Ali-Eldin *et al.* (Egipto, 2011)	93 (2009-2010)	42	15	30	0	12
Bandyopadhya *et al.* (India, 2011)	164 (2008-2009)	55	11	22	0	12
Mete *et al.* (Turquía, 2012)	100 (2001-2009)	26	38	14	2	20
Ma *et al.* (China, 2012)	397 (2000-2009)	49	18	16	7	10
Ryuko *et al.* (Japón, 2013)	174 (2004-2010)	41	27	7	6	19
Mahmood *et al.* (Pakistán, 2013)	205 (2006-2011)	49	20	13	2	17
Alvi *et al.* (Irán, 2013)	106 (2007-2011)	44	18	12	10	15
Naito *et al.* (Japón, 2013)	121 (2011)	23	31	11	12	23
Yamanouchi *et al.* (Japón, 2014)	256 (1994-2012)	28	18	10	15	29
Moawad *et al.* (Turquía, 2014)	98 (1995-2008)	33	14	18	18	17
Yu *et al.* (China, 2014)	107 (2010-2011)	30	17	18	14	22
Mir *et al.* (India, 2014)	91 (2010-2012)	44	12	12	4	27
Kabapy *et al.* (Egipto, 2015)	979 (2009-2010)	79	17	1	1	2
Montasser *et al.* (Egipto, 2015)	217 (desconocido)	66	7	7	12	8
Popovsa-Jovicic *et al.* (Serbia, 2016)	74	38	26	15	18	4
Total	**4 024**	**43**	**20**	**14**	**7**	**16**

con intervalos afebriles de al menos dos semanas y remisión aparente de la enfermedad subyacente), la probabilidad de llegar a un diagnóstico etiológico es <50%.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la FUO es amplio, pero es importante recordar que casi siempre la FUO representa un cuadro atípico de una enfermedad bastante frecuente, y no una muy rara. El **cuadro 17-2** presenta las generalidades de las causas posibles de FUO. Los diagnósticos de enfermedades infecciosas más frecuentes son formas atípicas de endocarditis, diverticulitis, osteomielitis vertebral y tuberculosis extrapulmonar. La fiebre Q y la enfermedad de Whipple son muy poco comunes, pero siempre deben tenerse en mente como causa de FUO, ya que los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos. La prueba serológica para fiebre Q, causada por exposición a animales o productos animales, se realiza en pacientes que viven en un área rural o tienen antecedente de valvulopatía cardiaca, aneurisma aórtico o prótesis vascular. En pacientes con síntomas inexplicables referidos al sistema nervioso central (SNC), tubo digestivo o articulaciones, debe realizarse la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para *Tropheryma whipplei*. El viaje o residencia previa en países tropicales o en el suroeste americano obligan a considerar enfermedades infecciosas como paludismo, leishmaniosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis. La fiebre con signos de endocarditis y hemocultivos negativos representa un problema particular. La endocarditis con hemocultivo negativo puede deberse a bacterias difíciles de cultivar, como las bacterias con variantes nutricionales, organismos HACEK (*Haemophilus parainfluenzae, H. paraphrophilus, Aggregatibacter* sp. [*actinomycetemcomitans, aphrophilus*], *Cardiobacterium* sp. [*hominis, valvarum*], *Eikenella corrodens* y

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 17-2 Todas las causas publicadas de FUO[a]

Infecciones	
Bacterianas, inespecíficas	Absceso abdominal, anexitis, granuloma apical, apendicitis, colangitis, colecistitis, diverticulitis, endocarditis, endometritis, absceso epidural, catéter vascular infectado, prótesis articular infectada, artritis infecciosa, mionecrosis infecciosa, absceso intracraneal, absceso hepático, absceso pulmonar, malacoplaquia, mastoiditis, mediastinitis, aneurisma micótico, osteomielitis, enfermedad pélvica inflamatoria, prostatitis, pielonefritis, pileflebitis, absceso renal, flebitis séptica, sinusitis, espondilodiscitis, infección urinaria xantogranulomatosa.
Bacterianas, específicas	Actinomicosis, infección micobacteriana atípica, bartonelosis, brucelosis, infección por *Campylobacter*, infección por *Chlamydia pneumoniae*, meningococcemia crónica, ehrliquiosis, gonococcemia, legionelosis, leptospirosis, listeriosis, fiebre recurrente transmitida por piojos (*Borrelia recurrentis*), enfermedad de Lyme, leioidosis (*Pseudomonas pseudomallei*), infección por *Mycoplasma*, nocardiosis, psitacosis, fiebre Q (*Coxiella burnetii*), rickettsiosis, infección por *Spirillum minor*, o infección por *Streptobacillus moniliformis*, sífilis, fiebre recurrente transmitida por garrapata (*Borrelia duttonii*), tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea y otras salmonelosis, enfermedad de Whipple (*Tropheryma whipplei*), yersiniosis.
Micóticas	Aspergilosis, blastomicosis, candidosis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, infección por *Malassezia furfur*, paracoccidioidomicosis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, esporotricosis, cigomicosis.
Parasitarias	Amibiasis, babesiosis, equinococosis, faciolosis, paludismo, esquistosomosis, estrongiloidosis, toxocariosis, toxoplasmosis, triquinelosis, tripanosomosis, leishmaniosis visceral.
Virales	Fiebre por garrapata de Colorado, infección por coxsackievirus, infección por citomegalovirus, dengue, infección por virus Epstein-Barr, infección por hantavirus, hepatitis (A, B, C, D, E), herpes simple, infección por VIH, infección por virus herpes humano 6, infección por parvovirus, infección por virus de Nilo occidental.
Enfermedades inflamatorias no infecciosas	
Enfermedades reumáticas y autoinmunitarias sistémicas	Espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípidos, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Behçet, crioglobulinemia, dermatomiositis, síndrome de Felty, gota, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimiositis, pseudogota, artritis reactiva, policondritis recidivante, fiebre reumática, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.
Vasculitis	Vasculitis alérgica, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis de células gigantes/polimialgia reumática, granulomatosis con poliangitis, vasculitis por hipersensibilidad, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, vasculitis urticarial.
Enfermedades granulomatosas	Hepatitis granulomatosa idiopática, sarcoidosis.
Síndromes autoinflamatorios	Enfermedad de Still con inicio en el adulto, síndrome de Blau, CAPS[b] (síndromes periódicos relacionados con criopirina), enfermedad de Crohn, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor para IL-1), fiebre mediterránea familiar, síndrome hemofagocítico, síndrome por hiper-IgD (HIDS, también conocido como deficiencia de mevalonato cinasa), artritis idiopática juvenil, síndrome PAPA (artritis estéril piógena, piodermia gangrenosa y acné), síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis), pericarditis idiopática recurrente, SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteomielitis), síndrome de Schnitzler, TRAPS (síndrome periódico relacionado con el receptor para factor de necrosis tumoral).
Neoplasias	
Neoplasias malignas hematológicas	Amiloidosis, linfoma angioinmunoblástico, enfermedad de Castleman, enfermedad de Hodgkin, síndrome hipereosinofílico, leucemia, granulomatosis linfomatoide, histiocitosis maligna, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis, linfoma no Hodgkin, plasmacitoma, mastocitosis sistémica, crisis oclusiva vascular en la drepanocitosis.
Tumores sólidos	La mayoría de los tumores sólidos y metástasis pueden causar fiebre. Los causantes de FUO más frecuentes son los carcinomas mamario, colónico, hepatocelular, pulmonar, pancreático y de células renales.
Tumores benignos	Angiomiolipoma, hemangioma cavernoso del hígado, craneofaringioma, necrosis de tumor dermoide en síndrome de Gardner.
Diversas	
	ADEM (encefalomielitis diseminada aguda), insuficiencia suprarrenal, aneurismas, conducto torácico anómalo, disección aórtica, fístula aórtico-enteral, meningitis aséptica (síndrome de Mollaret), mixoma auricular, ingestión de levadura de cerveza, enfermedad de Caroli, embolia de colesterol, cirrosis, estado epiléptico parcial complejo, neutropenia cíclica, fiebre farmacológica, enfermedad de Erdheim-Chester, alveolitis alérgica extrínseca, enfermedad de Fabry, enfermedad facticia, pulmón de tragafuego, fiebre fraudulenta, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hamman-Rich (neumonía intersticial aguda), encefalopatía de Hashimoto, hematoma, neumonitis por hipersensibilidad, hipertrigliceridemia, hipopituitarismo hipotalámico, hidrocefalia idiopática con presión normal, pseudotumor inflamatorio, enfermedad de Kikuchi, dermatosis lineal por IgA, fibromatosis mesentérica, fiebre por vapores metálicos, alergia a la proteína de leche, distrofia miotónica, osteítis no bacteriana, síndrome tóxico por polvo orgánico, paniculitis, POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, cambios cutáneos), fiebre por vapores de polímero, síndrome posterior a lesión cardiaca, cirrosis biliar primaria, hiperparatiroidismo primario, embolia pulmonar, piodermia gangrenosa, fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Rosai-Dorfman, mesenteritis esclerosante, embolización de silicona, tiroiditis subaguda (de de Quervain), síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda), trombosis, nefritis tubulointersticial y síndrome de uveítis (TINU), colitis ulcerativa.
Trastornos en la termorregulación	
Central	Tumor cerebral, apoplejía, encefalitis, disfunción hipotalámica.
Periférico	Displasia ectodérmica anhidrótica, hipertermia inducida por el ejercicio, hipertiroidismo, feocromocitoma.

[a] Este cuadro incluye todas las causas de FUO descritas en la bibliografía. [b] CAPS incluye el síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CINCA, también conocido como enfermedad inflamatoria multiorgánica que inicia en la fase neonatal o NOMID), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) y síndrome de Muckle-Wells.

Kingella kingae, revisadas más adelante), *Coxiella burnetii* (como se indicó antes), *T. whipplei* y *Bartonella* sp. La endocarditis caquéctica es una enfermedad trombótica estéril que ocurre como fenómeno paraneoplásico, sobre todo en presencia de adenocarcinomas. La endocarditis estéril también se observa en el contexto del lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípidos.

De las NIID, la vasculitis de vasos grandes, polimialgia reumática, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar y enfermedad de Still con inicio en el adulto son diagnósticos muy comunes en pacientes con FUO. Los síndromes autoinflamatorios hereditarios son muy raros y casi siempre se observan en pacientes jóvenes. El síndrome de Schnitzler, que puede desarrollarse a cualquier edad, es infrecuente, pero a menudo puede diagnosticarse con facilidad en un paciente con FUO que presenta urticaria, dolor óseo y gammapatía monoclonal.

Aunque la mayoría de los tumores se manifiesta con fiebre, el linfoma maligno es por mucho el diagnóstico neoplásico más frecuente de FUO. La fiebre puede preceder a la linfadenopatía detectable en la exploración física.

Biblioteca Médica Virtual

Además de la fiebre causada por fármacos y la hipertermia inducida por el ejercicio, ninguna de las causas diversas de fiebre es muy frecuente en los pacientes con FUO. Todos los fármacos pueden causar fiebre, incluso después del uso prolongado. La *fiebre inducida por fármacos*, incluida la reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms;* **fig. A1-48**), a menudo se acompaña de eosinofilia y linfadenopatía, que puede ser extensa. Los fármacos que causan fiebre con mayor frecuencia son: alopurinol, carbamazepina, lamotrigina, difenilhidantoinato, sulfasalazina, furosemida, antimicrobianos (en particular sulfonamidas, minociclina, vancomicina, β lactámicos e isoniazida), algunos fármacos cardiovasculares (p. ej., quinidina) y algunos antirretrovirales (p. ej., nevirapina). La *hipertermia inducida por ejercicio* **(caps. 15 y 455)** se caracteriza por aumento de la temperatura corporal relacionada con el ejercicio moderado a extenuante de 30 min a varias horas de duración, sin incremento en la concentración de CRP o ESR; por lo general, estos pacientes sudan durante el aumento de temperatura. La *fiebre simulada* (fiebre causada de manera artificial por el paciente, p. ej., por inyección IV de agua contaminada) se considera en todos los casos, pero es más frecuente entre mujeres jóvenes que trabajan en la atención a la salud. En la *fiebre fraudulenta*, el sujeto está normotérmico, pero manipula el termómetro. Las mediciones simultáneas en distintos sitios del cuerpo (recto, oído, boca) permiten detectar con facilidad este diagnóstico; otro dato es la disociación entre la frecuencia del pulso y la temperatura.

Estudios previos sobre FUO mostraron que un diagnóstico es más probable en ancianos que en personas más jóvenes. En muchos casos, la FUO en ancianos es una manifestación atípica de una enfermedad frecuente, y entre las más frecuentes están la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática. La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más frecuente en pacientes geriátricos con FUO, ocurre mucho más a menudo que en enfermos más jóvenes. Como muchas de estas enfermedades son tratables, vale la pena buscar la causa de la fiebre en pacientes ancianos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Fiebre de origen desconocido

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PRIMERA ETAPA

En la **figura 17-1** se muestra un algoritmo para los pacientes con FUO. El paso más importante en el estudio diagnóstico es buscar indicios con potencial diagnóstico (PDC, *potentially diagnostic clues*) mediante anamnesis completa y repetida, exploración física y las investigaciones obligadas mencionadas antes. Los *PDC* se definen como signos y síntomas de localización y anomalías que pueden señalar un diagnóstico. Aunque los PDC a menudo son engañosos, sólo con su ayuda puede hacerse una lista concisa de diagnósticos probables. La anamnesis debe incluir información sobre el patrón de la fiebre (continua o recurrente) y su duración, antecedentes médicos, consumo presente y reciente de fármacos, antecedentes familiares, antecedentes sexuales, país de origen, viajes recientes y remotos, exposiciones ambientales inusuales vinculadas con viajes o pasatiempos y contacto con animales. Se realiza una exploración física completa, con atención especial a ojos, ganglios linfáticos, arterias temporales, hígado, bazo, sitios de cirugía previa, superficie cutánea completa y mucosas. Antes de iniciar más pruebas diagnósticas, debe suspenderse el tratamiento antibiótico y glucocorticoide, que puede ocultar muchas enfermedades. Por ejemplo, los hemocultivos y otros tipos de cultivos no son confiables cuando las muestras se obtienen durante el tratamiento antibiótico, y el tamaño de los ganglios linfáticos crecidos casi siempre se reduce durante el tratamiento glucocorticoide, sin importar la causa de la linfadenopatía. A pesar del alto número de ecografías positivas falsas y la sensibilidad relativamente baja de las radiografías torácicas, la práctica de estas pruebas sencillas y económicas se mantiene como obligatoria en todos los pacientes con FUO para separar los casos causados por enfermedades de fácil diagnóstico de las que no lo son. Es preferible la ecografía abdominal a la CT abdominal, como prueba obligada, por su bajo costo, falta de exposición a la radiación y ausencia de efectos secundarios.

Son raras las ocasiones en que las pruebas bioquímicas (aparte de los análisis obligados necesarios para clasificar la fiebre del paciente como FUO) conducen a un diagnóstico definitivo en ausencia de PDC. El rendimiento diagnóstico de la serología inmunitaria, aparte de la incluida en las pruebas obligatorias, es relativamente bajo. Lo más frecuente es que estos análisis tengan resultados positivos falsos, en lugar de positivos verdaderos y tienen poca utilidad sin PDC que apunten a trastornos inmunitarios específicos. Los estudios de crioglobulinas parecen ser una herramienta de detección valiosa en pacientes con FUO, por la ausencia de síntomas específicos en muchos pacientes y el costo relativamente bajo de la prueba.

Se cultivan múltiples muestras sanguíneas en el laboratorio por el tiempo suficiente para permitir el crecimiento de organismos de cultivo difícil, como los del grupo HACEK. Se debe informar al laboratorio sobre la intención de buscar microorganismos inusuales. Deben usarse medios especializados cuando la anamnesis sugiera organismos infrecuentes, como *Histoplasma* o *Legionella*. La realización de ≥3 hemocultivos de un urocultivo es inútil en pacientes con FUO si no existen PDC (p. ej., sospecha elevada de endocarditis). La repetición de los cultivos de sangre u orina sólo es útil cuando las muestras previas se obtuvieron durante el tratamiento antibiótico o en la semana siguiente a su suspensión. La FUO con cefalea obliga al examen microbiológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar microorganismos, incluidos el virus herpes simple (HSV, en particular HSV-2), *Cryptococcus neoformans* y *Mycobacterium tuberculosis*. En la tuberculosis del SNC, el LCR casi siempre tiene concentraciones altas de proteína y bajas de glucosa, con pleocitosis mononuclear. La concentración de proteína en LCR varía de 100 a 500 mg/100 mL en la mayoría de los pacientes, la de glucosa es <45 mg/100 mL en 80% de los casos y el recuento celular usual en el LCR está entre 100 y 500 células/μL.

La serología microbiológica no debe incluirse en el estudio diagnóstico de pacientes sin PDC para infecciones específicas. Se incluye una TST en las pruebas obligatorias, pero puede tener resultados negativos falsos en pacientes con tuberculosis miliar, desnutrición o inmunodepresión. Aunque la prueba de liberación de interferón γ se modifica menos con la vacunación previa con bacilo de Calmette-Guérin o por infección con micobacterias no tuberculosas, su sensibilidad es similar a la de la TST; un resultado negativo en la TST o en la prueba de liberación de interferón γ no descarta el diagnóstico de tuberculosis. La tuberculosis miliar es muy difícil de diagnosticar. La enfermedad granulomatosa en el hígado o las muestras de biopsia de médula ósea siempre deben llevar a considerar (o reconsiderar) este diagnóstico. Si se sospecha tuberculosis miliar, la biopsia hepática para frotis acidorresistente, cultivo y PCR quizá tenga todavía el mejor rendimiento diagnóstico. Sin embargo, pueden considerarse las biopsias de médula ósea, ganglios linfáticos u otros órganos afectados.

El rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía, radiografía sinusal, examen radiográfico o endoscópico del tubo digestivo y broncoscopia es muy bajo en ausencia de PDC. Por tanto, estas pruebas no deben usarse como procedimientos de detección.

Después de identificar todos los PDC recuperados de la anamnesis, la exploración física y las pruebas obligatorias, debe hacerse una lista limitada de los diagnósticos más probables. Como la mayoría de las investigaciones sólo son útiles en pacientes con PDC para los diagnósticos que se buscan, los procedimientos diagnósticos adicionales deben limitarse a investigaciones específicas enfocadas en confirmar o descartar enfermedades de la lista. En la FUO hay diversos indicadores diagnósticos, pero pueden pasar inadvertidos en la exploración inicial, a menudo sólo se detectan después de un examen muy cuidadoso realizado más tarde. En ausencia de PDC, la anamnesis y la exploración física deben repetirse con regularidad. Uno de los primeros pasos debe ser descartar la fiebre simulada y la fraudulenta, sobre todo en pacientes sin signos de inflamación en las pruebas de laboratorio. Todos los fármacos, incluidos los que no requieren prescripción y los suplementos dietéticos, deben suspenderse al principio de la valoración para descartar la fiebre farmacológica. Si la fiebre persiste >72 h luego de suspender el fármaco sospechoso, es improbable que sea la causa. En pacientes sin PDC o sólo con PDC engañosos, la fundoscopia por un oftalmólogo, puede ser útil en la etapa inicial del estudio diagnóstico. Cuando las pruebas diagnósticas de la primera etapa no conducen a un diagnóstico, se realiza gammagrafía, sobre todo si la ESR o la CRP están elevadas.

Fiebre recurrente En estos pacientes, el estudio diagnóstico debe consistir en anamnesis minuciosa, exploración física y pruebas obligatorias. La búsqueda de PDC debe dirigirse a indicios que concuerden con síndromes recurrentes conocidos **(cuadro 17-3)**. Se solicita al paciente que regrese durante un episodio febril para repetir la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio durante la fase sintomática. Las pruebas diagnósticas adicionales, como la gammagrafía (véase adelante), sólo deben realizarse durante un episodio febril porque

Biblioteca Médica Virtual

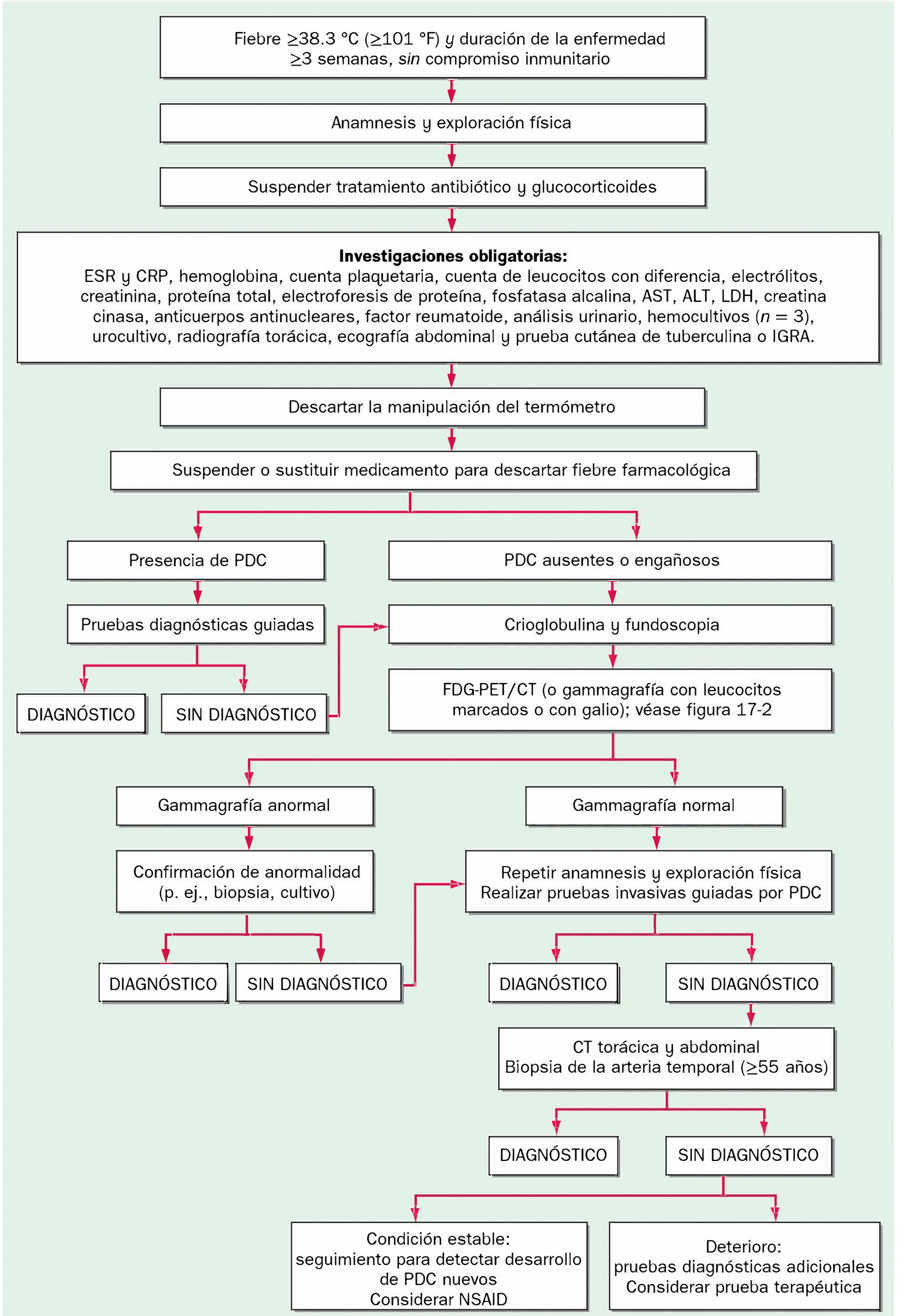


FIGURA 17-1 Valoración estructurada de pacientes con FUO. ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CRP, proteína C reactiva; ESR, velocidad de eritrosedimentación; FDG-PET/CT, tomografía por emisión de positrones de ^{18}F-fluorodesoxiglucosa combinada con CT de dosis baja; IGRA, cuantificación de la liberación de interferón γ; LDH, deshidrogenasa láctica; NSAID, fármacos antinflamatorios no esteroideos; PDC, indicios con potencial diagnóstico (todos los signos, síntomas y anomalías localizados que pueden señalar a un diagnóstico).

es probable que las anomalías no existan entre los episodios. En pacientes con fiebre recurrente >2 años, es muy improbable que la fiebre se deba a una infección o tumor maligno. Deben considerarse pruebas diagnósticas adicionales relacionadas con éstos sólo cuando haya PDC de infecciones, síndromes por vasculitis o neoplasias malignas, o cuando se deteriore la condición clínica del paciente.

Gammagrafía Es un método no invasivo que permite delinear focos en todas partes del cuerpo generados por los cambios funcionales de los tejidos; tiene una función importante en el diagnóstico de pacientes con FUO en la práctica clínica. Los métodos gammagráficos convencionales usados en la práctica clínica son la gammagrafía con citrato de ^{67}Ga y gammagrafía con leucocitos marcados con ^{111}In- o ^{99m}Tc. Las infecciones y los procesos inflamatorios focales también pueden detectarse con varias técnicas radiográficas, como CT, MRI y ecografía. Sin embargo, por la falta de cambios patológicos sustanciales en la fase inicial, los focos infecciosos e inflamatorios no pueden detectarse en ese momento. Además, es crucial distinguir entre lesiones infecciosas

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 17-3 Todas las causas publicadas de fiebre recurrente[a]

Infecciones	
Bacterianas, inespecíficas	Granuloma apical, diverticulitis, prostatitis, bacteremia recurrente causada por neoplasia colónica o infección focal persistente, celulitis recurrente, colangitis o colecistitis recurrente, neumonía recurrente, sinusitis recurrente, infección urinaria recurrente.
Bacterianas, específicas	Bartonelosis, brucelosis, gonococcemia crónica, meningococcemia crónica, fiebre recurrente transmitida por piojos (*Borrelia recurrentis*), melioidosis (*Pseudomonas pseudomallei*), fiebre Q (*Coxiella burnetii*), salmonelosis, infección por *Spirillum minor*, infección por *Streptobacillum moniliformis*, sífilis, fiebre recurrente transmitida por garrapatas (*Borrelia duttoni*), tularemia, enfermedad de Whipple (*Tropheryma whipplei*), yersiniosis
Micóticas	Coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis
Parasitarias	Babesiosis, paludismo, toxoplasmosis, tripanosomosis, leishmaniosis visceral.
Virales	Infección por citomegalovirus, infección por virus de Epstein-Barr, herpes simple
Enfermedades inflamatorias no infecciosas	
Enfermedades reumáticas y autoinmunitarias sistémicas	Espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípidos, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Behçet, crioglobulinemia, gota, polimiositis, pseudogota, artritis reactiva, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico
Vasculitis	Síndrome de Churg-Strauss, vasculitis de células gigantes/polimialgia reumática, vasculitis por hipersensibilidad, poliarteritis nodosa, vasculitis urticarial
Enfermedades granulomatosas	Hepatitis granulomatosa idiopática, sarcoidosis
Síndromes autoinflamatorios	Enfermedad de Still con inicio en el adulto, síndrome de Blau, CANDLE (síndrome de dermatitis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y aumento de la temperatura), CAPS[b] (síndromes periódicos relacionados con criopirina), enfermedad de Crohn, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor para interleucina-1), fiebre mediterránea familiar, síndrome hemofagocítico, síndrome por hiper-IgD (HIDS, también conocido como deficiencia de mevalonato cinasa), artritis idiopática juvenil, síndrome PAPA (artritis estéril piógena, piodermia gangrenosa y acné), síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis), pericarditis idiopática recurrente, SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteomielitis), síndrome de Schnitzler, TRAPS (síndrome periódico relacionado con el receptor para factor de necrosis tumoral)
Neoplasias	
	Linfoma angioinmunoblástico, enfermedad de Castleman, carcinoma colónico, craneofaringioma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, histiocitosis maligna, mesotelioma
Diversas	
	Insuficiencia suprarrenal, fístula aórtica-enteral, meningitis aséptica (síndrome de Mollaret), mixoma auricular, ingestión de levadura de cerveza, embolia de colesterol, neutropenia cíclica, fiebre farmacológica, alveolitis alérgica extrínseca, enfermedad de Fabry, enfermedad facticia, fiebre fraudulenta, enfermedad de Gaucher, neumonitis por hipersensibilidad, hipertrigliceridemia, hipopituitarismo hipotalámico, pseudotumor inflamatorio, fiebre por vapores metálicos, alergia a la proteína de leche, fiebre por vapores de polímero, embolia pulmonar, mesenteritis esclerosante
Trastornos en la termorregulación	
Central	Disfunción hipotalámica
Periférico	Displasia ectodérmica anhidrótica, hipertermia inducida por el ejercicio, feocromocitoma

[a] Este cuadro incluye todas las causas de fiebre recurrente descritas en la bibliografía. [b] CAPS incluye el síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CINCA, también conocido como enfermedad inflamatoria multiorgánica que inicia en la fase neonatal o NOMID), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) y síndrome de Muckle-Wells.

e inflamatorias agudas y los cambios residuales debidos a procesos de curación o cirugía. Por último, la CT y la MRI siempre aportan información sólo de una parte del cuerpo, mientras que la gammagrafía permite obtener una imagen del cuerpo completo.

Tomografía por emisión de positrones de fluorodesoxiglucosa La PET (*positron emission tomography*) con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG) es ahora un procedimiento imagenológico establecido en la FUO. La FDG se acumula en tejidos con una tasa elevada de glucólisis, lo que no sólo ocurre en células malignas, sino también en leucocitos activados, lo que permite obtener imágenes de procesos inflamatorios agudos y crónicos. La captación normal puede ocultar focos patológicos en el cerebro, corazón, intestino, riñones y vejiga. Es posible evitar la captación de FDG en el corazón, que "disimula" la endocarditis, con el consumo de una dieta con pocos carbohidratos antes de emprender PET. En pacientes con fiebre, la captación en la médula ósea a menudo aumenta de manera inespecífica por la activación de citocinas, que incrementan los transportadores de glucosa en las células medulares. En comparación con la gammagrafía convencional, la FDG-PET ofrece las ventajas de mayor resolución, mejor sensibilidad en infecciones leves crónicas y un alto grado de exactitud en el esqueleto central. Además, la captación vascular de FDG aumenta en pacientes con vasculitis **(fig. 17-2)**. Los mecanismos que inducen la captación de FDG no permiten distinguir entre la infección, inflamación estéril y neoplasia maligna. Sin embargo, como todos estos trastornos son causa de FUO, la FDG-PET puede usarse para guiar las pruebas diagnósticas adicionales (p. ej., biopsias dirigidas) que podrían conducir al diagnóstico final.

En años recientes, muchos estudios de cohortes y algunos metaanálisis se han centrado en el índice de confirmación diagnóstica de PET y PET/CT en casos de FUO. Tales estudios muestran gran variabilidad en cuanto a la selección y vigilancia de los pacientes, así como la selección de un punto de referencia estándar "normativo", pero todos los metaanálisis señalan un índice alto de confirmación diagnóstica de PET y PET/CT en la investigación de pacientes de FUO, con cifras combinadas de sensibilidad y especificidad (aproximadamente) del 85 y el 50%, respectivamente, y un índice de confirmación diagnóstica total cercana al 50% en el caso de PET/CT y 40%, en promedio, respecto a PET. En un estudio de pacientes con cifras normales de CRP y ESR, la FDG-PET no fue útil para el diagnóstico de FUO. En un metaanálisis del rendimiento y el índice de confirmación diagnósticos y el impacto en las decisiones terapéuticas de estudios de imagen nucleares en individuos con FUO, el índice de confirmación diagnóstica obtenido con el gammagrama de galio, varió del 21 al 54%, y en promedio, el sitio de origen de la fiebre fue localizado correctamente en 33%, en promedio, de los pacientes. Aún más, en el caso del gammagrama con galio, fue imposible obtener los resultados durante varios días, en tanto que con FDG-PET/CT, se obtuvieron en término de horas. En dicho metaanálisis, los cálculos del índice de confirmación diagnóstica del gammagrama de leucocitos marcados varió del 8 al 81%, y en forma global se pudo identificar con precisión la causa de la fiebre con base en los resultados del estudio de imagen sólo en 20% de los pacientes. Las comparaciones indirectas del rendimiento de la prueba sugirieron que PDG-PET/CT rebasaron a los de PDG-PET solos, gammagrama de galio y el gammagrama de leucocitos. En forma similar, las comparaciones indirectas del índice de confirmación diagnóstica sugirieron que hubo mayor posibilidad de que PDG-PET/CT, en comparación con estudios alternativos, que identificaran en forma exacta el origen de FUO.

Aunque las técnicas gammagráficas no aportan de manera directa un diagnóstico definitivo, a menudo identifican la localización anatómica de un proceso metabólico particular y con la ayuda de otras téc-

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 17-2 FDG-PET/CT en un paciente de FUO. Mujer de 72 años que acudió por primera vez con febrícula y fatiga intensa que había durado casi tres meses. Se hizo una anamnesis extensa, pero la paciente no señaló manifestaciones específicas ni había hecho viajes recientemente. Sus antecedentes fueron poco interesantes y no consumió fármaco alguno. En la exploración física, que incluyó la palpación de las arterias temporales, los resultados fueron normales. En los estudios de laboratorio se detectaron anemia normocítica, nivel de proteína C reactiva de 43 mg/L, velocidad de eritrosedimentación de 87 mm/h e hipoalbuminemia leve. Los resultados de estos estudios obligatorios fueron normales. Desde esa fecha no hubo "pistas" que pudieran confirmar el diagnóstico. Se practicaron FDG-PET/CT y dichos estudios mejoraron la captación de FDG en todas las grandes arterias (carótidas, yugulares y subclavias; aorta torácica y abdominal; iliacas, tumorales y poplíteas) y en partes blandas de hombros caderas y rodillas, hallazgos compatibles de inflamación de grandes vasos y polimialgia reumática. En término de una semana de haber comenzado la administración de 60 mg de prednisona una vez al día hubo recuperación completa. Después de un mes de administración la dosis de corticoesteroide se disminuyó en forma gradual.

nicas, como la biopsia o el cultivo, facilitan el diagnóstico y tratamiento oportunos. La captación patológica de FDG se erradica en poco tiempo con glucocorticoides en muchas enfermedades, como la vasculitis y el linfoma; por tanto, el uso de glucocorticoides debe suspenderse o posponerse hasta después de la FDG-PET. Los resultados informados en la bibliografía y las ventajas ofrecidas por la FDG-PET indican que las técnicas gammagráficas convencionales deben sustituirse por FDG-PET/CT en la investigación de pacientes con FUO en instituciones que cuentan con esta técnica. La FDG-PET/CT es un procedimiento relativamente costoso con disponibilidad limitada todavía, en comparación con la CT o la gammagrafía convencional. No obstante, la FDG-PET/CT puede ser rentable en el estudio diagnóstico de la FUO si se usa en una etapa inicial, ayuda a establecer un diagnóstico oportuno, lo que reduce días de hospitalización con fines diagnósticos y elimina pruebas innecesarias e inútiles.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN UNA ETAPA MÁS AVANZADA

En algunos casos es adecuado hacer pruebas más invasivas. Las anomalías detectadas con la gammagrafía a menudo deben confirmarse con examen patológico y cultivo de muestras de biopsia o ambos métodos. Si se identifica alguna linfadenopatía, se necesita obtener material del ganglio linfático para biopsia incluso si los ganglios afectados difícilmente son asequibles o si las biopsias previas no arrojaron resultados concluyentes. En caso de lesiones cutáneas, debe realizarse una biopsia de piel. En un estudio se realizaron ablación pulmonar en cuña, examen histológico de una amígdala extirpada y biopsia del peritoneo en vista de los PDC o resultados anormales en la FDG-PET, y se estableció un diagnóstico.

Si no se establece un diagnóstico a pesar de la gammagrafía y los exámenes histológicos o cultivos indicados por los PDC, deben considerarse las pruebas diagnósticas de detección de segunda etapa (fig. 17-1). En tres estudios, el rendimiento diagnóstico de la CT torácica y abdominal de detección en pacientes con FUO fue ~20%. La especificidad de la CT torácica fue ~80%, pero la de la CT abdominal varió entre 63 y 80%. A pesar de la especificidad relativamente baja de la CT abdominal y el escaso valor adicional probable de la CT torácica después de una FDG-PET normal, las CT torácica y abdominal pueden usarse como procedimientos de detección en una etapa ulterior del protocolo diagnóstico por su naturaleza no invasiva y su elevada sensibilidad. La aspiración de médula ósea pocas veces es útil en ausencia de PDC para trastornos medulares. Con la adición de FDG-PET, que es muy sensible para detectar el linfoma, carcinoma y osteomielitis, el valor de la biopsia de la médula ósea como procedimiento de detección se reduce aún más. Varios estudios mostraron una elevada prevalencia de arteritis de células gigantes entre los pacientes con FUO, con tasas de hasta 17% entre los ancianos. La arteritis de células gigantes a menudo afecta arterias grandes y casi siempre puede diagnosticarse con FDG-PET/CT. Sin embargo, todavía se recomienda la biopsia de la arteria temporal para pacientes ≥55 años de edad en una etapa avanzada del protocolo diagnóstico: la FDG-PET/CT no será útil en la vasculitis limitada a las arterias temporales por el diámetro pequeño de estos vasos y los altos niveles de captación de FDG en el cerebro que los cubre. Antes, a menudo se practicaban biopsias hepáticas como procedimiento de detección en pacientes con FUO. En dos estudios recientes, la biopsia hepática como parte de un protocolo diagnóstico en una etapa avanzada sólo tuvo utilidad en un paciente. Además, los resultados anormales de las pruebas de función hepática no son predictivos de una biopsia hepática diagnóstica en la FUO. La biopsia hepática es un procedimiento invasivo que conlleva la posibilidad de complicaciones, incluso la muerte. En consecuencia, será mejor no utilizarla para la detección sistemática en sujetos con FUO, salvo en aquellos con PDC de hepatopatía o tuberculosis miliar.

En pacientes con fiebre inexplicable después de todos los procedimientos mencionados, el último paso del estudio diagnóstico, que sólo tiene un rendimiento diagnóstico marginal, es muy caro y molesto para el paciente. Se recomienda repetir la anamnesis y exploración física minuciosas, y la revisión de los resultados de laboratorio e imágenes

Biblioteca Médica Virtual

(incluidas las de otros hospitales). El retraso diagnóstico a menudo se debe a la falta de identificación de los PDC en la información disponible. En estos pacientes con FUO persistente, es probable que sea mejor esperar el desarrollo de nuevos PDC que solicitar más estudios de detección. Sólo si la condición del paciente se deteriora sin proporcionar PDC nuevos, se realiza un estudio diagnóstico adicional.

TRATAMIENTO

Fiebre de origen desconocido

Las pruebas terapéuticas empíricas con antibióticos, glucocorticoides o fármacos antituberculosos deben evitarse en la FUO, salvo cuando el paciente se deteriora con rapidez después que las pruebas diagnósticas mencionadas no aportaron un diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y ANTITUBERCULOSO

El tratamiento antibiótico o antituberculoso puede disminuir de manera irrevocable la capacidad para cultivar bacterias o micobacterias de difícil cultivo. Sin embargo, la inestabilidad hemodinámica o la neutropenia son buenos indicadores para la antibioticoterapia empírica. Si TST o IGRA arroja resultados positivos o parece poco probable que exista enfermedad granulomatosa con anergia y sarcoidosis, se inicia un lapso de prueba con el tratamiento de la tuberculosis. Puede ser muy difícil obtener un diagnóstico rápido, sobre todo en la tuberculosis miliar. Si la fiebre no responde después de seis semanas de tratamiento antituberculoso empírico, se considera otro diagnóstico.

COLQUICINA, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y GLUCOCORTICOIDES

La colquicina es muy eficaz para evitar ataques de fiebre mediterránea familiar, pero no siempre es efectiva cuando un ataque está en proceso. Si se sospecha fiebre mediterránea familiar, la respuesta a la colquicina no es una herramienta diagnóstica del todo confiable en la fase aguda, pero la mayoría de los pacientes tiene mejorías notables con la colquicina en la frecuencia y la gravedad de los episodios febriles subsiguientes en semanas o meses. Por tanto, cabe probar la colquicina en personas con signos compatibles de poliserositis familiar recurrente, en particular en pacientes que provienen de una región con prevalencia alta. Si la fiebre persiste y el origen aún se desconoce después de completar las investigaciones de la fase avanzada, el tratamiento de apoyo con antinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) puede ser útil. La respuesta de la enfermedad de Still del adulto a los NSAID es drástica en algunos casos. Los efectos de los glucocorticoides en la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática también son impresionantes. Sin embargo, las pruebas terapéuticas empíricas iniciales con glucocorticoides disminuyen la probabilidad de llegar a un diagnóstico para el cual podría haber un tratamiento más específico y que puede salvar de la vida, como el linfoma maligno. La capacidad de los NSAID y los glucocorticoides para ocultar la fiebre al tiempo que permiten la diseminación infecciosa dicta que su uso debe evitarse, a menos que se descarten enfermedades infecciosas y linfoma maligno, y que la enfermedad inflamatoria sea probable, con capacidad para debilitar o poner en peligro al paciente.

ANAKINRA

La interleucina (IL) 1 es una citocina clave en la inflamación local y sistémica, así como en la respuesta febril. La disponibilidad de compuestos específicos dirigidos contra IL-1 reveló la función fisiopatológica de la inflamación mediada por IL-1 en una lista cada vez mayor de enfermedades. La anakinra, una forma recombinante del antagonista natural del receptor para IL-1 (IL-1Ra), bloquea la actividad de IL-1α e IL-1β. La anakinra es muy eficaz para tratar muchos síndromes autoinflamatorios como la poliserositis familiar recurrente, el síndrome periódico por criopirina, el síndrome periódico por los receptores del factor de necrosis tumoral, la deficiencia de la mevalonato cinasa (síndrome de hiper IgD) o el síndrome de Schnitzler. Hay una lista creciente de trastornos inflamatorios crónicos en los que la disminución de la actividad de IL-1 puede ser muy efectiva. Puede considerarse una prueba terapéutica con anakinra en pacientes con FUO sin diagnóstico después de las pruebas diagnósticas de etapa avanzada. Aunque la mayoría de los trastornos inflamatorios crónicos sin una causa conocida puede controlarse con glucocorticoides, la monoterapia con bloqueador de IL-1 permite un mejor control sin los efectos secundarios metabólicos, inmunitarios y gastrointestinales de los glucocorticoides.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad relacionada con FUO han disminuido de manera constante en las últimas décadas. La mayoría de los casos de fiebre se debe a enfermedades tratables y el riesgo de muerte vinculado con FUO depende de la enfermedad subyacente, por supuesto. En un estudio del grupo de los autores (cuadro 17-1), en el periodo de seguimiento de al menos seis meses, ninguno de los 37 pacientes con FUO sin diagnóstico murió; cuatro de 36 sujetos con diagnóstico murieron a causa de infección ($n = 1$) o neoplasia maligna ($n = 3$). En un estudio grande sobre el pronóstico de FUO (Vanderschueren *et al.*, 2014; cuadro 17-1), que incluyó a 436 pacientes, se señaló una tasa de 10% de mortalidad, y de ésta, el 68% dependió de enfermedad febril/cáncer en casi todos los casos. En ese estudio, fallecieron 4 de 168 pacientes en quienes no se confirmó el diagnóstico, y todos durante la primera hospitalización. En dos de estos enfermos el diagnóstico se hizo durante la necropsia (linfoma y neumonía). Otros estudios también demostraron que el cáncer causa la mayoría de las muertes relacionadas con FUO. El linfoma no Hodgkin se acompaña de una tasa de mortalidad alta desproporcionada. En la FUO no maligna, la tasa de mortalidad es muy baja. El resultado favorable en los pacientes sin diagnóstico confirma que las enfermedades ocultas potencialmente letales son muy inusuales y que rara vez se necesita tratamiento empírico con antibióticos, antituberculosos o glucocorticoides en pacientes estables. En regiones con menos recursos, las enfermedades infecciosas se mantienen como una causa sustancial de FUO y es posible que los resultados sean distintos.

LECTURAS ADICIONALES

Bleeker-Rovers CP *et al.*: A prospective multicenter study on fever of unknown origin: The yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) 86:26, 2007.

Knockaert DC *et al.*: Fever of unknown origin in adults: 40 years on. J Intern Med 253:263, 2003.

Mulders-Manders C *et al.*: Fever of unknown origin. Clin Med 15:280, 2015.

Takeuchi M *et al.*: Nuclear imaging for classical fever of unknown origin: Meta-analysis. J Nucl Med 57:1913, 2016.

Vanderschueren S *et al.*: Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. Acta Clin Belg 69:12, 2014.

Sección 3 Disfunción del sistema nervioso

18 Síncope

Roy Freeman

El síncope es la pérdida del estado de consciencia transitoria y autolimitada causada por insuficiencia global aguda de perfusión cerebral. El inicio es rápido, la duración corta y la recuperación espontánea y completa. Es necesario distinguir el síncope de otras causas de pérdida transitoria de la consciencia como convulsiones, isquemia vertebrobasilar, hipoxemia e hipoglucemia. Es frecuente un pródromo de síncope (*presíncope*), aunque la pérdida de la consciencia puede ocurrir sin síntomas prodrómicos. Estos últimos incluyen mareo, sensación de desmayo, debilidad, fatiga y trastornos visuales y auditivos. Las causas del síncope pueden dividirse en tres categorías generales: 1) síncope mediado por mecanismos neurales (también llamado *síncope reflejo* o *vasovagal*); 2) hipotensión ortostática, y 3) síncope cardiaco.

El síncope de causas neurales comprende un grupo heterogéneo de trastornos funcionales caracterizado por un cambio transitorio en los reflejos que mantienen la homeostasia cardiovascular. Se producen vasodilatación episódica (o pérdida del tono vasoconstrictor) y bradicardia en combinaciones variables, lo cual origina una falla temporal en el control de la presión sanguínea. En cambio, en pacientes con hipotensión ortostática por insuficiencia autonómica, estos reflejos homeostáticos cardiovasculares presentan un trastorno crónico. El síncope cardiaco quizá se genere por arritmias o cardiopatías estructurales que causan disminución del gasto cardiaco.

Biblioteca Médica Virtual

Las manifestaciones clínicas, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, las intervenciones terapéuticas y los pronósticos difieren mucho entre las tres causas.

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El síncope es una causa frecuente de consulta, constituye casi el 3% de las consultas al servicio de urgencias y 1% de todas las hospitalizaciones. El costo anual por hospitalizaciones relacionadas con síncope en Estados Unidos es cercano a 2 400 millones de dólares estadounidenses. El síncope tiene una incidencia acumulada en una vida completa de hasta el 35% en la población general. La incidencia máxima en los jóvenes ocurre entre los 10 y 30 años de edad, con una mediana del pico alrededor de los 15 años. Los mecanismos neurológicos son la causa del síncope en casi todos estos casos. En los ancianos se observa un incremento marcado en la incidencia de síncope después de los 70 años de edad.

En estudios poblacionales, el síncope de origen neurológico es la variedad más frecuente. La incidencia es un poco más alta en mujeres. En sujetos jóvenes a menudo existe un antecedente familiar en parientes de primer grado. La enfermedad cardiovascular por anomalías estructurales o arritmias es la siguiente causa más habitual en la mayoría de las series, sobre todo en los servicios de urgencias y en ancianos. Asimismo, la prevalencia de la hipotensión ortostática se eleva con la edad por la disminución en la capacidad de respuesta de los barorreflejos, la distensibilidad cardiaca disminuida y la atenuación del reflejo vestibulosimpático a causa del envejecimiento. En los ancianos, la hipotensión ortostática es mucho más frecuente en personas residentes de instituciones (54 a 68%) que en quienes permanecen en la comunidad (6%), una observación que tal vez se explique por la prevalencia de trastornos neurológicos predisponentes, alteraciones fisiológicas y el uso de fármacos vasoactivos entre dichos residentes.

En general, el pronóstico después de un solo episodio de síncope en todos los grupos de edad es benigno. En particular, el síncope no cardiaco e inexplicable en jóvenes tiene un pronóstico excelente; la esperanza de vida no se modifica. En cambio, el síncope causado por un trastorno cardiaco, ya sea cardiopatía estructural o arritmia primaria, se acompaña de un mayor riesgo de muerte súbita y mortalidad por otras causas. De igual manera, la tasa de mortalidad aumenta entre personas con síncope consecutivo a hipotensión ortostática relacionada con la edad y los padecimientos concomitantes **(cuadro 18-1)**.

FISIOPATOLOGÍA

La postura vertical impone un estrés fisiológico especial a los seres humanos; aunque no todos, los episodios de síncope tienen lugar durante la posición de pie. La bipedestación produce estancamiento de 500 a 1 000 mL de sangre en las extremidades inferiores y la circulación esplácnica. Hay un descenso en el retorno venoso al corazón y se reduce el llenado ventricular, lo cual disminuye el gasto cardiaco y la presión sanguínea. Estos cambios hemodinámicos inducen una respuesta refleja compensadora que se inicia en los barorreceptores del seno carotídeo y el cayado aórtico; el resultado es aumento de las señales simpáticas y decremento de la actividad nerviosa vagal **(fig. 18-1)**. El reflejo aumenta la resistencia periférica, el retorno venoso al corazón y el gasto cardiaco, situaciones que limitan la caída de la presión sanguínea. Si esta respuesta falla, como la causa de la hipotensión ortostática crónica y como fenómeno transitorio en el síncope por mecanismos neurales, se produce hipoperfusión cerebral.

El síncope es una consecuencia de hipoperfusión cerebral global y, por tanto, expresa una falla en los mecanismos autorreguladores de la perfusión cerebral. Los factores miógenos, los metabolitos locales y, en menor medida, el control neurovascular autonómico, conforman las bases de la autorregulación de la perfusión cerebral **(cap. 301)**. La latencia de la respuesta de autorregulación es de 5 a 10 s. De forma característica, el flujo cerebral fluctúa entre 50 y 60 mL/min por 100 g de tejido cerebral y se mantiene relativamente constante con presiones de perfusión desde 50 hasta 150 mm Hg. La interrupción de la perfusión por 6 a 8 s causa pérdida de la consciencia, mientras que esta última se altera cuando el flujo disminuye hasta 25 mL/min por 100 g de tejido cerebral.

Desde el punto de vista clínico, una reducción súbita en la presión sanguínea sistólica a ~50 mm Hg o menos genera un síncope. Por tanto, el descenso del gasto cardiaco o la resistencia vascular sistémica (determinantes de la presión sanguínea) o ambos, son los factores fisiopatológicos subyacentes del síncope. Las causas frecuentes de gasto cardiaco incluyen disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo; aumento de la presión torácica; embolia pulmonar masiva; bradiarritmias y taquiarritmias; cardiopatía valvular y disfunción miocárdica. La resistencia vascular sistémica puede disminuir por enfermedades de los sistemas nerviosos autónomos (SNA) central y periférico (SNP), fármacos simpatolíticos y, de forma transitoria, durante el síncope de origen neurológico. El aumento en la resistencia vascular cerebral, casi siempre debida a hipocapnia inducida por hiperventilación, también participa en la fisiopatología del síncope.

En sujetos con síncope ocurren dos patrones de cambios en la electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*). El primero es un patrón "lento-plano-lento" **(fig. 18-2)** en el que la actividad normal de fondo se sustituye con ondas delta lentas de gran amplitud. Esto va seguido por el aplanamiento súbito del EEG (cese o atenuación de la actividad cortical) seguido del regreso de las ondas lentas y luego por la actividad normal. El segundo, el "patrón lento", se caracteriza por aumento y disminución de actividad sólo de ondas lentas. El aplanamiento EEG que ocurre en el patrón lento-plano-lento es marcador de una hipoperfusión cerebral más grave. A pesar de la presencia de movimientos mioclónicos y otra actividad motora durante algunos episodios de síncope, no hay descargas convulsivas en el EEG.

CUADRO 18-1 Características de alto riesgo que son indicación de hospitalización o valoración intensiva del síncope

Dolor torácico que sugiera isquemia coronaria
Manifestaciones de insuficiencia cardiaca congestiva
Valvulopatía moderada o grave
Cardiopatía estructural moderada o grave
Manifestaciones electrocardiográficas de isquemia
Antecedente de arritmias ventriculares
Intervalo QT prolongado (>500 ms)
Bloqueo sinoauricular repetitivo o pausas sinusales
Bradicardia sinusal persistente
Bloqueo bifascicular o trifascicular, o retraso en la conducción intraventricular con duración de QRS ≥120 ms
Fibrilación auricular
Taquicardia ventricular no sostenida
Antecedente familiar de muerte súbita
Síndromes de preexcitación
Patrón de Brugada en el ECG
Palpitaciones al momento del síncope
Síncope en reposo o durante el ejercicio

CLASIFICACIÓN

SÍNCOPE POR MECANISMOS NEUROLÓGICOS

El síncope (reflejo; vasovagal) mediado por dichos mecanismos es la vía final de un complejo arco reflejo del SNC y el SNP. Se observa un cambio súbito y transitorio en la actividad eferente autonómica con señales parasimpáticas aumentadas, además de inhibición simpática (la respuesta vasopresora), lo que causa bradicardia, vasodilatación y descenso del tono vasoconstrictor o ambos factores. La caída consecuente en la presión sanguínea sistémica puede reducir el flujo sanguíneo cerebral por debajo del límite compensatorio de la autorregulación **(fig. 18-3)**. Para causar un síncope mediado por mecanismos neurales es necesario que el SNA sea funcional, a diferencia del síncope causado por una falla autonómica (descrita más adelante).

Muchos mecanismos desencadenantes de la parte aferente del arco reflejo pueden causar un síncope mediado por mecanismos neurales. En algunas situaciones es posible identificarlos con claridad, como el seno carotídeo, el tubo digestivo o la vejiga. Sin embargo, a menudo el elemento desencadenante es menos fácil de identificar y la causa es multifactorial. En estas circunstancias es probable que las distintas vías aferentes converjan en la red autonómica central del bulbo que integra los impulsos neurales y media la respuesta vasodepresora-bradicárdica.

Clasificación del síncope mediado por mecanismos neurológicos El síncope mediado por dichos mecanismos puede subdividirse según la vía aferente y el agente desencadenante. El síncope vasovagal (desmayo común) se produce por emoción intensa, dolor o estrés ortostático, mientras que los síncopes reflejos situacionales tienen estímulos localizados específicos que generan la vasodilatación y la bradicardia reflejas que

Biblioteca Médica Virtual

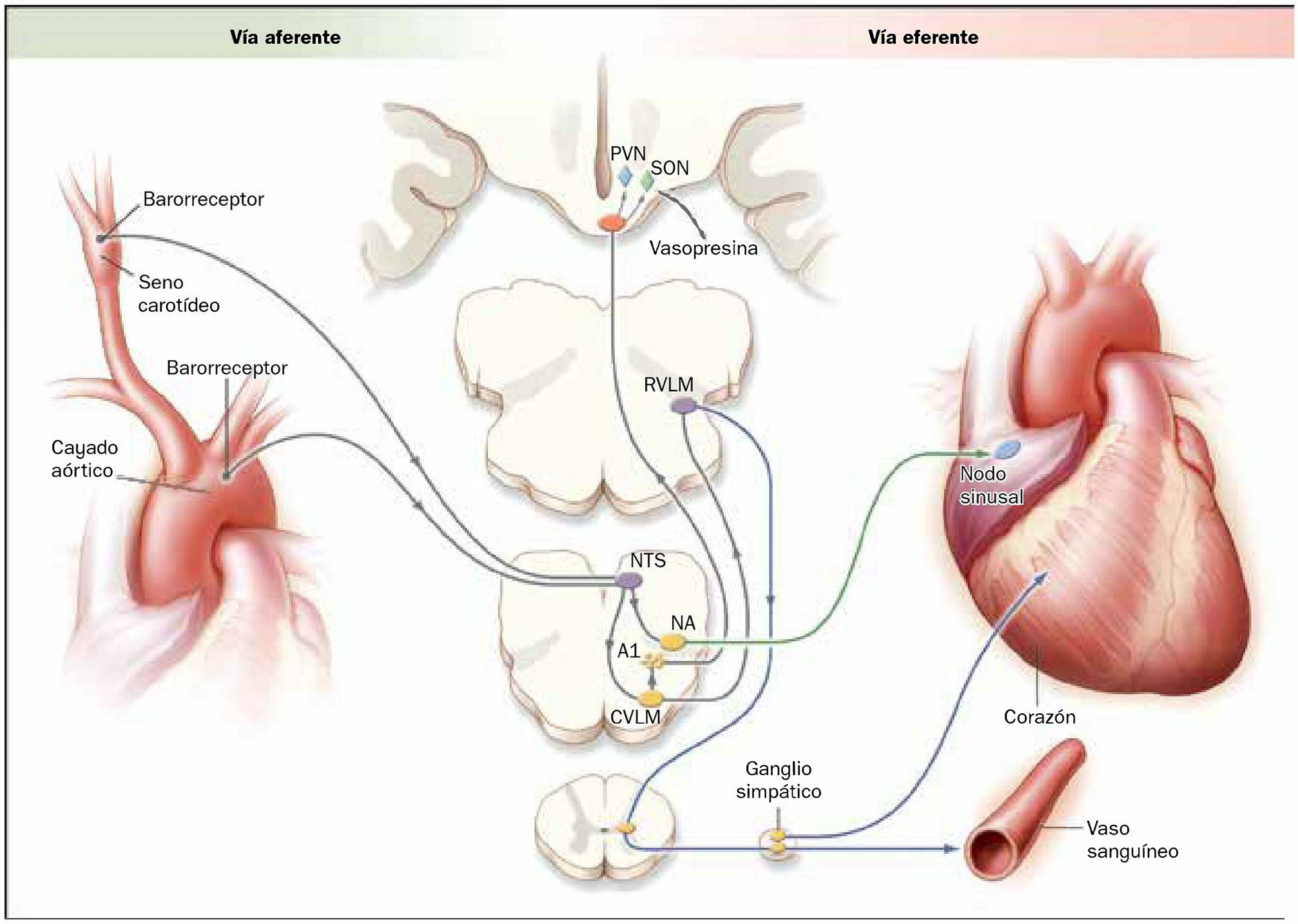


FIGURA 18-1 El barorreflejo. Un descenso de la presión arterial quita carga a los barorreceptores (terminaciones de las fibras aferentes de los nervios glosofaríngeo y vago) situados en el seno carotídeo y el cayado aórtico. Esto disminuye los impulsos aferentes que son relevados de estos mecanorreceptores por los nervios glosofaríngeo y vago hacia el núcleo del haz solitario en la parte dorsomedial del bulbo raquídeo. La disminución de la actividad aferente del barorreceptor reduce las señales nerviosas vagales hacia el nódulo sinusal a través de las conexiones neuroanatómicas del núcleo del haz solitario con el núcleo ambiguo (NA, *nucleus ambiguus*). Existe un aumento en la actividad eferente simpática mediado por las proyecciones del núcleo del haz solitario hacia la parte ventrolateral del bulbo raquídeo (CVLM, *cauda ventrolateral medulla*) (una vía excitadora) y de ahí, a la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo (RVLM, *rostral ventrolateral medulla*) (una vía inhibidora). Por tanto, la activación de las neuronas presimpáticas de RVLM como respuesta a la hipotensión se debe sobre todo a la desinhibición. Como respuesta al descenso sostenido en la presión arterial, hay liberación de vasopresina mediada por proyecciones del grupo celular noradrenérgico A1 de la parte ventrolateral del bulbo raquídeo. Esta proyección activa a las neuronas productoras de vasopresina en la porción magnocelular del núcleo paraventricular (PVN, *paraventricular nucleus*) y el núcleo supraóptico (SON, *supraoptic nucleus*) del hipotálamo. El color *azul* identifica las neuronas simpáticas y el *verde* las parasimpáticas. *(Tomada de R. Freeman: N Engl J Med 358:615, 2008.)*

desencadenan síncope. Ya se identificaron los mecanismos subyacentes y se delineó la fisiopatología de la mayoría de los síncopes reflejos situacionales. Es posible que el desencadenante aferente se origine en los pulmones, el aparato digestivo, el sistema genitourinario, el corazón o la arteria carótida **(cuadro 18-2)**. La hiperventilación que genera hipocapnia y vasoconstricción cerebral, así como el aumento de la presión intratorácica que disminuye el retorno venoso al corazón, tienen una función central en muchos síncopes situacionales. La vía aferente del arco reflejo difiere entre estos trastornos, pero la respuesta eferente por el vago y las vías simpáticas son similares.

Como alternativa, el síncope mediado por mecanismos neurales puede subdividirse según la vía eferente predominante. El síncope vasodepresor describe aquel originado sobre todo a una falla eferente simpática vasoconstrictora; el síncope inhibidor cardiaco describe el relacionado sobre todo con bradicardia o asistolia por aumento de las señales vagales; por otra parte, el síncope mixto describe aquél en el cual hay cambios reflejos vagales y simpáticos.

Características del síncope mediado por mecanismos neurológicos Además de los síntomas de intolerancia ortostática, como mareo, sensación de desmayo y fatiga, las manifestaciones premonitorias de la activación autonómica pueden presentarse en pacientes con síncope mediado por mecanismos neurales. Éstos incluyen diaforesis, palidez, palpitaciones, náusea, hiperventilación y bostezos. Durante el episodio de síncope puede haber mioclonías proximales y distales (casi siempre arrítmicas y multifocales), lo que plantea la posibilidad de una epilepsia. Por lo general, los ojos permanecen abiertos y casi siempre se desvían hacia arriba. Las pupilas por lo regular están dilatadas. Puede haber movimientos oculares vagos. Es probable que haya gruñidos, gemidos, ronquidos y respiración estertorosa, así como incontinencia urinaria. La incontinencia fecal es muy poco común. La confusión posictal también es poco frecuente, aunque los pacientes a veces refieren alucinaciones visuales y auditivas, así como experiencia cercana a la muerte y extracorporal.

Aunque hay algunos factores predisponentes y estímulos desencadenantes bien establecidos (p. ej., postura vertical inmóvil, temperatura ambiental elevada, deficiencia de volumen intravascular, consumo de alcohol, hipoxemia, anemia, dolor, visión de sangre, punción venosa y emoción intensa), se desconoce la base de los umbrales tan distintos para el síncope entre las personas expuestas al mismo estímulo. Es posible que haya una base genética para el síncope mediado por mecanismos neurológicos; varios estudios informan mayor incidencia de síncope en los parientes de primer grado de sujetos que se desmayan, pero no se ha identificado un gen o un marcador genético y en estos estudios no se descartaron factores ambientales, sociales ni culturales.

TRATAMIENTO

Síncope mediado por mecanismos neurológicos

Las bases del tratamiento del síncope de origen neural incluyen tranquilizar al paciente, evitar estímulos desencadenantes y la expansión del volumen circulante con la administración de sal y agua. Las maniobras isométricas de contrapresión en las extremidades (cruzar las piernas o empuñar las manos y tensar los brazos) pueden elevar la presión san-

Biblioteca Médica Virtual

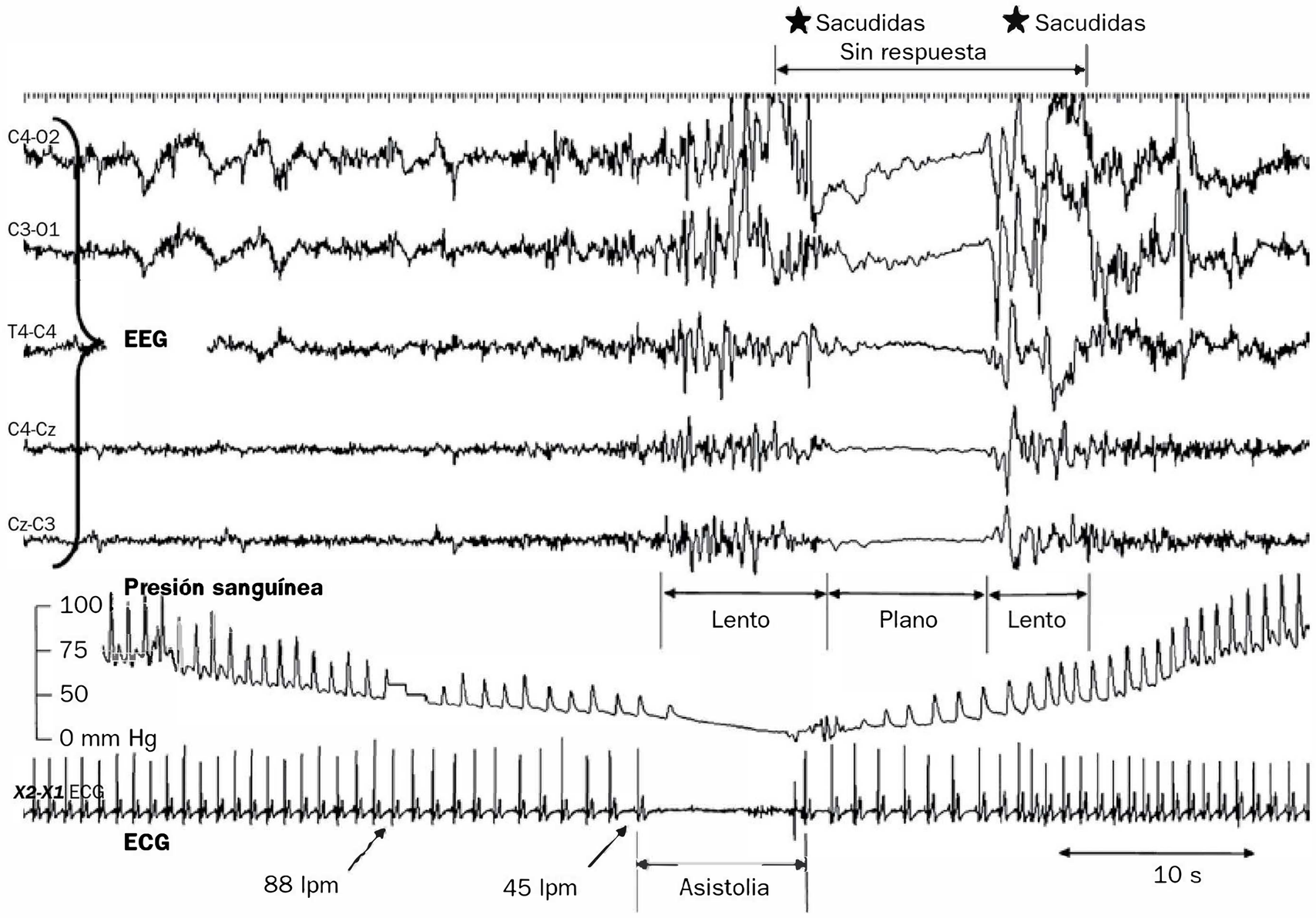


FIGURA 18-2 El electroencefalograma (EEG) en el síncope vasovagal. Segmento de 1 min de una prueba en mesa inclinada con síncope vasovagal típico y patrón EEG "lento-plano-lento". Se muestran la presión sanguínea digital latido a latido, el electrocardiograma (ECG) y algunos canales EEG. La lentitud EEG inicia cuando la presión sanguínea sistólica cae a ~50 mm Hg, la frecuencia cardiaca es cercana a 45 lpm. Se observa asistolia con duración aproximada de 8 s. El EEG se aplana por un periodo similar, pero con un retraso. Se produjo pérdida transitoria de la consciencia durante 14 s. Hubo sacudidas musculares justo antes y después del periodo plano en el EEG. *(Figura reproducida con autorización de W Wieling et al.: Brain 132:2630, 2009.)*

guínea por aumento del volumen sanguíneo central y el gasto cardiaco. Al mantener la presión en la zona de autorregulación, estas maniobras evitan o retrasan el inicio del síncope. Los estudios con un grupo testigo con asignación al azar respaldan tal intervención.

Los expertos usan de manera extensa la fludrocortisona, fármacos vasoconstrictores y antagonistas del receptor β adrenérgico en los pacientes con resistencia al tratamiento, aunque no hay evidencia consistente en estudios con asignación al azar y grupo testigo con ningún tratamiento farmacológico para el síncope mediado por mecanismos neurales. Como la vasodilatación es el mecanismo fisiopatológico dominante del síncope en la mayoría de los pacientes, el uso de un marcapaso cardiaco rara vez es provechoso. Las posibles excepciones son los pacientes adultos (>40 años) en quienes el síncope se relaciona con asistolia o bradicardia grave y pacientes con inhibición cardiaca grave por síndrome de seno carotídeo. En estos pacientes, puede ser útil la colocación de un marcapasos de doble cavidad aunque esto continúa como un área de incertidumbre.

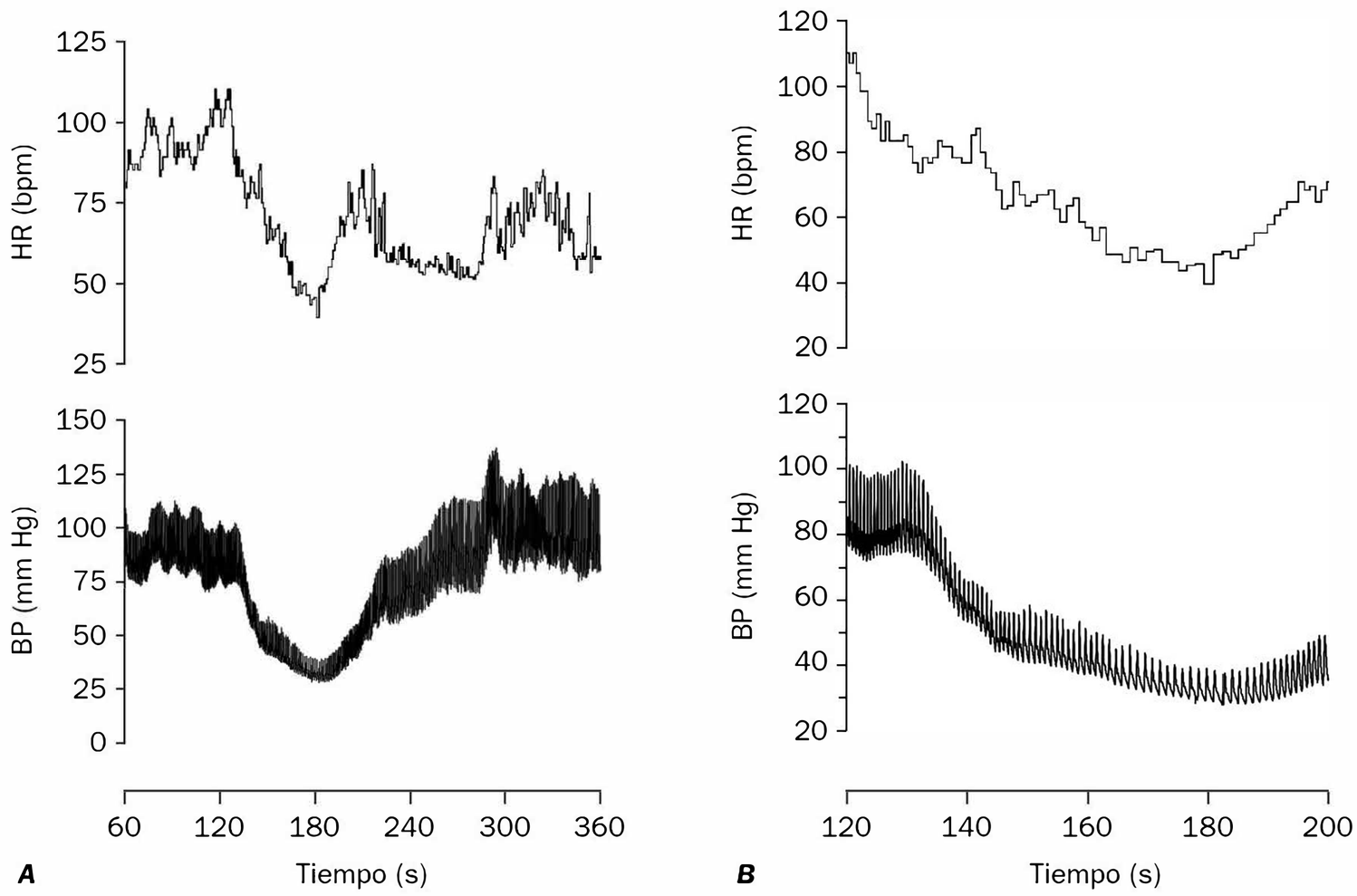


FIGURA 18-3 ***A.*** Respuesta hipotensora-bradicárdica paroxística característica del síncope mediado por mecanismos neurológicos. Se muestran la presión arterial y la frecuencia cardiaca latido a latido medidas sin penetración corporal durante 5 min (60 a 360 s) con movimiento vertical en una mesa inclinada. ***B.*** El mismo trazo extendido para mostrar 80 s del episodio (80 a 200 s). BP, presión arterial; lpm, latidos por minuto; HR, frecuencia cardiaca.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 18-2 Causas de síncope

A. Síncope mediado por mecanismos neurológicos
Síncope vasovagal
Temor provocado, dolor, ansiedad, emoción intensa, visión de sangre, imágenes y olores desagradables, presión ortostática
Síncope reflejo situacional
Pulmonar
Síncope por tos, síncope del músico con instrumento de viento, síncope del levantador de peso, "truco sucio"[a] y "broma de desmayo",[b] síncope por estornudo, instrumentación de la vía respiratoria
Urogenital
Síncope posterior a la micción, instrumentación urogenital, masaje prostático
Tubo digestivo
Síncope por deglución, neuralgia glosofaríngea, estimulación esofágica, instrumentación del tubo digestivo, exploración rectal, síncope por defecación
Cardiaco
Reflejo de Bezold-Jarisch, obstrucción de la salida cardiaca
Seno carotídeo
Sensibilidad del seno carotídeo, masaje del seno carotídeo
Ocular
Compresión ocular, examen ocular, intervención quirúrgica ocular
B. Hipotensión ortostática
Falla autonómica primaria por enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas idiopáticas: las "sinucleinopatías"
Enfermedades con cuerpos de Lewy
Enfermedad de Parkinson
Demencia con cuerpos de Lewy
Falla autonómica pura
Atrofia de múltiples sistemas (síndrome de Shy-Drager)
Falla autonómica originada por neuropatías periféricas autonómicas
Diabetes
Amiloidosis hereditaria (polineuropatía amiloide familiar)
Amiloidosis primaria (amiloidosis lateral amiotrófica, relacionada con la cadena ligera de inmunoglobulinas)
Neuropatías hereditarias sensitivas y de tipo autónomo (HSAN) (sobre todo la tipo III: disautonomía familiar)
Neuropatía autonómica inmunitaria hereditaria
Ganglionopatía autonómica autoinmunitaria
Síndrome de Sjögren
Neuropatía autonómica paraneoplásica
Neuropatía por VIH
Hipotensión posprandial
Yatrógena (inducida por fármacos)
Hipovolemia
C. Síncope cardiaco
Arritmias
Disfunción del nódulo sinusal
Disfunción auriculoventricular
Taquicardias supraventriculares
Taquicardias ventriculares
Conductopatías hereditarias
Cardiopatía estructural
Valvulopatía
Isquemia miocárdica
Miocardiopatía obstructiva y otras
Mixoma auricular
Derrame pericárdico y taponamiento

[a] Hiperventilación por ~1 min seguida de compresión torácica súbita.

[b] Hiperventilación (~20 respiraciones) en cuclillas, elevación rápida a posición de pie, luego maniobra de Valsalva.

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Ésta es una manifestación de falla simpática vasoconstrictora (autonómica) y se define como un descenso en la presión arterial sistólica de al menos 20 mm Hg o en la presión arterial diastólica de 10 mm Hg mínimo en los 3 min siguientes a ponerse de pie o elevar la cabeza en una mesa de inclinación **(fig. 18-4)**. En muchos casos (pero no en todos), no surge aumento compensatorio en la frecuencia cardiaca a pesar de la hipotensión; en la falla autonómica parcial, la frecuencia cardiaca se eleva en cierta medida, pero es insuficiente para mantener el gasto cardiaco. Una variante de la hipotensión ortostática es la "tardía", que ocurre 3 min después de ponerse de pie y quizá sea reflejo de una forma leve o inicial de disfunción simpática adrenérgica. En algunos casos, la hipotensión ortostática surge en los 15 s siguientes al campo postural (llamada hipotensión ortostática "inicial"), un signo que podría representar una discrepancia transitoria entre el gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica y no constituye una falla autonómica.

Los síntomas característicos de la hipotensión ortostática incluyen mareo, sensación de desmayo y presíncope (casi desmayo) como respuesta al cambio postural súbito. Sin embargo, es posible que no haya síntomas o éstos sean inespecíficos, como debilidad generalizada, fatiga, lentitud cognitiva, piernas "trabadas" o cefalea. Puede haber visión borrosa, tal vez por isquemia de la retina o del lóbulo occipital. Es probable que el dolor cervical, casi siempre en las regiones suboccipital, cervical posterior y del hombro (la "cefalea de gancho para ropa"), se deba a la isquemia de los músculos cervicales y puede ser el único síntoma. Es posible que los pacientes refieran disnea ortostática (considerada un reflejo de la discrepancia ventilación/perfusión por la hipoperfusión de los vértices pulmonares ventilados) o angina (atribuida a la hipoperfusión miocárdica, incluso con arterias coronarias normales). Los síntomas pueden exacerbarse por el esfuerzo, la bipedestación prolongada, aumento de la temperatura ambiental o con las comidas. Por lo general, el síncope va precedido por síntomas prodrómicos, pero puede ser súbito, lo que sugiere la posibilidad de una convulsión o causa cardiaca.

La hipertensión en decúbito dorsal es frecuente en individuos con hipotensión ortostática por falla autonómica, y afecta a >50% de las personas en algunas series. La hipotensión ortostática puede presentarse después de iniciar el tratamiento para hipertensión y la hipertensión en decúbito dorsal tal vez siga al tratamiento de la hipotensión ortostática. Sin embargo, en otros casos la relación entre los dos trastornos no está vinculada con el tratamiento, la cual podría explicarse en parte por la disfunción del barorreflejo en presencia de señales simpáticas residuales, sobre todo en personas con degeneración autonómica central.

Causas de hipotensión ortostática neurógena Las causas de la hipotensión ortostática neurógena incluyen disfunción de los sistemas nerviosos autónomos central y periférico **(cap. 432)**. A menudo, la hipotensión ortostática acompaña a la disfunción autonómica de gravedad variable en otros sistemas de órganos (incluidos vejiga, intestino, órganos sexuales y sistema sudomotor) (cuadro 18-2).

Los trastornos degenerativos autonómicos primarios son atrofia de múltiples sistemas (síndrome de Shy-Dräger, **cap. 432**), enfermedad de Parkinson **(cap. 427)**, demencia con cuerpos de Lewy **(cap. 426)** y falla autonómica pura **(cap. 432)**. A menudo, estos trastornos se agrupan como "sinucleinopatías" por la presencia de sinucleína-α, una pequeña proteína que se precipita sobre todo en el citoplasma de neuronas en los trastornos con cuerpos de Lewy (enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y falla autonómica pura), así como en células gliales en la atrofia de múltiples sistemas.

La disfunción autonómica periférica también puede acompañar a las neuropatías periféricas de fibras pequeñas, como las que se observan en la diabetes, la amiloidosis, las neuropatías inmunitarias, las neuropatías hereditarias sensitivas y de tipo autónomo (HSAN, *hereditary sensory and autonomic neuropathies),* en especial HSAN tipo III, disautonomía familiar **(caps. 438 y 439)**. Con menor frecuencia, la hipotensión ortostática se relaciona con neuropatías periféricas que acompañan a la deficiencia de vitamina B_{12}, exposición a neurotoxina, VIH y otras infecciones, así como porfiria.

Los pacientes con falla autonómica y los ancianos son susceptibles a las caídas de la presión sanguínea relacionadas con las comidas. La magnitud del descenso en la presión arterial se intensifica con las comidas abundantes, alimentos ricos en carbohidratos y consumo de alcohol. Aún no se aclara del todo el mecanismo del síncope posprandial.

La hipotensión ortostática a menudo es yatrógena. Los fármacos de varios tipos pueden reducir la resistencia periférica (p. ej., antagonistas del receptor α adrenérgico usado para tratar la hipertensión y la hipertrofia

Biblioteca Médica Virtual

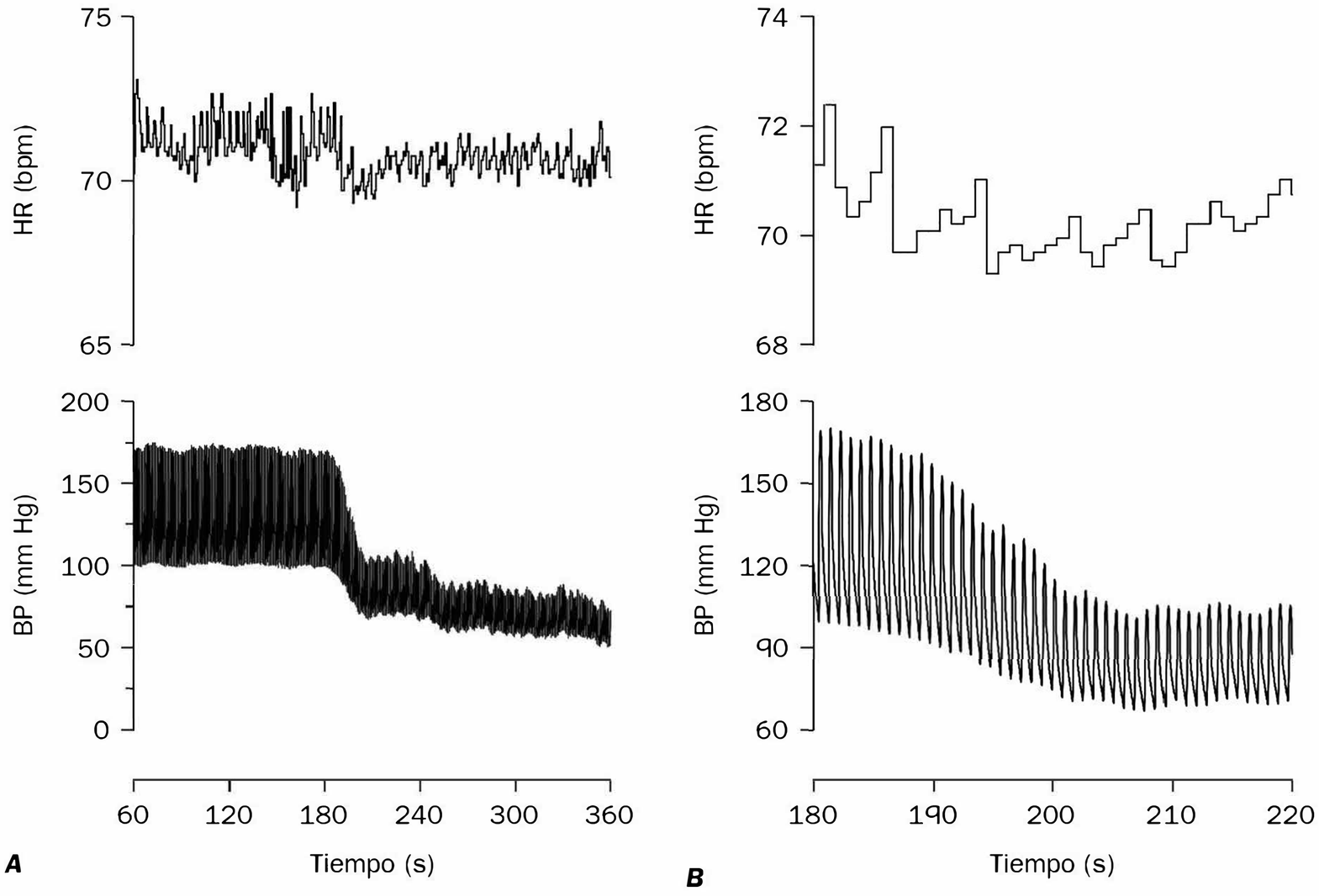


FIGURA 18-4 ***A.*** Descenso gradual en la presión arterial sin aumento compensatorio de la frecuencia cardiaca, característico de la hipotensión ortostática por falla autonómica. Se ilustran la presión arterial y la frecuencia cardiaca en >5 min (de los 60 a los 360 s) de una posición vertical en una mesa de inclinación. ***B.*** Se muestra el mismo trazo extendido para poner en evidencia 40 s del episodio (180 a 220 s). BP, presión arterial; bpm, latidos por minuto; HR, frecuencia cardiaca.

prostática; fármacos antihipertensivos de varias clases; nitratos y otros vasodilatadores; antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas). La hipovolemia yatrógena causada por diuresis y la deficiencia de volumen de causas médicas (hemorragia, vómito, diarrea o consumo escaso de líquidos) pueden reducir el volumen circulante efectivo, causar hipotensión ortostática y síncope.

TRATAMIENTO

Hipotensión ortostática

El primer paso es eliminar las causas reversibles, casi siempre fármacos vasoactivos **(cuadro 432-6)**. A continuación deben iniciarse intervenciones no farmacológicas. Estas últimas incluyen instrucción del paciente sobre los movimientos por etapas para pasar de la posición en decúbito a la vertical, advertencias sobre los efectos hipotensivos de consumo de alimentos, instrucciones sobre maniobras isométricas de contrapresión que aumentan la presión intravascular (véase antes) y elevación de la cabecera de la cama para reducir la hipertensión en decúbito dorsal. El volumen intravascular debe incrementarse mediante el aumento en el consumo de líquidos y sal. Si estas medidas fallan, se inicia la intervención farmacológica con acetato de fludrocortisona y vasoconstrictores, como midodrina, L-dihidroxifenil serina y pseudoefedrina. Algunos pacientes con síntomas intratables requieren tratamiento adicional con fármacos complementarios que incluyen piridostigmina, yohimbina, acetato de desmopresina y eritropoyetina **(cap. 432)**.

SÍNCOPE CARDIACO

El síncope cardiaco (o cardiovascular) se produce por arritmias y cardiopatía estructural. Es posible que las causas estén combinadas, ya que la enfermedad estructural vuelve al corazón más vulnerable a las anomalías en la actividad eléctrica.

Arritmias Las bradiarritmias que causan síncope abarcan las debidas a disfunción grave del nódulo sinusal (p. ej., paro sinusal o bloqueo senoauricular) y bloqueo auriculoventricular (p. ej., bloqueo de alto grado, tipo Mobitz II y completo). Las bradiarritmias por disfunción del nódulo sinusal a menudo se relacionan con taquiarritmia auricular, un trastorno conocido como síndrome de taquicardia-bradicardia. Una pausa prolongada al terminar el episodio taquicárdico es origen frecuente de síncope en pacientes con este síndrome. Varias clases de fármacos también pueden generar bradiarritmias de gravedad suficiente para causar síncope. El síncope por bradicardia o asistolia se conoce como ataque de Stokes-Adams.

Las taquiarritmias ventriculares a menudo causan síncope. La probabilidad de síncope con taquicardia ventricular depende en parte de la frecuencia ventricular; es menos probable que las frecuencias <200 latidos por minuto (lpm) causen síncope. La función hemodinámica afectada durante la taquicardia ventricular se debe a la contracción ventricular ineficaz, llenado diastólico reducido por el periodo de llenado corto, pérdida de la sincronía auriculoventricular e isquemia miocárdica concurrente.

Varios trastornos relacionados con inestabilidad electrofisiológica cardiaca y arritmogénesis se deben a mutaciones en los genes de subunidades de los conductos iónicos. Éstos incluyen síndrome de QT prolongado, síndrome de Brugada y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. El síndrome de QT prolongado es un trastorno con rasgos genéticos heterogéneos causado por repolarización cardiaca prolongada y predisposición a las arritmias ventriculares. El síncope y la muerte súbita en pacientes con síndrome de QT prolongado se deben a una taquicardia ventricular polimórfica única llamada taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade de pointes*) que degenera en fibrilación ventricular. El síndrome de QT prolongado se ha vinculado con genes que codifican las subunidades α del conducto para K^+, las subunidades β del conducto de K^+, conducto de Na^+ activado por voltaje y una proteína de andamiaje, la anquirina B (ANK2). El síndrome de Brugada se caracteriza por fibrilación ventricular idiopática relacionado con anomalías electrocardiográficas en el ventrículo derecho sin cardiopatía estructural. Este trastorno también tiene rasgos genéticos heterogéneos, aunque lo más frecuente es que se relacione con mutaciones en la subunidad α del conducto de Na^+, SCN5A. La taquicardia polimorfa catecolaminérgica es un trastorno con rasgos genéticos heterogéneos relacionados, en el cual hay síncope o muerte súbita y arritmias ventriculares inducidas por ejercicio o estrés. La prolongación del intervalo QT adquirida, casi siempre por fármacos, también puede causar arritmias ventriculares y síncope. **Estos trastornos se describen con detalle en el capítulo 249.**

Enfermedad estructural La cardiopatía estructural (p. ej., valvulopatía, isquemia miocárdica, miocardiopatía hipertrófica o de otro tipo, masas cardiacas, como mixoma auricular y derrames pericárdicos) puede causar síncope porque disminuye el gasto cardiaco. La enfermedad estructural también contribuye a otros mecanismos fisiopatológicos del síncope. Por ejemplo, la cardiopatía estructural predispone a la arritmogénesis; el tratamiento intensivo de la insuficiencia cardiaca con diuréticos y vasodilatadores quizás origine hipotensión ortostática; asimismo, puede haber vasodilatación refleja inapropiada en presencia de anomalías estructurales, como la estenosis aórtica y la miocardiopatía hipertrófica, tal vez producida por aumento de la contractilidad ventricular.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Síncope cardiaco

El tratamiento de la cardiopatía depende del trastorno subyacente. Las alternativas para las arritmias incluyen control del ritmo cardiaco en caso de enfermedad del nódulo sinusal y bloqueo AV, así como ablación, fármacos antiarrítmicos y cardioversores-desfibriladores para taquiarritmias auriculares y ventriculares. Lo mejor es que el tratamiento de estos trastornos esté a cargo de médicos especializados en el área.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Síncope

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síncope se diagnostica con facilidad cuando existen las manifestaciones características. Sin embargo, varios trastornos con pérdida transitoria real o aparente de la consciencia generan confusión diagnóstica.

Las convulsiones generalizadas y parciales pueden confundirse con síncope, aunque hay varias características que las diferencian. Aunque los movimientos tónico-clónicos son el rasgo característico de la convulsión generalizada, también puede haber movimientos mioclónicos y de otro tipo hasta en 90% de los episodios de síncope. Las sacudidas mioclónicas relacionadas con el síncope pueden ser multifocales o generalizadas. Casi siempre son arrítmicas y cortas (<30 s). Asimismo, puede haber posturas de flexión y extensión ligeras. Las convulsiones parciales o parciales complejas con generalización secundaria casi siempre van precedidas de un aura, a menudo un olor desagradable, ansiedad, temor, molestia abdominal u otras sensaciones. Estos fenómenos deben diferenciarse de las manifestaciones premonitorias del síncope.

Las manifestaciones autonómicas de las convulsiones (epilepsia autonómica) pueden constituir un desafío diagnóstico mayor. Las convulsiones autonómicas tienen manifestaciones cardiovasculares, digestivas, pulmonares, urogenitales, pupilares y cutáneas, similares al pródromo del síncope. Además, las manifestaciones cardiovasculares de la epilepsia autonómica incluyen taquicardia y bradicardia notorias que podrían tener la magnitud suficiente para causar pérdida de la consciencia. La presencia de auras no autonómicas podría ayudar a distinguir estos episodios del síncope.

La pérdida de consciencia consecutiva a una convulsión casi siempre es >5 min y se relaciona con somnolencia y desorientación posictales prolongadas, mientras que el sujeto se orienta de nuevo casi de inmediato luego del síncope. Puede haber dolores musculares después del síncope y de las convulsiones, aunque tienden a durar más, después de estas últimas. A diferencia del síncope, las convulsiones rara vez se producen por emociones o dolor. Es posible la incontinencia urinaria con las convulsiones y el síncope, pero en éste no suele ocurrir incontinencia fecal.

La hipoglucemia puede causar pérdida transitoria de la consciencia, casi siempre en pacientes con diabetes tipo 1 o 2 tratados con insulina. Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia real o inminente incluyen temblor, palpitaciones, ansiedad, diaforesis, hambre y parestesias. Estos síntomas se deben a la activación autonómica para contrarrestar la caída de la glucosa sanguínea. En particular, el hambre no es una manifestación premonitoria del síncope. La hipoglucemia también afecta la función neuronal, lo cual causa fatiga, debilidad, mareo, así como síntomas cognitivos y conductuales. Puede haber dificultades diagnósticas en personas con control estricto de la glucemia; la hipoglucemia repetida afecta a la respuesta contrarreguladora y conduce a la pérdida de los síntomas típicos de advertencia que son distintivos de la hipoglucemia.

Los pacientes con cataplejía experimentan una pérdida súbita parcial o completa del tono muscular desencadenada por emociones intensas, casi siempre ira o risa. A diferencia del síncope, el estado de consciencia se conserva durante las crisis, que casi siempre duran entre 30 s y 2 min. No hay síntomas premonitorios. La cataplejía ocurre en 60 a 75% de los pacientes con narcolepsia.

La anamnesis y el interrogatorio de los testigos casi siempre permiten diferenciar el síncope de las caídas debidas a disfunción vestibular, trastorno cerebelar, disfunción del sistema extrapiramidal y otros trastornos de la marcha. El diagnóstico de síncope puede ser difícil, en particular en pacientes con demencia que experimentan caídas repetidas y son incapaces de informar con claridad las características de los episodios. Si la caída se acompaña de traumatismo craneoencefálico, un síndrome posconmoción, amnesia de los fenómenos desencadenantes y la presencia de pérdida de la consciencia pueden contribuir a dificultar el diagnóstico.

La pérdida aparente de la consciencia puede ser una manifestación de trastornos psiquiátricos, como ansiedad generalizada, trastornos por pánico, depresión mayor y trastorno por somatización. Estas posibilidades deben considerarse en pacientes que se desmayan con frecuencia sin síntomas prodrómicos; rara vez se lesionan, a pesar de numerosas caídas. En estos episodios, no hay cambios hemodinámicos de importancia clínica. En cambio, la pérdida transitoria de la consciencia por síncope vasovagal desencadenado por temor, estrés, ansiedad y sufrimiento emocional se acompaña de hipotensión o bradicardia.

VALORACIÓN INICIAL

Las metas son establecer si la pérdida de consciencia transitoria es por síncope, identificar la causa y valorar el riesgo de episodios futuros y daño grave (cuadro 18-1). La valoración inicial incluye una anamnesis detallada, interrogatorio minucioso a los testigos, así como exploraciones física y neurológica completas. Se mide la presión arterial y la frecuencia cardiaca en posición en decúbito y después de 3 min de permanencia de pie para establecer si hay hipotensión ortostática. Se obtiene un ECG si existe sospecha de síncope por arritmia o cardiopatía subyacente. Las anomalías electrocardiográficas relevantes incluyen bradiarritmias o taquiarritmias, bloqueo auriculoventricular, isquemia, infarto previo del miocardio, síndrome de QT prolongado y bloqueo de rama. Esta valoración permite identificar una causa de síncope en casi 50% de los pacientes y clasificar a los enfermos con riesgo de mortalidad cardiaca.

Pruebas de laboratorio Los estudios de sangre iniciales rara vez ayudan a identificar la causa del síncope; se realizan cuando se sospechan trastornos específicos, como infarto del miocardio, anemia y falla autonómica secundaria (cuadro 18-2).

Pruebas del sistema nervioso autónomo (cap. 432) Pueden llevarse a cabo pruebas autonómicas, incluida la valoración en la mesa de inclinación, en centros especializados. Las pruebas autonómicas ayudan a descubrir evidencia objetiva de falla autonómica y también a demostrar la predisposición al síncope mediado por mecanismos neurales; incluyen valoraciones de la función del SNA (p. ej., variabilidad de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda y maniobra de Valsalva), función colinérgica simpática (p. ej., respuesta termorreguladora del sudor y prueba del reflejo axónico sudomotor) y de la función simpática adrenérgica (p. ej., respuesta de la presión sanguínea a la maniobra de Valsalva y a la prueba de la mesa inclinada con medición de la presión sanguínea latido a latido). Las anomalías hemodinámicas demostradas en la prueba de la mesa inclinada (figs. 18-3 y 18-4) pueden ayudar a distinguir la hipotensión ortostática por falla autonómica de la respuesta bradicárdica hipotensiva del síncope mediado por mecanismos neurológicos. De igual manera, la prueba de la mesa inclinada ayuda a identificar a los pacientes con síncope por hipotensión ortostática tardía o inicial.

Debe considerarse el masaje del seno carotídeo en personas con síntomas que sugieren síncope del seno carotídeo y en pacientes >50 años de edad con síncope recurrente de causa desconocida. Esta prueba sólo debe hacerse con vigilancia continua del ECG y la presión sanguínea, y se evita en pacientes con soplos, placas o estenosis de la carótida.

Valoración cardiaca La vigilancia con ECG está indicada en personas con alta probabilidad previa a la prueba de arritmia causante de síncope. Los pacientes deben vigilarse en el hospital si es alta la probabilidad de arritmia que ponga en peligro la vida, como los que tienen cardiopatía estructural o coronaria grave, taquicardia ventricular no sostenida, bloqueo cardiaco trifascicular, intervalo QT prolongado, patrón electrocardiográfico de síndrome de Brugada y antecedente familiar de muerte súbita cardiaca (cuadro 18-1). La vigilancia ambulatoria con Holter se recomienda para individuos con episodios frecuentes de síncope (uno o más por semana), mientras que las grabadoras de ciclo, que registran y borran de forma continua el ritmo cardiaco, están indicadas en sujetos con sospecha de arritmias con bajo riesgo de muerte cardiaca súbita.

Biblioteca Médica Virtual

Las grabadoras de ciclos pueden ser externas (recomendadas para la valoración de episodios con frecuencia mayor de una vez al mes) o implantables (si el síncope es menos frecuente).

Se realiza ecocardiografía en pacientes con antecedente de cardiopatía o cuando existen anomalías en la exploración física o el ECG. Las causas de síncope que pueden diagnosticarse en la ecocardiografía incluyen estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, tumores cardiacos, disección aórtica y taponamiento pericárdico. La ecocardiografía también es útil para clasificar el riesgo, basada en la fracción de expulsión ventricular izquierda.

La prueba de ejercicio en banda sinfín con vigilancia del ECG y la presión arterial se realiza en pacientes con síncope durante el ejercicio o poco después. Esta prueba puede ayudar a identificar las arritmias inducidas por el ejercicio (p. ej., bloqueo AV relacionado con taquicardia) y la vasodilatación exagerada inducida por el ejercicio.

Los estudios electrofisiológicos están indicados en personas con cardiopatía estructural y anomalías en el ECG, en los que las valoraciones no invasivas no aportaron un diagnóstico. Los estudios electrofisiológicos tienen sensibilidad y especificidad bajas y sólo deben hacerse cuando hay una probabilidad elevada previa a la prueba. Hoy en día, esta prueba rara vez se realiza para valorar a los pacientes con síncope.

Valoración psiquiátrica La detección de trastornos psiquiátricos puede ser adecuada en personas con síncope repetido inexplicable. La prueba de la mesa inclinada, con demostración de síntomas en ausencia de cambios hemodinámicos, ayuda a reproducir el síncope en pacientes con sospecha de síncope psicógeno.

LECTURAS ADICIONALES

AL-KHATIB SM *et al.*: Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: A systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 67:1624, 2016.

FREEMAN R *et al.*: Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Auton Neurosci 161:46, 2011.

GIBBONS CH *et al.*: The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol 264:1567, 2017.

SHELDON RS, RAJ SR: Pacing and vasovagal syncope: Back to our physiologic roots. Clin Auton Res 27:213, 2017.

VAROSY PD *et al.*: Pacing as a treatment for reflex-mediated (vasovagal, situational, or carotid sinus hypersensitivity) syncope: A systematic review for the 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 70:664, 2017.

19 Mareo y vértigo

Mark F. Walker,
Robert B. Daroff

El mareo es un síntoma impreciso que se usa para describir diversas sensaciones que incluyen vértigo, mareo, sensación de desmayo y pérdida de equilibrio. *Vértigo* se refiere a una sensación de giros u otro movimiento que puede ser fisiológica, ocurrir durante o después de la rotación sostenida de la cabeza o bien ser patológica, por disfunción vestibular. El término *sensación de desmayo* suele aplicarse a las percepciones anteriores al síncope causadas por hipoperfusión cerebral, pero como los pacientes lo usan de manera poco específica, también puede referirse a otros síntomas, como desequilibrio o desbalance. Una dificultad para hacer el diagnóstico radica en que los pacientes a menudo tienen dificultad para distinguir entre estos síntomas diversos y las palabras que eligen no indican de manera confiable la causa subyacente.

Existen diversas causas potenciales del mareo. Las causas vestibulares de mareo (vértigo o desequilibrio) pueden ser secundarias a lesiones periféricas que afectan los laberintos o los nervios vestibulares, o al daño de las vías vestibulares centrales. Pueden ser paroxísticas o por un defecto vestibular fijo, unilateral o bilateral. Las lesiones unilaterales agudas causan vértigo por desequilibrio súbito en las señales vestibulares de ambos lados. Las lesiones bilaterales causan desequilibrio e inestabilidad de la visión cuando la cabeza se mueve (*oscilopsia*), debido a la pérdida de los reflejos vestibulares normales.

El mareo anterior al síncope ocurre cuando una arritmia cardiaca, hipotensión ortostática, efectos de fármacos u otra causa conducen a la hipoperfusión cerebral. La duración de estas sensaciones anteriores al síncope varía; pueden intensificarse hasta que se produce la pérdida de la consciencia, o quizá resolverse antes de la inconsciencia, si se corrige la isquemia cerebral. El desmayo y el síncope, que se describen con detalle en el **capítulo 18**, deben considerarse siempre cuando se valoran pacientes con episodios breves de mareo o de mareo con la postura vertical. Otras causas de mareo son desequilibrio no vestibular y trastornos de la marcha (p. ej., pérdida de propiocepción secundaria a neuropatía sensitiva, parkinsonismo) y ansiedad.

Durante la valoración de los pacientes con mareo, los aspectos que deben considerarse son: 1) ¿es peligroso (p. ej., arritmia, isquemia cerebral transitoria/apoplejía)?; 2) ¿es vestibular?, y 3) si es vestibular, ¿es periférico o central? La anamnesis y la exploración cuidadosas a menudo aportan información suficiente para responder estas preguntas y determinar si se necesitan otros estudios o referencia a un especialista.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Mareo

ANAMNESIS

Cuando un paciente presenta mareo, el primer paso es describir con mayor precisión la naturaleza del síntoma. En caso de trastornos vestibulares, los síntomas físicos dependen de que la lesión sea unilateral o bilateral, y de que sea aguda o crónica y progresiva. El vértigo, una ilusión de movimiento propio o del entorno, implica asimetría de las señales vestibulares de ambos laberintos o en sus vías centrales y casi siempre es agudo. La hipofunción vestibular bilateral simétrica causa desequilibrio, pero no vértigo. Debido a la ambigüedad de las descripciones que hacen los pacientes de sus síntomas, el diagnóstico basado sólo en las características del síntoma casi nunca es confiable. Por tanto, el interrogatorio debe enfocarse en otras características, como si este fue el primer episodio, la duración de este y cualquier episodio anterior, factores desencadenantes y síntomas concomitantes.

El mareo puede dividirse en episodios que duran segundos, minutos, horas o días. Las causas frecuentes del mareo breve (segundos) incluyen vértigo posicional paroxístico benigno (BPPV, *benign paroxysmal positional vertigo*) e hipotensión ortostática, los cuales suelen desencadenarse por cambios en la posición de la cabeza y el cuerpo. Los ataques de vértigo migrañoso y enfermedad de Ménière con frecuencia duran horas. Cuando los episodios tienen duración intermedia (minutos), debe pensarse en una isquemia cerebral transitoria de la circulación posterior, aunque estos episodios también podrían ser resultado de migraña (jaqueca) y varias causas más.

Los síntomas que acompañan al vértigo pueden ayudar a distinguir las lesiones vestibulares periféricas de las causas centrales. La hipoacusia unilateral y otros síntomas aurales (dolor ótico, sensación de presión o plenitud) casi siempre apuntan a una causa periférica. Como las vías auditivas pronto se vuelven bilaterales al entrar al tronco del encéfalo, es improbable que las lesiones centrales causen hipoacusia unilateral (a menos que la lesión sea cercana a la zona de entrada de la raíz del nervio auditivo). Los síntomas como diplopía, entumecimiento y ataxia de extremidades sugieren una lesión del tronco del encéfalo o el cerebelo.

EXPLORACIÓN

Como el mareo y la pérdida de equilibrio pueden ser manifestaciones de diversos trastornos del sistema nervioso, el examen neurológico es importante en la valoración de estos pacientes. Debe prestarse atención especial a la valoración de los movimientos oculares, la función vestibular y el oído. Debe observarse la amplitud de los movimientos oculares y su simetría en ambos ojos. Los trastornos periféricos del movimiento ocular (p. ej., neuropatías craneales, debilidad de músculos

Biblioteca Médica Virtual

extraoculares) casi siempre son no conjugados (diferentes en ambos ojos). Es preciso revisar el seguimiento (capacidad para seguir un objetivo que se mueve despacio) y las sacudidas oculares (capacidad para mirar de forma alternada y exacta dos objetivos distintos). La deficiencia en el seguimiento o la inexactitud de las sacudidas oculares (*dismétricos*) casi siempre indica alguna anomalía central, con frecuencia en el cerebelo. La alineación de los dos ojos puede verificarse con una prueba de oclusión: mientras el paciente mira un objeto, se cubren de manera alternada los ojos y se buscan movimientos sacádicos correctivos. Una mala alineación vertical puede indicar una lesión en el tallo encefálico o cerebelo. Por último, hay que buscar nistagmo espontáneo, un movimiento ocular involuntario de un lado a otro. Lo más frecuente es que el nistagmo sea de tipo sacudida, en el que un desplazamiento lento (*fase lenta*) en un sentido se alterna con un movimiento ocular rápido (*fase rápida*) en sentido contrario y restablece la posición de los ojos en la órbita. Salvo en el caso de vestibulopatía aguda (p. ej., neuritis vestibular), si el nistagmo en posición primaria es fácil de ver a la luz, es probable que la causa sea central. Dos formas de nistagmo que son características de lesiones en las vías cerebelares son el nistagmo vertical con fase rápida descendente (nistagmo descendente) y el nistagmo horizontal que cambia de dirección con la mirada (nistagmo inducido por la mirada). En contraste, las lesiones periféricas casi siempre causan nistagmo horizontal unidireccional. El uso de anteojos de Frenzel (anteojos de protección con iluminación propia y lentes convexas que producen visión borrosa al paciente, pero permiten que el médico vea los ojos con mucha magnificación) puede ayudar a detectar el nistagmo vestibular periférico, ya que reducen la capacidad del paciente para usar la fijación visual a fin de suprimir el nistagmo. El **cuadro 19-1** esboza los signos clave que ayudan a distinguir entre las causas periféricas de las centrales del vértigo.

La prueba más útil de la función vestibular periférica es la prueba del impulso de la cabeza, en la que se valora el reflejo vestibulooocular (VOR) con giros rápidos de pequeña amplitud de la cabeza (cercanos a 20°). Mientras el paciente se fija en un blanco, la cabeza se gira a la izquierda o derecha. Si el VOR es deficiente, la rotación va seguida de un movimiento ocular de recuperación en sentido contrario (p. ej., movimiento ocular izquierdo después de rotación a la derecha). La prueba de impulso cefálico permite identificar la hipofunción vestibular unilateral (movimientos oculares de recuperación después de la rotación al lado débil) y bilateral (movimientos oculares de recuperación después de rotación en ambos sentidos).

Todos los pacientes con mareo episódico, sobre todo si se produce por el cambio de posición, deben valorarse con la maniobra de Dix-Hallpike. El paciente comienza sentado con la cabeza girada 45°; mientras sujeta la parte posterior de la cabeza, el examinador baja con suavidad al paciente hasta la posición en decúbito con la cabeza extendida hacia atrás unos 20° y observa si hay nistagmo. El BPPV del conducto posterior puede diagnosticarse de manera confiable si se observa nistagmo transitorio con torsión ascendente. Si no se observa nistagmo después de 15 a 20 s, el paciente se levanta a la posición sedente y se repite el procedimiento con la cabeza girada al lado contrario. De nuevo, los anteojos de protección de Frenzel mejoran la sensibilidad de la prueba.

La *agudeza visual dinámica* es una prueba funcional que ayuda a valorar la función vestibular. La agudeza visual se mide con la cabeza inmóvil y cuando el examinador gira la cabeza del paciente a uno y otro lados (cerca de 1-2 Hz). Un descenso de la agudeza visual mayor a una línea en la carta de vista cercana o en la carta de Snellen durante el movimiento de la cabeza es anormal e indica disfunción vestibular.

PRUEBAS AUXILIARES

Las pruebas auxiliares se eligen por los datos de la anamnesis y la exploración. Debe realizarse audiometría siempre que se sospeche un trastorno vestibular. La hipoacusia neurosensitiva unilateral apoya el diagnóstico de un trastorno periférico (p. ej., schwannoma vestibular). La hipoacusia con predominio de las bajas frecuencias es característica de la enfermedad de Ménière. La electronistagmografía o videonistagmografía incluye registros del nistagmo espontáneo (si lo hay) y medición del nistagmo postural. La prueba calórica valora las respuestas de los dos conductos semicirculares horizontales. La mejor batería a menudo incluye registro de movimientos oculares y búsqueda para valorar la función motora ocular central. Las neuroimágenes son importantes si se sospecha un trastorno vestibular central. Además, los pacientes con hipoacusia o hipofunción vestibular unilaterales inexplicables debe obtenerse una imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de los conductos auditivos internos que incluya la administración de gadolinio para descartar un schwannoma.

CUADRO 19-1 Características del vértigo periférico y central

- El nistagmo por una lesión periférica aguda es unidireccional, las fases rápidas se dirigen al lado contrario del oído con la lesión. El nistagmo que cambia de dirección con la mirada se debe a una lesión central.
- El nistagmo vertical-torsional mixto transitorio ocurre con BPPV, pero el nistagmo vertical puro o torsional puro es un signo central.
- El nistagmo de una lesión periférica puede inhibirse con la fijación visual, lo que no ocurre con el nistagmo central.
- La ausencia de un signo de impulso cefálico en un paciente con vértigo prolongado agudo sugiere una causa central.
- La pérdida auditiva unilateral sugiere vértigo periférico. Los signos como la diplopía, disartria y ataxia de extremidades sugiere un trastorno central.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO

El tratamiento de los síntomas vestibulares depende del diagnóstico. El tratamiento solo del mareo con fármacos supresores vestibulares casi nunca es útil e incluso podría agravar los síntomas y prolongar la recuperación. A continuación se describen el diagnóstico y tratamiento específicos para los trastornos vestibulares más frecuentes.

VÉRTIGO AGUDO PROLONGADO (NEURITIS VESTIBULAR)

Una lesión vestibular aguda causa vértigo constante, náusea, vómito, oscilopsia (movimiento de la escena visual) y pérdida del equilibrio. Estos síntomas se deben a la asimetría súbita de las señales de los dos laberintos o sus conexiones centrales, lo que estimula un giro continuo de la cabeza. A diferencia del BPPV, el vértigo persiste incluso cuando la cabeza no se mueve.

Cuando un paciente presenta un síndrome vestibular agudo, la pregunta más importante es si la lesión es central (p. ej., infarto o hemorragia en el cerebelo o del tronco del encéfalo), que podría poner en peligro la vida, o periférica y afecta al nervio vestibular o el laberinto (neuritis vestibular). Debe prestarse atención a cualquier síntoma o signo que señale una disfunción central (diplopía, debilidad o entumecimiento, disartria). El patrón del nistagmo espontáneo, si existe, podría ser útil (cuadro 19-1). Si la prueba del impulso de la cabeza es normal, es improbable una lesión vestibular periférica. Sin embargo, no siempre es posible descartar con certeza una lesión central con base sólo en los síntomas y la exploración; por tanto, los pacientes ancianos con factores de riesgo cardiovascular que presentan un síndrome vestibular agudo casi siempre se valoran por la posibilidad de apoplejía, incluso cuando no hay signos específicos que indiquen una lesión central.

La mayoría de las personas con neuritis vestibular se recupera de forma espontánea, pero los glucocorticoides pueden mejorar el resultado si se administran en los tres días siguientes al inicio de los síntomas. Los fármacos antivirales no tienen un beneficio comprobado, a menos que haya evidencia de herpes zóster ótico (síndrome de Ramsay Hunt). Los fármacos supresores vestibulares pueden reducir los síntomas agudos, pero deben evitarse después de los primeros días, ya que podrían impedir la compensación central y la recuperación. Debe alentarse a los pacientes para que reanuden su nivel normal de actividad en cuanto sea posible; la terapia de rehabilitación vestibular dirigida podría acelerar la mejoría.

VÉRTIGO POSTURAL PAROXÍSTICO BENIGNO

El BPPV es causa frecuente de vértigo recurrente. Los episodios son cortos (<1 min, casi siempre de 15 a 20 s) y siempre se producen por cambios en la posición de la cabeza con respecto a la gravedad, como al acostarse, rodar en la cama, levantarse de la posición en decúbito y extender la cabeza para mirar hacia arriba. Los ataques se producen por las otoconias que flotan de manera libre (cristales de carbonato de calcio) porque se desprendieron de la mácula utricular y se desplazaron a uno de los conductos semicirculares, casi siempre el posterior. Cuando la posición de la cabeza cambia, la gravedad hace que las otoconias se muevan dentro del conduc-

Biblioteca Médica Virtual

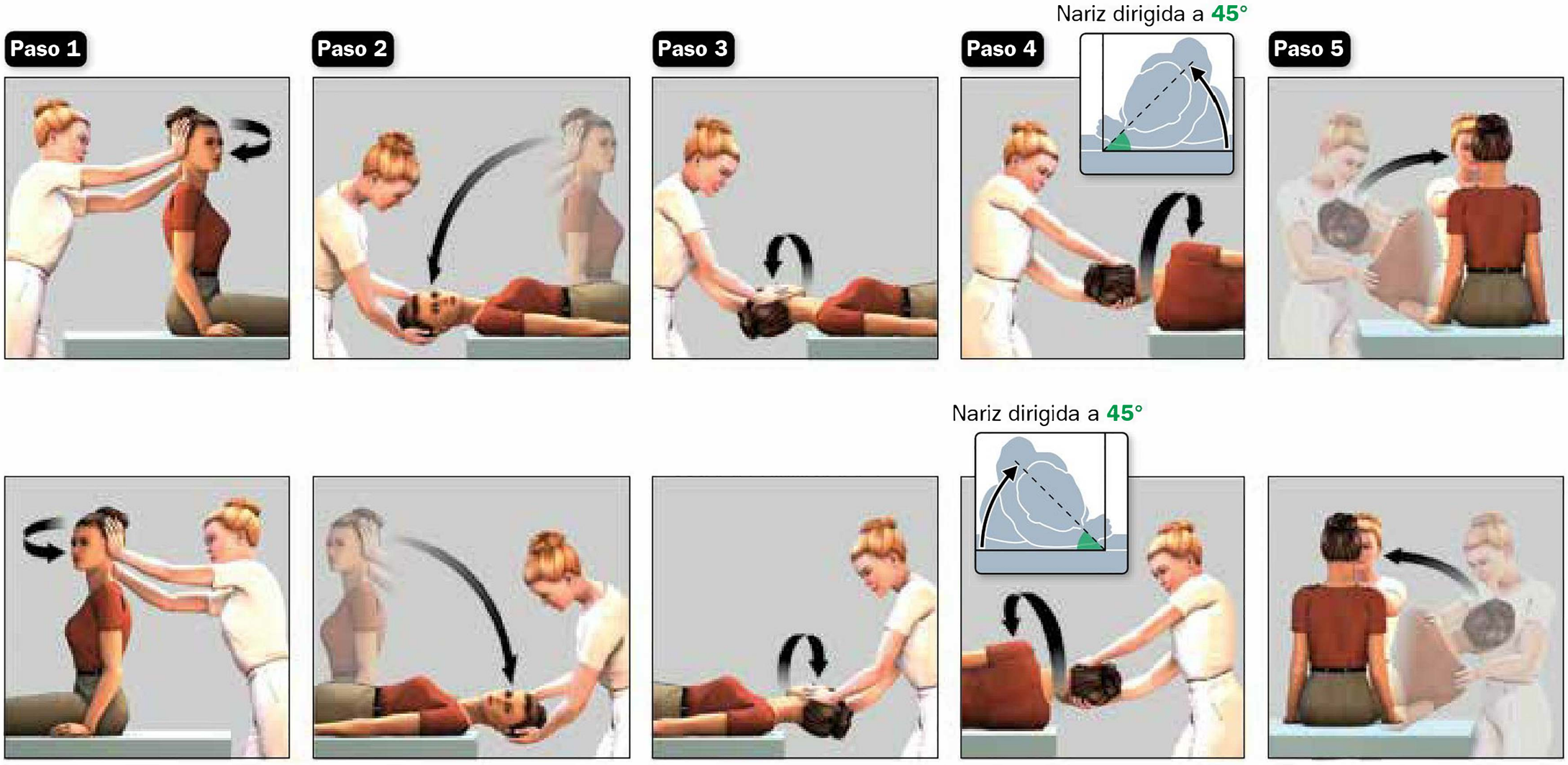


FIGURA 19-1 Maniobra de Epley modificada para el tratamiento del vértigo postural paroxístico benigno de los conductos semicirculares posteriores derecho (*paneles superiores*) e izquierdo (*paneles inferiores*). **Paso 1.** Con el paciente sentado, girar la cabeza 45° hacia el oído afectado. **Paso 2.** Mientras se mantiene la cabeza girada, descender al paciente a la posición con la cabeza colgante y mantener durante al menos 30 s y hasta que el nistagmo desaparezca. **Paso 3.** Sin levantar la cabeza, girarla 90° hacia el lado contrario. Mantener por 30 s más. **Paso 4.** Rotar al paciente sobre su costado mientras se gira la cabeza otros 90°, de manera que la nariz apunte hacia abajo en 45°. Mantener de nuevo por 30 s. **Paso 5.** Pedir al paciente que se siente en la parte lateral de la mesa. Después de un descanso breve se repite la maniobra para confirmar el tratamiento exitoso. *(Figura adaptada a partir de http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bppv/movies/Epley-480x640.avi)*

to, lo que causa vértigo y nistagmo. Con el BPPV del conducto posterior, el sentido del nistagmo es hacia arriba y con torsión (los polos superiores de los ojos se mueven hacia el oído afectado). Es menos frecuente que las otoconias entren al conducto horizontal, lo que produce nistagmo horizontal cuando el paciente está en decúbito lateral, de ambos lados. La afectación del conducto superior (también llamado anterior) es raro. El BPPV se trata con maniobras de sustitución en las que se aprovecha la gravedad para extraer las otoconias del conducto semicircular. Para el BPPV del conducto posterior, el procedimiento más habitual es la maniobra de Epley **(fig. 19-1)**. Para los casos más resistentes de BPPV puede enseñarse a los pacientes una variante de esta maniobra que pueden realizar solos en casa. Existe una demostración de la maniobra de Epley disponible en línea (http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bppv/bppv.html).

MIGRAÑA VESTIBULAR

La migraña vestibular es una causa muy frecuente, pero poco diagnosticada, de vértigo episódico. En ocasiones, el vértigo precede a la cefalea migrañosa típica, pero es más frecuente que ocurra sin cefalea o sólo con cefalea leve. Algunos pacientes que han tenido cefaleas migrañosas frecuentes en el pasado se presentan más tarde con migraña vestibular como problema principal. La duración del vértigo puede ir de minutos a horas y algunos pacientes también experimentan periodos más prolongados de desequilibrio (días a semanas). La sensibilidad al movimiento y al movimiento visual (p. ej., películas) es frecuente en los pacientes con migraña vestibular. Incluso en ausencia de cefalea, puede haber otros rasgos de migraña, como fotofobia, fonofobia o un aura visual. Aunque en general no hay datos de estudios con grupo testigo, la migraña vestibular casi siempre se trata con fármacos empleados en la profilaxia de las cefaleas migrañosas **(cap. 422)**. Los antieméticos pueden ayudar a aliviar los síntomas al momento de una crisis.

ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Las crisis de la enfermedad de Ménière consisten en vértigo, hipoacusia y dolor, presión o sensación de plenitud en el oído afectado. La hipoacusia de baja frecuencia y los síntomas aurales son las claves que permiten distinguir la enfermedad de Ménière de otras vestibulopatías periféricas y de migraña vestibular. La audiometría durante la crisis muestra una hipoacusia a las bajas frecuencias asimétrica característica; la audición a menudo mejora entre las crisis, aunque al final puede haber hipoacusia permanente. Se cree que la enfermedad se debe al exceso de líquido (endolinfa) en el oído interno, de ahí el término *hidropesía endolinfática*. Los pacientes con sospecha de este diagnóstico deben referirse a un otorrinolaringólogo para una valoración complementaria. Los diuréticos y la restricción de sodio son las medidas terapéuticas iniciales. Si las crisis persisten, las inyecciones de gentamicina en el oído medio son la segunda línea habitual de tratamiento. Las opciones quirúrgicas no ablativas incluyen descompresión y derivación del saco endolinfático. Pocas veces son necesarios los procedimientos ablativos completos (sección del nervio vestibular, laberintectomía).

SCHWANNOMA VESTIBULAR

Los schwannomas vestibulares (a veces llamados *neuromas acústicos*) y otros tumores del ángulo cerebelopontino causan pérdida auditiva sensorioneural unilateral de progresión lenta e hipofunción vestibular. Por lo general, estos pacientes no tienen vértigo, ya que la deficiencia vestibular gradual se compensa en regiones centrales conforme se desarrolla. Con frecuencia el diagnóstico no se establece hasta que se percibe una hipoacusia suficiente. El examen vestibular muestra una respuesta deficiente a la prueba de impulso de la cabeza cuando ésta se gira hacia el lado afectado, pero el nistagmo no será prominente. Como se indicó antes, los pacientes con hipoacusia sensorioneural o hipofunción vestibular unilateral sin explicación requieren MRI de los conductos auditivos internos para buscar un schwannoma.

HIPOFUNCIÓN VESTIBULAR BILATERAL

Los pacientes con pérdida bilateral de la función vestibular tampoco suelen tener vértigo, ya que la función vestibular se pierde en ambos lados al mismo tiempo, por lo que no hay asimetría en las señales vestibulares. Los síntomas incluyen pérdida de equilibrio, sobre todo en la oscuridad, cuando las señales vestibulares son más importantes, y oscilopsia durante los movimientos de la cabeza, como cuando se camina o se viaja en automóvil. La hipofunción vestibular bilateral puede ser: 1) idiopática y progresiva; 2) parte de un trastorno neurodegenerativo, o 3) yatrógena, por ototoxicidad farmacológica (más a menudo gentamicina u otros aminoglucósidos). Otras causas incluyen schwannomas vestibulares bilaterales (neurofibromatosis tipo 2); enfermedad autoinmunitaria; siderosis superficial e infección o tumor meníngeos. También puede ocurrir en pacientes con polineuropatía periférica; en estas personas, tanto la pérdida vestibular como la propiocepción alterada contribuyen al equilibrio precario. Por último, los procesos

Biblioteca Médica Virtual

unilaterales, como neuritis vestibular y enfermedad de Ménière pueden afectar un oído después del otro, lo que causa vestibulopatía bilateral.

Los signos de la exploración incluyen disminución de la *agudeza visual dinámica* (véase antes) por la pérdida de la visión estable durante el movimiento de la cabeza, respuestas anormales al impulso de la cabeza en ambos sentidos y signo de Romberg. Las respuestas a las pruebas calóricas están reducidas. Los sujetos con hipofunción vestibular bilateral deben referirse para terapia de rehabilitación vestibular. No deben administrarse fármacos supresores vestibulares, ya que aumentan el desequilibrio. La valoración del neurólogo es importante, no sólo para confirmar el diagnóstico, sino también para considerar cualquier otra anomalía neurológica que pudiera aclarar la etiología.

TRASTORNOS VESTIBULARES CENTRALES

Las lesiones centrales que causan vértigo casi siempre afectan las vías vestibulares en el tronco del encéfalo o el cerebelo. Puede tratarse de lesiones discretas, como una apoplejía isquémica o hemorrágica **(caps. 419-421)**, desmielinización **(cap. 436)** o tumores **(cap. 86)**, aunque también puede deberse a trastornos neurodegenerativos que afectan al vestíbulo y cerebelo **(caps. 423-426)**. La degeneración cerebelar subaguda puede ser resultado de procesos inmunitarios, incluidos paraneoplásicos **(caps. 90 y 431)**. El cuadro 19-1 muestra aspectos importantes de la anamnesis y la exploración que ayudan a identificar los trastornos vestibulares centrales. El vértigo central agudo es una urgencia médica por la posibilidad de una apoplejía o hemorragia que ponga en peligro la vida. En todos los pacientes con sospecha de trastornos vestibulares centrales debe obtenerse una MRI cerebral, y el paciente debe referirse para una valoración neurológica completa.

MAREO PSICOSOMÁTICO Y FUNCIONAL

Los factores psicológicos tienen una función importante en el mareo crónico. En primer lugar, el mareo puede ser una manifestación somática de un trastorno psiquiátrico, como depresión mayor, ansiedad o trastorno por pánico **(cap. 443)**. En segundo lugar, los pacientes pueden desarrollar ansiedad y síntomas autonómicos como consecuencia o morbilidad concurrente de un trastorno vestibular independiente. Una forma particular de éste se ha llamado *vértigo postural fóbico, vértigo psicofisiológico* o *mareo subjetivo crónico*, pero ahora se denomina *mareo postural-perceptual persistente*. Estos pacientes tienen una sensación crónica (3 meses o más) de mareo fluctuante y desequilibrio que está presente en reposo, pero se agrava al ponerse de pie. Hay una mayor sensibilidad al movimiento de uno mismo y al movimiento visual (p. ej., ver películas), y una intensificación particular de los síntomas cuando el sujeto se desplaza por ambientes visuales complejos, como los supermercados. Aunque es posible que exista el antecedente de un trastorno vestibular agudo (p. ej., neuritis vestibular), la exploración neurootológica y las pruebas vestibulares son normales o indican una deficiencia vestibular compensada, lo que muestra que el mareo subjetivo continuo no puede explicarse por un trastorno vestibular primario. Los trastornos por ansiedad son frecuentes en pacientes con mareo crónico y contribuyen mucho a la morbilidad. Las estrategias terapéuticas para el PPPD incluyen fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, psicoterapia cognitiva-conductual y rehabilitación vestibular. Por lo general deben evitarse los supresores vestibulares.

TRATAMIENTO

Vértigo

El **cuadro 19-2** presenta una lista de los fármacos de uso frecuente para suprimir el vértigo. Como se indicó, estos medicamentos deben reservarse para el control del vértigo activo por periodos cortos, como durante los primeros días de la neuritis vestibular aguda, o para crisis agudas de enfermedad de Ménière. Son menos útiles en el mareo crónico y, como se indicó antes, pueden retrasar la compensación central. Una excepción es que las benzodiacepinas pueden atenuar el mareo psicosomático y la ansiedad relacionada, aunque casi siempre son preferibles los SSRI en esas personas.

La terapia de rehabilitación vestibular estimula los procesos de adaptación central que compensan la pérdida vestibular y también ayudan a habituar la sensibilidad al movimiento y otros síntomas de mareo psicosomático. La estrategia general es usar una serie graduada de ejercicios que exige una estabilización de la mirada y equilibrio cada vez mayores.

CUADRO 19-2 Tratamiento del vértigo

FÁRMACO[a]	DOSIS[b]
Antihistamínicos	
Meclizina	25-50 mg, 3 veces al día
Difenhidramina	50 mg, 1-2 veces al día
Prometazina	25 mg, 2-3 veces al día (también puede administrarse por vías rectal e intramuscular)
Benzodiacepinas	
Diazepam	2.5 mg, 1-3 veces al día
Clonazepam	0.25 mg, 1-3 veces al día
Anticolinérgicos	
Escopolamina transdérmica[c]	Parche
Terapia física	
Maniobras de sustitución[d]	
Rehabilitación vestibular	
Otros	
Diuréticos o dieta baja en sodio (1 000 mg/día)[e]	
Fármacos antimigrañosos[f]	
Metilprednisolona[g]	100 mg al día los días 1-3; 80 mg al día los días 4-6; 60 mg al día los días 7-9; 40 mg al día los días 10-12; 20 mg al día los días 13-15; 10 mg al día los días 16-18, 20, 22
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina[h]	

[a] Todos los fármacos incluidos están aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration*, pero la mayor parte no está aprobada para el tratamiento del vértigo.
[b] Dosis inicial oral habitual (a menos que se indique lo contrario) en adultos; puede alcanzarse una dosis de mantenimiento más alta con aumento gradual.
[c] Sólo para cinetosis.
[d] Para vértigo postural paroxístico benigno.
[e] Para enfermedad de Ménière.
[f] Para migraña vestibular.
[g] Para neuritis vestibular aguda (comenzar en los primeros tres días de síntomas).
[h] Para vértigo psicosomático.

LECTURAS ADICIONALES

Dieterich M, Staab JP: Functional dizziness: From phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. Curr Opin Neurol 30:107, 2017.

Kim JS, Zee DS: Benign paroxysmal positional vertigo. N Engl J Med 370: 1138, 2014.

von Brevern M, Lempert T: Vestibular Migraine. Handb Clin Neurol 137: 301, 2016.

20 Fatiga

Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas

La fatiga es uno de los síntomas más comunes en medicina clínica. Es una manifestación prominente de varios síndromes sistémicos, neurológicos y psiquiátricos, aunque en una pequeña proporción de pacientes no se identifica la causa precisa. La fatiga se refiere a la experiencia subjetiva del ser humano de cansancio físico y mental, pereza y agotamiento; en el contexto de la medicina clínica, se define de manera más típica y en términos prácticos como la dificultad para iniciar o mantener la actividad física o mental de manera voluntaria. Cualquiera que haya padecido una infección autolimitada ha experimentado este síntoma casi universal, y la fatiga siempre llama la atención del médico cuando su causa es desconocida,

Biblioteca Médica Virtual

cuando no remite o si su intensidad es desproporcionada a lo esperado con base en el desencadenante relacionado.

La *fatiga* debe diferenciarse de la *debilidad muscular*, una reducción de la fuerza muscular **(cap. 21)**; la mayoría de los pacientes que refieren fatiga no muestra debilidad verdadera cuando se valora de manera directa la fuerza muscular. La fatiga también es diferente de la *somnolencia*, que se refiere a la tendencia al sueño en el contexto de la alteración de la fisiología del sueño-vigilia **(cap. 27)**, y de la *disnea de esfuerzo*, aunque algunos pacientes usan la palabra fatiga para describir esos síntomas. La tarea fundamental del médico al valorar a pacientes con fatiga es identificar la causa subyacente y desarrollar una alianza terapéutica, cuyo objetivo sea evitar que los pacientes se sometan a estudios diagnósticos costosos y fútiles y dirigirlos hacia un tratamiento eficaz.

EPIDEMIOLOGÍA Y CONSIDERACIONES GLOBALES

La variabilidad en las definiciones de fatiga y los instrumentos de encuestas utilizados en diferentes estudios hacen difícil obtener cifras precisas con respecto a la carga de fatiga a nivel mundial. El punto de prevalencia de la fatiga fue de 6.7% y la prevalencia de por vida fue de 25% en una encuesta grande realizada en población estadounidense por el *National Institute of Mental Health*. En clínicas de atención primaria en Europa y en Estados Unidos, entre 10 y 25% de los pacientes encuestados reportaron síntomas de fatiga prolongada (>1 mes) o crónica (>6 meses), pero sólo en una pequeña proporción de pacientes fue la fatiga la razón principal para buscar atención médica. En una encuesta comunitaria de mujeres en India, 12% reportó fatiga crónica. En cambio, la prevalencia de síndrome de fatiga crónica, de acuerdo con la definición publicada por los *U.S Centers for Disease Control and Prevention* fue baja **(cap. 442)**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedades psiquiátricas La fatiga es una manifestación somática común de muchos síndromes psiquiátricos mayores, incluida la depresión, ansiedad y trastornos somáticos. Los síntomas psiquiátricos se reportan en >75% de los pacientes con fatiga crónica inexplicable. Incluso en pacientes con síndromes sistémicos o neurológicos en los cuales la fatiga se reconoce de manera independiente como manifestación de la enfermedad, los síntomas psiquiátricos comórbidos o enfermedades asociadas aún son una causa importante de interacción.

Enfermedades neurológicas Los pacientes con fatiga a menudo refieren debilidad, pero con la exploración cuidadosa, rara vez se puede detectar debilidad muscular objetiva. Si se encuentra, la debilidad muscular debe localizarse al sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico (SNP), unión neuromuscular o músculo y deben obtenerse los estudios apropiados **(cap. 21)**. La *fatigabilidad* de la fuerza muscular es una manifestación cardinal de algunos trastornos neuromusculares como la miastenia grave y puede diferenciarse de la *fatiga* al encontrar disminución clínicamente aparente de la fuerza que el músculo genera con las contracciones repetidas **(cap. 440)**. La fatiga es uno de los síntomas más comunes y molestos reportados en la esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*) **(cap. 436)**, que afecta a casi 90% de los pacientes; la fatiga en la MS puede persistir entre las crisis de MS y no necesariamente tiene correlación con las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) sobre la actividad de la enfermedad. A menudo, la fatiga también es una característica de muchas enfermedades neurodegenerativas, lo que incluye enfermedad de Parkinson, disautonomía central y esclerosis lateral amiotrófica. Después de la apoplejía, la fatiga es un trastorno bien descrito pero mal comprendido con una prevalencia muy variable. La fatiga episódica puede ser un síntoma premonitorio de migraña. La fatiga también es consecuencia frecuente de la lesión encefálica traumática, que a menudo ocurre relacionada con depresión y trastornos del sueño.

Trastornos del sueño La apnea obstructiva del sueño es una causa importante de somnolencia diurna excesiva relacionada con fatiga y debe investigarse utilizando polisomnografía nocturna, en particular en pacientes que roncan de manera intensa, en individuos con obesidad y con otros factores que predicen apnea obstructiva del sueño **(cap. 291)**. Se desconoce si la privación acumulativa del sueño, que es común en la sociedad moderna, contribuye a la fatiga clínicamente aparente **(cap. 27)**.

Trastornos endocrinos La fatiga puede asociarse con debilidad muscular verdadera que anticipa a los síntomas de hipotiroidismo, en particular en relación con pérdida de cabello, resequedad cutánea, intolerancia al frío, estreñimiento y aumento de peso. La fatiga relacionada con intolerancia al calor, diaforesis y palpitaciones es típica de hipertiroidismo. La insuficiencia suprarrenal también puede manifestarse con fatiga inexplicable como síntoma principal o prominente, a menudo con anorexia, pérdida de peso, náusea, mialgia y artralgias; puede haber hiponatremia, hiperpotasemia e hiperpigmentación al momento del diagnóstico. La hipercalcemia leve puede causar fatiga, en ocasiones relativamente leve, mientras que la hipercalcemia grave puede ocasionar letargo, estupor y estado de coma. La hipoglucemia y la hiperglucemia pueden ocasionar letargo, a menudo relacionados con confusión; la diabetes crónica, en particular la tipo 1 también se asocia con fatiga, independientemente de las concentraciones de glucosa. La fatiga también acompaña a la enfermedad de Cushing, hipoaldosteronismo e hipogonadismo. La concentración baja de vitamina D puede vincularse con fatiga.

Hepatopatías y nefropatías La insuficiencia hepática crónica y la nefropatía crónica pueden causar fatiga. Más de 80% de los pacientes con hemodiálisis refieren fatiga, uno de los síntomas reportados más a menudo por los pacientes con enfermedad renal crónica.

Obesidad Ésta se relaciona con fatiga y somnolencia con o sin la presencia de apnea obstructiva del sueño. En pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica hay mejora de la somnolencia diurna más pronto de lo que sería de esperarse si se considera sólo la pérdida de peso y la resolución de la apnea del sueño. Otros factores comunes en el paciente obeso probablemente también contribuyan, lo que incluye depresión, inactividad física y diabetes.

Inactividad física La inactividad física se relaciona con fatiga, y el aumento de la actividad física puede mejorar la fatiga en algunos pacientes.

Desnutrición Aunque la fatiga puede ser una característica de presentación de la desnutrición, el estado nutricional llega a una comorbilidad importante y como un factor que contribuyen a la fatiga en otras enfermedades crónicas, lo que incluye la fatiga relacionada con cáncer.

Infección Las infecciones agudas y crónicas a menudo causan fatiga como parte de un síndrome infeccioso más amplio. La valoración de una infección no diagnosticada como causa de fatiga inexplicada y en particular, de fatiga prolongada o crónica, debe guiarse por la anamnesis, exploración física y factores de riesgo para infecciones, con particular atención al riesgo de tuberculosis, VIH, hepatitis crónica B y C y endocarditis. La mononucleosis infecciosa puede causar fatiga prolongada que persiste por semanas a meses después de una enfermedad aguda, pero la infección con virus de Epstein-Barr rara vez es la causa de fatiga crónica inexplicada.

Fármacos y drogas Muchos fármacos, uso de drogas, abstinencia de drogas y fármacos y el consumo crónico de alcohol pueden ocasionar fatiga. Los fármacos que con mayor probabilidad causan fatiga en este contexto incluyen antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos, opioides, relajantes musculares, anticonvulsivos y β-bloqueadores.

Enfermedades cardiovasculares y pulmonares La fatiga es uno de los síntomas más agotadores informados por pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y afecta la calidad de vida.

Enfermedades malignas La fatiga, en particular la relacionada con pérdida de peso inexplicada y no deseada, puede ser un signo de cáncer oculto, pero ésta rara vez se identifica como causa en pacientes con fatiga crónica inexplicada en ausencia de otros síntomas o signos. Casi 40% de los pacientes con cáncer experimenta fatiga al momento del diagnóstico y más de 80% de los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad.

Enfermedades hematológicas La anemia crónica progresiva puede manifestarse con fatiga, en ocasiones relacionada con taquicardia de esfuerzo y disnea. La anemia también puede contribuir a la fatiga en enfermedad crónica. Las bajas concentraciones séricas de ferritina en ausencia de anemia también pueden causar fatiga que se corrige con la administración de hierro.

Trastornos inflamatorios sistémicos/reumatológicos La fatiga es un síntoma prominente en muchos trastornos inflamatorios crónicos, lo que incluye lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, vasculitis relacionada con anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA), sarcoidosis y síndrome

Biblioteca Médica Virtual

de Sjögren, pero no suele ser un síntoma aislado. La fatiga también se relaciona con enfermedades por inmunodeficiencia primaria.

Embarazo La fatiga es un síntoma muy reportado por las mujeres durante todas las etapas del embarazo y puerperio.

Trastornos de causa poco clara El síndrome de fatiga crónica (cap. 442) y la fibromialgia (cap. 366) incorporan a la fatiga crónica como parte de la definición sintomática cuando se presentan en asociación con varios criterios de inclusión y exclusión, como se revisa en detalle en los capítulos respectivos. La enfermedad multisistémica crónica, también llamada síndrome de la Guerra del Golfo, es otro complejo sintomático con fatiga prominente; aunque no es exclusiva, sí es más frecuente observarla en veteranos de la Guerra del Golfo de 1991 (cap. S6). El término fatiga crónica idiopática se utiliza para describir el síndrome de fatiga crónica inexplicada en ausencia de características clínicas adicionales suficientes para satisfacer los criterios diagnósticos de síndrome de fatiga crónica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Fatiga

La anamnesis detallada sobre la calidad, patrón, marco temporal, síntomas relacionados y factores que alivian la fatiga es crucial para definir el síndrome y ayudar a la valoración adicional y tratamiento. Es importante establecer si la fatiga es el término adecuado; si los síntomas son agudos o crónicos; y si la alteración es de predominio mental, físico o una combinación de ambos. El interrogatorio por aparatos y sistemas debe tener por objeto diferenciar la fatiga de la somnolencia diurna excesiva, disnea de esfuerzo, intolerancia al esfuerzo y debilidad muscular. La presencia de fiebre, escalofríos, diaforesis nocturna o pérdida de peso debe hacer surgir la sospecha de infección oculta o cáncer. Es obligada una revisión cuidadosa de las prescripciones, consumo de medicamentos de venta libre, compuestos herbolarios y drogas recreativas, así como del consumo de alcohol. Deben investigarse las circunstancias alrededor del inicio de los síntomas y los posibles desencadenantes. Los antecedentes personales no patológicos son importantes, con atención al estrés laboral y horas de trabajo, red social de apoyo y problemas domésticos, lo que incluye violencia intrafamiliar. Se interroga sobre hábitos del sueño y de la higiene del sueño. El impacto de la fatiga en el funcionamiento cotidiano es importante para comprender la experiencia del paciente y valorar el éxito del tratamiento y la recuperación.

La exploración física del paciente con fatiga se guía por la anamnesis y por el diagnóstico diferencial. Debe realizarse un examen detallado del estado mental, con atención particular a los síntomas de depresión y ansiedad. Se requiere exploración neurológica formal para determinar si hay debilidad muscular objetiva. Esto suele ser una actividad sencilla, aunque en ocasiones los pacientes con fatiga tienen dificultad para realizar esfuerzo contra resistencia y reportan que la generación de fuerza muscular plena requiere un esfuerzo mental sustancial. En las pruebas contra resistencia, deben ser capaces de producir fuerza muscular plena por sólo un breve periodo antes de ceder a la fuerza aplicada por el explorador. Este tipo de debilidad a menudo se conoce como *debilidad fingida* y puede o no estar relacionada con dolor. Esto se diferencia de la debilidad por lesiones de los haces motores o de la neurona motora inferior, en la cual la resistencia del paciente puede ser superada con una fuerza suave y constante y nunca se genera una fuerza muscular plena. El paciente puede demostrar debilidad por fatiga, en la cual la fuerza se encuentra completa cuando se valora por primera vez, pero se debilita gradualmente con la repetición de la valoración sin intervalo de reposo. La debilidad por fatiga, que suele indicar un problema de transmisión neuromuscular, nunca tiene la característica de debilidad de escape que en ocasiones se observa en pacientes con fatiga. Si no se establece con la exploración física la presencia o ausencia de debilidad muscular, pueden ser útiles los estudios de conducción nerviosa con electromiografía.

La exploración física general debe buscar datos de enfermedad cardiopulmonar, cáncer, linfadenopatía, organomegalia, infección, insuficiencia hepática, nefropatía, desnutrición, enfermedades endocrinas y colagenopatías. En pacientes con dolor musculoesquelético diseminado concomitante, la valoración de puntos sensibles ayuda a revelar la fibromialgia. Aunque el resultado diagnóstico de la exploración física general puede ser relativamente bajo en la evaluación de la fatiga crónica inexplicable, con identificación de la causa sólo en 2% de los casos en un análisis prospectivo, es probable que el rendimiento de una valoración detallada del estado neuropsiquiátrico y mental sea mucho más alto, revelando una posible explicación de la fatiga hasta en 75-80% de los pacientes en algunas series.

Además, el reto que conlleva la exploración física demuestra un método amplio y sistemático para estudiar los síntomas del paciente y ayudar a construir la confianza y a favorecer la formación de una alianza terapéutica.

En sólo 5% de los casos es posible identificar la causa de la fatiga crónica con pruebas de laboratorio. Además de unas cuantas pruebas estándar de detección, los exámenes de laboratorio deben guiarse por la anamnesis y exploración física; la realización de pruebas más amplias probablemente lleve a resultados positivos falsos que requieran explicación e investigación innecesaria, por lo que tales estudios deben evitarse y no utilizarlos como sustituto de una valoración clínica. Un método razonable para la detección incluye biometría hemática completa con recuento diferencial (en busca de anemia, infección y cánceres), electrólitos (sodio, potasio, calcio), glucosa, pruebas de función hepática, renal y tiroidea. Se consideran las pruebas de función suprarrenal y búsqueda de infección por VIH. Las guías publicadas para definir el síndrome de fatiga crónica también recomiendan medir la tasa de eritrosedimentación (ESR) como parte de la valoración, pero a menos que la cifra sea muy elevada, dicha prueba es inespecífica en ausencia de otras manifestaciones clínicas y es poco útil. Las mediciones sistemáticas de anticuerpos antinucleares (ANA) proporcionan información en forma aislada y con frecuencia resultan positivas en títulos bajos en adultos por lo demás sanos. No suelen estar indicados estudios adicionales sin un objetivo claro, como los estudios de imágenes corporales totales; además de su conveniencia, riesgos potenciales y costos a menudo revelan hallazgos incidentales no relacionados que pueden prolongar de manera innecesaria el estudio diagnóstico.

TRATAMIENTO

Fatiga

La prioridad en el tratamiento es valorar el trastorno subyacente que explique la fatiga, porque en algunos contextos esto puede ser curativo, mientras que en otros es paliativo. Por desgracia, en muchas enfermedades crónicas la fatiga puede ser resistente a los tratamientos tradicionales con modificadores de la enfermedad y es importante que en tales casos se valoren otros posibles factores que contribuyen a la fatiga, porque la causa puede ser multifactorial. El tratamiento con antidepresivos (cap. 444) puede ser útil para tratar la fatiga crónica cuando hay síntomas de depresión y es más eficaz en el contexto de un método multimodal. Sin embargo, los antidepresivos también pueden causar fatiga y deben interrumpirse si no se demuestra eficacia. Se ha demostrado que la terapia cognitivo-conductual puede ser de utilidad en el contexto de síndrome de fatiga crónica, así como de fatiga relacionada con cáncer. Está demostrado que tanto la terapia cognitiva conductual como el ejercicio graduado, en el que la actividad física, por lo general caminar, se incrementa de manera gradual con atención en cifras específicas de frecuencia cardiaca para evitar el esfuerzo excesivo, producen mejorías ligeras en el tiempo de marcha y en las mediciones de fatiga referidas por el sujeto mismo, en comparación con la atención médica estándar de pacientes con fatiga crónica en el Reino Unido. Estos beneficios se mantuvieron después de una mediana de seguimiento de 2.5 años. Los psicoestimulantes como las anfetaminas, modafinilo y armodafinilo pueden incrementar el estado de alerta y la concentración y reduce la somnolencia diurna excesiva en ciertos contextos clínicos, los cuales pueden a su vez ayudar con los síntomas de fatiga en un pequeño grupo de pacientes, pero en términos generales, estudios clínicos con asignación al azar han demostrado que no son útiles para el tratamiento de fatiga en lesión encefálica postraumática, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. En pacientes con hipovitaminosis D, el reemplazo de la vitamina puede mejorar la fatiga.

El desarrollo de un tratamiento más efectivo para la fatiga está obstaculizado por el conocimiento limitado de las bases biológicas de este síntoma, incluida la manera en que la fatiga se percibe y registra en el sistema nervioso. Las citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1β y el factor de necrosis tumoral α podrían mediar la fatiga en algunos pacientes. Los datos preliminares sugieren que la terapéutica biológica que inhibe la IL-1 y otras citocinas ayuda a aminorar la fatiga en algu-

Biblioteca Médica Virtual

nos pacientes con trastornos inflamatorios, además o como parte de su efecto modificador de la enfermedad; por tanto, los antagonistas de citocinas son una posible estrategia futura.

PRONÓSTICO

La fatiga aguda que es lo suficientemente importante para requerir valoración médica probablemente lleve a una alteración médica, neurológica o psiquiátrica que cause la fatiga crónica inexplicada. La valoración de un paciente con fatiga crónica inexplicada más a menudo lleva el diagnóstico de enfermedad psiquiátrica o permanece inexplicada. La identificación de una alteración grave no diagnosticada, o que pone en riesgo la vida, fue poco común en los estudios longitudinales de vigilancia de pacientes con fatiga crónica inexplicada. Es poco frecuente la resolución por completo de la fatiga crónica inexplicada, al menos a corto plazo, pero los métodos terapéuticos multidisciplinarios podrán llevar a mejoría sintomática y de la calidad de vida.

LECTURAS ADICIONALES

David A *et al.*: Tired, weak, or in need of rest: Fatigue among general practice attenders. BMJ 301:1199, 1990.

Kroenke K *et al.*: Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. JAMA 260:929–934, 1988.

Roerink ME *et al.*: Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease: A narrative review. J Neuroinflammation 14:16, 2017.

Sharpe M *et al.*: Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: Long-term follow-up from the PACE trial. Lancet Psychiatry 2:1067, 2015.

White PD *et al.*: Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): A randomised trial. Lancet 377:823, 2011.

21 Causas neurológicas de debilidad y parálisis

Michael J. Aminoff

La función motora normal implica actividad muscular modulada por la actividad de la corteza cerebral, núcleos basales, cerebelo, núcleo rojo, formación reticular del tallo encefálico, núcleo vestibular lateral y médula espinal. La disfunción del sistema motor causa debilidad o parálisis, que se describen en este capítulo, ataxia **(cap. 431)** o movimientos anormales **(cap. 428)**. La *debilidad* es una reducción en la fuerza que puede ejercerse mediante uno o más músculos. Debe distinguirse de la *fatiga fácil* (o sea, la capacidad para mantener una actividad que sería normal para una persona de la misma edad, sexo y tamaño); de la limitación en la función por dolor o rigidez articular o alteración de la actividad motora porque la *pérdida sensitiva propioceptiva* grave impide la retroalimentación adecuada sobre la dirección y la fuerza de los movimientos. También es distinta de la *bradicinesia* (en la que se requiere más tiempo para ejercer la fuerza completa) y la *apraxia*, un trastorno en la planeación e inicio de un movimiento hábil o aprendido no causado por deficiencia motora o sensitiva significativas **(cap. 26)**.

La *parálisis* o el sufijo "-plejía" indica una debilidad tan grave que no es posible contraer un músculo, mientras que la *paresia* se refiere a una debilidad menos grave. El prefijo "hemi-" indica una mitad del cuerpo, "para-" se refiere a ambas piernas y "tetra-" a las cuatro extremidades.

La *distribución* de la debilidad ayuda a localizar la lesión subyacente. La debilidad por afectación de las neuronas motoras superiores ocurre sobre todo en los extensores y abductores de la extremidad superior y en los flexores y de la inferior. La debilidad de la neurona motora inferior depende de que la afectación se localice en las células del asta anterior, nervio radicular, plexo de la extremidad o en el nervio periférico y sólo afecta a los músculos inervados por la estructura afectada. Por lo general, la debilidad miopática es más intensa en los músculos proximales. La debilidad por un trastorno en la transmisión neuromuscular no tiene un tipo específico de afectación.

La debilidad a menudo se acompaña de otras alteraciones neurológicas que ayudan a señalar el sitio de la lesión causante **(cuadro 21-1)**.

El *tono* es la resistencia de un músculo al estiramiento pasivo. El aumento del tono puede ser de varios tipos. La *espasticidad* es el aumento en el tono relacionado con un trastorno en las neuronas motoras superiores. Es dependiente de la velocidad, tiene una liberación súbita después de alcanzar un nivel máximo (el fenómeno de "navaja de muelle") y afecta sobre todo los músculos que contrarrestan la gravedad (o sea, flexores de la extremidad superior y extensores de la inferior). La *rigidez* es la hipertonía presente en toda la amplitud del movimiento (rigidez en "tubo de plomo" o "plástica") y afecta por igual a los músculos flexores y extensores; a veces se manifiesta con el signo de la rueda dentada que se intensifica con el movimiento voluntario de la extremidad contralateral (reforzamiento). La rigidez ocurre en ciertos trastornos extrapiramidales, como la enfermedad de Parkinson. La *paratonía* (o *gegenhalten*) es el aumento en el tono que varía de manera irregular al parecer en relación con el grado de relajación, está presente en toda la amplitud de movimiento y afecta por igual a los músculos flexores y extensores; casi siempre se debe a la enfermedad de los lóbulos frontales. La debilidad con *disminución del tono* (*flacidez*) o con tono normal se produce en los trastornos de las *unidades motoras*. Una unidad motora consiste en una sola neurona motora inferior y todas las fibras musculares que inerva.

Por lo general, la *masa muscular* no se altera en las lesiones de la neurona motora superior, aunque al final puede haber una ligera atrofia por desuso. En contraste, la atrofia suele ser notoria cuando la causa de la debilidad es una lesión en la neurona motora inferior, también ocurre en la enfermedad muscular avanzada.

Los *reflejos por estiramiento muscular (tendinosos)* casi siempre se intensifican en las lesiones de la neurona motora superior, pero pueden estar disminuidos o ausentes por un tiempo variable justo después de la lesión aguda. En la mayor parte de los casos, aunque no siempre, la hiperreflexia se acompaña de la pérdida de los *reflejos cutáneos* (como los abdominales superficiales, **cap. 415**) y en particular por una respuesta plantar extensora (Babinski). Los reflejos por estiramiento muscular se reducen con las lesiones de la neurona motora inferior que afectan de manera directa los arcos reflejos específicos. Por lo general se conservan en pacientes con debilidad miopática, salvo en las etapas avanzadas, cuando se atenúan en algunos casos. Es probable que, en los trastornos de la unión neuromuscular, las respuestas reflejas se afecten por la actividad voluntaria procedente de los músculos afectados; esta actividad puede conducir a la intensificación de los reflejos que al principio estaban deprimidos en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y por el contrario, conduce a la depresión de los reflejos iniciales normales en la miastenia grave **(cap. 440)**.

A veces es difícil distinguir entre la debilidad *neuropática* (neurona motora inferior) y la *miopática* con base en el cuadro clínico, aunque es probable que la debilidad distal sea neuropática y la debilidad proximal simétrica

CUADRO 21-1 Signos que distinguen el origen de la debilidad

SIGNO	NEURONA MOTORA SUPERIOR	NEURONA MOTORA INFERIOR	MIOPATÍA	PSICÓGENA
Atrofia	Ninguna	Grave	Leve	Ninguna
Fasciculaciones	Ninguna	Frecuentes	Ninguna	Ninguna
Tono	Espasticidad	Disminuido	Normal/ disminuido	Variable/ paratonía
Distribución de la debilidad	Piramidal/ regional	Distal/segmentaria	Proximal	Variable/ incompatible con las actividades diarias
Reflejos por estiramiento muscular	Hiperactivos	Hipoactivos/ausentes	Normales/ hipoactivos	Normales
Signo de Babinski	Presente	Ausente	Ausente	Ausente

Biblioteca Médica Virtual

sea miopática. Las *fasciculaciones* (sacudidas visibles o palpables dentro de un músculo debidas a la descarga espontánea de una unidad motora) y la atrofia temprana indican que la debilidad es neuropática.

PATOGENIA

Debilidad de neurona motora superior Las lesiones de las neuronas motoras superiores o sus axones descendentes a la médula espinal (fig. 21-1) producen debilidad por la activación reducida de las neuronas motoras inferiores. En general, la afectación de los grupos musculares distales es más grave que la de los proximales y los movimientos axiales quedan conservados, a menos que la lesión sea grave y bilateral. Es típica la espasticidad, aunque no siempre se presenta de manera aguda. Los movimientos repetitivos rápidos son lentos y torpes, pero se conserva la ritmicidad normal. Cuando hay afectación corticobulbar, la debilidad ocurre en la parte inferior de la cara y la lengua; casi siempre se respetan los músculos extraoculares, faciales superiores, faríngeos y mandibulares. Las lesiones corticobulbares bilaterales causan *parálisis pseudobulbar*: disartria, disfagia, disfonía y labilidad emocional que acompañan a la debilidad facial bilateral y una sacudida mandibular enérgica. El electromiograma (EMG) (cap. 438) muestra que, con la debilidad de la neurona motora superior, disminuye la frecuencia máxima de descarga de las unidades motoras.

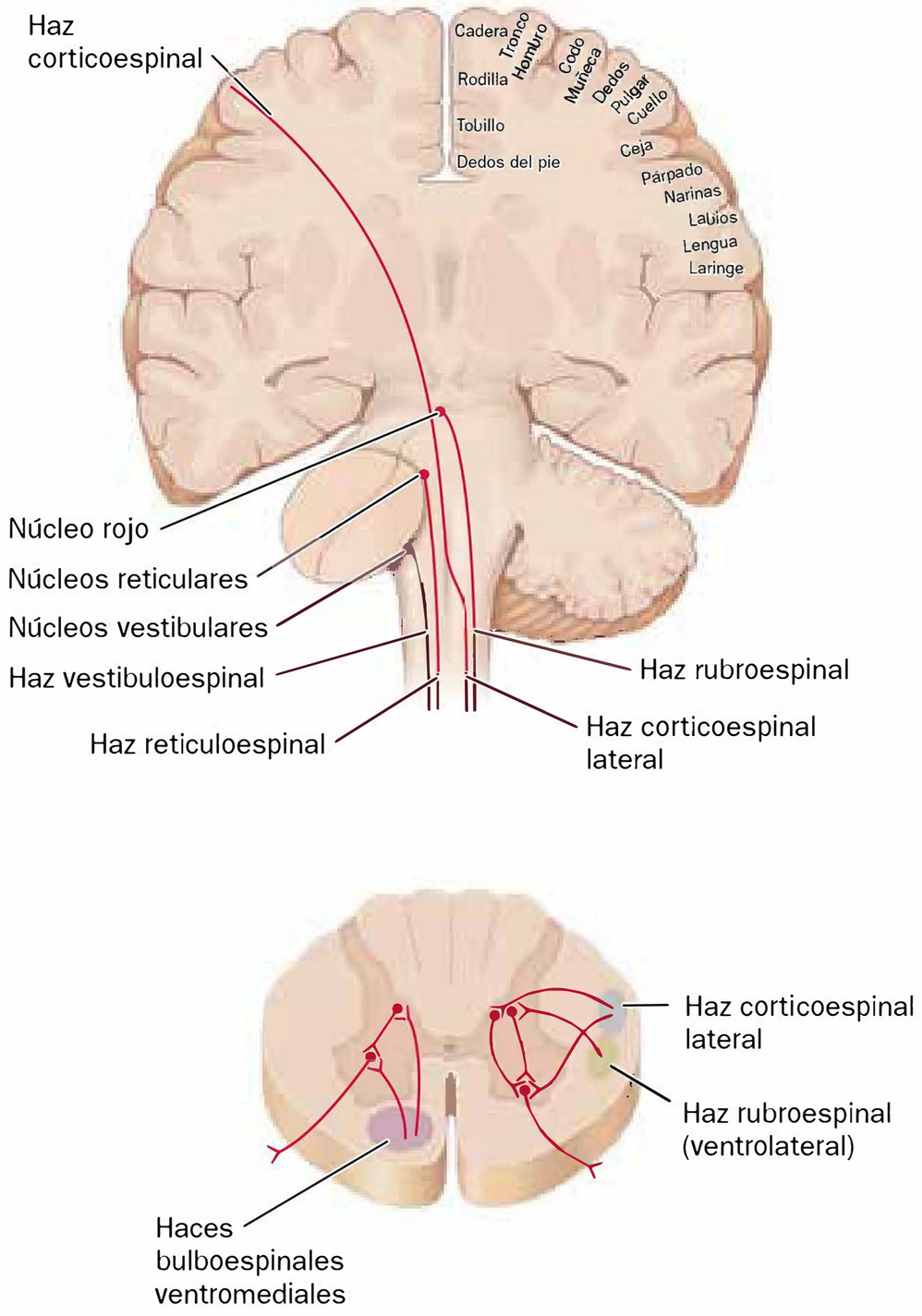


FIGURA 21-1 Vías corticoespinal y bulboespinal de la neurona motora superior. Los cuerpos celulares de las neuronas motoras superiores están en la capa V de la corteza motora primaria (la circunvolución precentral o área 4 de Brodmann) y en la corteza motora complementaria y premotora (área 6). Las neuronas motoras superiores de la corteza motora primaria tienen una organización somatotópica (lado derecho de la figura). Los axones de las neuronas motoras superiores descienden por la sustancia blanca subcortical y el extremo posterior de la cápsula interna. Los axones del *sistema piramidal* o *corticoespinal* descienden por el tallo encefálico en el pedúnculo cerebral del mesencéfalo, la base de la protuberancia y las pirámides bulbares. En la unión cervicomedular, la mayor parte de los axones corticoespinales se cruzan al haz corticoespinal contralateral de la médula espinal, pero 10 a 30% continúan su trayecto ipsolateral en la médula espinal anterior. Las neuronas corticoespinales establecen sinapsis con las interneuronas premotoras, aunque algunas (sobre todo en la dilatación cervical y las que se conectan con neuronas motoras para los músculos distales de las extremidades) hacen conexiones monosinápticas directas con las neuronas motoras inferiores. Inervan de manera más densa las neuronas motoras inferiores de los músculos de las manos y participan en la ejecución de movimientos finos aprendidos. Las neuronas corticobulbares son similares a las corticoespinales, pero inervan núcleos motores del tallo encefálico. Las *neuronas motoras superiores bulboespinales* influyen en la fuerza y el tono, pero no son parte del sistema piramidal. Las *vías bulboespinales ventromediales* se originan en el techo del mesencéfalo (vía tectoespinal), los núcleos vestibulares (vía vestibuloespinal) y la formación reticular (vía reticuloespinal). Estas vías influyen en los músculos axiales y proximales y participan en el mantenimiento de la postura y movimientos integrados de las extremidades y tronco. Las *vías bulboespinales ventrolaterales* descendentes, que se originan sobre todo en el núcleo rojo (vía rubroespinal), inervan los músculos distales de las extremidades. A veces, el sistema bulboespinal se refiere como *sistema de la neurona motora superior extrapiramidal*. En todas las figuras, los cuerpos de las células nerviosas y las terminaciones axónicas se muestran como círculos oscuros y bifurcaciones, respectivamente.

Debilidad de la neurona motora inferior Este patrón se produce por trastornos de las neuronas motoras inferiores en los núcleos motores del tallo encefálico y el asta anterior de la médula espinal o por disfunción de los axones de estas neuronas en su trayecto al músculo estriado (fig. 21-2). La debilidad se debe al descenso en el número de fibras musculares que pueden activarse por la pérdida de neuronas motoras α o por interrupción de sus conexiones con el músculo. La pérdida de neuronas motoras γ no causa debilidad, pero reduce la tensión de los husos musculares, lo que reduce el tono muscular y atenúa los reflejos por estiramiento. La ausencia del reflejo por estiramiento sugiere afectación de las fibras aferentes del huso.

Cuando una unidad motora se altera, sobre todo en los trastornos de las células del asta anterior, es probable que tenga descargas espontáneas que causan *fasciculaciones*. Cuando las neuronas motoras α o sus axones degeneran, las fibras musculares desnervadas también tienen descargas espontáneas. Estas descargas aisladas de la fibra muscular o *potenciales de fibrilación*, no pueden verse, pero se registran en el EMG. La debilidad retrasa o reduce la activación de las unidades motoras, con activación de un número menor al normal en una frecuencia de descarga particular.

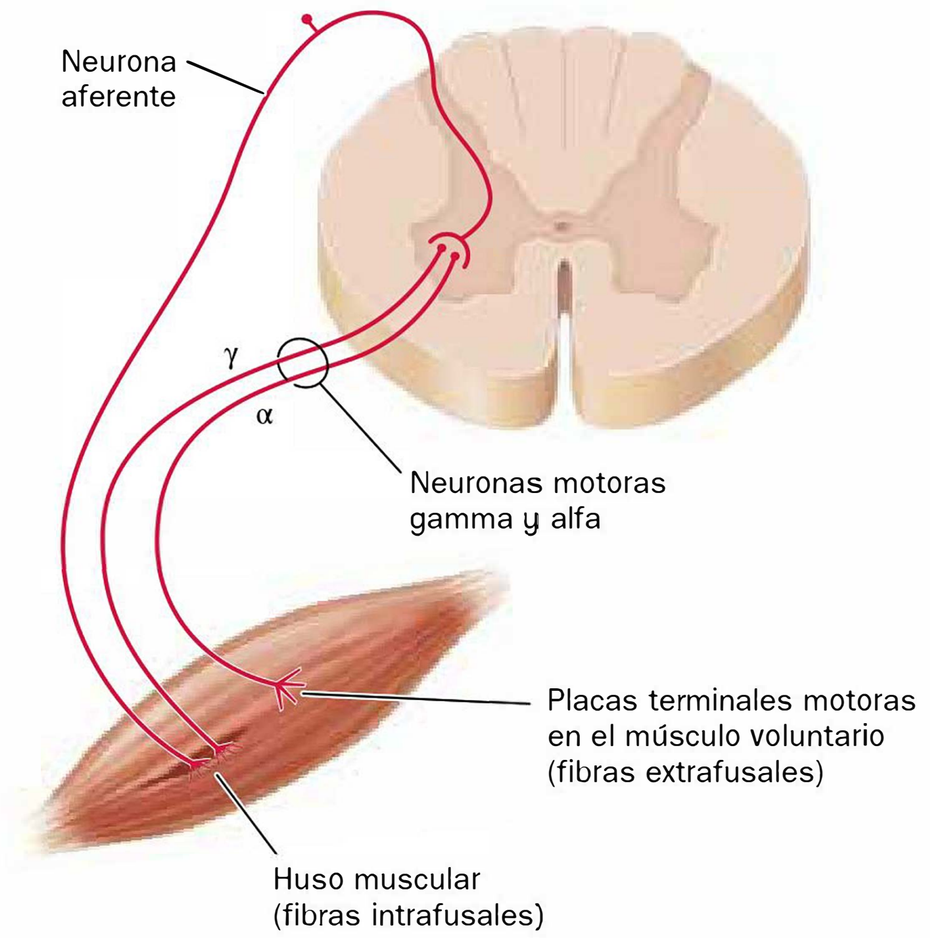


FIGURA 21-2 Las neuronas motoras inferiores se dividen en tipos α y γ. Las neuronas motoras α más grandes son más numerosas e inervan las fibras musculares extrafusales de la unidad motora. La pérdida de neuronas motoras α o la interrupción de sus axones produce debilidad de la neurona motora inferior. Las neuronas motoras γ, más pequeñas y menos numerosas, inervan las fibras musculares intrafusales del huso muscular y contribuyen al tono normal y reflejos por estiramiento. La neurona motora α recibe señales estimulantes directas de las neuronas motoras corticales y las aferentes primarias del huso muscular. Las neuronas motoras α y γ también reciben señales excitatorias de otras vías descendentes de neuronas motoras superiores, señales sensitivas segmentarias e interneuronas. Las neuronas motoras α experimentan inhibición directa de las interneuronas de Renshaw y otras interneuronas ejercen inhibición indirecta sobre las neuronas motoras α y γ. El reflejo por estiramiento muscular (tendinoso) requiere la función de todas las estructuras ilustradas. Un golpecito sobre un tendón estira los husos musculares (que se activan de manera tónica por las neuronas motoras γ) y activa las neuronas aferentes del huso primario, lo que genera una breve contracción muscular, que es el reflejo tendinoso conocido.

Biblioteca Médica Virtual

Debilidad de la unión neuromuscular Los trastornos de las uniones neuromusculares producen debilidad de intensidad y distribución variables. El número de fibras musculares activadas varía con el tiempo, según el estado de reposo de las uniones neuromusculares. La fuerza depende de la actividad precedente del músculo afectado. Por ejemplo, en la miastenia grave las contracciones sostenidas o repetidas del músculo afectado disminuyen de fuerza a pesar del esfuerzo continuado **(cap. 440)**. Por tanto, la debilidad por fatiga sugiere trastornos de la unión neuromuscular, lo que causa pérdida funcional de las fibras musculares por falla en su activación.

Debilidad miopática La debilidad miopática se produce por un descenso en el número o fuerza contráctil de las fibras musculares activadas en las unidades motoras. En las distrofias musculares, miopatías inflamatorias o miopatías con necrosis de la fibra muscular, el número de fibras musculares se reduce en muchas unidades motoras. En la EMG, el tamaño del potencial de acción de cada unidad motora está reducido y las unidades motoras deben activarse con más rapidez de la normal para producir la fuerza deseada. Algunas miopatías causan debilidad por la pérdida de la fuerza contráctil de las fibras musculares o por la afectación relativamente selectiva de las fibras tipo II (rápidas). Estas miopatías podrían no afectar el tamaño de los potenciales de acción de la unidad motora individual y se detectan por la discrepancia entre la actividad eléctrica y la fuerza de un músculo.

Debilidad psicógena La debilidad puede ocurrir sin una causa orgánica identificable. Tiende a ser variable, inconsistente y con un tipo de distribución imposible de explicar con bases anatómicas. En las pruebas formales, los músculos antagonistas a veces se contraen cuando se supone que el paciente deba activar el agonista. La gravedad de la debilidad es incompatible con las actividades del paciente.

DISTRIBUCIÓN DE LA DEBILIDAD

Hemiparesia La hemiparesia se debe a una lesión de la neurona motora superior por arriba de la parte intermedia de la médula espinal cervical; la mayor parte de estas lesiones están por arriba del agujero magno. La presencia de otras deficiencias neurológicas ayuda a localizar la lesión. Por ejemplo, los trastornos del lenguaje señalan una lesión cortical. Los defectos en el campo visual homónimo indican una lesión hemisférica cortical o subcortical. Una hemiparesia "motora pura" de la cara, brazo y pierna a menudo se debe a una lesión pequeña y delimitada en la extremidad posterior de la cápsula interna, pedúnculo cerebral o parte superior de la protuberancia anular. Algunas lesiones del tallo cerebral producen "parálisis cruzada", que consta de signos ipsilaterales de los pares craneales y hemiparesia contralateral **(cap. 419)**. La ausencia de signos de los pares craneales o debilidad facial sugiere que la hemiparesia es secundaria a una lesión en la porción superior de la columna cervical, en especial si se acompaña de síndrome de Brown-Séquard **(cap. 434)**.

La *hemiparesia aguda o episódica* casi siempre se debe a lesiones estructurales focales, en particular lesiones de expansión rápida o un proceso inflamatorio. La *hemiparesia subaguda* que evoluciona durante días o semanas puede deberse a un hematoma subdural; trastornos infecciosos o inflamatorios (p. ej., absceso cerebral, granuloma o meningitis micóticos, parasitosis, esclerosis múltiple, sarcoidosis) o neoplasias primarias y metastásicas. El sida puede manifestarse con hemiparesia subaguda por toxoplasmosis o linfoma del sistema nervioso central. La *hemiparesia crónica* que evoluciona durante meses casi siempre se debe a una neoplasia o malformación vascular, un hematoma subdural crónico o una enfermedad degenerativa.

La *investigación* de la hemiparesia **(fig. 21-3)** aguda comienza con una tomografía computarizada (CT) del cerebro y análisis de laboratorio. Si la CT es normal o en los casos de hemiparesia subaguda o crónica, se obtiene una imagen por resonancia magnética (MRI) del cerebro y la columna cervical (incluido el agujero magno), según las manifestaciones clínicas.

Paraparesia La causa más frecuente de la *paraparesia aguda* es una lesión intraespinal, pero es posible que el origen espinal no se identifique al principio si hay flacidez y arreflexia de las piernas. Sin embargo, por lo general hay pérdida sensitiva de las piernas si la afectación está en un nivel alto del tronco, una pérdida sensitiva disociada que hace pensar en un síndrome medular central **(cap. 434)** o hiperreflexia de las piernas con reflejos normales en los brazos. Las imágenes de la médula espinal (fig. 21-3) a veces muestran lesiones compresivas, infarto (casi siempre se conserva la propiocepción), fístulas arteriovenosas u otras anomalías vasculares o mielitis transversa **(cap. 434)**.

Las enfermedades de los hemisferios cerebrales que causan paraparesia incluyen isquemia de la arteria cerebral anterior (también afecta la elevación de hombros), trombosis venosa cortical o del seno sagital superior e hidrocefalia aguda.

Las paraparesias pueden ser resultado del síndrome de cola de caballo, por ejemplo, después de un traumatismo en la parte inferior de la espalda, hernia medial de un disco o de un tumor intraespinal; aunque a menudo hay afectación de los esfínteres, en repetidas ocasiones se conserva la flexión de la cadera, al igual que la sensibilidad en la cara anterolateral de los muslos. Raras veces, la paraparesia se debe a una enfermedad de las células del asta anterior que evoluciona con rapidez (como la infección por poliovirus o el virus del Nilo occidental), neuropatía periférica (como el síndrome de Guillain-Barré, **cap. 439**) o miopatía **(cap. 441)**.

La *paraparesia espástica subaguda o crónica* se debe a enfermedad de neurona motora superior. Cuando se relaciona con pérdida sensitiva de la extremidad inferior y afectación de esfínteres, debe considerarse un trastorno crónico de la médula espinal **(cap. 434)**. Si hay signos hemisféricos, es probable que haya un meningioma parasagital o hidrocefalia crónica. La ausencia de espasticidad en una paraparesia de larga evolución sugiere que la causa radica en la neurona motora inferior o en una miopatía.

Las *investigaciones* casi siempre comienzan con MRI raquídea, pero cuando los signos de la neurona motora superior se acompañan de somnolencia, confusión, convulsiones u otros signos hemisféricos, también debe obtenerse una MRI cerebral,

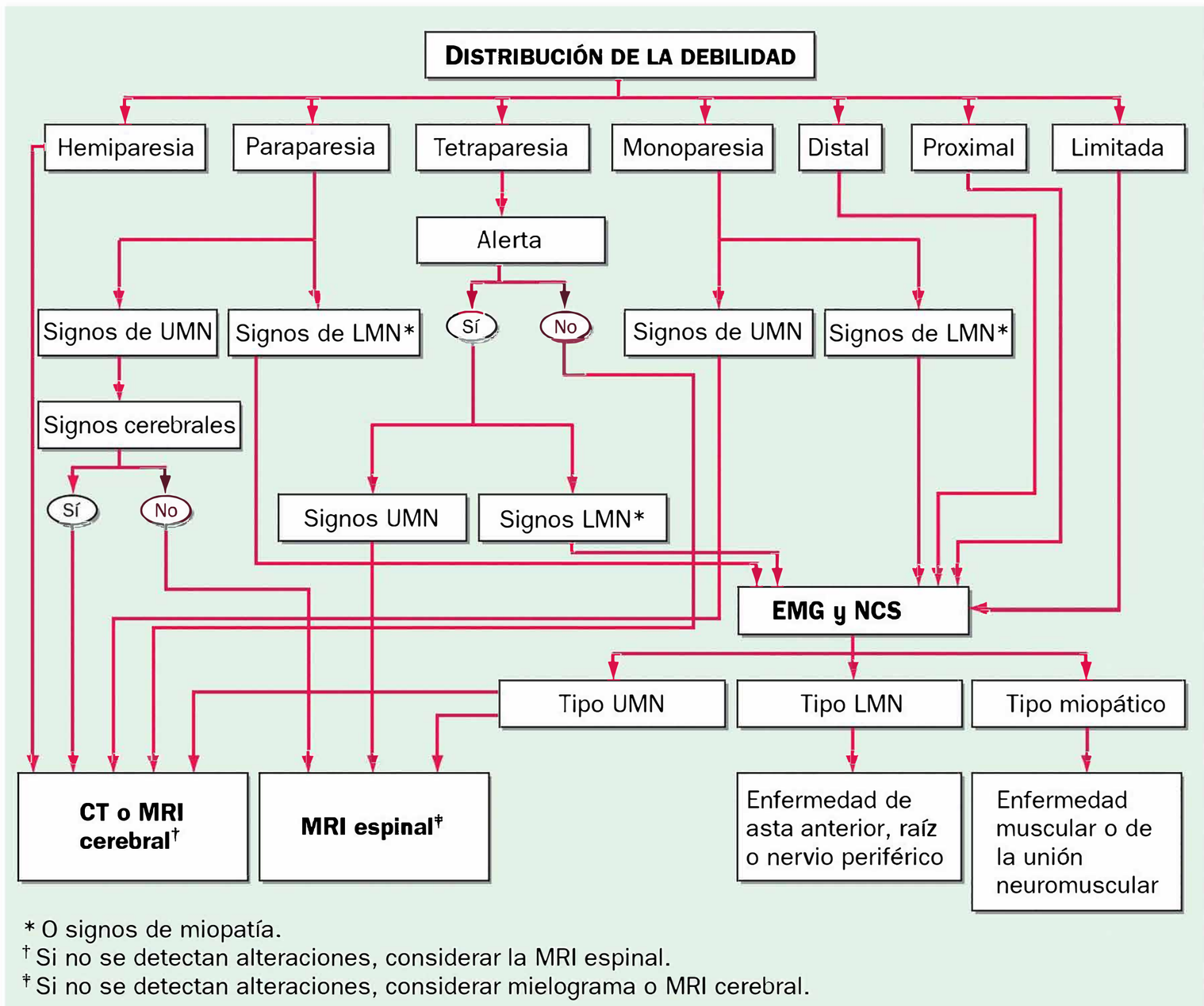


FIGURA 21-3 Un algoritmo para el estudio inicial de un paciente con debilidad. CT, Tomografía computarizada; EMG, electromiografía; LMN, neurona motora inferior; MRI, imagen por resonancia magnética; NCS, estudios de conducción nerviosa; UMN, neurona motora superior.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 21-2 Causas de debilidad generalizadas episódica

1. Trastornos electrolíticos; p. ej., hipopotasemia, hiperpotasemia, hipercalcemia, hipernatremia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipermagnesemia
2. Trastornos musculares
   a. Conductopatías (parálisis periódicas)
   b. Defectos metabólicos del músculo (utilización alterada de carbohidratos o ácidos grasos, disfunción mitocondrial)
3. Trastornos de la unión neuromuscular
   a. Miastenia grave
   b. Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
4. Trastornos del sistema nervioso central
   a. Isquemia cerebral transitoria del tallo encefálico
   b. Isquemia cerebral global pasajera
   c. Esclerosis múltiple
5. Falta de esfuerzo voluntario
   a. Ansiedad
   b. Dolor o incomodidad
   c. Trastorno por somatización

a veces como herramienta inicial. Los estudios electrofisiológicos tienen utilidad diagnóstica cuando los hallazgos clínicos sugieren un trastorno neuromuscular subyacente.

Tetraparesia o debilidad generalizada Dicho trastorno puede ser resultado de trastornos del SNC o la unidad motora. Aunque a menudo los términos se usan de manera indistinta, *tetraparesia* se usa con frecuencia cuando se sospecha una causa en la neurona motora superior y *debilidad generalizada* cuando es probable que el trastorno radique en las unidades motoras. La debilidad por trastornos en el SNC casi siempre se asocia a cambios en la conciencia o cognitivos y se acompaña de espasticidad, hiperreflexia y trastornos sensitivos. La mayor parte de las causas de debilidad generalizada se acompañan de función mental normal, hipotonía y decremento de los reflejos por estiramiento muscular. Las causas principales de la debilidad intermitente se enumeran en el **cuadro 21-2**. Es posible que un paciente con fatiga fácil generalizada sin debilidad objetiva tenga síndrome de fatiga crónica **(cap. 442)**.

TETRAPARESIA AGUDA La tetraparesia con inicio en minutos puede ser consecuencia de trastornos en las neuronas motoras superiores (como los causados por anoxia, hipotensión, isquemia del tallo encefálico o la médula espinal, traumatismo y alteraciones metabólicas sistémicas) o en los músculos (trastornos electrolíticos, ciertos defectos congénitos en el metabolismo energético muscular, toxinas y parálisis periódicas). Además de estos trastornos, el inicio en cuestión de horas a semanas puede deberse a alteraciones de la neurona motora inferior, como el síndrome de Guillain-Barré **(cap. 439)**.

En pacientes obnubilados, la valoración comienza con una CT cerebral. Si hay signos de neurona motora superior, pero el paciente se encuentra alerta, casi siempre se inicia con una MRI de la porción cervical de la médula espinal. Si la debilidad está debajo de la neurona motora inferior, es miopática o de origen incierto, la valoración clínica comienza con análisis sanguíneos para conocer la concentración de enzimas musculares y electrólitos, EMG y estudios de conducción nerviosa.

TETRAPARESIA SUBAGUDA O CRÓNICA La tetraparesia causada por afectación de la neurona motora superior puede desarrollarse durante semanas o años a causa de mielopatías crónicas; esclerosis múltiple; tumores cerebrales o raquídeos; hematoma subdural crónico y varios trastornos metabólicos, tóxicos e infecciosos. También puede ser resultado de la enfermedad de la neurona motora inferior una neuropatía crónica (en cuyo caso la debilidad casi siempre es más intensa en regiones distales) o debilidad miopática (casi siempre proximal).

Cuando la *tetraparesia* es aguda en pacientes obnubilados, la valoración comienza con una CT cerebral. Si los signos de neurona motora superior se desarrollaron de manera aguda, pero el paciente está alerta, suele iniciarse con MRI de la médula espinal. Cuando el inicio es gradual, casi siempre es posible distinguir los trastornos de hemisferios cerebrales, tallo encefálico y médula espinal cervical con las manifestaciones clínicas y los estudios de imágenes se dirigen primero al sitio que señale la sospecha clínica. Si la debilidad concuerda con la neurona motora inferior, miopatía o es de origen desconocido, las pruebas de laboratorio para cuantificar las enzimas musculares y electrólitos, la EMG y los estudios de conducción nerviosa ayudan a localizar el proceso patológico.

Monoparesia Casi siempre se debe a un trastorno de la neurona motora inferior, con o sin afectación sensitiva. La debilidad de la neurona motora superior a veces se manifiesta como monoparesia de músculos distales y que no funcionan contra la gravedad. La debilidad miopática rara vez se limita a una extremidad.

MONOPARESIA AGUDA Si la debilidad es de predominio distal, concuerda con la neurona motora superior y no se acompaña de alteración sensitiva o dolor, es probable que se trate de isquemia cortical focal **(cap. 420)**; las posibilidades diagnósticas son similares a las de la hemiparesia aguda. La debilidad de la neurona motora inferior casi siempre se acompaña de pérdida sensitiva y dolor; la debilidad a menudo se localiza en un solo nervio radicular o nervio periférico, aunque en ocasiones refleja afectación de un plexo. Si es probable que la debilidad sea por trastorno de la neurona motora inferior, la valoración comienza con EMG y estudios de conducción nerviosa.

MONOPARESIA SUBAGUDA O CRÓNICA La debilidad y la atrofia que se desarrollan a lo largo de semanas o meses casi siempre se originan en la neurona motora inferior. Cuando se acompaña de síntomas sensitivos es probable una causa periférica (nervio, raíz o plexo); de lo contrario, debe considerarse la enfermedad de las células del asta anterior. En cualquier caso, está indicado un estudio electrodiagnóstico. Si la debilidad es del tipo de neurona motora superior, una pequeña lesión cortical delimitada (circunvolución precentral) o una lesión medular podrían ser la causa y se obtienen las imágenes apropiadas.

Debilidad distal La afectación de la zona distal de dos o más extremidades sugiere enfermedad de la neurona motora inferior o de nervios periféricos. Ocasionalmente la debilidad repentina distal de las extremidades inferiores es resultado de una polineuropatía tóxica aguda o del síndrome de la cola de caballo. La debilidad distal simétrica por lo general evoluciona a lo largo de varias semanas, meses o años y, cuando se acompaña de parestesias, es secundaria a neuropatía periférica **(cap. 438)**. La enfermedad de las células del asta anterior puede comenzar en la parte distal, pero casi siempre es asimétrica y no se acompaña de parestesias **(cap. 429)**. Raras veces, las miopatías se presentan con debilidad distal **(cap. 441)**. Los estudios electrodiagnósticos ayudan a localizar el trastorno (fig. 21-3).

Debilidad proximal La miopatía a menudo causa debilidad simétrica de los músculos del cinturón pélvico o torácico **(cap. 441)**. Las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave **(cap. 440)**, pueden manifestarse con debilidad proximal simétrica, con frecuencia acompañada de ptosis, diplopía o debilidad bulbar y de intensidad fluctuante durante el día. En la enfermedad de las células del asta anterior, la debilidad proximal casi siempre es asimétrica, aunque puede ser simétrica si es familiar. No hay parestesias en ninguna de estas enfermedades. Por lo general, la valoración comienza con la cuantificación de la creatincinasa sérica y estudios electrofisiológicos.

Debilidad con distribución restringida Es posible que la debilidad no se ajuste a ninguno de estos tipos, que se limite por ejemplo a los músculos extraoculares, hemifaciales, bulbares o respiratorios. Si es unilateral, la debilidad restringida casi siempre se debe a enfermedad de la neurona motora inferior o de nervios periféricos, como en la parálisis facial. La debilidad de parte de una extremidad a menudo se debe a una lesión en un nervio periférico, como la neuropatía por atrapamiento. La debilidad relativamente simétrica de los músculos extraoculares o bulbares a menudo se debe a miopatía **(cap. 441)** o trastorno en la unión neuromuscular **(cap. 440)**. La parálisis facial bilateral con arreflexia sugiere síndrome de Guillain-Barré **(cap. 439)**. La agravación de la debilidad simétrica con fatiga es característica de los trastornos de la unión neuromuscular. La debilidad bulbar asimétrica casi siempre se debe a enfermedad de la neurona motora. La debilidad limitada a los músculos respiratorios es infrecuente y casi siempre se debe a afectación de la neurona motora, miastenia grave o polimiositis/dermatomiositis **(cap. 358)**.

LECTURAS ADICIONALES

Brazis P, Masdeu JC, Biller J: *Localization in Clinical Neurology*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2016.

Campbell WW: *DeJong's The Neurological Examination*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2012.

Guarantors of Brain: *Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System*, 4th ed. Edinburgh, Saunders, 2000.

Biblioteca Médica Virtual

22 Parestesias e hipoestesia

Michael J. Aminoff

La sensación somática normal refleja un proceso de vigilancia constante, de lo cual llega escasa información a la consciencia en condiciones normales. En cambio, los trastornos en la sensación, sobre todo cuando se experimentan como dolorosos, son alarmantes y dominan la atención de quien los padece. El médico debe ser capaz de identificar las sensaciones anormales con base en la forma en que son descritas, conocer el tipo y el sitio probable de origen, así como reconocer las implicaciones de esto. **El dolor se describe por separado en el capítulo 10.**

SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS

Los síntomas sensitivos anormales se dividen en dos categorías: positivos y negativos. El síntoma positivo prototípico es la sensación de hormigueo (alfileres y agujas); otros fenómenos sensitivos positivos son prurito, alteraciones en las sensaciones que se describen como picazón, molestia en forma de banda, sensaciones de descarga como un relámpago (lancinantes), dolorimiento, punción, torsión, tracción, opresión, quemadura, de choque eléctrico o sensaciones burdas. Estos síntomas suelen ser dolorosos.

Los fenómenos positivos se deben a ráfagas de impulsos generados en sitios en los que existe una disminución del umbral o una mayor excitabilidad a lo largo de una vía sensitiva, ya sea periférica o central. La naturaleza y la intensidad de la sensación anómala experimentada dependen del número, la frecuencia, el momento y la distribución de los impulsos ectópicos, así como del tipo y la función del tejido nervioso en el que se originan. Debido a que los fenómenos positivos representan un exceso de actividad en las vías sensitivas, no se acompañan necesariamente de hipoestesia durante la exploración.

Los fenómenos negativos representan pérdida de la función sensitiva y se caracterizan por disminución o ausencia de sensibilidad, que a menudo se experimenta como entumecimiento, y por datos anormales en la exploración sensitiva. En los trastornos que afectan la sensibilidad periférica, se calcula que debe perderse casi 50% de los axones aferentes que inervan un sitio en particular o bien que hay pérdida de la función antes que se demuestre un déficit sensitivo a través de la exploración clínica. Si la tasa de pérdida es lenta, el paciente podría no detectar la pérdida de sensibilidad cutánea y podría ser difícil demostrarla en la exploración física, incluso aunque pocas fibras sensitivas se encuentren funcionales; si es muy rápida, por lo general son muy palpables los fenómenos positivos y negativos. La disfunción sensitiva subclínica se puede mostrar mediante estudios de la conducción de nervios sensitivos o con potenciales evocados somatosensitivos.

Si bien los síntomas sensitivos pueden ser positivos o negativos, los signos sensitivos en la exploración siempre constituyen una indicación de fenómenos negativos.

TERMINOLOGÍA

Parestesias y disestesias son denominaciones generales que se utilizan para denotar síntomas sensitivos positivos. Es típico que la palabra *parestesias* aluda a la sensación de hormigueo o de picazón, pero puede incluir una amplia gama de otras sensaciones anormales, excepto dolor; a veces se implica que se perciben de manera espontánea sensaciones alteradas. El término más general *disestesias* abarca todos los tipos de sensaciones anormales entre las que se incluyen las dolorosas, independientemente de que un estímulo resulte evidente.

Otro grupo de denominaciones tiene relación con anomalías sensitivas que se encuentran en la exploración. La *hipestesia* o *hipoestesia* se refiere a reducción de la sensación cutánea a un tipo de valoración específica, como presión, tacto leve y estímulos cálidos o fríos; *anestesia* se refiere a ausencia completa de la sensación en la piel para los mismos estímulos más la punción y la *hipoalgesia* o *analgesia* alude a una reducción o ausencia en la percepción del dolor (nocicepción). *Hiperestesia* significa dolor o gran sensibilidad por reacción al tacto. De forma similar, la *alodinia* describe la situación en la que un estímulo que normalmente es indoloro, una vez percibido, se experimenta como doloroso, incluso como insoportable. Un ejemplo es la percepción de una sensación dolorosa al aplicar un diapasón vibrante. La *hiperalgesia* denota un dolor intenso por reacción a un estímulo levemente dañino y el término *hiperpatía* se utiliza en un sentido amplio para englobar todos los fenómenos descritos por la hiperestesia, la alodinia y la hiperalgesia. En la hiperpatía, el umbral para un estímulo doloroso está aumentado y la percepción se encuentra diferida, pero una vez que se siente resulta excesivamente dolorosa.

Los trastornos de la sensibilidad profunda, que se originan en los huesos musculares, los tendones y las articulaciones, afectan la sensibilidad propioceptiva (sentido de la posición). Entre sus manifestaciones figuran la inestabilidad, en particular con los ojos cerrados o en la oscuridad, la torpeza o la imprecisión de los movimientos y la inestabilidad de la marcha, que en conjunto reciben el nombre de *ataxia sensitiva.* Otros datos habituales, pero no constantes de la exploración corresponden a la disminución o ausencia del sentido de la posición y de la sensibilidad vibratoria y la carencia de reflejos osteotendinosos en las extremidades afectadas. El signo de Romberg es positivo, lo cual indica que el paciente oscila o se cae cuando se le pide permanecer de pie con los pies juntos y los ojos cerrados. En los estados graves de desaferenciación que afectan a la sensibilidad profunda, el paciente no puede caminar ni permanecer en pie sin ayuda, ni siquiera sentado sin apoyo. Se producen movimientos involuntarios continuos (*pseudoatetosis*) de las manos y dedos extendidos, en especial con los ojos cerrados.

ANATOMÍA DE LA SENSIBILIDAD

Los receptores cutáneos se clasifican según el tipo de estímulo que los excita de manera óptima. Consisten en terminaciones nerviosas desnudas (nociceptores, que responden a estímulos que dañan el tejido, y termorreceptores, que responden a estímulos térmicos no dañinos) y terminaciones encapsuladas (varios tipos de mecanorreceptores, activados por deformación física de la piel). Cada tipo de receptor tiene su propio conjunto de sensibilidades a estímulos específicos, tamaño y distinción de campos receptivos, así como cualidades de adaptación.

Las fibras aferentes en los troncos nerviosos periféricos cruzan las raíces dorsales y entran al asta dorsal de la médula espinal **(fig. 22-1)**. A partir de ahí, las proyecciones polisinápticas de las fibras más pequeñas (no mielinizadas y pequeñas mielinizadas), que transmiten sobre todo sensación de dolor, prurito, temperatura, sensibilidad y tacto, cruzan y suben en las columnas anterior y lateral opuestas de la médula espinal, a través del tallo encefálico y hasta el núcleo ventral posterolateral (VPL, *ventral posterolateral*) del tálamo, para proyectarse al final a la circunvolución postcentral de la corteza parietal **(cap. 10)**. Ésta es la *vía espinotalámica* o *sistema anterolateral.* Las fibras de grueso calibre, que conducen la sensibilidad táctil, la sensación de posición y la cinestesia, se proyectan rostralmente en el cordón posterior y posterolateral homolateral de la médula espinal y establecen su primera sinapsis en los núcleos grácil o cuneiforme de la porción inferior del bulbo raquídeo. Los axones de la neurona de segundo orden experimentan decusación y ascienden por el lemnisco interno, ubicado medialmente en el bulbo raquídeo y en el techo de la protuberancia y el mesencéfalo, con establecimiento de sinapsis en el núcleo VPL. La neurona de tercer orden se proyecta a la corteza parietal así como a otras áreas corticales; este sistema en su conjunto se denomina *vía del cordón posterior-lemnisco interno* (o, simplemente, del lemnisco). Aunque se conocen relativamente bien los tipos y las funciones de las fibras que constituyen los sistemas espinotalámico y del lemnisco, se ha observado que otras muchas fibras, en particular las encargadas de la sensibilidad táctil, de presión y de posición, ascienden con un modelo de distribución difusa, tanto de forma homolateral como contralateral, en los cuadrantes anterolaterales de la médula espinal. Estas características anatómicas explican el hecho de que una persona con una lesión completa conocida de los cordones posteriores de la médula pueda presentar un déficit sensitivo ligero en la exploración clínica.

Los estudios de conducción nerviosa y la biopsia nerviosa son medios importantes para investigar el sistema nervioso periférico, pero no para valorar la función o estructura de los receptores cutáneos y terminaciones nerviosas libres, ni de las fibras nerviosas no mielinizadas o poco mielinizadas de los troncos nerviosos. La biopsia cutánea puede usarse para evaluar estas estructuras en la dermis y epidermis.

EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA SENSIBILIDAD

Los principales componentes de la exploración sensitiva son las pruebas de sensación primaria (dolor, tacto, vibración, posición articular y sensación térmica; **cuadro 22-1**). El examinador debe basarse en las respuestas o las reacciones del sujeto y esto complica la interpretación. Ese elemento subjetivo complica la interpretación de la exploración de la sensibilidad. Además, el estudio puede ser limitado en algunos pacientes. Por ejemplo, en el sujeto estuporoso, dicha valoración se limita a observar la rapidez de alejamiento de la parte del cuerpo en que se aplica un pellizco u otro estímulo nocivo. Un aspecto esencial es comparar la respuesta que se produce en un lado del cuerpo, con la del lado opuesto. En el paciente alerta pero que no colabora, quizá sea imposible explorar la sensibilidad cutánea. Sin

Biblioteca Médica Virtual

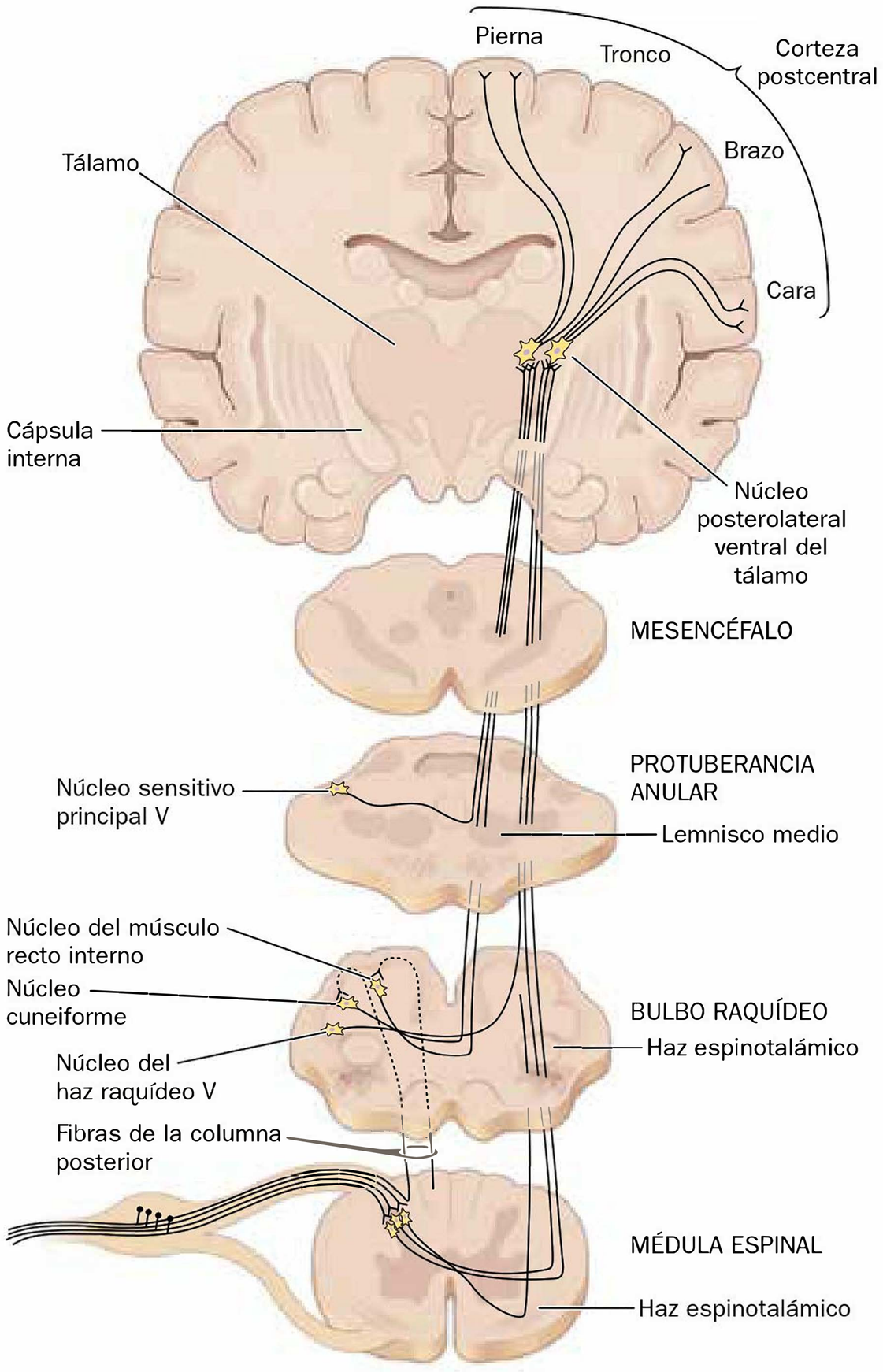


FIGURA 22-1 Las principales vías somatosensitivas. Se muestran aquí al haz espinotalámico (dolor, sensación de temperatura) y sistema de la columna posterior y del lemnisco (tacto, presión, posición articular). Se señalan las ramas colaterales desde el fascículo anterolateral ascendente (haz espinotalámico) hasta los núcleos en el bulbo raquídeo, la protuberancia anular y el mesencéfalo, así como las terminaciones nucleares del haz. *(Tomada de AH Ropper, MA Samuels: Principios de Neurología de Adams y Victor, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.)*

embargo, se obtendrá una idea de la función propioceptiva si se valora la mejor ejecución de movimientos que necesitan equilibrio y precisión.

En pacientes con molestias sensitivas, la prueba debe iniciar en el centro de la región afectada y avanzar en forma radial hasta que la sensibilidad se perciba como normal. La distribución de cualquier anormalidad se define y compara con los territorios del nervio radicular y periférico **(figs. 22-2 y 22-3)**. Algunos pacientes tienen síntomas sensitivos que no se adaptan a una localización anatómica y no se acompañan de alteraciones o sólo se encuentran inconsistencias en la exploración. El médico debe considerar si los síntomas sensitivos son una solicitud de ayuda disfrazada con problemas psicológicos o situacionales. El examen sensitivo de un paciente sin molestias neurológicas puede ser breve y consistir en una prueba con pinchazo, con tacto y vibración en las manos y pies, además de la valoración de la bipedestación y la marcha, incluida la maniobra de Romberg **(cap. V6)**. La valoración de la bipedestación y la marcha también examina la integridad de los sistemas motor y cerebeloso.

Sensibilidad primaria La sensación de dolor suele explorarse con un alfiler limpio, que luego se desecha. Se pide al paciente que cierre los ojos y preste atención a las características de hormigueo o desagradables del estímulo, no sólo a la sensación de presión o táctil que se desencadene. Se ha de hacer un mapa de las zonas de hipoalgesia y proceder en sentido radial desde el lugar con máxima hipoalgesia. La mejor forma de explorar la sensibilidad térmica, tanto al calor como al frío, consiste en usar recipientes pequeños llenos de agua a la temperatura deseada. Otra forma de estudiar la sensibilidad al frío consiste en poner en contacto con la piel del paciente un objeto de metal, como un diapasón a temperatura ambiental. Para valorar las temperaturas calientes, el diapasón u otro objeto de metal puede sumergirse en agua caliente que tenga la temperatura deseada y, a continuación, aplicarse a la piel del paciente. Se debe explorar la apreciación tanto del frío como del calor, ya que los receptores para cada uno de estos estímulos son diferentes. El tacto suele explorarse con un pequeño trozo de algodón o un cepillo de cerdas muy finas, reduciendo al mínimo la presión sobre la piel. En general, es preferible no tocar la piel pilosa, ya que cada folículo está rodeado de múltiples terminaciones sensitivas. El paciente se valora con los ojos cerrados y debe indicar en cuanto perciba el estímulo, además de señalar su localización.

La exploración de la posición articular permite conocer la sensibilidad propioceptiva. Se pide al paciente que cierre los ojos y se explora la posición articular en el dedo gordo del pie y en los dedos de las manos. El dedo se sujeta por los lados, distal a la articulación que se examina, y se mueve de manera pasiva mientras se estabilizan las articulaciones más proximales; el paciente indica el cambio en la posición o en la dirección del movimiento. Cuando se cometen errores, se deben explorar articulaciones más proximales. Se puede estudiar la sensibilidad postural de las articulaciones proximales, sobre todo las del hombro, pidiendo al paciente que junte los dos dedos índices mientras mantiene las extremidades superiores extendidas y los ojos cerrados. Las personas normales deben ser capaces de realizar esta maniobra de forma bastante precisa con errores de 1 cm o menos.

El sentido de la vibración se examina con un diapasón oscilador que vibre a 128 Hz. La vibración suele valorarse sobre puntos óseos, comenzando en la parte distal; en los pies, ésta se pone a prueba sobre la superficie dorsal de la falange distal de los dedos gordos y en los maléolos de los tobillos, en tanto que en las manos, se prueba dorsalmente en la falange distal de los dedos. Si se detectan anomalías, a continuación se pueden explorar lugares más proximales. Es posible comparar los umbrales de vibración en la misma zona del paciente y el explorador con fines de control de la exploración.

CUADRO 22-1 Pruebas para valorar la sensibilidad primaria

SENTIDO	INSTRUMENTO DE PRUEBA	TERMINACIONES ACTIVADAS	CALIBRE DE LA FIBRA MEDIADORA	VÍA CENTRAL
Dolor	Alfiler	Nocirreceptores cutáneos	Fino	SpTh, también D
Temperatura, calor	Objeto metálico caliente	Termorreceptores cutáneos del calor	Fino	SpTh
Temperatura, frío	Objeto metálico frío	Termorreceptores cutáneos del frío	Fino	SpTh
Tacto	Torunda, cepillo de cerdas finas	Mecanorreceptores cutáneos, también terminaciones desnudas	Grueso y fino	Lem, también D y SpTh
Vibración	Diapasón, 128 Hz	Mecanorreceptores, en particular corpúsculos de Pacini	Grueso	Lem, también D
Posición articular	Movimiento pasivo de articulaciones específicas	Terminaciones en cápsula articular y tendón; husos musculares	Grueso	Lem, también D

D, proyecciones ascendentes difusas en las columnas anterolaterales ipsolateral y contralateral; Lem, proyección de la columna posterior y del lemnisco, ipsolateral; SpTh, proyección espinotalámica, contralateral (*spinothalamic*).

Biblioteca Médica Virtual

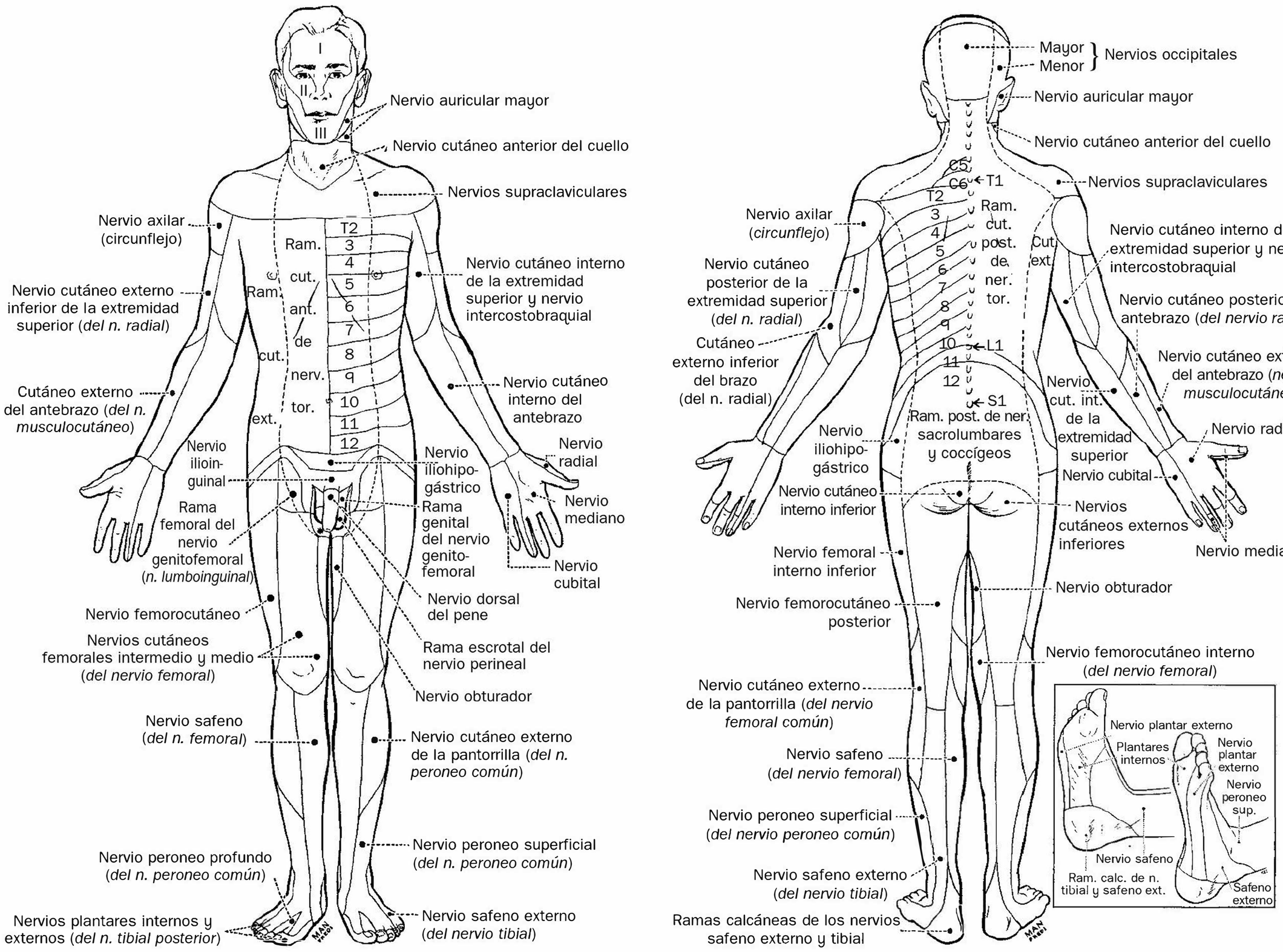


FIGURA 22-2 Los campos cutáneos de los nervios periféricos. *(Con autorización de W Haymaker, B Woodhall: Peripheral Nerve Injuries, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)*

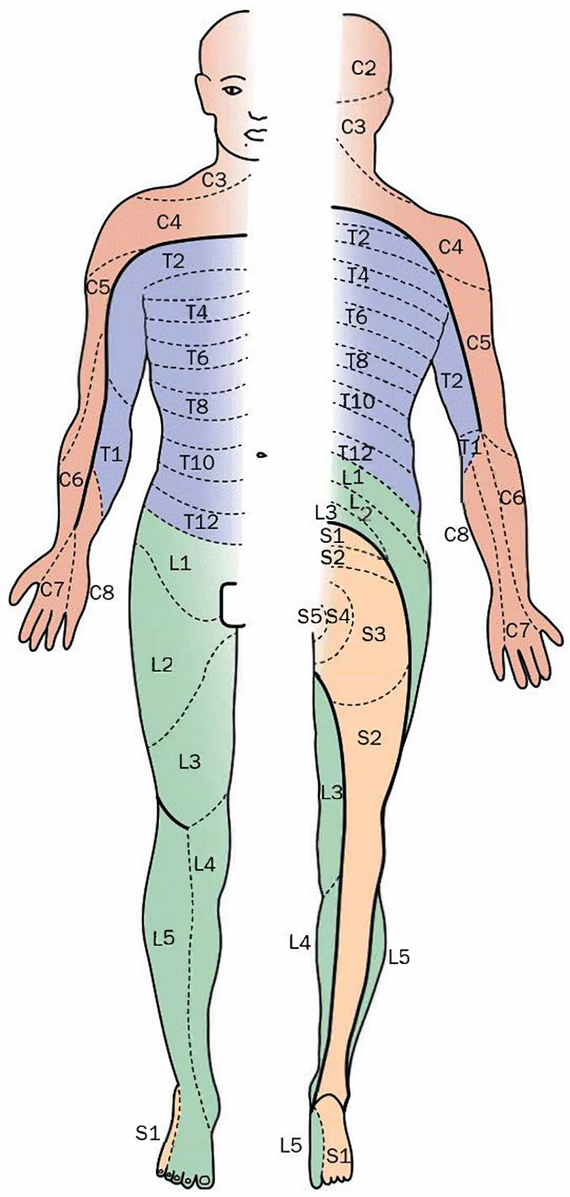


FIGURA 22-3 Distribución de las raíces medulares sensitivas en la superficie del cuerpo (dermatomas). *(Tomada de D Sinclair: Mechanisms of Cutaneous Sensation. Oxford, UK, Oxford University Press, 1981; con autorización del Dr. David Sinclair.)*

Pruebas sensitivas cuantitativas Hoy en día se dispone de eficaces dispositivos de exploración sensitiva. Las pruebas sensitivas cuantitativas son de especial utilidad para el análisis seriado de la sensibilidad cutánea en estudios clínicos. Las pruebas de umbral para la sensibilidad táctil, vibratoria y térmica constituyen la aplicación de uso más extendido.

Sensibilidad cortical Entre los métodos más utilizados para valorar la función cortical están la discriminación de dos puntos, la localización táctil y la estimulación simultánea bilateral, así como estudios para detectar grafestesia y estereognosia. Las alteraciones en estas pruebas sensitivas, en presencia de una sensibilidad primaria normal en un paciente despierto que colabora, indican una lesión de la corteza parietal o de las proyecciones talamocorticales. Cuando la sensibilidad primaria está alterada, estas funciones discriminadoras corticales en general también son anormales. Siempre se deben realizar comparaciones entre dos sitios análogos en ambos lados del cuerpo, puesto que el déficit en el caso de una lesión parietal específica probablemente sea unilateral.

La *discriminación entre dos puntos* se explora mediante unos calibradores especiales cuyos puntos admiten una separación de 2 mm a varios centímetros, los cuales se pueden aplicar de manera simultánea en el lugar donde se intenta explorar. En la yema de los dedos, un individuo normal puede distinguir en esa ubicación una separación de unos 3 mm.

La *localización del tacto* se explora mediante la presión ligera con la punta del dedo del explorador, para lo cual se pide al paciente, que permanece con los ojos cerrados, identificar el lugar del contacto. La *estimulación simultánea bilateral* de lugares análogos (p. ej., el dorso de ambas manos) puede realizarse con el fin de establecer si la percepción del contacto se extingue de forma sistemática en un lado (*extinción* u *omisión*). La *grafestesia* describe la habilidad de reconocer con los ojos cerrados letras o números trazados con la punta del dedo del explorador en diversas partes del cuerpo. Suele compararse la palma de una mano con la del lado contrario. También en este caso la comparación entre ambos lados es crucial. La incapacidad de reconocer los números o las letras trazados se denomina *agrafestesia.*

Biblioteca Médica Virtual

La *estereognosia* es la habilidad de identificar objetos comunes mediante la palpación, con reconocimiento de su forma, textura y tamaño. Los objetos comunes habituales son los mejores para explorarla, como una llave, un clip para papel o unas monedas. Los sujetos con estereognosia normal deben ser capaces de distinguir una moneda de diez centavos de una de un centavo y una de cinco centavos de otra de 25 centavos sin mirar. Se permite a los pacientes que toquen el objeto sólo con una mano cada vez. Si no pueden identificarlo con una mano se debe colocar el objeto en la otra para comparar. Cuando una persona no puede identificar objetos comunes y monedas con una mano, pero puede hacerlo con la otra, se dice que tiene *astereognosia* de la mano con la que no reconoce los objetos.

LOCALIZACIÓN DE LAS ANOMALÍAS SENSITIVAS

Los síntomas y los signos sensitivos pueden deberse a lesiones en casi cualquier nivel del sistema nervioso, desde la corteza cerebral hasta los receptores sensitivos periféricos. La forma más importante de localizar su origen consiste en observar la distribución y la naturaleza de los signos y los síntomas sensitivos. La extensión (área), configuración, simetría, calidad e intensidad son elementos esenciales que deben identificarse durante la exploración.

Las disestesias sin datos sensitivos en la exploración pueden resultar difíciles de interpretar. Cabe señalar el hecho de que una disestesia con hormigueo de distribución en zonas periféricas (manos y pies) puede ser de origen sistémico, por ejemplo consecutiva a hiperventilación, o quizá haber sido inducida por un fármaco, como el diurético acetazolamida. Las disestesias distales también pueden ser manifestaciones de una polineuropatía en evolución o anunciar una mielopatía, como un déficit de vitamina B_{12}. En ocasiones, las disestesias distales no tienen una base definible. En cambio, las disestesias cuya distribución corresponde al territorio específico de un nervio periférico denotan una lesión de ese tronco nervioso. Por ejemplo, las disestesias restringidas al quinto dedo y a la mitad adyacente del cuarto dedo de una mano apuntan de manera fiable al trastorno del nervio cubital, más a menudo al nivel del codo.

Nervio y raíz En las lesiones focales de troncos nerviosos es fácil trazar un mapa de las anomalías sensitivas que por lo general tienen límites definidos (figs. 22-2 y 22-3). Las lesiones de la raíz ("radiculares") a menudo se acompañan de dolor profundo y sordo sobre el trayecto del tronco nervioso relacionado. Con la compresión de una quinta raíz lumbar (L5) o primera sacra (S1), como en el caso de rotura de un disco intervertebral, la ciática (dolor radicular relacionado con el tronco del nervio ciático) es una manifestación frecuente **(cap. 14)**. En el caso de una lesión que afecta una sola raíz, el déficit sensitivo puede ser mínimo o nulo debido a que los territorios de raíces adyacentes se superponen bastante.

Las mononeuropatías aisladas suelen producir síntomas más allá del territorio inervado por el nervio afectado, pero las anomalías en la exploración física suelen circunscribirse a límites anatómicos apropiados. En múltiples mononeuropatías, ocurren síntomas y signos en territorios definidos inervados por diferentes nervios individuales y, a medida que se afectan más nervios, pueden parecerse a una polineuropatía si hay confluencia de las deficiencias. En el caso de las polineuropatías, los déficits sensitivos casi siempre son graduales, distales y tienen una distribución simétrica **(cap. 438)**. Las disestesias, seguidas de entumecimiento, comienzan en los dedos de los pies y ascienden de forma simétrica. Cuando aquéllas llegan a las rodillas por lo regular también han aparecido en las puntas de los dedos. El proceso al parecer depende de la longitud del nervio y el déficit suele describirse como de tipo "calcetín-guante". La afectación de las dos manos y los pies también se presenta con lesiones de la raíz cervical superior del tronco encefálico, pero entonces se podrá identificar un nivel superior de la alteración sensitiva en dicho tronco y puede haber otros signos de una lesión central, como alteración del esfínter o signos de una lesión de neurona motora superior **(cap. 21)**. Aunque la mayor parte de las polineuropatías es pansensorial y afecta todas las modalidades de la sensación, tal vez aparezca disfunción sensitiva selectiva según el tamaño de la fibra nerviosa. Las polineuropatías de fibras pequeñas se caracterizan por disestesias urentes, dolorosas, con reducción de la sensación a la punción y a la temperatura, pero sin afectar la cinestesia, la función motriz y los reflejos osteotendinosos. La sensación al tacto se altera de manera variable; cuando está ilesa, el patrón sensitivo se designa como característico de *disociación sensitiva*. La disociación sensitiva puede presentarse también con lesiones de la médula espinal. Las polineuropatías de fibras de gran tamaño se caracterizan por déficit de la sensación de vibración y posición, desequilibrio, abolición de reflejos tendinosos y disfunción motriz variable, pero conservación de la mayor parte de la sensación cutánea. Cuando se presentan, las disestesias tienden a tener características de hormigueo o de distribución en banda.

La neuronopatía sensitiva (o ganglionopatía) se caracteriza por hipoestesia difusa pero asimétrica de una manera que no depende de la longitud, por lo cual puede ocurrir en la porción proximal o distal y en extremidades superiores o inferiores, o en ambas. Con el tiempo, el dolor y el entumecimiento avanzan a la ataxia sensitiva y la alteración de todas las modalidades sensitivas. Este trastorno suele ser de origen paraneoplásico o idiopático **(caps. 90 y 438)** o relacionado con una enfermedad autoinmunitaria, en particular el síndrome de Sjögren.

Médula espinal **(Cap. 434)** Si ocurre sección transversal de la médula espinal, toda la sensación se pierde por debajo del nivel de la sección transversal. Asimismo, se pierde la función vesical e intestinal, lo mismo que la función motriz. La hemisección lateral de la médula espinal origina el síndrome de Brown-Séquard, con analgesia y pérdida de la sensación de la temperatura en la parte contralateral y de la sensibilidad propioceptiva y de la fuerza en la parte ipsolateral por debajo de la lesión (**figs.** 22-1 y **434-1**); a veces se acompaña también de dolor o hiperestesia ipsilaterales.

El entumecimiento o las parestesias en ambos pies pueden surgir por una lesión en la médula espinal; esto es muy probable cuando el nivel superior de la pérdida sensitiva se extiende al tronco. En caso de estar afectadas todas las extremidades, la lesión quizá se encuentra en la región cervical o en el tronco encefálico, a menos que la causa sea una neuropatía periférica. El encontrar signos de neurona motora superior **(cap. 21)** respalda una lesión central; una banda hiperestésica sobre el tronco sugiere el nivel de la afectación.

Una pérdida sensitiva disociada refleja la alteración del haz espinotalámico en la médula espinal, sobre todo cuando la deficiencia es unilateral y tiene un nivel superior en el tronco. La afección del haz espinotalámico bilateral ocurre con lesiones que afectan el centro de la médula espinal, como en la siringomielia. Hay un déficit sensitivo disociado con alteraciones en la apreciación de la función y la temperatura pero se conserva relativamente la sensibilidad al tacto leve, la propiocepción y la vibración.

La disfunción de las columnas posteriores en la médula espinal o de la zona de entrada en la raíz posterior origina una sensación de distribución en banda alrededor del tronco o de opresión en una o más extremidades. La flexión del cuello a veces induce una sensación semejante a un choque eléctrico que irradia por el dorso y hacia las extremidades inferiores (signo de Lhermitte) en pacientes con una lesión cervical que afecta las columnas posteriores, por ejemplo por esclerosis múltiple, espondilosis cervical o irradiación reciente a la región cervical.

Tronco del encéfalo Los trastornos sensitivos cruzados, en los cuales un lado de la cara y el lado opuesto del cuerpo resultan afectados, se localizan en la parte lateral del bulbo raquídeo. Aquí, una lesión pequeña puede dañar tanto al haz trigémino descendente lateral, como a las fibras espinotalámicas ascendentes que inervan la extremidad superior opuesta, la extremidad inferior y la mitad del tronco (véase "Síndrome medular lateral" **fig. 419-7**). Una lesión en el techo de la protuberancia anular y del mesencéfalo, donde emergen los haces del lemnisco y espinotalámico, produce una pérdida pansensorial en la parte contralateral.

Tálamo Las alteraciones hemisensitivas con entumecimiento y sensación de hormigueo desde la cabeza hasta los pies suelen ser de origen talámico, pero pueden originarse en la región parietal anterior. Si son de inicio súbito, es probable que la lesión se deba a un accidente vascular cerebral pequeño (infarto lagunar), sobre todo si se circunscribe al tálamo. En ocasiones, en el caso de lesiones que afectan el núcleo VPL o la sustancia blanca adyacente, sobreviene un síndrome de dolor talámico, también denominado *síndrome de Déjerine-Roussy*. El dolor unilateral inexorable y persistente a menudo se describe con características intensas.

Corteza En las lesiones del lóbulo parietal, tanto de la corteza como de la sustancia blanca subyacente, los síntomas más notables son la agnosia de la mitad contralateral del cuerpo, la falta de atención de la misma localización y la tendencia a no utilizar la mano y brazo afectados. En la valoración de la corteza sensitiva (discriminación de dos puntos, grafestesia y otros), a menudo se detectan anomalías, pero la sensibilidad primaria suele estar intacta. El cuadro clínico inicial de un infarto parietal anterior puede ser un síndrome pseudotalámico con déficit hemilateral cruzado de la sensibilidad primaria desde la cabeza hasta los dedos del pie. También pueden aparecer disestesias o zonas de insensibilidad y, en raras ocasiones, un estado doloroso.

Convulsiones sensitivas focales En general, este tipo de convulsiones son consecuencia de lesiones en el área de la circunvolución postcentral o la precentral. El síntoma principal es el hormigueo, pero pueden apa-

Biblioteca Médica Virtual

recer sensaciones más complejas; por ejemplo, de apremio o prisa, de calor o de un movimiento que no es detectable. Es típico que los síntomas sean unilaterales; suelen comenzar en el brazo o la mano, el rostro o los pies y a menudo se diseminan de una manera que refleja la representación cortical de diferentes partes corporales, como en una marcha jacksoniana. La duración de las convulsiones es variable; pueden ser transitorias; duran únicamente algunos segundos, o persisten durante 1 h o más. Las manifestaciones motrices focales pueden sobrevenir, a menudo generalizándose con pérdida de conocimiento y espasmos tonicoclónicos.

Síntomas psicógenos Muchas veces los síntomas sensitivos son de origen psicógeno; en ocasiones son generalizados y otras tienen límites anatómicos que dificultan su explicación neurológica, por ejemplo, circunferencial a nivel de la ingle o el hombro o bien alrededor de cierta articulación. A menudo, se trata de dolor, pero la naturaleza e intensidad de cualquier alteración sensitiva son variables. El diagnóstico no debe ser de exclusión, sino con base en los hallazgos sugestivos que de otra forma serían difíciles de explicar, como apreciación alterada de la vibración, los pinchazos o el toque ligero a la mitad de una parte del cuerpo; variabilidad o poca reproducibilidad de los déficits sensitivos; o desempeño normal en las tareas que requieren de información sensitiva aparentemente anormal en las pruebas formales, como buen desempeño con los ojos cerrados en la prueba del dedo-nariz no obstante la pérdida aparente del sentido de la posición en la extremidad superior. A veces se confunde el lado con la sensibilidad anormal cuando las extremidades se colocan en una posición poco frecuente, como cruzadas en la espalda. Los síntomas sensitivos no se deben considerar como psicógenos sencillamente porque son poco frecuentes.

LECTURAS ADICIONALES

BRAZIS P, MASDEU JC, BILLER J: *Localization in Clinical Neurology*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2016.

CAMPBELL WW: *DeJong´s The Neurological Examination*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2012.

23 Trastornos de la marcha, del equilibrio y caídas

Jessica M. Baker, Lewis R. Sudarsky

PREVALENCIA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Los trastornos de la marcha y el equilibrio son comunes en los ancianos y contribuyen al riesgo de caídas y lesiones. Se han descrito trastornos de la marcha en 15% de los individuos de más de 65 años. Hacia los 80 años de edad, una persona de cada cuatro utilizará un dispositivo mecánico para auxiliarse en la ambulación. Entre los que tienen 85 años o más, la prevalencia de anormalidades en la marcha se acerca a 40%. En estudios epidemiológicos, constantemente se identifican los trastornos de la marcha como un factor de riesgo importante para caídas y lesiones.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

La marcha erguida bípeda depende de la integración exitosa del control postural y la locomoción. Estas funciones se distribuyen en regiones amplias del sistema nervioso central. La biomecánica de la marcha bípeda es compleja y es fácil que su desempeño se deteriore por alguna deficiencia neurológica a cualquier nivel. Los centros de mando y control en el tronco encefálico, el cerebelo y el cerebro anterior modifican la acción de los generadores de la pauta raquídea para favorecer el dar pasos. Si bien se puede obtener una forma de "locomoción fingida" en animales cuadrúpedos tras la sección medular transversal, esta capacidad es limitada en los primates. La generación de pasos en éstos depende de los centros locomotores que se encuentran en el techo de la protuberancia anular, el mesencéfalo y la región subtalámica. Ocurren sinergismos locomotores a través de la formación reticular y las vías descendentes en la médula espinal ventromedial. El control cerebral proporciona un objetivo y propósito a la marcha e interviene evitando obstáculos y adaptando los programas locomotores al contexto y a las condiciones del terreno.

Para el control postural se requiere mantener el centro de la masa sobre la base de apoyo durante el ciclo de la marcha. Los ajustes posturales inconscientes mantienen el equilibrio en bipedestación: se pueden medir respuestas de latencia prolongada en los músculos de la pierna, que comienzan 110 ms después de una perturbación. El movimiento anterógrado del centro de la masa proporciona la fuerza propulsiva para dar pasos, pero la incapacidad para mantener el centro de la masa en los límites de la estabilidad causa caídas. No se ha definido bien el sustrato anatómico del equilibrio dinámico, pero el núcleo vestibular y el cerebelo medial contribuyen al control del equilibrio en los animales. Los pacientes con lesiones de estas estructuras tienen alteraciones en el equilibrio durante la bipedestación y la marcha.

El equilibrio en la bipedestación depende de una información sensorial de calidad satisfactoria sobre la posición del centro del cuerpo con respecto al entorno, la superficie de apoyo y las fuerzas gravitatorias. La información sensitiva para el control postural es generada principalmente por el sistema visual, el sistema vestibular y los receptores propioceptivos en los husos musculares y en las articulaciones. Por lo general se dispone de un beneficioso exceso de información aferente sensitiva, pero la pérdida de dos de las tres vías es suficiente para alterar el equilibrio de la bipedestación. Los trastornos del equilibrio en individuos de edad avanzada a veces se deben a múltiples lesiones en el sistema sensitivo y periférico (p. ej., pérdida visual, deficiencia vestibular, neuropatía periférica), que degradan de manera crítica la calidad de la información aferente que se requiere para la estabilidad del equilibrio.

Los ancianos con daño cognitivo por enfermedades neurodegenerativas tienen una proclividad particular a caídas y lesiones. Cada vez hay más bibliografía sobre el uso de recursos de atención para manejar la marcha y el equilibrio. Por lo general, la marcha se considera inconsciente y automática, pero es probable que la capacidad de caminar mientras se atiende una tarea cognitiva (*marcha con tarea doble*) esté afectada en los ancianos. Los ancianos con deficiencias en la función ejecutiva podrían tener una dificultad particular para manejar los recursos de atención necesarios a fin de mantener el equilibrio dinámico cuando se distraen.

TRASTORNOS DE LA MARCHA

Los trastornos de la marcha pueden atribuirse a causas tanto neurológicas como no neurológicas, pero existe gran superposición. La marcha antiálgica se produce al evitar el dolor que acompaña a las actividades donde se carga peso y es frecuente en la osteoartritis. La simetría es una característica frecuente de los trastornos de la marcha por contracturas y otras deformidades ortopédicas. Las deficiencias visuales completan la lista de causas neurológicas más frecuentes de los trastornos de la marcha.

Los trastornos neurológicos de la marcha son incapacitantes e igual de importantes de abordar. La heterogeneidad de los trastornos de la marcha observados en la práctica clínica refleja la amplia red de sistemas neurales implicados en esa tarea. La marcha es vulnerable a las enfermedades neurológicas a cualquier nivel. Los trastornos de la marcha se han clasificado en forma descriptiva según las anomalías fisiológicas y biomecánicas. Un problema con esta estrategia es que muchas marchas defectuosas se parecen fundamentalmente. Esta superposición refleja tipos comunes de adaptación a la menor estabilidad del equilibrio y al desempeño decreciente. *El trastorno de la marcha observado en la clínica debe considerarse producto de un déficit neurológico y una adaptación funcional.* Las características distintivas de la marcha alterada a menudo quedan rebasadas por la respuesta de adaptación. Más adelante se resumen algunos de los patrones frecuentes de marcha anormal. Los trastornos de la marcha también pueden clasificarse por su etiología **(cuadro 23-1)**.

CUADRO 23-1 Causas de los trastornos de la marcha

CAUSAS	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Deficiencias sensitivas	22	18.3
Mielopatía	20	16.7
Infartos múltiples	18	15.0
Parkinsonismo	14	11.7
Degeneración cerebelosa	8	6.7
Hidrocefalia	8	6.7
Tóxicas/metabólicas	3	2.5
Psicógenas	4	3.3
Otras	6	5.0
Causas desconocidas	17	14.2
Total	120	100

Fuente: Reproducido con autorización de J Masdeu *et al.*: *Gait disorders of Aging*. Lippincott Raven, 1997.

Biblioteca Médica Virtual

MARCHA CAUTELOSA

Este término se usa para describir al paciente que camina con pasos cortos y centro de masa bajo, como si caminara sobre una superficie resbalosa. Este trastorno es frecuente e inespecífico. En esencia, es una adaptación a una amenaza postural percibida. Es probable que exista temor a caer. Este trastorno puede encontrarse en más de un tercio de los pacientes ancianos con trastornos de la marcha. La terapia física a menudo mejora la marcha al grado de que la observación de seguimiento a veces revela un trastorno subyacente más específico.

MARCHA CON PIERNAS RÍGIDAS

La marcha espástica se caracteriza por rigidez en las piernas, desequilibrio del tono muscular y tendencia a la circunducción y arrastre de los pies. El trastorno refleja afectación del comando corticoespinal e hiperactividad de los reflejos espinales. Es posible que el paciente camine con las puntas de los pies. En casos extremos, las piernas se cruzan por el aumento en el tono de los aductores (marcha "en tijera"). En la exploración física se encuentran signos de neurona motora superior. Los pies a menudo muestran una pauta de desgaste desigual en la parte externa. El problema puede ser de origen cerebral o espinal.

La mielopatía por espondilosis cervical es una causa frecuente de marcha espástica o espástica-atáxica en los ancianos. La enfermedad desmielinizante y los traumatismos son las principales causas de mielopatía en personas jóvenes. En caso de mielopatía progresiva crónica de causa desconocida, la valoración con pruebas de laboratorio e imágenes podría establecer el diagnóstico. Debe descartarse alguna lesión estructural, como un tumor o malformación vascular espinal, con las pruebas apropiadas. **Los trastornos de la médula espinal se describen con detalle en el capítulo 434.**

En la espasticidad de origen cerebral es frecuente la asimetría, casi siempre hay afectación de las extremidades superiores y a menudo existe también disartria. Las causas frecuentes incluyen enfermedad vascular (apoplejía), esclerosis múltiple, enfermedad de neurona motora y lesión perinatal del sistema nervioso (parálisis cerebral).

Otras marchas con las piernas rígidas incluyen distonía **(cap. 428)** y síndrome de la persona rígida **(cap. 90)**. La distonía es un trastorno caracterizado por contracciones musculares sostenidas, lo que causa sacudidas repetitivas y postura anormal. A menudo tiene un origen genético. Los espasmos distónicos producen flexión plantar e inversión de los pies, en ocasiones con torsión del tronco. En el síndrome autoinmunitario de la persona rígida hay lordosis exagerada de la columna lumbar y activación excesiva de los músculos antagonistas, lo que limita el tronco y disminuye el movimiento de las extremidades; esto causa una postura fija o acartonada.

PARKINSONISMO, BLOQUEO DE LA MARCHA Y OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

La enfermedad de Parkinson **(cap. 427)** es frecuente y afecta al 1% de la población mayor de 55 años. La postura encorvada y arrastrar los pies durante la marcha son rasgos característicos y distintivos. En ocasiones los pacientes aceleran (festinan) la marcha, presentan retropulsión o tienden a girar el cuerpo en bloque.

Las variaciones a cada paso de la marcha parkinsoniana también contribuyen al riesgo de caídas. La reposición de dopamina mejora la longitud de los pasos, el balanceo de los brazos, la velocidad para girarse y el comienzo de la marcha. Cada vez existe más evidencia demostrando que los déficits en los circuitos colinérgicos del núcleo pedúnculo-pontino y la corteza contribuyen al trastorno de la marcha en la enfermedad de Parkinson. En estudios preliminares se ha demostrado que los inhibidores de la colinesterasa como el donepezilo y la rivastigmina reducen considerablemente las variaciones de la marcha, la inestabilidad y la frecuencia de caídas, incluso en ausencia de deterioro cognitivo, quizá al mejorar la atención.

El *bloqueo de la marcha* se define como la ausencia breve y episódica del avance anterógrado de los pies, no obstante la intención de caminar. El bloqueo de la marcha puede ser desencadenado por acercarse a una entrada estrecha o a una multitud, es posible superarlo con estímulos visuales y contribuye al riesgo de caídas. El bloqueo de la marcha ocurre en 26% de los pacientes con enfermedad de Parkinson con cinco años de evolución y al final se desarrolla en la mayoría de estos pacientes. En los pacientes que reciben tratamiento, un problema frecuente es el bloqueo de la marcha al final de la dosis, que mejora administrando con mayor frecuencia los dopaminérgicos o utilizando inhibidores de la monoaminooxidasa tipo B como rasagilina o selegilina **(cap. 427)**.

El bloqueo de la marcha es aún más frecuente en algunos de los trastornos neurodegenerativos relacionados con esta enfermedad, como la parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple y la degeneración corticobasal. Estos pacientes a menudo se presentan con rigidez axial, inestabilidad postural y marcha con arrastre de los pies, aunque carecen del temblor típico en bamboleo de píldora de la enfermedad de Parkinson. La marcha de la PSP es típicamente más erguida que la postura encorvada de la enfermedad de Parkinson clásica y las caídas en el primer año también sugieren la posibilidad de PSP.

Los trastornos del movimiento con hipercinesia también producen trastornos característicos y reconocibles en la marcha. En la enfermedad de Huntington **(cap. 428)**, la ocurrencia impredecible de movimientos crónicos da a la marcha una cualidad danzante. La discinesia tardía es la causa de muchos trastornos raros y estereotípicos de la marcha que se observan en pacientes con exposición crónica a antipsicóticos y otros fármacos antagonistas del receptor D_2 de dopamina. El *temblor ortostático* es un temblor de alta frecuencia y amplitud reducida que abarca principalmente las extremidades inferiores. Los pacientes a menudo manifiestan vacilación e inestabilidad de pie que mejora al sentarse o caminar. Las caídas son frecuentes. Muchas veces el temblor se aprecia únicamente al palpar las piernas mientras la persona permanece de pie.

TRASTORNO FRONTAL DE LA MARCHA

También denominado apraxia de la marcha, es frecuente entre los ancianos y tiene diversas causas. El término se usa para describir una marcha rígida y con arrastre de los pies, desequilibrio y otros signos de disfunción cerebral superior. Las manifestaciones típicas incluyen una base de apoyo amplia, pasos cortos, arrastrar los pies y dificultad para iniciar y dar vuelta. Muchos pacientes tienen dificultad para iniciar la marcha, lo que se ha caracterizado descriptivamente como síndrome de "trabamiento del embrague" o falla para iniciar la marcha. También se usa el término *parkinsonismo corporal inferior* para describir a estos pacientes. Por lo general, la fuerza se conserva y las personas son capaces de hacer movimientos de pasos cuando no están de pie y mantener el equilibrio al mismo tiempo. Este trastorno se considera más un trastorno del control motor en un nivel superior, a diferencia de la apraxia **(cap. 26)**, si bien en las publicaciones médicas aún persiste el término *marcha apráxica*.

La causa más común de marcha frontal es una vasculopatía, sobre todo enfermedad de vasos pequeños subcorticales. A menudo se encuentran lesiones en la parte profunda de la sustancia blanca frontal y en el centro oval. Más de 75% de los pacientes con demencia vascular subcortical exhibe anormalidades de la marcha; dos de las características principales son menor balanceo de los brazos y postura encorvada. El síndrome clínico incluye cambios mentales (de grados variables), disartria, estado pseudobulbar (desinhibición emocional), aumento del tono e hiperreflexia en las extremidades inferiores.

La hidrocefalia normotensa (NPH, *normal pressure hydrocephalus*) (comunicante) en los adultos se acompaña de un trastorno similar de la marcha. Otras características de la tríada diagnóstica (cambios mentales, incontinencia) pueden no presentarse en las etapas iniciales. La resonancia magnética nuclear (MRI) demuestra crecimiento ventricular, un aumento en el vacío de flujo alrededor del acueducto, un grado variable de cambio en la sustancia blanca periventricular y opresión en la convexidad alta del cerebro (ensanchamiento desproporcionado de las fisuras de Silvio frente a los surcos corticales). Se requiere una punción lumbar o una prueba dinámica para confirmar la existencia de hidrocefalia. Las demencias neurodegenerativas y los tumores de los lóbulos frontales producen un cuadro clínico similar y se pueden distinguir de las vasculopatías y la hidrocefalia por medio de neuroimágenes.

MARCHA ATÁXICA CEREBELOSA

Los trastornos del cerebelo tienen una repercusión importante en la marcha y el equilibrio. La marcha atáxica cerebelosa se caracteriza por una base de apoyo amplia, inestabilidad lateral del tronco, colocación errática del pie y descompensación del equilibrio al tratar de caminar sobre una base estrecha. La dificultad para mantener el equilibrio al girar es una de las primeras manifestaciones. Los pacientes no pueden caminar en tándem de talón a dedo y muestran una oscilación troncal en la postura de base estrecha o en tándem. Manifiestan una considerable variación en su tendencia a caerse durante las actividades cotidianas.

Las causas de la ataxia cerebelosa en los pacientes de edad avanzada incluyen apoplejía, traumatismo, tumores y enfermedad neurodegenerativa, lo que incluye atrofia de múltiples sistemas **(cap. 432)** y diversas formas de degeneración cerebelosa hereditaria **(cap. 431)**. Una expansión corta en el sitio de la mutación del cromosoma X frágil (*premutación de X frágil*) se relacionó con la ataxia de la marcha en varones ancianos. El alcohol provoca ataxia cerebelosa aguda y crónica. En pacientes con ataxia por degeneración cerebelosa la MRI demuestra la extensión y la topografía de la atrofia cerebelosa.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 23-2 Características de la ataxia cerebelosa, la ataxia sensitiva y de los trastornos frontales de la marcha

SIGNOS	ATAXIA CEREBELOSA	ATAXIA SENSITIVA	MARCHA FRONTAL
Base de apoyo	Base amplia	Base estrecha, mira hacia abajo	Base amplia
Velocidad	Variable	Lenta	Muy lenta
Paso	Irregular, tambaleo	Regular con desviación en la dirección	Corto, arrastre de los pies
Prueba de Romberg	+/–	Inestable, caídas	+/–
Tobillo → espinilla	Anormal	+/–	Normal
Inicio	Normal	Normal	Vacilante
Giros	Inestables	+/–	Vacilantes, múltiples pasos
Inestabilidad postural	+	+++	++++ Sinergias posturales deficientes al levantarse de una silla
Caídas	Fenómeno tardío	Frecuentes	Frecuentes

ATAXIA SENSITIVA

Como se revisó antes, el equilibrio depende de información aferente de alta calidad proveniente de los sistemas visual y vestibular y de la propiocepción. Cuando esta información se pierde o degrada, se altera el equilibrio durante la locomoción y se produce inestabilidad. La ataxia sensitiva de la neurosífilis tabética es un ejemplo típico. El equivalente contemporáneo es el paciente con neuropatía que afecta las fibras grandes. La deficiencia de vitamina B_{12} es una causa tratable de pérdida sensitiva de fibras grandes en la médula espinal y el sistema nervioso periférico. La posición articular y la percepción de la vibración disminuyen en las extremidades inferiores. La bipedestación de estas personas pierde estabilidad cuando cierran los ojos; a menudo miran hacia sus pies cuando caminan y lo hacen en forma deficiente en la oscuridad. En el **cuadro 23-2** se compara la ataxia sensitiva con la ataxia cerebelosa y el trastorno frontal de la marcha.

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Los pacientes con enfermedades neuromusculares a menudo tienen una marcha anormal, en ocasiones como manifestación clínica inicial. Con la debilidad distal (neuropatía periférica) aumenta la altura del paso para compensar la caída del pie y la planta del pie puede chancletear en el piso durante la aceptación de peso, llamada *marcha en estepaje*. Los pacientes con miopatía o distrofia muscular típicamente manifiestan debilidad proximal. La debilidad del cinturón de la cadera puede causar un grado de oscilación pélvica excesiva durante la locomoción. La postura encorvada de la estenosis lumbar disminuye el dolor que provoca la compresión de la cola de caballo con la posición más erecta al caminar y simula en ocasiones a la enfermedad de Parkinson incipiente.

TRASTORNOS TÓXICOS Y METABÓLICOS

La toxicidad crónica por medicamentos y trastornos metabólicos altera la función motora y la marcha. Puede haber cambios en el estado mental y el examen revela asterixis o mioclonías. Se altera el equilibrio estático y estos pacientes fácilmente pierden el equilibrio. El desequilibrio es evidente en los nefrópatas crónicos y en pacientes con insuficiencia hepática, en quienes la asterixis altera el apoyo postural. Los sedantes, sobre todo los neurolépticos y las benzodiacepinas de acción prolongada, afectan el control postural e incrementan el riesgo de caídas. Es importante reconocer estos trastornos debido a que a menudo son tratables.

TRASTORNO PSICÓGENO DE LA MARCHA

Los trastornos funcionales (antiguamente "psicógenos") son frecuentes en la práctica neurológica y el cuadro clínico a menudo involucra a la marcha. El sello distintivo de un trastorno funcional de la marcha es una discrepancia interna de déficits que es incompatible con un déficit neurológico. Por ejemplo, los giros raros de la postura con derroche de energía muscular (astasia-abasia) aparecen superficialmente inestables, pero en realidad requieren de un gran control postural. Las caídas son excepcionales y a menudo existen discrepancias entre los hallazgos de la exploración física y el estado funcional del paciente. Los movimientos excesivamente lentos, la marcha demasiado cautelosa y las fluctuaciones dramáticas con el tiempo mejoran con las distracciones, teniendo en mente que muchas otras enfermedades neurológicas orgánicas también son de naturaleza paroxística. No siempre existe un factor estresante o trauma precedente y su ausencia no excluye el diagnóstico de una enfermedad neurológica funcional. Los trastornos funcionales de la marcha son muy dramáticos y se deben distinguir de la lentitud y el retraso psicomotor que se observan en ciertos pacientes con depresión mayor.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastorno de la marcha de evolución lenta

Al analizar los antecedentes es útil preguntar sobre el inicio y la evolución de la invalidez. El comenzar a darse cuenta de una marcha inestable a menudo ocurre tras una caída. La evolución escalonada o la evolución súbita sugiere alguna enfermedad vascular. El trastorno de la marcha puede acompañarse de sensación de urgencia para orinar e incontinencia, sobre todo en los pacientes con afección de la columna cervical o con hidrocefalia. Es importante analizar el consumo de alcohol y de medicamentos que afectan la marcha y el equilibrio. La información sobre el sitio derivada del examen neurológico es de utilidad para reducir la lista de posibles diagnósticos.

La observación de la marcha brinda un sentido inmediato del grado de invalidez del paciente. Las marchas artríticas y antálgicas se reconocen mediante la observación, aunque pueden coexistir problemas neurológicos y ortopédicos. A veces se observan anomalías características, aunque las marchas defectuosas suelen tener un aspecto muy similar. La cadencia (pasos/minuto), la velocidad y la longitud del paso se registran cronometrando lo que tarda un paciente en recorrer una distancia establecida. El observar al sujeto mientras se levanta de una silla permite una valoración funcional adecuada del equilibrio.

Los estudios de imágenes del cerebro brindan información en pacientes con un trastorno de la marcha no diagnosticado. La MRI es sensible en las lesiones cerebrales de enfermedades vasculares o desmielinizantes y representa una prueba de detección sistemática satisfactoria para la hidrocefalia oculta. Los pacientes con caídas recurrentes corren el riesgo de un hematoma subdural. Muchos ancianos con dificultades en la marcha y en el equilibrio tienen anomalías de la sustancia blanca en la región periventricular y en el centro semioval. Si bien estas lesiones pueden ser un dato casual, una afección sustancial de la sustancia blanca finalmente repercutirá en el control cerebral de la locomoción.

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO

DEFINICIÓN, ETIOLOGÍA Y SIGNOS

El *equilibrio* es la capacidad de mantener el balance: un estado en el cual se neutralizan fuerzas físicas opositoras y se domina con las extremidades inferiores, la gravedad y la superficie de apoyo pese a las alteraciones externas. Los reflejos necesarios para mantener la postura erecta requieren de información proveniente de los sistemas cerebeloso, vestibular y somatosensorial; la corteza premotora y las vías corticoespinal y reticuloespinal moderan la información hacia los músculos axiales y proximales de las extremidades. Estas respuestas son complejas desde el punto de vista fisiológico y su representación anatómica no se conoce bien. Puede haber fallas a cualquier nivel que se manifiestan en forma de dificultad para mantener la postura en posición de pie y al caminar.

La historia clínica y la exploración física permiten distinguir las causas de fondo del desequilibrio. Los pacientes con ataxia *cerebelosa* no siempre se quejan de mareo, pero hay una alteración visible en el equilibrio. El examen neurológico revela diversos signos cerebelosos. La compensación postural puede prevenir las caídas en etapas tempranas, pero siempre ocurren con la progresión de la enfermedad. El avance de la ataxia neurodegenerativa a menudo se mide por el número de años hasta la pérdida de la ambulación estable.

Biblioteca Médica Virtual

Los *trastornos vestibulares* **(cap. 19)** tienen tres categorías de síntomas y signos: 1) vértigo, la apreciación subjetiva o ilusión de movimiento; 2) nistagmo (movimiento ocular involuntario), y 3) equilibrio deficiente en la bipedestación. No todos los enfermos tienen todas las manifestaciones. Los individuos con deficiencias vestibulares relacionadas con fármacos ototóxicos no manifiestan vértigo ni nistagmo, pero su equilibrio se altera al ponerse de pie y caminar y el enfermo no puede ambular en la oscuridad. Se dispone de estudios de laboratorio para analizar las deficiencias vestibulares.

Las deficiencias *somatosensitivas* también producen desequilibrio y caídas. Suele haber una sensación subjetiva de equilibrio inseguro y temor a las caídas. El control de la postura se ve alterado por el cierre de los ojos (*signo de Romberg*); estos pacientes también tienen dificultad para ambular en la oscuridad. Un ejemplo espectacular es el enfermo con neuropatía sensitiva subaguda autoinmunitaria, a veces un trastorno paraneoplásico **(cap. 90)**. Las maniobras compensadoras permiten a estos pacientes caminar prácticamente sin que tengan la capacidad de la propiocepción, pero la tarea requiere una vigilancia visual activa.

Los individuos con *trastornos del equilibrio a un nivel más alto* tienen dificultades para mantener el equilibrio durante las actividades cotidianas y pueden presentar caídas. No se percatan bien de su alteración en el equilibrio. Los enfermos que reciben sedantes también encajan en esta categoría.

CAÍDAS

Las caídas son frecuentes en los ancianos; cada año el 33% de la población de personas mayores de 65 años sufre una caída. Esta cifra es aún mayor en residencias de ancianos y hospitales. Los ancianos no sólo tienen mayor riesgo de caer, sino también es más probable que sufran complicaciones graves por otras comorbilidades médicas como osteoporosis. Las fracturas de cadera provocan hospitalización, muchas veces internamiento en una residencia para ancianos y se acompañan de un mayor riesgo de mortalidad en el año siguiente. Algunas caídas ocasionan daño cerebral o lesiones de columna y muchas veces para el paciente es difícil proporcionar la historia clínica de la misma. En los últimos diez años se ha duplicado la proporción de lesiones medulares por caídas en personas mayores de 65 años de edad, quizá al aumentar la actividad en este grupo de edad. En otras caídas, en las que la persona permanece en el piso durante un tiempo prolongado, las fracturas y lesiones del SNC son muy preocupantes.

Por cada persona con discapacidad física, existen otras cuya independencia funcional se encuentra limitada por ansiedad y temor a caer. Casi 20% de los ancianos limita voluntariamente su actividad por miedo a caer. Al dejar de caminar, la calidad de la vida disminuye y el índice de morbimortalidad aumenta.

FACTORES DE RIESGO PARA CAÍDAS

Los factores de riesgo para caídas pueden ser *intrínsecos* (p. ej., trastornos de la marcha y el equilibrio) o *extrínsecos* (p. ej., polifarmacia y factores ambientales); algunos factores de riesgo se pueden modificar. La presencia de factores de riesgo múltiples aumenta considerablemente el riesgo de caer. En el **cuadro 23-3** se resume un metaanálisis de estudios prospectivos que establecieron los principales factores de riesgo para caídas. La polifarmacia (el empleo de 4 o más fármacos que se venden con receta) también se ha identificado como factor de riesgo importante.

CUADRO 23-3 Metaanálisis de los factores de riesgo para caídas en ancianos

FACTOR DE RIESGO	RR MEDIOS (OR)	INTERVALO
Debilidad muscular	4.4	1.5-10.3
Antecedente de caídas	3.0	1.7-7.0
Trastornos de la marcha	2.9	1.3-5.6
Déficit del equilibrio	2.9	1.6-5.4
Uso de dispositivo auxiliar	2.6	1.2-4.6
Deficiencia visual	2.5	1.6-3.5
Artritis	2.4	1.9-2.9
ADL alteradas	2.3	1.5-3.1
Depresión	2.2	1.7-2.5
Alteración cognitiva	1.8	1.0-2.3
Edad >80 años	1.7	1.1-2.5

ADL, actividades cotidianas OR, razón de momios (*odds ratio*) de estudios retrospectivos; RR, riesgo relativo de estudios prospectivos.

Fuente: Reimpreso con autorización de *Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons*, JAGS 49;664, 2001.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON CAÍDAS

La estrategia más productiva es identificar de manera prospectiva al paciente de alto riesgo, antes de que se produzca una lesión grave. Cuando menos cada año se debe interrogar a los adultos que viven en la comunidad sobre sus caídas. La prueba cronometrada de "levántate y camina" (TUG, *time up and go test*) consiste en cronometrar al paciente mientras se pone de pie desde la posición sedente, camina tres metros, gira y se sienta de nuevo. Los pacientes con antecedente de haber sufrido caídas o aquellos que necesitan más de 12 segundos para concluir la prueba de TUG, tienen un riesgo elevado de caer y se deben someter a una valoración más detallada.

Anamnesis La anamnesis relacionada con la caída a menudo es problemática o incompleta y muchas veces es difícil establecer en retrospectiva el mecanismo de fondo o la causa. Se debe preguntar al paciente sobre cualquier factor incitador (incluidos girar la cabeza, ponerse de pie) o síntomas prodrómicos como mareo, vértigo, síntomas presincopales o debilidad focal. También se deben conocer la movilidad basal y las enfermedades asociadas. Los pacientes con riesgo particular son aquellos con cambios mentales o demencia. Se revisan los fármacos, prestando especial atención a los neurolépticos, benzodiacepinas, antidepresivos, antiarrítmicos y diuréticos, los que aumentan el riesgo de sufrir caídas. Es igual de importante distinguir a las *caídas mecánicas* (que son las producidas al tropezarse o resbalarse) secundarias de factores puramente extrínsecos o ambientales de aquellas en las que contribuye un factor intrínseco modificable. Las *caídas recurrentes* a veces indican la presencia de un trastorno de la marcha o el equilibrio. Las caídas con pérdida del conocimiento (síncope, convulsiones) se deben someter a una valoración cardiaca o neurológica más completa y las acciones correspondientes **(caps. 18 y 418)**, aunque muchas veces el relato del paciente sobre un cambio en el estado de vigilia es poco confiable.

Exploración física La exploración física del paciente que sufre una caída debe incluir la exploración cardiaca básica, que comprende la presión ortostática si lo indica la historia clínica y la observación de cualquier anormalidad ortopédica. Durante el interrogatorio es fácil valorar el estado mental del paciente; el resto de la exploración neurológica comprende agudeza visual, fuerza y sensibilidad en las extremidades inferiores, tono muscular y función cerebelosa, prestando especial atención a la marcha y al equilibrio como ya se describió en este mismo capítulo.

Tipos de caídas: descripción del incidente La descripción de la caída ofrece más información sobre la causa de fondo. Aunque no hay una nosología estándar de las caídas, es posible que surjan algunos patrones clínicos comunes y proporcionen indicios.

ATAQUES POR CAÍDA Y CAÍDAS POR COLAPSO Los ataques por caída son caídas por colapso súbito sin pérdida del conocimiento. Los pacientes que colapsan por falta de tono postural presentan un desafío diagnóstico. Es posible que los pacientes refieran que sus piernas sólo "se vencieron" debajo de ellos, o que "se colapsaron como bulto". Es posible que el síncope o la hipotensión ortostática sean factores en estas caídas. En casos raros hay causas neurológicas, pero comprenden convulsiones atónicas, mioclono y hay un quiste coloidal del tercer ventrículo que causa obstrucción intermitente del agujero de Monro, provocando hidrocefalia obstructiva aguda. Un detonador emocional sugiere cataplejía. Aunque las caídas por colapso son más frecuentes entre gente de edad avanzada con factores de riesgo vasculares, no deben confundirse con los ataques isquémicos vertebrobasilares.

CAÍDAS SÚBITAS Algunos pacientes mantienen el tono en los músculos que soportan la gravedad, pero caen como el tronco de un árbol, como si las defensas posturales se desactivaran. Algunas causas son patología cerebelosa y lesiones del sistema vestibular. Las caídas súbitas constituyen una característica incipiente de PSP y una característica tardía de la enfermedad de Parkinson avanzada una vez que aparece la inestabilidad postural. Las lesiones talámicas que provocan inestabilidad del tronco (*astasia talámica*) también contribuyen a este tipo de caída.

BLOQUEO DE LA MARCHA Otro tipo de caídas en la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados son las causadas por bloqueo de la marcha. Los pies quedan fijos en el suelo y el centro de masa continúa en movimiento, lo que causa pérdida del equilibrio de la que el paciente tiene dificultad para recuperarse. Esta secuencia de fenómenos puede producir una caída hacia delante. De igual manera, los pacientes con enfermedad de Parkinson y marcha festinante pueden percibir que sus pies son incapaces de mantener el paso y caen al frente.

CAÍDAS RELACIONADAS CON PÉRDIDA SENSITIVA Los pacientes con deficiencias somatosensitivas, visuales o vestibulares son proclives a las caídas. Son personas que tienen una dificultad particular para moverse con iluminación escasa o caminar en piso irregular. A menudo refieren pérdida subje-

Biblioteca Médica Virtual

tiva del equilibrio, aprehensión y temor a caer. Estos pacientes tienen una respuesta notable a la rehabilitación.

DEBILIDAD Y FRAGILIDAD Los pacientes que carecen de fuerza en los músculos que contrarrestan la gravedad tienen dificultad para levantarse de una silla, se cansan con facilidad al caminar y tienen dificultad para mantener su equilibrio después de una perturbación en éste. A menudo son incapaces de levantarse después de caer y deben permanecer en el piso por mucho tiempo hasta que llega la ayuda. El desacondicionamiento de este tipo a menudo es tratable. El entrenamiento de fuerza mediante resistencia aumenta la masa y fortaleza musculares, aun en personas >80-90 años.

TRATAMIENTO

Intervenciones para reducir el riesgo de caídas y lesión

Deben hacerse esfuerzos para definir la causa del trastorno de la marcha y el mecanismo subyacente a las caídas para cada paciente individualmente. Es preciso valorar los cambios ortostáticos en la presión sanguínea y el pulso para mejorar la seguridad. Asimismo, por seguridad, se debe valorar al paciente mientras se levanta de una silla y camina. Es posible que haya un tratamiento específico una vez que se establece un diagnóstico. A menudo se recomienda una intervención terapéutica para pacientes ancianos con riesgo sustancial de caídas, incluso si no se identifica alguna enfermedad neurológica. Una visita domiciliaria para buscar peligros ambientales es de utilidad. Pueden recomendarse diversas modificaciones para mejorar la seguridad, como mejorar la iluminación y la instalación de barras de sujeción y superficies antiderrapantes.

Las intervenciones para rehabilitación buscan mejorar la fuerza muscular y la estabilidad y mejorar la resistencia del paciente a la lesión. El entrenamiento de fuerza con resistencia de alta intensidad con pesas o máquinas ayuda a mejorar la masa muscular, incluso en ancianos frágiles. Las mejoras obtenidas en la postura y marcha deben traducirse en un menor riesgo de caídas y lesión. El entrenamiento para el equilibrio sensorial es otra estrategia para mejorar la estabilidad. Es posible obtener ganancias mensurables con pocas semanas de entrenamiento y los beneficios se mantienen por seis meses con un programa de ejercicio en casa de 10 a 20 min. Dicha estrategia es muy exitosa en pacientes con trastornos del equilibrio vestibulares y somatosensitivos. Se demostró que un programa de ejercicio Tai chi reduce el riesgo de caídas y lesión en pacientes con enfermedad de Parkinson.

LECTURAS ADICIONALES

American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopedic Surgeons Panel on Falls Prevention: Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons. J Am Geriatr Soc 49:664, 2001.

Nutt JG: Classification of Gait and Balance Disorders. Adv Neurol 87:135, 2001.

Pirker W, Katzenschlager R: Gait disorders in adults and the elderly. Wien Klin Wochenschr 129:81, 2017.

24 Confusión y delirio

S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

La *confusión*, un estado mental y conductual de merma de la comprensión, la coherencia y la capacidad para razonar, es uno de los problemas más frecuentes que se encuentran en medicina, y contribuye a un gran número de visitas a los servicios de urgencia, hospitalizaciones y consultas de pacientes internados. El *delirio*, un término que se utiliza para describir un estado de confusión aguda, sigue siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad, al contribuir, tan sólo en Estados Unidos, con 1 500 millones de dólares cada año a los costos en atención sanitaria. Pese a los mayores esfuerzos enfocados en la consciencia de este trastorno, el delirio pasa inadvertido pese a pruebas claras de que suele ser la manifestación cognitiva de enfermedades médicas o neurológicas importantes subyacentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DELIRIO

Se utilizan muy diversos términos para describir el delirio, entre los cuales se incluye *encefalopatía*, *insuficiencia cerebral aguda*, *estado de confusión aguda* y *psicosis posoperatoria o de la unidad de cuidados intensivos* (ICU, *intensive care unit*). El delirio tiene muchas manifestaciones clínicas, pero básicamente se define como un deterioro más bien agudo de la cognición que fluctúa en el curso de horas o días. El dato distintivo del delirio es un déficit de atención, si bien son afectados de manera variable todos los dominios cognitivos (inclusive memoria, función ejecutiva, tareas visuoespaciales y lenguaje). Los síntomas relacionados incluyen alteraciones en los ciclos de sueño y vigilia, trastornos de la percepción como alucinaciones y delirios, cambios en el afecto y datos neurovegetativos que incluyen inestabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial.

El delirio es un diagnóstico clínico que se establece sólo a la cabecera del paciente. Se han descrito dos categorías clínicas amplias de delirio, los subtipos hiperreactivo e hiporreactivo, con base en las características psicomotrices diferentes. El síndrome cognitivo que acompaña a la abstinencia grave de alcohol (es decir, *delirium tremens*) sigue siendo el ejemplo típico del subtipo hiperreactivo, que se caracteriza por alucinaciones intensas, agitación e hiperreactividad, las cuales a menudo van acompañadas de inestabilidad neurovegetativa potencialmente mortal. En contraste notable se encuentra el subtipo de delirio hipoactivo, que se ejemplifica en la intoxicación por benzodiacepina, en el cual los pacientes están abstraídos e inmóviles, con apatía notoria y bradicinesia motriz.

Esta dicotomía entre los subtipos de delirio es un concepto de utilidad, pero los pacientes a menudo encajan en algún punto de un amplio espectro entre los extremos de hiperactividad e hipoactividad, que a veces fluctúan entre sí. Por tanto, los clínicos deben reconocer la amplia gama de presentaciones de delirio a fin de identificar a todos los enfermos con este trastorno cognitivo potencialmente reversible. Los sujetos hiperactivos fácilmente se reconocen por su agitación grave característica, temblores, alucinaciones e inestabilidad neurovegetativa. Quienes presentan una alteración pero aparentan tranquilidad muy a menudo pasan inadvertidos en las salas médicas y en la ICU.

Se hace hincapié en la reversibilidad del delirio en virtud de que muchas causas, por ejemplo las infecciones de múltiples órganos y los efectos de fármacos, son fáciles de tratar. Sin embargo, los efectos cognitivos del delirio a largo plazo en gran parte aún se desconocen. Algunas crisis de delirio continúan durante semanas, meses o incluso años. La persistencia del delirio en algunos pacientes y su elevada tasa de recidiva se debe al tratamiento inicial inadecuado de la causa subyacente del síndrome. En algunos casos, el delirio parece causar lesión neuronal permanente y declinación cognitiva; por tanto, es importante implementar estrategias de prevención. Aun si se resuelve un episodio de delirio, puede haber efectos residuales. Son muy variables los sucesos que el paciente recuerda después del delirio, fluctuando desde la amnesia completa hasta la repetición de la experiencia del periodo atemorizante de confusión, de un modo similar a lo que se observa en un paciente con trastorno por estrés postraumático.

FACTORES DE RIESGO

Un plan de prevención primaria eficaz para el delirio comienza con la identificación de los pacientes con máximo riesgo de este padecimiento, entre lo que se incluye la preparación para un procedimiento quirúrgico electivo o el ingresar al hospital. Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para la detección, muchos de los cuales tienen bien establecidos los factores de riesgo para el delirio.

Los dos riesgos identificados con mayor frecuencia son la edad avanzada y la disfunción cognitiva inicial. Los individuos >65 años o con puntuaciones bajas en las pruebas estandarizadas de la cognición presentan delirio al hospitalizarse con una frecuencia que se aproxima a 50%. No se ha documentado si la edad y la disfunción cognitiva inicial son factores de riesgo verdaderamente independientes. Otros factores predisponentes son la privación sensorial, como las alteraciones auditivas y visuales persistentes, igual que los índices de salud global deficientes, como inmovilidad inicial, desnutrición y enfermedades médicas o neurológicas subyacentes.

Los riesgos intrahospitalarios para el delirio incluyen la colocación de sonda vesical, sujeción física, privación de sueño y sensitiva y la adición de tres o más fármacos nuevos. Evitar estos riesgos sigue siendo un componente fundamental de la prevención y del tratamiento del delirio. Los factores de riesgo quirúrgicos y anestésicos para la aparición de delirio posoperatorio incluyen procedimientos específicos como los que entrañan derivación cardiopulmonar y tratamiento inadecuado o excesivo del dolor en el periodo posoperatorio inmediato, y quizá compuestos específicos, como los anestésicos inhalables.

La relación entre delirio y demencia **(cap. 25)** se complica por la superposición significativa entre los dos trastornos; no siempre es fácil distinguir entre ambos. La demencia y la disfunción cognitiva preexistente representan factores de riesgo importantes para el delirio, y por lo menos dos tercios

Biblioteca Médica Virtual

de los casos de delirio se presentan en individuos con demencia subyacente concomitante. Una forma de demencia con parkinsonismo, denominada *demencia con cuerpos de Lewy*, se caracteriza por una evolución fluctuante, alucinaciones visuales sobresalientes y un déficit en la atención que únicamente es similar al delirio hiperactivo; los pacientes con este trastorno son muy vulnerables al delirio. El delirio en los ancianos a menudo refleja una lesión cerebral que es vulnerable debido a un trastorno neurodegenerativo subyacente. Por tanto, la aparición de delirio a veces anuncia el inicio de la manifestación de un trastorno cerebral no reconocido previamente, y en pacientes ambulatorios debe realizarse detección de las causas subyacentes, después de un episodio agudo de delirio.

EPIDEMIOLOGÍA

El delirio es una enfermedad común, pero la frecuencia de notificación ha variado ampliamente con los criterios utilizados para definir el trastorno. Los estimados del delirio en los pacientes hospitalizados fluctúan entre 10 a 50%, y se han comunicado tasas más elevadas para los ancianos y para los individuos sometidos a operaciones de la cadera. Los pacientes de edad avanzada que están internados en la ICU tienen tasas muy elevadas de delirio, las cuales alcanzan 75%. El trastorno no se reconoce hasta en un tercio de los pacientes internados delirantes, y el diagnóstico es muy problemático en el entorno de la ICU, donde a menudo es difícil apreciar la disfunción cognitiva en el contexto de enfermedades multiorgánicas importantes y en un paciente sedado. El delirio en la ICU habrá de considerarse como una manifestación importante de la disfunción orgánica no diferente a la insuficiencia hepática, renal o cardiaca. Fuera del contexto hospitalario agudo, el delirio se presenta en casi una cuarta parte de los pacientes internados en asilos o residencias y en 50 a 80% de los que se encuentran en su etapa final de la vida. Estos cálculos resaltan la frecuencia notablemente elevada de tal síndrome cognitivo en personas de edad avanzada, un grupo que se espera aumente en los siguientes decenios.

Hasta fecha reciente, un episodio de delirio se consideraba como un trastorno transitorio con un pronóstico benigno. En la actualidad el delirio claramente se ha relacionado con una morbilidad sustancial y un aumento en la mortalidad, y cada vez se reconoce como la primera manifestación de una enfermedad subyacente importante. Los estimados recientes de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con delirio han fluctuado entre 25 y 33%, una tasa similar a la de los que presentan septicemia. Los enfermos con un episodio de delirio intrahospitalario tienen una mortalidad cinco veces más elevada en los meses y los años subsiguientes a su enfermedad en comparación con los pacientes hospitalizados sin delirio de edad equiparable. Los enfermos con delirio hospitalizados tienen una estancia más prolongada, más posibilidades de ser ingresados a un asilo y una mayor tendencia a experimentar episodios subsiguientes de delirio y declinación cognitiva; en consecuencia, este trastorno tiene grandes efectos económicos.

PATOGENIA

La patogenia y la anatomía del delirio no están bien dilucidadas. El déficit de atención que constituye el dato neuropsicológico distintivo del delirio, parece tener una ubicación difusa en el tronco encefálico, la corteza prefrontal y los lóbulos parietales. Raras veces las lesiones focales, como los accidentes cerebrovasculares isquémicos, han desencadenado delirios en personas por lo demás sanas. Se han comunicado con más frecuencia lesiones parietales derechas y talámicas dorsales mediales, lo que resalta la importancia de estas zonas en la patogenia del delirio. En la mayor parte de los casos, el delirio es resultado de alteraciones difusas en las regiones corticales y subcorticales, más que de una causa neuroanatómica focal. Los datos electroencefalográficos (EEG) en personas con delirio por lo general muestran una lentitud simétrica, un dato no específico que apoya una disfunción cerebral difusa.

Es probable que muchas alteraciones en los neurotransmisores, factores proinflamatorios y genes específicos participen en la patogenia del delirio. La deficiencia de acetilcolina desempeña en ocasiones una función importante y los fármacos con propiedades anticolinérgicas también pueden desencadenar delirios. Los pacientes con demencia son susceptibles a episodios de delirio, en tanto que aquellos con enfermedad de Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy o demencia de enfermedad de Parkinson tienen un estado de deficiencia colinérgica crónico a consecuencia de la degeneración de neuronas productoras de acetilcolina en el prosencéfalo basal. De modo adicional, otros neurotransmisores quizá también intervienen en este trastorno cerebral difuso. Por ejemplo, los incrementos en la dopamina desencadenan asimismo delirio. Los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con fármacos dopaminérgicos desarrollan un estado delirante que se caracteriza por alucinaciones visuales, fluctuaciones y confusión.

No todos los individuos expuestos al mismo efecto nocivo presentarán signos de delirio. Una dosis baja de un anticolinérgico puede no tener efectos cognitivos en un adulto joven sano pero sí causar un delirio florido en una persona de edad avanzada con una demencia subyacente documentada, aunque incluso las personas jóvenes sanas experimentan delirio con dosis muy altas de fármacos anticolinérgicos. Este concepto de la aparición del delirio como resultado de una lesión en individuos predispuestos en la actualidad es el concepto sobre la patogenia más aceptado. Por tanto, si un individuo previamente sano sin un antecedente de enfermedad cognitiva desarrolla delirio en el contexto de una lesión más bien menor, como cirugía electiva u hospitalización, entonces habrá de considerarse una enfermedad neurológica subyacente no reconocida, como una enfermedad neurodegenerativa, múltiples accidentes cerebrovasculares previos, u otra causa cerebral más difusa. En este contexto, el delirio puede considerarse como una "prueba de estrés para el cerebro" en la que la exposición a factores desencadenantes conocidos, como la infección sistémica y los fármacos nocivos pueden descubrir una reserva cerebral reducida y anuncian una enfermedad grave subyacente potencialmente tratable.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Delirio

Dado que el diagnóstico de delirio es clínico y se establece a la cabecera del paciente, se requiere de anamnesis y exploración física minuciosas al valorar a los enfermos con posibles estados de confusión. Las herramientas de detección ayudan a médicos y enfermeras a identificar a los pacientes con delirio; se incluyen el *Confusion Assessment Method* (CAM), el *Nursing Delirium Rating Scale*; la *Organic Brain Syndrome Scale*, el *Delirium Rating Scale* y, en la ICU, la versión ICU de la CAM y el *Delirium Detection Score*. Si se usa el CAM bien validado, el diagnóstico de delirio se establece si hay 1) inicio agudo y evolución fluctuante, y 2) falta de atención acompañada de 3) pensamiento desorganizado o 4) nivel de consciencia alterado **(cuadro 24-1)**. Es probable que estas escalas no identifiquen el espectro completo de pacientes con delirio; debe presumirse que todas las personas con confusión aguda tienen delirio, sin importar su cuadro clínico, debido a la amplia variedad de manifestaciones clínicas posibles. Una evolución que fluctúa en el curso de algunas horas o días y que se puede agravar por la noche (denominada *confusión vespertina progresiva*) es típica pero no esencial para el diagnóstico. La observación del paciente por lo general revela una alteración en el nivel de la consciencia o un déficit de atención. Otras manifestaciones distintivas que se presentan en el enfermo con

CUADRO 24-1 Algoritmo diagnóstico del método de valoración de confusión (CAM)[a]

El diagnóstico de delirio requiere la presencia de las características 1 y 2, **y** de *alguna* de la 3 o 4.

Característica 1. Inicio agudo y evolución fluctuante

Esta característica se satisface si hay respuestas positivas a las siguientes preguntas: ¿hay indicios de un cambio agudo en el estado mental respecto al estado basal del paciente? ¿El comportamiento (anormal) fluctuó durante el día; o sea, tendió a aparecer y desaparecer, o su intensidad aumentó y disminuyó?

Característica 2. Falta de atención

Esta característica se cumple con una respuesta positiva a la siguiente pregunta: ¿el paciente tiene dificultad para enfocar su atención; por ejemplo, se distrae con facilidad o tiene dificultad para seguir lo que se le dice?

Característica 3. Pensamiento desorganizado

Esta característica se cumple con una respuesta positiva a la siguiente pregunta: ¿el pensamiento del paciente era desorganizado o incoherente, como una conversación inconexa o irrelevante, flujo de ideas poco claro o desorganizado, o cambio impredecible de un tema a otro?

Característica 4. Nivel alterado de consciencia

Esta característica se cumple con cualquier respuesta distinta a "alerta" a la siguiente pregunta: en general, ¿cómo calificaría el nivel de consciencia del paciente: alerta (normal), vigilante (hiperalerta), letárgico (somnoliento, fácil de despertar), estuporoso (difícil de despertar) o en coma (imposible de despertar)?

[a] Por lo general la información se obtiene de un informante confiable, como un familiar, cuidador o enfermera(o).

Fuente: Modificado de SK Inouye *et al.*: Clarifying confusion. The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. Ann Intern Med 113:941, 1990.

Biblioteca Médica Virtual

delirio incluyen alteraciones en los ciclos de sueño-vigilia, trastornos cognitivos como alucinaciones o delirios, inestabilidad neurovegetativa y cambios en el afecto.

ANAMNESIS

Es difícil investigar con exactitud los antecedentes en los pacientes delirantes que tienen alteraciones en los niveles de consciencia o trastornos en la atención. La información obtenida de una fuente colateral como el cónyuge u otro miembro de la familia es, por tanto, inestimable. Los tres aspectos más importantes de los antecedentes incluyen la función cognitiva inicial del enfermo, la cronología de la enfermedad actual y los fármacos que recibe en la actualidad.

La función cognitiva premórbida puede valorarse a través de la fuente colateral o, si se requiere, mediante una revisión del expediente del paciente externo. El delirio por definición representa un cambio relativamente agudo, por lo general en el transcurso de horas a días, a partir de un punto de referencia cognitivo. Como resultado, un estado de confusión aguda es casi imposible de diagnosticar sin algún conocimiento de la función cognitiva premórbida. Sin esta información, muchos pacientes con demencia o depresión pueden confundirse como portadores de delirio durante una sola valoración inicial. Sólo las conversaciones con los familiares permitirán determinar que los individuos con un cuadro clínico más hipoactivo, apáticos y con lentitud psicomotriz, muestran un estado diferente al premórbido. Se ha demostrado que diversos instrumentos validados, entre los que se incluyen la *Blessed Dementia Rating Scale* modificada y la *Clinical Dementia Rating* (CDR), permiten diagnosticar con precisión disfunción cognitiva utilizando como fuente de información a otra persona. Las alteraciones cognitivas premórbidas son comunes en los pacientes con delirio. Aun cuando no se encuentre tal antecedente de alteraciones cognitivas, de cualquier manera se tiene en mente la posibilidad de un trastorno neurológico subyacente previamente no reconocido.

Es importante determinar la cronología del cambio cognitivo para documentar un diagnóstico de delirio y también para correlacionar el inicio de la enfermedad con las causas potencialmente tratables, como cambios recientes en medicamentos o síntomas de infección general.

Los fármacos siguen siendo una causa común de delirio, sobre todo los que tienen propiedades anticolinérgicas o sedantes. Se estima que casi un tercio de todos los casos de delirio son consecuencia de fármacos, sobre todo en ancianos. Los antecedentes de farmacoterapia habrán de incluir todas las prescripciones, así como las sustancias de venta libre y herbarias que ha tomado el paciente y cualquier cambio reciente en la dosificación o la formulación, lo que incluye la sustitución de medicamentos de patente con genéricos.

Otros elementos importantes de los antecedentes son la detección de síntomas de insuficiencia orgánica o infección de múltiples órganos, que a menudo contribuyen al delirio en los ancianos. En pacientes más jóvenes es común un antecedente de consumo de drogas ilícitas, alcoholismo o exposición a sustancias tóxicas. Por último, el preguntar al paciente y a alguien cercano sobre otros síntomas que acompañan al delirio, como depresión o alucinaciones, ayudará a identificar objetivos de tratamiento potenciales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física general en un paciente con delirio incluirá una detección cuidadosa de signos de infección como fiebre, taquipnea, consolidación pulmonar, soplo cardiaco o rigidez de nuca. Debe valorarse el estado de los líquidos; tanto la deshidratación como la sobrecarga de líquido con la hipoxemia consecuente se relacionan con delirio, y ambos trastornos casi siempre son fáciles de corregir. La apariencia de la piel es útil, muestra ictericia en la encefalopatía hepática, cianosis en la hipoxemia o trayectos de agujas en personas que consumen drogas intravenosas.

La exploración neurológica requiere una valoración cuidadosa del estado mental. Las personas con delirio a menudo tienen una evolución fluctuante; por tanto, es posible que el diagnóstico pase desapercibido cuando se considera un solo punto temporal en la valoración. Para los pacientes con síntomas que empeoran por la tarde, la exploración sólo en los turnos matutinos brinda una tranquilidad engañosa.

La mayoría de los sujetos con delirio tienen nivel de consciencia que va de la hiperexcitación al letargo y al coma; esto es fácil de valorar. En un paciente con un nivel de consciencia relativamente normal, está indicada la detección de una deficiencia en la atención, ya que ésta es la marca neuropsicológica distintiva del delirio. La atención puede valorarse con el interrogatorio. El habla tangencial, el flujo fragmentado de ideas o la incapacidad para seguir órdenes complejas a menudo indican un problema en la atención. Existen pruebas neuropsicológicas formales para valorar la atención, pero una prueba sencilla de repetición anterógrada de dígitos es rápida y bastante sensible. Se pide al paciente que repita series cada vez más largas de dígitos, se comienza con una serie de dos números que se le mencionan al paciente a intervalos de un segundo. Los adultos sanos pueden repetir una serie de cinco a siete dígitos antes de equivocarse; la capacidad para cuatro dígitos o menos casi siempre indica una deficiencia de atención, a menos que haya barreras de audición o lenguaje, y muchos enfermos con delirio tienen capacidad para repetir tres o menos dígitos.

Las pruebas neuropsicológicas más formales pueden ser de gran utilidad para valorar al paciente con delirio, pero por lo general son demasiado engorrosas y dilatadas en los pacientes hospitalizados. Un estudio [*Mini Mental Status Examination* (MMSE)] sencillo brinda cierta información respecto a orientación, lenguaje y habilidades visuoespaciales **(cap. 25)**; sin embargo, el desempeño de algunas tareas en el MMSE como deletrear la palabra "mundo" hacia atrás o la sustracción seriada de dígitos, resultará alterada por las deficiencias de atención de los pacientes con delirio, lo que no son fiables.

El resto de la exploración neurológica se enfocará en identificar nuevas deficiencias neurológicas focales. Las apoplejías circunscritas o las lesiones expansivas aisladas raras veces son la causa del delirio, pero los pacientes con enfermedad cerebrovascular difusa subyacente o trastornos neurodegenerativos pueden no tener la capacidad para tolerar cognitivamente lesiones nuevas más o menos pequeñas. También se valoran signos adicionales de trastornos neurodegenerativos como parkinsonismo, que no sólo se observa en la enfermedad de Parkinson idiopática, sino también en otros trastornos demenciales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy y la parálisis supranuclear progresiva. La presentación de mioclono multifocal o asterixis en el examen motor es no específica pero suele indicar una causa metabólica o tóxica del delirio.

ETIOLOGÍA

Algunas causas se establecen con facilidad con el interrogatorio y exploración física minuciosos, en tanto que otras requieren la confirmación con estudios de laboratorio, estudios de imágenes u otras pruebas auxiliares. Un grupo extenso y diverso de lesiones puede causar delirio, y la causa en muchos pacientes suele ser multifactorial. En el **cuadro 24-2** se enuncian causas comunes.

Los fármacos prescritos, los de venta libre y los herbarios suelen desencadenar delirio. Los medicamentos con propiedades anticolinérgicas, los narcóticos y las benzodiacepinas son causa muy frecuente, pero casi cualquier compuesto puede desencadenar una disfunción cognitiva en un paciente predispuesto. Si bien un enfermo de edad avanzada con demencia premórbida puede presentar delirio al recibir una dosis relativamente pequeña de un medicamento, otros individuos menos susceptibles sólo presentan delirio con dosis muy elevadas del mismo medicamento. Esta observación resalta la importancia de correlacionar la cronología de los cambios recientes en los fármacos, lo que incluye dosis y formulación, con el inicio de la disfunción cognitiva.

En los pacientes más jóvenes, las drogas ilícitas y las toxinas son causas comunes de delirio. Además de las drogas más típicas, el aumento reciente en la disponibilidad de las llamadas drogas de club, como la metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), el hidroxibutirato gamma (*gamma-hydroxybutyrate,* GHB), "sales de baño", cannabis sintética y la cetamina tipo fenciclidina (PCP), han dado origen a un aumento de personas jóvenes que se presentan en estado de delirio en unidades de atención médica aguda **(cap. 447)**. Muchos fármacos de prescripción frecuente como los opiáceos orales y las benzodiacepinas en la actualidad a menudo son objeto de consumo excesivo y son fáciles de conseguir en las calles. El abuso alcohólico con altas concentraciones séricas produce confusión, pero es más común que la abstinencia de alcohol desencadene un delirio hiperactivo típico **(cap. 445)**. La abstinencia de alcohol y de benzodiacepinas habrá de considerarse en todos los casos de delirio, ya que hasta los pacientes que beben unas cuantas raciones de alcohol todos los días experimentarán síntomas de abstinencia relativamente graves al hospitalizarse.

Las anormalidades metabólicas como los trastornos electrolíticos del sodio, el calcio, el magnesio o la glucosa, causan delirio, y los trastornos leves desencadenan alteraciones cognitivas sustanciales en

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 24-2 Causas comunes de delirio

Toxinas
Fármacos prescritos: sobre todo los que tienen propiedades anticolinérgicas, los narcóticos y las benzodiacepinas
Drogas: intoxicación alcohólica y abstinencia de alcohol, opiáceos, éxtasis, LSD, GHB, PCP, cetamina, cocaína, "sales de baño", marihuana y sus formas sintéticas
Venenos: inhalantes, monóxido de carbono, etilenglicol, plaguicidas
Trastornos metabólicos
Alteraciones electrolíticas: hipopotasemia, hiperglucemia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
Hipotermia e hipertermia
Insuficiencia pulmonar: hipoxemia e hipercapnia
Insuficiencia hepática y encefalopatía hepática
Insuficiencia renal y uremia
Insuficiencia cardiaca
Deficiencias de vitaminas: B_{12}, tiamina, folato, niacina
Deshidratación y desnutrición
Anemia
Infecciones
Infecciones generalizadas: infecciones urinarias, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, septicemia
Infecciones del SNC: meningitis, encefalitis, absceso cerebral
Trastornos endocrinos
Hipertiroidismo, hipotiroidismo
Hiperparatiroidismo
Insuficiencia suprarrenal
Trastornos cerebrovasculares
Estados de hipoperfusión global
Encefalopatía hipertensiva
Accidentes cerebrovasculares isquémicos focales y hemorragias: sobre todo lesiones parietales y talámicas no dominantes
Trastornos autoinmunitarios
Vasculitis del SNC
Lupus cerebral
Síndromes paraneoplásicos neurológicos
Trastornos relacionados con convulsiones
Estado epiléptico no convulsivo
Convulsiones intermitentes con estados posteriores a crisis epiléptica prolongados
Trastornos neoplásicos
Metástasis difusas al cerebro
Gliomatosis cerebral
Meningitis carcinomatosa
Linfoma del SNC
Hospitalización
Delirio terminal

LSD, dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*); GHB, hidroxibutirato gamma; PCP, fenciclidina; SNC, sistema nervioso central.

individuos susceptibles. Otras causas metabólicas frecuentes incluyen insuficiencia hepática y renal; hipercapnia e hipoxemia; deficiencias vitamínicas de tiamina y B_{12}; trastornos autoinmunitarios que incluyen vasculitis del sistema nervioso central (SNC), y endocrinopatías que incluyen enfermedades tiroideas y suprarrenales.

La infección sistémica a menudo causa delirio, sobre todo en los ancianos. Una situación frecuente es el desarrollo de un deterioro cognitivo agudo en presencia de una infección urinaria en un paciente con demencia basal. La neumonía, infecciones cutáneas como la celulitis y la septicemia franca también causan delirio. Es probable que esta llamada encefalopatía séptica, observada a menudo en la ICU, se deba a la liberación de citocinas proinflamatorias y a sus efectos cerebrales difusos. Las infecciones del SNC, como meningitis, encefalitis y absceso, son causas menos frecuentes de delirio como los casos de encefalitis autoinmunitaria o paraneoplásica; sin embargo, en vista de las elevadas tasas de mortalidad vinculadas con estos trastornos cuando no se tratan pronto, los médicos siempre deben mantener un alto índice de sospecha.

En algunos individuos susceptibles, la exposición a un entorno desconocido de un hospital puede desencadenar delirio. Esta causa suele ocurrir como parte de un delirio multifactorial y habrá de considerarse un diagnóstico de exclusión después de investigar minuciosamente todas las demás causas. Muchos métodos de prevención primaria y tratamiento del delirio implican técnicas relativamente sencillas para abordar los aspectos del entorno de internamiento que producen más confusión.

Las causas cerebrovasculares suelen deberse a hipoperfusión global en el contexto de una hipotensión periférica por insuficiencia cardiaca, choque séptico, deshidratación o anemia. Las apoplejías focales en el lóbulo parietal derecho y el tálamo dorsal medial raras veces llevan a un estado de delirio. Una situación más frecuente implica un nuevo accidente cerebrovascular focal o hemorragia que produce confusión en un enfermo cuya reserva cerebral está reducida. En estos individuos, a veces es difícil distinguir entre la disfunción cognitiva resultante de una nueva lesión neurovascular en sí y el delirio debido a complicaciones infecciosas, metabólicas y farmacológicas que acompañan a la hospitalización después del accidente cerebrovascular.

Dado que suele observarse una fluctuación del delirio, se pueden pasar por alto las convulsiones intermitentes al considerar las posibles causas. Tanto el estado epiléptico no convulsivo, como las convulsiones focales o generales recurrentes seguidas de confusión después de una crisis epiléptica, pueden ocasionar delirio; el electroencefalograma sigue siendo indispensable para este diagnóstico. La actividad epiléptica que se disemina a partir de un foco eléctrico en una masa o infarto puede explicar una disfunción cognitiva global causada por lesiones relativamente pequeñas.

Es muy común que los pacientes experimenten delirio en las etapas finales de la vida en unidades de atención paliativa. Esta condición, a veces descrita como *inquietud terminal*, debe identificarse y tratarse de manera intensiva, ya que es una causa importante de malestar para el paciente y su familia al final de la vida de aquél. Cabe recordar que estos enfermos también sufren causas más comunes de delirio como las infecciones generalizadas.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

Un enfoque rentable para la valoración diagnóstica del delirio permite que los antecedentes y la exploración física sirvan de guía para realizar los estudios. Ningún algoritmo establecido para los estudios encajará en todos los enfermos delirantes dado el impresionante número de causas potenciales, pero en el **cuadro 24-3** se detalla un enfoque por pasos. Si en las primeras fases se identifica un factor desencadenante claro, como un medicamento nocivo, entonces se requieren escasos estudios adicionales. Sin embargo, si no se descubre alguna posible causa con la valoración inicial, habrá de iniciarse la búsqueda intensiva de una causa fundamental.

En todos los pacientes con delirio se deben realizar estudios de laboratorio básicos que incluyan biometría hemática completa, pruebas analíticas de electrólitos, así como de funcionamiento hepático y renal. En los enfermos de edad avanzada, es importante la detección de infecciones generalizadas, lo que incluye radiografías torácicas, examen general de orina y cultivo de orina, y posiblemente hemocultivos. En los individuos más jóvenes son apropiados los análisis de suero y orina en las primeras fases de la valoración diagnóstica para detectar medicamentos y sustancias tóxicas. Los estudios de laboratorio adicionales enfocados a otras causas autoinmunitarias, endocrinológicas, metabólicas e infecciosas, se reservarán para los pacientes en quienes el diagnóstico sigue siendo dudoso después de los primeros análisis.

Múltiples estudios han demostrado que las imágenes cerebrales en los pacientes con delirio no suelen ser de utilidad. Sin embargo, si la valoración inicial no revela algún diagnóstico, la mayoría de los clínicos recurren rápidamente a los estudios de imágenes del cerebro a fin de descartar causas estructurales. La CT (*computed tomography*) sin medio de contraste permite identificar masas grandes y hemorragias, pero sólo en escasa medida puede ayudar a identificar la causa del delirio. La capacidad de la MRI (*magnetic resonance imaging*) para identificar la mayor parte de las apoplejías isquémicas agudas y para brindar detalles neuroanatómicos que proporcionan indicios de posibles infecciones o trastornos inflamatorios, neurodegenerativos y neoplásicos, hace de es-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 24-3 Valoración paso a paso de un paciente con delirio

Valoración inicial
Interrogatorio con especial atención a fármacos (incluidos los de venta libre y los herbarios)
Exploración física general y examen neurológico
Biometría hemática completa
Estudios de electrólitos que incluyen calcio, magnesio, fósforo
Pruebas de funcionamiento hepático incluida albúmina
Pruebas de funcionamiento renal
Primera serie de evaluaciones adicionales guiadas por la valoración inicial
Detección de infecciones generalizadas
Examen y cultivo de orina
Radiografía torácica
Hemocultivos
Electrocardiograma
Gases en sangre arterial
Detección toxicológica en suero, orina o ambos (se lleva a cabo antes en personas jóvenes)
Estudios de imágenes del cerebro con MRI con difusión y gadolinio (preferido) o CT
Sospecha de infección del SNC: punción lumbar después de imágenes cerebrales
Sospecha de causas relacionadas con convulsiones: electroencefalograma (EEG) (si es alta la sospecha se llevará a cabo de inmediato)
Segunda serie de evaluaciones adicionales
Determinaciones de vitaminas: B_{12}, folato, tiamina
Estudios de laboratorio endocrinológicos: hormona estimulante de la tiroides y tiroxina libre; cortisol
Amoniaco en suero
Velocidad de eritrosedimentación
Estudios serológicos autoinmunitarios: anticuerpos antinucleares (ANA), concentraciones de complemento; p-ANCA, c-ANCA, considerar serología paraneoplásica
Estudios serológicos infecciosos: reagina de plasmina rápida; estudios serológicos micóticos y virales si es alta la sospecha; anticuerpo de VIH
Punción lumbar (si no se realizó ya)
MRI del cerebro con y sin gadolinio (si no se realizó ya)

p-ANCA, anticuerpo anticitoplasma neutrófilico perinuclear (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*); SNC, sistema nervioso central; CT, tomografía computarizada; MRI, imagen por resonancia magnética; c-ANCA, anticuerpo anticitoplasma neutrofílico citoplásmico (*cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody*).

te estudio la modalidad preferida. Puesto que es limitada la disponibilidad de las técnicas de MRI, en virtud de la rapidez de las imágenes, la cooperación del paciente y las contraindicaciones para la exposición magnética, muchos clínicos comienzan con la CT y proceden a la resonancia magnética nuclear cuando sigue sin determinarse la causa del delirio.

En todos los pacientes en quienes se sospecha infección del sistema nervioso central es necesario realizar una punción lumbar (LP) inmediatamente después de tomar las neuroimágenes apropiadas. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) también es de utilidad para identificar trastornos inflamatorios y neoplásicos. Por consiguiente, la LP se considerará en todo enfermo con delirio cuyos estudios de valoración resulten negativos. El EEG no desempeña una función sistemática en el estudio del delirio, pero sigue siendo de gran utilidad cuando se consideran causas relacionadas con convulsiones.

TRATAMIENTO

Delirio

El tratamiento del delirio comienza con la atención al factor desencadenante fundamental (p. ej., pacientes con infecciones generalizadas habrán de recibir antibióticos apropiados y se les corregirá con cautela los trastornos electrolíticos subyacentes). Estas medidas a menudo permiten la resolución rápida del delirio. La farmacoterapia empírica del delirio sólo sirve para prolongar el tiempo en que los pacientes permanecen en el estado de confusión y puede encubrir información diagnóstica de importancia.

Los métodos relativamente sencillos de atención de apoyo son muy eficaces para tratar a los enfermos con delirio. La reorientación por el personal de enfermería y la familia del paciente en combinación con relojes visibles, calendarios y ventanas orientadas al exterior, permite reducir la confusión. El aislamiento sensitivo se evita proporcionando gafas y dispositivos auditivos a los enfermos que lo requieran. La exacerbación vespertina progresiva de los síntomas puede abordarse en gran medida mediante la vigilancia de los ciclos de sueño y vigilia apropiados. Durante el día, una habitación bien iluminada habrá de acompañarse de actividades o ejercicios para prevenir las siestas. Por la noche, un entorno tranquilo y en penumbra con interrupciones limitadas por parte del personal permite el reposo apropiado. Estas intervenciones en el ciclo del sueño y vigilia son muy importantes en la unidad de cuidados intensivos, ya que la habitual actividad constante durante las 24 h suele provocar delirio. Se ha demostrado que el tratar de reproducir el entorno doméstico en la medida de lo posible ayuda al tratamiento e incluso a la prevención del delirio. Las visitas de amigos y familiares durante todo el día minimizan la ansiedad inherente al flujo constante de caras nuevas de personal y médicos. El permitir a los pacientes hospitalizados acceso a ropa de cama, prendas de vestir y objetos nocturnos familiares harán que el entorno hospitalario resulte menos extraño y por tanto menos confuso. Las medidas de enfermería estándar simples, como el mantener la nutrición adecuada y el estado volumétrico apropiado, así como el tratamiento de la incontinencia y de las escaras, también ayudarán a aliviar el malestar y la confusión resultante.

En algunos casos, los pacientes plantean una amenaza para su propia seguridad o la del personal, y se requiere tratamiento agudo. Las alarmas de cama y los asientos personales son más eficaces y mucho menos desorientadores que las sujeciones físicas. Se evitará la sedación farmacológica, pero cuando sea necesaria, se administran antipsicóticos típicos o atípicos en dosis muy bajas, según se requiera y esto resulta eficaz; sin embargo, hay poca evidencia de que estos fármacos sean efectivos en el delirio, por lo que deben reservarse para pacientes que muestran agitación intensa y probabilidad significativa de dañarse a ellos mismos o al personal. La relación reciente del uso de antipsicóticos en el anciano con aumento en la tasa de mortalidad resalta la importancia de su empleo prudente y sólo como último recurso. Las benzodiacepinas a menudo agravan la confusión por sus propiedades sedantes. Aunque muchos médicos todavía utilizan benzodiacepinas en el tratamiento de la confusión aguda, su empleo debe limitarse a los casos en los que el delirio se debe a la abstinencia alcohólica o de benzodiacepinas.

PREVENCIÓN

El desarrollo de una estrategia efectiva para prevenir el delirio en los pacientes hospitalizados, reviste gran importancia por la elevada morbilidad vinculada con el delirio y el enorme aumento que causa en los costos de atención a la salud. El primer paso es la identificación exitosa de las personas con riesgo alto, seguido por el inicio de las intervenciones apropiadas. Son efectivos los protocolos estandarizados sencillos usados para controlar los factores de riesgo para delirio, que incluyen inversión del ciclo sueño-vigilia, inmovilidad, daño visual, daño auditivo, privación de sueño y deshidratación. No se ha demostrado de manera definitiva la efectividad de fármacos específicos para prevenir el delirio, incluidos estudios con inhibidores de la colinesterasa y medicamentos antipsicóticos. La melatonina y su agonista ramelteón han tenido resultados alentadores en pequeños estudios preliminares. Estudios recientes en la ICU se han enfocado en la identificación de sedantes, como la dexmedetomidina, que tengan menor probabilidad de causar delirio en pacientes graves, y en el desarrollo de protocolos para despertares diarios en los que las infusiones de los fármacos sedantes se interrumpen y el personal reorienta al paciente. Todos los hospitales y sistemas de salud deben trabajar para disminuir la incidencia del delirio, así como para identificar y tratar pronto el trastorno cuando ocurre.

LECTURAS ADICIONALES

Constantin JM *et al.*: Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Anaesth Crit Care Pain Med 35:7, 2016.

Hatta K *et al.*: Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial. JAMA Psychiatry 71:397, 2014.

Neufeld KJ *et al.*: Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: A systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 64:705, 2016.

Biblioteca Médica Virtual

25 Demencia

William W. Seeley, Bruce L. Miller

La demencia, un síndrome de innumerables causas, afecta a >5 millones de estadounidenses y el costo anual total de atención de la salud excede los $250 000 millones de dólares cada año. Se ha definido como el deterioro adquirido de las capacidades cognitivas que impide la realización adecuada de las actividades de la vida cotidiana. La memoria episódica, es decir, la capacidad de recordar sucesos específicos en tiempo y lugar, es la función cognitiva que se pierde con más frecuencia; 10% de personas >70 años y 20-40% >85 años tienen pérdida de memoria identificable en términos clínicos. Además de la memoria, la demencia puede minar otras facultades mentales, como las habilidades de lenguaje, visuoespaciales, praxis, cálculo, juicio y resolución de problemas. En muchos tipos de demencia también se identifican déficits neuropsiquiátricos y sociales, que se manifiestan como depresión, apatía, ansiedad, alucinaciones, delirios, agitación, insomnio, alteraciones del sueño, compulsiones o desinhibición. La evolución clínica puede progresar en forma lenta como en la *enfermedad de Alzheimer* (AD), permanecer estática como en la encefalopatía anóxica, o bien, fluctuar día con día o minuto a minuto, como en la *demencia por cuerpos de Lewy*. Muchos pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*), la forma más prevalente de demencia, empiezan con deterioro de la memoria episódica, aunque en otras demencias, como la *demencia frontotemporal*, la pérdida de la memoria no es una característica de presentación. **Los trastornos cerebrales focales se describen en el capítulo 26 y se ilustran en un acervo en video en el capítulo V2; se incluyen descripciones detalladas de la AD en el capítulo 423; la demencia frontotemporal y los trastornos relacionados se describen en el capítulo 424; la demencia vascular, en el capítulo 425; la demencia con cuerpos de Lewis, en el capítulo 426; la enfermedad de Huntington (HD), en el capítulo 428; y las enfermedades por priones, en el capítulo 430.**

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LAS DEMENCIAS

Los síndromes de demencia se producen por alteraciones de extensas redes neuronales específicas; el sitio y la intensidad de las pérdidas sinápticas y neuronales se combinan para generar el cuadro clínico **(cap. 26)**. El comportamiento, los estados de ánimo y la atención son modulados por vías noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas ascendentes, en tanto que las señales colinérgicas son indispensables para las funciones de la atención y de la memoria. Las demencias difieren en los déficits relativos de neurotransmisores; de forma que el diagnóstico exacto marca las pautas para el tratamiento farmacológico apropiado.

La AD comienza en la región entorrinal del lóbulo temporal medial, se propaga al hipocampo y después a la neocorteza parietal y temporal lateral y posterior; a la larga ocasiona una mayor degeneración neuronal. La *demencia de tipo vascular* se asocia a un daño focalizado en un entramado variable de regiones corticales y subcorticales o haces de materia blanca que desconecta los nodos dentro de las redes de distribución. De acuerdo con la anatomía, la AD suele presentarse con pérdida de la memoria episódica, acompañada más tarde de afasia, pérdida de las funciones ejecutivas o problemas de desorientación espacial. Por el contrario, es menos probable que las demencias que comienzan en las regiones frontal o subcortical, como la *demencia frontotemporal* (FTD, *frontotemporal dementia*) o la *enfermedad de Huntington* (HD, *Huntington's disease*), comiencen con problemas de la memoria, y más probable que se manifiesten con dificultades en el juicio, el estado de ánimo, el control ejecutivo, el movimiento y el comportamiento.

Las lesiones de las vías frontoestriales[1] producen alteraciones conductuales previsibles y específicas. La corteza prefrontal dorsolateral establece conexiones con la banda central del núcleo caudado. Las lesiones de este último y la corteza prefrontral dorsolateral, o vías de materia blanca de conexión, causan pérdida de las funciones ejecutivas, que se manifiesta como desorganización y falta de planificación, menor flexibilidad cognitiva y deterioro de la memoria de trabajo. La corteza orbitofrontal lateral establece conexiones con la porción ventromedial del núcleo caudado. Las lesiones en la corteza orbitofrontal ocasionan impulsividad, distracción y desinhibición. La corteza anterior del cíngulo y la corteza prefrontal medial adyacente envían proyecciones neuronales hacia el núcleo accumbens, y la interrupción de este sistema produce apatía, pobreza del habla, bloqueo emocional e incluso mutismo acinético. Todos los sistemas corticoestriatales también incluyen proyecciones organizadas topográficamente, que envían proyecciones al globo pálido y el tálamo, y el daño de estas estructuras subcorticales puede también reproducir el síndrome clínico de lesión cortical o del cuerpo estriado.

[1] Contenidos estriados de núcleos caudado/lenticular/acumbens.

CAUSAS DE DEMENCIA

El mayor factor de riesgo de demencia es el envejecimiento. La prevalencia de la amnesia incapacitante aumenta con cada década >50 años, y por lo general se asocia a cambios microscópicos de AD en la autopsia. Sin embargo, algunos ancianos tienen intacta la función de la memoria y ninguna evidencia de demencia clínicamente importante. Sigue siendo motivo de controversia si la demencia es una consecuencia inevitable del envejecimiento normal.

Las diversas causas de demencia se muestran en el **cuadro 25-1**. La frecuencia de cada entidad depende del grupo de edad en estudio, el acceso del grupo a la atención médica, el país de origen y tal vez los antecedentes

CUADRO 25-1 Diagnóstico diferencial de demencia

Causas más frecuentes de demencia	
Enfermedad de Alzheimer	Alcoholismo[a]
Demencia vascular	Espectro PDD/LBD
Múltiples infartos	Intoxicación por drogas/fármacos[a]
Enfermedad difusa de materia blanca (síndrome de Binswanger)	
Causas menos frecuentes de demencia	
Deficiencias de vitaminas	Trastornos tóxicos
Tiamina (B_1): Encefalopatía de Wernicke	Intoxicación por drogas, fármacos y narcóticos[a]
B_{12} (degeneración combinada subaguda)[a]	Intoxicación por metales pesados[a]
Ácido nicotínico (pelagra)[a]	Toxinas orgánicas
Insuficiencia endocrina y de otros órganos	Cuadros psiquiátricos
Hipotiroidismo[a]	Depresión (pseudodemencia)[a]
Síndrome de insuficiencia suprarrenal y de Cushing	Esquizofrenia[a]
Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo[a]	Reacción de conversión[a]
Insuficiencia renal[a]	Trastornos degenerativos
Insuficiencia hepática[a]	Enfermedad de Huntington
Insuficiencia pulmonar[a]	Atrofia de sistemas múltiples
Infecciones crónicas	Ataxias hereditarias (algunas formas)
Por VIH	Espectro de degeneración lobular frontotemporal
Neurosífilis[a]	Esclerosis múltiple
Papovavirus (virus de JC) (leucoencefalopatía multifocal progresiva)	Síndrome de Down del adulto con enfermedad de Alzheimer
Tuberculosis, micosis y enfermedades por protozoos[a]	Complejo ALS/parkinsonismo/demencia de Guam
Enfermedad de Whipple[a]	Enfermedades por priones (de Creutzfeldt-Jakob y Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
Traumatismo craneoencefálico y lesión cerebral difusa	Diversas
Encefalopatía traumática crónica	Sarcoidosis[a]
Hematoma subdural crónico[a]	Vasculitis[a]
Estado ulterior a anoxia	CADASIL, etc.
Estado ulterior a encefalitis	Porfiria intermitente aguda[a]
Hidrocefalia normotensa[a]	Epilepsia no convulsiva recurrente[a]
Hipotensión intracraneal	Otros trastornos en niños o adolescentes
Neoplasias	Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa
Tumor cerebral primario[a]	Panencefalitis esclerosante subaguda
Metástasis de tumor cerebral[a]	Trastornos metabólicos (como enfermedades de Wilson y Leigh, leucodistrofias, enfermedades de depósito de lípidos y mutaciones mitocondriales)
Encefalitis límbica paraneoplásica/autoinmunitaria	

[a] Demencia potencialmente reversible.

ALS, esclerosis lateral amiotrófica; CADASIL, arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; LBD, enfermedad con cuerpos de Lewy; PDD, demencia de enfermedad de Parkinson.

Biblioteca Médica Virtual

raciales o étnicos. En países del hemisferio occidental la causa más común de demencia es la AD y compone más de la mitad de todos los casos. Ocupan el segundo lugar como causa de demencia las enfermedades vasculares, y son en particular frecuentes en ancianos o en poblaciones con escaso acceso a la atención médica, que no reciben el tratamiento adecuado para sus factores de riesgo vascular. A menudo, el daño cerebral de origen vascular se combina con otros trastornos neurodegenerativos, por lo que es difícil, incluso para el neuropatólogo, calcular la contribución de la enfermedad cerebrovascular al trastorno cognitivo en un sujeto particular. Son frecuentes las demencias que surgen con la enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson's disease*) y pueden desarrollarse años después del inicio de un cuadro parkinsoniano, como se observa en el caso de la demencia por PD (PDD, *PD-related dementia*) o aparecen de manera simultánea con el síndrome motor o antes de él, como en caso de la demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*). En personas <65 años, la FTD compite con AD como la causa más común de demencia. Entre las causas importantes y a menudo tratables de demencia están las intoxicaciones crónicas, como las que surgen por el consumo de alcohol o fármacos que se obtienen con receta. Otros trastornos incluidos en el cuadro 25-1 son poco frecuentes, pero son importantes porque muchos son reversibles. La clasificación de las demencias reversibles e irreversibles es una estrategia útil en el diagnóstico diferencial. Cuando se cuente con tratamientos eficaces para dichos trastornos neurodegenerativos, esta dicotomía será obsoleta.

En un estudio de 1 000 personas que acudieron a una clínica de trastornos de la memoria, 19% tuvo una causa potencialmente reversible de deterioro cognitivo, y 23%, una entidad concomitante que también podía ser reversible y que podía haber contribuido al deterioro del enfermo. Las tres entidades más frecuentes que podían ser reversibles fueron la depresión, la hidrocefalia con presión normal y el alcoholismo; en todo paciente también deben considerarse los efectos secundarios de fármacos (cuadro 25-1).

La pequeña disminución acumulada de la memoria episódica es una parte común del envejecimiento. Dicha experiencia frustrante, a menudo motivo de broma y humor, suele denominarse *olvido benigno del anciano*. El calificativo *benigno* denota que no es tan progresiva ni grave que deteriore mucho las actividades y funciones satisfactorias y productivas de la vida diaria, aunque es difícil hacer una diferencia entre la pérdida benigna de la memoria y la de mayor intensidad. A los 85 años de edad, el sujeto promedio puede aprender y recordar cerca de la mitad de elementos (p. ej., las palabras de una lista) que las que memorizaría a los 18 años. Suele conocerse como *deficiencia cognitiva leve* (MCI, *mild cognitive impairment*) al problema cognitivo medible que no altera mucho las actividades de la vida diaria. Entre los factores que preceden la progresión de MCI a AD están un déficit importante de la memoria, antecedentes familiares de demencia, presencia de un alelo de la apolipoproteína ε4 (Apo ε4), disminución del hipocampo y un signo similar a la AD de atrofia cortical, reducción de los niveles de Aβ en líquido cefalorraquídeo, aumento de la proteína tau o evidencia de acumulación de amiloide cerebral en la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*).

Las principales demencias degenerativas son AD, DLB, FTD y trastornos relacionados, como HD y enfermedades inducidas por priones como la de Creutzfeldt-Jakob (CJD, *Creutzfeldt-Jakob disease*). Tales trastornos se acompañan de la agregación anormal de alguna proteína específica: $A\beta_{42}$ y tau en AD; sinucleína α en DLB; tau, proteína de unión de DNA TAR de 43 kDa (TDP-43) o *fusionada* en el sarcoma (FUS) en FTD; huntingtina en HD, y proteína inducida por priones con plegamiento erróneo (PrP^{sc}) en CJD **(cuadro 25-2)**.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Demencias

El médico debe conceder prioridad a tres puntos importantes: 1) ¿Cuál es el diagnóstico más preciso?; 2) ¿Qué componente de la demencia es tratable o reversible?; 3) ¿El médico puede aliviar la carga pesada que soportan los familiares o cuidadores? En el **cuadro 25-3** se muestra un resumen de las estrategias para abordar la demencia. Las principales demencias degenerativas se pueden diferenciar por sus manifestaciones iniciales, por sus hallazgos neuropsicológicos, neuropsiquiátricos y neurológicos, y por las características en las neuroimágenes **(cuadro 25-4)**.

ANAMNESIS

La anamnesis debe centrarse en el inicio, duración y tiempo de evolución. La confusión aguda o subaguda puede deberse a delirio **(cap. 24)** y debe llevar a buscar intoxicación, infección o alteración metabólica. Es probable que el anciano con amnesia que evoluciona en forma lenta en el transcurso de los años tenga AD. Casi 75% de las personas con AD inician con olvidos, pero otros síntomas tempranos son dificultad para manejar el dinero, conducir vehículos, ir de compras, seguir instrucciones, aprender palabras nuevas u orientarse en los espacios. Los cambios de personalidad, la desinhibición y el aumento de peso o el consumo compulsivo de alimentos sugieren FTD, no AD. La FTD también es sugerida por apatía prominente, compulsividad, pérdida de la empatía con los demás o pérdida progresiva de la fluidez del lenguaje o de comprensión de una sola palabra con conservación relativa de la memoria y de la capacidad visuoespacial. Se puede pensar en DLB en caso de alucinaciones visuales tempranas; parkinsonismo; predisposición inmediata al delirio o hipersensibilidad a antipsicóticos; trastorno de la conducta por sueño REM (RBD, que es la pérdida de la parálisis de músculo estriado durante los sueños), o el síndrome de Capgras, la idea delirante de que una persona conocida ha sido sustituida por un impostor.

El antecedente de apoplejía con evolución irregular y gradual sugiere demencia de origen vascular, que suele aparecer en el marco de hipertensión, fibrilación auricular, vasculopatía periférica y diabetes. En personas con enfermedad cerebrovascular es difícil saber si la demencia proviene de AD, una enfermedad vascular o una mezcla de dos de los muchos factores de riesgo de demencia de origen vascular, como diabetes, hipercolesterolemia, aumento de la homocisteina, poco ejercicio, y que también son factores de riesgo de AD. Además, muchos pacientes con contribución vascular importante a su demencia carecen del antecedente de deterioro gradual. La evolución rápida con rigidez motora y movimientos mioclónicos sugiere CJD **(cap. 430)**. Las convulsiones pueden denotar la aparición de apoplejías o una neoplasia, pero también aparecen en la AD, en particular cuando inicia a temprana edad. Los trastornos de la marcha son frecuentes en la demencia de origen vascular, en PD/DLB o la hidrocefalia normotensa (NPH, *normal-pressure hydrocephalus*). El antecedente de conductas sexuales de alto riesgo o consumo de drogas intravenosas debe propiciar la búsqueda de infecciones del sistema nervioso central, en particular VIH o sífilis. El antecedente de traumatismo craneoencefálico recurrente puede indicar hematoma subdural crónico, encefalopatía traumática crónica (demencia progresiva que se describe en personas que participan en deportes de contacto, como boxeadores y jugadores de fútbol americano),

CUADRO 25-2 Bases moleculares de la demencia degenerativa

DEMENCIA	BASE MOLECULAR	GENES Y CROMOSOMA CAUSALES	GENES DE SUSCEPTIBILIDAD	CUADRO PATOLÓGICO
AD	Aβ/tau	*APP* (21), PS-1 (14), PS-2 (1) (menos de 2% de los casos portan estas mutaciones, más a menudo en PS-1)	*Apo ε4* (19)	Placas de amiloide, ovillos neurofibrilares y cúmulos de neurópilo
FTD	Tau	Mutaciones en el intrón y exón *MAPT* (17) (casi 10% de los casos familiares)	Haplotipos H1 *MAPT*	Inclusiones neuronales y gliales tau de morfología y distribución variables
	TDP-43	*GRN* (10% de los casos familiares), *C9ORF72* (20–30% de los casos familiares), *VCP* poco común, *TARDBP* muy poco común		Inclusiones neuronales y gliales TDP-43, de morfología y distribución variables
	FUS	*FUS* muy poco común		Inclusiones neuronales y gliales FUS de morfología y distribución variables
DLB	Sinucleína α	*SNCA* (4) muy poco común	Se desconoce	Inclusiones neuronales de α-sinucleina (cuerpos de Lewy)
CJD	PrP^{sc}	*PRNP* (20) (hasta 15% de los pacientes portan estas mutaciones dominantes	Homozigocidad del codón 129 respecto a metionina o valina	Depl codón 12PrP^{sc}, espongiosis panlaminar

AD, enfermedad de Alzheimer; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; DLB, demencia con cuerpos de Lewy; FTD, demencia frontotemporal.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 25-3 Valoración del paciente con demencia

VALORACIÓN DE RUTINA	PRUEBAS OPCIONALES ESPECIALIZADAS	PRUEBAS QUE PUEDEN SER ÚTILES
Anamnesis	Test psicométricos	EEG
Exploración física	Radiografías de tórax	Función paratiroidea
Pruebas de laboratorio	Punción lumbar	Función suprarrenal
Función tiroidea (TSH)	Función hepática	Metales pesados en orina
Vitamina B_{12}	Función renal	Velocidad de eritrosedimentación
Biometría hemática	Detección en busca de toxinas en orina	Angiograma
Electrólitos	VIH	Biopsia de cerebro
CT/MRI	Apolipoproteína E	SPECT
	RPR o VDRL	PET
		Detección de autoanticuerpos
Categorías diagnósticas		
CAUSAS REVERSIBLES	**DEMENCIAS IRREVERSIBLES/ DEGENERATIVAS**	**TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS**
Ejemplos	Ejemplos	Depresión
Hipotiroidismo	Enfermedad de Alzheimer	Esquizofrenia
Deficiencia de tiamina	Demencia frontotemporal	Reacción de conversión
Deficiencia de vitamina B_{12}	Enfermedad de Huntington	
Hidrocefalia normotensa	Demencia con cuerpos de Lewy	
Hematoma subdural	Demencias de tipo vascular	
Infección crónica	Leucoencefalopatías	
Tumor cerebral	Enfermedad de Parkinson	
Intoxicación medicamentosa		
Encefalopatía autoinmunitaria		
Trastornos coexistentes tratables		
	Depresión	Agitación
	Convulsiones	"Agotamiento" del cuidador
	Insomnio	Efectos secundarios de fármacos

CT, tomografía computarizada; EEG, electroencefalograma; MRI, imagen por resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; RBC, eritrocitos; RPR, reagina plasmática rápida (prueba); SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único; TSH, hormona estimulante de la tiroides; VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), prueba para determinar sífilis.

hipotensión intracraneal o NPH. El inicio subagudo de amnesia grave y psicosis con incremento de la señal en las regiones mediales del lóbulo temporal en las imágenes obtenidas por MRI con ponderación en T2 en el estudio FLAIR (recuperación de la inversión atenuada del líquido) despierta la sospecha de encefalitis límbica paraneoplásica, en particular en fumadores empedernidos u otros individuos en riesgo de cáncer. Las enfermedades autoinmunitarias relacionadas, como la encefalopatía mediada por anticuerpos contra los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), o los conductos de potasio controlados por voltaje (VGKC, *voltaje-gated potassium channel*) pueden manifestarse con imágenes y tiempo de evolución similares con o sin manifestaciones motoras características como la miocimia (anticuerpos contra VGKC) y crisis distónicas faciobraquiales (anticuerpos contra NMDA) **(cap. 90)**. El alcoholismo genera el riesgo de desnutrición y deficiencia de tiamina. La dieta vegetariana estricta, la enteritis por radiación, la diátesis autoinmunitaria, el antecedente remoto de cirugía gástrica y el tratamiento antihistamínico crónico para dispepsia o reflujo gastroesofágico pueden predisponer a deficiencia de vitamina B_{12}. Algunas actividades como trabajar en fábricas de acumuladores o sustancias químicas pudieran indicar intoxicación por metales pesados. La revisión cuidadosa del consumo de fármacos, en particular de sedantes y analgésicos, permite identificar la posibilidad de intoxicación medicamentosa crónica. En la HD y en las formas familiares de AD, FTD, DLB o trastornos inducidos por priones se detecta el antecedente familiar dominante autosómico. El antecedente de trastornos del estado de ánimo, fallecimiento reciente de un ser querido o signos de depresión como insomnio o pérdida de peso sugiere deficiencias cognitivas vinculadas con la depresión.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y NEUROLÓGICA

Para documentar la demencia es esencial una exploración general y neurológica exhaustiva en busca de otros signos de afectación del sistema nervioso y de indicios que sugieran la presencia de una enfermedad sistémica que pudiera causar el deterioro cognitivo. La enfermedad de Alzheimer típica afecta los sistemas motores sólo en etapas ulteriores de su evolución. A diferencia de ello, los sujetos con FTD suelen presentar rigidez axial, parálisis de la mirada supranuclear o una enfermedad de motoneurona que recuerda la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*). En la DLB, los primeros síntomas pueden ser los del síndrome parkinsoniano de inicio reciente (temblor en reposo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, marcha en pasos cortos rápida e inclinada hacia delante), pero suele comenzar con alucinaciones visuales o demencia. Años o incluso décadas antes de que ocurra parkinsonismo o demencia, pueden observarse manifestaciones atribuibles a la zona inferior del tronco del encéfalo (RBD), enfermedades gastrointestinales o alteraciones del sistema autónomo. Entre los componentes del síndrome corticobasal (CBS, *corticobasal syndrome*) están acinesia asimétrica, rigidez, distonía, movimientos mioclónicos, fenómeno de miembro ajeno, signos piramidales y déficit atribuible a la corteza prefrontal, como afasia no fluida con o sin afectación motora del lenguaje, disfunción ejecutiva, apraxia y trastornos conductuales. La parálisis supranuclear progresiva (PSP, *progressive supranuclear palsy*) se acompaña de caídas repetidas e inexplicables, rigidez axial, disfagia y déficit de la mirada vertical. Se puede pensar en CJD en caso de rigidez difusa, un estado de mutismo acinético y, entre otros signos sobresalientes, mioclono sensible al sentido de alerta.

CUADRO 25-4 Diferenciación clínica de las principales demencias

ENFERMEDAD	SÍNTOMA INICIAL	ESTADO MENTAL	TRASTORNO NEUROPSIQUIÁTRICO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	ESTUDIOS DE IMAGEN
AD	Amnesia	Pérdida de memoria episódica	Irritabilidad, ansiedad, depresión	Al inicio normal	Atrofia de corteza entorrinal y de hipocampo
FTD	Apatía; deficiencia del juicio/ introspección; lenguaje/habla; incremento de oralidad	Frontal/ejecutiva, lenguaje; respeta la habilidad para dibujar	Apatía, desinhibición, comer en exceso, compulsividad	Puede haber parálisis de la mirada vertical, rigidez axial, distonía, mano ajena o MND	Atrofia frontal, insular, temporal o ambas; casi siempre respeta el lóbulo parietal posterior
DLB	Alucinaciones visuales, trastorno del sueño REM, delirio, síndrome de Capgras, parkinsonismo	Frontal/ejecutivo dibujar; respeta la memoria; facilidad para el delirio	Alucinaciones visuales, depresión, trastornos del sueño, delirios	Parkinsonismo	Atrofia parietal posterior; del hipocampo afecta mayor volumen que en AD
CJD	Demencia, alteraciones del ánimo, ansiedad y cinetosis	Variables, frontal/ejecutivas, cortical focal, memoria	Depresión, ansiedad, psicosis en algunos	Mioclono, rigidez, parkinsonismo	Hiperintensidad "en cinta" cortical, ganglios basales o tálamo en MRI de difusión/FLAIR
Vascular	Con frecuencia repentina, pero no siempre; variable, apatía, caídas, debilidad focal	Frontal/ejecutiva, disminución de las funciones cognitivas; puede quedar indemne la memoria	Apatía, delirios, ansiedad	Por lo común disminución motora, espasticidad; puede ser normal	Infartos corticales, subcorticales o en ambos sitios; enfermedad confluyente de sustancia blanca

AD, enfermedad de Alzheimer; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; DLB, demencia por cuerpos de Lewy; FLAIR, recuperación de inversión atenuada por líquido; FTD, demencia frontotemporal; MND, enfermedad de motoneurona; MRI, imagen por resonancia magnética; REM, movimiento ocular rápido.

Biblioteca Médica Virtual

La hemiparesia u otros déficits neurológicos focales sugieren demencia de tipo vascular o un tumor cerebral. La demencia con una mielopatía y una neuropatía periférica sugiere deficiencia de vitamina B_{12}. La neuropatía periférica podría indicar también la presencia de otra deficiencia de vitaminas, intoxicación por metales pesados, disfunción tiroidea, enfermedad de Lyme o vasculitis. Manifestaciones que sugieren hipotiroidismo son piel fría y seca, alopecia y bradicardia. La confusión fluctuante que se acompaña de movimientos estereotípicos repetitivos puede señalar crisis límbicas, temporales o frontales en evolución. En el anciano, la deficiencia auditiva o visual puede causar confusión y desorientación interpretadas de manera errónea como demencia. Sin embargo, la hipoacusia bilateral neurosensitiva profunda en un paciente joven con talla baja o miopatía, debe despertar la sospecha de enfermedad mitocondrial.

EXAMEN COGNITIVO Y NEUROPSIQUIÁTRICO

Los instrumentos de detección rápida como el Mini Examen del Estado Mental (MMSE, *Mini-Mental State Examination*), el *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) y el *Cognistat* sirven para detectar y vigilar la progresión de la demencia. Ninguna de estas pruebas es muy sensible para la detección temprana de la demencia ni discrimina entre los síndromes de demencia. El MMSE es una prueba de función cognitiva de 30 puntos, cada uno con una respuesta correcta que se califica con 1. Incluye pruebas en áreas de: orientación (p. ej., identificar la estación/fecha/mes/año/piso/hospital/ciudad/estado/país); registro (p. ej., nombrar tres objetos); recordar (p. ej., recordar los mismos tres objetos 5 min más tarde); y lenguaje (p. ej., nombrar y repetir la palabra lápiz; repetir frases que incluyen la condición "si" o conjunciones adversativas; seguir indicaciones en tres pasos; obedecer una orden escrita y escribir una oración y copiar un dibujo). En muchas personas con MCI y otras con AD clínicamente evidente, las pruebas pueden ser normales y se necesitará una serie de test neuropsicológicos más difíciles y extensos. Si hay duda del origen del síndrome de demencia, habrá que realizar una valoración especialmente "personalizada" que incluya tareas de memoria de trabajo y episódica, función ejecutiva, lenguaje y capacidades visuoespaciales y perceptivas. En la enfermedad de Alzheimer, los primeros déficits abarcan la memoria episódica, la generación de categorías ("nombre el mayor número de animales que pueda en 1 min") y la capacidad visuoconstructiva. En general, las primeras anomalías neuropsicológicas detectadas son las alteraciones en la memoria verbal o episódica visual, y las tareas que obligan al paciente a recordar una lista larga de palabras o una serie de imágenes después de una espera predeterminada demostrarán déficit en muchos enfermos. En la FTD, los primeros déficit en las pruebas cognitivas comprenden el control ejecutivo o la función del lenguaje (hablar o nombrar), pero en algunas personas no se observará ninguno de estos hallazgos, a pesar de haber déficit emocionales y sociales profundos. Los pacientes con DLB o PDD tienen déficits más graves en la función visuoespacial, pero mejores en las tareas de memoria episódica que los sujetos con AD. Los individuos con demencia de tipo vascular suelen mostrar una mezcla de déficit ejecutivos y visuoespaciales, y tienen disminución psicomotora importante. En el delirio, las alteraciones más sobresalientes abarcan la atención, la memoria de trabajo y la función ejecutiva, lo cual dificulta valorar otros dominios cognitivos y a menudo no aportan información útil.

También se realiza una valoración funcional que ayude al médico a establecer la trascendencia que día a día tiene el trastorno en la memoria del sujeto, asuntos de la comunidad, distracciones, juicios de valor, vestido y el consumo de alimentos. Si se conocen las habilidades funcionales del paciente, el médico y la familia podrán organizar una estrategia terapéutica.

La valoración neuropsiquiátrica es importante en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. En las primeras fases de AD, los cambios psiquiátricos más importantes son las manifestaciones depresivas leves, retraimiento social e irritabilidad o ansiedad, pero, en general, las personas conservan sus buenos modales en la etapa media o ulterior, cuando pueden surgir ideas delirantes, agitación y trastornos del sueño. En la FTD, hay cambios impresionantes de la personalidad, como apatía, consumo excesivo de alimentos, compulsiones, anhedonia, euforia y pérdida de la empatía, que son tempranos y frecuentes. La DLB se acompaña de alucinaciones visuales, ideas delirantes y somnolencia diurna excesiva. Se observan fluctuaciones impresionantes no sólo en la cognición, sino también en el despertar. La demencia vascular puede manifestarse con síntomas psiquiátricos como depresión, ansiedad, ideas delirantes, desinhibición o apatía.

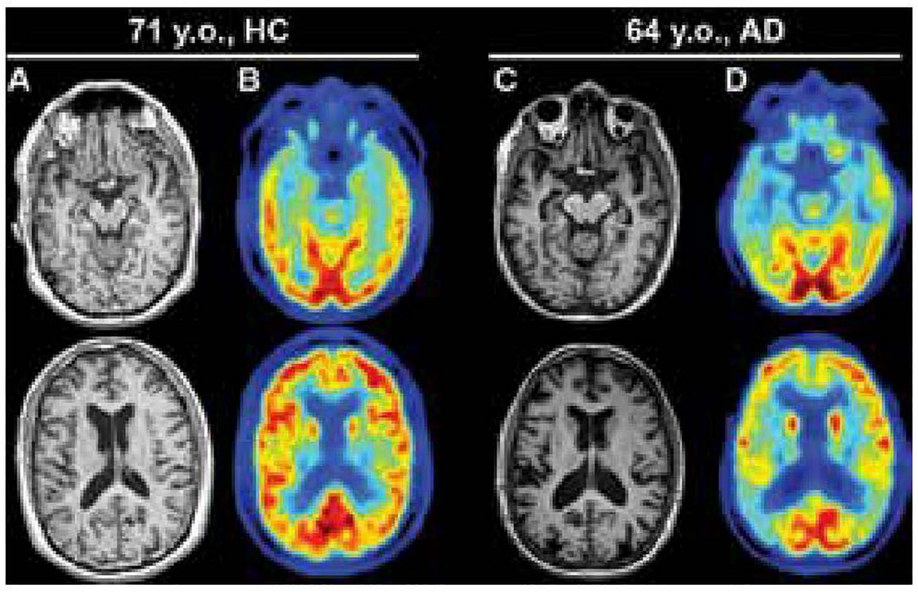


FIGURA 25-1 Enfermedad de Alzheimer (AD). MRI nuclear con ponderación en T1, axiales, de una persona sana de 71 años de edad (***A***) y de una persona de 64 años de edad con AD (***C***). Obsérvese la reducción del volumen del lóbulo temporal medial en la persona con AD. La CT por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa de los mismos pacientes (***B*** y ***D***) muestran disminución del metabolismo de glucosa en las regiones temporoparietales posteriores en ambos lados en el caso de enfermedad de Alzheimer, un dato típico de esta alteración. HC, testigo sano. *(Imágenes cortesía de Gil Rabinovici, University of California, San Francisco and William Jagust, University of California, Berkeley.)*

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Elegir las pruebas de laboratorio para valorar a un sujeto con demencia es una tarea compleja y debe adaptarse a cada paciente. El médico debe recurrir a todos los medios para no pasar por alto una causa reversible o tratable, aunque es frecuente que haya varias causas tratables. Por tal razón, deben incluirse múltiples estudios, cada uno de los cuales tiene un índice pequeño de confirmación. Es difícil valorar la rentabilidad, y muchos algoritmos de detección para la demencia no recomiendan pruebas múltiples. Sin embargo, incluso si una prueba tiene una tasa positiva de 1 a 2%, es mejor realizarla que pasar por alto una causa tratable de demencia. El cuadro 25-3 enumera muchos de los métodos de detección de la demencia. En Estados Unidos, la *American Academy of Neurology* recomienda biometría hemática completa, electrólitos, la medición sistemática de la función tiroidea y renal, la concentración de vitamina B_{12} y neuroimágenes (CT o MRI).

Los estudios de imagen, en especial MRI, permiten descartar neoplasias primarias o metastásicas, localizar áreas de infarto e inflamación, detectar hematomas subdurales y sugieren la presencia de NPH o enfermedad de la materia blanca. También ayudan a definir un área de atrofia regional. La presencia de atrofia del hipocampo, además de atrofia cortical posterior predominante, respaldan el diagnóstico de AD **(fig. 25-1)**. La atrofia focal frontal, insular o temporal anterior sugiere FTD **(cap. 424)**. La DLB suele tener atrofia menos notable, con mayor afectación de la amígdala que del hipocampo. En la CJD, la MRI de difusión ponderada revela difusión restringida dentro de la franja cortical y ganglios basales en la mayoría de los pacientes. Las anomalías extensas de la materia blanca guardan relación con una causa vascular de la demencia **(fig. 25-2)**. La hidrocefalia comunicante con borradura del



FIGURA 25-2 Enfermedad difusa de la materia blanca. La imagen por MRI con recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) a través de los ventrículos revela múltiples áreas de hiperintensidad (*flechas*) que involucra la materia blanca periventricular, así como la corona radiada y el cuerpo estriado. Aunque se observa en algunos individuos con estado cognitivo normal, este aspecto es más pronunciado en personas con demencia de causa vascular.

Biblioteca Médica Virtual

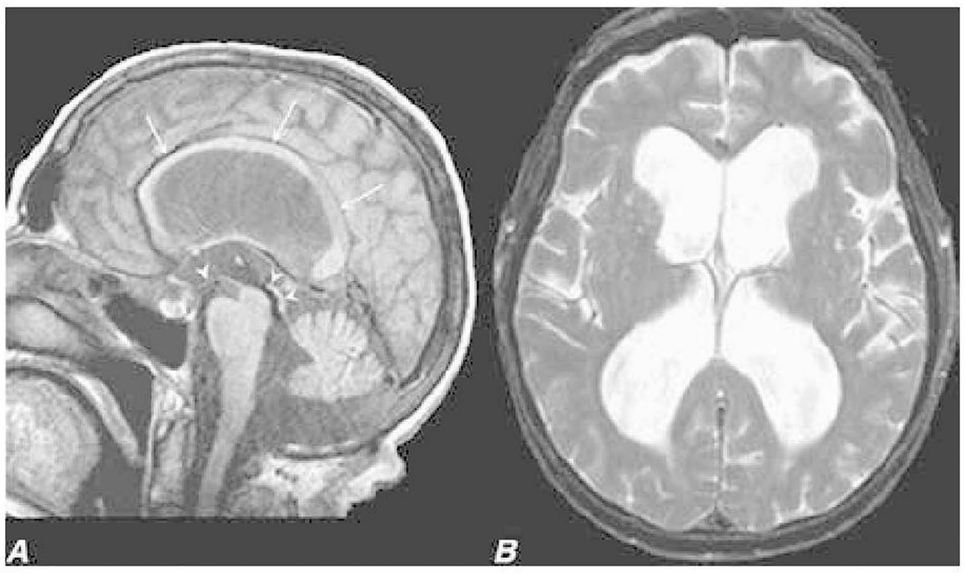


FIGURA 25-3 Hidrocefalia con presión normal. *A.* La MRI nuclear con ponderación en T1 anteroposterior muestra dilatación de los ventrículos laterales y compresión del cuerpo calloso (*flechas*), depresión del piso del tercer ventrículo (una sola punta de flecha) y aumento de tamaño del acueducto (*flechas dobles*). Obsérvese la dilatación difusa de los ventrículos laterales, así como del tercero y cuarto ventrículos con permeabilidad del acueducto, situación que es típica de la hidrocefalia comunicante. ***B.*** Las imágenes de MRI con ponderación en T2, axiales, muestran dilatación de los ventrículos laterales. Este paciente fue sometido a derivación ventriculoperitoneal exitosa.

vértice (agrupamiento de las circunvoluciones o surcos de la convexidad dorsal), que aumenta el espacio en la cisura de Silvio pese a atrofia cortical mínima, y otras características que se muestran en la **figura 25-3** sugieren el diagnóstico de NPH. La CT por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*) y la PET muestran hipoperfusion o hipometabolismo en las estructuras temporales y parietales en la AD y déficit frontotemporales en FTD, pero tales cambios suelen reflejar atrofia, por lo que se detectan con MRI sola en muchos pacientes. En fecha reciente, las imágenes de las placas beta amiloides para el diagnóstico de AD parecen promisorias, y el Compuesto B de Pittsburgh (PiB) (que no se encuentra disponible fuera del ámbito de la investigación) y el ^{18}F-AV-45 (florbetapir; aprobado por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos en 2013) son radioligandos fiables para la detección de amiloide encefálico relacionado con angiopatía amiloide o con placas neuríticas por enfermedad de Alzheimer **(fig. 25-4)**. Sin embargo, como tales anomalías también se observan en ancianos con procesos cognitivos normales (~25% de las personas de 65 años), los estudios de imagen también permiten detectar AD preclínica o incidental en individuos que no tienen el síndrome de demencia similar a AD. A la fecha, la principal utilidad clínica de los estudios de imagen de amiloide es descartar enfermedad de Alzheimer como la causa probable de la demencia en personas con estudios de imagen negativos. Una vez que se cuente con tratamientos que modifiquen la enfermedad, se podrían usar biomarcadores para proponer tratamientos antes de que se produzca lesión cerebral irreversible. Mientras esto ocurre, sigue siendo un tema de investigación exhaustiva el valor pronóstico de detectar placas de amiloide en el cerebro de un anciano asintomático. En forma similar, se exploran los métodos de perfusión en MRI y conectividad funcional/estructural como posibles estrategias terapéuticas y de vigilancia.

No es necesaria la punción lumbar sistemática en la valoración de personas con demencia, pero está indicada cuando existe la posibilidad de infección o inflamación del SNC. Las concentraciones de proteína tau y $A\beta_{42}$ en líquido cefalorraquídeo (LCR) muestran diferentes patrones en las diversas demencias; y la presencia de concentraciones bajas de $A\beta_{42}$ y aumento leve de proteína tau en líquido cefalorraquídeo sugiere fuertemente enfermedad de Alzheimer. El uso sistemático de la punción lumbar en el diagnóstico de demencia es motivo de debate, pero la sensibilidad y especificidad de las medidas diagnósticas para enfermedad de Alzheimer no son suficientes para justificar su uso sistemático. Las pruebas psicométricas formales ayudan a corroborar la gravedad del deterioro cognitivo, sugieren causas psicógenas y constituyen un método más formal para vigilar la evolución de la enfermedad. El electroencefalograma (EEG) no se usa con regularidad, excepto para sugerir CJD (descargas repetitivas de ondas puntiagudas de gran amplitud y difusas o "complejos periódicos"), o un trastorno epiléptico no convulsivo (descargas epileptiformes). No es recomendable la biopsia cerebral (incluidas las meninges), salvo para diagnosticar vasculitis, neoplasias que puedan ser tratables o infecciones poco frecuentes, cuando no haya certeza del diagnóstico. Los trastornos generales con manifestaciones en el SNC, como la sarcoidosis, suelen confirmarse con la biopsia de ganglios linfáticos o un órgano sólido, y no del tejido cerebral. Hay que pensar en la práctica de angiografía por MR cuando entre las posibles causas de la demencia están la vasculitis cerebral o la trombosis venosa cerebral.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La demencia vascular **(cap. 425)** es más frecuente en los países asiáticos por la mayor prevalencia de aterosclerosis intracraneal. Las tasas de demencia vascular también van en aumento en los países en desarrollo a medida que se generalizan los factores de riesgo vascular, como la hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes mellitus. Las infecciones del SNC, sobre todo por VIH (y las infecciones oportunistas relacionadas), sífilis y tuberculosis, también son factores que contribuyen de manera importante a la demencia en los países en desarrollo. Algunas poblaciones aisladas también han contribuido a la comprensión de la demencia neurodegenerativa. El kuru, la demencia de progresión rápida relacionada con el canibalismo y que se observa en tribus de Nueva Guinea, fue muy útil en el descubrimiento de la enfermedad por priones en el ser humano. El complejo de esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-demencia de Guam (o enfermedad de Lytico-Bodig) es una poli-proteinopatía, a menudo con agregación de proteína tau, TDP-43 y alfa-sinucleína. La causa original de la enfermedad aún se desconoce, pero su incidencia ha disminuido mucho en los últimos 60 años.

TRATAMIENTO

Demencia

Los objetivos principales del tratamiento de la demencia son combatir las causas corregibles y lograr comodidad y apoyo para el paciente y quienes lo cuidan. El tratamiento de causas primarias consiste en la sustitución de hormonas tiroideas para el hipotiroidismo; vitaminas en caso de deficiencia de tiamina o de vitamina B_{12} o contra el aumento de

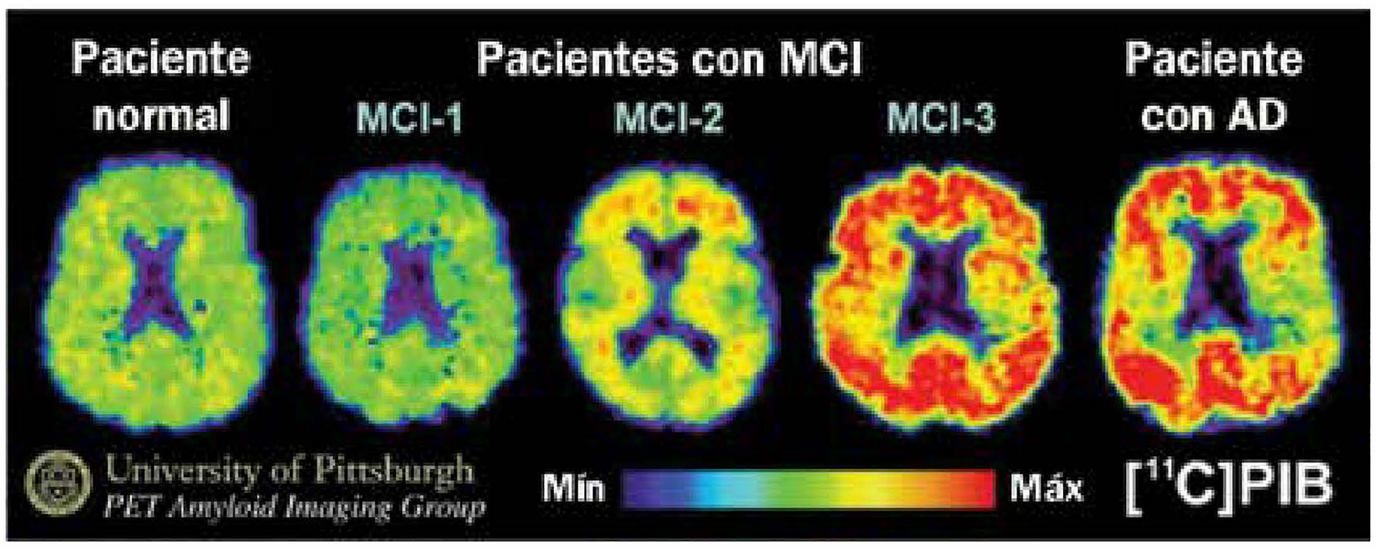


FIGURA 25-4 Tomografía por emisión de positrones (PET) obtenida con el compuesto B de Pittsburgh ([^{11}C]PIB) en un paciente normal (*izquierda*); tres personas diferentes con deficiencia cognitiva leve (MCI, *centro*) y otra con AD leve (*derecha*). Algunos pacientes con MCI tienen concentraciones de proteínas amiloides similares a los pacientes normales; otros tienen concentraciones de proteínas amiloides similares a AD y otros tienen niveles intermedios. AD, enfermedad de Alzheimer; MCI, deficiencia cognitiva leve. *(Imágenes por cortesía de William Klunk and Chester Mathis, University of Pittsburgh.)*

Biblioteca Médica Virtual

la homocisteína sérica; antibióticos para infecciones oportunistas o uso de antirretrovirales para VIH; derivación ventricular en caso de NPH o intervención quirúrgica adecuada, radiación o quimioterapia para neoplasias del SNC. La estrategia que más se utiliza en una clínica de demencias es la eliminación de fármacos o drogas que deterioran la función cognitiva. Si los síntomas cognitivos provienen de un trastorno psiquiátrico, con el tratamiento intensivo del mismo se buscará eliminar el síntoma cognitivo o confirmar que persiste a pesar de la resolución adecuada de los síntomas en el estado de ánimo o la ansiedad. Algunas personas con enfermedades neurodegenerativas también presentan depresión o ansiedad, que a menudo mejoran con el tratamiento. Los antidepresivos como los SSRI o los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina **(cap. 443)**, que tienen propiedades ansiolíticas, pero pocos efectos secundarios en los procesos cognitivos, constituyen el elemento básico del tratamiento cuando es necesario. Los antiepilépticos se utilizan para controlar las convulsiones. El levetiracetam puede ser muy útil, pero todavía no hay estudios clínicos con asignación al azar para el tratamiento de convulsiones relacionadas con enfermedad de Alzheimer.

La agitación, alucinaciones, ideas delirantes y la confusión son trastornos difíciles de tratar; estos problemas conductuales constituyen causas importantes para internar al anciano en asilos u otras instituciones de cuidado de largo plazo. Antes de administrar fármacos para estos comportamientos, el médico debe identificar factores ambientales o metabólicos modificables. El hambre, la falta de ejercicio, la odontalgia, el estreñimiento, la infección de vías urinarias, desequilibrio electrolítico o los efectos tóxicos de fármacos constituyen causas que pueden corregirse con facilidad, incluso sin psicoactivos. Los fármacos como las fenotiazinas y las benzodiacepinas pueden disminuir los problemas conductuales, pero tienen efectos adversos como sedación, rigidez, discinesia y a veces desinhibición paradójica (benzodiacepina). Pese a su perfil desfavorable de efectos secundarios, los antipsicóticos de segunda generación como la quetiapina (dosis inicial, 12.5 a 25 mg al día) pueden administrarse en personas con agitación, agresivas y con psicosis, aunque el perfil de riesgo de tales fármacos es importante. Si los pacientes no mejoran con el tratamiento, suele ser un error aumentar la dosis o administrar anticolinérgicos o sedantes (como los barbitúricos o las benzodiacepinas). Es importante identificar y tratar la depresión; el tratamiento inicia con dosis bajas de un SSRI (como escitalopram, 5 mg al día, hasta una dosis objetivo de 5 a 10 mg diarios), en tanto se vigila la eficacia y toxicidad. En ocasiones la apatía, las alucinaciones visuales, la depresión y otros síntomas psiquiátricos mejoran con inhibidores de la acetilcolinesterasa, en particular la DLB, y se evita la necesidad de administrar otros fármacos más tóxicos.

Se están utilizando inhibidores de acetil colinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) para tratar AD y PDD (rivastigmina). Investigaciones recientes se han dirigido al desarrollo de anticuerpos contra $A\beta_{42}$ como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. Aunque los estudios clínicos iniciales con asignación al azar y grupo testigo fallaron, hubo cierta evidencia de eficacia en los grupos de pacientes con enfermedad leve. Por tanto, los investigadores han empezado a centrarse en pacientes con enfermedad muy leve e individuos asintomáticos con riesgo de AD, como aquellos que portan las mutaciones genéticas hereditarias autosómicas dominantes o ancianos sanos con evidencia de biomarcadores en estudios de imagen de amiloide o en líquido cefalorraquídeo que respaldan AD asintomática. La memantina ha demostrado su utilidad cuando se trata a algunos pacientes con AD moderada a grave; su principal beneficio es que disminuye la carga para el cuidador, porque es muy probable que haya menos resistencia a vestirse y arreglarse. En la AD moderada a grave, la combinación de memantina e inhibidores de la colinesterasa retrasan el ingreso a un asilo según varios estudios clínicos, aunque otros estudios no han apoyado la eficacia de añadir memantina al régimen terapéutico.

Se ha demostrado que una estrategia proactiva disminuye la aparición de delirio en sujetos hospitalizados. Esta estrategia consiste en orientación frecuente, actividades cognitivas, medidas para mejorar el sueño, auxiliares para la visión y auditivos y corrección de la deshidratación.

La terapia conductual no farmacológica tiene un lugar importante en el control de la demencia. Los objetivos primarios son hacer que la vida del paciente sea cómoda, sin complicaciones y segura. En las etapas iniciales es útil preparar listas, horarios o calendarios y etiquetas. También es conveniente insistir en las rutinas conocidas, caminatas y ejercicios físicos sencillos. En muchos enfermos con demencia, es más difícil recordar hechos que poder realizar actividades cotidianas, y todavía pueden participar en actividades como hacer caminatas, jugar boliche, bailar, cantar y jugar bingo o golf. Las personas con demencia suelen negarse a perder el control de tareas familiares como conducir su vehículo, cocinar y manejar sus finanzas. Cuando se intenta ayudar o hacerse cargo de estas tareas, el paciente puede responder con quejas, depresión o ira. Las respuestas hostiles del cuidador son contraproducentes y, a veces, incluso perjudiciales. Tranquilizar, distraer y decirle al paciente frases positivas es más productivo en esta situación. A la larga, otras personas tendrán que asumir las responsabilidades financieras y de transporte, y el paciente se manifestará conforme y tranquilo. La seguridad es un aspecto importante que incluye no sólo la conducción de automóviles, sino el control en la cocina, baño y áreas de sueño, así como las escaleras. Estas áreas deben vigilarse, supervisarse y hacerlas tan seguras como sea posible. El desplazamiento a un centro de retiro, a un centro de residencia con asistencia o asilo inicialmente pueden crear confusión y agitación. Reconfortar al paciente de manera reiterada, brindarle orientación y presentarlo de manera cuidadosa al nuevo personal facilitará el proceso. Ofrecer actividades que se sabe son motivo de disfrute para el paciente puede ser de mucho beneficio.

El médico debe poner especial atención a la frustración y depresión entre los miembros de la familia y cuidadores. La culpa y el agotamiento del cuidador son trastornos frecuentes. Los familiares suelen sentirse abrumados y desamparados, y pueden ventilar sus frustraciones con el paciente, con terceras personas y con el personal de salud. Debe recomendarse a los cuidadores que aprovechen las instalaciones de cuidado diurno y los servicios de apoyo. La asesoría e información sobre la demencia son de gran importancia. En Estados Unidos, los grupos de apoyo local y nacional, como la *Alzheimer's Association* (www.alz.org), pueden proporcionar ayuda considerable.

LECTURAS ADICIONALES

Barton C *et al.*: Non-pharmacological management of behavioral symptoms in frontotemporal and other dementias. Curr Neurol Neurosci Rep 16:14, 2016.

Griem J *et al.*: Psychologic/functional forms of memory disorder. Handb Clin Neurol 139:407, 2017.

26 Afasia, pérdida de la memoria, síndrome de inatención, síndromes frontales y otros trastornos cerebrales

M. Marserl Mesulam

La corteza cerebral del cerebro humano contiene ~20 000 millones de neuronas diseminadas en un área de 2.5 m^2. Las áreas sensoriales y motoras primarias constituyen el 10% de la corteza cerebral. El resto está conformado por áreas de modalidad selectiva, heteromodales, paralímbicas y límbicas que en conjunto se conocen como la *corteza de asociación* **(fig. 26-1)**. La corteza de asociación media los procesos integradores que permiten la cognición, la emoción y el comportamiento. Es necesaria una evaluación sistemática de estas funciones cerebrales para hacer una valoración clínica efectiva de la corteza de asociación y sus enfermedades. En la actualidad se piensa que no hay ningún centro para "escuchar palabras", "percibir el espacio" o "almacenar recuerdos". Las funciones cognitiva y conductual (dominios) están coordinadas por *redes neurales a gran escala* intersectadas que contienen componentes corticales y subcorticales interconectados. Hay cinco *redes a gran escala* descritas en términos anatómicos que son muy importantes para la práctica clínica: 1) red perisilviana dominante izquierda para el lenguaje; 2) una red parietofrontal dominante derecha para orientación espacial; 3) una red occipitotemporal para reconocimiento de caras y objetos; 4) una red límbica para la memoria episódica explícita, y 5) una red prefrontal para el control ejecutivo de la cognición y el comportamiento. Las investigaciones basadas en imágenes funciona-

Biblioteca Médica Virtual

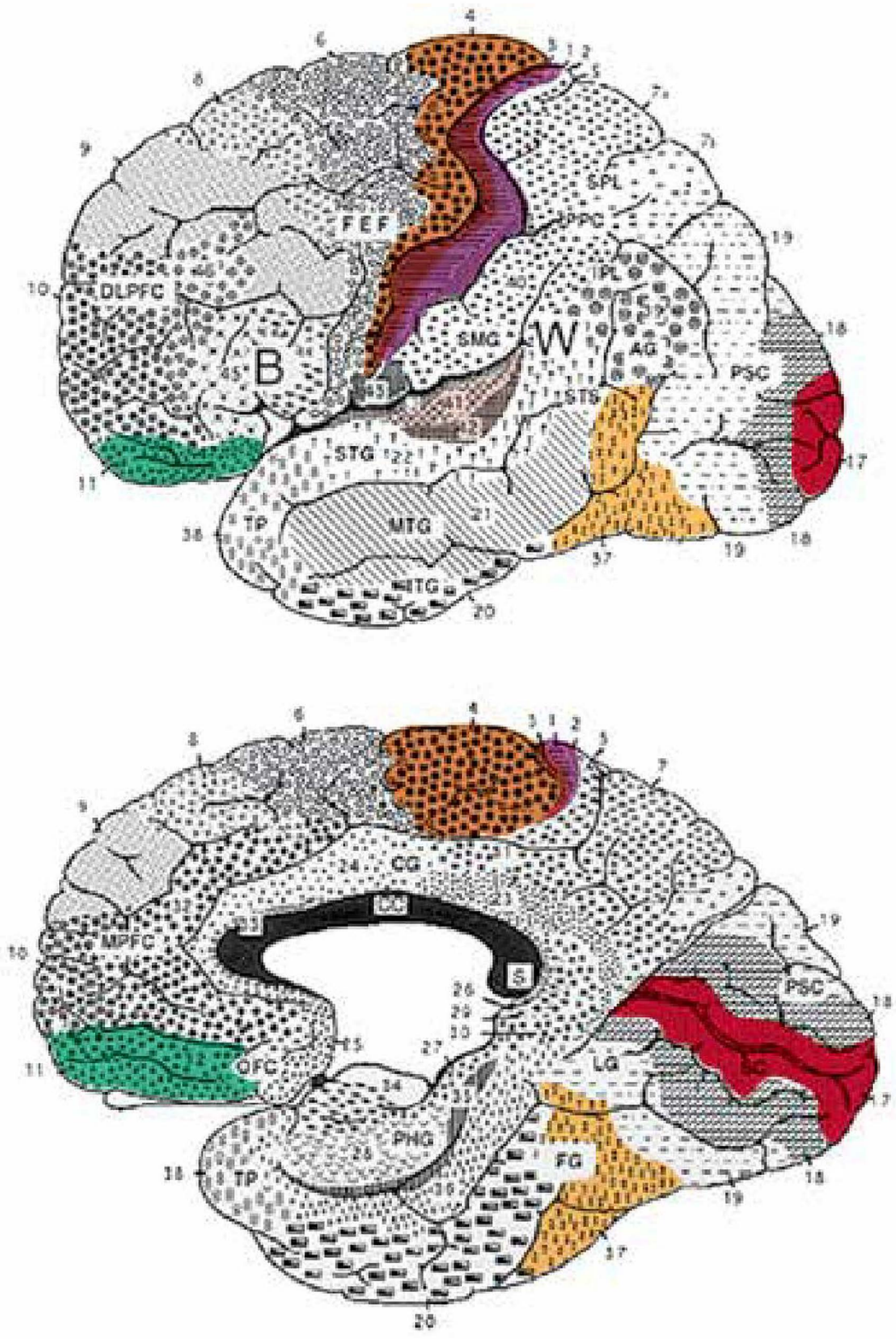


FIGURA 26-1 Vistas lateral (*arriba*) y medial (*abajo*) de los hemisferios cerebrales. Los números se refieren a las designaciones citoarquitectónicas de Brodmann. El área 17 corresponde a la corteza visual primaria, 41-42 a la corteza auditiva primaria, 1-3 a la corteza somatosensitiva primaria y la 4 a la corteza motora primaria. El resto de la corteza cerebral contiene áreas de asociación. AG, giro angular; B, área de Broca; CC, cuerpo calloso; CG, giro del cíngulo; DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral; FEF, campos oculares frontales (corteza premotora); FG, giro fusiforme; IPL, lóbulo parietal inferior; ITG, giro temporal inferior; LG, giro lingual; MPFC, corteza prefrontal medial; MTG, giro temporal medio; OFC, corteza orbitofrontal; PHG, giro parahipocampal; PPC, corteza parietal posterior; PSC, corteza periestriado; SC, corteza estriada; SMG, giro supramarginal; SPL, lóbulo parietal superior; STG, giro temporal superior; STS, surco temporal superior; TP, corteza temporopolar; W, área de Wernicke.

les también identificaron una *red en modo predeterminado*, que se activa cuando la persona no realiza una tarea específica que exija atención a los acontecimientos externos. Las consecuencias clínicas del daño a esta red aún no se definen del todo.

LA RED PERISILVIANA IZQUIERDA PARA EL LENGUAJE Y LA AFASIA

La generación y comprensión de palabras y oraciones depende de la integridad de una red distribuida en la región perisilviana del hemisferio dominante para el lenguaje (casi siempre el izquierdo). Un centro de actividad, ubicado en el giro frontal inferior, se conoce como área de Broca. El daño en esta región afecta la fluidez del lenguaje verbal y la estructura gramatical de las oraciones. La ubicación de un segundo centro, crucial para la comprensión del lenguaje, no está tan bien establecida. Los relatos de pacientes con lesiones cerebrovasculares focales permitieron identificar el área de Wernicke, situada en la unión parietotemporal, como el centro determinante para la comprensión de palabras y oraciones. Las apoplejías aterotrombóticos o embólicas que afectan a esta área interfieren en la capacidad de comprender el lenguaje hablado o escrito y en la capacidad de expresar pensamientos mediante palabras y afirmaciones comprensibles. Sin embargo, las investigaciones de pacientes con el síndrome neurodegenerativo de afasia primaria progresiva (PPS, *primary progressive aphasia*) muestran que la comprensión de oraciones es una facultad ampliamente distribuida compartida conjuntamente por las áreas de Broca y de Wernicke, y que las áreas determinantes para la comprensión de palabras tienen una relación más cercana con el lóbulo temporal anterior, más que con el área de Wernicke. Todos los componentes de la red del lenguaje están interconectados entre sí y con las partes circundantes de los lóbulos frontal, parietal y temporal. La lesión de esta red causa alteraciones del lenguaje que se conocen como afasia. La afasia debe diagnosticarse sólo cuando hay deficiencias en los aspectos formales del lenguaje, como encontrar las palabras, elegir palabras, la comprensión, el deletreo o la gramática. La disartria, apraxia del habla y el mutismo no conducen al diagnóstico de afasia. En ~90% de las personas con dominio de la mano derecha y 60% de aquellos con dominio de la izquierda, la afasia se observa sólo después de lesiones en el hemisferio izquierdo.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

En la exploración clínica del lenguaje debe valorarse la capacidad de nominar, su habla espontánea, comprensión, repetición, lectura y escritura. Una deficiencia en la capacidad de nominar (*anomia*) es el hallazgo aislado más frecuente en pacientes afásicos. Cuando se pregunta el nombre de un objeto común, la persona no puede encontrar la palabra apropiada, ofrece una descripción con circunloquios ("la cosa para escribir") o dice una palabra errónea (*parafasia*). Si el paciente ofrece una palabra incorrecta, pero relacionada ("bolígrafo" en vez de "lápiz"), el error se conoce como *parafasia semántica*; si la palabra se acerca a la correcta, pero tiene imprecisiones fonéticas ("látiz" por "lápiz"), se conoce como *parafasia fonémica*. En casi todas las anomias, la persona no puede recordar el nombre correcto cuando se le señala un objeto, pero puede señalar el objeto correcto cuando el examinador lo nombra. Esto se conoce como deficiencia unidireccional del reconocimiento de nombres (o basada en el recuerdo). La deficiencia bidireccional del reconocimiento de nombres es cuando el paciente no puede mencionar ni reconocer el nombre correcto. El *habla espontánea* se describe como "fluida" si mantiene un volumen de generación, longitud de frases y melodía adecuados, o como "no fluida" si es escasa y vacilante, y la longitud promedio de las expresiones es menor de cuatro palabras. El examinador también debe observar la integridad de la *gramática*, manifestada por el orden de las palabras (sintaxis), tiempos, sufijos, prefijos, plurales y pronombres posesivos. Para probar la *comprensión*, se valora la capacidad del paciente de seguir la conversación, con preguntas cerradas ("¿Puede volar un perro?" "¿Nieva en verano?"), se pide al paciente que señale los objetos correctos ("¿Dónde está la fuente de luz de esta habitación?") o se le piden definiciones verbales de palabras individuales. Para valorar la *repetición*, se pide a la persona que repita palabras, frases cortas o series de palabras, como la siguiente "Ni sies, ni noes ni peros". La prueba de repetición con trabalenguas como "hipopótamo" y "paralelepípedo" ofrece una mejor valoración de la disartria y la palilalia que de la afasia. Es importante asegurar que el número de palabras no exceda el lapso de atención de la persona. De lo contrario, la falla en la repetición se vuelve un reflejo de la atención limitada (memoria auditiva de trabajo), más que una indicación de una deficiencia afásica causada por disfunción del hipotético *ciclo fonológico* en la red del lenguaje. Con la lectura en voz alta se valora la *lectura* y la comprensión. La *alexia* describe la incapacidad para leer en voz alta o comprender las palabras y oraciones escritas; la *agrafia* (o disgrafia) describe una deficiencia adquirida en el deletreo.

Las afasias pueden aparecer en forma aguda en los accidentes vasculares cerebrales (CVA, *cerebrovascular accident*) o de manera gradual en las enfermedades neurodegenerativas. En los CVA, la lesión abarca la corteza cerebral y las vías profundas en la sustancia blanca que se interconectan con áreas corticales no afectadas. Los síndromes listados en el **cuadro 26-1** son más aplicables a este grupo, en los que la sustancia gris y la sustancia blanca en el sitio de lesión se destruyen en forma repentina y conjunta. Las enfermedades neurodegenerativas pueden tener especificidad celular, laminar y regional por la corteza cerebral, lo que origina un conjunto distinto de afasias que se describirán por separado.

Afasia de Wernicke Se altera la comprensión de palabras y oraciones habladas y escritas. La producción del lenguaje es fluida, pero con parafasias y circunloquios. Los errores parafásicos pueden conducir a series de neologismos, lo que conduce a la "jergafasia". El habla contiene pocos nombres sustantivos. Por tanto, el resultado es voluminoso, pero poco informativo. Por ejemplo, un paciente intenta describir cómo su esposa tiró accidentalmente algo importante, quizá su dentadura: "Ya no lo necesitamos, dijo. Y así cuando eso estaba abajo estaban mis dienta...den...

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 26-1 Manifestaciones clínicas de las afasias y trastornos relacionados observados a menudo en las apoplejías

	COMPRENSIÓN	REPETICIÓN DEL LENGUAJE HABLADO	DENOMINACIÓN	FLUIDEZ
De Wernicke	Alterada	Alterada	Alterada	Conservada o aumentada
De Broca	Conservada (excepto la gramática)	Alterada	Alterada	Disminuida
Global	Alterada	Alterada	Alterada	Disminuida
Conducción	Conservada	Alterada	Alterada	Conservada
Transcortical no fluida (anterior)	Conservada	Conservada	Alterada	Alterada
Transcortical fluida (posterior)	Alterada	Conservada	Alterada	Conservada
Aislamiento	Alterada	Ecolalia	Alterada	Habla sin propósito
Anómica	Conservada	Conservada	Alterada	Conservada, excepto por pausas para encontrar las palabras
Hipoacusia pura de palabras	Alterada sólo para lenguaje hablado	Alterada	Conservada	Conservada
Alexia pura	Alterada sólo para lectura	Conservada	Conservada	Conservada

denti…mi dentista. Y resulta que estaba en esa bolsa…¿ve?. Ahí estaban mis dos…dos pequeñas piezas de dentista que uso…que yo…ya no están. Si ella lo tira completo…visitamos a sus amigos y no puede tirarlos".

Los gestos y la pantomima no mejoran la comunicación. El paciente quizá no se dé cuenta de que su lenguaje es incomprensible y puede parecer enojado e impaciente cuando el examinador no descifra el significado de una afirmación parafásica. En algunas personas, este tipo de afasia se acompaña de agitación intensa y paranoia. Es posible que se conserve la capacidad para seguir órdenes dirigidas a la musculatura axial. La disociación entre la falta de comprensión de preguntas sencillas ("¿Cómo se llama?") en un paciente que de inmediato cierra los ojos, se levanta de la silla o se gira cuando se le indica que lo haga es característica de la afasia de Wernicke y ayuda a diferenciarla de la hipoacusia, enfermedad psiquiátrica o la simulación. Las personas con afasia de Wernicke no pueden expresar sus pensamientos en palabras con el significado adecuado ni pueden decodificar el significado de las palabras en ninguna modalidad de expresión. Por tanto, esta afasia tiene componentes expresivos y receptivos. También afecta el reconocimiento de los nombres de las cosas, la lectura y la escritura.

El sitio de lesión más frecuente en la afasia de Wernicke derivada de un CVA es la parte posterior de la red del lenguaje. La causa habitual es un émbolo en la división inferior de la arteria cerebral media (MCA, *middle cerebral artery*), en particular en las ramas temporal posterior o angular **(cap. 419)**. La hemorragia intracerebral, traumatismo craneoencefálico y neoplasia son otras causas de la afasia de Wernicke. A menudo hay hemianopsia derecha o cuadrantanopsia superior concomitante, y puede haber borramiento leve del pliegue nasolabial derecho, pero por lo demás, la exploración no suele mostrar alteraciones. El habla neologista parafásica en un paciente agitado con un examen neurológico por lo demás normal puede conducir a la sospecha de un trastorno psiquiátrico primario como esquizofrenia o manía, pero los demás componentes característicos de la afasia adquirida y la ausencia de enfermedad psiquiátrica preexistente casi siempre aclaran el cuadro. El pronóstico para la recuperación de la función del lenguaje es reservado.

Afasia de Broca El habla no es fluida, y es laboriosa, interrumpida por muchas pausas para encontrar las palabras y casi siempre disártrica. Es deficiente en palabras funcionales, pero rica en nombres con significado apropiado. El orden anormal de las palabras y el despliegue inapropiado de *morfemas unidos* (terminaciones de palabras usadas para señalar tiempos, posesivos o plurales) conducen a una falta característica de gramática. El habla es telegráfica y concisa, pero bastante informativa. En el siguiente ejemplo, un paciente con afasia de Broca describe sus antecedentes médicos: "Yo veo al dotor, el dotor me envía…Capital. Voy a hospital. Dotor… me tiene cama. Dos, tes días, dotor manda casa".

La producción verbal puede reducirse a un gruñido o una sola palabra ("sí" o "no"), que se emite con distintas entonaciones en un intento por expresar aprobación o desaprobación. Además de la fluidez, se altera la capacidad de nominar y la repetición. La comprensión del lenguaje hablado se conserva intacta, salvo por oraciones de sintaxis complicada estructuradas en voz pasiva o frases subordinadas, lo que indica que la afasia de Broca no es sólo un trastorno "expresivo" o "motor", sino que también abarca una deficiencia de comprensión para decodificar la sintaxis. Las personas con afasia de Broca pueden estar llorosas, se frustran con facilidad y se encuentran muy deprimidas. Tienen consciencia de su condición, a diferencia de los pacientes con afasia de Wernicke. Incluso cuando hay disartria marcada en el habla espontánea, es probable que la persona conserve una articulación casi normal de las palabras cuando canta. Esta disociación se ha usado para elaborar estrategias terapéuticas específicas (terapia de entonación melódica) para la afasia de Broca. Otras deficiencias neurológicas son debilidad facial derecha, hemiparesia o hemiplejía y apraxia bucofacial caracterizada por la incapacidad para cumplir órdenes motoras que implican la musculatura orofaríngea y facial (p. ej., los pacientes no pueden soplar para apagar una cerilla o succionar por una pajita). La causa más frecuente es un infarto en el área de Broca (la circunvolución frontal inferior; "B" en la fig. 26-1) y en la corteza perisilviana anterior circundante y la corteza insular por la oclusión de la rama superior de la MCA **(cap. 419)**. Otras causas posibles son las lesiones que ocupan espacio, como los tumores, hemorragia intracerebral y los abscesos. Cuando la causa de la afasia de Broca es una apoplejía, la recuperación de la función del lenguaje suele alcanzar su máximo nivel en dos a seis meses, después de lo cual hay poco progreso adicional. La terapia del habla es más exitosa que en la afasia de Wernicke.

Afasia de conducción La producción del habla es fluida, pero contiene muchas parafasias fonémicas, la comprensión del lenguaje hablado permanece intacta y la repetición está muy alterada. Al nominar se producen parafasias fonémicas y no hay un deletreo correcto. La lectura en voz alta también se altera, pero la comprensión de la lectura se conserva. La lesión causal, casi siempre un CVA en la región temporoparietal o perisilviana dorsal, interfiere en la función del ciclo fonológico que conecta el área de Broca con el área de Wernicke. En ocasiones, una afasia de Wernicke transitoria se resuelve rápido en una afasia de conducción. La producción parafásica en la afasia de conducción interfiere en la capacidad para expresar un significado, pero esta deficiencia está muy lejos de ser tan grave como la de personas con afasia de Wernicke. Los signos neurológicos que acompañan a la afasia de conducción varían con el sitio de la lesión primaria.

Afasias transcorticales: fluidas y no fluidas Las manifestaciones clínicas de la *afasia transcortical fluida (posterior)* son similares a las de la afasia de Wernicke, pero la repetición permanece intacta. El sitio de lesión desconecta el centro intacto de la red del lenguaje de otras áreas de asociación temporoparietal. Los hallazgos neurológicos relacionados pueden incluir hemianopsia. Las causas frecuentes son las lesiones cerebrales (p. ej., infartos en la zona de irrigación posterior) y las neoplasias que afectan la corteza temporoparietal, posterior al área de Wernicke. Las características de la *afasia transcortical no fluida (anterior)* son similares a las de la afasia de Broca, pero la repetición permanece intacta y el agramatismo es menos pronunciado. Por lo demás, el examen neurológico puede ser normal, aunque quizá también haya hemiparesia derecha. El sitio de lesión desconecta la red de lenguaje intacta de las áreas prefrontales del cerebro y casi siempre afecta la zona de irrigación anterior compartida entre los territorios de la arteria cerebral anterior y la media, o la corteza motora suplementaria en el territorio de la arteria cerebral anterior.

Afasias global y de aislamiento La *afasia global* es la disfunción combinada de las áreas de Broca y de Wernicke, y casi siempre se debe a apoplejías que afectan toda la distribución de la MCA en el hemisferio izquier-

Biblioteca Médica Virtual

do. La producción del habla es no fluida y la comprensión del lenguaje está muy afectada. Los signos relacionados son hemiplejía derecha, pérdida hemisensitiva y hemianopsia homónima. La *afasia de aislamiento* es una combinación de las dos afasias transcorticales. La comprensión está muy alterada y no hay producción de habla intencionada. El paciente puede repetir fragmentos de conversaciones escuchadas (*ecolalia*), lo que indica que los mecanismos neurales de la repetición se conservan, al menos en parte. Este trastorno representa la función patológica de la red del lenguaje cuando se aísla de otras regiones del cerebro. Las áreas de Broca y de Wernicke tienden a estar conservadas, pero hay lesión de la corteza frontal, parietal y temporal circundante. Las lesiones tienen patrón en parche y pueden relacionarse con anoxia, intoxicación por monóxido de carbono o infartos completos de la zona de irrigación compartida.

Afasia anómica Esta forma de afasia puede considerarse el síndrome de "disfunción mínima" de la red del lenguaje. La articulación, comprensión y repetición permanecen intactas, pero la capacidad de denominación por confrontación, encontrar las palabras y el deletreo están alterados. Las pausas para encontrar las palabras son infrecuentes, por lo que la producción del lenguaje es fluida, pero parafásica, con circunloquios y poco informativa. Los sitios de lesión pueden estar en cualquier parte de la red del lenguaje en el hemisferio izquierdo, incluidos los giros temporal medio e inferior. *La afasia anómica es el trastorno del lenguaje observado con mayor frecuencia en el traumatismo craneoencefálico, encefalopatía metabólica y enfermedad de Alzheimer.*

Hipoacusia pura de palabras La causa más frecuente es la apoplejía en la MCA izquierda o bilateral, lo que afecta el giro temporal superior. El efecto neto de la lesión subyacente es la interrupción del flujo de información de la corteza de asociación auditiva a la red del lenguaje. Los pacientes no tienen dificultad para entender el lenguaje escrito y pueden expresarse bien en lenguaje hablado o escrito. No tienen dificultad para interpretar y reaccionar a los sonidos ambientales si no se afectan la corteza auditiva primaria y las áreas de asociación auditiva del hemisferio derecho. Sin embargo, como la información auditiva no puede transmitirse a la red del lenguaje, no llega a decodificarse en representaciones neurales de palabras y el paciente reacciona al habla como si fuera una lengua extranjera que no logra descifrar. Estas personas no pueden repetir el lenguaje hablado, pero no tienen dificultad para nombrar objetos. Con el tiempo, los pacientes con hipoacusia pura de palabras aprenden a leer los labios y dan la impresión de haber mejorado. Es probable que no haya otros hallazgos neurológicos, aunque son frecuentes las reacciones paranoides agitadas en las etapas agudas. Las lesiones vasculares cerebrales son la causa más frecuente.

Alexia pura sin agrafia Éste es el equivalente visual de la hipoacusia pura de palabras. Las lesiones (casi siempre una combinación de lesión de la corteza occipital izquierda y un sector posterior del cuerpo calloso, el esplenio) interrumpen el flujo de señales visuales hacia la red del lenguaje. Casi siempre hay hemianopsia derecha, pero el centro de la red del lenguaje permanece intacto. El paciente puede comprender y producir lenguaje hablado, nombrar objetos en el hemicampo visual izquierdo, repetir y escribir. Sin embargo, actúa como analfabeto cuando se le pide que lea la oración más sencilla porque la información visual para las palabras escritas (presentadas en el hemicampo visual izquierdo intacto) no puede llegar a la red del lenguaje. Los objetos en el hemicampo izquierdo suelen nombrarse con exactitud porque activan asociaciones no visuales en el hemisferio derecho, que a su vez puede acceder a la red del lenguaje a través de vías que pasan por el cuerpo calloso anteriores al esplenio. Es probable que las personas con este síndrome también pierdan la capacidad para nombrar colores, aunque pueden relacionarlos. Esto se conoce como *anomia de colores*. La etiología más frecuente de la alexia pura es una lesión vascular en el territorio de la arteria cerebral posterior o una neoplasia infiltrativa en la corteza occipital izquierda que afecta las radiaciones ópticas y las fibras que cruzan el esplenio. Como la arteria cerebral posterior también irriga componentes temporales mediales del sistema límbico, un paciente con alexia pura también puede experimentar amnesia, pero suele ser transitoria porque la lesión límbica es unilateral.

Apraxia y afemia La *apraxia* se refiere a una deficiencia motora compleja que no puede atribuirse a la disfunción piramidal, extrapiramidal, cerebelosa o sensorial, y que no se debe a que la persona no comprenda la naturaleza de la tarea. La *apraxia del lenguaje* designa las anomalías de la articulación que afectan la duración, fluidez y acentuación de las sílabas que forman las palabras. Puede producirse por CVA en la parte posterior del área de Broca o por la evolución de la degeneración lobar frontotemporal (FTLD, *frontotemporal lobar degeneration*) con taupatía. La *afemia* es una forma grave de apraxia aguda del habla que se presenta con fluidez muy alterada (a menudo con mutismo). La recuperación es la regla e incluye una etapa intermedia de susurros roncos. La escritura, lectura y comprensión se conservan intactas, por lo que no es un síndrome afásico verdadero. También puede haber CVA en partes del área de Broca y lesiones subcorticales que cortan sus conexiones con otras partes del cerebro. En ocasiones, el sitio de lesión está en las partes mediales de los lóbulos frontales y pueden afectar la corteza motora suplementaria del hemisferio izquierdo. La *apraxia ideomotora* se diagnostica cuando no pueden seguirse órdenes para realizar una actividad motora específica ("toser", "soplar para apagar un cerillo") o la pantomima del uso de una herramienta común (un peine, martillo, pajita o cepillo dental) en ausencia del objeto real. La capacidad del paciente para comprender la orden se confirma cuando se demuestran múltiples movimientos y la persona puede reconocer el correcto. Algunos pacientes con este tipo de apraxia imitan el movimiento apropiado cuando el examinador lo demuestra y no tienen dificultad cuando cuentan con el objeto real, lo que indica que los mecanismos sensitivomotores necesarios para el movimiento permanecen intactos. Algunas formas de apraxia ideomotora representan una desconexión entre la red del lenguaje y los sistemas motores piramidales; se comprenden las órdenes para realizar movimientos complejos, pero no pueden transmitirse a las áreas motoras apropiadas. La *apraxia bucofacial* consiste en deficiencias apráxicas en los movimientos de la cara y la boca. La *apraxia de extremidades* ideomotora abarca deficiencias apráxicas en los movimientos de brazos y piernas. La apraxia ideomotora casi siempre se debe a lesiones en el hemisferio izquierdo y a menudo se acompaña de síndromes afásicos, en particular afasia de Broca y afasia de conducción. Como la manipulación de objetos reales no se altera, la apraxia ideomotora por sí misma no es una limitante sustancial de las actividades de la vida diaria. Los pacientes con lesiones del cuerpo calloso anterior pueden mostrar apraxia ideomotora limitada al lado izquierdo del cuerpo, un signo conocido como *dispraxia simpática*. Una forma grave de dispraxia simpática, conocida como síndrome de la *mano ajena*, se caracteriza por otras manifestaciones de desinhibición motora de la mano izquierda. La *apraxia ideatoria* se refiere a la deficiencia en la secuenciación de movimientos dirigidos a un fin en pacientes sin dificultad para ejecutar los componentes individuales de la secuencia. Por ejemplo, cuando se pide a la persona que tome una pluma y escriba, la secuencia de destapar la pluma, colocar la tapa en el extremo contrario, dirigir la punta a la superficie para escribir y escribir se altera y el paciente intenta escribir con el extremo equivocado de la pluma, incluso con la tapa que le retiró. Estos problemas en la secuenciación motora casi siempre se ven en el contexto de estados de confusión y demencias, más que en lesiones focales relacionadas con trastornos afásicos. La *apraxia cinética de extremidades* implica torpeza en el uso de herramientas u objetos que no puede atribuirse a disfunción sensorial, piramidal, extrapiramidal o cerebelosa. Este trastorno puede surgir en el contexto de lesiones focales en la corteza premotora o de *degeneración corticobasal*, y puede interferir en el uso de herramientas y utensilios.

Síndrome de Gertsmann La combinación de *acalculia* (impedimento para la aritmética sencilla), *disgrafia* (alteración de la escritura), *anomia de los dedos* (incapacidad para nombrar cada dedo, como el índice y el pulgar) y *confusión derecha-izquierda* (incapacidad para decir si una mano, pie o brazo del paciente o del examinador está al lado derecho o izquierdo del cuerpo) se conoce como síndrome de Gertsmann. Para hacer este diagnóstico es importante establecer que las deficiencias para nombrar dedos o los lados derecho e izquierdo no son parte de una anomia más generalizada y que, por lo demás, no hay afasia. Cuando el síndrome de Gertsmann aparece en forma aguda y aislada, a menudo se relaciona con lesión del lóbulo parietal inferior (en particular el giro angular) del hemisferio izquierdo.

Pragmática y prosodia La *pragmática* se refiere a aspectos del lenguaje que comunican actitud, afecto y los aspectos figurativos del lenguaje, más que los literales (p. ej., "verde de envidia" no se refiere al color real de una persona). Un componente de la pragmática, la *prosodia*, se refiere a las variaciones en el tono melódico y entonación que influyen en la actitud y la inferencia de los mensajes verbales. Por ejemplo, las dos declaraciones "Él *es* inteligente" y "Él es... ¿*inteligente*?" contienen las mismas palabras, pero transmiten mensajes muy distintos por las diferencias en la entonación con las que se expresan las afirmaciones. El daño en las regiones del hemisferio derecho correspondientes al área de Broca afecta la capacidad para introducir la prosodia adecuada al significado en el lenguaje hablado. El paciente produce un lenguaje con la gramática correcta, con la elección adecuada de palabras, pero las afirmaciones se expresan en forma monótona y no logra transmitirse el énfasis y el efecto pretendidos. Las personas con

Biblioteca Médica Virtual

este tipo de *aprosodia* dan la impresión equivocada de estar deprimidas o ser indiferentes. Otros aspectos de la pragmática, en particular la capacidad para inferir el aspecto figurativo de un mensaje, se alteran por el daño en el hemisferio derecho o los lóbulos frontales.

Afasia subcortical La lesión de los componentes subcorticales de la red del lenguaje (p. ej., el estriado y el tálamo del hemisferio izquierdo) también puede causar afasia. Los síndromes resultantes contienen combinaciones de deficiencias en los diversos aspectos del lenguaje, pero rara vez se ajustan a los patrones descritos en el cuadro 26-1. En un paciente con un CVA, la afasia anómica acompañada de disartria o una afasia fluida con hemiparesia deben generar la sospecha de un sitio de lesión subcortical.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE LA AFASIA PRIMARIA PROGRESIVA Las afasias causadas por CVA son de inicio súbito y las deficiencias máximas se observan al principio. Éstas son las afasias "típicas" descritas antes. Las afasias causadas por enfermedades neurodegenerativas tienen inicio insidioso y progresión incesante. La neuropatología puede ser selectiva no sólo para la sustancia gris, sino también para capas y tipos celulares específicos. Por tanto, los patrones anatómicos-clínicos son diferentes de los descritos en el cuadro 26-1.

Varios síndromes neurodegenerativos, como las demencias de Alzheimer típica (amnésica, **cap. 423**) y la frontotemporal (conductual, **cap. 424**), también pueden incluir alteraciones del lenguaje conforme la enfermedad progresa. En estos casos, la afasia es un componente adicional del síndrome general. El diagnóstico de la afasia primaria progresiva (PPA, *primary progressive aphasia*) sólo se justifica si el trastorno del lenguaje (o sea, la afasia) surge de forma aislada, se convierte en la preocupación principal que lleva al paciente a buscar atención médica y se mantiene como la deficiencia principal durante uno o dos años. La PPA puede deberse a la patología del FTLD o de la enfermedad de Alzheimer (AD). En casos raros, un síndrome idéntico se debe a la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD, *Creutzfeldt-Jacob disease*), pero con una progresión más rápida **(cap. 430)**.

LENGUAJE EN LA PPA Las alteraciones del lenguaje en la PPA tienen patrones un poco distintos a los observados en las afasias causadas por CVA, Por ejemplo, casi nunca se observa el síndrome completo de la afasia de Wernicke en la PPA, lo que confirma la idea de que la comprensión de oraciones y la de palabras están controladas en regiones distintas de la red del lenguaje. Se reconocen tres subtipos principales de PPA.

PPA agramática La *variante agramática* se caracteriza por escasa fluidez y gramática alterada, pero con comprensión intacta de las palabras. Se parece mucho a la afasia de Broca o a la afasia transcortical anterior, pero por lo general carece de hemiparesia derecha o disartria, y puede incluir alteraciones más profundas de la gramática. Los sitios principales de pérdida neuronal (atrofia de sustancia gris) son el giro frontal inferior izquierdo, donde se localiza el área de Broca. La neuropatología casi siempre es una FTLD con taupatía, aunque puede ser una forma atípica de patología de AD.

PPA semántica La *variante semántica* se caracteriza por conservación de la fluidez y sintaxis, pero con escasa comprensión de palabras y alteración profunda de la denominación bidireccional. Este tipo de afasia no se observa en los CVA. Difiere de la afasia de Wernicke y de la afasia transcortical posterior porque el habla suele ser informativa y la repetición permanece intacta. Hay una conservación relativa de la comprensión de oraciones, si el significado no depende mucho de las palabras que no se comprenden, lo que permite al paciente conjeturar la esencia de la conversación mediante indicios contextuales. Estas personas dan la apariencia de no tener daño durante una pequeña charla casual, pero se desconciertan cuando encuentran una palabra indescifrable, como "calabaza" o "paraguas". Los sitios de atrofia máxima se localizan en el lóbulo temporal anterior izquierdo, lo que indica que esta parte del cerebro tiene una importancia crucial en la comprensión de palabras, sobre todo las que denotan objetos concretos. Ésta es una parte del cerebro que no se incluye en la red del lenguaje típica, quizá porque no es un sitio común de CVA focales. La neuropatología a menudo es una FTLD con precipitados anormales de la proteína TDP-43 (TAR-DNA binding protein 43) del tipo C.

PPA logopénica La *variante logopénica* se caracteriza por conservación de la sintaxis y comprensión, pero con pausas frecuentes y prolongadas para encontrar las palabras, anomia, circunlocuciones y simplificaciones durante el habla espontánea. La repetición suele estar conservada. Los sitios de atrofia máxima se localizan en la unión temporoparietal y el lóbulo parietal posterior, que se superpone en parte con la localización habitual del área de Wernicke. Sin embargo, no existe el deterioro de la comprensión de la *afasia de Wernicke*, quizá porque la sustancia blanca profunda subyacente, que a menudo se daña en los CVA, permanece casi intacta en la PPA. La alteración de la repetición sugiere que partes del área de Wernicke son cruciales para la funcionalidad del ciclo fonológico. A diferencia de la afasia de Broca o la PPA agramática, la interrupción de la fluidez es variable, por lo que el habla puede parecer normal del todo si se permite al paciente participar en una charla sencilla. La PPA logopénica se parece a la afasia anómica del cuadro 26-1, pero casi siempre tiene pausas más prolongadas y más frecuentes para encontrar las palabras. Cuando la repetición se altera, la afasia se parece a la *afasia de conducción* descrita en el cuadro 26-1. De todos los subtipos de PPA, éste es el que se relaciona más a menudo con la patología de la AD, aunque la FTLD también puede ser la causa. Además de estos tres subtipos principales, también hay un tipo *mixto* de PPA en el que se alteran la gramática, la fluidez y la comprensión de las palabras. Ése se parece más a la afasia global del cuadro 26-1. En casos raros, la PPA puede presentarse con patrones que recuerdan la *hipoacusia pura de palabras* o el *síndrome de Gerstmann*.

LA RED PARIETOFRONTAL PARA ORIENTACIÓN ESPACIAL

La adaptación de la orientación espacial es posible por una red a gran escala que contiene tres componentes corticales principales. La *corteza del cíngulo* proporciona acceso a un mapa motivacional del espacio extrapersonal, la *corteza parietal posterior* a una representación sensitivomotora de los fenómenos extrapersonales sobresalientes y los *campos oculares frontales* a las estrategias motoras para comportamientos de atención **(fig. 26-2)**. Los componentes subcorticales de esta red son el estriado y el tálamo. La lesión de esta red puede minar la distribución de la atención dentro del espacio extrapersonal, lo que da lugar al síndrome de inatención, simultanagnosia y fallos para encontrar un objeto. También es posible que se altere la integración de coordenadas egocéntricas (centradas en el sujeto) con las alocéntricas (centradas en un objeto), lo que da lugar a trastornos para encontrar un trayecto, en la capacidad para evitar obstáculos y en la capacidad para vestirse.

SÍNDROME DE INATENCIÓN

El síndrome de inatención contralateral a la lesión es un desenlace del daño a los componentes cortical y subcortical de esta red. *La noción tradicional de que el síndrome de inatención siempre indica una lesión del lóbulo parietal es inexacta*. Acorde con un modelo de cognición espacial, el hemisferio derecho dirige la atención dentro del espacio extrapersonal *entero*, en tanto que el hemisferio izquierdo dirige la atención sobre todo dentro de la mitad derecha contralateral del espacio. Por consiguiente, las lesiones en el hemisferio izquierdo no causan un síndrome de inatención sustancial contralateral a la lesión porque los mecanismos de atención global del hemisferio derecho compensan la pérdida de las funciones de atención *contralateral* del hemisferio izquierdo. Sin embargo, las lesiones del hemisferio derecho causan síndrome de inatención izquierda contralateral a la lesión porque el hemisferio izquierdo intacto no contiene mecanismos para atención ipsolateral. Este modelo coincide con la experiencia clínica, que muestra que el síndrome de inatención contralateral a la lesión es más frecuente, más grave y más duradero después del daño al hemisferio derecho que después del daño al izquierdo. El síndrome de inatención grave del hemiespacio derecho es raro, incluso en personas con dominio de la mano izquierda y lesiones del hemisferio izquierdo.

Exploración clínica Algunas personas con síndrome de inatención grave no pueden vestirse o arreglarse el lado izquierdo del cuerpo, no comen el alimento colocado en el lado izquierdo de la bandeja ni pueden leer la mitad izquierda de las oraciones. Cuando se le pide que copie un dibujo sencillo de líneas, el paciente no copia el detalle del lado izquierdo, y cuando se le pide que escriba, tiende a dejar un margen muy amplio al lado izquierdo. Dos pruebas realizadas en la cama del paciente que ayudan a valorar el síndrome de inatención son la *estimulación bilateral simultánea* y la *cancelación visual del objetivo*. En la primera, el examinador aplica un estímulo unilateral o bilateral simultáneo de tipo visual, auditivo o táctil. Después de una lesión en el hemisferio derecho, las personas que no tienen dificultad para detectar los estímulos unilaterales en cualquiera de los lados, experimentan el estímulo bilateral como proveniente sólo de la derecha. Este fenómeno se conoce como *extinción* y es una manifestación del aspecto sensorial-representativo del síndrome de inatención. En la tarea de detección de objetivos, éstos (p. ej., letras A) se intercalan con complementos (p. ej., otras letras del alfabeto) en una hoja de papel de 21.5 × 28.0 cm y se pide al paciente que circule todos los objetivos. La imposibilidad de detectar los objetivos en la parte izquierda es manifestación

Biblioteca Médica Virtual

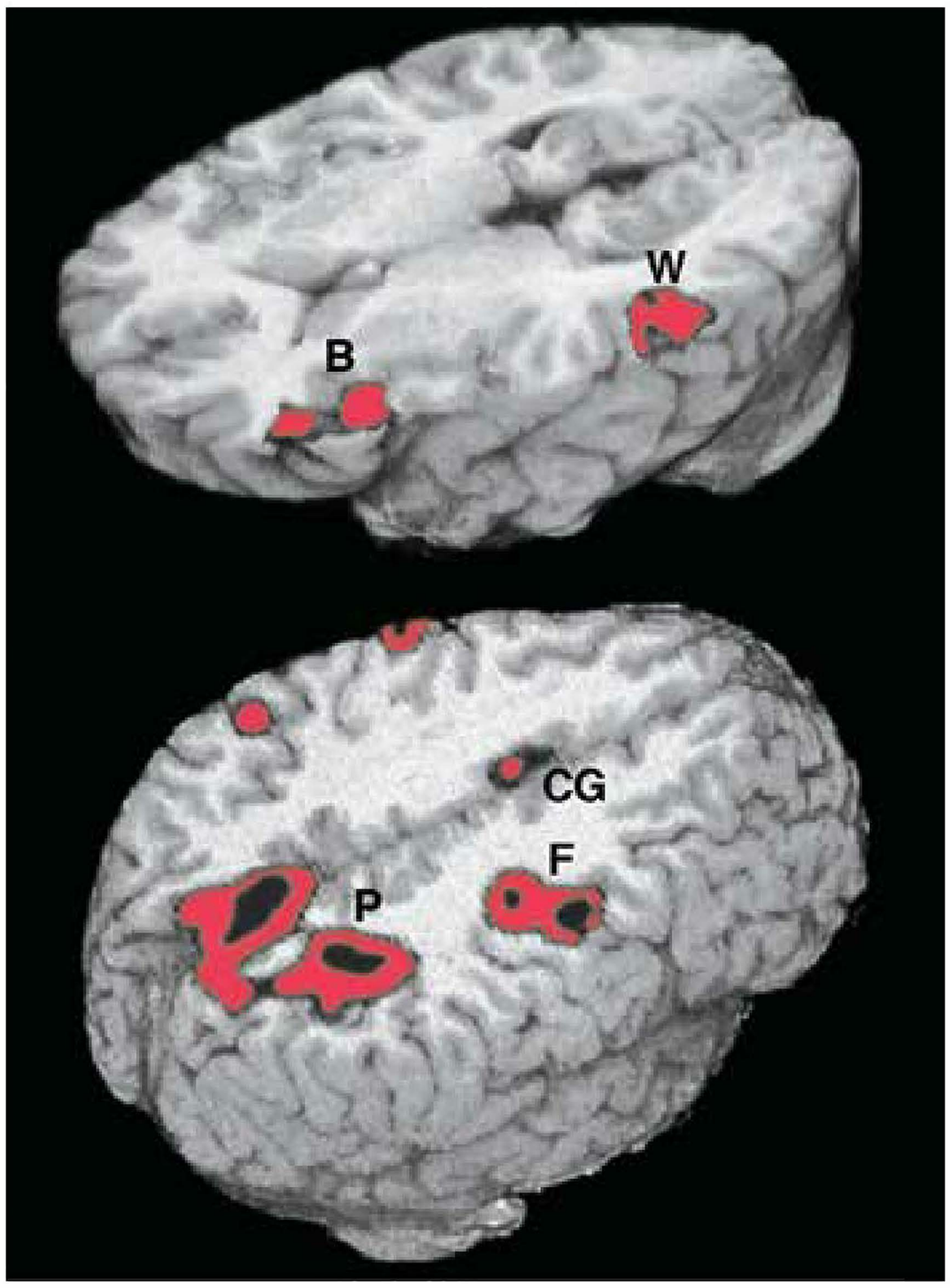


FIGURA 26-2 Imagen por resonancia magnética funcional del lenguaje y atención espacial en personas sin daño neurológico. Las áreas rojas y negras muestran regiones de activación significativa relacionada con la tarea. (*Arriba*) Se pide a los sujetos que determinen si dos palabras son sinónimos. Esta tarea del lenguaje produce la activación simultánea de los dos componentes de la red del lenguaje, el área de Broca (B) y el área de Wernicke (W). Las activaciones ocurren sólo en el hemisferio izquierdo. (*Abajo*) Se pide a los pacientes que desvíen su atención espacial a un objetivo periférico. Esta tarea produjo la activación simultánea de los tres epicentros de la red de atención: la corteza parietal posterior (P), los campos oculares frontales (F) y el giro del cíngulo (CG). Las activaciones son predominantes en el hemisferio derecho. *(Por cortesía de Darren Gitelman, MD; con autorización.)*

de la deficiencia exploradora (motora) del síndrome de inatención **(fig. 26-3A)**. La hemianopsia no basta para explicar la falta de detección de objetivos porque el paciente es libre de girar la cabeza y los ojos a la izquierda. Por tanto, no detectar los objetivos refleja una distorsión de la atención espacial, no sólo de señales sensoriales. Algunos pacientes con síndrome de inatención también niegan la existencia de hemiparesia, incluso niegan que tengan una extremidad paralizada, un trastorno llamado *anosognosia*.

SÍNDROME DE BÁLINT, SIMULTANAGNOSIA, APRAXIA PARA EL VESTIDO, APRAXIA DE CONSTRUCCIÓN E IMPOSIBILIDAD DE ENCONTRAR UN TRAYECTO

La afectación bilateral de la red para atención espacial, en particular sus componentes parietales, conduce a un estado de desorientación espacial grave conocido como *síndrome de Bálint*. Este síndrome consiste en deficiencias en el examen visuomotor ordenado del ambiente (*apraxia oculomotora*), el alcance manual exacto de objetivos visuales (*ataxia óptica*) y la capacidad para integrar la información visual en el centro de la mirada con información más periférica (*simultanagnosia*). Un paciente con simultanagnosia "no ve el bosque por ver los árboles". Por ejemplo, es posible que un paciente al que se le muestra una lámpara de mesa y se le pide que nombre el objeto observe su base circular y la llame cenicero. Algunas personas con simultanagnosia refieren que los objetos que miran se desvanecen de pronto, lo que quizá indique una incapacidad para calcular el regreso oculomotor al punto original de la mirada después de desplazamientos sacádicos breves. El movimiento y los estímulos distractores exacerban mucho las dificultades de la percepción visual. La simultanagnosia puede ocurrir sin los otros dos componentes del síndrome de Bálint, sobre todo cuando se observa en el contexto de enfermedad de Alzheimer.

Puede usarse una modificación de la tarea de cancelación de letras descrita antes para establecer el diagnóstico de simultanagnosia. En esta modificación, algunos de los objetivos (p. ej., las letras A) son mucho más grandes que los otros (7.5 a 10 cm frente a 2.5 cm de altura) y todos los objetivos están inmersos entre complementos. Los pacientes con simultanagnosia tienen una tendencia contraria a la intuición, pero característica, a omitir los objetivos más grandes **(fig. 26-3*B*)**. Esto ocurre porque la información necesaria para identificar los objetivos más grandes no puede confinarse a la línea inmediata de la mirada y necesita la integración de información visual de múltiples puntos de fijación. La mayor dificultad para detectar los objetivos más grandes también indica que la agudeza visual anormal no es la causa del trastorno de la función visual y que el problema es central, no periférico. La prueba mostrada en la figura 26-3*B* no basta para diagnosticar la simultanagnosia, ya que algunos pacientes con un síndrome de la red frontal omiten las letras grandes de aspecto extraño, quizá porque carecen de la flexibilidad mental necesaria para darse cuenta que los dos tipos de objetivos son símbolos idénticos, a pesar de su diferencia aparente.

Las lesiones parietales bilaterales pueden afectar la integración de las coordenadas espaciales egocéntricas con las alocéntricas. Una manifestación es la *apraxia del vestido*. Un paciente con este trastorno no puede alinear el eje del cuerpo con el eje de la prenda y suele luchar mientras sostiene un abrigo por la parte inferior o extiende el brazo en un pliegue de la prenda, en lugar de la manga. Las lesiones que afectan la corteza parietal posterior también causan dificultades graves para copiar dibujos sencillos de líneas. A esto se le conoce como *apraxia de construcción* y es mucho más grave si la lesión está en el hemisferio derecho. En algunos pacientes con lesiones en el hemisferio derecho, las dificultades para el dibujo se limitan al lado izquierdo de la figura y representan una manifestación del síndrome de inatención; en otros hay una deficiencia más universal para reproducir los contornos y la perspectiva tridimensional. La imposibilidad de encontrar un trayecto puede incluirse en este grupo de trastornos, que reflejan una incapacidad para orientarse respecto de los objetos y referencias externos.

Causas de desorientación espacial y el síndrome de atrofia cortical posterior Las lesiones vasculares cerebrales y las neoplasias en el hemisferio derecho son causas frecuentes de síndrome de inatención. Según el sitio de lesión, un paciente con dicho trastorno también puede tener hemiparesia, hemihipoestesia y hemianopsia del lado izquierdo, pero estos hallazgos son variables. La mayoría de estos enfermos tiene una mejoría considerable del síndrome de inatención, casi siempre en las primeras semanas. Es más probable que el síndrome de Bálint, la apraxia del vestido y la imposibilidad de encontrar un trayecto se deban a lesiones parietales dorsales bilaterales; las situaciones en las que suele observarse inicio agudo son infarto en la zona conjunta de irrigación de las arterias cerebrales media y posterior, hipoglucemia y trombosis del seno sagital.

Una forma progresiva de desorientación espacial, conocida como síndrome de *atrofia cortical posterior* (PCA, *posterior cortical atrophy*), por lo general representa una variante de AD con concentraciones inusuales de degeneración neurofibrilar en la corteza parietooccipital y el colículo superior **(fig. 26-4)**. Otras causas posibles son la enfermedad con cuerpos de Lewy (LBD, *Lewy bodies disease*), CJD y FTLD (tipo degeneración corticobasal). El paciente presenta síndrome de inatención progresiva, síndrome de Bálint e imposibilidad de encontrar trayectos, casi siempre acompañados de apraxia de vestido y de construcción.

RED OCCIPITOTEMPORAL PARA RECONOCIMIENTO FACIAL Y DE OBJETOS

Un paciente con *prosopagnosia* no puede reconocer caras familiares, a veces incluso el reflejo de su propia cara en el espejo. Esto no es una deficiencia perceptual porque los pacientes con prosopagnosia pueden decir con facilidad cuando dos caras son idénticas. Además, las personas con prosopagnosia que no pueden reconocer una cara familiar con la inspección visual sola, pueden usar señales auditivas para llegar al reconocimiento apropiado si se les permite escuchar la voz de la persona. Por tanto, la deficiencia en la prosopagnosia es específica de una modalidad y refleja la existencia de una lesión que impide la activación de plantillas de asociación multimodal intactas mediante señales visuales relevantes. Es característico que los pacientes con prosopagnosia no tengan dificultad para la identificación genérica de una cara como tal o de un automóvil como un automóvil, pero no pueden reconocer la identidad de la cara de una per-

Biblioteca Médica Virtual

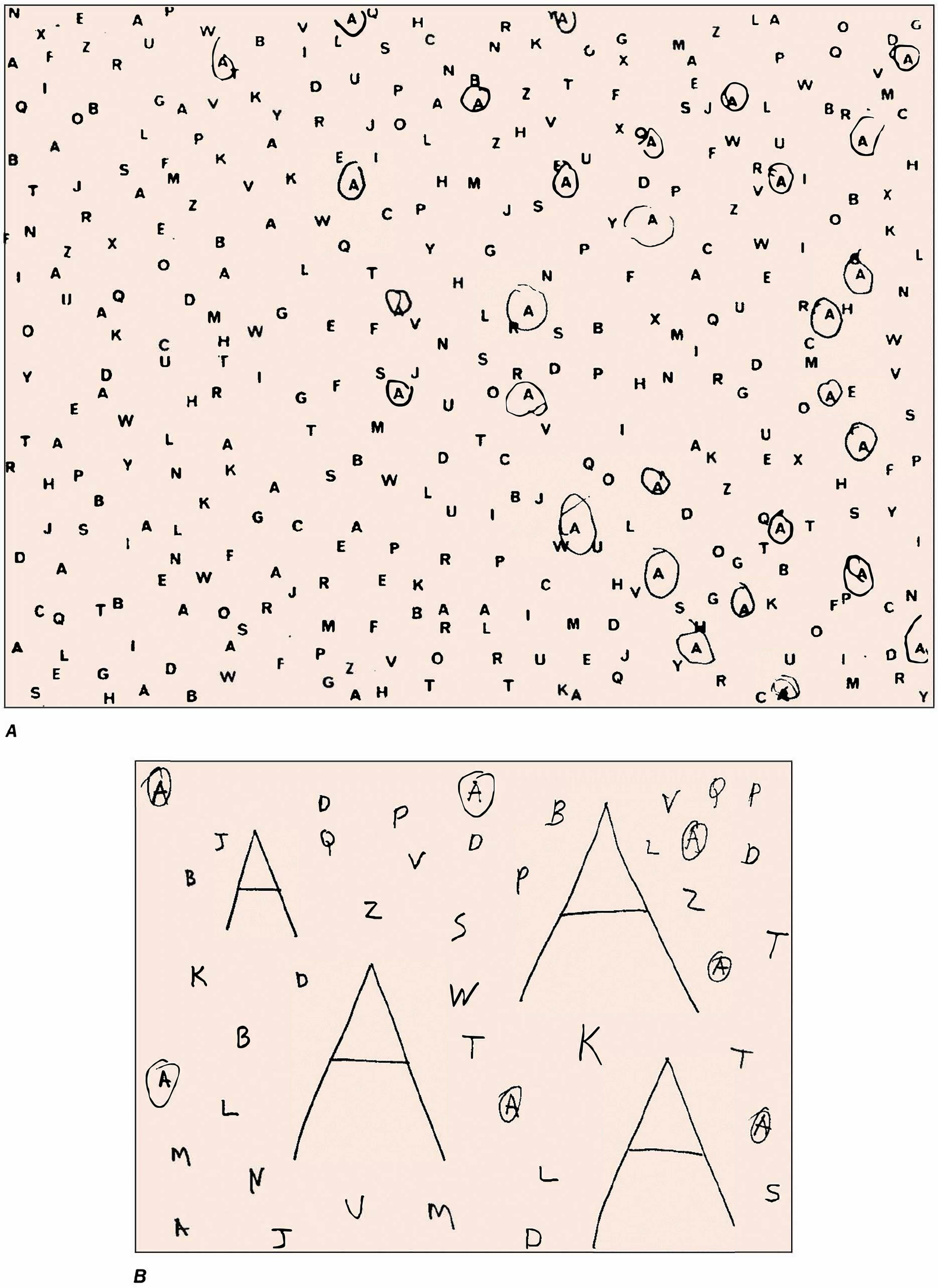


FIGURA 26-3 ***A.*** Se pidió a un hombre de 47 años con una lesión frontoparietal grande en el hemisferio derecho que circulara todas las letras A. Sólo circuló los objetivos del lado derecho. Ésta es una manifestación de síndrome de inatención izquierda. ***B.*** Una mujer de 70 años de edad con antecedente de demencia degenerativa de dos años de evolución pudo circular casi todos los objetivos pequeños, pero ignoró los grandes. Ésta es una manifestación de simultanagnosia.

sona ni la marca de un automóvil particular. Esto refleja una deficiencia en el reconocimiento visual de los rasgos particulares que caracterizan a cada integrante de una clase de objeto. Cuando los problemas de reconocimiento se vuelven más generalizados y se amplían a la identificación genérica de objetos comunes, el trastorno se conoce como *agnosia visual de objetos*. Un paciente con anomia no puede nombrar el objeto, pero logra describir su uso. Por el contrario, una persona con agnosia visual no puede nombrar un objeto cuando lo ve ni describir para qué se usa. Los trastornos en el reconocimiento de caras y objetos también puede ser resultado de la simultanagnosia del síndrome de Bálint, en cuyo caso se conoce como agnosia *aperceptiva*, a diferencia de las agnosias *asociativas* derivadas de lesiones en el lóbulo temporal inferior.

CAUSAS Y RELACIÓN CON LA DEMENCIA SEMÁNTICA

Las lesiones características en la prosopagnosia y la agnosia visual de objetos de inicio agudo son infartos bilaterales en el territorio de las arterias cerebrales posteriores que afectan el giro fusiforme. Las deficiencias relacionadas incluyen defectos en el campo visual (en particular cuadrantanopsias superiores) y una ceguera central al color conocida como acromatopsia. En ocasiones excepcionales, la lesión causante es unilateral. En tales casos, la prosopagnosia se relaciona con lesiones en el hemisferio derecho y la agnosia de objetos con lesiones en el lado izquierdo. Las enfermedades degenerativas de la corteza temporal anterior e inferior pueden causar prosopagnosia asociativa progresiva y agnosia de objetos. La combinación de agnosia asociativa progresiva y una afasia fluida con comprensión de palabras alterada se conoce como *demencia semántica.* Los individuos con demencia semántica no reconocen caras ni objetos, y no pueden comprender el significado de las palabras que se refieren a objetos. Es necesario distinguir esto del tipo semántico de la PPA, en la que hay un daño grave en la comprensión de palabras que denotan objetos y en el reconocimiento de nombres de caras y objetos, con una conservación relativa del reconocimiento de caras y objetos. La atrofia del lóbulo temporal anterior casi siempre

Biblioteca Médica Virtual

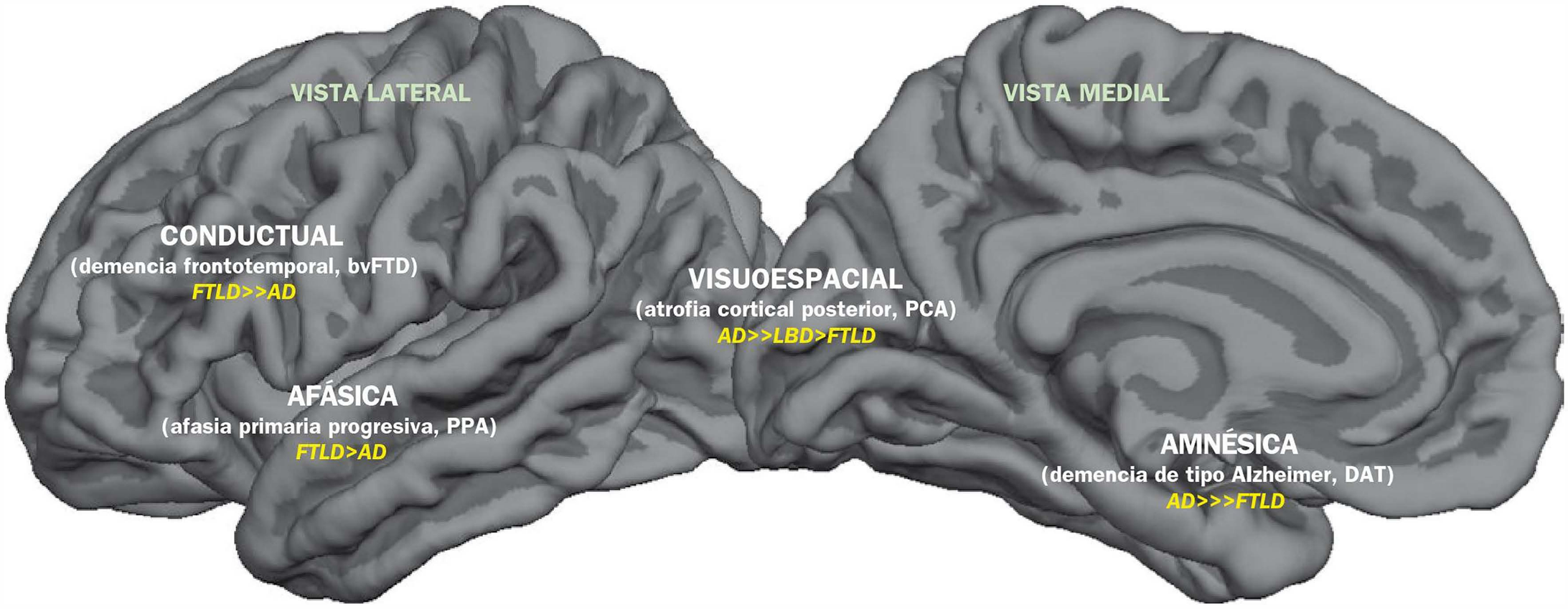


FIGURA 26-4 Cuatro síndromes de demencia focal y sus correlaciones neuropatológicas más probables. AD, enfermedad de Alzheimer; bvFTD, variante conductual de la demencia frontotemporal; DAT, demencia amnésica de tipo Alzheimer; FTLD, degeneración lobar frontotemporal (tipo tau o TDP-43); LBD, enfermedad con cuerpos de Lewy; PCA, síndrome de atrofia cortical posterior; PPA, afasia primaria progresiva.

es bilateral en la demencia semántica, en tanto que en la PPA semántica tiende a afectar sobre todo el hemisferio izquierdo. El inicio agudo del síndrome de demencia semántica puede vincularse con encefalitis por herpes simple.

RED LÍMBICA PARA LA MEMORIA EXPLÍCITA Y AMNESIA

Las áreas límbica y paralímbica (como hipocampo, amígdala y corteza entorrinal), los núcleos anterior y medial del tálamo, las partes medial y basal del estriado, y el hipotálamo constituyen en conjunto una red distribuida conocida como *sistema límbico*. Las afiliaciones conductuales de esta red incluyen la coordinación de emociones, motivación, tono autonómico y función endocrina. Otra área de especialización para la red límbica y la que tiene mayor relevancia para la práctica clínica es la de memoria declarativa (explícita) para episodios y experiencias recientes. Un trastorno en esta función se conoce como *estado amnésico*. En ausencia de deficiencias en la motivación, atención, lenguaje o función visuoespacial, el diagnóstico clínico de un estado amnésico global persistente siempre se relaciona con daño bilateral en la red límbica, casi siempre dentro del complejo hipocampo-entorrinal o el tálamo. La lesión de la red límbica no siempre destruye recuerdos, pero interfiere en su recuperación consciente en forma coherente. Cada fragmento de información permanece conservado a pesar de las lesiones límbicas y pueden sostener lo que se conoce como *memoria implícita*. Por ejemplo, las personas con estados amnésicos pueden adquirir nuevas habilidades motoras o perceptuales aunque no tengan conocimiento consciente de las experiencias que condujeron a la adquisición de estas habilidades.

El trastorno de la memoria en el estado amnésico es multimodal e incluye componentes retrógrados y anterógrados. La *amnesia retrógrada* implica la incapacidad para recordar experiencias ocurridas antes del inicio del estado amnésico. Los fenómenos recientes son más vulnerables a la amnesia retrógrada que los episodios más remotos y con mayor consolidación. Es casi seguro que un paciente que llega al servicio de urgencias y dice que no puede recordar su identidad, pero que puede recordar los eventos del día anterior no tenga una causa neurológica para el trastorno de la memoria. El segundo y más importante componente del estado amnésico es la *amnesia anterógrada*, que es la incapacidad para almacenar, conservar y recordar nuevo conocimiento. Los pacientes con estados amnésicos no pueden recordar qué comieron unas cuantas horas antes o los detalles de un evento importante que hayan experimentado en el pasado reciente. En las etapas agudas también puede haber tendencia a llenar los huecos en la memoria con información inexacta, fabricada y a menudo inverosímil. Esto se conoce como *confabulación*. Los pacientes con síndrome amnésico olvidan que olvidan y tienden a negar la existencia de un problema de memoria cuando se les cuestiona. La confabulación es más frecuente en casos en los que la lesión subyacente también interfiere con partes de la red frontal, como en el caso del síndrome de Wernicke-Korsakoff o traumatismo craneoencefálico.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Un paciente con un estado amnésico casi siempre está desorientado, sobre todo respecto del tiempo, y tiene poco conocimiento de las noticias actuales. El componente anterógrado de un estado amnésico puede evaluarse con una lista de cuatro o cinco palabras leídas en voz alta por el examinador hasta cinco veces o hasta que el paciente pueda repetir de inmediato la lista completa sin pausas intermedias. La siguiente fase del recuerdo ocurre después de un periodo de 5-10 min durante el cual el paciente realiza otras tareas. Los pacientes amnésicos fallan en esta fase de la tarea, incluso pueden olvidar que recibieron una lista de palabras para recordar. El reconocimiento exacto de las palabras por opción múltiple en un paciente que no puede recordarlas indica un trastorno menos grave de la memoria que afecta sobre todo la etapa de recuperación de la memoria. El componente retrógrado de la amnesia puede valorarse con preguntas sobre la autobiografía o eventos históricos. El componente anterógrado de los estados amnésicos casi siempre es mucho más prominente que el componente retrógrado. En casos raros, a veces relacionados con epilepsia del lóbulo temporal o encefalitis por herpes simple, domina el componente retrógrado. Los estados de confusión causados por encefalopatías tóxico-metabólicas y algunos tipos de lesión del lóbulo frontal causan alteraciones secundarias de la memoria, sobre todo en las fases de codificación y recuperación, incluso en ausencia de lesiones límbicas. Este tipo de daño en la memoria puede diferenciarse del estado amnésico por la presencia de otras alteraciones en las tareas que exigen atención descritas más adelante en la sección sobre los lóbulos frontales.

CAUSAS, INCLUIDA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las enfermedades neurológicas que causan un estado amnésico incluyen tumores (del ala del esfenoides, parte posterior del cuerpo calloso, tálamo o lóbulo temporal medial), infartos (en los territorios de las arterias cerebrales anterior y posterior), traumatismo craneoencefálico, encefalitis por herpes simple, encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, encefalitis límbica autoinmune y demencias degenerativas, como AD y enfermedad de Pick. El denominador común de todas estas enfermedades es la presencia de lesiones bilaterales en uno o más componentes de la red límbica. En ocasiones, las lesiones unilaterales izquierdas del hipocampo pueden generar un estado amnésico, pero los trastornos de la memoria tienden a ser transitorios. Según la naturaleza y distribución de la enfermedad neurológica subyacente, también es posible que haya deficiencias del campo visual, limitaciones del movimiento ocular o hallazgos cerebelosos.

La causa más frecuente de daño progresivo a la memoria en los ancianos es la AD. Ésta es la razón por la que una demencia de predominio amnésico también se conoce como demencia de tipo Alzheimer (DAT, *dementia of the Alzheimer-type*). Una etapa prodrómica de la DAT, en la que se conservan las actividades de la vida diaria, se conoce como daño cognitivo leve (MCI, *mild cognitive impairment*) amnésico. El predominio de degeneración neurofibrilar temprano en la corteza entorrinal y el hipocampo con

Biblioteca Médica Virtual

rasgos patológicos típicos de AD es la causa de la alteración al principio selectiva de la memoria episódica. Con el tiempo, se desarrollan alteraciones también en el lenguaje, atención y habilidades visuoespaciales, conforme la degeneración neurofibrilar se extiende a otras áreas neocorticales. Una causa menos frecuente de las demencias amnésicas es la FTLD.

La *amnesia global transitoria* es un síndrome distintivo que suele observarse en la edad madura tardía. Los pacientes desarrollan desorientación aguda y preguntan en repetidas ocasiones quiénes son, dónde están y qué están haciendo. El episodio se caracteriza por amnesia anterógrada (incapacidad para retener nueva información) y amnesia retrógrada para eventos relativamente recientes que ocurrieron antes del inicio. Por lo general, el síndrome se resuelve en 24 a 48 h y va seguido de la recuperación del periodo afectado por la amnesia retrógrada, aunque hay pérdida persistente de la memoria para los eventos ocurridos durante el ataque. Se observan recurrencias en ~20% de los pacientes. Las causas postuladas de la amnesia global transitoria son migraña, convulsiones del lóbulo temporal y anomalías en la perfusión. A veces, la ausencia de hallazgos neurológicos relacionados puede conducir al diagnóstico incorrecto de un trastorno psiquiátrico.

RED PREFRONTAL PARA LA FUNCIÓN EJECUTIVA Y EL COMPORTAMIENTO

Los lóbulos frontales pueden subdividirse en componentes motor-premotor, prefrontal dorsolateral, prefrontal medial y orbitofrontal. Los términos *síndrome del lóbulo frontal* y *corteza prefrontal* se refieren sólo a los últimos tres de estos cuatro componentes. Éstas son las partes de la corteza cerebral que muestran la mayor expansión filogenética en los primates, sobre todo en los seres humanos. Las áreas prefrontal dorsolateral, prefrontal medial y orbitofrontal, junto con las estructuras subcorticales con las que se interconectan (es decir, la cabeza de los núcleos caudado y dorsomedial del tálamo), conforman una red a gran escala que coordina aspectos en extremo complejos de la cognición y el comportamiento humanos. El término *red de prominencia* se introdujo para designar partes de la red frontal y sus interacciones con las cortezas paralímbicas adyacentes de la ínsula y el giro del cíngulo. Las alteraciones en la conducta social y la empatía que se observan en las demencias frontales neurodegenerativas se atribuyen a la patología en la red de prominencia.

La red prefrontal tiene una función muy importante en los comportamientos que exigen tareas múltiples y la integración del pensamiento con la emoción. Las operaciones cognitivas alteradas por lesiones en la corteza prefrontal a menudo se denominan "funciones ejecutivas". Las manifestaciones clínicas más frecuentes del daño a la red prefrontal adoptan la forma de dos síndromes relativamente distintivos. En el *síndrome abúlico frontal*, el paciente muestra pérdida de iniciativa, creatividad y curiosidad, y muestra una anodinia emocional profunda, apatía y falta de empatía. En el *síndrome de desinhibición frontal*, la persona pierde la inhibición social y muestra alteraciones graves de juicio, de introspección, de previsión e incapacidad para apegarse a reglas de conducta. La disociación entre la función intelectual intacta y la falta total de sentido común, incluso rudimentario, es impresionante. A pesar de la conservación de todas las funciones de memoria esenciales, el paciente no puede aprender de su experiencia y continúa los comportamientos inapropiados sin que parezca sentir dolor emocional, culpa ni remordimiento cuando esos comportamientos llevan de manera reiterada a consecuencias desastrosas. La deficiencia puede surgir sólo en situaciones de la vida real cuando el comportamiento está bajo un control externo mínimo y quizá no sea evidente en el ambiente estructurado del consultorio médico. Tampoco se obtiene mucha información si para valorar el juicio se pregunta a la persona qué haría si detectara un incendio en un teatro o encontrara tirado un sobre con destinatario y estampilla, ya que los pacientes que responden de manera sensata en el consultorio pueden actuar de manera irreflexiva en situaciones reales. Por tanto, el médico debe estar preparado para establecer un diagnóstico de enfermedad del lóbulo frontal con base sólo en la información histórica, incluso cuando el estado mental se encuentra intacto durante el examen en el consultorio.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

El surgimiento de reflejos primitivos del desarrollo, también llamados signos de liberación frontal, como la prensión (inducido con el frotamiento de la palma) y la succión (provocado al frotar los labios) se observan sobre todo en personas con lesiones estructurales grandes que se extienden hasta los componentes premotores de los lóbulos frontales o en presencia de encefalopatías metabólicas. La gran mayoría de pacientes con lesiones prefrontales y síndromes conductuales del lóbulo frontal no tiene estos reflejos. La lesión del lóbulo frontal interrumpe diversas funciones relacionadas con la atención, como la memoria de trabajo (retención y manipulación temporal de información), el lapso de concentración, el análisis laborioso y la recuperación de la información almacenada, la inhibición de las respuestas inmediatas pero inapropiadas y la flexibilidad mental. El conteo de dígitos (que debe ser de siete hacia delante y cinco en reversa) está disminuido, lo que refleja mala memoria de trabajo; la recitación de los meses del año en orden inverso (que debe tomar <15 s) se vuelve lenta y es otra indicación de que la memoria de trabajo es deficiente; y la fluidez para producir palabras que comiencen con la letra a, f o s que pueden generarse en 1 min (normal ≥12 por letra) disminuye incluso en pacientes sin afasia, lo que indica una disminución en la capacidad para buscar y recuperar información de las reservas de largo plazo. En las tareas de "hacer o no hacer" (en las que la instrucción es levantar el dedo cuando se escuche un golpe, pero mantenerlo inmóvil cuando se escuchen dos), el paciente muestra una incapacidad característica para inhibir la respuesta ante el estímulo de "no hacer". La flexibilidad mental (evaluada por la capacidad de cambiar de un criterio a otro en tareas de clasificación o equiparación) se reduce, la tendencia a la distracción por estímulos irrelevantes aumenta y hay una tendencia marcada a la falta de persistencia y la perseverancia. La capacidad para abstraer similitudes e interpretar proverbios también está reducida.

Los déficits de atención alteran el registro ordenado y la recuperación de nueva información y causan déficits *secundarios* de la memoria explícita. La diferencia de los mecanismos neurales subyacentes se ilustra por la observación de que los pacientes con amnesia grave que no pueden recordar eventos ocurridos unos minutos antes pueden tener una capacidad de memoria de trabajo intacta, incluso superior, en las pruebas de contar dígitos. El uso del término "memoria" para designar dos facultades mentales del todo distintas es confusa. La memoria de trabajo depende de la retención "en línea" de información por periodos breves, en tanto que la memoria explícita depende del almacenamiento "fuera de línea" y la recuperación subsiguiente de la información.

CAUSAS: TRAUMATISMO, NEOPLASIA Y DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

El síndrome abúlico tiende a relacionarse con daño en la corteza prefrontal dorsolateral o dorsomedial, y el síndrome por desinhibición, con la lesión de la corteza orbitofrontal o ventromedial. Estos síndromes tienden a ser resultado casi exclusivo de las lesiones bilaterales. Las lesiones unilaterales limitadas a la corteza prefrontal pueden mantenerse asintomáticas hasta que la patología se extiende al lado contrario; esto explica por qué el CVA tromboembólico es causa poco frecuente del síndrome del lóbulo frontal. Cuando los síndromes conductuales de la red frontal se generan junto con enfermedad asimétrica, la lesión tiende a predominar en el lado derecho del cerebro. Las situaciones en las que suelen observarse síndromes del lóbulo frontal son traumatismo craneoencefálico, rotura de aneurismas, hidrocefalia, tumores (incluidas metástasis, glioblastoma y meningiomas de la hoz o de la hendidura olfatoria) y enfermedades degenerativas focales, en particular FTLD. El síndrome frontal neurodegenerativo más notorio se conoce como variante conductual de la demencia frontotemporal (bvFTD, *behavioral variant of frontotemporal dementia*). En muchas personas con bvFTD, la atrofia se extiende a los lóbulos temporales anteriores. En ocasiones, la atrofia con predominio en el lóbulo temporal anterior derecho se manifiesta con el síndrome bvFTD. Los cambios conductuales en estos pacientes van de apatía a robos en tiendas, apuestas compulsivas, indiscreciones sexuales, falta notoria de sentido común, nuevos comportamientos ritualistas y alteraciones en las preferencias alimentarias, casi siempre con aumento de gusto por los dulces o el apego rígido a alimentos específicos. En muchas personas con AD, la degeneración neurofibrilar al final se extiende a la corteza prefrontal y da origen a componentes del síndrome del lóbulo frontal, aunque casi siempre sobre un antecedente de deterioro grave de la memoria. En casos raros, el síndrome bvFTD surge aislado en el contexto de una forma atípica de patología de AD.

Las lesiones del núcleo caudado o del núcleo dorsomedial del tálamo (componentes subcorticales de la red prefrontal) también pueden ocasionar un síndrome del lóbulo frontal que afecta sobre todo las funciones ejecutivas. Ésta es una razón por la que los cambios en el estado mental asociados a enfermedades degenerativas de los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, tienen componentes del síndrome del lóbulo frontal. Las lesiones multifocales bilaterales de los hemisferios cerebrales, ninguna de las cuales es lo bastante grande para causar deficiencias cognitivas específicas como afasia o síndrome de inatención, pueden interferir en conjunto con la conectividad y, por tanto, con la función integradora (ejecutiva) de la corteza prefrontal. De este modo, un síndrome del lóbulo frontal, casi siempre de forma abúlica, es el

Biblioteca Médica Virtual

único perfil conductual más frecuente en presencia de diversas enfermedades cerebrales multifocales bilaterales, como la encefalopatía metabólica, esclerosis múltiple y deficiencia de vitamina B_{12}, entre otras. Muchas personas con el diagnóstico clínico de un síndrome del lóbulo frontal tienden a tener lesiones que no afectan la corteza prefrontal, sino que alteran los componentes subcorticales de la red prefrontal o sus conexiones con otras partes del cerebro. Para no diagnosticar "síndrome del lóbulo frontal" en un paciente sin evidencia de enfermedad de la corteza frontal, es recomendable usar el término diagnóstico *síndrome de la red frontal*, entendiendo que las lesiones causantes pueden estar en cualquier parte de esta red dispersa. Un paciente con enfermedad del lóbulo frontal genera dilemas para el diagnóstico potencial: la abulia y la anodinia pueden malinterpretarse como depresión, y la desinhibición, como manía idiopática o actuaciones (*acting out*). Es posible que la intervención apropiada se retrase mientras un tumor tratable sigue en crecimiento.

ATENCIÓN DE PACIENTES CON DEFICIENCIAS DE FUNCIONES CEREBRALES SUPERIORES

Es frecuente la mejoría espontánea de las deficiencias cognitivas después de una apoplejía o un traumatismo. Es muy rápida en las primeras semanas, pero puede continuar hasta por dos años, sobre todo en personas jóvenes con lesiones cerebrales aisladas. Algunas de las deficiencias iniciales en tales casos parecen surgir de la disfunción remota (diasquisis) en regiones cerebrales interconectadas con el sitio de la lesión inicial. La mejoría en estas personas refleja, al menos en parte, la normalización de la disfunción remota. Otros mecanismos son la reorganización funcional de las neuronas sobrevivientes adyacentes a la lesión o el uso compensatorio de estructuras homólogas, como el giro temporal superior derecho con recuperación en la afasia de Wernicke. Por el contrario, las enfermedades neurodegenerativas conducen a la progresión del daño, aunque a una velocidad muy variable de una persona a otra.

Intervenciones farmacológicas y no farmacológicas Algunas de las deficiencias descritas en este capítulo son tan complejas que pueden desconcertar no sólo al paciente y su familia, sino también al médico. La atención de personas con tales deficiencias exige una valoración cuidadosa de los antecedentes, los resultados de las pruebas cognitivas y los procedimientos diagnósticos. Cada dato debe interpretarse con cautela y ponerse en contexto. Por ejemplo, una queja de "mala memoria" puede reflejar anomia; las calificaciones bajas en una tarea de aprendizaje pueden reflejar debilidad de la atención más que de la memoria explícita; una descripción de depresión o indiferencia puede ser reflejo de prosodia alterada y no un cambio en el estado de ánimo o la empatía; la jocosidad puede deberse a falta de introspección y no al buen estado de ánimo. Aunque hay pocos estudios bien controlados, se han utilizado varias intervenciones no farmacológicas para tratar las deficiencias corticales superiores. Consisten en terapia del lenguaje para las afasias, modificación conductual para los trastornos del comportamiento y entrenamiento cognitivo para la desorientación visuoespacial y los síndromes amnésicos. Las intervenciones más prácticas, casi siempre mediante terapia ocupacional, buscan mejorar las actividades de la vida diaria por medio de dispositivos de asistencia y modificaciones en el ambiente doméstico. Es difícil determinar si el paciente puede conducir un vehículo, sobre todo en las etapas iniciales de las enfermedades con demencia. Una prueba de conducción durante el viaje y las descripciones de familiares pueden ayudar a tomar decisiones oportunas sobre esta actividad tan importante. En los trastornos neurodegenerativos como la PPA, la estimulación magnética (o con corriente directa) transcraneal ha tenido resultados mixtos para inducir una mejoría sintomática. El objetivo es activar las neuronas restantes en los sitios de atrofia o en regiones no afectadas del hemisferio contralateral. La depresión y los trastornos del sueño pueden intensificar los trastornos cognitivos y deben tratarse con los recursos apropiados. Si los neurolépticos se vuelven indispensables para controlar la agitación, son preferibles los neurolépticos atípicos porque tienen menos efectos extrapiramidales. Para tratar a los ancianos con demencia con neurolépticos es necesario sopesar los beneficios contra los posibles efectos secundarios graves. Esto tiene relevancia particular en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, que pueden tener una sensibilidad inusual a los efectos secundarios.

Como en todas las demás ramas de la medicina, un paso crucial en la atención del paciente es identificar la causa subyacente de la alteración. Esto es fácil en casos de CVA, traumatismo craneoencefálico o encefalitis, pero se vuelve muy difícil en las demencias, ya que el mismo síndrome clínico progresivo puede ser resultado de una entre varias entidades neuropatológicas. El advenimiento de los biomarcadores en las imágenes, la sangre y el líquido cefalorraquídeo ahora permite abordar este problema con un éxito razonable y establecer diagnósticos específicos de AD, LBD, CJD, FTLD. Un diagnóstico etiológico específico permite al médico recomendar los fármacos o estudios clínicos más apropiados para el proceso patológico subyacente. Una valoración clínica que identifica el principal dominio de deterioro conductual y cognitivo, seguida del uso prudente de la información de un biomarcador para suponer la naturaleza de la enfermedad subyacente permite una valoración personalizada para las personas con daño cognitivo superior.

LECTURAS ADICIONALES

Mesulam M-M: Behavioral neuroanatomy: Large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system and hemispheric specialization, in *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, M-M Mesulam (ed). New York, Oxford University Press, 2000, pp 1–120.

Mesulam M-M *et al.*: Case 1-2017: A 70-year-old woman with gradually progressive loss of language. N Engl J Med 376:158, 2017.

Miller BL, Boeve BF (eds): *The Behavioral Neurology of Dementia*, 2nd ed. Cambridge University Press, 2017.

Teichmann M *et al.*: Direct current stimulation over the anterior temporal areas boosts semantic processing in primary progressive aphasia. Ann Neurol 80:693, 2016.

27 Trastornos del sueño

Thomas E. Scammell,
Clifford B. Saper,
Charles A. Czeisler

La alteración del sueño está entre las quejas de salud más frecuentes que reciben los médicos. Más de 50% de los adultos de Estados Unidos experimenta al menos un trastorno del sueño intermitente y sólo 30% indica que obtiene la cantidad suficiente de sueño. La *National Academy of Medicine* calculó que 50 a 70 millones de estadounidenses sufre algún trastorno crónico del sueño y la vigilia, lo que puede afectar el funcionamiento diurno, así como la salud física y mental. En fecha reciente se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la elevada prevalencia de trastornos del sueño en todas las culturas, y se espera que tales problemas aumenten en los años venideros conforme la población global envejezca. En los últimos 20 años ha surgido, como una especialidad propia, la medicina del sueño o hipnología en respuesta a la trascendencia de los trastornos en tal función y las deficiencias que imponen a la salud global. Sin embargo, más de 80% de los pacientes con este tipo de problemas no son diagnosticados ni tratados y ello representa costos en la salud de >400 000 millones de dólares al año, pérdida de la productividad, accidentes y lesiones, todo lo cual ha culminado en la creación de programas de salud del sueño en sitios laborales y a la detección sistemática de los trastornos del sueño para satisfacer esa necesidad médica no cubierta.

FISIOLOGÍA DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

Los adultos necesitan por lo menos 7 h de sueño por noche para promover una salud óptima, aunque el horario, duración y estructura interna del sueño varía entre los individuos. En Estados Unidos, los adultos suelen tener un episodio de sueño consolidado cada noche, aunque en algunas culturas el sueño se divide en una siesta a media tarde y un periodo más corto de sueño nocturno. Este patrón cambia considerablemente a lo largo de la vida, ya que los lactantes y niños pequeños duermen mucho más que los ancianos.

Las etapas del sueño humano se definen con base en los patrones característicos en el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG, registro de la actividad del movimiento ocular) y el electromiograma (EMG) superficial registrado en el mentón, cuello y piernas. El registro continuo de estos parámetros electrofisiológicos para definir el sueño y la vigilia se denomina *polisomnografía*.

Los perfiles polisomnográficos definen dos estados básicos del sueño: 1) sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) y 2) sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM, *non-rapid eye movement*). El sueño NREM se subdivide en tres etapas: N1, N2 y N3, caracterizadas por un umbral ascendente del despertar y enlentecimiento del

Biblioteca Médica Virtual

EEG cortical. El sueño REM se caracteriza por un EEG de baja amplitud y frecuencia mixta, similar a la etapa N1 del sueño NREM. El EOG muestra episodios de movimientos oculares rápidos similares a los observados durante la vigilia con los ojos abiertos. La actividad EMG está ausente en casi todos los músculos esqueléticos, reflejo de la atonía muscular mediada por el tallo encefálico, que es característica del sueño REM.

ORGANIZACIÓN DEL SUEÑO HUMANO

El sueño nocturno normal en los adultos muestra una organización consistente noche a noche (fig. 27-1). Después del inicio del sueño, éste casi siempre progresa por las etapas N1 a N3 del sueño NREM en 45 a 60 min. La etapa N3 del sueño NREM (también llamada sueño de ondas lentas) predomina en el primer tercio de la noche y comprende 15-25% del tiempo total de sueño nocturno en los adultos jóvenes. La privación del sueño aumenta la rapidez del inicio del sueño, así como la intensidad y cantidad de sueño de ondas lentas.

El primer episodio de sueño REM casi siempre ocurre en la segunda hora de sueño. El sueño NREM y REM se alternan durante la noche, con un periodo promedio de 90 a 110 min (el ciclo de sueño "ultradiano"). En total, en el adulto joven sano, el sueño REM constituye 20-25% del tiempo total de sueño y las etapas N1 y N2 del sueño NREM constituyen 50-60%.

La edad tiene un impacto profundo en la organización del estado del sueño (fig. 27-1). El sueño N3 es más intenso y prominente durante la infancia, disminuye con la pubertad y durante la segunda y tercera décadas de vida. El sueño N3 disminuye durante la edad adulta hasta el punto en que puede estar ausente en los ancianos. El sueño NREM restante se vuelve más fragmentado, con despertares mucho más frecuentes del sueño NREM. Es el aumento en la frecuencia de los despertares y no la menor capacidad para dormirse de nuevo lo que explica el aumento del despertar durante el episodio de sueño en los ancianos. Aunque el sueño REM puede representar el 50% del tiempo total de sueño en la lactancia, el porcentaje disminuye mucho en el primer año de edad conforme se desarrolla el ciclo maduro de sueño REM-NREM, a partir de lo cual el sueño REM ocupa cerca del 25% del total del tiempo de sueño.

La privación de sueño afecta el desempeño cognitivo, sobre todo en pruebas que requieren vigilancia constante. Un hecho paradójico es que los ancianos son menos vulnerables a la alteración en el desempeño neuroconductual causada por la privación aguda de sueño que los adultos jóvenes, mantienen su tiempo de reacción y la vigilancia sostenida con menos lapsos de inatención. Sin embargo, para los ancianos es más difícil obtener un sueño reparador después de permanecer despiertos toda la noche, ya que su capacidad para dormir durante el día disminuye con la edad.

Después de la privación del sueño, el sueño NREM casi siempre se recupera primero, seguido por el REM. Sin embargo, como el sueño REM tiende a ser más prominente en la segunda mitad de la noche, la interrupción del sueño (p. ej., por el reloj despertador) causa privación selectiva de sueño REM. Esto podría aumentar la presión del sueño REM hasta el punto en que el primer episodio REM ocurre mucho más temprano durante el sueño nocturno. Como varios trastornos (véase más adelante) también causan fragmentación del sueño es importante que el paciente tenga una oportunidad suficiente para dormir (al menos 8 h por noche) durante varias noches antes de realizar un polisomnograma diagnóstico.

Cada vez hay más evidencia de que la deficiencia de sueño puede causar intolerancia a la glucosa y contribuir al desarrollo de la diabetes, obesidad y síndrome metabólico, además de alterar respuestas inmunitarias, acelerar la aterosclerosis y aumentar el riesgo de enfermedad cardiaca, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer y apoplejía. Por tales razones, la *National Academy of Medicine* declaró la deficiencia y los trastornos de sueño como un "problema de salud pública no resuelto".

LA VIGILIA Y EL SUEÑO ESTÁN REGULADOS POR CIRCUITOS CEREBRALES

La expresión del sueño y la vigilia están controlados por dos sistemas neurales principales. El sistema activador ascendente, ilustrado en verde en la figura 27-2, consiste en cúmulos de células nerviosas que se extienden desde la parte superior de la protuberancia hasta el hipotálamo, y el prosencéfalo basal que activa la corteza cerebral, tálamo (necesario para relevar la información sensorial a la corteza) y otras regiones del prosencéfalo. Las neuronas activadoras ascendentes usan monoaminas (noradrenalina, dopamina, serotonina e histamina), glutamato o acetilcolina como neurotransmisores para activar sus neuronas efectoras. Algunas neuronas de la zona basal del prosencéfalo utilizan GABA para desinhibir las neuronas internunciales inhibidoras de la corteza y con ello inducir el despertar. Otras neuronas que favorecen el despertar en el hipotálamo usan el neurotransmisor peptídico orexina (también conocida como hipocretina, mostrada en azul) para reforzar la actividad en otros grupos celulares activadores.

El daño al sistema activador al nivel de la protuberancia rostral y el mesencéfalo inferior causa coma, lo que indica que la influencia activadora ascendente desde este nivel es crítica para mantener la vigilia. El daño a la rama hipotalámica del sistema activador causa somnolencia profunda, pero casi nunca coma. La pérdida específica de las neuronas productoras de orexina genera narcolepsia (véase más adelante). Las lesiones del tálamo hacen que se pierda el contenido del estado de vigilia, pero que se conserven en gran medida los ciclos de vigilia/sueño.

El sistema del despertar se inactiva durante el sueño por impulsos inhibidores provenientes de grupos neuronales en el sistema inductor de tal función, y se muestra en la figura 27-2, en rojo. Las neuronas mencionadas en el área preóptica y la protuberancia utilizan ácido γ-aminobutírico (GABA) para inhibir el sistema del despertar. Neuronas adicionales en el hipotálamo contralateral que contienen el péptido hormona concentradora de melanina inducen el sueño REM.

Muchas neuronas promotoras del sueño se inhiben por señales del sistema activador. Esta inhibición mutua entre los sistemas que inducen el despertar y el sueño forman un circuito neural semejante a lo que los ingenieros llaman un "interruptor basculante". Un interruptor de este tipo tiende a producir cambios rápidos entre los estados encendido (vigilia) y apagado (sueño), al tiempo que evitan los estados intermedios. Las transiciones relativamente rápidas entre los estados de vigilia y sueño, como se observa en el EEG de los humanos y animales, son consistentes con este modelo.

Las neuronas del núcleo preóptico ventrolateral, uno de los sitios clave para inducir el sueño, se pierden durante el envejecimiento humano normal, lo que se relaciona con la capacidad para mantener el sueño (fragmentación del sueño). Las neuronas preópticas ventrolaterales también se lesionan en la enfermedad de Alzheimer, lo que podría explicar en parte la mala calidad del sueño en estos pacientes.

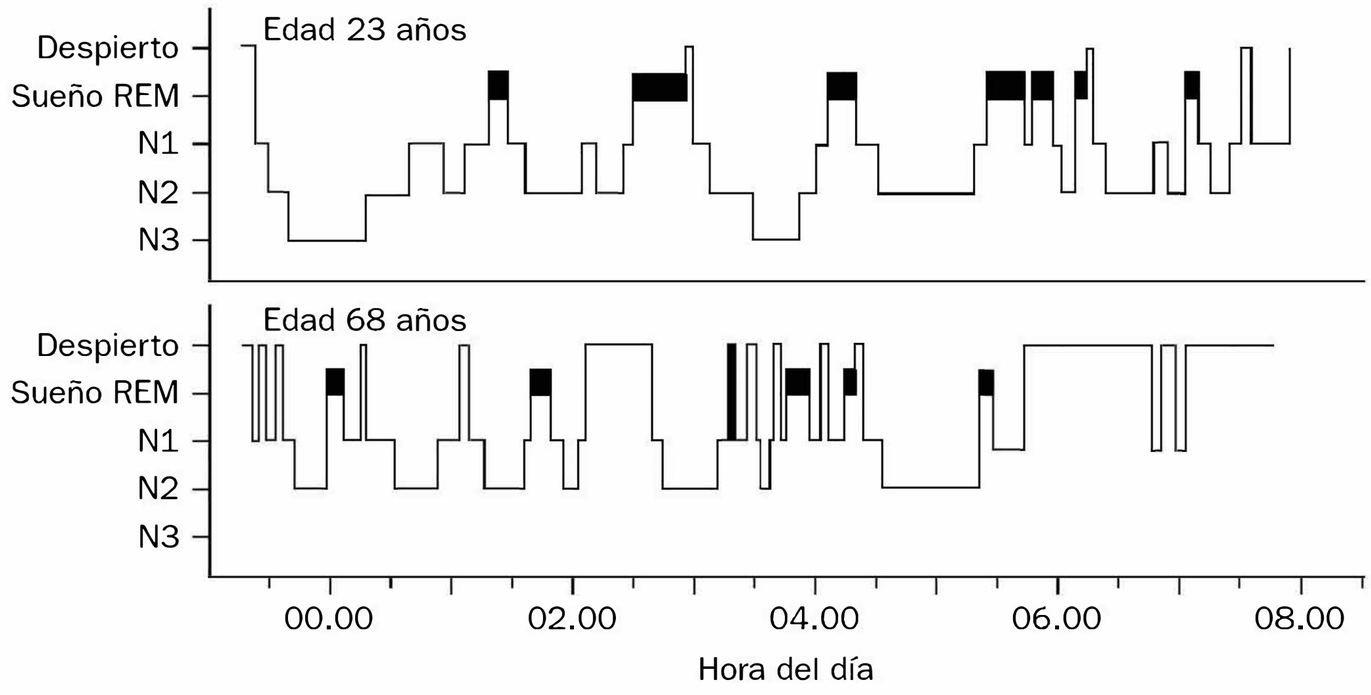


FIGURA 27-1 Estructura de la vigilia-sueño. Etapas alternadas de vigilia, las tres etapas del sueño NREM (N1-N3) y sueño REM (*barras oscuras*) durante la noche en un varón joven y un anciano representativos. Las características del sueño en las personas de edad avanzada incluyen reducción de sueño N3 de ondas lentas, despertares frecuentes espontáneos, inicio temprano del sueño y despertar temprano por la mañana.

Biblioteca Médica Virtual

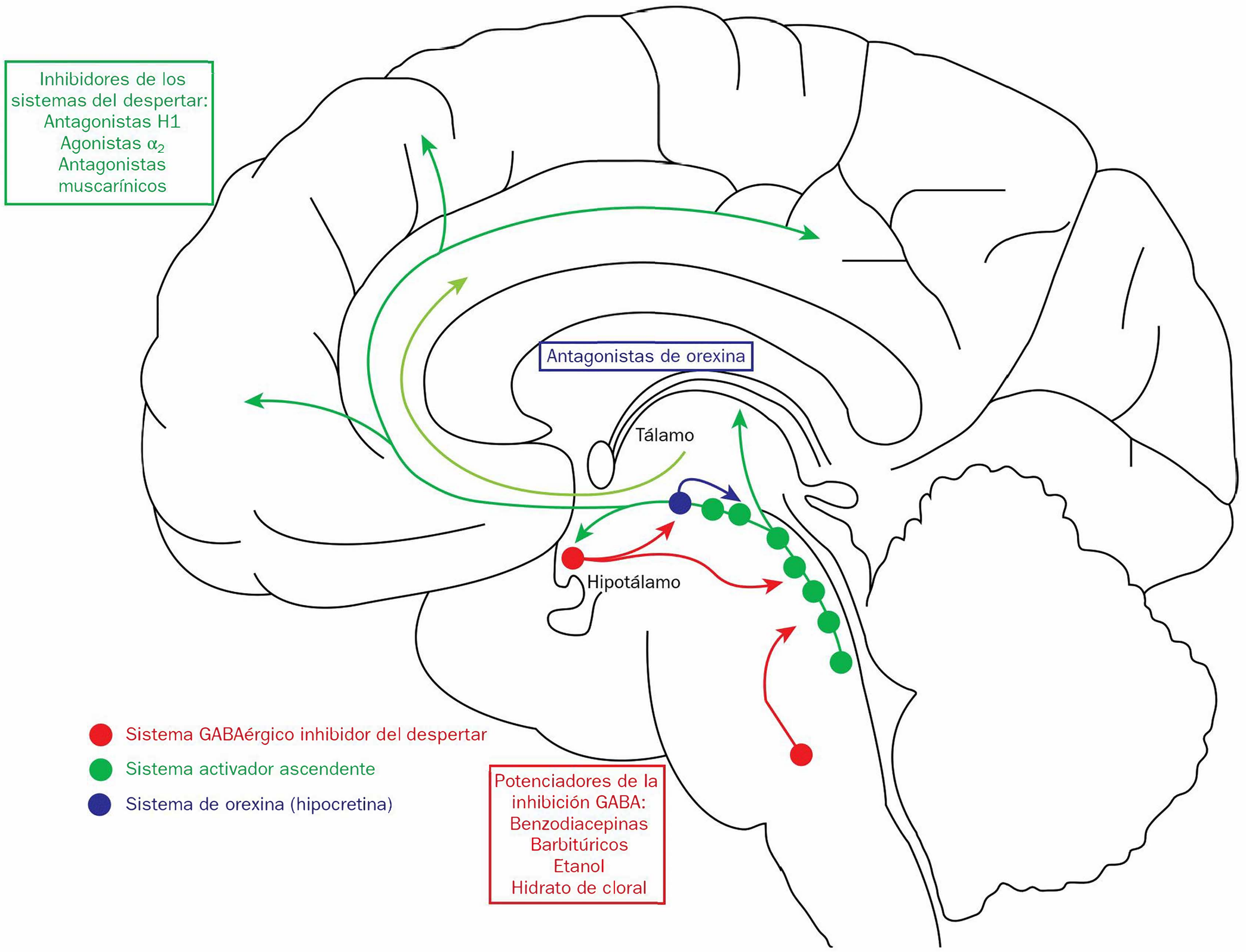


FIGURA 27-2 Relación de fármacos para insomnio con los sistemas de sueño-vigilia. El sistema activador del cerebro (*verde*) incluye neuronas monoaminérgicas, glutaminérgicas y colinérgicas en el tronco encefálico que activan neuronas en el hipotálamo, tálamo, prosencéfalo basal y corteza cerebral. Las neuronas productoras de orexina (*azul*) en el hipotálamo, que se pierden en la narcolepsia, refuerzan y estabilizan el despertar al activar otros componentes del sistema activador. El sistema inductor del sueño (*rojo*) consiste en neuronas GABAérgicas en el área preóptica, hipotálamo lateral y tronco encefálico que inhiben los componentes del sistema del despertar, lo que permite que ocurra el sueño. Los fármacos usados para tratar el insomnio incluyen los que bloquean los efectos de los neurotransmisores del sistema del despertar (*verde* y *azul*), y los que intensifican los efectos del ácido γ-aminobutírico (GABA) producido por el sueño (*rojo*).

Las transiciones entre el sueño NREM y REM parecen controlarse con un interruptor similar en el tronco encefálico. Se identificaron neuronas GABAérgicas que "apagan" el sueño REM (REM-Off) en la parte inferior del mesencéfalo que inhiben a las neuronas activadores del sueño REM (REM-On) en la parte superior de la protuberancia. El grupo REM-On contiene neuronas GABAérgicas que inhiben al grupo REM-Off (lo que satisface las condiciones de un interruptor basculante de REM), así como a las neuronas glutaminérgicas con proyecciones extensas en el sistema nervioso central para producir los fenómenos clave relacionados con el sueño REM. Las neuronas REM-On que se proyectan al bulbo y la médula espinal activan las interneuronas inhibidoras (que contienen GABA y glicina), que a su vez hiperpolarizan a las neuronas motoras, lo que causa la atonía del sueño REM. Es probable que las neuronas REM-On que se proyectan al prosencéfalo sean importantes para generar los sueños.

El interruptor de sueño REM recibe señales colinérgicas, que favorecen las transiciones al sueño REM, y señales monoaminérgicas (noradrenalina y serotonina) que previenen el sueño REM. Como resultado, los fármacos que aumentan el tono de las monoaminas (p. ej., inhibidores de la recaptación de serotonina o noradrenalina) tienden a reducir la cantidad de sueño REM. El daño a las neuronas que inducen atonía del sueño REM puede causar trastorno conductual en el mismo, una alteración en la que los pacientes actúan sus sueños (véase más adelante).

LOS CICLOS DE SUEÑO-VIGILIA ESTÁN IMPULSADOS POR SEÑALES HOMEOSTÁTICAS, ALOSTÁTICAS Y CIRCADIANAS

El aumento gradual en el impulso para dormir durante la vigilia prolongada, seguido de sueño de ondas lentas más profundo y episodios de sueño prolongados, demuestra que existe un mecanismo *homeostático* que regula el sueño. La neuroquímica de la homeostasis del sueño sólo se comprende en parte, pero con la vigilia prolongada, la concentración de adenosina se eleva en algunas partes del cerebro. Es factible que la adenosina actúe a través de los receptores A1 para inhibir directamente muchas regiones cerebrales que inducen el despertar. Además, la adenosina favorece el sueño mediante los receptores A2a; la inhibición de estos receptores con cafeína es una de las principales formas en que las personas combaten la somnolencia. Otros factores humorales, como la prostaglandina D_2, también se han implicado en este proceso. Tanto la adenosina como la prostaglandina D_2 activan las neuronas promotoras del sueño en el núcleo preóptico ventrolateral.

La *alostasis* es la respuesta fisiológica ante una amenaza que no puede enfrentarse con mecanismos homeostáticos. Estas respuestas al estrés pueden tener un impacto grave en la necesidad y capacidad para el sueño. Por ejemplo, el insomnio es muy frecuente en pacientes con ansiedad y otros trastornos psiquiátricos. El insomnio causado por estrés es aún más frecuente, afecta a la mayoría de las personas en algún momento de su vida. Las imágenes de la tomografía por emisión de positrones de algunos pacientes con insomnio crónico muestran activación excesiva de los componentes del sistema activador ascendente y de sus destinos en el sistema límbico en el prosencéfalo (p. ej., corteza del cíngulo y amígdalas). Las áreas límbicas no sólo son el destino del sistema activador, también emiten señales estimulantes de regreso al sistema activador, lo que contribuye a un círculo vicioso de ansiedad sobre la vigilia que dificulta más el sueño. Las estrategias para tratar el insomnio se basan en fármacos que inhiben la señal del sistema activador ascendente (verde y azul en la fig. 27-2) o que potencian las señales del sistema promotor del sueño (rojo en la fig. 27-2).

Biblioteca Médica Virtual

Sin embargo, las estrategias conductuales (terapia cognitiva conductual e higiene del sueño) que pueden reducir la actividad límbica en el prosencéfalo a la hora de acostarse a menudo tienen tanto o más éxito.

El sueño también está regulado por una potente señal de programación *circadiana*, favorecida por los núcleos supraquiasmáticos (SCN, *suprachiasmatic nuclei*) del hipotálamo, como se describe más adelante. Los SCN emiten señales a sitios clave en el hipotálamo que imponen ritmos de 24 h a una amplia variedad de comportamientos y sistemas corporales, incluido el ciclo sueño-vigilia.

FISIOLOGÍA DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

El ciclo sueño-vigilia es el más evidente de muchos ritmos de 24 h en los humanos. También existen marcadas variaciones diarias en las funciones endocrina, termorreguladora, cardiaca, pulmonar, renal, inmunitaria, gastrointestinal y neuroconductual. En el plano molecular, el ritmo circadiano endógeno se mantiene mediante ciclos de retroalimentación autosustentables de transcripción y traducción. Al evaluar los ritmos diarios en los humanos es importante distinguir entre los componentes diurnos que se inducen de manera pasiva por los cambios ambientales o conductuales (p. ej., el aumento de la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca que ocurre al asumir la posición vertical) y los ritmos circadianos que son resultado de un proceso oscilatorio endógeno activo (p. ej., variaciones circadianas en la secreción suprarrenal de cortisol y pineal de melatonina que persisten en distintas condiciones ambientales y conductuales).

Aunque ahora se reconoce que la mayoría de las células del cuerpo tienen relojes circadianos que regulan distintos procesos fisiológicos, casi todos estos relojes dispares son incapaces de mantener la sincronía entre sí que se requiere para producir ritmos útiles de 24 h alineados con el ciclo exterior de luz-oscuridad. Las neuronas de los SCN están interconectadas entre sí de tal manera que producen un ritmo sincrónico casi de 24 h de actividad neural que luego se transmite al resto del cuerpo. La destrucción bilateral de los SCN produce la pérdida de la mayoría de los ritmos circadianos endógenos, incluido el comportamiento de sueño-vigilia y los ritmos de los sistemas endocrino y metabólico. El periodo de este oscilador neural endógeno determinado por los genes promedia alrededor de 24.15 h en seres humanos y en condiciones normales, está sincronizado con el periodo de 24 h del ciclo ambiental de luz-oscuridad mediante las señales directas de las células ganglionares de la retina fotosensibles hacia el SCN. Los humanos son extraordinariamente sensibles a los efectos de reajuste propios de la luz, en particular las longitudes de onda más cortas (~460-500 nm) en la zona azul del espectro visible. Las diferencias pequeñas en el periodo circadiano contribuyen a variaciones en las preferencias diurnas. Por ejemplo, típicamente los adultos jóvenes tienen largos periodos circadianos intrínsecos y por ello se acuestan y se levantan en horas tardías, en tanto que otros tienen periodos breves y se acuestan y se levantan más tempranamente. Los cambios en la regulación homeostática del dormir pueden ser el fundamento de las modificaciones de la hora de acostarse/levantarse según cada grupo de edad.

El horario y la estructura interna del sueño están relacionados con las señales del marcapaso circadiano endógeno. Un hecho paradójico es que el ritmo circadiano endógeno para la propensión a despertar alcanza su nivel máximo justo antes de la hora habitual de acostarse a dormir, mientras que la de la propensión al sueño alcanza su punto máximo cerca de la hora habitual para despertar. Por tanto, estos ritmos están programados para oponerse al aumento en la tendencia al sueño durante la vigilia diurna usual y al declive en la propensión al sueño durante el episodio de sueño habitual, respectivamente. Por tanto, la alineación alterada del marcapaso circadiano con el ciclo deseado de vigilia y sueño puede causar insomnio, disminución del estado de alerta y alteración del desempeño, evidentes en los trabajadores del turno nocturno y los viajeros en aerolíneas.

CORRELACIONES CONDUCTUALES Y FISIOLÓGICAS DE LOS ESTADOS Y ETAPAS DEL SUEÑO

La estadificación polisomnográfica del sueño se relaciona con cambios conductuales durante los estados y etapas específicos. Durante el estado de transición (etapa N1) entre la vigilia y el sueño más profundo, las personas pueden responder a señales auditivas o visuales débiles. La formación de recuerdos de corto plazo se inhibe al inicio de la etapa N1 del sueño NREM, lo que podría explicar por qué los individuos que se despiertan de esta etapa transicional a menudo carecen de consciencia de la situación. Después de la privación del sueño, estas transiciones pueden invadir la vigilia conductual a pesar de los intentos por mantenerse despierto todo el tiempo (véase "Trastorno por cambio de turno laboral", más adelante).

Los despertares del sueño REM se relacionan con recuerdos de imágenes vívidas del sueño en más del 80% de las ocasiones, sobre todo a horas avanzadas de la noche. También pueden referirse imágenes después de interrumpir el sueño NREM. Ciertos trastornos ocurren durante etapas específicas del sueño y se describen más adelante en la sección "Parasomnias". Estos trastornos incluyen sonambulismo, terrores nocturnos y enuresis (micción involuntaria), que son más frecuentes en niños durante el sueño NREM (N3), y el trastorno conductual del sueño REM, que ocurre sobre todo en varones de edad avanzada que no mantienen la atonía completa durante el sueño REM y a menudo hablan, se mueven violentamente e incluso actúan fragmentos de sueños.

El sueño influye en todos los sistemas fisiológicos principales. La presión sanguínea y la frecuencia cardiaca disminuyen durante el sueño NREM, en particular durante la etapa N3. Durante el sueño REM, los episodios de movimientos oculares se acompañan de variaciones amplias en la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca mediadas por el sistema nervioso autónomo. Puede haber arritmias cardiacas de manera selectiva durante el sueño REM. La función respiratoria también cambia. En comparación con la vigilia relajada, la frecuencia respiratoria se vuelve más lenta, pero regular, durante el sueño NREM (sobre todo la etapa N3), y se vuelve irregular con episodios de movimientos oculares durante el sueño REM. Los descensos en la ventilación por minuto durante el sueño NREM son desproporcionados al descenso en la tasa metabólica, lo que eleva un poco la P_{CO_2}.

Dentro del propio encéfalo, la neurotransmisión es apoyada por gradientes iónicos a través de membranas celulares de neuronas y astrocitos. Tales flujos iónicos se acompañan de incrementos en el volumen intracelular, de modo que durante la vigilia, queda muy poco espacio extracelular en el cerebro. Durante el sueño, aminora el volumen intracelular, y por tanto aumenta el espacio extracelular, en el cual hay mayores concentraciones de calcio y menores de potasio, y ello apoya la hiperpolarización y el menor número de descargas neuronales. Dicha expansión del espacio extracelular durante el sueño intensifica la difusión de sustancias que se acumulan fuera de la célula, como el péptido β-amiloide, lo cual induce su eliminación desde el cerebro por medio del líquido cefalorraquídeo. Datos recientes sugieren que si no se duerme bien tal situación podría contribuir a la acumulación extracelular del péptido β-amiloide, etapa fundamental en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.

La función endocrina también varía con el sueño. El sueño N3 se relaciona con secreción de hormona del crecimiento en varones, mientras que el sueño en general se acompaña de secreción de prolactina en varones y en mujeres. El sueño tiene un efecto complejo en la secreción de hormona luteinizante (LH): durante la pubertad se acompaña de aumento en la secreción de LH, pero después de la pubertad el sueño inhibe la secreción de LH en la mujer durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual. El inicio del sueño (y parece que del sueño N3) se relaciona con inhibición de la hormona estimulante de la tiroides y del eje hormona adrenocorticotrópica-cortisol, efecto que se superpone a los ritmos circadianos prominentes de los dos sistemas.

La hormona pineal melatonina se secreta sobre todo por la noche, en especies activas tanto diurnas como nocturnas, lo que refleja la modulación directa de la actividad pineal mediante una vía neural circular que vincula los SCN con el sistema nervioso simpático, el cual inerva la glándula pineal. No es necesario el sueño para la secreción de melatonina, pero ésta se inhibe por la luz ambiental, un efecto mediado por la conexión neural entre la retina y la glándula pineal a través de los SCN. El sueño es más eficiente cuando coincide con la secreción endógena de melatonina. La administración de melatonina exógena puede acelerar el inicio del sueño y aumentar su eficiencia, si se administra en un momento en que la concentración de melatonina endógena es baja, como en la tarde o noche, o a la hora de ir a dormir, en los pacientes con trastorno por fase tardía del sueño y vigilia, pero no aumenta la eficiencia del sueño si se administra cuando la concentración de melatonina endógena es alta. Esto podría explicar por qué esta hormona a menudo es inefectiva en el tratamiento de pacientes con insomnio primario. Por otra parte, las personas que tienen desnervación simpática de la glándula pineal, como ocurre en caso de lesiones de la médula cervical o en pacientes con enfermedad de Parkinson, tienen bajos niveles de melatonina, y la administración de esta sustancia (3 mg 30 min antes de la hora de acostarse) les puede ayudar a dormir.

El sueño se acompaña de alteraciones en la función termorreguladora. El sueño NREM se relaciona con un aumento en los disparos de las neuronas que responden al calor en al área preóptica y con un descenso en la temperatura corporal; en cambio, se ha observado que el calentamiento cutáneo sin aumento de la temperatura corporal central aumenta el sueño NREM. Durante el sueño REM disminuye la capacidad de respuesta termorreguladora.

Biblioteca Médica Virtual

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastornos del sueño

Es posible que los pacientes busquen atención médica por: 1) somnolencia o cansancio durante el día; 2) dificultad para iniciar o mantener el sueño por la noche (insomnio), o 3) comportamientos inusuales durante el sueño (parasomnias).

Es indispensable la anamnesis cuidadosa. En particular, son importantes la duración, gravedad y consistencia de los síntomas, junto con la estimación del paciente sobre las consecuencias del trastorno del sueño o la duración de la vigilia. A menudo es útil la información del compañero de cama o un familiar porque algunos pacientes no están conscientes de síntomas como ronquidos intensos, o quizá menosprecien la intensidad de síntomas como el quedarse dormido en el trabajo o mientras conducen. Los médicos deben preguntar sobre los horarios típicos en los que el paciente se acuesta, se queda dormido y despierta; si despierta durante la noche; si se siente descansado por la mañana, y si toma siestas durante el día. Con base en la queja principal, a veces es conveniente preguntar sobre ronquidos, apneas atestiguadas, sensaciones de inquietud en las piernas, movimientos durante el sueño, depresión, ansiedad y comportamientos alrededor del episodio de sueño. La exploración física puede aportar evidencia de una vía respiratoria estrecha, amígdalas grandes o algún trastorno neurológico o médico que contribuya a la molestia principal.

Es importante recordar que raras veces, las convulsiones ocurren sólo durante el sueño y simulan un trastorno primario del mismo; estas convulsiones relacionadas con el sueño casi siempre se presentan durante episodios de sueño NREM y toman la forma de movimientos tonicoclónicos generalizados (a veces con incontinencia urinaria o mordedura de la lengua) o movimientos estereotipados en la epilepsia parcial compleja **(cap. 418)**.

A menudo es útil que el paciente complete una bitácora diaria del sueño por una o dos semanas para definir el horario y cantidad de sueño. Cuando es relevante, la bitácora también puede incluir información sobre el nivel de alerta, horarios de trabajo y consumo de drogas y alcohol, incluidos cafeína e hipnóticos.

La polisomnografía es necesaria para el diagnóstico de varios trastornos, como la apnea durante el sueño, narcolepsia y trastorno por movimiento periódico de extremidades. Un polisomnograma convencional realizado en un laboratorio del sueño permite medir las etapas del sueño, esfuerzo respiratorio y flujo respiratorio, saturación de oxígeno, movimientos de las extremidades, ritmo cardiaco y parámetros adicionales. La prueba de sueño en casa casi siempre se enfoca sólo en mediciones respiratorias y es útil en pacientes con una probabilidad moderada a alta de diagnóstico de apnea obstructiva del sueño. La prueba múltiple de latencia del sueño (MSLT, *multiple sleep latency test*) mide la propensión de un paciente a dormir durante el día y puede aportar evidencia crucial para el diagnóstico de narcolepsia y algunas otras causas de somnolencia.

El mantenimiento de la prueba de vigilia se usa para medir la capacidad del paciente para mantener el estado despierto durante el día y puede proporcionar evidencia importante a fin de valorar la eficacia del tratamiento para mejorar la somnolencia en trastornos como la narcolepsia y la apnea obstructiva del sueño.

VALORACIÓN DE LA SOMNOLENCIA DIURNA

Hasta 25% de la población adulta tiene somnolencia diurna persistente que afecta su capacidad para tener un desempeño óptimo en la escuela, el trabajo, al conducir y en otras condiciones que requieren el estado de alerta. Los estudiantes somnolientos a menudo tienen dificultades para mantenerse despiertos y atentos. Más de la mitad de los estadounidenses se ha quedado dormido mientras conduce. Se calcula que cada año, 1.2 millones de accidentes automovilísticos se debe a conductores somnolientos, y causan cerca del 20% de todas las lesiones graves y muertes por estos incidentes. No es necesario que la persona se quede dormida para tener un accidente, ya que la falta de atención y las respuestas lentas de los conductores somnolientos son un factor contribuyente sustancial. El tiempo de reacción se afecta igual con la falta de sueño por 24 h que con una concentración sanguínea de alcohol de 0.10 g/100 mL (lo cual, legalmente se considera estado de ebriedad en los 50 estados de E.U.).

La identificación y cuantificación de la somnolencia puede ser difícil. Primero, es posible que los pacientes se describan a sí mismos como "somnolientos", "fatigados" o "cansados", y el significado de estos términos a veces difiere de un paciente a otro. Para fines clínicos, es mejor usar el término "somnolencia" para describir la propensión a quedarse dormido, mientras que es mejor usar "fatiga" para describir una sensación de baja energía física o mental, pero sin tendencia a quedarse dormido en realidad. Por lo general, la somnolencia es más evidente cuando el sujeto se encuentra inmóvil, mientras que la fatiga puede interferir con las actividades. Por lo general, la somnolencia ocurre con trastornos que reducen la calidad o cantidad del sueño, o que interfieren con los mecanismos neurales del despertar, mientras que la fatiga es más frecuente en trastornos inflamatorios como el cáncer, esclerosis múltiple **(cap. 436)**, fibromialgia **(cap. 366)**, síndrome de fatiga crónica **(cap. 442)** o deficiencias endocrinas como el hipotiroidismo **(cap. 376)** o enfermedad de Addison **(cap. 379)**. Segundo, la somnolencia puede afectar el criterio de manera análoga al etanol, de modo que los pacientes pueden tener poca consciencia sobre el trastorno y prolongan su trastorno funcional. Por último, es posible que los pacientes se rehúsen a admitir que la somnolencia representa un problema porque no están familiarizados con la sensación de la alerta total y porque a veces la somnolencia se juzga de manera peyorativa como reflejo de escasa motivación o malos hábitos de sueño.

El **cuadro 27-1** muestra la valoración diagnóstica y terapéutica del paciente con somnolencia diurna excesiva.

Para establecer la extensión e impacto de la somnolencia en la función diurna, se pregunta al paciente sobre la incidencia de episodios de sueño

CUADRO 27-1 Valoración del paciente con somnolencia diurna excesiva

DATOS DE LA ANAMNESIS Y LA EXPLORACIÓN FÍSICA	VALORACIÓN DIAGNÓSTICA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Dificultad para despertar en la mañana, sueño de rebote los fines de semana y las vacaciones, con mejoría de la somnolencia	Bitácora de sueño	Sueño insuficiente	Educación sobre el sueño y modificación conductual para aumentar la cantidad de sueño
Obesidad, ronquidos, hipertensión	Polisomnografía o prueba de sueño en casa	Apnea obstructiva durante el sueño **(cap. 291)**	Presión positiva continua en la vía respiratoria, cirugía de vía respiratoria superior (p. ej., uvulopalatofaringoplastia), dispositivo dental, pérdida de peso
Cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis en el sueño	Polisomnografía y prueba de latencia múltiple al sueño	Narcolepsia	Estimulantes (p. ej., modafinilo, metilfenidato), antidepresivos supresores del sueño REM (p. ej., venlafaxina), oxibato de sodio
Piernas inquietas, movimientos de pateo durante el sueño	Valoración para detectar trastornos médicos predisponentes (p. ej., deficiencia de hierro o insuficiencia renal)	Síndrome de piernas inquietas con o sin movimientos periódicos de las extremidades	Tratamiento de trastornos predisponentes; agonistas de la dopamina (p. ej., pramipexol, ropinirol); gabapentina; opiáceos
Fármacos sedantes, abstinencia de estimulantes, traumatismo cefálico, inflamación sistémica, enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos, hipotiroidismo, encefalopatía	Anamnesis y exploración física minuciosas, incluido examen neurológico detallado	Somnolencia por un fármaco o trastorno médico	Cambio de fármacos, tratar el trastorno subyacente, considerar los estimulantes

Biblioteca Médica Virtual

durante las horas de vigilia normales, ya sean intencionales o no. Las áreas específicas que deben valorarse incluyen la presencia de episodios de sueño inadvertidos mientras el paciente conduce o en otras situaciones relacionadas con la seguridad, somnolencia en el trabajo o la escuela (y la relación de la somnolencia con el desempeño laboral o escolar) y el efecto de la somnolencia en la vida social y familiar. Los cuestionarios estandarizados, como la *Epworth Sleepiness Scale,* se usan a menudo en la clínica para cuantificar la somnolencia.

El obtener un antecedente de somnolencia diurna casi siempre es suficiente, pero a veces es necesaria una cuantificación objetiva. La MSLT mide la propensión de un paciente a dormirse en condiciones tranquilas. La prueba se realiza después de un polisomnograma nocturno para establecer si el paciente tiene una cantidad suficiente de sueño nocturno de buena calidad. La MSLT consiste en cinco oportunidades de siestas de 20 min cada 2 h durante el día. Se instruye al paciente para que intente dormir y los criterios de valoración principales son la latencia promedio hasta el sueño y la presencia de sueño REM durante las siestas. Una latencia promedio <8 min hasta el sueño en las siestas se considera evidencia objetiva de somnolencia diurna excesiva. En condiciones normales, el sueño REM sólo ocurre durante el sueño nocturno y la presencia de sueño REM en dos o más de las siestas en la MSLT respalda el diagnóstico de narcolepsia.

Por la seguridad del individuo y del público en general, los médicos tienen la responsabilidad de ayudar a controlar los problemas referentes a la conducción de vehículos por parte de pacientes con somnolencia. Los requerimientos legales de reporte varían de un estado a otro, pero como mínimo los médicos deben informar a los pacientes somnolientos sobre su riesgo elevado de sufrir un accidente y recomendarles que no conduzcan hasta que la somnolencia se haya tratado de forma eficaz. Esta discusión es muy importante para los choferes profesionales y debe documentarse en el expediente médico.

SUEÑO INSUFICIENTE

El sueño insuficiente es quizá la causa más frecuente de somnolencia diurna excesiva. El adulto promedio necesita 7.5 a 8 h de sueño, pero durante los días hábiles, el adulto estadounidense promedio sólo duerme 6.75 h. Sólo 30% de la población adulta de Estados Unidos refiere que obtiene sueño suficiente siempre. El sueño insuficiente es muy común entre los trabajadores con cambio de turno, aquéllos con varios empleos y los de grupos socioeconómicos bajos. La mayoría de los adolescentes necesita ≥9 h de sueño, pero muchos no duermen suficiente por el retraso de la fase circadiana o por presiones sociales para permanecer despierto hasta tarde, aunado a los horarios escolares que inician temprano. La exposición lumínica muy tarde en la noche, el uso del televisor, los videojuegos, las redes sociales, el envío de mensajes de texto y el uso de teléfonos inteligentes a menudo retrasan la hora de acostarse a pesar de la necesidad de despertar temprano a una hora fija para ir al trabajo o a la escuela. Como es usual con cualquier trastorno que causa somnolencia, las personas con insuficiencia crónica de sueño pueden estar distraídas, irritables, desmotivadas y deprimidas, además de dificultades en la escuela, trabajo y para conducir. La cantidad óptima de sueño varía entre las personas y es conveniente preguntar al paciente cuánto tiempo duerme durante las vacaciones tranquilas, cuando puede dormir sin restricciones. Quizá algunos pacientes piensen que la cantidad limitada de sueño es normal o ventajosa, y no aprecian su necesidad biológica de dormir más, sobre todo si el café y otros estimulantes ocultan la somnolencia. Una bitácora del sueño por dos semanas que documente el tiempo de sueño y el nivel de alerta diario ayuda al diagnóstico y proporciona una retroalimentación útil al paciente. La prolongación del sueño hasta obtener la cantidad óptima con regularidad puede resolver la somnolencia y otros síntomas. Como con cualquier cambio en el estilo de vida, la prolongación del sueño requiere compromiso y ajustes, pero las mejorías en el estado de alerta diurno hacen que el cambio valga la pena.

SÍNDROMES DE APNEA DURANTE EL SUEÑO

La disfunción respiratoria durante el sueño es una causa frecuente y grave de somnolencia excesiva durante el día, además de trastornar el sueño nocturno. Al menos 24% de los varones de edad madura y 9% de las mujeres de esa edad en Estados Unidos tienen una reducción o cese de la respiración docenas de veces o más cada noche mientras duermen; el 9% de los varones y 4% de las mujeres tienen más de 100 episodios por noche; éstos pueden ser resultado de oclusión de la vía respiratoria (*apnea obstructiva durante el sueño*), ausencia de esfuerzo respiratorio (*apnea central durante el sueño*) o una combinación de ambos factores (*apnea mixta durante el sueño*). La falta de detección y tratamiento adecuado de estos trastornos puede causar deterioro del estado de alerta diurno, accidentes automovilísticos relacionados con sueño, depresión, hipertensión, infarto miocárdico, diabetes, apoplejía y aumento de la mortalidad. La apnea durante el sueño es frecuente en varones con sobrepeso y en ancianos, y se calcula que en la mayoría de ellos no se establece el diagnóstico. Esto es desafortunado porque existen varios tratamientos efectivos. **Véase el capítulo 291, que presenta una revisión integral del diagnóstico y tratamiento de pacientes con apnea durante el sueño.**

NARCOLEPSIA

La narcolepsia se caracteriza por dificultad para mantener el estado de alerta, regulación anormal del sueño REM y sueño nocturno alterado. Todos los pacientes con narcolepsia tienen somnolencia diurna excesiva, que a menudo es intensa, aunque en algunos es leve. En cambio, las personas que tienen sueño alterado (p. ej., apnea durante el sueño), las que padecen narcolepsia casi siempre se sienten descansados al despertar y luego se sienten cansados gran parte del día. Además, a menudo tienen síntomas relacionados con la intrusión de las características del sueño REM. El sueño REM se caracteriza por soñar y parálisis muscular, y los individuos con narcolepsia pueden tener: 1) debilidad muscular súbita sin pérdida de la consciencia, casi siempre desencadenada por emociones intensas (cataplejía, **video 27-1**); 2) alucinaciones semejantes a sueños al inicio del sueño (alucinaciones hipnagógicas) o al despertar (alucinaciones hipnopómpicas), y 3) parálisis muscular al despertar (parálisis del sueño). Cuando existe cataplejía grave es posible que la persona esté riendo por un chiste y de pronto caiga al suelo, inmóvil, pero despierto durante uno o dos minutos. En los episodios más leves, los pacientes tienen debilidad ligera de la cara o cuello. La narcolepsia es una de las causas más frecuentes de somnolencia crónica y afecta a cerca de una de cada 2 000 personas en Estados Unidos. Por lo general, este trastorno comienza entre los 10 y 20 años de edad, y una vez establecida persiste de por vida.

La narcolepsia se produce por la pérdida de las neuronas hipotalámicas que sintetizan los neuropéptidos orexina (también llamados hipocretinas). La investigación en ratones y perros demostró por primera vez que la pérdida de la señalización de orexina por mutaciones completas de los neuropéptidos orexina o de uno de los receptores para orexina causa somnolencia y cataplejía casi idéntica a la que se observa en personas con narcolepsia. Aunque las mutaciones genéticas rara vez causan narcolepsia humana, los investigadores pronto descubrieron que los pacientes con este trastorno tienen concentraciones muy bajas o indetectables de orexinas en el líquido cefalorraquídeo, y los estudios con necropsias mostraron la pérdida casi completa de neuronas productoras de orexina en el hipotálamo. En condiciones normales, las orexinas inducen episodios prolongados de vigilia y suprimen el sueño REM, por lo que la pérdida de la señalización de orexina causa intrusiones frecuentes del sueño durante el periodo usual de vigilia, con sueño REM y fragmentos de sueño REM en cualquier momento del día **(fig. 27-3)**. Los pacientes con narcolepsia pero sin cataplejía (narcolepsia tipo 2) generalmente tienen niveles normales de orexina y

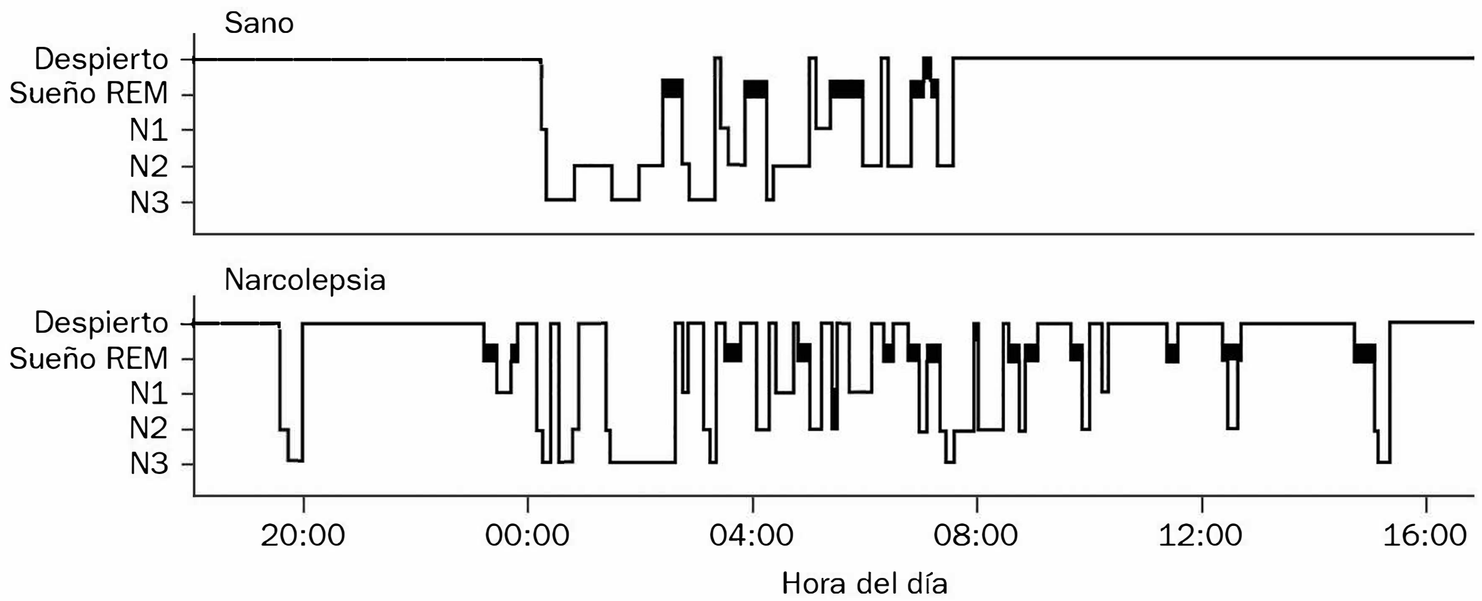


FIGURA 27-3 Registros polisomnográficos de una persona sana y de un paciente con narcolepsia. El individuo con narcolepsia entra al sueño de movimientos oculares rápidos (REM) en poco tiempo en la noche y tiene sueño con fragmentación moderada. Durante el día, el sujeto sano permanece despierto desde las 8:00 a.m. hasta la medianoche, pero el paciente con narcolepsia dormita con frecuencia, con muchas siestas diurnas que incluyen sueño REM.

Biblioteca Médica Virtual

pueden tener otras causas aún no caracterizadas de su excesiva somnolencia diurna.

Existe evidencia que sugiere la probabilidad de que un proceso autoinmunitario produzca esta pérdida selectiva de neuronas generadoras de orexina. Ciertos antígenos leucocíticos humanos (HLA, *human leucocyte antigens*) pueden aumentar el riesgo de trastornos autoinmunitarios **(cap. 343)** y la narcolepsia tiene la relación más sólida conocida con HLA. HLA DQB1*06:02 se halla en >90% de las personas con narcolepsia, pero sólo en 12 a 25% de la población general. Los investigadores postulan la hipótesis de que en personas con DQB1*06:02, una respuesta inmunitaria contra influenza, estreptococo u otras infecciones también puede dañar las neuronas productoras de orexina a través de un proceso de mimetismo molecular. Este mecanismo podría explicar el aumento de ocho a 12 veces en los casos nuevos de narcolepsia entre los niños de Europa que recibieron una marca particular de vacuna contra influenza A H1N1 (Pandemrix).

La lesión cerebral traumática también puede dañar las neuronas que contienen orexina, induciendo la narcolepsia tipo 2.

En raras ocasiones, la narcolepsia puede ocurrir en trastornos neurológicos como tumores o apoplejías que causan daño directo a las neuronas productoras de orexina en el hipotálamo o sus proyecciones.

Diagnóstico La narcolepsia se diagnostica más a menudo por el antecedente de somnolencia crónica más cataplejía u otros síntomas. Muchos trastornos pueden causar sensación de debilidad, pero en la cataplejía los pacientes describen una debilidad funcional definitiva (p. ej., habla farfullante, la caída de una taza, tropezar con una silla) con desencadenantes emocionales consistentes como el júbilo franco al reír de un buen chiste, la sorpresa agradable del encuentro inesperado con un amigo o la ira intensa. La cataplejía ocurre en casi la mitad de los pacientes con narcolepsia y tiene mucha utilidad diagnóstica porque casi no ocurre en otros trastornos. En cambio, las alucinaciones hipnagógicas ocasionales y la parálisis del sueño ocurren en 20% de la población general, y estos síntomas no tienen tanta especificidad diagnóstica.

Cuando hay sospecha de narcolepsia, el diagnóstico debe confirmarse con un polisomnograma seguido de una MSLT. La polisomnografía ayuda a descartar otras posibles causas de somnolencia, como apnea durante el sueño, y la MSLT aporta evidencia objetiva esencial de somnolencia más regulación anormal del sueño REM. En las cinco siestas de la MSLT, la mayoría de los pacientes con narcolepsia se queda dormida en menos de 8 min, en promedio, y tienen episodios de sueño REM al menos en dos de las siestas. La regulación anormal del sueño REM también se manifiesta por la aparición del sueño REM 15 min después de iniciado el sueño por la noche, lo que es raro en personas sanas que se duermen a su hora habitual. Los estimulantes deben suspenderse tres semanas antes porque estos fármacos pueden modificar la MSLT. Además, debe alentarse a los pacientes para que duerman el tiempo suficiente durante la semana previa a la prueba para eliminar cualquier efecto del sueño insuficiente.

TRATAMIENTO

Narcolepsia

El tratamiento de la narcolepsia es sintomático. La mayoría de los pacientes con este trastorno se sienten más alertas después de dormir y se les debe alentar para dormir lo suficiente todas las noches y tomar una siesta de 15 a 20 min por la tarde. Esta siesta puede ser suficiente para algunos pacientes con narcolepsia leve, pero la mayoría requiere tratamiento con fármacos que favorecen la vigilia. El modafinilo se usa muy a menudo porque tiene menos efectos colaterales que las anfetaminas y su semivida es relativamente prolongada; para la mayoría de los pacientes, una dosis de 200 a 400 mg cada mañana es muy efectiva. El metilfenidato (10-20 mg c/12 h) o la dextroanfetamina (10 mg c/12 h) a menudo son efectivos, pero los efectos colaterales simpaticomiméticos, la ansiedad y la posibilidad de abuso son preocupantes. Estos medicamentos están disponibles en formulaciones de liberación lenta, lo que prolonga su efecto y permite la administración más sencilla. El oxibato de sodio (hidroxibutirato γ) se administra dos veces cada noche y a menudo es muy valioso para mejorar el estado de alerta, aunque puede causar sedación excesiva, náusea y confusión.

Por lo general, la cataplejía mejora mucho con antidepresivos que aumentan el tono noradrenérgico o serotoninérgico porque estos fármacos suprimen el sueño REM y la cataplejía. La venlafaxina (37.5-150 mg cada mañana) y la fluoxetina (10-40 mg cada mañana) a menudo son muy efectivas. Los antidepresivos tricíclicos, como la protriptilina (10-40 mg/día) o la clomipramina (25-50 mg/día) son supresores potentes de la cataplejía, pero sus efectos anticolinérgicos, incluida sedación y xerostomía, los hacen menos atractivos.[1] El oxibato de sodio administrado a la hora de acostarse y 3-4 h más tarde también es muy efectivo para reducir la cataplejía.

[1] Ningún antidepresivo está aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para tratar la narcolepsia.

VALORACIÓN DEL INSOMNIO

El insomnio es el sueño deficiente y casi siempre se manifiesta como dificultad para iniciar o mantener el sueño. Las personas con insomnio están insatisfechas con su sueño y sienten que afecta su capacidad para funcionar bien en el trabajo, escuela y situaciones sociales. Las personas con este trastorno a menudo experimentan fatiga, estado de ánimo abatido, irritabilidad, malestar y alteración cognitiva.

El insomnio crónico, que dura más de tres meses, ocurre en casi 10% de los adultos y es más frecuente en mujeres, ancianos, personas de estado socioeconómico bajo e individuos con trastornos médicos, psiquiátricos y que abusan de sustancias. El insomnio agudo o de corto plazo afecta a más del 30% de los adultos y a menudo se desencadena por fenómenos estresantes en la vida, como una enfermedad grave o una pérdida, cambio de ocupación, uso de medicamentos y abuso de sustancias. Si el insomnio agudo produce comportamientos de adaptación anómala, como aumento de la exposición nocturna a la luz, verificación frecuente del reloj o intento de dormir más mediante siestas, puede convertirse en insomnio crónico.

La mayoría de los casos de insomnio comienzan en la edad adulta, aunque muchos pacientes están predispuestos y refieren alteración fácil del sueño antes del insomnio, lo que sugiere que su sueño es más superficial de lo usual. Los estudios clínicos y modelos animales indican que el insomnio se relaciona con la activación durante el sueño de áreas que en condiciones normales sólo se activan durante la vigilia. El polisomnograma rara vez se usa en la evaluación del insomnio, ya que casi siempre confirma el informe subjetivo del sujeto sobre la latencia prolongada para el inicio del sueño y numerosos despertares, pero por lo general aporta poca información nueva. Muchos pacientes con insomnio tienen aumento de la actividad rápida (β) en el EEG durante el sueño; lo normal es que esta actividad rápida sólo esté presente durante la vigilia, lo que podría explicar por qué algunos pacientes refieren sentirse despiertos durante gran parte de la noche. La MSLT rara vez se usa en la evaluación del insomnio porque a pesar de sentirse con poca energía, la mayoría de las personas con insomnio no se duermen con facilidad durante el día y en la MSLT, los periodos de latencia antes de dormirse casi siempre son más largos de lo normal.

Muchos factores contribuyen al insomnio; es esencial la anamnesis cuidadosa para elegir las medidas terapéuticas dirigidas a los factores subyacentes. La valoración se enfoca en la identificación de factores predisponentes, desencadenantes y perpetuadores.

Factores psicofisiológicos Muchos pacientes con insomnio tienen expectativas negativas y despertar condicionado que interfieren con el sueño. Quizá se preocupen sobre su insomnio durante el día y sientan más ansiedad conforme se aproxima la hora de acostarse si anticipan una noche de sueño deficiente. Mientras intentan dormir, a menudo revisan el reloj, lo que sólo intensifica su ansiedad y frustración. Tal vez les sea más fácil dormir en un ambiente nuevo que en su habitación, ya que carece de relaciones negativas.

Higiene inadecuada del sueño En ocasiones, los pacientes con insomnio desarrollan comportamientos contraproducentes que contribuyen a su insomnio. Éstos incluyen siestas durante el día que reducen el estímulo para dormir por la noche; un horario irregular de sueño y vigilia que altera los ritmos circadianos; el uso de sustancias que favorecen la vigilia (p. ej., cafeína, tabaco) muy próximo a la hora de acostarse; realización de actividades estimulantes o estresantes cerca de la hora de acostarse (p. ej., discutir con la pareja, enviar correos electrónicos y mensajes de texto relacionados con el trabajo cuando están en la cama, dormir con el teléfono inteligente o la tableta junto a la cama), y el uso habitual de la habitación para actividades distintas al sueño y las relaciones sexuales (p. ej., ver TV, trabajar), por lo que la habitación se relaciona con sensaciones estimulantes o estresantes.

Trastornos psiquiátricos Cerca del 80% de los pacientes con estos trastornos tienen quejas referentes al sueño y casi 50% de todos los casos de insomnio crónico ocurren en relación con un trastorno psiquiátrico. La

Biblioteca Médica Virtual

depresión tiene una relación típica con despertar muy temprano en la mañana, pero también puede interferir con el inicio y mantenimiento del sueño. La manía y la hipomanía pueden alterar el sueño y a menudo se relacionan con reducciones sustanciales en la cantidad del mismo. Los trastornos por ansiedad a veces generan pensamientos rápidos y rumiación que interfieren con el sueño; pueden ser muy problemáticos si la mente del paciente se activa a mitad de la noche. Es posible que los ataques de pánico ocurran durante el sueño y es preciso distinguirlos de otras parasomnias. El insomnio es frecuente en la esquizofrenia y otras psicosis, a menudo causa sueño fragmentado, reducción del sueño NREM profundo y a veces, inversión del patrón diurno-nocturno del sueño.

Fármacos y sustancias de abuso Una gran cantidad de fármacos psicoactivos interfieren con el sueño. La cafeína, que tiene una semivida de 6 a 9 h, puede alterar el sueño hasta por 8 a 14 h, según la dosis, las variaciones en el metabolismo y la sensibilidad del individuo a la cafeína. El insomnio también puede ser resultado de fármacos prescritos que se toman demasiado cerca de la hora de dormir (p. ej., teofilina, estimulantes, antidepresivos, glucocorticoides). Por el contrario, la suspensión de medicamentos sedantes como el alcohol, narcóticos o benzodiacepinas, puede causar insomnio. El consumo de alcohol justo antes de dormir puede acortar la latencia del sueño, pero a menudo causa insomnio de rebote 2 a 3 h después, cuando su efecto desaparece. Las benzodiacepinas de acción corta, como el alprazolam, pueden causar este mismo problema para el mantenimiento del sueño.

Trastornos médicos Una gran cantidad de enfermedades alteran el sueño. El dolor causado por trastornos reumatológicos o una neuropatía dolorosa a menudo alteran el sueño. Algunos pacientes duermen mal por enfermedades respiratorias como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad pulmonar restrictiva, y algunos de estos problemas se agravan por la noche en la cama debido a las variaciones circadianas en la resistencia de las vías respiratorias y los cambios posturales que pueden causar disnea paroxística nocturna. Muchas mujeres duermen mal con los cambios hormonales de la menopausia. El reflujo gastroesofágico también es causa frecuente de dificultad para dormir.

Trastornos neurológicos La demencia **(cap. 25)** a menudo se acompaña de sueño deficiente, quizá a causa de diversos factores que incluyen las siestas durante el día, alteración de ritmos circadianos y tal vez señales debilitadas de los mecanismos cerebrales que promueven el sueño. En realidad, el insomnio y el vagabundeo nocturno son algunas de las causas más frecuentes para el internamiento en instituciones de los pacientes con demencia, ya que imponen una pesada carga a sus cuidadores. Por el contrario, en ancianos con función cognitiva intacta, el sueño fragmentado y de mala calidad se relaciona con declive cognitivo ulterior. Los pacientes con enfermedad de Parkinson a veces duermen mal por la rigidez, demencia y otros factores. El insomnio familiar letal es un trastorno neurodegenerativo muy raro causado por mutaciones en el gen de una proteína priónica y aunque el insomnio es un síntoma temprano frecuente, la mayoría de los pacientes se presentan con otros signos neurológicos evidentes, como demencia, mioclono, disartria o disfunción autonómica.

TRATAMIENTO

Insomnio

El tratamiento del insomnio mejora la calidad de vida y puede favorecer la salud de largo plazo. Con la mejoría del sueño, los pacientes a menudo refieren menor fatiga diurna, mejoría cognitiva y más energía. El tratamiento del insomnio también mejora las enfermedades concomitantes. Por ejemplo, la corrección del insomnio al momento del diagnóstico de la depresión mayor a menudo mejora la respuesta a los antidepresivos y reduce el riesgo de recaída. La pérdida de sueño intensifica la percepción del dolor, por lo que está indicada una estrategia similar para el tratamiento del dolor agudo y crónico.

El plan terapéutico debe dirigirse a todos los factores contribuyentes probables: establecimiento de la higiene del sueño adecuada; tratamiento de enfermedades médicas; uso de terapias conductuales para la ansiedad y el acondicionamiento negativo; y uso de farmacoterapia y/o psicoterapia para los trastornos psiquiátricos. Las terapias conductuales deben ser el recurso de primera línea, seguidas del uso prudente de fármacos promotores del sueño, si fuera necesario.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD MÉDICA Y PSIQUIÁTRICA

Si el interrogatorio sugiere que una enfermedad médica o psiquiátrica contribuyen al insomnio, debe corregirse mediante tratamiento del dolor, mejoría de la respiración y cambio o ajuste del horario de los medicamentos, por ejemplo.

MEJORA DE LA HIGIENE DEL SUEÑO

Debe ponerse atención en mejorar la higiene del sueño y en evitar comportamientos contraproducentes y estimulantes antes de acostarse. Los pacientes deben establecer un horario regular para acostarse y despertar, aun los fines de semana, para ayudar a sincronizar sus ritmos circadianos y patrones de sueño. El tiempo asignado a dormir no debe ser mayor de la cantidad total real de sueño. En los 30 min previos a la hora de acostarse, los pacientes deben establecer una rutina relajante "descendente" que puede incluir un baño tibio, escuchar música, meditación, etc. La habitación debe estar libre de computadora, televisor, radio, teléfonos inteligentes, videojuegos y tabletas. Una vez en la cama, los pacientes deben intentar no pensar en nada estresante o estimulante, como problemas con las relaciones o el trabajo. Si no pueden dormirse en 20 min, a menudo es conveniente levantarse de la cama y leer o escuchar música relajante con luz tenue como distracción de la ansiedad, pero debe evitarse la luz artificial, como la de un televisor, teléfono celular o computadora, ya que la luz suprime la secreción de melatonina y es estimulante.

El **cuadro 27-2** muestra algunos de los aspectos clave de la higiene del sueño adecuada para mejorar el insomnio.

TERAPIA COGNITIVA CONDUCTUAL

En esta terapia se utiliza una combinación de las técnicas mencionadas además de otros métodos para mejorar el insomnio. Un terapeuta entrenado puede usar técnicas de psicología cognitiva para reducir la preocupación excesiva sobre el sueño y para reformar las creencias erróneas sobre el insomnio y sus consecuencias diurnas. El terapeuta también enseña al paciente técnicas de relajación, como la relajación muscular progresiva o la meditación, para reducir el estímulo autonómico, pensamientos intrusivos y la ansiedad.

FÁRMACOS PARA EL INSOMNIO

Si el insomnio persiste después de tratar estos factores contribuyentes, a menudo se recurre a la farmacoterapia por las noches o intermitentemente. Diversos sedantes pueden mejorar el sueño.

Los *antihistamínicos,* como la difenhidramina, son el principal ingrediente activo de la mayoría de los auxiliares para dormir disponibles en el mercado. Pueden ser provechosos cuando se usan de manera intermitente, pero a menudo producen tolerancia rápida y pueden tener efectos colaterales anticolinérgicos, como xerostomía y estreñimiento, lo que limita su empleo, sobre todo en los ancianos.

Los *agonistas del receptor para benzodiacepinas* (BzAR) son una clase de fármacos para el insomnio, efectivos y bien tolerados. Los BzAR se unen con el receptor $GABA_A$ y potencian la respuesta postsináptica al GABA. Los receptores $GABA_A$ se hallan en todo el cerebro y los BzAR

CUADRO 27-2 Métodos para mejorar la higiene del sueño en pacientes con insomnio

CONDUCTAS ÚTILES	CONDUCTAS QUE DEBEN EVITARSE
Uso de la cama sólo para dormir y tener relaciones sexuales • Si no puede dormirse en 20 min, levantarse de la cama y leer o realizar otras actividades relajantes con luz tenue antes de regresar a la cama	Evitar comportamientos que interfieran con la fisiología del sueño, como: • Tomar siestas, sobre todo después de las 3:00 p.m. • Intentar dormir demasiado temprano • Ingerir cafeína después de la hora de la comida
Hacer de la calidad del sueño una prioridad. • Acostarse y levantarse de la cama a la misma hora todos los días • Asegurar un ambiente relajado (cama cómoda, habitación silenciosa y oscura)	En las 2 a 3 h antes de acostarse, evitar: • Ingestión abundante • Tabaco y alcohol • Ejercicio vigoroso
Desarrollar una rutina constante a la hora de acostarse, por ejemplo: • Prepararse para dormir con 20-30 min de relajación (p. ej., música suave, meditación, yoga, lectura placentera) • Tomar un baño con agua tibia	Al intentar dormirse, evitar: • Solucionar problemas • Pensar en problemas de la vida • Revisar los eventos del día

Biblioteca Médica Virtual

pueden reducir la actividad neural global, lo que intensifica la actividad de las vías GABAérgicas específicas inductoras del sueño. Los BzAR típicos incluyen lorazepam, triazolam y clonazepam; los fármacos nuevos como zolpidem y zaleplón tienen afinidad más selectiva por la subunidad α_1 del receptor $GABA_A$.

Los BzAR específicos a menudo se eligen con base en la duración deseada de su efecto. Los que se prescriben con mayor frecuencia son zaleplón (5-20 mg), con semivida de 1-2 h; zolpidem (5-10 mg) y triazolam (0.125-0.25 mg) con semivida de 2-4 h; la eszopiclina (1-3 mg) tiene semivida de 5-8 h; y el temazepam (15-30 mg) tiene semivida de 8-20 h. Por lo general, los efectos colaterales son mínimos cuando se mantiene una dosis baja y cuando la concentración sérica se minimiza durante las horas de la vigilia (al usar el fármaco efectivo con la acción más corta). Para el insomnio crónico se recomienda el uso intermitente, a menos que las consecuencias del insomnio no tratado rebasen las preocupaciones sobre el uso crónico.

Los *antidepresivos* heterocíclicos (trazodona, amitriptilina[2] y doxepina) son las alternativas a los BzAR prescritas más a menudo por su falta de potencial de abuso y bajo costo. La trazodona (25-100 mg) se usa con mayor frecuencia que los antidepresivos tricíclicos porque su semivida es mucho más corta (5-9 h) y tiene menor actividad anticolinérgica.

El suvorexant (10-20 mg), antagonista del receptor de orexina, también mejora el problema del insomnio al bloquear los efectos inductores de la vigilia que tienen los neuropéptidos de orexina. Tiene una semivida larga y rara vez produce sedación matinal, y conforme aminora el envío de señales de orexina, en contadas ocasiones origina alucinaciones hipnagógicas y parálisis hípnica (véase antes Narcolepsia).

Los medicamentos para el insomnio ahora están entre los más prescritos, pero deben usarse con cautela. Todos los sedantes aumentan el riesgo de caídas con lesiones y confusión en el anciano; por tanto, si son necesarios, deben usarse en la menor dosis efectiva. La sedación matutina puede interferir con la conducción y el juicio, y cuando se elige alguno debe considerarse la duración del efecto. Las benzodiacepinas conllevan el riesgo de adicción y abuso, sobre todo en pacientes con antecedente de consumo de alcohol o sedantes. En personas con depresión anímica, todos los sedantes la empeoran. A semejanza de las bebidas alcohólicas, algunos medicamentos inductores del sueño empeoran la apnea hípnica. Los sedantes también originan comportamientos complejos durante el dormir, como el sonambulismo y el consumo de alimentos con la persona dormida, aunque ello parece ser más común con dosis más altas

[2] La trazodona y la amitriptilina no están aprobadas por la FDA para tratar el insomnio.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

Los pacientes con síndrome de piernas inquietas (RLS, *restless legs syndrome*) refieren una urgencia irresistible a mover las piernas. Muchos informan una sensación de insectos o un dolor profundo desagradable dentro de los muslos o pantorrillas, y aquéllos con RLS más grave también pueden tener molestia en los brazos. Para la mayoría de los pacientes con RLS, estas disestesias e inquietud son peores por la tarde y la primera mitad de la noche. Los síntomas aparecen con la inactividad y pueden convertir en una experiencia miserable la permanencia en la posición sedente en un avión o en un cine. Las sensaciones se alivian transitoriamente con el movimiento, estiramiento o masaje. Esta molestia nocturna casi siempre interfiere con el sueño y los pacientes refieren somnolencia diurna como consecuencia. El RLS es muy común, afecta del 5-10% de los adultos y es más frecuente en mujeres y en ancianos.

Diversos factores pueden causar RLS. La deficiencia de hierro es la causa más tratable, y el reemplazo de hierro debe considerarse cuando la concentración de ferritina es menor de 75 ng/mL. Este síndrome también ocurre en presencia de neuropatías periféricas y uremia, y puede agravarse con el embarazo, cafeína, alcohol, antidepresivos, litio, neurolépticos y antihistamínicos. También contribuyen los factores genéticos y los polimorfismos en diversos genes (*BTBD9, MEIS1, MAP2K5/LBXCOR* y *PTPRD*) se han vinculado con el RLS, aunque hoy en día se desconoce el mecanismo por el cual causan el trastorno. Casi un tercio de los pacientes (sobre todo aquéllos con inicio a edad temprana) tienen varios familiares con el problema.

El RLS se trata al corregir la causa subyacente, como la deficiencia de hierro, si existe. De lo contrario, el tratamiento es sintomático y los fármacos más usuales son los agonistas de la dopamina. Los agonistas de los receptores $D_{2/3}$ para dopamina, como pramipezol (0.25-0.5 mg a las 7 p.m.) o ropinirol (0.5-4 mg a las 7 p.m.) se consideran los fármacos de primera línea. En casi 25% de los pacientes que toman agonistas de la dopamina se produce un aumento, que es la agravación del RLS en la que los síntomas comienzan más temprano en el día y pueden diseminarse a otras regiones del cuerpo. Otros posibles efectos colaterales de los agonistas de la dopamina incluyen náusea, sedación matutina y aumentos en comportamientos gratificantes, como el juego y la actividad sexual. Los ligandos del conducto del calcio delta-alfa 2 como gabapentina (300-600 mg a las 7 p.m.) y pregabalina (150-450 mg a las 7 p.m.) también son muy eficaces; no originan intensificación y a veces son particularmente útiles en personas que también tienen dolor, neuropatías o ansiedad. Los opioides y benzodiacepinas también pueden tener valor terapéutico. La mayoría de los pacientes con este síndrome también tienen trastorno por movimiento periódico de las extremidades, aunque no ocurre lo contrario.

TRASTORNO POR MOVIMIENTO PERIÓDICO DE LAS EXTREMIDADES

El trastorno por movimiento periódico de las extremidades (PLMD, *periodic limb movement disorder*) implica sacudidas rítmicas de las piernas que alteran el sueño. Los movimientos se parecen al reflejo de flexión triple con extensiones del primer dedo y dorsiflexión del pie durante 0.5 a 5.0 s, lo cual recurre cada 20 a 40 s durante el sueño NREM en episodios que duran minutos a horas. El PLMD se diagnostica mediante polisomnografía, que incluye registros de los músculos tibiales anteriores y a veces de otros también. El EEG muestra que los movimientos del PLMD a menudo causan despertares breves que alteran el sueño, pueden causar insomnio y somnolencia diurna. El PLMD puede deberse a los mismos factores que causan RLS (véase antes) y la frecuencia de los movimientos mejora con los mismos fármacos que se usan para el RLS, incluidos agonistas de la dopamina. Estudios genéticos recientes identificaron polimorfismos relacionados con RLS/PLMD, lo que sugiere que tienen una fisiopatología común.

PARASOMNIAS

Las parasomnias son comportamientos o experiencias anormales que se originan u ocurren durante el sueño. Diversas parasomnias pueden ocurrir durante el sueño NREM, desde breves despertares confusos hasta sonambulismo y terrores nocturnos. La queja principal casi siempre está relacionada con el comportamiento mismo, pero las parasomnias pueden alterar la continuidad del sueño o producir alteración leve del estado de alerta diurno. Dos principales parasomnias ocurren durante el sueño REM: trastorno conductual durante el sueño REM (RBD, *REM sleep behavior disorder*) y pesadillas.

Sonambulismo Los pacientes afectados por este trastorno realizan actividades motoras automáticas, desde simples hasta complejas. Las personas pueden caminar, orinar en condiciones inapropiadas, comer, salir de casa o conducir un automóvil con mínima consciencia. Es probable que sea difícil lograr el despertar completo y algunas personas pueden responder a los intentos para despertarlos con agitación o violencia.

En general, es más seguro llevar al paciente de regreso a la cama, momento en el que a menudo volverá a dormirse. El sonambulismo se origina en la etapa N3 del sueño NREM, casi siempre en las primeras horas de la noche, y por lo general el EEG muestra la actividad cortical lenta del sueño NREM profundo, aun cuando el paciente se desplaza por el lugar. Este trastorno es más frecuente en niños y adolescentes, edades en las que estas etapas del sueño son más firmes. Cerca del 15% de los niños padecen sonambulismo ocasional y persiste en casi 1% siendo adultos. Por lo general, los episodios son aislados, aunque pueden ser recurrentes en 1 a 6% de los pacientes. Se desconoce la causa, aunque tiene una base familiar en cerca de un tercio de los casos. El sonambulismo puede agravarse con el sueño insuficiente, lo cual causa un incremento en el sueño NREM profundo; por el alcohol y por el estrés. Cuando estos factores existen, deben corregirse. Pequeños estudios han mostrado cierta eficacia de los antidepresivos y benzodiacepinas; las técnicas de relajación y la hipnosis también pueden ser útiles. Los pacientes y sus familias deben mejorar la seguridad de la casa (p. ej., cambiar puertas de vidrio, retirar mesas bajas para evitar tropiezos) para reducir la probabilidad de lesión en caso de sonambulismo.

Terrores nocturnos Ocurren sobre todo en niños pequeños en las primeras horas del sueño, en la etapa N3 del sueño NREM. El niño a menudo se sienta dormido y grita, con signos de estimulación autonómica como transpiración, taquicardia, midriasis e hiperventilación. A veces es difícil despertar al individuo, que rara vez recuerda el episodio al despertar por la mañana. Por lo general, el tratamiento consiste en tranquilizar a los pa-

Biblioteca Médica Virtual

dres, ya que el trastorno es benigno y se autolimita, y como el sonambulismo, puede mejorar si se evita la falta de sueño.

Enuresis durante el sueño La enuresis, como el sonambulismo y los terrores nocturnos, es otra parasomnia que ocurre en los jóvenes durante el sueño. Antes de los cinco o seis años, la enuresis nocturna debe considerarse un rasgo normal del desarrollo. El problema casi siempre mejora espontáneamente hacia la pubertad, su prevalencia en la adolescencia tardía es de 1-3% y es rara en la adultez. El tratamiento consiste en ejercicios para entrenamiento vesical y terapia conductual. La farmacoterapia sintomática casi siempre se aplica a los adultos, se usa desmopresina (0.2 mg a la hora de acostarse), cloruro de oxibutinina (5 mg al acostarse) o imipramina (10 a 25 mg al ir a dormir). Las causas importantes de enuresis nocturna en pacientes que antes mantuvieron la continencia por seis a 12 meses incluyen infección o malformaciones urinarias, lesiones de la cauda equina, epilepsia, apnea durante el sueño y ciertos fármacos.

Bruxismo durante el sueño El bruxismo es el rechinar involuntario y fuerte de los dientes durante el sueño que afecta 10-20% de la población. El paciente casi nunca está consciente del problema. La edad de inicio típica es de 17 a 20 años y la remisión espontánea ocurre hacia los 40 años de edad. Parece tener una distribución equitativa entre ambos sexos. En muchos casos, el diagnostico se hace durante un examen dental, el daño es menor y no está indicado el tratamiento. En los casos más graves, es necesario un protector dental para prevenir la lesión de los dientes. El tratamiento del estrés, las benzodiacepinas y la biorretroalimentación pueden ser modalidades útiles si el bruxismo constituye una manifestación de sobretensión psicológica.

Trastorno conductual durante el sueño REM (RBD) El RBD **(video 27-2)** es distinto a otras parasomnias, ya que ocurre durante el sueño REM. El paciente o el compañero de cama casi siempre refiere comportamiento agitado o violento durante el sueño y al despertar, el individuo a menudo recuerda un sueño que acompañó a los movimientos. Durante el sueño REM normal, casi todos los músculos esqueléticos se paralizan, pero en pacientes con RBD, el polisomnograma a menudo muestra movimientos de las extremidades durante el sueño REM que duran segundos a minutos. Los movimientos pueden ser violentos y no es frecuente que el paciente o su compañero(a) de cama sufra lesiones.

La prevalencia de RBD aumenta con los años, y afecta en promedio a 2% de los adultos de más de 70 años, y su frecuencia es del doble en varones. Muchos de los pacientes tuvieron o tendrán algún trastorno neurodegenerativo. En término de 12 años de haber comenzado la enfermedad, la mitad de los pacientes de RBD termina por mostrar una sinucleinopatía como la enfermedad de Parkinson **(cap. 427)** o demencia senil con cuerpos de Lewy **(cap. 426)**, o a veces atrofia sistémica múltiple **(cap. 432)**, y más de 90% terminan por mostrar una sinucleinopatía, al cumplir 25 años aproximadamente. El RBD puede ocurrir en pacientes que toman antidepresivos y, en algunos, estos fármacos descubren este indicador temprano de la neurodegeneración. Es probable que las alteraciones de las sinucleína causen pérdida neuronal en regiones del tronco encefálico que regulan la atonía muscular durante el sueño REM, y la pérdida de estas neuronas permite los movimientos durante esta etapa del sueño. El RBD también ocurre en casi 30% de los pacientes con narcolepsia, pero quizá la causa subyacente sea distinta y estos individuos no parecen tener mayor riesgo de un trastorno neurodegenerativo.

Muchos pacientes con RBD tienen mejoría sostenida con clonazepam (0.5 a 2.0 mg al acostarse).[3] La melatonina en dosis de hasta 9 mg por la noche también puede evitar los ataques.

TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO DEL SUEÑO

Un subgrupo de pacientes con insomnio o hipersomnia tiene un trastorno en el *horario* del sueño, y no en la *generación* del sueño. Los trastornos en el horario del sueño pueden ser orgánicos (por una anormalidad en el marcapasos circadiano) o ambiental/conductual (causado por una alteración en los sincronizadores ambientales). Los tratamientos efectivos pretenden conducir el ritmo circadiano de la propensión al sueño hacia una fase apropiada.

Trastorno por retraso en la fase de sueño y vigilia El DSWPD (*delayed sleep-wake phase disorder*) se caracteriza por: 1) horarios de inicio del sueño y despertar irremediablemente más tardíos de lo deseado; 2) horarios de sueño real casi a la misma hora todos los días, y 3) si se realiza a la hora habitual del sueño tardío, el polisomnograma resulta normal (salvo por el inicio tardío del sueño). Los pacientes con este trastorno tienen una fase circadiana endógena más tardía de lo normal, lo cual puede valorarse mediante la medición del inicio de la secreción de melatonina pineal según el ritmo circadiano endógeno en sangre o saliva; esto se hace en un ambiente con luz tenue, ya que la luz suprime la secreción de melatonina. El inicio de melatonina con luz tenue en pacientes con DSWPD casi siempre ocurre más tarde de lo normal, que es alrededor de las 8:00 o 9:00 p.m. (o sea, 1-2 h antes de la hora habitual para acostarse). Estos pacientes tienden a ser adultos jóvenes. El retraso en la fase del ritmo circadiano puede deberse a: 1) un periodo intrínseco demasiado largo, determinado por causas genéticas, del marcapaso circadiano endógeno; 2) menor capacidad del marcapaso para anticipar la fase; 3) menor ritmo de acumulación del impulso del sueño homeostático durante la vigilia, o 4) un horario previo de sueño y vigilia irregular, caracterizado por noches frecuentes en las que el sujeto elige permanecer despierto y expuesto a luz artificial hasta mucho después de la medianoche (por razones personales, sociales, escolares o laborales). En la mayoría de los casos, es difícil distinguir entre estos factores, ya que los pacientes con un retraso en la fase circadiana causado por factores conductuales o biológicos muestran un retraso similar en el inicio de melatonina con luz tenue, lo que en ambos casos dificulta dormirse a la hora deseada.

El comienzo tardío de la secreción de melatonina durante la luz tenue permite diferenciar DSWD de otras formas de insomnio durante la conciliación del sueño.

El DSWPD es un trastorno autoperpetuado que puede persistir por años y quizá no responda a los intentos por restablecer los horarios normales del sueño. Los métodos terapéuticos que incluyen fototerapia con luz combinada con azul por la mañana y administración de melatonina por las noches parecen prometedores en estos individuos, aunque la tasa de recaída es alta.

Trastorno por avance de la fase de sueño y vigilia El ASWPD (*advanced sleep-wake phase disorder*) es lo contrario del DSWPD. Lo más frecuente es que este síndrome se observe en ancianos, 15% de los cuales refiere que no puede dormir después de las 5:00 a.m., el 30% se queja de que despierta demasiado temprano varias veces por semana. Los sujetos con ASWPD tienen somnolencia durante la tarde, incluso en situaciones sociales. El horario del sueño y vigilia en las personas con ASWPD puede interferir con su vida social normal. Los pacientes con este trastorno en el ritmo circadiano del sueño pueden distinguirse de los que despiertan temprano debido a insomnio porque los sujetos con ASWPD muestran inicio temprano de la secreción de melatonina con luz tenue.

Además del ASWPD relacionado con la edad hay reportes de una variante familiar de inicio temprano de este trastorno. En dos familias en las que el ASWPD se heredó con patrón autosómico dominante, el síndrome se debía a una mutación de aminoácido en un componente del reloj circadiano (en el dominio de unión con la caseína cinasa de *PER2* en una familia y en la caseína cinasa Iδ en la otra) que alteraba el periodo circadiano. Los pacientes con ASWPD pueden beneficiarse con fototerapia con luz brillante o con luz combinada con azul durante las horas de la tarde para reajustar el marcapaso circadiano a una hora más avanzada.

Trastorno por ritmo de sueño y vigilia no de 24 h El N24SWRD (*non-24 h sleep-wake rhythm disorder*) puede ocurrir cuando se altera la señal sincronizadora primaria (o sea, el ciclo de luz y oscuridad) del ambiente al marcapaso circadiano (como ocurre en muchas personas ciegas sin percepción de la luz). También se produce cuando la capacidad máxima para anticipar la fase del marcapaso circadiano no puede ajustarse a la diferencia entre el día geofísico de 24 h y el periodo intrínseco del marcapaso circadiano del sujeto, lo que conduce a la pérdida de la sincronía con el día de 24 h. El sueño de muchos ciegos que tienen N24SWRD se limita a las horas nocturnas y ello se debe a las exigencias sociales y ocupacionales. A pesar de este plan corriente de dormir/despertar, los pacientes afectados de N24SWRD no pueden conservar una relación estable de fase entre los estímulos de salida del marcapaso circadiano no encauzados en las 24 horas del día. En consecuencia, el cuadro inicial de muchos ciegos es el de crisis intermitentes de insomnio.

Cuando los ritmos circadianos de los pacientes con N24SWRD están desfasados del ambiente local, el insomnio nocturno coexiste con somnolencia diurna excesiva. En cambio, cuando los ritmos circadianos endógenos concuerdan con el ambiente local, los síntomas ceden. El intervalo entre las fases sintomáticas puede durar varias semanas a varios meses en pacientes ciegos con N24SWRD, según el periodo de desajuste entre el ritmo desfasado y el día de 24 h. Una dosis baja (0.5 mg) de melatonina nocturna puede mejorar el sueño y en algunos casos induce la sincronización

[3] La FDA no ha aprobado ningún fármaco para el tratamiento del RBD.

Biblioteca Médica Virtual

del marcapaso circadiano. En pacientes con vista normal, el N24SWRD a veces es causado por exposición autoescogida a la luz artificial que inadvertidamente "indujo" al marcapasos circadiano a seguir un plan >24 h, y el cuadro inicial en tales personas es de un perfil cada vez mayor de retrasos sucesivos en el momento en que comienzan a dormir, y evolucionan al incorporarse y abandonar dicha fase con la hora local, un cuadro clínico inicial que pocas veces se observa en ciegos con N24SWRD.

Trastorno por cambio de turno laboral Más de siete millones de trabajadores en Estados Unidos laboran de manera regular por las noches, ya sea con horarios permanentes o rotativos. Muchos más comienzan el traslado al trabajo o la escuela entre las 4:00 y las 7:00 a.m., ya que se trasladan de una comunidad a otra y luego trabajan durante un horario del día en que debían estar dormidos. Además, cada semana millones de trabajadores y estudiantes "diurnos" permanecen despiertos por la noche o despiertan muy temprano por la mañana para trabajar o estudiar y cumplir con los plazos de las tareas laborales o escolares, conducen largas distancias, compiten en eventos deportivos o participan en actividades recreativas. Estos horarios pueden producir falta de sueño y desajuste entre los ritmos circadianos y el ciclo de sueño-vigilia.

Por lo general, el sistema de horario circadiano no se adapta con éxito a los horarios invertidos necesarios para trabajar por la noche o el avance de la fase necesario para el inicio a primeras horas de la mañana (4:00 a 7:00 a.m.). Esto causa una desalineación entre el horario deseado de trabajo-reposo y las señales del marcapaso, lo que causa sueño diurno anormal en la mayoría de los individuos. Los factores contribuyentes son las horas excesivas de trabajo (por día o por semana); el tiempo insuficiente de descanso entre días consecutivos de trabajo o escuela, y los viajes que cruzan varios meridianos. La deficiencia de sueño, el aumento en el tiempo de vigilia antes del trabajo y el desajuste de la fase circadiana reducen el estado de alerta y el desempeño, aumentan el tiempo de reacción e incrementan el riesgo de lapsos en el desempeño, lo que genera mayores riesgos de seguridad entre los trabajadores nocturnos y otras personas con privación de sueño. El trastorno del sueño casi duplica el riesgo de un accidente letal en el trabajo. Quienes permanecen en el turno nocturno por largo tiempo tienen tasas más altas de cáncer mamario, colorrectal y prostático, así como de trastornos cardiacos, gastrointestinales y reproductivos. La Organización Mundial de la Salud aumentó el trabajo en el turno nocturno a la lista de probables carcinógenos.

El inicio del sueño se origina en regiones localizadas del cerebro antes de extenderse gradualmente a todo éste conforme se elevan los umbrales sensitivos y se pierde la consciencia. Una persona somnolienta que se esfuerza en mantenerse despierta puede continuar la práctica de tareas motoras rutinarias y conocidas durante el estado de transición entre la vigilia y la etapa N1 del sueño, aunque es incapaz de procesar la información sensitiva del ambiente. Dicha falta de atención proveniente del sueño típicamente dura sólo segundos pero se sabe que a veces persiste por más tiempo. Los operadores de vehículos motorizados que no prestan atención a los signos "prodrómicos" de la somnolencia son especialmente vulnerables a sufrir accidentes de origen hípnico, porque los procesos del dormir lentifican los tiempos de reacción, inducen comportamiento automático, y penetran involuntariamente en las zonas cerebrales del despertar, con consecuencias catastróficas (cada año en Estados Unidos ocurren 6 400 muertes y 50 000 lesiones debilitantes). Por esta razón, un grupo de expertos por consenso ha concluido que las personas que han dormido <2 h en las últimas 24 horas no están aptas para conducir un automóvil. Existe un aumento significativo en el riesgo de accidentes en autopistas, letales para el conductor, relacionados con el sueño a primera hora de la mañana y final de la tarde, coincidentes con los picos bimodales del ritmo diario de tendencia al sueño.

Los médicos residentes constituyen otro grupo de trabajadores con mayor riesgo de accidentes y otras consecuencias adversas por la falta de sueño y desajuste del ritmo circadiano. La programación recurrente de los médicos residentes para trabajar turnos de ≥24 h consecutivas afecta el desempeño psicomotor en grado comparable a la intoxicación alcohólica, duplica el riesgo de faltas de atención entre los médicos residentes de la unidad de cuidados intensivos que trabajan por la noche y aumenta de manera significativa el riesgo de errores médicos graves en esa unidad, incluido un aumento de cinco veces en el riesgo de errores diagnósticos graves. Cerca de 20% de los médicos residentes en hospitales refieren haber cometido un error, relacionado con la fatiga, que lesionó a un paciente y 5% admite haber cometido un error por estar fatigado que derivó en la muerte de un paciente. Además, el trabajar por más de 24 h consecutivas eleva el riesgo de lesiones percutáneas y aumenta a más del doble el riesgo de accidentes de tránsito al trasladarse a casa. Por esto, en 2008 la *National Academy of Medicine* concluyó que la programación de los médicos residentes para trabajar más de 16 h seguidas es una práctica peligrosa para ellos y para sus pacientes.

Entre 5-15% de las personas programadas para trabajar por la noche o en las primeras horas de la mañana tiene dificultades mucho mayores al promedio para mantenerse despiertos durante el trabajo nocturno y para dormir durante el día; en estas personas se diagnostica trastorno por cambio de turno laboral (SWD, *shift-work disorder*) crónico y grave. Las personas con este trastorno tienen somnolencia excesiva durante el trabajo por la noche o en las primeras horas de la mañana e insomnio durante el sueño diurno, que el médico considera clínicamente relevante; también se acompaña de un mayor riesgo de accidentes relacionados con el sueño y con algunas de las enfermedades vinculadas con el trabajo nocturno. Las personas con SWD crónico y grave tienen somnolencia intensa durante el trabajo. En realidad, sus latencias de sueño durante el trabajo nocturno es de sólo 2 min, en promedio, comparable con la duración media de la latencia del sueño en pacientes con narcolepsia o apnea grave durante el sueño diurno.

TRATAMIENTO

Trastorno por cambio de turno laboral

Los trabajadores nocturnos a menudo consumen cafeína para mantenerse despiertos. Sin embargo, no puede posponer el sueño por tiempo indefinido y no protege a los consumidores de las fallas en el desempeño relacionados con el sueño. Los cambios posturales, el ejercicio y la programación estratégica de siestas a veces reducen de manera transitoria el riesgo de fallas en el desempeño causados por fatiga. La exposición bien programada a luz combinada con azul o a luz blanca brillante puede producir una mejoría directa en el estado de alerta y facilita pronto la adaptación al turno laboral nocturno.

El modafinilo (200 mg) o el armodafinilo (150 mg) 30 a 60 min antes del inicio de cada turno nocturno es un tratamiento eficaz para la somnolencia excesiva durante el trabajo nocturno en pacientes con SWD. Aunque el tratamiento con modafinilo o armodafinilo mejora significativamente el desempeño y reduce la propensión al sueño y el riesgo de errores en la atención durante el trabajo nocturno, la somnolencia excesiva persiste en los pacientes afectados.

Los programas para control del riesgo por fatiga entre los trabajadores de cambio de turno laboral deben promover la educación sobre el sueño, aumentar la consciencia de los peligros relacionados con la falta de sueño y el trabajo nocturno, y detectar los trastornos del sueño frecuentes. Los horarios laborales deben diseñarse para disminuir: 1) la exposición al trabajo nocturno; 2) la frecuencia de las rotaciones de turno; 3) el número de turnos nocturnos consecutivos, y 4) la duración de los turnos nocturnos.

Trastorno por desfase horario (*jet lag*) Cada año, más de 60 millones de personas viajan de una zona horaria a otra, lo que a menudo causa somnolencia diurna excesiva, insomnio para inicio del sueño y despertares frecuentes durante el sueño, sobre todo en la segunda mitad de la noche. El síndrome es transitorio, casi siempre dura dos a 14 días, según el número de zonas horarias cruzadas, la dirección del viaje, y la edad del viajero y su capacidad para cambiar de fase. Los viajeros que pasan tiempo en exteriores en el sitio de destino se adaptan con más rapidez que los que permanecen en habitaciones de hotel, quizá por la exposición a luz más brillante (ambiental). La prevención de la falta de sueño precedente y las siestas durante la tarde previa a un viaje nocturno pueden reducir las dificultades relacionadas con la vigilia prolongada. Los estudios de laboratorio sugieren que las dosis bajas de melatonina pueden mejorar la eficiencia del sueño, pero sólo si se toman cuando la concentración de melatonina endógena es baja (o sea, durante el tiempo diurno biológico).

Además del desfase horario causado por el viaje a través de varias zonas horarias, muchos pacientes refieren un patrón conductual que se denomina *desfase horario social*, en el que los horarios para acostarse a dormir y despertar los fines de semana o días festivos se retrasan 4 a 8 h con respecto a los horarios en días laborales. Dicho desplazamiento repetitivo del momento ciclo sueño/despertar es común en adolescentes y adultos jóvenes y se acompaña de retraso en las fases circadianas, insomnios que comienzan en la inducción del sueño, somnolencia diurna excesiva, deficiente rendimiento escolar y mayor riesgo de obesidad y síntomas de depresión psíquica.

Biblioteca Médica Virtual

IMPLICACIONES MÉDICAS DEL RITMO CIRCADIANO

Hay informes de variaciones circadianas notables en la incidencia del infarto miocárdico agudo, muerte súbita cardiaca y apoplejía, las principales causas de muerte en Estados Unidos. La tendencia a la agregación plaquetaria aumenta en las primeras horas de la mañana, lo que coincide con la mayor incidencia de problemas cardiovasculares. La alteración circadiana recurrente combinada con la deficiencia crónica de sueño, como la que ocurre durante el trabajo nocturno, se relaciona con aumento en las concentraciones plasmáticas de glucosa después de una comida por la secreción pancreática insuficiente de insulina. Los trabajadores del turno nocturno con glucemia elevada en ayuno tienen mayor riesgo de evolucionar a la diabetes. La presión sanguínea de los trabajadores nocturnos con apnea durante el sueño es más alta que la de los que trabajan durante el día. La mejor comprensión de la posible participación del ritmo circadiano en la desestabilización aguda de una enfermedad crónica, como la aterosclerosis, podría mejorar el conocimiento de su fisiopatología.

Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos también pueden alterarse por la hora del día en que se recopilan los datos. Los ejemplos incluyen: presión sanguínea, temperatura corporal, prueba de supresión con dexametasona y la concentración de cortisol plasmático. Hay informes de que el horario de administración de la quimioterapia tiene un efecto en el resultado del tratamiento. Además, tanto la toxicidad como la eficacia de los fármacos varían según la hora del día. Por ejemplo, se ha observado una diferencia de más de cinco veces en las tasas de mortalidad después de administrar compuestos tóxicos a animales de experimentación en distintas horas del día. Los anestésicos son muy sensibles a los efectos de la hora del día. Por último, el médico debe estar consciente de los riesgos de salud pública relacionados con las demandas crecientes que imponen los horarios de 24 h, los siete días de la semana en una sociedad que no duerme.

Agradecimiento

John W. Winkelman, MD, PhD y Gary S. Richardson, MD contribuyeron a este capítulo en la edición previa y se conservó parte del material de ese capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Ding F *et al.*: Changes in the composition of brain interstitial ions control the sleep-wake cycle. Science 352:550, 2016.

Ju YE *et al.*: Sleep and Alzheimer disease pathology—A bidirectional relationship. Nat Rev Neurol 10:115, 2014.

Lee ML *et al.*: High risk of near-crash driving events following night-shift work. Proc Natl Acad Sci USA 113:176, 2016.

Lim AS *et al.*: Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. Brain 137:2847, 2014.

Liu Y *et al.*: Prevalence of healthy sleep duration among adults—United States, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 65:137, 2016.

Riemann D *et al.*: The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. Lancet Neurol 14:547, 2015.

Scammell TE: Narcolepsy. N Engl J Med 373:2654, 2015.

Scammell TE *et al.*: Neural circuitry of wakefulness and sleep. Neuron 93: 747, 2017.

Stothard ER *et al.*: Circadian entrainment to the natural light-dark cycle across seasons and the weekend. Curr Biol 27:508, 2017.

Xie L *et al.*: Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science 342:373, 2013.

VIDEO 27-1 Un episodio típico de cataplejía grave. El paciente está bromeando y luego cae al suelo por la pérdida súbita del tono muscular. Los registros electromiográficos (cuatro trazos inferiores a la derecha) muestran reducción de la actividad muscular durante el periodo de parálisis. El electroencefalograma (dos trazos superiores) muestra vigilia durante todo el episodio. *(Video por cortesía de Giuseppe Plazzi, University of Bologna.)*

VIDEO 27-2 Movimientos agresivos típicos en el trastorno conductual en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM). *(Video por cortesía del Dr. Carlos Schenck, University of Minnesota Medical School.)*

28 Trastornos de los ojos

Jonathan C. Horton

SISTEMA VISUAL DEL SER HUMANO

El sistema visual constituye un medio sumamente eficaz para la asimilación rápida de la información ambiental que ayuda a orientar el comportamiento. El acto de la visión comienza por la captación de las imágenes enfocadas por la córnea y el cristalino en una membrana fotosensible situada en la parte posterior del ojo, denominada *retina.* En realidad, la retina forma parte del cerebro y su migración a la periferia le permite servir de transductor y convertir los modelos de energía luminosa en señales neuronales. La luz es absorbida por el pigmento contenido en dos grupos de fotorreceptores: los bastones y los conos. La retina humana cuenta aproximadamente con 100 millones de bastones y cinco millones de conos. Los bastones actúan en entornos de iluminación escotópica o atenuada. Los conos lo hacen en medios fotópicos o de luz diurna y se especializan en la percepción de los colores y la resolución espacial fina. La mayor parte de los conos está dentro de la mácula, que es la porción de la retina que se ocupa de los 10° centrales de visión. La mácula dispone en su centro de una pequeña concavidad, la *fóvea*, ocupada exclusivamente por conos, que brinda la mejor agudeza visual.

Los fotorreceptores sufren hiperpolarización con la luz y activan a las células bipolares, amacrinas y horizontales de la capa nuclear interna. Una vez modificada la respuesta fotorreceptora por este circuito retiniano tan complejo, el flujo de la información sensorial converge finalmente en una vía final común: las células ganglionares. Éstas traducen la imagen visual que incide en la retina en una descarga de potenciales de acción, en continuo cambio, que se propaga a lo largo de la vía óptica principal hasta los centros visuales del cerebro. Cada retina cuenta con un millón de células ganglionares y, por tanto, cada nervio óptico tiene un millón de fibras.

Los axones de las células ganglionares se extienden por la cara interna de la retina hasta la capa de fibras nerviosas, salen del ojo por la papila óptica y emigran a través del nervio, quiasma y cintilla ópticos, hasta alcanzar los centros cerebrales. La mayor parte de las fibras establece contacto sináptico con las neuronas del cuerpo geniculado lateral, una estación talámica de relevo y se proyectan, a su vez, en la corteza visual primaria. Esta vía reticulogeniculocortical sensitiva aferente masiva constituye el sustrato nervioso de la percepción visual. Si bien es verdad que el cuerpo geniculado lateral es el principal destino de las fibras de la retina, otras células ganglionares se proyectan a núcleos visuales subcorticales diferentes con distintas funciones. Las neuronas ganglionares que median la miosis pupilar y los ritmos circadianos son fotosensibles, gracias a la acción de un pigmento visual recién reconocido, la melanopsina. Las reacciones pupilares son mediadas por los impulsos que llegan a los núcleos olivares pretectales en el mesencéfalo, los cuales, a su vez, envían impulsos a los núcleos de Edinger-Westphal, emisores de fibras parasimpáticas al esfínter del iris por medio de una interneurona en el ganglio ciliar. Los ritmos circadianos son regulados por una proyección retiniana que termina en el núcleo supraquiasmático. La orientación visual y los movimientos extraoculares responden a impulsos centrípetos retinianos que llegan al colículo superior. La estabilización de la mirada y los reflejos optocinéticos son gobernados por un grupo de pequeños elementos retinianos que en conjunto se denominan *sistema óptico accesorio del tronco encefálico.*

Los ojos deben rotar constantemente dentro de cada órbita para enfocar y mantener los objetivos del interés visual sobre la fóvea. Esta actividad, denominada *foveación* o mirada, está gobernada por un sistema motor eferente muy elaborado. Seis músculos extraoculares mueven cada ojo y están inervados por los pares craneales III (motor ocular común), IV (patético) y VI (motor ocular externo). La actividad de estos núcleos oculomotores está coordinada por mecanismos protuberanciales y mesencefálicos que se encargan del seguimiento ocular suave, movimientos sacádicos y estabilización de la mirada durante los movimientos de la cabeza y el cuerpo. Estos centros oculomotores del tronco encefálico a su vez están gobernados por grandes regiones de la corteza frontal y parietooccipital que envían estímulos aferentes supranucleares descendentes.

Biblioteca Médica Virtual

ESTADO DE REFRACCIÓN

Cuando se examina a un enfermo con una visión reducida, lo primero que es necesario saber es si existe un defecto de refracción. En la *emetropía* los rayos paralelos del infinito son enfocados perfectamente en la retina. Por desgracia, sólo una minoría de la población disfruta de tal condición. En la *miopía*, el globo ocular es demasiado largo y los rayos luminosos inciden en un punto focal situado delante de la retina. Los objetos cercanos se ven con claridad, pero para distinguir los remotos es necesaria una lente divergente que se coloca delante del ojo. En la *hipermetropía* el globo ocular es muy corto y por eso se utiliza una lente convergente que complementa el poder de refracción ocular. En el *astigmatismo* la superficie corneal no es totalmente esférica y es necesario emplear una lente cilíndrica correctora. La mayoría de los pacientes eligen utilizar anteojos o lentes de contacto para corregir los errores de la refracción. Una alternativa es alterar de forma permanente las propiedades de refracción de la córnea al realizar la queratomileusis láser *in situ* (LASIK, *laser in situ keratomileusis*) o la queratotomía de fotorrefracción.

A partir de la edad madura, aparece la *presbicia*, que se debe a la incapacidad del cristalino de aumentar su poder de refracción y acomodar los objetos cercanos. Para compensar la presbicia en un ojo emétrope es necesario utilizar gafas (lentes) de lectura. En cambio, un paciente que utilice lentes para la corrección de lejos suele necesitar lentes bifocales. La única excepción es el ojo miope, ya que puede lograr una visión nítida de cerca simplemente retirando las lentes prescritas para la visión remota.

Los defectos de refracción suelen instaurarse de manera gradual y se mantienen estables después de la adolescencia, salvo en circunstancias excepcionales. Así, por ejemplo, el inicio agudo de la diabetes mellitus puede causar miopía súbita por el edema del cristalino inducido por la hiperglucemia. El examen de la visión con un agujero estenopeico resulta muy útil para descartar pronto un defecto de la refracción. Si la agudeza visual mejora cuando se coloca el agujero mencionado, el paciente requiere un estudio formal de la refracción.

AGUDEZA VISUAL

Para medir la agudeza a una distancia de 6 m se cuenta con la tabla optométrica de Snellen. Existe una versión a escala más cómoda, la tarjeta de Rosenbaum, que se coloca a 36 cm del paciente **(fig. 28-1)**. Todas las personas deben ser capaces de leer la línea 6/6 m (20/20 pies) con cada ojo, utilizando la corrección apropiada para la refracción. Los pacientes que necesiten lentes de lectura por presbicia deben utilizarlas para realizar una medición exacta con la tarjeta de Rosenbaum. Si no existe una agudeza de 6/6 (20/20) en cada ojo, es necesario buscar una explicación del defecto visual. Cuando la agudeza es inferior a 6/240 (20/800), hay que examinar la capacidad para contar dedos, ver los movimientos de la mano, captar una luz brillante o no percibir luz alguna. El *Internal Revenue Service* define la ceguera legal como una agudeza máxima corregida de 6/60 (20/200) o menos en el ojo con mejor visión o un campo visual binocular que se extienda 20° o menos. La pérdida de la visión en un ojo no constituye ceguera legal. En Estados Unidos, las leyes para los automovilistas varían según el estado, pero la mayor parte precisa una agudeza corregida de 6/12 (20/40) cuando menos en un ojo para conducir sin restricciones. Los pacientes con hemianopsia homónima no deben conducir.

TARJETA DE ROSENBAUM (TAMAÑO DE BOLSILLO)



FIGURA 28-1 La tarjeta de Rosenbaum es una versión a menor escala de la tabla optométrica de Snellen que permite valorar la agudeza visual a poca distancia. Una vez registrada la agudeza, el equivalente de la distancia de Snellen debe llevar una notación indicadora de que la visión se midió de cerca y no a 6 m (20 pies). O bien, la agudeza puede señalarse empleando el sistema numérico de Jaeger.

PUPILAS

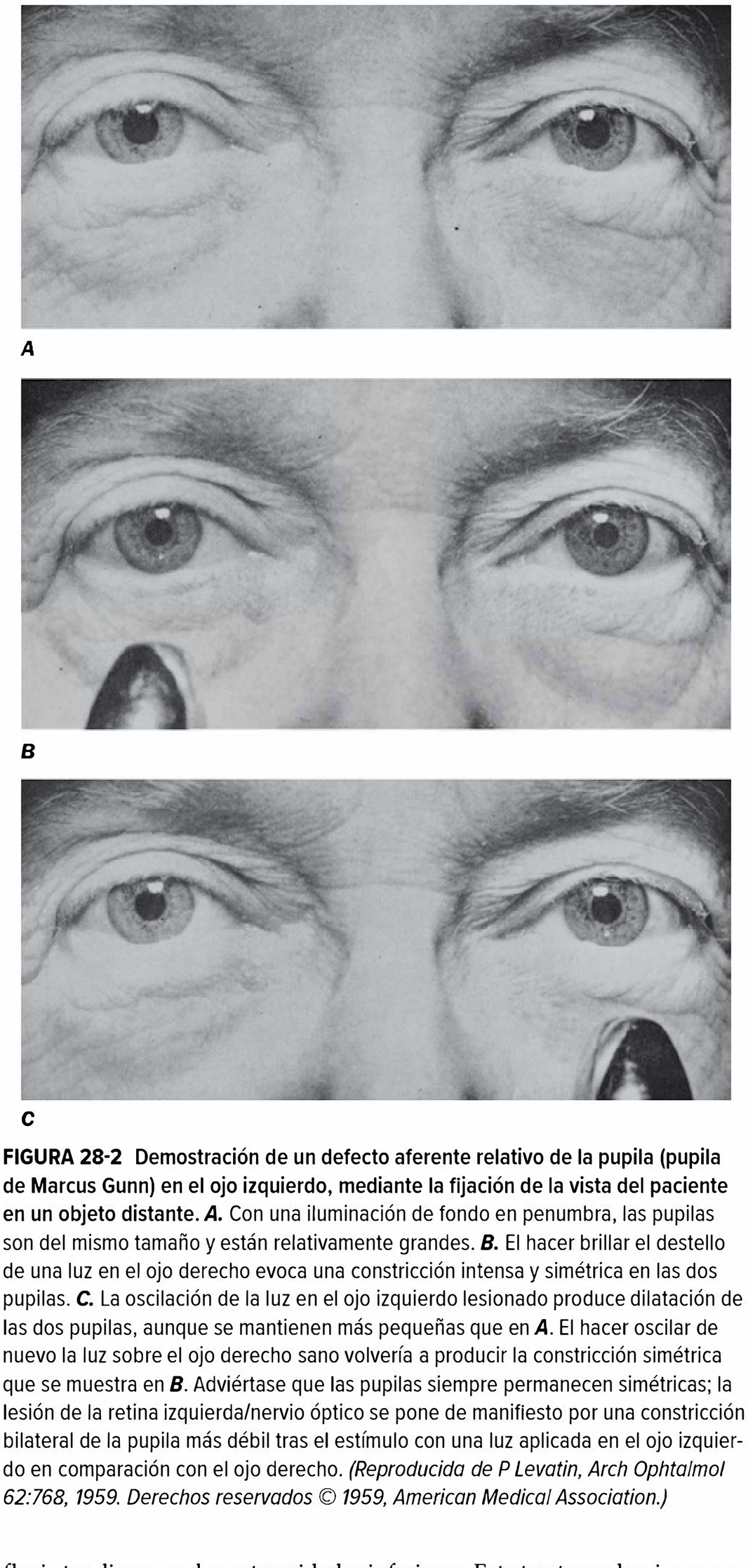
Las pupilas deben ser examinadas en forma individual con una luz tenue y pidiendo al paciente que fije la mirada en un objetivo lejano. No hay necesidad de verificar la respuesta pupilar al acercamiento, puesto que la acomodación no anula la contracción pupilar (miosis) en forma aislada. Es por esta razón que la abreviatura universal PERRLA (pupilas iguales, redondas y reactivas a la luz y acomodación [*pupils equal, round, and reactive to light and accommodation*]) conlleva un desperdicio de energía con el último paso. Sin embargo, es importante examinar la respuesta al acercamiento cuando la respuesta a la luz es deficiente o ausente. Las enfermedades siguientes se acompañan de disociación luz-acomodación: neurosífilis (pupila de Argyll Robertson), lesiones de la porción dorsal del mesencéfalo (*síndrome de Parinaud*) y después de la regeneración aberrante (parálisis del nervio oculomotor, pupila tónica de Adie).

La pupila de un ojo sin percepción luminosa no responde a la estimulación luminosa directa. Si sólo existe una lesión parcial de la retina o del nervio óptico, la respuesta pupilar directa será menor que la respuesta pupilar consensual que se induce al iluminar el otro ojo. Este *defecto pupilar aferente relativo* (pupila de Marcus Gunn) puede desencadenarse con la prueba del destello oscilante **(fig. 28-2)**. Se trata de un signo extremadamente útil en la neuritis óptica retrobulbar y otras enfermedades del nervio óptico, ya que puede constituir el único dato objetivo de la enfermedad. En la neuropatía óptica bilateral no se identifica defecto pupilar aferente alguno si hay afectación igual de los nervios ópticos.

La desigualdad sutil en el tamaño de las pupilas, de hasta 0.5 mm, es bastante común en las personas normales. El diagnóstico de anisocoria esencial o fisiológica se afianza cuando la asimetría relativa de las pupilas permanece constante a pesar de modificar la iluminación ambiental. Si la anisocoria se intensifica con una luz tenue, indica una paresia simpática del músculo dilatador del iris. La tríada de miosis, ptosis ipsolateral y anhidrosis constituye el *síndrome de Horner*, aunque a menudo falta la anhidrosis. A veces, la causa de este síndrome es una deficiencia circulatoria del tronco encefálico, la disección carotídea o una neoplasia que comprime la cadena simpática, pero en la mayor parte de las ocasiones no se llega a conocer la causa.

La anisocoria que aumenta con una luz brillante sugiere una parálisis parasimpática. La primera sospecha es una paresia del nervio motor ocular común. Esta posibilidad se descarta si los movimientos oculares son íntegros y el enfermo no padece ptosis ni diplopía. La dilatación aguda de la pupila (midriasis) se puede deber al daño del ganglio ciliar de la órbita. Los mecanismos habituales comprenden infecciones (herpes zóster, virus de la gripe), traumatismos (no penetrantes o penetrantes, quirúrgicos) o isquemia (diabetes, arteritis temporal). Cuando ocurre desnervación del iris, el esfínter de la pupila no responde bien a la luz, pero la respuesta a la acomodación suele conservarse relativamente intacta. Si se retira el estímulo de acomodación, la pupila vuelve a dilatarse con gran lentitud, en comparación con una pupila normal, de aquí la denominación de *pupila tónica.* En el *síndrome de Adie*, la pupila tónica se vincula con hiporreflexia o arre-

Biblioteca Médica Virtual



A

B

C

FIGURA 28-2 Demostración de un defecto aferente relativo de la pupila (pupila de Marcus Gunn) en el ojo izquierdo, mediante la fijación de la vista del paciente en un objeto distante. ***A.*** Con una iluminación de fondo en penumbra, las pupilas son del mismo tamaño y están relativamente grandes. ***B.*** El hacer brillar el destello de una luz en el ojo derecho evoca una constricción intensa y simétrica en las dos pupilas. ***C.*** La oscilación de la luz en el ojo izquierdo lesionado produce dilatación de las dos pupilas, aunque se mantienen más pequeñas que en ***A***. El hacer oscilar de nuevo la luz sobre el ojo derecho sano volvería a producir la constricción simétrica que se muestra en ***B***. Adviértase que las pupilas siempre permanecen simétricas; la lesión de la retina izquierda/nervio óptico se pone de manifiesto por una constricción bilateral de la pupila más débil tras el estímulo con una luz aplicada en el ojo izquierdo en comparación con el ojo derecho. *(Reproducida de P Levatin, Arch Ophtalmol 62:768, 1959. Derechos reservados © 1959, American Medical Association.)*

flexia tendinosa en las extremidades inferiores. Este trastorno benigno, que lo padecen fundamentalmente mujeres jóvenes y sanas representa, al parecer, una disautonomía leve. Las pupilas tónicas también se asocian con atrofia de múltiples sistemas, hipohidrosis segmentaria, diabetes y amiloidosis. A veces se descubre una pupila tónica de manera casual en un sujeto completamente normal y asintomático. El diagnóstico se confirma instilando una gota de pilocarpina diluida (al 0.125%) en cada ojo. La hipersensibilidad por desnervación causa constricción pupilar en la pupila tónica, mientras que la pupila normal no presenta respuesta alguna. La dilatación farmacológica por la instilación accidental o deliberada de fármacos anticolinérgicos (colirios de atropina o escopolamina) en el ojo también puede inducir midriasis pupilar. El término pupilas de Gardener hace referencia a la midriasis inducida por la exposición a alcaloides de tropano, contenido en plantas como belladona, estramonio, o la trompeta de ángel. Cuando un fármaco anticolinérgico ocasiona dilatación pupilar, la pilocarpina al 1% no causa constricción.

Las dos pupilas se afectan por igual cuando se utilizan medicamentos sistémicos. Las pupilas se encuentran pequeñas cuando se utilizan narcóticos (morfina, oxicodona) y grandes con anticolinérgicos (escopolamina). Los fármacos parasimpáticos (pilocarpina) que se utilizan para combatir el glaucoma, producen miosis. En todo paciente con una anomalía pupilar no justificada conviene realizar un examen con la lámpara de hendidura para descartar traumatismo quirúrgico del iris, cuerpo extraño oculto, lesión perforante, inflamación intraocular, adherencias (sinequias), glaucoma de ángulo cerrado o rotura del esfínter del iris secundaria a contusión.

MOVIMIENTOS Y ALINEACIÓN OCULARES

Los movimientos oculares se examinan pidiendo al paciente que siga a un pequeño objeto con los dos ojos abiertos, como una linterna de bolsillo, en los campos cardinales de la mirada. Los movimientos oculares normales de seguimiento son suaves, simétricos, íntegros y se conservan en todas las direcciones sin nistagmo. Los movimientos sacádicos o de fijación repetida y rápida de los ojos se valoran pidiendo al enfermo que mire una y otra vez dos objetos estáticos. Los ojos deben moverse rápida y exactamente, con un único salto, hasta su objetivo. El alineamiento ocular se puede examinar colocando una linterna de bolsillo delante del enfermo a una distancia aproximada de 1 m. Si la orientación de los ojos sigue una línea recta, el reflejo luminoso corneal quedará centrado en la parte media de cada pupila. Para examinar la alineación ocular con mayor precisión se puede utilizar la prueba de oclusión. Se indica al enfermo que fije la mirada en un pequeño objeto situado a distancia. Luego se ocluye rápidamente uno de los ojos y se observa la respuesta en el ojo contralateral. Si el segundo ojo se desvía para fijar la mirada en el objetivo, significa que estaba mal alineado. Si no se mueve, se destapa el primer ojo y se repite la prueba con el segundo. Si ninguno de los ojos se mueve, existe alineación ortotrópica y si se aprecia tal alineación para la mirada primaria, pero si el paciente señala ver doble (diplopía), se efectuará la prueba de oclusión inclinando la cabeza o girándola en la dirección en la que el enfermo percibe diplopía. Con un poco de práctica, el examinador puede detectar una desviación ocular (heterotropía) de tan sólo 1 a 2° con la prueba de oclusión. En una persona con diplopía vertical es difícil detectar una desviación pequeña y fácilmente pasa inadvertida. Su magnitud se mide al colocar un prisma delante del ojo con alineación defectuosa para determinar la potencia necesaria para neutralizar el desplazamiento de fijación reducido al cubrir el otro ojo. Para restaurar la alineación binocular se utilizan temporalmente prismas de Fresnel comprimidos en plástico, lentes prismáticos u operaciones de músculos extraoculares.

ESTEREOPSIA

La agudeza estereópsica se determina presentando objetos con una disparidad retiniana de forma separada para cada ojo, con imágenes polarizadas. Las pruebas más utilizadas en la consulta miden un conjunto de umbrales, entre 800 y 40 s de arco. La agudeza normal es de 40 s de arco. Si un paciente alcanza este nivel de agudeza, se puede afirmar que sus ojos tienen un alineamiento ortotrópico y que la visión de cada uno de ellos se encuentra intacta. Los estereogramas de puntos aleatorios no tienen referencias o pistas de profundidad monocular y constituyen una prueba excelente para la detección del estrabismo.

VISIÓN CROMÁTICA

La retina contiene tres tipos de conos cuyos pigmentos visuales poseen sensibilidad espectral máxima diferente: rojos (560 nm), verdes (530 nm) y azules (430 nm). Los pigmentos de los conos rojos y verdes están codificados en el cromosoma X y el de los conos azules en el cromosoma 7. Las mutaciones del pigmento de los conos azules son extraordinariamente raras, pero la de los pigmentos rojos y verdes pueden producir ceguera congénita para los colores, ligada al cromosoma X, en 8% de los varones. Estos pacientes no son daltónicos en realidad; difieren de los individuos sanos en la manera como perciben el color y la forma como combinan las luces monocromáticas primarias para igualar determinado color. Las personas con tricromatismo anómalo poseen los tres tipos de conos, pero la mutación en uno de los pigmentos (por lo general el rojo o el verde) causa un desplazamiento en la sensibilidad espectral máxima y altera el porcentaje de colores primarios que se necesitan para lograr el ajuste del color. Los dicromatismos se caracterizan por la presencia de sólo dos tipos de conos; por ello, estas personas aceptan un igualamiento cromático basado exclusivamente en dos colores primarios. La agudeza visual de las personas con tricromatismos o dicromatismos anómalos es de 6/6 (20/20), pero la discriminación de las tonalidades se encuentra alterada. Las láminas en color de Ishihara sirven para detectar la ceguera para los colores rojo y verde. Las láminas de prueba contienen un número oculto que sólo resulta visible para las personas que confunden los colores a causa de su ceguera para el rojo y el verde. Como la ceguera para los colores (daltonismo) está ligada casi exclusivamente al cromosoma X, esta prueba únicamente debería aplicarse a los niños del sexo masculino.

Biblioteca Médica Virtual

A menudo las láminas de Ishihara se utilizan para detectar defectos adquiridos de la visión cromática, si bien son pruebas de detección de ceguera congénita para los colores. Por lo general, los defectos adquiridos de la visión cromática se deben a enfermedades de la mácula o del nervio óptico. Por ejemplo, los pacientes con antecedentes de neuritis óptica suelen quejarse de falta de saturación de los colores mucho tiempo después de recuperar su agudeza visual. La ceguera para los colores también puede obedecer a apoplejías bilaterales que afecten la porción ventral del lóbulo occipital (acromatopsia cerebral). Estos enfermos sólo perciben sombras de grises y tienen dificultad para reconocer las caras (prosopagnosia). Los infartos del lóbulo occipital dominante a veces causan una anomia para los colores. Los enfermos afectados son capaces de diferenciar los colores, pero no de nombrarlos.

CAMPOS VISUALES

La visión puede alterarse por la lesión del sistema visual en cualquier punto desde los ojos hasta los lóbulos occipitales. El lugar de la lesión se puede precisar con bastante exactitud elaborando un mapa del déficit del campo visual mediante la prueba de confrontación digital y relacionándolo después con la anatomía topográfica de la vía visual (fig. 28-3). El mapeo cuantitativo de los campos visuales se logra mediante perímetros computarizados que emiten un objetivo de intensidad variable en posiciones fijas del

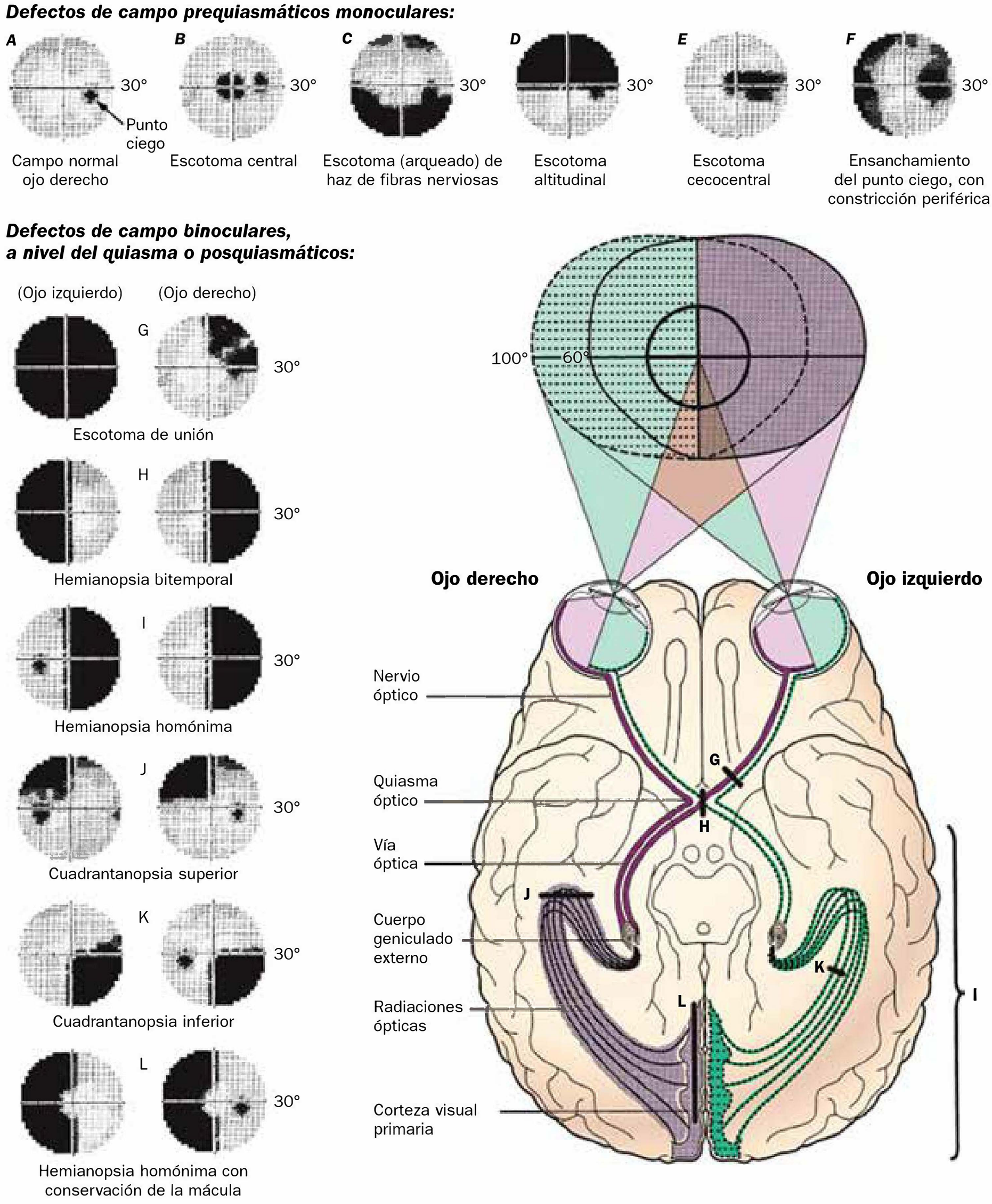


FIGURA 28-3 Vista ventral del encéfalo en la que los perfiles de la pérdida campimétrica se correlacionan con los sitios de lesión en la vía visual. Se advierte superposición parcial de los campos, lo cual genera 120° de visión binocular central, flanqueada por una franja monocular semilunar de 40° a cada lado. Los mapas campimétricos de esta figura se elaboraron con un perímetro computarizado (Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Inc.). Representan la sensibilidad de la retina al estímulo luminoso en los 30° centrales, empleando un formato de escala de grises. En negro se presentan las áreas de pérdida campimétrica visual. Los ejemplos de defectos de campo prequiasmáticos monoculares frecuentes corresponden al ojo derecho. Por convención, los campos visuales se representan siempre con el ojo izquierdo a la izquierda y con el derecho a la derecha, justamente en la forma en que el sujeto percibe su entorno.

Biblioteca Médica Virtual

campo visual (fig. 28-3*A*). Al generar un impreso automatizado de umbrales luminosos, la perimetría estática mencionada constituye una forma sensible de identificar escotomas en el campo visual. El instrumento es muy útil para la valoración seriada de la función visual en trastornos crónicos como glaucoma o pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal).

El problema más complicado del análisis campimétrico consiste en decidir si una lesión se sitúa delante, en él o detrás del quiasma óptico. Cuando el escotoma queda confinado a un solo ojo, la lesión debe situarse delante del quiasma, sea en el nervio óptico o en la retina. Las lesiones retinianas producen escotomas que concuerdan ópticamente con su localización en el fondo de ojo. De este modo, un desprendimiento superonasal de la retina genera un defecto en el campo inferotemporal. El daño de la mácula produce un escotoma central (fig. 28-3*B*).

Las enfermedades del nervio óptico se acompañan de esquemas característicos de pérdidas del campo visual. El glaucoma destruye selectivamente los axones que entran por los polos superotemporal e inferotemporal de la papila óptica y da lugar a escotomas arqueados con la forma de una cimitarra turca, que parten del punto ciego, se curvan alrededor de la zona de fijación y terminan de manera plana frente al meridiano horizontal (fig. 28-3*C*). Este tipo de defecto campimétrico sigue una disposición en espejo respecto a la capa de fibras nerviosas de la región temporal de la retina. Los escotomas arqueados o de las capas fibrosas nerviosas también se observan en la neuritis óptica, la neuropatía óptica isquémica, los *drusen* de la papila óptica y la oclusión de ramas de la arteria o vena retiniana.

La lesión de todo el polo superior o inferior de la papila óptica produce un defecto altitudinal que sigue al meridiano horizontal (fig. 28-3*D*). Este modelo de déficit campimétrico es típico de la neuropatía óptica isquémica, pero también se observa en las oclusiones vasculares de la retina, el glaucoma avanzado y la neuritis óptica.

Aproximadamente la mitad de las fibras del nervio óptico parten de las células ganglionares que inervan la mácula. La lesión de las fibras papilomaculares produce un escotoma cecocentral que abarca el punto ciego y la mácula (fig. 28-3*E*). Si el daño es irreversible, la porción temporal de la papila óptica acaba mostrando palidez. En la neuritis óptica, en la neuropatía óptica nutricional, tóxica, en la neuropatía óptica hereditaria de Leber, en la atrofia óptica dominante de Kjer y en la neuropatía óptica por compresión puede desarrollarse un escotoma cecocentral. Conviene recordar que la zona temporal de la papila óptica es algo más pálida que la nasal, en la mayoría de las personas normales. Por eso, a veces no es fácil confirmar si la palidez temporal que se identifica en el examen de fondo de ojo constituye una alteración patológica. La palidez del borde nasal de la papila óptica es un signo menos dudoso de atrofia óptica.

En el quiasma óptico las fibras de las células ganglionares nasales cruzan hacia la vía óptica contralateral. Las fibras cruzadas sufren mayor lesión por compresión que las no cruzadas. En consecuencia, las masas en la región de la silla turca producen una hemianopsia temporal en cada ojo. Los tumores anteriores al quiasma óptico, como los meningiomas del tubérculo de la silla turca, producen un escotoma de unión, que se caracteriza por neuropatía óptica en un ojo y un defecto del campo temporal superior en el otro (fig. 28-3*G*). La compresión más simétrica del quiasma óptico por adenoma hipofisario (fig. 373-1), meningioma, craneofaringioma, glioma o aneurisma causa hemianopsia bitemporal (fig. 28-3*H*). El desarrollo insidioso de hemianopsia bitemporal suele pasar inadvertido para el enfermo y escapa a la detección del médico, a menos que se examine cada ojo por separado.

Es difícil localizar con exactitud una lesión posquiasmática, porque toda lesión situada en cualquier lugar de la vía óptica, cuerpo geniculado lateral, radiaciones ópticas o corteza visual puede causar hemianopsia homónima, es decir, un defecto del hemicampo temporal en el ojo contralateral y un defecto homónimo del hemicampo nasal en el ojo ipsolateral (fig. 28-3*I*). Una lesión posquiasmática unilateral no afecta a la agudeza visual de cada ojo, pero el enfermo sólo puede leer las letras situadas únicamente en la mitad izquierda o derecha de la escala ocular. Las lesiones de las radiaciones ópticas suelen producir defectos campimétricos poco congruentes o incongruentes en cada ojo. El daño de las radiaciones ópticas del lóbulo temporal (asa de Meyer) produce una cuadrantanopsia homónima superior (fig. 28-3*J*), mientras que la lesión de las radiaciones ópticas del lóbulo parietal causa una cuadrantanopsia homónima inferior (fig. 28-3*K*). Las lesiones de la corteza visual primaria causan defectos hemianópsicos congruentes y densos. La oclusión de la arteria cerebral posterior que irriga el lóbulo occipital es una causa frecuente de hemianopsia homónima total. Algunos enfermos con hemianopsia secundaria a deficiencias circulatorias occipitales no sufren lesión macular, porque la representación macular en la punta del lóbulo occipital recibe sangre de vasos colaterales nacidos de la arteria cerebral media (fig. 28-3*L*). La destrucción de los dos lóbulos occipitales produce ceguera cortical. Este trastorno se diferencia de la ceguera bilateral prequiasmática porque las respuestas pupilares y los fondos de ojo permanecen normales.

Se ha reportado la recuperación parcial de una hemianopsia homónima a través de terapia de rehabilitación con computadora. Durante las sesiones diarias de entrenamiento, los pacientes fijan un objetivo central mientras se le presenta un estímulo visual en la región ciega. La premisa de los programas de restablecimiento de la visión es que la estimulación adicional puede favorecer la recuperación de tejido parcialmente lesionado ubicado en el borde de la lesión cortical. Cuando la fijación se controla de forma rigurosa, no puede demostrarse mejoría real en el campo visual. No se ha diseñado un tratamiento eficaz para la hemianopsia homónima causada por la pérdida de la corteza visual.

TRASTORNOS

OJO ROJO O DOLOROSO

Abrasiones corneales Las abrasiones de la córnea se identifican mejor instilando una gota de fluoresceína en el ojo y examinándolo mediante la lámpara de hendidura con una luz azul cobalto. Si no se cuenta con dicha lámpara, bastará con una linterna de bolsillo con un filtro azul. El daño del epitelio corneal se manifiesta por la fluorescencia amarilla de la membrana basal expuesta, debajo del epitelio. Es importante buscar cuerpos extraños. Para examinar los fondos de saco conjuntivales se tira del párpado inferior hacia abajo y se evierte el superior. Un cuerpo extraño se extrae con la punta húmeda de un hisopo de algodón después de aplicar una gota de anestésico tópico como proparacaína. Otra posibilidad es lavar abundantemente el ojo con solución salina o lágrimas artificiales para extraer el cuerpo extraño. Si el epitelio corneal ha sufrido una abrasión, se debe aplicar una pomada antibiótica y colocar un parche sobre el ojo. La aplicación de una gota de un ciclopléjico de acción intermedia, como el clorhidrato de ciclopentolato a 1%, alivia el dolor, ya que se relaja el cuerpo ciliar. Hay que examinar de nuevo el ojo al día siguiente. Las abrasiones menores podrían no requerir colocación de parche, antibióticos o cicloplejía.

Hemorragia subconjuntival Esta hemorragia se debe a la rotura de pequeños vasos que atraviesan a modo de puente el espacio virtual entre la epiesclerótica y la conjuntiva. La sangre diseca este espacio y produce un ojo rojo muy llamativo, pero no afecta la visión y la hemorragia cede sin tratamiento. La hemorragia suele aparecer de manera espontánea, aunque a veces es consecuencia de contusión, fricción ocular o tos muy intensa. En ocasiones es un signo de trastorno hemorrágico subyacente.

Pingüécula La pinguécula es un nódulo conjuntival pequeño, elevado, por lo general en el borde nasal. Estas lesiones son muy comunes en el adulto y tienen muy poca importancia, salvo que se inflamen (pingüeculitis). Fácilmente aparece en personas que trabajan con frecuencia al aire libre. El *pterigión* remeda la pingüécula, pero cruza el limbo hasta llegar a la superficie de la córnea. Su extirpación está justificada si produce síntomas de irritación o visión borrosa, si bien son frecuentes las recidivas.

Blefaritis La blefaritis es la inflamación de los párpados. La forma más común se vincula con el acné rosácea o con dermatitis seborreica. Los bordes palpebrales suelen colonizarse intensamente por estafilococos. Cuando se realiza inspección minuciosa, se aprecia una superficie grasa y ulcerada, así como la presencia de costras con restos celulares descamados que se adhieren a las pestañas. El tratamiento consiste en la aplicación de compresas tibias, higiene estricta del párpado y lavado de pestañas con champú infantil. El *orzuelo* externo se produce por la infección estafilocócica de las glándulas superficiales accesorias de Zeis o Moll situadas en los bordes palpebrales. El orzuelo interno se produce después de una infección supurativa de las glándulas de Meibomio, las cuales producen una secreción oleosa y están situadas dentro del tarso palpebral. Se aplican antibióticos tópicos, como la pomada oftálmica de bacitracina/polimixina B. En ocasiones es necesario el tratamiento de la inflamación de las glándulas de Meibomio (meibomitis) o de la blefaritis grave, crónica con antibióticos sistémicos, por lo general tetraciclinas o azitromicina. El *chalazión* es una inflamación granulomatosa indolora de una glándula de Meibomio que produce un nódulo parecido a un chícharo dentro del párpado. Se puede hacer una incisión y drenarlo o se le inyectan glucocorticoides. Ante una lesión ulcerosa de los párpados que no cicatriza debe sospecharse siempre carcinoma basocelular, epidermoide o de las glándulas de Meibomio.

Dacriocistitis Este trastorno consiste en inflamación del sistema de drenaje lagrimal que puede causar epífora (lagrimeo) e hiperemia ocular. La

Biblioteca Médica Virtual

presión suave sobre el saco lagrimal induce dolor y reflujo de moco o pus a partir del punto lagrimal. La dacriocistitis suele aparecer cuando se obstruye el sistema lagrimal y se trata con la administración de antibióticos tópicos o sistémicos, seguida de sondeo, intubación con una endoprótesis de silicón o intervención quirúrgica, para restablecer su permeabilidad. El *entropión* (inversión del párpado) o el *ectropión* (hundimiento o eversión del párpado) también es causa de epífora e irritación ocular.

Conjuntivitis Ésta es la causa más frecuente del ojo rojo y dolor ocular. El dolor es mínimo y la agudeza visual apenas disminuye. La causa viral más frecuente es el adenovirus. Éste produce una secreción serosa, con sensación ligera de cuerpo extraño y fotofobia. Las infecciones bacterianas tienden a producir un exudado más mucopurulento. Los casos más leves de conjuntivitis infecciosas suelen tratarse de manera empírica con antibióticos oculares tópicos de amplio espectro, como la sulfacetamida al 10%, la combinación polimixina-bacitracina o trimetoprim-polimixina. La tinción y los cultivos suelen reservarse para los casos graves, resistentes o recidivantes de conjuntivitis. Es necesario advertir al enfermo que se lave con frecuencia las manos, no se toque los ojos y que evite el contacto directo con otras personas para prevenir el contagio.

Conjuntivitis alérgica Es muy común y suele confundirse con la conjuntivitis infecciosa. El prurito, la hiperemia y la epífora constituyen las manifestaciones típicas. La conjuntiva palpebral presenta a veces hipertrofia, con excrecencias gigantes llamadas papilas en empedrado. La irritación por lentes de contacto o por la presencia crónica de cualquier cuerpo extraño también puede dar ese aspecto. La *conjuntivitis atópica* se manifiesta en sujetos con dermatitis atópica o asma. Los síntomas causados por conjuntivitis alérgica pueden aliviarse con compresas frías, vasoconstrictores tópicos, antihistamínicos (olopatidina) y estabilizadores de los mastocitos (cromoglicato). Las soluciones tópicas de glucocorticoides proporcionan alivio intenso en las conjuntivitis de carácter inmunitario, pero no es aconsejable su uso crónico por las complicaciones de glaucoma, cataratas e infección secundaria que causan. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) de aplicación tópica (p. ej., cetorolaco) son mejores opciones.

Queratoconjuntivitis seca Este trastorno también recibe el nombre de ojo seco; produce ardor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia y fotofobia. En los casos leves el ojo tiene un aspecto sorprendentemente normal, pero es deficiente la producción de lágrimas medida con papel filtro (tira de Schirmer). Algunos fármacos de acción generalizada como los antihistamínicos, anticolinérgicos y psicotrópicos pueden causar sequedad ocular porque aminoran la secreción lagrimal. Los trastornos que afectan directamente a la glándula lagrimal, como la sarcoidosis y el síndrome de Sjögren, también producen ojo seco. Algunos enfermos presentan ojo seco después de la radioterapia si el campo terapéutico incluye las órbitas. Los problemas de sequedad ocular son también comunes después de lesiones que afectan a los pares craneales V o VII. La anestesia corneal resulta en particular peligrosa porque la ausencia del reflejo de parpadeo normal expone la córnea a lesiones indoloras no percibidas por el paciente. El ojo seco se controla mediante la aplicación frecuente y abundante de lágrimas artificiales y lubricantes oculares. En los casos graves se puede taponar o cauterizar el punto lagrimal para aminorar la eliminación de lágrimas.

Queratitis La queratitis constituye una amenaza para la visión por el riesgo de opacidad corneal, cicatrización y perforación. A nivel mundial, las dos causas principales de ceguera por queratitis son el tracoma debido a la infección por clamidias y el déficit de vitamina A relacionado con la desnutrición. Las lentes de contacto contribuyen decisivamente a las infecciones y úlceras corneales en Estados Unidos. Estas lentes no pueden ser utilizadas por personas con infección ocular activa. Conviene separar en el estudio de la córnea las infecciones superficiales (*queratoconjuntivitis*) de las más profundas, ulceradas y graves. Estas últimas se acompañan de una mayor pérdida visual, dolor, fotofobia, eritema y secreción. El examen con la lámpara de hendidura muestra solución de continuidad del epitelio corneal, un infiltrado opaco o un absceso en el estroma, así como una reacción celular inflamatoria en la cámara anterior. En los casos graves el pus se asienta en la base de la cámara anterior y provoca hipopión. El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse sin dilación después de obtener material de raspado corneal para tinción de Gram o de Giemsa y cultivos. Los antibióticos tópicos reforzados son muy eficaces y deben emplearse con otros fármacos similares por vía subconjuntival. La queratitis micótica debe despertar la sospecha siempre de un hongo causal. Las infecciones micóticas son frecuentes en climas húmedos y cálidos, en particular si la córnea ha sufrido una lesión penetrante por una planta o material vegetal. La queratitis por *Acanthamoeba* se asocia con desinfección inapropiada de las lentes de contacto.

Herpes simple Los *virus herpéticos* constituyen una causa importante de ceguera debida a queratitis. La mayoría de los adultos estadounidenses presenta anticuerpos séricos contra el herpes simple, cuya presencia denota infección viral previa **(cap. 187)**. En general, la primoinfección ocular es producida por el herpes simple tipo 1 y no por el tipo 2. Se manifiesta en la forma de una blefaroconjuntivitis folicular unilateral, que se confunde fácilmente con la conjuntivitis adenoviral, a menos que aparezcan las vesículas reveladoras alrededor de la piel periocular o la conjuntiva. El tipo dendrítico de ulceración del epitelio corneal, que detecta la tinción con fluoresceína, es patognomónico de la infección herpética, pero sólo se observa en un reducido número de infecciones primarias. Las infecciones oculares recurrentes son consecuencia de la reactivación del virus herpético latente. La erupción viral en el epitelio de la córnea puede producir el aspecto dendrítico característico del herpes. La afectación del estroma de la córnea causa edema, vascularización e iridociclitis. La queratitis herpética se trata con ciclopejía y con antivirales, ya sean tópicos (trifluridina, ganciclovir) u orales (aciclovir, ganciclovir). Los glucocorticoides tópicos son eficaces para mitigar la cicatrización corneal, pero en general se reservan para casos que involucran lesión de estroma por el riesgo de adelgazamiento y perforación corneales. Además, los esteroides por vía tópica conllevan el riesgo de perpetuar la infección e inducir un glaucoma.

Herpes zóster El herpes zóster, que surge por la reactivación del virus latente de la varicela, causa dermatitis vesiculosa y dolorosa que sigue la distribución del dermatoma correspondiente **(cap. 188)**. Los síntomas oculares pueden aparecer tras la erupción del herpes zóster en cualquier rama del nervio trigémino, pero son más frecuentes cuando las vesículas se forman en la nariz, es decir, cuando se afecta el nervio nasociliar (V1) (signo de Hutchinson). El herpes zóster oftálmico produce dendritas corneales que son difíciles de distinguir de las del herpes simple. La queratitis del estroma, la uveítis anterior, la hipertensión ocular, las parálisis oculomotoras, la necrosis aguda de la retina y la cicatrización y neuralgia posherpéticas representan otras secuelas comunes. El herpes zóster oftálmico se trata con antivirales y ciclopléjicos. En los casos más graves se pueden añadir esteroides para prevenir la ceguera permanente por cicatrización corneal.

Epiescleritis El término epiescleritis se aplica a la inflamación de la episclerótica, una capa fina de tejido conjuntivo situado entre la conjuntiva y la esclerótica. La epiescleritis remeda la conjuntivitis, pero es un trastorno más localizado y no produce secreción. La mayor parte de los casos son idiopáticos, pero algunos acompañan a enfermedades autoinmunitarias. El término *escleritis* se refiere a la inflamación más intensa que a menudo acompaña a las conjuntivopatías como artritis reumatoide, lupus eritematoso, poliarteritis nudosa, granulomatosis con polivasculitis o policondritis recurrente. La inflamación y engrosamiento de la esclerótica son difusos o nodulares. En las variedades anteriores de escleritis el globo ocular adquiere un tono violeta y el paciente se queja de hipersensibilidad ocular intensa y dolor. En la escleritis posterior, el dolor y enrojecimiento son menos pronunciados, pero a menudo se acompaña de proptosis, derrame coroideo, motilidad reducida y capacidad visual reducida. El tratamiento de la epiescleritis y escleritis consta de NSAID. En ausencia de respuesta se administran glucocorticoides tópicos o incluso sistémicos, especialmente cuando la enfermedad autoinmunitaria de fondo se encuentra activa.

Uveítis La uveítis abarca a las estructuras anteriores del ojo y también se denomina *iritis* o *iridociclitis*. Su diagnóstico requiere explorar el ojo con lámpara de hendidura para identificar las células inflamatorias que flotan en el humor acuoso o se depositan en el endotelio corneal (precipitados corneales). La uveítis anterior acompaña a la sarcoidosis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, enteropatía inflamatoria, psoriasis, artritis reactiva y enfermedad de Behçet. Igualmente, acompaña a infecciones herpéticas, sífilis, enfermedad de Lyme, oncocercosis, tuberculosis y lepra. Si bien la uveítis anterior puede aparecer junto con muchas enfermedades, en la mayor parte de los casos no se conoce su causa. Por ese motivo, los estudios de laboratorio se reservan casi siempre para los enfermos con uveítis anterior recidivante o grave. El tratamiento, que se basa en la administración cautelosa de corticoesteroides por vía tópica, busca reducir la inflamación y la cicatrización. La dilatación pupilar reduce el dolor y evita la formación de sinequias.

Biblioteca Médica Virtual

Uveítis posterior La uveítis posterior se identifica por la inflamación del vítreo, la retina o la coroides en el examen del fondo de ojo. El trastorno mencionado, con mayor frecuencia que la uveítis anterior, suele depender de una enfermedad generalizada identificable. Algunos enfermos sufren panuveítis o inflamación de los segmentos anterior y posterior del ojo. La uveítis posterior constituye una manifestación de enfermedades autoinmunitarias como sarcoidosis, enfermedad de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y enteropatía inflamatoria. También acompaña a otras enfermedades como toxoplasmosis, oncocercosis, cisticercosis, coccidioidomicosis, toxocarosis e histoplasmosis; infecciones producidas por diversos microorganismos, por ejemplo, *Candida, Pneumocystis carinii, Cryptococcus, Aspergillus* y virus herpético y citomegálico **(fig. 190-1)** u otras enfermedades como sífilis, borreliosis de Lyme, tuberculosis, linforreticulosis benigna, enfermedad de Whipple y brucelosis. En la esclerosis múltiple pueden aparecer lesiones inflamatorias crónicas en la zona periférica más extrema de la retina (*pars planitis* o uveítis intermedia). Los glucocorticoides son la base del tratamiento para la uveitis no infecciosa. El adalimumab es un fármaco que consiste en anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el cual es eficaz para prevenir la pérdida de la visión en la uveítis crónica.

Glaucoma de ángulo cerrado agudo El glaucoma de ángulo cerrado agudo es una causa rara y a menudo erróneamente diagnosticada, de ojo rojo y dolor ocular. Las poblaciones asiáticas muestran un riesgo particularmente grande de glaucoma con ángulo de ese tipo. El riesgo es mayor en las personas con una cámara anterior reducida, ya sea por la escasa longitud axial (hipermetropía) o por el engrosamiento del cristalino a causa del desarrollo gradual de cataratas. Cuando la pupila adquiere una dilatación intermedia, la porción periférica del iris bloquea el flujo de humor acuoso a través del ángulo anterior, con aumento repentino de la presión intraocular que genera dolor, hiperemia, edema corneal, oscurecimiento de la visión y visión borrosa. En algunos enfermos los síntomas oculares son encubiertos por náusea, vómito o cefalalgia, lo que da lugar a estudios innecesarios de enfermedades abdominales o neurológicas. El diagnóstico se corrobora al medir la presión intraocular durante el ataque agudo u observar el estrechamiento del ángulo de la cámara, por medio de una lente de contacto con espejos especiales. El glaucoma de ángulo cerrado se trata con acetazolamida por vía oral o intravenosa, bloqueadores β por vía tópica, análogos de prostaglandina, agonistas adrenérgicos α_2 y pilocarpina para inducir miosis. Si las medidas anteriores son ineficaces puede recurrirse al láser, con el que se crea un orificio en la periferia del iris para aliviar el bloqueo pupilar. Muchos médicos se rehúsan a dilatar sistemáticamente la pupila para el examen del fondo de ojo porque temen que se desencadene un glaucoma de ángulo cerrado. En realidad, el riesgo es remoto y queda más que compensado por el posible beneficio que representa para el paciente el descubrimiento de una lesión oculta en el fondo de ojo, que sólo se detecta con la pupila por completo dilatada. Además, un único ataque de cierre del ángulo tras la dilatación farmacológica casi nunca produce daño permanente en el ojo y hace las veces de prueba de estimulación para identificar a los enfermos con ángulos estrechos que podrían beneficiarse de la iridectomía profiláctica con láser.

Endoftalmitis Este trastorno se debe a las infecciones bacterianas, virales, micóticas o parasitarias de las estructuras internas del ojo y suele adquirirse por diseminación hematógena desde un lugar remoto. El riesgo máximo de endoftalmitis endógena lo presentan los enfermos crónicos, diabéticos o inmunodeprimidos, en particular aquellos con antecedentes de cateterismo intravenoso prolongado o hemocultivos positivos. La mayoría de ellos sufre dolor e hiperemia oculares, pero a veces el único síntoma es la pérdida de la visión. Los émbolos sépticos que parten de una lesión cardiaca valvular o de un absceso dental y se alojan en la circulación retiniana pueden producir endoftalmitis. Las hemorragias retinianas con un centro blanco (manchas de Roth) **(fig. 28-4)** se consideran patognomónicas de la endocarditis bacteriana subaguda, pero también pueden observarse en la leucemia, diabetes y otras muchas enfermedades. También ocurre endoftalmitis como complicación de la cirugía oftálmica, en especial cirugía de glaucoma, en ocasiones meses o incluso años después de la operación. En un enfermo con infección o inflamación ocular sin causa manifiesta, debe sospecharse un cuerpo extraño penetrante oculto o un traumatismo no reconocido del globo ocular.

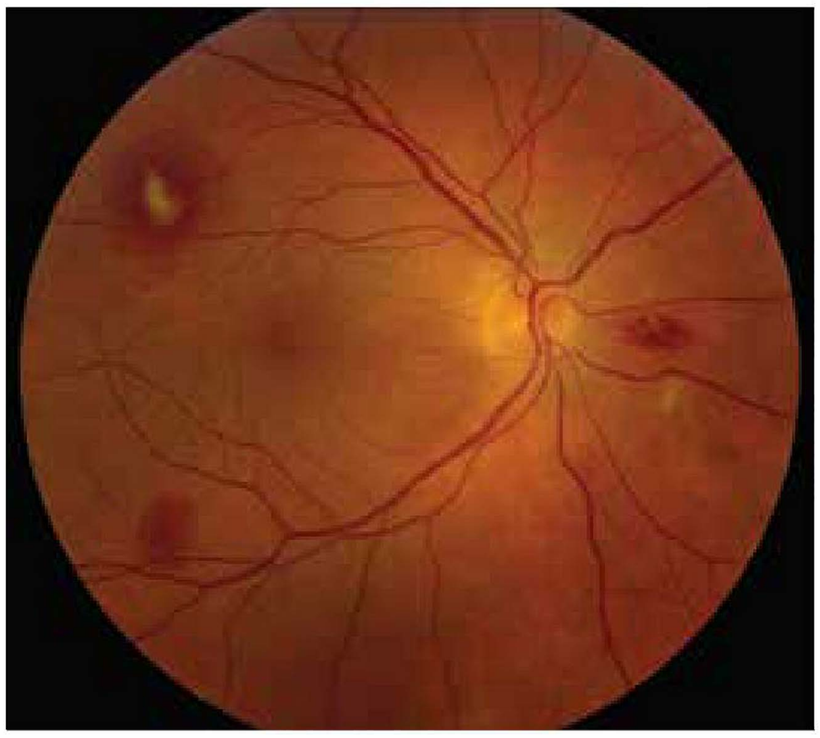


FIGURA 28-4 Mancha de Roth, mancha algodonosa y hemorragias retinianas en un paciente de 48 años al que se trasplantó el hígado, que mostró candidemia por inmunodepresión.

PÉRDIDA PASAJERA O REPENTINA DE LA VISIÓN

Amaurosis fugaz La amaurosis fugaz se define como la isquemia transitoria en la retina **(cap. 420)**. El tejido nervioso tiene un metabolismo intenso, de modo que cuando se interrumpe el flujo sanguíneo de la retina durante más de unos segundos se produce una *ceguera monocular pasajera*, término que se utiliza de forma indistinta con el de amaurosis fugaz. Los pacientes señalan una pérdida rápida de la visión, como si una cortina les nublara la vista, a veces sólo en una parte del campo visual. La amaurosis fugaz casi siempre se debe a un émbolo enclavado en una arteriola retiniana **(fig. 28-5)**. Si el émbolo se desintegra o logra salvar el obstáculo, se restablece el flujo y la visión retorna pronto a la normalidad sin que haya daño permanente. Sin embargo, si se interrumpe el flujo sanguíneo de forma prolongada, aparece un infarto en la porción interna de la retina. La oftalmoscopia revela zonas de retina blanquecina y edematosa que siguen la distribución de las ramas arteriolares de la retina. La oclusión completa de la arteria central de la retina produce el cese del flujo sanguíneo y una retina lechosa, con fóvea de color rojo cereza **(fig. 28-6)**. Los émbolos están formados por colesterol (placa de Hollenhorst), calcio o restos de plaquetas y fibrina. El origen más frecuente es una placa aterosclerótica en la carótida o aorta, aunque a veces provienen del corazón, especialmente en los pacientes con válvulas patológicas, fibrilación auricular o anormalidades en la motilidad de la pared.

En algunos casos raros, la hipoperfusión de la arteria retiniana central provoca amaurosis fugaz en un paciente con estenosis crítica de la arteria carótida ipsolateral y circulación colateral deficiente a través del polígono de Willis. En estos casos, la amaurosis fugaz aparece cuando la presión arterial desciende o se acentúa ligeramente la estenosis carotídea. Se acompaña esporádicamente de motilidad nula o hipoestesia contralateral, lo que indica isquemia concomitante del hemisferio cerebral.

La oclusión de la arteria retiniana rara vez ocurre en asociación con migraña de la retina, lupus eritematoso, anticuerpos anticardiolipina, estados de deficiencia de anticoagulantes (proteína S, proteína C y deficiencia de

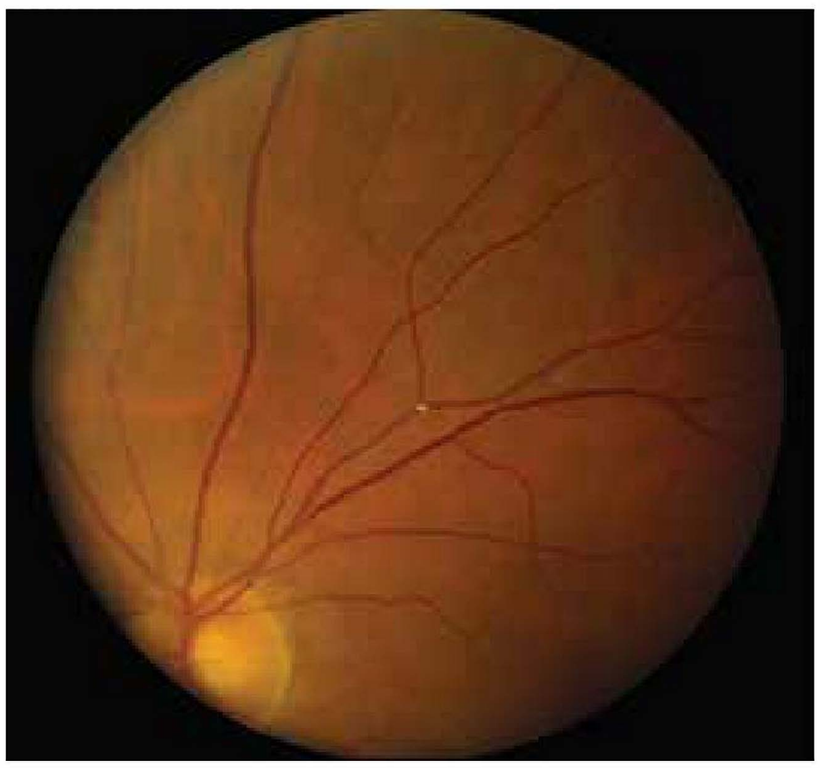


FIGURA 28-5 Placa de Hollenhorst alojada en la bifurcación de una arteriola retiniana, la cual prueba que están diseminados émbolos provenientes de la arteria carótida, grandes vasos o corazón.

Biblioteca Médica Virtual

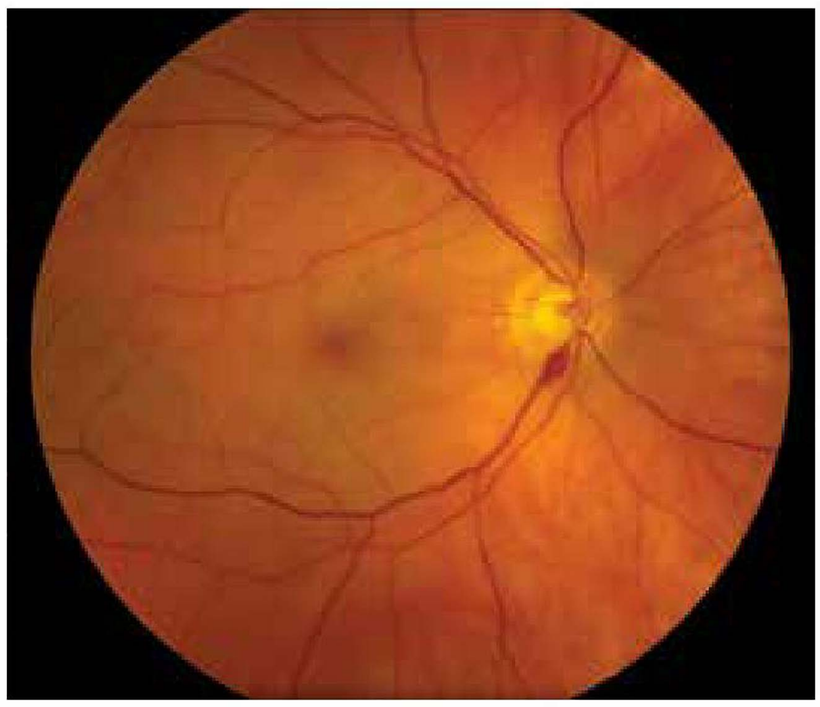


FIGURA 28-6 Oclusión de la arteria central de la retina en un varón de 78 años, que causó disminución de la agudeza al grado de que sólo podía contar sus dedos con el ojo derecho. Es notable la hemorragia en astilla de la papila y el aspecto levemente "lechoso" de la mácula, con fóvea rojo cereza.

antitrombina), síndrome de Susac, embarazo, abuso de drogas IV, discrasias sanguíneas, disproteinemias y arteritis temporal.

La *hipertensión arterial sistémica* grave causa esclerosis en las arterias de la retina, hemorragias en astilla, infartos focales de la capa de fibras nerviosas (manchas algodonosas) y fuga de lípidos y líquidos (exudados duros) hacia la mácula **(fig. 28-7)**. La ceguera súbita de las crisis hipertensivas puede obedecer al espasmo de las arteriolas de la retina con la consiguiente isquemia retiniana. Además, la hipertensión aguda puede producir pérdida de la visión por tumefacción isquémica de la papila óptica. La retinopatía hipertensiva aguda se debe tratar con disminución de la presión arterial. Sin embargo, el descenso no debe ocurrir de manera repentina, porque conlleva el riesgo de infarto de la papila óptica causado por hipoperfusión súbita.

La *oclusión inminente de la vena central de la retina* o *de sus ramas* puede causar un oscurecimiento prolongado de la visión parecido al de la amaurosis fugaz. Las venas se ingurgitan y presentan inflamación; además se observan múltiples hemorragias en la retina **(fig. 28-8)**. El flujo venoso se recupera espontáneamente en algunos pacientes, pero en otros la obstrucción se perpetúa con una hemorragia retiniana extensa (aspecto de "sangre y rayos"), infarto y ceguera. La oclusión venosa de la retina suele ser idiopática, pero entre los factores principales de riesgo están la hipertensión, la diabetes y el glaucoma. Deben corregirse la policitemia, la trombocitemia y otros factores causantes del estado subyacente de hipercoagulabilidad; suele ser beneficioso el tratamiento con salicilatos.

Neuropatía óptica isquémica anterior (AION) El trastorno mencionado es causado por la insuficiencia del riego de las arterias ciliares posteriores que llevan sangre a la papila óptica. Produce una pérdida visual

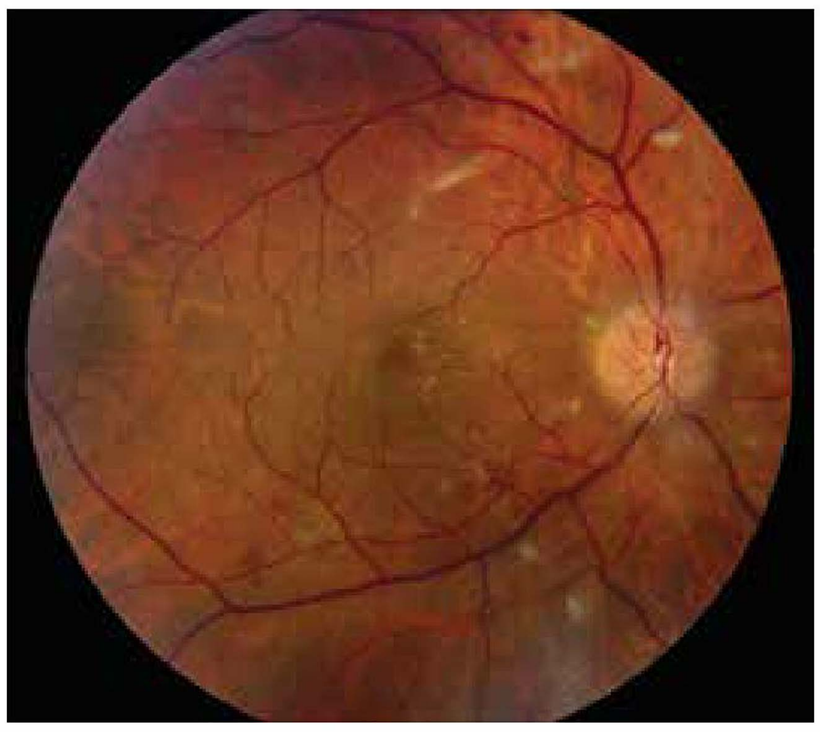


FIGURA 28-7 Retinopatía hipertensiva con borramiento de la papila, hemorragias dispersas, manchas cotonosas (infartos en la capa de fibras nerviosas) y exudado de la fóvea, en un varón de 62 años con insuficiencia renal crónica y tensión sistólica de 220 mm Hg.

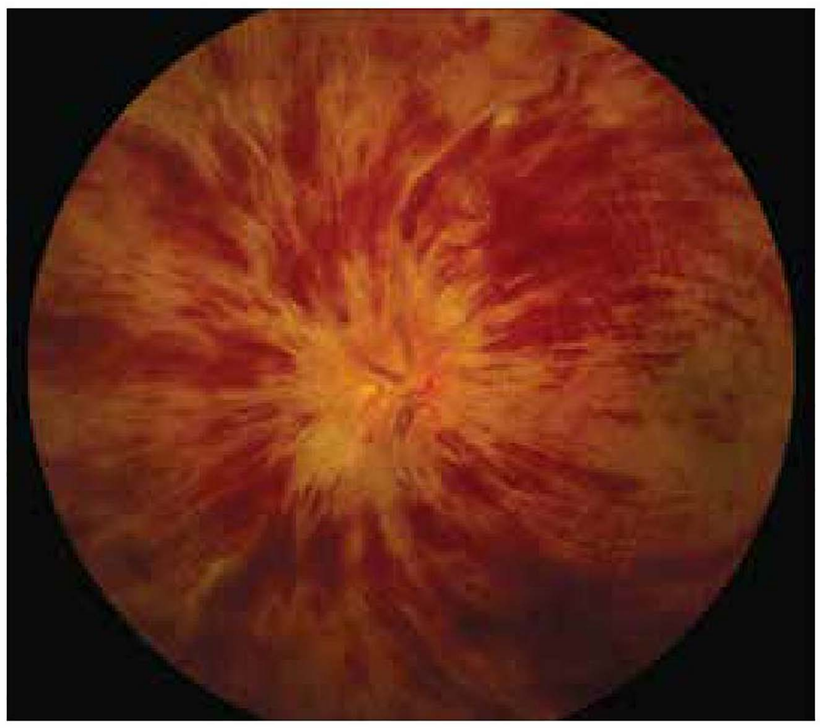


FIGURA 28-8 Oclusión de la vena central de la retina, que causa hemorragia retiniana masiva ("sangre y rayos"), isquemia y pérdida de la visión.

indolora monocular, que suele ser repentina, seguida algunas veces por disartria progresiva. La papila óptica se encuentra inflamada y rodeada por hemorragias en astilla de la capa de fibras nerviosas **(fig. 28-9)**. La neuropatía óptica isquémica anterior (AION, *anterior ischemic optic neuropathy*) se divide en dos formas: arterítica y no arterítica. La más frecuente es la no arterítica. No se ha identificado causa específica alguna, aunque la diabetes y la hipertensión constituyen factores de riesgo frecuentes. Reportes de casos han vinculado a los fármacos utilizados para la disfunción eréctil con AION, pero existen dudas sobre la relación causal. Existe evidencia fuerte que la estructura apiñada del disco y una excavación óptica pequeña predisponen al desarrollo de AION no arterítica. En pacientes con un "disco en riesgo", el advenimiento de AION en un ojo incrementa la posibilidad de que ocurra el mismo evento en el ojo contralateral. No existe tratamiento para AION no arterítica; no deben prescribirse glucocorticoides.

Casi 5% de los pacientes, en especial mujeres caucásicas >60 años desarrollan la forma arterítica de AION en combinación con arteritis de células gigantes (temporal) **(cap. 356)**. Es absolutamente esencial identificar a los pacientes con AION arterítica para instituir de inmediato la corticoterapia y prevenir la ceguera del segundo ojo. Tocilizumab es una alternativa eficaz a los glucocorticoides para la supresión sostenida de los síntomas de arteritis de células gigantes. A veces se aprecian síntomas de polimialgia reumática y tanto la tasa de eritrosedimentación como las concentraciones de proteína C reactiva suelen aumentar. En un enfermo con ceguera por posible AION arterítica es indispensable realizar biopsia de la arteria temporal para confirmar el diagnóstico, pero el tratamiento con corticoesteroides debe iniciarse sin esperar los resultados. Debe obtenerse una biopsia tan pronto como sea práctico, porque el tratamiento prolongado con glucocorticoides puede ocultar los cambios inflamatorios. Es importante obtener un segmento de la arteria para biopsia, que tenga como mínimo 3 cm y revisar el número suficiente de cortes histológicos preparados a partir de

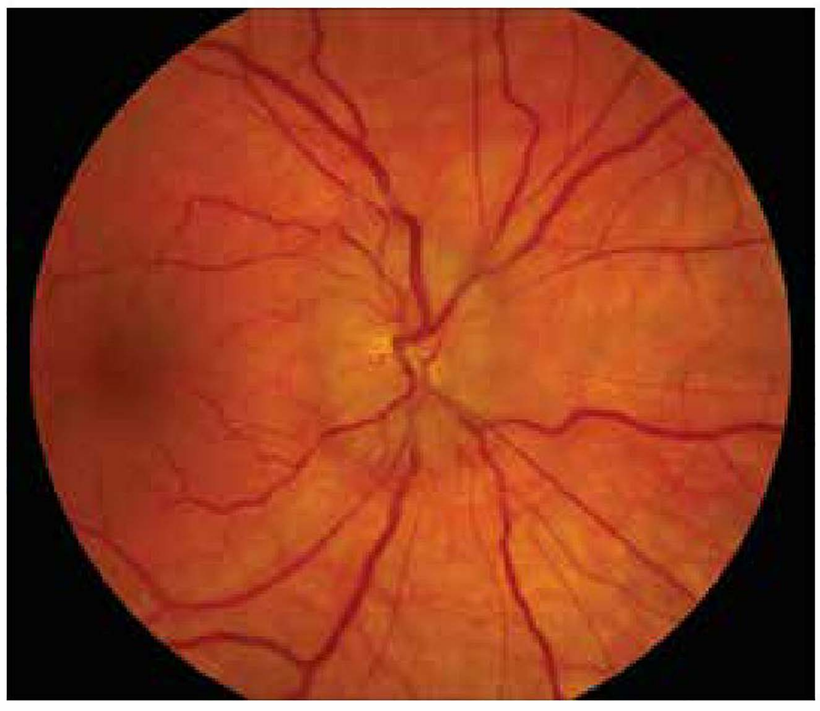


FIGURA 28-9 Neuropatía óptica isquémica anterior por arteritis temporal en una mujer de 64 años de edad con edema agudo del disco, hemorragias en astilla, pérdida visual y tasa de eritrosedimentación de 60 mm/h.

Biblioteca Médica Virtual

la muestra. Las características histológicas de inflamación a menudo son sutiles en muestras de arteria temporal. Si un patólogo experto determina que la biopsia es negativa, es poco probable el diagnóstico de AION arterítica y debe interrumpirse la administración de glucocorticoides.

Neuropatía óptica isquémica posterior Este trastorno constituye una causa poco común de ceguera aguda. Se debe a la combinación de anemia grave e hipotensión. Se han descrito casos después de grandes pérdidas hemáticas transoperatorias (especialmente en personas a las que se practicarán operaciones en el corazón o la columna lumbar), estados de choque, hemorragias de tubo digestivo y diálisis renal. En términos generales, el fondo de ojo parece normal, pero la tumefacción de la papila óptica se produce siempre que el trastorno se extiende en un área suficiente en sentido anterior hasta alcanzar el globo. En algunos pacientes es posible recuperar la visión mediante la transfusión inmediata de sangre y la corrección de la hipotensión.

Neuritis óptica La neuritis óptica es una enfermedad inflamatoria frecuente del nervio óptico. En el estudio del tratamiento de la neuritis óptica (ONTT, *optic neuritis treatment trial*), la edad promedio de los enfermos era de 32 años; 77% mujeres; 92% refería dolor ocular (en particular con los movimientos oculares) y 35% mostraba papiledema. El episodio desmielinizante en la mayor parte de los casos fue retrobulbar y el fondo de ojo pareció normal en el primer examen **(fig. 28-10)**, pese a que en los meses siguientes se observó palidez progresiva de la papila óptica.

Prácticamente todos los enfermos recuperan de manera gradual la visión después de un episodio aislado de neuritis óptica, incluso sin tratamiento. Esta norma es tan fiable, que si la visión no mejora después del primer ataque de neuritis óptica, debe dudarse del diagnóstico original. La administración intravenosa de dosis altas de metilprednisolona (250 mg cada 6 h durante tres días) para seguir con prednisona por vía oral (1 mg/kg/día durante 11 días) no genera diferencia alguna en la agudeza definitiva seis meses después del ataque, pero se produce con mayor rapidez la recuperación de la función visual. Por esa razón, si la pérdida visual es grave (peor de 20/100), a menudo se recomienda la administración de glucocorticoides IV, seguida de la presentación VO de los mismos.

Para algunos pacientes la neuritis óptica constituye un acontecimiento aislado. No obstante, en el ONTT se demostró que la probabilidad acumulada a 15 años de padecer esclerosis múltiple manifiesta después de un episodio de neuritis óptica es de 50%. En todo paciente con el primer ataque de neuritis óptica es recomendable practicar un estudio de resonancia magnética (MR) del cerebro. Si en ese primer estudio se identifican dos o más placas, se pensará en seleccionar la forma de evitar que aparezcan más lesiones desmielinizantes **(cap. 436)**.

La neuromielitis óptica (NMO) es una forma particularmente grave de neuritis óptica; por lo general es extensa en sentido longitudinal y puede ser bilateral o asociarse con mielitis. La NMO puede ocurrir como un trastorno primario, en casos de enfermedades autoinmunitarias sistémicas o rara vez como un trastorno paraneoplásico. Es diagnóstica la detección de anticuerpos circulantes contra acuaporina-4. El tratamiento de los episodios agudos consiste en la administración de glucocorticoides y, en casos resistentes al tratamiento, recambio de plasma. **En el capítulo 437 se revisa con detalle el tema de neuromielitis óptica.**

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER

Se trata de una enfermedad de los varones jóvenes que se caracteriza por la pérdida indolora, grave y central de la visión de un ojo, que surge en forma gradual y semanas o meses después ataca al otro ojo. En la fase aguda la papila óptica muestra una ligera plétora con telangiectasias capilares superficiales, pero sin fugas vasculares en la angiografía con fluoresceína. Por último, ocurre atrofia óptica. La neuropatía óptica de Leber se debe a una mutación puntual en el codón 11778 del gen mitocondrial que codifica la subunidad 4 de la deshidrogenasa de dinucléotido de nicotinamida y adenina (NADH, *nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase*). Se han identificado otras mutaciones que originan la enfermedad, casi siempre en genes mitocondriales que codifican proteínas que participan en el transporte de electrones. Las mutaciones mitocondriales que causan la neuropatía de Leber son heredadas de la madre a todos los niños, pero por razones desconocidas, las mujeres rara vez se ven afectadas. Se están realizando estudios clínicos en etapas iniciales de genoterapia para esta enfermedad.

Neuropatía óptica tóxica Esta enfermedad puede causar pérdida aguda de la visión con tumefacción bilateral de la papila óptica y escotomas centrales o cecocentrales. Se ha descrito este tipo de casos con el consumo de etambutol, alcohol metílico (licores destilados clandestinamente) y el etilenglicol (anticongelante) y con la inhalación de monóxido de carbono. La pérdida de la visión también puede aparecer gradualmente en la neuropatía óptica tóxica y se acompaña de atrofia óptica **(fig. 28-11)** sin una fase aguda de papiledema. Se ha dicho que en la génesis de la neuropatía óptica tóxica intervienen muchas sustancias, pero las pruebas que apoyan tal vínculo son débiles en muchos casos. La siguiente es una lista parcial de los posibles fármacos o toxinas nocivos: disulfiram, etoclorovinol, cloranfenicol, amiodarona, anticuerpo anti-CD3 monoclonal, ciprofloxacina, digitálicos, estreptomicina, plomo, arsénico, talio, penicilamina D, isoniazida, emetina y sulfonamidas. Las metalosis (cromo, cobalto, níquel) por un implante fallido de cadera son una causa poco común de neuropatía óptica tóxica. Los estados carenciales inducidos por inanición, absorción deficiente o alcoholismo provocan ceguera insidiosa. Conviene medir las concentraciones de tiamina, vitamina B_{12} y folato en todo paciente con escotomas centrales bilaterales no justificados y palidez de la papila óptica.

Papiledema El papiledema significa la tumefacción bilateral de la papila óptica secundaria al aumento de la presión intracraneal **(fig. 28-12)**. La cefalalgia es un síntoma concomitante habitual, pero no invariable. Todas las demás formas de tumefacción de la papila óptica, ya sea por neuritis óptica o neuropatía óptica isquémica, deben designarse como "edema del disco óptico". Esta convención es arbitraria pero evita confusiones. Con frecuencia resulta difícil diferenciar el papiledema, de otras formas de edema del disco óptico, únicamente por el examen del fondo de ojo. El oscurecimiento pasajero de la visión representa un síntoma clásico del papiledema y puede afectar a uno o a los dos ojos al mismo tiempo. Por lo regular dura muy pocos segundos, pero a veces persiste más. Los episodios de oscurecimiento surgen después de cambios bruscos de la postura o aparecen

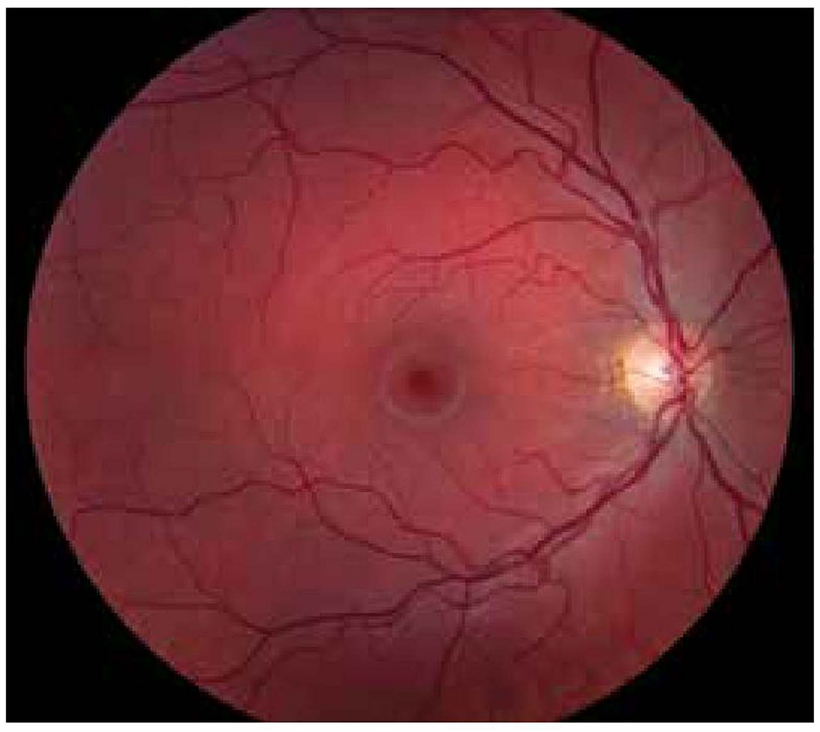


FIGURA 28-10 La neuritis óptica retrobulbar se caracteriza por datos normales en el primer estudio del fondo de ojo, lo que explica el aforismo de que "el médico no ve nada y el paciente tampoco". La atrofia del nervio óptico surge después de ataques graves o repetidos.

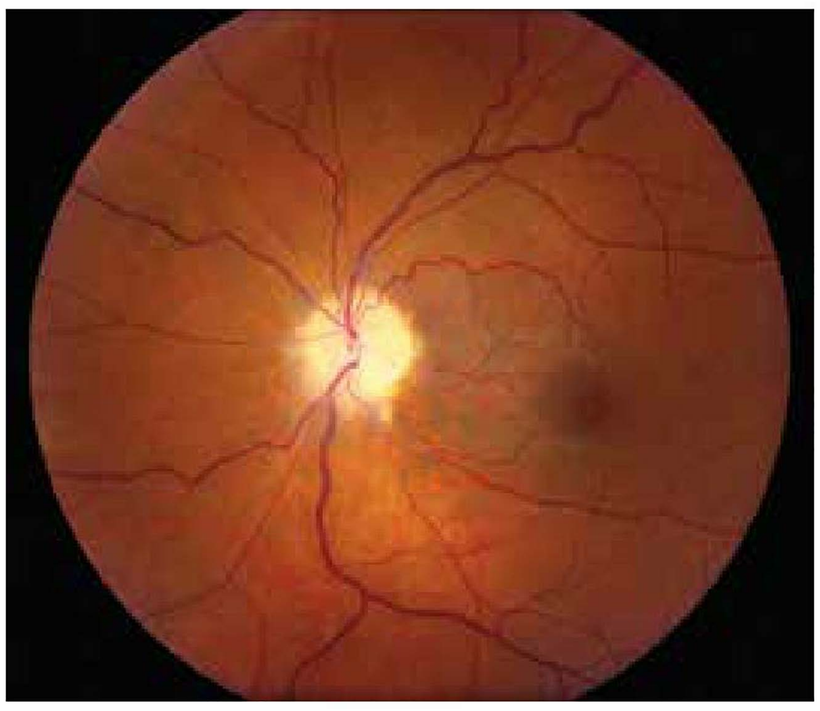


FIGURA 28-11 La atrofia del nervio óptico no es una entidad específica, sino que denota la combinación de palidez de la papila, estrechamiento de las arteriolas y destrucción de la capa de fibras nerviosas, producida por muy diversas oftalmopatías, en particular las neuropatías del nervio óptico.

Biblioteca Médica Virtual

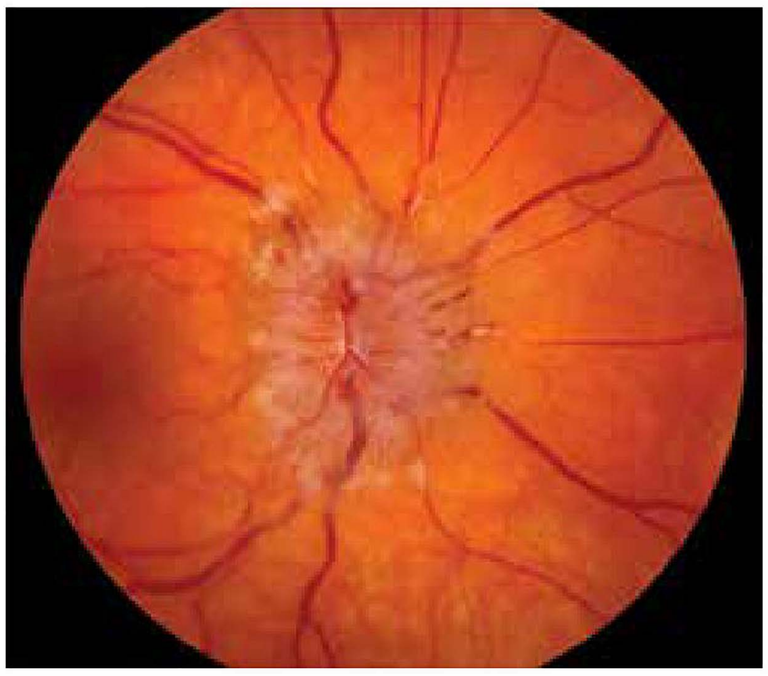


FIGURA 28-12 El papiledema denota el edema de la papila por hipertensión intracraneal. Mujer joven que mostró papiledema agudo, con hemorragias y manchas algodonosas, como efectos adversos raros del tratamiento del acné con tetraciclina.

de manera espontánea. Si estos episodios se prolongan u ocurren en forma espontánea, el papiledema es inminente. El papiledema no modifica la agudeza visual, salvo que sea grave o se acompañe con edema y hemorragia de la mácula. La campimetría revela aumento del punto ciego y constricción periférica (fig. 28-3*F*). En caso de edema progresivo de papila, los defectos periféricos del campo visual evolucionan de manera insidiosa, mientras que el nervio óptico se atrofia. En estas circunstancias, la disminución de la hinchazón de la papila óptica constituye un signo ominoso de necrosis del nervio, más que un signo favorable de desaparición del papiledema.

La valoración del papiledema exige practicar estudios de neuroimagen para descartar una lesión intracraneal. Conviene efectuar una angiografía con MR en algunos pacientes seleccionados, para investigar una posible obstrucción de los senos venosos de la duramadre o un cortocircuito arteriovenoso. Si los estudios neurorradiológicos son negativos, la presión subaracnoidea debe medirse en decúbito lateral durante la punción lumbar. Un error común son las mediciones inexactas de la presión del líquido cefalorraquídeo. En caso de que se encuentre elevada y el líquido cefalorraquídeo sea normal, se puede plantear por exclusión el diagnóstico de *pseudotumor cerebral* (hipertensión intracraneal idiopática). La mayoría de los enfermos son mujeres y con obesidad. El tratamiento con acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, reduce la presión intracraneal al disminuir la producción de líquido cefalorraquídeo y mejora el campo visual. El adelgazamiento resulta esencial; hay que pensar en la realización de cirugía bariátrica en personas que no adelgazan por medio de la dieta. Si la pérdida de la visión es grave o progresiva, se realizará una derivación a la mayor brevedad posible para evitar la ceguera. La fenestración de la vaina del nervio óptico es menos eficaz y no corrige los síntomas neurológicos. En ocasiones, el papiledema fulminante produce ceguera de inicio rápido. En tales pacientes debe realizarse cirugía de urgencia para la creación sin dilación de una derivación.

***Drusen* del disco óptico** Se trata de depósitos refringentes situados en la cabeza del nervio óptico (fig. 28-13). No tienen relación con los *drusen* de la retina que aparecen con la degeneración macular relacionada con la edad. Los *drusen* del disco óptico son más comunes en las personas con ascendientes noreuropeos. El diagnóstico es patente cuando se identifican las partículas brillantes en la superficie del disco óptico. Sin embargo, los *drusen* se ocultan en muchos pacientes debajo de la superficie, lo que produce un pseudopapiledema. Conviene reconocer los *drusen* del nervio óptico para evitar un estudio innecesario en busca del edema mencionado. Cuando el *drusen* del disco óptico se encuentra oculto, la ecografía de modo B es la forma más sensible para detectarla. Parece ser hiperecoica porque contienen calcio. También es visible con tomografía computarizada (CT) o tomografía de coherencia óptica (OCT, *optical coherence tomography*), una técnica para la adquisición de imágenes transversales de la retina. En la mayoría de los pacientes, los *drusen* del disco óptico son hallazgos incidentales, inocuos, pero pueden oscurecer el campo visual. En el estudio perimétrico se observa agrandamiento del punto ciego, así como escotomas arqueados por la lesión del nervio óptico. Los *drusen* tienden a quedar expuestos más en la superficie de la papila, con la edad, a medida que evoluciona la atrofia óptica. La hemorragia, las membranas neovasculares coroideas y la neuropatía óptica isquémica anterior se producen con mayor frecuencia en los enfermos con *drusen* del disco óptico. No se conoce tratamiento.

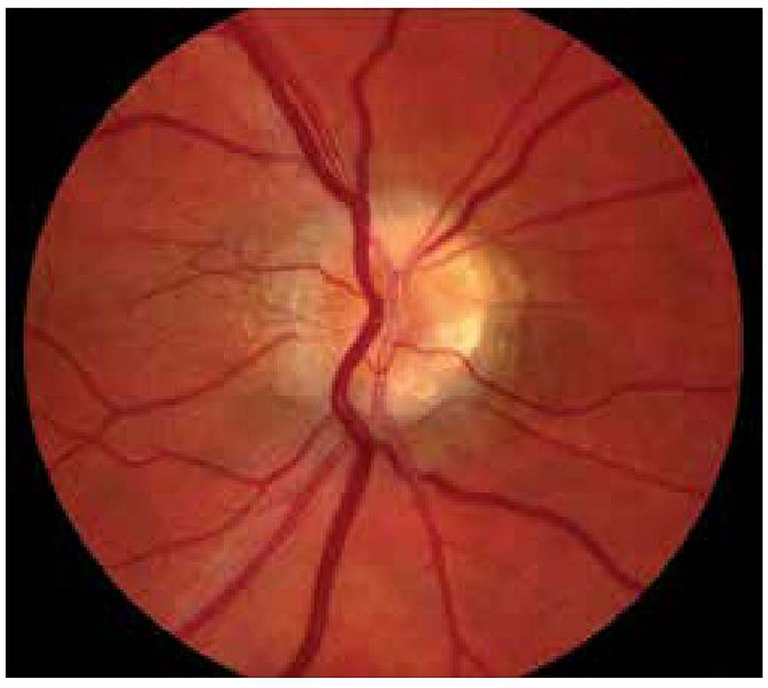


FIGURA 28-13 Los *drusen* de la papila son depósitos calcificados, en forma de mora, de origen desconocido en la papila, que causan un "pseudopapiledema".

Degeneración vítrea Tiene lugar en ancianos y ocasiona síntomas visuales. En el vítreo surgen opacidades que generan sombras molestas sobre la retina. A medida que el ojo se mueve, estas "moscas volantes" tan molestos lo hacen de manera sincrónica, pero con un cierto retraso debido a la inercia del gel vítreo. La tracción del vítreo sobre la retina produce una estimulación mecánica que justifica la percepción de destellos. Esta fotopsia es pasajera y se limita a un único ojo, a diferencia de los centelleos bilaterales y prolongados de la migraña cortical. La contracción del vítreo puede causar una separación súbita de la retina que se anuncia por una cantidad alarmante de moscas volantes y fotopsia. Este trastorno, denominado *desprendimiento vítreo*, suele constituir un episodio involutivo común en los ancianos. Resulta inofensivo a menos que se lesione la retina. El examen cuidadoso del fondo de ojo, con dilatación pupilar, resulta forzoso en todo enfermo que señale la presencia de moscas volantes o fotopsia, ya que deben buscarse desgarros y orificios periféricos. Si se detecta este tipo de lesión, la aplicación de láser o la crioterapia puede detener el desprendimiento de retina. A veces, el desgarro rompe un vaso de la retina y causa una hemorragia en el vítreo, con pérdida repentina de la visión. Cuando se intenta la oftalmoscopia, el fondo de ojo aparece oculto detrás de un velo rojo oscuro de sangre. Es necesaria la ecografía para examinar el interior del ojo en busca de un desgarro o desprendimiento de retina. Si la hemorragia no cede espontáneamente, se puede extirpar el vítreo mediante cirugía. La hemorragia del vítreo también sobreviene a partir de la neovascularización frágil que prolifera en la superficie de la retina en la diabetes, la anemia drepanocítica y en otras enfermedades oculares isquémicas.

Desprendimiento de retina El desprendimiento de retina produce síntomas de moscas volantes, destellos y un escotoma en el campo visual periférico que corresponde a la zona de desprendimiento (fig. 28-14). Si el desprendimiento abarca la fóvea, aparece un defecto pupilar aferente y se reduce la agudeza visual. El desprendimiento de retina se inicia en la mayor parte

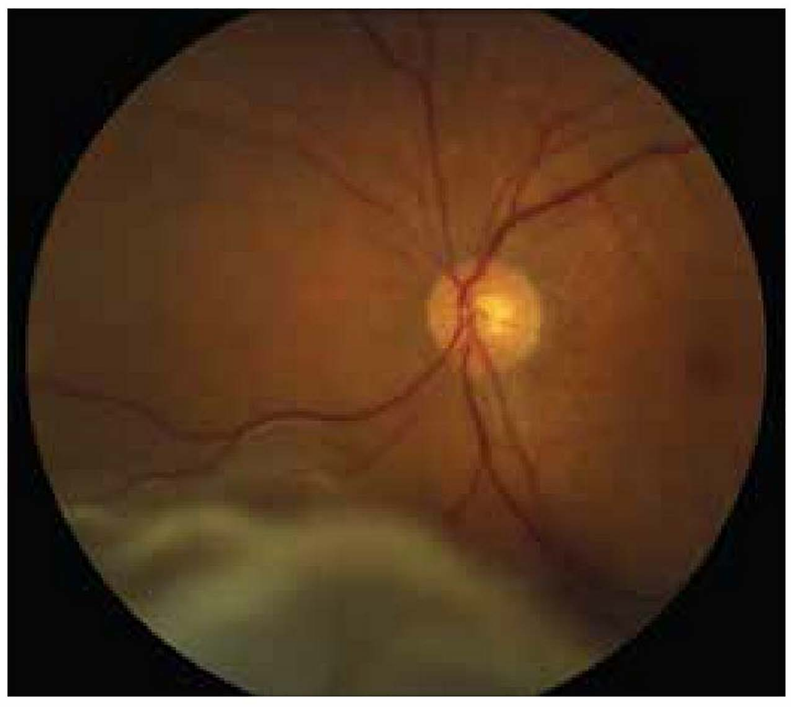


FIGURA 28-14 La imagen del desprendimiento retiniano es de una capa elevada de tejido retiniano, con pliegues. En este caso quedó conservada la fóvea, de modo que la agudeza visual fue normal, pero el desprendimiento en la mitad superior produjo un escotoma inferior.

Biblioteca Médica Virtual

de los casos por un orificio, colgajo o desgarro de la retina periférica (desprendimiento regmatógeno de retina). Los pacientes con adelgazamiento de la retina periférica (degeneración reticular) son especialmente vulnerables a esta lesión. Una vez que se ha producido la rotura dentro de la retina, el vítreo licuado pasa libremente al espacio subretiniano y comienza a separar la retina respecto del epitelio pigmentario. La combinación de la tracción vítrea sobre la superficie de la retina y del paso de líquido detrás de ésta conduce inexorablemente al desprendimiento. El riesgo máximo de desprendimiento de retina afecta a los enfermos con antecedentes de miopía, traumatismo o extracción previa de cataratas. El diagnóstico se confirma mediante el examen oftalmoscópico con la pupila dilatada.

Migraña clásica (Cap. 422) Este trastorno suele ir precedido de un aura visual de unos 20 min. Durante la crisis típica ocurre una pequeña alteración central en el campo de la visión, que se desplaza hacia la periferia, dejando un escotoma pasajero a su paso. El borde expansivo del escotoma jaquecoso tiene un aspecto centelleante, danzante o irregular semejante a los bastiones de una ciudad fortificada, de donde proviene el término *espectros de fortificación*. La descripción de estos espectros de fortificación por parte de los pacientes es muy variable y puede confundirse con una amaurosis fugaz. Los tipos de migraña suelen durar más tiempo y son percibidos en los dos ojos, mientras que la amaurosis fugaz es más breve y afecta a un ojo. Los fenómenos de la migraña permanecen activos en la oscuridad o con los ojos cerrados y, por regla general, se limitan al hemicampo visual derecho o izquierdo, aunque a veces afectan a los dos campos al mismo tiempo. Los enfermos suelen narrar una larga historia de ataques estereotípicos. Una vez que ceden los signos visuales, la mayoría de los pacientes comienza a presentar cefalalgia.

Isquemia cerebral transitoria La insuficiencia vertebrobasilar puede causar síntomas visuales homónimos agudos. Muchos pacientes describen de manera equivocada síntomas en los ojos izquierdo o derecho cuando en realidad provienen de los hemicampos izquierdo o derecho de ambos ojos. La interrupción del aporte sanguíneo a la corteza visual causa repentinamente una nube o cortina gris en la visión y puede acompañarse de destellos y otros fenómenos positivos similares a los de la migraña. La isquemia cerebral transitoria cortical tiene una duración más corta que la migraña, ocurren en enfermos de mayor edad y no son seguidos de cefalalgia. Además, pueden acompañarse de signos de isquemia del tronco encefálico, como diplopía, vértigo, entumecimientos, debilidad o disartria.

Apoplejía La apoplejía se produce cuando se interrumpe de manera prolongada el aporte sanguíneo a la corteza visual proveniente de la arteria cerebral posterior. El único dato de la exploración es un defecto homónimo del campo visual que se detiene súbitamente en el meridiano vertical. La deficiencia nacida en el lóbulo occipital suele producirse por la oclusión trombótica del sistema vertebrobasilar, una embolia o la disección. Otras causas comunes de pérdida hemianópsica cortical de la visión son la hemorragia lobular, los tumores, los abscesos y las malformaciones arteriovenosas.

Pérdida de la visión simulada (funcional, no orgánica) Se trata de la pérdida de la visión que ocurre en los trastornos psicógenos o en individuos simuladores. Este último grupo representa la inmensa mayoría y se trata de personas que buscan atraer simpatía, un tratamiento especial o una ventaja financiera al fingir la pérdida de la visión. El diagnóstico debe sospecharse ante datos atípicos, nulos o contradictorios en la anamnesis y la exploración física, falta de congruencia de datos de las pruebas o la identificación de un motivo oculto. En una sociedad tan litigante como la de Estados Unidos, la búsqueda fraudulenta de compensaciones ha generado una epidemia de cegueras simuladas.

PÉRDIDA CRÓNICA DE LA VISIÓN

Catarata Es una opacidad del cristalino con la intensidad suficiente para reducir la visión. La mayor parte de las cataratas se forma lentamente a causa del envejecimiento y produce una alteración gradual de la visión. La formación de cataratas ocurre con mayor rapidez en pacientes con antecedente de uveítis, diabetes mellitus, traumatismo ocular o vitrectomía. También pueden obedecer a enfermedades genéticas como la distrofia miotónica, la neurofibromatosis tipo 2 y la galactosemia. Por otro lado, constituyen un efecto secundario de la radioterapia y del tratamiento con glucocorticoides; en estos casos, de forma característica, tienen una localización subcapsular posterior. Las cataratas se pueden reconocer por el reflejo rojo alterado del fondo de ojo al examinarlo con el oftalmoscopio o por el estudio del ojo dilatado con lámpara de hendidura.

El único tratamiento posible de las cataratas es la extirpación quirúrgica del cristalino opaco. Cada año se realizan millones de operaciones de cataratas en todo el mundo, por lo general bajo anestesia local y de forma ambulatoria. Se coloca una lente intraocular de plástico o silicona en la cámara posterior de la cápsula del cristalino evacuada, sustituyendo al cristalino natural; la visión se recupera rápidamente. En más de 95% de los pacientes operados de cataratas hay mejoría de la visión. En muchos casos, la cápsula del cristalino que queda en el ojo después de la extirpación de las cataratas acaba por opacarse y produce una pérdida secundaria de la visión. La práctica de un pequeño orificio en la cápsula del cristalino con rayo láser restablece la claridad.

Glaucoma Es una neuropatía óptica insidiosa, de avance lento, que suele acompañarse de incremento persistente de la presión intraocular. Después de la catarata, es la causa más común de ceguera en el mundo. Es prevalente, en especial en la población de ascendencia africana. Se ignora cuál sea el mecanismo por el cual el aumento de la presión intraocular daña el nervio óptico. Se lesionan en primer lugar los axones que penetran en las caras inferotemporal y superotemporal de la papila óptica, lo que produce los característicos escotomas arqueados o de la capa de fibras nerviosas que se descubren en la perimetría. A medida que se destruyen las fibras se contrae el borde nervioso de la papila óptica y se agranda la excavación fisiológica en su interior **(fig. 28-15)**. Este cuadro se conoce coloquialmente como "excavación" patológica. La relación entre el diámetro de la excavación y el de la papila suele expresarse como fracción (p. ej., 0.2). Esta proporción entre excavación y papila es muy variable en los sujetos normales y por eso resulta difícil diagnosticar el glaucoma por la sola presencia de una excavación óptica inusitadamente grande o profunda. Es necesario consignar en detalle los datos de exámenes seriados que se piensen realizar. En un sujeto con una excavación fisiológica grande, ésta se mantiene estable, mientras que en el paciente con glaucoma aumenta irremisiblemente con el tiempo. Basta la identificación de la macroexcavación glaucomatosa progresiva y la detección de un escotoma arqueado o un escalón nasal en la valoración computarizada de campimetría para corroborar el diagnóstico de glaucoma. La tomografía de coherencia óptica revela la pérdida correspondiente de las fibras en las vías arqueadas en la capa de fibras nerviosas.

La mayoría de los pacientes con glaucoma padecen la variante de ángulo abierto. En casi todos los individuos afectados aumenta la tensión intraocular; se desconoce la causa de tal trastorno, pero en las formas hereditarias se vincula con mutaciones génicas. Como dato sorprendente, 33% de los individuos con glaucoma de ángulo abierto tienen tensión intraocular dentro de límites normales (10-20 mm Hg); en lo que toca a esta forma normotensa o hipotensa de glaucoma, la miopía intensa constituye un factor de riesgo.

Los glaucomas crónicos con ángulo cerrado o con ángulo abierto, por lo común son asintomáticos. Solamente el glaucoma con cierre agudo de ángulo causa hiperemia o dolor ocular por el incremento repentino de la tensión del interior del ojo. En todas las formas de glaucoma queda indemne la agudeza de la fóvea hasta llegar a la etapa final del trastorno. Por las razones anteriores, surge daño intenso e irreversible antes de que el paciente o el médico identifique la identidad patológica. Es de suma importancia practicar pruebas de detección sistemática en busca de glaucoma en los pacientes, para conocer la proporción excavación/papila en la oftalmoscopia y medir la presión intraocular. El glaucoma se trata con agonistas

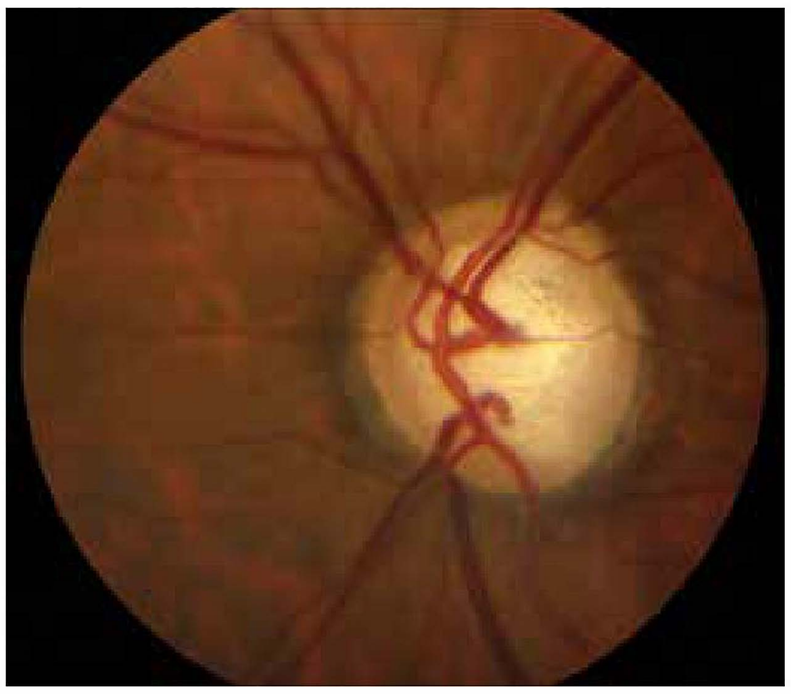


FIGURA 28-15 El glaucoma produce una concavidad o excavación, conforme se destruye el borde nervioso y la porción central se agranda y queda excavada. En este paciente la proporción aproximada excavación/papila fue de 0.8.

Biblioteca Médica Virtual

adrenérgicos tópicos, bloqueadores beta, análogos de prostaglandinas e inhibidores de la anhidrasa carbónica. A veces, la absorción generalizada del β bloqueador contenido en un colirio ocular basta para producir efectos secundarios del tipo de bradicardia, hipotensión, bloqueo cardiaco, broncospasmo o depresión. El tratamiento con láser de la red trabecular del ángulo de la cámara anterior mejora el flujo de salida del humor acuoso. Si el tratamiento médico o con láser no detiene el daño al nervio óptico por glaucoma, debe construirse por medios quirúrgicos un filtro (trabeculotomía) o bien, colocarse un dispositivo de drenaje para liberar humor acuoso de un ojo en forma controlada.

Degeneración macular Es la causa principal de la pérdida gradual, indolora, bilateral y central de la visión en el anciano. Existe una forma no exudativa (seca) y otra exudativa (húmeda). La inflamación es importante en las dos formas de degeneración de la mácula; la susceptibilidad guarda relación con variantes en el gen para el factor H del complemento, un inhibidor de la vía alternativa del complemento. El trastorno no exudativo se inicia por la acumulación de depósitos extracelulares, denominados *drusen*, debajo del epitelio del pigmento retiniano. Su aspecto oftalmoscópico es muy variado, pero se caracteriza en general por pequeñas lesiones amarillentas congregadas en la mácula **(fig. 28-16)**. Con el tiempo se agrandan, proliferan y confluyen. El epitelio pigmentario de la retina sufre un desprendimiento delimitado y se atrofia, lo que provoca una pérdida de la visión al interferir en la función de los fotorreceptores. La administración de vitaminas C y E, caroteno beta y zinc puede retrasar la degeneración macular seca.

La degeneración macular exudativa es poco frecuente, aparece cuando los vasos neoformados de la coroides crecen a través de una serie de defectos de la membrana de Bruch y proliferan bajo el epitelio pigmentario retiniano o la retina. La filtración de estos vasos eleva la retina, con distorsión (metamorfopsia) y visión borrosa. Por lo general, estos síntomas empiezan gradualmente, pero la hemorragia de una membrana neovascular coroidea causa ceguera repentina. Las membranas neovasculares son difíciles de observar durante la exploración del fondo de ojo puesto que se ubican bajo la retina. Para detectarlas son útiles la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica. La hemorragia abundante o repetitiva bajo la retina proveniente de las membranas neovasculares genera fibrosis, formación de una cicatriz macular redonda (con forma de disco) y ceguera central permanente.

Recientemente se realizó un avance terapéutico importante al descubrir que la degeneración macular exudativa mejora inyectando un antagonista de un factor de crecimiento endotelial vascular por vía intraocular. Se aplican bevacizumab, ranibizumab o aflibercept directamente en la cavidad vítrea al principio cada mes. Estos anticuerpos inducen la regresión de las membranas neovasculares al bloquear la acción del factor de crecimiento endotelial vascular, con lo que mejora la agudeza visual.

Coriorretinopatía serosa central Predomina en individuos de sexo masculino de 20 a 50 años. La filtración de líquido seroso de la coroides induce desprendimiento pequeño y circunscrito del epitelio pigmentario retiniano y de la retina neurosensitiva. Estos desprendimientos generan síntomas agudos o crónicos de metamorfopsia y visión borrosa cuando se extienden hasta la mácula. Son difíciles de observar directamente con el oftalmoscopio puesto que la retina desprendida es transparente y se eleva muy poco. Por medio de la tomografía de coherencia óptica se advierte la presencia de líquido detrás de la retina y con la angiografía con fluoresceína se identifica el flujo sanguíneo en el espacio subretiniano. La causa de la coriorretinopatía serosa central se desconoce. Los síntomas desaparecen espontáneamente si la retina se adhiere de nuevo, pero es frecuente que se desprenda en forma recurrente. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados con fotocoagulación con láser.

Retinopatía diabética Era una enfermedad rara hasta 1921, cuando el descubrimiento de la insulina prolongó de forma espectacular la longevidad de los pacientes con diabetes mellitus. Actualmente la retinopatía diabética es la causa principal de ceguera en Estados Unidos. Este tipo de retinopatía avanza a lo largo de varios años, pero casi todos los diabéticos la padecen. Por tanto, es necesario vigilar con regularidad el fondo de ojo. En la retinopatía diabética avanzada la proliferación neovascular provoca ceguera por hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y glaucoma **(fig. 28-17)**. Estas complicaciones se previenen en la mayoría de los pacientes aplicando fotocoagulación panretiniana con láser en el momento oportuno. El tratamiento con anticuerpos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular es igual de eficaz, pero deben administrarse inyecciones intraoculares repetidas. **Para mayores detalles sobre las manifestaciones y el tratamiento de la retinopatía diabética, véanse los capítulos 396 a 398.**

Retinitis pigmentaria Este término general abarca a un grupo heterogéneo de distrofias de conos y bastones que se caracterizan por ceguera nocturna progresiva, contracción del campo visual con escotomas en forma de anillo, pérdida de la agudeza visual y electrorretinograma (ERG) anormal. Es esporádica o tiene un patrón autosómico recesivo dominante o ligado al cromosoma X. Recibe su nombre por la presencia de depósitos negros irregulares de pigmento aglomerado en la porción periférica de la retina, llamados *espículas óseas* por su similitud a las espículas del hueso esponjoso **(fig. 28-18)**. Este nombre es incorrecto, puesto que la retinitis pigmentaria no es una enfermedad inflamatoria. Casi siempre es secundaria a una mutación del gen de la rodopsina, que es el fotopigmento de los bastones o del gen de la periferina, glucoproteína ubicada en los segmentos externos de los fotorreceptores. La vitamina A (15 000 UI por día) retrasa ligeramente el deterioro del ERG en los pacientes con retinitis pigmentaria, pero carece de efectos positivos sobre la agudeza o campos visuales.

La amaurosis congénita de Leber es una distrofia rara de los conos que se trata sustituyendo la proteína RPE65 faltante por medio de genoterapia, con lo que mejora ligeramente la función visual. Algunas variedades de retinitis pigmentaria se acompañan de otras enfermedades hereditarias generalizadas raras (degeneración olivopontocerebelosa, enfermedad de Bassen-Kornzweig, síndrome de Kearns-Sayre y enfermedad de Refsum). El tratamiento a largo plazo con cloroquina, hidroxicloroquina y fenotiazinas (en especial tioridazina) provoca ceguera por retinopatía tóxica que simula una retinitis pigmentaria. Los pacientes que reciben tratamiento a largo



FIGURA 28-16 Degeneración macular senil que consistió en *drusen* amarillentos dispersos en la mácula (forma seca) y hemorragia fresca de contorno semilunar en sentido temporal a la fóvea, por una membrana neovascular subretiniana (forma húmeda).



FIGURA 28-17 Retinopatía proliferativa diabética en un varón de 25 años, con el antecedente de haber presentado diabetes durante 18 años; en la imagen se observan vasos de neoformación que nacen de la papila, hemorragia en retina y en vítreo, manchas algodonosas y exudado en la mácula. Los puntos redondos en la periferia son consecuencia de la fotocoagulación panretiniana reciente.

Biblioteca Médica Virtual

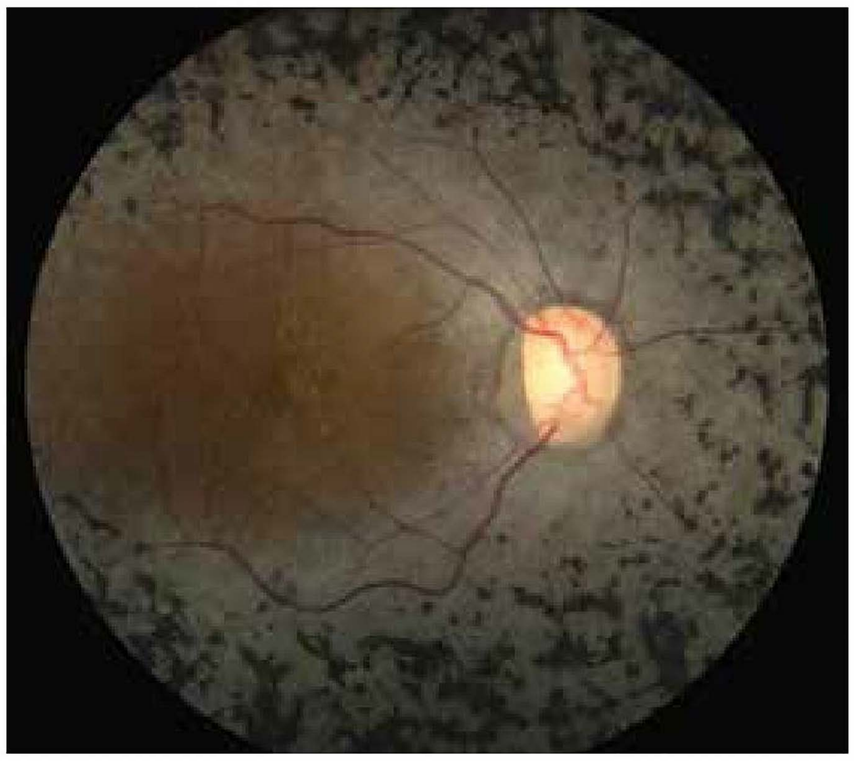


FIGURA 28-18 Retinitis pigmentaria con cúmulos oscuros de pigmento, conocidos como "espículas óseas". En este paciente se detectó pérdida de la visión periférica, con conservación de la visión central (macular).

plazo con hidroxicloroquina requieren exploración oftálmica regular para vigilar el posible desarrollo de maculopatía en "ojo de buey".

Membrana epirretiniana Es un tejido fibrocelular que crece en la superficie interna de la retina y causa metamorfopsia, así como disminución de la agudeza visual por distorsión macular. Con el oftalmoscopio se advierte una membrana arrugada, parecida al celofán, sobre la retina. Esta membrana es más común en los enfermos mayores de 50 años y suele ser unilateral. En general se trata de casos idiopáticos, aunque algunos obedecen a retinopatía hipertensiva, diabetes, desprendimiento de retina o traumatismo. Cuando la agudeza visual disminuye hasta un nivel cercano a 6/24 (20/80), se recomienda la vitrectomía y el desprendimiento quirúrgico de la membrana para aliviar el fruncimiento macular. La contracción de una membrana epirretiniana puede dar surgimiento a un *orificio macular*. Sin embargo, la mayor parte de los orificios maculares se deben a la tracción vítrea local dentro de la fóvea. En algunos casos esporádicos la vitrectomía puede mejorar la agudeza visual.

Melanoma y otros tumores El melanoma es el tumor primario más común del ojo **(fig. 28-19)**. Produce fotopsia, escotoma progresivo y pérdida de la visión. A menudo resulta complicado distinguir un pequeño melanoma de un nevo coroideo benigno. Se necesita un examen seriado para documentar el perfil de crecimiento maligno. Existe controversia acerca del tratamiento del melanoma. Las opciones comprenden la enucleación, la ablación local y la radiación. El número de *tumores metastásicos* oculares excede a los tumores primarios. El carcinoma de mama y pulmón muestra propensión especial a enviar metástasis a la coroides o el iris. La leucemia y el linfoma también invaden con frecuencia los tejidos oculares. A veces el único signo en la exploración ocular lo constituyen los restos celulares del vítreo, que pueden remedar una uveítis crónica posterior.

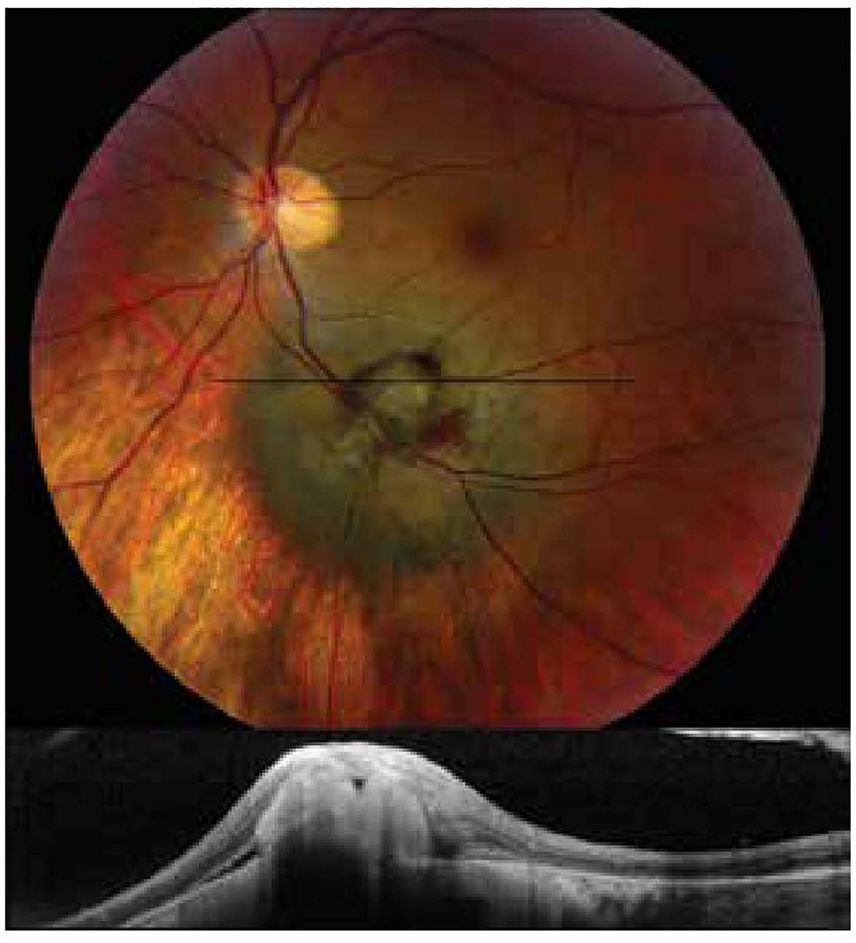


FIGURA 28-19 Melanoma coroideo, cuyo aspecto es el de una masa oscura que sobresale en la mitad inferior del fondo, cubierta por hemorragia. La línea oscura denota el plano de la CT de coherencia óptica (*zona inferior*), en que se identifica el tumor subretiniano.

En un paciente con pérdida de la visión, debe considerarse la realización de CT o MRI si se desconoce la causa después de una revisión cuidadosa de los antecedentes, campos visuales y una exploración meticulosa del ojo. El meningioma de la vaina del nervio óptico es un tumor retrobulbar común. Produce la tríada clásica de cortocircuito de los vasos optociliares, atrofia óptica y pérdida visual progresiva. El edema del disco óptico y la proptosis son signos frecuentes. El glioma del nervio óptico en pacientes jóvenes suele ser un astrocitoma pilocítico y tiene buen pronóstico para la preservación de la visión, en especial en la neurofibromatosis tipo 1 **(cap. 118)**. En adultos es poco común el glioma del nervio óptico y suele ser muy maligno. Los tumores del quiasma óptico (adenoma hipofisario, meningioma, craneofaringioma) producen pérdida visual con pocos datos objetivos, con excepción de la palidez del disco óptico. Típicamente se describe la pérdida del campo visual temporal en cada ojo, pero, de hecho, los pacientes refieren pérdida visual en un solo ojo. Se requiere un alto grado de vigilancia para evitar pasar por alto tumores del quiasma óptico. Aunque los síntomas progresan gradualmente, en casos poco comunes la expansión súbita del adenoma hipofisario por infarto y hemorragia (*apoplejía hipofisaria*) ocasiona pérdida visual aguda retrobulbar con cefalea, náusea y parálisis del tercer par craneal.

PROPTOSIS

Ante la presencia de asimetría en los globos oculares, lo primero que debe decidir el médico es cuál de los dos es anormal. ¿Se encuentra un ojo hundido en la órbita (*enoftalmía*) o es el otro el que sobresale (*exoftalmía* o *proptosis*)? En el síndrome de Horner, el globo ocular pequeño puede aparentar una enoftalmía. La enoftalmía verdadera suele ser consecuencia de traumatismos, atrofia de la grasa retrobulbar o fractura del piso de la órbita. La posición de los ojos dentro de las órbitas se mide mediante el exoftalmómetro de Hertel, instrumento manual que registra la posición de la superficie anterior de la córnea con respecto al borde lateral de la órbita. Si no se cuenta con este instrumento puede valorarse la posición relativa del ojo pidiendo al enfermo que flexione la cabeza hacia adelante y mire hacia abajo. Desde esta perspectiva se puede detectar una proptosis de tan sólo 2 mm en un ojo. La aparición y la evolución de la proptosis entrañan la presencia de una lesión ocupativa en la órbita, que suele justificar la práctica de CT o MR.

Oftalmopatía de Graves Ésta es la causa principal de proptosis en el adulto **(cap. 375)**. La proptosis es a menudo asimétrica e incluso puede aparentar unilateralidad. El globo ocular sobresale, por la inflamación orbitaria y la congestión de los músculos extraoculares, en particular del músculo recto interno y del recto inferior. Los síntomas cardinales incluyen exposición corneal, retracción del párpado, retraso en el desplazamiento del párpado al mirar hacia abajo, hiperemia conjuntival, restricción de la mirada, diplopía y pérdida visual por compresión de nervio óptico. La enfermedad ocular de Graves es un diagnóstico clínico, pero son útiles los métodos de laboratorio. A menudo se observa un mayor nivel de inmunoglobulinas tiroidoestimulantes. Los estudios de imagen orbitaria por lo regular detectan agrandamiento de los músculos extraoculares de los ojos, aunque no siempre. La oftalmopatía de Graves se trata con prednisona oral (60 mg/día) durante un mes, a la que sigue una etapa en que se disminuye poco a poco la dosis en un lapso de meses. Con la abstención del uso de corticoesteroides es frecuente que los síntomas empeoren. Medidas útiles para disminuir la exposición de los tejidos oculares son los lubricantes tópicos, cerrar con cinta los párpados por la noche, cámaras de humedad y operaciones de párpados. La radioterapia no es eficaz. En el caso de exoftalmos sintomático intenso o si la compresión del nervio óptico disminuye la función visual, habrá que descomprimir la órbita. En individuos con diplopía, cabe utilizar prismas o cirugía de músculos extraoculares para restaurar la alineación ocular en la visión primaria.

Pseudotumor de la órbita Éste es un síndrome orbitario idiopático e inflamatorio que se diferencia de la oftalmopatía de Graves por el dolor intenso que refiere el paciente. Otras manifestaciones incluyen diplopía, ptosis, proptosis y congestión orbitaria. Los estudios para detectar sarcoidosis, granulomatosis con polivasculitis y otros tipos de vasculitis orbitaria o conjuntivopatía vascular son negativos. Los estudios de imagen suelen mostrar hinchazón de los músculos extraoculares (miositis orbitaria) con

Biblioteca Médica Virtual

engrosamiento de los tendones. En cambio, los tendones de los músculos mencionados suelen estar intactos en la oftalmopatía de Graves. El síndrome de Tolosa-Hunt (cap. 433) puede considerarse como una extensión del pseudotumor de la órbita a través de la hendidura esfenoidal hasta el seno cavernoso. El diagnóstico de pseudotumor de la órbita es complejo. La biopsia de la órbita suele revelar datos inespecíficos de infiltración grasa por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. La mejor confirmación del diagnóstico se obtiene de manera indirecta por la respuesta tan notoria a la corticoterapia por vía sistémica.

Celulitis orbitaria Este trastorno causa dolor, eritema palpebral, proptosis, quemosis de la conjuntiva, restricción de la movilidad, disminución de la agudeza visual, defecto pupilar aferente, fiebre y leucocitosis. Surge a menudo en un seno paranasal, en particular por la diseminación por contigüidad de la infección desde el seno etmoidal a través de la delgada lámina papirácea de la parte medial de la órbita. En todo paciente con sospecha de celulitis orbitaria se deben averiguar los antecedentes de infección reciente de las vías respiratorias superiores, sinusitis crónica, secreciones mucosas espesas o enfermedad dental. Hay que obtener hemocultivos, que suelen ser negativos. La mayoría de los enfermos responde al tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa. A veces, la celulitis orbitaria sigue un curso fulminante con proptosis masiva, ceguera, trombosis séptica del seno cavernoso y meningitis. Para evitar esta enfermedad, la celulitis orbitaria habrá de tratarse en forma intensiva en las primeras etapas, obteniéndose imágenes inmediatas de los globos oculares y administrándose antibioticoterapia que incluya actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant* Staphylococcus aureus). El drenaje quirúrgico inmediato de un absceso orbitario o de la sinusitis paranasal está indicado si la función del nervio óptico empeora a pesar de los antibióticos.

Tumores Los tumores de la órbita originan proptosis progresiva e indolora. Los tumores primarios más frecuentes son el hemangioma, el linfangioma, el neurofibroma, schwannoma, el quiste dermoide, el carcinoma adenoquístico, el glioma del nervio óptico, el meningioma del nervio óptico y los tumores benignos mixtos de la glándula lagrimal. Los tumores metastásicos orbitarios se observan a menudo en los carcinomas de mama y pulmón, así como en el linfoma. A veces, el diagnóstico mediante aspiración con aguja fina seguido de la radioterapia urgente conserva la visión.

Fístulas carotideocavernosas Estas fístulas, con drenaje anterior a través de la órbita, provocan proptosis, diplopía, glaucoma y vasos conjuntivales arterializados con forma de sacacorchos. En general, las fístulas directas se deben a traumatismos y se diagnostican fácilmente debido a los signos tan impresionantes producidos por este cortocircuito con alto flujo y presión. Las fístulas indirectas o malformaciones arteriovenosas de la duramadre suelen aparecer de forma espontánea, ante todo en las mujeres de edad avanzada. Los signos son más sutiles y a menudo el médico no establece el diagnóstico. La combinación de proptosis leve, diplopía, engrosamiento de los músculos y quemosis ocular se confunde a menudo con una oftalmopatía tiroidea. La auscultación de un soplo en la cabeza o la notificación por parte del paciente de un ruido en su interior constituyen una clave diagnóstica muy útil. El estudio imagenológico revela una dilatación de la vena oftálmica superior en las órbitas. Las fístulas carotideocavernosas se pueden eliminar mediante embolización intravascular.

PTOSIS

Blefaroptosis La blefaroptosis es la caída o descenso anómalo del párpado. La ptosis unilateral o bilateral puede ser congénita, causada por disgenesia del músculo elevador del párpado superior o por la inserción anómala de su aponeurosis en el párpado. La ptosis adquirida puede desarrollarse de forma tan gradual que el enfermo no perciba el problema. Para identificar la fecha de comienzo conviene examinar fotografías antiguas. Es necesario preguntar por los antecedentes de traumatismos, cirugía ocular, uso de lentes de contacto, diplopía, síntomas sistémicos (p. ej., disfagia o debilidad de los músculos periféricos) o antecedentes familiares de ptosis. La ptosis fluctuante, que empeora en las horas finales del día, es típica de la miastenia grave. El examen debe centrarse en la búsqueda de proptosis, masas o deformidades palpebrales, inflamación, anisocoria o limitación de la movilidad. La amplitud de las hendiduras palpebrales se mide en la posición primaria de la mirada para cuantificar el grado de ptosis. A veces no se concede a la ptosis la importancia debida si el paciente compensa el defecto elevando la frente con el músculo frontal.

Ptosis mecánica Este trastorno afecta a muchas personas mayores debido al estiramiento y redundancia de la piel del párpado y de la grasa subcutánea (dermatocalasia). El peso adicional de estos tejidos laxos causa la caída del párpado. El engrosamiento o la deformación del párpado consecutivo a infección, tumores, traumatismos e inflamación también causan una ptosis de índole puramente mecánica.

Ptosis aponeurótica Se trata de una dehiscencia o estiramiento adquirido del tendón aponeurótico que conecta el músculo elevador con la lámina tarsiana del párpado. Es más común en las personas mayores, probablemente por la pérdida de la elasticidad del tejido conjuntivo. La ptosis aponeurótica también es una secuela frecuente del edema palpebral por infección o contusión de la órbita, cirugía de cataratas o lentes de contacto.

Ptosis miógena Las causas son la miastenia grave (cap. 440) y una variedad de miopatías raras. El término *oftalmoplejía externa progresiva crónica* denota un espectro de enfermedades generalizadas que se deben a mutaciones del DNA mitocondrial. Como su nombre lo indica, los datos más destacados consisten en ptosis simétrica y de avance lento, así como en limitación de los movimientos oculares. En general, la diplopía es un síntoma tardío, porque todos los movimientos oculares disminuyen por igual. En la variante de *Kearns-Sayre* aparecen alteraciones en el pigmento de la retina y en la conducción cardiaca. La biopsia del músculo periférico muestra las características "fibras rojas rotas". La *distrofia oculofaríngea* es una enfermedad autosómica diferente, con entidad propia, que se inicia en etapas intermedias de la vida y se caracteriza por ptosis, limitación de los movimientos oculares y dificultades para la deglución. La *distrofia miotónica*, otro trastorno autosómico dominante, produce ptosis, oftalmoparesia, cataratas y retinopatía pigmentaria. Estos enfermos presentan atrofia muscular, miotonía, calvicie frontal y anomalías cardiacas.

Ptosis neurógena Se debe a una lesión que afecta a la inervación de uno de los dos músculos que abren el párpado: el músculo de Müller o el elevador del párpado superior. El examen de la pupila ayuda a diferenciar estas dos posibilidades. En el síndrome de Horner, el ojo con la ptosis tiene una pupila de menor tamaño y los movimientos oculares son completos. En la parálisis del nervio motor ocular común, el ojo con la ptosis tiene una pupila más dilatada o normal. Cuando la pupila es normal pero existe una limitación para la aducción, la elevación y el descenso de los músculos extraoculares, debe sospecharse parálisis del nervio motor ocular común que dejó indemne la pupila (véase la siguiente sección). De vez en cuando una lesión del pequeño subnúcleo central del complejo oculomotor produce una ptosis bilateral con movimientos oculares y pupilas conservados.

VISIÓN DOBLE (DIPLOPÍA)

Lo primero que debe aclararse es si la diplopía persiste en uno u otro ojo después de ocluir el ojo contrario. Si persiste, el diagnóstico es de diplopía monocular. La causa suele radicar dentro del ojo y no posee consecuencias nefastas para el paciente. Las aberraciones de la córnea (p. ej., queratocono, pterigión), los defectos de refracción no corregidos, las cataratas o la tracción foveolar son causa de diplopía monocular. A veces se trata de un síntoma de simulación o enfermedad psiquiátrica. La diplopía que se alivia al tapar un ojo es una diplopía binocular que obedece a una alteración en la alineación de los ojos. Es necesario investigar la naturaleza de la visión doble (desplazamiento lateral puro o desplazamiento vertical parcial de las imágenes), el modo de aparición, su duración, la intermitencia, la variación circadiana y los síntomas neurológicos o sistémicos coexistentes. Si el paciente sufre diplopía durante el examen, las pruebas de movilidad deberían indicar una deficiencia que corresponda a los síntomas descritos. De todas maneras, suele ser difícil detectar una pequeña limitación en los movimientos oculares. Por ejemplo, el paciente con paresia discreta del nervio motor ocular externo izquierdo puede mostrar aparentemente movimientos oculares completos, pese a sufrir diplopía horizontal al mirar a la izquierda. En este caso, la prueba de oclusión ofrece un método más sensible para descubrir el mal alineamiento ocular. Esta prueba debe realizarse en la posición primaria de la mirada y con la cabeza girada e inclinada en cada dirección. En el ejemplo citado, una prueba de oclusión con la cabeza girada a la derecha aumentaría al máximo el desplazamiento de fijación inducido con la prueba.

A veces, la prueba de oclusión realizada a un enfermo asintomático durante la exploración sistemática revela una desviación ocular. Si los movimientos oculares son íntegros y la falta de alineación ocular es la misma en todas las direcciones de la mirada (desviación concomitante), el diagnóstico es estrabismo. En esta anomalía, que afecta a cerca de 1% de la población, se altera la fusión de la mirada en la lactancia o la primera fase de la

Biblioteca Médica Virtual

niñez. Para evitar la diplopía, el ojo que no fija suprime la visión. Este hecho provoca anormalidades de la visión (ambliopía u ojo "perezoso") en el ojo desviado de algunos niños.

La diplopía binocular se debe a un gran número de trastornos: infecciones, neoplasias y trastornos metabólicos, degenerativos, inflamatorios o vasculares. Conviene saber si la diplopía es de origen neural o proviene de restricción de la rotación del globo ocular a causa de una enfermedad orbitaria. Los pseudotumores orbitarios, la miositis, las infecciones, los tumores, las enfermedades de la tiroides y el atrapamiento muscular (p. ej., por una fractura por estallido del piso de la órbita) causan diplopía restrictiva. El diagnóstico de restricción suele confirmarse al identificar otros signos y síntomas propios de la orbitopatía local. Es de utilidad la imagen orbitaria de alta resolución cuando no es evidente la causa de la diplopía.

Miastenia grave (Cap. 440) Ésta es la principal causa de diplopía indolora. Suele ser intermitente, variable y no se limita a una distribución concreta de los nervios oculomotores. Las pupilas se conservan siempre normales. Para establecer el diagnóstico, suele ser de utilidad realizar mediciones seriadas de ptosis variable, por fatiga, que a menudo se acompaña de diplopía. Muchos enfermos padecen una forma ocular pura de la enfermedad sin signos de debilidad muscular generalizada. El diagnóstico se puede confirmar con una inyección intravenosa de edrofonio, con lo que se logra la reversión pasajera del párpado o debilidad de músculos extraoculares. Por medio de la identificación de anticuerpos en sangre contra el receptor de acetilcolina o la proteína MuSK, se podría corroborar el diagnóstico, pero frecuentemente es negativo en la forma de la miastenia grave puramente ocular. El *botulismo* por intoxicación alimentaria o infección de las heridas puede simular una miastenia ocular.

Una vez descartada una enfermedad restrictiva de la órbita, así como la miastenia grave, la causa más probable de diplopía binocular es la lesión de alguno de los pares craneales que inervan a los músculos extraoculares.

Nervio motor ocular común El tercer par craneal inerva los músculos rectos interno, inferior y superior; el músculo oblicuo inferior; el músculo elevador del párpado superior y el esfínter del iris. La parálisis completa del nervio oculomotor origina ptosis, provoca dilatación pupilar y deja al ojo mirando hacia abajo y afuera por la acción del recto lateral y oblicuo superior sin oposición. Esta combinación de signos resulta obvia. Sin embargo, el diagnóstico de la parálisis inicial o parcial del nervio motor ocular común ofrece más dificultades. En estos casos puede observarse cualquier combinación de ptosis, dilatación pupilar y debilidad de los músculos extraoculares inervados por el nervio motor ocular común. Para confirmar el diagnóstico es necesario realizar exploraciones frecuentes y seriadas en la fase evolutiva de la parálisis. La presentación de una parálisis de nervio oculomotor con afección de una pupila, sobre todo cuando se acompaña de dolor, sugiere una lesión por compresión, como un tumor o un aneurisma en el polígono de Willis. Se obtendrán estudios de neuroimagen, junto con CT o angiografía por MR. Con la mejora en la resolución de las técnicas no invasivas, rara vez es necesaria la angiografía con catéter para descartar un aneurisma.

La lesión del núcleo del nervio motor ocular común en la parte rostral del mesencéfalo produce signos diferentes a los de la lesión del propio nervio. Entonces se observa ptosis bilateral, ya que el músculo elevador está inervado por un único subnúcleo central; además se observa debilidad del músculo recto superior contralateral, que recibe su inervación del núcleo del motor ocular común del otro lado. A veces, los dos músculos rectos superiores presentan debilidad. Es poco común la parálisis aislada del núcleo del tercer par craneal. En general, la exploración neurológica revela otros signos que sugieren una lesión del tronco encefálico por infarto, hemorragia, tumor o infección.

La lesión de las estructuras que rodean a los fascículos del nervio motor ocular común que descienden por el mesencéfalo ha dado origen a un conjunto de denominaciones epónimas clásicas. El *síndrome de Nothnagel* consiste en una lesión del pedúnculo cerebeloso superior con parálisis ipsolateral del nervio motor ocular común y ataxia cerebelosa contralateral. El *síndrome de Benedikt* se debe a la lesión del núcleo rojo y conlleva parálisis ipsolateral del nervio motor ocular común y temblor, corea y atetosis contralaterales. El *síndrome de Claude* comprende características de ambos síndromes, por lesión del núcleo rojo y el pedículo cerebeloso superior. Por último, el *síndrome de Weber*, que es la lesión del pedículo cerebral que causa parálisis oculomotora ipsolateral con hemiparesia contralateral.

En el espacio subaracnoideo, el nervio oculomotor es vulnerable a un aneurisma, meningitis, tumor, infarto o compresión. En la hernia cerebral el nervio queda atrapado entre el borde de la tienda del cerebelo y el gancho del lóbulo temporal. La parálisis oculomotora también puede ser secundaria a torsión del mesencéfalo y hemorragia durante la hernia. En el seno cavernoso, la parálisis oculomotora se deriva de un aneurisma carotídeo, fístula cavernosa carotídea, trombosis del seno cavernoso, tumor (adenoma hipofisiario, meningioma, metástasis), infección por herpes zóster y síndrome de Tolosa-Hunt.

La causa de parálisis del nervio motor ocular común aislada, sin afectación de la pupila, no siempre es identificable, incluso después de los estudios de imagen y pruebas extensas de laboratorio. Se piensa que en la mayor parte de estos casos es consecuencia del infarto microvascular del nervio en algún tramo de su extensión desde el tronco encefálico hasta la órbita. Por lo general, el enfermo refiere dolor. Los factores principales de riesgo son la diabetes, la hipertensión y las enfermedades vasculares. En general, se observa recuperación espontánea en cuestión de meses. Si no ocurre así o si aparecen nuevos datos, hay que replantear el diagnóstico de parálisis microvascular del nervio motor ocular común. La regeneración aberrante se observa a menudo cuando el nervio antes mencionado sufre una lesión traumática o compresiva (tumor, aneurisma). El crecimiento en dirección inadecuada de las fibras que se dirigen al músculo elevador y a los músculos rectos explica la elevación del párpado con la mirada hacia abajo o aducción. La pupila también se constriñe al intentar la aducción, elevación o descenso del globo ocular. Esta regeneración aberrante no tiene lugar cuando la parálisis del nervio comentado se debe a un infarto microvascular y, por eso, elimina esta entidad diagnóstica.

Nervio patético El cuarto par craneal se origina en el mesencéfalo, inmediatamente por debajo del complejo del nervio motor ocular común. Sus fibras salen en el plano dorsal del tronco encefálico y se cruzan para inervar los músculos oblicuos superiores contralaterales. Las acciones principales de este músculo consisten en la depresión y rotación interna del globo ocular. Por eso, la parálisis origina una hipertrofia y exciclotorsión. La ciclotorsión rara vez es advertida por el enfermo, quien, sin embargo, refiere diplopía vertical, predominantemente al leer o mirar hacia abajo. La diplopía vertical se agudiza al inclinar la cabeza del lado de la parálisis y se alivia al alejarla de éste. Esta "prueba de inclinación de la cabeza" constituye un rasgo diagnóstico cardinal.

La parálisis aislada del nervio troclear es secundaria a cualquiera de las causas antes mencionadas para el nervio oculomotor excepto un aneurisma. El nervio patético tiene una especial tendencia a lesionarse después de traumatismos craneales cerrados. Se piensa que el borde libre de la tienda del encéfalo comprime al nervio al producirse el golpe. La mayor parte de las parálisis aisladas del nervio patético es idiopática y, por eso, se diagnostican mediante exclusión como "microvasculares". Casi todos los enfermos se recuperan espontáneamente en unos meses. Para aliviar por lapsos breves la diplopía se puede utilizar un prisma revertido (adaptado convenientemente a los lentes del paciente como una lente adhesiva de Fresnel). Si no cede la parálisis pueden realinearse los ojos debilitando el músculo oblicuo inferior.

Nervio motor ocular externo El sexto par craneal inerva el músculo recto externo. Su parálisis produce una diplopía horizontal que empeora al dirigir la mirada al lado de la lesión. La lesión nuclear acarrea consecuencias diferentes porque el núcleo de este nervio contiene interneuronas que se proyectan a través del fascículo longitudinal medial hasta el subnúcleo del recto interno del complejo motor ocular común contralateral. Por eso, una lesión del núcleo del nervio motor ocular externo produce parálisis lateral completa de la mirada a causa de la debilidad de los rectos externo ipsolateral e interno contralateral. El *síndrome de Foville* que sigue a las lesiones protuberanciales dorsales comprende parálisis lateral de la mirada, parálisis facial ipsolateral y hemiparesia contralateral por lesión de las fibras corticorraquídeas descendentes. El *síndrome de Millard-Gubler* por lesión protuberancial ventral es parecido, excepto los signos oculares. En lugar de la parálisis de la mirada, sólo se detecta debilidad del músculo recto externo porque la lesión ocurre en el fascículo del nervio motor ocular externo más que en su núcleo. Las causas más frecuentes de parálisis del motor ocular externo en el tronco encefálico son los infartos, tumores, hemorragias, malformaciones vasculares y esclerosis múltiple.

Después de abandonar la parte ventral de la protuberancia, el nervio motor ocular externo se dirige hacia adelante a lo largo del canal basilar (clivus), perfora la duramadre de la punta del peñasco y se introduce en el seno cavernoso. A lo largo de su trayecto subaracnoideo, este nervio puede sufrir lesión por meningitis, tumores (meningioma, cordoma, meningitis carcinomatosa), hemorragias subaracnoideas, traumatismos y compresiones originadas por aneurismas o vasos dolicoectásicos. Las mastoiditis del vértice del peñasco pueden causar sordera, dolor y parálisis homolateral del nervio motor ocular externo (*síndrome de Gradenigo*). Dentro del

Biblioteca Médica Virtual

seno cavernoso, el nervio puede dañarse por aneurismas carotídeos, fístulas carotideocavernosas, tumores (adenoma hipofisario, meningioma, carcinoma nasofaríngeo), infecciones herpéticas y síndrome de Tolosa-Hunt.

La parálisis unilateral o bilateral del nervio motor ocular externo constituye un signo clásico de hipertensión intracraneal. El diagnóstico se puede confirmar con un examen del fondo de ojo que revele papiledema. No hay consenso respecto al mecanismo, pero probablemente se debe al desplazamiento retrocaudal del tronco encefálico. Este mismo fenómeno explica la parálisis del nervio motor ocular externo en estados de hipotensión intracraneal (p. ej., después de punción lumbar, anestesia epidural o fuga espontánea del líquido cefalorraquídeo de la duramadre).

El tratamiento de la parálisis del nervio motor ocular externo consiste en corregir inmediatamente la causa. No obstante, en muchos casos esta última no llega a esclarecerse a pesar de un estudio diligente. Como se señaló en el apartado de las parálisis aisladas de los nervios patético o motor ocular común, se admite que en la mayor parte de estos casos depende de infartos microvasculares porque suelen ocurrir en la diabetes u otros factores de riesgo vasculares. Quizá algunas lesiones se deban a una mononeuritis posinfecciosa (p. ej., después de gripe). Si se ocluye uno de los ojos o se aplica un prisma temporal, se alivia la diplopía hasta que cede la parálisis. Cuando la recuperación es incompleta, la cirugía sobre los músculos oculares permite realinear casi siempre los ojos, por lo menos en la posición primaria de la mirada. Un enfermo con parálisis del nervio motor ocular externo que no mejore debe ser revisado en busca de una causa oculta (p. ej., cordoma, meningitis carcinomatosa, fístula carotideocavernosa, miastenia grave). Los tumores de la base del cráneo son difíciles de observar incluso con neuroimágenes con medio de contraste.

Parálisis de múltiples nervios oculomotores No se deben atribuir a accidentes microvasculares espontáneos de uno o más pares craneales a la vez. Esta coincidencia tan notable llega a suceder, especialmente en los diabéticos, pero su diagnóstico se establece en forma retrospectiva una vez que se han descartado las demás opciones. Los estudios neuroimagenológicos se concentran en el seno cavernoso, fisura orbitaria superior y vértice orbitario, donde los tres nervios motores oculares se acercan. En el paciente diabético o con inmunodepresión, las micosis (*Aspergillus,* Mucorales, *Cryptococcus*) constituyen una causa frecuente de parálisis de nervios múltiples. En un sujeto con enfermedad maligna generalizada debe sospecharse una meningitis carcinomatosa. La citología puede resultar negativa a pesar de la obtención repetida de muestras de líquido cefalorraquídeo. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton en casos de cáncer también produce oftalmoplejía. La arteritis de células gigantes (temporal) se manifiesta en ocasiones en la forma de diplopía debida a la parálisis isquémica de los músculos extraoculares. El síndrome de Fisher, una variante ocular del de Guillain-Barré, puede causar oftalmoplejía con arreflexia y ataxia. En general, la ataxia es leve y los reflejos son normales. Se detectan anticuerpos antiganglósido (GQ1b) en alrededor de 50% de los casos.

Trastornos supranucleares de la mirada Se confunden a menudo con la parálisis múltiple de los nervios oculomotores. Por ejemplo, la encefalopatía de Wernicke puede producir nistagmo y deficiencia parcial de la mirada horizontal y vertical, que es similar a una parálisis mixta de los nervios motor ocular externo y común. El trastorno ocurre en pacientes desnutridos, alcohólicos o después de cirugía bariátrica y puede corregirse con tiamina. Otras causas importantes de parálisis supranuclear de la mirada comprenden los infartos, las hemorragias, los tumores, la esclerosis múltiple, la encefalitis, las vasculitis y la enfermedad de Whipple. Los trastornos de la mirada vertical, en particular los movimientos sacádicos inferiores, constituyen un signo temprano de la parálisis supranuclear progresiva. En fases posteriores de la enfermedad se alteran también los movimientos de seguimiento uniforme. La enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington y la degeneración olivopontocerebelosa también pueden alterar la mirada vertical.

El *área visual de la corteza cerebral frontal* participa en los movimientos sacádicos contralaterales. Cuando se produce deficiencia circulatoria hemisférica, los ojos suelen desviarse al lado de la lesión debido al efecto, sin oposición alguna, del área visual frontal del lado sano. Con el tiempo, ese déficit cede. Las convulsiones por lo general conllevan el efecto contrario: los ojos se alejan de forma conjugada del foco irritativo. Las *lesiones parietales* dificultan el seguimiento uniforme de objetos que se desplazan hacia el lado de la lesión. Las lesiones parietales bilaterales producen el *síndrome de Bálint*, que se caracteriza por alteración de la coordinación entre ojos y manos (ataxia óptica), dificultad para iniciar los movimientos oculares voluntarios (apraxia ocular) y desorientación visuoespacial (simultanagnosia).

Mirada horizontal Las áreas aferentes corticales descendentes que intervienen en la mirada horizontal convergen finalmente en la protuberancia. Las neuronas de la formación reticular protuberancial paramediana controlan la mirada conjugada al mismo lado y se proyectan directamente al núcleo del nervio motor ocular externo homolateral. Se proyectan directamente al núcleo abducens ipsolateral. Una lesión de la formación reticular protuberancial paramediana o en el núcleo abducens ocasiona parálisis con ipsolateral con desviación conjugada de la mirada. Las lesiones en cualesquiera de estos lugares producen síndromes clínicos casi idénticos, con la siguiente excepción: la estimulación vestibular (maniobra oculocefálica o irrigación calórica) mueve los ojos de forma conjugada hacia el lado, en un enfermo con lesión de la formación reticular protuberancial paramediana, pero no en otro con lesión del núcleo del nervio motor ocular externo.

OFTALMOPLEJÍA INTERNUCLEAR Se debe a la lesión del fascículo longitudinal medial que asciende desde el núcleo del nervio motor ocular externo de la protuberancia hasta el núcleo oculomotor del mesencéfalo (de aquí el nombre de "internuclear"). El daño de las fibras que conducen la señal conjugada desde las interneuronas del nervio motor ocular externo hasta las motoneuronas que controlan el músculo recto interno contralateral impide la aproximación durante los movimientos laterales de la mirada. Por ejemplo, un paciente con oftalmoplejía internuclear (INO, *internuclear ophtalmoplegia*) izquierda tiene movimientos aductores lentos o ausentes en el ojo izquierdo **(fig. 28-20)**. El paciente con lesión bilateral del fascículo longitudinal medial manifiesta INO bilateral. La causa más frecuente es la esclerosis múltiple, pero también se debe descartar la posibilidad de un tumor, apoplejía, traumatismo o cualquier lesión del tronco cerebral. El *síndrome del uno y medio* es secundario a una lesión combinada del fascículo longitudinal medial y el núcleo abductor ipsolateral. El único movimiento ocular horizontal del paciente es la abducción del ojo contrario.

Mirada vertical Es regulada a nivel del mesencéfalo. Los circuitos neuronales que se dañan en los trastornos de la mirada vertical no se conocen bien, pero las lesiones del núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial y el núcleo intersticial de Cajal, generan paresia supranuclear de la mirada superior, mirada inferior o todos los movimientos oculares verticales. La causa más frecuente es la isquemia de la porción distal de la arteria basilar. La *desviación oblicua* se refiere a la falta de alineación vertical de los ojos, casi siempre constante en cualquier posición de la mirada. Este hallazgo no es muy útil para ubicar la lesión puesto que se han publicado casos de desviación oblicua después de lesiones en regiones muy diversas del tronco cerebral y cerebelo.

SÍNDROME DE PARINAUD También conocido como síndrome de la porción dorsal del mesencéfalo, se trata de una anomalía supranuclear de la mirada vertical secundaria a la lesión de la comisura posterior. Se trata de un signo clásico de la hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio. Los tumores pineales, la cisticercosis y la apoplejía también producen un síndrome de Parinaud. Entre sus características destacan la pérdida de la mirada hacia arriba (y a veces también hacia abajo), el nistagmo de convergencia-retracción al tratar de mirar hacia arriba, la desviación ocular hacia abajo (signo del "sol poniente"), la retracción palpebral (signo de Collier), la desviación no conjugada, la pseudoparálisis del nervio motor ocular externo y la disociación entre la respuesta fotomotora y la acomodación en las pupilas.

Nistagmo Es una oscilación rítmica de los ojos que normalmente se debe a la estimulación vestibular y optocinética o surge de manera anormal en un conjunto de enfermedades **(cap. 19)**. Las alteraciones oculares o de los nervios ópticos, presentes en los primeros momentos de vida o durante la infancia, pueden producir un nistagmo complejo de búsqueda con movimientos irregulares pendulares (sinusoides) y en sacudida. Entre los ejemplos están el albinismo, la amaurosis congénita de Leber y la catarata bilateral. Por lo general este nistagmo se denomina *nistagmo sensitivo congénito*, un término poco apropiado, ya que incluso en niños con lesiones congénitas el nistagmo no se manifiesta, excepto varias semanas después del nacimiento. El *nistagmo motor congénito,* que se asemeja al nistagmo sensitivo congénito, se manifiesta por ausencia de cualquier tipo de anomalía del sistema visual sensitivo. La agudeza visual también disminuye en el nistagmo motor congénito, probablemente por el propio nistagmo, pero nunca alcanza un nivel de 6/60 (20/200).

NISTAGMO RÍTMICO Se caracteriza por un alejamiento lento del objetivo seguido de un movimiento sacádico corrector rápido. Por convención, el nis-

Biblioteca Médica Virtual



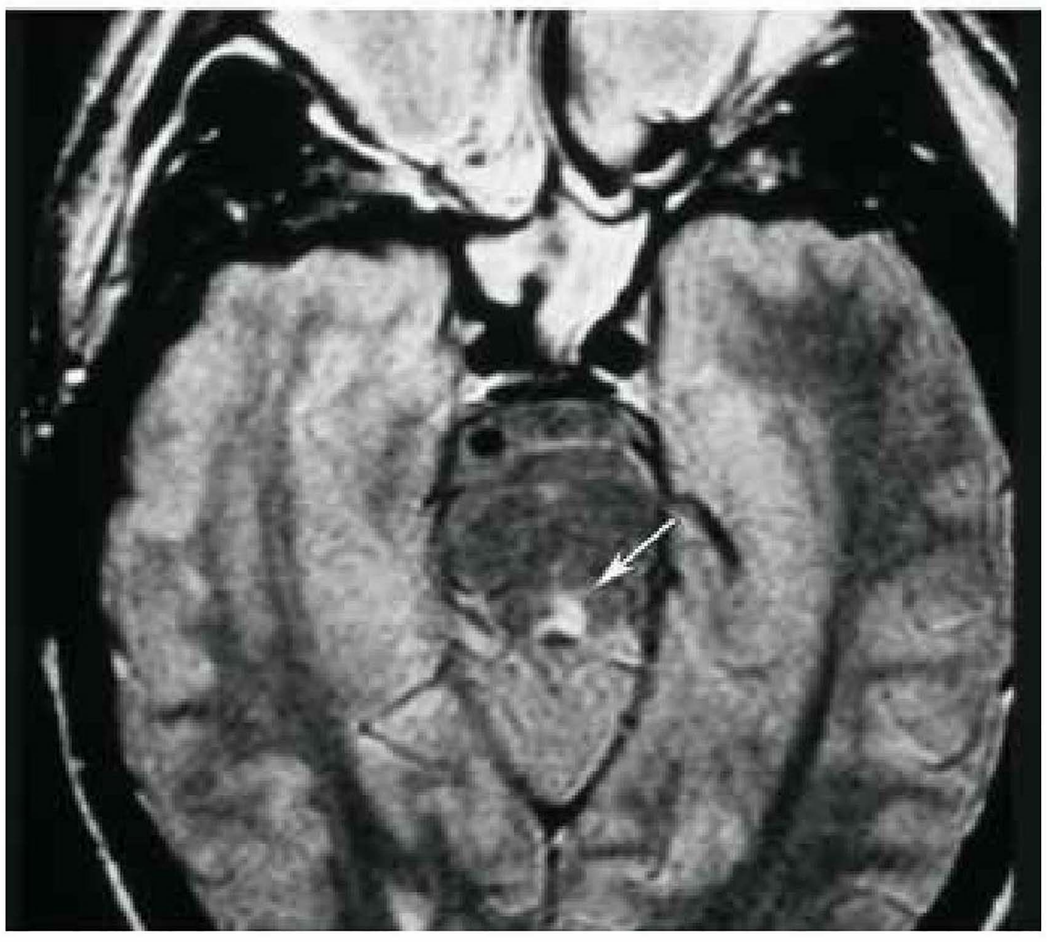
A



B



C



D

FIGURA 28-20 Oftalmoplejía internuclear izquierda (INO, *internuclear ophthalmoplegia*). *A.* En la posición primaria de la mirada, los ojos tienen un aspecto normal. ***B.*** La mirada horizontal hacia la izquierda está intacta. ***C.*** Al intentar dirigir la mirada horizontal hacia la derecha, el ojo izquierdo no presenta aducción. En los pacientes con afectación leve el ojo puede presentar aducción parcial o más lenta que la normal. El nistagmo suele presentarse en el ojo con abducción. ***D.*** Las imágenes ponderadas en T2 y las de resonancia magnética a través de la protuberancia anular muestran una placa desmielinizante en el fascículo longitudinal medial izquierdo (*flecha*).

tagmo se clasifica según el componente rápido. El nistagmo rítmico puede batir hacia abajo, hacia arriba, en sentido horizontal (a la izquierda o a la derecha) o tener un carácter rotatorio. El perfil del nistagmo varía con la posición de la mirada. Algunos pacientes están totalmente inconscientes de su nistagmo y otros refieren un movimiento subjetivo de vaivén del entorno (osciloscopia) que corresponde al nistagmo. El nistagmo fino es difícil de apreciar con un examen superficial de los ojos. La observación de los movimientos nistágmicos de la papila óptica durante la oftalmoscopia constituye un método sensible para detectar los grados más sutiles del padecimiento.

NISTAGMO PROVOCADO POR LA MIRADA Es el tipo más frecuente de nistagmo rítmico. Cuando los ojos quedan en posición excéntrica en la órbita, tienden de manera natural a regresar a su posición primaria. La persona trata de efectuar un movimiento sacádico corrector para mantener la posición desviada de los ojos. Muchos individuos normales presentan un nistagmo leve inducido por la mirada. Este nistagmo se exagera con ciertas sustancias (sedantes, anticonvulsivos, alcohol), paresias musculares, miastenia grave, enfermedades desmielinizantes, así como lesiones del ángulo pontocerebeloso, tronco encefálico y cerebelo.

NISTAGMO VESTIBULAR Se debe a la disfunción del laberinto (enfermedad de Ménière), nervio vestibular o núcleo vestibular del tronco encefálico. El nistagmo vestibular periférico ocurre a menudo en forma de crisis y se manifiesta por síntomas como náusea y vértigo. También puede acompañarse de zumbidos de oído y pérdida de la audición. Los cambios bruscos en la posición de la cabeza a veces provocan o exacerban los síntomas.

NISTAGMO CON DESPLAZAMIENTO HACIA ABAJO Este tipo de nistagmo tiene lugar en las lesiones próximas a la unión craneocervical (malformación de Chiari, invaginación basilar). Se ha descrito también en la deficiencia circulatoria del tallo encefálico o cerebeloso, intoxicación por litio o antiepilépticos, alcoholismo y esclerosis múltiple. El *nistagmo con desplazamiento hacia arriba* surge en casos de lesión del tegmento protuberancial por deficiencia circulatoria, enfermedades desmielinizantes o tumores.

Opsoclono Es un trastorno raro y llamativo de los movimientos oculares que consiste en series de movimientos sacádicos consecutivos (sacadomanía). Si los movimientos sacádicos se limitan al plano horizontal, se prefiere hablar de *aleteo ocular*. Es producido por encefalitis viral, traumatismos o un efecto paraneoplásico del neuroblastoma, carcinoma mamario y otros cánceres. También se han descrito casos de pacientes sanos que manifiestan este fenómeno en forma transitoria.

LECTURAS ADICIONALES

Bainbridge JW *et al.*: Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med 372:1887, 2015.

Buttgerei TF *et al.*: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. JAMA 315:2442, 2016.

Campochiaro PA *et al.*: Anti-vascular endothelial growth factor agents in the treatment of retinal disease. Ophthalmology 123:S78, 2016.

Gross JG *et al.*: Panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy. JAMA 314:2137, 2015.

Jaffe GJ *et al.*: Adalimumbab in patients with active noninfectious uveitis. N Engl J Med 375:932, 2016.

Pearson RA *et al.*: Donor and host photoreceptors engage in material transfer following transplantation of post-mitotic photoreceptor precursors. Nat Commun 7:13029, 2016.

Stone JH *et al.*: Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. N Engl J Med 377:317, 2017.

Wall M *et al.*: Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: The idiopathic intracranial hypertension treatment trial. JAMA 311:1641, 2014.

Williams PA *et al.*: Vitamin B_3 modulates mitochrondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. Science 355:756, 2017.

Yanoff M, Duker J: Ophthalmology, 4th ed. Atlanta, Georgia, Saunders, 2014.

Biblioteca Médica Virtual

29 Trastornos del olfato y el gusto

Richard L. Doty, Steven M. Bromley

Todos los compuestos químicos ambientales necesarios para la vida entran en el organismo por la nariz y la boca. Los sentidos del olfato (olfacción) y el gusto (sabor) regulan esos compuestos, determinan el sabor y la palatabilidad de los alimentos y bebidas, y advierten sobre condiciones ambientales peligrosas, como incendios, contaminación del aire, fugas de gas natural y alimentos cargados de bacterias. Estos sentidos contribuyen en gran medida a la calidad de vida y su disfunción puede tener consecuencias físicas o psicológicas adversas. En consecuencia, en una investigación longitudinal reciente realizada en 1 162 ancianos sin demencia senil se observó que, después de eliminar el componente de desorientación, las personas con las calificaciones menores basales en las pruebas olfatorias mostraron una cifra de mortalidad de 45% en un lapso de cuatro años, en comparación con una cifra equivalente de 18% para individuos cuyas calificaciones en dichas pruebas fueron las más altas. Es importante que el médico conozca los principios básicos de estos sentidos en la salud y la enfermedad, ya que miles de pacientes se presentan a los consultorios médicos cada año con disfunción quimiosensitiva. Entre los avances más importantes de la neurología figura el descubrimiento de que la hipofunción olfatoria puede ser el primer signo de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*) y la enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson's disease*), lo que indicaría una fase "preclínica".

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Sentido del olfato Las sustancias odoríferas penetran en la porción anterior de las vías nasales durante la inspiración y el olfateo activo, y llegan a la zona retronasal (nasofaringe) durante la deglución. Después de alcanzar las regiones más altas de la cavidad nasal, se disuelven en el moco olfatorio y se difunden o transportan por proteínas especializadas a los receptores en los cilios de las células receptoras olfatorias. Cilios, dendritas, cuerpos celulares y segmentos proximales de los axones de estas células bipolares se hallan dentro de un neuroepitelio especializado que cubre la lámina cribiforme, la parte superior del tabique nasal, el cornete superior y los sectores del cornete medio **(fig. 29-1)**. En los cilios de las células receptoras se expresan cerca de 400 tipos de receptores de olor acoplados a proteína G (GPCR, *G-protein-coupled odor receptors*), pero en una célula particular sólo se expresa un tipo de ellos. Otros más, incluidos los que corresponden a las aminas minoritarias y miembros de la familia del dominio 4 transmembrana distinto de GPCR, es decir, la subfamilia A (MS4A) de proteínas, aparecen también en algunas células receptoras. Dicha abundancia de células receptoras no existe en ningún otro sistema sensitivo. Cuando se dañan, las células receptoras pueden reponerse con células madre cercanas a la membrana basal. Por desgracia, a menudo esta sustitución es incompleta.

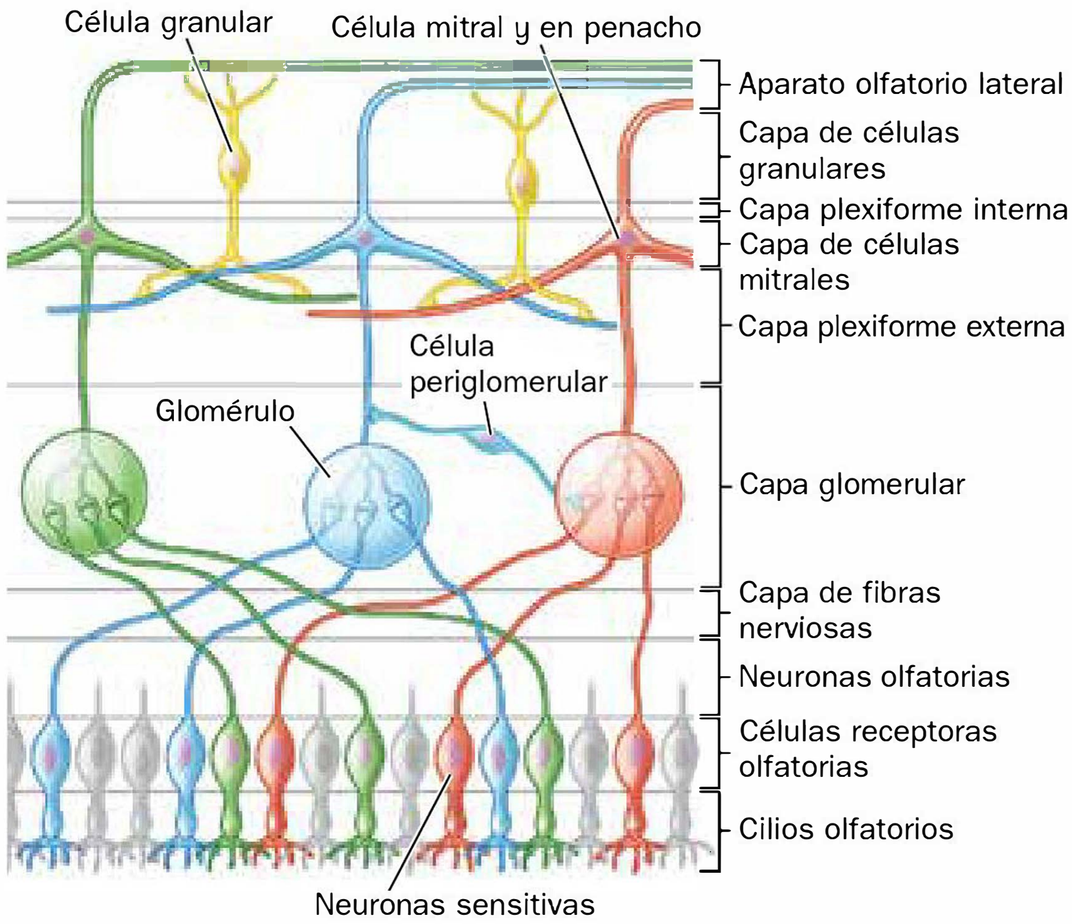


FIGURA 29-2 Esquema de las capas y las conexiones del bulbo olfatorio. Cada tipo de receptor (rojo, verde, azul) se proyecta a un glomérulo común. Las células periglomerulares modulan la actividad nerviosa dentro de cada glomérulo. Las células granulares, las células periglomerulares y las dendritas secundarias de otras células mitrales y en penacho regulan la actividad de las células de proyección primarias, las células mitrales y en penacho. *(Tomada de www.med.yale.edu/neurosurg/treloar/index.html.)*

Después de confluir en haces rodeados de células similares a las gliales que forman una vaina (llamadas hilos), los axones de las células receptoras pasan a través de la lámina cribiforme hasta los bulbos olfatorios, donde hacen sinapsis con las dendritas de otros tipos celulares dentro de los glomérulos **(fig. 29-2)**. Estas estructuras esféricas, que conforman una capa distintiva del bulbo olfatorio, son sitios de convergencia de la información, ya que entran muchas más fibras de las que salen. Las células receptoras que expresan el mismo tipo de receptor se proyectan en los mismos glomérulos, lo cual hace que cada glomérulo sea una unidad funcional. Las neuronas de proyección principales del aparato olfatorio, las células mitrales y las células en penacho emiten dendritas primarias a los glomérulos que se conectan no sólo con los axones de las células receptoras entrantes, sino con las dendritas de las células periglomerulares. La actividad de las células mitrales y en penacho la modulan las células periglomerulares, las dendritas secundarias de otras células mitrales o en penacho y las células granulares, las más abundantes en el bulbo. Estas últimas células, cuyo transmisor principal es el ácido γ-aminobutírico (GABA, *gamma–aminobu-*

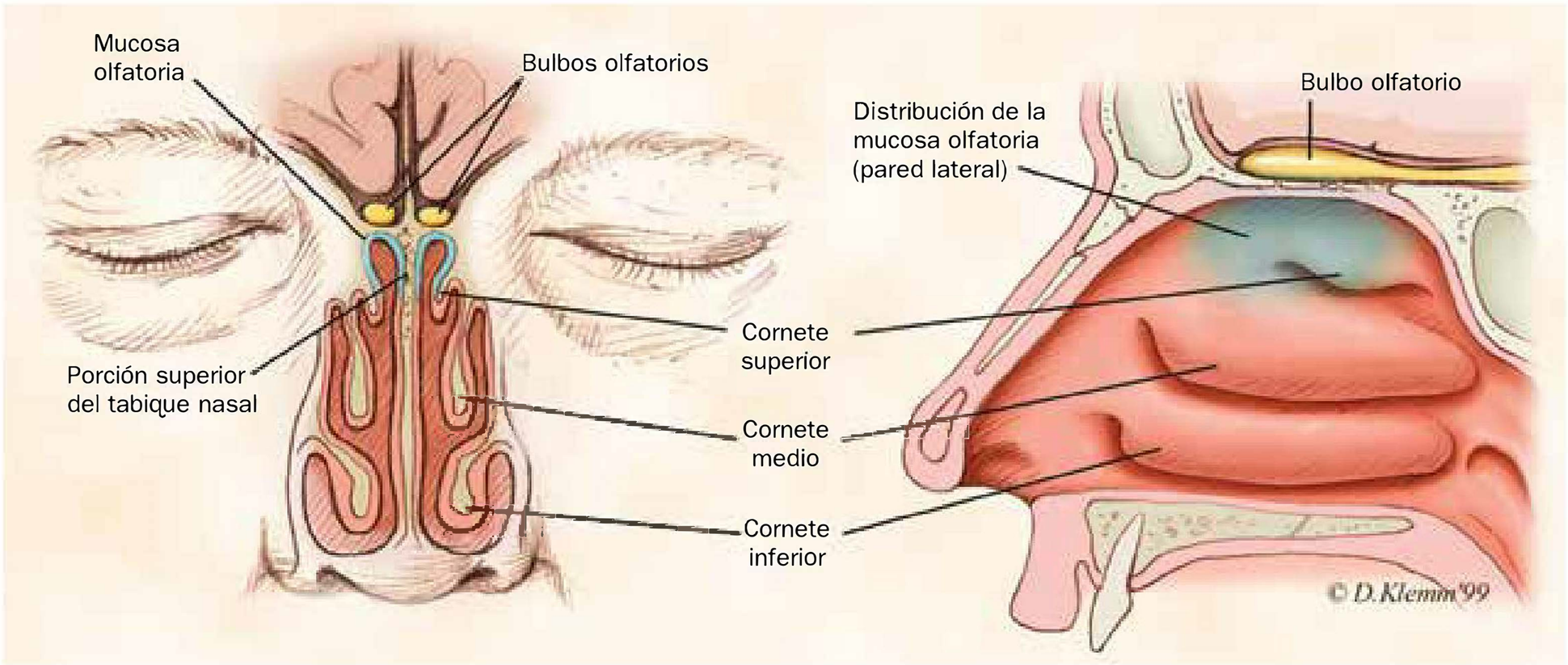


FIGURA 29-1 Anatomía de la nariz. Se observa la distribución de los receptores olfatorios en el techo de la cavidad nasal. *(Derechos reservados y autorización de David Klemm, Faculty and Curriculum Support [FACS], Georgetown University Medical Center.)*

Biblioteca Médica Virtual

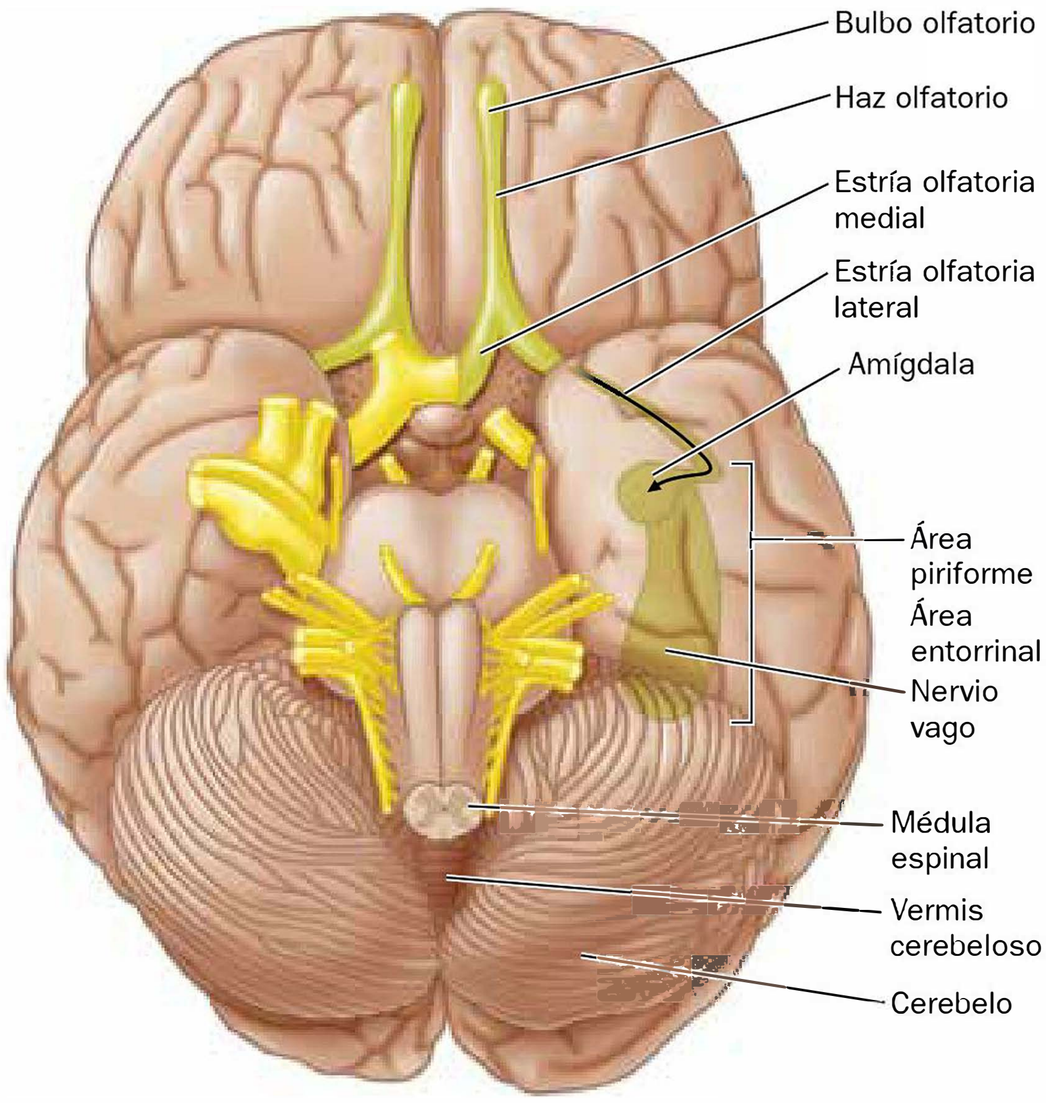


FIGURA 29-3 Anatomía de la base del cerebro. Muestra la corteza olfatoria primaria.

tyric acid), reciben señales de estructuras cerebrales centrales y modulan las señales eferentes de las células mitrales y en penacho. Resulta interesante que, al igual que las células receptoras olfatorias, algunas células del bulbo pueden sustituirse. Por tanto, los neuroblastos formados dentro de la zona subventricular anterior del cerebro se desplazan por la corriente migratoria rostral y al final se convierten en células granulares y periglomerulares.

Los axones de las células mitrales y en penacho hacen sinapsis dentro de la corteza olfatoria secundaria que comprende en buena proporción la corteza olfatoria primaria (POC, *primary olfactory cortex*) **(fig. 29-3)**. La POC se define como el conjunto de estructuras corticales que reciben proyecciones directas del bulbo olfatorio, en especial de las cortezas piriforme y entorrinal. Aunque la olfacción es singular dado que sus proyecciones aferentes iniciales evitan el paso por el tálamo, las personas con daño talámico pueden sufrir deficiencias olfatorias, sobre todo para la identificación de olores. Es posible que estos déficits reflejen la afectación de conexiones talámicas entre las cortezas olfatoria primaria y orbitofrontal, en las que se produce la identificación de los olores. Los estrechos vínculos anatómicos entre el aparato olfatorio y la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo ayudan a explicar las relaciones esenciales entre la percepción del olor y las funciones cognitivas, como memoria, motivación, excitación, actividad autónoma, digestión y sexo.

Sentido del gusto Los saborizantes se perciben en células receptoras especializadas situadas en las papilas gustativas: pequeñas estructuras segmentadas parecidas a toronjas en los bordes laterales y el dorso de la lengua, el techo de la boca, la faringe, la laringe y la parte superior del esófago **(fig. 29-4)**. Las papilas gustativas linguales se hallan dentro de protuberancias bien definidas llamadas papilas fungiformes, foliadas y circunvaladas. Después de disolverse en un líquido, los saborizantes entran por la abertura de la papila gustativa, el poro gustativo, y se unen con receptores en las microvellosidades, pequeñas extensiones de las células receptoras dentro de cada papila gustativa. Esta unión cambia el potencial eléctrico de la célula gustativa, lo cual induce la liberación de neurotransmisor hacia las neuronas gustativas de primer orden. Aunque los seres humanos tienen ~7 500 papilas gustativas, no todas contienen células sensibles a los sabores; algunas sólo contienen una clase de receptor (p. ej., células reactivas sólo a azúcares), mientras que otras poseen células sensibles a más de una clase. El número de células receptoras gustativas por papila varía desde cero hasta muchas más de 100. Una pequeña familia de tres receptores acoplados a la proteína G (GPCR, *G-protein-coupled receptors*) (T1R1, T1R2 y T1R3) media las sensaciones gustativas dulce y sabroso. En contraste, las sensaciones amargas dependen de los receptores T2R, una familia de ~30 GPCR expresada en células distintas de las que expresan los receptores para dulce y sabroso. Los receptores T2R perciben una amplia variedad de sustancias amargas, pero no distinguen entre ellas. Los saborizantes ácidos se perciben en el receptor PKD2L1, un miembro de la familia de la proteína de potencial de receptor transitorio (TRP, *transient receptor potential*). La percepción de las sensaciones saladas, como las que induce el cloruro de sodio, se originan por la entrada de iones Na^+ a las células a través de conductos especializados en la membrana, como el conducto de Na^+ sensible a amilorida.

En estudios recientes se observó que los receptores encargados de los sabores amargo y dulce también aparecían en otros sitios, de modo predominante en el aparato digestivo y las vías respiratorias. Este importante

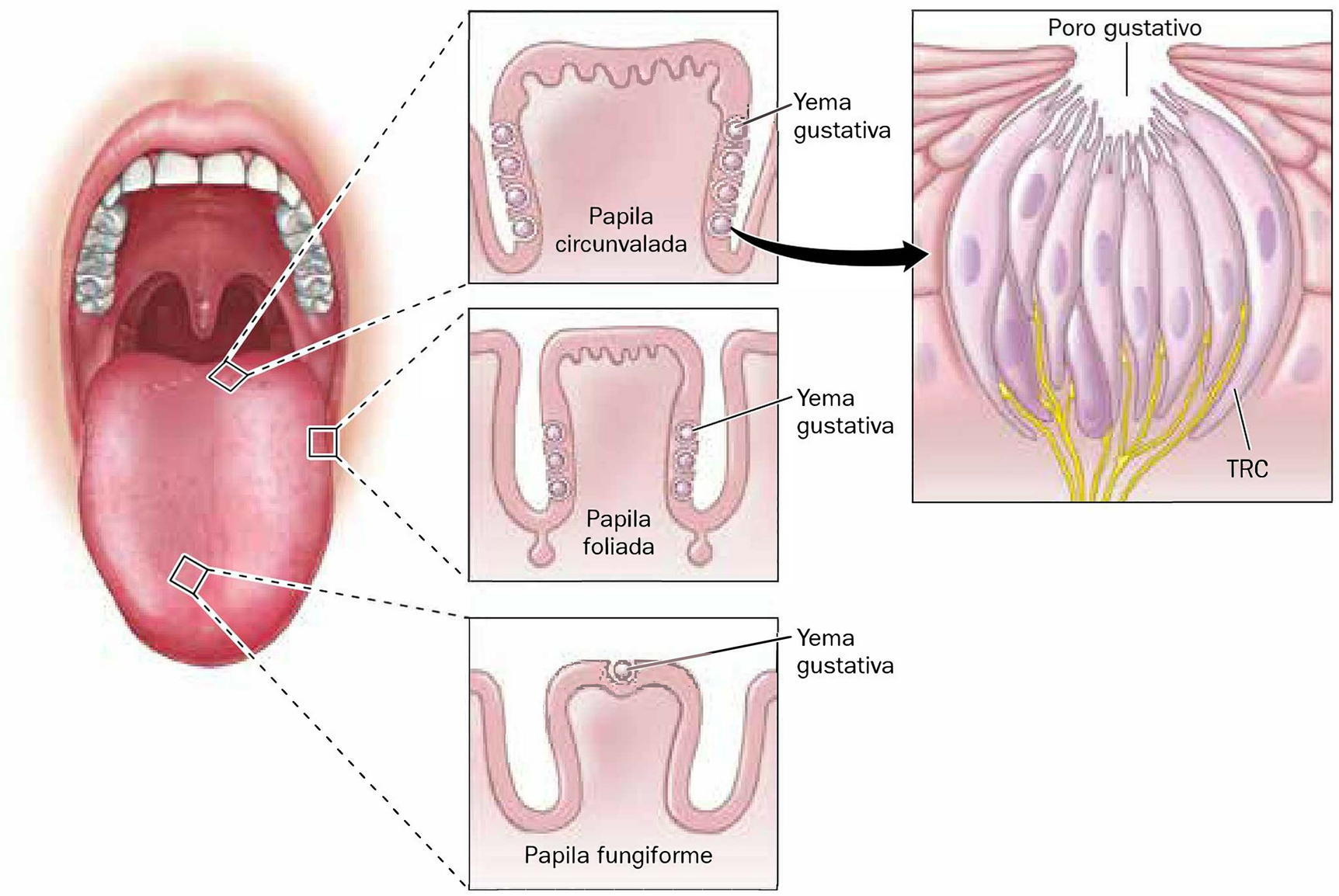


FIGURA 29-4 Esquema de la yema gustativa y su abertura (poro), así como la localización de las yemas en los tres tipos principales de papilas: fungiformes (anteriores), foliadas (laterales) y circunvaladas (posteriores). TRC (*taste receptor cell*, célula receptora gustativa).

Biblioteca Médica Virtual

descubrimiento generalizó el concepto de quimiorrecepción vinculada con el gusto a zonas del cuerpo fuera de la boca y la faringe, con una subunidad α de proteína G específica del gusto, la denominada gustoducina α, expresada en las llamadas células en cepillo que aparecen de manera específica dentro de la tráquea, el pulmón, el páncreas y la vesícula biliar. Las células en cepillo poseen abundante sintasa de óxido nítrico (NO), conocida por defender contra microorganismos xenobióticos, proteger a la mucosa de lesiones inducidas por ácido y, en el caso del tubo digestivo, estimular las neuronas aferentes vagales y esplácnicas. Más aún, el óxido nítrico actúa en células cercanas que incluyen las enteroendocrinas, las del epitelio de absorción o secretor, los vasos de la mucosa y las células del sistema inmunitario. En el tubo digestivo y en líneas de células enteroendocrinas se han identificado miembros de la familia T2R de receptores de lo amargo y de receptores de lo dulce de la familia T1R. En algunos casos, tales receptores son importantes para el metabolismo, en el que los receptores T1R3 y la gustoducina intervienen decisivamente en la percepción y transporte de azúcares y alimentos desde el interior del intestino hasta los enterocitos encargados de la absorción a través de un transportador de glucosa dependiente de sodio, y en la regulación de la liberación hormonal desde células enteroendocrinas intestinales. En otros casos, dichos receptores pueden ser importantes para la protección de las vías respiratorias; hay diversos receptores T2R de lo amargo en los cilios móviles de estas vías en personas que reaccionan a compuestos amargos con incremento de la frecuencia de sus pulsaciones. Un receptor específico T2R38 del gusto se expresa en el epitelio de las vías respiratorias altas de individuos que reaccionan a las moléculas de lactona de acilmonoserina sensibles a cuórum secretadas por *Pseudomonas aeruginosa* y otras bacterias gramnegativas. Las diferencias en la funcionalidad de T2R38, en nexo con el genotipo TAS2R38, guardan relación con la susceptibilidad a infecciones de las vías respiratorias superiores.

La información gustativa se transmite al cerebro a través de tres pares craneales (CN, *cranial nerves*): el CN VII (*nervio facial*, que incluye al nervio intermedio y sus ramas, los nervios petroso mayor y la cuerda del tímpano); el CN IX (*nervio glosofaríngeo*) y el CN X (*nervio vago*) **(fig. 29-5)**. El CN VII inerva la parte anterior de la lengua y todo el paladar blando, el CN IX la parte posterior de la lengua y el CN X la superficie laríngea de la epiglotis, la laringe y la porción proximal del esófago. La rama mandibular del CN V (V_3) transmite información somatosensitiva (p. ej., tacto, ardor, enfriamiento, irritación) al cerebro. Aunque en términos técnicos no es un nervio gustativo, el CN V comparte vías nerviosas primarias con muchas de las fibras nerviosas gustativas y agrega las sensaciones de temperatura, textura, acritud y carácter condimentado a la experiencia gustativa. El nervio cuerda del tímpano es notable por su trayecto recurrente por el conducto facial en la porción petrosa del hueso temporal; dicho nervio pasa por el oído medio, luego sale del cráneo por la fisura petrotimpánica, donde se une con el nervio lingual (ramas del CN V) cerca de la lengua. Este nervio también lleva fibras parasimpáticas a las glándulas submandibular y sublingual, mientras que el nervio petroso mayor inerva a las glándulas palatinas, lo cual influye en la producción de saliva.

Los axones de las células de proyección que hacen sinapsis con las papilas gustativas entran en la porción rostral del núcleo del haz solitario (NTS, *nucleus of the solitary tract*) dentro del bulbo raquídeo del tallo encefálico (fig. 29-5). Desde el NTS, las neuronas se proyectan a una división del núcleo talámico ventroposteromedial a través del lemnisco medio. Desde ahí se emiten proyecciones a la parte rostral del opérculo frontal y la ínsula adyacente, una región cerebral considerada la *corteza gustativa primaria*. Las proyecciones de esta última se dirigen luego hacia la *corteza gustativa secundaria*, que es la corteza orbitofrontal caudolateral. Esta región cerebral participa en la identificación consciente de las cualidades gustativas. Además, como contiene células que se activan por varias modalidades sensitivas, es probable que sea un centro para establecer el "sabor".

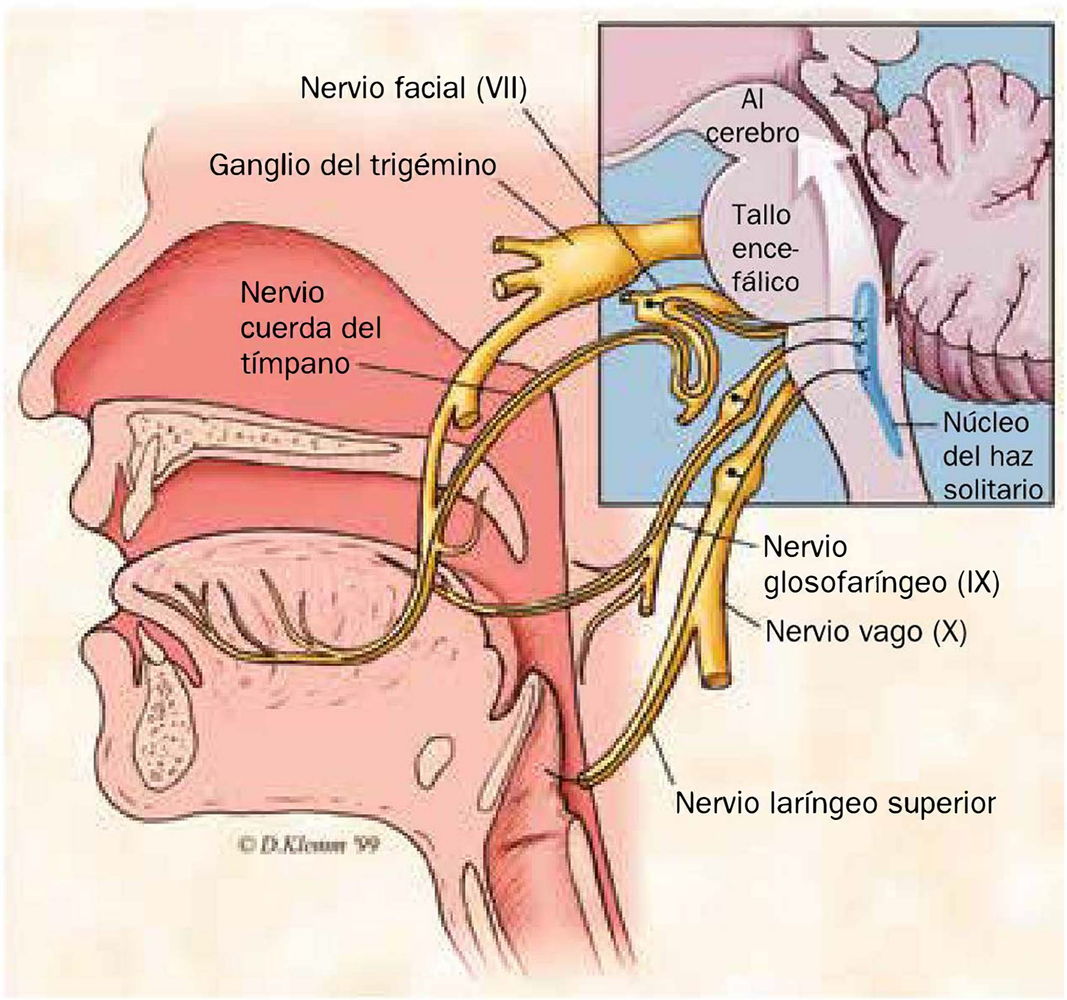


FIGURA 29-5 Esquema de los pares craneales que median la función gustativa, los cuales incluyen la cuerda del tímpano (CN VII), el nervio glosofaríngeo (CN IX) y el nervio vago (CN X). *(Con autorización de David Klemm, Faculty and Curriculum Support [FACS], Georgetown University Medical Center.)*

TRASTORNOS DE LA OLFACCIÓN

La capacidad para oler está influida por la edad, género, salud general, nutrición, tabaquismo y estado reproductivo. Las mujeres casi siempre tienen mejores resultados en pruebas de función olfatoria que los varones y conservan la función olfatoria normal hasta una edad más avanzada.

Son variables las prevalencias de la disfunción olfatoria en la población general; en un análisis transversal reciente de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2013-2014) se detectó una prevalencia global de 13.5%. Sin embargo, al parecer en >50% de la población de 65 a 80 años de vida y en 75% de los individuos mayores se identifican notables decrementos en la capacidad olfatoria **(fig. 29-6)**. Esta presbiosmia ayuda a explicar por qué muchos ancianos refieren que la comida es insípida, un problema que puede causar trastornos nutricionales. Esto también explica por qué una cantidad desproporcionada de ancianos muere por intoxicación accidental con gas. En el **cuadro 29-1** se presenta una lista relativamente completa de las situaciones y los trastornos que se han vinculado con disfunción olfatoria.

Además del envejecimiento, las tres causas identificables más frecuentes de hiposmia prolongada o permanente son, en orden de frecuencia, infecciones respiratorias altas graves, traumatismo encefálico y rinosinusitis crónica. La base fisiológica de la mayor parte de las hiposmias consecutivas a traumatismos es el desgarro y la cicatrización subsiguiente de los hilos olfatorios al pasar de la cavidad nasal a la craneal. No es necesario que la lámina cribiforme tenga fracturas o alteraciones para perder el olfato. La gravedad del traumatismo, indicada por la calificación baja en la escala del coma de Glasgow al momento de la presentación y la duración de la amnesia postraumática, se relaciona con mayor riesgo de daño olfatorio. Menos de 10% de los pacientes anósmicos luego de sufrir un traumatismo recupera la función normal para su edad con el tiempo; esto se incremen-

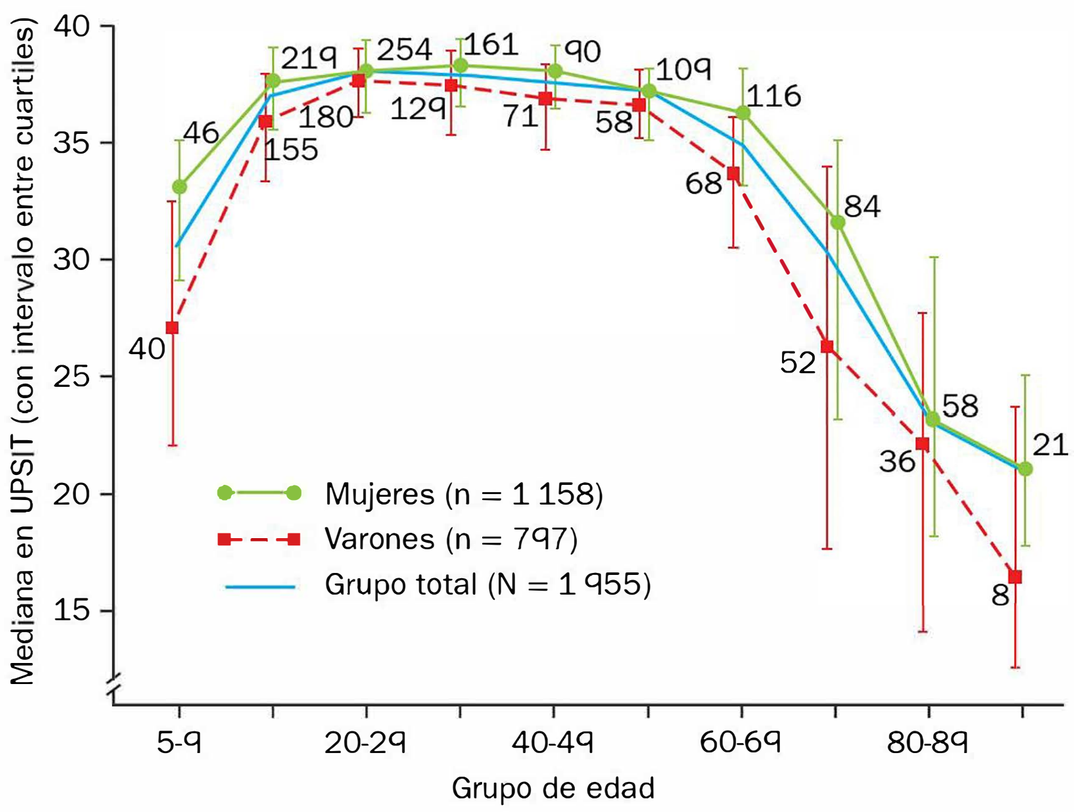


FIGURA 29-6 Calificaciones del *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) en función de la edad y el género. Los números en cada punto de datos indican el tamaño de la muestra. Nótese que las mujeres identifican mejor los olores que los varones en todas las edades. *(Tomada de RL Doty et al.: Science 226:1421, 1984. Derechos reservados © 1984 American Association for the Advancement of Science.)*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 29-1 Trastornos y estados relacionados con afectación de la función olfatoria medida por pruebas olfatorias

Alcoholismo	Hepatopatía
Alergias	Hipertrofia adenoidea
Anorexia nerviosa	Hipotiroidismo
Apoplejía	Infección por VIH y sida
Ataxias	Infecciones respiratorias superiores
Ataxias degenerativas	Insuficiencia corticosuprarrenal
Congénitos	Insuficiencia renal y nefropatía en etapa terminal
Deficiencia de vitamina B_{12}	Lepra
Deficiencias nutricionales	Miastenia grave
Degeneración del lóbulo frontotemporal	Migraña
Demencia por infartos múltiples	Miopatías inflamatorias idiopáticas
Depresión	Narcolepsia con cataplejía
Diabetes	Neoplasias, craneal/nasal
Disgenesia gonadal (síndrome de Turner)	Obesidad
Edad	Parálisis facial
Embarazo	Pseudohipoparatiroidismo
Encefalitis por herpes simple	Psicopatía
Enfermedad de Alzheimer	Psicosis de Korsakoff
Enfermedad de Behçet	Radiación (terapéutica, craneal)
Enfermedad de Chagas	Rinosinusitis y poliposis
Enfermedad de Huntington	Síndrome de "piernas inquietas"
Enfermedad de los legionarios	Síndrome de ALS de Guam-PD-demencia
Enfermedad de Lubag	Síndrome de Asperger
Enfermedad de Parkinson	Síndrome de Bardet-Biedl
Enfermedad de Pick	Síndrome de Cushing
Enfermedad de Refsum	Síndrome de deleción en 22q11
Enfermedad por reflujo laringofaríngeo	Síndrome de Down
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Síndrome de Kallmann
Epilepsia	Síndrome de Sjögren
Esclerosis lateral amiotrófica	Síndrome de Usher
Esclerosis múltiple	Tabaquismo
Esclerosis sistémica	Temblor ortostático
Esquizofrenia	Trastorno afectivo estacional
Exposición a tóxicos	Trastorno del comportamiento REM
Exposición química	Trastorno obsesivo-compulsivo
Fármacos	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
Fibromialgia	Trastorno por estrés postraumático
Fibrosis quística	Trastorno por pánico
Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)	Traumatismo craneoencefálico
	Yatrogenia

ta casi hasta 25% en los que tienen una pérdida subtotal. Las infecciones respiratorias superiores, como el resfriado común, gripe (influenza), neumonía o VIH, pueden dañar de forma directa y permanente el epitelio olfatorio por disminución del número de receptores, daño a los cilios en las células receptoras restantes e inducción de la sustitución del epitelio sensitivo por epitelio respiratorio. La hiposmia por rinosinusitis crónica se vincula con la gravedad de la enfermedad; la mayor atenuación ocurre cuando coexisten rinosinusitis y poliposis. Aunque el tratamiento glucocorticoide sistémico casi siempre puede inducir mejoría funcional a corto plazo, en promedio no recupera los valores en la calificación de olfacción, lo cual implica que hay pérdida neurológica permanente o que los glucocorticoides sistémicos por un periodo corto no mitigan la inflamación. Está bien sustentado que la microinflamación en el epitelio de apariencia normal puede influir en la función olfatoria.

Diversas afecciones neurodegenerativas se acompañan de deficiencia olfatoria, entre ellas PD, AD, enfermedad de Huntington, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal y síndrome de Down; la hiposmia también puede aparecer en el trastorno hípnico conductual idiopático de movimientos oculares rápidos (iRBD, *idiopathic rapid eye movement [REM] behavioral sleep disorder*), y también en la esclerosis múltiple proveniente de lesiones dentro de las estructuras vinculadas con el olfato. La disminución del olfato en casos de PD aparece a menudo varios años antes de confirmar el diagnóstico clínico y su trastorno. En casos estadificados, los datos de estudios de la secuencia de la formación de agregados anormales de α-sinucleína y cuerpos de Lewy sugieren que los bulbos olfatorios pueden ser, junto con el núcleo dorsomotor del vago, el primer sitio de daño neuronal en la enfermedad de Parkinson. En estudios de necropsia de individuos con signos leves "presintomáticos" de AD, la función más deficiente del olfato se vinculó con mayores alteraciones propias de AD. La hiposmia es más notoria en pacientes con manifestaciones clínicas tempranas de demencia con cuerpos de Lewy que en aquéllos con AD leve. Un hecho interesante es que dicha hiposmia es mínima o nula en la parálisis supranuclear progresiva y en el parkinsonismo inducido por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. En la actualidad se desconocen las contribuciones relativas de las alteraciones específicas de enfermedades o el daño diferencial de los sistemas neuromoduladores/neurotransmisores del prosencéfalo para explicar los grados diferentes de disfunción olfatoria entre las diversas enfermedades neurodegenerativas.

Muchas veces, la hiposmia identificada en el iRBD tiene la misma magnitud que la observada en la PD. Esto es de interés particular para los médicos, ya que los pacientes con iRBD desarrollan con frecuencia PD e hiposmia. El trastorno del comportamiento REM no sólo se observa en esta modalidad idiopática, sino también puede relacionarse con narcolepsia **(cap. 27)**. Un estudio en pacientes narcolépticos, con o sin trastorno del comportamiento REM, demostró que la narcolepsia se relaciona con daños notorios de la función olfatoria, al margen del trastorno del comportamiento REM. Se piensa que la narcolepsia y la cataplexia se explican por la desaparición de neuronas hipotalámicas que expresan orexinas (conocidas también como hipocretinas). Las neuronas que contienen orexina en el hipotálamo emiten proyecciones por el aparato olfatorio (del epitelio olfatorio a la corteza olfatoria), y el daño a estas proyecciones que contienen orexina podría ser un mecanismo subyacente para la función olfatoria deficiente en pacientes narcolépticos. La administración de orexina A (hipocretina 1) intranasal parece mejorar la olfacción, lo cual apoya la idea de que el daño olfatorio leve no sólo es una manifestación primaria de la narcolepsia con cataplejías, sino también que una deficiencia de orexina puede ser parte fundamental del mecanismo de la pérdida.

TRASTORNOS GUSTATIVOS

La mayoría de los pacientes que se presentan con quejas de disfunción gustativa muestra hiposmia no gustativa. Esto ocurre porque la mayor parte de los sabores atribuidos al sentido del gusto en realidad depende de la estimulación retronasal de los receptores olfatorios durante la deglución. Como se indicó antes, las papilas gustativas sólo median sensaciones básicas, como dulce, ácido, amargo, salado y sabroso. El daño notable en la función gustativa bucal general es inusual fuera de los trastornos metabólicos generalizados o del uso sistémico de algunos fármacos, ya que las papilas gustativas se regeneran y el daño periférico sólo requeriría la afectación de múltiples vías de pares craneales. La función gustativa recibe la influencia de factores como la edad, alimentación, tabaquismo, consumo de fármacos y otros factores propios de cada persona: 1) liberación de materiales con mal sabor en la cavidad bucal por trastornos médicos en ese sitio (p. ej., gingivitis, sialadenitis purulenta) o dispositivos protésicos; 2) problemas de transporte de los elementos gustatorios a las yemas gustativas (p. ej., xerostomía, infecciones o cuadros inflamatorios de la mucosa bucolingual); 3) lesiones de las propias papilas gustativas (p. ej., la observada por traumatismo local, carcinomas invasores); 4) daño de las vías nerviosas que llegan a las papilas gustativas (p. ej., algunas infecciones del oído medio); 5) lesión de estructuras centrales (p. ej., esclerosis múltiple, tumores, epilepsia, accidentes cerebrovasculares), y 6) alteraciones sistémicas del metabolismo (p. ej., diabetes, tiroidopatías, fármacos). A diferencia del séptimo par craneal, el trayecto del noveno está protegido relativamente, aunque pueden ocasionar daño selectivo intervenciones yatrógenas como la amigdalectomía, broncoscopia, laringoscopia, intubación endotraqueal y radioterapia. El daño del séptimo par es casi siempre efecto de mastoidectomía, timpanoplastia y estapedectomía, y en algunos casos induce sensaciones metálicas persistentes (regusto). La parálisis de Bell **(cap. 433)** es una de las causas más frecuentes de daño del séptimo par que ocasiona alteraciones del gusto. De modo ocasional las migrañas **(cap. 422)** se acompañan de un pródromo gustativo o aura y en algunos casos ciertas sustancias de prueba de sabor desencadenan una crisis migrañosa. Como dato interesante, surge disgeusia en algunos casos del *síndrome de boca "ardorosa"*

Biblioteca Médica Virtual

(llamado también *glosodinia* o *glosalgia*), al igual que la xerostomía y la sed. Es posible que el síndrome de boca ardorosa se vincule con la disfunción del nervio trigémino (V par). Algunas de las causas sugeridas de este síndrome poco conocido pueden ceder con el tratamiento e incluyen: 1) deficiencias nutricionales (p. ej., hierro, ácido fólico, vitaminas B y zinc); 2) diabetes mellitus (quizá predispone a la candidiasis bucal); 3) alergia al material de prótesis dentales; 4) irritación mecánica por prótesis dentales o dispositivos de la boca; 5) movimientos repetitivos de la boca (como impulsar la lengua hacia delante, bruxismo y mandíbula trabada); 6) isquemia de la lengua por arteritis temporal; 7) enfermedad periodontal; 8) esofagitis por reflujo, y 9) lengua "geográfica".

Aunque los fármacos pueden influir en el gusto y el olfato, son más frecuentes las alteraciones gustativas. En realidad, hay informes sobre más de 250 fármacos que alteran la capacidad gustativa. Los principales incluyen antineoplásicos, antirreumáticos, antibióticos y fármacos para la presión arterial. La terbinafina, un antimicótico de uso frecuente, se ha vinculado con trastorno gustativo que dura hasta tres años. En un estudio controlado, casi 66% de los individuos que tomaban eszopiclona experimentó disgeusia amarga, más intensa en las mujeres, siempre relacionada con el inicio de la administración del fármaco y tal vez con una vinculación positiva con las concentraciones sanguíneas y salivales del fármaco. El uso intranasal de geles y aerosoles que contienen zinc (frecuente en profilácticos disponibles en el comercio para infecciones respiratorias virales) se ha referido en la pérdida de la función olfatoria. Todavía es necesario estudiar si su eficacia para prevenir tales infecciones, que son la causa más frecuente de anosmia e hiposmia, rebasa la potencial alteración que causan a la función olfatoria. Con frecuencia, la disgeusia aparece en el contexto de la administración de fármacos que tratan los síntomas del cáncer o los atenúan, con una prevalencia ponderada de 56-76%, según sea el tipo de tratamiento antineoplásico. Se ha obtenido sólo beneficio mínimo con los intentos de evitar problemas del gusto con los medicamentos mencionados, por medio del uso profiláctico de sulfato de zinc o amifostina. Se utilizan algunas veces antiepilépticos para tratar las alteraciones del olfato o el gusto pero se ha informado que el topiramato da lugar a la pérdida reversible de la capacidad de detectar y reconocer sabores y olores durante el tratamiento.

Tal y como ocurre con el olfato, diversos trastornos de índole general afectan al gusto; comprenden insuficiencia renal crónica, hepatopatía en fase terminal, deficiencias de vitaminas y minerales, diabetes mellitus e hipotiroidismo (sólo para señalar unos cuantos). En la diabetes hay al parecer una pérdida progresiva del gusto que comienza con la glucosa y luego se extiende a otros edulcorantes, estímulos salados y después todos los estímulos. Algunos cuadros psiquiátricos se acompañan de alteraciones quimiosensitivas (p. ej., depresión, esquizofrenia y bulimia). Una revisión reciente de las alucinaciones táctiles, gustativas y olfatorias demostró que ningún tipo de esas experiencias es patognomónico de una entidad particular.

El embarazo constituye una situación peculiar en cuanto a la función gustativa. En apariencia aumenta la aversión y la intensidad de sabores amargos durante el primer trimestre, lo cual puede ser útil para asegurar que la embarazada rechace tóxicos durante la fase crítica del desarrollo fetal. En forma similar, el incremento relativo de la preferencia por sabores salados y amargos en el segundo y tercer trimestres podría inducir la ingestión de electrólitos muy necesarios para ampliar el volumen de líquidos y servir de apoyo para una dieta variada.

VALORACIÓN CLÍNICA

En la mayor parte de los casos, una anamnesis clínica cuidadosa señala la causa probable de un problema quimiosensitivo, incluidas preguntas sobre su naturaleza, inicio, duración y tipología de las fluctuaciones. La *hiposmia súbita* sugiere la posibilidad de traumatismo encefálico, isquemia, infección o un trastorno psiquiátrico. La *hiposmia gradual* refleja la aparición y evolución de alguna lesión obstructiva progresiva, aunque dicha disfunción también aparece después de traumatismos craneoencefálicos. La *hiposmia intermitente* indica la probabilidad de una alteración inflamatoria. Debe preguntarse al paciente sobre posibles fenómenos desencadenantes, como un resfriado o un cuadro de gripe, antes del inicio de los síntomas, ya que casi siempre pasan inadvertidos. También es necesaria la información sobre un traumatismo craneoencefálico, tabaquismo, abuso de drogas y alcohol (p. ej., cocaína intranasal y alcoholismo crónico), exposiciones a plaguicidas y otras sustancias tóxicas e intervenciones médicas. Es importante conocer los fármacos que el paciente utilizaba antes y al momento del inicio de los síntomas, dado que muchos pueden causar trastornos quimiosensitivos. Deben valorarse los padecimientos médicos acompañados de daño olfatorio, como insuficiencia renal, hepatopatía, hipotiroidismo, diabetes o demencia. La pubertad tardía acompañada de anosmia (con o sin anomalías en la línea media craneofacial, sordera y alteraciones renales) sugiere síndrome de Kallmann. Los antecedentes de epistaxis, secreción (clara, purulenta o sanguinolenta), obstrucción nasal, alergias y síntomas somáticos, como cefalea o irritación, pueden tener valor para localizar el problema. Deben formularse preguntas acerca de la memoria, los signos de parkinsonismo y la actividad convulsiva (p. ej., automatismos, episodios de desmayos, auras, ya visto [*déjà vu*]). Es necesario considerar un litigio pendiente y la posibilidad de fingimiento. Las pruebas modernas de olfacción por selección forzada detectan a los simuladores de respuestas improbables.

Las exploraciones neurológica y otorrinolaringológica, junto con los estudios de imágenes cerebrales y rinosinusales apropiados, ayudan a valorar a los pacientes con quejas olfatorias o gustativas. La exploración neurológica siempre debe enfocarse en la función de los pares craneales, con atención particular en posibles lesiones en la base y el interior del cráneo. Las pruebas de agudeza visual, campo visual y papila óptica contribuyen a detectar tumoraciones intracraneales que elevan la presión intracraneal (papiledema) y atrofia óptica. El síndrome de Foster Kennedy tiene entre sus componentes la hipertensión intracraneal, además de alguna neuropatía que comprime al nervio óptico; entre las causas típicas figuran los meningiomas en el surco olfatorio u otros tumores del lóbulo frontal. La exploración otorrinolaringológica debe incluir una valoración minuciosa de la morfología intranasal y las superficies mucosas. Los pólipos, las tumoraciones y las adherencias de los cornetes al tabique pueden reducir el flujo de aire hasta los receptores olfatorios, ya que la quinta parte del aire inspirado cruza la hendidura olfatoria cuando no hay obstrucción. Los análisis séricos pueden ayudar a identificar trastornos, como diabetes, infección, exposición a metales pesados, deficiencias nutricionales (p. ej., vitaminas B_6 o B_{12}), alergia y enfermedades tiroidea, hepática y renal.

Como ocurre con otros trastornos sensitivos, se recomienda la prueba sensitiva cuantitativa. Los informes personales de los pacientes pueden ser engañosos y algunos de los que se quejan de disfunción quimiosensitiva tienen en realidad función normal para su edad y género. Las pruebas cuantitativas del olfato y el gusto aportan información válida para las compensaciones laborales y otras demandas legales, además de ser una forma de valorar con precisión las intervenciones terapéuticas. Existen varias pruebas olfatorias y gustativas estandarizadas en el comercio. La más usada de éstas, el *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) de 40 elementos, utiliza normas basadas en los casos de 4 000 individuos normales. Se determinan las disfunciones absoluta (es decir, pérdida leve, moderada, grave, total, fingimiento probable) y relativa (rango de percentil para edad y género). Aunque se cuenta con pruebas electrofisiológicas en algunos centros especializados en olfato y gusto (p. ej., potenciales relacionados con episodio odorífero), estas valoraciones requieren una presentación de estímulos y equipo complejos y rara vez aportan información diagnóstica adicional. Además de los electrogustómetros, ya hay pruebas gustativas químicas comerciales. La mayoría utiliza tiras de papel filtro impregnadas con saborizantes y por lo cual no es necesario preparar un estímulo.

TRATAMIENTO Y ATENCIÓN

Ante los diversos mecanismos causantes de alteraciones del olfato y el gusto, el tratamiento de los pacientes tiende a ser específico de cada entidad. Por ejemplo, los individuos con hipotiroidismo, diabetes o infecciones suelen beneficiarse de tratamientos específicos para corregir los cuadros primarios que influyen de manera adversa en la quimiorrecepción. Para la mayoría de las personas con pérdida debida a obstrucción o anomalía en el transporte que afecta las regiones nasal y paranasal (p. ej., rinitis alérgica, poliposis, neoplasias intranasales, desviaciones nasales), muchas veces es provechosa la intervención médica o quirúrgica, o ambas. Los tratamientos antimicóticos y antibióticos pueden revertir los problemas gustativos consecutivos a candidiasis u otras infecciones bucales. El lavado bucal con clorohexidina mitiga algunas disgeusias saladas o amargas, tal vez por su potente carga positiva. La xerostomía es un problema presente por el empleo de muchos medicamentos y trastornos; la saliva artificial o los tratamientos orales con pilocarpina pueden ser beneficiosos. Otros métodos para mejorar el flujo salival incluyen la prescripción de mentas, pastillas o goma de mascar sin azúcar. Los intensificadores de sabor (p. ej., glutamato monosódico) pueden optimizar la palatabilidad de los alimentos, pero hay que evitar el uso excesivo de ingredientes que contienen sodio o azúcar, sobre todo si el paciente tiene hipertensión o diabetes. Los fármacos que producen distorsión gustativa deben suspenderse y sustituirse por otros tipos de medicamentos o tratamientos. Como se mencionó ya, los fármacos causan trastornos gustativos mucho más a menudo que olfatorios. Muchos efec-

Biblioteca Médica Virtual

tos farmacológicos son duraderos y no se revierten con su interrupción por un periodo corto.

Un estudio reciente de intervención quirúrgica sinusal endoscópica en pacientes con rinosinusitis crónica e hiposmia reveló que los pacientes con disfunción olfatoria antes de la cirugía tuvieron una mejoría más notable y sostenida en comparación con individuos con disfunción olfatoria más leve antes de la intervención. En caso de trastornos inflamatorios intranasales y sinusales, como los observados en la alergia, las virosis y los traumatismos, quizá sea útil la administración de glucocorticoides intranasales o sistémicos. Un esquema frecuente es un ciclo corto de prednisona por VO. La aplicación intranasal, según se observó, era menos eficaz, en términos generales, que la sistémica; sin embargo, no se analizaron los efectos de diferentes técnicas de aplicación nasal; por ejemplo, los glucocorticoides intranasales son más eficaces si se aplican en la posición de Moffett (la cabeza en posición inversa, como la adoptada en el borde de la cama, con el puente de la nariz en sentido perpendicular al suelo). Después de un traumatismo craneoencefálico, un ciclo inicial de glucocorticoides puede ayudar a reducir el edema local y el posible depósito nocivo de tejido cicatrizal alrededor de los hilos olfatorios en la lámina cribiforme.

Los tratamientos son limitados para los pacientes con pérdida quimiosensitiva o lesión primaria en las vías nerviosas. No obstante, puede haber recuperación espontánea. En un estudio de vigilancia ulterior en 542 pacientes que se presentaron con hiposmia por diversas causas se identificó una mejoría moderada luego de un promedio de cuatro años en casi 50% de los participantes. Sin embargo, sólo 11% de los individuos anósmicos y 23% de los hipósmicos recuperaron la función normal para su edad. Resulta interesante que el mejor factor predictivo del pronóstico no fue la causa, sino la magnitud de la disfunción al momento de la presentación. Otros factores predictivos comprendieron edad del paciente y tiempo entre el inicio de la disfunción y las pruebas iniciales.

Algunos estudios han señalado que las personas con hiposmia pueden beneficiarse de la inspiración repetida de olores en el transcurso de semanas o meses. El ejemplo común es el de la captación de olores como eucaliptol, citronela, eugenol y alcohol feniletílico antes de acostarse y justo después de levantarse por la mañana. La sustentación de esta medida proviene de estudios en animales que demuestran que la exposición prolongada a olores puede inducir la actividad nerviosa en el bulbo olfatorio. Son escasas las pruebas de que el ácido α-lipoico (400 mg/día), un cofactor esencial de muchos complejos enzimáticos con posibles efectos antioxidantes, pueda ser beneficioso para atenuar la hiposmia después de infecciones por virus en la zona superior del aparato respiratorio. Pese a ello, se necesitan estudios doble ciego para confirmar dicha observación. También se ha sugerido que este ácido es útil en algunos casos de hipogeusia y el síndrome de boca ardorosa.

El uso de zinc y vitamina A en el tratamiento de los trastornos olfatorios es motivo de controversia; no se obtiene mucho beneficio además de reponer las deficiencias ya establecidas. Sin embargo, el zinc mejora la función gustativa necesaria causada por deficiencias hepáticas y los retinoides (derivados bioactivos de la vitamina A) tienen una función esencial en la semivida de las neuronas olfatorias. Un protocolo en el que se infundió zinc con los fármacos para quimioterapia sugirió un posible efecto protector contra la aparición de daño gustativo. Las enfermedades del tubo digestivo no sólo influyen en la función quimiorreceptora, sino también en ocasiones en la absorción de la vitamina B_{12}. Esto puede causar una deficiencia relativa de dicha vitamina, lo cual contribuye en teoría al trastorno de los nervios olfatorios. En las publicaciones de medicina alternativa hay informes de que la vitamina B_2 (riboflavina) y los complementos de magnesio ayudan al tratamiento de la migraña tal vez relacionada con la disfunción olfatoria. La hipovitaminosis D constituye un cofactor de la toxicidad mucocutánea inducida por quimioterápicos y la disgeusia, y por ello la adición de 1 000-2 000 unidades de vitamina D_3 al día puede ser beneficiosa en algunas personas con molestias del olfato y el gusto durante o después de la quimioterapia.

Se ha comunicado que diversos medicamentos se han utilizado con buenos resultados para mejorar los síntomas olfatorios, aunque casi nunca se cuenta con pruebas científicas de peso respecto de su eficacia. La notificación de que la teofilina mejoró la función del olfato no fue comparativa y no tomó en consideración el hecho de que, sin tratamiento, también se produce cierta mejoría significativa; por tal razón, el porcentaje de personas que reaccionaron fue casi el mismo (en promedio 50%) que el observado por otros para demostrar la mejoría espontánea en un periodo similar. Se han prescrito antiepilépticos y algunos antidepresivos (como la amitriptilina) para tratar disosmias y distorsiones del olfato, en particular después de traumatismo craneoencefálico. Como dato irónico, la amitriptilina también figura en la lista de fármacos que pueden distorsionar al final la función del olfato y el gusto, tal vez por sus efectos anticolinérgicos. Los datos de un estudio reciente sugieren que el donepezil, un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción central en la enfermedad de Alzheimer, logró mejoría en los índices de identificación de olores, lo cual se relacionó con las impresiones clínicas globales de cambio en las cuantificaciones de intensidad de la demencia.

Tratamientos alternativos como la acupuntura, la meditación, la terapéutica cognitiva-conductual y el yoga auxilian a los pacientes para superar experiencias incómodas vinculadas con las alteraciones quimiosensitivas y el síndrome de dolor bucal, y a enfrentar los factores de tensión psicosocial que intervienen en la deficiencia. Como dato adicional, también es importante modificar la alimentación y los hábitos del consumo de alimentos. Es posible optimizar la experiencia alimentaria global en un paciente al intensificar otras experiencias sensitivas propias del consumo de un alimento, como su textura, aroma, temperatura y color. En algunos casos se puede agregar a los alimentos un intensificador del sabor como el glutamato monosódico para mejorar la sensación de sabor y estimular la ingestión.

Procedimientos de extrema importancia son la higiene adecuada de la boca y las vías nasales y los cuidados odontológicos corrientes para proteger a los pacientes de trastornos de la boca y las vías nasales que acaban por causar alteraciones quimiosensitivas. Es importante recomendar a la persona que no "compense en exceso" su deficiencia gustativa al agregar demasiada azúcar o sal de mesa. La interrupción del hábito de fumar y la del tabaco masticado es esencial en el tratamiento de cualquier sujeto con alteraciones del olfato, el gusto o ambos y es necesario insistir en tal situación.

Un elemento importante del tratamiento y que muchas veces se pasa por alto se deriva de las pruebas quimiosensitivas mismas. La confirmación o la falta de confirmación de la pérdida son provechosas para los pacientes, quienes llegan a considerarse "locos" ante la falta de apoyo de sus familiares y médicos. En los casos con pérdida menor puede notificarse a los pacientes la probabilidad de un pronóstico más positivo. Un hecho importante es que la prueba cuantitativa pone al problema en una perspectiva general. Por tanto, con frecuencia resulta terapéutico que un individuo de edad avanzada sepa que, si bien su función olfatoria se encuentra atenuada, aún es mejor que la del promedio de su grupo de edad. Sin pruebas, a muchas de estas personas se les dice que el problema sólo es efecto del envejecimiento, sin posibilidad de hacer nada, lo cual en algunos casos conduce a la depresión y la pérdida de autoestima.

LECTURAS ADICIONALES

Devanand DP *et al.*: Olfactory identification deficits are associated with increased mortality in a multiethnic urban community. Ann Neurol 78: 401, 2015.

Doty RL: Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. Neurobiol Dis 46:527, 2012.

Doty RL: Neurotoxic exposure and alterations in olfaction and gustation. Handbook Clin Neurol 131:299, 2015.

Doty RL (ed): *Handbook of Olfaction and Gustation*, 3rd ed. Hoboken, Wiley-Liss, 2015.

Doty RL *et al.*: Influences of hormone replacement therapy on olfactory and cognitive function in the menopause. Neurobiol Aging 36:2053, 2015.

Doty RL *et al.*: Taste function in early stage treated and untreated Parkinson's disease. J Neurol 262:547, 2015.

Kohli P *et al.*: The association between olfaction and depression: A systematic review. Chem Senses 41:479, 2016.

Liu G *et al.*: Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide sample of the US population: A cross-sectional study. BMJ Open 6:e013246, 2016.

London B *et al.*: Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. Ann Neurol 63:159, 2008.

Pekala K *et al.*: Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: A systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol 6:299, 2016.

Perricone C *et al.*: Smell and autoimmunity: A comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 45:87, 2013.

Biblioteca Médica Virtual

30 Trastornos de la audición

Anil K. Lalwani

La hipoacusia es uno de los trastornos sensitivos más frecuentes en los seres humanos que puede presentarse a cualquier edad. Casi 10% de la población adulta tiene alguna hipoacusia y un tercio de los sujetos >65 años tiene una pérdida suficiente para requerir un auxiliar auditivo.

FISIOLOGÍA DE LA AUDICIÓN

La función del oído externo y medio es amplificar el sonido para facilitar la conversión de la energía mecánica de la onda sonora en una señal eléctrica en las células ciliadas del oído interno, un proceso llamado mecanotransducción **(fig. 30-1)**. Las ondas sonoras entran al conducto auditivo externo y mueven la membrana timpánica, la que a su vez mueve al martillo, al yunque y al estribo del oído medio. El movimiento de la base del estribo produce cambios de presión en el oído interno lleno con líquido e induce una onda que se desplaza en la membrana basal de la cóclea. La membrana timpánica y la cadena de huesecillos del oído medio sirven como un mecanismo de ajuste de la impedancia, que mejora la eficiencia de la transferencia energética del aire al oído interno lleno de líquido. En su ausencia, casi 99.9% de la energía acústica se reflejaría y, por tanto, no se escucharía. En su lugar, la membrana timpánica y los huesecillos amplifican la energía acústica casi 200 veces antes de su llegada al oído interno.

Dentro de la cóclea del oído interno existen dos tipos de células ciliadas que ayudan a la audición: internas y externas. Las células ciliadas internas y externas del órgano de Corti tienen patrones distintos de inervación, pero ambas son mecanorreceptoras; detectan la energía mecánica de la señal acústica y ayudan a convertirla en una señal eléctrica que viaja por el nervio auditivo. La inervación aferente se relaciona sobre todo con las células ciliadas internas y la inervación eferente con las externas. Las células ciliadas externas son más numerosas que las externas en proporción de casi 6:1 (20 000 en comparación con 3 500). La motilidad de las células ciliadas externas altera la micromecánica de las células ciliadas internas, lo que crea un amplificador coclear; esto explica la delicada sensibilidad y la selectividad de frecuencia que tiene la cóclea.

Los estereocilios de las células ciliadas del órgano de Corti, que descansan sobre la membrana basal, están en contacto con la membrana tectorial y se deforman por la onda que se desplaza. Esta deformación alarga las conexiones filamentosas pequeñas (conexión superior) entre los estereocilios, provocando que se abran los conductos iónicos con entrada de potasio, despolarización de las células ciliadas y la neurotransmisión ulterior. Se determina un punto de desplazamiento máximo en la membrana basilar por la frecuencia del tono estimulante. Los tonos de alta frecuencia causan un desplazamiento máximo de la membrana basilar cerca de la base coclear, mientras que para los sonidos de baja frecuencia el punto de desplazamiento máximo está hacia el vértice de la cóclea.

A partir de la cóclea, la especificidad de frecuencia se mantiene en cada punto de la vía auditiva central: núcleos cocleares dorsal y ventral, cuerpo trapezoide, complejo olivar superior, lemnisco lateral, colículo inferior, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva. Con las frecuencias bajas, las fibras nerviosas auditivas individuales pueden responder en forma más o menos sincrónica con el tono estimulante. Con las frecuencias más altas se produce un bloqueo por fase, por lo que las neuronas alternan en la respuesta a fases particulares del ciclo de la onda sonora. La intensidad está codificada por la cantidad de actividad neural en las neuronas individuales, el número de neuronas que activa y las neuronas específicas que se estimulan.

Hay indicios de que los oídos derecho e izquierdo, así como el sistema nervioso central, pueden procesar de manera asimétrica el habla. En términos generales, un sonido es transformado simétricamente desde el sistema auditivo periférico al central. Sin embargo, se conoce una "ventaja del oído derecho" en tareas de percepción dicótica (escucha), en las cuales se pide a los sujetos que señalen los sonidos correspondientes presentados a cada oído. En muchas personas también existe una ventaja perceptiva del oído derecho para sílabas de consonantes-vocales, consonantes terminales y palabras. En forma similar, en tanto que la transformación auditiva central respecto a sonidos es simétrica, en gran parte con mínima especialización lateral, la transformación del habla es lateralizada. Se advierte especialización de la corteza auditiva izquierda para el reconocimiento y la generación del habla y del hemisferio derecho para los aspectos emocionales y tonales del mismo fenómeno. Se observó predominio del hemisferio izquierdo para el habla en 95 a 98% de personas diestras y en 70 a 80% de las zurdas.

TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL OÍDO

La hipoacusia puede ser resultado de trastornos en el pabellón auricular, conducto auditivo externo, oído medio, oído interno o vías auditivas centrales **(fig. 30-2)**. En general, las lesiones de la oreja, conducto auditivo externo u oído medio que impiden la transmisión del sonido del ambiente externo al oído interno causan hipoacusia de conducción, mientras que las lesiones que afectan la mecanotransducción en el oído interno o la transmisión de la señal eléctrica por el octavo par craneal hacia el cerebro causan hipoacusia neurosensitiva.

Hipoacusia de conducción El oído externo, el conducto auditivo externo y el oído medio están diseñados para captar y amplificar el sonido y transferir de manera eficiente la energía mecánica de la onda sonora a la cóclea llena de líquido. Los factores que obstruyen la transmisión del sonido o sirven para amortiguar la energía acústica producen hipoacusia de conducción. Ésta puede ser resultado de la obstrucción del conducto auditivo externo con cerumen, detritos y cuerpos extraños; inflamación del recubrimiento del conducto; atresia o neoplasias del conducto; perforaciones de la membrana timpánica; interrupción de la cadena de huesecillos, como ocurre en la necrosis de la apófisis larga del yunque por traumatismo o infección; otoesclerosis o presencia de líquido, cicatrización o neoplasias en el oído medio. En contadas ocasiones, la hipoacusia de conducción

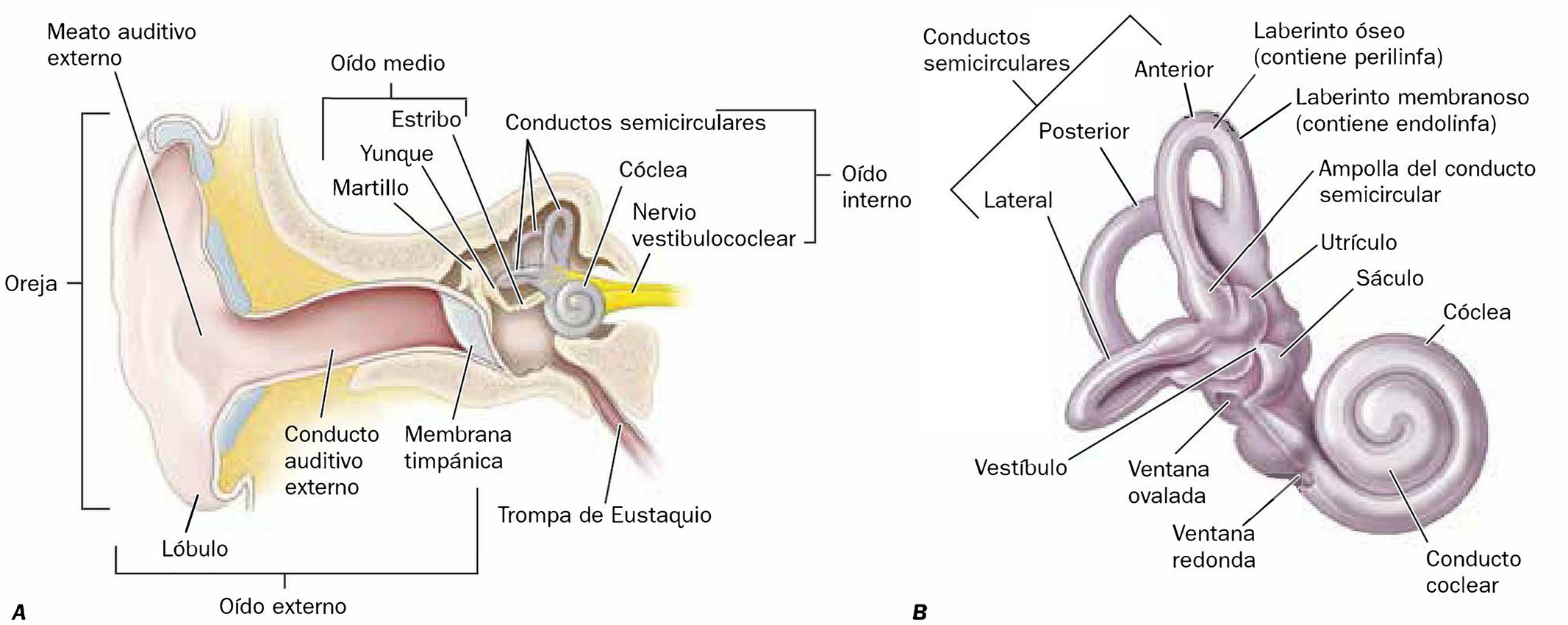


FIGURA 30-1 Anatomía del oído. ***A.*** Dibujo de un corte coronal modificado a través del oído externo y el hueso temporal que muestra las estructuras del oído medio y el oído interno. ***B.*** Dibujo más amplificado del oído interno.

Biblioteca Médica Virtual

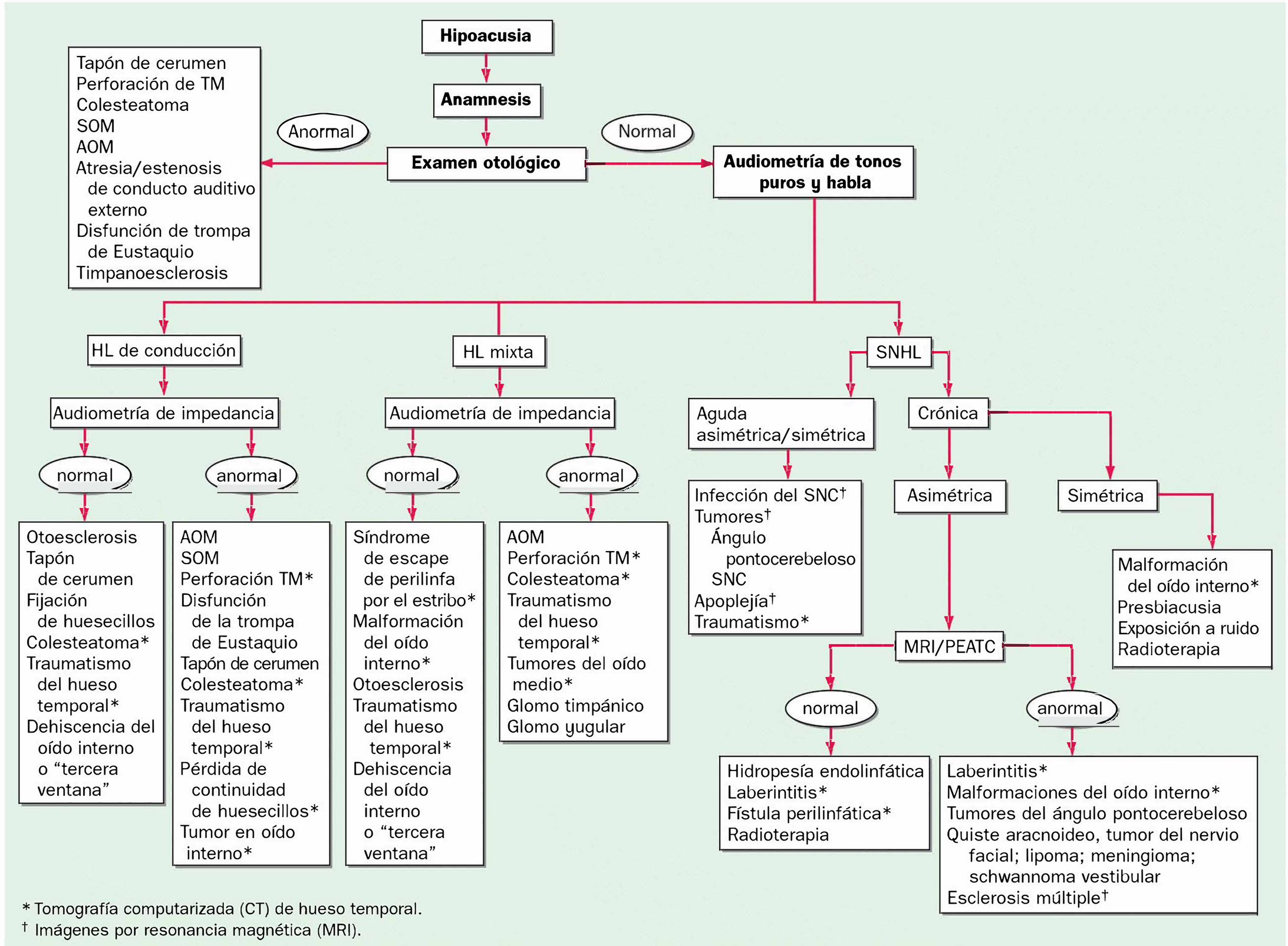


FIGURA 30-2 Algoritmo para la valoración de la hipoacusia. AOM, otitis media aguda; PEATC, potencial evocado de tallo cerebral; SNC, sistema nervioso central; HL, hipoacusia; SNHL, hipoacusia neurosensitiva; SOM, otitis media serosa; TM, membrana timpánica; *, TC del hueso temporal; †, imagen por resonancia magnética (MRI).

es consecuencia de malformaciones o anomalías del oído interno, por ejemplo, la dehiscencia del conducto semicircular superior, la displasia del conducto semicircular externo, la partición incompleta del oído interno y un gran acueducto vestibular.

La disfunción de la trompa de Eustaquio es muy frecuente en adultos y los predispone a la otitis media aguda (AOM, *acute otitis media*) u otitis media serosa (SOM, *serous otitis media*). Un traumatismo, la AOM o la otitis media crónica son los factores causantes usuales de la perforación timpánica. Aunque las perforaciones pequeñas a menudo curan en forma espontánea, los defectos mayores casi siempre requieren intervención quirúrgica. La timpanoplastia es muy efectiva (>90%) para la reparación de perforaciones de la membrana timpánica. Por lo general, la otoscopia es suficiente para diagnosticar AOM, SMO, otitis media crónica, tapón de cerumen, perforación de la membrana timpánica y disfunción de la trompa de Eustaquio. La timpanometría ayuda a confirmar la sospecha clínica de estos trastornos.

El *colesteatoma*, un tumor benigno compuesto de epitelio plano estratificado en el oído medio o la mastoides, es frecuente en los adultos. Es una lesión de crecimiento lento que destruye el hueso y el tejido normal del oído. Algunas teorías sobre su patogenia comprenden el desplazamiento traumático e invasión del epitelio escamoso a través de una bolsa de retracción de la membrana timpánica, la implantación de tejido escamoso en el oído medio a través de una perforación o cirugía y la metaplasia que sigue a una infección e irritación crónicas. La secreción ótica crónica que no responde al tratamiento antibiótico adecuado debe generar sospecha de un colesteatoma. En la exploración a menudo existe una perforación de la membrana timpánica llena con detrito epidermoide blanco caseoso. La presencia de un pólipo aural ocultando la membrana timpánica es altamente sugestiva de un colesteatoma de fondo. Es frecuente la hipoacusia de conducción secundaria a la erosión de los huesecillos. La destrucción ósea que se observa en la tomografía computarizada (CT) del hueso temporal también es altamente sugestiva de un colesteatoma. Es necesario operar para eliminar esta lesión destructiva y reconstruir los huesecillos.

La hipoacusia de conducción con hallazgos normales en el conducto auditivo externo y membrana timpánica intacta sugiere patología de los huesecillos o presencia de una "tercera ventana" en el oído interno (véase más adelante). La fijación del estribo por *otoesclerosis* es una causa frecuente de hipoacusia de conducción a frecuencias bajas. Ocurre por igual en varones y mujeres y se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta; en algunos casos es una manifestación de osteogénesis imperfecta. El daño auditivo casi siempre se presenta entre el final de la adolescencia y el quinto decenio de edad. En las mujeres, el proceso otoesclerótico se acelera durante el embarazo y con frecuencia la hipoacusia se nota por primera vez en ese periodo. Un auxiliar auditivo o un procedimiento quirúrgico ambulatorio sencillo (estapedectomía) permite la rehabilitación auditiva adecuada. La extensión de la otoesclerosis más allá de la placa del estribo hasta afectar la cóclea (otoesclerosis coclear) puede causar hipoacusia mixta o sensitivoneural. Se desconoce cuál sea la utilidad del tratamiento con flúor para prevenir la hipoacusia por otoesclerosis.

Los trastornos que conducen a la formación de una "tercera ventana" patológica en el oído interno pueden acompañarse de hipoacusia de conducción. En condiciones normales, existen dos aberturas o ventanas, que conectan el oído interno con el medio y sirven como conductos para la transmisión del sonido; son la ventana oval y la ventana redonda. Se forma una tercera ventana donde se erosiona el hueso ótico duro que rodea al oído interno; la dispersión de la energía acústica por la tercera ventana es la causa de la "hipoacusia de conducción del oído interno". El síndrome de dehiscencia del conducto semicircular superior secundario a la erosión del hueso ótico sobre el conducto semicircular superior puede manifestarse con hipoacusia de conducción que simula otoesclerosis. Un síntoma frecuente es el vértigo inducido por sonidos fuertes (fenómeno de Tullio), por maniobras de Valsalva que cambian la presión del oído medio

Biblioteca Médica Virtual

o con la aplicación de presión positiva en el trago (el cartílago anterior al meato auditivo externo). Los pacientes con este síndrome también se quejan de sensación de plenitud auricular, acúfenos pulsátiles y la posibilidad de escuchar los movimientos oculares y cervicales. Un bulbo yugular grande o un divertículo en el bulbo yugular puede crear una "tercera ventana" por erosión hacia el acueducto vestibular o el conducto semicircular posterior; los síntomas son semejantes a los del síndrome de dehiscencia del conducto semicircular superior. La presencia de un umbral bajo de activación en la prueba de potenciales evocados vestibulares (prueba VEMP, véase más adelante) y la erosión del oído interno en la CT son diagnósticas. El vértigo y mareo resistentes al tratamiento muchas veces desaparecen con la reparación quirúrgica de la dehiscencia.

Hipoacusia neurosensitiva La hipoacusia neurosensitiva se produce por daño al aparato de mecanotransducción de la cóclea o por interrupción de la vía de conducción eléctrica desde el oído interno hasta el cerebro. Por tanto, la lesión de las células ciliadas, células de soporte, neuronas auditivas o la vía auditiva central pueden causar hipoacusia neurosensitiva. El daño a las células ciliadas del órgano de Corti puede ser resultado de ruido intenso, infecciones virales, fármacos ototóxicos (p. ej., salicilatos, quinina y sus análogos sintéticos, aminoglucósidos, diuréticos de asa como furosemida y ácido etacrínico y antineoplásicos, p. ej., cisplatino), fracturas del hueso temporal, meningitis, otoesclerosis coclear (véase antes), enfermedad de Ménière y envejecimiento. Las malformaciones congénitas del oído interno pueden ser la causa de la hipoacusia en algunos adultos. Otra causa posible es la predisposición genética, sola o en conjunto con exposiciones ambientales (véase más adelante).

La exposición al ruido intenso, ya sea en forma de estruendo breve o durante un periodo más prolongado, provoca en ocasiones hipoacusia inducida por ruido. La exposición repentina al ruido provoca cambios temporales o permanentes del umbral, dependiendo de la intensidad y duración del ruido, por lesión, por necrosis o por ambas, de las células ciliadas. Típicamente, la hipoacusia permanente se acompaña de un "nivel de ruido" con umbrales auditivos elevados a 3 000-4 000 Hz. Recientemente la exposición a los sonidos intensos se ha vinculado con "hipoacusia oculta"; oculta puesto que la audiometría habitual muestra que la audición a tonos puros es normal. Estos pacientes se quejan de no poder escuchar con claridad y les molesta el ruido de fondo. En lugar de perder células ciliadas, se cree que la hipoacusia oculta es secundaria a la pérdida de sinapsis auditivas en las células ciliadas a causa del ruido. En un mundo cada vez más ruidoso, se recomienda evitar el trauma acústico con tapones u orejeras para prevenir la hipoacusia oculta o por ruido.

La *presbiacusia* (hipoacusia relacionada con el envejecimiento) es la causa más frecuente de hipoacusia neurosensitiva en adultos. Se calcula que en Estados Unidos más de 50% de los adultos mayores de 75 años la padece y se espera que esta población se duplique en los siguientes 40 años. En las etapas iniciales se caracteriza por hipoacusia a las frecuencias altas, simétricas, de avance lento a rápido **(fig. 30-3)**. Conforme progresa, la hipoacusia afecta a todas las frecuencias. Lo más importante es que el daño auditivo se relaciona con pérdida significativa de la claridad. Disminuye la discriminación de fonemas, reclutamiento (aumento anormal de la intensidad) y hay una dificultad particular para comprender el habla en ambientes ruidosos, como un restaurante o actos sociales. La hipoacusia también se relaciona con una mayor frecuencia y velocidad de deterioro cognitivo. En los ancianos, si no se trata, la hipoacusia reduce la calidad de vida y se ha demostrado que incrementa la morbimortalidad por caídas y accidentes. Los auxiliares auditivos son útiles para aumentar la proporción entre señal y ruido mediante la amplificación de sonidos más cercanos al oyente. Aunque los auxiliares auditivos pueden amplificar los sonidos, no restauran la claridad de la audición. Por tanto, la amplificación con estos dispositivos sólo brinda una rehabilitación limitada una vez que la calificación del reconocimiento de palabras se deteriora a menos del 50%. Los implantes cocleares son el tratamiento de elección cuando los auxiliares auditivos resultan inadecuados, incluso cuando la hipoacusia es incompleta (véase más adelante).

La *enfermedad de Ménière* se caracteriza por vértigo episódico, hipoacusia neurosensitiva fluctuante, zumbidos y sensación de plenitud auricular. Es posible que durante los ataques iniciales de vértigo no haya zumbidos ni sordera, pero siempre aparecen conforme la enfermedad progresa y aumenta de intensidad durante los ataques agudos. La incidencia anual de enfermedad de Ménière es 0.5 a 7.5 por 1 000; la edad de inicio más frecuente es la quinta década, aunque puede ocurrir en adultos jóvenes o en ancianos. En el examen histológico existe distensión del sistema endolinfático (hidropesía endolinfática), lo que conduce a la degeneración de las células ciliadas vestibulares y cocleares. Esto puede ser resultado de la disfunción del saco endolinfático por infección, traumatismo, enfermedad autoinmunitaria, procesos inflamatorios o tumores; la forma idiopática constituye la categoría más grande y se denomina de manera más precisa como enfermedad de Ménière. Aunque puede observarse cualquier tipo de hipoacusia, por lo general hay daño sensorioneural unilateral de bajas frecuencias. El resultado anormal en la prueba de VEMP es útil para detectar enfermedad de Ménière en el oído contralateral sano desde el punto de vista clínico. Se debe obtener una resonancia magnética (MRI) para excluir la posibilidad de alguna patología retrococlear como un tumor del ángulo cerebelopontino o una enfermedad desmielinizante. El tratamiento se dirige al control del vértigo. La dieta baja en sal con 2 g al día es la base del tratamiento para controlar el vértigo rotatorio. Los diuréticos, un ciclo corto de glucocorticoides y la gentamicina intratimpánica pueden ser medidas adjuntas útiles en casos rebeldes. El tratamiento quirúrgico del vértigo se reserva para casos sin respuesta al tratamiento; incluye descompresión del saco endolinfático, laberintectomía y sección del nervio vestibular. Tanto la laberintectomía como la sección del nervio vestibular eliminan el vértigo rotatorio en >90% de los casos. Desafortunadamente no hay un tratamiento efectivo para la hipoacusia, el zumbido o la sensación de plenitud auricular de esta enfermedad.

La hipoacusia neurosensitiva también puede ser resultado de cualquier enfermedad neoplásica, vascular, desmielinizante, infecciosa o degenerativa o de un traumatismo que afecte las vías auditivas centrales. Por lo general, la disminución en la claridad de la audición y la comprensión del habla es mucho mayor que la pérdida de la capacidad para oír un tono puro. La prueba auditiva es congruente con una neuropatía auditiva; son típicas las emisiones otoacústicas normales (OAE, *otoacoustic emissions*) con respuesta auditiva anormal en el tallo encefálico (ABR, *auditory brainstem response*) (véase más adelante). La hipoacusia puede acompañar a las neuropatías sensoriomotoras hereditarias y a los trastornos hereditarios de la mielina. Los tumores del ángulo pontocerebeloso, como el schwannoma y el meningioma vestibulares **(cap. 86)**, casi siempre se presentan con hipoacusia neurosensitiva asimétrica con mayor deterioro de la comprensión del habla que de la audición de tonos puros. La esclerosis múltiple **(cap. 436)** puede presentarse con hipoacusia aguda unilateral o bilateral; por lo general, la prueba de tonos puros se mantiene relativamente estable en tanto la comprensión del habla fluctúa. El infarto aislado del laberinto puede presentarse con pérdida aguda de la audición y vértigo por un accidente vascular cerebral que afecta la circulación posterior, casi siempre la arteria cerebelosa inferior anterior; también puede ser un signo que anuncia un infarto catastrófico inminente de la arteria basilar **(cap. 419)**. Otra causa que se debe descartar en la valoración de la hipoacusia neurosensitiva es el VIH **(cap. 197)**, que origina patología del sistema auditivo tanto central como periférico.

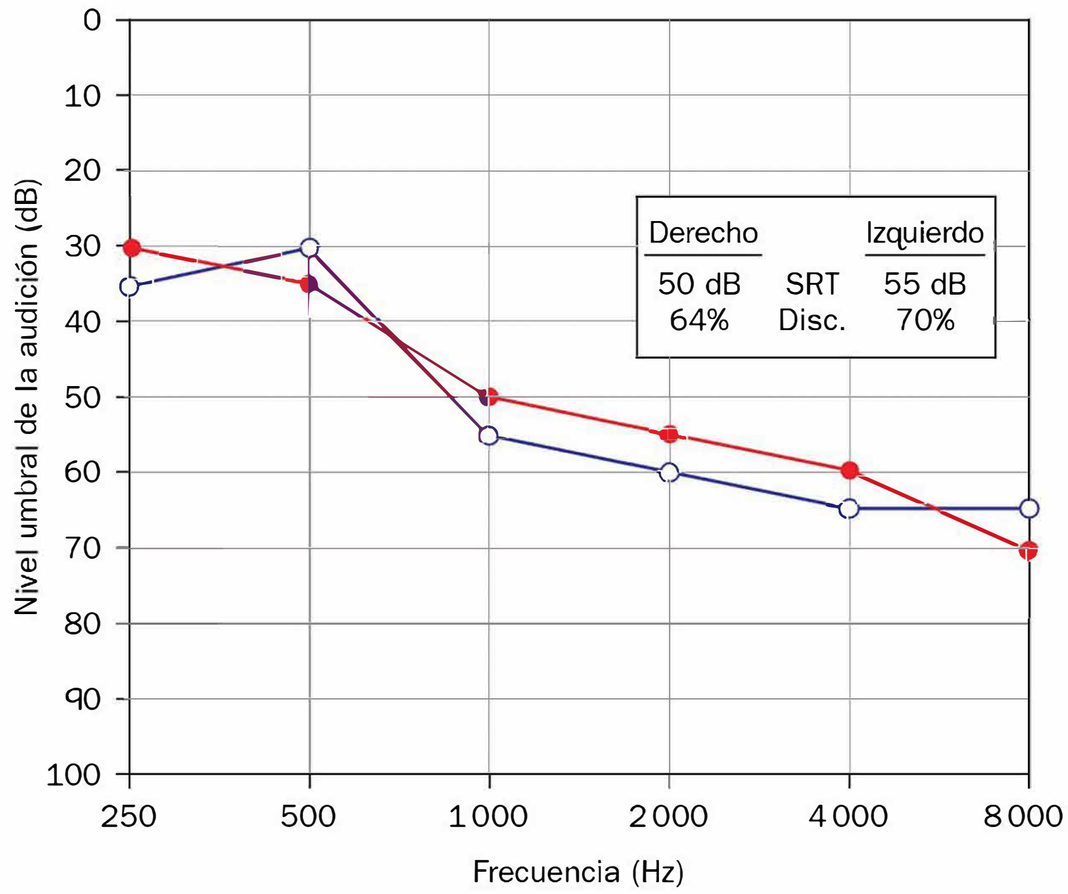


FIGURA 30-3 Presbiacusia o hipoacusia senil. El audiograma muestra una hipoacusia neurosensorial moderada a intensa con gráfico en declive, típica de la presbiacusia. La pérdida de la audición de frecuencias altas se acompaña de una menor puntuación de la discriminación del habla; en consecuencia, los pacientes se quejan de poca claridad de la captación sonora, especialmente en un entorno ruidoso. SRT, umbral de recepción del habla.

Biblioteca Médica Virtual

El hallazgo en la hipoacusia de conducción y sensitiva combinada se conoce como *hipoacusia mixta*. Se debe a trastornos en el oído medio y el oído interno, como ocurre en la otoesclerosis que afecta los huesecillos y la cóclea; traumatismo encefálico; otitis media crónica; colesteatoma; tumores del oído medio, y algunas malformaciones del oído interno.

El *traumatismo* que produce fracturas del hueso temporal puede causar hipoacusia de conducción, neurosensitiva o mixta. Si la fractura no afecta al oído interno, es posible que sólo haya hipoacusia de conducción por la rotura de la membrana timpánica o la interrupción de la cadena de huesecillos. Estos problemas pueden corregirse con cirugía. Las fracturas del hueso temporal que afectan el oído interno causan hipoacusia profunda y vértigo intenso. Puede haber una fístula perilinfática relacionada con escape del líquido del oído interno hacia el oído medio y requiere reparación quirúrgica. No es infrecuente que haya una lesión acompañante del nervio facial. La tomografía computarizada (CT) es la modalidad más adecuada para valorar la fractura del hueso temporal traumatizado, valorar el conducto auditivo, confirmar la integridad de la cadena de huesecillos y valorar la afectación del oído interno. Las fugas de líquido cefalorraquídeo (LCR) que acompañan a las fracturas del hueso temporal casi siempre ceden en forma espontánea; el valor de los antibióticos profilácticos es incierto.

El *zumbido de oídos* (acúfenos) se define como la percepción de un sonido cuando éste no existe en el ambiente. Puede tener calidad de zumbido, rugido o campanilleo y ser pulsátil (sincrónico con el latido cardiaco). A menudo se acompaña de hipoacusia de conducción o sensorioneural. Su fisiopatología no se comprende bien; por lo general su causa se establece mediante la identificación de la etiología de la hipoacusia relacionada. Los acúfenos pueden ser el primer síntoma de un trastorno grave, como un schwannoma vestibular. Los acúfenos pulsátiles obligan a examinar al sistema vascular de la cabeza para excluir la posibilidad de algún tumor vascular como gliomas yugulares, aneurismas, fístulas arteriovenosas durales y lesiones arterioescleróticas arteriales; también acompañan en ocasiones a SOM, dehiscencia del conducto semicircular superior y dehiscencia del oído interno. Por lo general se relaciona con cierta anomalía del bulbo yugular, como un bulbo yugular grande o divertículo del bulbo yugular.

CAUSAS GENÉTICAS DE LA HIPOACUSIA

Se considera que más de la mitad de los casos con daño auditivo en niños es hereditaria; el trastorno auditivo hereditario (HHI, *hereditary hearing impairment*) también puede manifestarse en edades más avanzadas; puede clasificarse tanto como no sindrómico, cuando la hipoacusia es la única manifestación clínica o sindrómico, si el defecto auditivo se acompaña de anomalías en otros sistemas orgánicos. Casi dos tercios de los HHI son no sindrómicos y el tercio restante forma parte de algún síndrome. Entre 70 y 80% de los HHI no sindrómicos se heredan en forma autosómica recesiva y se designan DFNB (*deafness neurosensory autosomal recessive*); otro 15 a 20% se transmiten en forma autosómica dominante (DFNA, *deafness autosomal dominant*). Menos del 5% se relaciona con X o se hereda por línea materna través de las mitocondrias.

Se ha hecho la cartografía de más de 150 *locus* que albergan genes para HHI no sindrómico y los *locus* recesivos superan en número a los dominantes **(cuadro 30-1)**. Los genes de la audición caen en las categorías de proteínas estructurales (*MYH9*, *MYO7A*, *MYO15*, *TECTA*, *DIAPH1*), factores de trascripción (POU3F4, POR4F3), conductos iónicos (*KCNQ4*, *SLC26A4*) y proteínas de la unión comunicante (*GJB2*, *GJB3*, *GJB6*). Varios de estos genes, incluidos *GJB2*, *TECTA* y *TMC1*, producen formas dominantes y recesivas autosómicas de HHI no sindrómico. En general, la hipoacusia relacionada con los genes dominantes comienza en la adolescencia o edad adulta y su gravedad es variable, mientras que la hipoacusia heredada en forma recesiva es congénita y profunda. La conexina 26, producto del gen *GJB2*, tiene importancia particular porque causa casi 20% de todos los casos de sordera infantil; la mitad de los casos de sordera genética en niños se relaciona con *GJB2*. Dos mutaciones con cambio de marco, 35delG y 167delT, causan más de 50% de los casos; sin embargo, la detección de estas dos mutaciones solas es insuficiente, es necesaria la secuenciación del gen completo para diagnosticar la sordera recesiva relacionada con *GJBV2*. La mutación 167delT tiene alta prevalencia entre los judíos asquenazíes; casi 1 de cada 1 765 individuos de esa población son homocigóticos y están afectados. La hipoacusia también es variable entre los miembros de la misma familia, lo que sugiere que otros genes o factores influyen en el fenotipo auditivo. Una sola mutación en *GJB2* combinada con una sola mutación en *GJB6* (conexina 30) provoca también hipoacusia y constituye un ejemplo de herencia digénica para sordera.

Además de GJB2, varios otros genes no sindrómicos se relacionan con hipoacusia que avanza con la edad. La contribución de la genética a la presbiacusia también se comprende mejor. Es factible que la sensibilidad a la ototoxicidad por aminoglucósidos se transmita por vía materna a través de una mutación mitocondrial. La susceptibilidad a la hipoacusia inducida por ruido también podría tener causas genéticas.

Existen más de 400 formas sindrómicas de hipoacusia. Incluyen el síndrome de Usher (retinitis pigmentosa e hipoacusia), síndrome de Waardenburg (anomalía pigmentaria e hipoacusia), síndrome de Pendred (defecto en la organificación tiroidea e hipoacusia), síndrome de Alport (nefropatía e hipoacusia), síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (intervalo QT prolongado e hipoacusia), neurofibromatosis tipo 2 (schwannoma acústico bilateral) y trastornos mitocondriales (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejía [MELAS]; epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas [MERRF]; oftalmoplejía externa progresiva [PEO]) **(cuadro 30-2)**.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastornos del sentido de la audición

El objetivo de la valoración de un paciente con síntomas aditivos es determinar 1) la naturaleza del daño auditivo (conductivo, sensorial o mixto), 2) la gravedad del daño (leve, moderado, grave, profundo), 3) la anatomía del daño (oído externo, oído medio, oído interno o vía auditiva central) y 4) la causa. Se deben buscar signos y síntomas vinculados con hipoacusia **(cuadro 30-3)**. La anamnesis se enfoca a las características de la hipoacusia, incluida la duración de ésta, la afectación unilateral o bilateral, forma de inicio (súbita o insidiosa) y velocidad de progresión (rápida o lenta). Hay que identificar síntomas de acúfenos, vértigo, pérdida del equilibrio, sensación de plenitud auricular, otorrea, cefalea, disfunción del nervio facial y parestesias en cabeza y cuello. También puede ser importante la información sobre traumatismo encefálico, exposición a toxinas, exposición a ruido laboral o recreativo y antecedente familiar de hipoacusia. La hipoacusia unilateral repentina, con o sin acúfenos, representa muchas veces una infección viral del oído interno, un schwannoma vestibular o una apoplejía. Los pacientes con hipoacusia unilateral (sensorial o conductiva) casi siempre se quejan de merma auditiva, localización deficiente de sonidos y dificultad para escuchar con claridad cuando hay ruido de fondo. La progresión gradual del defecto auditivo es frecuente en la otoesclerosis, hipoacusia inducida por ruido, schwannoma vestibular o enfermedad de Ménière. Los schwannomas vestibulares pequeños casi siempre se presentan con daño auditivo asimétrico, acúfenos y pérdida del equilibrio (rara vez vértigo); los tumores grandes pueden acompañarse de neuropatía craneal, sobre todo de los nervios trigémino o facial. Además de la hipoacusia, la enfermedad de Ménière puede acompañarse de vértigo episódico, acúfenos y sensación de plenitud auricular. Las causas más probables de la hipoacusia con otorrea son otitis media crónica o un colesteatoma.

La exploración debe incluir al pabellón auricular, conducto auditivo externo y membrana timpánica. El conducto auditivo externo de los ancianos a menudo es frágil y está seco; es preferible limpiar el cerumen con un equipo de succión montado en la pared o con asas para cerumen y evitar la irrigación. En el examen del tímpano, la topografía de la membrana es más importante que la presencia o ausencia del reflejo luminoso. Además de la *porción tensa* (dos tercios inferiores de la membrana timpánica), también se debe examinar la *porción flácida* (tercio superior de la membrana timpánica) encima de la apófisis corta del martillo en busca de pliegues de retracción que indican disfunción crónica de la trompa de Eustaquio o colestatoma. La insuflación del conducto auditivo es necesaria para valorar la movilidad y distensibilidad de la membrana timpánica. Está indicada la inspección cuidadosa de la nariz, rinofaringe y vías respiratorias altas. Ante un derrame seroso unilateral u otalgia inexplicable se debe examinar con fibra óptica la nasofaringe y laringe para excluir la posibilidad de una neoplasia. Deben valorarse los pares craneales, con atención especial a los nervios facial y trigémino, que a menudo se afectan por tumores en el ángulo pontocerebeloso.

La hipoacusia se detecta con las pruebas de Rinne y de Weber, realizadas con un diapasón de 512 Hz, para diferenciar las pérdidas conductivas respecto de las sensorioneurales y para confirmar los hallazgos de la valoración audiológica. La prueba de Rinne compara la capacidad

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 30-1 Genes que intervienen en las deficiencias auditivas hereditarias

DESIGNACIÓN	GEN	FUNCIÓN
Autosómico dominante		
	CRYM	Proteína transportadora de hormonas tiroideas
DFNA1	*DIAPH1*	Proteína del citoesqueleto
DFNA2A	*KCNQ4*	Conducto de potasio
DFNA2B	*GJB3 (Cx31)*	Unión comunicante
DFNA3A	*GJB2 (Cx26)*	Unión comunicante
DFNA3B	*GJB6 (Cx30)*	Unión comunicante
DFNA4	*MYH14*	Miosina extramuscular de clase II
	CEACAM16	Molécula de adherencia celular
DFNA5	*DFNA5*	Desconocida
DFNA6/14/38	*WFS1*	Proteína transmembrana
DFNA8/12	*TECTA*	Proteína de membrana tectorial
DFNA9	*COCH*	Desconocida
DFNA10	*EYA4*	Gen del desarrollo
DFNA11	*MYO7A*	Proteína del citoesqueleto
DFNA13	*COL11A2*	Proteína del citoesqueleto
DFNA15	*POU4F3*	Factor de transcripción
DFNA17	*MYH9*	Proteína del citoesqueleto
DFNA20/26	*ACTG1*	Proteína del citoesqueleto
DFNA22	*MYO6*	Miosina no corriente
DFNA23	*SIX1*	Gen del desarrollo
DFNA25	*SLC17A8*	Transportador de glutamato vesicular
DFNA28	*GRHL2*	Factor de transcripción
DFNA36	*TMC1*	Proteína transmembrana
DFNA41	*P2RX2*	Receptor purinérgico
DFNA44	*CCDC50*	Efector de las señales mediadas por el factor de crecimiento epidérmico
DFNA50	*MIRN96*	MicroRNA
DFNA51	*TJP2*	Proteína de unión ocluyente
DFNA56	*TNC*	Proteína de matriz extracelular
DFNA64	*SMAC/DIABLO*	Proteína proapoptósica mitocondrial
DFNA65	*TBC1D24*	Proteína de intercambio ARF6
DFNA66	*CD164*	Sialomucina
DFNA67	*OSBPL2*	Receptor intracelular de lípidos
DFNA68	*HOMER2*	Proteína de soporte estructural estereociliar
DFNA69	*KITLG*	Ligando para el receptor KIT
DFNA70	*MCM2*	Inicio y alargamiento durante la multiplicación del DNA
DFNA71	*DMXL2*	Regulador de señales Notch
Recesivo autosómico		
DFNB1A	*GJB2 (CX26)*	Unión comunicante
DFNB1B	*GJB6 (CX30)*	Unión comunicante
DFNB2	*MYO7A*	Proteína del citoesqueleto
DFNB3	*MYO15*	Proteína del citoesqueleto
DFNB4	*PDS (SLC26A4)*	Transportador de cloruro/yoduro
DFNB6	*TMIE*	Proteína transmembrana
DFNB7/B11	*TMC1*	Proteína transmembrana
DFNB9	*OTOF*	Biodestinación de vesículas de membrana
DFNB8/10	*TMPRSS3*	Proteasa de serina transmembrana
DFNB12	*CDH23*	Proteína de adherencia intercelular
DFNB15/72/95	*GIPC3*	Dominio PDZ que contiene proteína
DFNB16	*STRC*	Proteína de estereocilios
DFNB18	*USH1C*	Desconocida
DFNB18B	*OTOG*	Proteína de membrana tentorial
DFNB21	*TECTA*	Proteína de membrana tectorial
DFNB22	*OTOA*	Fijación por gel a célula no sensorial
DFNB23	*PCDH15*	Morfogénesis y coherencia
DFNB24	*RDX*	Proteína del citoesqueleto
DFNB25	*GRXCR1*	S-Glutationilación reversible de proteínas
DFNB28	*TRIOBP*	Proteína organizadora del citoesqueleto
DFNB29	*CLDN14*	Uniones ocluyentes
DFNB30	*MYO3A*	Miosina de señalización motora híbrida
DFNB31	*WHRN*	Proteína que contiene el dominio de PDZ
DFNB35	*ESRRB*	Proteína beta del receptor de estrógeno
DFNB36	*ESPN*	Proteína de haces de actina no sensible a calcio
DFNB37	*MYO6*	Miosina no corriente
DFNB39	*HFG*	Factor de crecimiento de hepatocitos
DFNB42	*ILDR1*	Receptor que contiene el dominio similar a Ig
DFNB44	*ADCY1*	Adenilato ciclasa
DFNB48	*CIB2*	Proteínas de unión de calcio e integrina
DFNB49	*BDP1*	Subunidad de ARN polimerasa
DFNB49	*MARVELD2*	Proteína de la unión ocluyente
DFNB53	*COL11A2*	Proteína de colágeno
DFNB59	*PJVK*	Proteína de unión con Zn
DFNB60	*SLC22A4*	Prestina, proteína motora de la célula ciliada externa coclear
DFNB61	*SLC26A5*	Proteína motora
DFNB63	*LRTOMT/COMT2*	Metiltransferasa (presumible)
DFNB66	*DCDC2*	Proteína ciliar
DFNB66/67	*LHFPL5*	Proteína tetramembranaria
DFNB68	*S1PR2*	Tetraspana proteína de membrana de los esterocilios de las células ciliadas
DFNB70	*PNPT1*	Proteína de importación de ARN mitocondrial
DFNB73	*BSND*	Subunidad beta del conducto de cloruro
DFNB74	*MSRB3*	Metionina sulfóxido reductasa
DFNB76	*SYNE4*	Parte del complejo *LINC* de anclaje
DFNB77	*LOXHD1*	Proteína de estereocilios
DFNB79	*TPRN*	Desconocida
DFNB82	*GPSM2*	Modulador de señales de proteína G
DFNB84	*PTPRQ*	Familia de la proteína similar a receptor de tipo III de tirosinfosfatasa
DFNB84	*OTOGL*	Proteína similar a otogelina
DFNB86	*TBC1D24*	Proteína activadora de GTPasa
DFNB88	*ELMOD3*	Proteína activadora de GTPasa
DFNB89	*KARS*	Lisil-tRNA sintetasa
DFNB91	*SERPINB6*	Inhibidor de proteasa
DFNB93	*CABP2*	Proteína transportadora de calcio
DFNA97	*MET*	Oncogen/receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos
DFNB98	*TSPEAR*	Proteína que contiene repeticiones vinculada con la epilepsia
DFNB99	*TMEM132E*	Proteína transmembrana
DFNB101	*GRXCR2*	Mantiene los haces de estereocilios
DFNB102	*EPS8*	Receptor de factor de crecimiento epidérmico
DFNB103	*CLIC5*	Transporte del ion cloruro
DFNB105	*CDC14A*	Proteína fosfatasa que participa en la ciliogénesis de las células ciliadas
	FAM65B	Proteína asociada a la membrana de los estereocilios
	EPS8L2	Remodelación de actina en respuesta al estímulo de *EGF*
	ROR1	Receptor huérfano como receptor de tirosina cinasa

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 30-2 Genes que intervienen en las deficiencias hereditarias sindrómicas de la audición

SÍNDROME	GEN	FUNCIÓN
Síndrome de Alport	*COL4A3-5*	Proteína del citoesqueleto
Síndrome BOR	*EYA1*	Gen del desarrollo
	SIX5	Gen del desarrollo
	SIX1	Gen del desarrollo
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	*KCNQ1*	Rectificador del conducto de K^+ tardío
	KCNE1	Rectificador del conducto de K^+ tardío
Enfermedad de Norrie	*NDP*	Interacciones intercelulares
Síndrome de Pendred	*SLC26A4*	Transportador de cloruro/yoduro
	FOXI1	Activador de la transcripción de *SLC26A4*
	KCNJ10	Rectificador del conducto de K^+ interógrado
Síndrome de Treacher-Collins	*TCOF1*	Transporte nucleolar-citoplásmico
	POLR1D	Subunidad de las polimerasas I y III de RNA
	POLR1C	Subunidad de las polimerasas I y III de RNA
Síndrome de Usher	*MYO7A*	Proteína del citoesqueleto
	USH1C	Desconocida
	CDH23	Proteína de adherencia intracelular
	PCDH15	Proteína de adherencia celular
	SANS	Proteína asociada a la harmonina
	CIB2	Proteína de unión de calcio e integrina
	USH2A	Molécula de adherencia celular
	VLGR1	Receptor acoplado a proteína G
	WHRN	Proteína que contiene el dominio de PDZ
	CLRN1	Proteína de sinapsis celular
	HARS	Histidil-tRNA sintetasa
	PDZD7	Proteína que contiene el dominio PDZ
WS tipo I, III	*PAX3*	Factor de transcripción
WS tipo II	*MITF*	Factor de transcripción
	SNAI2	Factor de transcripción
WS tipo IV	*EDNRB*	Receptor B de endotelina
	EDN3	Ligando del receptor B de endotelina
	SOX10	Factor de transcripción

BOR, síndrome braquio-oto-renal; WS; síndrome de Waardenburg.

de oír mediante conducción aérea con la capacidad para oír por conducción ósea. Las ramas de un diapasón vibrante se mantienen cerca del meato auditivo externo y luego se coloca la base sobre la apófisis mastoides; para obtener un contacto directo puede colocarse sobre la dentadura. Se pide al paciente que indique si el tono es más intenso por conducción aérea o por la ósea. En caso de audición normal y con hipoacusia neurosensitiva, el tono se escucha mejor por conducción aérea que por la ósea, pero en caso de hipoacusia de conducción ≥30 dB (véase "Valoración audiológica", más adelante), el estímulo con conducción ósea se percibe como más intenso que por conducción aérea. Para la prueba de Weber, la base del diapasón vibrante se coloca sobre la cabeza, en la línea media y se pregunta al paciente si escucha el tono en ambos oídos o lo oye mejor de un lado que del otro. Cuando hay hipoacusia unilateral, el tono se percibe en el oído afectado. En caso de hipoacusia neurosensitiva unilateral, el tono se percibe en el oído no afectado. Se requiere una diferencia de 5 dB en la audición entre los dos lados para que haya lateralización.

CUADRO 30-3 Signos y síntomas sugestivos de hipoacusia

- Pregunta mucho "¿qué?"
- Escucha con menos claridad
- Dificultad para comprender las conversaciones cuando existe ruido de fondo
- La familia refiere que el individuo no oye bien
- Acúfenos
- Sube el volumen de la radio o televisión
- Sensibilidad a los ruidos
- Sensación de plenitud auricular
- Evita los ambientes sociales

VALORACIÓN DE LA AUDICIÓN EN LABORATORIO

Valoración audiológica La valoración audiológica mínima para la hipoacusia debe incluir medición de los umbrales de conducción aérea y conducción ósea de tonos puros, umbral de recepción del habla, calificación de reconocimiento de palabras, timpanometría, reflejos acústicos y descenso del reflejo acústico. Esta batería de pruebas permite hacer una valoración para detección de todo el sistema auditivo y permite determinar si está indicada una diferenciación entre una hipoacusia sensorial (coclear) de una neural (retrococlear).

La *audiometría de tonos puros* valora la agudeza para tonos puros. La prueba la aplica un audiólogo y se realiza en una cámara con atenuación de sonidos. Se emite el estímulo de tono puro mediante un audiómetro, un dispositivo electrónico que permite presentar frecuencias específicas (casi siempre entre 250 y 8 000 Hz) con intensidades determinadas. Se establecen los umbrales de conducción aérea y ósea para cada oído. Los umbrales de conducción aérea se determinan mediante la presentación del estímulo en el aire mediante audífonos. Los de conducción ósea se determinan mediante la colocación de la base de un diapasón vibrante o el oscilador de un audiómetro en contacto con la cabeza. En caso de hipoacusia se presenta un ruido de amplio espectro al oído que no se valora como *enmascaramiento*, de manera que las respuestas se basen en la percepción del oído que está a prueba.

Las respuestas se miden en decibeles. Un *audiograma* es la gráfica de la intensidad en decibeles del umbral auditivo contra la frecuencia. Un decibel (dB) equivale a 20 veces el logaritmo de la proporción entre la presión del sonido requerida para alcanzar el umbral en un paciente y la presión necesaria para alcanzar el umbral en un sujeto con audición normal. Por tanto, un cambio de 6 dB representa la duplicación de la presión del sonido y un cambio de 20 dB indica un cambio de 10 veces en la presión del sonido. La intensidad, que depende de la frecuencia, intensidad y duración del sonido, se duplica con cada aumento cercano a 10 dB en el nivel de presión del sonido. Por otra parte, el tono no tiene relación directa con la frecuencia. La percepción del sonido cambia despacio en las frecuencias bajas y altas. En los tonos medios, que son importantes para el habla humana, el tono varía más rápidamente con los cambios en la frecuencia.

La audiometría de tonos puros establece la presencia y gravedad del daño auditivo, la afectación unilateral o bilateral y el tipo de hipoacusia. Las pérdidas conductivas con un componente de masa grande, como ocurre a menudo en los derrames del oído medio, elevan los umbrales que predominan en las frecuencias altas. Las pérdidas auditivas conductivas con un componente de rigidez considerable, como en la fijación de la placa del estribo en la otoesclerosis temprana, elevan los umbrales en las frecuencias bajas. A menudo la hipoacusia de conducción afecta todas las frecuencias, lo que sugiere afectación por rigidez y por masa. En general, las pérdidas auditivas neusosensitivas, como la presbiacusia, afecta las frecuencias altas más que las bajas (fig. 30-3). Una excepción es la enfermedad de Ménière, que se acompaña de manera característica de hipoacusia neurosensitiva a frecuencias bajas (aunque cualquier frecuencia se puede alterar). La hipoacusia por ruido se acompaña de un patrón raro de déficit auditivo en el que la deficiencia es mayor a 4 000 Hz que a frecuencias más altas. Los schwannomas vestibulares por lo general afectan las frecuencias altas, pero puede encontrarse cualquier tipo de hipoacusia.

El discernimiento del habla requiere descargas neurales sincrónicas mayores de las necesarias para apreciar tonos puros. La *audiometría del habla* valora la claridad con la que una persona oye. El *umbral de recepción del habla* (SRT, *speech reception threshold*) se define como la intensidad en la que el habla se reconoce como un símbolo con significado y se obtiene mediante la presentación de palabras bisilábicas con acento igual en ambas sílabas. La intensidad en la que el paciente puede repetir en forma correcta el 50% de las palabras es el SRT. Una vez que se determina el SRT, se prueba la capacidad de discriminación o identificación de palabras mediante la presentación de palabras de una sílaba a 25 a 40 dB por arriba del SRT. Las palabras están fonéticamente balanceadas, ya que los fonemas (sonidos

Biblioteca Médica Virtual

del habla) se producen en la lista de palabras con la misma frecuencia con la que se usan en el idioma ordinario de conversación. Una persona con audición normal o con hipoacusia de conducción puede repetir en forma correcta 88 a 100% de las palabras con equilibrio fonético. Los sujetos con hipoacusia neurosensitiva tienen una pérdida variable de la discriminación. Como regla general, las lesiones neurales producen deficiencias mayores en la discriminación que las lesiones cocleares. Por ejemplo, en un paciente con hipoacusia neurosensitiva asimétrica leve, un indicio para el diagnóstico de schwannoma vestibular es la presencia de un deterioro mayor al esperado en la capacidad de discriminación. El deterioro de la capacidad de discriminación en intensidades mayores por arriba del SRT también sugiere una lesión en el VIII par craneal o de las vías auditivas centrales.

La *timpanometría* mide la impedancia del oído medio al sonido y es útil en el diagnóstico de los derrames del oído medio. Un *timpanograma* es la representación gráfica del cambio en la impedancia o distensibilidad con las variaciones en la presión en el conducto auditivo. Lo normal es que el oído medio sea más distensible con la presión atmosférica y la distensibilidad disminuye conforme la presión aumenta o disminuye (tipo A); esta pauta se observa en la audición normal o en caso de hipoacusia neurosensitiva. La distensibilidad que no cambia con fluctuación de presión sugiere derrame en el oído medio (tipo B). Con una presión negativa en el oído medio, como en la obstrucción de la trompa de Eustaquio, el punto de distensibilidad máxima se alcanza con presión negativa en el conducto auditivo (tipo C). Un timpanograma en el que no puede obtenerse un punto de distensibilidad máxima por lo general se encuentra cuando hay pérdida de continuidad de la cadena de huesecillos (tipo A_d). Se observa una reducción en el pico máximo de distensibilidad en la otoesclerosis (tipo A_s).

Durante la timpanometría, un tono intenso induce la contracción del músculo del estribo. Con la contracción de este músculo se detecta un cambio en la distensibilidad del oído medio. La presencia o ausencia de este *reflejo acústico* es importante para establecer la etiología de la hipoacusia y la localización anatómica de la parálisis del nervio facial. El reflejo acústico ayuda a diferenciar la hipoacusia de conducción causada por otoesclerosis de la causada por una "tercera ventana" en el oído interno: está ausente en la otoesclerosis y presente en la hipoacusia de conducción del oído interno. El umbral normal o elevado del reflejo acústico en un sujeto con daño auditivo sensorioneural sugiere etiología coclear. La ausencia del reflejo acústico en la hipoacusia neurosensitiva no ayuda a localizar el sitio de lesión. La valoración del *deterioro del reflejo acústico* ayuda a diferenciar la hipoacusia sensorial de la neural. En la pérdida neural, el reflejo se adapta o disminuye con el tiempo.

Las *emisiones otoacústicas* (*otoacoustic emissions,* OAE) generadas por las células ciliadas externas sólo pueden medirse con micrófonos insertados en el conducto auditivo externo. Las emisiones pueden ser espontáneas o provocadas con estimulación sonora. La presencia de OAE indica que las células ciliadas externas del órgano de Corti permanecen intactas; pueden usarse para valorar los umbrales auditivos y para distinguir la hipoacusia sensorial respecto de la neural.

Respuestas provocadas (evocadas) La *electrococleografía* mide los potenciales evocados más tempranos generados en la cóclea y el nervio auditivo. Los potenciales del receptor registrados incluyen el microfónico coclear, producido por las células ciliadas externas del órgano de Corti y el potencial sumatorio, generado por las células ciliadas internas como respuesta al sonido. El potencial de acción nerviosa completo que representa el disparo compuesto de las neuronas de primer orden también puede registrarse durante la electrococleografía. En la clínica, la prueba es útil para el diagnóstico de la enfermedad de Ménière, en la que se observa un aumento en la proporción entre el potencial sumatorio y el potencial de acción.

Los *potenciales evocados auditivos del tallo del encéfalo* (BAER, *brainstem auditory evoked responses)* también conocidos como *respuestas auditivas del tronco del encéfalo* (ABR, *auditory brainstem responses*), son útiles para diferenciar el sitio de la hipoacusia neurosensitiva. En respuesta al ruido, es posible identificar cinco potenciales eléctricos definidos a lo largo de las vías auditivas central y periférica (octavo par, núcleo coclear, complejo olivar superior, lemnisco lateral y colículo inferior) por medio del promedio computarizado de los registros obtenidos con electrodos colocados en la piel cabelluda. Los BAER son valiosos en situaciones en las que los pacientes no pueden o no indican umbrales voluntarios confiables. También se usan para valorar la integridad del nervio auditivo y el tallo encefálico en varias situaciones clínicas, como la vigilancia transoperatoria y en la determinación de la muerte cerebral.

Los *VEMP* investigan la función de los otolitos y del nervio vestibular al suministrar estímulos acústicos intensos y evocar un potencial electromiográfico de latencia corta; se han descrito cVEMP (o VEMP cervicales) y oVEMP (VEMP oculares). Los cVEMP incitan un reflejo vestíbulo-cólico cuya rama aferente se origina a partir de células sensibles a estímulos acústicos en el sáculo y las señales son conducidas a través del nervio vestibular inferior. Los cVEMP son respuestas bifásicas de latencia corta que se registran a partir del músculo esternocleidomastoideo en contracción tónica en respuesta a chasquidos o tonos intensos. Los cVEMP disminuyen o se encuentran ausentes en los pacientes con enfermedad de Ménière, neuritis vestibular, vértigo postural paroxístico benigno y schwannoma vestibular. Por otro lado, el umbral para los VEMP es menor en casos de dehiscencia del conducto superior, otras dehiscencias del oído interno y fístula perilinfática. Por el contrario, los oVEMP son respuestas que comprenden principalmente al utrículo y el nervio vestibular superior. La respuesta de excitación de los oVEMP se registra sobre el músculo extraocular. Los oVEMP son anormales en la neuritis vestibular superior.

Estudios de imágenes La elección de estos estudios depende mucho de que el objetivo sea valorar la anatomía ósea del oído externo, medio e interno, u obtener imágenes del nervio auditivo y el cerebro. La CT axial y coronal del hueso temporal con cortes finos a 0.3 mm es ideal para conocer el calibre del conducto auditivo externo, la integridad de la cadena de huesecillos y la presencia de anomalías en el oído medio o la mastoides; también permite detectar malformaciones del oído interno. Además, la CT es ideal para detectar la erosión ósea por otitis media crónica o colesteatoma. Se necesita el reformateo de Pöschl en el plano del conducto semicircular superior para identificar la dehiscencia o ausencia de hueso (agenesia) sobre el conducto semicircular superior. La MRI es superior a la CT para obtener imágenes de anomalías retrococleares, como schwannoma vestibular, meningioma, otras lesiones del ángulo pontocerebeloso, lesiones desmielinizantes del tallo encefálico y tumores cerebrales. Tanto la MRI como la CT pueden identificar malformaciones en el oído interno y valorar la permeabilidad coclear para la valoración preoperatoria de sujetos programados para implante coclear.

TRATAMIENTO

Trastornos del sentido del oído

En general, las hipoacusias de conducción se pueden corregir por medio de cirugía, mientras que las hipoacusias neurosensitivas suelen someterse a tratamiento médico. La atresia del conducto auditivo externo puede repararse, a menudo con mejoría significativa de la audición. Por otro lado, la hipoacusia de conducción que acompaña a la atresia se corrige con un implante de conducción ósea (BAHA). Las perforaciones de la membrana timpánica causadas por otitis media crónica o traumatismo pueden repararse con una timpanoplastia ambulatoria. De igual manera, la hipoacusia de conducción secundaria a otoesclerosis puede tratarse con estapedectomía, que tiene éxito en más de 95% de los casos. Los tubos de timpanostomía permiten la recuperación rápida de la audición en personas con derrame del oído medio. Los auxiliares auditivos son efectivos y bien tolerados en pacientes con hipoacusia de conducción.

Los pacientes con pérdidas auditivas neurosensitivas leve, moderada o grave se rehabilitan con auxiliares auditivos de distintas configuraciones y potencias. Los auxiliares auditivos se han mejorado para brindar mayor fidelidad y se miniaturizaron. Los auxiliares de la generación actual pueden colocarse completos dentro del conducto auditivo, lo que reduce el estigma vinculado con su uso. En general, mientras más grave es el daño auditivo, más grande es el dispositivo auxiliar necesario para la rehabilitación. Los auxiliares auditivos digitales se prestan a la programación individual y los micrófonos múltiples y direccionales en el oído pueden ayudar en los ambientes ruidosos. Los auxiliares auditivos amplifican tanto el ruido como las voces, de manera que la única manera de solucionar el problema del ruido es colocar el micrófono más cerca de la bocina que la fuente del ruido. Este acomodo no es posible en los dispositivos integrales y aceptables desde el punto de vista estético. Una limitación considerable de la rehabilitación con un auxiliar auditivo es que aunque es capaz de intensificar la detección del sonido con la amplificación, no restaura la claridad de la audición que se pierde con la presbiacusia.

Para muchas personas con hipoacusia el precio de un solo auxiliar auditivo (aproximadamente $2 300 dólares estadounidenses) constituye un obstáculo significativo y por lo general se recomiendan auxiliares bilaterales. Para reducir el costo y fomentar la innovación, se están llevando a cabo proyectos para crear una categoría nueva de auxiliares

Biblioteca Médica Virtual

auditivos "básicos" que se puedan vender sin receta, similares a algunos anteojos y lentes de contacto. Al reducir el precio que los consumidores deben pagar por los auxiliares auditivos, fomentar la innovación y aumentar la competencia, esta clase novedosa de aparatos podría cambiar de manera fundamental la manera como se ofrece la rehabilitación auditiva.

Los pacientes con sordera unilateral tienen dificultad para localizar el sonido y tienen poca claridad para la audición con ruido de fondo. Podrían beneficiarse con un auxiliar auditivo CROS (derivación contralateral de la señal [*contralateral routing of signal*]), en el que se coloca un micrófono en el lado con daño auditivo y el sonido se transmite al receptor situado en el oído contralateral. El mismo resultado se puede obtener con una BAHA, en la cual la prótesis se fija a un tornillo integrado en el cráneo en el lado con la deficiencia auditiva. A semejanza de la prótesis CROS, BAHA transfiere la señal acústica al oído contralateral, pero tal acción la realiza al vibrar el cráneo. Las personas con sordera profunda en un lado y moderada hipoacusia en el mejor oído son elegibles para la colocación de la prótesis BICROS; difiere de la prótesis CROS en que el paciente utiliza la prótesis y no simplemente un receptor en el mejor oído. Por desgracia, a pesar de que los dos tipos de prótesis brindan beneficio, no restauran la audición en el oído sordo. Solamente los implantes cocleares recuperarán la audición (véase adelante). Cada vez más, los implantes cocleares están siendo investigados para el tratamiento de los pacientes con sordera unilateral; los informes preliminares son prometedores no sólo para restablecer la audición y reducir los acúfenos, sino también para mejorar la ubicación y desempeño de los sonidos en el ruido de fondo.

En diversas circunstancias, como en las conferencias y el teatro, las personas con daño auditivo se benefician con los dispositivos de asistencia basados en el principio de tener la bocina más cerca del micrófono que cualquier otra fuente de ruido. Los dispositivos de asistencia incluyen transmisión infrarroja y de frecuencia modulada (FM), además de un asa electromagnética alrededor de la habitación para transmisión al auxiliar auditivo del individuo. También pueden usarse de la misma forma auxiliares auditivos con teleespiral con teléfonos compatibles.

Si el auxiliar auditivo brinda una rehabilitación inadecuada, los implantes cocleares pueden ser apropiados **(fig. 30-4)**. Los criterios para la implantación incluyen hipoacusia grave a profunda con comprensión de oraciones abiertas ≤40% en las mejores condiciones con asistencia. En el mundo >600 000 personas con hipoacusia han recibido implantes cocleares. Éstos son prótesis neurales que convierten la energía sonora en energía eléctrica y pueden usarse para estimular en forma directa la división auditiva del VIII par craneal. En la mayor parte de los casos de daño auditivo profundo se pierden las células ciliadas auditivas, pero se conservan las células ganglionares de la rama auditiva del VII par craneal. Los implantes cocleares consisten en electrodos que se insertan en la cóclea a través de la ventana redonda, procesadores del habla que extraen elementos acústicos del habla para convertirlos en corrientes eléctricas y un medio para transmitir la energía eléctrica a través de la piel. Los pacientes con implantes experimentan sonido que ayuda a interpretar el habla, permite la identificación de palabras separadas y ayuda a la persona a modular su propia voz. Por lo general, en los tres a seis meses siguientes a la implantación, los adultos pueden comprender el habla sin señales visuales. Con la generación actual de implantes cocleares de canales múltiples, casi 75% de los pacientes pueden conversar por el teléfono. Cada vez se colocan más implantes cocleares bilaterales, especialmente en niños; estos pacientes tienen mejor desempeño con ruido de fondo, ubican mejor los sonidos y sufren menos fatiga con el "trabajo" que los que tienen audición monoaural.

En Estados Unidos en fecha reciente la FDA aprobó el primer implante coclear híbrido para tratar la pérdida de la captación de altas frecuencias por el oído. Los individuos con presbiacusia típicamente muestran captación normal de bajas frecuencias, en tanto que los que han perdido tal función, agregado a la captación borrosa (pérdida de claridad) nunca podrán ser rehabilitados de manera adecuada con una prótesis. Sin embargo, los pacientes no son elegibles para los implantes cocleares corrientes porque tienen todavía gran capacidad residual en su audición. El implante híbrido se diseñó específicamente para tal población de pacientes; posee un electrodo más corto que el implante coclear corriente y se puede introducir atraumáticamente en la cóclea de manera que se conserva la captación de sonidos de baja frecuencia. Las personas con el implante híbrido utilizan su propia captación natural "acústica" de baja frecuencia y depende del implante para la captación de altas frecuencias por un mecanismo "eléctrico". Las personas

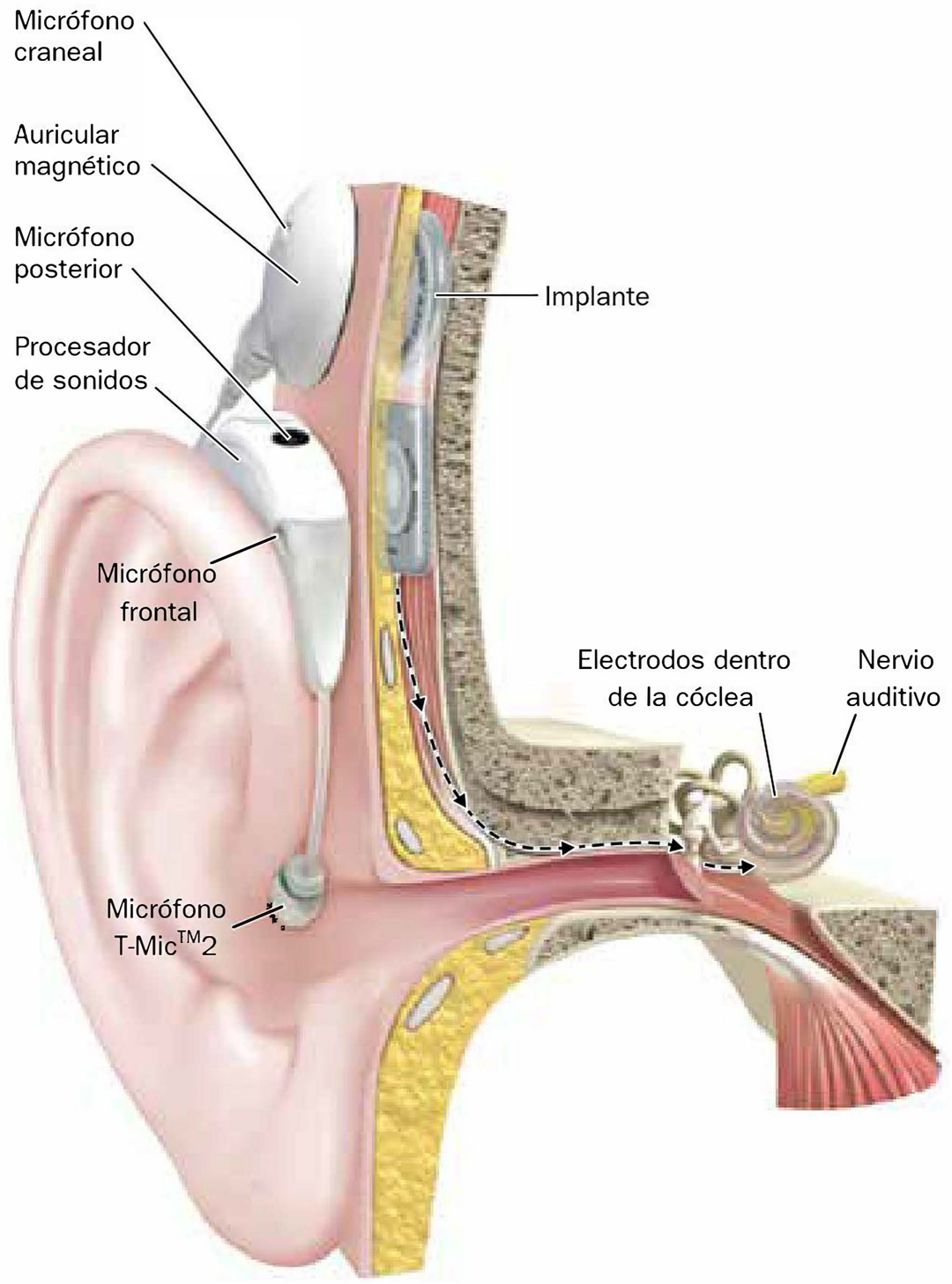


FIGURA 30-4 Un implante coclear está compuesto de un micrófono externo y un procesador del habla que se coloca en el oído y un receptor implantado por debajo del músculo temporal. El receptor interno está unido a un electrodo colocado por medio de cirugía en la cóclea.

en quienes se coloca el implante híbrido tienen un desempeño mejor en las pruebas de habla en el entorno tranquilo y en el ruidoso.

Para las personas con destrucción bilateral del VIII par craneal por un traumatismo o schwannomas vestibulares (p. ej., neurofibromatosis tipo 2), los implantes auditivos en el tallo encefálico situados cerca del núcleo coclear pueden lograr la rehabilitación auditiva. En la actualidad, los implantes del tronco del encéfalo permiten percibir sonidos pero desafortunadamente no permiten comprender el lenguaje.

La hipoacusia a menudo se acompaña de zumbidos. Como ocurre con el ruido de fondo, los zumbidos pueden degradar la comprensión del habla en personas con daño auditivo. A los pacientes con acúfenos se les debe aconsejar que eviten el consumo de cafeína, las dosis elevadas de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y el estrés. El objetivo del tratamiento de los acúfenos por lo general es reducir la apreciación de los mismos. Muchas veces disminuyen disimulándolos con música de fondo. Los auxiliares auditivos también son útiles para suprimir los zumbidos, al igual que sus ocultadores, dispositivos que presentan un sonido al oído afectado más agradable que el propio zumbido. El uso de un ocultador a menudo logra la inhibición del zumbido por varias horas. Está demostrado que los antidepresivos ayudan a los pacientes a enfrentar el padecimiento.

Las personas con hipoacusia a menudo se benefician de una reducción del ruido innecesario en el ambiente (p. ej., radio o televisión) para aumentar la proporción entre señal y ruido. La comprensión de habla mejora con la lectura de labios; por tanto, el sujeto con dificultad auditiva debe sentarse de manera que la cara del orador quede bien iluminada y sea fácil de ver. Aunque el habla debe hacerse en voz clara y fuerte, hay que tener presente que en las pérdidas auditivas sensorioneurales en general y en los ancianos con hipoacusia en particular, el reclutamiento (percepción anormal de sonidos fuertes) puede ser problemático. Sobre todo, no es posible la comunicación óptima sin que ambas partes pongan su atención íntegra y total.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 30-4 Nivel de decibeles (densidad) del ruido ambiental común

ORIGEN	DECIBELES (dB)
Sonido mínimo percibido	0
Susurro	30
Conversación normal	55-65
Tránsito citadino dentro de un automóvil	85
Comienzo de la obligación de monitorización de OSHA	**90**
Martillo neumático	95
Tren subterráneo a 200 pies (66 m)	95
Podadora eléctrica	107
Sierra eléctrica	110
Sonido doloroso	**125**
Motor de propulsión a chorro (jet) a 100 pies (33 m)	140
Impacto de proyectil de calibre 12	165
El máximo ruido que puede acaecer	194

OSHA, Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (*Occupational Safety and Health Administration*).

PREVENCIÓN

Las pérdidas auditivas por conducción pueden prevenirse mediante tratamiento antibiótico pronto con duración adecuada para la AOM y con la ventilación del oído medio mediante tubos de timpanostomía en los derrames del oído medio que duren 12 semanas o más. La pérdida de la función vestibular y la sordera debida a aminoglucósidos puede prevenirse en gran medida mediante la vigilancia cuidadosa de las concentraciones séricas máxima y mínima del fármaco.

Casi 10 millones de estadounidenses tienen hipoacusia inducida por ruido y 20 millones están expuestos a ruido peligroso en su ambiente de trabajo. La hipoacusia inducida por ruido puede prevenirse si se evita la exposición a ruidos intensos y con el uso regular de tapones para los oídos u orejeras llenas con líquido para atenuar el ruido intenso. El **cuadro 30-4** incluye los niveles de ruido en relación con diversos sonidos ambientales. Las actividades de alto riesgo para la hipoacusia por ruido incluyen trabajos con equipo eléctrico en madera y metales y tiro al blanco y cacería con armas de fuego pequeñas. Todas las máquinas de combustión interna y eléctricas, incluidas barredoras de nieve y hojas, vehículos para nieve, lanchas con motores fuera de borda y sierras eléctricas requiere protección auditiva para el usuario. Toda hipoacusia inducida por ruido es prevenible mediante la educación, la cual debe iniciar antes de la adolescencia. La *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) requiere programas de conservación industrial de la audición cuando la exposición en un periodo de 8 h promedia los 85 dB. La OSHA obliga a que los trabajadores de ambientes tan ruidosos tengan programas de vigilancia y protección auditiva que incluyan una detección previa a la contratación, valoración audiológica anual y uso obligatorio de protectores auditivos. La OSHA restringe la exposición a sonidos intensos superiores a 85 dB en el ambiente laboral, reduce a la mitad el tiempo de exposición permitido por cada incremento de 5 dB por arriba de este umbral; por ejemplo, se permite la exposición a 90 dB durante 8 h, a 95 dB por 4 h y a 100 dB durante 2 h **(cuadro 30-5)**.

CUADRO 30-5 Exposición permisible diaria al nivel de ruido de OSHA

NIVEL DE SONIDO (dB)	DURACIÓN AL DÍA (h)
90	8
92	6
95	4
97	3
100	2
102	1.5
105	1
110	0.5
115	0.25 o menor

Nota: La exposición a un ruido impulsivo o de impacto no debe rebasar 140 dB del nivel de presión sonora máxima.

Fuente: Con autorización de https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=standards&p_id-9735.

LECTURAS ADICIONALES

Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA: Menière's disease. Handb Clin Neurol 137:257, 2016.

Moser T, Starr A: Auditory neuropathy—neural and synaptic mechanisms. Nat Rev Neurol 12:135, 2016.

Patel M *et al.*: Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: A randomized, double-blind, comparative effectiveness trial. Lancet 388:2753, 2016.

Tikka C *et al.*: Interventions to prevent occupational noise-induced hearing loss. Cochrane Database Syst Rev 7:CD006396, 2017.

Wilson BS *et al.*: Global hearing health care: New findings and perspectives. Lancet 390:2503, 2017.

31 Faringitis, otalgia y síntomas de las vías respiratorias altas

Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales

Las infecciones de vías respiratorias altas (URI, *upper respiratory infection*) tienen una influencia extraordinaria en la salud pública. Constituyen algunas de las causas más frecuentes por las cuales los pacientes visitan a médicos familiares o de atención primaria y, a pesar de que los trastornos de ese tipo no suelen ser graves, su gran incidencia y tasas de transmisión representan algunas de las principales causas de ausentismo laboral o escolar. Pese a que una pequeña proporción de los casos (cerca de 25%) es causada por bacterias, las URI constituyen los diagnósticos principales por los que se recetan antibióticos en pacientes ambulatorios en Estados Unidos, a menudo de manera inadecuada. Los antibióticos se recetan de manera incorrecta con mayor frecuencia en adultos que en las poblaciones pediátricas.

El consumo enorme de antibióticos por estas enfermedades ha contribuido al aumento de la resistencia antimicrobiana entre microorganismos frecuentes que se adquieren en la comunidad como *Streptococcus pneumoniae*, tendencia que por sí misma tiene gran influencia sobre la salud pública y sobre la salud de cada paciente.

Muchas de las URI son generadas por virus, pero es difícil diferenciar entre una infección viral primaria y otra bacteriana primaria. Prácticamente son idénticos los signos y los síntomas de ambos tipos de infecciones. Mientras no se cuente con métodos congruentes, baratos y rápidos y se les utilice de forma amplia, las infecciones agudas tendrán que ser diagnosticadas más bien con fundamentos clínicos. El empleo juicioso y la posibilidad de utilizar de manera errónea los antibióticos en tales situaciones constituyen problemas grandes y definidos.

INFECCIONES INESPECÍFICAS DE VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS

Las URI inespecíficas son un grupo definido de trastornos que en conjunto constituyen la causa principal de las visitas extrahospitalarias en Estados Unidos. Por definición, este tipo de infecciones inespecíficas no tiene signos notables de localización; se les ha identificado por diversos nombres descriptivos, todos ellos con el calificativo de agudos, que incluyen: *rinitis infecciosa*, *rinofaringitis-nasofaringitis*, *coriza* y *catarro nasal* y también la denominación *resfriado común*.

ETIOLOGÍA

Las clasificaciones de URI muy diversas traducen la amplia variedad de agentes infecciosos causales y las manifestaciones heterogéneas de los patógenos habituales. Prácticamente todas las URI inespecíficas son causadas por virus de múltiples familias y muchos tipos antigénicos. Por ejemplo, se conocen al menos 100 inmunotipos del rinovirus **(cap. 194)**, que es el origen más frecuente de URI (~30 a 40% de los casos); otros microorganismos patógenos incluyen el virus de la gripe (influenza) (tres inmunotipos; **capítulo 195**); el de parainfluenza (cuatro inmunotipos); el coronavirus (como mínimo, tres inmunotipos) y el adenovirus (47 inmunotipos; **capítulo 194**). El virus sincitial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*), un patógeno definido que afecta poblaciones pediátricas, también es una causa iden-

Biblioteca Médica Virtual

tificada de enfermedad notable en personas de edad avanzada y sujetos inmunodeprimidos. Muchos otros virus más que abarcan algunos sin un vínculo típico con las URI (enterovirus, virus de rubeola y de varicela-zóster) causan un pequeño porcentaje de casos en adultos, cada año. Nuevas modalidades diagnósticas (como el estudio del material nasofaríngeo obtenido con aplicador, por medio de la reacción en cadena de polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*]) asignan un origen viral, pero son escasas las opciones terapéuticas específicas y en una proporción sustancial de casos no se identifica microorganismo patógeno alguno. En un adulto por lo demás sano, casi nunca se necesitan estudios diagnósticos específicos, además del diagnóstico clínico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas de las URI inespecíficas son similares a los de otras URI, pero no tienen una ubicación tan precisa en algún tipo anatómico particular, como senos paranasales, faringe o vías respiratorias bajas. El cuadro clínico inicial de una URI inespecífica suele ser un síndrome catarral agudo, poco intenso y que cura por sí solo, con una mediana de duración de una semana (límite de dos a 10 días). Los signos y síntomas son variados y frecuentemente difieren en los distintos pacientes, incluso cuando la causa es el mismo virus. Las manifestaciones principales de estos signos y síntomas inespecíficos comprenden rinorrea (con exudado purulento o sin él), congestión nasal, tos y faringitis. Otras manifestaciones, por ejemplo fiebre, malestar general, estornudos, linfadenopatía y disfonía son más variables; de ellas la fiebre es más común en lactantes y niños de corta edad. Esta presentación variable quizá manifieste diferencias en la respuesta del hospedador y en los microorganismos infectantes; por ejemplo, a veces se observan mialgias y fatiga en las infecciones de influenza y parainfluenza, en tanto que la conjuntivitis indica ataque por un adenovirus o un enterovirus.

La tos secundaria a la inflamación de las vías respiratorias altas después de este tipo de enfermedad suele prolongarse por dos o tres semanas y muchas veces se confunde con indicación de un problema que requiere de antibióticos. Los datos en la exploración física suelen ser inespecíficos y de escaso significado. Entre 0.5 y 2% de los resfriados se complica con alguna infección bacteriana secundaria (p. ej., rinosinusitis, otitis media y neumonía), especialmente en poblaciones de alto riesgo como lactantes, ancianos y pacientes con enfermedades crónicas o inmunodeprimidos. Las infecciones bacterianas secundarias suelen acompañarse de una evolución prolongada, mayor gravedad y signos y síntomas circunscritos, muchas veces como una manifestación de rebote después de una mejoría clínica inicial (signo de la "recaída"). La expulsión de secreciones purulentas de las fosas nasales o de la faringe suele ser interpretada de manera errónea como indicación de sinusitis o faringitis bacteriana; sin embargo, dichas secreciones también aparecen en las URI inespecíficas y, en ausencia de otros signos clínicos, casi no orientan en la identificación de una infección bacteriana.

TRATAMIENTO

Infecciones inespecíficas de vías respiratorias altas

Los antibióticos carecen de utilidad en el tratamiento de las URI inespecíficas sin complicaciones y su aplicación facilita el surgimiento de resistencia antimicrobiana. En los voluntarios sanos, un solo régimen de alguno de los antibióticos que se recetan con mayor frecuencia como azitromicina muchas veces tiene como resultado resistencia a los macrólidos en los estreptococos orales varios meses después. Si no surgen manifestaciones clínicas de infección bacteriana, el tratamiento será totalmente sintomático con descongestivos y antiinflamatorios no esteroideos. Los estudios clínicos con zinc, vitamina C, equinácea y otros remedios alternativos en seres humanos, no han hallado beneficios constantes en el tratamiento de las URI inespecíficas.

INFECCIONES DE SENOS PARANASALES

El término *rinosinusitis* denota el cuadro inflamatorio que afecta los senos paranasales. Aunque la mayor parte de los casos de sinusitis abarca más de un seno, el afectado con mayor frecuencia suele ser el maxilar superior; en orden de frecuencia le siguen los senos etmoidal, frontal y esfenoidal. Cada uno está revestido de epitelio de tipo respiratorio, que secreta moco, transportado por acción de cilios a través de los orificios sinusales y de ahí a la cavidad nasal. En circunstancias normales, el moco no se acumula en los senos paranasales, que en su mayor parte permanecen estériles a pesar de que están muy cerca de las vías nasales con abundantes bacterias; sin embargo, si se obstruyen los orificios de los senos y si los mecanismos de limpieza de los cilios son deficientes o fallan, se pueden retener las secreciones, lo cual propicia el surgimiento de los signos y los síntomas típicos de la sinusitis. Al acumularse las secreciones por la obstrucción, se tornan más susceptibles de infecciones por diversos agentes patógenos, como virus, bacterias y rara vez hongos. La sinusitis afecta a una proporción extraordinaria de la población y es la causa de los millones de consultas que se hacen a los médicos familiares o de atención primaria cada año y, en orden de frecuencia, es la quinta entidad patológica contra la cual se administran antibióticos. De manera característica, la sinusitis se clasifica según su duración (aguda en comparación con crónica) y causa (infecciosa, en comparación con no infecciosa) y, si es infecciosa, según el tipo de microorganismo patógeno que interviene (viral, bacteriana o micótica).

RINOSINUSITIS AGUDA

Este padecimiento, que se define como la sinusitis que dura <4 semanas, es el origen de la mayor parte de los casos de esta enfermedad. El diagnóstico de muchos de los pacientes se realiza de manera extrahospitalaria y suele ser más bien consecuencia de una URI viral que le antecede. A menudo es difícil diferenciar, con bases clínicas, una sinusitis bacteriana aguda de otra de origen viral. Por esta razón, quizá no sea de sorprender que se administren con frecuencia antibióticos contra tal trastorno (85 a 98%).

Etiología La obstrucción de los orificios sinusales que culmina en la rinosinusitis puede provenir de elementos infecciosos o no infecciosos. Las causas no infecciosas incluyen la rinitis alérgica (con edema de la mucosa u obstrucción por pólipo); barotraumatismo (p. ej., buceo en aguas profundas o viajes en aeroplanos) y exposición a sustancias irritantes. La obstrucción también surge por tumores nasales y sinusales (p. ej., carcinoma epidermoide) o enfermedades granulomatosas (p. ej., granulomatosis con poliangitis [enfermedad de Wegener] o rinoescleroma) y trastornos que alteran el contenido de moco (p. ej., fibrosis quística) que causan sinusitis al entorpecer la eliminación del mismo. En las unidades de cuidados intensivos, entre los principales factores de riesgo de que surja sinusitis de origen nosocomial están la intubación nasotraqueal y los catéteres nasogástricos.

La rinosinusitis viral muestra una frecuencia mucho mayor que la sinusitis bacteriana, aunque en un número relativamente pequeño de estudios se han analizado muestras de aspiración sinusal en busca de virus diferentes. En las investigaciones realizadas de esa forma, los virus aislados con mayor frecuencia, solos y también con bacterias, han sido rinovirus, virus de parainfluenza y de la gripe. Las causas bacterianas de la sinusitis han sido mejor descritas. Entre los casos de origen extrahospitalario, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipificable constituyen los factores más comunes, los cuales causan 50 a 60% de los casos. *Moraxella catarrhalis* origina enfermedad en un porcentaje importante de niños (20%), pero en una cifra menor de adultos. Otros estreptococos y *Staphylococcus aureus* causan sólo un porcentaje pequeño de casos, aunque hay interés cada vez mayor por la aparición de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant* S. aureus) de origen extrahospitalario. Es difícil valorar si una bacteria detectada en cultivo constituye un microorganismo infectante verdadero, ya que una muestra quizá no se obtuvo de una profundidad suficiente (que no cabría esperar esterilidad en ella) o sobre todo en caso de una intervención quirúrgica previa de senos paranasales, en la cual un microorganismo pudo haber proliferado. En ocasiones, se detectan anaerobios, en caso de infecciones de las raíces de premolares, que se propagaron y penetraron en el seno maxilar superior vecino. No se ha definido la participación de *Chlamydophila pneumoniae* y de *Mycoplasma pneumoniae* en la patogenia de la sinusitis aguda. Por lo general, los casos de origen nosocomial provienen de bacterias presentes en el entorno hospitalario, las cuales incluyen *S. aureus, Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter.* A menudo, las infecciones mencionadas provienen de varios microorganismos e intervienen algunos que son muy resistentes a innumerables antibióticos. Entre las causas corroboradas de las sinusitis también están las micosis, si bien muchos casos agudos se observan en pacientes inmunodeprimidos y constituyen infecciones invasoras que pueden ser letales. El ejemplo mejor conocido es la mucormicosis rinocerebral causada por hongos del orden Mucorales, el cual incluye *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Lichtheimia* (antes *Mycocladus* y *Absidia*) y *Cunninghamella* **(cap. 213)**. Las infecciones mencionadas afectan a diabéticos con cetoacidosis, pero también pueden aparecer en quienes han recibido un trasplante, en individuos con cánceres hematológicos y en pacientes sometidos por largo tiempo a corticoterapia o administración de deferoxamina. Otros mohos hialinos, como *Aspergillus* y *Fusarium,* son causas infrecuentes de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas La mayor parte de los casos de sinusitis aguda surge después de URI viral o junto con ella y es difícil diferenciar los signos clínicos de una y de otra y dicha sincronía se vuelve importante para el diagnóstico (véase más adelante). Una proporción importante de indivi-

Biblioteca Médica Virtual

duos con resfriados tienen inflamación de los senos paranasales, aunque, como se mencionó, la sinusitis bacteriana verdadera complica sólo 0.2 a 2% de tales infecciones virales. Entre las manifestaciones comunes iniciales de la sinusitis están expulsión de secreciones nasales y congestión de vías nasales, dolor facial a la presión y cefalea. A menudo se considera que la secreción purulenta, espesa u oscura de las vías nasales denota sinusitis bacteriana, pero también aparece en los comienzos de las infecciones virales como la del resfriado común y no es específica de las infecciones bacterianas. Otros signos inespecíficos comprenden tos, estornudos y fiebre. La sinusitis bacteriana a veces se acompaña de odontalgia que suele afectar los molares superiores y también de halitosis (mal aliento).

En la sinusitis aguda el dolor espontáneo o la presión suele localizarse en el seno afectado (en particular el maxilar superior) y empeora cuando la persona flexiona la cintura hacia adelante o está en decúbito dorsal. Las manifestaciones de sinusitis esfenoidal o etmoidal avanzada, a pesar de ser inusuales, tal vez sean intensas e incluyen dolor frontal o retroorbitario intenso que irradia al occipucio, trombosis del seno cavernoso y signos de celulitis orbitaria. Es poco común la sinusitis local aguda, pero hay que pensar en ella en caso de que surjan síntomas intensos que afecten el seno maxilar superior y haya fiebre, sea cual sea la duración de la enfermedad. Esta enfermedad se acompaña típicamente de senos paranasales hiperémicos, calientes y edematosos que son sumamente dolorosos a la palpación; su causa es estafilocócica y requieren de desbridación urgente y administración de antibióticos inicialmente por vía intravenosa. De forma similar, el cuadro clínico inicial en individuos con sinusitis frontal avanzada puede comprender el llamado *tumor congestivo de Pott* en que hay hinchazón de partes blandas y edema blando sobre el hueso frontal, con un absceso subperióstico. Entre las complicaciones de la sinusitis que a veces son letales están la meningitis y los abscesos epidurales y cerebrales.

El cuadro inicial de la rinosinusitis micótica aguda (como la mucormicosis, **capítulo 213**), suele incluir síntomas que dependen de efectos congestivos, en particular si la infección se ha propagado a las órbitas y al seno cavernoso. Con frecuencia surgen signos, como hinchazón y celulitis orbitaria, proptosis, ptosis y disminución de los movimientos extraoculares, así como dolor retroorbitario o periorbitario. Asimismo, surgen habitualmente úlceras nasofaríngeas, ectasia y cefaleas y, en casos más avanzados, se ha descrito afectación de los pares craneales V y VII. En la endoscopia muchas veces se observa erosión ósea. A menudo el cuadro al parecer no es muy grave a pesar de la evolución rápida de las infecciones en cuestión.

Los individuos con sinusitis aguda de origen nosocomial muchas veces están en estado crítico y, de este modo, no presentan los signos clínicos corrientes de la sinusitis. Sin embargo, hay que sospechar la identidad del trastorno, es decir, cuando una persona hospitalizada que tiene factores de riesgo apropiados (p. ej., intubación nasotraqueal) termina por mostrar fiebre sin ninguna otra causa manifiesta.

Diagnóstico Suele ser difícil diferenciar entre la rinosinusitis viral y la bacteriana en el entorno extrahospitalario ante la escasa sensibilidad y especificidad de las manifestaciones clínicas habituales. Una manifestación clínica que se ha utilizado para orientar en las decisiones diagnósticas y terapéuticas es la duración de la enfermedad. La sinusitis bacteriana aguda es poco frecuente en individuos cuyos síntomas han persistido menos de 10 días y, por esa razón, los grupos de expertos han recomendado reservar tal denominación a individuos con "síntomas persistentes" (duración de síntomas de más de 10 días en adultos o de más de 10 a 14 días en niños), acompañados de tres signos cardinales, como secreción purulenta por vías nasales, obstrucción de vías nasales y dolor facial **(cuadro 31-1)**. El hecho de que, incluso entre los pacientes que satisfacen estos criterios, sólo entre 40 y 50% padece sinusitis bacteriana verdadera, obliga a la que los expertos prefieran la presencia de síntomas durante 14 días antes de considerar la administración de tratamiento. No se recomienda en la parte aguda de la enfermedad usar tomografía computarizada (CT) ni radiografía de senos paranasales, en particular en el comienzo de la enfermedad (es decir, antes de 10 días), dada la elevada prevalencia de anormalidades similares en individuos con rinosinusitis viral aguda. En la valoración de la sinusitis persistente, recurrente o crónica, la CT de los senos paranasales es el estudio radiográfico más indicado.

Por medio de la anamnesis, el ambiente o ambos elementos, a menudo se identifican casos de sinusitis aguda por bacterias anaerobias, sinusitis micótica aguda o sinusitis de origen no infeccioso (p. ej., la de tipo alérgico). En el caso de un paciente inmunodeprimido con sinusitis micótica aguda, es necesaria la exploración inmediata por parte de un otorrinolaringólogo. Un patólogo debe estudiar fragmentos de biopsia de las zonas afectadas en busca de elementos de hifas del hongo e invasión hística. Los casos en que se sospeche sinusitis aguda de origen nosocomial deben ser confirmados por medio de la CT de senos paranasales. El tratamiento debe orientarse al microorganismo patógeno, razón por la cual hay que obtener material de aspiración de los senos paranasales para cultivo y pruebas de susceptibilidad (antibiogramas), de ser posible, antes de administrar el tratamiento con antimicrobianos. Conforme aumente la capacidad de aislar los componentes a veces variados del microbioma sinusal con las técnicas moleculares, cabe esperar un régimen terapéutico incluso más a la medida.

CUADRO 31-1 Guías para el diagnóstico y tratamiento de sinusitis aguda en adultos

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS[a]
Síntomas moderados (como sería purulencia/congestión nasales o tos) durante >10 días ***o*** Síntomas intensos de cualquier duración que incluyen hinchazón unilateral o focal de la cara o dolor de piezas dentales	*Tratamiento inicial:* Amoxicilina/clavulanato, 500/125 mg VO cada 8 h u 875/125 mg VO, cada 12 h[b] *Alergia a la penicilina:* Doxiciclina, 100 mg VO cada 12 h ***o*** Una fluoroquinolona antineumocócica (p. ej., moxifloxacina, 400 mg/día VO)[c] *Exposición a los antibióticos en término de 30 días o prevalencia de neumonía por estreptococo resistente a penicilina >30%:* Amoxicilina/clavulanato (liberación extendida), 2 000/125 mg VO cada 12 h ***o*** Doxiciclina, 100 mg VO cada 12 h; ***o*** Una fluoroquinolona antineumocócica (como la moxifloxacina, a razón de 400 mg VO al día)[c] *Ineficacia del tratamiento reciente:* Amoxicilina/clavulanato (liberación extendida), 2 000 mg VO cada 12 h, ***o*** Una fluoroquinolona antineumocócica (como moxifloxacino, 400 mg VO al día)[c]

[a] La duración del tratamiento es de 5-7 días si los síntomas mejoran en los primeros días, pero se puede prolongar hasta 7-10 días con el seguimiento adecuado. La enfermedad grave obliga a veces a usar antibióticos por vía IV y es una de las consideraciones de internamiento hospitalario.

[b] En las regiones donde la frecuencia de resistencia antimicrobiana es reducida, se puede considerar a la amoxicilina como tratamiento inicial en los pacientes sin contacto reciente con antibióticos.

[c] Las fluoroquinolonas conllevan riesgo de tendinitis y neuropatía y se deben utilizan únicamente cuando las demás opciones no son razonables, sopesando los riesgos y beneficios.

TRATAMIENTO

Rinosinusitis aguda

Muchos enfermos con el diagnóstico clínico de rinosinusitis aguda mejoran sin antibióticos. La estrategia inicial preferida entre quienes tienen síntomas leves o moderados de poca duración es el tratamiento orientado al alivio sintomático y la facilitación del drenaje de los senos paranasales con descongestivos oral y tópicos, lavado con solución salina en vías nasales y, por lo menos en personas con antecedente de sinusitis o alergias crónicas, glucocorticoides por vía nasal. Estudios recientes han planteado duda sobre la utilidad de los antibióticos y los glucocorticoides inhalados en la rinosinusitis aguda. En un estudio notable, doble ciego y con asignación al azar, en que los testigos recibieron placebo, los antibióticos y los glucocorticoides tópicos no tuvieron trascendencia notable en la curación, en una población de estudio de enfermos de los cuales la mayor parte había tenido síntomas por menos de siete días. De igual manera, en otra investigación de gran escala con asignación al azar, en que se compararon los antibióticos y el placebo en personas con rinosinusitis aguda, no se demostró mejoría significativa en los síntomas al tercer día de tratamiento. Aún así, hay que pensar en la utilización de la antibioticoterapia en adultos si el estado clínico no mejora después de 10 a 14 días; los enfermos con síntomas más graves deben recibir los antibióticos (sea cual sea su duración) (cuadro 31-1). Sin embargo, en muchas ocasiones la observación sigue siendo una opción viable.

La antibioticoterapia empírica en sujetos con sinusitis de origen comunitario debe consistir en un agente de espectro restringido que muestre actividad contra los patógenos bacterianos más comunes, incluidos *S. pneumoniae* y *H. influenzae* (como la combinación de amoxicilina/clavulanato [y la decisión dependerá de la frecuencia de *H. influenzae* productor de lactamasa β en la localidad]). Ningún estudio clínico apoya el uso de antibióticos de amplio espectro para casos corrientes de sinusitis bacteriana, incluso hoy en día en que se detecta *S. pneumoniae* resis-

Biblioteca Médica Virtual

tente a fármacos. En el caso de los enfermos que no mejoran con el tratamiento inicial a base de antimicrobianos habrá que pensar en la aspiración de los senos paranasales, lavado de los mismos en ambas técnicas, por parte de un otorrinolaringólogo. No se recomienda usar antibióticos con propósito profiláctico para evitar episodios de sinusitis bacteriana aguda recurrente.

La intervención quirúrgica y la administración intravenosa de antibióticos por lo común sólo se utilizan en sujetos con enfermedad grave y en quienes tienen complicaciones intracraneales, como absceso y afectación orbitaria. Los pacientes inmunodeprimidos con sinusitis micótica invasora aguda casi siempre necesitan desbridamiento quirúrgico extenso y tratamiento con antimicóticos por vía IV, que tengan actividad contra las hifas del hongo, como anfotericina B. El tratamiento específico debe individualizarse con arreglo a la especie del hongo y sus susceptibilidades y según las características de cada enfermo.

El tratamiento de la sinusitis de origen nosocomial debe comenzar con antibióticos de amplio espectro para combatir los microorganismos patógenos habituales y a menudo resistentes, como *S. aureus* y bacilos grammnegativos. Hecho lo anterior, el tratamiento debe ajustarse a los resultados de los cultivos y antibiogramas del material sinusal aspirado.

SINUSITIS CRÓNICA

Ésta se caracteriza por manifestaciones de inflamación de senos paranasales que duran más de 12 semanas; la enfermedad muy a menudo proviene del ataque de bacterias u hongos; en casi todos los casos es muy difícil su curación clínica. Muchos enfermos han recibido ciclos repetidos de antibacterianos e innumerables intervenciones quirúrgicas de senos paranasales, lo cual agrava el peligro de proliferación con microorganismos patógenos resistentes a antibióticos y de mostrar complicaciones quirúrgicas. En ellos, se observan cifras grandes de morbilidad, a veces en el transcurso de años.

En la *sinusitis bacteriana crónica,* se piensa que la infección proviene de las deficiencias del mecanismo de limpieza mucociliar, por infecciones repetitivas y no por la infección bacteriana resistente. Sin embargo, no se conoce en detalle la patogenia del problema. Aún se está investigando la participación de las biopelículas en este tipo de infecciones crónicas, incluida la contribución de los microorganismos patógenos poco virulentos en este ambiente complejo de acciones recíprocas. Algunos cuadros clínicos, como la fibrosis quística, predisponen a los pacientes a la sinusitis bacteriana crónica, pero muchos sujetos con la rinosinusitis crónica no tienen trastornos de fondo o primarios netos que culminen en la obstrucción del drenaje de los senos, la deficiencia de la acción de los cilios o la disfunción inmunitaria. Los pacientes presentan congestión constante de vías nasales y "presión" sinusal, con periodos intermitentes en que se agrava el cuadro, todo lo cual puede persistir durante años. La CT es útil para valorar la magnitud de la enfermedad, detectar algún defecto anatómico subyacente o un cuadro obstructivo (p. ej., un pólipo) y cuantificar la respuesta al tratamiento. El grupo asistencial debe incluir un otorrinolaringólogo para que se encargue de los estudios endoscópicos y obtenga muestras de tejido para estudio histológico y cultivos. El cultivo de material obtenido por endoscopia, además de tener un mayor índice confirmatorio, también permite la visualización directa de anomalías anatómicas.

La *sinusitis micótica crónica* es una enfermedad de hospedadores con buena función inmunitaria y casi nunca es invasora, aunque en ocasiones se observa padecimiento invasor progresivo. La enfermedad no invasora, que de forma típica proviene de hongos hialinos, como las especies de *Aspergillus* y hongos dematiáceos, como especies de *Curvularia* o *Bipolaris*, puede asumir diversas modalidades iniciales. En la presentación indolora, leve, que por lo común aparece en el marco de ineficacia repetida de los antibacterianos, en la CT de senos posiblemente se identifiquen sólo cambios inespecíficos de la mucosa. Persiste alguna controversia sobre este punto, pero en tales casos por lo común se logra curación con la intervención quirúrgica endoscópica y no hay necesidad de antimicóticos. El cuadro inicial de otra forma de la enfermedad es el de síntomas de larga evolución a menudo de un solo lado y opacificación de un solo seno en estudios de imágenes como consecuencia de un micetoma (bola micótica) dentro del seno paranasal. El trastorno mencionado también se trata de modo quirúrgico, aunque en el caso raro en que hay erosión de hueso, quizás esté justificado el tratamiento antimicótico sistémico. La tercera modalidad de la enfermedad, conocida como *sinusitis micótica alérgica*, surge en individuos con el antecedente de poliposis nasal y asma, que han sido objeto de múltiples cirugías de los senos paranasales. Las personas con dicho trastorno secretan un moco espeso con abundantes eosinófilos, con la consistencia de mantequilla de cacahuate, en el cual hay escasas hifas del hongo en el estudio histológico. El cuadro clínico inicial es el de pansinusitis.

TRATAMIENTO

Sinusitis crónica

El tratamiento de la sinusitis bacteriana crónica es muy difícil y consiste más bien en ciclos repetidos de antibioticoterapia orientada por datos de cultivo, a veces de tres a cuatro semanas en cada ocasión; administración intranasal de glucocorticoides y lavado mecánico de los senos paranasales con solución salina estéril. Si el tratamiento anterior es ineficaz, tal vez esté indicada la intervención quirúrgica de los senos y a veces con ella se obtiene alivio notable, aunque de corta duración. El tratamiento de la sinusitis micótica crónica consiste en la extracción quirúrgica del moco impactado. Por desgracia, la recurrencia es frecuente.

INFECCIONES DEL OÍDO Y LA MASTOIDES

Las infecciones del oído y las estructuras vecinas abarcan los oídos medio y externo e incluyen piel, cartílago, periostio, conducto auditivo y cavidades timpánicas y mastoideas. Los virus y las bacterias son la causa conocida de tales infecciones, de las cuales algunas ocasionan notable morbilidad si no son tratadas de modo apropiado.

INFECCIONES DE LAS ESTRUCTURAS DEL OÍDO EXTERNO

Por lo regular es difícil diferenciar entre las infecciones de las estructuras del oído externo y las de los cuadros inflamatorios no infecciosos con manifestaciones clínicas similares. Los clínicos deben pensar en los trastornos inflamatorios como causas posibles de irritación del oído externo, en particular si no se detecta adenopatía local o regional. Además de las causas más sobresalientes de inflamación, como traumatismos, picaduras de insectos, exposición excesiva a los rayos solares o al frío extremo, en el diagnóstico diferencial es necesario incluir padecimientos menos frecuentes, por ejemplo los trastornos autoinmunitarios (caso del lupus eritematoso o policondritis recurrente) y las vasculitis (granulomatosis con poliangitis).

Celulitis auricular La entidad patológica mencionada es la infección de la piel que cubre el oído externo y de modo característico surge después de traumatismos locales de poca intensidad. El trastorno incluye signos y síntomas clásicos de celulitis, con dolor a la palpación, eritema, hinchazón y calor del oído externo (en particular, el lóbulo), pero sin afectación manifiesta del conducto auditivo ni las estructuras internas. El tratamiento consta de la aplicación de compresas tibias y antibióticos por VO como cefalexina o dicloxacilina con actividad contra los microorganismos patógenos de la piel y los tejidos blandos (específicamente, *S. aureus* y estreptococos). En casos más graves, a veces se necesitan antibióticos por vía IV como alguna cefalosporina de la primera generación (p. ej., cefazolina) o una penicilina resistente a la penicilinasa (p. ej., nafcilina) y también pensar en MRSA si los factores de riesgo o la ineficacia del tratamiento indican la posibilidad de que actúe dicho microorganismo.

Pericondritis La pericondritis, que es la infección del pericondrio del cartílago auricular, surge de modo característico después de traumatismos locales (p. ej., perforación de la oreja, quemaduras o desgarros). A veces, si la infección penetra hasta el propio cartílago del pabellón auditivo, puede surgir condritis. La infección se asemeja muy de cerca a la celulitis auricular e incluye eritema, hinchazón y dolor extraordinario del pabellón auricular, aunque en la pericondritis hay una afectación menos frecuente del lóbulo. Los microorganismos patógenos que afectan con mayor frecuencia son *P. aeruginosa* y *S. aureus*, aunque a veces intervienen otros agentes gramnegativos y grampositivos. El tratamiento incluye antibióticos de acción sistémica con actividad contra *P. aeruginosa* y *S. aureus.* De forma típica se utiliza una penicilina contra *Pseudomonas* (p. ej., piperacilina) o una combinación de una penicilina resistente a la penicilinasa y una quinolona contra *Pseudomonas* (p. ej., nafcilina más ciprofloxacina). La incisión y el drenaje pueden ser útiles para obtener material de cultivo y la curación de la infección, que por lo regular dura semanas. Si la pericondritis no mejora con los antimicrobianos adecuados, el clínico debe pensar que proviene de un factor inflamatorio no infeccioso, como la pericondritis recurrente.

Otitis externa El término *otitis externa* denota el conjunto de enfermedades que afectan principalmente al meato auditivo. El trastorno suele ser consecuencia de una combinación de calor y humedad retenida, con descamación y maceración del epitelio del conducto auditivo externo. Se conocen varias modalidades de la enfermedad: circunscrita, difusa, crónica e invasora. Prácticamente todas provienen de la afectación predominante de bacterias y, entre ellas, las más comunes son *P. aeruginosa* y *S. aureus.*

La *otitis externa circunscrita aguda (furunculosis)* puede aparecer en el tercio externo del conducto auditivo, donde la piel cubre el cartílago y son

Biblioteca Médica Virtual

muchos los folículos pilosos. Al igual que en la furunculosis en cualquier parte del cuerpo, *S. aureus* suele ser el microorganismo patógeno y el tratamiento consta de alguna penicilina antiestafilocócica (p. ej., dicloxacilina o cefalexina) con incisión y drenaje en caso de que se formen abscesos.

La *otitis externa difusa y aguda* se conoce también como o*reja de nadador,* aunque puede aparecer en individuos que en fecha reciente no nadaron. El calor, la humedad y el hecho de que no existe cerumen protector, hacen que en el conducto auditivo haya humedad excesiva y aumento de pH, lo cual a su vez causa maceración e irritación de la piel. En tal situación aparece la infección y el microorganismo patógeno predominante es *P. aeruginosa*, aunque se han identificado en enfermos con el trastorno otros microorganismos y, en contadas ocasiones, levaduras. La enfermedad casi siempre comienza con prurito y llega al dolor intenso, desencadenado por la manipulación del pabellón auditivo y del trago. Por lo regular, el comienzo del dolor acompaña a la aparición de eritema, hinchazón del conducto auditivo, a menudo con una secreción blanquecina y aglutinante escasa. El tratamiento comprende la limpieza del conducto para eliminar restos hísticos y mejorar la actividad de los fármacos tópicos, por lo regular solución salina hipertónica o mezclas de alcohol y ácido acético. La inflamación también se puede aplacar mediante la adición de glucocorticoides al tratamiento o al utilizar solución de Burow (acetato de aluminio en agua). Los antibióticos son más eficaces si se aplican de forma local. Con las mezclas óticas, se actúa contra el agente patógeno de manera adecuada y tales preparados por lo regular combinan neomicina y polimixina, con glucocorticoides o sin ellos. Sólo se utilizan los antimicrobianos con acción sistémica en casos de enfermedad grave e infecciones de hospedadores inmunodeprimidos.

La *otitis externa crónica* es causada sobre todo por irritación local repetitiva, que surge más a menudo por la salida persistente de secreción, de una infección crónica del oído medio. En ocasiones el trastorno proviene de otras causas de irritación repetitiva como la introducción de aplicadores de algodón u otros cuerpos extraños en el conducto auditivo, así como infecciones crónicas inusuales, como sífilis, tuberculosis y lepra. De manera característica, la otitis crónica externa asume la forma de dermatitis eritematosa exfoliativa en que la manifestación predominante es el prurito y no el dolor; es importante que el clínico diferencie el trastorno de otros que producen un cuadro clínico similar, como la dermatitis atópica o la seborreica, la psoriasis y la dermatomicosis. El tratamiento comprende identificar y tratar o eliminar el elemento patógeno, aunque suele ser difícil obtener la curación plena.

La *otitis externa invasora*, conocida también como *maligna* o *necrosante*, es un trastorno maligno que puede ser letal y que afecta de modo predominante a diabéticos de edad avanzada y a otros sujetos inmunodeprimidos. La enfermedad comienza en el conducto auditivo externo en la forma de una infección de partes blandas que evoluciona poco a poco en el transcurso de semanas o meses y que es difícil de diferenciarla de un caso grave de otitis externa crónica, por la presencia de otorrea purulenta y eritema e hinchazón de oído y del conducto externo. El sujeto señala otalgia profunda e intensa, la cual casi nunca guarda proporción con los signos detectados en la exploración y permite diferenciar la otitis externa invasora respecto de la crónica. El signo característico en la exploración es la presencia de tejido de granulación en la pared posteroinferior del conducto auditivo externo, cerca de la unión del hueso y el cartílago. Sin tratamiento ni medidas para detenerla, la infección migra hasta la base del cráneo (con lo cual ocasiona osteomielitis de dicha zona ósea), las meninges y el cerebro, con una tasa elevada de mortalidad. En ocasiones, el trastorno afecta pares craneales y en primer lugar lo hace con el nervio facial, así como con mayor frecuencia. Hay trombosis del seno sigmoide si la infección se extiende hasta esa zona. Cabe utilizar la CT, en la cual puede identificarse erosión del hueso temporal y la base del cráneo, datos que pueden ser útiles para valorar la extensión y la magnitud de la intensidad, así como los estudios gammagráficos con galio y tecnecio-99. *Psedomonas aeruginosa* es el agente patógeno hallado con mayor frecuencia, aunque la enfermedad también proviene de la acción de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Aspergillus*, *Actinomyces* y algunas bacterias gramnegativas. En todos los casos es necesario limpiar el conducto auditivo externo y obtener una muestra para biopsia de la parte interna del tejido de granulación (o de planos más profundos) para cultivar el microorganismo patógeno. La antibioticoterapia por vía IV se administra por ciclos duraderos (seis a ocho semanas) y se dirige de manera específica contra el microorganismo patógeno identificado. En lo que respecta a *P. aeruginosa*, el régimen típicamente incluye una penicilina o una cefalosporina contra *Pseudomonas* (como piperacilina o cefepima), frecuentemente junto con un aminoglucósido o una fluoroquinolona y esta última se podrá administrar por vía oral, porque muestra biodisponibilidad excelente. Además, por lo común se aplican en el oído soluciones óticas con antibióticos, que contengan la sustancia activa contra *Pseudomonas* (p. ej., ciprofloxacina), en combinación con glucocorticoides para reducir la inflamación. En ocasiones, se tratan los casos de otitis externa invasora por *Pseudomonas* en sus etapas iniciales con las solas fluoroquinolonas ingeribles y óticas, aunque con vigilancia minuciosa. Hoy en día, pocas veces se practica el desbridamiento quirúrgico intenso, el cual alguna vez fue componente importante del tratamiento.

En la *otitis externa necrosante*, la recurrencia se corrobora incluso en 20% de las veces. El control intensivo de la glucemia en diabéticos es importante no sólo por ser un tratamiento eficaz, sino también para evitar las recurrencias. No se ha definido la utilidad del oxígeno hiperbárico.

INFECCIONES DE LAS ESTRUCTURAS DEL OÍDO MEDIO

La *otitis media* es un trastorno inflamatorio del oído medio que aparece por disfunción de la trompa de Eustaquio, por diversas enfermedades, como URI y rinosinusitis crónica. La reacción inflamatoria a tales padecimientos hace que se genere un trasudado estéril dentro del oído medio y las cavidades mastoideas. El líquido puede infectarse si lo contaminan bacterias o virus vía nasofaringe y así produce un cuadro agudo (o a veces crónico).

Otitis media aguda La otitis media aparece cuando los microorganismos patógenos que vienen de la nasofaringe son introducidos en el líquido inflamatorio reunido en el oído medio (p. ej., sonarse la nariz durante una URI). La proliferación del patógeno en dicho espacio permite que aparezcan signos y síntomas típicos de infección aguda del oído medio. Para diagnosticar este trastorno se necesita demostrar la presencia del líquido en dicha zona del oído (con inmovilidad de la membrana del tímpano [TM, *tympanic membrane*]) y signos o síntomas acompañantes de enfermedad local o general **(cuadro 31-2)**.

CAUSA Por lo regular, la otitis media aguda aparece después de una URI viral. Los propios virus (más a menudo RSV, virus de influenza, rinovirus y enterovirus) causan más adelante otitis media aguda. Con mayor frecuencia aquellos predisponen a otitis media bacteriana. En estudios efectuados con timpanocentesis, se ha detectado de manera constante la presencia de *S. pneumoniae* como la bacteria de mayor importancia en tales casos y ha sido aislada incluso en 35% de las veces. Otras bacterias que suelen causar otitis media aguda son *H. influenzae* (cepas no tipificables) y *M. catarrhalis*; asimismo, hay una preocupación cada vez mayor en relación con las cepas de origen extrahospitalario de MRSA como un nuevo agente etiológico. En 17 a 40% de los casos se han identificado virus como los mencionados, solos o junto con bacterias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La presencia de líquido en el oído medio se demuestra o confirma de modo típico por medio de otoscopia neumática. En ausencia de líquido, la membrana del tímpano se desplaza de modo visible con la aplicación de presión positiva y negativa, pero al haber líquido, el movimiento mencionado se amortigua y disminuye. En caso de infección bacteriana, la membrana del tímpano también muestra eritema, abombamiento o retracción y, a veces, perforación espontánea. Los signos y los síntomas que acompañan a la infección pueden ser locales o de orden general, como otalgia, otorrea, hipoacusia y fiebre. Suele ser evidente el eritema de la membrana timpánica, pero no es específico, como suele advertirse cuando aparece con la inflamación de la mucosa de las vías respiratorias altas. Otros signos y síntomas señalados en ocasiones comprenden vértigo, nistagmo y zumbidos.

TRATAMIENTO

Otitis media aguda

Ha persistido el debate notable sobre la utilidad de los antibióticos para tratar la otitis media aguda. Una proporción mayor de pacientes tratados en comparación con los no tratados se torna asintomática tres a cinco días después del diagnóstico. La dificultad de anticipar qué individuos se beneficiarán de la antibioticoterapia ha sido el punto de partida de diferentes estrategias. En los Países Bajos, por ejemplo, los médicos acostumbran tratar la otitis media aguda sólo con observación inicial, administración de antiinflamatorios con un componente analgésico intensivo y sólo utilizan los antibióticos en enfermos en gran riesgo, sujetos con enfermedad complicada o individuos cuyo trastorno no mejora después de 48 a 72 h. A diferencia de ello, muchos expertos en Estados Unidos siguen recomendando la antibioticoterapia para niños menores de seis meses de edad, ante la mayor frecuencia de complicaciones secundarias en esta población de personas de escasa edad y en aquéllas inmunodeprimidas desde el punto de vista funcional. Sin embargo, la opción recomendada en dicho país es la observación sin administración de antimicrobianos contra la otitis media aguda en niños

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 31-2 Lineamientos para el diagnóstico y el tratamiento de la otitis media aguda

INTENSIDAD DE LA ENFERMEDAD	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS
Cuadro clínico poco intenso o moderado	>2 años *o* 6 meses a 2 años sin derrame del oído medio	*Observación únicamente* (retrasar 48 a 72 h la antibioticoterapia y limitar el tratamiento al alivio sintomático)
	<6 meses ***o*** 6 meses a 2 años con derrame en el oído medio (líquido en esa zona del oído que se manifiesta por menor movilidad de la TM; nivel hidroaéreo detrás de dicha membrana; abombamiento de la TM u otorrea purulenta) *y* comienzo agudo de signos y síntomas de inflamación del oído medio que incluyen fiebre, otalgia, hipoacusia, zumbidos, vértigo, eritema de la TM ***o*** >2 años con enfermedad bilateral, perforación de la TM, fiebre alta, trastorno inmunitario, vómito	*Tratamiento inicial:*[a] Amoxicilina, 80-90 mg/kg/día (hasta 2 g) VO en fracciones (c/12 h o c/8 h) ***o*** Cefdinir 14 mg/kg/día VO en una dosis o fracciones (cada 12 h) ***o*** Cefuroxima, 30 mg/kg/día VO en fracciones (c/12 h) ***o*** Azitromicina, 10 mg/kg/día PO el primer día, seguida por 5 mg/kg/día PO durante 4 días *Exposición a los antibióticos en los últimos 30 días o ineficacia terapéutica reciente*[a,b] Amoxicilina 90 mg/kg/día (hasta 2 g) VO en fracciones (c/12 h), a la que se agregará clavulanato, 6.4 mg/kg/día VO en fracciones (c/12 h) ***o*** Ceftriaxona, 50 mg/kg/día IV/IM durante 3 días ***o*** Clindamicina, 30-40 mg/kg/día VO en fracciones (c/8 h)
Cuadro clínico grave	Igual que las anteriores con temperaturas ≥39.0 °C ***u*** otalgia moderada o intensa	*Tratamiento inicial:*[a] Amoxicilina, 90 mg/kg/día (hasta 2 g) VO en fracciones (c/12 h), a la que se agregará clavulanato, 6.4 mg/kg/día VO en fracciones (c/12 h); ***o*** Ceftriaxona, 50 mg/kg/día IV/IM por 3 días *Exposición a los antibióticos en los últimos 30 días o ineficacia terapéutica reciente:*[a,b] Ceftriaxona, 50 mg/kg/día IV/IM durante 3 días ***o*** Clindamicina, 30-40 mg/kg/día VO en fracciones (c/8 h); ***o*** Pensar en la timpanocentesis con cultivo del material obtenido

[a] Duración (salvo que se especifique lo contrario): 10 días en niños menores de seis años de edad y en sujetos con enfermedad grave; cinco a siete días (pensar en la sola observación en personas que habían estado sanas y que tenían la enfermedad leve) para pacientes de seis años de vida o mayores. [b] No hay mejoría, surge empeoramiento clínico u ocurren ambas situaciones después de 48 a 72 h de observación o de tratamiento.

TM, membrana del tímpano; VO, por vía oral; IV/IM vías intravenosa/intramuscular.

Fuente: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, 2004.

de dos años de edad o más y contra la enfermedad leve o moderada sin derrame en el oído medio, en niños de seis meses a dos años de vida. En general, el tratamiento está indicado en pacientes menores de seis meses de edad; en niños de seis meses a dos años de vida con derrame del oído medio y signos y síntomas de inflamación de dicha zona; en todos los pacientes mayores de dos años de vida con enfermedad en ambos lados, perforación de la membrana del tímpano, mal estado inmunitario o vómito y en el caso de cualquier paciente con síntomas graves con fiebre ≥39 °C u otalgia moderada o intensa (cuadro 31-2).

Muchos de los estudios sobre agentes etiológicos de la otitis media aguda corroboran de manera constante perfiles similares de microorganismos patógenos y, por tal razón, el tratamiento por lo regular es empírico, salvo en los pocos casos en que está justificada la timpanocentesis, como la que se practica en casos resistentes a las medidas terapéuticas o en sujetos muy graves o inmunodeprimidos. A pesar de la resistencia a la penicilina y la amoxicilina en alrededor de 25% de los aislados de *S. pneumoniae*, en un tercio de los de *H. influenzae* y en casi todos los de *M. catarrhalis*, en los estudios de resultados se sigue observando que la amoxicilina produce los mismos buenos resultados que cualquier otro fármaco; por esta razón, sigue siendo el fármaco de primera elección entre las recomendaciones de múltiples orígenes (cuadro 31-2). El tratamiento de la otitis media aguda no complicada se administra durante 5 a 7 días a pacientes ≥6 años; los regímenes más prolongados (p. ej., 10 días) se reservan para los pacientes con inmunodepresión o aquellos con una enfermedad grave en quienes es insuficiente el régimen corto.

De no lograr mejoría clínica en el tercer día de tratamiento, se recomienda cambiar el régimen, ante la posibilidad de que la infección sea causada por una cepa de *H. influenzae* o *M. catarrhalis* productoras de lactamasa β o una cepa de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. A menudo se utilizan los descongestivos y los antihistamínicos como fármacos complementarios para aplacar la congestión y aliviar la obstrucción de la trompa de Eustaquio, pero en investigaciones en seres humanos no se han obtenido pruebas importantes de que sean benéficos cualquiera de los dos medicamentos.

Otitis media aguda recurrente El trastorno recién mencionado (que incluye más de tres episodios en un lapso de seis meses o cuatro al cabo de 12 meses), por lo común proviene de recurrencia o reinfección, aunque algunos datos indican que la mayor parte de las recurrencias tempranas corresponde a infecciones nuevas. En general, los mismos microorganismos patógenos que causan la otitis media aguda originan la enfermedad recurrente; incluso en tales casos, el tratamiento recomendado comprende antibióticos que son activos contra microorganismos productores de β lactamasa. La profilaxia con antibióticos (como sería amoxicilina) disminuye el número de recurrencias en individuos con el padecimiento al promedio de un episodio por año, pero el beneficio mencionado es pequeño en comparación con la gran posibilidad de proliferación de patógenos resistentes a antibióticos. Otras estrategias incluyen colocación de sondas de timpanostomía, adenoidectomía y la combinación de amigdalectomía y adenoidectomía, pero tienen utilidad global cuestionable ante los beneficios relativamente pequeños, en comparación con la posibilidad de originar complicaciones.

Otitis media serosa En esta enfermedad (otitis media con derrame), aparece líquido en el oído medio por un lapso largo, sin que existan signos ni síntomas de infección. Por lo regular, los derrames agudos desaparecen por sí solos y casi todos muestran curación en un lapso de dos a cuatro semanas. Sin embargo, en algunos casos (en particular después de un episodio de otitis media aguda), los derrames persisten meses. Los derrames crónicos mencionados suelen acompañarse de hipoacusia notable en el oído afectado. La mayor parte de los casos de otitis media con derrame muestra curación espontánea en un lapso de 90 días sin antibioticoterapia; esta última o la miringotomía con colocación de las sondas de timpanostomía sólo se utilizan de manera típica en quienes el derrame bilateral: 1) ha persistido durante tres meses, como mínimo y 2) se acompaña de notable hipoacusia bilateral. Con esta estrategia conservadora y el cumplimiento de criterios diagnósticos estrictos en la otitis media aguda y la otitis media con derrame, se ha calculado que en Estados Unidos se podrían evitar cada año 6 a 8 millones de ciclos de antibióticos.

Otitis media crónica La otitis media crónica supurada se caracteriza por otorrea purulenta, persistente y repetitiva, en el marco de la perforación de la membrana del tímpano. Por lo común, también se advierte un grado moderado de hipoacusia de conducción. El trastorno puede clasificarse en activo e inactivo. Este último se caracteriza por una perforación central de la membrana del tímpano, que permite la salida del líquido purulento desde el oído medio. Si la perforación está en un sitio más periférico, el epitelio plano estratificado que viene del conducto auditivo puede invadir el oído medio a través de la perforación y formar una masa de restos queratináceos (*colesteatoma*) en el sitio de la invasión. Tal abultamiento se agranda y puede erosionar el hueso e inducir la persistencia de la infección, que puede originar meningitis, absceso cerebral o parálisis del VII par craneal. El tratamiento de la otitis media crónica es quirúrgico; como métodos extrahospitalarios se pueden realizar mastoidectomía, miringoplastia y timpanoplastia con una tasa global de buenos resultados cercana a 80%. La otitis media inactiva y crónica es más difícil de curar, pues se necesitan en este caso ciclos repetidos de aplicación de soluciones de antibióticos óticos durante periodos de drenaje. Con los antibióticos de acción sistémica, se obtienen mejores tasas de curación pero no se ha dilucidado su utilidad en el tratamiento de dicho trastorno.

Biblioteca Médica Virtual

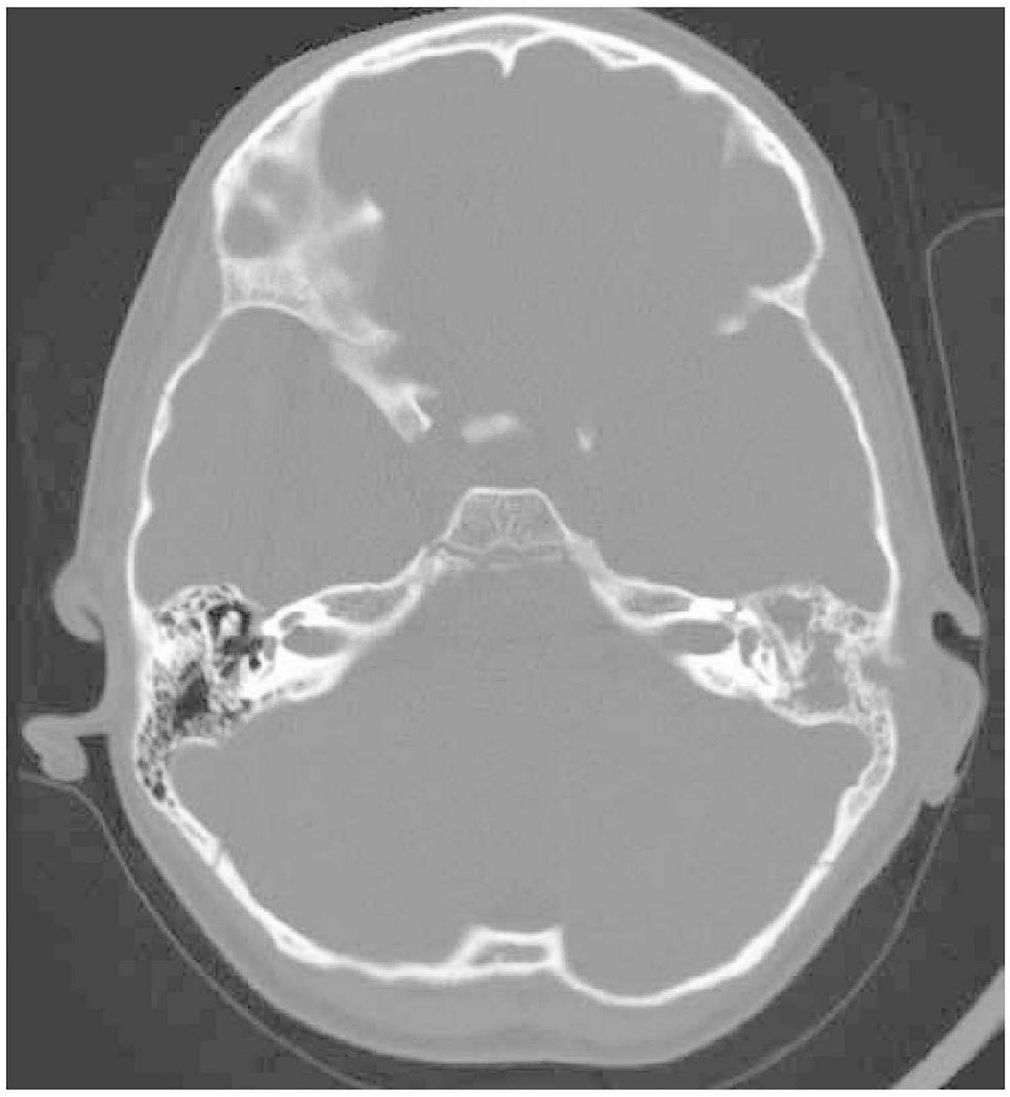


FIGURA 31-1 Mastoiditis aguda. En la imagen de la tomografía computarizada (CT) axial, se advierte un cúmulo agudo de líquido dentro de las celdillas mastoideas en el lado izquierdo.

Mastoiditis Antes de la aparición de los antibióticos era relativamente frecuente la mastoiditis aguda en niños. Las celdillas mastoideas conectan con el oído medio, razón por la cual la acumulación del líquido y la infección eran las mismas en la mastoides que en esa sección del oído. El tratamiento temprano y frecuente de la otitis media aguda quizá sea la explicación de que haya disminuido la incidencia de mastoiditis aguda a 1.2 a 2.0 casos por 100 000 personas por año en países con grandes tasas de prescripciones contra la otitis media aguda.



Por ejemplo, en los Países Bajos, donde se utilizan de manera parca los antibióticos contra la otitis media aguda, la incidencia de mastoiditis aguda es, en promedio, del doble de la que se observa en Estados Unidos. Sin embargo, Dinamarca, nación vecina de los Países Bajos, tiene una tasa de mastoiditis aguda semejante, pero la tasa de prescripción (recetas) de antibióticos contra la otitis media aguda es muy similar a la de Estados Unidos.

En la clásica mastoiditis aguda, se reúne exudado purulento en las celdillas mastoideas **(fig. 31-1)**, el cual genera presión que puede erosionar el hueso vecino y formarse cavidades similares a abscesos que casi siempre se detectan en la CT. Por lo regular, el cuadro clínico inicial es de dolor, eritema e hinchazón de la apófisis mastoides, junto con desplazamiento del pabellón auditivo, de forma simultánea con los típicos signos y síntomas de la infección aguda del oído medio. En contadas ocasiones, los pacientes pueden mostrar complicaciones graves si la infección se propaga debajo del periostio del hueso temporal para causar un absceso subperióstico, erosión a través del extremo de la apófisis mastoides para ocasionar abscesos profundos del cuello o se extiende hacia atrás para causar trombosis séptica del seno transverso.

Es necesario cultivar el líquido purulento, en la medida de lo posible, para orientar el tratamiento antimicrobiano. Las medidas terapéuticas iniciales, empíricas, por lo común se orientan contra los microorganismos típicos que causan la otitis media aguda, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Algunos pacientes que tienen ciclos más graves o duraderos de la enfermedad deben tratarse contra infecciones por *S. aureus* y bacilos gramnegativos (incluidas *Pseudomonas*). El tratamiento empírico amplio casi siempre debe tornarse selectivo una vez que se cuenta con los resultados de los cultivos. Muchos enfermos pueden ser tratados de manera conservadora con antibióticos por vía IV; es posible sólo utilizar la intervención quirúrgica (mastoidectomía cortical) en casos complejos y otros en que el tratamiento conservador ha sido ineficaz.

INFECCIONES DE LA FARINGE Y LA CAVIDAD BUCAL

Las infecciones bucofaríngeas varían desde cuadros virales de poca intensidad y que curan por sí solos, hasta infecciones bacterianas graves y letales. La manifestación inicial más frecuente es la faringitis y constituye una de las razones más habituales de las consultas extrahospitalarias de adultos y niños a los servicios asistenciales. La faringitis es manifestación de muchas enfermedades no infecciosas, pero la mayoría de los enfermos con una faringitis nueva tiene faringitis aguda viral o bacteriana.

FARINGITIS AGUDA

En Estados Unidos millones de consultas a los médicos generales o de atención primaria cada año se llevan a cabo por dolor faríngeo; la mayor parte de los casos de faringitis aguda son causados por virus típicos de vías respiratorias. El padecimiento que más preocupaciones despierta es la infección por *Streptococcus* (*S. pyogenes*) hemolítico β del grupo A, el cual causa trastornos agudos, como glomerulonefritis y fiebre reumática. El peligro de esta última puede disminuir si se emprende de manera oportuna el tratamiento con penicilina.

Causas Microorganismos muy diversos causan faringitis aguda. Es posible estimar sólo la importancia relativa de los patógenos diferentes porque una proporción importante de casos (en promedio 30%) no tiene una causa identificable. En conjunto, los virus de vías respiratorias constituyen la causa identificable más habitual de la faringitis aguda y las proporciones mayores de casos las causan los rinovirus y los coronavirus (casi 20% y al menos 5%, respectivamente). Los virus de la gripe, parainfluenza y adenovirus también contribuyen a gran medida de los casos, donde los dos primeros predominan de manera estacional y el último como parte del síndrome más grave desde el punto de vista clínico de fiebre faringoconjuntival. Otros virus causales importantes pero menos frecuentes son el del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipos 1 y 2, coxsackievirus A, citomegalovirus (CMV, *cytomegalovirus*) y virus de Epstein-Bar (EBV, *Epstein-Barr virus*). El cuadro clínico inicial de la infección aguda por VIH puede incluir la faringitis aguda y debe considerarse en poblaciones bajo riesgo de presentarla.

Por lo regular, la faringitis bacteriana aguda es originada por *S. pyogenes* que genera casi 5 a 15% de todos los casos de faringitis aguda en adultos; las tasas varían con la estación del año y la utilización de los servicios asistenciales. La faringitis estreptocócica del grupo A es más bien una enfermedad de niños de cinco a 15 años de vida; no es frecuente entre quienes tienen menos de tres años de edad, como ocurre con la fiebre reumática. Los estreptococos de los grupos C y G causan un escaso número de casos, aunque tales serogrupos no son reumatógenos. Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor *Fusobacterium necrophorum* como causa de faringitis en adolescentes y adultos jóvenes y se le ha aislado casi con la misma frecuencia que a los estreptococos del grupo A. El microorganismo referido es importante porque la rara *enfermedad de Lemierre*, la cual puede ser letal y que casi siempre proviene del ataque de *F. necrophorum*, suele ser precedida por faringitis (véase más adelante "Infecciones de la cavidad bucal"). Pocas veces se observan las demás causas bacterianas de faringitis aguda (<1% de casos, cada una), pero hay que pensar en ellas en grupos con exposición apropiada ante la gravedad de la enfermedad sin tratamiento. Dichos agentes etiológicos comprenden *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Yersina enterocolitica* y *Treponema pallidum* (en la sífilis secundaria). Las bacterias anaeróbicas también generan faringitis aguda (*angina de Vincent*) y contribuyen a infecciones polimicrobianas más graves, como los abscesos periamigdalinos o retrofaríngeos (véase más adelante). Se han identificado microorganismos atípicos, como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, de personas con faringitis aguda; no hay certeza si dichos agentes son comensales o causas de infección aguda.

Manifestaciones clínicas Los signos y los síntomas que acompañan a la faringitis aguda no son elementos fiables que permitan conocer con anticipación el agente etiológico, pero el cuadro clínico inicial suele sugerir la posibilidad de que uno de ellos afecte con mayor frecuencia que el otro. La faringitis aguda por virus de tipo respiratorio, como los rinovirus o los coronavirus, casi nunca es tan grave y por lo regular se acompaña de un conjunto de signos de coriza, mejor definida como URI inespecífica. Son pocos los signos detectables en la exploración física; la fiebre es ocasional y no se identifican adenopatía cervical dolorosa al tacto ni exudados faríngeos. Por el contrario, la faringitis aguda por virus de la influenza es en ocasiones más grave y muchas veces se acompaña de fiebre, mialgias, cefalea y tos. El cuadro clínico inicial de la fiebre faringoconjuntival causada por adenovirus es similar. En la exploración se puede identificar exudado faríngeo, razón por la cual es difícil diferenciar dicha entidad patológica respecto de la faringitis estreptocócica. Sin embargo, la faringitis por adenovirus se diferencia por la presencia de conjuntivitis en 33 a 50% de los pacientes. La faringitis aguda por infección primaria debida a HSV también remeda en algunos casos a la faringitis estreptocócica, con inflama-

Biblioteca Médica Virtual

ción y exudado faríngeos, pero la presencia de vesículas y úlceras superficiales en el paladar blando permiten diferenciar entre una enfermedad y otra. El síndrome por HSV se diferencia de la faringitis causada por coxsackievirus (*herpangina*) porque se acompaña de vesículas pequeñas que aparecen en el paladar blando y la úvula, las cuales se rompen para formar úlceras blanquecinas superficiales. La faringitis exudativa aguda acompañada de fiebre, fatiga, linfadenopatía generalizada y, a veces, esplenomegalia, es el cuadro clínico característico de la mononucleosis infecciosa causada por los virus de Epstein-Barr o citomegálicos. La infección primaria aguda por VIH suele acompañarse de fiebre y faringitis aguda y también de mialgias, artralgias, malestar general y a veces un exantema maculopapular no pruriginoso, después del cual pueden aparecer linfadenopatía y úlceras en la mucosa sin exudado.

El cuadro clínico de la faringitis aguda causada por los estreptococos de los grupos A, C y G es similar e incluye desde un trastorno relativamente benigno sin síntomas acompañantes, hasta cuadros clínicamente graves con dolor faríngeo intenso, fiebre, escalofríos y dolor abdominal. Por lo común, se detecta una membrana faríngea hiperémica con hipertrofia y exudado amigdalinos, junto con dolor a la palpación e hinchazón de ganglios cervicales anteriores. Casi nunca surgen manifestaciones de coriza, incluida la tos y, cuando aparecen, sugieren que el agente causante es un virus. Las cepas de *S. pyogenes* que generan toxina eritrógena también producen escarlatina, la cual se caracteriza por exantema eritematoso y lengua en fresa. Los otros tipos de faringitis bacteriana aguda (p. ej., gonocócica, diftérica y por *Yersinia*) muestran como cuadro clínico inicial faringitis exudativa con otras manifestaciones clínicas o sin ellas. La identidad del microorganismo causal sugiere con frecuencia los datos de la anamnesis.

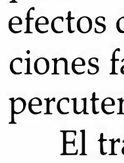
Diagnóstico El objetivo primario de los estudios diagnósticos es diferenciar entre la faringitis estreptocócica aguda y la de otros orígenes (en particular por virus) para administrar antibióticos de modo más eficaz a pacientes que puedan beneficiarse de ellos. Sin embargo, no se ha establecido de manera definitiva la norma más adecuada para el diagnóstico de dicha faringitis. Por lo regular, el cultivo de material obtenido por aplicador en la faringe se considera más adecuado, pero con él es imposible diferenciar entre la infección y la proliferación y se requiere el transcurso de 24 a 48 h para obtener resultados, los cuales varían con la técnica y las peculiaridades del cultivo. Con métodos rápidos de detección antigénica, se obtiene buena especificidad (>90%), pero menor sensibilidad, cuando se utiliza en la práctica diaria. También se ha demostrado que la sensibilidad varía dentro del amplio rango clínico de la enfermedad (65-90%). Algunos sistemas de predicción clínica **(fig. 31-2)** mejoran la sensibilidad de los métodos rápidos de detección de antígeno a un valor >90% en situaciones controladas. Las sensibilidades obtenidas en la práctica diaria suelen ser menores y por ello en Estados Unidos algunas sociedades médicas y profesionales siguen recomendando que después de los métodos rápidos mencionados, en niños, los datos sean confirmados por medio de un cultivo de material faríngeo con el propósito de limitar la transmisión y las complicaciones de enfermedades causadas por estreptococos del grupo A. A pesar de ello, los *Center for Disease Control and Prevention*, la *Infectious Diseases Society of America* y la *American Academy of Family Physicians* no recomiendan cultivos confirmatorios o de refuerzo cuando los adultos obtienen resultados negativos con una prueba muy sensible de detección rápida de antígeno, porque en ese grupo de edad es menor la prevalencia y, por consiguiente, también son menos los beneficios.

En algunos sitios se cuenta con cultivos y métodos diagnósticos rápidos de otras causas de faringitis aguda, como virus de la influenza, adenovirus, HSV, EBV, CMV y *M. pneumoniae,* los cuales cabe practicar si se sospecha presencia de las infecciones en cuestión. El diagnóstico de infección aguda por EBV depende principalmente de la detección de anticuerpos contra el virus mediante el método de aglutinación heterófila (laminilla *monospot*) o el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme–linked immunosorbent assay*). Se llevan a cabo los estudios para identificar RNA de VIH o antígeno si se sospecha una infección primaria aguda por dicho virus. En caso de entrever la presencia de otras bacterias patógenas (en particular *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae* o *Y. enterocolitica),* hay que practicar cultivos específicos, porque los cultivos corrientes de material faríngeo posiblemente no los detecten.

TRATAMIENTO

Faringitis

La antibioticoterapia de la faringitis causada por *S. pyogenes* conlleva innumerables beneficios, entre otros, disminución del riesgo de que surja fiebre reumática, el objetivo primario del tratamiento. La magnitud de dicho riesgo es bastante pequeño, porque hoy en día la fiebre reumática constituye una rareza incluso en sujetos no tratados. Sin embargo, si se comienza la antibioticoterapia en un lapso de 48 h de que se manifieste la enfermedad, se acorta la duración de la fase sintomática. Un beneficio adicional de dicho tratamiento es la posibilidad de disminuir la transmisión de faringitis por estreptococos, en particular en zonas de gran apiñamiento o sobrepoblación. Por la razón comentada, se recomienda la antibioticoterapia contra la faringitis aguda en caso de que se haya confirmado que *S. pyogenes* es la causa por el método rápido de detección de antígeno o por cultivo de material faríngeo. Por lo demás, habrá que utilizar los antibióticos en casos habituales sólo cuando se haya identificado otra bacteria causante. El tratamiento eficaz contra la faringitis estreptocócica consiste en una sola dosis de penicilina benzatínica por vía IM o un ciclo de 10 días completos de penicilina por vía oral (cuadro 31-2).



La azitromicina se puede usar en vez de la penicilina, aunque en algunas partes del mundo (en particular Europa), la resistencia de cepas de *S. pyogenes* a ella impide utilizarla. Los antibióticos nuevos y más costosos también muestran actividad contra estreptococos, pero no poseen mayor eficacia que los fármacos mencionados en párrafos anteriores. No se necesita practicar pruebas que corroboren la curación y quizás éstas sólo indiquen proliferación crónica. No se cuenta con pruebas que sustenten el uso de la antibioticoterapia en la faringitis por estreptococos de los grupos C o G o la que es causada por micoplasmas o clamidias identificadas. Los cultivos pueden brindar beneficio porque *F. necrophorum*, patógeno que con frecuencia cada vez mayor causa faringitis bacteriana en adultos jóvenes, no es atacado por los macrólidos. En los pacientes con riesgo de padecer fiebre reumática recurrente se administra profilaxia prolongada con penicilina (penicilina G benzatínica, 1.2 millones de U, IM cada 3-4 semanas) o penicilina VK (250 mg VO cada 12 h) para prevenir lo que pudieran ser secuelas catastróficas de una faringitis estreptocócica recurrente.



La escasez de antibióticos, que algunas veces es resultado de dificultades o retrasos en la producción, desastres naturales y otros problemas de legislación y otro tipo, a veces impide la aplicación del mejor antibiótico. Esta escasez puede ser regional, nacional o internacional. La comunicación con los farmacólogos y la incorporación de un programa de gestión de antibióticos ayuda a mitigar los efectos de la escasez, emitir recomendaciones sobre el uso de otras opciones farmacológicas y prevenir los retrasos en el tratamiento que repercuten en el acceso del paciente a los antibióticos.

El tratamiento de la faringitis por virus es totalmente sintomático, excepto en el caso de infección por virus de influenza o HSV. En el caso de la influenza, el armamentario incluye la amantadina y la rimantadina, así como oseltamivir y el zanamivir, inhibidores de la neuraminidasa. Es necesario comenzar, en un lapso de 48 h de haber comenzado los síntomas, la administración de dichos medicamentos para acortar de manera importante la duración de la enfermedad. Entre los fármacos mencionados, sólo el oseltamivir y el zanamivir son activos contra las influenzas A y B y, como consecuencia, se pueden utilizar cuando se desconocen las características locales de la infección y de la resistencia a antivirales. En ocasiones, la infección bucofaríngea por HSV mejora con antivirales, como el aciclovir, aunque éstos suelen utilizarse sólo en sujetos inmunodeprimidos.

Complicaciones La fiebre reumática es la complicación más conocida de la faringitis aguda estreptocócica, pero sigue siendo muy pequeño el riesgo de que aparezca después de una infección aguda. Otras complicaciones comprenden glomerulonefritis aguda e innumerables padecimientos exudativos, como abscesos periamigdalinos, otitis media, mastoiditis, sinusitis, bacteriemia y neumonía; todos estos trastornos aparecen con escasa frecuencia. Mediante la antibioticoterapia de la faringitis estreptocócica aguda se evita la aparición de fiebre reumática, pero no hay datos de que pueda impedir la glomerulonefritis aguda. Algunas pruebas refuerzan la utilidad de los antibióticos para evitar las complicaciones supuradas de la faringitis estreptocócica, en particular abscesos periamigdalinos, que también pueden ser causados por anaerobios de la boca, como *Fusobacterium*. Por lo general, los abscesos se acompañan de dolor faríngeo intenso, disfagia, fiebre y deshidratación; además, en la exploración suele identificarse el desplazamiento medial de la amígdala y el exterior de la úvula. El empleo temprano de antibióticos por vía IV (como clindamicina o penicilina G con metronidazol) torna innecesario el drenaje quirúrgico en algunos casos, pero el tratamiento de manera característica comprende la aspiración con aguja o la incisión y el drenaje.

Biblioteca Médica Virtual

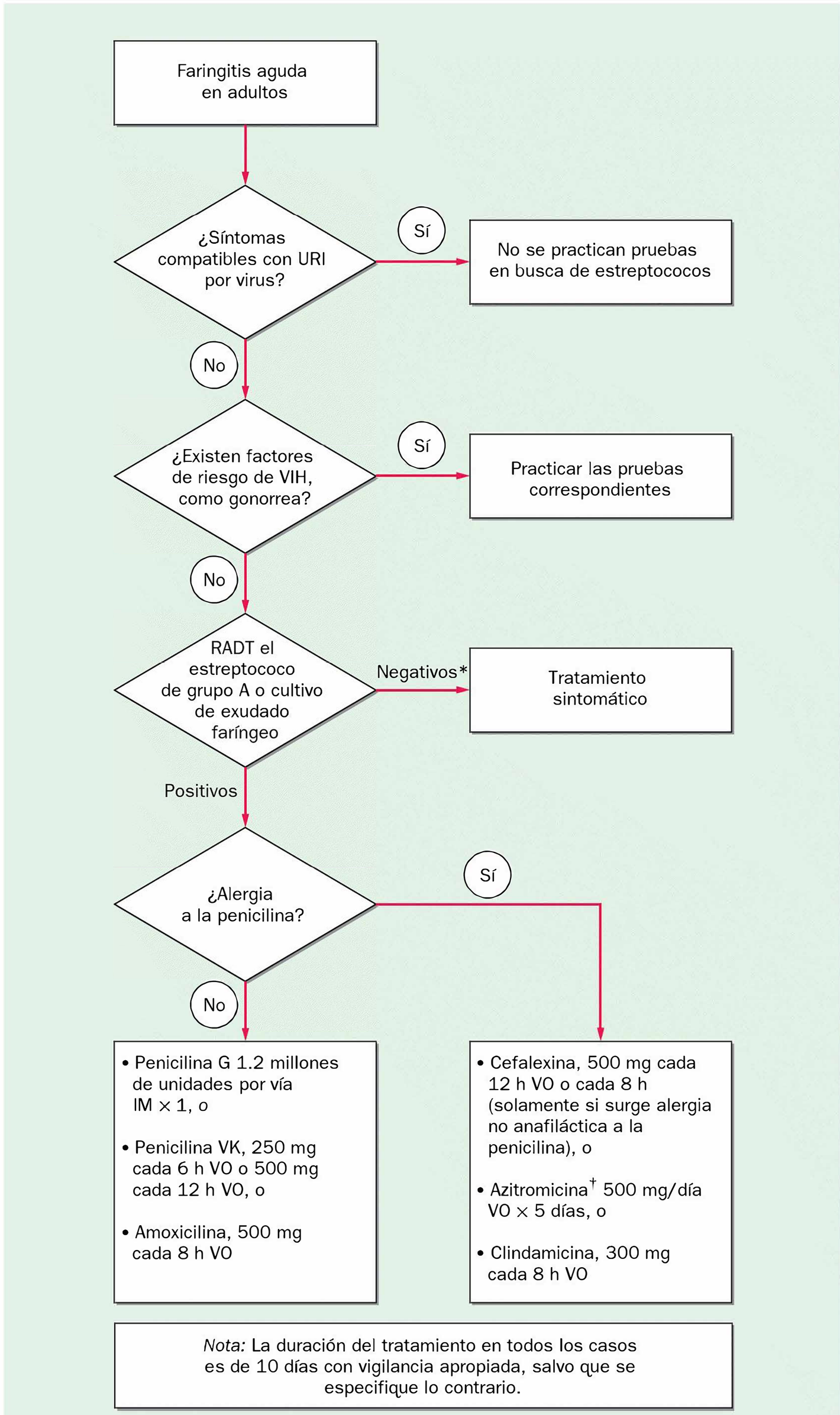


FIGURA 31-2 Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de la faringitis aguda.

INFECCIONES DE LA CAVIDAD BUCAL

Además de cuadros periodontales como gingivitis, las infecciones de la cavidad de la boca por lo común comprenden el ataque de HSV o *Candida*. Aparte de causar las úlceras dolorosas del herpes labial, el HSV infecta la lengua y la mucosa vestibular, con lo que causa vesículas irritantes. Algunos antivirales tópicos (p. ej., aciclovir y penciclovir) se pueden aplicar de forma externa en el herpes labial, pero a menudo se necesita el mismo fármaco ingerido o por vía IV contra infecciones primarias, infecciones extensas de la cavidad bucal y otras más en sujetos inmunodeprimidos. La candidiasis bucofaríngea es causada por una variedad de *Candida*, muy a menudo *C. albicans*. Dicha infección predomina en recién nacidos, pacientes inmunodeprimidos (en particular aquéllos con sida) y personas que han recibido por largo tiempo antibióticos o glucocorticoides.

Además de odinofagia, los pacientes a menudo manifiestan sensación urente en la lengua o gusto anormal y la exploración física revela placas blanquecinas o grisáceas friables en las encías, lengua y mucosa bucal, a menudo con eritema de fondo. El tratamiento, que por lo general consta de algún antimicótico tópico (nistatina o clotrimazol) o fluconazol por vía oral, por lo general es satisfactorio. En los casos raros de moniliasis resistente al fluconazol que se observan en algunos pacientes con VIH/sida o en pacientes con microorganismos resistentes que algunas veces complican el tratamiento de la candidiasis oral recurrente, otras opciones terapéuticas son voriconazol oral, una equinocandina IV (caspofungina, micafungina o anidulafungina) o bien desoxicolato de anfotericina B, en caso necesario. En esos casos, es ideal el tratamiento basado en los resultados del cultivo y los antibiogramas.

La *angina de Vincent*, conocida también como *gingivitis ulceronecrosante aguda* o *boca de trinchera* es una modalidad peculiar e impresionante de gingivitis que se caracteriza por inflamación y dolor de las encías con úlceras en las papilas interdentarias que sangran fácilmente. Es causada por anaerobios de la boca y, por esa razón, los enfermos de manera típica tienen mal aliento y el cuadro clínico inicial frecuente es de fiebre, malestar general y linfadenopatía. El tratamiento comprende el desbridamiento y la administración oral de penicilina y metronidazol y, como otra posibilidad, la clindamicina o doxiciclina sola.

La *angina de Ludwig* es una forma de celulitis de evolución rápida que puede ser fulminante y que afecta los espacios sublingual y submandibular en ambos lados; nace de modo característico de una pieza dental infectada o extraída recientemente, muy a menudo los molares inferiores segundo y tercero. La atención odontológica mejorada ha disminuido de modo sustancial la incidencia de dicho trastorno. La infección en las zonas mencionadas causa disfagia, odinofagia y edema "leñoso" de la región sublingual, de modo que la lengua es desplazada hacia arriba y atrás, con la posibilidad de obstruir las vías respiratorias. En ocasiones también se observan fiebre, disartria, sialorrea y la voz de los pacientes es como si tuvieran dentro de la boca una "papa caliente". Tal vez sea necesaria la intubación o la traqueostomía para asegurar la ventilación porque la causa más frecuente de muerte es la asfixia. Es importante vigilar con gran minuciosidad a los pacientes y recurrir inmediatamente a los antibióticos por vía IV dirigidos contra estreptococos y anaerobios de la boca. Los fármacos recomendados son ampicilina/sulbactam, clindamicina o dosis elevadas de penicilina con metronidazol.

La septicemia posanginosa (*enfermedad de Lemierre*) es una rara infección bucofaríngea por anaerobios causada de manera predominante por *F. necrophorum*. De modo característico comienza como una faringitis (más a

Biblioteca Médica Virtual

menudo en adolescentes y adultos jóvenes), que como cuadro clínico inicial puede incluir amigdalitis exudativa o un absceso periamigdalino. La infección de los tejidos faríngeos profundos permite que los microorganismos se desplacen al espacio faríngeo lateral que contiene la arteria carótida y la vena yugular interna. De ello puede surgir tromboflebitis séptica de dicha vena, que se acompaña de dolor, disfagia e hinchazón y rigidez del cuello. La septicemia por lo general aparece tres a 10 días después de iniciada la disfagia y a menudo se combina con una infección metastásica de pulmón y otros sitios distantes, con la formación de abscesos pulmonares o empiema. A veces la infección se extiende por la vaina carotídea y de ahí al mediastino posterior, con lo cual surge mediastinitis o erosiona la arteria carótida y uno de los primeros signos corresponde a pequeñas hemorragias repetitivas en la boca. La tasa de mortalidad por estas infecciones invasoras puede llegar a 50%. El tratamiento consta de antibióticos IV (clindamicina o ampicilina/sulbactam) y drenaje quirúrgico de cualquier acumulación purulenta. No hay consenso en el empleo concomitante de anticoagulantes para evitar embolias y no se recomienda; para ello habrá que analizar de manera cuidadosa tanto riesgos como beneficios.

INFECCIONES DE LA LARINGE Y LA EPIGLOTIS

LARINGITIS

La *laringitis* es el trastorno inflamatorio que abarca la laringe y que puede ser causado por diversos factores infecciosos y no infecciosos. Gran parte de los casos de este trastorno vistos en la práctica clínica de países desarrollados son agudos. La laringitis aguda constituye un síndrome frecuente causado de manera predominante por los mismos virus que causan muchas otras URI. De hecho, gran cantidad de los casos de la enfermedad aguda aparece en el marco de una URI viral.

Causas Se ha dicho que casi todos los virus importantes de tipo respiratorio intervienen en la laringitis viral aguda, entre otros, rinovirus, virus de influenza y parainfluenza, adenovirus, coxsackievirus, coronavirus y virus sincitial respiratorio. La laringitis aguda también puede ser producto de infecciones agudas por bacterias de vías respiratorias, como las causadas por *Streptococcus* de grupo A o *C. diphtheriae* (aunque se ha eliminado prácticamente la difteria en Estados Unidos). *M. catarrhalis* es otra bacteria patógena que en opinión de los expertos participa (si bien no está bien definido cómo) en la patogenia de la laringitis aguda, porque se le ha identificado en el cultivo de material nasofaríngeo en un porcentaje importante de casos.



La laringitis crónica de origen infeccioso es mucho menos frecuente en países desarrollados en comparación con los países pobres. Suele ser difícil diferenciar entre la laringitis por *Mycobacterium tuberculosis* y la generada por cáncer laríngeo, en parte porque casi nunca aparecen signos, síntomas o manifestaciones radiográficas que sean típicas de una neumopatía. *Histoplasma* y *Blastomyces* pueden causar laringitis, a menudo como complicación de una infección de índole general. *Candida* también causa laringitis, a menudo acompañada de estomatomicosis o esofagitis y sobre todo en personas inmunodeprimidas. Algunos casos raros de laringitis crónica son generados por *Coccidioides* y *Cryptococcus*.

Manifestaciones clínicas La laringitis se caracteriza por disfonía y con ella puede haber disminución de la tonalidad de la voz o afonía. El cuadro agudo es causado más bien por virus de tipo respiratorio, razón por la cual los síntomas suelen aparecer junto con otros de URI que incluyen rinorrea, congestión nasal, tos y faringitis. En la laringoscopia directa suele identificarse eritema y edema laríngeos difusos, junto con congestión vascular de las cuerdas vocales; además, enfermedades crónicas como el caso de la laringitis tuberculosa suelen incluir nódulos y úlceras mucosas visibles en la laringoscopia, como lesiones que a veces son tomadas de manera errónea por cáncer laríngeo.

TRATAMIENTO

Laringitis

La laringitis aguda suele tratarse con humidificación y reposo vocal solo. No se recomienda el uso de antibióticos, salvo cuando se identifiquen en el cultivo *Streptococcus* del grupo A y, en tal caso, la penicilina es el fármaco más indicado. El tratamiento elegido contra la laringitis crónica depende del microorganismo patógeno, cuya identificación por lo común necesita de la obtención de material de biopsia y cultivo. Los individuos con tuberculosis laríngea son muy contagiosos, porque con gran facilidad transmiten por aerosol un gran número de microorganismos; es importante proporcionarles las mismas medidas terapéuticas dadas a quienes tienen enfermedad pulmonar activa.

LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS (CRUP)

El término *crup* suele denotar un conjunto de trastornos conocidos de manera global como "síndrome de crup"; todos son agudos y su causa predominante corresponde a enfermedades causadas por virus de tipo respiratorio, cuyas alteraciones se caracterizan por hinchazón notable de la región subglótica de la laringe. La laringotraqueobronquitis afecta sobre todo a niños menores de seis años de edad. Para una descripción más detallada de la enfermedad, convendría que el lector consultara un texto de pediatría.

EPIGLOTITIS

La *epiglotitis aguda* (supraglotitis) es una modalidad de celulitis de la epiglotis y las estructuras vecinas, aguda y de evolución rápida, que puede obstruir por completo las vías respiratorias en niños y adultos y causar la muerte. Ante el empleo generalizado de la vacuna contra *H. influenzae* de tipo B (Hib), la entidad era mucho más frecuente entre niños, con una incidencia máxima alrededor de los 3.5 años de edad. En algunos países la vacunación masiva contra Hib ha disminuido >90% la incidencia anual de epiglotitis aguda en niños; en cambio, se ha transformado poco la incidencia anual en adultos desde que se contó con tal vacuna. La epiglotitis aguda, ante el peligro de obstrucción de vías respiratorias, constituye una urgencia médica, en particular en niños; por ello, asumen importancia máxima el diagnóstico inmediato y la protección de dichas vías.

Etiología Después de la introducción de la vacuna de Hib a mediados del decenio de 1980 en Estados Unidos, la incidencia de la enfermedad en niños de ese país disminuyó de manera impresionante. Sin embargo, el hecho de no vacunar o la ineficacia de la vacuna ha propiciado que aún persistan muchos casos generados por Hib en niños. En adultos y, en fecha más reciente en niños, otras bacterias patógenas han causado epiglotitis; la más frecuente es el estreptococo de grupo A. Otros microorganismos patógenos menos frecuentes son *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* y *S. aureus* (incluida la cepa resistente a meticilina). No se ha confirmado que los virus sean causas de epiglotitis aguda.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico De manera característica, la epiglotitis tiene un comienzo más agudo en niños de corta edad que en adolescentes o adultos. En la etapa inicial, casi todos los niños muestran síntomas por menos de 24 h que incluyen fiebre alta, faringitis intensa, taquicardia, efectos tóxicos generales y, en muchos casos, sialorrea, cuando están sentados con el cuerpo flexionado hacia adelante. También pueden aparecer signos y síntomas de obstrucción de vías respiratorias y evolucionar de modo rápido. La enfermedad, relativamente benigna en adolescentes y adultos, suele aparecer uno a dos días después de faringitis intensa y casi siempre se acompaña de disnea, sialorrea y estridor. En la exploración física de personas con epiglotitis aguda es posible identificar insuficiencia respiratoria moderada o intensa, con estridor inspiratorio y retracciones de la pared del tórax. Los signos mencionados *disminuyen* al evolucionar la enfermedad y cuando el paciente se cansa. En cambio, en la exploración de boca y faringe se advierte infección mucho menos intensa de la que cabría anticipar con base en los síntomas, dato que debe alertar al clínico al advertirle que la causa de los síntomas y la obstrucción está más allá de las amígdalas. El diagnóstico a menudo se corrobora con bases clínicas, aunque a menudo se practica laringoscopia directa con aparato fibróptico en un entorno controlado (p. ej., un quirófano), para visualizar y obtener material de cultivo de la epiglotitis típica edematosa en "rojo cereza" y facilitar la colocación de una sonda endotraqueal. No se recomienda la visualización directa en una sala de exploración (con un abatelenguas y laringoscopia indirecta) ante el peligro de generar un laringoespasmo inmediato y obstruir totalmente las vías respiratorias. Las radiografías laterales de cuello y datos de pruebas de laboratorio quizá sean útiles en el diagnóstico, pero pueden retrasar la práctica de intubación muy urgente y necesaria de las vías respiratorias y hacer que se desplace a la persona o se cambie de posición en grado mayor de lo que necesita, con lo cual aumenta el riesgo de obstruir todavía más las vías mencionadas. De manera típica, las radiografías de cuello indican epiglotis edematosa y de mayor tamaño (el "signo de la huella digital"; **figura 31-3**), junto con hipofaringe dilatada y estructuras subglóticas normales. De manera característica, por medio de los análisis de laboratorio se corrobora la presencia de leucocitosis leve o moderada, con predominio de neutrófilos. Los cultivos de sangre son positivos en una fracción importante de casos.

Biblioteca Médica Virtual

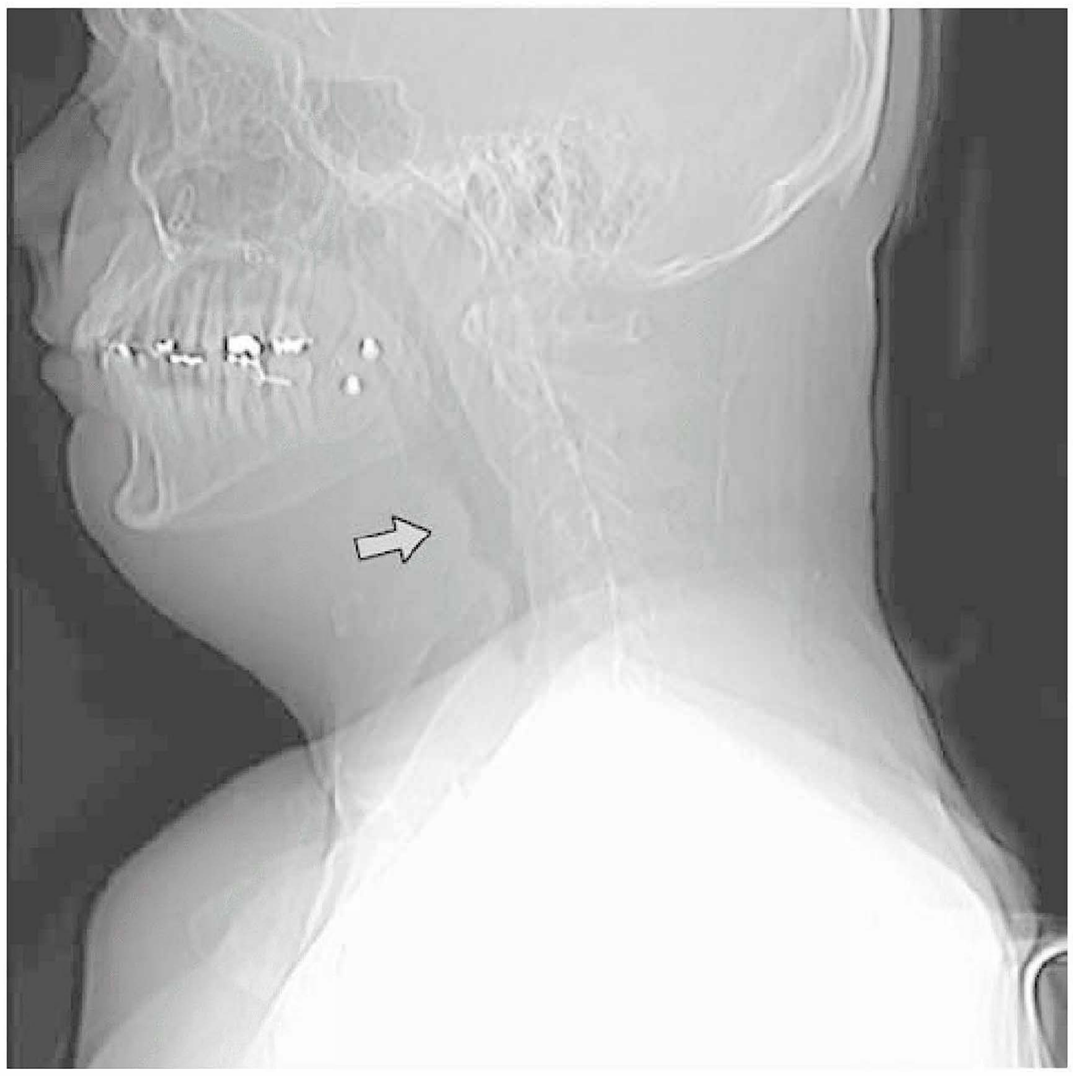


FIGURA 31-3 Epiglotitis aguda. En esta radiografía lateral de partes blandas del cuello, la flecha señala la epiglotis edematosa y agrandada ("signo de la huella digital").

TRATAMIENTO

Epiglotitis

La permeabilidad de las vías respiratorias constituye el elemento de máxima prioridad en la epiglotitis aguda, incluso si se sospecha diagnóstico. No se recomienda la simple observación sistemática en busca de signos de obstrucción inminente de tales vías, en particular en niños. Muchos adultos han sido tratados con la sola observación, pues en ellos se percibe que la enfermedad es menos grave, pero algunos datos sugieren que tal estrategia quizá sea peligrosa y tal vez se deba utilizar sólo en adultos que aún no han manifestado disnea o estridor. Una vez que se tiene seguridad del tránsito de aire por medio de algún tubo o sonda y se han extraído muestras de sangre y tejido epiglótico para cultivo, habrá que emprender la administración de antibióticos por vía IV para combatir los microorganismos que con mayor frecuencia causan el trastorno, en particular *H. influenzae*. En años recientes, ha aumentado de manera notable la frecuencia de resistencia de dicho microorganismo a la ampicilina, por lo que se recomienda utilizar una combinación de un β lactámico y un inhibidor de la lactamasa β, con una cefalosporina de tercera generación. Típicamente se administran ampicilina con sulbactam, cefotaxima o ceftriaxona y sólo se utiliza la clindamicina y el trimetoprim-sulfametoxasol en personas alérgicas a los β lactámicos. Es importante continuar la antibioticoterapia durante siete a 10 días y debe corresponder al microorganismo identificado en el cultivo. Si entre los contactos del núcleo familiar de una persona con epiglotitis por *H. influenzae* está algún niño de menos de cuatro años no vacunado, habrá que administrar a todos los miembros del círculo familiar (incluido el paciente) rifampicina con propósito profiláctico durante cuatro días para erradicar el estado de portador de *H. influenzae*.

INFECCIONES DE ESTRUCTURAS PROFUNDAS DEL CUELLO

Este tipo de infecciones casi siempre corresponde a extensiones de la infección de otros sitios primarios, más a menudo dentro de la faringe o la cavidad de la boca. Muchas de las infecciones son letales, pero difíciles de detectar en etapas incipientes, en las cuales pueden ser tratadas con mayor facilidad. Tres de los espacios de mayor importancia clínica en el cuello son el submandibular (y sublingual), el faríngeo lateral (o parafaríngeo) y el retrofaríngeo. Aquellos se comunican entre sí y con otras estructuras importantes de la cabeza, el cuello y el tórax y permiten el acceso fácil de los microorganismos patógenos a zonas que incluyen el mediastino, la vaina carotídea, la base del cráneo y las meninges. Una vez que la infección llega a dichas zonas vulnerables, las tasas de mortalidad pueden llegar a 20 a 50%.

La infección de los espacios submandibular, sublingual o ambos proviene típicamente de un diente inferior infectado o recientemente extraído. El resultado es una infección grave y letal conocida como angina de Ludwig (consúltese antes "Infecciones de la cavidad bucal"). La infección del espacio faríngeo lateral (o parafaríngeo) suele ser complicación de infecciones comunes de la cavidad bucal y zona alta de vías respiratorias, como amigdalitis, absceso periamigdalino, faringitis, mastoiditis e infección periodontal. El espacio mencionado, que está situado muy por debajo de la pared lateral de la faringe, contiene diversas estructuras vulnerables, como la arteria carótida, la vena yugular interna, la cadena simpática cervical y los segmentos de los pares craneales IX a XII y, en su extremo distal, desemboca en el mediastino posterior. La afectación del espacio en cuestión por un padecimiento infeccioso puede causar la muerte a muy breve plazo. En la exploración se puede identificar moderado desplazamiento de amígdalas, trismo y rigidez de cuello, aunque es fácil no detectar la hinchazón de la pared faríngea lateral. El diagnóstico se puede confirmar por CT. El tratamiento consiste en mantener el libre tránsito de aire, el drenaje quirúrgico de acumulaciones de líquido y la administración por lo menos durante 10 días por vía IV un antibiótico que sea activo contra estreptococos y anaerobios de la cavidad bucal (p. ej., ampicilina y sulbactam). En párrafos anteriores (véase "Infecciones de la cavidad bucal") se describió una modalidad en particular grave de la infección que afecta los componentes de la vaina carotídea (septicemia posanginosa, enfermedad de Lemierre). La infección del espacio retrofaríngeo puede ser extraordinariamente peligrosa porque transcurre por detrás de la faringe desde la base del cráneo hasta el mediastino superior. Las infecciones en dicho espacio son más habituales en niños menores de cinco años de edad, por la presencia de algunos ganglios linfáticos retrofaríngeos pequeños que muestran atrofia casi siempre a los cuatro años de edad. La infección suele ser consecuencia de extensiones de otros sitios de infección, muy a menudo faringitis aguda. Otras fuentes comprenden otitis media, amigdalitis, infecciones de piezas dentales, angina de Ludwig y extensión anterior de la osteomielitis vertebral. La infección del espacio retrofaríngeo también puede ser consecuencia de un traumatismo penetrante en la retrofaringe (p. ej., al realizar un procedimiento endoscópico). Por lo regular, las infecciones son polimicrobianas y participa una mezcla de aerobios y anaerobios; entre los agentes patógenos más comunes están estreptococos hemolíticos β del grupo A y *S. aureus*. En el pasado, una causa frecuente era *M. tuberculosis*, pero hoy en día rara vez se le detecta en Estados Unidos.

El cuadro clínico inicial del absceso retrofaríngeo suele incluir faringitis, fiebre, disfagia y dolor del cuello; el paciente suele presentar sialorrea por la dificultad y el dolor a la deglución. En la exploración, se identifican a veces dolor de ganglios cervicales a la palpación, hinchazón del cuello y eritema y edema difusos de la retrofaringe, así como una prominencia en la pared faríngea posterior que tal vez no se identifique en la inspección sistemática. Por lo regular, se demuestra una tumoración en partes blandas en la radiografía lateral del cuello o en CT. Ante el riesgo de obstrucción de vías respiratorias, el tratamiento debe comenzar con algún método ventilatorio, como la colocación de una sonda o cánula, seguido de una combinación de drenaje quirúrgico y administración IV de antibióticos. El tratamiento empírico inicial debe tener actividad contra estreptococos, anaerobios bucales y *S. aureus*; por lo general son efectivas la ampicilina/sulbactam, clindamicina con ceftriaxona o meropenem. Las complicaciones son consecuencia casi siempre de extensión a otras áreas (p. ej., la rotura en la retrofaringe puede resultar en neumonía por broncoaspiración y empiema). El trastorno quizá también se extienda al espacio faríngeo lateral y al mediastino, con lo cual aparecería mediastinitis y pericarditis o a grandes vasos sanguíneos vecinos. Todos los trastornos comentados se acompañan de una elevada tasa de mortalidad.

LECTURAS ADICIONALES

Brook I: Microbiology of chronic rhinosinusitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 35:1059, 2016.

Fletcher-Lartey S *et al.*: Why do general practitioners prescribe antibiotics for upper respiratory tract infections to meet patient expectations: A mixed methods study. BMJ Open 6:e012244, 2016.

Jensen A *et al.*: *Fusobacterium necrophorum* tonsillitis: An important cause of tonsillitis in adolescents and young adults. Clin Microbiol Infect 21: 266.e1, 2015.

Lee GC *et al.*: Outpatient antibiotic prescribing in the United States: 2000 to 2010. BMC Med 12:96, 2014.

Biblioteca Médica Virtual

32 Manifestaciones bucales de las enfermedades

Samuel C. Durso

Los internistas, como médicos generales y consultores, valoran a personas con enfermedades de las partes blandas de la boca, los dientes y la faringe. Es necesario el conocimiento del medio interior de la boca y sus estructuras peculiares para orientar en los servicios preventivos e identificar manifestaciones bucales de enfermedades locales o sistémicas **(cap. A2)**. Aún más, los internistas colaboran a menudo con los dentistas en la atención de personas con diversos trastornos médicos que afectan al buen estado de la cavidad bucal o programadas para procedimientos odontológicos que elevan el riesgo de complicaciones médicas.

ENFERMEDADES DE LOS DIENTES Y ESTRUCTURAS PERIODONTALES

La formación de los dientes comienza en la sexta semana de la vida embrionaria y continúa hasta los 17 años de edad. El desarrollo de las piezas dentales se inicia en el útero materno y continúa después de su erupción. En circunstancias normales, a los tres años el niño tiene ya los 20 dientes temporales (dientes de leche), que pierde de modo paulatino hasta los 13 años. A los seis años comienzan a salir las piezas permanentes, que son 32, y a los 14 años han salido todas, aunque a veces salen más tarde los terceros molares (muelas del juicio).

La pieza dental que ha salido consta de una *corona* visible cubierta de esmalte y de la raíz, situada por debajo de la línea gingival y cubiertas por un *cemento* osteiforme. La *dentina*, material más denso que el hueso y muy sensible al dolor, comprende la mayor parte del parénquima dentario, rodea a un centro que es la *pulpa* mixomatosa y contiene vasos y nervios. El diente está fijado con firmeza al alvéolo gracias al *periodontio*, que es una estructura de apoyo que comprende las encías, el hueso alveolar, el cemento y el ligamento periodontal. Este último fija firmemente el cemento del diente al hueso alveolar. Encima del ligamento se fija una franja de encía, justo debajo de la corona. Sobre la base de esta última se superponen unos cuantos milímetros de encía libre (1-3 mm) que forma un surco superficial, en el borde situado entre la encía y la pieza dental.

Caries, enfermedades periapicales y pulpares, y complicaciones

La caries dental comienza casi siempre sin síntomas como un cuadro infeccioso y destructivo del esmalte. Las bacterias, en particular *Streptococcus mutans*, colonizan la biocapa orgánica de amortiguamiento (*placa*) en la superficie dental. Si no se eliminan con el cepillado o por la acción natural de la saliva, antibacteriana y de limpieza, los ácidos de las bacterias desmineralizan el esmalte. La caries es más frecuente en las grietas y las depresiones de las superficies oclusales. También son vulnerables las superficies interdentales, las adyacentes a zonas de restauración y las raíces al descubierto, en particular en individuos de edad avanzada. Con el paso del tiempo, la caries se extiende a la dentina subyacente, lo cual propicia cavitación del esmalte. Si no se trata, la caries penetra en la pulpa dental y causa *pulpitis aguda*. En esta fase, en que la infección de la pulpa es limitada, la pieza dental se torna sensible a la percusión, al calor o al frío, pero el dolor cede de inmediato después de la desaparición del estímulo irritante. Si la infección se propaga por toda la pulpa, se produce una *pulpitis irreversible* que culmina en *necrosis* de este tejido. En la etapa final el dolor es intenso y tiene características penetrantes o pulsátiles de los dolores viscerales y empeora con la persona en decúbito. Una vez completada la necrosis de la pulpa, el dolor puede ser constante o intermitente, pero se pierde la sensibilidad al frío.

El tratamiento de la caries consiste en eliminar el tejido duro reblandecido e infectado y restaurar la estructura odontológica con amalgama de plata, ionómero de vidrio, resina compuesta u oro. Una vez que surge la pulpitis irreversible se necesita el tratamiento de los conductos o canales de las raíces y se extrae el contenido de la cámara pulpar y los conductos mencionados, seguido de limpieza profunda y llenado con un material inerte. Otra posibilidad es extraer la pieza dental.

La infección de la pulpa desemboca en un *absceso periapical* que puede causar dolor con la masticación. Si la infección es leve y crónica, se forma un *granuloma periapical* o al final un *quiste periapical*; cualquiera de los dos origina en la punta de la raíz una imagen radiolúcida en las radiografías. El absceso periapical no tratado erosiona el hueso alveolar y produce osteomielitis, penetra y se propaga por las encías, lo que produce parulis (flemón) o disecciona planos aponeuróticos profundos y produce una celulitis virulenta (angina de Ludwig) que afecta el espacio submaxilar y el piso de la boca **(cap. 172)**. Los ancianos, los diabéticos y las personas que reciben glucocorticoides pueden sentir poco o ningún dolor o fiebre, conforme surgen estas complicaciones.

Enfermedad periodontal

Las causas primarias de la pérdida de piezas dentarias son la enfermedad periodontal y la caries dental. A semejanza de esta última, la infección crónica de la encía y de las estructuras de fijación de las piezas dentales se inicia con la formación de la placa dentobacteriana. El trastorno comienza en la línea gingival. La placa y el *cálculo* (placa calcificada) se pueden evitar por medio de la higiene diaria y adecuada de la boca, que incluya limpieza profesional periódica. Si no se instituye medida alguna, aparece inflamación crónica y ocasiona hiperemia de la sección libre de la encía y de la que tiene piezas dentales (*gingivitis*) que sangra típicamente con el cepillado. Si la persona no atiende el problema surge *periodontitis* grave, la cual profundiza el surco fisiológico y destruye el ligamento periodontal. Alrededor de los dientes aparecen bolsas gingivales. Conforme se destruye el periodontio (incluido el hueso de sostén) se afloja la pieza dental. Se ha planteado la posibilidad de que la inflamación crónica, consecuencia de enfermedad periodontal crónica, sea un elemento condicionante de la coronariopatía y la apoplejía. Los estudios epidemiológicos muestran un vínculo moderado aunque significativo entre la inflamación periodontal crónica y la aterogénesis, aunque no se ha corroborado su acción causal.

Las formas aguda y activa de la enfermedad periodontal aparecen con menor frecuencia que las variantes crónicas ya descritas. Sin embargo, si el hospedador está sometido a estrés o expuesto a un nuevo patógeno, puede haber enfermedad del tejido periodontal de evolución rápida y muy destructiva. Un ejemplo virulento es la *gingivitis ulceronecrosante aguda*. El estrés y la falta de higiene bucal son factores de riesgo. El cuadro inicial incluye la aparición repentina de inflamación de las encías, úlceras, hemorragia, necrosis gingival interdental y aliento fétido (halitosis). La *periodontitis juvenil localizada* que afecta a adolescentes es en particular destructiva y al parecer se vincula con deficiencia en la quimiotaxis de neutrófilos. La *periodontitis que aparece en el sida* se asemeja a la gingivitis ulceronecrosante aguda en algunos enfermos o a una forma más destructiva de la periodontitis crónica de adultos en otros casos. También puede originar un cuadro gangrenoso destructivo de partes blandas y el hueso de la boca que se asemeja al *noma*, un cuadro infeccioso que se observa en niños con desnutrición profunda en naciones en desarrollo.

Prevención de la caries y la infección periodontal

A pesar de la menor prevalencia de caries dental y enfermedad periodontal en Estados Unidos (en gran medida resultado de la fluoración del agua y la mejoría de los servicios odontológicos, respectivamente), las dos enfermedades son todavía un grave problema sanitario mundial, sobre todo en poblaciones particulares. El internista debe alentar la higiene y el cuidado bucal preventivo como parte del mantenimiento de la salud. Entre las poblaciones con alto riesgo de presentar caries dental y enfermedad periodontal se encuentran las que padecen hiposalivación, xerostomía, o ambas, diabéticos, alcohólicos, consumidores de tabaco, personas con síndrome de Down e individuos con hiperplasia gingival. Aún más, las personas que no tienen acceso a servicios odontológicos (como efecto de bajo estado socioeconómico) y las que tienen una menor capacidad de cuidar de sí mismas (discapacitados, residentes de asilos e individuos con demencia o discapacidad de extremidades superiores), muestran una cifra desproporcionada. Es importante ofrecer orientación sobre la higiene dental regular y la limpieza profesional, el uso de pasta dental con fluoruro, tratamientos profesionales fluorados y (en el caso de pacientes con escasa destreza manual), el empleo de cepillos eléctricos; también debe orientarse a los individuos que atienden a otros que son incapaces de cuidar de sí mismos. Elementos como costo, miedo a la atención odontológica y diferencias de idioma y cultura generan barreras que impiden la obtención de servicios odontológicos preventivos por algunas personas.

Enfermedades del desarrollo y sistémicas que afectan a los dientes y el periodontio

Además de los problemas estéticos, la *mala oclusión* u *oclusión dental defectuosa,* que es el problema del desarrollo más común en la boca, interfiere con la masticación, salvo que se corrija por medio de técnicas de ortodoncia y quirúrgicas. La impactación de los terceros molares es frecuente y a veces causa infección o la pieza sale en un espacio insuficiente. El prognatismo secundario a *acromegalia* también puede provocar mala oclusión, al igual que las deformidades de ambos maxilares por *enfermedad ósea de Paget*. El retraso en la erupción de las piezas dentales, la micrognatia y la protrusión de la lengua son signos ocasiona-

Biblioteca Médica Virtual

les de *cretinismo* e *hipopituitarismo*. La sífilis congénita da origen a los dientes bífidos de *Hutchinson*, con punta más angosta y coronas de molares finamente nodulares (en *frambuesa*). La *hipoplasia del esmalte* produce defectos de la corona, desde depresiones hasta grietas profundas en las piezas temporales o permanentes. Algunas causas de estos problemas son infección intrauterina (por sífilis o rubeola), hipovitaminosis (A, C o D), trastornos del metabolismo de calcio (malabsorción, raquitismo resistente a vitamina D, hipoparatiroidismo), nacimiento prematuro, fiebre alta y algunos defectos hereditarios raros (*amelogénesis imperfecta*). Las tetraciclinas, administradas en dosis suficientemente altas en los primeros ocho años de vida, pueden causar hipoplasia y manchas del esmalte. La exposición a pigmentos endógenos puede manchar los dientes en desarrollo: *eritroblastosis fetal* (color verdoso o negro azuloso); hepatopatías congénitas (color verde o pardo amarillento), y porfiria (color rojo o pardo que emite fluorescencia con la luz ultravioleta). Aparecen *manchas jaspeadas* si en la etapa de desarrollo se ingieren fluoruros en exceso. Existe desgaste del esmalte con el envejecimiento, el bruxismo o las exposiciones excesivas a ácidos (como en el reflujo gástrico crónico o la bulimia). La enfermedad celiaca se acompaña de defectos inespecíficos en el esmalte en los niños, pero no en los adultos.

La pérdida total o parcial de piezas dentales, consecuencia de periodontitis, surge en casos de neutropenia cíclica, síndrome de Papillon-Lefèvre, síndrome de Chédiak-Higashi y leucemias. Por lo general, el rápido aflojamiento focal de un diente se debe a una infección, aunque las causas más raras incluyen histiocitosis por células de Langerhans, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y linfoma de Burkitt. La caída temprana de los dientes primarios es un signo de *hipofosfatasia*, que es una alteración infrecuente y congénita del metabolismo.

El embarazo puede causar gingivitis y *granulomas piógenos* localizados. En la diabetes mellitus no controlada surge enfermedad periodontal grave. La *hiperplasia gingival* puede ser efecto del difenilhidantoinato, los antagonistas de los conductos del calcio (como el nifedipino) y la ciclosporina, aunque el buen cuidado diario de la boca impide o atenúa su frecuencia. La *fibromatosis gingival familiar idiopática* y algunos trastornos sindrómicos inducen cuadros similares. La interrupción del medicamento puede revertir la variedad farmacoinducida, aunque en ocasiones se necesita cirugía para controlar las dos últimas entidades. En individuos con infección avanzada por VIH se observa en forma variable *eritema gingival lineal* y probablemente representa deficiencia inmunitaria y disminución de la actividad de los neutrófilos. El edema difuso o focal de las encías puede ser un signo de leucemia mielomonocítica aguda temprana o tardía y también de otros trastornos linfoproliferativos. Un signo raro aunque patognomónico de la granulomatosis con poliangitis es la gingivitis granulosa rojo-violácea (*encías en fresa*).

ENFERMEDADES DE LA MUCOSA BUCAL

Infecciones Casi todas las enfermedades de la mucosa bucal son consecuencia de microorganismos **(cuadro 32-1)**.

Lesiones pigmentadas Véase el **cuadro 32-2**.

Enfermedades dermatológicas Véanse los cuadros 32-1, 32-2 y **32-3** y los **capítulos 52-57**.

Enfermedades de la lengua Véase el **cuadro 32-4**.

Enfermedad por VIH y sida Véanse los cuadros 32-1, 32-2, 32-3 y **32-5**; **capítulo 197** y la **figura 189-3**.

Úlceras Son las lesiones más frecuentes de la mucosa bucal. Tienen múltiples causas, pero el hospedador y el perfil de las lesiones, incluida la presencia de signos sistémicos, facilitan el diagnóstico diferencial (cuadro 32-1). Casi todas las úlceras agudas son dolorosas y autolimitadas. La mayor parte corresponde a úlceras aftosas recurrentes y la infección por herpes simple. Las úlceras aftosas persistentes y profundas pueden ser idiopáticas o surgir con la infección por VIH/sida. Las lesiones aftosas son a menudo la manifestación inicial del *síndrome de Behçet* **(cap. 357)**. Lesiones de apariencia similar, aunque menos dolorosas, pueden aparecer con la artritis reactiva y algunas veces se forman úlceras aftosas durante las fases del *lupus eritematoso sistémico* o *discoide* **(cap. 353)**. También se originan úlceras similares a aftas en la *enfermedad de Crohn* **(cap. 319)**, pero a diferencia de la variedad aftosa común, su cuadro histológico incluye inflamación granulomatosa. Las aftas recurrentes son más prevalentes en pacientes con *enfermedad celiaca y* se ha comunicado que desaparecen cuando se retira el gluten de la dieta.

Un cuadro de interés particular lo conforman las úlceras crónicas relativamente indoloras y las placas mixtas de color blanco-rojizas (eritroplaquia y leucoplaquia) que persisten más de dos semanas. Hay que considerar de modo inicial la posibilidad de carcinoma epidermoide y displasia premaligna y obtener un fragmento de tejido para biopsia diagnóstica; esta percepción y este método son de importancia máxima porque los cánceres en etapa inicial son mucho más tratables que los tardíos. Entre los sitios de alto riesgo figuran el labio inferior, piso de la boca, porciones ventral y lateral de la lengua y el conjunto de paladar blando/pilares amigdalinos. Entre los factores de riesgo del cáncer de boca en países occidentales se hallan la exposición a la luz solar (labio inferior), el consumo de tabaco y alcohol, e infecciones por virus del papiloma humano. En India y otros países de Asia, una causa frecuente de cáncer de boca es el tabaco mezclado con nuez de areca, cal apagada y especias. Las causas más raras de úlceras crónicas en la boca, como tuberculosis, micosis, granulomatosis con poliangitis y granuloma de la línea media, pueden parecer idénticas al carcinoma. El diagnóstico preciso depende de la identificación de otras manifestaciones clínicas y de una biopsia de la lesión. De manera típica, el chancro sifilítico es indoloro y puede pasar inadvertido fácilmente, aunque existe de manera invariable linfadenopatía regional. La sífilis como causa se confirma por métodos bacterianos y serológicos apropiados.

Los trastornos de fragilidad de la mucosa pueden provocar úlceras dolorosas de la boca, que tardan más de dos semanas en curar. Los principales trastornos adquiridos son *penfigoide de mucosa* y *pénfigo vulgar*. Sus características clínicas suelen ser distintivas, pero es preciso realizar biopsia o estudio inmunohistoquímico para el diagnóstico y diferenciar esas dos entidades del *liquen plano* y las reacciones farmacológicas.

Enfermedades hematológicas y nutricionales Existe mayor posibilidad de que los internistas atiendan a pacientes con hemopatías adquiridas y no congénitas. La hemorragia después de algún traumatismo pequeño suele cesar luego de 15 min y 60 min tras extraer una pieza dental si se aplica presión local. Una hemorragia que dura un tiempo mayor y no es efecto de una lesión ininterrumpida o de la rotura de un gran vaso obliga a descartar una coagulopatía. Los individuos con disfunción plaquetaria o trombocitopenia, además de la hemorragia, presentan a menudo petequias y equimosis en la línea de vibración entre los paladares blando y duro.

Todas las formas de leucemia, pero en particular la *mielomonocítica aguda*, causan gingivorragia, úlceras e hiperplasia gingivales. Las úlceras de la cavidad bucal son un signo de agranulocitosis y las úlceras y la mucositis suelen ser complicaciones graves de la quimioterapia y la radioterapia contra cánceres hematológicos y de otro tipo. El *síndrome de Plummer-Vinson* (ferropenia, estomatitis de la comisura bucal, glositis y disfagia) aumenta el riesgo de cáncer epidermoide de la boca y cáncer del esófago en la red tisular poscricoidea. Se pueden presentar papilas atróficas, enrojecimiento y ardor de la lengua en casos de anemia perniciosa. Las hipovitaminosis del grupo B producen muchos de los mismos síntomas descritos y también úlceras de la boca y queilosis. Las consecuencias del *escorbuto* incluyen hinchazón y hemorragia de las encías, úlceras y aflojamiento de los dientes.

CAUSAS NO DENTALES DE DOLOR BUCAL

La mayor parte de los casos de dolor bucal, pero no todos, proviene de la inflamación o la lesión de la pulpa o los tejidos periodontales. Con frecuencia no se identifican las causas no odontológicas. En muchas situaciones es predecible la odontalgia, es proporcional al estímulo aplicado y puede atribuirse a un trastorno identificable (como caries, abscesos). La anestesia local elimina el dolor procedente de estructuras dentales o periodontales, pero no el referido. El dolor mioaponeurótico referido de los músculos de la masticación es el problema extradental más común. Estos músculos son sensibles al tacto y duelen con el sobreuso. Muchos pacientes sufren *bruxismo* (rechinar los dientes) secundario a estrés y ansiedad. El *trastorno temporomandibular* tiene estrecha relación. Afecta a personas de ambos sexos y posee mayor prevalencia en mujeres. Sus características son dolor, limitación del movimiento del maxilar inferior y chasquidos de la articulación temporomandibular. Son muchas las causas y la mala oclusión no desempeña la función principal que alguna vez se le atribuyó. La *artrosis* es una causa frecuente de dolor al masticar. Se obtiene alivio con antiinflamatorios, reposo del maxilar inferior, consumo de alimentos blandos y aplicación de calor. La articulación temporomandibular está afectada en la mitad de los sujetos con *artritis reumatoide* y es casi siempre un signo tardío de enfermedad grave. El dolor preauricular bilateral, en particular por la mañana, limita el arco de movimiento.

En ocasiones, la *neuralgia migrañosa* muestra localización circunscrita a la boca. Algunos datos importantes para su identificación son los episo-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 32-1 Lesiones vesiculares, ampollosas o ulceradas de la mucosa bucal

AFECCIÓN	LOCALIZACIÓN HABITUAL	SIGNOS CLÍNICOS	EVOLUCIÓN
Enfermedades virales			
Gingivoestomatitis herpética aguda primaria (por HSV tipo 1 y algunas veces tipo 2)	Mucosa de labios y boca (mucosa vestibular, gingival y lingual)	Vesículas labiales que se rompen y encostran y vesículas intrabucales que se ulceran con rapidez; sumamente dolorosas; gingivitis aguda, fiebre, malestar general, halitosis y linfadenopatía cervical; afectan a lactantes, niños y adultos jóvenes	Remite en forma espontánea en 10-14 días. Salvo que se infecten en forma secundaria, las lesiones que duran más de tres semanas no son efecto de infección primaria por HSV
Herpes labial recurrente	Unión mucocutánea de los labios; piel peribucal	Grupos de vesículas que después de erupcionar coalescen para romperse y encostrarse; duelen al tacto o con el contacto con alimentos muy condimentados	Dura en promedio una semana, pero el cuadro puede prolongarse si se infecta en forma secundaria. Si la lesión es grave los antivirales tópicos u orales pueden acortar el tiempo de curación
Herpes simple intrabucal recurrente	Paladar y encía	Vesículas pequeñas sobre epitelio queratinizado que se rompen y coalescen; dolorosas	Se resuelve en forma espontánea en alrededor de una semana. Si el herpes es intenso, los antivirales tópicos u orales pueden acortar el tiempo de curación
Varicela (VZV)	Encía y mucosa de la boca	Las lesiones en la piel se acompañan a veces de vesículas pequeñas en la mucosa bucal, que se rompen para formar úlceras superficiales; pueden coalescer hasta formar grandes lesiones ampollosas que se ulceran; la mucosa puede mostrar eritema generalizado	Las lesiones remiten en forma espontánea en dos semanas
Herpes zóster (reactivación de VZV)	Carrillos, lengua, encía o paladar	Erupciones vesiculares unilaterales y úlceras con un perfil lineal que siguen la distribución sensitiva del nervio trigémino o alguna de sus ramas	Curación gradual sin dejar cicatrices, salvo que haya infección secundaria; es frecuente la neuralgia posherpética; el aciclovir, el fanciclovir o el valaciclovir orales acortan el tiempo de curación y reducen la neuralgia posherpética
Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr)	Mucosa de la boca	Fatiga, faringitis, malestar general, fiebre y linfadenopatía cervical; por lo regular algunos días antes de la linfadenopatía surgen innumerables úlceras pequeñas, aparecen puntos hemorrágicos en la encía y múltiples petequias en la unión del paladar blando y duro	Las lesiones en la boca desaparecen en la convalecencia; no está indicado tratamiento, salvo el uso de glucocorticoides si la tumefacción de las amígdalas pone en peligro la ventilación
Herpangina (virus coxsackie A; tal vez también virus coxsackie B y ECHO)	Mucosa de boca, faringe, lengua	Fiebre, faringitis y vesículas bucofaríngeas, todas de inicio repentino, casi siempre en niños menores de cuatro años en los meses cálidos (verano); congestión faríngea difusa y vesículas (1-2 mm) de color blanco grisáceo rodeadas de areola roja; las vesículas se agrandan y ulceran	Periodo de incubación de 2-9 días; hay fiebre durante 1-4 días; la recuperación se produce en forma satisfactoria
Enfermedad de mano, pie y boca (el más común es el virus coxsackie A16)	Mucosa de la boca, faringe, palmas y plantas	Fiebre, malestar general, cefalea con vesículas bucofaríngeas que se tornan en úlceras dolorosas y superficiales; cuadro muy infeccioso que por lo general afecta a niños <10 años	Periodo de incubación de 2-18 días; las lesiones remiten en forma espontánea en 2-4 semanas
Infección primaria por VIH	Encías, paladar y faringe	Gingivitis aguda y úlceras bucofaríngeas que se acompañan de un cuadro febril similar al de la mononucleosis y que incluye linfadenopatía	Al cuadro anterior le sigue seroconversión de VIH, infección asintomática por VIH, y al final enfermedad por este virus
Enfermedades por bacterias u hongos			
Gingivitis ulceronecrosante aguda ("boca de trinchera")	Encías	Dolor y hemorragia de la encía, caracterizada por necrosis y úlceras de las papilas gingivales y los márgenes y además linfadenopatía y fetidez del aliento	Con el desbridamiento y lavado a base de agua oxigenada diluida (1:3) se obtiene alivio en 24 h; se pueden usar antibióticos en trastornos muy agudos; el trastorno puede reaparecer
Sífilis prenatal (congénita)	Paladar, maxilar inferior, lengua y dientes	Afectación gomosa del paladar, maxilar inferior y huesos de la cara; incisivos de Hutchinson, molares en mora, glositis, placas mucosas y grietas en los ángulos de la boca	Deformidades de piezas dentales permanentes irreversibles
Sífilis primaria (chancro)	Lesión en el punto de entrada del microorganismo; puede aparecer en labios, lengua o zona amigdalina	Pápulas pequeñas que pronto se transforman en una gran úlcera indolora con borde endurecido; linfadenopatía unilateral; el chancro y los ganglios linfáticos contienen espiroquetas; entre la tercera y la cuarta semanas se tornan positivas las pruebas serológicas	Curación del chancro en 1-2 meses, seguida de sífilis secundaria en 6-8 semanas
Sífilis secundaria	La mucosa de la boca se afecta a menudo con placas mucosas que surgen de modo predominante en el paladar y también en comisuras de la boca	Lesiones maculopapulosas de la mucosa bucal de 5-10 mm de diámetro con una úlcera central cubierta por una membrana grisácea. En las superficies mucosas de diversas zonas hay erupciones y también en la piel, acompañadas de fiebre, malestar general y faringitis	Las lesiones pueden persistir desde semanas hasta un año
Sífilis terciaria	Paladar y lengua	Infiltración gomosa del paladar o la lengua seguida de úlceras y fibrosis; la atrofia de las papilas de la lengua causa la glositis y la lengua lisa características	Las gomas pueden destruir el paladar y perforarlo por completo
Gonorrea	Las lesiones pueden aparecer en la boca en el sitio de inoculación o en forma secundaria por propagación hematógena desde el foco primario	La mayor parte de las infecciones faríngeas es asintomática; puede producir ardor o prurito; la bucofaringe y las amígdalas pueden ulcerarse y mostrar eritema; la saliva es viscosa y fétida	Más difícil de erradicar que la infección urogenital, aunque la faringitis casi siempre muestra resolución con los antibióticos apropiados
Tuberculosis	Lengua, área amigdalina, paladar blando	Surge una úlcera indolora y única, irregular de 1-5 cm cubierta de un exudado persistente; tiene un borde firme socavado	Es frecuente la autoinoculación a partir de la infección pulmonar; las lesiones muestran resolución con los antimicrobianos apropiados
Actinomicosis cervicofacial	Edema en regiones de la cara, cuello y piso de la boca	La infección puede vincularse con la extracción de una pieza dental, fractura del maxilar inferior o salida de un molar; en su forma aguda se asemeja a un absceso piógeno agudo, pero contiene "gránulos de azufre" amarillentos (micelios grampositivos y sus hifas)	En forma típica, las zonas edematosas son duras y aumentan de tamaño de manera indolora; surgen múltiples abscesos con fístulas húmedas; la penicilina es el fármaco de primera línea y por lo regular se necesita cirugía

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 32-1 Lesiones vesiculares, ampollosas o ulceradas de la mucosa bucal (*continuación*)

AFECCIÓN	LOCALIZACIÓN HABITUAL	SIGNOS CLÍNICOS	EVOLUCIÓN
Enfermedades por bacterias u hongos (*continuación*)			
Histoplasmosis	Cualquier área de la boca, en particular la lengua, las encías o el paladar	Lesiones nodulares, verrugosas o granulomatosas; las úlceras están endurecidas y dolorosas; por lo regular la vía de propagación es hematógena o el foco inicial se halla en pulmones, pero puede ser primaria	Se necesitan antimicóticos de acción sistémica
Candidiasis[a]			
Enfermedades de la piel			
Penfigoide de membranas mucosas	De manera típica origina eritema gingival intenso y úlceras; puede afectar a otras zonas de la cavidad bucal, el esófago y la vagina	Vesículas o ampollas dolorosas, blancas grisáceas, colapsadas, que abarcan todo el epitelio, con una zona eritematosa periférica; las lesiones gingivales se descaman y dejan una zona ulcerada	Evolución prolongada con remisiones y exacerbaciones; la afectación de sitios diferentes se produce con lentitud; los glucocorticoides pueden reducir de forma temporal los síntomas, pero no controlan la enfermedad
Eritemas multiformes menor y mayor (síndrome de Stevens-Johnson)	Con predominio en la mucosa de la boca y la piel de manos y pies	Ampollas intrabucales rotas rodeadas de una zona inflamatoria; los labios pueden mostrar costras hemorrágicas; es patognomónica la lesión cutánea en "diana"; la persona puede mostrar signos profundos de toxicidad	Inicio muy rápido; el cuadro suele ser idiopático, pero puede vincularse con algún elemento desencadenante como una reacción medicamentosa; el trastorno puede durar tres a seis semanas; en caso de eritema multiforme mayor, la mortalidad es de 5-15% si no se trata
Pénfigo vulgar	Mucosa de la boca y piel; sitios de traumatismo mecánico (paladar blando/duro, frenillo, labios, mucosa de la boca)	Por lo general (>70%) el cuadro inicial incluye lesiones de la boca; hay ampollas frágiles y rotas y zonas ulceradas en la cavidad bucal; afecta sobre todo a adultos mayores	Con la aparición repetitiva de ampollas, los efectos tóxicos pueden culminar en caquexia, infección y muerte en dos años; suele ser controlable con glucocorticoides orales
Liquen plano	Mucosa de la boca y piel	Estrías blancas en la boca; nódulos violáceos en la piel en los sitios de fricción; de modo ocasional causa úlceras de la mucosa bucal y gingivitis erosiva	Las estrías blanquecinas solas son casi siempre asintomáticas; suele ser difícil tratar las lesiones erosivas, pero pueden mejorar con glucocorticoides
Otros trastornos			
Úlceras aftosas recurrentes	Por lo regular sobre la mucosa no queratinizada de la boca (mucosa vestibular y labial, piso de la boca, paladar blando, porción lateral y ventral de la lengua)	Úlceras únicas o en grupos, dolorosas, con un borde eritematoso; las lesiones pueden tener 1-2 mm de diámetro en brotes (herpetiforme), 1-5 mm (menor) o 5-15 mm (mayor)	Las lesiones remiten en 1-2 semanas pero pueden reaparecer cada mes o varias veces al año; una barrera protectora con benzocaína y glucocorticoides tópicos alivia los síntomas; a veces se necesitan en casos graves glucocorticoides sistémicos
Síndrome de Behçet	Mucosa de la boca, ojos, genitales, intestino y SNC	Múltiples úlceras aftosas en la boca; cambios oculares inflamatorios, lesiones ulceradas en los genitales; enteropatía inflamatoria y afección del SNC	Las lesiones de la boca son a menudo la primera manifestación del síndrome; persiste durante varias semanas y al curar no deja cicatrices
Úlceras traumáticas	Cualquier sitio de la mucosa de la boca; las prótesis suelen causar úlceras en el vestíbulo	Lesiones localizadas, circunscritas y ulceradas con borde rojo; son efecto de la mordedura accidental de la mucosa, penetración por un cuerpo extraño o irritación crónica por una prótesis dental	Las lesiones por lo general curan en 7-10 días una vez que se elimina el elemento irritante, salvo que se sobreinfecten
Carcinoma de células escamosas	Cualquier zona de la boca, muy a menudo labio inferior, bordes laterales de la lengua y piso de la boca	Úlceras rojas, blanquecinas o con ambas características con bordes endurecidos o elevados; retraso de la curación; el dolor no es notable en las lesiones tempranas	Invade y destruye tejidos subyacentes y a menudo metastatiza a ganglios linfáticos regionales
Leucemia mieloide aguda (casi siempre monocítica)	Encías	Edema y úlceras superficiales de las encías, seguidas de hiperplasia con necrosis extensa y hemorragia; en otras zonas pueden surgir úlceras profundas en la mucosa, complicadas por infección secundaria	Por lo regular mejora con el tratamiento sistémico de la leucemia; a veces se necesita radioterapia local
Linfoma	Encías, lengua, paladar y zona amigdalina	Área elevada y ulcerada que puede proliferar con rapidez y así adoptar el aspecto de inflamación traumática	El linfoma es letal sin tratamiento; puede ser la indicación de una infección oculta por VIH
Quemaduras por sustancias químicas o calor	Cualquier zona de la boca	Zona esfacelada blanca por contacto con agentes corrosivos (como ácido acetilsalicílico o queso fundido) que se aplican en forma local; si se elimina la zona esfacelada queda una superficie cruenta y dolorosa	La lesión cura en cuestión de semanas si no muestra infección secundaria

[a] Véase el cuadro 32-3.

SNC, sistema nervioso central; HSV, virus de herpes simple; VZV, virus de varicela-zóster.

dios de dolor y remisión de la molestia sin causa identificable y persistencia del dolor a pesar del uso de anestésicos locales. La *neuralgia del trigémino* o *tic doloroso* puede abarcar de manera parcial o total las ramas maxilar inferior o superior del trigémino y producir dolor en una o varias piezas dentales. El dolor puede aparecer de manera espontánea o desencadenarse al tocar el labio o la encía, cepillarse los dientes o masticar. La *neuralgia del glosofaríngeo* causa síntomas neuropáticos agudos similares en la distribución del IX par craneal. La deglución, el estornudo, la tos o la presión en el trago auricular desencadenan dolor que se percibe en la base de la lengua, la faringe y el paladar blando y puede irradiarse a la articulación temporomandibular. La inflamación (*neuritis*) de las ramas maxilares superior e inferior del trigémino (p. ej., en la sinusitis maxilar, el neuroma y el infiltrado leucémico) se diferencia de la odontalgia corriente por la característica neuropática de la molestia. Algunas veces, después de la extracción de una pieza dental, surge *dolor fantasma*. Se presentan dolor e hiperalgesia retroauricular y en el lado mismo de la cara, en un día o más antes de que aparezca debilidad facial, y constituye uno de los primeros síntomas de la *parálisis de Bell*. En forma semejante, antes de que se originen las lesiones visibles del herpes zóster que afectan al VII par (*síndrome de Ramsey-Hunt*) o el trigémino, pueden aparecer síntomas similares a los descritos; cada uno de estos trastornos puede ocasionar *neuralgia posherpética* como secuela. La *isquemia coronaria* puede originar dolor exclusivamente en la cara y el maxilar inferior y, a semejanza de la angina de pecho típica, puede reaparecer si se aumenta la demanda o se impone mayor trabajo al miocardio. El dolor sordo en algunos molares o premolares superiores que no se alivia al anestesiar los dientes puede señalar la presencia de *sinusitis maxilar superior*.

La *arteritis de células gigantes* se caracteriza por cefalea, pero también puede precipitar dolor facial o faringitis sin cefalea. Es relativamente común la claudicación de músculos de la masticación y la lengua durante la

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 32-2 Lesiones pigmentadas de la mucosa bucal

AFECCIÓN	LOCALIZACIÓN HABITUAL	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	EVOLUCIÓN
Mácula melanótica de la boca	Cualquier zona de la boca	Mácula parda o negra circunscrita o difusa, localizada	Persiste de modo indefinido; no crece
Pigmentación difusa por melanina	Cualquier zona de la boca	Hiperpigmentación difusa, desde pálida hasta parda-negra; puede ser fisiológica ("racial") o por tabaquismo	Persiste de forma indefinida
Nevos	Cualquier zona de la boca	Hiperpigmentación parda a negra circunscrita y localizada	Persiste de manera indefinida
Melanoma maligno	Cualquier zona de la boca	El melanoma puede ser plano y difuso, indoloro, pardo o negro y sobresalir o ser nodular	Se expande e invade en fecha temprana; las metástasis ocasionan la muerte
Enfermedad de Addison	Cualquier zona de la boca pero predomina en la mucosa vestibular	Zonas o manchas de hiperpigmentación negra azulosa a parda oscura que surgen en los comienzos de la enfermedad, acompañadas de hiperpigmentación difusa de la piel; otros síntomas de insuficiencia suprarrenal	Trastorno controlado por corticoterapia de sustitución
Síndrome de Peutz-Jeghers	Cualquier zona de la boca	Manchas pardas-oscuras, en labios, mucosa vestibular, con distribución característica del pigmento alrededor de labios, nariz y ojos y manos; poliposis intestinal concomitante	Las lesiones hiperpigmentadas de la boca persisten de modo indefinido; los pólipos gastrointestinales pueden malignizarse
Ingestión de fármacos (neurolépticos, anticonceptivos orales, minociclina, zidovudina, derivados de quinina)	Cualquier zona de la boca	Zonas de hiperpigmentación pardas, negras o grises	Desaparece de forma gradual después de interrumpir el uso del fármaco
Tatuaje con amalgama	Encías y mucosa alveolar	Zonas hiperpigmentadas pequeñas y azules negruzcas, vinculadas con partículas de amalgama "injertadas" en tejidos blandos; a veces se manifiestan en las radiografías en la forma de partículas radiopacas	Persiste de forma indefinida
Pigmentación por metales pesados (bismuto, mercurio, plomo)	Borde gingival	Línea hiperpigmentada fina azul-negruzca en el borde gingival; rara vez se manifiesta excepto en niños expuestos a pinturas a base de plomo	Denota absorción sistémica; no es importante en la salud de la boca
Lengua negra vellosa	Dorso de la lengua	Alargamiento de papilas filiformes de la lengua que se tiñen con el café, té, tabaco o bacterias pigmentadas	Mejora en una a dos semanas con el cepillado suave de la lengua o (si provino de proliferación excesiva de bacterias) la interrupción del antibiótico
Manchas de Fordyce	Mucosa vestibular y labial	Abundantes manchas amarillentas pequeñas por debajo de la superficie mucosa; no causa síntomas; es efecto de hiperplasia de glándulas sebáceas	Benignas; persiste sin cambio manifiesto
Sarcoma de Kaposi	Habitualmente afecta al paladar, pero puede afectar a cualquier otro sitio	Placas rojas o azules de tamaño y forma variable; a menudo se agrandan, se tornan nodulares y pueden ulcerarse	Por lo general señala infección por VIH o linfoma no Hodgkin; rara vez es letal, pero a veces necesita tratamiento por comodidad o estética
Quistes de retención mucosa	Mucosa vestibular y labial	Quiste lleno de líquido claro azuloso por moco extravasado de una glándula salival menor lesionada	Cuadro benigno; no duelen, sólo si sufren traumatismo; se extirpan por cirugía

CUADRO 32-3 Lesiones blancas de la mucosa bucal

AFECCIÓN	LOCALIZACIÓN HABITUAL	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	EVOLUCIÓN
Liquen plano	Mucosa vestibular, lengua, encía y labios; piel	Estrías, placas blancas, áreas enrojecidas, úlceras de la boca; pápulas violáceas en la piel; el cuadro puede ser asintomático, doloroso o molesto; las reacciones liquenoides a fármacos pueden tener aspecto similar	Duradera, mejora con corticoesteroides tópicos
Nevo esponjoso blanco	Mucosa de la boca, vagina y mucosa anal	Engrosamiento blanquecino e indoloro del epitelio; inicio en la adolescencia/comienzo de la vida adulta; de tipo familiar	Benigna y permanente
Leucoplaquia del fumador y lesiones de tabaco sin humo	Cualquier área de la mucosa de la boca, y a veces depende del sitio del contacto con el tabaco	Zona o mancha blanca que puede adquirir una consistencia firme, áspera o roja, con grietas o úlceras; puede causar dolor sordo y espontáneo, aunque casi nunca es dolorosa	Pueden mostrar resolución si el sujeto abandona su hábito; en 2% de los casos, las lesiones terminan por mostrar carcinoma epidermoide; es esencial la biopsia temprana
Eritroplaquia con manchas blancas o sin ellas	Piso de la boca común en varones; en mujeres lengua y mucosa vestibular	Placa rojiza aterciopelada que a veces se entremezcla con placas blancas o zonas rojas lisas	Gran riesgo de cáncer epidermoide; es esencial la biopsia temprana
Candidiasis	Cualquier zona de la boca	*Tipo pseudomembranoso* ("algodoncillo"): zonas blancas cremosas similares a cuajo, debajo de las cuales queda una superficie cruenta y sangrante si se la raspa. Aparecen en lactantes enfermos, ancianos debilitados que reciben dosis elevadas de glucocorticoides o antibióticos de amplio espectro, o en individuos con síndrome de inmunodeficiencia humana	Mejora adecuadamente con antimicóticos y corrección de causas predisponentes, en la medida de lo posible
		Tipo eritematoso: zonas aplanadas, enrojecidas y algunas veces con dolor en algunos grupos de pacientes	La evolución es igual que en el tipo pseudomembranoso
		Leucoplaquia por Candida: engrosamiento blanco del epitelio por *Candida* que no puede eliminarse	Mejora con el tratamiento prolongado con antimicóticos
		Queilitis del ángulo de la boca: grietas dolorosas en la comisura de la boca	Mejora con antimicóticos por vía tópica
Leucoplaquia vellosa	Mitad externa de la lengua y rara vez en otros sitios de la mucosa bucal	Zonas blanquecinas desde pequeñas y planas hasta acentuación extensa de los pliegues verticales; aparece en portadores de VIH en todos los grupos de riesgo de sida	Se debe al virus de Epstein-Barr; mejora con dosis altas de aciclovir, pero reaparece; rara vez causa molestias salvo que haya infección secundaria por *Candida*
Verrugas (virus del papiloma)	Cualquier punto de la piel y mucosa de la boca	Lesiones papilares únicas o múltiples con superficies queratinizadas gruesas y blancas que contienen muchas zonas puntiformes sobresalientes; lesiones en coliflor cubiertas de mucosa de color normal, múltiples excrecencias pálidas o rosas (hiperplasia epitelial focal)	Las lesiones crecen con rapidez y se diseminan; hay que pensar en carcinoma epidermoide y descartar tal posibilidad con la biopsia; se realiza ablación o tratamiento con láser; puede mostrar regresión en pacientes infectados con VIH si reciben antirretrovirales

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 32-4 Alteraciones de la lengua

TIPO DE CAMBIO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Tamaño o forma	
Macroglosia	La hipertrofia lingual puede ser parte de un síndrome observado en cuadros propios del desarrollo como los síndromes de Down, Simpson-Golabi-Behmel o Beckwith-Wiedemann; también puede ser efecto de algún tumor (hemangioma o linfangioma), afecciones metabólicas (p. ej., la amiloidosis primaria) o alteraciones endocrinas (p. ej., acromegalia o cretinismo). También puede surgir después de la extracción de todas las piezas dentales
Lengua con grietas ("escrotal")	La superficie del dorso y los lados de la lengua están cubiertos de grietas indoloras, superficiales y profundas en las cuales se pueden reunir restos tisulares e irritarse
Glositis romboide mediana	Anomalía congénita con una zona ovoide "desnuda" en la parte posterior media de la lengua; puede depender de candidiasis y mejorar con antimicóticos
Color	
Lengua "geográfica" (glositis migratoria benigna)	Cuadro inflamatorio asintomático de la lengua con pérdida rápida y nueva proliferación de las papilas filiformes; se observa un aspecto de zonas vivas rojas que "se desplazan" en la superficie
Lengua vellosa	Alargamiento de papilas filiformes en la superficie dorsal interna porque no se descama normalmente la capa de queratina de las papilas; el color negro pardo puede provenir de la tinción con tabaco, alimentos o microorganismos cromógenos
Lengua "en fresa" y "frambuesa"	Aspecto de la lengua durante la escarlatina por la hipertrofia de papilas fungiformes y cambios en las filiformes
Lengua "lisa"	La atrofia puede vincularse con xerostomía, anemia perniciosa, anemia ferropénica, pelagra o sífilis; también se acompaña de una sensación de ardor y dolor; puede ser expresión de candidiasis eritematosa que mejora con antimicóticos

CUADRO 32-5 Lesiones de la boca vinculadas con infección con VIH

MORFOLOGÍA DE LA LESIÓN	CAUSAS
Pápulas, nódulos y placas	Candidiasis (hiperplásica y pseudomembranosa)[a] Condiloma acuminado (infección por virus del papiloma humano) Carcinoma epidermoide (en etapas preinvasiva e invasiva) Linfoma no Hodgkin[a] Leucoplaquia vellosa[a]
Úlceras	Úlceras aftosas recurrentes[a] Queilitis del ángulo de la boca Carcinoma epidermoide Gingivitis ulcerada necrosante aguda[a] Periodontitis ulcerada necrosante[a] Estomatitis ulcerada necrosante Linfoma no Hodgkin[a] Infección por virus (herpes simple o zóster, citomegalovirus) Infección por *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium avium-intracellulare* Micosis (histoplasmosis, criptococosis, candidiasis, geotricosis, aspergilosis) Infección bacteriana (por *Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*) Reacciones a fármacos (úlceras únicas o múltiples)
Lesiones pigmentadas	Sarcoma de Kaposi[a] Angiomatosis bacilar (lesiones de piel y vísceras más frecuentes que las de la boca) Hiperpigmentación por zidovudina (piel, uñas y a veces mucosa de la boca) Enfermedad de Addison
Lesiones diversas	Eritema gingival lineal[a]

[a] Notoria relación con infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

masticación o el habla. El infarto lingual es poco común. Los individuos con tiroiditis subaguda suelen sentir dolor referido a la cara o el maxilar inferior antes de presentar hipersensibilidad tiroidea e hipertiroidismo transitorio.

El "síndrome de boca ardiente" (*glosodinia*) surge sin que existan causas identificables (p. ej., hipovitaminosis B_{12}, deficiencia de hierro, diabetes mellitus, infección leve por *Candida*, sensibilidad a alimentos o xerostomía sutil) y afecta de manera predominante a posmenopáusicas. El origen puede ser neuropático. Algunos enfermos se benefician con la administración de clonazepam, ácido α-lipoico y una terapia conductual cognitiva. Algunos casos relacionados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina remitieron cuando se suspendió el fármaco.

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

La saliva es esencial para la salud bucal. Carecer de ella culmina en la aparición de caries dental, enfermedad periodontal y dificultades para usar prótesis dentales, la masticación y el habla. Sus principales componentes, agua y mucina, sirven como solvente limpiador y líquido lubricante. Además, contiene factores antimicrobianos (p. ej., lisozimas, lactoperoxidasa, IgA secretora), factor de crecimiento epidérmico, minerales y sistemas de neutralización. Las principales glándulas salivales secretan saliva de manera intermitente en respuesta a la estimulación del sistema autónomo que es intensa durante una comida y baja fuera de ella. Cientos de glándulas menores situadas en labios y carrillos producen una secreción continua de moco, día y noche. En consecuencia, la función bucal se altera cuando disminuye la producción de saliva. Se percibe boca seca (*xerostomía*) cuando el flujo de saliva decrece a la mitad. Las causas más comunes son fármacos, en particular aquéllos con propiedades anticolinérgicas, aunque también influyen los α- y β-bloqueadores, los antagonistas de los conductos del calcio y los diuréticos. Otras causas incluyen síndrome de Sjögren, parotiditis crónica, obstrucción del conducto salival, diabetes mellitus, VIH/sida y radioterapia que incluya a las glándulas salivales en el campo (linfoma de Hodgkin y cáncer de cabeza y cuello). El tratamiento comprende eliminar o limitar el uso de fármacos xerógenos, cuidados odontológicos preventivos y suplementos de líquidos por vía oral o sustitutos de saliva. Los caramelos o la goma de mascar sin azúcar pueden estimular la secreción de saliva si la disfunción es leve. Si subsisten suficientes cantidades de tejido exocrino se puede mejorar la secreción de saliva con pilocarpina o cevimelina. Los sustitutos de saliva comercializados o los geles de ese tipo alivian la sequedad, pero deben utilizarse complementos de fluoruro para evitar la caries.

El cuadro inicial de la *sialolitiasis* consiste en edema doloroso, pero en algunos casos es sólo el edema o el dolor. Las medidas conservadoras consisten en calor local, masaje e hidratación. Es posible expulsar los cálculos pequeños si se estimula la secreción de saliva con pastillas de menta o gotas de jugo de limón. Si se sospecha infección bacteriana se requiere antibioticoterapia. En los adultos, la *parotiditis bacteriana aguda* casi siempre es unilateral y afecta con mayor frecuencia a pacientes en el periodo posoperatorio, deshidratados y debilitados. Los patógenos más frecuentes son *Staphylococcus aureus* (incluidas cepas resistentes a la meticilina) y bacterias anaerobias. La *sialoadenitis* bacteriana crónica es consecuencia de la disminución de la secreción de saliva y una infección bacteriana repetitiva. Si la presunta infección bacteriana no mejora con antibioticoterapia, es preciso ampliar el diagnóstico diferencial para incluir neoplasias benignas y malignas, trastornos linfoproliferativos, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, tuberculosis, linfadenitis, actinomicosis y granulomatosis con poliangitis. Hay agrandamiento de ambas parótidas sin dolor en caso de diabetes mellitus, cirrosis, bulimia, infección por VIH/sida y fármacos (como yoduros, propiltiouracilo).

El 66% de las neoplasias de glándulas salivales corresponde al *adenoma pleomórfico*. La parótida es la principal glándula salival afectada y el cuadro inicial es de una masa firme de crecimiento lento. Aunque se trata de una masa benigna, la tumoración reaparece si no se extirpa por completo. Los tumores malignos como el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma adenoide quístico y el adenocarcinoma tienen un crecimiento relativamente rápido, según sea su grado anatomopatológico. Pueden ulcerarse e invadir nervios y producir entumecimiento y parálisis facial. La ablación es el tratamiento principal. La radioterapia (sobre todo con haces de neutrones) se usa cuando la intervención quirúrgica no es factible y después de la ablación en ciertos tipos histológicos con alto riesgo de recurrencia. Los tumores malignos de las glándulas salivales conllevan una supervivencia a los cinco años cercana a 68%.

Atención odontológica de pacientes con problemas médicos complejos En este tipo de individuos, la atención odontológica habitual (extracciones no complicadas, eliminación de sarro y limpieza, restauración y maniobras de endodoncia) es sorprendentemente segura. Los motivos más frecuentes de preocupación por atención odontológica en personas con un problema médico son el temor de hemorragia excesiva en pacientes que

Biblioteca Médica Virtual

reciben anticoagulantes; infección de válvulas cardiacas y prótesis por la diseminación hematógena de flora bucal y por complicaciones cardiovasculares que son efecto del uso de vasopresores junto con anestésicos locales durante el tratamiento odontológico. La experiencia confirma que el riesgo de cualesquiera de las complicaciones mencionadas es muy bajo.

La persona sometida a la extracción de una pieza dental o a intervenciones en alvéolos y encías rara vez presenta hemorragia incoercible, siempre y cuando las dosis de warfarina se mantengan dentro de los límites terapéuticos recomendados para evitar trombosis venosa, fibrilación auricular o para el buen funcionamiento de una válvula mecánica cardiaca. Sin embargo, las concentraciones subterapéuticas de anticoagulantes han producido casos de complicaciones embólicas y muerte. La anticoagulación terapéutica debe iniciarse antes del procedimiento planificado y continuarse durante él. También es posible continuar sin problemas la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (como 81-325 mg). Para pacientes que toman ácido acetilsalicílico y otros antiplaquetarios (p. ej., clopidogrel), la decisión de continuar el segundo fármaco antiplaquetario debe basarse en la consideración individual de los riesgos de trombosis y hemorragia. Los nuevos anticoagulantes orales que muestran especificidad por el sitio de acción (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán) se utilizan con frecuencia cada vez mayor. No exigen la interrupción del tratamiento las extracciones de una a tres piezas dentales, la cirugía periodontal, el drenaje de abscesos y la colocación de implantes. En casos de cirugía más extensa es necesario algunas veces diferir o no administrar una dosis del anticoagulante, o recurrir a medidas más complejas para afrontar o eludir el riesgo de trombosis y hemorragia.

Los pacientes con riesgo de endocarditis bacteriana **(cap. 123)** deben mantener una higiene bucal óptima que incluya uso de hilo dental, además de limpiezas profesionales regulares. En la actualidad, las directrices recomiendan que los antibióticos profilácticos deben limitarse a los pacientes con riesgo alto de endocarditis bacteriana sometidos a procedimientos dentales y bucales que implican manipulación considerable del tejido gingival o periapical, o penetración de la mucosa bucal. En caso de hemorragia inesperada, los antibióticos administrados en las 2 h siguientes al procedimiento ofrecen profilaxia eficaz.

Sin duda, la diseminación bacteriana de tipo hematógeno proveniente de una infección bucal produce una infección tardía de prótesis articulares y obliga a extraer el tejido infectado (drenaje, extracción y preparación de conductos de raíces) y aplicar la antibioticoterapia apropiada. Sin embargo, no hay pruebas de que aparezca infección tardía de prótesis articulares después de los procedimientos odontológicos habituales. Por esta razón no se recomienda casi nunca la profilaxia con antibióticos antes de cirugía de la boca o manipulación de la mucosa bucal en pacientes con prótesis articulares. Se pueden considerar excepciones de dicha norma en individuos que han presentado complicaciones de la prótesis.

A menudo se plantean dudas sobre el uso de vasoconstrictores en personas con hipertensión y cardiopatías. Los vasoconstrictores aumentan la profundidad y la duración de la anestesia local y permiten por tanto disminuir la dosis del anestésico y sus efectos adversos. Si se evita la inyección intravascular es posible administrar de forma inocua lidocaína al 2%, con epinefrina al 1:100 000 (limitado a un total de 0.036 mg de epinefrina) en personas con hipertensión controlada y cardiopatía coronaria, arritmias o insuficiencia cardiaca congestiva estables. Es preciso tener precaución en individuos que reciben antidepresivos tricíclicos y β-bloqueadores no selectivos porque tales fármacos pueden potenciar el efecto de la adrenalina.

Es importante diferir cuando menos un mes, y de preferencia seis, después de un infarto del miocardio cualquier tratamiento odontológico electivo, dado que después de ese lapso es pequeño el riesgo de un nuevo infarto, a condición de que el estado clínico de la persona sea estable (como estabilidad del ritmo y de alguna angina y ausencia de insuficiencia cardiaca). En pacientes que han sufrido una crisis apoplética, los procedimientos odontológicos electivos deben diferirse hasta nueve meses. En ambas situaciones, la disminución eficaz del estrés necesita buen control del dolor. Para ello se requiere la dosis mínima del vasoconstrictor que proporcione hemostasia y anestesia local adecuadas.

La administración de bifosfonatos puede acompañarse de *osteonecrosis* del maxilar inferior. Sin embargo, el riesgo con el uso de estos fármacos VO es muy bajo. La mayoría de los pacientes afectados ha recibido dosis altas de aminobifosfonatos contra el mieloma múltiple o metástasis de cáncer mamario y también se han sometido a extracción de piezas dentales o cirugía odontológica. Las lesiones bucales, dos tercios de las cuales son dolorosas, tienen el aspecto inicial de hueso duro amarillento/blanquecino al descubierto, que afecta el maxilar inferior o el superior. No son fiables los métodos de detección sistemática para identificar el riesgo de osteonecrosis.

Los elegibles para recibir aminobifosfonatos deben someterse a cuidados dentales preventivos que reduzcan el riesgo de infección y la necesidad futura de procedimientos dentoalveolares.

Halitosis De manera típica, la halitosis proviene de la cavidad bucal o las vías nasales. El mal olor es resultado de compuestos sulfurados volátiles que surgen de la descomposición bacteriana de alimentos y restos celulares. Entre las causas comunes figuran la enfermedad periodontal, la caries y las formas agudas de gingivitis, prótesis con ajuste deficiente, abscesos de la cavidad bucal y recubrimiento de la lengua. El tratamiento incluye corregir la higiene defectuosa, tratar la infección y cepillar la lengua. La xerostomía produce y exacerba la halitosis. En algunos casos, el mal aliento proviene de restos tisulares en las criptas amigdalinas, divertículo esofágico, estasis del esófago (como se observa en casos de acalasia y estenosis), sinusitis y absceso pulmonar. Algunas enfermedades sistémicas causan olores característicos: insuficiencia renal (olor a amoniaco), insuficiencia hepática (a pescado) y cetoacidosis (olor frutal). La gastritis por *Helicobacter pylori* también puede acompañarse de aliento a amoniaco. Si el paciente consulta por halitosis pero no se detecta fetidez alguna, cabe considerar la posibilidad de pseudohalitosis o halitofobia.

Salud bucal en ancianos La caída de piezas dentales y las odontopatías no son consecuencias normales del envejecimiento, pero un grupo muy complejo de cambios estructurales y funcionales que son propios del envejecimiento afecta la salud de la boca. Los cambios sutiles en la estructura dental (p. ej., disminución del espacio y el volumen pulpares, esclerosis de túbulos de dentina y proporciones alteradas de nervio y contenido vascular de la pulpa) culminan en la eliminación o disminución de la sensibilidad al dolor y una capacidad reparadora menor de los dientes. Además, la sustitución grasa de los acinos salivales propia de la senectud puede aminorar la reserva fisiológica y con ello agravar el riesgo de hiposalivación. En ancianos sanos la disminución del flujo salival es mínima o nula.

La falta de higiene bucal es casi siempre consecuencia de mala salud o la pérdida de la destreza manual y la flexibilidad de las extremidades superiores. Estas situaciones son en particular frecuentes en ancianos débiles y residentes en casas de asilo y es necesario destacar que la limpieza regular de la boca y la atención dental reducen la incidencia de neumonía y trastornos bucales, así como el riesgo de mortalidad de tal población. Otros riesgos de caries dental incluyen exposición escasa al fluoruro durante toda la vida. Sin cuidados asiduos, la caries puede estar bastante avanzada y aun así no producir síntomas. En consecuencia, es posible que se destruya una gran parte de la pieza (o toda ella) antes de que la persona se percate del proceso.

La enfermedad periodontal, causa principal del desprendimiento de dientes o su pérdida, se manifiesta por la disminución de la altura del hueso alveolar. Más de 90% de la población estadounidense tiene algún grado de enfermedad periodontal cuando cumple 50 años. Los adultos sanos que no han tenido pérdida alveolar significativa en el sexto decenio de la vida no experimentan casi nunca empeoramiento notable con la vejez.

Con la muerte de quienes nacieron en la primera mitad del siglo XX, la población con falta total de la dentadura en Estados Unidos se localiza cada vez más en grupos pobres. Al surgir tal deficiencia hay afectación notoria del habla, la masticación y el contorno de la cara. La ausencia de piezas dentales también puede empeorar la apnea obstructiva del sueño, en especial en personas asintomáticas que llevan dentadura postiza. Las dentaduras pueden mejorar la articulación del habla y restaurar los contornos faciales modificados. Es posible recuperar la capacidad masticatoria; sin embargo, a menudo hay desaliento en los pacientes que esperan que las prótesis dentales faciliten la ingestión de alimentos. La acomodación a las prótesis necesita un lapso de ajuste. Puede haber dolor por fricción o por las lesiones traumáticas producidas por dentaduras flojas. La mala adaptación y la mala higiene bucal dan lugar a la aparición de candidiasis. Esta micosis puede ser asintomática o dolorosa y su presencia la sugiere el tejido eritematoso liso o granuloso en la zona cubierta por el dispositivo. Las personas con prótesis dentales y ninguna pieza natural necesitan revisiones estomatológicas regulares (anuales).

LECTURAS ADICIONALES

Durso SC: Interaction with other health team members in caring for elderly patients. Dent Clin North Am 49:377, 2005.

Elad S *et al.*: Novel anticoagulants: General overview and practical considerations for dental practitioners. Oral Dis 22:23, 2016.

Sollecito TP S *et al.*: The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints: Evidence-based guidelines for dental practitioners—a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc 146:11, 2015.

Biblioteca Médica Virtual

Sección 5 Alteraciones de las funciones circulatoria y respiratoria

33 Disnea

Rebecca M. Baron

DISNEA

Definición: La declaración de consenso de la *American Thoracic Society* define la *disnea* como una "experiencia subjetiva de incomodidad respiratoria que consiste en sensaciones cualitativamente distintivas cuya intensidad es variable. Tal experiencia se debe a interacciones entre múltiples factores fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales, y puede inducir respuestas fisiológicas y conductuales secundarias". La disnea es un síntoma que sólo puede percibir la persona que lo experimenta y por tanto ella misma lo notifica. En cambio, los signos de trabajo de la respiración aumentado, como taquipnea, uso de músculos accesorios y retracciones intercostales, los médicos pueden medirlos e informarlos.

Epidemiología: La disnea es un síntoma frecuente y hasta la mitad de los pacientes hospitalizados lo ha referido y una cuarta parte de los pacientes ambulatorios experimenta disnea con una prevalencia de 9-13% en la población, la cual aumenta hasta 37% en adultos ≥70 años. La disnea es una causa común de consultas en el servicio de urgencias y representa 3-4 millones de consultas al año. Además, cada vez es más notorio más que el grado de disnea puede predecir mejor los resultados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1, *forced expiratory volumen in 1 second*), y se han incorporado mediciones formales de la disnea en las recomendaciones para valorar la gravedad de COPD de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) de 2017. La disnea también puede predecir los resultados de otras cardiopatías y neumopatías crónicas. Puede deberse a diversas causas pulmonares, cardiacas y neurológicas subyacentes, y la dilucidación de síntomas específicos logra identificar una causa específica o un mecanismo desencadenante de la disnea (aunque a menudo se necesitan pruebas diagnósticas adicionales, según se detalla más adelante).

MECANISMOS SUBYACENTES DE LA DISNEA

Los mecanismos subyacentes de la disnea son complejos, ya que pueden originarse en diferentes sensaciones respiratorias contribuyentes. Si bien diversas investigaciones han mejorado la comprensión de los mecanismos de fondo de las sensaciones respiratorias específicas, como "tirantez torácica" o "falta de aire", es probable que un estado patológico específico pueda producir la sensación de disnea a través de varios mecanismos subyacentes. La disnea puede surgir en diversas vías, entre ellas la emisión de señales *aferentes* del sistema respiratorio al sistema nervioso central (SNC), señales *eferentes* del SNC a los músculos respiratorios, y sobre todo cuando hay discordancia en la señalización integradora entre estas dos vías, denominada "discordancia eferente-reaferente" **(fig. 33-1)**.

Las *señales aferentes* estimulan al sistema nervioso central (tronco del encéfalo o corteza) e incluyen en especial: a) quimiorreceptores periféricos en el cuerpo carotídeo y el arco aórtico y quimiorreceptores centrales en el bulbo raquídeo que se activan por hipoxemia, hipercapnia o acidemia, y que pueden producir una sensación de "falta de aire", y b) mecanorreceptores en las vías respiratorias superiores, los pulmones (incluidos los receptores de distensión e irritación y los receptores J) y la pared torácica (incluidos los husos musculares como los receptores de la distensión y órganos tendinosos que regulan la generación de fuerza) que se activan cuando aumenta la carga de trabajo por un estado patológico que produce una mayor resistencia de las vías respiratorias, lo cual puede relacionarse con síntomas de constricción torácica (p. ej., asma o COPD) o menor distensibilidad pulmonar o de la pared torácica (p. ej., fibrosis pulmonar). Otras señales aferentes que desencadenan la disnea en el sistema respiratorio pueden originarse por reacciones de receptores vasculares pulmonares a cambios en la presión de la arteria pulmonar y el músculo esquelético (denominados metaborreceptores) que perciben al parecer los cambios del entorno bioquímico.

Las *señales eferentes* se propagan desde el sistema nervioso central (corteza motora y tronco del encéfalo) hasta los músculos respiratorios, y también se transmiten por la descarga resultante a la corteza sensorial que subyace a las sensaciones de esfuerzo respiratorio (o "trabajo de la respiración") y tal vez contribuya a las sensaciones de "falta de aire", sobre todo en respuesta a un aumento de la carga ventilatoria en un estado patológico como la COPD. Además, el temor o la ansiedad puede acelerar la disnea al exacerbar la alteración fisiológica subyacente como reacción a una mayor frecuencia respiratoria o un trastorno del patrón respiratorio.

VALORACIÓN DE LA DISNEA

Aunque la disnea es una característica difícil de medir de manera fiable debido a múltiples dominios relevantes posibles que pueden medirse (p. ej., experiencia sensorial-perceptual, ansiedad afectiva y efecto o carga de síntomas), y no existen herramientas consensuadas para evaluar la disnea, la opinión general señala que debe valorarse en un contexto más relevante y beneficioso para el tratamiento de los pacientes, además de describir de forma adecuada los dominios específicos a cuantificar. Se han desarrollado diversas herramientas emergentes para valorar la disnea. Como ejemplo, los criterios de la GOLD 2017 recomiendan usar una herramienta de evaluación de la disnea, como la Escala Modificada de la Disnea del *Medical Research Council* (MMRC, **cuadro 33-1**) para evaluar la carga de síntomas o el efecto en la COPD.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este capítulo se enfoca sobre todo en la disnea crónica, definida como síntomas que duran más de un mes y que pueden originarse en una amplia serie de trastornos subyacentes, atribuibles muchas veces a enfermedades pulmonares o cardiacas que pueden representar hasta 85% de las causas de fondo de la disnea. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes puede tener causas multifactoriales de la disnea. En el **cuadro 33-2** se muestran ejemplos de una amplia gama de trastornos subyacentes de la disnea con posibles mecanismos inherentes a los síntomas de presentación.

Las causas en el sistema respiratorio comprenden enfermedades de las vías respiratorias (p. ej., asma y COPD), trastornos del parénquima (más a menudo se observan neumopatías intersticiales en casos de disnea crónica, pero los procesos de llenado alveolar, como la neumonitis por hipersensibilidad o la neumonía organizada con bronquiolitis obliterante [BOOP, *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*] también pueden causar síntomas similares), alteraciones que afectan la pared torácica (p. ej., anomalías óseas como cifoscoliosis, o trastornos causantes de debilidad neuromuscular como esclerosis lateral amiotrófica) y enfermedades que afectan la vasculatura pulmonar (p. ej., hipertensión pulmonar de causas diversas o enfermedad tromboembólica crónica). Los trastornos que afectan al sistema cardiovascular y que pueden presentarse con disnea son procesos que alteran la función del hemicardio izquierdo, como arteriopatía coronaria y miocardiopatía, así como procesos patológicos que lesionan al pericardio, entre ellos pericarditis restrictiva y taponamiento cardiaco. Otros trastornos subyacentes de la disnea que tal vez no se originen directamente del sistema pulmonar o cardiovascular son anemia (que puede afectar la capacidad de transporte del oxígeno), pérdida de la condición física y procesos psicológicos como la ansiedad. Puede ser difícil distinguir entre los diversos procesos causales manifestados por disnea. Para dilucidar el factor etiológico de la disnea puede ser útil una estrategia gradual que comienza con la obtención de antecedentes y la exploración física, sigue con pruebas de laboratorio seleccionadas y concluye con procedimientos diagnósticos adicionales y quizá remisión del paciente a una subespecialidad. Sin embargo, una proporción sustancial de los enfermos puede tener disnea persistente pese al tratamiento del proceso subyacente, o bien es posible que no exista un proceso específico identificado causante de la disnea.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Disnea **(Véase fig. 33-2)**

GENERALIDADES

En pacientes con un trastorno pulmonar, cardiaco o neuromuscular previo documentado y disnea agravada es preciso por lo general determinar en la evaluación inicial si el trastorno ha avanzado o si un nuevo proceso desarrollado produce la disnea. En enfermos sin una causa potencial previa de disnea, la evaluación inicial se enfoca en determinar una causa subyacente. Si es posible, es en extremo importante determinarla por qué el tratamiento puede variar en grado considerable según

Biblioteca Médica Virtual

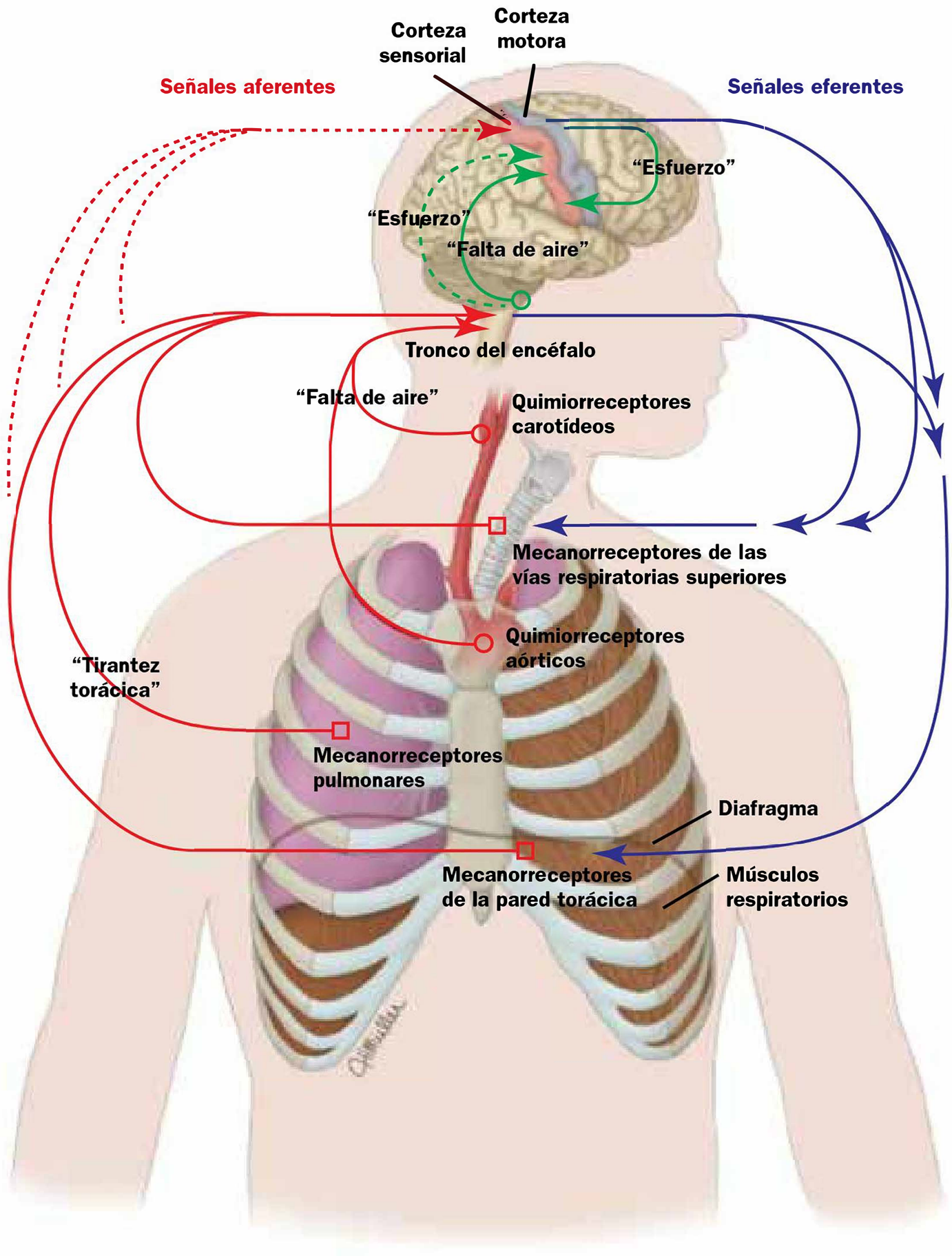


FIGURA 33-1 Vías de señalización subyacentes a la disnea. La disnea se origina por una gama de impulsos sensoriales aferentes, muchos de los cuales describen los pacientes con frases diferentes (aparecen entre comillas en la figura). La sensación de esfuerzo respiratorio se debe tal vez a señales transmitidas de la corteza motora a la corteza sensorial (*flecha verde*) cuando se emiten órdenes motoras hacia los músculos respiratorios (*señales eferentes, flecha azul*). Los impulsos motores eferentes del tronco del encéfalo (*flecha azul*) también pueden acompañarse de señales transmitidas a la corteza sensorial y contribuyen a la sensación de esfuerzo (*flecha verde punteada*). Es probable que la sensación de falta de aire se derive de una combinación de estímulos que aumentan el impulso para respirar, como la hipoxemia o la hipercapnia (mediada por señales de quimiorreceptores en el cuerpo carotídeo y el arco aórtico, indicadas por señales aferentes en rojo), hipercapnia aguda o acidemia (mediadas por señales de quimiorreceptores periféricos y centrales, indicados por señales aferentes en rojo), inflamación de las vías respiratorias e intersticiales (mediada por aferentes pulmonares, indicada por señales aferentes en rojo) y receptores vasculares pulmonares. La disnea se origina en parte por una discordancia percibida entre los mensajes eferentes a los músculos de la ventilación y las señales aferentes provenientes de los pulmones y la pared torácica. La constricción torácica que a menudo se relaciona con broncospasmo tiene en gran parte mediación de la estimulación de receptores que irritan el vago. Las señales aferentes (*flechas rojas*) de los mecanorreceptores de las vías respiratorias, el pulmón y la pared torácica pasan con toda probabilidad a través del tronco del encéfalo antes de transmitirse a la corteza sensorial, aunque también es posible que alguna información aferente se desvíe del tronco del encéfalo y se transmita directamente a la corteza sensorial (*flecha punteada*).

Flechas rojas y texto: señales aferentes; flechas azules y texto: señales eferentes; flechas verdes: señales dentro del sistema nervioso central; líneas punteadas: vías hipotéticas; círculos rojos huecos: quimiorreceptores; cuadros rojos huecos: mecanorreceptores. *(Adaptada de UpToDate 2017.)*

sea el trastorno predisponente. El interrogatorio inicial y la exploración física son fundamentales para la evaluación, seguidos por pruebas diagnósticas indicadas, tal vez con remisión a una subespecialidad (p. ej., clínica pulmonar, cardiología, neurología, sueño o clínica de disnea especializada) si la causa aún es imprecisa (fig. 33-2). Hasta dos tercios de los pacientes requieren pruebas diagnósticas después de la presentación clínica inicial.

ANTECEDENTES

Se le pide al paciente que describa la molestia con sus propias palabras, así como el efecto de posición, infecciones y estímulos ambientales en la disnea, dado que las características descriptivas pueden ser útiles para reconocer alguna causa. Por ejemplo, los síntomas de opresión torácica pueden señalar broncoconstricción posible y la sensación de incapacidad para respirar profundamente puede correlacionarse con hiperinflación dinámica por COPD. La ortopnea es un indicador frecuente de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), alteración mecánica del diafragma relacionada con obesidad o asma desencadenada por reflujo esofágico. La disnea nocturna indica CHF o asma. Los episodios agudos o intermitentes de disnea reflejan casi siempre episodios de isquemia miocárdica, broncospasmo o embolia pulmonar, mientras que la disnea crónica persistente es más característica de COPD, neumopatía intersticial o enfermedad tromboembólica crónica. Es necesario obtener información sobre los factores de riesgo de

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 33-1 Un ejemplo de un método clínico para calificar la disnea: *The Modified Research Council Dyspnea Scale*[a]

GRADO DE DISNEA	DESCRIPCIÓN
0	No hay problema de disnea, excepto con el ejercicio extenuante
1	Aparición de disnea al caminar a nivel del suelo o subir una pequeña pendiente
2	Camina más lento que las personas de edad similar al nivel del suelo debido a la disnea, o necesidad de detenerse para descansar al caminar a su propio paso al nivel del suelo
3	Se detiene para descansar después de caminar 100 m o luego de unos minutos al nivel del suelo
4	Demasiado disneico para salir de su domicilio, o disneico con actividades de la vida cotidiana (p. ej., vestirse o desvestirse)

[a] Se ha incorporado a las guías GOLD 2017 como una posible herramienta para calificar la disnea en COPD.

Fuente: Modificado de DA Mahler, CK, Wells: Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. Chest 93:580-586, 1988.

enfermedades pulmonares secundarias a fármacos o factores laborales y para la arteriopatía coronaria. Debe considerarse el mixoma de la aurícula izquierda o el síndrome hepatopulmonar cuando el paciente refiere *platipnea,* es decir, disnea en posición de pie con alivio en el decúbito supino.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los signos vitales iniciales pueden ser útiles para identificar una causa de fondo en el contexto de la valoración restante. Por ejemplo, la fiebre puede indicar un proceso infeccioso o inflamatorio subyacente; la hipertensión en el contexto de insuficiencia cardiaca puede señalar disfunción diastólica; la taquicardia suele relacionarse con muchos procesos subyacentes, como fiebre, disfunción cardiaca y pérdida de la condición física, y la hipoxemia en reposo apunta hacia procesos que implican hipercapnia, discordancia entre la ventilación y perfusión, cortocircuitos o alteración de la capacidad de difusión. También debe obtenerse saturación de oxígeno durante el esfuerzo, según se describe más adelante. La exploración física comienza en la entrevista del paciente. La incapacidad de éste para hablar con frases completas antes de detenerse para inspirar profundamente es indicativa de un trastorno cuyo resultado es la estimulación del controlador o alteración de la bomba ventilatoria con reducción de la capacidad vital. Los signos de un trabajo de la respiración aumentado (retracciones supraclaviculares; uso de músculos accesorios de la respiración; y posición de trípode, caracterizada por sentarse con las manos en derredor de las rodillas) señalan aumento de la resistencia de las vías respiratorias o rigidez de los pulmones y la pared torácica. Al medir los signos vitales, el médico debe evaluar con precisión la frecuencia respiratoria y medir el pulso paradójico **(cap. 265)**; si la presión sistólica disminuye más de 10 mm Hg, se considera la existencia de COPD, asma aguda o enfermedad pericárdica. Durante la exploración general se deben buscar signos de anemia (conjuntivas pálidas), cianosis y cirrosis (telangiectasias aracniformes, ginecomastia). La exploración del tórax se enfoca en la simetría del mo-

CUADRO 33-2 Diagnóstico diferencial de procesos patológicos subyacentes a la disnea

SISTEMA	TIPO DE PROCESO	EJEMPLO DE PROCESO PATOLÓGICO	POSIBLES SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN DE DISNEA	POSIBLES HALLAZGOS FÍSICOS	POSIBLES MECANISMOS SUBYACENTES DE LA DISNEA	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS INICIALES (Y POSIBLES HALLAZGOS)
Pulmonar	Enfermedad de vías respiratorias	Asma, COPD	Constricción torácica, taquipnea, aumento de WOB, falta de aire, incapacidad para lograr una respiración profunda	Sibilancias, uso de músculos accesorios, hipoxemia de esfuerzo (sobre todo con COPD)	Aumento de WOB, hipoxemia, hipercapnia, estimulación de receptores pulmonares	Flujo máximo (reducido); espirometría (OVD); CXR (hiperinflación; pérdida de parénquima pulmonar en COPD)
	Enfermedad del parénquima	Enfermedad pulmonar intersticial[a]	Falta de aire, incapacidad para obtener una respiración profunda	Estertores crepitantes secos al final de la inspiración, hipocratismo digital, hipoxemia de esfuerzo	Aumento de WOB, mayor impulso respiratorio, hipoxemia, hipercapnia, estimulación de receptores pulmonares	Espirometría y volúmenes pulmonares (RVD); CXR y CT de tórax (enfermedad pulmonar intersticial)
	Enfermedades de la pared torácica	Cifoscoliosis, debilidad neuromuscular (NM)	Aumento de WOB, incapacidad para obtener una respiración profunda	Disminución de la excursión del diafragma; atelectasia	Aumento de WOB; estimulación de receptores pulmonares (si hay atelectasia)	Espirometría y volúmenes pulmonares (RVD); MIP y MEP (reducción de la debilidad en NM)
Pulmonar y cardiaco	Vasculatura pulmonar	Hipertensión pulmonar	Taquipnea	Elevación de las presiones del hemicardio derecho, hipoxemia de esfuerzo	Aumento del impulso respiratorio, hipoxemia, estimulación de receptores vasculares	Capacidad de difusión (reducida); ECG; ECHO (para evaluar presiones de la arteria pulmonar)[b]
Cardiaco	Insuficiencia cardiaca izquierda --- Enfermedad pericárdica	Arteriopatía coronaria, miocardiopatía[c] ___ Pericarditis restrictiva, taponamiento cardiaco	Constricción torácica, falta de aire	Presiones elevadas del hemicardio izquierdo; estertores crepitantes húmedos en la exploración pulmonar; pulso paradójico (enfermedad pericárdica)	Aumento de WOB e impulso, hipoxemia, estimulación de receptores vasculares y pulmonares^	Considerar pruebas de BNP en el contexto agudo; ECG, ECHO, pueden necesitarse pruebas de esfuerzo o LHC
Otros	Variable	Anemia Pérdida de condición física Psicológico	Disnea de esfuerzo Condición física deficiente Ansiedad	Variable	Metaborreceptores (anemia, condición física deficiente); quimiorreceptores (metabolismo anaeróbico por condición física deficiente); algunos individuos pueden tener más sensibilidad a la hipercapnia	Hematócrito por anemia; excluir otras causas

[a] El diagnóstico diferencial de neumopatía intersticial comprende fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades del colágeno vascular, neumonitis por fármacos o inducida por condiciones laborales, diseminación linfangítica de cáncer; los procesos que son más alveolares que intersticiales también pueden contribuir con menos frecuencia a enfermedades del parénquima pulmonar subyacentes a la disnea crónica e incluyen entidades como neumonitis por hipersensibilidad, neumonía organizada con bronquiolitis obliterante, etc. [b] Se considera también a estos pacientes para angiografía por CT a fin de evaluar la presentación de tromboémbolos, gammagrafía de ventilación y perfusión para evaluar la presentación de enfermedad tromboembólica crónica y cateterismo del hemicardio derecho (RHC) para valorar con más detalle hipertensión pulmonar. [c] Suele observarse disfunción diastólica en caso de un ventrículo izquierdo rígido y contribuye en grado significativo a la disnea insidiosa que puede ser difícil de tratar. ^ Puede estimular metaborreceptores si el gasto cardiaco está tan reducido que ocasiona una acidosis láctica.

BNP, péptido natriurético cerebral; COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CT, tomografía computarizada; CT angio, angiografía por CT; CXR, radiografía torácica; ECHO, ecocardiograma; ECG, electrocardiograma; LHC, cateterismo del hemicardio izquierdo; MIP/MEP, presiones inspiratoria y espiratoria máximas (obtenidas en el laboratorio de pruebas funcionales pulmonares); OVD, defecto ventilatorio obstructivo; RVD, defecto ventilatorio restrictivo; WOB, trabajo de la respiración.

Biblioteca Médica Virtual

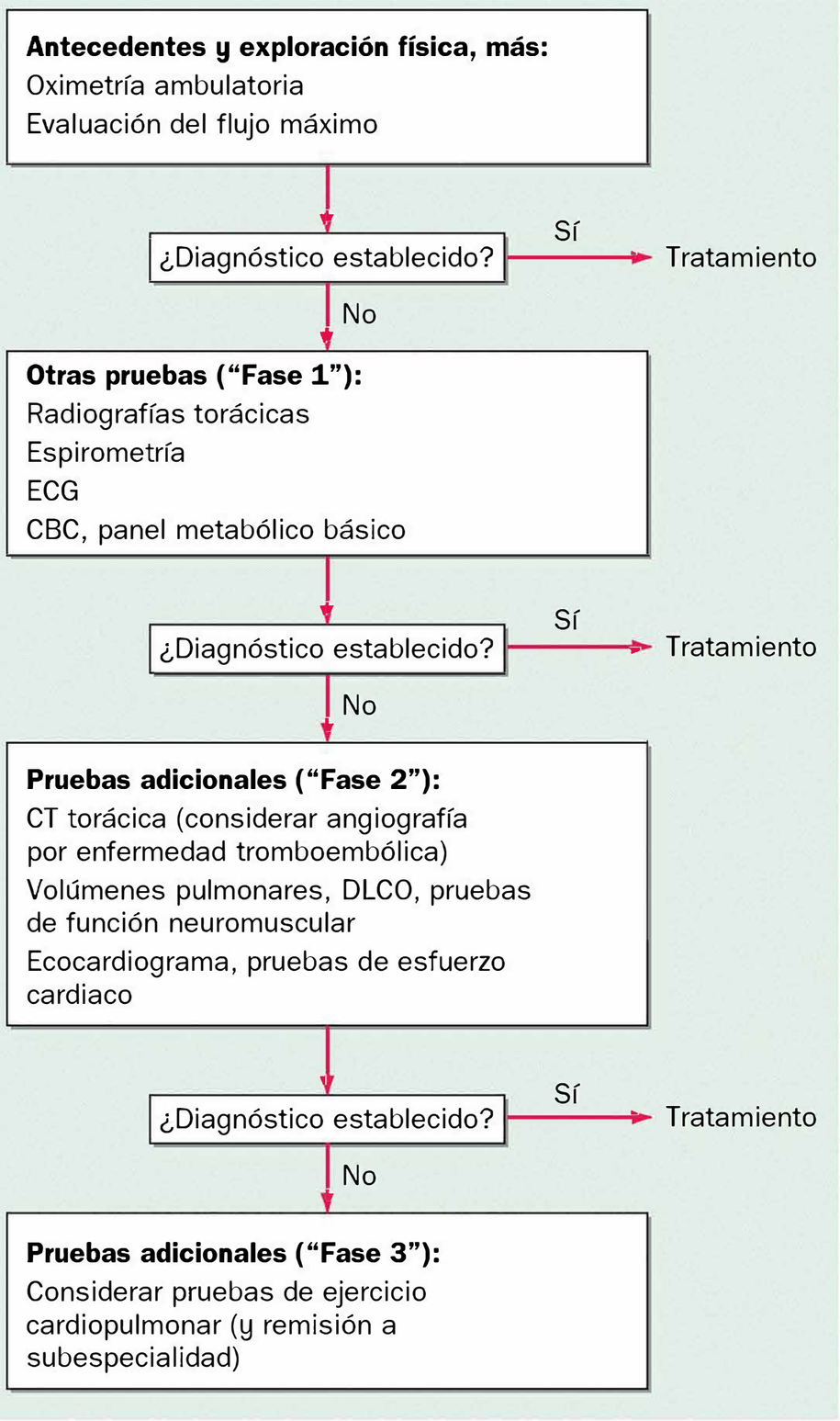


FIGURA 33-2 Posible algoritmo para la evaluación del paciente con disnea. Como se describe en el texto, la valoración debe comenzar con un interrogatorio detallado y una exploración física minuciosa, seguidos de pruebas progresivas y por último pruebas más penetrantes y remisión a un subespecialista, si es necesario, para determinar la causa subyacente de la disnea. *(Adaptada de NG. Karnani et al.: Am Fam Physician 2005; 71:1529-1537.)*

vimiento; la percusión (la matidez es indicativa de derrame pleural; la hiperresonancia es un signo de enfisema), y la auscultación (las sibilancias, roncus, fase de exhalación prolongada y disminución de los ruidos respiratorios son indicios de trastornos de las vías respiratorias; los estertores indican edema intersticial o fibrosis). La exploración cardiaca se enfoca en signos de elevación de las presiones del hemicardio derecho (distensión venosa yugular, edema, componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardiaco); disfunción del ventrículo izquierdo (galopes de S3 y S4), y valvulopatía (soplos). Al examinar el abdomen con el paciente en decúbito supino, el médico debe advertir si hay un movimiento paradójico abdominal, así como mayor dificultad respiratoria en decúbito supino: el movimiento hacia dentro durante la inspiración es un signo de debilidad diafragmática y la redondez del abdomen durante la exhalación indica edema pulmonar. El hipocratismo digital puede ser signo de fibrosis pulmonar intersticial o bronquiectasia, y el edema o la deformación de las articulaciones, y también los cambios consistentes con enfermedad de Raynaud, pueden señalar un proceso del colágeno vascular y posible relación con enfermedad pulmonar.

Se les pide a los pacientes que caminen bajo observación con oximetría a fin de reproducir los síntomas. Se efectúa la exploración durante y al final del ejercicio en busca de nuevos hallazgos no manifestados en reposo (p. ej., sibilancias) y cambios en la saturación de oxígeno.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DEL TÓRAX

Después de dilucidar los antecedentes y realizar la exploración física, se solicitan radiografías torácicas cuando no puede establecerse el diagnóstico. Se evalúan los volúmenes pulmonares; la hiperinflación es consistente con enfermedad pulmonar obstructiva, mientras que los volúmenes pulmonares bajos indican edema intersticial o fibrosis, disfunción diafragmática o alteración del movimiento de la pared torácica. Se examina el parénquima pulmonar en busca de signos de enfermedad intersticial, infiltrados y enfisema. La vasculatura pulmonar prominente en las zonas superiores señala hipertensión venosa pulmonar, en tanto que la prominencia de las arterias pulmonares centrales puede indicar hipertensión arterial pulmonar.

Un aumento de la silueta cardiaca puede representar miocardiopatía dilatada o valvulopatía. Los derrames pleurales bilaterales son característicos de la insuficiencia cardiaca congestiva y algunas formas de enfermedad del colágeno vascular. Los derrames unilaterales plantean la posibilidad de carcinoma y embolia pulmonar, pero también pueden ocurrir en la insuficiencia cardiaca o un derrame paraneumónico. La tomografía computarizada del tórax se reserva en general para la evaluación adicional del parénquima pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial) y posible embolia pulmonar cuando persisten las dudas diagnósticas.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los análisis de laboratorio iniciales consisten en hematócrito para descartar anemia oculta como causa de fondo de la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno que contribuye a la disnea; puede ser útil un panel metabólico básico para descartar una acidosis metabólica subyacente grave (y, a la inversa, un incremento del bicarbonato llega a señalar la posibilidad de retención de dióxido de carbono que puede observarse en la insuficiencia respiratoria crónica; en tal contexto, los gases en sangre arterial pueden proporcionar información adicional útil). Las pruebas de gabinete adicionales comprenden electrocardiografía, para reconocer datos de hipertrofia ventricular e infarto miocárdico previo, y espirometría, que puede ser diagnóstica de un defecto ventilatorio obstructivo y sugerir un posible defecto ventilatorio restrictivo (que luego puede llevar a solicitar pruebas pulmonares funcionales adicionales, como volúmenes pulmonares, capacidad de difusión y posibles pruebas de función neuromuscular). La ecocardiografía está indicada cuando se sospecha disfunción sistólica, hipertensión pulmonar o cardiopatía valvular. Las pruebas de provocación bronquial o la vigilancia del flujo máximo en el domicilio son útiles en pacientes con síntomas intermitentes sugestivos de asma, si tienen una exploración física y espirometría normales; hasta un tercio de las personas con diagnóstico clínico de asma carece de hiperreactividad de las vías respiratorias cuando se efectúan pruebas formales. La determinación de las concentraciones séricas del péptido natriurético cerebral se utiliza cada vez más para evaluar la insuficiencia cardiaca congestiva en individuos con disnea aguda, pero están elevadas también en caso de sobrecarga del ventrículo derecho.

DIFERENCIACIÓN DE LA DISNEA CARDIOVASCULAR Y LA ORIGINADA EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

Si un paciente tiene datos de neumopatía y cardiopatía que no responden al tratamiento, o si persiste la duda acerca de cuáles son los principales factores que producen la disnea, es posible realizar una prueba cardiopulmonar con ejercicio (CPET, *cardiopulmonary exercise test*) para determinar cuál sistema interviene en la limitación del ejercicio. La CPET consiste en ejercicio creciente limitado por los síntomas (bicicleta estacionaria o cinta ergométrica) con mediciones de la ventilación y el intercambio de gases pulmonares; en algunos casos incluye medidas no cruentas y cruentas para determinar las presiones vasculares pulmonares y el gasto cardiaco. Si el paciente logra la ventilación máxima prevista en el ejercicio máximo y muestra un incremento del espacio muerto o hipoxemia o bien presenta broncospasmo, el sistema respiratorio puede ser la causa del problema. Como alternativa, si la frecuencia cardiaca es mayor de 85% del máximo previsto, y el umbral anaeróbico ocurre en una fase temprana, si la presión arterial se eleva de forma excesiva o disminuye durante el ejercicio, si desciende el pulso de O_2 (consumo de O_2/frecuencia cardiaca, un indicador del volumen sistólico), o si hay cambios isquémicos en el electrocardiograma, es probable que una anomalía del sistema cardiovascular explique el síntoma respiratorio.

Además, una CPET también puede señalar un déficit de extracción periférica, o una enfermedad metabólica o neuromuscular como posibles procesos causales de la disnea.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Disnea

El primer objetivo es corregir el trastorno subyacente que desencadena la disnea y tratar las causas potencialmente reversibles con el tratamiento apropiado del trastorno específico. Pueden necesitarse múltiples intervenciones, dado que la disnea es efecto frecuente de causas multifactoriales. Si el alivio de la disnea con el tratamiento de la alteración subyacente no es del todo posible, se intenta atenuar la intensidad del síntoma y su efecto sobre la calidad de vida. Pese a la mayor comprensión de los mecanismos subyacentes de la disnea, han sido escasos los avances en las estrategias terapéuticas de la disnea. Se administra oxígeno complementario cuando la saturación de oxígeno en reposo es ≤88%, o cuando la saturación desciende a estas cifras con la actividad o el sueño. En las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de modo específico en quienes muestran hipoxemia, el oxígeno complementario ha demostrado mejorar la mortalidad, y los programas de rehabilitación pulmonar han revelado efectos positivos sobre la disnea, la capacidad de ejercicio y las tasas de hospitalización. Se ha comprobado que los opioides reducen los síntomas de disnea, en buena medida a través de la reducción de la falta de aire, y por tanto al suprimir al parecer el impulso respiratorio e influir en la actividad cortical. Sin embargo, es preciso individualizar los opioides en cada paciente con base en el perfil de riesgo-beneficio en relación con los efectos de la depresión respiratoria. Los estudios de ansiolíticos para la disnea no han demostrado una ventaja de manera consistente. Se investigan ahora enfoques adicionales para la disnea, como la furosemida inhalada que puede alterar la información sensorial.

Agradecimiento

Con colaboraciones previas de Richard M. Schwartzstein.

LECTURAS ADICIONALES

Banzett RB *et al.*: Multidimensional dyspnea profile: An instrument for clinical and laboratory research. Eur Respir J 45:1681, 2015.

Laviolette L, Laveneziana P on behalf of the ERS Research Seminar Faculty: Dyspnoea: A multidimensional and multidisciplinary approach. Eur Respir J 43:1750, 2014.

Parshall MB *et al.*: An Official American Thoracic Society Statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 185:435, 2012.

Wahls SA: Causes and evaluation of chronic dyspnea. Am Fam Physician 86:173, 2012.

34 Tos

Christopher H. Fanta

TOS

La tos desempeña una función protectora esencial en las vías respiratorias y los pulmones de los seres humanos. Sin el reflejo tusígeno eficaz todos estaríamos en peligro de retener secreciones de las vías respiratorias y material aspirado, lo cual causaría infección, atelectasias y un cuadro de disfunción respiratoria. En el otro extremo de dicha situación, la tos excesiva es agotadora; ésta puede complicarse con vómito, síncope, mialgias o fracturas de costillas; agrava la lumbalgia, las hernias abdominales o inguinales y la incontinencia urinaria; puede ser un impedimento grave para cualquier tipo de interacción social. La tos es a menudo un indicio de la existencia de una enfermedad de vías respiratorias. En muchos casos es una manifestación esperada y aceptada de enfermedad, como ocurriría durante una infección aguda de dichas vías. Sin embargo, la tos persistente, sin que existan otros síntomas de tipo respiratorio, suele ser la causa por la que los pacientes soliciten atención médica.

MECANISMO DE LA TOS

La tos espontánea es desencadenada por la estimulación de las terminaciones sensitivas que, en opinión de los expertos, son predominantemente

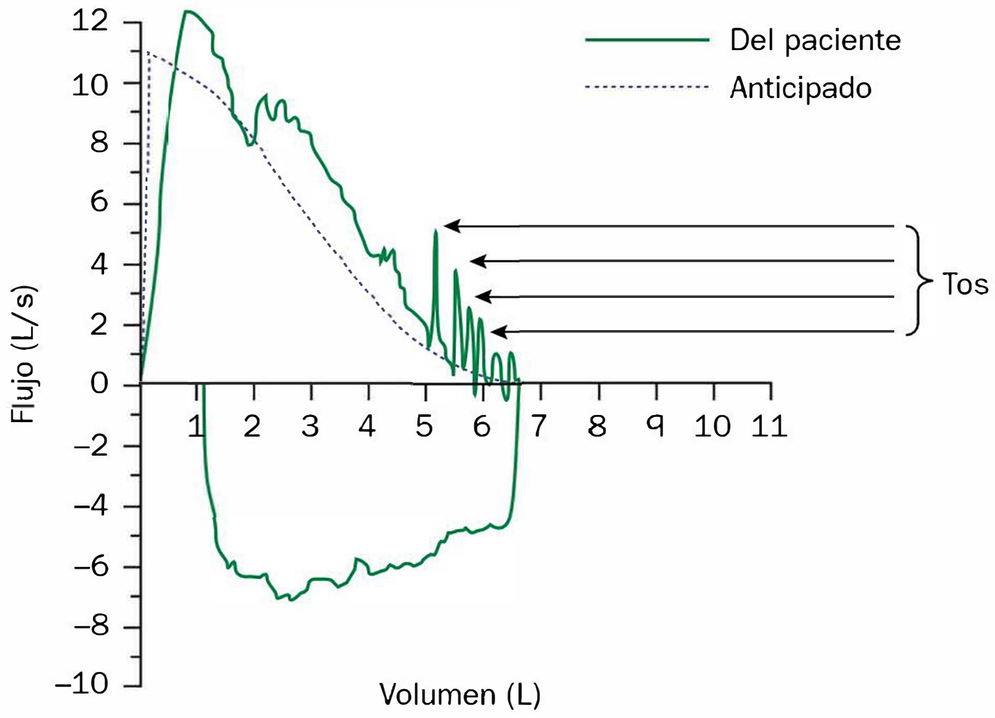


FIGURA 34-1 Curva de flujo-volumen con picos de flujo espiratorio grande que se logra con la tos.

los receptores y las fibras C, de adaptación rápida. El reflejo tusígeno puede ser iniciado por estímulos químicos (como la capsaicina) y mecánicos (p. ej., partículas en el aire contaminado). En los receptores y las fibras C de adaptación rápida se identifica un canal catiónico llamado receptor vanilloide de tipo 1 (TRPV1, *transient receptor potential vanilloid 1*), y es precisamente el que corresponde a la capsaicina y su expresión se intensifica en personas con tos crónica. Las terminaciones aferentes están distribuidas abundantemente en la faringe, la laringe y las vías respiratorias y llegan a nivel de los bronquiolos terminales e incluso al parénquima pulmonar. También se les identifica en la rama auricular del nervio neumogástrico, llamada nervio de Arnold (meato auditivo externo) y en el esófago. Los estímulos sensitivos cursan por el neumogástrico y los nervios laríngeos superiores hasta la región del tallo encefálico en el núcleo y el fascículo solitario, identificado de manera imprecisa como "centro de la tos". El reflejo tusígeno comprende una serie perfectamente concertada de acciones musculares involuntarias, y también la posibilidad de recibir impulsos de vías corticales. Las cuerdas vocales se acercan en la línea media, con lo cual hay oclusión transitoria de la zona alta de las vías respiratorias. Los músculos de la espiración se contraen, y generan presiones intratorácicas positivas incluso de 300 mm Hg. Al ceder repentinamente la contracción laríngea se generan flujos espiratorios rápidos que rebasan la franja "periférica" normal de flujo espiratorio máximo que aparece en la curva de flujo-volumen **(fig. 34-1)**. La contracción de músculo liso bronquial, junto con la compresión dinámica de las vías respiratorias, estrecha el diámetro de éstas y lleva al máximo la velocidad de espiración. La energía cinética disponible para desalojar el moco desde el interior de las paredes de las vías respiratorias es directamente proporcional al cuadrado de la velocidad del flujo espiratorio. La inspiración profunda que anteceda a la tos lleva a nivel óptimo la función de los músculos espiratorios; una serie de tos repetitiva con volúmenes pulmonares cada vez menores desplaza el punto de velocidad espiratoria máxima poco a poco a la periferia pulmonar.

TOS DEFICIENTE

La tos débil o ineficaz aminora la capacidad de eliminar las infecciones de la zona baja de las vías respiratorias, con lo cual surge una predisposición a infecciones más graves y sus secuelas. En la lista de causas de modificaciones de la tos, los primeros lugares lo ocupan, cuadros como debilidad o parálisis de los músculos que intervienen en la espiración (abdominales e intercostales) y el dolor en la pared torácica o el abdomen **(cuadro 34-1)**. La potencia de la tos por lo común se valora en forma cualitativa; cabe utilizar como un índice indirecto de tal potencia, el flujo o la presión espira-

CUADRO 34-1 Causas de tos deficiente

Disminución de la potencia de los músculos de la respiración
Dolor de la pared del tórax o del abdomen
Deformidad de la pared del tórax (p. ej., cifoescoliosis grave)
Cierre incompleto de la glotis o traqueostomía
Traqueobronquiomalacia
Secreciones anormales de vías respiratorias
Depresión respiratoria central (anestesia, sedación o coma)

Biblioteca Médica Virtual

torios máximos. A fin de mejorar la potencia de la tos se han creado dispositivos y técnicas de auxilio que van desde los más sencillos (apoyar los músculos del abdomen con una almohada muy ajustada para disminuir el dolor posoperatorio mientras se tose), hasta los complejos (aparato mecánico para facilitar la tos, que utiliza una mascarilla facial o una sonda traqueal, que aplica un ciclo de presión positiva, seguida rápidamente de presión negativa). Es posible que la tos no expulse secreciones a pesar de que no se pierda la capacidad de generar velocidades espiratorias normales, y ello se debe a anormalidades en las secreciones de vías respiratorias (como bronquiectasias por fibrosis quística), o anormalidades estructurales de las vías respiratorias (como traqueomalacia con colapso espiratorio durante la tos).

TOS SINTOMÁTICA

La tos puede surgir en el marco de otros síntomas de vías respiratorias que en conjunto orientan hacia un diagnóstico, como el caso en la que se acompaña de sibilancias, disnea o sensación de opresión retrosternal después de la exposición a un gato u otras fuentes de alérgenos que sugieren asma. Sin embargo, en ocasiones la tos es la manifestación predominante o única de la enfermedad y puede durar y ser lo suficiente intensa para que el enfermo solicite ayuda. La duración de la tos es un dato que orienta a su origen. La tos aguda que dura <3 semanas proviene más bien de una infección de vías respiratorias, broncoaspiración o la inhalación de sustancias químicas o humos nocivos. La tos subaguda (que dura tres a ocho semanas) suele ser secuela de una traqueobronquitis, como en el caso de la tos ferina o el llamado "síndrome tusígeno posviral". La tos crónica, que es >8 semanas, puede provenir de muy diversas enfermedades cardiopulmonares, incluidas las de origen inflamatorio, infeccioso, neoplásico y cardiovascular. Si los datos de la valoración inicial, con la exploración física y las radiografías de tórax son normales, entre las causas más frecuentes de tos crónica están el asma con variante de tos, reflujo gastroesofágico, drenaje nasofaríngeo y fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE, *angiotensin converting enzyme*]). En fumadores de cigarrillos, inveterados, la tos productiva en las primeras horas de la mañana sugiere bronquitis crónica. Una causa muy frecuente de la tos crónica y en particular en meses de frío es la tos irritativa y seca que persiste por >2 meses después de una o más infecciones de vías respiratorias (las que ocurren después de bronquitis).

VALORACIÓN INICIAL DE LA TOS CRÓNICA

Salvo la capacidad del médico para identificar los ruidos de las secreciones excesivas en vías respiratorias, muy pocas veces aportan datos útiles sobre el origen del trastorno: detalles como la resonancia de la tos, los momentos en los que sucede y las características intrínsecas (como la que ocurre en paroxismos). Independientemente de su causa, suele empeorar cuando el sujeto en primer lugar está en decúbito durante la noche, cuando habla o con la hiperpnea del ejercicio; suele mejorar con el sueño. Una excepción puede ser la tos que ocurre con ciertas exposiciones a alergenos o con el ejercicio con aire frío, como en el asma. En la anamnesis se pregunta por las situaciones que rodean el inicio de la tos; los elementos que la mejoran o empeoran y si genera o no esputo.

En la exploración física se buscan manifestaciones que orientan hacia la presencia de enfermedad cardiopulmonar que incluyen signos como sibilancias o estertores al auscultar el tórax. La exploración de los conductos auditivos y la membrana del tímpano (la irritación de esta última estimula el nervio de Arnold), las vías nasales (en busca de rinitis o pólipos) y las uñas (para buscar hipocratismo digital), también permite identificar la etiología. La tos puede ser una manifestación de enfermedad de índole general como sarcoidosis o vasculitis, y por esa razón, asume igual importancia la exploración general minuciosa.

En la valoración de la tos crónica casi siempre está justificada una radiografía de tórax. Es larga la lista de enfermedades que originan tos persistente sin que causen otros síntomas y sin anormalidades detectables en la exploración física. Incluye enfermedades graves como sarcoidosis o enfermedad de Hodgkin en adultos jóvenes, cáncer pulmonar en pacientes de edad avanzada y tuberculosis pulmonar (en todo el mundo). Una radiografía de tórax anormal es indicación para valoración dirigida al origen de la tos. En una persona con tos crónica productiva, está indicado el estudio del esputo expectorado, porque asume importancia decisiva la identificación de la causa de la secreción excesiva de moco. El de aspecto purulento debe ser enviado para cultivo sistemático en busca de bacterias, y en algunas circunstancias el cultivo de micobacterias. El estudio citológico del esputo mucoide puede ser útil para identificar o detectar cánceres y también la broncoaspiración bucofaríngea, y para diferenciar entre la bronquitis neutrofílica y la eosinofílica. La expectoración de sangre, es decir, rasgos de ella, sangre mezclada con secreciones de vías respiratorias o sangre pura, justifica emprender una estrategia especial para la valoración y el tratamiento.

TOS CRÓNICA CON IMAGEN RADIOGRÁFICA NORMAL

A menudo se afirma que el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el drenaje posnasal, el reflujo gastroesofágico y el asma, factores solos o en combinación, constituyen los elementos de origen, en >90% de pacientes con tos crónica y que tienen una radiografía de tórax normal o que no aporta datos útiles. Sin embargo, la experiencia clínica no apoya tal afirmación y la adherencia estricta a este concepto, desalienta explicaciones alternativas, tanto por clínicos como por investigadores. En fecha reciente ha surgido el concepto de un "síndrome de tos por hipersensibilidad" en el que se destaca la posibilidad de que intervengan las terminaciones nerviosas sensitivas y las vías aferentes para la producción de tos crónica resistente, concepto similar al de dolor neuropático crónico. Su aparición incluye tos seca o mínimamente productora, un cosquilleo o hipersensibilidad de la faringe que empeora con el habla, la risa o el ejercicio. Es más frecuente en mujeres que en varones y puede durar años. No se cuenta con criterios diagnósticos específicos y se sospecha la identidad del cuadro cuando se descartan otras causas por la práctica de estudios diagnósticos o lapsos terapéuticos ineficaces. No se sabe si la tos diaria persistente desencadena una respuesta inflamatoria y un círculo vicioso de tos-inflamación.

La tos inducida por inhibidores de la ACE ocurre en 5-30% de los pacientes que reciben estos fármacos, en un efecto que no depende de la dosis. La ACE metaboliza a la bradicinina y a otras taquicininas, como la sustancia P. El mecanismo de la tos relacionada con inhibidores de la ACE puede incluir la sensibilización de las terminales nerviosas sensitivas, por la acumulación de bradicinina. Cualquier paciente con tos crónica inexplicada que reciba inhibidores de la ACE debe tener un periodo de interrupción del fármaco, sin importar el momento de inicio de la tos con respecto al inicio del tratamiento con inhibidores de la ACE. En la mayor parte de los casos se cuenta con una alternativa segura; los antagonistas de los receptores de angiotensina no causan tos. La incapacidad para observar disminución de ella después de un mes de haber interrumpido el fármaco es un apoyo fuerte contra esta causa. El drenaje posnasal de cualquier origen puede causar tos como reacción a la estimulación de receptores sensitivos de la vía de reflejo de la tos en la hipofaringe o broncoaspiración de secreciones en la tráquea. Entre los datos que orientan hacia tal causa están síntomas de goteo posnasal, despejar frecuentemente la faringe y los estornudos y la rinorrea. Al explorar las vías nasales con espéculo el médico puede advertir exceso de secreciones mucosas o purulentas; inflamación y edema de la mucosa nasal, pólipos nasales o ambas entidades juntas; además, es posible visualizar secreciones o una imagen en empedrado de la mucosa a lo largo de la pared faríngea posterior. Por desgracia, no hay forma en la cual se pueda cuantificar el drenaje posnasal. En muchos casos todo lo que queda es depender de un juicio cualitativo con base en la información subjetiva aportada por el paciente; tal valoración debe ser atemperada por el hecho de que muchas personas que tienen drenaje posnasal crónico no presentan tos.

La relación del reflujo gastroesofágico con la tos crónica impone problemas similares. Se piensa que el reflujo de contenido gástrico en la zona inferior del esófago pudiera desencadenar tos por vías reflejas, iniciadas en la mucosa esofágica. El reflujo a nivel de la faringe (laringofaríngeo) con broncoaspiración de contenido estomacal origina bronquitis por irritación química y posiblemente neumonitis, y desencadena tos en los días siguientes, aunque es un hallazgo raro en personas con tos crónica. El ardor retrosternal después del consumo de alimentos o con el decúbito, eructos frecuentes, ronquera y dolor faríngeo, son manifestaciones que pueden orientar hacia la presencia de reflujo gastroesofágico. No obstante, es posible que este último trastorno genere síntomas mínimos o no los produzca. La inflamación de la glotis puede ser un signo que oriente hacia la presencia de reflujo repetitivo a nivel de la faringe, pero es un signo inespecífico. Para cuantificar la frecuencia y el nivel de reflujo se necesita practicar un método medianamente invasivo para medir el pH esofágico (con la colocación nasofaríngea de un catéter con una sonda o potenciómetro en el esófago durante 24 h o de una cápsula radiotrasmisora por medio de endoscopia en el esófago) y con nuevas técnicas, el reflujo no ácido. No hay consenso respecto a la interpretación precisa de resultados de pruebas que permitirían vincular el reflujo con la tos como mecanismo causal. Una vez más, asignar la causa de la tos a reflujo gastroesofágico debe ser sopesado con la observación de que muchas personas con reflujo crónico no presentan tos crónica.

La tos sola como manifestación de asma es frecuente en niños, pero no en adultos. La tos por asma, en ausencia de sibilancias, disnea y sensación

Biblioteca Médica Virtual

opresiva del tórax, ha sido conocida como "asma con variante de tos". El antecedente que sugiere esto último, relaciona el inicio de la tos con la exposición a desencadenantes típicos de asma, y la resolución de la tos para interrumpir la exposición. Por medio de estudios objetivos se puede corroborar el diagnóstico de asma (obstrucción al flujo aéreo, detectada en la espirometría, que varía con el paso del tiempo o muestra reversión en respuesta a un broncodilatador) o descartarlo con certidumbre (respuesta negativa a la prueba de provocación bronquial como la que se hace con metacolina). En un paciente capaz de realizar mediciones fidedignas cabe recurrir la monitorización del flujo máximo espiratorio en el hogar, como un método rentable para reforzar o descartar el diagnóstico de asma.

La bronquitis eosinofílica crónica causa tos por largo tiempo, con signos normales en las radiografías de tórax; se caracteriza por eosinófilos en el esputo, en un número >3%, sin obstrucción del flujo respiratorio o hiperreactividad bronquial y se trata adecuadamente con glucocorticoides inhalados.

El tratamiento de la tos crónica en un sujeto con signos normales de las radiografías simples de tórax suele ser empírico y se orienta a la causa o las causas más probables de la tos como lo sugieran los datos de anamnesis, exploración física y tal vez pruebas de función pulmonar. Las medidas para tratar el drenaje posnasal dependen de su origen supuesto (infecciones, alergias o rinitis vasomotora) y pueden incluir antihistamínicos con acción sistémica, descongestivos, antibióticos; irrigación de vías nasales con solución salina y nebulizaciones con bomba nasal en que se administren glucocorticoides, antihistamínicos o anticolinérgicos. Los antiácidos, los antagonistas del receptor histamínico de tipo 2 (H2) y los inhibidores de bomba de protones se utilizan para neutralizar o disminuir la producción de ácido gástrico en la enfermedad por reflujo gastroesofágico; cambios en la alimentación, elevación de la cabecera y la mitad superior del lecho durante el sueño y fármacos para mejorar el vaciamiento gástrico son medidas terapéuticas adicionales. El asma con variante de tos típicamente mejora con la inhalación de glucocorticoides o el uso intermitente de broncodilatadores β agonistas, también inhalados.

En las personas que no mejoran con el tratamiento de las causas frecuentes de la tos o en otros individuos en quienes se descartaron las causas por métodos diagnósticos apropiados, se debe realizar CT de tórax. Entre las enfermedades que causan tos y que tal vez no se identifiquen en las radiografías de tórax están el tumor carcinoide, inicio de enfermedad pulmonar intersticial, bronquiectasias y la infección pulmonar por micobacterias atípicas. Por otra parte, los individuos con tos crónica en quienes se corrobora la normalidad de los datos de exploración del tórax, de función pulmonar, oxigenación e imágenes de CT de tórax, es explicar y señalar al paciente que no tienen alteraciones pulmonares graves.

CONSIDERACIONES GLOBALES



El contacto frecuente con el aire contaminado causa tos crónica e irritación faríngea, así como enfermedades de las vías respiratorias bajas. Entre las muchas formas de contaminación aérea como causa de tos están inhalar el humo de cocinas y material de calefacción en lugares con ventilación deficiente; contactos tóxicos en medios laborales en que no se cumplen las normas corrientes de seguridad, sustancias químicas ambientales y partículas en el aire fuertemente contaminado, en espacios amplios. Son pocas las opciones terapéuticas disponibles; el tratamiento se orienta a mejorar la calidad del aire ambiental (como el empleo de alguna chimenea o dispositivo para eliminar el aire en el hogar); alejarse de la fuente de contacto y el uso de una mascarilla apropiada.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA TOS

El tratamiento empírico de la tos idiopática crónica que incluye la inhalación de corticosteroides y broncodilatadores anticolinérgicos, así como antibióticos macrólidos, se ha intentado sin buenos resultados seguros y constantes. Los antitusígenos con que se cuenta, muestran eficacia pequeña. Son más potentes los antitusígenos narcóticos como la codeína o la hidrocodona, que, según se piensa, actúan en el "centro de la tos" en el tronco encefálico. La tendencia de los antitusígenos narcóticos a originar somnolencia y estreñimiento y la capacidad que tienen de generar dependencia y adicción los vuelve poco atractivos para uso por largo tiempo. El *dextrometorfano* es un antitusígeno de acción central que se adquiere sin receta y que tiene menos efectos adversos, aunque es menos eficaz que los antitusígenos narcóticos. Se cree que el dextrometorfano tiene un sitio diferente de acción que los antitusígenos mencionados y puede combinarse con ellos si es necesario. Se cree que el *benzonatato* inhibe la actividad de nervios sensitivos en la vía refleja de la tos. Por lo regular no tiene efectos adversos, pero es variable e impredecible su eficacia para suprimir la tos. Los intentos de tratar el síndrome de hipersensibilidad a la tos se han orientado a la inhibición de las vías nerviosas. Los resultados de pequeñas series de casos y de estudios clínicos con asignación al azar han señalado beneficios con el empleo de gabapentina, pregabalina o amitriptilina, fuera de los usos oficiales o recomendados. Los estudios recientes sugieren que son útiles las modificaciones conductuales, con el uso de fonoterapia especializada, pero no es práctica la aplicación amplia de esta modalidad. Se necesitan urgentemente nuevos supresores de la tos que no tengan las limitaciones de los fármacos actuales. Están en fase de exploración las estrategias que incluyen obtención de antagonistas del receptor de neurocinina, antagonistas del receptor vanilloide de tipo I, y nuevos agonistas de receptores opioides y similares a ellos.

LECTURAS ADICIONALES

Brightling CE *et al.*: Eosinophilic bronchitis as an important cause of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 160:406, 1999.

Gibson PG, Vertigan AE: Management of chronic refractory cough. BMJ 351:h5590, 2015.

Kahrilas PJ *et al.*: Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 150:1341, 2016.

Ramsay LE *et al.*: Double-blind comparison of losartan, lisinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients with previous angiotensin converting enzyme inhibitor-associated cough. J Hypertens Suppl 13: S73, 1995.

Ryan NM *et al.*: Gabapentin for refractory chronic cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 380:1583, 2012.

Smith JA, Woodcock A: Chronic cough. N Engl J Med 375:1544, 2016.

35 Hemoptisis

Anna K. Brady, Patricia A. Kritek

La *hemoptisis* es la expectoración de sangre de las vías respiratorias. El primer requisito en la valoración inicial es esclarecer si la sangre proviene de las vías respiratorias, de las cavidades nasales (epistaxis) o del tubo digestivo (hematemesis), pues el tratamiento de cada una de estas entidades es totalmente diferente. Una vez que se corrobora el origen de la hemoptisis, es indispensable dilucidar la naturaleza exacta de la expectoración, pues el término hemoptisis se aplica a veces a la expulsión de flemas hemoptoicas, al esputo sanguinolento del edema pulmonar o a la sangre viva expulsada. Las fases siguientes incluyen la identificación del origen y la causa de la hemorragia.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA HEMOPTISIS

La hemoptisis puede provenir de cualquier punto de las vías respiratorias, desde la glotis hasta los alvéolos. Por lo regular, la hemorragia nace de los bronquios o de vías de calibre mediano, pero suele ser necesaria una revisión minuciosa de todo el árbol respiratorio.

Una característica peculiar del pulmón que predispone a la aparición de hemoptisis es su circulación doble, es decir, pulmonar y bronquial. La primera incluye un sistema de baja presión que es esencial para el intercambio gaseoso a nivel alveolar; por lo contrario, las arterias bronquiales nacen de la aorta; en ellas priva la presión sistémica. Estas últimas arterias se distribuyen en las vías respiratorias y poseen la habilidad de neovascularizar tumores, brindar irrigación a las vías respiratorias, bronquiectasias y lesiones cavitadas. Muchos casos de hemoptisis se originan de los vasos de la circulación bronquial; en consecuencia, ellos están sometidos a la tensión sistémica, lo cual dificulta las maniobras hemostásicas.

ETIOLOGÍA

La hemoptisis suele ser resultado de infecciones, neoplasias o vasculopatías; no obstante, las entidades por incorporar en el diagnóstico diferencial de trastornos de las vías respiratorias son numerosas y variadas.

Infecciones Muchos de los casos de expulsión de esputo sanguinolento y sangre en poca cantidad son causados por bronquitis viral. Los enfermos de bronquitis crónica están expuestos al riesgo de infección bacteriana sobreañadida por microorganismos como *Streptococcus pneumoniae, Haemo-*

Biblioteca Médica Virtual

philus influenzae o *Moraxella catarrhalis,* lo que agrava la inflamación de las vías respiratorias y la posibilidad de hemorragia. De forma similar, con facilidad las personas con bronquiectasia presentan hemoptisis con las exacerbaciones de la enfermedad. Las vías bronquiectásicas, a causa de la infección bacteriana recidivante, están dilatadas, inflamadas y muy vascularizadas, con sangre que reciben de la circulación bronquial. En algunas series de casos, la bronquiectasia es la causa principal de hemoptisis masiva y muerte como resultado.

Desde hace mucho, la tuberculosis ha constituido la causa más común de hemoptisis en el mundo, pero en los países industrializados son más frecuentes la bronquitis y las bronquiectasias. En los individuos con tuberculosis, la aparición de cavidades es el factor que explica la hemorragia, pero ésta puede originarse de alguna complicación rara como la erosión de un aneurisma en una rama de la arteria pulmonar, y paso de la sangre a una cavidad preexistente (aneurisma de Rasmussen).

Otros agentes infecciosos como los hongos endémicos, *Nocardia* y micobacterias no tuberculosas pueden afectar inicialmente los tejidos como neumopatías cavitadas complicadas de hemoptisis. Asimismo, especies de *Aspergillus* ocasionan micetomas en cavidades preexistentes, con neovascularización de tales espacios inflamados; lo anterior provoca la aparición de hemorragia. Los abscesos pulmonares y la neumonía necrosante ocasionan hemorragia por la desvitalización del parénquima pulmonar. En esos casos, los microorganismos causales comunes incluyen *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae* y anaerobios de la cavidad bucal.



La paragonimiasis remeda a veces a la tuberculosis y es otra causa importante a tomar en cuenta en zonas endémicas; es común en el sudeste asiático y en China, aunque se han notificado casos en Estados Unidos por la ingestión de langostinos crudos. Debe sospecharse paragonimiasis en individuos que han inmigrado recientemente de regiones endémicas.

Vasculares La hemoptisis suele resultar del edema pulmonar causado por la mayor tensión telediastólica del ventrículo izquierdo. La descripción clásica del esputo e.xpectorado en casos de edema pulmonar es que es "rosado y espumoso", pero en la hemoptisis es muy amplia la diversidad de características, que incluye la sangre brillante.

La hemoptisis puede ser el signo inicial de la embolia pulmonar con infarto del parénquima, aunque muchos de los émbolos de ese origen no causan hemoptisis y al inicio ocasionarán otros signos y síntomas. Un vaso ectásico en una vía de la respiración o una malformación arteriovenosa pulmonar puede ocasionar una hemorragia. La rotura de una fístula aortobronquial, a pesar de ser rara, origina hemorragia masiva y muerte súbita; tales fístulas surgen dentro del marco de anomalías aórticas como un aneurisma o un pseudoaneurisma y ocasionarán expulsión de pequeñas cantidades de sangre, hechos que anteceden a la hemoptisis masiva.

La hemorragia alveolar difusa (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*), a pesar de ocasionar notable paso de sangre al parénquima pulmonar, pocas veces origina hemoptisis. Muy diversos factores lesivos causan DAH, que incluyen capilaritis de origen inmunitario por enfermedades como lupus eritematoso sistémico, efectos tóxicos de la cocaína y otros inhalantes y trasplante de células madre. Los llamados síndromes "riñón-pulmón", que incluyen granulomatosis con poliangitis y ataque de la membrana basal glomerular pueden causar hemoptisis y hematuria (aunque una manifestación puede aparecer sin la otra). En los estudios de imagen, el cuadro inicial de DAH es de opacidades difusas "en vidrio esmerilado", y además anemia; la ausencia de hemoptisis no descarta ese diagnóstico.

Cánceres En series publicadas recientemente el carcinoma broncógeno de cualquier variedad histológica es causa común de hemoptisis (masiva o no). Tal signo hemático suele denotar ataque de las vías respiratorias por el tumor y puede ser el signo inicial en tumores carcinoides, lesiones vasculares que suele surgir de la zona proximal de tales vías. Los carcinomas microcíticos y epidermoides suelen tener localización central y muy posiblemente erosionan grandes vasos de los pulmones; ello culmina en hemoptisis masiva. También causan hemorragia las metástasis de cánceres distantes (como el melanoma, el sarcoma y los adenocarcinomas de mama y colon). El sarcoma de Kaposi, que surge en la fase avanzada del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, está muy vascularizado y puede aparecer en cualquier sitio de las vías respiratorias, desde los bronquios hasta la cavidad bucal.

Causas mecánicas y de otro tipo Además de las infecciones, las vasculopatías y los cánceres, otros factores lesivos del aparato pulmonar causan hemoptisis. La endometriosis en pulmones causa hemorragia cíclica conocida como hemoptisis catamenial. La aspiración de un cuerpo extraño irrita las vías respiratorias y ocasiona hemorragia. Algunas técnicas diagnósticas y terapéuticas pueden tener carácter lesivo: métodos en la aurícula izquierda como el aislamiento de la vena pulmonar pueden ocasionar estenosis de ese gran vaso, y la introducción de catéteres en la arteria pulmonar puede romperla si se deja inflado el globo distal. Por último, en casos de trombocitopenia, coagulopatías, uso de anticoagulantes y de antiplaquetarios, lesiones sin importancia pueden originar hemoptisis.

VALORACIÓN INICIAL Y TRATAMIENTO

Anamnesis El primer requisito para valorar e identificar la hemoptisis es conocer el volumen o la intensidad de la hemorragia. Es útil la descripción del esputo por el paciente (por ejemplo, esputo con "rasgos" de sangre, de color rosa, o la presencia de sangre líquida o un coágulo), si el médico no puede examinarlo de forma directa. En la **figura 35-1** se expone una estrategia para el estudio y cuidado de la hemoptisis.

Es fundamental saber si la magnitud de la hemorragia se puede calificar de *masiva*; no hay criterios aceptados sobre el volumen, pero se considera como *hemoptisis masiva* a la pérdida de 400 mL de sangre en 24 h o 100-150 mL o a la expectoración de ella en una sola ocasión. Tales cifras se conocieron con base en el volumen del árbol traqueobronquial (100-200 mL). La cuantificación es importante clínicamente porque el paciente rara vez muere de desangramiento, pero está en peligro de muerte por asfixia causada por la sangre que llena sus vías respiratorias y sus espacios aéreos. Muchos de los pacientes no describen el volumen de su hemoptisis en mililitros; en esta situación es útil usar tazas de 236 mL como referencia. Por fortuna, la hemoptisis masiva se observa sólo en 5 a 15% de los casos de este trastorno.

Los datos de la anamnesis cuidadosa pueden orientar hacia la causa de la hemoptisis. La fiebre, los escalofríos o la tos previa pueden sugerir infección. El antecedente de tabaquismo o de pérdida de peso involuntaria sugiere la existencia de un cáncer. Es necesario interrogar a los pacientes sobre las exposiciones a inhalaciones. Entre los antecedentes personales hay que indagar con detalle cualquier neumopatía crónica habida; el médico

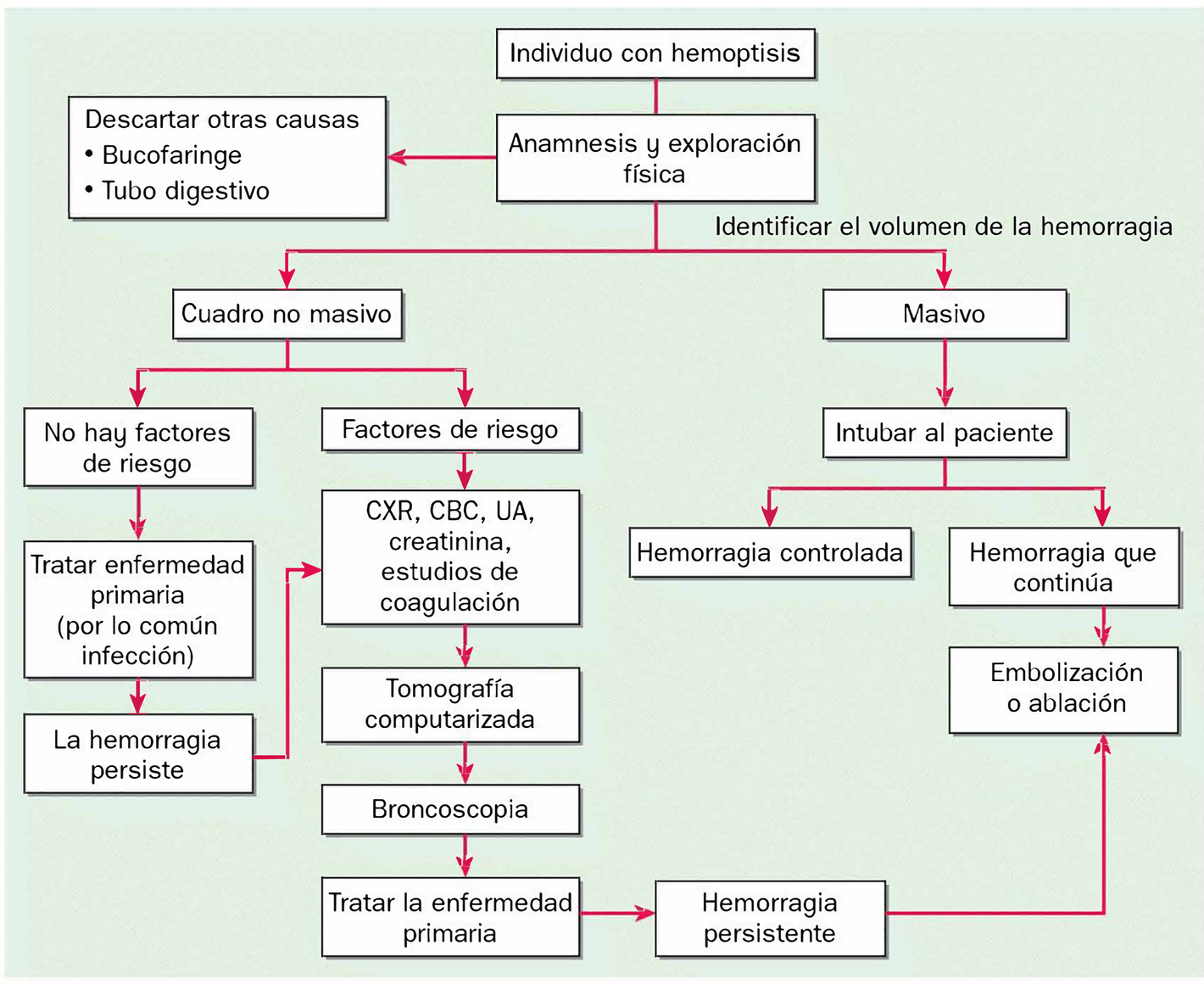


FIGURA 35-1 Diagnóstico y tratamiento de la hemoptisis. CBC, hemograma completo; CXR, radiografías de tórax; UA, análisis de orina.

Biblioteca Médica Virtual

debe identificar los factores de riesgo de cáncer y neumopatías bronquiectásicas (como fibrosis quística, sarcoidosis).

Exploración física La revisión de los signos vitales es el primer requisito importante. La presencia de hipoxemia, taquipnea y taquicardia deben generar preocupación. El médico debe examinar las cavidades nasales y la boca; se observarán las características de la respiración, además de prestar atención a cualquier signo de disnea y auscultar los pulmones. El hipocratismo digital sugiere alguna neumopatía primaria subyacente como cáncer de pulmón o fibrosis quística. Los signos de diátesis hemorrágica (equimosis en piel o mucosas o petequias) o telangiectasias pueden sugerir otras predisposiciones a la hemoptisis.

Valoración diagnóstica Los estudios iniciales deben incluir la práctica de hemograma completo en busca de infecciones, anemia o trombocitopenia, conocer los parámetros de la coagulación, medir los electrólitos y la función renal, además de realizar análisis de orina para descartar enfermedad riñón-pulmón.

Si la hemoptisis es pequeña y no masiva, bastará la valoración realizada en pacientes ambulatorios. Todos los enfermos de hemoptisis necesitan estudios de imagen pulmonares. En primer lugar, se hará una radiografía de tórax, aunque con ella no siempre se localiza la hemorragia y el aspecto de la zona puede parecer normal. En pacientes sin factores de riesgo de cáncer y contornos normales de la radiografía de tórax, una estrategia razonable es emprender tratamiento de la bronquitis y asegurar la vigilancia cuidadosa; si persiste la hemorragia, hay que proseguir con la investigación diagnóstica.

A diferencia de la estrategia anterior, deben practicarse estudios adicionales a todo paciente con factores de riesgo de cáncer (tener >40 años o el antecedente de fumador). En primer lugar, se realizará tomografía computarizada de tórax (CT, *computed tomography*) para identificar mejor masas, bronquiectasia y lesiones del parénquima. Después de ella, se practicará un examen con broncoscopio flexible para descartar carcinoma broncógeno, salvo que con la tomografía se detecte una lesión de la cual se pueda obtener un fragmento sin necesidad de broncoscopia. Los datos de series pequeñas de casos indican que los pacientes con hemoptisis y ausencia de datos patológicos en las broncoscopias tendrán pronóstico satisfactorio.

Intervenciones Si la hemoptisis es masiva, deben plantearse tres objetivos simultáneos: en primer lugar, proteger al pulmón que no sangra; en segundo lugar, identificar el sitio de la hemorragia, y en tercer lugar, detener la hemorragia.

En el tratamiento de la hemoptisis masiva tiene prioridad la protección de las vías respiratorias y el cuidado del pulmón sin hemorragia, porque puede producirse insuficiencia respiratoria súbita. Si se conoce el lado de la hemorragia, habrá que colocar al paciente con ese lado en plano inferior, para que la fuerza de gravitación aleje la sangre del pulmón indemne provechosamente. Es necesario no realizar intubación endotraqueal, salvo que sea por completo indispensable, porque la aspiración por la sonda constituye un medio menos eficaz de extraer sangre y coágulos, que el reflejo tusígeno. Si se requiere la intubación, se emprenderán medidas para proteger al pulmón indemne, por intubación selectiva del mismo, o se colocará una sonda endotraqueal con doble conducto.

A veces la identificación del sitio sangrante es fácil, pero con frecuencia es difícil localizar el origen de la hemoptisis. La radiografía de tórax, si señala nuevas opacidades, puede ser útil para tal finalidad, aunque ese recurso no basta por sí solo. La angiografía por CT permite localizar la extravasación activa. Es útil a veces el uso del broncoscopio flexible para detectar el sitio de la hemorragia (aunque existe sólo una probabilidad de 50% de lograr ese objetivo). Los expertos no concuerdan en la fecha o momento de realizar la broncoscopia, aunque, por ejemplo, *no* es recomendable en algunos casos de fibrosis quística, porque puede ocasionar un retraso en el tratamiento definitivo. Por último, practicar de modo directo la angiografía constituye una estrategia razonable, pues posee capacidades diagnóstica y terapéutica.

La hemostasia durante un episodio de hemoptisis masiva se puede lograr en una de tres formas: desde el interior de la vía respiratoria, desde el vaso sangrante, o por ablación quirúrgica de ambos. Las medidas por medio del broncoscopio por lo regular son sólo provisionales: se puede usar un broncoscopio flexible para extraer e introducir una sonda con globo que ocluya la vía respiratoria afectada. La broncoscopia con un aparato rígido realizada por un médico especialista capacitado en la técnica permite la realización de procedimientos terapéuticos como fotocoagulación y cauterización. Muchos de los casos de hemoptisis masiva se originan de la circulación bronquial, y por ello la embolización de la arteria homónima es el método más indicado para detener la hemorragia masiva. La técnica mencionada conlleva riesgos; una de las complicaciones conocidas es la embolización de la arteria espinal anterior (de Adamckiewitz); por lo regular genera buenos resultados a corto plazo, y una cifra de >80% de hemostasia inmediata, aunque la hemorragia puede reaparecer si no se trata la entidad primaria subyacente (como un micetoma). La ablación quirúrgica conlleva un índice alto de mortalidad (entre 15 y 40%); no se realizará salvo que las medidas iniciales hayan sido ineficaces y no ceda la hemorragia. Los pacientes elegibles para cirugía deben tener su enfermedad localizada, pero su parénquima pulmonar debe ser por lo demás, normal.

LECTURAS ADICIONALES

Adelman M *et al.*: Cryptogenic hemoptysis: Clinical features, bronchoscopic findings, and natural history in 67 patients. Ann Int Med 102:829, 1985.

Flume PA *et al.*: CF pulmonary guidelines. Pulmonary complications: Hemoptysis and pneumothorax. AJRCCM 182:298, 2010.

Hirshberg B *et al.*: Hemoptysis: Etiology, evaluation, and outcome in a tertiary care hospital. Chest 112:440, 1997.

Johnson JL: Manifestations of hemoptysis: How to manage minor, moderate, and massive bleeding. Postgrad Med 112:4:101, 2002.

Lordan JL *et al.*: The pulmonary physician in critical care: Illustrative case 7. Assessment and management of massive hemoptysis. Thorax 58:814, 2003.

Sopko DR, Smith TP: Bronchial artery embolization for massive hemoptysis. Semin Intervent Radiol 28:48, 2011.

36 Hipoxia y cianosis

Joseph Loscalzo

HIPOXIA

La función fundamental de los aparatos cardiaco y respiratorio es el suministro de oxígeno (O_2), sustratos a las células y la eliminación del dióxido de carbono (CO_2) y otros productos metabólicos de ellas. La conservación adecuada de tal función depende de la integridad de los aparatos cardiovascular y respiratorio, concentraciones adecuadas de eritrocitos y hemoglobina, así como del aporte de gas inspirado que contenga concentraciones suficientes de oxígeno.

RESPUESTAS A LA HIPOXIA

El descenso en la disponibilidad de O_2 para las células inhibe la fosforilación oxidativa y aumenta la glucólisis anaerobia. Este cambio del metabolismo aerobio al anaerobio, el efecto Pasteur, mantiene la producción de 5′-trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine 5′-triphosphate*), aunque reducida. En la hipoxia grave, cuando la producción de ATP es insuficiente para satisfacer las necesidades de energía para el equilibrio iónico y osmótico, la despolarización de la membrana celular permite la entrada descontrolada de iones de calcio (Ca^{2+}) y la activación de fosfolipasas y proteasas dependientes de Ca^{2+}. Estos hechos, a su vez, provocan edema celular y activan las vías apoptósicas y por último la muerte celular.

Las adaptaciones a la hipoxia están mediadas en parte por la regulación en el aumento de los genes que codifican diversas proteínas, incluidas enzimas glucolíticas, como la cinasa de fosfoglicerato y la fosfofructocinasa, además de los transportadores de glucosa Glut-1 y Glut-2, y por los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y la eritropoyetina, que intensifica la producción de eritrocitos. El aumento inducido por la hipoxia en la expresión de estas proteínas clave está regulado por el factor de trascripción sensible a la hipoxia: factor-1 inducible por hipoxia (HIF-1, *hypoxia–inducible factor-1*).

Durante la hipoxia, las arteriolas sistémicas se dilatan, al menos en parte, por la abertura de los conductos K_{ATP} en las células de músculo liso vascular debido al descenso en la concentración de ATP inducido por la hipoxia. En contraste, en las células del músculo liso vascular pulmonar, la inhibición de los conductos de K^+ causa despolarización, la cual a su vez activa los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje que incrementan el Ca^{2+} citosólico e inducen la contracción de la célula muscular lisa. La constricción arterial pulmonar inducida por la hipoxia desvía la sangre de las por-

Biblioteca Médica Virtual

ciones mal ventiladas hacia partes mejor oxigenadas de los pulmones; sin embargo, también aumenta la resistencia vascular pulmonar y la poscarga ventricular derecha.

Efectos en el sistema nervioso central Los cambios en el sistema nervioso central (SNC), sobre todo en los centros superiores, son consecuencias muy importantes de la hipoxia. La hipoxia aguda altera el criterio y la coordinación motora, lo cual genera un cuadro clínico parecido al de la intoxicación alcohólica aguda. La enfermedad de grandes altitudes se caracteriza por cefalea consecutiva a vasodilatación cerebral, síntomas del tubo digestivo, mareo, insomnio, fatiga o somnolencia. La constricción arterial pulmonar y a veces venosa causa fuga capilar y edema pulmonar por alturas elevadas (HAPE, *high-altitude pulmonary edema*) **(cap. 33)**, lo cual intensifica la hipoxia y favorece más la vasoconstricción. En casos inusuales se produce edema cerebral por alturas elevadas (HACE, *high-altitude cerebral edema*), que se manifiesta por cefalea intensa y papiledema y puede causar coma. Conforme la hipoxia se agrava, se afectan los centros reguladores del tallo encefálico; la muerte casi siempre ocurre por insuficiencia respiratoria.

Efectos en el aparato cardiovascular La hipoxia aguda estimula el arco reflejo de los quimiorreceptores para inducir la venoconstricción y la vasodilatación arterial sistémica. Esos cambios agudos se acompañan de incremento transitorio de la contractilidad miocárdica, lo que se continúa con disminución de la contractilidad miocárdica con hipoxia prolongada.

CAUSAS DE HIPOXIA

Hipoxia de origen respiratorio Cuando la hipoxia surge como consecuencia de insuficiencia respiratoria, disminuye la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (Pao_2, *partial pressure of oxygen in arterial blood*) y si la insuficiencia es persistente, la curva de disociación de hemoglobina-oxígeno (Hb-O_2, *hemoglobina-oxygen*) **(fig. 94-2)** se desplaza a la derecha y a cualquier nivel de la Po_2 hística se liberan mayores cantidades de oxígeno. Es posible que se torne más intensa la hipoxemia arterial, es decir, la disminución de la saturación de oxígeno en sangre arterial (Sao_2, *saturation of oxygen*) y surja también cianosis cuando la depresión de Pao_2 resulta de una neumopatía, que si aparece como efecto de la disminución en la fracción de oxígeno inspirado (FIO_2, *fraction of inspired oxygen*). En esta última situación, disminuye la $Paco_2$ por la hiperventilación inducida por hipoxia; asimismo, la curva de disociación Hb-O_2 se desplaza a la izquierda lo cual limita la disminución de la Sao_2 a cualquier nivel de la Pao_2.

La causa más frecuente de hipoxia de origen respiratorio es la *desigualdad entre la ventilación y la perfusión,* resultado del riego de alvéolos poco ventilados. La hipoxemia respiratoria puede ser causada por *hipoventilación* y se acompaña en este caso de incremento de la $Paco_2$ **(cap. 279)**. Estas dos modalidades de hipoxia respiratoria pueden corregirse con la inspiración de oxígeno al 100% durante varios minutos. Una tercera causa es la derivación de la sangre, desde las arterias pulmonares al lecho venoso (*cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda*) al regar las zonas no ventiladas del pulmón, como ocurre en la atelectasia pulmonar o en las conexiones arteriovenosas en dicho órgano. En tal situación, la disminución de Pao_2 es corregible sólo de manera parcial por una FIO_2 del 100%.

Hipoxia de grandes altitudes Si el individuo asciende rápidamente a 3 000 m de altura, la disminución del contenido de FIO_2 hace que disminuya la Po_2 alveolar a 60 mm Hg, aproximadamente; así surge un cuadro clínico llamado *enfermedad por alturas* (véase antes). A mayores alturas, la saturación arterial desciende con rapidez y los síntomas empeoran; a los 5 000 m, las personas no aclimatadas son incapaces de funcionar con normalidad por los cambios en la función del SNC antes descritos.

Hipoxia por cortocircuito de derecha a izquierda extrapulmonar Desde el punto de vista fisiológico, esta causa de hipoxia es similar al cortocircuito intrapulmonar, pero se debe a malformaciones cardiacas congénitas, como la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos y el complejo de Eisenmenger **(cap. 264)**. Como ocurre en el cortocircuito de derecha a izquierda intrapulmonar, la Pao_2 no puede normalizarse cuando se respira O_2 al 100%.

Hipoxia anémica Cualquier disminución de la concentración de hemoglobina conlleva un descenso correspondiente de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. La Pao_2 permanece normal, pero disminuye la cantidad absoluta de oxígeno transportado por unidad de volumen de sangre. A medida que la sangre anémica pasa a través de los capilares y se extrae de ella la cantidad habitual de oxígeno, la Po_2 de la sangre venosa desciende en mayor grado de lo que ocurriría de modo normal.

Intoxicación por monóxido de carbono (CO, *carbon monoxide*) **(Cap. S11)** La hemoglobina que se une al monóxido de carbono (carboxihemoglobina [COHb, *carboxyhemoglobin*]) no está disponible para el transporte de oxígeno. Además, la presencia de COHb desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda **(fig. 94-2)**, de manera que sólo se puede liberar oxígeno a presiones inferiores, lo cual contribuye a una concentración de hipoxia hística mucho mayor.

Hipoxia circulatoria Al igual que en la hipoxia anémica, la Pao_2 es normal, pero las Po_2 venosa e hística disminuyen a causa del menor riego a los tejidos y la mayor extracción de O_2 por ellos. Esta fisiopatología genera un aumento en la diferencia del oxígeno arterial-venoso mixto (diferencia O_2 a-v). La hipoxia circulatoria generalizada se produce en la insuficiencia cardiaca **(cap. 252)** y en casi todas las modalidades del estado de choque **(cap. 296)**.

Hipoxia de órganos específicos La hipoxia circulatoria localizada puede surgir al disminuir el riego como resultado de obstrucción de alguna arteria, como en el caso de la aterosclerosis localizada en cualquier lecho vascular o como consecuencia de constricción, como la observada en el fenómeno de Raynaud **(cap. 275)**. Dicha modalidad de hipoxia también puede ser consecuencia de obstrucción venosa y la expansión resultante del líquido intersticial causa compresión arterial que, por tanto, disminuye la circulación en su interior. El edema que incrementa la distancia que debe recorrer el oxígeno antes de llegar a las células también origina hipoxia localizada. En un intento por conservar el riego adecuado para órganos vitales en individuos con menor gasto cardiaco como resultado de insuficiencia cardiaca o choque hipovolémico, la vasoconstricción puede disminuir la corriente que llega a las extremidades y la piel y con ello hacer que aparezca hipoxia en tales regiones.

Aumento de las necesidades de oxígeno Si el consumo de oxígeno de los tejidos está elevado sin el correspondiente incremento del riego, se produce hipoxia hística y disminuye la Po_2 de la sangre venosa. Por lo general, el cuadro clínico del paciente con hipoxia por metabolismo acelerado, como sucede en la fiebre o tirotoxicosis, difiere del de otros tipos de hipoxia: la piel es tibia y ruborosa por la mayor irrigación cutánea que disipa el calor excesivo producido; no suele acompañarse de cianosis.

El ejercicio es un ejemplo clásico de aumento en las necesidades hísticas de oxígeno. Dicho aumento por lo regular se satisface mediante varios mecanismos: 1) incremento del gasto cardiaco y de la ventilación y, por tanto, del oxígeno liberado en los tejidos; 2) cambio preferente en la dirección de la sangre hacia los músculos que se están ejercitando, mediante variaciones en las resistencias vasculares de varios lechos circulatorios, de manera directa o refleja; 3) aumento de la extracción de oxígeno de la sangre suministrada e incremento de la diferencia en el contenido arteriovenoso de oxígeno, y 4) disminución del pH de los tejidos y de la sangre capilar, lo cual desplaza la curva de la Hb-O_2 a la derecha **(fig. 94-2)** y libera de esta forma más oxígeno de la hemoglobina. Si se rebasa la capacidad de estos mecanismos se genera hipoxia, en especial de los músculos que están realizando el ejercicio.

Utilización deficiente de oxígeno El cianuro **(cap. 450)** y otros tóxicos de acción similar generan hipoxia celular. Los tejidos son incapaces de utilizar el oxígeno; como consecuencia, la sangre venosa tiende a presentar una alta presión de este gas. Tal proceso se ha denominado *hipoxia histotóxica*.

ADAPTACIÓN A LA HIPOXIA

Un componente importante de la reacción del aparato respiratorio a la hipoxia proviene de células quimiosensibles especiales en el corpúsculo carotídeo y el aórtico y en el centro respiratorio del tallo encefálico. La estimulación de dichas células por parte de la hipoxia intensifica la ventilación, con pérdida de CO; puede culminar en alcalosis respiratoria. En combinación con la acidosis metabólica resultado de la generación de ácido láctico, disminuye la concentración de bicarbonato sérico **(cap. 51)**.

Al reducirse la Pao_2, también se disminuye la resistencia cerebrovascular y aumenta la corriente al encéfalo, en un intento de conservar el aporte de oxígeno a tal órgano. No obstante, si la disminución de la Pao_2 se acompaña de hiperventilación y de reducción de la $Paco_2$, aumenta la resistencia vascular, se reduce el riego al encéfalo y se intensifica la hipoxia en el tejido.

La vasodilatación sistémica difusa observada en la hipoxia generalizada aumenta el gasto cardiaco. En personas con cardiopatía primaria, la

Biblioteca Médica Virtual

necesidad mayor de los tejidos periféricos, en cuanto a un incremento del gasto cardiaco por hipoxia, puede desencadenar insuficiencia cardiaca congestiva. En individuos con cardiopatía isquémica, el decremento de la Pa_{O_2} puede agravar la isquemia del miocardio y deteriorar todavía más la función del ventrículo izquierdo.

Uno de los mecanismos importantes compensadores de la hipoxia crónica es el incremento de la concentración de hemoglobina y de eritrocitos en la sangre circulante, es decir, la aparición de policitemia secundaria a la producción de eritropoyetina **(cap. 99)**. En individuos con hipoxemia crónica que surge por vivir mucho tiempo a grandes alturas (>4 200 m), aparece un cuadro llamado *mal crónico de montaña*, caracterizado por disminución del impulso respiratorio, menor ventilación, eritrocitosis, cianosis, debilidad, ventriculomegalia derecha, que es consecuencia de hipertensión de vasos pulmonares e incluso estupor.

CIANOSIS

La *cianosis* se refiere a un color azulado de la piel y mucosas causado por el aumento en la cantidad de hemoglobina reducida (o sea, hemoglobina desoxigenada) o de los derivados de hemoglobina (p. ej., metahemoglobina o sulfahemoglobina) de los vasos sanguíneos pequeños de esos tejidos. Por lo general, es más intensa en labios, lechos ungueales, orejas y eminencias malares. La cianosis, en especial si ha aparecido en fecha reciente, es detectada con más facilidad por un miembro de la familia que por el propio paciente. La cianosis roja de la policitemia verdadera **(cap. 99)** se debe diferenciar de la cianosis auténtica, descrita en este capítulo. La carboxihemoglobina genera congestión de color rojo cereza, más que cianosis **(cap. 450)**.

El grado de cianosis es modificado por el color de los pigmentos cutáneos y el grosor de la piel, así como por el estado de los capilares cutáneos. La detección clínica precisa de la presencia y el grado de la cianosis resulta difícil, tal como lo demuestran los estudios oximétricos. En algunos casos se puede detectar de forma fidedigna cianosis central cuando la saturación de la sangre arterial ha descendido hasta 85%; en otros individuos, en particular los de piel oscura, quizá no se detecte hasta que la saturación ha disminuido hasta 75%. En este último caso, resulta más útil explorar las mucosas de la cavidad bucal y las conjuntivas que la piel.

El incremento en la cantidad de hemoglobina reducida en los vasos musculocutáneos que produce cianosis puede ocurrir ya sea por un aumento de la cantidad de sangre venosa como resultado de la dilatación de las vénulas (incluida la vénula precapilar) o por una reducción de la saturación de oxígeno en el lecho capilar. En general, la cianosis resulta evidente cuando la concentración capilar media de hemoglobina reducida es >40 g/L (4 g/100 mL).

En cuanto a la producción de la cianosis, tiene mayor importancia la cantidad *absoluta* de hemoglobina reducida que la cantidad *relativa*. Con tal base, en un paciente con anemia intensa, la concentración *relativa* de hemoglobina reducida de la sangre venosa puede ser muy grande en relación con la cantidad total de hemoglobina. Sin embargo, dado que la concentración de esta última está muy disminuida, la cantidad *absoluta* de hemoglobina reducida puede ser aún baja y, por tanto, los pacientes con anemia intensa y desaturación arterial incluso *importante* no presentan cianosis. Al contrario, cuanto más alto es el contenido total de hemoglobina, mayor es la tendencia hacia la cianosis; por consiguiente, los pacientes con policitemia intensa tienden a estar cianóticos con concentraciones de saturación arterial de oxígeno mayores que aquellos con valores de hematócrito normales. De igual forma, la congestión pasiva local, que genera una elevación en la cantidad total de hemoglobina reducida existente en los vasos de una zona determinada, puede causar cianosis. Ésta también se observa cuando aparece una hemoglobina no funcional en la sangre, como la metahemoglobina (secundaria o adquirida) o sulfahemoglobina **(cap. 94)**.

La cianosis se puede subdividir en central y periférica. En la cianosis *central* existe desaturación de la sangre arterial o un derivado anómalo de la hemoglobina; están afectadas tanto las mucosas como la piel. La cianosis *periférica* se debe a disminución de la velocidad del flujo de la sangre en una zona determinada y a la extracción anormalmente alta del oxígeno de la sangre arterial que tiene una saturación normal; se trata del resultado de vasoconstricción y disminución del flujo arterial periférico, como ocurre en la exposición al frío, el estado de choque, la insuficiencia cardiaca congestiva y las enfermedades vasculares periféricas. A menudo, en tales padecimientos las mucosas de la cavidad bucal o las sublinguales, parecen no tener cianosis. La distinción clínica entre las cianosis centrales y periféricas no siempre es sencilla y en cuadros clínicos, como el choque cardiógeno con edema pulmonar, puede existir una mezcla de ambas clases.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cianosis central **(Cuadro 36-1)** El descenso en la saturación de oxígeno arterial (SaO_2) se debe a la reducción importante de la presión de oxígeno de la sangre arterial. Esto puede ocasionar decremento de la FIO_2 sin hiperventilación alveolar compensadora suficiente para mantener la presión alveolar de oxígeno. La cianosis suele hacerse evidente si se asciende a una altitud de 4 000 m.

La *disminución grave de la función pulmonar*, por riego de zonas pulmonares poco o nada ventiladas o de hipoventilación, es causa frecuente de cianosis central **(cap. 279)**. Ésta puede producirse en la modalidad aguda, como en la neumonía extensa o en el edema pulmonar, o en las neumopatías crónicas (p. ej., enfisema). En esta última situación, por lo general existe policitemia secundaria y probablemente dedos en palillo de tambor (véase más adelante). Otra causa de la disminución de la Sa_{O_2} es el *cortocircuito y el paso de la sangre venosa sistémica al circuito arterial*. Este mecanismo se observa en algunas formas de cardiopatía congénita acompañadas de cianosis (véase antes y **capítulo 264**).

Las *fístulas arteriovenosas pulmonares* pueden ser congénitas o adquiridas, únicas o múltiples, microscópicas o masivas. El grado de cianosis que origina estas fístulas depende de su tamaño y número. Aparecen con alguna frecuencia en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. La desaturación arterial de oxígeno se produce también en algunos pacientes con cirrosis, probablemente a causa de la existencia de fístulas pulmonares arteriovenosas o de anastomosis entre la vena porta y las venas pulmonares.

En los pacientes con cortocircuitos cardiacos o pulmonares de derecha a izquierda, la presencia y la intensidad de la cianosis dependen del tamaño de la derivación, con respecto al flujo sistémico, así como de la saturación de la oxihemoglobina de la sangre venosa. Con la mayor extracción de oxígeno de la sangre que llevan a cabo los músculos en ejercicio, la sangre venosa que vuelve a las cavidades derechas del corazón está más insaturada que en el sujeto en reposo y el cortocircuito de esta sangre intensifica la cianosis. En los pacientes con insaturación arterial existe a menudo policitemia secundaria que contribuye a la cianosis.

La cianosis puede producirse con cantidades pequeñas de metahemoglobina ($Hb\,Fe^{3+}$) circulante y por cantidades aun menores de sulfahemoglobina **(cap. 94)**; estos dos derivados de la hemoglobina son incapaces de unirse con el oxígeno. Aunque son causas infrecuentes de cianosis, estas formas anormales de hemoglobina deben buscarse mediante espectrosco-

CUADRO 36-1 Causas de cianosis

Cianosis central
Disminución de la saturación de oxígeno arterial
Menor presión atmosférica: grandes altitudes
Deficiencia de la función pulmonar
Hipoventilación alveolar
Desigualdad entre la ventilación y el riego pulmonares (riego de alvéolos hipoventilados)
Menor difusión de oxígeno
Cortocircuitos anatómicos
Algunos tipos de cardiopatías congénitas
Fístulas arteriovenosas pulmonares
Múltiples cortocircuitos intrapulmonares pequeños
Hemoglobina con poca afinidad por oxígeno
Anomalías de la hemoglobina
Metahemoglobinemia: hereditaria o adquirida
Sulfohemoglobinemia: adquirida
Carboxihemoglobinemia (no la cianosis verdadera)
Cianosis periférica
Menor gasto cardiaco
Exposición al frío
Redistribución del flujo sanguíneo desde las extremidades
Obstrucción arterial
Obstrucción venosa

Biblioteca Médica Virtual

pia cuando la cianosis no es fácil de explicar por la disfunción de los aparatos circulatorio y respiratorio. Por lo general, en estos casos no hay dedos hipocráticos.

Cianosis periférica Al parecer, la causa más común de cianosis periférica es la vasoconstricción generalizada que resulta de la exposición al agua o al aire frío. Cuando el gasto cardiaco disminuye, se produce vasoconstricción cutánea como mecanismo de compensación para el desvío de sangre de la piel hacia zonas más vitales (p. ej., SNC y corazón), situación que puede causar cianosis de las extremidades a pesar de que la sangre arterial presente saturación normal.

La obstrucción arterial de una extremidad, ocasionada por un émbolo o constricción arteriolar, como en el vasoespasmo inducido por el frío (fenómeno de Raynaud) **(cap. 275)**, suele generar palidez y piel fría, aunque también puede haber cianosis. La obstrucción venosa, como en el caso de la tromboflebitis o la trombosis venosa profunda, dilata los plexos venosos subcapilares y de esta manera intensifica la cianosis.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Cianosis

Para llegar a detectar con exactitud la causa de la cianosis son importantes algunos datos:

1. Es fundamental indagar la fecha en que comenzó la cianosis. La que ha estado presente desde el nacimiento o la lactancia, por lo regular es causada por alguna cardiopatía congénita.
2. Debe diferenciarse entre la cianosis central y la periférica. Los datos de trastornos del aparato respiratorio o cardiovascular son útiles. El masaje o el calentamiento suave de la extremidad cianótica mejora el flujo sanguíneo periférico y anula la cianosis periférica, pero no la central.
3. Es importante verificar si existe o no el signo de dedos hipocráticos (véase más adelante). La combinación de cianosis y dedos hipocráticos es frecuente en individuos con cardiopatía congénita; a veces se observa cortocircuito de derecha a izquierda en sujetos con alguna neumopatía, como abscesos o fístulas arteriovenosas pulmonares. En cambio, ni la cianosis periférica ni la central de aparición aguda se manifiestan por dedos hipocráticos.
4. Es importante cuantificar Pa_{O_2} y Sa_{O_2}; cuando resulta difícil identificar los mecanismos de la cianosis, debe estudiarse la sangre por espectroscopia y otros métodos en busca de tipos anormales de hemoglobina (elemento crítico en el diagnóstico diferencial de la cianosis).

HIPOCRATISMO DIGITAL

El agrandamiento redondeado selectivo del segmento distal de los dedos de las manos y los pies, debido a la proliferación del tejido conjuntivo, en especial de su parte dorsal, se denomina *hipocratismo digital* o *acropaquia*; esto produce mayor esponjosidad de las partes blandas de la base de la uña. Los dedos hipocráticos pueden ser hereditarios, idiopáticos o adquiridos y relacionados con diversos trastornos, como cardiopatía congénita con cianosis (véase antes), endocarditis infecciosa y diversos trastornos pulmonares (entre ellos, cáncer pulmonar primario o metastásico, bronquiectasias, asbestosis, sarcoidosis, absceso pulmonar, fibrosis quística, tuberculosis y mesotelioma), además de algunas enfermedades del tubo digestivo (incluidas enfermedad intestinal inflamatoria y cirrosis hepática). En algunos casos, la causa es laboral, como en los operadores de martillos neumáticos.

Los dedos hipocráticos en pacientes con cáncer pulmonar primario o metastásico, mesotelioma, bronquiectasias o cirrosis hepática pueden acompañarse de *osteoartropatía hipertrófica*. En este trastorno, la formación subperióstica de hueso nuevo en la parte distal de las diáfisis de huesos largos de las extremidades causa dolor y cambios simétricos parecidos a la artritis en hombros, rodillas, tobillos, muñecas y codos. El diagnóstico de osteoartropatía hipertrófica puede confirmarse con radiografías óseas o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Aunque el mecanismo para la formación de los dedos hipocráticos es poco claro, parece resultar de sustancias humorales que causan dilatación de los vasos de la porción distal de los dedos, así como factores de crecimiento liberados de los precursores plaquetarios en la circulación de los dedos. En ciertas circunstancias, el hipocratismo digital es reversible, por ejemplo, después de trasplante pulmonar por fibrosis quística.

LECTURAS ADICIONALES

CALLEMEYN J *et al.*: Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: Insights into diagnosis, pathophysiology, and clinical significance. Acta Clin Belg 22:1, 2016.

MACINTYRE NR: Tissue hypoxia: Implications for the respiratory clinician. Respir Care 59:1590, 2014.

37 Edema

Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

PLASMA E INTERCAMBIO DE LÍQUIDO INTERSTICIAL

Casi dos tercios del agua corporal total es intracelular y una tercera parte se encuentra confinada al espacio extracelular. Casi la cuarta parte de ésta se encuentra en el plasma y el resto comprende el líquido intersticial. El edema representa un exceso de líquido intersticial que se vuelve evidente al examen clínico.

Existe un constante intercambio de líquidos entre los dos componentes del compartimiento extracelular. La presión hidrostática en los capilares y la presión oncótica de los coloides en el líquido intersticial favorecen el movimiento de líquido y los solutos difusibles del plasma al intersticio. Este desplazamiento es más notorio en el origen arterial del capilar y disminuye en forma progresiva con el declive de la presión intracapilar y el aumento de la presión oncótica hacia el extremo venoso. El líquido regresa del espacio intersticial hacia el sistema vascular en el extremo venoso de los capilares y a través de los linfáticos. Estos desplazamientos de líquidos suelen equilibrarse de forma que el volumen de los compartimientos intravascular e intersticial permanece constante. Sin embargo, existe un movimiento neto de líquido del espacio intravascular al intersticial y puede ser la causa del desarrollo de edema en las siguientes condiciones: 1) aumento de la presión hidrostática capilar; 2) drenaje linfático insuficiente; 3) descenso de la presión oncótica en el plasma; 4) daño a la barrera endotelial capilar, y 5) aumentos en la presión oncótica del espacio intersticial.

REDUCCIÓN DEL VOLUMEN ARTERIAL EFICAZ

En muchas formas de edema, pese al incremento en el volumen del líquido extracelular, se reduce el volumen arterial eficaz, un parámetro que representa el llenado del árbol arterial y la perfusión eficaz de los tejidos. El llenado inadecuado del árbol arterial puede ser causado por reducción del gasto cardiaco, de la resistencia vascular sistémica o ambos, por acumulación de sangre en las venas esplénicas (como en la cirrosis) e hipoalbuminemia **(fig. 37-1*A*)**. Como consecuencia del llenado suficiente, se ponen en marcha una serie de respuestas fisiológicas para restablecer el volumen eficaz en las arterias a cifras normales. Un elemento clave de estas respuestas es la retención renal de sodio y, por tanto, de agua, con lo que se restablece el volumen arterial efectivo, pero en ocasiones lleva a intensificación del edema.

FACTORES RENALES Y EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

La disminución del flujo renal que caracteriza a los estados en los cuales hay reducción del volumen arterial efectivo se traduce en las células yuxtaglomerulares renales (células mioepiteliales especializadas que rodean la arteriola aferente) en señales que incrementan la liberación de renina. La renina es una enzima con peso molecular cercano a 40 000 Da que actúa sobre su sustrato, el angiotensinógeno, una α_2 globulina sintetizada en el hígado, para liberar angiotensina I, un decapéptido que a su vez se convierte en angiotensina II (AII), un octapéptido. La AII tiene propiedades de vasoconstricción generalizada, en particular en las arteriolas renales eferentes. Esta acción reduce la presión hidrostática en los capilares peritubulares, mientras que el incremento de la fracción de filtración aumenta la presión coloidosmótica en estos vasos, con lo que se incrementa la reabsorción de sal y agua en el túbulo proximal y en la rama ascendente del asa de Henle.

Biblioteca Médica Virtual

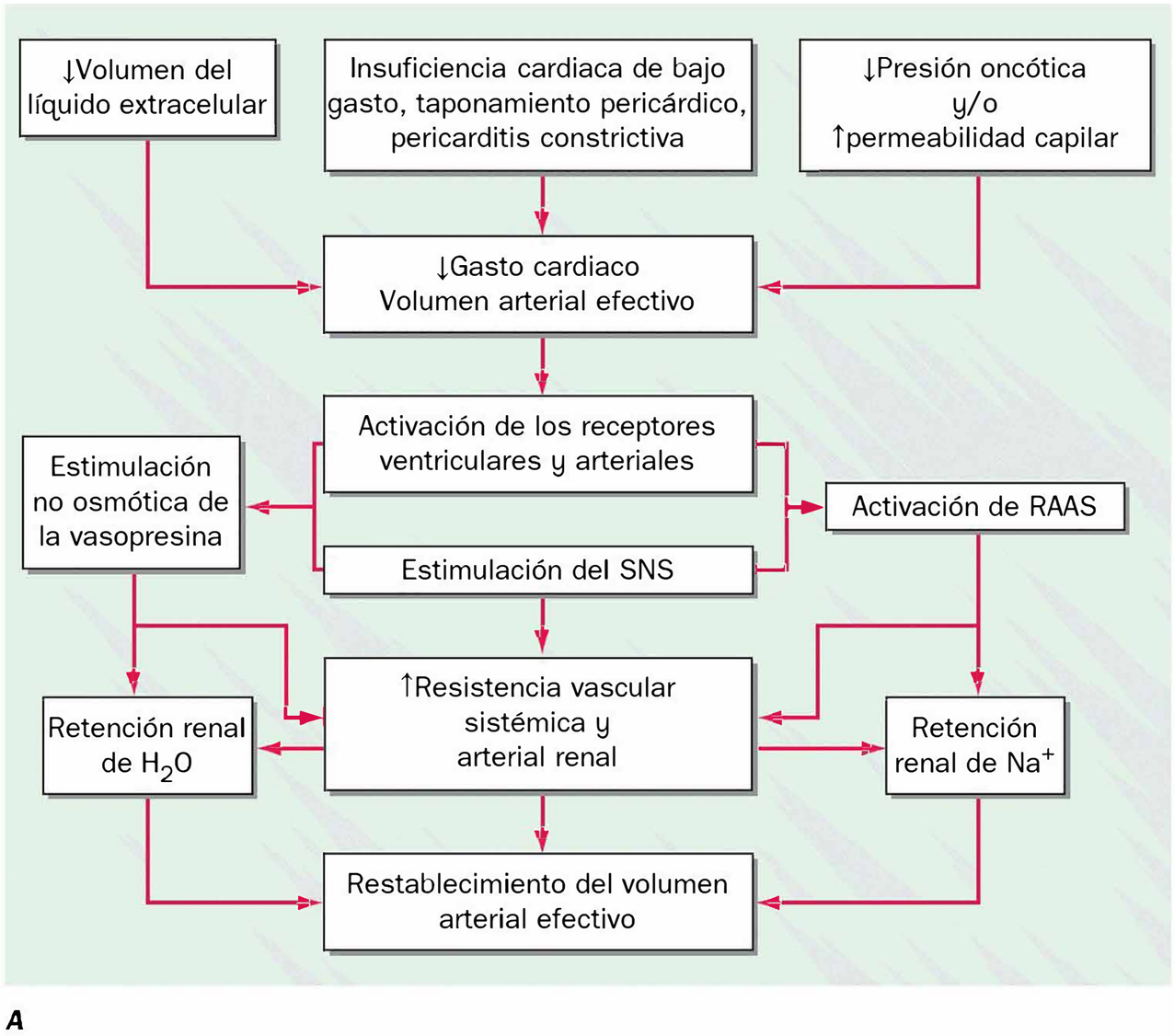


FIGURA 37-1 Alteraciones clínicas en las que disminuye el gasto cardiaco (A) y la resistencia vascular sistémica (B) que causan llenado insuficiente del árbol arterial con activación neurohumoral resultante y retención renal de sodio y agua. Además de activar el eje neurohumoral, la estimulación adrenérgica causa vasoconstricción renal e incrementa el transporte de sodio y agua en el epitelio tubular proximal. RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS, sistema nervioso simpático. *(Modificada de RW Schrier: Ann Intern Med 113:155, 1990.)*

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*) actúa en los sistemas hormonales y paracrinos. Su activación causa retención de sodio y agua y, por tanto, contribuye a la formación de edema. El antagonismo de la conversión de angiotensina I a AII y el antagonismo de los receptores de AII incrementa la excreción de sodio y agua y reduce muchas formas de edema. La AII que alcanza la circulación sistémica estimula la producción de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. A su vez, la aldosterona incrementa la reabsorción de sodio (y la excreción de potasio) en el túbulo colector, lo que favorece aún más la formación de edema. El antagonismo de la acción de la aldosterona por la espironolactona o eplerenona (antagonistas de aldosterona) o por amilorida (antagonista de los conductos epiteliales de sodio) a menudo induce diuresis moderada en estados edematosos.

ARGININA VASOPRESINA

(Cap. 374) La secreción de arginina vasopresina (AVP, *arginine vasopressin*) por la hipófisis posterior ocurre en respuesta al incremento de las concentraciones osmolares intracelulares, y por estimulación de los receptores V_2, la AVP incrementa la reabsorción de agua libre en los túbulos distales y en los conductos colectores de los riñones, con lo que se incrementa el agua corporal total. La AVP circulante se eleva en muchos pacientes con insuficiencia cardiaca como consecuencia de estímulo no osmótico relacionado con disminución del volumen arterial efectivo y disminución de la distensibilidad de la aurícula izquierda. Tales pacientes no muestran una reducción normal de AVP con la reducción de la osmolaridad, lo que contribuye a la formación de edema e hiponatremia.

ENDOTELINA-1

Este potente péptido vasoconstrictor se libera en las células endoteliales. Su concentración en el plasma se incrementa en pacientes con insuficiencia cardiaca grave y contribuye a la vasoconstricción renal, retención de sodio y edema.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

La distensión auricular causa liberación hacia la circulación de péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*), un polipéptido; en los gránulos secretores en los miocitos auriculares se almacena un precursor de alto peso molecular de ANP. Tiene relación estrecha con el péptido natriurético encefálico (preprohormona BNP), que se almacena principalmente en los miocitos ventriculares y se libera cuando se incrementa la presión ventricular diastólica. ANP y BNP liberados (que se derivan de su precursor) se unen al receptor-A natriurético, que causa: 1) excreción de sodio y agua al incrementar la tasa de filtración glomerular, inhibir la reabsorción de sodio en el túbulo proximal e inhibir la liberación de renina y aldosterona y 2) mediante la dilatación de las arteriolas y vénulas al antagonizar las acciones vasoconstrictoras de la AII, AVP y la estimulación simpática. Así, las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos tienen la capacidad de oponerse a la retención de sodio en estados de hipervolemia y edematosos.

Aunque las concentraciones circulantes de ANP y BNP se elevan en la insuficiencia cardiaca y cirrosis con ascitis, los péptidos natriuréticos no son lo suficientemente potentes para evitar la formación de edema. Además, en estados edematosos, puede incrementarse la resistencia a las acciones de los péptidos natriuréticos, lo que reduce aún más su eficacia.

En el **capítulo S1** se presenta una revisión adicional sobre el control del equilibrio de sodio y agua.

CAUSAS CLÍNICAS DEL EDEMA

El incremento de peso de varios kilogramos por lo general precede a las manifestaciones evidentes de edema generalizado. *Anasarca* se refiere al marcado edema generalizado. La *ascitis* **(cap. 46)** y el *hidrotórax* se refieren a la acumulación de exceso de líquido en las cavidades peritoneal y pleural, respectivamente, y se consideran formas especiales de edema.

El edema se reconoce por la persistencia de indentación de la piel después de la aplicación de presión; esto se conoce como "edema con fóvea". En su forma más sutil, el edema puede detectarse al observar que al retirar el estetoscopio de la pared torácica, el borde de la campana deja una depresión en la piel del tórax por unos cuantos minutos. El edema puede

Biblioteca Médica Virtual

estar presente cuando los anillos en los dedos quedan más ajustados que en el pasado o cuando el paciente refiere dificultad para ponerse los zapatos, en particular por las tardes. El edema también puede identificarse por hinchazón de la cara, que es más fácilmente aparente en las regiones periorbitarias.

EDEMA GENERALIZADO

En el **cuadro 37-1** se muestran las diferencias de las principales causas de edema generalizado. En la mayoría de los pacientes, los trastornos cardiacos, renales, hepáticos o nutricionales causan edema generalizado. En consecuencia, el diagnóstico diferencial de este último debe dirigirse a identificar o descartar varias de estas enfermedades.

Insuficiencia cardiaca **(Cap. 252)** Aquí, la alteración del vaciamiento sistólico del ventrículo o la alteración de la relajación ventricular favorecen la acumulación de sangre en la circulación venosa a expensas del volumen arterial efectivo. Además, la activación del sistema nervioso simpático y el RAAS (véase antes) actúa en conjunto para inducir vasoconstricción renal y decremento de la filtración glomerular y la retención de sal y agua. La retención continua de sodio y agua y el incremento del volumen sanguíneo acumulado en la circulación venosa, incrementan la presión venosa y capilar y causan edema (fig. 37-1).

La presencia de cardiopatía, que se manifiesta por cardiomegalia, hipertrofia ventricular o ambas, junto con manifestaciones de insuficiencia cardiaca como disnea, estertores basales, distensión venosa y hepatomegalia por lo general indican que el edema es consecuencia de insuficiencia cardiaca. Las pruebas no invasivas como ecocardiografía, electrocardiografía y medición de BNP (o de NTproBNP) son útiles para establecer el diagnóstico de cardiopatía. El edema de la insuficiencia cardiaca por lo general ocurre en las regiones corporales en declive.

Edema de la enfermedad renal **(Cap. 308)** Ocurre durante la fase aguda de glomerulonefritis, característicamente se asocia con hematuria, proteinuria e hipertensión. Aunque cierta evidencia apoya que la retención de líquidos se debe al incremento de la permeabilidad capilar, en la mayor parte de los casos el edema es ocasionado por la retención primaria de sodio y agua por los riñones a causa de la insuficiencia renal. Dicho estado difiere de la mayor parte de las formas de insuficiencia cardiaca en que se caracteriza por gasto cardiaco normal (o en ocasiones incluso incrementado). Los pacientes con insuficiencia renal *crónica* pueden desarrollar edema por retención renal primaria de sodio y agua.

Síndrome nefrótico y otros estados de hipoalbuminemia La alteración primaria en el síndrome nefrótico es la disminución de la presión oncótica coloidal por pérdida de grandes cantidades de proteína (≥3.5 g/día) en la orina e hipoalbuminemia (<3.0 g/100 mL). Con la consecuente reducción de la presión coloidosmótica, no pueden restringirse la retención de sodio y agua en el compartimiento vascular y disminuye el volumen sanguíneo arterial efectivo y total. Este proceso inicia una secuencia de eventos de formación de edema que fueron descritos, lo que incluye la activación de RAAS. Puede ocurrir síndrome nefrótico durante la evolución de diversas nefropatías, lo que incluye glomerulonefritis, glomerulosclerosis diabética y reacciones de hipersensibilidad. El edema es difuso, simétrico y más notable en las regiones corporales en declive; como consecuencia, el edema periorbitario es más notable por las mañanas.

Cirrosis hepática **(Cap. 337)** Se caracteriza en parte por obstrucción del flujo venoso hepático, que a su vez amplía el volumen sanguíneo esplácnico e incrementa la formación de linfáticos hepáticos. La hipertensión intrahepática actúa como un estímulo para la retención renal de sodio y causa reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo. Tales alteraciones con frecuencia se complican por la hipoalbuminemia secundaria a disminución de la síntesis hepática de albúmina, así como a la vasodilatación arterial periférica. Estos efectos disminuyen el volumen arterial efectivo, y ocasionan activación de los mecanismos de retención de sodio y agua antes descritos **(fig. 37-1*B*)**. La concentración de aldosterona circulante a menudo se incrementa en casos de insuficiencia hepática para metabolizar esta hormona. Al inicio, el exceso de líquido intersticial se ubica de manera preferencial en la porción proximal del sistema venoso portal congestivo y los linfáticos hepáticos obstruidos, es decir, en la cavidad peritoneal, lo que ocasiona ascitis **(cap. 46)**. En etapas avanzadas, en particular cuando hay hipoalbuminemia grave, puede desarrollarse edema periférico. Una acumulación considerable de líquido de ascitis puede incrementar la presión intraabdominal e impedir el retorno venoso de las extremidades inferiores y contribuir a la acumulación de edema en las mismas.

Edema inducido por fármacos Un gran número de fármacos de uso amplio pueden causar edema **(cuadro 37-2)**. Los mecanismos incluyen vasoconstricción renal (NSAID y ciclosporina), dilatación arteriolar (vasodilatadores), incremento de la reabsorción renal de sodio (hormonas esteroides) y daño capilar.

Edema de origen nutricional Una dieta con deficiencias notables en calorías y en particular en la cantidad de proteínas por periodos prolongados puede producir hipoproteinemia y edema. Este último puede haberse intensificado por el desarrollo de cardiopatía por beriberi, que también tiene origen nutricional, en la cual aparecen múltiples fístulas arteriovenosas periféricas que causan disminución de la perfusión sistémica eficaz y

CUADRO 37-1 Principales causas de edema generalizado: datos en la anamnesis, exploración física y los estudios de laboratorio

APARATO O SISTEMA	ANAMNESIS	EXPLORACIÓN FÍSICA	EXÁMENES DE LABORATORIO
Cardiaco	Disnea que se hace más evidente con el esfuerzo, a menudo acompañada de ortopnea, o disnea paroxística nocturna	Incremento de la presión venosa yugular, galope ventricular (S_3); en ocasiones con pulso apical con desplazamiento o discinético; cianosis periférica, extremidades frías, estrechamiento de la presión del pulso cuando la enfermedad es grave	Es común el incremento de la razón de nitrógeno ureico/creatinina; a menudo hay disminución del sodio sérico; elevación de los péptidos natriuréticos
Hepático	Es poco común la disnea, excepto si se asocia con ascitis grave; más a menudo existe el antecedente de abuso de etanol	Con frecuencia se asocia con ascitis; la presión venosa yugular es normal o baja; la presión arterial es más baja que en las enfermedades renales o cardiacas; puede haber uno o más datos adicionales de hepatopatía crónica (ictericia, eritema palmar, contractura de Dupuytren, telangiectasias, ginecomastia en varones; asterixis y otros signos de encefalopatía)	Si es grave, reducción en la concentración sérica de albúmina, colesterol o de otras proteínas hepáticas (transferrina, fibrinógeno); elevación de las enzimas hepáticas, dependiendo de la causa y gravedad de la lesión hepática; tendencia a la hipopotasemia, alcalosis respiratoria; macrocitosis por deficiencia de folato
Renal (CRF)	Por lo general crónica: puede relacionarse con signos y síntomas de uremia, lo que incluye disminución del apetito, alteración del gusto (sabor metálico o a pescado), alteración de los patrones del sueño, dificultad para concentrarse, piernas inquietas o mioclono; puede haber disnea pero por lo general es menos prominente que en casos de insuficiencia cardiaca	Elevación de la presión arterial; retinopatía hipertensiva; hedor hepático; derrame pericárdico en casos de uremia grave	Elevación de las concentraciones séricas de creatinina y de cistatina C; albuminuria; hiperpotasemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia, hipocalcemia, anemia (por lo general normocítica)
Renal (NS)	Diabetes mellitus infantil; discrasias de células plasmáticas	Edema periorbitario; hipertensión	Proteinuria (≥3.5 g/día); hipoalbuminemia; hipercolesterolemia; hematuria microscópica

CRF, insuficiencia renal crónica; NS, síndrome nefrótico.

Fuente: Modificado de GM Chertow: Approach to the patient with edema, in *Primary Cardiology*, 2nd ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003, pp. 117-128.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 37-2 Fármacos relacionados con la formación de edema

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Antihipertensivos
- Vasodilatadores arteriales/arteriolares directos
  - Hidralazina
  - Clonidina
  - Metildopa
  - Guanetidina
  - Minoxidil
- Antagonistas del conducto de calcio
- Antagonistas α adrenérgicos
- Tiazolidinedionas
- Hormonas esteroideas
  - Glucocorticoides
  - Esteroides anabólicos
  - Estrógenos
  - Progestinas
- Ciclosporina
- Hormona del crecimiento
- Inmunoterapias
  - Interleucina 2
  - Anticuerpo monoclonal OKT3

Fuente: Modificado de GM Chertow: Approach to the patient with edema, in *Primary Cardiology*, 2nd ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003, pp. 117-128.

del volumen sanguíneo arterial efectivo, con lo que se incrementa la formación de edema **(cap. 326)** (fig. 37-1B). El edema puede intensificarse cuando los sujetos con inanición reciben una dieta adecuada. La ingestión de más alimentos puede incrementar la cantidad de sodio ingerido, el cual se retiene junto con el agua. El edema por realimentación puede estar relacionado con incremento en la liberación de insulina, lo que aumenta directamente la reabsorción tubular de sodio. Además de la hipoalbuminemia, en el edema de la inanición pueden participar la hipopotasemia y déficits calóricos.

EDEMA LOCALIZADO

En la tromboflebitis, venas varicosas y la falla valvular venosa primaria, la presión hidrostática en el lecho capilar proximal a la obstrucción aumenta, por lo que se transfiere una cantidad excesiva de líquido del espacio vascular al intersticial, lo que puede dar lugar al edema localizado. Esto último también ocurre en caso de obstrucción linfática causada por linfangitis crónica, resección de ganglios linfáticos regionales, filariasis y linfedema genético (a menudo llamado primario). El linfedema es en particular intratable porque la restricción del flujo linfático ocasiona incremento en la presión intracapilar y de las concentraciones de proteína en el líquido intersticial, una circunstancia que agrava la retención de líquidos.

Otras causas de edema Incluyen hipotiroidismo (mixedema) por depósito de ácido hialurónico, e hipertiroidismo (mixedema pretibial secundario a enfermedad de Graves), en el cual el edema por lo general no produce fóvea y, en enfermedad de Graves, consumo excesivo de hormonas suprarrenocorticales exógenas; embarazo, y la administración de estrógenos y vasodilatadores, en particular dihidropiridinas como la nifedipina.

DISTRIBUCIÓN DEL EDEMA

La distribución del edema es una guía importante para ubicar su causa. El edema relacionado con insuficiencia cardiaca tiende a ser más intenso en las extremidades inferiores y se acentúa por la tarde, una característica que depende en gran medida de la postura. Cuando los pacientes con insuficiencia cardiaca se encuentran confinados a la cama, el edema podría ser más prominente en la región presacra.

El edema ocasionado por hipoproteinemia, como ocurre en casos de síndrome nefrótico, característicamente es generalizado, pero es en especial evidente en los tejidos blandos de los párpados y la cara y tiende a ser más pronunciado por la mañana a causa de la posición en decúbito que se asume durante la noche. Causas menos comunes de edema facial incluyen triquinosis, reacciones alérgicas y mixedema. El edema limitado a una extremidad inferior o a uno o ambos brazos suele ser consecuencia de obstrucción venosa, linfática o ambas. La parálisis unilateral reduce el drenaje linfático y venoso en el lado afectado y puede ser la causa del edema unilateral. En pacientes con obstrucción de la vena cava superior, el edema se limita a la cara, cuello y extremidades superiores en las cuales hay elevación de la presión venosa en comparación con las extremidades inferiores.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Edema

Un primer aspecto de gran importancia es establecer si el edema es localizado o generalizado. Si es localizado, el fenómeno local responsable debe identificarse. Si es generalizado, primero debe establecerse si existe hipoalbuminemia grave, por ejemplo, concentraciones séricas de albúmina <3.0 g/100 mL. De ser así, la anamnesis, exploración física, análisis de orina y otros exámenes de laboratorio ayudan a valorar una posible cirrosis, desnutrición grave o síndrome nefrótico como causa del trastorno subyacente. Si no hay hipoalbuminemia, debe determinarse si hay evidencia de insuficiencia cardiaca lo suficientemente grave para favorecer el edema generalizado. Por último, se verifica si el paciente tiene diuresis adecuada o si existe oliguria significativa o anuria. **Tales anomalías se revisan en los capítulos 48, 304 y 305.**

LECTURAS ADICIONALES

Clark AL, Cleland JG: Causes and treatment of oedema in patients with heart failure. Nature Rev Cardiol 10:156, 2013.

Damman K *et al.*: Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. Eur J Heart Fail 12:974, 2010.

Ferrell RE *et al.*: *GJC2* missense mutations cause human lymphedema. Am J Hum Genet 86:943, 2010.

Frison S *et al.*: Omitting edema measurement: How much acute malnutrition are we missing? Am J Clin Nutr 102:1176, 2015.

Levick JR, Michel CC: Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. Cardiovascular Res 87:198, 2010.

Mortimer PS, Rockson SG: New developments in clinical aspects of lymphatic disease. J Clin Invest 124:915, 2014.

38 Valoración del paciente con un soplo cardiaco

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

El diagnóstico diferencial de un soplo cardiaco comienza con una valoración minuciosa de sus principales atributos y la respuesta a maniobras directas en el cuerpo del paciente. Los datos de anamnesis, el contexto clínico y la exploración física aportan información adicional, gracias a la cual se precisa la importancia del soplo. La identificación precisa y directa de un soplo puede fundamentar decisiones en cuanto a las indicaciones para realizar estudios no invasivos y la necesidad de referir al paciente a un especialista cardiovascular. Con el paciente pueden hacerse comentarios preliminares con respecto al uso de antibióticos o de profilaxia contra la fiebre reumática; la necesidad de restringir algunas modalidades de actividad física y la posible utilidad de aplicar métodos de detección sistemática en la familia.

Los soplos cardiacos son causados por vibraciones audibles que surgen al intensificarse la turbulencia con la aceleración del flujo sanguíneo a través de orificios normales o anormales, el flujo a través de un orificio estrecho o irregular y el paso de la sangre a un vaso o una cavidad dilatados o el flujo retrógrado a través de una válvula insuficiente, comunicación interventricular o la persistencia del conducto arterioso. Tradicionalmente, los soplos se definen de acuerdo con su ubicación cronológica en el ciclo cardiaco **(fig. 38-1)**. Los *soplos sistólicos* comienzan con el primer ruido cardiaco (S_1) o después de que aparece y terminan antes del componente (A_2 o P_2) o del segundo ruido (S_2), que corresponde a su sitio de origen (iz-

Biblioteca Médica Virtual

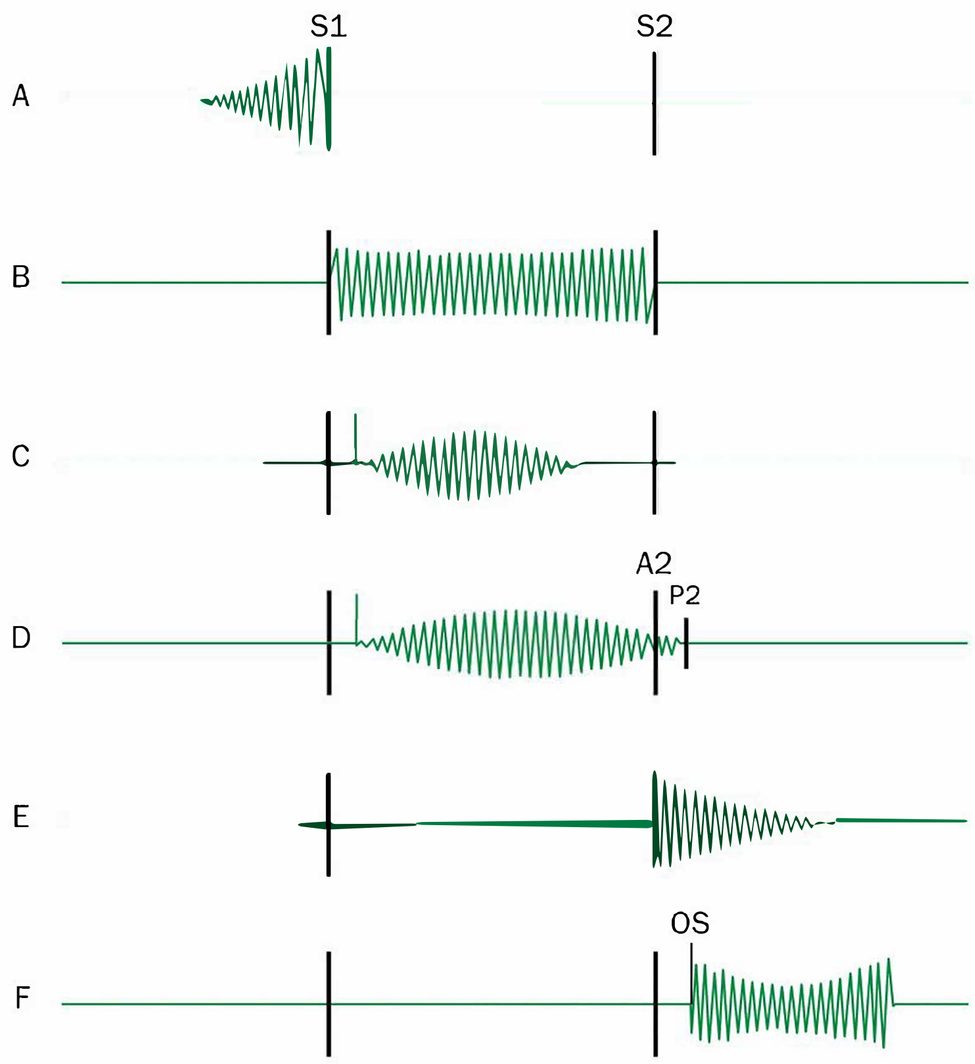


FIGURA 38-1 Esquema de los principales soplos cardiacos. *A.* Soplo presistólico de las estenosis mitral o tricuspídea. ***B.*** Soplo holosistólico (pansistólico) de la insuficiencia mitral o tricuspídea o de la comunicación interventricular. ***C.*** Soplo de expulsión aórtico que comienza con el chasquido de expulsión y disminuye de intensidad antes del segundo ruido cardiaco. ***D.*** Soplo sistólico en la estenosis de la pulmonar, que abarca el segundo ruido aórtico y retrasa el cierre de la válvula pulmonar. ***E.*** Soplo diastólico aórtico o de la pulmonar. ***F.*** Largo soplo diastólico de la estenosis mitral después del chasquido de abertura (OS). ***G.*** Soplo mesodiastólico breve de penetración del flujo después del tercer ruido cardiaco. ***H.*** Soplo continuo del conducto arterioso persistente. *(Adaptada con autorización de P. Wood: Diseases of the Heart and Circulation, London, Eyre and Spottiswood, 1968 y de Antony and Julie Wood.)*

quierdo o derecho, respectivamente). Los *soplos diastólicos* comienzan con o después del componente asociado de S_2 y terminan en el siguiente S_1 o poco antes. Los *soplos continuos* no están confinados a ninguna fase del ciclo cardiaco sino que comienzan en el inicio de la sístole y continúan durante todo el segundo ruido y abarcan una parte de la diástole o la ocupan por completo. La primera maniobra para identificarlos es situarlos cronológicamente de forma exacta durante el ciclo cardiaco. Por tal razón, la diferenciación entre el primero y el segundo ruidos y, como consecuencia, la sístole y la diástole, es proceso sencillo pero puede ser difícil en el caso de las taquiarritmias, situación en la cual los ruidos se identifican por la palpación simultánea del impulso carotídeo, que debe aparecer inmediatamente después de S_1.

Duración y carácter La duración de un soplo cardiaco depende del tiempo en que persiste la diferencia de presiones entre una y otra cavidades cardiacas, el ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) y la aorta; el ventrículo derecho (RV, *right ventricle*) y la arteria pulmonar o los grandes vasos. La magnitud y la variabilidad de dicha diferencia de presión, junto con el contorno geométrico y la distensibilidad de las cavidades o los vasos en cuestión, son los elementos que rigen la velocidad del flujo; el grado de turbulencia y la frecuencia, la configuración y la intensidad resultante del soplo. El soplo diastólico de la insuficiencia aórtica (AR, *aortic regurgitation*) crónica es de expulsión o soplante y alta frecuencia, en tanto que el soplo de la estenosis mitral (MS, *mitral stenosis*), indicando el gradiente de presión diastólico entre la aurícula y el ventrículo izquierdos, es un sonido de frecuencia baja y se le percibe como un ruido retumbante con la campana del estetoscopio. Los componentes de frecuencia de un soplo varían con el sitio de la auscultación. El soplo sistólico áspero de la estenosis aórtica (AS, *aortic stenosis*) puede tener tono alto y ser más puro en la punta desde el punto de vista acústico, fenómeno conocido como *efecto de Gallavardin*. Algunos soplos pueden tener una característica peculiar o poco común como "soplo en graznido" que se advierte en algunos enfermos con insuficiencia mitral (MR, *mitral regurgitation*) originado por el prolapso de la válvula mitral (MVP, *mitral valve prolapse*).

La configuración de un soplo se describe en expresiones, como crescendo, decrescendo, crescendo-decrescendo, o en meseta. La configuración en decrescendo del soplo de AR crónica **(fig. 38-1*E*)** se puede entender mejor como la disminución progresiva del gradiente diastólico entre la aorta y el LV. La configuración en crescendo-decrescendo del soplo de AS refleja los cambios en el gradiente sistólico entre el LV y la aorta, conforme se produce la expulsión, en tanto que la configuración en meseta del soplo de la MR crónica **(fig. 38-1*B*)** es congruente con el gradiente de gran magnitud y casi constante entre el ventrículo y la aurícula izquierdos.

Intensidad La intensidad de un soplo cardiaco se clasifica en una escala que va del 1 al 6 (o I-VI). El soplo de grado 1 es muy suave y se percibe sólo con mucho esfuerzo. El de grado 2 se detecta con facilidad, pero no es muy sonoro. El de grado 3 es sonoro, pero no se acompaña de un frémito palpable en el sitio de intensidad máxima. El soplo de grado 4 es muy sonoro e intenso y se acompaña de un frémito. El de grado 5 tiene la suficiente intensidad y sonoridad para ser percibidos tan sólo con el borde del estetoscopio, que toque apenas la superficie del tórax, en tanto que el soplo de grado 6 alcanza una intensidad suficiente para ser captado por el estetoscopio levemente separado de la pared torácica. Los soplos de grado 3 o mayor intensidad por lo común son producto de cardiopatías estructurales importantes y denotan gran velocidad de flujo en el sitio en que se generan. Por ejemplo, las pequeñas comunicaciones interventriculares (VSD, *small ventricular septal defects*) se acompañan de soplos sistólicos o ruidosos, por lo común de grado 4 o mayor, conforme la sangre es expulsada a gran velocidad desde el LV hasta el RV. Los fenómenos de baja velocidad (lentos), como sería el cortocircuito de izquierda a derecha a través de la comunicación interauricular (ASD, *atrial septal defect*) casi nunca generan sonido. La intensidad de un soplo también puede disminuir por cualquier proceso que prolongue la distancia entre el origen intracardiaco y el estetoscopio colocado en la pared del tórax, como obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva y un gran derrame pericárdico. La intensidad de un soplo también puede ser engañosamente suave cuando disminuye en grado notable el gasto cardiaco o si el gradiente de presión entre las estructuras cardiacas afectadas es pequeño.

Localización e irradiación El reconocimiento de la localización e irradiación del soplo facilitan su identificación precisa **(fig. 38-2)**. Los de ruidos adventicios como los chasquidos sistólico o diastólico o anomalías del primero o el segundo ruido pueden proveer claves adicionales. Es importante prestar atención cuidadosa a las características del soplo y de otros ruidos cardiacos durante el ciclo respiratorio, así como a la práctica de maniobras sencillas en la cabecera del paciente para completar la exploración auscultatoria. Estas características y las recomendaciones para realizar nuevos estudios se exponen más adelante, donde se describen los soplos sistólicos, diastólicos o continuos específicos **(cuadro 38-1)**.

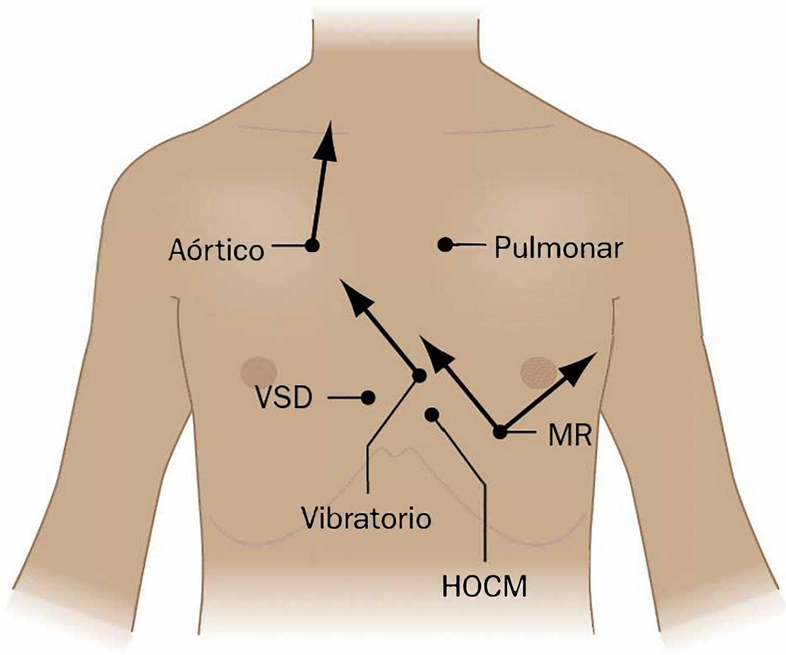


FIGURA 38-2 Intensidad máxima e irradiación de seis soplos sistólicos particulares. HOCM, miocardiopatía obstructiva hipertrófica; MR, insuficiencia mitral; VSD, comunicación interventricular. *(Con autorización de JB Barlow: Perspectives on the Mitral Valve, Philadelphia, FA Davis, 1987, p. 140.)*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 38-1 Causas principales de soplos cardiacos

Soplos sistólicos

- Protosistólicos
  - Mitrales
    - MR aguda
  - VSD
    - Musculares
    - No restrictivos con hipertensión de la pulmonar
  - Tricuspídeos
    - TR con presión normal de arteria pulmonar
- Mesosistólicos
  - Aórticos
    - Obstructivos
      - Supravalvulares: estenosis aórtica supravalvular, coartación de la aorta
      - Valvulares: AS y esclerosis aórtica
      - Subvalvulares: circunscritos, en túnel o en HOCM
    - Con mayor flujo, estados hipercinéticos, AR, bloqueo cardiaco completo
    - Dilatación de la aorta ascendente, ateroma, aortitis
  - Válvula y arteria pulmonares
    - Obstructivos
      - Supravalvulares-estenosis de la arteria pulmonar
      - Valvulares-estenosis de la válvula pulmonar
      - Subvalvulares-estenosis infundibular (dinámica)
    - Mayor flujo, estados hipercinéticos, cortocircuito de izquierda a derecha (p. ej., ASD)
    - Dilatación de la arteria pulmonar
- Telesistólicos
  - Mitrales
    - MVP, isquemia aguda del miocardio
  - Tricuspídeos
    - TVP
- Holosistólicos
  - Insuficiencia de válvula auriculoventricular (MR, TR)
  - Cortocircuito de izquierda a derecha a nivel ventricular (VSD)

Soplos protodiastólicos

- Insuficiencia aórtica
  - Valvulares: congénitos (válvula bicúspide), deformidad de origen reumático, endocarditis, prolapso, traumatismo, estado ulterior a valvulotomía
  - Dilatación del anillo valvular: disección de la aorta, ectasia anuloaórtica, degeneración quística de la capa media, hipertensión, espondilitis anquilosante
  - Ensanchamiento de las comisuras: sífilis
- Insuficiencia pulmonar
  - Valvulares: estado ulterior a valvulotomía, endocarditis, fiebre reumática, carcinoide
  - Dilatación del anillo valvular: hipertensión pulmonar; síndrome de Marfan
  - Congénitos: aislados o como parte de la tetralogía de Fallot, VSD, estenosis de la pulmonar

Soplos mesodiastólicos

- Mitrales
  - Estenosis mitral
  - Soplo de Carey-Coombs (soplo apical mesodiastólico en la fiebre reumática aguda)
  - Mayor flujo por la válvula mitral no estenótica (p. ej., en casos de MR, VSD, PDA, estados de alto flujo y bloqueo cardiaco completo)
- Tricuspídeos
  - Estenosis tricuspídea
  - Mayor flujo por la válvula tricúspide no estenótica (p. ej., en casos de TR, ASD y retorno venoso pulmonar anómalo)
- Tumores de aurículas izquierda y derecha (mixoma)
- AR intenso (soplo de Austin Flint)

Soplos continuos

Conducto arterioso persistente	Estenosis de la zona proximal de arteria coronaria
Fístula AV coronaria	Soplo mamario del embarazo
Rotura de aneurisma del seno de Valsalva	Estenosis de rama de la arteria pulmonar
Defecto septal aórtico	Circulación colateral bronquial
Soplo venoso cervical	ASD pequeño (restrictivo), con MS
Arteria coronaria izquierda anómala	Fístula AV intercostal

AR, insuficiencia aórtica; AS, estenosis aórtica; ASD, comunicación interauricular; AV, arteriovenoso; HOCM, miocardiopatía obstructiva hipertrófica; MR, insuficiencia mitral; MS, estenosis mitral; MVP, prolapso de la válvula mitral; PDA, conducto arterioso persistente; TR, insuficiencia tricuspídea; TVP, prolapso de la válvula tricúspide; VSD, comunicación interventricular.

Fuente: Con autorización de E. Braunwald, JK Perloff, en D Zipes *et al.* (eds); *Braunwald's Heart Disease,* 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005; PJ Norton, RA O'Rourke, en E. Braunwald, L. Goldman (eds); *Primary Cardiology,* 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2003.

SOPLOS SISTÓLICOS

Soplos protosistólicos Los soplos de esta categoría comienzan en S_1 y se extienden un lapso variable para terminar mucho antes de S_2. Sus causas son relativamente escasas. La *MR aguda y grave* en una aurícula izquierda de tamaño normal que no es lo suficientemente distensible, causa un soplo sistólico temprano en decrescendo que se capta mejor en el choque de punta apical o por dentro del mismo. Tales características significan la disminución progresiva del gradiente de presión entre el ventrículo y la aurícula izquierdos durante la sístole, por el incremento rápido en la presión de la aurícula izquierda causada por la presión de la carga volumétrica repentina en una cavidad que no estaba preparada para ello y que se diferencia netamente de las características auscultatorias de la MR crónica. La situaciones clínicas en que aparece la MR intensa y aguda son: 1) rotura de músculos papilares que complican el infarto agudo del miocardio (MI, *myocardial infarction*) **(cap. 269)**; 2) rotura de las cuerdas tendinosas en el marco de la valvulopatía mitral mixomatosa (MVP, **capítulo 260**); 3) endocarditis infecciosa **(cap. 123)**, y 4) traumatismo no penetrante de la pared del tórax.

La MR grave y aguda por rotura de músculo papilar suele acompañar al infarto inferior, posterior o lateral del miocardio y aparece dos a siete días después del episodio inicial. Se caracteriza con frecuencia por dolor torácico (retrosternal), hipotensión y edema pulmonar, pero en 50% de los pacientes a veces no surge el soplo. El músculo papilar posteromedial muestra afectación con una frecuencia seis a 10 veces mayor que el anterolateral. El soplo debe distinguirse del asociado con la rotura del tabique ventricular después del MI, que se acompaña de un frémito sistólico en el borde esternal izquierdo en casi todos los enfermos y es holosistólico en duración. La aparición de un nuevo soplo después de un MI constituye indicación para practicar ecocardiograma transtorácico (TTE, *transthoracic echocardiography*) **(cap. 236)**, que permite determinar su origen y su importancia fisiopatológica. Es posible diferenciar entre MR aguda y rotura de tabique intraventricular por medio del cateterismo de las cavidades derechas del corazón, cuantificaciones seriadas de la saturacion de oxígeno y análisis de las ondas de presión (onda *v* alta en la presión en cuña [capilar] de la arteria pulmonar en la insuficiencia mitral). Las complicaciones mecánicas después del infarto en tales situaciones obligan a la estabilización médica enérgica y referencia inmediata para la reparación quirúrgica.

La rotura espontánea de cuerdas tendinosas complica la evolución de la valvulopatía mitral mixomatosa (MVP, *myxomatous mitral valve disease*) y origina una nueva MR grave "crónica agudizada". La MVP puede aparecer como fenómeno aislado o ser parte de una enfermedad del tejido conjuntivo más generalizada, como ocurre en sujetos con síndrome de Marfan. La MR grave y aguda como consecuencia de endocarditis infecciosa se debe a destrucción del tejido de la valva, rotura de cuerdas tendinosas o de ambos trastornos. El traumatismo no penetrante de la pared del tórax rara vez se manifiesta de forma intrínseca, pero puede parecer trivial aunque no lo sea; quizá sea resultado de contusión del músculo papilar y rotura, desprendimiento de cuerdas tendinosas o avulsión de la valva. El TTE está indicado en todos los casos en que se sospeche MR grave y agudo para identificar su mecanismo y conocer su gravedad; definir el tamaño del LV y su función sistólica, así como valorar la idoneidad de la reparación primaria de la válvula.

La VSD muscular pequeña, congénita **(cap. 264)** puede generar un soplo protosistólico. La malformación se obtura poco a poco durante la contracción del tabique y, de este modo, el soplo se circunscribe al comienzo de la sístole. Se le localiza en el borde esternal izquierdo (fig. 38-2) y su intensidad suele ser de grado 4 o 5. Casi nunca se observan signos de hipertensión de la pulmonar ni de sobrecarga volumétrica de LV. Las comunicaciones anatómicamente grandes y sin corrección que por lo común abarcan la zona membranosa del tabique, pueden causar hipertensión pulmonar. El soplo que aparece en el cortocircuito de izquierda a derecha, el cual antes quizá fue holosistólico, queda circunscrito a la primera parte de la sístole, porque la mayor resistencia vascular pulmonar genera el aumento repentino de la presión del RV y la disminución del gradiente interventricular durante el resto del ciclo cardiaco. En estos casos pueden predominar los signos de hipertensión de la pulmonar (choque de punta ventricular derecho, segundo ruido sonoro y único o con desdoblamiento angosto). El soplo se capta mejor en el borde esternal izquierdo, pero es más suave. La sospecha de VSD constituye una indicación para practicar TTE.

La insuficiencia tricuspídea (TR, *tricuspid regurgitation*) con presiones normales en la arteria pulmonar, como se observa en el caso de endocarditis infecciosa, puede generar un soplo protosistólico. Éste es suave (de grado 1 o 2), se capta mejor en la mitad inferior del borde esternal izquierdo y su intensidad puede aumentar por la inspiración (signo de Carvallo).

Biblioteca Médica Virtual

En el trazo del pulso venoso yugular, se advierten ondas "*c-v*" por insuficiencia. La TR en tal situación no se acompaña de signos de insuficiencia de las cavidades derechas del corazón.

Soplos mesosistólicos Estos soplos comienzan con un intervalo breve después del primer ruido, terminan antes del segundo ruido **(fig. 38-1*C*)** y tienen una configuración frecuente en crescendo-decrescendo. La estenosis aórtica es la causa más común de un soplo mesosistólico en un adulto. El soplo alcanza su máxima intensidad en el lado derecho del esternón en el segundo espacio intercostal (foco aórtico, fig. 38-2) y se irradia a las carótidas. Es frecuente que el soplo mesosistólico se transmita a la punta, en la cual adquiere un tono más alto (véase antes efecto de Gallavardin).

Tal vez sea difícil diferenciar dicho soplo sistólico apical, del de la MR. El soplo de AS tendrá una mayor intensidad o se tornará más ruidoso en el latido que sigue a una extrasístole, en tanto que el soplo de MR mostrará intensidad constante de un latido al siguiente. La intensidad del soplo AS también varía de forma directa con el gasto cardiaco. Si este último es normal, la presencia de un frémito sistólico y un soplo de grado 4 o mayor sugieren AS grave. La intensidad del soplo disminuye en el marco de la insuficiencia cardiaca y el gasto cardiaco reducido. Otros signos auscultatorios de AS grave incluyen A_2 suave o ausente, desdoblamiento paradójico de S_2, S_4 apical y un soplo sistólico que alcanza un pico tardío. En niños, adolescentes y adultos jóvenes que tienen AS valvular congénita por lo común se percibe el ruido de expulsión temprana (chasquido), a menudo en el borde esternal izquierdo, en mayor grado que en la base. Su presencia denota que existe una válvula bicúspide flexible no calcificada (o algunas de sus variantes) y localiza a nivel valvular (y no a niveles subvalvular ni supravalvular) la obstrucción en el flujo de salida del LV.

La valoración del volumen y la rapidez de incremento del pulso carotídeo pueden aportar información adicional. La presencia de un choque de punta pequeño y tardío (*parvus et tardus*) es compatible con AS grave. Sin embargo, el estudio del pulso carotídeo no permite una discriminación más fina en personas de edad avanzada con arterias rígidas. En el electrocardiograma (ECG) se identifican signos de hipertrofia ventricular izquierda (LVH, *left ventricular hypertrophy*) conforme es mayor la estrechez de la estenosis. El TTE está indicado para valorar los signos anatómicos de la válvula aórtica, la intensidad de la estenosis, el tamaño del LV, el espesor y la función de la pared y el tamaño y el contorno de la base de la aorta ascendente en su porción proximal.

La miocardiopatía obstructiva hipertrófica (HOCM, *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*) se acompaña de un soplo mesosistólico cuya máxima intensidad se percibe en el borde esternal izquierdo o entre la zona inferior de dicho borde y la punta (**cap. 254**, fig. 38-2). El soplo es producido por la obstrucción dinámica del flujo de salida ventricular izquierdo y por MR; por tal razón, tiene la configuración de un híbrido entre fenómenos de expulsión e insuficiencia. La intensidad del soplo varía de latido a latido y después de maniobras provocadoras, pero por lo común no rebasa el grado 3. De forma clásica, será mayor su intensidad con maniobras que causan grados crecientes de obstrucción del flujo de salida del ventrículo, como la disminución de la precarga y de la poscarga (maniobra de Valsalva, bipedestación, uso de vasodilatadores) o al aumentar la contractilidad (estimulación inotrópica). La intensidad del soplo disminuye con maniobras que aumentan la precarga (postura genupectoral o en cuclillas; elevación pasiva del miembro inferior, administración de soluciones volumétricas) o la poscarga (posición genupectoral o en cuclillas, vasopresores) o que aminoran la contractilidad (antagonistas de los receptores β-adrenérgicos). En algunos pacientes puede haber desdoblamiento inverso de S_2. Se aprecia a veces un choque de punta apical sostenido de LV y un cuarto ruido. A diferencia de lo observado en la AS, el impulso carotídeo es rápido y su volumen normal. En contadas ocasiones, su contorno es *bisferiens* o bífido **(fig. 234-2*D*)**, por cierre mesosistólico de la válvula aórtica. La LVH aparece en el ECG y el diagnóstico se confirma por medio de TTE. El soplo sistólico que surge en MVP tiene un comportamiento similar al que aparece con miocardiopatía obstructiva hipertrófica en respuesta a la maniobra de Valsalva y al cambio de la posición de bipedestación a la genupectural (de cuclillas) **(fig. 38-3)**, pero es importante diferenciar las dos lesiones mencionadas por los datos que las acompañan, como la presencia de LVH en el caso de HOCM o del chasquido que no es de expulsión en MVP.

El soplo mesosistólico en crescendo-decrescendo de la estenosis de la pulmonar (PS, *pulmonic stenosis*; **capítulo 264**) congénita se capta mejor en los espacios intercostales izquierdos segundo y tercero (área pulmonar) (**figs.** 38-2 y **38-4**). La duración del soplo se prolonga y la intensidad de P_2 disminuye con grados cada vez mayores de estenosis valvular **(fig. 38-1*D*)**. En pacientes de menor edad, se percibe un ruido temprano de expulsión cuya intensidad disminuye con la inspiración. El choque de punta paraesternal ascendente y los signos ECG de hipertrofia de RV denotan posible sobrecarga intensa de presión. En caso de practicar una radiografía de tórax, se puede detectar dilatación posestenótica de la arteria pulmonar. Para una identificación más completa se recomienda realizar TTE.

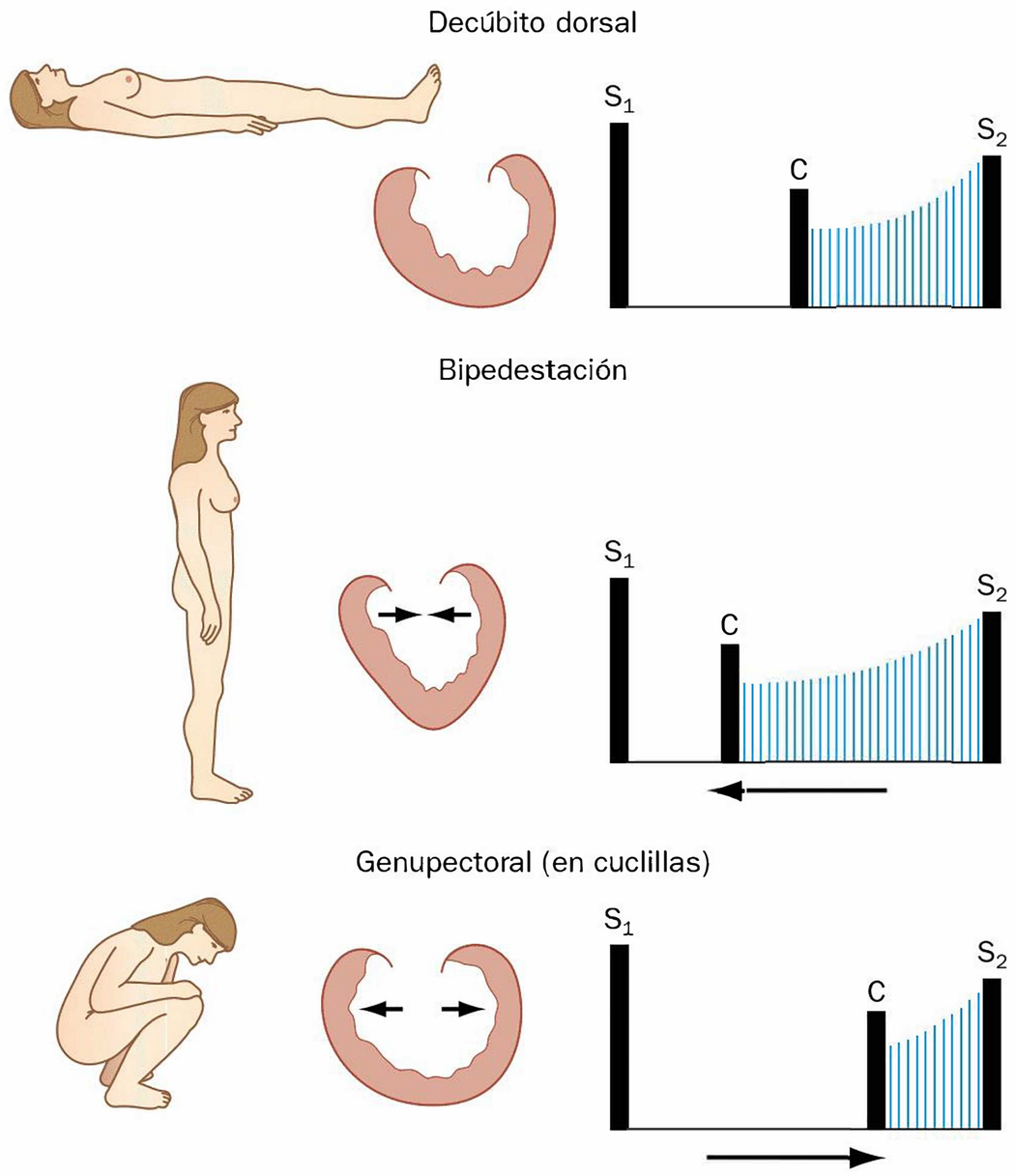


FIGURA 38-3 En el prolapso de la válvula mitral se produce un sonido mesosistólico que no es de expulsión (C) y que es seguido por un soplo telesistólico "increscendo" hasta llegar al segundo ruido cardiaco (S_2). La bipedestación disminuye el retorno venoso; el corazón se torna más pequeño; C se acerca al primer ruido cardiaco (S_1) y el soplo de insuficiencia mitral comienza antes. Con la posición adecuada genupectoral (de cuclillas) aumenta el retorno venoso; el corazón se agranda; C se acerca a S_2 y se acorta la duración del soplo. El soplo sistólico de la miocardiopatía obstructiva hipertrófica tiene un comportamiento similar. *(Con autorización de JA Shaver, JJ Leonard, DF Leon: Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart, Dallas, American Heart Association, 1990, p. 13. Copyright, American Heart Association.)*

El cortocircuito signifcativo de las mitades izquierda a derecha del corazón por ASD **(cap. 264)** hace que aumente el flujo por la pulmonar y surja un soplo mesosistólico de grado 2 a 3 en la zona media-superior del borde del lado izquierdo del esternón, que se atribuye a mayores velocidades de flujo por la válvula pulmonar, con desdoblamiento fijo de S_2. La ASD de tipo *ostium secundum* es la causa más frecuente de dichos cortocircuitos en adultos. Entre los factores que sugieren ASD de tipo *primum* está la coexistencia de MR por una grieta de la valva anterior de la válvula mitral y la desviación del complejo QRS electrocardiográfico a la izquierda. Si la ASD proviene del seno venoso, el cortocircuito de izquierda a derecha casi nunca tiene magnitud suficiente para causar un soplo sistólico, si bien el ECG puede mostrar anomalías de la función del nódulo sinusal. El soplo mesosistólico de grado 2 o 3 también puede captarse mejor en la mitad superior del borde izquierdo del esternón en individuos con dilatación idiopática de la arteria pulmonar y, en estos pacientes, también existe un ruido de expulsión pulmonar. Se indica la práctica de TTE para valorar el soplo mesosistólico de grado 2 o 3 si se identifican otros signos de cardiopatía.

El soplo mesosistólico de grado 1 o 2 aislado, que se percibe en caso de no haber síntomas o signos de cardiopatía, muy a menudo es un hecho benigno que no justifica la práctica de más estudios, incluida la TTE. El ejemplo más frecuente del soplo de este tipo en el paciente de edad avanzada y en el adulto mayor es el soplo en crescendo-decrescendo de la esclerosis de la válvula aórtica, que se percibe en el segundo espacio intercostal derecho (fig. 38-2). La esclerosis aórtica se define como el engrosamiento focal y la calcificación de la válvula aórtica en un grado que no interfiere en la abertura de las valvas. Los impulsos carotídeos son normales y no se detecta LVH en el electrocardiograma. A menudo se percibe un soplo mesosistólico de grados 1 o 2 en el borde esternal izquierdo en casos de embarazo, hipertiroidismo o anemia, estados fisiológicos que se acompañan de

Biblioteca Médica Virtual

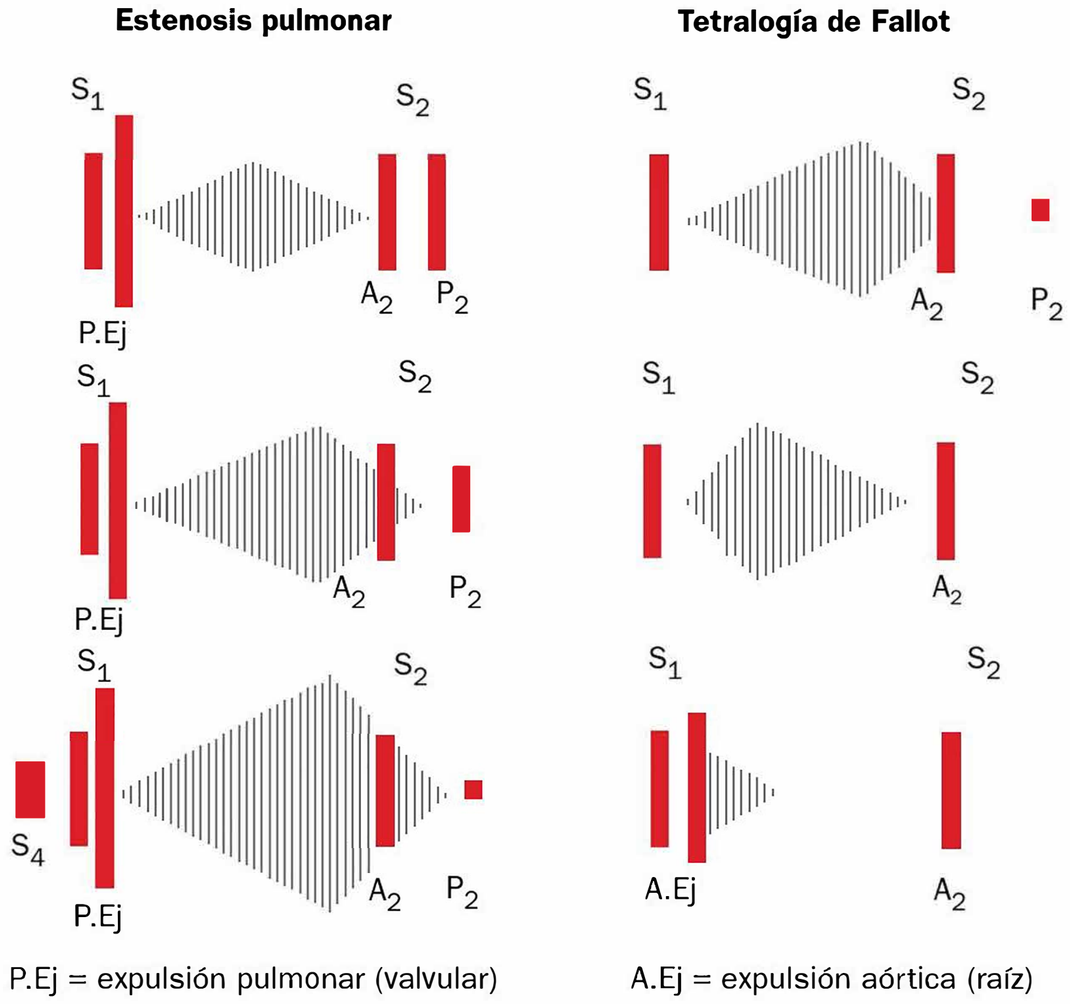


FIGURA 38-4 ***Izquierda.*** En la estenosis de la válvula pulmonar con tabique interventricular intacto, la expulsión sistólica del ventrículo derecho se prolonga de manera progresiva, con obstrucción frecuente al flujo. Como consecuencia, el soplo dura más y es más intenso e incluso abarca al componente aórtico del segundo ruido (A_2). Más adelante se produce el componente de la pulmonar (P_2) y el desdoblamiento se ensancha pero es más difícil de captar, porque se pierde A_2 en el soplo y P_2 se debilita gradualmente y disminuye de altura. Conforme aumenta el gradiente por la pulmonar, la contracción isométrica se acorta hasta que el ruido o el sonido de expulsión por la válvula pulmonar se fusionen con el primer ruido cardiaco (S_1). En la estenosis grave de la pulmonar con hipertrofia concéntrica y disminución de la distensibilidad del ventrículo derecho, aparece un cuarto ruido cardiaco. ***Derecha.*** En la tetralogía de Fallot con obstrucción creciente en la zona del infundíbulo de la pulmonar, una cantidad cada vez mayor de sangre del ventrículo derecho es desviada a través de la comunicación interventricular (silenciosa) y disminuye el flujo por el infundíbulo ventricular obstruido. Por tal razón, al aumentar la obstrucción se acorta el soplo, aparece más tempranamente y se debilita. P_2 no surge en la tetralogía de Fallot grave. Una raíz aortica grande recibe prácticamente todo el gasto cardiaco de ambos ventrículos y la aorta se dilata, situación que se acompaña de un sonido de expulsión de la base que no varía con la respiración. *(Con autorización de JA Shaver, JJ Leonard, DF Leon: Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart, Dallas, American Heart Association, 1990, p. 45. Copyright, American Heart Association.)*

aceleración del flujo de sangre. El *soplo de Still* es mesosistólico, benigno, de grado 2, vibratorio o de carácter musical localizado en la parte media o inferior del borde esternal izquierdo en niños y adolescentes sanos; se escucha mejor en decúbito dorsal (fig. 38-2).

Soplos telesistólicos Los soplos de este tipo se perciben mejor en la punta del LV y suelen provenir del MVP **(cap. 260)**. A menudo, el soplo es precedido por uno o más chasquidos que no son de expulsión. El punto al cual irradia el soplo permite identificar la valva específica de la mitral afectada en el proceso del prolapso o movimiento batiente. El término *movimiento batiente* denota el movimiento que hace la parte libre sin sostén de la valva después de que pierde su fijación por la cuerda tendinosa. Con el prolapso o *movimiento batiente* de la valva posterior, el chorro resultante de MR se dirige hacia adelante y adentro; de ello resultará que el soplo irradie a la base del corazón y se disimule en la forma de AS. El prolapso o *movimiento batiente* de la valva anterior origina un chorro de MR de dirección posterior e irradia a la axila o la región infraescapular izquierda. La valva flácida u ondulante genera un soplo de grado 3 o 4 que se percibe en toda el área precordial en sujetos con tórax delgado. La presencia de S_3 o de un soplo mesosistólico breve y retumbante por incremento del flujo, denota MR grave.

Las maniobras en la cabecera del enfermo que disminuyen la precarga del LV, como estar de pie, harán que el chasquido y el soplo del MVP se acerquen al primer ruido, porque el prolapso de la valva se produce en un punto más temprano de la sístole. La bipedestación también hace que el soplo se intensifique y dure más. Con el sujeto en posición genupectoral (en cuclillas), aumentan de manera repentina la precarga y la poscarga del LV, lo cual hace que se incremente el volumen de dicha cavidad y el chasquido y el soplo se alejan del primer ruido conforme se retrasa el prolapso de la valva; el soplo se debilita y es más breve (fig. 38-3). Como se comentó, las respuestas a la bipedestación y la postura genupectoral (en cuclillas) son semejantes direccionalmente a las observadas en individuos con HOCM.

En casos de isquemia aguda del miocardio se percibe de forma transitoria un soplo sistólico apical tardío que denota MR; proviene de muescas apicales y mal ajuste de las valvas en reacción a los cambios estructurales y funcionales del ventrículo y del anillo mitral. La intensidad del soplo varía en función de la poscarga del LV y aumentará en casos de hipertensión. Se recomienda TTE para valoración e identificación de soplos sistólicos tardíos (telesistólicos).

Soplos holosistólicos (**Figs.** 38-1*B* y **38-5**). Los soplos holosistólicos comienzan con S_1, duran toda la sístole, hasta llegar a S_2. Por lo regular, significan insuficiencia crónica de válvulas mitral o tricúspide o una VSD y justifican la práctica de TTE para una mejor caracterización. El soplo holosistólico de la MR crónica se percibe mejor en el vértice del LV e irradia a la axila (fig. 38-2). Por lo general, tiene tono alto y su configuración es de meseta, por la gran diferencia entre las presiones de ventrículo y aurícula izquierdos en toda la sístole. A diferencia de la MR aguda, la distensibilidad de aurícula izquierda es normal o incluso aumenta en la modalidad crónica de la insuficiencia. Como consecuencia, sólo hay un pequeño incremento en la presión de dicha cavidad, en relación con cualquier aumento en el volumen de regurgitación.

Algunos cuadros se acompañan de insuficiencia mitral (MR) crónica y de un soplo holosistólico apical, que incluyen las cicatrices reumáticas de las valvas, la calcificación del anillo mitral, la remodelación de LV después de infarto y la hipertrofia grave de la cavidad de LV. La circunferencia del anillo mitral aumenta de acuerdo con LV, lo cual hace que no se produzca el ajuste de válvulas con MR central en individuos con miocardiopatía dilatada **(cap. 254)**. La intensidad de la MR empeora por cualquier contribución del desplazamiento apical de los músculos papilares y las cuerdas tendinosas de la valva (remodelación). El anillo mitral está junto al endocardio de la aurícula izquierda y por tal razón el agrandamiento gradual de esta última cavidad con MR crónica causará una dilatacióNn todavía mayor del anillo y agravará la insuficiencia mitral; de este modo, la insuficiencia genera más insuficiencia. La insuficiencia mitral crónica y grave hace que se agrande el LV y se desplace hacia la izquierda el choque de la punta de dicha cavidad y, en algunos pacientes, que haya un llenado diastólico complejo, como se describió en párrafos anteriores **(fig. 38-1*G*)**.

El soplo holosistólico de la insuficiencia tricuspídea (TR) crónica suele ser menos intenso que el de la MR, es más ruidoso en la mitad inferior del borde esternal izquierdo y su intensidad aumenta con la inspiración (signo de Carvallo). Los signos que lo acompañan incluyen ondas *c-v* en el pulso venoso yugular, hígado agrandado y pulsátil, ascitis y edema periférico. Las ondas anormales de las venas yugulares constituyen el signo predominante y aparecen a menudo sin que se genere un soplo audible, a pesar de que por medio de ecocardiografía Doppler se verifica la presencia de TR. Las causas de la TR *primaria* incluyen enfermedad mixomatosa (prolapso), endocarditis, enfermedad reumática, radiación, carcinoide, anomalía de Ebstein y desprendimiento cordal como complicación de la biopsia endomiocárdica ventricular derecha. Por lo general, la TR es un proceso pasivo secundario al crecimiento anular debido a la dilatación del RV en presencia de sobrecarga de volumen o presión o una remodelación adversa del RV.

El soplo holosistólico de la comunicación interventricular (VSD) alcanza su máximo en la zona media o inferior del borde esternal izquierdo (fig. 38-2) y se irradia ampliamente. En el punto de máxima intensidad, aparece un frémito en la mayoría de los enfermos. La intensidad del soplo no cambia con la inspiración, pero varía en función del tamaño anatómico del defecto. Las VSD pequeñas y restrictivas, como lo ejemplifica la llamada *enfermedad de Roger*, generan un soplo intensísimo por el notable gradiente sistólico sostenido entre los ventrículos izquierdo y derecho. En el caso de grandes malformaciones, las presiones ventriculares tienden a igualarse, se equilibra la corriente del cortocircuito y no se advierte el soplo. En párrafos anteriores se describió la diferencia entre la rotura del tabique interventricular después de infarto del miocardio y la insuficiencia mitral.

SOPLOS DIASTÓLICOS

Soplos protodiastólicos (Fig. 38-1*E*). La insuficiencia aórtica (AR) crónica resulta en un soplo de tono alto, de expulsión, en decrescendo, protodiastólico a mesodiastólico, que comienza después del componente aórtico del segundo ruido (A_2) y se percibe mejor en el segundo espacio intercostal derecho. El soplo puede ser suave y difícil de captar, salvo que se practique la auscultación de modo que el paciente flexione hacia adelante la cintura

Biblioteca Médica Virtual

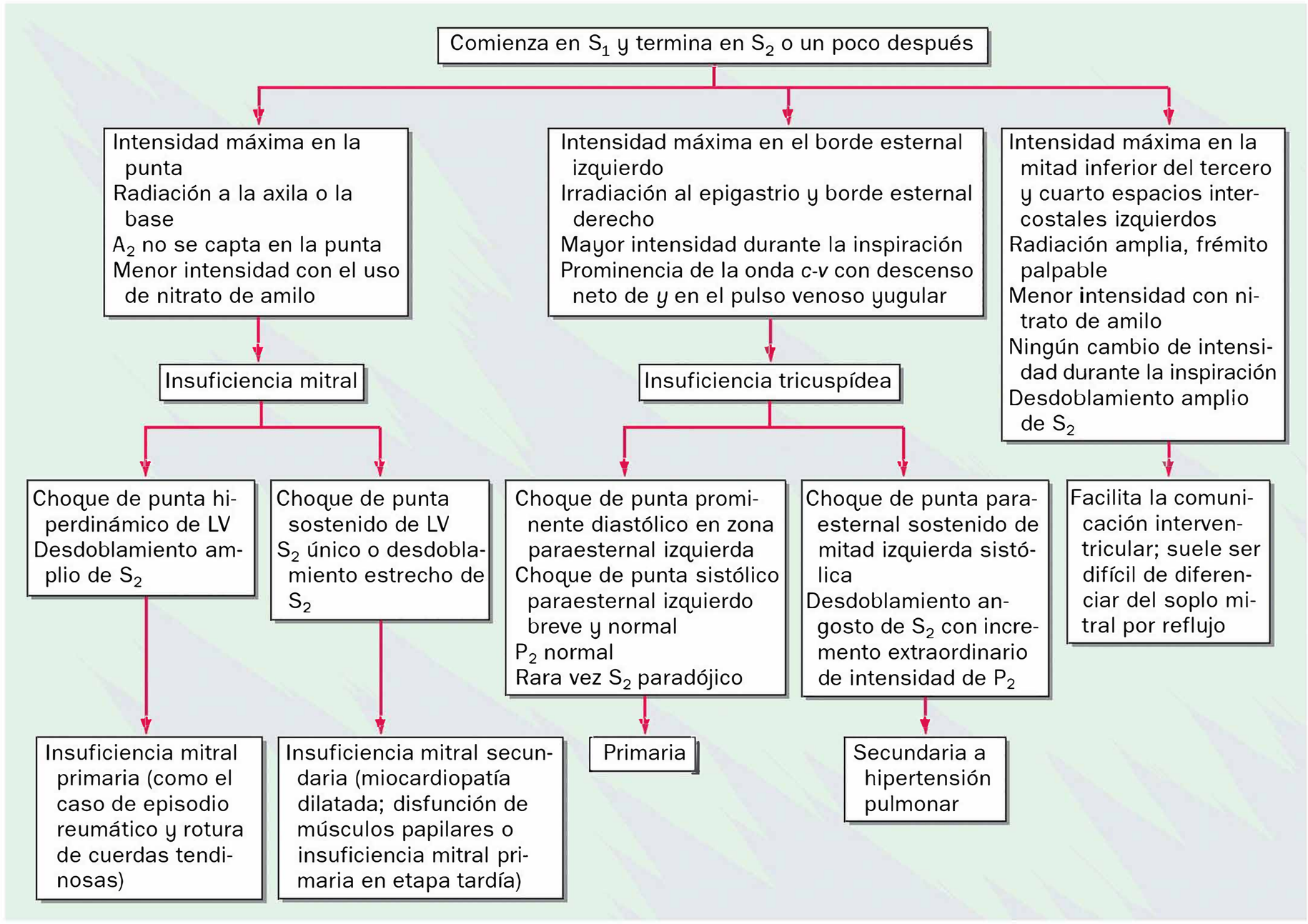


FIGURA 38-5 Diagnóstico diferencial del soplo holosistólico.

al final de la espiración, maniobra que hace que la base de la aorta se acerque a la pared anterior del tórax. La irradiación del soplo puede orientar sobre a la causa de la AR. En el caso de la valvulopatía primaria, como enfermedad bicúspide congénita, prolapso o endocarditis, el soplo diastólico tiende a irradiarse en el borde esternal izquierdo, donde suele ser más intenso que el que se aprecia en el segundo espacio intercostal derecho. Si la insuficiencia aórtica es causada por enfermedad de la base de la aorta, el soplo diastólico puede irradiar a lo largo del borde esternal derecho. Las enfermedades de la base de la aorta dilatan o distorsionan el anillo aórtico e impiden el ajuste de valvas. Entre las causas están el síndrome de Marfan, con formación de un aneurisma, la ectasia anuloaórtica, la espondilitis anquilosante y la disección aórtica.

La AR grave y crónica también puede causar un soplo diastólico de grado 1 o 2, mesodiastólico a telediastólico, de menor tono en la punta (soplo de Austin Flint) y, según se cree, refleja la turbulencia en la zona de entrada mitral, por la mezcla de sangre de reflujo (aórtica) y anterógrada (mitral); dicho soplo diastólico apical de menor tono se puede diferenciar del causado por MS porque no tiene el chasquido de abertura ni la respuesta del soplo al estímulo con un vasodilatador. La disminución de la poscarga con un fármaco, como el nitrito de amilo, aminora la duración y la magnitud del gradiente de presión diastólico entre el LV y la aorta y, por esa razón, el soplo de Austin Flint de la AR intensa se acortará y disminuirá de intensidad. La fuerza del soplo diastólico de la estenosis mitral **(fig. 38-6)** puede permanecer constante o aumentar, con la disminución de la poscarga, por el incremento reflejo del gasto cardiaco y del flujo por la válvula mitral.

Pueden coexistir la AS y la AR, pero a menudo se percibe en la base del corazón un soplo mesosistólico en crescendo-decrescendo de grado 2 o 3 en individuos con AR aislada e intensa, lo cual depende del incremento del volumen y la aceleración del flujo sistólico. Es difícil identificar la estenosis aórtica (AS) concomitante en la cama del enfermo, salvo que en la valoración el pulso carotídeo sea anormal o el soplo mesosistólico sea de grado 4 o mayor. Si no existe insuficiencia cardiaca, la AR grave y crónica se acompañará de signos periféricos de desviación diastólica notable que incluyen presión diferencial amplia, impulso carotídeo en "martillo de agua" (pulso de Corrigan) y pulsaciones de Quinke de los lechos ungueales. El soplo diastólico de *AR grave y aguda* es notablemente más breve y de tono más bajo que el soplo de la AR crónica. Es muy difícil identificarla en presencia de taquicardia; tales atributos reflejan el incremento repentino de la presión diastólica en un LV no preparado ni distensible y la disminución rápida correspondiente en el gradiente de presión diastólica entre el ventrículo mencionado y la aorta. La presión diastólica del LV puede aumentar en grado suficiente para resultar en el cierre prematuro de la válvula mitral y que el primer ruido sea suave. No existen signos periféricos del escape diastólico notable.

La insuficiencia pulmonar (PR, *pulmonic regurgitation*) causa un soplo en decrescendo protodiastólico a mesodiastólico (de *Graham Stell*) que comienza después del componente pulmonar de S_2 (P_2); se percibe mejor en el segundo espacio intercostal izquierdo e irradia a lo largo del borde esternal izquierdo. La intensidad del soplo puede incrementarse con la inspiración. La PR suele provenir de la dilatación del anillo valvular por el incremento crónico de la presión de la arteria pulmonar. Hay signos de

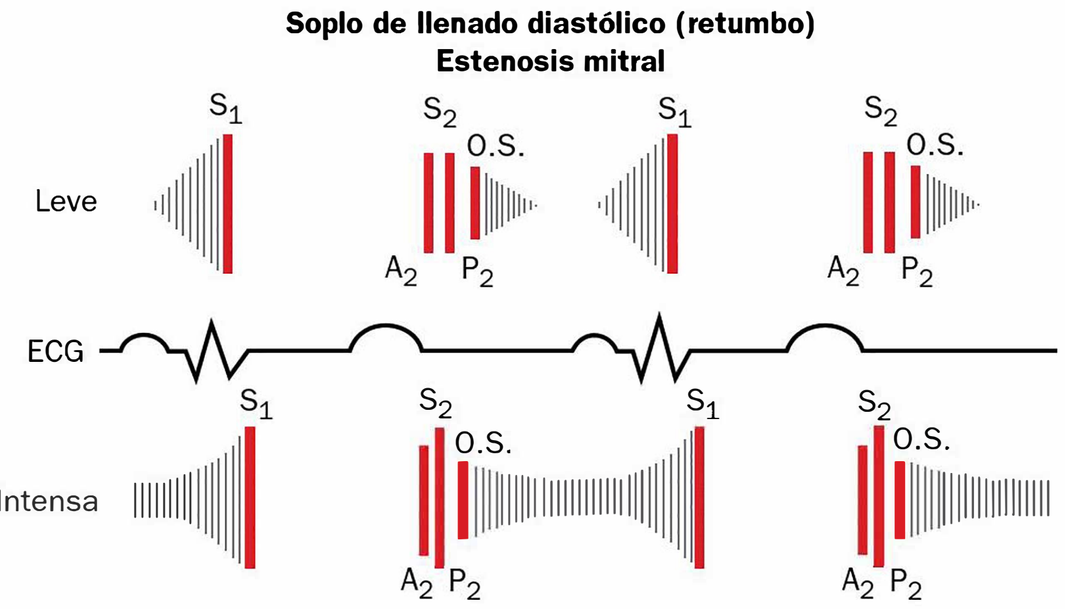


FIGURA 38-6 **Soplo de llenado diastólico (retumbo) en la estenosis mitral.** En la estenosis mitral leve, el gradiente diastólico a uno y otro lado de la válvula se limita a las fases del llenado ventricular rápido en la protodiástole y la presístole. El retumbo puede aparecer durante uno u otro de los periodos o en ambos. Conforme se agrava la estenosis, surge un gran gradiente de presión a uno y otro lado de la válvula durante todo el periodo de llenado diastólico y el retumbo persiste en toda la diástole. Conforme aumenta la presión de aurícula izquierda se acorta el intervalo entre A_2 (o P_2) y el chasquido de abertura (OS, *opening snap*). En la estenosis mitral intensa, surge hipertensión pulmonar secundaria, con lo cual P_2 es intenso y ruidoso y se angosta el intervalo. ECG, electrocardiograma. *(Con autorización de JA Shaver, JJ Leonard, DF Leon: Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart, Dallas, American Heart Association, 1990, p. 55. Copyright, American Heart Association.)*

Biblioteca Médica Virtual

hipertensión de la pulmonar que incluye un choque de punta de RV y un segundo ruido único intenso o con acortamiento del desdoblamiento. Las características anteriores también son útiles para diferenciar entre PR y AR como causas del soplo diastólico en decrescendo que se percibe en el borde esternal izquierdo. La PR en ausencia de hipertensión de la pulmonar puede observarse en casos de endocarditis o deformidad congénita de la válvula. Por lo común, aparece después de reparar la tetralogía de Fallot en niños. Si no hay hipertensión de la pulmonar, el soplo diastólico es más suave y de tono más bajo que el clásico soplo de Graham Stell y será difícil de apreciar la intensidad y la gravedad de la PR.

La práctica de TTE está indicada para una valoración más detenida del paciente con un soplo protodiastólico a mesodiastólico. La valoración longitudinal de la intensidad de la lesión valvular, el tamaño del ventrículo y la función sistólica del mismo permiten orientar en la posible decisión de emprender tratamiento quirúrgico. El TTE también aporta información anatómica sobre la base y la porción ascendente proximal de la aorta, aunque para definiciones más exactas quizá convenga llevar a cabo una angiografía por CT o por MRI **(cap. 236)**.

Soplos mesodiastólicos (**Figs. 38-1*F*** y 38-1*G*). Los soplos mesodiastólicos son consecuencia de obstrucción del flujo a nivel de la válvula mitral o tricúspide, de aumento del mismo o de ambos fenómenos. La fiebre reumática es la causa más común de MS (fig. 38-6). En pacientes más jóvenes con válvulas distensibles S_1 es intenso y el soplo comienza después del chasquido de abertura, que es un sonido de tono alto que se produce poco después de S_2. El intervalo entre el componente pulmonar del segundo ruido (P_2) y el chasquido de abertura guarda relación inversa con la magnitud del gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo izquierdos. El soplo de MS tiene tono bajo y por ello se percibe mejor con la campana del estetoscopio. Es más intenso en la punta del ventrículo izquierdo y se le capta a menudo sólo cuando el individuo asume el decúbito lateral izquierdo. Por lo regular su intensidad es de grado 1 o 2, pero puede no aparecer si disminuye agudamente el gasto cardiaco, a pesar de la obstrucción importante. La intensidad del soplo es mayor durante maniobras que aumentan dicho gasto y el flujo por la válvula mitral, como el ejercicio. La duración del soplo refleja el lapso durante el cual la presión auricular izquierda rebasa la presión diastólica del ventrículo del mismo lado. En sujetos con ritmo sinusal se advierte una mayor intensidad del soplo exactamente antes de S_1, fenómeno conocido como *intensificación presistólica* (figs. 38-1*A*, 38-6) y proviene del incremento tardío en el flujo transmitral con contracción auricular. La intensificación presistólica no se observa en individuos con fibrilación auricular.

El soplo mesosistólico que surge en la estenosis tricuspídea se capta mejor en la mitad inferior del borde esternal izquierdo y su intensidad aumenta con la inspiración. En las ondas venosas yugulares se puede observar un descenso duradero de la onda *y*; el soplo es muy difícil de percibir y suele ser disimulado por fenómenos acústicos en el lado izquierdo.

Se conocen otras causas de los soplos mesodiastólicos. Los grandes mixomas de aurícula izquierda pueden mostrar prolapso a través de la válvula mitral y causar grados variables de obstrucción a la corriente que llega al LV **(cap. 266)**. El soplo que aparece con un mixoma auricular puede mostrar cambios en su duración e intensidad si se modifican las posiciones corporales. No aparece un chasquido de abertura ni hay intensificación presistólica. A veces se observa incremento del flujo diastólico mitral en casos de MR intenso y aislado o con un cortocircuito grande de izquierda a derecha a nivel del ventrículo o de un gran vaso, con lo cual se genera un ruido suave de llenado rápido (S_3) seguido por un soplo apical mesodiastólico de tono bajo y breve (fig. 38-1*G*). El soplo de Austin Flint de la AR crónica y grave se ha descrito en apartados anteriores.

Durante un episodio de fiebre reumática aguda rara vez se percibe un soplo mesodiastólico breve (de Carey-Coombs) y quizá proviene del flujo a través de la válvula mitral edematosa. En la fase aguda, no se identifica un chasquido de abertura y el soplo se disipa cuando el episodio agudo muestra resolución al ataque agudo. El bloqueo completo con asincronía en la activación de aurícula y ventrículo puede acompañarse de un soplo mesodiastólico a telediastólico intermitentes si la contracción auricular tiene lugar cuando la válvula mitral está parcialmente cerrada. Los soplos mesodiastólicos que denotan un mayor flujo por la válvula tricúspide aparecen en los casos de TR grave y aislada y con ASD grandes y un cortocircuito notable de izquierda a derecha. También aparecen otros signos de ASD **(cap. 264)** que incluyen el desdoblamiento fijo de S_2 y un soplo mesosistólico en la zona media o superior del borde esternal izquierdo. El TTE está indicado para valorar al paciente con soplo mesodiastólico a telediastólico. Algunos datos que son específicos de las enfermedades mencionadas son útiles para orientar en la estrategia terapéutica.

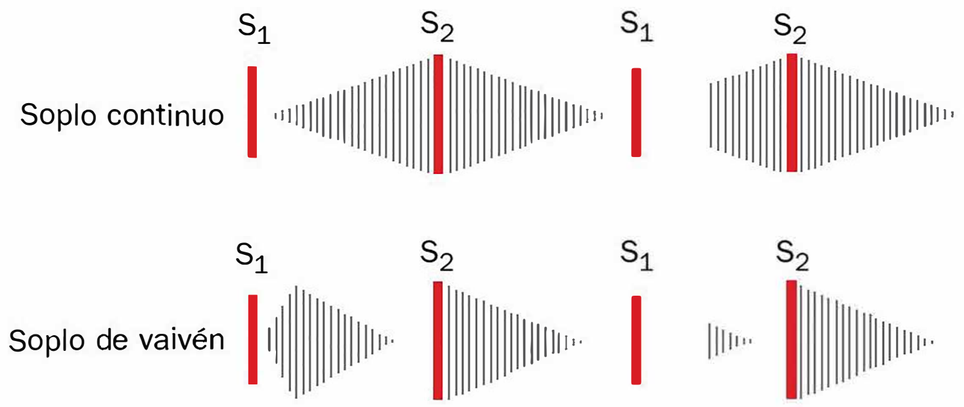


FIGURA 38-7 Comparación de los soplos continuos y el de vaivén. Durante la comunicación anormal entre los sistemas de alta y baja presión, se genera un gradiente de presión grande durante todo el ciclo cardiaco, con lo cual se produce un soplo continuo. Un ejemplo clásico sería el conducto arterioso persistente. En ocasiones, dicho tipo de soplo se confunde con el soplo en vaivén, que es una combinación del soplo sistólico de expulsión y el de insuficiencia de la válvula semilunar. Un ejemplo clásico de soplo de vaivén es el de la estenosis y del reflujo aórtico. El soplo continuo muestra una fase de crescendo o intensificación alrededor del segundo ruido cardiaco (S_2), en tanto que el soplo en vaivén tiene dos componentes. El componente de expulsión y mesosistólico muestra una fase de decrescendo y desaparece al acercarse a S_2. *(Con autorización de JA Shaver, JJ Leonard, DF Leon: Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart, Dallas, American Heart Association, 1990, p. 55. Copyright, American Heart Association.)*

SOPLOS CONTINUOS

(Figs. 38-1*H* y 38-7). Los soplos continuos inician en la sístole, alcanzan su máximo cerca del segundo ruido y persisten en una parte de la diástole o en toda ella. Su presencia durante todo el ciclo cardiaco denota la existencia de un gradiente de presión entre las dos cavidades o los vasos, en el curso de la sístole o la diástole. El soplo continuo vinculado con el conducto arterioso persistente se percibe mejor en la mitad superior del borde esternal izquierdo. Los cortocircuitos grandes no corregidos pueden causar hipertensión de la pulmonar, atenuación u obliteración del componente diastólico del soplo, inversión del flujo del soplo y cianosis diferencial de las extremidades pélvicas. La rotura de un aneurisma del seno de Valsalva genera un soplo continuo que comienza de forma repentina y se percibe en la mitad superior del borde esternal derecho. La rotura, de forma típica, se produce al interior de una cavidad de la mitad derecha del corazón y el soplo denota un gradiente de presión continuo entre la aorta y el ventrículo o la aurícula derechos. También se puede captar un soplo continuo en el borde esternal izquierdo, en caso de fístula arteriovenosa coronaria o en el sitio de una fístula arteriovenosa usada para acceso a hemodiálisis. El mayor flujo por las arterias colaterales e intercostales de mayor calibre en sujetos con coartación aórtica puede generar un soplo continuo en el trayecto de una o más costillas. El soplo cervical con ambos componentes sistólico y diastólico (un soplo en vaivén, fig. 38-7) por lo común denota la presencia de una estenosis de alto grado de la arteria carótida.

No todos los soplos continuos son patológicos. En niños y adultos jóvenes sanos, en especial embarazadas, se puede percibir un soplo venoso continuo que se advierte mejor en la fosa supraclavicular derecha y desaparece con la presión que se ejerza sobre la vena yugular interna derecha o al pedir a la paciente que gire la cabeza hacia el lado del explorador. El soplo mamario continuo del embarazo proviene del mayor flujo arterial que pasa por las mamas ingurgitadas y por lo regular aparece a finales del tercer trimestre o comienzos del puerperio. Tiene mayor intensidad en la sístole. La aplicación de presión firme con el diafragma del estetoscopio eliminará el componente diastólico del soplo.

AUSCULTACION DINÁMICA

(Cuadros 38-2 y 234-1). La atención cuidadosa al comportamiento de los soplos cardiacos durante maniobras sencillas que modifican la hemodinámica cardiaca puede aportar información muy útil respecto a su causa e importancia.

Respiración La auscultación debe practicarse durante la respiración tranquila o con un incremento pequeño en el esfuerzo inspiratorio, porque el movimiento más potente de tórax tiende a disimular los ruidos cardiacos. Los del lado izquierdo se captan mejor al final de la espiración, momento en que llegan al mínimo los volúmenes pulmonares y el corazón y los grandes vasos, se acercan a la pared del tórax; dicho fenómeno es característico de soplo de AR. Los soplos que se originan en el lado derecho como los de la insuficiencia tricuspídea o de la pulmonar tienen mayor intensidad durante la inspiración. Los soplos del lado izquierdo tienen una intensidad constante con la inspiración o disminuyen con ella.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 38-2 Auscultación dinámica: maniobras directas que se pueden utilizar para modificar la intensidad de los soplos cardiacos (véase el texto)

1. Respiración
2. Ejercicio isométrico (prensión manual)
3. Oclusión arterial transitoria
4. Manipulación farmacológica de la precarga, la poscarga o de ambas
5. Maniobra de Valsalva
6. Cambio rápido de la bipedestación a la postura genupectoral (en cuclillas)
7. Elevación pasiva del miembro inferior
8. Latido pospremature

En la valoración en la cabecera del paciente también se valora el comportamiento de S_2 con la respiración y la relación dinámica entre los componentes aórticos y pulmonares (fig. 38-8). El desdoblamiento inverso puede ser un signo de AS grave, HOCM, bloqueo de rama izquierda del haz de His, estimulación apical de ventrículo derecho o isquemia aguda del miocardio. El desdoblamiento fijo del segundo ruido en presencia de un soplo mesosistólico de grado 2 o 3 en la zona media o superior del borde esternal izquierdo denota la presencia de ASD. El desdoblamiento fisiológico pero amplio durante el ciclo respiratorio indica que el cierre de la válvula aórtica es prematuro, como a veces se observa en casos de MR grave o retraso del cierre pulmonar por PS o bloqueo de rama derecha del haz de His.

Alteraciones de la resistencia vascular sistémica Los soplos a veces cambian sus características después de maniobras que modifican la resistencia vascular sistémica y la poscarga del LV. Los soplos sistólicos de MR y VSD se intensifican durante la prensión manual sostenida (handgrip) y la inflación simultánea de manguitos de esfigmomanómetros en ambas extremidades hasta presiones entre 20 y 40 mm Hg por arriba de la presión sistólica durante 20 s o la administración de un vasopresor. La intensidad de los soplos que aparecen en AS o en HOCM disminuirá o no cambiarán con las maniobras mencionadas. El soplo diastólico de AR se intensifica en reacción e intervenciones que incrementan la resistencia vascular sistémica.

Los fármacos que disminuyen la resistencia vascular sistémica pueden generar cambios contrarios en los soplos sistólicos y diastólicos. Hoy en día, pocas veces se utiliza el nitrito de amilo en inhalación para tal finalidad, pero si es necesario permite diferenciar el soplo de AS o de HOCM de aquél de MR o VSD. Los dos primeros soplos aumentan de intensidad en tanto que los dos últimos la disminuyen después de la exposición al nitrito de amilo. Como se comentó, el soplo de Austin Flint de la AR potente se torna menos intenso, pero con el uso de nitrito de amilo se intensifica el retumbo mesosistólico de la MS en reacción a la disminución repentina de la resistencia vascular sistémica.

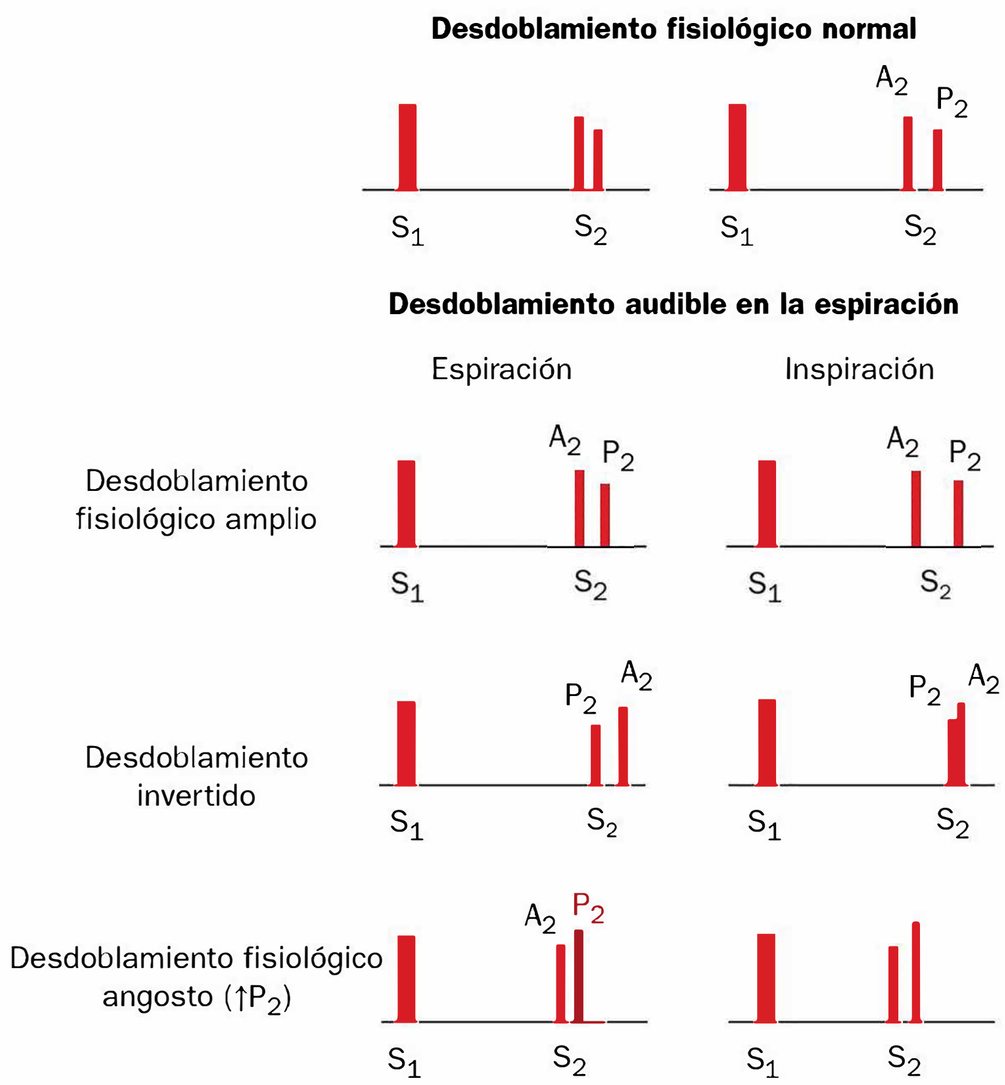


FIGURA 38-8 ***Gráficos superiores***. Desdoblamiento fisiológico normal. Durante la espiración los componentes aórticos (A_2) y de la pulmonar (P_2) del segundo ruido están separados por un intervalo de <30 ms y se captan como un solo ruido. Durante la inspiración, se ensancha el intervalo en el desdoblamiento y A_2 y P_2 se separan claramente en dos ruidos propios. ***Gráficos inferiores.*** Desdoblamiento audible con la espiración. El ensanchamiento del desdoblamiento fisiológico es producido por un retraso en P_2 (p. ej., con bloqueo de rama derecha) o por el cierre temprano de la válvula aórtica (A_2, como en la insuficiencia mitral grave). El desdoblamiento inverso es ocasionado por un retraso en A_2, con lo cual surge un movimiento paradójico, es decir, con la inspiración P_2 se acerca a A_2 y se angosta el intervalo del desdoblamiento. El desdoblamiento angosto fisiológico se observa en la hipertensión de la pulmonar y se captan A_2 y P_2 durante la espiración, con un intervalo angosto del desdoblamiento porque P_2 aumenta de intensidad y tiene un componente de alta frecuencia. *(Con autorización de JA Shaver, JJ Leonard, DF Leon: Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart, Dallas, American Heart Association, 1990, p. 17. Copyright, American Heart Association.)*

Cambios en el retorno venoso La maniobra de Valsalva hace que aumente la presión intratorácica, seguida de una disminución en el retorno venoso, el llenado ventricular y el gasto cardiaco. La intensidad de la mayor parte de los soplos disminuye en la fase de esfuerzo o pujo de la maniobra. Dos excepciones notables son los soplos que surgen con MVP y HOCM obstructiva y los dos se intensifican durante la maniobra de Valsalva. El soplo de la MVP también puede alargarse conforme el prolapso de la valva se produce más tempranamente en la sístole, con menores volúmenes ventriculares. Los soplos en cuestión se comportan de forma similar y paralela a la bipedestación. El chasquido y el soplo de MVP se acercan desde el punto de vista cronológico a S1 cuando de manera rápida el sujeto se pone de pie después de estar en posición en cuclillas (fig. 38-3). Es posible prever la mayor intensidad del soplo de HOCM con base en el aumento del gradiente dinámico del infundíbulo ventricular izquierdo que se produce cuando disminuye el llenado ventricular. La adopción de dicha posición hace que aumente de forma repentina el retorno venoso (precarga) y la poscarga del LV, lo cual hace que aumente el volumen ventricular, cambios que, como un elemento predecible, hace que disminuya la intensidad y la duración de los soplos que aparecen en MVP y HOCM; con la posición en cuclillas, el chasquido y el soplo de MVP se alejan del primer ruido. La elevación pasiva del miembro inferior también se puede usar para incrementar el retorno venoso en individuos que no pueden adoptar la posición genupectoral (en cuclillas) y pasar a la bipedestación o viceversa. La maniobra mencionada puede hacer que se reduzca la intensidad del soplo en el caso de HOCM, pero tiene menor efecto en sujetos con MVP.

Contracción ventricular pospremature Es posible diferenciar AS, de MR, por el cambio en la intensidad del soplo sistólico en el primer latido después de una extrasístole o en el latido después de un largo ciclo en sujetos con fibrilación auricular, sobre todo en pacientes de edad avanzada en quienes el soplo de la AS se transmite de manera nítida hasta la punta. Los soplos sistólicos por obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo, incluido el causado por AS, incrementan su intensidad en el latido que sigue a la extrasístole, por la combinación de efectos del mayor llenado del LV y la potenciación posextrasistólica de la función contráctil. Se acelera el flujo, lo cual causa un incremento en el gradiente y un soplo más intenso. La intensidad del soplo de MR no cambia en el latido pospremature, porque son relativamente escasos el incremento ulterior en el flujo por la válvula mitral o el cambio en el gradiente entre el ventrículo y la aurícula izquierdos.

CONTEXTO CLÍNICO

Es posible obtener información adicional sobre el origen y la importancia de un soplo cardiaco, de los datos de la anamnesis y otros signos de la exploración física. Las manifestaciones que sugieren enfermedades del aparato cardiovascular, el sistema nervioso o los pulmones, permiten lograr que el diagnóstico diferencial sea más selectivo, al igual que los datos importantes en la presión y las ondas venosas yugulares, los pulsos arteriales, otros ruidos cardiacos, los pulmones, el abdomen, la piel y las extremidades. En muchos casos se han practicado en fechas anteriores pruebas de laboratorio, un ECG, radiografías de tórax o todos estos estudios en conjunto y éstas pueden aportar información útil. Por ejemplo, en el individuo en quien se sospecha endocarditis infecciosa, se puede captar un soplo dentro del contexto de fiebre, escalofríos, anorexia, fatiga, disnea, esplenomegalia, petequias y cultivos de sangre positivos. Un nuevo soplo sistólico en el individuo con hipotensión sistémica notable después de un MI reciente, sugiere rotura del miocardio. A diferencia de ello, un soplo mesosistólico aislado de grado 1 o 2 a nivel del borde esternal izquierdo en un adulto joven, sano, activo y asintomático, muy posiblemente constituya un signo benigno en el cual son innecesarios nuevos métodos de estudio. El contexto

Biblioteca Médica Virtual

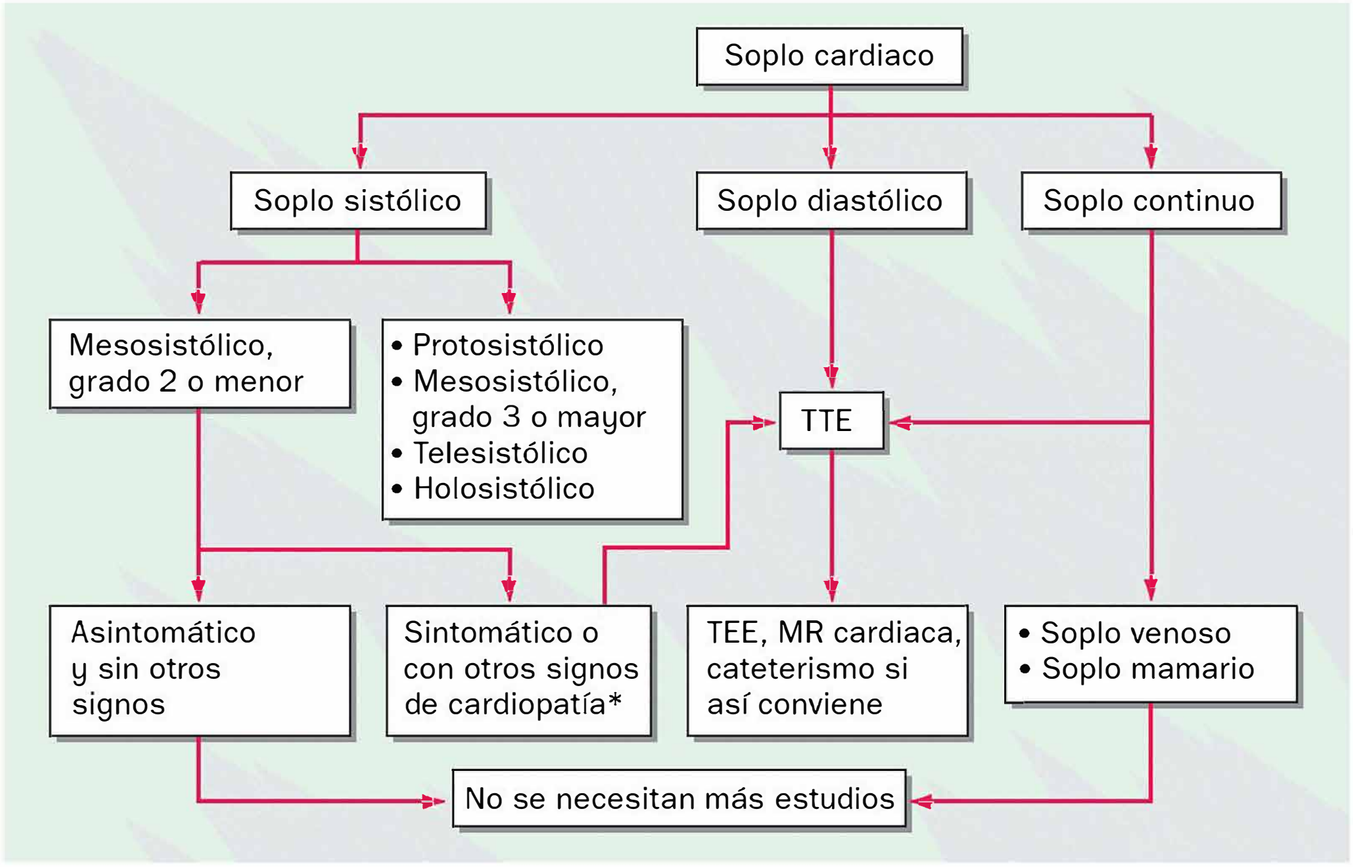


FIGURA 38-9 Estrategia para la valoración de los soplos cardiacos. * Si se obtuvo un electrocardiograma o una radiografía de tórax y se identifican anomalías, conviene realizar ecocardiografía. TTE, ecocardiografía transtorácica; TEE ecocardiografía transesofágica; MR, resonancia magnética. *(Adaptada con autorización de RO Bonow et al.: J Am Coll Cardiol 32:1486, 1998.)*

en el cual se capta el soplo suele dictaminar la necesidad de nuevas investigaciones.

ECOCARDIOGRAFÍA

(Fig. 38-9 y caps. 234 y 236). La ecocardiografía con Doppler de color y espectral es una técnica útil para valorar soplos cardiacos; la información que aporta se puede obtener fácilmente e incluye estructura y función valvulares, tamaño de cavidades, espesor de la pared, función ventricular, presiones estimadas de arteria pulmonar, flujo por un cortocircuito intracardiaco, flujo por venas pulmonar y hepática y flujo a través de la aorta. Es importante destacar que es posible detectar señales Doppler por insuficiencia valvular mínima o leve sin consecuencias clínicas, si las válvulas tricúspide, pulmonar y mitral tienen estructuras normales. Tal vez las señales en cuestión no generen suficiente turbulencia para causar un soplo audible.

La ecocardiografía está indicada para valorar a pacientes con soplos protosistólico, telesistólico u holosistólico e individuos con soplos mesosistólicos de grado 3 o más. Los sujetos con soplos mesosistólicos de grado 1 o 2, pero con otros síntomas o signos de enfermedad cardiovascular, incluidos los trazos ECG o de la radiografía de tórax, también deben ser sometidos a ecocardiografía. La ecocardiografía también está indicada para valorar a cualquier individuo con un soplo diastólico y para pacientes con soplos continuos que no provienen de un soplo venoso ni de un soplo mamario. También hay que pensar en efectuar la ecocardiografía si existe la necesidad clínica de corroborar que la estructura y la función del corazón son normales en sujetos cuyos síntomas y signos probablemente son extracardiacos. La realización de ecocardiografía seriada para vigilar la evolución de sujetos asintomáticos con alguna valvulopatía cardiaca es un elemento central en su valoración longitudinal y aporta datos útiles que quizá tengan trascendencia en las decisiones en cuanto a la fecha de alguna intervención quirúrgica. *No* se recomienda la ecocardiografía sistemática en individuos asintomáticos con un soplo mesosistólico de grado 1 o 2 y que no tiene otros signos de cardiopatías. En lo que se refiere a dicha categoría de pacientes, será mejor pensar en referirlos a un especialista en aparato cardiovascular si hay duda de la importancia del soplo después de la exploración inicial.

No se ha sometido a un análisis riguroso la rentabilidad del uso selectivo de la ecocardiografía mencionada en párrafos anteriores. Para algunos clínicos, los aparatos de ecografía en miniatura, para el corazón o de tipo manual, han sustituido al estetoscopio. Algunos señalamiento corroboran la mayor sensibilidad de tales aparatos para la detección de valvulopatía cardiaca (p. ej., cardiopatía reumática en poblaciones susceptibles), pero la exactitud depende en gran medida del operador, tampoco se han analizado de forma adecuada los mayores costos que ocasiona y no se han valorado los resultados de manera apropiada en la mayor parte de las circunstancias de los pacientes. Se ha propuesto, para mejorar la definición de soplos cardiacos y la enseñanza de la auscultación del corazón bajo la orientación de tutores, el uso de estetoscopios electrónicos o digitales con capacidades de imagen espectral.

OTROS ESTUDIOS DE CORAZÓN

(Cap. 236; fig. 38-9). En unos cuantos pacientes, la valoración clínica y la práctica de TTE no definen de manera adecuada el origen y la importancia de un soplo cardiaco. En esa situación, cabe pensar en la ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) para una valoración más detenida, en particular si hay limitaciones en las ventanas de TTE por el tamaño o la talla corporal, configuración del tórax o trastornos intratorácicos. Con la TEE hay mayor sensibilidad para la detección de muy diversos trastornos estructurales cardiacos. La resonancia magnética cardiaca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) con complemento electrocardiográfico, a pesar de su escasa capacidad de mostrar gráficamente la morfología valvular, aporta información cuantitativa de la función valvular, la intensidad de la estenosis, la fracción y el volumen de reflujo, el flujo por el cortocircuito, el volumen de la cavidad y el calibre de grandes vasos, la función ventricular y el riego del miocardio. La CMR casi eliminó ya la necesidad de cateterismo cardiaco y valoración hemodinámica invasiva cuando existe discrepancia entre los hallazgos clínicos y los ecocardiográficos. La angiografía coronaria invasiva se realiza como procedimiento habitual en adultos antes de una cirugía valvular, sobre todo cuando se sospecha enfermedad arterial coronaria con base en los síntomas, factores de riesgo, edad o una combinación de ellos. El uso de la angiografía coronaria por tomografía computarizada (CCTA, *computed tomography coronary angiography*) para descartar la coronariopatía en pacientes con baja probabilidad de enfermedad previa a la prueba antes de una cirugía valvular tiene cada vez más aceptación.

ENFOQUE INTEGRADO

La identificación precisa de un soplo cardiaco comienza con un enfoque sistemático para realizar la auscultación de dicho órgano. La definición de sus principales atributos, como se revisó previamente, permite al operador elaborar un diagnóstico diferencial preliminar y, a partir de él, refinarlo al integrarle la información obtenida de la anamnesis, hallazgos cardiacos asociados, exploración física general y contexto clínico. Después, en sucesión se valoran la necesidad de nuevos estudios y la urgencia para practicarlos. La correlación de los datos de la auscultación con aquéllos obtenidos por métodos no invasivos permite contar con autoevaluación formativa y la oportunidad de mejorar la capacidad de exploración física. Limitaciones pecuniarias obligan a justificar la práctica de estudios de imagen no invasivos con base en su mayor contribución al diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico. La auscultación cardiaca con el estetoscopio se mantiene como una tradición médica justificada con el tiempo; sus beneficios van más allá de la identificación exacta de los ruidos cardiacos. El aumento selectivo y no la sustitución, por el ultrasonido portátil y las nuevas tecnologías pueden mejorar la exactitud diagnóstica y guiar mejor las decisiones terapéuticas.

LECTURAS ADICIONALES

Edelman ER, Weber BN: Tenuous tether. N Engl J Med 373:2199, 2015.

Fang LC, O'Gara PT: The history and physical examination. An evidence-based approach, in *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 10th ed, DL Mann *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2015, pp 95-113.

Fuster V: The stethoscope's prognosis. Very much alive and very necessary. J Am Coll Cardiol 67:1118, 2016.

Kimura BJ *et al.*: Cardiac limited ultrasound examination techniques to augment the bedside cardiac physical examination. J Ultrasound Med 34:1683, 2015.

Lai LS *et al.*: Computerized automatic diagnosis of innocent and pathologic murmurs in pediatrics: A pilot study. Congen Heart Dis 11:386, 2016.

Nishimura R *et al.*: 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 63:2438, 2014.

Shrestha NR *et al.*: Prevalence of subclinical rheumatic heart disease in Eastern Nepal: A school-based cross-sectional study. JAMA Cardiol 1: 89, 2016.

Stokke TM *et al.*: Brief group training of medical students in focused cardiac ultrasound may improve diagnostic accuracy of physical examination. J Am Soc Echocardiogr 27:1238, 2014.

Biblioteca Médica Virtual

39 Palpitaciones

Joseph Loscalzo

Las palpitaciones son manifestaciones muy comunes en pacientes que acuden al médico y que se definen mejor como "latidos fuertes" o la sensación de "retumbo" o "vibración" en el tórax. Esta sensación puede ser intermitente o prolongada, y ser regular o irregular. La mayoría de las personas interpretan las palpitaciones como una percepción inusual del latido cardiaco y se ponen muy nerviosas cuando notan que se les ha "saltado" o que les "faltó" un latido cardiaco. Las palpitaciones suelen apreciarse cuando el paciente está descansando tranquilamente y los demás estímulos son mínimos; cuando son de índole postural reflejan un proceso estructural en el interior del corazón (p. ej., mixoma auricular) o en un sitio adyacente al mismo (p. ej., masa mediastínica).

Las palpitaciones son desencadenadas por causas cardiacas (43%), psiquiátricas (31%), diversas (10%) y desconocidas (16%), según una serie extensa de casos. Entre las causas cardiovasculares están las extrasístoles auriculares y ventriculares; arritmias supraventriculares y ventriculares; prolapso de la válvula mitral (con o sin arritmias relacionadas); insuficiencia aórtica; mixoma auricular; miocarditis, y embolia pulmonar. Las palpitaciones intermitentes por lo común son causadas por contracciones auriculares o ventriculares prematuras: el latido postextrasistólico se percibe por el paciente en virtud del aumento en la dimensión telediastólica de los ventrículos tras la pausa en el ciclo cardiaco y el incremento en la fuerza de la contracción (potenciación postextrasistólica) de ese latido. Las palpitaciones regulares y prolongadas son causadas por taquicardias supraventriculares y ventriculares regulares. Las palpitaciones irregulares y prolongadas pueden ser causadas por fibrilación auricular. Es importante advertir que casi ninguna de las arritmias se acompaña de palpitaciones. Cuando sí se relacionan ambas, se pide al paciente que "dé golpecitos" imitando el ritmo de las palpitaciones o que se tome el pulso mientras ocurren las mismas. En general, los estados cardiovasculares hiperdinámicos ocasionados por la estimulación catecolaminérgica a causa de ejercicio, estrés o feocromocitoma pueden originar palpitaciones. Las palpitaciones son frecuentes entre los deportistas, sobre todo los de mayor edad que practican deportes de resistencia. Además, el crecimiento del ventrículo que ocurre en la insuficiencia aórtica y el precordio hiperdinámico que la acompaña a menudo originan la sensación de palpitaciones. Otros factores que intensifican la fuerza de la contracción miocárdica, como el tabaquismo, la cafeína, la aminofilina, la atropina, la tiroxina, la cocaína y las anfetaminas, pueden ocasionar palpitaciones.

Las causas psiquiátricas de las palpitaciones incluyen ataque o trastornos de pánico, estados de ansiedad y somatización, solos o combinados. Los pacientes cuyas palpitaciones se deben a causas psiquiátricas refieren más a menudo una mayor duración de la sensación (>15 min) y otros síntomas acompañantes, a diferencia de los enfermos con palpitaciones por otras causas. Entre éstas se incluyen tirotoxicosis, fármacos y drogas (véanse párrafos anteriores) y etanol, contracciones espontáneas del músculo esquelético de la pared torácica, feocromocitoma y mastocitosis sistémica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Palpitaciones

La principal meta en la valoración de los pacientes con palpitaciones consiste en determinar si el síntoma se debe a una arritmia potencialmente letal. Los enfermos con arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) previa o factores de riesgo de esta enfermedad corren un riesgo máximo de presentar arritmias ventriculares **(cap. 241)** como causa de las palpitaciones. Además, la relación de éstas con otros síntomas que sugieren inestabilidad hemodinámica, entre los que se incluyen síncope o mareo, apoyan este diagnóstico. Las palpitaciones causadas por taquiarritmias prolongadas en pacientes con CAD pueden acompañarse de angina de pecho o disnea. En caso de disfunción ventricular (sistólica o diastólica), estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica o estenosis mitral, con o sin CAD, las palpitaciones se acompañan de disnea por un incremento de la presión de la aurícula izquierda y la presión venosa pulmonar.

Los aspectos clave de la exploración física útiles para confirmar o refutar la presentación de una arritmia como causa de las palpitaciones y sus consecuencias hemodinámicas adversas son la determinación de los signos vitales, la valoración de la presión venosa yugular y el pulso y la auscultación del tórax y el precordio. Se puede utilizar un electrocardiograma en reposo para documentar la arritmia. Si se sabe que el esfuerzo desencadena este signo y las palpitaciones que la acompañan, se utiliza la electrocardiografía para establecer el diagnóstico. Si la arritmia es lo bastante infrecuente, tienen que usarse otros métodos, como la monitorización electrocardiográfica continua (Holter); vigilancia telefónica, en la que el paciente puede transmitir un trazo electrocardiográfico durante un episodio percibido; registros de ciclo (externo o implantable), que captura el episodio electrocardiográfico para su revisión ulterior, y la telemetría cardiaca ambulatoria móvil. Los datos sugieren que la vigilancia Holter tiene escasa utilidad clínica, mientras que los dispositivos de registro electrocardiográfico implantables y la telemetría cardiaca ambulatoria móvil son seguras y tal vez más rentables en la valoración de sujetos con palpitaciones recurrentes poco frecuentes sin explicación.

La mayoría de los individuos con palpitaciones no presenta arritmias graves ni cardiopatía estructural subyacente. Si ocasionan mucha molestia al paciente, las extrasístoles auriculares o ventriculares benignas ocasionales a menudo pueden tratarse con β bloqueadores. Las palpitaciones desencadenadas por alcohol, tabaco o drogas ilícitas deben tratarse con abstinencia, en tanto que las causadas por fármacos se controlan considerando las diferentes modalidades de tratamiento cuando sea posible e idóneo. Las causas psiquiátricas de las palpitaciones pueden mejorar con psicoterapia cognitiva o con farmacoterapia. El médico debe advertir que las palpitaciones son en el menor de los casos molestas y, en ocasiones, asustan al paciente. Una vez que se han descartado causas graves de este síntoma se debe tranquilizar al enfermo y confirmarle que las palpitaciones no afectarán de manera adversa su pronóstico.

LECTURAS ADICIONALES

Crossland S, Berkin L: Problem based review: The patient with palpitations. Acute Med 11:169, 2012.

Jamshed N, Dubin J, Eldagah Z: Emergency management of palpitations in the elderly: Epidemiology, diagnostic approaches, and therapeutic options. Clin Geriatr Med 29:205, 2013.

Sedaghat-Yazdi F, Koenig PR: The teenager with palpitations. Pediatr Clin North Am 61:63, 2014.

Weber BE, Kapoor WN: Evaluation and outcomes of patients with palpitations. Am J Med 100:138, 1996.

Sección 6 Alteraciones de la función gastrointestinal

40 Disfagia

Ikuo Hirano,
Peter J. Kahrilas

La disfagia (dificultad para deglutir) se refiere a los problemas del tránsito de alimentos o líquidos de la boca a la hipofaringe o a través del esófago. La disfagia grave puede comprometer la nutrición, ocasionar broncoaspiración y reducir la calidad de vida. Otros términos relacionados con la disfunción son los siguientes. La *afagia* (incapacidad para deglutir) indica obstrucción esofágica completa, más a menudo la identificada en situaciones agudas con retención del bolo alimenticio o cuerpos extraños. La *odinofagia* se refiere a la deglución dolorosa, que es casi siempre consecuencia de ulceración de la mucosa en el interior de la orofaringe o el esófago. Con más frecuencia se acompaña de disfagia, pero no lo contrario. El *globo faríngeo* es una sensación de cuerpo extraño percibida en el cuello que no interfiere con la deglución; en ocasiones se alivia con ésta. La *disfagia de*

Biblioteca Médica Virtual

transferencia produce muchas veces regurgitación nasal y broncoaspiración pulmonar durante la deglución y es característica de la disfagia orofaríngea. La *fagofobia* (temor a deglutir) y el *rechazo a deglutir* pueden ser trastornos psicógenos o relacionados con ansiedad anticipatoria en relación con obstrucción por el bolo alimentario, con odinofagia o broncoaspiración.

FISIOLOGÍA DE LA DEGLUCIÓN

La deglución inicia con una fase voluntaria (oral) que incluye la preparación durante la cual los alimentos se mastican y mezclan con saliva. El proceso continúa con una fase de transferencia en la cual la lengua desplaza el bolo hacia la faringe. Éste entra en la hipofaringe y activa una respuesta de deglución faríngea, que tiene la mediación del sistema nervioso central e incluye diversas acciones complejas, cuyo resultado neto es la propulsión del alimento por la faringe hacia el esófago, al tiempo que se impide su entrada a las vías respiratorias. Para ello, la laringe se eleva y desplaza hacia delante, lo cual facilita la abertura del esfínter esofágico superior (UES, *upper esophageal sphincter*). La pulsión de la lengua impele el bolo alimenticio a través del UES, seguido por contracción peristáltica que elimina los residuos de la faringe y los desplaza hacia el esófago. El esfínter esofágico inferior (LES, *lower esophageal sphincter*) se relaja a medida que el alimento ingresa en el esófago y permanece relajado hasta que la contracción peristáltica lleva el bolo alimenticio al interior del estómago. Se activan contracciones peristálticas en respuesta a la deglución, conocidas como *peristalsis primaria*, que incluyen la inhibición secuencial seguida de contracción de la musculatura a lo largo del esófago. La inhibición que precede a las contracciones peristálticas se denomina *inhibición de la deglución*. La distensión local del esófago en cualquier parte de su trayecto, que puede ocurrir con el reflujo gastroesofágico, activa la *peristalsis secundaria* que inicia en el punto de distensión y avanza en sentido distal. Las contracciones esofágicas terciarias no son peristálticas, sino contracciones esofágicas desordenadas que pueden ocurrir en forma espontánea durante la observación fluoroscópica.

La musculatura de la cavidad bucal, faringe, UES y esófago cervical se integra con músculo estriado y recibe inervación directa de las neuronas motoras inferiores transportadas por los pares craneales **(fig. 40-1)**. Los músculos de la cavidad bucal reciben inervación de los pares craneales V y VII (trigémino y facial, respectivamente); el XII par craneal (hipogloso) inerva a la lengua. Los músculos faríngeos reciben inervación de los pares craneales IX (glosofaríngeo) y X (vago).

En términos fisiológicos, el UES consiste en el músculo cricofaríngeo, el constrictor faríngeo inferior adyacente y la porción proximal del esófago cervical. La inervación del UES se deriva del nervio vago, en tanto que la de la musculatura que actúa sobre el UES para facilitar su abertura durante la deglución procede de los pares craneales V, VII y XII. El UES permanece cerrado en reposo gracias a sus propiedades elásticas inherentes y a la contracción del músculo cricofaríngeo, bajo mediación neurógena. La abertura del UES durante la deglución comprende la interrupción de la excitación vagal al músculo cricofaríngeo y la contracción simultánea de los músculos suprahioideo y geniohioideo que abren el UES en combinación con el desplazamiento hacia arriba y adelante de la laringe.

El aparato neuromuscular para la peristalsis es diferente en las regiones proximal y distal del esófago. El esófago cervical, al igual que la musculatura faríngea, se conforma con músculo estriado y recibe inervación directa de neuronas motoras inferiores del nervio vago. La peristalsis en el esófago proximal se controla por activación secuencial de las neuronas motoras vagales en el núcleo ambiguo. Por el contrario, la porción distal del esófago y el LES se integran con músculo liso y se hallan bajo control de neuronas excitadoras e inhibidoras en el plexo mientérico esofágico. Las neuronas preganglionares del bulbo raquídeo provenientes del núcleo motor dorsal del nervio vago activan la peristalsis a través de estas neuronas ganglionares durante la peristalsis primaria. Los neurotransmisores de las neuronas ganglionares excitadoras son la acetilcolina y la sustancia P; los neurotransmisores de las neuronas inhibidoras son el péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico. La peristalsis se origina en la activación de las neuronas inhibidoras seguida por la actividad de las neuronas ganglionares excitadoras con predominio progresivo de las neuronas inhibidoras en sentido distal. De la misma forma, la relajación del LES ocurre con el inicio de la inhibición de la deglución y persiste hasta la conclusión de la secuencia peristáltica. En reposo, el LES se contrae por estimulación ganglionar excitadora y por el tono miógeno intrínseco, una propiedad que lo diferencia del esófago adyacente. La función del LES se complementa con los músculos circundantes del pilar derecho del diafragma, que actúa como esfínter externo durante la inspiración, tos o esfuerzo abdominal.

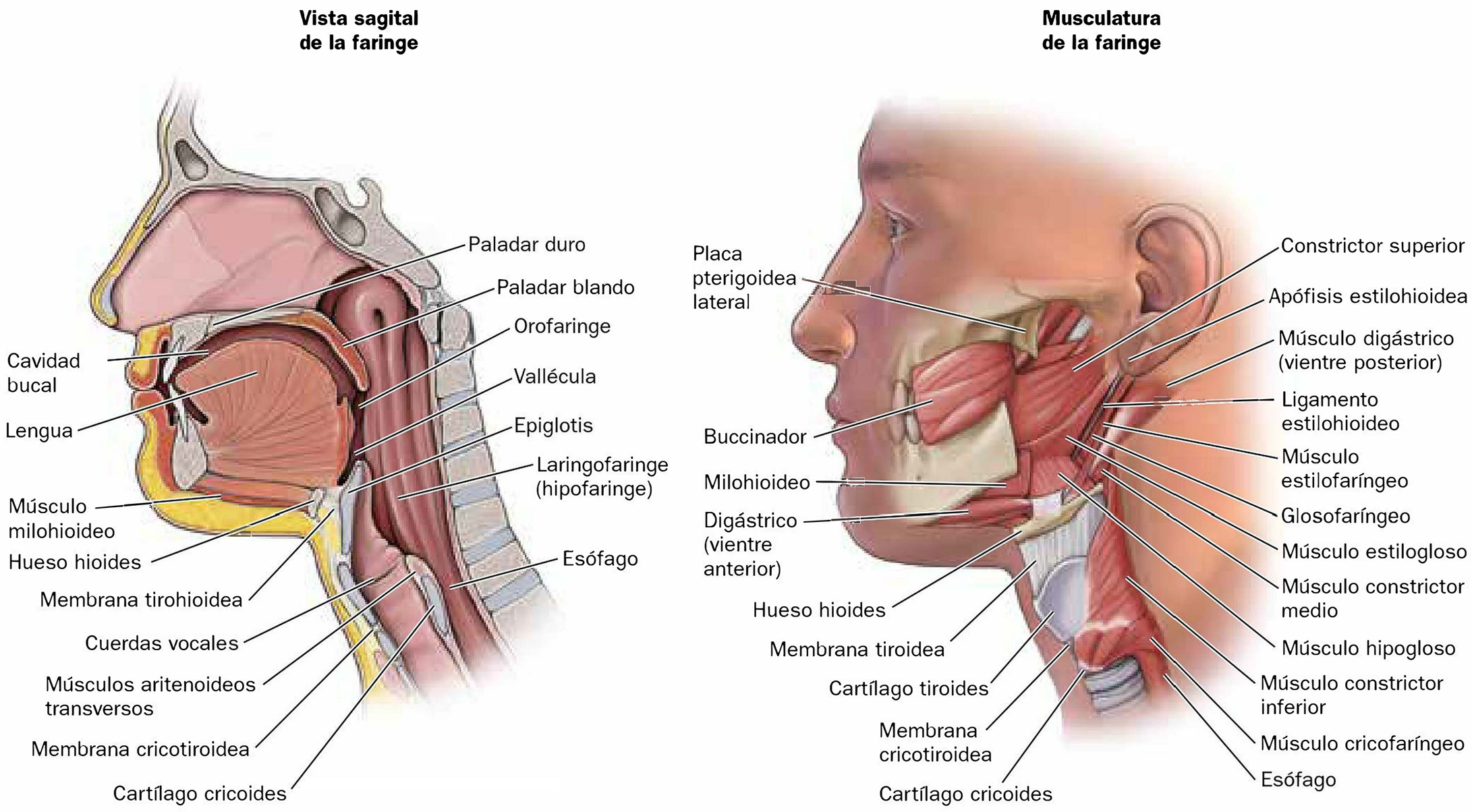


FIGURA 40-1 Vista sagital y diagramática de la musculatura que participa en la deglución orofaríngea. Obsérvense el predominio de la lengua en la proyección sagital y la estrecha relación entre la entrada a la laringe (vía respiratoria) y el esófago. En la configuración en reposo ilustrada está cerrado el infundíbulo esofágico. Esto se modifica de manera transitoria porque el infundíbulo esofágico se halla abierto y el infundíbulo laríngeo cerrado durante la deglución. *(Adaptada de PJ Kahrilas, in DW Gelfand and JE Richter [eds]: Dysphagia: Diagnosis and Treatment. New York: Igaku Shoin Medical Publishers, 1989, pp. 11-28.)*

Biblioteca Médica Virtual

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFAGIA

La disfagia puede subclasificarse por su ubicación y las circunstancias en que ocurre. En el primer caso, se aplican diferentes consideraciones a la disfagia bucal, faríngea o esofágica. El transporte normal del bolo ingerido depende de la consistencia y el tamaño del bolo, el calibre de la luz, la integridad de las contracciones peristálticas y la inhibición de la deglución del UES y el LES. La disfagia que produce un bolo de gran tamaño o una luz estrecha se conoce como *disfagia estructural*, en tanto que la disfagia por anomalías de la peristalsis o alteración de la relajación del esfínter después de la deglución se denomina *disfagia de propulsión* o *motora*. En el paciente con disfagia se pueden observar ambos mecanismos. La esclerodermia se manifiesta a menudo con ausencia de peristalsis y debilitamiento del LES, lo que predispone a los pacientes a las estenosis pépticas. De igual modo, la radioterapia para cáncer de cabeza y cuello puede causar déficits funcionales durante la deglución orofaríngea atribuibles al tumor y también estenosis de la porción cervical del esófago. Debe señalarse que, además del tránsito del bolo, los síntomas de disfagia dependen de la inervación sensitiva intacta y la percepción del sistema nervioso central.

Disfagia bucal y faríngea (orofaríngea) La disfagia durante la fase oral se relaciona con mala formación y control del bolo, de tal forma que los alimentos se retienen de manera prolongada en el interior de la cavidad bucal y pueden escurrir de la boca. La sialorrea y la dificultad para iniciar la deglución son otros signos característicos. El control inadecuado del bolo alimenticio también puede producir escurrimiento prematuro de alimentos hacia la hipofaringe, con broncoaspiración resultante hacia la tráquea o regurgitación hacia el interior de la cavidad nasal. La disfagia de fase faríngea se acompaña de retención de alimentos en la faringe por mala propulsión de la lengua o la faringe, o bien por obstrucción del UES. Con la disfagia orofaríngea pueden aparecer signos y síntomas de disfonía concomitante o disfunción de los pares craneales.

En la disfagia orofaríngea son posibles causas neurológicas, musculares, estructurales, yatrógenas, infecciosas y metabólicas. Las más comunes son las yatrógenas, neurológicas y estructurales. Las causas yatrógenas incluyen cirugía y radiación, muchas veces en casos de cáncer de cabeza y cuello. La disfagia neurógena secundaria a accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica es la principal causa de morbilidad relacionada con broncoaspiración y desnutrición. Los núcleos del bulbo raquídeo inervan directamente la orofaringe. La lateralización de la disfagia faríngea implica lesión de una estructura faríngea o una enfermedad neurológica que afecta de manera selectiva el núcleo ipsolateral del tronco del encéfalo o un par craneal. Los adelantos de los estudios de imagen funcional del encéfalo han dilucidado la participación importante de la corteza cerebral en la función de la deglución y la disfagia. La asimetría en la representación cortical de la faringe proporciona una explicación de la disfagia consecutiva a accidentes cerebrovasculares corticales unilaterales.

Las lesiones estructurales orofaríngeas que causan disfagia incluyen divertículo de Zenker, barra cricofaríngea y neoplasias. Por lo general, el divertículo de Zenker se encuentra en ancianos. Además de la disfagia, los pacientes pueden experimentar regurgitación de restos de alimentos, broncoaspiración y halitosis. La patogenia se relaciona con estenosis del músculo cricofaríngeo, que reduce la abertura del UES y eleva la presión de la hipofaringe durante la deglución, con el desarrollo de un divertículo por pulsión inmediatamente por arriba del músculo cricofaríngeo, en una región de debilidad potencial conocida como dehiscencia de Killian. La barra cricofaríngea aparece como una indentación prominente por detrás del tercio inferior del cartílago cricoides y se relaciona con el divertículo de Zenker, que consiste en una distensibilidad limitada del músculo cricofaríngeo, lo que puede llevar a la formación de un divertículo de Zenker. Sin embargo, la barra cricofaríngea es un dato radiográfico común y la mayoría de los pacientes con barras cricofaríngeas transitorias cursa asintomática, por lo que es importante descartar otras causas de disfagia antes del tratamiento. Además, las barras cricofaríngeas pueden deberse a otras enfermedades neuromusculares que afectan la abertura del esfínter esofágico superior.

Como la fase faríngea de la deglución ocurre en <1 s, es necesaria una fluoroscopia en secuencia rápida para valorar posibles anomalías funcionales. Para la exploración fluoroscópica adecuada es indispensable que el paciente esté consciente y coopere. El estudio incorpora registros de las secuencias de deglución durante la ingestión de alimentos y líquidos de consistencias variables. Se explora la faringe para detectar retención del bolo alimenticio, regurgitación hacia la nariz o broncoaspiración hacia la tráquea. Se analizan la sincronización y la integridad de la contracción faríngea y la abertura del UES con la deglución para valorar el riesgo de broncoaspiración y el posible tratamiento para la deglución. Las anomalías estructurales de la orofaringe, en especial aquellas que exigen biopsia, también deben valorarse por laringoscopia directa.

Disfagia esofágica El esófago del adulto mide 18-26 cm de longitud y se divide en términos anatómicos en esófago cervical, que se extiende de la unión faringoesofágica a la escotadura supraesternal, y esófago torácico, que es la continuación hasta el hiato diafragmático. Cuando se distiende, la luz esofágica tiene dimensiones internas de casi 2 cm en el plano anteroposterior y 3 cm en el lateral. La disfagia a alimentos sólidos se vuelve frecuente cuando la luz se estrecha a <13 mm, pero también es posible con diámetros más grandes en el caso de alimentos mal masticados o disfunción motora. Es más probable que las lesiones circunferenciales causen disfagia que las lesiones que afectan sólo de manera parcial la circunferencia de la pared esofágica. Las causas estructurales más frecuentes de disfagia son anillos de Schatzki, esofagitis eosinofílica y estenosis pépticas. La disfagia también ocurre en casos de enfermedad por reflujo gastroesofágico sin estenosis, quizá porque se alteran la sensibilidad esofágica, su distensibilidad o su función motora.

Los trastornos de la propulsión que producen disfagia esofágica por anomalías de la peristalsis o inhibición de la deglución (o ambas) pueden afectar al esófago cervical o torácico. Como las enfermedades del músculo estriado afectan casi siempre la orofaringe y el esófago cervical, las manifestaciones clínicas suelen predominar para la disfagia orofaríngea. Las enfermedades que lesionan al músculo liso afectan el esófago torácico y el LES. Manifestaciones predominantes de esto, la ausencia de peristalsis, son la ausencia completa de contracción inducida por la deglución o la falta de peristalsis y contracciones desordenadas. La falta de peristalsis y relajación del LES durante la deglución son características que definen a la acalasia. En el espasmo difuso del esófago (DES, *diffuse esophageal spasm*), la función del LES es normal y la alteración de la motilidad se restringe al cuerpo del esófago. La ausencia de contractilidad en combinación con debilidad grave del LES es un patrón específico que se identifica a menudo en pacientes con esclerodermia.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Disfagia

En la **figura 40-2** se muestra un algoritmo para el estudio del paciente con disfagia.

ANAMNESIS

Los antecedentes del paciente son de extrema utilidad para establecer un diagnóstico preliminar o al menos restringir de manera sustancial el diagnóstico diferencial en la mayoría de los pacientes. Los elementos fundamentales de la anamnesis son la ubicación de la disfagia, las circunstancias en las cuales se experimenta la disfagia, otros síntomas relacionados con disfagia y su progresión. La disfagia localizada en la escotadura suprasternal puede indicar causas orofaríngeas o esofágicas, ya que la disfagia distal se refiere en casi 30% de los casos. La disfagia situada en el tórax tiene origen esofágico. La regurgitación nasal y la broncoaspiración traqueobronquial que se manifiestan con la tos durante la deglución son signos distintivos de la disfagia orofaríngea. La tos intensa con la deglución puede ser un síntoma de fístula traqueoesofágica. La disfonía puede ser otro indicio diagnóstico importante. Cuando la disfonía precede a la disfagia, la lesión primaria es casi siempre laríngea; la disfonía posterior a la aparición de la disfagia puede ser efecto de la afectación del nervio laríngeo recurrente por una neoplasia maligna. El tipo de alimento que causa disfagia es un aspecto crucial. La disfagia intermitente que surge sólo con alimentos sólidos implica disfagia estructural, en tanto que la disfagia constante a líquidos y sólidos sugiere con solidez una alteración motora. Es preciso señalar acerca de este patrón que, pese a existir anomalías motoras, los pacientes con esclerodermia padecen por lo general disfagia leve sólo para sólidos y, de manera un tanto paradójica, que los individuos con disfagia orofaríngea tienen con frecuencia mayor dificultad para deglutir líquidos que sólidos. La disfagia progresiva durante semanas a meses suscita la preocupación de una neoplasia. La disfagia episódica a sólidos que no cambia con el paso de los años indica una enfermedad benigna, como anillo de Schatzki o esofagitis eosinofílica. La retención de alimentos con incapacidad prolongada para deglutir un bolo ingerido, incluso con el consumo de líquidos, es una manifestación típica de la disfagia estructural. El dolor torácico acompaña muchas veces a la

Biblioteca Médica Virtual

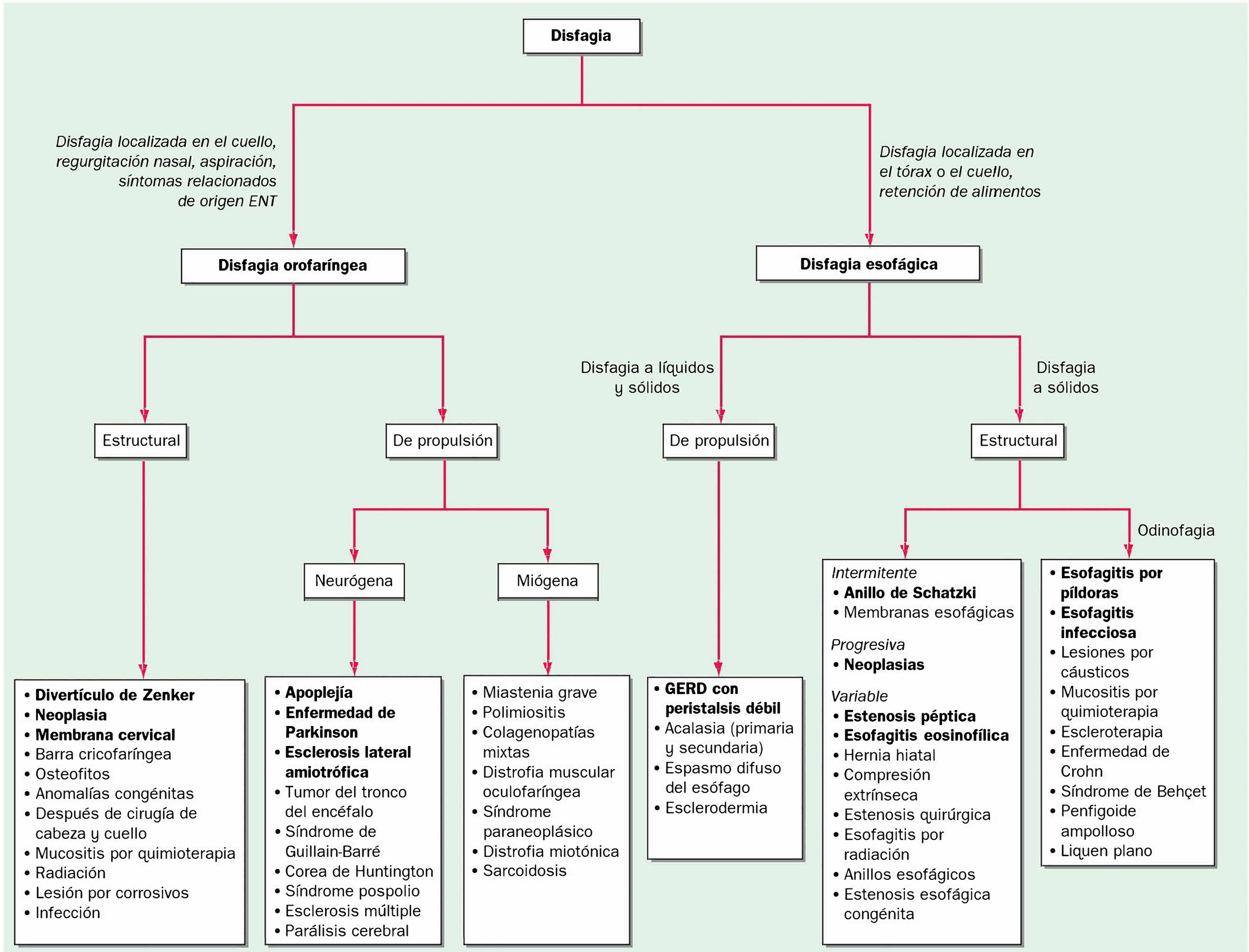


FIGURA 40-2 Estudio del paciente con disfagia. Las causas resaltadas en **negritas** son las más frecuentes. ENT, oídos, nariz y faringe; GERD, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

disfagia, ya sea que la causa sean trastornos motores, anomalías estructurales o enfermedad por reflujo. Los antecedentes de pirosis por periodos prolongados antes de la aparición de la disfagia sugieren estenosis péptica y, con poca frecuencia, adenocarcinoma esofágico. El antecedente de intubación nasogástrica prolongada, cirugía esofágica o de cabeza y cuello, ingestión de cáusticos, fármacos o píldoras, radiación o quimioterapia previas o relación con enfermedades mucocutáneas puede ayudar a aislar la causa de la disfagia. Cuando se acompaña de odinofagia, que suele indicar ulceración, debe sospecharse esofagitis infecciosa o inducida por píldoras. En pacientes con sida u otros estados de inmunodepresión debe considerarse esofagitis por infecciones oportunistas, como *Candida*, virus del herpes simple o citomegalovirus, o bien tumores como el sarcoma de Kaposi y el linfoma. Un sólido antecedente de atopia incrementa la posibilidad de esofagitis eosinofílica, sobre todo en pacientes masculinos caucásicos jóvenes.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Ésta es importante en la valoración de la disfagia oral y faríngea porque la disfagia es casi siempre la única manifestación de un proceso patológico más global. Deben buscarse signos de parálisis vulvar o pseudobulbar, incluidas disartria, disfonía, ptosis, atrofia de la lengua e hiperactividad de la mandíbula, además de evidencia de enfermedad neuromuscular generalizada. El cuello debe explorarse en busca de tiromegalia. La exploración cuidadosa de la boca y la faringe puede descubrir lesiones que interfieren con el paso de los alimentos. La pérdida de piezas dentales puede modificar la masticación y exacerbar una causa existente de disfagia. La exploración física es de menor utilidad en la valoración de la disfagia esofágica, ya que las enfermedades más relevantes se restringen al esófago. Una excepción notable son las enfermedades cutáneas. Los cambios en la piel pueden sugerir el diagnóstico de esclerodermia o enfermedades mucocutáneas, como penfigoide, liquen plano y epidermólisis ampollosa, las cuales pueden afectar al esófago.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Aunque la mayor parte de los casos de disfagia se atribuye a enfermedades benignas, la disfagia también puede ser un signo cardinal de diversas neoplasias malignas y por tanto se convierte en un síntoma importante que debe valorarse. El cáncer puede producir disfagia por obstrucción intraluminal (cáncer esofágico o de la porción proximal del estómago, metástasis), compresión extrínseca (linfoma, cáncer pulmonar) o síndromes paraneoplásicos. Incluso cuando no exista una neoplasia a la que se atribuya la disfagia, ésta es a menudo manifestación de enfermedades susceptibles de identificación y tratamiento; esto hace que la valoración sea beneficiosa para el paciente y gratificante para el médico. El algoritmo diagnóstico específico depende de los detalles de la anamnesis (fig. 40-2). Si se sospecha disfagia bucal o faríngea, el estudio fluoroscópico, en particular si lo realiza un terapeuta de la deglución, es el procedimiento preferido. También es importante la valoración otorrinolaringológica y neurológica, que depende de las circunstancias. Ante la sospecha de disfagia esofágica, la endoscopia del tubo digestivo superior es la prueba de mayor utilidad. La endoscopia permite visualizar mejor las lesiones de la mucosa que la radiografía con trago de bario y también obtener biopsias de la mucosa. Las anomalías

Biblioteca Médica Virtual

endoscópicas o histológicas son evidentes en las causas principales de disfagia esofágica: anillo de Schatzki, enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis eosinofílica. Además, las intervenciones terapéuticas con dilatación esofágica pueden realizarse como parte del procedimiento si esto se considera necesario. El surgimiento de la esofagitis eosinofílica como principal causa de la disfagia en niños y adultos ha llevado a la recomendación de realizar biopsias de mucosa esofágica de manera sistemática en la valoración de la disfagia inexplicada, incluso si no se identifican lesiones esofágicas durante la endoscopia. Para la sospecha de alteraciones de la motilidad esofágica, la endoscopia es aún el método de valoración inicial apropiado, ya que muchas enfermedades neoplásicas e inflamatorias pueden producir de manera secundaria patrones de acalasia o espasmo esofágico. La manometría esofágica se efectúa si la disfagia no se explica de manera adecuada mediante la endoscopia o para confirmar el diagnóstico de un trastorno motor esofágico sospechado. Las radiografías con trago de bario pueden proporcionar información auxiliar útil en las estenosis esofágicas sutiles o complejas, antecedentes de cirugía esofágica, divertículos esofágicos o hernia paraesofágica. En casos específicos, la tomografía computarizada (CT) y la ecografía endoscópica pueden ser de utilidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la disfagia depende de la ubicación y la causa específica. La disfagia orofaríngea más a menudo es efecto de déficits funcionales por trastornos neurológicos. En tales casos, el tratamiento se dirige a utilizar posturas o maniobras diseñadas para reducir los residuos faríngeos e incrementar la protección de las vías respiratorias, bajo las indicaciones de un terapeuta capacitado en la deglución. El riesgo de broncoaspiración puede reducirse al modificar la consistencia de los alimentos y líquidos ingeridos. Por lo general, aunque no siempre, la disfagia por accidente cerebrovascular mejora de manera espontánea en las primeras semanas después del episodio. En los casos más graves y persistentes puede necesitarse gastrostomía y alimentación entérica. Algunos pacientes con miastenia grave **(cap. 440)** y polimiositis **(cap. 358)** responden al tratamiento médico de la enfermedad neuromuscular primaria. La intervención quirúrgica con miotomía cricofaríngea no tiene casi nunca utilidad, con la excepción de trastornos específicos como la barra cricofaríngea idiopática, el divertículo de Zenker y la distrofia muscular oculofaríngea. Los trastornos neurológicos crónicos, como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica, pueden manifestarse con disfagia orofaríngea grave. Puede considerarse la alimentación con sonda nasogástrica o sonda de gastrostomía colocada por acceso endoscópico para el apoyo nutricional; sin embargo, estas maniobras no protegen contra la aspiración de secreciones salivales o el contenido gástrico del reflujo.

El tratamiento de la disfagia esofágica se revisa con detalle en el **capítulo 316**. La mayor parte de los casos de disfagia esofágica puede tratarse de manera eficaz por medio de dilatación esofágica con sondas dilatadoras o globos de dilatación. Con frecuencia, el cáncer y la acalasia se tratan por medios quirúrgicos, aunque se encuentran disponibles técnicas endoscópicas con fines paliativos y como tratamiento primario, respectivamente. Las causas infecciosas responden a los tratamientos antibióticos o al tratamiento del estado de inmunodepresión subyacente. Por último, la esofagitis eosinofílica ha surgido como una causa importante de disfagia susceptible de tratamiento si se eliminan los alergenos alimentarios o con la administración de glucocorticoides de acción tópica administrados por deglución.

LECTURAS ADICIONALES

COOK IJ: Oropharyngeal dysphagia. Gastroenterol Clin North Am 38:411, 2009.

HIRANO I: Esophagus: Anatomy and structural anomalies, in *Yamada Atlas of Gastroenterology*, 6th ed. Wiley-Blackwell Publishing Co. 2016, pp 42–59.

KAHRILAS PJ *et al.*: The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil 27:160, 2015.

PANDOLFINO JP, KAHRILAS PJ: Esophageal neuromuscular function and motility disorders, in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th ed, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). Philadelphia, Elsevier, 2016, pp 701–732.

SHAKER R *et al.* (eds): *Principles of Deglutition: A Multidisciplinary Text for Swallowing and Its Disorders*. New York, Springer, 2013.

41 Náusea, vómito y dispepsia

William L. Hasler

La *náusea* es la sensación subjetiva de la necesidad de vomitar. El *vómito* es la expulsión del contenido gastrointestinal por vía bucal por contracciones del intestino y de la musculatura de la pared toracoabdominal; es diferente a la *regurgitación*, el paso sin esfuerzo del contenido gástrico hacia la boca. La *rumiación* es la regurgitación repetida de residuos alimentarios, que pueden ser masticados nuevamente y deglutidos. A diferencia del vómito, estos fenómenos muestran un control voluntario. El término *dispepsia* abarca una amplia variedad de síntomas entre los que se incluyen náusea, vómito, pirosis, regurgitación y dispepsia (presencia de síntomas que parecen originarse en la región gastroduodenal). Algunos individuos con dispepsia reportan sensación de plenitud posprandial, saciedad temprana (incapacidad para consumir una comida por completo por sensación prematura de plenitud), distensión, eructos y anorexia. Otros señalan sensación urente de predominio epigástrico o dolor.

NÁUSEA Y VÓMITO

MECANISMOS

El vómito se encuentra coordinado por el tronco del encéfalo y se lleva a cabo por respuestas en el intestino, faringe y musculatura somática. Se comprenden mal los mecanismos subyacentes de la náusea, pero tal vez involucran a la corteza cerebral, ya que la náusea requiere percepción consciente. Esto se apoya por estudios de imágenes funcionales del encéfalo que muestran activación de una amplia gama de regiones de la corteza cerebral durante la náusea.

Coordinación del vómito Los núcleos de tronco del encéfalo, lo que incluye el núcleo del haz solitario, núcleos frénico y vagal dorsal, núcleos del bulbo raquídeo que regulan la respiración y los núcleos que controlan los movimientos faríngeos, faciales y linguales son las estructuras que coordinan el inicio del vómito. En esta coordinación participan las vías de la neurocinina NK, la serotonina 5-HT3 y vasopresina.

Los músculos somáticos y viscerales responden de manera estereotipada durante el vómito. Se contraen los músculos respiratorios de la pared torácica y abdominal, con incremento de las presiones intratorácicas e intraabdominales, con lo que se evacua el estómago. El cardias gástrico se hernia por arriba del diafragma y la laringe, se desplaza en sentido craneal para impulsar el vómito. Las contracciones intestinales migratorias distales suelen regularse por un fenómeno eléctrico, las ondas lentas, con ciclos de 3/min en el estómago y 11/min en el duodeno. Durante el vómito, las ondas lentas se ven suprimidas y son sustituidas por incrementos súbitos que se propagan y que desencadenan contracciones retrógradas que favorecen la expulsión del contenido intestinal.

Activadores del vómito El acto de estimular el vómito actúa en varios sitios. El vómito desencadena sensaciones molestas a través de pensamientos u olores que se originan en el encéfalo, mientras que los pares craneales median el vómito después de la activación del reflejo nauseoso. La cinetosis y los trastornos del oído interno actúan en el sistema laberíntico. Los irritantes gástricos y fármacos citotóxicos como el cisplatino estimulan los nervios aferentes gastroduodenales. Los nervios aferentes no gástricos se activan por obstrucción intestinal y colónica y por isquemia mesentérica. En el área postrema el bulbo raquídeo responde a estímulos transmitidos a través de la sangre (fármacos emetógenos, toxinas bacterianas, uremia, hipoxia, cetoacidosis) y se denomina *zona desencadenante quimiorreceptora*.

Los neurotransmisores que median el vómito son selectivos para diferentes sitios. Los trastornos laberínticos estimulan los receptores vestibulares muscarínicos M_1 y los receptores histaminérgicos H_1. Los estímulos aferentes vagales activan los receptores de serotonina 5-HT_3. El área postrema utiliza los nervios al actuar en los subtipos 5-HT_3, M_1, H_1 y dopaminérgicos D_2. El receptor NK_1 central media la náuseas y el vómito. La vía CB de los canabinoides puede participar en la corteza cerebral. El tratamiento farmacológico óptimo del vómito requiere la comprensión de estas vías.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La náusea y vómito son causados por enfermedades en el interior y en el exterior del intestino y también por fármacos y toxinas circulantes **(cuadro**

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 41-1 Causas de náusea y vómito

INTRAPERITONEAL	EXTRAPERITONEAL	FÁRMACOS/TRASTORNOS METABÓLICOS
Trastornos obstructivos	Enfermedades cardiopulmonares	Fármacos
Obstrucción pilórica	Miocardiopatía	Antineoplásicos
Obstrucción de intestino delgado	Infarto miocárdico	Antibióticos
Obstrucción colónica	Enfermedades laberínticas	Antiarrítmicos cardiacos
Síndrome de arteria mesentérica superior	Cinetosis	Digoxina
Infecciones entéricas	Laberintitis	Hipoglucemiantes orales
Virales	Cáncer	Anticonceptivos orales
Bacterias	Trastornos intracerebrales	Antidepresivos
Enfermedades inflamatorias	Cáncer	Piernas inquietas/tratamiento de Parkinson
Colecistitis	Hemorragia	Acciones para dejar de fumar
Pancreatitis	Abscesos	Enfermedades endocrinas/metabólicas
Apendicitis	Hidrocefalia	Embarazo
Hepatitis	Enfermedades psiquiátricas	Uremia
Alteración de la función sensitivomotora	Anorexia y bulimia	Cetoacidosis
Gastroparesia	Depresión	Enfermedad tiroidea y paratiroidea
Pseudoobstrucción intestinal	Vómito posoperatorio	Insuficiencia suprarrenal
Reflujo gastroesofágico		Toxinas
Náusea crónica idiopática		Insuficiencia hepática
Vómito funcional		Etanol
Síndrome de vómito cíclico		
Síndrome de hiperemesis por canabinoides		
Síndrome de rumiación		
Cólico biliar		
Radiación abdominal		

41-1). Las causas inexplicables de náuseas y vómitos crónicos son relativamente raras y se les señala en 2-3% de la población.

Trastornos intraperitoneales La obstrucción visceral y la inflamación de las vísceras sólidas y huecas puede desencadenar vómito. La obstrucción gástrica es consecuencia de úlceras y cáncer, mientras que la obstrucción del intestino delgado y colon ocurre por adherencias, tumores benignos o malignos, vólvulo, intususcepción por enfermedades inflamatorias como enfermedad de Crohn. El síndrome de la arteria mesentérica superior, que ocurre después de la pérdida de peso con el reposo prolongado en cama aparece cuando el duodeno sufre compresión por la arteria mesentérica superior suprayacente. La irradiación abdominal afecta la función motora intestinal que induce estenosis. El cólico biliar causa náusea al actuar sobre nervios aferentes locales. El vómito con pancreatitis, colecistitis y apendicitis se debe a irritación visceral e inducción de íleo. Las infecciones entéricas, virus como el Norovirus o rotavirus por bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus* a menudo causan vómito en especial en niños. Las infecciones oportunistas como el citomegalovirus o el virus del herpes simple inducen vómito en individuos con inmunodepresión.

La disfunción intestinal sensitivomotora a menudo causa náusea y vómito. La *gastroparesia* se manifiesta con síntomas de retención gástrica con evidencia de vaciamiento gástrico tardío y ocurre después de vagotomía o en casos de carcinoma pancreático, insuficiencia vascular mesentérica o enfermedades orgánicas como la diabetes, esclerodermia y amiloidosis. La gastroparesia idiopática es la causa más común. Ocurre en ausencia de enfermedad sistémica y puede aparecer después de enfermedades virales en ~15-20% de los casos, lo que sugiere un desencadenante infeccioso. La *pseudoobstrucción intestinal* se caracteriza por alteración de la actividad motora intestinal colónica con retención de los residuos alimentarios y de secreciones; proliferación bacteriana, malabsorción de nutrientes y con síntomas de náusea, vómito, distensión abdominal, dolor y alteración de la defecación. La pseudoobstrucción intestinal puede ser idiopática, heredada como miopatía visceral familiar o neuropatía y es consecuencia de enfermedades sistémicas o bien, ocurre como consecuencia de enfermedades paraneoplásicas secundarias a cáncer (p. ej., carcinoma pulmonar microcítico). Los pacientes con reflujo gastroesofágico pueden reportar náusea y vómito al igual que los individuos con síndrome de colon irritable (IBS) o estreñimiento crónico.

Se han identificado otros trastornos gastroduodenales funcionales sin anormalidades orgánicas. El *síndrome de vómito y náusea crónicos* se define como la presencia de náuseas incómodas durante un día, cuando menos, uno o más episodios de vómitos a la semana o la coexistencia de ambos síntomas, en ausencia de un trastorno alimentario o una enfermedad psiquiátrica. El *síndrome de vómitos cíclicos* causa 3-14% de los casos de náuseas y vómitos inexplicables y se presenta con episodios definidos y periódicos de vómitos incesantes en niños y adultos, acompañados de cefaleas migrañosas, lo que sugiere que en algunos casos podría tratarse de variantes de la migraña.

Se han descrito algunos casos en adultos en asociación con síndrome de vaciamiento gástrico rápido. Una enfermedad relacionada, el *síndrome de hiperemesis por canabinoides* se presenta con vómito cíclico con periodos de bienestar en individuos (más a menudo varones) que usan grandes cantidades de canabinoides a lo largo de varios años y se resuelve con la interrupción de su consumo. Conductas patológicas como tomar baños calientes por periodos prolongados se asocian con el síndrome. El *síndrome de rumiación* se caracteriza por regurgitación repetitiva de alimentos ingeridos en fechas recientes y a menudo se diagnostica en forma inapropiada como vómito resistente al tratamiento.

Trastornos extraperitoneales El infarto miocárdico y la insuficiencia cardiaca congestiva pueden causar náusea y vómito. El vómito posoperatorio ocurre en 25% de los pacientes, más a menudo luego de laparotomías y cirugía ortopédica. El incremento de la presión intracraneal por tumores, hemorragias, abscesos por obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo produce vómito con o sin náusea. Los pacientes con enfermedades psiquiátricas, lo que incluye anorexia nerviosa, bulimia, ansiedad y depresión, a menudo reportan náusea significativa que puede estar relacionada con retraso del vaciamiento gástrico.

Fármacos y trastornos metabólicos Los fármacos desencadenan el vómito por acción en el estómago (analgésicos, eritromicina) o en el área postrema (opioides, fármacos antiparkinsonianos). Otros fármacos emetógenos incluyen antibióticos, antiarrítmicos, antihipertensivos, hipoglucemiantes orales, antidepresivos (inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y serotonina-norepinefrina), fármacos para la interrupción del tabaquismo (vareniclina, nicotina) y anticonceptivos. Los antineoplásicos causan vómito agudo (pocas horas después de administrarlos), tardío (después de uno o más días) o anticipatorio. El vómito agudo por fármacos emetógenos (p. ej., cisplatino) es mediado por vías de 5-HT_3, mientras que el tardío depende menos de mecanismos de 5-HT_3. La náusea anticipatoria puede responder al tratamiento con ansiolíticos más que a la administración de antieméticos.

Los trastornos metabólicos desencadenan náusea y vómito. El embarazo es la causa endocrinológica más prevalente y las náuseas afectan al 70% de las mujeres en el primer trimestre. La hiperemesis gravídica es una afección emética grave que puede originar deshidratación significativa y alteraciones electrolíticas. La uremia, cetoacidosis, insuficiencia suprarrenal y enfermedades tiroideas y paratiroideas son otras causas metabólicas.

Las toxinas circulantes desencadenan el vómito a través de efectos en el área postrema. Las toxinas endógenas son producidas en casos de insuficiencia hepática fulminante, mientras que pueden producirse enterotoxinas exógenas por infecciones por bacterias entéricas. La intoxicación por etanol es una causa común de náusea y vómito.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Náusea y vómito

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis ayuda a definir las causas de la náusea y el vómito. Los fármacos, toxinas e infecciones a menudo causan síntomas agudos, mientras que la enfermedad establecida produce síntomas crónicos. La gastroparesia y la obstrucción pilórica desencadenan vómito una hora después del consumo de alimentos. El vómito por obstrucción intestinal aparece de forma tardía; el que ocurre minutos después del consumo de alimentos sugiere síndrome de rumiación. Con cuadros graves

Biblioteca Médica Virtual

de síndrome de vaciamiento gástrico tardío, el vómito puede contener residuos de los alimentos ingeridos horas o días antes. La presencia de hematemesis hace surgir la sospecha de úlcera, cáncer o desgarro de Mallory-Weiss. El vómito fecaloide se presenta en casos de obstrucción colónica o intestinal distal; el bilioso descarta obstrucción gástrica, mientras que el vómito de alimentos no digeridos es compatible con divertículo de Zenker o acalasia. El dolor abdominal que se alivia con el vómito puede ser ocasionado por obstrucción intestinal, pero no tiene efecto en la pancreatitis o colecistitis. La pérdida de peso intensa hace surgir la posibilidad de cáncer u obstrucción. La fiebre sugiere inflamación. En casos de cefalea o modificaciones del campo visual puede considerarse una causa intracraneal. El vértigo o tinnitus indica enfermedad laberíntica.

La exploración física complementa la anamnesis. La hipotensión ortostática y la disminución de la turgencia de la piel indican pérdida de líquidos intravasculares. Las anomalías pulmonares hacen surgir la posibilidad de broncoaspiración del vómito. La auscultación abdominal puede revelar ausencia de ruidos intestinales con íleo. Los ruidos intestinales de tono alto sugieren obstrucción intestinal, mientras que el signo de sucusión con los movimientos súbitos en sentido lateral suele encontrarse en pacientes con gastroparesia u obstrucción pilórica. El dolor a la palpación con la resistencia muscular involuntaria hace surgir la sospecha de inflamación, mientras que la presencia de sangre en heces sugiere lesión de la mucosa por úlceras, isquemia o tumores. Las enfermedades neurológicas se manifiestan con papiledema, pérdida del campo visual o anomalías neurológicas focales. La palpación de tumoraciones o adenopatías sugiere neoplasias.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Para síntomas intratables o diagnósticos difíciles, la atención clínica puede ser dirigida por el uso de pruebas de detección selectiva. La reposición de electrólitos está indicada en casos de hipopotasemia o alcalosis metabólica. La anemia ferropénica obliga a emprender la búsqueda de una lesión de las mucosas. Se sugiere la presencia de enfermedades pancreático-biliares por resultados anormales en las pruebas de función hepática o pancreática, mientras que se sugieren causas endocrinas, dermatológicas o paraneoplásicas por anomalías en las mediciones séricas o en las mediciones de hormonas. Si se sospecha obstrucción intestinal, las radiografías abdominales de pie y en decúbito muestran niveles hidroaéreos con disminución del gas en el colon. El íleo se caracteriza por asas intestinales con dilatación difusa, llenas de aire.

Puede estar indicada la realización de estudios anatómicos si los estudios iniciales no sugieren el diagnóstico. La endoscopia de tubo digestivo alto detecta úlceras, cáncer y retención de residuos alimentarios gástricos en casos de gastroparesia. Es posible establecer el diagnóstico de obstrucción intestinal parcial con radiografías de intestino delgado con bario o tomografía computarizada (CT). La colonoscopia o el colon por enema con medio de contraste detecta obstrucción colónica. La ecografía o la CT define inflamación intraperitoneal; la enterografía con CT y resonancia magnética nuclear proporcionan una definición superior de la inflamación en casos de enfermedad de Crohn. La CT o MRI de cráneo puede delinear enfermedades intracraneales. La angiografía, CT o MRI mesentéricas pueden ser útiles si se sospecha isquemia.

Las pruebas de motilidad gastrointestinal pueden detectar un trastorno motor subyacente cuando no hay anomalías anatómicas. A menudo se diagnostica gastroparesia por gammagrafía gástrica por medición del vaciamiento de una comida radiomarcada. En 2015 la FDA en Estados Unidos aprobó el uso de una prueba para valorar el vaciamiento gástrico por medición de un compuesto no radiactivo con ^{13}C en el aliento el cual pudiera constituir una alternativa rentable en vez de la gammagrafía. La presencia de pseudoobstrucción lo sugiere la anormalidad del tránsito intestinal del bario y la dilatación luminal identificada en la radiografía con medio de contraste del intestino delgado. Los métodos con una cápsula inalámbrica miden la motilidad y con ella el tránsito en el estómago, el intestino delgado y el colon al detectar los cambios en el pH de una a otra región y también diagnosticar gastroparesias y trastornos de la motilidad del yeyunoíleon. La manometría de este último órgano confirma el diagnóstico de pseudoobstrucción e identifica la anormalidad motora al clasificarla en neuropática o miopática, con base en los trazos de contractilidad. Con la manometría no se necesita ya la toma quirúrgica de tejido intestinal para biopsia y con ella detectar degeneración del músculo liso o de neuronas. La combinación de la medición del pH esofágico en su variante ambulatoria, la medición de la impedancia o ambas, junto con la manometría de alta resolución facilitan el diagnóstico del síndrome de rumiación patológica.

TRATAMIENTO

Náusea y vómito

PRINCIPIOS GENERALES

El tratamiento del vómito se ajusta para corregir las anomalías susceptibles de corrección, si esto es posible. Para la deshidratación grave se considera la hospitalización, en especial si no puede realizarse la reposición de líquidos VO. Una vez que se tolera el consumo de líquidos por vía bucal, se restablece el consumo de nutrientes con líquidos con bajo contenido de grasas, porque los lípidos retrasan el vaciamiento gástrico. En un estudio comparativo con una dieta con poco residuo (celulosa) y con partículas pequeñas, se demostró su eficacia. El control de la glucemia en diabéticos mal controlados puede reducir las hospitalizaciones por gastroparesia.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Casi todos los antieméticos actúan en el sistema nervioso central **(cuadro 41-2)**. Los antihistamínicos como el dimenhidrinato y la meclizina y los anticolinérgicos como la escopolamina actúan sobre las vías laberínticas para el tratamiento de la cinetosis y de trastornos del oído interno. Los agonistas D_2 dopaminérgicos tratan el vómito desencadenado por estímulos en el área postrema y se utilizan para causas farmacológicas, tóxicas y metabólicas. Los antagonistas de la dopamina atraviesan la barrera hematoencefálica y causan ansiedad, trastornos

CUADRO 41-2 Tratamiento de la náusea y el vómito

TRATAMIENTO	MECANISMO	EJEMPLOS	INDICACIONES CLÍNICAS
Fármacos antieméticos	Antihistamínicos	Dimenhidrinato, meclizina	Cinetosis, enfermedades del oído interno
	Anticolinérgicos	Escopolamina	Cinetosis, enfermedades del oído interno
	Antidopaminérgicos	Proclorperazina, tietilperazina	Vómito inducido por fármacos, toxinas o factores metabólicos
	Antagonistas de 5-HT_3	Ondansetrón, granisetrón	Vómito inducido por quimioterapia y radioterapia, vómito posoperatorio
	Antagonistas de NK_1	Aprepitant	Náusea y vómito inducidos por quimioterapia
	Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, nortriptilina	Vómito funcional, náusea idiopática crónica, síndrome de vómito cíclico, gastroparesia
	Otros antidepresivos	Mirtazapina, olanzapina	Vómito funcional, náusea idiopática crónica, gastroparesia
Fármacos procinéticos	Agonista 5-HT_4 y antidopaminérgicos	Metoclopramida	Gastroparesia
	Agonistas de la motilina	Eritromicina	Gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal
	Antidopaminérgicos periféricos	Domperidona	Gastroparesia
	Análogos de somatostatina	Octreótido	Pseudoobstrucción intestinal
	Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Piridostigmina	Pseudoobstrucción intestinal y trastornos de la motilidad del intestino delgado
Fármacos especiales	Benzodiacepinas	Lorazepam	Náusea y vómito anticipatorios
	Glucocorticoides	Metilprednisolona, dexametasona	Vómito inducido por quimioterapia
	Canabinoides	Tetrahidrocanabinoles	Vómito inducido por quimioterapia

Biblioteca Médica Virtual

del movimiento y efectos de hiperprolactinemia (galactorrea, disfunción sexual).

Otras clases farmacológicas muestran propiedades antieméticas. Los antagonistas de 5-HT_3, como el ondansetrón y granisetrón pueden evitar el vómito posoperatorio, los síntomas inducidos por la radioterapia y el vómito inducido por la quimioterapia antineoplásica, pero también se usa contra otras causas del vómito. Los antagonistas de NK_1 como el aprepitant han sido aprobados en Estados Unidos contra los vómitos inducidos por la quimioterapia y también aplacan los síntomas de la gastroparesia. En algunos pacientes con vómitos de origen funcional los antidepresivos tricíclicos también alivian los síntomas, pero no demostraron beneficio alguno en una investigación comparativa de gastroparesis. Otros antidepresivos como la mirtazapina y la olanzapina y la gabapentina, agente modulador del dolor neuropático, pueden tener efectos antieméticos.

ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Los fármacos que estimulan el vaciamiento gástrico se utilizan para la gastroparesia (cuadro 41-2). La metoclopramida, un agonista combinado de 5-HT_4 y antagonista D_2 es eficaz para tratar la gastroparesia, pero los efectos secundarios de los antagonistas dopaminérgicos, como las distonías y trastornos del estado de ánimo y del sueño, limitan su uso en casi 25% de los casos. La claritromicina incrementa la motilidad gastrointestinal por acción sobre los receptores de la motilidad, un estimulante endógeno de la actividad motora en ayuno; por vía intravenosa es útil en pacientes hospitalizados con gastroparesia resistente al tratamiento, pero las formas de administración oral son de utilidad limitada. La domperidona, un antagonista D_2 que no se encuentra disponible en Estados Unidos, muestra efectos antieméticos y procinéticos pero no atraviesa la mayor parte de las regiones encefálicas; así, son poco comunes las reacciones de ansiedad y de distonía. Los principales efectos secundarios de la domperidona se relacionan con la inducción de hiperprolactinemia a través de efectos en las regiones hipofisarias que reciben irrigación por una barrera hematoencefálica porosa. La plucaloprida, un agonista de 5-HT_4 disponible en Canadá y Europa ha demostrado su eficacia en un estudio preliminar de gastroparesia.

Los trastornos de la motilidad resistentes al tratamiento imponen un riesgo significativo. La pseudoobstrucción intestinal puede responder al octreótido, un análogo de la somatostatina, que induce complejos motores que se propagan a través del intestino delgado. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la piridostigmina también producen beneficios en algunos pacientes con trastornos de la motilidad del intestino delgado. Es estudios sin grupo testigo se ha reportado que las inyecciones pilóricas de toxina botulínica reducen los síntomas de gastroparesia, pero estudios clínicos pequeños con grupo testigo no observaron beneficios mayores que los tratamientos dirigidos. La piloroplastia quirúrgica ha mejorado los síntomas en algunas series de casos. Colocar sondas de alimentación por yeyunostomía reduce las hospitalizaciones y mejora la salud general en algunos pacientes con gastroparesia resistente al tratamiento farmacológico. La gastroparesia después de vagotomía puede mejorar con resección gástrica subtotal; se han intentado operaciones similares para otras causas de gastroparesia. Los estimuladores eléctricos gástricos implantados pueden reducir los síntomas, mejorar la nutrición, aumentar la calidad de vida y disminuir los costos en salud por gastroparesia resistente a los fármacos, pero estudios clínicos pequeños con grupo testigo no han reportado beneficios convincentes.

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD

Se ha hecho énfasis sobre preocupaciones en la seguridad de antieméticos selectos. Los antagonistas dopaminérgicos de acción central, en especial la metoclopramida, pueden causar trastornos irreversibles del movimiento, como discinesia tardía, en particular en pacientes de edad avanzada. Esta complicación debe explicarse con gran cuidado y documentarse en el expediente médico. Algunos fármacos con propiedades antieméticas, como domperidona, eritromicina, antidepresivos tricíclicos y antagonistas de 5-HT_3 pueden inducir trastornos peligrosos del ritmo cardiaco, en especial en aquellos con prolongación del intervalo QTc en el trazo electrocardiográfico (ECG). Se han recomendado las pruebas de vigilancia ECG cuando se administra alguno de estos fármacos.

SITUACIONES CLÍNICAS SELECTAS

Algunas quimioterapias para el cáncer son muy emetógenas **(cap. 69)**. La combinación de antagonistas 5-HT_3, un antagonista NK_1 y un glucocorticoide proporciona un control significativo en el vómito agudo y tardío después de quimioterapia muy emetógena. A diferencia de otros fármacos de la misma clase, el palonosetrón, un antagonista de 5-HT_3, muestra eficacia en la prevención del vómito tardío inducido por quimioterapia. Las benzodiacepinas como el lorazepam pueden reducir la náusea y vómito anticipatorios. Los tratamientos diversos con beneficios en el vómito inducido por quimioterapia incluyen canabinoides, olanzapina y tratamientos alternativos como el jengibre. La mayor parte de los regímenes antieméticos producen reducciones más notables en el vómito que en la náusea.

Los médicos deben tener gran cuidado en el tratamiento de pacientes embarazadas con náusea. Los estudios de efectos teratógenos de los fármacos antieméticos han proporcionado resultados contradictorios. Se han realizado pocos estudios clínicos de náuseas durante el embarazo con grupo testigo. Los antihistamínicos como la meclizina y la doxilamina, los antagonistas dopaminérgicos como la proclorperazina y los antagonistas serotoninérgicos como el ondansetrón han mostrado eficacia limitada. Algunos obstetras ofrecen tratamientos alternativos como la piridoxina, acupresión o jengibre.

El tratamiento del síndrome de vómito cíclico es difícil. La profilaxia con antidepresivos tricíclicos, ciproheptadina o antagonistas de los adrenorreceptores β pueden reducir la gravedad y frecuencia de los ataques. Los antagonistas de 5-HT_3 administrados por vía intravenosa en combinación con los efectos sedantes de una benzodiacepina, como el lorazepam, son la base del tratamiento de los episodios agudos. Pequeños estudios reportan beneficios con fármacos antimigrañosos, lo que incluye el sumatriptano, un agonista 5-HT_1, así como anticonvulsivo selectos como latopiramato, zonisamida y levetiracetam.

DISPEPSIA

MECANISMOS

La mayor parte de las causas de dispepsia son reflujo gastroesofágico y dispepsia funcional. Otras causas derivan de enfermedades orgánicas.

Reflujo gastroesofágico Es consecuencia de varios defectos fisiológicos. La disminución del tono del esfínter esofágico inferior (LES, *esophageal sphincter relaxation*) contribuye al reflujo en la esclerodermia y en el embarazo y puede participar en los casos de algunos pacientes sin enfermedad sistémica. Otros muestran relajación transitoria del LES (TLESR, *transient lower esophageal sphincter relaxation*) que causan la exposición del esófago al líquido ácido o no ácido. Las reducciones en la motilidad del cuerpo esofágico o en la secreción salival prolongan la exposición a los líquidos. El incremento de la presión intragástrica favorece el reflujo gastroesofágico en individuos con obesidad. La participación de las hernias hiatales es motivo de controversia, la mayoría de los pacientes tiene hernia hiatal; es poco común la pirosis excesiva en individuos con dicho trastorno.

Disfunción motora gástrica La alteración de la motilidad gástrica puede contribuir al reflujo gastroesofágico hasta en 33% de los casos. En casi 30% de los individuos con dispepsia funcional se encuentra retraso del vaciamiento gástrico, mientras que éste afecta a 5% de los individuos. Se desconoce relación de estos defectos con la generación de síntomas; los estudios muestran baja correlación entre la gravedad de los síntomas y la intensidad de la disfunción motora. La alteración de la relajación del fondo gástrico después del consumo de alimentos (acomodación) puede ser la causa de síntomas de dispepsia como distensión abdominal, náusea y saciedad temprana en casi 40% de los pacientes.

Hipersensibilidad visceral aferente La alteración de la sensación gástrica es otro factor patógeno en la dispepsia funcional. En la misma forma, casi 35% de los pacientes notan molestias con la distensión del fondo gástrico con presiones más bajas que en testigos sanos. Otros individuos con dispepsia muestran hipersensibilidad a la estimulación química con capsaicina o con la exposición a ácidos o lípidos en el duodeno. Algunos con pirosis funcional sin incremento en el reflujo ácido o no ácido parecen tener incremento en la percepción de volumen y pH esofágico normales.

Otros factores *Helicobacter pylori* tiene una participación clara en la enfermedad ulcerosa péptica, pero las úlceras causan una proporción pequeña de los casos de dispepsia. *H. pylori* es una causa menor en la génesis de la dispepsia funcional. Esta última se asocia con fatiga crónica, produce disminución del bienestar físico y mental y se exacerba por el estrés. La ansiedad, depresión y somatización pueden participar en algunos casos. Los estudios de MRI funcional muestran incremento de la activación de varias regiones encefálicas, lo que resalta las contribuciones de factores del SNC. Los factores inflamatorios como la eosinofilia duodenal (y posiblemente el mayor número de células cebadas duodenales) pueden contribuir a la saciedad temprana y al dolor en la dispepsia funcional. Incluso

Biblioteca Médica Virtual

20% de pacientes con esta última molestia señalan comienzo de los síntomas después de alguna enfermedad viral, lo cual sugiere una causa infecciosa. Los analgésicos causan dispepsia, mientras que los nitratos, antagonistas de los conductos de calcio, teofilina y progesterona favorecen el reflujo gastroesofágico. Otros estímulos que inducen reflujo incluyen etanol, tabaco y cafeína a través de relajación del LES. Los factores genéticos pueden favorecer el desarrollo de reflujo y dispepsia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) Alrededor de 18 a 28% de los individuos reportan cada semana pirosis o regurgitación. La mayor parte de los casos de pirosis ocurre por exceso de reflujo ácido, pero el reflujo de líquidos no ácido produce síntomas similares. La esofagitis por reflujo alcalino provoca síntomas similares a GERD, más a menudo en pacientes con antecedente de cirugía por enfermedad ulcerosa péptica. Diez por ciento de los pacientes con pirosis muestra exposición normal al ácido esofágico sin incremento en el reflujo de líquido no ácido (pirosis funcional).

Dispepsia funcional Ocurre en casi 25% de la población al menos seis veces por año, pero sólo 10 a 20% de los individuos acude a consulta. La dispepsia funcional, la causa de los síntomas en más de 70% de los pacientes con dispepsia, se define como síntomas molestos con sensación de plenitud posprandial, saciedad temprana, dolor epigástrico o sensación urente con síntomas que inician al menos seis meses antes del diagnóstico en ausencia de causa orgánica. La dispepsia funcional se subdivide en síndrome de dolor posprandial, caracterizado por la sensación de plenitud inducida por los alimentos, saciedad temprana y molestias así como síndrome de dolor epigástrico que se manifiesta con dolor epigástrico no relacionado con el consumo de alimentos. La mayor parte de los casos tiene una evolución benigna, pero algunos con infección por *H. pylori* o que reciben fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) desarrollan úlceras.

Enfermedad ulcerosa En la mayoría de pacientes con GERD, no hay destrucción del esófago. Sin embargo, en casi 5% de los casos se desarrollan úlceras esofágicas y algunas forman estenosis. Los síntomas no permiten la diferenciación de la esofagitis erosiva, no erosiva o ulcerosa. Un pequeño grupo de casos de dispepsia se originan de úlceras gástricas o duodenales. Las causas más comunes de enfermedad ulcerosa son infección por *H. pylori* y el uso de NSAID. Otras causas de úlceras gastroduodenales incluyen enfermedad de Crohn **(cap. 319)** y síndrome de Zollinger-Ellison **(cap. 317)** por producción excesiva de gastrina por un tumor endocrino.

Cánceres Los pacientes con dispepsia a menudo buscan atención por temor a cáncer, pero pocos casos son a causa de neoplasias. El carcinoma esofágico epidermoide ocurre más a menudo con el tabaquismo de larga evolución o con el consumo de etanol. Otros factores de riesgo incluyen ingestión previa de cáusticos, acalasia y la tilosis, que es un trastorno hereditario. El adenocarcinoma esofágico por lo general se complica con el reflujo de ácido prolongado. De 8-20% de los pacientes con GERD muestran metaplasia intestinal esofágica, lo que se conoce como *metaplasia de Barrett*, una enfermedad que predisponen al adenocarcinoma esofágico **(cap. 76)**. Los cánceres gástricos incluyen adenocarcinoma, que es prevalente en ciertas sociedades asiáticas, así como el linfoma.

Otras causas Las infecciones esofágicas oportunistas, micóticas o virales, pueden producir pirosis con mayor frecuencia que odinofagia. Otras causas de inflamación esofágica incluyen esofagitis eosinofílica y esofagitis por píldoras. El cólico biliar se encuentra en el diagnóstico diferencial de dolor inexplicado de la porción superior del abdomen, pero la mayoría de los pacientes con cólico biliar reporta episodios agudos aislados de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen o en el epigastrio más que sensación de pirosis crónica, molestias o plenitud por dispepsia. Casi 20% de los pacientes con gastroparesia reportan predominio del dolor o de la molestia más que náusea y vómito. En 15 a 25% de los caucásicos descendientes del norte de Europa, ocurre deficiencia de lactasa intestinal como causa de distensión abdominal y producción de gases, pero es más común en individuos de raza negra y en asiáticos. La intolerancia a otros carbohidratos (p. ej., fructosa, sorbitol) produce síntomas similares. La proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado puede causar dispepsia, a menudo relacionada con disfunción intestinal, distensión abdominal y malabsorción. Las enfermedades celiaca y pancreática (pancreatitis crónica, cánceres), de Ménétrier, infiltrativas (sarcoidosis, gastroenteritis eosinófila), el carcinoma hepatocelular, la isquemia mesentérica, enfermedad tiroidea y paratiroidea y la tensión sobre la pared abdominal pueden causar dispepsia. La sensibilidad al gluten en ausencia de enfermedad celiaca se reporta como causa de síntomas inexplicados de la porción superior del abdomen. Las causas extraperitoneales de dispepsia incluyen insuficiencia cardiaca congestiva y tuberculosis.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dispepsia

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Se requiere una anamnesis meticulosa. El GERD clásico produce pirosis, una sensación de calor subesternal que se desplaza hacia el cuello. La pirosis a menudo se incrementa por el consumo de alimentos y puede despertar al paciente. Los síntomas asociados incluyen regurgitación de líquido ácido o no ácido y la liberación refleja de secreciones salivales de sabor salado en la boca. Los síntomas atípicos incluyen faringitis, asma, tos, bronquitis, disfonía y dolor torácico que puede simular angina. Algunos pacientes con reflujo ácido en las pruebas de pH esofágico no reportan pirosis, pero notan dolor abdominal u otros síntomas.

Los pacientes con dispepsia por lo general reportan síntomas atribuibles a la porción superior del abdomen que pueden estar relacionados con el consumo de alimentos, así como síndrome de molestias posprandiales o independientes del consumo de alimentos, como en el síndrome de dolor epigástrico. La dispepsia funcional se superpone con otros trastornos como GERD, colon irritable y gastroparesia idiopática.

La exploración física en casos de GERD y dispepsia funcional por lo general es normal. En casos atípicos de GERD puede observarse eritema faríngeo y sibilancias. La regurgitación recurrente de ácido puede causar trastornos de la dentición. La dispepsia puede causar dolor epigástrico o distensión abdominal.

La diferenciación de causas funcionales y orgánicas de dispepsia obliga a descartar ciertas características de la anamnesis y la exploración física. La odinofagia sugiere infección esofágica. La disfagia hace surgir la posibilidad de obstrucción esofágica benigna o maligna. Otras características de alarma incluyen pérdida de peso inexplicada, vómito recurrente, hemorragia oculta o macroscópica, ictericia, tumoración palpable o adenopatías y dato familiar de neoplasias gastrointestinales.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Como la dispepsia es prevalente y la mayor parte de los casos son ocasionados por GERD o dispepsia funcional, se sugiere realizar sólo las pruebas diagnósticas limitadas y dirigidas en individuos selectos.

Una vez que se han descartado factores de alarma **(cuadro 41-3)**, los pacientes con GERD típica no requieren valoración adicional y se tratan de manera empírica. Está indicada la endoscopia de tubo digestivo alto para descartar lesiones de la mucosa en casos de síntomas atípicos, síntomas que no responden al tratamiento antiácido o si hay factores de alarma. En casos de pirosis >5 años, en especial en pacientes >50 años, se recomienda la endoscopia para detectar metaplasia de Barrett. La endoscopia no es necesaria en pacientes de bajo riesgo que muestran una respuesta terapéutica a los antiácidos. Se considera la medición ambulatoria del pH esofágico utilizando el método del catéter o una cápsula endoscópica inalámbrica unida a la pared esofágica para síntomas resistentes al tratamiento farmacológico y para síntomas atípicos como dolor torácico inexplicado. Se solicita manometría esofágica de alta resolución cuando se considera el tratamiento quirúrgico de GERD. Una presión baja en el esfínter esofágico inferior predice falla del tratamiento farmacológico y proporciona las bases para realizar la cirugía. Una mala peristalsis en el cuerpo esofágico hace surgir la probabilidad de disfagia posoperatoria y sugiere la necesidad de aplicar una técnica quirúrgica. El reflujo no ácido puede detectarse con pruebas de pH de impedancia esofágica en pacientes que no responden al tratamiento farmacológico.

CUADRO 41-3 Síntomas de alarma en la enfermedad de reflujo gastroesofágico

Odinofagia o disfagia
Adelgazamiento inexplicable
Vómitos repetitivos
Pérdida oculta o manifiesta de sangre en el tubo digestivo
Ictericia
Adenopatía palpable
Antecedente familiar de cáncer gastroesofágico

Biblioteca Médica Virtual

Se recomienda la endoscopia de tubo digestivo alto como prueba inicial en pacientes con dispepsia inexplicada, >55 años o que tienen factores de alarma por incremento en el riesgo de cáncer y úlcera en estos grupos de edad. Sin embargo, los datos endoscópicos en la dispepsia inexplicada incluyen esofagitis erosiva en 13% de los casos, úlcera péptica en 8% y cáncer gástrico o esofágico en sólo 0.3%. El tratamiento de pacientes <55 años sin factores de alarma depende de la prevalencia local de la infección por *H. pylori*. En regiones con baja prevalencia de *H. pylori* (<10%) se recomienda un ciclo terapéutico de cuatro semanas con antiácidos como inhibidores de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitor*). Si esto fracasa, a menudo se recomienda un método de "ensayo y error". Se establece el estado de infección por *H. pylori* con la prueba de urea en aliento, medición de antígenos en heces o pruebas serológicas. Los pacientes positivos para *H. pylori* reciben tratamiento de erradicación de la infección. Si los síntomas se resuelven con cualquiera de estos tratamientos, no se necesita intervención adicional. Para pacientes en regiones con prevalencia alta de infección por *H. pylori* (>10%), se recomienda una prueba de un ciclo terapéutico inicial, con un régimen terapéutico subsiguiente con antiácidos para aquellos en quienes falle el tratamiento de erradicación de *H. pylori* o para los individuos negativos para la infección. En cada uno de estos subgrupos de pacientes se reserva la endoscopia de tubo digestivo alto para aquellos cuyos síntomas no responden al tratamiento.

En algunos casos, está indicado realizar pruebas adicionales. Si se observa hemorragia, la biometría hemática puede descartar anemia. Las pruebas de función tiroidea o las mediciones de calcio pueden realizarse en búsqueda de enfermedades metabólicas, mientras que estudios serológicos específicos pueden sugerir enfermedad celiaca. Se solicitan pruebas de función hepática y marcadores pancreáticos en busca de posibles enfermedades pancreaticobiliares. La ecografía, CT o MRI se realizan si se encuentran anomalías. Se consideran pruebas de vaciamiento gástrico para descartar gastroparesia por síntomas de dispepsia que simulen dolor posprandial cuando fracasa la farmacoterapia y en algunos pacientes con GERD, en especial si se ha considerado el tratamiento quirúrgico. Las pruebas en aliento después de la ingestión de carbohidratos detectan deficiencia de lactasa, intolerancia a otros carbohidratos o proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado.

TRATAMIENTO

Dispepsia

PRINCIPIOS GENERALES

Para la dispepsia leve, la única intervención necesaria podría ser tranquilizar el paciente informándole que la valoración cuidadosa no reveló una enfermedad orgánica grave. Si es posible, se interrumpen los fármacos que causan reflujo gastroesofágico o dispepsia. Los pacientes con GERD deben limitar el consumo de etanol, cafeína, chocolate y de tabaco, por sus efectos en el LES. Otras medidas en caso de GERD incluyen una dieta con bajo contenido de grasa, evitar los bocadillos antes de ir a la cama por la noche y elevar la cabecera de la cama. A los pacientes con dispepsia funcional también se les recomienda reducir el consumo de alimentos grasos, irritantes y de cafeína y alcohol.

Deben ofrecerse tratamientos específicos para enfermedades orgánicas cuando esto sea posible. La cirugía es apropiada en casos de cólico biliar; están indicados los cambios en la alimentación para la deficiencia de lactasa o enfermedad celiaca. Las úlceras pépticas pueden curarse con regímenes específicos. Sin embargo, como la mayor parte de los casos de dispepsia son causados por GERD o por dispepsia funcional, se utilizan fármacos que reducen el ácido gástrico, que modulan la motilidad intestinal o que disminuyen la sensibilidad gástrica.

FÁRMACOS PARA NEUTRALIZAR EL ÁCIDO O PARA SUPRIMIR SU PRODUCCIÓN

Los fármacos que disminuyen o neutralizan el ácido gástrico a menudo se prescriben para casos de GERD. Los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina, como cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina son útiles en la GERD leve a moderada. Para síntomas intensos o para muchos casos de esofagitis erosiva o ulcerosa, se requieren los PPI como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol y dexlansoprazol; éstos inhiben la H^+,K^+-ATPasa y son más potentes que los antagonistas H_2. Hasta 33% de los pacientes con GERD no responde a dosis estándar de PPI; casi 33% de estos pacientes no tienen reflujo ácido mientras que 10% tienen enfermedad relacionada con persistencia de ácido. Además, la pirosis por lo general responde mejor al tratamiento con PPI que la regurgitación con los síntomas atípicos de GERD. Algunos individuos responden a la duplicación de la dosis de PPI o al añadir un antagonista H_2 al momento de ir a la cama por la noche. Las complicaciones poco frecuentes del tratamiento a largo plazo con PPI incluyen infección, diarrea (infección por *Clostridium difficile* o colitis microscópica), proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado, deficiencia de nutrientes (vitamina B_{12}, hierro, calcio), hipomagnesemia, desmineralización ósea, nefritis intersticial y alteración de la absorción de fármacos (p. ej., clopidogrel). Muchos pacientes que iniciaron el tratamiento con PPI pueden disminuirlo en forma gradual a antagonistas H_2 o cambiar a un esquema de tratamiento por razón necesaria.

Los fármacos que suprimen la producción de ácido también son eficaces en pacientes selectos con dispepsia funcional. Un metaanálisis de 10 estudios clínicos con grupo testigo calculó la razón de riesgo de 0.87 con un intervalo de confianza de 95% de 0.80 a 0.96, lo que favorece al tratamiento con PPI sobre el placebo. Los antagonistas H_2 también mejoraron los síntomas en casos de dispepsia funcional; sin embargo, los estudios clínicos encontrados sobre estos fármacos tal vez se vean influidos por la inclusión de un gran número de pacientes con GERD.

Los antiácidos son útiles para el control de GERD leve a corto plazo, pero son menos beneficiosos en casos graves a menos que se administren en dosis elevadas que ocasionen efectos secundarios (diarrea y estreñimiento con los fármacos que contienen magnesio y aluminio, respectivamente). El ácido algínico en combinación con antiácidos forma una barrera flotante para el reflujo en pacientes con síntomas en posición erecta. El sucralfato, una sal de hidróxido de aluminio y octasulfato de sacarosa que amortigua el ácido y se une a la pepsina y las sales biliares, muestran eficacia en casos de GERD muy similar a la obtenida con antagonistas H_2.

ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

Definitivamente está indicada la erradicación de *H. pylori* sólo para la úlcera péptica y el linfoma gástrico de tejido linfoide relacionado con la mucosa. Los beneficios de la erradicación terapéutica de la dispepsia funcional son limitados, pero estadísticamente significativos. Una revisión sistemática de 25 investigaciones comparativas calculó una cifra de riesgo "combinado" de 1.24, con un intervalo de confianza de 95% de 1.12 a 1.37, a favor de la erradicación de *H.pylori* en comparación con el placebo. La mayor parte de combinaciones farmacológicas **(caps. 158 y 317)** incluye 10 a 14 días de PPI o subsalicilato de bismuto en combinación con los antibióticos. La infección por *H. pylori* se asocia con disminución de la prevalencia de GERD, en especial en individuos de edad avanzada. Sin embargo, la erradicación de la infección no empeora los síntomas de GERD. No existe consenso sobre ofrecer recomendaciones con respecto a la erradicación de *H. pylori* en individuos con GERD.

FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA ACTIVIDAD MOTORA DEL TUBO DIGESTIVO

Los procinéticos como la metoclopramida, eritromicina y domperidona tienen utilidad limitada en casos de GERD. El ácido γ-aminobutírico B (GABA-B) es un agonista de baclofeno que reduce la exposición esofágica al líquido ácido y no ácido, al reducir la TLESR en 40%; este fármaco se ha propuesto para el reflujo ácido y no ácido resistente al tratamiento. Varios estudios han resaltado la eficacia de los fármacos procinéticos en la dispepsia funcional, con disminuciones de 33% en el riesgo relativo, pero los sesgos de publicación y la pequeñez de las muestras plantean dudas acerca de los beneficios atribuidos a tales fármacos. Algunos médicos sugieren que los pacientes con dolor posprandial pueden responder de manera preferencial a los fármacos procinéticos. La buspirona, un agonista 5-HT_{1A}, puede mejorar algunos síntomas de dispepsia funcional al incrementar la acomodación gástrica inducida por los alimentos. La acotiamida favorece el vaciamiento gástrico y aumenta la acomodación al incrementar la liberación de acetilcolina gástrica a través de antagonismo de los receptores muscarínicos e inhibición de la ACE; se ha aprobado para la dispepsia funcional en Japón.

ANTIDEPRESIVOS

Algunos pacientes con pirosis funcional resistente al tratamiento pueden responder a los antidepresivos tricíclicos y a los inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI; *selective serotinin reuptake inhibitors)*, aunque las investigaciones son escasas. Su posible mecanismo puede comprender el aplacamiento de los fenómenos preparatorios del dolor visceral en el encéfalo. En un estudio comparativo reciente con la amitriptilina, antidepresivo tricíclico, en la dispepsia funcional, se logró el

Biblioteca Médica Virtual

alivio de los síntomas en tanto otro SSRI, el escitalopram, no generó beneficio alguno en una comparación tripartita con el placebo. En otra investigación comparativa hecha en la dispepsia funcional con la mirtazapina, un antidepresivo, se lograron disminuciones mucho mayores de los síntomas, que con el placebo.

OTRAS OPCIONES

La cirugía antirreflujo (funduplicatura) para incrementar la presión del esfínter esofágico inferior, puede ofrecerse a pacientes jóvenes con GERD que requieren tratamiento de por vida, que tienen pirosis típica y regurgitación, que responden a los PPI y que muestran evidencia de reflujo ácido en la vigilancia del pH. La cirugía también es eficaz para algunos casos de reflujo no ácido. Los pacientes que responden mal a la funduplicatura incluyen aquellos con síntomas atípicos porque tienen trastornos de la motilidad del cuerpo esofágico. La disfagia, la distensión abdominal y la gastroparesia son complicaciones de estos procedimientos a largo plazo; casi 60% de los pacientes desarrolla síntomas recurrentes de GERD con el paso del tiempo. La utilidad y seguridad de los procedimientos endoscópicos (ablación por radiofrecuencia, funduplicatura transoral sin incisión) que incrementan la función de la barrera gastroesofágica no han mostrado beneficios duraderos para la GERD resistente al tratamiento.

La producción de gases y la distensión abdominal se encuentran entre los síntomas más problemáticos en algunos pacientes con dispepsia y pueden ser difíciles de tratar. La exclusión dietética de los alimentos productores de gas como leguminosas y el uso de dimeticona o carbón activado puede proporcionar beneficios. Las dietas con bajo contenido de polisacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y oligosacáridos (FODMAP) y los tratamientos para modificar la flora intestinal (antibióticos no absorbibles, probióticos) reducen los síntomas de formación de gases en algunos pacientes con colon irritable. No se ha demostrado la utilidad de estas dietas, antibióticos y probióticos en la dispepsia funcional. Los remedios herbolarios como STW 5 (Iberogast, una mezcla de nueve hierbas) son útiles en algunos pacientes con dispepsia. Los tratamientos psicológicos (p. ej., tratamiento conductual, psicoterapia, hipnoterapia) pueden ofrecerse para la dispepsia funcional resistente al tratamiento, pero no hay datos convincentes de su eficacia.

LECTURAS ADICIONALES

Hasler WL: Newest drugs for unexplained nausea and vomiting. Curr Treat Options Gastroenterol 14:371, 2016.

Patti MG: An evidence-based approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease. JAMA Surg 151:73, 2016.

Scarpellini E *et al.*: Management of refractory typical GERD symptoms. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 13:281, 2016.

Stanghellini V *et al.*: Gastroduodenal disorders. Gastroenterology 150: 1380, 2016.

Talley NJ, Ford AC: Functional dyspepsia. N Engl J Med 373:1853, 2015.

42 Diarrea y estreñimiento

Michael Camilleri, Joseph A. Murray

La diarrea y el estreñimiento son trastornos sumamente frecuentes y, en conjunto, causan pérdidas enormes por morbilidad, productividad laboral y consumo de recursos médicos. En todo el mundo hay más de 1 000 millones de individuos que cada año sufren uno o más accesos de diarrea aguda. De los 100 millones de estadounidenses que año tras año padecen diarrea aguda, casi la mitad se ven obligados a restringir sus actividades, 10% deben consultar al médico, alrededor de 250 000 tienen que ser hospitalizados y casi 5 000 (principalmente ancianos) fallecen. Se calcula que la carga económica anual que esto supone para la sociedad supera los $20 mil millones de dólares. La diarrea infecciosa aguda sigue siendo una de las causas más frecuentes de muerte en países en desarrollo, en particular en niños y es motivo de 1.8 millones de fallecimientos cada año. La diarrea aguda recurrente en niños de países tropicales causa enteropatía ambiental, con impacto prolongado en el desarrollo físico e intelectual.

En cambio, el estreñimiento rara vez causa la muerte y es muy común en países desarrollados, lo que propicia la automedicación y consulta médica en 33% de los casos. Las estadísticas poblacionales sobre diarrea y estreñimiento crónicos son más inciertas, tal vez por las definiciones y notificación variables, pero la frecuencia de ambos problemas también es grande. Las encuestas poblacionales en Estados Unidos señalan índices de prevalencia de diarrea crónica de 2-7% y de estreñimiento crónico de 12-19%; la frecuencia de este último es dos veces mayor en mujeres que en varones. La diarrea y el estreñimiento son dos de las dolencias que con mayor frecuencia llevan a consultar al internista y a los médicos generales o familiares y comprenden casi 50% de los casos que atiende el gastroenterólogo.

Aunque en un extremo del espectro, la diarrea y el estreñimiento pueden significar simplemente síntomas molestos, en el otro constituyen trastornos graves que ponen en peligro la vida. Incluso un síntoma leve de este tipo puede ser el indicio de una lesión subyacente grave del tubo digestivo, como el cáncer colorrectal o de todo el organismo, como una enfermedad tiroidea. Ante la heterogeneidad de sus causas y la posible gravedad de estos dos cuadros tan frecuentes, es indispensable que el médico conozca la fisiopatología, los métodos de diagnóstico y las bases terapéuticas de diarrea y estreñimiento, a fin de dar asistencia racional y rentable.

FISIOLOGÍA NORMAL

Aunque la función principal del intestino delgado es la digestión y asimilación de nutrientes de los alimentos, éste y el colon tienen funciones importantes para regular la secreción y absorción de agua y electrólitos, el almacenamiento y transporte subsiguiente del contenido intraluminal en sentido distal y la recuperación de algunos nutrientes que no se absorben en el intestino delgado después que el metabolismo bacteriano de los carbohidratos permite salvar los ácidos grasos de cadena corta. En el **cuadro 42-1** se resumen las principales funciones motoras. Las alteraciones del control de los líquidos y electrólitos contribuyen de manera importante al desarrollo de la diarrea y los trastornos de las funciones motora y sensorial del colon producen cuadros muy prevalentes, como el síndrome de colon irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*), la diarrea y el estreñimiento crónicos.

REGULACIÓN NERVIOSA

La inervación del intestino delgado y el colon es intrínseca y extrínseca; la primera, conocida también como sistema nervioso intestinal, comprende las capas neuronales mientéricas, de la submucosa y la mucosa. La función de estas tres capas está modulada por las interneuronas, cuya actividad depende de algunas aminas o péptidos neurotransmisores, como acetilcolina, péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), opioides, noradrenalina, serotonina, trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) y óxido nítrico (NO, *nitric oxide*). El plexo mientérico regula la función del músculo liso mediante células intermediarias con actividad de marcapasos llamadas células intersticiales de Cajal; el plexo submucoso modifica la secreción, absorción y flujo sanguíneo mucoso. El sistema nervioso entérico recibe información de los nervios extrínsecos, pero es capaz de controlar estas funciones de manera independiente.

La *inervación extrínseca* del intestino delgado y del colon forma parte del sistema nervioso autónomo y también modula las funciones motora y secretora. Los nervios parasimpáticos transmiten impulsos sensitivos de vísceras excitadoras al intestino delgado y el colon. Las fibras parasimpáticas que viajan por el nervio vago llegan al intestino delgado y la zona proximal del colon, a través de ramas de la arteria mesentérica superior. La porción distal del colon recibe las fibras de los nervios parasimpáticos sacros (S_2-S_4), a través del plexo pélvico; dichas fibras transcurren a través de la pared del colon en la forma de fibras intracolónicas ascendentes y llegan (y en algunos casos incluyen) a la porción proximal del colon. Los principales neurotransmisores que estimulan la función motora son la acetilco-

CUADRO 42-1 Motilidad gastrointestinal normal: funciones en diferentes niveles anatómicos

Estómago e intestino delgado
MMC sincronizados en ayuno
Acomodación, trituración, mezcla y tránsito
Estómago, 3 h en promedio
Intestino delgado, 3 h en promedio
El reservorio ileal vacía el bolo
Colon: mezcla, fermentación, absorción y tránsito irregulares
Ascendente y transverso: reservorios
Descendente: conducto
Sigmoide/recto: reservorio a voluntad

Abreviatura: MMC, complejo motor migratorio.

Biblioteca Médica Virtual

lina y las taquicininas, como la sustancia P. Los nervios simpáticos modulan las funciones motoras y llegan al intestino delgado y al colon junto a sus vasos arteriales. Los impulsos aferentes simpáticos que llegan al intestino actúan principalmente al estimular los esfínteres e inhibir las fibras musculares no esfintéricas. Las vías aferentes viscerales conducen los estímulos sensoriales procedentes del intestino hasta el sistema nervioso central (SNC). Hay otras fibras aferentes que hacen sinapsis en los ganglios prevertebrales y que modulan de forma refleja la motilidad intestinal, flujo sanguíneo y secreción.

ABSORCIÓN Y SECRECIÓN DE LOS LÍQUIDOS EN EL INTESTINO

Cada día entran en el tubo digestivo 9 L de líquidos en promedio; aproximadamente 1 L de los líquidos residuales llega hasta el colon y con las heces se excretan unos 200 mL/día. El colon tiene gran espacio en su interior y gran capacidad funcional; puede recuperar hasta cuatro veces su volumen normal de 800 mL/día, siempre que la velocidad de avance del contenido permita la resorción normal. Por tanto, el colon es capaz de compensar en parte las alteraciones de la absorción o de la secreción de otros segmentos del intestino.

En el intestino delgado y el colon, la absorción predominante de sodio es electrógena (o sea, puede medirse como una corriente iónica a través de la membrana porque no hay una pérdida equivalente de un catión celular) y la captación ocurre en la membrana apical; esto se compensa con las funciones exportadoras de la bomba de sodio basolateral. Existen varias proteínas de transporte activo en la membrana apical, sobre todo en el intestino delgado, donde la entrada del ion de sodio está acoplada con los monosacáridos (p. ej., glucosa a través del transportador SGLT1 o fructosa mediante el GLUT-5). Así, la glucosa sale por la membrana basal a través de una proteína transportadora específica, GLUT-5, lo que genera un gradiente de concentración de glucosa entre la luz y el espacio intercelular, que atrae agua y electrólitos de manera pasiva desde la luz. Existen varios mediadores de origen nervioso o extranervioso que regulan el equilibrio de los líquidos y electrólitos en el colon, como son los mediadores colinérgicos, adrenérgicos y serotoninérgicos. La angiotensina y la aldosterona también influyen en la absorción por el colon, lo que indica que el desarrollo embrionario del epitelio del colon distal y de los túbulos renales tiene un mismo origen.

MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

Durante el ayuno, la motilidad del intestino delgado se caracteriza por un fenómeno cíclico denominado complejo motor migratorio (MMC, *migrating motor complex*), cuya función es eliminar del intestino delgado los residuos no digeribles de los alimentos. Esta serie de contracciones estructuradas y propulsivas duran 4 min en promedio, se repiten cada 60 a 90 min y suelen abarcar a todo el intestino delgado. Después de cada comida, el intestino delgado produce contracciones de mezcla irregulares y de amplitud relativamente escasa, salvo en el íleon distal, donde aparecen contracciones potentes que, a intervalos, vacían el íleon desplazando su contenido en la forma de bolos.

FUNCIONES DE RESERVORIO Y RECUPERACIÓN ILEOCÓLICA

El íleon en su porción distal funciona como un reservorio que se vacía de forma intermitente por el desplazamiento de bolos. De ese modo, hay tiempo para que los líquidos, los electrólitos y los nutrientes puedan reutilizarse. Las haustras, al segmentar el colon y crear compartimientos, facilitan la mezcla, la retención de residuos y el espesamiento de las heces. Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la interacción íntima entre la función del colon y la ecología luminal. Las bacterias residentes en dicho órgano son necesarias para la digestión de carbohidratos no absorbidos que llegan al colon, incluso en personas sanas y de este modo constituyen una fuente vital de nutrientes para la mucosa. La flora intestinal normal también mantiene controlados los patógenos mediante diversos mecanismos, incluido su papel crucial en el desarrollo y mantenimiento de una capacidad de respuesta inmunitaria potente, pero bien regulada, contra los patógenos con tolerancia a la ingesta normal. En estado normal, las porciones ascendente y transversa del colon hacen las veces de reservorios (tránsito de 15 h, en promedio), mientras que el colon descendente actúa como un conducto de paso (tránsito de 3 h, en promedio). El colon actúa eficazmente en la conservación del sodio y el agua, función que es muy importante en los pacientes con pérdida de sodio, en quienes el intestino delgado por sí solo es incapaz de conservar el equilibrio de dicho mineral. Los trastornos de la función de reservorio del colon proximal o de la función propulsora del colon descendente, pueden producir diarrea o estreñimiento. Del mismo modo puede presentarse estreñimiento a causa de trastornos del reservorio rectal o sigmoideo, que por lo común se deben a alguna alteración funcional del piso de la pelvis, esfínter anal, la coordinación de la defecación o deshidratación.

MOTILIDAD Y TONO DEL COLON

El MMC del intestino delgado no pasa al colon, salvo en raras ocasiones. Sin embargo, las contracciones fásicas o de corta duración mezclan el contenido del colon y, a veces, las contracciones propagadas de gran amplitud (HAPC, *high-amplitude propagated contractions*) (>75 mm Hg) implican movimientos masivos, los cuales recorren todo el colon y se producen unas cinco veces al día, por lo general al despertarse el individuo por la mañana y después de las comidas. El aumento en la frecuencia de HAPC puede ocasionar diarrea o urgencia rectal. Las contracciones predominantemente fásicas son irregulares, no propulsivas y su función es la de "mezclar".

El tono del colon consiste en un estado de semicontracción basal o de fondo a la que se sobreañaden las contracciones fásicas (que por lo común duran menos de 15 s). El tono es un cofactor importante de la capacitancia (acomodación al volumen) y de la sensibilidad del colon.

MOTILIDAD POSPRANDIAL DEL COLON

Las contracciones fásicas y tónicas del colon aumentan durante 2 h, aproximadamente, después de las comidas. La primera fase (unos 10 min) está mediada por el nervio vago y se estimula por la distensión mecánica del estómago. La respuesta ulterior del colon requiere un estímulo calórico (p. ej., consumo de al menos 500 kcal) y por lo menos en parte está mediada por hormonas, como la gastrina y la serotonina.

DEFECACIÓN

La contracción tónica del músculo puborrectal, que forma un cabestrillo suspensorio alrededor de la unión anorrectal, es importante para mantener la continencia; durante la defecación, los nervios parasimpáticos sacros relajan este músculo y ayudan a enderezar el ángulo anorrectal (fig. 42-1). La distensión del recto relaja transitoriamente el esfínter anal interno gracias a la inervación simpática intrínseca y refleja. A medida que las contracciones del sigmoides y el recto, junto con el pujo (maniobra de Valsalva) que eleva la presión intrabdominal, aumentan la presión dentro del recto, el ángulo rectosigmoideo se abre más de 15°. La relajación voluntaria del esfínter anal externo (músculo estriado inervado por el nervio pudendo) como respuesta a la sensación causada por la distensión permite la evacuación de las heces. La defecación también puede retrasarse de forma voluntaria, por la contracción del esfínter externo del ano.

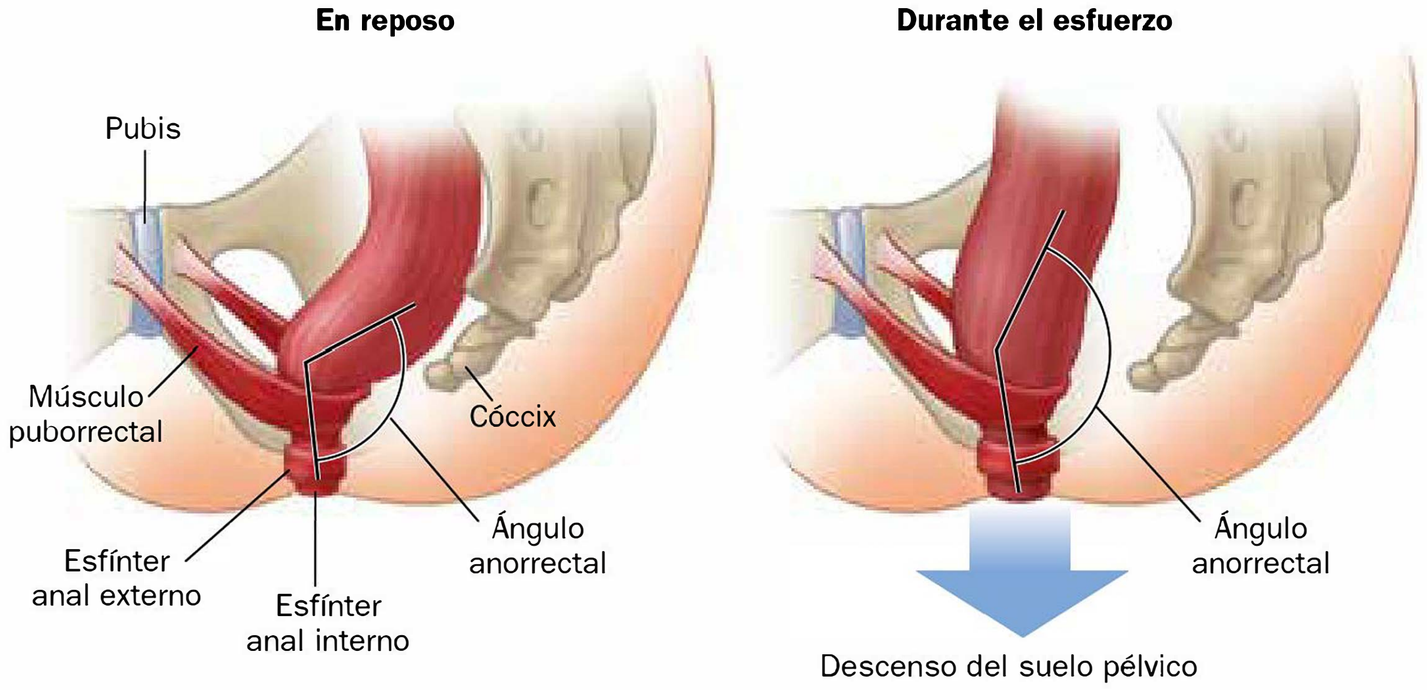


FIGURA 42-1 Corte sagital del ano y recto (*A*) en reposo (*B*) durante el esfuerzo para defecar. La continencia fecal se conserva por la sensibilidad normal del recto y la contracción tónica del esfínter anal interno y el músculo puborrectal, que rodea el recto y conserva el ángulo anorrectal entre 80 y 110°. En la defecación se relajan los músculos del suelo de la pelvis (incluido el puborrectal) y el ángulo mencionado se rectifica 15° como mínimo y el perineo desciende 1.0 a 3.5 cm. El esfínter anal externo también se relaja y aminora la presión que ejerce en el conducto anal. *(Con autorización de A Lembo, M Camilleri: N Engl J Med 349;1360, 2003.)*

Biblioteca Médica Virtual

DIARREA

DEFINICIÓN

La diarrea se define, en sentido amplio, como la expulsión de heces no formadas o anormalmente líquidas, con una mayor frecuencia de defecación. Para un adulto que consuma una dieta de características principalmente occidentales, una cantidad de heces superior a 200 g/día puede considerarse, en general, como diarreica. Se puede definir como *diarrea aguda* la que dura menos de dos semanas, *diarrea persistente* si dura de dos a cuatro semanas y *diarrea crónica* la que dura más de cuatro semanas.

Existen dos cuadros frecuentes en los cuales se evacua una cantidad total de heces menor de 200 g/día y que es necesario distinguir de la diarrea, ya que los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de ambos son diferentes. La *pseudodiarrea* o evacuación frecuente de pequeños volúmenes de heces, a menudo se acompaña de urgencia rectal, tenesmo o una sensación de evacuación incompleta; este síntoma acompaña al IBS o a la proctitis. El otro es la *incontinencia fecal* o evacuación involuntaria del contenido del recto, causada predominantemente por trastornos neuromusculares o algún problema estructural de la región anorrectal. La diarrea y el tenesmo, en particular si son intensos, pueden producir o agravar la incontinencia. La pseudodiarrea y la incontinencia fecal se observan con la misma frecuencia o mayor aún que la diarrea crónica y siempre debe tenerse en cuenta su posible presencia en los pacientes que se quejan de "diarrea". La diarrea por rebosamiento a veces surge en personas en asilos y se origina por retención fecal; se puede identificar de modo fácil por el tacto rectal. En general, la anamnesis y la exploración física minuciosas permiten distinguir dichos cuadros de la verdadera diarrea.

DIARREA AGUDA

Más de 90% de los casos de diarrea aguda se deben a agentes infecciosos; estos casos se manifiestan a menudo por vómito, fiebre y dolores abdominales. El 10% restante se debe a fármacos, ingestión de sustancias tóxicas, deslices alimenticios, isquemia y otros trastornos.

Agentes infecciosos La mayor parte de las diarreas infecciosas se transmite por vía fecal-oral o, con mayor frecuencia, al consumir alimentos o agua contaminados con microorganismos patógenos que están en las heces de humanos o de animales. En las personas con buena respuesta inmunitaria, la flora fecal saprófita, que abarca a más de 500 especies taxonómicamente distintas, rara vez produce diarrea y en realidad puede desempeñar una función protectora, impidiendo la proliferación de agentes patógenos consumidos. Las perturbaciones de la flora por acción de antibióticos pueden ocasionar diarrea al disminuir la función digestiva o al permitir la proliferación de patógenos como *Clostridium difficile* **(cap. 129)**. La lesión o infección aguda se presenta cuando el agente patógeno consumido supera a las defensas inmunitarias y no inmunitarias (ácido gástrico, enzimas digestivas, secreción de moco, peristaltismo y flora saprófita supresora) de las mucosas digestivas del hospedador. Gracias a los vínculos conocidos que muestran los datos clínicos con agentes enteropatógenos específicos, se cuenta a veces con algunas pistas diagnósticas.

En Estados Unidos se conocen los siguientes grupos de alto riesgo:

1. *Viajeros.* Casi 40% de los turistas que llegan a las regiones endémicas de América Latina, África y Asia sufren la llamada diarrea del viajero, que principalmente se debe a *Escherichia coli* enterotoxígena o enteroagregada y también a *Campylobacter*, *Shigella*, *Aeromonas*, norovirus, *Coronavirus* y *Salmonella*. Quienes viajan a Rusia (en particular a San Petersburgo) están más expuestos a padecer diarreas originadas por *Giardia*; quienes visitan Nepal pueden contagiarse por *Cyclospora*. Las personas que hacen excursiones, acampan o nadan en parques naturales pueden adquirir una infección por *Giardia*. Las personas que viajan en cruceros de barcos también pueden padecer brotes de gastroenteritis causadas por agentes como el norovirus.
2. *Personas que han consumido determinados alimentos.* La diarrea que resulta poco después de haber comido en un día de campo, banquete o restaurante sugiere infección por *Salmonella*, *Campylobacter* o *Shigella* proveniente del pollo; *E. coli* enterohemorrágica (O157:H7) de la carne molida cruda; *Bacillus cereus* del arroz frito u otros alimentos recalentados; *Staphylococcus aureus* o *Salmonella* de la mayonesa o crema; *Salmonella* de los huevos; *Listeria* de alimentos crudos o quesos blandos, y especies de *Vibrio*, *Salmonella* o hepatitis A aguda de mariscos, especialmente cuando son crudos. En Estados Unidos, los departamentos estatales de salud han publicado comunicados referentes a las enfermedades relacionadas con alimentos, de origen nacional o extranjero, pero que al final causan epidemias en dicho país (p. ej., la epidemia con *Cyclospora* de 2013 en los estados del medio oeste causada por ensaladas empacadas).
3. *Personas con inmunodeficiencias.* Las personas que padecen inmunodeficiencias primarias (p. ej., déficit de IgA, hipogammaglobulinemia variable común, enfermedad granulomatosa crónica) o lo que es mucho más frecuente, un estado de inmunodeficiencia secundaria, como en los ancianos, el sida o el tratamiento con inmunodepresores, están expuestos a padecer diarrea. Los patógenos intestinales habituales suelen producir un estado diarreico más intenso y prolongado y, en particular en los pacientes con sida, se desarrollan infecciones por oportunistas, como las originadas por bacterias del género *Mycobacterium*, a ciertos virus (citomegalovirus, adenovirus y del herpes simple) y a algunos protozoarios (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Microsporidia* y *Blastocystis hominis*) **(cap. 197)**. En los sujetos con sida, los agentes que se transmiten por contagio venéreo a través del recto (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia*) pueden facilitar el desarrollo de proctocolitis. Los individuos con hemocromatosis están predispuestos especialmente a padecer infecciones invasoras e incluso letales por bacterias entéricas como *Vibrio* y *Yersinia* y es importante que no consuman pescado crudo.
4. *Personal de las guarderías y sus familiares.* En estos casos, conviene recordar que son muy frecuentes las infecciones por *Shigella*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, rotavirus y otros agentes.
5. *Personas que residen en asilos.* La diarrea infecciosa es una de las clases más frecuentes de infecciones nosocomiales en muchos hospitales y en los centros de cuidado a largo plazo; los agentes causales son muy variados, pero el más frecuente es *Clostridium difficile*. Algunas veces este agente infecta a personas sin antecedente de haber usado antibióticos y puede adquirirse fuera de un hospital.

La fisiopatología que explica la diarrea aguda por agentes infecciosos origina manifestaciones clínicas específicas que pueden tener utilidad diagnóstica **(cuadro 42-2)**. Se observa diarrea acuosa abundante secundaria a hipersecreción del intestino delgado cuando se han ingerido toxinas bacterianas preformadas, bacterias productoras de enterotoxinas y patógenos capaces de adherirse al intestino. En los dos primeros casos, la diarrea puede presentarse súbitamente en cuestión de horas y se acompaña de vómito intenso con fiebre mínima o nula; en el tercero suele haber menos vómito, mayor distensión o más dolores cólicos abdominales y fiebre más alta. Todos los microrganismos invasores y que elaboran citotoxinas producen fiebre alta y dolores abdominales. Con frecuencia las bacterias invasoras y *Entamoeba histolytica* producen diarrea sanguinolenta (llamada disentería). Las bacterias del género *Yersinia* invaden la mucosa del íleon terminal y del colon proximal y puede causar dolores abdominales especialmente intensos, con dolor a la palpación del abdomen, al grado de simular apendicitis aguda.

Finalmente, la diarrea infecciosa puede acompañarse de síntomas generales. Las infecciones por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* y *Yersinia* muchas veces se acompañan de artritis reactiva (antiguamente conocida como síndrome de Reiter), artritis, uretritis y conjuntivitis. La yersiniosis también puede causar pericarditis, glomerulonefritis y tiroiditis autoinmunitaria. Asimismo, *E. coli* enterohemorrágica (O157:H7) y *Shigella* pueden causar síndrome hemolítico-urémico que produce gran mortalidad. En la actualidad se ha identificado al síndrome de colon irritable posinfeccioso como complicación de la diarrea infecciosa. De igual manera, la gastroenteritis aguda puede preceder al diagnóstico de celiaquía o enfermedad de Crohn. La diarrea aguda también puede ser un signo importante de varias infecciones generalizadas, como *hepatitis viral*, *listeriosis*, *legionelosis* y *síndrome de choque tóxico*.

Otras causas Es probable que los efectos secundarios de los fármacos sean la causa no infecciosa más frecuente de diarrea aguda y esta relación se puede sospechar si el consumo del fármaco coincide en el tiempo, con el inicio de los síntomas. Aunque hay muchos fármacos capaces de producir diarrea, algunos de los señalados con mayor frecuencia son los antibióticos, antiarrítmicos cardiacos, antihipertensivos, antinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*), algunos antidepresivos, los antineoplásicos, broncodilatadores, antiácidos y laxantes. La colitis isquémica, con oclusión o sin ella, suele presentarse en personas de más de 50 años y muchas veces se manifiesta por dolor agudo en la parte inferior del abdomen, seguido de diarrea, originalmente líquida y abundante y después sanguinolenta y suele ocasionar lesiones inflamatorias agudas del colon descendente y del sigmoides, pero no afecta al recto. También puede originarse diarrea aguda acompañada de diverticulitis del colon y enfermedad de injerto contra hospedador. A veces se observa diarrea aguda, a menudo acompañada de alteración importante del estado general, después de consumir productos tóxicos, como insecticidas organofosforados, amanita y otras setas y arsénico, así como toxinas ambientales

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 42-2 Relación entre los aspectos biopatológicos de los agentes causales y el cuadro clínico de la diarrea infecciosa aguda

ASPECTO BIOPATOLÓGICO/ AGENTES	PERIODO DE INCUBACIÓN	VÓMITO	DOLOR ABDOMINAL	FIEBRE	DIARREA
Sustancias toxígenas					
Toxina preformada					
Bacillus cereus, S. aureus, Clostridium perfringens	1-8 h 8-24 h	3-4+	1-2+	0-1+	3-4+, acuosa
Enterotoxina					
Vibrio cholerae, Escherichia coli enterotoxígena, *Klebsiella pneumoniae*, bacterias del género *Aeromonas*	8-72 h	2-4+	1-2+	0-1+	3-4+, acuosa
Enteroadherentes					
E. coli enteropatógena y enteroadherente, miembros de *Giardia*, criptosporidiosis, helmintos	1-8 días	0-1+	1-3+	0-2+	1-2+, acuosa, babosa
Productores de citotoxina					
Clostridium difficile	1-3 días	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, por lo común acuosa y a veces sanguinolenta
E. coli hemorrágica	12-72 h	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, al principio acuosa y pronto sanguinolenta
Microrganismos invasores					
Inflamación mínima					
Rotavirus y agente de norovirus	1-3 días	1-3+	2-3+	3-4+	1-3+, acuosa
Inflamación variable					
Salmonella, Campylobacter y especies de *Aeromonas, Vibrio parahaemolyticus, Yersinia*	12 h-11 días	0-3+	2-4+	3-4+	1-4+, acuosa o sanguinolenta
Inflamación intensa					
Bacterias del género *Shigella*, *E. coli* enteroinvasora y *Entamoeba histolytica*	12 h-8 días	0-1+	3-4+	3-4+	1-2+, sanguinolenta

Fuente: Con autorización de DW Powell, en T Yamada (ed): *Textbook of Gastroenterology and Hepatology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2003.

preformadas presentes en ciertos pescados, como la intoxicación denominada ciguatera y la debida a la ingestión de peces escómbridos. El cuadro clínico de la anafilaxia inmediata a los alimentos es similar. Los trastornos que originan diarrea crónica también pueden confundirse al principio con diarrea aguda. Así ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, *inflammatory bowel disease*) y en algunas otras diarreas inflamatorias crónicas que pueden tener un comienzo repentino en vez de insidioso y presentan las mismas manifestaciones que una infección.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Diarrea aguda

Las medidas que deben tomarse para valorar la diarrea aguda dependen de su gravedad, su duración y de diversos factores del hospedador (fig. 42-2). La mayor parte de los episodios de diarrea aguda son leves y ceden de manera espontánea, por lo que no justifican los gastos ni la posible morbilidad que acompaña a las intervenciones diagnósticas y farmacológicas. Sin embargo, la valoración de la diarrea está indicada en los siguientes casos: diarrea profusa con deshidratación, si las heces contienen sangre macroscópica, cuando la fiebre es ≥38.5 °C o persiste >48 h sin mejorar, uso reciente de antibióticos, si hay nuevos brotes en la comunidad, cuando existe dolor abdominal intenso en pacientes mayores de 50 años y si la diarrea afecta a los ancianos (≥70 años) o a sujetos con inmunodepresión. En algunos casos de diarrea febril de intensidad moderada con leucocitos fecales (o con incremento de las concentraciones de proteínas leucocíticas en heces) o con la presencia de sangre macroscópica, podría omitirse la valoración diagnóstica y probar en su lugar el tratamiento empírico con antibióticos (véase más adelante).

La prueba diagnóstica esencial cuando se sospecha diarrea infecciosa aguda e intensa es el análisis microbiológico de las heces. Las técnicas incluyen cultivo de bacterias y virus patógenos, examen directo en busca de parásitos o sus huevos e inmunoanálisis para detectar las toxinas bacterianas (*C. difficile*) o los antígenos virales (rotavirus) y protozoarios (*Giardia, E. histolytica*). Los vínculos clínico-epidemiológicos antes citados ayudan a orientar el estudio. Si se considera que participa un determinado patógeno o un grupo de posibles patógenos no será preciso practicar todo el conjunto de pruebas, pero en algunos casos convendrá hacer cultivos especiales, por ejemplo, para identificar *E. coli* enterohemorrágica o de otros tipos o las especies de *Vibrio* y de *Yersi-*

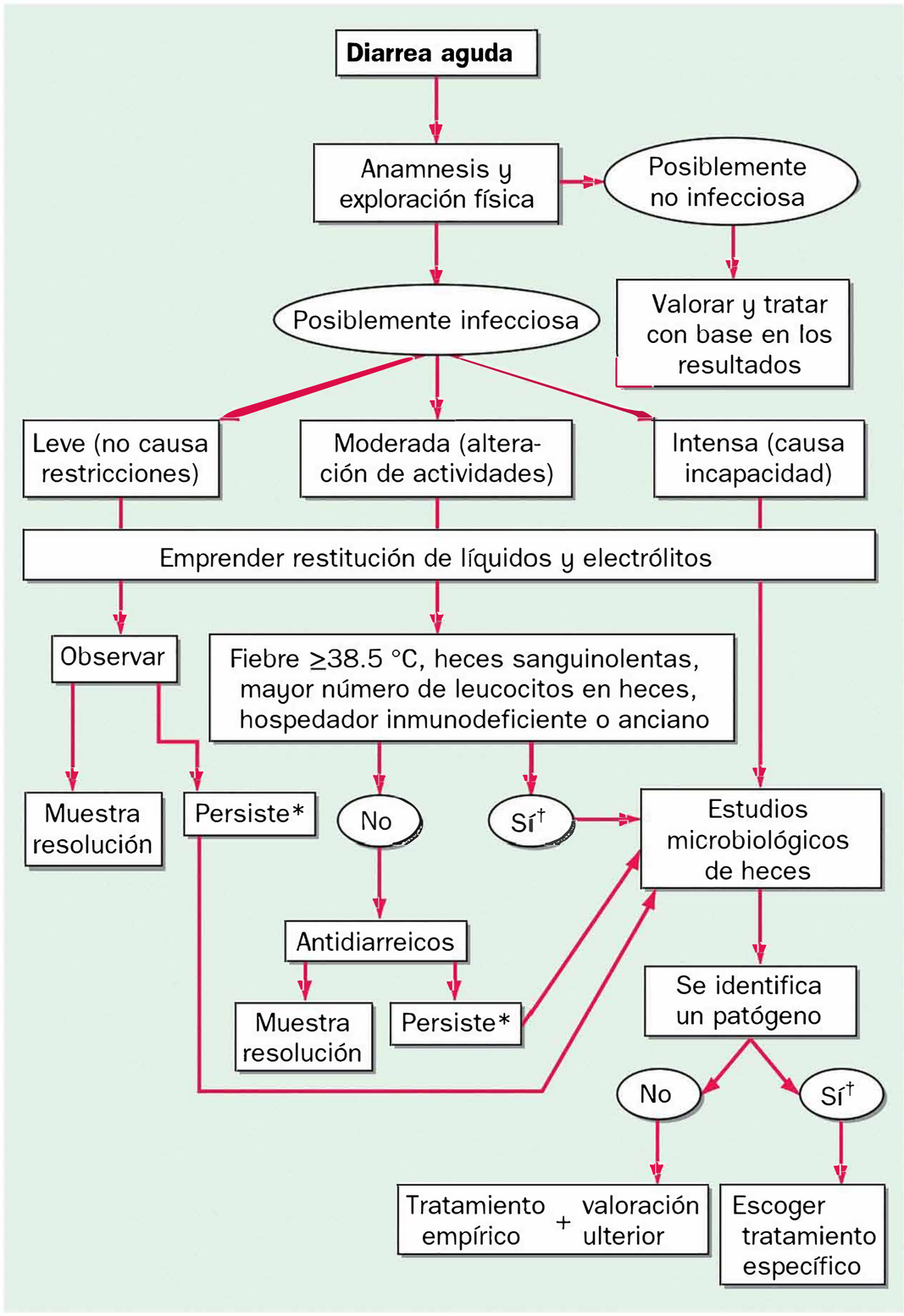


FIGURA 42-2 Algoritmo para tratar la diarrea aguda. Pensar en la farmacoterapia empírica antes de la valoración, que incluirá metronidazol (*) y quinolona (†).

Biblioteca Médica Virtual

nia. El diagnóstico molecular de los agentes patógenos se puede lograr por identificación de las secuencias características del DNA y con las técnicas de micromatriz génica, se podría disponer de un método de diagnóstico más rápido, sensible, específico y rentable.

La diarrea persistente suele originarse por *Giardia* **(cap. 218)**, pero hay que pensar también en otros agentes, como *C. difficile* (sobre todo si se han administrado antibióticos), *E. histolytica, Cryptosporidium, Campylobacter* y otros. Si no se identifica algún factor patógeno en el estudio de las heces puede estar indicada una sigmoidoscopia con instrumento flexible para tomar muestras de biopsia y la endoscopia de tubo digestivo alto, con aspiración del contenido duodenal y con toma de material para biopsia. La diarrea variedad Brainerd es una entidad que se ha identificado con frecuencia cada vez mayor y que consiste en un episodio de comienzo repentino que persiste como mínimo cuatro semanas, pero a veces dura uno a tres años y según expertos es de origen infeccioso. Pudiera provenir de la inflamación sutil de la porción distal del intestino delgado o proximal del colon.

En los pacientes con diarrea persistente y sin causa conocida puede estar indicado el examen anatómico por sigmoidoscopia, colonoscopia o tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) abdominal (u otras técnicas de imágenes), con el fin de descartar IBD o también como medida inicial en los pacientes con una presunta diarrea aguda no infecciosa, como la que podría causar la colitis isquémica, la diverticulitis o la obstrucción intestinal incompleta.

TRATAMIENTO

Diarrea aguda

En todas las diarreas agudas, la restitución de líquidos y electrólitos tiene importancia esencial. En los casos leves puede ser suficiente el aporte exclusivo de líquidos. Si la diarrea es intensa y para evitar la deshidratación, que es la principal causa de muerte, habrá que administrar inmediatamente soluciones con azúcar y electrólitos (bebidas para deportistas o un preparado similar) por vía oral. En los pacientes con deshidratación intensa, en particular en lactantes y ancianos, se necesita la rehidratación por vía intravenosa.

En la diarrea de grado moderado, sin fiebre ni sangre en las heces, la loperamida, que inhibe la secreción y la motilidad intestinal, puede aliviar los síntomas. No obstante, es mejor no usar este tipo de fármacos en los pacientes con disentería febril, porque pueden agravar o prolongar la duración de la diarrea. El subsalicilato de bismuto puede aliviar el vómito y la diarrea, pero no debe administrarse a los pacientes con inmunodepresión, ante el riesgo de encefalopatía por bismuto.

El uso prudente de los antibióticos está indicado en casos selectos de diarrea aguda y pueden disminuir su intensidad y duración (fig. 42-2). Muchos médicos tratan de manera empírica (sin valoración diagnóstica) a los pacientes con disentería febril moderada o grave con una quinolona, como ciprofloxacino (500 mg cada 12 h por tres a cinco días). También se puede pensar en el tratamiento empírico con metronidazol (250 mg cada 6 h por siete días) cuando se sospecha giardiosis. La elección de los antibióticos y la dosificación dependen de cada microorganismo específico, patrones geográficos de resistencia y los cuadros patológicos que se diagnostican **(caps. 128, 156 y 160-166)**. Debido a la resistencia a los tratamientos de primera línea, es probable que se necesiten fármacos nuevos, como la nitazoxanida, para las infecciones por *Giardia* y *Cryptosporidium*. Se descubra o no el microorganismo causal, los antibióticos están indicados en los pacientes con inmunodepresión, en quienes tienen válvulas cardiacas mecánicas o injertos vasculares recientes y en los ancianos. El subsalicilato de bismuto reduce la frecuencia de la diarrea del viajero. La profilaxis con antibióticos está indicada en algunos pacientes que viajan a países de alto riesgo en los que es fácil presentar diarreas que pueden ser graves, como ocurre en los casos de inmunodepresión, de IBD, hemocromatosis o de aclorhidria gástrica. El ciprofloxacino, azitromicina o rifaximina pueden reducir la diarrea bacteriana del viajero hasta en 90% de los casos, si bien la rifaximina no se debe utilizar en la infección invasiva sino como tratamiento de la diarrea del viajero no complicada. La función de la evaluación endoscópica es pequeña en la mayor parte de los casos, salvo en pacientes inmunodeprimidos. Por último, los médicos deben tener enorme cuidado para identificar si está en marcha un brote de cuadros diarreicos y alertar a las autoridades de sanidad inmediatamente para así aminorar la magnitud del ataque en la población.

DIARREA CRÓNICA

Cuando la diarrea dura más de cuatro semanas es preciso valorarla para descartar algún trastorno subyacente grave. A diferencia de la diarrea aguda, la mayor parte de las múltiples causas de la diarrea crónica no son infecciosas. La clasificación de las diarreas crónicas según su mecanismo fisiopatológico facilita la estrategia racional para tratarlas, aunque muchas enfermedades causan dicho problema por varios mecanismos **(cuadro 42-3)**.

Diarrea secretora Las diarreas secretoras se deben a alteraciones del transporte de los líquidos y electrólitos a través de la mucosa intestinal. Clínicamente se caracterizan por ser muy voluminosas, acuosas, por lo general indoloras y persistentes a pesar del ayuno. Como no hay malabsorción

CUADRO 42-3 Causas principales de diarrea crónica, con base en el mecanismo fisiopatológico predominante

Causas secretoras
Laxantes estimulantes exógenos
Ingestión de etanol por tiempo prolongado
Otros fármacos y toxinas
Laxantes endógenos (ácidos biliares dihidroxilados)
Diarrea secretora idiopática
Algunas infecciones bacterianas
Ablación, enfermedad o fístula intestinal (↓ absorción)
Obstrucción parcial del intestino o retención fecal
Tumores productores de hormonas (carcinoide, VIPoma, cáncer de la médula tiroidea, mastocitosis, gastrinoma, adenoma velloso colorrectal)
Enfermedad de Addison
Defectos congénitos de la absorción de electrólitos
Causas osmóticas
Laxantes osmóticos (Mg^{2+}, PO_4^{-3}, SO_4^{-2})
Deficiencias de lactasa y otros disacáridos
Carbohidratos no absorbibles (sorbitol, lactulosa, polietilenglicol)
Intolerancia al gluten y FODMAP
Causas por esteatorrea
Mala digestión intraluminal (insuficiencia exocrina pancreática, proliferación bacteriana, cirugía bariátrica y hepatopatía)
Malabsorción por mucosa (esprúe celiaco, enfermedad de Whipple, infecciones, abetalipoproteinemia, isquemia, enteropatía por fármacos)
Obstrucción posmucosa (obstrucción linfática primaria o secundaria)
Causas inflamatorias
Enteropatía inflamatoria idiopática (colitis ulcerosa de Crohn crónica)
Colitis linfocítica y colagenosa
Trastornos inmunitarios de la mucosa (inmunodeficiencias primarias o secundarias, alergia a alimentos, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de injerto contra hospedador)
Infecciones (bacterias, virus y parásitos invasores, diarrea de Brainerd)
Lesión por radiación
Cánceres de vías gastrointestinales
Trastornos de la motilidad como causa
Síndrome del colon irritable (incluye IBS posinfeccioso)
Neuromiopatías viscerales
Hipertiroidismo
Fármacos (procinéticos)
Estado ulterior a vagotomía
Causas simuladas
Síndrome de Münchausen
Trastornos de la alimentación
Causas yatrógenas
Colecistectomía
Ablación de íleon
Cirugía bariátrica
Vagotomía, funduplicatura

FODMAP, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

Biblioteca Médica Virtual

de solutos, la osmolaridad fecal depende de la normalidad de los electrólitos endógenos sin que exista diferencia osmótica fecal.

FÁRMACOS Los efectos secundarios de los fármacos y los productos tóxicos que se consumen en forma continuada son la causa más frecuente de las diarreas secretoras crónicas. Hay cientos de fármacos, como los que se adquieren con receta o sin ella (véase el apartado anterior "Otras causas" en "Diarrea aguda"), capaces de producir diarrea. También hay que tener en cuenta el consumo habitual o subrepticio de laxantes estimulantes del peristaltismo, como el sen, la cáscara sagrada, el bisacodilo y el aceite de ricino. El consumo de etanol por tiempo prolongado puede causar diarrea secretora al lesionar el enterocito y disminuir por ese mecanismo la absorción de agua y sodio, además de apresurar el tránsito y de provocar otras alteraciones. La ingestión involuntaria de ciertos tóxicos ambientales, como el arsénico, puede causar formas crónicas de diarrea. En ocasiones, algunas infecciones bacterianas pueden persistir y producir, además, una diarrea de tipo secretor. El bloqueador oral del receptor para angiotensina, olmesartán, se relaciona con diarrea debida a una enteropatía semejante al esprúe.

ABLACIÓN INTESTINAL, ENFERMEDADES DE LA MUCOSA O FÍSTULAS ENTEROCÓLICAS Las situaciones mencionadas pueden causar diarrea de tipo secretor al disminuir la superficie necesaria para que se reabsorban los líquidos y electrólitos secretados. A diferencia de otras diarreas secretoras, la ocasionada por estos trastornos tiende a empeorar con los alimentos. En algunas enfermedades, como en la ileítis de Crohn o tras la ablación intestinal en la que quedan menos de 100 cm de íleon terminal, los dihidroxiácidos biliares pueden dejar de absorberse y estimular la secreción en el colon (diarrea colorreica). Este mecanismo puede facilitar el desarrollo de la llamada *diarrea secretora idiopática* o *diarrea por ácidos biliares* (BAD, *bile acid diarrhea*), que produce malabsorción funcional de los ácidos biliares, con íleon terminal de aspecto normal. Esta *malabsorción idiopática de ácidos biliares* (BAM, *bile acid malabsoption*) es la causa de 40% de las diarreas crónicas inexplicables. La retroalimentación negativa deficiente de la síntesis de ácidos biliares a causa del factor 19 del crecimiento de fibroblastos (FGF-19) producido por los enterocitos provoca mayor síntesis de ácidos biliares que excede la capacidad de reabsorción ileal normal, que produce BAD. Una causa alternativa de BAD es una variación genética en estas proteínas receptoras (β-cloto y factor de crecimiento de fibroblastos 4) en el hepatocito, que en condiciones normales median el efecto de FGF-19. La disfunción de estas proteínas impide la inhibición de FGF-19 sobre la síntesis de ácidos biliares en el hepatocito. Otro mecanismo se basa en la variación genética del receptor para ácidos biliares (TGR5) en el colon, que produce tránsito colónico acelerado.

La obstrucción parcial del intestino, la estenosis de un estoma intestinal o la retención fecal, paradójicamente pueden producir evacuación voluminosa, por hipersecreción.

HORMONAS Aunque no son frecuentes, el ejemplo clásico de una diarrea secretora es la diarrea mediada por hormonas. Los *tumores carcinoides metastásicos* del tubo digestivo o, en ocasiones, los *carcinoides bronquiales primarios* pueden producir diarrea acuosa aislada o acompañada de otras manifestaciones del síndrome carcinoide, como episodios de hiperemia cutánea, sibilancias, disnea y lesiones valvulares de las cavidades derechas del corazón. La diarrea se debe a la entrada en la circulación de potentes secretagogos intestinales como serotonina, histamina, prostaglandinas y varias cininas. En raras ocasiones se observan lesiones cutáneas con aspecto de pelagra consecutivas a una sobreproducción de serotonina, con la pérdida de niacina. El *gastrinoma*, uno de los tumores neuroendocrinos más frecuentes, se manifiesta casi siempre por úlceras pépticas resistentes, pero en un tercio de los casos produce diarrea y en un 10% este síntoma puede ser la única manifestación clínica. La mayor parte de las veces la diarrea surge por digestión deficiente de las grasas porque el pH intraduodenal bajo inactiva las enzimas pancreáticas, pero también hay varios secretagogos que se liberan con la gastrina y que pueden influir. El síndrome de la diarrea acuosa con hipopotasemia y aclorhidria, llamado también *cólera pancreático*, se debe a un adenoma pancreático de células no β denominado *vipoma*, que secreta el péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) y otras hormonas peptídicas como el polipéptido pancreático, secretina, gastrina, polipéptido inhibidor de la gastrina (también llamado péptido insulinotrópico dependiente de glucosa), la neurotensina, calcitonina y prostaglandinas. Con frecuencia la diarrea secretora es masiva y el volumen de las heces excede de 3 L/día y se han descrito volúmenes incluso de 20 L/día. Los vipomas pueden producir deshidratación que ponen en peligro la vida, trastornos neuromusculares por la hipopotasemia concurrente, hipomagnesiemia o hipocalcemia, rubefacción e hiperglucemia. El *carcinoma medular de tiroides* puede manifestarse por diarrea acuosa por calcitonina, a otros péptidos secretores o a las prostaglandinas. En la enfermedad metastásica a menudo hay diarrea notable y el pronóstico es insatisfactorio. La *mastocitosis generalizada*, que puede acompañar a una lesión cutánea, que es la urticaria pigmentosa, algunas veces produce diarrea secretora mediada por la histamina o, en otras ocasiones, diarrea inflamatoria por infiltración del intestino por los mastocitos. Los *adenomas vellosos colorrectales* de gran tamaño rara vez conllevan diarrea secretora que puede causar hipopotasemia, se puede inhibir con los NSAID y parece estar mediada por las prostaglandinas.

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA ABSORCIÓN DE IONES Algunos casos raros de diarrea líquida desde el nacimiento son secundarios a defectos de determinados transportadores específicos durante la absorción de iones. Estos trastornos comprenden al intercambio deficiente de Cl^-/HCO_3^- (*clorhidorrea congénita*) con alcalosis (resultado de un gen *DRA* mutado [que presenta regulación descendente en casos de adenoma]) y un intercambio deficiente de Na^+/H^+ (*diarrea sódica congénita*), resultado de una mutación del gen *NHE3* (intercambiador de sodio/hidrógeno) que provocan acidosis.

Algunos déficit hormonales pueden surgir junto con la diarrea acuosa, como ocurre en la insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), que puede mostrar también hiperpigmentación.

Diarrea osmótica La diarrea osmótica se presenta al ingerir solutos osmóticamente activos y poco absorbibles que atraen líquidos hacia la luz intestinal en cantidad suficiente para superar la capacidad de resorción del colon. El agua que contienen las heces aumenta en proporción a la carga de solutos. Un hecho característico de esta diarrea es que desaparece con el ayuno o al interrumpir la ingestión del producto nocivo.

LAXANTES OSMÓTICOS La ingestión de antiácidos con magnesio, complementos naturales o laxantes puede inducir diarrea osmótica, que se caracteriza por diferencia osmótica en las heces (>50 mOsm/L): osmolaridad sérica (de forma típica 290 mOsm/kg) – (2 × [sodio fecal + concentración de potasio]). No se recomienda medir la osmolaridad de heces pues, incluso si se cuantifica inmediatamente después de evacuadas, puede generar errores, porque las bacterias del colon metabolizan los carbohidratos y originan una mayor osmolaridad.

MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS La malabsorción de carbohidratos por defectos congénitos o adquiridos de las disacaridasas y otras enzimas del borde en cepillo de los enterocitos, produce diarrea osmótica con un pH bajo. Una de las causas más comunes de diarrea crónica en adultos es la *deficiencia de lactasa*, que afecta a 75% de personas no caucásicas a nivel mundial y a 5 a 30% de sujetos en Estados Unidos; la carga total de lactosa en cualquier momento influye en los síntomas que surgen. Muchos pacientes aprenden a no consumir productos lácteos, sin requerir tratamiento con complementos de enzimas. Hay malabsorción frecuente con algunos azúcares, sorbitol, lactulosa o fructuosa y surge diarrea si se ingieren los fármacos que los tienen, se masca chicle o se comen caramelos endulzados con dichos azúcares que tienen absorción deficiente o incompleta.

INTOLERANCIA AL TRIGO Y FODMAP La diarrea crónica, distensión y dolor abdominal son síntomas de la intolerancia al gluten no celiaca (que se asocia con la disfunción de la barrera intestinal o colónica) e intolerancia a los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP, *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*). Estos últimos efectos representan la interacción entre el microbioma del tubo digestivo y los nutrientes.

Causas esteatorreicas La malabsorción de grasas puede ocasionar expulsión de heces diarreicas grasosas, de difícil eliminación y fétidas que suele acompañarse de pérdida de peso y carencias nutricionales originadas por la malabsorción simultánea de aminoácidos y vitaminas. El aumento de volumen de las heces depende de los efectos osmóticos de los ácidos grasos, particularmente después de hidroxilación bacteriana y, en menor grado, por la masa excesiva de grasa neutra. Desde el punto de vista cuantitativo la esteatorrea se define como la cantidad de grasa en heces que rebasa los 7 g/día, que es la cifra normal. La diarrea de tránsito rápido puede hacer que la grasa mencionada llegue a 14 g/día; la grasa promedio en heces diariamente es de 15 a 25 g en enfermedades de intestino delgado e incluso excede los 32 g en caso de insuficiencia exocrina del páncreas. La esteatorrea también puede surgir por digestión deficiente intraluminal, malabsorción de mucosa u obstrucción linfática.

MALA DIGESTIÓN INTRALUMINAL El trastorno mencionado casi siempre se debe a insuficiencia exocrina del páncreas, alteración que aparece cuando se pierde más de 90% de la función secretora de esta glándula. La *pancrea-*

Biblioteca Médica Virtual

titis crónica, que suele ser secuela del consumo excesivo de alcohol, causa por lo común insuficiencia pancreática. Otras causas incluyen *fibrosis quística*, *obstrucción de los conductos pancreáticos* y, rara vez, un *somatostatinoma*. La proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado puede desconjugar los ácidos biliares y alterar la formación de las micelas, con lo que disminuye la digestión de las grasas; esto ocurre cuando hay estasis en un asa ciega, un divertículo del intestino delgado o un trastorno motor y es especialmente probable en los ancianos. Por último, la cirrosis o la obstrucción biliar puede causar esteatorrea leve al disminuir la concentración intraluminal de los ácidos biliares.

MALABSORCIÓN A TRAVÉS DE LA MUCOSA La absorción deficiente por parte de la mucosa se observa en diversas enteropatías, pero es más frecuente en el caso de *celiaquía*. Este padecimiento sensible al gluten afecta a personas de cualquier edad y se caracteriza por atrofia de vellosidades e hiperplasia críptica en la porción proximal del intestino delgado; el cuadro inicial puede ser diarrea con alto contenido de grasa, que acompaña a múltiples deficiencias nutricionales de gravedad diversa. La celiaquía es mucho más frecuente de lo que se pensaba y afecta a casi 1% de la población; su cuadro inicial no incluye esteatorrea, puede remedar síndrome de colon irritable y muestra otras manifestaciones gastrointestinales (GI) y extraintestinales. El *esprúe tropical* puede producir un cuadro histológico y clínico parecido, pero afecta a los habitantes de los climas tropicales o a quienes viajan a esas zonas; a menudo comienza de forma repentina y mejora con los antibióticos, lo que sugiere un origen infeccioso. La *enfermedad de Whipple*, por el bacilo *Tropheryma whipplei* y a una infiltración histiocítica de la mucosa del intestino delgado, es otra causa menos frecuente de esteatorrea que suele afectar a varones jóvenes o de mediana edad; se acompaña frecuentemente de artralgias, fiebre, adenopatías y fatiga extrema; puede afectar al sistema nervioso central y al endocardio. Un cuadro clínico e histológico parecido es el que se observa en las infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare* en los pacientes con sida. La *abetalipoproteinemia* es un defecto raro de la formación de los quilomicrones con malabsorción de grasas; afecta a los niños y conlleva acantocitosis eritrocítica, ataxia y retinitis pigmentaria. Otros trastornos que pueden causar malabsorción por alteraciones de la mucosa son las infecciones, en particular las causadas por protozoarios como *Giardia*, diversos medicamentos (p. ej., el olmesartán, micofenolato mofetilo, la colquicina, colestiramina y neomicina) y también la isquemia crónica.

OBSTRUCCIÓN LINFÁTICA POSMUCOSA La fisiopatología de este proceso, que se observa en la rara *linfangiectasia intestinal congénita* o en la *obstrucción linfática adquirida* secundaria a traumatismos, tumores o a infecciones, origina un conjunto característico de manifestaciones, como malabsorción de grasas acompañada de pérdida intestinal de proteínas (a menudo seguida de edema) y de linfocitopenia. La absorción de los carbohidratos y los aminoácidos se mantiene normal.

Causas inflamatorias Las diarreas de causa inflamatoria suelen acompañarse de dolor, fiebre, hemorragias u otras manifestaciones de inflamación. Probablemente el mecanismo de la diarrea no es sólo la exudación, sino que, según el sitio de la lesión, puede haber malabsorción de grasas, defectos de absorción de líquidos o electrólitos e hipersecreción o hipermotilidad por la liberación de citocinas y otros mediadores de la inflamación. En el análisis de las heces el dato más común en estos cuadros es la presencia de leucocitos o de proteínas leucocíticas, como la calprotectina. En las inflamaciones graves, la pérdida de proteínas por la exudación puede producir anasarca (edema generalizado). Todo anciano o persona de edad madura afectado por diarrea crónica de tipo inflamatorio, especialmente si es sanguinolenta, debe ser valorado a fondo para descartar un tumor colorrectal.

ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA IDIOPÁTICA Los trastornos de este grupo, como la *enfermedad de Crohn* y la *colitis ulcerosa crónica*, constituyen las causas más frecuentes de diarrea crónica en los adultos y su intensidad varía desde las formas leves hasta las de comienzo fulminante y con peligro para la vida. Estas entidades pueden acompañarse de uveítis, poliartralgias, hepatopatías colestásicas (colangitis esclerosante primaria) y lesiones cutáneas (eritema nudoso, piodermia gangrenosa). La *colitis microscópica*, que comprende a las *colitis linfocítica y colagenosa*, es una causa de diarrea líquida crónica que se reconoce cada vez con más frecuencia, especialmente en mujeres de edad madura y pacientes que reciben NSAID, estatinas, inhibidores de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitors*) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*); para establecer el diagnóstico histológico es necesario obtener una biopsia del colon de aspecto normal. Puede coexistir con síntomas que sugieran colon irritable o esprúe celiaco o enteropatía por fármacos. De forma típica, mejora de modo adecuado con los antinflamatorios (como el bismuto), loperamida, agonista de opioides o budesonida.

INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA O SECUNDARIA La inmunodeficiencia provoca en ocasiones diarrea infecciosa prolongada. En la deficiencia selectiva de IgA o *hipogammaglobulinemia* variable común, la diarrea predomina y a menudo es resultado de giardiosis, proliferación bacteriana excesiva o celiaquía.

GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA La infiltración de eosinófilos en la mucosa, la muscular o la serosa de cualquier segmento del tubo digestivo puede producir diarrea, dolores, vómito o ascitis. Los pacientes suelen tener antecedentes de atopia, cristales de Charcot-Leyden por la expulsión del contenido de eosinófilos y que son visibles en el examen microscópico de las heces en 50-75% de los casos, y eosinofilia periférica. En los adultos hay hipersensibilidad a ciertos alimentos, pero es rara la auténtica alergia alimentaria causante de diarrea crónica.

OTRAS CAUSAS La diarrea inflamatoria crónica también puede ser secundaria a *enterocolitis por radiación*, a la *enfermedad del injerto contra hospedador*, al *síndrome de Behçet* y al *síndrome de Cronkhite-Canada*, entre otros.

Diarrea por trastornos de la motilidad intestinal Muchos cuadros de diarrea incluyen tránsito intestinal acelerado, como fenómeno secundario o facilitador, pero es poco común la diarrea por un trastorno primario de la motilidad intestinal. Las heces suelen tener las características de la diarrea secretora, pero el tránsito intestinal rápido puede generar esteatorrea leve con expulsión incluso de 14 g/día de grasa fecal por mala digestión secundaria. El *hipertiroidismo*, el *síndrome carcinoide* y algunos fármacos (p. ej., procinéticos, prostaglandinas) pueden producir hiperperistaltismo, seguido de diarrea. Las neuromiopatías viscerales primarias o la pseudoobstrucción intestinal adquirida idiopática pueden dar lugar a un estancamiento del contenido intestinal acompañado de proliferación excesiva bacteriana seguida de diarrea. La diarrea de origen diabético, a menudo acompañada de neuropatías periféricas y de neuropatía autonómica generalizada, puede deberse en parte a trastornos de la motilidad intestinal.

El síndrome de colon irritable, que es sumamente frecuente (prevalencia puntual de 10%, incidencia anual de 1-2%), se caracteriza por respuestas sensitivomotoras anómalas del intestino delgado y el colon a diversos estímulos. De modo típico, los síntomas y las evacuaciones frecuentes cesan durante la noche y se alternan con periodos de estreñimiento; hay también dolor abdominal que se alivia al defecar y en ciertos casos resulta en pérdida de peso.

Diarrea simulada La diarrea simulada representa hasta 15% de los casos de diarrea sin explicación que se reciben en los centros de alta especialidad. Asume la forma del *síndrome de Münchausen* (simulación o autolesión con alguna finalidad) o de *trastornos de la alimentación* y en esos casos algunos pacientes se autoadministran de manera secreta laxantes, solos o junto con otros medicamentos (p. ej., diuréticos) o añaden subrepticiamente agua u orina a las heces que envían a analizar. Tales pacientes, mujeres por lo regular, a menudo tienen antecedentes psiquiátricos y con gran frecuencia tienen profesiones relacionadas con la asistencia sanitaria. También suelen presentar hipotensión e hipopotasemia. Es difícil valorar a los pacientes mencionados: la contaminación de las heces con agua u orina se sugiere porque muestra osmolaridad muy baja o muy alta, de manera respectiva. A menudo estos enfermos niegan el problema, pero mejoran con la ayuda del psiquiatra cuando reconocen su conducta.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Diarrea crónica

Son muchas las técnicas de laboratorio para estudiar un problema tan frecuente como la diarrea crónica, pero gran parte de esos recursos son costosos o exigen técnicas con penetración corporal. Por tales razones, la valoración diagnóstica debe orientarse de manera racional por los datos de la anamnesis, incluidos fármacos y la exploración física cuidadosas **(fig. 42-3)**. Si no se obtiene información relevante de ambas fuentes, pudieran justificarse estudios simples de selección para orientar la práctica de estudios más complejos (fig.42-3). Por medio de los datos de anamnesis, de la exploración física **(cuadro 42-4)** y de los análisis sistemáticos de sangre, se buscará identificar el mecanismo de la diarrea, descubrir los vínculos útiles para el diagnóstico y valorar el estado nutricional y de los líquidos y electrólitos. Hay que interrogar

Biblioteca Médica Virtual

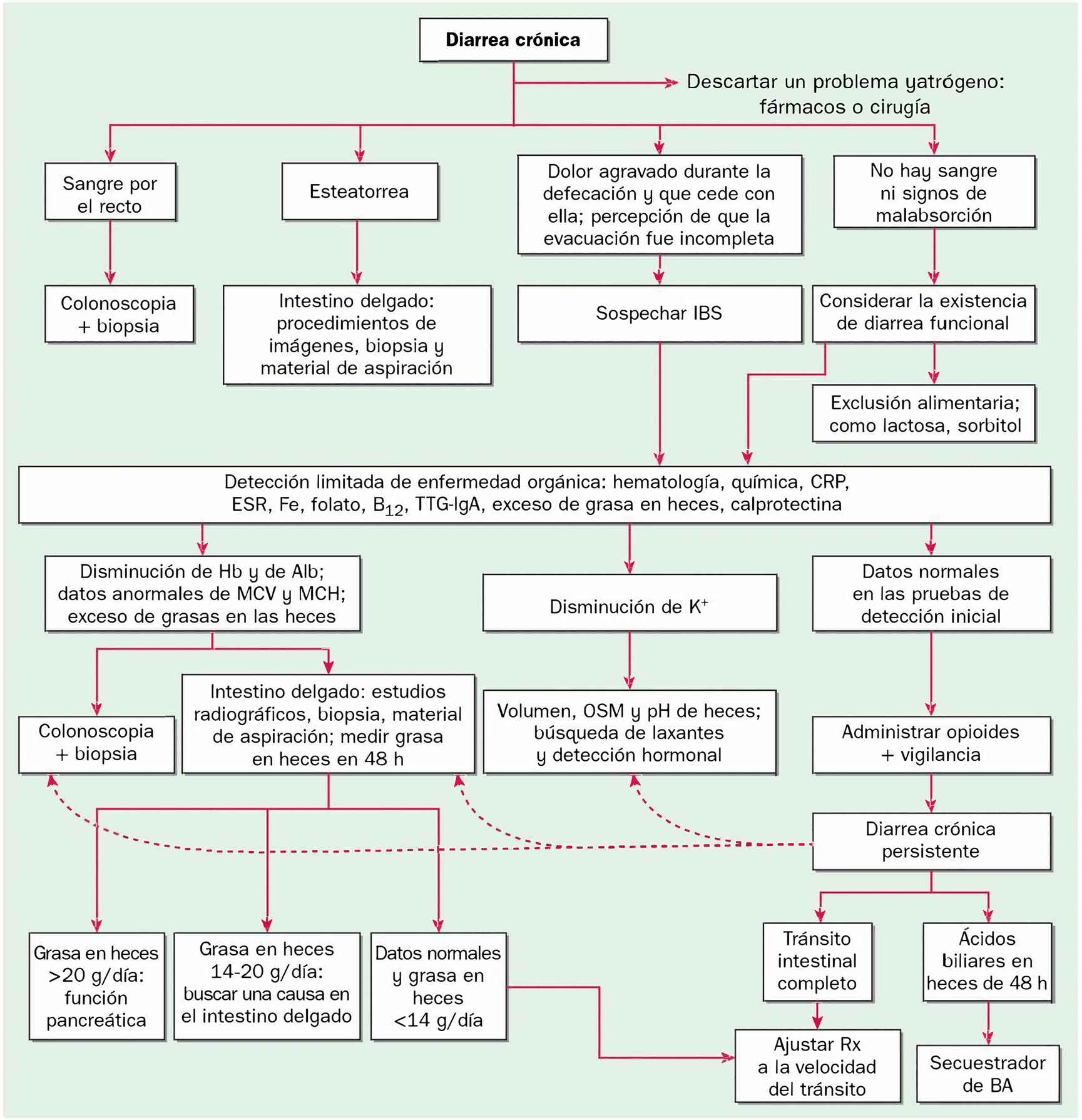


FIGURA 42-3 Algoritmo para el tratamiento de la diarrea crónica. Los pacientes se someten a una valoración inicial basada en los distintos cuadros sintomáticos, lo que permite seleccionar a los casos en los que se realizarán imágenes, análisis de biopsia y detecciones limitadas de enfermedades orgánicas. Alb, albúmina; BA, ácidos biliares; BM, evacuación intestinal; C4, 7 α-hidroxi-4-colesten-3-ona; CRP, proteína C reactiva; ESR, velocidad de eritrosedimentación; Hb, hemoglobina; Hx, antecedentes; IBS, síndrome de intestino irritable; MCH, hemoglobina corpuscular media; MCV, volumen corpuscular medio; osm, osmolalidad; p.r., por vía rectal; Rx, tratamiento. *(Reimpresa a partir de M Camilleri, JH Sellin, KE Barrett: Pathophysiology, evaluation, and management of chronic watery diarrhea. Gastroenterology 152:515, 2017.)*

al paciente sobre el comienzo, duración, evolución y factores que empeoran (alimentarios principalmente) o que alivian la diarrea, así como sobre las características de las heces diarreicas. Debe tomarse nota de la presencia o ausencia de incontinencia fecal, fiebre, pérdida de peso, dolor, ciertos factores de riesgo (viajes, consumo de fármacos, contactos con otras personas con diarrea) y de las demás manifestaciones extraintestinales habituales (lesiones cutáneas, artralgias, aftas bucales). Un antecedente familiar de colon irritable o esprúe puede indicar esas posibilidades. Los datos de la exploración física pueden proporcionar pistas, como tumoraciones tiroideas, sibilancias, soplos cardiacos, edemas, hepatomegalia, masas abdominales, linfadenopatías, lesiones mucocutáneas, fístulas perianales y la posible relajación del esfínter anal. En sangre periférica, la presencia de leucocitosis, tasa de eritrosedimentación elevada o incremento de proteína C reactiva, son signos de inflamación y la anemia indica pérdidas de sangre o carencias nutricionales; puede observarse eosinofilia en las parasitosis, neoplasias, colagenopatías, cuadros alérgicos y en la gastroenteritis eosinofílica. El análisis bioquímico sanguíneo puede descubrir trastornos hepáticos y alteraciones de los electrólitos u otras alteraciones metabólicas. La medición IgA de los anticuerpos contra la transglutaminasa del tejido a veces resulta útil para identificar celiaquía. La diarrea por ácidos biliares se confirma mediante un gammagrama de retención de ácidos biliares radiomarcados, pero esta prueba no está disponible en muchos países. Las estrategias alternativas incluyen una prueba sanguínea de detección (C4 o FGF-19 en suero), medición de los ácidos biliares fecales o una prueba terapéutica con un fármaco captador de ácido biliar (p. ej., colestiramina o colesevelam).

A menudo, durante el primer encuentro entre el paciente y el médico, está indicado realizar un ciclo terapéutico de prueba, que puede ser resolutivo y muy rentable cuando se sospecha un trastorno preciso. Por ejemplo, en una persona joven y por lo demás sana, la diarrea acuosa crónica que cesa con el ayuno puede justificar la prueba de una die-

CUADRO 42-4 Exploración física de sujetos con diarrea crónica

1. ¿Existen manifestaciones generales que sugieren malabsorción o enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) como anemia, dermatitis herpetiforme, edema o hipocratismo digital?
2. ¿Se advierten manifestaciones que sugieren alguna neuropatía autonómica o colagenopatía en pupilas o trastornos con la postura ortostática, en piel, manos o articulaciones?
3. ¿Se identifica alguna tumoración o dolor a la palpación en el abdomen?
4. ¿Se observan anormalidades de la mucosa del recto o defectos en él o alteración en las funciones del esfínter anal?
5. ¿Se advierten manifestaciones mucocutáneas de enfermedad sistémica como dermatitis herpetiforme (celiaquía); eritema nudoso (colitis ulcerosa); hiperemia (carcinoide) o úlceras de la boca correspondientes a IBD o celiaquía?

Biblioteca Médica Virtual

ta con bajo contenido de lactosa; una inflamación con diarrea persistente que comenzó después de una excursión a una montaña justifica emprender un lapso de prueba con metronidazol ante la posibilidad de una giardiosis; una diarrea posprandial que persiste tras la ablación ileal por malabsorción de ácidos biliares puede tratarse con colestiramina o colesevelam antes de llevar a cabo más estudios clínicos. Cuando los síntomas perduran se necesitan estudios adicionales.

Hay cuadros que pueden sospecharse en el primer encuentro, como la IBD idiopática, pero a veces se necesitan otras pruebas encaminadas a confirmar un diagnóstico y a precisar la gravedad o la extensión de una enfermedad para encauzar bien el tratamiento. Al principio, los pacientes con sospecha de IBS deben valorarse mediante sigmoidoscopia flexible con biopsias colorrectales para descartar IBD, en particular colitis microscópica, cuyo cuadro clínico es indistinguible del IBS con diarrea. A los sujetos con resultados normales se les informa para tranquilizarlos y si está indicado, se inicia tratamiento empírico con antiespasmódicos, antidiarreicos o antidepresivos (p. ej., fármacos tricíclicos). Todo paciente con diarrea crónica y hematoquecia debe valorarse con colonoscopia y análisis microbiológico de las heces.

Se calcula que en dos tercios de diarreas crónicas, después de un primer estudio, la causa sigue sin descubrirse y es necesario realizar otras pruebas. La reunión y el análisis de las heces de varios días permiten obtener datos objetivos que faciliten confirmar el diagnóstico o identificar el tipo de diarrea, así como realizar la selección prioritaria de otras pruebas más idóneas según el caso (fig. 42-3). Si las heces pesan más de 200 g/día hay que realizar otros análisis, como la concentración de electrólitos, pH, búsqueda de hemorragias ocultas, examen de los leucocitos (o el estudio de las proteínas leucocíticas), valoración cuantitativa de la grasa y un análisis para detectar la presencia de laxantes en las heces.

En las diarreas secretoras (acuosas, con diferencia osmótica normal), hay que reconsiderar los posibles efectos secundarios de algún fármaco o de ciertos laxantes usados subrepticiamente. También hay que realizar estudios microbiológicos con coprocultivos para identificar bacterias (usando además medios apropiados para *Aeromonas* y *Pleisiomonas*), examen de las heces en busca de parásitos o sus huevos y análisis para identificar los antígenos de *Giardia* (la prueba más sensible de la giardiosis). Se puede descartar la proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado al cultivar muestras del contenido intestinal obtenido por aspiración y realizar cultivos cuantitativos o por medio de pruebas con glucosa o del aliento con uso de lactosa para medir el hidrógeno, metano u otro metabolito en el aire espirado. Sin embargo, la interpretación de las pruebas del aliento puede ser ambigua o confusa en los trastornos del tránsito intestinal. La endoscopia de tubo digestivo alto, la colonoscopia con toma de muestras de biopsia y el estudio radiológico del intestino delgado (antes con material radiopaco, pero se usa CT con mayor frecuencia con enterografía o MRI con enteroclisis) son útiles para descartar una enfermedad estructural o un trastorno inflamatorio oculto. Cuando los datos de la anamnesis u otros datos lo sugieran, deben hacerse pruebas de detección de las hormonas peptídicas, como las concentraciones séricas de gastrina, VIP, calcitonina y de la hormona tiroidea u hormona estimulante de la tiroides o la cuantificación del ácido 5-hidroxiindolacético y de la histamina en orina.

Estudios adicionales que deben realizarse en la diarrea osmótica deben orientarse a demostrar intolerancia a la lactosa y la ingestión de magnesio, las dos causas más importantes de esta clase de diarrea. Un pH fecal bajo indica malabsorción de carbohidratos; la malabsorción de lactosa se puede confirmar con pruebas del aliento con uso de lactosa, al observar los efectos de la dieta sin lactosa y de la administración de este disacárido (p. ej., con 1 L de leche). Pocas veces puede identificarse la lactasa en las muestras de biopsia del intestino delgado. Si las heces contienen niveles altos de magnesio o de laxantes hay que pensar en la ingestión inadvertida o subrepticia de estos productos y conviene pedir ayuda al psiquiatra.

En los casos de esteatorrea confirmada debe realizarse una endoscopia con toma de material para biopsia del intestino delgado (y aspiración del contenido intestinal en busca de *Giardia* y para realizar cultivos con recuento de cultivos); si estas técnicas no aclaran el diagnóstico, el siguiente paso suele ser un estudio radiológico del intestino delgado. Si no se obtienen datos positivos en las pruebas de intestino delgado o si se sospecha de una pancreatopatía, habrá que descartar por medio de estudios directos la insuficiencia exocrina del páncreas y para ello se puede utilizar la prueba de estimulación de secretina-colecistocinina o una variación que se practique con endoscopia. En términos generales, no se practican más los métodos indirectos como la cuantificación de la actividad de quimiotripsina en heces o la prueba de bentiromida, por su baja sensibilidad y especificidad.

Debe sospecharse la presencia de diarreas inflamatorias crónicas cuando las heces contienen sangre o leucocitos. Esos datos deben inducir a realizar coprocultivos, examen de las heces en busca de parásitos y sus huevos, análisis para detectar la toxina de *C. difficile*, una colonoscopia con toma de biopsia y, si está indicado, un examen del intestino delgado con medio de contraste.

TRATAMIENTO

Diarrea crónica

El tratamiento de la diarrea crónica varía según la causa en cada caso concreto y puede ser curativo, supresor o empírico. Si se puede erradicar la causa, el tratamiento tiene efectos curativos, como ocurre al extirpar un cáncer colorrectal, al administrar antibióticos en la enfermedad de Whipple o el esprúe tropical o al interrumpir el consumo de un fármaco nocivo. En muchos procesos crónicos, la diarrea se puede controlar al suprimir los mecanismos subyacentes. Los ejemplos incluyen eliminación de la lactosa de la dieta para la deficiencia de lactasa o del gluten para el esprúe celiaco; el uso de glucocorticoides u otros antinflamatorios para la IBD idiopática; captadores de ácido biliar para la malabsorción de ácidos biliares; PPI para la hipersecreción gástrica en los gastrinomas; análogos de la somatostatina, como octreótido, para el síndrome carcinoide maligno; inhibidores de la prostaglandina como indometacina para el carcinoma medular de tiroides y remplazo de enzimas pancreáticas para la insuficiencia pancreática. Cuando no es posible identificar la causa o mecanismo de la diarrea crónica, el tratamiento empírico puede ser provechoso. Los opiáceos leves, como el difenoxilato o la loperamida, a menudo son útiles en la diarrea acuosa leve o moderada. Para pacientes con diarrea más grave pueden ser útiles la codeína o la tintura de opio. Estos compuestos contra la motilidad deben evitarse en la IBD grave porque pueden desencadenar megacolon tóxico. La clonidina, un agonista adrenérgico α_2, permite el control de la diarrea de origen diabético, aunque este fármaco es poco tolerable porque causa hipotensión postural. Los antagonistas del receptor 5-HT_3 (p. ej., alosetrón) pueden aliviar la diarrea y la urgencia en pacientes con diarrea por IBS. Otros fármacos aprobados para el tratamiento de la diarrea con IBS son el antibiótico no absorbible, rifaximina y la eluxadolina, un compuesto con acción mixta en el receptor opioide (OR) μ (agonista κ-OR y antagonista δ-OR). Esta última puede inducir espasmo del esfínter de Oddi y pancreatitis subsiguiente, casi siempre en pacientes con colecistectomía previa. La restitución de líquidos y electrólitos es una medida terapéutica importante en todos los pacientes con diarrea crónica (véase el apartado "Diarrea aguda" en este capítulo). Asimismo, en ocasiones es necesario reponer las vitaminas liposolubles en los pacientes con esteatorrea crónica.

ESTREÑIMIENTO

DEFINICIÓN

El estreñimiento es un síntoma frecuente en la práctica clínica y por lo común consiste en la defecación persistentemente difícil, poco frecuente o en apariencia incompleta. Dado el amplio margen que tienen los hábitos normales de la evacuación intestinal, es difícil definir con exactitud el estreñimiento. La mayoría de las personas realiza tres evacuaciones a la semana como mínimo, pero la frecuencia de las deposiciones no es por sí sola un criterio suficiente para imponer la etiqueta diagnóstica de estreñimiento. Muchos pacientes estreñidos describen una frecuencia normal de la defecación, pero se quejan de molestias subjetivas, como esfuerzos excesivos, distensión en la parte baja del abdomen o sensación de evacuaciones incompletas. Hay que analizar con detalle los síntomas de cada paciente para averiguar lo que quieren decir con "estreñimiento" o con "dificultades" para la defecación.

La forma y la consistencia de las heces suelen guardar una estrecha relación con el tiempo transcurrido desde la defecación anterior. Cuando el tránsito es lento hay heces duras o en forma de bolas, mientras que el tránsito rápido produce heces laxas y acuosas. Tanto las heces en bolas pequeñas como las muy grandes son más difíciles de expulsar que las normales.

La sensación que producen las heces duras o la necesidad de realizar esfuerzos excesivos es más difícil de valorar objetivamente, pero la mejor

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 42-5 Causas de estreñimiento en adultos

TIPOS DE ESTREÑIMIENTO Y CAUSAS	EJEMPLOS
Comienzo reciente	
Obstrucción del colon	Neoplasia; estenosis: isquémica, diverticular, inflamatoria
Espasmo del esfínter anal	Fisura anal, hemorroides dolorosas
Fármacos	
Crónico	
Síndrome de colon irritable	Estreñimiento predominante y que causa alteraciones
Fármacos	Bloqueadores del calcio, antidepresivos
Pseudoobstrucción colónica	Estreñimiento por tránsito lento, megacolon (en ocasiones, enfermedad de Hirschsprung o de Chagas)
Trastornos de la evacuación por recto	Disfunción del piso pélvico, anismo, síndrome de descenso perineal, prolapso de mucosa rectal, rectocele
Endocrinopatías	Hipotiroidismo, hipercalcemia, embarazo
Trastornos psiquiátricos	Depresión, trastornos de la alimentación, fármacos
Enfermedades del sistema nervioso	Enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal
Miopatías generalizadas	Esclerosis generalizada o sistémica progresiva

manera de saber si un paciente tiene dificultades para defecar es averiguar si tiene necesidad de emplear enemas o de utilizar los dedos para desimpactar las heces.

Los factores psicosociales o culturales también pueden ser importantes. La persona cuyos padres concedieron enorme importancia a la defecación diaria sentirá enorme preocupación si deja de defecar un día; algunos niños retienen excrementos para que se les preste atención o por temor a que sientan dolor por la irritación anal y algunos adultos por lo común no conceden importancia o retrasan los estímulos que indican la proximidad de la defecación.

ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico, el estreñimiento crónico se debe por lo regular al consumo insuficiente de fibra o líquidos o por trastornos del tránsito por el colon o de la función anorrectal consecutivos a algún problema neurogastrointestinal, la acción de ciertos fármacos, edad avanzada o cualquiera de las múltiples enfermedades sistémicas que afectan al tubo digestivo **(cuadro 42-5)**. El estreñimiento de reciente inicio puede ser un síntoma de algún trastorno orgánico importante, como un tumor o una estenosis. En el *estreñimiento idiopático*, algunos pacientes tienen vaciamiento retardado del colon ascendente y transverso, con tránsito más prolongado (a menudo en el colon proximal) y escasa frecuencia de las contracciones propagadas de gran amplitud (HAPC) propulsivas. La *obstrucción de la salida para la defecación* (también llamados *trastornos de la evacuación*) explica casi 25% de los casos que acuden por estreñimiento a centros de tercer nivel y pueden causar retraso del tránsito colónico, lo que suele corregirse con entrenamiento por retroalimentación de la defecación alterada. El estreñimiento de cualquier origen puede agravarse cuando una enfermedad crónica produce deterioro físico o mental que tiene como consecuencia inactividad o inmovilidad física.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Estreñimiento

La anamnesis detallada debe profundizar en los síntomas del paciente y confirmar si existe realmente estreñimiento, con base en la frecuencia (p. ej., menos de tres evacuaciones por semana), consistencia de las heces (pastosas o duras), esfuerzos excesivos para defecar, larga duración del acto de la defecación o necesidad de apoyar el perineo o de manipular con los dedos la región anorrectal. En la mayor parte de los casos (probablemente >90%) no hay causa subyacente (cáncer, depresión o hipotiroidismo) y el estreñimiento mejora con hidratación generosa, con la práctica de ejercicio y con la adición de fibra a la dieta (15 a 25 g/día). Son elementos clave la alimentación equilibrada, el control de los fármacos utilizados y la atención de los problemas psicosociales. La exploración física, en particular el examen rectal, deben descartar la retención fecal y la mayoría de las causas del estreñimiento con rasgos sugestivos de un trastorno de la evacuación (p. ej., tono alto del esfín-

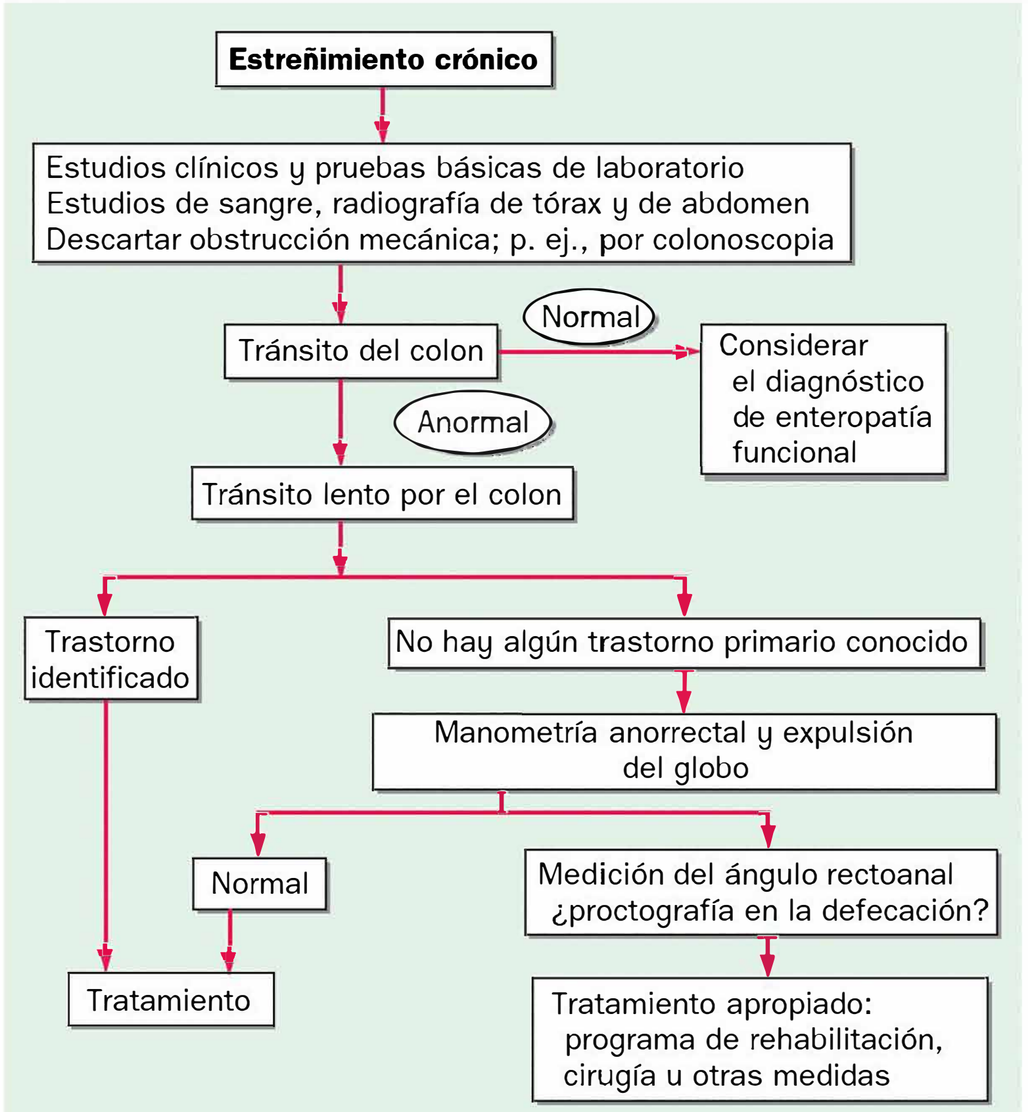


FIGURA 42-4 Algoritmo para el tratamiento del estreñimiento.

ter anal, falla de descenso perineal o contracción puborrectal paradójica durante el esfuerzo para estimular la evacuación de las heces).

Si existe pérdida de peso, hemorragia rectal o anemia, además del estreñimiento, es indispensable realizar una sigmoidoscopia y además una enema con material radiopaco o una colonoscopia, sobre todo en los pacientes >40 años, con el fin de descartar una enfermedad estructural como cáncer o estenosis. En estos casos, la colonoscopia sola es más rentable, ya que permite tomar muestras de las lesiones de la mucosa, para biopsia, realizar polipectomía o dilatar las estenosis. Practicar enema con material radiopaco tiene ventajas sobre la colonoscopia cuando el estreñimiento no conlleva otros síntomas, ya que es menos costosa y permite diagnosticar la dilatación del colon y todas las estenosis o lesiones importantes de la mucosa que probablemente existirán en ese caso. La melanosis del colon o pigmentación de la mucosa del colon es un signo del consumo de laxantes a base de antraquinonas, como la cáscara sagrada o el sen, aunque esto se puede descubrir igualmente con los datos de la anamnesis detallada. Las radiografías del colon también sirven para descubrir algún trastorno inesperado, como el megacolon o el colon "por laxantes". La cuantificación del calcio, potasio y de la hormona estimulante de la tiroides en el suero permitirá descubrir a los pocos pacientes que presentan trastornos metabólicos.

Es posible que los pacientes con estreñimiento más resistente no mejoren con el solo aumento del consumo de fibra y hay que ayudarles para que adquieran un hábito o esquema de evacuación, que incluya tomar un laxante osmótico (sales de magnesio, lactulosa, sorbitol, polietilenglicol) y evacuar con enema o un supositorio (p. ej., glicerina o bisacodilo), según sea necesario. Después de desayunar se aconseja permanecer unos 15 o 20 min en el retrete, sin distraerse ni realizar esfuerzos, ya que los esfuerzos excesivos pueden contribuir a la formación de hemorroides y si el piso de la pelvis es débil o hay una lesión del nervio pudendo, varios años después puede producirse obstrucción de la defecación por un síndrome de perineo descendido. Aquellos pacientes que no mejoran con estas medidas sencillas o que necesitan un tratamiento prolongado o no mejoran con laxantes potentes deben someterse a nuevos estudios **(fig. 42-4)**. También se cuenta con fármacos nuevos que inducen la secreción (como lubiprostona, un activador de conductos de cloruro o la linaclotida, un agonista del guanilato ciclasa C que activa la secreción del cloruro).

INVESTIGACIÓN DEL ESTREÑIMIENTO GRAVE

Una minoría de pacientes (probablemente <5%) se considera como casos graves o "resistentes al tratamiento"; cerca del 25% tiene trastornos de la evacuación. Es muy probable que se valoren por un gastroenterólogo o se

Biblioteca Médica Virtual

envíen a centros especializados. Valoraciones posteriores pueden revelar una causa desconocida con anterioridad, como alteraciones de la evacuación, abuso de laxantes, simulación o trastornos psiquiátricos. En dichos pacientes son útiles los estudios fisiológicos del colon y del suelo pélvico, así como del estado psíquico, si se pretende una selección racional del tratamiento. Incluso en tales pacientes con estreñimiento grave, seleccionados exhaustivamente, sólo se identifica alguna causa en 33% de quienes se refieren a instituciones de tercer nivel; en los demás el diagnóstico es estreñimiento con tránsito normal.

Medición del tránsito del colon Las pruebas de tránsito con un marcador radiopaco son sencillas, reproducibles, por lo general inocuas, fiables y muy adecuadas en la práctica clínica para valorar a los pacientes estreñidos. Hay varios métodos de valor constatado que son muy sencillos. Por ejemplo, cinco días después de ingerir el material radiopaco se obtiene una radiografía, la cual debe indicar que 80% del marcador ha sido eliminado del colon sin el uso de laxantes o enemas. Este método no permite valorar el tránsito por el estómago ni el intestino delgado. Una técnica alternativa incluye ingestión de 24 marcadores radiopacos en tres días sucesivos y una radiografía abdominal el cuarto día. El número de marcadores contados en la radiografía permite calcular el tránsito colónico en horas. La acumulación de gas en el recto entre el nivel de las espinas isquiáticas y el borde inferior de las articulaciones sacroiliacas sugiere la presencia de un trastorno de la evacuación rectal como causa del estreñimiento.

El estudio radioisotópico con una cápsula de liberación retardada que contiene partículas radiomarcadas es un método no invasor y de baja exposición a la radiación que se ha utilizado para averiguar si la función del colon durante 24 a 48 h es normal, rápida o lenta. Esta estrategia permite valorar simultáneamente el tránsito por estómago, intestino delgado (que puede ser importante en más o menos 20% de pacientes en que hay retraso del tránsito del colon, porque puede reflejar un trastorno más generalizado de la motilidad del tubo digestivo) y del colon. Sus inconvenientes son el mayor costo y la necesidad de usar materiales que tienen que prepararse en un laboratorio de medicina nuclear.

Pruebas anorrectales y del piso de la pelvis Se sospecha la existencia de trastornos funcionales del piso de la pelvis cuando hay dificultades para evacuar el recto, sensación persistente de ocupación rectal, dolor rectal y necesidad de acudir a la extracción digital de las heces, de comprimir la pared posterior de la vagina, de apoyar el perineo durante el esfuerzo de la defecación y de realizar un esfuerzo excesivo. Estos síntomas importantes deben compararse con la sensación de evacuación rectal incompleta que es habitual en el IBS.

La valoración psicológica formal permite detectar trastornos de la alimentación, "aspectos de control", depresión o cuadros de estrés postraumático, que pueden mejorar con intervención cognitiva de otra índole y ser importantes para recuperar la calidad de vida en individuos cuyo cuadro inicial es de estreñimiento crónico.

Una prueba clínica sencilla que puede realizarse en el consultorio para comprobar la falta de relajación del músculo puborrectal consiste en pedir al paciente, durante el tacto rectal, que haga fuerza para expulsar el dedo índice. El movimiento del músculo puborrectal hacia atrás durante el esfuerzo indicará si hay buena coordinación de los músculos del piso de la pelvis. El movimiento anterior con contracción paradójica o descenso perineal limitado (<15 cm) durante la evacuación simulada indica disfunción del piso pélvico.

También es bastante fácil medir clínicamente el descenso perineal al colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo y observar si el descenso del perineo es escaso o nulo (<1.5 cm indica un trastorno funcional del piso de la pelvis) o si los esfuerzos provocan demasiado abombamiento perineal con respecto a los puntos óseos de referencia (>4 cm indican descenso perineal excesivo).

Un estudio útil de la evacuación es la prueba de expulsión de un globo. Se coloca una sonda vesical con un globo en la punta, que se infla con 50 mL de agua. En circunstancias normales el individuo sentado en un retrete en decúbito lateral izquierdo puede expulsarlo; en la posición lateral se cuantifica el peso necesario para facilitar la expulsión del globo y normalmente ésta se da al agregar menos de 200 g o sin ayuda antes de un minuto.

La manometría anorrectal, si se utiliza para valorar a sujetos con estreñimiento extenso, permite a veces identificar un tono excesivamente alto en el reposo (>80 mm Hg) o de contracción del esfínter anal, lo cual sugiere anismo (espasmo del esfínter mencionado). Dicho estudio también identifica síndromes raros, como la enfermedad de Hirschsprung del adulto, porque falta el reflejo inhibidor rectoanal.

La defecografía (enema dinámico de bario que incluye proyecciones laterales practicadas durante la expulsión del material de contraste) permite identificar "anormalidades leves" en muchos pacientes; los signos más notables son los cambios medidos en el ángulo rectoanal, los defectos anatómicos del recto, como prolapso de su mucosa interna y enteroceles o rectoceles. Sólo unos cuantos pacientes identifican cuadros que pueden corregirse quirúrgicamente; comprenden invaginación grave de todas las capas del intestino con obstrucción completa del orificio de salida por obturación infundibuliforme del conducto anal o un rectocele extraordinariamente grande que de manera preferente se llena durante los intentos de defecación, en vez de expulsar el bario por el ano. En resumen, la defecografía obliga a contar con un radiólogo interesado y experto y las anormalidades no son patognomónicas de la disfunción del suelo pélvico. La causa más frecuente de obstrucción de la salida es la falta de relajación del músculo puborrectal; esto no se identifica en la defecografía con bario, pero puede demostrarse en la defecografía por resonancia magnética, que aporta más información sobre la estructura y función del piso pélvico, parte distal del colon y recto y esfínteres anales.

Las valoraciones neurológicas (como la electromiografía) son más útiles para valorar a los pacientes con incontinencia que para los que tienen síntomas compatibles con obstrucción de la defecación. La ausencia de signos neurológicos en los miembros inferiores indica que cualquier dato objetivo de desnervación del músculo puborrectal se debe a una lesión de la pelvis (p. ej., obstétrica) o a la distensión del nervio pudendo consecutiva a esfuerzos crónicos de larga duración. El estreñimiento es frecuente en sujetos con lesiones medulares, enfermedades neurológicas como la de Parkinson, esclerosis múltiple y neuropatías de origen diabético.

Las respuestas provocadas por la médula espinal obtenidas al aplicar estímulos eléctricos al recto o estímulos magnéticos a la médula lumbosacra para generar la contracción del esfínter externo del ano sirven para diagnosticar a los pacientes que padecen neuropatías limitadas a la región sacra y que tienen una velocidad de conducción residual suficiente como para tratarse con métodos de biorretroalimentación.

En resumen, la prueba de expulsión de un globo es importante para la detección selectiva de los trastornos funcionales anorrectales. En casos raros, el examen anatómico del recto y los esfínteres anales y la valoración de la relajación del piso pélvico son las herramientas para valorar a los pacientes con sospecha de defecación obstruida, acompañada de síntomas de prolapso de la mucosa rectal, presión sobre la pared vaginal posterior para facilitar la defecación (sugestiva de rectocele anterior) o cirugía pélvica previa complicada por enterocele.

TRATAMIENTO

Estreñimiento

Una vez conocida la causa del estreñimiento pueden tomarse decisiones terapéuticas. El estreñimiento por tránsito lento requiere tratamiento médico o quirúrgico enérgico; el anismo o los trastornos funcionales del piso de la pelvis suelen responder a los métodos de biorretroalimentación (fig. 42-4). El 60% restante de los pacientes con estreñimiento tiene tránsito colónico normal y puede recibir tratamiento sintomático. Los pacientes con lesiones de la médula espinal u otros trastornos neurológicos requieren un régimen intestinal dedicado que a menudo incluye estimulación rectal, terapia por enema y tratamiento laxante programado de manera cuidadosa.

Los pacientes con estreñimiento se tratan con laxantes formadores de volumen, osmóticos, procinéticos, secretores y estimulantes que incluyen fibra, *psyllium*, leche de magnesia, lactulosa, polietilenglicol (solución para lavado colónico), lubiprostona, linaclotida y bisacodilo o en algunos países, con prucaloprica, un agonista 5-HT_4. Si una prueba terapéutica de tres a seis meses falla y no existe defecación obstruida, debe considerarse la colectomía laparoscópica con ileorrectostomía. Sin embargo, esto no debe hacerse si hay evidencia de un trastorno en la evacuación o alteración generalizada de la motilidad gastrointestinal. Está justificado el envío del enfermo a un centro especializado para la práctica de más pruebas de la función motora del colon. La decisión de recurrir a la cirugía se facilita en casos de megacolon y megarrecto. Las complicaciones posquirúrgicas comprenden la obstrucción de intestino delgado (11%) y expulsión involuntaria de excremento, particularmente durante la noche en el primer año después de la operación. La frecuencia de defecación incluye tres a ocho sesiones al día durante el primer año, para disminuir a una a tres al día en el segundo año después de la cirugía.

Los pacientes que padecen trastornos mixtos (evacuación y tránsito o motilidad) deben aprender a reutilizar el piso de la pelvis (biorretroalimentación y relajación muscular), buscar asesoría psicológica y

Biblioteca Médica Virtual

seguir el asesoramiento en cuanto a la alimentación. Si los síntomas son intratables a pesar de la biorretroalimentación y el tratamiento médico óptimo, pueden considerarse la colectomía e ileorrectostomía, siempre que se resuelva el trastorno de la evacuación y el tratamiento médico optimizado falle. En personas con la sola disfunción del suelo pélvico, la rehabilitación por biorretroalimentación conlleva un índice de buenos resultados de 70 a 80%, medido por la obtención de hábitos defecatorios cómodos. Los intentos para tratar la disfunción del piso pélvico por cirugía (corte del esfínter anal interno-músculo puborrectal) o inyecciones con toxina botulínica han producido resultados mediocres y se han abandonado en gran medida.

LECTURAS ADICIONALES

Assi R *et al.*: Sexually transmitted infections of the anus and rectum. World J Gastroenterol 20:15262, 2014.

Bharucha AE, Rao SS: An update on anorectal disorders for gastroenterologists. Gastroenterology 146:37, 2014.

Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd: American Gastroenterological Association technical review on constipation. Gastroenterology 144: 218, 2013.

Boeckxstaens G *et al.*: Fundamentals of neurogastroenterology: Physiology/motility—sensation. Gastroenterology pii: S0016-5085(16)00221-3, 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.030. [Epub ahead of print]

Camilleri M, Sellin JH, Barrett KE: Pathophysiology, evaluation, and management of chronic watery diarrhea. Gastroenterology 152:515, 2017.

Lembo A, Camilleri M: Chronic constipation. N Engl J Med 349:1360, 2003.

Riddle MS, DuPont HL, Connor BA: ACG Clinical Guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. Am J Gastroenterol 111:602, 2016.

Rubio-Tapia A *et al.*: American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 108:656, 2013.

Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH: Chronic diarrhea: Diagnosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol 15:182, 2017.

Uzzan M *et al.*: Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). Curr Gastroenterol Rep 18:17, 2016.

43 Pérdida involuntaria de peso

J. Larry Jameson

La pérdida involuntaria de peso (IWL, *involuntary weight loss*) con frecuencia es insidiosa y puede tener implicaciones importantes, que a menudo anticipan una enfermedad subyacente grave. La pérdida de peso de importancia clínica se define como la pérdida de 4.5 kg o >5% del peso corporal de un individuo en un periodo de seis a 12 meses. Se encuentra IWL hasta en 8% de los pacientes adultos ambulatorios y en 27% de las personas frágiles de ≥65 años de edad. No existe una causa identificable hasta en 25% de los pacientes pese a las investigaciones amplias. En cambio, hasta 50% de las personas que refieren haber perdido peso no tienen evidencia documentada de la misma. Las personas que no conocen la causa de pérdida de peso por lo general tienen mejor pronóstico que aquellos con causas conocidas, en particular cuando el origen es neoplásico. La pérdida de peso en personas de edad avanzada se asocia con diversos efectos nocivos, lo que incluye fractura de cadera, úlceras por presión, alteración de la función inmunitaria y disminución del estado funcional. No es de sorprender que la pérdida de peso significativa se asocie con incremento de la mortalidad, la cual puede variar de 9% hasta 38% en 1 a 2.5 años en ausencia de atención clínica.

FISIOLOGÍA DE LA REGULACIÓN DEL PESO CON EL ENVEJECIMIENTO

(Caps.463 y 394) Entre las personas sanas de edad avanzada, el peso corporal total alcanza su máximo en la sexta década de la vida y por lo general permanece estable hasta la novena década, después de lo cual disminuye en forma gradual. Por el contrario, la masa corporal magra (masa sin tomar en consideración la grasa) empieza a reducir a una tasa de 0.3 kg por año en la tercera década de la vida y la tasa de disminución se incrementa conforme el individuo se acerca a los 60 años de edad en varones y a los 65 años en mujeres. Estos cambios en la masa corporal magra reflejan en gran medida la reducción en la secreción de hormona de crecimiento dependiente de la edad y en consecuencia, de las concentraciones circulantes de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-I) que ocurren con el envejecimiento normal. La pérdida de esteroides sexuales durante la menopausia en mujeres y de manera más gradual con el envejecimiento en varones, también contribuye a estos cambios en la composición corporal. En un individuo de edad avanzada sano, el incremento del tejido graso causa equilibrio en la pérdida de masa corporal magra hasta etapas muy avanzadas de la edad, cuando ocurre pérdida de músculo estriado y grasa. Los cambios dependientes de la edad también ocurren a nivel celular. Los telómeros se acortan y la masa corporal magra (porción de las células exentas de grasa) disminuye de manera estable con el envejecimiento.

Entre los 20 y 80 años de edad, la mediana de consumo de energía se reduce hasta 1 200 kcal/día en varones y 800 kcal/día en mujeres. La disminución del apetito es un reflejo de la disminución de la actividad física y de la pérdida de masa corporal magra, lo que produce menor demanda para el consumo de calorías y alimentos. Varios cambios fisiológicos importantes relacionados con la edad también predisponen a las personas de edad avanzada a la pérdida de peso, como la disminución de la función quimiosensitiva (olfato y gusto), menor eficiencia de la deglución, disminución del vaciamiento gástrico y alteración del eje neuroendocrino, lo que incluye cambios al nivel de la leptina, colecistocinina, neuropéptido Y y otras hormonas y péptidos. Tales cambios se asocian con saciedad temprana y disminución del apetito y en la apreciación hedonista de los alimentos. En conjunto, estos contribuyen a la "anorexia del envejecimiento". Como se señala más adelante, estos cambios fisiológicos del envejecimiento pueden acompañarse de aislamiento social y pobreza, lo que contribuye aún más a la desnutrición.

CAUSAS DE PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO

La mayor parte de las causas de IWL pertenecen a una de cuatro categorías: 1) neoplasias malignas, 2) enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas, 3) trastornos metabólicos (p. ej., hipertiroidismo y diabetes) o 4) trastornos psiquiátricos **(cuadro 43-1)**. Con cierta frecuencia, más de una de estas causas pueden explicar la IWL. En la mayor parte de las series, la IWL es causada por enfermedades malignas en 25% de los pacientes y por enfermedades orgánicas en cerca de 33% de los casos, mientras que el resto se deben a enfermedades psiquiátricas, fármacos y causas inciertas.

Las causas malignas más comunes de IWL son gastrointestinales, hepatobiliares, hematológicas, pulmonares, mamarias, genitourinarias, ováricas y prostáticas. Casi 50% de los pacientes con cáncer pierden peso corporal; casi 33% de los pacientes pierden más de 5% de su peso corporal original y hasta 20% de todas las muertes por cáncer son causadas directamente por caquexia (a través de inmovilidad y falla cardiaca o respiratoria). La mayor incidencia de pérdida de peso se observa en pacientes con tumores sólidos. Los cánceres que se manifiestan a través de pérdida de peso significativa por lo general tienen muy mal pronóstico.

Además de los cánceres, las causas gastrointestinales se encuentran entre las causas más prominentes de IWL. La enfermedad ulcerosa péptica, enfermedad intestinal inflamatoria, síndromes de alteraciones de la motilidad, pancreatitis crónica, enfermedad celiaca, estreñimiento y gastritis atrófica son algunas de las enfermedades más comunes. Los problemas bucales y dentales se omiten con facilidad y muchos podrían manifestarse con halitosis, mala higiene bucal, xerostomía, incapacidad para masticar, disminución de la fuerza de masticación, mala oclusión, síndrome de articulación temporomandibular, adoncia y dolor por caries o abscesos.

La tuberculosis, micosis, parasitosis, la endocarditis bacteriana subaguda y la infección por VIH son causas bien documentadas de IWL. Las enfermedades cardiovasculares y pulmonares causan pérdida de peso no intencional a través de incremento de las demandas metabólicas y disminución del apetito y del consumo calórico. Las intervenciones quirúrgicas repetidas pueden causar pérdida de peso por disminución del consumo calórico y el aumento de las demandas metabólicas derivadas de una respuesta inflamatoria sistémica. La uremia produce náusea, anorexia y vómito. Las colagenopatías pueden incrementar las demandas metabólicas y alterar el equilibrio nutricional. Conforme se incrementa la incidencia de diabetes mellitus con el envejecimiento, la glucosuria asociada puede contribuir a la pérdida de peso. El hipertiroidismo en personas de edad avanzada puede tener características simpaticomiméticas menos prominentes, que se manifiestan como "hipertiroidismo apatético" o como toxicosis por T3 **(cap. 375)**.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 43-1 Causas de pérdida involuntaria de peso

Cáncer
- Colónico
- Hepatobiliar
- Hematológico
- Pulmonar
- Mamario
- Genitourinario
- Ovárico
- Prostático

Trastornos gastrointestinales
- Malabsorción
- Úlcera péptica
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Pancreatitis
- Obstrucción/estreñimiento
- Anemia perniciosa

Trastornos endocrinos y metabólicos
- Hipertiroidismo
- Diabetes mellitus
- Feocromocitoma
- Insuficiencia suprarrenal

Cardiopatías
- Isquemia crónica
- Insuficiencia cardiaca congestiva

Trastornos respiratorios
- Enfisema
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Insuficiencia renal

Enfermedades dermatológicas

Infecciones
- VIH
- Tuberculosis
- Infecciones parasitarias
- Endocarditis bacteriana subaguda

Fármacos
- Sedantes
- Antibióticos
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
- Inhibidores de la recaptación de serotonina
- Metformina
- Levodopa
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Otros fármacos

Trastornos de la boca y dientes
- Caries
- Disgeusia

Factores relacionados con la edad
- Cambios fisiológicos
- Alteración visual
- Disminución del sentido del gusto y del olfato
- Incapacidades funcionales

Trastornos neurológicos
- Apoplejía
- Enfermedad de Parkinson
- Trastornos neuromusculares
- Demencia

Sociales
- Aislamiento
- Problemas económicos

Trastornos psiquiátricos y conductuales
- Depresión
- Ansiedad
- Paranoia
- Duelo
- Alcoholismo
- Trastornos de la alimentación
- Incremento de la actividad o ejercicio

Idiopáticas

Las lesiones neurológicas como apoplejía, cuadriplejía y esclerosis múltiple pueden ocasionar disfunción visceral y autonómica que afectan el consumo calórico. La disfagia por lesiones neurológicas es un mecanismo común. La incapacidad funcional que compromete a las actividades cotidianas es una causa común de desnutrición en el anciano. Las alteraciones visuales por trastornos del sistema nervioso central o trastornos oftalmológicos como el temblor puede limitar la capacidad de las personas para preparar y consumir alimentos. La IWL puede ser una de las primeras manifestaciones de demencia de Alzheimer.

El aislamiento y la depresión son causas significativas de IWL que pueden manifestarse como incapacidad para cuidarse a sí mismo, lo que incluye satisfacer las necesidades nutricionales. La cascada metabólica inflamatoria mediada por citocinas puede ser la causa y una manifestación de depresión. El estado de duelo puede ser una causa de IWL y cuando está presente, es más notable en varones. Las formas de enfermedad mental más graves como trastornos paranoides pueden ocasionar delirios sobre los alimentos y causar pérdida de peso. El alcoholismo puede ser una causa significativa de pérdida de peso y desnutrición.

Las personas de edad avanzada que viven en la pobreza tal vez tengan que elegir entre comprar alimentos o utilizar el dinero para otros gastos, lo que incluye fármacos. El internamiento en asilos es un factor de riesgo independiente; hasta 30 a 50% de los adultos mayores internados en asilos tienen un consumo inadecuado de alimentos.

Los fármacos pueden causar anorexia, náusea, vómito, molestias gastrointestinales, diarrea, resequedad de boca y cambios en el gusto. Éste es un problema en particular en individuos de edad avanzada, muchos de los cuales toman cinco o más fármacos.

VALORACIÓN

Las cuatro manifestaciones principales de IWL son: anorexia (pérdida del apetito), 2) sarcopenia (pérdida de masa muscular), 3) caquexia (un síndrome que combina pérdida de peso, pérdida de músculo y de tejido adiposo, anorexia y debilidad) y 4) deshidratación. La epidemia actual de obesidad añade complejidad, ya que el exceso de tejido adiposo puede ocultar el desarrollo de sarcopenia y retrasar que se detecte el desarrollo de caquexia. Si no es posible la medición directa del peso, el cambio en la talla de la ropa, la corroboración de la pérdida de peso por familiares o amigos de la estimación numérica de esta pérdida proporcionada por el paciente sugiere la verdadera pérdida de peso.

La valoración inicial incluye anamnesis y exploración física amplias, biometría hemática completa, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, tasa de eritrosedimentación, pruebas de función renal, pruebas de función tiroidea, radiografía de tórax y ecografía de abdomen **(cuadro 43-2)**. Deben tomarse en cuenta factores como edad, género y realizarse pruebas específicas de detección de cáncer que tome en consideración los factores de riesgo, como la mamografía y colonoscopia **(cap. 66)**. A los pacientes con riesgo se les solicita pruebas para VIH. Todo paciente de edad avanzada con pérdida de peso debe someterse a detección en busca de demencia y depresión utilizando instrumentos como el *Mini-Mental State Examination* y *Geriatric Depression Scale*, respectivamente **(cap. 464)**. El *Mini Nutritional Assessment* (www.mna-elderly.com) y el *Nutrition Screening Initiative* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1694757/) también se encuentran disponibles para la valoración nutricional de pacientes de edad avanzada. Casi todos los pacientes con cáncer y >90% de aquellos con enfermedades orgánicas tienen al menos una anomalía en los exámenes de laboratorio. En pacientes que se presentan con IWL sustancial, es poco probable que se presenten las principales enfermedades orgánicas y malignas cuando la valoración inicial es normal por completo. Se recomienda la vigilancia cuidadosa, más que las pruebas indirectas, porque el pronóstico de la pérdida de peso de causa indeterminada por lo general es favorable.

TRATAMIENTO

Pérdida involuntaria de peso

La prioridad en el tratamiento de la pérdida de peso es identificar y tratar las causas subyacentes de manera sistemática. El tratamiento de los trastornos metabólicos, psiquiátricos, infecciosos o sistémicos subyacentes puede ser suficiente para restablecer el peso y el estado funcional de manera gradual. Los fármacos que causan náusea o anorexia deben suspenderse o sustituirse, si es posible. Para individuos con IWL de causa inexplicada, los complementos nutricionales como las bebidas ricas en energía en ocasiones corrigen la pérdida de peso. Debe recomendarse a los pacientes que consuman complementos entre los alimentos más que con ellos, con el fin de reducir la supresión del apetito y facilitar el consumo general de alimentos. Se encuentran bajo

CUADRO 43-2 Valoración y estudios para la pérdida involuntaria de peso

Indicaciones	Laboratorio
Pérdida de peso de 5% en 30 días	Biometría hemática completa
Pérdida de peso de 10% en 180 días	Estudio metabólico amplio de electrólitos y metabólico, incluye pruebas de función hepática y renal
Índice de masa corporal <21	Pruebas de función tiroidea
Falta de consumo de 25% de los alimentos después de siete días	Tasa de eritrosedimentación
Cambios en el ajuste de la ropa	Proteína C reactiva
Cambios en el apetito, gusto, olfato	Ferritina
Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, disfagia	Pruebas para VIH, si están indicadas
Valoración	**Estudios radiográficos**
Exploración física completa, lo que incluye valoración dental	Radiografía de tórax Ecografía abdominal
Revisión de los fármacos	
Realización de las detecciones recomendadas para cáncer	
Mini-Mental State Examination[a]	
Mini-Nutritional Assessment[a]	
Examen nutricional[a]	
Cuestionario simplificado para la valoración nutricional[a]	
Conservación del consumo de alimentos[a]	
Actividades cotidianas[a]	
Actividades instrumentales de la vida cotidiana[a]	

[a] Pueden ser más específicas para la valoración de pérdida de peso en personas de edad avanzada.

Biblioteca Médica Virtual

investigación fármacos que favorecen el apetito, anabólicos y antagonistas de citocinas. En pacientes selectos, la mirtazapina, un antidepresivo, ocasiona incremento significativo en el peso corporal, en la masa de grasa corporal y en las concentraciones de leptina. Los pacientes con enfermedades emaciantes que pueden apegarse a un programa apropiado de ejercicios es posible que incrementes la masa proteínica muscular, la fuerza muscular y la resistencia física con lo que mejorarán la capacidad de realizar las actividades cotidianas.

AGRADECIMIENTO

El autor reconoce la colaboración de Russell G. Robertson en ediciones anteriores.

LECTURAS ADICIONALES

ALIBHAI SM *et al.*: An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. CMAJ 172:773, 2005.

COMPSTON JE *et al.*: Increase in fracture risk following unintentional weight loss in postmenopausal women: The global longitudinal study of osteoporosis in women. J Bone Miner Res 31:1466, 2016.

GADDEY HL, HOLDER K: Unintentional weight loss in older adults. Am Fam Physician 89:718, 2014.

MCMINN J *et al.*: Investigation and management of unintentional weight loss in older adults. BMJ 342:d1732, 2011.

MILLER SL, WOLFE RR: The danger of weight loss in the elderly. J Nutr Health and Aging 12:487, 2008.

VANDERSCHUEREN S *et al.*: The diagnostic spectrum of unintentional weight loss. Eur J Intern Med 16:160, 2005.

44 Hemorragia de tubo digestivo

Loren Laine

En Estados Unidos, la hemorragia del tubo digestivo (GIB, *gastrointestinal bleeding*) es el trastorno gastrointestinal más común que obliga a la hospitalización y que explica más de 507 000 hospitalizaciones cada año; su costo de forma directa es de 4 850 millones de dólares. La incidencia de hemorragia de tubo digestivo alto (UGIB) disminuyó en decenios recientes y por la menor frecuencia de la hemorragia por úlceras gástricas. La proporción de hospitalización en los servicios de urgencias por UGIB y de hemorragia de tubo digestivo bajo (LGIB) en Estados Unidos se acerca a 1.3. La mortalidad de los hospitalizados por GIB también disminuyó y en la actualidad en EUA es de <3%. Los pacientes por lo general fallecen por descompensación de enfermedades subyacentes, más que por hemorragia.

La GIB se manifiesta como hemorragia sintomática u oculta. La *GIB sintomática* se manifiesta por *hematemesis*, vómito de sangre roja o material en "posos de café"; *melena*, evacuación de heces negras, alquitranadas y fétidas; y *hematoquecia*, evacuación de sangre roja o marrón por el recto. La *GIB oculta* puede identificarse en ausencia de hemorragia evidente cuando los pacientes tienen *síntomas de hemorragia o anemia*, como mareo, síncope, angina o disnea; o cuando un examen diagnóstico sistemático revela anemia ferropénica o se obtiene un resultado positivo de sangre oculta en heces. La GIB también se clasifica según el sitio de hemorragia como UGIB, LGIB o GIB de origen desconocido, si no se identifica la causa.

CAUSAS DE HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO

Causas de hemorragia de tubo digestivo alto

ÚLCERA PÉPTICA Ésta es la causa más frecuente de UGIB y explica casi 50% de los casos. Las características de una úlcera en la endoscopia proporciona información pronóstica importante que guía las decisions terapéuticas subsiguientes, como se describe en las **figuras 315-3 y 315-4**. Hasta 20% de los pacientes con hemorragias activas o con un vaso visible que no sangra volverá a sangrar y necesitará una intervención urgente si sigue un tratamiento conservador. Estos pacientes mejoran si se tratan por vía endoscópica con electrocoagulación bipolar, sondas térmicas, tratamiento con inyecciones (p. ej., de alcohol absoluto, noradrenalina al 1:10 000) y grapas o ambos tratamientos, con lo que disminuyen las hemorragias, la permanencia hospitalaria, la mortalidad y los costos. En cambio, en los pacientes con una úlcera de base limpia, la posibilidad de que repitan las hemorragias es casi nula. Si no hay otra razón para la hospitalización, estos pacientes deben darse de alta después de la endoscopia.

Los estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo demuestran que la administración intravenosa (IV) constante de una solución que contenga una dosis elevada de inhibidores de la bomba de protones (PPI, *protonpumpinhibitor*) (bolo de 80 mg de omeprazol y 8 mg/h en la solución) diseñada para mantener el pH intragástrico >6 y mejorar la estabilidad del coágulo, reduce la hemorragia ulterior y la mortalidad en los pacientes con úlceras de alto riesgo (hemorragia activa, vasos visibles no hemorrágicos, coágulo adherente) cuando se administra después del tratamiento endoscópico. Los metaanálisis recientes con estudios clínicos con asignación al azar corroboraron que las PPI en grandes dosis intermitentes tienen la misma utilidad que el goteo endovenoso constante con PPI y es posible recurrir a esa forma de administración en la población mencionada. Las personas con hallazgos que los sitúan dentro del riesgo bajo (una zona pigmentada plana o una base limpia) no necesitan tratamiento endoscópico y deben recibir las dosis corrientes de PPI ingeribles.

En promedio, 10 a 50% de los pacientes con úlceras sangrantes tendrán de nuevo el mismo problema en los 12 meses siguientes si no se recurre a estrategias preventivas. Para evitar las úlceras recurrentes se toman en consideración los tres factores principales de la patogenia ulcerosa, *Helicobacter pylori*, NSAID y ácido. La erradicación de *H. pylori* en los pacientes con úlceras hemorrágicas reduce la frecuencia de una nueva hemorragia <5%. Si se forma una úlcera hemorrágica en un paciente que recibe NSAID, éstos deben suspenderse; cuando se deben prolongar o reiniciar, se agrega un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) y un PPI. Cuando un paciente recibe dosis reducidas de ácido acetilsalicílico por cardiopatía, su tratamiento se debe reinstituir tan pronto como sea posible una vez que ha cedido el episodio hemorrágico (1 a 7 días). En un estudio con asignación al azar se demostró que si el ácido acetilsalicílico no se reinicia, la diferencia de una nueva hemorragia es mínima (5 frente a 10% a 30 días) pero la mortalidad a 30 días aumenta considerablemente (9 en comparación con 1%) en comparación con el reinicio inmediato de ácido acetilsalicílico. A diferencia de ello, probablemente sea necesario interrumpir el consumo de ácido acetilsalicíico en muchos pacientes que la reciben como forma de prevención primaria de trastornos cardiovasculares agudos y que terminan por mostrar UGIB. Los pacientes con úlceras sangrantes causadas por la afección por *H. pylori* o el uso de NSAID deben seguir recibiendo PPI por tiempo indefinido, ante la incidencia de 42% de una nueva hemorragia en un lapso de siete años si no se recurre a medidas protectoras. **El tema de las úlceras pépticas se expone en el capítulo 317.**

DESGARROS DE MALLORY-WEISS Éstos comprenden del 2-10% de las hospitalizaciones por hemorragia de UGIB. Los datos clásicos de la anamnesis consisten en vómito, arcadas o tos, seguidos de hematemesis, sobre todo en sujetos alcohólicos. La hemorragia por estos desgarros, que suelen presentarse en el lado gástrico de la unión gastroesofágica, en 80-90% de los casos cesa de forma espontánea y reaparece sólo en 0-10%. El tratamiento endoscópico resulta eficaz durante la fase de hemorragia activa. **Los desgarros de Mallory-Weiss se explican en el capítulo 316.**

VÁRICES ESOFÁGICAS La proporción de hospitalizaciones por UGIB causada por várices varía ampliamente, de 2-40%, según la población estudiada. Las personas con hemorragia de várices tienen puntos finales más insatisfactorios que los pacientes con UGIB de otras causas. En los cirróticos con UGIB se recomienda practicar endoscopia con carácter urgente en término de las 12 h del problema y, de coexistir con várices esofágicas, se realizará ligadura por medio de endoscopia y por dos a cinco días se administrarán fármacos vasoactivos por vía IV (octreótido, somatostatina, vapreótido y terlipresina). La combinación de métodos endoscópicos y farmacéuticos es mucho mejor que cualquiera de las dos variantes solas para aminorar la posibilidad de nuevas hemorragias. A largo plazo se recomienda utilizar β antagonistas no selectivos y agregarles la ligadura por vía endoscópica porque tales combinaciones son más eficaces que cualquier modalidad sola para disminuir la frecuencia de repetición de las hemorragias de várices esofágicas. En personas que muestran hemorragia persistente o repetitiva a pesar de los tratamientos endoscópicos y médicos, es recomendable la práctica de una derivación intrahepática-portosistémica transyugular (TIPS; *transjugular intrahepatic portosystemic shunt).* En pacientes con hepatopatía avanzada (p. ej., clase Child-Pugh C con puntuación 10 a 13), debe considerarse una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) en los primeros dos días de la estancia en el hospital, ya que los estudios con distribución al azar muestran descensos significativos en las tasas de hemorragia recidivante y mortalidad en comparación con el tratamiento endoscópico y médico estándar.

Biblioteca Médica Virtual

La hipertensión portal también origina las hemorragias por várices gástricas, várices ectópicas situadas en el intestino delgado y grueso y las de la gastropatía y enterocolopatía hipertensivas. Las várices gástricas sangrantes por cirrosis se tratan con inyección endoscópica de adhesivo para tejidos (p. ej., *n*-butil-cianoacrilato), si se cuenta con él; de lo contrario, se practica TIPS.

GASTROPATÍA ("GASTRITIS") HEMORRÁGICA Y EROSIVA Se trata de lesiones de la mucosa y no producen hemorragias importantes por la ausencia de arterias y venas en la mucosa. Las erosiones en el esófago, en el estómago o en el duodeno suelen ocasionar UGIB leve y la gastritis y la duodenitis erosivas abarcan posiblemente de 10-15% de tales casos y la esofagitis erosiva (causada predominantemente por la enfermedad por reflujo gastroesofágico) causa de 1-10% de hospitalizaciones por UGIB. La causa más importante de las erosiones gástricas y duodenales es el consumo de antiinflamatorios no esteroideos: cerca del 50% de las personas que consumen dichos fármacos a largo plazo pueden tener erosiones en el estómago. Otras causas posible de erosiones en el estómago incluyen el consumo de bebidas alcohólicas, la infección por *H. pylori* y el daño de la mucosa causado por estrés.

Las lesiones de la mucosa gástrica por estrés se observan únicamente en pacientes muy graves como los que han presentado traumatismos profundos, cirugías mayores, quemaduras con más del 33% de la superficie corporal, enfermedades intracraneales graves o cuadros médicos graves (como depender de un ventilador o mostrar alguna coagulopatía). No debería ocurrir hemorragia intensa a menos que haya ulceración. La tasa de mortalidad en los pacientes mencionados es grande, por los cuadros patológicos primarios de gran trascendencia que presentan.

La incidencia de hemorragia por lesión de la mucosa gástrica por estrés ha disminuido impresionantemente en años recientes y se debió más bien a la mejoría de la atención de pacientes en estado crítico. Debe considerarse el empleo de medidas profilácticas de índole farmacológico contra la hemorragia en los pacientes de alto riesgo mencionados en este apartado. Los metanálisis de estudios con asignación al azar indican que los PPI son más efectivos que los antagonistas del receptor H_2 para reducir a UGIB sintomática y de relevancia clínica, sin diferencias en la mortalidad ni en la neumonía intrahospitalaria.

OTRAS CAUSAS Causas menos frecuentes de UGIB incluyen neoplasias, lesiones vasculares (como la telangiectasia hemorrágica hereditaria [de Osler-Weber-Rendu] y las ectasias vasculares del antro gástrico ["estómago en sandía"]), la lesión de Dieulafoy (en la que un vaso anómalo de la mucosa sangra por un punto defectuoso de ésta), la gastropatía por prolapso (prolapso del estómago proximal en el esófago provocado por el vómito, sobre todo en los alcohólicos), fístulas arteroentéricas y la hemobilia o *hemosuccus pancreaticus* (la hemorragia del colédoco o del conducto pancreático).

Causas de hemorragia del intestino delgado Los enfermos en los que no se ha identificado el origen de GIB en los estudios endoscópicos de tubo digestivo alto o por colonoscopia previamente se clasificaban como personas con GIB de origen indeterminado. Al mejorar las modalidades diagnósticas en la actualidad se ha señalado que cerca del 75% de los pacientes que habían sido clasificados dentro de esa categoría, tienen un trastorno que nace en el yeyunoíleon más allá del campo de visión de los endoscopios corrientes usados para revisar la porción proximal del tubo digestivo. La hemorragia digestiva del yeyunoíleon podría explicar incluso 5 al 10% de los casos de GIB. Las causas más comunes en adultos >40 años son las ectasias vasculares, neoplasias (como el tumor de estroma de GI, carcinoides, adenocarcinomas, linfomas, metástasis) y erosiones y úlceras inducidas por NSAID. La causa más común de GIB profusa en intestino delgado en niños son los divertículos de Meckel y su frecuencia ha disminuido como causa de hemorragia en ese grupo de edad. Otras causas en pacientes <40 años comprenden enfermedad de Crohn, síndromes de poliposis o neoplasias. Causas menos comunes de GIB en el intestino delgado son las infecciones, isquemia, vasculitis, várices de yeyunoíleon, divertículos, invaginación, lesiones de Dieulafoy, fístulas aortoentéricas y quistes de duplicación.

Las ectasias vasculares del yeyunoíleon se tratan por vía endoscópica, de ser posible con base en estudios por observación y sugieren que tal modalidad es eficaz en el comienzo. Sin embargo, es frecuente que reaparezca la hemorragia, problema que se observa en 45% de los casos durante una vigilancia media de 26 meses en una revisión sistemática reciente. Se han utilizado compuestos de estrógenos-progesterona para tratar ectasias vasculares, pero en un estudio clínico doble ciego no se consiguió evitar la hemorragia recidivante. También se usa octreótido con base en una serie de casos, pero no en estudios con asignación al azar. Un estudio con distribución al azar informó un beneficio significativo con talidomida y se espera una confirmación. Otras lesiones aisladas, como tumores, suelen tratarse con ablación quirúrgica.

Causas de hemorragias del colon La causa más frecuente de LGIB son probablemente las hemorroides; las fisuras anales también producen pequeñas hemorragias y dolor. Si se excluyen a estos cuadros locales del ano, que rara vez requieren hospitalización, las causas más frecuentes de LGIB en los adultos son los divertículos, ectasias vasculares (en particular en el colon proximal de los pacientes >70 años), neoplasias (principalmente adenocarcinoma), colitis (isquémica, infecciosa, colitis ulcerosa de Crohn, colitis o úlceras inducidas por NSAID), estado siguiente a la hemorragia después de polipectomía o la proctopatía postradiación. Las causas menos frecuentes son la colitis o las úlceras inducidas por los NSAID o colitis, proctopatía por radiación, síndrome de la úlcera rectal solitaria, traumatismo, várices (casi siempre rectales), hiperplasia nodular linfoide, vasculitis y fístulas aortocólicas. En los niños y los adolescentes, las causas más frecuentes de GIB importante son la enteropatía inflamatoria y los pólipos juveniles.

La hemorragia por divertículos es de comienzo repentino, suele ser indolora, a veces masiva y con frecuencia procede del hemicolon derecho; no surge de manera característica hemorragia oculta o crónica en heces. Los informes clínicos indican que en los divertículos hemorrágicos del colon la hemorragia cede espontáneamente en casi 80-90% de los casos y a largo plazo reaparece en alrededor de 15-40% de los pacientes. La serie de casos sugiere que el tratamiento endoscópico reduce la hemorragia recidivante en el infrecuente caso de que la colonoscopia muestre el divertículo sangrante específico. Cuando la hemorragia diverticular se identifica en la angiografía, la embolización arterial a través de un catéter con una técnica superselectiva detiene la hemorragia en la mayoría de los enfermos. Si persiste o reaparece tal problema, conviene la ablación quirúrgica segmentaria.

La hemorragia de las ectasias vasculares del hemicolon derecho en los ancianos puede ser sintomática u oculta; a veces es crónica y sólo de manera ocasional es de importancia hemodinámica. La hemostasia por vía endoscópica puede ser eficaz para tratar las ectasias vasculares, al igual que las hemorragias aisladas de una úlcera o las que siguen a una polipectomía. Es posible intentar la embolización arterial por medio de un catéter en caso de hemorragia persistente por ectasias vasculares y otras lesiones circunscritas. El tratamiento quirúrgico es recomendable, en caso de hemorragia profusa persistente o repetitiva nacida del colon que no se corrige con tratamiento médico, endoscópico o angiográfico. Las personas con el síndrome de Heyde (ectasias vasculares sangrantes y estenosis aórticas) al parecer se benefician del reemplazo de válvula aórtica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hemorragia de tubo digestivo

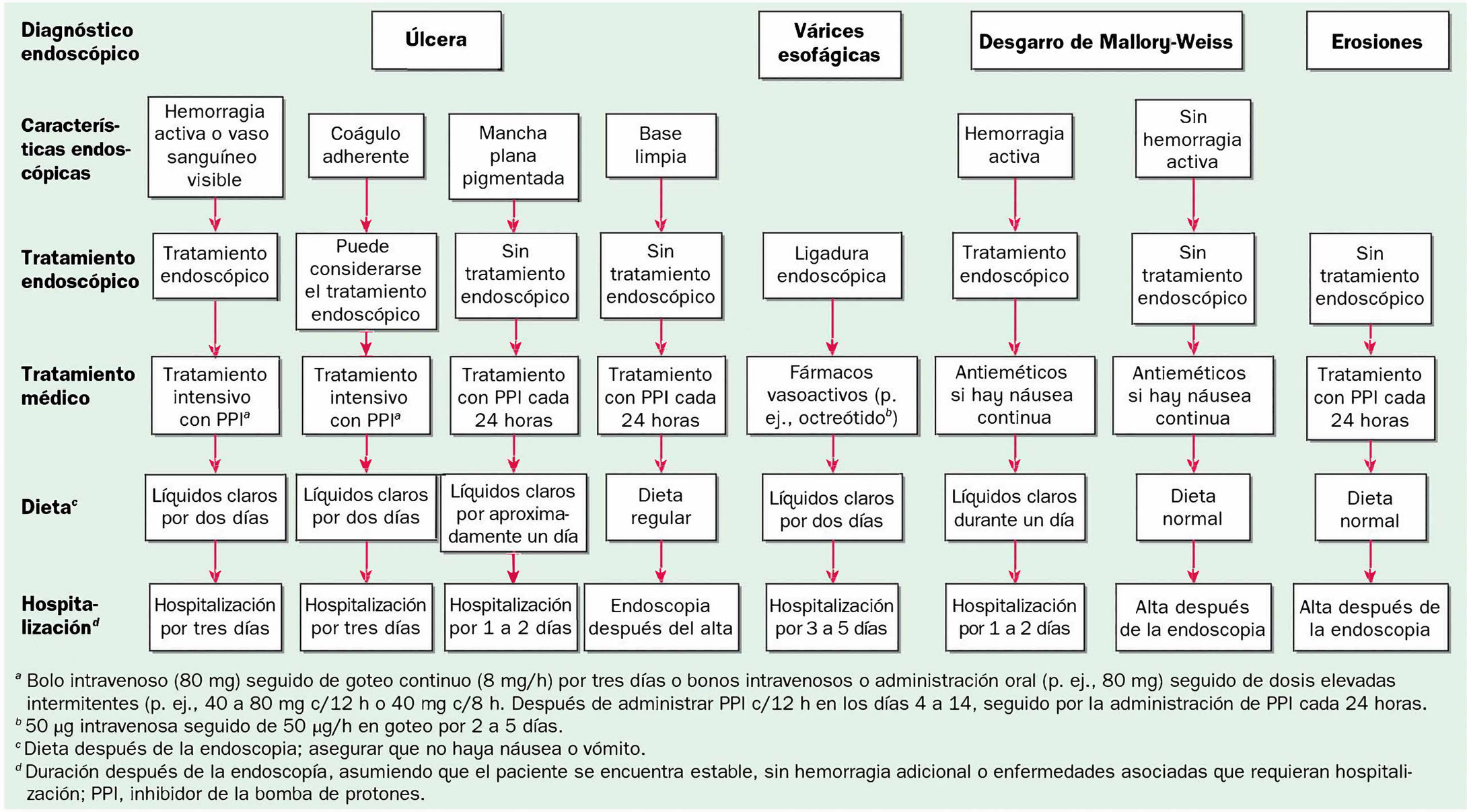
VALORACIÓN INICIAL

La medición de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial es la mejor manera de iniciar el estudio de un paciente con GIB. Las hemorragias clínicamente significativas modifican esas constantes al cambiar de postura al paciente; después se presenta taquicardia y, por último, hipotensión, incluso con el sujeto en decúbito. En cambio, la hemoglobina no desciende inmediatamente después de una GIB, porque el volumen del plasma y el de los eritrocitos disminuyen proporcionalmente (es decir, "las personas pierden sangre entera"). Por ello, en los primeros momentos de una hemorragia profusa la hemoglobina es normal o la disminución es mínima. A medida que los líquidos extravasculares se desplazan hacia el espacio vascular para restablecer la volemia, la hemoglobina desciende, pero este proceso puede tardar 72 h. Se recomienda la transfusión cuando la hemoglobina cae a menos de 7 g/100 mL, según un extenso estudio clínico con asignación al azar en el que se observó que esta estrategia restrictiva de transfusión reduce la hemorragia recurrente y la muerte en casos de UGIB aguda, en comparación con un umbral para transfusión de 9 g/100 mL. Los pacientes con hemorragia lenta y prolongada de tubo digestivo llegan a tener cifras muy bajas de hemoglobina, aunque tengan presión arterial y frecuencia cardiaca normales. Al haber anemia ferropénica, el volumen corpuscular medio disminuye y la distribución de eritrocitos aumenta.

DIFERENCIACIÓN ENTRE UGIB Y LGIB

La hematemesis indica hemorragia de tubo digestivo alto (proximal al ligamento de Treitz). La melena significa que la sangre ha permanecido en el aparato digestivo cuando menos durante 14 h (y hasta tres a cinco días). Por tanto, cuanto más proximal esté situado el punto de hemorragia, es más probable que haya melena. La hematoquecia por lo común

Biblioteca Médica Virtual



[a] Bolo intravenoso (80 mg) seguido de goteo continuo (8 mg/h) por tres días o bonos intravenosos o administración oral (p. ej., 80 mg) seguido de dosis elevadas intermitentes (p. ej., 40 a 80 mg c/12 h o 40 mg c/8 h. Después de administrar PPI c/12 h en los días 4 a 14, seguido por la administración de PPI cada 24 horas.
[b] 50 µg intravenosa seguido de 50 µg/h en goteo por 2 a 5 días.
[c] Dieta después de la endoscopia; asegurar que no haya náusea o vómito.
[d] Duración después de la endoscopía, asumiendo que el paciente se encuentra estable, sin hemorragia adicional o enfermedades asociadas que requieran hospitalización; PPI, inhibidor de la bomba de protones.

FIGURA 44-1 Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hemorragia aguda de tubo digestivo alto.

se origina de un sitio más bajo en el tubo digestivo, aunque también una lesión alta puede sangrar tan rápidamente que la sangre no permanezca el tiempo suficiente en el intestino para asumir la forma de melena. Cuando la hematoquecia es la primera manifestación de una UGIB, conlleva deterioro hemodinámico y descenso de las concentraciones de hemoglobina. Las lesiones hemorrágicas del intestino delgado pueden causar melena o hematoquecia. Otras pistas que orientan a la UGIB son los ruidos intestinales intensos y la elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, producido al disminuir la volemia y absorberse las proteínas sanguíneas derramadas en el intestino.

La aspiración nasogástrica extrae material sin sangre incluso en casi 15% de los casos de las UGIB, casi siempre de origen duodenal. Cuando ese material está teñido de bilis no es posible excluir una lesión pospilórica hemorrágica, ya que se sabe que en alrededor de 50% de los casos, detectar bilis en el material aspirado no es fidedigno. Las pruebas de hemorragia oculta que se realizan con el material de aspiración en el que no existe sangre macroscópica, carecen de utilidad clínica.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE UGIB (FIG. 44-1)

Las características iniciales predictivas de hemorragia recidivante y muerte incluyen compromiso hemodinámico (taquicardia o hipotensión), edad avanzada y morbilidad concomitante. Es posible utilizar instrumentos para cuantificación de riesgos y así identificar a los pacientes dentro del estrato más bajo de ellos. En pacientes con calificación Glasgow-Blatchford (intervalo posible 0-23, **cuadro 44-1**) de 0-1 o 0-2 en pacientes <70 años se ha sugerido el alta de la sala de urgencias y el tratamiento extrahospitalario, porque cuando se hospitalizan <1% de tales pacientes necesitan una nueva intervención y de ellos fallecen <0.5%.

Puede considerarse desde el principio la administración en goteo continuo de PPI: disminuye los estigmas ulcerosos de alto riesgo (p. ej., hemorragia activa) y la necesidad de tratamiento endoscópico, pero no mejora los resultados clínicos, como la hemorragia adicional, cirugía o muerte. Para aumentar la motilidad y mejorar la visualización endoscópica, también puede considerarse la administración de eritromicina IV de 250 mg alrededor de 30 min antes de la endoscopia; también se puede considerar para mejorar la visualización en la endoscopia: incrementa en forma pequeña, aunque significativa, el índice de confirmación diagnóstica y disminuye la necesidad de transfusiones eritrocíticas. Los pacientes cirróticos con UGIB deben recibir antibióticos (p. ej., quinolonas, ceftriaxona), además de iniciar un fármaco vasoactivo desde el inicio de la atención, incluso antes de la endoscopia. Los antibióticos reducen las infecciones bacterianas, la hemorragia recidivante y la mortalidad en esta población y los fármacos vasoactivos parecen mejorar el control de la hemorragia en las 12 h siguientes a la llegada del paciente.

En la mayoría de los pacientes con UGIB debe practicarse una endoscopia de tubo digestivo alto en las primeras 24 h. Los sujetos con mayor riesgo (p. ej., con inestabilidad hemodinámica, cirrosis) a veces se benefician con una endoscopia de urgencia en las primeras 12 h. La endoscopia oportuna también es útil en los enfermos de bajo riesgo para la toma de decisiones terapéuticas. Los pacientes con hemorragias importantes y con datos endoscópicos de alto riesgo (várices, úlceras con hemorragia activa o un vaso visible) mejoran con la hemostasia endoscópica, en cambio se puede dar de alta a los que tienen lesiones de bajo riesgo (p. ej., úlceras de base limpia, desgarros de Mallory-Weiss que no sangran, gastropatía erosiva o hemorrágica), si sus cifras

CUADRO 44-1 Calificación de Glasgow-Blatchford

MARCADOR EN LA HOSPITALIZACIÓN	CALIFICACIÓN
Nitrógeno ureico en sangre (mg/100 mL)	
18.2 a <22.4	2
22.4 a <28.0	3
28.0 a <70.0	4
≥70.0	6
Hemoglobina (g/100 mL)	
12.0 a <13.0 (varones); 10.0 a <12.0 (mujeres)	1
10.0 a <12.0 (varones)	3
<10.0	6
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	
100-109	1
90-99	2
<90	3
Frecuencia cardiaca (lpm)	
≥100	1
Otros marcadores	
Melena	1
Síncope	2
Hepatopatías	2
Insuficiencia cardiaca	2

Biblioteca Médica Virtual

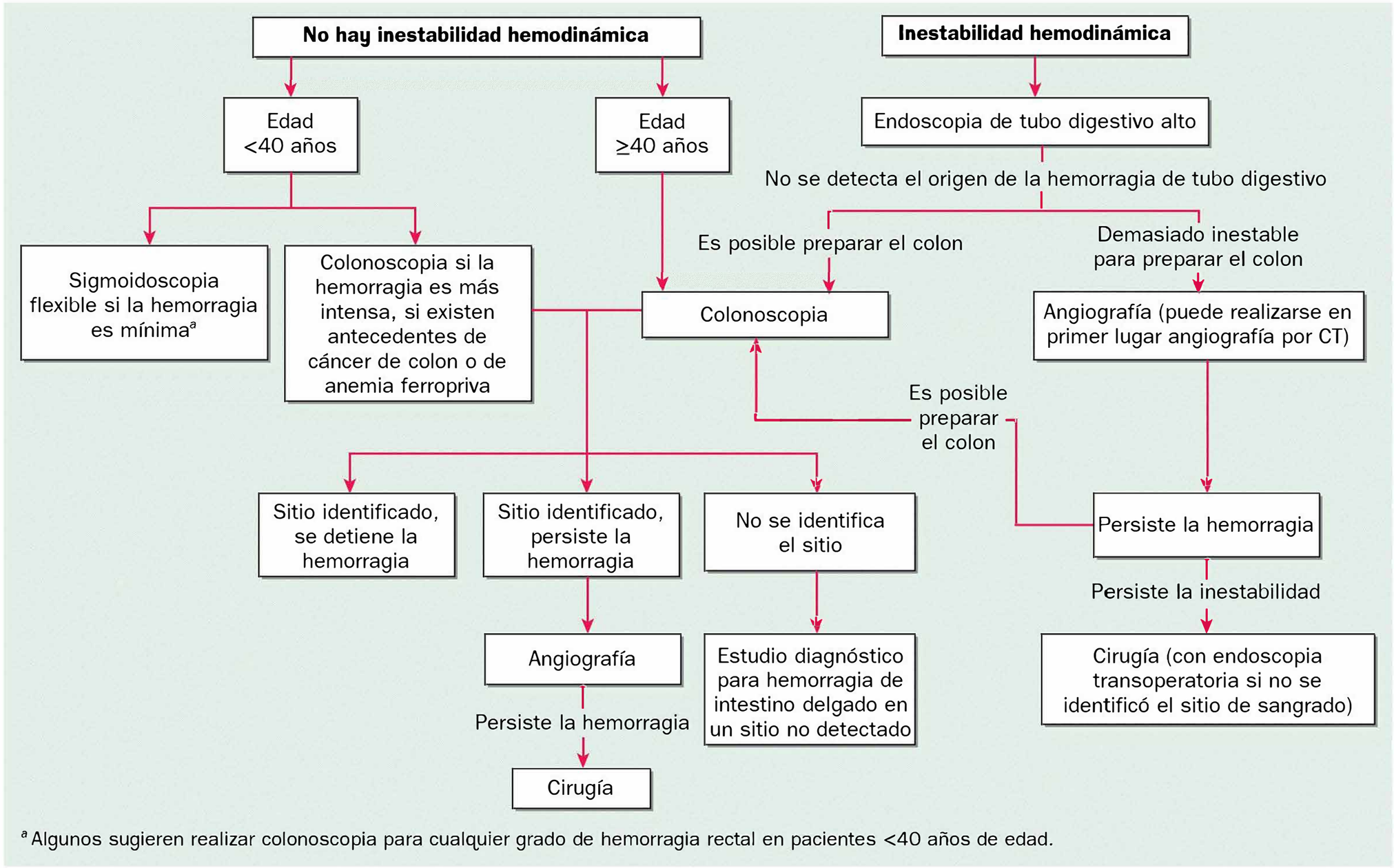


FIGURA 44-2 Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento de sujetos con hemorragia aguda de tubo digestivo bajo.

de hemoglobina y sus constantes vitales se mantienen estables y no tienen otras enfermedades.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LGIB (FIG. 44-2)

En sujetos con hematoquecia e inestabilidad hemodinámica se efectuará endoscopia de tubo digestivo alto para descartar hemorragia en ella antes de investigar el tubo digestivo bajo.

En pacientes con LGIB, la técnica de elección es la colonoscopia tras la administración de una solución catártica por vía oral, salvo cuando la hemorragia es demasiado abundante, en cuyo caso se recomienda la angiografía. Para corroborar las pruebas y detectar el sitio de hemorragia activa se ha sugerido la práctica de tomografía/angiografía computarizadas antes de intentar la angiografía. La sigmoidoscopia se usa sobre todo en personas <40 años con hemorragia menor. En sujetos sin una causa identificada en la colonoscopia, se recurre a estudios de imágenes. La gammagrafía con eritrocitos marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc) genera imágenes repetidas durante un periodo de hasta 24 h y es capaz de identificar la ubicación aproximada de la hemorragia. Sin embargo, las gammagrafías con radionúclidos deben ser interpretadas con cautela, porque sus resultados son muy variables. La "angiografía" por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) con detector múltiple es una técnica que se usa cada vez más y es probable que sea superior a la gammagrafía. En la LGIB activa, la angiografía permite identificar el origen de la hemorragia (extravasación de medio de contraste hacia el intestino) e iniciar el tratamiento con embolización. Aun una vez que se detiene la hemorragia, la angiografía permite identificar lesiones en vasos anormales, como ectasias vasculares o tumores.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO DE ORIGEN DESCONOCIDO

En personas con hemorragia masiva que presuntamente proviene del yeyunoíleon, las directrices actuales sugieren como método inicial para el diagnóstico la angiografía sola o con CT o un gammagrama con eritrocitos marcados con ^{99m}Tc antes de la angiografía, si lo permite el estado clínico del paciente. En el caso de otras personas cabe pensar como valoración inicial la endoscopia de tubo digestivo alto y bajo porque por medio de los métodos de "repetición" se identifica un punto de origen incluso en cerca de 25% de las endoscopias de tubo digestivo alto y de las colonoscopias. En vez de repetir la endoscopia de tubo digestivo alto, cabe utilizar enteroscopia por tracción descendente que en niños suele realizarse con un colonoscopio para revisar todo el duodeno y la zona proximal del yeyuno. Si los métodos de "revisión" no aportan datos positivos por lo regular se valora todo el intestino delgado por lo común con una cápsula de videoendoscopia. La revisión sistemática de estudios comparativos indicó que la cifra de confirmación diagnóstica de "hallazgos clínicamente significativos" era mayor con la enteroscopia con cápsula que con la que se hace por tracción descendente (56% en comparación con 26%) o con la radiografía de intestino delgado con bario (42% en comparación con 6%). Sin embargo, la endoscopia con el dispositivo de cápsula no permite la visualización total del intestino delgado, la obtención de tejidos para biopsia, ni la aplicación de algunos tratamientos.

Es posible utilizar en los comienzos en vez de la videocápsula, la enterografía por CT en pacientes con posibles estenosis yeyunoileales (como estenosis, aplicación previa de radiación o cirugía practicada, enfermedad de Crohn) y puede seguir a un resultado negativo con videocápsula en el caso de que se sospeche GIB del yeyunoíleon, porque tiene una mayor sensibilidad para detectar masas en esa zona del tubo digestivo.

Cuando la endoscopia con cápsula es positiva, el tratamiento depende de los datos. Cuando la endoscopia con cápsula es negativa, se recomienda mantener al paciente en observación o, si su evolución clínica así lo dicta (p. ej., hemorragia recurrente, necesidad de transfundirlo u hospitalizarlo) llevar a cabo otros estudios. A menudo, la endoscopia "profunda" (p. ej., con globo doble, globo sencillo y enteroscopia en espiral) es la siguiente prueba que se realiza en pacientes con GIB significativa de origen desconocido porque permite al endoscopista examinar, obtener muestras y aplicar tratamiento a gran parte o la totalidad del intestino delgado. Otras técnicas de imágenes que se usan en ocasiones para valorar la GIB de origen desconocido incluyen gammagrafía con eritrocitos marcados con ^{99m}Tc, "angiografía" por CT con detector múltiple, angiografía y la gammagrafía con pertecnetato ^{99m}Tc para el diagnóstico de divertículo de Meckel (principalmente en pacientes jóvenes). Cuando estas pruebas son negativas en un paciente con hemorragia recurrente o persistente que necesita transfusiones repetidas, está indicado realizar una endoscopia transoperatoria.

SANGRE OCULTA EN HECES POSITIVA

La prueba de sangre oculta en heces se recomienda únicamente para detectar cáncer colorrectal y se lleva a cabo en adultos con riesgo pro-

Biblioteca Médica Virtual

medio, a partir de los 50 años. El resultado positivo obliga a realizar una colonoscopia. Si el estudio del colon es negativo no se recomienda continuar la investigación clínica, a menos que exista anemia ferropénica o síntomas digestivos.

LECTURAS ADICIONALES

De Franchis R: Expanding consensus in portal hypertension. J Hepatol 63:743, 2015.

Garcia-Tsao G *et al.*: Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 65:310, 2017.

Gerson LB *et al.*: ACG clinical guideline: Diagnosis and management of small bowel bleeding. Am J Gastroenterol 110:1265, 2015.

Gralnek IM *et al.*: Diagnosis and management of upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 47:1, 2015.

Laine L: Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. N Engl J Med 374:2367, 2016.

Laine L, Jensen DM: ACG Practice Guidelines: Management of patients with ulcer bleeding. Am J Gastroenterol 107:345, 2012.

Strate LL, Gralnek KM: ACG clinical guideline: Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 111:459, 2016.

Sung JJ *et al.*: Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: A randomized trial. Ann Intern Med 152:1, 2010.

Villanueva C *et al.*: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 368:11, 2013.

45 Ictericia

Savio John, Daniel S. Pratt

La ictericia es la coloración amarillenta de la piel y las mucosas causada por el depósito de bilirrubina. Esto último sólo se produce cuando hay hiperbilirrubinemia sérica y representa un signo de hepatopatía o, con menor frecuencia, de trastorno hemolítico o un trastorno en el metabolismo de la bilirrubina. La exploración física permite calcular el grado de elevación de la bilirrubina sérica. Para detectar aumentos ligeros de ésta lo mejor es examinar las esclerótica, que tienen afinidad especial por la bilirrubina, por su riqueza en elastina. La detección de ictericia en las esclerótica indica una bilirrubina sérica de por lo menos 51 µmol/L (3 mg/100 mL). La ictericia en las esclerótica es más difícil de identificar cuando la exploración se realiza en una habitación con luz fluorescente. Si en la exploración se sospecha ictericia en las esclerótica, el siguiente paso es examinar la región sublingual. En personas de piel clara, ésta se tiñe de amarillo a medida que las concentraciones de bilirrubina sérica se elevan, incluso toma una coloración verdosa si la ictericia es de larga evolución; el color verde se debe a la transformación de la bilirrubina en biliverdina por un proceso de oxidación.

El diagnóstico diferencial de la coloración amarilla de la piel abarca pocas entidades patológicas. Además de la ictericia, la piel se tiñe de amarillo en la carotenodermia, con el consumo del fármaco llamado quinacrina o al exponerse excesivamente a los fenoles. Se denomina carotenodermia al color amarillo que producen los carotenos en la piel de individuos sanos que consumen cantidades excesivas de verduras y frutas que contienen carotenos, como zanahorias, verduras foliáceas, calabazas, melocotones y naranjas. Mientras que en la ictericia el color amarillo se reparte de forma homogénea por todo el cuerpo, en la carotenodermia el pigmento se concentra en las palmas, las plantas, la frente y los pliegues nasolabiales. Además, la carotenodermia se distingue de la ictericia porque no tiñe las esclerótica. La quinacrina colorea la piel de amarillo en 4-37% de los pacientes que la consumen.

Otro signo sensible del aumento de bilirrubina en el suero es el color oscuro de la orina, observado cuando se excreta bilirrubina conjugada por el riñón. Con frecuencia, los pacientes afirman que la orina tiene el color del té o de bebidas de cola. La bilirrubinuria indica que la fracción directa de la bilirrubina sérica está elevada y, por ello, que existe una hepatopatía.

Las concentraciones séricas de bilirrubina se elevan cuando existe desequilibrio entre la formación y la eliminación de la misma. Para estudiar de forma racional a un paciente con ictericia es necesario conocer la síntesis y el metabolismo de este pigmento.

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

(Cap. 331) La bilirrubina es un pigmento tetrapirrólico producido durante la degradación del grupo hemo (ferroprotoporfirina IX). Entre 80 y 85% de los 4 mg/kg de bilirrubina que se forman cada día proceden de la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos. El resto proviene de la destrucción prematura de las células eritroides en la médula ósea y del recambio de las hemoproteínas (mioglobina y citocromos) presentes en los tejidos de todo el cuerpo.

La bilirrubina se forma en las células reticuloendoteliales, sobre todo el bazo y el hígado. La primera reacción, catalizada por la enzima hemoxigenasa, se separa por oxidación del puente α del grupo porfirina y abre el anillo hemo. Los productos finales de esta reacción son biliverdina, hierro y monóxido de carbono. La segunda reacción, catalizada por la enzima del citosol reductasa de biliverdina, reduce el puente metileno central de la biliverdina y la convierte en bilirrubina. La bilirrubina formada en las células reticuloendoteliales es prácticamente insoluble en agua, por el fuerte enlace de hidrógeno interno de las fracciones hidrosolubles de la bilirrubina (es decir, los grupos carboxilo del ácido propiónico de una mitad dipirrólica de la molécula, con los grupos imino y lactámico de la mitad contraria). Esta configuración impide el acceso del solvente a los residuos polares de la bilirrubina y desplaza al exterior los residuos hidrófobos. Para transportarse por la sangre, la bilirrubina debe ser soluble. La solubilidad se logra por su unión no covalente reversible a la albúmina. La bilirrubina no conjugada ligada a albúmina se transporta hasta el hígado, donde los hepatocitos la captan (pero no a la albúmina) por un fenómeno en que participa por lo menos en parte el transporte por membrana mediado por portador. No existe un transportador específico de la bilirrubina **(cap. 331, fig. 331-1)**.

Después de penetrar en el hepatocito, la bilirrubina no conjugada se une en el citosol a una serie de proteínas como la superfamilia del glutatión-S-transferasa. Estas proteínas disminuyen la salida de bilirrubina hacia el suero y presentan dicho pigmento para su conjugación. En el retículo endoplásmico, la bilirrubina es solubilizada por conjugación con ácido glucurónico, proceso que rompe los puentes internos de hidrógeno y genera monoglucurónido y diglucurónido de bilirrubina. La conjugación del ácido glucurónico en la bilirrubina se cataliza por la transferasa de difosfato de uridina-glucuronosilo (UDPGT, *uridine diphosphate-glucuronosyl transferase*) de bilirrubina. Los conjugados de bilirrubina, ya entonces hidrófilos, se difunden desde el retículo endoplásmico hasta la membrana canalicular, donde el monoglucurónido y el diglucurónido se transportan de manera activa en la bilis canalicular por un mecanismo que depende de energía y que incluye la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2, *multidrug resistance-associated protein 2*). Una porción de los glucurónidos de la bilirrubina es transportada en los sinusoides y la circulación porta por MRP3, sujeta a captación en el hepatocito por las proteínas de transporte aniónico orgánico sinusoidal 1B1 (OATP1B1) y OATP1B3. La bilirrubina conjugada excretada en la bilis pasa después al duodeno y a la parte proximal del intestino delgado sin ninguna otra transformación. Esta bilirrubina conjugada no se absorbe en la mucosa intestinal por su hidrofilia y elevado peso molecular. Al llegar al íleon distal y al colon, se convierte, por hidrólisis, en bilirrubina no conjugada por acción de las β-glucuronidasas bacterianas. Las bacterias normales del intestino reducen la bilirrubina no conjugada y forman un grupo de tetrapirroles incoloros llamados *urobilinógenos* y otros productos, la naturaleza y cantidades relativas de las cuales dependen de la microbiota. Entre 80 y 90% de estos productos se eliminan con las heces, sin transformar o convertidos por oxidación en derivados de color naranja llamados *urobilinas*. El 10-20% restante de los urobilinógenos se someten a ciclos enterohepáticos. Sólo una pequeña parte (por lo común <3 mg/100 mL) eluden la captación hepática, se filtran en el glomérulo renal y se eliminan por la orina. La mayor excreción urinaria de urobilinógeno es secundaria a la mayor producción de bilirrubina, mayor reabsorción hepática de urobilinógeno a partir del colon o menor eliminación hepática de urobilinógeno.

MEDICIÓN DE LA BILIRRUBINA SÉRICA

Los términos bilirrubina *directa* e *indirecta* (es decir, bilirrubina conjugada y no conjugada, de manera respectiva) se basan en la reacción original de van den Bergh. Este análisis, o una variedad del mismo, aún se usa en la mayor parte de los laboratorios de bioquímica clínica para medir la bilirrubina sérica. En este análisis, la bilirrubina se pone en contacto con el ácido diazosulfanílico, y se separa en dos azopigmentos de dipirrilmeteno bastante estables que tienen una absorción máxima a 540 nm, lo que permite su análisis por fotometría. La fracción directa es la que reacciona con el ácido diazosulfanílico sin necesidad de ninguna sustancia aceleradora,

Biblioteca Médica Virtual

como el alcohol. La fracción directa es una aproximación de la bilirrubina conjugada del suero. La bilirrubina sérica *total* es la cantidad de este pigmento que reacciona después de añadir alcohol. La fracción indirecta es la diferencia entre la bilirrubina total y la fracción directa; permite calcular la cantidad de bilirrubina no conjugada que contiene el suero. La bilirrubina no conjugada también reacciona con reactivos diazo derivados, aunque lentamente incluso en ausencia de un acelerador. Por tanto, la bilirrubina indirecta muchas veces subestima la cantidad verdadera de bilirrubina no conjugada que circula.

Con el método de van den Bergh, la concentración sérica normal de bilirrubina suele ser de 17 a 26 µmol/L (1 a 1.5 mg/100 mL). La concentración sérica total de bilirrubina es de 3.4 a 15.4 µmol/L (0.2 a 0.9 mg/100 mL) en 95 % de la población sana. Se habla de hiperbilirrubinemia no conjugada cuando la fracción directa es menor de 15% de la bilirrubina sérica total. La presencia de incluso una cantidad pequeña de bilirrubina conjugada verdadera en el suero sugiere patología hepatobiliar importante. Puesto que la hiperbilirrubinemia conjugada siempre se acompaña de bilirrubinuria (con excepción de los casos en que existe bilirrubina delta en la colestasis prolongada con ictericia manifiesta), la detección de bilirrubina en la orina por medio de una tira reactiva es muy útil para confirmar la presencia de hiperbilirrubinemia conjugada en el paciente con una fracción directa discretamente elevada.

Hay varias técnicas nuevas, aunque de ejecución más incómoda, que han aumentado de forma considerable el conocimiento sobre el metabolismo de la bilirrubina. En primer lugar, los estudios que han usado estos métodos han demostrado que los individuos sanos o los afectados por el síndrome de Gilbert tienen casi 100% de la bilirrubina sérica de forma no conjugada; <3% es bilirrubina monoconjugada. En segundo lugar, se ha observado que en pacientes ictéricos por alguna enfermedad hepatobiliar la cantidad de bilirrubina sérica total medida con estos métodos nuevos, más exactos, es menor que los valores con la técnica de los diazoderivados. Estos datos sugieren que en el suero de los pacientes con enfermedades hepatobiliares existen compuestos diazopositivos que no son bilirrubina. En tercer lugar, tales estudios indican que en los pacientes ictéricos con trastornos hepatobiliares los monoglucurónidos de bilirrubina predominan sobre los diglucurónidos. En cuarto lugar, hay una parte de la bilirrubina de reacción directa que es bilirrubina conjugada y que está unida de manera covalente a la albúmina. Esta fracción de la bilirrubina unida a la albúmina (*fracción delta* o *biliproteína*) es una parte importante de la bilirrubina total que está en el suero de los pacientes con colestasis y con alteraciones hepatobiliares. La fracción delta se forma en el suero cuando los glucurónidos de bilirrubina aumentan de manera progresiva en suero a medida que disminuye su eliminación por el hígado. Dada su estrecha unión con la albúmina, la tasa de eliminación sérica de la bilirrubina delta se acerca a la semivida de la albúmina (12 a 14 días), en vez de a la semivida corta de la bilirrubina (casi 4 h).

La semivida prolongada de la bilirrubina conjugada unida a la albúmina explica dos hechos que presentan los individuos con ictericia y hepatopatías, hasta ahora sin resolver: 1) algunos pacientes con hiperbilirrubinemia conjugada no presentan bilirrubinuria durante la fase de recuperación de su enfermedad, porque la bilirrubina está unida a la albúmina, de modo que no se filtra en los glomérulos renales, y 2) las concentraciones altas de bilirrubina sérica de algunos pacientes que, por lo demás, parecen recuperarse de manera satisfactoria, descienden con más lentitud de lo esperado. En las últimas fases de la recuperación de las enfermedades hepatobiliares, toda la bilirrubina conjugada puede ser bilirrubina unida a la albúmina.

MEDICIÓN DE LA BILIRRUBINA EN ORINA

La bilirrubina no conjugada en el suero está siempre unida a la albúmina, no se filtra en el riñón y no aparece en la orina. La bilirrubina conjugada se filtra en el glomérulo y la mayor parte de ella se reabsorbe en el túbulo proximal; una pequeña parte se elimina por la orina. Toda la bilirrubina detectada en la orina es conjugada. La presencia de bilirrubinuria en la prueba de la tira reactiva en la orina indica una elevación de la fracción de bilirrubina conjugada que no puede eliminarse por el riñón; lo anterior indica una hepatopatía. En pacientes con colestasis prolongada, la prueba puede ser negativa falsa por el predominio de la bilirrubina delta, unida de manera covalente a la albúmina; por tanto, no se filtra por los glomérulos renales.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Ictericia

El objetivo de este capítulo no es presentar una revisión enciclopédica de todos los trastornos que pueden causar ictericia. Por el contrario, pretende ofrecer un marco que ayude al médico a valorar de manera lógica al paciente con ictericia **(fig. 45-1)**.

En términos sencillos, el primer paso es solicitar las pruebas sanguíneas apropiadas para confirmar si el paciente tiene un aumento aislado de la bilirrubina sérica. De ser así, ¿la elevación de la bilirrubina se debe al aumento de la fracción no conjugada o de la conjugada? Si la hiperbilirrubinemia se acompaña de otras alteraciones hepáticas, ¿el trastorno es hepatocelular o colestásico? Si es colestásico, ¿es intrahepático o extrahepático? Todas estas preguntas pueden responderse con una anamnesis minuciosa, exploración física y la interpretación de las pruebas de laboratorio y procedimientos radiográficos.

La bilirrubina presente en el suero es el resultado de un equilibrio entre el paso (a la sangre) de la bilirrubina recién formada y la eliminación de este pigmento por el sistema hepatobiliar. La hiperbilirrubinemia puede deberse a: 1) formación excesiva de bilirrubina; 2) disminución de la captación, conjugación o eliminación de la bilirrubina, o 3) regurgitación de la bilirrubina conjugada o no conjugada, por los hepatocitos o por los conductos biliares lesionados. El aumento de la bilirrubina sérica no conjugada se puede deber a producción excesiva, a un déficit de la captación o a la falta de conjugación de la bilirrubina. La bilirrubina conjugada se eleva cuando disminuye su eliminación a los conductillos biliares o si hay fugas retrógradas del pigmento. Los pasos iniciales en la valoración de un paciente con ictericia son determinar 1) si predomina la hiperbilirrubinemia conjugada o no conjugada, y 2) si hay otras pruebas bioquímicas hepáticas anormales. Aunque existan pocos datos, con una interpretación analítica se puede valorar de forma racional al paciente (fig. 45-1). A continuación se describe sólo la valoración de pacientes adultos con ictericia.

ELEVACIÓN AISLADA DE LA BILIRRUBINA SÉRICA

Hiperbilirrubinemia no conjugada El diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia no conjugada aislada incluye pocas entidades patológicas **(cuadro 45-1)**. Lo esencial es averiguar si el paciente padece un trastorno hemolítico con la producción excesiva de bilirrubina (trastornos hemolíticos y eritropoyesis ineficaz) o si existe menor captación/conjugación hepática de la bilirrubina (por fármacos o por trastornos genéticos).

Los trastornos hemolíticos causantes de producción excesiva de grupos hemo pueden ser hereditarios o adquiridos. Los hereditarios incluyen a la esferocitosis, drepanocitosis y deficiencias de enzimas eritrocitarias, como la de piruvato cinasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En tales trastornos, la bilirrubina sérica rara vez excede 86 µmol/L (5 mg/100 mL). Pueden observarse concentraciones más altas cuando coexiste algún trastorno funcional hepatocelular o renal, o en las hemólisis agudas, como ocurre en las crisis drepanocíticas. Cuando se valora la ictericia de los pacientes con hemólisis crónica es importante recordar que ellos tienen una alta incidencia de litiasis biliar por cálculos pigmentarios (como de bilirrubinato cálcico), lo cual aumenta la probabilidad de una coledocolitiasis como explicación alternativa de la hiperbilirrubinemia.

Algunas enfermedades hemolíticas adquiridas son la anemia hemolítica microangiopática (es decir, síndrome hemolítico-urémico), hemoglobinuria paroxística nocturna, acantocitosis, hemólisis inmunitaria y parasitosis (p. ej., paludismo y babesiosis). La eritropoyesis ineficaz se observa en las deficiencias de cobalamina, folato y hierro. La resorción de hematomas y las transfusiones sanguíneas masivas pueden aumentar la liberación de hemoglobina y la síntesis excesiva de bilirrubina.

Si no hay hemólisis, el médico debe pensar en un problema relacionado con la captación o conjugación de la bilirrubina en el hígado. Fármacos, como la rifampicina y el probenecid, pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada al disminuir la captación hepática de la bilirrubina. Se observa una menor conjugación de la bilirrubina en tres trastornos hereditarios: en los tipos I y II del síndrome de Crigler-Najjar y en el síndrome de Gilbert. El *síndrome de Crigler-Najjar de tipo I* es bastante raro, propio de recién nacidos, caracterizado por ictericia intensa (bilirrubina >342 µmol/L [>20 mg/100 mL]) y lesiones neurológicas originadas por la ictericia nuclear (encefalopatía bilirrubínica), y que con frecuencia ocasiona la muerte en la lactancia o la infancia. Tales pacientes carecen por completo de la actividad de la enzima UDPGT; son totalmente incapaces de conjugar la bilirrubina y, por tanto, no la eliminan.

El *síndrome de Crigler-Najjar de tipo II* es un poco más frecuente que el tipo I. Los pacientes llegan a la edad adulta con cifras de bilirrubina que oscilan entre 103 a 428 µmol/L (6 y 25 mg/100 mL). En este caso, las mutaciones del gen *UDPGT* de bilirrubina disminuyen (por lo

Biblioteca Médica Virtual

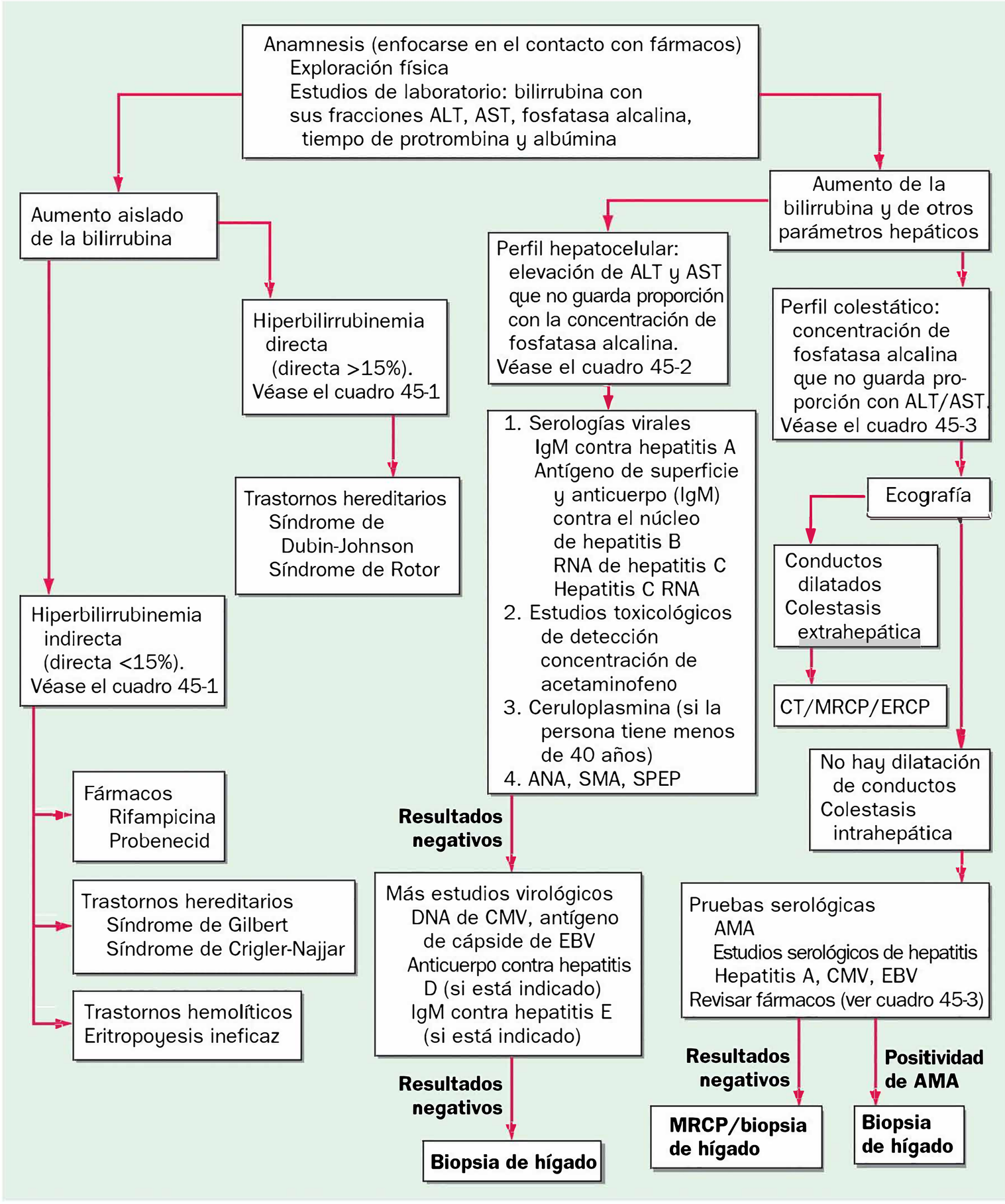


FIGURA 45-1 Valoración del paciente con ictericia. ALT, alanina aminotransferasa; AMA, anticuerpos antimitocondriales; ANA, anticuerpos antinucleares; AST, aspartato aminotransferasa; CMV, citomegalovitus; EBV, virus de Epstein Barr; LKM, microsoma heptorrenal; MRCP, colangiopancreatografía con resonancia magnética; SMA, anticuerpos contra músculo liso; SPEP, electroforesis de proteínas séricas.

CUADRO 45-1 Causas de hiperbilirrubinemia aislada

I. Hiperbilirrubinemia indirecta
  A. Enfermedades hemolíticas
  B. Eritropoyesis ineficaz
  C. Mayor producción de bilirrubina
    1. Transfusión masiva de sangre
    2. Reabsorción de hematomas
  D. Fármacos
    1. Rifampicina
    2. Probenecid
    3. Ribavirina
    4. Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir)
  E. Enfermedades hereditarias
    1. Crigler-Najjar tipos I y II
    2. Síndrome de Gilbert
II. Hiperbilirrubinemia directa (enfermedades hereditarias)
  A. Síndrome de Dubin-Johnson
  B. Síndrome de Rotor

general ≤10%), pero no anulan del todo la actividad de la enzima. La actividad de esta enzima puede potenciarse al administrar fenobarbital, que puede disminuir las concentraciones de bilirrubina sérica en estos pacientes. Pese a la ictericia notable, los pacientes suelen alcanzar la vida adulta, aunque pueden ser más sensibles a la ictericia nuclear si sufren el estrés de una enfermedad intercurrente o una intervención quirúrgica.

El *síndrome de Gilbert* se caracteriza también por la conjugación deficiente de la bilirrubina por una menor actividad de la UDPGT reducida (por lo regular de 10-35%). Las personas con dicho síndrome muestran hiperbilirrubinemia no conjugada leve, con concentración sérica casi siempre <103 μmol/L (6 mg/100 mL). La cifra sérica puede fluctuar; a menudo la ictericia se identifica sólo en lapsos de ayuno. A diferencia de los síndromes de Crigler-Najjar, el de Gilbert es muy frecuente. La incidencia informada varía entre 3 y 7% de la población; predomina en varones a razón de 1.5 a 7:1.

Hiperbilirrubinemia conjugada La hiperbilirrubinemia conjugada elevada se encuentra en dos trastornos hereditarios poco frecuentes: el *síndrome de Dubin-Johnson* y el *síndrome de Rotor* (cuadro 45-1). Los pacientes afectados con ambos trastornos presentan ictericia asintomática. El defecto del síndrome de Dubin-Johnson consiste en mutaciones del gen que codifica la MRP2. Estos pacientes tienen una excreción defectuosa de la bilirrubina a los conductos biliares. El síndrome de Rotor

Biblioteca Médica Virtual

puede representar una deficiencia de los principales transportadores OATP1B1 y OATP1B3 de captación de fármacos hepáticos. Estos dos síndromes se pueden diferenciar, pero clínicamente no es necesario hacerlo, dada su naturaleza benigna.

BILIRRUBINA SÉRICA ELEVADA ACOMPAÑADA DE OTRAS ANOMALÍAS DE LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

El resto de este capítulo se enfoca al estudio de los pacientes que, además de la hiperbilirrubinemia conjugada, tienen alteraciones de otras pruebas hepáticas; pueden dividirse en los afectados por un proceso hepatocelular primario y los que presentan colestasis intrahepática o extrahepática. Esta distinción, basada en la anamnesis y la exploración física, así como en el patrón de alteraciones de las pruebas hepáticas, guía la valoración del médico (fig. 45-1).

Anamnesis Quizá la parte aislada más importante de la valoración del paciente con ictericia inexplicable es la historia clínica completa. Son aspectos importantes de la misma la exposición anterior a cualquier agente químico o fármaco, sea prescrito por el médico o productos que se obtienen sin prescripción médica, como los preparados herbarios y vitamínicos, o fármacos como los esteroides anabolizantes. Con una anamnesis minuciosa, se investiga si el paciente ha recibido productos por vía parenteral, como transfusión, fármacos por vía intranasal o intravenosa, tatuajes y prácticas sexuales. También es importante conocer sobre viajes recientes, el contacto con otras personas con ictericia, el consumo de alcohol o de alimentos posiblemente contaminados, la exposición laboral a hepatotoxinas, la duración de la ictericia y la existencia de otros síntomas como artralgias, mialgias, exantemas, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre, prurito y alteraciones de la orina y las heces. Ninguna de estas manifestaciones es específica de un trastorno determinado, pero ayudan a sospechar su presencia. En este sentido, el antecedente de mialgias y artralgias antes de la ictericia sugiere hepatitis, ya sea viral o relacionada con algún fármaco; la ictericia acompañada de dolor intenso y de inicio súbito en el cuadrante superior derecho junto con escalofríos indica coledocolitiasis y colangitis ascendente.

Exploración física La valoración general debe incluir el estado nutricional del paciente. La atrofia de los músculos temporales y de la musculatura proximal es un signo de enfermedades consuntivas prolongadas, como cáncer de páncreas o cirrosis. Se observan estigmas de hepatopatía crónica, como arañas vasculares, eritema palmar, ginecomastia, circulación venosa abdominal en cabeza de medusa, contracturas de Dupuytren, hipertrofia parotídea y atrofia testicular en la cirrosis alcohólica avanzada (de Laennec) y, a veces, en otras clases de cirrosis. La tumefacción del ganglio supraclavicular izquierdo (ganglio de Virchow) o el desarrollo de un nódulo paraumbilical metastásico (nódulo de la hermana Mary Joseph) indican una neoplasia abdominal. La distensión venosa yugular, que es un signo de insuficiencia cardiaca del ventrículo derecho, sugiere la existencia de congestión hepática. En las cirrosis avanzadas puede observarse derrame pleural derecho sin ascitis clínicamente evidente.

La exploración abdominal debe dirigirse al tamaño y consistencia del hígado, la existencia de bazo palpable, por lo cual está agrandado, y buscar una posible ascitis. En pacientes con cirrosis a veces se encuentra agrandado el lóbulo hepático izquierdo, que se palpa por debajo del apéndice xifoides, y esplenomegalia. El hígado agrandado y nodular al tacto o una tumoración abdominal notable sugieren neoplasia maligna del abdomen. El hígado doloroso y agrandado puede corresponder a hepatitis viral o alcohólica o, con menos frecuencia, a congestión hepática aguda secundaria a insuficiencia cardiaca del ventrículo derecho. El dolor intenso a la palpación y la interrupción de la inspiración ante la presión digital en el hipocondrio derecho (signo de Murphy) sugiere colecistitis. Cuando la ictericia concurre con ascitis se debe sospechar cirrosis o neoplasia con diseminación peritoneal.

Pruebas de laboratorio Cuando el médico atiende a un paciente con ictericia de causa desconocida, existe una batería de pruebas que puede ser útil al iniciar el estudio. Éstas incluyen la medición de bilirrubina total y directa, aminotransferasas séricas, fosfatasa alcalina, y concentraciones de albúmina y tiempo de protrombina. La cuantificación de enzimas (alanina aminotransferasa [ALT, *alanine aminotransferase*], aspartato aminotransferasa [AST, *aspartate aminotransferase*] y fosfatasa alcalina [ALP, *alkaline phosphatase*]) es útil para distinguir las lesiones hepatocelulares, de los cuadros colestáticos (**cuadro 330-1**; fig. 45-1), un paso esencial para seleccionar las siguientes pruebas a realizar. Los pacientes afectados por un trastorno hepatocelular tienen una elevación desproporcionada de aminotransferasas con respecto a la ALP, mientras que los pacientes con un cuadro colestático tienen una elevación desproporcionada de la concentración de ALP en relación con el de las aminotransferasas. La bilirrubina sérica puede estar considerablemente elevada, tanto en entidades patológicas hepatocelulares como en las colestasis y, por tanto, no suele resultar útil para distinguir una de otra.

Además de los análisis de enzimas, en todos los pacientes con ictericia deben realizarse otras pruebas sanguíneas para valorar la función hepática (de manera específica, la concentración de albúmina y el tiempo de protrombina). La hipoalbuminemia sugiere una enfermedad crónica como cirrosis o cáncer. La albúmina normal sugiere un trastorno más agudo como hepatitis viral o coledocolitiasis. El tiempo de protrombina prolongado indica deficiencia de vitamina K a causa de ictericia prolongada o por malabsorción de vitamina K, o deterioro importante de la función hepática. Si el tiempo de protrombina alterado no se corrige con la administración parenteral de vitamina K se debe sospechar lesión hepatocelular grave.

Las concentraciones de bilirrubina, las enzimas, la albúmina y el tiempo de protrombina permiten confirmar si un paciente ictérico tiene lesión hepatocelular o colestasis. Las causas y el estudio de cada una de estas posibilidades son bastante diferentes.

Trastornos hepatocelulares Las enfermedades hepatocelulares que pueden producir ictericia son hepatitis viral, intoxicación por fármacos o agentes ambientales, alcoholismo y las cirrosis de cualquier causa en fase terminal **(cuadro 45-2)**. La enfermedad de Wilson afecta más bien a adultos jóvenes. La hepatitis autoinmunitaria por lo general se observa en mujeres jóvenes o de edad media, pero puede afectar a varones y a mujeres de cualquier edad. La hepatitis alcohólica se distingue de la hepatitis viral y agentes tóxicos por el tipo de alteración que experimentan las aminotransferasas: los pacientes con hepatitis alcohólica por lo común tienen un cociente AST a ALT de 2:1 como mínimo; la AST rara vez es >300 U/L. En cambio, los sujetos con hepatitis viral aguda o con lesiones causadas por tóxicos lo bastante graves como para producir ictericia suelen tener concentraciones de aminotransferasas >500 U/L, y concentraciones de ALT mayores o iguales que las de AST. Aunque en ambos casos pueden detectarse aumentos de ALT y AST menores de ocho veces por encima de lo normal, las concentraciones superiores a 25 o más se observan sobre todo en las enfermedades hepatocelulares agudas. Los individuos con ictericia causada por cirrosis pueden tener concentraciones de aminotransferasas normales o sólo ligeramente elevadas.

Una vez que el médico confirma que el paciente padece un trastorno hepatocelular, las pruebas que debe solicitar en busca de hepatitis viral son anticuerpos IgM de la hepatitis A, antígeno de superficie y anticuerpo IgM del núcleo del virus de la hepatitis B, una prueba del RNA del virus de la hepatitis C y, según las circunstancias, una prueba de anticuerpos IgM contra hepatitis E. Como pueden transcurrir

CUADRO 45-2 Trastornos hepatocelulares que pueden originar ictericia

Hepatitis viral
Hepatitis A, B, C, D y E
Por virus de Epstein-Barr
Por citomegalovirus
Por virus del herpes simple
Hepatitis alcohólica
Hepatopatía crónica y cirrosis
Toxicomanías
Predecible, que depende de dosis, como la causada por acetaminofeno
No predecible, idiosincrásica, como la causada por isoniazida
Toxinas del ambiente
Cloruro de vinilo
Té de Jamaica: alcaloides de pirrolizidina
Kava Kava
Setas silvestres: *Amanita phalloides*, *A. verna*
Enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmunitaria

Biblioteca Médica Virtual

muchas semanas antes de que el anticuerpo del virus C pueda detectarse y, por tanto, si se sospecha hepatitis aguda, esta prueba es poco fidedigna. En algunos casos pueden estar indicados estudios en busca de los virus de las hepatitis D y E, del virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) y del citomegalovirus (CMV). La cuantificación de la ceruloplasmina es el primer dato de la detección que se debe practicar si se sospecha enfermedad de Wilson. La existencia de hepatitis autoinmunitaria se conoce por medio de medición de anticuerpos antinucleares y de inmunoglobulinas específicas.

Las lesiones hepatocelulares por fármacos se pueden dividir en previsibles y no previsibles. Las reacciones farmacológicas previsibles dependen de la dosis y afectan a todos los pacientes a quienes se administra una dosis tóxica del fármaco en cuestión. El ejemplo clásico es la hepatotoxicosis por acetaminofeno. Las reacciones farmacológicas no previsibles, también llamadas idiosincrásicas, no dependen de la dosis y se observan en una minoría de pacientes. Hay muchos fármacos capaces de producir lesiones hepáticas idiosincrásicas. Las toxinas ambientales también son una causa importante de lesión hepatocelular. Entre ellas hay productos químicos industriales, como el cloruro de vinilo, los preparados herbarios que contienen alcaloides de la pirrolidina (té de Jamaica), Kava Kava y setas como *Amanita phalloides* y *A. verna*, que contienen amatoxinas muy lesivas para el hígado.

Trastornos colestáticos Cuando los resultados de las pruebas hepáticas sugieren un problema colestático, el siguiente paso es averiguar si la colestasis es intrahepatíca o extrahepática (fig. 45-1). Esta distinción puede resultar difícil. A menudo los datos de las pruebas de laboratorio, la anamnesis y la exploración física carecen de utilidad. La exploración que está indicada es una ecografía; esta técnica es económica, no expone a radiación al paciente y puede descubrir la dilatación de los conductos biliares intrahepatícos y extrahepáticos con mucha sensibilidad y especificidad. La ausencia de dilatación del árbol biliar sugiere colestasis intrahepática, mientras que la dilatación biliar indica colestasis extrahepática. Hay resultados negativos falsos en los pacientes con obstrucción parcial del colédoco o en los casos de cirrosis o de colangitis esclerosante primaria (PSC, *primary sclerosing cholangitis*), en los cuales las cicatrices impiden que se dilaten los conductos intrahepáticos.

La ecografía puede detectar la colestasis extrahepática, pero rara vez descubre el lugar o la causa de la obstrucción. La porción distal del colédoco es un área, en especial, difícil de apreciar en la ecografía, por el gas intestinal interpuesto. Las pruebas que están indicadas son la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*), la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), la colangiografía transhepática percutánea (PTC, *percutaneous transhepatic cholangiography*) y la ecografía endoscópica (EUS). La CT y la MRCP son mejores que la ecografía para explorar la cabeza del páncreas y diagnosticar coledocolitiasis de la porción distal del colédoco, en particular cuando los conductos biliares no están dilatados. La ERCP es el método de referencia para diagnosticar la coledocolitiasis. Además de sus posibilidades diagnósticas, la ERCP permite realizar varias intervenciones terapéuticas, como la extracción de los cálculos del colédoco y la colocación de endoprótesis. La PTC ofrece la misma información que la ERCP, además que permite actuar en los pacientes en quienes la ERCP carece de éxito por obstrucción biliar proximal o una anatomía anormal del aparato digestivo. La MRCP ha sustituido a la ERCP como estudio inicial para el diagnóstico en casos en que la necesidad de intervención quirúrgica puede ser menor. La EUS muestra sensibilidad y especificidad comparables a la de la MRCP para la detección de obstrucción en el colédoco. La EUS también permite practicar la biopsia de lesiones con sospecha de malignidad, pero es invasiva y requiere sedación.

En los pacientes con *colestasis intrahepática* evidente, el diagnóstico suele basarse en pruebas serológicas y biopsia hepática percutánea. Hay diversos trastornos que producen colestasis intrahepática **(cuadro 45-3)**. Existen enfermedades que suelen producir una lesión de tipo hepatocelular y que a veces se manifiestan con un patrón lesivo colestático. Las hepatitis B y C pueden causar inflamación colestática (hepatitis colestática fibrosante). Esta variedad se ha descrito en los receptores de órganos sólidos. La hepatitis A y E, la hepatitis alcohólica, las infecciones por EBV y CMV también pueden manifestarse como hepatopatía colestática.

Los fármacos pueden producir colestasis intrahepática, que suele ser reversible una vez eliminado el fármaco nocivo, pero pueden transcurrir muchos meses para que desaparezca la colestasis. Los fármacos que la causan con mayor frecuencia son los esteroides anabolizantes y los anticonceptivos, pero también se han descrito hepatitis colestáticas con clorpromazina, imipramina, tolbutamida, sulindac, cimetidina y el estolato de eritromicina. También se desarrolla en pacientes a quienes se administra trimetoprim-sulfametoxazol y antibióticos a base de penicilina como la ampicilina, la dicloxacilina y ácido clavulánico. En ciertos casos, la colestasis se vuelve crónica y se acompaña de fibrosis progresiva a pesar de interrumpir de forma oportuna la administración del fármaco lesivo. Se ha observado colestasis crónica con la clorpromazina y la proclorperazina.

CUADRO 45-3 Trastornos colestáticos que pueden producir ictericia

I. Intrahepáticos
- A. Hepatitis viral
  1. Hepatitis colestática fibrótica: hepatitis B y C
  2. Hepatitis A, infección por virus de Epstein-Barr, infección por citomegalovirus
- B. Hepatitis por alcohol
- C. Toxicidad por fármacos
  1. Colestasis pura: esteroides anabólicos y anticonceptivos
  2. Hepatitis colestática: clorpromazina o estolato de eritromicina
  3. Colestasis crónica: clorpromazina y proclorperazina
- D. Cirrosis biliar primaria
- E. Colangitis esclerosante primaria
- F. Síndrome de conducto biliar evanescente
  1. Rechazo de hígado en trasplante (a largo plazo)
  2. Sarcoidosis
  3. Fármacos
- G. Hepatopatía congestiva y hepatitis isquémica
- H. Cuadros clínicos hereditarios
  1. Colestasis intrahepática familiar progresiva
  2. Colestasis recurrente benigna
- I. Colestasis del embarazo
- J. Nutrición parenteral total
- K. Septicemia no hepatobiliar
- L. Colestasis benigna del posoperatorio
- M. Síndrome paraneoplásico
- N. Enfermedad venooclusiva
- O. Enfermedad de injerto contra hospedador
- P. Enfermedad infiltrativa
  1. Tuberculosis
  2. Linfoma
  3. Amiloidosis
- Q. Infecciones
  1. Paludismo
  2. Leptospirosis

II. Extrahepáticas
- A. Cancerosas
  1. Colangiocarcinoma
  2. Cáncer de páncreas
  3. Cáncer de vesícula
  4. Cáncer de ampolla de Vater
  5. Ataque canceroso de ganglios linfáticos del hilio hepático
- B. Benigno
  1. Coledocolitiasis
  2. Posoperatorio de estructuras biliares
  3. Colangitis esclerosante primaria
  4. Pancreatitis crónica
  5. Colangiopatía del sida
  6. Síndrome de Mirizzi
  7. Parasitosis (ascarosis)

Biblioteca Médica Virtual

La *colangitis biliar primaria* es una enfermedad que predomina en las mujeres de mediana edad y causa destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulillares. Se diagnostica por la presencia de anticuerpos antimitocondriales, que se detectan en 95% de los pacientes. La *colangitis esclerosante primaria* (PSC, *primary sclerosing cholangitis*) se caracteriza por destrucción y fibrosis de los grandes conductos biliares. El diagnóstico de PSC se realiza por colangiografía (ya sea MRCP o ERCP), que demuestra los estrechamientos segmentarios patognomónicos. Cerca de 75% de los pacientes con PSC padecen una enfermedad intestinal inflamatoria.

El *síndrome del conducto biliar evanescente* y la *ductopenia del adulto* son trastornos raros en los que la biopsia hepática muestra un escaso número de conductos biliares. El cuadro histológico es similar al de la cirrosis biliar primaria; se observa en los pacientes con rechazo crónico después de someterse a un trasplante hepático, y también en los que sufren enfermedad del injerto contra el hospedador tras un trasplante de médula ósea. El síndrome del conducto biliar evanescente también se presenta en casos raros de sarcoidosis, en pacientes que consumen ciertos fármacos (como la clorpromazina), y de forma idiopática.

Existen también formas familiares de la colestasis intrahepática. Los síndromes de esta categoría incluyen las *colestasis intrahepática familiar progresiva* (PFIC, *progressive familial intrahepatic cholestasis*) *de tipos 1-3* y la *colestasis recurrente benigna* (BRIC, *benign recurrent intrahepatic cholestasis*) tipos 1 y 2. La BRIC se caracteriza por episodios de prurito, colestasis e ictericia que empiezan a cualquier edad, son debilitantes pero no provocan hepatopatía crónica. Durante los episodios, los ácidos biliares séricos se elevan, pero la actividad de la γ-glutamiltransferasa sérica (γ-GT) es normal. La PFIC empieza durante la infancia y es de naturaleza progresiva. Las tres variedades de PFIC se acompañan de colestasis progresiva, elevación de los ácidos biliares séricos, fenotipos similares, pero mutaciones genéticas distintas. Sólo la PFIC tipo 3 se acompaña de γ-GT elevada. La *colestasis del embarazo* se desarrolla en el segundo y tercer trimestres de la gestación y desaparece después del parto. Se desconoce su causa, pero quizá sea hereditaria; la colestasis puede inducirse con la administración de estrógenos.

Otras causas de colestasis intrahepática son las formas secundarias a la nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*), la infección no hepatobiliar, la colestasis posoperatoria benigna y un síndrome paraneoplásico observable en algunos cánceres, como la enfermedad de Hodgkin, el cáncer medular de la tiroides, el hipernefroma, el sarcoma renal, los linfomas de linfocitos T, el cáncer de próstata y diversas neoplasias gastrointestinales. Se ha utilizado el término *síndrome de Stauffer* para la colestasis intrahepática específicamente asociada con cáncer de células renales. En pacientes que presentan colestasis en las unidades de cuidados intensivos debe sospecharse sobre todo de ictericia producida por un proceso infeccioso, hepatitis isquémica ("estado de choque hepático") y TPN. Cuando se desarrolla ictericia después de un trasplante hepático, lo más probable es que se deba a la enfermedad venooclusiva o a la enfermedad de injerto contra hospedador. Además de la hemólisis, la drepanocitosis puede causar colestasis intrahepática y extrahepática. La ictericia es un signo tardío de la insuficiencia cardiaca causada por congestión hepática e hipoxia hepatocelular. La hepatitis isquémica es una entidad distintiva de hipoperfusión aguda caracterizada por un aumento agudo y notable de las aminotransferasas séricas, seguido de un pico gradual en la bilirrubina sérica.

En los casos graves de paludismo por *Plasmodium falciparum* se observa ictericia con disfunción hepática. En estos casos, la ictericia es una combinación de hiperbilirrubinemia indirecta por hemólisis e ictericia tanto colestática como hepatocelular. La enfermedad de Weil es una variedad grave de leptospirosis caracterizada por ictericia, insuficiencia renal, fiebre, cefalea y dolor muscular.

Las causas de la *colestasis extrahepática* pueden ser malignas y benignas (cuadro 45-3). Entre las primeras están las neoplasias malignas del páncreas, de la vesícula biliar, así como colangiocarcinoma. Este último tumor maligno casi siempre conlleva PSC y es muy difícil de diagnosticar porque su aspecto suele ser idéntico al de la PSC. Los tumores pancreáticos y de la vesícula, igual que el colangiocarcinoma, son tumores casi siempre inextirpables y de mal pronóstico. De todos los tumores que se manifiestan por una ictericia indolora, el carcinoma de la ampolla es el que con mayor frecuencia se cura con cirugía. Las adenopatías del hilio hepático originadas por metástasis de otros cánceres pueden causar obstrucción del árbol biliar extrahepático.

La *coledocolitiasis* es la causa más frecuente de colestasis extrahepática. El cuadro clínico puede variar desde una ligera molestia en el hipocondrio derecho aunada a incremento mínimo de las enzimas hepáticas, hasta las de colangitis ascendente con ictericia, septicemia y colapso circulatorio. La PSC puede desarrollarse cuando hay estenosis de alcance clínico circunscritas al árbol biliar extrahepático. La colangitis asociada con IgG4 se caracteriza por estrechamiento de las vías biliares. Es crucial que el médico distinga este trastorno de la PSC, ya que responde a los glucocorticoides. En casos raros, la pancreatitis crónica rara vez produce estenosis del colédoco distal a su paso por la cabeza del páncreas. Por lo general, la colangiopatía del sida es un trastorno causado por la infección del epitelio de los conductos biliares por el CMV o por criptosporidios; la colangiografía genera imágenes similares a las de la PSC. El cuadro inicial incluye concentraciones muy altas de fosfatasa alcalina en suero, de 800 UI/L por término medio, pero la bilirrubina suele ser casi normal, y en general son pacientes que no tienen ictericia.

CONSIDERACIONES GLOBALES



Aunque la obstrucción biliar extrahepática y los fármacos son causas frecuentes de ictericia reciente en países desarrollados, las infecciones se mantienen como las causas principales en países en vías de desarrollo. En muchas infecciones se observa compromiso hepático e ictericia, sobre todo en el paludismo, babesiosis, leptospirosis grave, infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y el complejo *Mycobacterium avium*, fiebre tifoidea; hepatitis viral secundaria a virus de hepatitis A-E, EBV y CMV; Ébola; fases tardías de la fiebre amarilla; fiebre hemorrágica del dengue; esquistosomosis, fasciolosis, clonorquiasis, opistorquiasis, ascariosis, equinococosis, candidiasis hepática, histoplasmosis diseminada, criptococosis, coccidioidomicosis, ehrliquiosis, fiebre Q crónica, yersiniosis, brucelosis, sífilis y lepra. Las infecciones bacterianas que no siempre afectan al hígado y las vías biliares también pueden causar ictericia, como en la colestasis de la septicemia. La presencia de fiebre o dolor abdominal sugiere una infección, septicemia o complicaciones por cálculos biliares. El desarrollo de encefalopatía y coagulopatía en un paciente ictérico sin hepatopatía previa indica insuficiencia hepática aguda, que requiere de una valoración para realizar un trasplante de hígado de urgencia.

Agradecimientos

Este capítulo es una versión revisada de los capítulos que aparecieron en ediciones previas de Harrison, en las que Marshall M. Kaplan fue autor junto con Daniel Pratt.

LECTURAS ADICIONALES

Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D: Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into molecular mechanisms and consequences. Gastroenterology 146:1625, 2014.

Wolkoff AW *et al.*: Bilirubin metabolism and jaundice, in *Schiff's Diseases of the Liver*, 11th ed, Schiff ER *et al.* (eds). Oxford, UK, John Wiley & Sons, Ltd, 2012, pp 120-150.

46 Distensión abdominal y ascitis

Kathleen E. Corey, Lawrence S. Friedman

DISTENSIÓN ABDOMINAL

La distensión abdominal es manifestación de innumerables enfermedades. El paciente puede señalar que tiene distensión abdominal y advertir un aumento en la circunferencia del abdomen, que se manifiesta por ropas demasiado ajustadas o porque no cierra su cinturón; a menudo indica molestias del abdomen, aunque con menor frecuencia señala dolor. Si la distensión del abdomen se acompaña de dolor suele ser consecuencia de una infección intraabdominal, peritonitis o pancreatitis. Las personas con distensión abdominal por líquido de *ascitis* (líquido en la cavidad abdominal)

Biblioteca Médica Virtual

pueden señalar que en fecha reciente identificaron una hernia inguinal o umbilical. La disnea puede ser resultado de la presión que se ejerce contra el diafragma y la imposibilidad de expandir plenamente los pulmones.

ETIOLOGÍA

Las *seis F* (en inglés): flatos, grasa (*fat*), líquidos (*fluid*), embarazos (*fetus*), heces (*feces*) o neoplasias (“*fatal growth*”) son útiles para establecer la causa de la distensión abdominal.

Flatos La distensión del abdomen puede ser consecuencia del incremento en el volumen de gases intestinales. En circunstancias normales, el intestino delgado contiene unos 200 mL de gases, en los cuales predominan nitrógeno, oxígeno, bióxido de carbono, hidrógeno y metano. El nitrógeno y el oxígeno provienen del aire exterior consumido (deglutido), en tanto que el dióxido de carbono, el hidrógeno y el metano se generan en el interior de las asas intestinales por fermentación bacteriana. El incremento del volumen de gases intestinales se observa en diversas situaciones. La *aerofagia*, que es la deglución de aire, puede hacer que aumenten los volúmenes de oxígeno y nitrógeno en el intestino delgado y con ello la distensión del abdomen. El cuadro mencionado típicamente es consecuencia de engullir de forma desmesurada alimentos, de masticar chicle, de fumar o como reacción a la ansiedad, que origina eructos repetitivos. En algunos casos el mayor volumen de dichos gases es consecuencia del metabolismo bacteriano de sustancias muy fermentables como la lactosa y otros oligosacáridos, que puede culminar en la generación de hidrógeno, dióxido de carbono o metano. En muchos casos no se puede detectar la causa exacta de la distensión del abdomen. En algunas personas, en particular las que tienen síndrome de colon irritable y timpanismo, la sensación subjetiva de tensión intraabdominal se atribuye al difícil tránsito de gases por los intestinos y no a un aumento de su volumen. La distensión abdominal, que constituye el incremento objetivo de la circunferencia del abdomen, es resultado de la falta de coordinación entre la contracción del diafragma y la relajación de la pared anterior del abdomen en reacción a un incremento en las cargas volumétricas intraabdominales. En ocasiones, la intensificación de la lordosis lumbar explica la distensión abdominal manifiesta.

Grasa El aumento de peso, con incremento en la cantidad de grasa abdominal puede hacer que aumente la circunferencia abdominal y el sujeto la perciba como distensión del abdomen. El depósito de grasa en el abdomen puede ser consecuencia de desequilibrio entre la ingestión calórica y el gasto de energía, lo cual es consecuencia de una dieta inadecuada y de un modo de vida sedentario; esto también es manifestación de algunas enfermedades como el síndrome de Cushing. El exceso de grasa abdominal se ha vinculado con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares.

Líquidos La acumulación de líquido en el interior de la cavidad abdominal (ascitis) suele distender la pared del abdomen y se expone en detalle en párrafos siguientes.

Embarazo El embarazo hace que la circunferencia abdominal aumente. De manera típica, entre las 12 y 14 semanas de gestación se detecta por primera vez el mayor tamaño del abdomen, fecha en que el útero se desplaza de la pelvis para ascender al abdomen. La distensión del abdomen puede observarse antes de tales fechas como consecuencia de retención de líquidos y relajación de los músculos abdominales.

Heces El mayor volumen de heces en el colon en casos de estreñimiento u obstrucción intestinal intensa, también puede hacer que la circunferencia abdominal aumente. Los cuadros anteriores suelen acompañarse de dolor abdominal, náusea y vómito y se les diagnostica por medio de estudios de imágenes.

Neoplasias Una tumoración en el interior del abdomen puede distender el abdomen. El aumento de volumen de los órganos intraabdominales, en específico del hígado (hepatomegalia) o el bazo (esplenomegalia) o un aneurisma de la aorta abdominal pueden ocasionar distensión abdominal. La distensión de la vejiga también ocasiona distensión del abdomen.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Distensión abdominal

ANAMNESIS

Dilucidar el origen de la distensión abdominal comienza con la anamnesis y la exploración física. Es importante interrogar al paciente sobre el desarrollo de síntomas que sugieran cáncer, en particular pérdida de peso, diaforesis nocturna y anorexia. La imposibilidad de expulsar heces o flatos (gases) junto con náusea o vómito sugiere obstrucción intestinal, estreñimiento intenso o íleo adinámico (ausencia de peristaltismo). El incremento en el número o el volumen de los eructos y de los gases expulsados puede orientar hacia la posibilidad de aerofagia o una mayor producción de gases en los intestinos. Es preciso interrogar al paciente sobre factores de riesgo de hepatopatías crónicas o sus manifestaciones, que incluyen consumo excesivo de bebidas alcohólicas y desarrollo de ictericia, lo cual sugiere la presencia de ascitis. También hay que investigar otros síntomas de trastornos clínicos que incluyen insuficiencia cardiaca y tuberculosis, que pueden ocasionar la presencia de ascitis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El médico buscará signos de enfermedad de índole general. La presencia de linfadenopatía, en particular la supraclavicular (*ganglio de Virchow*), sugiere metástasis de alguna neoplasia abdominal. En la exploración del corazón hay que tener enorme cautela para valorar la elevación de la presión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*); *signo de Kussmaul* (incremento de la JVP durante la inspiración); un chasquido pericárdiaco, que puede detectarse en casos de insuficiencia cardiaca o pericarditis constrictiva, así como el soplo de insuficiencia tricuspídea. Signos como telangiectasias, eritema palmar, dilatación de venas superficiales alrededor de la cicatriz umbilical (*signo de cabeza de medusa*) y ginecomastia sugieren hepatopatía crónica.

La exploración abdominal se inicia con la inspección en busca de distensión desigual o tumoraciones manifiestas. Se emprenderá la auscultación en seguida. El hecho de no detectar ruidos intestinales o la presentación de ruidos localizados, de tono alto, orienta hacia la posibilidad de íleo adinámico u obstrucción intestinal. El soplo venoso al nivel de la cicatriz umbilical puede sugerir la presencia de hipertensión portal y en contadas ocasiones se percibe un soplo áspero en personas con carcinoma hepatocelular o hepatitis de origen alcohólico. La distensión del abdomen causada por gases intestinales se diferencia de la causada por líquidos o una tumoración sólida, por medio de la percusión; el abdomen lleno de gas tiene carácter timpánico, en tanto que el que tiene una tumoración o líquido tiene carácter mate a la percusión (matidez). Sin embargo, el hecho de no detectar dicha matidez no descarta la presencia de líquido de ascitis, porque se necesita como mínimo el depósito de 1 500 mL de él para su detección en la exploración física. Por último, el médico debe palpar el abdomen en busca de dolor a la palpación, presencia de tumoraciones, esplenomegalia, hepatomegalia o la presencia de nódulos en hígado que sugieran cirrosis o una neoplasia. La palpación superficial del hígado puede detectar pulsaciones que sugieren flujo retrógrado que viene del corazón en individuos en insuficiencia ventricular derecha, particularmente la insuficiencia tricuspídea.

ESTUDIOS DE IMÁGENES Y DE LABORATORIO

Las radiografías de abdomen se utilizan para detectar la dilatación de asas intestinales, que sugiera obstrucción intestinal o íleo adinámico. Con la ecografía de abdomen se detectan incluso 100 mL de líquido de ascitis, hepatoesplenomegalia, nódulos en el hígado o una tumoración. La ecografía suele ser inadecuada para detectar linfadenopatía retroperitoneal o una lesión en páncreas, por el gas intestinal que se interpone en las imágenes. Si se sospecha un cáncer o enfermedad de páncreas se podrá realizar tomografía computarizada (CT, *computerized tomography*); con esta técnica también se detectan los cambios que surgen en la fase avanzada de la cirrosis y de la hipertensión portal **(fig. 46-1)**.

Los estudios de laboratorio deben incluir métodos bioquímicos para valorar la función del hígado, concentración de albúmina en suero, tiempo de protrombina (índice internacional normalizado), para la valoración de la función del hígado y una biometría hemática completa para detectar citopenias que puedan ser consecuencia de la hipertensión portal o de leucocitosis, anemia y trombocitosis, resultado de la infección sistémica. Es importante medir las concentraciones de amilasa y lipasa séricas para detectar pancreatitis aguda. Conviene cuantificar también las proteínas en orina si se sospecha síndrome nefrótico que puede ocasionar ascitis.

En casos selectos, la medición del gradiente de presión venosa hepática (la diferencia de presiones a través del hígado, entre las venas porta y hepática) se logra al colocar un catéter en la vena hepática para confirmar

Biblioteca Médica Virtual

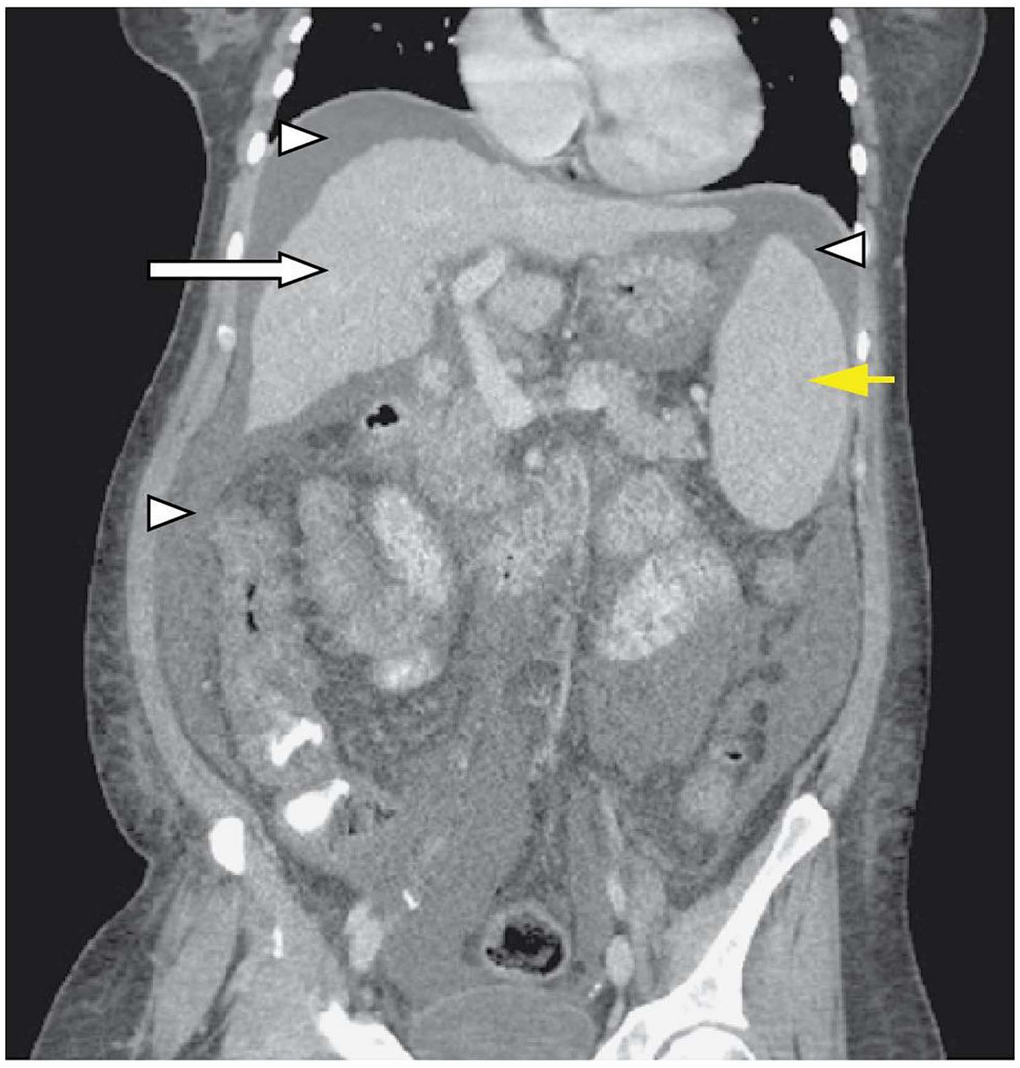


FIGURA 46-1 CT de una persona con hígado cirrótico nodular (*flecha blanca*); esplenomegalia (*flecha amarilla*) y ascitis (*puntas de flecha*).

que la ascitis se origina por la cirrosis (cap. 337). En algunos casos se necesita una biopsia de hígado para confirmar la existencia de este último trastorno.

ASCITIS

PATOGENIA EN PRESENCIA DE CIRROSIS

La ascitis en los cirróticos es consecuencia de la hipertensión portal y de la retención de sodio y agua por los riñones. Mecanismos similares contribuyen a la formación de ascitis en la insuficiencia cardiaca. La hipertensión mencionada incrementa en grado significativo la presión en el interior de la vena porta. Según la ley de Ohm, la presión es el producto de la resistencia multiplicada por el flujo. El aumento de la resistencia dentro del hígado se produce gracias a varios mecanismos. En primer lugar, el desarrollo de fibrosis hepática, que es el elemento definitorio de la cirrosis, afecta la estructura normal de los sinusoides hepáticos e impide el flujo normal de sangre por el hígado. En segundo lugar, la activación de las células estrelladas del hígado, que median la fibrogenia hace que se desarrolle contracción de músculo liso y fibrosis. Por último, con la cirrosis disminuye la producción de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), con lo cual desciende la producción de dicho producto intermediario y aumenta la vasoconstricción intrahepática.

La génesis de la cirrosis también se ha vinculado con el aumento en las concentraciones circulantes de óxido nítrico sistémico (a diferencia de la disminución que se observa en el interior del hígado) y también mayores niveles del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de necrosis tumoral, lo cual origina vasodilatación de arterias esplácnicas. La vasodilatación de la circulación esplácnica hace que se acumule la sangre y disminuya el volumen circulante eficaz, situación que perciben los riñones como hipovolemia. El paso siguiente es la vasoconstricción compensadora, por medio de la liberación de hormona antidiurética; de este modo, las consecuencias son retención de agua libre y activación del sistema nervioso simpático y del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, lo cual, a su vez, culmina en retención de sodio y agua por los riñones.

PATOGENIA EN AUSENCIA DE CIRROSIS

La ascitis en caso de no haber cirrosis suele ser consecuencia de carcinomatosis peritoneal, infección de peritoneo o enfermedad de páncreas. La primera entidad es consecuencia de cánceres primarios de peritoneo como el mesotelioma o el sarcoma; cánceres de la cavidad abdominal como el adenocarcinoma de estómago o de colon o metástasis de carcinoma del seno o pulmones o melanoma (fig. 46-2). Las células tumorales que revisten el peritoneo generan un líquido con abundante proteína que contribuye a la formación del líquido de ascitis. El líquido del espacio extracelular

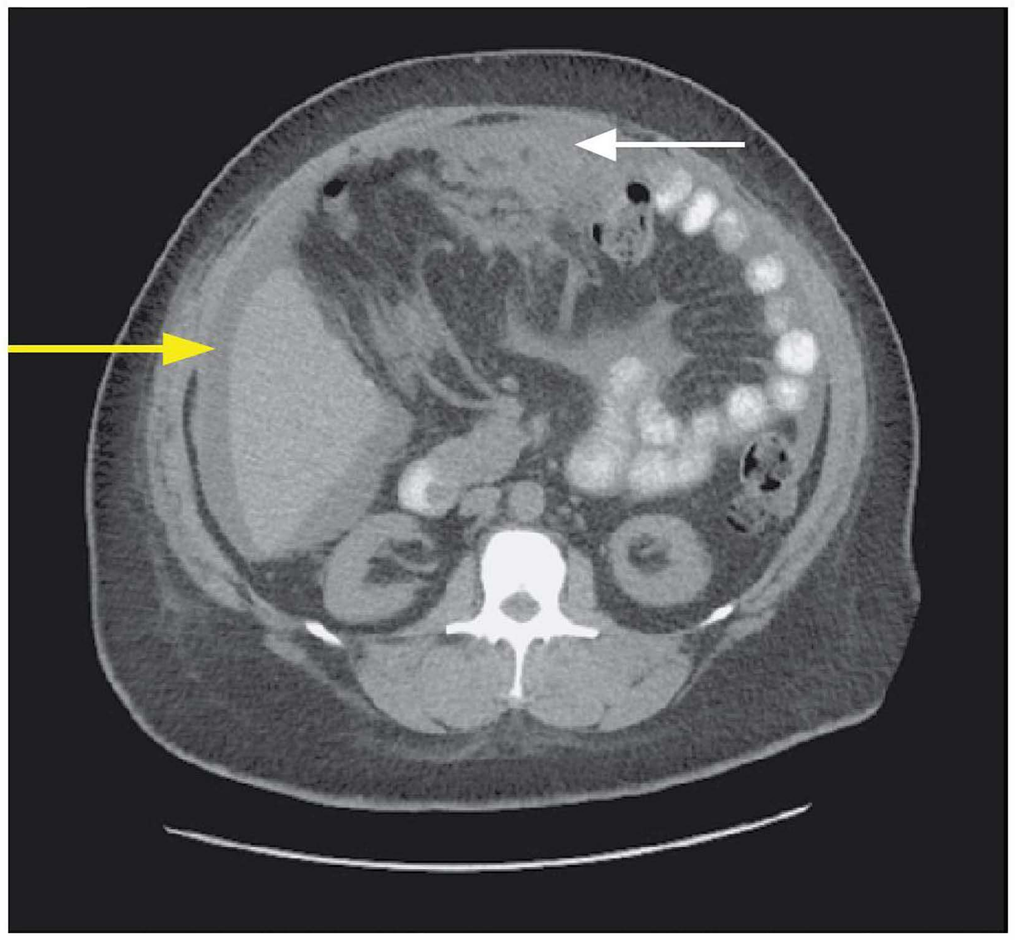


FIGURA 46-2 CT de un paciente con carcinomatosis peritoneal (*flecha blanca*) y ascitis (*flecha amarilla*).

es arrastrado al interior del peritoneo, lo cual contribuye todavía más a la génesis de ascitis. La peritonitis tuberculosa origina ascitis por un mecanismo similar; los tubérculos depositados en el peritoneo exudan un líquido proteináceo. La ascitis pancreática es consecuencia de la fuga y paso de enzimas del páncreas al peritoneo.

ETIOLOGÍA

La cirrosis explica 84% de los casos de ascitis. El líquido de ascitis del saco pericárdico, la carcinomatosis peritoneal y los cuadros de ascitis "mixtos" que son consecuencia de la cirrosis y de una segunda enfermedad, comprenden 10-15% de los casos. Entre las causas menos frecuentes del trastorno están metástasis masivas en hígado, infecciones (tuberculosis, *Chlamydia*), pancreatitis y nefropatía (síndrome nefrótico). Entre las causas raras de ascitis están el hipotiroidismo y la poliserositis familiar recurrente.

VALORACIÓN

Una vez confirmada la presencia de ascitis se identifica mejor su origen por medio de *paracentesis,* método que se hace directamente con una aguja o un catéter fino por vía transcutánea para extraer líquido de ascitis, de la cavidad peritoneal. Los sitios que con mayor frecuencia se usan para tal procedimiento son los cuadrantes inferiores. Se prefiere el cuadrante inferior izquierdo, por la mayor acumulación de líquido y el menor grosor de la pared abdominal. La paracentesis es un método seguro incluso en sujetos con alguna coagulopatía; pocas veces surgen complicaciones con ella, como hematomas en la pared del abdomen, hipotensión, síndrome hepatorrenal e infección.

Después de extraer el líquido de ascitis habrá que revisar su aspecto macroscópico. Si es turbio, puede ser consecuencia de infección o la presencia de células tumorales. El líquido blanquecino y lechoso señala la presencia de triglicéridos con concentraciones >200 mg/100 mL (y a menudo >1 000 mg/100 mL) que constituye el signo característico de la *ascitis quilosa*. Esta última es consecuencia de la rotura de linfáticos que a veces se observa en casos de traumatismos, cirrosis, tumores, tuberculosis o algunas anomalías congénitas. El líquido de color pardo oscuro puede denotar su gran concentración de bilirrubina y orienta hacia la posibilidad de perforación de las vías biliares. El líquido negruzco puede señalar la presencia de necrosis pancreática o metástasis de melanoma.

Es importante enviar el líquido de ascitis para medir en él las concentraciones de albúmina y proteínas totales, hacer recuentos celulares y diferenciales y en caso de sospechar infección, practicar tinción de Gram y cultivo, así como inoculación del líquido en recipientes para hemocultivo, en la cabecera del enfermo, para llevar al máximo la proliferación de microorganismos y la confirmación diagnóstica. De forma simultánea, hay que contar con la cifra de la concentración sérica de albúmina para permitir el cálculo del *gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis* (SAAG, *serum-ascites albumin gradient*).

El SAAG es útil para diferenciar la ascitis que proviene de hipertensión portal, de la que no tiene tal origen (fig. 46-3). Dicho gradiente refleja la

Biblioteca Médica Virtual

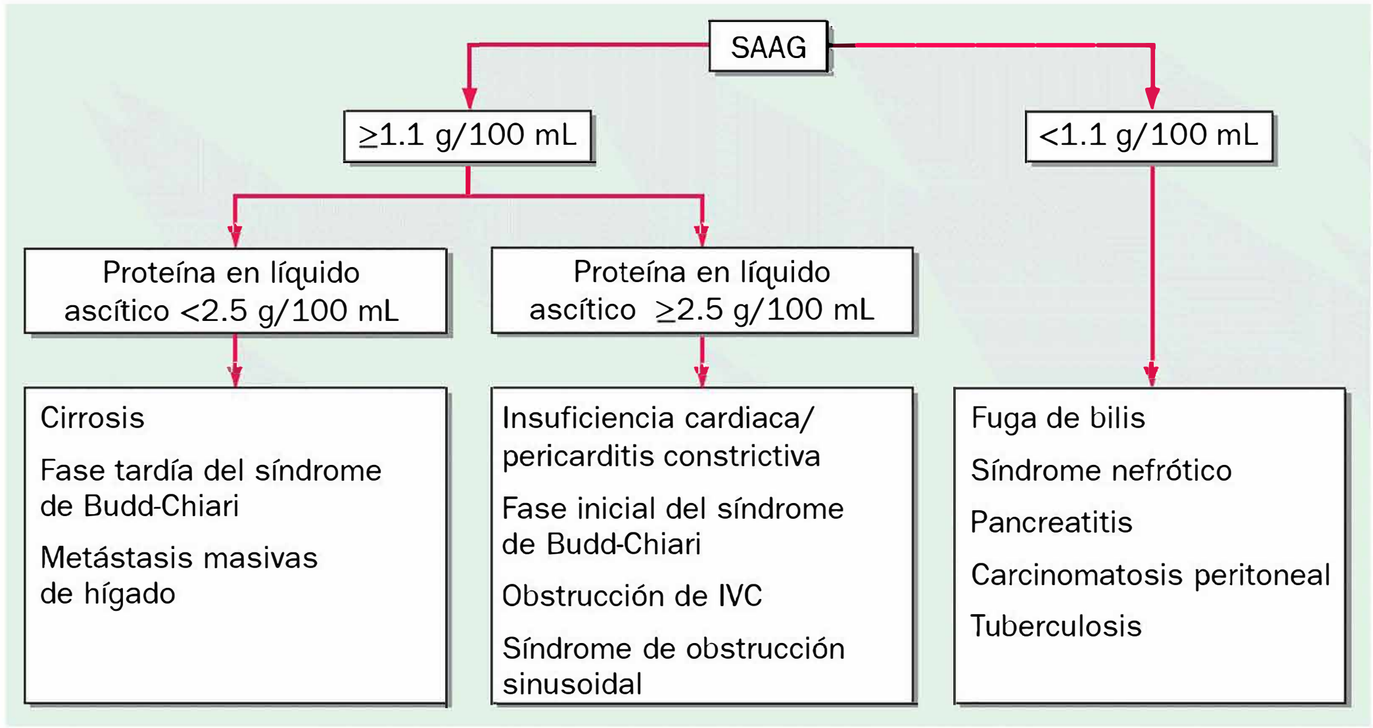


FIGURA 46-3 Algoritmo para el diagnóstico de ascitis con base en el gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis (SAAG). IVC, vena cava inferior.

presión dentro de los sinusoides hepáticos y permite correlacionarla con el gradiente de presión en la vena hepática. El SAAG se calcula al restar la cifra de albúmina en el líquido de ascitis, de la cifra de albúmina en suero y tal relación no cambia con la diuresis. El gradiente ≥1.1 g/100 mL refleja la presencia de hipertensión portal e indica que la ascitis se debe a aumento de la presión en los sinusoides del hígado. Según la ley de Starling, un SAAG elevado refleja la presión oncótica que se opone y equilibra a la presión portal. Entre las causas posibles están cirrosis, ascitis de origen cardiaco, trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari), síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva) o metástasis masivas del hígado. Un SAAG <1.1 g/100 mL indica que el líquido no provino de hipertensión portal y tal vez se originó por peritonitis tuberculosa, carcinomatosis peritoneal o ascitis pancreática.

En el caso de que el líquido de ascitis tenga un SAAG alto (≥1.1), las concentraciones de proteínas en él puede aportar pistas sobre el origen (fig. 46-3). Las concentraciones de proteínas en el líquido de ascitis que sean ≥2.5 g/100 mL señalan que los sinusoides del hígado son normales y que permiten el paso de proteína al líquido de ascitis, como se observa en la de origen cardiaco, el síndrome de Budd-Chiari incipiente o el síndrome de obstrucción sinusoidal. Concentraciones de proteínas en líquido ascítico <2.5 g/100 mL denota que hubo daño y cicatrices en los sinusoides hepáticos, que impiden el paso de proteínas, como se observa en la cirrosis, el síndrome tardío de Budd-Chiari o metástasis masivas en el hígado. El péptido natriurético procerebral (BNP, *pro-brain-type natriuretic peptide*), es una hormona natriurética que libera el corazón como consecuencia de incremento del volumen y de tensión parietal ventricular. En la insuficiencia cardiaca existen altas concentraciones de dicho péptido en el suero y pueden ser útiles para identificar a la insuficiencia cardiaca congestiva como causa de la ascitis con gradiente SAAG alto.

Conviene practicar otros estudios sólo en circunstancias clínicas específicas. Si se sospecha peritonitis que es consecuencia de la perforación de una víscera habrá que medir las concentraciones de glucosa y lactato deshidrogenasa en el líquido de ascitis (LDH, *lactate dehydrogenase*). A diferencia de la peritonitis bacteriana espontánea (SBP, *spontaneus bacterial peritonitis*), que puede complicar la ascitis de la cirrosis (véase más adelante "Complicaciones"), se sospecha peritonitis secundaria con concentraciones de glucosa en líquido ascítico <50 mg/100 mL, cifras de LDH más elevadas en líquido de ascitis que en el suero y detección de múltiples patógenos en el cultivo del líquido ascítico. Si se sospecha ascitis pancreática, habrá que medir la concentración de amilasa en líquido ascítico y en estos casos típicamente excede de 1 000 mg/100 mL. El estudio citológico puede ser útil en el diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal. Hay que extraer como mínimo 50 mL de líquido y procesarlo inmediatamente. La peritonitis tuberculosa se vincula de manera típica con linfocitosis en el líquido de ascitis, pero puede ser difícil establecer el diagnóstico por medio de paracentesis. El frotis en busca de bacilos acidorresistentes tiene una sensibilidad solamente de 0-3%; un cultivo mejora tal parámetro para el diagnóstico, de 35-50%. En individuos no cirróticos, concentraciones elevadas de adenosina desaminasa en líquido de ascitis tienen una sensibilidad >90% si se utiliza una cifra límite de 30-45 U/L. Si no se confirma la causa de la ascitis, los estudios ideales incluyen laparotomía o laparoscopia con obtención de muestras de peritoneo para biopsia, es decir, estudio histológico y cultivo.

TRATAMIENTO

Ascitis

La medida inicial en caso de ascitis cirrótica es restringir el consumo de sodio a 2 g/día. Si la sola restricción no basta para controlar la generación de líquido, se recurre a los diuréticos orales, de modo característico, la combinación de espironolactona y furosemida. El primer fármaco es un antagonista de aldosterona que inhibe la resorción de Na^+ en la porción distal del túbulo contorneado del riñón. El uso de dicho fármaco puede estar limitado por situaciones como hiponatremia, hiperpotasemia y ginecomastia dolorosa. Si esta última complicación es muy molesta, en vez de la espironolactona cabe utilizar 5-40 mg/día de amilorida. La furosemida es un diurético con acción en el asa de Henle que suele combinarse con espironolactona en una proporción de 40:100; las dosis diarias máximas de la combinación de los dos fármacos son de 400 y 160 mg, respectivamente. En pacientes con hiponatremia puede restringirse el consumo de líquidos.

La ascitis cirrótica resistente al tratamiento se define por la persistencia del líquido anormal a pesar de la restricción de sodio y las dosis máximas de diuréticos (o las dosis máximas toleradas). El tratamiento farmacológico para la ascitis resistente incluye la adición de midodrina, un antagonista adrenérgico α_1 o clonidina, un antagonista adrenérgico α_2, al diurético. Estos fármacos actúan como vasoconstrictores al contrarrestar la vasodilatación esplácnica. La midodrina sola o combinada con clonidina mejora la hemodinámica sistémica y el control de la ascitis, en comparación con el control obtenido con los diuréticos solos. Aunque los β bloqueadores adrenérgicos se prescriben a menudo para evitar la hemorragia por várices en pacientes cirróticos, el uso de estos medicamentos en individuos con ascitis resistente se relaciona con tasas más bajas de supervivencia.

Si el tratamiento médico solo es suficiente, la ascitis resistente puede tratarse con paracentesis de gran volumen (LVP, *large-volume paracentesis*) o una derivación peritoneal intrahepática transayugular (TIPS, *transjugular intrahepatic peritoneal shunt*), una derivación portosistémica que se coloca bajo guía radiográfica y descomprime los sinusoides hepáticos. La infusión intravenosa de albúmina durante la LVP disminuye el riesgo de "disfunción circulatoria posterior a paracentesis" y muerte. Los pacientes que se someten a LVP deben recibir infusiones IV de albúmina, con 6-8 g/L de líquido de ascitis extraído. Se prefiere la colocación de TIPS a la LVP para reducir la acumulación recidivante de ascitis, pero se acompaña de una mayor frecuencia de encefalopatía hepática, sin diferencia en las tasas de mortalidad.

La ascitis de origen canceroso no mejora con la restricción de sodio ni con los diuréticos. En estos casos hay que someter al paciente a LPV, de modo seriado, colocación transcutánea de un catéter de drenaje o en raras ocasiones creación de una derivación peritoneovenosa (de la cavidad abdominal a la vena cava).

La ascitis que proviene de peritonitis tuberculosa es tratada con el tratamiento antituberculoso habitual. La ascitis no cirrótica de otros orígenes se trata con la corrección del problema desencadenante.

Biblioteca Médica Virtual

COMPLICACIONES

La *peritonitis bacteriana espontánea* (SBP; cap. 127) es una complicación común de la ascitis cirrótica, que puede ser letal. En ocasiones, SBP también complica la ascitis causada por síndrome nefrótico, insuficiencia cardiaca, hepatitis aguda e insuficiencia hepática aguda, pero es rara en la ascitis de origen canceroso. Los individuos con SBP suelen observar un incremento de la circunferencia abdominal; sin embargo, sólo en 40% de los pacientes se identifica dolor abdominal a la palpación y rara vez hay signo de rebote. El cuadro inicial incluye por lo común fiebre, náusea, vómito y encefalopatía de origen hepático, de aparición nueva o exacerbación del mismo cuadro preexistente.

En pacientes hospitalizados con ascitis, la paracentesis realizada en las primeras 12 h de hospitalización reduce la mortalidad, por la detección temprana de SBP. Se define la presencia de SBP por el número de leucocitos polimorfonucleares (PMN, *polymorphonuclear neutrophil*) de ≥250 células/μL en el líquido de ascitis. Los cultivos de dicho líquido de forma típica permiten identificar un patógeno bacteriano en particular. La presencia de múltiples patógenos en el marco de un mayor número de PMN en el líquido de ascitis sugiere *peritonitis secundaria* por perforación de víscera hueca o absceso (cap. 127). La presencia de múltiples patógenos sin que aumente el número de PMN sugiere perforación intestinal por la aguja de paracentesis. La SBP suele ser consecuencia de la participación de bacterias intestinales que se desplazaron a través de la pared intestinal edematosa. Los patógenos más comunes son los bacilos gramnegativos que incluyen *Escherichia coli* y *Klebsiella*, así como estreptococos y enterococos.

El tratamiento de SBP con un antibiótico como cefotaxima intravenosa es eficaz contra aerobios gramnegativos y grampositivos. Bastan cinco días de tratamiento, si se logra mejoría clínica. La SBP intrahospitalaria o adquirida durante la atención médica a menudo se debe a bacterias resistentes a múltiples fármacos; el tratamiento antibiótico inicial debe guiarse con la epidemiología bacteriana local.

Los cirróticos con el antecedente de SBP, una concentración proteínica total en el líquido de ascitis <1 g/100 mL o hemorragia activa de tubo digestivo, deben recibir con fin profiláctico antibióticos para evitar SBP; suele utilizarse norfloxacino oral. La diuresis incrementa la actividad de las opsoninas, proteínas en el líquido ascítico y puede disminuir el riesgo de SBP.

El *hidrotórax de origen hepático* se desarrolla cuando la ascitis, causada a menudo por cirrosis, emigra a través de las fenestraciones en el diafragma y de ahí a la cavidad pleural; puede ocasionar disnea, hipoxia e infección. El tratamiento es similar al que se hace en la ascitis cirrótica e incluye restricción de sodio y si es necesario toracocentesis o colocación de TIPS. Se debe evitar la colocación de una sonda en el tórax.

LECTURAS ADICIONALES

BECKER G *et al.*: Malignant ascites: Systematic review and guideline for treatment. Eur J Cancer 42:589, 2006.

BERNARDI M *et al.*: Albumin infusion in patients undergoing large volume paracentesis: A meta-analysis of randomized trials. Hepatology 55:1172, 2012.

FARIAS AQ *et al.*: Serum B-type natriuretic peptide in the initial workup of patients with new onset ascites: A diagnostic accuracy study. Hepatology 59:1043, 2014.

FERNANDEZ J *et al.*: Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. Hepatology 55:1551, 2012.

GE PS, RUNYON BA: Role of plasma BNP in patients with ascites: Advantages and pitfalls. Hepatology 59: 751, 2014.

ORMAN ES *et al.*: Paracentesis is associated with reduced mortality in patients hospitalized with cirrhosis and ascites. Clin Gastroenterol Hepatol 12:496, 2014.

RUNYON BA: Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology 57:165, 2013.

RUNYON BA *et al.*: The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 117:215, 1992.

SORT P *et al.*: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 341:403, 1999.

WILLIAMS JW Jr, SIMEL DL: The rational clinical examination. Does this patient have ascites? How to divine fluid in the abdomen. JAMA 267:2645, 1992.

Sección 7 Alteraciones en la función renal y de las vías urinarias

47 Disuria, dolor vesical y síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical

John W. Warren

La disuria y el dolor vesical son los síntomas que a menudo llaman la atención hacia las vías urinarias bajas.

DISURIA

La *disuria*, o el dolor que ocurre durante la micción, a menudo se percibe como una sensación urente o punzante en la uretra y es un síntoma que acompaña a varios síndromes. La presencia o ausencia de *otros* síntomas a menudo es útil para diferenciar entre las distintas condiciones. Algunos de estos síndromes difieren entre varones y mujeres.

Mujeres Casi 50% de ellas experimenta disuria en algún momento de su vida; alrededor de 20% presentó disuria en el último año. La mayor parte de los síndromes de disuria en mujeres pueden clasificarse en dos grupos amplios: cistitis bacteriana e infecciones de la porción distal del aparato reproductor.

La cistitis bacteriana suele ser causada por *Escherichia coli*; las causas también pueden ser otros bacilos gramnegativos y *Staphylococcus saprophyticus*. La cistitis bacteriana es de inicio agudo y se manifiesta con disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor suprapúbico, hematuria o diferentes combinaciones de estos síntomas.

Las infecciones de la porción distal del aparato reproductor incluyen vaginitis, uretritis y lesiones ulcerosas; muchas de estas infecciones son causadas por microorganismos de transmisión sexual y deben considerarse, en particular en mujeres jóvenes que tienen parejas sexuales nuevas o múltiples o en mujeres cuyas parejas no utilizan preservativos. El inicio de la disuria asociada con estos síndromes es más gradual que la cistitis bacteriana y se cree (aunque no se ha demostrado) que es resultado del flujo de orina sobre el epitelio lesionado. La polaquiuria, tenesmo vesical, dolor suprapúbico y hematuria se reportan con menos frecuencia que en la cistitis bacteriana. La vaginitis causada por *Candida albicans* o *Trichomonas vaginalis* se manifiesta por secreción o irritación vaginal. La uretritis es consecuencia de infecciones por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*. Las lesiones genitales ulcerosas pueden originarse por virus del herpes simple y por varios microorganismos específicos.

Entre las mujeres que presentan disuria, la probabilidad de cistitis bacteriana es cercana a 50%; este porcentaje se incrementa a >90% si se satisfacen cuatro criterios: la disuria y polaquiuria sin secreción o irritación vaginales. Los estándares actuales sugieren que las mujeres satisfacen estos cuatro criterios si se encuentran sanas, si no están embarazadas y tienen vías urinarias aparentemente normales; en tal caso pueden ser diagnosticadas con cistitis bacteriana no complicada y recibir antibioticoterapia empírica apropiada. Otras mujeres con disuria deben someterse a valoración adicional con tira reactiva en orina, cultivos de orina y exploración pélvica.

Varones La disuria es menos común en varones. Los síndromes que se manifiestan con disuria son similares a los de las mujeres, con algunas diferencias importantes.

En la mayoría de los varones con disuria, polaquiuria, urgencia, dolor suprapúbico, o genital o en el perineo, hay afectación de la próstata, ya sea como fuente de infección o como causa de obstrucción del flujo urinario. La prostatitis bacteriana suele ser causada por *E. coli* y por otros bacilos gramnegativos, con una de dos presentaciones. La *prostatitis bacteriana aguda* se manifiesta con fiebre y escalofríos; la exploración de próstata debe realizarse con suavidad o no realizarse, porque el masaje prostático ocasiona bacteriemia. La *prostatitis bacteriana crónica* se manifiesta como episodios recurrentes de cistitis bacteriana; la exploración de próstata con masaje demuestra la presencia de bacterias y leucocitos en próstata. La *hiperplasia prostática benigna* (BPH, *benign prostatic hyperplasia*) puede causar obstrucción al flujo de la orina, con síntomas de debilitamiento del chorro, vacilación para el inicio de la micción y goteo terminal. Si se

Biblioteca Médica Virtual

desarrolla afección bacteriana añadida a una obstrucción prostática, ocurre disuria y otros síntomas. A los varones cuyos síntomas son compatibles con cistitis bacteriana se les solicita examen de orina y urocultivo.

Varias infecciones de transmisión sexual pueden manifestarse como disuria. La uretritis se manifiesta como secreción ureteral (por lo general sin polaquiuria); puede ser causada por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* o *T. vaginalis*. La infección por herpes simple, chancroide y otras lesiones ulcerosas puede manifestarse como disuria sin polaquiuria.

Para una revisión más amplia véanse los capítulos 130 y 131.

Afección de varones o mujeres Pueden encontrarse otras causas de disuria en ambos sexos. Algunos casos son agudos e incluyen cálculos en la porción distal del aparato urinario, traumatismo y exposición ureteral a químicos tópicos. Otros trastornos pueden ser relativamente crónicos y atribuirse a cánceres de vías urinarias bajas, ciertos fármacos, síndrome de Behçet, artritis reactiva y una entidad poco comprendida conocida como *síndrome uretral crónico* y síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical (véase más adelante).

DOLOR VESICAL

Los estudios indican que los pacientes perciben dolor que proviene de la vejiga si su ubicación es suprapúbica, se altera el llenado o vaciamiento vesicales o si se asocia con síntomas urinarios como urgencia y polaquiuria. El dolor vesical que ocurre de manera aguda (en el lapso de horas o uno o dos días) es útil para diferenciar la cistitis bacteriana de la uretritis, vaginitis y otras infecciones genitales. El dolor vesical crónico o recidivante puede acompañarse de cálculos en la porción distal del aparato urinario; cáncer vesical, uterino, cervicouterino, vaginal, ureteral o prostático; divertículos uretrales; cistitis inducida por radiación o por ciertos fármacos; cistitis tuberculosa; obstrucción del cuello vesical; vejiga neurógena; prolapso urogenital o BPH. En ausencia de estas enfermedades, debe considerarse el diagnóstico de síndrome de cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical (IC/BPS, *interstitial cystitis/bladder pain syndrome*).

SÍNDROME DE CISTITIS INTERSTICIAL/SÍNDROME DE DOLOR VESICAL

La mayoría de los médicos con prácticas ambulatorias atienden casos no diagnosticados de IC/BPS. Ésta es una enfermedad crónica caracterizada por dolor en la vejiga con tenesmo vesical y polaquiuria, además de nicturia. La mayor parte de los casos se diagnostica en mujeres. Hay periodos de remisión y exacerbación de los síntomas por meses o años o posiblemente incluso por el resto de la vida del paciente; el espectro de la intensidad es amplio. El dolor puede ser intenso, la urgencia urinaria causar angustia y la polaquiuria ser de hasta 60 veces en 24 h; la nicturia puede causar pérdida del sueño. Estos síntomas afectan las actividades cotidianas, actividades laborales y relaciones personales; los pacientes con IC/BPS tienen menor satisfacción en la vida en comparación con los individuos con nefropatía en etapa terminal.

La IC/BPS no es una enfermedad nueva; fue descrita por primera vez a finales del siglo XIX en un paciente con los síntomas antes mencionados y con una úlcera visible en la cistoscopia (hoy conocida como *lesión de Hunner*, por el urólogo que la informó por primera vez). En las décadas siguientes se ha hecho claro que muchos pacientes con síntomas similares no presentan úlceras. Hoy en día se observa que hasta 10% de los pacientes con IC/BPS tiene lesión de Hunner. La definición de IC/BPS, sus características diagnósticas e incluso su nombre continúan modificándose. La *American Urological Association* definió la IC/BPS como una "sensación incómoda (dolor, sensación de opresión, molestias) percibida en la vejiga, acompañada con síntomas de vías urinarias bajas de más de seis semanas de duración, en ausencia de infección u otras causas identificables".

Muchos pacientes con IC/BPS también tienen otros síndromes como fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome de intestino irritable; esto en conjunto se denomina *síndrome somático funcional* (FSS, *functional somatic syndrome*): enfermedades crónicas en las que el dolor y la fatiga son características prominentes, pero con pruebas de laboratorio y datos histopatológicos normales. Al igual que la IC/BPS, los FSS a menudo se asocian con depresión y ansiedad. El FSS afecta más a mujeres que a varones; una paciente puede verse afectada por más de un FSS. Por sus características similares y enfermedades asociadas, los IC/BPS a menudo se consideran parte de los FSS.

Epidemiología Los estudios demográficos contemporáneos de IC/BPS en Estados Unidos indican una prevalencia de 3-6% en mujeres y de 2-4% en varones. Por décadas, se ha creído que los IC/BPS ocurren más a menudo en mujeres. Sin embargo, estos datos han generado investigación dirigida a determinar la proporción de varones con síntomas que suelen ser diagnosticados como prostatitis crónica (conocida en la actualidad como *síndrome de prostatitis crónica/dolor pélvico crónico*), pero que en realidad corresponde a IC/BPS.

En las mujeres, la edad promedio al inicio de los síntomas de IC/BPS es alrededor de la quinta década de vida, pero puede variar desde la infancia hasta el comienzo de los 60 años. Los factores de riesgo (características en los antecedentes que diferencian los casos de los grupos testigo) sobre todo han correspondido con FSS. Además, la proporción de IC/BPS se incrementa con el número de síndromes que se encuentran presentes. Durante mucho tiempo se pensó que la cirugía era un factor de riesgo de IC/BPS, pero los análisis ajustados para FSS refutaron este vínculo. Casi una tercera parte de los pacientes parecen tener cistitis bacteriana al inicio de IC/BPS.

No se conoce la evolución natural de IC/BPS. Aunque los estudios de prácticas urológicas y uroginecológicas las han interpretado como IC/BPS que se presenta a lo largo de la vida del paciente, los estudios demográficos sugieren que algunos individuos con IC/BPS no consultan especialistas y no buscan atención médica en lo absoluto; la mayor parte de los estudios de prevalencia no muestran una tendencia al alza conforme avanza la edad, un patrón que sería de esperarse con casos nuevos a lo largo de la vida adulta seguida de la presencia de por vida de esta enfermedad no mortal. Podría ser razonable concluir que los pacientes que acuden a consulta urológica representan aquellos casos de IC/BPS más graves y más resistentes al tratamiento.

Anatomía patológica De los pacientes con IC/BPS que presentan lesión de Hunner, el término *cistitis intersticial* describiría las manifestaciones histopatológicas en ≤10% de ellos; la mayor parte presenta inflamación notable, células cebadas y tejido de granulación. No obstante, en 90% de los pacientes no hay lesiones, la mucosa vesical y el intersticio son relativamente normales, con escasa inflamación.

Etiología Se han propuesto numerosas hipótesis sobre la fisiopatología de IC/BPS. No es de sorprender que las teorías iniciales se dirigieran a la vejiga. Por ejemplo, se ha investigado la IC/BPS como una infección vesical crónica. Estudios modernos no han identificado un microorganismo causal en la orina o en el tejido vesical; sin embargo, los pacientes estudiados con estos métodos tienen IC/BPS de larga duración; los resultados no descartan la posibilidad de que la infección pudo haber desencadenado el síndrome, o bien, que puede ser una característica de la IC/BPS precoz. Se han postulado otros factores inflamatorios, como la participación de las células cebadas, pero (como ya se mencionó) el 90% de los pacientes sin úlcera de Hunner tiene un poco de inflamación vesical, pero no abundan las células cebadas en la orina ni en el tejido vesical. Se han considerado aspectos autoinmunitarios, pero los anticuerpos tienen concentraciones bajas, son inespecíficos y parecen ser el resultado de IC/BPS más que la causa. Con frecuencia se ha estudiado la mayor permeabilidad de la mucosa vesical por un epitelio defectuoso o por glucosaminoglicano (revestimiento mucoso de la vejiga), pero los resultados no han sido concluyentes.

Las investigaciones de causas extravesicales han sido impulsadas por la presencia de FSS asociados. Muchos pacientes con FSS tienen sensibilidad anormal al dolor, como se hace evidente por 1) bajos umbrales al dolor en áreas corporales no relacionadas con el síndrome diagnosticado, 2) control neurológico descendente disfuncional de las señales táctiles y 3) incremento de las respuestas encefálicas al tacto en estudios funcionales de neuroimagen. Además, en pacientes con IC/BPS, las superficies corporales distantes a la vejiga son más sensibles al dolor que en el caso de individuos sin IC/BPS. Todos estos datos son compatibles con regulación ascendente del procesamiento sensitivo en el encéfalo. Además, una teoría prevalente es que en los síndromes que ocurren de forma simultánea existe una anomalía en el procesamiento encefálico de los estímulos sensitivos. Sin embargo, la existencia de un antecedente es un criterio fundamental para la causalidad y ningún estudio ha demostrado que la sensibilidad anormal al dolor preceda a los IC/BPS o al FSS.

Manifestaciones clínicas En algunos pacientes, el IC/BPS tiene inicio gradual, síntomas cardinales de dolor, urgencia urinaria, polaquiuria y nicturia que aparecen de manera secuencial y sin un orden consistente. Otros pacientes pueden identificar la fecha exacta del inicio de los síntomas de IC/BPS; más de la mitad de ellos describen disuria que inició en una fecha determinada. Sólo una pequeña proporción de los pacientes con IC/BPS que tienen atención médica poco después de la aparición de los síntomas tienen bacterias uropatógenas o leucocituria. Tales pacientes (y muchos

Biblioteca Médica Virtual

otros con IC/BPS de inicio reciente) reciben antibioticoterapia por una supuesta cistitis bacteriana o, si son varones, por una prostatitis bacteriana crónica. Los síntomas persistentes o recidivantes sin bacteriuria llevan al diagnóstico diferencial, en cuyo caso se considera IC/BPS. Casi siempre el diagnóstico de IC/BPS se retrasa por años, pero el interés reciente en la enfermedad ha acortado este intervalo.

Dos terceras partes de las mujeres con IC/BPS indican dos o más sitios de dolor. El sitio afectado más a menudo (que ocurre en 80% de las mujeres) por lo general es la región suprapúbica. Casi 35% de las pacientes mujeres tienen dolor en la uretra, 25% en otras regiones de la vulva y 30% en regiones no urogenitales, sobre todo en la región lumbar y también en la cara anterior o posterior de los muslos o glúteos. El dolor de IC/BPS más a menudo se describe como punzante, opresivo, pungitivo, doloroso o como una sensación de dolor penetrante. Lo que diferencia el IC/BPS de otros dolores pélvicos es que en 95% de los pacientes, el llenado vesical exacerba el dolor y el vaciamiento vesical lo alivia. Casi todos los pacientes indican un patrón desconcertante, en el cual ciertas sustancias de la dieta empeoran el dolor por IC/BPS. Pocas pacientes informan que su IC/BPS empeora con la menstruación, tensión emocional, ropa ajustada, ejercicio y viajar en automóvil, así como durante el coito.

El dolor uretral y vulvar de IC/BPS amerita atención especial. Además de los adjetivos descriptivos para el IC/BPS ya mencionados, este dolor a menudo se describe como urente, pungitivo, cortante y que empeora con el contacto, tampones y coito vaginal. Las pacientes indican que el dolor uretral se incrementa durante la micción y que disminuye después de ésta. Tales características por lo común han llevado al diagnóstico del dolor uretral por IC/BPS como síndrome uretral crónico y el dolor vulvar como vulvodinia.

En muchos pacientes con IC/BPS existe un vínculo entre el dolor y la urgencia urinaria; casi dos terceras partes de los pacientes que describen urgencia para orinar la describen como el deseo de aliviar el dolor vesical. Sólo en 20% de los casos se reporta que la urgencia se origina del deseo de evitar la incontinencia; pocos pacientes con IC/BPS son incontinentes. Como se mencionó antes, la polaquiuria puede ser intensa; casi 85% de los pacientes orinan más de 10 veces en 24 h y en algunos casos hasta 60 veces al día. Es común la micción a lo largo de la noche (nicturia) y a menudo se asocia con privación del sueño.

Más allá de estos síntomas comunes de IC/BPS, puede haber síntomas adicionales urinarios y de otro tipo; entre éstos se encuentra la dificultad para iniciar el flujo de la orina, percepción de dificultad para vaciar la vejiga y espasmo vesical. Otros síntomas incluyen manifestaciones de otros FSS, así como síntomas que no constituyen síndromes reconocibles, como parestesias, espasmos musculares, mareo, acúfenos y visión borrosa.

El dolor, urgencia y polaquiuria de IC/BPS pueden ser debilitantes. La proximidad al baño es un tema frecuente y los pacientes indican dificultades en el trabajo, en actividades recreativas y el simplemente dejar su hogar. Puede haber problemas en las relaciones familiares y sexuales.

Diagnóstico La IC/BPS se considera una enfermedad poco común que es diagnosticada por los urólogos a través de cistoscopia. Sin embargo, el trastorno es mucho más común de lo que en alguna ocasión se creyó; hoy en día se considera que debe diagnosticarse en etapas más tempranas de su evolución y tratarse más a menudo por médicos de atención primaria. Los resultados de la exploración física, análisis de orina y procedimientos urológicos son insensibles, inespecíficos o ambos. Así, el diagnóstico se basa en la presencia de síntomas apropiados y en la exclusión de otras enfermedades con manifestaciones clínicas similares.

Pueden considerarse tres categorías de trastornos en el diagnóstico diferencial de IC/BPS. La primera incluye enfermedades con dolor vesical manifiesto o síntomas urinarios. Entre estas últimas enfermedades se encuentra la *hiperactividad vesical*, una enfermedad crónica de mujeres y varones que se manifiesta con urgencia urinaria y polaquiuria; por medio de la anamnesis puede distinguirse de IC/BPS; el dolor no es una característica de la hiperactividad vesical y la urgencia se origina de la necesidad de evitar la incontinencia. La endometriosis es un caso especial: puede cursar asintomática o producir dolor pélvico, dismenorrea y dispareunia, es decir, tipo de dolor que simulan IC/BPS. Los implantes endometriales en la vejiga (aunque poco comunes) pueden causar síntomas urinarios y ocasionan un síndrome similar a IC/BPS. Incluso si se identifica endometriosis, es difícil confirmar que ésta es la causa en ausencia de implantes vesicales o bien, saber si los síntomas son causados por los implantes ocurrieron de manera incidental en casos de IC/BPS en una mujer específica.

La segunda categoría de trastornos abarca los FSS que pueden acompañar al IC/BPS. Éste puede diagnosticarse de manera errónea como dolor pélvico crónico de origen ginecológico, síndrome de intestino irritable o fibromialgia. El diagnóstico correcto puede corroborarse sólo con la presencia de cambios del dolor con alteración del volumen vesical o si los síntomas urinarios se vuelven más prominentes.

La tercera categoría involucra síndromes de IC/BPS que simulan el dolor irradiado, como la vulvodinia y síndrome uretral crónico. Por tanto, debe considerarse IC/BPS en el diagnóstico diferencial de infecciones urinarias (UTI, *urinary tract infection*) recidivantes o persistentes con cultivos de orina; hiperactividad vesical con dolor; dolor pélvico crónico, endometriosis, vulvodinia o FSS con síntomas urinarios y prostatitis crónica. Como se mencionó antes, indicios importantes para el diagnóstico de IC/BPS son el dolor que se modifica con el volumen vesical o con ciertos alimentos o bebidas.

La cistoscopia bajo anestesia se consideraba necesaria para el diagnóstico de IC/BPS por su capacidad para revelar una lesión de Hunner o hemorragias petequiales después de la distensión vesical (en 90% de los pacientes sin úlceras). No obstante, como las lesiones de Hunner son poco comunes en IC/BPS y las lesiones petequiales son inespecíficas, la cistoscopia no es necesaria para el diagnóstico. En consecuencia, las indicaciones para envío con el urólogo han evolucionado desde la necesidad de descartar otras enfermedades o la administración de tratamientos más avanzados.

Un paciente típico se presenta con el médico de atención primaria después de días, semanas o meses de dolor, urgencia, polaquiuria, nicturia o combinaciones de estos síntomas. La presencia de nitratos en orina, leucocitos o bacterias uropatógenas son indicación para tratamiento de infección de vías urinarias en mujeres y de prostatitis bacteriana crónica en varones. La persistencia o recurrencia de los síntomas en ausencia de bacteriuria obliga a una exploración pélvica en el caso de mujeres y medición de antígeno prostático específico en suero para varones, así como citología urinaria y considerar el diagnóstico de IC/BPS en el diagnóstico diferencial para ambos sexos.

En el diagnóstico de IC/BPS es de utilidad interrogar sobre la presencia de dolor, sensación de opresión y molestias; cualquiera de estos síntomas debe hacer que el médico sospeche IC/BPS que se percibe en uno o más sitios anteriores o posteriores entre la cicatriz umbilical y la porción superior de los muslos. Preguntas indirectas sobre los efectos de los cambios en el volumen vesical incluyen "conforme se acerca la siguiente micción, ¿el dolor mejora, empeora o permanece estable?" y "después de orinar, ¿el dolor mejora, empeora o permanece estable?". Con lo anterior, se confirma que el dolor se exacerba por el consumo de ciertos alimentos y bebidas lo que apoya el diagnóstico de IC/BPS además de servir como la base para las primeras fases del tratamiento de este síndrome. Una forma indirecta de preguntar sobre urgencia es describir si el paciente tiene sensación urgente de orinar, que es difícil de posponer; las siguientes preguntas pueden ayudar a corroborar si la urgencia tiene por objeto el alivio del dolor o evitar la incontinencia. Para valorar la gravedad y proporcionar una medición basal cuantitativa, la urgencia y dolor deben calcularse por el paciente en una escala del cero numérico al 10, siendo cero como ningún síntoma y 10 el peor síntoma imaginable. Debe valorarse la frecuencia de la micción en 24 h, así como el número de micciones nocturnas que obligan al paciente a levantarse por la noche.

Casi la mitad de los pacientes con IC/BPS presenta hematuria microscópica intermitente persistente; esta manifestación y la necesidad de descartar cálculos vesicales o cáncer requiere envío al urólogo o al uroginecólogo. El inicio de tratamiento para IC/BPS no afecta la valoración urológica subsiguiente.

TRATAMIENTO

Síndrome de cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical

El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas de IC/BPS; la dificultad radica en el hecho de que ningún tratamiento tiene éxito uniforme. Sin embargo, la mayoría de los pacientes finalmente obtiene alivio, por lo general con un método de múltiples facetas. Las guías de la *American Urological Association* para el tratamiento de IC/BPS representan una excelente opción. Las estrategias correctas inician con medidas tradicionales y continúan con medidas más riesgosas sólo si es necesario y bajo la supervisión de un urólogo o uroginecólogo. Esta clase de medidas incluyen educación, disminución de la tensión emocional, cambios dietéticos, medicamentos, fisioterapia del piso pélvico y tratamiento del FSS asociado.

Pueden haber pasado meses o incluso años desde el inicio de los síntomas y la vida del paciente pudo verse afectada de manera continua

Biblioteca Médica Virtual

con visitas repetidas al médico lo que provoca frustración y desaliento entre el médico y el paciente. En este caso puede ser beneficioso darle un nombre a la enfermedad. El médico debe analizar la enfermedad, las estrategias diagnósticas y terapéuticas, además del pronóstico con el paciente y con su cónyuge o con otro miembro pertinente de la familia, quien debe estar consciente de que, aunque el IC/BPS no tiene manifestaciones visibles, el paciente tiene dolor y sufrimiento sustanciales. Esta información es de particular importancia para las parejas sexuales, porque la exacerbación del dolor durante y después del coito es una característica común del IC/BPS. Como la tensión emocional suele afectar de manera adversa los síntomas de IC/BPS, puede sugerirse la reducción de la tensión emocional y medidas activas como yoga o ejercicios de meditación. La *Interstitial Cystitis Association* (www.ichelp.com) y la *Interstitial Cystitis Network* (www.ic-network.com) pueden ser útiles en este proceso educativo.

Con el tiempo, muchos pacientes identifican determinados alimentos y bebidas que exacerban sus síntomas. Los más comunes son los chiles, chocolates, cítricos, tomates, alcohol, bebidas con cafeína y carbonatadas; en las páginas de Internet mencionadas aparecen listas completas de los alimentos desencadenantes más comunes. En la elaboración de una dieta apropiada, algunos de los pacientes que identifican alimentos y bebidas particulares que exacerban los síntomas encuentran de utilidad excluir toda las posibles causas de la dieta y añadir una por una para confirmar cuál empeora los síntomas. Los pacientes también deben experimentar con volúmenes de líquidos; algunos encuentran alivio al reducir el consumo de líquidos en tanto que otros tienden a incrementarlo.

El piso pélvico a menudo se encuentra doloroso en pacientes con IC/BPS. Dos estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo mostraron que la terapia física semanal dirigida a la relajación de los músculos pélvicos produjo un alivio más considerable que esquemas similares de masaje corporal general. Esta intervención debe iniciarse bajo la dirección de un fisioterapeuta reconocido, quien identifique los elementos a relajar en el piso pélvico, no a fortalecerlos.

Entre los fármacos VO, los antiinflamatorios no esteroideos se utilizan a menudo, pero existe controversia y con frecuencia no se obtiene éxito. Dos estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo mostraron que la amitriptilina puede disminuir los síntomas de IC/BPS si la dosis es adecuada (≥50 mg por noche). Este fármaco no se utiliza por su actividad antidepresiva sino porque cause efectos demostrados en el dolor neuropático; sin embargo, no se ha aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* para el tratamiento de IC/BPS. Una dosis inicial de 10 mg al ir a la cama por la noche, que se incrementa una vez por semana hasta 75 mg (o menos si una dosis más baja alivia de manera adecuada los síntomas). Pueden esperarse efectos secundarios que incluyen resequedad bucal, aumento de peso, sedación y estreñimiento. Si este régimen no controla los síntomas de manera adecuada, puede añadirse polisulfato de pentosán, un polisacárido semisintético, en dosis de 100 mg tres veces al día. En teoría, repara posibles defectos en la capa de glucosaminoglucanos sobre la mucosa vesical; un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo sugirió que existía sólo un beneficio leve en comparación con el placebo. Son poco comunes las reacciones adversas que incluyen síntomas gastrointestinales, cefalea y alopecia. El polisulfato de pentosán tiene efectos anticoagulantes débiles y quizá debe evitarse en pacientes con anomalías de la coagulación.

Informes anecdóticos sugieren que el tratamiento exitoso para un FSS se acompaña de disminución de los síntomas de los otros FSS. Como ya se mencionó, el IC/BPS a menudo se asocia con uno o varios FSS. Así, parece razonable esperar que si los FSS acompañantes se tratan de manera exitosa, también se liberan los síntomas de IC/BPS.

Si varios meses de estos tratamientos en combinación no alivian los síntomas de manera adecuada, el paciente debe referirse con un urólogo o uroginecólogo quien tiene acceso a modalidades diagnósticas adicionales. La cistoscopia bajo anestesia permite la distensión vesical con agua, un procedimiento que proporciona a casi 40% de los pacientes varios meses de alivio; puede repetirse el procedimiento. Para aquellos pacientes con lesión de Hunner, la fulguración a menudo ofrece alivio. Es posible instilar soluciones con lidocaína, ácido hialurónico o dimetilsulfóxido en la vejiga o bien inyectar toxina botulínica en la pared vesical. Los médicos con experiencia en atención de IC/BPS han utilizado anticonvulsivos, narcóticos y ciclosporina como componentes del tratamiento. Los especialistas en tratamiento del dolor pueden ser de ayuda. Suele intentarse la neuromodulación al nivel del sacro con electrodos percutáneos transitorios y, si son eficaces, puede realizarse el mismo procedimiento con electrodos implantados. En un pequeño número de pacientes con síntomas resistentes al tratamiento, puede obtenerse alivio con cirugías, incluida cistoplastia, cistectomía parcial o total y derivación urinaria.

LECTURAS ADICIONALES

FITZGERALD MP *et al.*: Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. J Urol 187:2113, 2012.

HANNO PM *et al.*: AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol 185:2162, 2011.

HANNO PM *et al.*: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. J Urol 193:1545, 2015.

SHORTER B *et al.*: Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. J Urol 178:145, 2007.

48 Hiperazoemia y anomalías urinarias

David B. Mount

Las funciones normales del riñón tienen lugar gracias a múltiples procesos celulares que mantienen la homeostasis del organismo. Cuando alguna de esas funciones se altera, puede haber anomalías que afecten la supervivencia. Las manifestaciones clínicas de esas consecuencias nocivas dependen de la fisiopatología de las lesiones renales y muchas veces se reconocen desde el principio por un conjunto de síntomas, signos físicos anormales y alteraciones en los datos de laboratorio que constituyen un síndrome específico. Esos síndromes renales **(cuadro 48-1)** pueden ser la consecuencia de alguna enfermedad general o de un trastorno primario del riñón. Los síndromes nefrológicos por lo general constan de varios elementos que reflejan los procesos patológicos de fondo e incluyen típicamente uno o más de los siguientes: 1) reducción de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*); 2) anomalías del sedimento urinario (eritrocitos [RBC, *red blood* cells], leucocitos [WBC, *white blood cells*], cilindros y cristales); 3) excreción anormal de las proteínas séricas (proteinuria); 4) alteraciones del volumen urinario (oliguria, anuria, poliuria); 5) presencia de hipertensión o expansión del volumen total de líquido corporal (edema); 6) anomalías electrolíticas, y 7) en algunos síndromes con fiebre/dolor. La combinación específica de estas manifestaciones permite identificar alguno de los principales síndromes renales (cuadro 48-1) y disminuir el número de entidades patológicas en el diagnóstico diferencial para determinar los métodos de valoración diagnóstica y decidir el tratamiento. Todos estos síndromes y las enfermedades con ellos vinculadas se estudian de manera detallada en los capítulos siguientes. El presente capítulo se centra en diversos aspectos de las alteraciones renales cuya importancia es decisiva para diferenciar estos cuadros clínicos y que son: 1) reducción del GFR, 2) alteraciones del sedimento urinario, con o sin eliminación de proteínas y 3) cambios del volumen urinario.

HIPERAZOEMIA

VALORACIÓN DE LA GFR

Es importante vigilar la GFR tanto en el paciente hospitalizado como en el ambulatorio y para ello se cuenta con diversos métodos. La GFR constituye la medida principal de la "función" renal y para medirla de manera directa es necesario administrar un isótopo radiactivo (como inulina o iotalamato) que se filtra en el glomérulo, en el interior del espacio urinario, pero no se absorbe ni se secreta por los túbulos renales. Para calcular la GFR, o sea, la depuración de inulina o iotalamato en mililitros por minuto, se parte de la velocidad de aparición del isótopo en la orina durante varias horas. En la mayor parte de las circunstancias clínicas, es imposible medir en forma directa la GFR y se usa la concentración plasmática de creatinina como sustituto para calcular la GFR. La creatinina plasmática (P_{Cr}) es el marcador más utilizado para la GFR, que guarda una relación directa con la excreción de creatinina urinaria (U_{Cr}) y una relación inversa con la P_{Cr}. Con base en esta relación (con algunas limitaciones importantes, como se explica más adelante), la GFR desciende de manera casi inversamente pro-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 48-1 Datos clínicos y de laboratorio iniciales para definir síndromes importantes en nefrología

SÍNDROMES	DATOS IMPORTANTES PARA EL DIAGNÓSTICO	SIGNOS FRECUENTES	CAPÍTULOS QUE ABORDAN SÍNDROMES Y ENFERMEDADES
Insuficiencia renal aguda o de evolución rápida	Anuria	Hipertensión, hematuria	304, 308, 310, 313
	Oliguria	Proteinuria, piuria	
	Disminución corroborada y reciente de la GFR	Cilindros, edema	
Nefritis aguda	Hematuria, cilindros de RBC	Proteinuria	308
	Azoemia, disminución de GFR, oliguria	Piuria	
	Edema, hipertensión	Congestión circulatoria	
Insuficiencia renal crónica	Hiperazoemia >3 meses	Proteinuria, cilindros	305
	Signos o síntomas de uremia (manifestación tardía), cilindros	Hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo	
	Síntomas o signos de osteodistrofia renal	Poliuria, nicturia	
	Disminución del tamaño de ambos riñones	Edema, hipertensión	
	Cilindros de diverso tipo en el sedimento urinario	Hiperpotasemia, acidosis metabólica	
Síndrome nefrótico	Proteinuria >3.5 g por 1.73 m^2 en 24 h	Cilindros	308
	Hipoalbuminemia	Lipiduria	
	Edema	Estado de hipercoagulación	
	Hiperlipidemia		
Anomalías asintomáticas en orina	Hematuria		308
	Proteinuria (menos de los límites nefróticos)		
	Piuria estéril, cilindros		
Infección de vías urinarias o pielonefritis	Bacteriuria >10^5 colonias/mL	Hematuria	130
	Presencia corroborada de otros agentes infecciosos en la orina	Azotemia leve y GFR reducida	
	Piuria, cilindros leucocíticos	Proteinuria leve	
	Polaquiuria, urgencia para la micción	Fiebre	
	Dolor a la palpación de la vejiga y el flanco		
Malformación de túbulos renales	Trastornos electrolíticos	Hematuria	309, 310
	Poliuria, nicturia	Proteinuria "tubular" (<1 g/24 h)	
	Calcificación renal	Enuresis	
	Nefromegalia	Anormalidades electrolíticas y/o del equilibrio ácido base	
	Anomalías del transporte renal	Otras alteraciones electrolíticas, p. ej., hipomagnesia	
Hipertensión	Hipertensión sistólica o diastólica	Proteinuria	271, 311
		Cilindros	
		Hiperazoemia	
Nefrolitiasis	Antecedente de expulsión o de extracción de un cálculo	Hematuria	312
	Detección previa de un cálculo en radiografías	Piuria	
	Cólico renal	Polaquiuria, urgencia miccional	
Obstrucción de vías urinarias	Hiperazoemia, oliguria, anuria	Hematuria	313
	Poliuria, nicturia, retención de orina	Piuria	
	Chorro de orina lento	Enuresis, disuria	
	Hipertrofia prostática, nefromegalia		
	Dolor del flanco a la palpación, plétora vesical después de la micción		

GFR, tasa de filtración glomerular; RBC, eritrocitos.

porcional al aumento de la P_{Cr}. Cuando no se tiene en cuenta la disminución de la GFR al momento de determinar la dosificación de fármacos, la morbilidad y muerte por toxicidad farmacológica puede ser muy importante (p. ej., con digoxina o aminoglucósidos). En circunstancias ambulatorias, la P_{Cr} sirve para calcular la GFR (aunque con mucho menos exactitud, véase más adelante). En pacientes con nefropatía progresiva crónica hay una relación casi lineal entre $1/P_{Cr}$ (eje de la *y*) y el tiempo (eje de la *x*). La pendiente de esa línea se mantiene constante para un individuo; cuando los valores se desvían es preciso iniciar la investigación en busca de un proceso agudo (p. ej., hipovolemia, reacción farmacológica). Los signos y síntomas de uremia, el complejo clínico sintomático ligado a la insuficiencia renal, aparecen a niveles muy distintos de P_{cr}, dependiendo del paciente (tamaño, edad y sexo), la presencia de nefropatía de fondo, otras enfermedades concomitantes y la GFR verdadera. En general, un enfermo no manifiesta uremia hasta que la insuficiencia renal es considerable (GFR <15 mL/min).

La GFR que disminuye mucho (ya sea de forma aguda o crónica) generalmente se refleja en un aumento de la P_{Cr} y provoca retención de los productos de la degradación del nitrógeno (hiperazoemia), como la urea. La hiperazoemia es consecuencia de hipoperfusión renal, nefropatía intrínseca o anomalías posrenales (obstrucción ureteral; véase más adelante y **figura 48-1**). Es difícil establecer con precisión la GFR puesto que los índices más utilizados (urea y creatinina) tienen características que repercuten en su fidelidad como indicadores de la depuración. Algunas veces, la depuración de urea subestima mucho la tasa de filtración glomerular por la reabsorción de urea en el túbulo. Por el contrario, la creatinina se deri-

Biblioteca Médica Virtual

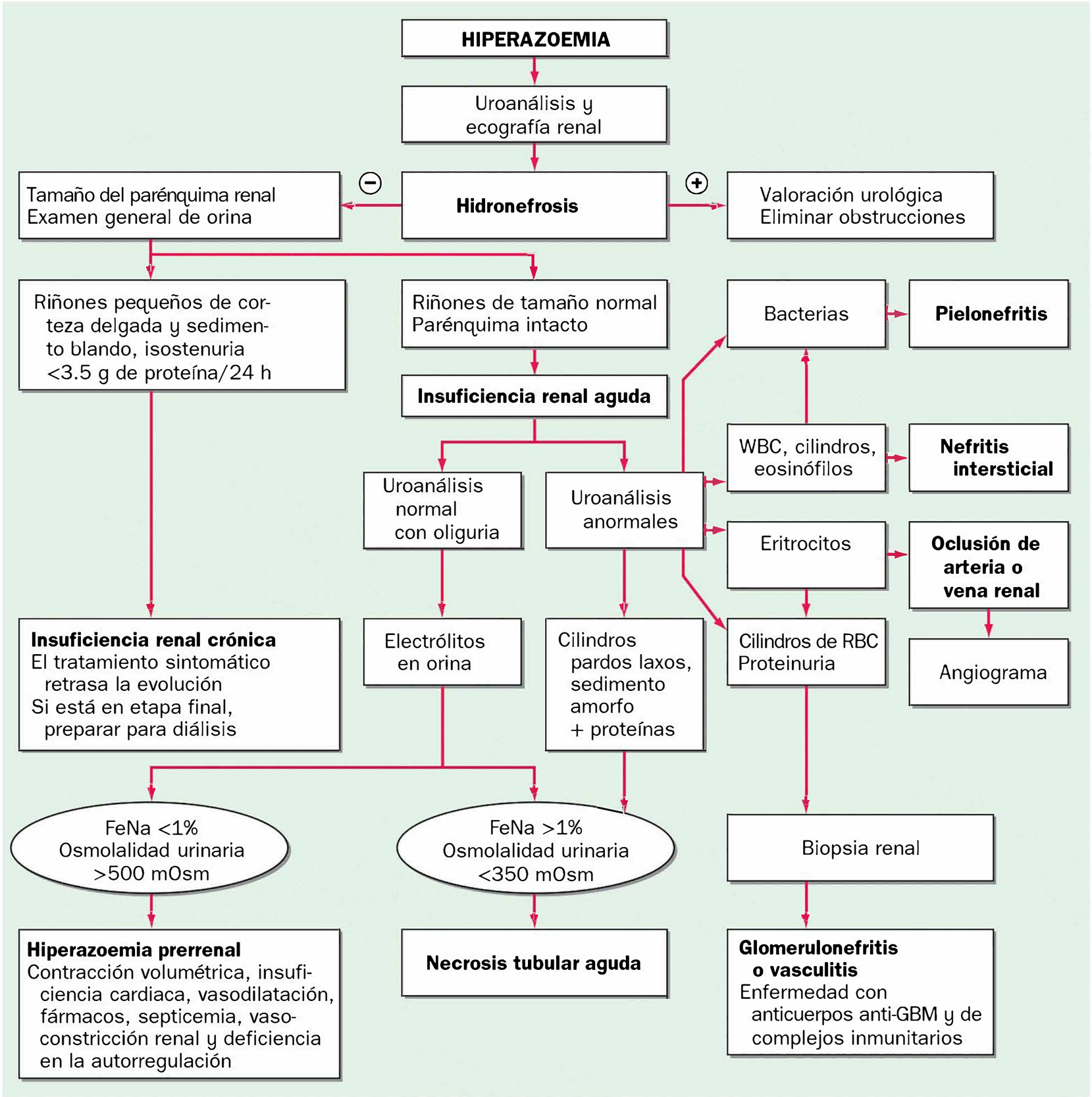


FIGURA 48-1 Algoritmo para el estudio del sujeto con hiperazoemia. FeNa, excreción fraccional de sodio; GBM, membrana basal glomerular (*glomerular basement membrane*); RBC, eritrocitos; WBC, leucocitos.

va del metabolismo muscular de la creatina y su producción varía muy poco de un día a otro.

La depuración de creatinina (CrCl) es una aproximación de la GFR y se mide con base en la velocidad con que se excreta la creatinina del plasma y la orina en determinado periodo (casi siempre 24 h); se expresa en mililitros por minuto ($CrCl = (U_{vol} \times U_{Cr})/(P_{Cr} \times T_{min})$. La "idoneidad" o "suficiencia" de la recolección urinaria se calcula con base en el volumen urinario y el contenido de creatinina; la proteína se produce en el músculo y se excreta a una velocidad relativamente constante. Para un hombre de 20-50 años, la excreción de creatinina debe ser de 18.5-25.0 mg/kg de peso; para una mujer de esta misma edad, debe ser de 16.5-22.4 mg/kg de peso. Por ejemplo, un hombre de 80 kg debe excretar entre 1 500 y 2 000 mg de creatinina en una recolección "idónea". La creatinina sirve para calcular la filtración glomerular porque es un soluto pequeño que se filtra libremente y no se reabsorbe en los túbulos. Sin embargo, la concentración de P_{Cr} aumenta con rapidez cuando se consume carne cocida y la creatinina puede secretarse en el interior del túbulo proximal gracias a una vía de cationes orgánicos (sobre todo en caso de nefropatía crónica progresiva avanzada), lo que conduce a una sobreestimación de la tasa de filtración glomerular. Cuando no se cuenta con una muestra cronometrada para medir la CrCl, las dosis de fármacos se deciden de modo exclusivo por la P_{Cr}. Las dos fórmulas que se utilizan con más frecuencia para calcular la función renal a partir de la P_{Cr} son: 1) la de Cockcroft-Gault y 2) la de la modificación de la dieta en la nefropatía (MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*) de cuatro variables.

$$\text{Cockcroft-Gault: } CrCl\ (mL/min) = (140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} \times [0.85 \text{ si es del género femenino}])/(72 \times P_{Cr}\ (mg/100\ mL)$$

$$\text{MDRD: } eGFR\ (mL \times min \times 1.73\ m^2) = 186.3 \times P_{Cr}^{(-1.154)} \times \text{edad}^{(-0.203)} \times (0.742 \text{ si es del género femenino}) \times (1.21 \text{ si es de raza negra})$$

Hay varias páginas en Internet para hacer estos cálculos (www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm). Hay una CKD-EPIeGFR más moderna que se elaboró con la reunión de varios grupos con o sin nefropatía quienes contaban con información sobre la GFR directa y al parecer es más exacta:

$$\text{CKD-EPI: } eGFR = 141 \times \text{mín}\ (P_{Cr}/k, 1)^{a} \times \text{máx}\ (P_{Cr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018 \text{ [si es del género femenino]} \times 1.159 \text{ [si es de raza negra]}$$

donde P_{Cr} es la creatinina sérica, *k* es 0.7 para mujeres y 0.9 para varones, a es –0.329 para mujeres y –0.411 para varones, *mín* indica el mínimo de P_{Cr}/k o 1 y *máx* indica el máximo de P_{Cr}/k o 1 (http://www.qxmd.com/renal/Calculate-CKD-EPI-GFR.php).

Todas las ecuaciones para calcular la GFR con base en la creatinina sérica tienen limitaciones. Las ecuaciones, junto con la obtención de orina de 24 h para medir la depuración de creatinina, se basan en la suposición de que el paciente se encuentra en un *estado de equilibrio*, sin incrementos ni reducciones diarias de la concentración de P_{Cr} como resultado de los cambios rápidos de la GFR. La ecuación de la MDRD guarda una mejor relación con la GFR verdadera cuando ésta es <60 mL/min × 1.73 m^2. La pérdida muscular gradual de las enfermedades crónicas, el uso prolongado de glucocorticoides y la desnutrición disfrazan cambios importantes de la GFR con modificaciones pequeñas o imperceptibles en la concentración de P_{Cr}. La cistatina C, integrante de la superfamilia de inhibidores de la cisteína proteasa, se produce a una velocidad más o menos constante en todas las células con núcleo. Se ha propuesto que la cistatina C sérica es un indicador más sensible del comienzo de la reducción de filtración glomerular que la P_{Cr}; no obstante, al igual que la creatinina sérica, la concentración de cistatina C depende de edad, raza y género de los pacientes, así como de otros contextos, como la diabetes, el tabaquismo y los indicadores de inflamación.

Biblioteca Médica Virtual

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hiperazoemia

Una vez comprobada la disminución de la GFR, el médico tiene que averiguar si se debe a nefropatía aguda o crónica. Las circunstancias clínicas, así como los datos de la anamnesis y de las pruebas de laboratorio permiten llevar a cabo fácilmente esa diferenciación. Ahora bien, las alteraciones de los datos de laboratorio características de la insuficiencia renal crónica, como anemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia, son frecuentes también en individuos con insuficiencia renal aguda. La evidencia radiográfica de osteodistrofia renal **(cap. 305)** se observa únicamente en la insuficiencia renal crónica, pero es un hallazgo muy tardío, típico de pacientes con nefropatía terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) que se mantienen con diálisis. En ocasiones, los análisis de orina y la ecografía renal ayudan a distinguir entre insuficiencia renal aguda y crónica. En la figura 48-1 se muestra un método para valorar a los pacientes con hiperazoemia. A menudo los que están en fase de insuficiencia renal crónica avanzada tienen proteinuria moderada, pérdida de la capacidad de concentración de orina (isostenuria; isoosmótica con el plasma) y riñones pequeños en la ecografía que, además, se caracterizan por su mayor ecogenicidad y el adelgazamiento de la corteza. El tratamiento debe dirigirse a retrasar el avance de la nefropatía y aliviar los síntomas del edema, la acidosis, la anemia y la hiperfosfatemia, como se explica en el **capítulo 305**. La insuficiencia renal aguda **(cap. 304)** puede aparecer como consecuencia de trastornos que alteran el flujo sanguíneo renal (hiperazoemia prerrenal), de nefropatías propiamente dichas (que lesionan los vasos, los glomérulos o los túbulos) o de trastornos posrenales (obstrucción del flujo urinario en los uréteres, la vejiga o la uretra) **(cap. 313)**.

INSUFICIENCIA PRERRENAL

La disminución de la perfusión renal compone 40-80% de los casos de insuficiencia renal aguda y, si se trata de manera apropiada, se puede revertir de modo fácil. Las causas de hiperazoemia prerrenal abarcan cualquier trastorno capaz de disminuir el volumen de sangre circulante, como los estados de hipovolemia (hemorragias de tubo digestivo, quemaduras, diarreas, diuréticos), el secuestro de líquidos (pancreatitis, peritonitis, rabdomiólisis) o la disminución del volumen arterial efectivo (choque cardiógeno, septicemia). La perfusión renal también puede alterarse cuando disminuye el gasto cardiaco debido a vasodilatación periférica (septicemia, fármacos) o a vasoconstricción renal intensa (insuficiencia cardiaca grave, síndrome hepatorrenal, fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*]). La hipovolemia arterial verdadera o "efectiva" provoca descenso de la presión arterial media, que a su vez desencadena una serie de respuestas nerviosas y humorales, incluidas la activación del sistema nervioso simpático, el sistema de renina-angiotensina-aldosterona y liberación de vasopresina (AVP). La GFR se mantiene por la dilatación de las arteriolas aferentes mediada por prostaglandina y constricción de las arteriolas eferentes mediada por angiotensina II. Cuando la presión arterial media es <80 mm Hg, la GFR desciende de manera súbita.

Los NSAID bloquean la producción de prostaglandinas, lo cual ocasiona vasoconstricción pronunciada e insuficiencia renal aguda. El bloqueo de la acción de la angiotensina con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*) reduce el tono arteriolar eferente que, a su vez, disminuye la presión de perfusión capilar glomerular. Los pacientes que reciben NSAID, inhibidores de ACE/ARB o ambos son los más propensos a padecer insuficiencia renal aguda mediados por cambios hemodinámicos cuando el volumen sanguíneo o la presión de perfusión arterial desciende por cualquier razón; en estas circunstancias, la GFR depende de la vasodilatación aferente secundaria a las prostaglandinas y a la vasoconstricción eferente secundaria a la angiotensina II. Los sujetos con estenosis bilateral de las arterias renales (o estenosis de un riñón solitario) dependen de la vasoconstricción arteriolar eferente para conservar la presión de filtración glomerular y son propensos a sufrir un descenso repentino de la GFR a recibir inhibidores de ACE o ARB.

Cuando la hipoperfusión renal es duradera, puede haber necrosis tubular aguda (ATN, *acute tubular necrosis*); más adelante en el presente capítulo se describe una enfermedad renal intrínseca. El uroanálisis y los electrólitos urinarios pueden servir para distinguir entre hiperazoemia prerrenal y ATN **(cuadro 48-2)**. El Na^+ de la orina y la osmolalidad de los sujetos con hiperazoemia prerrenal se pueden deducir por los efectos estimulantes de la noradrenalina, la angiotensina II, la ADH y el escaso paso de líquido por los túbulos. En los trastornos prerrenales, los túbulos están indemnes y, por tanto, la orina se concentra bien (>500 mOsm), el Na^+ se retiene con avidez (concentración de sodio en orina <20 mM/L; eliminación fraccionada de Na^+<1%) y la U_{Cr}/P_{Cr} es >40 (cuadro 48-2). La FE_{Na} suele ser >1% en la ATN, pero puede ser <1% en los pacientes con ATN no oligúrica leve (p. ej., por rabdomiólisis) y en los pacientes con trastornos "prerrenales" de fondo, como insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), cirrosis o síndrome hepatorrenal. En la hiperazoemia prerrenal, el sedimento urinario suele ser normal o contiene cilindros hialinos y granulosos, en tanto que el sedimento de la ATN suele estar repleto de restos celulares, cilindros epiteliales tubulares y cilindros granulosos turbios de color pardo. El cálculo de los bioindicadores urinarios vinculados con lesión tubular constituye una técnica prometedora para detectar ATN subclínica, para ayudar a diagnosticar la causa precisa de la insuficiencia renal aguda o ambas.

CUADRO 48-2 Resultados de las pruebas de laboratorio en la insuficiencia renal aguda

ÍNDICE	HIPERAZOEMIA PRERRENAL	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA OLIGÚRICA
BUN/P_{Cr}	>20:1	10-15:1
Sodio en orina (U_{Na}), en meq/L	<20	>40
Osmolalidad urinaria, en mOsm/L H_2O	>500	<350
Excreción fraccionada de sodio[a]	<1%	>2%
Creatinina en orina/plasma (U_{Cr}/P_{Cr}) Uroanálisis (cilindros)	>40 Ninguno o hialino/granular	<20 Pardo laxo

$$^{a}FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Cr} \times 100}{P_{Na} \times U_{Cr}}$$

BUN, nitrógeno ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*); P_{Cr}, creatinina plasmática; P_{Na}, sodio plasmático; U_{Cr}, creatinina en orina; U_{Na}, sodio en orina.

HIPERAZOEMIA POSRENAL

La obstrucción de las vías urinarias representa <5% de los casos de insuficiencia renal aguda, suele ser reversible y debe excluirse desde el comienzo del estudio (fig. 48-1). Un solo riñón es capaz de realizar depuración suficiente, de modo que la insuficiencia renal aguda ocasionada por un cuadro obstructivo exige que haya obstáculos en la uretra o el cuello de la vejiga, obstrucción de ambos uréteres o en un único lado si el paciente tiene un solo riñón funcional. La obstrucción suele diagnosticarse por la dilatación pélvica renal y de los uréteres en la ecografía renal. La obstrucción por lo general se diagnostica por la presencia de dilatación ureteral y de la pelvis renal en la ecografía de riñón. Sin embargo, durante la obstrucción incipiente o cuando los ureteros no se pueden dilatar (p. ej., cuando están rodeados por un tumor periureteral o pélvico o fibrosis retroperitoneal), la ecografía es negativa. A veces se necesitan otros estudios imagenológicos como una renografía con furosemida (estudio de medicina nuclear MAG3) para definir mejor la presencia o ausencia de uropatía obstructiva. **En el capítulo 313 se analizan las enfermedades urológicas específicas que causan obstrucción.**

NEFROPATÍAS INTRÍNSECAS

Cuando se descartaron la hiperazoemia prerrenal y posrenal como causas de la insuficiencia renal, es que existe una enfermedad parenquimatosa renal. La nefropatía intrínseca puede deberse a enfermedades de los grandes vasos renales, la microcirculación y los glomérulos, o del intersticio y los túbulos renales. La ATN de origen isquémico y tóxico compone cerca del 90% de los casos de insuficiencia renal aguda intrínseca. Como se describe en la figura 48-1, el cuadro clínico y el uroanálisis sirven para separar las distintas causas. La hiperazoemia prerrenal y la ATN forman parte del espectro de hipoperfusión renal; en la ATN hay signos de lesión estructural de los túbulos, en tanto que en la hiperazoemia prerrenal se observa reversibilidad rápida de los cambios estructurales en cuanto se restablece la perfusión renal suficiente. Por tanto, la ATN se puede distinguir muchas veces de la hiperazoemia prerrenal por el uroanálisis y por su diferente composición de

Biblioteca Médica Virtual

electrólitos (cuadro 48-2 y fig. 48-1). La ATN isquémica se observa con mayor frecuencia en los pacientes que se han sometido a intervenciones de cirugía mayor o con hipovolemia intensa, septicemias fulminantes o quemaduras extensas. La ATN nefrotóxica es una complicación de la administración de fármacos de uso habitual, porque casi siempre provocan a la vez vasoconstricción intrarrenal, efectos tóxicos directos sobre los túbulos y obstrucción de éstos. El riñón está expuesto a sufrir lesiones tóxicas debido a la abundancia de sus vasos y de su flujo sanguíneo (25% del gasto cardiaco) y a su capacidad para concentrar y metabolizar los productos tóxicos. La causa concreta de alguna ATN suele descubrirse por la diligente búsqueda de las múltiples nefrotoxinas y de los trastornos que causan hipotensión. Muchas veces basta con dejar de consumir los productos nefrotóxicos y mantener la presión arterial para que no haya necesidad de emprender diálisis, al dejar simplemente que con el transcurso del tiempo los túbulos se recuperen. **En el capítulo 304 se incluye una larga lista de los fármacos y las sustancias tóxicas que pueden generar necrosis tubular aguda.**

Las anomalías que se extienden hasta los túbulos y el intersticio producen lesión renal aguda (AKI, *acute kidney injury*), subtipo de insuficiencia renal aguda. Estas anomalías comprenden nefritis intersticial medicamentosa (especialmente por antibióticos, NSAID y diuréticos), infecciones graves (tanto bacterianas como víricas), enfermedades generalizadas (p. ej., lupus eritematoso generalizado) y desórdenes generalizados (p. ej., sarcoidosis, síndrome de Sjögren, linfoma o leucemia). En el **capítulo 310** se encontrará una relación de los fármacos que se vinculan con nefritis intersticial alérgica. En el uroanálisis suelen apreciarse proteinuria, hematuria y piuria de intensidad moderada (casi 75% de los casos) y, a veces, cilindros leucocíticos. Se ha señalado el hallazgo de cilindros hemáticos en la nefritis intersticial, pero esto debe motivar la búsqueda inmediata de una enfermedad glomerular (fig. 48-1). En ocasiones se necesita una biopsia renal para diferenciar entre estas dos posibilidades. El hallazgo clásico en el sedimento de la nefritis intersticial alérgica es predominio (>10%) de eosinófilos urinarios con tinción de Wright o Hansel; sin embargo, los eosinófilos urinarios se elevan en muchas otras causas de AKI, por lo que esta característica carece de utilidad diagnóstica en las nefropatías.

La oclusión de los grandes vasos renales (arterias y venas) es una causa poco frecuente de insuficiencia renal aguda. Cuando la GFR disminuye de modo considerable por este mecanismo, deben sospecharse anomalías bilaterales o unilaterales si el paciente tiene un solo riñón funcional. En los pacientes con estenosis previa de la arteria renal, con el tiempo se forma una circulación colateral renal considerable con una perfusión renal que no suele ser suficiente para mantener la filtración glomerular en caso de una obstrucción completa de la arteria renal. Las arterias renales pueden quedar ocluidas por embolias ateromatosas, tromboembolias, trombosis *in situ*, disección aórtica o vasculitis. La insuficiencia renal ateroembólica puede aparecer de manera espontánea, pero casi siempre surge después de alguna manipulación instrumental reciente de la aorta. Estos émbolos tienen abundante colesterol y se enclavan en las arterias renales de mediano y pequeño calibres, lo cual genera una reacción inflamatoria con abundantes eosinófilos. Los individuos con insuficiencia renal aguda de origen ateroembólico casi siempre tienen resultados normales en el examen general de orina, pero pueden detectarse eosinófilos y cilindros en la orina. La confirmación diagnóstica se consigue con la biopsia renal que, sin embargo, suele ser innecesaria si hay otros estigmas de embolias ateromatosas (*livedo reticularis*, infartos periféricos distales, eosinofilia). La trombosis de la arteria renal puede acompañarse de proteinuria y hematuria leves, en tanto que la trombosis de la vena renal suele ocasionar proteinuria y hematuria intensas. **La confirmación diagnóstica de estas complicaciones vasculares es indicación para realizar una angiografía, lo que se aborda en el capítulo 311.**

Las enfermedades glomerulares (glomerulonefritis y vasculitis) y de la microcirculación renal (síndromes hemolíticos-urémicos, púrpura trombótica trombocitopénica o hipertensión maligna) suelen manifestarse por distintas combinaciones de los signos de lesión glomerular: proteinuria, hematuria, disminución de la GFR y por alteraciones de la eliminación del sodio, seguidas de hipertensión arterial, edemas y congestión circulatoria (síndrome nefrítico agudo). Estos datos pueden corresponder a una nefropatía primaria o a las manifestaciones renales de un padecimiento general. El cuadro clínico y otros datos de laboratorio ayudan a distinguir las nefropatías primarias de las enfermedades generales. El dato de cilindros hemáticos en la orina indica la necesidad de realizar tempranamente una muestra de biopsia renal (fig. 48-1), ya que el cuadro histológico tiene repercusiones importantes en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. La hematuria sin cilindros de eritrocitos también es indicación de enfermedad glomerular, ya que los cilindros de eritrocitos son altamente específicos pero muy poco sensibles para glomerulonefritis. La especificidad de la microscopia urinaria aumenta examinando la orina bajo un microscopio de contraste de fases que permita detectar eritrocitos dismórficos ("acantocitos") vinculados con glomerulopatía. Esta valoración se resume en la **figura 48-2**. **En el capítulo 310 se ofrece una detallada exposición de las glomerulonefritis y de las enfermedades de la microcirculación.**

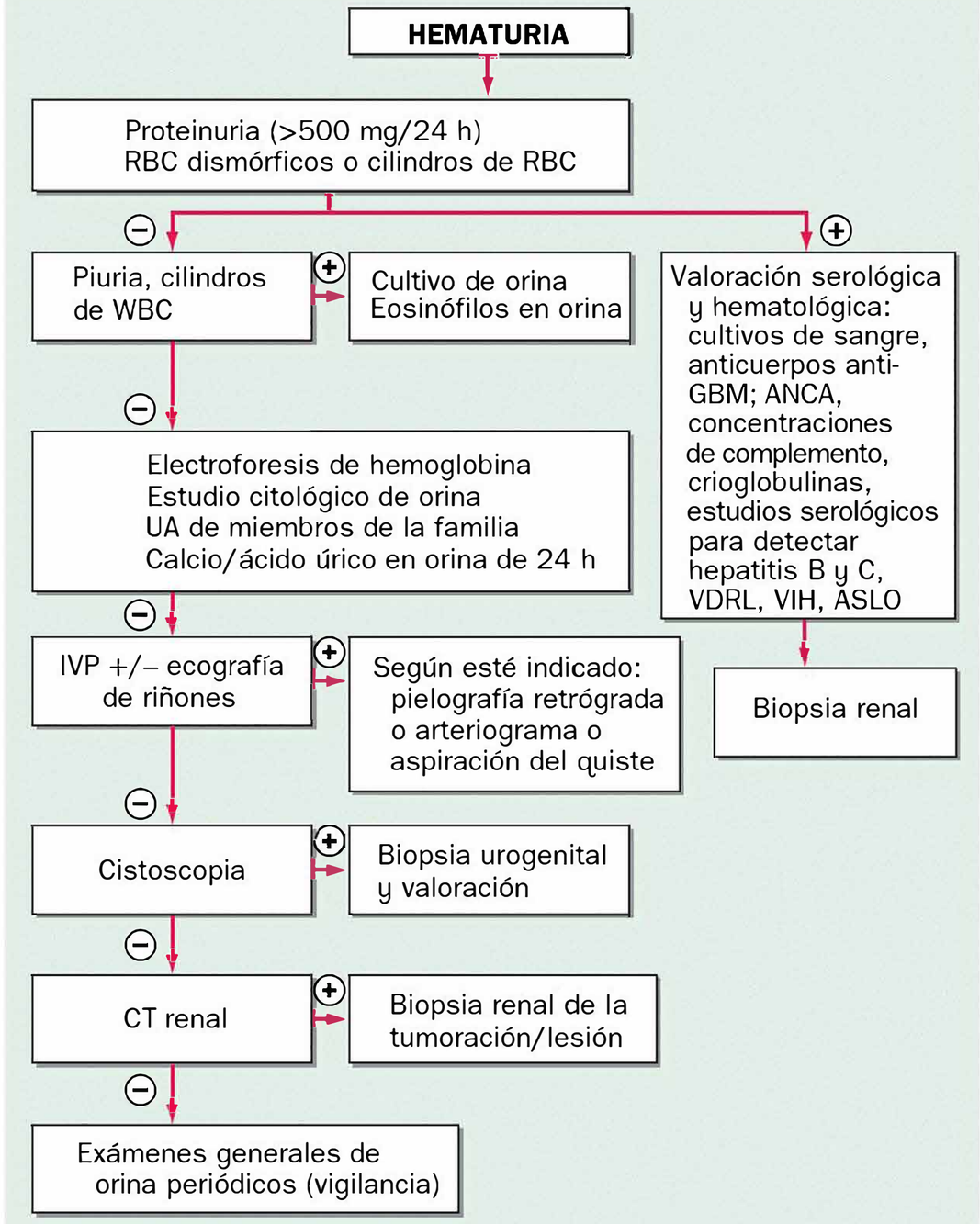


FIGURA 48-2 Algoritmo para el estudio del sujeto con hematuria. ANCA, anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibody*); ASLO, antiestreptolisina O; CT, tomografía computarizada (*computed tomography*); GBM, membrana basal glomerular; IVP, pielografía intravenosa (*intravenous pyelography*); RBC, eritrocitos; UA, uroanálisis (*urianlysis*); VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory* (batería de pruebas para la investigación de enfermedades venéreas); WBC, leucocitos.

OLIGURIA Y ANURIA

La *oliguria* consiste en la diuresis de 24 h <400 mL y la *anuria* es la ausencia completa de la formación de orina (<100 mL). La anuria es secundaria a obstrucción completa y bilateral de las vías urinarias; una catástrofe vascular (disección u obstrucción arterial); trombosis de la vena renal; nefropatía aguda por cilindros del mieloma; necrosis cortical renal; ATN grave; tratamiento combinado con antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ACE o ARB; y choque hipovolémico, cardiógeno o séptico. La oliguria nunca es normal, ya que es necesario producir cuando menos 400 mL de orina muy concentrada para excretar la carga osmolar diaria obligada. El término *no oligúrica* se refiere a la producción de orina >400 mL/día, que presentan los pacientes con hiperazoemia aguda o crónica. En la ATN no oligúrica, los trastornos del equilibrio del potasio y el hidrógeno son menos graves que en los pacientes oligúricos y la función renal suele recuperarse con mayor celeridad.

ANOMALÍAS URINARIAS

PROTEINURIA

En la **figura 48-3** se muestra un esquema de la investigación de la proteinuria, que generalmente se inicia cuando la enfermedad se identifica en una prueba con tira reactiva. Esta última detecta sólo albúmina y sus resulta-

Biblioteca Médica Virtual

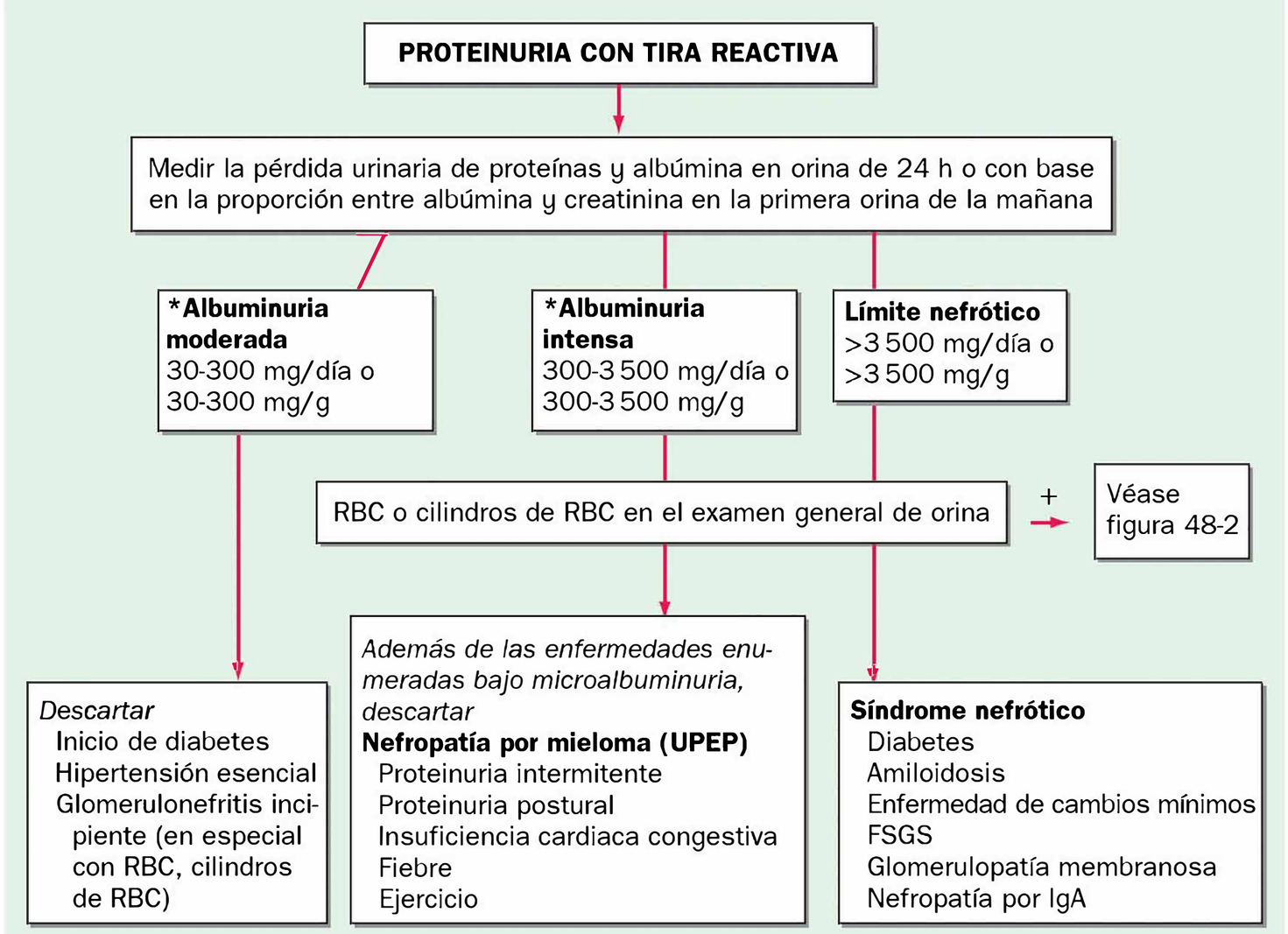


FIGURA 48-3 Estudio del paciente con proteinuria. La investigación de la proteinuria a menudo empieza con una tira reactiva positiva durante el uroanálisis sistemático. La tira reactiva convencional detecta principalmente albúmina y ofrece una valoración semicuantitativa (trazas, 1+, 2+ o 3+) que depende de la concentración urinaria tal y como se refleja en la densidad urinaria (mínimo <1.005, máximo 1.030). Sin embargo, para medir con mayor exactitud la proteinuria se calcula la proporción entre proteínas y creatinina (mg/g) en la primera orina de la mañana o en una muestra de orina de 24 h (mg/24 h). FSGS, glomeruloesclerosis segmentaria focal (*focal segmental glomerulosclerosis*); RBC, eritrocitos; UPEP, electroforesis de proteínas en orina (*urine protein eletrophoresis*).

dos son positivos falsos cuando el pH es >7.0 o cuando la orina está muy concentrada o contaminada con sangre. Puesto que la tira reactiva depende de la concentración urinaria de albúmina, una orina muy diluida oculta una proteinuria considerable. La albúmina urinaria en un uroanálisis (de manera ideal en la primera orina de la mañana) que mide la proporción entre albúmina y creatinina (ACR, *albúmina-to-creatinine ratio*) ayuda a obtener una aproximación del índice de excreción de albúmina (AER, *albumin excretion rate*) en 24 h, donde ACR (mg/g) = AER (mg/24 h). Además, la proteinuria en la que no predomina la albúmina no se detecta en la tira reactiva. Esta información es en especial importante para detectar proteínas de Bence-Jones en la orina de los pacientes con mieloma múltiple. Las pruebas para medir con exactitud la concentración urinaria total de proteínas, dependen de la precipitación con ácido sulfosalicílico o tricloroacético (fig. 48-3). Al igual que con la albuminuria, la proporción entre proteína y creatinina en una muestra aleatoria de orina también ofrece un cálculo aproximado de la excreción de proteínas; por ejemplo, una proporción entre proteína/creatinina de 3.0 se correlaciona con una proteína diaria de aproximadamente 3.0 g. Para la valoración formal de la excreción urinaria de proteínas, es necesario medirla en una muestra de orina de 24 h (véase "Valoración de la GFR", antes).

La magnitud de la proteinuria y la composición de las proteínas urinarias dependen del mecanismo de la lesión renal que originó la hipoproteinemia. Tanto la carga como la selectividad para el tamaño impiden el paso de casi toda la albúmina, las globulinas y otras proteínas de alto peso molecular por la pared glomerular; sin embargo, cuando esta barrera se daña, las proteínas plasmáticas se filtran hacia la orina (proteinuria glomerular; fig. 48-3). Las proteínas más pequeñas (<20 kDa) se filtran libremente, pero son reabsorbidas de inmediato en el túbulo proximal. Por lo general, las personas sanas excretan <150 mg/día de proteínas totales y <30 mg/día de albúmina. No obstante, incluso con una albuminuria <30 mg/día, el riesgo de padecer nefropatía manifiesta o alteraciones cardiovasculares ulteriores es mayor. Las proteínas restantes en la orina son secretadas por los túbulos (Tamm-Horsfall, IgA y urocinasa) o conforman una pequeña cantidad de microglobulinas β_2 filtradas, apoproteínas, enzimas y péptidos hormonales. Otro mecanismo de proteinuria es consecutivo a la producción excesiva de proteínas anormales que excede la capacidad de reabsorción del túbulo. Esto sucede principalmente en las discrasias de células plasmáticas, como mieloma múltiple, amiloidosis y linfomas que se acompañan de la producción monoclonal de inmunoglobulinas de cadena ligera.

Las células endoteliales de los glomérulos normales forman una barrera perforada por poros que miden aproximadamente 100 nm, donde quedan atrapadas las células y otras partículas, pero que es atravesada fácilmente por la mayor parte de las proteínas. La membrana basal glomerular impide el paso de las proteínas de mayor tamaño (>100 kDa); las expansiones de las células epiteliales (podocitos) recubren la vertiente urinaria de la membrana basal y forman un grupo de conductos estrechos (diafragmas con hendiduras) que dejan pasar las moléculas de agua y solutos pequeños pero no proteínas. Algunas enfermedades glomerulares, como la lesión con cambios mínimos, originan fusión de los podocitos e inducen una pérdida preferentemente "selectiva" de albúmina (fig. 48-3). En otras glomerulopatías pueden producirse roturas de la membrana basal y de los diafragmas con hendiduras para la filtración (p. ej., cuando hay depósito de complejos inmunitarios), lo cual propicia la pérdida de gran cantidad de proteínas, como la albúmina y otras proteínas del plasma. La fusión de los podocitos incrementa la presión que soporta la membrana basal de los capilares y debido a ello aparecen zonas donde los poros se han agrandado (y proteinuria "no selectiva" más grave [fig. 48-3]).

Cuando la pérdida total de proteínas es >3.5 g/día suele haber también hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edema (síndrome nefrótico; fig. 48-3). Sin embargo, en otras nefropatías, incluida la diabetes, es posible observar esta misma eliminación de proteínas por la orina, >3.5 g/día, pero sin las manifestaciones del síndrome nefrótico (fig. 48-3). En tal situación, las discrasias de las células plasmáticas (mieloma múltiple) pueden acompañarse de la excreción de grandes cantidades de cadenas ligeras por la orina, sin que las tiras reactivas (que detectan principalmente la albúmina) las descubran. Las cadenas ligeras se filtran en los glomérulos y superan la capacidad de reabsorción del túbulo proximal. La insuficiencia renal por estas enfermedades es secundaria a diversos mecanismos, incluidos, más no limitados a, lesión tubular proximal, obstrucción tubular (nefropatía por cilindros), depósito de amiloide y depósito de cadenas ligeras **(cap. 310)**. La lesión renal específica depende de la secuencia y características estructurales de la cadena ligera monoclonal; sin embargo, no todas las cadenas ligeras excretadas son nefrotóxicas.

La hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico es resultado de excreción urinaria excesiva y mayor catabolismo de la albúmina filtrada en el túbulo proximal. El edema se deposita por la retención renal de sodio y la reducción de la presión oncótica plasmática, lo cual favorece el desplazamiento de líquido de los capilares al intersticio. Para compensar la hipovolemia intravascular aparente, se activa el sistema renina-angiotensina, se estimula la ADH y se activa el sistema nervioso simpático, lo cual fomenta la reabsorción renal continua de sal y agua, así como el edema progresivo. Las proteasas que se filtran, normalmente retenidas por la barrera de la filtración glomerular, también activan directamente la reabsorción de sodio en los conductos epiteliales de Na en las células principales (ENaC) en el síndrome nefrótico. A pesar de estos cambios, la hipertensión se observa con poca frecuencia en las nefropatías primarias que causan síndrome nefrótico (fig. 48-3 y **cap. 308**). La pérdida urinaria de proteínas reguladoras y los cambios en la síntesis hepática contribuyen a las demás manifestaciones del síndrome nefrótico. La excreción urinaria de antitrombina III, la concentración sérica reducida de proteínas S y C, la hiperfibrinogenemia y la mayor agregación plaquetaria contribuyen al estado de hipercoagulación. Algunas veces, la hipercolesterolemia es pronunciada y se debe a mayor síntesis hepática de lipoproteínas. La pérdida de inmunoglobulinas contribuye a aumentar el riesgo de padecer infecciones. Muchas enfermedades (algunas de las cuales se enumeran en la figura 48-3) y fármacos causan síndrome nefrótico; en el **capítulo 308** aparece una lista completa.

Biblioteca Médica Virtual

HEMATURIA, PIURIA Y CILINDROS

La hematuria aislada sin proteinuria, otras células ni cilindros a menudo indica hemorragia de vías urinarias. La hematuria se define como la presencia de dos a cinco eritrocitos por campo microscópico de gran aumento (HPF, *high-power field*) y se detecta en la tira reactiva. El resultado de esta última es positivo falso para hematuria (donde no se observan eritrocitos en el estudio microscópico de la orina) cuando hay mioglobinuria, a menudo ante un caso de rabdomiólisis. Las causas más habituales de hematuria aislada son cálculos, neoplasias, tuberculosis, traumatismos y prostatitis. La hematuria macroscópica con coágulos casi nunca indica nefropatía intrínseca, sino más bien un origen posrenal del sistema colector. El estudio de los pacientes con microhematuria se describe en la figura 48-2. Con frecuencia se observa hematuria en un solo uroanálisis y puede deberse a menstruación, ejercicio, traumatismo leve, enfermedad viral o un proceso alérgico. La hematuria persistente o intensa (>3 eritrocitos/HPF en tres exámenes de orina o un solo examen con >100 eritrocitos o hematuria macroscópica) se asocia a lesión renal o urológica importante en 9.1% de los casos. En sujetos con hematuria aislada indolora y eritrocitos no dismórficos, la sospecha de una neoplasia urogenital aumenta con la edad. Las neoplasias son inusuales en niños y es más probable que una hematuria aislada sea "idiopática" o provenga de una anomalía congénita. La hematuria acompañada de piuria y bacteriuria es característica de una infección y debe tratarse con antibióticos después de realizar los cultivos apropiados. La cistitis o la uretritis aguda en mujeres puede causar hematuria macroscópica. La hipercalciuria y la hiperuricosuria también son factores de riesgo en los episodios aislados de hematuria inexplicable, en niños y en adultos. En algunos de estos pacientes (50-60%), al reducir la excreción de calcio y ácido úrico por medio de modificaciones en la dieta, se puede eliminar la hematuria microscópica.

La hematuria microscópica aislada quizá sea manifestación de enfermedades glomerulares. Los eritrocitos de origen glomerular suelen ser dismórficos cuando se analizan con el microscopio de contraste de fases. La forma de los eritrocitos también puede ser irregular cuando cambia el pH y la osmolaridad en la nefrona distal. Sin embargo, el informe de eritrocitos dismórficos varía mucho con el observador. Las causas más frecuentes de microhematuria glomerular son la nefropatía por IgA, la nefritis hereditaria y la enfermedad de la membrana basal delgada. La nefropatía por IgA y la nefritis hereditaria pueden manifestarse por hematuria macroscópica. Las personas con nefritis hereditaria suelen tener antecedentes familiares de insuficiencia renal y, entre los sujetos con enfermedad de la membrana basal delgada, es frecuente que haya algún pariente con microhematuria. Para diagnosticar con seguridad estos trastornos se necesita la biopsia renal, aspecto que se estudiará con mayor detalle en el **capítulo 308**. La hematuria con eritrocitos dismórficos, acompañada de cilindros hemáticos y de una eliminación de proteínas >500 mg/día, es prácticamente diagnóstica de glomerulonefritis. Los cilindros hemáticos se forman como eritrocitos que pasan al líquido tubular y que quedan atrapados en un molde cilíndrico del gel de la proteína de Tamm-Horsfall. Incluso en ausencia de hiperazoemia, estos pacientes deben someterse a un estudio serológico y biopsia renal, como se señala en la figura 48-2.

La piuria aislada es infrecuente, ya que las reacciones inflamatorias del riñón o el sistema colector también generan hematuria. La presencia de bacterias en la orina sugiere una infección y el dato de cilindros leucocíticos acompañados de bacterias denota pielonefritis. También pueden observarse leucocitos o cilindros leucocíticos, o ambos, en la glomerulonefritis aguda y en los cuadros tubulointersticiales, como la nefritis intersticial y el rechazo del trasplante.

En las nefropatías crónicas es posible observar *cilindros*. Es posible encontrar en la orina cilindros celulares degenerados, denominados *cilindros cerosos* o *cilindros anchos* (originados en los túbulos dilatados que experimentaron hipertrofia compensatoria en respuesta a la reducción de la masa renal).

ALTERACIONES DEL VOLUMEN DE ORINA

POLIURIA

En general, es difícil que los pacientes distingan la polaquiuria (a menudo de cantidades pequeñas) de la poliuria (>3 L/día) y se necesita obtener la orina de 24 h para cuantificar el volumen **(fig. 48-4)**. La poliuria se debe a dos mecanismos potenciales: 1) excreción de solutos no absorbibles (como la glucosa) o 2) excreción de agua (en general por una anomalía en la producción de ADH o en la reactividad renal). Para distinguir la diuresis de un soluto de la diuresis de agua y para determinar si la diuresis es apropiada a las circunstancias clínicas, se mide la osmolalidad urinaria. Una persona promedio elimina entre 600 y 800 mOsm/día de solutos, sobre todo urea y electrólitos. Si la diuresis es >3 L/día y la orina es diluida (<250 mOsm/L), entonces la eliminación total de miliosmoles es normal y se trata de diuresis acuosa. Esto podría deberse a polidipsia, secreción inapropiada de vasopresina (*diabetes insípida central*) o a falta de respuesta del túbulo a la vasopresina (*diabetes insípida nefrógena*). Si el volumen de orina es >3 L/día y la osmolalidad urinaria es >300 mOsm/L, se trata indudablemente de una diuresis de solutos y es imprescindible buscar el soluto o los solutos implicados.

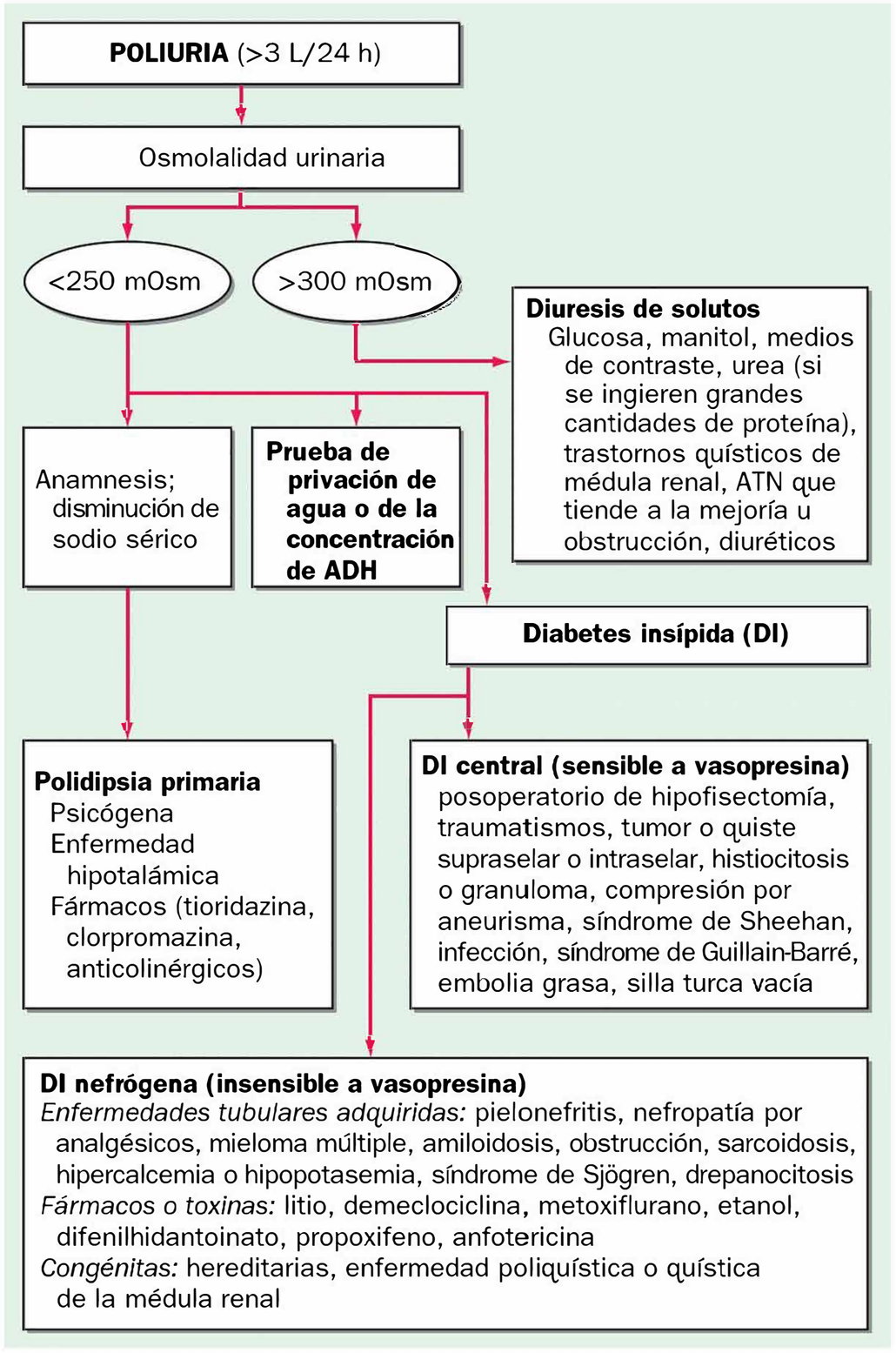


FIGURA 48-4 Estudio del paciente con poliuria. ADH, hormona antidiurética; ATN, necrosis tubular aguda.

La filtración excesiva de un soluto que se reabsorbe poco, como la glucosa o el manitol, puede reducir la reabsorción de NaCl y de agua en el túbulo proximal e inducir una mayor diuresis. La diabetes mellitus descompensada es la causa más frecuente de la diuresis de solutos y origina disminución de volumen e hipertonía del suero. Como la concentración de sodio en la orina es menor que en la sangre, se pierde más agua que sodio y ello va seguido de hipernatriemia e hipertonía. La diuresis yatrógena habitual de los solutos se produce cuando se administran manitol o medios de contraste radiográficos y cuando se consumen alimentos ricos en proteínas (vía entérica o parenteral), lo que conduce a una mayor producción y excreción de urea. Con menor frecuencia, se observan pérdidas excesivas de sodio en las enfermedades quísticas del riñón, en el síndrome de Bartter o en el curso de los trastornos tubulointersticiales (como en la fase de involución de la ATN). En estos trastornos con pérdida de sal, las lesiones tubulares alteran de manera directa la reabsorción del sodio y de manera indirecta la capacidad de respuesta del túbulo a la aldosterona. En general, se pierde poco sodio y la diuresis forzosa es <2 L/día, pero la ATN y la diuresis posobstructiva son excepciones a esta regla y pueden acompañarse de natriuresis y poliuria considerables.

La formación de orina abundante y diluida se debe por lo general a un cuadro de polidipsia o diabetes insípida. La polidipsia primaria quizá se origine de un hábito adquirido, trastornos psiquiátricos, lesiones neurológicas o efecto de algún fármaco. En la polidipsia deliberada, el volumen de líquido extracelular es normal o mayor de lo normal y los niveles de vasopresina están disminuidos porque la osmolalidad sérica tiende a acercarse

Biblioteca Médica Virtual

a los límites inferiores de la normalidad. La osmolalidad urinaria también se debe diluir al máximo a 50 mOsm/L.

La diabetes insípida central puede ser idiopática o secundaria a diversos trastornos hipotalámicos, como los posteriores a la hipofisectomía, aquéllos por traumatismos o por enfermedades neoplásicas, inflamatorias, vasculares o infecciosas hipotalámicas. La diabetes insípida central idiopática surge después de la destrucción selectiva de las neuronas secretoras de la vasopresina en los núcleos supraópticos y paraventriculares y puede heredarse con carácter autosómico dominante o ser de aparición espontánea. La diabetes insípida nefrógena puede surgir en alguno de los distintos trastornos que se resumen en la figura 48-4.

La mejor manera recomendada de distinguir la diabetes insípida central de la nefrógena consiste en cuantificar la concentración plasmática de vasopresina. Otra posibilidad es efectuar las pruebas de privación de agua más vasopresina exógena para diferenciar la polidipsia primaria, de la diabetes insípida central o nefrógena. **Para más detalles, véase el capítulo 374.**

Agradecimientos

Este capítulo fue adaptado y actualizado a partir de la versión anterior elaborada por Julie Lin y Bradley Denker.

LECTURAS ADICIONALES

Emmett M *et al.*: Approach to the patient with kidney disease, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 10th ed, K Skorecki *et al.* (eds). Philadelphia, W.B. Saunders & Company, 2016, pp 754–779.

Köhler H *et al.*: Acanthocyturia—A characteristic marker for glomerular bleeding. Kidney Int 40:115, 1991.

Levey AS *et al.*: Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: A systematic review. JAMA 313:837, 2015.

Perazella MA: The urine sediment as a biomarker of kidney disease. Am J Kidney Dis 66:748, 2015.

Sharfuddin AA *et al.*: Acute kidney injury, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 10th ed, K Skorecki *et al.* (eds). Philadelphia, W.B. Saunders & Company, 2016, pp 958–1011.

49 Trastornos hidroelectrolíticos

David B. Mount

SODIO Y AGUA

COMPOSICIÓN DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

El agua es el componente más abundante del organismo; constituye cerca de la mitad del peso corporal en las mujeres y 60% en los varones. El agua corporal total está distribuida en dos grandes compartimientos: 55-75% se encuentra en el interior de las células [líquido intracelular (ICF, *intracellular fluid*)] y 25-45% fuera de ellas [líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*)]. El ECF se subdivide en espacios intravascular (agua plasmática) y extravascular (intersticial) en una proporción de 1:3. El líquido se desplaza entre los espacios intravascular e intersticial a través de la pared de los capilares y tal fenómeno es regido por las fuerzas de Starling, que comprenden la presión hidráulica capilar y la coloidoosmótica. El gradiente transcapilar de presión hidráulica rebasa el gradiente de presión osmótica correspondiente y así induce el desplazamiento del ultrafiltrado plasmático y su paso al espacio extravascular. El líquido retorna al interior del compartimiento intravascular por medio del flujo linfático.

La concentración de solutos o partículas de un líquido se conoce como su osmolalidad y se expresa en miliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg). El agua se difunde con facilidad a través de casi todas las membranas celulares hasta alcanzar el equilibrio osmótico (osmolalidad de ECF = osmolalidad de ICF). Hay que destacar que las composiciones de solutos extracelulares e intracelulares difieren enormemente gracias a la actividad de diversos transportadores, conductos y bombas de membrana impulsadas por ATP. Las principales partículas del ECF son el sodio (Na^+) y sus aniones acompañantes cloruro y bicarbonato (Cl^- y HCO_3^-), en tanto que los osmoles que predominan en el ICF son el potasio (K^+) y los ésteres de fosfato orgánicos [trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), creatinfosfato y fosfolípidos]. Los solutos que son exclusivos del ECF o del ICF son los elementos de los que depende la "tonicidad" o la osmolalidad efectiva de cada compartimiento. Algunos solutos y en particular la urea, no contribuyen a los desplazamientos de agua a través de casi todas las membranas y por ello se les conoce como *osmoles ineficaces*.

Equilibrio hídrico La secreción de vasopresina, la ingestión de agua y el transporte renal de ese líquido colaboran para mantener la osmolalidad hídrica en el organismo del ser humano entre 280 y 295 mOsm/kg. La vasopresina (AVP; *arginine vasopressine*) es sintetizada en las neuronas magnocelulares dentro del hipotálamo; la porción distal de los axones de dichas neuronas termina en la zona posterior de la hipófisis o neurohipófisis, sitio del cual es liberada la AVP a la circulación. Una red de neuronas de "osmorreceptores" centrales, que incluye las propias neuronas magnocelulares que expresan AVP, percibe la osmolalidad circulante por medio de conductos catiónicos activados por estiramiento no selectivos. Estas neuronas de osmorreceptores se activan o inhiben con los incrementos o disminuciones leves de la osmolalidad circulante, respectivamente; la activación conduce a la liberación de AVP y la sed.

La secreción de AVP se estimula a medida que la osmolalidad sistémica aumenta y rebasa un umbral de casi 285 mOsm/kg, por arriba del cual surge una relación lineal entre osmolalidad y AVP circulante **(fig. 49-1)**. También en este nivel, cercano a 285 mOsm/kg se activa la sed y con ella la ingestión de agua; cuando se rebasa este nivel, hay un incremento lineal equivalente en la intensidad percibida de la sed, en función de la osmolalidad circulante. Los cambios en el volumen sanguíneo y la presión arterial también constituyen estímulos directos para la liberación de AVP y la aparición de sed, aunque con un perfil de respuesta menos sensible. El volumen de ECF, tal vez de mayor importancia clínica en la fisiopatología de la homeostasia hídrica, modula potentemente la relación entre osmolalidad circulante y liberación de AVP, de modo que la hipovolemia disminuye el umbral osmótico y hace que la pendiente de la curva de respuesta se oriente más hacia la vertical y hacia el lado de la osmolalidad; la *hipervolemia* genera el efecto contrario y aumenta el umbral osmótico y reduce la pendiente de la curva de respuesta (fig. 49-1). Como aspecto destacable, la vasopresina en la circulación tiene una semivida sólo de 10-20 min; por eso, los cambios en el volumen extracelular o en la osmolalidad circulante, modifican con rapidez la homeostasis hídrica. Además del estado volumétrico, hay diversos estímulos no osmóticos que ejercen efectos activadores potentes en las neuronas osmosensibles y la liberación de AVP, como náusea, angiotensina II intracerebral, serotonina y múltiples fármacos.

La excreción o la retención renal de agua sin electrólitos es modulada por la AVP circulante. La AVP actúa sobre los receptores de tipo V_2 renales en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle en las células principales del túbulo colector (CD, *collecting duct*), lo que incrementa las concentraciones intracelulares de AMP cíclico y activa la fosforilación dependiente de proteína cinasa A (PKA, *protein kinase A*) de varias proteínas transportadoras. La activación del transporte de sodio, cloruro y potasio que depende de AVP y de PKA y que realiza la rama ascendente del asa de Henle (TALH, *thick ascending limb of the loop of Henle*), es un elemento esencial del mecanismo de contracorriente **(fig. 49-2)**. Este último también

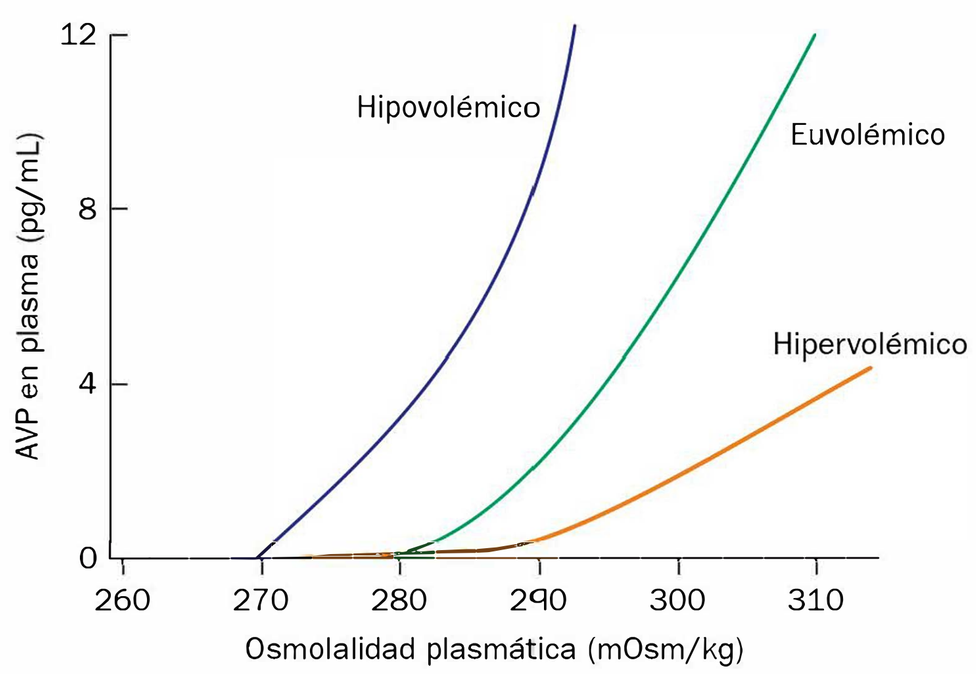


FIGURA 49-1 Concentraciones circulantes de vasopresina (AVP) en respuesta a cambios de la osmolalidad. La vasopresina plasmática se torna detectable en sujetos sanos euvolémicos con un umbral de ~285 mOsm/kg, por arriba del cual surge una relación lineal entre la osmolalidad y AVP circulante. La respuesta de vasopresina a la osmolalidad es modulada de un modo importante por el estado volumétrico. Por eso, el umbral osmótico es un poco menor en la hipovolemia con una curva de respuesta más empinada; la hipervolemia disminuye la sensibilidad de los niveles de AVP circulante a la osmolalidad.

Biblioteca Médica Virtual

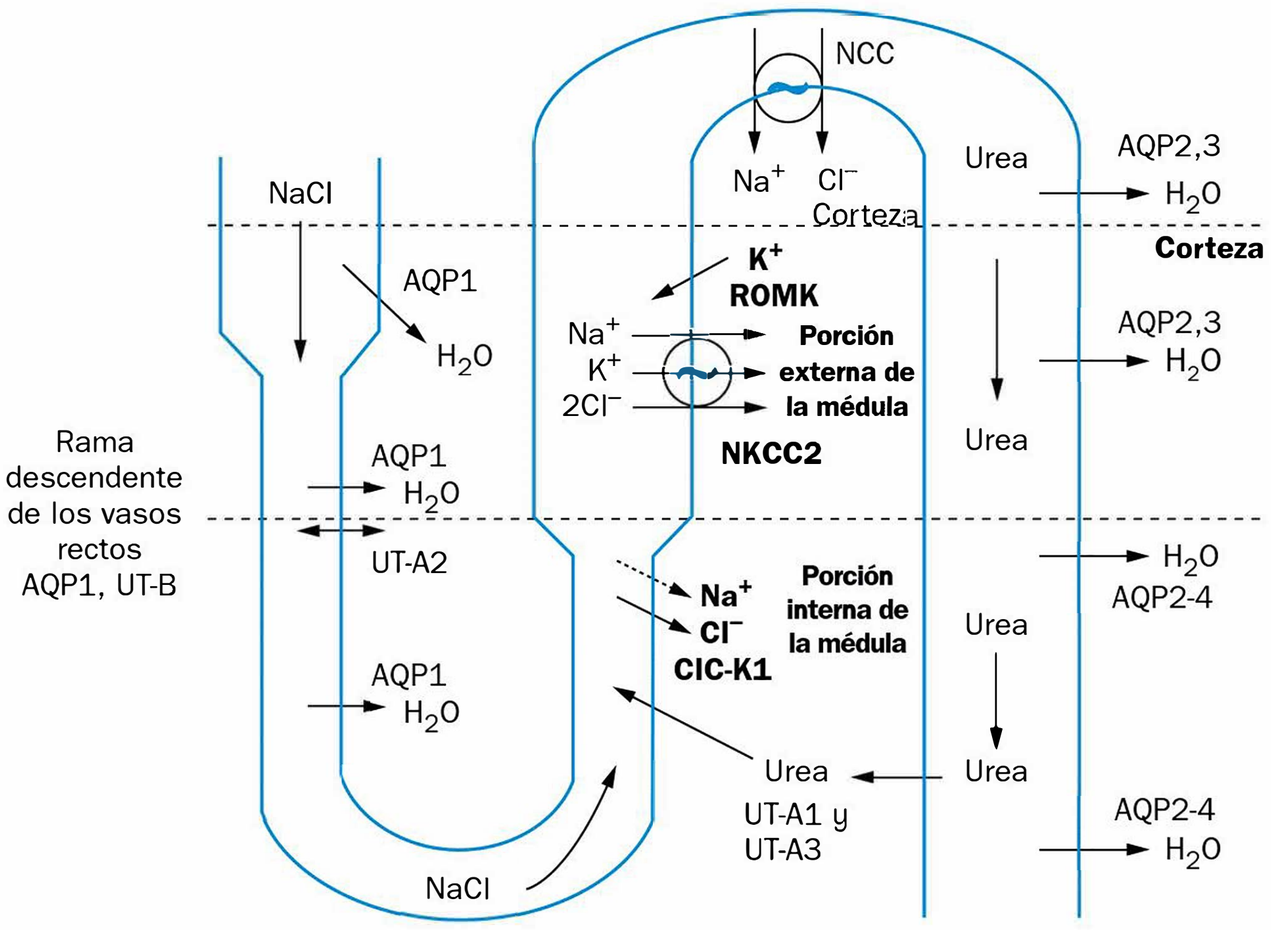


FIGURA 49-2 Mecanismo de concentración en los riñones. El agua, el cloruro de sodio y el transporte de solutos por los segmentos proximales y distales de la nefrona participan en el mecanismo de concentración renal (consúltese el texto). Esquema del sitio de las principales proteínas de transporte que intervienen; a la *izquierda* se muestra un asa de Henle, a la *derecha* un conducto colector. UT, transportador de urea; AQP, acuaporina; NKCC2, cotransportador de Na-K-2Cl; ROMK, conducto de K^+ en la franja externa de la médula renal; CLC-K1, conducto de cloruro. *(Con autorización de JM Sands: Molecular approaches to urea transpoters. J. Am Soc Nephrol 13:2795, 2002.)*

intensifica al final la osmolalidad intersticial en la zona de la médula interna del riñón e impulsa la absorción de agua a través del conducto colector del riñón. Sin embargo, el transporte de agua, sodio y soluto por los segmentos proximal y distal de la nefrona participa en el mecanismo de concentración renal (fig. 49-2). De ese modo, interviene el transporte de agua a través de los conductos hídricos de acuaporina-1 apicales y basolaterales en la rama ascendente delgada del asa de Henle y también la absorción pasiva de sodio y cloruro por la porción fina ascendente a través de los conductos de cloruro CLC-K1 basolaterales (CLCN, *chloride channels*) y el transporte de sodio paracelular. A su vez, el transporte renal de urea interviene de manera importante en la generación del gradiente osmótico de la médula renal y la capacidad de excretar agua sin solutos, en situaciones en que el consumo de proteínas es grande o pequeña (fig. 49-2).

La fosforilación del conducto hídrico de acuaporina-2 en las células principales, que depende de PKA y es inducida por AVP, estimula la inserción de los conductos hídricos activos en el interior del conducto colector, de lo cual culmina en la absorción de agua transepitelial en el sentido del gradiente osmótico de la médula renal **(fig. 49-3)**. En condiciones de antidiuresis en que aumenta AVP circulante el riñón resorbe el agua filtrada por el glomérulo y equilibra la osmolalidad a uno y otro lados del epitelio del conducto colector para que se excrete orina hipertónica y concentrada (la osmolalidad puede llegar a 1 200 mOsm/kg). En caso de no haber AVP, en esencia queda abolida la inserción de los conductos de acuaporina-2 y la absorción de agua a través del conducto colector, con lo cual es secretada orina diluida hipotónica (la osmolalidad puede llegar a 30-50 mOsm/kg). Las anomalías de dicha "vía común final" tienen que ver con muchos trastornos de la homeostasis hídrica; por ejemplo, en la diabetes insípida hay inserción menor o nula de los conductos activos de acuaporina-2 dentro de la membrana de las células principales.

Conservación de la integridad circulatoria arterial El sodio es expulsado activamente de las células por la bomba de membrana de la ATPasa de sodio y potasio. En consecuencia, 85-90% del sodio corporal es extracelular y el volumen de líquido extracelular (ECFV, *extracellular fluid volume*) está en función del contenido total de Na^+ corporal. A su vez, la perfusión arterial y la integridad circulatoria están regidas por la retención o excreción renal de sodio, además de la modulación de la resistencia arterial sistémica. En el interior del riñón, el sodio es filtrado por los glomérulos y después resorbido en forma seriada por los túbulos renales. En general, el catión de sodio (Na^+) es resorbido junto con el anión cloruro (Cl^-); por eso, la homeostasis de cloruro también afecta el ECFV. A nivel cuantitativo, con tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) de 180 L/día y sodio sérico cercano a 140 mM, los riñones filtran cerca de 25 200 mOsm de sodio al día; equivale a 1.5 kg de sal de mesa que ocuparía alrededor de 10 veces el espacio extracelular; es necesario que se reabsorba 99.6% del cloruro de sodio filtrado para excretar 100 mM al día. Por eso, cambios minúsculos en la excreción renal de cloruro de sodio ejercen efectos importantes en ECFV, lo cual ocasiona síndromes de edema o hipovolemia.

Cerca del 66% del cloruro de sodio filtrado se resorbe en el túbulo proximal renal, con la participación de mecanismos paracelulares y transcelulares. Después, TALH reabsorbe otro 25-30% del cloruro de sodio filtrado por el cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ sensible a furosemida en la zona apical. La porción adyacente de la nefrona distal sensible a aldosterona, que comprende el túbulo contorneado distal (DCT, *distal convoluted tubule*), el túbulo conector (CNT, *connecting tubule*) y el túbulo colector, se encarga del "ajuste fino" de la excreción renal de cloruro de sodio. El cotransportador de cloruro de sodio apical sensible a tiazidas (NCC, *Na^+-Cl^- cotransporter*) resorbe 5-10% del cloruro de sodio filtrado y lo hace pasar al interior de DCT. Las células principales en CNT y CD resorben sodio por medio de conductos de sodio epiteliales electrógenos, sensibles a amilorida (ENaC, *epithelial Na^+ channels*); los iones de cloruro se reabsorben predominantemente en las células intercalares vecinas, a través del intercambio apical de cloruro (intercambio de Cl^--OH^- y Cl^- HCO_3^-, mediado por el intercambiador aniónico SLC26A4) **(fig. 49-4)**.

La reabsorción tubular renal del cloruro de sodio filtrado es regulada por múltiples hormonas circulantes y paracrinas, además de la actividad de los nervios renales. La angiotensina II activa la reabsorción proximal de cloruro de sodio, al igual que los receptores adrenérgicos, bajo la influencia de la inervación simpática de riñones; a diferencia de lo comentado, la dopamina generada localmente tiene un efecto *natriurético*. La aldosterona activa preferentemente la resorción de cloruro de sodio dentro de la nefrona distal sensible a aldosterona. En particular, la aldosterona activa el conducto de ENaC en las células principales y ello induce la absorción de sodio y estimula la excreción de potasio (fig. 49-4).

La integridad circulatoria es determinante en la perfusión y el funcionamiento de órganos vitales. Cuando la circulación arterial no alcanza el llenado completo, lo perciben los receptores de presión en ventrículos y vasos, con lo cual hay una activación neurohumoral (mayor tono simpáti-

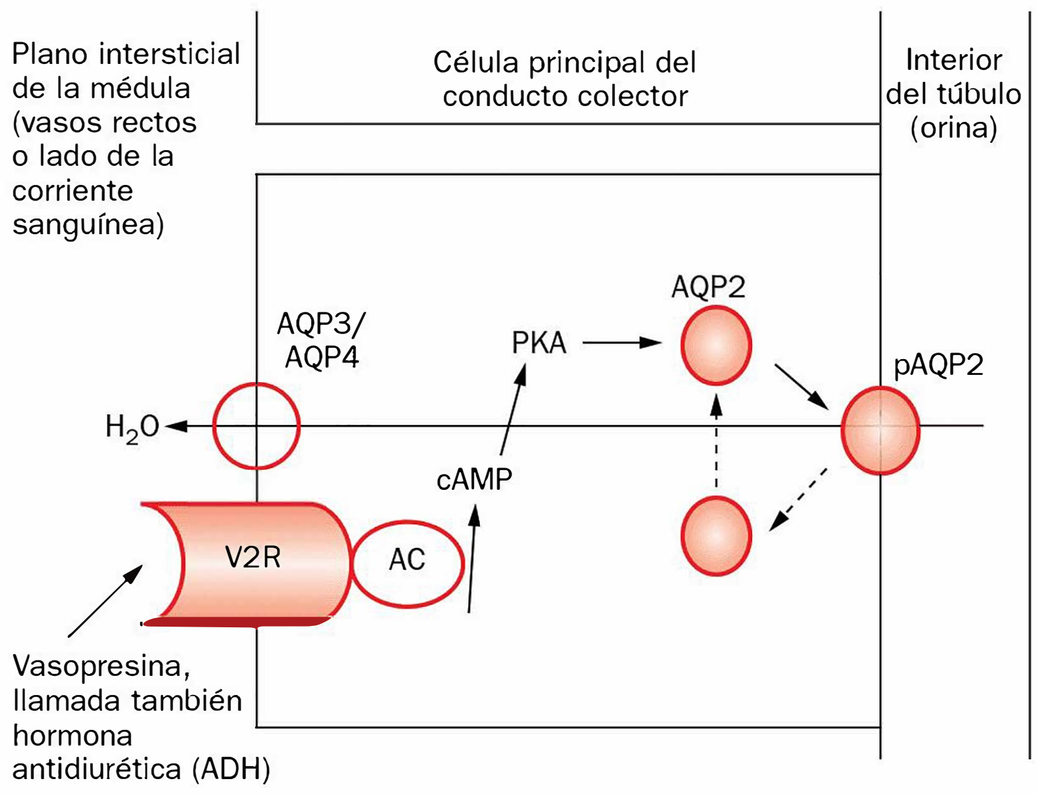


FIGURA 49-3 Vasopresina y la regulación de la permeabilidad al agua en el conducto colector de riñones. La vasopresina se une al receptor de vasopresina de tipo 2 (V2R) en la membrana basolateral de las células principales, activa la adenililciclasa (AC), incrementa el nivel intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y estimula la actividad de proteína cinasa A (PKA). Las vesículas citoplásmicas transportan proteínas del conducto hídrico y acuaporina-2 (AQP) y se insertan en la membrana luminal en respuesta a la vasopresina, con lo cual aumenta la permeabilidad de dicha membrana al agua. Al terminar la estimulación por vasopresina los conductos de agua son recuperados por un proceso endocítico y la permeabilidad vuelve a su estado basal bajo. Los conductos hídricos AQP3 y AQP4 se expresan en la membrana basolateral y completan la vía transcelular de resorción de agua. pAQP2 = acuaporina-2 fosforilada. *(Con autorización de JM Sands, DG Bichet: Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Intern Med 144:186, 2006.)*

Biblioteca Médica Virtual

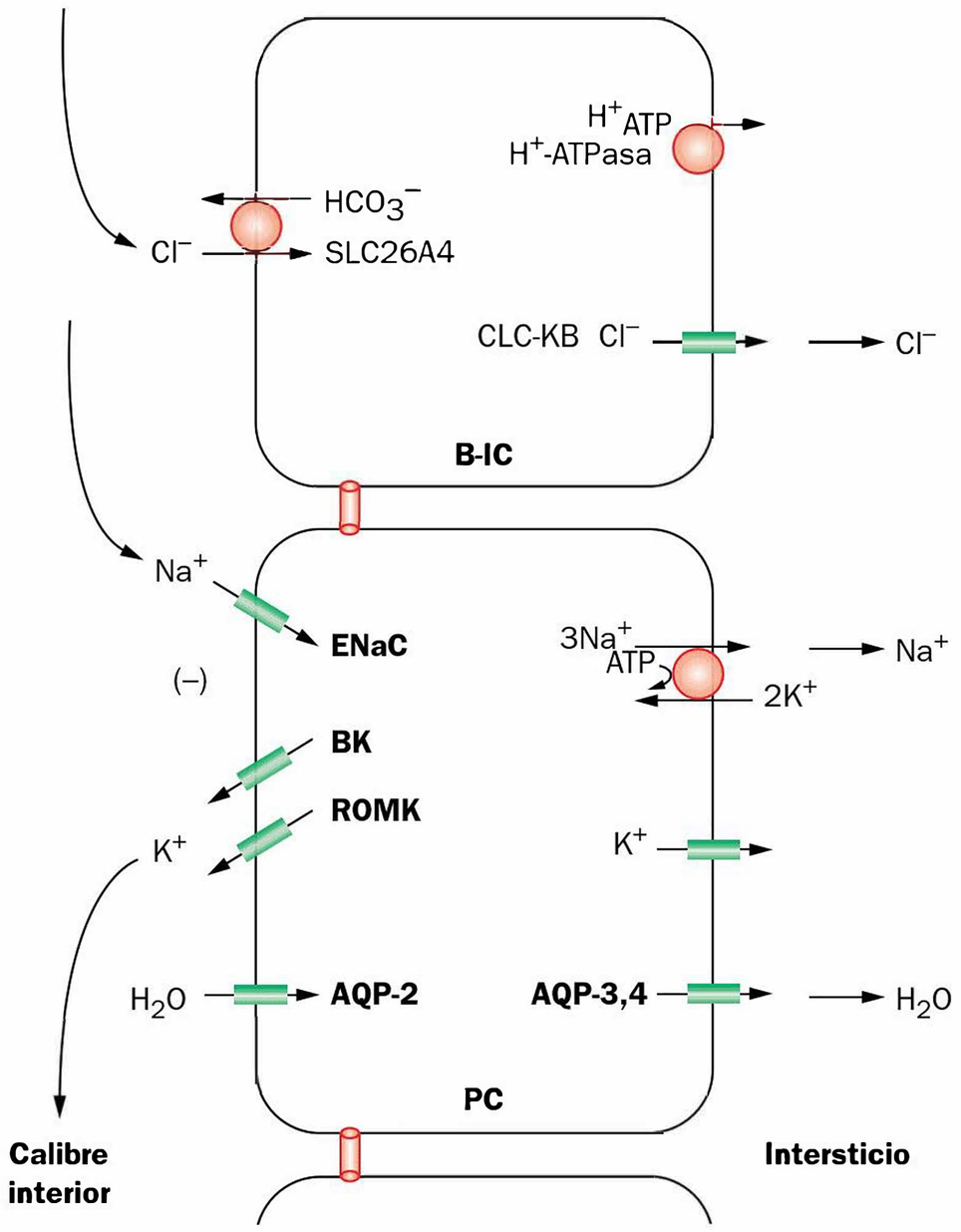


FIGURA 49-4 Transporte de sodio, agua y potasio en las células principales (PC) y las células intercalares vecinas β (B-IC). La absorción de Na^+ a través del conducto de sodio epitelial sensible a amilorida (ENaC) genera una diferencia de potencial que es negativa para la porción interior del túbulo e impulsa la excreción de K^+ a través del conducto de potasio secretorio apical ROMK (conducto de potasio de la franja medular exterior de riñón), del maxiconducto K que depende del flujo o con participación de ambas estructuras. En las células intercalares β adyacente se produce el transporte de cloruro transepitelial a través del intercambio de Cl^--HCO_3^- y Cl^--OH^- apicales (intercambiador aniónico SLC26A4 conocido también como pendrina) y los conductos de cloruro CLC basolaterales. El agua se absorbe en el sentido del gradiente osmótico por las células principales, a través de la acuaporina-2 apical (AQP-2) y las acuaporinas 3 y 4 basolaterales (fig. 49-3).

co, activación del eje de renina-angiotensina-aldosterona e incremento del nivel de AVP circulante), que intensifica sinérgicamente la reabsorción renal de cloruro de sodio, la resistencia vascular y la reabsorción renal de agua. Esto tiene lugar en el marco de un menor gasto cardiaco, como se observa en los estados de hipovolemia, insuficiencia cardiaca de bajo gasto, menor presión oncótica o aumento de la permeabilidad capilar. También, la vasodilatación arterial excesiva origina una deficiencia *relativa* de llenado arterial, lo cual origina activación neurohumoral para proteger la perfusión hística. Estas respuestas fisiológicas intervienen de manera importante en muchos de los trastornos expuestos en este capítulo. En particular, es fundamental percatarse que AVP actúa para proteger la integridad circulatoria e induce vasoconstricción, intensificación del tono del sistema nervioso simpático, aumento de la retención renal de agua y cloruro de sodio y modulación del reflejo barorreceptor arterial. Muchas de estas respuestas comprenden la activación de los receptores sistémicos de AVP V_{1A}, pero la activación concomitante de los receptores V_2 en los riñones puede originar retención renal de agua e hiponatremia.

HIPOVOLEMIA

Etiología La disminución real del volumen circulante o hipovolemia es, en términos generales, un estado de pérdida combinada de sodio y agua, que culmina en contracción del volumen de líquido extracelular. La pérdida de sal y agua puede tener origen renal o extrarrenal.

CAUSAS RENALES La pérdida urinaria excesiva de cloruro de sodio y agua es un signo que define a algunos trastornos. La gran carga filtrada de solutos endógenos como glucosa y urea puede disminuir la reabsorción tubular de cloruro de sodio y agua y culminar en diuresis osmótica. Los glomérulos filtran el manitol exógeno, que suele utilizarse para disminuir la presión intracerebral, pero no lo reabsorbe el túbulo proximal, con lo que se produce diuresis osmótica. Los diuréticos farmacológicos disminuyen de manera selectiva la reabsorción de cloruro de sodio en sitios específicos de la neurona, lo que hace que aumente la excreción urinaria de cloruro de sodio. Hay otros fármacos que inducen natriuresis como efecto secundario. Por ejemplo, la acetazolamida puede inhibir la absorción de cloruro de sodio en el túbulo próximal con la inhibición de la anhidrasa carbónica; otros fármacos, como el antibiótico trimetoprim (TMP) y la pentamidina, inhiben la reabsorción tubular distal de Na^+ a través de los conductos de ENaC sensibles a amilorida, lo que conduce a pérdida urinaria de cloruro de sodio. Los defectos hereditarios en las proteínas de transporte renal también se asocian con menor reabsorción de cloruro de sodio filtrado o de agua. También, la deficiencia de mineralocorticoides, la resistencia a los mismos o la inhibición de los receptores de mineralocorticoides (MLR, *mineralocorticoid receptor*) pueden reducir la reabsorción de cloruro de sodio en la porción distal de la nefronas, sensible a aldosterona. Por último, la lesión tubulointersticial, como ocurre en la nefritis intersticial, la lesión tubular aguda o la neuropatía obstructiva pueden reducir la reabsorción tubular distal de cloruro de sodio y agua.

La excreción excesiva de agua libre, es decir, agua sin electrólitos, también puede ocasionar hipovolemia. Sin embargo, los efectos en el volumen del líquido extracelular suelen ser menos marcados, dado que dos terceras partes del volumen de agua se pierden del líquido intracelular. En el marco de disminución del AVP circulante o de la resistencia renal a AVP surge excreción renal excesiva de agua (diabetes insípida central y nefrógena, respectivamente).

CAUSAS EXTRARRENALES Éstas incluyen pérdida de líquidos en tubo digestivo, piel y aparato respiratorio. Las acumulaciones de líquidos dentro de compartimientos hísticos específicos, de forma típica en plano intersticial, el peritoneo o el tubo digestivo, también causan hipovolemia.

Cada día se incorporan al tubo digestivo alrededor de 9 L de líquido, 2 L por ingestión y 7 L por secreción; cerca del 98% de dicho volumen es absorbido, de tal forma que por las heces cada día se pierden sólo 100 a 200 mL de líquido. La hipovolemia también puede provenir de la reabsorción deficiente o la mayor secreción de líquido por el tubo digestivo. Las secreciones gástricas tienen pH bajo (gran concentración de hidrogeniones), en tanto que las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales son alcalinas (concentración alta de bicarbonato), por lo que el vómito y la diarrea suelen acompañarse de alcalosis y acidosis metabólicas, respectivamente.

La evaporación de agua de la piel y de las vías respiratorias (la llamada "pérdida insensible") constituye el mecanismo principal de pérdida de agua sin solutos, que en los adultos sanos suele ser de 500-650 mL/día; dicha pérdida por evaporación aumenta en cuadros febriles o con la exposición prolongada al calor. La hiperventilación también incrementa las pérdidas insensibles por vías respiratorias, sobre todo en sujetos ventilados; otro factor determinante es la humedad del aire inspirado. Además, la intensificación del ejercicio o una temperatura ambiental más alta incrementarán las pérdidas insensibles por medio del sudor, que es hipotónico en relación con el plasma. Por eso, la sudoración profusa sin la sustitución adecuada de agua y cloruro de sodio puede ocasionar hipovolemia e hipertonicidad. También puede surgir hiponatremia hipovolémica si se sustituyen las pérdidas insensibles con un exceso de agua libre sin sustituir de manera adecuada los electrólitos.

La acumulación excesiva de líquido en el espacio intersticial o peritoneal puede causar hipovolemia intravascular. Los incrementos de la permeabilidad vascular o la disminución de la presión oncótica (hipoalbuminemia) alteran las fuerzas de Starling y con ello aumenta excesivamente "el tercer espacio" del ECFV. Esto sucede en el síndrome de septicemia, quemaduras, pancreatitis, hipoalbuminemia nutricional y peritonitis. También puede haber hipovolemia por distribución debido a la acumulación de líquido en compartimientos específicos, por ejemplo, en el interior del intestino en la obstrucción gastrointestinal o el íleo. La hipovolemia también surge después de hemorragia extracorporal o de hemorragia importante que pasa a un espacio expansible, como el plano retroperitoneal.

Valoración diagnóstica Una anamnesis cuidadosa permite identificar la causa de la hipovolemia. Los síntomas son inespecíficos e incluyen fatiga, debilidad, sed y mareo postural; signos y síntomas más graves son oliguria, cianosis, dolor abdominal y torácico, así como confusión u obnubilación. Los trastornos electrolíticos acompañantes pueden ocasionar otros síntomas, como debilidad muscular en sujetos con hipopotasemia. En la exploración física, la menor turgencia de la piel y la sequedad de las mucosas de la boca, no son los marcadores ideales de la disminución de ECFV en adultos; entre los signos más confiables de hipovolemia están: disminución de la presión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*); taquicardia ortostática (incremento de >15 a 20 lpm al ponerse de pie) e hipotensión ortostática (disminución >10 a 20 mm Hg de la presión arterial al

Biblioteca Médica Virtual

ponerse de pie). Pérdidas más importantes de líquido culminan en choque hipovolémico, con hipotensión, taquicardia y vasoconstricción e hipoperfusión periféricas; los pacientes en estos casos pueden presentar cianosis periférica, frialdad de extremidades, oliguria y alteración del estado mental.

Las pruebas bioquímicas habituales pueden indicar que aumentó el nivel de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *bood urea nitrogen*) y de creatinina, lo que refleja una disminución de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*). La creatinina es la medida más confiable de GFR porque los niveles de nitrógeno ureico pueden modificarse si se incrementa la reabsorción tubular (hiperazoemia prerrenal), si aumenta la generación de urea en estados catabólicos, si hay alimentación hipercalórica o hemorragia de tubo digestivo o si disminuye la generación de urea por el menor ingreso proteínico. En el choque hipovolémico, las pruebas de función hepática y los biomarcadores cardiacos pueden mostrar datos de isquemia en los dos órganos, respectivamente. Las pruebas habituales bioquímicas y de medición de gases en sangre pueden aportar signos de trastornos acidobásicos. Por ejemplo, la pérdida de bicarbonato por diarrea es una causa muy frecuente de acidosis metabólica; también los individuos en choque hipovolémico profundo pueden presentar acidosis láctica e incremento del desequilibrio aniónico.

La respuesta neurohumoral a la hipovolemia estimula el aumento de la reabsorción tubular renal de sodio y agua. Por tanto, en general la concentración de sodio en orina es <20 mM en la hipovolemia de causas extrarrenales y la osmolalidad de la orina es >450 mOsm/kg de peso. La disminución, tanto de la GFR, como del suministro de sodio al túbulo distal, puede originar un defecto en la excreción renal de potasio, con aumento de la concentración plasmática de K^+. Como aspecto notable, los individuos con hipovolemia y alcalosis hipoclorémica causada por vómito, diarrea o diuréticos, de modo típico tienen una concentración de sodio en orina >20 mM y pH en orina >7.0, por el incremento de HCO_3^- filtrado; en tal situación, la concentración de cloruro en orina constituye un indicador más exacto del estado volumétrico y un nivel <25 mM sugiere hipovolemia. La concentración de sodio en orina suele ser >20 mM en personas con causas *renales* de hipovolemia, como necrosis tubular aguda; en forma similar, los individuos con diabetes insípida pueden tener orina excesivamente diluida.

TRATAMIENTO

Hipovolemia

Los objetivos terapéuticos en la hipovolemia son restablecer la normovolemia y sustituir las pérdidas constantes de líquido. La hipovolemia leve por lo regular se trata con hidratación oral y reanudación de la dieta normal de mantenimiento. La forma más grave obliga a usar hidratación IV y la solución se elige de acuerdo con el cuadro fisiopatológico primario. La solución más adecuada de reanimación es la salina isotónica "normal" (NaCl al 0.9%; 154 mM de Na^+) en pacientes normonatrémicos o hiponatrémicos con hipovolemia grave; para tal finalidad no son claramente superiores las soluciones coloidales, como la albúmina IV. Es necesario administrar una solución hipotónica, glucosada al 5% a los pacientes hipernatrémicos si solamente han perdido agua (como ocurre en casos de DI) o una solución salina hipotónica (solución salina al 0.45 o al 0.225%) si solamente hubo pérdida de agua, de sodio y cloruro; si son necesarios los cambios en la administración de agua libre se basarán en la medición frecuente de los iones y otros elementos en el suero. Los individuos con pérdida de bicarbonato y acidosis metabólica, como se observa a menudo en casos de diarrea, deben recibir por vía IV solución de bicarbonato, sea isotónica (150 meq de bicarbonato de sodio [Na^+-HCO_3^-] en solución glucosada al 5%) o una solución más hipotónica con bicarbonato en solución glucosada o salina diluida. Los pacientes con hemorragia o anemia grave deben recibir eritrocitos en transfusión, sin incrementar el valor hematócrito >35%.

TRASTORNOS DEL SODIO

Los trastornos de la concentración sérica de Na^+ son causados por anomalías en la homeostasis de agua, que ocasionan cambios en la proporción relativa de sodio/agua corporal. El consumo de agua y la AVP circulante constituyen dos efectores fundamentales en el mantenimiento de la osmolalidad sérica; los defectos en uno o en ambos de estos mecanismos de defensa causa la mayor parte de los casos de hipernatremia e hiponatremia. Por el contrario, las anomalías en la homeostasis de sodio por sí mismas harán que surja un déficit o un exceso del contenido de cloruro de sodio de todo el cuerpo, factor determinante de ECFV y de la integridad circulatoria. Como aspecto notable, el estado volumétrico también modula la liberación de arginina vasopresina por parte de la neurohipófisis, de modo que con la hipovolemia aumentan los niveles circulantes de dicha hormona en cada nivel de osmolalidad sérica. De manera semejante, en las causas hipervolémicas de deficiencia de llenado arterial, como insuficiencia cardiaca y cirrosis, la activación neurohumoral acompañante se produce también con incremento de AVP circulante, lo que culmina en retención de agua e hiponatremia. Por tanto, un concepto fundamental en los trastornos del sodio es que la concentración absoluta del Na^+ plasmático no aporta información sobre el estado volumétrico de un paciente específico, lo que se considera en las estrategias diagnósticas y terapéuticas.

HIPONATREMIA

La hiponatremia, definida como la concentración de sodio plasmático <135 mM, es un cuadro más frecuente y afecta inclusive a 22% de los sujetos hospitalizados; casi siempre es consecuencia del aumento en el nivel de AVP circulante o de una mayor sensibilidad renal a AVP, en combinación con el ingreso de agua libre, en cualquier cantidad; una excepción notable sería la hiponatremia causada por un ingreso bajo de solutos (véase adelante). El cuadro fisiopatológico primario en casos de respuesta exagerada o "inapropiada" de AVP difiere en personas con hiponatremia, en función de su ECFV. En consecuencia, para el diagnóstico se divide a la hiponatremia en tres grupos, según datos de la anamnesis y el estado volumétrico, p. ej., hipovolémica, euvolémica e hipervolémica **(fig. 49-5)**.

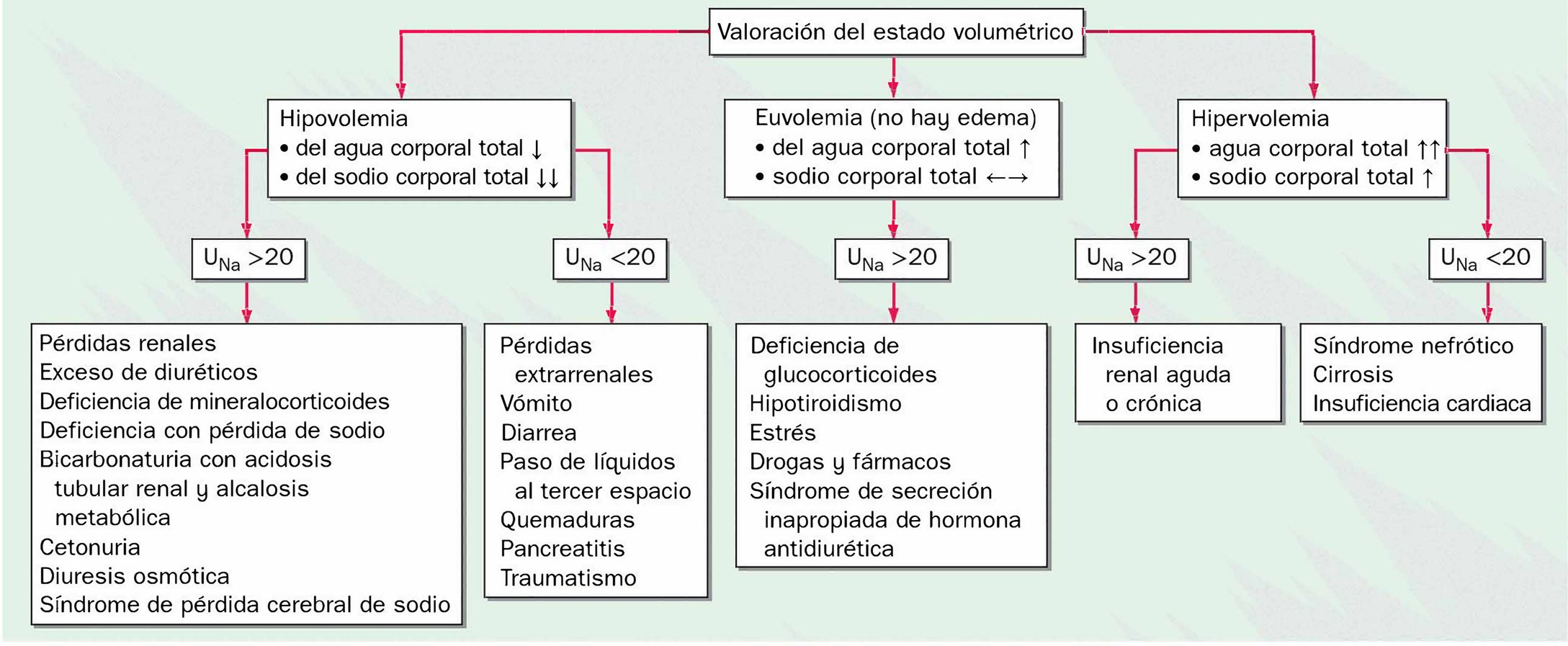


FIGURA 49-5 Valoración diagnóstica de la hiponatremia. *(Con autorización de S Kumar, T Berl: Diseases of water metabolism. En Atlas of Diseases of the Kidney, RW Schrier (ed). Philadelphia. Current Medicine, Inc., 1999.)*

Biblioteca Médica Virtual

Hiponatremia hipovolémica La hipovolemia causa activación neurohumoral importante, lo cual aumenta los niveles circulantes de arginina-vasopresina (AVP). El aumento de AVP circulante permite conservar la presión arterial por intervención de los receptores vasculares y los barorreceptores V_{1A} e incrementa la reabsorción de agua por vía de los receptores renales V_2; la activación de estos últimos puede ocasionar hiponatremia cuando aumenta el ingreso de agua libre. Las causas extrarrenales de hiponatremia hipovolémica son pérdida por tubo digestivo (p. ej., vómito, diarrea, drenaje por sonda) y pérdida insensible (hiperhidrosis, quemaduras) del cloruro de sodio y agua, cuando no hay una sustitución adecuada de líquidos orales; en general, la concentración urinaria de Na^+ es <20 mM. Destaca el hecho de que a estos pacientes se les puede clasificar en términos clínicos como euvolémicos y sólo la menor concentración urinaria de Na^+ indica la causa de su hiponatremia. De hecho, la concentración urinaria de Na^+ <20 mM, sin haber una causa de hiponatremia hipervolémica, anticipa un aumento rápido de la concentración de Na^+ plasmático en reacción a la administración IV de solución salina normal; esta última induce diuresis hídrica en tal situación, al disminuir prontamente los niveles de AVP circulante.

En las causas *renales* de hiponatremia hipovolémica hay una pérdida inapropiada de cloruro de sodio en la orina, lo que desemboca en agotamiento volumétrico y un incremento del nivel circulante de AVP; en general, la concentración de Na^+ en orina es >20 mM (fig. 49-5). La deficiencia de aldosterona circulante o sus efectos renales pueden causar hiponatremia en la insuficiencia suprarrenal primaria y otras causas de hipoaldosteronismo; la hiperpotasemia y la hiponatremia en un sujeto hipotenso o hipovolémico con concentraciones urinarias de Na^+ altas (mucho más de 20 mM) debe sugerir fuertemente este diagnóstico. Las nefropatías natriopénicas pueden ocasionar hiponatremia si disminuye el ingreso de Na^+ por deterioro de la función de túbulos renales; entre las causas habituales están nefropatía por reflujo, nefropatías intersticiales, uropatía posobstructiva, enfermedad quística de médula renal y la fase de recuperación de la necrosis tubular aguda. Los diuréticos tiazídicos ocasionan hiponatremia por diversos mecanismos, como polidipsia y agotamiento volumétrico inducido por diuréticos. Debe resaltarse que las tiazidas no inhiben el mecanismo de concentración renal, de tal forma que el AVP circulante conserva un efecto completo sobre la retención renal de agua. Por el contrario, los diuréticos con efecto en asa de Henle, que con menor frecuencia se vinculan con hiponatremia, inhiben la absorción de cloruro de sodio en la rama ascendente del asa de Henle (TALH, *thick ascending limb of the loop of Henle*) y así menoscaban el mecanismo de contracorriente y aminoran la capacidad de concentrar orina. La mayor excreción de un soluto osmóticamente activo que no se reabsorbe o que lo hace en poca cantidad puede originar disminución del volumen circulante e hiponatremia; entre sus causas importantes están glucosuria, cetonuria (como en la inanición o en la cetoacidosis diabética o alcohólica) y bicarbonaturia (como en la acidosis tubular renal o alcalosis metabólica, en la que la bicarbonaturia acompañante hace que se pierda Na^+).

Por último, el síndrome de "pérdida cerebral de sal" es una causa rara de hiponatremia hipovolémica que comprende hiponatremia con hipovolemia clínica y natriuresis inapropiada y que surge en casos de enfermedades intracraneales; cuadros coexistentes comprenden hemorragia subaracnoidea, traumatismo craneoencefálico, craneotomía, encefalitis y meningitis. Es crucial diferenciar tal cuadro del síndrome de antidiuresis inapropiada, más común (SIAD, *syndrome of inapropriate antidiuresis*), porque la pérdida de sodio cerebral suele reaccionar a la sustitución enérgica con NaCl.

Hiponatremia hipervolémica En estos casos se incrementa el cloruro de sodio corporal total, que se acompaña de un aumento proporcionalmente *mayor* del nivel de agua corporal total, lo cual hace que disminuya la concentración plasmática de Na^+. Igual que ocurre en la hiponatremia hipovolémica, los trastornos causales pueden diferenciarse por el efecto que ejercen en la concentración urinaria de Na^+ y como característica peculiar la insuficiencia aguda o crónica se acompaña de un incremento en la concentración urinaria de Na^+ (fig. 49-5). El cuadro fisiopatológico de la hiponatremia en trastornos con edema y avidez de sodio [insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), cirrosis y síndrome nefrótico] es semejante al observado en la hiponatremia hipovolémica, salvo que disminuyen el llenado arterial y la integridad circulatoria por factores causales específicos, por ejemplo, la disfunción cardiaca en CHF y la vasodilatación periférica en la cirrosis. En general, la concentración urinaria de Na^+ es muy baja, es decir, <10 mM incluso después de hidratación con solución salina normal; este estado de avidez por Na^+ puede disimularse por la administración de diuréticos. El grado de hiponatremia constituye un índice indirecto de la activación neurohumoral acompañante y es un indicador pronóstico decisivo en la hiponatremia hipervolémica.

Hiponatremia euvolémica La hiponatremia euvolémica aparece en casos de hipotiroidismo moderado a grave y se corrige cuando se alcanza el estado eutiroideo. La hiponatremia profunda también puede deberse a insuficiencia suprarrenal secundaria por alguna enfermedad de hipófisis, en tanto que el déficit de aldosterona circulante en la insuficiencia suprarrenal primaria origina hiponatremia *hipovolémica* y la deficiencia de glucocorticoides predominante en la insuficiencia suprarrenal secundaria acompaña a la hiponatremia *euvolémica*. Los glucocorticoides ejercen una reacción de retroalimentación negativa en AVP liberada por la neurohipófisis, de tal forma que la sustitución de hidrocortisona en estos pacientes normalizará rápidamente la respuesta de AVP a la osmolalidad, con lo que disminuye la AVP circulante.

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIAD, *syndrome of inappropriate antidiuresis*) es la causa más común de hiponatremia euvolémica **(cuadro 49-1)**. La generación de hiponatremia en SIAD obliga a ingerir agua libre, con consumo persistente en el marco de osmo-

CUADRO 49-1 Causas del síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD)

NEOPLASIAS MALIGNAS	TRASTORNOS PULMONARES	TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	DROGAS Y FÁRMACOS	OTRAS CAUSAS
Carcinoma Pulmonar Microcítica Mesotelioma Orofaríngea De tubo digestivo Estomacal Duodenal Pancreática De vías genitourinarias De uréter Vesical Prostática Endometrial Timoma endocrino Linfomas Sarcomas Sarcoma de Swing	Infecciones Neumonía bacteriana Neumonía viral Absceso pulmonar Tuberculosis Aspergilosis Asma Fibrosis quística Insuficiencia respiratoria por respiración a presión positiva	Infección Encefalitis Meningitis Absceso cerebral Fiebre maculada de las Montañas Rocosas Sida Hemorragia y masas Hematoma subdural Hemorragia subaracnoidea Apoplejía Tumores cerebrales Traumatismo craneoencefálico Hidrocefalia Trombosis del seno cavernoso Otras Esclerosis múltiple Síndrome de Guillain-Barré Síndrome de Shy-Drager Alucinosis alcohólica Poliporfiria intermitente aguda	Fármacos que estimulan la liberación de AVP o intensifican su acción Clorpropamida SSRI Antidepresores tricíclicos Clofibrato Carbamazepina Vincristina Nicotina Narcóticos Antipsicóticos Ifosfamida Ciclofosfamida Antiinflamatorios no esteroideos MDMA (éxtasis) Análogos de AVP Desmopresina Oxitocina Vasopresina	Mecanismo hereditario (mutaciones con ganancia de función en el receptor V_2 de vasopresina) Cuadro idiopático Cuadro transitorio Ejercicios de resistencia Anestesia general Náusea Dolor Estrés

AVP, vasopresina; MDMA, 3,4-metilendioximetanfetamina; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Fuente: Tomado de DH. Ellison, T. Berl: Syndrome of inappropiate antidiuresis. N. Engl. J. Med. 356:2064, 2007.

Biblioteca Médica Virtual

lalidades séricas menores del umbral habitual de la sed; como cabría esperar, el umbral osmótico y las curvas de respuesta osmótica para la sensación de sed se desplazan en sentido descendente en personas con SIAD. Se han identificado cuatro perfiles peculiares de la secreción de AVP en individuos con SIAD, independientemente de la mayor parte de las causas primarias. La secreción errática y no regulada de AVP se observa en casi 33% de los pacientes, sin una correlación evidente entre osmolalidad sérica y niveles de AVP circulante. En otros pacientes no queda suprimida la secreción de AVP cuando las osmolalidades séricas disminuyen y surge una curva de respuesta normal a cuadros hiperosmolares; otros sujetos tienen un reajuste del osmostato, con un umbral de osmolalidad menor y un desplazamiento de la curva de respuesta osmótica a la izquierda. Por último, el cuarto subgrupo de pacientes esencialmente no tiene AVP circulante detectable, lo cual sugiere una ganancia de la función en la reabsorción renal de agua o una sustancia antidiurética circulante diferente de la AVP. En algunos pacientes se han descrito mutaciones de la ganancia de la función de un residuo específico en los receptores V_2 de AVP, lo que ha llevado a la activación constitutiva del receptor en ausencia de AVP y SIAD "nefrógena".

En sentido estricto, los individuos con SIAD no son euvolémicos, pero tienen una expansión subclínica del volumen circulante por la retención de agua y cloruro de sodio inducida por AVP; los mecanismos de escape de vasopresina invocados por los incrementos sostenidos de AVP sirven para limitar el transporte en el túbulo distal renal, con lo que se conserva un estado de equilibrio moderadamente hipervolémico. La concentración sérica de ácido úrico suele ser baja (<4 mM/100 mL) en sujetos con SIAD, lo que es compatible con la supresión del transporte tubular proximal en el marco de un incremento del transporte de cloruro de sodio y agua en el túbulo distal; por el contrario, los individuos con hiponatremia hipovolémica suelen ser hiperuricémicos, por la activación compartida del transporte de cloruro de sodio y uratos en el túbulo proximal.

Entre las causas frecuentes de SIAD están neumopatías (neumonía, tuberculosis, derrame pleural y otras) y enfermedades del sistema nervioso central (SNC) (tumores, hemorragia subaracnoidea, meningitis y otras más). El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética también se observa con neoplasias malignas y a menudo con el carcinoma microcítico pulmonar (75% de los casos de SIAD que aparecen en neoplasias malignas); cerca del 10% de los enfermos con dicho tumor tendrá una concentración plasmática de sodio <130 mM al ser atendidos por primera vez por el médico. La SIAD también es una complicación frecuente de algunos fármacos, muy a menudo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). Otros medicamentos potencian el efecto renal de AVP sin imponer efectos directos en los niveles de AVP circulatoria (cuadro 49-1).

Consumo bajo de solutos e hiponatremia La hiponatremia surge en ocasiones en personas que ingieren cantidades muy bajas de solutos con los alimentos. De manera clásica, esto se observa en alcohólicos cuyo único nutrimento es la cerveza, de lo que se ha derivado la etiqueta diagnóstica de "potomanía por cerveza"; la cerveza tiene muy poca cantidad de proteína y sal y contiene sólo 1 a 2 mM de sodio. El síndrome se ha descrito también en sujetos no alcohólicos con restricción importante de la ingestión de solutos por someterse a dietas con restricción de nutrimentos, como las vegetarianas extremas. En general, el cuadro inicial en sujetos con hiponatremia causada por el consumo bajo de solutos incluye osmolalidad muy baja en orina, de <100 a 200 mOsm/kg de peso, con una concentración urinaria de Na^+ de <10 a 20 mM. La anomalía fundamental es la ingestión insuficiente de solutos en los alimentos; la menor excreción urinaria de solutos limita la excreción de agua, al grado que después de una polidipsia relativamente pequeña surge hiponatremia. No se han señalado niveles de AVP en individuos con potomanía por cerveza, pero se espera que queden suprimidos o puedan suprimirse rápidamente con la hidratación con solución salina; ello concuerda con la corrección franca y rápida de la concentración plasmática de Na^+ que puede observarse con la hidratación a base de soluciones salinas. La reanudación de la alimentación normal o la hidratación con solución salina corregirán el déficit causal de la excreción urinaria de solutos, de tal forma que los individuos con potomanía por cerveza suelen corregir su concentración plasmática de Na^+ muy poco después de ser hospitalizados.

Manifestaciones clínicas de la hiponatremia La hiponatremia induce turgencia celular generalizada, consecuencia del desplazamiento de agua en el sentido del gradiente osmótico, del ECF hipotónico al ICF. Las manifestaciones de la hiponatremia son predominantemente neurológicas, lo que refleja la aparición de edema cerebral dentro del cráneo rígido. La respuesta neurológica inicial a la hiponatremia aguda es un incremento de la presión intersticial, lo que ocasiona derivación de ECF y sus solutos y el paso de ellos del espacio intersticial al líquido cefalorraquídeo, para después llegar a la circulación general; lo anterior se acompaña de la salida de los principales iones intracelulares de las neuronas cerebrales, que son el de Na^+, de K^+ y Cl^-. Aparece encefalopatía hiponatrémica aguda cuando estos mecanismos de regulación volumétrica son rebasados por la disminución rápida de la tonicidad, lo cual culmina en edema cerebral agudo. Las primeras manifestaciones son náusea, cefalea y vómito. Sin embargo, pueden surgir complicaciones graves a muy corto plazo, como actividad convulsiva, hernia del tronco del encéfalo, coma y muerte. Una complicación gravísima de la hiponatremia aguda es la insuficiencia respiratoria normocápnica o hipercápnica; la hipoxemia acompañante puede agravar el daño neurológico. La insuficiencia respiratoria normocápnica en este contexto por lo regular proviene del edema pulmonar neurógeno no cardiógeno con cifras normales de presión capilar pulmonar de enclavamiento.

CUADRO 49-2 Causas de hiponatremia aguda

Yatrógena
Posoperatorias: premenopáusicas
Soluciones hipotónicas que incrementan el nivel de vasopresina
Irrigación con glicina: TURP, operaciones en útero
Preparación para colonoscopia
Administración reciente de tiazídicos
Polidipsia
Ingestión de MDMA (éxtasis, Molly)
Cuadro inducido por ejercicio
Multifactorial, como el uso de tiazídicos y la polidipsia

MDMA, 3,4-metilendioximetanfetamina; TURP, ablación transuretral de la próstata.

La hiponatremia sintomática aguda es una urgencia médica que surge en diversas situaciones específicas **(cuadro 49-2)**. Las mujeres, en particular antes de la menopausia, tienen mucho más probabilidades que los varones de padecer encefalopatía y secuelas neurológicas graves. La hiponatremia aguda a menudo tiene un componente yatrógeno, por ejemplo, cuando se administran soluciones IV hipotónicas a pacientes posoperados con incremento de la AVP circulante. La hiponatremia relacionada con el ejercicio, un problema clínico importante en los maratones y en otros deportes de resistencia, también se ha relacionado con incremento "no osmótico" de la AVP circulante y consumo excesivo de agua libre. Las drogas recreativas Molly y éxtasis, que contienen el mismo ingrediente activo (MDMA, 3, 4-metilenedioximetilanfetamina), causan una inducción rápida y potente del mecanismo de la sed y de AVP, lo que ocasiona hiponatremia aguda grave.

La hiponatremia crónica persistente hace que salgan de las neuronas cerebrales osmolitos orgánicos (creatina, betaína, glutamato, *mio*-inositol y taurina); dicha respuesta disminuye la osmolalidad intracelular y el gradiente osmótico y favorece la penetración de agua. Esta disminución del nivel de osmolitos intracelulares se completa en gran medida en 48 h, lapso que define clínicamente a la hiponatremia crónica; dicha definición cronológica asume importancia considerable en el tratamiento de la hiponatremia (véase adelante). La respuesta celular a la hiponatremia crónica no protege del todo a los enfermos de la aparición de síntomas que incluyen a veces vómito, náusea, confusión y convulsiones, por lo común cuando la concentración plasmática de sodio es <125 mM. Incluso individuos que en opinión del médico no tienen síntomas, pueden manifestar defectos sutiles en la marcha y cognitivos, que se revierten cuando se corrige la hiponatremia; hay que destacar que la hiponatremia asintomática crónica agrava el peligro de caídas. La hiponatremia crónica también incrementa el riesgo de fracturas óseas, por la disminución neurológica acompañante y por el descenso de la densidad ósea vinculada con la hiponatremia. Por tanto, debe intentarse corregir la concentración plasmática de sodio en pacientes con hiponatremia crónica, incluso en ausencia de síntomas evidentes (véase Tratamiento de la hiponatremia, adelante).

El tratamiento de la hiponatremia crónica es muy complicado por la asimetría de la respuesta celular a la corrección de la concentración plasmática de Na^+. De manera específica, se atenúa y retrasa la *reacumulación* de los osmolitos orgánicos en las neuronas cerebrales, a medida que aumenta la osmolalidad después de corregir la hiponatremia, que en ocasiones culmina en la pérdida degenerativa de oligodendrocitos y un síndrome desmielinizante osmótico (ODS, *osmotic demyelination syndrome*). La corrección demasiado rápida de la hiponatremia (>8-0 mM en 24 h o 18 mM en 48 h) también se acompaña de pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica, con lo cual penetran mediadores inmunitarios que pueden contribuir a la desmielinización. De manera clásica, las lesiones de ODS

Biblioteca Médica Virtual

afectan la protuberancia, estructura en que es particularmente pronunciado el retraso en la reacumulación de osmolitos osmóticos; en términos clínicos, los individuos con mielinólisis pontina central pueden acudir al médico uno o más días después de la corrección excesiva de la hiponatremia, con paraparesias o cuadriparesias, disfagia, disartria, diplopía, un síndrome de "deseferenciación" o con pérdida de la conciencia. En ODS también pueden estar afectadas otras regiones del encéfalo, muy a menudo junto con lesiones de la protuberancia, pero a veces en forma independiente; en orden de frecuencia pueden aparecer las lesiones de la mielinólisis extraprotuberancial en el cerebelo, el cuerpo geniculado lateral, el tálamo, el putamen y la corteza o la subcorteza cerebral. Por eso, el cuadro inicial de ODS varía con la extensión y la localización de la mielinólisis extraprotuberancial con la aparición notificada de ataxia, mutismo, parkinsonismo, distonía y catatonia. El ODS puede ser menor o no aparecer si después de la corrección demasiado rápida se disminuye de nuevo la concentración plasmática de Na^+ (véase "Tratamiento de la hiponatremia", adelante). A pesar de ello, incluso con la corrección apropiadamente lenta puede surgir ODS, sobre todo en individuos que tienen otros factores de riesgo más, como alcoholismo, desnutrición, hipopotasemia e hígado trasplantado.

Valoración diagnóstica de la hiponatremia Ésta debe orientarse a la causa primaria y en este sentido son decisivos los antecedentes detallados de consumo de fármacos y drogas (cuadro 49-1). En la técnica diagnóstica clásica para esclarecer la hiponatremia es indispensable valorar el estado volumétrico, por medios clínicos cuidadosos (fig. 49-5). El problema suele ser multifactorial, en particular si es grave; en la valoración clínica deben incorporarse *todas* las posibles causas del exceso de AVP circulante, como estado volumétrico, fármacos o drogas y la presencia de náusea, dolor o ambos. También pueden ser convenientes los estudios radiológicos para valorar si los pacientes tienen una causa pulmonar o neurológica de la hiponatremia. En las radiografías de tórax como método de detección tal vez no se observe un carcinoma microcítico del pulmón; en individuos con riesgo alto de tener dicho tumor, como los que han sido fumadores, habrá que pensar en la tomografía computarizada del tórax.

Las pruebas de laboratorio deben incluir una medición de la osmolalidad sérica para descartar pseudohiponatremia, que se define como la coexistencia de hiponatremia con tonicidad plasmática normal o mayor. Muchos laboratorios clínicos, para medir la concentración plasmática de sodio, someten a prueba muestras diluidas, con electrodos automatizados sensibles a iones y para corregir la dilución, suponen que el plasma tiene un contenido de 93% de agua; este factor de corrección puede ser inexacto en sujetos con pseudohiponatremia causada por hiperlipidemia o hiperproteinemia extrema, en que los lípidos o proteínas séricas componen un porcentaje mayor del volumen plasmático. La osmolalidad medida también debe convertirse en osmolalidad efectiva (tonicidad), para lo cual se resta la concentración medida de urea (dividida entre 2.8 si se le expresa en mg/100 mL); los sujetos con hiponatremia tienen una osmolalidad efectiva <275 mOsm/kg de peso.

El aumento de BUN y de creatinina en las valoraciones químicas habituales también denotará disfunción renal como causa potencial de la hiponatremia, en tanto que la presencia de hiperpotasemia puede sugerir insuficiencia suprarrenal o hipoaldosteronismo. También hay que medir la glucemia; la concentración plasmática de sodio disminuye de 1.6 a 2.4 mM por cada 100 mg/100 mL de incremento de glucosa y ello se debe a la salida de agua de las células, inducida por la glucosa; dicha hiponatremia "verdadera" se resuelve después de corregir la hiperglucemia. También hay que medir el ácido úrico en suero; los individuos con un mecanismo fisiológico de tipo SIAD típicamente serán hipouricémicos (ácido úrico en suero <4 mg/100 mL), en tanto que los que tienen agotamiento volumétrico a menudo serán hiperuricémicos. En el entorno clínico apropiado habrá que valorar las funciones tiroidea, suprarrenal e hipofisaria; causas importantes de hiponatremia euvolémica son hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal secundaria causada por insuficiencia hipofisaria, en tanto que la insuficiencia suprarrenal primaria genera hiponatremia hipovolémica. Se necesita una prueba de estimulación con cosintropina para valorar e identificar la insuficiencia suprarrenal primaria.

En la valoración inicial de la hiponatremia son decisivas las mediciones de los electrólitos y la osmolalidad en orina. La natriuria <20 a 30 mM es compatible con hiponatremia hipovolémica en ausencia clínica de un síndrome hipovolémico con avidez de sodio, como insuficiencia congestiva cardiaca (fig. 49-5). A diferencia de ello, los individuos con SIAD suelen excretar orina con una concentración de sodio >30 mM. Sin embargo, hay traslape notable en las cifras de la concentración urinaria de Na^+ en sujetos con SIAD, e hiponatremia hipovolémica, en especial en ancianos; la "regla de oro" para el diagnóstico de hiponatremia hipovolémica es la demostración de que la concentración plasmática de Na^+ se corrige después de hidratación con solución salina normal. Algunos sujetos con hiponatremia que proviene del uso de tiazidas también tienen en un inicio una concentración urinaria de Na^+ mayor de la calculada y otros signos que sugieren SIAD. Es mejor no adelantar el diagnóstico de SIAD en tales pacientes y esperar una a dos semanas después de interrumpir la tiazida. La osmolalidad urinaria <100 mOsm/kg sugiere polidipsia; la osmolalidad urinaria >400 mOsm/kg señala que el exceso de AVP interviene de manera más dominante, en tanto que las cifras intermedias son más congruentes con una fisiopatología multifactorial (p. ej., exceso de AVP con un componente significativo de polidipsia). En general, los sujetos con hiponatremia por un menor ingreso de solutos (potomanía por cerveza) tienen concentraciones urinarias de sodio <20 mM y osmolalidad urinaria de <100 a poco menos de 200 mM. Por último, se necesita medir la concentración de potasio en orina para calcular la proporción de electrólitos orina:plasma, que ayuda a pronosticar la respuesta a la restricción de líquidos (véase la sección sobre tratamiento de la hiponatremia, a continuación).

TRATAMIENTO

Hiponatremia

Tres aspectos básicos orientan el tratamiento de la hiponatremia. En primer lugar, la presencia y la gravedad de los síntomas determinan la urgencia para emprender el tratamiento y sus objetivos. El cuadro inicial en individuos con hiponatremia aguda (cuadro 49-2) es de síntomas que van de cefalea, náusea o vómito, a convulsiones, hiporreflexia y hernia central del tronco del encéfalo; los individuos con hiponatremia crónica que persiste >48 h tienen menor probabilidad de mostrar síntomas graves. En segundo lugar, las personas con hiponatremia crónica están en riesgo de ODS si se corrige la concentración plasmática de Na^+ con >8-10 mM en las primeras 24 h o >18 mM en las primeras 48 h. En tercer lugar, puede ser totalmente impredecible la respuesta a intervenciones como soluciones salinas hipertónica o isotónica y los antagonistas de vasopresina, de tal forma que es indispensable la medición seriada y frecuente de la concentración plasmática de Na^+ durante el tratamiento corrector.

Una vez definida la urgencia para corregir la concentración plasmática de Na^+ y después de emprender el tratamiento apropiado, el médico se centrará en el tratamiento o la eliminación de la causa primaria. Los sujetos con hiponatremia euvolémica causada por SIAD, hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal secundaria reaccionarán al tratamiento eficaz de la causa básica y tendrán un incremento de la concentración plasmática de Na^+. Sin embargo, no todas las causas de SIAD son reversibles de inmediato y se necesita farmacoterapia para incrementar la concentración plasmática de sodio (véase adelante). La hiponatremia hipovolémica mejorará con la hidratación IV con solución salina isotónica normal y disminuirá rápidamente la AVP circulante y la diuresis acuosa será abundante; a veces se necesita disminuir la velocidad de corrección si los datos de la anamnesis sugieren que la hiponatremia ha sido crónica, es decir, persistió >48 h (véase adelante). La hiponatremia hipervolémica proveniente de insuficiencia cardiaca congestiva suele responder a tratamiento mejorado de la miocardiopatía primaria, es decir, después de instituir o de intensificar la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Por último, los sujetos con hiponatremia por potomanía de cerveza y consumo bajo de solutos reaccionan con rapidez a la administración IV de solución salina y la reanudación de la alimentación normal. Como aspecto destacable, los pacientes de potomanía por cerveza están expuestos a un riesgo muy alto de ODS por la hipopotasemia, el alcoholismo y la desnutrición acompañantes, así como el gran riesgo de corregir en exceso la concentración plasmática de sodio.

Desde hace mucho la privación de agua ha sido una parte fundamental del tratamiento de la hiponatremia crónica. Sin embargo, los pacientes que excretan poca agua libre sin electrólitos necesitarán restricción intensiva de líquidos; puede ser muy difícil para los pacientes con SIAD tolerar dicha restricción, dado que la sed se estimula de manera inapropiada. La proporción urinaria/plasmática de electrólitos ($[Na^+] + [K^+]$ urinarios/$[Na^+]$ plasmático) sirve de indicador rápido de la excreción de agua sin electrólitos **(cuadro 49-3)**; los pacientes con una proporción >1 deben ser sometidos a una restricción más intensiva (<500 mL/día) que aquellos con una proporción cercana a 1, en quienes la restricción debe ser de 500 a 700 mL/día y cuando la relación es <1 la restricción debe ser a <1 L/día. En caso de hipocalcemia, la sustitución de potasio incrementará la concentración plasmática de Na^+,

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 49-3 Tratamiento de la hipernatremia

Déficit de agua

1. Cuantificar el agua corporal total (TBW, *total-body water*); 50% del peso corporal en mujeres y en varones
2. Calcular el déficit de agua libre: $[(Na^+ - 140)/140] \times TBW$
3. Administración del déficit en 48 a 72 h, sin disminución de las concentraciones plasmáticas de Na^+ en >10 mM/24 h

Pérdidas hídricas constantes

4. Calcular la eliminación de agua sin electrólitos, C_eH_2O:

$$C_eH_2O = V \times \left(1 - \frac{U_{Na} + U_k}{P_{Na}}\right)$$

donde V es el volumen de orina, U_{Na} es el $[Na^+]$ en orina; U_K es potasio en orina y P_{Na} es el sodio en plasma

Pérdidas insensibles

5. ~10 mL/kg al día: la pérdida es menor si el sujeto está ventilado y mayor si tiene fiebre

Total

6. Agregar los componentes para conocer el déficit de agua y la pérdida constante de agua: corregir el déficit de agua en un lapso de 48-72 h y sustituir diariamente la pérdida hídrica. Intentar que la corrección del sodio plasmático no exceda de >10 mM/día

dado que la concentración plasmática de Na^+ está en función del sodio intercambiable y el K^+ intercambiable dividido entre el agua corporal total; un corolario es que la sustitución intensiva de K^+ se acompaña de la posibilidad de corrección excesiva de la concentración plasmática de Na^+, incluso en ausencia de solución salina hipertónica. La concentración plasmática de sodio también tenderá a reaccionar a un incremento de los solutos ingeridos con los alimentos, lo cual intensifica la posibilidad de excretar agua libre; lo anterior se logra con tabletas de cloruro de sodio VO y con preparados nuevos de sabor agradable que tienen urea oral.

Cuando fracasa la restricción de líquidos, la sustitución de potasio o el incremento del consumo de solutos, puede recomendarse el tratamiento farmacológico para incrementar la concentración plasmática de Na^+. Muchos individuos con SIAD mejoran con la combinación de furosemida VO, 20 mg dos veces al día (se necesitan a veces dosis mayores si hay insuficiencia renal) y tabletas de cloruro de sodio orales; la furosemida inhibe el mecanismo renal de contracorriente y disminuye la capacidad de concentración de orina, en tanto que el cloruro de sodio antagoniza la natriuresis que surge con diuréticos. La demeclociclina es un inhibidor potente de las células principales y se utiliza en pacientes cuyos niveles de sodio no aumentan en reacción a la furosemida o las tabletas de cloruro de sodio. Sin embargo, puede ocasionar disminución de la filtración glomerular por la natriuresis excesiva o la toxicidad renal directa; será mejor no usarlo en cirróticos en particular, expuestos a un riesgo mayor de nefrotoxicidad por acumulación de fármacos. En caso de contar con preparados de urea VO de buen sabor también se podrán usar para el tratamiento de SIAD; el incremento de la excreción de solutos al ingerir la urea mencionada intensifica la excreción de agua libre y con ello disminuye el nivel de sodio en el plasma.

Los antagonistas de vasopresina (vaptanos) son muy eficaces para tratar SIAD y la hiponatremia hipervolémica causada por insuficiencia cardiaca o por cirrosis e incrementa con certeza las concentraciones plasmáticas de Na^+, como consecuencia de sus efectos sobre la intensificación de la depuración de agua libre. Muchos de estos fármacos antagonizan de manera específica el receptor V_2 de vasopresina; en la actualidad, el tolvaptano es el único antagonista de V_2 oral aprobado en Estados Unidos por la FDA. El conivaptano, que es el único preparado IV disponible, es una mezcla de antagonista de V_{1A}/V_2 y conlleva un riesgo bajo de hipotensión por inhibición del receptor de V_{1A}. La administración de vaptanos se debe comenzar dentro de hospitales, con liberalización de la restricción hídrica (>2 L al día) y vigilancia cercana de la concentración plasmática de Na^+. Se ha aprobado el uso de estos fármacos para tratar todos los trastornos, salvo la hiponatremia hipovolémica y la hiponatremia aguda, pero no están del todo claras sus indicaciones clínicas. El tolvaptano oral quizá sea más adecuado para tratar SIAD significativa y persistente (p. ej., en el carcinoma pulmonar microcítico) que no ha mejorado con la restricción de agua y la furosemida o el cloruro de sodio VO. Con el tratamiento prolongado con tolvaptano se han notificado anomalías en las pruebas de función hepática; por tanto, el uso de este fármaco debe restringirse a <1 a 2 meses.

El tratamiento de la hiponatremia sintomática aguda debe consistir en solución salina hipertónica al 3% (513 mM) para incrementar de manera aguda la concentración plasmática de Na^+ en 1-2 mM/h hasta un total de 4-6 mM; este incremento leve suele ser suficiente para aliviar los síntomas agudos graves, después de lo cual es apropiado la hiponatremia crónica de acuerdo con las guías (véase más adelante). Se han formulado varias ecuaciones que calculan la velocidad de administración de solución salina hipertónica, con concentración de Na^+-Cl^- de 513 mM. El método tradicional consiste en calcular el déficit de Na^+, en donde es $Na^+ = 0.6 \times$ peso corporal $\times$ (concentración plasmática ideal de Na^+ – concentración plasmática inicial de Na^+), seguida del cálculo de la velocidad de administración. Sin importar el método utilizado para determinar la velocidad de administración, el incremento de la concentración plasmática de Na^+ puede ser muy impredecible durante el tratamiento con solución salina hipertónica, por los cambios rápidos en la fisiología subyacente; la concentración plasmática de Na^+ debe vigilarse cada 2 a 4 h durante el tratamiento, con cambios apropiados con base en la velocidad de cambio observada. La administración de oxígeno complementario y apoyo respiratorio también es fundamental en la hiponatremia aguda, en caso de que el paciente desarrolle edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria con hipercapnia. Los diuréticos IV de asa ayudarán en el tratamiento del edema agudo pulmonar e incrementarán la excreción de agua libre porque interfieren con el sistema de contracorriente renal. *No* se han aprobado los antagonistas DDAVP en el tratamiento de la hiponatremia aguda.

La velocidad de corrección debe ser comparativamente lenta en la hiponatremia *crónica* (<8 a 10 mM en las primeras 24 h y <18 mM en las primeras 48 h) con el fin de evitar ODS; cifras más bajas son apropiadas en pacientes con riesgo particular de ODS, como individuos alcohólicos o pacientes con hipopotasemia. La corrección excesiva de la concentración plasmática de Na^+ puede ocurrir cuando se normalizan con rapidez las concentraciones de AVP, por ejemplo, después del tratamiento de pacientes con hiponatremia hipovolémica crónica con solución salina IV o después del tratamiento de sustitución con glucocorticoides en personas con hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria. Cerca del 10% de los pacientes tratados con vaptanos presentará corrección excesiva; el riesgo se incrementa si el consumo de agua no se liberaliza. En el caso de que las concentraciones plasmáticas de Na^+ se corrijan en exceso después del tratamiento, ya sea con solución salina hipertónica, solución salina isotónica o un vaptano, la hiponatremia puede volver a inducirse con seguridad o estabilizarse con la administración de acetato de desmopresina (DDAVP), un *agonista* de AVP o la administración de agua libre, típicamente solución glucosada al 5%, vía IV; el objetivo es prevenir o corregir ODS. El tratamiento de pacientes con hiponatremia grave puede iniciarse con la administración cada 12 h de DDAVP para mantener constante la bioactividad de AVP, combinado con la administración de solución salina hipertónica para corregir con lentitud la concentración sérica de Na^+ en una forma más controlada, con lo que se reduce el riesgo de corrección excesiva.

HIPERNATREMIA

Etiología La hipernatremia es el aumento de la concentración plasmática de sodio >145 mM. Es mucho menos frecuente que la hiponatremia, pero conlleva tasas de mortalidad incluso de 40-60%, que depende principalmente de la gravedad de los cuadros patológicos primarios acompañantes. La hipernatremia suele ser consecuencia de la combinación de déficit de agua y de electrólitos, con pérdidas de H_2O mucho mayores que las de Na^+. Con menor frecuencia, la ingestión o la administración yatrógena de sodio en exceso puede ser la causa; por ejemplo, después de administración IV excesiva de soluciones de cloruro de sodio hipertónica o de bicarbonato de sodio **(fig. 49-6)**.

Los ancianos en quienes disminuye la sed o tienen un menor acceso a líquidos presentan el máximo riesgo de hipernatremia. Los individuos con hipernatremia rara vez tienen un defecto central en la función hipotalámica de osmorreceptores, con una mezcla de disminución de la sed y de la secreción de AVP. Las causas de esta diabetes insípida adípsica incluyen un tumor primario o metástasis, oclusión o ligadura de la arteria comunicante anterior, traumatismo, hidrocefalia e inflamación.

La hipernatremia puede surgir después de la pérdida renal o extrarrenal de agua. En casos de fiebre, ejercicio, exposición al calor, quemaduras graves o ventilación mecánica, pueden intensificarse las pérdidas insensibles de agua. La diarrea es el trastorno digestivo más común en la hiper-

Biblioteca Médica Virtual

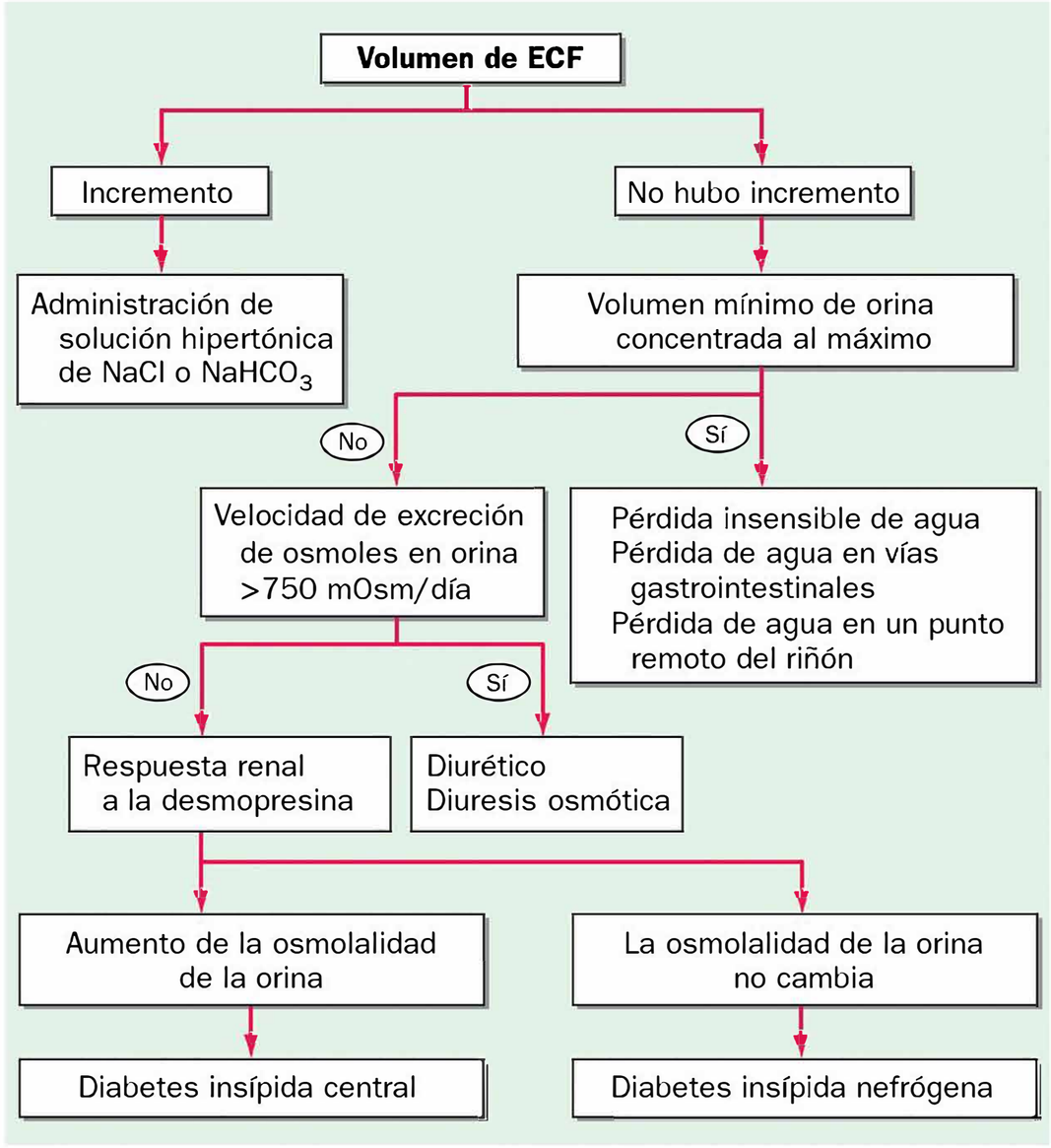


FIGURA 49-6 Valoración diagnóstica de la hipernatremia. ECF, líquido extracelular.

natremia. La diarrea osmótica y la gastroenteritis viral por lo general producen evacuaciones con concentraciones de sodio y potasio <100 mM, lo que ocasiona pérdidas de agua e hipernatremia; por el contrario, la diarrea secretora suele producir heces isotónicas y, por tanto, puede haber hipovolemia con o sin hiponatremia hipovolémica.

Entre las causas frecuentes de pérdida renal de agua están la diuresis osmótica, que es consecuencia de hiperglucemia, el exceso de urea, la diuresis después de obstrucción y el manitol. Estos trastornos tienen como elemento común un incremento en la excreción urinaria de solutos y de la osmolalidad urinaria (consúltese "Valoración diagnóstica", después en este capítulo). La hipernatremia por diuresis de agua aparece en la diabetes insípida (DI) central o nefrógena.

La diabetes insípida nefrógena (NDI, *nephrogenic diabetes insipidus*) se caracteriza por la resistencia renal a la acción de AVP, que puede ser parcial o completa (véase "Valoración diagnóstica", adelante). Entre las causas genéticas están mutaciones con pérdida de la función en el receptor V_2 ligado al cromosoma X; mutaciones en el conducto hídrico de acuaporina-2 que reacciona a AVP que causa DI nefrógena autosómica recesiva o dominante, en tanto que la deficiencia recesiva del conducto de acuaporina-1 origina más bien un defecto pequeño en la concentración (fig. 49-2). La hipercalcemia también puede originar poliuria y NDI; el calcio envía señales directas por el receptor que lo capta, de disminuir el transporte de Na^+, K^+ y Cl^- en la rama ascendente del asa de Henle y el transporte de agua en las células principales, todo lo cual disminuye la capacidad de concentración renal en la hipercalcemia. Otra causa adquirida frecuente de NDI es la hipopotasemia, que inhibe la respuesta renal a AVP y disminuye la expresión de acuaporina-2. Algunos fármacos pueden ocasionar NDI adquirida, en particular litio, ifosfamida y algunos antivirales. El litio causa la diabetes insípida nefrógena por mecanismos diversos, como la inhibición directa de la sintasa cinasa 3 renal de glucógeno (GSK3, *glycogen synthase kinase 3*), que según algunos expertos es el blanco farmacológico en que actúa el litio en la enfermedad bipolar; se necesita GSK3 para la respuesta de las células principales a AVP. Es indispensable la entrada de litio por el conducto de sodio sensible a amilorida (ENaC) (fig. 49-4) para el efecto de tal fármaco en las células principales; de esa manera, la combinación de litio y amilorida puede aplacar NDI que surge con litio. Sin embargo, el litio origina cicatrices tubulointersticiales y nefropatía, ambas crónicas después de tratamiento prolongado, de modo que algunos pacientes muestran NDI persistente mucho después de haber interrumpido el consumo del fármaco con poco beneficio terapéutico con la amilorida.

Por último, la diabetes insípida gestacional es una complicación rara del embarazo a término, en el que la mayor actividad de la proteasa placentaria circulante con actividad de vasopresinasa permite que disminuya en la circulación AVP y haya poliuria, a menudo acompañados de hiponatremia. La DDAVP es un tratamiento eficaz del síndrome anterior, por la resistencia a la enzima vasopresinasa.

Manifestaciones clínicas La hipernatremia aumenta la osmolalidad del ECF, que genera un gradiente osmótico entre ECF e ICF, salida de agua intracelular y contracción de las células. Como ocurre en la hiponatremia, las manifestaciones de la hipernatremia son predominantemente neurológicas. La más común es la alteración del estado mental, que va de confusión leve y letargo a coma profundo. La contracción repentina de las neuronas cerebrales en la hipernatremia aguda puede hacer que surjan hemorragias en parénquima, en el plano subaracnoideo o hematomas subdurales; sin embargo, estas complicaciones vasculares se observan más bien en niños y recién nacidos. El daño osmótico a las membranas musculares también origina rabdomiólisis hipernatrémica. Las neuronas cerebrales se adaptan a un incremento constante en la osmolalidad de ECF (>48 h) al activar los transportadores de membrana que median la entrada y la acumulación de osmolitos orgánicos dentro de la célula (creatina, betaína, glutamato, *mio*-inositol y taurina); todo lo anterior ocasiona un incremento del agua de ICF y normalización del volumen del parénquima cerebral. En consecuencia, las personas con hipernatremia *crónica* tienen menor posibilidad de mostrar deterioro neurológico grave. Sin embargo, la respuesta celular a la hipernatremia crónica predispone a los pacientes a edema cerebral y convulsiones durante la hidratación francamente rápida (corrección excesiva de la concentración plasmática de sodio >10 mM/día).

Valoración diagnóstica La anamnesis debe orientarse a identificar la presencia o ausencia de sed, poliuria o una causa extrarrenal de pérdida de agua, como diarrea. La exploración física debe comprender un examen neurológico detallado y la valoración del ECFV; las personas con déficit particularmente grande de agua u otro déficit combinado de electrólitos y agua pueden mostrar hipovolemia con disminución de JVP y ortostatismo. La corroboración exacta del ingreso diario de agua y la diuresis diaria también es de suma importancia para el diagnóstico y el tratamiento de la hipernatremia.

La investigación de laboratorio debe comprender la medición de la osmolalidad de suero y orina, además de los electrólitos en orina. La respuesta apropiada a la hipernatremia y a la osmolalidad sérica >295 mOsm/kg es el incremento en la AVP circulante y excreción de bajos volúmenes de orina con concentración máxima (<500 mL/día), es decir, orina con osmolalidad >800 mOsm/kg; si éste fuera el caso, entonces la fuente extrarrenal de pérdida de agua es la principal causa de hipernatremia. Muchos pacientes con hipernatremia tienen poliuria; la causa puede ser diuresis osmótica con excreción excesiva de cloruro de sodio, glucosa, urea o combinaciones de éstos, por lo que la excreción de solutos al día será >750 a 1 000 mOsm/día (>15 mOsm/K de agua corporal por día) (fig. 49-6). Con mayor frecuencia, los individuos con hipernatremia y poliuria mostrarán predominantemente diuresis hídrica con eliminación excesiva de orina hipotónica, diluida.

Para diferenciar correctamente entre causas nefrógenas y centrales de la diabetes insípida, es necesario medir la respuesta de la osmolalidad urinaria a DDAVP, en combinación con la medición de AVP circulante en el marco de la hipertonicidad. Por definición, los individuos con hipernatremia basal muestran hipertonicidad, con un estímulo adecuado para la producción de AVP por parte de la neurohipófisis. Por eso, a diferencia de los enfermos poliúricos con una concentración plasmática de Na^+ y osmolalidad basal normal o menor, no se necesita en la hipernatremia una prueba de privación de agua **(cap. 48)** y tal estudio está absolutamente contraindicado en esa situación, dado el peligro de empeorar la hipernatremia. Los individuos con diabetes insípida nefrógena no mejorarán con DDAVP y su osmolalidad urinaria incrementará <50% o <150 mOsm/kg respecto de la cifra basal, en combinación con nivel de AVP normal o circulante alto; los individuos con DI central mejorarán con DDAVP, con una respuesta de disminución de AVP circulante. Algunos pacientes responden en forma parcial a DDAVP, con un incremento >50% de la osmolalidad en orina que, a pesar de todo, no alcanza los 800 mOsm/kg; el nivel de AVP circulante permitirá identificar la causa principal, es decir, diabetes insípida nefrógena o central. En las embarazadas, la sangre para medir AVP debe colocarse en tubos que contengan el inhibidor de proteasa 1,10-fenantrolina, para evitar la degradación *in vitro* de AVP por parte de la vasopresinasa placentaria.

En individuos con hipernatremia por pérdida renal de agua es crucial cuantificar las pérdidas diarias *constantes* con el uso de la depuración calculada de agua sin electrólitos, además del cálculo del déficit de agua basal (las fórmulas importantes se exponen en el cuadro 49-3); ello obliga a medir diariamente los electrólitos en orina, en combinación con la cuantificación exacta del volumen diario de orina.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Hipernatremia

Se debe eliminar o corregir la causa principal de la hipernatremia, se trate de drogas o fármacos, hiperglucemia, hipercalcemia, hipopotasemia o diarrea. Los procedimientos para la corrección se señalan en el cuadro 49-3. Es importante corregir la hipernatremia en forma lenta para evitar edema cerebral; en general, se sustituye el déficit calculado de agua libre en un lapso de 48 h. Hay que resaltar que la corrección de la concentración plasmática de Na^+ no debe exceder de 10 mM/día, por lo cual se necesita el transcurso de más de 48 h en sujetos con hipernatremia intensa (>160 mM). La excepción podrían ser los pacientes con hipernatremia aguda (<48 h) por carga de Na^+, en que es posible corregirla rápidamente y sin riesgos a una velocidad de 1 mM/h.

Lo ideal es administrar el agua por la boca o por sonda nasogástrica, como la forma más directa de aportarla en su forma libre, es decir, sin electrólitos. Los pacientes pueden recibir soluciones IV con agua libre, que contengan glucosa, como la solución glucosada al 5% (D_5W); deben vigilarse las concentraciones sanguíneas de glucosa en caso de hiperglucemia. Con base en los datos de la anamnesis, la presión arterial o el estado volumétrico clínico, puede ser una medida adecuada usar soluciones salinas hipotónicas en un inicio (solución salina normal al 0.25 o 0.50); la solución salina normal por lo común es inadecuada, salvo que haya hipernatremia muy grave, situación en la cual la solución salina normal es proporcionalmente más hipotónica en relación con el plasma o hipotensión neta. Se necesita calcular la eliminación de agua sin electrólitos por la orina (cuadro 49-3) todos los días y la pérdida constante de agua libre en individuos con DI nefrógena o central, que también habrá que reponer día a día.

En casos específicos es factible a veces emprender más tratamientos. Los individuos con DI central deben mejorar con la administración de DDAVP por vías IV, nasal u oral. Las personas con NDI por litio pueden aminorar su poliuria, si reciben amilorida (2.5-10 mg/día) que frena la penetración de dicho mineral en las células principales del riñón, al inhibir los conductos de sodio epiteliales (véase antes) (ENaC, *epithelial Na^+ channels*); sin embargo, en la práctica, muchos enfermos de DI por litio pueden compensar su poliuria con sólo incrementar su consumo diario de agua. Las tiazidas pueden disminuir la poliuria por NDI, de un modo notorio, al inducir hipovolemia e incrementar la reabsorción de agua en el túbulo proximal. En ocasiones, se han utilizado fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) para el tratamiento de la poliuria relacionada con NDI, con lo que se reduce el efecto negativo de las prostaglandinas intrarrenales en los mecanismos de concentración urinaria; sin embargo, esto se acompaña del riesgo de toxicidad renal o gástrica relacionadas con los NSAID. Además, hay que destacar que las tiazidas, la amilorida y NSAID son adecuados sólo para el tratamiento *a largo plazo* de la poliuria por NDI y que *no* son útiles en el tratamiento "agudo" o inmediato de la hipernatremia acompañante, en la cual el objetivo es sustituir los déficit de agua libre y la pérdida constante de ella.

TRASTORNOS DE POTASIO

Los mecanismos homeostásicos conservan la concentración plasmática de K^+ entre 3.5 y 5.0 mM a pesar de las variaciones importantes en la ingestión de K^+ en los alimentos. En el sujeto sano y en estado de equilibrio, se excreta todo el K^+ ingerido diariamente, en promedio 90% por la orina y 10% en las heces; por ello, el riñón interviene de modo predominante en la homeostasis del K^+. Sin embargo, >98% del K^+ corporal total está dentro de las células, principalmente en los músculos; en la regulación de la concentración plasmática de K^+ es fundamental el amortiguamiento del K^+ extracelular por esta gran reserva intracelular. Según lo expuesto, los cambios en el intercambio y la distribución del K^+ dentro y fuera de las células puede ocasionar hipopotasemia o hiperpotasemia pronunciada. La consecuencia es que la necrosis masiva con la liberación concomitante de K^+ hístico origina hiperpotasemia intensa, particularmente en el marco de la lesión renal aguda y una menor excreción de dicho K^+.

Los cambios en el contenido corporal total de K^+ son mediados más bien por los riñones que *reabsorben* el K^+ filtrado en estados de hipopotasemia y deficiencia de potasio y que *secretan* K^+ en estados hiperpotasémicos por sustitución de potasio. Aunque se transporta K^+ por toda la nefrona, es en las células principales del segmento conector (CNT, *connecting segment*) y en el CD cortical donde desempeña la función principal de excreción renal de K^+, mientras que las células alfa intercaladas del CD medular externo funcionan en la reabsorción tubular renal de K^+ filtrado en estados de deficiencia de K^+. En las células principales, el Na^+ apical entra por ENaC sensibles a amilorida, que generan una diferencia de potencial negativa en el interior, lo que estimula la salida pasiva de K^+ por los conductos apicales de K^+ (fig. 49-4). Los dos principales conductos de K^+ median la secreción tubular distal de K^+: el conducto secretor de K^+, ROMK (conducto de K^+ de la corteza medular externa, también conocido como Kir1.1 o KcnJ1) y los conductos de K^+ grandes (BK, *big potassium*), sensibles al flujo o conductos maxi-K de K^+. Se piensa que el ROMK media la mayor parte de la secreción de K^+ constitutiva, en tanto que los incrementos en la velocidad de flujo distal o la ausencia genética de ROMK activan la secreción de K^+ por el conducto BK.

Para la interpretación de los trastornos de K^+ en la cabecera del enfermo, se necesita apreciar la relación entre la penetración de sodio que depende de ENaC y la secreción distal de potasio (fig. 49-4). Por ejemplo, la disminución del suministro de Na^+ a la porción distal, como ocurre en estados prerrenales hipovolémicos, tiende a aminorar la capacidad de excretar K^+, lo cual culmina en hiperpotasemia; a diferencia de ello, el *incremento* en el suministro distal de Na^+ y en la velocidad de flujo distal, como se observa después de administrar tiazídicos y diuréticos con acción de asa de Henle, pueden incrementar la secreción de K^+ y ocasionar hipopotasemia. La hiperpotasemia también es una consecuencia predecible de fármacos que inhiben de manera directa ENaC, a causa de la participación de este conducto de sodio para generar una diferencia de potencial que es negativa para el interior del túbulo. A su vez, la aldosterona ejerce una gran influencia en la excreción de K^+, con incremento de la actividad de los conductos de ENaC y con ello amplificación de la fuerza impulsora para la secreción de K^+ por la membrana luminal de las células principales. Por lo expuesto, las anomalías en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona pueden ocasionar hipopotasemia e hiperpotasemia. No obstante, hay que destacar que el exceso de K^+ y la restricción de K^+ tienen efectos antagónicos e independientes de la aldosterona en la densidad y la actividad en los conductos apicales de K^+ en la porción distal de la nefrona; es decir, factores distintos de la aldosterona modulan la capacidad renal de secretar K^+. Además, la restricción de K^+ y la hipopotasemia activan la *reabsorción* distal de K^+ filtrado, independiente de aldosterona, con lo cual se activa la actividad de ATPasa de H^+/K^+ en las células intercalares dentro de la zona externa medular de CD. Los cambios en la concentración plasmática de K^+ que reflejan posiblemente tal mecanismo fisiológico, están siempre presentes en trastornos que se acompañan de cambios en la actividad de aldosterona.

HIPOPOTASEMIA

Es la concentración de K^+ plasmático <3.5 mM; aparece incluso en 20% de sujetos hospitalizados. Tal deficiencia se vincula con un incremento de las tasas de mortalidad intrahospitalaria de 10 tantos, por los efectos adversos que tiene dicho trastorno en el ritmo cardiaco, la presión arterial y la morbilidad cardiovascular. En términos mecanicistas, la hipopotasemia puede ser causada por redistribución de K^+ entre los tejidos y ECF o por pérdida de K^+ de tipo renal y extrarrenal **(cuadro 49-4)**. La hipomagnesemia sistémica también origina hipopotasemia resistente al tratamiento, a causa de una combinación de la menor captación de K^+ por las células y la secreción renal excesiva. En ocasiones la falsa hipopotasemia o pseudohipopotasemia, es consecuencia de la captación celular *in vitro* del potasio después de punción venosa, por ejemplo, por la leucocitosis grave en la leucemia aguda.

Redistribución e hipopotasemia La insulina, la actividad β_2-adrenérgica, la hormona tiroidea y la alcalosis estimulan la captación celular de K^+, mediada por la ATPasa de Na^+ y K^+, lo que conduce a hipopotasemia. La inhibición de la *salida* pasiva de K^+ también ocasiona hipopotasemia, aunque en contadas ocasiones; lo anterior suele suceder en caso de inhibición sistémica de los conductos del potasio por iones tóxicos de bario. La insulina exógena causa hipopotasemia yatrógena, en particular durante la corrección de estados con deficiencia de K^+ como la cetoacidosis diabética. También, la estimulación de la insulina *endógena* desencadena hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia en enfermos desnutridos a quienes se administra una carga de carbohidratos. Las alteraciones de la actividad del sistema nervioso simpático endógeno originan a veces hipopotasemia en diversas situaciones, como abstinencia de alcohol, hipertiroidismo, infarto agudo del miocardio y traumatismos craneoencefálicos graves. Los β_2 agonistas, que incluyen los broncodilatadores y los tocolíticos (ritodrina), son activadores potentes de la captación celular de K^+; pueden ocasionar hipopotasemia inesperada simpaticomiméticos "escondidos" como la pseudoefedrina y la efedrina en jarabes contra la tos o fármacos para adelgazar. Por último, la activación de las señales dependientes de AMP cíclico por parte de la xantina, etapas siguientes a la del receptor β_2, pueden ocasio-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 49-4 Causas de hipopotasemia

I. Menor consumo
  A. Inanición
  B. Ingestión de arcilla o yeso
II. Redistribución en el interior de las células
  A. Acidobásica
    1. Alcalosis metabólica
  B. Hormonal
    1. Insulina
    2. Mayor actividad simpática adrenérgica β_2; estado ulterior a infarto del miocardio, traumatismo craneoencefálico
    3. Agonistas adrenérgicos β_2: broncodilatadores, tocolíticos
    4. Antagonistas α adrenérgicos
    5. Parálisis periódica tirotoxicósica
    6. Estimulación de ATPasa de Na^+ y K^+ en puntos ulteriores: teofilina y cafeína
  C. Estado anabólico
    1. Administración de vitamina B_{12} o ácido fólico (síntesis de eritrocitos)
    2. Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (síntesis de leucocitos)
    3. Nutrición parenteral total
  D. Otras
    1. Pseudohipopotasemia
    2. Hipotermia
    3. Parálisis periódica hipopotasémica familiar
    4. Toxicidad por bario: inhibición sistémica de los conductos, con fuga de potasio
III. Incremento de las pérdidas
  A. Extrarrenales
    1. Pérdidas gastrointestinales (diarrea)
    2. Pérdidas integumentarias (sudor)
  B. Renales
    1. Incremento del flujo distal y del suministro de Na^+ a zonas distales: diuréticos, diuresis osmótica, nefropatía con pérdida de Na^+
    2. Mayor secreción de potasio
      a. Exceso de mineralocorticoides: hiperaldosteronismo primario (adenoma productor de aldosterona, hiperplasia suprarrenal primaria o unilateral, hiperaldosteronismo idiopático por hiperplasia suprarrenal bilateral y carcinoma suprarrenal), hiperaldosteronismo genético (hiperaldosteronismo familiar tipos I/II/III, hiperplasia suprarrenal congénita), hiperaldosteronismo secundario (hipertensión maligna, tumores secretores de renina, estenosis de la arteria renal, hipovolemia), síndrome de Cushing, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman
      b. Exceso evidente de mineralocorticoides: deficiencia genética de 11β-deshidrogenasa-2 (síndrome de exceso evidente de mineralocorticoides); inhibición de 11β-deshidrogenasa-2 (ácidos glicirretínico y glicirrizínico y en ocasiones carbenoxolona; regaliz, productos alimenticios, fármacos); síndrome de Liddle (activación genética de conductos de sodio epiteliales)
      c. Llegada distal de aniones que no se reabsorben: vómito, aspiración nasogástrica, acidosis tubular renal proximal, cetoacidosis diabética, abuso de tolueno (inhalación de pegamentos), derivados de penicilina (penicilina, nafcilina, dicloxacilina, ticarcilina, oxacilina y carbenicilina)
    3. Deficiencia de magnesio

nar hipopotasemia, por lo común en casos de sobredosis (teofilina) o ingestión excesiva de algunas sustancias (como la cafeína de la alimentación).

La hipopotasemia por redistribución también surge en el marco del hipertiroidismo y se producen ataques periódicos de parálisis hipopotasémica (parálisis tirotóxica periódica [TPP, *thyrotoxic periodic paralysis*]). En la parálisis hipopotasémica periódica de tipo *familiar* se producen episodios similares de debilidad por hipopotasemia en ausencia de anomalías tiroideas, situación causada en general por mutaciones de sentido alterado de los dominios del sensor de voltaje dentro de la subunidad α_1 de los conductos del calcio de tipo L o del conducto de sodio de músculo estriado; estas mutaciones generan una corriente anormal por el poro regulador activada por la hiperpolarización. La TPP surge más a menudo en personas de origen asiático o latinoamericano y esta predisposición compartida ha sido vinculada a la variación genética en Kir2.6, un conducto de K^+ que reacciona a hormona tiroidea y que es mioespecífico. Los pacientes con TPP típicamente se presentan con debilidad de las extremidades y de los cinturones pélvico y escapular, con episodios de parálisis que ocurren más a menudo entre la 1 y 6 de la mañana. No se presentan de manera invariable signos y síntomas de hipertiroidismo. La hipopotasemia suele ser grave y casi de manera invariable se acompaña de hipofosfatemia e hipomagnesemia. La hipopotasemia en TPP se atribuye a activación directa e indirecta de la NA^+/K^+-ATPasa, lo que aumenta la captación de K^+ por los tejidos musculares y de otros tipos. El incremento de la actividad β-adrenérgica desempeña una función importante con dosis altas de propranolol (3 mg/kg), lo que causa reversión rápida de la hipopotasemia, hipofosfatemia y parálisis relacionadas.

Pérdida extrarrenal de potasio La pérdida de K^+ en el sudor suele ser baja, excepto en condiciones físicas extremas. Las pérdidas gástricas directas de K^+ por vómito o aspiración nasogástrica suelen ser mínimas; sin embargo, la alcalosis hipoclorémica secundaria puede ocasionar pérdida persistente de K^+ por hiperaldosteronismo secundario y pérdida de bicarbonato por la orina; es decir, pérdida *renal* de K^+. La diarrea es una causa importante de hiperpotasemia a nivel global, dada la prevalencia mundial de enfermedades diarreicas infecciosas. Las enfermedades gastrointestinales no infecciosas, como celiaquía, ileostomía, adenoma velloso, enfermedad intestinal inflamatoria, pseudoobstrucción intestinal (síndrome de Ogilvie), vipomas o abuso crónico de laxantes, también pueden causar hipopotasemia significativa; la secreción intestinal exagerada de K^+ por regulación ascendente de los conductos colónicos BK se ha implicado de manera directa en la fisiopatología de la hipopotasemia en muchos otros trastornos.

Pérdida renal de potasio Los fármacos pueden incrementar la excreción renal de K^+ por diferentes mecanismos. Los diuréticos son una causa particularmente común, debido al incremento del suministro tubular distal de Na^+ y de la tasa de flujo tubular distal, además del hiperaldosteronismo secundario. Los diuréticos tiazídicos tienen un mayor efecto en las concentraciones plasmáticas de K^+ que los diuréticos de asa, pese al menor efecto natriurético. El efecto diurético de las tiazidas se debe en gran medida a la inhibición del cotransportador de Na^+-Cl^-, NCC, en las células DCT. Esto ocasiona un incremento directo del suministro de Na^+ luminal a las células principales inmediatamente distales en el CNT y en las CD corticales, lo que incrementa la entrada de Na^+ por ENaC, con lo que se incrementa la diferencia de potencial negativo en el interior y se amplifica la secreción de K^+. La mayor propensión de las tiazidas a causar hipopotasemia puede ser consecuencia de la hipocalciuria que causan, en comparación con la *hipercalciuria* que aparece con los diuréticos con acción en el asa de Henle; los mayores niveles del calcio luminal corriente abajo en respuesta a los diuréticos con acción en el asa de Henle inhibirán los conductos de Na^+ epiteliales en las células principales y con ello aminorarán la diferencia de potencial que es negativa en el interior del túbulo y disminuirán la excreción distal de K^+. Las dosis altas de antibióticos derivados de la penicilina (nafcilina, dicloxacilina, ticarcilina, oxacilina y carbenicilina) intensificarán la excreción obligatoria de K^+, al actuar como aniones no reabsorbibles en la nefrona distal. Por último, algunas toxinas que actúan en los túbulos renales pueden originar pérdida renal de K^+ y magnesio, lo cual causará hipopotasemia e hipomagnesemia; entre tales fármacos están los aminoglucósidos, la anfotericina, el foscarnet, el cisplatino y la ifosfamida (véase también "Deficiencia de magnesio e hipopotasemia", más adelante).

La aldosterona activa el conducto de ENaC en las células principales, por medio de múltiples mecanismos sinérgicos y con ello se intensifica la fuerza impulsora para la excreción de K^+. En consecuencia, los incrementos en la bioactividad de aldosterona o las ganancias en la función de las vías de señales que dependen de aldosterona se acompañan de hipopotasemia. Los incrementos de la aldosterona circulante (hiperaldosteronismo) pueden ser primarios o secundarios. Los mayores niveles de renina circulante en las formas secundarias de hiperaldosteronismo por lo común hacen que aumente la angiotensina II (AT-II) y, por consiguiente, la aldosterona; es posible que la causa más común sea la estenosis de la arteria renal (cuadro 49-4). El hiperaldosteronismo primario puede ser genético o adquirido. La hipertensión y la hipopotasemia por incrementos en los niveles circulantes de 11-desoxicorticosterona aparecen en individuos con hiperplasia suprarrenal congénita causada por defectos en la 11β-hidroxilasa o 17α-hidroxilasa de esteroides; la deficiencia de la primera se acompaña de virilización y otros signos de exceso de andrógenos, en tanto que el menor nivel de esteroides sexuales en la deficiencia de 17α-hidroxilasa origina hipogonadismo.

La principal forma de hiperaldosteronismo genético primario *aislado* es el hiperaldosteronismo familiar tipo I (FH-I, *hiperaldosteronismo familial I*), también conocido como hiperaldosteronismo que responde a glucocorticoides [GRA, *hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides*]) y los hiperaldosteronismos familiares tipos II y III (FH-II, *hiperaldosteronismo familiar II y* FH-III, *hiperaldosteronismo familiar III*), en los que la producción de aldosterona no se suprime con la administración de glucocorticoides exógenos. El FH-I es causada por una duplicación genética quimérica entre los genes homólogos de 11-β hidroxilasa (*CYP11B1*) y la sintasa de aldosterona

Biblioteca Médica Virtual

(*CYP11B2*), que se fusionan al promotor de 11β-hidroxilasa que responde a la hormona adrenocorticotrópica para codificar la región de la sintasa de aldosterona; este gen quimérico está bajo el control de ACTH y, por tanto, puede ser suprimido con los glucocorticoides. El FH-III es causado por mutaciones en el gen *KCNJ5*, que codifica un rectificador del conducto 4 de K^+ activado por proteína G (GIRK4); estas mutaciones llevan a la adquisición de permeabilidad al Na^+ en conductos de GIRK4, lo que causa despolarización exagerada de la membrana en las células glomerulares suprarrenales y activación de los conductos del calcio controlados por voltaje. La entrada resultante de calcio es suficiente para producir secreción de aldosterona y proliferación celular, lo que ocasiona adenomas suprarrenales e hiperaldosteronismo.

Las causas adquiridas de hiperaldosteronismo primario incluyen adenomas productores de aldosterona (APA, *aldosterone–producing adenomas*), hiperplasia suprarrenal primaria o unilateral (PAH, *primary adrenal hyperplasia*), hiperaldosteronismo idiopático (IHA, *idiopatic hyperaldosteronism*) por hiperplasia suprarrenal bilateral y carcinoma suprarrenal; APA e IHA representan entre 60 y 40%, respectivamente, de los casos de hiperaldosteronismo diagnosticado. Las mutaciones somáticas adquiridas en *KCNJ5* o con menos frecuencia en genes *ATP1A1* (una subunidad de la NA^+/K^+-ATPasa) y *ATP2B3* (un ATPasa de Ca^{2+}) pueden detectarse en APA; como en el FH-III (véase antes), la despolarización exagerada ante las células glomerulares suprarrenales causadas por estas mutaciones participa en la proliferación suprarrenal excesiva y la liberación de cantidades exageradas de aldosterona.

La obtención de muestras aleatorias para medición de la actividad de renina plasmática (PRA, *plasma renin activity*) y de aldosterona son recursos de detección útiles en pacientes con hipopotasemia o con hipertensión; una razón de aldosterona:PRA >50 sugiere hiperaldosteronismo primario. La hipopotasemia y múltiples fármacos antihipertensivos pueden alterar la proporción de aldosterona:PRA, lo que produce proporciones <50 en pacientes que de hecho tienen hiperaldosteronismo primario; por tanto, siempre debe tenerse en cuenta el contexto clínico cuando se interpreten estos resultados.

El glucocorticoide cortisol muestra afinidad por el receptor de mineralocorticoides (MLR, *mineralocorticoid receptor*) igual a la de la aldosterona y surge como elemento resultante la actividad similar a la de mineralocorticoide. Sin embargo, las células en la nefrona distal, sensibles a aldosterona, están protegidas de esta activación "ilícita" por la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa-2 (11β-HSD-2, *11β-hydroxysteroid dehydrogenase-2*) que convierte el cortisol en cortisona; esta última muestra mínima afinidad por el receptor de mineralocorticoides. Por eso, las mutaciones recesivas con pérdida de función en el gen *11βHSD-2*, están vinculadas con la activación de MLR y el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (SAME, *syndrome of apparent mineralocorticoid excess*), que comprende hipertensión, hipopotasemia, hipercalciuria y alcalosis metabólica con supresión de PRA y de aldosterona. Un síndrome similar es causado por la inhibición bioquímica de 11βHSD-2 por los ácidos glicirretínico y glicirrizínico o carbenoxolona. El ácido glicirrizínico es un edulcorante natural de la raíz de regaliz y se identifica típicamente en tal vegetal y en muchos de sus derivados o como sustancia para dar color o sabor a tabaco y productos alimenticios.

La hipopotasemia también puede aparecer con incrementos sistémicos de glucocorticoides. En el síndrome de Cushing causado por aumentos de ACTH hipofisaria **(cap. 379)**, la incidencia de hipopotasemia es sólo de 10%, en tanto que es de 60-100% en personas con secreción ectópica de ACTH, a pesar de la incidencia similar de hipertensión. Pruebas indirectas sugieren que la actividad de 11βHSD-2 disminuye en personas con ACTH ectópico, en comparación con el síndrome de Cushing, con lo cual surge un síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides.

Por último, los defectos en múltiples vías de transporte tubular renal se asocian con hipopotasemia. Por ejemplo, las mutaciones con pérdida de función en subunidades de la ATPasa de H^+ acidificante en células intercalares α origina acidosis tubular renal distal de tipo hipopotasémico, al igual que hacen muchos trastornos adquiridos de la nefrona distal. El síndrome de Liddle es causado por mutaciones dominantes autosómicas con ganancia de función de subunidades ENaC. Las mutaciones causadas por enfermedades activan de manera directa el conducto o anulan la recuperación de subunidades de ENaC inhibida por aldosterona, desde la membrana plasmática; el resultado final es una mayor expresión de los conductos de ENaC activados, en la membrana plasmática de las células principales. Los pacientes con síndrome de Liddle clásicamente manifiestan hipertensión grave con hipopotasemia, que no responde a espironolactona ni es sensible a amilorida. Sin embargo, la hipertensión y la hipopotasemia son aspectos variables del fenotipo de Liddle; características más consistentes son aplanamiento de la respuesta de aldosterona ante la administración de ACTH y disminución de la excreción urinaria de aldosterona.

La pérdida de las funciones de transporte de TALH y los segmentos de la nefrógena DCT causa alcalosis hipopotasémica hereditaria, síndrome de Bartter (BS, *Bartter's syndrome*) y síndrome de Gitelman (GS, *Gitelman's syndrome*), respectivamente. Los individuos con BS "clásico" en forma característica muestran poliuria y polidipsia causadas por la disminución en la capacidad renal de concentración; pueden aumentar en ellos la excreción urinaria de calcio y 20% de los enfermos son hipomagnesémicos. Otras características incluyen la actividad marcada del eje renina-angiotensina-aldosterona. Los pacientes con síndrome de Bartter prenatal muestran un grave trastorno sistémico caracterizado por pérdida intensa de electrólitos, polihidramnios e hipercalciuria con nefrocalcinosis; aumentan de manera significativa la síntesis y la excreción renales de prostaglandinas, lo cual explica muchos de los síntomas generales. Se conocen cinco genes patológicos de BS y todos ellos funcionan en un aspecto del transporte regulado de sodio, potasio y cloruro por TALH. A diferencia de lo comentado, el síndrome de Gitelman es genéticamente homogéneo y es causado casi exclusivamente por mutaciones con pérdida de función, en el cotransportador de cloruro y de sodio sensible a tiazida de DCT. Los individuos con GS uniformemente son hipomagnesémicos y presentan hipocalciuria importante y no la hipocalciuria que aparece típicamente en el síndrome de Bartter; por eso, medir la excreción urinaria de calcio es una valoración diagnóstica de suma importancia en dicho síndrome. Este síndrome tiene un fenotipo más benigno que BS; sin embargo, los pacientes que lo muestran pueden presentar condrocalcinosis, depósito anormal de pirofosfato de calcio dihidratado (CPPD, *calcium pyrophosphate dihydrate*) en el cartílago articular **(cap. 309)**.

Deficiencia de magnesio e hipopotasemia La pérdida de magnesio ejerce efectos inhibidores en la actividad de ATPasa de K^+ y Na^+ en el músculo, con lo cual disminuye su penetración en los miocitos y ocasiona caliuresis secundaria. Además, el agotamiento de magnesio aumenta en forma excesiva la secreción de K^+ por la nefrona distal; lo anterior ha sido atribuido a la disminución del bloqueo intracelular de la salida de K^+ (que depende de magnesio) a través del conducto secretorio de K^+ de las células principales (ROMK; fig. 49-4). En consecuencia, los pacientes con hipomagnesemia son resistentes a la sustitución de K^+ cuando no se sustituye Mg^{2+}. La deficiencia de magnesio también acompaña a menudo a la hipopotasemia, porque muchos trastornos de la nefrona distal pueden causar pérdida de potasio y de magnesio **(cap. 309)**.

Manifestaciones clínicas La hipopotasemia tiene efectos importantes en las células cardiacas, de músculo estriado y de músculo intestinal. En particular, la hipopotasemia es el principal factor de riesgo para arritmias auriculares y ventriculares. La hipopotasemia predispone a toxicidad por digoxina por diversos mecanismos, lo que incluye disminución de la competencia entre K^+ y digoxina por compartir los sitios de unión en la subunidad de Na^+/K^+-ATPasa cardiaca. Los cambios electrocardiográficos en la hipopotasemia pueden incluir aplanamiento de ondas T, depresión del segmento ST y prolongación del segmento QT; éstos son más marcados con concentraciones séricas de K^+ <2.7 mM/L. La hipopotasemia también puede ser un factor desencadenante importante de arritmias en pacientes con otras causas genéticas o adquiridas de prolongación del segmento QT. La hipopotasemia también causa hiperpolarización de músculo estriado y con ello disminuye la capacidad de despolarizarse y contraerse; las consecuencias son debilidad e incluso parálisis. También causa una miopatía de músculo estriado y predispone a la rabdomiólisis. Por último, los efectos paralíticos de la hipopotasemia en el músculo liso intestinal pueden ocasionar íleo.

Los efectos funcionales de la hipopotasemia en los riñones incluyen retención de sodio, cloruro y bicarbonato; poliuria, fosfaturia, hipocitraturia y activación de la amoniogénesis renal. La retención de bicarbonato y otros efectos acidobásicos de la hipopotasemia contribuyen a la generación de alcalosis metabólica. La poliuria hipopotasémica depende de la combinación de polidipsia y un defecto de la concentración renal, resistente a AVP. Los cambios estructurales en el riñón causados por la hipopotasemia incluyen una lesión vacuolizante relativamente específica de células tubulares proximales, nefritis intersticial y quistes renales. La hipopotasemia también predispone a lesión renal aguda y puede originar nefropatía terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) en sujetos con hipopotasemia prolongada causada por problemas de alimentación, abuso de laxantes o los dos trastornos juntos.

Se ha dicho que la hipopotasemia o la disminución del calcio alimentario interviene en la fisiopatología y en la evolución de la hipertensión, la insuficiencia cardiaca y la apoplejía. Por ejemplo, la restricción de K^+ por

Biblioteca Médica Virtual

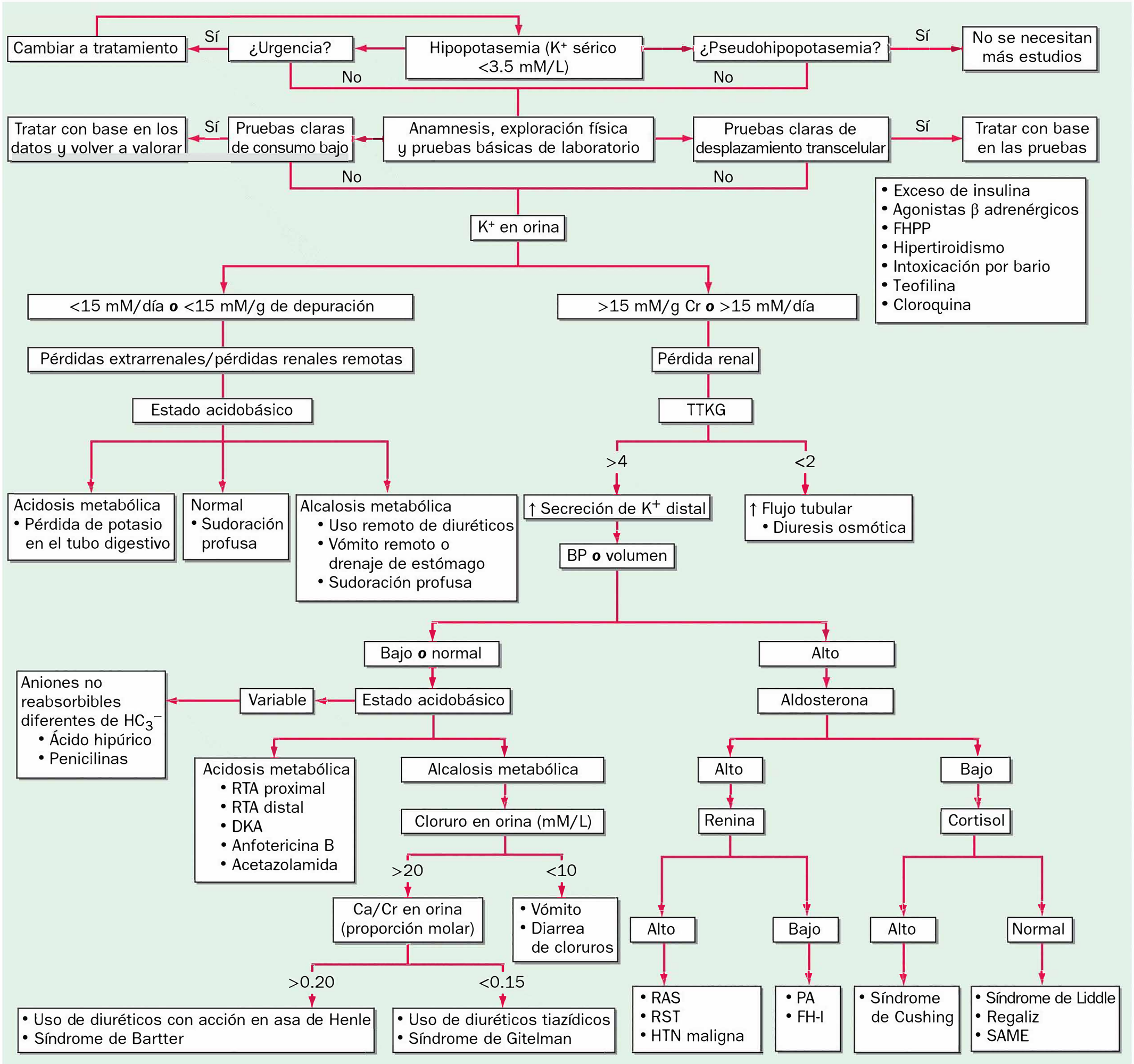


FIGURA 49-7 Estudio diagnóstico del paciente con hipopotasemia. Véase el texto para más detalles. AME, exceso aparente de mineralocorticoides; BP, presión arterial; CCD, conducto colector cortical; DKA, cetoacidosis diabética; FH-I, hiperaldosteronismo familiar tipo I; FHPP, parálisis hipopotasémica periódica familiar; GI, gastrointestinal; GRA, aldosteronismo que responde a glucocorticoides; HTN, hipertensión; PA, aldosteronismo primario; RAS, estenosis de la arteria renal; RST, tumor secretor de renina; RTA, acidosis tubular renal; SAME, síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides; TTKG, gradiente transtubular de potasio. *(Utilizada con autorización de DB Mount, K Zandi-Nejad K: Disorders of potassium balance, en Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed, BM Brenner [ed]. Philadelphia, W.B. Saunders & Company, 2008, pp. 547-587.)*

poco tiempo en personas sanas y en individuos con hipertensión esencial induce la retención de sodio y cloruro y la hipertensión. La corrección de la hipopotasemia es particularmente importante en sujetos hipertensos tratados con diuréticos, en quienes la presión arterial mejora cuando se logra la normopotasemia.

Valoración diagnóstica La causa de la hipopotasemia suele ser evidente en la anamnesis, la exploración física o los resultados de pruebas básicas de laboratorio. La anamnesis debe orientarse a la identificación de fármacos (como laxantes, diuréticos y antibióticos), dieta y hábitos alimentarios (como el consumo de regaliz) o síntomas que sugieran una causa particular (p. ej., debilidad periódica, diarrea). En la exploración física se prestará atención particular a la presión arterial, el estado volumétrico y signos que sugieran problemas de hipopotasemia específica, como hipertiroidismo y síndrome de Cushing. Los estudios iniciales de laboratorio deben comprender mediciones de electrólitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica, magnesio y calcio, biometría hemática completa y medición de pH de orina, osmolalidad, creatinina y electrólitos **(fig. 49-7)**. La presencia de acidosis sin desequilibrio aniónico sugiere acidosis tubular renal distal, hipopotasémica o diarrea; el cálculo del desequilibrio aniónico en orina permitirá diferenciar entre las dos entidades anteriores. La excreción renal de potasio se valora con la orina reunida durante 24 h; la excreción de K^+ en 24 h <15 mM denota que la hipopotasemia tiene origen extrarrenal (fig. 49-7). Si sólo se cuenta con una muestra aleatoria de orina, puede utilizarse la osmolalidad sérica y urinaria para calcular el gradiente transtubular de K^+ (TTKG, *transtubular K^+ gradient*), el cual debe ser <3 en presencia de hipopotasemia (véase también "Hiperpotasemia"). La proporción urinaria de K^+/creatinina >13 mM/g de creatinina (>1.5 mM/mM de creatinina) es compatible con excreción renal excesiva de K^+. El cloro urinario suele disminuir en pacientes con hipopotasemia por aniones no reabsorbibles, como antibióticos o HCO_3^-. La causa más frecuente de alcalosis hipopotasémica crónica son vómitos no notificados, abuso de diuréticos y GS; éstos pueden diferenciarse por los patrones de electrólitos urinarios. Los pacientes con hipopotasemia y vómito por bulimia tendrán cloro urinario <10 mM/L; en la GS, hay aumento persistente urinario de Na^+, K^+ y Cl^- debido a la pérdida de la función del cotransportador de Na^+-Cl^- sensible a las tiazidas, pero menos elevados en el abuso de diuréticos y con mayor variabilidad. Las pruebas de detección de diuréticos en orina para diuréticos de

Biblioteca Médica Virtual

asa y tiazídicos pueden ser necesarias con el fin de descartar abuso de diuréticos.

Otras pruebas, como Ca^{2+} urinario, pruebas de función tiroidea, concentraciones de aldosterona o de PRA, pueden ser convenientes en casos específicos. Una proporción plasmática aldosterona:PRA >50, por la supresión de la renina circulante y el aumento de la aldosterona circulante sugiere hiperaldosteronismo. Algunos pacientes con hiperaldosteronismo o exceso evidente de mineralocorticoides necesitan más estudios, como muestras de sangre venosa suprarrenal **(cap. 379)** o las pruebas clínicamente disponibles para causas genéticas específicas (p. ej., FH-I, SAME, síndrome de Liddle). Los pacientes con hiperaldosteronismo primario, de <20 años de edad o antecedentes familiares de aldosteronismo primario o apoplejía a una edad joven (<40 años) deben someterse a pruebas en busca de genes quiméricos FH-I/GRA (véase antes). La diferenciación preliminar entre el síndrome de Liddle por conductos ENaC mutantes y SAME por 11βHSD-2 (véase antes), que causan hipopotasemia e hipertensión con supresión de aldosterona, puede establecerse con bases clínicas y después confirmarse con análisis genéticos; los pacientes con síndrome de Liddle deben responder a la amilorida (inhibición de ENaC), pero no a espironolactona, en tanto que los pacientes con SAME responderán a la espironolactona.

TRATAMIENTO

Hipopotasemia

Los objetivos del tratamiento son prevenir las consecuencias crónicas graves o que ponen en riesgo la vida, sustituir el déficit de K^+ asociado y corregir la causa subyacente o mitigar la hipopotasemia a futuro. La urgencia del tratamiento depende de la gravedad de la hipopotasemia, de los factores clínicos relacionados (p. ej., cardiopatía, tratamiento con digoxina) y la tasa de disminución de las concentraciones séricas de K^+. Los pacientes con prolongación del intervalo QT o con otros factores de riesgo de arritmia deben ser vigilados con telemetría cardiaca continua durante el tratamiento de sustitución. Debe considerarse la sustitución urgente, pero cuidadosa, de K^+ en pacientes con hipopotasemia redistributiva grave (concentración plasmática de K^+ <2.5 mM) o cuando sobrevienen complicaciones graves; sin embargo, este método se acompaña del riesgo de hiperpotasemia de rebote después de la resolución aguda de la causa subyacente. Cuando se cree que la actividad excesiva del sistema nervioso simpático desempeña una función dominante en la hipopotasemia redistributiva, como en TPP, sobredosis de teofilina y traumatismos craneoencefálicos agudos, debe considerarse la administración de dosis altas de propranolol (3 mg/kg); este β bloqueador adrenérgico inespecífico corregirá la hipopotasemia sin el riesgo de hiperpotasemia de rebote.

El elemento fundamental del tratamiento de la hipopotasemia es la sustitución con cloruro de potasio oral. El fosfato de potasio, oral o IV puede ser apropiado en individuos con la combinación de hipopotasemia e hipofosfatemia. El bicarbonato o el citrato de potasio puede utilizarse en individuos que tienen también acidosis metabólica. Como aspecto destacable, las personas con hipomagnesemia no responden a la sustitución sola de potasio, por lo que *siempre* habrá que corregir la deficiencia concomitante de magnesio, con sustitución oral o IV. Es importante cuantificar con la mayor exactitud posible el déficit de potasio y la rapidez de su corrección; también se debe tener en cuenta la función renal, la farmacoterapia y cuadros patológicos coexistentes, como la diabetes, para evaluar el riesgo de corregir en exceso. En caso de que no haya una redistribución anormal de potasio, el déficit total guarda relación con el potasio sérico, de tal forma que esta última variable disminuye cerca de 0.27 mM por cada disminución de 100 mM en las reservas corporales totales; la pérdida de 400-800 mM de potasio corporal total hace que disminuya aproximadamente 2.0 mM el potasio sérico. Dado el retraso en la redistribución del potasio al compartimiento intracelular, este déficit debe sustituirse de manera gradual en 24-48 h, con vigilancia frecuente de las concentraciones plasmáticas de K^+ para evitar administración excesiva e hiperpotasemia transitoria.

La administración IV debe limitarse a pacientes que no pueden utilizar la vía enteral o en caso de complicaciones graves (p. ej., parálisis, arritmias). Habrá que administrar siempre el cloruro de potasio IV mezclado con soluciones salinas y no con las glucosadas, porque el incremento de la insulina inducida por la glucosa puede exacerbar inmediatamente la hipopotasemia. La dosis IV periférica suele ser de 20-40 mM de cloruro de potasio por litro; concentraciones mayores causarán dolor localizado por flebitis química, irritación y esclerosis. Si la hipopotasemia es profunda (<2.5 mM/L) o el cuadro sintomático es crítico, se puede administrar cloruro de potasio por vía IV, mediante un catéter central, con vigilancia cardiaca en una unidad de cuidados intensivos, con velocidades de 10-20 mM/h; las velocidades más altas se reservarán para complicaciones agudas que amenazan la vida. Es importante restringir la cantidad absoluta de K^+ administrado (p. ej., 20 mM en 100 mL de solución salina) para evitar la infusión inadvertida de una dosis alta. Las venas femorales son preferibles porque la infusión en catéteres centrales en las venas yugular interna o subclavia puede incrementar en forma inmediata la concentración local de K^+ y alterar la conducción cardiaca.

También se debe pensar en estrategias que reduzcan al mínimo las pérdidas de K^+ ; tales medidas pueden consistir en reducir al mínimo la dosis de diuréticos que no ahorran K^+, restringir la ingestión de Na^+ y utilizar combinaciones clínicamente apropiadas de fármacos que no ahorran y que sí ahorran potasio (como los diuréticos con acción en el asa de Henle e inhibidores de la enzima convertidora de aldosterona).

HIPERPOTASEMIA

Se define a la hiperpotasemia como el nivel de potasio plasmático, de 5.5 mM, que se manifiesta incluso en 10% de enfermos hospitalizados; la hiperpotasemia grave (>6.0 mM) se detecta en cerca del 1% de ellos, lo cual aumenta en grado significativo el riesgo de mortalidad. La redistribución y la menor captación hística pueden causar de manera inmediata hiperpotasemia, pero la causa primaria más frecuente es la disminución de la excreción renal de K^+ **(cuadro 49-5)**. Una situación muy poco frecuente es el consumo excesivo de K^+, dada la capacidad adaptativa de incrementar la secreción renal de K^+ ; sin embargo, la ingestión con los alimentos puede ejercer un efecto importante en sujetos susceptibles, como los diabéticos con hipoaldosteronismo hiporreninémico y en nefropatías crónicas. Los fármacos que repercuten de manera importante en el eje de renina-angiotensina-aldosterona también pueden ser causa mayor de hiperpotasemia.

Pseudohiperpotasemia Es necesario distinguir entre hiperpotasemia e hiperpotasemia fingida o "pseudohiperpotasemia", que es el incremento espurio en el K^+ sérico por la liberación de dicho ion durante la punción venosa o después de practicada. La pseudohiperpotasemia aparece a veces en el marco de actividad muscular excesiva durante la punción venosa (contraer el puño y otras maniobras); un incremento extraordinario en los elementos celulares (trombocitosis, leucocitosis o eritrocitosis) con la salida *in vitro* de K^+ y la ansiedad aguda durante la punción venosa, con alcalosis respiratoria, e hiperpotasemia por redistribución. Otra causa es enfriar la sangre después de extraída de la vena, por la disminución de la captación celular; la situación contraria sería la mayor captación celular de K^+, a temperaturas ambientales altas, que origine cifras normales en sujetos hiperpotasémicos o hipopotasemia espuria en normopotasémicos. Por último, hay muchos subtipos genéticos de pseudohiperpotasemia hereditaria causados por incrementos en la permeabilidad pasiva al K^+ de los eritrocitos. Por ejemplo, se han descrito mutaciones causales en el intercambiador aniónico eritrocítico (AE1 [*anion exchanger*], codificado por el gen *SLC4A1*), que han ocasionado disminución del transporte aniónico en eritrocitos, anemia hemolítica, la adquisición de una nueva pérdida de K^+ mediada por AE1 y la pseudohiperpotasemia.

Redistribución e hiperpotasemia Mecanismos diferentes inducen la salida del K^+ intracelular y con ello hacen que aparezca hiperpotasemia. La acidemia se asocia a captación celular de H^+ y salida asociada de K^+; se cree que este intercambio eficaz entre K^+-H^+ sirve para mantener el pH extracelular. Sin embargo, este efecto de la acidosis se limita a las causas de acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico y, en menor grado, a las causas respiratorias de acidosis; la hiperpotasemia por desplazamiento del K^+ inducido por acidosis, de las células al interior del líquido extracelular, *no ocurre* en casos de desequilibrio aniónico por acidosis láctica y cetoacidosis. La hiperpotasemia por administración de manitol hipertónico, solución salina hipertónica e inmunoglobulina IV por lo general se atribuye a un efecto "de arrastre por solvente", ya que el agua se desplaza fuera de las células siguiendo el gradiente osmótico. Los diabéticos también están propensos a hiperpotasemia osmótica en respuesta a la administración de glucosa hipertónica IV, cuando se administra sin cantidades suficientes de insulina. Los aminoácidos catiónicos, en específico la lisina, arginina y el ácido épsilon aminocaproico, un fármaco con estructura similar, causan salida de K^+ e hiperpotasemia a través de un intercambio de cationes-K^+ por un mecanismo e identidad desconocidos. La digoxina inhibe la NA^+/K^+-ATPasa y afecta la captación de K^+ por el músculo estriado, de forma tal que la sobredosis de digoxina produce hiperpotasemia. En plantas especí-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 49-5 Causas de hiperpotasemia

I. "Pseudohiperpotasemia"
  A. Salida desde las células: trombocitosis, eritrocitosis, leucocitosis, hemólisis *in vitro*
  B. Defectos hereditarios en el transporte por la membrana eritrocítica
II. Desplazamientos de dentro a fuera de las células
  A. Acidosis
  B. Hiperosmolalidad; materiales radiográficos de contraste, soluciones de glucosa hipertónica, manitol
  C. Antagonistas adrenérgicos β_2 (fármacos no cardioselectivos)
  D. Digoxina y glucósidos similares (adelfa amarilla, dedalera, bufadienólido)
  E. Parálisis periódica hiperpotasémica
  F. Lisina, arginina y ácido aminocaproico (con estructura similar y carga positiva)
  G. Succinilcolina: traumatismo térmico, lesión neuromuscular, atrofia por desuso, mucositis o inmovilización duradera
  H. Lisis tumoral rápida
III. Excreción inadecuada
  A. Inhibición del eje de renina-angiotensina-aldosterona; mayor riesgo de hiperpotasemia si se utilizan en combinación
    1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)
    2. Inhibidores de renina: aliskireno [en combinación con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de angiotensina (ARB)]
    3. ARB
    4. Bloqueo del receptor de mineralocorticoides: espironolactona, eplerenona, drospirenona
    5. Bloqueo de ENaC: amilorida, triamtereno, trimetoprim, pentamidina, nafamostat
  B. Disminución del aporte distal
    1. Insuficiencia cardiaca congestiva
    2. Agotamiento volumétrico
  C. Hipoaldosteronismo hiporreninémico
    1. Enfermedades tubulointersticiales: lupus eritematoso sistémico (SLE), drepanocitosis, uropatía obstructiva
    2. Diabetes, nefropatía diabética
    3. Fármacos: antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2), bloqueadores β, ciclosporina, tacrolimús
    4. Nefropatía crónica, senectud
    5. Pseudohipoaldosteronismo de tipo II: defectos en las cinasas WNK1 o WNK4, Kelch-like 3 (KLHL3) o Cullina 3 (CUL3)
  D. Resistencia del riñón a los mineralocorticoides
    1. Enfermedades tubulointersticiales: SLE, amiloidosis, drepanocitosis, uropatía obstructiva, estado ulterior a la necrosis tubular aguda
    2. Hereditaria: pseudohipoaldosteronismo de tipo I: defectos en el receptor de mineralocorticoides o ENaC
  E. Insuficiencia renal avanzada
    1. Nefropatía crónica
    2. Nefropatía terminal
    3. Lesión oligúrica aguda de riñón
  F. Insuficiencia suprarrenal primaria
    1. Autoinmunitaria: enfermedad de Addison, endocrinopatía poliglandular
    2. Infecciosas: VIH, citomegalovirus, tuberculosis, micosis diseminada
    3. Infiltrantes: amiloidosis, neoplasias malignas, metástasis cancerosas
    4. Vinculadas con fármacos: heparina, heparina de bajo peso molecular
    5. Hereditarias: hipoplasia suprarrenal congénita; hiperplasia lipoide suprarrenal congénita, deficiencia de aldosterona sintasa
    6. Hemorragia o infarto suprarrenales, que incluye el síndrome antifosfolípido

ficas (adelfa amarilla, dedalera y otras) y en el sapo *Bufo marinus* (bufadienólido) se identifican glucósidos con estructura similar; su consumo o el de sus extractos también pueden causar hiperpotasemia. Por último, los iones de fluoruro también inhiben la ATPasa de sodio y potasio, de modo que la intoxicación con fluoruro se acompaña en forma característica de hiperpotasemia.

La succinilcolina despolariza los miocitos y con ello sale K^+ a través de los receptores acetilcolínicos (AChR, *acetylcholine receptors*). Está contraindicado el uso de dicho fármaco en individuos con traumatismo térmico sostenido, lesión neuromuscular, atrofia por desuso, mucositis o inmovilización prolongada. Estos trastornos tienen como elemento común un incremento extraordinario y redistribución de AChR en la membrana plasmática de los miocitos; la despolarización de estos AChR en mayor número por la succinilcolina origina una salida demasiado grande de K^+ por los conductos catiónicos propios de receptores y como resultado aparece hiperpotasemia aguda.

Hiperpotasemia por ingestión excesiva o necrosis hística El consumo más alto de potasio, incluso un incremento pequeño, puede desencadenar hiperpotasemia intensa en sujetos con algunos factores predisponentes; por eso, es fundamental valorar el ingreso de K^+ con los alimentos. Algunos alimentos ricos en K^+ son los tomates, las bananas y los cítricos; fuentes ocultas de K^+, en particular los sustitutivos de cloruro de sodio que contienen potasio, también pueden contribuir en grado significativo. Entre las causas yatrógenas están la sustitución excesiva simple con cloruro de potasio o la administración de fármacos que contienen dicho ion (como la penicilina potásica) a un enfermo susceptible. La transfusión eritrocítica es una causa perfectamente descrita de hiperpotasemia, de manera característica en el marco de transfusiones masivas. Por último, la necrosis hística aguda, como se observa en el síndrome de lisis aguda tumoral y en la rabdomiólisis, causa de manera predecible hiperpotasemia por la liberación de K^+ intracelular.

Hipoaldosteronismo e hiperpotasemia Factores como el hipoaldosteronismo hiporreninémico, fármacos, hipoaldosteronismo primario o deficiencia aislada de ACTH (hipoaldosteronismo secundario) pueden disminuir la liberación de aldosterona por parte de las suprarrenales. El hipoaldosteronismo primario puede ser genético o adquirido (cap. 379), pero suele tener causas autoinmunitarias en la enfermedad de Addison o en el contexto de una endocrinopatía poliglandular. En lo que se refiere a la causa infecciosa más importante de insuficiencia suprarrenal, la infección por VIH ha rebasado a la tuberculosis. La afectación de las suprarrenales por VIH suele ser subclínica; sin embargo, la insuficiencia suprarrenal es desencadenada por estrés, inhibidores de la esteroidogénesis como cetoconazol o la interrupción aguda del uso de esteroides como el megestrol.

El hipoaldosteronismo hiporreninémico es un factor predisponente muy frecuente en algunos subgrupos que se traslapan de pacientes hiperpotasémicos: diabéticos, ancianos e individuos con insuficiencia renal. En forma clásica estos pacientes deben tener supresión de PRA y aldosterona. Cerca de la mitad tiene también acidosis con menor excreción renal de NH_4^+, un desequilibrio positivo de aniones en orina y pH urinario <5.5. En casi todos los pacientes se produce expansión volumétrica con incremento secundario de los niveles circulantes del péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*) que inhibe la liberación renal de renina y la de aldosterona por suprarrenales.

Nefropatía e hiperpotasemia Las nefropatías crónicas y la enfermedad renal terminal son causas muy frecuentes de hiperpotasemia, por el déficit o ausencia de nefronas funcionales. La hiperpotasemia es más común en la lesión renal aguda oligúrica; la velocidad de flujo en el túbulo distal y el aporte de sodio no constituyen un factor limitante grave en los sujetos no oligúricos. La hiperpotasemia que guarda proporción con la filtración glomerular también se advierte en el contexto de enfermedad tubulointersticial que afecta la nefrona en su porción distal como amiloidosis, anemia drepanocítica, nefritis intersticial y uropatía obstructiva.

Las causas renales hereditarias de hiperpotasemia muestran algunos signos clínicos comunes con el hipoaldosteronismo, por lo que se le califica a la entidad como *pseudohipoaldosteronismo* (PHA, *pseudohypoaldosteronism*). PHA-I muestra las formas: recesiva autosómica y dominante autosómica. Esta última proviene de mutaciones de pérdida de función en la reacción linfocítica mixta (MLR, *mixed linphocite reaction*); la forma recesiva es causada por combinaciones de mutaciones en las tres subunidades de ENaC, con lo cual disminuye la actividad del conducto de sodio en las células principales y en otros tejidos. Los pacientes con PHA-I recesiva sufren de por vida pérdida de sal, hipotensión e hiperpotasemia, en tanto que el fenotipo PHA-I autosómico dominante por disminución de los receptores de mineralocorticoides mejora en la edad adulta. La PHA tipo II (PHA-II; también conocida como *hipertensión hereditaria con hiperpotasemia*) es una imagen en espejo de la GS causada por pérdida de la función de NCC, el cotransportador de Na^+-Cl^- sensible a tiazidas (véase antes); el fenotipo clínico incluye hipertensión, hiperpotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica, supresión de PRA y aldosterona, hipercalciuria y disminución de la densidad mineral ósea. Por eso, la pH-II actúa como una ganancia de función en NCC y el tratamiento con tiazidas mejora la totalidad del fenotipo clínico. Sin embargo, el gen de NCC no participa directamente en PHA-II, el cual es causado por mutación en las cinasas de serina-treonina WNK1 y WNK4 o en dos componentes del complejo de ligasa de ubicuitina E3, como Kelch-like 3 (KLHL3) y Cullina 3 (CUL3), que regulan estas cinasas; estas proteínas en conjunto regulan la actividad de NCC, con activación asociada de PHA-II del transportador.

Biblioteca Médica Virtual

Hiperpotasemia por fármacos Muchos de los fármacos que ocasionan hiperpotasemia inhiben algún componente del eje de renina-angiotensina-aldosterona. Los inhibidores de ACE, los antagonistas del receptor de angiotensina, los inhibidores de renina y los receptores de mineralocorticoides, son sustancias que de manera predecible y frecuente causan hiperpotasemia, en particular cuando se les administra en combinación. Yasmin-28, anticonceptivo oral, contiene el gestágeno drospirenona que inhibe MLR y causa hiperpotasemia en personas susceptibles. La ciclosporina, el tacrolimús, los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*) causan hiperpotasemia por múltiples mecanismos, pero comparten la facultad de causar hipoaldosteronismo hiporreninémico. Muchos fármacos que afectan el eje de renina-angiotensina-aldosterona también bloquean la respuesta suprarrenal local a la hiperpotasemia y ello aplaca la estimulación *directa* de la liberación de aldosterona, por medio de las mayores concentraciones plasmáticas de potasio. La inhibición de la actividad apical de ENaC en la porción distal de la nefrona, por acción de la amilorida y otros diuréticos que ahorran K^+, causa hiperpotasemia, a menudo junto con acidosis hiperclorémica que depende del voltaje, hiponatremia hipovolémica o ambos cuadros. La amilorida tiene una estructura similar a la de los antibióticos trimetoprim (TMP, *trimethoprim*) y pentamidina, que también bloquean ENaC; entre los factores de riesgo de hiperpotasemia vinculada con trimetoprim están la dosis administrada, insuficiencia renal e hipoaldosteronismo hiporreninémico. La inhibición indirecta de ENaC en la membrana plasmática también es causa de hiperpotasemia relacionada con fármacos; nafamostat, un inhibidor de la proteasa utilizado en algunos países para el tratamiento de pancreatitis, inhibe las protestas renales inducidas por la aldosterona que causan el activamiento de ENaC por desdoblamiento proteolítico.

Manifestaciones clínicas La hiperpotasemia es una urgencia médica por sus efectos sobre el corazón. Las arritmias cardiacas asociadas con hiperpotasemia incluyen bradicardia sinusal, paro cardiaco, ritmo idioventricular lento, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y asistolia. Los incrementos leves de K^+ extracelular afectan la fase de repolarización del potencial de acción cardiaco, lo que ocasiona cambios en la morfología de la onda T; el incremento adicional de las concentraciones plasmáticas de K^+ disminuye la conducción cardiaca, con prolongación progresiva de los intervalos PR y QRS. La hiperpotasemia grave ocasiona desaparición de la onda P y ensanchamiento progresivo del complejo QRS; el desarrollo de un ritmo sinoventricular sugiere fibrilación ventricular o asistolia inminentes. La hiperpotasemia también causa un patrón de Brugada tipo I en el trazo electrocardiográfico, con pseudobloqueo de rama derecha del haz de His y elevación persistente del segmento ST en al menos dos derivaciones precordiales. Este signo de Brugada por hiperpotasemia ocurre en pacientes graves con hiperpotasemia intensa que puede diferenciarse del síndrome de Brugada genético por la ausencia de ondas P, ensanchamiento notable del complejo QRS y eje anormal del complejo QRS. En el cuadro clásico, las manifestaciones electrocardiográficas en la hiperpotasemia evolucionan desde la aparición de ondas T con pico y altas (5.5-6.5 mM) hasta la desaparición de las ondas P (6.5-7.5 mM) y ensanchamiento del complejo QRS (7-8 mM) y al final una pauta de onda sinusal (>8 mM). Sin embargo, tales cambios son abiertamente insensibles, sobre todo en sujetos con nefropatía crónica o nefropatía terminal.

La hiperpotasemia de diversas causas también puede manifestarse en el comienzo por parálisis ascendente, por lo cual se la ha llamado *parálisis hiperpotasémica secundaria*, para diferenciarla de la parálisis periódica hiperpotasémica familiar (HYPP, *familial hyperkalemic periodic paralysis*). El cuadro inicial puede consistir en parálisis del diafragma e insuficiencia respiratoria. Las personas con el tipo familiar de parálisis hiperpotasémica muestran al final debilidad miopática durante la hiperpotasemia, inducida por el incremento del ingreso de potasio o el reposo después de ejercicio excesivo. La despolarización del músculo estriado por la hiperpotasemia desenmascara un defecto de inactivación en los conductos de Na^+ del músculo estriado; las mutaciones dominantes autosómicas en el gen *SCN4A* que codifican dicho conducto constituyen la causa predominante.

En el riñón, la hiperpotasemia ejerce efectos negativos en la capacidad de excretar la carga de ácido y por ello en sí misma contribuye a la acidosis metabólica; tal defecto al parecer proviene parcialmente de la competencia entre potasio y el amonio, para ser resorbidos por TALH y someterse después a la multiplicación contracorriente; al final disminuye el gradiente medular para la excreción de NH_3/NH_4 en la porción distal de la nefrona. Sea cual sea el mecanismo primario, la restauración de la normopotasemia en muchos casos corrige la acidosis metabólica hiperpotasémica.

Valoración diagnóstica La prioridad inicial en el tratamiento de la hiperpotasemia es valorar la necesidad de un tratamiento urgente, al que seguirá una investigación integral para identificar su causa **(fig. 49-8)**. La anamnesis y la exploración física se centrarán en los fármacos que el sujeto recibe, su alimentación y complementos alimentarios, factores de riesgo de que surja insuficiencia renal, disminución de la diuresis, presión arterial y estado volumétrico. Las pruebas iniciales de laboratorio deben incluir electrólitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica, Mg^{2+}, Ca^{2+}, biometría hemática completa, pH urinario, osmolalidad, creatinina y electrólitos. La concentración urinaria de Na^+ <20 mM indica que el suministro de Na^+ distal es un factor limitante de la excreción de K^+; la sustitución volumétrica con solución salina al 0.9% o el tratamiento con furosemida pueden reducir de manera eficaz la concentración plasmática de K^+. Se necesita conocer la osmolalidad de suero y orina para calcular el gradiente transtubular de potasio (TTKG, *transtubular K^+ gradient*) (fig. 49-8). Las cifras esperadas de TTKG se basan en gran medida en datos de la anamnesis y son <3 en presencia de hipopotasemia y >7 a 8 en presencia de hiperpotasemia.

$$\text{TTKG} = \frac{[K^+]_{\text{orina}} \times \text{Osm}_{\text{suero}}}{[K^+]_{\text{suero}} \times \text{Osm}_{\text{orina}}}$$

TRATAMIENTO

Hiperpotasemia

Hay que considerar como urgencia médica las manifestaciones electrocardiográficas de hiperpotasemia y administrar un tratamiento urgente. Sin embargo, los individuos con hiperpotasemia importante (concentración plasmática de potasio ≥6.5 mM) en ausencia de cambios ECG deben ser tratados de manera intensiva, porque los cambios en el ECG no son signos que pronostiquen toxicidad en el corazón. El tratamiento urgente de la hiperpotasemia consiste en hospitalización, monitorización cardiaca continua y tratamiento inmediato. El tratamiento se divide en tres etapas:

1. *Antagonismo inmediato de los efectos de la hiperpotasemia en el corazón.* El calcio IV protege al corazón, en tanto se emprenden medidas para corregir la hiperpotasemia. El calcio aumenta el umbral de potencial de acción y aminora la excitabilidad, sin cambiar el potencial de la membrana en reposo. Restaurar la diferencia entre los potenciales en reposo y el del umbral el calcio revierte el bloqueo por despolarización causado por la hiperpotasemia. La dosis recomendada es 10 mL de gluconato de calcio al 10% (3-4 mL de cloruro de calcio) en goteo intravenoso en un lapso de 2-3 min con vigilancia cardiaca. El efecto de la infusión comienza en 1-3 min y dura 30-60 min; habrá que repetir la dosis si no se modifican los signos electrocardiográficos o reaparecen después de mejoría inicial. La hipercalcemia potencia la toxicidad de la digoxina en el corazón, por lo que habrá que utilizar con extraordinario cuidado el calcio IV en pacientes que reciben tal fármaco. Si el médico lo juzga necesario, se pueden agregar 10 mL de gluconato cálcico a 100 mL de solución glucosada al 5%, que se administrarán en infusión en un lapso de 20 a 30 min para evitar la hipercalcemia aguda.
2. *Disminución rápida de la concentración plasmática de K^+ por redistribución en las células.* La insulina disminuye la concentración plasmática de K^+ al desplazarlo al interior de las células. La dosis recomendada es de 10 unidades de insulina simple por vía IV, seguidos inmediatamente de 50 mL de solución glucosada al 50% ($D_{50}W$, 25 g de glucosa total); el efecto comienza en 10-20 min, alcanza su máximo entre 30 y 60 min y dura 4-6 h. *Nunca* es adecuado usar un bolo de la solución glucosada al 50% sin insulina por el riesgo de empeorar inmediatamente la hiperpotasemia, a causa del efecto osmótico de la glucosa hipertónica. La hipoglucemia es frecuente con la insulina a la que se agregue glucosa; por eso, la maniobra anterior debe ser seguida del goteo de solución glucosada al 10% a razón de 50-75 mL/h con medición frecuente de la concentración de glucosa plasmática. En sujetos hiperpotasémicos con concentraciones de glucosa ≥200-250 mg/100 mL habrá que administrar la insulina *sin* glucosa, con vigilancia minuciosa de la glucemia.

   Los agonistas β_2, muy a menudo el albuterol, son eficaces, pero no se utilizan con frecuencia para el tratamiento inmediato de la hiperpotasemia. Dicho fármaco y la insulina con glucosa tienen un efecto aditivo en la concentración plasmática de K^+ ; sin embargo, cerca del 20% de los pacientes con nefropatía terminal son resistentes al efecto de los agonistas β_2; en consecuencia, será mejor no utilizarlos si no se administra insulina. La dosis recomendada del al-

Biblioteca Médica Virtual

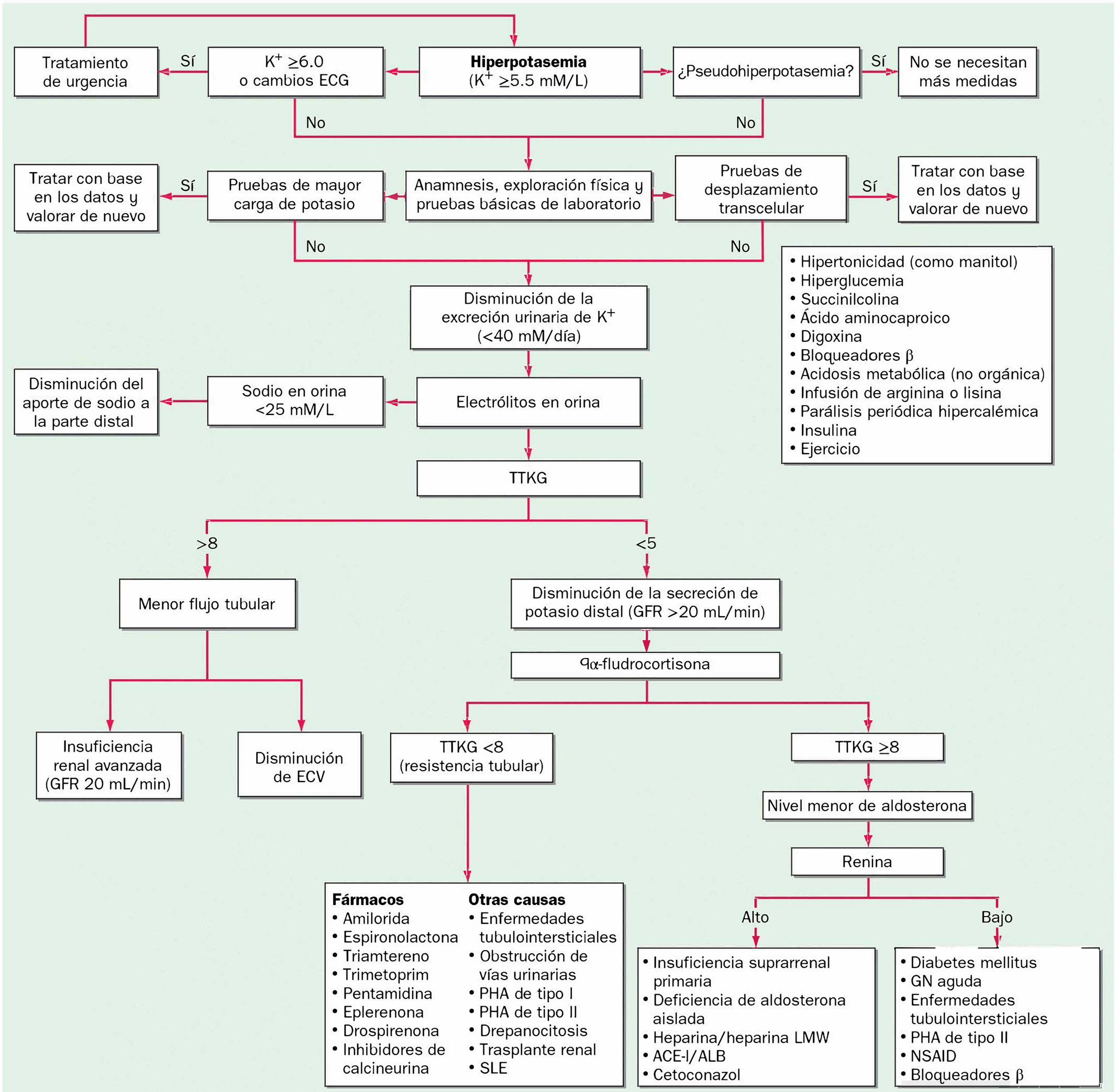


FIGURA 49-8 Valoración diagnóstica de la hiperpotasemia. Consúltese el texto. ACE-1, Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista del receptor de angiotensina II; CCD, conducto colector cortical; ECG, electrocardiograma; ECV, volumen circulatorio efectivo; GFR, tasa de filtración glomerular; GN, glomerulonefritis; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; heparina LMW, heparina de bajo peso molecular; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; PHA, pseudohipoaldosteronismo; SLE, lupus eritematoso sistémico; TTKG, gradiente transtubular de potasio. *(Con autorización de DB Mount, K Zandi-Nejad K:Disorders of potassium balance, in Brenner and Rector´s The kidney, 8th ed. BM Brenner [ed]. Philadelphia, W.B. Saunders & Company, 2008, pp. 547-587.)*

buterol inhalado es de 10-20 mg nebulizado, en 4 mL de solución salina normal y la inhalación durará unos 10 min; el efecto comienza en término de 30 min, alcanza su máximo a los 90 min y dura 2-6 h. La hiperglucemia es un efecto adverso junto con la taquicardia; habrá que utilizar los agonistas β_2 con cautela en individuos hiperpotasémicos con cardiopatía diagnosticada.

El bicarbonato IV no es de utilidad en el tratamiento agudo de la hiperpotasemia, pero puede mejorarla en forma lenta si se administra en el transcurso de varias horas. No debe administrarse de manera repetida, ya que es una solución IV hipertónica que se administra sin dilución, por el riesgo asociado de hiponatremia, pero que debe administrarse en líquidos hipotónicos o isotónicos (p. ej., 150 meq en 1 L de solución glucosada al 5%). En pacientes con acidosis metabólica, una reducción tardía de la concentración plasmática de K^+ puede observarse después de 4-6 h de administración continua de solución de bicarbonato.

3. *Eliminación de potasio*. Esto por lo general se lleva a cabo con el uso de resinas de intercambio catiónico, diuréticos, diálisis o combinaciones de éstos. Las resinas intercambiadas de cationes, como el sulfonato poliestireno sódico (SPS, *sodium polystyrene sulfonate*), intercambia Na^+ por K^+ en el tubo digestivo e incrementa la excreción fecal de K^+; hay resinas con calcio que, cuando se encuentran disponibles, pueden ser más apropiadas en pacientes con incremento del volumen del líquido extracelular. La dosis recomendada de SPS es de 15-30 g de polvo, casi siempre administrados en suspensión elaborada con 33% de sorbitol. El efecto de SPS en la concentración plasmática de K^+ es lento; el efecto pleno puede tardar hasta 24 h y por lo general se necesitan dosis repetidas cada 4-6 h. La necrosis intestinal, por lo general en el colon o el íleon, es una complicación poco común pero por lo general letal, de la administración de SPS. La necrosis intestinal es más frecuente en pacientes que reciben SPS a través de enema o en individuos con disminución de la moti-

Biblioteca Médica Virtual

lidad intestinal (p. ej., en individuos posoperados o después del tratamiento con opioides). La administración simultánea de SPS con sorbitol parece incrementar el riesgo de necrosis intestinal; sin embargo, esta complicación puede ocurrir con la administración de SPS sola. El riesgo de necrosis intestinal, que si bien es bajo, pero real, con la administración de SPS, debe tenerse en cuenta cuando en ocasiones el único tratamiento apropiado disponible para la eliminación de potasio son los SPS, pero debe sopesarse contra el inicio tardío de su eficacia. Siempre que sea posible, deben utilizarse tratamientos alternativos para la terapéutica aguda de la hiperpotasemia (p. ej., tratamiento redistributivo intensivo, infusión de bicarbonato isotónico, diuréticoso hemodiálisis) en lugar de SPS.

En fecha reciente se ha podido contar con nuevos ligadores de potasio en la zona intestinal para tratar la hiperpotasemia. Al parecer no tienen los efectos tóxicos de SPS en los intestinos. El patiromer es un polímero no absorbible que se expende en la forma de polvo para elaborar una suspensión, que se liga al K^+ en intercambio por el Ca^+. En los adultos sanos el patiromer disminuye los niveles de potasio, magnesio y sodio excretados por orina, lo cual sugiere la unión del polímero con tales cationes en el intestino; como aspecto destacable, un efecto adverso de este producto es la hipomagnesemia. Zs-9 es un compuesto cristalino inorgánico no absorbible que intercambia iones de potasio y amonio por sodio e hidrógeno en el intestino. Los dos agentes probablemente revolucionarán el tratamiento de las hiperpotasemias crónica y aguda. En forma particular se espera que el hecho de contar con ligadores inocuos y tolerados de potasio permitirá una mayor intensidad en la inhibición de RAS en nefropatías y cardiopatías.

El tratamiento con solución salina IV puede ser beneficioso en pacientes hipovolémicos con oliguria y disminución de Na^+ distal con reducción asociada de la excreción renal de K^+. Los diuréticos tiazídicos y de asa pueden servir para reducir las concentraciones plasmáticas de K^+ en pacientes con hipervolemia o buen volumen circulante con suficiente función renal para obtener respuesta con los diuréticos; puede ser necesario combinar este tratamiento con la administración de solución salina IV o bicarbonato isotónico para lograr o conservar un estado de euvolemia.

La hemodiálisis es el método más eficaz y fiable para reducir las concentraciones plasmáticas de K^+; la diálisis peritoneal es mucho menos eficaz. Los pacientes con nefropatía aguda necesitan acceso venoso transitorio, urgente, para la hemodiálisis, con los riesgos acompañantes; por el contrario, los pacientes con ESRD o nefropatía crónica avanzada pueden tener un acceso venoso previo. La cantidad de K^+ extraído durante la hemodiálisis depende de la distribución relativa del ion entre los espacios intracelular y extracelular (afectado posiblemente por el tratamiento previo contra la hiperpotasemia), el tipo y el área superficial del dializador, las velocidades de flujo de la solución de diálisis y la corriente sanguínea, la velocidad de flujo del dializado, la duración de la diálisis y el gradiente plasma:K^+ dializado.

LECTURAS ADICIONALES

Choi M *et al.*: K^+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science 331:768, 2011.

Mount DB, Zandi-Nejad K: Disorders of potassium balance, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 10th ed, K Skorecki *et al.* (eds). Philadelphia, W.B. Saunders & Company, 2016, pp 559–600.

Packham DK *et al.*: Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med 372:222, 2015.

Perianayagam A *et al.*: DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol 3:331, 2008.

Schrier RW: Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? J Am Soc Nephrol 18:2028, 2007.

Sood L *et al.*: Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. Am J Kidney Dis 61:571, 2013.

Soupart A *et al.*: Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. Clin J Am Soc Nephrol 7: 742, 2012.

Weir MR *et al.*: Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med 372:211, 2015.

50 Hipercalcemia e hipocalcemia

Sundeep Khosla

El ion calcio tiene una función esencial en la función celular normal y en el envío de señales, y regula diversos fenómenos fisiológicos como el envío de señales neuromusculares, la contractilidad del corazón, la secreción de hormonas y la coagulación de la sangre. Por tal razón, las concentraciones extracelulares de calcio se conservan dentro de límites extraordinariamente estrechos por medio de mecanismos de retroalimentación en los que participan la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) y la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D], metabolito activo de dicha vitamina. Estos mecanismos de retroalimentación son controlados por señales integradoras que van de las glándulas paratiroideas a riñones, intestinos y huesos **(fig. 50-1) (cap. 402)**. Las alteraciones en la calcemia son relativamente frecuentes y a menudo constituyen una manifestación precursora de alguna enfermedad oculta. En este capítulo se presenta un resumen del estudio de pacientes con alteraciones en las concentraciones séricas de calcio. **Véase el capítulo 403 para un comentario más detallado del tema.**

HIPERCALCEMIA

ETIOLOGÍA

Es posible conocer y clasificar las causas de la hipercalcemia por las perturbaciones de los mecanismos normales de retroalimentación que regulan el calcio sérico **(cuadro 50-1)**. El exceso de producción de PTH que no se suprime de manera adecuada con el incremento de la calcemia ocurre en neoplasias primarias de las paratiroides (adenomas, hiperplasia o, rara vez, carcinoma), en que la masa de células paratiroideas aumenta y el calcio no inhibe la retroalimentación. La secreción inadecuada de PTH para la concentración sérica de calcio también ocurre en la hipercalcemia hipocalciú-

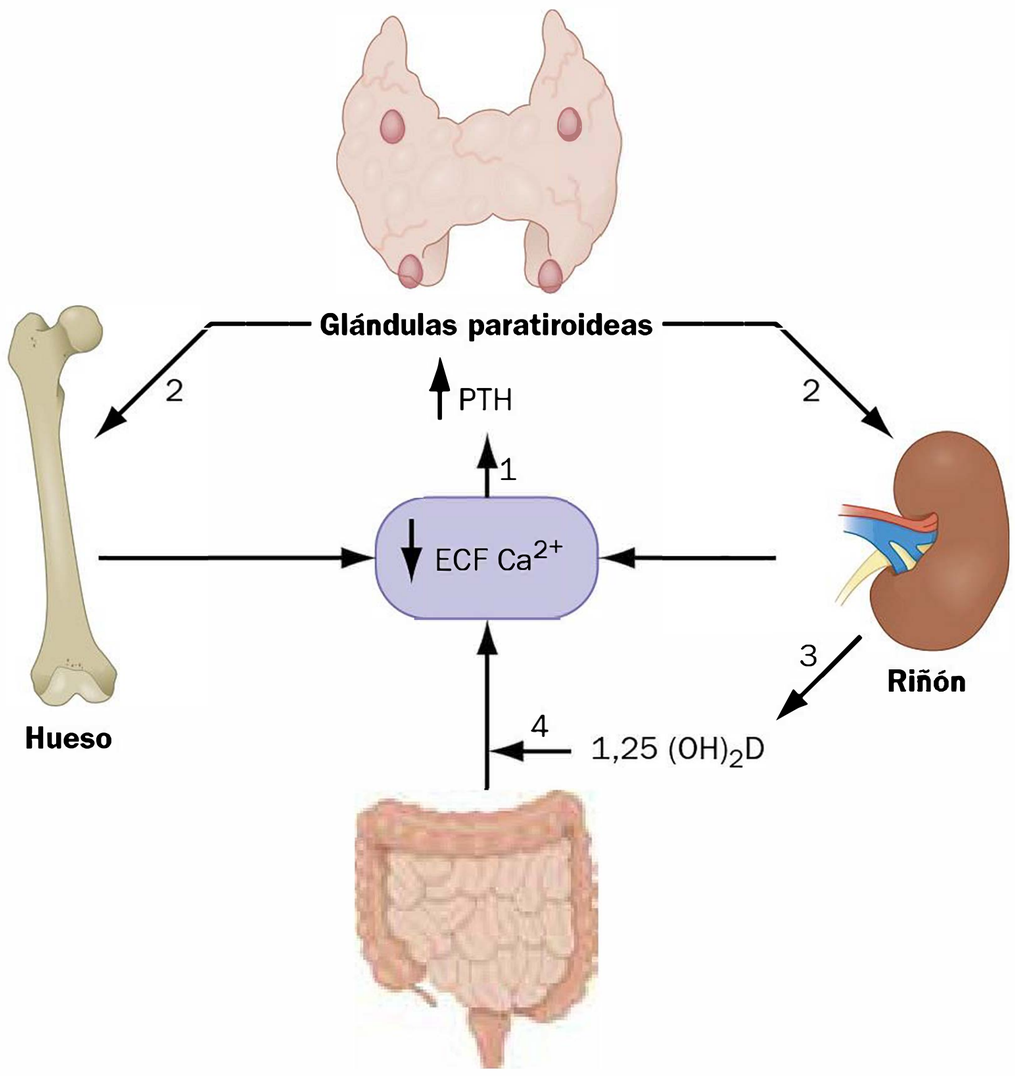


FIGURA 50-1 Mecanismos de retroalimentación que conservan las concentraciones de calcio extracelular dentro de límites fisiológicos precisos [8.9-10.1 mg/100 mL (2.2-2.5 mM)]. La disminución del calcio extracelular (ECF) (Ca^{2+}) desencadena un aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) (1) por activación del receptor sensor de calcio en las células paratiroideas. A su vez la PTH intensifica la reabsorción tubular de calcio por parte del riñón (2) y la resorción de calcio desde el hueso (2) y también estimula la producción de 1,25$(OH)_2$D por los riñones (3). A su vez, el metabolito de la vitamina actúa principalmente en el intestino para intensificar la absorción de calcio (4). En conjunto, estos mecanismos homeostásicos normalizan la calcemia.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 50-1 Causas de hipercalcemia

Producción excesiva de PTH
Hiperparatiroidismo primario (adenoma, hiperplasia o en raras ocasiones, carcinoma)
Hiperparatiroidismo terciario (estimulación crónica de la secreción de PTH en caso de insuficiencia renal)
Secreción ectópica de PTH (muy rara)
FHH
Alteraciones en la función de CaSR (tratamiento con litio)
Hipercalcemia de origen canceroso
Producción excesiva de PTHrP (muchos tumores sólidos)
Metástasis esqueléticas líticas (de mama o mieloma)
Exceso en la producción de $1,25(OH)_2D$
Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, silicosis)
Linfomas
Intoxicación por vitamina D
Incremento primario en la resorción ósea
Hipertiroidismo
Inmovilización
Consumo excesivo de calcio
Síndrome hipercalcémico (de leche y alcalinos)
Nutrición parenteral total
Otras causas
Endocrinopatías (insuficiencia suprarrenal, feocromocitoma, VIPoma)
Fármacos (tiazídicos, vitamina A, antiestrógenos)

CaSR, receptor sensor de calcio; FHH, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado a PTH.

rica familiar (FHH, *familial hypocalciuric hypercalcemia*), un síndrome autosómico dominante que con frecuencia implica mutaciones desactivadoras del receptor sensible al calcio (*CaSR*, FHH tipo 1), con familias poco comunes con mutaciones en la proteína $G\alpha_{11}$ (*GNA11*, FHH tipo 2) o en el complejo 2 de proteína relacionada con el adaptador, subunidad σ2 (*AP2S1*, FHH tipo 3). Todas estas mutaciones afectan la sensibilidad al calcio extracelular de las glándulas paratiroides y los riñones, lo que conduce a la secreción inadecuada de PTH y al aumento de la reabsorción tubular renal de calcio. Si bien muy pocas veces las neoplasias secretan PTH, muchos tumores sólidos producen el péptido relacionado con PTH (PTHrP, *PTH-related peptide*), que es semejante a la PTH en los primeros 13 aminoácidos y se liga al receptor de la misma, con lo que simula los efectos de la PTH en huesos y riñones. En el caso de la hipercalcemia mediada por PTHrP de neoplasias malignas, las concentraciones altas de calcio sérico suprimen la cantidad de PTH. La hipercalcemia vinculada con enfermedad granulomatosa (como sarcoidosis) o los linfomas, se debe a la mayor conversión de 25(OH)D en el potente metabolito $1,25(OH)_2D$. En los trastornos de ese tipo, este último metabolito intensifica la absorción de calcio en los intestinos, lo que ocasiona hipercalcemia y supresión de PTH. Los cuadros que aumentan de modo directo la movilización de calcio óseo, como el hipertiroidismo o metástasis osteolíticas, también conducen a hipercalcemia con supresión de la secreción de PTH, lo que sucede también con la sobrecarga exógena de calcio, como en el síndrome de leche y alcalinos (síndrome hipercalcémico) o en la nutrición parenteral total con adición excesiva de calcio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipercalcemia leve (entre 11 y 11.5 mg/100 mL) por lo común no genera síntomas y se identifica sólo en las mediciones sistemáticas de calcio. Algunas personas señalan síntomas neuropsiquiátricos vagos, como dificultad para concentrarse, cambios de personalidad o depresión. Otras manifestaciones iniciales pueden incluir úlcera gastroduodenal o nefrolitiasis y puede haber un mayor riesgo de fracturas. La hipercalcemia más grave (>12-13 mg/100 mL), en particular si ocurre de forma aguda, puede ocasionar letargo, estupor o coma y también síntomas digestivos (como náusea, anorexia, estreñimiento o pancreatitis). La hipercalcemia disminuye la capacidad de concentración renal, que puede originar poliuria y polidipsia. En lo que se refiere al hiperparatiroidismo crónico, la persona acude al médico con dolor de huesos o fracturas patológicas. Por último, la hipercalcemia puede ocasionar cambios electrocardiográficos importantes, como bradicardia, bloqueo auriculoventricular (AV) e intervalos QT cortos; para vigilar los cambios en la calcemia se mide el intervalo QT en forma seriada.

DIAGNÓSTICO

La primera acción en la valoración diagnóstica de hipercalcemia o hipocalcemia es asegurar que las alteraciones en las concentraciones séricas de calcio no provengan de concentraciones anormales de albúmina. Cerca de la mitad del calcio total se encuentra en estado ionizado y el resto está ligado principalmente a la albúmina. Si bien es posible la medición directa del calcio ionizado, los resultados se alteran con facilidad con los métodos de obtención y otros artefactos; por ello, quizá sea preferible medir el calcio y la albúmina totales para "corregir" el calcio sérico. Cuando las concentraciones de albúmina sérica disminuyen, para calcular la concentración corregida de calcio se agrega 0.2 mM (0.8 mg/100 mL) al valor de calcio total por cada decremento de 1.0 g/100 mL de albúmina sérica a partir de la cifra de referencia, que es de 4.1 g/100 mL, y se hace lo contrario en el caso de incrementos de la albúmina sérica.

La anamnesis detallada permite obtener pistas importantes del origen de la hipercalcemia (cuadro 50-1). La forma crónica suele ser causada por hiperparatiroidismo primario, a diferencia de la segunda causa más frecuente del problema, que es un cáncer oculto. En la anamnesis se debe incluir consumo de fármacos, cirugía de cuello y síntomas sistémicos que sugieran sarcoidosis o linfoma.

Una vez confirmada la hipercalcemia real, la siguiente prueba de laboratorio más importante en la valoración diagnóstica es la medición de la concentración de PTH, en la que se utiliza una técnica de dos sitios para la hormona intacta. Los incrementos de la hormona suelen acompañarse de hipofosfatemia. Además, debe cuantificarse la creatinina sérica para valorar la función renal; la hipercalcemia puede deteriorar la función renal y alterarse la depuración renal de PTH, según los fragmentos detectados por el método de laboratorio. Si aumenta el valor de PTH (o es "inapropiadamente normal") en el caso de aumento de calcio y disminución de fósforo, el diagnóstico casi siempre será hiperparatiroidismo primario. Las personas con hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) casi siempre tienen en el comienzo incremento moderado de las concentraciones de PTH e hipercalcemia, razón por la cual se sospecha y descarta tal diagnóstico, porque las intervenciones quirúrgicas en paratiroides no son eficaces contra dicho problema. El cociente de eliminación de calcio/creatinina (calculada en la forma de calcio urinario/calcio sérico entre creatinina urinaria/creatinina sérica) <0.01 sugiere FHH, en particular si hay el antecedente familiar de hipercalcemia asintomática leve. Hoy en día el análisis de secuencia del gen CaSR se realiza a menudo para el diagnóstico definitivo de FHH, aunque en algunas familias este trastorno puede ser causado por mutación en los genes *GNA11* o *AP2S1*. Es muy rara la secreción ectópica de hormona paratiroidea.

La supresión de la concentración de PTH en casos de hipercalcemia corresponde, más bien, a la hipercalcemia no mediada por paratiroides, muy a menudo causada por una neoplasia primaria. Si bien la neoplasia que causa exceso de calcio suele ser manifiesta, puede medirse el nivel de PTHrP para confirmar el diagnóstico de hipercalcemia de origen canceroso. En los trastornos granulomatosos aumentan los valores séricos de $1,25(OH)_2D$, y la valoración clínica en combinación con métodos de laboratorio permiten confirmar el diagnóstico de los trastornos incluidos en el cuadro 50-1.

TRATAMIENTO

Hipercalcemia

La hipercalcemia asintomática leve por lo común no necesita tratamiento inmediato y éste depende del diagnóstico principal. En cambio, la forma grave y sintomática obliga a una intervención terapéutica, sea cual sea el origen del exceso de calcio. Las medidas iniciales contra la hipercalcemia importante comienzan con la expansión de volumen, porque el problema invariablemente culmina en deshidratación; se necesitan en las primeras 24 h, 4-6 L de solución salina intravenosa, sin olvidar que enfermedades concomitantes (como insuficiencia cardiaca congestiva) pueden obligar al uso de diuréticos de asa para intensificar la excreción de sodio y calcio. Sin embargo, es mejor no iniciar estos diuréticos hasta que se haya normalizado la volemia. Si hay una mayor movilización de calcio procedente del hueso (como ocurre en neoplasias malignas o hiperparatiroidismo grave), se debe replantear la administración de fármacos inhibidores de la resorción ósea. El ácido zoledrónico (p. ej., 4 mg por vía IV a pasar en 30 min), pamidronato (p. ej., 60-90 mg por vía IV en 2-4 h) y el ibandronato (2 mg por vía IV en 2 h) son bisfosfonatos utilizados a menudo para tratar la hipercalcemia maligna en adultos. El inicio de acción ocurre en uno a tres días, con normalización de las concentraciones séricas de calcio en 60-90% de los

Biblioteca Médica Virtual

pacientes. Puede ser necesario repetir los bisfosfonatos cuando hay recaída de la hipercalcemia; una alternativa a éstos, es el nitrato de galio (200 mg/m^2 por vía IV al día, cinco días), el cual también es eficaz pero se acompaña de nefrotoxicidad potencial. En fecha reciente también se demostró que el potente inhibidor de la resorción ósea denosumab (12 mg SC los días 1, 8, 15 y 29, luego cada cuatro semanas) es efectivo para tratar la hipercalcemia resistente a los bisfosfonatos. En casos excepcionales es necesaria la diálisis. Por último, a pesar de que el fosfato intravenoso quela el calcio y disminuye sus concentraciones en suero, el tratamiento puede ser tóxico porque los complejos de calcio y fosfato se depositan en tejidos y causar daño extenso a algunos órganos.

En personas con hipercalcemia mediada por 1,25$(OH)_2$D, se prefieren los glucocorticoides, porque pueden disminuir la producción de dicho metabolito de la vitamina. Muy a menudo se utilizan 100 a 300 mg IV de hidrocortisona al día o prednisona por VO (40-60 mg al día) por tres a siete días. Otros fármacos como cetoconazol, cloroquina e hidroxicloroquina también disminuyen la producción de 1,25$(OH)_2$D y se usan ocasionalmente.

HIPOCALCEMIA

ETIOLOGÍA

Las causas de la hipocalcemia se establecen en función de las concentraciones séricas de PTH, si son bajas (hipoparatiroidismo) o altas (hiperparatiroidismo secundario). La deficiencia de calcio sérico puede tener más causas, pero la más común es la disminución de la producción de PTH y vitamina D **(cuadro 50-2) (cap. 403)**. La PTH constituye el elemento defensivo principal contra la hipocalcemia, razón por la cual los trastornos en que disminuye la producción o la secreción de la hormona pueden acompañarse de hipocalcemia profunda y letal. En los adultos, el hipoparatiroidismo es consecuencia, a menudo del daño inadvertido de las cuatro glándulas durante operaciones en tiroides o en paratiroides. El hipoparatiroidismo es un signo fundamental de las endocrinopatías autoinmunitarias (cap. 381); en raras ocasiones acompaña a enfermedades infiltrantes como la sarcoidosis. La alteración de la secreción de PTH puede ser secundaria a la deficiencia de magnesio, o bien, a mutaciones en CaSR o en las proteínas G que median la señalización de CaSR, lo que suprime la PTH y ocasiona los efectos que son opuestos a los que ocurren en el caso de FHH.

También causan hipocalcemia la deficiencia de vitamina D, la menor producción del metabolito 1,25$(OH)_2$D (más bien consecuencia de insuficiencia renal) o, en pocas ocasiones, la resistencia a vitamina D. No obstante, la hipocalcemia en dichos trastornos no es tan profunda como la observada en el hipoparatiroidismo, porque las paratiroides pueden provocar un incremento compensatorio de la secreción de PTH. La hipocalcemia también se observa en situaciones que acompañan a lesiones hísticas graves, como quemaduras, rabdomiólisis, lisis tumoral o pancreatitis. En estas situaciones, el origen del problema puede incluir una combinación de hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, depósito de calcio en tejidos y una menor secreción de hormona paratiroidea.

CUADRO 50-2 Causas de hipocalcemia

Concentraciones bajas de hormona paratiroidea (hipoparatiroidismo)
Agenesia paratiroidea
Aislada
Síndrome de DiGeorge
Destrucción de paratiroides
Quirúrgica
Por radiación
Infiltración por metástasis o enfermedades sistémicas
Autoinmunitaria
Menor función paratiroidea
Hipomagnesemia
Activación de mutaciones de CaSR o mutaciones de la proteína G
Concentraciones altas de hormona paratiroidea (hiperparatiroidismo secundario)
Deficiencia o menor producción/actividad de vitamina D o de 1,25$(OH)_2$D
Deficiencia de vitamina D de origen nutricional (ingestión o absorción deficientes)
Insuficiencia renal con menor producción de 1,25$(OH)_2$D
Resistencia a vitamina D que incluye defectos del receptor
Síndromes de resistencia de hormona paratiroidea
Mutaciones del receptor de PTH
Pseudohipoparatiroidismo (mutaciones de proteína G)
Fármacos
Quelantes de calcio
Inhibidores de la resorción de hueso (bisfosfonatos, plicamicina)
Alteración del metabolismo de vitamina D (difenilhidantoinato, cetoconazol)
Causas diversas
Pancreatitis aguda
Rabdomiólisis aguda
Síndrome de hueso hambriento después de paratiroidectomía
Metástasis osteoblásticas con estimulación notable en la osteogénesis (cáncer de próstata)

CaSR, receptor sensor de calcio; PTH, hormona paratiroidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos sujetos con hipocalcemia están asintomáticos si la disminución del calcio sérico es relativamente leve y crónica, o puede surgir al principio alguna complicación letal. La hipocalcemia moderada o grave se acompaña de parestesias, por lo común de dedos de manos y pies y zonas peribucales, y es causada por una mayor irritabilidad neuromuscular. En la exploración física, el médico puede buscar el signo de Chvostek (contracción de músculos peribucales en reacción a la percusión suave del nervio facial por delante de la oreja), aunque también puede aparecer en casi 10% de sujetos sanos. Para inducir el espasmo carpiano se puede inflar el manguito de un esfigmomanómetro 20 mm Hg por arriba de la presión sistólica del paciente, durante 3 min (signo de Trousseau). La hipocalcemia grave puede inducir convulsiones, espasmo carpopedal, broncospasmo, laringospasmo y prolongación del intervalo QT.

DIAGNÓSTICO

Además de medir el calcio sérico, se miden las concentraciones de albúmina, fósforo y magnesio. Al igual que con la valoración de la hipercalcemia, la cuantificación de la concentración de PTH es de máxima importancia en la valoración de la deficiencia de calcio. La supresión de PTH (o un "valor inapropiadamente bajo") en caso de hipocalcemia, confirma ausencia o disminución de la secreción de la hormona (hipoparatiroidismo) como la causa de la hipocalcemia. La anamnesis cuidadosa identificará la causa subyacente (diferenciar entre agenesia y destrucción de paratiroides). En cambio, el incremento de la concentración de PTH (hiperparatiroidismo secundario) orientará la atención hacia el eje de vitamina D como causa de la hipocalcemia. Para valorar mejor la deficiencia alimentaria de vitamina D se miden los valores séricos de 25-hidroxivitamina D, que reflejan las reservas de la vitamina. En caso de insuficiencia renal o sospecha de resistencia a vitamina D, es útil medir las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D.

TRATAMIENTO

Hipocalcemia

El tratamiento depende de la gravedad de la hipocalcemia, la rapidez con la cual ha surgido y continuado y las complicaciones acompañantes (como convulsiones o laringospasmo). El tratamiento de la forma aguda sintomática inicia con 10 mL de solución de gluconato de calcio, al 10% peso/volumen (90 mg o 2.2 mM), por vía IV en 50 mL de solución glucosada al 5% o de cloruro de sodio al 0.9% por vía IV en un lapso de 5 min. La hipocalcemia persistente obliga a la venoclisis constante (en forma habitual 10 ampolletas de gluconato de calcio o 900 mg de calcio en 1 L de solución glucosada al 5% o de cloruro de sodio al 0.9% a pasar en 24 h). En caso de haber hipomagnesemia acompañante, se administran con los complementos adecuados de magnesio.

La hipocalcemia crónica por hipoparatiroidismo se trata con complementos de calcio (1 000 a 1 500 mg/día de calcio elemental en fracciones) más vitaminas D_2 o D_3 (25 000 a 100 000 U/día) o calcitriol (1,25$[OH]_2$D, 0.25 a 2 µg/día). En la actualidad se usan con menor frecuencia otros metabolitos de la vitamina como dihidrotaquisterol o alfacalcidiol. Es importante señalar que la PTH (1-84) (*Natpara*) fue apro-

Biblioteca Médica Virtual

bada hace poco por la FDA para el tratamiento del hipoparatiroidismo resistente; lo que representa un avance importante. El mejor tratamiento para la deficiencia de vitamina D es con un suplemento, cuya dosis depende de la gravedad de la deficiencia y la causa subyacente. Por tal razón, la deficiencia de vitamina D de origen nutricional suele mejorar con dosis relativamente bajas de vitamina D (50 000 U dos a tres veces a la semana por varios meses), en tanto que la deficiencia por malabsorción puede hacer necesarias dosis mucho mayores (100 000 U/día de la vitamina o más). El objetivo terapéutico es mantener la calcemia en límites normales bajos y evitar hipercalciuria, que puede ocasionar nefrolitiasis.

CONSIDERACIONES GLOBALES



En países con acceso limitado al sistema de salud o a pruebas de detección de las concentraciones séricas de calcio, el hiperparatiroidismo primario se manifiesta, a menudo, como formas graves con complicaciones esqueléticas (osteítis fibrosa quística), a diferencia de las formas asintomáticas que son comunes en los países desarrollados. Además, la deficiencia de vitamina D es paradójicamente frecuente en algunos países pese a la gran cantidad de luz solar (p. ej., en India) porque se evita la exposición a la misma y porque se consume poca vitamina D en la alimentación.

LECTURAS ADICIONALES

EASTELL R *et al.*: Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the 4th International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 99:3570, 2014.

KIM ES, KEATING GM: Recombinant human parathyroid hormone (1-84): A review in hypoparathyroidism. Drugs 75:1293, 2015.

MAYR B *et al.*: Genetics in endocrinology: Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: Current treatment concepts. Eur J Endocrinol 174:R189, 2016.

MINISOLA S *et al.*: The diagnosis and management of hypercalcemia. BMJ 350:h2723, 2015.

THAKKER RV: The calcium-sensing receptor: And its involvement in parathyroid pathology. Ann Endocrinol 76:81, 2015.

51 Acidosis y alcalosis

Thomas D. DuBose, Jr.

HOMEOSTASIS ACIDOBÁSICA NORMAL

El pH arterial sistémico se mantiene entre 7.35 y 7.45 debido al amortiguamiento químico extracelular e intracelular y a los mecanismos reguladores que aportan los pulmones y los riñones. El control de la presión arterial de CO_2 ($Paco_2$) por el sistema nervioso central (SNC) y el aparato respiratorio, así como el control del bicarbonato plasmático por los riñones, estabilizan el pH arterial mediante la eliminación o la retención de ácidos o álcalis. Los componentes metabólico y respiratorio que regulan el pH sistémico se describen con la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{Paco_2 \times 0.03001}$$

En casi todas las circunstancias, la producción y la eliminación de CO_2 están equilibradas, y la $Paco_2$ habitual en situación estable se mantiene en 40 mm Hg. Cuando la eliminación de CO_2 es insuficiente se produce hipercapnia, en tanto que cuando se elimina en exceso hay hipocapnia. No obstante, la producción y la eliminación se equilibran otra vez en un nuevo valor de equilibrio dinámico de $Paco_2$. Por tanto, la $Paco_2$ está regulada principalmente por factores respiratorios neurales y no por la velocidad de producción de CO_2. La hipercapnia suele ser consecuencia de la hipoventilación y no de una mayor producción de CO_2. Los aumentos o las disminuciones de la $Paco_2$ representan alteraciones del control neural de la respiración o son cambios compensadores en respuesta a una alteración primaria del $[HCO_3^-]$ plasmático.

DIAGNÓSTICO DE LOS TIPOS GENERALES DE ALTERACIONES

Las alteraciones clínicas más frecuentes son los trastornos acidobásicos simples, es decir, acidosis o alcalosis metabólica, y acidosis o alcalosis respiratorias.

TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS SIMPLES

Las alteraciones respiratorias primarias (cambios primarios de la $Paco_2$) ocasionan respuestas metabólicas compensadoras (cambios secundarios de $[HCO_3^-]$), y los trastornos metabólicos primarios desencadenan respuestas respiratorias compensadoras previsibles (secundarias a los cambios de $Paco_2$). Es posible pronosticar la compensación fisiológica con las relaciones que se muestran en el **cuadro 51-1**. En términos generales, con una excepción, las respuestas compensadoras regresan el pH hacia cifras casi normales. La alcalosis respiratoria crónica cuando ocurre por periodos prolongados es una excepción a esta regla y a menudo regresa el pH a cifras normales. La acidosis metabólica por incremento de los ácidos endógenos (p. ej., cetoacidosis) reduce las concentraciones de $[HCO_3^-]$ en el líquido extracelular y disminuye el pH extracelular. Esto estimula a los quimiorreceptores del bulbo raquídeo para que incrementen la ventilación y restablezcan la razón $[HCO_3^-]/Paco_2$ y, por tanto el pH, a cifras casi normales, pero no normales por completo. El grado de compensación respiratoria esperada en una forma simple de acidosis metabólica puede calcularse con la relación: $Paco_2 = (1.5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$. Por eso, un paciente con acidosis metabólica y $[HCO_3^-]$ de 12 mM/L sería de esperarse que tuviera una $Paco_2$ de aproximadamente 26 mm Hg. Las cifras de $Paco_2$ <24 o >28 mm Hg definen un trastorno mixto (acidosis metabólica y alcalosis respiratoria o alcalosis metabólica y acidosis respiratoria, respectivamente). Las respuestas compensadoras para los trastornos metabólicos primarios desplazan la $Paco_2$ en la misma dirección en que cambia la concentración de HCO_3^-, en tanto que, por el contrario, la compensación de trastornos respiratorios primarios desplazan las concentraciones de HCO_3^- en la misma dirección que el cambio primario en la $Paco_2$ (cuadro 51-1). Por tanto, los cambios en la $Paco_2$ y en las concentraciones de HCO_3^- que ocurren en **direcciones contrarias** (es decir, incremento de $Paco_2$ o $[HCO_3^-]$, en tanto que disminuye la otra cifra) indican un **trastorno mixto**. Otra forma de juzgar si la respuesta del $[HCO_3^-]$ o de la $Paco_2$ es adecuada consiste en utilizar un nomograma del estado acidobásico **(fig. 51-1)**. Si bien las áreas

CUADRO 51-1 Predicción de respuestas compensadoras en trastornos acidobásicos simples y características de los cambios

TRASTORNO	PREDICCIÓN DE COMPENSACIÓN	INTERVALO DE VALORES		
		pH	HCO_3^-	$Paco_2$
Acidosis metabólica	$Paco_2 = (1.5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 2$ *o* $Paco_2$ hará que disminuya 1.25 mm Hg por cada mM/L de disminución en $[HCO_3^-]$ *o* $Paco_2 = [HCO_3^-] + 15$	Bajo	Bajo	Bajo
Alcalosis metabólica	$Paco_2$ hará que aumente 0.75 mm Hg por cada mM/L de aumento en $[HCO_3^-]$ *o* $Paco_2$ hará que aumente 6 mm Hg por cada 10 mM/L de aumento en $[HCO_3^-]$ *o* $Paco_2 = [HCO_3^-] + 15$	Alto	Alto	Alto
Alcalosis respiratoria		Alto	Bajo	Alto
Aguda	$[HCO_3^-]$ hará que disminuya 0.2 mM/L por cada mm Hg de disminución en $Paco_2$			
Crónica	$[HCO_3^-]$ hará que disminuya 0.4 mM/L por cada mm Hg de disminución en $Paco_2$			
Acidosis respiratoria		Bajo	Alto	Alto
Aguda	$[HCO_3^-]$ hará que aumente 0.1 mM/L por cada mm Hg de aumento en $Paco_2$			
Crónica	$[HCO_3^-]$ hará que aumente 0.4 mM/L por cada mm Hg de aumento en $Paco_2$			

Biblioteca Médica Virtual

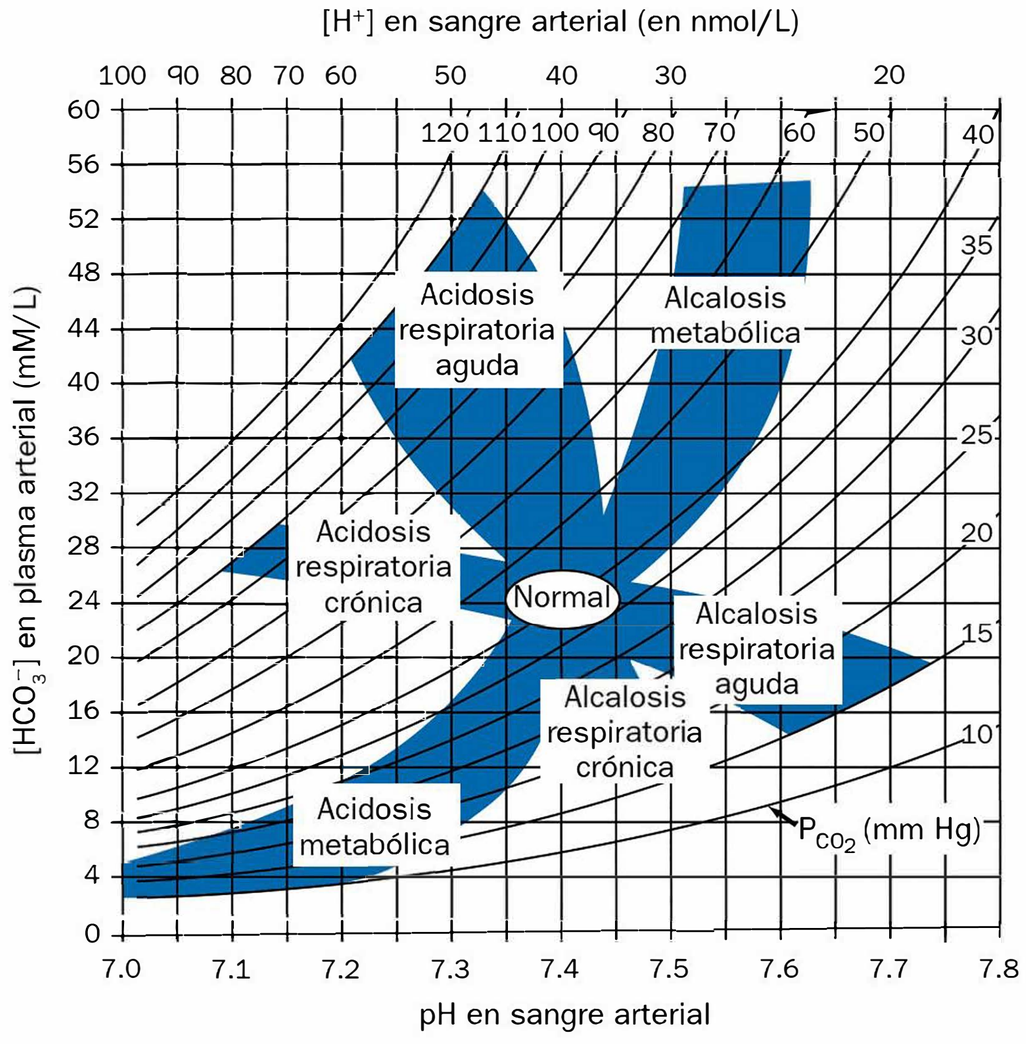


FIGURA 51-1 Nomograma acidobásico. Se muestran los límites de confianza del 90% (intervalo de valores) de las compensaciones respiratoria y metabólica normales para los trastornos acidobásicos primarios. *(Tomada con autorización a partir de TD DuBose Jr: Acid-Base Disorders, in Brenner and Rector's The Kidney, 10th ed, K Skorecki, GM Chertow, PA Marsden, MW Taal, and Alan SL Yu [eds]. Philadelphia, Saunders, 2016, p. 522.)*

sombreadas del nomograma muestran los límites del intervalo de confianza de 95% para la compensación normal en las alteraciones simples, observar valores acidobásicos dentro del área sombreada no descarta necesariamente una alteración mixta. La superposición de un trastorno con otro puede dar valores situados dentro de la zona de un tercero. Por eso, el nomograma, aunque resulta cómodo, no sustituye las ecuaciones del cuadro 51-1.

TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS MIXTOS

Los trastornos acidobásicos mixtos, definidos como trastornos independientes coexistentes y no sólo como respuestas compensadoras, se observan a menudo en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos y pueden dar origen a cifras extremas peligrosas de pH **(cuadro 51-2)**. Para hacer el diagnóstico de los trastornos acidobásicos mixtos es necesario considerar el desequilibrio aniónico (AG, *anion gap*), y requiere la presencia o la corrección a un valor normal de albúmina sérica de 4.5 g/100 mL. Es posible que un enfermo con cetoacidosis diabética (acidosis metabólica) tenga un problema respiratorio independiente (p. ej., neumonía) causante de acidosis o alcalosis respiratoria. Algunos individuos con neumopatía primaria (p. ej., EPOC) no reaccionan ante la acidosis metabólica con una respuesta respiratoria adecuada por su reserva respiratoria insuficiente. Esta superposición de una acidosis respiratoria a una acidosis metabólica puede ocasionar acidemia grave. Cuando en el mismo paciente coexisten acidosis metabólica y alcalosis metabólica, el pH puede ser normal o casi normal. En esta circunstancia, es la presencia de un AG aumentado (véase adelante) lo que señala la presencia de una acidosis metabólica. Si se asume un valor normal para el AG de 10 mM/L, una incongruencia en el ΔAG (AG presente menos el normal) y la ΔHCO_3^- (valor normal de 25 mM/L menos el HCO_3^- anormal del paciente) indica la presencia de acidosis con desequilibrio aniónico combinado con alcalosis metabólica (véase más adelante). Un diabético con cetoacidosis puede padecer una disfunción renal que cause acidosis metabólica simultánea. Los pacientes que han ingerido sobredosis de combinaciones de fármacos, como sedantes y salicilatos, pueden presentar alteraciones mixtas por efecto de la respuesta acidobásica a cada uno de los fármacos (acidosis metabólica mezclada con acidosis respiratoria o alcalosis respiratoria, respectivamente). Aún más complejas son las alteraciones acidobásicas triples. Por ejemplo, algunos individuos con acidosis metabólica por cetoacidosis alcohólica experimentan alcalosis metabólica secundaria al vómito, y alcalosis respiratoria sobreañadida, por la hiperventilación provocada por la disfunción hepática o por la abstinencia de alcohol.

CUADRO 51-2 Ejemplos de trastornos acidobásicos mixtos

Metabólicos y respiratorios mixtos

Acidosis metabólica: alcalosis respiratoria

Aspecto clave: acidosis metabólica con AG alto o normal; $Paco_2$ prevalente por *debajo* de la cifra anticipada (cuadro 51-1)

Ejemplo: Na^+, 140; K^+, 4.0; Cl^-, 106; HCO_3^-, 14; AG, 20; $Paco_2$, 24; pH, 7.39 (acidosis láctica, septicemia en ICU)

Acidosis metabólica: acidosis respiratoria

Aspecto clave: acidosis metabólica con AG alto o normal; $Paco_2$ prevalente por arriba de la cifra anticipada (cuadro 51-1)

Ejemplo: Na^+, 140; K^+, 4.0; Cl^-, 102; $HCO3^-$, 18; AG, 20; $Paco_2$, 38; pH, 7.30 (neumonía y edema pulmonar graves)

Alcalosis metabólica: alcalosis respiratoria

Aspecto clave: $Paco_2$ no aumenta como se calcula; pH mayor de lo esperado

Ejemplo: Na^+, 140; K^+, 4.0; Cl^-, 91; HCO_3^-, 33; AG, 16; $Paco_2$, 38; pH, 7.55 (hepatopatía y diuréticos)

Alcalosis metabólica: acidosis respiratoria

Aspecto clave: $Paco_2$ mayor del calculado; pH normal

Ejemplo: Na^+, 140; K^+, 3.5; Cl^-, 88; HCO_3^-, 42; AG, 10; $Paco_2$, 67; pH, 7.42 (EPOC con diuréticos)

Trastornos metabólicos mixtos

Acidosis metabólica: alcalosis metabólica

Aspecto clave: sólo detectable con acidosis con AG alto; $\Delta AG >> \Delta HCO_3^-$

Ejemplo: Na^+, 140; K^+, 3.0; Cl^-, 95; HCO_3^-, 25; AG, 20; $Paco_2$, 40; pH, 7.42 (uremia con vómito)

Acidosis metabólica: acidosis metabólica

Aspecto clave: acidosis mixta con AG elevado-AG normal; ΔHCO_3^- se explica por el cambio combinado en ΔAG y ΔCl^-

Ejemplo: Na^+, 135; K^+, 3.0; Cl^-, 110; HCO_3^-, 10; AG, 15; $Paco_2$, 25; pH, 7.20 (diarrea con acidosis láctica, efectos tóxicos del tolueno, tratamiento de la cetoacidosis diabética)

AG, desequilibrio aniónico; ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastornos acidobásicos

En el **cuadro 51-3** se presenta una estrategia escalonada para el diagnóstico de trastornos acidobásicos. La sangre para cuantificar electrólitos y gases en sangre arterial debe extraerse al mismo tiempo antes del tratamiento. Un aumento en la $[HCO_3^-]$ se produce en la alcalosis metabólica y en la acidosis respiratoria. En cambio, en la acidosis metabólica y la alcalosis respiratoria disminuye el $[HCO_3^-]$. En el análisis de gases en sangre arterial en el laboratorio clínico se miden el pH y la $Paco_2$, y la $[HCO_3^-]$ se calcula con la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Este valor calculado se debe comparar con el $[HCO_3^-]$ (CO_2 total) cuantificado en el perfil de electrólitos. Estos dos valores deben ser concordantes, con una diferencia máxima de 2 mM/L. Si ello no ocurre, es posible que las muestras no se hayan extraído en forma simultánea o que se haya producido un error de laboratorio. Una vez verificados los valores acidobásicos en sangre, se podrá identificar el trastorno acidobásico con precisión.

CUADRO 51-3 Pasos para establecer el diagnóstico de trastornos acidobásicos

1. Cuantificar simultáneamente gases y electrólitos en sangre arterial (ABG, *arterial blood gas*)
2. Comparar $[HCO_3^-]$ en ABG y electrólitos para verificar su exactitud
3. Calcular el desequilibrio aniónico (AG), pero corregir a una concentración normal de albúmina, 4.5 g/100 mL
4. Identificar cuatro causas de acidosis por incremento de AG (cetoacidosis, acidosis por ácido láctico, insuficiencia renal y toxinas)
5. Identificar dos causas de acidosis hipoclorémica alta o que no depende de desequilibrio aniónico (pérdida de bicarbonato por tubo digestivo, acidosis tubular renal)
6. Estimar la respuesta compensatoria (cuadro 51-1)
7. Comparar la ΔAG y la ΔHCO_3^-
8. Comparar los cambios en cloruros al cambiar el sodio

Biblioteca Médica Virtual

CÁLCULO DEL DESEQUILIBRIO ANIÓNICO

Todas las valoraciones de trastornos acidobásicos deben incluir un cálculo simple del AG. El AG se calcula: $AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$. En Estados Unidos, el valor de la $[K^+]$ plasmática suele omitirse para el cálculo del AG. El valor "normal" del AG informado por los laboratorios clínicos ha disminuido con la mejor metodología para cuantificar los electrólitos plasmáticos y varía entre 6 y 12 mM/L, con un promedio de ~10 mM/L. Se sugiere al médico conocer el valor normal para el AG en su laboratorio de química sanguínea específico. Los aniones no cuantificados comprenden proteínas aniónicas (p. ej., albúmina), fosfato, sulfato y aniones orgánicos. Cuando en el líquido extracelular se acumulan aniones ácidos, como el acetoacetato y el lactato, el AG aumenta y origina **acidosis con gran AG**. El aumento del AG suele depender de un incremento de los aniones no cuantificados y, con menor frecuencia, de disminución de los cationes no cuantificados (calcio, magnesio, potasio). Además, el AG puede aumentar con un incremento de la albúmina aniónica. Un descenso en el AG puede deberse a 1) un aumento de los cationes no cuantificados; 2) la adición de cationes anormales a la sangre, como litio (intoxicación por litio) o inmunoglobulinas catiónicas (discrasias de células plasmáticas); 3) un descenso en la concentración plasmática de la albúmina aniónica (síndrome nefrótico, enfermedad hepática o malabsorción), o 4) hiperviscosidad e hiperlipidemia grave, que puede llevar a subestimar las concentraciones de sodio y cloro. Como el AG normal de 10 mM/L asume que la albúmina sérica es normal, si hay hipoalbuminemia, el valor del AG debe corregirse. Por ejemplo, por cada g/100 mL de albúmina sérica por debajo del valor normal (4.5 g/100 mL), deben agregarse 2.5 mM/L al AG informado (no corregido). Por tanto, en un paciente con albúmina sérica de 2.5 g/100 mL (2 g/100 mL por debajo del valor normal) y una AG no corregida de 15, para calcular el AG corregido se suman 5 mM/L ($2.5 \times 2 = 5$; $5 + 15 =$ AG corregida de 20 mM/L). Los trastornos clínicos que causan acidosis con AG elevado se presentan en el cuadro 51-3.

El AG alto suele deberse a ácidos sin cloruro que contienen aniones inorgánicos (fosfato, sulfato), orgánicos (cetoácidos, lactato, aniones orgánicos urémicos), exógenos (salicilato o toxinas ingeridas con producción de ácidos orgánicos) o no identificados. El AG elevado tiene relevancia clínica incluso si la $[HCO_3^-]$ o el pH son normales. La acidosis metabólica simultánea con AG aumentada más acidosis respiratoria crónica o alcalosis metabólica representa una situación en la que la $[HCO_3^-]$ puede ser normal o incluso alta (cuadro 51-3). En casos de acidosis metabólica con AG elevado, es útil comparar el descenso de la $[HCO_3^-]$ (ΔHCO_3^-: 25 – $[HCO_3^-]$ del paciente) con el incremento del AG (ΔAG: AG del paciente − 10).

Del mismo modo, valores normales de $[HCO_3^-]$, $Paco_2$ y pH no aseguran la ausencia de una alteración acidobásica. Por ejemplo, un alcohólico con vómito puede experimentar alcalosis metabólica con pH de 7.55, $Paco_2$ de 47 mm Hg, $[HCO_3^-]$ de 40 mM/L, $[Na^+]$ de 135, $[Cl^-]$ de 80 y $[K^+]$ de 2.8. Si este paciente presentara después cetoacidosis alcohólica agregada con una concentración de 15 mM de hidroxibutirato β, el pH arterial descendería hasta 7.40, la $[HCO_3^-]$ a 25 mM/L y la $Paco_2$ hasta 40 mm Hg. Si bien los gases en sangre son normales, el AG aumentó hasta 30 mM/L, lo que indica que existe una mezcla de alcalosis metabólica y acidosis metabólica. La combinación de acidosis con desequilibrio aniónico alto y alcalosis metabólica se identifica con facilidad si se comparan las diferencias (valores Δ) en el sujeto normal, con los valores del paciente. En este ejemplo, ΔHCO_3^- es igual a 0 (25 − 25 mM/L), pero ΔAG es igual a 20 (30 − 10 mM/L). En consecuencia, no se toma en consideración 20 mM/L en el valor Δ/Δ (ΔAG para ΔHCO_3^-).

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica puede ocurrir por aumento en la producción de ácidos endógenos (como el lactato y los cetoácidos), pérdida de bicarbonato (como en la diarrea) o por la acumulación de ácidos endógenos a causa de la menor excreción inapropiada neta de los ácidos por el riñón (como en la enfermedad renal crónica [CKD, *chronic renal disease*]). La acidosis metabólica ejerce efectos notables en los aparatos respiratorio y cardiaco, y en el sistema nervioso. El descenso del pH sanguíneo conlleva un aumento característico de la ventilación, en especial del volumen corriente (respiración de Kussmaul). La contractilidad cardiaca intrínseca puede estar deprimida, pero la función inotrópica puede resultar normal debido a la liberación de catecolaminas. Es posible la presencia tanto de vasodilatación arterial periférica como de venoconstricción central; la disminución de la distensibilidad vascular central y pulmonar predispone a edema pulmonar, incluso con sobrecargas mínimas de volumen. La función del SNC está deprimida, con cefalea, letargo, estupor y, en algunos casos, coma. También puede haber intolerancia a la glucosa.

CUADRO 51-4 Causas de acidosis metabólica por desequilibrio aniónico alto

Acidosis láctica	Toxinas
Cetoacidosis	Etilenglicol
Diabética	Metanol
Alcohólica	Salicilatos
Por inanición	Propilenglicol
	Ácido piroglutámico (5-oxoprolina)
	Insuficiencia renal (aguda y crónica)

Hay dos categorías principales de acidosis metabólica clínica: acidosis con AG alta y sin AG (cuadro 51-3 y **cuadro 51-4**). La presencia de acidosis metabólica, AG normal e hipercloremia indica la presencia de acidosis metabólica con AG normal.

TRATAMIENTO

Acidosis metabólica

La administración de soluciones alcalinas para tratar la acidosis metabólica se debe reservar para los casos de acidemia grave, excepto cuando el paciente carece de "HCO_3^- potencial" en plasma. Esta última variable se puede calcular por el incremento (Δ) del desequilibrio aniónico (ΔAG = ΔG del paciente − 10). Es preciso establecer si el anión ácido en el plasma es metabolizable (es decir, hidroxibutirato β, acetoacetato y lactato). Por el contrario, los aniones no metabolizables que pueden acumularse en la etapa avanzada de la CKD o después de la ingestión de toxinas no se metabolizan y no representan HCO_3^- "potencial". En la CKD aguda, la mejoría de la función renal para reponer la deficiencia de $[HCO_3^-]$ es un proceso lento y a menudo impredecible. Por consiguiente, los pacientes con acidosis de AG normal (acidosis hiperclorémica) o una AG atribuible a un anión no metabolizable debido a la insuficiencia renal avanzada, deben recibir tratamiento alcalino, ya sea PO ($NaHCO_3$ o solución de Shohl) o IV ($NaHCO_3$), en cantidad necesaria para elevar poco a poco la $[HCO_3^-]$ plasmática hasta un valor deseado de 22 mM/L. Debe evitarse la corrección excesiva.

No obstante, hay controversia con respecto a la administración de alcalinos en los pacientes que presentan acidosis pura con AG debida a la acumulación de un anión ácido orgánico metabolizable (cetoacidosis o acidosis láctica). En general, la acidemia grave (pH <7.10) en un paciente adulto (en particular ancianos y personas con cardiopatía grave) amerita la administración IV de 50 meq de $NaHCO_3$ diluido en 300 mL de agua estéril durante 30-45 min, durante las primeras 2 h de tratamiento. La administración de estas cantidades tan pequeñas de álcali en esta situación parece ser una medida adicional de seguridad. La administración de álcalis requiere vigilancia cuidadosa de los electrólitos plasmáticos, sobre todo la $[K^+]$ plasmática, durante el tratamiento. Un objetivo inicial razonable es aumentar la $[HCO_3^-]$ a 10-12 mM/L y el pH a ~7.20, pero está claro que no deben elevarse estos valores hasta lo normal. A menudo se enseña a hacer una estimación de la "deficiencia de bicarbonato" mediante el cálculo del volumen de distribución de bicarbonato, pero no es necesaria y puede derivar en la administración de cantidades excesivas de álcalis.

ACIDOSIS CON DESEQUILIBRIO ANIÓNICO ALTO

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hay cuatro causas principales de acidosis con AG alto: 1) acidosis láctica, 2) cetoacidosis, 3) ingestión de toxinas y 4) insuficiencia renal aguda y crónica (cuadro 51-4). La detección inicial para diferenciar las acidosis con AG alto debe comprender: 1) revisión de los datos de la anamnesis en busca de pruebas de ingestión de fármacos y toxinas, y cuantificación de gases en sangre arterial para detectar alcalosis respi-

Biblioteca Médica Virtual

ratoria coexistente (salicilatos); 2) identificación de la posible presencia de diabetes mellitus (cetoacidosis diabética); 3) búsqueda de pruebas de alcoholismo o de concentraciones altas de hidroxibutirato β (cetoacidosis alcohólica); 4) observación en busca de signos clínicos de uremia, y cuantificación del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y creatinina (acidosis urémica); 5) inspección de la orina en busca de cristales de oxalato (etilenglicol), y 6) identificación de las múltiples situaciones clínicas en las que pueden estar aumentadas las concentraciones de lactato (hipotensión, choque, insuficiencia cardiaca, leucemia, cáncer, e ingestión de fármacos o toxinas).

Acidosis láctica El aumento del l-lactato plasmático puede ser secundario a la hipoperfusión hística (tipo A), insuficiencia circulatoria (choque, insuficiencia cardiaca), anemia grave, defectos enzimáticos mitocondriales e inhibidores (monóxido de carbono, cianuro), o a trastornos aeróbicos (tipo B): neoplasias malignas, análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa para VIH, diabetes mellitus, insuficiencia hepática o renal, deficiencia de tiamina, infecciones graves (cólera, paludismo), convulsiones, o fármacos/toxinas (biguanidas, etanol y los alcoholes tóxicos: etilenglicol [EG], metanol o propilenglicol). La isquemia o infarto intestinal no detectados en un paciente con aterosclerosis grave o descompensación cardiaca que recibe vasopresores es una causa frecuente de acidosis láctica en pacientes geriátricos. La acidemia piroglutámica puede ocurrir en enfermos graves que reciben paracetamol, el cual agota el glutatión e induce la acumulación de 5-oxiproleno. La acidosis por ácido D-láctico, que a veces surge en casos de derivaciones yeyunoileales, síndrome de intestino corto u obstrucción intestinal, se origina cuando las bacterias intestinales forman D-lactato.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Acidosis por ácido L-láctico

Se corrige el trastorno primario que interrumpe el metabolismo del lactato; se restablece la perfusión hística cuando sea insuficiente. Si es posible, se evita el uso de vasoconstrictores, ya que pueden disminuir todavía más dicha perfusión. Se recomienda el tratamiento alcalinizante en caso de acidemia aguda intensa (pH <7.00), a fin de mejorar la función cardiaca. Sin embargo, la administración de $NaHCO_3$ puede deprimir, paradójicamente, el rendimiento cardiaco y exacerbar la acidosis al estimular la producción de lactato (el HCO_3^- estimula a la fosfofructocinasa). Si bien el empleo de alcalinizantes en la acidosis láctica moderada es motivo de controversia, en general se acepta que los esfuerzos por normalizar el pH o el [HCO_3^-] mediante la administración de $NaHCO_3$ exógeno son perjudiciales. Una estrategia razonable es infundir suficiente $NaHCO_3$ para elevar el pH arterial a no más de 7.2 o la [HCO_3^-] a no más de 12 en 30-40 minutos.

El tratamiento con $NaHCO_3$ puede producir sobrecarga de líquidos e hipertensión, debido a que la cantidad que se necesite puede ser enorme cuando la acumulación de ácido láctico es incesante. La administración de líquidos no se tolera adecuadamente debido a la venoconstricción central, en particular en el paciente oligúrico. Cuando puede corregirse la causa subyacente de la acidosis láctica, el lactato sanguíneo se convierte en HCO_3^- y puede causar alcalosis por corrección excesiva, si se administra demasiado $NaHCO_3$.

Cetoacidosis • **CETOACIDOSIS DIABÉTICA (DKA, *DIABETIC KETOACIDOSIS*)** Es causada por el aumento del metabolismo de los ácidos grasos y la acumulación de cetoácidos (acetoacetato e hidroxibutirato β). La DKA suele aparecer en pacientes con diabetes mellitus insulinodependiente, cuando se interrumpe la aplicación de insulina o surge una enfermedad intercurrente, como infección, gastroenteritis, pancreatitis o infarto del miocardio, que aumentan de forma temporal y aguda las necesidades de insulina. La acumulación de cetoácidos es la que causa aumento del AG y casi siempre conlleva hiperglucemia (glucosa >17 mM/L [300 mg/100 mL]). La relación entre ΔAG y ΔHCO_3^- es ~1:1 en la DKA. Debe destacarse lo siguiente: dado que la insulina impide la producción de cetonas, rara vez se necesita administrar bicarbonato, excepto en casos de acidemia extrema (pH <7.10), y en tal situación, sólo en cantidades limitadas. En general, los individuos con DKA muestran deshidratación y necesitan reanimación con solución salina isotónica. Sin embargo, la expansión excesiva del volumen con la administración IV de solución isotónica no es infrecuente y contribuye al desarrollo de acidosis hiperclorémica durante el tratamiento de la DKA. El elemento básico para tratar el problema anterior es la insulina simple por vía IV y se describe en mayor detalle en el **capítulo 396**.

CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA (AKA, *ALCOHOLIC KETOACIDOSIS*) Los alcohólicos crónicos pueden mostrar cetoacidosis cuando disminuye o cesa repentinamente el consumo de alcohol y la nutrición es deficiente. La AKA por lo común se asocia con consumo abundante de alcohol, vómito, dolor abdominal, inanición y deshidratación. La concentración de glucosa es variable y la acidosis puede ser importante por el incremento de las cetonas, predominantemente hidroxibutirato β. La hipoperfusión puede intensificar la producción de ácido láctico; la alcalosis respiratoria crónica puede acompañarse de hepatopatía y surgir alcalosis metabólica por vómito (consultar la relación entre ΔAG y ΔHCO_3^-). Por eso, en la AKA son frecuentes los trastornos acidobásicos mixtos. A medida que se restaura la circulación con la administración de solución salina isotónica, la acumulación preferente de hidroxibutirato β cambia a acetoacetato, y ello explica la observación clínica frecuente de una reacción al nitroprusiato cada vez más positiva (cetonas) a medida que el enfermo mejora. Con la reacción cetónica de nitroprusiato (Acetest) se puede detectar el ácido acetoacético, pero no el hidroxibutirato β, por tanto, es posible que el grado de cetosis y cetonuria cambie con el tratamiento, pero también podría suceder que en el comienzo se hubiera subestimado. Los sujetos con AKA al inicio su función renal es relativamente normal, a diferencia de la DKA, en la cual dicha función suele estar alterada por la deshidratación (diuresis osmótica) o por nefropatía diabética. Por esa razón, el individuo con AKA y función renal normal puede excretar cantidades relativamente grandes de cetoácidos por la orina y mostrar AG más o menos normal, y una discrepancia en la relación $\Delta AG/\Delta HCO_3^-$.

TRATAMIENTO

Cetoacidosis alcohólica

La AKA casi siempre se acompaña de déficit en el líquido extracelular y es necesaria la sustitución, mediante la administración IV de solución salina y glucosa (glucosa al 5% en solución salina al 0.9%). La hipofosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia pueden coexistir y debe vigilarse con cuidado su aparición y corregirlas cuando esté indicado. La hipofosfatemia suele aparecer 12-24 h después de la hospitalización, puede exacerbarse con la infusión de soluciones glucosadas y, cuando es intensa, llega a producir rabdomiólisis o, incluso, paro respiratorio. Este trastorno se puede acompañar de hemorragia de tubo digestivo alto, pancreatitis y neumonía.

ACIDOSIS INDUCIDA POR FÁRMACOS Y TOXINAS

***Salicilatos* (Cap. 449)** La intoxicación por salicilatos en adultos por lo regular origina alcalosis respiratoria o una mezcla de acidosis metabólica con AG alto y alcalosis respiratoria. Sólo una parte del AG es causada por salicilatos. También suele aumentar la producción de ácido láctico.

TRATAMIENTO

Acidosis inducida por salicilatos

El lavado gástrico vigoroso con solución salina isotónica (no con $NaHCO_3$) debe iniciarse de inmediato. Todos los pacientes deben recibir al menos una ronda de carbón activado por sonda nasogástrica (1 g/kg hasta 50 g). En el paciente con acidosis, para facilitar la eliminación del salicilato, se administra $NaHCO_3$ IV en cantidades suficientes para alcalinizar la orina y mantener el gasto urinario (pH urinario >7.5), ya que el aumento del pH urinario de 6.5-7.5 incrementa cinco veces la eliminación de salicilato. Los pacientes con alcalosis respiratoria concomitante también deben recibir $NaHCO_3$, pero con cautela para evitar la alcalemia excesiva. Puede administrarse acetazolamida en caso de alcalemia, cuando no es posible lograr la diuresis alcalina, o para aminorar la sobrecarga de volumen asociada con la administración de $NaHCO_3$, pero este fármaco puede causar acidosis metabólica si no se repone el HCO_3^- excretado, una circunstancia que disminuye mucho la eliminación de salicilato.

Biblioteca Médica Virtual

Debe anticiparse la hipopotasemia con la administración vigorosa de bicarbonato y tratarse pronto y en forma intensiva. Se deben administrar soluciones con glucosa por el riesgo de que surja hipoglucemia. La pérdida excesiva e imperceptible de líquidos puede producir hipovolemia importante e hipernatremia. Si la insuficiencia renal impide la rápida eliminación de salicilatos, se realizará hemodiálisis contra un dializado de bicarbonato.

ALCOHOLES En la mayor parte de las situaciones fisiológicas, el sodio, la urea y la glucosa son los que generan la presión osmótica de la sangre. La osmolalidad plasmática se calcula con la siguiente expresión: $P_{osm} = 2Na^+ + Glu + BUN$ (todos en mM/L) o, si se usan los valores convencionales de laboratorio, en los que la glucosa y el BUN se expresan en miligramos por 100 mL: $P_{osm} = 2Na^+ + Glu/18 + BUN/2.8$. La osmolalidad calculada y la medida deben coincidir dentro de un margen de 10-15 mM/kg de H_2O. Cuando la osmolalidad medida supera la osmolalidad calculada >10-15 mM/kg H_2O, prevalece una de dos circunstancias: el sodio sérico está falsamente bajo, como ocurre en caso de hiperlipidemia o hiperproteinemia (pseudohiponatremia), o se han acumulado en el plasma osmolitos distintos a las sales de sodio, la glucosa o la urea. Ejemplos de tales osmolitos son el manitol, medios de contraste, etanol, alcohol isopropílico, etilenglicol, propilenglicol, metanol y acetona. En esta situación, la diferencia entre la osmolalidad calculada y la cuantificada (*desequilibrio osmolar*) es proporcional a la concentración del soluto no medido. Con una adecuada historia clínica y un apropiado índice de sospecha, la identificación del desequilibrio osmolar ayuda a establecer la presencia de acidosis con AG que acompaña a las intoxicaciones por alcohol. El etilenglicol, metanol y alcohol isopropílico son tres alcoholes que causan intoxicaciones letales; ocasionan un desequilibrio osmolar importante, pero sólo los dos primeros originan acidosis con AG alto. La ingestión de alcohol isopropílico no suele elevar la AG, a menos que una sobredosis extrema cause hipotensión y acidosis láctica.

ETILENGLICOL **(Cap. 449)** La ingestión de etilenglicol (que se emplea comúnmente como anticongelante) causa acidosis metabólica y lesiones graves del SNC, el corazón, los pulmones y los riñones. El aumento del AG y del desequilibrio osmolar pueden atribuirse al etilenglicol y a sus metabolitos, al ácido oxálico, al ácido glicólico y a otros ácidos orgánicos. La producción de ácido láctico aumenta por la inhibición del ciclo del ácido tricarboxílico y la alteración del estado de oxidorreducción intracelular. El diagnóstico se facilita por la observación de cristales de oxalato en la orina, la presencia de un desequilibrio osmolar en el suero y la acidosis con AG elevado. Aunque puede utilizarse la lámpara de Wood para visualizar el aditivo fluorescente del anticongelante comercial en la orina de pacientes con ingestión de etilenglicol, esto rara vez es reproducible. La combinación de desequilibrio aniónico alto y desequilibrio osmolar alto en un paciente con sospecha de ingestión de etilenglicol debe considerarse como evidencia de intoxicación por dicha sustancia. En esta situación, el tratamiento no debe posponerse hasta que se reciba la cuantificación del etilenglicol.

TRATAMIENTO

Acidosis inducida por etilenglicol

Consiste en el inicio rápido de diuresis osmótica o salina, administración de complementos de tiamina y piridoxina, fomepizol y, por lo general, hemodiálisis. La administración IV de fomepizol, un inhibidor de la deshidrogenasa de alcohol (4-metilpirazol; 15 mg/kg como dosis de carga), es el tratamiento preferido y ofrece las ventajas de una disminución previsible de las concentraciones de etilenglicol sin la obnubilación excesiva, como se observa con la administración de alcohol etílico en goteo continuo. Si se utiliza, el etanol IV debe administrarse para lograr concentraciones sanguíneas de 22 mM/L (100 mg/100 mL). Tanto el fomepizol como el etanol reducen la toxicidad porque compiten con el etilenglicol por el metabolismo a través de la alcohol deshidrogenasa. La hemodiálisis está indicada cuando el pH arterial es <7.3 o cuando el desequilibrio osmolar excede 20 mOsm/kg.

METANOL **(Cap. 449)** La ingestión de metanol (alcohol de madera) causa acidosis metabólica y sus metabolitos, formaldehído y ácido fórmico, producen lesión grave del nervio óptico y del SNC. El ácido láctico, los cetoácidos y otros ácidos orgánicos no identificados pueden contribuir a la acidosis. Por su bajo peso molecular (32 Da), suele haber un desequilibrio osmolar.

TRATAMIENTO

Acidosis inducida por metanol

Es similar al de la intoxicación por etilenglicol, lo que incluye las medidas generales de sostén, fomepizol y hemodiálisis (como se mencionó antes).

PROPILENGLICOL Éste es el vehículo utilizado en la administración IV de diazepam, lorazepam, fenobarbital, nitroglicerina, etomidato, enoximona y difenilhidantoinato. El propilenglicol, en términos generales, es seguro para el uso limitado en estas preparaciones IV, pero se ha informado de toxicidad, más a menudo en las unidades de cuidados intensivos en pacientes que reciben tratamiento frecuente o continuo. Esta forma de acidosis con desequilibrio aniónico aumentado debe considerarse en pacientes con acidosis con desequilibrio aniónico elevado sin explicación, hiperosmolalidad y deterioro clínico, sobre todo en presencia de tratamiento para abstinencia alcohólica. El propilenglicol, al igual que el etilenglicol y el metanol, se metaboliza gracias a la acción de la alcohol deshidrogenasa. Con la intoxicación por propilenglicol, la primera respuesta es interrumpir la administración intravenosa del fármaco causante. Además, debe administrarse fomepizol en pacientes con acidosis.

ALCOHOL ISOPROPÍLICO El isopropanol ingerido se absorbe con rapidez y puede ser letal cuando se consumen cantidades de apenas 150 mL de alcohol para frotaciones, solvente o anticongelante. Una concentración plasmática >400 mg/100 mL pone en riesgo la vida. El alcohol isopropílico se metaboliza a acetona por la acción de la alcohol deshidrogenasa. Las características peculiares difieren del etilenglicol y del metanol en que es el compuesto original, y no los metabolitos, los que causan los efectos tóxicos, y ***no*** suele haber acidosis con desequilibrio aniónico porque la acetona se excreta con rapidez. El alcohol isopropílico y la acetona incrementan el desequilibrio osmolar y es común la hipoglucemia. Deben tenerse en cuenta otros diagnósticos cuando los pacientes no mejoran de manera significativa en unas cuantas horas. Se debe considerar la hemodiálisis en pacientes con inestabilidad hemodinámica y concentraciones plasmáticas >400 mg/100 mL.

TRATAMIENTO

Intoxicación por alcohol isopropílico

Dicho tratamiento es de sostén y vigilancia, administración de líquidos IV, vasopresores, apoyo ventilatorio, según sea necesario, y en ocasiones hemodiálisis en caso de estado de coma prolongado, inestabilidad hemodinámica o concentraciones >400 mg/100 mL.

ÁCIDO PIROGLUTÁMICO La acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto inducida por acetaminofeno es poco común, pero se reconoce más a menudo en individuos con sobredosis de acetaminofeno, en individuos desnutridos o en pacientes con enfermedades críticas que reciben acetaminofeno en dosis habituales. Debe sospecharse acumulación de 5-oxoprolina después de la administración de acetaminofeno en casos de acidosis metabólica con gran desequilibrio aniónico inexplicado, sin aumento del desequilibrio osmolar en pacientes que reciben acetaminofeno. El primer paso del tratamiento es interrumpir el fármaco de inmediato. Además, debe administrarse bicarbonato de sodio por vía IV. Aunque se ha sugerido la administración de *N*-acetilcisteína, no se sabe si acelera el metabolismo de la 5-oxoprolina al incrementar las concentraciones intracelulares de glutatión en esta situación.

Insuficiencia renal **(Cap. 305)** Al final, la acidosis hiperclorémica de la CKD moderada (etapa 3) se convierte en la acidosis con AG alto de la insuficiencia renal avanzada (etapas 4 y 5 de la CKD). A la patogenia contribuyen la filtración deficiente y la reabsorción de aniones orgánicos. Al evolucionar la enfermedad renal, llega un momento en que el número de nefronas funcionales resulta insuficiente para equilibrar la producción neta de ácido. Por tanto, la acidosis urémica se caracteriza por disminución de la producción y eliminación de NH_4^+. El ácido retenido en la insuficiencia renal crónica es amortiguado por sales alcalinas procedentes del hueso. A pesar de la importante retención de ácido (hasta 20 mM/día), el $[HCO_3^-]$ sérico ya no disminuye más, lo que indica la participación de amortiguadores fuera del compartimiento extracelular. Por tanto, el intercambio en la acidosis metabólica crónica no tratada de la CKD en etapas 3 y 4 es la pérdida significativa de masa ósea debido a la reducción del carbonato

Biblioteca Médica Virtual

cálcico óseo. La acidosis crónica también aumenta la excreción urinaria de calcio, en forma proporcional a la retención acumulativa de ácido, y contribuye mucho a la atrofia muscular.

TRATAMIENTO

Acidosis metabólica de la nefropatía crónica

Por la relación de la acidosis metabólica con la CKD avanzada con catabolismo muscular, enfermedad ósea y progresión más rápida de CKD, tanto la "acidosis urémica" de la ESRD como la acidosis metabólica sin AG de las etapas 3 y 4 de la CKD requieren reemplazo oral de álcalis para mantener la [HCO_3^-] cerca del valor normal (25 mM/L). Ello se logra con cantidades relativamente bajas de alcalinos (1.0-1.5 mM/kg de peso corporal al día). Algunas sales alcalinizantes igualmente eficaces son el citrato de sodio (solución de Shohl) o las tabletas de $NaHCO_3$ (de 650 mg que contienen 7.8 meq).

ACIDOSIS METABÓLICAS SIN DESEQUILIBRIO ANIÓNICO

Los álcalis pueden perderse por el tubo digestivo como resultado de la diarrea o por los riñones por alteraciones tubulares renales (p. ej., acidosis tubular renal [RTA, *renal tubular acidosis*]). En estos trastornos **(cuadro 51-5)**, los cambios recíprocos de [Cl^-] y de [HCO_3^-] dan por resultado AG normal. En la acidosis hiperclorémica pura, por tanto, el aumento de [Cl^-] por arriba de los valores normales es igual a la disminución de [HCO_3^-]. La ausencia de esta relación sugiere un trastorno mixto.

En la diarrea, las heces contienen más [HCO_3^-] y HCO_3^- descompuesto que el plasma, de manera que la acidosis metabólica se desarrolla aunada a la disminución de volumen. En lugar de un pH ácido de la orina (como sería de esperar por la acidosis sistémica), los valores suelen ser >6, debido a que la acidosis metabólica y la hipopotasemia aumentan la síntesis y la eliminación renales de NH_4^+, y se produce así un amortiguador urinario que aumenta el pH de la orina. La acidosis metabólica por pérdidas digestivas y con pH urinario alto se puede diferenciar de la RTA porque la eliminación urinaria de NH_4^+ es característicamente baja en la RTA y es alta en la diarrea. Para obtener los valores de NH_4^+ en orina se calcula el desequilibrio aniónico en orina (UAG, *urine anion gap*): UAG = $[Na^+ + K^+]_u - [Cl^-]_u$. Cuando $[Cl^-]_u > [Na^+ + K^+]_u$, el desequilibrio aniónico es negativo por definición. Esto indica que la concentración urinaria de amonio es adecuadamente alta, lo que sugiere que la acidosis tiene una causa extrarrenal. Al contrario, si el UAG es positivo, la concentración de amonio en orina será baja, lo cual sugerirá que la acidosis proviene de los riñones.

La **RTA proximal** (tipo 2) **(cap. 309)** casi siempre se debe a disfunción generalizada de los túbulos proximales, y se manifiesta por glucosuria, aminoaciduria generalizada y fosfaturia (síndrome de Fanconi). Cuando la [HCO_3^-] plasmática es baja, el pH urinario es ácido (pH <5.5), pero es mayor de 5.5 con el tratamiento alcalino. La eliminación fraccionada de [HCO_3^-] puede ser superior a 10-15% cuando el HCO_3^- sérico es >20 mM/L. Como el HCO_3^- no se reabsorbe de manera normal en el túbulo proximal, el tratamiento con $NaHCO_3$ intensifica el suministro de HCO_3^- a la parte distal de la nefrona e incrementa la secreción renal de potasio, lo que causa hipopotasemia.

Los signos típicos en la forma adquirida o hereditaria de la **RTA distal clásica** (RTA tipo 1) incluyen hipopotasemia, acidosis metabólica sin AG, disminución de la excreción urinaria de NH_4^+ (UAG positivo, disminución de [NH_4^+] en orina), así como pH inapropiadamente alto en la orina (pH >5.5). Muchos sujetos tienen hipocitraturia e hipercalciuria, de modo que es frecuente observar nefrolitiasis, nefrocalcinosis y osteopatía. En la **RTA distal generalizada** (RTA tipo 4), la hiperpotasemia no guarda proporción con la reducción de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) por la disfunción coexistente en la secreción de potasio y de ácido. Hay disminución invariable en la excreción de amonio por la orina y puede haber deterioro de la función renal, por ejemplo, por nefropatía diabética, uropatía obstructiva o enfermedad tubulointersticial crónica.

En general, el hipoaldosteronismo hiporreninémico origina acidosis metabólica sin AG, más a menudo en ancianos con diabetes mellitus o enfermedad tubulointersticial e insuficiencia renal. Los enfermos por lo común tienen insuficiencia renal leve o moderada (GRF, 20-50 mL/min) y acidosis, con aumento del potasio sérico (5.2-6.0 mM/L), hipertensión coexistente e insuficiencia cardiaca congestiva. La acidosis metabólica y la hiperpotasemia no guardan proporción con el deterioro en la GFR. Los NSAID, trimetoprima, pentamidina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) y los antagonistas del receptor de aldosterona (ARB, *aldosterone receptor blockers*) también elevan el riesgo de hiperpotasemia y acidosis metabólica sin AG en pacientes con CKD (cuadro 51-5).

CUADRO 51-5 Causas de acidosis sin desequilibrio aniónico

I. Pérdida de bicarbonato por tubo digestivo
  A. Diarrea
  B. Drenaje externo por conducto pancreático o asa intestinal
  C. Ureterosigmoidostomía, asas yeyunales o ileales
  D. Fármacos
    1. Cloruro de calcio (acidificante)
    2. Sulfato de magnesio (diarrea)
    3. Colestiramina (diarrea de ácidos biliares)
II. Acidosis renal
  A. Hipopotasemia
    1. RTA proximal (tipo 2)
      Farmacoinducida: acetazolamida, topiramato
    2. RTA distal (clásica) (tipo 1)
      Farmacoinducida: anfotericina B ifosfamida
  B. Hiperpotasemia
    1. Disfunción generalizada de nefrona distal (RTA tipo 4)
      a. Deficiencia de mineralocorticoides
      b. Resistencia a los mineralocorticoides (PHA I autosómica dominante)
      c. Defecto de voltaje (PHA I, autosómico recesiva, y PHA II)
      d. Enfermedad tubulointersticial
  C. Normopotasemia
    1. Nefropatía crónica progresiva
III. Hiperpotasemia farmacoinducida (con insuficiencia renal)
  A. Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtireno, espironolactona, eplerenona)
  B. Trimetoprim
  C. Pentamidina
  D. ACE-I y ARB
  E. Antiinflamatorios no esteroideos
  F. Inhibidores de la calcineurina
  G. Heparina en pacientes graves
IV. Otros
  A. Cargas de ácido (cloruro de amonio, hiperalimentación)
  B. Pérdida de la cetosis potencial de bicarbonato con excreción de cetona
  C. Acidosis por expansión (administración rápida de solución salina)
  D. Hipurato
  E. Resinas de intercambio catiónico

RTA, acidosis tubular renal; ACE-I, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*); ARB, antagonistas del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*); PHA, pseudohipoaldosteronismo (*pseudohypoaldosteronism*).

TRATAMIENTO

Acidosis metabólicas sin desequilibrio aniónico

Para las causas no renales de acidosis sin AG secundarias a pérdidas gastrointestinales de bicarbonato, puede administrarse $NaHCO_3$ intravenoso u oral, según lo indique la gravedad de la acidosis y de la hipovolemia acompañante. La RTA proximal es la más difícil de tratar de las RTA si el objetivo es normalizar la [HCO_3^-] sérica, ya que la administración oral de álcalis aumenta la excreción urinaria de potasio. En pacientes con RTA proximal (tipo 1), casi siempre se requiere administración de potasio. Puede prescribirse una solución oral de una combinación de citrato de sodio y citrato de potasio (ácido cítrico 334 mg, citrato de sodio 500 mg y citrato de potasio 550 mg por 5 mL) con este fin; está disponible en el mercado como *Virtrate-3*. No se recomienda la preparación en jarabe para la administración crónica. En la RTA distal típica (tipo 2), debe administrarse potasio al paciente con acidosis

Biblioteca Médica Virtual

aguda e hipopotasemia. Para el tratamiento crónico, la mayoría de los pacientes responde al reemplazo con citrato de sodio (solución de Shohl) o con tabletas de $NaHCO_3$ (las tabletas de 650 mg contienen 7.8 meq), con la finalidad de normalizar la $[HCO_3^-]$ sérica. Por lo general, estos pacientes responden con facilidad al tratamiento crónico con álcalis y los beneficios del tratamiento alcalino adecuado incluyen un descenso en la frecuencia de nefrolitiasis, mejoría en la densidad ósea, reanudación de los patrones de crecimiento normales en los niños y conservación de la función renal en adultos y niños. Para la RTA tipo 4, debe ponerse atención a los objetivos dobles de corrección de la acidosis metabólica, con la misma estrategia que para la cDRTA, pero además es necesario un esfuerzo para corregir la $[K^+]$ plasmática. Este último objetivo amerita énfasis especial porque la restauración de la normopotasemia aumenta la excreción urinaria neta de ácido y de esa manera puede mejorar mucho la acidosis metabólica. A veces se recurre a la administración crónica de sulfonato sódico de poliestireno oral (15 g de polvo preparado como solución oral sin sorbitol, una vez al día 2-3 veces por semana). Además, la dieta debe ser baja en alimentos con potasio, todos los fármacos conservadores de potasio deben suspenderse y puede usarse un diurético de asa. La autorización reciente de un nuevo polímero para intercambio catiónico de calcio-potasio, patirómero, puede ser muy útil en pacientes con RTA tipo 4 con hiperpotasemia significativa. Sin embargo, el patirómero aún no se investiga en esta población de pacientes. Por último, las personas con insuficiencia suprarrenal demostrada también deben recibir fludrocortisona, pero la dosis varía según la causa de la deficiencia hormonal y debe evitarse siempre en pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico.

ALCALOSIS METABÓLICA

Se manifiesta por pH arterial alto, aumento del $[HCO_3^-]$ sérico e incremento de la $Paco_2$ a causa de la hipoventilación alveolar compensadora (cuadro 51-1). A menudo se acompaña de hipocloremia e hipopotasemia. El pH arterial es la variable que confirma el diagnóstico, dado que está aumentado en la alcalosis metabólica y disminuido o normal en la acidosis respiratoria. La alcalosis metabólica a menudo se presenta como un trastorno acidobásico mixto en asociación con acidosis respiratoria, alcalosis respiratoria o acidosis metabólica.

PATOGENIA

Se produce a causa de ganancia neta de $[HCO_3^-]$ o de pérdida de ácidos no volátiles (en general HCl, por el vómito) procedentes del líquido extracelular. Cuando el vómito induce la pérdida de HCl gástrico, la secreción de HCO_3^- no puede iniciarse en el intestino delgado, por lo que se agrega HCO_3 al líquido extracelular. Por tanto, el vómito y la aspiración nasogástrica (NG) son ejemplos de la *etapa de generación*, en la que la pérdida de ácido suele causar alcalosis. Cuando el vómito cesa, casi siempre sobreviene la *etapa de mantenimiento* porque los factores secundarios impiden que los riñones compensen mediante la excreción de HCO_3^-.

Por tanto, el mantenimiento de la alcalosis metabólica representa una falla de los riñones para eliminar el HCO_3^- excesivo del compartimiento extracelular. Estos retendrán, en lugar de eliminar, el exceso de álcalis y mantendrán la alcalosis si: 1) el déficit de volumen, de cloruro y de K^+ coexisten con una disminución de la GFR; o 2) existe hipopotasemia debido a un hiperaldosteronismo autónomo. En el primer caso, la alcalosis se corrige con la administración de NaCl y KCl, en tanto que en el segundo es necesario revertir la alcalosis mediante tratamiento farmacológico o quirúrgico, y no con la administración de solución salina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para identificar la causa de la alcalosis metabólica **(cuadro 51-6)** es necesario valorar el estado del volumen de líquido extracelular (ECFV, *extracellular fluid volume*), la presión arterial con el sujeto en decúbito y de pie (para determinar si esta presente la ortostasis), el $[K^+]$ sérico y el sistema de renina-aldosterona. Por ejemplo, la presencia de hipertensión e hipopotasemia crónicas en un paciente alcalótico sugiere exceso de mineralocorticoides o hipertensión tratada con diuréticos. La actividad baja de renina plasmática y la concentración urinaria normal de Na^+ y Cl^- en un paciente no tratado con diuréticos indican un síndrome de exceso primario de mineralocorticoides. La combinación de hipopotasemia y alcalosis en un paciente normotenso y no edematoso puede deberse a síndromes de Bartter o de Gitelman, un déficit de magnesio, vómito, álcalis exógenos o ingestión de diuréticos. La cuantificación de los electrólitos en orina (en especial de $[Cl^-]$ urinario) y los métodos de detección de diuréticos en la orina pueden ser útiles. Si la orina es alcalina, con aumento de $[Na^+]$ y $[K^+]$, pero con disminución de $[Cl^-]$, el diagnóstico suele ser de vómito (manifiesto o subrepticio) o de ingestión de álcalis. Si la orina es relativamente ácida y presenta una baja concentración de Na^+, K^+ y Cl^-, las alteraciones más probables son vómito previo, estado poshipercápnico o ingestión previa de diuréticos. Si, por otra parte, no están disminuidas las concentraciones de sodio, potasio ni cloruro en la orina, se valorará la posibilidad de déficit de magnesio, síndromes de Bartter o de Gitelman o la ingestión de diuréticos. Los síndromes de Bartter y de Gitelman se distinguen porque en este último aparece hipocalciuria.

Administración de álcalis La administración crónica de álcalis a sujetos con función renal normal rara vez produce alcalosis. Sin embargo, en pacientes con trastornos hemodinámicos coexistentes asociados con deficiencia del ECF efectivo, puede haber alcalosis porque la capacidad normal para excretar HCO_3^- está disminuida o porque la reabsorción de HCO_3^-

CUADRO 51-6 Causas de alcalosis metabólica

I. Cargas exógenas de bicarbonato (HCO_3^-)
   - A. Administración aguda de alcalinos
   - B. Síndrome de leche y alcalinos

II. Contracción eficaz del volumen extracelular; normotensión; hipopotasemia e hiperaldosteronismo hiporreninémico secundario
   - A. De origen gastrointestinal
     1. Vómito
     2. Aspiración gástrica
     3. Cloridorrea congénita
     4. Gastrocistoplastia
     5. Adenoma velloso
   - B. Origen renal
     1. Diuréticos
     2. Estado poshipercápnico
     3. Hipercalcemia/hipoparatiroidismo
     4. Recuperación de la acidosis láctica o la cetoacidosis
     5. Aniones no reabsorbibles que incluyen penicilina o carbenicilina
     6. Deficiencia de magnesio
     7. Agotamiento de potasio
     8. Síndrome de Bartter (pérdida de las mutaciones funcionales de los transportadores y conductos iónicos en TALH)
     9. Síndrome de Gitelman (pérdida de la mutación funcional en el cotransportador de sodio y cloruro en DCT)

III. Expansión de volumen extracelular; hipertensión, deficiencia de K^+ y exceso de mineralocorticoides
   - A. Concentración alta de renina
     1. Estenosis de arteria renal
     2. Hipertensión acelerada
     3. Tumor secretor de renina
     4. Administración de estrógeno
   - B. Concentración baja de renina
     1. Aldosteronismo primario
        - a. Adenoma
        - b. Hiperplasia
        - c. Carcinoma
     2. Defectos de enzimas suprarrenales
        - a. Deficiencia de hidroxilasa 11
        - b. Deficiencia de hidroxilasa 17
     3. Síndrome o enfermedad de Cushing
     4. Otras
        - a. Regaliz
        - b. Carbenoxolona
        - c. Tabaco masticado

IV. Mutación con incremento de función del conducto renal de sodio con expansión de volumen extracelular, hipertensión, hipopotasemia, así como hipoaldosteronismo-hiporreninémico
   - A. Síndrome de Liddle

DCT, túbulo contorneado distal (*distal convoluted tubule*); TALH, rama ascendente gruesa del asa de Henle (*thick ascending limb of Henle's loop*).

Biblioteca Médica Virtual

está aumentada. Estos pacientes incluyen a los que reciben $NaHCO_3$ (PO o IV), cargas de citrato (transfusiones de sangre entera o aféresis terapéutica) o antiácidos más resinas para intercambio catiónico (hidróxido de aluminio y sulfonato sódico de poliestireno). Los residentes en asilos que reciben alimentación por sonda (una fuente de bolos alcalinos que a menudo pasa inadvertida) tienen mayor incidencia de alcalosis metabólica que los pacientes de asilos que reciben dietas regulares.

ALCALOSIS METABÓLICA ASOCIADA CON REDUCCIÓN DEL ECFV, DISMINUCIÓN DE K^+ E HIPERALDOSTERONISMO HIPERRENINÉMICO SECUNDARIO

Origen en tubo digestivo La pérdida gastrointestinal de H^+ por vómito o succión gástrica conlleva la adición simultánea de HCO_3^- al líquido extracelular. Durante el vómito activo, la carga filtrada de bicarbonato se incrementa de manera aguda y rebasa la capacidad de reabsorción del túbulo contorneado proximal para HCO_3^-. Más tarde, el aumento del suministro de HCO_3 a la parte distal de la nefrona induce excreción de orina alcalina alta en potasio. Cuando el vómito cesa, la persistencia de la pérdida de volumen, de potasio y de ion cloruro favorece el mantenimiento de la alcalosis porque aumenta la capacidad de la nefrona de reabsorber HCO_3^-. La corrección del ECFV reducido con NaCl y la reposición de las deficiencias de K^+ con KCl resuelven el trastorno acidobásico porque restauran la capacidad renal para excretar el exceso de bicarbonato.

Origen renal • **DIURÉTICOS** (Cap. 252) Los diuréticos como las tiazidas y los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torsemida) aumentan la excreción de sal y disminuyen en forma aguda el ECFV sin alterar el contenido corporal total de bicarbonato. Aumenta la concentración sérica de HCO_3^- porque la disminución del volumen extracelular "contrae" el bicarbonato en el plasma (alcalosis por reducción). La administración de diuréticos por largo tiempo tiende a generar alcalosis por la mayor llegada de sodio a porciones distales, de modo que se estimula la secreción de K^+ e H^+. La alcalosis se mantiene por la persistencia de la disminución del ECFV, el hiperaldosteronismo secundario, el déficit de K^+ y el efecto directo del diurético (mientras continúe la administración del mismo). La suspensión del diurético y la administración de solución salina isotónica para mejorar la deficiencia del ECFV corrigen la alcalosis.

TRASTORNOS CON PÉRDIDA DE SOLUTOS: SÍNDROMES DE BARTTER Y DE GITELMAN Véase capítulo 309.

ANIONES NO REABSORBIBLES Y DÉFICIT DE MAGNESIO La administración de grandes cantidades de los derivados de penicilina carbenicilina o ticarcilina hace que sus aniones no reabsorbibles aparezcan en la orina. Esto aumenta la diferencia potencial transepitelial en el túbulo colector, lo que intensifica la secreción de H^+ y K^+. La deficiencia de Mg^{2+} puede ocurrir con la administración de diuréticos tiazídicos, alcoholismo y desnutrición, y el síndrome de Gitelman potencia el desarrollo de alcalosis hipopotasémica porque intensifica la acidificación distal mediante la estimulación de la renina y, por tanto, de la secreción de aldosterona.

DISMINUCIÓN DE POTASIO La pérdida de K^+ por tiempo prolongado puede ocasionar alcalosis metabólica al incrementar la eliminación urinaria de ácido. La generación renal de NH_4^+ (amoniogénesis) está regulada en forma directa por la hipopotasemia. El déficit de K^+ crónico estimula la H^+, K^+-ATPasa renal para producir una mayor absorción de K^+ a expensas del incremento de la secreción de H^+. La alcalosis que acompaña a la disminución importante de K^+ es resistente a la administración de sodio, pero la reposición del déficit de potasio mejora la alcalosis. La deficiencia de potasio a menudo es concomitante a la deficiencia de magnesio en alcohólicos desnutridos.

SITUACIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE LA ACIDOSIS LÁCTICA O DE LA CETOACIDOSIS Cuando un estímulo subyacente para la generación de ácido láctico o un cetoácido se corrige mediante el tratamiento del trastorno subyacente, como la corrección del choque o de la hipovolemia grave mediante la restauración del volumen, o con la administración de insulina, respectivamente, el lactato o las cetonas se metabolizan y generan una cantidad equivalente de HCO_3^-. Otras fuentes de HCO_3^- se suman a la cantidad original producida por el metabolismo del anión orgánico para crear exceso de HCO_3^-. La reducción del ECFV inducida por la acidosis y el déficit de K^+ actúan manteniendo la alcalosis.

POSHIPERCAPNIA La retención prolongada de CO_2 con acidosis respiratoria crónica facilita la absorción renal de HCO_3^- y la producción de nuevo HCO_3^- (aumento de la eliminación neta de ácido). La alcalosis metabólica es consecuencia del efecto del aumento persistente de las concentraciones de HCO_3^- cuando la $Paco_2$ alta regresa de manera súbita a cifras normales.

ALCALOSIS METABÓLICA ASOCIADA CON EXPANSIÓN DEL ECFV, HIPERTENSIÓN E HIPERALDOSTERONISMO

Las concentraciones más altas de aldosterona pueden ser consecuencia de la producción excesiva y autónoma primaria de suprarrenales o de la liberación de aldosterona como consecuencia de la producción excesiva de renina por los riñones. El exceso de mineralocorticoides aumenta la excreción neta de ácido y puede originar alcalosis metabólica, que podría empeorar si también hay deficiencia de potasio. La retención de sal se debe al incremento de los conductos de Na^+ epiteliales en el túbulo colector para aldosterona y como resultado de la expansión consecuente del ECFV, causa hipertensión. La eliminación urinaria de potasio persiste por el exceso de mineralocorticoides y la absorción de sodio en la porción distal de la nefrona, que intensifica la excreción y agotamiento continuo de potasio con polidipsia, incapacidad de concentrar la orina y poliuria.

El síndrome de Liddle (cap. 309) se debe a la ganancia hereditaria de una mutación funcional en los genes que regulan el conducto de Na^+ del túbulo colector (ENaC). Este síndrome es una rara forma monogénica de hipertensión secundaria a la expansión de volumen, manifestada como alcalosis hipopotasémica con concentraciones normales de aldosterona.

Síntomas Con la alcalosis metabólica, los cambios en la función del SNC y el sistema nervioso periférico son similares a los de la hipocalcemia (cap. 402); los síntomas incluyen confusión mental, obnubilación y predisposición a las convulsiones, parestesia, calambres musculares, tetania, agravación de arritmias e hipoxemia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las alteraciones electrolíticas en estos casos consisten en hipopotasemia e hipofosfatemia.

TRATAMIENTO

Alcalosis metabólica

Está dirigido fundamentalmente a corregir el estímulo primario para la producción de HCO_3^-. Si hay hiperaldosteronismo primario o síndrome de Cushing, cuando la corrección de la causa subyacente es exitosa, se revierten la hipopotasemia y la alcalosis. La pérdida de $[H^+]$ por el estómago o por los riñones se puede mitigar con la administración de inhibidores de la bomba de protones o la interrupción de los diuréticos. El segundo aspecto del tratamiento consiste en eliminar los factores que perpetúan la reabsorción de HCO_3^-, como la reducción del ECFV o el déficit de K^+. Siempre se debe corregir el déficit de potasio. La administración de solución salina isotónica por lo general es suficiente para revertir la alcalosis si existe reducción del ECFV. Si los trastornos relacionados impiden la infusión de solución salina, la pérdida renal de HCO_3^- puede acelerarse con acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica (125-250 mg IV), casi siempre efectiva en pacientes con función renal adecuada, aunque puede agravar las pérdidas de K^+. En los casos extremos siempre se ha sugerido el ácido clorhídrico diluido (HCl 0.1 N), pero puede causar hemólisis y debe administrarse despacio por una vena central. Esta preparación no está disponible, debe ser preparada por un farmacéutico. Como puede haber errores o daño graves, no se recomienda su uso.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

Este trastorno puede deberse a neumopatía grave, fatiga de los músculos de la respiración o alteraciones en el control de la ventilación, y se reconoce por el aumento de la $Paco_2$ y la disminución del pH (cuadro 51-7). En la acidosis respiratoria aguda, hay un aumento compensador inmediato (debido a los mecanismos de amortiguamiento celulares) de HCO_3^-, que aumenta 1 mM/L por cada 10 mm Hg de incremento de la $Paco_2$. En la acidosis respiratoria crónica (>24 h) se produce una adaptación renal, y el $[HCO_3^-]$ aumenta 4 mM/L por cada 10 mm Hg de incremento de la $Paco_2$. El HCO_3^- sérico no suele aumentar por encima de 38 mM/L.

Las características clínicas varían con la gravedad y la duración de la acidosis respiratoria, la enfermedad primaria y de que haya o no hipoxe-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 51-7 Trastornos acidobásicos respiratorios

I. Alcalosis
  A. Estimulación del sistema nervioso central
    1. Dolor
    2. Ansiedad, psicosis
    3. Fiebre
    4. Apoplejía
    5. Meningitis, encefalitis
    6. Tumor
    7. Traumatismo
  B. Hipoxemia o hipoxia hística
    1. Grandes alturas
    2. Neumonía, edema pulmonar
    3. Aspiración
    4. Anemia intensa
  C. Fármacos u hormonas
    1. Embarazo, progesterona
    2. Salicilatos
    3. Insuficiencia cardiaca
  D. Estimulación de receptores torácicos
    1. Hemotórax
    2. Tórax inestable
    3. Insuficiencia cardiaca
    4. Embolia pulmonar
  E. Diversas
    1. Septicemia
    2. Insuficiencia hepática
    3. Hiperventilación mecánica
    4. Exposición al calor
    5. Recuperación después de acidosis metabólica
II. Acidosis
  A. Central
    1. Fármacos (anestésicos, morfina, sedantes)
    2. Apoplejía
    3. Infección
  B. Vías respiratorias
    1. Obstrucción
    2. Asma
  C. Parénquima
    1. Enfisema
    2. Neumoconiosis
    3. Bronquitis
    4. Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
    5. Barotraumatismo
  D. Neuromusculares
    1. Poliomielitis
    2. Cifoescoliosis
    3. Miastenia
    4. Distrofias musculares
  E. Diversas
    1. Obesidad
    2. Hipoventilación
    3. Hipercapnia permisiva

mia concurrente. Un aumento rápido de la $Paco_2$ puede ocasionar ansiedad, disnea, confusión, psicosis y alucinaciones, e incluso evolucionar y llegar al coma. Grados menores de disfunción en caso de hipercapnia crónica comprenden alteraciones del sueño, pérdida de memoria, somnolencia diurna, alteraciones de la personalidad, deterioro de la coordinación y alteraciones motoras como temblor, contracciones mioclónicas y asterixis. Las cefaleas y otros signos que remedan hipertensión intracraneal, como el edema de papila, las alteraciones de los reflejos y la debilidad muscular focal, se deben a la vasoconstricción secundaria a la pérdida de los efectos vasodilatadores del CO_2.

La depresión del centro respiratorio causada por diversos fármacos, lesiones o enfermedades puede producir acidosis respiratoria, que en ocasiones aparece de forma aguda con los anestésicos generales, los sedantes y los traumatismos craneoencefálicos, y otras aparece de forma crónica con los sedantes, el alcohol, los tumores intracraneales y los síndromes de alteraciones respiratorias con el sueño, entre ellos el síndrome alveolar primario y el síndrome de obesidad-hipoventilación **(caps. 290 y 291)**. Las anomalías o la enfermedad de las motoneuronas, de la unión neuromuscular y del músculo estriado pueden producir hipoventilación por fatiga de los músculos de la respiración. La ventilación mecánica, cuando no está adecuadamente ajustada y supervisada, puede ocasionar acidosis respiratoria, en particular si aumenta en forma repentina la producción de CO_2 (a causa de fiebre, agitación, septicemia o sobrealimentación) o disminuye la ventilación alveolar debido a un empeoramiento de la función pulmonar. Los valores altos de presión positiva al final de la espiración en presencia de un gasto cardiaco disminuido pueden producir hipercapnia como consecuencia de los grandes aumentos del espacio muerto alveolar **(cap. 279)**. Puede usarse la hipercapnia permisiva para minimizar la presión positiva intrínseca al final de la espiración en la lesión pulmonar aguda/síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y en la enfermedad pulmonar obstructiva grave. La acidosis respiratoria asociada con hipercapnia permisiva exige la administración de $NaHCO_3$ para aumentar el pH arterial a aproximadamente 7.15-7.20, no obstante, en ocasiones es dañina la corrección exagerada de la acidemia.

Se produce hipercapnia aguda después de la oclusión súbita de las vías respiratorias altas o de un broncospasmo generalizado, como ocurre en caso de asma grave, anafilaxia, quemaduras por inhalación o lesiones por toxinas. Surgen hipercapnia crónica y acidosis respiratoria en caso de enfermedad pulmonar obstructiva terminal. Los trastornos restrictivos que afectan la pared torácica y los pulmones pueden causar acidosis respiratoria debido a que el alto costo metabólico de la respiración fatiga los músculos respiratorios. Las fases avanzadas de los defectos restrictivos intrapulmonares y extrapulmonares asumen la forma de acidosis respiratoria crónica.

Para el diagnóstico de la acidosis respiratoria se necesita la cuantificación de la $Paco_2$ y del pH arterial. Los datos de la anamnesis y de la exploración física detalladas a menudo indican la causa. Los estudios de la función pulmonar **(cap. 279)**, entre ellos la espirometría, la capacidad de difusión del monóxido de carbono, los volúmenes pulmonares, la $Paco_2$ arterial y la saturación arterial de O_2, por lo general permiten saber si la acidosis respiratoria es secundaria a una neumopatía. La búsqueda de causas no pulmonares comprenderá la anamnesis farmacológica detallada, la medición del hematócrito y la valoración de las vías respiratorias altas, la pared torácica, la pleura y la función neuromuscular.

TRATAMIENTO

Acidosis respiratoria

El tratamiento depende de su gravedad y de su rapidez de aparición. La forma aguda puede ser peligrosa para la vida, y las medidas para corregir la causa subyacente se deben tomar al mismo tiempo que se inicia la restauración de la ventilación alveolar adecuada. Para ello puede necesitarse la intubación endotraqueal y el empleo de ventilación mecánica asistida. La administración de oxígeno se ajustará con todo cuidado en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva grave y retención crónica de CO_2 que estén respirando de manera espontánea **(cap. 286)**. Cuando el oxígeno se usa de manera prudente, estos pacientes pueden tener progresión de la acidosis respiratoria, la cual causa acidemia grave. Se evitará la corrección enérgica y rápida de la hipercapnia, ya que la disminución de la $Paco_2$ puede originar las mismas complicaciones que se observan con la alcalosis respiratoria aguda (es decir, arritmias cardiacas, disminución de la perfusión cerebral y convulsiones). La $Paco_2$ debe disminuirse de manera gradual en caso de acidosis respiratoria crónica, y el objetivo será la recuperación de los valores basales y el aporte de cantidades suficientes de Cl^- y de K^+ para aumentar la eliminación renal de HCO_3^-.

La acidosis respiratoria crónica a menudo es difícil de corregir, pero las medidas enfocadas en mejorar la función pulmonar **(cap. 286)** deben ser el centro principal del tratamiento.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

La hiperventilación alveolar disminuye la $Paco_2$ y aumenta la relación $HCO_3^-/Paco_2$, lo que incrementa el pH (cuadro 51-7). Los amortiguadores

Biblioteca Médica Virtual

celulares distintos del bicarbonato reaccionan con el consumo de HCO_3^-. Aparece hipocapnia cuando un estímulo ventilatorio suficientemente fuerte hace que la eliminación de CO_2 por los pulmones supere su producción metabólica por los tejidos. El pH y la concentración de HCO_3^- del plasma parecen variar proporcionalmente con la $Paco_2$ entre 40 y 15 mm Hg. La relación entre la concentración arterial de iones hidrógeno y la $Paco_2$ es de unos 0.7 mM/L/mm Hg (o 0.01 U de pH/mm Hg), mientras que para el [HCO_3^-] plasmático es de 0.2 mM/L/mm Hg. La hipocapnia que persiste más de 2-6 h es compensada aún más por la disminución de la eliminación renal de amonio y de ácido valorable, y por una menor reabsorción del HCO_3^- filtrado. La adaptación renal completa a la alcalosis respiratoria puede tardar varios días y es necesario el estado normal del volumen y de la función renal. Al parecer los riñones responden de manera directa al descenso de la $Paco_2$ y no a la propia alcalosis. En la alcalosis respiratoria crónica, un descenso de 1 mm Hg en la $Paco_2$ induce una disminución de 0.4 a 0.5 mM/L de la concentración de HCO_3^- y de 0.3 mM/L de la del H^+ (o aumento de 0.003 en el pH).

Los efectos de la alcalosis respiratoria varían según su duración y gravedad, pero corresponden principalmente a los de la enfermedad subyacente. La disminución del flujo sanguíneo cerebral a causa del descenso rápido de la $Paco_2$ puede ocasionar inestabilidad, confusión mental y convulsiones, incluso en ausencia de hipoxemia. Los efectos cardiovasculares de la hipocapnia aguda en el ser humano consciente suelen ser mínimos, pero en el paciente anestesiado o sometido a ventilación mecánica pueden disminuir el gasto cardiaco y la presión arterial, debido a los efectos depresores de la anestesia y de la ventilación con presión positiva en la frecuencia cardiaca, la resistencia sistémica y el retorno venoso. En los individuos con cardiopatía pueden aparecer arritmias cardiacas a causa de las alteraciones en la descarga de oxígeno en la sangre, debidas al desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación del oxígeno y la hemoglobina (efecto Bohr). La alcalosis respiratoria aguda produce desplazamientos intracelulares de Na^+, K^+ y PO_4^{2-} y disminuye la concentración de Ca^{2+} libre al aumentar la fracción unida a las proteínas. La hipopotasemia inducida por la hipocapnia suele ser leve.

La alcalosis respiratoria crónica es el trastorno acidobásico más frecuente en los sujetos en estado crítico y, cuando es grave, conlleva un mal pronóstico. Muchos trastornos cardiopulmonares presentan alcalosis respiratoria en sus fases iniciales o intermedias, y el dato de normocapnia e hipoxemia en un paciente con hiperventilación puede anunciar la aparición a muy corto plazo, de insuficiencia respiratoria, y debe obligar a emprender una valoración para saber si el paciente está empezando a fatigarse. La alcalosis respiratoria es frecuente durante la ventilación mecánica.

El síndrome de hiperventilación puede ser incapacitante. La existencia de parestesias, entumecimiento peribucal, opresión o dolor en la pared torácica, mareos, incapacidad para respirar adecuadamente y, en raras ocasiones, tetania, pueden tener por sí mismos la suficiente gravedad para perpetuar el trastorno. La gasometría arterial demuestra la presencia de alcalosis respiratoria aguda o crónica, a menudo con hipocapnia del orden de 15-30 mm Hg y sin hipoxemia. Las enfermedades o lesiones del SNC pueden producir varios patrones de hiperventilación con cifras sostenidas de $Paco_2$ entre 20-30 mm Hg. El hipertiroidismo, las sobrecargas calóricas altas y el ejercicio incrementan la tasa metabólica basal, pero la ventilación suele aumentar en forma proporcional, de modo que los gases en sangre arterial permanecen sin cambios y no se produce alcalosis metabólica. Los salicilatos son la causa más frecuente de alcalosis respiratoria inducida por fármacos, a causa de la estimulación directa de los quimiorreceptores bulbares **(cap. 449)**. Las metilxantinas, la teofilina y la aminofilina estimulan la ventilación y aumentan la respuesta ventilatoria al CO_2. La progesterona aumenta la ventilación y reduce la $Paco_2$ hasta 5-10 mm Hg. Por consiguiente, la alcalosis respiratoria crónica es una característica frecuente del embarazo. También es notable la alcalosis respiratoria en la insuficiencia hepática, y su gravedad se correlaciona con el grado de dicha insuficiencia. La alcalosis respiratoria es, a menudo, un signo temprano en la septicemia por microorganismos gramnegativos, antes de la aparición de fiebre, hipoxemia o hipotensión.

El diagnóstico de alcalosis respiratoria depende de la medición del pH arterial y de la $Paco_2$. El [K^+] en plasma a menudo está disminuido y el [Cl^-] está aumentado. En la fase aguda, la alcalosis respiratoria no conlleva una mayor eliminación renal de HCO_3^-, pero en unas horas disminuye la eliminación neta de ácido. En general, la concentración de HCO_3^- desciende 2.0 mM/L por cada disminución de 10 mm Hg de la $Paco_2$. Si la hipocapnia persiste más de tres a cinco días, existe alcalosis respiratoria crónica y el declive de la $Paco_2$ reduce la [HCO_3^-] sérica en 4-5 mM/L por cada 10 mm Hg de descenso en la $Paco_2$. Es raro observar un HCO_3^- plasmático <12 mM/L a causa de alcalosis respiratoria pura. Además, la reducción compensatoria en la concentración plasmática de HCO_3^- es tan efectiva en la alcalosis respiratoria crónica, que no hay descensos significativos en el valor normal del pH. En este aspecto, la alcalosis respiratoria crónica es el único trastorno acidobásico que puede regresar el pH al valor normal.

Cuando se plantea el diagnóstico de alcalosis respiratoria es preciso investigar su causa. El diagnóstico de síndrome de hiperventilación se establece por exclusión. En los casos difíciles es importante descartar otros trastornos, como embolia pulmonar, coronariopatía e hipertiroidismo.

TRATAMIENTO

Alcalosis respiratoria

El tratamiento se dirige a la corrección del trastorno primario. Si es una complicación del tratamiento con ventilación mecánica, las modificaciones del espacio muerto, el volumen de ventilación pulmonar y la frecuencia ventilatoria pueden reducir al mínimo la hipocapnia. Los pacientes con síndrome de hiperventilación mejoran si se les tranquiliza, se les hace respirar en una bolsa de papel durante las crisis sintomáticas y se presta atención a la tensión psicológica subyacente. No se recomiendan los antidepresivos ni los sedantes. Los β bloqueadores adrenérgicos a veces mejoran las manifestaciones periféricas del estado hiperadrenérgico.

LECTURAS ADICIONALES

Berend K, *et al.*: Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med 371:1434, 2014.

DuBose TD: Disorders of acid-base balance. In *Brenner and Rector's The Kidney,* 10th ed. Skorecki K, *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2016, pp. 511–558.

DuBose TD: Etiologic causes of metabolic acidosis I: The high anion gap acidosis, In *Metabolic Acidosis*. Wesson DE (ed). New York, Springer, 2016, pp. 17–26.

DuBose TD: Etiologic causes of metabolic acidosis II: The normal anion gap acidosis, In *Metabolic Acidosis*. Wesson DE (ed). New York, Springer, 2016, pp. 27–38.

Kurtz I, *et al.*: Acid-base analysis: A critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. Am J Physiol Renal Physiol 294: F1009, 2008.

Palmer BF, Clegg DJ: Electrolyte and acid–base disturbances in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 373:548, 2015.

Sección 8 Enfermedades de la piel

52 Valoración del paciente con trastornos cutáneos

Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

La dificultad para examinar la piel radica en distinguir entre datos normales y anormales, entre hallazgos significativos y triviales y en integrar los signos y síntomas pertinentes en un diagnóstico diferencial apropiado. El hecho de que el órgano más grande del cuerpo sea visible constituye tanto una ventaja como una desventaja para aquellos que lo examinan. Es una ventaja porque no se necesitan instrumentos especiales y porque puede obtenerse una biopsia de la piel con baja morbilidad. Sin embargo, el observador casual puede confundirse con diversos estímulos y pasar por alto signos sutiles e importantes de enfermedades sistémicas o de la piel. Por ejemplo, pueden ser difíciles de reconocer las diferencias menores en el color y la forma que diferencian el melanoma **(fig. 52-1)** de un nevo melanocítico benigno **(fig. 52-2)**. Se han creado diversos términos descriptivos para identificar las lesiones cutáneas **(cuadros 52-1, 52-2 y 52-3; figura 52-3)**, que ayudan a interpretarlas y a formular el diagnóstico diferencial

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 52-1 Melanoma superficial que se extiende. Es el tipo de melanoma más frecuente. Estas lesiones tienen casi siempre carácter asimétrico, irregularidad de bordes, diversidad de colores (negro, azul, pardo, rosa y blanco), >6 mm de diámetro y antecedentes de modificaciones (como aumento de tamaño o aparición de síntomas coexistentes, como prurito o dolor).



FIGURA 52-2 Nevo nevomelanocítico. Los nevos son proliferaciones benignas de nevomelanocitos, caracterizadas por máculas o pápulas hiperpigmentadas, con bordes regulares y color uniforme.

CUADRO 52-1 Descripción de las lesiones primarias de la piel
Mancha o mácula: Lesión hipercrómica plana con diámetro <2 cm, que no sobresale de la superficie de la piel contigua. Uno de los prototipos de mácula hiperpigmentada es la efélide o peca.
Placa: Lesión plana >2 cm de diámetro, de color distinto del de la piel circundante. Difiere de la mácula sólo en tamaño.
Pápula: Lesión sólida pequeña, con diámetro <0.5 cm, que sobresale de la superficie de la piel circundante y es palpable (p. ej., comedón cerrado en acné).
Nódulo: Lesión firme más grande (0.5-5.0 cm) que sobresale de la superficie de la piel circundante; difiere de la pápula sólo en tamaño (p. ej., nevo nevomelanocítico dérmico).
Tumor: Neoplasia sólida sobresaliente, >5 cm de diámetro.
Placa: Lesión sobresaliente grande y aplanada (>1 cm); los bordes están bien definidos (como en la psoriasis) o se fusionan gradualmente con la piel circundante (como en la dermatitis eccematosa).
Vesícula: Elevación circunscrita de la piel, llena de líquido, <0.5 cm de diámetro, que sobresale del plano de la piel ircundante. Por lo regular contiene líquido y las lesiones son casi siempre translúcidas (como las vesículas en el caso de la dermatitis alérgica por contacto causada por *Toxicodendron* [hiedra venenosa]).
Pústula: Vesícula llena de leucocitos. *Nota:* Una pústula no significa siempre infección.
Ampolla: Elevación circunscrita de la piel, llena de líquido, a menudo translúcida >0.5 cm de diámetro.
Roncha: Pápula o placa edematosa eritematosa sobresaliente que suele denotar vasodilatación y vasopermeabilidad transitorias.
Telangiectasia: Dilatación de vasos superficiales.

CUADRO 52-2 Descripción de las lesiones cutáneas secundarias
Liquenificación: Engrosamiento de la piel que se caracteriza por acentuación de las marcas de pliegues cutáneos.
Escama: Acumulación excesiva del estrato córneo.
Costra: Exudado seco de líquidos corporales; puede ser amarilla (costra serosa) o roja (costra hemorrágica).
Erosión: Pérdida de epidermis sin desaparición de la dermis.
Úlcera: Pérdida de epidermis y cuando menos una parte de la dermis subyacente.
Excoriación: Erosiones lineales y angulares que a veces están cubiertas de costra y son efecto del rascado.
Atrofia: Pérdida adquirida de parénquima. En la piel asume a veces la forma de depresión con epidermis intacta (pérdida de tejido dérmico o subcutáneo) o como ocurre en sitios de lesiones brillosas, sensibles y con arrugas (atrofia epidérmica).
Cicatriz: Cambio de la piel que es consecuencia de traumatismo o inflamación. Los sitios afectados pueden ser eritematosos, hipopigmentados o hiperpigmentados, según sean su tiempo de evolución o carácter. Los sitios en zonas pilosas se caracterizan a veces por destrucción de los folículos pilosos.

CUADRO 52-3 Términos comunes en dermatología
Alopecia: Caída del cabello; puede ser parcial o completa.
Anular: Lesiones en forma de anillo.
Quiste: Lesión blanda, sobresaliente y encapsulada llena de líquido o material semisólido.
Herpetiforme: Lesiones en grupos.
Erupción liquenoide: Lesiones poligonales de color violeta a púrpura que se asemejan a las del liquen plano.
Milia: Pápulas pequeñas, firmes y blanquecinas llenas de queratina.
Exantema sarampionoso: Máculas eritematosas pequeñas y generalizadas, con pápulas que semejan lesiones como las del sarampión, o sin ellas.
Numular: Lesiones en forma de moneda.
Poiquiloderma: Piel que muestra pigmentación variada, atrofia y telangiectasias.
Lesión policíclica: Configuración de lesiones cutáneas formada por la coalescencia de anillos o anillos incompletos.
Prurito: Sensación que suscita el deseo de rascar. El prurito suele ser el síntoma predominante de dermatosis inflamatorias (como la dermatitis atópica o alérgica por contacto); acompaña a menudo a la xerosis y al envejecimiento de la piel. Algunos trastornos generales que a veces se acompañan de prurito son nefropatías crónicas, colestasis, embarazo, cánceres, tiroidopatías, policitemia verdadera e ideas delirantes de parasitosis.

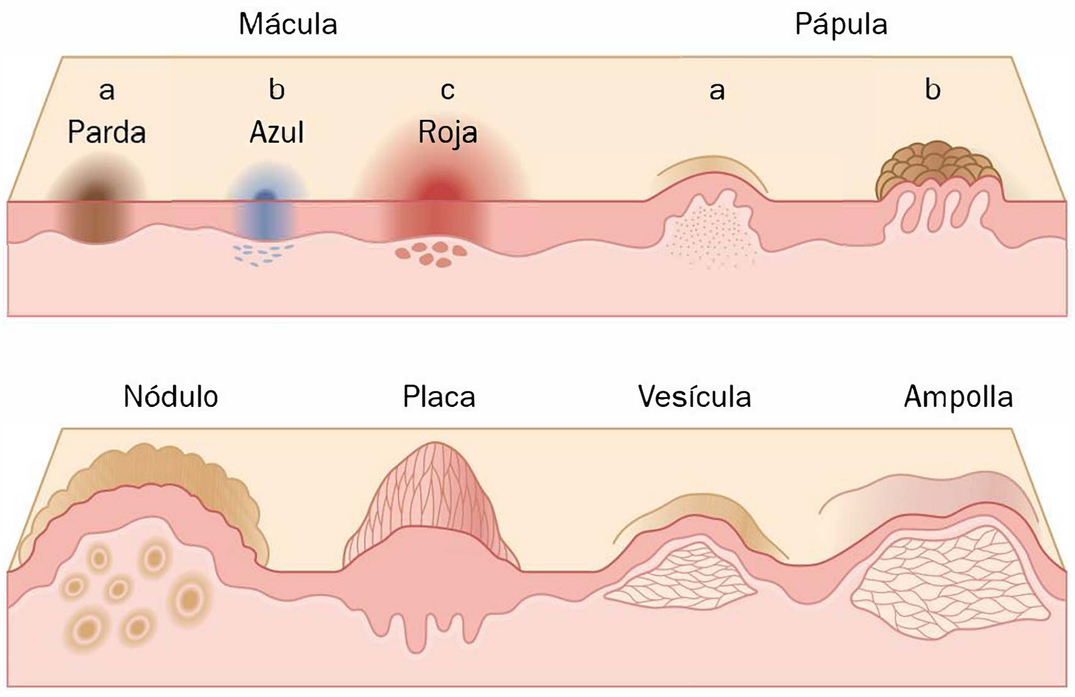


FIGURA 52-3 Esquema de algunas lesiones primarias y frecuentes de la piel (cuadro 52-1).

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 52-4 Trastornos dermatológicos frecuentes seleccionados

DIAGNÓSTICO	DISTRIBUCIÓN HABITUAL	MORFOLOGÍA FRECUENTE	DIAGNÓSTICO	DISTRIBUCIÓN HABITUAL	MORFOLOGÍA COMÚN
Acné vulgar	Cara, parte superior de la espalda, tórax	Comedones abiertos y cerrados; pápulas eritematosas, pústulas, quistes	Queratosis seborreica	Tronco, cara, extremidades	Placas pardas con escamas adherentes y grasosas; imagen de "apiñamiento"
Rosácea	Zona de rubefacción en carrillos, nariz, frente y mentón	Eritema, telangiectasias, pápulas, pústulas	Foliculitis Impétigo	Cualquier zona pilosa Cualquier sitio	Pústulas foliculares Pápulas, vesículas, pústulas a menudo con costras meliséricas
Dermatitis seborreica	Piel cabelluda, cejas, zonas perinasales	Eritema con escamas amarillo-parduscas grasosas	Herpes simple	Labios, genitales	Vesículas en grupos que evolucionan hasta la aparición de erosiones encostradas
Dermatitis atópica	Huecos del codo y poplíteo; puede diseminarse	Placas y zonas de eritema, exfoliación y liquenificación; prurito	Herpes zóster	Dermatomas, casi siempre en el tronco, aunque puede afectar a cualquier sitio	Las vesículas se circunscriben a un dermatoma (a menudo doloroso)
Dermatitis por estasis	Tobillos, parte inferior de las piernas sobre los maleolos mediales	Placas de eritema y exfoliación, contra un fondo de hiperpigmentación, acompañadas de signos de insuficiencia venosa	Varicela	Cara, tronco, indemnidad relativa de extremidades	Las lesiones aparecen en brotes y evolucionan pronto de máculas eritematosas a pápulas, vesículas, pústulas, costras
Ponfólice	Palmas, plantas, caras laterales de dedos de manos y pies	Vesículas profundas	Pitiriasis rosada	Tronco (perfil en árbol de Navidad); zona centinela, seguida de múltiples lesiones más pequeñas	Placas eritematosas simétricas con un collarete exfoliativo
Dermatitis alérgica por contacto	Cualquier sitio	Eritemas, vesículas y escamas circunscritas y prurito (dedos de mano, lóbulos de oreja: por níquel; cara dorsal del pie: por calzado; superficies expuestas: hiedra venenosa)	Tiña versicolor	Tórax, dorso, abdomen, zona proximal de extremidades	Máculas exfoliativas hiperpigmentadas o hipopigmentadas
Psoriasis	Codos, rodillas, piel cabelluda, mitad inferior del dorso, uñas (puede generalizarse)	Pápulas y placas cubiertas de escamas plateadas; las uñas tienen depresiones	Candidiasis	Ingle, zona submamaria, vagina, cavidad bucal	Zonas eritematosas maceradas, con pústulas satélites; placas blanquecinas friables en las mucosas
Liquen plano	Muñecas, tobillos, boca (puede diseminarse)	Pápulas y placas violáceas, algo umbilicadas	Dermatofitosis	Pies, ingle, barba o piel cabelluda	Varía con el sitio (como placa anular escamosa en la tiña del cuerpo)
Queratosis pilar	Caras extensoras de brazos y muslos, nalgas	Pápulas foliculares queratósicas con eritema periférico	Escabiosis	Ingle, axilas, pliegues interdigitales en manos y pies, zona submamaria	Pápulas excoriadas, túneles y prurito
Melasma	Frente, carrillos, sienes, labio superior	Zonas de color pardo a bronceado	Picadura de insectos	Cualquier sitio	Pápulas eritematosas con puntos centrales
Vitiligo	Zonas periorificiales, tronco, caras extensoras de extremidades, cara flexora de muñecas, axilas	Máculas blanquecinas	Angioma en cereza Queloide Dermatofibroma	Tronco Cualquier sitio (zonas de lesiones previas) Cualquier sitio	Pápulas rojas con sangre Tumor firme, de colores rosado, violáceo o pardo Nódulo firme, de color rojo a pardo en que la piel suprayacente se hunde cuando se la comprime en sentido lateral
Queratosis actínica	Zonas expuestas al sol	Máculas o pápulas del color de la piel o rojo parduscas con escamas secas, ásperas y adherentes	Acrocordones (papiloma cutáneo)	Ingle, axila, cuello	Pápulas carnosas
Carcinoma basocelular	Cara	Pápulas con un borde perlado telangiectásico en la piel dañada por la luz	Urticaria	Cualquier sitio	Ronchas a veces con eritema contiguo; prurito
Carcinoma espinocelular	Cara, en especial labio inferior, orejas	Lesiones endurecidas y tal vez hiperqueratósicas que a menudo muestran úlceras o costras	Dermatosis acantolítica transitoria Xerosis	Tronco, en particular la cara anterior del tórax Cara extensora de extremidades, en particular las inferiores	Pápulas eritematosas Placas secas, eritematosas exfoliativas; prurito

(cuadro 52-4). Por ejemplo, una pápula con descamación, que se observa en la psoriasis o en la dermatitis atópica, coloca al paciente en una categoría diagnóstica diferente que una pápula hemorrágica, la cual podría indicar vasculitis o septicemia (figs. 52-4 y 52-5, respectivamente). También es importante distinguir entre lesiones cutáneas primarias y secundarias. Si el explorador se centra en las erosiones lineales que se extienden sobre una zona de eritema y descamación, puede suponer de manera errónea que la erosión es la lesión primaria y que el eritema y la descamación son secundarios, aunque la interpretación correcta sería que el paciente padece una dermatitis eccematosa pruriginosa y las erosiones han sido producidas por el rascado.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastornos de la piel

Al examinar la piel se aconseja valorar al paciente antes de realizar una anamnesis detallada. Con este método se garantiza la valoración de toda la superficie cutánea y los hallazgos objetivos podrán integrarse con los recabados en la anamnesis. En la exploración física se pone atención a cuatro características básicas de cualquier lesión cutánea: la *distribución* de la erupción, los *tipos* de lesión primaria y secundaria, la *forma* de cada lesión y la *disposición* de las lesiones. Lo ideal es valorar

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 52-4 Vasculitis necrosante. Pápulas purpúricas palpables en las piernas de un paciente con vasculitis cutánea de vasos finos. *(Por cortesía de Robert Swerlick, MD, con autorización.)*

la piel, el cabello y las uñas, así como las membranas mucosas de la boca, los ojos, las vías nasales, la nasofaringe y la región anogenital. En la exploración inicial es importante que el paciente se desnude tanto como sea posible para disminuir la posibilidad de pasar por alto lesiones cutáneas importantes y para que la distribución de las lesiones se valore de manera exacta. Primero se examina al paciente desde una distancia de 1.5-2 m, a fin de valorar el aspecto general de la piel y la distribución de las lesiones. De hecho, la distribución de las lesiones suele tener una relación cercana con el diagnóstico **(fig. 52-6)**. Por ejemplo, es más probable que un paciente hospitalizado con un exantema eritematoso generalizado padezca una erupción por fármacos que otro individuo con un exantema similar restringido a las zonas de la cara expuestas al sol. Una vez que se conoce la distribución de las lesiones, es preciso identificar el tipo de lesión primaria. Por eso, cuando las lesiones se distribuyen por codos, rodillas y piel cabelluda, lo más probable, de acuerdo tan sólo con la distribución, es que se trate de una psoriasis o una dermatitis herpetiforme **(figs. 52-7 y 52-8, respectivamente)**. La lesión primaria en la psoriasis consiste en una pápula descamativa que de inmediato forma placas eritematosas cubiertas por escamas blanquecinas, en tanto que la de la dermatitis herpetiforme es una pápula de urticaria que pronto se convierte en una pequeña vesícula. De esta forma, la identificación de la lesión primaria conduce al diagnóstico correcto. Las alteraciones secundarias de la piel también pueden ser muy útiles. Por ejemplo, la escama representa un exceso de epidermis, en tanto que la costra es el resultado de una capa de células epiteliales discontinua. La palpación de las lesiones cutáneas también ayuda a establecer el carácter de una erupción. Así, la presencia de pápulas rojizas en las extremidades inferiores que desaparecen con la presión puede ser una manifestación de muy diversas enfermedades, pero las pápulas rojas hemorrágicas que no desaparecen con la presión indican una púrpura palpable característica de las vasculitis necrosantes (fig. 52-4).

La forma de las lesiones también es importante. Las pápulas y las placas planas, redondas y eritematosas, son frecuentes en muchas enfermedades cutáneas. Sin embargo, las lesiones en forma de diana, constituidas en parte por placas eritematosas, son específicas del eritema multiforme **(fig. 52-9)**. Asimismo, es importante la disposición de las lesiones. Las pápulas y las vesículas eritematosas pueden aparecer en múltiples procesos, pero su disposición lineal específica sugiere una causa externa, como un contacto alérgico **(fig. 52-10)** o una dermatitis irritante primaria. En cambio, las lesiones generalizadas son frecuentes y sugieren una causa sistémica.

Al igual que en otras ramas de la medicina se realizará una anamnesis completa en la que se resalten las siguientes características:

1. Evolución de las lesiones
   a. Lugar de aparición
   b. Forma de avance o diseminación de la erupción
   c. Duración
   d. Periodos de resolución o mejoría en las erupciones crónicas
2. Síntomas relacionados con la erupción
   a. Prurito, escozor, dolor, entumecimiento
   b. Qué ha aliviado los síntomas, si se han aliviado
   c. Momento del día en que los síntomas son más intensos
3. Fármacos actuales o recientes (con o sin receta médica)
4. Síntomas generalizados asociados (p. ej., malestar, fiebre, artralgias)
5. Enfermedades previas o actuales
6. Antecedentes de alergia
7. Presencia de fotosensibilidad
8. Anamnesis por aparatos y sistemas
9. Antecedentes familiares (tiene importancia especial en individuos con melanoma, atopia, psoriasis o acné)
10. Antecedentes sociales, sexuales o de viajes

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Muchas enfermedades cutáneas se pueden diagnosticar por su aspecto clínico macroscópico, aunque en ocasiones algunos métodos diagnósticos relativamente sencillos pueden ofrecer información valiosa. En la mayor parte de los casos se realizan a la cabecera del paciente con un mínimo de equipo.

Biopsia cutánea Ésta es una sencilla intervención quirúrgica menor; sin embargo, es importante tomarla del lugar anatómico con más probabilidad de proporcionar información diagnóstica. Esta decisión exige experiencia sobre las enfermedades cutáneas y conocimiento de las estructuras anatómicas superficiales en determinadas zonas del organismo. En este procedimiento se anestesia una pequeña área de la piel con lidocaína al 1%, con o sin epinefrina. La lesión cutánea puede extirparse con un bisturí o extraerse con biopsia en sacabocado. En esta última técnica se presiona el sacabocados contra la superficie de la piel y se hace girar ejerciendo presión hasta que penetra en el tejido subcutáneo. A continuación se hace tracción sobre la pieza circular de biopsia cilíndrica con unas pinzas y su base se corta con unas tijeras. Algunas veces la herida de la biopsia necesita sutura, dependiendo de su tamaño y localización.

Preparación con KOH Cuando se sospecha un origen micótico se realiza una preparación con hidróxido de potasio (KOH) sobre las lesiones cutáneas descamativas. Se raspa suavemente el borde de la lesión con una hoja de bisturí número 15 y las escamas obtenidas se colocan sobre un portaobjetos y se tratan con una o dos gotas de una solución de KOH al 10-20%. El KOH disuelve la queratina y facilita la observación de los hongos. El calentamiento breve del portaobjetos apremia la disolución de la queratina. Cuando la preparación se examina al microscopio, las hifas refractivas se ven con más facilidad cuando se reduce la intensidad de la luz y se baja el condensador. Esta técnica puede servir para identificar hifas en las infecciones por dermatofitos, pseudohifas y esporas de levaduras en las infecciones por *Candida* y formas "en espagueti y albóndigas" en la pitiriasis



FIGURA 52-5 Meningococcemia. Ejemplo de meningococcemia fulminante con placas purpúricas angulares extensas. *(Por cortesía de Stephen E. Gellis, MD, con autorización.)*

Biblioteca Médica Virtual

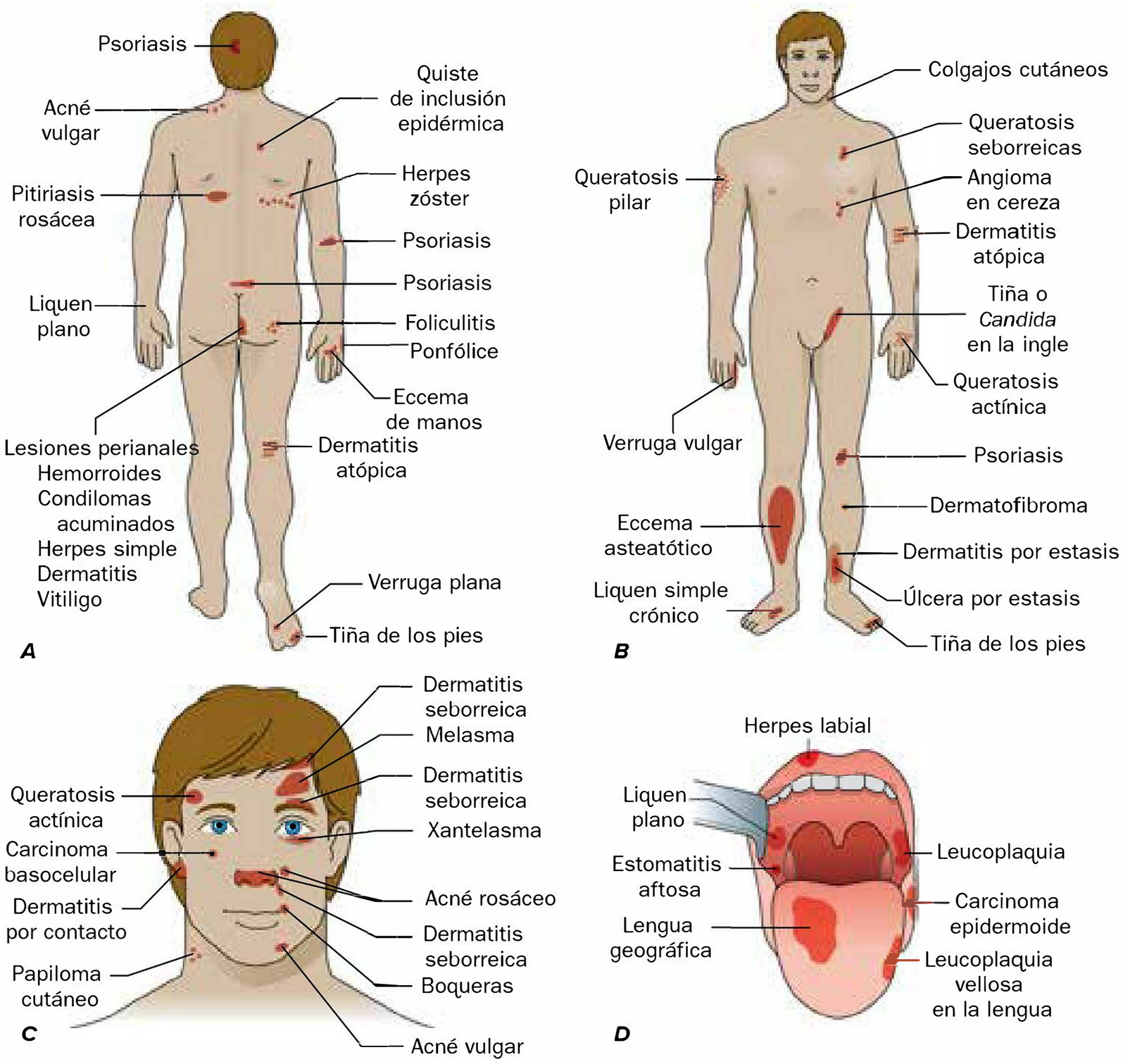


FIGURA 52-6 Distribución de algunas de las dermatosis y lesiones más comunes de la piel.

versicolor. Se puede utilizar la misma técnica para obtener las muestras de escamas para cultivo de determinados microorganismos patógenos.

Frotis de Tzanck Se trata de una técnica citológica que se utiliza muy a menudo en el diagnóstico de infecciones por virus herpéticos [virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) o de varicela zóster (VZV, *varicella zoster virus*)] **(figs. 188-1 y 188-3)**. Se elimina la porción más alta de la vesícula inicial que no sea pústula ni lesión encostrada y se escarifica con suavidad la base de la lesión con la hoja de un bisturí. El material se coloca en una laminilla, se seca al aire y se tiñe con el método de Giemsa o de Wright. Las células gigantes epiteliales multinucleadas sugieren la presencia de HSV o VZV; para idetificar el virus específico, deben llevarse a cabo cultivo o inmunofluorescencia, o la prueba genética.

Diascopia Esta técnica permite valorar si la lesión de la piel palidece con la presión, por ejemplo para determinar si una lesión roja es hemorrágica o si tan sólo está llena de sangre. La urticaria **(fig. 52-11)** palidece con la presión, pero no una lesión purpúrica causada por vasculitis necrosante (fig. 52-4). Para realizar la diascopia se presiona un portaobjetos o una lupa contra la lesión y se observa el grado de desaparición que se produce. En la diascopia, los granulomas tienen a menudo aspecto de opaco a transparente y color pardo rosáceo como la "jalea de manzana".

Luz de Wood La lámpara de Wood emite una luz ultravioleta (o "negra") de 360 nm, que puede ayudar a valorar ciertos trastornos cutáneos. Por ejemplo, hace que el eritrasma (una infección intertriginosa superficial producida por *Corynebacterium minutissimum*) muestre un color rojo



FIGURA 52-7 Psoriasis. Esta dermatopatía papuloescamosa se caracteriza por placas eritematosas pequeñas y grandes con escamas plateadas adherentes.



FIGURA 52-8 Dermatitis herpetiforme. Este trastorno consiste, en general, en pápulas y vesículas pruríticas y agrupadas en codos, rodillas, nalgas y nuca. Las vesículas suelen excoriarse por el prurito acompañante.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 52-9 Eritema multiforme. Erupción reconocible por múltiples placas eritematosas con morfología en iris o diana. Por lo general es una reacción de hipersensibilidad a fármacos (como sulfonamidas) o infecciones (como HSV). *(Por cortesía de Yale Resident's Slide Collection, con autorización.)*

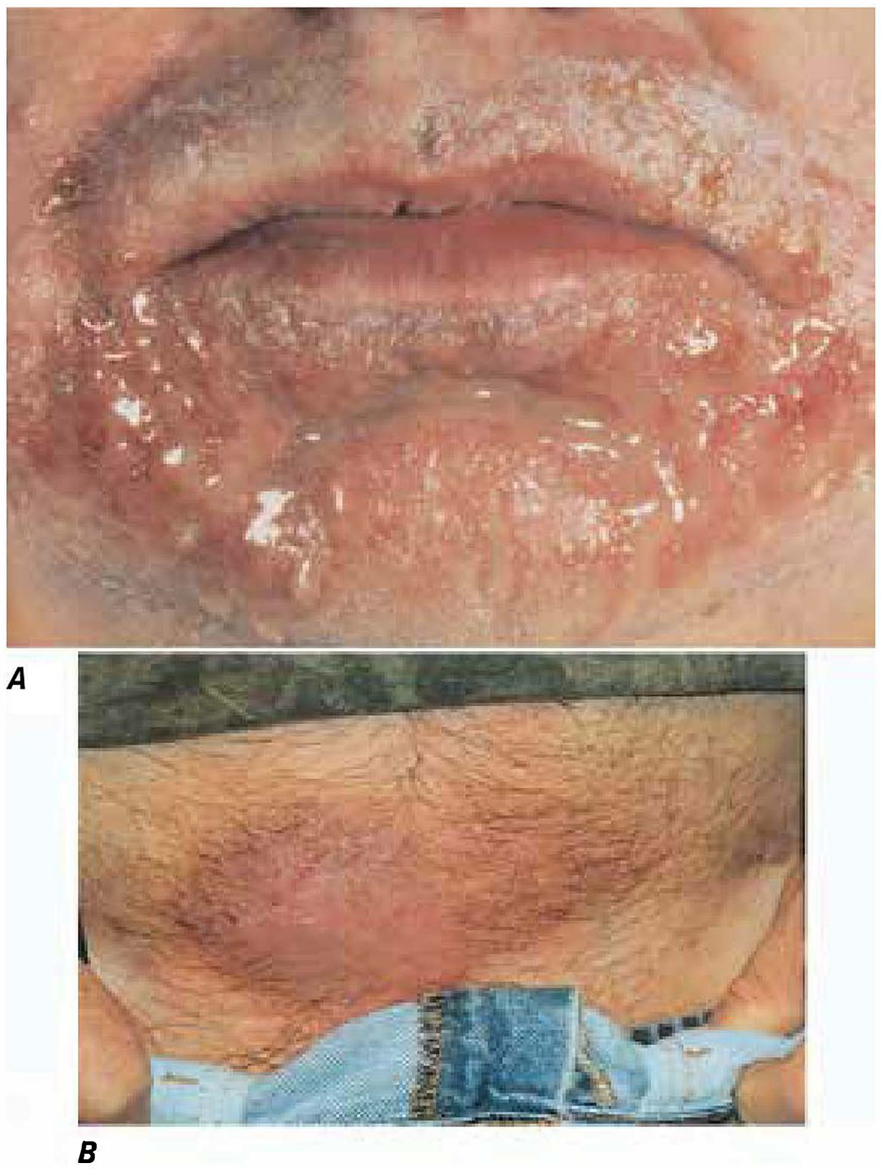


FIGURA 52-10 Dermatitis alérgica por contacto (ACD, *allergic contact dermatitis*). ***A.*** Ejemplo de ACD en fase aguda con placas perfectamente definidas, supurativas y eccematosas de distribución peribucal. ***B.*** ACD en fase crónica en que se observa una placa supurativa, liquenificada y eritematosa en la piel expuesta por largo tiempo al níquel de una hebilla metálica. *(B, por cortesía de Robert Swerlick, con autorización.)*



FIGURA 52-11 Urticaria. Pápulas y placas circunscritas y confluentes, edematosas y eritematosas características de esta erupción ampollosa.



FIGURA 52-12 Vitiligo. Las lesiones características están distribuidas en zonas periféricas y la llamativa despigmentación es consecuencia de la pérdida de melanocitos.

coral característico y que las heridas colonizadas por *Pseudomonas* aparezcan de color azul pálido. La tiña de la piel cabelluda secundaria a ciertos dermatofitos como *Microsporum canis* o *M. audouinii* muestra una fluorescencia amarilla. Las lesiones pigmentadas de la epidermis, como las pecas, se acentúan con la luz de Wood, en tanto que los pigmentos dérmicos, como los de la hiperpigmentación posinflamatoria, pierden intensidad. El vitiligo **(fig. 52-12)** aparece totalmente blanco bajo la lámpara de Wood y muchas veces se tornan evidentes zonas de afectación no sospechadas con anterioridad. La lámpara de Wood también ayuda a demostrar la tiña versicolor, sitios de despigmentación dentro o alrededor de los melanomas y a identificar las manchas en hoja de arce en pacientes con esclerosis tuberosa.

Pruebas con parches Se utilizan para diagnosticar la sensibilidad a un antígeno específico. Se aplica una serie de alergenos sospechosos en la espalda del paciente bajo apósitos oclusivos, que se dejan en contacto con la piel durante 48 h. Después se retiran los apósitos y se examina la zona en busca de signos de hipersensibilidad retardada (p. ej., eritema, edema o papulovesículas). Es mejor que la apliquen médicos expertos en pruebas con parches. Muchas veces resulta útil para la valoración de pacientes con dermatitis crónica.

LECTURAS ADICIONALES

Bolognia JL *et al.* (eds): *Dermatology*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2018.

Goldsmith LA *et al.* (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.

James WD: *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*, 12th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016.

53 Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes

Leslie P. Lawley, Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley

ECCEMA Y DERMATITIS

El eccema es un tipo de dermatitis; los dos términos suelen utilizarse de manera indistinta (p. ej., dermatitis o eccema atópico). El eccema es un patrón de reacción que surge con signos clínicos variables y es el signo histológico común de la *espongiosis* (edema intercelular de la epidermis). El eccema es la expresión común final de diversas enfermedades, incluidas las que se revisan en las secciones siguientes. Las lesiones primarias

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 53-1 Manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica

1. Prurito y rascado
2. La evolución se caracteriza por exacerbaciones y remisiones
3. Las lesiones son típicas de dermatitis eccematosa
4. Antecedentes personales o familiares de atopias (asma, rinitis alérgica, alergias a alimentos o eccema)
5. Evolución clínica que dura >6 semanas
6. Liquenificación de la piel
7. Presencia de piel seca

consisten en máculas, pápulas y vesículas eritematosas que confluyen para formar placas y manchas. En el eccema grave, predominan a veces lesiones secundarias por infección o excoriación y se caracterizan por exudado y costras. En cuadros eccematosos crónicos, la imagen característica del eccema puede distorsionarse por *liquenificación* (hipertrofia cutánea e intensificación de las marcas normales de la piel).

DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (AD, *atopic dermatitis*) es la expresión cutánea del estado atópico, caracterizado por el antecedente familiar de asma, rinitis alérgica o eccema. La prevalencia de AD ha aumentado a escala mundial. En el **cuadro 53-1** se incluyen algunas de sus características.

La causa de la dermatitis atópica sólo se ha determinado en parte, pero hay una predisposición genética evidente. Cuando los dos progenitores están afectados, >80% de sus hijos manifestará la enfermedad. Si sólo un progenitor se encuentra afectado, la prevalencia descenderá a poco más del 50%. Un defecto característico de la AD que contribuye a la fisiopatología es la alteración de la barrera epidérmica. En muchos pacientes la causa es una mutación en el gen que codifica la filagrina, una proteína estructural del estrato córneo. Los individuos con AD pueden presentar diversas alteraciones de la inmunorregulación, como aumento de la síntesis de IgE, elevación de la IgE sérica y trastornos de las reacciones de hipersensibilidad retrasada.

La presentación clínica a menudo varía con la edad. Hasta 50% de los pacientes con AD se presenta en el transcurso del primer año de vida y 80% en los primeros cinco años. Hasta 80% termina por expresar de modo simultáneo rinitis alérgica o asma. En el lactante, la enfermedad se caracteriza por manchas inflamatorias exudativas y placas costrosas en cara, cuello y superficies extensoras. El patrón de la infancia y la adolescencia se distingue por dermatitis en las zonas de flexión, sobre todo en las fosas antecubital y poplítea **(fig. 53-1)**. La AD puede desaparecer de forma espontánea, pero cerca del 40% de los sujetos que la padecieron en la infancia las presentará en la vida adulta. La distribución de las lesiones puede ser semejante a la que surgió en la infancia. Sin embargo, los adultos a menudo tienen enfermedad local manifestada como eccema de la mano o liquen simple crónico (véase más adelante). En personas con la presentación local, puede sospecharse la presencia de AD por lo característico de los antecedentes clínicos personales o familiares, o por la presencia de los estigmas cutáneos que dejó la AD , como palidez peribucal, un pliegue cutáneo adicional debajo del párpado inferior (línea de Dennie-Morgan), intensificación de las líneas en la piel de las palmas de las manos y mayor incidencia de infecciones cutáneas, en particular por *Staphylococcus aureus*. Sin importar las otras manifestaciones, el prurito es un signo característico de la AD; se exacerba con la sequedad de la piel. Muchos de los signos cutáneos en personas afectadas, como la liquenificación, resultan del frotamiento y el rascado.



FIGURA 53-1 Dermatitis atópica. Se observa hiperpigmentación, liquenificación y exfoliación en los huecos del codo en pacientes con dermatitis atópica. *(Con autorización y por cortesía de Robert Swerlick, MD.)*

TRATAMIENTO

Dermatitis atópica

Éste consiste en evitar los irritantes cutáneos, mantener una hidratación cutánea adecuada, aplicar con sensatez antiinflamatorios tópicos y tratar pronto las lesiones cutáneas infectadas de manera secundaria. Se indica a los pacientes que se bañen no más de una vez al día, con agua tibia o fría y que usen solo jabón de baño neutro. Inmediatamente después del baño y con la piel aún húmeda, habrá que aplicar en las zonas con dermatitis un antiinflamatorio en crema o en pomada base; todas las demás zonas de la piel se lubricarán con un humectante. Se necesitan unos 30 g del fármaco tópico para cubrir toda la superficie corporal de un adulto promedio.

En casi todos los regímenes terapéuticos contra la dermatitis atópica se administran glucocorticoides tópicos de potencia baja a intermedia. La atrofia cutánea y la posibilidad de absorción a nivel sistémico son motivos de preocupación constante, en particular con los fármacos más potentes. Es importante elegir los glucocorticoides tópicos de poca potencia o antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti–inflammatory drugs*), para emplear en la cara y las áreas intertriginosas y así reducir el peligro de atrofia de la piel. Hoy en día se cuenta con dos NSAID: la pomada de tacrolimús y la crema de pimecrolimús. Éstos son inmunodepresores macrólidos aprobados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) para uso local en dermatitis atópica. En las publicaciones hay informes de su eficacia más amplia; no originan atrofia de la piel ni suprimen el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. No obstante, en fecha reciente surgió preocupación de que aparezcan linfomas en pacientes tratados con estos fármacos. Por esta razón, hay que tener gran cautela cuando se piense administrarlos. En la actualidad, también son más costosos que los glucocorticoides tópicos. Los productos de reparación de barrera que intentan restablecer la barrera epidérmica alterada son también fármacos no glucocorticoides que están ganando aceptación en el tratamiento de la AD.

La infección secundaria de la piel eccematosa ocasiona exacerbación de la AD. Las lesiones cutáneas exudativas y con formación de costras pueden infectarse con *S. aureus*. Cuando se sospeche infección secundaria, las lesiones eccematosas deben cultivarse y los pacientes deben recibir tratamiento con antibióticos sistémicos con actividad contra *S. aureus*. Se prefiere el uso inicial de penicilinas resistentes a la penicilinasa o de cefalosporinas. La dicloxacilina o la cefalexina (250 mg c/6 h por siete a 10 días) suele ser adecuada en adultos; sin embargo, la elección del antibiótico debe dirigirse con base en los resultados de los cultivos y de la respuesta clínica. Más del 50% de las cepas aisladas de *S. aureus* son resistentes a la meticilina en algunas comunidades. En la actualidad, el tratamiento recomendado para la infección con cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina de origen extrahospitalario (CA-MRSA, *community acquired MRSA*) es trimetoprim con sulfametoxazol (una tableta con 800 mg de sulfametoxazol c/12 h), minociclina (100 mg c/12 h), doxiciclina (100 mg c/12 h) o clindamicina (300-450 mg c/24 h). La duración del tratamiento debe ser de siete a 10 días. La resistencia inducible puede limitar la utilidad de la clindamicina. Tal resistencia suele detectarse con las pruebas de difusión de doble disco, que deben ordenarse si la cepa es resistente a la eritromicina y sensible a la clindamicina. Como complemento pueden ser útiles los lavados antibacterianos o baños con hipoclorito de sodio diluido (concentración de 0.005% de blanqueador) y mupirocina nasal intermitente.

El control del prurito es esencial para el tratamiento, porque la dermatitis atópica a menudo representa "un prurito que ocasiona exantema". Suelen administrarse antihistamínicos para el control del prurito. La difenhidramina (25 mg c/4-6 h), la hidroxizina (10-25 mg c/6 h) o doxepina (10-25 mg a la hora de acostarse) se utilizan sobre todo por su acción sedante. A veces se necesitan dosis más altas de estos fármacos, pero la sedación puede ser incómoda. Es necesario advertir a los pacientes que no deben conducir automóviles ni operar maquinaria pesada después de tomar estos fármacos. Cuando se toman a la hora de acostarse, los antihistamínicos sedantes mejoran el sueño del paciente. Si bien son eficaces en la urticaria, los antihistamínicos no sedantes y

Biblioteca Médica Virtual

los antagonistas H_2 selectivos se utilizan poco para el control del prurito en la AD.

Los glucocorticoides sistémicos se limitan a las exacerbaciones graves que no responden al tratamiento tópico. En el paciente con AD crónica, el tratamiento con glucocorticoides sistémicos por lo general alivia la piel sólo un periodo corto; si se interrumpe, siempre reaparece la dermatitis o se agrava. En los pacientes que no respondan a los tratamientos tradicionales se valora la realización de pruebas cutáneas, a fin de descartar una dermatitis por contacto alérgica (ACD, *allergic contact dermatitis*). No hay consenso en cuanto a la participación de los alergenos alimentarios en la dermatitis atópica y son escasas las evidencias de que éstos puedan ser factores causales después de la lactancia, en la cual un pequeño porcentaje de pacientes con dermatitis atópica puede verse afectado por alergenos alimentarios.

LIQUEN SIMPLE CRÓNICO

Puede constituir la etapa final de diversos trastornos pruríticos y eccematosos, como la AD. Consiste en una placa o placas circunscritas de piel liquenificadas por rascado o frotamiento por tiempo prolongado. Las áreas donde surge a menudo son la nuca, el dorso de los pies y los tobillos. El tratamiento del liquen simple crónico se orienta a romper el círculo vicioso de prurito y rascado crónico. Los glucocorticoides tópicos de gran potencia son útiles en muchos casos, pero en los recalcitrantes a veces se necesita aplicar dichos fármacos bajo una compresa oclusiva o por vía intralesional.

DERMATITIS DE CONTACTO

Ésta es una enfermedad cutánea inflamatoria causada por un elemento exógeno que lesiona de manera directa o indirecta la piel. En la dermatitis de contacto *irritante* (ICD, *irritant contact dermatitis*), estas lesiones son causadas por una característica inherente del compuesto (p. ej., compuestos ácidos o alcalinos concentrados). Las sustancias que causan ACD inducen una respuesta inmunitaria específica de antígeno (p. ej., dermatitis por hiedra venenosa). Las lesiones clínicas de la dermatitis de contacto pueden ser agudas (lesiones con edema y eccema) o crónicas (lesiones secas, engrosadas y con descamación), lo que depende de la persistencia del factor lesivo **(cap. 52; fig. 52-10)**.

Dermatitis de contacto irritante Por lo general, la ICD está bien delimitada; a menudo se localiza en regiones con piel delgada (párpados, áreas intertriginosas) o en regiones donde ocurrió oclusión con el irritante. Las lesiones pueden variar de eritema cutáneo mínimo a regiones con edema importante, formación de vesículas y úlceras. No es necesaria la exposición previa a la sustancia agresora; la reacción surge en minutos a horas. La dermatitis irritante crónica de baja intensidad es el tipo más común de ICD y las regiones más afectadas son las manos (véase más adelante). Los irritantes más observados son el trabajo prolongado en entornos húmedos, con jabones y detergentes. El tratamiento debe dirigirse a evitar el contacto con los irritantes y al empleo de guantes o ropa protectora.

Dermatitis de contacto alérgica La ACD es una manifestación de hipersensibilidad de tipo tardío mediada por linfocitos T de memoria en la piel. Es necesaria la exposición previa al elemento causal para que se desarrolle una reacción de hipersensibilidad, la cual puede tardar de 12 a 72 h. La causa más frecuente de ACD es la exposición a las plantas, en concreto a los miembros de la familia Anacardiaceae, como el género *Toxicodendron*. La hiedra, el roble y el zumaque venenosos son miembros de este género; producen una reacción alérgica caracterizada por eritema, vesiculación y prurito intenso. El exantema suele ser lineal o angular, correspondiente a las zonas de la piel que estuvieron en contacto con las plantas. El antígeno sensibilizante común a estas plantas es el urushiol, una oleorresina que contiene el ingrediente activo pentadecilcatecol. La oleorresina se puede adherir a la piel, la ropa, las herramientas o las mascotas; los artículos contaminados pueden provocar dermatitis inclusive después de un almacenamiento prolongado. El líquido de las ampollas no contiene urushiol y no induce exantema cutáneo en sujetos expuestos.

TRATAMIENTO

Dermatitis de contacto

Si se sospecha este padecimiento y se identifica y elimina el elemento causal, el exantema desaparece. Por lo general, el tratamiento con glucocorticoides tópicos de alta potencia es suficiente para aliviar los síntomas mientras la dermatitis sigue su evolución. Para las personas que necesitan tratamiento sistémico, basta prednisona oral diaria, con dosis inicial de 1 mg/kg, pero ≤60 mg/día suelen ser suficientes. Habrá que disminuir la dosis en un lapso de dos a tres semanas y cada fracción diaria se administra en la mañana, con alimentos.

La identificación de un alergeno de contacto puede ser una tarea difícil y larga. Debe sospecharse dermatitis de contacto alérgica en pacientes con dermatitis que no responde a los tratamientos tradicionales o con un patrón de distribución inusual. Se realiza una anamnesis cuidadosa acerca de las exposiciones laborales y los fármacos tópicos. Son sensibilizadores comunes los conservadores de los preparados tópicos, el sulfato de níquel, el dicromato potásico, el sulfato de neomicina, el timerosal, los perfumes, el formaldehido y los productos vulcanizadores. Las pruebas epicutáneas permiten identificar estos productos, pero no deben utilizarse en pacientes con dermatitis activa extensa o que estén en tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

ECCEMA DE LA MANO

Ésta es una dermatosis crónica muy frecuente en que intervienen de manera importante factores exógenos y endógenos; puede surgir junto con otros cuadros clínicos de la piel, como dermatitis atópica; quizá participe el contacto con diversos agentes. Una proporción grande de los casos de dermatosis laborales lo compone el eccema de la mano. La exposición crónica excesiva al agua y detergentes puede iniciar o agravar el proceso. Se presenta a través de sequedad y grietas de la piel de las manos junto con grados variables de eritema y edema. A menudo la dermatitis comienza debajo de los anillos, donde quedan retenidos el agua y los irritantes. Una variante de la dermatitis de las manos, el *eccema dishidrótico*, se presenta con múltiples pápulas y vesículas pequeñas, muy pruriginosas, en las eminencias tenar e hipotenar y en las superficies laterales de los dedos **(fig. 53-2)**. Las lesiones tienden a aparecer en brotes que lentamente forman costras y se curan.

La valoración del paciente con eccema de las manos comprende un análisis de las posibles exposiciones laborales. La anamnesis se dirige a identificar posibles exposiciones a irritantes o alergenos.

TRATAMIENTO

Eccema de las manos

El tratamiento de la dermatitis de las manos consiste en eliminar los irritantes, identificar los posibles alergenos de contacto, tratar la infección coexistente y aplicar glucocorticoides tópicos. Siempre que sea posible se protegerán las manos con guantes, preferiblemente de vinilo. El uso de guantes de hule (látex) para proteger la piel con dermatitis algunas veces se acompaña de reacciones de hipersensibilidad a los componentes de los guantes, que a veces corresponde a una reacción de hipersensibilidad tipo I al látex que se manifiesta por la presencia



FIGURA 53-2 Eccema dishidrótico. Este ejemplo se caracteriza por vesículas profundas y descamación de las palmas de las manos y cara lateral de los dedos; la enfermedad suele acompañarse de diátesis atópica.

Biblioteca Médica Virtual

de ronchas, prurito, angioedema y quizá anafilaxia en un lapso de minutos a horas después del contacto o bien una reacción de hipersensibilidad tipo IV a los aceleradores del hule que empeora la erupción exantematosa varios días después del contacto. Se pueden colocar compresas frías húmedas, para después aplicar un glucocorticoide tópico de potencia media o alta en crema o pomada base. Al igual que en la dermatitis atópica, el tratamiento de la infección secundaria por estafilococos o estreptococos es esencial para lograr un buen control. Además, en todos los individuos con eccema de las manos hay que descartar una posible infección por dermatofitos mediante una preparación de hidróxido potásico (KOH, *potassium hydroxide*) y cultivo (véase adelante).

ECCEMA NUMULAR

Éste se caracteriza por lesiones circulares u ovales "similares a monedas", que comienzan como pequeñas pápulas edematosas que se encostran y descaman. Se desconoce el origen del trastorno, pero quizá contribuya la sequedad de la piel. Entre los sitios frecuentes que ataca están el tronco o las caras extensoras de las extremidades, en particular las zonas pretibiales o el dorso de las manos. Se presenta más a menudo en varones y es más frecuente en la etapa media de la vida. El tratamiento es semejante al de la dermatitis atópica.

ECCEMA ASTEATÓTICO

Se le conoce también como *eccema xerótico* o "dermatitis de invierno". Es un cuadro medianamente inflamatorio que surge en zonas de piel muy seca, en particular durante los meses secos del invierno. En términos clínicos puede presentar muchas coincidencias con el eccema numular. Esta forma de eccema ocasiona un gran número de consultas al médico, por el prurito que la acompaña. En zonas de sequedad cutánea, en particular en la cara anterior de las extremidades inferiores en ancianos, se advierten finas grietas y escamas, con eritema y sin él. El eccema asteatótico responde a humectantes tópicos; se debe evitar el contacto de irritantes con la piel. Lo exacerban el baño excesivo y el empleo de jabones demasiado alcalinos.

DERMATITIS Y ÚLCERAS POR ESTASIS

La dermatitis por estasis aparece en extremidades inferiores como consecuencia de insuficiencia venosa y edema crónico. El paciente puede tener el antecedente de trombosis venosa profunda y tal vez tenga datos de extracción de una vena o la presencia de venas varicosas. Los signos tempranos de la dermatitis por estasis consisten en eritema leve y exfoliación acompañada de prurito. El sitio inicial de afectación típico es la cara interna del tobillo, a menudo sobre una vena distendida **(fig. 53-3)**.

La dermatitis por estasis puede mostrar inflamación aguda con costras y exudado; en tal estado, se le puede confundir fácilmente con celulitis. Es importante señalar que las lesiones simétricas y bilaterales corresponden con más probabilidad a dermatitis por estasis, mientras que las lesiones unilaterales suelen ser celulitis. Los casos crónicos suelen acompañarse de fibrosis dérmica que se identifica clínicamente por el edema duro de la piel. Al evolucionar, muestra pigmentación progresiva por la extravasación de eritrocitos crónica, que permite el depósito de hemosiderina en la piel. Las infecciones secundarias y la dermatitis de contacto suelen complicar la dermatitis por estasis. La modalidad grave puede ser precursora de las úlceras por estasis.



FIGURA 53-3 Dermatitis por estasis. Un ejemplo de dermatitis por estasis en la que hay zonas eritematosas, descamativas y húmedas en la porción inferior de la pierna. También se advierten varias úlceras por estasis.

TRATAMIENTO

Dermatitis y úlceras por estasis

Las personas con este trastorno se benefician al elevar las extremidades inferiores y usar de manera habitual medias compresivas, con un gradiente de presión de 30-40 mm Hg, como mínimo. No son útiles las medias que ejercen menor compresión, como las usadas contra la embolia. Para tratar la dermatitis por estasis también es útil administrar emolientes o glucocorticoides tópicos de potencia media, además de evitar la exposición a irritantes. Para prevenir la aparición de úlceras es esencial proteger las extremidades inferiores de lesiones, como las causadas por rascado, así como controlar el edema crónico. A veces se necesitan diuréticos para controlar de manera adecuada el edema crónico.

Las úlceras por estasis son difíciles de tratar y su curación es lenta. Es muy importante elevar lo más posible la extremidad afectada. La úlcera debe conservarse limpia de material necrótico, por medio de desbridamiento suave; debe cubrirse con un apósito semipermeable y otro apósito compresivo o una media con la misma función. Es mejor no aplicar glucocorticoides a las úlceras porque pueden retrasar la cicatrización; sin embargo, se puede aplicar a la piel vecina para controlar el prurito, el rascado y el traumatismo adicional. Las lesiones infectadas de modo secundario se tratan con los antibióticos orales apropiados, aunque es preciso señalar que en todas las úlceras habrá proliferación de bacterias y que el objetivo del tratamiento antibiótico no debe ser la eliminación de todo crecimiento bacteriano. Se tendrá cuidado de descartar causas corregibles de úlceras en extremidades inferiores (hipercoagulación, vasculitis) antes de comenzar el tratamiento de largo plazo que se ha descrito.

DERMATITIS SEBORREICA

Esta enfermedad es común y crónica; se caracteriza por escamas grasientas sobre placas o zonas eritematosas. La induración y la descamación suelen ser menos intensas que en la psoriasis, pero ambas enfermedades comparten signos clínicos, como la llamada "sebopsoriasis". El sitio que ataca con mayor frecuencia es la piel cabelluda, donde se le identifica como caspa intensa. En la cara, la dermatitis seborreica afecta cejas, párpados, glabela y pliegues nasolabiales **(fig. 53-4)**. En este padecimiento, también es frecuente la descamación del conducto auditivo externo. Además, las zonas retroauriculares se tornan maceradas y dolorosas al tacto. Esta dermatitis también aparece en la zona central del tórax, las axilas, las ingles, los pliegues submamarios y el pliegue interglúteo. En raras ocasiones origina dermatitis generalizada. El prurito es variable.

La dermatitis seborreica puede aparecer en las primeras semanas de vida; en este contexto, se observa en piel cabelluda ("costra láctea"), cara o ingles. Ocasionalmente se observa en los niños después de la lactancia, aunque se hace evidente de nuevo durante la vida adulta. Si bien se observa a menudo en individuos con enfermedad de Parkinson, apoplejías e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la mayoría de las personas con dermatitis seborreica no padece ninguna enfermedad subyacente.

TRATAMIENTO

Dermatitis seborreica

El tratamiento con glucocorticoides tópicos de poca potencia suele ser eficaz con un antimicótico local, como la crema de cetoconazol o ciclopirox. En las zonas de la piel cabelluda y la barba a veces son útiles los champúes contra la caspa, que deben permanecer 3-5 min en esos sitios antes de enjuagarlos. Las soluciones tópicas de glucocorticoides de alta potencia (betametasona o clobetasol) son eficaces para controlar la afectación grave de la piel cabelluda. Ese tipo de glucocorticoides no debe aplicarse en la cara, porque su uso puede originar rosácea o atrofia inducida por esteroides.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 53-4 Dermatitis seborreica. Se observa en este paciente eritema central de la cara, cubierto de escamas grasientas amarillas. *(Con autorización y por cortesía de Jean Bolognia, MD.)*

ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS (CUADRO 53-2)

PSORIASIS

Ésta es una de las enfermedades dermatológicas más frecuentes y afecta hasta 2% de la población mundial. Es una enfermedad inmunitaria caracterizada clínicamente por pápulas eritematosas, bien delimitadas, y placas redondeadas cubiertas por descamación blanquecina, similar a la observada en infecciones micóticas. Las lesiones muestran prurito variable. Es frecuente la afectación de zonas que han sufrido traumatismos (fenómeno isomórfico o de *Koebner*). Hay otros factores externos que pueden exacerbar la psoriasis, como infecciones, estrés y fármacos (litio, β-bloqueadores y antipalúdicos).

La variedad más común de psoriasis es la denominada *tipo placa*. Estos individuos presentan placas estables, de crecimiento lento, que permanecen básicamente sin cambios durante periodos prolongados. Las zonas afectadas con mayor frecuencia son codos, rodillas, pliegue interglúteo y piel cabelluda. La afectación tiende a ser simétrica. La psoriasis en placas casi siempre surge poco a poco y sigue una evolución inconstante. Pocas veces desaparece de modo espontáneo.

La *psoriasis inversa* afecta las regiones intertriginosas, como axila, ingles, región submamaria y ombligo; también ataca a veces la piel cabelluda, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Cada lesión es una placa muy bien demarcada **(cap. 52, fig. 52-7)**, pero según su sitio pueden ser húmedas y sin exfoliación.

La *psoriasis eruptiva* (psoriasis goteada) es la más frecuente en niños y adultos jóvenes. Aparece de forma aguda en sujetos sin psoriasis o con psoriasis crónica en placas. Se presenta como múltiples pápulas pequeñas eritematosas y descamativas, con frecuencia después de una infección de vías respiratorias altas por estreptococos β-hemolíticos. El diagnóstico diferencial comprende pitiriasis rosada y sífilis secundaria.

En la *psoriasis pustular*, algunos pacientes tienen enfermedad localizada en las palmas de las manos y las plantas de los pies, o bien, puede ser generalizada. Sin importar la extensión de la afectación, la piel es eritematosa, tiene pústulas y escamas de forma variable. Si se localiza en palmas de las manos y plantas de los pies, se puede confundir fácilmente con el eccema. En la modalidad generalizada, los episodios se caracterizan por fiebre de 39-40 °C durante varios días, acompañada de erupción generalizada de pústulas estériles contra un fondo de eritema intenso; puede surgir después eritrodermia. Los episodios de fiebre y pústulas son recidivantes. Esta forma de psoriasis puede desencadenarse con irritantes locales, factores como embarazo, fármacos, infecciones y la interrupción de glucocorticoides sistémicos. En no embarazadas, el tratamiento más indicado lo constituyen los retinoides orales.

La afectación de las uñas, que tienen un aspecto punteado, engrosadas o con hiperqueratosis subungueal, tal vez constituya una pista para el diagnóstico de psoriasis cuando la presentación clínica no es clásica.

Según la *National Psoriasis Foundation*, hasta 30% de los pacientes con psoriasis tiene artritis psoriásica (PsA, *psoriatic arthritis*). Por lo general aparece entre los 30 y 50 años de edad. Existen cinco subtipos de artritis psoriásica: PsA simétrica, PsA asimétrica, PsA distal, espondilitis y artritis mutilante. Cerca de 50% de las PsA se clasifican como simétricas, simulando una artritis reumatoide. La artritis asimétrica comprende aproximadamente a 35% de los casos. Se ubica en cualquier articulación y se manifiesta como "dedos como salchichas". La variedad clásica es la PsA distal; sin embargo, sólo se observa en 5% de los pacientes con PsA. Abarca los dedos de las manos y los pies; las uñas de las manos y los pies suelen ser distróficas incluyendo los surcos ungueales. Aproximadamente en 5% de los pacientes con PsA se observa también espondilitis. La artritis mutilante es grave y deformante. Predomina en las articulaciones pequeñas de manos y pies. Causa menos del 5% de los casos de artritis psoriásica.

En pacientes con psoriasis se ha demostrado un incremento del riesgo de síndrome metabólico, incluida una mayor morbilidad y mortalidad por episodios cardiovasculares. Deben realizarse las pruebas de detección apropiadas. La causa de la psoriasis todavía no se conoce bien, pero hay un evidente componente genético. En diversos estudios, 30-50% de los pacientes con psoriasis refieren antecedentes familiares positivos. Las lesiones de psoriasis tienen infiltración de linfocitos T activados que al parecer elaboran las citocinas que causan la hiperproliferación de queratinocitos, lo que causa las manifestaciones clínicas características. En el tratamiento de la psoriasis grave (véase más adelante), suelen ser eficaces los fármacos que inhiben la activación de los linfocitos T, la expansión clonal o la liberación de citocinas proinflamatorias.

CUADRO 53-2 Trastornos papuloescamosos

	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	OTROS DATOS NOTABLES	DATOS HISTOLÓGICOS
Psoriasis	Placas eritematosas muy bien demarcadas, con escamas similares a la mica; afecta de modo predominante codos, rodillas y piel cabelluda; las modalidades atípicas pueden afectar zonas intertriginosas; las presentaciones con exantema a veces acompañan a las infecciones	Puede agravarse con algunos fármacos e infecciones; las modalidades graves suelen aparecer en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana	Acantocitosis, proliferación vascular
Liquen plano	Pápulas violáceas poligonales que generan intenso prurito; marcas blanquecinas como en encaje vinculadas en particular con lesiones de las mucosas	Algunos fármacos pueden inducir el liquen: tiazidas y antipalúdicos	Dermatitis de interfase
Pitiriasis rosada	El exantema suele ser precedido por una placa heráldica; aparecen placas ovales o redondas con escamas en hilera que muy a menudo afectan el tronco, y el exantema aparece en pliegues de la piel, con lo cual surge una imagen "en abeto"; casi nunca afecta palmas de las manos ni plantas de los pies	Prurito variable; desaparece por sí solo en dos a ocho semanas; su aspecto puede ser imitado por la sífilis secundaria	Los datos patológicos suelen ser inespecíficos
Dermatofitosis	Imagen polimórfica que depende del dermatofito, el sitio corporal y la respuesta del hospedador; muy bien delimitado a placas exfoliativas mal demarcadas, con inflamación o sin ella; puede acompañarse de alopecia	En el preparado con hidróxido de potasio (KOH), se pueden advertir hifas ramificantes y es útil el cultivo	Presencia de hifas y neutrófilos en el estrato córneo

Biblioteca Médica Virtual

Éste depende del tipo, localización y extensión de la enfermedad. Es preciso aconsejar a todos los pacientes que eviten la sequedad o la irritación excesiva de la piel y mantengan una hidratación cutánea adecuada. La mayoría de los individuos con psoriasis circunscrita en placas puede tratarse con glucocorticoides tópicos de potencia media, aunque su administración prolongada suele acompañarse de una pérdida de eficacia (taquifilaxia) y atrofia de la piel. Para combatir la psoriasis también son eficaces un retinoide (tazaroteno) y un análogo tópico de vitamina D (calcipotrieno), los cuales han sustituido en gran medida a otros fármacos de ese tipo, como el alquitrán, el ácido salicílico y la antralina.

La luz ultravioleta, natural o artificial, es una modalidad eficaz en muchos pacientes con psoriasis extensa. En la práctica clínica se utilizan la luz ultravioleta B (UVB), la UVB de banda estrecha y la luz ultravioleta A (UVA) con psoralenos (PUVA) tópicos u orales. Las propiedades de inmunodepresión de la luz UV parecen explicar su actividad terapéutica en la psoriasis. También tiende a causar mutaciones, por lo que puede aumentar la incidencia de melanoma o cáncer distinto del melanoma. La fototerapia UV está contraindicada en personas que reciben ciclosporina; se utiliza con enorme cautela en todas las personas inmunodeprimidas por el mayor peligro de que aparezcan neoplasias cutáneas.

En la enfermedad psoriásica grave y diseminada, cabe administrar otros fármacos **(cuadro 53-3)**. No deben utilizarse glucocorticoides VO en estos casos, por la posibilidad de que surja psoriasis pustulosa letal cuando se interrumpa su empleo. El metotrexato es un fármaco eficaz, sobre todo en casos de artritis psoriásica. El retinoide sintético acitretina es útil, en particular si se desea evitar la inmunodepresión; sin embargo, su empleo es frenado por sus efectos teratógenos. El apremilast es un fármaco oral nuevo que inhibe a la fosfodiesterasa tipo 4; se aprobó tanto para la psoriasis como para la PsA. Se debe utilizar con cautela en presencia de insuficiencia renal o depresión.

Los datos que indican que la psoriasis es un trastorno mediado por linfocitos T han dirigido los intentos terapéuticos a la inmunorregulación. La ciclosporina y otros inmunodepresores pueden ser muy eficaces para tratar la enfermedad; se ha prestado gran atención a la obtención de productos biológicos con propiedades inmunodepresoras más selectivas y mejores perfiles de seguridad **(cuadro 53-4)**. Hay poca experiencia con dichos fármacos, pero no dejan de surgir datos sobre el uso de combinaciones y de efectos adversos. Estas sustancias biológicas son bastante efectivas en el tratamiento de la psoriasis y son bastante bien toleradas; sin embargo, se debe tener cautela ante ciertas comorbilidades. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor–alpha*) pueden empeorar la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) y deben administrarse con cautela en personas con riesgo de padecerla. Además, ninguno de los inmunodepresores usados para combatir la psoriasis debe administrarse si la persona tiene una infección grave (incluyendo tuberculosis, VIH, hepatitis B o C); en estos casos, hay que practicar todos los estudios sistemáticos para identificar tuberculosis. Hay informes de leucoencefalopatía multifocal progresiva relacionada con el tratamiento con inhibidores del TNF-α. Las neoplasias malignas, en particular el riesgo o los antecedentes de algunas de ellas, puede limitar el uso de estos fármacos sistémicos. En general, los inmunosupresores se han vinculado con un mayor riesgo de padecer cáncer de piel y los pacientes que los reciben se deben vigilar a este respecto.

LIQUEN PLANO

Éste es un cuadro clínico papuloescamoso que puede afectar piel, piel cabelluda, uñas y mucosas. Las lesiones cutáneas primarias son pápulas pruriginosas, poligonales, de superficie plana y violáceas. La revisión minuciosa de su superficie suele detectar una red de líneas grises (*estrías de Wickham*). Las lesiones cutáneas pueden surgir en cualquier zona, pero muestran predilección por muñecas, zona pretibial, área lumbar y genitales **(fig. 53-5)**. La afectación de la piel cabelluda (*liquen planopilaris*) puede originar alopecia cicatrizal, y la de las uñas, deformidad permanente o pérdida de uñas de manos y pies. Un liquen plano suele afectar mucosas, en particular la vestibular en la boca, pero también puede manifestarse por alteraciones muy diversas que van de un exantema reticular blanquecino y leve de la mucosa, a estomatitis erosiva intensa. Esta última puede persistir durante años y se vincula con mayor riesgo de carcinoma epidermoide de la boca. Después de administrar innumerables fármacos, como diuréticos tiazídicos, sales de oro, antipalúdicos, penicilamina y fenotiazinas y en personas con lesiones cutáneas de la enfermedad crónica injerto contra hospedador, se han observado exantemas cutáneos cuyo aspecto se asemeja al liquen plano. Además, el liquen plano puede presentarse con infección por hepatitis C. La evolución de este último es variable, aunque la mayoría de los pacientes presenta remisiones espontáneas entre seis meses y dos años después del comienzo de la enfermedad. Los glucocorticoides tópicos constituyen la base del tratamiento.

PITIRIASIS ROSADA

Es un exantema papuloescamoso de causa desconocida que aparece con mayor frecuencia en primavera y otoño. Su primera manifestación es la aparición de una lesión anular de 2-6 cm (la placa heráldica). Entre unos días y unas semanas después, aparecen muchas lesiones anulares o papulosas menores distribuidas sobre todo por el tronco **(fig. 53-6)**. Las lesiones suelen ser ovaladas, con su eje mayor paralelo a las líneas de los pliegues cutáneos. Cada lesión tiene un color que va de rojo a marrón, con descamación posterior. La pitiriasis rosada comparte muchas características con el exantema de la sífilis secundaria, pero las lesiones en palmas de las manos y plantas de los pies son en extremo inusuales en la pitiriasis rosada y son frecuentes en la sífilis secundaria. El exantema tiende a ser poco pruriginoso y persiste por tres a ocho semanas. El tratamiento va dirigido en general a aliviar el prurito y consiste en antihistamínicos orales, glucocorticoides tópicos de potencia media y, en algunos casos, fototerapia con luz UVB.

INFECCIONES CUTÁNEAS (CUADRO 53-5)

IMPÉTIGO, ECTIMA Y FURUNCULOSIS

El *impétigo* es una infección bacteriana superficial frecuente en la piel causada muy a menudo por *S. aureus* **(cap. 142)** y, en algunos casos, por los estreptococos β-hemolíticos del grupo A **(cap. 143)**. La lesión primaria es una pústula superficial que se rompe y forma la característica costra melisérica de color amarillo pardusco **(cap. 143, fig. 143-3)**. Las lesiones pueden surgir en la piel sana (infección primaria) o en zonas afectadas por otra der-

CUADRO 53-3 Tratamiento sistémico aprobado por la FDA contra la psoriasis

		ADMINISTRACIÓN		
FÁRMACO	TIPO DE FÁRMACO	VÍA	FRECUENCIA	REACCIONES ADVERSAS (SELECCIONADAS)
Metotrexato	Antimetabolito	Oral	Semanal[a]	Hepatotoxicidad, efectos tóxicos pulmonares, pancitopenia, mayor posibilidad de neoplasias malignas, estomatitis ulcerosa, náusea, diarrea, teratogenia
Acitretina	Retinoide	Oral	Diaria	Teratogénesis, hepatotoxicidad, hiperostosis, hiperlipidemia/pancreatitis, depresión, efectos oftalmológicos, pseudotumor cerebral
Ciclosporina	Inhibidor de calcineurina	Oral	Dos veces al día	Disfunción renal, hipertensión, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hiperlipidemia y mayor riesgo de neoplasias malignas
Apremilast	Inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4	Oral	Dos veces al día[b]	Reacción de hipersensibilidad, depresión, náusea, diarrea, vómito, dispepsia, pérdida de peso, cefalea, fatiga

FDA, *Food and Drug Administration*

[a] Se necesita una prueba inicial.

[b] Se necesita una prueba antes de aumentar la dosis.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 53-4 Fármacos biológicos aprobados por la FDA para el tratamiento de la psoriasis o artritis psoriásica

		ADMINISTRACIÓN			
FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FRECUENCIA	ALGUNAS ADVERTENCIAS
Etanercept	Anti-TNF-α	Ps, PsA	SC	Una o dos veces por semana[a]	Infecciones graves, efectos hepatotoxicos, CHF, episodios hematológicos, reacciones de hipersensibilidad, episodios neurológicos, posibilidad de más cánceres
Adalimumab	Anti-TNF-α	Ps, PsA	SC	Cada dos semanas[a]	Infecciones graves, efectos hepatotoxicos, CHF, episodios hematológicos, reacciones de hipersensibilidad, episodios neurológicos, posibilidad de más cánceres
Infliximab	Anti-TNF-α	Ps, PsA	IV	Cada 8 semanas[a]	Infecciones graves, efectos hepatotoxicos, CHF, episodios hematológicos, reacciones de hipersensibilidad, episodios neurológicos, posibilidad de más cánceres
Golimumab	Anti-TNF-α	PsA	SC	Cada 4 u 8 semanas	Infecciones graves, efectos hepatotoxicos, CHF, reacciones de hipersensibilidad, episodios neurológicos, posibilidad de más cánceres
Usterkinumab	Anti-IL-12 y anti-IL-23	Ps, PsA	SC	Cada 12 semanas[a]	Infecciones graves, neurológicos, posibilidad de más cánceres
Certolizumab pegol	Anti-TNF-α	PsA	SC	Cada 2 o 4 semanas[a]	Infecciones graves, CHF, episodios hematológicos, reacciones de hipersensibilidad, episodios neurológicos, posibilidad de más cánceres, efectos hepatotóxicos
Secukinumab	Anti-IL-17	Ps, PsA	SC	Cada 4 semanas[a]	Infecciones graves, reacciones de hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria intestinal
Ixekizumab	Anti-IL-17	Ps	SC	Cada 4 semanas[a]	Infecciones graves, reacciones de hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria intestinal

[a] Es necesario modificar la dosis inicial.
CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; IL, interleucinas; IV, intravenoso; Ps, psoriasis; PsA, artritis psoriásica; SC, subcutánea; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

matosis (infección secundaria). Las lesiones causadas por los estafilococos pueden ser ampollas transparentes y tensas; esta forma menos frecuente del trastorno se denomina *impétigo ampollar*. Las ampollas se forman por la producción de una toxina exfoliativa por el fago de tipo II de *S. aureus*; es la misma toxina que origina el síndrome estafilocócico de dermatitis exfoliativa (SSSS, *staphylococcal scalded-skin syndrome*), que a veces culmina en el desprendimiento impresionante de la epidermis por las ampollas. El SSSS es más frecuente en niños que en adultos; sin embargo, en personas con un cuadro clínico ampollar generalizado hay que pensar en él, junto con la necrólisis epidérmica tóxica y los exantemas intensos por fármacos. El *ectima* es una variante profunda no ampollar que causa lesiones ulcerosas en sacabocado. Más a menudo es causada por infección primaria y secundaria con *Streptococcus pyogenes*. El ectima es una infección más profunda que el impétigo típico y deja cicatrices cuando desaparece. El tratamiento de una y otra entidades patológicas comprende el desbridamiento suave de las costras adheridas, lo cual se facilita con la aplicación de compresas húmedas y antibióticos tópicos, junto con los antibióticos orales adecuados.

La *furunculosis* también es causada por *S. aureus*; en los últimos 10 años este trastorno ha sobresalido por CA-MRSA. El furúnculo es un nódulo eritematoso doloroso que puede aparecer en cualquier superficie cutánea. Las lesiones pueden ser aisladas, pero muy a menudo son múltiples. La persona suele pensar en una mordedura de araña o picadura de insecto. Los familiares o contactos cercanos quizá también estén afectados. Los furúnculos se rompen y drenan de modo espontáneo o a veces se necesita incisión y drenaje, medida que puede ser adecuada en el caso de furúnculos aislados pequeños sin celulitis ni síntomas generales. Siempre que sea posible, hay que enviar el material de la lesión al laboratorio para cultivo. Las recomendaciones actuales en caso de infecciones por microorganismos sensibles a meticilina incluyen los antibióticos β lactámicos. En párrafos anteriores se describió el tratamiento de CA-MRSA (véase "Dermatitis atópica"). Otras medidas terapéuticas útiles son las compresas tibias y la mupirocina nasal. En algunas infecciones graves se necesitan antibióticos intravenosos.

ERISIPELAS Y CELULITIS

Véase el capítulo 124.

DERMATOFITOSIS

Los dermatofitos son hongos que infectan la piel, el cabello y las uñas; asimismo, pertenecen a los géneros *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton* **(cap. 214)**. La tiña del cuerpo, o la infección de la piel relativamente lampiña, puede asumir un aspecto que varía con la magnitud de la reacción



FIGURA 53-5 Liquen plano. Un ejemplo de liquen plano donde se observan múltiples pápulas y placas violáceas aplanadas. Otro signo puede ser la atrofia ungueal, como se advierte en la uña del pulgar. *(Con autorización y por cortesía de Robert Swerlick, MD.)*



FIGURA 53-6 Pitiriasis rosada. En este paciente se observan múltiples manchas eritematosas redondas u ovales con descamación central en líneas de tensión de la piel del tronco.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 53-5 Infecciones frecuentes de la piel

	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	MICROORGANISMO CAUSAL	TRATAMIENTO
Impétigo	Pápulas encostradas meliséricas, placas o ampollas	Estreptococos del grupo A y *Staphylococcus aureus*	Antibióticos sistémicos o tópicos contra estafilococos
Dermatofitosis	Placas descamativas anulares, inflamatorias o no inflamatorias; puede haber pérdida capilar; en caso de haber afectación de la ingle, no la hay del escroto; se identifican hifas en el preparado con hidróxido de potasio (KOH)	*Trichophyton, Epidermophyton* o especies de *Microsporum*	Azoles tópicos; griseofulvina, terbinafina o azoles sistémicos
Candidiasis	Pápulas y placas inflamatorias con pústulas satelitales, a menudo en zonas intertriginosas; pueden abarcar el escroto; en el preparado con KOH se observan pseudohifas	*Candida albicans* y otras especies de *Candida*	Nistatina o azoles tópicos; azoles sistémicos en enfermedad resistente al tratamiento
Tiña versicolor	Placas descamativas hiperpigmentadas o hipopigmentadas en el tronco; en el preparado con KOH se advierte la mezcla característica de hifas y esporas ("fideos con albondiguillas")	*Malassezia furfur*	Loción de sulfuro de selenio o azoles tópicos

inflamatoria acompañante. Las infecciones típicas consisten en placas eritematosas y descamativas, con aspecto redondeado que explican la denominación común de "lesiones anulares". En algunas infecciones hay nódulos inflamatorios o granulomas profundos, sobre todo en aquellas tratadas de manera inapropiada con glucocorticoides tópicos de potencia media o elevada. La afectación de la ingle (*tiña inguinal*) es más frecuente en varones que en mujeres; aparece como un exantema eritematoso descamativo que no afecta el escroto. La infección del pie (*tiña del pie*) es la dermatofitosis más habitual y suele ser crónica; se caracteriza por signos variables, como eritema, edema, exfoliación, prurito y, a veces, vesículas. La infección puede ser muy amplia o localizada, pero por lo general se centra en el espacio interdigital (entre el cuarto y el quinto dedos del pie). La infección de las uñas (*tiña de las uñas* u *onicomicosis*) se observa en muchos sujetos con tiña del pie y se caracteriza por opacificación y engrosamiento de las uñas y residuos subungueales. La variante distal-lateral es la más frecuente. La onicomicosis subungueal proximal puede ser un marcador de la infección por VIH u otros estados de inmunodepresión. La infección de la piel cabelluda por dermatofitos (tiña de la cabeza) ha reaparecido en proporciones epidémicas; afecta sobre todo a niños de las zonas muy pobladas del centro de las ciudades, pero también afecta a los adultos. El microorganismo predominante es *Trichophyton tonsurans* que produce una infección relativamente inflamatoria, con exfoliación leve y pérdida capilar, difusa o circunscrita. *T. tonsurans* y *Microsporum canis* también pueden originar una dermatosis muy inflamatoria, con edema y nódulos; este cuadro clínico es un querión.

El diagnóstico de la tiña se confirma con material obtenido por raspado de piel, uñas o de cabello, por medio de cultivo o estudio microscópico directo con una preparación de KOH. Habrá que enviar los recortes de las uñas para estudio histológico y tinción con ácido peryódico y colorante de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*).

TRATAMIENTO

Dermatofitosis

Para tratar la infección por dermatofitos pueden administrarse tratamientos tópicos y sistémicos, según sea el lugar afectado y del tipo de infección. El tratamiento tópico suele ser eficaz en las tiñas del cuerpo e inguinal no complicadas y en la tiña del pie limitada. Es ineficaz como monoterapia en la tiña de la piel cabelluda o la onicomicosis (véase adelante), pero la nistatina no es activa contra los dermatofitos. La aplicación casi siempre se hace dos veces al día y el tratamiento debe continuar una semana después de la eliminación clínica de la infección. Las tiñas del pie necesitan tratamientos más largos y a menudo reaparecen. A veces, se necesitan antimicóticos por vía oral en el caso de la tiña del pie o del cuerpo resistente al tratamiento.

En las dermatofitosis que abarcan al pelo y las uñas y en otras infecciones que no responden al tratamiento tópico, a menudo se utilizan antimicóticos orales. La tiña de la cabeza muy inflamatoria provoca algunas veces cicatrización y alopecia; los antimicóticos por vía general combinados con glucocorticoides tópicos o por vía general son útiles para prevenir estas secuelas. Antes de recetar antimicóticos para cualquier infección es necesario confirmar la causa micótica por medio de un examen microscópico o cultivo. Todos los fármacos orales pueden ser hepatotóxicos. No se deben usar en embarazadas o mujeres lactantes.

La griseofulvina ha sido aprobada en Estados Unidos para las dermatofitosis que abarcan la piel, pelo o uñas. Sus efectos secundarios más frecuentes son molestias digestivas, cefalea y urticaria.

Existen dos antimicóticos modernos, itraconazol y terbinafina, que algunas veces se recetan de forma extraoficial para micosis superficiales. El itraconazol oral ha sido aprobado para la onicomicosis. El itraconazol tiene el potencial de interacciones graves con otros fármacos que necesitan del sistema enzimático P450 para su metabolismo. El itraconazol no se debe administrar a pacientes con evidencia de disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca congestiva conocida.

La terbinafina también está aprobada para la onicomicosis; la versión en forma de gránulos está aprobada para el tratamiento de la tiña de la cabeza. La terbinafina tiene menos interacciones con otros fármacos que el itraconazol; no obstante, es necesario tener cautela en los pacientes que reciben medicamentos múltiples. Cuando la infección asintomática de las uñas de los pies se trata con un fármaco de acción generalizada, es importante tomar en consideración el riesgo/beneficio.

La FDA limitó el uso de un tercer fármaco por VO por sus posibles efectos hepatotóxicos; publicó lo siguiente: "Las tabletas orales de Nizoral (cetoconazol) no deben ser el tratamiento de primera línea para ninguna micosis." Esta acción no repercute en la variedad tópica de cetoconazol.

TIÑA VERSICOLOR

Este trastorno es causado por el hongo dimórfico no dermatofítico, *Malassezia furfur*, localizado por lo regular en la piel. En la expresión de la infección, intervienen factores desencadenantes como calor y humedad. Las lesiones típicas comprenden máculas descamativas ovales, pápulas y placas en el tórax, los hombros y el dorso, pero rara vez en la cara o zona distal de extremidades. En personas de piel oscura, adoptan el aspecto de zonas hipopigmentadas, en tanto que en las de piel clara son un poco eritematosas o hiperpigmentadas. En el preparado de las escamas con KOH se advierte confluencia de hifas cortas y esporas redondas (como un plato de "fideos con albondiguillas"). Las lociones o champúes que contienen azufre, ácido salicílico o sulfuro de selenio, eliminan la infección si se utilizan todos los días durante una a dos semanas y, después, cada semana. Estos preparados son irritantes si quedan en contacto con la piel >10 min; por eso, es importante enjuagarlos por completo. También son eficaces algunos antimicóticos orales, pero sus resultados no son permanentes y no han sido aprobados por la FDA para tal indicación.

CANDIDIASIS

La candidiasis es una infección micótica causada por un grupo relacionado de levaduras, cuyas manifestaciones pueden circunscribirse a la piel y mucosas o, a veces, ocasionan infecciones sistémicas potencialmente mortales **(cap. 211)**. El microorganismo causal suele ser *Candida albicans*. Estos microorganismos suelen ser saprófitos normales del tubo digestivo, pero pueden proliferar por la administración de antibióticos de amplio espectro, diabetes mellitus o inmunodepresión y ocasionar enfermedades. La candidiasis es una infección muy habitual en personas con VIH **(cap. 197)**. Es frecuente la afectación de la cavidad bucal. Quizá se observen lesiones en la lengua o la mucosa de la mejilla (*candidiasis bucal*), que aparecen como placas blanquecinas. Las lesiones fisuradas y maceradas de las comisuras labiales (*boqueras*) son frecuentes en los pacientes con prótesis dentales mal ajustadas; también pueden acompañarse de infección candidiásica.

Biblioteca Médica Virtual

Además, estas infecciones presentan afinidad por las zonas húmedas y maceradas de forma crónica y pueden aparecer alrededor de las uñas (onicólisis y paroniquia) y en zonas intertriginosas. Las lesiones intertriginosas son edematosas, eritematosas y descamativas, salpicadas de "pústulas satélites". En los varones es frecuente la afectación del pene y el escroto, así como de la cara interna de los muslos. A diferencia de las infecciones por dermatofitos, las infecciones candidiásica se acompañan a menudo de una reacción inflamatoria notable. El diagnóstico se basa en el patrón clínico y en la demostración de levaduras en los preparados con KOH o en los cultivos.

TRATAMIENTO

Candidiasis

El tratamiento consiste en eliminar los factores predisponentes, como el empleo de antibióticos o la humedad crónica, así como la administración de un tratamiento antimicótico tópico o sistémico apropiado. Entre los fármacos tópicos eficaces se encuentran la nistatina y los azoles tópicos (miconazol, clotrimazol, econazol o cetoconazol). La reacción inflamatoria que a menudo acompaña a la candidiasis en la piel lampiña debe tratarse con una loción o crema de glucocorticoides suaves (hidrocortisona al 2.5%). El tratamiento sistémico se utiliza sólo en pacientes inmunodeprimidos o en sujetos con una enfermedad crónica o recurrente que no responden o no toleran el tratamiento tópico apropiado. EL fármaco oral aprobado para la candidiasis es fluconazol. La nistatina oral es eficaz sólo en las candidiasis del tubo digestivo.

VERRUGAS

Las verrugas son neoplasias cutáneas causadas por virus de papiloma. Se han descrito más de 100 virus del papiloma humano (HPV, *human papiloma virus*). La verruga típica, que es la vulgar, es una excrecencia sésil, redondeada, que tiene alrededor de 1 cm de diámetro. Su superficie es hiperqueratósica y comprende muchas prominencias filamentosas. El HPV, que causa la verruga vulgar típica, también puede originar verrugas típicas plantares, planas y filiformes. Las verrugas plantares son endofíticas y están cubiertas por queratina gruesa. En el corte, suele observarse un núcleo central de restos queratinizados y puntos hemorrágicos sangrantes. Las verrugas filiformes se aprecian casi siempre en la cara, el cuello y los pliegues cutáneos; se presentan como lesiones papilomatosas de base estrecha. Las verrugas planas hacen un pequeño relieve y su superficie es aterciopelada, no verrugosa; tienen predilección por la cara y las extremidades superiores e inferiores y a menudo se diseminan con el afeitado.

Las verrugas genitales comienzan como pequeños papilomas que llegan a crecer hasta formar grandes lesiones vegetantes. En mujeres pueden afectar los labios, el perineo o la región perianal. Además, puede alterarse la mucosa de la vagina, la uretra y el ano, así como el epitelio cervical. En varones, las lesiones aparecen al principio en el surco balano prepucial, pero pueden observarse también en el pene, el escroto, la piel perianal o la uretra.

Se han acumulado innumerables datos que sugieren que el HPV interviene en la génesis de neoplasias del cuello cervicouterino y la piel anogenital **(cap. 85)**. Los tipos 16 y 18 del HPV se han estudiado mucho; constituyen los principales factores de riesgo de neoplasia intraepitelial y carcinoma epidermoide de cuello uterino, ano, vulva y pene. El riesgo es mayor en personas inmunodeprimidas después de recibir un órgano sólido en trasplante y en sujetos con VIH. Datos recientes también señalan la intervención de otros tipos. El estudio histológico de las muestras de biopsia de los sitios afectados puede revelar alteraciones correspondientes a las verrugas clásicas o datos típicos de carcinoma espinocelular (enfermedad de Bowen). También se han observado carcinomas epidermoides vinculados con infecciones por virus del papiloma en zonas de piel extragenital **(cap. 72)**, casi siempre en pacientes inmunodeprimidos después de un trasplante de órganos. Los sujetos sometidos a inmunodepresión prolongada deben ser vigilados para identificar la aparición de carcinoma epidermoide y otras neoplasias de la piel.

TRATAMIENTO

Verrugas

En el tratamiento de las verrugas (salvo las anogenitales) se debe considerar la observación de que muchas de ellas en sujetos sanos muestran involución espontánea en uno a dos años. Hay muchas formas de tratar las verrugas, aunque ninguna resulta eficaz en todos los casos. El tratamiento depende de la localización de la verruga, la extensión de la enfermedad, la edad y el estado inmunitario del paciente, además del deseo de éste de recibir tratamiento. Quizás el método más útil y práctico para las verrugas de cualquier ubicación sea la crioterapia con nitrógeno líquido. El uso de queratolíticos, como el ácido salicílico en emplastos o soluciones, es igualmente eficaz, pero exige mayor colaboración por parte del paciente. En el caso de verrugas genitales, la aplicación de solución de podofilina en el consultorio posee una eficacia moderada, pero puede acompañarse de reacciones locales importantes. Se cuenta con preparados de podofilina purificada diluida que se obtienen con prescripción y que se aplican en el hogar. Para combatir las verrugas genitales se ha aprobado el imiquimod tópico, que es un inductor potente de la liberación de citocinas locales. También está disponible un nuevo compuesto tópico de extractos de té verde (sinecatequinas). Los procedimientos quirúrgicos tradicionales y con láser podrían ser necesarios para las verrugas resistentes al tratamiento. La recurrencia de las verrugas parece ser común con todas estas modalidades. La FDA aprobó una vacuna para HPV de gran eficacia; al parecer reduce la incidencia de carcinoma anogenital y cervicouterino.

HERPES SIMPLE

Véase el capítulo 187.

HERPES ZÓSTER

Véase el capítulo 188.

ACNÉ

ACNÉ VULGAR

El acné vulgar suele ser un trastorno que desaparece de manera espontánea, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, aunque quizá 10-20% de los adultos continúe experimentando alguna de sus modalidades. El factor que permite la expresión de la enfermedad en la adolescencia es el aumento de la producción de grasa por las glándulas sebáceas después de la pubertad. En los folículos pilosos se forman pequeños quistes, denominados *comedones*, debido a la obstrucción del orificio folicular por la retención de sebo y material queratósico. La actividad de la bacteria *Proprionibacterium acnes* en el interior de los comedones segrega ácidos grasos libres del sebo, genera inflamación en el interior del quiste y rompe su pared. Debido a la salida de restos oleosos y queratósicos del quiste, surge una reacción inflamatoria a cuerpo extraño.

La principal característica clínica del acné vulgar es el comedón, que puede ser cerrado (*cabeza blanca*) o abierto (*cabeza negra*). Los comedones cerrados aparecen como pápulas blancas de 1 a 2 mm, con aspecto de guijarro, que se observan mejor al estirar la piel. Son los precursores de las lesiones inflamatorias del acné vulgar. El contenido de los comedones cerrados no es fácil de exprimir. Los comedones abiertos, que rara vez provocan lesiones acneicas inflamatorias, presentan un gran orificio folicular dilatado y están repletos de restos oleosos oscuros, oxidados y fáciles de exprimir. Los comedones suelen acompañarse de lesiones inflamatorias: pápulas, pústulas o nódulos.

Las primeras lesiones observadas en la adolescencia suelen ser comedones con inflamación leve o sin inflamación localizados en la frente. Así, surgen lesiones inflamatorias más típicas en mejillas, nariz y mentón **(fig. 53-7)**. La localización más frecuente del acné es la cara, aunque no es inusual que se afecten las partes anterior y posterior del tórax. En la mayoría de los casos, la enfermedad es moderada y no produce cicatrices. Un pequeño número de pacientes presenta grandes quistes y nódulos inflamatorios, los cuales pueden drenar y ocasionar cicatrices importantes. Sea cual sea su gravedad, el acné puede afectar la calidad de vida de una persona; tratado de manera adecuada, puede tener sólo un efecto transitorio. Si el acné es grave y cicatricial, sus efectos pueden ser permanentes y profundos. En tales casos es esencial la intervención terapéutica temprana.

Los factores exógenos y endógenos alteran la expresión del acné vulgar. El trastorno puede surgir o agravarse con la fricción y el traumatismo (por bandas de la cabeza o la correílla del casco deportivo); aplicación de sustancias comedógenas (preparados cosméticos o capilares) o la exposición tópica prolongada a algunos compuestos industriales. También pueden desencadenarlo los glucocorticoides, tópicos o sistémicos en dosis altas. Otros fármacos sistémicos, como litio, isoniazida, esteroides androgénicos, halógenos, difenilhidantoinato y fenobarbital, pueden originar exantemas

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 53-7 Acné vulgar. Un ejemplo de acné vulgar con pápulas, pústulas y comedones inflamatorios. *(Con autorización y por cortesía de Kalman Watsky, MD.)*



FIGURA 53-8 Acné rosáceo. En esta paciente se observa eritema facial notorio, telangiectasias, pápulas dispersas y pápulas pequeñas. *(Con autorización y por cortesía de Robert Swerlick, MD.)*

acneiformes o agravar un acné previo. Otras causas incluyen algunos factores genéticos y la enfermedad de ovario poliquístico.

TRATAMIENTO

Acné vulgar

El tratamiento del acné vulgar se dirige a la eliminación de los comedones mediante la normalización de la queratinización folicular, la reducción de la actividad de las glándulas sebáceas, así como la disminución de la población de *P. acnes* y de la inflamación. Los casos mínimos a moderados, con poca inflamación, pueden responder de forma adecuada al tratamiento tópico solo. Si bien es importante conservar limpias las zonas de acné, el frotamiento demasiado intenso puede agravarlo, por la rotura mecánica de los comedones. Los productos tópicos, como el ácido retinoico, el peróxido de benzoilo o el ácido salicílico, modifican el patrón de descamación epidérmica, lo cual impide la formación de comedones y ayuda a eliminar los quistes preexistentes. Los antibacterianos tópicos, como el ácido azelaico, la eritromicina, la clindamicina o la dapsona, también son complementos útiles del tratamiento. Los productos de peróxido de benzoilo se deben combinar con antibióticos tópicos (eritromicina y clindamicina) para prevenir la aparición de resistencia antimicrobiana.

Las personas con acné moderado a grave con un componente inflamatorio importante se benefician de la adición de medidas sistémicas, como tetraciclina en dosis de 250-500 mg dos veces al día, o doxiciclina, 100 mg dos veces al día. También puede ser útil la minociclina. Estos antibióticos al parecer muestran un efecto antiinflamatorio que no depende de su acción antibacteriana. Si el paciente no ha mostrado una respuesta adecuada tras tres meses de usar el tratamiento se debe considerar un cambio. Las mujeres que no mejoran con los antibióticos orales pueden beneficiarse de la hormonoterapia. La FDA ya aprobó varios anticonceptivos orales para el tratamiento del acné vulgar.

Los pacientes con acné nódulo-quístico grave que no mejoran con las medidas expuestas, pueden beneficiarse del empleo de isotretinoína, un retinoide sintético. La dosis se calcula con base en el peso del individuo y se administra una vez al día durante cinco meses. En sujetos elegidos de modo adecuado, los resultados son excelentes. Se han impuesto regulaciones rígidas a la utilización de dicho fármaco por la posibilidad de que genere efectos adversos graves, en particular teratógenos y depresión. Además, quien recibe isotretinoína presenta sequedad extrema de la piel y queilitis, por lo que hay que vigilar la aparición de hipertrigliceridemia.

En la actualidad, los médicos deben participar en un programa elaborado para evitar el embarazo y efectos adversos en el lapso en que la paciente recibe isotretinoína. Estas medidas se han impuesto para asegurar que el personal que prescribe el fármaco conozca a detalle los peligros que conlleva su uso; es necesario que las mujeres muestren resultados negativos en dos pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento, más otra prueba negativa antes de repetir la prescripción, al tiempo que se le advierten todos los riesgos del fármaco.

ACNÉ ROSÁCEO

Conocido simplemente como rosácea, es un trastorno inflamatorio que afecta de manera predominante la porción central de la cara. Las personas caucásicas o descendientes de individuos nacidos en el norte de Europa son las más afectadas, pero la rosácea también aparece en personas de piel oscura. La rosácea es casi exclusiva de los adultos y muy pocas veces afecta a pacientes <30 años de edad. Es más común en mujeres, pero también hay varones con afectación grave. La rosácea se caracteriza por la presencia de eritema, telangiectasias y pústulas superficiales **(fig. 53-8)**, pero no produce comedones. Sólo en raras ocasiones afecta la parte posterior o anterior del tórax.

Hay una relación entre la tendencia a la rubefacción facial y la aparición subsiguiente de acné rosáceo. A menudo, las personas con rosácea presentan al principio reacciones intensas de enrojecimiento facial que pueden aparecer por reacción a los estímulos emocionales, el alcohol, las bebidas calientes o los alimentos con especias. Al progresar la enfermedad, el enrojecimiento es cada vez más persistente y al final se torna permanente. A esta rubefacción se sobreañaden pápulas, pústulas y telangiectasias. La rosácea de larga duración puede causar crecimiento excesivo del tejido conjuntivo, sobre todo en la nariz (*rinofima*); también puede complicarse con diversos trastornos inflamatorios oculares, como queratitis, blefaritis, iritis y chalazión recidivante. Estos problemas oculares son potencialmente peligrosos para la visión y exigen una valoración oftalmológica.

TRATAMIENTO

Acné rosáceo

El acné rosáceo puede tratarse con productos tópicos o sistémicos. La modalidad leve suele mejorar con el metronidazol, la sulfacetamida sódica local, ácido azelaico, ivermectina tópica o brimonidina tópica. Para la enfermedad más grave se necesitan tetraciclinas orales en dosis de 250-500 mg dos veces al día; doxiciclina, 100 mg dos veces al día, o minociclina, 50-100 mg dos veces al día. Las telangiectasias residuales quizá mejoren con la aplicación de láser. Es mejor no administrar glucocorticoides tópicos, en particular los más potentes, porque si se emplean por tiempo prolongado, pueden desencadenar rosácea. El tratamiento tópico de la piel no es eficaz en la afectación ocular de la enfermedad.

DERMATOSIS Y VACUNACIÓN ANTIVARIOLOSA

Si bien la vacuna para la viruela se interrumpió hace varias décadas para la población general, aún es necesaria para determinado personal militar y para personal de servicios de urgencia. Salvo en un ataque de bioterrorismo o una posible exposición real o potencial a la viruela, tal vacunación está contraindicada para personas con antecedentes de enfermedades cutáneas como dermatitis atópica, eccema y psoriasis, quienes pueden tener una mayor incidencia de eventos adversos por la vacunación contra la viruela. Si hay la posibilidad de dicha exposición, el riesgo de la infección por virus de viruela excede el de las reacciones adversas a la administración de la vacuna **(cap. S2)**.

Biblioteca Médica Virtual

LECTURAS ADICIONALES

Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds): *Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2012.

Goldsmith LA *et al.* (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.

James WD, Berger TG, Elston DM (eds): *Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology*, 12th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016.

Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP (eds): *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2013.

54 Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas

Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

En la medicina actual, se acepta de manera generalizada que en la piel pueden aparecer signos de enfermedades internas. Por eso, en los libros de texto de medicina se encuentra siempre un capítulo que aborda con detalle los principales procesos sistémicos que pueden identificarse por signos cutáneos. Dicho capítulo se incluye porque se da por hecho que el médico ha podido identificar el trastorno específico del paciente y sólo necesita estudiarlo en el libro. En realidad, establecer diagnósticos diferenciales concisos e identificar estos padecimientos es muy difícil para los que no son especialistas en dermatología porque no tienen experiencia en el reconocimiento de las lesiones cutáneas o de sus diversas presentaciones. Por tanto, el presente capítulo aborda este tema de medicina cutánea, pero no se centra en cada padecimiento por separado, sino que se describen los diversos signos y síntomas clínicos que apuntan a trastornos específicos. Se generarán diagnósticos diferenciales concisos en los cuales se distinguirán las enfermedades importantes de las anomalías cutáneas más frecuentes que tienen relevancia mínima o nula con respecto a enfermedades internas. Estos últimos trastornos se revisan a manera de cuadros y siempre deben descartarse cuando se consideran los primeros. Para encontrar una descripción detallada de cada una de las enfermedades, el lector debe consultar un libro de dermatología.

CUADRO 54-1 Causas particulares de lesiones papuloescamosas de la piel

1. Trastornos cutáneos primarios
   a. Tiña:[a] la infección diseminada indica en ocasiones inmunodepresión
   b. Psoriasis:[a] la enfermedad diseminada o resistente indica en ocasiones infección por el VIH
   c. Pitiriasis rosada[a]
   d. Liquen plano[a]
   e. Parapsoriasis, de placa pequeña y placa grande
   f. Enfermedad de Bowen (carcinoma espinocelular *in situ*)[b]
2. Fármacos
3. Enfermedades sistémicas
   a. Lupus eritematoso, sobre todo lesiones subagudas o crónicas (discoides)[c]
   b. Linfoma cutáneo de linfocitos T, en particular micosis fungoides[d]
   c. Sífilis secundaria
   d. Artritis reactiva
   e. Sarcoidosis, es menos frecuente con escamas que sin éstas[e]

[a] Se expone en detalle en el **capítulo 53**; la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico están emergiendo como trastornos concomitantes en la psoriasis; principalmente en Europa, el virus de hepatitis C se vincula con el liquen plano bucal. [b] Se relaciona más a menudo con exposición prolongada a la luz solar que al arsénico; en general, una o unas cuantas lesiones. [c] Véase también "Lesiones rojas" en el apartado de "Lesiones cutáneas papulonodulares". [d] También lesiones cutáneas de leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto asociada a HTLV-1. [e] Véase también "Lesiones rojas-pardas" en "Lesiones cutáneas papulonodulares".

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

LESIONES CUTÁNEAS PAPULOESCAMOSAS

(Cuadro 54-1) Cuando un exantema se caracteriza por lesiones elevadas, pápulas (<1 cm) o placas (>1 cm), con descamación, se denomina *papuloescamoso*. Las enfermedades papuloescamosas más frecuentes (*psoriasis, tiña, pitiriasis rosada* y *liquen plano*) son trastornos cutáneos primarios **(cap. 53)**. Cuando las lesiones psoriásicas se acompañan de artritis, debe considerarse la posibilidad de artritis psoriásica o artritis reactiva. Antecedentes de úlceras bucales, conjuntivitis, uveítis o uretritis sugieren este último diagnóstico. Se sabe que el litio, los bloqueadores beta, el VIH, las infecciones por estreptococo y la reducción rápida de la dosis de glucocorticoides por vía sistémica exacerban la psoriasis; aunque se utilizan para tratar la psoriasis, los inhibidores de TNF-α también inducen lesiones psoriásicas. Las enfermedades concomitantes en pacientes con psoriasis incluyen trastornos cardiovasculares y síndrome metabólico.

Siempre que se establezca el diagnóstico de pitiriasis rosada o de liquen plano, es importante revisar la medicación del paciente, porque el exantema puede tratarse con sólo interrumpir la administración del fármaco nocivo. Las erupciones cutáneas de tipo pitiriasis rosada son más frecuentes con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y metronidazol, mientras que los fármacos que producen una erupción liquenoide son las tiacidas, antipalúdicos, quinidina, bloqueadores beta, inhibidores de INF-α, anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 e inhibidores de ACE. En algunas poblaciones es mayor la prevalencia de hepatitis C en los pacientes con liquen plano bucal. También se observan lesiones como liquen plano en la enfermedad crónica de injerto contra hospedador.

En su etapa incipiente, la micosis fungoide (MF) del linfoma cutáneo de linfocitos T (CTLC, *cutaneous T cell lymphoma)* se confunde en ocasiones con eccema o psoriasis, pero con frecuencia no responde al tratamiento correcto de estas enfermedades inflamatorias. La MF tal vez surja en las lesiones de la parapsoriasis, caracterizadas por grandes placas y su presencia la sugiere el incremento del espesor de estas lesiones. El diagnóstico de MF se realiza mediante biopsia cutánea, en la cual se observan acumulaciones de linfocitos T atípicos en la dermis y la epidermis. A medida que progresa la enfermedad, pueden aparecer tumores cutáneos y afectación de los ganglios linfáticos.

En la *sífilis secundaria,* hay pápulas pardas-rojizas diseminadas con descamación fina. El exantema suele afectar palmas de las manos y plantas de los pies y puede semejar una pitiriasis rosada. Para el diagnóstico son útiles los datos conexos, como placas anulares en la cara, alopecia no cicatricial, condilomas planos (de base ancha y húmedos) y placas mucosas, así como adenopatías, malestar, fiebre, cefalalgia y mialgia. El intervalo entre el chancro primario y el estadio secundario normalmente es de cuatro a ocho semanas y puede producirse la curación espontánea sin tratamiento.

ERITRODERMIA

(Cuadro 54-2) Se utiliza la denominación de *eritrodermia* cuando la mayor parte de la superficie cutánea es eritematosa (de color rojo). Puede haber también descamación, erosiones o pústulas, así como pérdida de pelos y uñas. Entre las posibles manifestaciones sistémicas se encuentran fiebre, escalofríos, hipotermia, linfadenopatía reactiva, edema periférico, hipoalbuminemia e insuficiencia cardiaca con gasto alto. Las principales causas de la eritrodermia son: 1) enfermedades cutáneas, como la psoriasis y la dermatitis **(cuadro 54-3)**; 2) fármacos; 3) enfermedades sistémicas, ante todo CTCL, y 4) idiopáticas. En los tres primeros grupos, la localización y la descripción de las lesiones iniciales, antes de la aparición de eritrodermia, ayudan al diagnóstico. Por ejemplo, antecedentes de placas descamativas eritematosas en codos y rodillas apuntaría a una psoriasis. También es importante explorar con todo cuidado la piel, buscando una migración del

CUADRO 54-2 Causas de eritrodermia

1. Trastornos cutáneos primarios
   a. Psoriasis[a]
   b. Dermatitis (atópica > de contacto >> por estasis [con autosensibilización] o seborreica [principalmente en lactantes])[a]
   c. Pitiriasis rubra pilar
2. Fármacos
3. Enfermedades sistémicas
   a. Linfoma cutáneo de linfocitos T (síndrome de Sézary, micosis fungoides eritrodérmica)
   b. Otros linfomas
4. Idiopática (casi siempre en varones ancianos)

[a] Se expone en detalle en el **capítulo 53**.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 54-3 Eritrodermia (dermatosis primarias)

	LESIONES INICIALES	SITIO DE LAS LESIONES INICIALES	OTROS SIGNOS	ELEMENTOS QUE FACILITAN EL DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Psoriasis[a]	Escamas plateadas de color rojo-rosa perfectamente demarcadas	Codos, rodillas, piel cabelluda y área presacra, pliegue interglúteo	Distrofia ungueal, artritis y pústulas; síndrome de SAPHO[b]	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos, vitamina D; UV-B (banda estrecha) > PUVA; retinoide por vía oral; MTX, ciclosporina, fármacos anti-TNF, apremilast, Ab contra IL-12/23, Ab contra IL-17A o Ab contra receptores de IL-17
Dermatitis[a]					
Atópica	Aguda: eritema, escamas finas, costra, bordes poco precisos, excoriaciones Crónica: liquenificación (intensificación de las marcas de la piel), excoriaciones	Fosas cubital anterior y poplítea, cuello, manos, párpados	Prurito: antecedente personal y/o familiar de atopia que incluye asma, rinitis alérgica o conjuntivitis y dermatitis atópica Descartar infección secundaria por *S. aureus* o HSV Descartar alguna dermatitis sobreañadida por un irritante o alérgica por contacto	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos, tacrolimús, pimectolimús, alquitrán y antipruriginosis; antihistamínicos por vía oral, curaciones húmedas; UV-B ± UV-A > PUVA; glucocorticoides orales/IM (corto plazo); MTX; micofenolato mofetilo; azatioprina; ciclosporina; Ab contra IL-4/13 Antibióticos tópicos u orales
Por contacto	Local: eritema, costras, vesículas y ampollas Sistémica: eritema, escamas finas y costras	Depende del agente etiológico Generalizada en comparación con zonas intertriginosas grandes (en especial área inguinal)	Irritante; el comienzo acaece en horas Reacción de hipersensibilidad tipo tardío; retraso de 48 h ante un nuevo desafío La persona tiene el antecedente de dermatitis alérgica por contacto a un fármaco tópico y recibe un fármaco de acción sistémica con estructura similar, tiuram (piel), disulfiram (oral)	Prueba del parche; repetir uso abierto de pruebas Prueba del parche	Eliminar el irritante o el alergeno; glucocorticoides tópicos; antihistamínicos orales; glucocorticoides orales o IM en curso corto Mismo que el tratamiento local
Seborreica (poco común en adultos)	Escamas grasientas de color rojo-rosa a rosa-naranja	Piel cabelluda, pliegues nasolabiales, cejas y zonas intertriginosas	Exacerbación con el estrés y la infección por VIH Vinculada con la enfermedad de Parkinson	Biopsia de piel	Glucocorticoides e imidazoles tópicos
Por estasis (con autosensibilización)	Eritema, costras y excoriaciones	Extremidades inferiores	Prurito, edema de extremidades inferiores, várices, depósitos de hemosiderina, lipodermatoesclerosis Antecedente de úlceras venosas, tromboflebitis, celulitis o ambas Descartar celulitis Descartar dermatitis sobreañadida por contacto, como la causada por neomicina tópica	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos; apósitos húmedos descubiertos; elevación de extremidades inferiores; medias compresivas; envolturas compresivas, si hay úlceras
Pitiriasis rubra pilar	Pápulas perifoliculares de color rojo-naranja (color salmón)	Generalizada, pero hay zonas características "indemnes" de piel normal	Queratoderma palmoplantar de tipo "céreo" Descartar linfoma de linfocitos T en piel	Biopsia de piel	Isotretinoína o acitretina; MTX; quizás Ab contra IL-12/23, antagonistas de TNF, Ab contra IL-17

[a] Se expone en detalle en el **capítulo 53**. [b] El síndrome de SAPHO es más frecuente en pacientes con pustulosis palmoplantar que en aquellos con psoriasis eritrodérmica.

Ab, anticuerpos; HSV, virus del herpes simple; Il, interleucina; IM, intramuscular; PUVA, psoraleno con luz ultravioleta A (*psoralen with ultraviolet A light*); SAPHO, ***s***inovitis, ***a***cné, ***p***ustulosis, ***h***iperostosis y ***o***steítis (también conocido como osteomielitis multifocal recurrente crónica); TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*); UV-A, ultravioleta A; UV-B, ultravioleta B; IV, intravenosa; IM, intramuscular.

eritema y alteraciones secundarias vinculadas, como pústulas o erosiones. Las oleadas migratorias de eritema salpicadas de pústulas superficiales se observan en la *psoriasis pustulosa*.

La eritrodermia por fármacos (dermatitis exfoliativa) puede comenzar con un exantema morbiliforme **(cap. 56)** o aparecer como un eritema difuso. Ciertos fármacos que pueden generar eritrodermia son penicilinas, sulfonamidas, carbamazepina, difenilhidantoinato y alopurinol. La fiebre y la eosinofilia periférica suelen acompañar al exantema y también puede haber edema facial, hepatitis, miocarditis, tiroiditis y nefritis intersticial alérgica; tal conjunto de signos y síntomas suele conocerse como *reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales* (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) o *reacción de hipersensibilidad inducida por fármacos* (DIHS, *drug-induced hypersensitivity reaction*). Además, estas reacciones, en particular a los anticonvulsivos aromáticos, pueden causar síndrome de pseudolinfoma (con adenopatía y linfocitos atípicos circulantes), en tanto las reacciones al alopurinol pueden acompañarse de hemorragia de tubo digestivo.

La enfermedad maligna vinculada más a menudo con eritrodermia es el CTCL; en algunas series, hasta 25% de los casos de eritrodermia se debían a este último. El paciente puede evolucionar a partir de placas aisladas y tumores, pero casi siempre la eritrodermia está presente durante todo el curso de la enfermedad (síndrome de Sézary). En dicho síndrome, hay linfocitos T atípicos circulantes, prurito y adenopatías. En casos de eritrodermia sin causa evidente (idiopática), es obligada la vigilancia para controlar el posible surgimiento de CTCL. También se han registrado informes aislados de casos de eritrodermia consecutiva a algunos tumores sólidos: de pulmón, hígado, próstata, tiroides y colon, pero casi siempre en estadios avanzados.

ALOPECIA

(Cuadro 54-4) Las dos modalidades principales de alopecia son la cicatricial y no cicatricial. En la *alopecia cicatricial* hay fibrosis, inflamación y pérdida de folículos pilosos. En términos clínicos, suele observarse una piel cabelluda lisa, con disminución del número de orificios foliculares, aun-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 54-4 Causas de alopecia

I. Alopecia no cicatricial
  A. Trastornos cutáneos primarios
    1. Alopecia androgénica
    2. Efluvio telógeno
    3. Alopecia areata
    4. Tiña de la cabeza
    5. Alopecia traumática[a]
    6. Alopecia psoriasiforme, incluida la inducida por inhibidores de TNF-α
  B. Fármacos
  C. Enfermedades sistémicas
    1. Lupus eritematoso sistémico
    2. Sífilis secundaria
    3. Hipotiroidismo
    4. Hipertiroidismo
    5. Hipopituitarismo
    6. Deficiencias de proteínas, hierro, biotina, zinc y quizá hierro

II. Alopecia cicatricial
  A. Trastornos cutáneos primarios
    1. Lupus cutáneo (lesiones discoides crónicas)[b]
    2. Liquen plano, incluida la alopecia frontal fibrosante
    3. Alopecia cicatricial centrífuga central
    4. Foliculitis descalvante
    5. Esclerodermia lineal (morfea)[c]
  B. Enfermedades sistémicas
    1. Lesiones discoides en el sitio de lupus eritematoso sistémico[b]
    2. Sarcoidosis
    3. Metástasis cutáneas

[a] La mayoría de los pacientes con tricotilomanía, alopecia por presión, etapas tempranas de alopecia por tracción.

[b] Aunque la mayoría de los pacientes con lesiones discoides sólo tiene afectación cutánea, estas lesiones representan uno de los 11 criterios del *American College of Rheumatology* (1982) para lupus eritematoso sistémico.

[c] A veces abarca los músculos y estructuras óseas subyacentes y rara vez en la morfea lineal de la piel cabelluda frontal (golpe de sable) se extiende hasta las meninges y el encéfalo.

que en algunos casos las alteraciones sólo se observan en muestras de biopsia de las zonas afectadas. En la *alopecia no cicatricial,* no hay tallo capilar o está miniaturizado, pero los folículos pilosos se conservan, lo que explica la naturaleza reversible de esta enfermedad.

Las causas más frecuentes de alopecia no cicatricial son *alopecia androgenética, efluvio telógeno, alopecia areata, tiña de la cabeza* y fase incipiente de *alopecia traumática* **(cuadro 54-5)**. En mujeres con alopecia androgénica, se puede encontrar un aumento de las concentraciones de andrógenos circulantes a causa de una disfunción o neoplasia ovárica o suprarrenal. Cuando hay signos de virilización, como voz grave o agrandamiento del clítoris, debe valorarse la posibilidad de un tumor ovárico o suprarrenal.

La exposición a diversos fármacos también puede ocasionar una pérdida difusa del pelo, por lo regular debido a un efluvio telógeno. Una excepción es el efluvio anágeno que se observa con los antimitóticos, como la daunorrubicina. La alopecia es un efecto secundario de los siguientes fármacos: warfarina, heparina, propiltiouracilo, carbimazol, isotretinoína, acitretina, litio, bloqueadores β, interferones, colquicina y anfetaminas. Por fortuna, lo normal es la repoblación espontánea después de interrumpir el fármaco causante.

Menos a menudo, la alopecia no cicatricial guarda relación con el *lupus eritematoso* y con la *sífilis secundaria.* En el lupus sistémico, hay dos formas de alopecia: una es cicatricial, originada por lesiones discoides (véase más adelante) y la otra es no cicatricial. Esta última forma coincide con episodios de enfermedad sistémica y puede afectar toda la piel cabelluda o sólo la parte frontal, con la aparición de múltiples pelos cortos ("pelos lúpicos") como signo del inicio de nuevo crecimiento. En el estadio secundario de la sífilis, se observan manchas diseminadas y mal delimitadas de alopecia, con un aspecto "carcomido". El adelgazamiento difuso del pelo también se relaciona con hipotiroidismo e hipertiroidismo (cuadro 54-4).

La alopecia cicatricial es resultado de un trastorno cutáneo primario como *liquen plano, lupus cutáneo crónico (discoide), alopecia cicatricial centrífuga central, foliculitis decalvante* o *esclerodermia lineal (morfea)* más frecuentemente que un signo de una enfermedad generalizada. Aunque pueden verse las lesiones cicatriciales del *lupus discoide* en pacientes con lupus sistémico, en la mayor parte de los casos el proceso de la enfermedad está limitado a la piel. Son causas menos frecuentes de alopecia cicatricial la *sarcoidosis* (véase más adelante "Lesiones cutáneas papulonodulares") y las *metástasis cutáneas.*

En las primeras fases del lupus discoide, el liquen plano y la foliculitis descalvante, hay zonas delimitadas de alopecia. La fibrosis y la pérdida

CUADRO 54-5 Alopecia no cicatricial (trastornos cutáneos primarios)

	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PATOGENIA	TRATAMIENTO
Efluvio telógeno	Desprendimiento difuso de cabellos normales Surge después de un gran estrés (fiebre alta o infección grave) o cambios hormonales (puerperio) Reversible sin tratamiento	El estrés origina sincronía de los ciclos de cabello individual que normalmente son asincrónicos en su crecimiento; como consecuencia, comienzan de manera simultánea la fase telógena o desvitalización de gran número de cabellos en crecimiento (fase anágena)	Observación: interrumpir cualquier fármaco que tenga como efecto secundario la alopecia; es importante descartar causas metabólicas ocultas, como hipotiroidismo o hipertiroidismo
Alopecia androgénica (tipo masculino; tipo femenino)	Miniaturización de cabellos en la línea media de la piel cabelluda Retroceso de la línea anterior de implante capilar en varones y algunas mujeres	Mayor sensibilidad de los cabellos afectados, a los efectos de los andrógenos Mayores concentraciones de andrógeno circulante (de origen ovárico o suprarrenal en las mujeres)	Si no hay signos de un estado de hiperandrogenismo, aplicar minoxidilo tópico; finasterida[a]; espironolactona (en mujeres); trasplante de cabello
Alopecia areata	Zonas circulares circunscritas de alopecia de 2-5 cm de diámetro En los casos extensos, la confluencia de lesiones y la afectación de otras superficies del cuerpo con pelo Hoyuelos o apariencia en liga de las uñas	Las zonas germinativas de los folículos pilosos están rodeadas de linfocitos T Enfermedades que a veces coexisten: hipertiroidismo, hipotiroidismo, vitiligo, síndrome de Down	Antralina o tazaroteno tópicos; glucocorticoides intralesionales; sensibilizantes tópicos de contacto; inhibidores de JAK
Tiña de la cabeza	Varía desde exfoliación con alopecia mínima hasta zonas definidas con "puntos negros" (cabellos rotos) y placas laxas con pústulas (querión)[b]	Invasión de los cabellos por dermatofitos, con mayor frecuencia *Trichophyton tonsurans*	Griseofulvina o terbinafina por VO, además de un champú con sulfuro de selenio al 2.5% o cetoconazol; revisar a familiares
Alopecia traumática[c]	Cabellos rotos, a menudo de distintas longitudes Contorno irregular en tricotilomanía y alopecia por tracción	Tracción con rizadores, ligas de hule, trenzas apretadas Exposición al calor o sustancias químicas (p. ej., alaciadores de cabello) Tensión mecánica (tricotilomanía)	Interrupción del uso de los productos para peinado o tratamientos químicos causantes; para establecer el diagnóstico de tricotilomanía es indispensable observar pelos cortados al rape (para buscar crecimiento) o biopsia, a veces seguida de psicoterapia.

[a] Hasta la fecha, sólo ha sido aprobado para varones en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA). [b] La alopecia por cicatrización puede presentarse en sitios de querio-nes. [c] También puede ser por cicatrización, sobre todo en las etapas avanzadas de la alopecia por tracción.

Biblioteca Médica Virtual

subsiguiente de folículos pilosos se observan sobre todo en el centro de estos parches alopécicos, en tanto el proceso inflamatorio es más prominente en la periferia. Las áreas de inflamación activa en el lupus discoide son eritematosas con escamas, en tanto que las áreas de inflamación previa a menudo están hipopigmentadas, con un borde de hiperpigmentación. En el liquen plano, las máculas perifoliculares en la periferia casi siempre son de color violeta. La exploración completa de la piel y la mucosa bucal, junto con una biopsia y examen microscópico con inmunofluorescencia directa de la piel inflamada ayudan a distinguir estas dos enfermedades. Las lesiones periféricas activas en la foliculitis decalvante son pústulas foliculares; estos pacientes pueden padecer artritis reactiva.

LESIONES CUTÁNEAS FIGURADAS

(Cuadro 54-6) En los *exantemas figurados,* las lesiones forman anillos y arcos que suelen ser eritematosos, aunque también pueden ser del color de la piel normal o marrones. Aquéllos casi siempre se deben a enfermedades cutáneas primarias, como *tiña, urticaria, eritema anular centrífugo* y *granuloma anular* **(caps. 53 y 55)**. En un segundo grupo (menos frecuente) de eritemas anulares migratorios se encuentran enfermedades sistémicas subyacentes. Este grupo está constituido por *eritema gyratum repens*, *eritema migratorio*, *eritema marginado* y *eritema migratorio necrolítico*.

En el eritema *gyratum repens* se observan centenares de arcos y ondas concéntricos móviles que recuerdan el dibujo de la madera. En los pacientes con este exantema es obligado buscar un tumor maligno. El eritema migratorio es la manifestación cutánea de la enfermedad de Lyme, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi.* En la fase inicial (tres a 30 días después de la mordedura de la garrapata) suele observarse una lesión anular única, que puede crecer hasta alcanzar ≥10 cm de diámetro. En unos días, hasta 50% de los pacientes presenta múltiples lesiones eritematosas menores en sitios alejados de la mordedura. Puede haber fiebre, cefalea, mialgia, fotofobia, artralgias y exantema malar. El eritema marginado se observa en los pacientes con fiebre reumática, en particular en el tronco. Las lesiones son de color rojo rosado, planas o un poco elevadas y transitorias.

Hay otras enfermedades cutáneas que se presentan como exantemas anulares, pero carecen de un componente migratorio evidente. Entre ellas están el *CTCL*, el *lupus cutáneo subagudo,* la *sífilis secundaria* y la *sarcoidosis* (véase más adelante "Lesiones cutáneas papulonodulares").

CUADRO 54-6 Causas de lesiones cutáneas "figuradas"

I. Trastornos cutáneos primarios
   - A. Tiña
   - B. Urticaria (primaria en ≥90% de los casos)
   - C. Granuloma anular
   - D. Eritema anular centrífugo
   - E. Psoriasis, psoriasis pustulosa anular
   - F. Reacción medicamentosa granulomatosa intersticial

II. Enfermedades sistémicas
   - A. Migratorias
     1. Eritema migratorio (la definición de caso de CDC es ≥5 cm de diámetro)
     2. Urticaria (≤10% de los casos)
     3. Eritema *gyratum repens*
     4. Eritema marginado
     5. Psoriasis pustulosa (variedades generalizada y anular)
     6. Eritema migratorio necrolítico (sindrome de glucagonoma)[a]
   - B. No migratorio
     1. Sarcoidosis
     2. Lupus eritematoso cutáneo subagudo, LE túmido
     3. Eritema anular del síndrome de Sjögren
     4. Sífilis secundaria (especialmente de cara)
     5. Linfoma cutáneo de linfocitos T (en especial micosis fungoide)
     6. Dermatitis granulomatosa intersticial[b]

[a] Eritema migratorio con erosiones; se localiza en extremidades inferiores y zona del cinturón.

[b] Algunas enfermedades de fondo son artritis reumatoide, LE y granulomatosis con poliangitis.

CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; LE, lupus eritematoso.

CUADRO 54-7 Causas de exantemas acneiformes

I. Trastornos cutáneos primarios
   - A. Acné vulgar
   - B. Acné rosácea

II. Fármacos, p. ej., esteroides anabólicos, glucocorticoides, litio, inhibidores de EGFR, yoduros inhibidores de MEK

III. Enfermedades sistémicas
   - A. Mayor producción de andrógeno
     1. Origen en suprarrenales, como en el caso de enfermedad de Cushing; deficiencia de 21-hidroxilasa
     2. De origen ovárico, como en el síndrome de ovario poliquístico, hipertecosis ovárica
   - B. Criptococosis diseminada
   - C. Infecciones por hongos dimórficos
   - D. Enfermedad de Behçet

EGFR, receptor de factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*); MEK, cinasa de MAP (proteína mitógena activada).

ACNÉ

(Cuadro 54-7) Además del *acné vulgar* y el *acné rosácea,* que constituyen las dos principales modalidades de la enfermedad **(cap. 53)**, hay fármacos y trastornos sistémicos que llegan a causar exantemas acneiformes.

Los pacientes con *síndrome carcinoide* tienen episodios de enrojecimiento de la cabeza, el cuello y, a veces, el tronco. Los cambios cutáneos resultantes de la cara, en especial las telangiectasias, recuerdan el aspecto clínico del acné rosácea eritematotelangiectásica.

LESIONES PUSTULOSAS

Los *exantemas acneiformes* (véase antes "Acné") y la *foliculitis* constituyen las dermatosis pustulosas más frecuentes. Un aspecto importante que debe tenerse en cuenta cuando se valoran las pústulas foliculares es identificar el agente patógeno que las causa, es decir, si es flora normal, *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* (foliculitis "de la bañera"), *Malassezia* o dermatofitos (granuloma de Majocchi) y *Demodex* spp. Las variedades no infecciosas de foliculitis comprenden a la foliculitis eosinófila asociada al VIH o a la inmunodepresión y la foliculitis por fármacos como glucocorticoides, litio y receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) o inhibidores de MEK. La administración de dosis altas de glucocorticoides sistémicos puede dar lugar a un exantema generalizado de pústulas perifoliculares en tronco, caracterizada por lesiones en la misma fase de desarrollo. Con respecto a las enfermedades sistémicas subyacentes, las pústulas sin base folicular son un componente característico de la psoriasis pustulosa (estéril) y se pueden observar en los émbolos sépticos de origen bacteriano o fúngico (véase más adelante "Púrpura"). En pacientes con pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*), cuya causa principal son los fármacos (p. ej., cefalosporinas), se observan grandes áreas de eritema tachonada con múltiples pústulas estériles, además de neutrofilia.

TELANGIECTASIAS

(Cuadro 54-8) Para distinguir los distintos tipos de telangiectasias es importante analizar la forma y la configuración de los vasos sanguíneos dilatados. Las *telangiectasias lineales* se observan en la cara de los pacientes con *lesiones actínicas de la piel* y *acné rosácea,* así como en las extremidades inferiores de los individuos con *hipertensión venosa* y aparecen primero en las piernas en la *telangiectasia esencial generalizada.* Los individuos con una modalidad inusual de *mastocitosis* (*telangiectasia macularis eruptiva perstans*) y el *síndrome carcinoide* (véase antes "Acné") también presentan telangiectasias lineales. Por último, se encuentran telangiectasias lineales en zonas de inflamación cutánea. Por ejemplo, las lesiones de larga data del lupus discoide a menudo presentan telangiectasias en su interior.

El término *poiquilodermia* se refiere a una zona de piel con: 1) hiperpigmentación o hipopigmentación reticulada; 2) arrugas consecutivas a atrofia epidérmica, y 3) telangiectasias. El término poiquilodermia no se refiere a una sola entidad patológica: a pesar de que ha disminuido su frecuencia, se le identifica en la piel lesionada por *radiación ionizante* y en sujetos con enfermedades autoinmunitarias del tejido conjuntivo, en particular la *dermatomiositis* (DM) y algunas genodermatosis inusuales (p. ej., síndrome de Kindler).

En la *eclerosis sistémica* (*esclerodermia)*, los vasos sanguíneos dilatados poseen una configuración peculiar y se denominan *telangiectasias retiformes.*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 54-8 Causas de telangiectasias

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. Lineales/ramificantes
    1. Acné rosácea (cara)
    2. Piel con daño actínico (cara, cuello, V del tórax)
    3. Hipertensión venosa (piernas)
    4. Telangiectasia esencial generalizada
    5. Vasculopatía colagenosa cutánea
    6. Dentro de carcinomas basocelulares o linfoma cutáneo
  B. Poiquilodermia
    1. Radiación ionizante[a]
  C. Angioma aracniforme
    1. Idiopático
    2. Del embarazo
II. Enfermedades sistémicas
  A. Lineales/ramificantes
    1. Carcinoide (cabeza, cuello, tercio superior del tronco)
    2. Ataxia-telangiectasia (conjuntivas bulbares, cabeza, cuello)
    3. Mastocitosis (con lesiones)
  B. Poiquilodermia
    1. Dermatomiositis, lupus eritematoso
    2. Micosis fungoide, fase de placas
    3. Genodermatosis, p. ej., xerodermia pigmentosa, síndrome de Kindler
  C. En enrejado
    1. Esclerosis sistémica (esclerodermia)
  D. Periungueales/cuticular
    1. Lupus eritematoso
    2. Esclerosis sistémica (esclerodermia)
    3. Dermatomiositis
    4. Telangiectasia hemorrágica hereditaria
  E. Papulosas
    1. Telangiectasia hemorrágica hereditaria
  F. Angioma aracniforme
    1. Cirrosis

[a] Se ha vuelto menos frecuente.

Las lesiones son manchas grandes, por lo común de 2 a 7 mm de diámetro; a veces son más grandes. Las telangiectasias retiformes son de forma poligonal u oval y su color eritematoso puede ser uniforme o el resultado de pequeñas telangiectasias. Las localizaciones más frecuentes de las telangiectasias retiformes son cara, mucosa bucal y manos, ubicaciones periféricas predispuestas a la isquemia intermitente. La forma restringida de la esclerosis sistémica, a menudo denominada CREST (*c*alcinosis cutánea, fenómeno de *R*aynaud, trastornos de la motilidad *e*sofágica, *e*sclerodactilia y *t*elangiectasias) de la esclerodermia **(cap. 353)** tiene una evolución crónica y se relaciona con anticuerpos anticentrómero. Las telangiectasias retiformes son un indicio importante para el diagnóstico de esta variante, así como de la forma difusa de esclerosis sistémica, porque pueden ser el único hallazgo cutáneo.

Las *telangiectasias periungueales* son signos patognomónicos de las tres principales enfermedades autoinmunitarias del tejido conjuntivo: *lupus eritematoso, esclerosis sistémica* y *DM*. Son fáciles de visualizar a simple vista y se encuentran al menos en dos tercios de estos pacientes. Tanto en la DM como en el lupus hay eritema del pliegue ungueal y en la DM el eritema a menudo se acompaña de cutículas "deshilachadas" y sensibilidad en la punta de los dedos. Con una magnificación 10×, los vasos sanguíneos de los pliegues ungueales de pacientes con lupus son tortuosos y parecen "glomérulos", en tanto que en la esclerosis sistémica y la DM se pierden asas capilares y las que permanecen están muy dilatadas.

En la *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (enfermedad de Olser-Rendu-Weber), las lesiones casi siempre aparecen durante la adolescencia (mucosa) y edad adulta (cutánea) y son más frecuentes en las mucosas (nasal, bucolabial), cara y parte distal de las extremidades, incluso debajo de las uñas. Éstas manifiestan malformaciones arteriovenosas (AV) de la microvasculatura dérmica, son de color rojo oscuro y normalmente algo elevadas. Cuando se estira la piel sobre una lesión, se observa un punto excéntrico con prolongaciones irradiadas. Aunque el grado de afectación sistémica varía en esta enfermedad autosómica dominante (debida a mutaciones del gen de la endoglina o del gen de la cinasa análoga al receptor de activina), los principales síntomas son epistaxis y hemorragias recurrentes de tubo digestivo. El hecho de que estas telangiectasias mucosas sean realmente malformaciones arteriovenosas ayuda a explicar su tendencia a sangrar.

HIPOPIGMENTACIÓN

(Cuadro 54-9) Los trastornos de hipopigmentación se clasifican en difusos o circunscritos. El ejemplo clásico de *hipopigmentación difusa* es el *albinismo oculocutáneo* (OCA, *oculocutaneous albinism*). Las modalidades más comunes se deben a mutaciones del gen de la tirosinasa (tipo I) o del gen *P* (tipo II); algunos pacientes con OCA de tipo IA carecen por completo de actividad enzimática. Al nacer, las diferentes formas de OCA tienen un aspecto similar: pelo blanco, ojos de color gris azulado y piel blanca rosada. Sin embargo, los pacientes sin actividad de la tirosinasa mantienen este fenotipo, en tanto que quienes poseen una actividad disminuida adquieren alguna pigmentación de ojos, pelo y piel con la edad. El grado de formación de pigmento depende de la raza del paciente, pero es más fácil descubrir la dilución pigmentaria si se lo compara con sus familiares en primer grado. Los hallazgos oculares en el OCA son directamente proporcionales al grado de hipopigmentación y comprenden reducción de la agudeza visual, nistagmo, fotofobia, estrabismo y ausencia de visión binocular normal.

El diagnóstico diferencial de las *hipomelanosis circunscritas* comprende los siguientes trastornos cutáneos primarios: *hipomelanosis en gotas idiopática, hipopigmentación posinflamatoria, tiña (pitiriasis) versicolor, vitiligo, leucodermia inducida por fármacos o productos químicos, nevo despigmentado* (véase más adelante) y *piebaldismo* **(cuadro 54-10)**. En este grupo de enfermedades,

CUADRO 54-9 Causas de hipopigmentación

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. Difusos
    1. Vitiligo generalizado[a]
  B. Circunscritos
    1. Hipomelanosis en gotas idiopática
    2. Estado posinflamatorio
    3. Tiña versicolor (pitiriasis)
    4. Vitiligo[a]
    5. Leucodermia química o medicamentosa, p. ej., imiqimod, imatinib oral
    6. Nevo despigmentado
    7. Piebaldismo[a]
II. Enfermedades sistémicas
  A. Difusas
    1. Albinismo oculocutáneo[b]
    2. Síndrome de Hermansky-Pudlak[b,c]
    3. Síndrome de Chediak-Higashi[b,d]
    4. Fenilcetonuria
  B. Circunscritas
    1. Esclerosis sistémica (esclerodermia)
    2. Leucodermia acompañada de melanoma, espontánea o inducida por inmunoterapia
    3. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
    4. Oncocercosis
    5. Sarcoidosis
    6. Linfoma cutáneo de linfocitos T (en especial micosis fungoide)
    7. Lepra tuberculoide e indeterminada
    8. Hipopigmentación nevoidea lineal (hipomelanosis de Ito)[e]
    9. Incontinencia pigmentaria (etapa IV)
    10. Esclerosis tuberosa
    11. Síndrome de Waardenburg y síndrome de Shah-Waadenburg

[a] Ausencia de melanocitos en áreas de leucodermia.

[b] Número normal de melanocitos.

[c] Defecto de almacenamiento plaquetario y neumopatía restrictiva secundarias a depósitos de material tipo ceroide o inmunodeficiencia; por mutaciones en las subunidades β o δ del complejo proteínico 3 así como subunidades de biogénesis de complejo de organelos relacionado con lisosomas (BLOC, *b*iogenesis of *l*ysosome-related *o*rganelles *c*omplex)-1, 2 y 3.

[d] Granos lisosómicos gigantes e infecciones recurrentes.

[e] Una minoría de pacientes en un entorno sin referencia de enfermos tiene anomalías sistémicas (musculoesqueléticas, del sistema nervioso central, oculares)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 54-10 Hipopigmentación (trastornos cutáneos primarios circunscritos)

	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	EXPLORACIÓN CON LÁMPARA DE WOOD (UV-A; EN LONGITUD MÁXIMA DE ONDA = 365 NM)	MUESTRAS DE BIOPSIA CUTÁNEA	PATOGENIA	TRATAMIENTO
Hipomelanosis en gotas idiopática	Trastorno frecuente, adquirido; las lesiones tienen 2-4 mm de diámetro Aparece en la zona tibial y en las caras extensoras de los antebrazos	Menos intensificación que con el vitiligo	Disminución repentina del contenido de melanina epidérmica	Posibles mutaciones somáticas por el envejecimiento; exposición a UV	Ninguno
Hipopigmentación posinflamatoria	A veces aparece dentro de las lesiones activas, como en el lupus cutáneo subagudo o una vez que desaparece la lesión, como en la dermatitis atópica	Depende de la enfermedad particular Por lo general, menos intensificación que en el vitiligo	El tipo de infiltrado inflamatorio depende de la enfermedad específica	Bloqueo de la transferencia de melanina en melanocitos a queratinocitos, como fenómeno que es consecuencia de edema o disminución en el tiempo de contacto Destrucción de melanocitos si las células inflamatorias atacan la capa basal	Tratar la enfermedad inflamatoria primaria
Tiña versicolor (pitiriasis)	Trastorno frecuente Tercio superior del tronco y cuello (distribución con forma de chal), región inguinal Adultos jóvenes Las máculas dejan una escama blanquecina y fina al rascarse	Fluorescencia dorada	Hifas y levaduras en gemación en el estrato córneo	Invasión del estrato córneo por la levadura *Malassezia* La levadura es lipófila y produce ácidos dicarboxílicos de 9 y 11 carbonos que inhiben *in vitro* la tirosinasa	Sulfuro de selenio al 2.5%; imidazoles tópicos; triazoles orales
Vitiligo	Adquirido; progresivo Zonas simétricas de pérdida completa del pigmento Periorificial: alrededor de boca, fosas nasales, ojos, pezones, ombligo, ano Otras zonas: cara flexora de muñecas y cara extensora de la porcion distal de extremidades La forma segmentaria es menos frecuente: unilateral, como siguiendo a un dermatoma	Más manifiesto Zonas blancas con aspecto de tiza	Ausencia de melanocitos en lesiones bien formadas Inflamación leve	Posible fenómeno autoinmunitario que culmina en la destrucción de los melanocitos: al principio un mecanismo celular (autodestrucción de linfocitos T circulantes)	Glucocorticoides tópicos; inhibidores de calcineurina; UV-B (banda estrecha); PUVA; inhibidores de JAK; trasplantes, si se encuentra estable; despigmentación (MBEH tópica) si es diseminada y rebelde al tratamiento
Leucodermia por sustancias químicas o fármacos	Imagen similar a la del vitiligo Suele comenzar en manos cuando se vincula con exposición química Lesiones satélite en áreas no expuestas a químicos	Más manifiestas Zonas blancas con aspecto de tiza	Menor número o ausencia de melanocitos	Exposición a sustancias químicas que destruyen selectivamente los melanocitos, en particular fenoles y catecoles (germicidas, adhesivos) o fármacos como imatinib La liberación de antígenos celulares y activación de linfocitos circulantes podría explicar el fenómeno satélite Posible inhibición del receptor KIT	Evitar la exposición a la sustancia nociva, luego tratar como el vitiligo La variante inducida por fármacos puede repigmentarse cuando se interrumpe el fármaco
Piebaldismo	Autosómico dominante Congénito, estable Mechón blanco en el cabello Zonas de amelanosis que contienen máculas con pigmentación normal e hiperpigmentadas, de diversos diámetros Afectación simétrica de la porción central de la frente, la cara ventral del tronco y las regiones medias de extremidades superiores e inferiores	Intensificación de leucodermia y máculas hiperpigmentadas	Áreas amelanóticas: pocos o ningún melanocito	Defecto en la migración de melanoblastos desde la cresta neural hasta la piel ventral o incapacidad de los melanoblastos para sobrevivir o diferenciarse en tales zonas Mutaciones dentro del protooncogén c-*kit* que codifica el receptor de tirosina cinasa, del factor de crecimiento de dermatoblastos (ligando kit)	Ninguna; en ocasiones trasplante

MBEH, éter monobencílico de hidroquinona (*monobenzyl ether of hydroquinone*); UV-B, (luz) ultravioleta B de banda estrecha (*narrow-band ultraviolet B*); PUVA, psoraleno con luz ultravioleta A.

la afectación consiste en máculas o manchas con disminución o ausencia de pigmentación. Asimismo, los pacientes con vitiligo tienen una mayor incidencia de diversos trastornos autoinmunitarios, como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, uveítis, alopecia areata, candidiasis mucocutánea crónica y los síndromes autoinmunitarios poliendocrinos (tipos I y II). Las enfermedades tiroideas son las que se asocian con más frecuencia; se observan hasta en 30% de los pacientes con vitiligo. A menudo se encuentran autoanticuerpos circulantes, ante todo anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomas y contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides.

Hay cuatro enfermedades sistémicas que deben tenerse en cuenta ante un paciente con alteraciones cutáneas que indican vitiligo: *síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, esclerosis sistémica, oncocercosis* y *leucodermia relacionada con melanoma.* Antecedentes de meningitis aséptica, uveítis no traumática, acúfenos, pérdida de audición y disacusia apunta al diagnóstico de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. En estos pacientes, la cara y la piel cabelluda son las ubicaciones más frecuentes de pérdida de pigmentación. La leucodermia similar al vitiligo que se observa en los individuos con esclerosis sistémica tiene un aspecto clínico semejante al vitiligo idiopático que ha comenzado a repigmentarse por efecto del tratamiento; es decir, hay

Biblioteca Médica Virtual

manchas perifoliculares de pigmentación normal dentro de las zonas despigmentadas. Se desconoce la base de esta leucodermia; no hay signos de inflamación en las zonas afectadas, pero puede curarse si se inactiva la enfermedad del tejido conjuntivo subyacente. A diferencia del vitiligo idiopático, la leucodermia relacionada con melanoma suele comenzar en el tronco y si su aparición es espontánea, obliga a buscar metástasis. Se le observa también en personas que reciben inmunoterapia contra el melanoma, incluido ipilimumab, donde es posible que los linfocitos T citotóxicos reconozcan a los antígenos de superficie que son comunes a las células de melanoma y a los melanocitos y se relaciona con mayor probabilidad de una respuesta clínica.

Se conocen dos trastornos sistémicos (neurocristopatías) que pueden presentar los signos cutáneos del piebaldismo (cuadro 54-9). Se trata del *síndrome de Shah-Waardenburg* y del *síndrome de Waardenburg.* Una posible explicación de ambos padecimientos es la migración o la supervivencia embrionaria anormales de dos elementos derivados de la cresta neural, los melanocitos y las otras células ganglionares mientéricas (lo cual conduce a la enfermedad de Hirschsprung en el síndrome de Shah-Waardenburg) o las células del nervio auditivo (síndrome de Waardenburg). Este último síndrome se caracteriza por hipoacusia neurosensitiva congénita, distopia de los cantos (desplazamiento lateral de los cantos internos con distancia interpupilar normal), iris heterocrómicos y raíz nasal ancha, además del piebaldismo. El dismorfismo facial puede explicarse por el origen en la cresta neural de los tejidos conjuntivos de la cabeza y cuello. Se ha demostrado que los pacientes con síndrome de Waardenburg tienen mutaciones en cuatro genes, incluidos *PAX-3* y *MITF*, todos los cuales codifican factores de transcripción, mientras que los pacientes con enfermedad de Hirschsprung con manchas blancas tienen mutaciones en uno de tres genes: endotelina 3, receptor B de endotelina y *SOX-10.*

En la *esclerosis tuberosa*, el primer signo cutáneo es la hipomelanosis macular, conocida como mancha en hoja de fresno. A menudo, estas lesiones están presentes en el nacimiento y suelen ser múltiples. Sin embargo, para detectarlas puede necesitarse una exploración con lámpara de Wood, sobre todo en personas de piel clara. El pigmento en su interior está disminuido, pero no ausente. El tamaño medio es de 1 a 3 cm y las formas más frecuentes son poligonal y lanceolada. Se recomienda explorar al paciente en busca de otros signos cutáneos, como angiofibromas múltiples de la cara (adenoma sebáceo), fibromas ungueales e intraorales, placas fibrosas en la frente y nevos del tejido conjuntivo (placas con textura de papel de lija). Es importante recordar que una mancha en "hoja de fresno" en la piel cabelluda produce una placa circunscrita de cabello hipopigmentado (poliosis). Algunas de las manifestaciones internas son convulsiones, discapacidad intelectual, hamartomas del sistema nervioso central (SNC) y la retina, linfangioleiomiomatosis pulmonar (mujeres), angiomiolipomas renales y rabdomiomas cardiacos. Estos últimos pueden detectarse hasta en 60% de la población de niños (<18 años de edad) con esclerosis tuberosa mediante ecocardiografía.

El *nevo despigmentado* es una hipomelanosis estable, bien delimitada, presente desde el nacimiento. Casi siempre hay una sola lesión ovalada o rectangular, pero cuando existen múltiples lesiones es preciso considerar la posibilidad de esclerosis tuberosa. En la *hipopigmentación nevoidea lineal*, término que está sustituyendo a la hipomelanosis de Ito y al nevo despigmentado segmentario o sistémico, se observan estrías y espirales hipopigmentadas. Hasta un tercio de los pacientes en instituciones de atención especializada tienen alteraciones relacionadas en el sistema musculoesquelético (asimetría), el SNC (convulsiones y retraso mental) y los ojos (estrabismo e hipertelorismo). Se ha detectado mosaicismo cromosómico en estos pacientes, lo que respalda la hipótesis de que el patrón cutáneo es resultado de la migración de dos clonas de melanocitos primordiales, cada uno con una capacidad pigmentaria distinta.

Con frecuencia se observan zonas circunscritas de hipopigmentación a causa de inflamación cutánea (cuadro 54-10) y también se han observado en la piel sobre lesiones activas de sarcoidosis (véase más adelante "Lesiones cutáneas papulonodulares"), así como en el CTCL. Las infecciones cutáneas también suelen aparecer como alteraciones de hipopigmentación y, en la *lepra tuberculoide,* hay algunas manchas asimétricas de hipomelanosis con anestesia, anhidrosis y alopecia. En las biopsias del borde palpable se encuentran granulomas dérmicos raramente, si alguno, con *Mycobacterium leprae.*

HIPERPIGMENTACIÓN

(Cuadro 54-11) Los trastornos de hiperpigmentación también se dividen en dos grupos: circunscritos y difusos. Las formas circunscritas se deben a alteración epidérmica, proliferación de melanocitos o aumento de la producción de pigmento. Pertenecen a este primer grupo las queratosis seborreicas

CUADRO 54-11 Causas de hiperpigmentación

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. Circunscritos
    1. Alteración de la epidermis
      a. Queratosis seborreica
      b. Queratosis actínica pigmentada
    2. Proliferación de melanocitos
      a. Lentigo
      b. Nevo melanocítico (lunar)
      c. Melanoma
    3. Mayor producción de pigmento
      a. Efélides (pecas)
      b. Mancha "café con leche"
      c. Hiperpigmentación posinflamatoria
      d. Melasma
    4. Pigmentación dérmica
      a. Eritema fijo farmacoinducido
  B. Circunscritos y difusos
    1. Fármacos (p. ej., minociclina, hidroxicloroquina, bleomicina)

II. Enfermedades sistémicas
  A. Circunscritas
    1. Alteración epidérmica
      a. Queratosis seborreica (signo de Leser-Trelat)
      b. Acantosis nigricans (resistencia insulínica, otras endocrinopatías, paraneoplásica)
    2. Proliferación de melanocitos
      a. Lentiginosis (síndromes de Peutz-Jeghers y LEOPARD/Noonan con lentiginosis múltiple; xerodermia pigmentosa
      b. Nevos (complejo de Carney [síndromes LAMB y NAME])[a]
    3. Mayor producción de pigmento
      a. Manchas "café con leche" (neurofibromatosis, síndrome de McCune-Albright)[b]
      b. Urticaria pigmentosa[c]
    4. Pigmentación de la dermis
      a. Incontinencia pigmentaria (etapa III)
      b. Disqueratosis congénita
  B. Difusa
    1. Endocrinopatías
      a. Enfermedad de Addison
      b. Síndrome de Nelson
      c. Síndrome de ACTH ectópico
      d. Hipertiroidismo
    2. Metabólicas
      a. Porfiria cutánea tardía
      b. Hemocromatosis
      c. Deficiencia de vitamina B_{12} y ácido fólico
      d. Pelagra
      e. Malabsorción, enfermedad de Whipple
    3. Melanosis consecutiva a melanoma metastásico
    4. Mecanismos autoinmunitarios
      a. Cirrosis biliar
      b. Esclerosis sistémica (esclerodermia)
      c. Síndrome POEMS
      d. Síndrome de eosinofilia-mialgia[d]
    5. Fármacos (p. ej., ciclofosfamida) y metales (p. ej., plata)

[a] También lentigos.
[b] Displasia fibrosa poliostótica.
[c] Véase también "Lesiones cutáneas papulonodulares".
[d] Finales del decenio de 1980.

LAMB, *l*entigos, mixomas *a*uriculares, mixomas *m*ucocutáneos y nevos azules (*blue nevi*); LEOPARD, *l*entigos, anomalías del *E*CG, hipertelorismo *o*cular, estenosis *p*ulmonar y estenosis valvular subaórtica, genitales *a*normales, *r*etraso del crecimiento e hipoacusia (*deafness*) (neurosensitiva); NAME, *n*evos, mixoma *a*uricular, neurofibroma *m*ixoide y *e*félides (pecas); POEMS, *p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatías, proteína *M* y cambios cutáneos (*skin*).

Biblioteca Médica Virtual

y la acantosis nigricans. Las *queratosis seborreicas* son lesiones frecuentes, pero hay un contexto clínico en el cual son signos de enfermedad sistémica y es la aparición súbita de lesiones múltiples, a menudo con una base inflamatoria y acompañadas de acrocordones (fibromas péndulos) y acantosis nigricans. Esto se denomina *signo de Leser-Trélat* y es indicio de un tumor maligno interno. La *acantosis nigricans* también puede ser manifestación de un tumor maligno interno, casi siempre del aparato digestivo y aparece como una hiperpigmentación aterciopelada, fundamentalmente en las zonas de flexión. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la acantosis nigricans acompaña a la obesidad y resistencia insulínica, aunque en ocasiones es reflejo de una endocrinopatía como acromegalia, síndrome de Cushing, síndrome de ovarios poliquísticos o diabetes mellitus resistente a la insulina (tipo A, tipo B y variedades lipodistróficas).

La proliferación de melanocitos da lugar a las siguientes lesiones pigmentadas: *lentigo, nevo melanocítico (nevocelular)* y *melanoma* **(cap. 72)**. En el adulto, la mayor parte de los lentigos se relaciona con la exposición solar, lo cual explica su distribución. Sin embargo, en el síndrome de Peutz-Jeghers y en el síndrome LEOPARD (*lentigos;* anomalías *e*lectrocardiográficas [*ECG]*, ante todo trastornos de conducción; hipertelorismo *o*cular*;* estenosis valvular *p*ulmonar y subaórtica; *a*nomalías de los genitales [criptorquidia, hipospadias]; *r*etraso del crecimiento e hipoacusia [d*eafness*] [neurosensitiva]), los lentigos son signos de enfermedad sistémica. En el *síndrome de LEOPARD/Noonan con lentigos múltiples,* aparecen cientos de lentigos durante la infancia que se diseminan en toda la superficie del cuerpo. Los lentigos en los pacientes con *síndrome de Peutz-Jeghers* se localizan principalmente alrededor de la boca y la nariz, en las manos y los pies y dentro de la cavidad bucal. Aunque las manchas pigmentadas de la cara pueden borrarse con el tiempo, las lesiones bucales persisten. No obstante, también se observan lesiones intrabucales similares en la enfermedad de Addison, el síndrome de Laugier-Hunziker (manifestaciones no internas) y como dato normal en las personas de piel muy oscura. Los pacientes con este síndrome autosómico dominante (debido a mutaciones en un nuevo gen de la serotreonina cinasa) tienen múltiples pólipos benignos en el aparato digestivo, tumores testiculares y ováricos, así como mayor riesgo de padecer tumores malignos del aparato digestivo (fundamentalmente del colon) y pancreáticos.

En el *complejo de Carney* se identifican a veces múltiples lentigos, pero vinculados con mixomas cardiacos; se conoce como *síndrome LAMB* a este trastorno dominante autosómico (*lentigos,* mixomas *auriculares,* mixomas *mucocutáneos* y nevos azules [*blue*]) o *NAME* (*nevos,* mixoma *auricular,* neurofibroma *mixoide* y *efélides*). Los pacientes también tienen manifestaciones de hiperactividad endocrina, en la modalidad del síndrome de Cushing (enfermedad suprarrenocortical nodular pigmentada) y acromegalia.

El tercer tipo de hiperpigmentación circunscrita se debe a un aumento local de la producción de pigmento, como ocurre en las *efélides* y las manchas "*café con leche*" (CALM, *café au lait macules*). Si bien se observa una sola CALM hasta en 10% de la población normal, la presencia de muchas de ellas o de gran tamaño genera la posibilidad de una genodermatosis relacionada, como neurofibromatosis (NF) o síndrome de McCune-Albright. Las *CALM* son planas, de color café uniforme (por lo general dos tonos más oscuros que la piel sana) y miden entre 0.5 y más de 12 cm. Más de 90% de los pacientes adultos con *NF de tipo I* presentará seis o más CALM de diámetro ≥1.5 cm. En la sección sobre neurofibromas se comentan otras alteraciones (véase más adelante "Lesiones cutáneas papulonodulares"). En comparación con la NF, las CALM de los pacientes con *síndrome de McCune-Albright* (displasia fibrosa poliostótica con pubertad precoz en mujeres, debida a mosaicismo para una mutación activadora en el gen de una proteína G [$G_s\alpha$]) suelen ser más grandes, de contornos más irregulares y tienden a no afectar la línea media.

En la incontinencia pigmentaria, la disqueratosis congénita y la pigmentación por bleomicina, las zonas de hiperpigmentación circunscrita tienen una configuración arremolinada en la primera, reticulada en la segunda y flagelada en la tercera. En la *disqueratosis congénita* se observa hiperpigmentación reticular atrófica en el cuello, los muslos y el tronco, acompañada de distrofia ungueal, pancitopenia y leucoplasia de las mucosas bucal y anal. Esta última se transforma con frecuencia en un carcinoma espinocelular. Además de la pigmentación flagelada (estrías lineales) en el tronco, los pacientes tratados con bleomicina presentan a menudo hiperpigmentación en los codos, las rodillas y las articulaciones pequeñas de las manos.

La hiperpigmentación circunscrita surge como efecto secundario de otros *fármacos sistémicos,* incluidos los que generan reacciones farmacológicas fijas (antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*], sulfonamidas, barbitúricos y tetraciclinas) y los que pueden hacer complejos con melanina o hierro (antipalúdicos y minociclina). Los exantemas fijos por fármacos recurren en la misma localización como zonas circulares de eritema que pueden transformarse en ampollas, para luego curar, dejando manchas de color marrón. El exantema suele aparecer a las pocas horas de la administración del fármaco causal y suele ubicarse en genitales, extremidades distales y región peribucal. La cloroquina e hidroxicloroquina producen manchas de color café grisáceo a negro azulado en las espinillas, paladar duro y cara, mientras que la administración prolongada de minociclina genera manchas azules (que a menudo se confunden con equimosis) en las extremidades inferiores. Los estrógenos de los anticonceptivos orales pueden originar cloasma (manchas marrones simétricas en la cara, en particular en las mejillas, el labio superior, el mentón y la frente). Se observan alteraciones similares en el embarazo y en pacientes que reciben difenilhidantoinato.

En las modalidades difusas de hiperpigmentación, el oscurecimiento de la piel puede ser de igual intensidad en todo el cuerpo o acentuarse en las zonas expuestas al sol. Las causas de hiperpigmentación difusa se pueden dividir en cuatro grupos: endocrinas, metabólicas, autoinmunitarias y por fármacos. Las endocrinopatías que suelen producir hiperpigmentación son: *enfermedad de Addison, síndrome de Nelson* y *síndrome de la hormona adrenocorticotrópica* (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) *ectópica.* En estas enfermedades, la hiperpigmentación es difusa pero se acentúa en las áreas expuestas al sol, así como en los surcos palmares, sitios de fricción y cicatrices. La excesiva producción de hormonas hipofisiarias, hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH, *melanocyte-stimulating hormone-alpha*) y ACTH, puede ocasionar mayor actividad de los melanocitos. Estos péptidos son productos del gen de la proopiomelanocortina y, por tanto, muestran homologías; por ejemplo, la α-MSH y la ACTH comparten 13 aminoácidos. Una minoría de los pacientes con enfermedad de Cushing o hipertiroidismo presenta hiperpigmentación generalizada.

Las causas metabólicas de hiperpigmentación son: *porfiria cutánea tardía* (PCT, *porphyria cutanea tarda*), *hemocromatosis, déficit de vitamina* B_{12}, *déficit de ácido fólico, pelagra* y *malabsorción,* incluyendo la *enfermedad de Whipple.* En los pacientes con PCT (véase más adelante "Vesículas y ampollas"), el oscurecimiento de la piel se observa en las zonas expuestas al sol y es una manifestación de las propiedades fotorreactivas de las porfirinas. El aumento de la concentración de hierro en la piel de los individuos con hemocromatosis tipo 1 estimula la producción del pigmento melanina y origina el clásico color bronceado. Los pacientes con pelagra muestran una coloración marrón de la piel, ante todo en las zonas expuestas al sol, a causa del déficit de ácido nicotínico (niacina). En las zonas con aumento de pigmentación se produce una descamación fina parecida al esmalte. Estas alteraciones se observan también en los sujetos con déficit de vitamina B_6, tumores carcinoides funcionantes (aumento del consumo de niacina), o por consumirisoniazida. Cerca de 50% de los pacientes con la enfermedad de Whipple presenta una hiperpigmentación generalizada acompañada de diarrea, pérdida de peso, artritis y adenopatías. En los pacientes con *melanosis consecutiva a melanoma metastático,* se observa una coloración entre azul pizarrosa y marrón grisácea. El color refleja el depósito diseminado de melanina en la dermis a consecuencia de la concentración alta de precursores de melanina circulantes.

De las enfermedades autoinmunitarias que generan hiperpigmentación difusa, las más frecuentes son la *cirrosis biliar* y la *esclerosis sistémica* que, en ocasiones, se pueden observar en el mismo paciente. La piel es de color marrón oscuro, ante todo en las zonas expuestas al sol. En la cirrosis biliar, la hiperpigmentación se acompaña de prurito, ictericia y xantomas, mientras que, en la esclerosis sistémica, se acompaña de esclerosis de las extremidades, la cara y, con menos frecuencia, el tronco. Otras claves para el diagnóstico de esclerosis generalizada son telangiectasias retiformes y cuticulares, calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud y úlceras distales (véase "Telangiectasias", arriba). El diagnóstico diferencial de la esclerosis cutánea con hiperpigmentación debe hacerse con el síndrome POEMS (*p*olineuropatía*; o*rganomegalia [hígado, bazo, ganglios linfáticos], *e*ndocrinopatías [impotencia, ginecomastia], proteína *M* y alteraciones cutáneas [*skin changes*]). Las alteraciones de la piel consisten en hiperpigmentación, engrosamiento cutáneo, hipertricosis, angiomas, dedos hipocráticos y lipoatrofia facial.

La hiperpigmentación difusa debida a fármacos o metales puede ser consecuencia de alguno de los siguientes mecanismos: inducción de la formación de pigmento de melanina, formación de complejos del fármaco o sus metabolitos con la melanina y depósitos del fármaco en la dermis. El busulfano, la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo y el arsénico inorgánico estimulan la producción de pigmento. En pacientes tratados con minociclina se observan complejos de melanina o hemosiderina con el fármaco o sus metabolitos y un tono marrón grisáceo difuso, de aspecto sucio, en las zonas expuestas al sol, además de pigmentación de mucosas, dientes, uñas, huesos y tiroides. La administración de amiodarona puede generar tanto

Biblioteca Médica Virtual

un exantema fototóxico (quemadura solar excesiva) como una coloración gris pizarrosa a violácea en la piel expuesta al sol. La biopsia de esta última muestra gránulos de color marrón amarillento en los macrófagos dérmicos, que manifiestan acumulaciones intralisosómicas de lípidos, amiodarona y sus metabolitos. Se encuentran depósitos cutáneos reales de fármacos o metales en el caso de la plata (argiria), en que la piel adopta un color azul grisáceo; del oro (crisiasis), en que la piel adquiere un tono entre marrón y azul grisáceo, y de la clofazimina, donde la piel aparece de color rojizo marrón. La pigmentación se acentúa en las zonas expuestas al sol y se observan alteraciones del color de los ojos con el oro (esclerótica) y la clofazimina (conjuntiva).

VESÍCULAS/AMPOLLAS

(Cuadro 54-12) Según su tamaño, las ampollas cutáneas se denominan *vesículas* (<1 cm) o *ampollas* propiamente dichas (>1 cm). Los trastornos ampollosos primarios son *pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, penfigoide ampolloso, penfigoide gestacional, penfigoide cicatricial, epidermólisis ampollosa adquirida, enfermedad lineal por IgA* y *dermatitis herpetiforme* **(cap. 55)**.

También se observan vesículas y ampollas en la *dermatitis por contacto*, tanto en las modalidades alérgicas como en las irritativas **(cap. 53)**. Cuando las lesiones vesiculosas tienen una disposición lineal, debe sospecharse una causa exógena o herpes zóster. La enfermedad ampollosa que es consecuencia de ingestión de fármacos puede asumir varias formas, como exantemas fototóxicos, ampollas aisladas, síndrome de Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) **(cap. 56)**. En términos clínicos, los exantemas fototóxicos son similares a una quemadura solar excesiva, con eritema difuso y ampollas en las zonas expuestas al sol. Los fármacos relacionados con mayor frecuencia con este trastorno son la doxiciclina, quinolonas, tiazidas, NSAID, voriconazol y psoralenos. La aparición de un exantema fototóxico depende tanto de la dosis del fármaco como de la radiación ultravioleta (UV, *ultraviolet*) tipo A.

CUADRO 54-12 Causas de vesículas y ampollas

I. Enfermedades cutáneas primarias
  A. Enfermedades ampollosas primarias (autoinmunitarias)
    1. Pénfigo, foliáceo y vulgar[a]
    2. Penfigoide ampolloso[b]
    3. Penfigoide gestacional[b]
    4. Penfigoide cicatrizal[b]
    5. Dermatitis herpetiforme[b,c]
    6. Enfermedad lineal por IgA[b]
    7. Epidermólisis ampollosa adquirida[b,d]
  B. Enfermedades ampollares secundarias
    1. Dermatitis por contacto[a,b]
    2. Eritema multiforme[a,e]
    3. Síndrome de Stevens-Johnson[e]
    4. Necrólisis epidérmica tóxica[e]
  C. Infecciones
    1. Por virus de varicela y zóster[a,f]
    2. Por virus de herpes simple[a,f]
    3. Por enterovirus, como la enfermedad mano-pie y boca[f]
    4. Dermatitis exfoliativa estafilocócica[a,g]
    5. Impétigo ampollar[a]
II. Enfermedades sistémicas
  A. Autoinmunitarias
    1. Pénfigo paraneoplásico[a]
  B. Infecciones
    1. Embolos cutáneos[b]
  C. Metabólicos
    1. Ampollas de origen diabético[a,b]
    2. Porfiria cutánea tardía[b]
    3. Porfiria mixta (variegata)[b]
    4. Pseudoporfiria[b]
    5. Dermatosis ampollosa de la hemodiálisis[b]
  D. Isquemia
    1. Ampollas del paciente comatoso
  E. Enfermedades ampollosas secundarias
    1. Necrólisis epidérmica tóxica[e] (en ocasiones abarca las vías respiratorias y el aparato digestivo)

[a] Intraepidérmica.
[b] Subepidérmica.
[c] Surge en casos de enteropatía por gluten.
[d] Surge en casos de enfermedad intestinal inflamatoria.
[e] La degeneración celular dentro de la capa basal de la epidermis puede dar la impresión de que la división es subepidérmica.
[f] También es sistémica.
[g] En adultos, coexiste con insuficiencia renal y estados de inmunodeficiencia.

La *necrólisis epidérmica tóxica* se caracteriza por ampollas que aparecen sobre extensas zonas de eritema y que a la larga se rompen, lo cual da lugar a extensas zonas de piel desnuda. La morbilidad concurrente (p. ej., septicemia) y la mortalidad son relativamente altas y están en función de la extensión de la necrosis epidérmica. Además, estos pacientes pueden mostrar también afectación de mucosas y del tracto digestivo y respiratorio. Los fármacos son la principal causa de TEN y los más frecuentes son anticonvulsivos aromáticos (difenilhidantoinato, barbitúricos, carbamazepina), sulfamidas, aminopenicilinas, alopurinol y NSAID. También simulan TEN la enfermedad aguda grave de injerto contra hospedador (grado 4), la LABD (dermatosis ampollosa lineal por IgA) inducida por vancomicina y las exacerbaciones de lupus.

En el *eritema multiforme* (EM), las lesiones primarias son máculas rosa-rojizas y pápulas edematosas, cuyos centros pueden volverse vesiculares. A diferencia del exantema morbiliforme, la clave para el diagnóstico de EM y en particular de SJS es la aparición de un color violeta "oscuro" en el centro de las lesiones. Las lesiones en escarapela también son características de EM y son resultado de centros y bordes activos combinados con extensión centrífuga. Sin embargo, no es necesario que haya lesiones en escarapela para hacer el diagnóstico de EM.

El EM se ha subdividido en dos grandes grupos: 1) EM menor por virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) y 2) EM mayor por HSV, *Mycoplasma pneumoniae* o, en raras ocasiones, fármacos. En esta última se afectan con mayor frecuencia las mucosas (bucales, nasales, oculares y genitales). Entre las características de EM mayor y SJS están las costras hemorrágicas de los labios y también en el herpes simple y el pénfigo vulgar y paraneoplásico. Antes del exantema o de manera simultánea pueden surgir fiebre, malestar general, mialgias, faringitis y tos. Las lesiones de EM muestran involución en un plazo de dos a cuatro semanas, pero pueden reaparecer, en particular cuando son causadas por el HSV. Además de este virus (las lesiones por él aparecen en siete a 12 días después del exantema viral), el EM puede manifestarse después de la aplicación de vacunas, radioterapia y exposición a toxinas ambientales, incluida la oleorresina de la hiedra venenosa.

Por lo general, la inducción de SJS se debe a fármacos, en particular sulfonamidas, difenilhidantoinato, barbitúricos, lamotrigina, aminopenicilinas, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (p. ej., nevirapina) y carbamazepina. Entre las características de tal síndrome están la presencia abundante de manchas oscuras y notable afectación de las mucosas; las lesiones de la piel pueden presentar desprendimiento epidérmico; de ser así, por definición, se limita a <10% del área de superficie corporal (BSA, *body surface area*). La afectación más amplia permite elaborar el diagnóstico de coexistencia de SJS y TEN (10-30% del BSA) o TEN (>30% del BSA).

Además de los trastornos ampollares primarios y las reacciones de hipersensibilidad, las infecciones bacterianas y virales pueden ocasionar vesículas y ampollas. Los microorganismos infecciosos más comunes son HSV **(cap. 187)**, virus de varicela-zóster **(cap. 188)** y *S. aureus* **(cap. 142)**.

La *dermatitis exfoliativa estafilocócica* (SSSS, *staphylococcal scalded-skin syndrome*) y el *impétigo ampolloso* son dos trastornos ampollosos relacionados con las infecciones estafilocócicas (grupo II de fago). En la SSSS, las alteraciones iniciales consisten en enrojecimiento e hiperestesia de la zona centrofacial, el cuello, tórax y las zonas intertriginosas. A continuación, aparecen ampollas flácidas que se rompen pronto con desprendimiento o exfoliación de la epidermis superficial. Aparecen luego zonas costrosas, de forma característica alrededor de la boca con un patrón radial. La SSSS se distingue de TEN por las características siguientes: grupo de edad más joven (principalmente lactantes), formación de ampollas en sitios más superficiales, ausencia de lesiones bucales, evolución más corta, menor morbimortalidad y se acompaña de toxina exfoliante estafilocócica ("exfoliatina") y no con fármacos. Puede establecerse un diagnóstico diferencial rápido entre SSSS y TEN mediante un corte por congelación del techo de una ampolla o una citología exfoliativa de su contenido. En la SSSS, la infección estafilocócica suele ser extracutánea (conjuntivitis, rinorrea, otitis media, faringitis, amigdalitis) y las lesiones son estériles, mientras que en el impétigo ampolloso, las lesiones son el foco infeccioso. El impétigo está

Biblioteca Médica Virtual

más circunscrito que la SSSS y suele presentar costras del color de la miel. En ocasiones, también se forman ampollas purulentas superficiales. Los émbolos cutáneos por infecciones por gramnegativos pueden presentarse como ampollas aisladas, pero la base de la lesión es purpúrica o necrótica y puede evolucionar a una úlcera (véase más adelante "Púrpura").

Hay varias enfermedades metabólicas relacionadas con la formación de ampollas, como diabetes mellitus, insuficiencia renal y porfiria. La hipoxia local consecutiva a la disminución del flujo sanguíneo cutáneo también puede producir ampollas, lo cual explica su presencia en los puntos de presión en los pacientes comatosos (ampollas del coma). En la *diabetes mellitus* aparecen ampollas tensas con líquido viscoso estéril sobre una piel normal. Las lesiones pueden alcanzar un diámetro de 6 cm y se localizan en la parte distal de las extremidades. Hay varios tipos de porfiria, pero la modalidad más frecuente con alteraciones cutáneas es la *porfiria cutánea tardía* (PCT). En las zonas expuestas al sol (ante todo la cara y las manos), la piel es muy frágil y los traumatismos producen erosiones y vesículas tensas. Dichas lesiones curarán con formación de cicatrices y quistes miliares; estas últimas lesiones son pápulas blancas o amarillas, firmes, de 1 a 2 mm, que representan quistes de inclusión epidermoides. Pueden encontrarse otras alteraciones, como hipertricosis de la región malar lateral (varones) o de la cara (mujeres) y, en las zonas expuestas al sol, hiperpigmentación y placas escleróticas firmes. El diagnóstico se confirma por concentración alta de uroporfirinas en orina, debida a la disminución de la actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa. La PCT puede exacerbarse con el alcohol, hemocromatosis y otras formas de sobrecarga de hierro, hidrocarburos clorados, infecciones por hepatitis C y VIH, y hepatomas.

El diagnóstico diferencial de PCT comprende: 1) la *porfiria variegata*; signos cutáneos de PCT más alteraciones sistémicas de porfiria aguda intermitente; la emisión fluorescente de porfirina plasmática a 626 nm es diagnóstica; 2) la *fotosensibilidad ampollosa por fármacos* (pseudoporfiria); los datos clínicos e histológicos son similares a los de la PCT, pero las porfirinas son normales; causada, entre otros, por naproxeno y otros NSAID, furosemida, tetraciclina, retinoides y voriconazol; 3) la *dermatosis ampollosa de la hemodiálisis* (el mismo aspecto que la PCT, pero con porfirinas casi siempre normales o a veces en el límite alto de la normalidad); los pacientes padecen insuficiencia renal crónica y están sometidos a hemodiálisis; 4) *la PCT relacionada con los hepatomas y la hemodiálisis* y 5) la *epidermólisis ampollosa adquirida* **(cap. 55)**.

EXANTEMAS

(Cuadro 54-13) Es característico el exantema generalizado agudo. Las dos presentaciones más frecuentes son máculas y pápulas eritematosas (morbiliforme) y menos frecuente eritema confluente que desaparece con la presión (escarlatiniforme). Los *exantemas morbiliformes* suelen deberse a fármacos o a infecciones virales. Por ejemplo, hasta 5% de los pacientes tratados con penicilina, sulfonamidas, difenilhidantoinato o nevirapina presenta un exantema maculopapuloso. Entre los signos concurrentes puede haber prurito, fiebre, eosinofilia y linfadenopatías transitorias. Se observan lesiones maculopapulosas similares en los exantemas virales clásicos de la infancia, como: 1) el *sarampión*: pródromo de coriza, tos y conjuntivitis, seguido de la aparición de manchas de Koplik en la mucosa bucal; el exantema comienza detrás de las orejas, en la línea de implante del cabello y en la frente, y se extiende hacia abajo por el cuerpo y a menudo se hace confluente; 2) la *rubeola*: comienza en frente y cara, se extiende hacia abajo por el cuerpo, se cura siguiendo el mismo orden y se acompaña de adenopatías retroauriculares y suboccipitales, y 3) el *eritema infeccioso* (quinta enfermedad): eritema de las mejillas seguido de un eritema de patrón reticular en las extremidades; se debe a una infección por parvovirus B19 y, en los adultos, se observa artritis concurrente.

En adultos no vacunados se encuentra tanto sarampión como rubeola, en tanto que en los adultos inmunizados con vacuna antisarampionosa de virus muertos seguida al cabo de un tiempo por vacuna de virus vivos, o solamente vacuna con virus muertos, se observa una forma atípica de sarampión. A diferencia del sarampión clásico, el exantema del sarampión atípico comienza en palmas de las manos, plantas de los pies, muñecas y tobillos y las lesiones pueden llegar a ser purpúricas. El paciente con sarampión atípico puede tener afectación pulmonar y bastante gravedad. Las infecciones por *virus de Epstein-Barr* (5-15% de los pacientes), *virus ECHO, virus coxsackie, citomegalovirus, adenovirus, virus de dengue, virus de Zika* y *virus del Nilo Occidental* también se acompañan de erupciones rubeliformes y roseoliformes. El diagnóstico puede hacerse con la detección de anticuerpos IgM específicos o los incrementos de cuatro veces en los anticuerpos IgG, pero la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) se usa cada vez más en lugar de las pruebas serológicas. En ocasiones, una erupción maculopapular por fármacos es reflejo de una infección viral subyacente. Por ejemplo, casi 95% de los pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben ampicilina desarrolla exantema.

Hay que notar que en la etapa temprana de las infecciones con *Rickettsia* y meningococo, antes del desarrollo de petequias y púrpura, las lesiones pueden ser máculas eritematosas y pápulas. Esto también ocurre en la varicela, antes que se formen las vesículas. Las erupciones maculopapulares se observan en la *infección por VIH, sífilis* secundaria temprana, *fiebre tifoidea* y *enfermedad aguda de injerto contra hospedador.* En esta última, las lesiones a menudo comienzan en el dorso de las manos y antebrazos; las máculas rosadas de la fiebre tifoidea afectan sobre todo la cara anterior del tronco.

La erupción *escarlatiniforme* prototípica se observa en la *fiebre escarlatina* y se debe a una toxina eritrógena producida por estreptococos hemolíticos β del grupo A que contienen bacteriófagos, por lo general en presencia de faringitis. Este exantema se caracteriza por eritema difuso, que comienza en el cuello y parte superior del tronco, con puntos rojos perifoliculares. Otros signos son la lengua en fresa blanca (cubierta blanca con papilas rojas), seguida de una lengua en fresa roja (lengua roja con papilas rojas), petequias palatinas, enrojecimiento facial con palidez peribucal, petequias lineales en las fosas antecubitales y descamación de la piel afectada, palmas de las manos y plantas de los pies cinco a 20 días después del comienzo del exantema. Se observa una descamación similar de palmas de las manos y plantas de los pies en el síndrome del choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*), la enfermedad de Kawasaki y después de trastornos febriles graves. Algunas cepas de estafilococos generan también una eritrotoxina que causa las mismas alteraciones clínicas que la escarlatina estreptocócica, excepto que no aumentan los títulos de antiestreptolisina O ni los de DNasa B.

En el *síndrome de choque tóxico* (TSS), las infecciones estafilocócicas (fago grupo I) producen una exotoxina (la TSST-1) que causa fiebre y exantema, así como enterotoxinas. Al principio, la mayor parte de los casos se publicó en mujeres que utilizaban tampones durante la menstruación. Sin embargo, la infección en otras ubicaciones, incluidas heridas y tapones nasales, también provocan TSS. El diagnóstico de TSS se basa en criterios clínicos **(cap. 142)** y tres de ellos incluyen sitios mucocutáneos (eritema difuso de la piel, descamación de palmas de las manos y plantas de los pies una a dos semanas después de haber comenzado la enfermedad, así como afectación de mucosas). Esta última afección se caracteriza por hiperemia de vagina, bucofaringe y conjuntivas. Se han descrito signos sistémicos seme-

CUADRO 54-13 Causas de exantemas

I. Morbiliforme
   - A. Por fármacos
   - B. Virales
     1. Sarampión
     2. Rubeola
     3. Eritema infeccioso (eritema de mejillas, reticulado en las extremidades)
     4. Virus de Epstein-Barr, virus ECHO, virus Coxsackie, CMV, adenovirus, HHV-6/HHV-7,[a] virus de dengue, virus de Zika, Chikunguya y del Nilo Occidental.
     5. Exantema por seroconversión de VIH (más ulceraciones mucosas)
   - C. Bacterianas
     1. Fiebre tifoidea
     2. Sífilis secundaria temprana
     3. Rickettsiosis temprana
     4. Meningococemia temprana
     5. Erliquiosis
   - D. Enfermedad aguda de injerto contra hospedador
   - E. Enfermedad de Kawasaki

II. Escarlatiniforme
   - A. Escarlatina
   - B. Síndrome de choque tóxico
   - C. Enfermedad de Kawasaki
   - D. Síndrome estafilocócico de la piel escaldada incipiente

[a] Infección primaria en lactantes y reactivación en caso de inmunodepresión.

CMV, citomegalovirus; HHV, virus del herpes humano; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Biblioteca Médica Virtual

jantes en el *síndrome de choque tóxico estreptocócico* **(cap. 143)** y, aunque el exantema se observa con menor frecuencia que en el TSS por infección estafilocócica, la infección subyacente se localiza con frecuencia en los tejidos blandos (p. ej., celulitis).

Aunque el exantema cutáneo de la *enfermedad de Kawasaki* **(cap. 356)** es polimorfo, las dos variantes más frecuentes son morbiliforme y escarlatiniforme. Otros signos mucocutáneos comprenden hiperemia conjuntival bilateral, eritema y edema de manos y pies, seguidos de descamación y eritema difuso de bucofaringe, lengua en fresa roja y labios secos con fisuras. Este cuadro clínico simula TSS y escarlatina, pero algunos signos de enfermedad de Kawasaki son linfadenopatía cervical, queilitis y trombocitosis. El signo sistémico más grave que surge en esta enfermedad es el aneurisma coronario a causa de arteritis. También se observan erupciones escarlatiniformes en la fase temprana del SSSS (véase "Vesículas/ampollas", antes), en adultos jóvenes con infección por *Arcanobacterium haemolyticum* y como reacciones farmacológicas.

URTICARIA

(Cuadro 54-14) La *urticaria* incluye lesiones transitorias compuestas de una pápula central rodeada de un halo eritematoso. Las lesiones individuales son redondas, ovales o con otras formas y suelen ser pruriginosas. La urticaria aguda y la crónica tienen causas alérgicas de muy diverso tipo y expresan la presencia de edema en la dermis. También se observan lesiones de urticaria en los pacientes con mastocitosis (urticaria pigmentosa), hipotiroidismo, hipertiroidismo, síndrome de Schnitzler y artritis juvenil idiopática generalizada (enfermedad de Still). En las dos modalidades de esta última (juvenil y del adulto), las lesiones coinciden con picos febriles, son transitorias y provienen de infiltrados de neutrófilos en la dermis.

Las *urticarias físicas* habituales corresponden a dermografismo, urticaria solar, urticaria por frío y urticaria colinérgica. Los pacientes con *dermografismo* muestran ronchas lineales después de presionar o arañar ligeramente la piel. Es un trastorno frecuente, que afecta a casi 5% de la población. La *urticaria solar* ocurre de forma característica a los pocos minutos de la exposición al sol y es un signo cutáneo de una enfermedad sistémica, la protoporfiria eritropoyética. Además de la urticaria, estos pacientes presentan pequeñas cicatrices puntiformes en nariz y manos. La *urticaria por frío* es desencadenada por la exposición al mismo, por lo cual suele afectar zonas expuestas. En algunos casos, la enfermedad se acompaña de proteínas circulantes anormales, casi siempre crioglobulinas y, menos a menudo, criofibrinógenos. Otros síntomas sistémicos son sibilancias y síncope, por lo cual estos pacientes deben evitar la natación en agua fría. La urticaria por frío hereditaria con patrón autosómico dominante se acompaña de disfunción de la criopirina. La *urticaria colinérgica* es causada por calor, ejercicio o emoción y se caracteriza por pequeñas ronchas con eritemas grandes. En ocasiones se acompaña de sibilancias.

Mientras que la urticaria es consecuencia de edema dérmico, el edema subcutáneo produce el cuadro clínico de *angioedema.* Las zonas afectadas son párpados, labios, lengua, laringe y aparato digestivo, así como el tejido subcutáneo. El angioedema aparece solo o en combinación con urticaria, como la vasculitis urticariana o las urticarias físicas. Hay formas adquiridas y hereditarias (autosómicas dominantes) de angioedema **(cap. 347)**; en estas últimas, es inusual la aparición de urticaria, si es que alguna vez se observa.

La *vasculitis urticariana* es una enfermedad por complejos inmunitarios que se puede confundir con la urticaria simple. A diferencia de ésta, las lesiones individuales tienden a durar >24 h y, en general, aparecen petequias centrales que se pueden observar incluso después de curada la fase de urticaria. El paciente puede quejarse también de sensación de ardor más que de prurito. En la biopsia se observa una vasculitis leucocitoclástica de los pequeños vasos sanguíneos dérmicos. Si bien muchos casos de vasculitis urticariana son idiopáticos, otros pueden ser reflejo de una enfermedad sistémica subyacente, como lupus eritematoso, síndrome de Sjögren o déficit hereditario de complemento. Existe un espectro de vasculitis urticariana que va desde la afectación exclusivamente cutánea hasta la multisistémica. Los signos y los síntomas sistémicos más frecuentes son artralgias, artritis, nefritis y dolor tipo cólico, siendo menos frecuentes el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hay hipocomplementemia en 33 o 66% de los pacientes, incluso en los casos idiopáticos. Se puede ver también vasculitis urticariana en la infección por *hepatitis B* y *C*, la *enfermedad del suero* y los *trastornos similares a la enfermedad del suero* (p. ej., originada por cefaclor y minociclina).

CUADRO 54-14 Causas de urticaria y angioedema

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. Urticaria aguda y crónica[a]
  B. Urticaria física
    1. Dermatografismo
    2. Urticaria solar[b]
    3. Urticaria por frío[b]
    4. Urticaria colinérgica[b]
  C. Angioedema (hereditario y adquirido)[b,c]

II. Enfermedades sistémicas
  A. Vasculitis urticariana
  B. Infección por hepatitis B o C
  C. Enfermedad del suero
  D. Angioedema (hereditario y adquirido)

[a] Una pequeña minoría desarrolla anafilaxia.
[b] También sistémico.
[c] El angioedema adquirido puede ser idiopático, relacionado con un trastorno linfoproliferativo o secundario a un fármaco, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

LESIONES CUTÁNEAS PAPULONODULARES

(Cuadro 54-15) En las *enfermedades papulonodulares,* las lesiones están elevadas sobre la superficie de la piel y pueden confluir hasta formar placas. La localización, la consistencia y el color de las lesiones son los datos fundamentales para su diagnóstico. Esta sección está organizada con base en el color.

LESIONES BLANCAS

En la *calcinosis cutánea* hay pápulas firmes, de color blanco a blanco amarillento, con superficie irregular. Cuando se expulsa su contenido, se observa un material blanco con el aspecto de la tiza. La *calcificación distrófica* se observa en zonas de inflamación o lesión cutánea previas. Aparece sobre las cicatrices del acné, así como en la porción distal de las extremidades de los pacientes con esclerosis sistémica y en el tejido celular subcutáneo y los planos aponeuróticos intermusculares en la dermatomiositis. Estas últimas son más extensas y se observan con mayor frecuencia en niños. El producto calcio-fósforo elevado, generalmente secundario a hiperparatiroidismo en el contexto de insuficiencia renal, provoca la formación de *nódulos de calcinosis cutis metastásica*, que tienden a ser subcutáneos y periarticulares. Dicha modalidad a menudo se acompaña de calcificación de las arterias musculares, con la consiguiente necrosis isquémica (calcifilaxis). El *osteoma cutáneo*, en forma de pequeñas pápulas, ocurre casi siempre en la cara de personas con antecedente de acné vulgar, en tanto que las lesiones en placa aparecen en síndromes genéticos poco frecuentes.

LESIONES DEL COLOR DE LA PIEL

Hay varios tipos de lesiones que tienen el color de la piel normal, como quistes de inclusión epidérmicos, lipomas, nódulos reumatoides, neurofibromas, angiofibromas, neuromas y tumores anexiales, como los tricolemomas. Tanto los *quistes de inclusión epidérmica* como los *lipomas* son nódulos subcutáneos móviles muy frecuentes; los primeros son elásticos y compresibles y al corte dejan salir un material similar al queso (sebo y queratina). Los lipomas son firmes y algo lobulados a la palpación. Cuando aparecen muchos quistes de inclusión epidérmica faciales en la infancia o existen antecedentes familiares de estas lesiones, es preciso explorar al paciente en busca de otros signos del síndrome de Gardner, como osteomas y tumores desmoides. Los *nódulos reumatoides* son nódulos firmes de 0.5 a 4 cm, que suelen localizarse alrededor de la zona extensora de las articulaciones, en especial en los codos. Se observan en casi 20% de los pacientes con artritis reumatoide y en 6% de los sujetos con enfermedad de Still. Las biopsias de los nódulos muestran granulomas "en empalizada". En la fiebre reumática se observan lesiones similares, aunque más pequeñas y de menor duración.

Los *neurofibromas* (tumores benignos de células de Schwann) son pápulas o nódulos blandos que muestran el signo del "ojal", es decir, se invaginan en la piel con la presión de modo similar a las hernias. Se observan lesiones solitarias en sujetos normales, pero los neurofibromas múltiples, por lo general en combinación con seis o más manchas "café con leche" (CALM) >1.5 cm (véase antes "Hiperpigmentación"), pecas axilares y múltiples nódulos de Lisch, se observan en la enfermedad de Von Recklinghausen (neurofibromatosis [NF] de tipo I; **cap. 86**). En algunos pacientes,

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 54-15 Lesiones papulonodulares según los grupos de color

I. Blancas
  A. Calcinosis cutánea
  B. Osteoma cutáneo (también del color de la piel o azulado)
II. Del color de la piel
  A. Nódulos reumatoides
  B. Neurofibromas (enfermedad de Von Recklinghausen [NF1])
  C. Angiofibromas (esclerosis tuberosa, síndrome de MEN tipo 1)
  D. Neuromas (síndrome de MEN tipo 2b)
  E. Tumores de anexos
    1. Carcinomas basocelulares (síndrome de carcinoma basocelular nevoide)
    2. Tricolemomas (enfermedad de Cowden)
  F. Osteomas (en el cráneo y mandíbula en el síndrome de Gardner)
  G. Trastornos cutáneos primarios
    1. Quistes de inclusión epidérmicos[a]
    2. Lipomas
III. Rosas o translúcidos[b]
  A. Amiloidosis sistémica primaria
  B. Mucinosis papulosa/escleromixedema
  C. Reticulohistiocitosis multicéntrica
IV. Amarillas
  A. Xantomas
  B. Tofos
  C. Necrobiosis lipoídica
  D. Pseudoxantoma elástico
  E. Adenomas sebáceos (síndrome de Muir-Torre)
V. Rojas[b]
  A. Pápulas
    1. Angioqueratomas (enfermedad de Fabry)
    2. Angiomatosis bacilar (de manera predominante en casos de sida)
  B. Pápulas y placas
    1. Lupus cutáneo
    2. Linfoma cutáneo
    3. Leucemia cutánea
    4. Síndrome de Sweet
  C. Nódulos
    1. Paniculitis
    2. Vasculitis de vasos medianos (p. ej., poliarteritis cutánea nudosa)
  D. Trastornos cutáneos primarios
    1. Picaduras de artrópodos
    2. Hemangiomas en fresa
    3. Infecciones, como celulitis estreptocócica, esporotricosis
    4. Exantema polimorfo solar
    5. Hiperplasia linfoide cutánea (linfocitoma cutis, pseudolinfoma)
VI. Pardas-rojizas[b]
  A. Sarcoidosis
  B. Urticaria pigmentosa
  C. Eritema elevado persistente (*diutinum*) (vasculitis leucocitoplástica crónica)
  D. Lupus vulgar
VII. Azulosas[b]
  A. Malformaciones venosas (síndrome de hemangioma cavernoso azul)
  B. Trastornos cutáneos primarios
    1. Lago venoso
    2. Nevo azul
VIII. Violáceas
  A. Lupus pernio (sarcoidosis)
  B. Linfoma cutáneo
  C. Lupus cutáneo
IX. Moradas (púrpuras)
  A. Sarcoma de Kaposi
  B. Angiosarcoma
  C. Púrpura palpable (cuadro 54-16)
X. Pardas-negruzcas[c]
XI. De cualquier color
  A. Metástasis

[a] Si es múltiple con inicio en la infancia, considerar síndrome de Gardner. [b] Puede ser más oscuro en personas de piel más pigmentada. [c] Vease también "Hiperpigmentación".
MEN, neoplasia endocrina múltiple.

los neurofibromas son circunscritos y unilaterales debido a mosaicismo somático.

Los *angiofibromas* son pápulas de consistencia firme de color rosa o del propio tono de la piel, que miden 3 mm a 1.5 cm de diámetro. Cuando hay múltiples lesiones en la porción central de las mejillas (adenoma sebáceo), la persona tiene esclerosis tuberosa o el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) de tipo 1. La primera es un trastorno autosómico causado por mutaciones de dos genes diferentes y los signos que lo constituyen se exponen en la sección de manchas en forma de hoja de fresno y en el **capítulo 86**.

Los *neuromas* (proliferación benigna de fibras nerviosas) son también pápulas firmes del color de la piel normal. Se encuentran con mayor frecuencia en los bordes de amputaciones y como dedos supernumerarios rudimentarios. Sin embargo, cuando hay múltiples neuromas en párpados, labios, porción distal de la lengua y mucosa bucal, es preciso explorar al paciente en busca de otros signos del síndrome de MEN tipo 2b. Otras alteraciones son: hábito marfanoide, labios protuberantes, ganglioneuromas intestinales y carcinoma medular de tiroides (>75% de los pacientes; **cap. 381**).

Los *tumores anexiales* provienen de células pluripotenciales de la epidermis que pueden diferenciarse hacia pelo, glándulas sebáceas, apocrinas o ecrinas o permanecer indiferenciadas. Los *carcinomas basocelulares* (BCC, *basal cell carcinomas*) son ejemplos de tumores anexiales con pocos o ningún signo de diferenciación. En términos clínicos, son pápulas translúcidas con bordes elevados y redondeados, telangiectasias y erosión central. Los BCC suelen aparecer en la piel de cabeza, cuello y parte superior del tronco dañada por el sol. Cuando un paciente presenta múltiples BCC, ante todo antes de los 30 años, hay que valorar la posibilidad de síndrome del nevo basocelular. Se hereda como rasgo autosómico dominante y se acompaña de quistes de mandíbula, depresiones palmares y plantares, abombamiento frontal, meduloblastomas y calcificación de la hoz del cerebro y del diafragma de la silla turca. Los *tricolemomas* son también tumores anexiales del color de la piel normal, pero que se diferencian hacia folículos pilosos y pueden tener un aspecto verrugoso. La presencia de tricolemomas múltiples en la cara y de aspecto empedrado de la mucosa bucal indica el diagnóstico de enfermedad de Cowden (síndrome de hamartomas múltiples) por mutaciones en el gen del homólogo de la fosfatasa y tensina (*PTEN, phosphatase and tensin homolog*). La afectación de órganos internos (en orden decreciente de frecuencia) se manifiesta por mastopatía fibroquística y carcinoma de mama, adenomas, así como carcinomas de tiroides y poliposis gastrointestinal. También se observan queratosis de palmas de las manos, plantas de los pies y dorso de las manos.

LESIONES ROSADAS

Las lesiones cutáneas relacionadas con la *amiloidosis* sistémica primaria son de color rosado a rosa-anaranjado y traslúcidas. Suelen localizarse en la cara, ante todo en las regiones periorbitaria y peribucal, así como en las zonas de flexión. En la biopsia se encuentran depósitos homogéneos de amiloide en la dermis y en las paredes de los vasos sanguíneos; estos últimos dan lugar a mayor fragilidad vascular. Como consecuencia, aparecen petequias y púrpuras en la piel de aspecto normal, así como en la piel lesionada, después de pequeños traumatismos; de ahí el término *púrpura del pellizco*. También se observan depósitos de amiloide en el músculo estriado de la lengua, lo cual origina macroglosia.

Si bien sólo hay lesiones mucocutáneas específicas en casi 30% de los pacientes con amiloidosis sistémica primaria (AL), el diagnóstico puede hacerse mediante el examen histológico de la grasa subcutánea abdominal, junto con una prueba de cadena ligera libre sérica. Con tinciones especiales se observan depósitos alrededor de los vasos sanguíneos o de los adipocitos en 40 a 50% de los casos. Asimismo, hay tres modalidades de amiloidosis circunscritas a la piel que no se deben confundir con lesiones cutáneas de amiloidosis sistémica. Éstas son la amiloidosis maculosa (parte superior de la espalda), la amiloidosis liquenoide (por lo común en extremidades inferiores) y la amiloidosis nodular. En las amiloidosis maculosa y liquenoide, los depósitos son de queratina epidérmica alterada. En fecha reciente, estos dos tipos de amiloidosis se han relacionado con el síndrome de MEN tipo 2a.

Los pacientes con *reticulohistiocitosis multicéntrica* también presentan pápulas y nódulos de color rosado en cara y mucosas, así como en las superficies de extensión de manos y antebrazos. Padecen una poliartritis que puede parecerse clínicamente a la artritis reumatoide. En el análisis histológico, las pápulas tienen células gigantes características que no se observan en las muestras de biopsia de los nódulos reumatoides. En los pacientes con *mucinosis papulosa,* se observan pápulas rosadas o del color de la piel normal, de consistencia firme y de 2 a 5 mm de diámetro, a menudo

Biblioteca Médica Virtual

en disposición lineal. Esta enfermedad se denomina también *escleromixedema.* Este último nombre procede de la induración de la cara y las extremidades que puede acompañar al exantema papular. En las muestras de biopsia de las pápulas se observa depósito localizado de mucina y la electroforesis de proteínas plasmáticas más electroforesis por inmunofijación demuestra una espiga monoclonal de IgG, casi siempre con una cadena ligera λ.

LESIONES AMARILLAS

Varios trastornos sistémicos se caracterizan por pápulas o placas cutáneas de color amarillo: hiperlipidemia (xantomas), gota (tofos), diabetes (necrobiosis lipoídica), pseudoxantoma elástico y síndrome de Muir-Torre (tumores sebáceos). Los xantomas eruptivos son la forma más frecuente de *xantomas* y se relacionan con hipertrigliceridemia (sobre todo hiperlipoproteinemia tipos I, IV y V). Los grupos de pápulas amarillas con halos eritematosos se observan sobre todo en las superficies extensoras de las extremidades y nalgas, e involucionan de manera espontánea cuando descienden los triglicéridos séricos. Los tipos II y III producen uno o más de los siguientes tipos de xantoma: xantelasma, xantomas tendinosos y xantomas planos. Los xantelasmas se forman en los párpados, mientras que los xantomas tendinosos a menudo se observan en el tendón de Aquiles y los extensores de los dedos; los xantomas planos son lisos y tienen predilección por los surcos palmares y los pliegues de flexión. A menudo, los xantomas tuberosos se relacionan con hipercoleterolemia, pero también se observan en pacientes con hipertrigliceridemia y se localizan casi siempre sobre las grandes articulaciones o en las manos. La biopsia de los xantomas muestra acumulaciones de macrófagos llenos de lípidos (células espumosas).

Pacientes con diversos trastornos, entre ellos la cirrosis biliar, pueden presentar una forma secundaria de hiperlipidemia acompañada de xantomas tuberosos y planos. Sin embargo, los pacientes con discrasias sanguíneas presentan *xantomas planos normolipémicos.* Este último tipo de xantoma llega a medir ≥12 cm de diámetro y suele observarse en el cuello, tercio superior del tronco y pliegues de flexión. También es importante destacar que el contexto en que se encuentran con mayor frecuencia los xantomas exantematosos es la diabetes mellitus no controlada. El signo menos específico de hiperlipidemia es el xantelasma, ya que por lo menos 50% de los pacientes con este dato presenta perfiles normales de lípidos.

En la *gota tofácea* hay depósitos de urato monosódico en la piel alrededor de las articulaciones, en particular las de las manos y los pies. Otros sitios de formación de *tofos* son el hélix de la oreja y las bolsas olecraneana y prerrotuliana. Las lesiones son firmes, de color amarillo a blanco-amarillento y en ocasiones dejan salir un material parecido a tiza. Su tamaño va desde 1 mm hasta 7 cm y para confirmar el diagnóstico se analiza con luz polarizada el material aspirado de una lesión. Las lesiones de la *necrobiosis lipoidea* se encuentran ante todo en la superficie anterior de la tibia (90%) y la mayoría de los pacientes tiene diabetes mellitus o la padece después. Los hallazgos más característicos son el color amarillo central, atrofia (transparencia), telangiectasias y un borde de color rojo a rojo-pardo. También pueden aparecer ulceraciones en las placas. En la biopsia se observa necrobiosis de la colágena e inflamación granulomatosa.

En el *pseudoxantoma elástico* (PXE, *pseudoxanthoma elasticum*), causado por mutaciones en el gen *ABCC6*, hay un depósito anormal de calcio sobre las fibras elásticas de la piel, el ojo y los vasos sanguíneos. En la piel se afectan ante todo las zonas de flexión, como el cuello, las axilas, las fosas antecubitales y las ingles. Se observan pápulas amarillas que confluyen para formar placas reticuladas con un aspecto similar al de la piel de pollo desplumada.

En la piel muy afectada, aparecen pliegues redundantes y colgantes. Las biopsias de la piel afectada muestran fibras elásticas hinchadas y agrupadas de manera irregular con depósitos de calcio. En el ojo, el calcio se deposita en la membrana de Bruch, lo cual da lugar a estrías angioides y coroiditis; en las arterias de corazón, riñón, aparato digestivo y extremidades, los depósitos producen angina, hipertensión, hemorragia de tubo digestivo y claudicación, respectivamente.

Los tumores anexiales que se diferenciaron hacia glándulas sebáceas son el adenoma, el carcinoma y la hiperplasia sebáceos. Excepto la última, que se observa con frecuencia en la cara, estos tumores son muy poco frecuentes. Los pacientes con síndrome de Muir-Torre tienen uno o más *adenomas sebáceos* y en ocasiones manifiestan carcinomas sebáceos, hiperplasia sebácea y queratoacantomas. Las manifestaciones internas del síndrome de Muir-Torre consisten en carcinomas *múltiples* del tubo digestivo (en particular, el colon), así como neoplasias malignas del aparato genitourinario.

LESIONES ROJAS

Las lesiones cutáneas de color rojo tienen muy diversas causas y, en un intento por simplificar su identificación, se clasificarán en pápulas, pápulas-placas y nódulos subcutáneos. Las pápulas rojas más frecuentes son las *picaduras de artrópodos* y los *hemangiomas capilares*; estos últimos son pápulas pequeñas, de color rojo brillante, cupuliformes, que representan proliferaciones capilares benignas. En los enfermos de sida **(cap. 197)**, la aparición de múltiples lesiones rojas similares a hemangiomas apunta a una angiomatosis bacilar y las biopsias muestran agrupaciones de bacilos que se tiñen positivamente con la tinción de Warthin-Starry; se han identificado microorganismos patógenos, como *Bartonella henselae* y *B. quintana.* La enfermedad visceral diseminada se observa principalmente en hospedadores inmunodeprimidos, pero puede aparecer también en sujetos sin trastornos inmunitarios.

Se observan *angioqueratomas* múltiples en la enfermedad de Fabry, un trastorno autosómico recesivo ligado al cromosoma X por depósito lisosómico a causa de déficit de galactosidasa-α A. Las lesiones son de color rojo o rojo-azuladas y pueden tener un tamaño bastante pequeño (1-3 mm), cuya localización más frecuente corresponde a la parte inferior del tronco. Otras alteraciones relacionadas son: insuficiencia renal crónica, neuropatía periférica y opacidades corneales (córnea verticilada). En las fotomicrografías electrónicas de los angioqueratomas y de la piel clínicamente normal, se observan depósitos laminares de lípidos en los fibroblastos, los pericitos y las células endoteliales, que son diagnósticos de la enfermedad. Los exantemas agudos diseminados de pápulas eritematosas se comentan en la sección de exantemas.

Se conocen diversas enfermedades infecciosas que se presentan como pápulas o nódulos eritematosos con un patrón esporotricoide, es decir, en disposición lineal a lo largo de los vasos linfáticos. Las dos causas más frecuentes son *Sporothrix schenckii* (esporotricosis) y la micobacteria atípica *Mycobacterium marinum*. Los microorganismos penetran a causa de un traumatismo y con frecuencia puede verse el sitio de inoculación primaria, además de los ganglios linfáticos. Otras causas son *Nocardia, Leishmania* y otras micobacterias atípicas y hongos dimórficos; el cultivo o la PCR del tejido de la lesión ayudan al diagnóstico.

Las enfermedades caracterizadas por placas eritematosas con escamas se revisan en la sección sobre trastornos papuloescamosos y las diversas formas de dermatitis se describen en la sección sobre eritrodermia. Otros trastornos en el diagnóstico diferencial de pápulas/placas rojas son *celulitis, exantema polimorfo solar* (PMLE, *polymorphous light eruption*), *hiperplasia linfoide cutánea* (linfocitoma cutáneo), *lupus cutáneo, linfoma cutáneo* y *leucemia cutánea*. Las primeras tres enfermedades representan trastornos cutáneos primarios, aunque la celulitis puede acompañarse de bacteriemia. El PMLE se caracteriza por pápulas y placas eritematosas, ante todo en zonas expuestas al sol (dorso de la mano, superficie de extensión del antebrazo y parte superior del tronco). Las lesiones aparecen después de la exposición tanto a luz ultravioleta tipo B (UV-B) como UV-A y, en latitudes altas, el PMLE alcanza su mayor intensidad a finales de primavera y principios del verano. Con la exposición continua a los rayos UV, se produce una alteración denominada "endurecimiento" y el exantema desaparece, pero en los climas templados reaparece en la primavera siguiente. El PMLE debe diferenciarse del lupus cutáneo, lo cual se realiza mediante la observación de la historia natural, estudio histológico e inmunofluorescencia directa de las lesiones. La hiperplasia linfoide cutánea (pseudolinfoma) es una proliferación policlonal *benigna* de linfocitos en la piel que se presenta como pápulas y placas infiltradas de color rojo-rosadas a rojo-púrpura; asimismo, debe distinguirse del linfoma cutáneo.

En los pacientes con *lupus* generalizado se observan varios tipos de placas rojas, como 1) placas de urticaria en mejillas y nariz formando el patrón clásico eritema en forma de alas de mariposa; 2) lesiones eritematosas discoides con descamación fina o de "tachuela de alfombra", telangiectasias, hipopigmentación central, hiperpigmentación periférica, tapones foliculares y atrofia en piel cabelluda, cara, orejas, brazos y tercio superior de tronco, y 3) lesiones psoriasiformes o anulares de lupus cutáneo subagudo con centros hipopigmentados situados principalmente en la cara extensora de los brazos y tercio superior del tronco. Otros hallazgos mucocutáneos comprenden: 1) erupción violácea en la cara y V del cuello; 2) fotosensibilidad; 3) vasculitis urticarial (véase "Urticaria", antes); 4) paniculitis lúpica (véase abajo); 5) alopecia difusa; 6) alopecia secundaria a lesiones discoides; 7) telangiectasias cuticulares y eritema; 8) lesiones similares a EM o TEN que se tornan ampollosas; 9) úlceras bucales o nasales; 10) livedo reticularis, y 11) úlceras distales secundarias a fenómeno de Raynaud, vasculitis o vasculopatía livedoide. Los pacientes que sólo presentan lesiones discoides suelen tener la forma de lupus circunscrita a la piel. Sin embargo, hasta 10 a 15% de estos pacientes termina por padecer

Biblioteca Médica Virtual

lupus sistémico. La inmunofluorescencia directa de la piel afectada, en particular de las lesiones discoides, muestra depósitos de IgG o IgM y C3 con distribución granular en la unión dermoepidérmica.

En el *linfoma cutáneo* hay una proliferación de linfocitos o histiocitos malignos en la piel y su aspecto clínico es similar a la hiperplasia linfoide cutánea: pápulas y placas infiltradas rosadas, rojas o púrpuras. El linfoma cutáneo puede aparecer en cualquier punto de la superficie cutánea, en tanto que las localizaciones predilectas de los linfocitomas son el borde malar, la punta de la nariz y los lóbulos auriculares. Los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan lesiones cutáneas específicas con mayor frecuencia que aquellos con enfermedad de Hodgkin y, en ocasiones, los nódulos cutáneos preceden a la aparición del linfoma no Hodgkin extracutáneo o constituyen el único sitio afectado (p. ej., linfoma cutáneo primario de linfocitos B). A veces, se observan lesiones arciformes en los linfomas y linfocitomas cutáneos, así como en el linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL). La *leucemia/linfoma de células T del adulto* que surge junto con la infección por virus linfotrópico de linfocitos T del ser humano de tipo 1 (HTLV-1, *human T lymphotropic virus type 1*) se caracteriza por placas cutáneas, hipercalcemia y linfocitos CD25+ circulantes. La *leucemia cutánea* tiene el mismo aspecto que el linfoma cutáneo. Se observan lesiones específicas con mayor frecuencia en las leucemias monocíticas que en las leucemias linfocíticas o granulocíticas. Los cloromas cutáneos (sarcomas granulocíticos) pueden preceder a la aparición de blastos circulantes en la leucemia mielógena aguda, de manera que conforman una modalidad de leucemia cutánea aleucémica.

El *síndrome de Sweet* se caracteriza por la presencia de placas edematosas de color rosado-rojizo a pardo que a menudo son dolorosas y se forman principalmente en la cabeza, cuello y extremidades superiores. Los pacientes también tienen fiebre, neutrofilia y un infiltrado neutrofílico denso en la dermis de las lesiones. En casi 10% de los pacientes existe neoplasia maligna relacionada, por lo general leucemia mielógena aguda. También hay informes de síndrome de Sweet en la enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico y tumores sólidos (sobre todo en el aparato genitourinario) y también por fármacos (p. ej., todos los derivados *trans* del ácido retinoico, factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]). El diagnóstico diferencial incluye hidradenitis ecrina neutrofílica, formas ampollares de piodermia gangrenosa y, a veces, celulitis. Entre los sitios de afectación extracutánea destacan articulaciones, músculos, ojos y riñones (proteinuria y, a veces, glomerulonefritis), así como en pulmones (infiltrados neutrofílicos). La forma idiopática del síndrome de Sweet se observa con mayor frecuencia en mujeres, después de una infección respiratoria.

Entre las causas más frecuentes de nódulos subcutáneos eritematosos se encuentran los quistes de inclusión epidermoide inflamados, los quistes de acné y los furúnculos. La *paniculitis*, una inflamación de la grasa, también se presenta como nódulos subcutáneos y suele ser un signo de enfermedad sistémica. Hay varias formas de paniculitis, como el eritema nudoso, el eritema indurado-vasculitis nodular, el lupus profundo, la lipodermatoesclerosis, la deficiencia de antitripsina α_1, la paniculitis simulada y la necrosis grasa debida a enfermedad pancreática. En todos estos trastornos, excepto en el eritema nudoso, las lesiones pueden romperse y ulcerarse o curar y dejar una cicatriz. La localización más frecuente de los nódulos del eritema nudoso son las regiones pretibiales de las extremidades inferiores, mientras que las pantorrillas constituyen la localización más frecuente de las lesiones del eritema indurado. En el eritema nudoso, los nódulos son al principio rojos, pero después se vuelven de color azulado a medida que van curándose.

Los pacientes con eritema nudoso, pero sin enfermedad sistémica subyacente, presentan fiebre, malestar general, leucocitosis, artralgias o artritis. Sin embargo, es necesario descartar la posibilidad de una enfermedad de fondo y las asociaciones más frecuentes son infecciones estreptocócicas, infecciones virales de las vías respiratorias superiores, sarcoidosis y enfermedad inflamatoria intestinal, además de fármacos (anticonceptivos orales, sulfonamidas, penicilinas, bromuros, compuestos yodados, inhibidores de BRAF). Otras asociaciones menos frecuentes son la gastroenteritis bacteriana (*Yersinia, Salmonella*) y la coccidioidomicosis, seguidas de tuberculosis, histoplasmosis, brucelosis e infecciones por *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae* o virus de hepatitis B.

El eritema indurado y la vasculitis nodular poseen características clínicas e histológicas que se superponen y aún no se sabe con exactitud si representan dos entidades distintas o si son los extremos de un solo espectro de enfermedad; en general, la segunda suele ser idiopática y la primera se acompaña de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* en la PCR de las lesiones cutáneas.

Las lesiones de paniculitis lúpica se encuentran principalmente en las mejillas, la parte superior de las extremidades superiores y las nalgas (zonas de abundante grasa) y se observan tanto en las modalidades cutáneas como sistémicas de lupus. La piel suprayacente puede resultar normal, eritematosa o con alteraciones de lupus discoide. La necrosis grasa subcutánea que acompaña a la enfermedad pancreática probablemente esté generada por las lipasas circulantes y se observa en los pacientes con carcinoma pancreático y también en las pancreatitis aguda y crónica. En este trastorno puede haber artritis, fiebre e inflamación de la grasa visceral. El estudio histológico de las muestras de biopsia profundas por incisión ayuda a diagnosticar el tipo de paniculitis.

Asimismo, se observan nódulos eritematosos subcutáneos en la poliarteritis nudosa cutánea y como manifestación de *vasculitis generalizada* cuando abarca a los vasos de mediano calibre, por ejemplo, poliarteritis nudosa, granulomatosis eosinófila con poliangitis o granulomatosis con poliangitis **(cap. 356)**. La poliarteritis nudosa cutánea se manifiesta con nódulos subcutáneos dolorosos y úlceras dentro de un patrón de livedo reticular rojo purpúreo. Esto último se debe al flujo sanguíneo lento por el plexo venoso horizontal superficial. La mayor parte de las lesiones se encuentra en las extremidades inferiores y aunque la poliarteritis nudosa puede acompañarse de artralgias y mialgias, no hay evidencia de afectación sistémica. En las formas cutánea y sistémica de la vasculitis, las piezas de biopsia cutánea de los nódulos muestran cambios característicos de una vasculitis necrosante y/o inflamación granulomatosa.

LESIONES PARDAS-ROJIZAS

Las lesiones cutáneas de la *sarcoidosis* **(cap. 360)** son clásicamente de color rojo a pardo rojizo y, mediante diascopia (compresión con una lámina de cristal), se observa un color residual amarillo pardo originado por el infiltrado granulomatoso. Las pápulas y las placas céreas pueden encontrarse en cualquier localización de la piel, pero la cara es la más frecuente. Casi nunca hay alteraciones de la superficie cutánea, aunque en ocasiones las lesiones presentan descamación. La biopsia de las pápulas muestra granulomas "desnudos" en la dermis, es decir, granulomas rodeados de un pequeño número de linfocitos. Otras alteraciones cutáneas de la sarcoidosis son lesiones anulares con centro atrófico o descamativo, pápulas en las cicatrices, pápulas y placas hipopigmentados, alopecia, ictiosis adquirida, eritema nudoso y lupus pernio (véase más adelante).

El diagnóstico diferencial de la sarcoidosis comprende granulomas por cuerpo extraño producidos por sustancias químicas como el berilio y el circonio, sífilis secundaria tardía y *lupus vulgar*. Este último es una forma de tuberculosis cutánea que se observa en personas infectadas y sensibilizadas con anterioridad. A menudo, hay una tuberculosis activa subyacente en otro órgano, por lo general los pulmones o los ganglios linfáticos. Las lesiones se encuentran sobre todo en cabeza y cuello; son placas pardas rojizas con un color amarillo pardusco en la diascopia. A veces se forman cicatrices secundarias en la porción central de las placas. Deben hacerse cultivos o análisis por PCR de las lesiones, además de una prueba de liberación de interferón γ en sangre periférica, ya que es raro que la tinción acidorresistente muestre bacilos dentro de los granulomas dérmicos.

En la modalidad de mastocitosis, denominada *urticaria pigmentosa*, se observan máculas y pápulas de color rojo pardo con una distribución generalizada **(cap. 347)**. Cada lesión representa una acumulación de mastocitos en la dermis, con hiperpigmentación de la epidermis suprayacente. Algunos estímulos, como el roce, generan la desgranulación de estas células, lo cual lleva a la aparición de una urticaria circunscrita (signo de Darier). La desgranulación de los mastocitos puede producir otros síntomas, como cefalalgia, rubor, diarrea y prurito. Los mastocitos infiltran también diversos órganos, como hígado, bazo y aparato digestivo; asimismo, la acumulación de mastocitos en los huesos tal vez origine alteraciones osteoescleróticas y osteolíticas en las radiografías. No obstante, en la mayoría de estos pacientes la afectación interna permanece asintomática. Un subtipo de vasculitis leucocitoclástica crónica de vasos pequeños, el *eritema elevado diutino* (EED, *erythema elevatum diutinum*), también se presenta con pápulas de color rojo pardo. Las pápulas confluyen en placas en las superficies de extensión de las rodillas, los codos y las pequeñas articulaciones de las manos. Los brotes de EED se han relacionado con infecciones estreptocócicas.

LESIONES AZULES

Las lesiones de color azul son consecuencia de ectasias, hiperplasias y tumores o de la presencia de pigmento de melanina en la dermis. Los *lagos venosos* (ectasias) son lesiones de color azul oscuro, compresibles, que se encuentran normalmente en la cabeza y el cuello. Las *malformaciones venosas* son también pápulas, nódulos y placas compresibles de color azul que

Biblioteca Médica Virtual

pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo, incluida la mucosa bucal. Cuando son múltiples y no lesiones congénitas aisladas, es posible que el paciente padezca el síndrome de nevo azul (síndrome de Bean) o el síndrome de Maffucci. Los enfermos con el síndrome de nevo azul también presentan anomalías vasculares del aparato digestivo que pueden sangrar, mientras que aquellos con síndrome de Maffucci padecen discondroplasia y osteocondromas vinculados. Los *nevos azules* (lunares) son grupos de nevocitos productores de pigmento situados en la dermis. Estas lesiones papulosas benignas tienen forma de cúpula y se observan ante todo en el dorso de las manos o de los pies o en la región de cabeza y cuello.

LESIONES VIOLÁCEAS

Se observan pápulas y placas violáceas en el *lupus pernio*, el *linfoma cutáneo* y el *lupus cutáneo*. El lupus pernio es un tipo particular de sarcoidosis que afecta la punta y el borde alar de la nariz y los lóbulos de las orejas, con lesiones de color violáceo más que pardo rojizas. Esta modalidad de sarcoidosis está implicada con afectación de las vías respiratorias altas. Las placas del linfoma cutáneo y del lupus cutáneo pueden ser de color rojo o violáceo y ya se han comentado antes.

LESIONES PÚRPURAS

Se observan pápulas y placas de color púrpura en tumores vasculares, como el *sarcoma de Kaposi* **(cap. 197)** y el *angiosarcoma* y cuando se produce extravasación de eritrocitos en la piel en relación con una inflamación, como ocurre en la *púrpura palpable* (véase más adelante "Púrpura"). Los pacientes con fístulas arteriovenosas congénitas o adquiridas e hipertensión venosa pueden presentar pápulas de color púrpura en las extremidades inferiores, que pueden parecerse en términos clínicos e histológicos al sarcoma de Kaposi, proceso denominado pseudosarcoma de Kaposi (angiodermatitis acral). El angiosarcoma se encuentra casi siempre en la piel cabelluda y la cara de los pacientes ancianos o en las zonas de linfedema crónico y se manifiesta en forma de pápulas y placas de color púrpura. En la cabeza y el cuello, el tumor casi siempre rebasa los bordes aparentes y puede acompañarse de edema facial.

LESIONES PARDAS Y NEGRAS

Las pápulas pardas y negras se describen en el apartado "Hiperpigmentación" antes en este capítulo.

METÁSTASIS CUTÁNEAS

Se exponen en último lugar porque pueden tener gran variedad de colores. Por lo general son nódulos duros subcutáneos color piel o pápulas-nódulos duros de color rojizo o pardo, mientras que el melanoma metastásico es de color rosado, azul o negro. Las metástasis cutáneas surgen a partir de una diseminación hematógena o linfática, casi siempre originadas por los carcinomas primarios siguientes: en el varón, melanoma, bucofaringe, pulmón y colon; en la mujer, mama, melanoma y ovario. Estas lesiones metastásicas pueden ser la presentación inicial del carcinoma, ante todo cuando la localización primaria se halla en pulmón.

PÚRPURA

(Cuadro 54-16) Se observa *púrpura* cuando hay extravasación de eritrocitos en la dermis y, por tanto, las lesiones no desaparecen al comprimirlas. Sucede lo contrario en las lesiones eritematosas o de color violáceo originadas por vasodilatación circunscrita, que desaparecen al comprimirlas. La púrpura (≥3 mm) y las petequias (≤2 mm) se clasifican en dos grupos principales, palpables y no palpables. Las causas más frecuentes de petequias y púrpura *no palpables* son trastornos cutáneos primarios, como *traumatismos, púrpura solar* (*actínica*) y *capilaritis*. Son causas menos frecuentes la *púrpura esteroidea* y la *vasculopatía livedoide* (véase más adelante "Úlceras"). La púrpura solar se observa ante todo en la superficie de extensión de los antebrazos, mientras que la púrpura esteroidea, originada por glucocorticoides tópicos potentes o un síndrome de Cushing endógeno o exógeno, puede ser más diseminada. En ambos casos, existe una alteración del tejido conjuntivo de sostén que rodea los vasos sanguíneos dérmicos. Por el contrario, las petequias, que son consecuencia de una capilaritis, se ubican principalmente en las extremidades inferiores. En la capilaritis hay una extravasación de eritrocitos a causa de inflamación linfocítica perivascular. Las petequias son de color rojo brillante, de 1 a 2 mm y diseminadas dentro de placas amarillo-pardas. El color amarillo pardo se debe a los depósitos de hemosiderina dentro de la dermis.

Las causas sistémicas de púrpura no palpable se clasifican en varias categorías; en primer lugar, se describen las generadas por trastornos de la coagulación y fragilidad capilar. En el primer grupo se encuentran la *trombocitopenia* **(cap. 111)**, las *alteraciones de la función plaquetaria*, como la que se observa en la uremia y los *defectos de factores de la coagulación*. La localización inicial de las petequias por trombocitopenia es la parte distal de las extremidades inferiores. La fragilidad capilar ocasiona púrpura no palpable en los pacientes con *amiloidosis* sistémica (véase antes "Lesiones cutáneas papulonodulares") o los trastornos de la producción de colágena, como el *síndrome de Ehlers-Danlos*, así como en el *escorbuto*. En este último se observan pelos aplanados en espiral con hemorragia adyacente en extremidades inferiores, además de gingivitis. La vitamina C es un cofactor de la lisil hidroxilasa, enzima implicada en la modificación ulterior a la traducción del procolágeno, necesaria para la formación de enlaces cruzados.

A diferencia de lo que sucede con el grupo anterior de enfermedades, la púrpura no inflamatoria que se observa en el siguiente grupo de enfer-

CUADRO 54-16 Causas de púrpura

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. No palpables
    1. Traumatismo
    2. Púrpura solar (actínica, senil)
    3. Púrpura por esteroides
    4. Capilaritis
    5. Vasculitis livedoide en la región de la hipertensión venosa[a]
II. Fármacos (p. ej., antiplaquetarios, anticoagulantes)
III. Enfermedades sistémicas
  A. No palpables
    1. Trastornos de la coagulación
      a. Trombocitopenia (incluida la ITP)
      b. Función anormal de plaquetas
      c. Defectos de factores de coagulación
    2. Fragilidad vascular
      a. Amiloidosis (en piel de aspecto normal)
      b. Síndrome de Ehlers-Danlos
      c. Escorbuto
    3. Trombos
      a. Coagulación intravascular diseminada
      b. Necrosis inducida por warfarina (cumarínicos)
      c. Trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina
      d. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
      e. Crioglobulinemia monoclonal
      f. Vasculopatía inducida por cocaína adulterada con levamisol
      g. Púrpura trombocitopénica trombótica
      h. Trombocitosis
      i. Deficiencia de proteínas S o C homocigotas
    4. Émbolos
      a. De colesterol
      b. De grasa
    5. Posibles complejos inmunitarios
      a. Síndrome de Gardner-Diamond (sensibilidad autoeritrocítica)
      b. Púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenstrom
  B. Palpable
    1. Vasculitis
      a. Vasculitis cutánea de vasos pequeños, incluida la de las vasculitis sistémicas
    2. Émbolos[b]
      a. Meningococemia aguda
      b. Infección gonocócica diseminada
      c. Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
      d. Ectima gangrenoso

[a] También se relaciona con trastornos subyacentes que causan hipercoagulabilidad, como factor V de Leiden, disfunción o deficiencia de proteína C.
[b] Bacteriana (incluidas rickettsias), micótica o parasitaria.
ITP, púrpura trombocitopénica idiopática.

Biblioteca Médica Virtual

medades se acompaña de trombos en los vasos y su configuración es retiforme. Es importante señalar que estos trombos se pueden demostrar en las biopsias cutáneas. Este grupo de enfermedades comprende a la coagulación intravascular diseminada (CID), crioglobulinemia monoclonal, trombocitosis, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y reacciones a la warfarina y heparina (trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina). La DIC se desencadena por diversos tipos de infecciones (gramnegativas, grampositivas, virus y rickettsias), así como por lesiones hísticas y neoplasias. Se observa púrpura diseminada e infartos hemorrágicos en la parte distal de las extremidades. Se encuentran lesiones similares en la púrpura fulminante, una modalidad de DIC con fiebre e hipotensión que aparece casi siempre en los niños después de infecciones, como varicela, escarlatina o infección de las vías respiratorias altas. En ambos procesos pueden aparecer ampollas hemorrágicas en la piel afectada.

La *crioglobulinemia monoclonal* se relaciona con discrasias de células plasmáticas, leucemia linfocítica crónica y linfoma. Estos pacientes presentan púrpura, sobre todo en las extremidades inferiores, e infartos hemorrágicos en los dedos de manos y pies, y en las orejas. La exposición al frío y el aumento de la viscosidad sérica pueden exacerbar la actividad de la enfermedad. Las muestras de biopsia presentan precipitados de crioglobulina dentro de los vasos dérmicos. Se han observado depósitos similares en los pulmones, encéfalo y glomérulos renales. Los pacientes con *púrpura trombocitopénica trombótica* también pueden tener infartos hemorrágicos secundarios a trombosis intravasculares. Otros signos incluyen anemia hemolítica microangiopática y alteraciones neurológicas fluctuantes, en particular cefalea y confusión.

La administración de *warfarina* puede originar zonas dolorosas de eritema que se tornan purpúricas y después necróticas, con una escara oscura adherida; el cuadro se conoce como necrosis inducida por warfarina. Esta reacción se observa sobre todo en mujeres, en las zonas con abundante grasa subcutánea: mamas, abdomen, nalgas, muslos y pantorrillas. El eritema y la púrpura aparecen entre el tercero y el décimo días de tratamiento, muy probablemente por un desequilibrio transitorio entre las concentraciones de los factores anticoagulantes y procoagulantes dependientes de la vitamina K. La continuación del tratamiento no exacerba las lesiones preexistentes y los pacientes con un defecto heredado o adquirido de la proteína C tienen mayor riesgo de sufrir esta reacción particular, así como de padecer una púrpura fulminante y calcifilaxia.

La púrpura consecutiva a las *embolias de colesterol* suele observarse en las extremidades inferiores de pacientes con vasculopatía aterosclerótica. A menudo, aparece después de un tratamiento anticoagulante o de una intervención vascular con penetración corporal, como una arteriografía, pero también puede aparecer de manera espontánea por desintegración de las placas de ateroma. Otras alteraciones concurrentes son *livedo reticularis*, gangrena, cianosis, nódulos subcutáneos y úlceras isquémicas. A veces, son necesarios múltiples cortes seriados de la biopsia para demostrar los émbolos de colesterol en los vasos. Las petequias también son un signo importante de *embolia grasa* y aparecen ante todo en la parte superior del cuerpo dos o tres días después de una lesión grave. Mediante fijadores especiales se pueden demostrar los émbolos en las biopsias de las petequias. Se observan embolias tumorales o trombos en los pacientes con mixomas auriculares y endocarditis marántica.

En el *síndrome de Gardner-Diamond* (sensibilidad autoeritrocítica), las mujeres presentan grandes equimosis en zonas de eritema caliente y doloroso. Las inyecciones intradérmicas de eritrocitos isógenos o de fosfatidilserina derivada de la membrana de los eritrocitos puede reproducir la lesión en algunos pacientes; sin embargo, hay casos en que se observa una reacción en el sitio de inyección del antebrazo, pero no en la región media de la espalda. Este dato ha llevado a algunos observadores a considerar el síndrome de Gardner-Diamond como una manifestación cutánea de estrés emocional grave. En fecha reciente, se ha planteado la posibilidad de disfunción plaquetaria (como lo han señalado algunos estudios de agregación). La *púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström* es una enfermedad crónica que se caracteriza por brotes recurrentes de petequias y máculas purpúricas más grandes en las extremidades inferiores. Hay complejos circulantes de moléculas IgG/anti-IgG y las exacerbaciones se relacionan con la bipedestación o la ambulación prolongada.

Las *púrpuras palpables* se subdividen a su vez en vasculíticas y embólicas. En el grupo de los trastornos vasculíticos, la *vasculitis leucocitoclástica* (LCV, *leukocytoclastic vasculitis*), llamada también vasculitis de pequeños vasos, es la que con mayor frecuencia conlleva púrpura palpable **(cap. 356)**. Entre las causas subyacentes destacan fármacos (p. ej., antibióticos), infecciones (p. ej., hepatitis C) y enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus). La *púrpura de Henoch-Schönlein* (HSP) es un subtipo de LCV aguda que se observa más a menudo en niños y adolescentes después de una infección de vías respiratorias altas. La mayor parte de las lesiones se encuentra en las extremidades inferiores y las nalgas. Entre las manifestaciones sistémicas están fiebre, artralgias (ante todo en rodillas y tobillos), dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal y nefritis. El análisis con inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos dérmicos. La nefropatía es un motivo de preocupación particular en los adultos con HSP.

Diversos tipos de embolia infecciosa pueden producir púrpura palpable. Estas lesiones embólicas suelen ser de contorno *irregular,* a diferencia de las lesiones de la LCV, que tienen forma *circular.* El contorno irregular indica infarto cutáneo y el tamaño corresponde a la zona de piel que recibía su aporte sanguíneo de la arteriola o arteria afectada. La púrpura palpable en la LCV es circular porque los eritrocitos simplemente se difunden de forma regular a partir de las vénulas poscapilares a causa de la inflamación. Los émbolos infecciosos se deben casi siempre a cocos gramnegativos (meningococos, gonococos), bacilos gramnegativos (enterobacterias) y cocos grampositivos (estafilococos). Otras causas son *Rickettsia* y, en los pacientes inmunodeprimidos, *Aspergillus* y hongos oportunistas.

Las lesiones embólicas en la *meningococemia aguda* se encuentran ante todo en el tronco, las extremidades inferiores y los puntos de presión y a menudo adoptan un color gris metálico. Su tamaño varía entre varios milímetros y varios centímetros y es posible cultivar los microorganismos con ellas. Otros datos relacionados son los antecedentes de infección de vías respiratorias altas, fiebre, meningitis, DIC y, en algunos pacientes, deficiencia de los componentes terminales del complemento. En la *infección gonocócica diseminada* (síndrome de artritis-dermatitis) se encuentran escasas pápulas inflamatorias y vesicopústulas con púrpura central o necrosis hemorrágica sobre las articulaciones de la porción distal de las extremidades. Otros síntomas son artralgias, tenosinovitis y fiebre. Para confirmar el diagnóstico es preciso realizar una tinción de Gram de estas lesiones. La *fiebre exantemática de las Montañas Rocosas* es una enfermedad transmitida por garrapatas, causada por *R. rickettsii*. El exantema cutáneo es precedido por varios días con fiebre, escalofríos, cefalalgia intensa y fotofobia. Las lesiones iniciales son manchas y pápulas eritematosas en muñecas, tobillos, palmas de las manos y plantas de los pies. Con el tiempo, las lesiones se diseminan en dirección centrípeta y se tornan purpúreas.

Las lesiones del *ectima gangrenoso* comienzan como pápulas o placas eritematosas y edematosas que más tarde desarrollan púrpura central y necrosis. En estas lesiones, también se forman ampollas y se encuentran con frecuencia en la zona de la cintura. El microorganismo relacionado de manera clásica con el ectima gangrenoso es *Pseudomonas aeruginosa,* aunque otros bacilos gramnegativos, como *Klebsiella, Escherichia coli* y *Serratia,* pueden producir lesiones similares. En los pacientes inmunodeprimidos, la lista de microorganismos patógenos potenciales se amplía con *Candida* y hongos oportunistas (p. ej., *Aspergillus, Fusarium*).

ÚLCERAS

El estudio de un paciente con una úlcera cutánea se muestra en el **cuadro 54-17**. Las enfermedades vasculares periféricas de las extremidades se revisan en el **capítulo 275**, al igual que el fenómeno de Raynaud.

La *vasculopatía livedoide* (atrofia difusa) representa una combinación de una vasculopatía con trombosis intravascular. Se encuentran lesiones purpúreas y *livedo reticularis* concomitante con úlceras *dolorosas* de las extremidades inferiores. Estas úlceras suelen curar en forma lenta y dejan cicatrices blancas de formas irregulares. La mayor parte de los casos es secundario a hipertensión venosa, pero algunas enfermedades de fondo posibles son los problemas de hipercoagulabilidad, como el síndrome antifosfolipídico y factor V de Leiden **(caps. 113 y 350)**.

En la *piodermia gangrenosa*, el borde de las úlceras tiene un aspecto característico con una orilla socavada azulada necrótica y un halo eritematoso periférico. Las úlceras suelen comenzar como pústulas que luego se expanden con rapidez, con aumento de tamaño hasta alcanzar incluso 20 cm. Aunque estas lesiones se encuentran con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, pueden aparecer en cualquier punto de la superficie cutánea, incluidas las zonas de traumatismos (patergia). Se calcula que 30 a 50% de los casos es idiopático y los trastornos concurrentes más habituales corresponden a colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia, la piodermia gangrenosa acompaña a la artritis reumatoide seropositiva, la leucemia mielógena aguda y la crónica, la tricoleucemia y la mielofibrosis o una gammapatía monoclonal, casi siempre por IgA. Dado que la histología de la piodermia gangrenosa es inespecífica (infiltrado dérmico de neutrófilos cuando no se ha administrado tratamiento), el diag-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 54-17 Causas de úlceras mucocutáneas

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. Vasculopatía periférica **(cap. 275)**
    1. Venosa
    2. Arterial[a]
  B. Vasculopatía livedoide en presencia de hipertensión venosa[b]
  C. Carcinoma espinocelular, como en cicatrices, carcinomas basocelulares
  D. Infecciones, como ectima por estreptococos **(cap. 143)**
  E. Físicas, como traumatismo, presión
  F. Fármacos, como hidroxiurea
II. Enfermedades sistémicas
  A. Extremidades inferiores
    1. Vasculitis de vasos pequeños y medianos
    2. Hemoglobinopatías **(cap. 94)**
    3. Crioglobulinemia,[c] criofibrinogenemia
    4. Embolia de colesterol[a,c]
    5. Necrobiosis lipoídica[d]
    6. Síndrome antifosfolipídico **(cap. 112)**
    7. Neuropática[e] **(cap. 396)**
    8. Paniculitis
    9. Sarcoma de Kaposi, angiodermatitis acral
    10. Angiomatosis dérmica difusa
  B. Manos y pies
    1. Fenómeno de Raynaud (cap. 275)
    2. Enfermedad de Buerger
  C. Generalizada
    1. Piodermia gangrenosa, pero es más frecuente en extremidades inferiores
    2. Calcifilaxia (cap. 403)
    3. Infecciones, como hongos dimórficos, leishmaniosis
    4. Linfoma
  D. Cara, sobre todo peribucal y anogenital
    1. Herpes simple crónico[f]
III. Mucosas
  A. Síndrome de Behçet **(cap. 357)**
  B. Eritema multiforme mayor, síndrome de Stevens-Johnson, TEN
  C. Trastornos ampollares primarios **(cap. 55)**
  D. Lupus eritematoso, liquen plano
  E. Enfermedad intestinal inflamatoria
  F. Infección aguda por VIH
  G. Artritis reactiva

[a] Aterosclerosis subyacente.
[b] También relacionada con trastornos subyacentes que causan hipercoagulabilidad, como factor V de Leiden, disfunción-deficiencia de proteína C, anticuerpos antifosfolípidos.
[c] Se revisa en la sección sobre Púrpura.
[d] Se revisa en la sección sobre Lesiones cutáneas papulonodulares.
[e] Preferencia por la superficie plantar.
[f] Signo de inmunodepresión.
TEN, necrólisis tóxica epidérmica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

nóstico se hace clínicamente, con exclusión de las causas menos frecuentes de úlceras de aspecto similar, como vasculitis necrosante, úlcera de Meleney (infección sinergista en el lugar de un traumatismo o intervención quirúrgica), hongos dimórficos, amebosis cutánea, mordeduras de araña y úlceras simuladas. En los trastornos mieloproliferativos, las úlceras pueden ser más superficiales, con un borde pustuloampolloso; estas lesiones proporcionan una conexión entre la piodermia gangrenosa clásica y la dermatosis neutrófila febril aguda (síndrome de Sweet).

FIEBRE Y EXANTEMA

Las principales consideraciones en los pacientes con fiebre y exantema son las enfermedades inflamatorias en contraposición con las enfermedades infecciosas. En el entorno hospitalario, el caso más frecuente es un paciente con un exantema por fármacos y fiebre consecutiva a una infección subyacente. Sin embargo, es preciso resaltar que una reacción a fármacos puede producir tanto el exantema cutáneo como la fiebre ("fiebre por fármacos"), en especial en caso de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), AGEP o reacción similar a enfermedad del suero. Entre las otras enfermedades inflamatorias que suelen vincularse con fiebre se encuentran la psoriasis pustulosa, la eritrodermia y el síndrome de Sweet. La enfermedad de Lyme, la sífilis secundaria y los exantemas virales y bacterianos (véase antes "Exantemas") son ejemplos de enfermedades infecciosas que producen exantema y fiebre. Por último, es importante establecer si las lesiones cutáneas manifiestan o no émbolos sépticos (véase antes "Púrpura"). Tales lesiones suelen presentar signos de isquemia en forma de púrpura, necrosis o necrosis inminente (color gris metálico pavonado). Sin embargo, en los pacientes con trombocitopenia pueden verse lesiones purpúricas en reacciones inflamatorias, como los exantemas morbiliformes por fármacos y las lesiones infecciosas.

LECTURAS ADICIONALES

Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds): *Dermatology*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2018.

Callen JP *et al.* (eds): *Dermatological Signs of Systemic Disease*, 5th ed. Edinburgh, Elsevier, 2017.

Rigopoulos D, Larios G, Katsambas A: Skin signs of systemic diseases. Clin Dermatol 29:531, 2011.

Taylor SC *et al.* (eds): *Taylor and Kelly's Dermatology for Skin of Color*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2016.

Thiers BH, Sahn RE, Callen JP: Cutaneous manifestations of internal malignancy. CA: Cancer J Clin 59:73, 2009.

55 Enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios

Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

Hoy en día, varias enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios y varios trastornos sistémicos inmunitarios con manifestaciones cutáneas se identifican como entidades distintas con características clínicas, histológicas e inmunopatológicas constantes. Clínicamente, estos trastornos se caracterizan por su morbilidad (dolor, prurito, desfiguración) y, en algunos casos, ocasionan la muerte (debida en gran medida a la pérdida de la función de barrera de la epidermis o a una infección secundaria). En este capítulo, se resumen las principales características de las enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios más frecuentes **(cuadro 55-1)**, así como los trastornos sistémicos autoinmunitarios con manifestaciones cutáneas.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS AUTOINMUNITARIAS

PÉNFIGO VULGAR

El *pénfigo* alude a un grupo de enfermedades intraepidérmicas que producen vesículas y que son mediadas por autoanticuerpos; se caracterizan por la pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas (un proceso denominado *acantólisis*). La presión manual en la piel de estos pacientes desencadena la separación de la epidermis (*signo de Nikolsky*). Este dato, si bien es característico del pénfigo, no es específico de este grupo de trastornos y también se observa en la necrólisis epidérmica tóxica, en el síndrome de Stevens-Johnson y en algunas otras enfermedades de la piel.

El pénfigo vulgar (PV, *pemphigus vulgaris*) es una enfermedad mucocutánea que origina vesículas y que predomina en pacientes >40 años. En general, el PV comienza en las mucosas y a menudo avanza a una enfermedad mucocutánea en la cual las vesículas frágiles y flácidas se rompen y producen una denudación considerable de la piel y de las membranas mucosas **(fig. 55-1)**. Es característico que el PV afecte boca, piel cabelluda, cara, cuello, axilas, ingles y tronco. Este padecimiento se acompaña de dolor intenso en la piel; algunos pacientes experimentan también prurito. Las lesiones suelen cicatrizar sin fibrosis, excepto en los sitios complicados con infección secundaria o en las heridas dérmicas provocadas por

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 55-1 Enfermedades ampollosas mediadas por factores inmunitarios

ENFERMEDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS INMUNOPATOLÓGICAS	AUTOANTÍGENOS[a]
Pénfigo vulgar	Vesículas flácidas, piel desollada, lesiones en la mucosa bucal	Vesícula acantolítica formada en la capa suprabasal de la epidermis	Depósitos de IgG en la superficie celular de los queratinocitos	Dsg3 (más Dsg1 en pacientes con afectación cutánea)
Pénfigo foliáceo	Costras y erosiones superficiales en cuero cabelludo, parte central de la cara, parte superior del tórax y espalda	Vesícula acantolítica formada en la capa superficial de la epidermis	Depósitos de IgG en la superficie celular de los queratinocitos	Dsg1
Pénfigo paraneoplásico	Estomatitis dolorosa con exantemas papuloescamosos o liquenoides que avanzan a vesículas	Acantólisis, necrosis de queratinocitos y dermatitis de interfaz vacuolar	Depósitos de IgG y C3 en la superficie celular de los queratinocitos y (en grado variable) inmunorreactivos similares en la BMZ epidérmica	Integrantes de la familia de proteínas de la plaquina y cadherinas desmosómicas (véanse detalles en el texto)
Penfigoide ampolloso	Vesículas tensas grandes en las superficies flexoras y en el tronco	Vesículas subepidérmicas con infiltrado rico en eosinófilos	Banda lineal de IgG, C3 o ambas en BMZ epidérmica	BPAG1, BPAG2
Penfigoide gestacional	Placas pruriginosas, de urticaria, bordeadas por vesículas y ampollas en el tronco y en las extremidades	Vesículas subepidérmicas en forma de lágrima en las papilas dérmicas; infiltrado rico en eosinófilos	Banda lineal de C3 en BMZ epidérmica	BPAG2 (más BPAG1 en algunos pacientes)
Dermatitis herpetiforme	Pequeñas pápulas y vesículas en extremo pruriginosas en codos, rodillas, nalgas y parte posterior del cuello	Vesícula subepidérmica con neutrófilos en las papilas dérmicas	Depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas	Transglutaminasa epidérmica
Enfermedad por IgA lineal	Pequeñas pápulas pruriginosas en las superficies extensoras; a veces vesículas más grandes arciformes	Vesícula subepidérmica con infiltrado rico en neutrófilos	Banda lineal de IgA en la BMZ epidérmica	BPAG2 (véanse detalles específicos en el texto)
Epidermólisis ampollosa adquirida	Vesículas, erosiones, cicatrices y milios en sitios expuestos a traumatismos; al principio puede haber vesículas tensas, diseminadas, inflamatorias	Vesícula subepidérmica que puede o no tener infiltrado leucocítico	Banda lineal de IgG o C3 en BMZ epidérmica	Colágeno tipo VII
Penfigoide de las mucosas	Lesiones erosivas o ampollosas de las mucosas y, a veces, de la piel; cicatrices en algunos sitios	Vesícula subepidérmica que a veces contiene infiltrado leucocítico	Banda lineal de IgG, IgA o C3 en la BMZ epidérmica	BPAG2, laminina 332 u otros

[a] Los autoantígenos fijados por los autoanticuerpos de estos pacientes se definen de la manera siguiente: Dsg1, desmogleína 1; Dsg3, desmogleína 3; BPAG1, antígeno penfigoide ampolloso 1; BPAG2, antigeno penfigoide ampolloso 2.

BMZ, zona de membrana basal (*basement membrane zone*).

factores mecánicos. Suele haber hiperpigmentación posinflamatoria durante algún tiempo en los sitios de lesiones cicatrizadas.

La biopsia de las lesiones tempranas demuestra la formación de vesículas intraepidérmicas originadas por la pérdida de cohesión entre las células epidérmicas (es decir, vesículas acantolíticas). Las cavidades vesiculares contienen células epidérmicas acantolíticas, con aspecto de células homogéneas redondas que contienen núcleos hipercromáticos. Los queratinocitos basales se mantienen anclados a la membrana basal epidérmica; por tanto, la formación de vesículas está situada en la parte suprabasal de la epidermis. La piel de las lesiones puede contener acumulaciones locales de eosinófilos intraepidérmicos en el seno de la cavidad vesicular; las alteraciones de la dermis son escasas y con frecuencia se limitan a un infiltrado leucocítico con predominio de eosinófilos. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de las lesiones o la piel intacta del paciente muestra depósitos de IgG sobre la superficie de los queratinocitos; en cambio, es típico encontrar depósitos de componentes del complemento en la piel de las lesiones, pero no en la piel no afectada. Los depósitos de IgG sobre los queratinocitos provienen de autoanticuerpos circulantes contra autoantígenos de la superficie celular. Se pueden demostrar tales autoanticuerpos circulantes con microscopia de inmunofluorescencia indirecta en 80 a 90% de los pacientes con PV; el sustrato óptimo para estos estudios es el esófago de mono. Los pacientes con PV tienen autoanticuerpos IgG contra las *desmogleínas* (Dsg), glucoproteínas transmembrana de los desmosomas que pertenecen a las moléculas de adhesión dependientes del calcio, incluidas en la familia de la cadherina. Estos autoanticuerpos pueden cuantificarse con precisión con el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Los individuos con pénfigo vulgar incipiente (es decir, enfermedad de la mucosa) sólo tienen autoanticuerpos IgG dirigidos contra Dsg3; los individuos con pénfigo vulgar avanzado (enfermedad mucocutánea) manifiestan autoanticuerpos IgG dirigidos contra Dsg3 y Dsg1. Estudios experimentales han demostrado que los autoanticuerpos de pacientes con pénfigo vulgar son patógenos (es decir, originan la formación de vesículas) y que su título se relaciona con la actividad de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que el perfil de autoanticuerpos anti-Dsg en los sueros de estos pacientes, así como la distribución de Dsg3 y Dsg1 en los tejidos, determina el sitio donde se formarán las vesículas en los individuos con PV. La expresión concomitante de Dsg3 y Dsg1 por las células epidérmicas protege contra los anticuerpos IgG patógenos dirigidos contra alguna de esas cadherinas, pero no contra los autoanticuerpos patógenos dirigidos contra ambos.

El PV es potencialmente letal. Antes de disponer de glucocorticoides, la tasa de mortalidad variaba entre 60 y 90%; hoy en día, esta cifra se estima en casi 5%. Son causas frecuentes de morbilidad y mortalidad, la infección y las complicaciones del tratamiento. Entre los factores de mal pronóstico se cuentan edad avanzada, afectación extensa y necesidad de dosis altas de glucocorticoides (con o sin más inmunodepresores) para controlar la enfermedad. La evolución del PV en cada paciente es variable y difícil de pronosticar. Algunos sujetos logran la remisión, pero otros necesitan tratamiento de largo plazo o sucumben a complicaciones de la enfermedad o de las medidas terapéuticas. La esencia del tratamiento son los glucocorticoides por vía sistémica. En los pacientes con enfermedad moderada o grave, suele empezarse el tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona. Si siguen apareciendo lesiones nuevas transcurridas una o dos semanas de tratamiento, tal vez sea necesario incrementar la dosis o combinar la prednisona con inmunodepresores como azatioprina (2-2.5 mg/kg/día) o micofenolato mofetilo (20-35 mg/kg/día), rituximab (375 mg/m^2 por semana × 4, o 1 000 mg los días 1 y 15) o ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día). Los pacientes con afectación grave, resistente al tratamiento, mejoran con la plasmaféresis (seis intercambios de alto volumen [es decir, 2 a 3 L por sesión de intercambio] durante unas dos semanas) o inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg durante tres a cinco días cada seis a ocho semanas). Es importante controlar con rapidez la enfermedad grave o que progresa para atenuar la gravedad y duración de este trastorno. Se utilizan, cada vez más, rituximab y glucocorticoides diariamente al principio del pénfigo vulgar para evitar una enfermedad avanzada o resistente al tratamiento.

PÉNFIGO FOLIÁCEO

El pénfigo foliáceo (PF) se distingue del PV en varios aspectos. En el primero, las ampollas acantolíticas se localizan en la parte alta de la epidermis, inmediatamente por debajo del estrato córneo. Por tanto, el pénfigo foliáceo es una enfermedad ampollosa más superficial que el PV. La distribución de las lesiones en los dos trastornos es muy parecida, salvo que en el pénfigo foliáceo casi nunca se observan lesiones en mucosas. Los pacientes con pénfigo foliáceo rara vez presentan ampollas intactas, pero tienen erosiones superficiales vinculadas con eritema, descamación y formación de costras. Los casos leves de pénfigo foliáceo son similares a la

Biblioteca Médica Virtual



A



B

FIGURA 55-1 Pénfigo vulgar. *A.* Se observan ampollas flácidas que se rompen con facilidad y que ocasionan erosiones múltiples y placas encostradas. ***B.*** Puede haber afectación de la mucosa bucal, casi invariable, con erosiones en las encías, mucosa bucal, paladar, cara posterior de la faringe o la lengua. *(B, por cortesía y con autorización de Robert Swerlick, MD.)*

dermatitis seborreica; el pénfigo foliáceo grave puede provocar una extensa exfoliación. La exposición al sol (radiación ultravioleta) puede agravar el cuadro.

El pénfigo foliáceo (PF) tiene características inmunopatológicas comunes con el pénfigo vulgar. De manera específica, el análisis con microscopio de inmunofluorescencia directa de la piel que rodea a las lesiones muestra IgG en la superficie de los queratinocitos. Asimismo, los pacientes con pénfigo foliáceo tienen autoanticuerpos IgG en la circulación que se dirigen contra la superficie de los queratinocitos. En el pénfigo foliáceo, los autoanticuerpos se dirigen contra Dsg1, una cadherina desmosómica de 160 kDa. Estos autoanticuerpos pueden cuantificarse mediante ELISA. Como se ha señalado en el caso del PV, se piensa que el perfil de autoanticuerpos en los pacientes con pénfigo foliáceo (es decir, IgG anti-Dsg-1) y la distribución de este autoantígeno en el tejido normal (con expresión en la mucosa bucal que es compensada por la coexpresión de Dsg3) explican la distribución de las lesiones en esta enfermedad.

Las formas endémicas de PF se observan en las zonas rurales del centro y sur de Brasil, donde la enfermedad se conoce como *fogo salvagem* (FS), así como en algunos sitios de Latinoamérica y Túnez. Al igual que otras formas de esta enfermedad, el PF endémico está mediado por autoanticuerpos IgG contra Dsg1. Los cúmulos de FS se superponen con los de la leishmaniosis, una enfermedad transmitida por la picadura del tábano *Lutzomyia longipalis*. Estudios recientes mostraron que los antígenos salivales del tábano (en particular la proteína salival LJM11) son reconocidos por autoanticuerpos IgG de pacientes con FS (así como por anticuerpos monoclonales contra Dsg1 provenientes de esos individuos). Además, los ratones inmunizados con LJM11 producen anticuerpos contra Dsg11. Por tanto, estos hallazgos sugieren que cuando pican, los insectos pueden introducir antígenos salivales que inician una respuesta inmunitaria humoral cruzada, que puede conducir a FS en personas con susceptibilidad genética.

Si bien el pénfigo se ha relacionado con varias enfermedades autoinmunitarias, es muy notoria su relación con el timoma y la miastenia grave. Hasta la fecha, se han descrito >30 casos de timoma o miastenia grave vinculados con pénfigo, casi siempre con pénfigo foliáceo. Los pacientes también presentan pénfigo como consecuencia de exposición a los fármacos; el pénfigo provocado por fármacos suele parecerse al foliáceo más que al vulgar. Los medicamentos que contienen un grupo tiol en su estructura química (p. ej., penicilamina, captopril, enalapril) son los que más se relacionan con el pénfigo provocado por fármacos. Los medicamentos que no contienen un grupo tiol y que guardan relación con el pénfigo son penicilinas, cefalosporinas y piroxicam. Algunos casos de pénfigo originado por fármacos persisten y necesitan tratamiento con glucocorticoides sistémicos o inmunodepresores.

El pénfigo foliáceo suele ser mucho menos grave y de mejor pronóstico que el PV. La enfermedad circunscrita se trata en ocasiones con glucocorticoides tópicos o intralesionales; los casos más activos por lo general se contienen con glucocorticoides sistémicos solos o combinados con otros inmunodepresores. Los individuos con enfermedad grave resistente al tratamiento necesitan intervenciones más radicales, como las descritas antes para el PV grave.

PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO

El pénfigo paraneoplásico (PNP, *paraneoplastic pemphigus*) es una enfermedad mucocutánea autoinmunitaria acantolítica vinculada con una neoplasia oculta o demostrada. Es típico que los pacientes con PNP presenten estomatitis dolorosa asociada a erupciones papuloescamosas o liquenoides que a menudo evolucionan a ampollas. En estos pacientes es frecuente la afectación de palmas de las manos y plantas de los pies, lo cual suscita la posibilidad de que los casos de eritema multiforme aunado a neoplasia descritos en el pasado sean en realidad PNP no identificado. Las biopsias cutáneas de las lesiones de estos individuos muestran combinaciones variables de acantólisis, necrosis de queratinocitos y dermatitis de la interfaz vacuolar. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de los sujetos pone de manifiesto depósitos de IgG y complemento sobre la superficie de los queratinocitos y (de forma variable) inmunorreactivos similares en la zona de la membrana basal epidérmica. Los individuos con PNP poseen autoanticuerpos IgG contra proteínas citoplásmicas, integrantes de la familia de la plaquina (p. ej., desmoplaquinas I y II, antígeno 1 del penfigoide ampolloso [BPAG], envoplaquina, periplaquina y plectina), así como contra proteínas de la superficie celular pertenecientes a la familia de la cadherina (p. ej., Dsg3 y Dsg1). Los estudios de transferencia pasiva han demostrado que los autoanticuerpos de pacientes con PNP son patógenos en modelos animales.

Las neoplasias predominantes relacionadas con PNP son linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, timoma, tumores de células fusiformes, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de Castleman; esta última es muy común en niños con PNP. Se han publicado algunos casos raros de pénfigo paraneoplásico seronegativo en pacientes con cáncer de linfocitos B que recibieron tratamiento previo con rituximab. Además de las lesiones cutáneas graves, muchos enfermos con PNP generan bronquiolitis obliterante que pone en peligro la vida. La PNP casi siempre es resistente a los tratamientos estándar (es decir, los del PV); uno que otro paciente mejora o incluso experimenta remisión, tras la ablación o la resección de las neoplasias subyacentes.

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

El penfigoide ampolloso (BP, *bullous pemphigoid*) es una enfermedad subepidérmica autoinmunitaria y polimorfa que produce ampollas y que por lo general se observa en los ancianos. Las lesiones iniciales pueden consistir en placas de urticaria; la mayoría de los pacientes tarde o temprano manifiesta ampollas tensas en la piel de aspecto normal o eritematoso **(fig. 55-2)**. Las lesiones suelen distribuirse en la parte baja del abdomen, la ingle y la superficie flexora de las extremidades; en algunos casos se observan lesiones en la mucosa oral. Puede haber prurito grave o no haberlo en

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 55-2 Penfigoide ampolloso con vesículas y ampollas tensas, sobre base eritematosa de urticaria. *(Por cortesía y con autorización de Yale Resident's Slide Collection.)*

absoluto. A medida que evolucionan las lesiones, las ampollas tensas tienden a romperse y a ser reemplazadas por erosiones, que pueden estar revestidas de costra o no. Las ampollas no traumatizadas curan sin dejar cicatriz. En los pacientes con BP es alta la prevalencia del alelo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-DQβ1*0301 de clase II del complejo principal de histocompatibilidad. A pesar de que se trata de informes aislados, varios estudios han demostrado que los sujetos con BP no tienen una incidencia mayor de neoplasias malignas que los testigos de la misma edad y género.

Las biopsias de las primeras lesiones muestran vesículas subepidérmicas y datos histológicos que guardan una cierta relación con las características clínicas de la lesión particular que se está analizando. Las lesiones de la piel de aspecto normal casi siempre muestran escaso infiltrado leucocítico perivascular con algunos eosinófilos; al contrario, las biopsias de las lesiones inflamatorias típicas evidencian un infiltrado con abundantes eosinófilos en los lugares de formación de vesículas y en zonas perivasculares. Además de los eosinófilos, las lesiones con abundantes células también contienen células mononucleares y neutrófilos. No es posible distinguir entre BP y otras enfermedades ampollosas subepidérmicas con las técnicas histológicas habituales.

La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel normal de alrededor de la lesión muestra depósitos lineales de IgG o C3 en la membrana basal de la epidermis. Los sueros de casi 70% de estos pacientes contienen autoanticuerpos IgG circulantes que se unen a la membrana basal de la epidermis de la piel humana normal en la microscopia de inmunofluorescencia indirecta. La IgG de un porcentaje incluso más alto de individuos muestra reactividad al lado epidérmico de una piel dividida con 1 *M* de NaCl (otro sustrato para prueba de microscopio de inmunofluorescencia que se utiliza para distinguir los autoanticuerpos IgG circulantes contra la membrana basal en pacientes con BP de los que se observan en individuos con enfermedades ampollosas subepidérmicas similares, pero a la vez diferentes [véase más adelante]). En el BP, los autoanticuerpos circulantes reconocen proteínas vinculadas con el hemidesmosoma de 230 y 180 kDa situadas en los queratinocitos basales (los antígenos del penfigoide ampolloso [BPAG, *bullous pemphigoid antigen*] 1 y BPAG2, respectivamente). Se piensa que los autoanticuerpos contra BPAG2 se depositan *in situ*, y activan el complemento que después produce la desgranulación de los mastocitos de la dermis y los infiltrados con abundantes granulocitos que provocan la lesión hística y la formación de ampollas.

El BP puede persistir meses o años, con exacerbaciones o remisiones. La lesión extensa puede causar erosiones diseminadas y afectar la integridad de la piel; esta enfermedad puede ser letal en ancianos y personas debilitadas. La base del tratamiento son los glucocorticoides sistémicos. En ocasiones, la enfermedad local o mínima puede controlarse con glucocorticoides tópicos solos; las lesiones más extensas casi siempre responden a glucocorticoides sistémicos, ya sean solos o combinados con otros inmunodepresores. Se suelen obtener respuestas con prednisona en dosis de 0.75 a 1 mg/kg al día. En algunos casos, se necesitan complementos: azatioprina (2-2.5 mg/kg al día), micofenolato mofetilo (20-35 mg/kg al día) o rituximab (375 mg/m^2 por semana por 4 o 100 mg en los días 1 y 15).

PENFIGOIDE GESTACIONAL

El penfigoide gestacional, conocido también como *herpes gestacional*, es una enfermedad ampollosa subepidérmica rara y no viral, que se da en el embarazo y el puerperio. Este padecimiento puede empezar en cualquier trimestre del embarazo o presentarse en el puerperio. Las lesiones suelen distribuirse en abdomen, tronco y extremidades; son excepcionales las lesiones de mucosas. Las alteraciones cutáneas de estas pacientes pueden ser bastante polimorfas y consisten en pápulas y placas de urticaria eritematosas, vesiculopápulas o verdaderas ampollas. Las lesiones son casi siempre muy pruriginosas. Las exacerbaciones graves del penfigoide gestacional por lo general ocurren después del parto, casi siempre en 24-48 h. Esta enfermedad tiende a recurrir en los embarazos posteriores y con frecuencia aparece en fases más tempranas de éstos. A veces hay exacerbaciones breves de la enfermedad cuando se reanuda la menstruación y aparece en mujeres que ingieren después anticonceptivos orales. De forma ocasional, los lactantes de las madres afectadas tienen lesiones cutáneas transitorias.

Las biopsias de piel afectada en fase temprana muestran que en las papilas dérmicas se forman vesículas subepidérmicas en forma de lágrima, acompañadas de un infiltrado leucocítico con abundantes eosinófilos. La diferenciación del penfigoide gestacional de otras enfermedades ampollosas subepidérmicas mediante la microscopia óptica es difícil. Sin embargo, la microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de alrededor de las lesiones en las pacientes con penfigoide gestacional pone de manifiesto el sello inmunopatológico del trastorno: depósitos lineales de C3 en la membrana basal de la epidermis. Estos depósitos surgen como consecuencia de la activación del complemento producida por títulos bajos de autoanticuerpos IgG antimembrana basal dirigidos contra BPAG2, la misma proteína relacionada con el hemidesmosoma a la cual se dirigen los autoanticuerpos en pacientes con penfigoide ampolloso (BP), una enfermedad ampollosa subepidérmica que semeja al pénfigo gestacional en términos clínicos, histológicos e inmunopatológicos.

Los objetivos del tratamiento en las pacientes con penfigoide gestacional son evitar el surgimiento de nuevas lesiones, aliviar el intenso prurito y cuidar de las erosiones en los lugares de formación de las ampollas. La mayoría de las pacientes necesita tratamiento con dosis diarias moderadas de glucocorticoides (es decir, 20-40 mg de prednisona) en algún momento de su evolución. Los casos leves (o las exacerbaciones breves) pueden controlarse con el empleo agudo de glucocorticoides tópicos potentes. Los hijos de madres con PG parecen tener un mayor riesgo de ser un poco prematuros o "pequeños para la edad gestacional". Los datos actuales indican que no hay diferencias en la incidencia de nacidos vivos sin complicaciones en las pacientes con penfigoide gestacional tratadas con glucocorticoides sistémicos respecto de las tratadas de manera más conservadora. Si se administran glucocorticoides sistémicos, los recién nacidos tienen riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal reversible.

DERMATITIS HERPETIFORME

La dermatitis herpetiforme (DH, *dermatitis herpetiformis*) es una enfermedad cutánea papulovesiculosa, muy pruriginosa, caracterizada por lesiones distribuidas de forma simétrica por las superficies de extensión (es decir, codos, rodillas, nalgas, espalda, cuero cabelludo y parte posterior del cuello) **(fig. 52-8)**. Las lesiones primarias en este trastorno son pápulas, papulovesículas o placas de urticaria. Como el prurito es intenso, los pacientes se pueden presentar con excoriaciones y pápulas costrosas, pero sin lesiones primarias observables. Los enfermos describen con frecuencia que su prurito tiene un carácter ardoroso o de escozor; el inicio de estos síntomas locales es un anuncio fiable del surgimiento de lesiones clínicamente visibles 12-24 h después. Casi todos los sujetos con DH tienen una enteropatía sensible al gluten concurrente, por lo común subclínica **(cap. 318)** y >90% expresa los haplotipos HLA-B8/DRw3 y HLA-DQw2. La DH puede presentarse a cualquier edad, incluso en la infancia; el inicio más frecuente es entre el segundo y el cuarto decenios de vida. Suele ser un proceso crónico.

La biopsia cutánea de las primeras lesiones revela infiltrados con abundantes neutrófilos en las papilas dérmicas. En la fase temprana son característicos neutrófilos, fibrina, edema y formación de microvesículas en estos lugares. Las lesiones más evolucionadas pueden presentar características inespecíficas de ampolla subepidérmica o de pápula excoriada. Como los datos clínicos e histológicos de la enfermedad pueden ser variables y semejantes a otros trastornos ampollosos subepidérmicos, el diagnóstico se confirma con microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de

Biblioteca Médica Virtual

aspecto normal cercana a la lesión. Estos estudios demuestran depósitos granulares de IgA (con o sin componentes del complemento) en la dermis papilar y a lo largo de la zona de la membrana basal de la epidermis. Los depósitos de IgA de la piel no se alteran si se controla la enfermedad con fármacos; sin embargo, estos reactivos inmunitarios pueden disminuir de intensidad o desaparecer en los individuos que siguen una alimentación estricta exenta de gluten durante mucho tiempo (véase más adelante). Los individuos con DH tienen depósitos granulares de IgA en la zona de la membrana basal de la epidermis y deben diferenciarse de los sujetos con depósitos lineales de IgA en esta ubicación (véase más adelante).

Si bien la mayoría de los sujetos con DH no describe síntomas digestivos manifiestos ni presenta datos de laboratorio que indiquen malabsorción, las biopsias de intestino delgado suelen revelar aplanamiento de las vellosidades y un infiltrado linfocítico en la lámina propia. Al igual que en los pacientes con celiaquía, esta anomalía del tubo digestivo puede revertirse con una alimentación sin gluten. Además, cuando se mantiene, esta alimentación por sí sola puede controlar la enfermedad cutánea y terminar por eliminar los depósitos de IgA de la zona de la membrana basal epidérmica de estos pacientes. La posterior exposición al gluten de estos individuos altera la morfología del intestino delgado, provoca exacerbación de la enfermedad cutánea y conlleva reaparición de la IgA en la zona de la membrana basal epidérmica. Al igual que ocurre en pacientes con celiaquía, la sensibilidad al gluten alimentario en personas con DH se acompaña de la aparición de autoanticuerpos IgA contra el endomisio, que están dirigidos contra la transglutaminasa hística. Hay estudios que sugieren que los pacientes con esta forma de dermatitis también tienen autoanticuerpos de tipo IgA muy ávidos por la transglutaminasa epidérmica y que esta última se localiza junto con los depósitos granulares de IgA, en las papilas dérmicas de individuos con este tipo de dermatitis. Los pacientes con DH también tienen mayor incidencia de anomalías tiroideas, aclorhidria, gastritis atrófica y autoanticuerpos contra las células parietales gástricas. Es probable que estas asociaciones guarden relación con la frecuencia alta del haplotipo HLA-B8/DRw3 en estos pacientes, ya que este marcador está ligado a menudo a trastornos autoinmunitarios. La clave del tratamiento de la DH es la dapsona, una sulfona. Los pacientes responden pronto (en 24-48 h) a la dapsona (50-200 mg/día), pero es indispensable una valoración cuidadosa previa al tratamiento y un seguimiento cercano para evitar o controlar las complicaciones. Todos los sujetos que tomen >100 mg/día de dapsona tendrán cierto grado de hemólisis y metahemoglobinemia. Se trata de efectos secundarios farmacológicos esperados de este fármaco. La limitación del gluten corrige la DH y reduce los requerimientos de dapsona; en este tipo de alimentación se debe excluir completamente el gluten para obtener los mayores beneficios. Tal vez se necesiten muchos meses de restricción alimenticia para lograr un beneficio clínico. Es fundamental una asesoría dietética correcta por un dietista calificado.

ENFERMEDAD DE IgA LINEAL

Este padecimiento, que antes se consideraba una variante de la dermatitis herpetiforme, es en realidad una entidad patológica independiente y distinta. En términos clínicos, estos pacientes pueden parecerse a los casos clásicos de DH, penfigoide ampolloso u otras enfermedades ampollosas subepidérmicas. Las lesiones típicas son papulovesículas, ampollas o placas de urticaria, que predominan en las áreas centrales o en las zonas de flexión. En algunos pacientes está afectada la mucosa bucal. El intenso prurito es similar al de la DH. Los individuos con enfermedad de IgA lineal no tienen mayor frecuencia del haplotipo HLA-B8/DRw3 ni enteropatía asociada, por lo que no son elegibles para tratamiento con alimentación sin gluten.

Las alteraciones histológicas de las lesiones tempranas pueden ser prácticamente indistinguibles de las de la DH. Sin embargo, la microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de aspecto normal cercana a las lesiones revela una banda lineal de IgA (y con frecuencia de C3) en la zona de la membrana basal epidérmica. La mayoría de los pacientes con enfermedad de IgA lineal tiene autoanticuerpos IgA circulantes contra la membrana basal dirigidos contra neoepítopos del dominio extraceluar del BPAG2 procesado por proteólisis. Estos individuos responden en general al tratamiento con dapsona en dosis de 50-200 mg/día.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA ADQUIRIDA

Se trata de una enfermedad ampollosa subepidérmica poco frecuente, no hereditaria, polimorfa y crónica **(la modalidad hereditaria se estudia en el cap. 406)**. Los pacientes con epidermólisis ampollosa adquirida (EBA, *epidermolysis bullosa acquisita*) clásica o no inflamatoria presentan ampollas en la piel no inflamada, cicatrices atróficas, milios, distrofia ungueal y lesiones bucales. Debido a que las lesiones suelen producirse en lugares expuestos a traumatismos menores, la EBA clásica se considera una enfermedad mecanoampollosa. Otros pacientes con EBA tienen lesiones ampollosas extensas, inflamatorias, cicatrizantes y ampollosas parecidas a un penfigoide ampolloso grave. La epidermólisis ampollosa adquirida puede evolucionar a la modalidad no inflamatoria clásica del padecimiento. En casos excepcionales, el cuadro clínico inicial son lesiones que predominan en las mucosas. El haplotipo HLA-DR2 aparece con frecuencia creciente en individuos con EBA. Estudios recientes sugieren que la enfermedad puede coexistir con enfermedad intestinal inflamatoria (en particular, la enfermedad de Crohn).

La histología de la piel de las lesiones varía con el carácter de la lesión estudiada. Las ampollas no inflamatorias son subepidérmicas con un escaso infiltrado leucocítico y son similares a las de los pacientes con porfiria cutánea tardía. Las lesiones inflamatorias consisten en vesículas subepidérmicas ricas en neutrófilos. Los individuos con EBA tienen depósitos continuos de IgG (y a menudo C3) en una distribución lineal dentro de la zona de la membrana basal epidérmica. Desde el punto de vista ultraestructural, estos inmunorreactivos se observan en la región de la sublámina densa asociados a las fibrillas de anclaje. Cerca de 50% de los pacientes con EBA tiene en la circulación autoanticuerpos IgG antimembrana basal dirigidos contra el colágeno tipo VII, la especie de colágeno de la que están hechas las fibrillas de anclaje. Tales autoanticuerpos IgG se unen al lado dérmico de la piel dividida con solución de NaCl 1 molar (a diferencia de los autoanticuerpos IgG observados en pacientes con BP). Hay estudios que demuestran que la transmisión pasiva de IgG experimental o de pacientes contra el colágeno tipo VII produce lesiones en los ratones que, en términos clínicos, histológicos e inmunopatológicos, semejan a las observadas en pacientes con EBA.

El tratamiento de EBA es en general insatisfactorio. Algunos individuos con EBA inflamatoria responden a los glucocorticoides sistémicos, solos o combinados con inmunodepresores. Otros casos (en especial los que tienen lesiones inflamatorias con abundantes neutrófilos) responden a la dapsona. La modalidad crónica, no inflamatoria de EBA es en gran medida resistente al tratamiento, aunque algunos pacientes responden a la ciclosporina, la azatioprina, la inmunoglobulina intravenosa o rituximab.

PENFIGOIDE DE LAS MUCOSAS

El penfigoide de las mucosas (MMP, *mucous membrana pemphigoid*) es una enfermedad inmunoampollosa subepitelial infrecuente, adquirida, que se caracteriza por lesiones erosivas de las mucosas y de la piel que producen cicatriz, por lo menos en algunos lugares. Son sitios frecuentes de afectación la mucosa bucal (en especial la encía) y la conjuntiva; otros lugares que pueden presentar lesiones son las mucosas nasofaríngea, laríngea, esofágica y anogenital. Las lesiones cutáneas (presentes en cerca de 33% de los pacientes) tienden a predominar en cuero cabelludo, cara y parte superior del tronco y, en general, consisten en unas pocas lesiones dispersas o ampollas tensas sobre una base eritematosa o de urticaria. El MMP es de manera característica un trastorno crónico y progresivo. Se producen complicaciones graves a causa de las lesiones oculares, laríngeas, esofágicas o anogenitales. La conjuntivitis erosiva puede dar lugar a acortamiento de los fórnices, simblefaron, anquiloblefaron, entropión, opacidades corneales y, en casos graves, ceguera. De forma similar, las lesiones erosivas de la laringe pueden provocar disfonía, dolor y pérdida hística que, de ser pasadas por alto y no recibir tratamiento, terminan por destruir en su totalidad las vías respiratorias. Las lesiones esofágicas pueden provocar estenosis que ponen al paciente en peligro de aspiración. Las estenosis también pueden complicar la afectación anogenital.

Las biopsias del tejido de la lesión demuestran en general vesículas o ampollas subepiteliales y un infiltrado de leucocitos mononucleares. En las biopsias de las primeras lesiones pueden observarse neutrófilos y eosinófilos; las lesiones más antiguas quizá muestren un infiltrado leucocítico escaso y fibrosis. La microscopia de inmunofluorescencia directa del tejido cercano a la lesión demuestra, de manera característica, depósitos de IgG, IgA y C3, en las membranas basales epidérmicas. Como muchos de estos enfermos no presentan autoanticuerpos circulantes contra la membrana basal, es importante para el diagnóstico el análisis de la piel circundante. Si bien se pensaba que el MMP era una sola entidad nosológica, hoy en día se considera, en gran medida, un fenotipo patológico que puede aparecer a causa de una reacción autoinmunitaria contra diversas moléculas de las membranas basales epidérmicas (p. ej., BPAG2, laminina 332, colágeno de tipo VII, integrina $\alpha_6\beta_4$) y otros antígenos todavía no identificados por completo. Hay estudios que sugieren que los pacientes con MMP que muestran autoanticuerpos antilaminina 332 tienen mayor riesgo relativo de cáncer. El tratamiento del MMP depende en gran medida de los lugares afectados. A causa de las complicaciones potencialmente graves, la afectación ocular,

Biblioteca Médica Virtual

laríngea, esofágica o anogenital exige un tratamiento sistémico radical con dapsona, prednisona o esta última combinada con otro inmunodepresor (p. ej., azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida o rituximab) o Ig intravenosa. Las presentaciones menos graves de la enfermedad se pueden tratar con glucocorticoides tópicos o intralesionales.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DESTACADAS

DERMATOMIOSITIS

Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis **(cap. 358)** suelen ser características, pero muchas veces se asemejan a las del lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) **(cap. 349)**, la esclerodermia **(cap. 353)** u otras enfermedades del tejido conjuntivo que se superponen **(cap. 353)**. La extensión y la gravedad de la enfermedad cutánea no siempre guardan relación con la extensión y la gravedad de la miositis. Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis son similares, independientemente de que aparezcan en niños o ancianos, excepto que la calcificación del tejido subcutáneo es una secuela tardía frecuente en la dermatomiositis infantil.

Los signos cutáneos de la dermatomiositis pueden preceder o seguir a la aparición de la miositis en un lapso de semanas o años. También se han descrito casos sin afectación muscular (es decir, *dermatomiositis sin miositis* o *dermatomiositis amiopática*). La manifestación más frecuente es una coloración rojo-violácea de los párpados superiores, a veces relacionada con descamación (eritema en "heliotropo"; **fig. 55-3**) y edema periorbitario. El eritema en las mejillas y la nariz con distribución en "alas de mariposa" puede parecerse al exantema malar del SLE. Son frecuentes las manchas eritematosas o violáceas con descamación en las partes anterosuperior del tórax y posterior del cuello, así como en el cuero cabelludo y las superficies de extensión de extremidades superiores e inferiores y manos. El eritema y la descamación pueden destacar sobre todo en codos, rodillas y parte dorsal de las articulaciones interfalángicas. Cerca de 33% de los pacientes tiene pápulas violáceas, de superficie plana, sobre parte dorsal de las articulaciones interfalángicas patognomónicas de la dermatomiositis (pápulas de Gottron) **(fig. 55-4)**. Las pápulas y placas violáceas delgadas en codos y rodillas de enfermos con dermatomiositis se conocen como *signo de Gottron* (fig. 55-4). Estas lesiones contrastan con el eritema y la descamación del dorso de los dedos de algunos pacientes con SLE, en quienes está indemne la piel situada sobre las articulaciones interfalángicas. Pueden ser notorios las telangiectasias y el edema periungueales en pacientes con dermatomiositis. El eritema "en encaje" o reticular puede acompañarse de una fina descamación sobre las superficies de extensión y laterales de los muslos y la parte superior de las extremidades superiores. Otros pacientes, en especial los de evolución prolongada, generan zonas de hipopigmentación, hiperpigmentación, atrofia leve y telangiectasia, lo cual se denomina *poiquilodermia.* Ésta es muy poco frecuente, tanto en el SLE como en la esclerodermia, por lo que puede ser el signo que distinga la dermatomiositis de estas dos enfermedades. Las alteraciones cutáneas quizá sean similares en la dermatomiositis y otros síndromes que se superpongan, en los que se observa el engrosamiento y unión de la piel a las estructuras profundas en las manos (*esclerodactilia*), así como el fenómeno de Raynaud. Sin embargo, la presencia de miopatía grave, las pápulas de Gottron, el eritema en heliotropo y la poiquilodermia sirven para distinguir a los pacientes con dermatomiositis. La biopsia cutánea de las lesiones eritematosas descamativas de la dermatomiositis puede revelar sólo inflamación leve inespecífica, pero a veces se observan alteraciones indistinguibles de las del SLE, como atrofia de la epidermis, degeneración hidrópica de los queratinocitos basales y cambios dérmicos como edema de la dermis superior, depósito intersticial de mucina y un leve infiltrado mononuclear. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de la lesión suele ser negativa, aunque en algunos pacientes se han descrito depósitos granulares de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal de la epidermis. El tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad sistémica. A veces son útiles los glucocorticoides tópicos. Estos individuos deben evitar la exposición a la luz ultravioleta y adoptar medidas radicales de fotoprotección, como los filtros solares de amplio espectro.



FIGURA 55-3 Dermatomiositis. El eritema violáceo periorbitario es el signo característico del clásico exantema en heliotropo. *(Por cortesía y con autorización de James Krell, MD.)*



FIGURA 55-4 Pápulas de Gottron. La dermatomiositis suele afectar las manos en la forma de pápulas eritematosas aplanadas sobre los nudillos. También son evidentes las telangiectasias periungueales.

LUPUS ERITEMATOSO

Las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso (LE, *lupus erythematosus*) **(cap. 349)** se pueden dividir en agudas, subagudas y crónicas o discoides. El *LE cutáneo agudo* se caracteriza por eritema de la nariz y las eminencias malares con distribución en "alas de mariposa" **(fig. 55-5*A*)**. El eritema suele ser de comienzo repentino, se acompaña de edema y de descamación fina y guarda relación con la afectación sistémica. Algunos pacientes tienen una afectación extensa de la cara, así como eritema y descamación de las superficies de extensión de las extremidades y la parte superior del tórax **(fig. 55-5*B*)**. Estas lesiones agudas, que a veces son evanescentes, suelen durar días y a menudo surgen en las exacerbaciones de la enfermedad sistémica. La biopsia cutánea de las lesiones agudas puede mostrar degeneración hidrópica de los queratinocitos basales, edema de la dermis y, en algunos casos, un infiltrado disperso de la parte superior de la dermis por células mononucleares así como mucina dérmica. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de las lesiones a menudo revela depósitos de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal epidérmica. El tratamiento se orienta al control de las manifestaciones generales de la enfermedad. Es muy importante la fotoprotección en ésta y otras modalidades del LE.

El *lupus eritematoso cutáneo subagudo* (SCLE, *subacute cutaneous lupus erythematosus*) se caracteriza por un exantema fotosensible extenso, que no deja cicatriz. En la mayoría de los pacientes no hay afectación renal ni del sistema nervioso central o es leve. El SCLE puede manifestarse como una erupción papuloescamosa parecida a la psoriasis o como lesiones anulares policíclicas. En la modalidad papuloescamosa, brotan pápulas eritematosas diferenciadas en las áreas posterior y anterior del tórax, los hombros, las superficies extensoras de los brazos y el dorso de las manos; las lesiones casi nunca afectan la cara o las superficies de flexión de las extremidades superiores, ni el área debajo de la cintura. Las pápulas, un poco descamativas, tienden a confluir en grandes placas, algunas de aspecto reticular. La modalidad anular afecta las mismas zonas y se presenta con pápulas eritematosas que evolucionan a lesiones ovales, circulares o policíclicas. Las lesiones del SCLE son más extensas, pero tienen menos tendencia a dejar

Biblioteca Médica Virtual



A



B

FIGURA 55-5 Lupus eritematoso cutáneo agudo. *A.* Lupus eritematoso cutáneo agudo en la cara, con eritema malar descamativo importante. También es frecuente la afectación de otras zonas expuestas a la luz solar. ***B.*** Lupus eritematoso cutáneo agudo en la mitad superior del tórax, en el cual se observan pápulas y placas eritematosas brillantes y un poco edematosas. *(B, por cortesía y con autorización de Robert Swerlick, MD.)*

cicatriz que las lesiones del LE discoide. En muchos pacientes con SCLE algunos fármacos (p. ej., hidroclorotiacida, antagonistas de los conductos de calcio, inhibidores de la bomba de protones) inducen o exacerban la enfermedad. La biopsia de piel revela típicamente cambios epidérmicos como atrofia, degeneración hidrópica de los queratinocitos basales y apoptosis acompañados de un infiltrado de células mononucleares en la parte superior de la dermis. En cerca de 50% de los casos, mediante microscopia de inmunofluorescencia directa, se encuentran depósitos de inmunoglobulina(s) en la zona de la membrana basal de la epidermis. Se ha relacionado con el SCLE un patrón en partículas de depósito de IgG por toda la epidermis. La mayoría de los pacientes con SCLE tiene anticuerpos anti-Ro. El tratamiento local suele ser infructuoso. Muchos necesitan tratamiento con aminoquinolonas antipalúdicas. A veces es necesario administrar glucocorticoides orales en dosis bajas; son muy importantes las medidas de fotoprotección contra las longitudes de onda ultravioleta A y B.

El *lupus eritematoso discoide* ([DLE, *discoid lupus erythematosus*], también denominado *LE cutáneo crónico*) se caracteriza por lesiones circunscritas, que muy a menudo se encuentran en cara, piel cabelluda o en la parte externa de los oídos. Las lesiones son pápulas eritematosas o placas con una escama gruesa y adherente que ocluye los folículos pilosos (taponamiento folicular). Cuando se retira la escama, su lado inferior muestra excrecencias pequeñas que se relacionan con los orificios de los folículos pilosos ("aspecto de tachuela"), un dato relativamente específico del DLE. Las lesiones crónicas presentan atrofia central, cicatrización e hipopigmentación, pero a menudo tienen bordes eritematosos, a veces elevados **(fig. 55-6)**. Estas lesiones persisten durante años y tienden a crecer con lentitud. Hasta 15% de los pacientes con DLE cumple los criterios de SLE del *American College of Rheumatology*. Sin embargo, a menudo se ven lesiones discoides típicas en individuos con SLE. En la biopsia de las lesiones de DLE se advierten hiperqueratosis, tapones foliculares y atrofia de la epidermis, degeneración hidrópica de los queratinocitos basales, engrosamiento de la zona de la membrana basal epidérmica y un infiltrado a base de mononucleares junto a las membranas basales de epidermis, anexos y vasos finos. La microscopia de inmunofluorescencia directa demuestra depósitos de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal en casi 90% de los casos. El tratamiento se centra en el control de la enfermedad cutánea y consiste fundamentalmente en fotoprotección y glucocorticoides tópicos o intralesionales. Si el tratamiento local resulta ineficaz, pueden estar indicadas las aminoquinolonas antipalúdicas.



FIGURA 55-6 Lupus eritematoso discoide (cutáneo crónico). Son típicas las placas atróficas, hiperpigmentadas violáceas, con taponamiento folicular y cicatrices.

ESCLERODERMIA Y MORFEA

Las alteraciones cutáneas de la esclerodermia **(cap. 353)** suelen empezar en los dedos de las manos y de los pies, las manos, los pies y la cara, con episodios de edema recurrente sin fóvea. La esclerosis de la piel comienza en las puntas de los dedos (esclerodactilia) y se propaga en dirección proximal, casi siempre con resorción del hueso de las puntas de los dedos, que pueden tener úlceras en sacabocados, cicatrices estrelladas o zonas de hemorragia **(fig. 55-7)**. De hecho, los dedos pueden disminuir de tamaño y asumir una forma de salchicha y, como las uñas suelen no estar afectadas, se pueden incurvar sobre la punta de los dedos. Suele haber telangiectasias periungueales, pero el eritema periungueal es infrecuente. En casos avanzados, las extremidades presentan contracturas y calcinosis cutánea. La afectación de la cara consiste en una frente lisa y sin arrugas, una piel tensa sobre la nariz, encogimiento de los tejidos en torno a la boca, con



FIGURA 55-7 Esclerodermia que muestra esclerosis acra y úlceras focales en dedos.

Biblioteca Médica Virtual

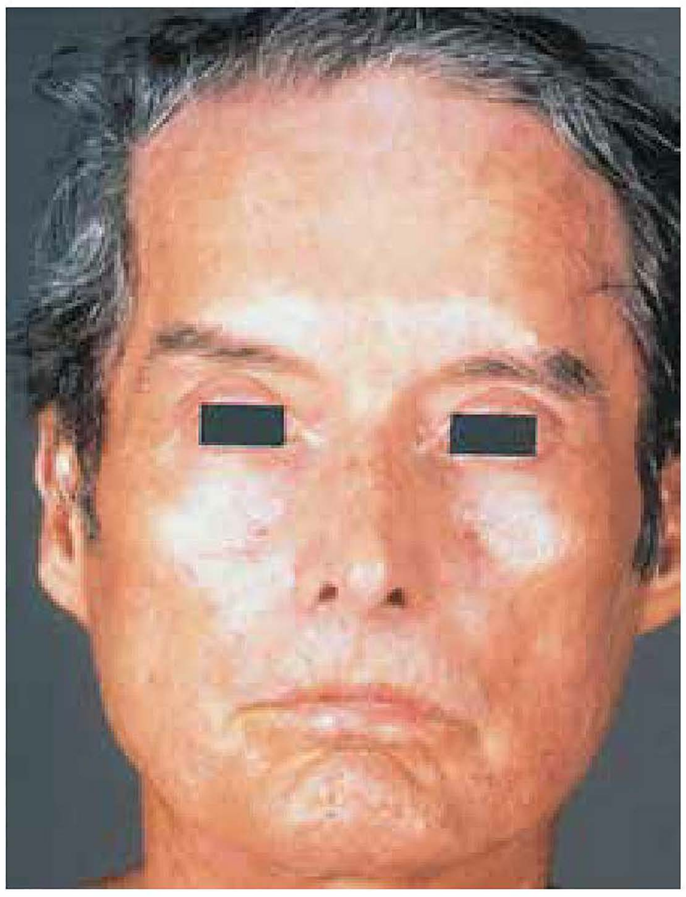


FIGURA 55-8 La esclerodermia a menudo da lugar al desarrollo de una cara inexpresiva con aspecto de máscara.

arrugas dispuestas radialmente alrededor de la boca **(fig. 55-8)**. Son frecuentes las telangiectasias semejantes a una felpa, ante todo en la cara y las manos. La piel afectada está endurecida, lisa y adherida a las estructuras subyacentes; también son comunes la hiperpigmentación y la hipopigmentación. El *fenómeno de Raynaud* (es decir, palidez, cianosis e hiperemia reactiva inducidos por frío) está documentado en casi todos los pacientes, y puede preceder en muchos años al desarrollo de esclerodermia. La esclerodermia lineal es una forma limitada de la enfermedad con una presentación lineal, como una banda, que tiende a afectar las capas profundas y superficiales de la piel. La combinación de **c**alcinosis cutánea, fenómeno de **R**aynaud, trastorno de la motilidad **e**sofágica, esclerodactilia (*sclerodactyly*) y **t**elangiectasia ha recibido el nombre de *síndrome de CREST*. Hay informes de anticuerpos contra centrómeros en un porcentaje muy alto de pacientes con síndrome CREST, pero sólo en una pequeña minoría de aquellos con esclerodermia. La biopsia de piel revela engrosamiento de la dermis, homogeneización de los haces de colágeno, glándulas pilosebáceas y écrinas atróficas y un infiltrado disperso de células mononucleares en la dermis y grasa subcutánea. La microscopia de inmunofluorescencia directa de las lesiones cutáneas suele ser negativa.

La morfea se caracteriza por engrosamiento y esclerosis localizados de la piel, con predominio en el tronco, y suele afectar a adultos jóvenes o a niños. La morfea empieza como placas eritematosas o de color carne que se esclerosan, generan hipopigmentación central y tienen un borde eritematoso. En la mayor parte de los casos, los pacientes tienen una o algunas lesiones y la enfermedad recibe el nombre de *morfea circunscrita.* En algunos pacientes se observan lesiones cutáneas extensas, sin afectación sistémica (morfea generalizada). Muchos adultos con morfea generalizada padecen de manera simultánea de otras enfermedades reumáticas y autoinmunitarias. La biopsia cutánea de la morfea es indistinguible de la esclerodermia. Esta última y la morfea son bastante resistentes al tratamiento. Por esta razón, se aplica la fisioterapia, y a menudo resulta útil, para evitar contracturas articulares y preservar la función. Las opciones terapéuticas para la enfermedad incipiente y que progresa con rapidez son fototerapia (UVA1 [radiación ultravioleta A1] o PUVA [psoralenos + radiación ultravioleta A]) o metotrexato, 15-20 mg por semana solo o combinado con glucocorticoides diariamente.

La *fascitis difusa con eosinofilia* es una entidad clínica que a veces se confunde con la esclerodermia. Casi siempre se produce tumefacción, induración y eritema de las extremidades, con frecuencia después de un esfuerzo físico importante. Las porciones proximales de las extremidades (brazos, antebrazos, muslos y piernas) se afectan con mayor frecuencia que las manos y los pies. Aunque la piel está endurecida, suele mostrar un aspecto leñoso, con depresiones o "pseudocelulítico", más que estar adherida a los planos profundos como en la esclerodermia; las contracturas pueden ser tempranas a causa de la afectación de las aponeurosis. Asimismo, esta última quizás haga que se separen grupos musculares y que las venas parezcan deprimidas (signo del surco). Estos signos cutáneos conllevan eosinofilia en sangre periférica, aumento de la velocidad de eritrosedimentación y, a veces, hipergammaglobulinemia. La biopsia profunda de las zonas de la piel afectadas revela inflamación y engrosamiento de la aponeurosis profunda que reviste el músculo. Suele observarse un infiltrado inflamatorio compuesto de eosinófilos y células mononucleares. Los pacientes con fascitis eosinófila parecen tener más riesgo de padecer insuficiencia medular u otras anomalías hematológicas. Si bien la evolución final de la fascitis eosinófila es incierta, muchos pacientes responden de manera favorable al tratamiento con dosis de prednisona de 40-60 mg/día.

El *síndrome de eosinofilia-mialgia*, un trastorno con proporciones epidémicas informado en 1989 y que se relacionó con la ingestión de L-triptófano elaborado por una sola compañía en Japón, es un trastorno multisistémico que se caracteriza por mialgias debilitantes y eosinofilia absoluta junto con diversas combinaciones de artralgias, síntomas pulmonares y edema periférico. En una fase posterior (de tres a seis meses después de los síntomas iniciales), estos pacientes manifiestan a menudo alteraciones cutáneas esclerodérmicas, pérdida de peso o neuropatía **(cap. 353)**. Se desconoce la causa precisa de este síndrome, que puede parecerse a otras lesiones cutáneas escleróticas. Sin embargo, los lotes de L-triptófano implicados contenían el contaminante 1,1-etilideno bis[triptófano]. Este contaminante puede ser patógeno o un marcador de otra sustancia que provoque el trastorno.

LECTURAS ADICIONALES

Bolognia JL *et al.* (eds): *Dermatology*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2018.

Goldsmith LA *et al.* (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.

Hammers CM, Stanley JR: Mechanisms of disease: Pemphigus and bullous pemphigoid. Annu Rev Pathol 11:175, 2016.

Schmidt E, Zillikens D: Pemphigoid diseases. Lancet 381:320, 2013.

56 Reacciones cutáneas farmacoinducidas

Robert G. Micheletti, Misha Rosenbach, Bruce U. Wintroub, Kanade Shinkai

Las reacciones cutáneas se encuentran entre las reacciones secundarias más frecuentes a los fármacos. La mayor parte de ellas son benignas, pero unas cuantas pueden poner en riesgo la vida. El reconocimiento temprano de las reacciones graves, la abstinencia de fármacos y las intervenciones terapéuticas apropiadas pueden reducir los efectos tóxicos. En este capítulo se revisan las reacciones cutáneas adversas a los fármacos sistémicos; su incidencia, patrones y patogenia y se proporcionan guías prácticas sobre el tratamiento, valoración de las causas y uso futuro de fármacos.

USO DE FÁRMACOS DE PRESCRIPCIÓN EN ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos cada año se dispensan más de 3 000 millones de prescripciones médicas para más de 60 000 productos farmacológicos, que incluyen más de 2 000 compuestos activos diferentes. Los pacientes hospitalizados reciben cada año alrededor de 120 millones de ciclos de tratamiento farmacológico y casi 50% de los adultos estadounidenses reciben fármacos de prescripción en forma regular. Cada año, los efectos secundarios de los fármacos de prescripción pueden ocasionar alrededor de 4.5 millones de visitas a los servicios de urgencias en Estados Unidos. Muchos pacientes utilizan fármacos de venta libre que pueden causar reacciones secundarias de tipo cutáneo.

INCIDENCIA DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS

Varios estudios de cohorte han establecido que las reacciones cutáneas agudas afectan a casi 3% de los pacientes hospitalizados. Las reacciones por lo general ocurren después de unos cuantos días a cuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Muchos fármacos de uso común se asocian con tasas de 1-2% de exantemas durante los estudios clínicos previos a la comercialización. El riesgo a menudo es más elevado cuando se utilizan fármacos en poblaciones generales, no selectas. Las tasas pueden alcanzar 3-7% para amoxicilina, sulfametoxazol, muchos anticonvulsivos y fármacos para el tratamiento de VIH.

Biblioteca Médica Virtual

Además de las erupciones agudas, el uso prolongado de fármacos puede inducir o exacerbar varias enfermedades cutáneas (p. ej., prurito, pigmentación, trastornos de cabello o uñas, psoriasis, penfigoide ampolloso, fotosensibilidad e incluso neoplasias cutáneas). Estas reacciones farmacológicas no son frecuentes, aunque no se ha evaluado su incidencia en el impacto en la salud pública.

En una serie de 48 005 pacientes en un periodo de 20 años, las reacciones cutáneas más frecuentes fueron exantema morbiliforme (91%) y urticaria (6%). Es poco común que se detecten reacciones graves en tales estudios de cohorte. Las reacciones cutáneas graves a fármacos, aunque son poco comunes, tienen un impacto importante en la salud porque causan secuelas significativas, incluyendo mortalidad. Los exantemas medicamentosos causan hospitalización, incrementan la duración de la estancia hospitalaria y pueden poner en riesgo la vida. Algunas poblaciones se encuentran en alto riesgo de reacciones farmacológicas, lo que incluye pacientes de edad avanzada, individuos con enfermedades autoinmunitarias, receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas y en personas infectadas con virus de Epstein-Barr (EVB) o con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se desconoce la asociación subyacente a este aspecto fisiopatológico, pero podría estar relacionado con inmunodepresión o alteraciones de la regulación inmunitaria. Los individuos con enfermedad avanzada por VIH (p. ej., recuento de linfocitos T CD4 <200 células/μL) tienen un incremento en el riesgo de 40 a 50 veces de reacciones adversas al sulfametoxazol **(cap. 197)** y aumento en el riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad.

PATOGENIA DE LAS REACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las respuestas cutáneas adversas a los fármacos pueden surgir como consecuencia de mecanismos inmunitarios o no inmunitarios.

REACCIONES FARMACOLÓGICAS NO INMUNITARIAS

Los ejemplos de reacciones farmacológicas no inmunitarias son cambios en la pigmentación por acumulación térmica del fármaco o de sus metabolitos, alteración de los folículos pilosos por acción de antimetabolitos e inhibidores de señalización y lipodistrofia relacionada con efectos metabólicos de los fármacos para el tratamiento de VIH. Estos efectos son predecibles y en ocasiones pueden evitarse.

REACCIONES FARMACOLÓGICAS INMUNITARIAS

Los datos sugieren una base inmunitaria para la mayor parte de erupciones agudas de origen farmacológico. Las reacciones a fármacos pueden ser consecuencia de liberación inmediata de mediadores preformados (p. ej., urticaria, anafilaxia), reacciones mediadas por anticuerpo, depósito de complejos inmunitarios y respuestas específicas a antígenos. Las clonas de linfocitos T específicas para fármacos pueden derivarse de la sangre o de lesiones cutáneas de pacientes con diversas alergias a fármacos, lo que sugiere fuertemente que estos linfocitos T median la alergia a fármacos con especificidad antigénica. Se generan colonias específicas por fármacos que con frecuencia causan erupciones farmacoinducidas: penicilina G, amoxicilina, cefalosporinas, sulfametoxazol, fenobarbital, carbamazepina y lamotrigina. Se han obtenido clonas CD4 y CD8; sin embargo, no se ha dilucidado su participación específica en la alergia a fármacos. La presentación de fármacos en los linfocitos T tiene restricción por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) y probablemente involucre reconocimiento de complejos de fármacos-péptidos por receptores de linfocitos T (TCR, *T cell receptors*) específicos.

Una vez que el fármaco ha inducido una respuesta inmunitaria, el fenómeno final de la reacción depende de la naturaleza de sus efectores: linfocitos T citotóxicos (CD8+) en la formación de vesículas y en ciertas reacciones de hipersensibilidad, quimiocinas para reacciones mediadas por neutrófilos o eosinófilos y colaboración de linfocitos B para la producción de anticuerpos específicos para las reacciones urticariformes. En fecha reciente se ha clasificado a las reacciones inmunitarias en subtipos adicionales que proporcionan un marco de referencia útil para designar las reacciones farmacológicas adversas con base en la participación de vías inmunitarias específicas **(cuadro 56-1)**.

Reacciones inmediatas Las reacciones inmediatas dependen de la liberación de mediadores inflamatorios por células cebadas hísticas o basófilos circulantes. Estos mediadores incluyen histamina, leucotrienos, prostaglandinas, bradicininas, factor activador plaquetario, enzimas y proteoglucanos. Los fármacos pueden desencadenar liberación de mediadores ya sea de manera directa (reacciones "anafilactoides") o a través de anticuerpos IgE específicos. Estas reacciones por lo general se manifiestan en la piel y en los aparatos digestivo, respiratorio y cardiovascular **(cap. 346)**. Los síntomas y signos principales incluyen prurito, urticaria, náusea, vómito, dolor abdominal cólico, broncospasmo, edema laríngeo y en ocasiones choque anafiláctico con hipotensión y muerte. Estos síntomas ocurren en término de minutos después de la exposición al fármaco. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), lo que incluye ácido acetilsalicílico y medios de contraste radiológico, son causas frecuentes de desgranulación directa de células cebadas o reacciones anafilactoides, que pueden ocurrir con la primera exposición. Las penicilinas y relajantes musculares, que se utilizan en anestesia general son las causas más frecuentes de reacciones a los fármacos dependientes de IgE, lo que requiere sensibilización previa. La liberación de mediadores es desencadenada cuando conjugados polivalentes de proteínas forman enlaces cruzados con moléculas de IgE y se fijan a células sensibilizadas. Ciertas vías de administración favorecen los patrones clínicos (p. ej., efectos gastrointestinales por la vía oral, efectos circulatorios con la administración intravenosa).

CUADRO 56-1 Clasificación de las reacciones farmacológicas adversas con base en la vía inmunitaria

TIPO	VÍA FUNDAMENTAL	MEDIADORES INMUNITARIOS FUNDAMENTALES	TIPO DE REACCIÓN FARMACOLÓGICA ADVERSA
Tipo I	IgE	IgE	Urticaria, angioedema, anafilaxia
Tipo II	Citotoxicidad mediada por IgG	IgG	Hemólisis farmacoinducida, trombocitopenia (p. ej., penicilina)
Tipo III	Complejos inmunitarios	IgG + antígenos	Vasculitis, enfermedad del suero, lupus farmacoinducido
Tipo IVa	Respuesta inflamatoria por macrófagos mediada por linfocitos T	IFN-γ, TNF-α Linfocitos T_H1	Prueba cutánea de tuberculina, dermatitis de contacto
Tipo IVb	Respuesta inflamatoria por eosinófilos mediada por linfocitos T	IL-4, IL-5, IL-13, linfocitos T_H2, eosinófilos	DIHS Exantemas morbiliformes
Tipo IVc	Citotoxicidad mediada por linfocitos T, inflamación mediada por linfocitos T	Linfocitos T citotóxicos Granzima Perforina Granulisina (sólo SJS/TEN)	SJS/TEN Exantema morbiliforme
Tipo IVd	Respuesta inflamatoria por neutrófilos mediada por linfocitos T	CXCL8, IL-17, GM-CSF Neutrófilos	AGEP

AGEP, pustulosis exantematosa generalizada aguda; DIHS, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos; GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos; IFN, interferón; IL, interleucina; SJS, síndrome de Stevens-Johnson; TEN, necrólisis epidérmica tóxica; TNF, factor de necrosis tumoral.

Reacciones dependientes de complejos inmunitarios La enfermedad del suero se produce por depósitos de complejos inmunitarios circulantes en los tejidos, con consumo de complemento. Se caracteriza por fiebre, artritis, nefritis, neuritis, edema y exantema urticariforme, papular o purpúrico **(cap. 356)**. Descrito por primera vez después de la administración de suero no humano, a la fecha ocurre con la administración de anticuerpos monoclonales y fármacos similares. En la enfermedad del suero clásica, los síntomas se desarrollan seis o más días después de la exposición al fármaco, con un periodo de latencia que representa el tiempo necesario para la síntesis de anticuerpos. La vasculitis, una complicación relativamente poco común de la administración de fármacos, también puede ser consecuencia del depósito de complejos inmunitarios **(cap. 356)**. Las cefalosporinas y otros fármacos, incluidos los anticuerpos monoclonales como infliximab, rituximab y omalizumab, pueden asociarse con reacciones clínicas similares, parecidas a la enfermedad del suero. Se desconocen los mecanismos de esta reacción, pero parecen no estar relacionadas con la formación de complejos inmunitarios y activación del complemento.

Hipersensibilidad tardía Pese a que no se conoce por completo, la hipersensibilidad tardía dirigida por linfocitos T específicos para fármacos es un mecanismo importante subyacente a las erupciones farmacológicas más comunes, es decir, erupciones morbiliformes y también en forma más graves y poco comunes de síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS, *drug-induced hypersensitivity syndrome*) (también conocido como reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales [DRESS, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*]), pustulosis exantematosa

Biblioteca Médica Virtual

generalizada aguda (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*), síndrome de Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) (cuadro 56-1). En estos tipos de erupciones farmacológicas se han detectado linfocitos T específicos contra fármacos. En la necrólisis epidérmica tóxica, las lesiones cutáneas contienen linfocitos T reactivos a linfocitos autólogos y queratinocitos en una forma específica contra el fármaco, en una vía mediada por perforina/granzima y restringida por el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*).

Se desconocen los mecanismos por los cuales los fármacos ocasionan activación de los linfocitos T. Prevalecen dos hipótesis: en primer lugar, que los antígenos que desencadenan estas reacciones pueden ser los fármacos mismos o los componentes de dichos fármacos formando complejos con unión covalente con proteínas endógenas, los cuales se presentan en asociación con moléculas HLA a través de la vía clásica a los linfocitos T o bien, a través de interacción directa del fármaco/metabolito con receptores de linfocitos T o con HLA cargado con péptidos (p. ej., la interacción farmacológica del medicamento con receptores inmunitarios o hipótesis p-i). Datos recientes obtenidos por cristalografía con rayos X han identificado la unión entre moléculas específicas de HLA con fármacos particulares que se sabe causan reacciones de hipersensibilidad demostrando alteraciones singulares al surco de unión de péptidos con el MHC, lo que sugiere una base molecular para la activación de los linfocitos T en el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad.

FACTORES GENÉTICOS Y REACCIONES CUTÁNEAS A FÁRMACOS



Los determinantes genéticos pueden predisponer a los individuos a reacciones farmacológicas graves al afectar su metabolismo farmacológico o la respuesta inmunitaria a los fármacos. Los polimorfismos en las enzimas del citocromo P450, la acetilación farmacológica, metilación (como la actividad de la tiopurina metiltransferasa y azatioprina) y otras formas de metabolismo (como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y dapsona) puede incrementar la susceptibilidad a la toxicidad farmacológica o a la dosificación insuficiente, resaltando la participación de efectos farmacocinéticos o farmacodinámicos diferenciales. No se ha determinado la utilidad de la detección sistemática de las enzimas del citocromo P450, aunque se ha sugerido que podría ser un estudio rentable en ciertas poblaciones de pacientes (p. ej., pacientes con trastornos convulsivos).

Las asociaciones entre reacciones farmacológicas y haplotipos HLA sugieren una participación fundamental para los mecanismos inmunitarios. La hipersensibilidad al abacavir, un fármaco para el tratamiento de la infección por VIH, tiene una asociación fuerte con HLA-B*57:01 **(cap. 197)**. En Taiwán, con población china Han homogénea, se observó una asociación de 100% entre SJS/TEN (pero no DIHS) en relación con la carbamazepina y HLA-B*15:02. En la misma población se encontró otra asociación de 100% entre HLA-B*58:01 y SJS, TEN o DIHS en relación con el alopurinol. Estas asociaciones son específicas para el fármaco y el fenotipo; es decir, la estimulación de linfocitos T específica para HLA por fármacos ocasiona reacciones diferentes. Sin embargo, las asociaciones fuertes encontradas en Taiwán no se han observado en otros países con población más heterogénea.

CONSIDERACIONES GLOBALES



El reconocimiento de las asociaciones HLA con hipersensibilidad a fármacos ha llevado a recomendaciones para realizar detecciones en poblaciones de alto riesgo. La detección genética para HLA-B*57:01 con el fin de evitar la hipersensibilidad al abacavir, que conlleva un valor predictivo negativo de 100% cuando se confirma con prueba del parche y un valor predictivo positivo de 55% generalizable a través de los grupos étnicos, se ha vuelto un estándar clínico de atención en todo el mundo (número necesario a tratar = 13). La *U.S. Food and Drug Administration* ha recomendado la detección de HLA-B*57:02 en individuos de descendencia asiática antes de una nueva prescripción de carbamazepina. El *American College of Rheumatology* ha recomendado la detección de HLA-B*58:01 en pacientes chinos Han a los que se les prescribe alopurinol. A la fecha, se ha determinado que la detección de un solo HLA (pero no de múltiples haplotipos HLA) en poblaciones específicas es un procedimiento rentable.

Varios investigadores han propuesto que haplotipos HLA específicos se asocian con hipersensibilidad a fármacos, además de desempeñar una función patógena; la estimulación de linfocitos T citotóxicos (CTL, *cytotoxic T lymphocytes*) específicos para carbamazepina en el contexto de HLA-B*15:02 ocasiona la producción de presuntos mediadores de necrosis de queratinocitos en la necrólisis epidérmica tóxica. Otros estudios han identificado CTL reactivos a la carbamazepina que utilizan repertorios de receptores de linfocitos T (TCR) V-alfa y V-beta restringidos en pacientes con hipersensibilidad a la carbamazepina, que no se encuentran en individuos con tolerancia a la carbamazepina. Cada vez existe mayor disponibilidad de pruebas genéticas para haplotipos específicos de HLA y para la detección funcional del repertorio de TCR, con el fin de identificar pacientes con riesgo, lo que anticipa una era de medicina personalizada y farmacogenómica.

PRESENTACIONES CLÍNICAS DE REACCIONES CUTÁNEAS DE ORIGEN FARMACOLÓGICO

REACCIONES CUTÁNEAS NO INMUNITARIAS

Exacerbación o inducción de enfermedades dermatológicas Diversos fármacos pueden exacerbar enfermedades preexistentes o bien, inducir (o hacer evidente) una enfermedad que podría no desaparecer después de interrumpir la administración del fármaco causal. Por ejemplo, los NSAID, litio, β bloqueadores, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), interferón (IFN) α e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) pueden exacerbar la psoriasis en placa, mientras que los antipalúdicos y la interrupción de la administración de glucocorticoides sistémicos puede empeorar una psoriasis pustulosa. Es poco común la situación de los inhibidores de TNF-α, ya que esa clase farmacológica se utiliza para el tratamiento de la psoriasis; sin embargo, puede inducir psoriasis (en especial palmo-plantar) en pacientes que reciben tratamiento por otras enfermedades. Los glucocorticoides, andrógenos, litio y antidepresivos pueden inducir acné. Las erupciones foliculares papulares o pustulosas de cara y tronco que simulan acné ocurren con frecuencia con antagonistas del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). La gravedad de la erupción tiene correlación con un mejor efecto antineoplásico. Este exantema, por lo común responde y se previene con antibióticos del grupo de las tetraciclinas.

Varios fármacos inducen o exacerban enfermedades autoinmunitarias. La interleucina (IL) 2, IFN-α y los fármacos anti-TNF-α se asocian con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) de nuevo inicio. El lupus farmacoinducido se caracteriza clásicamente por anticuerpos antinucleares y antihistona y, en algunos casos, contra DNA de doble cadena (D-penicilamina, anti-TNF-α) o anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos perinucleares (p-ANCA) (minociclina). Puede inducirse lupus eritematoso subagudo (SCLE, *subacute lupus erythematosus*) por una lista creciente de fármacos entre los que se encuentran los diuréticos tiazídicos, inhibidores de TNF, terbinafina y minociclina. El IFN y los inhibidores de TNF pueden inducir enfermedades granulomatosas y sarcoidosis. Las enfermedades ampollosas de origen autoinmunitario también pueden ser inducidas por fármacos: pénfigo por D-penicilamina e inhibidores de ACE, penfigoide ampolloso por furosemida e inhibidores de PD-1, y dermatosis ampollosa lineal por IgA por la vancomicina. Otros fármacos pueden causar reacciones cutáneas muy específicas. Los medios de contraste con gadolinio se han asociado con fibrosis sistémica nefrógena, una enfermedad esclerosante con afección poco común de los órganos internos; la afectación renal avanzada puede ser un factor de riesgo importante. El factor estimulante de las colonias de granulocitos, la azacitidina, todos los derivados *trans* del ácido retinoico y los fármacos inhibidores de *FLT3* pueden inducir dermatosis por neutrófilos. En esta situación, siempre debe considerarse la hipótesis de que la causa es el fármaco, incluso después de completar el tratamiento. Además, en casos de tratamiento a largo plazo, pueden desarrollarse reacciones por pequeños cambios en la dosificación o en el metabolismo del hospedador. La resolución de la reacción cutánea podría retrasarse hasta la interrupción del fármaco.

Erupciones de fotosensibilidad Las erupciones de fotosensibilidad suelen ser más marcadas en áreas expuestas al sol, pero pueden extenderse a áreas protegidas de la luz solar. El mecanismo casi siempre es fototoxicidad. Las reacciones fototóxicas simulan quemaduras solares y pueden ocurrir con la primera exposición al fármaco. Puede ocurrir la formación de ampollas en la pseudoporfiria relacionada con fármacos, más a menudo con NSAID. La gravedad de la reacción depende de la concentración hística del fármaco, su eficiencia como fotosensibilizante y la extensión de la exposición a las ondas ultravioleta (UV) activadoras **(cap. 57)**.

La administración oral de fármacos fotosensibilizantes incluye fluoroquinolonas, tetraciclinas, antibióticos y trimetoprim/sulfametoxazol. Otros fármacos implicados menos a menudo incluyen cloropromazina, diuréticos tiazídicos, NSAID e inhibidores de BRAF. El voriconazol puede ocasio-

Biblioteca Médica Virtual

nar fotosensibilidad grave, aceleración del fotoenvejecimiento y carcinogénesis cutánea.

Como la UV-A y la luz visible, que desencadenan estas reacciones, no se absorben con facilidad por las pantallas solares no opacas y se transmiten a través del vidrio de las ventanas, las reacciones de fotosensibilidad pueden ser difíciles de bloquear. Las reacciones de fotosensibilidad desaparecen con la eliminación del fármaco o de la radiación UV, con el uso de protectores solares que bloquean la luz UV-A y el tratamiento de la reacción como si fuera una quemadura solar. Rara vez, los individuos desarrollan reactividad persistente a la luz, requiriendo evitar la exposición al sol por periodos prolongados. Algunos quimioterapéuticos, como el metotrexato, pueden inducir una reacción similar a la producida por la luz UV que se caracteriza por erupción eritematosa, con descamación leve, en sitios de exposición previa a la luz solar.

Cambios de pigmentación Los fármacos, ya sean sistémicos o tópicos, pueden causar diversos cambios pigmentarios en la piel al desencadenar producción de melanina por los melanocitos (como en el caso de los anticonceptivos orales que causan melasma) o por el depósito de fármacos o metabolitos farmacológicos. La administración a largo plazo de minociclina y amiodarona puede causar pigmentación azulosa-grisácea. Las fenotiazinas, sales de oro y bismuto ocasionan pigmentación grisácea-parda en áreas expuestas al sol. Numerosos fármacos quimioterapéuticos pueden asociarse con patrones característicos de pigmentación (p. ej., bleomicina, busulfán, daunorrubicina, ciclofosfamida, hidroxiurea, fluorouracilo y metotrexato). La clofazimina causa lipofucsinosis farmacoinducida con una coloración rojiza-pardusca característica. Con los antipalúdicos ocurre hiperpigmentación de la cara, mucosas y regiones pretibiales y subungueal. La quinacrina causa coloración amarillenta generalizada. Los cambios en la pigmentación pueden ocurrir en mucosas (busulfán, bismuto), conjuntivas (clorpromazina, tioridazina, imipramina, clomipramina), uñas (zidovudina, doxorrubicina, ciclofosfamida, bleomicina, fluorouracilo, hidroxiurea), cabello y dientes (tetraciclinas).

Necrosis cutánea por warfarina Esta reacción poco común (0.01-0.1%) suele ocurrir entre el tercero y décimo días de tratamiento con warfarina, por lo general en mujeres. Sitios comunes son mamas, muslos y nalgas **(fig. 56-1)**. Las lesiones están claramente delimitadas, son eritematosas o purpúricas y pueden progresar para formar grandes ampollas hemorrágicas con necrosis y formación de costra.

La anticoagulación con warfarina en casos de deficiencia de proteína C o S causa reducción adicional de las concentraciones bajas circulantes de anticoagulantes endógenos, lo que permite la hipercoagulabilidad y trombosis en la microvasculatura cutánea, con áreas consecuentes de necrosis. La necrosis inducida por heparina puede tener características clínicas similares, pero probablemente se deba a agregación plaquetaria inducida por heparina con oclusión subsiguiente de los vasos sanguíneos; puede afectar áreas adyacentes al sitio de inyección o sitios más distantes si se administró por goteo intravenoso.

La necrosis cutánea inducida por warfarina se trata con vitamina K, heparina, desbridamiento quirúrgico y cuidados intensivos de la herida. También pueden ser de utilidad los concentrados de proteína C. Los nuevos anticoagulantes como etexilato de dabigatrán pueden evitar la necrosis por warfarina en pacientes con riesgo alto.

Trastornos del cabello inducidos por fármacos • **PÉRDIDA DE CABELLO FARMACOINDUCIDA** Los medicamentos pueden afectar el folículo piloso en dos fases diferentes de su ciclo de crecimiento: fase anágena (de crecimiento) o fase telógena (de reposo). El *efluvio anágeno* ocurre en término de días después de la administración del fármaco, en especial con antimetabolitos o con otros quimioterapéuticos. En cambio, el efluvio *telógeno* ocurre en dos a cuatro meses después del inicio de un nuevo fármaco. Ambos se presentan como alopecia difusa, no cicatrizal, que más a menudo es reversible después de interrumpir el fármaco causal.

Un número considerable de fármaco se han asociado con la pérdida de cabello. Éstos incluyen fármacos antineoplásicos (fármacos alquilantes, bleomicina, alcaloides de la vinca, compuestos de platino), anticonvulsivos (carbamazepina, valproato), β bloqueadores, antidepresivos, fármacos antitiroideos, interferones, anticonceptivos orales y fármacos hipocolesterolemiantes.

CRECIMIENTO DEL CABELLO INDUCIDO POR FÁRMACOS Los fármacos también pueden causar crecimiento piloso. El hirsutismo es un crecimiento excesivo del vello terminal con patrón de crecimiento masculino en una mujer, más a menudo afectando la cara y tronco por estimulación andrógena de los folículos pilosos sensibles a hormonas (esteroides anabólicos, anticonceptivos orales, testosterona, corticotropina). La hipertricosis tiene un patrón diferente de crecimiento piloso, no con patrón masculino, y típicamente se ubica en la frente y regiones temporales de la cara. Los fármacos que causan hipertricosis incluyen fármacos antiinflamatorios, glucocorticoides, vasodilatadores (diazóxido, minoxidilo), diuréticos (acetazolamida), anticonvulsivos (difenilhidantoinato), inmunodepresores (ciclosporina A), psoralenos y zidovudina.

Son poco comunes los efectos secundarios que ocasionan cambios en la estructura o color del cabello. Pueden ocurrir cambios en la coloración del cabello con cloroquina, IFN-α, fármacos quimioterapéuticos e inhibidores de la tirosina cinasa. Se han observado cambios en la estructura del cabello en pacientes que reciben inhibidores de EGFR, inhibidores BRAF e inhibidores de la tirosina cinasa y con la acitretina.

Trastornos ungueales inducidos por fármacos Estos trastornos por lo general afectan a las 20 uñas y se requieren meses para que se resuelvan después de haber interrumpido el medicamento. La patogenia más a menudo es de origen tóxico. Los cambios ungueales farmacoinducidos incluyen las líneas de Beau (depresión transversa de la placa ungueal), onicólisis (desprendimiento de la porción distal de la placa ungueal), onicomadesis (desprendimiento de la parte proximal de la placa ungueal), pigmentación paroniquia (inflamación de la piel periungueal).

ONICÓLISIS La onicólisis ocurre con tetraciclinas, fluoroquinolonas, retinoides, NSAID y otros fármacos, entre los que se incluyen muchos quimioterapéuticos y puede ser desencadenada por la exposición a la luz solar.

ONICOMADESIS La onicomadesis es causada por una detención temporal en la actividad mitótica de la matriz ungueal. Los fármacos reportados a menudo como causa de onicomadesis incluyen carbamazepina, litio, retinoides y quimioterapéuticos.

PARONIQUIA La paroniquia y los granulomas piógenos múltiples con abscesos periungueales progresivos y dolorosos de los dedos de manos y pies son efectos secundarios de los retinoides sistémicos, lamivudina, indinavir y anticuerpos monoclonales con actividad contra EGFR.

CAMBIO DE COLORACIÓN UNGUEAL Algunos fármacos (entre los que se incluyen las antraciclinas, taxanos, fluorouracilo, psoralenos y zidovudina) pueden inducir hiperpigmentación del hecho ungueal a través de la estimulación de los melanocitos. Parece ser reversible y dependiente de la dosis.

Eritema tóxico de la quimioterapia y otras reacciones a la quimioterapia Como muchos fármacos utilizados en la quimioterapia del cáncer inhiben la división celular, los elementos de rápida proliferación de la piel, lo que incluye cabello, mucosas y anexos de la piel, son sensibles a sus efectos. Se ha reportado una amplia variedad de efectos tóxicos cutáneos relacionados con la quimioterapia, lo que incluye hidradenitis ecrina neutrofílica, celulitis estéril, dermatitis exfoliativa y eritema de los pliegues; una nomenclatura reciente clasifica estas lesiones bajo el diagnóstico unificador de eritema tóxico de la quimioterapia (TEC, *toxic erythema of chemotherapy*) **(fig. 56-2)**. El eritema acral se caracteriza por disestesia y erupción eritematosa, edematosa de las palmas de las manos y plantas de los pies. Causas comunes incluyen citarabina, doxorrubicina, metotrexato, hidroxiurea, fluorouracilo y capecitabina.

La introducción reciente de muchos anticuerpos monoclonales novedosos e inhibidores de la señalización de moléculas pequeñas para el tratamiento del cáncer se ha acompañado de numerosos informes de toxicidad cutánea y pilosa; en este capítulo sólo se mencionan los más comunes. Los antagonistas de EGFR inducen erupciones foliculares y toxicidad ungueal después de un intervalo promedio de 10 días en la mayor parte de

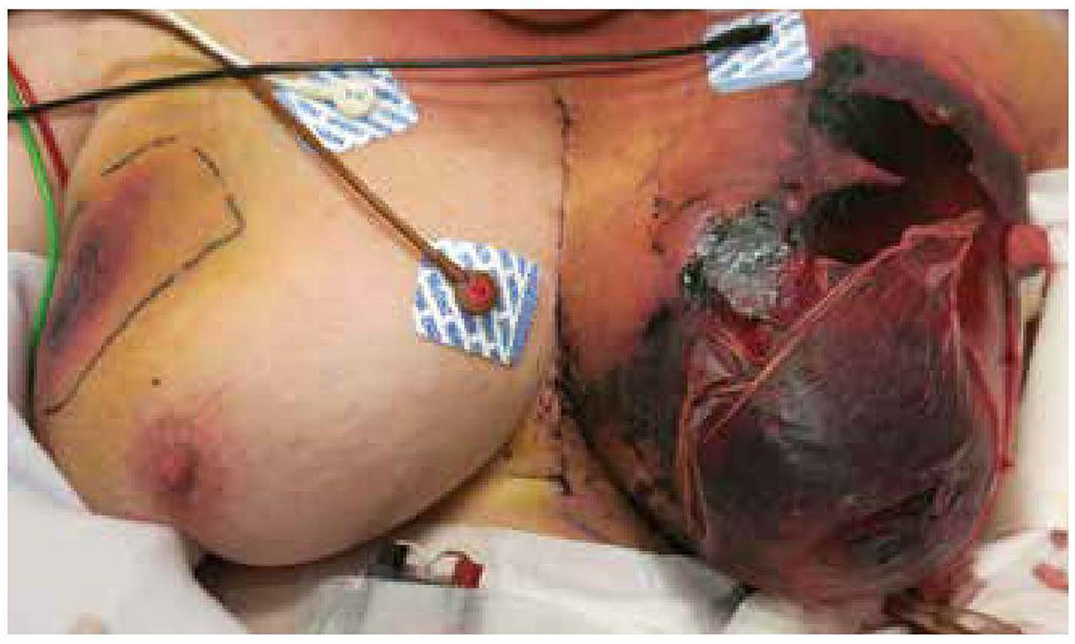


FIGURA 56-1 Necrosis por warfarina, afectación de las mamas.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 56-2 Eritema tóxico por quimioterapia.

los pacientes. Son comunes la xerosis, erupciones eccematosas, erupciones de acné y prurito. El erlotinib se asocia con cambios marcados en la textura del cabello. El sorafenib es un inhibidor de la tirosina cinasa que puede ocasionar erupciones foliculares y erupciones ampollosas focales palmoplantares, en sitios de flexión o en áreas de presión y fricción. Los inhibidores de BRAF se asocian con fotosensibilidad, hiperqueratosis palmoplantar, cabello rizado, exantema disqueratósico (similar a la enfermedad de Grover), neoplasias cutáneas benignas hiperqueratósicas y carcinoma espinocelular similar al queratoacantoma. Se ha reportado exantema, prurito y despigmentación vitiligosa en asociación con tratamiento con ipilimumab (tratamiento contra CTLA4). Hasta 50% de los pacientes experimenta erupciones cutáneas mediadas por reacciones inmunitarias, lo que incluye reacciones granulomatosas, dermatomiositis, paniculitis y vasculitis.

REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS: COMUNES

Erupciones maculopapulares Las erupciones morbiliformes o maculopapulares (fig. 56-3) son las reacciones farmacoinducidas más comunes, que a menudo inician en el tronco o en las regiones intertriginosas y consisten de máculas eritematosas que palidecen a la presión y pápulas simétricas y confluentes. Las máculas negruzcas o de color rojo brillante, que no palidecen a la presión, deben hacer surgir la sospecha de una reacción más grave. La afectación de mucosas es poco común y debe hacer surgir la sospecha de síndrome de Stevens-Johnson. Es poco común la afección facial en erupciones morbiliformes y la presencia de lesiones faciales extensas con edema facial sugiere DIHS. El diagnóstico de erupciones morbiliformes rara vez se asiste con exámenes de laboratorio. La biopsia cutánea a menudo muestra cambios inflamatorios inespecíficos.

Las erupciones morbiliformes pueden asociarse con prurito moderado intenso y fiebre. Un exantema viral es otra consideración para el diagnóstico diferencial, en especial en niños y la enfermedad de injerto contra hospedador también es un posible diagnóstico en el contexto clínico apropiado. La ausencia de enantemas, la ausencia de síntomas de vías respiratorias altas, oídos, nariz, faringe y el polimorfismo de las lesiones cutáneas apoya el diagnóstico de una lesión farmacoinducida más que de una erupción viral. Las sustancias que a menudo causan las lesiones incluyen aminopenicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas antibacterianas, alopurinol y fármacos antiepilépticos. Los β bloqueadores, antagonistas de los conductos del calcio y los inhibidores de la ACE rara vez son los causantes; sin embargo, cualquier fármaco puede causar un exantema morbiliforme. Ciertos fármacos conllevan tasas muy elevadas de erupción morbiliformes, lo que incluye nevirapina y lamotrigina, incluso en ausencia de reacciones DIHS. El exantema morbiliforme de la lamotrigina se asocia con dosis elevadas iniciales, incremento rápido de la dosis, uso simultáneo de valproato (que incrementan las concentraciones y semivida de la lamotrigina) y el uso en niños.

Las reacciones maculopapulares por lo general se desarrollan en términos de una semana después de haber iniciado el tratamiento y duran menos de dos semanas. En ocasiones, estas erupciones se resuelven a pesar del uso continuado del fármaco causal. Como la erupción puede empeorar, debe interrumpirse el fármaco que se sospecha ocasionó la reacción, a menos que sea esencial. Es importante notar que el exantema puede continuar progresando unos cuantos días a una semana después de haber interrumpido el fármaco. Los antihistamínicos orales y los emolientes pueden aliviar el prurito. Los ciclos cortos de glucocorticoides tópicos potentes pueden reducir la inflamación y los síntomas. Rara vez está indicado el tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

Prurito El prurito se asocia con la mayor parte de las erupciones farmacoinducidas y, en algunos casos, puede representar el único síntoma de reacción cutánea adversa. Puede aliviarse con antihistamínicos como hidroxizina o difenhidramina. El prurito originado por medicamentos específicos puede requerir un tratamiento diferente, como antagonistas opioides selectivos para el prurito relacionado con opioides.

Urticaria/angioedema/anafilaxia La urticaria, el segundo tipo de reacción cutánea más frecuente a los fármacos, se caracteriza por habones rojizos, pruriginosos de tamaño variable que duran más de 24 h. Se ha observado en asociación con casi todos los fármacos, más a menudo con inhibidores de la ACE, ácido acetilsalicílico, NSAID, penicilina y hemoderivados. Sin embargo, los fármacos representan no más de 10 a 20% de los casos agudos de urticaria. El edema profundo en los tejidos dérmicos y subcutáneos se conoce como angioedema y puede afectar las mucosas del aparato respiratorio y del tubo digestivo. La urticaria y el angioedema pueden ser parte de una reacción anafiláctica que ponga en riesgo la vida.

La urticaria farmacoinducida puede ser causada por tres mecanismos: un mecanismo dependiente de IgE, de complejos inmunitarios circulantes (enfermedad del suero) y de activación no inmunitaria de vías efectoras. Las reacciones urticariformes dependientes de IgE por lo general ocurren en término de 36 h después de la exposición al fármaco, pero pueden ocurrir en unos cuantos minutos. La urticaria inducida por complejos inmunitarios, vinculada con reacciones similares a la enfermedad del suero, suele ocurrir en seis a 12 días después de la primera exposición. En este síndrome, la erupción urticariforme (típicamente placas policíclicas sobre las articulaciones distales) puede acompañarse de fiebre, hematuria, artralgias, disfunción hepática y síntomas neurológicos. Ciertos fármacos como los NSAID, inhibidores de la ACE, antagonistas de angiotensina II, medios de contraste radiográfico y opioides pueden inducir reacciones urticariformes, angioedema y anafilaxia en ausencia de anticuerpos específicos contra el fármaco mediante la desgranulación directa de las células cebadas.

Los medios de contraste radiológico son una causa común de urticaria y, en casos poco comunes, pueden causar anafilaxia. Los medios de contraste radiológico de alta osmolaridad tienen una probabilidad casi cinco veces superior de inducir urticaria (1%) o anafilaxia en comparación que los medios de contraste más nuevos, con baja osmolaridad. Casi una tercera parte de los individuos con reacciones leves en una exposición previa reaccionan con la nueva exposición. El tratamiento previo con prednisona y difenhidramina reduce las tasas de reacción.

El tratamiento de la urticaria o del angioedema depende de la gravedad de la reacción. En casos graves con compromiso respiratorio o cardiovascular, la base del tratamiento consiste en epinefrina y glucocorticoides intravenosos. Para pacientes con urticaria con síntomas de angioedema o anafilaxia, suele ser suficiente interrumpir la administración del fármaco y administrar antihistamínicos orales. Se recomienda evitar en el futuro la exposición al fármaco; una nueva exposición, en especial en individuos con



FIGURA 56-3 Erupción morbiliforme inducida por fármacos.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 56-4 Dermatitis alérgica por contacto (ampollosa) a la cinta adhesiva.

reacciones graves, sólo debe ocurrir en el entorno de una unidad de cuidados intensivos.

Reacciones anafilactoides La vancomicina se relaciona con síndrome de hombre rojo, una reacción anafilactoide relacionada con la histamina que se caracteriza por rubor cutáneo, erupción maculopapular difusa e hipotensión. En casos poco comunes puede asociarse el paro cardiaco con la administración IV rápida del fármaco.

Dermatitis de contacto alérgica y por irritantes Los pacientes que utilizan fármacos tópicos pueden desarrollar dermatitis por contacto alérgica o por irritantes por los medicamentos mismos, por los conservadores o por otros componentes de la formulación. Son comunes las reacciones al sulfato de neomicina, bacitracina y polimixina B. Puede observarse dermatitis de contacto por cintas adhesivas que ocasionan irritación o formación de vesículas alrededor de los sitios de acceso IV **(fig. 56-4)**. Los desinfectantes cutáneos fuertes pueden ocasionar dermatitis por irritantes localizada.

Erupciones farmacológicas fijas Estas reacciones menos comunes se caracterizan por lesiones pardas o de color rojo oscuro bien delimitadas, en ocasiones con eritema violáceo oscuro central y ampollas centrales **(fig. 56-5)**. La hiperpigmentación a menudo es consecuencia de la resolución de la inflamación aguda. Con la nueva exposición, el proceso presenta recurrencias en la misma ubicación (fija) pero puede diseminarse a nuevas áreas. Las lesiones a menudo afectan labios, manos, piernas, cara, genitales y mucosa bucal y causan sensación urente. La mayor parte de los pacientes tienen múltiples lesiones. Las erupciones farmacológicas fijas se han asociado con pseudoefedrina (con frecuencia una reacción no pigmentada), fenolftaleína (en laxantes), sulfonamidas, tetraciclinas, NSAID, barbitúricos y otros.



FIGURA 56-5 Erupción fija inducida por fármacos.

REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS: POCO COMUNES Y GRAVES

Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)

El DIHS es una reacción farmacológica sistémica también conocida como DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas generales); como no siempre está presente la eosinofilia, se prefiere el término *DIHS*. Desde el punto de vista clínico, este trastorno se manifiesta con un periodo prodrómico con fiebre, síntomas pseudogripales de varios días de duración, seguido de la aparición de erupción morbiliforme difusa que suele afectar la cara **(fig. 56-6)**. Suele observarse edema facial y la hinchazón de manos y pies. Las manifestaciones sistémicas incluyen linfadenopatía, fiebre y leucocitosis (a menudo con eosinofilia o linfocitosis atípica) así como hepatitis, nefritis, neumonitis, miositis y gastroenteritis, en orden descendente. Pueden existir diferentes patrones de tiempo de inicio y de afección de los órganos; por ejemplo, el alopurinol de forma clásica induce DIHS con afectación renal, siendo la afectación cardiaca pulmonar más común con minociclina; la afectación del tubo digestivo se observa de manera casi exclusiva con abacavir y con algunos fármacos típicamente sin eosinofilia (abacavir, dapsona, lamotrigina). La reacción cutánea por lo general inicia dos a ocho semanas después de que se inició la administración del fármaco y persiste después de la interrupción del mismo. Pueden continuar los síntomas y signos por varias semanas, en especial aquellos relacionados con hepatitis. La erupción recurre con cada exposición y son comunes las reacciones cruzadas entre anticonvulsivos aromáticos, lo que incluye difenilhidantoinato, carbamazepina y fenobarbital. Otros fármacos que causan DIHS incluyen sulfonamidas antibacterianas y otros antibióticos. La hipersensibilidad a los metabolitos de fármacos reactivos hidroxilamina para el sulfametoxazol y óxido de areno para anticonvulsivos aromáticos, pueden participar en la patogenia de DIHS. La reactivación de herpesvirus, en particular los herpesvirus humano 6 y 7, EBV y citomegalovirus (CMV) se han reportado con frecuencia en este síndrome, aunque ha sido motivo de debate la participación causal de la infección viral. Investigaciones recientes sugieren que el fármaco desencadenante puede ser un herpesvirus inactivo reactivado que ocasiona expansión de linfocitos T CD8+ específicos contra el virus con daño subsiguiente a órganos terminales. La reactivación viral puede



FIGURA 56-6 Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos/exantema farmacoinducido con eosinofilia y síntomas generales (DIHS/DRESS).

Biblioteca Médica Virtual

asociarse con mal pronóstico clínico. Se han informado tasas de mortalidad de hasta 10% y la mayor parte de las defunciones ocurre por insuficiencia hepática. Deben iniciarse glucocorticoides sistémicos (1.5-2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona) y reducirse la dosis gradualmente a lo largo de ocho a 12 semanas, tiempo durante el cual deben vigilarse cuidadosamente los síntomas clínicos y los exámenes de laboratorio (que incluyen biometría hemática completa con recuento diferencial, panel metabólico básico y pruebas de función hepática). Los fármacos ahorradores de esteroides, como el micofenolato mofetilo, pueden estar indicados en casos de recurrencia rápida después de reducir la dosis de esteroides. En todos los casos se requiere la interrupción inmediata del fármaco probablemente causal. Dadas las complicaciones a largo plazo de la miocarditis, los pacientes deben ser sometidos a valoración cardiaca en casos de DIHS grave o si se sospecha afección cardiaca por hipotensión o arritmias. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente en cuanto a la resolución de la falla orgánica y por el desarrollo de tiroiditis autoinmunitaria de inicio tardío y diabetes (hasta seis meses).

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Estos síndromes se caracterizan por vesículas y desprendimiento de la mucosa y epidermis que ocasiona necrosis epidérmica de espesor total en ausencia de inflamación dérmica sustancial. El término *síndrome de Stevens-Johnson* (SJS) describe casos en los cuales el área de superficie corporal total de formación de vesículas y desprendimiento final de la epidermis es <10% **(fig. 56-7)**. El término de *superposición de síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica* (SJS/TEN) se utiliza para describir casos de desprendimiento epidérmico de 10 a 30% **(fig. 56-8)** y el término *TEN* se utiliza para describir casos con desprendimiento epidérmico >30% **(figs. 56-9 y 56-10)**.

Otras erupciones con formación de vesículas con mucositis concomitante pueden confundirse con SJS/TEN. El eritema multiforme (EM) asociado con virus del herpes simple se caracteriza por erosiones mucosas dolorosas y lesiones en diana, típicamente con distribución acral y con desprendimiento cutáneo limitado. Las infecciones por *Mycoplasma* en niños causan una presentación típica característica con mucositis prominente y afección cutánea limitada. El nombre exantema y mucositis inducidos por *Mycoplasma* se ha propuesto para ayudar a diferenciar esta entidad clínica, que algunos consideran que podría corresponder con la descripción original del síndrome descrito por Stevens y Johnson.

Los pacientes con SJS/TEN al inicio se presentan con fiebre >39 °C, faringodinia, conjuntivitis, lesiones con aspecto de diana, atípicas, dolorosas, de color pardo **(fig. 56-11)**. La afectación intestinal y de las vías respiratorias altas se asocia con mal pronóstico, al igual que la edad avanzada y el desprendimiento epidérmico de gran extensión. Al menos 10% de los individuos con SJS y casi 30% de los individuos con necrólisis epidérmica tóxica fallecen a causa de la enfermedad. Los fármacos que más a menudo causan SJS/TEN son sulfonamidas, alopurinol, antiepilépticos (p. ej., lamotrigina, difenilhidantoinato, carbamazepina), NSAID derivados del ácido enólico ("*oxicams*"), β lactámicos y otros antibióticos, así como nevirapina. La biopsia de la piel con corte por congelamiento puede ayudar para el diagnóstico rápido. Para el momento de escribir esto, no existe consenso sobre el tratamiento más eficaz para SJS/TEN. Los mejores resultados se obtienen con el diagnóstico temprano, interrupción inmediata del fármaco que se sospecha ocasionó la lesión y del tratamiento de sostén meticuloso en una unidad de cuidados intensivos o en una unidad de quemados.



FIGURA 56-7 Síndrome de Stevens-Johnson (SJS).



FIGURA 56-8 Superposición de SJS/TEN.

Son fundamentales los aspectos como el tratamiento con líquidos, cuidado atraumático de las heridas, prevención y tratamiento de las infecciones, oftalmológico y respiratorio. Puede ser útil la administración de glucocorticoides sistémicos (prednisona, 1-2 mg/kg) en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad; sin embargo, el uso a largo plazo o tardío de los glucocorticoides sistémicos se ha asociado con incremento de la mortalidad. Después del entusiasmo inicial por el uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en el tratamiento de SJS/TEN, datos más recientes han cuestionado si este fármaco es beneficioso. Existen datos emergentes que apoyan el tratamiento con ciclosporina y etanercept. Se carece de estudios con asignación al azar para valorar posibles tratamientos y son difíciles de realizar.

Erupciones pustulosas Las pustulosis exantemáticas generalizadas agudas (AGEP) son un patrón de reacción poco común que afecta 3-5 mi-



FIGURA 56-9 Necrólisis epidérmica tóxica de la mano.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 56-10 Necrólisis epidérmica tóxica.

llones de personas por año. En más de 90% de los casos parece ser secundaria a exposición a fármacos **(fig. 56-12)**. Los pacientes típicamente se presentan con eritema difuso o eritrodermia, así como fiebres elevadas y leucocitosis. Uno o dos días más tarde se desarrollan innumerables pústulas puntiformes sobre el eritema. Las pústulas son más pronunciadas en áreas de pliegues corporales; sin embargo, pueden generalizarse y, cuando coalescen, pueden ocasionar erosiones superficiales. En tales casos, puede ser difícil diferenciar la erupción de un síndrome de Stevens-Johnson en etapas iniciales; en la AGEP, cualquier erosión tiende a ser más superficial y se carece de afección prominente de la mucosa. La biopsia cutánea muestra acumulación de neutrófilos y queratinocitos necróticos dispersos en la porción superior de la epidermis, a diferencia de la necrosis epidérmica de espesor total que caracteriza al SJS. Antes de la aparición de las pústulas, la AGEP puede simular DIHS por la fiebre prominente y eritrodermia.

El principal diagnóstico diferencial para AGEP es la psoriasis pustulosa aguda, que tiene un aspecto clínico e histológico idénticos. Muchos de los pacientes con AGEP tienen antecedente personal o familiar de psoriasis. La AGEP clásicamente inicia en 24 a 48 h después de la exposición al fármaco, aunque puede ocurrir hasta una a dos semanas más tarde. Se han reportado como fármacos desencadenantes los antibióticos β lactámicos,



FIGURA 56-11 Lesiones en diana en un caso de SJS.



FIGURA 56-12 Pustulosis exantematosa generalizada aguda.

antagonistas de los conductos de calcio, antibióticos macrólidos y otros fármacos desencadenantes (lo que incluye medios de contraste radiológico y soluciones de diálisis). Las pruebas de parche con el fármaco causal a menudo ocasionan erupción pustulosa localizada.

Síndromes de hipersensibilidad con superposición Un concepto importante en el estudio clínico de las erupciones farmacológicas graves es la presencia de síndromes de superposición, de manera más sobresaliente DIHS con características similares a TEN, DIHS con erupciones pustulosas (similares a AGEP) y AGEP con características similares a TEN. En varias series de casos de AGEP, 50% de los casos tuvo características similares a TEN o a DRESS y en 20% de los casos ocurrió afección de las mucosas que se comportó como SJS/TEN. En un estudio, hasta 20% de todas las erupciones graves, inducidas por fármacos, que sugieren que AGEP, DIHS y SJS/TEN representan un espectro clínico con algunos mecanismos fisiopatológicos comunes. La designación de un solo diagnóstico con base en la afección cutánea y extracutánea podría no ser siempre posible en casos de hipersensibilidad; en tales casos, el tratamiento debe dirigirse a la característica clínica dominante. El momento de inicio del exantema con respecto a la administración del fármaco, que suele ser mucho más tardío en casos de DIHS y la presencia de manifestaciones sistémicas como hepatitis son indicios útiles para el diagnóstico.

Vasculitis La vasculitis cutánea de vasos de pequeño calibre (CSVV, *cutaneous small-vessel vasculitis*) típicamente se manifiesta con pápulas y máculas purpúricas que afectan las extremidades inferiores y otras regiones en zonas de declive **(fig. 56-13)**. Pueden observarse pústulas y vesículas hemorrágicas. La vasculitis puede afectar otros órganos, lo que incluye riñones, articulaciones, tubo digestivo y pulmones, para lo que se requiere una valoración clínica meticulosa para valorar posible afección sistémica. Los fármacos se han implicado como causa de casi 15% de los casos de vasculitis de vasos de pequeño calibre; sin embargo, prácticamente cualquier fármaco puede causar vasculitis. La vasculitis puede ser idiopática o ser causada por infección subyacente, por colagenopatías o (rara vez) por cáncer.

Los tipos poco comunes, pero importantes de vasculitis inducida por fármacos, incluyen vasculitis por ANCA farmacoinducida. Tales pacientes a menudo presentan manifestaciones cutáneas pero pueden desarrollar una amplia variedad de síntomas relacionados con vasculitis por ANCA, lo que incluye glomerulonefritis semilunar y hemorragia alveolar. Causas comunes incluyen propiltiouracilo, metimazol E hidralazina. La poliarteritis nudosa farmacoinducida se ha asociado con la exposición a minociclina por largo tiempo. La presencia de eosinófilos perivasculares en la biopsia cutánea puede ser un indicio de la posible causa farmacológica.

TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON SOSPECHA DE ERUPCIÓN INDUCIDA POR FÁRMACO

Existen cuatro preguntas principales que responder con respecto a una erupción supuestamente inducida por fármacos:

1. ¿El exantema observado es causado por fármacos?
2. ¿La reacción es grave o se encuentra en evolución?
3. ¿De qué fármaco se sospecha? ¿Debería interrumpirse su administración?
4. ¿Qué recomendaciones pueden hacerse para su uso en el futuro?

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 56-13 Vasculitis cutánea de vasos de pequeño calibre (CSVV, vasculitis leucocitoclástica).

DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE EXANTEMAS GRAVES

Es fundamental el reconocimiento rápido de reacciones potencialmente graves o que ponen en riesgo la vida. En este sentido, la erupción que se sospecha fue inducida por fármacos se define mejor al descartar el padecimiento al que no corresponde (p. ej., SJS/TEN, DIHS). En el **cuadro 56-2** se enumeran las características clínicas y de laboratorio que, si están presentes, sugieren la presencia de reacciones graves. En el **cuadro 56-3** se enumeran las más importantes de estas reacciones, junto con sus características fundamentales y los fármacos a menudo asociados. Cualquier preocupación sobre una reacción grave debe llevar a la valoración inmediata con un dermatólogo o enviar al paciente a un centro especializado.

CUADRO 56-2 Datos clínicos y de laboratorio que sugieren reacciones cutáneas inducidas por fármacos

Cutáneas
Eritema generalizado
Edema facial
Dolor cutáneo
Púrpura palpable
Lesiones de color oscuro o en forma de diana
Necrosis cutánea
Ampollas o desprendimiento epidérmico
Signos de Nikolsky positivo
Erosiones de las mucosas
Hinchazón de los labios o de la lengua
Síntomas generales
Fiebre elevada
Adenopatías
Artralgias o artritis
Disnea, disfonía, sibilancias, hipotensión
Resultados de laboratorio
Recuento de eosinófilos >1 000 células/μL
Linfocitosis con linfocitos atípicos
Pruebas de función hepática o renal anormales

Fuente: Adaptado de Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 331:1272, 1994.

CONFIRMACIÓN DE LA REACCIÓN FARMACOLÓGICA

La probabilidad de una causa inducida por fármacos varía con el patrón de la reacción. Sólo las erupciones farmacológicas fijas son siempre inducidas por fármacos. Las erupciones morbiliformes suelen ser virales en niños e inducidas por fármacos en adultos. Entre las reacciones graves, los fármacos representan 10-20% de los casos de anafilaxia y de vasculitis, y entre 70-90% de AGEP, DIHS, SJS y TEN. La biopsia cutánea ayuda a identificar la reacción, pero no indica el fármaco causal. La biometría hemática completa y las pruebas de función hepática y renal son importantes para valorar la afectación de órganos. La asociación de elevación leve de enzimas hepáticas con un elevado recuento de eosinófilos con frecuencia es una reacción farmacológica inespecífica. Las pruebas de sangre pueden identificar una causa alternativa y las reacciones serológicas (para descartar lupus farmacoinducido); la serología o la reacción en cadena de polimerasa pueden ser de gran importancia para determinar la causa en casos de infecciones.

CUÁL ES EL FÁRMACO DEL QUE DEBE SOSPECHARSE Y ELIMINARSE

La mayor parte de los casos de erupciones inducidas por fármacos ocurren durante el primer ciclo de tratamiento con un nuevo fármaco. Una excepción notable es la urticaria mediada por IgE y la anafilaxia, que requieren de sensibilización y que se desarrollan en unos cuantos minutos a unas cuantas horas después de una nueva exposición. El tiempo de inicio característico después de la administración de un fármaco es el siguiente: cuatro a 14 días para erupciones morbiliformes, dos a cuatro días para AGEP, cinco a 28 días para SJS/TEN y 14 a 48 días para DIHS. Un registro de los fármacos administrados, que incluya información de los fármacos/complementos actuales y pasados, es una herramienta diagnóstica fundamental para la identificación de los fármacos causales. Los medicamentos introducidos en la primera vez en el marco de tiempo relevante son los primeros en los cuales se debe sospechar. Dos elementos importantes adicionales para sospechar la causalidad en esa etapa son 1) exposición previa con el fármaco en la población y 2) causas alternativas probables.

La decisión de continuar o interrumpir cualquier fármaco depende de la gravedad de la reacción, la gravedad de la enfermedad primaria subyacente, grado de sospecha de causalidad y la factibilidad de encontrar un tratamiento alternativo seguro. Cualquier reacción potencialmente letal depende de la gravedad de la reacción, la gravedad de la enfermedad primaria que se está tratando, grado de sospecha de la causalidad y la factibilidad de encontrar un tratamiento alternativo seguro. En cualquier reacción farmacológica potencialmente letal, debe intentarse la eliminación inmediata de todo posible fármaco causal o innecesario. Algunos exantemas pueden resolverse "durante el tratamiento" cuando se trata de una erupción farmacoinducida benigna. La decisión de tratar una erupción cutánea debe considerar el retiro de cada fármaco sospechoso como regla general. Por otra parte, los fármacos de los que no se sospecha y que son importantes para el paciente (p. ej., fármacos antihipertensivos) por lo general no deben retirarse con rapidez. Este método puede permitir el uso juicioso de estos fármacos en el futuro.

RECOMENDACIONES PARA EL USO FUTURO DE FÁRMACOS

Los objetivos son 1) evitar la recurrencia de la erupción inducida por fármacos y 2) evitar el compromiso de tratamientos a futuro al excluir de manera inapropiada fármacos que de otra manera serían de utilidad.

La valoración cuidadosa de los fármacos causales se basa en el momento de aparición de la reacción, la valoración de las posibles causas y los efectos de interrumpir o continuar el fármaco. El grupo RegiSCAR propuso el algoritmo de causalidad farmacológica para necrólisis epidérmica (*Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis*, ALDEN) para clasificar la probabilidad de que un fármaco sea el causal en casos de SJS/TEN; la validación de éste y de otros instrumentos, como la escala de probabilidad de reacción farmacológica secundaria de Naranjo es limitada. Los fármacos con una causalidad "definida" o "probable" deben contraindicarse, debe proporcionarse una tarjeta de alerta médica (p. ej., una banda en la muñeca) y los fármacos deben ser enumerados en el expediente del paciente como alergias farmacológicas.

SENSIBILIDAD CRUZADA

Por la posible sensibilidad cruzada entre fármacos con relación química, muchos médicos recomiendan evitar no sólo el medicamento que ocasiona la reacción, sino todos los fármacos de la misma clase farmacológica.

Existen dos tipos de sensibilidad cruzada. Las reacciones que dependen de la interacción farmacológica pueden ocurrir con todos los fármacos que actúan sobre la misma vía, ya sea que tengan o no similitud estruc-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 56-3 Manifestaciones clínicas de reacciones cutáneas graves inducidas por fármacos

DIAGNÓSTICO	LESIONES EN MUCOSAS	LESIONES CUTÁNEAS TÍPICAS	SIGNOS Y SÍNTOMAS FRECUENTES	FÁRMACOS QUE MÁS A MENUDO CAUSAN LA REACCIÓN
Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)	Las erosiones suelen afectar dos sitios	Pequeñas vesículas forman máculas de color oscuro con manchas con forma de diana atípicas; con poca frecuencia áreas de confluencia; desprendimiento de ≤10% del área de superficie corporal	La mayor parte de los casos causan fiebre	Sulfonamidas, anticonvulsivos, alopurinol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)[a]	Las erosiones por lo general afectan dos o más sitios	Se observan lesiones individuales similares a las que se encuentran en SJS; eritema oscuro confluente; grandes hojas de epidermis necrótica; desprendimiento total >30% del área de superficie corporal	Casi todos los casos se acompañan de fiebre, "insuficiencia cutánea aguda", leucopenia	Igual que SJS
Síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/exantema farmacoinducido con eosinofilia y síntomas generales (DIHS/DRESS)	Se reporta mucositis hasta en 30% de los casos	Erupción morbiliforme difusa, de color rojo oscuro con afección facial; hinchazón facial y acral	Fiebre, linfadenopatía, hepatitis, nefritis, miocarditis, eosinofilia, linfocitosis atípica	Anticonvulsivos, sulfonamidas, alopurinol, minociclina
Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)	Erosiones bucales en quizá 20%	Innumerables pústulas puntiformes que recubren una erupción eritematosa difusa; pueden desarrollarse erosiones superficiales	Fiebre elevada, leucocitosis (neutrofilia), hipocalcemia	Antibióticos β lactámicos, antagonistas de los conductos del calcio, antibióticos macrólidos
Enfermedad del suero o reacción similar a la misma	Ausentes	Exantema urticariforme serpiginoso o policíclico; es característica la erupción purpúrica en los bordes de los pies y manos	Fiebre, artralgias	Globulina antitimocito, cefalosporinas, anticuerpos monoclonales
Necrosis inducida por anticoagulantes	Infrecuente	Púrpura y necrosis, en especial en áreas centrales, adiposas	Dolor en áreas afectadas	Warfarina, heparina
Angioedema	A menudo se afectan	Urticaria o hinchazón de la porción central de la cara o de otras regiones anatómicas	Insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI), NSAID, medios de contraste radiológico

[a] La superposición de SJS y TEN tiene características de ambas y puede ocurrir desprendimiento de 10 a 30% del área de superficie corporal.

Fuente: Adaptado de JC Roujeau, RS Stern: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 331:1272, 1994.

tural. Éste es el caso del angioedema inducido por NSAID e inhibidores de la ACE. En esta situación, el riesgo de recurrencia varía de un fármaco al otro en un caso en particular; sin embargo, suele recomendarse que se eviten todos los fármacos de esa clase. El reconocimiento inmunitario de fármacos con relación estructural es el segundo mecanismo por el cual concurre sensibilidad cruzada. Un ejemplo clásico es la hipersensibilidad a los antiepilépticos aromáticos (barbitúricos, difenilhidantoinato, carbamazepina) con hasta 50% de reacciones a un centro fármaco en pacientes que presentaron reacción a un fármaco. Para otros fármacos, datos en vivo e *in vitro* han sugerido que existe reactividad cruzada sólo entre compuestos con estructuras químicas muy similares. Los linfocitos específicos para el sulfametoxazol pueden activarse con otras sulfonamidas antibacterianas, pero no con diuréticos, fármacos antidiabéticos y NSAID con actividad sobre COX-2 que cuentan con un grupo sulfonamida. Casi 10% de los pacientes con alergias a las sulfonamidas también desarrollarán reacciones alérgicas a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Datos recientes sugieren que aunque el riesgo de desarrollar una erupción farmacológica con otro fármaco se incrementa en personas con reacciones previas, la "sensibilidad cruzada" probablemente no sea la única explicación. Como ejemplo, aquellos con antecedentes de reacciones alérgicas a la penicilina se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacción con la exposición a antibacterianos del grupo de las sulfonamidas que con cefalosporinas.

Estos datos sugieren que la lista de fármacos que deben evitarse después de una reacción farmacológica, deben limitarse a aquellos que ocasionaron la reacción y sólo a unos cuantos fármacos similares.

Como existe evidencia creciente de que algunas reacciones cutáneas graves a fármacos tienen relación con genes HLA, se recomienda que los familiares de primer grado de pacientes con reacciones cutáneas graves eviten los fármacos causales. Esto podría ser más relevante para sulfonamidas y fármacos antiepilépticos.

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS PARA ESTABLECER LA CAUSALIDAD Y UNA NUEVA EXPOSICIÓN A FÁRMACOS

La utilidad de las pruebas de laboratorio, reacciones cutáneas y pruebas de parche para determinar la causalidad son motivo de debate. Muchos análisis inmunológicos *in vitro* se desarrollaron con fines de investigación; sin embargo, la utilidad predictiva de tales pruebas no se ha validado en estudios grandes de pacientes afectados. En algunos casos podría ser apropiada la exposición diagnóstica al fármaco causal, incluso para fármacos con altas tasas de reacciones adversas.

Las pruebas cutáneas han tenido utilidad limitada en el contexto clínico. En pacientes con antecedentes que sugieren reacciones inmediatas mediadas por IgE a la penicilina, las pruebas cutáneas con penicilina o cefalosporinas han demostrado su utilidad para identificar a pacientes con riesgo de reacciones anafilácticas a estos fármacos. Las pruebas cutáneas negativas no descartan por completo la reactividad mediada por IgE; sin embargo, el riesgo de anafilaxia en respuesta a la administración de penicilina en pacientes con pruebas cutáneas negativas es cercana a 1%. En cambio, dos terceras partes de los pacientes con pruebas cutáneas positivas experimenta una reacción alérgica con una nueva exposición. Las pruebas cutáneas mismas conllevan un pequeño riesgo de anafilaxia.

Para pacientes con hipersensibilidad tardía, la utilidad clínica de las pruebas cutáneas es cuestionable. Al menos una de las combinaciones de varias pruebas (pruebas cutáneas, pruebas con parche y pruebas intradérmicas) son positivas en 50 a 70% de los pacientes con una reacción "definitivamente atribuible" a un solo fármaco. Esta baja sensibilidad corresponde a la observación de que la administración del fármaco con pruebas cutáneas negativas ocasiona erupción en sólo 17% de los casos.

Puede considerarse la desensibilización en individuos con antecedente de reacción a fármacos que deben utilizarse nuevamente. La eficacia de tales procedimientos se ha demostrado en casos de reacciones inmediatas a la penicilina y en pruebas cutáneas positivas, reacciones anafilácticas a la administración de quimioterapia con derivados de platino y reacciones tardías a las sulfonamidas en pacientes con sida. La desensibilización a menudo tiene éxito en pacientes infectados con VIH con erupciones morbiliformes por las sulfonamidas, pero no se recomienda en pacientes infectados con VIH que desarrollan eritrodermia o reacción ampollosa en respuesta a la exposición previa a sulfonamidas. Se cuenta con varios protocolos, lo que incluye métodos orales y parenterales. La desensibilización oral parece tener un bajo riesgo de reacciones anafilácticas graves. La desensibilización conlleva el riesgo de anafilaxia sin importar cómo se realizó y debe realizarse en una situación clínica vigilada, por ejemplo, en la unidad de cuidados intensivos. Después de la desensibilización, muchos pacientes experimentan reacciones que no ponen en riesgo la vida durante el tratamiento con el fármaco causal.

REPORTES

Cualquier reacción grave a fármacos debe reportarse a las agencias reguladoras o a las compañías farmacéuticas. Como las reacciones graves son muy poco comunes para que sean detectadas en estudios clínicos previos a la comercialización, los reportes espontáneos son de importancia crítica para la detección temprana de eventos inesperados que ponen en riesgo la vida. Para que sean de utilidad, los reportes deben contener suficientes detalles para comprobar la gravedad y la causalidad del fármaco.

Reconocimientos

Los autores reconocen la contribución de los Drs. Jean-Claude Roujeau y Robert S. Stern a este capítulo en ediciones previas.

Biblioteca Médica Virtual

LECTURAS ADICIONALES

Belum VR: Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. Eur J Cancer 60:12, 2016.

Cornejo-Garcia JA *et al.*: The genetics of drug hypersensitivity reactions. J Investig Allergol Clin Immunol 26:222, 2016.

Creamer D *et al.*: U.K. guidelines for the management of Stevens- Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. Br J Dermatol 174: 1194, 2016.

Harp JL *et al.*: Severe cutaneous adverse reactions: impact of immunology, genetics, and pharmacology. Semin Cutan Med Surg 33:17, 2014.

Ko TM *et al.*: Use of HLA-B*5801 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: National prospective cohort study. BMJ 351:h4848, 2015.

Lacouture ME *et al.*: Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. J Am Acad Dermatol 71:161, 2014.

Mayorga C *et al.*: In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 71:1103, 2016.

Oussalah A *et al.*: Genetic variants associated with drug-induced immediate hypersensitivity reactions: A PRISMA-compliant systematic review. Allergy 71:443, 2016.

Petrelli F *et al.*: Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: A systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol, 2016 ePub ahead of print. Accessed September 28, 2016.

Sassolas B *et al.*: ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther 88:60, 2010.

White KD *et al.*: Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. J Allergy Clin Immunol 136:219, 2015.

Wolverton SE: Practice gaps: drug reactions. Dermatol Clin 34:311, 2016.

57 Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz

Alexander G. Marneros, David R. Bickers

RADIACIÓN SOLAR

La luz solar es la fuente más notable y evidente de bienestar en el ambiente. Entre los múltiples beneficios que aportan los rayos solares a la salud humana destacan su calor y su participación en la síntesis de vitamina D; sin embargo, la exposición aguda o crónica a los rayos del sol, también tiene consecuencias nocivas. Se han identificado pocos efectos de la exposición a la luz solar además de los que afectan la piel, pero la exposición a esa forma de energía constituye la causa principal de cáncer cutáneo en el ser humano y también puede tener efectos inmunodepresores.

La energía actínica que llega a la superficie de la Tierra se limita a los componentes de la franja ultravioleta (UV), de la luz visible y parte del espectro infrarrojo. El límite en el extremo corto de la radiación UV se sitúa en alrededor de 290 nm, lo que debe atribuirse más bien al ozono de la estratosfera (formado por radiación ionizante de fuerte carga energética), el cual impide que penetre a la superficie terrestre la radiación solar de menor longitud de onda que, por su mayor carga energética, puede resultar más dañina. Por tal razón, la preocupación por la desaparición de la capa de ozono ocasionada por la liberación de clorofluorocarbonos en la atmósfera ha obligado a concertar acuerdos internacionales encaminados a reducir la producción de esas sustancias químicas.

Las mediciones del flujo solar indican que hay variaciones regionales de hasta 20 veces en la cantidad de energía de 300 nm que alcanza la superficie de la Tierra. Esta variabilidad se relaciona en parte con efectos estacionales, con el recorrido de transmisión de la luz solar a través del ozono y del aire (aumento de 4% por cada 300 m de altitud), con la latitud (mayor intensidad a menor latitud) y con la cantidad de nubes, niebla y contaminación.

Los principales componentes del espectro de acción fotobiológica que pueden afectar la piel del ser humano son las longitudes de onda UV y visible comprendidas entre 290 y 700 nm. Además, las longitudes de onda >700 nm en el espectro infrarrojo emiten ante todo calor y, en determinadas circunstancias, pueden exacerbar los efectos patológicos de la energía de los espectros UV y visible.

La luz UV que alcanza al planeta representa <10% del total de la energía solar incidente, y se ha dividido de manera arbitraria en dos grandes sectores, luz UV-B y luz UV-A, que constituyen las longitudes de onda entre 290 y 400 nm. La longitud de onda de la luz UV-B está entre los 290 y 320 nm; esta parte del espectro fotobiológico es la más eficaz para producir eritema o enrojecimiento de la piel humana, y por eso a veces se denomina "espectro de quemadura solar". La luz UV-A incluye las longitudes de onda entre 320 y 400 nm y, en comparación con la luz UV-B, la posibilidad de que cause enrojecimiento de la piel es de casi 1 000 veces menor.

El ojo humano percibe la luz con longitudes de onda entre 400 y 700 nm. La energía fotónica del espectro visible no daña la piel, si no interviene alguna sustancia química fotosensibilizadora. Sin la absorción de energía por parte de una molécula, no se producirá fotosensibilización. Por tanto, el *espectro de absorción* de una molécula se define como el intervalo de longitudes de onda que absorbe, mientras que el *espectro de acción* para el efecto de la radiación incidente se define como el intervalo de longitudes de onda que produce la respuesta.

La fotosensibilidad tiene lugar cuando una sustancia química absorbente de fotones (*cromóforo*) presente en la piel absorbe la energía incidente, se excita y transfiere la energía absorbida a diversas estructuras o al oxígeno molecular.

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA Y ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La piel humana puede dividirse en dos grandes compartimientos: la epidermis, que sería la capa externa, formada de epitelio pavimentoso estratificado, y la dermis, en plano interno o inferior, donde abundan proteínas de matriz, como la colágena y la elastina. Los dos compartimientos pueden dañarse con la exposición a la luz solar. Ambos contienen algunos cromóforos que absorben la energía solar que reciben; por ejemplo, ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. El estrato córneo, la capa más externa de la epidermis, absorbe en grado importante la luz UV-B, de modo que <10% de las ondas de luz UV-B incidentes penetran a través de la epidermis a la dermis. Cerca de 3% de los rayos con longitud de onda <300 nm, 20% de los de longitud de onda <360 nm y 33% de la radiación visible llegan a la capa de células basales en la piel humana no protegida por un tono oscuro. La luz UV-A penetra con facilidad en la dermis y puede alterar proteínas estructurales y de la matriz, lo que contribuye al fotoenvejecimiento de la piel que se expone al sol de forma crónica, sobre todo en los individuos de piel clara. Por eso, las longitudes de onda más larga pueden penetrar con mayor profundidad en la piel.

Objetivos moleculares de los efectos cutáneos provocados por la radiación ultravioleta (UVR, *ultraviolet radiation)* El DNA epidérmico, de predominio en queratinocitos y en células de Langerhans (LC, *Langerhans cells*), que son células dendríticas presentadoras de antígeno, absorben luz UV-B y experimentan cambios estructurales que incluyen la formación de dímeros de ciclobutano y 6,4-fotoproductos. Tales cambios estructurales pueden ser mutágenos y se encuentran en la mayoría de los carcinomas basocelulares (BCC, *basal cell carcinoma*) y carcinomas epidermoides (SCC, *squamous cell carcinoma*). Éstos pueden repararse por mecanismos celulares que conducen a su identificación y extirpación, con restauración de las secuencias de bases normales. La reparación eficaz de estas alteraciones estructurales es crucial, ya que los individuos con reparación anómala del DNA tienen un riesgo alto de generar cáncer de piel. Por ejemplo, los pacientes con xerodermia pigmentosa, un trastorno autosómico recesivo, tienen defectos variables en la reparación de los fotoproductos inducidos por los rayos UV. La piel de estos pacientes a menudo tiene la apariencia seca y gruesa de la piel con fotoenvejecimiento prematuro y se manifiesta con mayor frecuencia cáncer cutáneo desde los primeros dos decenios de edad. Los estudios en ratones transgénicos comprobaron la importancia de los genes funcionales que regulan estas vías de reparación para evitar el desarrollo de cáncer cutáneo inducido por UV. El daño en el DNA de las células de Langerhans quizá también contribuya a los efectos inmunodepresores conocidos de los rayos UV-B (véase más adelante "Fotoinmunología").

Además del DNA, el oxígeno molecular también es un objetivo de la UVR solar incidente y estimula la generación de radicales libres de oxígeno (ROS, *reactive oxigen species*). Los ROS dañan los componentes cutáneos

Biblioteca Médica Virtual

por lesión oxidativa del DNA, oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados en los lípidos (peroxidación de lípidos), oxidación de los aminoácidos en las proteínas, o bien provocan la desactivación oxidativa de ciertas enzimas. Asimismo, la UVR se dirige hacia las proteínas, situación que aumenta la formación de puentes y la degradación de las proteínas de la matriz en la dermis, así como acumulación de elastina dérmica anormal, lo cual provoca cambios de fotoenvejecimiento conocidos como *elastosis solar*.

Óptica y cromóforos cutáneos Los *cromóforos* son sustancias químicas endógenas o exógenas que pueden absorber energía física. Los cromóforos endógenos de la piel son de dos tipos: 1) sustancias químicas presentes de modo normal, como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y 7-deshidrocolesterol, el precursor de la vitamina D, y 2) sustancias químicas sintetizadas en otro sitio del organismo, como las porfirinas, que circulan por la corriente sanguínea y difunden hacia la piel. En condiciones normales, sólo hay rastros de porfirinas en la piel, pero en algunas enfermedades, llamadas *porfirias* **(cap. 409)**, las porfirinas se liberan a la circulación en grandes cantidades desde la médula ósea y el hígado, y se transportan a la piel, donde absorben la energía incidente de la banda Soret (alrededor de 400 nm; visible corta) y, en menor medida, en la porción roja del espectro visible (580-660 nm). Esta absorción de energía propicia la generación de ROS, que median el daño estructural de la piel, manifestado como eritema, edema, urticaria y ampollas. Es interesante observar que hoy en día se están utilizando porfirinas fotoexcitadas para el tratamiento de los cánceres de piel no melanomatosos y sus lesiones precursoras, las queratosis actínicas. Aquéllas se conocen como *tratamiento fotodinámico* (PDT, *photodynamic therapy*) y generan ROS en la piel, lo que provoca muerte celular. Los fotosensibilizadores tópicos utilizados en el tratamiento fotodinámico son los precursores de las protoporfirinas, el ácido 5′-aminolevulínico (ALA, *aminolevulinic acid*) y el metilaminolevulinato (MAL, *methyl aminolevulinate*), que se convierten en porfirinas en la piel. Se cree que el tratamiento fotodinámico destruye con mayor selectividad las células tumorales que las células no neoplásicas adyacentes. Para que dicho tratamiento sea eficaz es importante aplicar MAL y ALA en la piel afectada en el momento correcto para después exponerla a las fuentes artificiales de luz visible. La luz azul intensa se ha utilizado con éxito para el tratamiento de las queratosis actínicas delgadas. La luz roja posee una longitud de onda más larga y penetra con mayor profundidad la piel, por lo que es mejor para el tratamiento de los carcinomas basocelulares superficiales.

Efectos agudos de la exposición a la luz Éstos incluyen las quemaduras solares y las alteraciones en la síntesis de vitamina D.

QUEMADURA SOLAR La causa de este trastorno cutáneo doloroso es sobre todo la luz UV-B. En general, la capacidad de la persona para tolerar la luz solar guarda relación inversa con el grado de pigmentación con melanina. Esta última es un polímero complejo de tirosina, que sintetizan las células dendríticas epidérmicas especializadas, los *melanocitos*, y está empacado en *melanosomas* que, por medio de prolongaciones dendríticas, lo trasladan al interior de los *queratinocitos*, de modo que brinda fotoprotección, a la vez que oscurece la piel. La melanogénesis provocada por la luz solar es consecuencia del incremento de la actividad de tirosinasa en los melanocitos. El elemento central en la reacción de bronceado es el receptor para melanocortina 1 (*MC1R, melanocortin-1 receptor*) y las mutaciones en este gen contribuyen a una gran variación en el color de la piel y del pelo; las personas pelirrojas y con piel clara tienen poca actividad de MC1R. La piel contiene dos tipos de melanina: eumelanina (que confiere la pigmentación café y negra relacionada con hiperactividad de MC1R). La feomelanina es un poímero rojo de unidades de benzotiacina que contiene cisteína y posee un protector potencial mucho más débil contra los UVR que la eumelanina. Esto explica por qué las personas con mayor proporción de feomelanina (pelirrojas/piel blanca) tienen mayor riesgo de padecer melanoma. Además la feomelanina fomenta la formación de melanomas al inducir daño oxidativo a través de la amplificación de los ROS inducidos por los UV-A, pero además por mecanismos independientes de los UVR.

En los estudios genéticos se han descubierto otros genes que influyen en la variación del color de la piel en los seres humanos, como el gen de la tirosina cinasa (*TYR*) y los genes *APBA2[OCA2], SLC45A2* y *SLC24A5*. El gen *MC1R* humano codifica un receptor acoplado con proteína G que se une con la hormona estimulante del melanocito α, secretada en la piel, sobre todo por los queratinocitos, como respuesta a la UVR. La expresión de esta hormona inducida por la luz UV se controla mediante el supresor tumoral p53, y la ausencia de p53 funcional atenúa la respuesta de bronceado. La activación del receptor para melanocortina aumenta el 5′-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) intracelular y la activación de la proteína cinasa A, lo cual incrementa la transcripción del factor de transcripción de microftalmía (MITF, *microphthalmia transcription factor*), que estimula la melanogénesis. Como el precursor de la hormona estimulante del melanocito α también es precursor de las endorfinas β, la UVR quizá no sólo aumente la pigmentación, sino también la síntesis de endorfinas β; se propuso que este efecto favorece la conducta de búsqueda de la luz solar, incluso mediante la adicción al bronceado.

CUADRO 57-1 Tipo de piel y fotosensibilidad solar (clasificación de Fitzpatrick)

TIPO	DESCRIPCIÓN
I	Siempre se quema, nunca se broncea
II	Siempre se quema, a veces se broncea
III	A veces se quema, a veces se broncea
IV	A veces se quema, siempre se broncea
V	Nunca se quema, a veces se broncea
VI	Nunca se quema, siempre se broncea

La clasificación de Fitzpatrick de la piel humana depende de la eficacia de la unidad epidermis-melanina, que se conoce al hacer dos preguntas a la persona: 1) ¿se quema después de exponerse al sol?, y 2) ¿se broncea después de tomar el sol? Según las respuestas a estas preguntas es posible dividir a la población en seis tipos cutáneos, desde el tipo I (siempre se quema, nunca se broncea) hasta el tipo VI (nunca se quema, siempre se broncea) **(cuadro 57-1)**.

El eritema solar depende de la dilatación de los vasos de la dermis. Hay un lapso (4-12 h) entre la exposición cutánea a los rayos solares y la aparición de rubor visible. La franja del espectro que actúa en el caso del eritema solar incluye rayos UV-B y UV-A, aunque los UV-B son mucho más eficientes que los de la luz UV-A para desencadenar esa respuesta. Sin embargo, la luz UV-A puede contribuir al eritema solar hacia el mediodía, periodo en que aparece en el espectro actínico una mayor cantidad de luz UV-A que de luz UV-B. El eritema que acompaña a la respuesta inflamatoria provocada por la UVR es resultado de la liberación orquestada de citocinas, junto con factores de crecimiento o mediadores de lípidos y la generación de ROS. Además, se sabe que la activación del factor nuclear κB (NFκB, *nuclear factor* κB), causada por luz UV y dependiente de la transactivación génica, intensifica la liberación de algunas citocinas proinflamatorias y mediadores vasoactivos. Estas citocinas y mediadores se acumulan localmente en la piel quemada por el sol y funcionan como factores quimiotácticos que atraen neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, que causan una respuesta inflamatoria. La UVR también estimula la infiltración de células inflamatorias porque propicia la expresión de moléculas de adhesión, como la selectina E y la molécula de adhesión intercelular 1, en las células endoteliales y queratinocitos. Asimismo, la UVR activa la fosfolipasa A_2, lo que aumenta los eicosanoides, como la prostaglandina E_2, poderoso inductor conocido del eritema por quemadura solar. La participación de los eicosanoides en esta reacción se confirmó en estudios donde se muestra que los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroideal anti-inflammatory drugs*) pueden reducirla.

Los cambios epidérmicos en la quemadura solar comprenden la inducción de "células de quemadura solar", que son queratinocitos que sufren apoptosis sujeta al p53 a manera de defensa por la eliminación de las células que albergan daño estructural del DNA a causa de los rayos UV-B.

FOTOQUÍMICA Y SÍNTESIS DE LA VITAMINA D La exposición de la piel a la luz UV-B produce la fotólisis del 7-deshidrocolesterol de la epidermis, que se convierte en previtamina D_3, y después sufre una isomerización dependiente de la temperatura para formar la hormona vitamina D_3 estable. Este compuesto se difunde más tarde a los vasos dérmicos y la circulación sistémica, donde se convierte en la hormona funcional 1,25-dihidroxivitamina D_3. Los metabolitos de la vitamina D procedentes de la circulación o los producidos en la propia piel pueden aumentar la señal de diferenciación epidérmica e inhibir la proliferación de queratinocitos. Estos efectos se explotan de forma terapéutica en la psoriasis con la aplicación tópica de análogos sintéticos de la vitamina D. Además, ésta tiene efectos favorables sobre otras enfermedades inflamatorias, y algunos datos indican que reduce el riesgo de padecer diversas neoplasias internas, además de sus efectos fisiológicos clásicos sobre el metabolismo del calcio y la homeostasis ósea. Existe controversia con respecto a la importancia de la exposición solar en

Biblioteca Médica Virtual

la homeostasis de la vitamina D. Hoy en día es importante destacar que el empleo de protectores solares no disminuye de manera sustancial las concentraciones de dicha vitamina. Como el envejecimiento también reduce de manera notable la capacidad de la piel humana para sintetizar vitamina D_3 por mecanismos fotocatalíticos, el uso difundido de filtros solares que impiden el paso de los rayos UV-B generó la preocupación de que los ancianos se vuelvan susceptibles a la deficiencia de vitamina D. Sin embargo, la cantidad de luz solar necesaria para producir suficiente vitamina D es pequeña y no justifica los riesgos de cáncer cutáneo y otros tipos de daño por la luz vinculados con la exposición solar o la búsqueda del bronceado. La complementación nutricional de esta vitamina es una estrategia preferible en pacientes con hipovitaminosis D.

Efectos crónicos de la exposición solar: no malignos Las manifestaciones clínicas del fotoenvejecimiento (*dermatoheliosis*) incluyen arrugas, manchas y telangiectasias, y una apariencia áspera, irregular, "maltratada por el clima".

La UVR es importante en la patogenia del fotoenvejecimiento de la piel humana y es probable que intervengan los ROS. La dermis y su matriz de tejido conjuntivo constituyen el principal sitio de lesión crónica relacionada con el sol, que se manifiesta como elastosis solar, un incremento masivo en las masas irregulares engrosadas de las fibras elásticas anormales. Las fibras de colágena también se encuentran apiñadas de manera alterada en la dermis más profunda de la piel dañada por el sol. Los cromóforos, los espectros de acción y los fenómenos bioquímicos específicos que coordinan estos cambios sólo se han dilucidado de forma parcial aunque, al parecer, la luz UV-A tiene una participación importante. La piel con envejecimiento cronológico y protegida de la luz solar y la piel con fotoenvejecimiento comparten características moleculares importantes que incluyen el daño al tejido conjuntivo y el incremento de las metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*). Las MMP son enzimas que intervienen en la degradación de la matriz extracelular, y la luz UV-A induce la expresión de mRNA de MMP-1 y MMP-3, lo cual lleva a un aumento en la degradación de la colágena. Además, la luz UV-A reduce la expresión de mRNA de procolágena tipo I. Por tanto, la UVR crónica altera la estructura y la función de la colágena dérmica. Con base en estas observaciones, no resulta sorprendente que la fototerapia con dosis altas de rayos UV-A tenga efectos benéficos en algunos pacientes con enfermedades fibróticas circunscritas, como la esclerodermia localizada.

Efectos de la exposición solar crónica: malignos Una de las principales consecuencias conocidas de la exposición crónica a la luz solar es el cáncer de piel no melanomatoso (NMSC, *nonmelanoma skin cancer*). Los dos tipos de este último cáncer son los BCC y los SCC **(cap. 72)**. Hay tres pasos principales en la inducción del cáncer: inicio, promoción y avance. La exposición de la piel humana a la luz solar origina lo que se llama "*iniciación*" o *inducción,* una etapa en que los cambios estructurales (mutágenos) en el DNA desencadenan una alteración irreversible en la célula diana (*queratinocito*) que inicia la cadena oncógena. La exposición a un factor oncógeno como la luz UV-B se considera un elemento necesario pero no suficiente en el proceso de formación de neoplasias malignas, porque las células cutáneas sometidas a inducción que no se han expuesto a factores oncógenos casi nunca producen cáncer. La segunda etapa en la génesis de los tumores es la *promoción*, que consta de varias fases en que la exposición prolongada de las células a la luz solar desencadena cambios epigenéticos que culminan en la expansión clonal de las células inducidas, lo cual da lugar al surgimiento, muchos años después, de proliferaciones precancerosas denominadas *queratosis actínicas*, una proporción pequeña de las cuales puede evolucionar hasta la aparición de SCC. Como resultado de estudios extensos, parece claro que la luz UV-B es un *carcinógeno completo*, lo cual significa que puede actuar como iniciador y promotor tumorales. La tercera y última etapa en el proceso de formación de neoplasias malignas es la *conversión maligna*, en la que precursores benignos se convierten en lesiones malignas, un proceso que se piensa requiere más alteraciones genéticas.

En el ámbito molecular, se cree que la carcinogénesis cutánea se debe a la acumulación de mutaciones genéticas que tienen como resultado la desactivación de supresores tumorales, la activación de oncogenes o la reactivación de vías de señalización celular que normalmente se expresan sólo durante la embriogénesis epidérmica. Es interesante señalar que un gran número de las mutaciones conductoras inducidas por UV presentes en los SCC también se observan en la piel sana con fotoenvejecimiento, lo que tiene como resultado una ventaja de crecimiento e innumerables clones precancerosos portadores de mutaciones que causan cáncer. Estas mutaciones son frecuentes, en especial, en los genes que repercuten en la proliferación de las células germinativas epidérmicas (p. ej., genes del receptor NOTCH). El perfil de las mutaciones de genes oncógenos en la piel con fotoenvejecimiento muestra gran traslape con las mutaciones identificadas en los SCC, mientras que el traslape con las mutaciones identificadas en los BCC o melanomas es mínimo. Por ejemplo, ~20% de las células cutáneas fotoenvejecidas y ~60% de los SCC son portadoras de mutaciones en *NOTCH1*. Además, la acumulación de mutaciones en el gen tumoral supresor *p53* también fomenta la carcinogénesis cutánea. De hecho, la mayor parte de los cánceres de piel inducidos por UV tanto en seres humanos como en murinos tiene características de mutaciones de *p53* inducidas por UVR (transiciones C →T y CC →TT). Los estudios en ratones muestran que las pantallas solares reducen considerablemente la frecuencia de estas mutaciones distintivas en *p53* e inhiben la inducción de tumores. La comparación de las mutaciones génicas inducidas por UVR entre la piel sana fotoenvejecida y los SCC confirma la hipótesis de una acumulación progresiva de mutaciones oncogénicas que finalmente conduce a la transición de clones de células precancerosas a SCC. Se calcula que los SCC albergan ~10 más mutaciones conductoras oncogénicas por célula, que las células de la piel sana fotoenvejecida. Además, mientras que la piel fotoenvejecida y los SCC comparten mutaciones similares inducidas por UVR en *p53* o receptres NOTCH, se encontraron mutaciones oncogénicas en otros genes (p. ej. *CDKN2A*) en los SCC, pero no en la piel fotoenvejecida y, por tanto, se cree que éstas tienen una participación fundamental en la transformación maligna.

A diferencia de los SCC, los BCC tienen un perfil de mutaciones definido en genes específicos que es fundamental para su formación. Los BCC albergan mutaciones inactivadoras principalmente en el gen supresor tumoral *patched* o mutaciones activadoras en el oncogén *smoothened,* lo que resulta en la activación constitutiva de la vía de señalización sónica Hedgehog y mayor proliferación celular. Hay evidencia nueva que también vincula las alteraciones en la vía de señalización de la Wnt/catenina β, que tiene una función esencial en el desarrollo del folículo piloso, con el cáncer cutáneo. Por consiguiente, las interacciones entre esta vía y la de señalización de la proteína erizo parecen participar en la oncogénesis cutánea y el desarrollo embrionario de la piel y los folículos pilosos.

El análisis clonal de modelos de ratón de BCC reveló que las células tumorales se originan de las células madre de residencia prolongada en la epidermis interfolicular y el infundíbulo superior del folículo piloso. Estas células iniciadoras de BCC están programadas para semejar a las células madre de los folículos pilosos, cuya capacidad para iniciar un tumor depende de la activación de la vía de señalización de Wnt/catenina β.

El inicio del SCC ocurre en la epidermis interfolicular y en las poblaciones de células madre que originan el folículo piloso. En modelos de ratón, la combinación de K-Ras y p53 mutantes es suficiente para inducir SCC invasores a partir de estas poblaciones celulares.

El factor de transcripción Myc es importante para la conservación de las células madre en la piel, y la activación oncógena de Myc desempeña una función en la aparición de BCC y SCC. Por tanto, el NMSC implica mutaciones y alteraciones en múltiples genes y vías, las cuales se acumulan de manera crónica por la exposición a factores ambientales, como la UVR.

Los estudios epidemiológicos vinculan la exposición solar excesiva con mayor riesgo de NMSC y melanoma cutáneo; los datos son mucho más directos para los NMSC (BCC y SCC) que para el melanoma. Casi 80% de los NMSC surge en zonas del cuerpo expuestas al sol, como cara, cuello y manos. Los principales factores de riesgo incluyen género masculino, exposiciones solares en la infancia, edad avanzada, piel clara y residencia en latitudes cercanas al ecuador. Las personas con piel pigmentada más oscura tienen menor riesgo de cáncer cutáneo que las de piel clara. En Estados Unidos, más de dos millones de individuos terminan por mostrar cada NMSC, y se ha calculado que el riesgo de que una persona de piel clara tenga alguna vez este tipo de neoplasias es de ~15%. En la población estadounidense, la incidencia de NMSC aumenta a razón de 2-3% cada año.

La relación de la exposición a la luz solar con la aparición de melanoma es menos contundente, pero hay pruebas que apoyan una vinculación. Los factores de riesgo indudables abarcan antecedente familiar o personal de melanoma y múltiples nevos displásicos. Los melanomas pueden aparecer durante la adolescencia; la implicación es que el periodo latente de crecimiento tumoral es más breve que para otros NMSC. Por razones que sólo se entienden en parte, los melanomas están entre las neoplasias malignas humanas cuyo aumento es más rápido **(cap. 72)**. Una explicación posible es el uso generalizado del bronceado en interiores. Se calcula que anualmente en Estados Unidos, 30 millones de personas se broncean en interiores, e incluye a >2 millones de adolescentes. Los estudios epide-

Biblioteca Médica Virtual

miológicos indican que el bronceado artificial es un factor de riesgo para el melanoma, lo cual puede contribuir a la incidencia creciente de esta neoplasia. Además, tales estudios sugieren que la vida en un clima soleado desde el nacimiento o la infancia aumenta el riesgo de generar melanoma. En general, el riesgo no se relaciona con la exposición solar acumulativa, sino con la duración y la extensión de la exposición en la infancia.

Sin embargo, a diferencia de los NMSC, el melanoma a menudo se observa en la piel protegida del sol y es probable que las mutaciones oncógenas en este cáncer no posean la firma de la UVR; tales observaciones sugieren que ciertos factores independientes de los UVR también contribuyen a la melanogénesis, lo que concuerda con los hallazgos en modelos de ratones demostrando que la feomelanina fomenta la formación de melanomas por mecanismos independientes de los UVR.

Es importante señalar que las mutaciones en BRAF y NRAS que tienen como resultado la activación de una secuencia de señales, que fomentan el crecimiento, se observan con frecuencia en el melanoma (pero no en los SCC ni BCC), por lo que se han diseñado inhibidores específicos de esta vía para el tratamiento del melanoma con mutación de BRAF. Sin embargo, una carga mutacional alta en el melanoma no siempre es equiparable a un pronóstico menos favorable. Las mutaciones de cambio de aminoácido específicas para cada tumor en los melanomas tienen como resultado neoantígenos que facilitan una respuesta inmunitaria contra la célula tumoral. Existe una estrategia terapéutica novedosa para el melanoma, llamada bloqueo inmunitario de puntos de control, que tiene como destinatarios a los inhibidores de la activación de los linfocitos T (como CTLA-4 o PD-1) y que, en un subgrupo de pacientes, provocó la destrucción inmunitaria potente y duradera de las células del melanoma y tuvo como resultado una supervivencia más prolongada de los pacientes con melanoma metastásico. En fecha reciente se demostró que una gran carga mutacional en los melanomas es directamente proporcional al mejor resultado terapéutico al bloqueo inmunitario de los puntos de control, lo que concuerda con la hipótesis de que las mutaciones adquiridas con cambio de aminoácidos en las células tumorales generaron neoantígenos que incrementaron la sensibilidad de estas células de melanoma al ataque de los linfocitos T activados.



CONSIDERACIONES GLOBALES La frecuencia del cáncer de piel tiene grandes variaciones geográficas, dependiendo del fototipo de piel de la mayor parte de la población en esas regiones, pero también depende de la intensidad de los UVR. Por ejemplo, tanto el melanoma como los NMSC son frecuentes, en especial, en Australia.

Fotoinmunología La exposición a la radiación solar induce inmunodepresión local (por inhibición de las respuestas inmunitarias a antígenos aplicados en el sitio radiado) e inmunodepresión generalizada (al impedir las reacciones inmunitarias a los antígenos aplicados en sitios remotos no expuestos). Por ejemplo, la exposición de la piel humana a dosis moderadas de rayos UV-B puede agotar las células epidérmicas presentadoras de antígenos, conocidas como células de Langerhans, situación que reduce el grado de sensibilización alérgica a la aplicación del poderoso alergeno por contacto, el dinitroclorobenceno, en la piel expuesta.

Un ejemplo de los efectos inmunodepresores sistémicos de las dosis altas de UVR es la disminución en la respuesta inmunitaria a los antígenos introducidos por vía epicutánea o intracutánea en sitios distantes al área radiada. Varios factores inmunomoduladores y células inmunitarias participan en la inmunodepresión sistémica causada por la UVR, incluidos el factor de necrosis tumoral α, las interleucinas 4 y 10, el ácido *cis*-urocánico y los eicosanoides. La evidencia experimental sugiere que la señal de la prostaglandina E_2 a través del subtipo 4 del receptor para prostaglandina E media la inmunodepresión sistémica que origina la UVR porque incrementa el recuento de linfocitos T reguladores, y este efecto puede inhibirse con NSAID.

Los cromóforos principales de la capa superior de la epidermis que inician la inmunodepresión mediada por luz UV son DNA, ácido *trans*-urocánico y diversos componentes de la membrana. El espectro de acción de la inmunodepresión provocada por la luz UV es muy parecido al espectro de absorción del DNA. Los dímeros de pirimidina en las células de Langerhans inhiben la presentación de antígenos. El espectro de absorción del ácido urocánico epidérmico semeja mucho el espectro de acción de la inmunodepresión que provocan los rayos UV-B. El ácido urocánico es producto metabólico del aminoácido esencial histidina y se acumula en la capa superior de la epidermis debido a la degradación de la proteína con abundante histidina filagrina a causa de la ausencia de su enzima catabolizadora en los queratinocitos. El ácido urocánico se sintetiza como isómero *trans* y la isomerización del este ácido en su modalidad *trans-cis* que provocan los rayos UV en el estrato córneo origina inmunodepresión. El ácido *cis*-urocánico puede ejercer sus efectos inmunodepresores a través de diversos mecanismos, incluido el de la inhibición de la presentación de antígenos mediante las células de Langerhans.

Una consecuencia importante de la exposición a la luz solar a largo plazo y la inmunodepresión resultante es el incremento del riesgo de que surja cáncer de la piel. En parte, la luz UV-B activa a los linfocitos T reguladores que suprimen las respuestas inmunitarias antitumorales por medio de la expresión de IL-10, mientras que en ausencia de una exposición considerable a los rayos UV-B, las células de Langerhans epidérmicas presentan antígenos tumorales e inducen inmunidad protectora, con lo cual inhiben la carcinogénesis cutánea. Uno de los principales factores moleculares que desencadena este efecto inmunodepresor es el daño del DNA que genera la luz UV.

Quizá la demostración más gráfica de la participación de la inmunodepresión en el aumento del riesgo de cáncer cutáneo no melanomatoso proviene de estudios en receptores de trasplante de órganos que requieren, de por vida, regímenes inmunodepresores contra el rechazo. Más de 50% de los receptores de trasplantes genera BSS y SCC, y tales cánceres son los tipos de neoplasias malignas más comunes en estos pacientes. Los BSS y los SCC aumentan con la duración y la magnitud de la inmunodepresión. Lo ideal es realizar una detección antes del trasplante, mantener una vigilancia constante ulterior y apegarse a medidas de fotoprotección rigurosas, incluido el uso de filtros solares y ropa protectora, además de evitar la exposición al sol. Resulta notable que los fármacos inmunodepresores dirigidos contra la vía de mTOR, como sirolimús y everolimús, reduzcan el riesgo de NMSC en receptores de trasplante de órgano en comparación con el relacionado con el uso de inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimús), ya que esto puede contribuir a la aparición de cáncer cutáneo, no sólo por su efecto inmunodepresor, sino también por la supresión de las vías de envejecimiento de células cancerosas dependientes de p53, que no guardan vínculo alguno con la inmunidad del hospedador.

ENFERMEDADES POR FOTOSENSIBILIDAD

El diagnóstico de un cuadro de fotosensibilidad requiere de una anamnesis cuidadosa que incluya la duración de los signos y síntomas, el intervalo entre la exposición a la luz solar y la aparición de los síntomas, así como las alteraciones visibles de la piel. También es útil conocer la edad de aparición; por ejemplo, la fotosensibilidad aguda de la protoporfiria eritropoyética casi siempre comienza en la infancia, mientras que la fotosensibilidad crónica de la porfiria cutánea tardía (PCT, *porphyria cutanea tarda*) inicia de forma característica en el cuarto y quinto decenios de la vida. Los antecedentes de exposición a fármacos y sustancias químicas por vía tópica y sistémica pueden proporcionar información importante. Muchos fármacos pueden producir fotosensibilidad, tanto por fototoxicosis como por fotoalergia. Los perfumes, como el almizcle, presentes en múltiples sustancias cosméticas, también son fotosensibilizadores potentes.

Asimismo, la exploración de la piel puede aportar datos importantes. Las zonas anatómicas protegidas de manera natural de la luz solar directa, como la piel cabelluda cubierta por cabello, los párpados superiores, y las zonas retroauriculares, infranasales y submentonianas, pueden seguir indemnes cuando las áreas expuestas presentan signos característicos del proceso patológico. Estos patrones de localización anatómica suelen ser útiles pero no infalibles para establecer el diagnóstico. Por ejemplo, hay sensibilizadores por contacto transportados por el aire que al depositarse en la piel pueden producir una dermatitis difícil de distinguir de la fotosensibilidad, a pesar de que estas sustancias tienen la capacidad de desencadenar una reactividad cutánea en zonas protegidas de la luz solar directa.

La luz solar causa o agrava múltiples trastornos cutáneos **(cuadro 57-2)**. La función de la luz en la aparición de estas respuestas quizá dependa de alteraciones genéticas, que abarcan desde los defectos bien conocidos en la reparación del DNA que aparecen en la xerodermia pigmentosa, hasta las alteraciones hereditarias en la síntesis del hemo que caracterizan a las porfirias.

Exantema polimorfo solar Después de la quemadura solar, la enfermedad por fotosensibilidad más frecuente es el *exantema polimorfo solar* (PMLE, *polymorphous light eruption*). Muchas de las personas afectadas no acuden al médico porque el trastorno suele ser transitorio y se manifiesta al principio de la primavera con la exposición inicial al sol, pero desaparece de forma espontánea al continuar la exposición, fenómeno denominado "endurecimiento". Las principales manifestaciones del PMLE son las pápulas eritematosas, que ocasionan a menudo prurito muy intenso y que confluyen para formar placas con distribución irregular en partes del tronco y antebrazos expuestas a la luz. El efecto suele ser menos intenso

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 57-2 Clasificación de las enfermedades por fotosensibilidad

TIPO	ENFERMEDADES
Genéticas	Porfiria eritropoyética
	Protoporfiria eritropoyética
	Porfiria cutánea tardía: familiar
	Porfiria variegada
	Porfiria hepatoeritropoyética
	Albinismo
	Xerodermia pigmentosa
	Síndrome de Rothmund-Thompson
	Síndrome de Bloom
	Síndrome de Cockayne
	Síndrome de Kindler
	Fenilcetonuria
Metabólicas	Porfiria cutánea tardía: esporádica
	Enfermedad de Hartnup
	Kwashiorkor
	Pelagra
	Síndrome carcinoide
Fototóxicas	
Internas	Fármacos
Externas	Fármacos, plantas, alimentos
Fotoalérgicas	
Intermedias	Urticaria solar
Tardías	Fotoalergia a fármacos
	Reacción lumínica persistente y dermatitis actínica crónica
Neoplásicas y degenerativas	Fotoenvejecimiento
	Queratosis actínica
	Melanoma y cáncer cutáneo no melanomatoso
Idiopáticas	Exantema polimorfo solar
	Hidroa estival
	Prúrigo actínico
Fotoagravadas	Lupus eritematoso
	Sistémico
	Cutáneo subagudo
	Discoide
	Dermatomiositis
	Herpes simple
	Liquen plano actínico
	Acné vulgar (estival)

en la cara. Si bien estos datos morfológicos cutáneos siempre son similares en un mismo paciente con recurrencias ulteriores, es característico observar variaciones considerables de los signos cutáneos en los distintos pacientes (de ahí el nombre "polimorfo").

Una biopsia cutánea y procedimientos de prueba con exposición a la luz, en los que se expone la piel a múltiples dosis de rayos UV-A y UV-B causantes de eritema, pueden ayudar al diagnóstico. El espectro de acción para PMLE casi siempre se halla entre estas porciones del espectro solar.

El tratamiento de un episodio agudo de PMLE puede requerir de glucocorticoides tópicos o sistémicos, pero las estrategias para prevenir esta enfermedad son importantes e incluyen el uso de filtros solares de amplio espectro con factor de protección solar (SPF, *sun protective factor*) y protección contra UV-A, altos; además de inducir el "endurecimiento" mediante la administración cautelosa de luz UV-B artificial (de banda ancha o banda estrecha), radiación UV-A o el uso de fotoquimioterapia mediante psoralenos con luz UV-A (PUVA, *psoralen with ultraviolet A light*) durante dos a cuatro semanas antes de la exposición solar inicial. Esta fototerapia profiláctica o fotoquimioterapia al principio de la primavera previene el PMLE durante el verano.

CUADRO 57-3 Fármacos que pueden inducir una reacción fototóxica

FÁRMACO	ACCIÓN TÓPICA	ACCIÓN SISTÉMICA
Amiodarona		+
Dacarbazina		+
Fenotiazinas		+
Fluoroquinolonas	+	+
5-Fluorouracilo		+
Furosemida		+
Nalidíxico, ácido		+
Psoralenos	+	+
Retinoides	+/–	+
Sulfonamidas		+
Sulfonilureas		+
Tetraciclinas		+
Tiazidas		+
Vinblastina		+

Fototoxicosis y fotoalergia Estos trastornos por fotosensibilidad guardan relación con la administración tópica o sistémica de fármacos y otras sustancias químicas. Ambas reacciones necesitan la absorción de energía por un fármaco o sustancia química que dé lugar a la producción de un fotosensibilizador en estado de excitación que pueda transferir la energía absorbida a una molécula intermedia o al oxígeno molecular y generar así sustancias químicas con capacidad de destrucción hística, incluidos los ROS.

La *fototoxicosis* es una respuesta no inmunitaria causada por fármacos y sustancias químicas, algunas de las cuales se muestran en el **cuadro 57-3**. Las manifestaciones clínicas habituales consisten en eritema que semeja una quemadura solar y que pronto se descama en unos días. Además, puede haber edema, vesículas y ampollas.

La *fotoalergia* es mucho menos frecuente y se diferencia en que el sistema inmunitario participa en el proceso patológico. El fotosensibilizador en estado de excitación puede crear radicales libres hapténicos muy inestables que se unen por enlace covalente a macromoléculas para formar un antígeno funcional capaz de producir una respuesta de hipersensibilidad retrasada. Algunos de los fármacos y sustancias químicas que originan fotoalergia se presentan en el **cuadro 57-4**. Las manifestaciones clínicas en general se diferencian de las de fotosensibilidad en que tiende a predominar una dermatitis eccematosa muy pruriginosa que evoluciona a una piel liquenificada y engrosada, similar al cuero, en las zonas expuestas al sol. Un pequeño subgrupo (quizá 5 o 10%) de los pacientes con fotoalergia puede experimentar una hipersensibilidad intensa a la luz, incluso después de identificar y eliminar el fármaco o sustancia química desencadenante, un estado que se denomina *reacción lumínica persistente*.

Se llama *dermatitis actínica crónica* a un tipo muy poco común de fotosensibilidad persistente que afecta casi siempre a ancianos varones con

CUADRO 57-4 Fármacos que pueden inducir una reacción fotoalérgica

FÁRMACO	ACCIÓN TÓPICA	ACCIÓN SISTÉMICA
Almizclena	+	
Aminobenzoico, ácido y ésteres	+	
Bitionol	+	
Clorpromazina		+
Diclofenaco		+
Fluoroquinolonas		+
Hipericina (hierba de San Juan)	+	+
6-Metilcoumarina	+	
Piroxicam		+
Prometazina		+
Sulfonamidas		+
Sulfonilureas		+

Biblioteca Médica Virtual

antecedente antiguo de dermatitis alérgica por contacto o fotosensibilidad. Los sujetos son en extremo sensibles a la radiación UV-B y UV-A y a la energía con longitud de onda de la luz visible.

La fototoxicidad y la fotoalergia pueden confirmarse a menudo con procedimientos de exposición a la luz solar. En los pacientes con supuesta fototoxicosis, la valoración de la dosis eritematógena mínima (MED, *minimal erythema dose*), cuando el paciente está expuesto a la sustancia sospechosa, y su repetición después de interrumpir la administración de la sustancia pueden proporcionar datos sobre el fármaco o producto químico causante. Para confirmar el diagnóstico de fotoalergia pueden efectuarse pruebas de fotoparche. Esta última se trata de una variedad sencilla de las pruebas habituales de parche en la que diversos fotoalergenos conocidos se aplican a la piel por duplicado, y en una mitad se irradia con una dosis de suberitema de luz UV-A. La aparición de alteraciones eccematosas en las zonas expuestas al sensibilizador y a la luz constituye un resultado positivo. La anomalía característica en los pacientes con reacción lumínica persistente es una disminución del umbral de eritema producido por luz UV-B. Los sujetos con dermatitis actínica crónica por lo general manifiestan un amplio espectro de hiporreactividad a la luz UV y necesitan fotoprotección rigurosa, que incluye evitar la exposición a la luz solar, utilizar filtros solares con SPF alto (>30) y, en casos graves, inmunodepresión general, de preferencia con azatioprina.

El tratamiento de la fotosensibilidad por fármacos consiste, en primer lugar y ante todo, en eliminar la exposición a las sustancias químicas que causan la reacción y reducir la exposición solar al mínimo posible. Los síntomas agudos de fototoxicosis pueden mejorar con compresas frías húmedas, glucocorticoides tópicos y NSAID por vía sistémica. En las personas con afectación grave puede resultar útil un tratamiento con glucocorticoides sistémicos, con reducción rápida de la dosis. Puede requerirse la administración prudente de analgésicos.

En las reacciones fotoalérgicas se necesitan técnicas terapéuticas similares. Además, las personas que sufren una reactividad persistente a la luz deben protegerse con todo cuidado de la exposición. En algunos pacientes en quienes los glucocorticoides generales en dosis alta administrados por periodos prolongados plantean riesgos inaceptables, es necesario el uso de inmunodepresores, como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o micofenolato mofetilo.

Porfirias (Cap. 409) Son un grupo de enfermedades que tienen en común alteraciones heredadas o adquiridas de la síntesis del hemo. El hemo es un tetrapirrol que forma quelato con hierro, o porfirina, y las porfirinas que forman quelatos con no metales son fotosensibilizadores potentes que absorben de manera intensa la luz de las porciones corta (400-410 nm) y larga (580-650 nm) del espectro visible.

El hemo no puede reutilizarse y debe sintetizarse de forma continua. Los dos compartimientos corporales con mayor capacidad de producción son la médula ósea y el hígado. Como consecuencia, las porfirias se originan en uno de estos dos órganos, con la consecuencia final de una producción endógena excesiva de fotosensibilizadores potentes, las porfirinas. Éstas circulan en la corriente sanguínea y difunden a la piel, donde absorben energía solar, se fotoexcitan, generan ROS y originan fotosensibilidad cutánea. Se sabe que el mecanismo de la fotosensibilización por porfirinas es una reacción fotodinámica o dependiente del oxígeno y que está mediada por ROS, como el oxígeno libre y los aniones superóxido.

El grupo de las porfirias cutáneas se clasifica en aquellas que causan 1) fotosensibilidad crónica con ampollas o 2) fotosensiblidad aguda sin ampollas. Las porfirias cutáneas crónicas comprenden a la porfiria cutánea tardía (PCT, *porphyria cutanea tarda*), porfiria eritropoyética congénita (CEP, *congenital erythropoietic porphyria*), porfiria hepatoeritropoyética (HEP, *hepatoerythropoietic porphyria*), coproporfiria hereditaria (HCP, *hereditary coproporphyria*) y porfiria variegata (VP, *variegate porphyria*). La CEP, HEP y PCT se manifiestan sólo con síntomas cutáneos, mientras que la HCP y VP se acompañan de síntomas neuroviscerales agudos además de fotosensibilidad cutánea. Las porfirias cutáneas agudas sin ampollas comprenden a la EPP y la protoporfiria ligada al cromosoma X (XLP, *X-linked protoporphyria*). A continuación se describen algunos ejemplos representativos de porfirias cutáneas crónicas agudas.

La *porfiria cutánea tardía* (PCT, *porphyria cutanea tarda*) es la porfiria más frecuente y se acompaña de hipoactividad de la enzima de la vía del grupo hemo uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD) por debajo de 20%. La actividad de UROD disminuye cuando aumenta el hierro y con distintos factores adquiridos (p. ej., consumo de alcohol, estrógenos, tabaquismo, hepatitis C o infección por VIH). Existen dos tipos básicos de PCT: 1) la variedad esporádica o adquirida, que por lo general se observa en pacientes que consumen etanol o reciben estrógenos, y 2) la variedad hereditaria, donde la hipoactividad enzimática se transmite de manera autosómica dominante (y resulta en heterocigocidad para UROD con reducción hasta de 50% de la actividad enzimática y, por tanto, predispone a padecer PCT). Ambos tipos se acompañan de mayor almacenamiento hepático de hierro.

En los dos tipos de porfiria cutánea tardía, la característica predominante es una fotosensibilidad crónica que se caracteriza por mayor fragilidad de la piel expuesta al sol, en particular en las zonas expuestas a traumatismos repetidos, como el dorso de las manos, los antebrazos, la cara y las orejas. Las lesiones cutáneas predominantes son vesículas y ampollas que se rompen y producen erosiones húmedas, a menudo con una base hemorrágica, y que curan de forma lenta con formación de costras y coloración púrpura de la piel afectada. Otras alteraciones concurrentes son la hipertricosis, las anomalías moteadas de la pigmentación y la induración de tipo esclerodermia. El diagnóstico puede confirmarse por medios bioquímicos con la medición de la eliminación urinaria de porfirina, la prueba de porfirina plasmática y el análisis de uroporfirinógeno descarboxilasa eritrocítica o hepática o ambas. Se han identificado muchas mutaciones del gen de la uroporfirinógeno descarboxilasa en las poblaciones humanas. Algunas personas con PCT tienen mutaciones asociadas en el gen *HFE* vinculado con la hemocromatosis; tales mutaciones pueden contribuir a la sobrecarga de hierro que se advierte en esta forma de porfiria, si bien el estado de dicho mineral en el cuerpo, medido por las concentraciones de ferritina sérica, hierro y saturación de transferrina, no difiere del observado en sujetos con PCT sin las mutaciones del gen *HFE*.

El tratamiento consiste en sangrías repetidas para disminuir los depósitos hepáticos excesivos de hierro, dosis bajas intermitentes de los antipalúdicos cloroquina e hidroxicloroquina, o ambos regímenes. Este tratamiento es altamente efectivo para PCT pero es adecuado para otras porfirias. La remisión de la enfermedad a largo plazo se obtiene a menudo, si el paciente evita las sustancias porfirinógenas y la exposición prolongada a la luz solar.

La *protoporfiria eritropoyética* se origina en la médula ósea y se debe a una disminución de la enzima mitocondrial ferroquelatasa, consecutiva a diversas mutaciones genéticas. La principal característica clínica es una fotosensibilidad aguda caracterizada por una sensación subjetiva de quemadura y pinchazos en la piel expuesta, que aparece a menudo durante la exposición o inmediatamente después de ella. Puede haber tumefacción cutánea concurrente y, luego de accesos repetidos, una cicatrización de aspecto céreo.

El diagnóstico se confirma con la demostración de una concentración alta de protoporfirina eritrocítica libre. El aumento de la protoporfirina plasmática ayuda a distinguir la protoporfiria eritropoyética de la intoxicación por plomo y de la anemia ferropénica, en las cuales hay un incremento de la protoporfirina eritrocítica en ausencia de fotosensibilidad cutánea y de aumento de la protoporfirina plasmática.

En el tratamiento de la EPP es fundamental la protección estricta contra la luz solar. En los pacientes con EPP son útiles los fármacos que aumentan la tolerancia a la luz solar, como la administración oral de β caroteno, que es un eliminador de radicales libres. Es importante señalar que en un estudio clínico reciente se demostró que un análogo de péptido sintético de α-MSH, afamalanotido, aumenta la pigmentación de la piel por melanogénesis y, por tanto, aumenta a tolerancia a la luz solar en pacientes con EPP. Los pacientes que recibieron afamelanotide toleraron la exposición al sol sin dolor durante un periodo más prolongado y tuvieron mejor calidad de vida que los pacientes sin tratamiento. Es interesante señalar que los estudios iniciales sugieren también que el afamelanotide quizá también es eficaz cuando se combina con NB-UVB en el tratamiento de los pacientes con vitiligo (fototipos de piel IV-VI).

En la figura 57-1 se presenta un algoritmo para el estudio del paciente con fotosensibilidad.

FOTOPROTECCIÓN

Como la sensibilidad cutánea a la luz se debe a la exposición al sol, se deduce que evitar de manera absoluta la luz solar eliminará estos trastornos. Sin embargo, los estilos de vida contemporáneos hacen que esto no sea práctico para la mayoría y se han buscado mejores estrategias para la protección contra la luz.

Las proteínas estructurales de la epidermis, en particular la queratina y la melanina, confieren fotoprotección natural. La cantidad de melanina y su distribución en las células están reguladas de forma genética, y las personas de piel más oscura (tipos cutáneos IV a VI) tienen un riesgo menor de padecer una neoplasia maligna cutánea.

Otras formas de fotoprotección son las ropas y los filtros solares. Las prendas de tejido muy cerrado aportan una notable protección, sin impor-

Biblioteca Médica Virtual

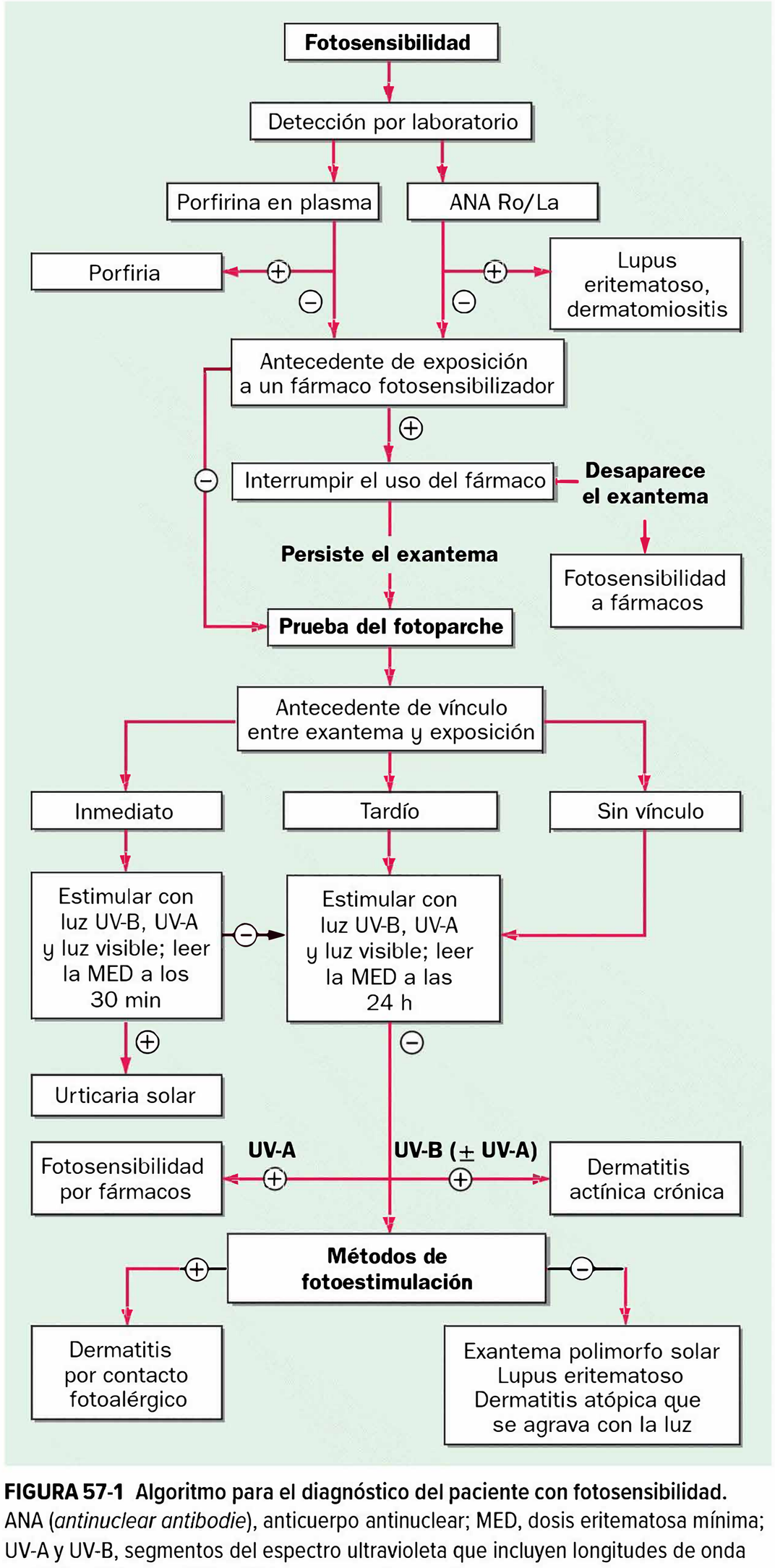


FIGURA 57-1 Algoritmo para el diagnóstico del paciente con fotosensibilidad. ANA (*antinuclear antibodie*), anticuerpo antinuclear; MED, dosis eritematosa mínima; UV-A y UV-B, segmentos del espectro ultravioleta que incluyen longitudes de onda de 320 a 400 nm y 290 a 320 nm, respectivamente.

tar su color. Los sombreros de ala ancha, las mangas largas y los pantalones reducen la exposición directa. Hoy en día, los filtros solares se consideran fármacos disponibles en mostrador y una monografía de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos reconoció la categoría I de ingredientes como segura y eficaz. Estos últimos se muestran en el **cuadro 57-5**. Según su poder fotoprotector, los filtros solares se clasifican en cuanto a su SPF. Este factor es simplemente el cociente de dividir el tiempo necesario para que se produzca eritema solar cuando se ha aplicado el filtro, entre el tiempo correspondiente cuando no se aplica. Por tanto, los SPF de los filtros reflejan la protección contra la luz UV-B, pero no contra la luz UV-A. En la monografía de la FDA se estipula que los filtros solares deben clasificarse en una escala que va de mínima (SPF ≥2 y <12), a moderada (SPF ≥12 y 30) y alta (SPF ≥30, que se rotula 30+).

Los filtros de amplio espectro contienen, además de sustancias químicas que absorben luz UV-B, productos químicos que absorben luz UV-A, como avobenzona y ecamsul (ácido tereftalilideno dicamfor sulfónico). Estas sustancias químicas absorben UVR y transfieren la energía absorbida a las células circundantes. En cambio, los bloqueadores físicos de los rayos UV (óxido de zinc y dióxido de titanio) diseminan o reflejan la UVR.

CUADRO 57-5 Ingredientes de filtros solares (valorados en monografías) de la categoría I de la FDA[a]

INGREDIENTES	CONCENTRACIÓN MÁXIMA (%)
p-Aminobenzoico, ácido (PABA)	15
Avobenzona	3
Cinoxato	3
Dioxibenzona (benzofenona 8)	3
Ecamsula	15
Fenilbenzimidazol sulfónico, ácido	4
Homosalato	15
Metilantranilato	5
Octilmetoxicinamato	7.5
Octilsalicilato	5
Octocrileno	10
Oxibenzona (benzofenona 3)	6
Padimato O (PABA de octildimetilo)	8
Sulisobenzona (benzofenona 4)	10
Titanio, dióxido de	25
Trolamina, salicilato de	12
Zinc, óxido de	25

[a] FDA, *Food and Drug Administration* de Estados Unidos.

Además de la absorción de luz, un factor determinante del efecto fotoprotector sostenido de los filtros solares es su carácter impermeable al agua. La monografía de la FDA también define criterios de prueba estrictos que sustenten las afirmaciones de los fabricantes de filtros solares que declaran muy alta resistencia al agua. Puede lograrse un cierto grado de fotoprotección si se reduce el tiempo de exposición durante el día. Dado que la gran parte de la exposición solar total en la vida de una persona suele producirse antes de los 18 años de edad, es importante instruir a los padres y a los niños pequeños acerca de los riesgos de la luz solar. Es suficiente con eliminar la exposición en las horas del mediodía para reducir de forma sustancial la exposición a la UVR.

FOTOTERAPIA Y FOTOQUIMIOTERAPIA

La UVR también se puede utilizar con fines terapéuticos. La administración de luz UV-B, sola o en combinación con compuestos tópicos, puede producir remisiones en las dermopatías, como la psoriasis y la dermatitis atópica. En particular, los tratamientos con luz UV-B de banda estrecha (focos fluorescentes que emiten radiaciones a ~311 nm) son más eficaces que la luz UV-B de banda ancha para el tratamiento de la psoriasis.

La fotoquimioterapia, en la que se combinan psoralenos, administrados por vía tópica o sistémica, junto con PUVA, también es eficaz para tratar la psoriasis y en las primeras fases del linfoma cutáneo de linfocitos T y del vitiligo. Los psoralenos son furocumarinas tricíclicas que, cuando se intercalan en el DNA y se exponen a la luz UV-A, forman uniones funcionales con las bases pirimidínicas y al final establecen entrecruzamientos con el DNA. Se cree que estos cambios estructurales disminuyen la síntesis de DNA y aminoran la psoriasis. Se conoce sólo en parte por qué la fotoquimioterapia con PUVA es eficaz en el linfoma cutáneo de linfocitos T, pero se ha demostrado que induce la apoptosis de los linfocitos T atípicos en la piel. Por tanto, el tratamiento directo de los linfocitos atípicos circulantes por medio de fotoquimioterapia extracorpórea (fotoféresis) se ha utilizado en el síndrome de Sézary y otros trastornos generalizados graves con linfocitos atípicos circulantes, como la enfermedad de injerto contra hospedador.

Además de sus efectos en el DNA, la fotoquimioterapia con PUVA estimula el engrosamiento epidérmico y la síntesis de melanina; esta última propiedad junto con sus efectos antiinflamatorios proporcionan las bases para el uso de PUVA en el vitiligo, una enfermedad con pérdida del pigmento. La administración oral de 8-metoxipsoraleno y la aplicación de luz UV-A parecen ser lo más eficaz a este respecto, aunque para conseguir una repigmentación importante quizá se necesiten hasta 100 aplicaciones terapéuticas en un intervalo de 12 a 18 meses.

No es de extrañar que los principales efectos adversos de la fototerapia a largo plazo con luz UV-B y la fotoquimioterapia con PUVA se parezcan a los observados en individuos con exposición prolongada. A pesar de esos

Biblioteca Médica Virtual

riesgos, el índice terapéutico de las dos modalidades sigue siendo excelente. Es importante elegir la fototerapia correcta para cada dermopatía. Por ejemplo, se ha publicado que la luz UV-B de banda estrecha es tan eficaz como la fotoquimioterapia con PUVA en el tratamiento de la psoriasis, pero el riesgo de padecer cáncer cutáneo es menor.

LECTURAS ADICIONALES

Fell GL *et al.*: Skin beta-endorphin mediates addiction to UV light. Cell 157:1527, 2014.

Jansen R *et al.*: Photoprotection: Part II. Sunscreen: development, efficacy, and controversies. J Am Acad Dermatol 69:867, 2013.

Martincorena I *et al.*: Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. Science 348: 880, 2015.

Sanchez-Danes A *et al.*: Defining the clonal dynamics leading to mouse skin tumour initiation. Nature 536:298, 2016.

Van Allen EM *et al.*: Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. Science 350:207, 2015.

Sección 9 Trastornos hematológicos

58 Análisis de frotis de sangre periférica

Dan L. Longo

En este capítulo se ilustran algunos de los datos más relevantes de sangre, crecimiento de ganglios linfáticos y médula ósea. El estudio histológico sistemático de la médula ósea y los ganglios linfáticos está más allá del alcance de un texto de medicina general; sin embargo, todo internista debe saber cómo examinar un frotis de sangre.

El análisis del frotis de sangre es uno de los ejercicios más informativos que un médico puede realizar. Aunque los avances en la tecnología automatizada han hecho que el análisis de frotis de sangre realizado por el médico parezca menos importante, la tecnología no es un sustituto del todo satisfactorio para la interpretación de dicho frotis por un profesional médico capacitado que conozca también la anamnesis del paciente, los antecedentes familiares y sociales, además de los datos de la exploración física. Es útil pedir al laboratorio un frotis de sangre con tinción de Wright y analizarlo.

El mejor sitio para estudiar la estructura de las células sanguíneas es el borde más delgado del frotis donde los eritrocitos están en una monocapa, uno al lado del otro, apenas tocándose, pero sin encimarse. Un método es observar primero a los elementos celulares más pequeños, las plaquetas e ir avanzando en tamaño hacia los eritrocitos y luego los leucocitos.

Mediante un objetivo de inmersión en aceite que magnifique las células 100 veces, se cuentan las plaquetas en cinco o seis campos, se promedia el número por campo y se multiplica por 20 000 para obtener un cálculo burdo del recuento plaquetario. Por lo regular, las plaquetas tienen un diámetro de 1 a 2 mcg y una apariencia granulada azul. Por lo general, hay una plaqueta por casi cada 20 eritrocitos. Desde luego, el contador automático es mucho más preciso, pero se debe revisar si hay grandes disparidades entre los recuentos automático y manual. Las plaquetas grandes tal vez sean un signo de recambio rápido de plaquetas porque las jóvenes a menudo son más grandes que las plaquetas viejas; de manera alternativa, ciertos síndromes hereditarios raros pueden producir plaquetas grandes. Si el recuento plaquetario es bajo, la ausencia de plaquetas más grandes (jóvenes) es un signo de problemas con la producción médula ósea. La agregación plaquetaria visible sobre el frotis puede estar vinculada con recuentos automatizados de plaquetas, bajos falsos. La agregación puede ser causada por el anticoagulante en el cual se extrae la sangre. De forma similar, la fragmentación de neutrófilos puede ser una fuente de recuentos automatizados de plaquetas, elevados falsos. La ausencia de gránulos plaquetarios puede ser un artificio por la manipulación de la sangre o bien indica patología medular o una anomalía congénita rara, el síndrome de plaquetas grises. La cuenta plaquetaria elevada por lo general significa una enfermedad mieloproliferativa o una reacción a la inflamación generalizada.

A continuación, se analizan los eritrocitos. Es posible calcular su tamaño al comparar el eritrocito con el núcleo de un linfocito pequeño. De manera normal, ambos son de casi 8 mcg de ancho. Los eritrocitos más pequeños que el núcleo de un linfocito pequeño pueden ser microcíticos; los que son más grandes, tal vez sean macrocíticos. Las células macrocíticas tienden a ser más ovales que esféricas en su forma y a veces se les denomina macroovalocitos. El volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) automatizado puede ayudar a elaborar la clasificación; sin embargo, algunos pacientes pueden tener deficiencia combinada de hierro y vitamina B_{12}, lo cual produce un MCV en límites normales, pero con amplia variación en el tamaño de los eritrocitos. Cuando estos últimos varían mucho en tamaño, se dice que hay *anisocitosis*. Cuando los eritrocitos presentan muchas formas, se dice que hay *poiquilocitosis*. El contador electrónico de células proporciona una evaluación independiente de la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos. Mide el rango de volúmenes de los eritrocitos e informa los resultados como "amplitud de la distribución del volumen eritrocítico" (RDW, *red cell distribution width*). Este valor se calcula a partir del MCV; de ese modo, no se está midiendo la amplitud celular, pero sí el volumen celular. El término se deriva de la curva que muestra la frecuencia de células para cada volumen, también llamada la distribución. La amplitud de la curva de distribución del volumen eritrocítico es la que determina la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico. Esta última se calcula como sigue: RDW = (desviación estándar de MCV ÷ MCV promedio) × 100. En presencia de anisocitosis morfológica, la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (normalmente 11-14%) aumenta a 15-18%. La RDW es útil en al menos dos situaciones clínicas. En pacientes con anemia microcítica, el diagnóstico diferencial queda casi siempre entre ferropenia y talasemia. En la talasemia, los pequeños eritrocitos por lo regular son de tamaño uniforme con una RDW reducida normal. En la ferropenia, la variabilidad de tamaño y la RDW son grandes. Además, una amplitud de la distribución del volumen eritrocítico grande puede sugerir una anemia dimórfica cuando una gastritis atrófica crónica puede producir tanto una malabsorción de vitamina B_{12}, que origina anemia macrocítica y hemorragia, que genera ferropenia. En tales trastornos, la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico también es grande. Asimismo, se ha informado una RDW elevada como factor de riesgo para mortalidad por todas las causas en estudios basados en población.

Una vez valorado el tamaño de los eritrocitos, se examina el contenido de hemoglobina en las células; éstas son de color normal (*normocrómicas*) o de color pálido (*hipocrómicas*). Nunca son "hipercrómicas". Si se sintetiza una cantidad de hemoglobina mayor que la normal, las células se tornan más grandes (no se hacen más oscuras). Además del contenido de hemoglobina, se analizan las inclusiones en las células. Las inclusiones de los eritrocitos son las siguientes:

1. *Punteado basófilo*: puntos azules difusos finos o gruesos en los eritrocitos, que usualmente representan un residuo de RNA (particularmente común en el saturnismo)
2. *Cuerpos de Howell-Jolly*: inclusiones circulares azules densas que corresponden a remanentes nucleares (su presencia implica función esplénica alterada)
3. *Núcleos*: los eritrocitos pueden ser liberados o expulsados de manera prematura de la médula antes de la extrusión nuclear (a menudo implica un proceso mieloptísico o una vigorosa respuesta estrecha a la anemia, casi siempre anemia hemolítica
4. *Parásitos*: los parásitos eritrocíticos incluyen paludismo y babesia **(cap. A6)**.
5. *Policromatofilia*: el citoplasma de los eritrocitos tiene un tono azulado, lo cual significa la persistencia de ribosomas que aún elaboran hemoglobina de modo activo en un eritrocito joven.

Las tinciones vitales son necesarias para ver hemoglobina precipitada, llamada *cuerpos de Heinz*.

Los eritrocitos pueden tomar una variedad de formas diferentes. Todos los eritrocitos con formas anómalas son *poiquilocitos*. Los eritrocitos pequeños sin la palidez central son *esferocitos;* se pueden ver en la esferocitosis hereditaria, anemias hemolíticas por otras causas y septicemia por clostridios. Los *dacrocitos* son células con forma de lágrima observados en anemias hemolíticas, ferropenia grave, talasemias, mielofibrosis y síndromes mielodisplásicos. Los *esquistocitos* son células con forma de casco que corresponden a anemia hemolítica microangiopática o fragmentación sobre una válvula cardiaca artificial. Los *equinocitos* son eritrocitos espiculados con puntas separadas de manera uniforme; pueden ser un artefacto debido a un secado anormal del frotis o expresar cambios en sangre almacenada.

Biblioteca Médica Virtual

También se llegan a observar en insuficiencia renal y desnutrición; a menudo son reversibles. Los *acantocitos* son eritrocitos espiculados con puntas distribuidas de manera irregular; este proceso tiende a ser irreversible y significa enfermedad renal subyacente, abetalipoproteinemia o esplenectomía. Los *eliptocitos* son eritrocitos con forma elíptica que quizá se deban a un defecto hereditario en la membrana de los eritrocitos, pero que también se encuentran en ferropenia, síndrome mielodisplásico, anemia megaloblástica y talasemias. Los *estomatocitos* son eritrocitos cuya área de palidez central toma la morfología de una rendija en lugar de la forma redonda habitual. Los estomatocitos pueden indicar una anomalía hereditaria de la membrana eritrocítica y también se pueden hallar en el alcoholismo. Las *células diana* tienen un área de palidez central que contiene un centro denso u ojo de buey; dichas células de manera clásica se observan en la talasemia, pero también están presentes en casos de ferropenia, hepatopatía colestásica y algunas hemoglobinopatías. Asimismo, es posible generarlas de manera artificial por un manejo inapropiado de la muestra.

Una última característica que se debe valorar en los eritrocitos antes de moverse hacia los leucocitos es la distribución de los primeros sobre el frotis. En la mayoría de los individuos, las células yacen una junto a otra en una monocapa. Algunos pacientes tienen agregación de eritrocitos (llamada *aglutinación*), donde éstos se enciman uno sobre otro; se ve en ciertas paraproteinemias y anemias hemolíticas autoinmunitarias. Otra distribución anormal involucra eritrocitos alineados en filas unicelulares, una sobre otra, como pilas de monedas. Esto se llama *formación rouleaux* (en pila de monedas) y refleja concentraciones alteradas de proteína sérica.

Por último, se analizan los leucocitos. Por lo general, hay tres tipos de granulocitos presentes: neutrófilos, eosinófilos y basófilos, en frecuencia decreciente. Los neutrófilos suelen ser los leucocitos más abundantes; son redondos, de 10 a 14 mcg de diámetro y contienen un núcleo con dos a cinco lóbulos conectados por un fino hilo de cromatina. Los cayados (*bandas*) son neutrófilos inmaduros que aún no han completado su condensación nuclear y tienen un núcleo con forma de U. Los cayados reflejan una desviación hacia la izquierda en la maduración de los neutrófilos en un esfuerzo por hacer más células de manera más rápida. Los neutrófilos pueden proveer claves para una variedad de alteraciones; los vacuolados pueden ser un signo de septicemia bacteriana. La presencia de inclusiones citoplásmicas azules de 1 a 2 mcg, llamadas *cuerpos de Döhle*, quizá manifieste infecciones, quemaduras u otros estados inflamatorios. Si los gránulos neutrófilos son más grandes de lo normal y se tiñen de azul más oscuro, se dice que existen "granulaciones tóxicas" y también sugieren inflamación sistémica. La presencia de neutrófilos con más de cinco lóbulos nucleares indica anemia megaloblástica. Grandes gránulos deformes pueden reflejar el síndrome hereditario de Chédiak-Higashi.

Los eosinófilos son ligeramente más grandes que los neutrófilos, muestran núcleos bilobulados y contienen grandes gránulos rojos. Las enfermedades de los eosinófilos están vinculadas con demasiados de ellos, más que con cambios morfológicos o cualitativos. De forma normal, en total constituyen menos de la trigésima parte del número de neutrófilos. Los basófilos son aún más escasos que los eosinófilos en la sangre. Tienen grandes gránulos azul oscuro y pueden aumentar como parte de la leucemia mieloide crónica.

Los linfocitos se pueden presentar con muchas morfologías diversas. Los más comunes en individuos sanos son los linfocitos pequeños con un núcleo oscuro reducido y escaso citoplasma. En presencia de infecciones

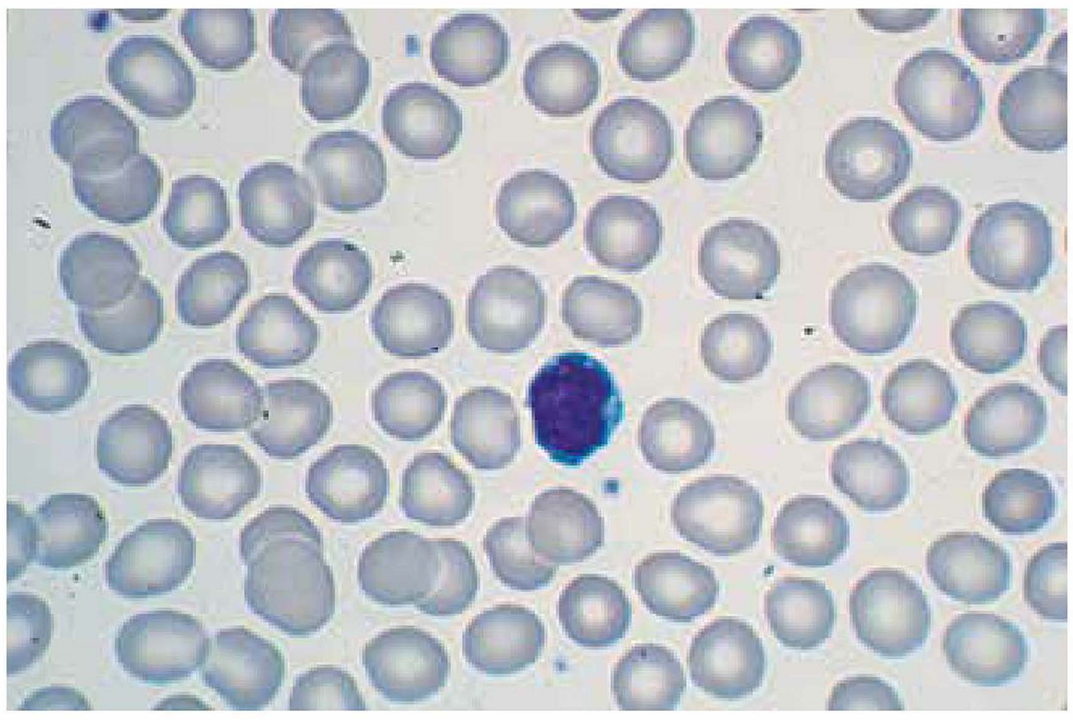


FIGURA 58-1 Frotis normal de sangre. Linfocito pequeño en el centro del campo. Nótese que el diámetro de los eritrocitos es similar al del núcleo del linfocito pequeño.

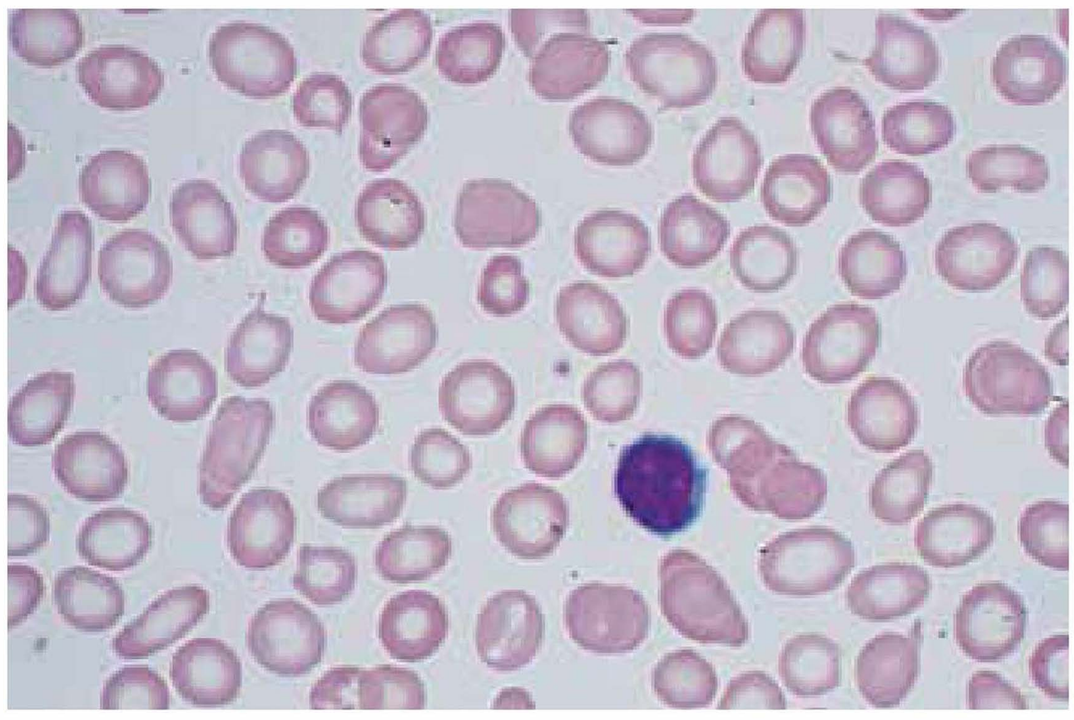


FIGURA 58-3 Anemia microcítica hipocrómica por ferropenia. El linfocito pequeño en el campo ayuda a valorar el tamaño de los eritrocitos.

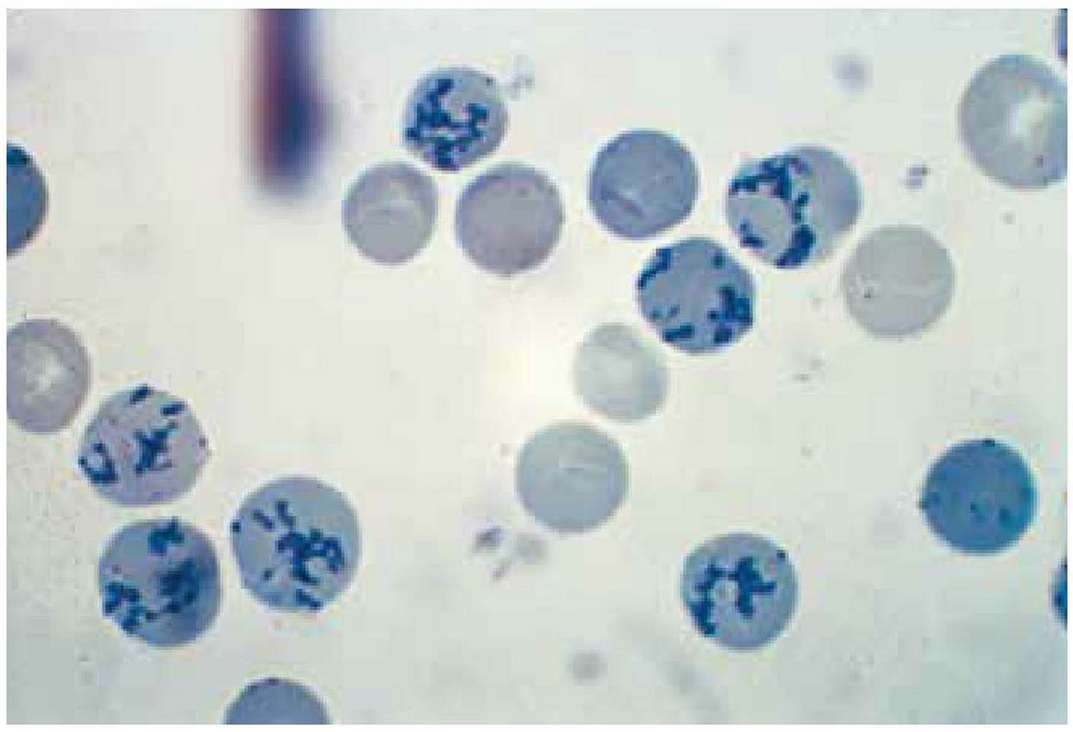


FIGURA 58-2 Preparación de recuento de reticulocitos. Este nuevo frotis teñido con azul de metileno muestra un gran número de reticulocitos intensamente teñidos (las células que contienen precipitados de RNA se encuentran teñidos de azul oscuro).

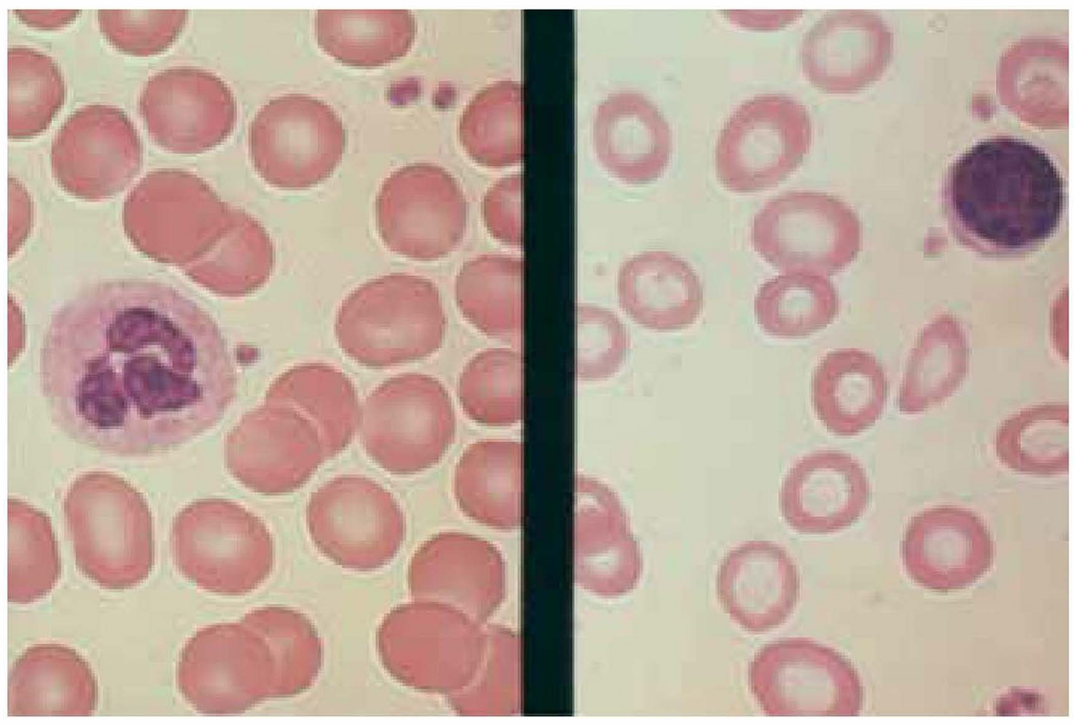


FIGURA 58-4 Anemia ferropénica junto a eritrocitos normales. Los microcitos (*panel derecho*) son más pequeños que los eritrocitos normales (diámetro celular <7 mcg) y pueden o no estar escasamente hemoglobinizados (hipocrómicos).

Biblioteca Médica Virtual

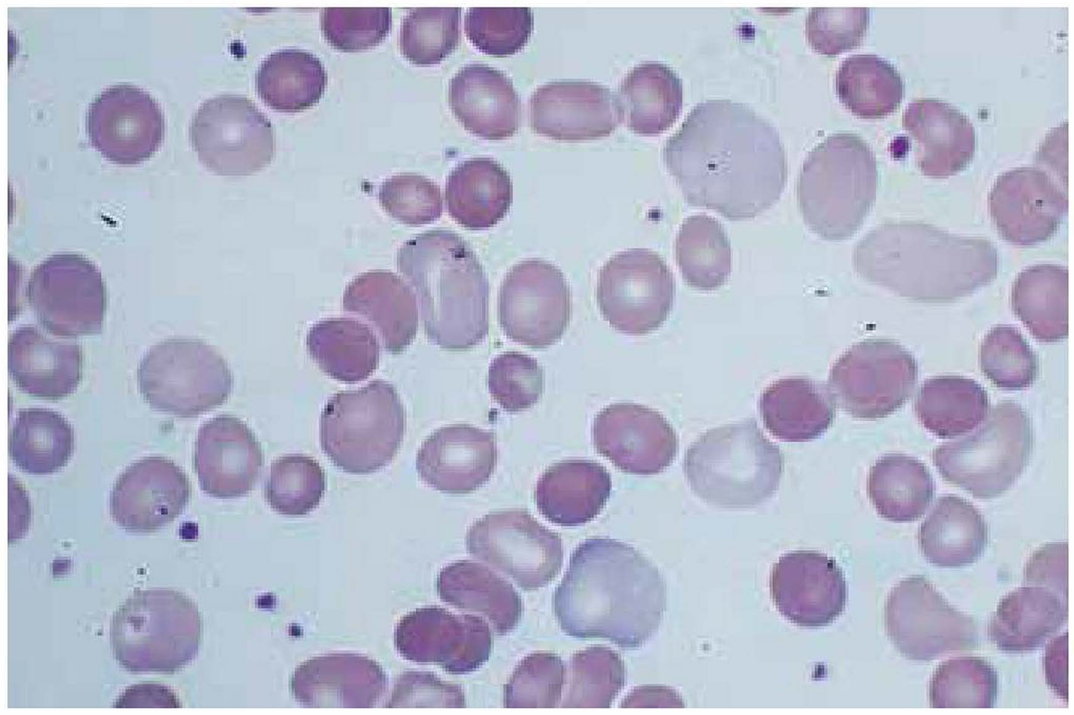


FIGURA 58-5 Policromatofilia. Nótense los grandes eritrocitos en color morado claro.

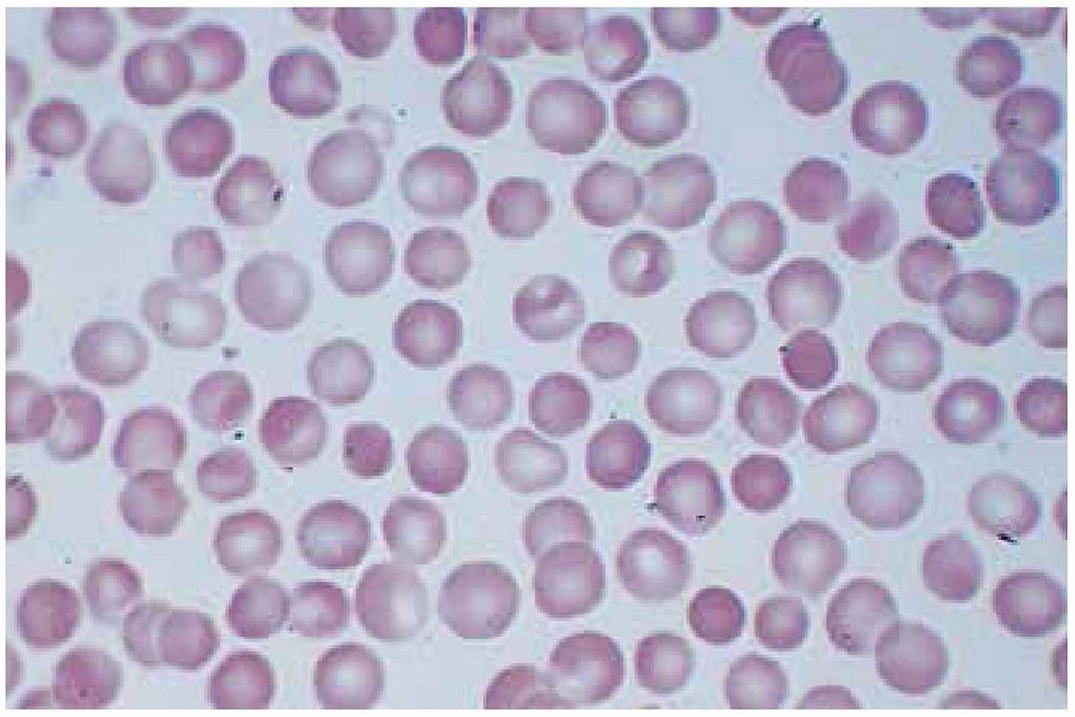


FIGURA 58-8 Esferocitosis. Nótense las pequeñas células hipercromáticas sin su habitual área clara en el centro.

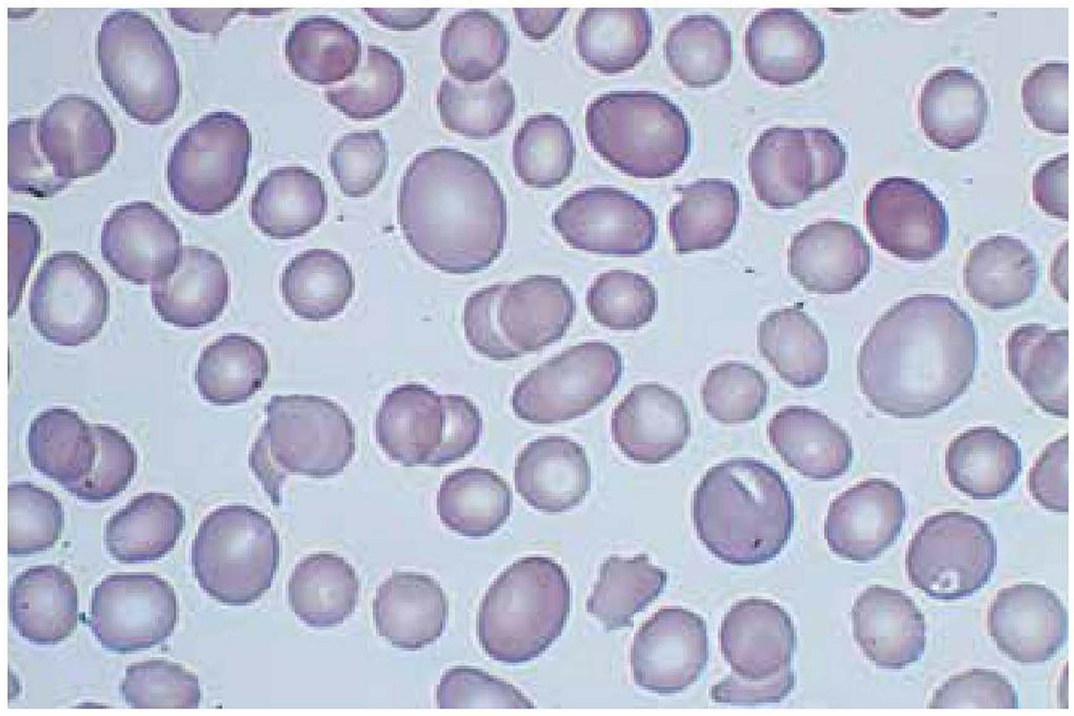


FIGURA 58-6 Macrocitosis. Estas células son más grandes de lo normal (volumen corpuscular medio >100) y un poco más ovaladas. Algunos morfologistas llaman a estas células macroovalocitos.

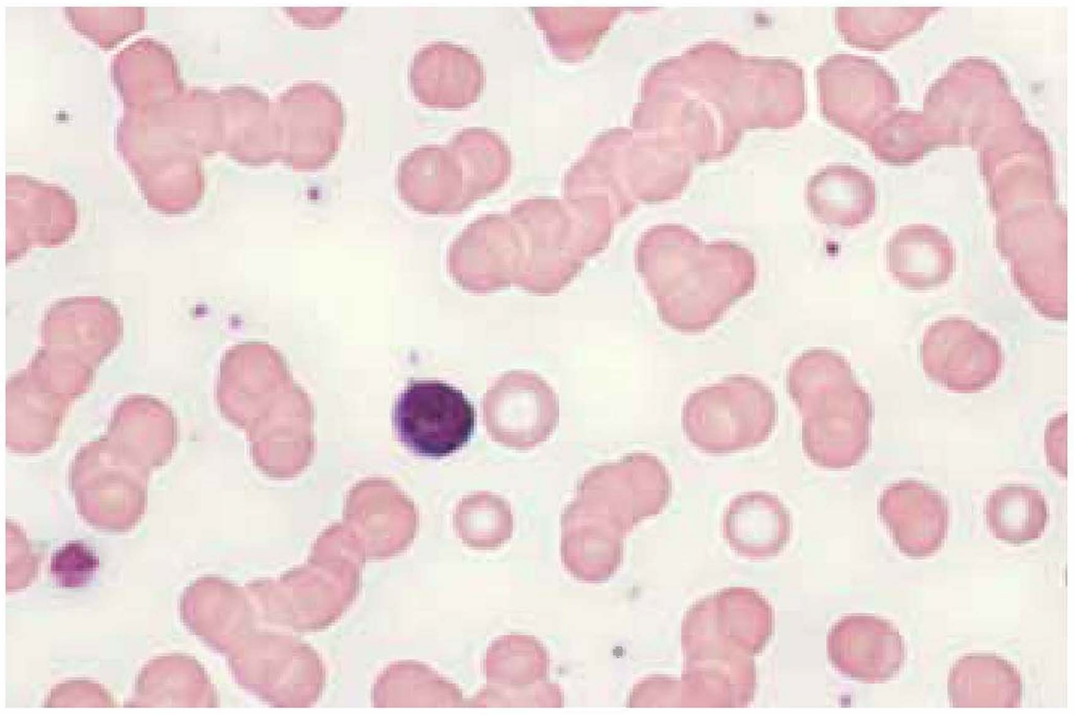


FIGURA 58-9 Formación en monedas apiladas. Linfocito pequeño en el centro del campo. Estos eritrocitos se alinean en pilas y se vinculan con proteínas séricas elevadas.

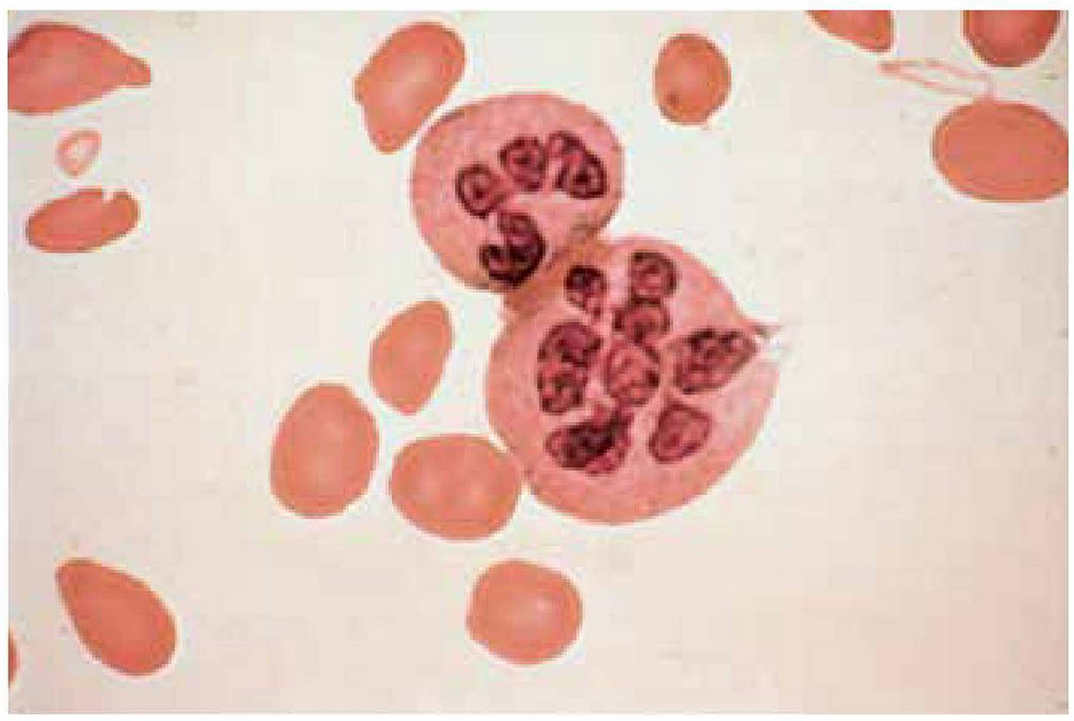


FIGURA 58-7 Neutrófilos hipersegmentados. Los neutrófilos hipersegmentados (leucocitos polimorfonucleares multilobulados) son más grandes que los neutrófilos normales con cinco o más lóbulos nucleares segmentados. Casi siempre se observan en la deficiencia de ácido fólico o de vitamina B_{12}.

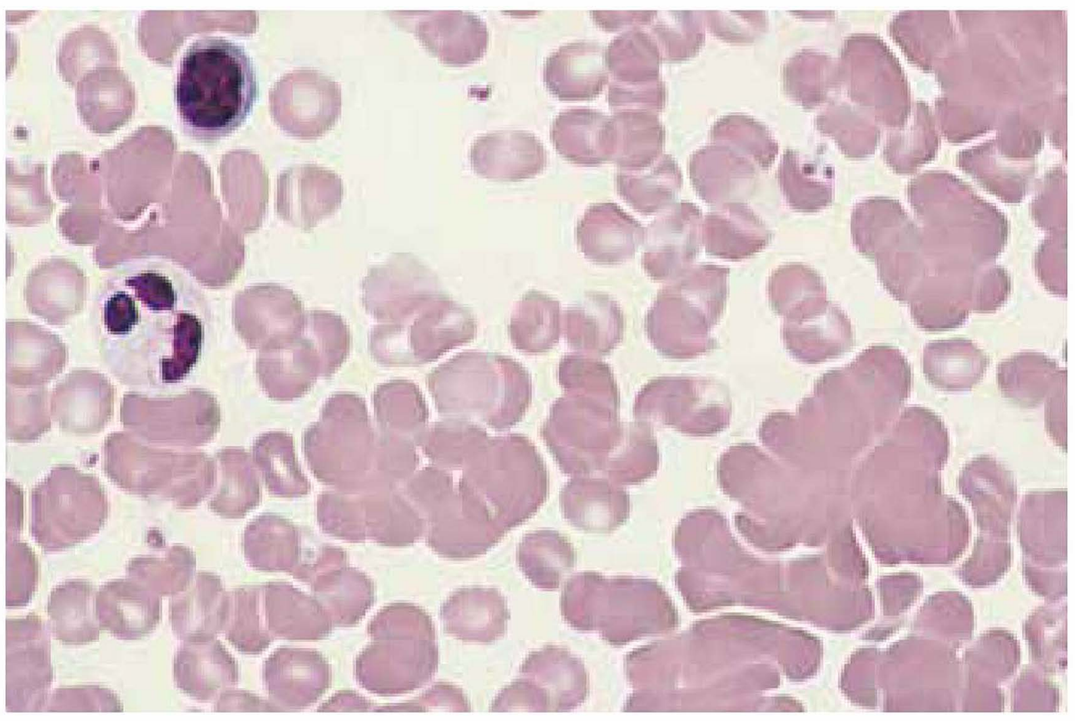


FIGURA 58-10 Aglutinación de eritrocitos. Linfocito pequeño y neutrófilo segmentado en la parte central superior izquierda. Nótense las acumulaciones irregulares de eritrocitos agregados.

Biblioteca Médica Virtual

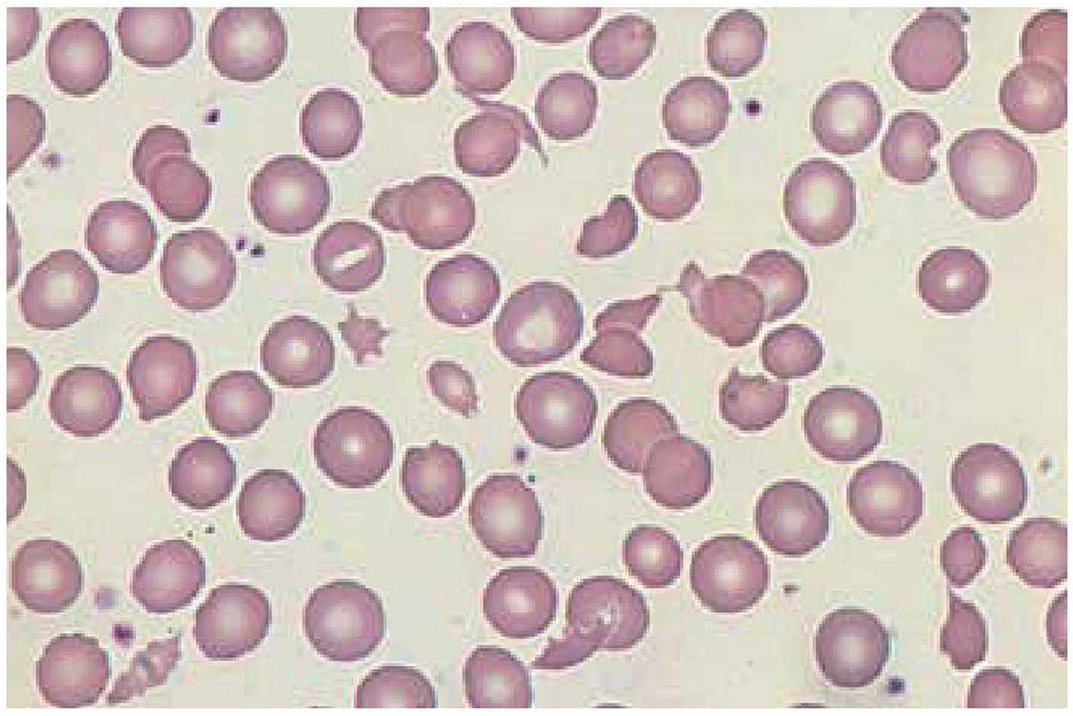


FIGURA 58-11 Eritrocitos fragmentados. Hemólisis por válvulas cardiacas.



FIGURA 58-12 Drepanocitos. Drepanocitosis homocigota. También hay un eritrocito nucleado y un neutrófilo.

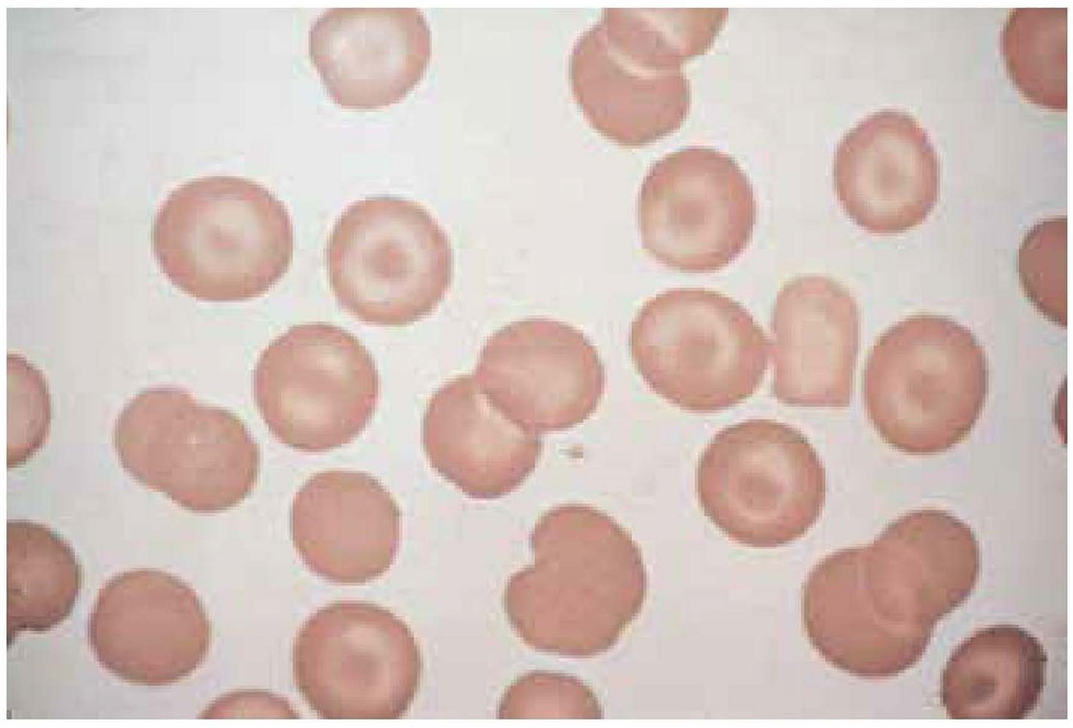


FIGURA 58-13 Células diana. Éstas se reconocen por su apariencia de "ojo de buey". Se observan pocas células en diana en hepatopatía y talasemia. Un mayor número de células es típico en la enfermedad por hemoglobina C.

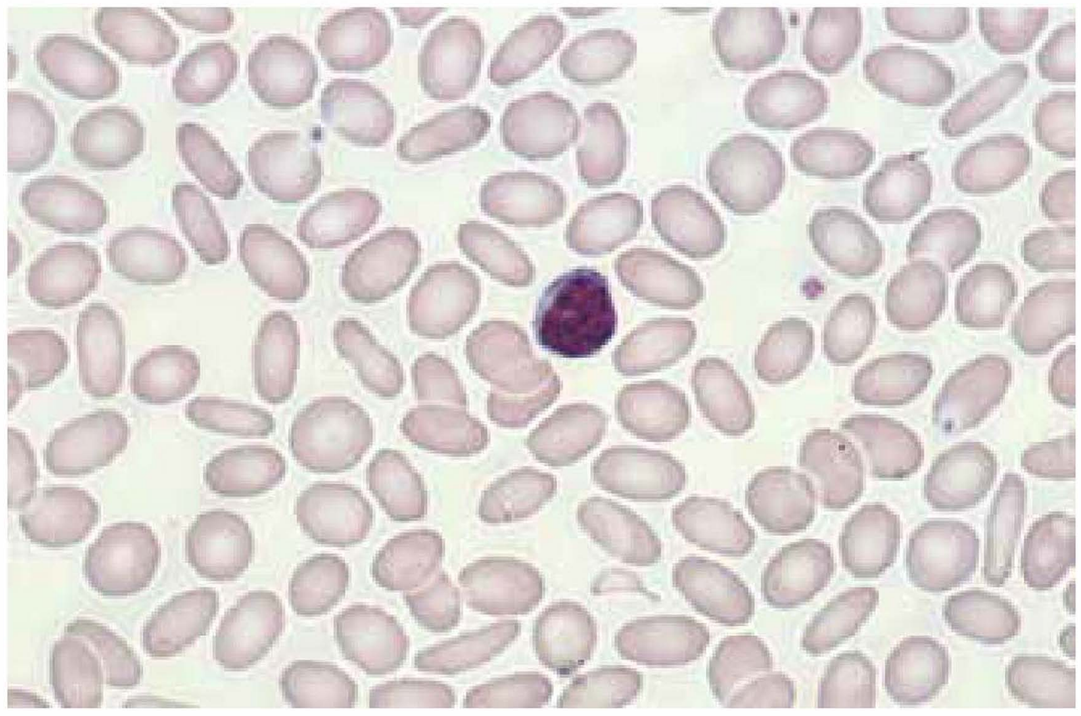


FIGURA 58-14 Eliptocitosis. Linfocito pequeño en el centro del campo. Forma elíptica de eritrocitos relacionada con una estructura debilitada de la membrana celular, por lo general debido a mutaciones en la espectrina.

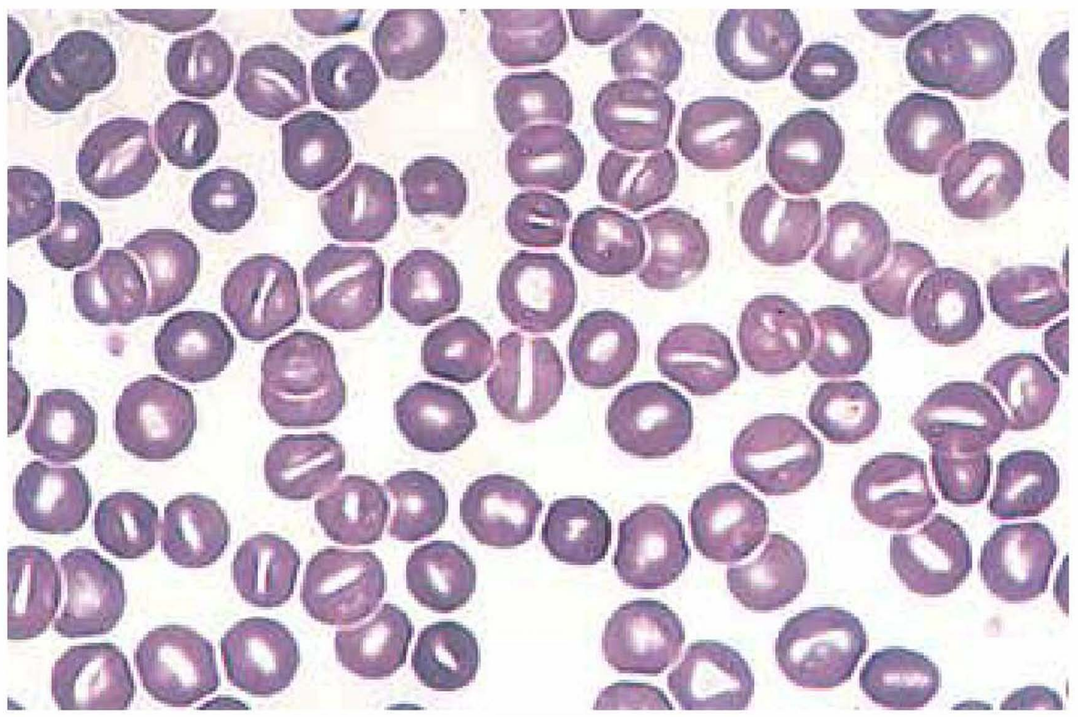


FIGURA 58-15 Estomatocitosis. Eritrocitos caracterizados por una amplia hendidura transversal o estoma. Esto se ve a menudo como un artefacto en frotis deshidratados. Estas células se pueden ver en anemias hemolíticas o en entidades patológicas en las que los eritrocitos están sobrehidratados o deshidratados.

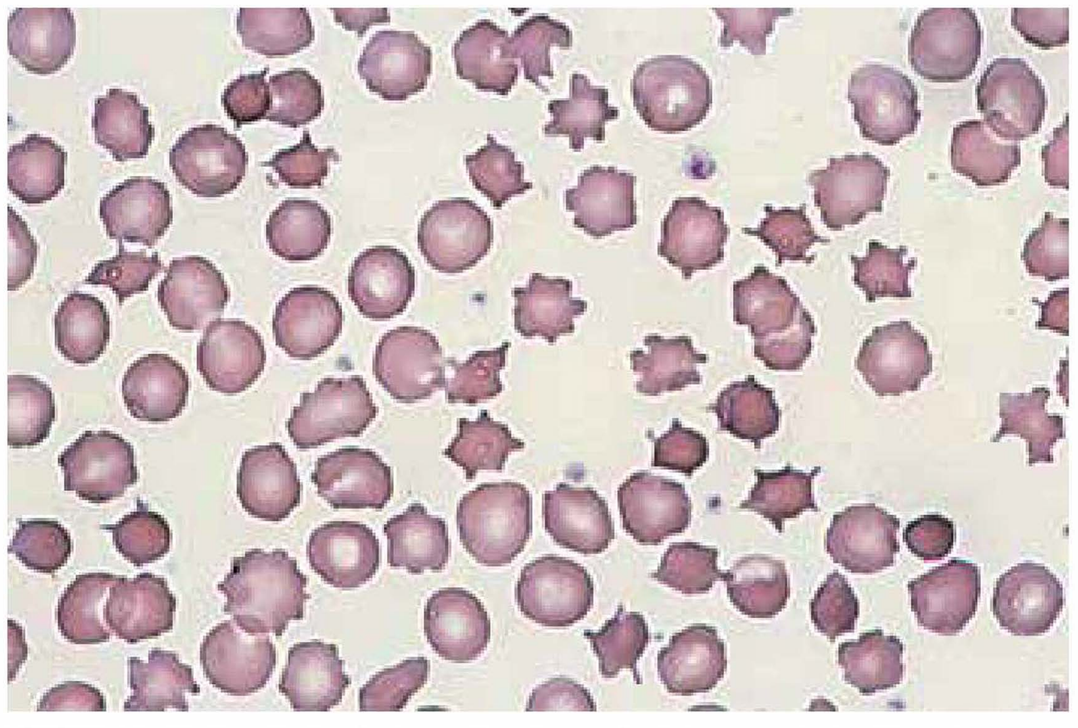


FIGURA 58-16 Acantocitosis. Los eritrocitos espiculados son de dos tipos: los *acantocitos* son células densas contraídas con proyecciones membranosas irregulares que varían en longitud y anchura; los *equinocitos* tienen proyecciones membranosas pequeñas, uniformes y espaciadas de modo regular. Los acantocitos se presentan en hepatopatías graves, pacientes con abetalipoproteinemia y en algunos sujetos con el grupo sanguíneo McLeod. Los equinocitos se encuentran en enfermos con uremia grave, anomalías de las enzimas glucolíticas de los eritrocitos y en anemia hemolítica microangiopática.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 58-17 Cuerpos de Howell-Jolly. Estos cuerpos son minúsculos remanentes nucleares que de manera normal se eliminan por el bazo. Aparecen en sangre tras la esplenectomía (defecto en eliminación) y con trastornos de maduración y displásicos (exceso de producción).

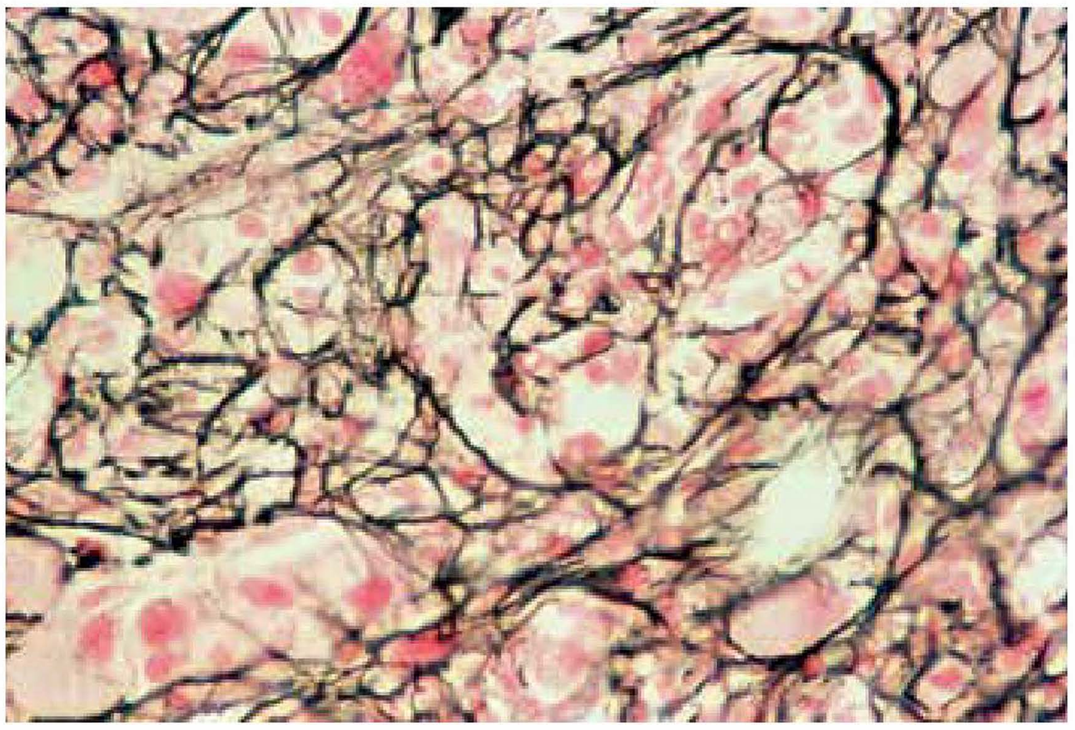


FIGURA 58-20 Tinción de reticulina de mielofibrosis de médula. Tinción de plata sobre una médula mielofibrótica que muestra un incremento en las fibras de reticulina (hilos teñidos de negro).

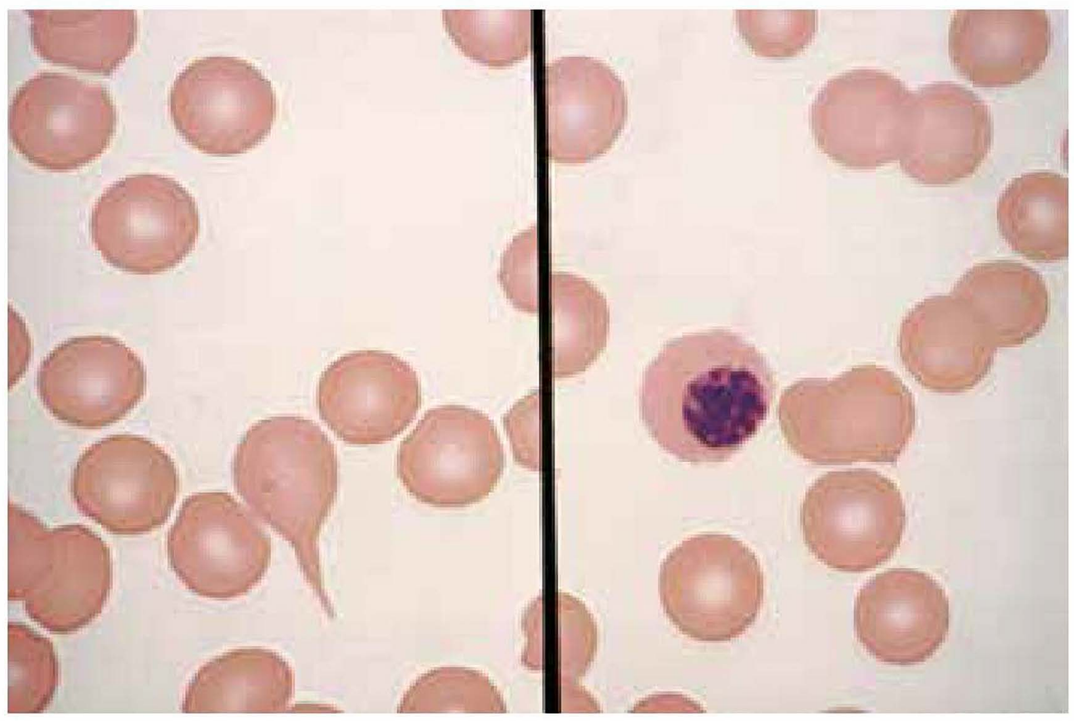


FIGURA 58-18 Células en lágrima y eritrocitos nucleados característicos de mielofibrosis. Eritrocito con forma de lágrima (*panel izquierdo*) y eritrocito nucleado (*panel derecho*) como se ve de manera característica en la mielofibrosis y la hematopoyesis extramedular.

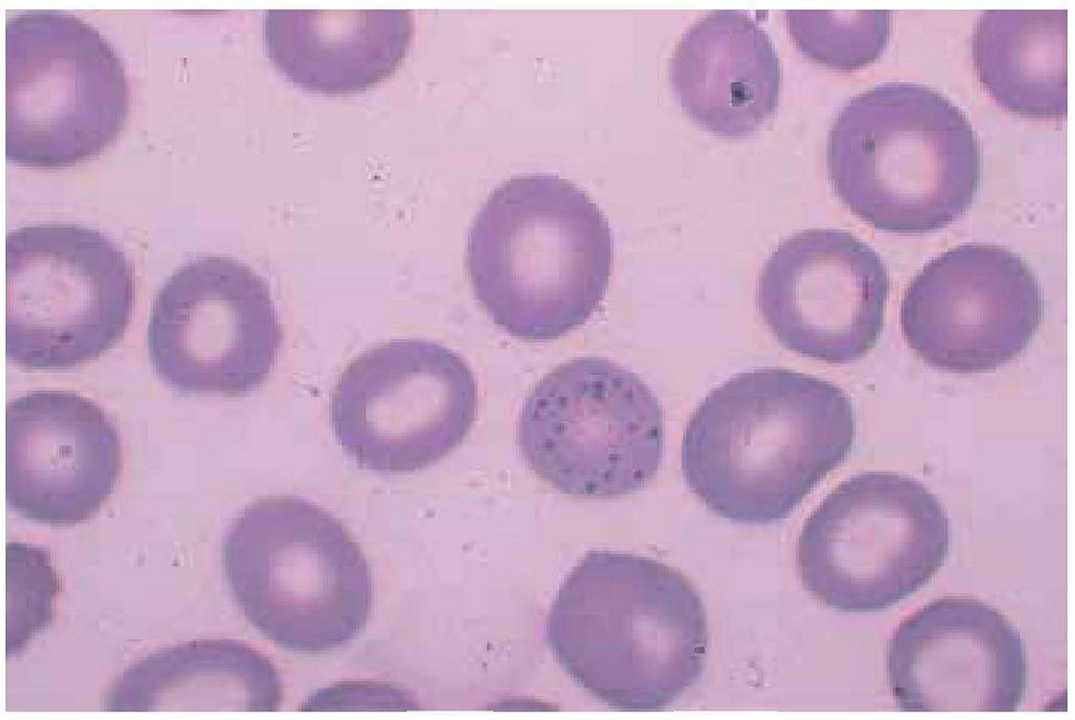


FIGURA 58-21 Eritrocito con punteado en intoxicación por plomo. Hipocromía leve. Eritrocitos con punteado grueso.

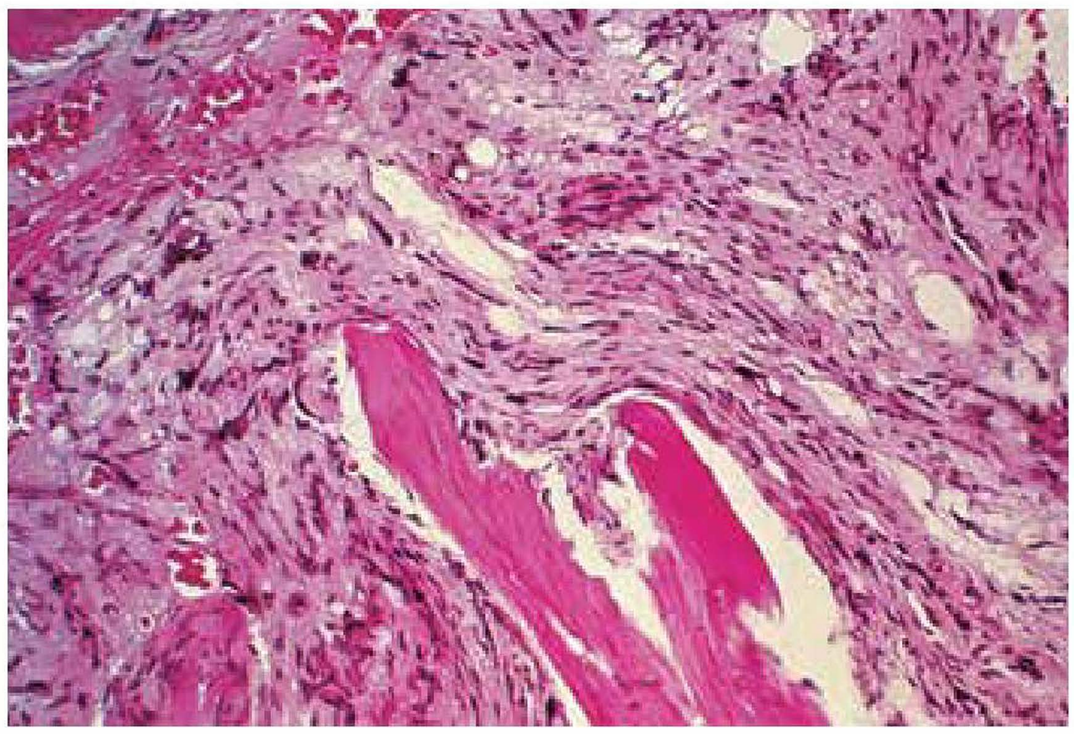


FIGURA 58-19 Mielofibrosis de médula ósea. Reemplazo total de los precursores de médula ósea y adipocitos por un infiltrado denso de fibras de reticulina y colágena (tinción H&E).

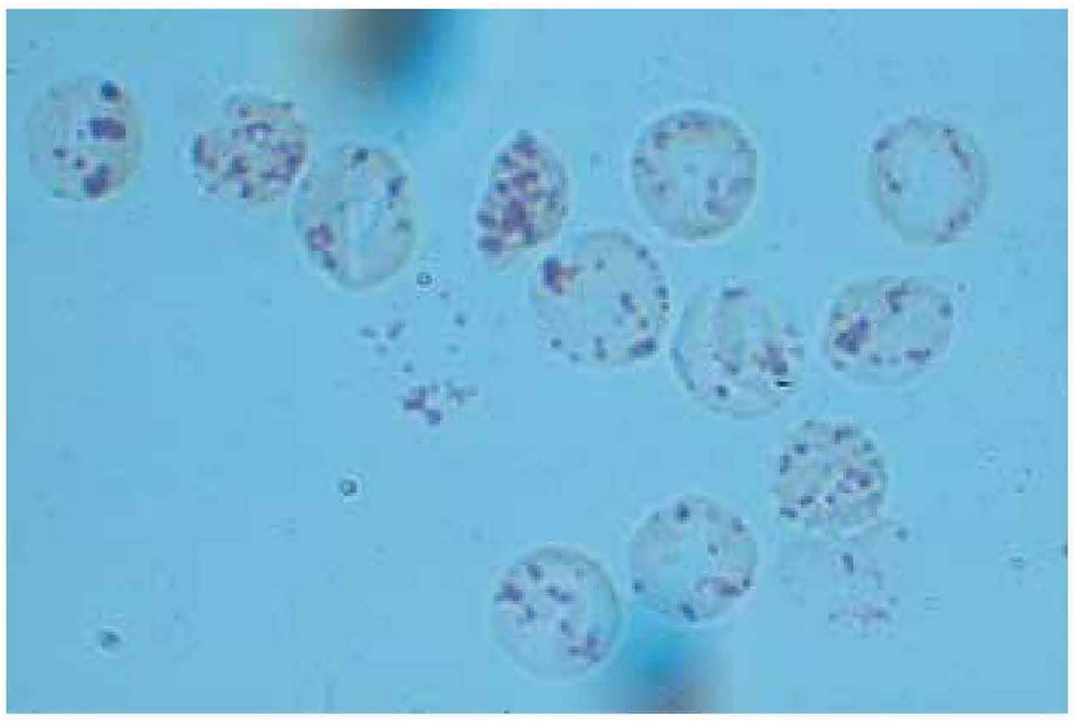


FIGURA 58-22 Cuerpos de Heinz. Sangre mezclada con solución hipotónica de cloruro de metilrosanilina. El material teñido es precipitado de hemoglobina desnaturalizada dentro de las células.

Biblioteca Médica Virtual

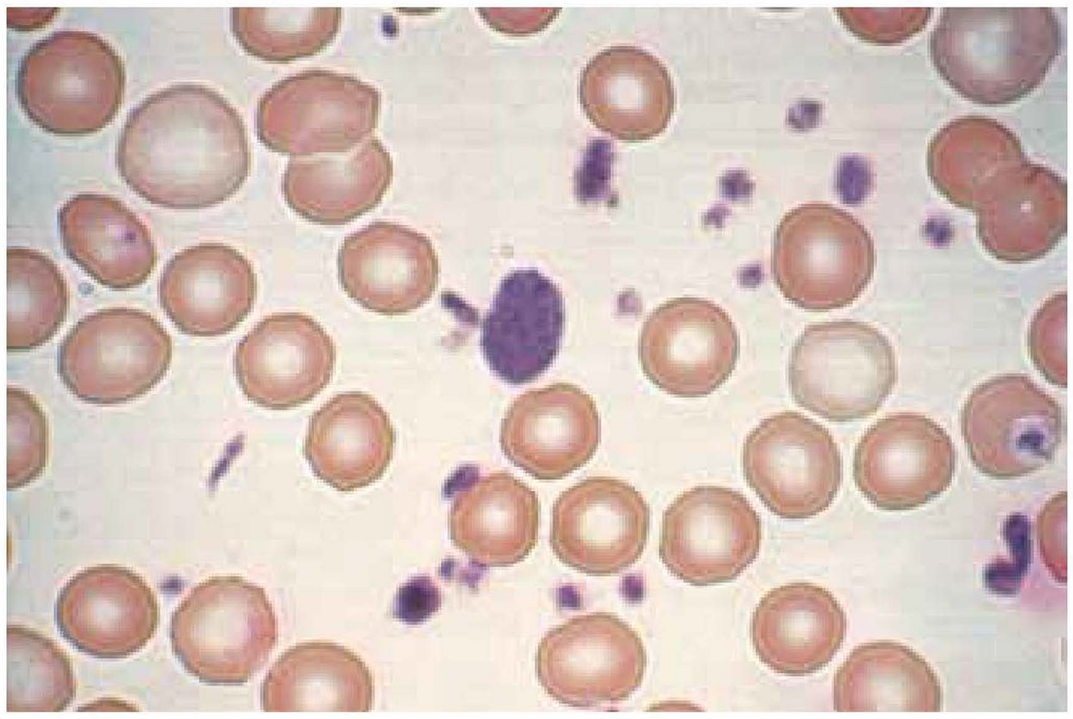


FIGURA 58-23 Las plaquetas gigantes junto con un notable aumento del recuento plaquetario se ven en los trastornos mieloproliferativos, sobre todo de trombocitopenia primaria.

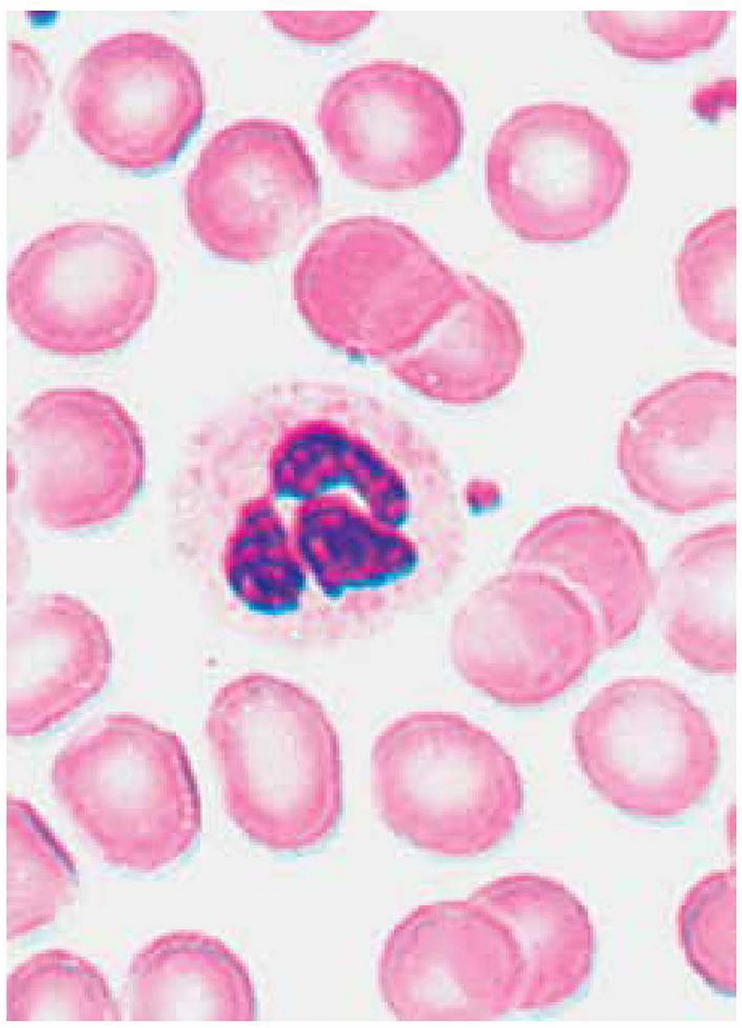


FIGURA 58-24 Granulocitos normales. Los granulocitos normales tienen un núcleo segmentado con cromatina densamente agrupada; hay gránulos neutrofílicos dispersos en todo el citoplasma.

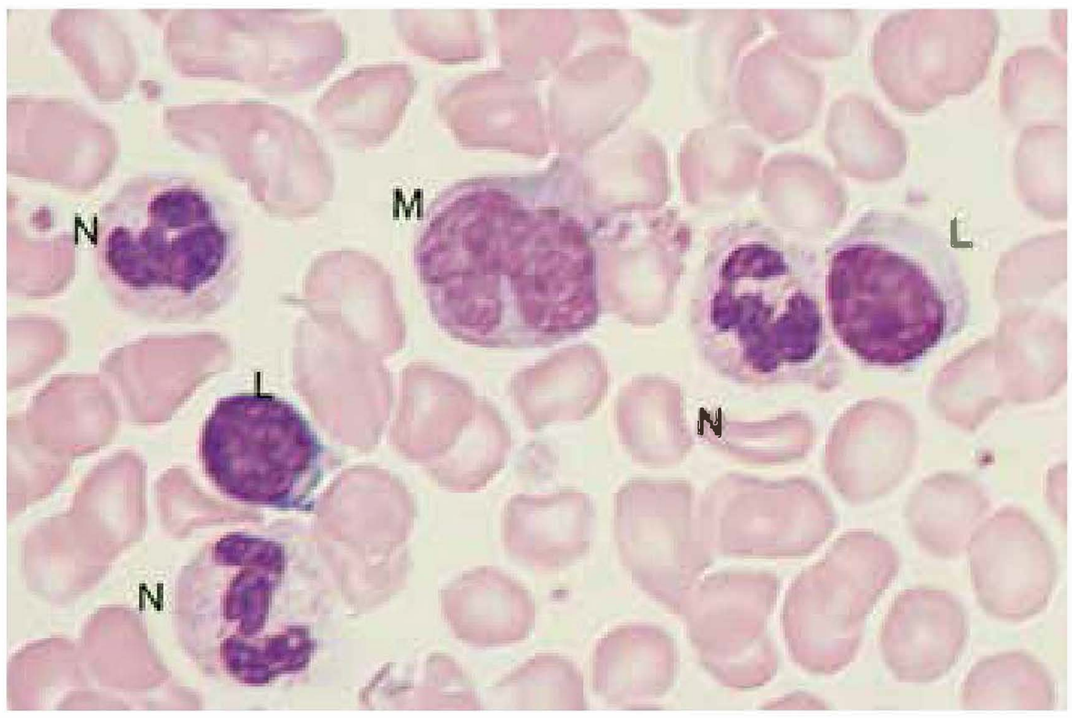


FIGURA 58-25 Monocitos normales. El frotis se preparó a partir de una capa leucocítica de sangre de un donador sano. L, linfocito; M, monocito; N, neutrófilo.

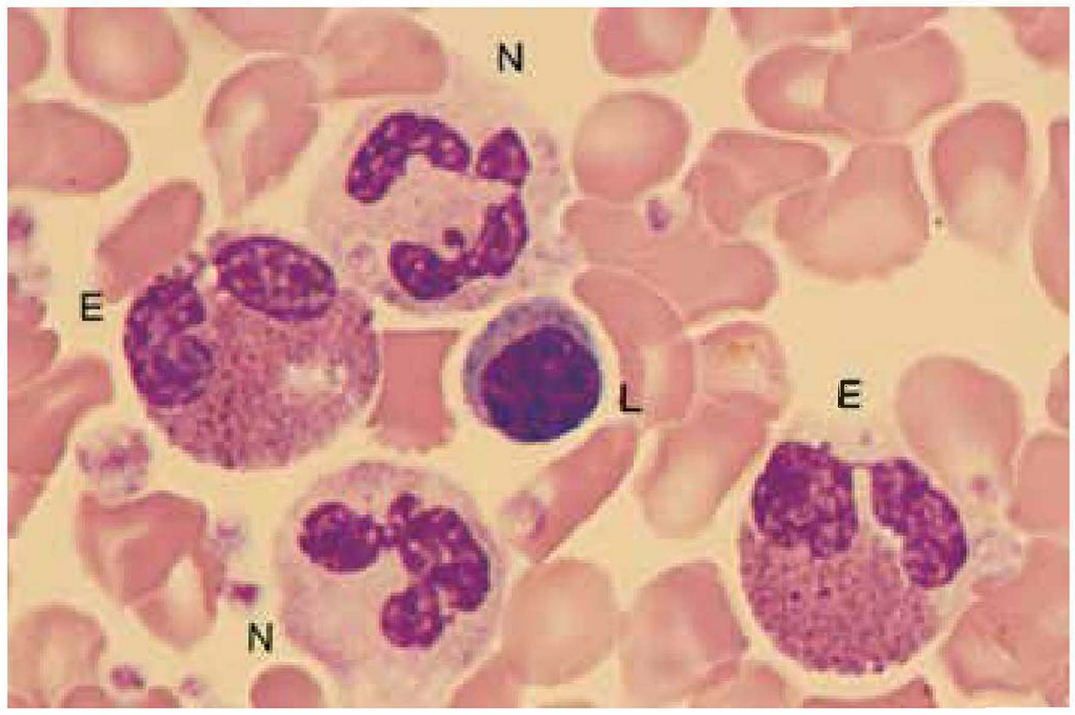


FIGURA 58-26 Eosinófilos normales. El frotis se preparó a partir de una capa leucocítica de sangre de un donador sano. L, linfocito; N, neutrófilo; E, eosinófilo.

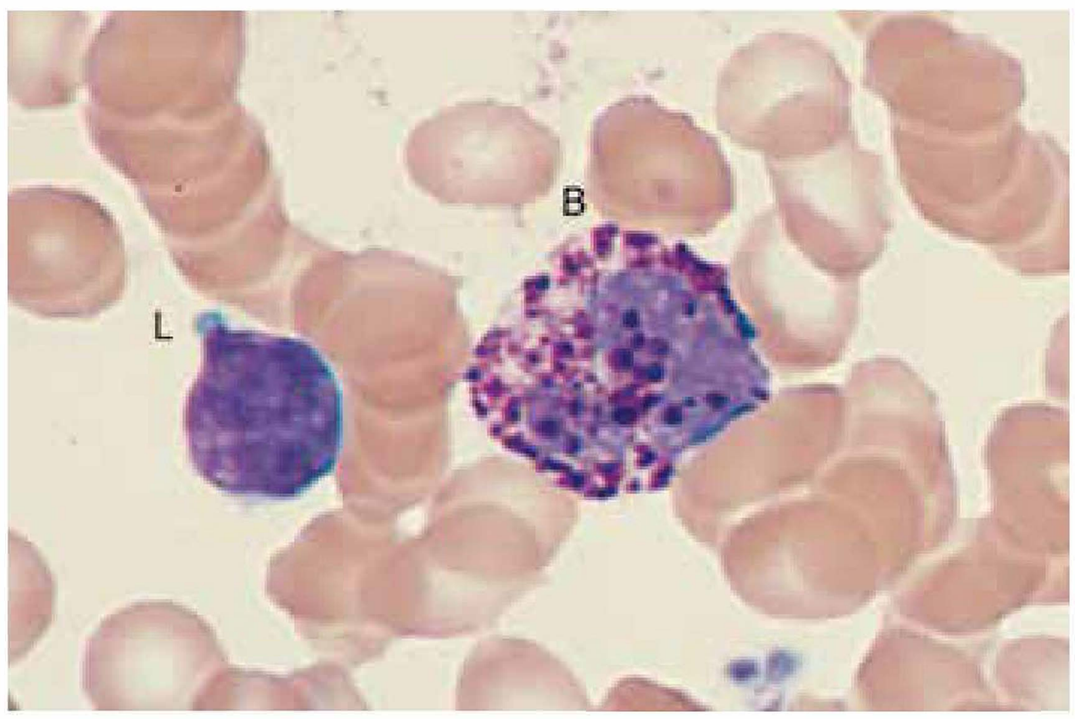


FIGURA 58-27 Basófilo normal. El frotis se preparó a partir de una capa leucocítica de sangre de un donador normal. B, basófilo; L, linfocito.

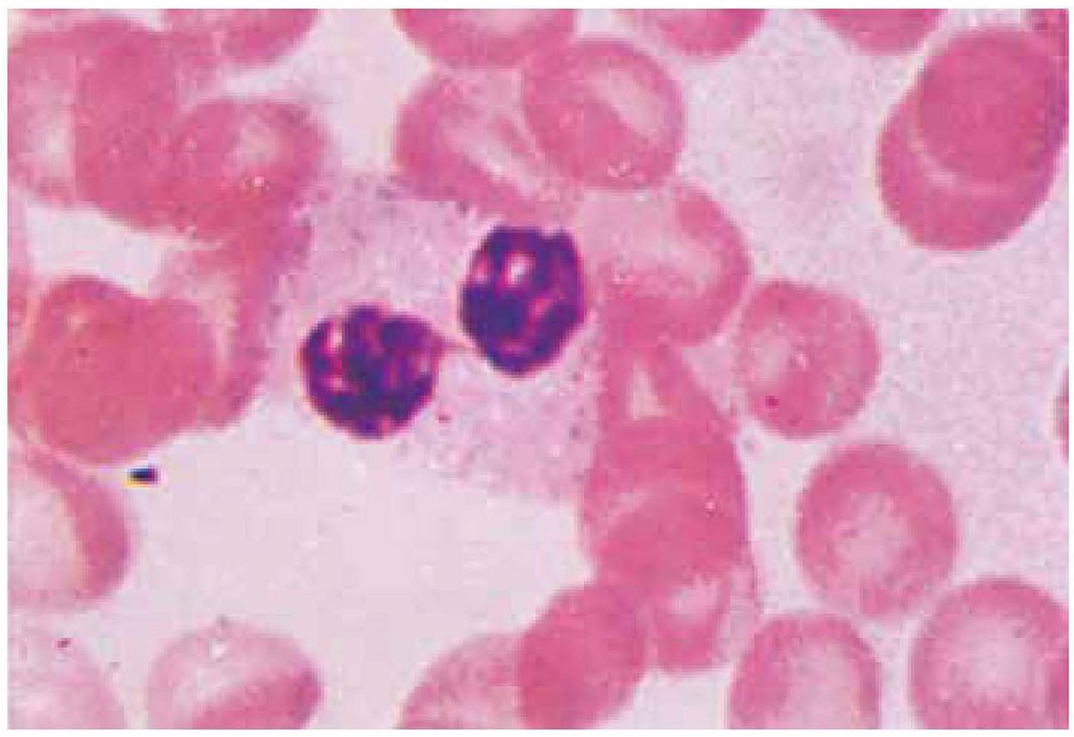


FIGURA 58-28 Anomalía de Pelger-Hüet. En este trastorno benigno, la mayoría de los granulocitos es bilobulada. Con frecuencia, el núcleo tiene una configuración de lentes o "*pince-nez*".

Biblioteca Médica Virtual

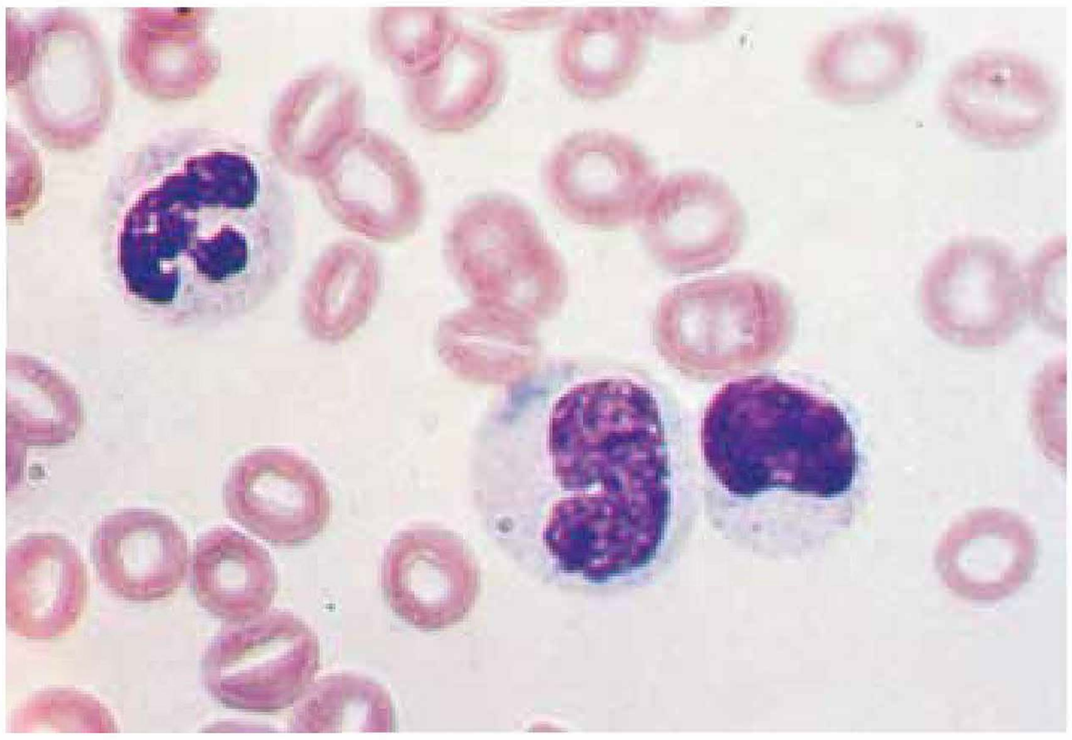


FIGURA 58-29 Cuerpos de Döhle. Cayado con cuerpo de Döhle. El neutrófilo en el centro del campo con un núcleo en forma de salchicha es un cayado. Los cuerpos de Döhle son áreas no muy notables, no granulares de tinción azul encontradas en la periferia del citoplasma de neutrófilos en infecciones y otros estados tóxicos. Conforman agregados de retículo endoplásmico rugoso.

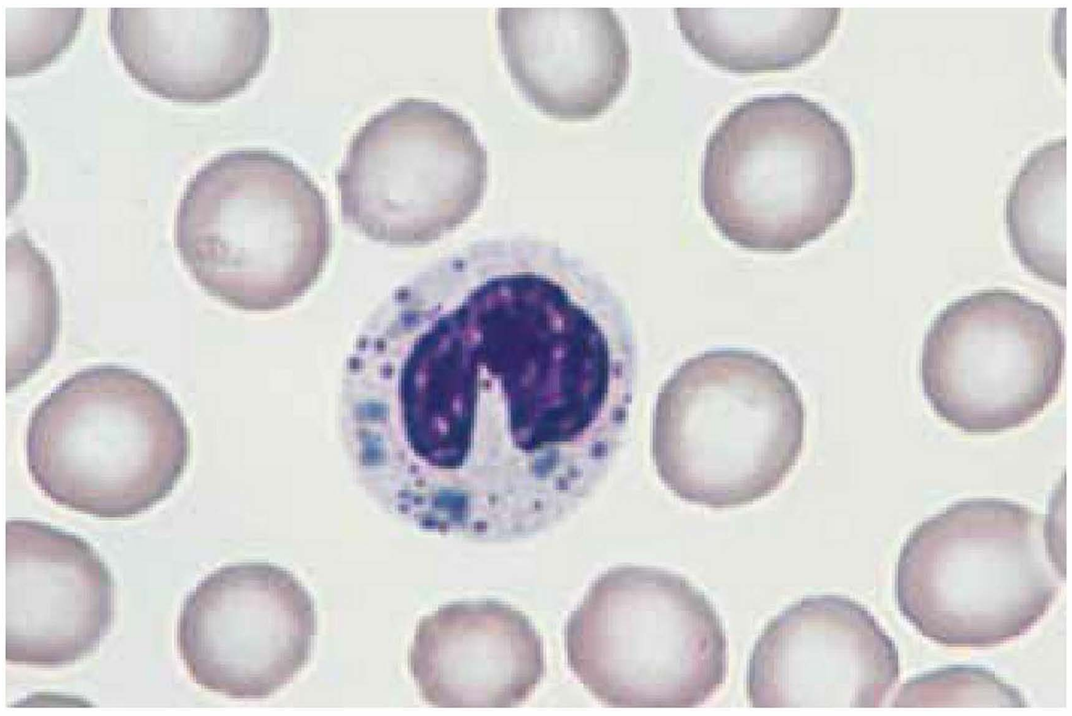


FIGURA 58-30 Enfermedad de Chédiak-Higashi. Nótense los gránulos gigantes en el neutrófilo.

virales, un mayor número de linfocitos es más grande, cercano al tamaño de los neutrófilos, con abundante citoplasma y cromatina nuclear menos condensada; éstos se llaman *linfocitos reactivos.* Cerca de 1% de los linfocitos son más grandes y contienen gránulos azules en un citoplasma ligeramente azul; ellos reciben el nombre de *linfocitos granulares grandes.* En la leucemia linfoide crónica, el número de linfocitos pequeños está incrementado y muchos de éstos se rompen al llevar a cabo el frotis de sangre, dejando una mancha de material nuclear sin citoplasma circundante o membrana celular; tales elementos se llaman *linfocitos deformados* y son inusuales en ausencia de leucemia linfoide crónica.

Los monocitos son los leucocitos más grandes, que van de 15 a 22 mcg de diámetro. El núcleo puede adoptar una variedad de formas, pero por lo general aparece doblado; el citoplasma es gris.

Quizás aparezcan células alteradas en la sangre. Con mucha frecuencia las células anómalas se originan de neoplasias derivadas de células de médula ósea, incluidas células linfoides, células mieloides y, en ocasiones, eritrocitos. De forma más infrecuente, otros tipos de tumores pueden acceder al torrente sanguíneo y es factible identificar células epiteliales malignas raras. Las probabilidades de ver tales células anormales aumentan al analizar frotis hechos de capa leucocítica (*buffy coat*), la capa de células visible sobre los eritrocitos que se sedimentan cuando la sangre se deja en el tubo de ensayo por una hora. Los frotis elaborados con punción digital pueden incluir células endoteliales raras.

AGRADECIMIENTO

Las figuras de este capítulo fueron tomadas de Williams Hematology, 7th edition, M Lichtman et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2005; Hematology in General Practice, 4th edition, RS Hillman, KA Ault, New York, McGraw-Hill, 2005.

59 Anemia y policitemia

John W. Adamson, Dan L. Longo

HEMATOPOYESIS Y BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS

La *hematopoyesis* es el proceso a través del cual se producen los elementos formes de la sangre. Este proceso está regulado por diversas etapas que se inician con las células madre hematopoyéticas, que tienen la capacidad de producir eritrocitos, todas las clases de granulocitos, monocitos y plaquetas, y las células del sistema inmunitario. No se conoce con precisión el mecanismo molecular que lleva a dicho tipo de célula a derivarse hacia una línea particular. Sin embargo, datos de experimentos en ratones sugieren que las células eritroides provienen de un progenitor eritroide/megacariocito común que no se desarrolla en ausencia de la expresión de los factores de transcripción GATA-1 y FOG-1 (cofactor de GATA-1) **(cap. 92)**. Después del compromiso o diferenciación con una línea celular, el hemocitoblasto y la célula precursora se hallan cada vez más bajo la influencia reguladora de factores de crecimiento y hormonas. Para la producción de eritrocitos, la eritropoyetina (EPO) es la principal hormona reguladora, necesaria para conservar comprometidas a las células progenitoras eritroides; éstas, en ausencia de la hormona, entran en una fase de muerte programada (*apoptosis*). El fenómeno regulado de la producción de eritrocitos es la *eritropoyesis* y sus elementos básicos se muestran en la **figura 59-1**.

En la médula ósea, el primer precursor eritroide reconocible, en términos morfológicos, es el pronormoblasto. Esta célula puede experimentar cuatro a cinco divisiones celulares que dan lugar a la producción de 16-32 eritrocitos maduros. Con el incremento de la producción de EPO, o tras su administración exógena como fármaco, se amplifica el número de células progenitoras y, a su vez, aumenta el de eritrocitos. La regulación de la producción de la propia EPO se relaciona con la disponibilidad de oxígeno.

En los mamíferos, el O_2 se transporta a los tejidos unido a la hemoglobina contenida en los eritrocitos circulantes. El eritrocito maduro tiene un diámetro de 8 μm, es anucleado, disciforme y posee una gran capacidad de plegamiento para atravesar la microcirculación; la integridad de su membrana se mantiene mediante la generación intracelular de trifosfato de adenosina. La producción normal de eritrocitos hace posible la sustitución diaria de 0.8-1% de todos los eritrocitos circulantes en el organismo, dado que el eritrocito promedio tiene una vida de 100-120 días. El órgano encargado de la producción de eritrocitos se denomina *eritrón.* Éste es un órgano dinámico constituido por una reserva de rápida proliferación de precursores celulares eritroides de la médula ósea y una gran masa de eritrocitos maduros circulantes. El tamaño de la masa constituida por los eritrocitos refleja el equilibrio entre la producción y la destrucción de éstos. Las bases fisiológicas de la producción y destrucción de los eritrocitos proporcionan el conocimiento de los mecanismos que pueden causar anemia.

El regulador fisiológico de la producción de eritrocitos, la hormona glucoproteínica EPO, se sintetiza y libera a partir de las células del revestimiento capilar peritubular en el riñón. Estas células constituyen un tipo de

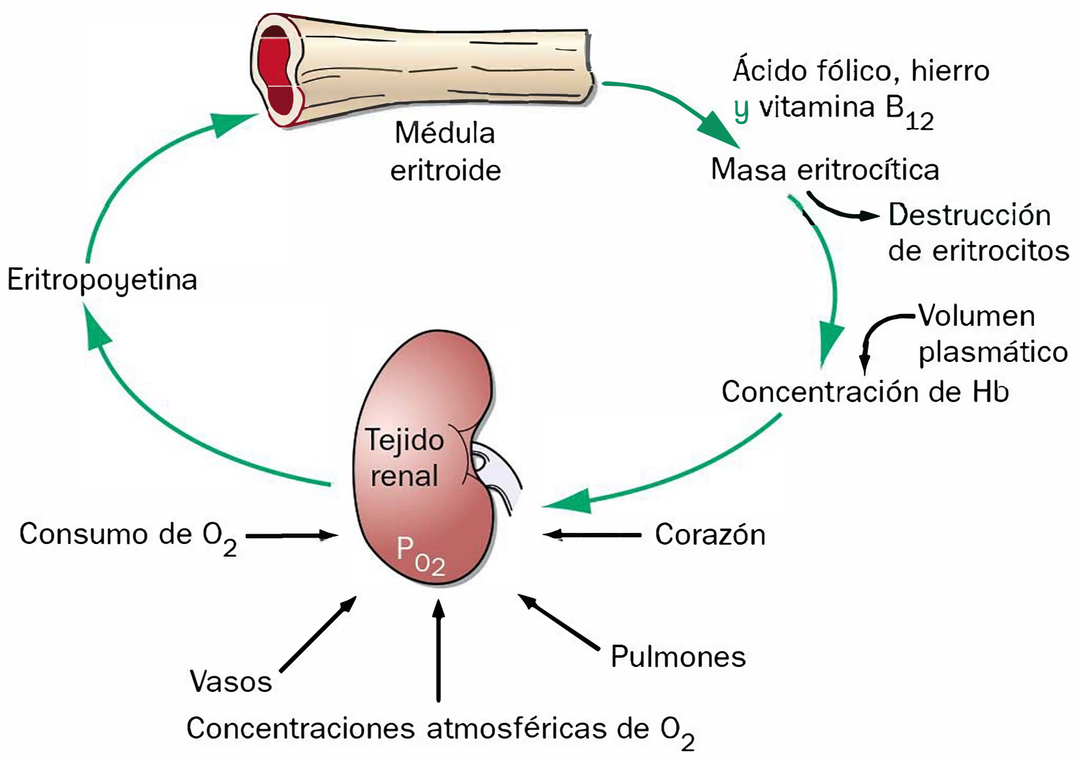


FIGURA 59-1 Regulación fisiológica de la eritropoyesis según la presión hística de oxígeno. Hb, hemoglobina.

Biblioteca Médica Virtual

epitelio muy especializado. Los hepatocitos producen una pequeña cantidad de EPO. El estímulo fundamental para la producción de EPO es la disponibilidad de O_2 para las necesidades metabólicas hísticas. Un factor decisivo en la regulación génica de EPO es el factor inducible por hipoxia (HIF, *hypoxia-inducible factor*)-1α. En presencia de oxígeno, el HIF-1α se hidroxila hasta una prolina clave, lo cual posibilita que se ubicuitine y degrade por medio de la vía del proteasoma. Si el O_2 disminuye, no sucede este importante paso de hidroxilación y ello provoca que el HIF-1α se una a otras proteínas, se desplace hacia el núcleo y estimule al gen *EPO*, entre otros fenómenos.

La reducción del aporte de O_2 al riñón puede dar lugar a una disminución de la masa de eritrocitos (*anemia*), una alteración de la capacidad de captación del O_2 por parte de la molécula de hemoglobina o por una hemoglobina mutante de gran afinidad por O_2 (*hipoxemia*) o, de manera infrecuente, una reducción del flujo sanguíneo que afecta al riñón (estenosis de la arteria renal). La EPO controla la producción diaria de eritrocitos y sus concentraciones pueden cuantificarse en plasma mediante técnicas sensibles de inmunoanálisis (la concentración normal es de 10-25 U/L). Cuando la concentración de hemoglobina desciende por debajo de 100-120 g/L (10-12 g/100 mL), la concentración plasmática de EPO aumenta en proporción a la gravedad de la anemia **(fig. 59-2)**. En la circulación, la EPO posee una semivida de eliminación de 6-9 h. La EPO actúa mediante su unión a receptores específicos situados en la superficie de los precursores eritroides de la médula, lo que induce su proliferación y maduración. Bajo el estímulo de la EPO, la producción de eritrocitos puede aumentar cuatro a cinco veces durante un periodo de una a dos semanas, pero sólo en presencia de los nutrimentos apropiados, en particular el hierro. Por tanto, la capacidad funcional del eritrón exige una producción renal normal de EPO, una médula eritroide funcional y un aporte apropiado de los sustratos necesarios para la síntesis de hemoglobina. Un defecto en cualquiera de estos componentes clave puede ocasionar anemia. Por lo general, esta alteración se diagnostica en el laboratorio cuando la concentración de hemoglobina o el hematócrito del paciente descienden por debajo de un valor esperado (el intervalo normal). La probabilidad y gravedad de la anemia se definen según sea la desviación que presenta la hemoglobina/hematócrito del paciente respecto de los valores esperados en las personas normales de edad y género similares. La concentración de hemoglobina en el adulto tiene una distribución gaussiana. El hematócrito medio en el varón adulto es de 47% (desviación estándar, ±7%) y en la mujer adulta de 42% (±5%). Cualquier valor individual del hematócrito o la hemoglobina representa la posibilidad de una anemia concomitante. En consecuencia, un hematócrito <39% en un varón adulto o <35% en una mujer adulta representa una probabilidad de sólo 25% de ser normal. El hematócrito tiene menor utilidad que los valores de hemoglobina para valorar la anemia puesto que se determina más que cuantifica de forma directa. La sospecha de hemoglobina o hematócrito bajos se puede interpretar con mayor facilidad cuando existen valores anteriores del paciente con los cuales establecer comparaciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia como la cifra de hemoglobina <130 g/L (13 g/100 mL) en varones y <120 g/L (12 g/100 mL) en mujeres.

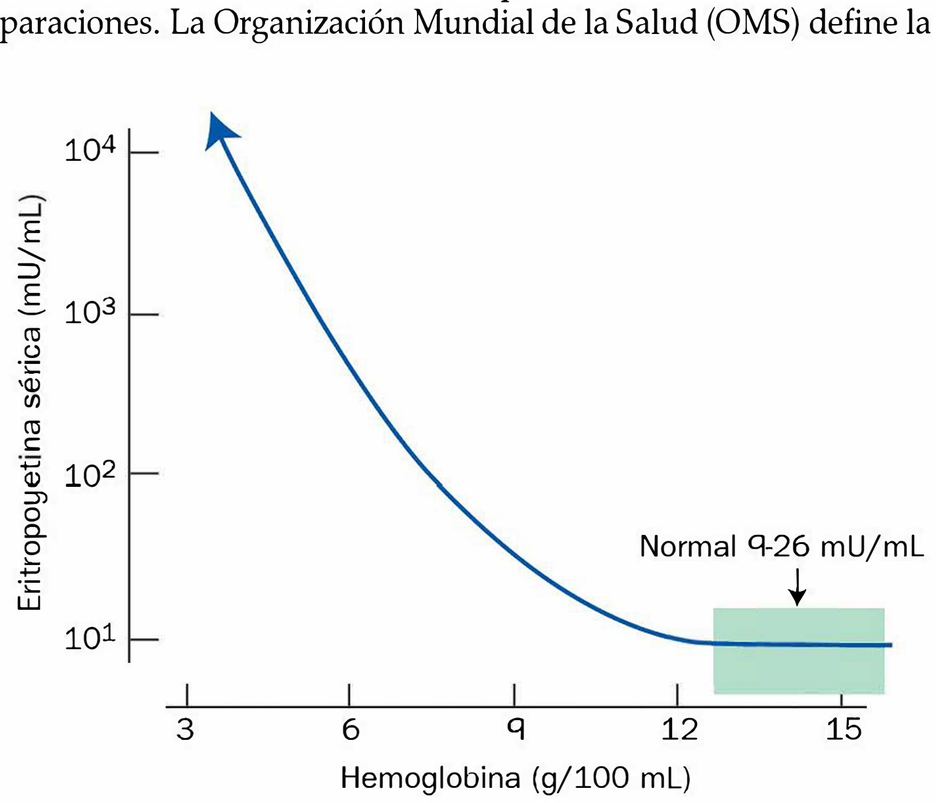


FIGURA 59-2 Concentraciones de eritropoyetina en respuesta a la anemia. Si la concentración de hemoglobina disminuye a 120 g/L (12 g/100 mL), aumentan de modo logarítmico las concentraciones de eritropoyetina plasmática. En caso de nefropatías o inflamación crónica, los valores de EPO son de manera típica menores de lo que cabe esperar en relación con un grado particular de anemia. Al parecer, a medida que las personas envejecen, aumenta el valor de la eritropoyetina necesario para conservar las concentraciones normales de hemoglobina. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

Los elementos esenciales de la eritropoyesis (producción de EPO, disponibilidad de hierro, capacidad proliferativa de la médula ósea y maduración eficaz de los precursores eritrocíticos) se utilizan para la clasificación inicial de la anemia (véase más adelante).

ANEMIA

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ANEMIA

Signos y síntoma Por lo regular, la anemia se diagnostica mediante pruebas de detección sistemática de laboratorio con valores anormales. Sólo de manera ocasional es necesario atender a los pacientes con anemia avanzada acompañada de signos y síntomas. La anemia aguda se debe casi siempre a hemorragia o hemólisis. Si la pérdida hemática es leve, el aumento del aporte de oxígeno se logra por cambios en la curva de disociación de O_2-hemoglobina, mediada por la disminución de pH o el incremento de CO_2 (*efecto de Bohr*). Si la pérdida hemática es aguda, la hipovolemia y el valor del hematócrito predominan en el cuadro clínico, y la hemoglobina no refleja el volumen sanguíneo perdido. Surgen signos de inestabilidad vascular si la pérdida aguda es de 10-15% del volumen sanguíneo total. En estos pacientes, el problema no es la anemia, sino la hipotensión y la menor perfusión a órganos. Cuando se pierde >30% del volumen hemático de manera súbita, la persona no puede compensar tal situación con los mecanismos habituales de contracción vascular y cambios en el flujo sanguíneo regional. El individuo prefiere permanecer en decúbito y experimenta hipotensión postural y taquicardia. Si la pérdida de sangre es >40% (>2 L en el adulto de talla promedio), aparecen signos de choque hipovolémico que incluyen confusión, disnea, diaforesis, hipotensión y taquicardia **(cap. 97)**. En este caso, el enfermo sufre un déficit notable de la perfusión a órganos vitales y necesita reposición de volumen inmediata.

En la enfermedad hemolítica aguda, los signos y síntomas dependen del mecanismo que activa la destrucción de los eritrocitos. La hemólisis intravascular con producción de hemoglobina libre se puede acompañar de dolor agudo en la espalda, hemoglobina libre en el plasma y la orina, e insuficiencia renal. Los síntomas que acompañan a la anemia de carácter más crónico o progresivo dependen de la edad del paciente y la suficiencia del aporte de sangre a los órganos más importantes. Los síntomas vinculados con la anemia de grado moderado son fatiga, sensación de debilidad, disnea y taquicardia (en particular al realizar ejercicio). No obstante, dados los mecanismos intrínsecos de compensación que regulan la curva de disociación O_2-hemoglobina, en ocasiones la instauración gradual de la anemia, en particular en los pacientes jóvenes, puede *no* acompañarse de signos o síntomas hasta que el cuadro es grave [hemoglobina <70-80 g/L (7-8 g/100 mL)]. Cuando la anemia aparece en un periodo de días o semanas, el volumen total de sangre es normal o está ligeramente aumentado, y los cambios observados en el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo regional facilitan la compensación de la pérdida global en la capacidad de transporte de O_2. Los cambios de la posición de la curva de disociación O_2-hemoglobina explican parte de la respuesta compensatoria frente a la anemia. En los casos de anemia crónica se incrementa la concentración intracelular de 2,3-bisfosfoglicerato, lo cual desplaza a la derecha la curva de disociación y facilita la descarga de O_2. Este mecanismo de compensación logra mantener el aporte hístico de O_2 en valores normales sólo cuando el déficit de la concentración de hemoglobina es de 20-30 g/L (2-3 g/100 mL). Por último, otro mecanismo de protección del aporte de O_2 a los órganos vitales consiste en la derivación de sangre desde los órganos que tienen un aporte sanguíneo relativamente abundante, sobre todo el riñón, el intestino y la piel.

Ciertos trastornos se acompañan de anemia. Los cuadros de inflamación crónica (p. ej., infección, artritis reumatoide, cáncer) se relacionan con una anemia de grado leve a moderado, mientras que los procesos linfoproliferativos como la leucemia linfocítica crónica y algunas otras neoplasias de linfocitos B se pueden acompañar de una hemólisis autoinmunitaria.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Anemia

La valoración del paciente con anemia requiere una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Siempre deben tenerse en cuenta los antecedentes nutricionales relacionados con la ingestión de fármacos o alcohol, así como los antecedentes familiares de anemia. Algunos orígenes étnicos y geográficos se vinculan con una mayor probabilidad de trastornos hereditarios de la molécula de hemoglobina o el metabolismo intermediario. La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Biblioteca Médica Virtual

y algunas hemoglobinopatías se observan con mayor frecuencia en personas originarias del Medio Oriente o África, incluidos estadounidenses de raza negra que han tenido una elevada frecuencia de esta deficiencia. Otra información que puede resultar útil es la exposición a ciertos compuestos o fármacos tóxicos y los síntomas relacionados con otras enfermedades que se acompañan casi siempre de anemia. Entre ellos figuran los síntomas y signos de hemorragia, fatiga, malestar, fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna y otros síntomas generalizados. Los datos más útiles relativos a los mecanismos de la anemia puede aportarlos la exploración física mediante la detección de infección, sangre en heces, linfadenopatía, esplenomegalia o petequias. La esplenomegalia y la linfadenopatía sugieren la presencia de una enfermedad linfoproliferativa subyacente, mientras que las petequias señalan una disfunción plaquetaria. Para establecer el momento de inicio son útiles los estudios de laboratorio previos.

En el paciente anémico, la exploración física permite la detección del latido cardiaco vigoroso, pulsos periféricos intensos y un soplo sistólico "de flujo". La piel y las mucosas pueden presentar palidez cuando la hemoglobina es <80-100 g/L (8-10 g/100 mL). Esta parte de la exploración física se debe centrar en las zonas cuyos vasos se encuentran en la superficie, como las mucosas, los lechos ungueales y los surcos palmares. Si estos últimos tienen una coloración más clara que la piel adyacente cuando la mano está en hiperextensión, por lo general la concentración de hemoglobina es <80 g/L (8 g/100 mL).

VALORACIÓN DE LABORATORIO

En el **cuadro 59-1** se mencionan las pruebas utilizadas en el estudio diagnóstico inicial de la anemia. Como parte de la valoración es necesaria una biometría hemática completa (CBC, *complete blood count*) que incluya la concentración de hemoglobina, el hematócrito y los índices eritrocíticos: volumen corpuscular medio (MCV, *mean cell volume*) en femtolitros, hemoglobina corpuscular media (MCH, *mean cell hemoglobin*) en picogramos por célula y concentración media de hemoglobina corpuscular por volumen de eritrocitos (MCHC, *mean concentration of hemoglobin per volume of red cells*) en gramos por litro (no unidad internacional: gramos por decilitro). La MCH es el menos útil de los índices y tiende a reflejar el MCV. Los índices eritrocíticos se calculan como se muestra en el **cuadro 59-2**, mientras que las variaciones normales de la hemoglobina y el hematócrito respecto de la edad se incluyen en el **cuadro 59-3**. Diversos factores fisiológicos influyen en los valores de la CBC, como la edad, género, embarazo, consumo de cigarrillos y altitud. En los varones y las mujeres que viven en grandes altitudes o que fuman intensamente se pueden observar valores de hemoglobina en límites altos normales. Las elevaciones de hemoglobina de los fumadores reflejan la compensación normal debida al desplazamiento del O_2 por el CO en su unión a la hemoglobina. Otra fuente importante de información la constituyen el recuento de reticulocitos y las mediciones del aporte de hierro que incluyen *hierro sérico*, *capacidad total de fijación de hierro* (TIBC, *total iron-binding capacity*, una medida indirecta de la concentración de transferrina) y la *concentración sérica de ferritina*. Por lo general, las alteraciones considerables en los índices eritrocíticos reflejan trastornos de la maduración o déficit de hierro. Es importante la valoración minuciosa de frotis de sangre periférica y los laboratorios clínicos suelen encargarse de la descripción de eritrocitos y leucocitos, el recuento diferencial y el número de plaquetas. En los pacientes con anemia grave y alteraciones de la morfología de los eritrocitos, o un recuento bajo de reticulocitos, el aspirado o la biopsia de la médula ósea pueden ser importantes para establecer el diagnóstico. Otras pruebas útiles en el diagnóstico de las anemias específicas se exponen en los capítulos correspondientes.

Los componentes de la CBC también son útiles para la clasificación de la anemia. La *microcitosis* se refleja por un MCV menor del normal (<80), en tanto que las cifras altas (>100) indican *macrocitosis*. La MCHC puede reflejar defectos de la síntesis de hemoglobina (*hipocromía*). Los contadores celulares automáticos ofrecen la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (RDW, *red cell volume distribution width*). El MCV (que representa el nivel máximo de la curva de distribución) no es sensible a la aparición de poblaciones pequeñas de elementos macrocíticos o microcíticos. Un técnico de laboratorio es capaz de identificar poblaciones menores de células grandes o pequeñas, así como células hipocrómicas, antes de que se modifiquen los índices eritrocíticos.

Frotis de sangre periférica Éste aporta información relevante relativa a los defectos de la producción de eritrocitos **(cap. 58)**. Como complemento de los índices eritrocíticos, el frotis sanguíneo también revela variaciones de tamaño (*anisocitosis*) y forma (*poiquilocitosis*) celulares. Por lo regular, el grado de anisocitosis se correlaciona con los aumentos de la RDW o el intervalo de tamaños celulares. La poiquilocitosis sugiere un defecto de la maduración de los precursores eritrocíticos en la médula ósea o una fragmentación de los eritrocitos circulantes. El frotis de sangre también puede descubrir una *policromasia*, es decir, la presencia de eritrocitos que son ligeramente mayores de lo normal y que

CUADRO 59-1 Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de anemia

I. Biometría hemática completa (CBC)
  A. Recuento eritrocítico
    1. Hemoglobina
    2. Hematócrito
    3. Recuento de reticulocitos
  B. Índices eritrocíticos
    1. Volumen corpuscular medio (MCV)
    2. Hemoglobina corpuscular media (MCH)
    3. Concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC)
    4. Amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (RDW)
  C. Índices leucocíticos
    1. Recuento diferencial
    2. Segmentación nuclear de neutrófilos
  D. Recuento plaquetario
  E. Morfología celular
    1. Tamaño de las células
    2. Contenido de hemoglobina
    3. Anisocitosis
    4. Poiquilocitosis
    5. Policromasia
II. Estudios de aporte de hierro
  A. Hierro sérico
  B. Capacidad total de unión con hierro
  C. Ferritina sérica
III. Análisis medular
  A. Material aspirado
    1. Cociente M/E[a]
    2. Morfología celular
    3. Tinción de hierro
  B. Biopsia
    1. Celularidad
    2. Morfología

[a] Cociente M/E, cociente entre precursores mieloides y eritroides.

CUADRO 59-2 Índices eritrocíticos

ÍNDICE	VALOR NORMAL
Volumen corpuscular medio (MCV) = (hematócrito × 10)/(recuento eritrocítico × 10^6)	90 ± 8 fL
Hemoglobina corpuscular media (MCH) = (hemoglobina × 10)/(recuento eritrocítico × 10^6)	30 ± 3 pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media = (hemoglobina × 10)/hematócrito o MCH/MCV	33 ± 2%

CUADRO 59-3 Cambios en los valores de hemoglobina y hematócrito normales con la edad, el sexo y el embarazo

EDAD Y GÉNERO	HEMOGLOBINA EN g/dL	HEMATÓCRITO, %
Adolescente	13	40
Durante el embarazo	12 (±2)	37 (±6)
Mujer adulta (posmenopáusica)	14 (±2)	42 (±6)
Mujer adulta (que menstrúa)	13 (±2)	40 (±6)
Niño	12	36
Recién nacido	17	52
Varón adulto	16 (±2)	47 (±6)

Fuente: RS Hillman *et al.*: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.

Biblioteca Médica Virtual

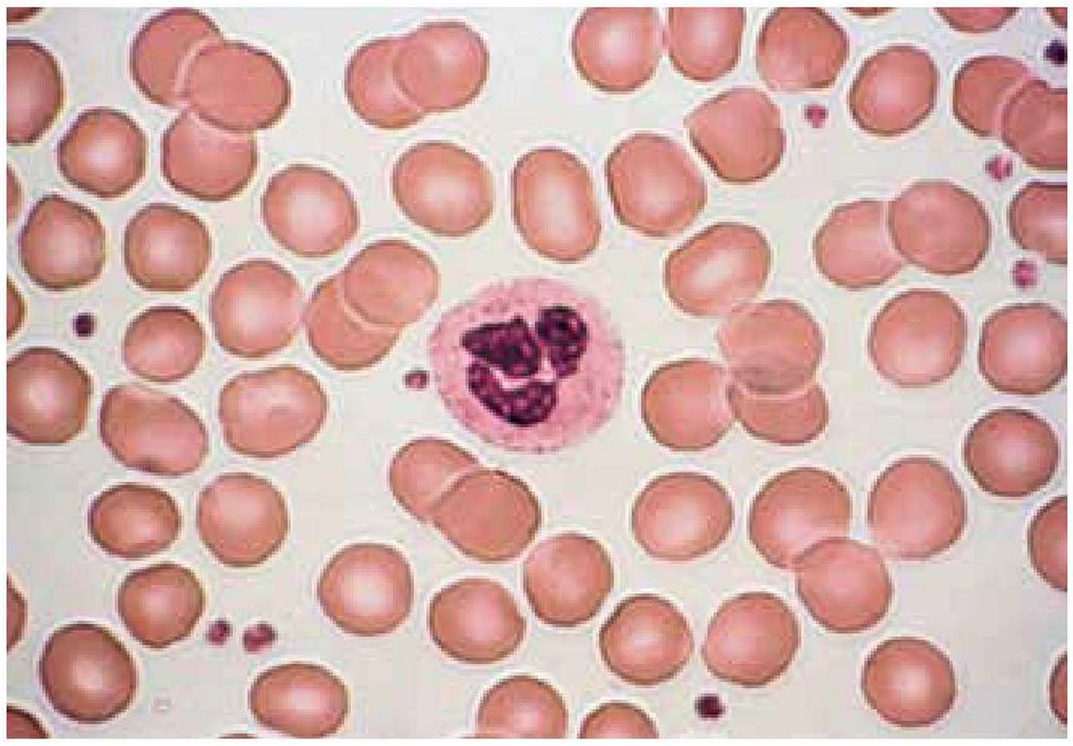


FIGURA 59-3 Frotis de sangre normal (tinción de Wright). El campo con gran aumento revela eritrocitos normales, un neutrófilo y escasas plaquetas. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

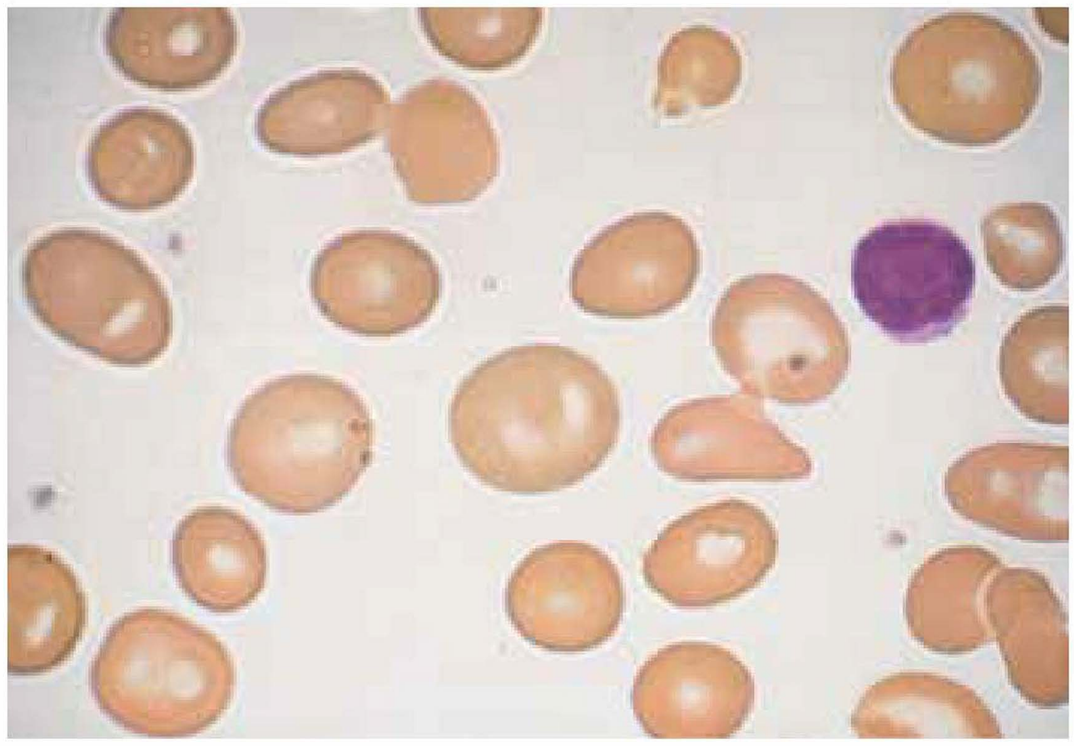


FIGURA 59-5 Macrocitosis. Los eritrocitos tienen mayor tamaño que un linfocito pequeño y una cantidad adecuada de hemoglobina. A menudo los macrocitos tienen forma oval y se los conoce como macroovalocitos.

poseen una coloración azul grisácea en la tinción de Wright-Giemsa. Estas células son reticulocitos salidos de modo prematuro de la médula ósea y su color se debe a cantidades residuales de RNA ribosómico. Dichas células aparecen en la circulación como respuesta a la estimulación con EPO o una alteración estructural de la médula ósea (por fibrosis, infiltración por células malignas, etc.) que da lugar a su liberación desordenada desde la propia médula. La aparición de eritrocitos nucleados, cuerpos de Howell-Jolly, dianocitos, drepanocitos y otras puede aportar datos respecto de trastornos específicos **(figs. 59-3 a 59-11)**.

Recuento de reticulocitos El recuento preciso de reticulocitos es clave para la clasificación inicial de la anemia. Los reticulocitos son eritrocitos liberados recientemente de la médula ósea. Se identifican mediante la tinción con un colorante supravital que precipita el RNA ribosómico **(fig. 59-12)**. Estos precipitados aparecen en la forma de manchas punteadas de color negruzco o azulado y pueden contarse en forma manual o, por lo regular, por emisión fluorescente de colorantes que se unen al RNA. Este RNA residual se metaboliza durante las primeras 24-36 h del ciclo vital del reticulocito en la circulación. En condiciones normales, el recuento de reticulocitos oscila entre 1-2% y refleja la sustitución diaria de 0.8-1.0% de la población eritrocítica circulante. Un recuento reticulocítico corregido proporciona una medida confiable de la producción de eritrocitos.

En la clasificación inicial de la anemia, el recuento de reticulocitos del paciente se compara con la respuesta reticulocítica esperada. En general, si las respuestas de la EPO y la médula ósea eritroide a la anemia moderada [hemoglobina <100 g/L (10 g/100 mL)] son normales, el



FIGURA 59-6 Cuerpos de Howell-Jolly. En caso de un bazo disfuncional, los restos nucleares no se separan de los eritrocitos y subsisten en forma de pequeñas inclusiones azules que se tiñen de manera homogénea con la tinción de Wright. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

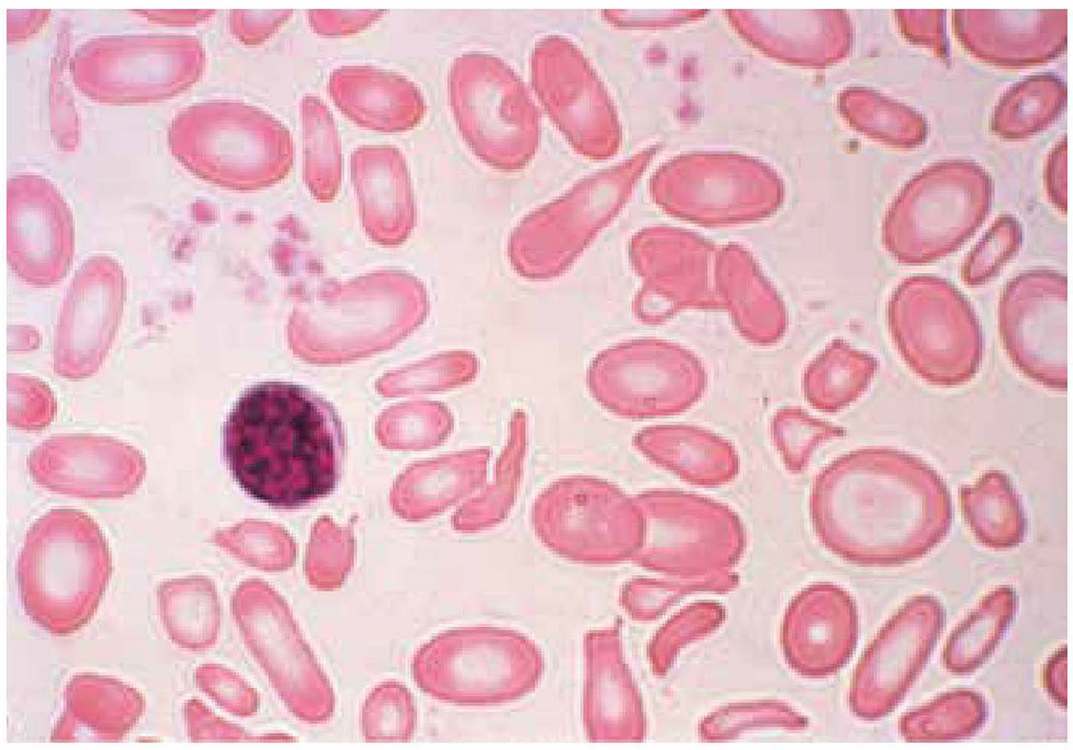


FIGURA 59-4 Anemia ferropénica grave. Presencia de eritrocitos microcíticos e hipocrómicos menores que el núcleo de un linfocito junto con variación notable de su tamaño (anisocitosis) y forma (poiquilocitosis). *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

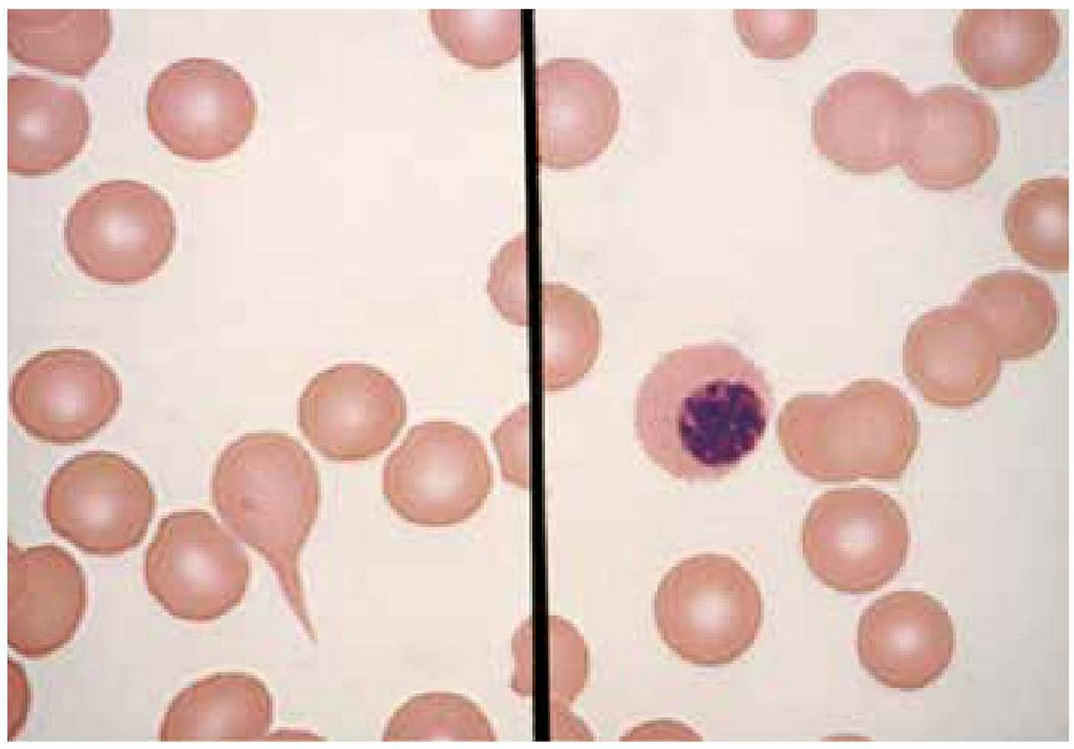


FIGURA 59-7 Cambios eritrocíticos en la mielofibrosis. La imagen de la mitad izquierda es la de un dacriocito. En la mitad derecha se observa un eritrocito con núcleo. Las dos formas aparecen en la mielofibrosis. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

Biblioteca Médica Virtual

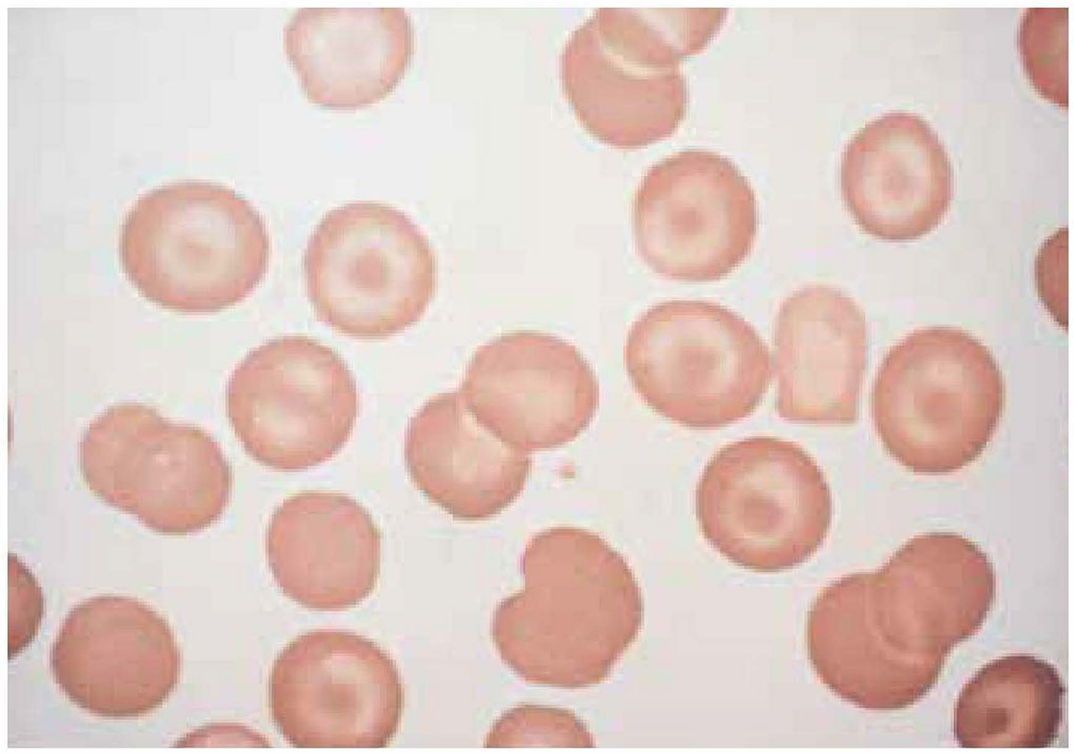


FIGURA 59-8 Dianocitos. El aspecto de estas células se asemeja a un "ojo de buey" y aparecen en la talasemia y las hepatopatías. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

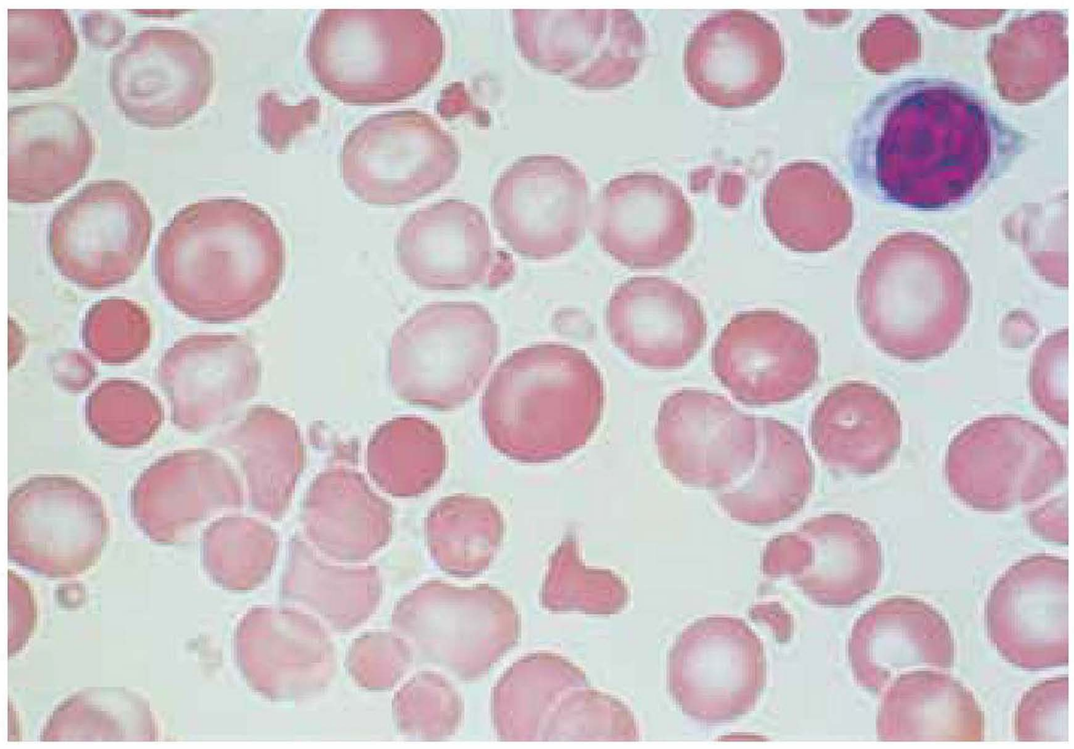


FIGURA 59-9 Fragmentación de eritrocitos. Los eritrocitos pueden fragmentarse en presencia de cuerpos extraños en la circulación, como válvulas cardiacas mecánicas o en casos de daño térmico. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

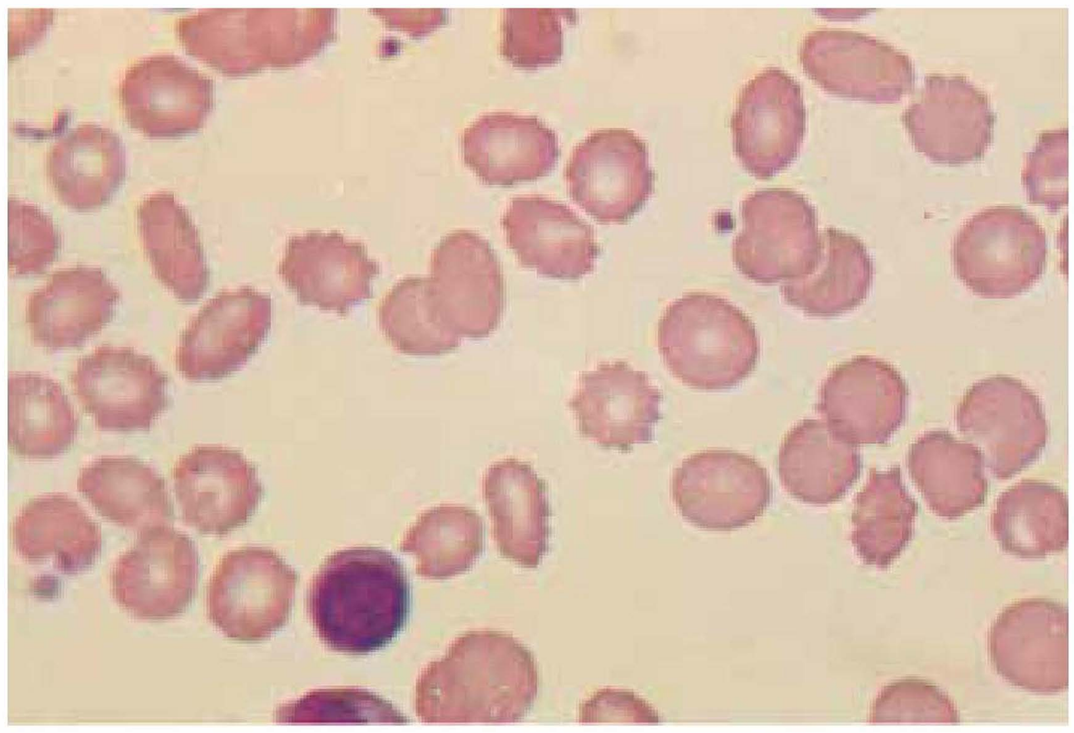


FIGURA 59-10 Uremia. En esta enfermedad, los eritrocitos pueden tener innumerables proyecciones de espaciamiento regular, a manera de pequeñas espinas. Tales células llamadas equinocitos pueden diferenciarse con facilidad de los acantocitos con espículas irregulares que se muestran en la figura 59-11.

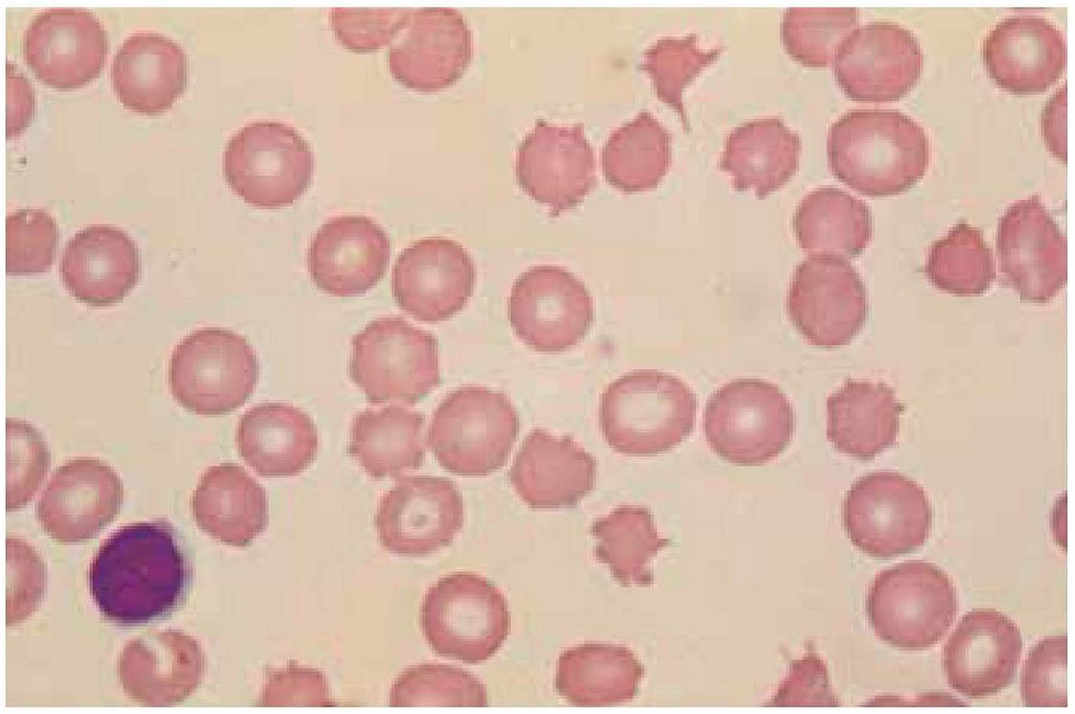


FIGURA 59-11 Acantocitos. Estas células se identifican como eritrocitos deformes que contienen algunas proyecciones espiculares de distribución irregular. A las células con estas anomalías morfológicas se las denomina acantocitos. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

índice de producción de eritrocitos aumenta hasta dos o tres veces su valor normal durante los 10 días siguientes desde el inicio de la anemia. En un contexto de anemia establecida, la respuesta de los reticulocitos menor de dos o tres veces su valor normal indica una respuesta medular insuficiente.

Para utilizar el recuento de reticulocitos en la determinación de la respuesta medular son necesarias dos correcciones. La primera hace posible ajustar el recuento de reticulocitos al número reducido de eritrocitos circulantes. En la anemia puede estar aumentado el porcentaje de reticulocitos sin que se produzcan modificaciones de su número absoluto. Para corregir este efecto, se multiplica el porcentaje de reticulocitos por el cociente entre la hemoglobina o el hematócrito del paciente y la hemoglobina/hematócrito esperados, de acuerdo con la edad y el género **(cuadro 59-4)**. Esta corrección proporciona un cálculo del recuento de reticulocitos corregido para considerar la anemia. Para convertir el recuento corregido de reticulocitos en un índice de producción de la médula ósea es necesaria una corrección adicional, lo cual depende de la posibilidad de que algunos de los reticulocitos en la circulación se hayan liberado de la médula ósea en forma prematura. Para esta segunda corrección se estudia el frotis de sangre periférica con objeto de comprobar si existen macrocitos policromatófilos.

Estas células, que son reticulocitos liberados de manera prematura, se denominan células "de cambio"; en la **figura 59-13** se muestra la relación entre el grado de desplazamiento y su factor de corrección necesario. Esta corrección es imprescindible debido a que las células liberadas de forma prematura sobreviven como reticulocitos en la circulación >1 día, lo que da lugar de esta manera a un cálculo elevado fal-

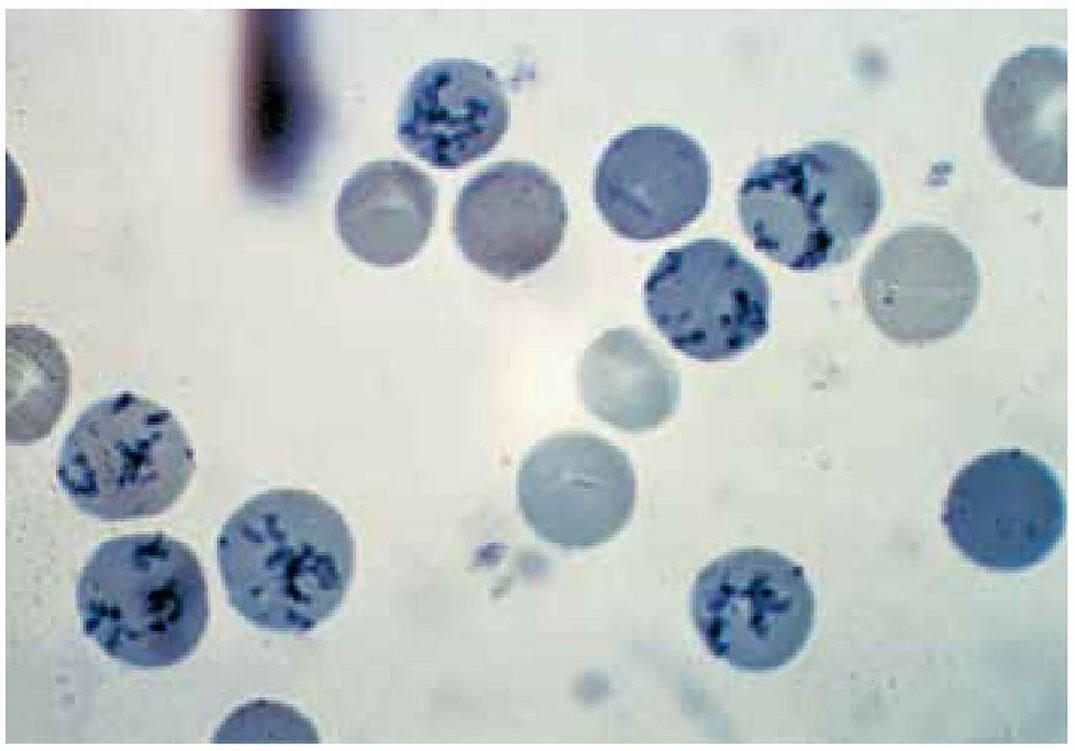


FIGURA 59-12 Reticulocitos. La tinción con azul de metileno revela residuos de RNA en los eritrocitos jóvenes. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 59-4 Cálculo del índice de producción de reticulocitos

Corrección núm. 1 para anemia:

Esta corrección produce el recuento de reticulocitos corregido

En una persona con un recuento de reticulocitos de 9%, hemoglobina de 7.5 g/100 mL, hematócrito de 23%, el recuento reticulocítico absoluto es = 9 × (7.5/15) [o × (23/45)] = 4.5%

Nota: Esta corrección no se realiza si se expresa el recuento de reticulocitos en números absolutos (p. ej., 50 000/μL de sangre)

Corrección núm. 2 para la vida más larga de los reticulocitos liberados de forma prematura en la sangre:

Esta corrección proporciona el índice de producción de reticulocitos

En una persona con un recuento de reticulocitos de 9%, hemoglobina de 7.5 g/100 mL y hematócrito de 23%, el índice de producción de reticulocitos es

$$= 9 \times \frac{\text{(7.5/15) (corrección de la hemoglobina)}}{\text{2 (corrección correspondiente al tiempo de maduración)}} = 2.25$$

so de la producción diaria de eritrocitos. Si está aumentada la policromasia, el recuento de reticulocitos (ya corregido respecto de la anemia) se debe dividir de nuevo entre un factor de dos para tener en cuenta el tiempo de maduración más prolongado de estas células. El segundo factor de corrección varía entre 1 y 3, según sea la gravedad de la anemia. En general, se usa una corrección de 2. En el cuadro 59-4 se muestra una corrección adecuada. Cuando no se observan células policromatófilas en el frotis de sangre periférica, no resulta necesaria la segunda corrección. El recuento de reticulocitos con la doble corrección se denomina *índice de producción de reticulocitos* y proporciona una cuantificación de la producción de la médula ósea con respecto a la normalidad. En muchos laboratorios de hospitales, el recuento de reticulocitos se expresa como porcentaje y también en la forma de números absolutos. En tal caso, no se requiere corrección para dilución. En el **cuadro 59-5** se muestra un resumen de la respuesta apropiada de la médula ósea a grados variables de anemia.

En condiciones normales, la liberación prematura de los reticulocitos se debe al incremento de la estimulación por la EPO. Sin embargo, cuando la integridad del proceso de liberación medular se pierde debido a una infiltración tumoral, fibrosis u otros trastornos, la aparición de eritrocitos nucleados o macrocitos policromatófilos hace necesaria aún la segunda corrección de los reticulocitos. La corrección de desplazamiento siempre debe aplicarse cuando el paciente presenta anemia y un recuento de reticulocitos muy alto, para obtener un índice verdadero de la producción eficaz de eritrocitos. Los pacientes con anemia hemolítica crónica grave pueden incrementar su producción de eritrocitos hasta seis o siete veces. Por tanto, esta medición de manera aislada confirma el hecho de que el paciente presenta una respuesta apropiada a la EPO, una médula ósea cuyo funcionamiento es normal y una reserva suficiente de hierro para satisfacer las demandas impuestas por la formación de nuevos eritrocitos. Cuando el índice de producción de reticulocitos es <2 en una situación de anemia establecida, debe existir un defecto de la proliferación o la maduración de la médula eritroide.

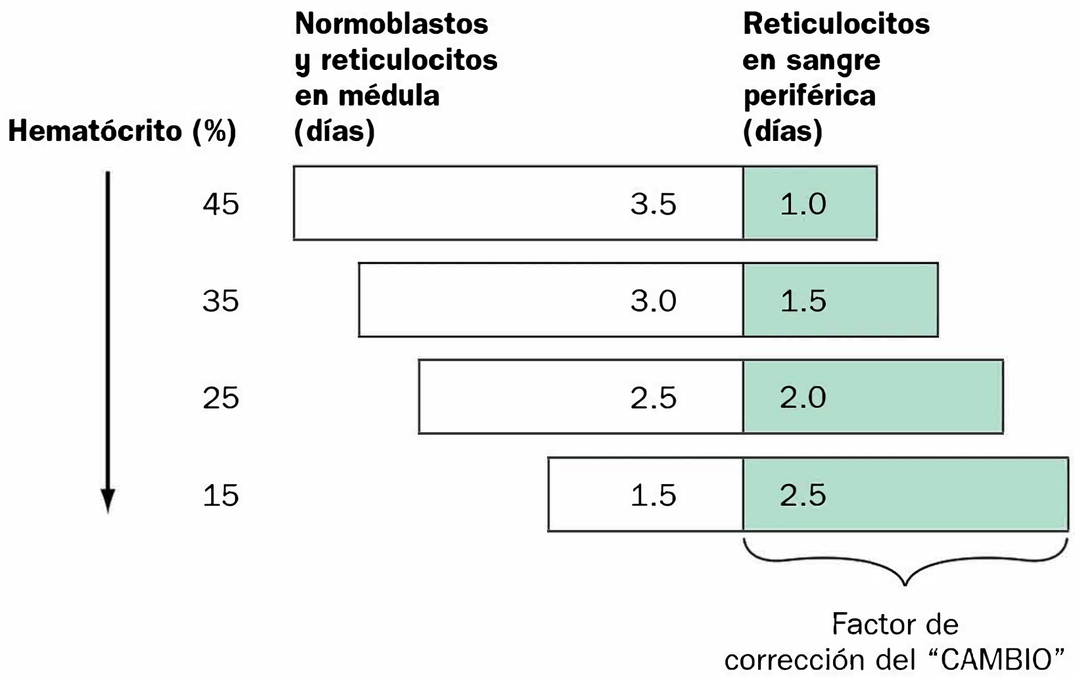


FIGURA 59-13 Corrección del recuento de reticulocitos. Para utilizar el número de reticulocitos como indicador de la producción eritroide eficaz es necesario corregir el porcentaje de estas células con base en el grado de anemia y la vida circulante de los reticulocitos. Se necesitan unos 4.5 días para que las células eritroides maduren. Con una concentración normal de hemoglobina, los reticulocitos pasan a la circulación y duran un día en esa forma. Sin embargo, en la anemia de diversos grados se liberan reticulocitos (e incluso células eritroides más inmaduras) prematuramente de la médula ósea. Casi todos los pacientes acuden al médico cuando su valor de hematócrito es ~20 y es por ello que suele utilizarse el factor de corrección de 2, dado que los reticulocitos observados viven dos días en la circulación antes de perder su RNA.

CUADRO 59-5 Respuesta normal de la médula ósea a la anemia

HEMOGLOBINA	ÍNDICE DE PRODUCCIÓN	RECUENTO DE RETICULOCITOS
15 g/100 mL	1	50 000/μL
11 g/100 mL	2.0-2.5	100-150 000/μL
8 g/100 mL	3.0-4.0	300-400 000/μL

Determinaciones del aporte y la reserva de hierro Las determinaciones analíticas que reflejan la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina son la concentración sérica de hierro, la TIBC y el porcentaje de saturación de la transferrina. Este último se obtiene al dividir la concentración sérica de hierro (×100) entre la TIBC. La concentración sérica de hierro normal varía entre 9 y 27 μmol/L (50-150 mcg/100 mL), mientras que la TIBC normal es de 54-64 μmol/L (300-360 mcg/100 mL); la saturación de la transferrina fluctúa entre 25 y 50%. El cambio circadiano de la concentración sérica de hierro produce una variación del porcentaje de saturación de la transferrina. La concentración sérica de ferritina se utiliza para valorar la reserva corporal total de hierro. El varón adulto tiene una concentración sérica de ferritina promedio de casi 100 mcg/L, correspondiente a una reserva de hierro cercana a 1 g. La mujer adulta tiene una concentración sérica de ferritina promedio de sólo 30 mcg/L, en correspondencia con una reserva de hierro menor (casi de 300 mg). Una concentración sérica de ferritina de 10-15 mcg/L indica el agotamiento de la reserva corporal de hierro. No obstante, la ferritina es también un reactivo de fase aguda y, ante inflamación aguda o crónica, puede aumentar varias veces por encima de su concentración basal. Como norma, una concentración sérica de ferritina >200 mcg/L indica que existe por lo menos cierta cantidad de hierro en la reserva hística.

Estudio de médula ósea Los datos del aspirado de médula ósea y el frotis o la biopsia por punción son útiles en la valoración de algunos sujetos con anemia. En individuos con anemia hipoproliferativa y concentración de hierro normal conviene analizar la médula ósea. Tal estudio permite diagnosticar mielopatías primarias como la mielofibrosis, alguna alteración en la maduración de eritrocitos o una enfermedad infiltrante **(figs. 59-14 a 59-16)**. El aumento o la disminución de alguna de las líneas celulares (mieloide o eritroide) en comparación con las otras se puede detectar mediante el recuento diferencial de células nucleadas en un frotis de médula ósea (cociente mieloide/eritroide [M/E]). Un paciente con anemia hipoproliferativa (véase más adelante) y un índice de producción de reticulocitos <2 debe presentar un cociente

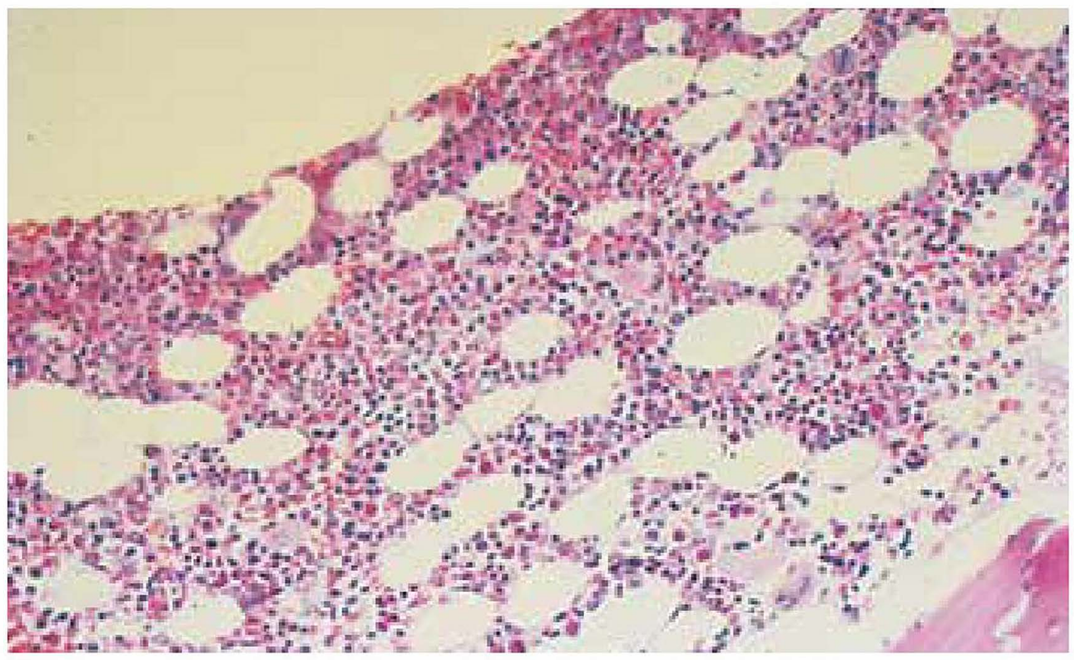


FIGURA 59-14 Médula ósea normal. Imagen con poco aumento de un corte de médula normal teñido con hematoxilina y eosina (H-E). Obsérvese que los elementos nucleados abarcan casi 40-50% y que la grasa (zonas claras) comprende casi 50-60% del área. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

Biblioteca Médica Virtual

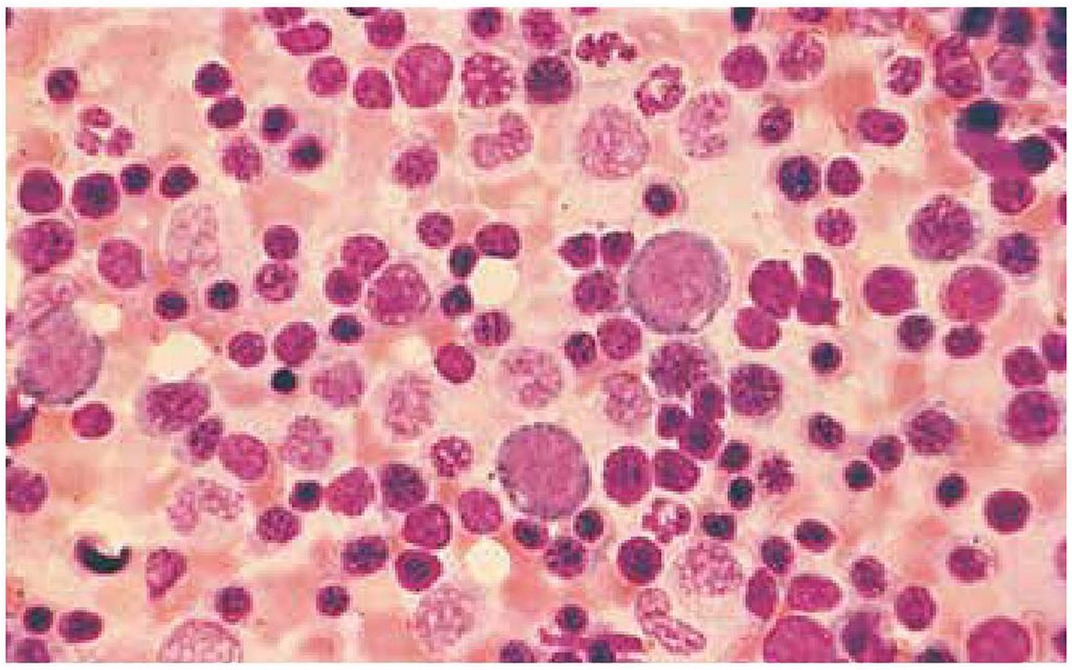


FIGURA 59-15 Hiperplasia eritroide. En esta imagen de médula se presenta un aumento de la fracción de células en la línea eritroide como puede observarse cuando la médula normal compensa un caso agudo de pérdida de sangre o hemólisis. El cociente mieloide/eritroide (M/E) es casi de 1:1. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

M/E de 2 o 3:1. Por el contrario, los pacientes con enfermedad hemolítica y un índice de producción >3 muestran un cociente M/E de por lo menos 1:1. Los trastornos de la maduración se identifican por la discrepancia existente entre un cociente M/E alto y un índice de producción de reticulocitos bajo (véase adelante). La biopsia o el frotis de médula ósea se pueden teñir para estudiar la presencia de la reserva de hierro o del propio hierro en los eritrocitos en desarrollo. El hierro de reserva se halla en forma de ferritina o *hemosiderina*. En los frotis de médula ósea preparados de manera cuidadosa, por lo regular se pueden observar pequeños gránulos de ferritina en 20-40% de los eritroblastos en desarrollo. Estas células se denominan *sideroblastos*.

OTRAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Existen otras pruebas de laboratorio que pueden resultar útiles para confirmar diagnósticos específicos. **En los capítulos 93 al 97 se presentan los detalles de estas determinaciones y su indicación en procesos patológicos específicos.**

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA

Clasificación inicial de la anemia La clasificación funcional de la anemia la divide en tres categorías principales: 1) alteraciones de la producción medular (*hipoproliferación*); 2) trastornos de la maduración de eritrocitos (*eritropoyesis ineficaz*), y 3) acortamiento de la vida de los eritrocitos (*pérdida hemática/hemólisis*). La clasificación se incluye en la **figura 59-17**. La anemia hipoproliferativa se observa de manera característica en los casos con un índice de producción de reticulocitos bajo, junto con modificaciones mínimas o ausentes de la morfología de los eritrocitos (anemia normocítica, normocrómica) **(cap. 93)**. De forma característica, los trastornos de la maduración conllevan una elevación ligera o moderada del índice de producción de reticulocitos junto con índices eritrocíticos macrocíticos **(cap. 95)** o microcíticos **(caps. 93, 94)**. El aumento de la destrucción de eritrocitos debido a hemólisis da lugar a un incremento del índice de producción de reticulocitos hasta por lo menos un valor tres veces superior al normal **(cap. 96)**, a condición de que exista el hierro necesario para la síntesis de hemoglobina. La anemia de origen hemorrágico no se acompaña casi nunca de índices de producción superiores de 2.0-2.5 veces el valor normal debido a las limitaciones que impone el aumento de la médula eritroide por la disponibilidad de hierro **(cap. 97)**.

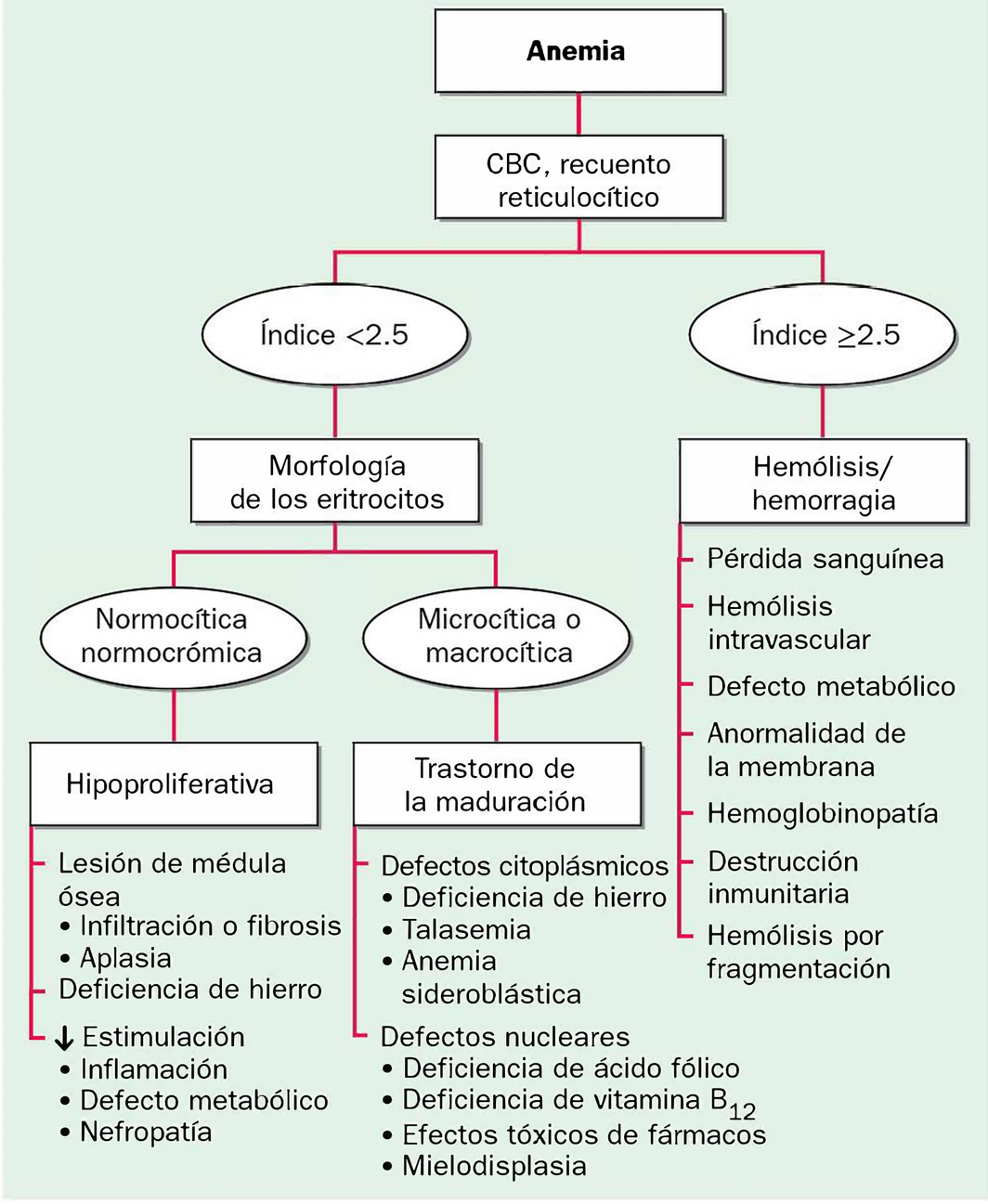


FIGURA 59-17 Clasificación fisiológica de la anemia. CBC, biometría hemática completa.

En la primera ramificación de la clasificación de la anemia, un índice de producción de reticulocitos >2.5 indica que lo más probable es una hemólisis. Un índice de producción de reticulocitos <2 señala una anemia hipoproliferativa o un trastorno de la maduración. A menudo, estas dos últimas posibilidades se pueden diferenciar mediante los índices eritrocíticos, bien por el estudio del frotis de sangre periférica o bien a través del estudio de la médula ósea. Cuando los índices eritrocíticos son normales, la anemia es casi con toda seguridad de tipo hipoproliferativo. Los trastornos de la maduración se caracterizan por una producción ineficaz de eritrocitos y un índice de producción de reticulocitos bajo, además de eritrocitos de formas extrañas (macrocitos o microcitos hipocrómicos) en el frotis de sangre periférica. En casos de anemia hipoproliferativa no se observa hiperplasia eritroide en la médula, mientras que aquellos con producción ineficaz de eritrocitos muestran hiperplasia eritroide y un cociente M/E <1:1.

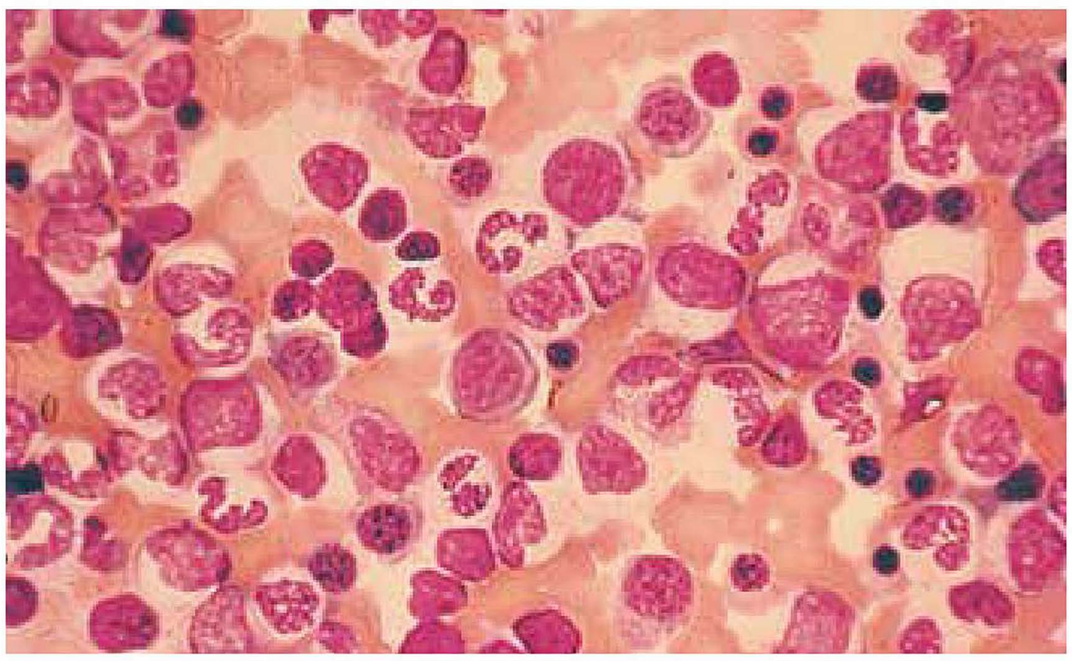


FIGURA 59-16 Hiperplasia mieloide. Imagen de médula que presenta un aumento de la fracción de células de la línea mieloide o granulocítica como se observaría en el caso de una respuesta medular normal ante una infección. El cociente mieloide/eritroide (M/E) es >3:1. *(Tomada de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.)*

Anemias hipoproliferativas Al menos 75% de todos los casos de anemia es de tipo hipoproliferativo. La anemia hipoproliferativa refleja un fracaso absoluto o relativo de la médula, en la que el componente eritroide no ha proliferado de modo adecuado con respecto al grado de anemia. La mayor parte de las anemias de tipo hipoproliferativo se debe a un déficit de hierro de grado leve a moderado, o bien a inflamación. La anemia hipoproliferativa puede deberse a lesión medular, déficit de hierro o estimulación insuficiente de la EPO. Esta última posibilidad puede representar una alteración de la función renal, una supresión de la producción de EPO por citocinas inflamatorias como la interleucina 1 o bien una disminución de las necesidades hísticas de O_2 debido a enfermedades metabólicas como el hipotiroidismo. Sólo en pocos casos la médula ósea es incapaz de producir eritrocitos en cantidad suficiente, una situación que es más frecuente en los

Biblioteca Médica Virtual

pacientes con insuficiencia renal. En los casos de diabetes mellitus o mieloma, la deficiencia de EPO puede ser más intensa de la que cabría esperar con base en el grado de insuficiencia renal. En términos generales, las anemias hipoproliferativas se caracterizan por la presencia de eritrocitos normocíticos y normocrómicos, aunque en situaciones de déficit de hierro de grado leve o inflamación crónica de larga evolución se pueden observar células microcíticas e hipocrómicas. Las determinaciones analíticas clave para distinguir las diferentes formas de la anemia hipoproliferativa son la concentración sérica de hierro y la capacidad de fijación de hierro, la valoración de las funciones renal y tiroidea, la biopsia o el aspirado de médula ósea para descartar una lesión medular o un proceso infiltrativo, y la concentración sérica de ferritina para cuantificar la reserva de hierro. En ocasiones es necesaria una tinción para la demostración de hierro en la muestra medular con objeto de establecer el modelo de distribución del hierro. Los pacientes con anemia secundaria a inflamación aguda o crónica muestran un modelo distintivo de concentración sérica de hierro (baja), TIBC (normal o baja), porcentaje de saturación de la transferrina (baja) y concentración sérica de ferritina (normal o alta). Tales cambios en las cifras de hierro se desencadenan por acción de la hepcidina, hormona reguladora del hierro, cuya cantidad aumenta en la inflamación **(cap. 93)**. Se observa un modelo característico en la deficiencia leve o moderada de hierro (concentración sérica de hierro baja, TIBC alta, porcentaje de saturación de transferrina bajo, concentración sérica de ferritina baja) **(cap. 93)**. Por lo general, la lesión medular producida por un fármaco, los cuadros de tipo infiltrativo como la leucemia o el linfoma y los procesos de aplasia medular se diagnostican a través de las características morfológicas celulares observadas en el frotis de sangre periférica y médula ósea. En los casos de enfermedad infiltrativa o fibrosis es necesaria casi siempre la biopsia medular.

Trastornos de la maduración Una anemia con índice de producción de reticulocitos bajo, macrocitosis o microcitosis en el frotis de sangre periférica, e índices eritrocíticos anómalos, sugiere un trastorno de la maduración. Las alteraciones de la maduración se clasifican en dos categorías: defectos de la maduración nuclear que implican macrocitosis y alteración del desarrollo medular, y defectos de la maduración citoplásmica vinculados con microcitosis e hipocromía que se deben a problemas de la síntesis de hemoglobina. El índice inadecuadamente bajo de la producción de reticulocitos refleja la eritropoyesis ineficaz que es consecuencia de la destrucción intramedular de eritroblastos en desarrollo. El estudio de la médula ósea señala hiperplasia eritroide. Los defectos de la maduración nuclear se deben a déficit de vitamina B_{12} o ácido fólico, lesión producida por fármacos o mielodisplasia. Los fármacos que interfieren con la síntesis del DNA celular, como el metotrexato o los compuestos alquilantes, pueden dar lugar a un defecto de la maduración nuclear. El alcohol, por sí mismo, también es capaz de causar macrocitosis y un grado variable de anemia, aunque por lo regular esta situación coincide con un déficit de ácido fólico. Las mediciones de ácido fólico y vitamina B_{12} son muy importantes no sólo para identificar el déficit vitamínico específico, sino también debido a que representan mecanismos patógenos diferentes **(cap. 95)**.

Los defectos de la maduración citoplásmica se deben a un déficit grave de hierro o alteraciones de la síntesis de la globina o el grupo hem. El déficit de hierro ocupa una posición irregular en la clasificación de la anemia. Cuando la anemia por déficit de hierro es de grado leve a moderado, decrece la proliferación eritroide medular y la anemia se clasifica como hipoproliferativa. No obstante, si la anemia es grave y prolongada, la médula eritroide es hiperplásica a pesar del aporte de hierro insuficiente y, en consecuencia, la anemia se clasifica en el grupo de eritropoyesis ineficaz con defecto de la maduración citoplásmica. En cualquier caso, la disminución del índice de producción de reticulocitos, la microcitosis y un patrón típico de valores de hierro permiten establecer el diagnóstico y diferenciar el déficit de hierro con facilidad de otros defectos de la maduración citoplásmica como las talasemias. Los defectos de la síntesis del hem, a diferencia de lo observado con las alteraciones de la síntesis de globina, son infrecuentes y pueden ser adquiridos o hereditarios **(cap. 409)**. Las alteraciones de origen adquirido se relacionan casi siempre con mielodisplasia, pueden concurrir con anemia macrocítica o microcítica, y a menudo se vinculan con un exceso de hierro mitocondrial. En estos casos, las mitocondrias de las células eritroides en desarrollo captan el hierro, pero éste no se incorpora en el hem. Las mitocondrias cargadas de hierro rodean al núcleo de la célula eritroide y forman un anillo. Mediante la identificación característica de estos sideroblastos anulares en las tinciones para demostración de hierro sobre tejido medular es posible establecer el diagnóstico de anemia sideroblástica, que las más de las veces es efecto de una mielodisplasia. De nueva cuenta, los parámetros relativos al hierro son útiles en el diagnóstico diferencial y el tratamiento de estos pacientes.

Hemorragia y anemia hemolítica Al contrario de las anemias que se relacionan con un índice de producción de reticulocitos excesivamente bajo, la hemólisis se vincula con índices de producción ≥2.5 veces el valor normal. La eritropoyesis estimulada queda reflejada en el frotis de sangre periférica por la aparición de un número aumentado de macrocitos policromatófilos. El estudio de la médula ósea no está indicado cuando el índice de producción de reticulocitos se incrementa de forma apropiada. Los índices eritrocíticos son por lo regular normocíticos o ligeramente macrocíticos, lo que refleja el aumento del número de reticulocitos. La hemorragia aguda no se acompaña de un mayor índice de producción de reticulocitos, debido al tiempo que requiere el incremento de la producción de EPO y, por tanto, la proliferación medular **(cap. 97)**. La hemorragia subaguda se puede relacionar con una reticulocitosis ligera. La anemia debida a una hemorragia crónica evoluciona como un déficit de hierro, más que como cuadro de una mayor producción de eritrocitos.

La valoración de la anemia por hemorragia es sencilla. La mayor parte de los problemas se plantea si un paciente muestra un mayor índice de producción eritrocítica tras un episodio de hemorragia aguda no diagnosticado. En ocasiones no es obvia la causa de la anemia y el aumento de la producción de eritrocitos. La confirmación del estado de recuperación puede requerir la observación del paciente durante dos a tres semanas, a lo largo del cual se reconoce un incremento de la concentración de hemoglobina y una disminución del índice de producción de reticulocitos **(cap. 97)**.

La enfermedad hemolítica, a pesar de ser impresionante, constituye una de las formas menos frecuentes de anemia. La posibilidad de que se conserve el índice elevado de producción de reticulocitos representa la capacidad de la médula eritroide para compensar la hemólisis y, en caso de hemólisis extravascular, el reciclado eficiente de hierro obtenido de eritrocitos destruidos, que sirve de apoyo para la producción de estas células. En el caso de hemólisis intravascular, como en la hemoglobinuria paroxística nocturna, la pérdida de hierro puede limitar la respuesta medular. El grado de respuesta depende de la intensidad de la anemia y la naturaleza del cuadro patológico primario.

Las hemoglobinopatías, como la drepanocitosis y las talasemias, generan un cuadro mixto. El índice reticulocítico puede ser alto, pero es bajo en relación con el grado de hiperplasia de la médula eritroide **(cap. 94)**.

Las anemias hemolíticas se presentan de formas diferentes. Algunas aparecen de manera súbita como episodios agudos y autolimitados de hemólisis intravascular o extravascular, un modelo de presentación que se observa a menudo en los pacientes con hemólisis autoinmunitaria o alteraciones hereditarias de la vía de Embden-Meyerhof o la vía de la glutatión reductasa. Los individuos con trastornos hereditarios en la molécula de hemoglobina o la membrana del eritrocito tienen con frecuencia antecedentes clínicos de larga evolución típicos del proceso patológico. Es posible que los pacientes con enfermedad hemolítica crónica, como la esferocitosis hereditaria, se presenten no con una anemia sino con alguna complicación debida al incremento sostenido de la destrucción de los eritrocitos, como una crisis litiásica vesicular de bilirrubina sintomática o esplenomegalia. Las personas con hemólisis crónica son susceptibles de mostrar crisis aplásicas si algún proceso infeccioso interrumpe la producción de eritrocitos.

En el diagnóstico diferencial entre un problema hemolítico agudo y otro crónico es necesaria la integración cuidadosa de los antecedentes familiares, las características del cuadro clínico inicial y, si la enfermedad es congénita o adquirida, el estudio cuidadoso de un frotis de sangre periférica. Para el diagnóstico preciso se necesitan algunas veces estudios más especializados de laboratorio, como la electroforesis de hemoglobina o un método de detección en busca de enzimas eritrocíticas. Los defectos adquiridos de la supervivencia de los eritrocitos están mediados por lo regular por mecanismos inmunitarios y requieren pruebas de antiglobulinas directas o indirectas o títulos de crioaglutininas para identificar la presencia de anticuerpos hemolíticos o hemólisis mediada por el complemento **(cap. 96)**.

TRATAMIENTO

Anemia

Un principio terapéutico básico consiste en no instituir el tratamiento de la anemia de grado leve a moderado antes de establecer un diagnóstico específico. En casos poco frecuentes, la anemia aguda puede ser tan grave que se necesiten transfusiones antes de la determinación del diagnóstico definitivo. Si la anemia tiene un inicio agudo o gradual, la selección del tratamiento apropiado depende de la(s) causa(s) documentada(s) de la anemia. Muchas veces, la causa de la anemia puede ser multifactorial. Por ejemplo, un paciente con artritis reumatoide grave que ha consumido antiinflamatorios puede desarrollar una anemia hi-

Biblioteca Médica Virtual

poproliferativa relacionada con la inflamación crónica, así como una anemia por hemorragia crónica vinculada con una hemorragia del tubo digestivo intermitente. En todo caso es importante valorar la concentración del hierro en el paciente antes y durante el tratamiento de cualquier forma de anemia. **El tema de la transfusión se expone en el capítulo 109; el tratamiento con hierro en el capítulo 93; el de la anemia megaloblástica en el capítulo 95; el tratamiento de otras enfermedades se describe en los capítulos respectivos (anemia drepanocítica, cap. 94; anemias hemolíticas, cap. 96; anemia aplásica y mielodisplasia, cap. 98).**

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de las anemias han aumentado en un grado impresionante en los últimos 30 años. Hoy se dispone de un procedimiento terapéutico seguro del componente hemático. La epoyetina recombinante como complemento del tratamiento contra la anemia ha mejorado la vida de individuos con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis y reducido la necesidad de transfusión en pacientes con anemia por cáncer que reciben quimioterapia. Por último, los enfermos con trastornos hereditarios de la síntesis de la globina o mutaciones en el gen de la globina, como la drepanocitosis, pueden beneficiarse de la introducción de la genoterapia dirigida **(cap. 458)**.

POLICITEMIA

La *policitemia* se define como el incremento de la hemoglobina arriba de lo normal. Este aumento puede ser real o sólo aparente (policitemia falsa o relativa), debido a un menor volumen plasmático. Los términos *eritrocitosis* y policitemia se pueden utilizar de manera indistinta, aunque algunos autores establecen una diferencia entre ellos; la eritrocitosis implica la demostración del aumento de la masa eritrocítica, mientras que la policitemia se refiere a cualquier incremento del número de eritrocitos. Muchas veces, los pacientes con policitemia se reconocen por la observación incidental de una concentración elevada de hemoglobina o el hematócrito. La posibilidad de que la concentración de hemoglobina sea demasiado alta se sitúa en valores de 170 g/L (17 g/100 mL) en el varón y 150 g/L (15 g/100 mL) en la mujer. Las cifras de hematócrito >50% en el varón o >45% en la mujer pueden ser anormales; las >60% en el varón y >55% en la mujer se acompañan casi de forma invariable de una mayor masa de eritrocitos. Dado que el aparato que cuantifica los parámetros de los eritrocitos mide en realidad las concentraciones de hemoglobina y calcula el valor del hematócrito, los valores de la hemoglobina pueden ser un parámetro más confiable. Los antecedentes más útiles para el diagnóstico diferencial son el hábito de fumar; la residencia en grandes altitudes y los antecedentes de cardiopatía congénita, apnea del sueño o neumopatía crónica.

Los pacientes con policitemia tal vez sean asintomáticos o pueden presentar síntomas relacionados con el aumento de la masa de eritrocitos o el proceso patológico subyacente que da lugar al aumento de la producción de eritrocitos. Los principales síntomas observados tras el incremento de la masa eritrocítica se relacionan con el aumento de la viscosidad y la trombosis (venosa y arterial) debido a que la viscosidad de la sangre se acentúa de manera logarítmica para hematócritos >55%. Pueden aparecer síntomas neurológicos como vértigo, acúfenos, cefalea y alteraciones visuales. Por lo regular existe hipertensión. Los pacientes con *policitemia verdadera* presentan prurito al contacto con el agua y síntomas relacionados con la hepatoesplenomegalia, hematomas fáciles, epistaxis o hemorragia del tubo digestivo. Es frecuente encontrar úlcera péptica. Estos pacientes también pueden sufrir isquemia en los dedos, síndrome de Budd-Chiari y trombosis de la vena hepática o esplénica/mesentérica. Los individuos con hipoxemia pueden desarrollar cianosis tras el ejercicio de intensidad mínima, así como cefalea, disminución de la agudeza mental y fatiga. La exploración física revela casi siempre una complexión rubicunda. La esplenomegalia hace más probable el diagnóstico de policitemia verdadera **(cap. 99)**. La cianosis o la derivación de derecha a izquierda sugieren una cardiopatía congénita con presentación en el adulto, en particular tetralogía de Fallot o síndrome de Eisenmenger **(cap. 264)**. El aumento de la viscosidad de la sangre eleva la presión en la arteria pulmonar; la hipoxemia puede dar lugar a un aumento de la resistencia vascular pulmonar. En conjunto, estos factores pueden causar cardiopatía pulmonar (*corazón pulmonar*).

La policitemia puede ser falsa (por una disminución del volumen plasmático; síndrome de Gaisbock) y su origen puede ser primario o secundario. Las causas secundarias son todas las relacionadas con un incremento de la concentración de EPO: elevación por adaptación fisiológica secundaria a hipoxia hística (neumopatía, grandes altitudes, intoxicación por CO, hemoglobinopatías de alta afinidad), o producción excesiva (quiste renal, estenosis de arteria renal, tumores con producción ectópica de EPO). Existe una forma familiar infrecuente de policitemia que implica concentraciones normales de EPO y se debe a mutaciones que activan una reacción excesiva de los receptores de la eritropoyetina.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Policitemia

Como se observa en la **figura 59-18**, el primer paso consiste en documentar la presencia de una mayor masa de eritrocitos mediante el principio de dilución isotópica con la administración de eritrocitos autólogos marcados con ^{51}Cr y radiactividad en la muestra de sangre tras un periodo de 2 h. Si la masa de eritrocitos es normal (<36 mL/kg en el varón, <32 mL/kg en la mujer), el paciente presenta una policitemia falsa o relativa. Si la masa de eritrocitos está aumentada (>36 mL/kg en el varón, >32 mL/kg en la mujer), es necesario cuantificar la concentración sérica de EPO. Si la concentración es baja o indetectable, lo más probable es que el paciente presente una policitemia verdadera. En 90-95% de individuos con policitemia verdadera se identifica una mutación de *JAK2* (Val617Fe), miembro indispensable de la vía de señales intracelulares de citocinas. Muchos de los enfermos que carecen de la mutación particular *JAK2* tienen mutaciones en el exón 12. De forma práctica, pocos centros hospitalarios valoran la masa eritrocítica en casos de hemoglobina incrementada. Un estudio diagnóstico breve consiste en medir las concentraciones de eritropoyetina, verificar las mutaciones de *JAK2* y realizar una ecografía abdominal para valorar el tamaño del bazo. Las pruebas para apoyar el diagnóstico de policitemia vera incluyen incremento del recuento de leucocitos, aumento del recuento de basófilos absolutos y trombocitosis.

En caso de que esté elevada la concentración sérica de EPO, es necesario distinguir si el aumento es una respuesta fisiológica a la hipoxia, o bien si se relaciona con una producción autónoma de EPO. Los pacientes con una saturación baja de O_2 arterial (<92%) deben estudiarse para descartar algún trastorno cardiaco o pulmonar, si no residen en zonas de gran altitud. Los individuos con cifras normales de saturación de O_2 que consumen cigarrillos pueden mostrar elevación de la concentración de EPO por el desplazamiento del O_2 por el CO. Cuando la concentración de carboxihemoglobina (COHb) está elevada, se establece el diagnóstico "policitemia del fumador". Se debe pedir a estas perso-

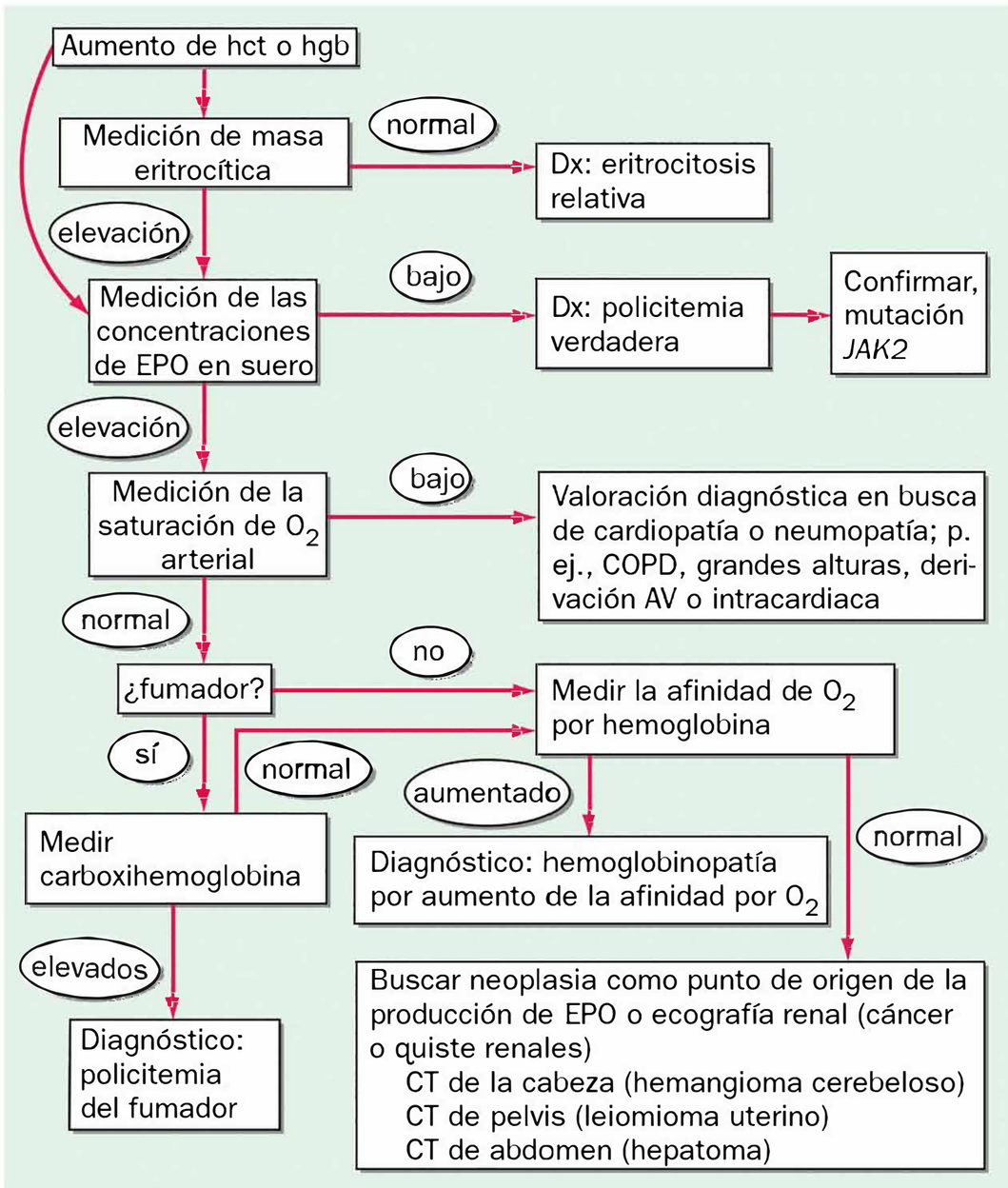


FIGURA 59-18 Diagrama para establecer el diagnóstico diferencial de pacientes con elevación de la hemoglobina (policitemia probable). AV, auriculoventricular; COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CT, tomografía computarizada; EPO, eritropoyetina; hct, hematócrito; hgb, hemoglobina; RBC, eritrocitos.

Biblioteca Médica Virtual

nas que dejen de fumar. En aquellos en los que no es posible interrumpir el consumo de cigarrillos pueden requerirse sangrías para controlar la policitemia. Los pacientes con saturación de O_2 normal y que no fuman pueden desarrollar una hemoglobina anómala que no aporta el O_2 a los tejidos (lo cual se demuestra por la observación de una elevación de la afinidad O_2-hemoglobina) o bien tienen alguna fuente de producción de EPO que no responde a una retroinhibición normal. La continuación del estudio diagnóstico guarda relación con el diagnóstico diferencial de los tumores productores de EPO. El carcinoma hepatocelular, el leiomioma uterino y el cáncer o los quistes renales se pueden detectar mediante tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) abdominopélvica. Los hemangiomas cerebelosos pueden producir EPO, pero casi siempre dan lugar a signos y síntomas de localización neurológica más que a síntomas relacionados con la policitemia.

LECTURAS ADICIONALES

HILLMAN RS *et al.*: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010.

MCMULLIN MF *et al.*: Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol 130:174, 2005.

SANKARAN VG, WEISS MJ: Anemia: Progress in molecular mechanisms and therapies. Nat Med 21:221, 2015.

60 Trastornos de los granulocitos y los monocitos

Steven M. Holland, John I. Gallin

El grupo de los leucocitos, el principal componente celular de las respuestas inflamatoria e inmunitaria, está formado por los neutrófilos, los linfocitos T y B, los citolíticos naturales (NK, *natural killer*), los monocitos, los eosinófilos y los basófilos. Estas células tienen funciones específicas asignadas, como la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B o la destrucción de bacterias por parte de los neutrófilos, aunque en ninguna enfermedad infecciosa se ha definido con certeza la función que tenga cada tipo celular. Por tanto, aunque es clásico considerar que los neutrófilos son células esenciales en la defensa del hospedador frente a las bacterias, tales células también pueden tener una participación importante en las infecciones virales.

La sangre transporta leucocitos a diversos tejidos, procedentes de la médula ósea donde son producidos. El recuento normal en la sangre es de 4.3 a 10.8 $\times$ 10^9/L; de ese total los neutrófilos representan 45-74%, las células en banda 0-4%, los linfocitos 16-45%, los monocitos 4-10%, los eosinófilos 0-7% y los basófilos 0-2%. La variación entre personas y grupos étnicos puede ser importante; en algunas etnias estadounidenses de raza negra el recuento de leucocitos es menor. Los diversos leucocitos proceden de una célula madre común de la médula ósea. Las tres cuartas partes de las células nucleadas de la médula ósea están implicadas en la producción de leucocitos. La maduración de los leucocitos en la médula está bajo el control regulador de diferentes factores denominados factores estimulantes de colonias (CSF, *colony-stimulating factors*) e interleucinas (IL, *interleukins*). Como la alteración del número y tipo de leucocitos a menudo se relaciona con procesos patológicos, el recuento leucocítico (WBC, *white blood cells*) (células por μL) y el recuento diferencial aportan información valiosa. En este capítulo se consideran los aspectos relativos a los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos. **Los linfocitos y los basófilos se exponen en los capítulos 342 y 346, de forma respectiva.**

NEUTRÓFILOS

MADURACIÓN

Los eventos más importantes en la actividad de los neutrófilos se resumen en la **figura 60-1**. En los seres humanos sanos, los neutrófilos sólo se producen en la médula ósea. El número mínimo de células madre necesario para mantener la hematopoyesis es de 400 a 500 en cualquier momento. Los monocitos de la sangre humana, los macrófagos hísticos y las células del estroma producen factores estimuladores de colonias, que son sustancias hormonales necesarias para el crecimiento de los monocitos y los neutrófilos en la médula ósea. El sistema hematopoyético no sólo produce la cantidad necesaria de neutrófilos (cerca de 1.3 $\times$ 10^{11} células al día en una persona de 80 kg de peso) para realizar las funciones fisiológicas, sino que también incluye una importante reserva celular almacenada en la médula y que puede ser movilizada por reacción a la inflamación o la infección. El aumento del número de neutrófilos de la sangre se denomina *neutrofilia*, y la presencia de elementos celulares inmaduros se denomina *desplazamiento a la izquierda.* La disminución del número de neutrófilos en la sangre se denomina *neutropenia.*

Los neutrófilos y los monocitos proceden de células madre pluripotentes bajo la influencia de las citocinas y de los CSF **(fig. 60-2)**. La fase proliferativa del metamielocito dura alrededor de una semana, mientras que la fase de maduración del metamielocito a neutrófilo maduro toma otra semana. El mieloblasto es la primera célula precursora reconocible y evoluciona hacia el *promielocito.* Éste evoluciona cuando se forman los gránulos lisosómicos clásicos, denominados *gránulos azurófilos* o *primarios.* Los gránulos primarios contienen hidrolasas, elastasa, mieloperoxidasa, catepsina

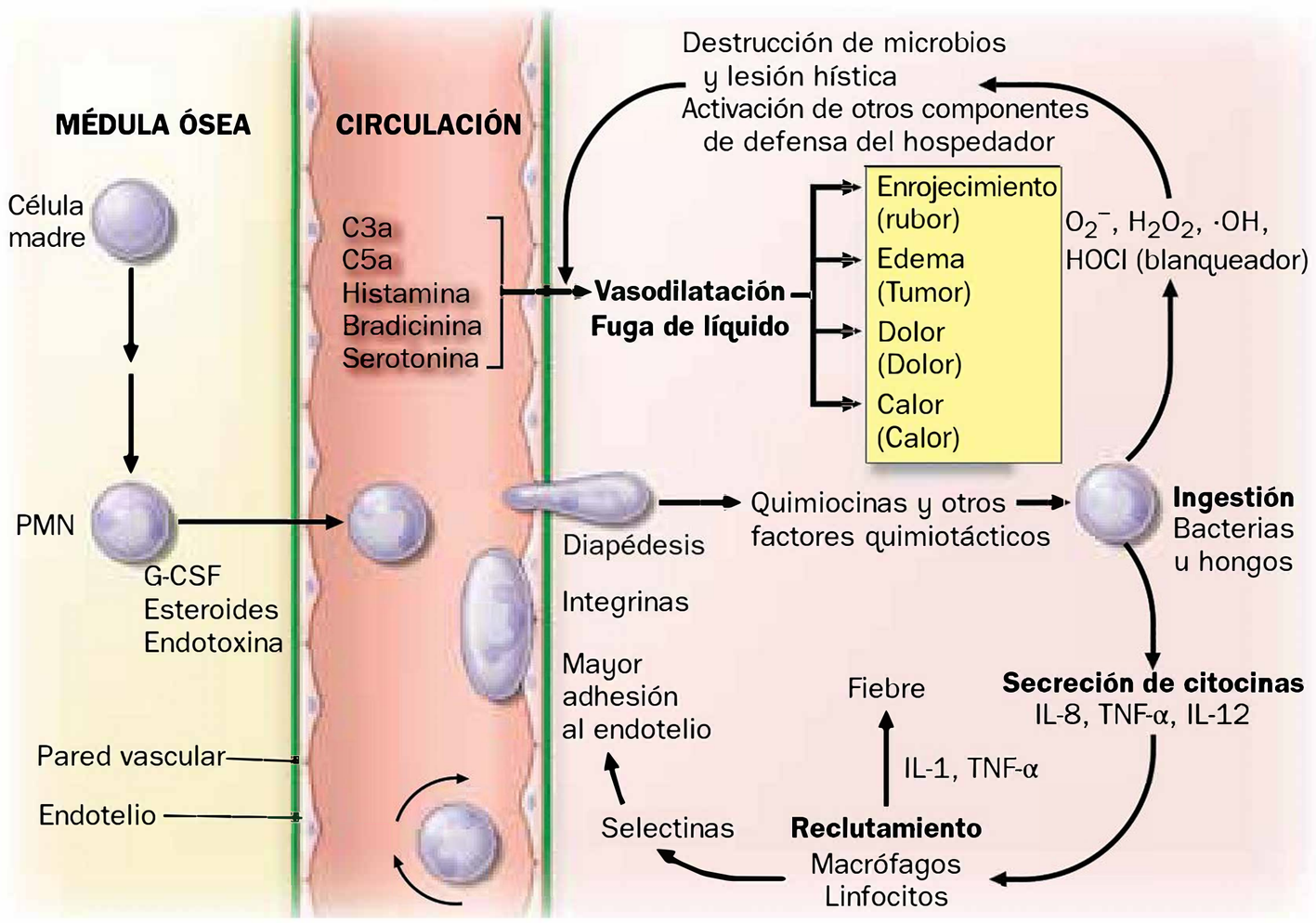
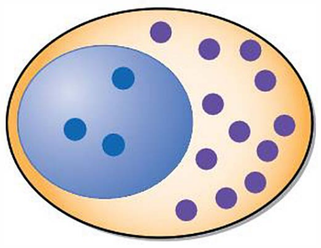
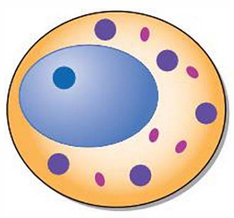
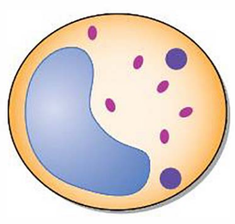
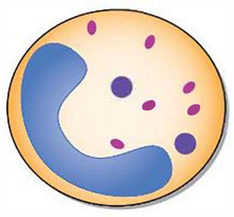
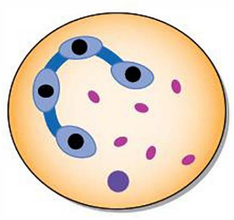


FIGURA 60-1 Esquema de fenómenos que intervienen en la producción y reclutamiento de neutrófilos y la inflamación. Se indican los cuatro signos cardinales de la inflamación (rubor, tumor, calor, dolor) y también las interacciones de los neutrófilos con otras células y las citocinas. PMN, polimorfonucleares; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IL, interleucina; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa.

Biblioteca Médica Virtual

Célula	Etapa	Marcadores de superficie[a]	Características
	MIELOBLASTO	CD33, CD13, CD15	Nucléolos notables
	PROMIELOCITO	CD33, CD13, CD15	Célula grande Aparecen gránulos primarios
	MIELOCITO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Aparecen gránulos secundarios
	METAMIELOCITO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Núcleo en forma de haba
	FORMA EN BANDA	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b CD10, CD16	Núcleo condensado en banda
	NEUTRÓFILO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b CD10, CD16	Núcleo multilobulado condensado

[a] CD = determinante de grupo; ● Nucléolo; ● Gránulo primario; • Gránulo secundario.

FIGURA 60-2 Esquema de las fases del desarrollo de neutrófilos. En este fenómeno tienen máxima importancia el G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) y el GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos). Se incluyen las características celulares identificadoras y los marcadores específicos de superficie celular para cada etapa de maduración.

G, proteínas catiónicas y proteína bactericida/de incremento de la permeabilidad, que es importante para la destrucción de las bacterias gramnegativas. Los gránulos azurófilos también contienen *defensinas*, una familia de polipéptidos ricos en cisteína que ejerce una importante actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos y ciertos virus con cubierta. El promielocito se divide para producir al *mielocito*, una célula que causa la síntesis de los *gránulos específicos* o *secundarios* que contienen elementos exclusivos (específicos), como lactoferrina, proteínas de fijación de la vitamina B_{12}, componentes de membrana de la oxidasa de la forma reducida de fosfatasa de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH, *nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate*) necesarios para la producción de peróxido de hidrógeno, histaminasa y receptores de ciertos factores quimiotácticos y de factores que facilitan la adhesión (CR3), así como receptores para el componente de la membrana basal, denominados laminina. Los gránulos secundarios no contienen hidrolasas ácidas y, por tanto, no son lisosomas clásicos. La formación del contenido de los gránulos secundarios durante la mielopoyesis está controlada por la proteína ε de unión a CCAAT o intensificadora. El contenido de estos gránulos se libera con facilidad hacia el espacio extracelular y su movilización es importante para regular la reacción inflamatoria. Durante las fases finales de la maduración no se produce división celular; la célula pasa por el estadio de metamielocito hasta alcanzar más adelante la fase de neutrófilo en banda con núcleo en forma de salchicha **(fig. 60-3)**. Conforme madura la célula en banda, el núcleo adopta una configuración lobulada. En condiciones normales, el núcleo del neutrófilo contiene hasta cuatro segmentos **(fig. 60-4)**. La segmentación excesiva (más de cinco lóbulos del núcleo) pudiera ser una manifestación de la deficiencia de ácido fólico o de vitamina B_{12}, o del síndrome de neutropenia congénita, que incluye verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis (WHIM, *warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis*), descritas más adelante. La anomalía de Pelger-Hüet **(fig. 60-5)**, un rasgo poco frecuente dominante benigno, de tipo hereditario, hace que surjan neutrófilos con núcleos característicos bilobulados que hay que diferenciar de las formas en banda. Dicha forma de núcleos, pero de tipo adquirido, la llamada pseudoanomalía de Pelger-Hüet, aparece en infecciones agudas o en síndromes mielodisplásicos. La participación fisiológica del núcleo multilobulado de los neutrófilos se desconoce, aunque permite una mayor deformación de estas células durante su migración hacia los tejidos en los que existe inflamación.

En una infección bacteriana aguda grave, a veces se observan gránulos citoplásmicos prominentes en los neutrófilos, denominados *granulaciones tóxicas.* Éstas parecen representar gránulos azurófilos inmaduros o anómalos. Las inclusiones citoplásmicas denominadas *cuerpos de Döhle* (fig. 60-3) se observan durante la infección y representan fragmentos de retículo endoplásmico rico en ribosomas. A menudo, durante la infección bacteriana aguda se observan grandes vacuolas en los neutrófilos que probablemente representan fragmentos de membrana (interiorizados).

Los neutrófilos constituyen una población celular con función heterogénea. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales que reconocen sólo un subgrupo de neutrófilos maduros. Se desconoce el significado de la heterogeneidad de los neutrófilos. En la **figura 60-6** se presenta la morfología de eosinófilos y basófilos.

LIBERACIÓN DESDE LA MÉDULA Y COMPARTIMIENTOS CIRCULANTES

Diversas señales específicas, entre ellas la IL-1, el factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*), los factores estimulantes de colonias y las quimiocinas, movilizan los leucocitos desde la médula ósea y los sitúan en la sangre en un estado no estimulado. En condiciones normales, cerca de 90% de las reservas de neutrófilos permanece en la médula ósea, 2-3% en la circulación y el resto en los tejidos **(fig. 60-7)**.

Las reservas circulantes aparecen en dos compartimientos dinámicos: el de circulación libre y el de marginación. La reserva de circulación libre incluye cerca de 50% de los neutrófilos en situación basal; está constituida por las células que permanecen en la sangre y que no están en contacto con el endotelio. Los leucocitos marginados son aquellos que permanecen en contacto físico cercano con el endotelio **(fig. 60-8)**. En la circulación pulmonar, en la que existe un abundante lecho capilar (alrededor de 1 000 capilares por alvéolo), se produce la marginación porque los capilares presentan un diámetro aproximadamente igual al de un neutrófilo maduro. Por tanto, son necesarias la fluidez y la capacidad de deformación de los neutrófilos para su tránsito a través del lecho pulmonar. El aumento de la rigidez de los neutrófilos y la disminución de su capacidad de deformación inducen un atrapamiento de estas células con marginación de las mismas en el lecho pulmonar. En cambio, en las vénulas poscapilares sistémicas la marginación está mediada

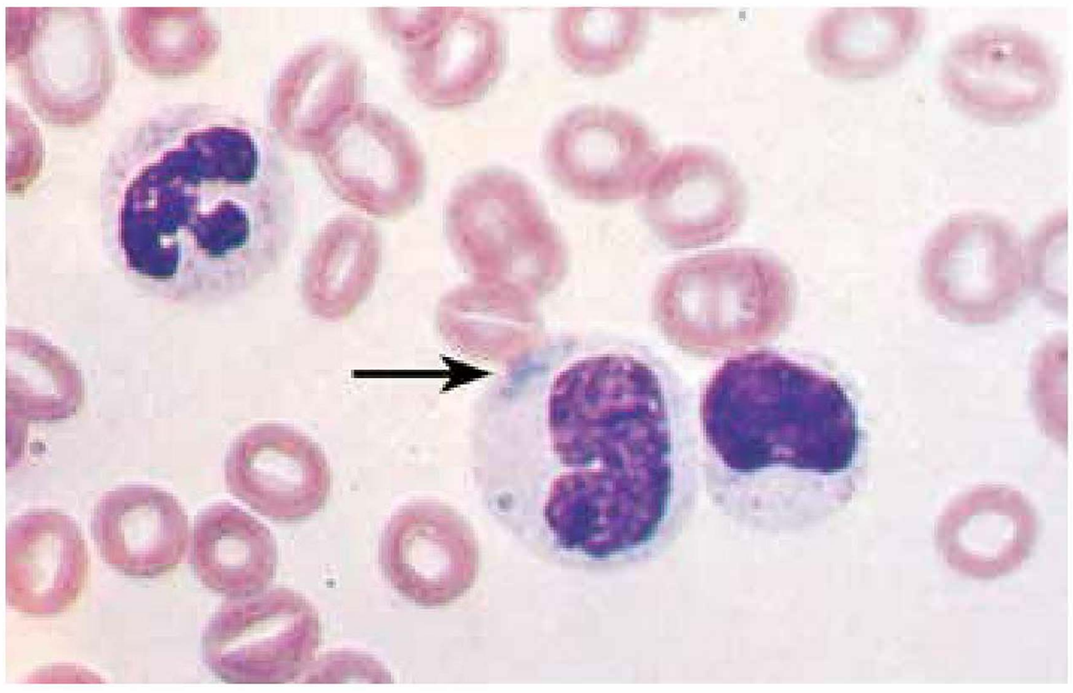


FIGURA 60-3 Neutrófilo en banda con cuerpo de Döhle. La forma en banda es el neutrófilo con un núcleo en forma de salchicha en el centro del campo. Los cuerpos de Döhle son zonas circunscritas no granulares que captan el color azul, en la periferia del citoplasma de neutrófilo, al surgir infecciones y en otros estados tóxicos. Constituyen agregados de retículo endoplásmico rugoso.

Biblioteca Médica Virtual

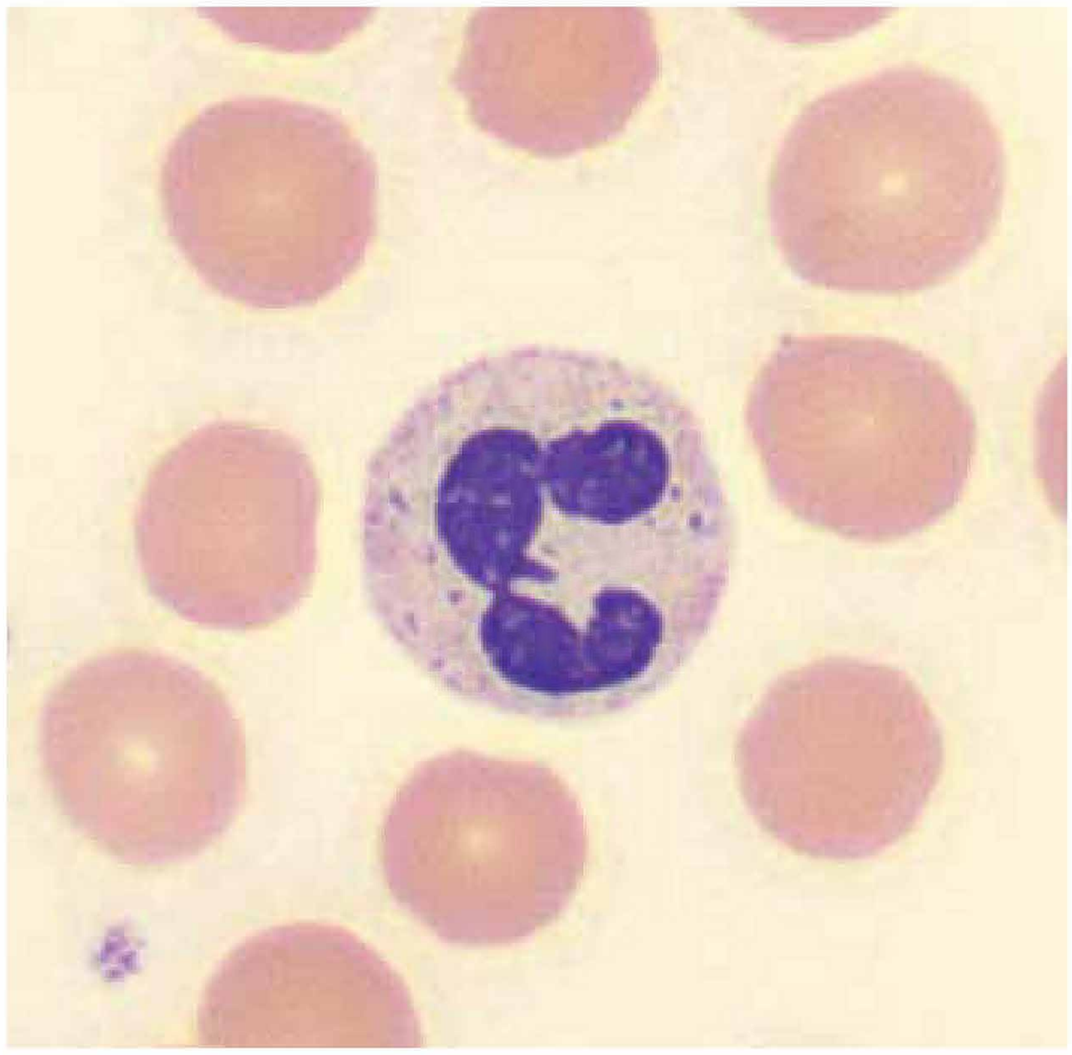


FIGURA 60-4 Granulocito normal. Esta célula tiene un núcleo segmentado con cromatina pesada y en cúmulos; en todo el citoplasma están dispersos finos gránulos neutrófilos.

por la interacción con moléculas específicas de la superficie celular llamadas *selectinas*. Éstas son glucoproteínas expresadas por los neutrófilos y las células endoteliales, entre otros tipos celulares, que determinan una interacción de escasa afinidad y dan origen al "rodamiento" resultante de los neutrófilos sobre la superficie endotelial. En los neutrófilos, la molécula L-selectina (determinante de grupo [CD, *cluster determinant*] 62L) se une a proteínas glucosiladas de la superficie de las células endoteliales (p. ej., molécula de adhesión celular dependiente de la glucosilación [GlyCAM1, *glycosylation-dependent cell adhesion molecule*] y CD34). Las glucoproteínas en los neutrófilos, sobre todo la Sialyl-Lewis^x (SLe^x, CD15s), son objetivos para unirse a selectinas expresadas en las células endoteliales (selectina E [CD62E] y P-selectina [CD62P]) y otros leucocitos. En respuesta a los estímulos quimiotácticos por tejidos lesionados (p. ej., productos del complemento C5a, leucotrieno B_4, IL-8) o productos bacterianos (p. ej., *N*-formilmetionil leucilfenilalanina [f-met-leu-phe]), se incrementa la adhesión de los neutrófilos a través de la movilización de proteínas de adhesión intracelular almacenadas en gránulos específicos de la superficie celular; estas células se unen al endotelio a través de *integrinas*. Éstas son glucoproteínas de los leucocitos que aparecen como complejos de una cadena β común CD18 con CD11a (LFA-1), CD11b (denominado receptor Mac-1, CR3 o C3bi) y CD11c (llamado p150, 95 o CR4). Los complejos CD11a/CD18 y CD11b/CD18 median la fijación a receptores endoteliales

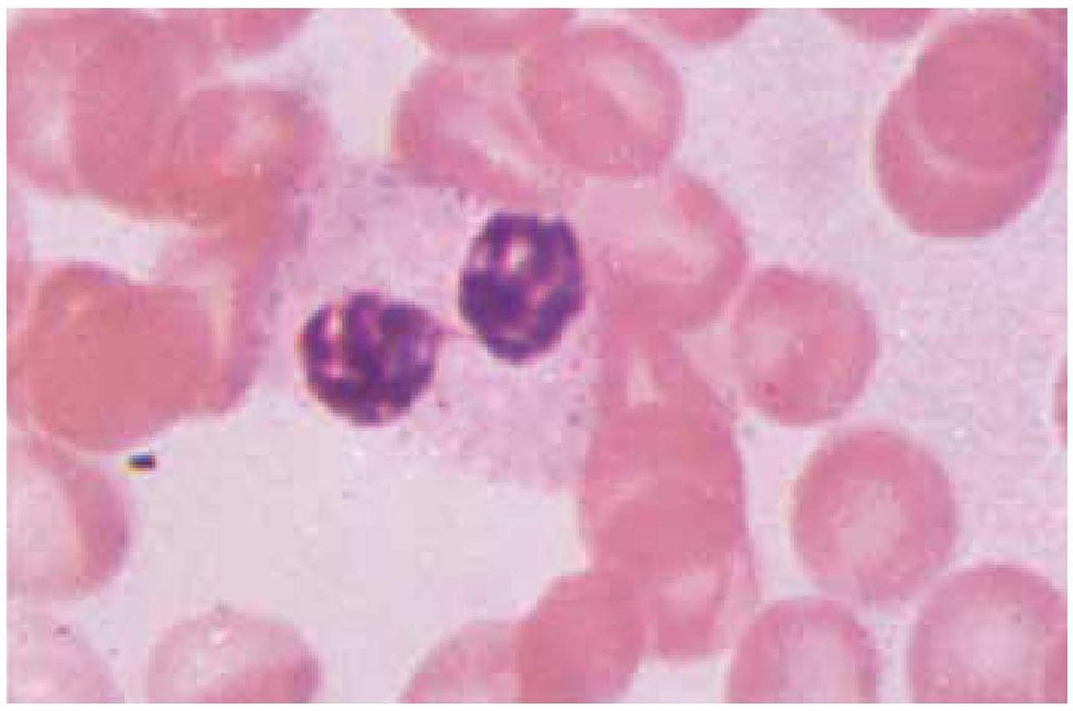


FIGURA 60-5 Anomalía de Pelger-Hüet. En este trastorno benigno casi todos los granulocitos son bilobulados. El núcleo a menudo tiene una configuración en anteojos o "quevedos".

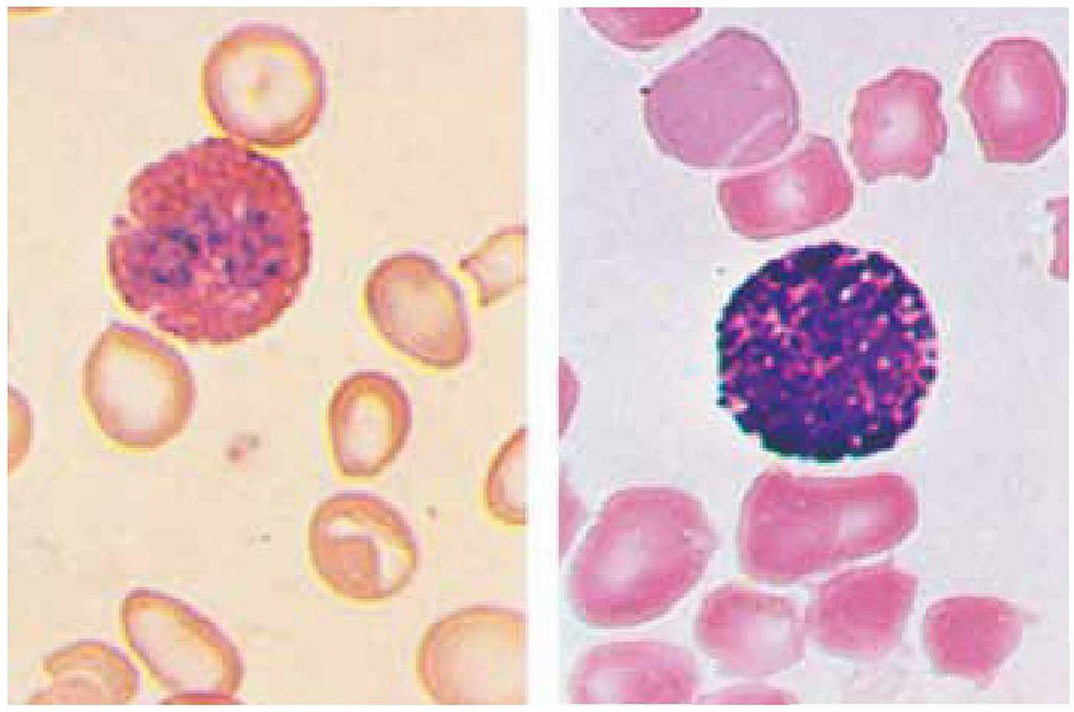


FIGURA 60-6 Eosinófilo (*izquierda*) y basófilo (*derecha*) normales. El primero contiene grandes gránulos de color naranja vivo y por lo común un núcleo bilobulado. El segundo tiene grandes gránulos negruzcos-violáceos que llenan la célula y disimulan el núcleo.

específicos (moléculas de adhesión intercelular [ICAM, *intercellular adhesion molecules*] 1 y 2).

Una vez que las células son estimuladas, la L-selectina es liberada desde los neutrófilos, y la E-selectina aumenta en la sangre, tal vez porque quedó libre desde las células endoteliales; por la movilización de los receptores de quimiotaxinas y opsoninas; los fagocitos se orientan hacia el origen de la quimiotaxina en el espacio extracelular, de modo que intensifican su actividad móvil (quimocinesis) y su migración dirigida (quimiotaxis) a los tejidos. El proceso de migración hacia los tejidos se denomina *diapédesis* e implica el paso de los neutrófilos entre las células endoteliales poscapilares que abren sus uniones entre las células adyacentes para permitir el paso de los leucocitos. La diapédesis implica a la molécula de adhesión celular de plaquetas-endotelio (PECAM, *platelet-endothelial cell adhesion molecule*) 1 (CD31), que se expresa tanto en los leucocitos que están migrando, como en las células endoteliales. Las respuestas endoteliales (aumento del flujo sanguíneo secundario al incremento de la vasodilatación y de la permeabilidad) están mediadas por anafilotoxinas (p. ej., C3a y C5a) y también por vasodilatadores como histamina, bradicinina, serotonina, óxido nítrico, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y prostaglandinas E e I. Las citocinas regulan algunos de estos pro-

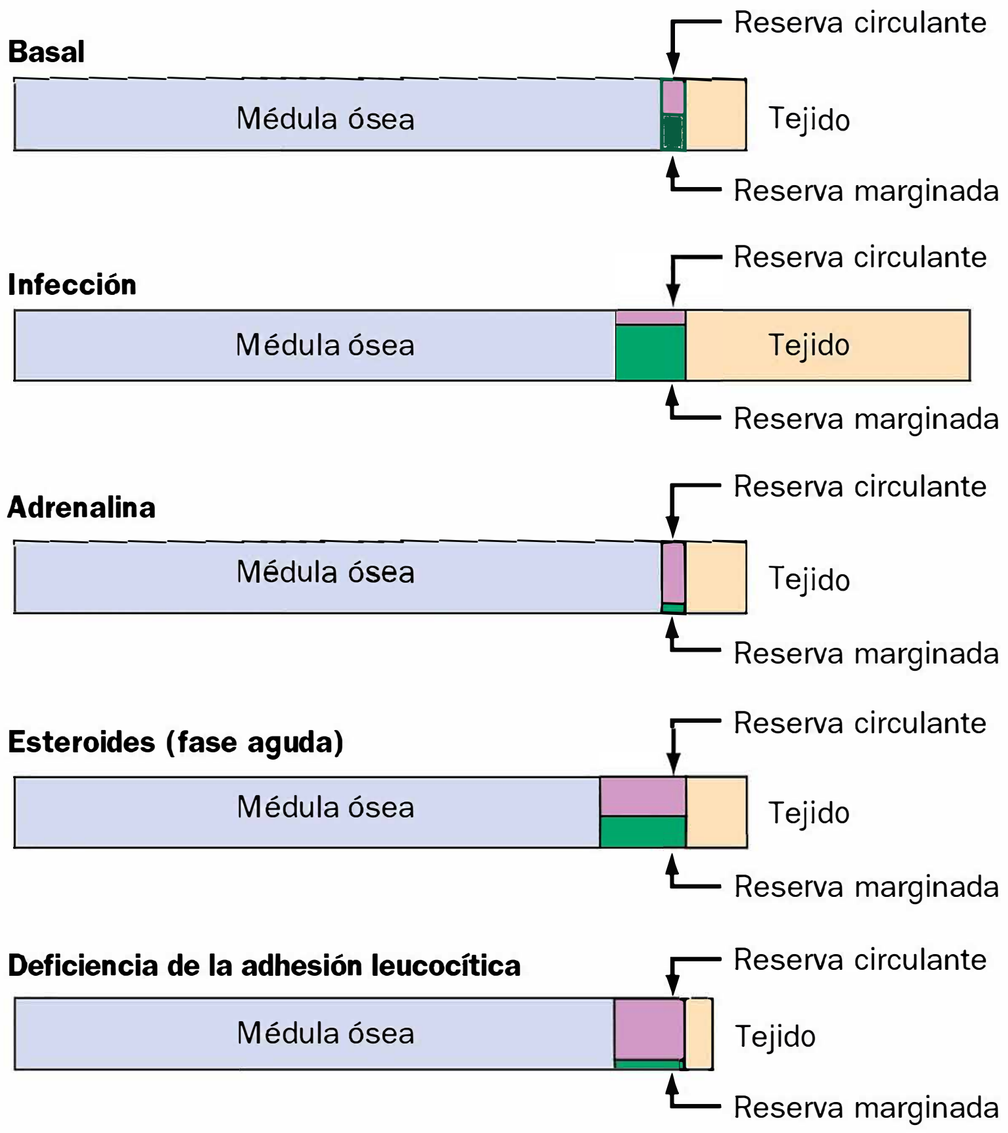


FIGURA 60-7 Esquema de la distribución y la cinética de neutrófilos en diferentes fondos comunes anatómicos y funcionales.

Biblioteca Médica Virtual

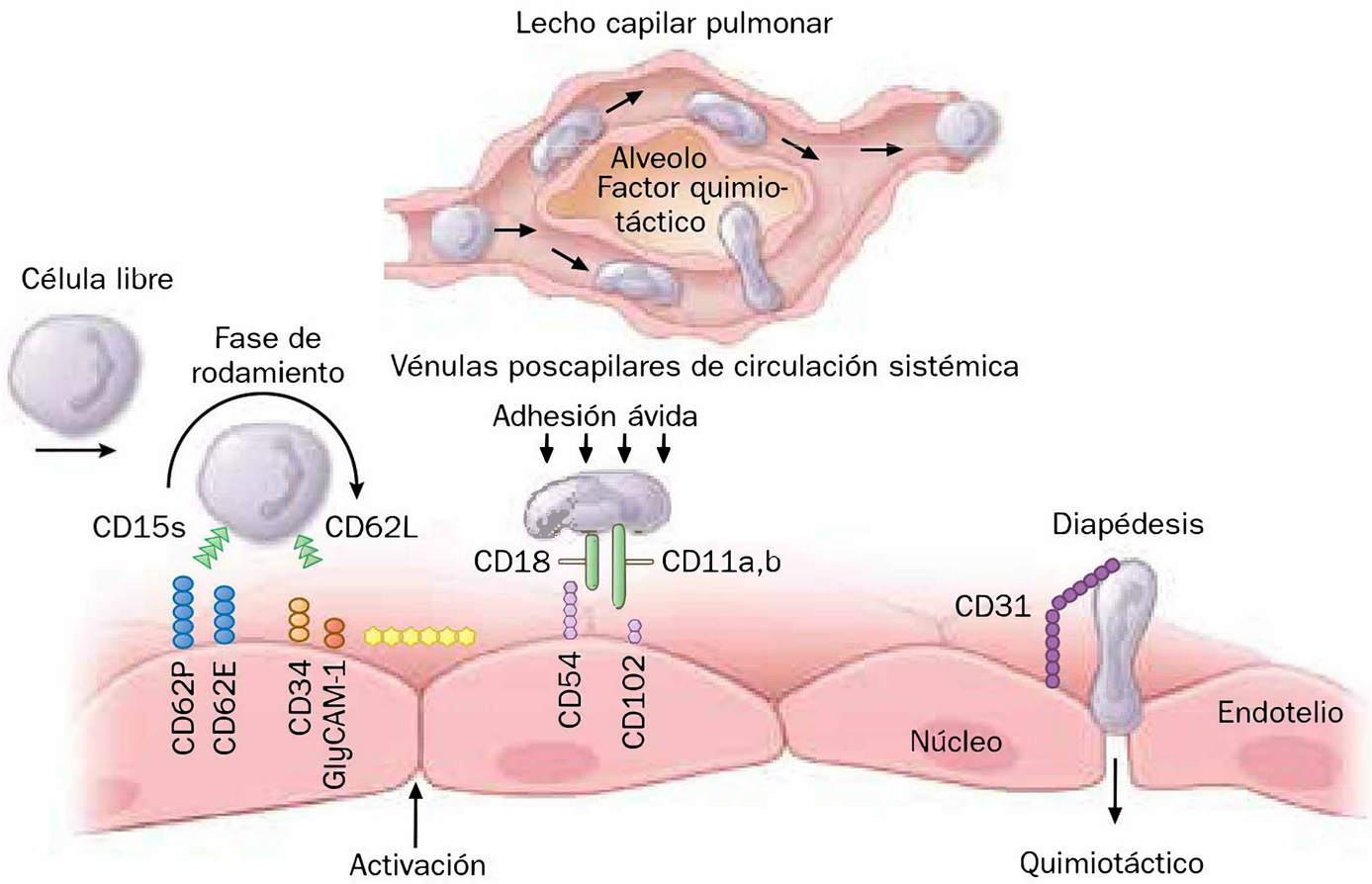


FIGURA 60-8 Los neutrófilos que viajan por los capilares pulmonares dependen de su plasticidad. La rigidez de tales células (como la causada por C5a) intensifica el atrapamiento en los pulmones y la reacción a patógenos pulmonares, en una forma que no depende de los receptores de la superficie celular. Los factores quimiotácticos intraalveolares, como los generados por algunas bacterias (como *Streptococcus pneumoniae*), causan la diapédesis o paso de los neutrófilos de los capilares pulmonares al alvéolo. La interacción de los neutrófilos con el endotelio de las venillas poscapilares y sistémicas depende de moléculas de unión. El neutrófilo "rueda" en el endotelio y para ello utiliza selectina: CD15s (Sialyl-Lewis^x) se liga a CD62E (selectina E) y CD62P (selectina P) en células endoteliales; CD62L (selectina L) en los neutrófilos se liga a CD34 y a otras moléculas (como GlyCAM-1) expresadas en el endotelio. Las quimiocinas u otros factores de activación estimulan la "adhesión ávida" mediada por integrinas: CD11a/CD18 (LFA-1) y CD11b/CD18 (Mac-1, CR3) se liga a CD54 (ICAM-1) y a CD102(ICAM-2) en el endotelio. Se produce la diapédesis entre una y otra células endoteliales: CD31 (PECAM-1) expresada por el neutrófilo migrante interactúa con CD31 expresada a nivel de la unión intercelular en el endotelio. CD, determinante de grupo; GlyCAM, molécula de adhesión celular dependiente de la glucosilación: ICAM, moléculas de adhesión intercelular; PECAM, molécula de adhesión celular plaquetaria/endotelial.

cesos (p. ej., inducción del VEGF a través del TNF-α, inhibición de la prostaglandina E por el interferón [IFN] γ).

En el adulto sano, la mayor parte de los neutrófilos salen del organismo mediante migración a través de la mucosa del aparato digestivo. En condiciones normales, los neutrófilos pasan un tiempo relativamente corto en la circulación (semivida de 6 a 7 h). Los neutrófilos senescentes se eliminan de la circulación por los macrófagos en el pulmón y el bazo. Una vez que alcanzan los tejidos, los neutrófilos liberan enzimas, como la colagenasa y la elastasa, que pueden ayudar a establecer cavidades de abscesos. Los neutrófilos fagocitan restos patogénicos que han sido opsonizados por elementos como la IgG y el producto del complemento C3b. La fibronectina y el tetrapéptido tuftsina también facilitan la fagocitosis.

Con la fagocitosis se establece un incremento explosivo del consumo de oxígeno con activación de la vía hexosa-monofosfato. Se produce el ensamblaje de la oxidasa de NADPH asociada a la membrana, constituida por componentes de membrana y citosólicos, lo que permite catalizar la reducción del oxígeno a anión superóxido, que a su vez se convierte en peróxido de hidrógeno y en otros productos tóxicos del oxígeno (p. ej., radicales hidroxilo). La combinación peróxido de hidrógeno + cloruro + mieloperoxidasa de los neutrófilos genera ácido hipocloroso (lejía), hipoclorito y cloro. Estos productos oxidan y halogenan los microorganismos y las células tumorales; cuando están sin control pueden lesionar los tejidos del hospedador. Las proteínas fuertemente catiónicas, las defensinas y probablemente el óxido nítrico también participan en la destrucción de los microorganismos. La lactoferrina quela el hierro, un factor importante de crecimiento de microorganismos, en particular de hongos. Otras enzimas, como la lisozima y las proteasas ácidas, auxilian en la digestión de restos microbianos. Después de uno a cuatro días en los tejidos, los neutrófilos mueren. La apoptosis de neutrófilos también es regulada por citocinas; la vida de tales células es prolongada por el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) y por IFN-γ. En ciertas condiciones, como en la inmunidad por hipersensibilidad de tipo retardado, se produce una acumulación de monocitos al cabo de 6-12 h del inicio de la inflamación. Los neutrófilos, los monocitos, los microorganismos en diferentes fases de digestión y las células de los tejidos locales alteradas constituyen el exudado inflamatorio, pus. La mieloperoxidasa le proporciona al pus su color verde característico y puede participar en la interrupción del proceso inflamatorio al inactivar los factores quimiotácticos e inmovilizar las células fagocíticas.

Los neutrófilos reaccionan frente a ciertas citocinas (IFN-γ, factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos, IL-8) y producen citocinas y señales quimiotácticas (TNF-α, IL-8, proteína inflamatoria de los macrófagos [MIP, *macrophage inflammatory protein*] 1) que regulan la reacción inflamatoria. En presencia de fibrinógeno, el f-met-leu-phe o el leucotrieno B_4 induce la producción de IL-8 por parte de los neutrófilos, lo que provoca una amplificación autocrina de la inflamación. Las *quimiocinas* (cito*cinas quimio*tácticas) son proteínas pequeñas producidas por muchos tipos celulares diferentes, entre ellos las células endoteliales, los fibroblastos, las células epiteliales, los neutrófilos y los monocitos, que regulan neutrófilos, monocitos, eosinófilos y linfocitos y son necesarias para el reclutamiento y la activación. Las quimiocinas traducen sus señales a través de receptores heterotriméricos de proteína G que abarcan siete regiones de membrana y que representan el mismo tipo de receptor de superficie celular que media la respuesta frente a los factores quimiotácticos clásicos f-met-leu-phe y C5a. Según la estructura de la cisteína en la proximidad del N terminal se reconocen cuatro grupos principales de quimiocinas: C, CC, CXC y CXXXC. La función principal de las quimiocinas CXC, como la IL-8, es la atracción de neutrófilos; las quimiocinas CC, como el MIP-1, inducen atracción de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos; la linfotactina de la quimiocina C atrae linfocitos T, y la quimiocina CXXXC induce atracción de neutrófilos, monocitos y linfocitos T. Estas moléculas y sus receptores no sólo regulan el tráfico y la activación de las células inflamatorias, sino que los receptores de quimiocinas actúan como correceptores en la infección por el VIH **(cap. 197)** y participan en otras infecciones virales como la encefalitis del Nilo Occidental y en la aterogénesis.

ALTERACIONES DE LOS NEUTRÓFILOS

La presencia de un defecto en cualquier punto del ciclo vital de los neutrófilos puede alterar y afectar las defensas del hospedador. La reacción inflamatoria suele estar deprimida y el resultado clínico es la aparición de infecciones recidivantes y graves, producidas por bacterias y hongos. Las úlceras aftosas en las mucosas (úlceras grisáceas sin pus), la gingivitis y la enfermedad periodontal sugieren un trastorno de las células fagocíticas. Los pacientes con trastornos congénitos del sistema fagocítico pueden sufrir infecciones desde los primeros días de la vida. Son frecuentes las infecciones de la piel, el oído, las vías respiratorias altas y bajas, además del hueso. La septicemia y la meningitis son raras. En algunos trastornos es variable la frecuencia de infección; los pacientes pueden evolucionar durante meses o incluso años sin que se presente una infección grave. El tratamiento intensivo de dichas enfermedades congénitas, incluidos el trasplante de hematoblastos y la geneterapia, ha prolongado la vida de los pacientes y les ha permitido llegar a la vida adulta.

Neutropenia Las consecuencias de la ausencia de neutrófilos son impresionantes. La predisposición a las enfermedades infecciosas aumenta de manera importante cuando el recuento de neutrófilos disminuye por debajo de 1 000 células/μL. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos (formas en banda y neutrófilos maduros) es <500 células/μL, se altera el control de la flora microbiana endógena (p. ej., de la cavidad bucal y del intestino); cuando hay <200 células/μL, no se inicia el proceso inflamatorio. Las causas de la neutropenia son la disminución de la producción de neutrófilos, el incremento de la destrucción periférica de los mismos o la acumulación periférica excesiva de estas células. Siempre es indispensable estudiar la disminución del recuento de neutrófilos o un descenso importante del número de estas células por debajo del estado de equilibrio, además de aquellos casos en los que no se incrementa el recuento de neutrófilos frente a una infección o algún otro estímulo inflamatorio. Es más probable que la neutropenia aguda, como la secundaria a antineoplásicos, se asocie al incremento del riesgo de infección a diferencia de la neutropenia de larga duración (meses o años), que cesa en respuesta a la infección o después de la

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 60-1 Causas de neutropenia

Menor producción
Neutropenia farmacoinducida: alquilantes (mostaza nitrogenada, busulfán, clorambucilo, ciclofosfamida); antimetabolitos (metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-flucitosina); fármacos no citotóxicos (antibióticos [cloranfenicol, penicilinas, sulfonamidas], fenotiazinas, tranquilizantes [meprobamato], anticonvulsivos [carbamazepina], antipsicóticos [clozapina], algunos diuréticos, antiinflamatorios, antitiroideos y muchos otros)
Enfermedades hematológicas: idiopáticas, neutropenia cíclica, síndrome de Chédiak-Higashi, anemia aplásica, trastornos genéticos de niños (véase el texto)
Invasión tumoral, mielofibrosis
Deficiencias nutricionales: de vitamina B_{12}, ácido fólico (en particular en alcohólicos)
Infecciones: tuberculosis, fiebre tifoidea, brucelosis, tularemia, sarampión, mononucleosis infecciosa, paludismo, hepatitis viral, leishmaniosis, sida
Destrucción periférica
Anticuerpos contra neutrófilos, atrapamiento en bazo o pulmón, o ambos factores
Trastornos autoinmunitarios: síndrome de Felty, artritis reumatoide, lupus eritematoso
Fármacos como haptenos: aminopirina, α-metildopa, fenilbutazona, diuréticos mercuriales, algunas fenotiazinas
Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)
Acumulación periférica (neutropenia transitoria)
Infección bacteriana sobreaguda (endotoxemia aguda)
Hemodiálisis
Circulación extracorporal

administración bien controlada de endotoxinas (véase más adelante "Diagnóstico de laboratorio y tratamiento").

En el **cuadro 60-1** se muestran algunas causas de neutropenia hereditaria y adquirida. Las neutropenias más frecuentes son yatrógenas y se deben a la amplia utilización de tratamientos citotóxicos o inmunodepresores por neoplasias malignas o para el control de trastornos autoinmunitarios. Estos fármacos causan neutropenia porque inducen una disminución de la producción de células madre de crecimiento rápido en la médula ósea. Algunos antibióticos como el cloranfenicol, el trimetoprim-sulfametoxazol, la flucitosina, la vidarabina y el antirretroviral zidovudina pueden causar neutropenia al inhibir la proliferación de precursores mieloides. La azatioprina y la 6-mercaptopurina se metabolizan por acción de la enzima tiopurina metiltransferasa (TMPT), en la cual se encuentran polimorfismos hipofuncionales en 11% de los individuos caucásicos y que pueden ocasionar acumulación de 6-tioguanina y toxicidad grave de médula ósea. Esta supresión medular por lo general se relaciona con la dosis y persiste mientras continúe la administración del fármaco. El factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) humano recombinante corrige esta forma de neutropenia.

Otro mecanismo importante en la neutropenia de origen yatrógeno es el efecto de los fármacos que actúan como haptenos inmunitarios y sensibilizan a los neutrófilos o a los precursores de éstos para su destrucción periférica mediada por mecanismos inmunitarios. Esta forma de neutropenia inducida por fármacos se puede observar siete días después de la exposición al medicamento; cuando ha existido una exposición al fármaco, con formación de anticuerpos, la neutropenia puede aparecer pocas horas después de la nueva administración del medicamento. Aunque cualquier fármaco puede originar esta forma de neutropenia, las causas más frecuentes son los antibióticos más usados, como los que contienen sulfamidas, las penicilinas y las cefalosporinas. Otras reacciones asociadas a medicamentos son la fiebre y la eosinofilia, aunque no son frecuentes. La neutropenia inducida por fármacos puede ser grave, aunque la interrupción del medicamento causal es suficiente para la recuperación, que suele iniciar a los cinco a siete días y que es completa a los 10 días. Se debe evitar la nueva administración del fármaco causante dada la frecuente aparición de una neutropenia súbita. Por tal razón, es necesario evitar las pruebas diagnósticas con dichos fármacos.

Las neutropenias autoinmunitarias secundarias a la presencia de anticuerpos antineutrófilos circulantes son otra forma de neutropenia adquirida que origina una mayor destrucción de neutrófilos. La neutropenia adquirida también se puede observar en las infecciones virales, entre ellas, las agudas producidas por el VIH. La neutropenia adquirida puede tener una naturaleza cíclica, es decir, aparece con intervalos de varias semanas. La neutropenia cíclica adquirida puede vincularse con la expresión de linfocitos granulares grandes (LGL, *large granular lymphocytes*) que pueden ser linfocitos T, citolíticos naturales o células similares a estos últimos. Los pacientes con LGL pueden presentar una linfocitosis medular y sanguínea de grado moderado, neutropenia, hipergammaglobulinemia policlonal, esplenomegalia, artritis reumatoide y ausencia de linfadenopatía. Estos individuos pueden tener una evolución crónica y relativamente estable. Son frecuentes las infecciones bacterianas recidivantes. Existen formas benignas y malignas de este síndrome. En algunos pacientes se ha producido una regresión espontánea incluso al cabo de 11 años, lo que sugiere la existencia de un defecto de la inmunorregulación por lo menos en una de las formas de la enfermedad. A menudo se utilizan glucocorticoides, ciclosporina y metotrexato para tratar estas citopenias.

Neutropenias hereditarias Estas neutropenias son poco comunes y se manifiestan a veces al inicio de la niñez en la forma de neutropenia constante y profunda o agranulocitosis. Las formas congénitas de la neutropenia incluyen el síndrome de Kostmann (<100 neutrófilos/μL) que suele causar la muerte por mutaciones en el gen *HAX-1* antiapoptosis; la neutropenia crónica profunda (300-1 500 neutrófilos/μL), por mutaciones en la elastasa de neutrófilos (*ELANE*); la neutropenia cíclica hereditaria, o de manera más apropiada, hematopoyesis cíclica, causada también por mutación de la elastasa de neutrófilos (*ELANE*). El síndrome de hipoplasia cartilago-capilar es causado por mutaciones en *RMRP*, que es una endorribonucleasa que modifica el RNA de la mitocondria; el síndrome de Schwachman-Diamond que se acompaña de insuficiencia pancreática por mutaciones en el gen *SBDS* del síndrome de Schwachman-Bodian-Diamond, el síndrome WHIM (*verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis*) [retención de leucocitos en la médula ósea], caracterizado por hipersegmentación de neutrófilos y detención a la evolución mieloide de la médula por mutaciones en el receptor de citocina (CXCR4) y neutropenias que acompañan a otros defectos inmunitarios como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, el síndrome de Wiskott-Aldrich y las deficiencias de ligando de CD40. Las mutaciones en el receptor G-CSF pueden surgir en casos de neutropenia congénita grave y se relacionan con leucemia. En la disgenesia reticular se observa ausencia de células tanto mieloides como linfoides por mutaciones en la enzima mitocondrial codificada por el genoma nuclear adenilato cinasa-2 (*AK2*). Hay factores de la madre que pueden vincularse con la neutropenia en el recién nacido. La transferencia transplacentaria de IgG dirigida contra antígenos de los neutrófilos totales puede originar destrucción periférica. Los fármacos (como las tiazidas) administrados en el embarazo pueden causar neutropenia del recién nacido al disminuir la producción de tales células, o por destrucción periférica.

En el síndrome de Felty, compuesto por tres elementos: artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia **(cap. 351)**, los anticuerpos generados por el bazo pueden disminuir la vida de los neutrófilos, en tanto que los LGL atacan precursores neutrófilos en la médula. La esplenectomía puede incrementar el número de neutrófilos en el síndrome de Felty y hacer que disminuya la IgG en el suero, que se une a neutrófilos. Algunos pacientes de ese síndrome también tienen neutropenia asociada a un mayor número de LGL. También se observan en enfermedades de almacenamiento lisosómico y en hipertensión portal, esplenomegalia con atrapamiento periférico y destrucción de neutrófilos.

Neutrofilia Ésta se debe al aumento de la producción de neutrófilos, al aumento de su liberación desde la médula ósea o a alteraciones de la marginación **(cuadro 60-2)**. La causa más importante de neutrofilia aguda es la infección. La neutrofilia por infección aguda expresa una mayor producción y una mayor liberación en la médula ósea. El aumento de la producción de neutrófilos también se observa en la inflamación crónica y en ciertos procesos mieloproliferativos. Los glucocorticoides incrementan la liberación medular y la movilización del componente leucocítico marginado. La liberación de adrenalina, como ocurre después de un ejercicio intenso o una situación de excitación o estrés causa la desmarginación de los neutrófilos en el bazo y los pulmones y duplica el recuento de neutrófilos en cuestión de minutos. El tabaquismo puede incrementar los recuentos de neutrófilos por encima de los límites normales. La leucocitosis con recuentos de 10 000 a 25 000 células/μL se observa por efecto de la infección y otras formas de inflamación aguda, y se debe tanto a la liberación del componente neutrofílico marginado como a la movilización de las reservas medulares. La neutrofilia persistente de 30 000 a 50 000 células/μL o superior se denomina *reacción leucemoide*, un término que se suele utilizar para diferenciar este grado de neutrofilia de la leucemia. En la reacción leucemoide, los neutrófilos circulantes suelen ser maduros y no tienen un origen clonal.

Alteraciones en la función de los neutrófilos Las anomalías adquiridas y heredadas de la función de los fagocitos se enumeran en el **cuadro 60-3**. Las enfermedades resultantes se deben considerar en cuanto a los defectos funcionales de adhesión, quimiotaxis y actividad microbicida.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 60-2 Causas de neutrofilia

Mayor producción
Idiopática
Farmacoinducida: glucocorticoides, G-CSF
Infecciones: bacterianas, micóticas y a veces virales
Inflamación: lesión por calor, necrosis hística, infarto del miocardio y pulmones, estados de hipersensibilidad, enfermedades vasculares del tejido conjuntivo
Enfermedades mieloproliferativas: leucemia mielocítica, metaplasia mieloide, policitemia verdadera
Mayor liberación por la médula ósea
Glucocorticoides
Infección aguda (endotoxinas)
Inflamación: lesión por calor
Disminución o deficiencia de la marginación
Fármacos: epinefrina, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos
Estrés, excitación, ejercicio vigoroso
Deficiencia de la adhesión leucocítica tipo 1 (CD18); deficiencia de la adhesión leucocítica tipo 2 (ligando de selectina, CD15s), deficiencia de la adhesión leucocítica tipo 3 (FERMT3)
Diversas
Trastornos metabólicos: cetoacidosis, insuficiencia renal aguda, eclampsia, intoxicaciones agudas
Fármacos: litio
Otras: carcinoma metastásico, hemorragia o hemólisis aguda

G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos.

Las características distintivas de los trastornos hereditarios más importantes de la función fagocítica se muestran en el **cuadro 60-4**.

ALTERACIONES DE LA ADHESIÓN Se han descrito tres tipos principales de déficit de adhesión leucocítica (LAD, *leukocyte adhesion deficiency*). Todos se heredan de manera autosómica recesiva y se deben a la imposibilidad de los neutrófilos de abandonar la circulación sanguínea en las zonas de infección, lo que produce una leucocitosis con incremento de la predisposición a la propia infección (fig. 60-8). Los pacientes con LAD 1 presentan mutaciones en el *CD18*, el componente común de las integrinas LFA-1, Mac-1 y p150,95, lo que provoca una alteración de la adhesión entre los neutrófilos y el endotelio. El heterodímero formado por CD18/CD11b (Mac-1) también es el receptor para la opsonina C3bi (CR3) derivada del complemento. El gen *CD18* está situado en la parte distal del cromosoma 21q. La gravedad del defecto establece la magnitud de la enfermedad clínica. La ausencia completa de expresión de las proteínas de adhesión leucocítica por parte de los neutrófilos en reposo determina el fenotipo más grave en el que las citocinas inflamatorias no incrementan la expresión de las proteínas de adhesión leucocítica en los neutrófilos o en los linfocitos T y B activados. Los neutrófilos (y monocitos) de los pacientes con LAD 1 se adhieren mal a las células endoteliales y a las superficies recubiertas por proteínas, y sufren trastornos de la movilización, la agregación y la quimiotaxis. La incapacidad de los neutrófilos para salir de los vasos hacia los tejidos priva a los macrófagos hísticos de su esperada función fagocitaria neutrófila, y hace que los macrófagos generen IL-23, que induce la producción de IL-17, una potente citocina proinflamatoria, por parte de los linfocitos T. Ambos procesos se suman para inducir la inflamación en LAD 1. Los pacientes con LAD 1 presentan infecciones bacterianas recurrentes que afectan la piel, las mucosas bucal y genital, el aparato respiratorio y el aparato digestivo; leucocitosis persistente (15 000-20 000 neutrófilos/μL), debido a que las células no presentan marginación; en los casos graves, antecedentes de retraso en la separación del muñón umbilical. Las infecciones, en especial las cutáneas, tienden a ser necrosantes con bordes que avanzan de manera progresiva, con cicatrización lenta y desarrollo de cicatrices de carácter displásico. Las bacterias más frecuentes son *Staphylococcus aureus* y bacterias gramnegativas entéricas. El LAD 2 es causado por una anomalía de la fucosilación de SLe^x (CD15s), el ligando en los neutrófilos que interactúa con selectinas en células endoteliales y causa el rodamiento de neutrófilos en el endotelio. Al parecer la susceptibilidad a la infección en LAD 2 es menos intensa que en LAD 1. También se conoce a LAD 2 como *trastorno congénito de la glucosilación IIc* (CDGIIc, *congenital disorder of glycosylation IIc*) por la mutación en un transportador de la GDP de la mucosa (*SLC35C1*). La LAD3 se caracteriza por una propensión a padecer infecciones, leucocitosis y petequias por una deficiencia en la activación de la integrina a causa de las mutaciones en el gen *FERMT3*.

ALTERACIONES DE LOS GRÁNULOS DE LOS NEUTRÓFILOS El defecto más frecuente de los neutrófilos es el déficit de mieloperoxidasa, que se transmite de forma autosómica recesiva; su incidencia puede ser alrededor de un paciente por cada 2 000 personas. El déficit aislado de mieloperoxidasa no conlleva afectación clínica de las defensas, debido a que se potencian otros sistemas defensivos como la producción de peróxido de hidrógeno. La actividad microbicida de los neutrófilos está retardada, pero no ausente. La deficiencia de mieloperoxidasa puede ser más grave que en otros defectos adquiridos de las defensas del hospedador y los pacientes con deficiencia de mieloperoxidasa y diabetes son más susceptibles a infecciones por *Candida*. Una forma adquirida de deficiencia de mieloperoxidasa ocurre en la leucemia mielomonocítica y en la leucemia mieloide aguda.

El síndrome de Chédiak-Higashi (CHS, *Chédiak-Higashi syndrome*) es una enfermedad poco común, de transmisión autosómica recesiva a causa de defectos en la proteína de transporte lisosómica LYST, codificada por el gen *CHS1* en 1q42. Esta proteína es necesaria para la formación y liberación normales de los gránulos. Los neutrófilos y las demás células que contienen lisosomas presentan gránulos de gran tamaño característicos en los pacientes con CHS **(fig. 60-9)**, lo cual hace de ésta una enfermedad sistémica. Los pacientes con CHS presentan nistagmo, albinismo oculocutáneo parcial y una incidencia alta de infecciones secundarias a multitud de bacterias. Algunos pacientes con CHS tienen una "fase acelerada" en su niñez, con un síndrome hemofagocítico y un linfoma activo que obliga a realizar trasplante de médula ósea. Los neutrófilos y los monocitos en casos de CHS muestran disminución de la quimiotaxis y una velocidad anormal de la destrucción microbiana por lentitud de la fusión de los gránulos lisosómicos con el fagosoma. También se deteriora la función de los linfocitos citolíticos naturales. Los sujetos con CHS pueden mostrar neuropatía periférica grave discapacitante en la vida adulta.

El déficit de gránulos específicos es un trastorno autosómico recesivo infrecuente en el que está alterada la producción de gránulos secundarios

CUADRO 60-3 Tipos de trastornos de granulocitos y monocitos

	CAUSAS DE LA DISFUNCIÓN INDICADA		
FUNCIÓN	**FARMACOINDUCIDA**	**ADQUIRIDA**	**HEREDITARIA**
Adhesión-agregación	Ácido acetilsalicílico, colquicina, alcohol, glucocorticoides, ibuprofeno, piroxicam	Estado neonatal, hemodiálisis	Deficiencia de adhesión leucocítica, tipos 1, 2 y 3
Deformabilidad		Leucemia, estado neonatal, diabetes mellitus, neutrófilos inmaduros	
Quimiocinesia-quimiotaxis	Glucocorticoides (dosis altas), auranofín, colquicina (efecto débil), fenilbutazona, naproxeno, indometacina, interleucina 2	Lesión por calor, neoplasias malignas, desnutrición, enfermedad periodontal, estado neonatal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus, septicemia, infección por virus de la gripe, infección por virus de herpes simple, acrodermatitis enteropática, sida	Síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de gránulos específicos de neutrófilos, infección recurrente o síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job) (en algunos pacientes), síndrome de Down, deficiencia de manosidasa, deficiencias de adhesión leucocítica, síndrome de Wiskott-Aldrich
Actividad microbicida	Colquicina, ciclofosfamida, glucocorticoides (dosis altas), anticuerpos para bloquear TNF-α	Leucemia, anemia aplásica, algunas neutropenias, deficiencia de tuftsina, lesión por calor, septicemia, estado neonatal, diabetes mellitus, desnutrición, sida	Síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de gránulos específica de neutrófilos, enfermedad granulomatosa crónica, defectos en el eje IFN-γ/IL-12

IFN-γ, interferón γ; IL, interleucina; TNF-α, tumor de necrosis tumoral alfa.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 60-4 Características diferenciales de los trastornos hereditarios de la función de fagocitos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DEFECTOS CELULARES O MOLECULARES	DIAGNÓSTICO
Enfermedades granulomatosas crónicas (ligadas al cromosoma X, 70%; autosómicas recesivas, 30%)		
Infecciones graves de piel, oídos, pulmones, hígado y hueso con microorganismos positivos a catalasa como *S. aureus, Burkholderia cepacia,* especies de *Aspergillus, Chromobacterium violaceum*; el microorganismo es difícil de cultivar; inflamación excesiva con granulomas; supuración frecuente de ganglios linfáticos; los granulomas obstruyen el aparato digestivo o GU; gingivitis, úlceras aftosas, dermatitis seborreica	No surge la intensificación repentina del metabolismo respiratorio porque falta una de las cinco subunidades de la oxidasa de NADPH en los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos	Por medio de las pruebas de NBT o DHR; los neutrófilos no producen superóxido ni H_2O_2; se usa la prueba de inmunotransferencia en el caso de componentes de oxidasa de NADPH; detección genética
Síndrome de Chédiak-Higashi (autosómico recesivo)		
Infecciones piógenas recidivantes, en particular por *S. aureus*; muchas personas durante la adolescencia muestran una enfermedad similar al linfoma; ataque periodontal; albinismo oculocutáneo parcial; nistagmo, neuropatía periférica progresiva, retraso mental en algunos pacientes	Disminución de la quimiotaxis y la fusión del fagolisosoma, mayor actividad de la intensificación repentina del metabolismo respiratorio, deficiencia en la salida de células desde la médula, ventana cutánea anormal; defectos en *CHS1*	Gránulos primarios gigantes en neutrófilos y otras células con gránulos (tinción de Wright); detección genética
Deficiencia de gránulos específicos (autosómica recesiva y dominante)		
Infecciones recidivantes de piel, oídos y fístulas sinopulmonares; retraso en la cicatrización; disminución de la reacción inflamatoria; diátesis hemorrágica	Quimiotaxis anormal, deficiencia en la intensificación repentina del metabolismo respiratorio y la destrucción de bacterias; incapacidad de regular al alza receptores quimiotácticos y de adhesión con la estimulación; defectos en la transcripción de proteínas de gránulos; defecto en *CEBPE*	Ausencia de gránulos secundarios (específicos) en neutrófilos (tinción de Wright); no hay contenido de gránulos específicos de neutrófilos (como lactoferrina); no hay defensinas; anomalía en los gránulos α de plaquetas; detección genética
Deficiencia de mieloperoxidasa (autosómica recesiva)		
Sujetos clínicamente normales, excepto en aquellos que tienen algún trastorno primario como la diabetes mellitus; después pueden presentar candidiasis u otras micosis	Ausencia de mieloperoxidasa por defectos anteriores y posteriores a la traducción	Ausencia de peroxidasa en neutrófilos; detección genética
Deficiencia en la adherencia leucocítica		
Tipo 1: desprendimiento tardío del cordón umbilical, neutrofilia sostenida, infecciones recurrentes de piel y mucosas, gingivitis, enfermedad periodontal	Deficiencia en la adhesión de fagocitos, en la agregación, en la propagación y en la quimiotaxis y en la fagocitosis de partículas cubiertas de C3bi; producción deficiente de la subunidad CD18, común con las integrinas leucocíticas	Menor expresión superficial de integrinas que contienen CD18 en fagocitos, con anticuerpos monoclonales contra LFA-1 (CD18/CD11a), Mac-1 o CR3 (CD18/CD11b), p150,95 (CD18/CD11c); detección genética
Tipo 2: retraso mental, talla corta, fenotipo Bombay (hh) de la sangre, infecciones recurrentes, neutrofilia	Disminución del rodamiento fagocítico en el endotelio; debido a los defectos en el transporte de fucosa	Disminución de la expresión superficial de Sialyl-Lewis^x en fagocitos, con anticuerpos monoclonales contra CD15s; detección genética
Tipo 3: Petequias, hemorragias, infecciones recidivantes	Señales defectuosas para la activación de la integrina, lo que provoca adhesión deficiente por la mutación en *FERMT3*	Señales reducidas para la adhesión a través de las integrinas; detección genética
Defectos de activación de fagocitos (ligada al cromosoma X y autonómica recesiva)		
Deficiencia NEMO: displasia ectodérmica hipohidrótica leve; defecto inmunitario amplio: bacterias piógenas y encapsuladas, virus, *Pneumocystis*, micobacterias; ligadas al cromosoma X	Disminución de la activación de fagocitos por acción de IL-1, IL-18, TLR, CD40L, TNF-α, que culmina en problemas en la reacción inflamatoria y en la producción de anticuerpos	Respuesta *in vitro* deficiente a la endotoxina; falta de activación de NF-κB; detección genética
Deficiencia IRAK4 y MyD88: susceptibilidad a bacterias piógenas como estafilococos, estreptococos, clostridios; resistencia a *Candida*; cuadro autosómico recesivo	Menor activación de fagocitos por endotoxinas, con la vía TLR y otras más; no se pierde el envío de señales por parte de TNF-α	Respuesta *in vitro* deficiente a la endotoxina: falta de activación de NF-κB por la endoxina; detección genética
Síndrome de infección recurrente por hiper-IgE (autosómico dominante) (síndrome de Job)		
Dermatitis eccematoide o prurítica; abscesos cutáneos "fríos", neumonías recurrentes por *S. aureus* con fístulas broncopleurales y formación de quistes, eosinofilia leve, candidiasis mucocutánea, rostro característico, neumopatía restrictiva, escoliosis, retraso en la aparición de los dientes de decidua	En algunos enfermos disminuye la quimiotaxis y también la actividad de linfocitos T supresores. Mutación en *STAT3*	Manifestaciones clínicas que comprenden pulmones, esqueleto y sistema inmunitario; IgE sérica >2 000 UI/mL; estudios genéticos
Deficiencia de DOCK8 (autosómica recesiva), eccema pronunciado, dermatitis atópica, abscesos cutáneos, HSV, HPV y molusco contagioso, alergias intensas, neoplasias malignas	Proliferación deficiente de linfocitos T como respuesta a los mitógenos; mutación en *DOCK8*	Alergias graves, infecciones virales, IgE alta, eosinofilia, IgM reducida, linfopenia progresiva, detección genética
Susceptibilidad a micobacterias (formas autosómica dominante y recesiva)		
Infecciones extrapulmonares o diseminadas graves por bacilo de Calmette-Guérin (BCG), por micobacterias no tuberculosas, salmonelas, histoplasmosis, coccidioidomicosis, deficiente formación de granulomas	Incapacidad para destruir microorganismos intracelulares por la producción deficiente de IFN-γ; mutaciones en los receptores de IFN-γ, en el receptor de IL-12, IL-12 p40, *STAT-1*, en *NEMO*, *ISG15*, *GATA2*	Concentraciones anormales bajas o muy altas del receptor 1 de IFN-γ; cuantificaciones funcionales de la producción y respuesta a citocinas; detección genética
Deficiencia de GATA2 (autosómica dominante)		
Verrugas persistentes o diseminadas, enfermedad micobacteriana diseminada, bajo recuento de monocitos, de linfocitos citolíticos y linfocitos B; mielodisplasia tipo plástica, leucemia, anomalías citogenéticas, proteinosis alveolar pulmonar	Alteración de la actividad de los macrófagos, citopenias; mutaciones en *GATA2*	Monocitopenia grave, citopenias de linfocitos citolíticos naturales y linfocitos B; detección genética

C/EBPε, proteína ε acopladora o intensificadora de CAAT; DHR, dihidrorrodamina (prueba de oxidación); DOCK8, dedicador de la citocinesis 8; GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; HPV, virus de papiloma humano; HSV, virus de herpes simple; IFN, interferon; IL, interleucina; IRAK4, cinasa 4 asociada al receptor de IL-1; LFA-1, antígeno 1 asociado a la función leucocítica; MyD88, gen 88 de respuesta primaria de diferenciación mieloide; NADPH, fosfatasa de dinucleótido de nicotinamida y adenina; NBT, azul de nitrotetrazolio (tinción); NEMO, modulador esencial del NF-κB; NK, citolíticos naturales; STAT1-3, transductor de señales y activador de la transcripción 1-3; TLR, receptor tipo Toll; TNF, factor de necrosis tumoral.

Biblioteca Médica Virtual

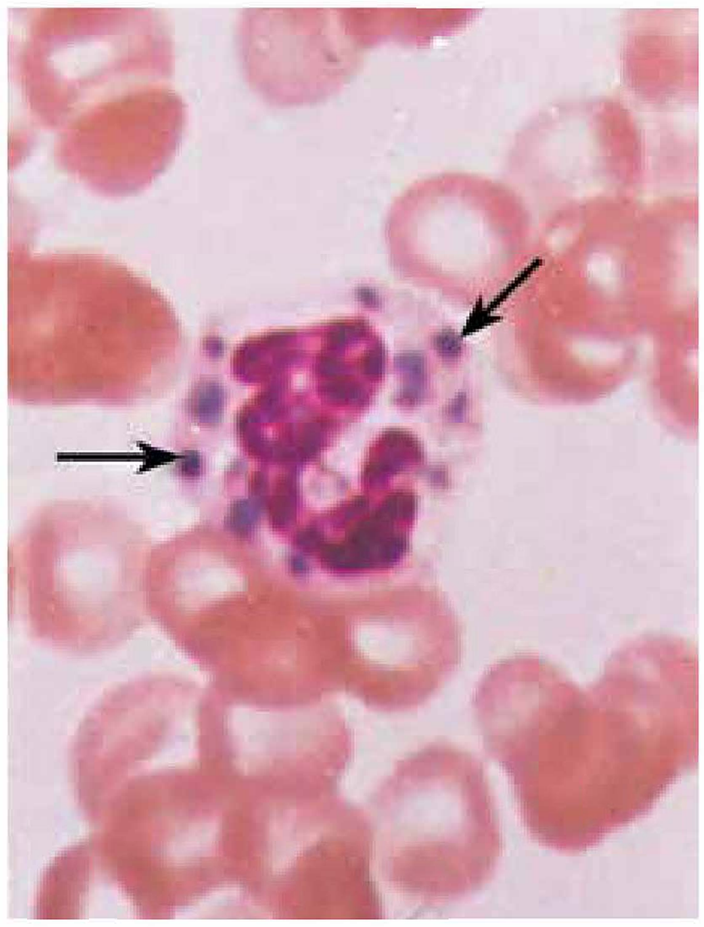


FIGURA 60-9 Síndrome de Chédiak-Higashi. En este trastorno los granulocitos contienen gránulos citoplásmicos enormes formados por la agregación y la fusión de gránulos azurófilos y específicos. En otras células del cuerpo que contienen gránulos, éstos son anormalmente grandes.

y de su contenido, así como también de las defensinas contenidas en los gránulos primarios. El defecto en la destrucción de las bacterias ocasiona infecciones bacterianas graves. Uno de los tipos de déficit de gránulos específicos se debe a una mutación en la proteína ε de unión a CCAAT/intensificadora, que regula la expresión de los componentes de los gránulos. También se ha descrito una mutación dominante en *C/EBPε*.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA La enfermedad granulomatosa crónica (CGD, *chronic granulomatous disease*) representa un grupo de trastornos del metabolismo oxidativo de los granulocitos y monocitos. Aunque es poco común, se ha calculado que en la actualidad afecta a una de cada 200 000 personas; representa un modelo importante de alteración del metabolismo oxidativo de los neutrófilos. En casi dos terceras partes de los pacientes, la CGD se transmite con un modelo recesivo ligado al cromosoma X, aunque en el resto de los pacientes se observa transmisión autosómica recesiva. En todos los pacientes con CGD existen mutaciones correspondientes a cinco proteínas que se ensamblan en la membrana plasmática. Dos proteínas (una proteína de 91 kDa, que está alterada en la CGD ligada al cromosoma X, y una proteína de 22 kDa, que está ausente en una forma de CGD autosómica recesiva) forman el heterodímero citocromo b-558 en la membrana plasmática. Otras tres proteínas (de 40, 47 y 67 kDa, que están alteradas en las otras formas autosómicas recesivas de CGD) tienen un origen citoplásmico e interactúan con el citocromo tras la activación celular para formar oxidasa de NADPH, necesaria para la producción de peróxido de hidrógeno. Los leucocitos de los pacientes con CGD muestran una intensa disminución de la producción de peróxido de hidrógeno. Los genes implicados en cada uno de estos defectos se han clonado y secuenciado; también se han identificado las localizaciones cromosómicas. De forma característica, los pacientes con CGD muestran una mayor incidencia de infecciones por microorganismos positivos a catalasa (microorganismos que destruyen su propio peróxido de hidrógeno), como *S. aureus,* el complejo de *Burkholderia cepacia* y especies de *Aspergillus.* Cuando los pacientes con CGD contraen una infección suelen mostrar reacciones inflamatorias intensas; es frecuente la supuración de los ganglios linfáticos a pesar de la administración de los antibióticos apropiados. Son frecuentes las úlceras aftosas y la inflamación crónica en las fosas nasales. También son comunes los granulomas, que pueden causar obstrucción en el aparato digestivo o genitourinario. Las reacciones inflamatorias excesivas reflejan la imposibilidad de disminuir de manera regulada la inflamación, lo que a su vez refleja la dificultad para inhibir la síntesis, la degradación o la respuesta a los factores quimiotácticos o los antígenos, lo que causa una reacción mieloide persistente. La alteración de la destrucción de microorganismos intracelulares en los macrófagos puede favorecer la persistencia de la inmunidad mediada por células con formación de granulomas. En casos de CGD también aumenta el número de complicaciones autoinmunitarias, como la púrpura trombocitopénica inmunitaria y la artritis reumatoide juvenil. Además, en portadores ligados al cromosoma X es más frecuente el lupus discoide; en ancianos con CGD cada vez se observan más complicaciones tardías como hiperplasia regenerativa nodular e hipertensión portal.

TRASTORNOS DE LA ACTIVACIÓN DE FAGOCITOS Los fagocitos dependen de estimulación en su superficie para inducir señales que desencadenan múltiples niveles de reacción inflamatoria, incluidas la síntesis de citocinas, la quimiotaxis y la presentación de antígenos. En individuos con diversos síndromes de susceptibilidad a infecciones se han detectado mutaciones que afectan la vía principal que transmite señales a través del factor nuclear kappa B (NF-κB, *nuclear factor kappa* B). Si los defectos surgen en etapa muy tardía de la transducción de señales en la proteína que es indispensable para la activación del NF-κB denominada modulador esencial del NF-κB (NEMO, NF-κB *essential modulator*), los varones afectados terminarán por mostrar displasia ectodérmica y deficiencia inmunitaria grave, con predisposición al ataque de bacterias, hongos, micobacterias y virus. Si el defecto en la activación del NF-κB está más cerca de los receptores de la superficie celular, en las proteínas que transducen las señales del receptor tipo Toll, la cinasa 4 vinculada al receptor IL-1 (IRAK4, IL-1 *receptor-associated kinase* 4) y el gen 88 de respuesta primaria de diferenciación mieloide (MyD88), entonces los niños mostrarán una notable propensión a adquirir infecciones piógenas desde los comienzos de su vida, pero terminarán por presentar más tarde resistencia a la infección.

FAGOCITOS MONONUCLEARES

El sistema mononuclear fagocítico está formado por monoblastos, promonocitos y monocitos, junto con los macrófagos hísticos con estructuras diversas que constituyen lo que antes se denominaba sistema reticuloendotelial. Los macrófagos son células fagocíticas de ciclo vital largo capaces de muchas de las funciones de los neutrófilos. Además, son células secretoras importantes que participan en muchos procesos inmunitarios e inflamatorios complejos no atribuidos a los neutrófilos. Los monocitos abandonan la circulación, mediante diapédesis, de manera más lenta que la de los neutrófilos; tienen una semivida en sangre de 12 a 24 h.

Una vez que los monocitos pasan de la sangre a los tejidos, se diferencian hacia macrófagos ("grandes comedores") con funciones especializadas adecuadas a cada localización anatómica específica. Los macrófagos son en particular abundantes en las paredes capilares del pulmón, bazo, hígado y médula ósea, donde actúan al eliminar microorganismos y otros elementos perjudiciales de la sangre. Los macrófagos alveolares, las células de Kupffer hepáticas, los macrófagos esplénicos, peritoneales, linfáticos y de la médula ósea, así como las células de la microglía cerebral y los macrófagos dendríticos, presentan funciones especializadas. Los productos secretados por los macrófagos son lisozima, proteasas neutras, hidrolasas ácidas, arginasa, componentes del complemento, inhibidores enzimáticos (plasmina, α_2-macroglobulina), proteínas de fijación (transferrina, fibronectina, transcobalamina II), nucleósidos y citocinas (TNF-α, IL-1, -8, -12 y -18). La IL-1 **(caps. 15 y 342)** tiene muchas e importantes funciones, entre ellas la estimulación del hipotálamo para iniciar la fiebre, la movilización de los leucocitos desde la médula ósea y la activación de linfocitos y neutrófilos. El TNF-α es un pirógeno que reproduce muchas de las acciones de la IL-1 y que desempeña una función importante en la patogenia del choque por patógenos gramnegativos **(cap. 297)**. El TNF-α estimula una producción intensa de peróxido de hidrógeno y de especies tóxicas de oxígeno relacionadas con el mismo por parte de los macrófagos y neutrófilos. Además, el TNF-α induce las respuestas catabólicas de la inflamación crónica que contribuyen a la intensa emaciación (caquexia) que acompaña a muchas enfermedades crónicas.

Otros productos secretados por los macrófagos son los metabolitos reactivos del oxígeno, los lípidos bioactivos (metabolitos del ácido araquidónico y factores activadores de plaquetas), las quimiocinas, los CSF de la médula ósea, y los factores estimulantes de fibroblastos y de la proliferación de la microvascularización. Los macrófagos facilitan la regulación de la replicación de los linfocitos y participan en la destrucción de células tumorales, virus y ciertas bacterias (*Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocytogenes*). Los macrófagos son células efectoras esenciales para la eliminación de microorganismos intracelulares. Su capacidad para fusionarse y originar células gigantes que se agrupan y forman granulomas como respuesta a algunos estímulos inflamatorios es importante en la eliminación de microorganismos intracelulares y puede estar bajo el control del IFN-γ. El óxido nítrico inducido por IFN-γ representa un importante efector contra el patógeno intracelular como el de la tuberculosis y *Leishmania*.

Los macrófagos tienen una función importante en la respuesta inmunitaria **(cap. 342)**. Procesan y presentan los antígenos a los linfocitos, además secretan citocinas que regulan y dirigen el desarrollo y la función de los linfocitos. Los macrófagos participan en los procesos autoinmunitarios

Biblioteca Médica Virtual

al eliminar de la circulación los inmunocomplejos y otras sustancias inmunológicamente activas. Los polimorfismos respecto de las inmunoglobulinas que muestran los receptores de los macrófagos (FcγRII) determinan la predisposición a algunas infecciones y enfermedades autoinmunitarias. En la curación de las heridas se eliminan las células senescentes, y también actúan en el desarrollo de las placas de ateroma. La elastasa de los macrófagos contribuye al enfisema vinculado al tabaquismo.

TRASTORNOS DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

Muchos trastornos de los neutrófilos también afectan a los fagocitos mononucleares. La monocitosis se observa en algunas infecciones como tuberculosis, brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, paludismo y leishmaniosis visceral (kala-azar). También se puede observar monocitosis en neoplasias malignas, leucemias, síndromes mieloproliferativos, anemias hemolíticas, neutropenias idiopáticas crónicas y enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la enteritis regional y algunas enfermedades vasculares del tejido conjuntivo. Los pacientes con LAD, síndrome de infecciones recidivantes-hiperinmunoglobulina E (síndrome de Job), síndrome de Chédiak-Higashi y enfermedad granulomatosa crónica presentan defectos en el sistema mononuclear fagocítico. La producción o la respuesta de citocinas monocíticas disminuye en algunos individuos con infección diseminada causada por micobacterias no tuberculosas, pero que no estén infectados por VIH. Los defectos genéticos en las vías reguladas por IFN-γ e IL-12 motivan que dentro de la célula disminuya la capacidad de destrucción de bacterias, micobacterias, salmonelas y algunos virus **(fig. 60-10)**.

Ciertas infecciones virales alteran la función mononuclear fagocítica. Por ejemplo, la infección por el virus de la gripe se vincula con alteraciones en la quimiotaxis de los monocitos. Los fagocitos mononucleares pueden infectarse por el VIH mediante CCR5, el receptor de quimiocina que actúa como correceptor con CD4 para el VIH. Los linfocitos T producen IFN-γ que induce la expresión del receptor Fc y la fagocitosis, y estimula la producción de peróxido de hidrógeno por parte de los fagocitos mononucleares y los neutrófilos. En ciertas enfermedades, como el sida, la producción de IFN-γ puede ser deficitaria, mientras que en otras, como los linfomas de linfocitos T, la liberación excesiva de IFN-γ parece causar eritrofagocitosis por parte de los macrófagos esplénicos.

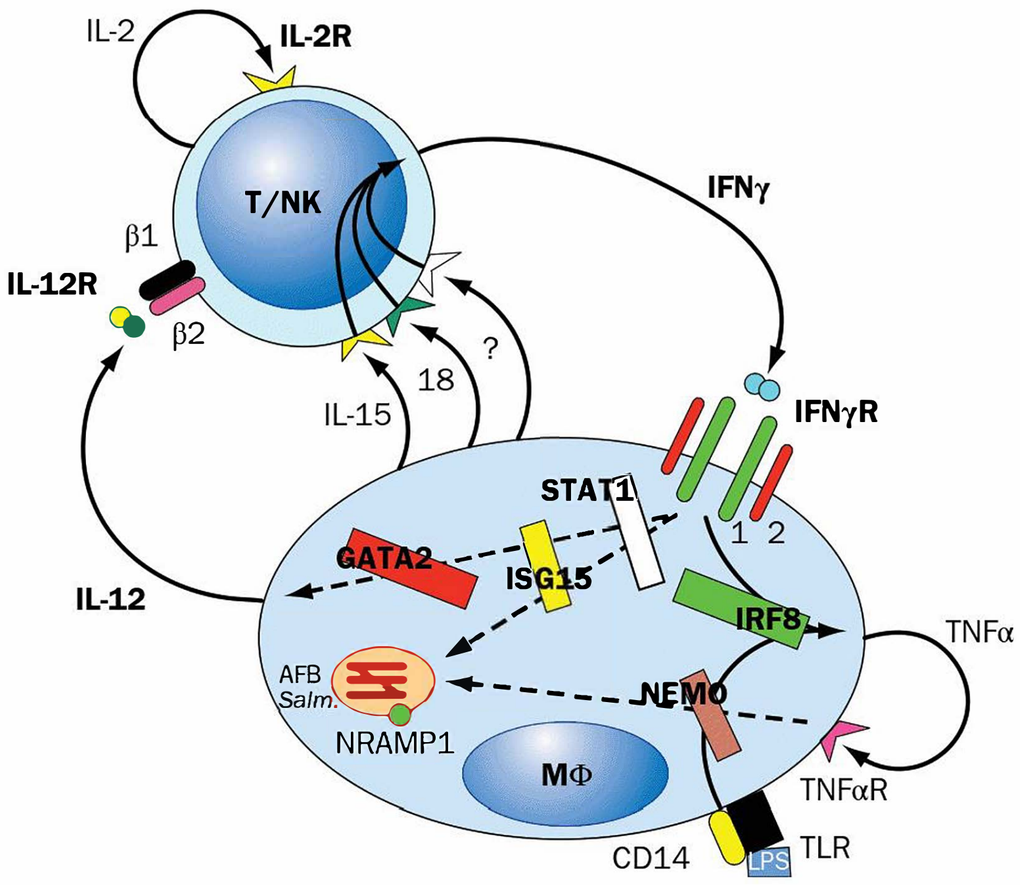


FIGURA 60-10 Interacciones entre linfocitos y macrófagos subyacentes en la resistencia de las micobacterias y de otros patógenos intracelulares como *Salmonella, Histoplasma* y *Coccidioides*. Las micobacterias (y otros microorganismos) infectan a los macrófagos, ocasionando la producción de IL-12, que activa a los linfocitos T y a los linfocitos citolíticos naturales a través de su receptor, lo que ocasiona la producción de IL-2 e IFN-γ. Este último actúa a través de su receptor en los macrófagos para ocasionar regulación ascendente de TNF-γ e IL-12 y destruir a los patógenos intracelulares. Otras moléculas de interacción crítica incluyen transductores de señales y activador de la transcripción 1 (STAT 1), factor regulador de interferón 8 (IRF8), GATA2 e ISG15. Las formas mutantes de citocinas y receptores que se muestran en *negritas* se han encontrado en casos graves de infección por micobacterias no tuberculosas, salmonelosis y otros patógenos intracelulares. AFB, bacilo acidorresistente; IFN, interferón; IL, interleucina; NEMO, modulador esencial del factor nuclear κB; NK, linfocitos citolíticos naturales; TLR, receptor tipo Toll; TNF, factor de necrosis tumoral.

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por una regulación anormal de citocinas que ocasiona inflamación excesiva sin que exista infección. Estas enfermedades pueden simular síndromes infecciosos o de inmunodeficiencia. Las mutaciones con ganancia de función en el receptor de TNF-α hacen que surja el llamado síndrome periódico asociado a TNF-α (TRAPS, *TNF-α receptor-associated periodic syndrome*), caracterizado por fiebre recurrente sin que exista infección, por la estimulación persistente del receptor de TNF-α **(cap. 362)**. Las enfermedades con regulación anormal de IL-1 que culminan en fiebre incluyen la poliserositis familiar recurrente por mutaciones en la *PYRIN*. Las mutaciones en el *síndrome 1 autoinflamatorio crioinducido* hacen que desde la fase neonatal comience una enfermedad autoinflamatoria con ataque de múltiples órganos; urticaria familiar por frío y síndrome de Muckle-Wells. La pioderma gangrenosa, el acné y la artritis piógena estéril (síndrome PAPA) son causadas por mutaciones en *PSTPIP1*. A diferencia de estos síndromes de hiperexpresión de citocinas proinflamatorias, el bloqueo del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) por los antagonistas infliximab, adalimumab, certolizumab, golinumab o etanercept se han vinculado con infecciones graves por tuberculosis, micobacterias no tuberculosas y hongos **(cap. 362)**.

La monocitopenia se observa en infecciones agudas, estrés y después de la administración de glucocorticoides. Los fármacos que suprimen la producción de neutrófilos en la médula ósea pueden causar monocitopenia. La monocitopenia persistente grave se observa en deficiencia de GATA2, incluso aunque se encuentren macrófagos en el sitio de la inflamación. También se puede producir monocitopenia en la anemia aplásica, la tricoleucemia y la leucemia mieloide aguda, como resultado directo de la quimioterapia mielotóxica.

EOSINÓFILOS

Los eosinófilos y neutrófilos comparten una forma similar, la presencia de abundantes constituyentes lisosómicos, la capacidad fagocítica y el metabolismo oxidativo. Los eosinófilos expresan un receptor específico quimiotáctico y responden a una quimiocina específica, la eotaxina. Se sabe muy poco acerca de la función natural de los eosinófilos; ellos tienen una semivida mucho mayor que la de los neutrófilos; a diferencia de éstos, los eosinófilos hísticos pueden recircular. En la mayor parte de las infecciones, los eosinófilos no parecen desempeñar una función importante. No obstante, en las infecciones invasoras por helmintos, como anquilostomosis, esquistosomosis, estrongiloidosis, toxocarosis, triquinosis, filariosis, equinococosis y cisticercosis, los eosinófilos tienen una función central en la defensa del hospedador. Los eosinófilos también se vinculan con asma bronquial, reacciones alérgicas cutáneas y otros estados de hipersensibilidad.

La característica distintiva del gránulo eosinófilo, que se tiñe de rojo (tinción de Wright), es su centro cristalino constituido por una proteína rica en arginina (proteína principal básica) con actividad de histaminasa, que es importante en la defensa del hospedador frente a los parásitos. Los gránulos de los eosinófilos también contienen una peroxidasa eosinófila exclusiva que cataliza la oxidación de muchas sustancias mediante peróxido de hidrógeno y que puede facilitar la destrucción de microorganismos.

La peroxidasa del eosinófilo, en presencia de peróxido de hidrógeno y de haluro, induce la secreción *in vitro* de los mastocitos y, por tanto, puede contribuir a la inflamación. Otras sustancias existentes en los eosinófilos son las proteínas catiónicas, algunas de las cuales se unen a la heparina y reducen su actividad anticoagulante. La neurotoxina derivada de eosinófilos y la proteína catiónica de éstos son ribonucleasas que pueden destruir el virus sincicial respiratorio. El citoplasma de los eosinófilos contiene la proteína del cristal de Charcot-Leyden, un cristal bipiramidal hexagonal descrito por primera vez en la leucemia y después en el esputo de los pacientes con asma, y que representa una lisofosfolipasa cuya función puede ser la reducción de la toxicidad de ciertos lisofosfolípidos.

Existen varios factores que potencian la función de los eosinófilos en la defensa del hospedador. Por ejemplo, los factores derivados de los linfocitos T estimulados incrementan la capacidad de los eosinófilos para destruir parásitos. El factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxis derivado de los mastocitos incrementa el número de receptores para el complemento en los eosinófilos y aumenta la capacidad de los mismos para la destrucción de parásitos. Además, los factores estimulantes de las colonias de eosinófilos (p. ej., IL-5) producidos por los macrófagos pueden no sólo aumentar la producción de eosinófilos en la médula ósea, sino también activarlos para destruir parásitos.

EOSINOFILIA

La eosinofilia es la presencia de >500 eosinófilos/μL de sangre; es frecuente en muchas situaciones además de la infestación por parásitos. Puede haber una eosinofilia hística importante sin aumento del recuento sanguí-

Biblioteca Médica Virtual

neo. Una causa frecuente de eosinofilia está representada por las reacciones alérgicas a fármacos como yoduros, ácido acetilsalicílico, sulfamidas, nitrofurantoína, penicilinas y cefalosporinas. Los cuadros alérgicos, como la fiebre del heno, asma, eccema, enfermedad del suero, vasculitis alérgica y pénfigo, se acompañan con frecuencia de eosinofilia. Ésta también se observa en enfermedades vasculares del tejido conjuntivo (p. ej., artritis reumatoide, fascitis eosinófila, vasculitis alérgica y periarteritis nudosa) además de neoplasias malignas (p. ej., enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, leucemia mieloide crónica y cáncer de pulmón, estómago, páncreas, ovario o útero), así como en la deficiencia de STAT3 en el síndrome de Job, la deficiencia de DOCK8 (véase más adelante) y la enfermedad granulomatosa crónica. La eosinofilia se observa con frecuencia en las infestaciones por helmintos. IL-5 es el principal factor de crecimiento de eosinófilos. La administración terapéutica de las citocinas IL-2 o GM-CSF causa a menudo eosinofilia transitoria. Los síndromes hipereosinófilos más destacados son el síndrome de Loeffler, la eosinofilia pulmonar tropical, la endocarditis de Loeffler, la leucemia eosinófila y el síndrome hipereosinófilo idiopático (con recuentos de 50 000 a 100 000/μL). El factor de crecimiento de eosinófilos dominante es IL-5 y es posible inhibirlo de manera específica con el anticuerpo monoclonal mepolizumab.

El síndrome hipereosinófilo idiopático representa un grupo heterogéneo de trastornos con el denominador común de una eosinofilia prolongada de causa desconocida y una disfunción orgánica asociada, que puede afectar el corazón, el sistema nervioso central (SNC), los riñones, los pulmones, el aparato digestivo y la piel. En todos los pacientes está afectada la médula ósea, aunque las complicaciones más graves se producen en el corazón y el SNC. El cuadro clínico y el grado de afectación de órganos son muy variables. Los eosinófilos infiltran los tejidos y parecen causar lesión hística debido al depósito local de proteínas eosinófilas tóxicas, como la proteína catiónica eosinófila y la proteína principal básica. En el corazón, las alteraciones anatomopatológicas producen trombosis, fibrosis endocárdica y endomiocardiopatía restrictiva. Otras alteraciones anatomopatológicas similares parecen contribuir a la lesión hística en otros sistemas. Algunos casos son causados por mutaciones en el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; son en extremo sensibles al inhibidor de la tirosina cinasa imatinib. Se han usado con buenos resultados glucocorticoides, hidroxiurea e IFN-α, además de anticuerpos terapéuticos contra IL-5. Las complicaciones cardiovasculares son tratadas de manera intensiva.

El *síndrome de eosinofilia-mialgia* es una enfermedad multisistémica con manifestaciones cutáneas, hematológicas y viscerales importantes que evolucionan con frecuencia hacia una fase crónica y que, en ocasiones, puede ser mortal. El síndrome se caracteriza por eosinofilia (>1 000 eosinófilos/μL) con mialgias generalizadas incapacitantes y sin causa evidente. Se han descrito cuadros de fascitis eosinófila, neumonitis y miocarditis, neuropatía con insuficiencia respiratoria, y encefalopatía. La enfermedad está causada por el consumo de contaminantes en productos que contienen L-triptófano. Aunque la acumulación de eosinófilos, linfocitos, macrófagos y fibroblastos en los tejidos afectados sugiere que estas células desempeñan una función importante en la patogenia del síndrome de eosinofilia-mialgia, no se ha establecido el mecanismo preciso de su implicación. La activación de eosinófilos y fibroblastos, así como el depósito de proteínas tóxicas de los eosinófilos en los tejidos afectados pueden contribuir. Se ha implicado, además, a la IL-5 y al factor del crecimiento transformador β como posibles mediadores. El tratamiento consiste en la eliminación de los productos que contienen L-triptófano y la administración de glucocorticoides. La mayoría de los pacientes se recupera por completo, permanece estable o muestra una recuperación lenta, aunque en algunos casos (hasta 5%) la enfermedad puede ser fatal.

En el capítulo 106 se revisan las neoplasias eosinofílicas.

EOSINOPENIA

La eosinopenia se origina por alguna situación de estrés, como una infección bacteriana aguda y tras la administración de glucocorticoides. El mecanismo de la eosinopenia en la infección bacteriana aguda se desconoce, aunque se sabe que es independiente de los glucocorticoides endógenos, dado que se puede observar en animales de laboratorio tras la suprarrenalectomía total. La eosinopenia no produce ningún efecto adverso conocido.

SÍNDROME DE INFECCIÓN RECIDIVANTE-HIPERINMUNOGLOBULINA E

El síndrome de infección recidivante-hiperinmunoglobulina E, o síndrome de Job, es una enfermedad rara que se extiende hasta aparatos y sistemas múltiples donde se dañan los sistemas tanto inmunitario como somático, incluidos los neutrófilos, monocitos, linfocitos T y B y osteoclastos. Las mutaciones autosómicas *dominantes* en el transductor de señales y el activador de la transcripción 3 (STAT 3, *signal transducer and activator of transcription 3*) inhiben las señales STAT normales con efectos amplios y profundos. Los pacientes con este síndrome presentan un rostro característico con nariz ancha, cifoescoliosis y eccema. Los dientes de leche brotan en condiciones normales, pero no se desarrollan, por lo que suele ser necesaria su extracción. Los individuos contraen infecciones pulmonares, sinusales y cutáneas recidivantes que suelen conllevar mucha menos inflamación de la apropiada para el grado de infección y que se han denominado "abscesos fríos". De manera característica, las neumonías forman cavidades, lo que genera neumatoceles. Son frecuentes los aneurismas coronarios, así como las placas desmielinizadas en el encéfalo que se acumulan con la edad. Es importante señalar que las células productoras de IL-17, al parecer encargadas de la protección contra las infecciones extracelulares y mucosas, disminuyen de manera considerable en el síndrome de Job. Pese a la concentración tan alta de IgE, estos pacientes no muestran muchas alergias. Un síndrome importante que exhibe superposición clínica con la deficiencia de STAT3 es el producido por defectos autosómicos recesivos en el dedicador de la citocinesis 8 (DOCK8, *dedicator of cytokinesis 8*). En esta enfermedad, la IgE alta se acompaña de alergias notables, predisposición a padecer infecciones por virus y mayor frecuencia de cáncer. Las mutaciones autosómicas dominantes *de ganancia de función* de STAT3 se caracterizan porque desde la niñez comienza un cuadro de linfadenopatía, citopenias autoinmunitarias, autoinmunidad de múltiples órganos, infecciones y neumopatía intersticial.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y TRATAMIENTO

Los estudios iniciales del recuento leucocítico y mielograma, así como el estudio de la médula ósea, se continúan con la valoración de las reservas medulares (prueba de estimulación con esteroides), de la reserva circulante marginada de células (prueba de estimulación con epinefrina) y de la capacidad de marginación de las células (prueba de estimulación con endotoxina) (fig. 60-7). La valoración *in vivo* de la inflamación es posible mediante una prueba de ventana cutánea de Rebuck o mediante el análisis de ampollas *in vivo*, con lo que se mide la capacidad de los leucocitos y de los mediadores inflamatorios para acumularse de manera local en la piel. Las pruebas *in vitro* de agregación de fagocitos, adhesión, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y actividad microbicida (para *S. aureus*) permiten identificar las lesiones celulares o humorales. Las deficiencias del metabolismo oxidativo se detectan mediante el método de tinción con azul de nitrotetrazolio (NBT, *nitroblue tetrazolium*) o de oxidación por dihidrorrodamina (DHR). Los dos métodos se basan en la propiedad que tienen algunos productos del metabolismo oxidativo de alterar los estados de oxidación de moléculas informadoras (*reporter*), de tal manera que puedan ser detectadas microscópicamente (NBT) o por citometría de flujo (DHR). Con estudios cualitativos de la producción de superóxidos y de peróxido de hidrógeno es posible definir con mayor precisión la función oxidativa de neutrófilos.

Los pacientes con leucopenias o disfunción leucocítica suelen presentar respuestas inflamatorias retardadas. Por tanto, las manifestaciones clínicas pueden ser mínimas a pesar de una infección masiva; siempre se debe sospechar la posibilidad de una infección poco habitual. Los primeros signos de la infección exigen la realización de cultivos rápidos, para la demostración de microorganismos y la administración de antibióticos con drenaje quirúrgico de los abscesos. Suelen ser necesarios ciclos prolongados de antibioticoterapia. En los pacientes con CGD, la profilaxis antibiótica (trimetoprim-sulfametoxazol) y la antimicótica (itraconazol) disminuyen la frecuencia de infecciones que pueden ser mortales. Los ciclos cortos de glucocorticoides pueden aliviar la obstrucción de los aparatos digestivo o genitourinario por granulomas en los pacientes con CGD. Si bien los bloqueadores del TNF-α reducen los síntomas inflamatorios intestinales, se debe tener mucha precaución en la enfermedad intestinal inflamatoria por CGD puesto que aumenta de manera profunda la propensión ya de por sí aumentada que tienen estos pacientes a padecer infecciones. El IFN-γ humano recombinante, que estimula de manera inespecífica la función de las células fagocíticas, reduce la frecuencia de infecciones en los pacientes con CGD en un 70% y también disminuye la gravedad de estas infecciones. Este efecto del IFN-γ en la CGD se añade al efecto de los antibióticos profilácticos. La dosis recomendada es de 50 mcg/m² de superficie corporal, por vía subcutánea tres veces a la semana. El IFN-γ también se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de la lepra, las infecciones por micobacterias no tuberculosas y la leishmaniosis visceral.

La higiene bucal rigurosa reduce, aunque no elimina, las molestias de la gingivitis, la enfermedad periodontal y las úlceras aftosas; los enjuagues con clorhexidina y el cepillado de los dientes con una pasta con bicarbonato sódico y peróxido de hidrógeno ayuda a muchos pacientes. Los antimicóticos orales (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) han redu-

Biblioteca Médica Virtual

cido la candidiasis mucocutánea en los pacientes con el síndrome de Job. El tratamiento para restablecer la mielopoyesis en los pacientes con neutropenia secundaria a disminución de la producción celular ha consistido en el uso de andrógenos, glucocorticoides, litio y tratamiento inmunodepresor. El G-CSF recombinante es útil para el tratamiento de ciertas formas de neutropenia secundarias a la disminución de la producción, en especial las debidas a quimioterapia antineoplásica. Los pacientes con neutropenia crónica y signos de reserva medular adecuada no deben recibir antibióticos profilácticos. Los individuos con recuentos de neutrófilos constantes o cíclicos <500 células/μL pueden tratarse con antibióticos profilácticos y G-CSF durante los periodos de neutropenia. El trimetoprim-sulfametoxazol por VO (160/800 mg), dos veces al día, puede evitar la infección. En los pacientes con CGD tratados con este régimen no se ha observado una mayor incidencia de infecciones por hongos. Las opciones recomendadas son las quinolonas por VO, como la levofloxacina y ciprofloxacina.

En el contexto de la quimioterapia citotóxica con neutropenia grave y persistente, el trimetoprim-sulfametoxazol puede evitar la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Estos pacientes, así como los enfermos con disfunción de células fagocíticas, deben evitar la exposición intensa al polen, al polvo y las sustancias orgánicas en descomposición (estiércol, abono), que suelen ser ricas en *Nocardia* y las esporas de *Aspergillus* y otros hongos. No se ha demostrado que la restricción de la actividad física o de las actividades sociales reduzca el riesgo de infección.

En muchos pacientes con trastornos fagocíticos, el tratamiento médico intensivo les permite continuar durante varios años sin sufrir infecciones peligrosas, pero puede haber efectos retrasados de los antimicrobianos, además de surgir otras complicaciones inflamatorias. Es posible la curación de algunos defectos congénitos de las células fagocíticas mediante el trasplante de médula ósea; las cifras de buenos resultados están mejorando **(cap. 110)**. La identificación de defectos genéticos específicos en los pacientes con LAD 1 y CGD, así como otras inmunodeficiencias, ha permitido la realización de ensayos clínicos de tratamiento génico en algunos trastornos leucocíticos genéticos.

LECTURAS ADICIONALES

Casanova JL: Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. Proc Natl Acad Sci USA 112:E7128, 2015.

Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol 13:159, 2013.

Leiding JW *et al.* (eds): GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. 2012 August 9 [updated 2016 February 11].

Lionakis MS *et al.*: Immunity against fungi. JCI Insight 2: pii: 93156, 2017.

Moutsopoulos NM *et al.*: Interleukin-12 and interleukin-23 blockade in leukocyte adhesion deficiency type 1. N Engl J Med 376:1141, 2017.

Soehnlein O *et al.*: Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation. Nat Rev Immunol 17:248, 2017.

Williams KW *et al.*: Eosinophilia associated with disorders of immune deficiency or immune dysregulation. Immunol Allergy Clin North Am 35:523, 2015.

Wu UI, Holland SM: Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. Lancet Infect Dis 15:968, 2015.

61 Hemorragia y trombosis

Barbara A. Konkle

El sistema hemostático del ser humano se encarga del equilibrio natural entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes. Los primeros incluyen la adhesión y la agregación plaquetarias, y la formación del coágulo de fibrina; los segundos comprenden los inhibidores naturales de la coagulación y de la fibrinólisis. En circunstancias normales, la hemostasia es regulada de modo tal que fluya la sangre por los vasos; sin embargo, también está preparada para coagular lo más pronto posible la sangre y detener su flujo para evitar la hemorragia. Una vez interrumpida en forma satisfactoria la hemorragia, este sistema remodela el vaso lesionado para que se restaure el flujo normal. Los componentes principales del sistema hemostático que actúan de manera concertada son: 1) las plaquetas y otros elementos formes de la sangre como los monocitos y los eritrocitos; 2) las proteínas plasmáticas (factores de coagulación y elementos fibrinolíticos e inhibidores), y 3) la pared vascular.

FASES DE LA HEMOSTASIA NORMAL

FORMACIÓN DEL TROMBO PLAQUETARIO

Una vez lesionado el vaso, las plaquetas se adhieren al sitio dañado, que suele ser la superficie de la íntima vascular al descubierto. La adhesión plaquetaria es mediada sobre todo por el factor de Von Willebrand (VWF, *Von Willebrand factor*), una gran proteína multimérica que está en el plasma y en la matriz extracelular de la pared subendotelial de los vasos, que actúa como el "adhesivo molecular primario", y genera potencia suficiente para soportar las grandes fuerzas de cizallamiento que actuarían para desprenderla con la corriente de sangre. Esta adhesión también es facilitada por la unión directa al colágeno subendotelial por los receptores específicos de dicha sustancia en la membrana plaquetaria.

La adhesión plaquetaria causa activación y agregación de los trombocitos; dicho proceso se intensifica y amplifica por mediadores humorales en el plasma (como adrenalina y trombina); mediadores liberados de las plaquetas activadas (como difosfato de adenosina y serotonina), y los constituyentes de la matriz extracelular de la pared del vaso que se ponen en contacto con las plaquetas adherentes (como colágeno o VWF). Las plaquetas activadas pasan por una reacción de liberación en la cual secretan su contenido, que estimula aún más la agregación e inhibe los factores naturales anticoagulantes de las células del endotelio. En la agregación (interacción entre una plaqueta y otra) hay reclutamiento de más plaquetas desde la circulación hasta el sitio de la lesión vascular, con la cual se forma el llamado trombo blanco oclusivo, hecho de plaquetas, fijado y estabilizado con la trama de fibrina en evolución.

El complejo de glucoproteína plaquetaria (Gp) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) es el receptor más abundante en la superficie de la plaqueta. La activación de los trombocitos transforma al receptor GpIIb/IIIa, normalmente inactivo, en otra estructura activa que permite la unión al fibrinógeno y al VWF. La superficie de la plaqueta tiene unos 50 000 sitios de unión de fibrinógeno GpIIb/IIIa y por ello las innumerables plaquetas activadas reclutadas en el sitio de la lesión vascular forman con rapidez un "agregado" oclusivo por medio de una red densa de puentes de fibrinógeno intercelulares. El receptor es el mediador básico de la agregación plaquetaria y por ello se ha vuelto un "elemento" eficaz para ser modificado por medio de tratamiento antiplaquetario.

FORMACIÓN DEL COÁGULO DE FIBRINA

Las proteínas de coagulación (*factores de coagulación*) normalmente circulan inactivas en el plasma. La serie de reacciones de la proteína de coagulación que culminan en la formación de fibrina fue descrita originalmente como "*cascada*". Ya se describieron dos vías de coagulación de la sangre hace tiempo: la llamada vía extrínseca o de factor hístico, y la intrínseca o de activación por contacto. Se sabe ahora que la coagulación se inicia normalmente al exponerse y activarse el factor hístico (TF, *tissue factor*) por la *vía extrínseca* clásica, pero con la amplificación muy importante por la participación de elementos de la *vía intrínseca* clásica, como se ilustra en la **figura 61-1**. Tales reacciones tienen lugar en las superficies fosfolípidas, por lo común en el exterior de la plaqueta activada. Los métodos para valorar la coagulación en el laboratorio reflejan otros factores de influencia, por la naturaleza artificial de los sistemas *in vitro* usados (véase más adelante).

El elemento desencadenante inmediato de la coagulación es la lesión vascular, que expone la sangre al factor hístico que se expresa en forma constitutiva en las superficies de los componentes celulares del subendotelio de la pared, como las células de fibra lisa y los fibroblastos. El TF también aparece en micropartículas circulantes quizá desprendidas de células como los monocitos y las plaquetas. Dicho factor se liga al factor VIIa de serina proteasa; el complejo activa el factor X en Xa. Otra posibilidad es que el complejo active de manera indirecta el factor X e inicialmente transforme el factor IX en IXa, que luego activa el factor X. La participación del factor XI en la hemostasia no depende de su activación por el factor XIIa, sino más bien de su activación retroalimentaria positiva por parte de la trombina. De este modo, el factor XIa actúa en la propagación y amplificación y no en el desencadenamiento de la cascada de la coagulación.

El factor Xa, que se forma por las acciones del complejo de factor hístico/factor VIIa o el factor IXa (con el factor VIIIa como cofactor), transforma la protrombina en trombina, que es la proteasa fundamental del sistema de coagulación. El cofactor esencial de dicha reacción es Va. A semejanza de su homólogo, el factor VIIIa, el factor Va es producido por la proteólisis limitada del factor V, inducida por trombina. La trombina es una enzima multifuncional que transforma el fibrinógeno plasmático soluble en una matriz insoluble de fibrina. La polimerización de la fibrina entraña un proceso ordenado de vínculos intermoleculares **(fig. 61-2)**. La trombina también activa el factor XIII (factor estabilizador de fibrina) has-

Biblioteca Médica Virtual

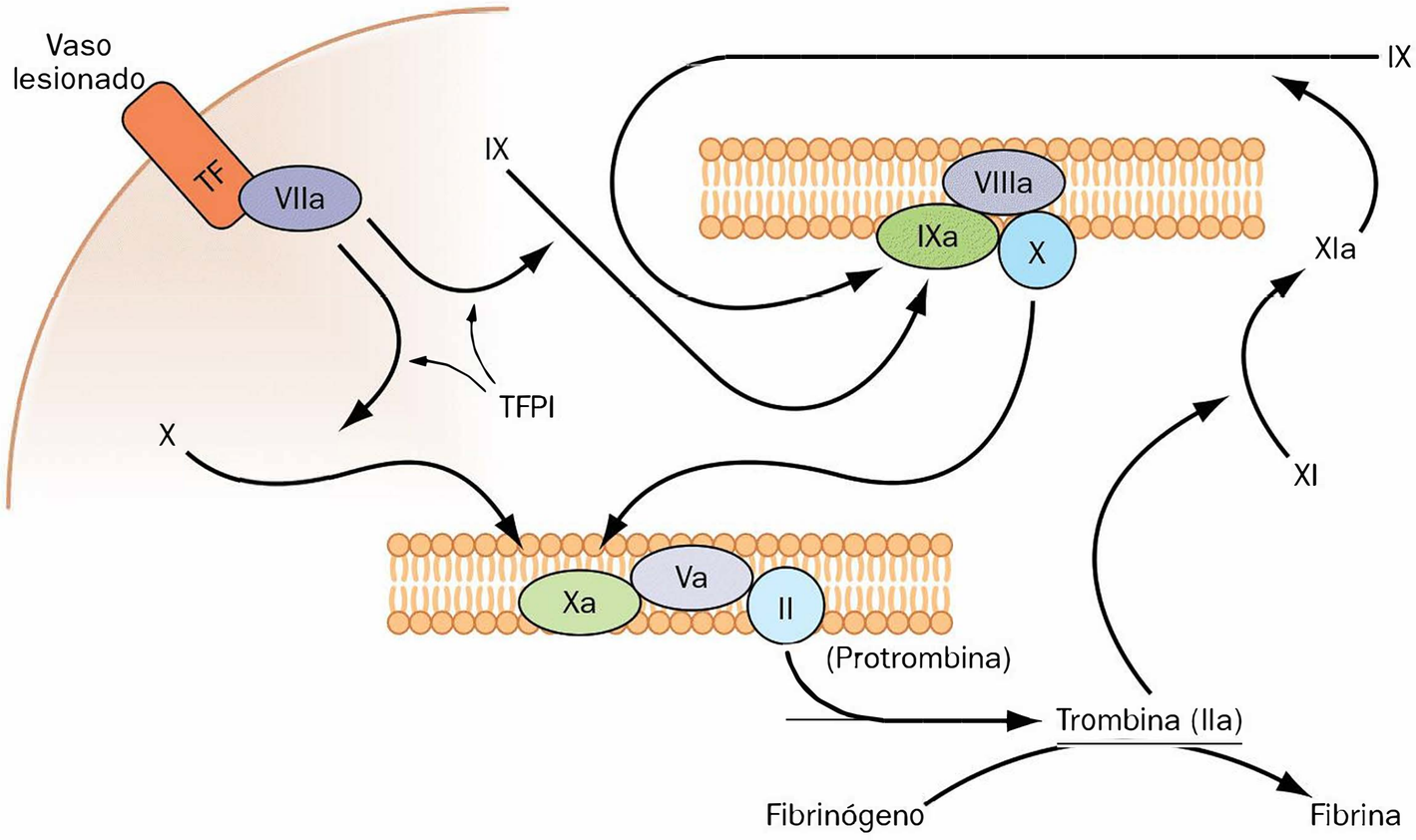


FIGURA 61-1 La coagulación se inicia con la exposición del factor hístico (TF, *tissue factor*) el cual, con el factor (F) VIIa, activa los FIX y FX, que a su vez, usando como cofactores los FVIII y FV, respectivamente, hace que se forme trombina; después el fibrinógeno se transforma en fibrina. La trombina activa los factores XI, VIII y V y amplifica la señal de coagulación. Una vez formado el complejo TF-FVIIa/FXa, el inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) inhibe la vía de TF/FVIIa, de tal forma que la coagulación depende del asa de amplificación a través de los FIX/FVIII. Para la coagulación se necesita calcio (no se muestra) y tiene lugar en las superficies fosfolípidas, en general en la membrana plaquetaria activada.

ta la forma de factor XIIIa, que se enlaza en forma covalente y con ello estabiliza el coágulo de fibrina.

El ensamblado de los factores de coagulación en las superficies activadas de la membrana celular acelera mucho la velocidad de sus reacciones, y también sirve para circunscribir la coagulación a los sitios de lesión vascular. Los fosfolípidos ácidos, componentes fundamentales de la membrana celular, no están expuestos normalmente a las superficies de la membrana de la célula en reposo. Sin embargo, cuando las plaquetas se activan por medio de lesiones vasculares o estímulos inflamatorios, los radicales procoagulantes de los fosfolípidos de la membrana aniónica sufren translocación a las superficies de estas células o se liberan como parte de micropartículas, dejándolas disponibles para que apoyen y favorezcan las reacciones de coagulación en el plasma.

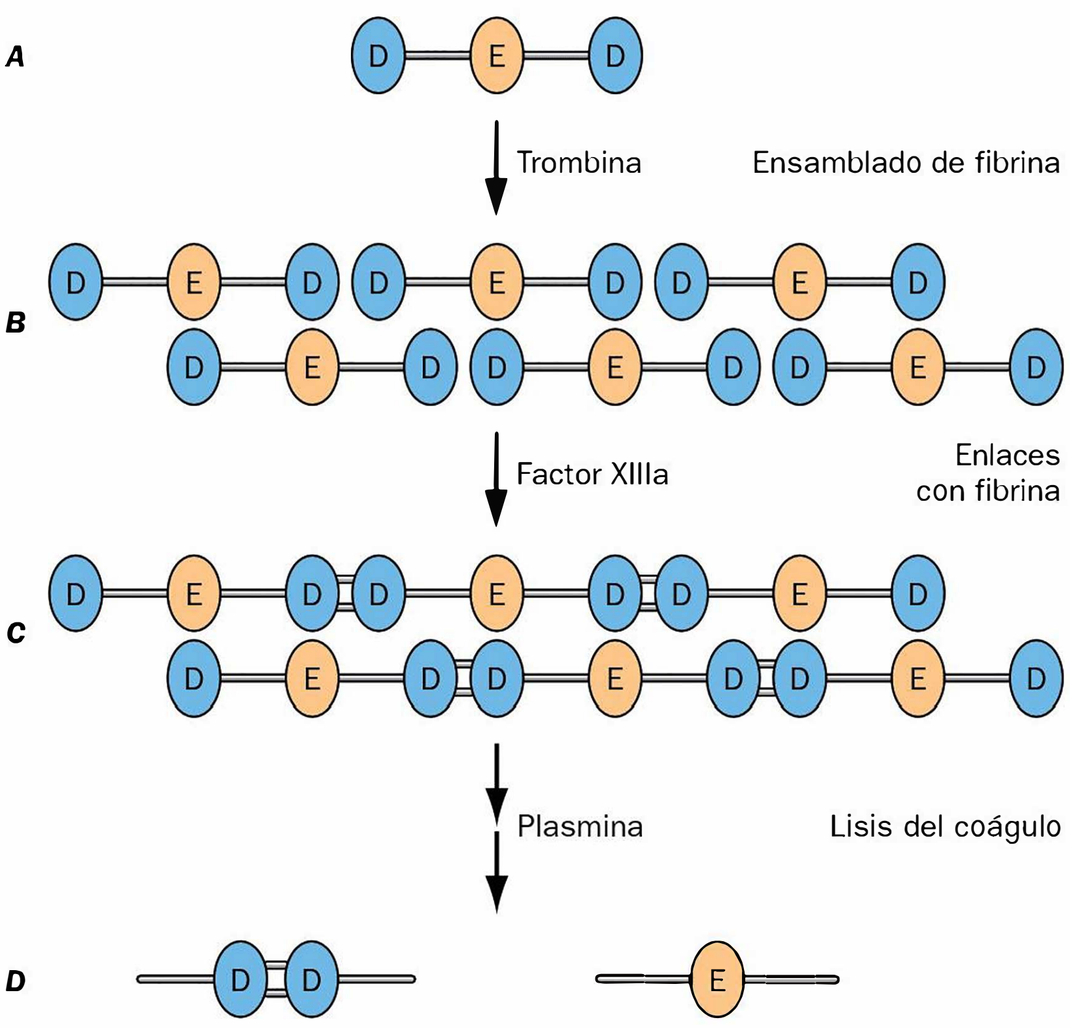


FIGURA 61-2 Formación y disolución de fibrina. (***A***) El fibrinógeno es una estructura trinodal que consiste en dos dominios D y uno E. La activación de la trombina hace que de manera ordenada se produzca un ensamblado lateral de protofibrillas (***B***) con asociaciones no covalentes. El factor XIIIa establece enlaces con los dominios D de moléculas vecinas (***C***). La lisis de la fibrina y el fibrinógeno (no se muestra) por parte de la plasmina se produce en sitios precisos y origina productos de degradación de fibrina o fibrinógeno intermediarios (no se muestran). Los D-dímeros son el producto de la lisis completa de fibrina (***D***) en que se conservan los dominios D unidos por enlaces.

MECANISMOS ANTITROMBÓTICOS

Varios mecanismos antitrombóticos fisiológicos actúan en forma concertada, en circunstancias normales, para evitar la coagulación. Tienen como finalidad conservar la fluidez de la sangre y limitar su coagulación a los sitios específicos de lesión vascular. Las células endoteliales ejercen muchos efectos antitrombóticos; producen prostaciclina, óxido nítrico y ectoADPasa/CD39, que inhibe la unión, la secreción y la agregación plaquetarias. Las células de endotelio producen factores anticoagulantes que incluyen proteoglucanos como el heparano; antitrombina; inhibidor de la vía de TF, y trombomodulina. También activan mecanismos fibrinolíticos por medio de la producción del activador 1 de plasminógeno hístico, la urocinasa, el inhibidor del activador de plasminógeno y la anexina 2.

La antitrombina es el principal inhibidor proteásico de trombina en el plasma y de los demás factores de coagulación. La antitrombina neutraliza la trombina y otros factores de coagulación activados mediante la formación de un complejo entre el sitio activo de la enzima y el centro reactivo de la antitrombina. La velocidad de formación de estos complejos inactivadores aumenta en un factor de miles en presencia de heparina. La inactivación de trombina por antitrombina, y de otros factores activados de coagulación, se realiza por mecanismos fisiológicos en las superficies vasculares, en las cuales están presentes glucosaminoglucanos, como los sulfatos de heparano, que catalizan estas reacciones. Las deficiencias de antitrombina cuantitativas o cualitativas de tipo hereditario ocasionan una predisposición permanente a la tromboembolia venosa.

La proteína C es una glucoproteína plasmática que se transforma en sustancia anticoagulante cuando es activada por la trombina. La activación de la proteína C inducida por la trombina ocurre por mecanismos fisiológicos en la trombomodulina, un sitio de unión de proteoglucano transmembrana para la trombina en la superficie de la célula endotelial. La unión de la proteína C con su receptor en las células endoteliales la coloca muy cerca del complejo de trombina-trombomodulina, y de este modo intensifica su eficiencia activadora **(fig. 61-3)**. La proteína C activada actúa como anticoagulante al escindir e inactivar los factores V y VIII activados. Dicha reacción es acelerada por un cofactor, la proteína S que, a semejanza de la proteína C, es una glucoproteína que experimenta modificaciones postraduccionales que dependen de la vitamina K. Las deficiencias cuantitativas o cualitativas de una y otra proteína (C o S) o la resistencia a la acción de la proteína C activada por una mutación específica en su sitio de escisión predeterminado en el factor Va (factor V de Leiden), causa estados de hipercoagulabilidad.

El inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) es una proteasa plasmática inhibidora que regula la vía de coagulación extrínseca inducida por el TF. El TFPI inhibe el complejo TF/FVIIa/FXa, de manera que impide que TF/FVIIa comience la coagulación, la que depende, entonces, del "asa de amplificación", vía la activación de los factores XI y VIII por parte de la trombina. El TFPI está unido a la lipoproteína y también puede ser liberado por la heparina desde las células endoteliales, sitio en que está unido a los glucosaminoglucanos, y también desde las plaquetas. La liberación de TFPI mediada por heparina puede intervenir en los efectos anticoagulantes de la heparina no fraccionada y la de bajo peso molecular.

EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

La trombina que escapa a los efectos inhibidores de los sistemas anticoagulantes fisiológicos queda disponible para transformar el fibrinógeno en fibrina. En respuesta, el sistema fibrinolítico endógeno es activado para disponer de la fibrina intravascular y con ello conservar o restablecer el libre tránsito de la circulación. De la misma forma que la trombina es la proteasa fundamental del sistema de coagulación, la plasmina lo es en el sistema fibrinolítico, al digerir la fibrina y generar sus productos de degradación. El esquema general de la fibrinólisis se muestra en la **figura 61-4**.

Los activadores de plasminógeno, que son el activador de tipo hístico (tPA, *tissue type plasminogen activator*) y el de tipo urocinasa (uPA, *urokinase*

Biblioteca Médica Virtual

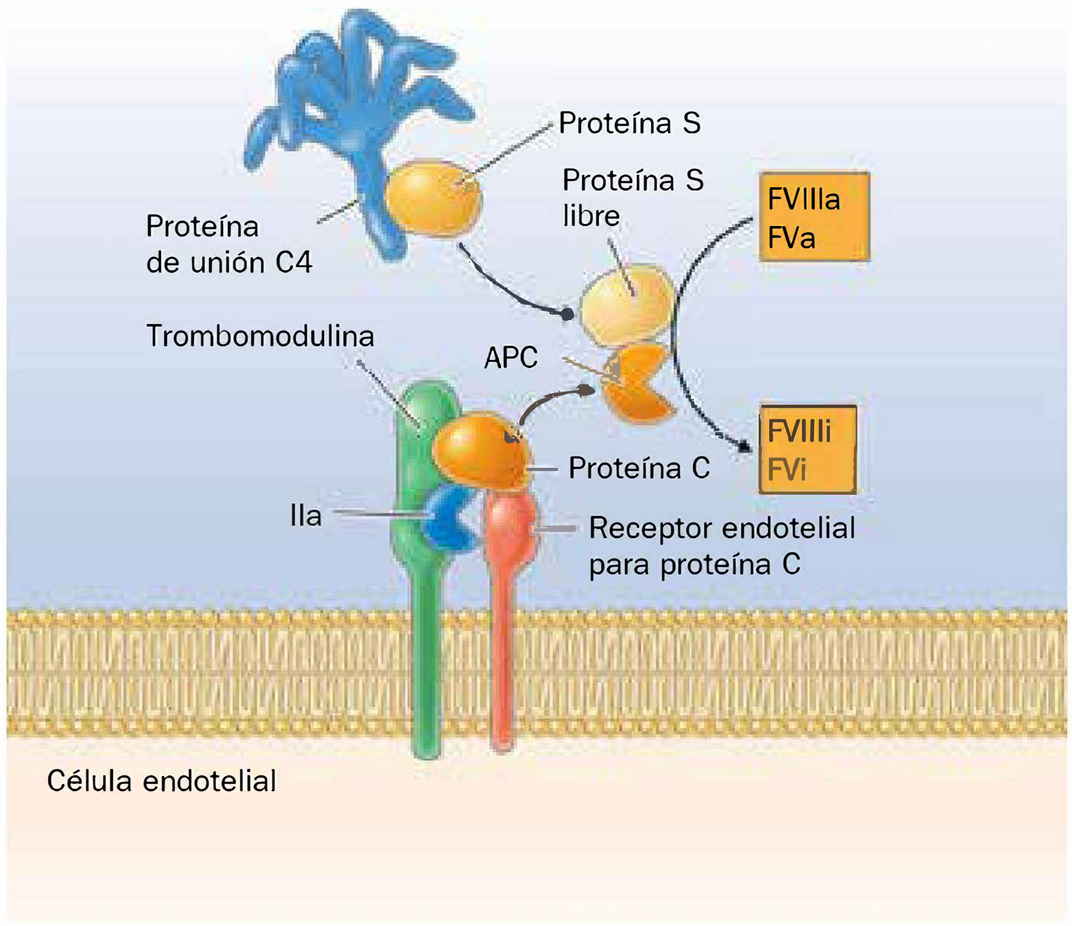


FIGURA 61-3 Vía de la proteína C activada en la regulación de la trombosis. La generación de trombina induce la activación de la proteína C por la interacción con trombomodulina y proteína C unida con el receptor endotelial para proteína C (EPCR, *endothelial protein C receptor*). La proteína C activada (APC, *activated protein C*) con la proteína S libre convierte los factores activados (F) VIII y V en sus formas inactivas, lo que a su vez reduce la generación de trombina. F, factor; IIa, trombina.

type plasminogen activator), separan Arg560-Val561 unida al plasminógeno, para generar la plasmina, enzima activa. Los sitios de unión a lisina presentes en la plasmina (y el plasminógeno) le permiten unirse a la fibrina, de tal manera que la fibrinólisis fisiológica es "fibrino-específica". El plasminógeno (por medio de sus sitios de unión a lisina) y el tPA poseen afinidad específica por la fibrina, y por tanto se unen selectivamente a los coágulos. El ensamblado de un complejo ternario que consiste en fibrina, plasminógeno y tPA estimula la interacción localizada entre el plasminógeno y el tPA, y acelera en gran medida la activación de plasminógeno y su transformación en plasmina. Además, la degradación parcial de la fibrina por parte de la plasmina deja al descubierto nuevos sitios de plasminógeno y de unión con el tPA en los residuos de lisina de la terminación carboxilo de los fragmentos de fibrina, para intensificar todavía más tales reacciones. Esto crea un mecanismo extraordinariamente eficiente para generar en forma local plasmina en el coágulo de fibrina, y de ese modo se transforma en sustrato de plasmina para la digestión, hasta la aparición de productos de degradación de la fibrina.

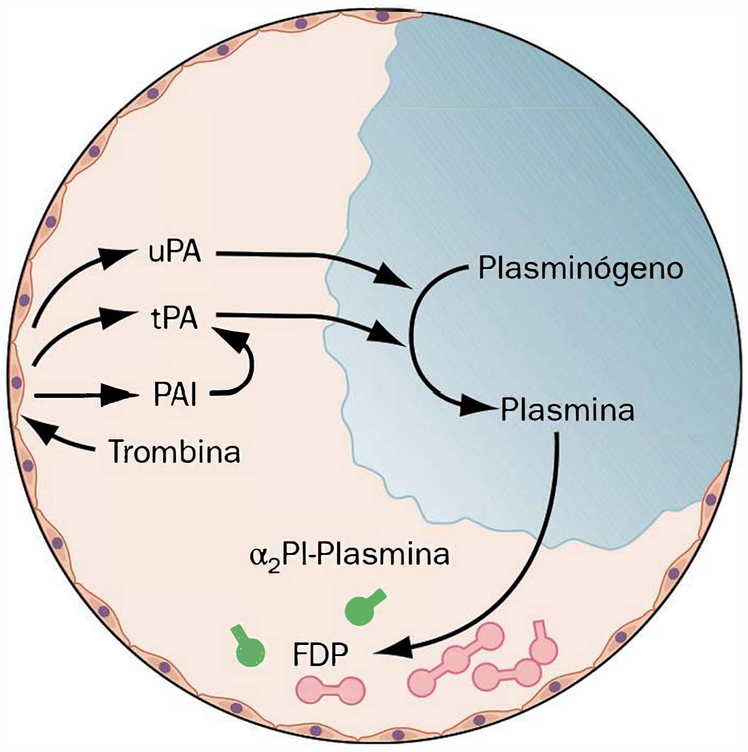


FIGURA 61-4 Esquema del sistema fibrinolítico. Las células endoteliales liberan el activador de plasminógeno hístico (tPA, *tissue plasminogen activator*), que se une al coágulo de fibrina y logra la activación del plasminógeno en plasmina. Ésta degrada el exceso de fibrina hasta formar productos precisos de degradación (FDP, *fibrin degradation products*). Cualquier cantidad de plasmina libre es unida en complejos a antiplasmina α_2 (α_2PI). PAI, inhibidor del activador de plasminógeno (*plasminogen activator inhibitor*); uPA, activador de plasminógeno de tipo urocinasa.

La plasmina degrada la fibrina en sitios precisos de su molécula, lo que genera los característicos fragmentos de fibrina en el proceso de fibrinólisis (fig. 61-2). Los sitios de degradación son los mismos que los del fibrinógeno. Sin embargo, cuando la plasmina actúa en la fibrina con uniones covalentes, quedan en libertad los D-dímeros; en consecuencia, es posible medirlos en el plasma como un índice de la degradación de fibrina relativamente específico (en vez de medirlos con fibrinógeno). Las mediciones de los D-dímeros se pueden utilizar como marcadores sensibles de la formación de coágulos, y algunos han sido validados para empleo en clínica con el fin de descartar el diagnóstico de trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*) y embolia pulmonar en poblaciones escogidas. Además, tales mediciones pueden utilizarse para estratificar a los pacientes, en particular a mujeres, para el riesgo de tromboembolia venosa (VTE, *venous thromboembolism*) recurrente cuando se mide un mes después de interrumpir los anticoagulantes administrados para el tratamiento del evento idiopático inicial. Las concentraciones del D-dímero aumentan con la edad. Existe controversia acerca de si debe usarse un límite más alto en los ancianos.

La regulación fisiológica de la fibrinólisis tiene lugar más bien en tres niveles: 1) los inhibidores del activador de plasminógeno (PAI, *plasminogen activator inhibitors*), en particular PAI1 y PAI2, inhiben a los activadores de plasminógeno fisiológicos; 2) el inhibidor fibrinolítico activado por trombina (TAFI, *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) limita la fibrinólisis, y 3) la antiplasmina α_2 inhibe a la plasmina. El PAII es el inhibidor principal de tPA y uPA en plasma. El TAFI fragmenta los residuos de lisina N-terminales de la fibrina, que ayudan a circunscribir la actividad de la plasmina. La antiplasmina α_2 es el principal inhibidor de la plasmina en el plasma de los seres humanos y desactiva cualquier plasmina relacionada con un coágulo que no sea de fibrina.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hemorragia y trombosis

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los trastornos de la hemostasia pueden ser hereditarios o adquiridos. El elemento básico para identificar el carácter crónico de los síntomas es la anamnesis detallada de tipo personal y familiar, pues señala la posibilidad de que el problema sea hereditario y también aporta datos de cuadros ocultos o primarios que hayan contribuido a la hemorragia o al estado trombótico. Además, la anamnesis aporta pistas del origen al esclarecer: 1) el sitio de hemorragia (mucosas, articulaciones, o ambas) o de trombosis (arterias, venas, o ambas) y 2) si alguna tendencia hemorrágica o de coagulación primaria aumentó por otro trastorno médico o por la introducción de fármacos o complementos alimenticios.

Antecedentes de hemorragia El antecedente de hemorragia es el factor más importante para anticipar cualquier peligro en este sentido. Al valorar a la persona en busca de algún trastorno hemorrágico, se analizan los antecedentes de situaciones de peligro, como la respuesta a cirugías anteriores. Se interroga a la persona para saber si hay antecedente de hemorragia espontánea, por traumatismos o inducida por cirugía. Las hemartrosis espontáneas son el signo que define la deficiencia moderada y profunda de factores VIII y IX, y en circunstancias excepcionales, de deficiencias de otros factores de coagulación. Las manifestaciones de hemorragia en mucosas sugieren más bien alguna trombocitopatía primaria o la enfermedad de Von Willebrand (VWD, *Von Willebrand disease*), calificadas como *trastornos de la hemostasia primaria o formación de un tapón de fibrina.* En el **cuadro 61-1** se listan las enfermedades que afectan la hemostasia primaria.

La calificación hemorrágica ha sido una herramienta validada para predecir la probabilidad de que un paciente tenga VWD tipo 1 (*International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool* [www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf]). Ésta es una herramienta de mayor utilidad para descartar el diagnóstico de trastorno hemorrágico, con lo que se evitan pruebas innecesarias. Un estudio encontró que una calificación hemorrágica baja (≤3) y un tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) bajo tiene un valor predictivo negativo de 99.6% para el diagnóstico de VWD. Los síntomas hemorrágicos que parecen ser más frecuentes en los pacientes con trastornos de la coagulación son hemorragia prolongada durante las cirugías, procedimientos y extracciones dentales o traumatismos, menorragia o hemorragia puerperal y equimosis grandes (a menudo se describen con abultamientos).

Muchos pacientes con y sin trastornos hemorrágicos manifiestan formación fácil de equimosis y menorragia. La aparición pronta de equi-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 61-1 Trastornos hemostáticos primarios (Tapón plaquetario)

Defectos de la adhesión plaquetaria
Enfermedad de Von Willebrand
Síndrome de Bernard-Soulier (ausencia o disfunción de Gp Ib-IX-V)
Defectos de la agregación plaquetaria
Trombastenia de Glanzmann (ausencia o disfunción de Gp IIb/IIIa)
Afibrinogenemia
Defectos de la secreción plaquetaria
Disminución de la actividad de ciclooxigenasa
Efecto inducido por fármacos (ácido acetilsalicilico o antiinflamatorios no esteroideos, tienopiridinas)
Defectos hereditarios
Defectos del almacenamiento intraplaquetario de gránulos
Hereditarios
Adquiridos
Defectos inespecíficos de secreción de origen hereditario
Defectos inespecíficos de origen farmacológico
Uremia
Recubrimiento de plaquetas (como en el caso de paraproteínas o penicilina)
Defectos de la actividad coagulante de plaquetas
Síndrome de Scott

mosis pudiera ser un signo de cuadros médicos en que no exista alguna coagulopatía identificable; en vez de ello, los problemas son causados por alguna anomalía de vasos sanguíneos o de los tejidos de apoyo. En el síndrome de Ehlers-Danlos puede surgir hemorragia postraumática, y puede haber el antecedente de hiperextensibilidad articular. El síndrome de Cushing, el consumo de esteroides por largo tiempo y el envejecimiento causan modificaciones de la piel y del tejido subcutáneo y surge hemorragia en este último en respuesta a traumatismos pequeños; la situación anterior ha sido llamada *púrpura senil.*

La epistaxis es un signo común, en particular en niños y en climas secos, y quizá no refleje la presencia de algún problema hemorrágico primario. Sin embargo, constituye la manifestación más frecuente en la telangiectasia hemorrágica hereditaria y en niños varones con VWD. Los datos que señalan que la epistaxis evidencia un problema hemorrágico subyacente son la ausencia de variaciones con las estaciones y la hemorragia que obliga a valoración médica o tratamiento, incluida la cauterización. En niños con problemas hemorrágicos más graves, como hemofilia moderada e intensa, ocurre hemorragia al salir los dientes primarios. Es poco frecuente en niños con trastornos hemorrágicos leves. Los individuos con trastornos de la hemostasia primaria (adhesión plaquetaria) pueden tener aumento de hemorragia después de limpieza dental y otros métodos en que hay manipulación de las encías.

La *menorragia* se define en términos cuantitativos como la pérdida de >80 mL de sangre por ciclo menstrual, con base en la cantidad necesaria para producir anemia ferropénica. El síntoma de menstruación abundante es subjetivo y no guarda una relación precisa con la pérdida excesiva de sangre. Entre los factores que pronostican menorragia están la hemorragia que culmina en anemia ferropénica o la necesidad de transfusión de sangre, la salida de coágulos >2.54 cm de diámetro y la necesidad de cambiar la toalla sanitaria o el tampón más a menudo que cada hora. La menorragia es un síntoma frecuente en mujeres con problemas hemorrágicos primarios y se reporta en la mayoría de mujeres con VWD, con deficiencia del factor XI y en portadoras sintomáticas de hemofilia. Es muy probable que las mujeres con problemas hemorrágicos primarios tengan otros síntomas de hemorragia, como la que ocurre después de extracciones dentales, la posoperatoria y la posparto, y es mucho más probable que tengan hemorragia desde el comienzo de la menarquia, en comparación con mujeres que tienen menorragia por otras causas.

La hemorragia posparto es una manifestación frecuente en mujeres con problemas hemorrágicos primarios. Esta hemorragia puede retrasarse en las mujeres con VWD tipo 1 y en las portadoras sintomáticas de hemofilia A, en quienes las concentraciones de VWF y factor VIII casi siempre se normalizan durante el embarazo. Las mujeres con antecedente de hemorragia posparto tienen mayor riesgo de padecer recurrencias en los embarazos ulteriores. También se han publicado casos de rotura de quistes ováricos con hemorragia intraabdominal en las mujeres con trastornos hemorrágicos.

La amigdalectomía constituye una situación en que se ponen a prueba los principales mecanismos hemostásicos porque es esencial que estén intactos para evitar una hemorragia excesiva del lecho amigdalino. La hemorragia puede aparecer de manera temprana después de la operación o luego de unos siete días de realizada, cuando se desprende la escara del sitio operado. También se observa hemorragia tardía similar después de extirpación de pólipos en el colon por medio de cauterio. La hemorragia de tubo digestivo y la hematuria por lo común son consecuencia de enfermedades primarias y deben establecerse métodos para identificar y tratar el sitio sangrante, incluso en individuos con enfermedades hemorrágicas identificadas. La VWD, en particular los tipos 2 y 3, se ha vinculado con angiodisplasia del intestino y hemorragia de tubo digestivo.

Las hemartrosis o los hematomas espontáneos en músculos son signos característicos de la deficiencia congénita grave o moderada de los factores VIII o IX. La situación también aparece en las deficiencias moderadas o graves de fibrinógeno, protrombina y de factores V, VII y X. Las hemartrosis espontáneas surgen rara vez en otras enfermedades hemorrágicas, excepto en caso de VWD grave, en que las concentraciones de factor VIII son <5%. Las hemorragias en músculos y partes blandas también son frecuentes en la deficiencia adquirida del factor VIII. El paso de sangre al interior de la articulación causa dolor e hinchazón intensos y también pérdida de la función, pero rara vez surgen manchas equimóticas periarticulares. Los sitios cruciales donde la hemorragia puede ser letal son la orofaringe (la sangre puede obstruir la vía respiratoria), el sistema nervioso central (SNC) y el plano retroperitoneal. La hemorragia del SNC es la causa principal de muertes vinculadas con ese problema en individuos con deficiencias graves y congénitas de factores de coagulación.

Efectos prohemorrágicos de fármacos y complementos alimenticios El ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) que inhiben la ciclooxigenasa 1 antagonizan con los componentes de la hemostasia primaria y pueden exacerbar la hemorragia de otras causas o incluso desenmascarar una hemorragia leve que había estado oculta, como en el caso de VWD. Sin embargo, todos los NSAID pueden desencadenar hemorragia de tubo digestivo, que pueden ser más intensas cuando hay problemas hemorrágicos subyacentes. Este efecto del ácido acetilsalicílico dura toda la vida de la plaqueta, aunque en personas con recambio plaquetario típico, el defecto funcional regresa casi a la normalidad dos o tres días después de la última dosis. El efecto de otros NSAID es más breve, porque se revierte el efecto inhibidor una vez que se interrumpe el uso del fármaco. Los inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ para ADP (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) inhiben la agregación plaquetaria mediada por ADP y como los NSAID, pueden desencadenar o agravar síntomas hemorrágicos. El riesgo de hemorragia con estos fármacos es mayor que con los NSAID.

Muchos complementos herbolarios pueden afectar la función hemostática **(cuadro 61-2)**. Algunos se han vinculado de modo más convincente que otros con el riesgo de hemorragia. El aceite de pescado o los complementos concentrados del ácido graso omega 3 entorpecen la activación plaquetaria y alteran la bioquímica plaquetaria para producir más PGI_3, que es un inhibidor plaquetario más potente que la prostaciclina (PGI_2) y más que el tromboxano A_3, un activador menos potente de plaquetas que el tromboxano A_2. De hecho, los alimentos que tienen abundancia natural de ácidos omega 3 pueden resultar en la prolongación del tiempo de hemorragia y anomalías en los estudios de agregación plaquetaria, pero no se ha dilucidado el riesgo real de hemorragia. La vitamina E al parecer inhibe la agregación plaquetaria mediada por proteína cinasa C y la producción de óxido nítrico. En personas con la aparición inexplicada de equimosis o de hemorragia, se deben revisar todos los nuevos fármacos y complementos que reciben e interrumpir aquellos que pudieran asociarse a hemorragia.

Enfermedades sistémicas primarias que originan o exacerban una tendencia hemorrágica En general, los cuadros hemorrágicos adquiridos son consecuencia o acompañan a alguna enfermedad sistémica. Por tanto, la valoración de una persona con tendencia hemorrágica debe incluir una revisión minuciosa en busca de manifestaciones de enfermedad subyacente u oculta. En las hepatopatías, la disfunción renal grave, el hipotiroidismo, las paraproteinemias o la amiloidosis y en trastornos

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 61-2 Complementos herbolarios que pueden intensificar las hemorragias

Plantas con actividad antiplaquetaria potente
Ginkgo (*Ginkgo biloba L.*)
Ajo (*Allium sativum*)
Arándano (*Vaccinium myrtillus*)
Jengibre (*Gingiber officinale*)
Angélica (*Angelica sinensis*)
Matricaria (*Tanacetum parthenium*)
Ginseng asiático (*Panax ginseng*)
Ginseng americano (*Panax quinquefolius*)
Ginseng siberiano/eleuterio (*Eleutherococcus senticosus*)
Cúrcuma (*Circuma longa*)
Filipéndula (*Filipendula ulmaria*)
Sauces (variedades de *Salix*)
Plantas medicinales que contienen coumarina
Cardiaca (*Leonurus cardiaca*)
Manzanilla (*Matricaria recutita, Chamaemelum mobile*)
Castaña de Indias (*Aesculus hippocastanum*)
Trébol rojo (*Trifolium pratense*)
Fenugreco (*Trigonella foenum-graecum*)

que originan insuficiencia de médula ósea, surgen con facilidad hematomas o hemorragias de mucosas. El hígado sintetiza todos los factores de coagulación y por ello su insuficiencia causa una combinación de deficiencias en tales elementos; la situación suele complicarse por trombocitopenia debida a esplenomegalia causada por hipertensión portal. Los factores de coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C, S y Z dependen de la vitamina K para su modificación postraduccional. Si bien la vitamina K se necesita para procesos procoagulantes y anticoagulantes, el fenotipo de la deficiencia de vitamina K o el efecto que tiene la warfarina en la coagulación es la hemorragia.

El número normal de plaquetas en la sangre es de 150 000 a 450 000 células/μL; cuando hay disminución de éstas o aumenta su destrucción, o hay secuestro, o los tres factores, ocurre trombocitopenia. El riesgo de hemorragia varía en cierta forma con la causa de la trombocitopenia, pero rara vez se pierde sangre en casos de trombocitopenia aislada si hay >50 000 células/μL, y por lo regular sólo cuando disminuye hasta <10 000 a 20 000/μL. Las coagulopatías coexistentes, como las que se observan en la insuficiencia hepática o la coagulación diseminada, infecciones, fármacos que inhiben la acción de plaquetas y enfermedades subyacentes, pueden agravar el peligro de hemorragia en el individuo trombocitopénico. Casi todas las intervenciones quirúrgicas se pueden realizar en sujetos con 50 000 plaquetas/μL. El número necesario de ellas para cirugía mayor depende del tipo de operación y del cuadro médico primario, aunque quizá sea suficiente un recuento de ~80 000 células/μL.

ANTECEDENTE DE TROMBOSIS

El peligro de trombosis, a semejanza del de hemorragia, es producto de la influencia de factores genéticos y ambientales. El principal factor de riesgo de trombosis arterial es la aterosclerosis, en tanto que en el peligro de trombosis venosa intervienen factores como inmovilidad, cirugías, enfermedades subyacentes (como neoplasias malignas), fármacos (hormonas), obesidad y predisposición genética. En el **cuadro 61-3** se incluyen los factores que agravan los riesgos de trombosis venosas, arteriales y de ambos tipos.

El aspecto más importante en los antecedentes vinculados con la trombosis venosa es dilucidar si el problema trombótico fue idiopático (que denota que no hubo un factor desencadenante claro) o fue un trastorno desencadenado secundario. En personas sin una neoplasia maligna subyacente, la aparición de un problema idiopático es un elemento importante que anticipa la reaparición de la VTE. En individuos con antecedentes poco precisos de trombosis, el hecho de haber recibido warfarina sugiere que antes tuvieron DVT. La edad es un factor importante para el peligro de trombosis venosa; el riesgo de DVT aumenta con cada decenio. Al inicio de la niñez la incidencia aproximada es de 1/100 000 al año, en tanto que en personas octogenarias es de 1/200 al año. Los antecedentes familiares permiten saber si existe alguna predisposición genética y la intensidad que tiene. La trombofilia genética, que confiere un riesgo pequeño relativamente mayor, como ser heterocigoto respecto a la protrombina G20210A o la mutación del factor V de Leiden, puede ser un determinante relativamente pequeño de riesgo en el anciano a quien se realice una cirugía de alto riesgo. Como se muestra en la **figura 61-5**, un episodio trombótico a menudo tiene varios factores contribuyentes. El médico debe valorar con gran cuidado los factores predisponentes para cuantificar el riesgo de trombosis repetitiva, y con base en el riesgo de hemorragia, fijar el periodo en que se administrarán anticoagulantes. Las pruebas para trombofilias hereditarias en adultos deben limitarse a casos en los que los resultados cambien la atención clínica.

CUADRO 61-3 Factores de riesgo para trombosis

VENOSA	VENOSAS Y ARTERIALES
Hereditarias	**Hereditarias**
Factor V de Leiden	Homocistinuria
Protrombina G20210A	Disfibrinogenemia
Deficiencia de antitrombina	**Adquiridas**
Deficiencia de proteína C	Neoplasias malignas
Deficiencia de proteína S	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
Mayor nivel del factor VIII	Tratamiento de sustitución hormonal
Adquiridas	Policitemia verdadera
Edad	Trombocitemia esencial
Trombosis previa	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Inmovilización	Púrpura trombocitopénica trombótica
Cirugía mayor	Trombocitopenia inducida por heparina
Embarazo y posparto	Coagulación intravascular diseminada
Hospitalización	**Desconocidos**[a]
Obesidad	Mayor nivel de los factores II, IX y XI
Infección	Mayores niveles de TAFI
Resistencia a la APC, no genética	Niveles bajos de TFPI
Tabaquismo	

[a] No se sabe si el riesgo es hereditario o adquirido.

APC, proteína C activada (*activated protein C*); TAFI, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*); TFPI, inhibidor de la vía del factor hístico (*tissue factor pathway inhibitor*).

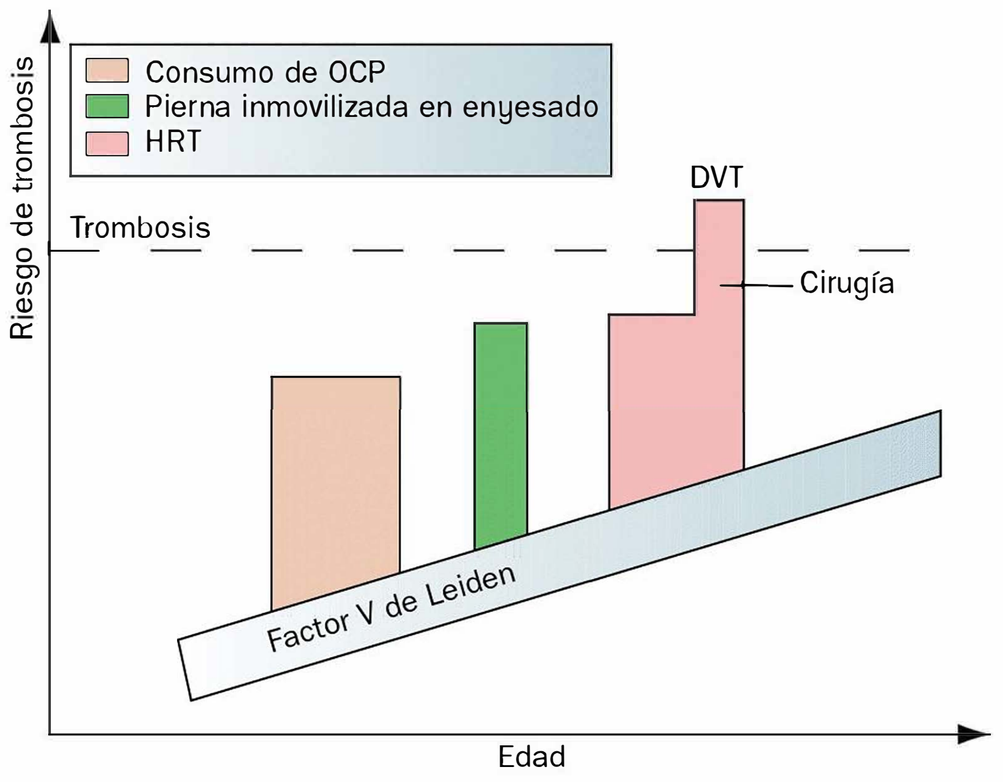


FIGURA 61-5 Riesgo de trombosis en un marco cronológico. En el esquema se ilustra el riesgo de trombosis al que está expuesta una persona con el transcurso del tiempo. Una mutación subyacente del factor V de Leiden hace que "en teoría" haya siempre y de manera constante mayor riesgo. El riesgo de trombosis aumenta con el envejecimiento e intermitentemente con el consumo de anticonceptivos orales (OCP, *oral contraceptive*) o el tratamiento de sustitución hormonal (HRT, *hormone replacement therapy*); otros hechos pueden agravar todavía más dicho riesgo. En algún momento el riesgo acumulado puede llegar al "umbral" para que surja trombosis y ocasionar trombosis venosa profunda (DVT, *deep-venous thrombosis*). *Nota:* La magnitud de la activación del riesgo señalada en la figura sirve sólo de ejemplo y no refleja con precisión el riesgo relativo calculado por un estudio clínico. *(Con autorización de BA Konkle, A Schafer, en DP Zipes et al. (eds): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005; y de FR Rosendaal: Venous thrombosis: A multicausal disease. Lancet 353:1167, 1999.)*

Biblioteca Médica Virtual

VALORACIÓN DE LABORATORIO

La anamnesis y la exploración clínica cuidadosas son componentes esenciales en la valoración del riesgo de hemorragia y de trombosis. Las pruebas de laboratorio para cuantificar los parámetros de coagulación no sustituyen a la valoración clínica. Tampoco ningún método de laboratorio sustituye a la valoración global de la hemostasia. El tiempo de hemorragia es utilizado para valorar el peligro de hemorragia; sin embargo, no permite anticipar el peligro de hemorragia en cirugías, y por ello no se le recomienda para tal indicación. El PFA-100, instrumento que mide la coagulación que depende de plaquetas en una situación de flujo, es más sensible y específico en el caso de VWD que el tiempo de hemorragia; sin embargo, no tiene la sensibilidad suficiente para descartar cuadros hemorrágicos leves. Los tiempos de cierre de PFA-100 se encuentran prolongados en pacientes con algunos trastornos plaquetarios hereditarios, aunque no en todos. Tampoco se ha establecido su utilidad como elemento de predicción de riesgo de hemorragia. La tromboelastografía puede ayudar a guiar la transfusión transoperatoria, pero no es muy aplicable para el diagnóstico de trastornos en la hemostasia y la trombosis.

En las pruebas sistemáticas preoperatorias y antes de procedimientos, las alteraciones en el tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*) pueden detectar alguna hepatopatía y deficiencia de vitamina K que no se habían advertido previamente. Los estudios no han confirmado la utilidad del aPTT en la valoración preoperatoria de individuos que no tienen antecedentes de hemorragia. La indicación primaria de las valoraciones de la coagulación es confirmar la presencia y tipo de problema hemorrágico en una persona que por la anamnesis aportó datos sospechosos.

Dadas las características de las cuantificaciones de la coagulación, es muy importante la obtención y manejo adecuado de la muestra para obtener resultados válidos. En pacientes con pruebas de coagulación anormales, sin el antecedente de hemorragia, la repetición de los estudios con atención a tales factores a menudo culmina en la obtención de cifras normales. Muchas de las cuantificaciones de la coagulación se realizan en plasma con citrato de sodio como anticoagulante, que es recalcificado en la práctica del método. El anticoagulante es una solución líquida y necesita añadirse a la sangre en proporción al volumen plasmático, razón por la cual si los tubos de ensayo no tienen el volumen preciso o no hay mezcla adecuada de la sangre, se obtendrán resultados erróneos. Los tubos Vacutainer deben llenarse con >90% del volumen recomendado, el cual suele indicarse con una línea en el exterior. El hematócrito alto (>55%) puede originar una cifra falsa, porque disminuye la proporción entre el plasma y el anticoagulante.

Métodos de detección Las pruebas de detección más utilizadas son PT, aPTT y recuento plaquetario. El PT cuantifica los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII y X **(fig. 61-6)**; también cuantifica el tiempo para que el plasma citratado forme un coágulo después de recalcificación y adición de tromboplastina, una mezcla de TF y fosfolípidos. La sensibilidad de la prueba varía con la fuente de la tromboplastina. La relación entre los defectos de la hemostasia secundaria (formación de fibrina) y las anomalías en las pruebas de coagulación se muestran en el **cuadro 61-4**. Para hacer ajustes conforme a dicha variabilidad, en la actualidad la sensibilidad global de diferentes tromboplastinas a la reducción de los factores II, VII, IX y X de coagulación que dependen de vitamina K en individuos que reciben anticoagulantes, se expresa en la forma del índice internacional de sensibilidad (ISI, *International Sensitivity Index*). Se valora el índice internacional normalizado (INR, *International Normalized Ratio*) con base en la fórmula $INR = (PT_{paciente}/PT_{media\ normal})^{ISI}$.

El INR fue un medio creado para valorar la anticoagulación por la disminución de los factores de coagulación dependientes de vitamina K; sin embargo, éste se utiliza para valorar a sujetos con hepatopatías. Aunque permite la comparación entre laboratorios, la sensibilidad de los reactivos utilizados para establecer el ISI no es la misma en las hepatopatías que en la anticoagulación con warfarina. Además, la insuficiencia hepática progresiva se acompaña de cambios variables en los factores de coagulación; la magnitud de la prolongación del PT o del INR sólo permite prever de manera aproximada el riesgo de hemorragia. Se ha demostrado que la generación de trombina es normal en muchas personas con disfunción leve o moderada del hígado. Como el PT sólo mide un aspecto de la hemostasia afectada por la disfunción hepática, es muy probable que se sobreestime el riesgo de hemorragia en caso de que haya incremento mínimo del INR en tal situación. Los reactivos

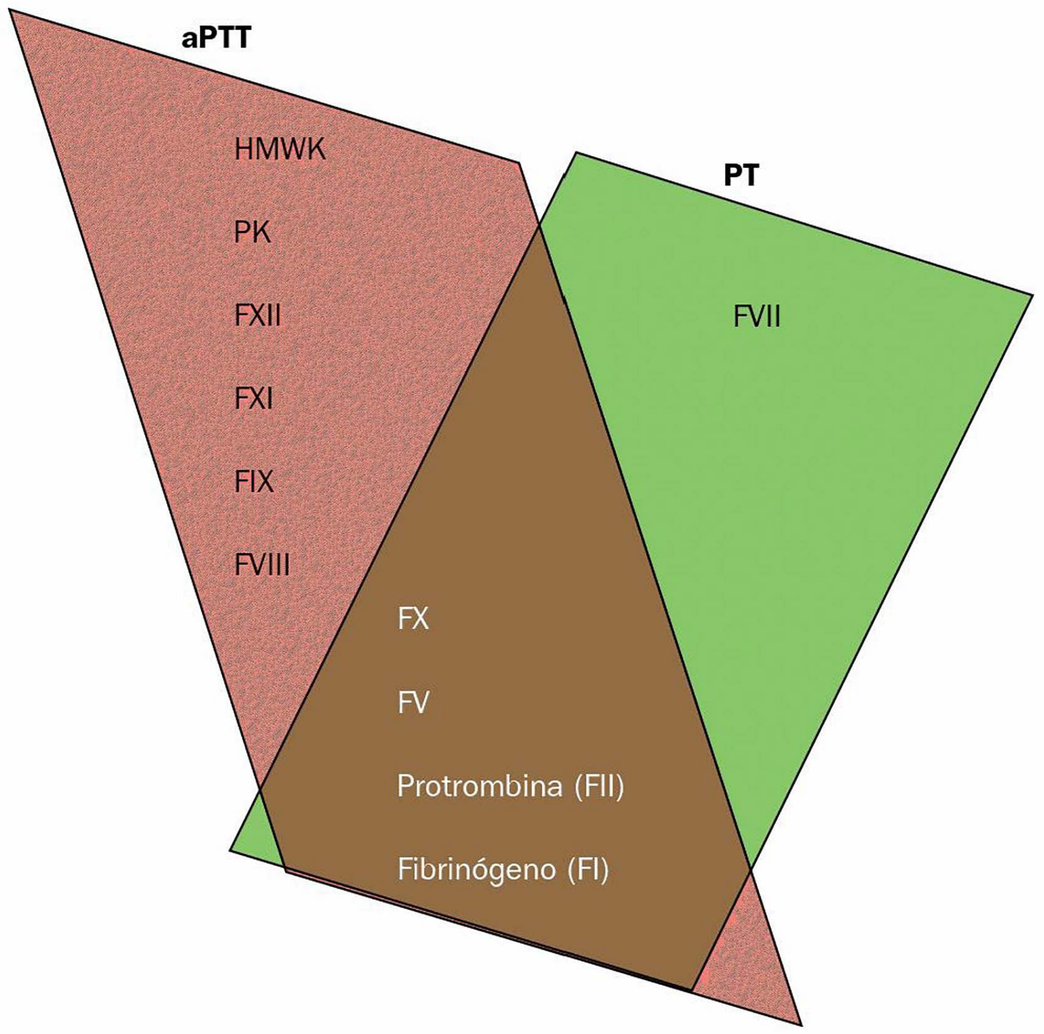


FIGURA 61-6 Actividad del factor de coagulación valorado por medio del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), que se muestra en rojo; el tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*) en verde o ambos colores. HMWK, cininógeno de alto peso molecular (*high-molecular-weight kininogen*); PK, precalicreína (*prekallikrein*); F, factor.

CUADRO 61-4 Trastornos de la hemostasia y anomalías en las pruebas de coagulación

Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)
No hay hemorragia clínica, disminución del factor XII, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína
Hemorragia variable, pero en general de poca intensidad, disminución del factor XI y disminución leve de los factores VIII y IX
Hemorragia frecuente e intensa, deficiencias graves de los factores VIII y IX
Heparina e inhibidores directos de la trombina
Prolongación del tiempo de protrombina (PT)
Deficiencia del factor VII
Deficiencia (fase temprana) de vitamina K
Anticoagulación con warfarina
Inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, edoxabán, apixabán, nótese que el PT puede ser normal)
Prolongación del aPTT y el PT
Deficiencia de los factores II, V o X o de fibrinógeno
Deficiencia de vitamina K (fase tardía)
Inhibidores directos de trombina
Prolongación del tiempo de trombina
Inhibidores de heparina o similares a heparina
Inhibidores directos de la trombina (p. ej., dabigatrán, argatrobán, bivalirudina)
Hemorragia leve o ausente, disfibrinogenemia
Hemorragias frecuentes e intensas, afibrinogenemia
Prolongación del PT, y del aPTT (o ambos) que no se corrige con la mezcla con plasma normal
Hemorragia, inhibidor del factor específico
No hay síntomas o coagulación y pérdida de embarazos, o ambas situaciones, anticoagulante lúpico
Coagulación intravascular diseminada
Heparina o inhibidor directo de trombina
Solubilidad anormal del coágulo
Deficiencia del factor XIII
Inhibidores o defectos en los enlaces cruzados
Lisis rápida del coágulo
Deficiencia de antiplasmina α_2 o del inhibidor 1 del activador de plasminógeno
Tratamiento con fibrinolíticos

Biblioteca Médica Virtual

para el PT tienen sensibilidad variable a los inhibidores directos de Xa y el PT por lo general es normal en pacientes que reciben apixabán.

El aPTT permite valorar la vía de coagulación intrínseca y la común, los factores XI, IX, VIII, X, V y II; el fibrinógeno; la precalicreína; el cininógeno de alto peso molecular, y el factor XII (fig. 61-6). El reactivo del aPTT contiene fosfolípidos provenientes de animales o vegetales que actúan como un sustitutivo plaquetario en las vías de coagulación, y comprende un activador del sistema de coagulación intrínseco, como el ácido elágico o los activadores en partículas de caolín, celita o silicio micronizado.

La composición de fosfolípidos de los reactivos del aPTT es variable, lo cual influye en la sensibilidad de cada reactivo a la deficiencia de factores de coagulación y también a inhibidores como la heparina y los anticoagulantes lúpicos. Por lo señalado, los resultados del aPTT varían con el laboratorio, y se deben utilizar sus rangos de límites normales del laboratorio en donde se practicó la prueba para la interpretación. Los laboratorios locales pueden relacionar los valores del aPTT que obtengan con la anticoagulación terapéutica con heparina mediante la correlación de las cifras del aPTT con mediciones directas de la actividad de dicho anticoagulante (ensayos de titulación de anti-Xa o protamina) en muestras de individuos que reciben heparina, si bien es muy pequeña e inadecuada la correlación entre tales cuantificaciones. El reactivo del aPTT muestra variaciones en su sensibilidad a deficiencias de factores individuales y cuando estas últimas son de 30 a 50%.

Estudios de mezcla Los estudios de este tipo se utilizan para valorar la prolongación del aPTT o con menor frecuencia el PT, para distinguir entre la deficiencia de algún factor y un inhibidor. En este estudio se mezclan en partes iguales el plasma normal y el del paciente, y se calculan de inmediato el aPTT o PT y después de incubación a 37 °C por lapsos variables como serían 30, 60 y/o 120 min. En el caso de deficiencias aisladas de un factor, la mezcla corrige el aPTT y permanecerá corregida con la incubación. En el caso de prolongación del aPTT por la presencia del anticoagulante lúpico, con la mezcla y la incubación no se produce la corrección. En el caso de anticuerpos adquiridos contra el factor de neutralización como el inhibidor adquirido del factor VIII, la primera cuantificación tal vez se corrija de inmediato (o no) después de la mezcla, pero se prolongará o permanecerá prolongada con la incubación a 37 °C. Si la mezcla no logra la corrección, también puede haber otros inhibidores o sustancias de interferencia como heparina, productos de degradación de fibrina y paraproteínas.

Métodos para factores específicos Las decisiones de practicar métodos para valorar factores de coagulación específicos dependen de la situación clínica y de los resultados de los estudios de detección de coagulación. El diagnóstico preciso y el tratamiento eficaz de deficiencias hereditarias y adquiridas de la coagulación obligan a cuantificar los factores importantes. Si la hemorragia es intensa se necesitan cuantificaciones específicas urgentes que orienten el tratamiento apropiado. Las mediciones de factores individuales por lo común se realizan como modificaciones del estudio de mezclas, en el cual el plasma del enfermo se mezcla con el plasma en que hay deficiencia del factor que se estudia; esta maniobra corrige >50% de las deficiencias de algún factor y así, el retraso (prolongación) de la formación del coágulo por deficiencia de un factor depende del factor faltante en el plasma que se agregó.

Estudio en busca de anticuerpos antifosfolípidos El enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) detecta anticuerpos contra fosfolípidos (cardiolipina) o contra proteínas que se unen a ellos (microglobulina β_2 y otras). Cuando tales anticuerpos interfieren en estudios de coagulación que dependen de fosfolípidos, reciben el nombre de *anticoagulantes lúpicos.* El aPTT muestra sensibilidad variable a dichos anticoagulantes, y ello depende en parte de los reactivos utilizados para medir el aPTT. La técnica que utiliza un reactivo sensible se llama *LA-PTT*. La prueba con veneno diluido de serpiente de Russell (dRVVT, *dilute Russell viper venom test*) y el tiempo de tromboplastina hística (TTI, *tissue thromboplastin time*) son modificaciones de métodos habituales en que se reduce el reactivo fosfolípido y así aumenta la sensibilidad a anticuerpos que interfieren en el componente fosfolípido. Sin embargo, estos métodos no detectan específicamente anticoagulantes lúpicos, porque deficiencias de algún factor u otros inhibidores pueden resultar en prolongación. Documentar la presencia del anticoagulante lúpico necesita que se prolongue una cifra de una prueba de coagulación que depende de fosfolípidos, y también que no tenga lugar la corrección cuando se mezcla con plasma normal, y haya corrección cuando se agregan membranas plaquetarias activadas o algunos fosfolípidos, como la fase hexagonal.

Otras pruebas para valorar la coagulación El tiempo de trombina (TT, *thrombin time*) y el tiempo de reptilasa miden la conversión de fibrinógeno a fibrina y muestran prolongación cuando es bajo el nivel de fibrinógeno (por lo común <80-100 mg/100 mL), hay anomalías cualitativas, como las que se observan en disfibrinogenemias hereditarias o adquiridas, o cuando interfieren productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. El TT, pero no el de reptilasa, es prolongado en presencia de heparina. El TT se prolonga notablemente en presencia del dabigatrán, inhibidor directo de la trombina; puede utilizarse un TT diluido para valorar la actividad del fármaco. La medición de anticuerpos inhibidores contra factor Xa plasmático es una prueba que se utiliza a menudo para valorar las concentraciones de heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparin*), como medición directa de la actividad de la heparina no fraccionada o para valorar la actividad de nuevos inhibidores directos del factor Xa como rivaroxabán, apixabán y edoxabán. El fármaco en cuestión inhibe la conversión enzimática de un sustrato cromógeno específico de Xa a un producto que posee color, por el factor Xa. Se generan curvas corrientes por el empleo de concentraciones múltiples del fármaco y se utilizan para calcular las concentraciones de actividad contra el Xa en el plasma del paciente.

Estudios de laboratorio para valorar trombofilia Estos métodos incluyen valoraciones moleculares diagnósticas, inmunológicas y funcionales. Tales técnicas muestran variabilidad en su sensibilidad y especificidad respecto de la enfermedad o del problema en estudio. Además, factores como trombosis y enfermedades agudas, cuadros inflamatorios, embarazo y fármacos modifican las concentraciones de muchos factores de coagulación y de sus inhibidores. La antitrombina disminuye por acción de la heparina y en casos de trombosis aguda. En este último caso también pueden aumentar los niveles de la proteína C y la S, y disminuyen por acción de la warfarina. En enfermedades agudas, a menudo hay positividad transitoria de anticuerpos antifosfolípidos. En general, las pruebas de trombofilias genéticas se realizan sólo cuando hay antecedentes heredofamiliares importantes de trombosis y los resultados repercuten en las decisiones médicas.

Como las valoraciones para detectar trombofilia se realizan para conocer la necesidad de prolongar el tratamiento anticoagulante, habrá que realizar las pruebas en el equilibrio dinámico, muy lejos del episodio agudo. En muchos casos se podrá interrumpir el uso de la warfarina, después de los primeros tres a seis meses de tratamiento, y las pruebas se realizarán por lo menos tres semanas después. Como marcador sensible de la activación de la coagulación, la medición del dímero-D tomará cuatro semanas después de interrumpir los anticoagulantes, puede utilizarse para certificar el riesgo de trombosis recurrente en pacientes (en especial, mujeres) con un evento idiopático.

Mediciones de la función plaquetaria Se ha utilizado el tiempo de hemorragia para valorar el riesgo de la misma; sin embargo, no se ha observado utilidad para predecir el riesgo de hemorragia en cirugías y no se recomienda su uso para esta indicación. El PFA-100 e instrumentos similares miden la coagulación dependiente de plaquetas bajo condiciones de flujo y por lo general son más sensibles y específicos para trastornos plaquetarios y VWD que el tiempo de hemorragia; sin embargo, los datos son insuficientes para apoyar su uso para predecir el riesgo hemorrágico o para vigilar la respuesta al tratamiento y pueden ser normales en algunos pacientes con trastornos plaquetarios o con VWD leve. Cuando se utilizan para valorar a una persona con síntomas de hemorragia, si surgen resultados anormales, como con el tiempo de hemorragia, se necesitan más estudios específicos, como técnicas para detectar el VWF o estudios de agregación plaquetaria. Como todas estas técnicas de "detección" no identifican a pacientes con problemas hemorrágicos leves, se necesitan más investigaciones para definir su utilidad entre los métodos para valorar la hemostasia.

En lo que toca a la agregometría clásica de plaquetas, se han añadido diversos agonistas al plasma del paciente con abundantes plaquetas y se han observado aglutinación y agregación de tales células. También se pueden evaluar métodos que valoren la secreción plaquetaria en respuesta a los agonistas. Muchos factores afectan a estas pruebas, en especial numerosos fármacos, y no se ha establecido con claridad el vínculo entre defectos menores en la agregación o secreción en tales estudios y el peligro de hemorragia.

Biblioteca Médica Virtual

LECTURAS ADICIONALES

Giannakopoulos B, Krilis SA: The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 368:11, 2013.

Hicks LK *et al.*: The ASH choosing wisely® campaign: Five hematologic tests and treatments to question. Blood 1222:3879, 2013.

Konkle BA: Direct oral anticoagulants: Monitoring anticoagulant effect, in *Direct Oral Anticoagulants in Clinical Practice*, Connors JM, ed., Hematol Oncol Clin North Am 30:995, 2016.

Mackie I *et al.*: Guidelines on the laboratory aspect of assays used in haemostasis and thrombosis. Int Jnl Lab Hem 35:1, 2013.

Middeldorp S: Evidence-based approach to thrombophilia testing. J Thromb Haemost 31:275, 2011.

Rydz N, James PD: The evolution and value of bleeding assessment tools. J Thromb Haemost 10:2223, 2012.

Wagenman BL *et al.*: The laboratory approach to inherited and acquired coagulation factor deficiencies. Clini Lab Med 29:229, 2009.

Yau JW *et al.*: Endothelial cell control of thrombosis. BMC Cardiovasc Disord 15:130, 2015.

62 Linfadenopatía y esplenomegalia

Dan L. Longo

El objetivo de este capítulo es ofrecer una guía para la valoración de los pacientes que presentan agrandamiento de los ganglios linfáticos (*linfadenopatía*) o del bazo (*esplenomegalia*). La linfadenopatía es un dato clínico bastante frecuente en el contexto de la medicina primaria, mientras que la esplenomegalia palpable no lo es tanto.

LINFADENOPATÍA

La linfadenopatía puede ser un descubrimiento casual en los pacientes valorados por distintas razones, o bien puede ser el signo o síntoma de presentación de la enfermedad del paciente. El médico debe decidir al final si la linfadenopatía es un dato normal o si es necesario un estudio con mayor profundidad, incluso hasta llegar a la biopsia. Los niños y los adultos jóvenes sanos presentan con frecuencia ganglios linfáticos palpables (<1 cm) submandibulares blandos y planos. Por su parte, los adultos sanos pueden presentar ganglios inguinales palpables de hasta 2 cm, que se consideran dentro de la normalidad. No está justificado el estudio complementario de estos ganglios linfáticos normales. En cambio, si el médico piensa que el o los ganglios linfáticos pueden ser patológicos, es necesario establecer un diagnóstico más preciso.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Linfadenopatía

La linfadenopatía puede ser una manifestación primaria o secundaria de múltiples enfermedades, como se puede observar en el **cuadro 62-1**. Muchos de estos trastornos son causas infrecuentes de linfadenopatía. El estudio de la linfadenopatía en la medicina primaria ha demostrado que más de las dos terceras partes de los pacientes presentan causas inespecíficas o enfermedades de las vías respiratorias altas (virales o bacterianas), y que <1% tiene una neoplasia maligna. En un estudio, 84% de los pacientes referidos para valoración de linfadenopatías presentaba un diagnóstico "benigno". El restante 16% presentaba una neoplasia maligna (linfoma o adenocarcinoma metastásico). De los individuos con linfadenopatía benigna, 63% tenía una causa inespecífica o reactiva (sin agente causal) mientras que en el resto demostró una causa específica, con mayor frecuencia mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis o tuberculosis. Por tanto, la generalidad de los pacientes con linfadenopatía presenta una causa inespecífica que exige muy pocas pruebas diagnósticas.

VALORACIÓN CLÍNICA

En la búsqueda de una explicación para la linfadenopatía, el médico se debe ayudar de una anamnesis cuidadosa, así como de la exploración física, de pruebas de laboratorio selectas y, quizá, de una biopsia ganglionar por escisión.

La *anamnesis* debe poner en evidencia el contexto en el que se presenta la linfadenopatía. Es necesario descartar la presencia de síntomas como faringitis, tos, fiebre, sudoración nocturna, fatiga, pérdida de peso o dolor en los ganglios linfáticos. Otra información importante en la anamnesis es la edad del paciente, sexo, ocupación laboral, posible exposición a animales de compañía, hábitos sexuales y el posible consumo de fármacos como la difenilhidantoinato. Por ejemplo, los niños y adultos jóvenes suelen presentar trastornos benignos (es decir, no malignos), que explican la linfadenopatía, como infecciones virales o bacterianas de las vías respiratorias altas, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis y, en algunos países, tuberculosis. Por el contrario, después de los 50 años de edad, aumenta la incidencia de procesos malignos y disminuye la de trastornos de carácter benigno.

La *exploración física* puede ofrecer datos muy útiles, como la extensión de la linfadenopatía (local o generalizada), el tamaño de los ganglios linfáticos, su textura, la presencia o ausencia de sensibilidad dolorosa en los mismos, signos de inflamación sobre los ganglios, lesiones

CUADRO 62-1 Enfermedades que se acompañan de linfadenopatía

1. Enfermedades infecciosas
   a. Por virus: síndrome de mononucleosis infecciosa (EBV, CMV), hepatitis infecciosa, herpes simple, herpesvirus 6, virus de varicela-zóster, rubeola, sarampión, adenovirus, VIH, queratoconjuntivitis epidémica, variolovacuna, herpesvirus 8
   b. Por bacterias: estreptococos, estafilococos, linforreticulosis benigna, brucelosis, tularemia, peste, chancroide, melioidosis, muermo, tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, sífilis primaria y secundaria, difteria, lepra, bartonella
   c. Hongos; histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis
   d. Clamidias: linfogranuloma venéreo, tracoma
   e. Parásitos: toxoplasmosis, leishmaniosis, tripanosomosis, filariosis
   f. Rickettsias: tifus de la maleza, rickettsiosis exantemática, fiebre Q
2. Enfermedades de origen inmunitario
   a. Artritis reumatoide
   b. Artritis reumatoide juvenil
   c. Enfermedad mixta de tejido conjuntivo
   d. Lupus eritematoso sistémico
   e. Dermatomiositis
   f. Síndrome de Sjögren
   g. Enfermedad del suero
   h. Hipersensibilidad a fármacos: difenilhidantoinato, hidralazina, alopurinol, primidona, sales de oro, carbamazepina y otros
   i. Linfadenopatía angioinmunoblástica
   j. Cirrosis biliar primaria
   k. Enfermedad de injerto contra hospedador
   l. Trastorno relacionado con inyección de silicona (silicones)
   m. Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
   n. Enfermedades relacionadas con IgG4
   o. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS)
3. Cánceres
   a. De la sangre: enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica, tricoleucemia, histiocitosis maligna, amiloidosis
   b. Metastásica: proveniente de innumerables sitios primarios
4. Enfermedades de depósitos de lípidos: Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier
5. Enfermedades endocrinas: hipertiroidismo
6. Otros trastornos
   a. Enfermedad de Castleman (hiperplasia de ganglios linfáticos gigantes)
   b. Sarcoidosis
   c. Linfadenitis dermatopática
   d. Granulomatosis linfomatoide
   e. Linfadenitis necrosante histiocítica (enfermedad de Kikuchi)
   f. Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)
   g. Síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos (enfermedad de Kawasaki)
   h. Histiocitosis X
   i. Poliserositis familiar recurrente
   j. Hipertrigliceridemia grave
   k. Transformación vascular de senos
   l. Pseudotumor inflamatorio de ganglio linfático
   m. Insuficiencia cardiaca congestiva

CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr.

Biblioteca Médica Virtual

cutáneas en esta misma localización y esplenomegalia. En los pacientes adultos con adenopatía cervical y antecedentes de tabaquismo está indicada una exploración otorrinolaringológica concienzuda (oído, nariz y garganta). La adenopatía local o regional implica la afectación de una única zona anatómica. La adenopatía generalizada se ha definido como la afección de tres o más zonas no contiguas de ganglios linfáticos. Muchas de las causas de linfadenopatía (cuadro 62-1) pueden producir adenopatía local *o* generalizada, de modo que esta distinción tiene una utilidad limitada para el diagnóstico diferencial. No obstante, la linfadenopatía generalizada se asocia a menudo con procesos no malignos, como la mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr [EBV] o citomegalovirus [CMV]), toxoplasmosis, sida, otras infecciones virales, lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Las leucemias linfocíticas, agudas y crónicas, así como los linfomas malignos también pueden causar adenopatía generalizada en los adultos.

El sitio de la adenopatía localizada o regional puede proporcionar datos útiles acerca de la causa. La adenopatía occipital suele reflejar una infección de la piel cabelluda, y la adenopatía preauricular acompaña a las infecciones conjuntivales y a la linforreticulosis benigna. La localización más frecuente de la adenopatía regional es el cuello, y la mayor parte de las causas de la misma son benignas: infecciones de las vías respiratorias altas, lesiones bucales y dentales, mononucleosis infecciosa y otras enfermedades virales. Las principales causas de tipo maligno son los procesos cancerosos metastásicos con tumor primario en cabeza y cuello, mama y tiroides. El crecimiento de los ganglios linfáticos supraclaviculares y escalenos siempre es patológico. Debido a que estos ganglios linfáticos drenan regiones del pulmón y del espacio retroperitoneal, su agrandamiento puede reflejar un linfoma, otros tumores malignos o procesos infecciosos originados en estas zonas. El ganglio de Virchow es un ganglio linfático supraclavicular izquierdo agrandado e infiltrado por cáncer metastásico procedente de un carcinoma primario de origen digestivo. Las metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares también se pueden producir por carcinomas de pulmón, mama, testículo u ovario. La tuberculosis, la sarcoidosis y la toxoplasmosis son causas no neoplásicas de adenopatía supraclavicular. La adenopatía axilar suele ser secundaria a lesiones o infecciones en la extremidad superior ipsolateral. Entre las causas de tipo maligno se encuentran el melanoma y el linfoma y, en las mujeres, el cáncer de mama. La linfadenopatía inguinal suele ser secundaria a infecciones o traumatismos de las extremidades inferiores y puede acompañar a algunas enfermedades de transmisión sexual como el linfogranuloma venéreo, la sífilis primaria, el herpes genital o el chancroide. Estos ganglios linfáticos también pueden infiltrarse por linfomas y por cáncer metastásico procedente de tumores primarios situados en el recto, los genitales o las extremidades inferiores (melanoma).

El tamaño y la textura del o de los ganglios linfáticos, así como la presencia de dolor, son parámetros útiles en la valoración de los pacientes con linfadenopatía. Los ganglios con un área <1 cm^2 (1 × 1 cm o menos) son casi siempre secundarios a causas reactivas inespecíficas benignas. En un análisis retrospectivo efectuado en pacientes jóvenes (nueve a 25 años de edad), en los que se efectuó una biopsia ganglionar, el diámetro máximo >2 cm sirvió como factor discriminante para definir si la biopsia podría revelar un proceso maligno o granulomatoso. En otro estudio se demostró que un área ganglionar de 2.25 cm^2 (1.5 × 1.5 cm) representaba el mejor límite discriminante para distinguir la linfadenopatía maligna o granulomatosa de las demás causas de linfadenopatía. Los pacientes con uno o varios ganglios ≤ 1 cm^2 deben permanecer bajo observación tras descartar que padecen una mononucleosis infecciosa, una toxoplasmosis, o ambas, a menos que presenten síntomas y signos de una enfermedad sistémica subyacente.

La textura de los ganglios linfáticos se puede describir como blanda, firme, elástica, dura, discreta, compacta, sensible, móvil o fija. La sensibilidad dolorosa se produce cuando la cápsula se distiende por el crecimiento rápido del ganglio, en general a causa de un proceso inflamatorio. Algunas enfermedades malignas, como la leucemia aguda, pueden producir un agrandamiento rápido con dolor de los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos infiltrados por linfoma suelen ser grandes, bien delimitados, simétricos, elásticos, duros, móviles y no dolorosos. Los ganglios infiltrados por cáncer metastásico suelen ser duros, no dolorosos y no móviles debido a su fijación a los tejidos adyacentes. La coexistencia de esplenomegalia en los pacientes con linfadenopatía indica la presencia de una enfermedad sistémica como la mononucleosis infecciosa, linfoma, leucemia aguda o crónica, SLE, sarcoidosis, toxoplasmosis, linforreticulosis benigna o algún otro trastorno hematológico menos frecuente. Los antecedentes personales del paciente pueden proporcionar datos útiles acerca del proceso sistémico subyacente.

Los cuadros de presentación no superficial (torácico o abdominal) de la adenopatía se suelen detectar mediante un estudio diagnóstico dirigido por el desarrollo de algún síntoma. La adenopatía torácica se puede observar en un estudio radiológico torácico ordinario o durante el estudio diagnóstico de un cuadro adenopático superficial. También se puede observar porque el paciente presenta tos o sibilancias por compresión de la vía respiratoria; ronquera por afectación del nervio laríngeo recurrente; disfagia por compresión esofágica, o tumefacción del cuello, la cara o los brazos secundaria a compresión de la vena cava superior o la vena subclavia. El diagnóstico diferencial de la adenopatía mediastínica e hiliar comprende procesos pulmonares primarios y enfermedades sistémicas que afectan de forma característica a los ganglios mediastínicos o del hilio pulmonar. En las personas jóvenes, la adenopatía mediastínica se asocia con mononucleosis infecciosa y sarcoidosis. En las regiones endémicas, la histoplasmosis puede causar afección ganglionar paratraqueal unilateral que simula un linfoma. La tuberculosis también puede dar lugar a adenopatía unilateral. En los ancianos, el diagnóstico diferencial comprende el cáncer pulmonar primario (en particular en los fumadores), los linfomas, el carcinoma metastásico (en general por tumor pulmonar primario), la tuberculosis, la infección por hongos y la sarcoidosis.

El agrandamiento de los ganglios linfáticos intraabdominales o retroperitoneales suele indicar un proceso maligno. Aunque la tuberculosis puede presentarse como una linfadenitis mesentérica, en estos casos es más frecuente el linfoma o, en los varones jóvenes, los tumores de células germinales.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio en los pacientes con linfadenopatía deben encaminarse a descubrir la causa que se sospecha por los datos obtenidos de la anamnesis y la exploración física. En un estudio efectuado en el contexto de medicina familiar, se valoraron 249 pacientes jóvenes con "ganglios linfáticos agrandados, no infectados" o "linfadenitis". En 51% no se habían obtenidos estudios de laboratorio. En los casos en los que se efectuaron estas pruebas, las más frecuentes fueron la biometría hemática completa (CBC, *complete blood count*) (33%), el cultivo faríngeo (16%), la radiografía de tórax (12%) o una prueba de heterófilos (como *monospot*) (10%). Sólo en ocho pacientes (3%) se realizó una biopsia ganglionar, y en cerca de 50% de ellos el diagnóstico histológico fue de normalidad o de alteraciones reactivas. La CBC puede ofrecer datos útiles para el diagnóstico de leucemia aguda o crónica, mononucleosis por EBV o CMV, linfoma con componente leucémico, infección piógena o citopenias inmunitarias en enfermedades como el SLE. Los estudios serológicos pueden demostrar la presencia de anticuerpos específicos frente a componentes del EBV, CMV, VIH y otros virus; *Toxoplasma gondii; Brucella,* etc. Si se sospecha un SLE, está justificada la concentración de anticuerpos antinucleares y contra el DNA.

La radiografía de tórax suele ser negativa, pero la presencia de un infiltrado pulmonar o de linfadenopatía mediastínica puede sugerir tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis, linfoma, cáncer pulmonar primario o cáncer metastásico, todo lo cual justifica una investigación más detallada.

Se han utilizado diversos estudios de imagen (tomografía computarizada [CT, *computed tomography*], resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*], ecografía, Doppler en color) para diferenciar los ganglios linfáticos benignos de los malignos, en particular en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La CT y la MRI tienen un grado de exactitud semejante (6-90%) en el diagnóstico de las metástasis enviadas a los ganglios linfáticos cervicales. Se ha utilizado la ecografía para determinar el eje longitudinal (L), el eje transversal (S) y la razón de ejes longitudinal/transversal (L/S) de los ganglios linfáticos cervicales. Un cociente L/S <2 presenta una sensibilidad y una especificidad de 95% para diferenciar los ganglios linfáticos benignos y malignos en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Este cociente tiene más especificidad y sensibilidad que la palpación o la medición aislada de cualquiera de los ejes longitudinal o transversal.

Las indicaciones de la biopsia ganglionar son imprecisas, aunque representan un instrumento diagnóstico muy valioso. La decisión de realizar una biopsia se puede tomar muy pronto en la valoración del paciente o retrasarla hasta dos semanas. La biopsia se debe realizar en la fase inicial cuando la anamnesis y la exploración física del paciente

Biblioteca Médica Virtual

sugieren una neoplasia maligna; por ejemplo, un ganglio linfático cervical solitario, duro y no doloroso en un paciente de edad avanzada que es fumador crónico; una adenopatía supraclavicular, y una adenopatía solitaria o generalizada con textura firme, móvil y sugestiva de linfoma. Cuando se sospecha un cáncer primario de la cabeza o el cuello debido a la presencia de un ganglio linfático cervical solitario y duro, se debe realizar una cuidadosa exploración otorrinolaringológica. Cualquier lesión de la mucosa que despierte la sospecha de un proceso neoplásico primario debe someterse, en primer lugar, a biopsia. Si no se detecta ninguna lesión mucosa, es necesario efectuar una biopsia por escisión del ganglio linfático de mayor tamaño. La aspiración con aguja fina no debe ser el primer procedimiento diagnóstico. La mayor parte de los diagnósticos necesitan una cantidad de tejido mayor que la que puede proporcionar esta técnica de aspiración, y con frecuencia su realización retrasa el diagnóstico definitivo. La aspiración con aguja fina se debe reservar para los nódulos tiroideos y para confirmar la recidiva en pacientes con una neoplasia primaria maligna conocida. Si el médico de atención primaria tiene dudas sobre la realización de la biopsia, es conveniente consultar con un hematólogo o un oncólogo. En el marco de la atención primaria, la proporción de pacientes con linfadenopatía que necesitan una biopsia es <5%. Este porcentaje es bastante mayor en la medicina de nivel terciario, es decir, en los servicios de hematología, oncología u otorrinolaringología.

Dos grupos de investigación han propuesto algoritmos que permiten identificar con mayor precisión a los pacientes con linfadenopatía en los que es necesaria la biopsia. Ambos reportes fueron de análisis retrospectivos en instituciones de referencia. En el primero de ellos participaron pacientes de nueve a 25 años de edad en quienes se había realizado una biopsia. Se identificaron tres variables que predecían a los pacientes con linfadenopatía periférica en los que era necesario realizar la biopsia; el tamaño ganglionar >2 cm de diámetro con radiografía torácica patológica presentó valor de predicción positivo, mientras que la sintomatología otorrinolaringológica reciente presentó valor de predicción negativo. En el segundo estudio se valoraron a 220 pacientes con linfadenopatía en una unidad de hematología y se identificaron cinco variables (tamaño ganglionar, localización [supraclavicular o no supraclavicular], edad [>40 años o <40 años], textura [duro o no duro] y sensibilidad dolorosa), que se introdujeron en un modelo matemático para identificar a los pacientes en los que era necesaria la biopsia. Se observó valor de predicción positivo para la edad >40 años, localización supraclavicular, el tamaño ganglionar >2.25 cm^2, textura dura y ausencia de dolor o sensibilidad. El valor de predicción negativo fue evidente para una edad <40 años, tamaño ganglionar <1 cm^2, la textura blanda y los ganglios linfáticos sensibles o dolorosos. Este modelo permitió clasificar de forma correcta a 91% de los pacientes que necesitaban biopsia. Dado que ambos estudios fueron retrospectivos y que uno de ellos se limitó a pacientes jóvenes, no se sabe cuál sería la utilidad de estos modelos si se aplicaran de manera prospectiva en el ámbito de la atención primaria.

La mayoría de los pacientes con linfadenopatía no precisa una biopsia, y por lo menos la mitad tampoco necesita la realización de estudios de laboratorio. Si la anamnesis y la exploración física del paciente indican una causa benigna de la linfadenopatía, se puede realizar un seguimiento a las dos a cuatro semanas. Debe pedirse al paciente que acuda a la consulta en caso de que los ganglios aumenten de tamaño. No están indicados los antibióticos en los cuadros de linfadenopatía, salvo que exista una prueba convincente de infección bacteriana. Tampoco se debe tratar la linfadenopatía con glucocorticoides, debido a que su efecto linfolítico puede ocultar algunos diagnósticos (linfoma, leucemia, enfermedad de Castleman) y puede contribuir a un retraso en la curación o a la activación de alguna infección subyacente. Una excepción a esta regla es la obstrucción faríngea potencialmente mortal debido a un agrandamiento del tejido linfoide del anillo de Waldeyer que a veces se observa en la mononucleosis infecciosa.

ESPLENOMEGALIA

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL BAZO

El bazo es un órgano reticuloendotelial cuyo origen embrionario se sitúa en el mesogastrio dorsal aproximadamente durante la quinta semana de gestación. Puede originarse en varias prominencias, migra hasta su ubicación normal en el adulto, en el cuadrante superior izquierdo (LUQ, *left upper quadrant*), y queda unido al estómago por el ligamento gastroesplénico, y al riñón por el ligamento esplenorrenal. Cuando las prominencias esplénicas no se reúnen en una única masa de tejido, pueden desarrollarse bazos accesorios en cerca de 20% de las personas. Ha sido difícil definir la función del bazo. Galeno pensaba que era el origen de la "bilis negra" o melancolía, y el término *hipocondría* (literalmente, bajo las costillas), así como la frase "desahogar el bazo" indican la creencia de que el bazo tenía una influencia importante sobre la psique y la vida emocional. En el ser humano, las funciones fisiológicas que desempeña el bazo parecen ser las siguientes:

1. Mantenimiento del control de calidad de los eritrocitos en la pulpa roja mediante la eliminación de los eritrocitos envejecidos y defectuosos. El bazo lleva a cabo esta función a través de su exclusiva organización del parénquima y la vasculatura **(fig. 62-1)**.
2. Síntesis de anticuerpos en la pulpa blanca.
3. Eliminación de bacterias cubiertas por anticuerpos y de eritrocitos cubiertos por anticuerpos procedentes de la circulación.

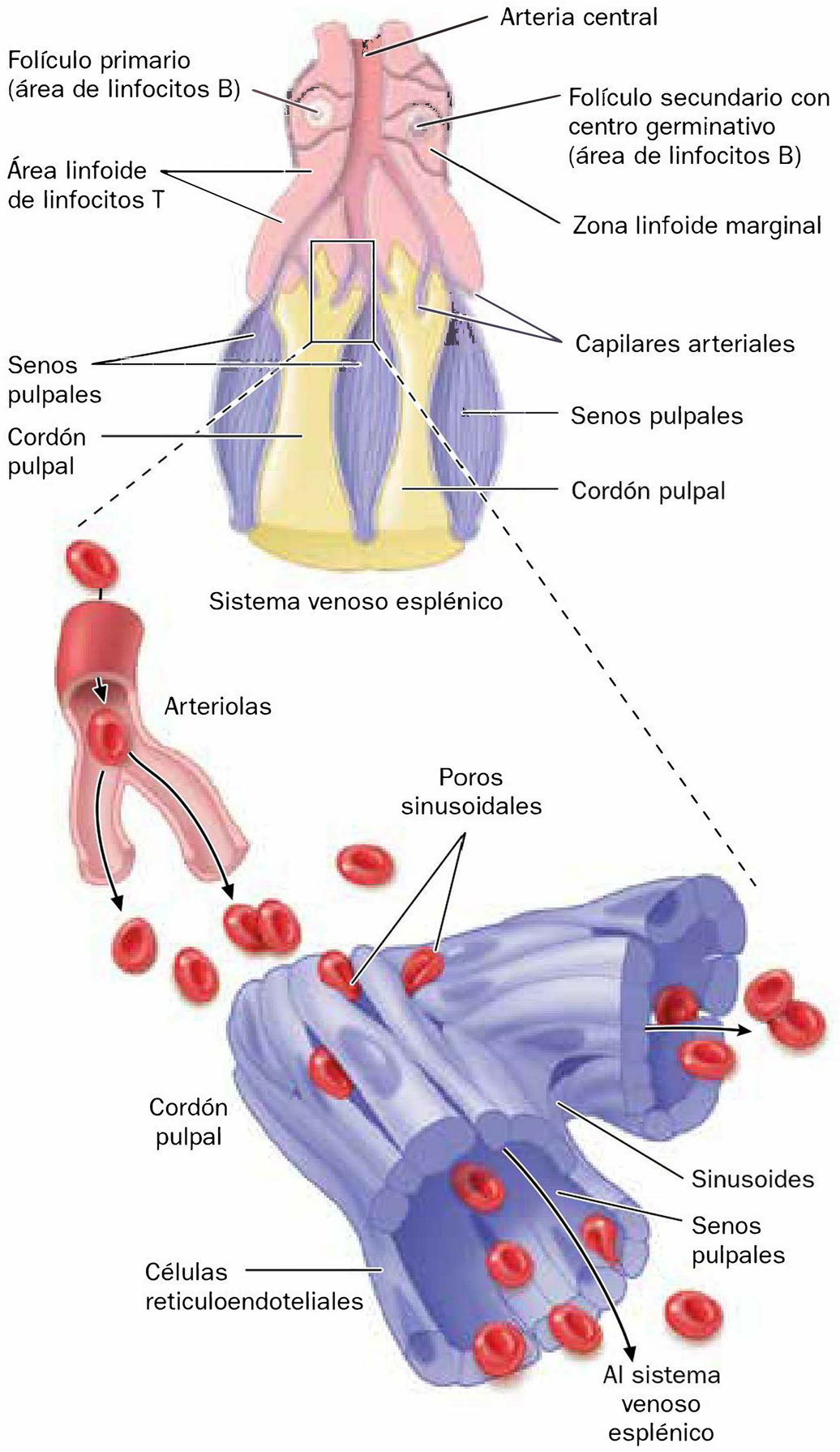


FIGURA 62-1 Esquema de la estructura del bazo. El bazo contiene innumerables unidades de pulpa roja y blanca, que rodean a ramas finas de la arteria esplénica, llamadas *arteriolas centrales*. La pulpa blanca tiene naturaleza linfoide y contiene folículos de linfocitos B, una zona marginal alrededor de los folículos, y zonas con abundantes linfocitos T alrededor de las arteriolas. Las zonas de pulpa roja incluyen senos y cordones pulpales. Los cordones son un "callejón sin salida". Para ser devueltos a la circulación, los eritrocitos deben penetrar por orificios muy pequeños en el recubrimiento sinusoidal. Los eritrocitos viejos, lesionados o rígidos no pueden penetrar en los senos mencionados. RE, reticuloendotelial. *(La mitad inferior, se obtuvo con autorización de RS Hillman, KA Ault: Hematology in Clinical Practice, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)*

Biblioteca Médica Virtual

El incremento de actividad de estas funciones normales puede dar lugar a esplenomegalia.

El bazo está constituido por *pulpa roja* y *pulpa blanca*, que son los términos que utilizó Malpighi para denominar los senos esplénicos repletos de eritrocitos y los cordones de células reticuloendoteliales junto a los folículos linfoides de serie blanca que se disponen en el interior de la matriz de pulpa roja. El bazo está situado en la circulación porta. La razón de ello se desconoce, aunque puede guardar relación con el hecho de que la menor presión arterial permite un flujo más lento y disminuye la posibilidad de lesión de los eritrocitos normales. El flujo de sangre en el interior del bazo tiene una velocidad cercana a 150 mL/min por la arteria esplénica, que al final se ramifica en las arteriolas centrales. Parte de la sangre se dirige desde las arteriolas hasta los capilares y de ahí hasta las venas esplénicas y hacia el exterior del bazo, aunque la mayor parte de la sangre procedente de las arteriolas centrales se dirige hacia los senos y cordones revestidos por macrófagos. La sangre que se introduce en los senos vuelve a alcanzar la circulación a través de las vénulas esplénicas, aunque la sangre que entra en los cordones se somete a un proceso de selección. Con objeto de volver a la circulación, los eritrocitos que permanecen en los cordones deben introducirse a través de pequeñas hendiduras existentes en el revestimiento de los cordones para introducirse en los senos que conducen a las vénulas. Los eritrocitos envejecidos y lesionados tienen menos capacidad de deformación y quedan retenidos en los cordones, donde se destruyen y sus componentes se reciclan. Los cuerpos de inclusión eritrocíticos como los parásitos **(caps. 219, 220 y A6)**, los residuos nucleares (cuerpos de Howell-Jolly, **figura 59-6**) o la hemoglobina desnaturalizada (cuerpos de Heinz) se eliminan en el proceso de paso a través de las hendiduras, un proceso que se denomina *edema con fóvea*. La eliminación de las células muertas y lesionadas, así como el de las células con inclusiones, parece producirse sin retraso importante, debido a que la velocidad de tránsito de la sangre en el bazo es sólo un poco menor que en otros órganos.

El bazo también es capaz de facilitar la adaptación del hospedador a su ambiente hostil. Tiene por lo menos tres funciones de adaptación: 1) eliminación de bacterias y partículas de la sangre, 2) generación de respuestas inmunitarias frente a ciertos patógenos invasores y 3) generación de componentes celulares de la sangre en circunstancias en las que la médula ósea es incapaz de atender las necesidades (es decir, hematopoyesis extramedular). Esta última función adaptativa es una recapitulación de la función formadora de sangre que tiene el bazo durante la gestación. En algunos animales, el bazo también participa en la adaptación vascular frente al estrés, debido a que puede almacenar eritrocitos (con frecuencia hemoconcentrados hasta hematócritos superiores al normal) en circunstancias normales y se contrae bajo la influencia de la estimulación adrenérgica β para proporcionar al animal una autotransfusión con incremento de la capacidad transportadora de oxígeno. No obstante, el bazo normal del ser humano no almacena ni secuestra eritrocitos y no se contrae por reacción a estímulos simpáticos. El bazo normal del ser humano contiene cerca de 33% de las plaquetas corporales totales, así como un número importante de neutrófilos marginados. Estas células secuestradas están disponibles cuando son necesarias para responder frente a una hemorragia o una infección.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Esplenomegalia

VALORACIÓN CLÍNICA

Los *síntomas* más frecuentes en las enfermedades que afectan al bazo son el dolor y una sensación de pesadez en el LUQ. La esplenomegalia masiva puede producir una saciedad precoz. El dolor puede deberse a la tumefacción aguda del bazo con distensión de su cápsula, a infarto o a inflamación de la propia cápsula. Durante muchos años se pensó que el infarto esplénico no presentaba síntomas clínicos, lo que en ocasiones es verdad. Sin embargo, Soma Weiss, en su estudio clásico de 1942 sobre las autoobservaciones efectuadas por un estudiante de medicina de Harvard acerca de la evolución clínica de la endocarditis bacteriana subaguda, demostró que la oclusión tromboembólica del flujo sanguíneo esplénico se puede acompañar de dolor intenso en el LUQ y dolor precordial de tipo pleurítico. La oclusión vascular con dolor e infarto se observa con frecuencia en los niños con crisis por anemia drepanocítica. La rotura del bazo, debida a un traumatismo o a un proceso infiltrante que rompe la cápsula, puede dar lugar a hemorragia intraperitoneal, choque y fallecimiento del paciente. En sí misma, la rotura puede ser indolora.

El bazo palpable representa el *signo físico* principal de las enfermedades que afectan al bazo y sugiere crecimiento de este órgano. El bazo normal pesa <250 g, disminuye de tamaño con la edad, normalmente está localizado por completo en la caja torácica, presenta un diámetro cefalocaudal máximo de 13 cm en la ecografía y una longitud máxima de 12 cm, una anchura de 7 cm, o ambas, mediante gammagrafía, y en general no es palpable. No obstante, en un estudio efectuado al respecto, el bazo podía palparse en 3% de un grupo de 2 200 estudiantes universitarios varones sanos y asintomáticos. El seguimiento al cabo de tres años reveló que 30% de estos estudiantes todavía presentaba un bazo palpable sin ningún aumento de la prevalencia de la enfermedad. A los 10 años de seguimiento no se observó una mayor incidencia de tumores malignos linfoides. Además, en algunos países tropicales (p. ej., Nueva Guinea) la incidencia de esplenomegalia puede llegar a 60%. Por tanto, la presencia de un bazo palpable no siempre indica la existencia de una enfermedad. Incluso en los casos en los que existe la enfermedad, la esplenomegalia no siempre refleja el proceso primario, sino más bien una reacción frente al mismo. Por ejemplo, en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, sólo las dos terceras partes de los bazos palpables muestran infiltración por el tumor.

Para la exploración física del bazo se aplican sobre todo las técnicas de palpación y percusión. La inspección puede revelar una ocupación del LUQ que desciende con la inspiración, un dato que se asocia con agrandamiento masivo del bazo. La auscultación puede revelar un zumbido de origen venoso o un roce.

La *palpación* se puede llevar a cabo con las dos manos, mediante peloteo o bien por palpación desde arriba (maniobra de Middleton). En la palpación bimanual, que es por lo menos tan fiable como las otras técnicas, el paciente permanece en decúbito dorsal con las rodillas flexionadas. El médico que realiza la exploración coloca su mano izquierda sobre la parte inferior de la caja torácica y empuja hacia el reborde costal para que las puntas de los dedos de la mano derecha perciban la punta del bazo cuando éste desciende mientras el paciente realiza una inspiración lenta, suave y profunda. La palpación se inicia colocando la mano derecha en el cuadrante inferior izquierdo y moviéndola de manera gradual hacia el borde costal izquierdo, lo que permite identificar el borde inferior de un bazo con agrandamiento masivo. Si se palpa la punta del bazo, se registra la distancia en centímetros por debajo del borde costal izquierdo en algún punto arbitrario, es decir, 10-15 cm, desde el punto medio del ombligo o desde la unión esternoxifoidea. Esta maniobra permite comparar los datos de la exploración inicial con los obtenidos en exploraciones posteriores con objeto de valorar los cambios en el tamaño del bazo con el transcurso del tiempo. La palpación bimanual con el paciente en decúbito lateral derecho no añade nada a la exploración efectuada en decúbito dorsal.

La *percusión* para comprobar la matidez esplénica se realiza mediante alguna de las técnicas descritas por Nixon, Castell o Barkun:

1. *Método de Nixon:* el paciente se coloca sobre el lado derecho, de manera que el bazo queda por encima del colon y el estómago. La percusión se inicia en el nivel más bajo de resonancia pulmonar a lo largo de la línea axilar posterior y se dirige en sentido diagonal a lo largo de una línea perpendicular hacia la parte inferior y medioanterior del borde costal. El borde superior de la zona de matidez está situado normalmente 6 a 8 cm por encima del borde costal. Una matidez superior a 8 cm en un adulto puede indicar esplenomegalia.
2. *Método de Castell:* con el paciente en decúbito dorsal, la percusión en el espacio intercostal inferior en la línea axilar anterior (octavo o noveno) produce un ruido resonante cuando el bazo tiene un tamaño normal. Esto es así durante la espiración o la inspiración completa. Una percusión mate en la inspiración completa sugiere esplenomegalia.
3. *Percusión del espacio semilunar de Traube:* los bordes del espacio de Traube son la sexta costilla en la parte superior, la línea mesoaxilar izquierda en la parte lateral y el borde costal izquierdo en la parte inferior. El paciente permanece en decúbito dorsal con el brazo izquierdo en abducción ligera. Durante la respiración normal se efectúa la percusión de este espacio desde el borde medial al lateral y se obtiene un sonido con resonancia normal. La percusión mate sugiere esplenomegalia.

Los estudios que han comparado los métodos de percusión y palpación con las mediciones estándares efectuadas mediante ecografía o gammagrafía han demostrado una sensibilidad de 56-71% para la pal-

Biblioteca Médica Virtual

pación y de 59 a 82% para la percusión. La capacidad de reproducción de los resultados entre las distintas personas que realizan estas maniobras es mejor para la palpación que para la percusión. Ambas técnicas son menos fiables en los pacientes obesos y en las personas que acaban de comer. Por tanto, las técnicas de exploración física de palpación y percusión son, en el mejor de los casos, imprecisas. Se ha sugerido que el médico debe realizar en primer lugar la percusión y, en caso de que sea positiva, seguir con la palpación; cuando el bazo se palpa, entonces se puede señalar razonablemente que existe esplenomegalia. Sin embargo, no todas las tumoraciones situadas en el LUQ corresponden a esplenomegalia; los tumores gástricos y de colon, así como los tumores o quistes pancreáticos o renales, pueden simular una esplenomegalia.

De ser necesario, la presencia de esplenomegalia puede comprobarse con mayor precisión mediante gammagrafía hepatoesplénica, CT, MRI o ecografía. Esta última técnica es en la actualidad el procedimiento más apropiado para la valoración sistemática del tamaño esplénico (normal = diámetro cefalocaudal máximo de 13 cm), debido a que muestra una alta sensibilidad y especificidad, y es segura, sin invasión corporal, rápida, fácil y menos costosa. La gammagrafía es exacta, sensible y fiable, pero tiene un costo económico alto, requiere bastante tiempo para generar los datos y no permite la utilización de equipos móviles. No obstante, presenta la ventaja de demostrar la presencia de tejido esplénico accesorio. La CT y la MRI proporcionan una valoración exacta del tamaño del bazo, pero el equipo necesario no es móvil y el procedimiento es caro. La MRI no parece tener ventajas sobre la CT. Las modificaciones de la estructura esplénica como las tumoraciones, infartos, infiltrados no homogéneos y quistes se pueden valorar más fácilmente con CT, MRI o ecografía. Ninguna de estas técnicas presenta una fiabilidad alta para la detección de los infiltrados irregulares (p. ej., la enfermedad de Hodgkin).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchas de las enfermedades que se acompañan de esplenomegalia se enumeran en el **cuadro 62-2**. Se agrupan por el supuesto mecanismo básico causal del agrandamiento del órgano:

1. Hiperplasia o hipertrofia relacionadas con una función esplénica concreta como la hiperplasia reticuloendotelial (hipertrofia por sobrecarga de trabajo) en enfermedades como la esferocitosis hereditaria o los síndromes talasémicos, que necesitan la eliminación de un gran número de eritrocitos defectuosos; o como la hiperplasia inmunitaria por reacción a una infección sistémica (mononucleosis infecciosa, endocarditis bacteriana subaguda) o a enfermedades inmunitarias (trombocitopenia inmunitaria, SLE, síndrome de Felty).

CUADRO 62-2 Enfermedades que se acompañan de esplenomegalia, agrupadas por su mecanismo patógeno

Esplenomegalia por aumento de las exigencias impuestas a la función esplénica	
Hiperplasia del sistema reticuloendotelial (para la eliminación de eritrocitos defectuosos)	Malaria
Esferocitosis	Leishmaniosis
Anemia de células drepanocíticas inicial	Tripanosomosis
Ovalocitosis	Ehrlichiosis
Talasemia mayor	Trastornos de la inmunorregulación
Hemoglobinopatías	Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Lupus eritematoso sistémico
Anemia perniciosa	Enfermedades vasculares del tejido conjuntivo
Hiperplasia de origen inmunitario	Enfermedad del suero
Respuesta a infecciones (por virus, bacterias, hongos o parásitos)	Anemias hemolíticas inmunitarias
Mononucleosis infecciosa	Trombocitopenias inmunitarias
Sida	Neutropenias inmunitarias
Hepatitis viral	Reacciones farmacológicas
Infección por citomegalovirus	Linfadenopatía angioinmunoblástica
Endocarditis bacteriana subaguda	Sarcoidosis
Septicemia bacteriana	Tirotoxicosis (hipertrofia linfoide benigna)
Sífilis congénita	Administración de interleucina 2
Absceso esplénico	Hematopoyesis extramedular
Tuberculosis	Mielofibrosis
Histoplasmosis	Daño de médula ósea por toxinas, radiación, estroncio
	Infiltración de médula ósea por tumores, leucemias, enfermedad de Gaucher
Esplenomegalia por anomalías en la circulación sanguínea esplénica o portal	
Cirrosis	Aneurisma de la arteria esplénica
Obstrucción de vena hepática	Esquistosomosis hepática
Obstrucción de vena portal en sus segmentos intrahepático o extrahepático	Insuficiencia cardiaca congestiva
Transformación cavernosa de la vena portal	Equinococosis hepática
Obstrucción de la vena esplénica	Hipertensión portal (cualquier causa, incluidas las anteriores): “enfermedad de Banti”
Infiltración del bazo	
Depósitos intracelulares o extracelulares	Enfermedad de Hodgkin
Amiloidosis	Síndromes mieloproliferativos (como la policitemia verdadera, trombocitosis esencial)
Enfermedad de Gaucher	Angiosarcomas
Enfermedad de Nieman-Pick	Metástasis tumorales (el más común es el melanoma)
Enfermedad de Tangier	Granuloma eosinofílico
Síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridosis	Histiocitosis X
Hiperlipidemias	Hamartomas
Infiltraciones celulares benignas y malignas	Hemangioma, fibromas, linfangiomas
Leucemias (aguda, crónica, linfoide, mieloide, monocítica)	Quistes esplénicos
Linfomas	
Causa desconocida	
Esplenomegalia idiopática	Anemia ferropénica
Beriliosis	

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 62-3 Enfermedades relacionadas con esplenomegalia masiva*

Leucemia mieloide crónica	Enfermedad de Gaucher
Linfomas	Leucemia linfocítica crónica
Leucemia de células vellosas	Sarcoidosis
Mielofibrosis con metaplasia mieloide	Anemia hemolítica autoinmunitaria
Policitemia vera	Hemangiomatosis esplénica difusa

* El bazo se extiende >8 cm por debajo del borde costal y/o pesa >1 000 g.

2. Congestión pasiva por disminución del flujo sanguíneo procedente del bazo en trastornos que ocasionan hipertensión portal (cirrosis, síndrome de Budd-Chiari, insuficiencia cardiaca congestiva).
3. Enfermedades infiltrantes del bazo (linfomas, cáncer metastásico, amiloidosis, enfermedad de Gaucher, trastornos mieloproliferativos con hematopoyesis extramedular).

Las posibilidades del diagnóstico diferencial son mucho menores cuando el bazo presenta un "agrandamiento masivo", es decir, puede palparse más de 8 cm por debajo del borde costal izquierdo o tiene un peso equivalente o >1 000 g **(cuadro 62-3)**. La mayoría de estos pacientes presentan linfoma que no es de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia mieloide crónica, mielofibrosis con metaplasia mieloide o policitemia verdadera.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las principales anomalías en los estudios de laboratorio que acompañan a la esplenomegalia están determinadas por la enfermedad sistémica subyacente. El recuento eritrocítico puede resultar normal, estar disminuido (síndromes talasémicos mayores, SLE, cirrosis con hipertensión porta) o bien estar aumentado (policitemia verdadera). El recuento de granulocitos puede resultar normal, estar disminuido (síndrome de Felty, esplenomegalia congestiva, leucemias) o estar aumentado (infecciones o enfermedad inflamatoria, trastornos mieloproliferativos). De la misma forma, el recuento plaquetario puede resultar normal, estar disminuido cuando existe un mayor secuestro o destrucción de plaquetas en un bazo agrandado (esplenomegalia congestiva, enfermedad de Gaucher, trombocitopenia inmunitaria), o estar aumentado como en los trastornos mieloproliferativos (p. ej., en la policitemia verdadera).

La CBC puede revelar citopenias de uno o más tipos de eritrocitos, lo que sugiere *hiperesplenismo*. Este trastorno se caracteriza por esplenomegalia, citopenia(s), médula ósea normal o hiperplásica y respuesta a la esplenectomía. Esta última característica es menos precisa, debido a que la reversión de las citopenias, en particular la granulocitopenia, a veces no se mantiene después de la esplenectomía. Las citopenias se deben a una mayor destrucción de los elementos celulares secundaria a la reducción del flujo sanguíneo por los cordones tumefactos y congestionados (esplenomegalia congestiva), o a mecanismos de tipo inmunitario. En el hiperesplenismo, los diferentes tipos celulares suelen presentar una morfología normal en el frotis de sangre periférica, aunque los eritrocitos pueden ser esferocíticos debido a la pérdida de área superficial durante su tránsito más prolongado por el bazo agrandado. El incremento de la producción medular de eritrocitos debe reflejarse en forma de un mayor índice de producción de reticulocitos, aunque este valor puede ser menor del esperado debido al aumento del secuestro de reticulocitos en el bazo.

La necesidad de otras pruebas de laboratorio viene determinada por el diagnóstico diferencial de la enfermedad subyacente, de la que la esplenomegalia es sólo una manifestación.

ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía se realiza en casos excepcionales con un objetivo diagnóstico, sobre todo en ausencia de enfermedad clínica o de otras pruebas diagnósticas que sugieran una enfermedad subyacente. Con mayor frecuencia se realiza para el control sintomático en individuos con esplenomegalia masiva, para el control de la enfermedad en pacientes con rotura esplénica traumática, o para la corrección de las citopenias en los enfermos con hiperesplenismo o destrucción inmunitaria de uno o más elementos celulares sanguíneos. La esplenectomía es necesaria para la estadificación sistemática de los pacientes con enfermedad de Hodgkin sólo en aquellos casos con estadio clínico I o II en los que se contempla la radioterapia como tratamiento. La estadificación del bazo sin un método corporal invasivo en la enfermedad de Hodgkin no constituye una base confiable para tomar decisiones terapéuticas debido a que la tercera parte de los bazos con tamaño normal estará afectado por la enfermedad de Hodgkin y la tercera parte de los bazos agrandados no estarán afectados. El uso generalizado del tratamiento sistémico para probar todos los estadios de la enfermedad de Hodgkin ha vuelto innecesaria la laparotomía con esplenectomía para estadificar la enfermedad. Aunque la esplenectomía en los pacientes con leucemia mieloide crónica (CML, *chronic myeloid leukemia*) no influye en la evolución de la enfermedad, la extirpación del bazo muy agrandado hace que el paciente se sienta notoriamente más cómodo y simplifica su tratamiento al reducir en grado importante la necesidad de transfusiones. Los avances en el tratamiento de la CML han reducido la necesidad de realizar una esplenectomía para controlar los síntomas. La esplenectomía es un tratamiento secundario o terciario eficaz para dos leucemias crónicas de células B, la tricoleucemia y la leucemia prolinfocítica, y para el linfoma de células del manto o zona marginal, que es muy infrecuente. En estas enfermedades, la esplenectomía induce una regresión tumoral relevante en la médula ósea y en otras zonas afectadas. Se han observado regresiones similares de la enfermedad sistémica tras la irradiación esplénica en algunos tipos de enfermedad linfoproliferativa, ante todo en la leucemia linfocítica crónica y en la leucemia prolinfocítica. Éste se ha denominado *efecto abscopal*. Tales respuestas tumorales sistémicas al tratamiento local dirigido al bazo sugieren que puede existir algún factor hormonal o de crecimiento producido por el bazo que influye en la proliferación de las células tumorales, aunque esta hipótesis no se ha demostrado todavía. Una indicación frecuente para la esplenectomía es la rotura esplénica traumática o yatrógena. En algunos pacientes con rotura esplénica, la diseminación peritoneal de los fragmentos de tejido esplénico puede dar lugar a *esplenosis*, que consiste en la presencia de múltiples restos de tejido esplénico que no están conectados con la circulación portal. Este tejido esplénico ectópico puede producir dolor u obstrucción gastrointestinal, de la misma manera que ocurre en la endometriosis. Existe un gran número de causas hematológicas, inmunitarias y congestivas de esplenomegalia que pueden dar lugar a la destrucción de una o más líneas celulares sanguíneas. En la mayor parte de estos casos, la esplenectomía permite corregir las citopenias, en particular la anemia y la trombocitopenia. En una gran serie de pacientes atendidos en dos centros de nivel terciario, la esplenectomía se hizo con fines diagnósticos en 10% de los pacientes, terapéuticos en 44%, para estadificación de la enfermedad de Hodgkin en 20%, y asociada a otro procedimiento en 26% de los enfermos. Quizá la única contraindicación para extirpar el bazo sea la presencia de insuficiencia de médula ósea, y en tal situación el bazo agrandado sería la única fuente de tejido hematopoyético.

A menudo, la esplenectomía se realiza por laparoscopia, la cual se asocia con estancias más cortas en el hospital y recuperación más rápida que el procedimiento abierto; sin embargo, ha surgido preocupación de que la técnica laparoscópica se acompaña de un mayor riesgo de trombosis posoperatoria del sistema venoso portal y síndrome de Budd-Chiari.

La ausencia del bazo produce efectos mínimos a largo plazo sobre el perfil hematológico. En el periodo inmediato posterior a la esplenectomía puede haber una cierta leucocitosis (hasta 25 000/μL) y trombocitosis (hasta 1×10^6/μL), pero al cabo de dos o tres semanas se suelen normalizar los recuentos hematológicos y la supervivencia de cada línea celular. Las manifestaciones crónicas de la esplenectomía son una variación importante del tamaño y la forma de los eritrocitos (anisocitosis, poiquilocitosis) y la presencia de cuerpos de Howell-Jolly (restos nucleares), cuerpos de Heinz (hemoglobina desnaturalizada), degeneración granular basófila y algún eritrocito nucleado ocasional en sangre periférica. Cuando estas alteraciones eritrocíticas se producen en un paciente que no ha sufrido esplenectomía, se debe sospechar infiltración esplénica por un tumor que interfiere con su función normal de selección y eliminación de elementos celulares.

La consecuencia más grave de la esplenectomía es el incremento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, en particular por microorganismos con cápsula como *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y algunos microorganismos entéricos gramnegativos. Los pacientes menores de 20 años de edad son en particular susceptibles a la septicemia masiva por *S. pneumoniae*, y el riesgo global de septicemia en los pacientes intervenidos de esplenectomía se estima en 7% en 10 años. La tasa de mortalidad en los pacientes sometidos a esplenectomía y con septicemia neumocócica oscila entre 50 y 80%. Alrededor de 25% de estos pacientes presentará una infección grave en algún momento de su vida. Esta frecuencia es mayor durante los tres primeros años tras el procedimiento. Cerca del 15% de las infecciones son polimicrobianas, y las localizaciones más frecuentes son el pulmón, la piel y la sangre. No parece existir un incremento del riesgo de infecciones virales en los pacientes que no tienen bazo. La susceptibilidad a las infecciones bacterianas se debe a la imposibilidad de

Biblioteca Médica Virtual

eliminar las bacterias opsonizadas del torrente sanguíneo y a un defecto en la elaboración de anticuerpos frente a los antígenos independientes de los linfocitos T, como los componentes polisacáridos de las cápsulas bacterianas. La vacuna neumocócica se debe administrar a todos los pacientes dos semanas antes de la esplenectomía programada. El *Advisory Committee on Immunization Practices* recomienda que incluso los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir la vacuna neumocócica, con repetición de la misma a los cinco años. En este contexto, la vacuna no ha demostrado ser por completo eficaz, y la recomendación descarta la posibilidad de que la administración de la vacuna pueda disminuir en realidad la concentración de anticuerpos neumocócicos específicos. Se cuenta ahora con una vacuna más eficaz de conjugado neumocócico, y en la respuesta inmunitaria intervienen los linfocitos T (*Prevenar*, heptavalente). La vacuna contra *Neisseria meningitidis* debe aplicarse a personas que se someterán a la extirpación del bazo como método planeado. No se han publicado los datos de eficacia de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b, en niños de mayor edad o adultos, pero puede administrarse a sujetos sin bazo.

Los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir instrucciones para considerar que cualquier cuadro de fiebre de origen desconocido debe tratarse como una urgencia médica. La atención médica rápida con valoración y tratamiento de la posible bacteriemia puede salvar la vida del paciente. La quimioprofilaxis sistemática con penicilina oral puede dar lugar al desarrollo de cepas resistentes y no se recomienda.

Además del mayor incremento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, los pacientes sin bazo también son más susceptibles a la enfermedad parasitaria babesiosis. El paciente sometido a esplenectomía debe evitar las regiones en que *Babesia* es endémica (p. ej., Cape Cod, MA).

La extirpación quirúrgica del bazo es una causa obvia de hipoesplenismo. Los pacientes con anemia drepanocítica suelen sufrir una autoesplenectomía, debido a la destrucción del bazo por los múltiples infartos asociados con las crisis drepanocíticas durante la infancia. De hecho, la presencia de un bazo palpable en un paciente con anemia drepanocítica después de los cinco años de edad sugiere una hemoglobinopatía coexistente, por ejemplo, talasemia o hemoglobina C. Además, los pacientes que reciben irradiación esplénica debido a algún proceso neoplásico o autoinmunitario también presentan hipoesplenismo funcional. El término *hipoesplenismo* se prefiere al de *asplenia*, debido a que esta última es una anomalía congénita infrecuente, específica y letal; hay una falla en la que no se desarrolla normalmente la parte izquierda de la cavidad celómica (que engloba el esbozo esplénico). Los lactantes con asplenia carecen de bazo, aunque éste sea su menor problema. El lado derecho del embrión en desarrollo está duplicado en el lado izquierdo, de modo que existe hígado donde debería estar el bazo, existen dos pulmones derechos y el corazón presenta dos aurículas derechas y dos ventrículos derechos.

Agradecimiento

Patrick H. Henry, MD, amigo y mentor que ha muerto, contribuyó de forma importante a este capítulo en ediciones anteriores y mucho de su trabajo permanece en este texto.

LECTURAS ADICIONALES

Barkun AN *et al.*: The bedside assessment of splenic enlargement. Am J Med 91:512, 1991.

Facchetti F: Tumors of the spleen. Int J Surg Pathol 18:136S, 2010.

Girard E *et al.*: Management of splenic and pancreatic trauma. J Visc Surg 153(suppl 4):45, 2016.

Graves SA *et al.*: Does this patient have splenomegaly? JAMA 270:2218, 1993.

Kim DK *et al.*: Advisory committee on immunization practices reocommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2017. MMWR 66:136, 2017.

Kraus MD *et al.*: The spleen as a diagnostic specimen: A review of ten years' experience at two tertiary care institutions. Cancer 91:2001, 2001.

McIntyre OR, Ebaugh FG Jr: Palpable spleens: Ten year follow-up. Ann Intern Med 90:130, 1979.

Pangalis GA *et al.*: Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol 20:570, 1993.

Williamson HA Jr: Lymphadenopathy in a family practice: A descriptive study of 240 cases. J Fam Pract 20:449, 1985.

Biblioteca Médica Virtual

Biblioteca Médica Virtual

63 Principios de farmacología clínica

Dan M. Roden

Los fármacos constituyen la piedra angular de la terapéutica moderna. Sin embargo, médicos y legos reconocen que los resultados de la farmacoterapia varían sobremanera con cada persona. Aunque esta variabilidad se ha percibido como un aspecto impredecible e inevitable de la farmacoterapia, en realidad no es así. El objetivo de este capítulo consiste en describir los principios de la farmacología clínica que pueden aplicarse para lograr un uso inocuo y óptimo de los fármacos existentes y de los nuevos.

Los fármacos interactúan con moléculas específicas para producir efectos tanto beneficiosos como adversos. La sucesión de fenómenos que median entre la administración de un producto farmacológico y la aparición de sus efectos en el organismo se divide en dos componentes importantes, que contribuyen a la variabilidad de las acciones medicamentosas. El primer componente abarca los fenómenos que determinan la llegada del fármaco a las moléculas con que interactúan y su separación de ellas. La descripción resultante de la relación entre la concentración del medicamento y tiempo recibe el nombre de *farmacocinética.* El segundo componente de la variabilidad que presenta la acción de los fármacos comprende los fenómenos que determinan la variabilidad de las acciones medicamentosas a pesar de la equivalencia en el suministro del principio farmacológico a los sitios en que ejercerá su efecto. La descripción de la relación entre concentraciones de medicamento y efecto se denomina *farmacodinámica.* Como se expone más adelante en este capítulo, la variabilidad farmacodinámica puede deberse a la variabilidad de la función de la propia molécula farmacoefectora o a la variabilidad del amplio contexto biológico en que se produce la interacción fármaco-sitio efector para producir los efectos medicamentosos.

Dos objetivos importantes de la farmacología clínica como disciplina son: 1) describir las condiciones en que varían las acciones medicamentosas con el sujeto y 2) conocer los mecanismos que explican dicha variabilidad, para mejorar el tratamiento con los fármacos disponibles y también esclarecer los mecanismos de nuevos fármacos que pudieran ser eficaces para tratar enfermedades en el ser humano. El proceso del desarrollo del fármaco se describe en forma breve al final del capítulo.

En los comienzos de esta disciplina se hicieron descripciones empíricas de la influencia de la enfermedad sobre la acción farmacológica y de las personas o familias con sensibilidades infrecuentes a los efectos secundarios de los fármacos. Tales hallazgos descriptivos, aunque importantes, se están sustituyendo ahora por el conocimiento de los mecanismos moleculares que explican la variabilidad de las acciones farmacológicas. No obstante, es la interacción personal del paciente con su médico u otros profesionales de la salud lo que primero permite identificar una variabilidad poco usual en las acciones farmacológicas; para mejorar la seguridad de los fármacos, es fundamental estar siempre alerta a la aparición de respuestas farmacológicas insólitas.

Un marco de referencia unificador útil es la consideración de los efectos de la enfermedad, la administración simultánea de fármacos o factores familiares que modulan la acción farmacológica reflejan la variabilidad en la expresión o función de genes específicos cuyos productos determinan la farmacocinética y farmacodinámica. Esta idea constituye la base de la ciencia farmacogenómica; en este capítulo se mencionan unos cuantos ejemplos y se realiza una revisión más detallada en el **capítulo 64**.

CONSIDERACIONES GLOBALES



En todas las culturas y enfermedades es cierto que factores como el apego terapéutico, las variantes genéticas que afectan la farmacocinética o la farmacodinámica y las interacciones entre los fármacos contribuyen a las respuestas farmacológicas. Los problemas de costos y los factores culturales pueden determinar la probabilidad de que se prescriban fármacos específicos, combinaciones farmacológicas o productos que se obtienen sin prescripción médica (OTC, *over-the-counter*). Los principios generales de la farmacología clínica enunciados aquí pueden usarse para analizar los mecanismos subyacentes al tratamiento exitoso o fallido con cualquier medicamento.

INDICACIONES DE LA FARMACOTERAPIA: RIESGO FRENTE A BENEFICIO

Es obvio que los beneficios de la farmacoterapia deberían ser mayores que sus riesgos. Los efectos beneficiosos pueden dividirse en dos grandes categorías: los orientados a aliviar un síntoma y los que pretenden prolongar la vida útil del paciente. Cada vez se pone más énfasis en los principios de la medicina basada en evidencias y en técnicas como los estudios clínicos grandes y los metaanálisis, lo que permite explicar los beneficios del tratamiento farmacológico en poblaciones amplias de pacientes. No siempre es sencillo establecer el equilibrio entre el riesgo y el beneficio. Cada vez son más los datos que respaldan la idea, muy conocida para los médicos, de que cada paciente puede presentar respuestas que no se esperan en los estudios de población grandes y a menudo tienen enfermedades concomitantes que casi siempre los excluyen de los estudios clínicos. Además, es probable que se administren tratamientos que alivien los síntomas, pero que acorten la vida, en sujetos con enfermedades graves y con síntomas intensos, como insuficiencia cardiaca o cáncer. Estas decisiones ilustran la naturaleza personal que posee la relación entre el médico que prescribe y el paciente.

Efectos secundarios Algunos efectos adversos son tan frecuentes y acompañan con tanta facilidad a la farmacoterapia, que se les identifica en cuanto se inicia el uso clínico de un fármaco. Por otra parte, algunas reacciones adversas graves pueden ser lo suficientemente raras como para no ser detectadas hasta muchos años después de haberse generalizado el empleo de un fármaco. No se ha resuelto del todo el problema de cómo identificar los efectos secundarios que son infrecuentes pero graves (y que pueden modificar de manera profunda la percepción del riesgo/beneficio en determinados enfermos). Las posibles estrategias van desde conocer mejor las bases moleculares y genéticas de la variabilidad de las acciones medicamentosas, hasta ampliar los mecanismos de vigilancia posteriores a la comercialización. Ninguna de estas estrategias ha sido por completo eficaz, por lo que los profesionales deben permanecer en alerta constante ante la posibilidad de que los síntomas poco usuales estén relacionados con los fármacos específicos o las combinaciones de fármacos que reciben sus enfermos.

Índice terapéutico Las reacciones beneficiosas y adversas a la farmacoterapia pueden describirse mediante una serie de relaciones de dosis/respuesta **(fig. 63-1)**. Los fármacos bien tolerados poseen un margen amplio, llamado *cociente terapéutico, índice terapéutico* o *intervalo terapéutico*, entre las dosis necesarias para producir el efecto terapéutico y las que son tóxicas. En los casos en que la relación entre la concentración plasmática del fármaco y sus efectos sea similar, la medición seriada de dicha concentración puede ser un elemento muy eficaz para orientar y controlar la farmacoterapia

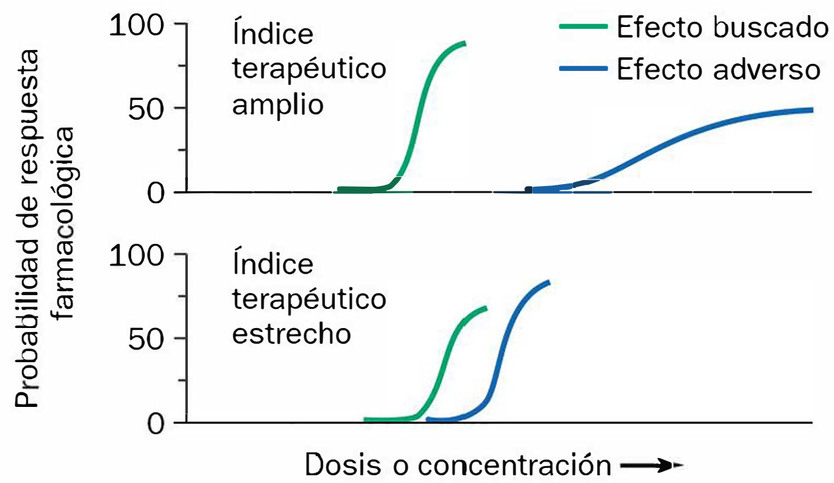


FIGURA 63-1 Concepto de índice terapéutico. Cada gráfico ilustra la relación entre el incremento de la dosis y la probabilidad acumulada de que surja un efecto buscado o adverso del fármaco. ***Recuadro superior.*** Fármaco con un amplio índice terapéutico, es decir, una gran separación entre las dos curvas. ***Abajo.*** Fármaco con un índice terapéutico estrecho; en este caso aumenta la posibilidad de que aparezcan efectos adversos con las dosis terapéuticas, porque las curvas no están perfectamente separadas. Además, no es nada deseable que exista una curva semivertical de dosis-respuesta, ya que significa que cualquier incremento de la dosis, por pequeño que sea, hará que se intensifique de manera pronunciada la posibilidad de efectos tóxicos. Cuando hay una relación definida entre la concentración del fármaco (que por lo común se mide en el plasma) y las curvas de efectos buscados y adversos, es posible utilizar dicha concentración en el eje de abscisas. Adviértase que no todos los pacientes muestran necesariamente una respuesta terapéutica (o efecto adverso) con cualquier dosis y que algunos efectos (sobre todo adversos) pueden surgir de manera independiente de la dosis.

Biblioteca Médica Virtual

porque permite que se mantengan las concentraciones por encima del mínimo necesario para obtener un efecto y por debajo del límite que pueda originar efectos tóxicos. Esta vigilancia seriada se ha empleado sobre todo para orientar el tratamiento con determinados fármacos, como ciertos antiarrítmicos, anticonvulsivos y antibióticos. En este terreno se han acuñado muchos de los principios de farmacología clínica y de los ejemplos que se exponen a continuación y que pueden aplicarse de manera generalizada a la terapéutica.

PRINCIPIOS DE FARMACOCINÉTICA

Los fenómenos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (llamados en conjunto *disposición farmacológica*) son los que determinan la concentración de fármaco que llega a las moléculas farmacoefectoras.

ABSORCIÓN Y BIODISPONIBILIDAD

Después de administrar un fármaco por vía oral, subcutánea, intramuscular, rectal, sublingual o en forma directa en los sitios buscados de acción, es posible que la cantidad que penetra realmente en la circulación general sea menor que la que se logra con el uso de la vía intravenosa **(fig. 63-2A)**. Recibe el nombre de *biodisponibilidad* la fracción de fármaco que llega a la circulación general por otras vías. Puede ser menor de 100% por dos razones: 1) disminuye la absorción o 2) el fármaco se metaboliza o elimina antes de llegar a la circulación general. En ocasiones, la formulación del fármaco administrado es inconsistente o se degradó con el tiempo; por ejemplo, el anticoagulante dabigatrán se degrada con rapidez (en cuestión de semanas) una vez que se expone al aire, por lo que la cantidad administrada puede ser menor a la prescrita. Si el fármaco se administra por vía no intravenosa, la concentración máxima aparece después y es menor que cuando se administra la misma dosis por inyección intravenosa rápida, lo cual refleja la absorción desde el sitio de administración **(fig. 63-2)**. La magnitud de la absorción puede disminuir porque el fármaco es liberado de modo incompleto desde su forma de presentación, porque pasa por una fase de destrucción en el propio sitio de administración o por sus propiedades fisicoquímicas como la insolubilidad, lo que impide la absorción completa en el sitio en que es administrado. Hay productos de "liberación lenta" o "sostenida" fabricados así de manera deliberada para llevar al mínimo la variación de las concentraciones plasmáticas en el intervalo que media entre la administración de una y otra dosis.

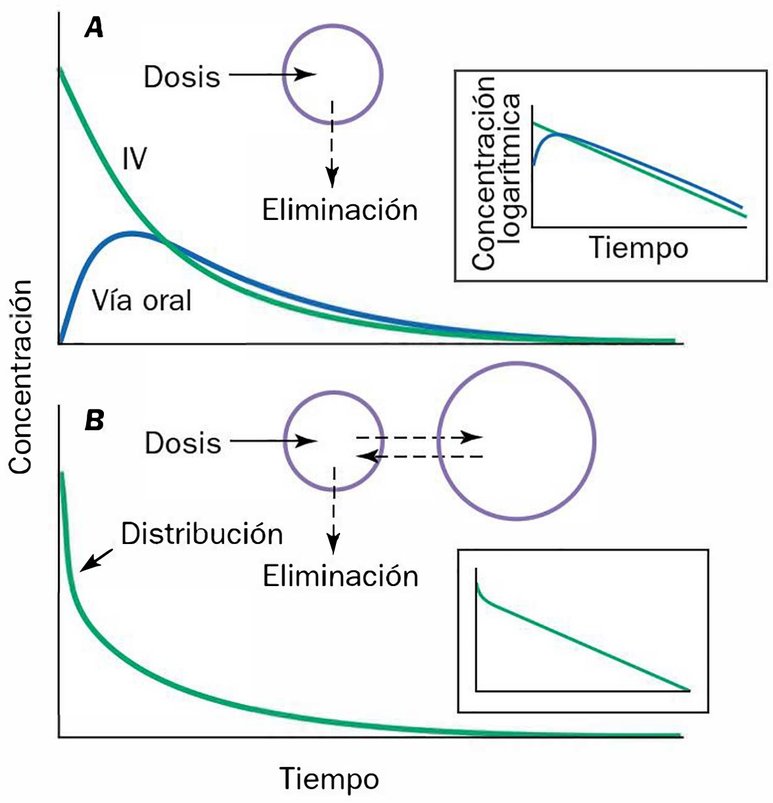


FIGURA 63-2 Curvas idealizadas de tiempo-concentración plasmática después de una sola dosis de fármaco. *A.* Se muestra la evolución cronológica de la concentración de un fármaco después de administrarlo de forma instantánea por vía intravenosa (IV) o bien por vía oral en un modelo monocompartimental. El área bajo la curva de tiempo/concentración es claramente menor después de usar el fármaco por vía oral que después de administrarlo por vía IV, lo que denota una biodisponibilidad incompleta. Adviértase que, a pesar de esta biodisponibilidad incompleta, la concentración después de la dosis oral puede ser mayor que luego de la dosis IV en algunos puntos de corte. El recuadro del ángulo superior derecho muestra que la disminución de las concentraciones con el paso del tiempo es lineal en un gráfico logarítmico (signo que es característico de la eliminación de primer orden) y que la evolución cronológica de la eliminación (paralela) es igual con los fármacos oral e intravenoso. ***B.*** Disminución de la concentración del compartimiento central cuando hay distribución del fármaco hacia y desde un compartimiento periférico y se elimina del compartimiento central. La disminución inicial rápida de la concentración refleja no sólo la eliminación del fármaco, sino su distribución.

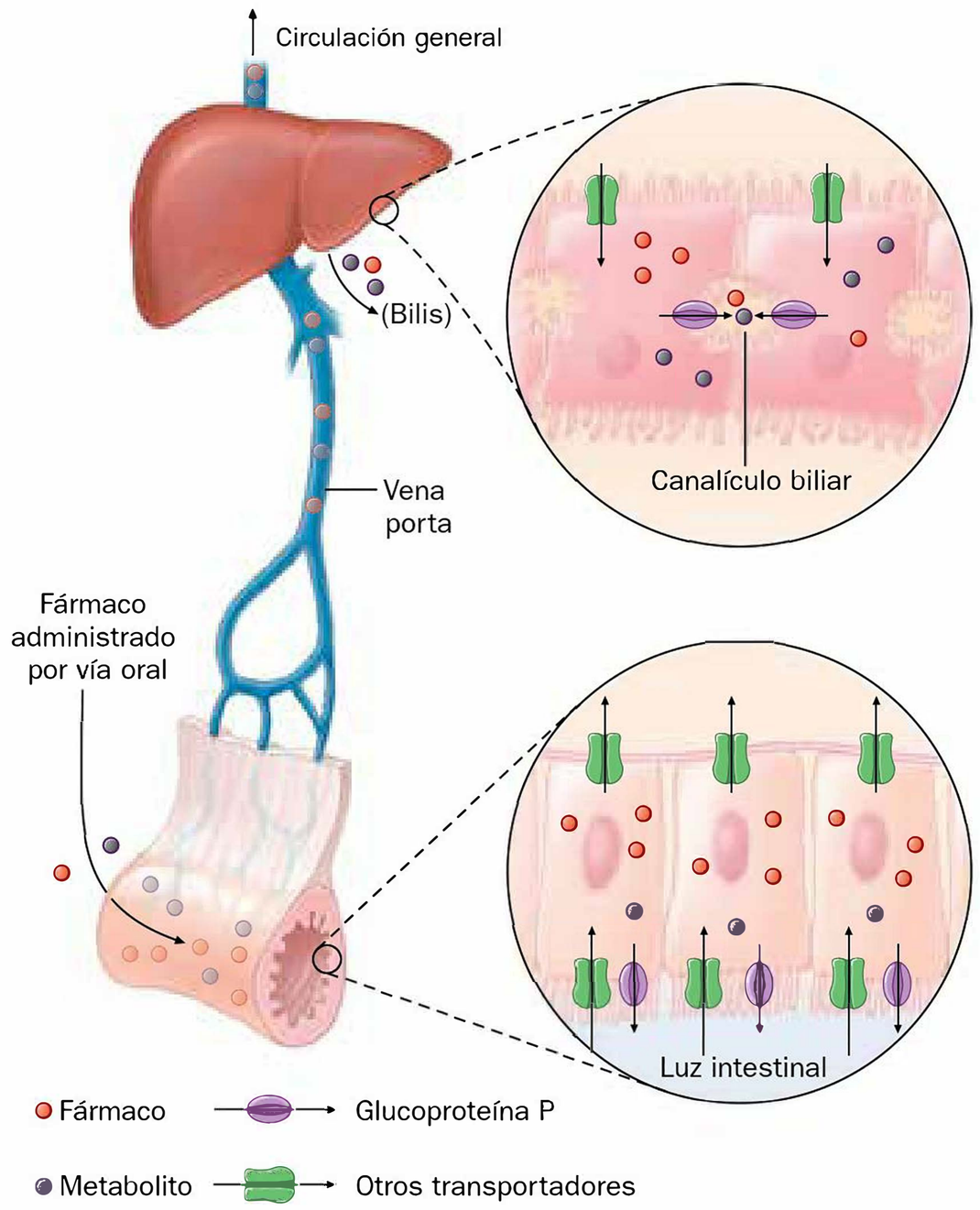


FIGURA 63-3 Mecanismo de eliminación presistémica. Una vez que el fármaco penetra en el enterocito, se somete al metabolismo, excreción hacia la luz intestinal o transporte por la vena porta. Asimismo, el fármaco puede metabolizarse en el hepatocito y excretarse en la bilis antes de alcanzar, él y sus metabolitos, la circulación general. *[Con autorización de DM Roden, en DP Zipes, J Jalife (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2003. Copyright 2003 con autorización de Elsevier.]*

Efecto de "primer paso" Después de la administración oral un fármaco debe cruzar el epitelio del tubo digestivo, el sistema venoso portal y llegar al hígado antes de incorporarse en la circulación general **(fig. 63-3)**. Una vez que el fármaco penetra en el enterocito, puede metabolizarse, transportarse en la sangre de la vena porta o excretarse al pasar otra vez al interior del intestino. La excreción al interior de las asas entéricas y el metabolismo disminuyen la biodisponibilidad sistémica. Una vez que el producto pasa la barrera del enterocito, puede ser captado por el hepatocito, célula en la cual puede haber una mayor limitación de la biodisponibilidad, por acción del metabolismo o ser excretado en la bilis. Dicha eliminación en el intestino y el hígado, que aminora la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica, recibe el nombre de *eliminación presistémica* o *de primer paso*.

TRANSPORTE DE FÁRMACOS

El desplazamiento del fármaco por la membrana de cualquier célula, incluidos enterocitos y hepatocitos, tiene lugar gracias a una combinación de difusión pasiva y transporte activo, mediado por moléculas de captación y salida específicas de cada fármaco. La glucoproteína P es una molécula transportadora de fármacos muy estudiada, es producto del gen *MDR1*; se expresa en la cara apical del enterocito y en la cara canalicular del hepatocito (fig. 63-3). En ambos sitios sirve como bomba de salida, limita la disponibilidad del compuesto en la circulación sistémica. La salida de un fármaco mediada por la glucoproteína P de los capilares cerebrales limita la penetración de la sustancia al cerebro y es un componente importante de la barrera hematoencefálica. Otros transportadores median la captación de fármacos hacia las células y de sustratos endógenos como vitamina son nutrientes.

METABOLISMO DE FÁRMACOS

El metabolismo de los fármacos genera compuestos mucho más polares, mecanismo por el que se excretan con mayor facilidad que el fármaco original; ocurre sobre todo en el hígado, pero puede efectuarse en cualquier otro sitio como riñones, epitelio del intestino, pulmones y plasma. El metabolismo de "fase I" comprende la modificación química, muy a menudo la

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 63-1 Vías moleculares que median en la disposición farmacológica

MOLÉCULA	SUSTRATOS[a]	INHIBIDORES[a]
CYP3A	Antagonistas de los conductos del calcio	Amiodarona
	Antiarrítmicos (lidocaína, quinidina, mexiletina)	Cetoconazol; itraconazol
	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa ("estatinas"; véase el texto)	Eritromicina, claritromicina
	Ciclosporina, tacrolimús	Ritonavir
	Indinavir, saquinavir, ritonavir	
CYP2D6[b]	Timolol, metoprolol, carvedilol	Quinidina (incluso con dosis ultrapequeñas)
	Propafenona, flecainida	Antidepresivos tricíclicos
	Antidepresivos tricíclicos	Fluoxetina, paroxetina
	Fluoxetina, paroxetina	
CYP2C9[b]	Warfarina	Amiodarona
	Difenilhidantoinato	Fluconazol
	Glipizida	Difenilhidantoinato
	Losartán	
CYP2C19[b]	Omeprazol	Omeprazol
	Mefenitoína	
	Clopidogrel	
CYP2B6[b]	Efavirenz	
Tiopurina S-metiltransferasa[b]	6-mercaptopurina, azatioprina	
N-acetiltransferasa[b]	Isoniazida	
	Procainamida	
	Hidralazina	
	Algunas sulfonamidas	
UGT1A1[b]	Irinotecán	
Pseudocolinesterasa[b]	Succinilcolina	
Glucoproteína P	Digoxina	Quinidina
	Inhibidores de la proteasa del VIH	Amiodarona
	Muchos sustratos del CYP3A	Verapamilo
		Ciclosporina
		Itraconazol
		Eritromicina
SLCO1B1[b]	Simvastatinas y algunas otras estatinas	

[a] Los inhibidores modifican la vía molecular y con ello pueden afectar el sustrato. [b] Se han descrito variantes genéticas de importancia clínica; **capítulo 64**.

Nota: Para conocer la lista de sustratos, inhibidores e inductores de los CYP, véase http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table.

oxidación, que realizan miembros de la superfamilia de monooxigenasa del citocromo P450 (CYP, *cytochrome P450*). Los componentes del citocromo que asumen importancia especial en el metabolismo de fármacos se muestran en el **cuadro 63-1** y cada fármaco puede servir de sustrato para una o más de estas enzimas. El metabolismo de "fase II" consiste en la conjugación de compuestos endógenos específicos, con fármacos y sus metabolitos. Las enzimas encargadas de las reacciones de fase II son glucuroniltransferasa, acetiltransferasa, sulfotransferasa y metiltransferasa. Los metabolitos de medicamentos pueden poseer notable actividad farmacológica, como se expondrá más adelante.

Consecuencias clínicas de la alteración de la biodisponibilidad

Algunos fármacos experimentan un metabolismo de primer paso casi completo, por lo que no pueden administrarse por vía oral. La nitroglicerina no puede emplearse por vía oral, pues es eliminada en su totalidad antes de llegar a la circulación sistémica. Por tal razón, este fármaco se utiliza por vía sublingual, transdérmica o intravascular, con las que se evita el metabolismo de primer paso.

Algunos fármacos con muy extenso metabolismo de primer paso pueden administrarse por vía oral si para ello se utilizan dosis más altas de las que se usan por vía intravenosa. Por tanto, la dosis intravenosa de verapamilo es normalmente de 1 a 5 mg, mientras que la dosis oral única habitual es de 40 a 120 mg. La administración de dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico puede dar lugar a que el fármaco quede expuesto a la ciclooxigenasa de las plaquetas en la vena porta, pero también a falta de incorporación sistémica por una desacilación de primer paso en el hígado. Éste es un ejemplo de cómo puede aprovecharse el metabolismo de primer paso con fines terapéuticos.

SEMIVIDA

Muchos de los procesos farmacocinéticos, tales como la eliminación, son de primer orden, es decir, la velocidad con que ocurren depende de la cantidad de fármaco presente. En ocasiones, la eliminación puede ser de orden cero (cantidad fija eliminada por unidad de tiempo) y esto tiene importancia clínica (véase "Principios de selección de dosis"). En el modelo farmacocinético más sencillo (fig. 63-2A) un "bolo" del fármaco se administra de manera instantánea y llega a un compartimiento central, desde el cual la eliminación sigue un proceso de primer orden. En ocasiones, el compartimiento central y otros corresponden a espacios fisiológicos (p. ej., el volumen plasmático), en tanto que en otras son tan sólo funciones matemáticas que se utilizan para describir la eliminación del fármaco. La naturaleza de primer orden que tiene esta eliminación conduce directamente a la fórmula que describe la concentración de medicamento (C) en cualquier momento (tiempo) (t) después de su administración:

$$C = (D/V_c) \bullet e^{(-0.69t/t_{1/2})}$$

en la que V_c es el volumen del compartimiento al que llegó el medicamento y $t_{1/2}$ es la semivida de eliminación. Como consecuencia de esta relación, la expresión gráfica del logaritmo de concentración frente al tiempo es una línea recta (fig. 63-2*A*, recuadro). La *semivida* es el tiempo necesario para que se complete el 50% de un proceso de primer orden. Sobre tal base, la mitad de la eliminación del fármaco se produce después de una semivida de eliminación; el 75% se elimina después de dos semividas, el 87.5% después de tres y así sucesivamente. En la práctica, los procesos de primer orden, como la eliminación, se completan casi en su totalidad al cabo de cuatro a cinco semividas.

En algunos casos, el fármaco es retirado del compartimiento central no sólo por eliminación, sino también por su distribución hacia compartimientos periféricos. En tal situación, la gráfica de concentración plasmática frente al tiempo tras la administración de un bolo de medicamento, muestra dos componentes exponenciales (o más) (fig. 63-2*B*). En términos generales, la disminución rápida inicial de la concentración de un medicamento no depende de su eliminación, sino de su distribución hacia y desde los tejidos periféricos (procesos también de primer orden), en tanto que el componente más lento sí representa la eliminación del fármaco; la disminución muy rápida inicial suele observarse con la administración intravenosa, pero no con otras vías. Las concentraciones de fármaco en sitios periféricos dependen del equilibrio entre su distribución y su redistribución a partir de dichos sitios periféricos, así como de su eliminación. Una vez concluida casi en su totalidad la distribución (cuatro a cinco semividas de distribución), disminuyen en forma correspondiente (en paralelo) las concentraciones plasmática e hística.

Consecuencias clínicas de las mediciones de la semivida

La semivida de eliminación no sólo determina el tiempo necesario para que las concentraciones de fármaco disminuyan a niveles apenas mensurables después de la administración de un solo bolo, sino que también constituye el factor que establece el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de cualquier modificación de la dosis del fármaco **(fig. 63-4)**. Esto ocurre igual al comienzo de una farmacoterapia de largo plazo (ya sea con múltiples dosis orales o por goteo intravenoso continuo), al cambiar la dosis o el intervalo de dosificación de un tratamiento a largo plazo o cuando se interrumpe el medicamento.

El *estado de equilibrio* describe la situación, en la administración de un fármaco por largo tiempo, en que la cantidad del medicamento administrado por unidad de tiempo es igual al eliminado en ese mismo lapso. Con los goteos endovenosos continuos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio permanecen estables, mientras que, después de la administración crónica por vía oral, las concentraciones plasmáticas varían durante el intervalo de dosificación, aunque el perfil de tiempo-concentración entre dichos intervalos permanece estable (fig. 63-4).

DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO

En un sujeto típico de 70 kg, el volumen plasmático es de alrededor de 3 L, el volumen sanguíneo alcanza casi 5.5 L y el agua extracelular fuera de los vasos, es de casi 20 L. El volumen de distribución de los fármacos que se unen de manera extensa a proteínas plasmáticas, pero no a componentes hísticos, se acerca al volumen plasmático; la warfarina es un ejemplo de tal situación. Por el contrario, el volumen de distribución de los fármacos que

Biblioteca Médica Virtual

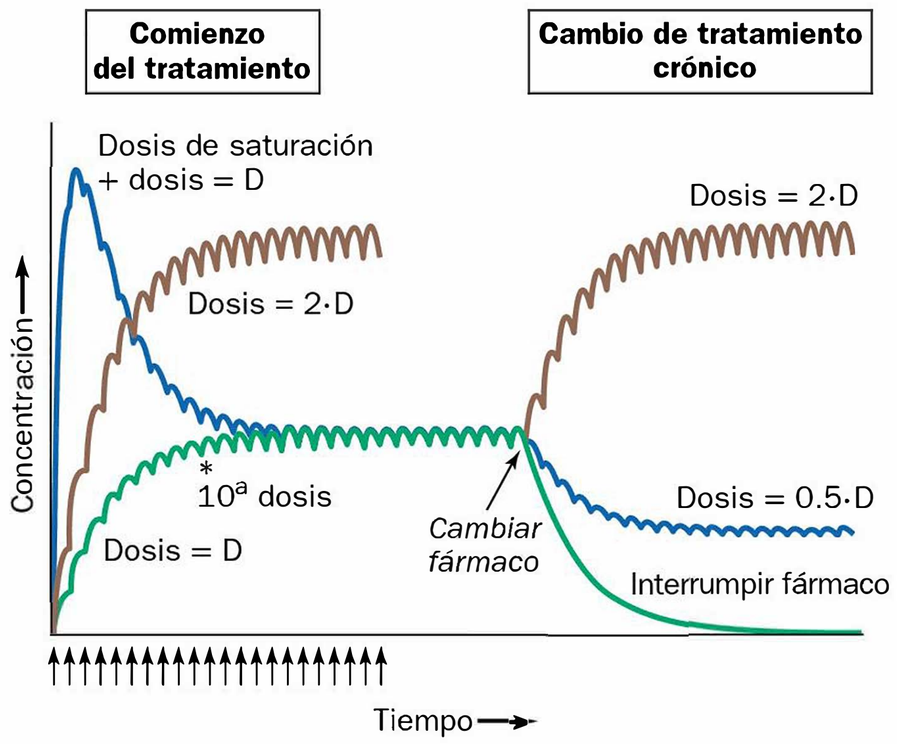


FIGURA 63-4 Acumulación de un fármaco hasta llegar al estado de equilibrio. En la simulación de este ejemplo, se administró el fármaco (*flechas*) a intervalos iguales a un 50% de la semivida de eliminación. El estado de equilibrio se alcanza, durante el inicio del tratamiento, después de unas cinco semividas de eliminación, lo que equivale a 10 dosis. La dosis de saturación inicial no alteró el estado final del equilibrio alcanzado. La duplicación de la dosis causó una duplicación de la fase de estado de equilibrio, pero con el mismo lapso cronológico de acumulación. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, cualquier cambio de la dosis (aumento, disminución o interrupción del medicamento) originará un nuevo estado de equilibrio en alrededor de cinco semividas de eliminación. *[Con autorización de DM Roden, en DP Zipes, J Jalife (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2003. Copyright 2003 con autorización de Elsevier.]*

se unen en gran medida a tejidos puede ser mucho mayor que cualquier espacio fisiológico. Por ejemplo, el volumen de distribución de la digoxina y los antidepresivos tricíclicos es de cientos de litros y por supuesto rebasa el volumen corporal total. Estos fármacos no pueden ser extraídos con facilidad por diálisis, consideración importante en casos de sobredosis.

Consecuencias clínicas de la distribución de fármacos En algunos casos, los efectos farmacológicos necesitan una distribución farmacológica a sitios periféricos. En este caso, la evolución temporal del suministro y eliminación del fármaco a estos sitios determina la evolución temporal de los efectos farmacológicos; la absorción de anestésico en el sistema nervioso central (SNC) es un ejemplo.

DOSIS DE IMPREGNACIÓN Para algunos fármacos, la indicación puede ser tan urgente que sea necesario administrar dosis de "impregnación" para producir incrementos rápidos en la concentración y efectos terapéuticos con más rapidez que con el tratamiento de mantenimiento crónico (fig. 63-4). No obstante, incluso en tales circunstancias el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio se determina sólo mediante la semivida de eliminación.

RITMO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA Aunque las simulaciones de la figura 63-2 utilizan un solo bolo intravenoso, este método muy pocas veces es adecuado en la práctica diaria, ya que pueden surgir reacciones adversas a causa de las concentraciones transitorias muy altas que se alcanzan. Más bien, los fármacos suelen administrarse por vía oral o por goteo intravenoso más lento. Algunos fármacos son tan predeciblemente letales cuando se administran a demasiada velocidad, que deben tomarse precauciones especiales para evitar los bolos accidentales. Por ejemplo, debe evitarse la administración intravenosa de soluciones de potasio >20 meq/L, salvo en circunstancias excepcionales y con vigilancia extrema. Así se lleva al mínimo la posibilidad de un paro cardiaco, que puede ocurrir a consecuencia de un incremento accidental de la velocidad de goteo con las soluciones más concentradas. Las concentraciones altas transitorias después de la administración intravenosa pueden ser provechosas. Por ejemplo, para ejercer su efecto con rapidez, el empleo de midazolam como sedante intravenoso depende de su rápida captación por el encéfalo durante la fase de distribución, con una posterior salida del encéfalo durante la redistribución del fármaco conforme se alcanza el equilibrio.

Asimismo, la adenosina debe administrarse en forma de bolo rápido en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares con mecanismo de reentrada **(cap. 241)**, para evitar su eliminación por captación muy rápida (semivida de segundos) de los eritrocitos y las células endoteliales antes de que el fármaco llegue a su lugar de acción, el nódulo auriculoventricular.

Implicaciones clínicas de la alteración de unión a proteínas Muchos fármacos circulan en el plasma unidos de modo parcial a proteínas plasmáticas. Sólo el fármaco libre, es decir, el no unido a proteínas, llega a los sitios de acción farmacológica; por tal motivo, la respuesta al fármaco depende de la concentración de la fracción libre y no de la concentración total de fármaco circulante en plasma. En la enfermedad renal o hepática crónica, la unión con proteínas se reduce, por lo que las acciones de los fármacos se intensifican. En algunas situaciones (infarto miocárdico, infección, cirugía), los reactantes de fase aguda aumentan de manera transitoria la unión de los fármacos, por lo que reducen su eficacia. Estos cambios adquieren la mayor importancia clínica para compuestos con alto porcentaje de unión con proteínas, ya que incluso un cambio pequeño en dicha unión puede inducir grandes variaciones en el fármaco libre; por ejemplo, la disminución en la unión de 99 a 98% duplica la concentración del compuesto libre de 1 a 2%. Para algunas sustancias (p. ej., difenilhidantoinato) es útil la vigilancia de la fracción libre y no la concentración total del fármaco.

ELIMINACIÓN

La eliminación del fármaco reduce la cantidad de éste en el cuerpo con el transcurso del tiempo. Una manera importante de cuantificar dicha disminución es considerar que las concentraciones de fármaco al comienzo y al final de un periodo dado permanecen invariables y que un volumen específico del cuerpo ha sido depurado de fármaco durante ese periodo. Ello definiría la eliminación como una relación de volumen/tiempo. La depuración comprende tanto el metabolismo del medicamento como su excreción.

Consecuencias clínicas de la alteración de la eliminación Mientras que la semivida de eliminación determina el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio (C_{ss}, *steady-state plasma concentrations*), la *magnitud* del estado de equilibrio depende sólo de la depuración o eliminación (Cl, *clearance*) y la dosis. En el caso de un fármaco administrado en goteo intravenoso, esta relación es

$$C_{ss} = \text{ritmo de administración}/Cl \quad \text{o} \quad \text{ritmo de administración} = Cl \bullet C_{ss}$$

Cuando el fármaco se administra por vía oral, la concentración plasmática promedio en un intervalo de administración ($C_{avg.ss}$) sustituye a C_{ss} y la dosis (dosis por unidad de tiempo) debe incrementarse cuando la biodisponibilidad (F) es menor de 1:

$$\text{Dosis/tiempo} = Cl \bullet C_{avg.ss}/F$$

Las variantes genéticas, las interacciones farmacológicas y las enfermedades que disminuyen la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos o los mecanismos de excreción, pueden hacer que disminuya la depuración y, por consiguiente, que sea necesario reducir la dosis para evitar la toxicidad. En cambio, algunas interacciones farmacológicas y variantes genéticas aumentan la función de las vías de eliminación del fármaco, por lo que se necesita una dosis más alta para mantener un efecto terapéutico.

METABOLITOS FARMACOLÓGICOS ACTIVOS

Los metabolitos pueden tener efectos similares, superpuestos o distintos a los del fármaco original. La acumulación del principal metabolito de la procainamida, *N*-acetilprocainamida (NAPA) es la explicación probable de la marcada prolongación del intervalo QT y la taquicardia ventricular helicoidal **(cap. 247)** durante el tratamiento con procainamida. Es probable que la neurotoxicidad durante el tratamiento con el analgésico opioide meperidina se deba a la acumulación de normeperidina, sobre todo en caso de enfermedad renal.

Los profármacos son productos inactivos que deben ser metabolizados para generar metabolitos activos, que son los que median los efectos de la sustancia. Entre los ejemplos están los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), el antagonista de los receptores de angiotensina losartán, el antineoplásico irinotecán, el antiestrógeno tamoxifeno, el analgésico codeína (cuyo metabolito activo, la morfina, quizá sea la que explica el efecto opioide durante la administración de la codeína) y el antiagregante plaquetario clopidogrel. Se ha dicho también que el metabolismo de los fármacos interviene en la bioactivación de ciertos procarcinógenos y en la generación de metabolitos reactivos que median algunos efectos farmacológicos adversos (como la hepatotoxicidad del paracetamol, que se expone más adelante en este capítulo).

CONCEPTO DE LA FARMACOCINÉTICA DE ALTO RIESGO

Cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco activo dependen de una sola vía metabólica, cualquier trastorno que inhiba esa vía (enfermedad, factores genéticos o interacción farmacológica) puede producir cambios drásticos en las concentraciones plasmáticas y variabilidad considerable en la acción farmacológica. Este problema de la farmacocinética de alto

Biblioteca Médica Virtual

riesgo es muy notable en dos situaciones. *Primera*, la variabilidad en la activación biológica de un profármaco puede generar una variabilidad sorprendente en la acción farmacológica; los ejemplos incluyen el descenso en la actividad de CYP2D6, que impide el efecto analgésico de la codeína y el descenso en la actividad de CYP2C19, que reduce los efectos antiplaquetarios del clopidogrel. La *segunda* situación es la eliminación farmacológica que depende de una sola vía. En este caso, la inhibición de la vía de eliminación conduce a un incremento enorme de la concentración del fármaco; cuando el medicamento tiene una ventana terapéutica estrecha, aumenta la probabilidad de que surjan efectos tóxicos asociados a la dosis. Las personas con alelos de pérdida de función en CYP2C9, que metaboliza el S-enantiómero activo de la warfarina, parecen tener un mayor riesgo de hemorragia. Cuando los fármacos se eliminan por múltiples vías metabólicas o excretoras, es mucho menos probable que la ausencia de una vía (por variante genética o interacción farmacológica) tenga un impacto considerable en las concentraciones o la actividad del fármaco.

PRINCIPIOS DE FARMACODINÁMICA

Inicio de acción del fármaco En el caso de los medicamentos administrados para el tratamiento urgente de síntomas agudos, cabe esperar (o buscar) que no haya retraso entre la interacción del fármaco con la molécula farmacoefectora y la aparición del efecto clínico o que dicho retraso sea mínimo; entre los ejemplos estarían la trombosis vascular, el estado de choque, la hipertensión maligna o el estado epiléptico.

Sin embargo, muchos trastornos necesitan un tratamiento menos urgente y es aceptable un retraso entre la interacción del fármaco con su sitio de acción y el efecto clínico. Los mecanismos farmacocinéticos que contribuyen a tal retraso son la eliminación lenta (lo que da por resultado la acumulación lenta hasta llegar al estado de equilibrio), la captación en compartimientos periféricos o la acumulación de metabolitos activos. Otra explicación frecuente de dicho retraso es que el efecto clínico se desarrolla como consecuencia final del efecto molecular inicial del fármaco. Por eso, la administración de un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista de los receptores H_2 produce un aumento inmediato del pH gástrico, pero la curación de la úlcera se retrasa. Con mucha frecuencia la quimioterapia antineoplásica tiene efectos terapéuticos tardíos.

Los efectos de los fármacos pueden ser específicos según la enfermedad Es posible que un medicamento no ejerza acción alguna o desencadene muy diversas acciones en sujetos sanos en comparación con los pacientes con enfermedad subyacente. Además, la enfermedad concomitante complica la interpretación de la reacción a la farmacoterapia, en particular los efectos secundarios. Por ejemplo, las dosis altas de anticonvulsivos como el difenilhidantoinato pueden ocasionar síntomas del sistema nervioso que a veces se confunden con el trastorno neurológico primario. En forma similar, la intensificación de la disnea en una persona con neumopatía crónica que recibe amiodarona podría deberse al fármaco, a la enfermedad primaria o a un problema cardiopulmonar intercurrente. Como consecuencia, en pacientes con enfermedad pulmonar crónica se prefieren otros tratamientos antiarrítmicos.

Mientras los fármacos interactúan con un receptor molecular específico, los efectos farmacológicos pueden variar con el tiempo, incluso aunque se conservaran estables las concentraciones del fármaco y sus metabolitos. La interacción entre el fármaco y el receptor tiene lugar dentro de un medio biológico complejo que puede variar para modular el efecto del medicamento. Por ejemplo, el bloqueo de los conductos iónicos por los fármacos, que constituye un efecto anticonvulsivo y antiarrítmico importante, suele ser modulado por el potencial de membrana, que en sí mismo depende de factores como el nivel de potasio extracelular o la isquemia local. La enfermedad o el propio fármaco podrían regular al alza o a la baja los receptores. Por ejemplo, los antagonistas de los receptores adrenérgicos β incrementan el número de receptores β durante el tratamiento de largo plazo. Este efecto no suele originar resistencia a las acciones terapéuticas de los fármacos, pero puede dar lugar a graves efectos mediados por agonistas (como hipertensión o taquicardia) si se interrumpe de manera repentina el fármaco bloqueador.

PRINCIPIOS DE SELECCIÓN DE DOSIS

El objetivo buscado del tratamiento con cualquier fármaco consiste en aumentar al máximo la posibilidad de obtener un efecto beneficioso al tiempo que se reduce al mínimo el riesgo de reacciones adversas. La experiencia con el uso del fármaco, ya sea en estudios clínicos controlados o tras la aprobación de su distribución comercial, define las relaciones entre la dosis (o la concentración plasmática) y estos efectos duales (fig. 63-1) y constituye el punto de partida para iniciar la farmacoterapia.

1. *El efecto farmacológico que se pretende debe definirse cuando se comienza la administración del fármaco.* En el caso de algunos medicamentos puede ser difícil medir con objetividad el efecto buscado y el comienzo de la eficacia puede retrasarse semanas o meses; algunos ejemplos son los fármacos administrados contra el cáncer y en las enfermedades psiquiátricas. A veces se usa un medicamento para combatir un síntoma, como el dolor o las palpitaciones y en estos casos es el paciente quien señalará al médico si la dosis escogida es eficaz. Y en otros casos, como la anticoagulación o la hipertensión, la respuesta deseada puede valorarse en forma repetida y objetiva con simples pruebas clínicas o de laboratorio.
2. *La naturaleza de los efectos tóxicos previstos es el elemento que determina la dosis inicial.* Si los efectos secundarios son poco importantes, quizá sea aceptable comenzar el tratamiento con la administración de una dosis muy probablemente eficaz y ajustarla después a la baja si aparecen reacciones adversas. Sin embargo, este método no se justifica cuando los efectos tóxicos previstos son graves o letales; en tales circunstancias, será más conveniente comenzar la administración con la dosis mínima capaz de producir el efecto buscado. En la quimioterapia para cáncer es común utilizar las dosis máximas tolerables.
3. *Las consideraciones anteriores no son válidas si es imposible definir las relaciones entre la dosis y los efectos.* Esto es muy importante cuando se trata de efectos secundarios (que se detallan más adelante en este cap.) cuya aparición no es fácil relacionar con la dosis del fármaco.
4. *Si la dosis de medicamento no causa el efecto buscado, está justificado su incremento sólo cuando no hay efectos tóxicos y es pequeña la posibilidad de que éstos surjan y sean graves.*

Falta de eficacia Si se asume que el diagnóstico es correcto y se prescribe el fármaco apropiado, las explicaciones para la falta de eficacia incluyen interacciones farmacológicas, falta de apego terapéutico o dosis farmacológica más baja de lo anticipado por la administración de medicamento caduco o degradado. En tales casos puede resultar muy útil medir las concentraciones plasmáticas del fármaco, si es posible. La falta de apego terapéutico constituye un problema muy frecuente de los tratamientos a largo plazo, como los de la hipertensión y la epilepsia y se observa en un 25% o más de los sujetos en aquellos entornos terapéuticos en que no se hace ningún esfuerzo para involucrar a los pacientes en la responsabilidad de su propia atención. Los regímenes con múltiples fármacos y varias dosis al día pueden propiciar fácilmente falta de cumplimiento.

La vigilancia de la respuesta al tratamiento por medio de mediciones fisiológicas o de las concentraciones plasmáticas obliga a conocer las relaciones entre la concentración en plasma y los efectos previstos. Por ejemplo, se utiliza la medición del intervalo QT durante la administración de sotalol o dofetilida para evitar las grandes prolongaciones de dicho intervalo, que podrían anunciar arritmias graves. En tal situación, lo más apropiado es la valoración electrocardiográfica en el momento en que se prevé que se alcanzarán la concentración plasmática máxima y el efecto máximo (p. ej., 1 a 2 h después de administrar una dosis, en estado de equilibrio). Conservar en niveles altos la concentración de un aminoglucósido conlleva el riesgo de efectos tóxicos en los riñones, por lo que habrá que ajustar las dosis con base en las concentraciones plasmáticas mínimas (predosis). Del mismo modo, para ajustar las dosis de otros fármacos (p. ej., anticonvulsivos) se debe medir la concentración en su nivel mínimo durante el intervalo de dosificación, exactamente antes de una dosis en estado de equilibrio (fig. 63-4), para asegurarse de mantener el efecto terapéutico.

Concentración plasmática de fármacos como guía para el tratamiento Algunos factores, como las interacciones con otros fármacos, las alteraciones de la eliminación y la distribución inducidas por enfermedades y las variaciones genéticas de la disposición farmacológica, se combinan para generar niveles plasmáticos muy diversos en pacientes que reciben la misma dosis. Por consiguiente, si es posible establecer una relación predecible entre la concentración plasmática del fármaco y los efectos beneficiosos o secundarios, la medición de las concentraciones plasmáticas puede constituir un instrumento útil para orientar la selección de una dosis óptima, en especial cuando es muy estrecho el rango entre las concentraciones plasmáticas que originan efectos terapéuticos y las que producen efectos secundarios. La vigilancia es común con ciertos tipos de fármacos, incluidos muchos anticonvulsivos, fármacos contra el rechazo de injertos, antiarrítmicos y antibióticos. En cambio, si no es posible establecer dicha relación (p. ej., si el acceso del fármaco a sitios de acción importantes distintos del plasma es muy variable), es probable que la vigilancia de la concentración plasmática no sea una guía terapéutica exacta **(fig. 63-5)**.

La eliminación de primer orden, en su expresión más común, implica que las concentraciones media, máxima y mínima en estado de equilibrio guardan una relación lineal con el ritmo de administración de las dosis. En

Biblioteca Médica Virtual

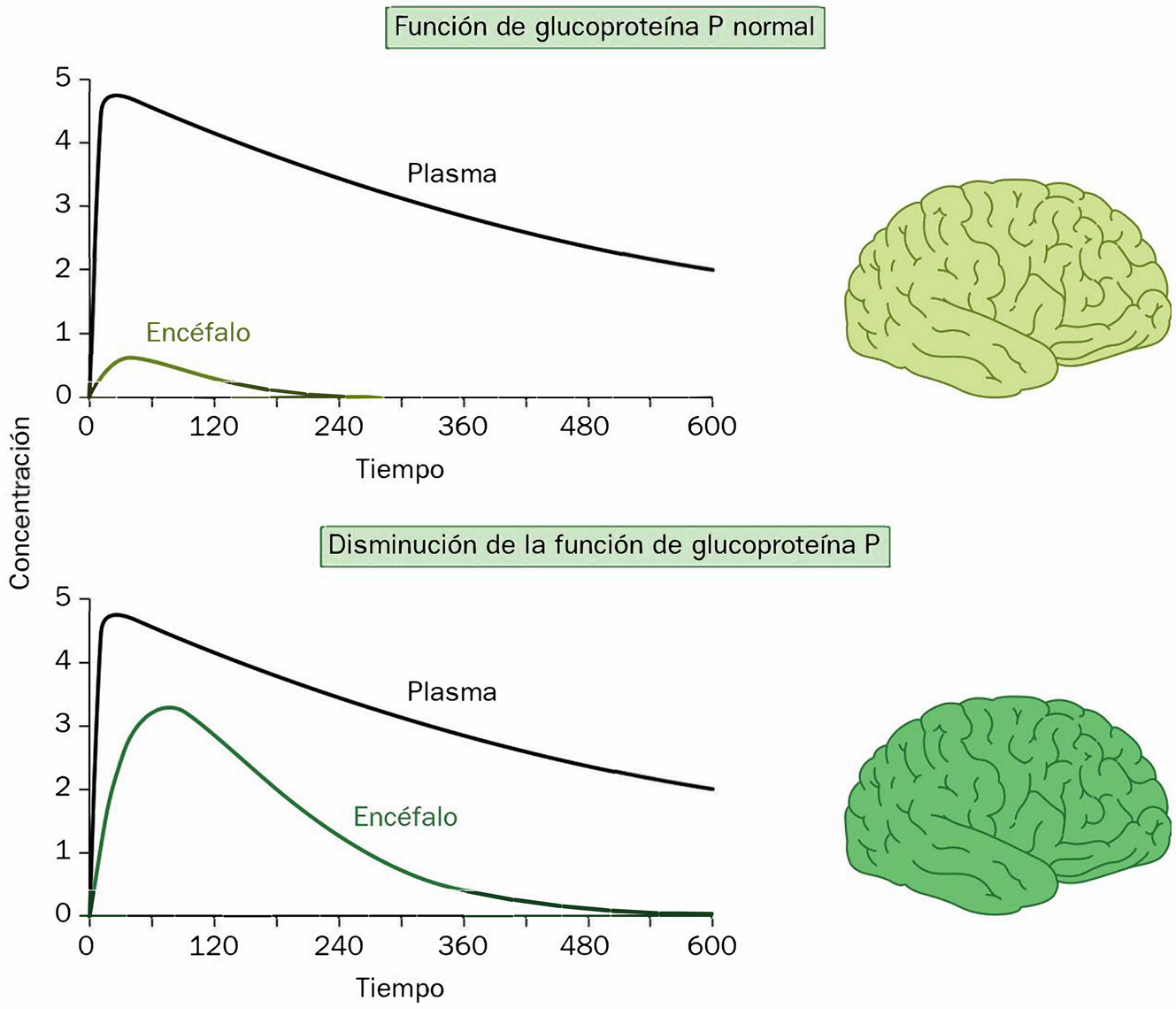


FIGURA 63-5 La glucoproteína P que actúa como bomba de salida impide la entrada de fármacos al epitelio de los capilares encefálicos, por lo que constituye un elemento básico de la barrera hematoencefálica. Por tanto, cuando disminuye su función (por interacciones medicamentosas) aumenta la penetración de fármacos sustratos al interior del encéfalo, incluso sin que se modifiquen sus concentraciones plasmáticas.

consecuencia, la dosis de mantenimiento puede ajustarse con base en la relación que existe entre las concentraciones buscada y medida en el *estado de equilibrio*; por ejemplo, si se desea duplicar la concentración plasmática en estado de equilibrio, debe duplicarse la dosis. Esto no se aplica a los fármacos eliminados por cinética de orden cero (cantidad fija por unidad de tiempo), en la que los pequeños incrementos en la dosis producen aumentos desproporcionados en la concentración plasmática; los ejemplos incluyen difenilhidantoinato y teofilina.

En general, la mejor manera de aumentar la posología consiste en cambiar la dosis, pero no el intervalo de dosificación (p. ej., administración de 200 mg cada 8 h en vez de 100 mg cada 8 h). Sin embargo, este planteamiento es aceptable sólo cuando la concentración máxima resultante no es tóxica y los valores mínimos no descienden por debajo de la concentración mínima eficaz durante un periodo indeseable. Otra opción es modificar el estado de equilibrio cambiando la frecuencia de administración, pero no la cantidad de cada dosis. En este caso cambiará la magnitud de las fluctuaciones alrededor del valor medio del estado de equilibrio: cuanto más breve sea el intervalo de dosificación, menor será la diferencia entre las concentraciones máxima y mínima.

EFECTOS DE LA ENFERMEDAD EN LA CONCENTRACIÓN Y LA RESPUESTA FARMACOLÓGICAS

NEFROPATÍAS

La excreción renal de los fármacos y sus metabolitos suele realizarse por filtración glomerular y mediante transportadores farmacoespecíficos. Si un fármaco o sus metabolitos se excretan en su mayor parte por los riñones y las concentraciones plasmáticas altas se asocian con efectos secundarios (más adelante se describe un ejemplo de "farmacocinética de alto riesgo"), debe reducirse la dosificación en las personas con insuficiencia renal, para evitar la aparición de efectos tóxicos. La dofetilida y el sotalol, ambos antiarrítmicos, se excretan sobre todo por el riñón y pueden prolongar el intervalo QT y originar arritmias si no se disminuye su dosis en caso de nefropatía. En la nefropatía en etapa terminal, el sotalol puede administrarse en dosis de 40 mg después de la diálisis (cada tres días), mientras que la dosis habitual diaria es de 80 a 120 mg cada 12 h. En las dosis aprobadas, el anticoagulante edoxabán parece ser un poco más eficaz en sujetos con insuficiencia renal leve, lo que posiblemente refleje concentraciones un poco más elevadas del fármaco. La meperidina, un analgésico narcótico, se metaboliza en forma extensa por el hígado, por lo que la insuficiencia renal tiene escaso efecto sobre su concentración plasmática. Sin embargo, la normeperidina, su metabolito, se excreta por los riñones, se acumula en caso de insuficiencia renal y tal vez ocasione los signos de excitación del SNC, como irritabilidad, calambres y convulsiones, que surgen cuando se administran múltiples dosis de meperidina a individuos con nefropatía. En la uremia puede alterarse la unión a proteínas de algunos fármacos (como el difenilhidantoinato), por lo que es deseable medir la concentración del fármaco libre.

En las nefropatías no terminales, los cambios de la eliminación renal de fármacos suelen ser proporcionales a los de la depuración de creatinina, que puede medirse de manera directa o calcularse a partir de la creatinina sérica. Esta estimación, si se sabe la cantidad de fármaco que se excreta normalmente por los riñones y la que se excreta por mecanismos extrarrenales, permite calcular los ajustes de dosis necesarios. En la práctica, casi todas las decisiones de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia renal utilizan los ajustes de la dosis o de los intervalos de dosificación que recomiendan las publicaciones con base en la gravedad de la insuficiencia renal, que se mide con la depuración de creatinina. Cualquier modificación de la dosis realizada de esta manera supone una primera aproximación y debe respaldarse después con las concentraciones plasmáticas (si es factible) y la observación clínica, para optimizar aún más el tratamiento de cada paciente.

HEPATOPATÍAS

Las pruebas de función hepática habituales no sirven para ajustar la dosis en enfermedades como hepatitis y cirrosis. El metabolismo de primer paso puede disminuir, lo que aumenta la biodisponibilidad oral, como consecuencia de la perturbación de la función de los hepatocitos, de la alteración de la estructura hepática y de las derivaciones portocava. La biodisponibilidad oral de los fármacos con un importante metabolismo de primer paso, como la morfina, meperidina, midazolam y nifedipina, casi se duplica en los sujetos con cirrosis, en comparación con los que tienen una función hepática normal. Por tanto, en esta situación habrá que disminuir la dosis oral de estos fármacos.

INSUFICIENCIA CARDIACA Y ESTADO DE CHOQUE

Al disminuir la perfusión a los tejidos se redistribuye el gasto cardiaco para conservar el flujo sanguíneo al corazón y el encéfalo a expensas del que llega a otros tejidos (cap. 252). En consecuencia, el fármaco se puede distribuir en un volumen de distribución más pequeño, se observan mayores concentraciones en plasma y los tejidos con mejor perfusión (como el encéfalo y el corazón) quedan expuestos a estas concentraciones más altas, resultando un incremento en los efectos del SNC o cardiacos. De igual manera, la menor perfusión de los riñones y el hígado puede disminuir la depuración del fármaco. Otra consecuencia de la insuficiencia cardiaca grave es la hipoperfusión intestinal, que puede disminuir la absorción del fármaco y, por consiguiente, reducir o eliminar los efectos de los tratamientos orales.

USO DE FÁRMACOS EN LOS ANCIANOS

Los cuadros patológicos múltiples y los diversos fármacos utilizados para combatirlos ocasionan más interacciones medicamentosas y efectos secundarios en los ancianos. El envejecimiento también cambia la función de los órganos, en especial los que participan en la distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos. Las dosis iniciales deben ser menores de las que por lo regular se usan para el adulto y habrá que aumentarlas en forma lenta. También se debe conservar al mínimo el número de fármacos y de dosis al día.

Aun cuando no exista nefropatía, la depuración renal del anciano puede disminuir de un 35 a 50%. Las dosis deben ajustarse con base en la depuración de creatinina. El envejecimiento también hace que disminuyan el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo hepático y quizá también la actividad de las enzimas hepáticas que metabolizan fármacos; en consecuencia, en el anciano disminuye la eliminación hepática de algunos fármacos. Como ocurre con las hepatopatías, es difícil predecir tales cambios.

Los ancianos pueden mostrar alteraciones de su sensibilidad a los fármacos; ejemplos de ello son la intensificación de los efectos analgésicos de los opioides, la mayor sedación con las benzodiacepinas y otros depresores del SNC y el mayor riesgo de hemorragia con los anticoagulantes, incluso aunque se controlen con precisión los parámetros de la coagulación. Son

Biblioteca Médica Virtual

frecuentes también las respuestas más intensas a los fármacos de acción cardiovascular por la menor capacidad de respuesta de los mecanismos homeostáticos normales. Por el contrario, el anciano muestra una menor sensibilidad a los bloqueadores de los receptores adrenérgicos β.

Las reacciones adversas son muy frecuentes en los ancianos porque se modifica su farmacocinética y farmacodinámica, por el uso frecuente de varios fármacos de manera simultánea y por la presencia de enfermedades concomitantes. Por ejemplo, el empleo de benzodiacepinas de semivida larga se ha vinculado con la aparición de fracturas de cadera en estos pacientes, lo cual refleja quizá tanto el riesgo de caídas por la acción de dichos tranquilizantes (a causa de una mayor sedación) como la mayor incidencia de osteoporosis que ellos presentan. Según las encuestas poblacionales en ancianos que no residen en asilos, hasta 10% refiere haber sufrido al menos una reacción farmacológica adversa durante el año anterior.

USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS

Aunque casi todos los fármacos usados en el tratamiento pediátrico son los mismos que se administran en adultos, hay pocos estudios que proporcionen datos sólidos para guiar la administración. Las vías metabólicas de los fármacos maduran a un ritmo diferente después del nacimiento y es posible que los mecanismos patológicos sean distintos en los niños. En la práctica, las dosis se ajustan según el tamaño (peso o superficie corporal) como primera aproximación, a menos que existan datos específicos por edad.

INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS

Las interacciones farmacológicas pueden complicar el tratamiento al incrementar o disminuir en forma nociva las acciones del fármaco; las interacciones pueden depender de cambios en la eliminación del medicamento o en la respuesta al mismo, sin que cambien sus concentraciones. *Es importante incluir las interacciones en el diagnóstico diferencial de cualquier respuesta inusitada durante la administración de un fármaco.* Los médicos y las personas que administran medicamentos deben saber que el paciente muy a menudo acude a ellos con un legado de fármacos que han adquirido por experiencias clínicas anteriores, muchas veces con múltiples médicos que quizá no conocían todas las medicaciones del enfermo. La anamnesis farmacológica meticulosa debe incluir una revisión de los fármacos que recibe y ha recibido la persona y, si es necesario, acudir al farmacéutico para que identifique las prescripciones. También se averigua el uso de fármacos o sustancias que con frecuencia olvidan señalarse durante el interrogatorio, como productos que se obtienen sin prescripción médica, complementos alimenticios y medicamentos tópicos como las gotas para los ojos. En la actualidad se pueden conocer las interacciones importantes si se consultan algunas fuentes electrónicas. No es práctico esperar que el médico memorice todo lo anterior, pero algunos fármacos siempre conllevan el riesgo de causar interacciones, a menudo al inhibir o inducir vías de eliminación específicas de fármacos. En el **cuadro 63-2** se presentan ejemplos. Por esta razón, cuando se inicia o interrumpe la administración de tales fármacos, el médico debe estar muy alerta por la posibilidad de interacciones.

CUADRO 63-2 Fármacos con alto riesgo de causar interacciones farmacocinéticas

FÁRMACO	MECANISMO	EJEMPLOS
Antiácidos Secuestradores de óxidos biliares	Disminución de la absorción	Antiácidos/tetraciclinas Colestiramina/digoxina
Inhibidores de la bomba de protones Antagonistas de receptores H_2	Alteración del pH gástrico	Disminución de la absorción de cetoconazol
Rifampicina Carbamacepina Barbitúricos Difenilhidantoinato Hierba de San Juan Glutetimida Nevirapina (CYP3A, CYP2B6)	Inducción de CYP y de la glucoproteína P	Disminución de la concentración y efectos de: warfarina quinidina ciclosporina losartán anticonceptivos orales metadona, dabigatrán
Antidepresivos tricíclicos Fluoxetina Quinidina	Inhibidores de la isoenzima CYP2D6	Aumento del efecto de muchos bloqueadores β Disminución del efecto de la codeína, posible disminución del efecto de tamoxifeno
Cimetidina	Inhibidor de múltiples isoenzimas CYP	Mayor concentración e intensificación de los efectos de: warfarina teofilina difenilhidantoinato
Cetoconazol, itraconazol Eritromicina, claritromicina Antagonistas de los conductos del calcio Ritonavir	Inhibidor del CYP3A	Aumento de concentraciones y efectos tóxicos de: algunos inhibidores Aumento de la HMGCoA reductasa; ciclosporina; cisaprida, terfenadina (se persiste en su uso) Aumento de concentraciones y efectos del indinavir (con ritonavir) Disminución de la depuración y las dosis necesarias de: ciclosporina (con antagonistas del calcio)
Alopurinol	Inhibidor de xantinaoxidasa	Toxicidad de azatioprina y 6-mercaptopurina
Amiodarona	Inhibidor de muchas isoenzimas CYP y de la glucoproteína P	Menor eliminación (con riesgo de efectos tóxicos) de: warfarina digoxina quinidina
Gemfibrazol (y otros fibratos)	Inhibición del CYP3A	Rabdomiólisis si se administra junto con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa
Quinidina Amiodarona Verapamilo Ciclosporina Itraconazol Eritromicina	Inhibición de la glucoproteína P	Riesgo de efectos tóxicos con sustratos de glucoproteína P (p. ej., digoxina, dabigatrán)
Fenilbutazona Probenecid Salicilatos	Inhibición del transporte tubular renal	Con salicilatos aumenta el riesgo de efectos tóxicos del metotrexato

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS QUE DISMINUYEN LOS EFECTOS DE FÁRMACOS

Puede disminuir la absorción de un fármaco por tubo digestivo si la interacción medicamentosa hace que la sustancia se ligue en el intestino, como sería el caso de los antiácidos con aluminio, las suspensiones de caolín y pectina o los secuestradores de ácidos biliares. Los fármacos como los antagonistas de los receptores histaminérgicos H_2 o los inhibidores de la bomba de protones que alteran el pH gástrico pueden disminuir la solubilidad y, por consiguiente, la absorción de bases débiles como el cetoconazol.

La expresión de algunos genes que se encargan de la eliminación de fármacos y, en particular, los *CYP3A* y *MDR1*, puede intensificarse en gran medida por la acción de fármacos inductores como la rifampicina, carbamazepina, difenilhidantoinato, la hierba de San Juan y la glutetimida, así como por el humo de tabaco, la exposición a insecticidas clorados como el DDT (CYP1A2) y la ingestión crónica de alcohol. La administración de inductores disminuye las concentraciones plasmáticas en un lapso de dos a tres semanas, conforme aumenta la expresión de los genes. Si se estabiliza la dosis de un fármaco en presencia de un inductor que dejará de utilizarse más adelante, pueden surgir signos graves de toxicidad conforme la depuración vuelva a los niveles que había antes de la inducción y aumenten las concentraciones del fármaco. La medida en que el metabolismo de fármacos puede inducirse varía con cada persona, seguramente por mecanismos genéticos.

Biblioteca Médica Virtual

En forma semejante, las interacciones que inhiben la bioactivación de profármacos disminuyen los efectos medicamentosos (cuadro 63-1).

Las interacciones que disminuyen la llegada del fármaco a sitios intracelulares de acción reducen los efectos del mismo: los antidepresivos tricíclicos pueden aminorar el efecto antihipertensivo de la clonidina al disminuir su captación en las neuronas adrenérgicas. La menor penetración de múltiples inhibidores de proteasa de VIH en el SNC (con el riesgo simultáneo de facilitar la replicación de virus en un sitio "aislado" o santuario) podría ser atribuible a la exclusión del fármaco, del SNC, mediada por glucoproteína P. En consecuencia, se ha propuesto la inhibición de dicha glucoproteína como una técnica terapéutica para mejorar la penetración del medicamento en el SNC (fig. 63-5).

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS QUE INTENSIFICAN LOS EFECTOS DE MEDICAMENTOS

En esta situación, el mecanismo más frecuente es la inhibición de la eliminación del medicamento. A diferencia de la inducción, no participa la síntesis de proteínas nuevas y el efecto surge conforme se acumula el fármaco y cualquier metabolito inhibidor (en función de su semivida de eliminación). Los sustratos compartidos de una sola enzima compiten por el acceso al sitio activo de la proteína y por ello cabría considerar como inhibidores a muchos sustratos de CYP. Sin embargo, algunos fármacos son muy potentes como inhibidores (y a veces ni siquiera son sustratos) de vías de eliminación específica de fármacos y, por tal razón, los médicos deben estar muy alertas sobre la posibilidad de interacciones cuando administran estos medicamentos (cuadro 63-2). Entre los fármacos interactuantes más señalados de este tipo están amiodarona, cimetidina, eritromicina y otros antibióticos macrólidos (claritromicina, pero no azitromicina), cetoconazol y otros antimicóticos azólicos, el antirretroviral ritonavir y concentraciones altas de jugo de toronja. Las consecuencias de tales interacciones dependerán del fármaco del cual queda inhibida su eliminación (véase "Concepto de farmacocinética de alto riesgo" antes en este capítulo). Los ejemplos incluyen inhibidores de CYP3A que elevan el riesgo de toxicidad por ciclosporina o de rabdomiólisis por algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pero no pravastatina) y los inhibidores de la glucoproteína P que incrementan el riesgo de toxicidad durante el tratamiento con digoxina o de hemorragia con el inhibidor de la trombina dabigatrán.

Estas interacciones pueden aprovecharse con un beneficio terapéutico. El antiviral ritonavir es un inhibidor muy potente de CYP3A4 que a veces se agrega a los regímenes contra VIH, no por sus efectos antivirales, sino porque disminuye la eliminación de otros fármacos contra VIH y, por tanto, aumenta su eficacia. De igual manera, los antagonistas de los conductos del calcio se administran en ocasiones de manera deliberada junto con ciclosporina para reducir su eliminación y, por tanto, su dosis de mantenimiento y costo.

El difenilhidantoinato, inductor de muchos sistemas que incluyen el CYP3A, inhibe el CYP2C9. El metabolismo del losartán por el CYP2C9, hasta la aparición de su metabolito activo, es inhibido por el difenilhidantoinato, con la posibilidad de que se pierda su efecto antihipertensivo.

El jugo de toronja (pero no el de naranja), sobre todo en grandes cantidades, inhibe CYP3A; los individuos que reciben medicamentos en que incluso la más mínima inhibición de CYP3A puede agravar el riesgo de que surjan efectos secundarios (como ciclosporina y algunos inhibidores de la reductasa de HMG-CoA) no deben consumir jugo de toronja.

El CYP2D6 es inhibido en forma considerable por la quinidina, diversos neurolépticos (clorpromazina y haloperidol) y los SSRI fluoxetina y paroxetina. Las consecuencias clínicas de la interacción de la fluoxetina con los sustratos del CYP2D6 quizá no se manifiesten durante semanas después de haber comenzado el uso del fármaco, por su larguísima semivida y la generación lenta del metabolito que inhibe esta isoenzima (CYP2D6).

La azatioprina se metaboliza a 6-mercaptopurina y más tarde es metabolizada por acción de la tiopurina metiltransferasa y por la xantinaoxidasa. Cuando se administra alopurinol, un inhibidor potente de la xantinaoxidasa, con dosis habituales de azatioprina o 6-mercaptopurina, pueden surgir efectos tóxicos letales (como supresión de la médula ósea).

Algunos fármacos son secretados por los sistemas de transporte tubular renal para aniones orgánicos. La inhibición de tales sistemas causa una acumulación excesiva de medicamento. Por ejemplo, el salicilato disminuye la depuración renal del metotrexato, interacción que puede culminar en efectos tóxicos de este último. La secreción tubular renal contribuye en forma sustancial a la eliminación de la penicilina, que puede ser inhibida por el probenecid (así incrementa su efecto terapéutico). De modo similar, la inhibición del sistema de transporte tubular de cationes por parte de la cimetidina disminuye la depuración renal de dofetilida y procainamida.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NO MEDIADAS POR CAMBIOS EN LA ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS

Los medicamentos pueden actuar sobre distintos componentes de un proceso común hasta generar efectos mucho mayores de los que ocasionarían solos. El tratamiento antitrombótico con combinaciones de antiagregantes plaquetarios (inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa, ácido acetilsalicílico y clopidogrel) y anticoagulantes (warfarina, heparina) suele utilizarse en casos de vasculopatías, aunque tales combinaciones conllevan un mayor peligro de hemorragia.

Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) causan úlceras gástricas y, en las personas que reciben warfarina, triplican el riesgo de hemorragia por dicha úlcera si se usan en forma simultánea.

La indometacina, el piroxicam y quizá otros NSAID antagonizan los efectos antihipertensores de los bloqueqadores β adrenérgicos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros fármacos. El incremento resultante de presión arterial varía de insignificante a intenso; tal efecto no surge con el ácido acetilsalicílico y sulindaco, pero se ha detectado con el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) celecoxib.

La taquicardia ventricular polimorfa en entorchado durante la administración de antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT (quinidina, sotalol, dofetilida) surge con frecuencia mucho mayor en los enfermos que también reciben diuréticos, lo cual quizá sea reflejo de hipopotasemia. *In vitro*, la disminución del nivel de potasio, además de prolongar el intervalo QT en ausencia del fármaco, también potencia el bloqueo medicamentoso de los conductos iónicos, lo que culmina en la prolongación de dicho intervalo; asimismo, algunos diuréticos poseen acciones electrofisiológicas directas que prolongan el intervalo QT.

La administración de potasio complementario causa hiperpotasemia más intensa y más frecuente cuando disminuye la eliminación de dicho mineral por la administración conjunta de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), espironolactona, amilorida o triamtereno.

Los efectos del sildenafilo son consecuencia de la inhibición de la isoforma de la fosfodiesterasa tipo 5 que inactiva en los vasos el monofosfato de guanosina (GMP, *guanosine monophosphate*) cíclico. La nitroglicerina y los nitratos similares, usados para tratar la angina, causan vasodilatación al aumentar las concentraciones de GMP cíclico; así, la administración conjunta de estos nitratos y sildenafilo puede causar hipotensión notable letal en pacientes con coronariopatía.

A veces, la combinación de fármacos intensifica su eficacia global o disminuye los efectos tóxicos del fármaco específico. Estas interacciones que ofrecen un beneficio terapéutico se describen más adelante en los capítulos donde se exponen las entidades patológicas específicas en que se aplican.

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

Los efectos beneficiosos de los medicamentos se acompañan de un riesgo inexorable de efectos secundarios. La morbilidad y la mortalidad que éstos causan suelen ocasionar problemas diagnósticos, porque pueden afectar a cualquier órgano y confundirse con signos de la enfermedad primaria. Asimismo, algunas investigaciones sugieren que el tratamiento farmacológico de varios trastornos crónicos, como enfermedades psiquiátricas o hipertensión, no alcanza la meta buscada hasta en la mitad de los pacientes tratados; por tanto, el efecto farmacológico "secundario" más frecuente podría ser la falta de eficacia.

Los efectos adversos se clasifican en dos tipos generales. El primero es consecuencia de la intensificación de una acción farmacológica buscada, como sería la mayor hemorragia con el uso de anticoagulantes o la supresión de médula ósea con los antineoplásicos. El segundo tipo proviene de los efectos tóxicos no vinculados con las acciones farmacológicas buscadas. Este último suele surgir de modo imprevisto (en particular con nuevos fármacos), suele ser grave y es consecuencia de mecanismos conocidos y desconocidos.

Los fármacos pueden incrementar la frecuencia de un hecho que sea común en la población general, lo que puede ser difícil de identificar; un ejemplo excelente es el incremento de los infartos del miocardio con el rofecoxib, inhibidor de COX-2. Los medicamentos también causan efectos secundarios raros y graves como anomalías hematológicas, arritmias o insuficiencia de hígado o riñones. Antes de la aprobación normativa y la distribución, los productos nuevos se someten a prueba en pacientes que a menudo no están tan enfermos como los que recibirán el producto con fines terapéuticos y que tienen menos enfermedades concurrentes que éstos. Ante el número relativamente pequeño de individuos estudiados en investigaciones clínicas y la naturaleza de estos pacientes, quizá no se identifiquen efectos secundarios raros u ocasionales antes de que se apruebe el uso del producto; por ello, los médicos deben tener cautela al prescribir y ad-

Biblioteca Médica Virtual

ministrar fármacos nuevos y estar alertas en busca de efectos adversos que antes no se habían detectado.

La identificación y el esclarecimiento de mecanismos que explican efectos farmacológicos adversos pueden facilitar la síntesis de nuevos compuestos más seguros o permitir a un subgrupo de enfermos con un riesgo muy grande ser excluido de la exposición a fármacos. Han resultado de utilidad los sistemas de notificación de reacciones adversas a nivel nacional, como los empleados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (se pueden notificar directamente las reacciones sospechadas de este tipo en http://www.fda.gov/safety/medwatch/default.htm) y en el Reino Unido por el *Committee on Safety of Medicines*. La publicación o notificación de una reacción adversa recién identificada puede estimular en breve plazo la aparición de muchos informes similares sobre reacciones antes no detectadas.

A veces se aprovechan las reacciones "adversas" (o efectos secundarios) para usarlas como nueva indicación de un fármaco. La hipertricosis no buscada durante la administración de minoxidilo a pacientes muy hipertensos permitió crear un fármaco que estimulara el crecimiento del cabello. Al principio, el sildenafilo se desarrolló como un antianginoso, pero sus efectos sobre la disfunción eréctil no sólo condujeron a una nueva indicación del producto, sino que ampliaron los conocimientos sobre la participación de la fosfodiesterasa de tipo 5 en el tejido eréctil. Los ejemplos anteriores refuerzan el concepto de que el médico y el personal asistencial deben estar muy alertas ante la posibilidad de que los síntomas poco frecuentes sean un reflejo de efectos no detectados del medicamento.

Se sabe que 25 a 50% de los enfermos comete errores al tomar los medicamentos prescritos, los cuales pueden ser el origen de reacciones adversas. Asimismo, los enfermos cometen errores con los fármacos que se obtienen sin prescripción médica, por no leer ni cumplir las instrucciones de los envases. Los proveedores de atención médica deben reconocer que el hecho de incluir instrucciones en las prescripciones no siempre garantiza el cumplimiento.

En los hospitales, los fármacos se administran en un entorno controlado y el cumplimiento del paciente suele estar garantizado. A pesar de ello pueden surgir errores (quizá haya equivocaciones en el tipo de medicamento o su dosis o puede administrarse el producto al paciente equivocado) y el problema se está abordando con mejores sistemas de distribución y administración de medicamentos.

ALCANCE DEL PROBLEMA

En el Reino Unido se calculó que 6.5% de todas las hospitalizaciones se debían a reacciones farmacológicas adversas y que 2.3% de estos pacientes (0.15%) fallecía a consecuencia de éstas. Los fármacos causantes más frecuentes fueron ácido acetilsalicílico, otros NSAID, diuréticos, warfarina, inhibidores de la ACE, antidepresivos, opiáceos, digoxina, esteroides y clopidogrel. Un estudio a finales de los años 1990 sugirió que las reacciones farmacológicas adversas causaban más de 100 000 muertes intrahospitalarias en Estados Unidos, lo que las convierte en la 4a. a 6a. causa más frecuente de muerte en el hospital. Diez años más tarde, otro estudio no mostró cambio en esta tendencia.

En cada hospitalización, los enfermos reciben en promedio 10 fármacos diferentes. Cuanto más graves estén, más fármacos reciben y también aumenta la probabilidad de reacciones adversas. Si el paciente hospitalizado recibe menos de seis productos diferentes, la probabilidad de una reacción adversa es de casi 5%; pero si recibe más de 15 fármacos, dicha probabilidad es >40%. Los análisis retrospectivos de pacientes ambulatorios han señalado la aparición de efectos adversos en 20% de ellos. También se identifican reacciones adversas graves con las plantas medicinales y los compuestos que se obtienen sin prescripción médica: entre los ejemplos están la hepatotoxicidad que surge con el consumo de kava, la mialgia-eosinofilia con el uso de L-triptófano y las apoplejías que ocurren con el uso de fenilpropanolamina, situaciones que han originado muertes.

EFECTOS TÓXICOS NO RELACIONADOS CON LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA PRIMARIA DE UN PRODUCTO

Los fármacos o los metabolitos reactivos generados por acción de las isoenzimas CYP, se unen en forma covalente a macromoléculas hísticas (como las proteínas o el DNA) hasta causar efectos tóxicos en los tejidos. Dada la naturaleza reactiva de los metabolitos, la unión covalente suele suceder cerca del lugar en que se producen, que normalmente es el hígado.

Paracetamol La causa más frecuente de efectos tóxicos en el hígado, inducidos por fármacos, es la sobredosis del paracetamol **(cap. 333)**. En circunstancias normales, los metabolitos reactivos son destoxificados cuando se combinan con el glutatión del hígado. Si se agota este último, los metabolitos se unen a proteínas del hígado y así dañan a los hepatocitos. La necrosis hepática originada por la ingestión de paracetamol se puede evitar o cuando menos disminuir, si se administran sustancias como la *N*-acetilcisteína, que reduce la unión de los metabolitos electrófilos a las proteínas del hígado. El riesgo de necrosis hepática relacionado con paracetamol se agrava en sujetos que reciben fármacos como fenobarbital o difenilhidantoinato, que intensifican el metabolismo de los medicamentos, o etanol, que agota la reserva de glutatión. Esta toxicidad ha surgido incluso con dosis terapéuticas, por lo que debe avisarse a los pacientes en situación de riesgo a causa de tales fármacos.

Reacciones inmunitarias Casi todos los fármacos son moléculas pequeñas y de bajo peso (<2 000 kD), por lo que son escasamente inmunógenos. En consecuencia, para que surja la respuesta inmunitaria a un medicamento se necesita su activación *in vivo* y su unión covalente a proteínas, carbohidratos o ácidos nucleicos.

La estimulación farmacológica de la producción de anticuerpos puede mediar en la lesión hística por varios mecanismos. El anticuerpo puede atacar al fármaco si éste se une en forma covalente a una célula y con ello la destruye; tal situación se observa en la anemia hemolítica inducida por penicilina. Los complejos anticuerpo-fármaco-antígeno se adsorben de manera pasiva por células cuya presencia es circunstancial y que serán destruidas por la activación del complemento; esta situación se observa en la trombocitopenia inducida por quinina y quinidina. La trombocitopenia inducida por heparina surge cuando los anticuerpos contra los complejos de péptido del factor plaquetario 4 y heparina generan complejos inmunitarios que activan las plaquetas; en estos casos, la trombocitopenia se acompaña de trombosis "paradójica" y se trata con inhibidores de la trombina. Los fármacos o sus metabolitos reactivos, pueden alterar el tejido del hospedador y volverlo antigénico, desencadenando así la aparición de autoanticuerpos. Por ejemplo, la hidralazina y la procainamida (y sus metabolitos reactivos) alteran por mecanismos químicos el material nuclear, estimulan la formación de anticuerpos antinucleares y a veces causan lupus eritematoso. La aplasia eritrocítica pura farmacoinducida **(cap. 98)** proviene de una reacción medicamentosa de origen inmunitario.

La enfermedad del suero **(cap. 345)** es consecuencia del depósito de complejos fármaco-anticuerpo circulantes en las superficies endoteliales. En estos casos se activa el complemento, se generan en forma local factores quimiotácticos y surge una respuesta inflamatoria en el sitio en que quedan atrapados los complejos. A veces aparecen en tales situaciones artralgias, urticaria, linfadenopatía, glomerulonefritis o encefalitis. Causas frecuentes del problema son las proteínas heterólogas (las presentes en vacunas, la estreptocinasa y los anticuerpos usados con fines terapéuticos) y los antibióticos. Muchos fármacos y en particular los antibióticos, los inhibidores de la ACE y el ácido acetilsalicílico desencadenan anafilaxia, con producción de IgE que se une a la membrana de los mastocitos. El contacto del medicamento con un antígeno desencadena una serie de fenómenos bioquímicos dentro del mastocito y hace que se liberen mediadores que causan los signos característicos, como urticaria, sibilancias, congestión facial, rinorrea y a veces hipotensión.

Los fármacos también pueden inducir respuestas inmunitarias mediadas por células. Una reacción grave es el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis tóxica epidérmica (SJS/TEN, *Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis*), que puede causar la muerte debido al desprendimiento cutáneo masivo mediado por linfocitos T. Como se describe en el **capítulo 64**, ciertas variantes genéticas específicas parecen necesarias, pero no suficientes, para inducir el SJS/TEN. Se cree que el mecanismo es la activación de linfocitos T por interacciones entre haptenos y "péptidos propios" o por unión directa del fármaco con HLA o receptores de linfocitos T.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES FARMACOLÓGICAS ADVERSAS

Las manifestaciones de las enfermedades farmacoinducidas simulan con frecuencia a las de otras enfermedades y un conjunto dado de manifestaciones puede estar producido por fármacos distintos. El descubrimiento de la participación que tienen uno o varios fármacos en un trastorno determinado depende de la apreciación de las posibles reacciones adversas a fármacos en cualquier enfermedad, de la identificación de la relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de dicho cuadro y de la familiaridad con las manifestaciones comunes de los fármacos.

Es natural que un efecto secundario adverso que aparece después de la introducción de un nuevo fármaco se vincule con ese compuesto, pero es importante recordar que la causa podría ser una interacción farmacológica. Por ejemplo, si un paciente con una dosis crónica estable de warfarina tiene una complicación hemorrágica después de iniciar el uso de amiodarona, no refleja una reacción directa a la amiodarona, sino su efecto de inhibir el metabolismo de la warfarina. Se han descrito muchas relaciones

Biblioteca Médica Virtual

entre determinados fármacos y ciertas reacciones específicas, pero siempre habrá una "primera vez" para una relación nueva y habrá que sospechar que todos los fármacos pueden causar un efecto secundario si el entorno clínico es apropiado.

Los cuadros anormales causados por la acción farmacológica buscada de un medicamento se identifican con mayor facilidad que las enfermedades atribuibles a mecanismos inmunitarios o de otro tipo. Por ejemplo, efectos secundarios como las arritmias en personas que reciben digitálicos, la hipoglucemia entre quienes reciben insulina y la hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes, pueden guardar una relación más directa con un fármaco específico que síntomas como un exantema, a veces causados por muchos medicamentos u otros factores. La fiebre por fármacos a menudo escapa al diagnóstico inicial porque la fiebre es una manifestación muy frecuente de enfermedad.

Las fuentes electrónicas de consulta sobre reacciones medicamentosas adversas pueden ser útiles. Sin embargo, la recopilación exhaustiva a veces hace que se pierda el sentido de la perspectiva en cuanto a la frecuencia y gravedad de dichos problemas, que varían mucho con cada paciente.

Es importante obtener los antecedentes farmacológicos del paciente para el diagnóstico. Se pone atención a los fármacos que se administran sin prescripción médica y a las hierbas medicinales, así como a los medicamentos prescritos. Cada tipo suele ocasionar efectos secundarios y pueden surgir interacciones nocivas entre los medicamentos que se adquieren sin prescripción médica y los que se obtienen sólo con ella. Entre tales efectos están la pérdida de eficacia de los anticonceptivos orales o la ciclosporina cuando se consumen al mismo tiempo que la hierba de San Juan. Además, es frecuente que varios médicos traten al mismo paciente y que surjan combinaciones medicamentosas dobles, aditivas, contraproducentes o sinérgicas, si todos ellos desconocen los antecedentes farmacoterapéuticos del individuo. Cada médico debe saber qué fármacos recibe su paciente, cuando menos los que ha tomado en los últimos 30 o 60 días, antes de prescribir un medicamento. El médico o la enfermera deben informar por escrito la interrupción del uso de fármacos por no ser eficaces o por ocasionar efectos secundarios, para evitar su uso o reutilización potencialmente peligrosa. Una causa de exposición adicional a fármacos que a menudo no se detecta con facilidad es la aplicación tópica; por ejemplo, el individuo que se queja de broncospasmo quizá no mencione que utiliza bloqueadores β en preparación oftálmica, salvo que se le pregunte en forma específica. Es frecuente el antecedente de efectos secundarios; el paciente de esta categoría muestra predisposición a enfermedades farmacoinducidas, razón por la cual dichos antecedentes deben obligar a tener mayores precauciones en la prescripción y en la administración de fármacos nuevos.

Los estudios de laboratorio pueden incluir la identificación de anticuerpos séricos en algunas personas con alergia a fármacos en que intervienen elementos formadores de la sangre, como agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia. Por ejemplo, la quinina y la quinidina pueden causar aglutinación plaquetaria *in vitro*, en presencia del complemento y del suero de una persona que ha presentado trombocitopenia después de usar dicho fármaco. En el diagnóstico también pueden ser útiles las anomalías bioquímicas, como el déficit de G6PD, la concentración de pseudocolinesterasa sérica o la determinación del genotipo, a menudo después de la aparición de un efecto secundario en el enfermo o un familiar **(cap. 64)**.

Si se sospecha una reacción adversa, la interrupción del fármaco sospechoso seguida de la desaparición de la reacción es una prueba provisional de que el problema corresponde a un trastorno farmacoinducido. Para confirmarlo, se inicia de nuevo el medicamento con precaución y se observa si reaparece la reacción. Sin embargo, tal maniobra se hará sólo si la confirmación sirve para el tratamiento futuro del individuo y si el intento no conlleva riesgos excesivos. En el caso de reacciones adversas que dependen de la concentración del fármaco, la disminución de la dosis puede hacer que desaparezca la reacción y el aumento, su reaparición. Sin embargo, si se piensa que la reacción es alérgica, la nueva administración del medicamento puede conllevar riesgo, porque a veces surge anafilaxia.

Si el paciente recibe varios fármacos cuando se sospecha una reacción adversa, casi siempre es posible identificar los que tienen la mayor posibilidad de causarla; incluye los posibles agentes nocivos como los fármacos que alteran su eliminación. Habrá que interrumpir de inmediato el uso de todos ellos y, si esto no es factible, se interrumpen de uno en uno; se inicia por el más sospechoso y se observa a la persona en busca de signos de mejoría. El tiempo necesario para que desaparezca un efecto secundario dependiente de la concentración está en función del tiempo necesario para que la concentración disminuya por debajo de los límites en que surge el efecto secundario; ello, a su vez, depende de la concentración sanguínea inicial y de la velocidad de eliminación o del metabolismo del fármaco. Los efectos secundarios de los fármacos con semividas largas necesitan mucho tiempo para desaparecer.

EL PROCESO DE DESARROLLO DE UN FÁRMACO

El tratamiento farmacológico es un rasgo ancestral de la cultura humana. Los primeros tratamientos fueron extractos vegetales cuya efectividad se descubrió de manera empírica para indicaciones como fiebre, dolor o disnea. Esta estrategia empírica basada en síntomas para el desarrollo de fármacos se sustituyó en el siglo XX por la identificación de compuestos dirigidos a respuestas biológicas más fundamentales, como el crecimiento bacteriano o la presión sanguínea elevada. El término "bala mágica", acuñado por Paul Ehrlich para describir la búsqueda de compuestos efectivos para la sífilis, captura la esencia de la esperanza de que la comprensión de los procesos biológicos básicos conducirá a nuevos tratamientos muy efectivos.

Un punto inicial frecuente para el desarrollo de muchos tratamientos modernos muy usuales ha sido el descubrimiento biológico básico que implica a posibles moléculas blanco; los ejemplos de estas moléculas blanco incluyen la HMG-CoA reductasa, una molécula clave en la biosíntesis del colesterol o la mutación *BRAF* V600E que parece impulsar el desarrollo de algunos melanomas malignos y otros tumores. El desarrollo de compuestos dirigidos a estas moléculas no sólo ha revolucionado el tratamiento de enfermedades como la hipercolesterolemia o el melanoma maligno, sino que también ha revelado nuevas características biológicas de la enfermedad. Por ejemplo, los espectaculares éxitos iniciales con vemurafenib (que actúa en *BRAF* V600E) fueron seguidos por recidivas tumorales casi universales, lo que sugiere que la inhibición sólo de esta vía es insuficiente para el control tumoral. A su vez, este razonamiento apoya la noción de que muchas enfermedades complejas no se curarán con el lanzamiento de una sola bala mágica, sino con fármacos individuales o combinaciones que ataquen múltiples vías cuya perturbación conduzca a la enfermedad. El uso de tratamientos combinados en trastornos como la hipertensión, tuberculosis, infección por VIH y muchos cánceres subraya la posibilidad de una visión de "biología de sistemas" para el tratamiento farmacológico.

Una estrategia frecuente en el desarrollo farmacológico contemporáneo es iniciar con un procedimiento de detección de alto rendimiento para identificar compuestos "líder" que modulen la actividad de un posible blanco farmacológico. El siguiente paso es la aplicación de una modificación basada en la química medicinal del "líder" para desarrollar compuestos con especificidad por el blanco elegido, con falta de efectos "fuera del blanco" y con propiedades farmacocinéticas adecuadas para uso humano (p. ej., biodisponibilidad consistente, semivida de eliminación prolongada y sin rasgos farmacocinéticos de alto riesgo). La evaluación farmacológica en sujetos humanos se realiza después de estudios de seguridad y tolerancia iniciales (fase 1), determinación de dosis (fase 2) y eficacia (fase 3). Éste es un proceso muy costoso y la mayor parte de los compuestos fallan en algún momento. Por tanto, se requieren nuevas estrategias para identificar los éxitos probables y las fallas tempranas. Una idea, descrita con más detalle en el capítulo 64, es usar la genómica y otras estrategias para valoración de perfil que tengan un alto rendimiento, no sólo para identificar nuevos blancos farmacológicos, sino también para localizar subtipos de enfermedades en los que los fármacos aprobados para otras indicaciones pudieran ser "redirigidos" y así evitar el costoso proceso de desarrollo.

RESUMEN

La farmacología clínica moderna tiene por objetivo sustituir el uso empírico de los fármacos por tratamientos basados en un conocimiento profundo de los factores que determinan la respuesta individual a la farmacoterapia. A este proceso contribuyen la farmacología molecular, la farmacocinética, la genética, los ensayos clínicos y la formación de quien prescribe los fármacos. Ninguna reacción farmacológica debe tildarse jamás de *idiosincrásica*; todas las reacciones tienen un mecanismo cuya comprensión es útil para orientar los futuros tratamientos con ese fármaco o sus sucesores. Este conocimiento de la variabilidad de las acciones farmacológicas, en rápida expansión, hace que el proceso de la prescripción de fármacos sea cada vez más intimidante para el médico. Sin embargo, este proceso deben guiarlo una serie de principios fundamentales:

- Los beneficios de la farmacoterapia, cualquiera que sea la manera en que ésta se defina, deben ser siempre superiores a los riesgos.
- Debe administrarse la dosis más pequeña necesaria para producir el efecto deseado.
- Debe reducirse al mínimo el número de fármacos y dosis al día.
- Aunque la bibliografía médica crece con rapidez, el acceso es más sencillo; cada vez serán más usuales los recursos electrónicos para realizar búsquedas en bases de datos de bibliografía y opiniones objetivas.

Biblioteca Médica Virtual

- La genética determina de manera parcial la variabilidad de la respuesta a los fármacos y podría llegar a formar parte de la práctica clínica.
- Los expedientes médicos electrónicos y los sistemas farmacéuticos incorporarán cada vez más información sobre la prescripción de medicamentos, como los fármacos indicados que no se utilizaron; los fármacos no indicados que se prescribieron y errores potenciales en la posología, interacciones farmacológicas o respuestas farmacológicas determinadas por factores genéticos.
- Quienes prescriben deben poner especial cuidado al añadir o retirar fármacos especialmente proclives a causar interacciones y reacciones adversas.
- Quienes prescriben deben utilizar sólo un número limitado de fármacos, aquéllos con los que estén plenamente familiarizados.

LECTURAS ADICIONALES

LANDRIGAN CP *et al.*: Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. N Engl J Med 363:2124, 2010.

LAZAROU J *et al.*: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. JAMA 279:1200, 1998.

MACRAE CA *et al.*: The future of cardiovascular therapeutics. Circulation 133:2610, 2016.

PIRMOHAMED M *et al.*: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. Br Med J 329:15, 2004.

WHEATLEY LM *et al.*: Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. J Allergy Clin Immunol 136: 262, 2015.

64 Farmacogenómica

Dan M. Roden

En el capítulo previo se revisan los mecanismos subyacentes a la variabilidad en las interacciones farmacológicas, resaltando las vías farmacocinéticas y farmacodinámicas para eventos farmacológicos beneficiosos y adversos. El trabajo a lo largo de varios decenios ha definido de qué forma la variación genética puede desempeñar una función prominente en la modulación de estas vías. Estudios iniciales describieron respuestas farmacológicas inusuales por variantes genéticas únicas en individuos, lo que definió el campo de la farmacogenética. Una visión más reciente extiende esta idea a múltiples variantes genéticas a través de la población y a menudo se utiliza el término "farmacogenómica". La comprensión de la participación de la variación genética en la respuesta farmacológica podría mejorar el uso actual de fármacos, evitar el uso de fármacos en individuos con alto riesgo para reacciones farmacológicas adversas (ADR, *adverse drug reactions*), guiar el desarrollo de nuevos fármacos e incluso utilizarla como un método para comprender los mecanismos de las enfermedades mismas. Este capítulo resalta los principios de la farmacogenómica, la evidencia actualmente disponible sobre los factores genéticos que participan en las acciones farmacológicas variables y para delimitar las áreas de controversia y de trabajo a futuro.

PRINCIPIOS DE VARIACIÓN GENÉTICA Y RESPUESTA FARMACOLÓGICA (CAPS. 456 Y 457)

Un objetivo de la genética mendeliana tradicional es identificar las variantes de DNA relacionadas con diferentes fenotipos en múltiples miembros relacionados de una familia (cap. 457). Sin embargo, es inusual que un fenotipo de respuesta farmacológica se haya cuantificado con precisión en más de un miembro de la familia y mucho menos en toda la familia. Algunos estudios clínicos han examinado los rasgos de eliminación farmacológica en mellizos (como excreción urinaria de fármacos después de la administración de dosis fijas de prueba) y en algunos casos han encontrado mayor concordancia en mellizos monocigotos que en dicigotos, lo que apoya una contribución genética al estudio de tal rasgo. Sin embargo, en términos generales se utilizan métodos no basados en familias para identificar y validar las variantes de DNA que contribuyen a las diversas acciones farmacológicas.

Tipos de variantes genéticas que influyen en la respuesta farmacológica (cuadro 64-1) El tipo más común de variante genética es un polimorfismo de nucleótido individual (SNP, *single nucleotide polymorphism*) y SNP no sinónimo (aquel que altera la secuencia principal de aminoácidos codificados por un gen), que son una causa común de función variante en genes que regulan la respuesta farmacológica, a menudo conocidos como *farmacogenes*. Pequeñas inserciones y deleciones pueden de la misma forma alterar la función proteínica o bien, ocasionar una variante importante en el corte y empalme. También se han descrito ejemplos de variantes de regiones codificadoras sinónimas que alteran la función de los farmacogenes; el mecanismo postulado es una alteración en la tasa de traducción de RNA y por tanto en el plegamiento de la proteína recién sintetizada. También se han descrito variaciones en los promotores de farmacogenes y variaciones en el número de copias (deleción génica o múltiples copias del mismo gen).

En el cuadro 64-1 se enumeran ejemplos de tipos individuales de variación genómica y el impacto que pueden tener en la función de los farmacogenes. Podrían requerirse múltiples métodos de genotipificación para detectar variantes importantes; por ejemplo, los análisis de SNP podrían no detectar grandes duplicaciones génicas y las regiones con un elevado polimorfismo (como los antígenos leucocíticos humanos, HLA-B) a la fecha han sido valorados mediante secuenciación.

El cuadro 64-1 resalta el hecho de que la frecuencia de variación importante a través de los farmacogenes puede variar notablemente con la ascendencia, con el resultado de que ciertos grupos étnicos podrían encontrarse en un riesgo inusual de mostrar una variante de respuesta ante fármacos específicos.

Métodos de gen candidato La mayor parte de los estudios a la fecha han utilizado la comprensión de los mecanismos moleculares que modulan la acción farmacológica para identificar genes candidatos en los cuales las variantes pudieran explicar las respuestas farmacológicas variables. Un escenario muy común es que la acción farmacológica variable puede atribuirse a la variabilidad en las concentraciones plasmáticas del fármaco. Cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco tienen variaciones amplias (p. ej., más de una orden de magnitud), en especial si su distribución no es unimodal como se muestra en la figura 64-1, a menudo contribuyen las variantes en los genes únicos que controlan las concentraciones de fármacos. En este caso, los genes candidatos más obvios son aquellos que participan en el metabolismo y eliminación de los fármacos. Otros genes candidatos son aquellos que codifican las moléculas efectoras con las cuales ocurrirá la interacción del fármaco para producir sus efectos o bien, moléculas que modulan la respuesta, incluyendo aquellas que participan en la patogenia de la enfermedad.

Estudios de relación con el genoma completo en farmacogenómica Este campo también ha tenido cierto éxito con las estrategias "no sesgadas", como la relación con el genoma completo (GWA, *genome-wide association*) (cap. 456), sobre todo para identificar variantes individuales relacionadas con un riesgo elevado de ciertas formas de toxicidad farmacológica. Los estudios GWA han identificado variantes en el *locus* HLA-B que se acompañan de un riesgo alto de exantemas graves durante el tratamiento con el anticonvulsivo carbamazepina y el antirretroviral abacavir y hepatotoxicidad con flucloxacilina, un antibiótico que nunca se comercializó en Estados Unidos. Un estudio GWA en la miopatía relacionada con simvastatina identificó un polimorfismo de nucleótido individual (SNP, *single nucleotide polymorphism*) no codificante en *SLCO1B1,* el gen que codifica el transportador farmacológico OATP1B1, modulador de la captación hepática de simvastatina. Este polimorfismo explica el 60% del riesgo de miopatía. Las técnicas de GWA también identificaron variantes del interferón en las respuestas antileucémicas y en la respuesta al tratamiento para hepatitis C. Se sabe que los estadounidenses de raza negra requieren dosis más elevadas para lograr anticoagulación estable con warfarina, en parte por la variación en *CYP2C9* y *VKORC1*, lo que se revisa más adelante. Además, un estudio GWA identificó un SNP novedoso cerca de *CYP2C9* que contribuye a este efecto en los estadounidenses de raza negra.

VARIANTES GENÉTICAS QUE AFECTAN LA FARMACOCINÉTICA

Se han descrito variantes genéticas clínicas importantes en las múltiples vías moleculares de eliminación de fármacos (cuadro 64-2). La distribución multimodal precisa de dicha eliminación (como se muestra en la figura 64-1) hace pensar en la existencia de un efecto predominante de las variantes en un solo gen en el metabolismo de dicho sustrato. Los individuos con dos alelos (variantes) que codifican una proteína no funcional integran un grupo que suele denominarse de *metabolizadores lentos* (fenotipo PM [*poor metabolizers*]). Para la mayor parte de los genes, muchas variantes pueden producir pérdida de la función y valorar si corresponden al mismo o a diferentes alelos (*diplotipo*) lo que puede complicar el uso de la genotipificación en la práctica clínica. Además, algunas variantes producen sólo pérdida

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 64-1. Ejemplos de variación genética y ascendencia

VARIANTE ESTRUCTURAL	EJEMPLO		EFECTO FUNCIONAL	FRECUENCIA DE ALELOS MENORES (%)[a]		
	NOMBRE COMÚN	dbSNP		EUROPEOS	AFRICANOS	ASIA ORIENTAL
Polimorfismo de nucleótido individual (SNP) (o variante de nucleótido único, SNV)	CYP2C9*2	rs1799853	R144C: Reducción de la función	12.7	2.4	[b]
	CYP2C9*3	rs1057910	I359L: Pérdida de la función	6.9	1.3	3.4
	CYP2C9*8	rs7900194	R150H: Reducción de la función	[b]	5.6	[b]
	CYP2C19*2	rs4244285	Defecto en el corte y empalme: Pérdida de la función	14.8	18.1	31.0
	CYP2C19*3	rs4986893	Detención prematura: Pérdida de la función	[b]	[b]	6.7
	CYP2C19*17	rs12248560	Ganancia de función	45	45	<5
	CYP2D6*4[c]	rs3892097	Defecto en el corte y empalme: Pérdida de la función	23.1	11.9	0.4
	CYP2D6*10[c]	Múltiples SNP definen CYP2D6*10 (Alelo de reducción de la función)				
		rs1065852	P34S	24.9	15.1	59.1
		rs1135840	S486T			
	CYP3A5*3	rs776746	Defecto en el corte y empalme: Pérdida de la función	90	33	85
	VKORC1*2	rs9923231	Variantes del promotor asociados con disminución en la dosis de warfarina	39	11	91
	VKORC1	rs61742245	D36Y: Reducción de la función, asociados con aumento en la dosis de warfarina	5% en África Oriental, Medio Oriente y Oceanía; raro en alguna otra parte		
	ABCB1	rs1045642	Variante sinónima; puede afectar la estabilidad de mRNA y el plegamiento de proteínas	47.2	79.8	62.5
Inserción/deleción	UGT1A1*28		Reducción de la función de la variante promotora (siete repeticiones TA en comparación con seis repeticiones en el alelo de referencia); los homocigotos tienen síndrome de Gilbert	31.6	39.1	14.8
Múltiples variantes constituyen haplotipos específicos	HLA-B*15:01		Predispone a las reacciones farmacológicas adversas mediadas por respuestas inmunitarias	[b]	[b]	5
	HLA-B*57:01			6.8	1.0	1.6
Deleción génica	CYP2D6*5		Pérdida de la función	2.7	6	5.6
Duplicación génica	CYP2D6*1xN	Duplicación de alelos normales	Fenotipo de metabolizadores ultrarrápidos	0.8	1.5	0.3
				Hasta 3% en el norte de África y en el Medio Oriente		
	CYP2D6*4xN	Duplicación de alelos de pérdida de la función	Fenotipo de metabolizadores lentos o extensos, dependiendo del alelo opuesto	0.3	1.4	[b]

Nota: Frecuencias de alelos, de http://exac.broadinstitute.org/ y https://cpicpgx.org/.

[a] Incluye heterocigotos y homocigotos. [b] Frecuencia de alelos <0.05%. [c] *CYP2D6* es muy polimórfico y pueden requerirse múltiples SNP para definir una variante específica. Por ejemplo, rs1065852 está presente en las variantes *4 y *10. Véase http://www.cypalleles.ki.se

parcial de la función que podrían requerirse más de una variante para definir un alelo específico. Los individuos con un alelo funcional o con múltiples reducciones de la función de los alelos, constituyen un segundo grupo (*metabolizadores intermedios*) y pueden o no diferenciarse de aquellos con dos alelos funcionales [(metabolizadores normales, a menudo conocidos como *metabolizadores extensos* (EM, *extensive metabolizers*)]. También se han descrito para algunos rasgos los metabolizadores ultrarrápidos (UM, *ultra-rapid metabolizers*) con actividad enzimática especialmente elevada (en ocasiones por duplicación génica; cuadro 64-1 y fig. 64-1). Muchos fármacos de uso generalizado inhiben las vías de eliminación específicas de un fármaco **(cap. 63, cuadro 63-1)** y por tal razón, si lo reciben los sujetos EM pueden reaccionar como lo hacen los pacientes con PM (*fenocopia*). Los polimorfismos en los genes que codifican la captación del fármaco o los transportadores de salida del mismo pueden ser otro elemento de variabilidad en la llegada del fármaco a los sitios efectores y, por tanto, a los efectos del mismo.

CYP3A Miembros de la familia *CYP3A* (*CYP3A4*, *CYP3A5*) metabolizan el mayor número de fármacos de uso terapéutico. La actividad del *CYP3A4* es muy variable (hasta en un orden de magnitud) de una persona a otra, pero son poco comunes los polimorfismos de regiones codificadoras no sinónimas (aquellos que modifican la secuencia de aminoácidos). Así, el mecanismo subyacente probablemente refleje la variación genética en regiones reguladoras.

La mayoría de los sujetos de origen europeo o asiático portan un polimorfismo que altera el corte y empalme en el gen con relación estrecha con *CYP3A5*. Como consecuencia, estos individuos muestran disminución de la actividad de *CYP3A5* mientras que la actividad de ésta tiende a ser más elevada en sujetos de origen africano. La baja eficacia del tacrolimús contra el rechazo en estadounidenses de raza negra se atribuye a su eliminación más rápida por la mayor actividad de *CYP3A5*. Hay reportes de un menor riesgo de neuropatía por vincristina en los pacientes que "expresan" *CYP3A5*.

CYP2D6 El *CYP2D6* ocupa el segundo lugar después del *CYP3A4* en cuanto al número de fármacos de uso común que metaboliza. El *CYP2D6* tiene una distribución polimórfica y 5 a 10% de las poblaciones de origen europeo y africano (pero poquísimos asiáticos) presenta el fenotipo PM (fig. 64-1). Se han descrito docenas de variantes de pérdida de función en el gen del *CYP2D6*; el genotipo PM surge en individuos con dos alelos de ese tipo. Además, se han identificado metabolizadores ultrarrápidos con múltiples copias funcionales de *CYP2D6*, en especial en África oriental, Medio Oriente y Oceanía. Los metabolizadores lentos tienen tasas de eliminación más bajas y menor tasa de eliminación de los fármacos sustrato; como consecuencia (fig. 64-1) las concentraciones en estado de equilibrio son más elevadas y el tiempo que se tarda en alcanzar el estado de equilibrio es más prolongado que en los EM **(cap. 63)**. Por el contrario, los UM muestran un estado de equilibrio muy bajo en las concentraciones del fármaco original y tiempo más breve para alcanzar el estado de equilibrio.

La codeína sufre biotransformación por acción de *CYP2D6* a morfina, un metabolito activo potente, de forma que sus efectos se ven reducidos en los PM y se exageran en UM. Las muertes por depresión respiratoria en niños que reciben codeína después de amigdalectomías se han atribuido a un rasgo de UM y la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ha revisado el prospecto de envase para incluir una alerta contra su uso en esta situación. En el caso de medicamentos con propiedades de bloqueo β metabolizados por medio de *CYP2D6*, los sujetos con PM presentan mayores signos de bloqueo β (broncospasmo, bradicardia) en comparación con sujetos con EM. Esto puede observarse no sólo con bloqueadores β orales, como metoprolol y carvedilol, sino también con el timolol oftálmico y con propafenona, un antiarrítmico antagonista de los conductos del calcio, sustrato del *CYP2D6* con propiedades de bloqueo β. Algunos metabolizadores ultrarrápidos necesitan dosis muy altas de antidepresivos tricíclicos para alcanzar el efecto terapéutico y con la codeína pueden ocasionar euforia y náusea transitorias por la generación muy rápida de morfina. El tamoxifeno sufre biotransformación por acción de *CYP2D6* en un metabolito activo, de forma que su eficacia depende en parte de tal polimorfismo.

Biblioteca Médica Virtual

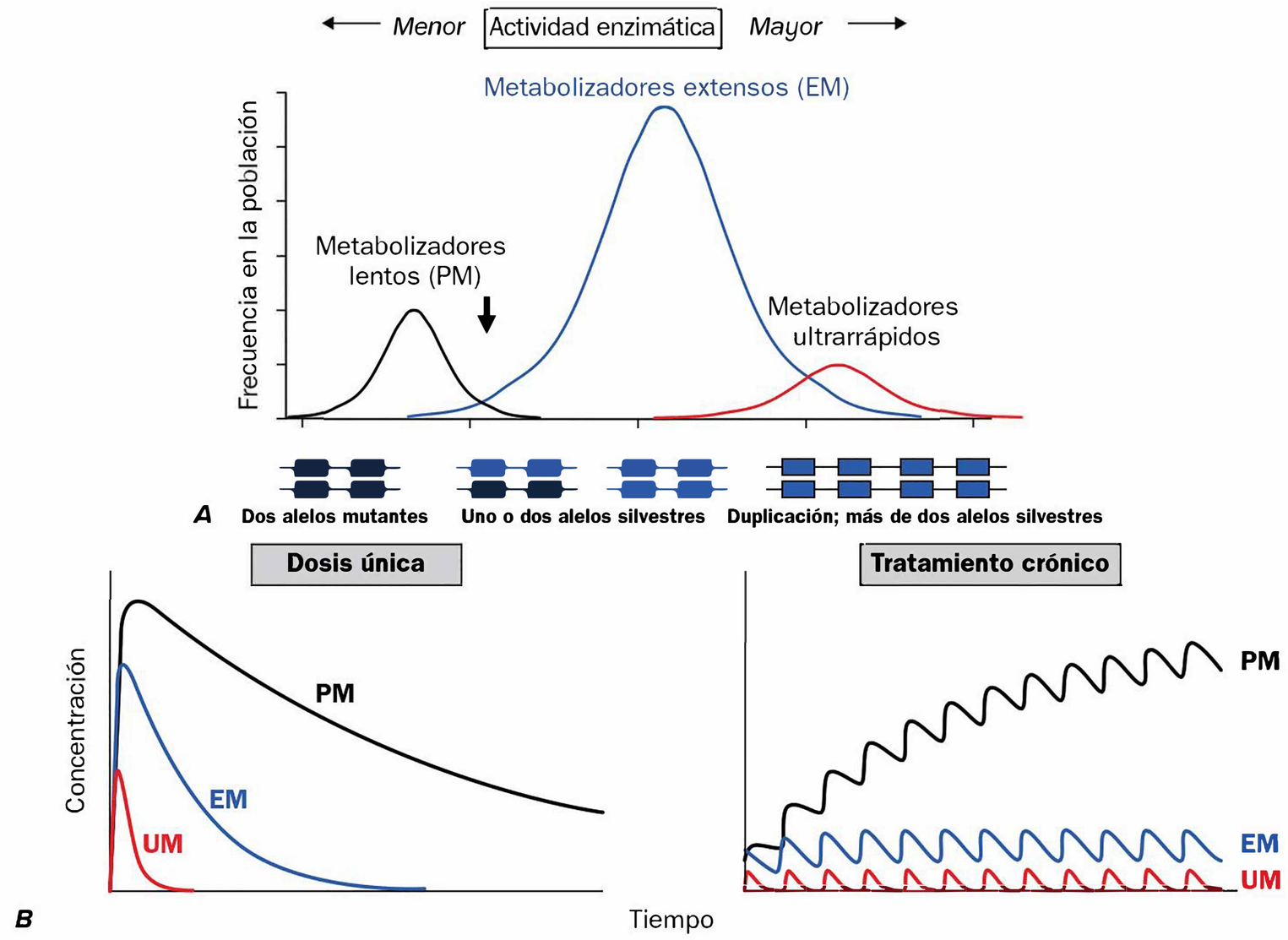


FIGURA 64-1 ***A.*** Distribución de la actividad metabólica de *CYP2D6* a través de la población. Las flechas gruesas indican un estado antimodal, separado por sujetos metabolizadores lentos (PM, negro), con dos alelos de pérdida de la función (negros) indicados por la estructura del intrón-exón en la parte inferior del gráfico. Los individuos con uno o dos alelos funcionales se agruparon en conjunto como metabolizadores extensos (EM, azul). También se muestran los metabolizadores ultrarrápidos (UM, rojo), con dos a 12 copias funcionales del gen, desplegando la mayor actividad enzimática (adaptado de M-L Dahl *et al.*: *J Pharmacol Exp Ther* 274:516, 1995). ***B.*** Estas simulaciones muestran los efectos predictivos del genotipo *CYP2D6* en la eliminación del fármaco sustrato. Con una dosis (*izquierda*), hubo una relación inversamente proporcional "gen-dosis" entre el número de alelos activos y las áreas bajo la curva de tiempo-concentración (más pequeña en sujetos UM; más elevada en sujetos PM); esto indica que la eliminación es más grande en sujetos UM. Además, la semivida de eliminación es más prolongada en sujetos PM. El gráfico de la derecha muestra que las diferencias de dosis única se exageran durante el tratamiento crónico; las concentraciones en estado de equilibrio son mucho más elevadas en sujetos PM (disminución de la eliminación), al igual que el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio (semivida de eliminación más prolongada).

CUADRO 64-2 Variantes genéticas y respuestas farmacológicas

GEN	FÁRMACOS	EFECTO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS[a]
Variantes en las vías del metabolismo farmacológico		
CYP2C9	Losartán	Disminución en activación biológica y efectos (PM)
	Warfarina	Se necesitan dosis menores, posible aumento del riesgo hemorrágico (PM)
	Difenilhidantoinato	Disminución de la dosis requerida (PM)
CYP2C19	Omeprazol, voriconazol	Menor efecto en sujetos con metabolismo extenso (EM)
	Celecoxib	Efecto exagerado con PM
	Clopidogrel	Efecto disminuido con PM Considerar un fármaco alternativo en PM y un fármaco alternativo o aumento de la dosis en IM Posible incremento del riesgo de hemorragia en portadores de variantes de incremento de la función
	Citalopram, escitalopram	Elegir fármacos alternativos en UM; reducir la dosis en PM
CYP2D6	Codeína, tamoxifeno	Menor activación biológica y efectos con PM
	Codeína	Efectos secundarios similares a morfina con UM
	Antidepresivos tricíclicos[b]	Aumento de efectos secundarios con PM, menores efectos terapéuticos con UM
	Metoprolol, carvedilol, timolol, propafenona	Aumento de bloqueo β con PM
	Fluvoxamina	Reducir la dosis o elegir fármacos alternativos en PM
CYP3A5	Tacrolimús, vincristina	Disminución de las concentraciones de fármacos y efectos (portadores de CYP3A5*3)
Dihidropirimidina deshidrogenasa	Capecitabina, fluorouracilo, tegafur	Posible toxicidad grave (PM)
NAT2	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, hidralazina, procainamida	Aumento del riesgo de toxicidad en PM
Tiopurina S-metiltransferasa (*TPMT*)	Azatioprina, 6-mercaptopurina, tioguanina	*3A/*3A (PM): mayor riesgo de aplasia medular; homocigoto natural, posible disminución de la acción con las dosis habituales EM: Posible disminución de la acción farmacológica en las dosis habituales
Difosfato de uridina glucuronosiltransferasa (*UGT1A1*)	Irinotecán	*28/*28 Homocigotos PM: mayor riesgo de efectos secundarios graves (diarrea, aplasia medular)
	Atazanavir	Mayor riesgo de hiperbilirrubinemia durante el tratamiento; puede ocasionar interrupción del tratamiento
Pseudocolinesterasa (*BCHE*)	Succinilcolina y otros relajantes musculares	Parálisis prolongada (autosómica recesiva). El diagnóstico establecido por genotipificación o al medir la actividad de colinesterasa sérica

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 64-2 Variantes genéticas y respuestas farmacológicas (*continuación*)

GEN	FÁRMACOS	EFECTO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS[a]
Variantes en otros genes		
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (*G6PD*)	Rasburicasa, primaquina, cloroquina	Mayor riesgo de anemia hemolítica en sujetos con deficiencia de G6PD
HLA-B*15:02	Carbamazepina	Portadores (1 o 2 alelos) con mayor riesgo de toxicidad cutánea grave (sobre todo sujetos asiáticos)
HLA-B*31:01	Carbamazepina	Los portadores (con uno o dos alelos) se encuentran en mayor riesgo de SJS/TEN y efectos tóxicos cutáneos leves (sujetos caucásicos y asiáticos)
HLA-B*15:02	Difenilhidantoinato	Los portadores (uno o dos alelos) se encuentran en mayor riesgo de SJS/TEN
HLA-B*57:01	Abacavir	Los portadores (uno o dos alelos) se encuentran en mayor riesgo de toxicidad cutánea grave
HLA-B*58:01	Alopurinol	Los portadores (uno o dos alelos) se encuentran en mayor riesgo de SJS/TEN
IFNL3 (IL28B)	Interferón	Respuesta variable en tratamiento de hepatitis C
SLCO1B1	Simvastatina	Codifica un transportador de la captación del fármaco, las variantes no sinónimas de polimorfismo de un solo nucleótido incrementan el riesgo de miopatía
VKORC1	Warfarina	Se necesitan dosis menores con haplotipo promotor variante. Incremento en los requerimientos de la dosis con pérdida no sinónima de variantes de la función
ITPA	Ribavirina	Las variantes modulan el riesgo de anemia hemolítica
RYR1	Anestésicos generales	Las variantes predisponen a la hipertermia maligna
CFTR	Ivacaftor, lumacaftor	Los tratamientos dirigidos para la fibrosis quística están indicados sólo en ciertos genotipos
Variantes en otros genomas (microorganismos infecciosos, tumores)		
Receptor para fragmento C-C de quimiocina (CCR5)	Maraviroc	El fármaco sólo es eficaz en cepas de VIH con CCR5 detectable
C-KIT	Imatinib	En tumores del estroma gastrointestinal, el fármaco sólo está indicado en casos positivos para c-kit
ALK (cinasa de linfoma anaplásico)	Crizotinib	Indicado en pacientes con cáncer pulmonar microcítico y mutaciones ALK
Expresión excesiva de Her2/neu	Trastuzumab, lapatinib	Fármacos indicados sólo para tumores con expresión excesiva
Mutación K-ras	Panitumumab, cetuximab	Falta de eficacia con la mutación *KRAS*
Cromosoma Philadelphia	Dasatinib, nilotinib, imatinib	Menor eficacia en leucemia mielógena crónica negativa para cromosoma Philadelphia

[a] Efecto farmacológico en homocigotos, a menos que se especifique lo contrario. [b] Muchos antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son metabolizados por CYP2D6, CYP2C19, o por ambos y algunos metabolitos poseen actividad farmacológica. Véase la dirección electrónica https://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do.

Nota: EM, sujeto con metabolizadores extensos (actividad enzimática normal), PM, sujetos metabolizadores lentoa (homocigotos para reducción o pérdida del alelo funcional); UM, sujeto con metabolizadores ultrarrápidos (actividad enzimática mucho mayor a la normal, como en la duplicación génica, fig. 64-1). SJS/TEN: síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica. Más detalles en la *U.S. Food and Drug Administration*: http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm o en *Pharmacogenetics Research Network/Knowledge Base*: http://www.pharmgkb.org

Además, es posible que el empleo generalizado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonina reuptake inhibitors*) para combatir los "bochornos" vinculados con tamoxifeno, también alteren los efectos del fármaco porque muchos SSRI (en especial fluoxetina o paroxetina) también inhiben el *CYP2D6*.

CYP2C19 Entre los asiáticos es común (20%) el fenotipo PM del *CYP2C19*, que es más raro (2 a 3%) en las poblaciones de origen europeo. Se ha demostrado el efecto que tiene el metabolismo del omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, mediado por el *CYP2C19* polimórfico, al observarse que las tasas de curación de úlceras con las dosis habituales eran mucho menores en los sujetos con EM (29%) que en aquellos con PM (100%). Por ello, conocer la importancia de este polimorfismo habría sido importante para desarrollar el fármaco y conocer el genotipo de *CYP2C19* del sujeto mejoraría el tratamiento. La isoenzima *CYP2C19* produce la activación biológica del antiplaquetario clopidogrel y varios estudios clínicos grandes confirmaron la disminución de la eficacia (p. ej., aumento de infarto del miocardio después de colocar endoprótesis coronarias) entre sujetos caucásicos con función reducida de los alelos correspondientes. Además, algunos estudios sugieren que el omeprazol y tal vez otros inhibidores de la bomba de protones, copien el fenotipo de este efecto.

CYP2C9 Existen variantes alélicas frecuentes de *CYP2C19* que codifican proteínas con pérdida de la función catalítica. Estos alelos variantes se asocian a tasas más altas de complicaciones neurológicas con difenilhidantoinato, hipoglucemia con glipizida y necesidad de dosis más bajas de warfarina para mantener la anticoagulación estable. Los pacientes poco comunes que son homocigotos para alelos de pérdida de la función pueden requerir dosis muy bajas de warfarina. Hasta 50% de la variabilidad de los requerimientos de dosis de warfarina en estado de equilibrio son atribuibles a polimorfismos en *CYP2C9* y el promotor de *VKORC1*, que codifica el objetivo farmacológico de la warfarina con contribuciones menores de los genes que controlan el metabolismo de la vitamina K, como *CYP4F2*. El antagonista de los receptores de angiotensina losartán es un profármaco que se bioactiva por efecto de *CYP2C19*; como resultado, los pacientes PM y los que reciben fármacos inhibidores responden poco al tratamiento.

DPYD Los individuos homocigotos para alelos con pérdida de la función en la dihidropiridina deshidrogenasa, codificados por DPYD se encuentran en alto riesgo para toxicidad grave cuando se exponen a fármacos antineoplásicos como 5-fluoruracilo (5-FU), capecitabina y tegafur, que son metabolizados a 5-FU. Se han recomendado reducciones de la dosis en los metabolizadores intermedios.

Variantes de transferasa Uno de los polimorfismos de fase II más estudiados es el rasgo de PM de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT, *thiopurine S-methyltransferase*). La TPMT bioinactiva el fármaco antileucémico 6-mercaptopurina. Además, dicho fármaco por sí mismo constituye un metabolito activo de la azatioprina, que es un inmunodepresor. Es fácil predecir que los homocigotos con alelos que codifican la TPMT inactiva (uno de cada 300 individuos) mostrarán pancitopenia grave y que puede ser letal si reciben las dosis habituales de azatioprina o 6-mercaptopurina. Los homocigotos con alelos por completo funcionales pueden mostrar menores efectos antiinflamatorios o antileucémicos con los fármacos.

La *N*-acetilación es catalizada por la *N*-acetiltransferasa (NAT) hepática, que en realidad representa la actividad de dos genes, *NAT-1* y *NAT-2*. Las dos enzimas transfieren un grupo acetilo de la acetil-coenzima A al fármaco; los polimorfismos de *NAT-2* causan diferencias individuales en la velocidad con que se acetilan los fármacos, lo que permite definir a los "acetiladores rápidos" y los "acetiladores lentos". Estos últimos componen menos de la mitad de la población europea y la de origen africano, pero son menos frecuentes entre los asiáticos. Los acetiladores lentos muestran mayor incidencia de síndromes lúpicos inducidos por fármacos en la administración de procainamida e hidralazina y de hepatitis con la isoniazida.

Las personas homocigotas para un polimorfismo de promotor común que disminuye la transcripción de la difosfato de uridina glucuronosiltransferasa (UGT1A1, *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*) presentan hiperbilirrubinemia benigna (síndrome de Gilbert; **cap. 330**). Esta variante

Biblioteca Médica Virtual

se ha vinculado con diarrea y mayor depresión de médula ósea cuando se utiliza el irinotecán, profármaco antineoplásico, cuyo metabolito activo es destoxificado normalmente por medio de la glucuronidación mediada por UGT1A1. El antiviral atazanavir es un inhibidor de UGT1A1 y las personas con la variante de Gilbert desarrollan un aumento en la concentración de bilirrubina durante el tratamiento. Pese a que es un trastorno benigno, la hiperbilirrubinemia puede complicar la evolución clínica porque puede surgir la posibilidad de que exista lesión hepática coexistente.

Variantes de transporte El riesgo de miotoxicidad con simvastatina y posiblemente con otras estatinas parece incrementarse con las variantes en *SLCO1B1*. Las variantes en *ABCB1*, que codifican la glucoproteína P transportadora para la expulsión de fármacos puede incrementar la toxicidad por digoxina. Se dice que las variantes en los transportadores de captación *MATE1* y *MATE2* modulan la actividad hipoglucemiante de la metformina.

VARIANTES GENÉTICAS QUE AFECTAN LA FARMACODINÁMICA

Una variante en el promotor *VKORC1* en sujetos asiáticos (cuadro 64-1) reduce la actividad transcripcional y los requerimientos de la dosis de warfarina. Múltiples polimorfismos identificados en los receptores β_2 adrenérgicos parecen estar relacionados con fenotipos específicos en individuos asmáticos y con insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades en las cuales sería de esperarse que la función de los receptores β_2 determinará el pronóstico. Los polimorfismos en el gen del receptor β_2 también se han asociado con la respuesta de los receptores β_2 a los agonistas inhalados, mientras que los polimorfismos en los genes de los receptores β_1 adrenérgicos también se han asociado con variabilidad en la reducción de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Además, en la insuficiencia cardiaca, el alelo de arginina del polimorfismo R389G del gen del receptor β_1 adrenérgico se ha asociado con disminución de la mortalidad y disminución de la incidencia de fibrilación auricular durante el tratamiento con bucindolol, un β bloqueador que se encuentra en investigación.

Los fármacos también interactúan con vías genéticas de la enfermedad para desencadenar o exacerbar los síntomas de la enfermedad subyacente. En las porfirias, los inductores de *CYP pa*recen incrementar la actividad de las enzimas proximales a la enzima deficiente, lo que exacerba o desencadena las crisis **(cap. 409)**. La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) más a menudo con descendencia africana, mediterránea o del sur de Asia se encuentran en mayor riesgo de anemia hemolítica en respuesta a la primaquina, un antipalúdico **(cap. 96)** y la rasburicasa, un fármaco que reduce las concentraciones de ácido úrico, no causa hemólisis en pacientes con cantidades anormales de la enzima. Los pacientes con mutaciones en *RYR1*, que codifica la liberación intracelular de calcio en el músculo estriado (también denominado receptor tipo 1 de rianodina) se encuentran asintomáticos hasta que se exponen a ciertos fármacos anestésicos generales, los cuales pueden desencadenar un síndrome poco frecuente de hipertermia maligna. Ciertos antiarrítmicos y otros fármacos pueden producir prolongación notable del intervalo QT y taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade des pointes*) **(cap. 241)** y en algunos pacientes, este efecto secundario representa el desenmascaramiento de un síndrome de QT largo congénito, previamente subclínico.

Reacciones farmacológicas mediadas por mecanismos inmunitarios El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) son reacciones cutáneas potencialmente letales que cada vez se asocian más con alelos HLA específicos (cuadro 64-2). Algunos casos de hepatotoxicidad también se han vinculado a variantes en esta región. La frecuencia de riesgo de alelos a menudo varía con los ancestros del paciente (cuadro 64-1). Parecen ser necesarios los alelos HLA de riesgo, pero no son suficientes para desencadenar estas reacciones. Por ejemplo, HLA-B*57:01 es un alelo de riesgo para el SJS/TEN relacionado con abacavir y para la hepatotoxicidad relacionada con flucloxacilina. Sin embargo, mientras que 55% de los expuestos a abacavir reaccionarán, sólo 1/10 000 sujetos expuestos a la flucloxacilina tendrán hepatotoxicidad. Así, parece ser necesario un tercer factor, cuya naturaleza aún no se ha establecido.

Genomas de tumores y de agentes infecciosos Las acciones de los fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades infecciosas o neoplásicas pueden modularse con variantes en estos genomas no humanos de la línea germinativa. La genotipificación de los tumores está evolucionando con rapidez hacia métodos dirigidos a los mecanismos subyacentes y para evitar un tratamiento potencialmente tóxico en pacientes que no obtendrían beneficios **(cap. 67)**. Trastuzumab es un fármaco que potencia la cardiotoxicidad relacionada con antraciclinas y es ineficaz en cánceres mamarios que no expresan el receptor herceptin. Imatinib se dirige a una tirosina cinasa específica, BCR-Abl1, que es generada por la translocación que crea el cromosoma Philadelphia, típico de la leucemia mielógena crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*). BCR-Abl1 no es el único activo, pero puede ser fundamental para la patogenia de CML; el uso de imatinib y otros inhibidores de BCR-Abl1 ha producido una eficacia notable no sólo en CML sino también en otros tumores positivos para BCR-Abl1, como tumores del estroma gastrointestinal **(cap. 67)**. De la misma forma, los anticuerpos contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), cetuximab y panitumumab, parecen ser especialmente eficaces en cánceres de colon en los cuales no ha ocurrido mutación en K-ras, una proteína G en la vía de EGFR. Vemurafenib no inhibe el gen *BRAF* silvestre, pero es activo contra las formas mutantes V600E de la cinasa. Treprostinilo es un fármaco muy eficaz en el cáncer pulmonar no microcítico que porta mutaciones de cinasa de linfoma anaplásico (ALK).

PERSPECTIVAS PARA INCORPORAR LA INFORMACIÓN FARMACOGENÉTICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

El descubrimiento de alelos variantes comunes con efectos relativamente grandes en la respuesta farmacológica ha hecho surgir la posibilidad de que estas variantes puedan utilizarse para guiar el tratamiento. Los resultados deseados podrían ser la mejor forma de elegir fármacos y dosis probablemente eficaces o bien, evitar los fármacos que producirán efectos farmacológicos secundarios o ser ineficaces en algunos individuos. En realidad, la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos ya empezó a incorporar datos farmacogenéticos en los prospectos de envase, destinados a guiar la prescripción. La decisión de adoptar un esquema de dosificación guiado por la farmacogenética para un fármaco determinado depende de muchos factores. Los más importantes son la magnitud y la importancia clínica del efecto genético y la fuerza de las evidencias que vinculan la variación genética con los efectos farmacológicos variables (p. ej., la comparación de datos anecdóticos con un análisis de datos de estudios clínicos o con estudios clínicos prospectivos con asignación al azar). La evidencia puede fortalecerse si los argumentos estadísticos derivados de los datos de los estudios clínicos se complementan con el conocimiento de los mecanismos fisiológicos subyacentes. Otro factor es el costo frente al beneficio esperado.

Métodos reactivos en comparación con los preventivos Se han adoptado dos métodos de implementación farmacogenética en instituciones que han aplicado estos métodos de manera temprana y actualmente se encuentran en evaluación. En la primera, se solicitan análisis para variantes específicas al momento de la prescripción del fármaco y los resultados se entregan con rapidez (en ocasiones en término de 1 o 2 h) y los resultados se utilizan para iniciar el tratamiento con un fármaco específico. La alternativa para este método "reactivo" es un método "preventivo" en el cual, antes de la prescripción de cualquier fármaco, se realizan las pruebas farmacogenéticas para un gran número de variantes potenciales a través de muchos fármacos. Los datos se encuentran disponibles en el expediente clínico electrónico y apoyan la toma de decisiones clínicas. Cuando se prescribe un fármaco cuyos efectos se sabe se verán influidos por variantes farmacogenéticas, a través del expediente clínico electrónico se buscan variantes que probablemente podrían afectar la respuesta; de ser así, el sistema de apoyo para la toma de decisiones clínicas alertará al personal sanitario para que se utilicen fármacos alternos o dosis diferentes.

Retos Existen múltiples retos para la implantación de cualquiera de estos sistemas. La validez y reproducibilidad de los análisis han sido problemas en el pasado, pero éstos son menos probables hoy en día. Se ha solicitado a consorcios nacionales que desarrollen estándares para la toma de decisiones clínicas con base en la farmacogenética. Mientras que las variantes comunes en genes, como las que se enumeran en el cuadro 64-1, se han asociado claramente con la respuesta variable a los fármacos, se desconoce el efecto de las variantes poco comunes, que hoy en día se pueden descubrir con facilidad mediante secuenciación a gran escala. La extensión a la cual podría recomendarse el ajuste de la dosis podría variar dependiendo de si están presentes dos alelos, uno o ninguno y si tales variantes son de reducción, pérdida o ganancia de la función. El *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) ha desarrollado y publicado guías para múltiples pares de fármaco-gen dirigidos a cuestionar cuál podría ser el ajuste más apropiado de la dosis dada la disponibilidad de datos genéticos. Sin embargo, el CPIC no atiende las cuestiones de cuándo o cómo deben llevarse a cabo tales pruebas genéticas.

Desarrollo de evidencias de que las pruebas farmacogenéticas alteran los resultados de los fármacos Un problema importante es si las pruebas farmacogenéticas afectan resultados importantes de la respuesta farmacológica. Cuando la evidencia es abrumadora, cuando no existen tratamientos alternativos y si existen recomendaciones claras para el ajuste de la dosis en sujetos con variantes, existen argumentos fuertes para

Biblioteca Médica Virtual

desarrollar pruebas genéticas como guía para la prescripción; las pruebas de HLA-B*57:01 para abacavir son un ejemplo que se describe más adelante. En otras situaciones los argumentos son menos convincentes: la magnitud del efecto genético podría ser pequeño, las consecuencias podrían ser menos graves, existen tratamientos alternativos o el efecto farmacológico podría ser susceptible de vigilancia por otros métodos.

Una escuela argumenta que se conocen la fisiología y farmacología y por tanto son innecesarios (y no éticos) los estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo. La analogía en ocasiones lleva a ajustes bien reconocidos en la dosis de los fármacos excretados por vía renal en presencia de falla renal. No se han realizado estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo y la idea de tales ajustes de la dosis son bien aceptados en la comunidad médica y los recomienda la FDA. Otra escuela ha argumentado que el efecto de las variantes genéticas es, en términos generales, leve y que la variabilidad en la acción farmacológica tiene muchas causas no genéticas, de forma que las pruebas genéticas podrían proporcionar, en el mejor de los casos, un beneficio marginal.

Los esfuerzos para demostrar la utilidad de las pruebas farmacogenéticas se han encontrado con resultados contradictorios. Los estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo claramente muestran que las pruebas HLA-B*57:01 eliminan los casos de SJS/TEN ocasionados por abacavir. De la misma forma, autoridades reguladoras en algunos países del sudeste asiático obligan a la realización de pruebas HLA-B*15:02 antes del inicio del tratamiento con carbamazepina; sin embargo, en este caso, un resultado desafortunado fue que mientras disminuyó el uso de carbamazepina, este fármaco a menudo fue sustituido con difenilhidantoinato (otro fármaco relacionado con SJS/TEN), por lo que la incidencia de efectos secundarios graves ha permanecido sin cambios.

Los estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo que valoran el efecto de utilizar el tratamiento guiado por farmacogenética para optimizar el tratamiento con warfarina no han mostrado efecto ni beneficios leves de incorporar información genética en la prescripción del fármaco. Estos estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo se centraron en el tiempo en que permanecieron en el intervalo terapéutico durante las primeras cuatro a 12 semanas de tratamiento y no se encaminaron a analizar resultados como trombosis recurrente o hemorragias. El análisis retrospectivo de los casos de hemorragia en comparación con los testigos sin hemorragia en el expediente clínico electrónico y en las bases de datos administrativas sugirió la participación de *CYP2C9*3* o de variantes en V433M en *CYP4F2* en la mediación de este riesgo. Mientras que análisis retrospectivos grandes indicaron que las variantes de pérdida de la función de *CYP2C19* pueden disminuir la eficacia del clopidogrel, los estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo fueron difíciles de diseñar: muchos argumentaron que no era ético asignar al azar a individuos que se sabía eran homocigotos para alelos de pérdida de la función, porque la administración de clopidogrel equivaldría a la administración de placebo. Sin embargo, los estudios clínicos que valoraron los resultados sólo en individuos heterocigotos podrían requerir un gran número de sujetos.

Han surgido nuevos tratamientos alternativos eficaces a la warfarina y clopidogrel que parecen carecer de variantes farmacogenéticas de importancia. Por tanto, un método terapéutico es utilizar pruebas farmacogenéticas para identificar sujetos que carecen de variantes y que por tanto es probable que se obtenga respuesta eficaz con las dosis estándar de fármacos convencionales de bajo costo y que se reserven los tratamientos más costosos para sujetos que probablemente tendrán respuestas variantes a la warfarina o clopidogrel. Conforme disminuyen los costos y se obtiene experiencia con nuevos fármacos, es probable que el clopidogrel y la warfarina sean sustituidos en gran medida.

GENÉTICA Y DESARROLLO DE FÁRMACOS

Los métodos genéticos se utilizan cada vez más para identificar o validar nuevos objetivos farmacológicos. Estudios iniciales en este campo sugieren que un programa de desarrollo de nuevos fármacos tiene mayor probabilidad de tener éxito si la evidencia por estudios genéticos en seres humanos apoya un posible objetivo farmacológico en la patogenia de la enfermedad y sugiera existe una baja posibilidad de toxicidad por farmacocinética de alto riesgo o por otros mecanismos.

Encontrar alelos protectores pueden identificar objetivos farmacológicos Un ejemplo de uso de la genética para identificar nuevos objetivos farmacológicos inició con el descubrimiento de una variante muy poco común de aumento de la función en PCSK9 como una causa rara de hipercolesterolemia familiar. Más tarde, estudios poblacionales demostraron que los portadores de SNP de pérdida de la función (2.5% de estadounidenses de raza negra) tenían disminución de las lipoproteínas de baja densidad, disminución de la incidencia de arteriopatía coronaria y ausencia de consecuencias nocivas en otros aparatos o sistemas. Estos datos desencadenaron el desarrollo de antagonistas de PCSK9, los cuales fueron comercializados menos de 10 años después de los estudios iniciales en la población. Otros objetivos farmacológicos implicados por estudios genéticos poblacionales similares incluyeron SLC30A8 para la prevención de la diabetes tipo 2 y APOC3 para la hipertrigliceridemia. En estos últimos ejemplos, la identificación de un efecto aparentemente protector de un alelo poco común de pérdida de la función requirió conjuntos muy grandes de datos (>100 000) de asociación del DNA con información clínica longitudinal; los estudios epidemiológicos a largo plazo, como el *Framingham Heart Study* o los sistemas con expediente clínico electrónico se verán obligados a considerar esta oportunidad.

Cáncer En el cáncer, la secuenciación del tumor ha identificado nuevos objetivos para el desarrollo de fármacos, a menudo cinasas con actividad constitutiva. Un problema en esta área ha sido el rápido surgimiento de resistencia farmacológica, a menudo después de respuestas iniciales extraordinarias. Por ejemplo, 40% de los melanomas parecen responder a la forma mutante V600E de BRAF y vemurafenib puede producir una remisión clínica espectacular. Sin embargo, son poco frecuentes las respuestas duraderas y ahora se hace aparente que el tratamiento combinado, a menudo con inhibidores de la vía MEK, puede proporcionar un mejor tratamiento. Otro método que cada vez se utiliza más a menudo en individuos con cáncer es la administración de fármacos que corrigen la inhibición del sistema inmunitario (cap. 69). En algunos pacientes la liberación de este "freno" puede proporcionar remisiones duraderas, mientras que en otros individuos se han reportado efectos secundarios, lo que incluye colitis, neumonitis y miocarditis. La comprensión de la variabilidad de los mecanismos subyacentes a estos tratamientos es un reto mayor en este campo de estudio.

Uso de datos de múltiples tipos El desarrollo de métodos para comprender las asociaciones entre múltiples grupos grandes de datos es otro método que se ha explorado en el desarrollo de fármacos. Por ejemplo, una relación con el genoma completo de riesgo de artritis reumatoide identificó múltiples *locus* de riesgo y puede codificar proteínas que se sabe son objetivos farmacológicos para intervenir sobre la enfermedad. Otras proteínas codificadas que son objetivos para los fármacos utilizados en otras enfermedades, como ciertos cánceres, hacen surgir la duda de si otros fármacos podrían ser "redirigidos" para utilizarlos en la artritis reumatoide. Una extensión de este método es la amplitud de los sistemas farmacológicos, en el cual se utilizan múltiples fuentes de datos para identificar moléculas o vías potenciales que podrían ser susceptibles de tratamiento por fármacos nuevos o existentes, utilizando análisis genómicos, proteómicos, transcriptómicos y otras grandes bases de datos. Se han desarrollado métodos similares para predecir la toxicidad esperada por su efecto en genes o vías específicas para la enfermedad.

RESUMEN

La ciencia de la farmacogenómica ha evolucionado a partir de ejemplos aislados de efectos secundarios farmacológicos poco comunes hasta una visión más amplia de la variación genética en la mediación de los efectos de la mayor parte de los fármacos. Los principios actuales incluyen:

- Pueden ser comunes las variantes genéticas con un importante efecto en las acciones farmacológicas y sus frecuencias a menudo varían dependiendo del linaje.
- Un mecanismo común es la modulación de las concentraciones de fármacos.
- Ningún médico puede esperar recordar todas las variantes de importancia para todos los fármacos. Puede tenerse acceso a sistemas electrónicos de datos para describir esta información. Al final, esta información se utilizará para vincular los datos farmacogenéticos individuales con sistemas inteligentes de expediente electrónico.
- La incorporación de los métodos genéticos en proyectos de desarrollo de fármacos mantiene la promesa de un desarrollo más rápido de tratamiento dirigido, seguro y eficaz.

LECTURAS ADICIONALES

Mallal S *et al.*: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 358:568, 2008.

Nelson MR *et al.*: The support of human genetic evidence for approved drug indications. Nat Genet 47:856, 2015.

Relling MV, Evans WE: Pharmacogenomics in the clinic. Nature 526:343, 2015.

Wang L *et al.*: Genomics and drug response. N Engl J Med 364:1144, 2011.

Weeke P, Roden DM: Applied pharmacogenomics in cardiovascular medicine. Annu Rev Med 65:81, 2014.

Biblioteca Médica Virtual

Sección 1 Trastornos neoplásicos

65 Estudio del paciente con cáncer

Dan L. Longo

La aplicación de las técnicas terapéuticas actuales (cirugía, radioterapia, quimioterapia y tratamientos biológicos) permite la curación de casi dos de cada tres individuos diagnosticados con neoplasias malignas. A pesar de todo, la persona percibe el diagnóstico de cáncer como uno de los sucesos más traumáticos y perturbadores que le hayan ocurrido. Independientemente del pronóstico, el diagnóstico ocasiona cambios en la autoimagen del individuo y su función y desempeño en el hogar y en el trabajo. El pronóstico de la persona a la que se reveló recientemente el diagnóstico de cáncer pancreático es igual al del individuo con estenosis aórtica que comienza a mostrar los primeros síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva (mediana de supervivencia, unos ocho meses); sin embargo, el sujeto con cardiopatía puede seguir siendo funcional y conservar una autoimagen prácticamente intacta, en que sólo hay una parte disfuncional, es decir, un órgano enfermo (un "reloj descompuesto"). En contraste, la persona con cáncer pancreático tiene una autoimagen totalmente alterada y sus familiares y quienes se enteran del diagnóstico lo miran de manera diferente. El individuo está siendo atacado e invadido por una enfermedad que puede situarse en cualquier parte del cuerpo, cualquier molestia o dolor conlleva una importancia desesperada. El cáncer es la excepción de la interacción coordinada de células y órganos. En términos generales, las células de un organismo multicelular están programadas para actuar por colaboración; surgen innumerables enfermedades porque las células especializadas no realizan la tarea que tienen asignada. El cáncer lleva esta disfunción una etapa más adelante. Además de la incapacidad de la célula cancerosa para conservar su función especializada, también afecta al resto de las células por sí mismas; la célula cancerosa compite por la supervivencia y usa la mutabilidad natural y la selección biológica para sacar ventaja en relación con las células normales, en una recapitulación de la evolución. Una consecuencia del comportamiento traicionero de las células cancerosas es que el paciente se siente defraudado por su cuerpo. El individuo siente que no sólo una parte del cuerpo está enfermo.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

En Estados Unidos no existe un registro oncológico a nivel nacional; en consecuencia, la incidencia de los cánceres se estima por medio de las bases de datos de los *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), que tabulan la incidencia de las neoplasias y las cifras de muerte de 13 sitios y que comprenden ~10% de la población norteamericana, y a partir de datos poblacionales de la *U.S. Census Bureau*. En el año 2017 se hizo el diagnóstico de 1 688 millones de casos nuevos de cáncer invasor (836 150 en varones y 852 630 en mujeres) y fallecieron por cáncer 600 920 personas (de ellas 318 420 fueron varones y 282 500 mujeres). En el **cuadro 65-1** se incluye la distribución porcentual de casos nuevos de cáncer y fallecimientos por neoplasias, de acuerdo con los sitios de ataque en mujeres y varones. Desde 1992 se ha observado una disminución de 2%, aproximadamente, cada año en la incidencia del cáncer; uno de cada cuatro decesos en Estados Unidos se debe al cáncer.

De forma global, el factor de riesgo más significativo para cáncer es la edad, y se observó que dos tercios de todos los casos se produjeron en personas >65 años. La incidencia de neoplasias aumenta de acuerdo con la tercera, cuarta o quinta potencia de la edad, en sitios diferentes. En el lapso entre el nacimiento y los 49 años, uno de cada 29 varones y una de cada 19 mujeres terminarán por presentar cáncer; en lo que toca al intervalo entre los 50 y los 59 años, uno de 15 varones y una de 17 mujeres presentarán el mismo fenómeno; en el lapso entre los 60 y 69 años, uno de seis varones y una de 10 mujeres presentarán alguna neoplasia y para personas de 70 años y mayores, uno de cada tres varones y una de cada

CUADRO 65-1 Distribución de la incidencia y muertes por cáncer en 2017

VARONES			MUJERES		
SITIOS	%	NÚMERO	SITIOS	%	NÚMERO
Incidencia de cáncer					
Próstata	19	161 360	Mamas	30	252 710
Pulmón	14	116 990	Pulmón	12	105 510
Colorrectal	9	71 420	Colorrectal	8	64 010
Vejiga	7	60 490	Endometrio	6	61 380
Melanoma	6	52 170	Tiroides	5	42 470
Riñones	5	40 610	Melanoma	4	34 940
Linfoma	5	40 080	Linfoma	4	32 160
Leucemia	4	36 290	Leucemia	3	25 840
Cavidad bucal	4	35 720	Páncreas	3	25 700
Hígado	3	29 200	Riñón	3	23 380
Todos los demás	23	191 820	Todos los demás	22	184 530
Todos los sitios	100	836 150	Todos los sitios	100	852 630
Muertes por cáncer					
Pulmón	27	84 590	Pulmón	25	71 280
Colorrectal	9	27 150	Mamas	14	40 610
Próstata	8	26 730	Colorrectal	9	23 110
Páncreas	7	22 300	Páncreas	7	20 790
Hígado	6	19 610	Ovarios	5	14 080
Leucemia	4	14 300	Endometrio	4	10 920
Esófago	4	12 720	Leucemia	4	10 200
Vejiga	4	12 240	Hígado	3	9 310
Linfoma	4	11 450	Linfoma	3	8 690
SNC	3	9 620	SNC	3	7 080
Todos los demás	24	77 710	Todos los demás	24	66 880
Todos los sitios	100	318 420	Todos los sitios	100	282 500

Fuente: Con autorización de R. Siegel *et al.*: Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 67:7, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

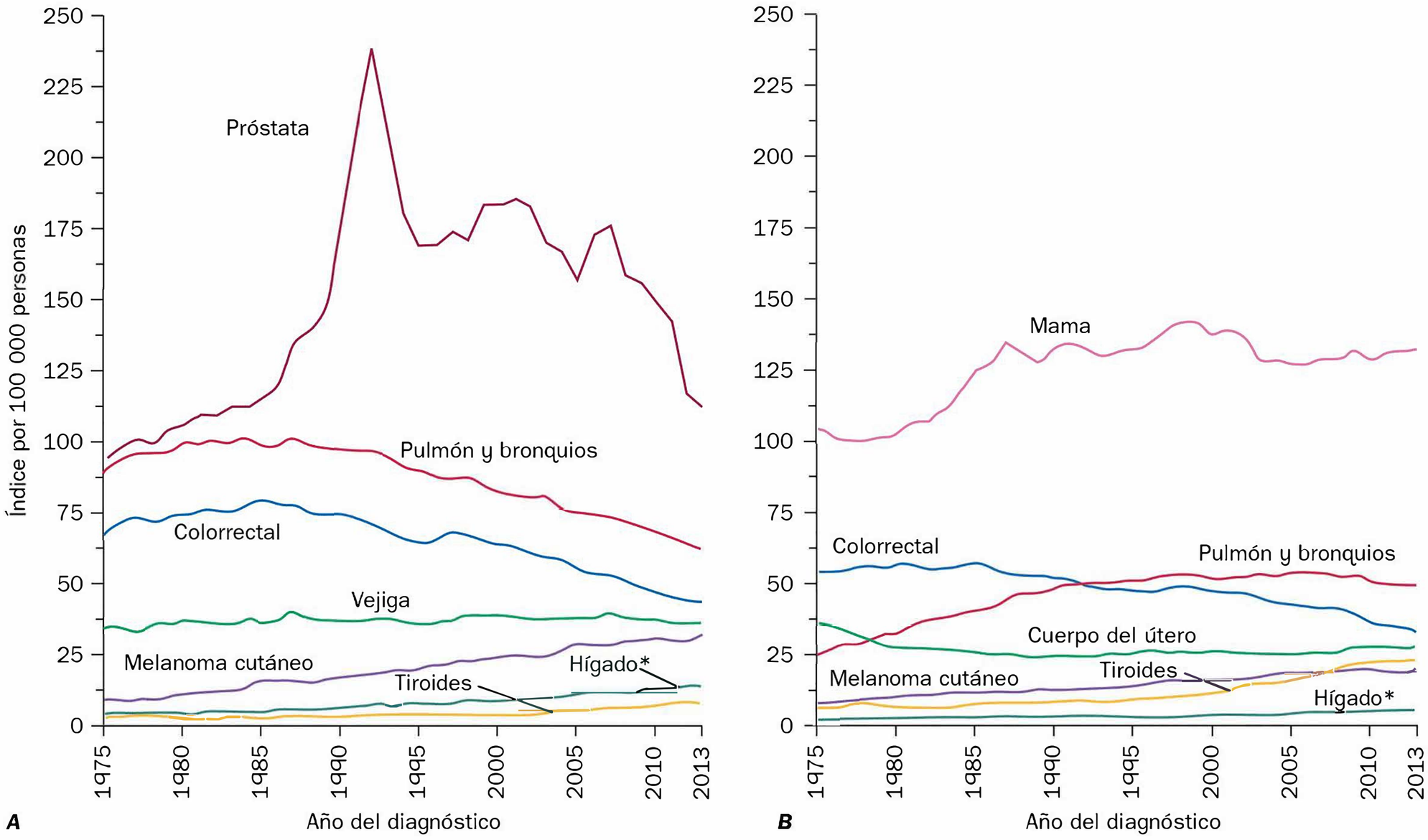


FIGURA 65-1 Incidencia de algunos tipos particulares de cáncer en los últimos 38 años en varones (***A***) y mujeres (***B***). *(Con autorización de R Siegel et al.: CA Cancer J Clin 67:7, 2017.)*

cuatro mujeres presentan dicho trastorno. De forma global, los varones tienen un riesgo de 44% de presentar cáncer en algún momento de su vida y en el caso de las mujeres el riesgo permanente es de 38%.

Después de las cardiopatías, en Estados Unidos el cáncer ocupa el segundo lugar como causa principal de muerte. Los fallecimientos de origen cardiaco han disminuido 45% en Estados Unidos desde 1950, situación que persiste. El cáncer ha superado a las cardiopatías como la causa principal de fallecimiento en personas menores de 85 años. Las tendencias de la incidencia en el transcurso del tiempo se presentan en la **figura 65-1**. Las muertes por cáncer, después de un periodo de incremento de 70 años, comenzaron a disminuir entre 1990 y 1991 **(fig. 65-2)**. De 1990 a 2010 los fallecimientos de ese origen disminuyeron 21% en varones y 12.3% en mujeres. La magnitud de tal disminución se ilustra en la **figura 65-3**. En el **cuadro 65-2** se incluyen las cinco causas principales de muerte por cáncer. La supervivencia quinquenal en caucásicos fue de 39% en el lapso de 1960 a 1963 y de 69% en el periodo de 2003-2009. Los cánceres más a menudo son mortales en personas de raza negra; la supervivencia quinquenal fue de 61% de 2003 a 2009; sin embargo, las diferencias raciales se han estrechado con el transcurso del tiempo. En el **cuadro 65-3** se señalan la incidencia y la mortalidad en diferentes grupos raciales y étnicos; no se ha dilucidado el origen de tales diferencias.

SITUACIÓN DEL CÁNCER EN TODO EL MUNDO



En 2008 se calculó que a nivel mundial hubo 12.7 millones de casos nuevos de cáncer y 7.6 millones de fallecimientos por esa causa, según las estimaciones de GLOBOCAN de 2008, creadas por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Cuando se les subdividió de acuerdo con las regiones del mundo, ~45% de los casos correspondieron a Asia; 26%, a Europa; 14.5% a Norteamérica, 7.1% a Centroamérica y Sudamérica, 6% a África y 1% a Australia/Nueva Zelandia **(fig. 65-4)**. El cáncer de pulmón es el más frecuente y la causa más común de muerte de ese origen en el mundo. Su incidencia es muy variable y afecta solamente a dos de cada 100 000 africanas, pero llega la cifra a 61 casos por 100 000 varones norteamericanos. El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia a nivel mundial; sin embargo, ocupa el quinto lugar como causa de muerte, antecedido por cáncer en otros órganos como pulmones, estómago, hígado y colorrectal. Entre las ocho formas más frecuentes de cáncer, las más comunes en países más desarrollados en comparación con los menos desarrollados incluyen el pulmón (2 veces), mama (3 veces), próstata (2.5 veces) y colorrectal (3 veces). A diferencia de lo mencionado, los cánceres de hígado (2 veces); cuello uterino (2 veces) y esófago (2 a 3 veces) son más frecuentes en países menos desarrollados. La incidencia de cáncer del estómago es similar en países con desarrollo mayor o menor, pero es mucho más frecuente en Asia que en Norteamérica o en África. Los cánceres más comunes en África son los del cuello uterino, mama e hígado. Se ha calculado que nueve factores de riesgo modificables son los que causan más de un tercio de los cánceres a nivel mundial; éstos comprenden tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas, obesidad, inactividad física, consumo escaso de frutas y verduras, sexo sin protección, contaminación aérea, inhalación de humo de combustibles domésticos e inyecciones de material contaminado.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE

Se obtiene información importante de cada segmento de la anamnesis y la exploración física sistemática; la duración de los síntomas puede denotar el carácter crónico de la enfermedad. Los antecedentes personales pueden alertar al médico respecto a la presencia de cuadros subyacentes que pudieran influir en el tratamiento seleccionado o los efectos secundarios del mismo. Los antecedentes sociales pueden indicar exposición ocupacional a carcinógenos o hábitos como el tabaquismo o el consumo de alcohol que influyen en la evolución de la enfermedad y su tratamiento. Los antecedentes familiares pueden sugerir una predisposición primaria de tipo familiar hacia el cáncer, y destacar la necesidad de comenzar las medidas de vigilancia o preventivas de otro tipo para incluir a los hermanos no afectados del paciente. La exploración de órganos y sistemas puede sugerir síntomas iniciales de metástasis o de un síndrome paraneoplásico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer depende de manera principal de métodos con penetración corporal, como la obtención de tejidos para biopsia, y nunca se realizará si no se obtiene ese material; ningún método diagnóstico no penetrante basta para definir un cuadro patológico como cáncer. En algunas situaciones clínicas excepcionales (como nódulos en tiroides), una técnica aceptable para el diagnóstico es la aspiración con aguja fina, pero el diagnóstico por lo común depende de la obtención de tejido adecuado para permitir la valoración cuidadosa de la arquitectura histológica del tumor, su gradación y carácter invasor y para generar más información de índole molecular, como la expresión de los marcadores de superficie o proteínas intracelulares que tipifican a un cáncer particular o la presencia de un marcador molecular como la translocación t(8:14) propia del linfoma de Burkitt. Un número cada vez mayor de datos vincula la expresión de algunos genes con el pronóstico y la respuesta al tratamiento **(caps. 67 y 68)**.

Biblioteca Médica Virtual

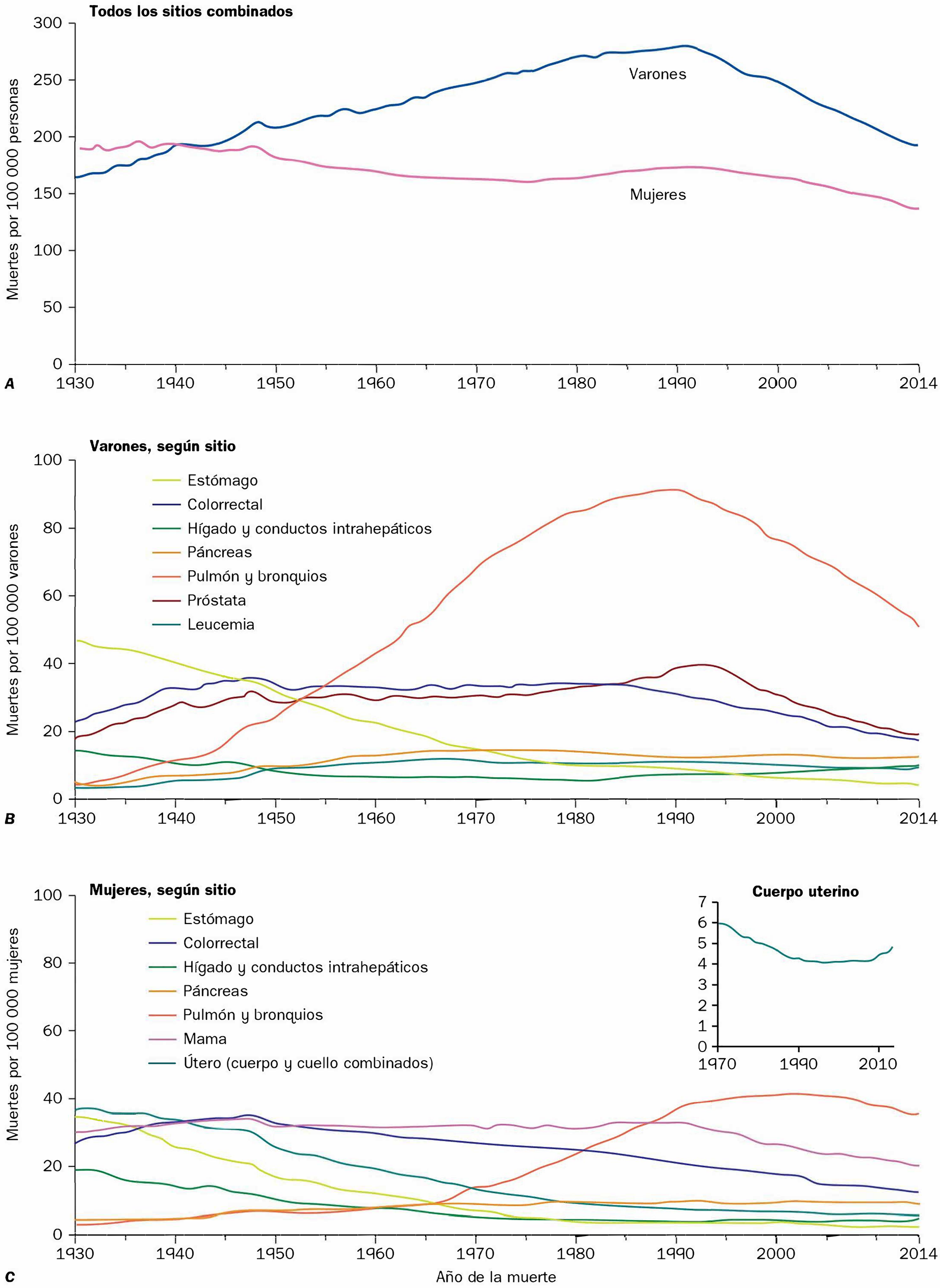


FIGURA 65-2 Tendencia a 85 años en los índices de muerte por cáncer en (***A***) mujeres y (***B***) varones en Estados Unidos, 1930-2014. Las cifras corresponden a 100 000 años ajustados a la población estándar del año 2000 de Estados Unidos. Se muestran todos los sitios combinados (***A***), sitios individuales en varones (***B***) y sitios individuales en mujeres (***C***). *(Con autorización de R Siegel et al.: CA Cancer J Clin 74:7, 2017.)*

De forma ocasional, el paciente se presenta para atención médica ya con metástasis, que se define como cáncer en la biopsia, pero que no presenta un sitio primario manifiesto de la enfermedad. Deben hacerse todos los intentos para definir dicho sitio original con base en la edad, género, sitio de afectación, histología y marcadores tumorales, y los antecedentes personales y familiares. Habrá que prestar atención particular a descartar la mayor parte de las causas tratables **(cap. 88)**.

Una vez corroborado el diagnóstico de cáncer, será mejor emprender el tratamiento por colaboración multidisciplinaria que incluya médicos de atención primaria, oncólogos clínicos y quirúrgicos, y especializados en radioterapia, especialistas de enfermería oncológica, farmacéuticos, trabajadores sociales, especialistas en medicina de rehabilitación y otros profesionales consultores que colaboren de forma cercana entre sí y con el paciente y su familia.

Biblioteca Médica Virtual

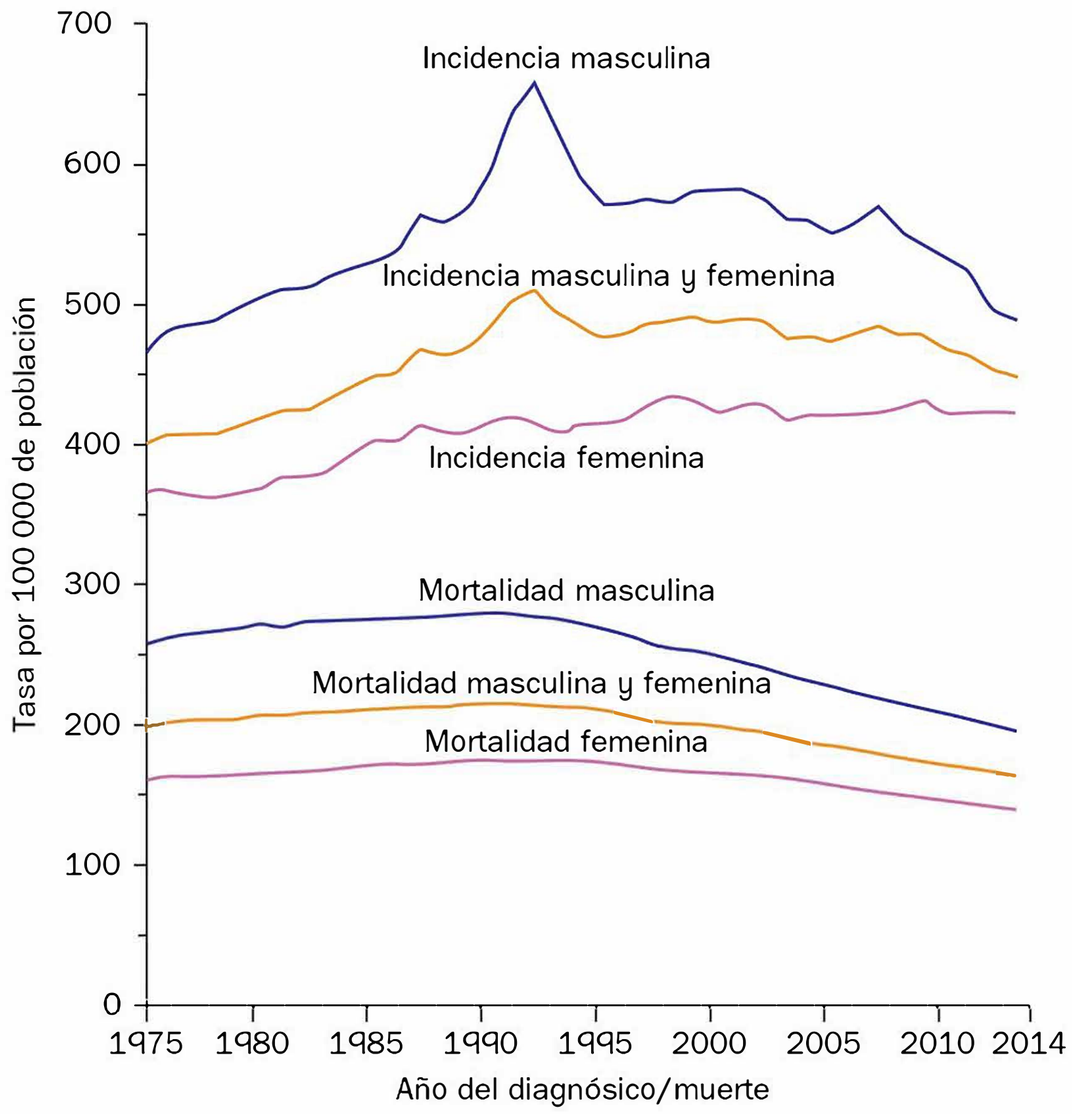


FIGURA 65-3 Tendencias en la incidencia de cáncer e índices de mortalidad para hombres y mujeres de 1975 a 2014. *(Con autorización de R Siegel et al.: CA Cancer J Clin 67:7, 2017.)*

DEFINICIÓN DE LA MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD Y EL PRONÓSTICO

La prioridad original del tratamiento del paciente después de que se le diagnostica cáncer y se le transmite la información al interesado, es valorar la magnitud o extensión del trastorno. La posibilidad de cura de una neoplasia por lo común es inversamente proporcional al volumen tumoral. En circunstancias óptimas habría que diagnosticar el trastorno antes de que surgieran síntomas, o como consecuencia de los intentos de detección sistemática **(cap. 66)**. Una proporción muy grande de los pacientes en tal situación podría curarse. Sin embargo, muchos de los sujetos con cáncer acuden por primera vez a atención médica con síntomas vinculados con su neoplasia, sea por los efectos compresivos del tumor o por alteraciones que surgen con la generación de citocinas u hormonas por el mismo.

En el caso de casi todos los cánceres, la magnitud o extensión de la enfermedad se valora con diversos métodos y técnicas diagnósticas no penetrantes o penetrantes, proceso denominado *estadificación*; se conocen dos tipos de ella. La *estadificación clínica* se basa en la exploración física, práctica de radiografías, gammagrafías, tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y otros métodos de imagen; la *estadificación patológica* toma en consideración la información obtenida durante algún procedimiento quirúrgico, que debe incluir palpación transoperatoria, extirpación de ganglios regionales, tejido vecino al tumor o de ambos sitios, e inspección y estudio histopatológico de órganos que a menudo afecta la propagación de la neoplasia. La estadificación patológica incluye el análisis histológico de todos los tejidos extirpados durante el procedimiento quirúrgico, y este último puede incluir biopsia sencilla de ganglio linfático o métodos más amplios como toracotomía, mediastinoscopia o laparotomía. La estadificación quirúrgica puede realizarse como una técnica independiente o hacerse en el momento de la extirpación quirúrgica definitiva del tumor primario.

El conocimiento de la predilección de tumores particulares por la propagación a órganos vecinos o distantes es útil para orientar en la valoración del estadio tumoral.

La información obtenida durante la estadificación se utiliza para definir la extensión de la enfermedad en la forma localizada; si se ha propagado fuera del órgano de origen hasta sitios regionales pero no distantes; o en la forma de metástasis a zonas distantes. El sistema de estadificación más utilizado es el tumor, ganglios, metástasis (TNM, *tumor, nodes, metastases*) codificado por la International Union Against Cancer y el American Joint Committee on Cancer. La clasificación TNM es un sistema basado anatómicamente que subdivide al tumor con base en el tamaño (volumen) de la lesión primaria (T1-4, gradación en que un número más alto denota un tumor de mayor tamaño o volumen); la presencia de afectación de ganglios (N0 y N1 y suele denotar la ausencia y presencia, respectivamente, de afectación ganglionar, aunque algunos tumores muestran sistemas complejos de gradación ganglionar), y la presencia de enfermedad metastásica (M0 y M1, que indica la ausencia o la presencia, respectivamente, de metástasis). Las permutas de las cuantificaciones de T, N y M (incluye en ocasiones la gradación histológica de la neoplasia [G]) se subdividen en etapas señaladas por lo común con números romanos I a IV. El volumen tumoral aumenta y disminuye la posibilidad de cura conforme la etapa aumenta. Otros sistemas de estadificación anatómica se utilizan en algunos tumores como la clasificación de Dukes de cánceres colorrectales, la clasificación de la International Federation of Gynecologists and Obstetricians para cánceres del aparato reproductor femenino, y la clasificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin.

Es imposible agrupar algunos tumores con base en las consideraciones anatómicas solamente. Por ejemplo, los tumores hematopoyéticos como leucemia, mieloma y linfoma suelen estar diseminados desde que el paciente acude por primera vez al médico y no se propagan como lo hacen los tumores sólidos; en esos casos es preciso identificar otros factores pronósticos **(caps. 101 a 107)**.

Además del volumen tumoral, el segundo determinante de los resultados del tratamiento es la reserva fisiológica del paciente. Los individuos muy débiles y en cama antes de presentar cáncer, quizá sean los que tengan peor evolución, en igualdad de etapas que los que tienen actividad plena. La reserva fisiológica es un factor determinante de la forma en que el paciente pueda afrontar el estrés fisiológico impuesto por el cáncer y su tratamiento. Es difícil de valorar directamente dicho factor. En vez de ello, se utilizan marcadores indirectos de la reserva fisiológica como la edad de la persona o el estado funcional de Karnofsky **(cuadro 65-4)** o el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) **(cuadro 65-5)**. Los ancianos y personas con un estado funcional Karnofsky <70 o de ECOG ≥3 tienen mal pronóstico, salvo que la deficiencia funcional sea una consecuencia reversible del tumor.

Con frecuencia cada vez mayor, se vinculan las características biológicas del tumor con el pronóstico. Se ha observado que la expresión de on-

CUADRO 65-2 Los cinco sitios principales en que asentaron tumores primarios de personas que fallecieron de cáncer, con base en la edad y el género en 2017

			EDAD EN AÑOS				
RANGO	GÉNERO	TODAS LAS EDADES	MENOS DE 20	20-39	40-59	60-79	>80
1	M	Pulmón	SNC	SNC	Pulmón	Pulmón	Pulmón
	F	Pulmón	SNC	Mama	Pulmón	Pulmón	Pulmón
2	M	Próstata	Leucemia	Leucemia	Colorrectal	Colorrectal	Próstata
	F	Mama	Leucemia	Cuello uterino	Mama	Mama	Mama
3	M	Colorrectal	Sarcoma óseo	Colorrectal	Hígado	Próstata	Colorrectal
	F	Colorrectal	Sarcoma óseo	Colorrectal	Colorrectal	Colorrectal	Colorrectal
4	M	Páncreas	Sarcoma de partes blandas	Linfoma	Páncreas	Páncreas	Vejiga
	F	Páncreas	Sarcoma de partes blandas	Leucemia	Ovarios	Páncreas	Páncreas
5	M	Hígado	Linfoma	Pulmón	Esófago	Hígado	Páncreas
	F	Ovarios	Linfoma	SNC	Páncreas	Ovarios	Leucemia

SNC, sistema nervioso central; F, femenino; M, masculino.

Fuente: Con autorización de R. Siegel *et al.*: Cancer Statistics, 2017 CA Cancer J Clin 67:7, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 65-3 Incidencia y mortalidad por cáncer en grupos raciales y étnicos, Estados Unidos, 2009-2013

SITIO	GÉNERO	RAZA CAUCÁSICA	RAZA NEGRA	HABITANTES DE ASIA/ ISLAS DEL PACÍFICO	NATIVOS AMERICANOS[a]	EXTRACCIÓN HISPANA
Incidencia por 100 000 personas						
Todos	M	519.3	577.3	310.2	426.7	498.1
	F	436.0	408.5	287.1	387.3	329.6
Mama		128.3	125.1	89.3	98.1	91.7
Colorrectal	M	46.1	58.3	37.8	51.4	42.8
	F	35.2	42.7	27.8	41.2	29.8
Riñones	M	21.9	24.4	10.8	29.9	20.7
	F	11.3	13.0	4.8	17.6	11.9
Hígado	M	9.7	16.9	20.4	18.5	19.4
	F	3.3	5.0	7.6	8.9	7.5
Pulmón	M	77.7	90.8	46.6	71.3	42.2
	F	58.2	51.0	28.3	56.2	25.6
Próstata		114.8	198.4	63.5	85.1	104.9
Cuello uterino		7.0	9.8	6.1	9.7	9.9
Muertes por 100 000 personas						
Todos	M	204.0	253.4	122.7	183.6	142.5
	F	145.5	165.9	88.8	129.1	97.7
Mama		21.1	30.0	11.3	14.1	14.4
Colorrectal	M	17.3	25.9	12.4	19.5	15.0
	F	12.3	16.9	8.8	14.0	9.2
Riñón	M	5.8	5.7	2.7	8.9	4.9
	F	2.5	2.5	1.1	4.2	2.3
Hígado	M	8.0	13.3	14.3	14.9	13.1
	F	3.3	4.6	6.1	6.8	5.8
Pulmón	M	58.3	69.8	31.7	46.2	27.3
	F	39.8	35.5	18.0	30.8	13.4
Próstata		20.0	42.8	8.8	19.4	16.5
Cuello uterino		2.3	3.9	1.7	2.8	2.6

[a] Con base en las áreas de atención del *Indian Health Service*.

F, femenino; M, masculino.

Fuente: Con autorización de R. Siegel *et al.*: Cancer Statistics, 2017 CA Cancer J Clin 67:7, 2017.

cogenes particulares, genes de farmacorresistencia, genes vinculados de apoptosis y genes que intervienen en la metástasis influyen en la respuesta al tratamiento y el pronóstico. La presencia de anormalidades citogenéticas particulares pudiera influir en la supervivencia. Los tumores con mayores fracciones de crecimiento expresadas por marcadores vinculados con la proliferación, como el antígeno nuclear de proliferación, se comportan de manera más virulenta que los tumores con menores fracciones de crecimiento. La información obtenida del estudio del propio tumor se podrá utilizar con mayor frecuencia para influir en las decisiones terapéuticas. Los genes del hospedador que intervienen en el metabolismo del fármaco incluyen la inocuidad y eficacia de tratamientos particulares.

Se ha observado enorme heterogeneidad en el estudio de los tumores; es un hecho que la morfología no permite diferenciar algunos subgrupos de pacientes cuyas neoplasias tienen conjuntos diferentes de anormalidades. Los tumores que tienen un aspecto similar en el microscopio óptico pueden ser en realidad muy diferentes. De forma similar, las neoplasias de aspecto histológico muy diferente entre sí comparten lesiones genéticas que anticipan respuestas al tratamiento. Además, las células tumorales varían enormemente dentro de un mismo paciente, a pesar de que las células comparten un origen común.

ELABORACIÓN DE UN PLAN TERAPÉUTICO

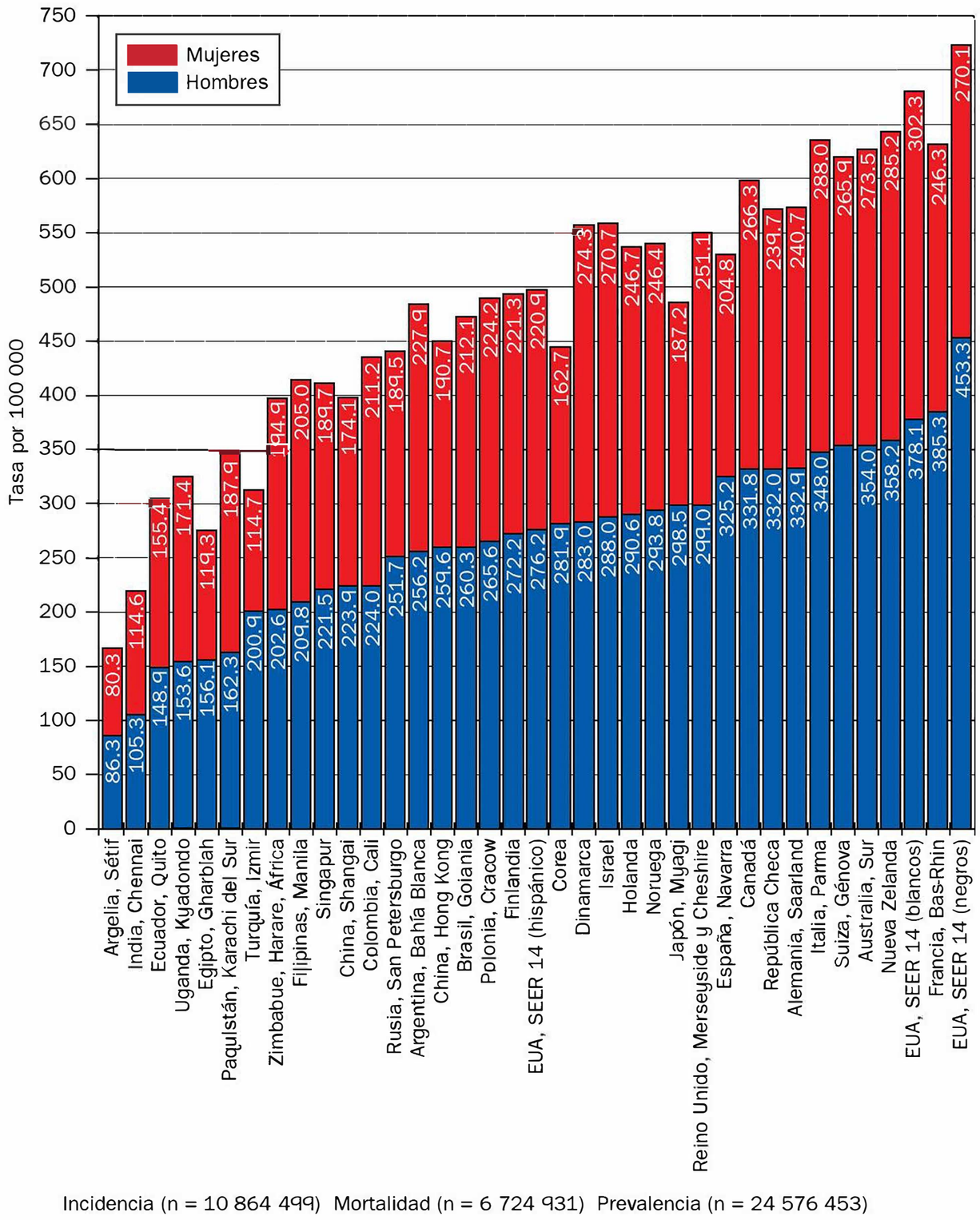
Con base en la información de la magnitud de la enfermedad y el pronóstico, el médico, en consideración con los deseos del enfermo, decide si el tratamiento debe ser curativo o paliativo en su intento. Para planear el tratamiento asume máxima importancia la colaboración entre diversos profesionales que intervienen en el tratamiento oncológico. Para algunos cánceres, la quimioterapia o ésta más radioterapia aplicada antes del tratamiento quirúrgico definitivo (llamado tratamiento neocomplementario), pueden mejorar los resultados, tal como parece que ocurre en cáncer de mama localmente avanzado y en cánceres de cabeza y cuello. En algunas situaciones en que se intenta realizar el tratamiento de modalidades combinadas, es crucial la coordinación entre el oncólogo médico, el radioterapeuta y el cirujano. A veces se necesita la aplicación seriada de la quimioterapia y la radioterapia y, en otras ocasiones, se aplican de manera simultánea. Las técnicas quirúrgicas quizás antecedan a otros métodos terapéuticos o se realicen después de ellos. Es mejor que el plan terapéutico cumpla con precisión un protocolo estándar o sea parte de un protocolo de investigación clínica en marcha, y que se valoren nuevos tratamientos. Es posible que las modificaciones a propósito de los protocolos habituales menoscaben los resultados del tratamiento.

En el pasado la selección del tratamiento dependía en gran medida de la cultura local y del entorno tanto universitario como de la práctica clínica; sin embargo, ahora es posible tener acceso electrónico a protocolos terapéuticos estandarizados y a cualquier estudio de investigación clínica aprobado en Estados Unidos, a través de la interfaz de una computadora conectada a Internet.[1]

El médico experto tiene mucho que brindar al paciente en quien el tratamiento curativo dejó de ser una opción. A menudo, la combinación de culpa y frustración respecto a la incapacidad de curar al enfermo y la presión de un programa de actividades saturado limitan enormemente el tiempo que un médico dedica a una persona que recibe solamente atención paliativa; es importante oponerse a tales tendencias. Además de los fármacos administrados para aliviar síntomas (véase adelante), es importante recordar el consuelo que se produce simplemente al tomar la mano del enfermo, continuar las exploraciones regulares y dedicar tiempo a la comunicación verbal.

[1] El National Cancer Institute mantiene una base de datos llamada PDQ (*Physician Data Query*) a la que se tiene acceso a través de la página en Internet bajo el nombre de CancerNet en www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cancerdatabase. La información puede obtenerse a través de un fax que utiliza CancerFax con el número 301-402-5874. También se brinda información del paciente a través del NCI en tres formatos como mínimo: en Internet por medio de CancerNet en www.cancer.gov; a través del mencionado número de CancerFax y al llamar al 1-800-4-CANCER. Es muy exacto el control de calidad de la información que se difunde por dichos servicios.

Biblioteca Médica Virtual



Incidencia (n = 10 864 499) Mortalidad (n = 6 724 931) Prevalencia (n = 24 576 453)

FIGURA 65-4 Incidencia anual global del cáncer a nivel mundial, mortalidad y prevalencia quinquenal del periodo 1993-2001. *(Con autorización de A Jemal et al.: Cander Epidemiol Biomarkers Prev 19:1893, 2010.)*

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los tratamientos antineoplásicos son tóxicos **(cap. 69)**, razón por la cual las medidas terapéuticas comprenden abordar las complicaciones de la enfermedad y las del tratamiento, así como los complejos problemas psicosociales que impone el cáncer. En el corto lapso que dura un ciclo de tratamiento curativo, puede disminuir y deteriorarse el estado funcional del paciente. Los efectos tóxicos inducidos por la terapéutica son menos aceptables si el objetivo del tratamiento es paliativo. Los efectos secundarios más comunes de estas medidas son la náusea y el vómito (véase adelante), la neutropenia febril **(cap. 70)** y la mielosupresión **(cap. 69)**; actualmemte se dispone de medios para llevar al mínimo los efectos tóxicos agudos de la oncoterapia.

Es importante suponer siempre que son reversibles los síntomas nuevos que surgen en el curso del tratamiento oncológico, hasta que se pruebe lo contrario. El hecho fatalista de atribuirse la anorexia, la pérdida de peso y la ictericia a un tumor recidivante o progresivo, puede culminar desde otro ángulo, en que el paciente fallezca de una colecistitis intercurrente reversible. La obstrucción intestinal a veces proviene de adherencias reversibles y no del carácter progresivo del tumor. Las infecciones de orden general, a veces por patógenos poco comunes, pueden ser consecuencia del estado de inmunodepresión propio del tratamiento antineoplásico. Algunos fármacos utilizados para combatir el cáncer o sus complicaciones (como la náusea) propician síntomas del sistema nervioso central que se asemejen a la enfermedad metastásica o remedar síndromes paraneoplásicos como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Es necesario buscar el diagnóstico definitivo e incluso a veces repetir la biopsia.

Un componente decisivo de las medidas antineoplásicas es valorar la respuesta a ellas. Además de la exploración física cuidadosa en que todos los sitios de enfermedad sean medidos físicamente y registrados por fechas en un cronograma, la valoración de la respuesta a menudo exige repetir periódicamente los estudios de imagen que generaron resultados anormales en la fecha de la estadificación. Si dichos resultados se tornaron normales, se repetirá la biopsia del tejido que estaba afectado para corroborar la respuesta completa, con base en criterios patológicos. Si se detecta enfermedad macroscópica residual no se necesitarán biopsias. Se define a la *respuesta completa* como la desaparición de todos los signos y manifestaciones de la enfermedad, y a la *respuesta parcial* como la disminución mayor de 50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones cuantificables. La estimación de la respuesta parcial se puede basar también en una disminución de 30% de las sumas de los diámetros de mayor longitud de las lesiones (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [RECIST]). La *enfermedad progresiva* se define como la presencia de cualquier lesión nueva, o un incremento >25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones cuantificables (o un incremento de 20% en las sumas de los diámetros más largos según RECIST). Se califica de *enfermedad estable* al hecho de que el tumor se contrajo, o muestra crecimiento que no cumple con ninguno de los criterios. Algunos sitios afectados (como el hueso) u otros patrones afectados como los infiltrados linfangíticos pulmonares o difusos) no se consideran mensurables. Ninguna respuesta es completa si por medio de biopsia no se corrobora su resolución, pero las respuestas parciales pueden descartar su valoración, salvo que haya ocurrido una progresión objetiva neta.

En algunas neoplasias hematológicas, los análisis citométricos de flujo y genéticos determinan la presencia de células tumorales residuales que escapan a la detección microscópica. En general, con estas técnicas es posible detectar de manera confiable tan solo una célula tumoral entre 10 000 de ellas. Si con tales pruebas no se detectan células tumorales, se dice que el paciente tiene negatividad residual mínima de la enfermedad, un hallaz-

CUADRO 65-4 Índice funcional de Karnofsky

ESTADO FUNCIONAL	CAPACIDAD FUNCIONAL DEL PACIENTE
100	Normal; no hay síntomas ni manifestaciones de enfermedad
90	Capacidad para desempeñar las actividades normales; signos o síntomas mínimos de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad
70	La persona cuida de sí misma, pero no puede desempeñar actividades normales ni realizar trabajo activo
60	Necesita ocasionalmente auxilio, pero puede atender casi todas sus necesidades
50	Necesita asistencia considerable y atención médica frecuente
40	Discapacitado; necesita atención y asistencia especiales
30	Discapacitado grave; está indicada la hospitalización, aunque la muerte no es inminente
20	Persona muy enferma, la hospitalización es necesaria y se requiere tratamiento activo de sostén
10	Paciente moribundo, los fenómenos mortales evolucionan con rapidez
0	Persona muerta

CUADRO 65-5 Escala Funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

Grado 0 de ECOG: Persona totalmente activa que puede desempeñar todas sus actividades previas a la enfermedad, sin restricciones

Grado 1 de ECOG: Actividad física agotante y restringida, pero la persona puede caminar y desempeña trabajo de naturaleza sedentaria, como serían labores de oficina o tareas domésticas ligeras

Grado 2 de ECOG: Persona que camina y puede cuidar de sí misma pero no realiza trabajos activos. Está consciente y deambula en más de la mitad de las horas de vigilia

Grado 3 de ECOG: Persona que sólo puede cuidar de sí misma en forma limitada; más de la mitad de las horas de vigilia está en cama o en una silla de ruedas

Grado 4 de ECOG: Totalmente incapacitada que no puede cuidar de sí misma. Confinada totalmente al lecho o la silla de ruedas

Grado 5 de ECOG: Persona muerta

Fuente: Con autorización de MM Oken *et al.*: A, J Clin Oncol 5:649, 1982.

Biblioteca Médica Virtual

go que se vincula por lo general con remisiones más duraderas. La acumulación de datos cada vez define intervenciones en pacientes con mínima positividad de enfermedad residual, lo que permite alargar la duración de la remisión y supervivencia.

Los marcadores tumorales son útiles en el tratamiento del enfermo en algunas neoplasias, aunque la respuesta a la terapéutica es difícil de valorar con certeza; sin embargo, algunos tumores generan o inducen la producción de marcadores que se miden en el suero o la orina, y en un paciente particular el incremento y el decremento de los niveles de los mismos, por lo común se vinculan con incremento o decremento del volumen de células tumorales, respectivamente. Algunos marcadores tumorales útiles en clínica se incluyen en el **cuadro 65-6**. Los marcadores en sí mismos no tienen la suficiente especificidad como para permitir un diagnóstico de cáncer, pero una vez identificado éste y al demostrar que se acompaña de mayores niveles del marcador, se le puede utilizar para cuantificar la respuesta al tratamiento.

La identificación y el tratamiento de la depresión son componentes necesarios de la terapéutica. El índice de depresión en pacientes con cáncer es de 25%, de forma global y suele ser mayor en personas con debilidad más intensa. Dicho cuadro posiblemente surge en una persona con depresión del ánimo (disforia), pérdida del interés por placeres (anhedonia) o con ambas variantes, durante dos semanas, como mínimo. Además, por lo común existen tres o más de los síntomas siguientes: cambios del apetito, problemas del sueño y retraso o agitación psicomotora, fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, incapacidad de concentración e ideas suicidas. Es importante que quienes tienen los síntomas anteriores se sometan a tratamiento. Hay que intentar medidas médicas con un inhibidor de la recaptación de serotonina como la fluoxetina (10-20 mg/día); la sertralina (50-150 mg/día) o la paroxetina (10-20 mg/día), o un antidepresivo tricíclico como la amitriptilina (50-100 mg/día) o la desipramina (75-150 mg/día) y permitir el transcurso de cuatro a seis semanas para obtener respuesta. El tratamiento eficaz se continuará durante seis meses, como mínimo, después que hayan mostrado resolución los síntomas; si es ineficaz, debe recurrirse a otras clases de antidepresivos. Además de los fármacos, las intervenciones psicosociales como grupos de apoyo, psicoterapia e imaginería guiadas son benéficas.

Muchos pacientes optan por seguir estrategias no probadas o sólidas de tratamiento, cuando al parecer las medidas tradicionales posiblemente no curen; aquellas personas que buscan estas alternativas a menudo tienen enseñanza de nivel satisfactorio y posiblemente estén en los comienzos de su enfermedad. El paciente por lo común acepta las estrategias poco sólidas a partir de anécdotas sin fundamento que, además de no ayudarle, pueden ocasionar daño al paciente. Los médicos intentarán conservar abiertas las vías de comunicación y asumir una actitud acrítica para que los pacientes comenten con ellos las verdaderas acciones terapéuticas emprendidas. El desarrollo de algún efecto tóxico inesperado pudiera ser signo de que la persona recibe otra forma de tratamiento.[2]

CUADRO 65-6 Marcadores tumorales

MARCADORES TUMORALES	CÁNCER	TRASTORNOS Y ENTIDADES NO NEOPLÁSICOS
Hormonas		
Gonadotropina coriónica humana	Enfermedad trofoblástica gestacional; tumor de células germinales gonadales	Embarazo
Calcitonina	Cáncer medular de tiroides	
Catecolaminas	Feocromocitoma	
Antígenos oncofetales		
α-Fetoproteína	Carcinoma hepatocelular, tumor de células germinales gonadales	Cirrosis, hepatitis
Antígeno carcinoembrionario	Adenocarcinomas de colon, páncreas, pulmón, mama y ovarios	Pancreatitis, hepatitis, enteropatía inflamatoria, tabaquismo
Enzimas		
Fosfatasa ácida prostática	Cáncer de próstata	Prostatitis, hipertrofia prostática
Enolasa neurono-específica	Cáncer microcítico de pulmón, neuroblastoma	
Lactato deshidrogenasa	Linfoma, sarcoma de Ewing	Hepatitis, anemia hemolítica y otras más
Proteínas oncorreactivas		
Antígeno prostatoespecífico	Cáncer de próstata	Prostatitis, hipertrofia prostática
Inmunoglobulina monoclonal	Mieloma	Infección, MGUS
CA-125	Cáncer ovárico, algunos linfomas	Menstruación, peritonitis, embarazo
CA 19-9	Cánceres de colon, páncreas y mama	Pancreatitis, colitis ulcerosa
CD30	Enfermedad de Hodgkin, linfoma macrocelular anaplásico	—
CD25	Tricoleucemia, leucemia de linfocitos T del adulto/linfoma	—

MGUS, gammopatía monoclonal de importancia incierta.

VIGILANCIA A LARGO PLAZO/COMPLICACIONES TARDÍAS

Al terminar el tratamiento, es importante valorar de nuevo los sitios afectados originalmente por el cáncer, y para ello se utilizan técnicas radiográficas o de imagen; se debe hacer una biopsia de cualquier anormalidad persistente. Si subsiste la enfermedad, el grupo multidisciplinario debe desarrollar un nuevo plan de rescate. Si con el tratamiento original el paciente quedó sin enfermedad, es preciso vigilarlo de forma regular para identificar la reaparición de la misma; se desconocen las guías óptimas de vigilancia. Durante muchos años, una práctica habitual ha sido vigilar cada mes al paciente durante seis a 12 meses, después cada dos meses durante un año, cada tres meses otro año, cada cuatro meses otro año y cada seis meses durante un año para seguir con visitas anuales. En cada encuentro, se practicará algún conjunto de estudios de laboratorio y pruebas radiográficas y de imagen en la suposición de que es mejor detectar la reaparición de la enfermedad antes de que genere síntomas; sin embargo, después de explorar los métodos de vigilancia, tal suposición al parecer no es válida. Los estudios de cánceres de mama, melanoma, pulmón, colon y linfoma no han aportado datos a favor de la noción de que las recidivas asintomáticas se curan más fácilmente por medidas o terapia de rescate, que las recidivas sintomáticas. Ante el enorme costo de practicar todo un conjunto de estudios diagnósticos y el hecho de que no influyen de modo alguno en la supervivencia, han comenzado a surgir nuevas guías para que las visitas de vigilancia sean menos frecuentes, y las investigaciones principales que se realizan sean la anamnesis y la exploración física.

Conforme transcurre el tiempo, disminuye la posibilidad de que reaparezca el cáncer primario. En lo que toca a muchos tipos de cáncer, la supervivencia quinquenal sin recidiva equivale a curación; sin embargo, surgen importantes problemas médicos en personas tratadas de cáncer y es importante explorarlos **(cap. 91)**. Algunos de ellos emergen como consecuencia de la propia enfermedad y otros como secuelas del tratamiento. El conocimiento de los problemas de la enfermedad y del tratamiento es útil para su detección y corrección.

A pesar de estos aspectos de preocupación, muchos de los pacientes curados del cáncer reanudan su vida normal.

MEDIDAS DE APOYO

En muchas formas, el éxito de la oncoterapia depende de los buenos resultados de las medidas de apoyo. La imposibilidad de controlar los síntomas del cáncer y su tratamiento pueden hacer que los pacientes abandonen medidas curativas; de igual importancia, las medidas de apoyo constituyen un elemento determinante de la calidad de vida. Incluso si es imposible prolongar la vida, el médico intentará conservar su calidad. Las mediciones de la calidad de vida se han tornado puntos finales comunes en estudios de investigación clínica. Aún más, se ha demostrado que las medidas paliativas son rentables si se les realiza de una forma organizada. La aplicación del credo hipocrático en oncología sería: curar en ocasiones; prolongar la vida a menudo, y siempre confortar.

Dolor El dolor se presenta con frecuencia variable en el canceroso: 25-50% de los pacientes lo tienen en el momento del diagnóstico; 33% sufre

[2] Se puede obtener información sobre métodos poco sólidos de *National Council Against Health Fraud*, Box 1276, Loma Linda, CA 92354 o del *Center for Medical Consumers and Health Care Information*, 237 Thompson Street, New York, NY 10112.

Biblioteca Médica Virtual

dolor relacionado con el tratamiento y 75% lo siente con la enfermedad progresiva. El dolor puede tener varias causas; en cerca de 70% de los casos se origina por el propio tumor (por invasión de huesos, nervios, vasos sanguíneos o membranas mucosas, obstrucción de una víscera hueca o un conducto). En ~20% de los casos, el dolor se vincula con algún método quirúrgico o médico invasivo; con lesión por radiaciones (mucositis, enteritis o daño de plexo o médula espinal), o con afectación de la quimioterapia (mucositis, neuropatía periférica, flebitis, necrosis aséptica de la cabeza femoral e inducida por corticosteroides). En 10% de los casos, el dolor no guarda relación con el cáncer ni con su tratamiento.

La valoración del dolor obliga a la investigación metódica de sus antecedentes, su sitio, características, signos cronológicos, factores desencadenantes o paliativos e intensidad **(cap. 10)**; es importante hacer una revisión de los antecedentes oncológicos y médicos, así como de los personales y sociales, y la realización de una exploración física minuciosa. Es necesario dar al paciente una escala analógica visual con 10 segmentos para que señale la intensidad del dolor. El cuadro clínico suele ser dinámico y torna necesario revalorar frecuentemente al paciente; deben iniciarse medidas contra el dolor y al mismo tiempo investigar su origen.

Hay diversos instrumentos para aliviar el dolor del cáncer, en promedio, 85% de los pacientes obtendrá alivio por medio de intervenciones farmacológicas; sin embargo, otras modalidades incluyen tratamiento antitumoral (como el alivio quirúrgico de obstrucciones, radioterapia y aplicación de 89-estroncio o 153-samario contra el dolor de huesos), técnicas neuroestimulantes, analgesia regional y procedimientos neuroablativos son eficaces en un 12% adicional o más de los casos. De ese modo, en un pequeño número de pacientes se advertirá que el alivio del dolor es inadecuado incluso si se emprenden medidas apropiadas. **En el capítulo 9 se incluye una estrategia específica para alivio del dolor.**

Náusea La emesis en el canceroso suele causarse por la quimioterapia **(cap. 69)** y su intensidad se puede anticipar de acuerdo con los fármacos utilizados para combatir el cáncer. Se han identificado tres formas de emesis, con base en el momento en que surgen en relación con el hecho nocivo. La *emesis aguda* es la variedad más frecuente y se observa en término de 24 h del tratamiento. La *emesis tardía* se presenta uno a siete días después del tratamiento; es rara, pero por lo general se presenta después de la administración de cisplatino. La *emesis anticipatoria* se produce antes de la administración de antineoplásicos y representa una respuesta condicionada a estímulos visuales y olfatorios vinculados desde antes con la administración de los antibióticos.

La emesis aguda es la forma más conocida. Los estímulos que activan las señales en la zona de los quimiorreceptores en el bulbo, la corteza cerebral y zonas periféricas en vías intestinales, permiten que se estimule el centro del vómito en la médula, centro motor encargado de coordinar la actividad secretora y la contracción muscular que culmina en el vómito. Tipos diversos de receptores participan en el proceso, incluidos dopamina, serotonina, histamina, opioides y receptores de acetilcolina. Los antagonistas de los receptores de la serotonina, ondansetrón y granisetrón, son fármacos eficaces contra los medicamentos altamente emetogénicos, al igual que los antagonistas de los receptores de la neurocinina, como aprepitant y fosaprepitant **(véase cap. 69)**.

Al igual que con el esquema creciente de la analgesia, la administración de antieméticos debe adaptarse a la situación. En el caso de fármacos emetógenos leves o moderados, la administración de 5-10 mg de proclorperazina VO o 25 mg por vía rectal son eficaces; su utilidad se puede intensificar si se administra el fármaco antes de usar el antineoplásico. La dexametasona en dosis de 10-20 mg IV es eficaz y puede intensificar la eficacia de la proclorperazina. En el caso de productos fuertemente emetógenos como cisplatino, metocloretamina, dacarbazina y estreptozocina, las combinaciones actúan mejor y su administración debe comenzar 6-24 h antes del tratamiento. Un tratamiento eficaz incluye al ondansetrón a razón de 8 mg VO cada 6 h el día anterior al tratamiento e IV el día en que se realiza, además de 20 mg IV de dexametasona antes de la terapéutica. La adición de aprepitant oral (antagonista del receptor de sustancia P/neurocinina 1) a dicho tratamiento (125 mg el día 1; 80 mg en los días 2 y 3) disminuirá todavía más el riesgo de vómito agudo y tardío; a semejanza del dolor, la emesis es más fácil de evitar que de aliviar.

La emesis tardía puede depender de la inflamación intestinal por el tratamiento y es posible que se controle con dexametasona y metoclopramida orales, un antagonista del receptor dopamínico que también bloquea los receptores de serotonina, en dosis grandes. La mejor estrategia para evitar la emesis anticipadora es controlarla en los primeros ciclos de tratamiento, para impedir que haya condicionamiento al estudiar el sitio en que la persona ingiere el producto. Si no se obtienen buenos resultados es útil la administración profiláctica de antieméticos el día anterior al tratamiento. Los estudios experimentales están en fase de valorar la modificación del comportamiento.

Derrames En ocasiones los líquidos se acumulan de forma anormal en la cavidad pleural, el pericardio o el peritoneo. Los derrames malignos asintomáticos no necesitan tratamiento. Los derrames sintomáticos que aparecen en tumores que responden a medidas sistémicas por lo común no necesitan tratamiento local pero mejoran con la corrección del tumor primario. Los derrames sintomáticos que se producen en tumores que no responden a tratamiento sistémico obligan a veces a tratamiento local en individuos con una esperanza de vida de seis meses, como mínimo.

Los derrames pleurales de origen tumoral en ocasiones contienen células cancerosas. Los cánceres de pulmón, mama y linfoma son los que generan ~75% de los derrames malignos de pleura; su carácter exudativo suele valorarse por una proporción de proteínas del derrame/suero de ≥0.5 o una proporción de lactato deshidrogenasa sérica/derrame ≥0.6. Si el cuadro genera síntomas, regularmente, primero se hace toracentesis; en casi todos los casos, en término de menos de un mes hay mejoría sintomática. Se necesita drenaje por medio de una sonda torácica si reaparecen los síntomas en término de dos semanas. El líquido se aspira hasta que su volumen es <100 mL en 24 h. En estos casos, se introducen en la sonda torácica 60 unidades de bleomicina o 1 g de doxiciclina disueltas en 50 mL de solución glucosada al 5%; se pinza la sonda, se gira al paciente en cuatro planos, y se procura que esté 15 min en cada posición; después de 1-2 h se une la sonda al aparato de aspiración otras 24 h. Después de todo lo anterior se desconecta la sonda del aparato de aspiración y se permite que emprenda el drenaje por la fuerza de gravedad. Si en las siguientes 24 h hay drenaje de <100 mL, se desplaza la sonda del tórax y se toman las radiografías 24 h más tarde. Si sigue drenando líquido por la sonda de tórax con un ritmo demasiado grande, puede repetirse la esclerosis. La bleomicina puede ser un poco más eficaz que la doxiciclina, pero es muy cara; la doxiciclina por lo común es el fármaco de primera fila. Si no son eficaces la doxiciclina o la bleomicina, se recurre al talco.

Los derrames pericárdicos sintomáticos por lo común se tratan por la elaboración de una ventana pericárdica o por la remoción de las capas. Si el estado del enfermo no permite la práctica de un método quirúrgico, se intentará la esclerosis con doxiciclina, bleomicina o ambos fármacos.

La ascitis cancerosa o maligna por lo común se trata por medio de paracentesis repetida, de volúmenes pequeños de líquido. Si el cáncer primario no reacciona a medidas sistémicas, se colocarán derivaciones peritoneovenosas. A pesar del temor de diseminar células en la circulación, las metástasis constituyen una complicación poco común. Las complicaciones principales son oclusión, fuga y sobrecarga de líquidos. Las personas con alguna hepatopatía grave pueden terminar por mostrar coagulación intravascular diseminada.

Nutrición El cáncer y su tratamiento pueden ocasionar disminución del consumo de nutrientes, de magnitud suficiente como para que la persona pierda peso y se altere el metabolismo intermediario. Es difícil estimar la prevalencia del problema, por variaciones, o en la definición de la caquexia oncológica, pero muchos pacientes con cáncer avanzado presentan pérdida de peso y disminución del apetito. Las alteraciones del metabolismo provienen de diversos factores de origen tumoral (como bombesina, hormona adrenocorticotrópica) y del hospedador (como factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, hormona de crecimiento) y se inicia un círculo vicioso en que no se pueden revertir con el aporte de calorías el catabolismo proteínico, la intolerancia a la glucosa y la lipólisis.

Aún es un punto de controversia la forma de valorar el estado nutricional y el momento y la forma de intervenir. Los intentos para hacer la valoración objetiva han incluido el uso de un índice nutricional pronóstico basado en niveles de albúmina, espesor del pliegue cutáneo sobre el tríceps, niveles de transferrina y pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía; sin embargo, una estrategia más sencilla ha sido definir el límite de intervención nutricional como <10% de la pérdida de peso inexplicada, nivel de transferrina sérica <1 500 mg/L (150 mg/100 mL) y albúmina sérica <34 g/L (3.4 g/100 mL).

La decisión es importante porque al parecer la oncoterapia es mucho más tóxica y menos eficaz en casos de desnutrición, a pesar de ello, no se sabe si con las intervenciones nutricionales se modifica la evolución natural. Salvo que algunas alteraciones afecten la función de absorción del tubo digestivo, para el complemento parenteral se prefiere la nutrición entérica por vía oral o por sonda; a pesar de ello, los riesgos que surgen con las sondas pueden ser mayores que los beneficios. Se ha recomendado el uso del acetato de megestrol, fármaco progestacional, como intervención far-

Biblioteca Médica Virtual

macológica para mejorar el estado nutricional. Las investigaciones en este terreno probablemente permitan contar con más instrumentos en el futuro, conforme se diluciden mecanismos mediados por citocinas.

Medidas de apoyo psicosocial Las necesidades psicosociales de los pacientes varían con la situación; quienes se someten a tratamiento presentan temor, ansiedad y depresión. A veces hay deterioro muy grave de la autoimagen por una cirugía desfigurante y alopecia. Las mujeres que reciben orientación estética, que les permite verse mejor, también se sentirán mejor. La pérdida de control respecto a la forma en que la persona dedica su tiempo contribuye a veces a un sentido moderado de vulnerabilidad. El tratar de cumplir las exigencias laborales y familiares, y compaginarlas con las del tratamiento, genera enorme estrés. La disfunción sexual es muy frecuente y es necesario comentarla abiertamente con el paciente. El personal de apoyo debe mostrar empatía y ser sensible a las necesidades de cada persona, así llegará a acuerdos cuya flexibilidad no influya de manera negativa en el tratamiento.

Los supervivientes del cáncer afrontan otro tipo de problemas, quizá tengan temores respecto a la terminación de un tratamiento que vinculan con la continuación de su supervivencia; es preciso realizar ajustes a pérdidas físicas y obstáculos, reales y percibidos. Los pacientes pueden estar preocupados por problemas físicos de poca importancia; perciben un deterioro en su movilidad laboral y se consideran a sí mismos como trabajadores menos capacitados. Quizá sean víctimas de discriminación laboral o por parte de compañías de seguros o tengan dificultad para reincorporarse a sus actividades normales pasadas y sentir vergüenza de haber sobrevivido o tener una sensación de vulnerabilidad a resfriados y otras enfermedades. La preocupación más común y amenazadora es el miedo constante de recidiva (síndrome de Damocles).

Pacientes en quienes ha sido ineficaz el tratamiento tienen otros problemas relacionados con el fin de su vida.

Muerte y agonía Las causas más comunes de muerte de personas con cáncer son infecciones (que originan insuficiencia circulatoria) e insuficiencias respiratoria, hepática y renal; el bloqueo intestinal quizá propicie inanición y hambre, en tanto que la enfermedad del sistema nervioso central puede provocar convulsiones, coma e hipoventilación de origen central. En promedio, 70% de los pacientes termina por mostrar disnea en la fase preterminal; sin embargo, por lo común transcurren muchos meses entre el diagnóstico de cáncer y el desarrollo de las complicaciones comentadas y en ese lapso, el paciente muestra afectación grave por la posibilidad de muerte. Las vías del tratamiento infructuoso contra el cáncer por lo regular se dividen en tres fases. En primer lugar, surge optimismo por la esperanza de curación; cuando reaparece el tumor, se advierte que la enfermedad es incurable y se afronta el objetivo de medidas paliativas con la esperanza de vivir con la enfermedad; por último, al advertir que la muerte es inminente, se hace otro ajuste en las expectativas. La persona se imagina lo peor al prepararse para la terminación de la vida y puede pasar por fases de ajuste al diagnóstico; las fases incluyen negación, aislamiento, ira, negociación, depresión, aceptación y esperanza; por supuesto, los pacientes no pasan por todas las fases anteriores ni las siguen con el mismo orden o ritmo. A pesar de ello, un objetivo importante en el tratamiento es crear el conocimiento de la forma en que la persona ha sido afectada por el diagnóstico y el afrontamiento.

Es mejor comunicarse de forma franca con el paciente y la familia en cuanto a la evolución probable de la enfermedad; estas pláticas son difíciles tanto para el médico como para el paciente y la familia. Los objetivos críticos de la interacción son tranquilizar al enfermo y señalar a sus familiares que se hará todo lo posible para lograr comodidad; que no se abandonará al enfermo. Muchos pacientes prefieren atenderse en su hogar o en un asilo y no en un hospital. El American College of Physicians ha publicado un libro llamado *Home Care Guide for Cancer; How to Care for Family and Friends at Home* que presenta estrategias para obtener buenos resultados en la solución de problemas en la atención domiciliaria. Con planificación apropiada es factible brindar al paciente las atenciones médicas necesarias y dar el apoyo psicológico y espiritual que evitará el aislamiento y la despersonalización que conlleva el hecho de morir en un hospital.

El cuidado de los pacientes moribundos impone una carga pesada al médico. Se ha descrito el síndrome de "desgaste" físico y emocional, caracterizado por fatiga, desentendimiento de los pacientes y los colegas, y pérdida de la autorrealización. El trastorno anterior se aborda con intentos de aminorar el estrés, conservar una vida equilibrada y fijarse objetivos reales.

Decisiones de la terminación de la vida Por desgracia, quizá sea imposible en todos los casos realizar una transición sin altibajos en los objetivos terapéuticos, es decir, de curativos a paliativos, por la interferencia de complicaciones graves generadas del tratamiento o de la evolución rápida de la enfermedad. Se supone que están justificados los apoyos enérgicos e invasivos para una enfermedad reversible o una complicación del tratamiento; sin embargo, si hay duda acerca de la reversibilidad de la enfermedad, los deseos del paciente serán los que determinen el nivel de atención médica. Es necesario conocer dichos deseos antes de la fase terminal de la enfermedad y revisarlos periódicamente. Se puede obtener información sobre las normas anticipatorias de la *American Association of Retired Persons*, 601 E Street, NW, Washington, DC 20049, 202-434-2277, o *Choice in Dying*, 250 West 57th Street, New York, NY 10107, 202-366-5540. En Estados Unidos, algunos estados facultan a los médicos a asistir a los pacientes que se inclinan por poner fin a su vida. El tema es complejo y difícil desde los puntos de vista médico y ético. Los comentarios sobre las decisiones de poner fin a la vida deben ser honestos y sencillos, y basarse en información precisa sobre el consentimiento informado, periodos de espera, segundas opiniones y documentación. **En el capítulo 9 se incluyen comentarios más detallados sobre las formas de abordar la terminación de la vida.**

LECTURAS ADICIONALES

BRANDY JM *et al.*: Chronic and refractory pain. A systematic review of pharmacologic management in oncology. Clin J Oncol Nurs 21:31, 2017.

KELLEY AS; MORRISON RS: Palliative care for the seriously ill. N Engl J Med 373:747, 2015.

NAVARI RM, AAPRO M: Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 373:747, 2015.

SIEGEL RL *et al*. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 67:7, 2017.

66 Prevención y detección oportuna del cáncer

Jennifer M. Croswell, Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

La mejor comprensión de la carcinogénesis ha permitido que la prevención y la detección oportuna del cáncer (lo que también se conoce como control del cáncer) no se limiten a identificar y evitar los carcinógenos. Las metas son las intervenciones específicas para evitar el cáncer en las personas con riesgo y la detección eficaz para la identificación adecuada del mismo.

La carcinogénesis no es sólo un evento, sino un proceso, un continuo de cambios hísticos y celulares independientes que dan lugar a procesos celulares más autónomos. La prevención se refiere a la identificación y manipulación de los factores biológicos, ambientales y genéticos en la vía causal del cáncer.

EDUCACIÓN Y HÁBITOS SALUDABLES

Instruir al público sobre la manera de evitar los factores de riesgo identificados para el cáncer y fomentar hábitos saludables contribuye a la prevención y control de esta enfermedad. El médico es un poderoso mensajero en este proceso; el encuentro con el paciente es una oportunidad para enseñarle los peligros del tabaquismo, las características de un estilo de vida saludable y el uso de métodos de detección probados.

ELIMINACIÓN DEL TABAQUISMO

El tabaquismo es un fuerte factor de riesgo modificable para enfermedad cardiovascular, neumopatía y cáncer. Los fumadores tienen un riesgo aproximado de una a tres veces mayor en el curso de su vida de morir de forma prematura por alguna neoplasia maligna relacionada con el tabaco, o por enfermedad cardiovascular o pulmonar. El consumo de tabaco causa más muertes por enfermedades cardiovasculares que por neoplasias malignas. El cáncer del pulmón, laringe, bucofaringe, esófago, riñón, vejiga, páncreas y estómago están vinculados con el tabaco.

Biblioteca Médica Virtual

El número de cigarrillos fumados al día y la profundidad de inhalación del humo se relacionan con el riesgo de mortalidad por cáncer pulmonar. Los cigarrillos ligeros y con poco contenido de alquitrán no son más seguros, ya que los fumadores tienden a inhalar con mayor frecuencia y profundidad.

Aquellos individuos que suspenden el tabaquismo tienen una tasa de mortalidad por cáncer pulmonar 30-50% menor a 10 años comparados con los sujetos que continúan el consumo, a pesar de que algunas mutaciones génicas inducidas por carcinógenos persisten años después de eliminar el tabaquismo. Con suspender y lograr evitar el tabaquismo se pueden salvar más vidas que con cualquier otra actividad de salud pública.

El riesgo del humo del tabaco no se limita al fumador. La presencia de humo en el ambiente, conocida como humo secundario o tabaquismo pasivo, causa cáncer pulmonar y otras enfermedades cardiopulmonares en los no fumadores.

La prevención del consumo de tabaco es un problema pediátrico. Más de 80% de los adultos fumadores estadounidenses comenzó a fumar antes de los 18 años; un 13% de los estadounidenses en los grados 9 a 12 reportó haber usado dos o más productos de tabaco en el último mes. Los cigarrillos electrónicos son una herramienta para abandonar el tabaquismo en los fumadores adultos, pero existe la preocupación de que sirvan como una "puerta de entrada" al uso de cigarrillos en los adolescentes y esté aumentando su uso. La orientación a los adolescentes y adultos jóvenes es crucial para evitar el tabaquismo. Una simple recomendación del médico puede ser provechosa. Los profesionales deben preguntar a los pacientes si fuman y ofrecer a los fumadores ayuda para suspender el hábito.

Las estrategias actuales para eliminar el tabaquismo reconocen que se trata de una adicción **(cap. 448)**. El fumador que suspende el consumo pasa por un proceso de etapas identificables que consisten en la intención de eliminar el hábito, una fase de acción en la que suspende el consumo y una fase de mantenimiento. Los fumadores que eliminan por completo el tabaco tienen mayor probabilidad de éxito que los que reducen de forma gradual el número de cigarrillos o cambian a variedades con menos alquitrán o nicotina. Más de 90% de los estadounidenses que logra dejar de fumar lo hace por sí mismos, sin participación en algún programa organizado para dejar de fumar, aunque dichos programas son útiles para otros fumadores. El *Community Intervention Trial for Smoking Cessation* (COMMIT) fue un programa de cuatro años que mostró que los fumadores moderados (<25 cigarrillos al día) tenían mayor probabilidad de beneficiarse con mensajes sencillos en los que se les anima a eliminar el tabaquismo y con los programas de suspensión que aquellos que no se exponían a ninguna intervención. Las tasas de suspensión fueron 30.6% en el grupo con intervención y 27.5% en el grupo testigo. Las intervenciones de COMMIT no tuvieron éxito en los fumadores empedernidos (>25 cigarrillos diarios). Es probable que éstos necesiten un programa de suspensión intensivo y amplio que incluya asesoría, estrategias conductuales y fármacos complementarios, como sustitución de nicotina (goma de mascar, parches, aerosoles, pastillas e inhaladores), bupropión o vareniclina.

Los riesgos para la salud de los puros son similares a los de los cigarrillos. El consumo de uno o dos puros al día duplica el riesgo de cáncer bucal y esofágico; tres o cuatro diarios incrementan el riesgo de cáncer bucal más de ocho veces, y el esofágico, más de cuatro. Se desconocen los riesgos del uso ocasional.

El tabaco sin humo también representa un riesgo sustancial para la salud. El tabaco para mascar es un carcinógeno vinculado con caries dental, gingivitis, leucoplaquia bucal y cáncer bucal. Los efectos sistémicos del tabaco sin humo (incluido el rapé) podrían aumentar los riesgos de otras neoplasias malignas. El cáncer esofágico se relaciona con los carcinógenos del tabaco diluidos en la saliva y deglutidos. Los efectos netos de los cigarrillos electrónicos en la salud no están bien estudiados.

ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física se relaciona con menor riesgo de cáncer de colon y mamario. Se han propuesto varios mecanismos, pero tales estudios tienden a incluir factores de confusión, como sesgos en el recuerdo, relación del ejercicio con otras prácticas relacionadas con la salud y efectos del cáncer preclínico en los hábitos de ejercicio (causalidad inversa).

MODIFICACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN

Estudios epidemiológicos internacionales sugieren que las dietas ricas en grasas se acompañan de mayor riesgo de neoplasias malignas mamarias, colónicas, prostáticas y endometriales. Esos tumores alcanzan la mayor incidencia y mortalidad en culturas occidentales, en las que la grasa aporta un tercio del total de calorías consumidas.

A pesar de las relaciones, no se ha demostrado que la grasa de los alimentos cause cáncer. Estudios epidemiológicos de casos y testigos, y de cohorte tuvieron resultados contradictorios. Además, la dieta representa una exposición muy compleja a muchos nutrientes y químicos. Las dietas con poco contenido de grasa se acompañan de muchos cambios, aparte de la simple sustracción de los lípidos. El cumplimiento de una dieta baja en grasas se relaciona con otros cambios en el estilo de vida.

En estudios de observación, la fibra alimenticia se relaciona con menor riesgo de pólipos colónicos y cáncer invasivo del colon; sin embargo, no se han demostrado los efectos protectores anticancerosos del aumento de la fibra y la reducción de la grasa de los alimentos en el contexto de un estudio clínico prospectivo. Los mecanismos protectores putativos son complejos y tema de especulación. La fibra se une con los ácidos biliares oxidados y genera productos de fibra soluble, como el butirato, que podrían tener propiedades diferenciadoras. La fibra no aumenta el tiempo de tránsito intestinal. Dos grandes estudios prospectivos de cohortes con >100 000 profesionales de la salud no mostraron relación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de cáncer.

El *Polyp Prevention Trial* distribuyó al azar a 2 000 ancianos a quienes se les habían extirpado pólipos para recibir una dieta con poca grasa y rica en fibra o una dieta habitual durante cuatro años; no se observaron diferencias en la formación de pólipos.

La *Women's Health Initiative* de los National Institutes of Health de Estados Unidos, iniciada en 1994, fue un estudio clínico de largo plazo con >100 000 mujeres de edades entre 45-69 años. El estudio las clasificó en 22 grupos de intervención. Las participantes recibieron calcio y complemento de vitamina D; tratamiento de sustitución hormonal y asesoría para aumentar el ejercicio, llevar una dieta con poca grasa, aumentar el consumo de frutas, verduras y fibra, y eliminar el tabaquismo. El estudio mostró que, aunque el consumo de grasa consumida fue menor en el grupo con intervención dietética, los cánceres mamarios invasivos no se redujeron en un periodo de seguimiento de ocho años en comparación con el grupo testigo. No se observó un descenso en la incidencia de cáncer colorrectal en el grupo con intervención dietética. La diferencia en la grasa alimenticia entre ambos grupos fue ~10% en promedio. La evidencia actual no establece el valor anticancerígeno de los complementos de vitaminas, minerales y nutricionales en cantidades mayores a las que aporta una dieta balanceada.

BALANCE ENERGÉTICO

El riesgo de ciertos cánceres parece aumentar modestamente (riesgo relativo por lo general en el rango de 1.0-2.0) a medida que el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) aumenta más allá de 25 kg/m^2. Un estudio cohorte de >5 millones de adultos incluidos en el *Clinical Practice Research Datalink* del Reino Unido (una base de datos de atención primaria) encontró que cada aumento de 5 kg/m^2 en el BMI se vinculó linealmente con cánceres del útero, vesícula biliar, riñón, cuello uterino, tiroides y leucemia. También se observaron asociaciones positivas entre el BMI y los cánceres de colon, hígado, ovario y de mama en la posmenopausia, pero estas asociaciones no fueron lineales y el efecto varió según las características individuales. El BMI alto parece tener una asociación inversa con el cáncer de próstata y cáncer de mama premenopáusico.

PROTECCIÓN CONTRA LA LUZ SOLAR

El cáncer cutáneo distinto al melanoma (basocelular y espinocelular) se induce por la exposición acumulada a radiación ultravioleta (UV). La exposición solar aguda intermitente y el daño solar se vinculan con el melanoma, pero la evidencia no es consistente. Las quemaduras solares, sobre todo en la infancia y adolescencia, pueden relacionarse con mayor riesgo de melanoma en la edad adulta. La disminución de la exposición solar mediante el uso de ropa protectora y cambio en los patrones de actividades a la intemperie puede disminuir el riesgo de cáncer cutáneo. Los filtros solares reducen el riesgo de queratosis actínica, precursor de las neoplasias malignas de la piel, pero es probable que no reduzcan el riesgo de melanoma. Los filtros solares impiden la quemadura, pero podrían favorecer la exposición más prolongada al sol y es factible que no filtren las longitudes de onda que generan el melanoma.

Las intervenciones conductuales centradas en la apariencia en mujeres jóvenes pueden disminuir el uso de bronceado en interiores y otras exposiciones a la radiación UV y pueden ser más efectivas que los mensajes sobre los riesgos de cáncer a largo plazo. La autoexploración para valorar las características del pigmento cutáneo relacionadas con los tumores malignos, como efélides, puede ayudar a identificar a las personas con riesgo alto. Aquellas que se reconocen a sí mismas con riesgo tienden a cumplir mejor las recomendaciones de evitar la luz solar. Los factores de riesgo para el melanoma incluyen propensión a las quemaduras solares, una gran cantidad de nevos melanocíticos y nevos atípicos.

Biblioteca Médica Virtual

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER

La quimioprevención implica el uso de sustancias químicas naturales o sintéticas para revertir, suprimir o evitar la carcinogénesis antes que se desarrolle una neoplasia invasiva.

Los tumores malignos se desarrollan por la acumulación de anomalías hísticas relacionadas con cambios genéticos y epigenéticos, y las vías de crecimiento regulatorio, factores potenciales de intervención preventiva. Los primeros cambios se denominan *iniciación*. La alteración puede ser hereditaria o adquirida a través de la actividad de carcinógenos físicos, infecciosos o químicos. Como la mayor parte de las enfermedades humanas, el cáncer surge de la interacción entre factores genéticos y exposiciones ambientales **(cuadro 66-1)**. Las influencias que causan que la célula iniciada y su microambiente tisular circundante avancen en el proceso carcinógeno y cambie de fenotipo se llaman *promotores*; incluyen hormonas como los andrógenos, vinculados con el cáncer prostático, y los estrógenos, relacionados con neoplasias de mama y endometrio. A veces la distinción entre un iniciador y un promotor es arbitraria; algunos componentes del humo del tabaco son "carcinógenos completos", al actuar como iniciadores y promotores. Las neoplasias malignas pueden evitarse o controlarse si se interfiere en los factores que inducen su iniciación, promoción o progresión. Los compuestos de importancia en la quimioprevención a menudo tienen actividad antimutagénica, de modulación hormonal, antiinflamatoria, antiproliferativa o proapoptósica (o una combinación de varias).

CUADRO 66-1 Cancerígenos sospechosos

CANCERÍGENOS[a]	CÁNCER O NEOPLASIA ASOCIADOS
Alcohol etílico	Cáncer de mama, hígado, esófago, cabeza y cuello
Andrógenos	Cáncer prostático
Aminas aromáticas (pigmentos)	Cáncer vesical
Arsénico	Cáncer pulmonar, cutáneo
Asbesto	Cáncer de pulmón, pleura, peritoneo
Benceno	Leucemia mielocítica aguda
Cloruro de vinilo	Cáncer hepático (angiosarcoma)
Cromo	Cáncer pulmonar
Dietilestilbestrol (prenatal)	Cáncer vaginal (células claras)
Escape de diésel	Cáncer pulmonar (mineros)
Esquistosomosis	Cáncer vesical (epidermoide)
Estrógenos	Cáncer de endometrio, hígado, mama
Fármacos alquilantes	Leucemia mieloide aguda, cáncer vesical
Fármacos inmunodepresores (azatioprina, ciclosporina, glucocorticoides)	Linfoma no Hodgkin
Fenacetina	Cáncer de pelvis renal y vejiga
Gas mostaza nitrogenada	Cáncer de pulmón, cabeza y cuello, senos paranasales
Gas radón	Cáncer pulmonar
Helicobacter pylori	Cáncer gástrico, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) gástrico
Hidrocarburos policíclicos	Cáncer de pulmón, piel (sobre todo carcinoma espinocelular de piel escrotal)
Luz solar (ultravioleta)	Cáncer cutáneo (espinocelular y melanoma)
Polvo de níquel	Cáncer pulmonar, senos paranasales
Radiación ionizante (terapéutica o diagnóstica)	Mama, vejiga, tiroides, tejido blando, hueso, hemopoyético y muchos más
Tabaco (incluso sin humo)	Cáncer de la vía aerodigestiva, vejiga
Virus de hepatitis B o C	Cáncer hepático
Virus de inmunodeficiencia humana	Linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinomas epidermoides (sobre todo en aparato urogenital)
Virus del papiloma humano	Cáncer del cuello uterino, anal, bucofaríngeo
Virus Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt, linfoma nasal de linfocitos T
Virus linfotrópico de linfocitos T humanos tipo I (HTLV-1)	Leucemia/linfoma de linfocitos T en adulto

[a] Agentes considerados iniciadores y promotores del cáncer o ambos.

QUIMIOPREVENCIÓN DE CÁNCERES EN EL TUBO DIGESTIVO ALTO

El tabaquismo causa lesión epitelial difusa en la cavidad bucal, cuello, esófago y pulmones. Los pacientes curados de cáncer epidermoide de pulmones, esófago, cavidad bucal y cuello tienen riesgo (hasta 5% por año) de padecer segundos tumores de la vía aerodigestiva. La eliminación del tabaquismo no disminuye mucho el riesgo del paciente curado de tener una segunda neoplasia, aunque sí disminuye el riesgo de cáncer en los que no lo han tenido antes. La eliminación del tabaquismo podría detener las etapas iniciales del proceso carcinógeno (como la metaplasia), pero es probable que no tenga efecto en las etapas avanzadas. Esta hipótesis de "carcinogénesis de campo" para los tumores de la vía aereodigestiva alta convirtió a los pacientes "curados" en una población importante para la quimioprevención de segundas neoplasias malignas.

La infección persistente por el virus del papiloma humano (HPV), particularmente el HPV-16, aumenta el riesgo de cánceres de la orofaringe. Este vínculo existe incluso en ausencia de otros factores de riesgo, como el tabaquismo o el consumo de alcohol (aunque la magnitud del aumento del riesgo parece ser mayor que la del aditivo cuando están presentes la infección por HPV y el tabaquismo); se cree que la infección oral por HPV es en gran parte adquirida sexualmente. Aunque la evidencia no es definitiva, la introducción de la vacuna contra el HPV puede eventualmente reducir las tasas de cáncer de la orofaringe.

La leucoplaquia bucal, una lesión premaligna observada a menudo en los fumadores, se ha usado como marcador intermedio que permite demostrar la actividad quimiopreventiva en estudios pequeños de grupos testigo con asignación al azar, de corta duración con placebo. La respuesta guardó relación con el incremento del receptor β para ácido retinoico (RAR-β). El tratamiento con dosis altas y relativamente tóxicas de isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) induce regresión de la leucoplaquia bucal; sin embargo, las lesiones recurren cuando se suspende el tratamiento, lo que sugiere la necesidad de administración prolongada. Las dosis más tolerables de isotretinoína no han logrado evitar las neoplasias malignas de cabeza y cuello; este fármaco tampoco evitó segundas neoplasias en sujetos curados de cáncer pulmonar no microcítico en etapa inicial, en realidad las tasas de mortalidad se incrementaron en los fumadores activos.

Varios estudios de gran escala valoraron fármacos como quimioprevención de cáncer pulmonar en pacientes de alto riesgo. En el *α-tocopherol/β-carotene (ATBC) Lung Cancer Prevention Trial*, los participantes eran varones que tenían entre 50 y 69 años al momento de inscribirse en el estudio y fumaban en promedio una cajetilla de cigarrillos al día desde hacía 35.9 años. Los participantes recibieron α tocoferol, β caroteno y placebo o ambos, con un diseño aleatorizado factorial 2 × 2. Después de una mediana de seguimiento de 6.1 años, la incidencia y mortalidad por cáncer pulmonar tuvo un aumento con significación estadística en los que recibieron β caroteno. El α tocoferol no tuvo efecto en la mortalidad por cáncer pulmonar y no hubo evidencia que indicara interacción entre ambos fármacos. Los pacientes que recibieron tocoferol alfa tuvieron mayor incidencia de apoplejía hemorrágica.

El *β-Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) incluyó 17 000 fumadores estadounidenses y trabajadores expuestos a asbesto. Los sujetos se distribuyeron al azar a uno de cuatro grupos y recibieron β caroteno, retinol o placebo con un diseño factorial 2 × 2. Este estudio también mostró daño con el β caroteno; una tasa de cáncer pulmonar de cinco por 1 000 sujetos por año entre los que tomaron placebo y de seis por 1 000 por año entre los receptores de β caroteno.

Los resultados de los estudios ATBC y CARET demuestran la importancia de comprobar de forma minuciosa las hipótesis de la quimioprevención antes de generalizar su aplicación, ya que los resultados contradicen varios estudios de observación. El *Physician's Health Trial* no mostró cambio en el riesgo de cáncer pulmonar entre los que usaron β caroteno, pero un porcentaje menor de los participantes era fumador en comparación con los sujetos de los estudios ATBC y CARET.

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE COLON

Muchos estudios de prevención del cáncer de colon se basan en la premisa de que la mayoría de estos tumores se desarrolla a partir de pólipos adenomatosos. Estos estudios utilizan la recurrencia o desaparición del adenoma como parámetro de valoración sustituto (aún no validado) para la prevención del cáncer colónico. Los estudios clínicos iniciales sugieren que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como piroxicam, sulindac y ácido acetilsalicílico, podrían evitar la formación de adenomas o inducir la regresión de pólipos adenomatosos. Se desconoce el mecanismo de acción de los NSAID, pero se presume que actúan a través de la vía de la ciclooxigenasa. Aunque dos

Biblioteca Médica Virtual

estudios con asignación al azar de grupos testigo (el *Physicians' Health Study* y el *Women's Health Study*) no mostraron un efecto del ácido acetilsalicílico en la incidencia de cáncer o adenoma colónico en personas sin antecedente de lesiones en el colon después de 10 años de tratamiento, estos estudios mostraron una reducción aproximada al 18% en el riesgo relativo de adenoma colónico en personas con antecedente de adenomas después de un año. Asimismo, un metanálisis bien conducido de cuatro estudios con grupos testigo y distribución al azar (aunque diseñado sobre todo para examinar los efectos del ácido acetilsalicílico en los episodios cardiovasculares) encontró que el ácido acetilsalicílico en dosis de al menos 75 mg produce una reducción relativa de 33% en la incidencia de cáncer colorrectal después de 20 años, sin un aumento claro en la eficacia con dosis más altas. Con base en una revisión sistemática de evidencia de estudios aleatorios para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos concluyó que el balance de beneficios y daños favorecía el inicio de dosis bajas de ácido acetilsalicílico para la prevención del cáncer colorrectal en adultos de 50-59 años de edad si tienen 10% o más de 10 años de riesgo de enfermedad cardiovascular. También se han considerado los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) para la prevención de cáncer y pólipos colorrectales. Se iniciaron estudios con inhibidores de COX-2, pero se observó un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares entre los que tomaban estos fármacos, lo que sugiere que no son adecuados para la quimioprevención en la población general.

Estudios epidemiológicos sugieren que las dietas ricas en calcio disminuyen el riesgo de cáncer de colon. El calcio se une con la bilis y los ácidos grasos, que causan proliferación del epitelio colónico. Se formuló la hipótesis de que el calcio reduce la exposición intraluminal a estos compuestos. En el estudio controlado con asignación al azar *Calcium Polyp Prevention Study* se observó que el calcio complementario disminuye el riesgo absoluto de recurrencia de pólipos adenomatosos en 7% a cuatro años; el seguimiento extendido por observación demostró una reducción del riesgo absoluto de 12% cinco años después de suspender el tratamiento. En la *Women's Health Initiative* el uso combinado de carbonato de calcio y vitamina D dos veces al día no redujo la incidencia de cáncer colorrectal invasivo en comparación con placebo luego de siete años.

La *Women's Health Initiative* demostró que las posmenopáusicas que toman estrógeno más progestina tienen un riesgo 44% menor de cáncer colorrectal en comparación con las que toman placebo. De las más de 16 600 mujeres distribuidas al azar y vigiladas durante una mediana de 5.6 años, se observaron 43 cánceres colorrectales invasivos en el grupo con hormonas y 72 en el grupo placebo. El efecto positivo en los tumores de colon se reduce con el aumento modesto de los riesgos cardiovascular y de cáncer mamario relacionados con el tratamiento combinado con estrógeno y progestina.

La mayoría de los estudios de casos y controles, y de cohortes no han confirmado los reportes antiguos sobre un vínculo entre el uso regular de estatina y la reducción del riesgo de esta neoplasia. No hay estudios de grupos controles y asignación al azar que hayan valorado esta hipótesis. Un metaanálisis del uso de estatina no mostró un efecto protector de estos fármacos sobre la incidencia general de cáncer o la mortalidad.

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER MAMARIO

El tamoxifeno es un antiestrogénico y tiene acción agonista parcial del estrógeno en algunos tejidos, como el endometrio y el hueso. Uno de sus efectos es el aumento del factor transformador del crecimiento beta, que disminuye la proliferación de células mamarias. En un estudio de prevención con asignación al azar, controlado con placebo, que incluyó >13 000 mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con riesgo alto, el tamoxifeno disminuyó el riesgo de neoplasia maligna mamaria en 49% (de 43.4 a 22 por cada 1 000 mujeres) luego de una mediana de seguimiento cercana a seis años. El tamoxifeno también redujo las fracturas óseas; se observó un ligero incremento del riesgo de cáncer endometrial, apoplejía, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. El *International Breast Cancer Intervention Study* (IBIS-I) y el *Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial* también mostraron una reducción en la incidencia de cáncer mamario con el uso de este fármaco. Un estudio que comparó el tamoxifeno con otro modulador selectivo del receptor de estrógenos, raloxifeno, en mujeres posmenopáusicas, mostró que éste es similar al tamoxifeno en la prevención de cáncer, pero sin el riesgo de cáncer endometrial. El raloxifeno se relacionó con más cánceres mamarios invasores y una tendencia a más cánceres mamarios no invasores, pero menos episodios tromboembólicos que con el tamoxifeno; ambos fármacos resultaron similares en el riesgo de otros cánceres, fracturas, cardiopatía isquémica y apoplejía. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó tanto el tamoxifeno como el raloxifeno (éste sólo en mujeres posmenopáusicas) para reducir el cáncer mamario en mujeres con alto riesgo de la enfermedad (riesgo de 1.66% a cinco años con base en el modelo de riesgo de Gail: http://www.cancer.gov/bcrisktool/).

Como los inhibidores de la aromatasa son incluso más efectivos que el tamoxifeno como fármacos adyuvantes en el tratamiento del cáncer mamario, se postuló la hipótesis de que serían más efectivos en la prevención del cáncer mamario. Un estudio con distribución al azar, controlado con placebo de exemestano informó una reducción relativa de 65% (de 5.5 a 1.9 por cada 1 000 mujeres) en la incidencia de cáncer mamario invasor en mujeres con riesgo alto después de una mediana de seguimiento aproximada de tres años. Los efectos secundarios frecuentes incluyeron artralgias, bochornos, fatiga e insomnio. Ningún estudio ha hecho una comparación directa de los inhibidores de la aromatasa con los moduladores selectivos del receptor de estrógenos para la quimioprevención del cáncer mamario.

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER PROSTÁTICO

La finasterida y dutasterida son inhibidores de la reductasa-5α; dichos fármacos inhiben la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT), un potente estimulante de la proliferación celular prostática. El *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) distribuyó al azar a varones de 55 años de edad o más con riesgo promedio para cáncer prostático para recibir finasterida o placebo. Todos los sujetos del estudio se sometieron a detección regular con antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) y examen rectal digital. Después de siete años de tratamiento, la incidencia de cáncer prostático era de 18.4% en el grupo con finasterida y 24.4% en el grupo placebo, una diferencia con significación estadística. Sin embargo, el grupo con finasterida tenía más pacientes con tumores de Gleason calificación 7 o más, con respecto al grupo placebo (6.4 frente a 5.1%). Un dato tranquilizador fue que el seguimiento a largo plazo (10-15 años) no reveló diferencias significativas en la mortalidad general entre todos los varones de los grupos con finasterida y placebo, ni en los varones con diagnóstico de cáncer prostático.

La dutasterida también se valoró como fármaco preventivo para el cáncer prostático. El estudio *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) fue un estudio doble ciego en el que cerca de 8 200 varones con cifras altas de PSA (2.5-10 ng/mL en varones de 50-60 años y 3-10 ng/mL para los de 60 años o más) y biopsia prostática negativa al momento de inscribirse en el estudio recibieron 0.5 mg al día de dutasterida o placebo. El estudio señaló una reducción de 23% con significación estadística en el riesgo relativo de incidencia de cáncer prostático detectado por biopsia en el grupo con dutasterida a los cuatro años de tratamiento (659 frente a 858 casos, respectivamente). En general, entre los años uno y cuatro no hubo diferencia entre los grupos respecto al número de tumores con calificación de Gleason de 7-10. Sin embargo, durante los años tres y cuatro hubo una diferencia estadísticamente significativa en los tumores con calificación de Gleason de 8-10 en el grupo con dutasterida (12 tumores frente a un tumor, respectivamente).

La importancia clínica del aumento aparente en la incidencia de tumores de grado más alto en los grupos con inhibidor de la reductasa-5α de estos estudios es controvertible. Es probable que representen una mayor sensibilidad del PSA y el examen rectal digital para los tumores de grado alto en varones que reciben estos fármacos. La FDA analizó ambos estudios y determinó que el uso de un inhibidor de la reductasa-5α para la quimioprevención del cáncer prostático resultaría en la prevención de un cáncer prostático adicional de grado alto (calificación de Gleason 8 a 10) por cada tres a cuatro tumores de grado bajo (calificación de Gleason <6) evitado. Aunque se reconoció que la predisposición en la detección puede haber explicado el hallazgo, el papel causal de los inhibidores de la 5-α-reductasa no pudo descartarse de manera concluyente; por tanto, estos fármacos no están aprobados por la FDA para la prevención del cáncer de próstata.

Debido a que todos los varones en los estudios PCPT y REDUCE fueron evaluados y debido a que la detección casi duplica la tasa de cáncer de próstata, no se sabe si la finasterida o la dutasterida disminuyen el riesgo de cáncer de este órgano en varones que no están siendo evaluados o simplemente reducen el riesgo de cánceres que no ponen en peligro la vida durante la detección.

Varios estudios de laboratorio y observación favorables condujeron a la valoración formal del selenio y el α tocoferol (vitamina E) como posibles profilácticos de las neoplasias prostáticas malignas. El *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT) distribuyó a 35 533 varones para recibir 200 μg al día de selenio, 400 UI al día de α tocoferol, selenio más vitamina E o placebo. Después de una mediana de seguimiento de siete años,

Biblioteca Médica Virtual

se observó una tendencia a un mayor riesgo de desarrollar cáncer prostático entre los varones que tomaban vitamina E sola, en comparación con el grupo placebo (tasas de riesgo inmediato 1.17; intervalo de confianza a 95%, 1.004 a 1.36).

VACUNAS Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Varios agentes infecciosos causan cáncer. La hepatitis B y la C se vinculan con neoplasias malignas del hígado; algunas cepas del virus del papiloma humano (HPV) se relacionan con cáncer del cuello uterino, anal, de cabeza y cuello; y *Helicobacter pylori* se relaciona con adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico. Las vacunas para proteger contra estos agentes podrían reducir el riesgo de las neoplasias malignas con las que se vinculan.

La vacuna contra la hepatitis B es efectiva para prevenir la hepatitis y los hepatomas debido a la infección crónica de hepatitis B.

Una vacuna no valente (que cubre las cepas HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) está disponible para su uso en Estados Unidos. Los tipos de HPV 6 y 11 causan papilomas genitales. Los restantes causan cáncer cervical y anal; la reducción de los tipos 16 y 18 por sí sola podría prevenir >70% de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo. Para las personas que no han sido infectadas con estas cepas de HPV, la vacuna demuestra alta eficacia en la prevención de las infecciones persistentes por determinada cepa. Los estudios también confirman la capacidad de la vacuna para prevenir lesiones preneoplásicas (neoplasia intraepitelial cervical o anal [CIN / AIN] I, II y III). No se conoce en la actualidad la durabilidad de la respuesta inmunitaria más allá de los ocho a 10 años. La vacuna no parece afectar las infecciones preexistentes y la eficacia parece ser menor para las poblaciones que estuvieron expuestas a cepas de HPV específicas de la vacuna. En la actualidad, se recomienda un programa de dos dosis en Estados Unidos para mujeres y varones de nueve a 14 años; se recomienda a los adolescentes y adultos jóvenes que comienzan la serie entre los 15 y los 26 años recibir tres dosis de la vacuna.

PREVENCIÓN QUIRÚRGICA DEL CÁNCER

Algunos órganos de ciertas personas tienen un riesgo tan alto de desarrollar cáncer que podría considerarse la extirpación quirúrgica del órgano en cuestión. Las mujeres con displasia del cuello uterino grave se tratan con láser o escisión electroquirúrgica de asa o conización y, a veces, incluso con histerectomía. La colectomía se usa para evitar el cáncer de colon en personas con poliposis familiar o colitis ulcerosa.

Una opción es la mastectomía bilateral profiláctica para la prevención del cáncer mamario entre las mujeres con predisposición genética a esta enfermedad. En una serie prospectiva de 139 mujeres con mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, 76 decidieron someterse a mastectomía profiláctica y 63 optaron por la vigilancia rigurosa. A los tres años no se había diagnosticado ningún caso de cáncer mamario en las que optaron por la intervención quirúrgica, pero ocho mujeres del grupo con vigilancia habían desarrollado la enfermedad. Un estudio de cohortes retrospectivo más grande ($n = 639$) informó que tres pacientes padecieron cáncer mamario después de la mastectomía profiláctica, en comparación con la incidencia esperada de 30-53 casos: una reducción de 90-94% en el riesgo de neoplasia maligna. Las muertes relacionadas con cáncer mamario posterior a mastectomía se redujeron en 81-94% en las mujeres de alto riesgo, en comparación con sus hermanas que sirvieron como grupo control, y en 100% entre las mujeres con riesgo moderado, en comparación con las tasas anticipadas.

La ovariectomía profiláctica también puede usarse para evitar cánceres ovárico y mamario en las mujeres de alto riesgo. Un estudio prospectivo de cohorte valoró los resultados de portadoras de la mutación *BRCA* y demostró una relación estadísticamente significativa entre la ovariectomía profiláctica y una menor incidencia de cáncer ovárico o peritoneal primario (reducción de 36% en el riesgo relativo, o una diferencia absoluta de 4.5%). Los estudios de ovariectomia profiláctica para la prevención de cáncer mamario en mujeres con mutaciones genéticas mostraron reducciones cercanas al 50% en el riesgo relativo; la reducción del riesgo puede ser mayor para mujeres que se someten al procedimiento a menor edad (p. ej., <50 años). La observación de que la mayoría de los "cánceres de ovario" serosos de alto grado surge en realidad en la fimbria de las trompas de Falopio plantea la posibilidad de que este subtipo letal se pueda prevenir con salpingectomía conservadora de ovarios.

Toda la evidencia sobre el uso de la mastectomía y ovariectomía profilácticas para la prevención del cáncer mamario y ovárico en mujeres de alto riesgo se ha obtenido por observación; estos estudios son proclives a diversos tipos de sesgos, incluidos sesgos en la selección de casos, relaciones familiares entre pacientes y grupos control, e información inadecuada sobre el uso de hormonas; por tanto, es posible que sobreestimen la magnitud del beneficio.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA DEL CÁNCER

La detección es un medio para descubrir la enfermedad de manera oportuna en sujetos asintomáticos, con la finalidad de disminuir la morbilidad y la mortalidad. Aunque la detección puede reducir las muertes específicas por la enfermedad y se ha demostrado que así ocurre en caso de tumores del cuello uterino, colónicos, pulmonares y mamarios, también está expuesta a diversos sesgos que podrían sugerir un beneficio cuando en realidad no existe. Los sesgos, incluso, pueden ocultar algún daño real. La sola detección oportuna no brinda ningún beneficio. El parámetro de valoración preferible es la mortalidad específica por la causa, y no la supervivencia después del diagnóstico (véase más adelante).

Como las pruebas de detección sistemática se realizan en personas asintomáticas y sanas, deben ofrecer una probabilidad sustancial de beneficio que supere el daño. Debe valorarse con cuidado el tipo de prueba, así como su empleo adecuado, antes de recomendar su uso generalizado en programas de detección, como tema de política pública.

Cada vez más mutaciones genéticas y polimorfismos nucleotídicos se vinculan con el incremento del riesgo de neoplasias malignas. En teoría, las pruebas para estas mutaciones genéticas podrían definir a la población de alto riesgo; sin embargo, la mayor parte de las mutaciones identificadas tienen penetrancia muy baja y en forma individual tienen una exactitud predictiva mínima. Tal vez algún día, la posibilidad de predecir el desarrollo de un tumor particular brinde opciones terapéuticas y suscite dilemas éticos. A la larga, permitiría que la intervención oportuna evitara el cáncer o limitara su gravedad, es posible que las personas con alto riesgo fueran candidatas ideales para la quimioprevención y detección, pero debe investigarse la eficacia de estas intervenciones en la población de alto riesgo. En la actualidad, las personas con riesgo alto de una neoplasia maligna particular pueden mantenerse bajo detección intensiva. Aunque esta conducta clínica es razonable, no se sabe si reduce la mortalidad en este tipo de población.

La exactitud de la detección La exactitud de la prueba de detección o la capacidad para discriminar la enfermedad se describe mediante cuatro índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo **(cuadro 66-2)**. La *sensibilidad*, también llamada tasa positiva verdadera, es el porcentaje de personas con la enfermedad que tiene resultado positivo en la detección (es decir, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad cuando está presente). La *especificidad*, o 1 menos la tasa positiva falsa, es la proporción de personas que no tiene la enfermedad y tiene resultado negativo en la prueba de detección (o sea, la capacidad de una prueba para identificar en forma correcta que la enfermedad no existe). El *valor predictivo positivo* es la proporción de personas con resultado positivo y que en verdad tienen la enfermedad. De igual manera, el *valor predictivo negativo* es la proporción que tiene resultado negativo entre los que no presentan la enfermedad. La sensibilidad y especificidad de una prueba son independientes de la prevalencia subyacente (o riesgo) del trastorno en la población sometida a detección, pero los valores predictivos dependen mucho de la prevalencia de la enfermedad.

CUADRO 66-2 Análisis del valor de una prueba diagnóstica[a]

	TRASTORNO PRESENTE	TRASTORNO AUSENTE
Prueba positiva	*a*	*b*
Prueba negativa	*c*	*d*
a = positivo verdadero *b* = positivo falso *c* = negativo falso *d* = negativo verdadero		
Sensibilidad	La proporción de personas con el trastorno que tienen resultado positivo: $a/(a+c)$	
Especificidad	La proporción de personas sin el trastorno que tienen resultado negativo: $d/(b+d)$	
Valor predictivo positivo (PPV)	La proporción de personas con resultado positivo que tienen el trastorno: $a/(a+b)$	
Valor predictivo negativo	La proporción de personas con resultado negativo que no tienen el trastorno: $d/(c+d)$	

La prevalencia, sensibilidad y especificidad determinan el PPV

$$\text{PPV} = \frac{\text{prevalencia} \times \text{sensibilidad}}{(\text{prevalencia} \times \text{sensibilidad}) + (1 - \text{prevalencia})(1 - \text{especificidad})}$$

[a] Para enfermedades con prevalencia baja, como cáncer, la especificidad baja tiene un efecto secundario drástico en el PPV, de manera que sólo un pequeño porcentaje de las pruebas positivas son positivos verdaderos.

Biblioteca Médica Virtual

La detección es más beneficiosa, eficaz y económica cuando la enfermedad en cuestión es frecuente en la población estudiada. La especificidad es al menos tan importante para la factibilidad y éxito finales de una prueba de detección.

Sesgos potenciales en las pruebas de detección Los sesgos frecuentes en la detección son el de anticipación diagnóstica, el muestreo con sesgo de duración y la selección; estos sesgos quizá hagan que una prueba de detección que parece provechosa en realidad no lo sea (o incluso cause daño). Ya sea beneficiosa o no, la detección tal vez forme la falsa impresión de una epidemia al incrementar el número de neoplasias malignas diagnosticadas. También puede ocasionar un cambio en la *proporción* de pacientes diagnosticados en una etapa inicial (aun sin una reducción en la incidencia absoluta de la enfermedad en etapa tardía) y estadísticas de supervivencia infladas sin que reduzca la mortalidad (o sea, el número de muertes por un cáncer determinado en relación con el número de los sujetos con riesgo del tumor). En tal caso, la duración *aparente* de la supervivencia (medida desde la fecha del diagnóstico) aumenta sin que se salven vidas o se modifique la esperanza de vida.

El *sesgo de anticipación diagnóstica* ocurre sin importar que una prueba influya o no en la evolución natural de la enfermedad; tan sólo se establece el diagnóstico en una fecha más temprana. *Parece* que la supervivencia aumenta incluso si en realidad la vida no se prolonga. La prueba de detección sólo prolonga el tiempo que el sujeto está consciente de la enfermedad y pasa como paciente.

El *muestreo con sesgo de duración* ocurre porque las pruebas de detección casi siempre detectan con más facilidad las neoplasias de crecimiento lento y menos malignas que las de crecimiento rápido. En promedio, las neoplasias malignas diagnosticadas porque los síntomas se inician entre un estudio programado de detección y otro son más malignas y los resultados terapéuticos no son tan favorables. Una forma extrema del muestreo con sesgo de duración se denomina *sobrediagnóstico*, que es la detección de una "pseudoenfermedad". El conjunto de algunos tumores de crecimiento lento no detectado es grande. Muchas de estas lesiones cumplen los criterios histológicos de cáncer, pero nunca alcanzan importancia clínica ni causan la muerte; este problema se complica por el hecho de que la mayor parte de las neoplasias malignas ocurren más a menudo a edades en las que es más frecuente que haya varias causas de muerte.

El *sesgo de selección* ocurre porque la población con mayor probabilidad de buscar atención podría diferir de la población general a la que se aplicaría la prueba de detección. En general, los voluntarios para los estudios están más preocupados de su salud y es probable que tengan mejor pronóstico o menor tasa de mortalidad, cualquiera que sea el resultado de la detección; esto se conoce como *efecto del voluntario sano*.

Limitaciones potenciales de la detección Los riesgos relacionados con la detección incluyen daño causado por la intervención misma, daño por la investigación adicional en personas con resultados positivos (positivos verdaderos o falsos) y daño por el tratamiento de personas con un resultado positivo verdadero, ya sea que su vida se prolongue o no con el tratamiento (p. ej., incluso si una prueba de detección reduce la mortalidad por la causa específica en 20-30%, el 70-80% de los pacientes diagnosticados morirán de cualquier manera por el cáncer en cuestión). El diagnóstico y tratamiento de los tumores que nunca habrían causado problemas médicos puede conducir al perjuicio por tratamiento innecesario, además de generar ansiedad al paciente por el diagnóstico. El efecto psicosocial de la aplicación de pruebas de detección sistemática del cáncer también puede ser sustancial cuando se aplica a toda la población.

Valoración de las pruebas de detección Un estudio clínico bien diseñado puede contrarrestar algunos sesgos de la detección y demostrar los riesgos relativos y beneficios de una prueba de detección. Un estudio de detección con asignación al azar controlado cuyo criterio de valoración es la mortalidad por la causa específica brinda el mejor respaldo a una intervención de detección. También debe informarse la mortalidad total para identificar algún efecto secundario de la detección y el tratamiento en otros resultados de la enfermedad (p. ej., trastornos cardiovasculares). En un estudio aleatorizado se forman al azar dos poblaciones semejantes. Una recibe el estándar de atención habitual (que no siempre incluye una prueba de detección) y la otra se somete a la intervención que consiste en el estudio de detección que se está valorando. Se establece la eficacia para la población estudiada cuando el grupo sometido a la prueba de detección tiene una mejor tasa de mortalidad por la causa específica que el grupo control. Los estudios que muestran un descenso en la incidencia de enfermedad en etapa avanzada, mejor supervivencia o una modificación de la etapa representan una evidencia de beneficio más débil (y tal vez engañosa); estos últimos criterios son indicadores oportunos, pero no suficiente, para establecer el valor de una prueba de detección.

Aunque un estudio de detección con asignación al azar y grupo control genera la evidencia más fuerte que respalda una prueba de detección, no es perfecto. A menos que el estudio esté basado en la población, no elimina la posibilidad de generalizar hacia la población deseada. Los estudios de detección casi siempre incluyen miles de personas y duran años; por tanto, a menudo se usan diseños de estudio menos definitivos para calcular la efectividad de las prácticas de detección. Sin embargo, todo diseño de estudio que no tiene asignación al azar está sujeto a fuertes factores de confusión. La evidencia también puede obtenerse de los datos de estudios con control interno en los que se emplean métodos de asignación de intervenciones distintos a la distribución al azar (p. ej., distribución por fecha de nacimiento, fecha de visita a la clínica); de los datos de estudios analíticos de observación de cohortes o de casos y testigos, o de los resultados de múltiples estudios de series en el tiempo, con o sin la intervención.

Detección de neoplasias malignas específicas La generalización de las pruebas de detección de cáncer del cuello uterino, colónico y de mama es beneficiosa en ciertos grupos de edad. Según la edad y antecedente de tabaquismo, la detección de cáncer pulmonar también puede ser provechosa en circunstancias específicas. Es prudente la vigilancia especial de los miembros de una familia con alto riesgo de un cáncer específico debido a un antecedente familiar o a un factor de riesgo genético, pero pocos estudios han valorado la influencia en la mortalidad. Varias organizaciones han considerado si respaldan o no el uso habitual de ciertas pruebas de detección; como estos grupos no han usado los mismos criterios para juzgar si una prueba de detección debe respaldarse, llegaron a distintas recomendaciones. La American Cancer Society (ACS) y la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) publicó guías de detección **(cuadro 66-3)**; la American Academy of Family Practitioners (AAFP) casi siempre sigue o respalda las recomendaciones de la USPSTF, y el American College of Physicians (ACP) desarrolló recomendaciones con base en las guías de otras organizaciones.

CÁNCER DE MAMA Se han sugerido la autoexploración mamaria, la exploración clínica mamaria por parte del médico, la mamografía y la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance image*) en forma variable como recursos de detección.

Varios estudios sugieren que la detección anual o bianual mediante mamografía más la exploración clínica mamaria en mujeres con riesgo normal mayores de 50 años disminuye la mortalidad por cáncer de mama. Todos los estudios han sido criticados por defectos en el diseño. En la mayor parte, la mortalidad por cáncer de mama disminuyó en 15-30%. Los expertos discrepan acerca de si las mujeres con riesgo promedio de 40-49 años de edad deben someterse a detección regular (cuadro 66-3). El *U.K. Age Trial*, el único estudio con asignación al azar de detección del cáncer de mama que valoró en forma específica el efecto de la mamografía en mujeres de 40-49 años de edad, no observó una diferencia con significación estadística en la mortalidad por cáncer de mama entre las mujeres sometidas a detección y los grupos testigo después de casi 11 años de seguimiento (riesgo relativo [RR], 0.83; IC 95%, 0.66 a 1.04). Sin embargo, <70% de las mujeres del grupo de intervención se sometió a la prueba de detección, lo que diluye el efecto observado. Un metaanálisis de nueve grandes estudios con asignación al azar mostró una reducción relativa de 8% en la mortalidad (RR, 0.92; IC 95%, 0.75 a 01.02) con la detección por mamografía en mujeres de 39 a 49 años de edad después de 11 a 20 años de seguimiento. Esto es equivalente a tres muertes por cáncer de mama prevenidas por 10 000 mujeres >10 años (aunque el resultado no es estadísticamente significativo). Al mismo tiempo, casi la mitad de las mujeres de 40-49 años de edad sometidas a detección anual tienen resultados positivos falsos en la mamografía que ameritan valoración complementaria, muchas veces incluso biopsia. Los cálculos del sobrediagnóstico varían entre 10 y 40% de las neoplasias malignas invasivas diagnosticadas. En Estados Unidos, la detección extensa en los pasados decenios no se ha acompañado de una reducción en la incidencia de cáncer mamario metastásico, a pesar de un gran aumento en la enfermedad en etapa inicial, lo que sugiere una cantidad sustancial de sobrediagnóstico en la población.

La tomosíntesis digital de mama es un método emergente de detección de cáncer que reconstruye múltiples imágenes de rayos X en cortes superpuestos "tridimensionales". Aunque hay alguna evidencia sobre las características de la prueba de esta modalidad, actualmente no hay datos sobre sus efectos en los resultados de la salud, como serían las tasas de morbilidad, mortalidad o sobrediagnóstico relacionadas con el cáncer de mama.

Ningún estudio de autoexploración mamaria ha mostrado disminuir la mortalidad. Un estudio con asignación al azar controlado en cerca de 266 000 mujeres en China no demostró diferencia alguna en la mortalidad

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 66-3 Recomendaciones de detección para sujetos asintomáticos que no saben que están en riesgo aumentado para un trastorno determinado[a]

TIPO DE CÁNCER	PRUEBA O PROCEDIMIENTO	USPSTF	ACS
Mama	Autoexploración	"D"[b] (No en las recomendaciones actuales; desde 2009)	Mujeres, todas las edades: recomendaciones inespecíficas
	Examen clínico	Mujeres ≥40 años: "I" (como paciente independiente sin mamografía) (No en las recomendaciones actuales, desde 2009)	Mujeres, todas las edades: no recomendaciones
	Mamografía	Mujeres de 40 a 49 años: la decisión de comenzar la mamografía de detección en mujeres antes de los 50 años debe ser individual. Las mujeres que otorgan un mayor valor al beneficio potencial que los posibles daños pueden optar por comenzar el examen bienal entre las edades de 40 y 49 años ("C") Mujeres de 50 a 74 años: cada dos años ("B") Mujeres ≥75 años: "I"	Mujeres de 40 a 44 años: brindar la oportunidad de comenzar el examen anual Mujeres de 45 a 54 años: detección anual Mujeres ≥55 años: transición a examen bienal o la oportunidad de continuar el examen anual Mujeres ≥40 deben continuar el examen de mamografía siempre y cuando su salud sea buena y tengan esperanza de vida de 10 años o más
	Resonancia magnética (MRI)	"I" (No en las recomendaciones actuales, desde 2009)	Mujeres con >20% de riesgo de cáncer de mama: evaluación anual con MRI más mamografía Mujeres con 15-20% de riesgo de cáncer de mama durante toda la vida: comentar la opción de MRI más mamografía anual Mujeres con <15% de riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida: no examinar anualmente con MRI
	Tomosíntesis	Mujeres, todas las edades: "I"	Ninguna recomendación específica
Cérvix	Papanicolaou (citología)	Mujeres de 21 a 65 años: examen cada tres años ("A") Mujeres <21 años: "D" Mujeres >65 años, con exámenes de Papanicolaou previos adecuados, normales: "D" Mujeres después de histerectomía total por causas no cancerosas: "D"	Mujeres de 21 a 29 años: examen cada tres años Mujeres de 30 a 65 años: aceptables para la detección con citología cada tres años (véase la prueba HPV abajo) Mujeres <21 años: sin detección Mujeres >65 años: no se realizan pruebas de detección después de examen previo negativo Mujeres después de histerectomía total por causas no cancerosas: no examinar
	Prueba del HPV	Mujeres de 30 a 65 años: examen en combinación con citología cada cinco años si la mujer desea alargar el intervalo de detección (véase prueba de Papanicolaou, arriba) ("A") Mujeres <30 años: "D" Mujeres >65 años, con exámenes de Papanicolaou previos normales, adecuados: "D" Mujeres después de histerectomía total por causas no cancerosas: "D"	Mujeres de 30 a 65 años: abordaje preferido para detectar HPV y citología cada cinco años (véase prueba de Papanicolaou antes) Mujeres <30 años: no usar pruebas de HPV Mujeres >65 años: no realizar exámenes de detección después de exámenes previos negativos Mujeres después de histerectomía total por causas no cancerosas: no examinar
Colorrectal	Sigmoidoscopia	Adultos, 50-75 años: "A" Detección para cáncer colorrectal; los riesgos y beneficios de los diferentes métodos de detección varían Adultos, 76-85 años: "C" La decisión de realizar detección debe ser individual, teniendo en cuenta la salud general del paciente y los antecedentes de detección Cada cinco años; el modelado sugiere beneficios mejorados si se realiza cada 10 años en combinación con FIT anual	Adultos ≥50 años: examinar cada cinco años
	Sangre oculta en heces (FOBT)	Cada año	Adultos ≥50 años: detección cada año
	Colonoscopia	Cada 10 años	Adultos ≥50 años: examinar cada 10 años
	DNA fecal	Cada uno o tres años	Adultos ≥50 años: examinar con intervalo incierto
	Inmunoquímica fecal (FIT, *fecal immuno-chemical testing*)	Cada año	Adultos ≥50 años: examinar cada año
	Colonografía por CT	Cada cinco años	Adultos ≥50 años: examinar cada cinco años
Pulmón	Tomografía computarizada (CT) de dosis baja	Adultos de 55-80 años, con antecedentes de tabaquismo ≥30 paquetes por año, siguen fumando o dejaron de hacerlo en los últimos 15 años: "B" Suspensión cuando una persona no ha fumado durante 15 años o desarrolla un problema de salud que limita sustancialmente la esperanza de vida o la capacidad de tener una cirugía pulmonar curativa	Varones y mujeres, 55-74 años con antecedentes de tabaquismo ≥30 paquetes al año que sigue fumando o ha dejado de hacerlo en los últimos 15 años: comentar los beneficios, las limitaciones y los daños potenciales de la evaluación; sólo realizar pruebas de detección en instalaciones con el tipo correcto de escáner CT y con gran experiencia/especialistas
Ovario	CA-125 Ultrasonido transvaginal	Mujeres, todas las edades: "D" Mujeres, todas las edades: "D"	No existe una prueba lo suficientemente precisa comprobada y efectiva en la detección temprana del cáncer de ovario. Para mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario o que tienen síntomas persistentes e inexplicables, puede ofrecerse la combinación de CA-125 y ultrasonido transvaginal con examen pélvico

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 66-3 Recomendaciones de detección para sujetos asintomáticos que no saben que están en riesgo aumentado para un trastorno determinado[a] (*continuación*)

TIPO DE CÁNCER	PRUEBA O PROCEDIMIENTO	USPSTF	ACS
Próstata	Antígeno prostático específico (PSA)	Varones, todas las edades: "D"	A partir de los 50 años, los varones deben hablar con un médico sobre los pros y los contras de la prueba para que puedan decidir si es la opción correcta para ellos. Si es afroamericano o tiene un padre o hermano que tuvo cáncer de próstata antes de los 65 años, deben tener esta conversación a partir de los 45 años de edad. La frecuencia con que se realicen las pruebas depende de su nivel de PSA
	Examen digital rectal (DRE)	No recomendaciones individuales	Como para el PSA; si los varones deciden hacerse la prueba, deben hacérsela con o sin un examen rectal
Piel	Examen completo de la piel por el médico o paciente	Adultos, todas las edades: "I"	Autoexamen mensual cada mes; examen clínico como parte de revisión de rutina

[a] Resumen de los procedimientos de detección recomendados para la población general por el USPSTF y la ACS. Estas recomendaciones se refieren a personas asintomáticas que no se sabe que tienen factores de riesgo, distintos de la edad o género, para la afección específica.

[b] La USPSTF enumeró las recomendaciones y se definen como sigue: "A": el USPSTF recomienda el servicio, porque existe gran certeza de que el beneficio neto es importante; "B": el USPSTF recomienda el servicio, porque hay gran certeza de que el beneficio neto es moderado o certeza moderada de que el beneficio neto es de moderado a sustancial; "C": el USPSTF recomienda ofrecer selectivamente o brindar este servicio a pacientes individuales según el juicio profesional y las preferencias del enfermo; hay al menos certeza moderada de que el beneficio neto es pequeño; "D": el USPSTF no recomienda el servicio porque existe certeza moderada o alta de que el servicio no tiene beneficios netos o de que los daños superan los beneficios; "I": el USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance de beneficios y daños del servicio.

ACS, American Cancer Society; USPSTF, Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos.

entre un grupo que recibió instrucción intensiva para la autoexploración mamaria con reforzamiento y recordatorios, y los grupos control luego de 10 años de seguimiento. Sin embargo, se descubrieron lesiones mamarias más benignas y se practicaron más biopsias mamarias en el grupo con autoexploración.

La detección genética de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, así como de otros marcadores del riesgo de cáncer de mama, identificó a un grupo de mujeres con riesgo alto de esta enfermedad; por desgracia, no se ha definido cuándo iniciar y la frecuencia óptima de la detección. La mamografía es menos sensible para detección de tumores en la mama en portadoras de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, tal vez porque estas lesiones ocurren en mujeres más jóvenes, en las que la mamografía es menos sensible. La detección con MRI puede ser más sensible que la mamografía en pacientes con riesgo alto a causa de predisposición genética y en aquellas con tejido mamario muy denso, pero la especificidad es menor; es probable que la mayor sensibilidad se acompañe de un incremento en el sobrediagnóstico. El efecto de la MRI en la mortalidad por estas neoplasias malignas, con o sin mamografía concomitante, no se ha valorado en un estudio con asignación al azar controlado.

CÁNCER DEL CUELLO UTERINO La detección mediante prueba de Papanicolaou disminuye la mortalidad por esta neoplasia maligna; la tasa de mortalidad de este trastorno ha disminuido de forma sustancial desde el uso generalizado de la prueba de Papanicolaou. Con el inicio de la actividad sexual llega el riesgo de la transmisión sexual de HPV, el factor etiológico fundamental del cáncer del cuello uterino. Las guías de detección recomiendan la prueba de Papanicolaou regular para todas las mujeres que cumplieron 21 años (antes de esta edad, incluso en mujeres que iniciaron la actividad sexual, la detección puede causar más daño que beneficio). El intervalo recomendado para la prueba de Papanicolaou es de tres años. La detección más frecuente aporta poco beneficio, pero causa daños considerables, como los procedimientos innecesarios y el tratamiento excesivo de lesiones transitorias; a partir de los 30 años de edad, las guías también ofrecen la alternativa del Papanicolaou combinado con prueba para HPV en las mujeres. El intervalo de la detección para mujeres con resultados normales puede prolongarse a cinco años. No se conoce el límite superior de edad en el que la prueba de detección deja de ser eficaz, pero las mujeres de 65 años sin resultados anormales en los 10 años previos pueden optar por suspender la detección. La prueba debe suspenderse en mujeres que se sometieron a histerectomía por razones no oncológicas.

Aunque la eficacia de la prueba de Papanicolaou para disminuir la mortalidad por cáncer nunca se ha confirmado de forma directa en circunstancias aleatorizadas y grupos control, un estudio aleatorio grupal llevado a cabo en India valoró el efecto de la inspección visual del cuello uterino en una sola ocasión con colposcopia inmediata, biopsia o crioterapia (si estaba indicada) en comparación con la asesoría sobre la mortalidad por cáncer del cuello uterino en mujeres de 30-59 años de edad. Luego de siete años de seguimiento, la tasa de mortalidad por dicha causa estandarizada por edad fue 39.6 por 100 000 años-persona en el grupo con intervención, frente a 56.7 por 100 000 años-persona en los grupos control.

CÁNCER COLORRECTAL Se han considerado la prueba de sangre oculta en heces (FOBT, *fecal occult blood testing*), el examen rectal digital (DRE, *digital rectal examination*), la sigmoidoscopia rígida y flexible, la colonoscopia y la colonografía por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) para la detección de cáncer colorrectal. Un metaanálisis de cinco estudios controlados aleatorios demostró reducción relativa de 22% en la mortalidad por cáncer colorrectal después de dos a nueve rondas de FOBT bienal a los 30 años de seguimiento; se demostró que la detección anual resulta en mayor reducción de la mortalidad por este cáncer en un solo estudio (reducción relativa de 32%). Aumenta la sensibilidad para FOBT si las muestras se rehidratan antes de la prueba, pero a costa de menor especificidad. La tasa de falsos positivos para FOBT rehidratado es alta; 1-5% de las personas evaluadas tiene pruebas positivas; sólo 2-10% de las personas con sangre oculta en las heces tiene cáncer. La alta tasa de falsos positivos de FOBT aumenta sustancialmente el número de colonoscopias realizadas.

Las pruebas fecales inmunoquímicas (FIT, *fecal immunochemical tests*) tienen mayor sensibilidad para el cáncer colorrectal que las pruebas FOBT no rehidratadas. La prueba de heces multidetectoras de DNA es una modalidad de detección emergente que combina FIT con la prueba de biomarcadores de DNA alterados en células que se vierten en las heces. Aunque la evidencia limitada demuestra que tiene mayor sensibilidad como prueba única para el cáncer colorrectal que las pruebas inmunoquímicas fecales solas, su especificidad es mucho menor, lo que resulta en un mayor número de pruebas falsas positivas y colonoscopias de seguimiento. No hay estudios que evalúen sus efectos sobre la incidencia, morbilidad o mortalidad del cáncer colorrectal.

Hay una prueba de sangre para el gen metilado *SEPT9* vinculado con el cáncer colorrectal. Sin embargo, su sensibilidad es baja, no se han recopilado datos longitudinales sobre su rendimiento o eficacia, y no se recomienda como prueba de detección de primera línea.

Dos metaanálisis de cinco estudios con asignación al azar de grupos controles para sigmoidoscopia (o sea, los estudios NORCCAP, SCORE, PLCO, Telemark y U.K.) encontraron una reducción relativa de 18% en la incidencia de cáncer colorrectal y una disminución relativa de 28% en la mortalidad por esta neoplasia. La edad de los participantes varió entre 50 y 74 años, con seguimiento de seis a 13 años. El diagnóstico de pólipos adenomatosos mediante sigmoidoscopia es indicación para valorar todo el colon mediante colonoscopia. No se conoce cuál es el mejor intervalo para la sigmoidoscopia de detección, pero a menudo se recomienda cada cinco años. Los estudios de casos y controles sugieren que los intervalos de hasta 15 años confieren un beneficio; el estudio U.K. demostró un beneficio con la detección en una sola ocasión.

La colonoscopia en una sola ocasión detecta ~25% más lesiones avanzadas (pólipos >10 mm, adenomas vellosos, pólipos adenomatosos con alto grado de displasia, cáncer invasivo) que la FOBT con sigmoidoscopia en una sola ocasión; se desconoce el desempeño *programático* comparativo de las dos modalidades en el tiempo. Las tasas de perforación son cercanas a 4/10 000 con la colonoscopia y 1/10 000 en la sigmoidoscopia. Continúa el debate sobre si la colonoscopia es demasiado costosa e invasiva, y si existe la capacidad profesional suficiente para recomendarla como herramienta

Biblioteca Médica Virtual

de detección preferida en poblaciones con riesgo estándar. Algunos estudios de observación sugieren que la eficacia de la colonoscopia para reducir la mortalidad por cáncer colorrectal se limita al lado izquierdo del colon.

Si la colonografía por CT se realiza en centros especializados, parece tener una sensibilidad semejante a la de la colonoscopia para pólipos ≥6 mm; sin embargo, es alta la tasa de signos fuera del colon por anomalías de importancia incierta que de cualquier manera deben investigarse (~5-37%); el riesgo de largo plazo por radiación acumulada en la colonografía repetida es otro motivo de preocupación.

CÁNCER PULMONAR La radiografía torácica y la citología del esputo se han valorado en estudios con asignación al azar para detección de cáncer pulmonar. El más reciente y el más grande ($n = 154\ 901$) de éstos, un subestudio del estudio de detección *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian* (PLCO) encontró que en comparación con la atención usual, la radiografía torácica no reduce el riesgo de morir por cáncer pulmonar (riesgo relativo 0.99; intervalo de confianza a 95%, 0.87-1.22) después de 13 años. La CT de dosis baja también se ha valorado en varios estudios con asignación al azar; el más grande y prolongado, el *National Lung Screening Trial* (NLST), fue un estudio con asignación al azar y grupo testigo para detección de cáncer pulmonar en cerca de 53 000 personas de 55-74 años de edad con antecedente de tabaquismo de 30+ años-paquete. Dicho estudio demostró una reducción relativa significativa cercana a 15-20% en la mortalidad por cáncer pulmonar en el grupo con CT, comparado con el grupo con radiografía (o casi tres muertes menos por 1 000 personas con detección por CT). Sin embargo, los daños incluyen los riesgos de la radiación que implican los estudios de imágenes múltiples, el descubrimiento de datos incidentales de relevancia dudosa y una tasa elevada de resultados positivos falsos. Tanto los datos incidentales como los resultados positivos falsos pueden conducir a procedimientos diagnósticos invasivos que conllevan ansiedad, costo y complicaciones (p. ej., neumotórax o hemotórax después de biopsia pulmonar). El NLST se realizó en centros de detección experimentados y el balance entre beneficios y daños puede diferir al de una institución comunitaria en centros menos especializados.

CÁNCER OVÁRICO La palpación de anexos, la ecografía transvaginal (TVUS, *transvaginal ultrasound*) y la prueba de CA-125 sérico se han considerado para la detección del cáncer ovárico. Un extenso estudio con asignación al azar y grupo testigo mostró que un programa de detección anual con TVUS y CA-125 en mujeres con riesgo promedio no reduce las muertes por cáncer ovárico (riesgo relativo, 1.21; intervalo de confianza a 95%, 0.99-1.48). La palpación de los anexos se abandonó en una etapa inicial del estudio porque no reveló ningún cáncer ovárico que no se detectara por TVUS o CA-125. Un segundo estudio aleatorio grande utilizó detección en dos etapas incorporando riesgos de algoritmo de cáncer de ovario que determinó si se necesitaban pruebas adicionales con CA-125 o TVUS. A los 14 años de seguimiento no hubo reducción estadísticamente significativa en las muertes por cáncer de ovario. Los riesgos y costos relacionados con el alto número de resultados positivos falsos son impedimentos para el uso habitual de estas modalidades en la detección. En el estudio PLCO, 10% de las participantes tuvo resultados positivos falsos en TVUS o CA-125, y un tercio de estas mujeres se sometió a una operación mayor; la proporción entre cirugías y cáncer ovárico identificado en la detección fue cercana a 20:1. En septiembre de 2016, la FDA emitió una comunicación de seguridad en la cual no recomendaba para cáncer ovárico el uso de cualquier prueba de detección, incluido el riesgo del algoritmo de cáncer de ovario.

CÁNCER PROSTÁTICO Las modalidades más frecuentes para la detección de cáncer prostático son el DRE (examen digital rectal) y la prueba de PSA sérico. El énfasis en la detección mediante PSA ha hecho que el cáncer prostático sea el cáncer no cutáneo diagnosticado con más frecuencia en varones estadounidenses. La enfermedad es proclive a sesgos derivados del tiempo, de duración y al sobrediagnóstico; persiste un debate sustancial entre los expertos sobre si debe ofrecerse la detección, a menos que el paciente la solicite de manera específica. Todas las organizaciones subrayan la importancia de informar a los varones sobre la incertidumbre de la eficacia de la detección y los daños relacionados con ésta. La detección del cáncer prostático identifica muchos cánceres asintomáticos, pero la capacidad para distinguir los tumores letales, pero curables, de los que implican poco o ningún peligro para la salud es limitada, y los estudios con asignación al azar indican que el efecto de la detección mediante PSA en la mortalidad por cáncer prostático en la población es pequeño, cuando más. Los varones mayores de 50 años de edad tienen mayor prevalencia de cáncer prostático indolente sin importancia clínica (cerca de 30-50% de los varones, cifra que aumenta conforme los individuos envejecen).

Se han publicado dos estudios con asignación al azar y grupos testigo sobre el efecto de la detección con PSA en la mortalidad por cáncer prostático. El *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian* (PLCO) *Cancer Screening Trial* fue un estudio estadounidense multicéntrico que distribuyó al azar casi a 77 000 varones de 55-74 años de edad para someterse a prueba anual de PSA durante seis años o para recibir la atención habitual. A los 13 años de seguimiento no se había observado una diferencia con significancia estadística en el número de muertes por cáncer prostático entre ambos grupos (índice de tasas, 1.09; CI 95%, 0.87-1.36). Cerca de 50% de los varones del grupo control se sometió al menos a una prueba de PSA durante el estudio, lo cual pudo haber diluido el efecto observado.

El *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) fue un estudio multinacional que distribuyó al azar a cerca de 182 000 varones de 50-74 años de edad (con un grupo de detección "central" predeterminado de varones de 55-69 años de edad) para someterse a prueba de PSA o para no realizar ninguna detección. Los procedimientos de inclusión y distribución al azar, y la frecuencia real de pruebas para PSA variaron según el país. Después de una mediana de seguimiento de 13 años, se observó una reducción relativa de 21% en el riesgo de muerte por cáncer prostático en el grupo "central" de detección. El estudio también encontró que sería necesario someter a detección a 781 varones (CI 95%, 490-1 929) y tratar 27 casos adicionales (CI 95%, 17-66) para impedir una muerte por esta enfermedad. De los siete países incluidos en el análisis de mortalidad, dos demostraron reducciones estadísticamente significativas de las muertes por cáncer prostático, no sucedió lo mismo en cinco. También hubo discrepancia en el tratamiento entre los dos grupos terapéuticos, una mayor proporción de pacientes con cáncer localizado según los parámetros clínicos sometidos a prostatectomía radical en el grupo con detección, la cual se realizó en centros de referencia experimentados.

La detección debe estar vinculada con tratamiento efectivo para tener algún beneficio. En un estudio realizado en Estados Unidos después del inicio de las pruebas de PSA, la asignación aleatoria a la prostatectomía radical en comparación con la "espera vigilante" no produjo disminución estadísticamente significativa en las muertes por cáncer de próstata (reducción absoluta del riesgo 2.7%; intervalo de confianza de 95%, 1.3-6.2). Asimismo, en un estudio aleatorio realizado en el Reino Unido en el cual se comparó la vigilancia (sin tratamiento curativo) con la prostatectomía radical y la radioterapia en varones diagnosticados en un programa de detección, la supervivencia específica del cáncer de próstata fue muy buena (aproximadamente 99%) y casi idéntica en los tres brazos de estudio con media de seguimiento de 10 años. Los tratamientos para el cáncer de próstata en etapas bajas, como la cirugía y la radioterapia, pueden causar morbilidad sustancial, que incluye impotencia e incontinencia urinaria.

CÁNCER DE PIEL El examen visual de toda la superficie cutánea por parte del paciente o un profesional de la salud se utiliza en la detección de cánceres basocelulares y espinocelulares, y del melanoma. No se ha realizado algún estudio prospectivo con asignación al azar que busque un descenso en la mortalidad; por desgracia, la detección guarda relación con una tasa considerable de sobrediagnóstico.

LECTURAS ADICIONALES

Carter JL, Coletti RJ, Harris RP: Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: A systematic review of methods. BMJ 350:g7773, 2015.

Chubak J *et al.*: Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: Systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 164:814, 2016.

Future II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 356(19):1915–27, 2007.

Hamdy FC *et al.*: 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 375:1415-24, 2016.

Humphrey LL *et al.*: Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: A systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. Ann Intern Med 159:411, 2013.

Ilic D *et al.*: Screening for prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 0.1002/14651858.CD004720.pub3, 2013.

Kramer BS, Croswell JM: Cancer screening: The clash of science and intuition. Annu Rev Med 60:125, 2009.

Lin JS *et al.*: Screening for colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. JAMA 315: 2576-94, 2016.

Pace LE, Keating NL: A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. JAMA 311:1327, 2014.

Peirson L *et al.*: Screening for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2:35, 2013.

Biblioteca Médica Virtual

67 Bases genéticas del cáncer

Fred Bunz, Bert Vogelstein

EL CÁNCER ES UNA ENFERMEDAD DE BASES GENÉTICAS

El cáncer surge a través de una serie de alteraciones somáticas en el DNA que culminan en la proliferación celular irrestricta. Muchas de las alteraciones mencionadas comprenden cambios sutiles secuenciales en el DNA (es decir, mutaciones). Pueden aparecer como consecuencia de errores aleatorios en la replicación, exposición a carcinógenos (como radiación) o por defectos en los procesos de reparación del DNA. Muchos de los cánceres aparecen de manera esporádica, pero también en algunas familias que poseen una mutación germinal en un gen oncológico se observa agrupamiento de algunas neoplasias, es decir, aparecen en varios de sus miembros.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

En los últimos 30 años ha tenido aceptación general el planteamiento de que la progresión del cáncer es impulsada por mutaciones somáticas seriadas en genes específicos. Antes de que se contara con el microscopio se pensaba que el cáncer estaba compuesto de cúmulos de moco u otro material acelular. A mediados del siglo XIX se pudo advertir que los tumores eran masas de células y estas últimas surgían de células normales de los tejidos en los cuales se originaba la neoplasia. Sin embargo, durante más de 100 años no se conocieron las bases moleculares de la proliferación incontrolada de las células cancerosas. En ese lapso, se plantearon diversas teorías de su origen. El gran bioquímico Otto Warburg, propuso la teoría de la combustión que señalaba que el cáncer era producto del metabolismo anormal de oxígeno. Además, algunos autores pensaron que todos los cánceres eran causados por virus, y que de hecho constituían enfermedades contagiosas.

Al final, las observaciones del cáncer que afectaba a deshollinadores, estudios radiográficos y los datos abrumadores que demostraban que el humo de cigarrillos era un agente causal del cáncer de pulmón, junto con las investigaciones de Ames sobre la mutagénesis química, apuntaron pruebas convincentes de que el cáncer se producía gracias a cambios en el DNA. Sin embargo, no fue sino hasta que se identificaron las mutaciones somáticas causantes del cáncer en el plano molecular que se estableció de manera definitiva la base genética del cáncer. En términos generales, no se comprobó la exactitud de la teoría viral en las neoplasias (con excepción de los virus del papiloma humano que originan cáncer cervicouterino en mujeres), pero el estudio de los retrovirus permitió identificar a finales del decenio de 1970 los primeros *oncogenes* de humanos. Los oncogenes son una de las dos clases principales de genes impulsores del cáncer. Poco después, el estudio de familias con predisposición genética a mostrar neoplasias fue de enorme utilidad para la identificación de la otra clase de genes principales impulsores del cáncer, conocidos como los *genes supresores de tumores*. Las tecnologías actuales permiten analizar la secuencia de los genomas cancerosos completos y proporcionan una imagen integral de los cambios genéticos que permiten que surjan los tumores y se vuelvan malignos. Se conoce como *genética del cáncer* el campo que estudia los tipos de mutaciones y las consecuencias que ellas tienen en las células tumorales.

ORIGEN CLONAL Y NATURALEZA MULTIFÁSICA DEL CÁNCER

Prácticamente todos los cánceres nacen de una sola célula y este origen clonal constituye un signo decisivo para diferenciar entre neoplasia e hiperplasia. Se necesitan indefectiblemente múltiples mutaciones acumulativas para que un tumor evolucione de su fenotipo normal a otro totalmente canceroso. Cabría concebir el proceso mencionado como una microevolución darwiniana en la que en cada etapa sucesiva las células mutadas adquieren una ventaja proliferativa que culmina en una mayor representación, es decir, una ventaja que permite la expansión de una clona neoplásica **(fig. 67-1)**. Con base en las observaciones de que la frecuencia del cáncer aumenta durante el envejecimiento, los epidemiólogos Armitage y Doll y Nordling propusieron de manera independiente que el cáncer es resultado de tres cambios celulares distintivos. Como hecho notable, este modelo inicial se validó con la secuenciación extensa de los genomas cancerosos. Estos estudios revelaron que sólo se requieren tres mutaciones causales para que se desarrollen varios de los cánceres más frecuentes. En general, hoy en día se cree que la mayoría de los tumores sólidos requiere un mínimo de

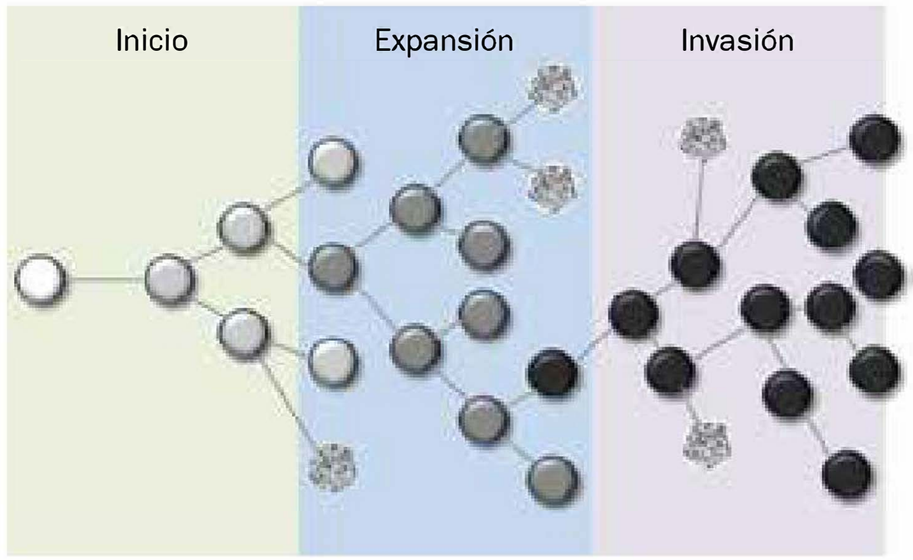


FIGURA 67-1 Desarrollo clonal multifásico de un cáncer. En este esquema, una serie de tres mutaciones acumulativas, cada una con una pequeña ventaja en la proliferación, y que actúa sola, finalmente culmina en un tumor maligno. Adviértase que no todas las alteraciones ocasionan progresión. Se calcula que el número real de mutaciones acumulativas necesarias para transformar un estado normal a otro canceroso es de tres para varios de los tipos más frecuentes de cáncer. *(Con autorización de P. Nowell: Science 194:23, 1976.)*

tres genes impulsores del cáncer mutados (ya sean oncogenes o genes supresores tumorales) para su desarrollo. Una o dos mutaciones bastan para la carcinogénesis benigna, pero no para la capacidad invasora que distingue a los cánceres de los tumores benignos. Las neoplasias menos frecuentes, como las líquidas (leucemias o linfomas), los sarcomas y tumores infantiles, requieren dos alteraciones génicas impulsoras para el desarrollo de la lesión maligna. Nótese que un gen impulsor del cáncer se define mejor como aquel que contiene una mutación que aumenta la ventaja de crecimiento selectiva de la célula que lo contiene. En condiciones normales, el nacimiento y la muerte celulares están en un balance perfecto; cada vez que nace una célula, muere otra del mismo linaje. Las mutaciones de los genes impulsores del cáncer alteran este equilibrio, por lo que nacen más células de las que mueren. El desbalance a menudo es ligero, por lo que la diferencia entre el nacimiento y la muerte celulares es <1%. Esto explica por qué la carcinogénesis, el trayecto desde una célula normal hasta un tumor sólido maligno típico, a menudo tarda décadas.

Ahora se conoce la naturaleza precisa de las alteraciones genéticas causantes de casi todas las neoplasias malignas y se empieza a comprender cómo estas alteraciones fomentan las distintas etapas del crecimiento tumoral. El ejemplo prototípico es el cáncer colónico, en el que los análisis del genoma del espectro completo de crecimiento neoplásico, desde el epitelio colónico normal hasta adenoma y carcinoma, tiene mutaciones identificadas muy características para cada tipo de lesión **(fig. 67-2)**.

DOS TIPOS DE GENES EN EL CÁNCER: ONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMORES

Como se mencionó brevemente antes, se conocen dos grandes tipos de genes del cáncer. El primero abarca aquellos que influyen positivamente en la aparición del tumor y que se conocen como *genes supresores de tumores*. Tanto los oncogenes como los genes supresores tumorales ejercen sus efectos en la proliferación tumoral gracias a su capacidad de controlar la división (nacimiento) o la muerte (apoptosis) de células y contribuyen al mantenimiento del genoma. Los mecanismos moleculares subyacentes pueden ser muy complejos. Los oncogenes, a pesar de que están estrictamente regulados o controlados en células normales, experimentan mutaciones en las células cancerosas, mismas que hacen que dicho control quede anulado, y ello hace que aumente la actividad de los productos génicos. El fenómeno de mutación comentado surge de manera típica en un solo alelo del oncogén y actúa de manera dominante. A diferencia de lo comentado, la función normal de los genes supresores de tumores es frenar y controlar la proliferación celular, función que se pierde en el cáncer. Dada la naturaleza diploide de las células de mamíferos, ambos alelos deben desactivarse para que una célula pierda por completo la función de un gen supresor tumoral. Por tanto, se requieren dos fenómenos genéticos para desactivar una mutación en un gen supresor tumoral, mientras que sólo se requiere un fenómeno génico para activar un oncogén.

Se ha identificado a un subgrupo de genes supresores de tumores, que controlan la capacidad de la célula para conservar la integridad de su genoma. Las células con deficiencia de tales genes tienen un índice mayor de mutaciones en todos sus genomas que incluyen a los oncogenes y los genes supresores de tumores. Loeb fue el primero en plantear la hipótesis del fenotipo "mutador" para explicar la forma en que durante toda la vida de

Biblioteca Médica Virtual

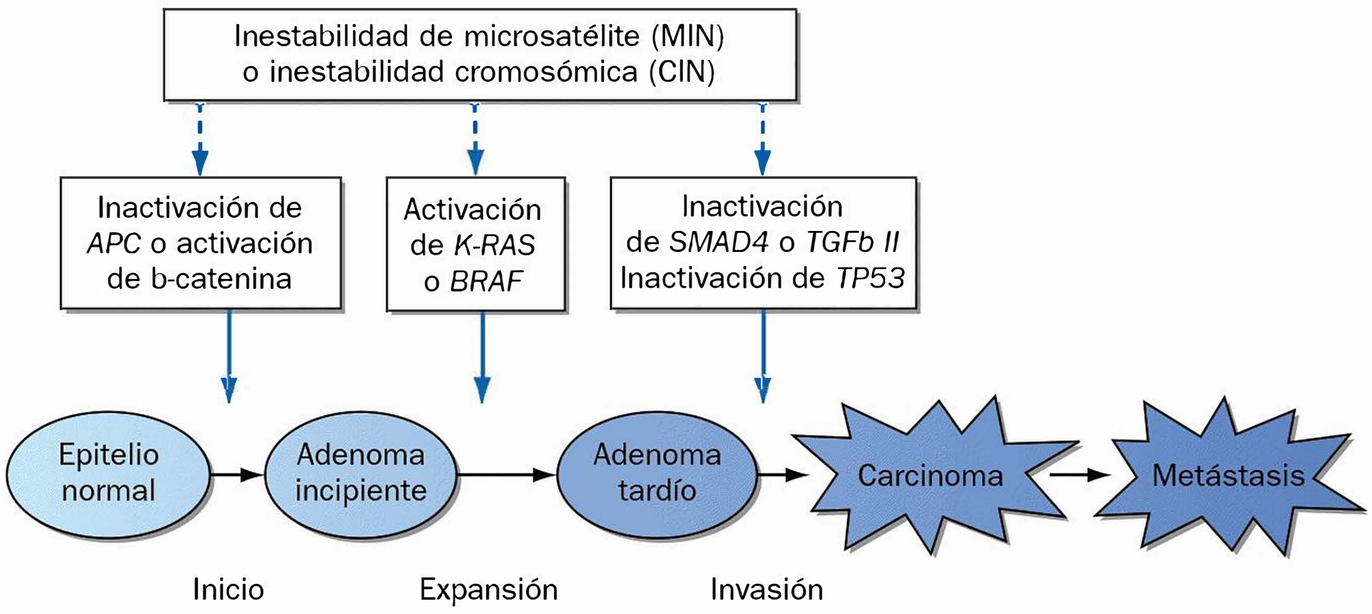


FIGURA 67-2 Fases de mutaciones somáticas progresivas en la génesis del carcinoma de colon. La acumulación de alteraciones en diversos genes culmina en la progresión que va del epitelio normal, pasa por el adenoma y llega al carcinoma completamente desarrollado. La inestabilidad genética (microsatelital o cromosómica) acelera la progresión al acrecentar la posibilidad de mutaciones en cada fase. Las personas con poliposis familiar están ya en una fase adelante en dicha vía, porque heredan una alteración germinativa del gen *APC*. TGF, factor de crecimiento transformante.

una persona se producen múltiples fenómenos de mutación necesarios para la oncogénesis. Se ha observado en algunas formas de cáncer un fenotipo mutador, como en las neoplasias que surgen por virtud de deficiencias en la reparación de discordancias en el DNA. Sin embargo, la mayor parte de los cánceres no incluyen deficiencia de la reparación y su rapidez de mutación es semejante a la observada en células normales. A pesar de lo comentado, muchos de los cánceres en cuestión al parecer poseen un tipo diferente de inestabilidad genética que influye en la pérdida o la ganancia de cromosomas completos o grandes partes de los mismos (como será explicado luego).

ONCOGENES EN EL CÁNCER DE SERES HUMANOS

Las investigaciones de Peyton Rous en los comienzos de 1900 indicaron que era posible transmitir el sarcoma de pollos de un animal a otro, gracias a extractos acelulares, lo cual sugirió que era factible inducir la neoplasia por un agente que actuara en sentido positivo para estimular la formación del tumor. El agente que causó la transmisión del cáncer fue un retrovirus (virus del sarcoma de Rous [RSV, *Rous sarcoma virus*]) y 75 años después se identificó al oncogén que se ocupaba de tal función y fue denominado *V-SRC*. También se identificaron otros oncogenes al detectar su presencia en los genomas de retrovirus capaces de ocasionar cánceres en pollos, ratones y ratas. Los homólogos celulares no mutados de dichos genes virales han sido denominados protooncogenes y por lo común son el asiento de mutaciones o de regulación aberrante en el cáncer de humanos. Muchos oncogenes se descubrieron gracias a su presencia en los retrovirus pero otros, en particular los que intervenían en las translocaciones características de leucemias y linfomas particulares, fueron aislados gracias a técnicas genómicas. Los investigadores clonaron las secuencias que rodeaban a las translocaciones cromosómicas observadas con técnicas citogenéticas y dedujeron la identidad o naturaleza de los genes en que ocurrían preferentemente tales translocaciones (véase después). Algunos de ellos fueron oncogenes identificados en retrovirus (como *ABL*, que intervenía en la LCM, leucemia mieloide crónica [CML, *chronic myeloid leukemia*]), en tanto que otros eran nuevos (como *BCL2*, que intervenía en el linfoma de células B). En el entorno celular normal, los protooncogenes desempeñan un papel crucial en la proliferación y la diferenciación celulares. En el **cuadro 67-1** se incluye una lista parcial de oncogenes que al parecer intervienen en la génesis del cáncer de humanos.

La proliferación y la diferenciación normales de células son controladas por factores de crecimiento que se unen a receptores en la superficie de la célula. Las señales generadas por dichos receptores son transmitidas al interior de las células gracias a cascadas de señales en que participan cinasas, proteínas G y otras de tipo regulador. Al final, tales señales modifican la actividad de factores de transcripción en el núcleo, que regulan la expresión de genes irreemplazables en la proliferación y diferenciación celulares y en la muerte de las células. Se han identificado productos de oncogenes que actúan en fases cruciales en tales vías **(cap. 68)**, y la activación inapropiada de tales vías puede culminar en la carcinogénesis.

MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE ONCOGENES

MUTACIÓN PUNTUAL

La mutación puntual (también conocida como sustitución de nucleótido individual) es un mecanismo frecuente de activación del oncogén. Por ejemplo, mutaciones en uno de los genes *KRAS* aparecen incluso en más de 95% de los cánceres de páncreas y en 40% de los de colon, pero son menos frecuentes en otros tipos de neoplasias, aunque surgen con frecuencias significativas en la leucemia, y en los cánceres de pulmón y de tiroides. Como aspecto destacable y a diferencia de las diversas mutaciones que se identifican en genes supresores de tumores, muchos de los genes *KRAS* activados contienen mutaciones puntuales en los codones 12, 13 o 61. Dichas mutaciones disminuyen la actividad de GTPasa de RAS y originan la activación constitutiva de la proteína RAS mutante. El perfil restringido de mutaciones observado en los oncogenes, en comparación con el de dos genes supresores de tumores, refleja el hecho de que las mutaciones con ganancia de función tienen que aparecer en lugares específicos, mientras que una amplia variedad de mutaciones pueden conducir a la pérdida de actividad. Sobre tal base, en teoría, la inactivación de un gen se puede realizar por medio de la introducción de un codón de interrupción en cualquier punto de la secuencia de codificación, en tanto que las activaciones necesitan de sustituciones exactas en residuos que de alguna manera originan un incremento de la actividad de la proteína codificada en circunstancias particulares dentro de la célula.

AMPLIFICACIÓN DE DNA

El segundo mecanismo de activación de los oncogenes es la amplificación de secuencias de DNA, que origina sobreexpresión del producto génico. Este incremento en el número de copias de DNA puede originar alteraciones cromosómicas identificables por técnicas citológicas, conocidas como *regiones de tinción homogénea* (HSR, *homogeneous staining regions*), si están integradas dentro de los cromosomas, o *cuerpos cromatínicos dobles diminutos* (dmins, *double minutes*) si están en un sitio extracromosómico. La identificación de la amplificación del DNA se realiza mediante varios métodos basados en la secuencia de DNA para analizar el número de copias. Con la técnica de micromatrices y las tecnologías de secuenciación es posible "repasar" todo el genoma en busca de ganancias y pérdidas de secuencias de DNA y de este modo se pueden precisar con exactitud las regiones cromosómicas que muy posiblemente contienen genes que son decisivos en la génesis o en la progresión del cáncer.

Se han señalado innumerables genes que muestran amplificación en el cáncer; algunos de ellos, como *NMYC* y *LMYC* se identificaron gracias a su presencia dentro de las secuencias de DNA amplificadas de un tumor y

CUADRO 67-1 Oncogenes alterados frecuentemente en cánceres de seres humanos

ONCOGÉN	FUNCIÓN	ALTERACIÓN EN EL CÁNCER	NEOPLASIAS
AKT1	Serina/treonina cinasa	Mutación puntual	Piel
BRAF	Serina/treonina cinasa	Mutación puntual	Melanoma, tiroides, colorrectal
CCND1	Progresión del ciclo celular	Amplificación	Esofágica, cabeza y cuello
CTNNB1	Transducción de señales	Mutación puntual	Colon, hígado, útero, melanoma
EGFR	Transducción de señales	Mutación puntual	Pulmón
FLT3	Transducción de señales	Mutación puntual	AML
IDH1	Modificación de la cromatina	Mutación puntual	Glioma
MDM2	Inhibidor de p53	Amplificación	Sarcoma, glioma
MDM4	Inhibidor de p53	Amplificación	Mama
MYC	Factor de trascripción	Amplificación	Próstata, ovario, mama, hígado, páncreas
MYCL1	Factor de trascripción	Amplificación	Ovario, vejiga
MYCN	Factor de trascripción	Amplificación	Neuroblastoma
PIK3CA	Fosfoinositol-3-cinasa	Mutación puntual	Múltiples cánceres
KRAS	GTPasa	Mutación puntual	Páncreas, colorrectal, pulmón
NRAS	GTPasa	Mutación puntual	Melanoma

LMA, leucemia mieloide aguda.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 67-2 Oncogenes representativos en las translocaciones cromosómicas

GEN (CROMOSOMA)	TRANSLOCACIÓN	CÁNCER
BCR-ABL	(9;22)(q34;q11)	Leucemia mieloide crónica
BCL1 (11q13.3)–*IgH* (14q32)	(11;14)(q13;q32)	Linfoma de células de manto
BCL2 (18q21.3)–*IgH* (14q32)	(14;18)(q32;q21)	Linfoma folicular
FLI-EWSR1	(11;22)(q24;q12)	Sarcoma de Ewing
LCK –TCRB	(1;7)(p34;q35)	Leucemia linfocítica aguda de células T
PAX3–FOXO1	(2;13)(q35;q14)	Rabdomiosarcoma
PAX8-PPARG	(2;3)(q13;p25)	Tiroides
IL21R-BCL6	(3;16)(q27;p11)	Linfoma no Hodgkin
TAL1–TCTA	(1;3)(p34;p21)	Leucemia aguda de células T
TMPRSS2-ERG	Reordenamiento de Chr21q22	Próstata

tuvieron homología con oncogenes conocidos. La región amplificada incluía cientos de miles de pares de bases, razón por la cual se pudieron amplificar múltiples oncogenes en un solo amplicón en algunas neoplasias (en particular, en sarcomas). Por todo lo señalado, se ha demostrado que *MDM2, GLI, CDK4* y *TPSPAN31* en el cromosoma 12q13-15 muestran amplificación simultánea en varios tipos de sarcomas y otros tumores. La amplificación de un gen celular suele anticipar un mal pronóstico; por ejemplo, se advierte amplificación de *ERBB2/HER2* y *NMYC* en cánceres agresivos de mama y en neuroblastomas, respectivamente.

REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS

Las alteraciones cromosómicas aportan señales o pistas importantes respecto a los cambios genéticos en el cáncer. Las alteraciones cromosómicas en tumores sólidos de humanos, como los carcinomas, son heterogéneas y complejas y suelen ser resultado de inestabilidad cromosómica frecuente (CIN, *chromosomal instability*), observada en tales tumores (véase después). A diferencia de ello, las alteraciones cromosómicas en tumores mieloides y linfoides suelen ser translocaciones simples, por ejemplo, transferencias recíprocas de brazos de cromosomas de un cromosoma a otro. Los puntos de rompimiento de anormalidades cromosómicas repetitivas suelen aparecer en el sitio de oncogenes celulares. En el **cuadro 67-2** se incluyen ejemplos representativos de las alteraciones repetitivas mencionadas en cánceres y los genes que se reordenan o desregulan, por intervención del reordenamiento cromosómico. Las translocaciones son particularmente frecuentes en tumores linfoides, tal vez porque dichas líneas celulares poseen la capacidad de reordenar su DNA para generar receptores antigénicos. De hecho, los genes del receptor de antígeno intervienen a menudo en las translocaciones, lo cual denota que en la patogenia pudiera participar la regulación imperfecta del reordenamiento del gen del receptor. Además de los factores de transcripción y las moléculas para transducción de señal, la translocación puede producir la expresión excesiva de proteínas reguladoras del ciclo celular o proteínas como las ciclinas y las que regulan la muerte celular. En fecha más reciente se identificaron translocaciones recurrentes en los tumores sólidos, como los cánceres prostáticos. Las fusiones entre *TMPRSS2* y *ERG*, que en condiciones normales se localizan en tándem en el cromosoma 21, contribuyen a casi un tercio de los cánceres prostáticos y se relacionan con una enfermedad más agresiva.

La primera anomalía cromosómica reproducible detectada en un cáncer de seres humanos fue el llamado cromosoma Filadelfia, presente en la leucemia mieloide crónica. Dicha anormalidad citogenética es generada por la translocación recíproca en que participan el oncogén *ABL* en el cromosoma 9, que codifica una tirosincinasa, colocada muy cerca del gen de la región del cúmulo del punto de rotura (BCR, *breakpoint cluster region*) en el cromosoma 22. La **figura 67-3** ilustra la generación de la translocación y su producto proteínico. La consecuencia de la expresión del producto génico *BCR-ABL* es la activación de las vías de transducción de señales que culminan en la proliferación celular, independientemente de las señales externas normales. El imatinib (conocido en el mercado como Gleevec), fármaco que bloquea de manera específica la actividad de cinasa de tirosina de Abl, posee extraordinaria eficacia con escasos efectos tóxicos en individuos con leucemia mieloide crónica. La acción exitosa de imatinib en *BCR-ABL* es el paradigma de los tratamientos anticancerosos con enfoque molecular.

INESTABILIDAD CROMOSÓMICA EN LOS TUMORES SÓLIDOS

En términos generales, los tumores sólidos son fuertemente aneuploides y contienen un número anormal de cromosomas, mismos que también presentan alteraciones estructurales como translocaciones, deleciones y amplificaciones. Estas anormalidades reflejan un defecto subyacente en las células cancerosas conocido como inestabilidad cromosómica. Aunque la aneuploidía es un fenotipo celular llamativo, la inestabilidad cromosómica se manifiesta sólo como un ligero aumento en la tendencia de las células a ganar, perder o reordenar cromosomas durante cualquier ciclo celular determinado. Esta tasa intrínsecamente baja de alteración cromosómica implica que las células cancerosas se vuelven aneuploides sólo después de muchas generaciones de expansión clonal. La base molecular de la aneuploidía todavía no se comprende del todo. Se cree que los defectos en los puntos de revisión, los mecanismos de control de calidad que detienen el ciclo celular si los cromosomas están dañados o mal alineados, contribuyen a la inestabilidad cromosómica. Esta hipótesis surgió de observacio-

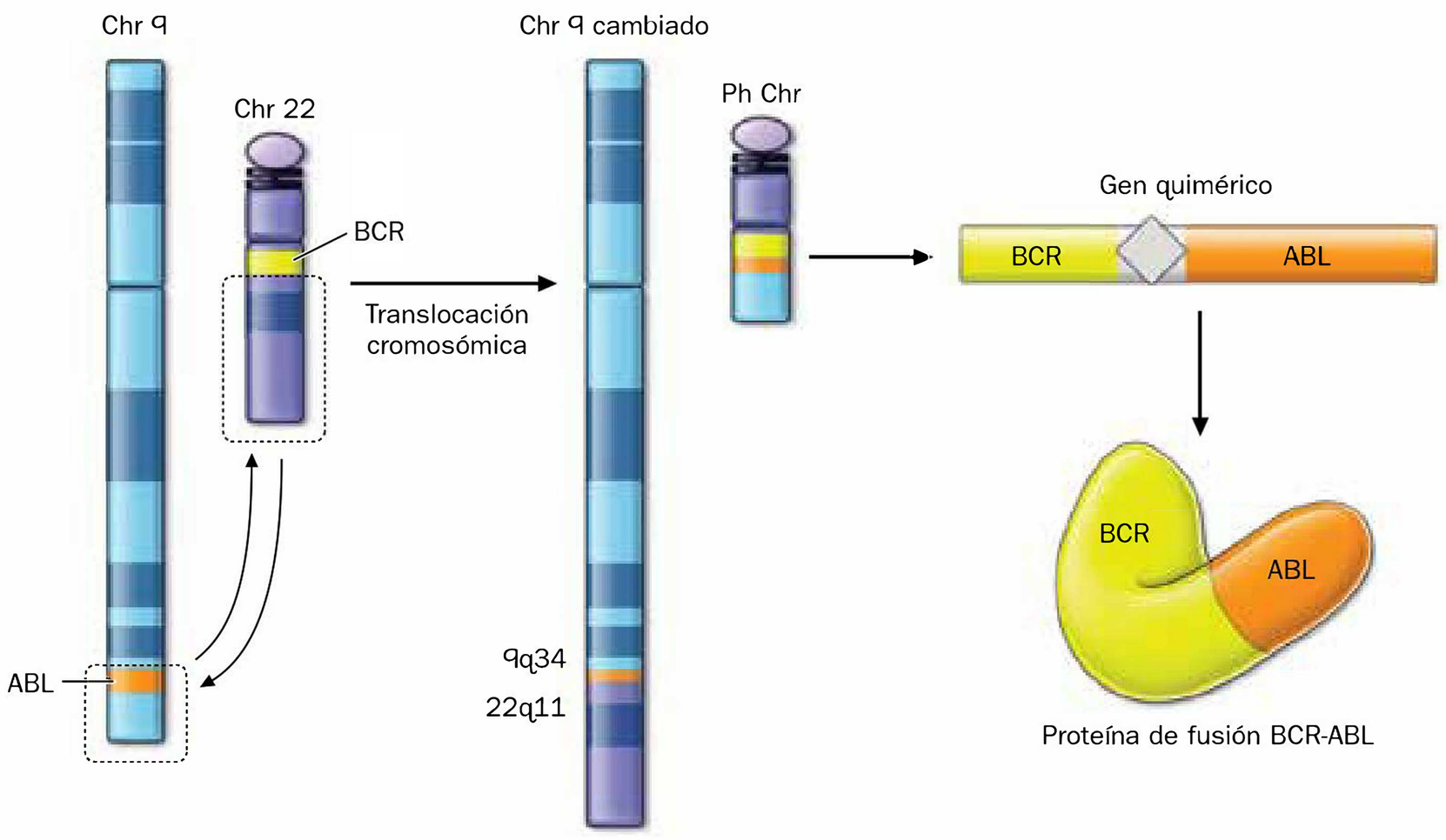


FIGURA 67-3 Translocación específica que surge en la leucemia mieloide crónica (LMC). El cromosoma Filadelfia (Ph) proviene de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, con el punto de ruptura que une las secuencias del oncogén *ABL* con el gen *BCR*. La fusión de las secuencias de DNA permite que se genere una proteína totalmente nueva de fusión, con función modificada.

Biblioteca Médica Virtual

nes experimentales de que el supresor tumoral p53 controla los puntos de revisión que regulan el inicio de la replicación del DNA y el inicio de la mitosis. Por tanto, estos procesos son defectuosos en muchas células cancerosas. El punto de revisión del huso mitótico, que asegura la unión cromosómica apropiada al huso mitótico antes de permitir que las cromátides hermanas se separen, también se altera en algunos cánceres, al margen del estado de p53. Aún se desconoce la relación precisa entre la deficiencia en el punto de revisión y la inestabilidad cromosómica, pero se cree que incluso una alteración sutil en el proceso muy coordinado de la división celular puede influir en la capacidad de la célula para replicarse de manera fiel y separar su complemento cromosómico. Desde el punto de vista terapéutico, se propusieron los defectos en el punto de revisión prevalentes en los cánceres como aspectos vulnerables que pueden explotarse con fármacos nuevos y estrategias combinadas.

En contraste con los cambios citogenéticos en el genoma completo que son señales típicas de una inestabilidad cromosómica subyacente, se han detectado de manera recurrente patrones más focales de reordenamiento cromosómico en varios tipos de cáncer. Un fenómeno peculiar conocido como *cromotripsis* causa docenas de puntos de rotura distintivos localizados en uno o varios cromosomas. Se cree que estas llamativas alteraciones estructurales reflejan un solo fenómeno en el que un cromosoma se fragmenta y luego se reensambla de manera imprecisa. Aunque se desconoce el proceso exacto que causa la cromotripsis y sus efectos en los genes impulsores, todavía no queda claro; un periodo transitorio de inestabilidad extrema contrasta con la pérdida, ganancia y reordenamiento graduales de los cromosomas, típicos de las células cancerosas en cultivos repetidos.

INACTIVACIÓN DEL GEN SUPRESOR DE TUMORES EN EL CÁNCER

Los primeros datos de la existencia de los genes supresores de tumores se obtuvieron de experimentos en que se observaba que la fusión de células cancerosas de ratones con fibroblastos normales de tales animales generaban un fenotipo no maligno de las células fusionadas. La acción normal de los genes supresores de tumores es frenar el crecimiento y la función de tales genes está inactivada en el cáncer. Los tres tipos principales de lesiones somáticas observados en los genes supresores de tumores durante la aparición y desarrollo del tumor son las *mutaciones puntuales*, pequeñas inserciones o deleciones conocidas como *indels*, y las *grandes deleciones*. Las mutaciones puntuales o indels en la región codificante de los genes supresores tumorales a menudo dan lugar a productos proteínicos truncados o a la pérdida de expresión del RNA en alelos específicos mediante el proceso de *deterioro mediado por mutación interruptora*. A diferencia de las mutaciones puntuales muy recurrentes que se encuentran en posiciones críticas de oncogenes activados, conocidas como *puntos calientes* (*hotspots*), las mutaciones puntuales que desactivan un gen supresor tumoral tienden a distribuirse en todo el marco de lectura abierto. En forma similar, las deleciones causan pérdida de un producto funcional y a veces abarcan a todo el gen o incluso todo el brazo cromosómico, con lo cual ocasionan pérdida de la heterocigosidad (LOH, *loss of heterozygosity*) en el DNA del tumor, en comparación con el DNA correspondiente del tejido normal **(fig. 67-4)**. Se considera que LOH en el DNA del tumor es un signo definitorio de la presencia de un gen oncosupresor en un sitio cromosómico particular, y los estudios de dicho fenómeno (LOH) han sido útiles en la clonación posicional de muchos genes supresores de tumores. La tasa de LOH aumenta en presencia de inestabilidad cromosómica, una relación que explicaría la elevada prevalencia de aneuploidía en los cánceres en etapa avanzada.

El silenciamiento génico, un cambio epigenético que lleva a la pérdida de la expresión génica, surge junto con la hipermetilación del promotor y la desacetilación de la histona, y es otro mecanismo de inactivación del gen oncosupresor. El término *modificación epigenética* denota un cambio covalente de la cromatina, del genoma que heredan las células hijas, en que no interviene un cambio en la secuencia de DNA. La inactivación del segundo cromosoma X en las células femeninas es un ejemplo del silenciamiento epigenético que impide la expresión génica del cromosoma inactivado. Las regiones genómicas del DNA hipermetilado e hipometilado pueden detectarse con técnicas especializadas, y un subtipo de estas modificaciones regionales tiene consecuencias en el comportamiento celular.

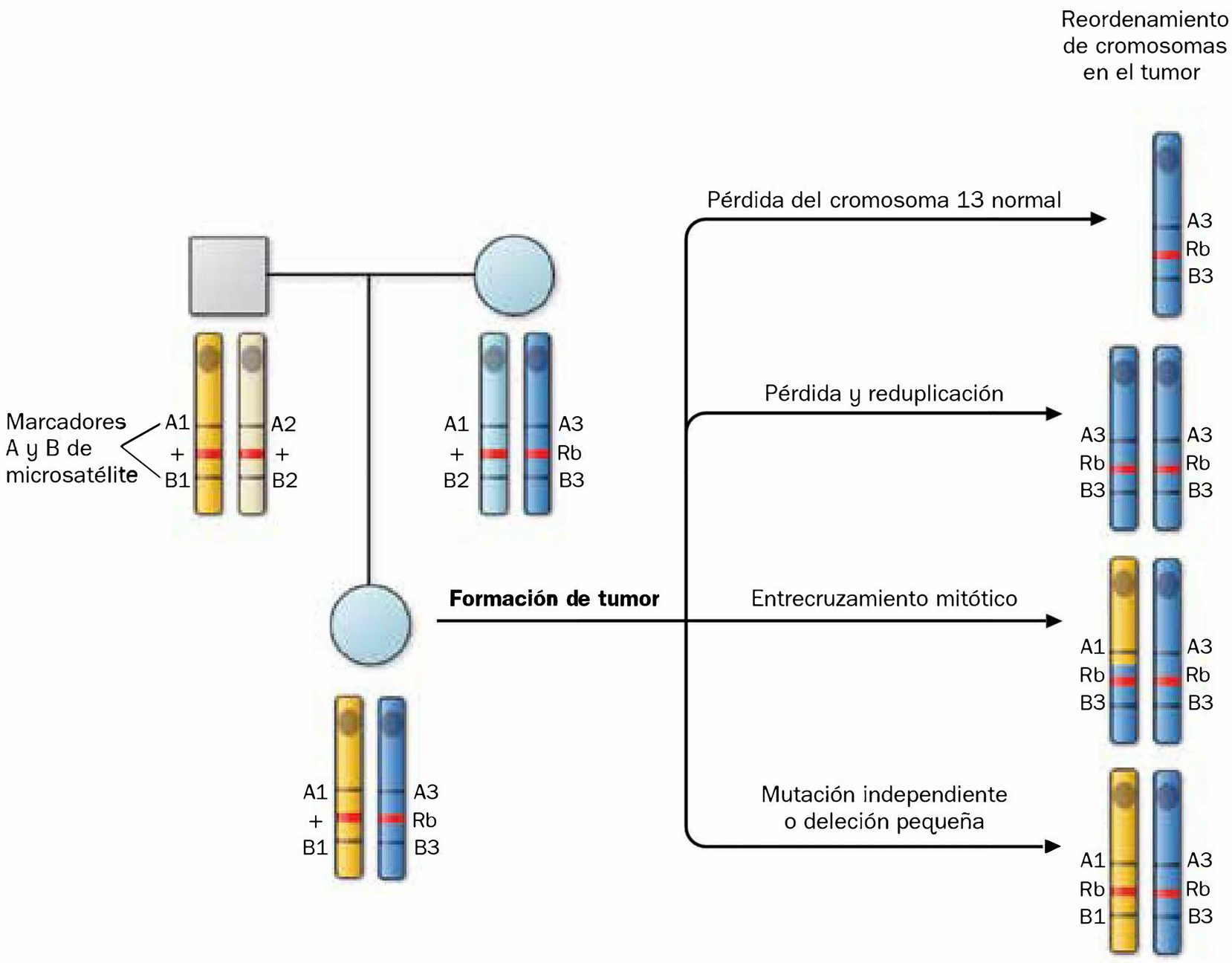


FIGURA 67-4 Esquema de posibles mecanismos de formación de un tumor, en una persona con retinoblastoma hereditario (de tipo familiar). A la izquierda se dibujó el árbol genealógico del sujeto afectado que heredó el alelo anormal (Rb) de su madre afectada. El alelo normal se muestra como (+). Los cuatro cromosomas de los progenitores se dibujaron indicando su origen. A un lado del *locus* del retinoblastoma están los marcadores genéticos (A y B) que también se analizaron en la familia del paciente. Los marcadores A3 y B3 están en el cromosoma que posee el gen de la enfermedad de retinoblastoma. Se forma el tumor cuando el alelo normal, en el caso de este paciente, heredado de su padre, queda inactivado. A la derecha se señalan las cuatro formas posibles por las que puede suceder tal situación. En cada caso, se incluye la disposición resultante del cromosoma 13. Se destaca que en las primeras tres situaciones se perdió el alelo normal (B1) en el tejido tumoral, situación que se conoce como pérdida de heterocigosidad (LOH) en ese *locus*.

Biblioteca Médica Virtual

SÍNDROMES NEOPLÁSICOS DE TIPO FAMILIAR

Una fracción pequeña de cánceres aparece en sujetos con una predisposición genética a mostrarlos. Con base en estudios de las formas hereditaria y esporádica del retinoblastoma, Knudson y otros formularon una hipótesis que explica las diferencias entre las formas esporádica y hereditaria del mismo tipo de tumor. En las formas hereditarias del cáncer, llamadas *síndromes de predisposición al cáncer*, un alelo de un gen supresor tumoral particular se hereda en forma mutante. Sin embargo, esta mutación en la línea germinal no es suficiente para iniciar un tumor, el otro alelo, heredado del progenitor no afectado, debe tener una mutación somática en una célula madre normal para que se inicie el desarrollo del tumor. En las formas esporádicas de la misma enfermedad, todas las células del cuerpo inician con dos copias normales del gen supresor tumoral. Una sola célula debe adquirir mutaciones secuenciales en ambos alelos del gen supresor tumoral para iniciar una neoplasia. Por tanto, se requieren mutaciones bialélicas del mismo gen supresor tumoral para las formas hereditaria y no hereditaria de la enfermedad; la única diferencia es que los individuos con la forma heredada tienen una "ventaja": ya tienen un alelo mutado desde la concepción y sólo necesitan una mutación adicional para iniciar el proceso (fig. 67-4). Esta diferencia explica por qué aquellos con las formas heredadas de la enfermedad desarrollan más cánceres y a una edad más temprana que la población general. También explica por qué, aunque todas las células de una persona con un síndrome de predisposición al cáncer tienen un gen mutante, sólo surge un pequeño número relativo de tumores a lo largo de su vida. La razón es que la gran mayoría de las células en tales individuos funcionan de manera normal porque uno de los dos alelos del gen supresor tumoral es normal. Las mutaciones son fenómenos infrecuentes y sólo las raras células que desarrollan una mutación en el alelo normal restante tienen una proliferación descontrolada. El mismo principio aplica a todos los tipos de síndromes que predisponen al cáncer, aunque los genes específicos difieren. Por ejemplo, las mutaciones heredadas en *RB1, WT1, VHL, APC* y *BRCA1* generan predisposición a retinoblastomas, tumores de Wilms, carcinomas de células renales, carcinomas colorrectales y carcinomas mamarios, respectivamente **(cuadro 67-3)**. Nótese también que la desactivación bialélica de cualquiera de estos genes es insuficiente para desarrollar cáncer; se requieren otras mutaciones somáticas adicionales para que las células iniciadoras evolucionen al tumor maligno, como se indicó antes.

Se han informado cerca de 100 síndromes cancerosos familiares, la gran mayoría es muy rara. Casi todos estos síndromes tienen un patrón de herencia autosómico dominante, aunque algunos se relacionan con alteraciones en la reparación del DNA (xerodermia pigmentosa, anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia) y se heredan en forma autosómica recesiva. El cuadro 67-3 muestra varios síndromes de predisposición al cáncer y los genes causantes.

La siguiente sección examina con detalle las predisposiciones hereditarias al cáncer de colon porque el estudio de estos síndromes ha dado lugar a varias lecciones de importancia general.

La poliposis adenomatosa familiar (FAP, *familial adenomatous polyposis*) es un síndrome de cáncer de colon con un mecanismo de herencia dominante, por mutaciones en la línea germinal, en el gen oncosupresor de la poliposis adenomatosa de colon (*APC, adenomatous polyposis coli*) en el cromosoma 5. Las personas que muestran dicho síndrome desarrollan cientos o miles de adenomas en el colon y cada una de tales estructuras anormales ha perdido el alelo normal restante de APC (fig. 67-2). Esta desactivación casi siempre ocurre a través de un fenómeno cromosómico sustancial que conduce a la pérdida de todo o gran parte del brazo largo del cromosoma 5, donde *APC* se encuentra. En otros casos, el alelo restante se desactiva por una mutación intragénica sutil de *APC*, como la sustitución de una base individual que genera un codón de finalización. Las pérdidas cromosómi-

CUADRO 67-3 Síndromes de predisposición al cáncer y genes relacionados

SÍNDROME	GEN	CROMOSOMA	HERENCIA	TUMORES
Ataxia telangiectasia	*ATM*	11q22-q23	AR	Mama
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario	*FAS* *FASL*	10q24 1q23	AD	Linfomas
Síndrome de Bloom	*BLM*	15q26.1	AR	Varios tipos
Síndrome de Cowden	*PTEN*	10q23	AD	Mama, tiroides
Poliposis adenomatosa familiar	*APC* *MUTYH*	5q21 1p34.1	AD AR	Colorrectal (inicio temprano)
Melanoma familiar	*CDKN2A*	9p21	AD	Melanoma, páncreas
Tumor de Wilms familiar	*WT1*	11p13	AD	Riñón (pediátrico)
Cáncer hereditario de mama/ovario	*BRCA1* *BRCA2*	17q21 13q12.3	AD	Mama, ovario, próstata
Cáncer gástrico difuso hereditario	*CDH1*	16q22	AD	Estómago
Exostosis múltiples hereditarias	*EXT1* *EXT2*	8q24 11p11-12	AD	Exostosis, condrosarcoma
Retinoblastoma hereditario	*RB1*	13q14.2	AD	Retinoblastoma, osteosarcoma
Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC)	*MSH2* *MLH1* *MSH6* *PMS2*	2p16 3p21.3 2p16 7p22	AD	Colon, endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, carcinoma de uréter
Carcinoma papilar renal hereditario	*MET*	7q31	AD	Papilar del riñón
Síndrome de poliposis juvenil	*SMAD4* *BMPR1A*	18q21	AD	Tubo digestivo, páncreas
Síndrome de Li-Fraumeni	*TP53*	17p13.1	AD	Sarcoma, mama
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	*MEN1*	11q13	AD	Paratiroides, endocrino, páncreas e hipófisis
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2a	*RET*	10q11.2	AD	Carcinoma de médula tiroidea, feocromocitoma
Neurofibromatosis de tipo 1	*NF1*	17q11.2	AD	Neurofibroma, neurofibrosarcoma, cerebro
Neurofibromatosis de tipo 2	*NF2*	22q12.2	AD	Schwannoma vestibular, meningioma, cáncer de columna
Síndrome del carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin)	*PTCH1*	9q22.3	AD	Carcinoma basocelular, meduloblastoma, quistes de maxilar inferior
Esclerosis tuberosa	*TSC1* *TSC2*	9q34 16p13.3	AD	Angiofibroma, angiomiolipoma renal
Enfermedad de Von Hippel-Lindau	*VHL*	3p25-26	AD	Riñones, cerebelo y feocromocitoma

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

Biblioteca Médica Virtual

cas grandes son más frecuentes que las mutaciones puntuales en las células normales, lo que explica por qué son el mecanismo predominante que causa la desactivación del alelo normal de *APC*. Lo mismo aplica para otros síndromes predisponentes al cáncer causados por otras mutaciones hereditarias en genes supresores tumorales; los fenómenos cromosómicos sustanciales suelen ser la causa de la desactivación del alelo del gen supresor tumoral heredado del progenitor no afectado. Se forman varios miles de adenomas en los pacientes con FAP y un pequeño subgrupo de los miles de millones de células de estos adenomas adquirirá una segunda mutación, lo que inicia la progresión tumoral; es decir, un adenoma más grande. Una tercera mutación en este adenoma más grande puede convertirlo en carcinoma. Sin tratamiento (por colectomía), al menos uno de los adenomas evolucionará a cáncer para cuando los pacientes lleguen a la mitad de la quinta década de edad. Por todo lo anterior, se considera que *APC* actúa como guardabarrera de la carcinogénesis en el colon: en caso de que no haya mutación de tal guardabarrera (o de un gen que actúa en la misma forma), simplemente no aparecerá un tumor colorrectal. La **figura 67-5** muestra las mutaciones de la línea germinal y las somáticas que aparecen en el gen *APC*. Un regulador negativo de una vía de señalización que define el destino de la célula durante el desarrollo, la proteína APC, permite la diferenciación, y envía señales apoptóticas a las células del colon, al migrar en su ascenso en las criptas. Los defectos de tal proceso pueden culminar en la acumulación anormal de células que en circunstancias normales deben mostrar apoptosis.

A diferencia de las personas con poliposis adenomatosa familiar, las que tienen un cáncer de colon no polipósico hereditario (HNPCC, *hereditary non-polyposis colon cancer*) o síndrome de Lynch, no desarrollan poliposis múltiple; en vez de ella terminan por mostrar sólo un adenoma o unos cuantos de ellos que evolucionan rápidamente hasta la forma de cáncer. Muchos de los casos de HNPCC son producto de mutaciones de uno de los cuatro genes de reparación de las desigualdades de DNA (cuadro 67-3), que son componentes de un sistema de reparación que se encarga en circunstancias normales de corregir errores en el DNA que surgió de una replicación reciente. Las mutaciones de la línea germinal en *MSH2* y *MLH1* explican más de 90% de los casos de HNPCC, en tanto que las mutaciones de *MSH6* y *PMS2* son mucho menos frecuentes. Cuando una mutación somática inactiva el alelo natural restante de un gen que interviene en la reparación de desigualdades, la célula termina por mostrar un fenotipo hipermutable que se caracteriza por inestabilidad genómica profunda, en particular para las secuencias cortas repetitivas llamadas *microsatélites* y a veces se llama inestabilidad de microsatélites (MSI, *microsatellite instability*). La tasa elevada de mutación en tales células afecta todos los genes, incluidos los oncogenes y los genes supresores tumorales, lo que acelera la activación de los primeros y la desactivación de los segundos (fig. 67-2). La HNPCC puede considerarse una enfermedad de progresión tumoral; una vez que los tumores se inician (por una mutación que desactiva *APC* o por algún otro gen en la vía de APC), los tumores evolucionan con rapidez por la tasa de mutación acelerada. La progresión de un diminuto adenoma al carcinoma sólo toma unos cuantos años en los pacientes con HNPCC, en lugar de las dos o tres décadas que requiere esta progresión en personas con FAP (o en pacientes con tumores colorrectales esporádicos). Casi la mitad de los pacientes con HNPCC desarrolla cánceres colorrectales para mediados de la quinta década de edad, similar a los pacientes con FAP. Esta coincidencia en la edad de inicio subraya que tanto el inicio del tumor (anormal en pacientes con FAP) como la progresión de la neoplasia (anormal en pacientes con HNPCC) son los dos pilares del desarrollo de cáncer y tienen la misma importancia para el desarrollo del mismo.

Otro principio general surge de la comparación entre los pacientes con FAP y aquellos con HNPCC. Los tumores de las personas con FAP, como los de pacientes sin predisposición hereditaria a los cánceres, derivan de la inestabilidad cromosómica. La MSI y la inestabilidad cromosómica parecen excluyentes entre sí en el cáncer colónico, lo cual sugiere que representan mecanismos alternativos para la generación de inestabilidad genómica (fig. 67-2). Otros tipos de cáncer rara vez muestran MSI. La inestabilidad cromosómica es mucho más prevalente que la MSI entre todos los tipos de cáncer, lo que quizás explique por qué casi todos los cánceres son aneuploides.

A pesar de que la mayoría de los síndromes neoplásicos que se heredan en forma autosómica dominante se deben a mutaciones en los genes supresores de tumores (cuadro 67-3), se han detectado pocas excepciones interesantes. La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, cuadro dominante que se caracteriza por adenomas hipofisarios, carcinomas de la médula del tiroides y (en algunos árboles genealógicos) feocromocitomas, se debe a mutaciones con ganancia de función en el protooncogén *RET* en el cromosoma 10. En forma similar, las mutaciones de ganancia de función en el dominio de tirosina cinasa del oncogén *MET* originan el carcinoma renal papilar de tipo hereditario. Como dato interesante, las mutaciones con pérdida de función en el gen *RET* ocasionan una enfermedad totalmente diferente, la enfermedad de Hirschsprung (megacolon aganglionar **[caps. 321 y 381]**).

Las formas mendelianas del cáncer nos han aportado muchos datos de los mecanismos del control del crecimiento, pero muchas formas de neoplasias no siguen los mecanismos sencillos de herencia. La mayoría de los cánceres humanos surge en forma esporádica, sólo como resultado de una mutación somática, y en ausencia de cualquier mutación en los genes predisponentes al cáncer en sus líneas germinales.

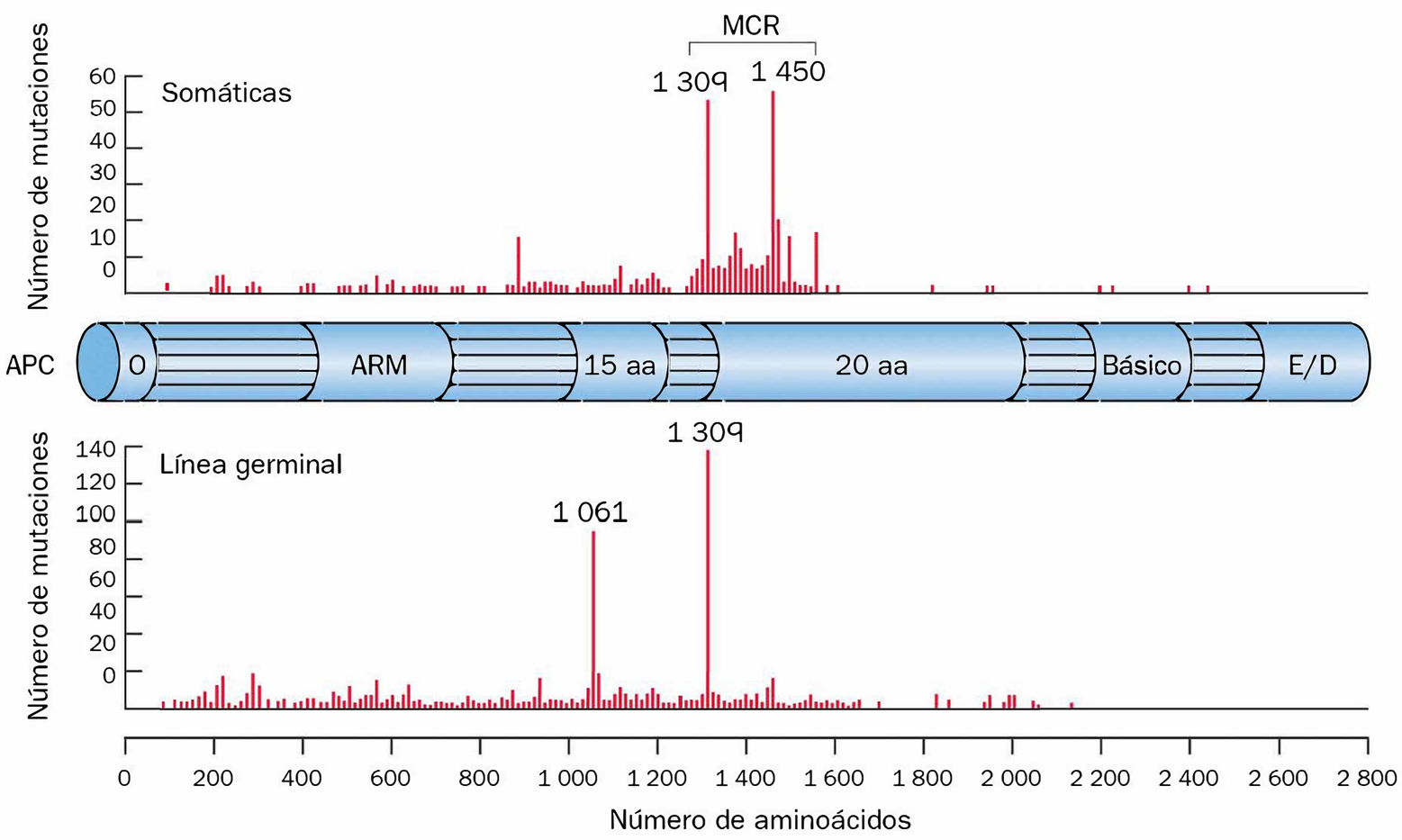


FIGURA 67-5 Mutaciones germinales y somáticas en el gen supresor tumoral de poliposis adenomatosa del colon (*APC*). Se trata de un gen que codifica una proteína de 2 843 aminoácidos con seis dominios mayores: una región de oligomerización (O); repeticiones en armadillo (ARM); repeticiones de 15 aminoácidos (15aa); repeticiones de 20 aminoácidos (20aa), una región básica y un dominio que participa en la unión de EB1 y un gran homólogo de discos de *Drosophila* (E/D). En el esquema se incluyen las posiciones que tienen dentro del gen *APC*, un total de 650 mutaciones somáticas y 826 de línea germinal (según la base de datos de *APC* en http//www.umd.be/APC). La mayor parte de las mutaciones culminan en el truncamiento de la proteína APC. Se observa que las mutaciones de línea germinal están distribuidas en una forma bastante uniforme hasta el codón 1 600, excepto en dos zonas de mutación (*hotspots*) que rodean a los aminoácidos 1 061 y 1 309, que en conjunto explican la tercera parte de las mutaciones identificadas en las familias con poliposis adenomatosa familiar (FAP).

Biblioteca Médica Virtual

ESTUDIOS GENÉTICOS DEL CÁNCER DE TIPO FAMILIAR

El descubrimiento de los genes de susceptibilidad para que aparezca cáncer plantea la posibilidad de elaborar pruebas de DNA que permitan conocer anticipadamente el riesgo de cáncer en personas de familias afectadas. En la **figura 67-6** se incluye un algoritmo de evaluación y decisiones sobre el riesgo de cáncer en familias de alto riesgo, con el uso de estudios genéticos. Una vez que se identifica una mutación en la familia, el estudio ulterior de sus miembros asintomáticos puede ser de máxima importancia en el tratamiento de un paciente. La prueba génica negativa en tales personas ahorrará años de angustia, en el entendimiento de que su riesgo de presentar cáncer no es mayor que el de la población general. Por otra parte, la positividad de una prueba puede hacer que se modifique el tratamiento clínico de factores como practicar con mayor frecuencia los métodos de detección oncológicos y, si es factible y adecuado, cirugía profiláctica. Las posibles consecuencias negativas de una prueba positiva incluyen angustia y depresión como elementos de alteración psicológica, así como discriminación, si bien en Estados Unidos el Acta de No Discriminación de Información Genética (GINA, *Genetic Information Nondiscrimination Act*) dictamina que no es legal utilizar la información genética predictiva para discriminar en asuntos como la adquisición de un seguro médico o la solicitud de empleo. De este modo, es importante no practicar los estudios sin orientación antes de revelar los resultados de los mismos y después de haberlo hecho.

Los avances tecnológicos recientes han hecho posible obtener una secuencia de alta calidad de todas las secuencias de DNA codificantes de proteínas, incluso del genoma completo, en cualquier individuo determinado. La naturaleza redundante de la secuenciación de DNA moderna proporciona un nivel altísimo de sensibilidad, de manera que es inevitable la identificación de mutaciones y polimorfismos en todos los sujetos. En pacientes sin antecedentes familiares claros, no es aparente la relevancia de estos hallazgos en la secuencia del DNA. Incluso las mutaciones en genes supresores tumorales son difíciles de interpretar, a menos que haya una implicación funcional obvia, como el corte del marco de lectura abierto, o que la mutación particular se haya relacionado antes con cáncer. Estas mutaciones en la línea germinal son raras en la población general. Mucho más frecuentes son las *variantes de significado desconocido* (VUS, *variants of unknown significance*). Las VUS que se encuentran durante las pruebas genéticas no pueden usarse para evaluar el riesgo relativo de cáncer; no obstante, causan ansiedad porque representan una desviación del alelo de referencia establecido como "normal". Debido al bajo rendimiento de mutaciones informativas que modifican el riesgo de cáncer y a la identificación frecuente de VUS, casi nunca es apropiado usar la secuenciación del DNA para valorar el riesgo de cáncer en individuos, a menos que los antecedentes familiares sugieran una mutación en la línea germinal. Sin embargo, la realización de dichas pruebas puede ser apropiada en algunas subpoblaciones en que existe un riesgo mayor probado, incluso sin un antecedente familiar definido. Por ejemplo, dos mutaciones en el gen *BRCA1* (185delAG y 5382insC) de susceptibilidad al cáncer mamario presentan una frecuencia suficientemente grande en la población de judíos asquenazíes, para que esté justificada la práctica de métodos genéticos de una persona que pertenezca a dicho grupo étnico.

Como fue destacado en párrafos anteriores, es importante que asesores genéticos con experiencia sean los que transmitan los resultados de estudios genéticos a las familias, en particular en situaciones de gran penetrancia y alto riesgo como sería el síndrome hereditario de cáncer mama/ovario (*BRCA1/BRCA2*). Para asegurar que la familia comprende con claridad las ventajas y desventajas y también la trascendencia que tendrán tales datos en el tratamiento de la enfermedad y en los aspectos psicológicos, nunca se realizarán estudios genéticos antes del asesoramiento. Se necesita gran experiencia en dicho terreno para comunicar los resultados de los estudios de este tipo a las familias.

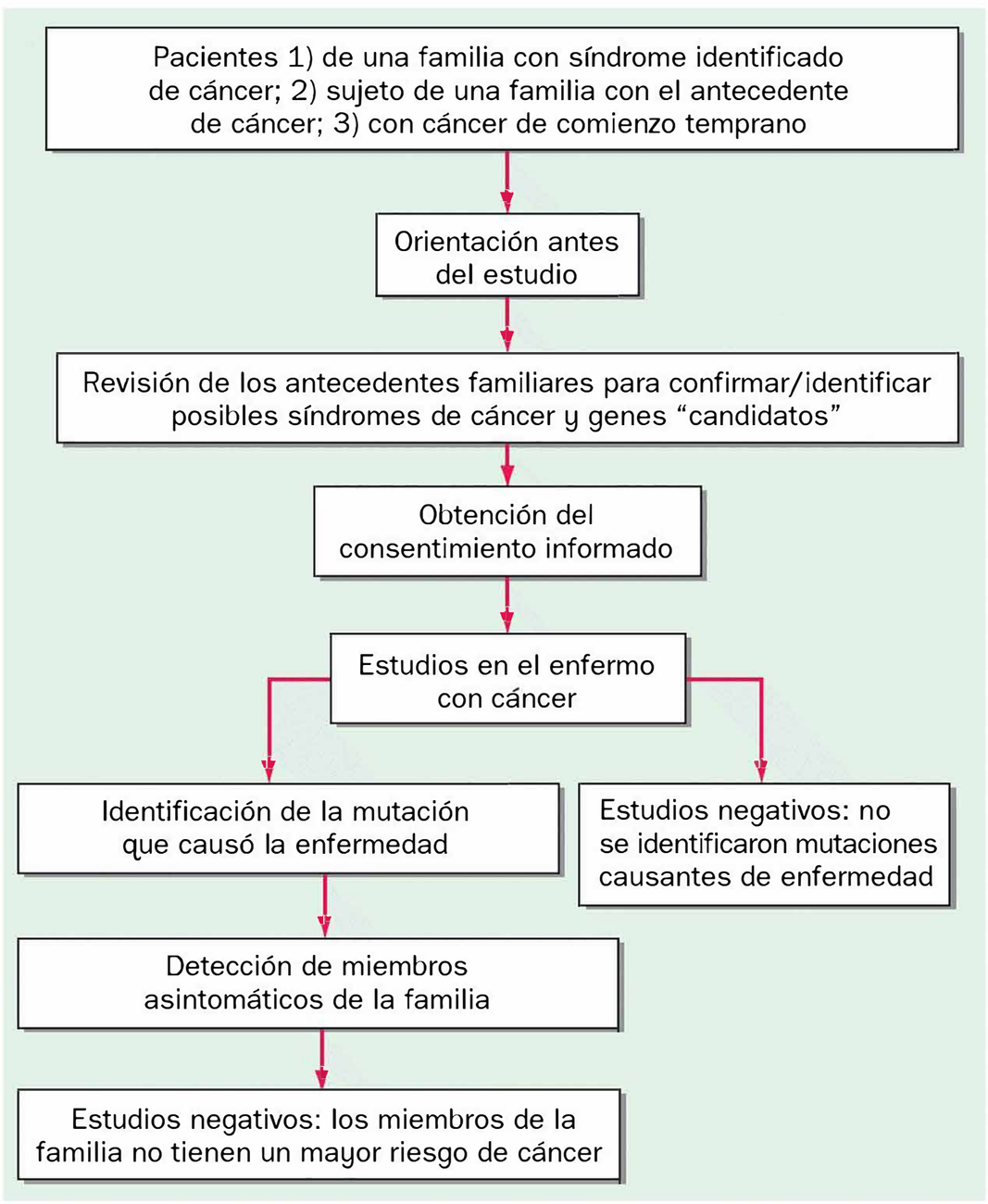


FIGURA 67-6 Algoritmo para la realización de estudios genéticos en una familia con predisposición al cáncer. El factor decisivo en esta serie es la identificación de una mutación en un paciente con cáncer, que permite estudiar a miembros asintomáticos de su familia; estos últimos, que resultan positivos, necesitarán mayores detecciones sistemáticas o cirugía, en tanto que los demás no tienen un mayor riesgo de cáncer en comparación con la población general. Hay que resaltar que ninguna prueba molecular usada para este tipo de análisis tiene sensibilidad de 100%; los resultados negativos deben interpretarse con esta limitación en mente.

VIRUS EN EL CÁNCER DE SERES HUMANOS

Algunos cánceres de personas están vinculados con virus. Entre los ejemplos de dicha categoría están el linfoma de Burkitt (virus de Epstein-Barr; **cap. 189**), el carcinoma hepatocelular (virus de hepatitis), el cáncer cervicouterino, virus de papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*); (**cap. 193**) y la leucemia de linfocitos T (retrovirus; **cap. 196**). Existen varios tipos de HPV, incluidos los tipos de alto riesgo 16 y 18, y estos tipos se han asociado con el desarrollo de varios cánceres, incluyendo el cervical, vulvar, vaginal, peniano, anal y orofaríngeo. Los mecanismos de acción de todos estos virus incluyen desactivación de los genes supresores tumorales. Por ejemplo, las proteínas E6 y E7 de HPV se unen e inactivan los genes supresores de tumores p53 y pRB, respectivamente. Ésta es la razón por la que el HPV es un iniciador tan potente de cáncer: la infección con un virus es primordial para tener dos de los tres genes impulsores mutantes necesarios para el cáncer; es decir, un oncogén viral desactiva p53 y el otro desactiva Rb. Aunque estos dos productos génicos desactivados no son suficientes para la carcinogénesis, sólo se requiere un gen mutante más para desarrollar un tumor maligno.

LOS GENOMAS DEL CÁNCER

El advenimiento de tecnologías relativamente baratas para la secuenciación del DNA rápida y de alto rendimiento ha facilitado el análisis integral de muchos genomas de múltiples tipos de tumores. Esta visión sin precedentes sobre la naturaleza génica del cáncer ha proporcionado información notable. La mayoría de los cánceres no surge en el contexto de un fenotipo mutador, por lo que el número de mutaciones, incluso en los cánceres más avanzados, es bastante modesto. Los tumores sólidos frecuentes alojan 30-70 mutaciones sutiles que son no sinónimas (es decir, producen un cambio de aminoácido en la proteína codificada). Las neoplasias líquidas, como los linfomas y las leucemias, así como los tumores pediátricos, casi siempre tienen menos de 20 mutaciones. La gran mayoría de las mutaciones detectadas en las neoplasias no tiene relevancia funcional, sólo surgieron por casualidad en una sola célula que dio origen a una clona expansiva. Tales mutaciones, que no aportan una ventaja selectiva a la célula en la que ocurren, se conocen como mutaciones *pasajeras*. Como se indicó antes, sólo un pequeño número de mutaciones confiere una ventaja de crecimiento selectivo y, por tanto, favorece la carcinogénesis. Estas mutaciones funcionales se conocen como mutaciones *conductoras* y los genes en los que ocurren se denominan genes conductores.

La frecuencia y distribución de las mutaciones conductoras en un solo tipo de tumor pueden representarse como un paisaje topográfico **(fig. 67-7)**. La imagen que surge de estos estudios revela que la mayoría de los genes mutados en los tumores en realidad mutan con frecuencias relativamente bajas, como se esperaría de los genes pasajeros, mientras que un pequeño número de genes (los genes conductores) se mutan en un alto

Biblioteca Médica Virtual

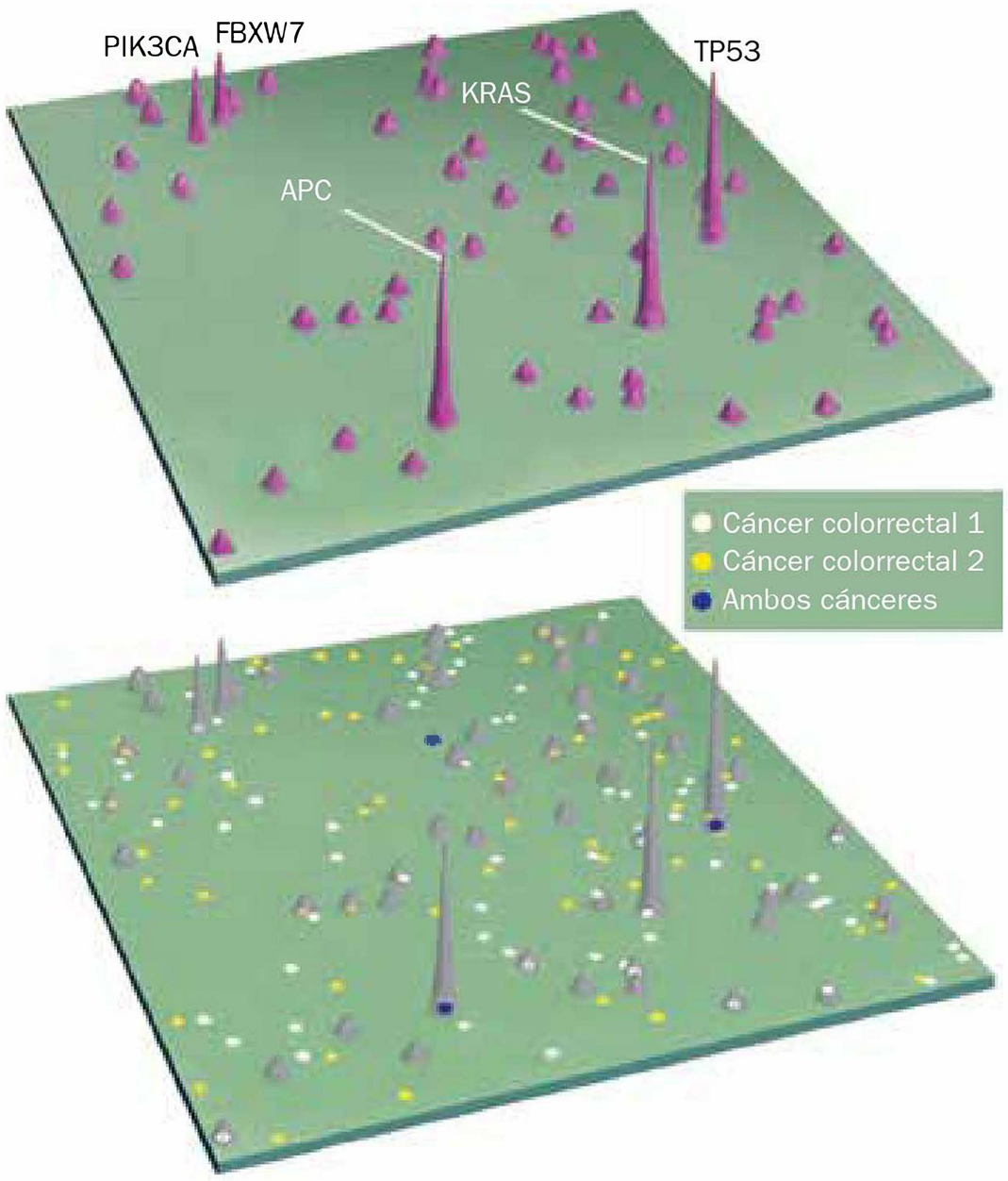


FIGURA 67-7 La topografía mutacional del cáncer colorrectal. El panorama bidimensional representa las posiciones de los genes en los cromosomas y la altura de los picos indica la frecuencia de mutación. El mapa superior representa muchos cánceres colorrectales secuenciados. Los picos más altos representan los genes que a menudo están mutados en el cáncer de colon, en tanto que el gran número de cimas de menor altura señala los genes mutados con menor frecuencia. En el mapa inferior se señalan las mutaciones de dos tumores individuales. Se advierte que es poco el traslape entre los genes mutados en los dos cánceres colorrectales de este ejemplo. Las diferencias en cuestión pueden constituir la base de la heterogeneidad de tipo 1, como se nota en la prueba, que es la base para la medicina personalizada en el cáncer. *(Con autorización de LD Wood et al.: Science 318:1108, 2007.)*

porcentaje de los tumores. En total existen ~200 genes conductores causantes del desarrollo de todos los tumores sólidos, lo que representa sólo ~1% del número total de los genes codificantes de proteínas humanas. La mayoría de las mutaciones en estos genes conductores aportan una ventaja directa de crecimiento selectivo porque alteran las vías de señalización que median la supervivencia celular o la determinación del destino celular. El resto de las mutaciones génicas impulsoras proporcionan indirectamente una ventaja de crecimiento selectivo porque aceleran la tasa de mutación de los protooncogenes y los genes supresores tumorales. Las funciones de todos estos genes conductores pueden organizarse en una docena de vías de señalización, como se muestra en el **cuadro 67-4**.

CUADRO 67-4 Alteración de las vías de señalización en el cáncer

PROCESO	VÍA	GENES ESTIMULANTES REPRESENTATIVOS
Supervivencia celular	Regulación del ciclo celular/ apoptosis	*RB1, BCL2*
	RAS	*KRAS, BRAF*
	PIK3CA	*PTEN, PIK3CA*
	JAK/STAT	*JAK2, FLT3*
	MAPK	*MAP3K. ERK*
	TGF-β	*BMPR1A, SMAD4*
Destino celular	Notch	*NOTCH1, FBWX7*
	Hedgehog	*PTCH1, SMO*
	WNT/APC	*APC, CTNNB1*
	Modificación de la cromatina	*DNMT1, IDH1*
	Regulación transcripcional	*AR, KLF4*
Conservación del genoma	Daño en la reparación y señalización del DNA	*ATM BRCA1*

HETEROGENEIDAD TUMORAL

Las células mutantes que componen un tumor particular no tienen genomas idénticos. En cambio, las células obtenidas de distintos sitios del tumor alojan mutaciones comunes, además de mutaciones únicas de cada muestra. La heterogeneidad genética se debe a la adquisición continua de mutaciones durante el crecimiento tumoral. Cada vez que ocurre replicación en el genoma existe una probabilidad pequeña, pero cuantificable, de que surja una mutación en forma espontánea como resultado de un error de replicación y que se transmita a la progenie celular. Esto es cierto en las células normales o en las células tumorales. Cualquier célula elegida al azar de la piel de un individuo tendrá cientos de alteraciones genéticas que la distinguen de una célula cutánea distinta elegida al azar, y lo mismo aplica para todos los órganos de tejidos que se renuevan. En realidad, los tumores tienen *menos* heterogeneidad genética que las células normales; dos células cualesquiera elegidas de un tumor de un individuo tendrán menos diferencias que dos células elegidas al azar de los tejidos normales del sujeto. La razón de esta disminución de la heterogeneidad es la expansión clonal, la característica fundamental de la carcinogénesis. Cada vez que se produce una expansión clonal, un cuello de botella genético elimina la heterogeneidad entre las células que no se expandieron; estas células no expandidas mueren o representan sólo un porcentaje diminuto del total de células del tumor en expansión.

Las mutaciones que varían entre las células de un tumor determinado siempre son mutaciones pasajeras que surgieron después del último cuello de botella evolutivo; o sea, las mutaciones que surgieron durante la expansión de la célula fundadora que dio origen a la expansión clonal final. En contraste, las mutaciones pasajeras que estaban presentes en la célula fundadora estarán presentes en todas las células del tumor. En este sentido, las mutaciones pasajeras que no tienen una distribución heterogénea, es decir, las que están presentes en todas las células cancerosas, son como las mutaciones impulsoras, que también están presentes en todas las células cancerosas. Por tanto, el número total de mutaciones y su distribución en las células tumorales representan una interrelación compleja entre la edad del paciente (mientras mayor sea su edad, más mutaciones pasajeras se habrán acumulado en la célula fundadora de la primera expansión clonal) y del historial evolutivo del cáncer (su edad y el número de expansiones clonales que experimentó).

La heterogeneidad tumoral se reconoce desde hace décadas en los planos citogenético, bioquímico e histopatológico. Sin embargo, sólo en fechas recientes, con el advenimiento de una comprensión profunda de la genética del cáncer, la heterogeneidad puede interpretarse de manera relevante para la medicina. El primer punto importante a reconocer sobre la heterogeneidad tumoral es que sólo la variación en las alteraciones génicas impulsoras es importante; la distribución celular de las mutaciones en los genes pasajeros no tiene relevancia alguna. En esta explicación de la heterogeneidad puede ampliarse la definición de "genes conductores" para incluir aquellos que aportan una ventaja de crecimiento selectiva en presencia del tratamiento, además de las que aportan una ventaja de crecimiento selectivo durante la evolución del tumor antes del tratamiento.

La heterogeneidad tipo I se refiere a la que existe entre los tumores del mismo tipo en diferentes pacientes **(fig. 67-8)**. Aunque los adenocarcinomas pulmonares casi siempre tienen mutaciones en tres o más genes conductores, los genes difieren entre los pacientes y las mutaciones precisas en el mismo gen pueden variar mucho. La heterogeneidad tipo I es la base para la medicina de precisión, en la que el objetivo es tratar a los pacientes con fármacos dirigidos a las proteínas codificadas por las alteraciones genéticas dentro de sus tumores específicos. La heterogeneidad tipo II se refiere a la heterogeneidad genética entre distintas células del mismo tumor primario. Las neoplasias continúan su evolución mientras crecen y distintas células del mismo cáncer en su sitio original (p. ej., el colon) pueden adquirir otras mutaciones génicas impulsoras que no comparten con otras células del tumor. Esta mutación puede generar una pequeña expansión clonal que tenga o no importancia biológica. En casos en los que el tumor primario puede extirparse con cirugía, tales mutaciones no son importantes, a menos que den lugar a heterogeneidad tipo III (descrita más adelante). La razón de su importancia es que todas las células del tumor primario, homogéneas o no, se extirpan en el procedimiento quirúrgico. En los tumores primarios que no pueden extirparse por completo (como los tumores cerebrales avanzados y muchos adenocarcinomas ductales pancreáticos), la heterogeneidad tiene importancia biomédica porque puede causar resistencia farmacológica, análoga a la descrita para la heterogeneidad tipo IV (véase más adelante). La heterogeneidad tipo III se refiere a las

Biblioteca Médica Virtual

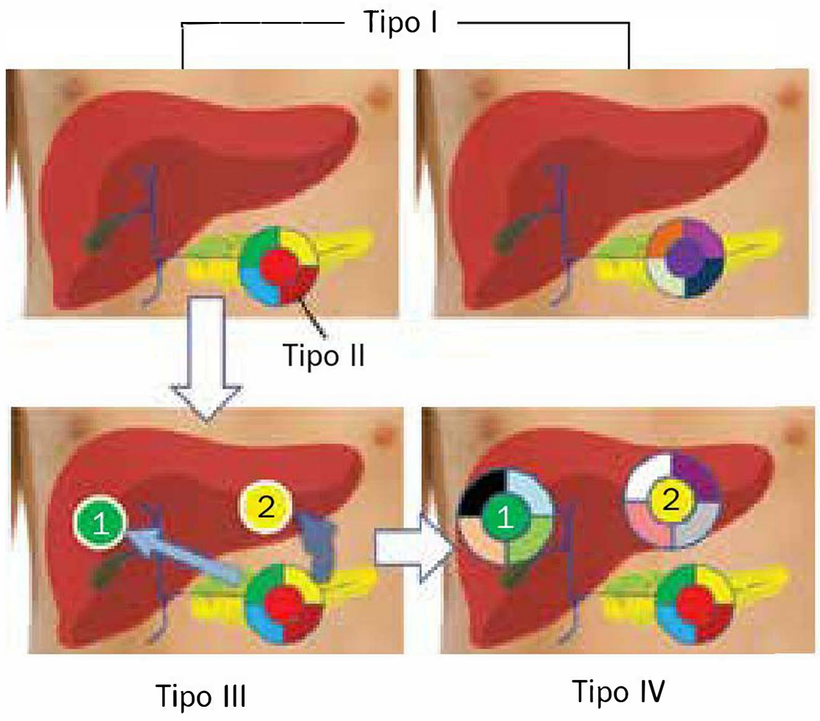


FIGURA 67-8 Los cuatro tipos de heterogeneidad tumoral. La heterogeneidad tumoral es el resultado inevitable de la proliferación celular, cuando nuevas mutaciones se introducen durante la expansión clonal. Este concepto se ilustra con un tumor primario en el páncreas y dos neoplasias metastásicas en el hígado. Los tumores de las poblaciones fundacionales se muestran en la parte central de cada círculo, mientras que las distintas subclonas se muestran en la periferia. Tipo I: la heterogeneidad de los tumores que ocurre entre distintos pacientes. Tipo II: la heterogeneidad entre las células de un tumor primario, también conocida como heterogeneidad intratumoral. Tipo III: la heterogeneidad entre las células fundadoras de las distintas lesiones metastásicas (marcadas como 1 y 2) surgidas en el mismo paciente, también llamada heterogeneidad intermetastásica. Tipo IV: heterogeneidad entre las células de cada metástasis que se desarrolla conforme crece cada tumor, también llamada heterogeneidad intrametastásica.

diferencias genéticas entre las células fundadoras y las lesiones metastásicas del mismo paciente. Por ejemplo, una persona con melanoma puede tener 100 metástasis distintas distribuidas en varios órganos. Sólo si hay un *BRAF* mutante en todas las células fundadoras de cada metástasis, el paciente tiene oportunidad de establecer una respuesta completa a un inhibidor de BRAF. Se han publicado varios estudios detallados recientes de las metástasis de varios tipos de tumores. Por fortuna, estos estudios sugieren que existe muy poca, o ninguna, heterogeneidad tipo III entre los genes conductores, un requisito para la implementación exitosa de los tratamientos enfocados futuros. Por último, la heterogeneidad tipo IV se refiere a la que existe entre las células de lesiones metastásicas individuales. Conforme la célula fundadora de cada metástasis se expande hasta volverse detectable, adquiere mutaciones, un pequeño número de las cuales actúa como "impulsoras" si el paciente se expone a tratamiento. Este tipo de heterogeneidad tiene gran importancia clínica, ya que se demostró que es la causante del desarrollo de resistencia contra todos los tratamientos enfocados. El desarrollo de tal resistencia es un hecho consumado, tan sólo con base en las tasas de mutación y los mecanismos de resistencia conocidos. La única manera de evitar la resistencia adquirida es tratar los tumores metastásicos antes (o sea, en forma adyuvante, antes de que haya una expansión tumoral sustancial) o tratarlos con combinaciones de fármacos para los que la resistencia cruzada es imposible desde el punto de vista genético.

DETECCIÓN Y TRATAMIENTO PERSONALIZADOS DEL CÁNCER

Los perfiles de expresión génica y las técnicas de secuenciación de genoma completo han permitido un conocimiento sin precedentes del cáncer a nivel molecular. Un perfil de mutación completo proporciona una historia molecular de un tumor determinado e informa sobre la forma en que surgió. Como las células tumorales y el DNA tumoral se desprenden a la sangre y otros líquidos corporales, las mutaciones impulsoras frecuentes pueden usarse como biomarcadores muy específicos para la detección temprana. Para los tumores diagnosticados, las mutaciones específicas de la neoplasia pueden usarse para calcular la carga tumoral, valorar las respuestas terapéuticas y detectar la recurrencia.

En algunos casos, la información sobre genes específicos y vías que están alteradas, puede proporcionar a pacientes y médicos una guía de las opciones para una terapia personalizada. Este enfoque se conoce como *medicina de precisión*. Debido a que el comportamiento de un tumor es muy variable, incluso dentro de un mismo tipo de tumor, la medicina con información personalizada probablemente complementará o quizás algún día sustituirá el tratamiento actual basado en la histología, en especial en el caso de tumores resistentes a los intentos terapéuticos convencionales. La nosología molecular ha revelado similitudes en tumores de diversos tipos histológicos. El éxito del enfoque de la medicina de precisión en cualquier paciente dependerá de la identificación de alteraciones genéticas asociadas al tumor que sean accionables (mutaciones o vías que pueden ser blanco con un fármaco específico). En la actualidad, ejemplos de cambios accionables incluyen mutaciones en *BRAF* (blanco del fármaco vemurafenib) y *RET* (blanco de sunitinib y sorafenib) y reordenamientos de *ALK* (blanco de crizotinib). Hoy en día, la proporción de tumores que puede tratarse con tales estrategias de medicina de precisión es pequeña, pero se espera que el desarrollo terapéutico futuro cambie esta situación. El desarrollo de nuevos agentes enfocados se dificulta ahora por el hecho de que tales compuestos sólo pueden dirigirse a oncogenes activados, mientras que la gran mayoría de las alteraciones genéticas en los tumores sólidos frecuentes son las que desactivan genes supresores tumorales. Como todos los fármacos, ya sea que se usen en oncología o con otros fines, sólo pueden inhibir acciones proteínicas, los fármacos no pueden usarse para actuar de manera directa en proteínas codificadas por genes supresores tumorales desactivados; estas proteínas ya están inactivas. La mayor información sobre las vías por las que actúan los genes supresores tumorales puede proporcionar una desviación que evite este obstáculo. Por ejemplo, cuando un gen supresor tumoral se desactiva, es probable que algún componente distal de la vía se active, lo que presenta un blanco realista. Un ejemplo de esto son los inhibidores de PARP-1, que se han usado con éxito para tratar pacientes cuyos tumores tienen mutaciones desactivadoras de genes implicados en los procesos de reparación del DNA, como *BRCA1*. Los patrones de expresión génica global pueden usarse para ayudar a descubrir tales vías y ya se usan para predecir la sensibilidad de los fármacos y proporcionar información pronóstica, además de la que se obtiene con el análisis de la secuencia del DNA. La evaluación de los patrones proteómicos y metabolómicos también puede ser útil.

EL FUTURO

En los últimos 30 años se ha producido una revolución en la genética del cáncer. Ahora se comprende la mayoría de los tipos de cáncer hasta el plano de su secuencia de DNA y este logro ha conducido a una comprensión cada vez más refinada de la carcinogénesis. Las mutaciones génicas cancerosas han resultado ser biomarcadores confiables para la detección y vigilancia del cáncer, así como para informar el tratamiento a través de enfoques de medicina de precisión. Las pruebas génicas ya constituyen el estándar de atención para ciertos tipos de tumores, como el melanoma, cánceres colorrectal y pancreático, y no hay duda que la utilidad de estas pruebas se ampliará mucho en los próximos años, conforme se desarrollan nuevos tratamientos y maneras de predecir las respuestas terapéuticas. Aunque el tratamiento efectivo de los cánceres avanzados es difícil, se espera que los progresos en estas áreas continúen y sean aplicables al número siempre creciente de cánceres. Además, con los avances esperados en el diagnóstico, sobre todo en la detección más temprana de los cánceres, puede esperarse que los tratamientos nuevos y antiguos para el cáncer tengan un impacto mucho mayor en la reducción de muertes por esta enfermedad.

Agradecimientos

Los autores agradecen las contribuciones pasadas de Pat J. Morin, Jeff Trent y Francis Collins a las versiones anteriores de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Bunz F: *Principles of Cancer Genetics*, 2nd ed. Dordrecht, Springer, 2016.

Simon R, Roychowdhury S: Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. Nat Rev Drug Disc 12:358, 2013.

Vogelstein B *et al.*: Cancer genome landscapes. Science 339:1546, 2013.

Vogelstein B, Kinzler KW: The path to cancer—three strikes and you're out. N Engl J Med 373:1895, 2015.

Biblioteca Médica Virtual

68 Biología de la célula cancerosa

Jeffrey W. Clark, Dan L. Longo

BIOLOGÍA DE LA CÉLULA CANCEROSA

Los cánceres se caracterizan por el crecimiento celular no regulado, por evitar la muerte celular, por la invasión de tejidos y la metástasis. Una neoplasia es *benigna* cuando crece en forma no regulada sin invadir tejidos. La presencia de ambos rasgos es característica de las neoplasias *malignas*. Los tumores malignos se nombran según su origen: los provenientes de tejido epitelial se llaman *carcinomas*, los derivados de tejidos mesenquimáticos son *sarcomas* y los que se originan en tejido hemopoyético son *leucemias*, *linfomas* y *discrasias de células plasmáticas* (incluyendo *mieloma múltiple*).

Los cánceres casi siempre se originan como consecuencia de alteraciones genéticas, la gran mayoría de las cuales inicia en una sola célula y por tanto son de origen monoclonal. Sin embargo, debido a que pueden ocurrir una amplia variedad de cambios genéticos y epigenéticos en diferentes células dentro de tumores malignos a lo largo del tiempo, la mayoría de los cánceres se caracteriza por heterogeneidad marcada en la población de células. Esta heterogeneidad complica significativamente el tratamiento de la mayoría de los cánceres porque es probable que existan subgrupos de células que serán resistentes al tratamiento y por tanto sobrevivirán y proliferarán aún si la mayoría de las células son eliminadas.

Pocos cánceres parecen, al menos al inicio, originarse principalmente por una alteración en un gen dominante que genera proliferación celular no controlada. Los ejemplos incluyen leucemia mieloide crónica (*abl*), cerca de la mitad de los melanomas (*braf*), linfoma de Burkitt (c-*myc*) y subgrupos de adenocarcinomas de pulmón (*egfr*, *alk*, *ros1, met* y *ret*). Los genes que favorecen el crecimiento celular cuando se alteran a menudo se llaman *oncogenes*. Se identificaron por primera vez como elementos críticos de los virus que producen tumores en animales; más tarde se descubrió que los genes virales tienen contrapartes normales con funciones importantes en la célula y que fueron capturados y mutados por los virus a su paso de un hospedador a otro.

Sin embargo, casi todos los cánceres humanos se caracterizan por procesos de múltiples pasos que involucran muchas anomalías genéticas, cada una de las cuales contribuye a la pérdida del control de la proliferación y diferenciación celulares, y a la adquisición de capacidades, como la invasión hística, el potencial de metastatizar y la angiogénesis (desarrollo de nuevos vasos sanguíneos necesario para el crecimiento tumoral). Tales propiedades no existen en la célula adulta normal de la que proviene el tumor. En realidad, las células normales tienen una gran cantidad de salvaguardas contra el daño al DNA (incluidos múltiples mecanismos de reparación del DNA y de respuesta al daño extenso al DNA), la proliferación descontrolada y la invasión. Muchos tumores malignos pasan por etapas identificables con fenotipos cada vez más anormal: de hiperplasia al adenoma, a la displasia, al carcinoma *in situ*, al cáncer invasivo con capacidad de metástasis **(cuadro 68-1)**. Para la mayoría de los cánceres, estos cambios ocurren durante un periodo prolongado, por lo general muchos años.

En la mayor parte de los órganos, sólo las células primitivas no diferenciadas son capaces de proliferar, y pierden su capacidad de proliferación conforme se diferencian y adquieren capacidad funcional. La expansión de las células madre se vincula con cierta necesidad funcional en el hospedador a través de receptores que reciben señales del ambiente local o mediante influencias hormonales o de otro tipo recibidas de la corriente sanguínea. En ausencia de tales señales, las células permanecen en reposo. No se conoce mucho sobre las señales que mantienen a las células primitivas en reposo. Estas señales deben ser ambientales, como se deduce de las observaciones de que un hígado en regeneración suspende su crecimiento cuando repuso la porción del órgano que se extirpó después de una hepatectomía parcial, y la médula ósea deja de crecer cuando el recuento de células en sangre periférica se normaliza. Está claro que las células cancerosas perdieron su capacidad de respuesta a estos controles y no reconocen que crecieron demasiado en el nicho que en condiciones normales ocupa el órgano del cual provienen. Se está generando un mejor conocimiento de los mecanismos de la regulación del crecimiento.

PUNTOS DE CONTROL DEL CICLO CELULAR

El ciclo de división celular consiste en cuatro fases: G1 (crecimiento y preparación para la síntesis de DNA), S (síntesis de DNA), G2 (preparación para la división) y M (mitosis, división celular). Las células también pueden salir del ciclo celular y permanecer latentes (G0). La progresión de una célula por el ciclo celular está regulada de manera estricta en varios puntos de revisión (sobre todo entre G1/S, G2/M y durante M [punto de revisión del huso]) por un conjunto de genes que son el blanco específico de alteraciones genéticas en el cáncer. Las proteínas críticas en estos procesos de control que con frecuencia están mutadas o de otra manera inactivadas en los cánceres, son llamadas genes supresores de tumor. Los ejemplos incluyen a p53 y Rb (revisadas más adelante). En la primera fase, G_1, se hacen los preparativos para replicar el material genético. La célula se detiene antes de iniciar la fase de síntesis de DNA, o fase S, para hacer un inventario. ¿Está todo listo para la replicación del DNA? ¿La maquinaria de reparación del DNA está preparada para arreglar cualquier mu-

CUADRO 68-1 Características fenotípicas de las células cancerosas

Proliferación celular desregulada: la pérdida de función de los reguladores de crecimiento negativo (oncogenes supresores como *Rb*, *p53*) y el incremento de los reguladores (oncogenes como *Ras*, *Myc*) ocasionan un control aberrante del ciclo celular y comprende la pérdida de las respuestas de los puntos de control normales.

Incapacidad para la diferenciación: arresto en una fase anterior a la diferenciación terminal. Pueden conservarse propiedades de células madre. (Se observa a menudo en las leucemias por represión transcripcional de programas de desarrollo por parte de productos génicos de translocaciones cromosómicas.)

Pérdidas de las vías apoptóticas normales: la inactivación de p53 aumenta en miembros de la familia Bcl-2 (antiapoptósica); este defecto prolonga la supervivencia de células con mutaciones oncógenas e inestabilidad genética y permite la expansión y diversificación clonales dentro del tumor, sin activar vías de muerte fisiológicas de la célula.

Inestabilidad genética: defectos en las vías de reparación de DNA que culminan en mutaciones de un solo nucleótido u oligonucleótidos (como la inestabilidad de microsatélites) o con mayor frecuencia inestabilidad cromosómica que ocasiona aneuploidía (número anormal de cromosomas en una célula). Es causada por la pérdida de función de p53, BRCA1/2, genes de reparación de malapareamiento, enzimas de reparación del DNA y el punto de control del huso; lo que conduce a la acumulación de una variedad de mutaciones en diferentes células dentro del tumor y a heterogeneidad.

Pérdida de senescencia replicativa: las células normales dejan de dividirse *in vitro* después de 25 a 50 duplicaciones de población. La detención o arresto son regulados por las vías de Rb, $p16^{INK4a}$ y p53. Mientras que la mayoría de las células permanecen en pausa, los cambios genéticos y epigenéticos en un subgrupo de células permite la replicación adicional, lo que conduce a la pérdida de los telómeros, con una crisis que conduce a la muerte de muchas células. Las células supervivientes a menudo quedan con anomalías cromosómicas graves y la capacidad para la proliferación continua. Estas células expresan telomerasa, que mantiene los telómeros y es importante para el crecimiento continuo de estas células. Aún se desconoce la relevancia para el cáncer humano *in vivo*. Muchos cánceres humanos expresan telomerasa.

Falta de respuesta a señales externas inhibidoras del crecimiento: las células malignas no responden a las señales que de manera normal están presentes para detener la proliferación cuando han rebasado el nicho, que en forma normal está ocupado por el órgano del cual derivan. En realidad, sabemos poco acerca de este mecanismo de regulación del crecimiento.

Intensificación de la angiogénesis: es causada por la mayor expresión génica de factores proangiógenos (VEGF, FGF, IL-8, ANGIOPOYETINA) por parte de células del tumor, del estroma o por pérdida de los reguladores negativos (endostatina, tumstatina, trombospondina).

Invasión: movilidad celular y capacidad para moverse a través de la matriz extracelular y a otros tejidos u órganos. Pérdida de contactos intercelulares (como uniones de nexos, cadherinas) y una mayor producción de metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*). A menudo asume la forma de transición epitelial a mesenquimatosa (EMT, *epithelial-to-mesenchymal transition*) con células epiteliales ancladas que se transforman en fibroblastos muy similares a los móviles.

Metástasis: propagación de células tumorales en los ganglios linfáticos o tejidos distantes. Fenómeno limitado por la capacidad de las células tumorales para sobrevivir en un entorno extraño, incluida la evasión del sistema inmunitario (véase adelante).

Evasión del sistema inmunitario: disminución del número (regulación a la baja) de moléculas de MHC clases I y II; inducción de la tolerancia de linfocitos T; inhibición de la función normal de células dendríticas, de los linfocitos T o de ambos tipos; variantes de pérdida antigénica y heterogeneidad clonal; incremento en la población de linfocitos T reguladores.

Cambio en el metabolismo celular: cambios complejos que incluyen alteraciones debidas al estrés tumoral, como hipoxia, cambios en la generación de energía de la fosforilación oxidativa a la glucólisis aeróbica, genera bloques de construcción para la producción y proliferación de células malignas.

FGF, factor de crecimiento fibroblástico (*fibroblast growth factor*); IL, interleucina; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*); VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*).

Biblioteca Médica Virtual

tación detectada? ¿Están disponibles las enzimas replicadoras del DNA? ¿Existe un suministro suficiente de nucleótidos? ¿Existe suficiente energía? El principal freno del proceso es la proteína de retinoblastoma, Rb. Cuando se confirma que la célula está preparada para continuar, la activación secuencial de las cinasas dependientes de ciclina (CDK, *cyclin-dependent kinases*) desactiva el freno, Rb, mediante su fosforilación. La Rb fosforilada libera al factor de transcripción regulador de la fase S (E2F/DP1) y se expresan los genes necesarios para la progresión de la fase S. Si la célula determina que no está lista para pasar a la replicación del DNA, varios inhibidores son capaces de bloquear la acción de las CDK, como $p21^{Cip2/Wafl}$, $p16^{Ink4a}$ y $p27^{Kip1}$. *Casi todo cáncer tiene una o más lesiones genéticas en el punto de control de G_1 que permite la progresión a la fase S a pesar de anormalidades en los mecanismos de reparación del DNA u otras deficiencias que afectarían la síntesis normal de DNA.*

Al final de la fase G2, y antes de la fase M, cuando la célula produjo un duplicado exacto de su contenido de DNA, se realiza un segundo inventario en el punto de control G2. ¿Se duplicaron por completo todos los cromosomas? ¿Hubo segmentos del DNA copiados más de una vez? ¿Se ha reparado todo el DNA dañado? ¿Existe el número correcto de cromosomas y la cantidad adecuada de DNA? De ser así, la célula continúa a G_2, en la que se prepara para la división mediante la síntesis del huso mitótico y otras proteínas necesarias para producir dos células hijas. Cuando se detecta daño en el DNA, lo normal es que se active la vía de p53. Este factor se conoce como el guardián del genoma, p53 es un factor de transcripción que en condiciones normales se encuentra en concentraciones muy bajas en la célula. Por lo general, su cantidad está regulada por su recambio rápido. Si las circunstancias son normales, p53 está unido con mdm2, una ubiquitina ligasa que inhibe la activación transcripcional de p53 y además lo transporta para su degradación en el proteasoma. Cuando se percibe un daño, se activa la vía de ataxia-telangiectasia mutada (ATM, *ataxia-telangiectasia mutated*); ATM fosforila a mdm2, que ya no se une con p53 y éste detiene la progresión del ciclo celular, dirige la síntesis de las enzimas de reparación o si el daño es demasiado grande, inicia la apoptosis celular (muerte celular programada) para evitar la propagación de una célula dañada **(fig. 68-1)**.

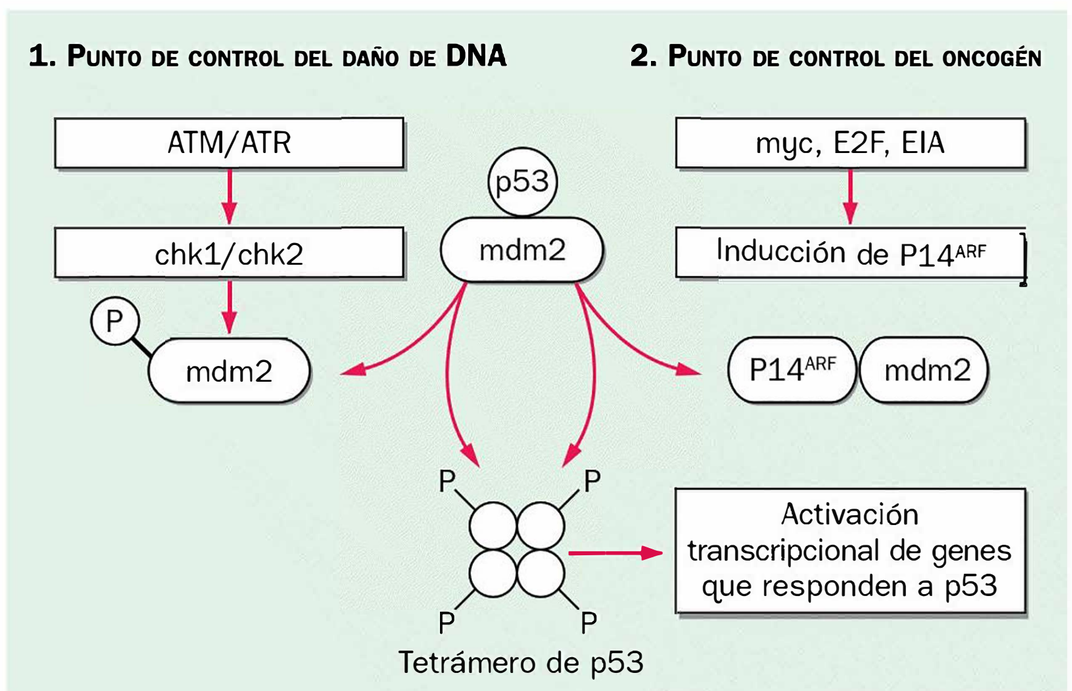


FIGURA 68-1 Inducción de p53 por daño de DNA y los puntos de control de oncogenes. En reacción a estímulos nocivos, p53 y mdm2 son fosforilados por las cinasas mutadas de ataxia telangiectasia (ATM *ataxia telangiectasia mutated*) y otras serina/treonina cinasas relacionadas (ATR), al igual que las cinasas que están inmediatamente después de los puntos de control, Chk1 y Chk2. Lo anterior disocia p53 de mdm2 con lo cual aumentan las concentraciones de proteína p53 y la transcripción de genes que culminan en el arresto del ciclo celular ($p21^{Clp1/Waf1}$) o la apoptosis (como los miembros Noxa y Puma de la familia de Bcl-2 proapoptóticos). La inducción de p53 incluye hipoxia, lesión de DNA (causados por radiación ultravioleta, rayos gamma o quimioterapéuticos), depleción de ribonucleótidos y acortamiento del telómero. Un segundo mecanismo de inducción de p53 es activado por oncogenes como *Myc* que promueve la transición aberrante G_1/S. Esta vía es regulada por un segundo producto del *locus* Ink4a, $p14^{ARF}$ (p19 en ratones), que es codificado por un marco de lectura alternativo (*Alternative Reading Frame*) de la misma longitud de DNA que codifica para $p16^{Ink4a}$. Los valores de ARF son regulados a la alta (aumentan) por acción de *Myc* y E2F, y ARF se une a mdm2 y rescata p53 de su efecto inhibitorio. Este *punto de control oncogénico* culmina en la muerte o senescencia (arresto irreversible en la fase G_1 del ciclo celular) de células renegadas que intentan incorporarse a la fase S sin señales fisiológicas apropiadas. Se han identificado células senescentes en sujetos cuyas lesiones premalignas portan oncogenes activados, por ejemplo, los nevos displásicos que codifican una forma activada de BRAF (véase más adelante) y ello demuestra que la inducción de la senescencia es un mecanismo protector que opera en humanos para evitar la proliferación de células neoplásicas.

Un segundo método para activar a p53 involucra la inducción de $p14^{ARF}$ por señales hiperproliferativas de oncogenes. $p14^{ARF}$ compite con p53 por la unión con mdm2, lo que permite que p53 escape a los efectos de mdm2 y se acumule en la célula. Así, p53 detiene la progresión del ciclo celular porque activa a los inhibidores de CDK, como p21, inicia la vía de la apoptosis o ambos. No es de sorprenderse que dado su papel crítico en el control de la progresión del ciclo celular, las mutaciones en el gen de p53 localizado en el cromosoma 17p son las que más se identifican en los cánceres humanos, aunque los porcentajes varían entre distintos cánceres. Lo más frecuente es que estas mutaciones sean adquiridas en el tejido maligno en un alelo y el segundo alelo es deletado, lo que deja a la célula desprotegida ante los agentes que dañan el DNA u oncogenes activados. Las exposiciones a algunos factores ambientales producen mutaciones de firma en p53. Por ejemplo, la exposición a aflatoxina genera una mutación de arginina a serina en el codón 249 y da lugar al carcinoma hepatocelular. En casos raros, las mutaciones de p53 están en la línea germinal (síndrome de Li Fraumeni) y producen un síndrome de cáncer familiar. La ausencia de p53 causa inestabilidad cromosómica y la acumulación del daño en el DNA, incluida la adquisición de propiedades que dan a la célula anormal una ventaja de proliferación y supervivencia. *Como la disfunción de Rb, la mayoría de los cánceres tiene mutaciones que desactivan la vía de p53*. La importancia de p53 y Rb en el desarrollo de tumores malignos se subraya por el mecanismo de transformación neoplásica del virus del papiloma humano. Este virus tiene dos oncogenes principales, E6 y E7. E6 aumenta el recambio rápido de p53 y E7 inhibe la función de Rb; la inhibición de estos dos blancos es necesaria para la transformación de las células epiteliales.

Hay otro punto de revisión en el ciclo celular en la fase de división (fase M), el punto de revisión del huso, que asegura que haya una unión apropiada de los cromosomas con el huso mitótico antes de que progrese el ciclo celular. Sin embargo, parece que si el aparato del huso no alinea los cromosomas en forma apropiada para la división, si el número de cromosomas es anormal (o sea, mayor o menor de $4n$), o si los centrómeros no se aparean en forma correcta con sus contrapartes duplicadas, la célula inicia la vía de muerte celular para prevenir la generación de progenie aneuploide (tener un número alterado de cromosomas). Las anomalías en el punto de control del huso facilitan el desarrollo de aneuploidía, que se encuentra a menudo en los cánceres. En algunos tumores, la aneuploidía es un rasgo genético característico. En otros, la lesión genética primaria es un defecto en la capacidad de la célula para reparar errores en el DNA secundarios a mutaciones en genes que codifican para proteínas críticas en la reparación del DNA por mal apareamiento. Por lo regular, esto se detecta al identificar alteraciones en secuencias de repetidos de DNA (llamados microsatélites) o inestabilidad microsatélite en células malignas. En general, los tumores tienen defectos en el número de cromosomas o inestabilidad microsatélite, pero no ambos. Los defectos que ocasionan cáncer incluyen puntos de control anormales del ciclo celular, reparación inadecuada del DNA y la falla para preservar la integridad del genoma, lo que deriva en daño del DNA. Estos defectos y el estrés causado por el aumento en el daño al DNA resultante hacen que las células cancerosas sean más vulnerables al daño adicional en el DNA, lo cual puede explotarse con la quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, las principales opciones terapéuticas sistémicas efectivas contra el cáncer.

Están en marcha esfuerzos para restaurar de manera terapéutica los defectos en la regulación del ciclo celular que caracterizan al cáncer, aunque esto aún es un problema complejo porque es mucho más difícil restaurar las funciones biológicas normales que inhibir la función anormal de proteínas que dirigen la proliferación celular, como los oncogenes. Las nuevas técnicas para edición de genes (p. ej., CRISPR, *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) deben hacer esto más factible.

EL CÁNCER ES UN ÓRGANO QUE IGNORA SU NICHO

Los defectos celulares fundamentales que dan origen a una neoplasia maligna actúan a nivel celular. Sin embargo, eso no es todo. Los cánceres consisten en células malignas y otras células en el microambiente tumoral, y se comportan como órganos que perdieron su función especializada y dejaron de responder a las señales que limitarían su crecimiento en la homeostasis tisular normal estrictamente regulada. Por lo general, los tumores malignos humanos se detectan en la clínica cuando miden al menos 1 cm de diámetro, masa consistente en alrededor de 10^9 células. Lo más frecuente es que los pacientes se presenten con tumores que tienen 10^{10} células o más. Una carga tumoral letal es cercana de 10^{12} a 10^{13} células, aunque existe una variabilidad significativa dependiente del tipo y localización del cáncer. Si todas las células neoplásicas se dividieran al momen-

Biblioteca Médica Virtual

to del diagnóstico, los pacientes alcanzarían una carga tumoral letal en muy poco tiempo. Sin embargo, los tumores humanos crecen por cinética de Gompertz; esto significa que no todas las células hijas provenientes de una división celular son capaces de dividirse. Además, la tasa de crecimiento de un tumor depende de las diferencias entre las tasas de crecimiento de diferentes células dentro del tumor y la tasa de pérdida celular. La fracción de crecimiento de un tumor disminuye en forma exponencial con el tiempo, sobre todo debido a factores en el microambiente. La fracción de crecimiento de la primera célula maligna es de 100% y para cuando un sujeto solicita atención médica, se calcula que la fracción de crecimiento es <10%, aunque varía entre diferentes tipos de cánceres e incluso entre distintos tumores del mismo tipo en diversas personas. Esto es similar a la fracción de crecimiento de la médula ósea y el epitelio intestinal normales, los tejidos con proliferación más intensa en el cuerpo humano, un hecho que podría explicar los efectos tóxicos limitantes de la dosis de los fármacos que afectan la división celular.

La implicación de estos datos es que el crecimiento del tumor disminuye con el tiempo. ¿Cómo ocurre esto? Las células neoplásicas tienen múltiples lesiones genéticas que tienden a favorecer la proliferación, aunque para cuando el tumor es detectable por medios clínicos, su capacidad de proliferación ya disminuyó. Es necesario comprender mejor de qué forma un tumor detiene su propio crecimiento, lo que proporcionaría indicios importantes para el mejor tratamiento del cáncer. Varios factores pueden contribuir al fracaso de las células neoplásicas para proliferar *in vivo*. Algunas células experimentan hipoxia y tienen un suministro insuficiente de nutrientes y energía. Algunas ya experimentaron demasiado daño genético para completar el ciclo celular pero perdieron su capacidad para activar la apoptosis y por tanto sobreviven pero no proliferan. Sin embargo, un subgrupo importante no se divide en forma activa, pero conserva la capacidad para dividirse y puede iniciar la división de nuevo en ciertas condiciones, como cuando la masa tumoral se reduce con los tratamientos, lo que mejora las condiciones en el microambiente tumoral y las vuelve favorables para la proliferación celular. Tal como la médula ósea aumenta su ritmo de proliferación como respuesta a los agentes que la dañan, también el tumor parece percibir cuándo su número de células se redujo y responde mediante el aumento en la velocidad de crecimiento. No obstante, la diferencia crítica es que la médula ósea detiene su crecimiento cuando alcanzó sus objetivos de producción, las neoplasias no.

Es probable que se descubran más puntos vulnerables de las células cancerosas cuando se aprenda más sobre la forma en que las células normales responden a las señales de "alto" de su ambiente y cómo y por qué las células tumorales no atienden esas señales.

¿ES RELEVANTE LA SENESCENCIA *IN VITRO* PARA LA CARCINOGÉNESIS?

Cuando las células normales se cultivan *in vitro*, la mayoría es incapaz de mantener el crecimiento. Los fibroblastos son una excepción a esta regla. Cuando se cultivan, los fibroblastos pueden dividirse 30 a 50 veces y luego experimentan lo que se denomina una "crisis" en la cual la mayor parte de las células detienen la división (casi siempre por aumento en la expresión de p21, un inhibidor de CDK), muchas mueren y surge una pequeña fracción que adquirió cambios genéticos que le permiten el crecimiento descontrolado. El cese del crecimiento de las células normales en cultivo se denominó "senescencia" y aún se discute si este fenómeno es relevante para cualquier evento fisiológico *in vivo*, incluida la identificación de biomarcadores de senectud *in vivo*.

Entre los cambios celulares que ocurren durante la propagación *in vitro* está el acortamiento de los telómeros. La DNA polimerasa no puede replicar el extremo de los cromosomas, lo que resulta en pérdida de DNA en los extremos especializados de los cromosomas (los denominados *telómeros*) con cada ciclo de replicación. Al nacer, los telómeros humanos son secuencias de 15 a 20 kilopares de bases de longitud y constan de repeticiones en tándem de una secuencia de seis nucleótidos (TTAGGG), que se asocian a proteínas especializadas de unión al telómero para formar una estructura en T con forma de asa que protege los extremos de los cromosomas para que no sean reconocidos erróneamente como dañados. La pérdida de las repeticiones teloméricas que ocurre con cada ciclo de división celular produce un acortamiento gradual del telómero, lo que origina arresto del crecimiento (la llamada *senescencia*) cuando uno o más telómeros críticamente cortos disparan una respuesta del punto de control de daños del DNA, que es regulada por la p53. Las células pueden puentear esta detención del crecimiento si la pRb y la p53 no son funcionales, pero sobreviene la muerte celular cuando los extremos desprotegidos de los cromosomas desencadenan fusiones cromosómicas u otros rearreglos de DNA catastróficos. *Se considera que la capacidad de evadir las limitaciones del crecimiento basadas en los telómeros es un paso decisivo en la evolución de casi todos los tipos de cáncer*. Esto ocurre por la reactivación de la expresión de la telomerasa en las células cancerosas. Se trata de una enzima que añade repeticiones TTAGGG en los extremos 3′ de los cromosomas. Contiene una subunidad catalítica con actividad de transcriptasa inversa (hTERT) y un componente de RNA que proporciona el templado para la extensión de los telómeros. La mayor parte de las células somáticas normales no expresan suficiente telomerasa como para prevenir el desgaste telomérico que ocurre con cada división celular. La excepción son las células madre (incluidas las que se encuentran en los tejidos hematopoyéticos, las del epitelio intestinal y cutáneo y las células germinales), que requieren una división celular considerable para mantener la homeostasia del tejido. Más de 90% de los cánceres humanos expresan altos niveles de telomerasa que previenen el acortamiento de los telómeros a niveles críticos y permiten la proliferación celular indefinida. Los experimentos *in vitro* indican que la inhibición de la actividad de la telomerasa causa apoptosis de la célula tumoral. Se están realizando esfuerzos importantes para desarrollar métodos que inhiban la actividad de la telomerasa en las células cancerosas. Por ejemplo, el componente proteínico de la telomerasa (hTERT) podría actuar como uno de los antígenos asociados con los tumores expresados más ampliamente y así ser usado como objetivo para las estrategias con vacunas. Sin embargo, una advertencia sobre el enfoque del tratamiento anticanceroso en la telomerasa es el conocimiento insuficiente de la importancia que tiene su presencia en ciertas células normales para mantener el estado fisiológico normal.

A pesar de que la mayoría de las funciones de la telomerasa se relacionan con la división celular, también tiene otros efectos que incluyen la interferencia con las funciones diferenciadas de al menos ciertas células madre, aunque el impacto sobre la función diferenciada de células no madre normales es menos clara. Sin embargo, es menos claro el efecto en la función diferenciada de las células no madre normales. La situación se complica más por el hecho de que algunos defectos genéticos raros en la enzima telomerasa parecen causar fibrosis pulmonar, anemia aplásica o disqueratosis congénita (caracterizada por anomalías en la piel, uñas y mucosa bucal con aumento en el riesgo de ciertas neoplasias malignas), pero sin defectos en la absorción de nutrientes en el intestino, un sitio que podría suponerse muy sensible a la proliferación celular defectuosa. Aún queda mucho por aprender sobre cómo el acortamiento del telómero y el mantenimiento del mismo se vinculan con la enfermedad humana en general, y con el cáncer en particular.

VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES EN LAS CÉLULAS CANCEROSAS

Las señales que afectan el comportamiento celular provienen de las células adyacentes, el estroma en el que se localizan las células, de señales hormonales que se originan a distancia y de las células mismas (señales autocrinas). En general, estas señales ejercen su influencia en la célula receptora mediante la activación de vías de transducción de señales cuyo resultado final es la inducción de factores de transcripción activos que median un cambio en el comportamiento o función celulares, o en la adquisición de elementos efectores que realicen una nueva tarea. Aunque las vías de transducción de señales pueden conducir a resultados muy diversos, muchas participan en cascadas de señalización que activan secuencialmente distintas proteínas o glucoproteínas y lípidos o glucolípidos, y los pasos de activación a menudo implican la adición o eliminación de uno o más grupos fosfato de un elemento más adelante en la vía. Las vías de transducción de señales pueden generar otros cambios químicos, pero la fosforilación y desfosforilación tienen una participación crucial. Las proteínas que agregan grupos fosfatos a las proteínas se llaman cinasas. En general, las proteínas cinasas son de dos clases: una actúa en los residuos de tirosina y la otra en residuos de serina/treonina. Las tirosinas cinasas a menudo tienen funciones críticas en las vías de transducción de señales; pueden ser tirosina cinasas receptoras o estar vinculadas con otros receptores de la superficie celular mediante proteínas de acoplamiento y transmitir la señal a la célula **(fig. 68-2)**.

En circunstancias normales, la actividad de tirosina cinasa es breve y la revierten las proteínas tirosinas fosfatasas (*protein tyrosine phosphatases*, PTP). Sin embargo, en muchos cánceres de humanos, las tirosinas cinasas o componentes de las vías subsiguientes son activadas por mutación, amplificación génica o translocaciones cromosómicas. Estas vías regulan la proliferación, supervivencia, migración y angiogénesis y por ello son objetivos terapéuticos importantes para el tratamiento del cáncer.

La inhibición de la actividad cinasa es eficaz en el tratamiento de varias neoplasias. Los cánceres pulmonares con mutaciones en el receptor para factor de crecimiento epidérmico tienen una gran capacidad de respuesta a erlotinib y gefitinib **(cuadro 68-2)**. Los cánceres de pulmón con activación de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) o

Biblioteca Médica Virtual

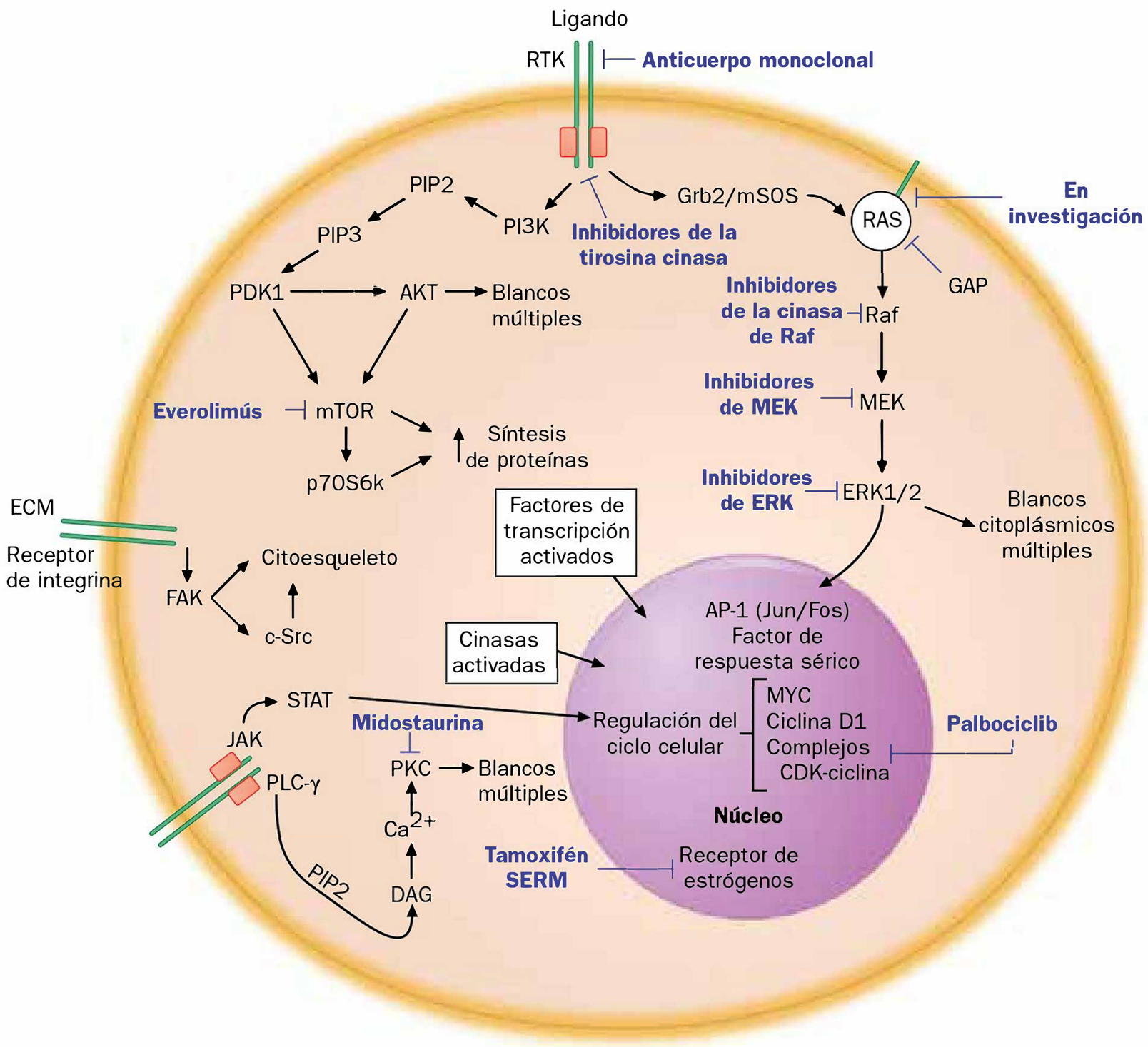


FIGURA 68-2 Objetivos terapéuticos de las vías de transducción de señales en las células cancerosas. Tres principales vías de transducción de señales son activadas por las tirosina cinasas receptoras (RTK). 1. El protooncogén Ras es activado por el factor de intercambio del nucleótido guanina Grb2/mSOS, que induce la asociación con Raf y la activación de las cinasas corriente abajo (MEK y ERK1/2). 2. La PI3K activada fosforila el lípido de membrana PIP_2 para generar PIP_3, que actúa como sitio de acoplamiento a la membrana de diversas proteínas celulares, incluidas las serina/treonina cinasas, PDK1 y Akt. La PDK1 tiene múltiples blancos celulares, incluidos Akt y mTOR. La Akt fosforila las proteínas blanco que promueven la resistencia a la apoptosis y el avance del ciclo celular, en tanto que el mTOR y su blanco, la p70S6K, regula a la alta la síntesis de proteínas para promover el crecimiento celular. 3. La activación de PLC-γ lleva a la formación de diacilglicerol (DAG) y a un aumento del calcio intracelular, con activación de múltiples isoformas de PKC y otras enzimas reguladas por el sistema de calcio y calmodulina. Otras vías de señalización importantes no integradas por RTK son las activadas por los receptores de citocinas o integrinas. Las cinasas de Janus (JAK, *Janus kinases*) fosforilan los factores de transcripción STAT (transductor de señales y activador de transcripción), que experimentan translocación al núcleo y activan los genes blanco. Los receptores de integrinas median las interacciones celulares con la matriz extracelular (ECM), induciendo la activación de la FAK (cinasa de adhesion focal [*focal adhesion kinase*]) y el c-Src, que activan múltiples vías río abajo, incluida la modulación del citoesqueleto celular. Muchas cinasas y factores de transcripción activados migran hacia el núcleo, donde regulan la transcripción génica, completando así la vía procedente de señales extracelulares, como los factores de crecimiento, hacia un cambio de fenotipo celular, como la inducción de la diferenciación o la proliferación celular. Los blancos nucleares de estos procesos incluyen factores de transcripción (p. ej., Myc, AP-1 y factor de respuesta sérica), así como la maquinaria del ciclo celular (CDK y ciclinas). Se han desarrollado inhibidores de muchas de estas vías para el tratamiento de los cánceres humanos. Se muestran en púrpura los ejemplos de inhibidores que en la actualidad se están valorando en estudios clínicos.

ROS1 por translocaciones responden a crizotinib, un inhibidor de ALK y ROS1 e inhibidores adicionales de ALK, incluidos certinib y alectinib, disponibles para el tratamiento de cánceres pulmonares, y hay varios inhibidores más que están en estudios. Un inhibidor de BRAF es altamente efectivo en melanomas y cáncer de tiroides en los cuales BRAF está mutado. El dirigirse a una proteína (MEK) río debajo de BRAF también tiene actividad en contra de melanomas mutantes de BRAF y la inhibición combinada de BRAF y MEK es más efectiva que la de cualquiera de ellas sola. Los inhibidores de la cinasa Janus (JAK, *Janus kinase*) son activos en síndromes mieloproliferativos, en los que la activación de JAK2 es un evento patogénico. El imatinib (que se dirige a un número de cinasas de tirosina) es un agente efectivo en tumores que tienen translocaciones del gen c-*Abl* y BCR (como la leucemia mieloide crónica), c-Kit mutante (tumores de células estromales gastrointestinales) o receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas mutante (PDGFRα, *platelet derived growth factor*; tumores estromales gastrointestinales); los inhibidores de segunda generación de BCR-Abl, dasatinib y nilotinib son aún más efectivos. El agente de tercera generación bosutinib muestra actividad en algunos pacientes quienes no han respondido a otros inhibidores, mientras que el agente de tercera generación ponatinib tiene actividad en contra de la mutación T315I, que es resistente a otros agentes. Aunque casi todos los inhibidores de la tirosina cinasa carecen de selectividad completa por una proteína, ciertos inhibidores tienen actividad significativa contra un gran número de proteínas. Éstos incluyen al sorafenib, regorafenib, cabozantinib, sunitinib y lenvatinib. Han mostrado actividad antitumoral en un número de cánceres, incluyendo cáncer de células renales (RCC, *renal cell cancer*) (sorafenib, sunitinib, cabozantinib, lenvatinib), carcinoma hepatocelular (sorafenib, regorafenib, lenvatinib), tumores estromales gastrointestinales (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) (sunitinib , regorafenib) cáncer de tiroides (sorafenib, cabozantinib, lenvatinib) y tumores neuroendocrinos pancreáticos (sunitinib). Los inhibidores del blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) son activos en el RCC, en tumores neuroendocrinos pancreáticos y cáncer de mama. La lista de agentes activos e indicaciones de tratamiento está creciendo rápidamente (cuadro 68-2). Estos agentes nuevos han abierto la puerta a una nueva era de tratamiento personalizado. Cada vez más es una rutina en los tumores que son resecados el que sean estudiados para la búsqueda de cambios específicos moleculares que predicen respuesta e impactan en las guías de toma de decisiones clínicas. Ahora, éste es un componente importante del tratamiento estándar para cánceres metastásicos pulmonar, gastroesofágico, melanoma, mamario y colorrectal, así como tratamiento adyuvante para el cáncer mamario.

Sin embargo, ninguno de estos tratamientos ha sido curativo por sí mismo para cualquier cáncer, aunque los periodos prolongados de control de la enfermedad duran muchos años, lo que habitualmente ocurre en la

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 68-2 Algunos fármacos dirigidos molecularmente aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer

FÁRMACO	BLANCO MOLECULAR	ENFERMEDAD	MECANISMO DE ACCIÓN
Ácido transretinoico	Oncogén PML-RARα	Leucemia promielocítica aguda M3 AML; t(15;17)	Inhibe la represión transcripcional por PML-RARα
Imatinib	Bcr-Abl, c-Abl, c-Kit, PDGFR-α/β	Leucemia mieloide crónica; GIST	Bloquea la unión del ATP al sitio activo de la cinasa de tirosina
Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib, Bosutinib	Bcr-Abl (principalmente)	Leucemia mieloide crónica	Bloquea la unión del ATP al sitio activo de la cinasa de tirosina
Sunitinib	c-Kit, VEGFR-2, PDGFR-β, Flt-3	GIST; cáncer de células renales; PNET	Inhibe el c-Kit activado y al PDGFR en GIST; inhibe VEGFR en RCC y quizás en PNET
Sorafenib	RAF, VEGFR-2, PDGFR-α/β Flt-3,c-Kit	RCC; carcinoma hepatocelular; TC, desmoide	Dirigido a la vía de VEGFR en RCC. Posible actividad en contra de BRAF en cáncer de tiroides
Regorafenib	VEGFR-1 a -3, TIE-2, FGFR1, KIT, RET, PDGFR	Cáncer colorrectal; GIST; HCC	Inhibidor competitivo del sitio de unión de ATP del dominio de cinasa de tirosina en múltiples cinasas incluyendo VEGFR
Axitinib	VEGFR-1 a -3	RCC	Inhibidor competitivo del sitio de unión de ATP del dominio de cinasa de tirosina en receptores VEGF
Erlotinib	EGFR	Cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de páncreas	Inhibidor competitivo del sitio de unión de ATP del EGFR
Afitinib	EGFR (y otros de la familia HER)	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Inhibidor irreversible del sitio de unión de ATP de los miembros de la familia HER
Osimertinib	EGFR(T790M)	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Inhibe mutaciones de EGFR, incluida la mutante T790M de cáncer de pulmón de células no pequeñas
Lapatinib	HER2/neu	Cáncer de mama	Inhibidor competitivo del sitio de unión de ATP del HER2
Crizotinib, Ceritinib, Alectinib	ALK, ROS1	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Inhibidor de cinasa de tirosina ALK y ROS1
Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib	CDK4/6	Mama	Inhibidor de CDK4/6
Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib	Proteosoma	Mieloma múltiple	Inhibe la degradación proteolítica de múltiples proteínas celulares
Vemurafenib, Dabrafenib	BRAF	Melanoma	Inhibidor del dominio de cinasa de serina/treonina de la mutante V600E de BRAF
Trametenib, Cobimetinid	MEK	Melanoma	Inhibidor del dominio de cinasa de serina/treonina de la mutante de MEK
Cabozantinib	RET, MET, VEGFR	MTC, RCC	Inhibidor competitivo del sitio de unión de ATP del dominio de cinasa de tirosina en múltiples cinasas, incluidos VEGFR2 y RET
Vandetanib	RET, VEGFR, EGFR	MTC	Inhibidor competitivo del sitio de unión de ATP del dominio de cinasa de tirosina en múltiples cinasas, incluido RET
Temsirolimús	mTOR	RCC	Inhibidor competitivo de la cinasa de serina/treonina de Mtor
Everolimús	mTOR	RCC; PNET	Se une a la inmunofilina conocida como proteína-12 de unión a la FK, que forma un complejo que inhibe a la cinasa mTOR
Vorinostat, Romidepsin, Belinostat	HDAC	CTCL/PTL	Inhibidor de HDAC, modulación epigenética
Panobinostat	HDAC	MM	Inhibidor de HDAC, modulación epigenética
Ruxolitinib	JAK-1, 2	Mielofibrosis	Inhibidor competitivo de cinasa de tirosina
Vismodegib	Vía del erizo (Hedgehog)	Cáncer basocelular (piel)	Inhibe a la proteína "smoothened" en la vía *Hedgehog*
Lenvatinib	Inhibidor de múltiples cinasas (VEGFR, FGFR, PGFR-a, otras)	RCC, cáncer tiroideo	Inhibidor competitivo del sitio para unión de ATP del dominio de tirosina cinasa en múltiples cinasas
Olaparib, Rucaparib	PARP	Cánceres ováricos (ambos) y mamarios (olaparib) con mutación de BRCA	Inhibe PARP y la reparación de DNA
Venetoclax	BCL-2	CLL (con deleción de 17p)	Inhibe BCL-2 e intensifica la apoptosis
Ibrutinib	Tirosina cinasa de Bruton (BTK)	CLL, MCL, MZL, SLL, WM	Inhibidor de BTK
Idealisib	PI3K-delta	CLL, SLL, FL	Inhibe PI3k-delta, lo que previene la proliferación e induce la apoptosis
Sólo anticuerpos monoclonales			
Trastuzumab	HER2/neu (ERBB2)	Cáncer de mama	Se une a HER2 sobre la superficie de la célula tumoral e induce la internalización del receptor
Pertuzumab	HER2/neu (ERBB2)	Cáncer de mama	Se une a HER2 sobre la superficie de la célula tumoral en un sitio distinto del trastuzumab y previene la unión a otros receptores
Cetuximab	EGFR	Cáncer de colon, carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello	Se une al dominio extracelular de EGFR y bloquea la unión de EGF y TGF-α; induce la internalización del receptor; potencia la eficacia de la quimioterapia y radioterapia
Panitumumab	EGFR	Cáncer de colon	Similar a cetuximab pero totalmente humanizado más que quimérico
Necitumumab	EGFR	NSCLC epidermoide	Se une con EGFR
Rituximab	CD20	Linfomas de células B y leucemias que expresan CD20	Mecanismos potenciales múltiples, incluyendo la inducción directa de la apoptosis de las células tumorales y mecanismos inmunes
Alemtuzumab	CD52	Leucemia linfocítica crónica y tumores linfoides que expresan CD52	Mecanismos inmunes
Bevacizumab	VEGF	Cánceres colorrectal, pulmonar, RCC, glioblastoma	Inhibe la angiogénesis por unión de alta afinidad a VEGF
Ziv-aflibercept	VEGFA, VEGFB, PLGF	Cánceres colorrectales	Inhibe la angiogénesis por unión de alta afinidad a VEGF-A, VEGF-B y PLGF
Ramucirumab	VEGFR	Cánceres gástrico, colorrectal, pulmonar	Inhibe la angiogénesis por unión con VEGFR

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 68-2 Algunos fármacos dirigidos molecularmente aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer (*continuación*)

FÁRMACO	BLANCO MOLECULAR	ENFERMEDAD	MECANISMO DE ACCIÓN
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma	Bloquea CTLA-4, previene la interacción con CD80/86 e inhibe a los linfocitos T
Nivolumab, Pembrolizumab	PD-1	Melanoma, cáncer de cabeza y cuello, NSCLC, enfermedad de Hodgkin, cáncer urotelial, RCC, HCC, cáncer gástrico, cánceres altos en MSI	Bloquea PD-1, lo que impide la interacción con PDL-1 e inhibe a los linfocitos T
Atezolizumab, Durvalumab	PDL1	NSCLC, cáncer urotelial	Bloquea PDL-1, lo que impide la interacción con PD-1 e inhibe a los linfocitos T
Denosumab	Ligando de RANK	Cáncer de mama, próstata	Inhibe al ligando de RANK, la señal primaria para la remoción ósea
Dinotuximab	Glucolípido GD2	Neuroblastoma (pediátrico)	Ataque inmunitario a las células que expresan GD2
Daratumumab	CD38	MM	Se une con CD38 en las células MM, lo que causa apoptosis por citotoxicidad dependiente de anticuerpos o mediada por complemento
Elotuzumab	SLAMF7	MM	Activa las células NK para destruir células MM
Olarutumab	PDGFRα	Sarcomas de tejido blando	Bloquea la actividad de PDGFR
Blinotumumab	CD19 y CD3	ALL de células B precursoras recidivante PH	Se une con CD19 en las células de ALL y con CD3 en los linfocitos T; ataque inmunitario a las células que expresan CD19
Conjugados anticuerpo-quimioterapia			
Brentuximab vedotina	CD30	Enfermedad de Hodgkin, linfoma anaplásico	Suministra al agente quimioterapéutico (MMAE) a células tumorales que expresan CD30
Ado-trastuzumab emtansina	HER2	Cáncer de mama	Suministra al agente quimioterapéutico emtansina a células de cáncer de mama que expresan HER2
Células CAR-T			
Yescarta	CD19	ALL DLBCL (Yescarta)	Linfocitos T dirigidos contra la proteína en la superficie de células malignas

ALL, leucemia linfocítica aguda; AML, leucemia mieloide aguda; CTCL, linfoma cutáneo de linfoitos T; DLBCL, linfoma difuso de linfocitos B grandes; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; FDA, Food and Drug Administration; Flt-3, tirosina cinasa-3 similar a fms; GIST, tumor estromal gastrointestinal; MCL, linfoma de células del manto; MSI, inestabilidad de microsatélites; MTC, cáncer medular de tiroides; mTOR, blanco de la rapamicina en mamíferos; MZL, linfoma de la zona del manto; NSCLC, cáncer pulmonar de células no pequeñas; PARP, poli ADP ribosa polimerasa; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; PLGF, factor de crecimiento placentario; PML-RARα, leucemia promielocítica-receptor alfa del ácido retinoico; PNET, tumores neuroendocrinos pancreáticos; RCC, cáncer de células renales; SLL, linfoma de linfocitos pequeños; t(15;17), translocación entre cromosomas 15 y 17; TC, cáncer de tiroides; TGF-α, factor de crecimiento transformante-alfa; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular; WM, macroglobulinemia de Waldenstrom.

leucemia mieloide crónica, incluida una tasa de supervivencia >80% a 10 años. Las razones para la falla en la cura no están completamente definidas, aunque la resistencia al tratamiento se desarrolla finalmente en la mayoría de los pacientes. En algunas neoplasias, la resistencia a los inhibidores de la cinasa se relaciona con una mutación adquirida en la cinasa blanco que inhibe la unión del fármaco. Muchos de estos inhibidores de cinasa actúan como inhibidores competitivos de la bolsa para unión con ATP. El ATP es el donador de fosfato en estas reacciones de fosforilación. La mutación en la cinasa BCR-ABL en la bolsa de unión con ATP (como un cambio de treonina a isoleucina en el codón 315 [T315I]) puede prevenir la unión de imatinib. Otros mecanismos de resistencia incluyen la modificación de otras vías de transducción de señales que evitan a la vía inhibida. A medida que se definan mejor los mecanismos de resistencia, las estrategias racionales para sobrepasar ésta emergerán. Además, muchos inhibidores de cinasas son menos específicos para un blanco oncogénico que lo esperado, y las toxicidades relacionadas a una inhibición fuera de lo proyectado limitan el uso de un agente a la dosis que inhibiría en forma óptima a la cinasa relevante en el cáncer. Los agentes dirigidos también se pueden utilizar para suministrar compuestos altamente tóxicos. Un componente importante de la tecnología para desarrollar conjugados efectivos es el diseño del vinculador entre ambos, que necesita ser estable. En la actualidad, los conjugados de fármacos con anticuerpos aprobados incluyen brentuximab vedotina, que une a la toxina de los microtúbulos monometil auristatina E (MMAE) a un anticuerpo dirigido al antígeno de superficie celular CD30, que se expresa en diversas células malignas pero especialmente en la enfermedad de Hodgkin y el linfoma anaplásico. El vinculador en este caso se puede separar, lo que permite la difusión del fármaco al exterior de la célula después de depositar el fármaco. El segundo conjugado aprobado es ado-trastuzumab emtansina, que vincula al inhibidor de la formación de microtúbulos mertansina y al anticuerpo monoclonal trastuzumab dirigido en contra del receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en células de cáncer de mama. En este caso, el vinculador no se puede separar, por tanto atrapa al agente quimioterapéutico dentro de las células. Existen puntos teóricos a favor y en contra de contar con vinculadores que se puedan o no separar, y es probable que ambos sean utilizados en el desarrollo futuro de conjugados anticuerpo-fármaco.

Otra estrategia para potenciar los efectos antitumorales de agentes dirigidos es utilizarlos en combinaciones racionales entre sí y en combinaciones empíricas con agentes quimioterapéuticos o inmunoterapéuticos que destruyen células de maneras diferentes a los agentes dirigidos contra una mutante o proteínas expresadas en forma excesiva específicas. Las combinaciones de trastuzumab (un anticuerpo monoclonal que está dirigido al receptor HER2 (miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR, *epidermal growth factor receptor*]) con quimioterapia tienen una actividad importante en contra de los cánceres de mama y estómago que presentan altos niveles de expresión de la proteína HER2. La actividad del trastuzumab y la quimioterapia se puede potenciar además mediante combinaciones con otros anticuerpos monoclonales dirigidos (pertuzumab), que previenen la dimerización del receptor HER2 con otros miembros de la familia HER incluyendo HER3.

A pesar de que los tratamientos dirigidos no han dado resultado en cura de la enfermedad cuando se utilizan en forma aislada, su uso como adyuvante y cuando se combina con otros tratamientos efectivos ha incrementado en forma importante la fracción de pacientes curados. Por ejemplo, la adición de rituximab, un anticuerpo anti-CD20, a la combinación de quimioterapia en pacientes con linfoma difuso de células B grandes mejora las tasas de cura en alrededor de un 15%. La adición de trastuzumab, un anticuerpo contra HER2, en combinación con quimioterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama positivo a HER2, mejora la supervivencia general de manera significativa.

Un gran esfuerzo está en curso para desarrollar tratamientos dirigidos para mutaciones en la familia de genes *ras*, que son las más frecuentes en oncogenes en cánceres (especialmente *kras*); sin embargo, han demostrado ser blancos muy difíciles por diversas razones relacionadas con la estructura de RAS y con el cómo las proteínas RAS son activadas e inactivadas. En la actualidad, se están estudiando tratamientos dirigidos en contra de las proteínas río abajo de RAS (incluidos BRAF y la proteína cinasa activada por mitógeno [MAP]) que tienen actividad antitumoral significativa comprobada contra melanoma mutante V600E BRAF, con mejor eficacia cuando se usan combinados. Sin embargo, no se ha observado actividad similar contra los tumores mutantes *ras*. Se están estudiando tratamientos dirigidos contra otras proteínas de RAS (lo que incluye ERK, combinaciones de inhibidores de cinasa MAP e inmunoterapia), tanto de forma individual como en combinaciones. Sin embargo, por ahora no hay una estrategia efectiva establecida para inhibir los tumores con RAS mutante. Se están valorando un gran número de inhibidores de la vía de señalización de fosfolípidos como la vías de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K, *phosphatidylinositol-3-kinase*) y la fosfolipasa C-gamma, que participan en múltiples procesos celulares importantes en el desarrollo y progresión del cáncer. De manera adicional, se están explorando los blancos de una variedad

Biblioteca Médica Virtual

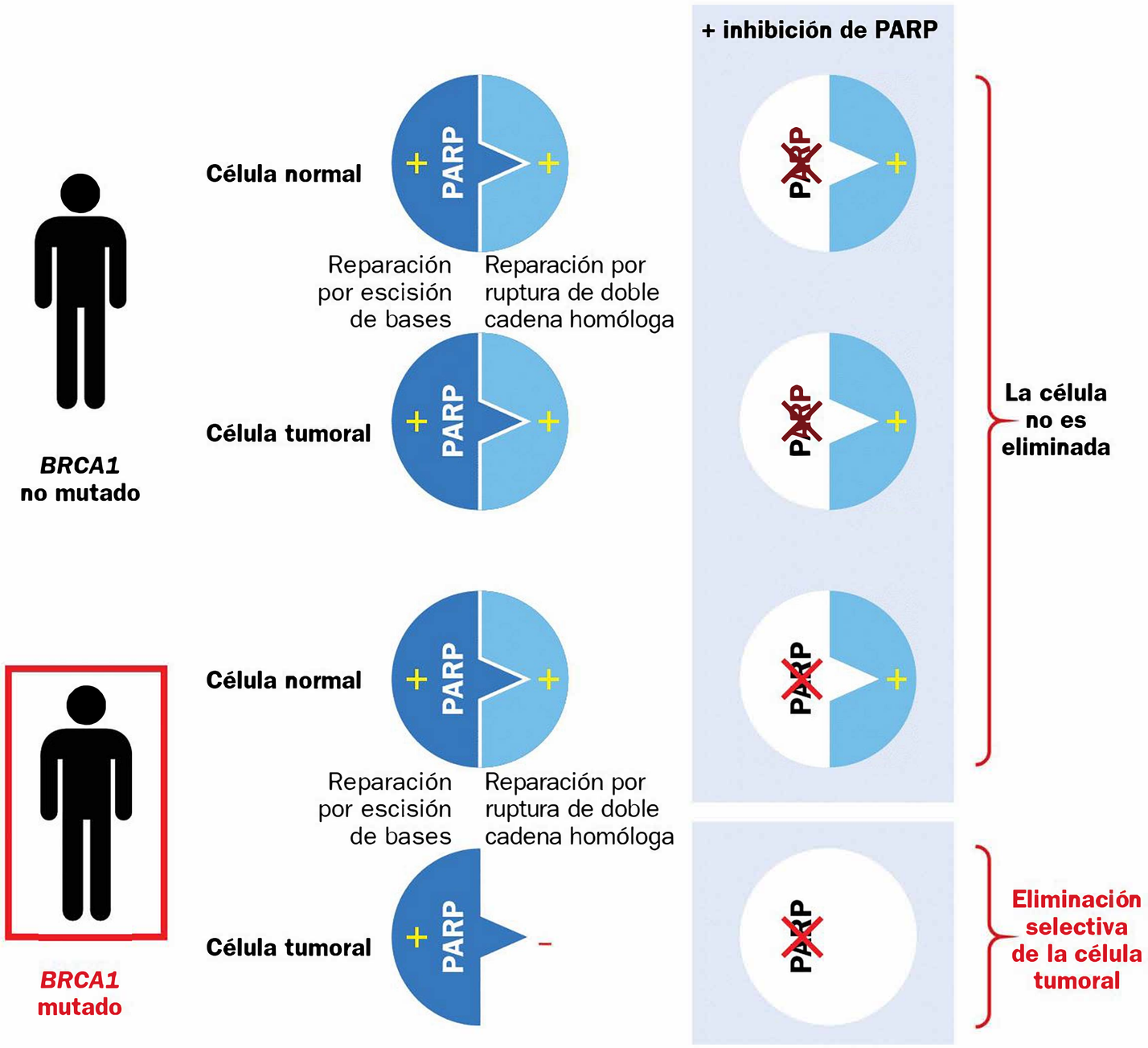


FIGURA 68-3 Letalidad sintética. Se dice que los genes tienen una relación letal sintética cuando la mutación de cualquier gen completamente solo es tolerada por la célula, pero la mutación de ambos genes ocasiona letalidad, como fue descrito originalmente por Bridges y posteriormente nombrado por Dobzhansky. Por tanto, el *gen a* y el *gen b* mutantes tienen una relación letal sintética, lo que implica que la pérdida de un gen convierte a la célula dependiente de la función del otro gen. En las células de cáncer, la pérdida de la función de un gen de reparación del DNA como *BRCA1*, que repara la ruptura de doble cadena, vuelve a la célula dependiente de la reparación por escisión de bases mediada en parte por *PARP*. Si se inhibe el producto del gen PARP, la célula intenta reparar la ruptura utilizando el método de unión de extremos no homólogos susceptible a error, que resulta en la muerte de la célula tumoral. En la actualidad, se pueden utilizar sistemas de rastreo de alto rendimiento utilizando pares de líneas celulares isogénicas en los que una línea celular tiene un defecto definido en la vía de reparación de DNA. De esta manera, se pueden identificar compuestos que eliminan en forma selectiva la línea celular mutante; los blancos de estos compuestos tienen una relación letal sintética para la vía de reparación y son blancos potenciales importantes de terapéuticas futuras.

de vías que son activadas en células malignas, como la vía MET, la vía del erizo (*hedgehog*) y diversas vías de angiogénesis.

Una de las estrategias para el desarrollo de un nuevo fármaco es aprovechar la llamada adicción del oncogén. Esta situación **(fig. 68-3)** se crea cuando una célula neoplásica desarrolla una mutación activadora en un oncogén que se convierte en una vía dominante para la sobrevida y el crecimiento con escasas contribuciones de vías auxiliares, aun cuando pueda haber alteraciones en esas vías. Tal dependencia de una sola vía crea una célula vulnerable a los inhibidores de la vía de ese oncogén. Por ejemplo, las células que tienen mutaciones en *BRAF* son muy sensibles a los inhibidores de MEK que inhiben la señalización río abajo en la vía de BRAF.

Las proteínas blanco críticas para la transcripción de proteínas vitales para la sobrevida o proliferación de células malignas proporciona otro blanco potencial para el tratamiento de los cánceres. El factor de transcripción, factor nuclear κB (NF-κB), es un heterodímero compuesto por subunidades p65 y p50 que se asocian con un inhibidor, IκB, en el citoplasma celular. Como respuesta a la señalización de un factor de crecimiento o una citocina, una cinasa de múltiples subunidades llamada IKK (cinasa de IκB) fosforila a IκB y dirige su degradación por el sistema de ubiquitina/proteosoma. El factor NF-κB, libre de su inhibidor, se transloca al núcleo y activa genes blanco, muchos de los cuales promueven la supervivencia de las células tumorales. Los fármacos nuevos, llamados *inhibidores del proteosoma*, bloquean la proteólisis de IκB, lo que impide la activación de NF-κB. Por razones desconocidas, esto tiene efectos tóxicos selectivos para las células tumorales. Aunque este mecanismo parece ser un aspecto importante de los efectos antitumorales de los inhibidores del proteasoma, existen otros efectos que implican la inhibición de la degradación de múltiples proteínas celulares importantes para la supervivencia o proliferación de células malignas. Los inhibidores del proteosoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) tienen actividad en pacientes con mieloma múltiple, incluso inducen remisiones parciales y completas. También hay inhibidores de IKK en proceso de desarrollo, con la esperanza de lograr un bloqueo más selectivo de la degradación de IκB, lo que "fijaría" a NF-κB en un complejo inhibidor y haría más susceptible a la célula cancerosa a los fármacos inductores de apoptosis. Muchos otros factores de transcripción son activados por fosforilación, lo que se puede prevenir por inhibidores de cinasa de tirosina o inhibidores de cinasa de serina/treonina, varios de los cuales se encuentran en la actualidad en ensayos clínicos.

Los receptores de estrógenos (ER, *estrogen receptors*) y los receptores de andrógenos (AR, *androgen receptors*), miembros de la familia de receptores nucleares para hormonas esteroideas, son blancos de la inhibición con fármacos usados en el tratamiento de cáncer mamario y cáncer prostático, respectivamente. Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM, *selective estrogen receptor modulators*) se desarrollaron como tratamiento para el cáncer mamario positivo para ER. El tamoxifeno, un agonista y antagonista parcial de la función de ER, puede mediar la regresión tumoral en el cáncer mamario metastásico y previene la recurrencia de la enfermedad en etapas avanzadas. El tamoxifeno se une con el ER y modula su actividad de transcripción, lo que inhibe la actividad en la mama, pero favorece la actividad en el hueso y el epitelio uterino, lo que eleva un poco el riesgo de cáncer uterino. Se ha intentado desarrollar SERM con efectos antiestrógenos en la mama y el útero, al tiempo que mantienen sus efectos protectores en el hueso. Sin embargo, hasta ahora ninguno ha resultado mejor que el tamoxifeno. Los inhibidores de la aromatasa, que bloquean la biotransformación de andrógenos en estrógenos en la mama y tejido adiposo subcutáneo, tienen eficacia clínica comprobada en comparación con el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas y a menudo se usan como tratamiento de primera línea en pacientes posmenopáusicas con enfermedad positiva para ER. En ocasiones se usan en mujeres premenopáusicas con neoplasias positivas para ER en combinación con agentes supresores ováricos, como los agonistas del receptor para hormona luteinizante (LHRH). Se han desarrollado varias estrategias para bloquear la estimulación androgénica del cáncer de próstata, incluyendo el disminuir su producción en los testículos (p. ej., orquiectomía, agonistas o antagonistas de LHRH), bloqueo directo de las acciones de los andrógenos (se han desarrollado varios fármacos para esto) o bloqueo de la producción mediante inhibidores de enzimas como CYP17, fundamental en la producción de andrógenos a partir del colesterol **(cap. 75)**.

CAMBIOS GENÉTICOS ESPECÍFICOS DEL CÁNCER Y LETALIDAD SINTÉTICA

Los conceptos de adicción oncogénica y letalidad sintética han impulsado el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a vías supresoras de oncogenes y tumores. Como se comentó previamente en este capítulo y se describe en la figura 68-3, las células cancerosas se vuelven dependientes de vías de señalización que contienen oncogenes activados; esto puede tener efecto sobre la proliferación (p. ej., KRAS mutado, Braf, Myc sobreexpresado o cinasas de tirosina activadas), en la reparación del DNA (pérdida de la función génica de *BRCA1* o *BRCA2*), modificaciones en el control del ciclo celular (p. ej., cambios en la concentración de proteína o mutaciones en las ciclinas y las cinasas dependientes de ciclina), refuerzo de mecanismos de supervivencia (expresión excesiva de Bcl-2 o NF-κB), metabolismo celular alterado (como ocurre cuando KRAS mutante incrementa la captura de glucosa y la glucólisis aeróbica), interacciones entre el tumor y el estroma, y quizá la angiogénesis (producción de VEGF en respuesta a HIF-2α en RCC) también pueden explotarse con éxito para actuar en forma relativamente específica en los cánceres. Sin embargo, al final casi siempre se

Biblioteca Médica Virtual

desarrolla resistencia a la inhibición de las vías oncógenas específicas. Sin embargo, los defectos blanco en los genes supresores de tumor han sido mucho más difíciles, porque el blanco de la mutación a menudo está deletado y además es mucho más difícil restaurar la función normal que inhibir la función anormal de una proteína.

La letalidad sintética ocurre cuando la pérdida de función en alguno de los dos genes por separado tiene efectos limitados en la supervivencia celular, pero la pérdida de la función en ambos genes condiciona muerte celular. Los genes identificados que tienen una relación letal sintética con las vías supresoras de tumor que han sido mutadas en células tumorales pueden ser el blanco de proteínas exclusivamente necesarias por aquellas células para la supervivencia o proliferación (fig. 68-3). Ésta es una estrategia mucho más manejable que el intento por reparar la función normal del gen supresor mutante. Ya se identificaron ejemplos de la letalidad sintética con posible efecto clínico. Por ejemplo, las células con mutaciones en los genes supresores de tumor *BRCA1* o *BRCA2* (p. ej., un subgrupo de cánceres de mama y ovario) son incapaces de reparar el daño al DNA por recombinación homóloga. La poli ADP ribosa, polimerasa (PARP, *poly ADP ribose polymerase*) son una familia de proteínas importante en la reparación de la ruptura del DNA de una sola cadena (SSB, *single-strand break*). La inhibición de PARP resulta en la muerte selectiva de células cancerígenas con pérdida de *BRCA1* o *BRCA2*. Los estudios muestran la efectividad de la inhibición de PARP en pacientes con cánceres ováricos y mamarios con BRCA mutante. El concepto de letalidad sintética proporciona un marco para las pruebas genéticas dirigidas a identificar otras combinaciones letales sintéticas que involucran genes supresores de tumor conocidos y el desarrollo de agentes terapéuticos nuevos para las vías blanco dependientes. Otros aspectos únicos de los tumores malignos, incluidos los esbozados en otra parte del capítulo, también pueden ser vulnerables a las interacciones sintéticas letales.

INFLUENCIAS EPIGENÉTICAS SOBRE LA TRANSCRIPCIÓN GÉNICA DEL CÁNCER

La estructura de la cromatina regula el orden jerárquico de transcripción génica secuencial que dirige la diferenciación y homeostasis hística. La perturbación del remodelamiento de la cromatina (el proceso de modificar la estructura de la cromatina para controlar la exposición de genes específicos para proteínas transcripcionales y así controlar la expresión de aquellos genes) condiciona a una expresión génica aberrante que puede modificar en forma importante la biología de las células e incluso inducir la proliferación o la migración de células. Se define la *epigenética* como un conjunto de cambios que alteran el patrón de expresión génica y que persisten a través de por lo menos una división celular, pero que no están causados por cambios en el código del DNA.

Los cambios epigenéticos incluyen alteraciones de la estructura de la cromatina reguladas por la metilación de residuos de citosina en los dinucleótidos de CpG en células somáticas, la modificación de histonas por acetilación o metilación, o cambios en la estructura cromosómica de orden más superior **(fig. 68-4)**. El control adecuado de la metilación del DNA es esencial para la función y desarrollo celulares normales, y en los cánceres existe tanto la metilación como la hipometilación de las histonas. La hipermetilación de las regiones promotoras del DNA es un mecanismo frecuente por el cual se produce silencio epigenético de los *locus* supresores tumorales en las células cancerosas. Por tanto, un alelo de un gen supresor tumoral puede desactivarse por una mutación o deleción (como ocurre en la pérdida de la heterocigosidad), mientras que la expresión de otros alelos se silencia por mecanismos epigenéticos, casi siempre por metilación que conduce a la pérdida de función génica. La hipometilación anormal también es frecuente en diversos cánceres, consistente con el patrón mal regulado de la transcripción génica que es un rasgo distintivo de las células cancerosas, con el silenciamiento inadecuado de algunos genes y activación inapropiada de otros.

La acetilación del extremo amino de las histonas nucleares H3 y H4 induce una configuración abierta de la cromatina que promueve el inicio de la transcripción. Las histonas acetilasas son componentes de los complejos coactivadores que son reclutados por factores de transcripción específicos de secuencia en las regiones promotoras/potenciadoras durante la activación de los genes (fig. 68-4). Las histonas desacetilasas ([HDAC, *histone deacetylases*]; múltiples HDAC son codificadas en el genoma humano) son reclutadas hacia los genes por medio de represores de la transcripción y evitan el inicio de la transcripción génica. Los residuos de citosina metilados en las regiones promotoras llegan a asociarse a las proteínas de unión de metilcitosina que reclutan complejos proteínicos con actividad HDAC. Por tanto, el equilibrio entre la estructura de cromatina permisiva e inhi-

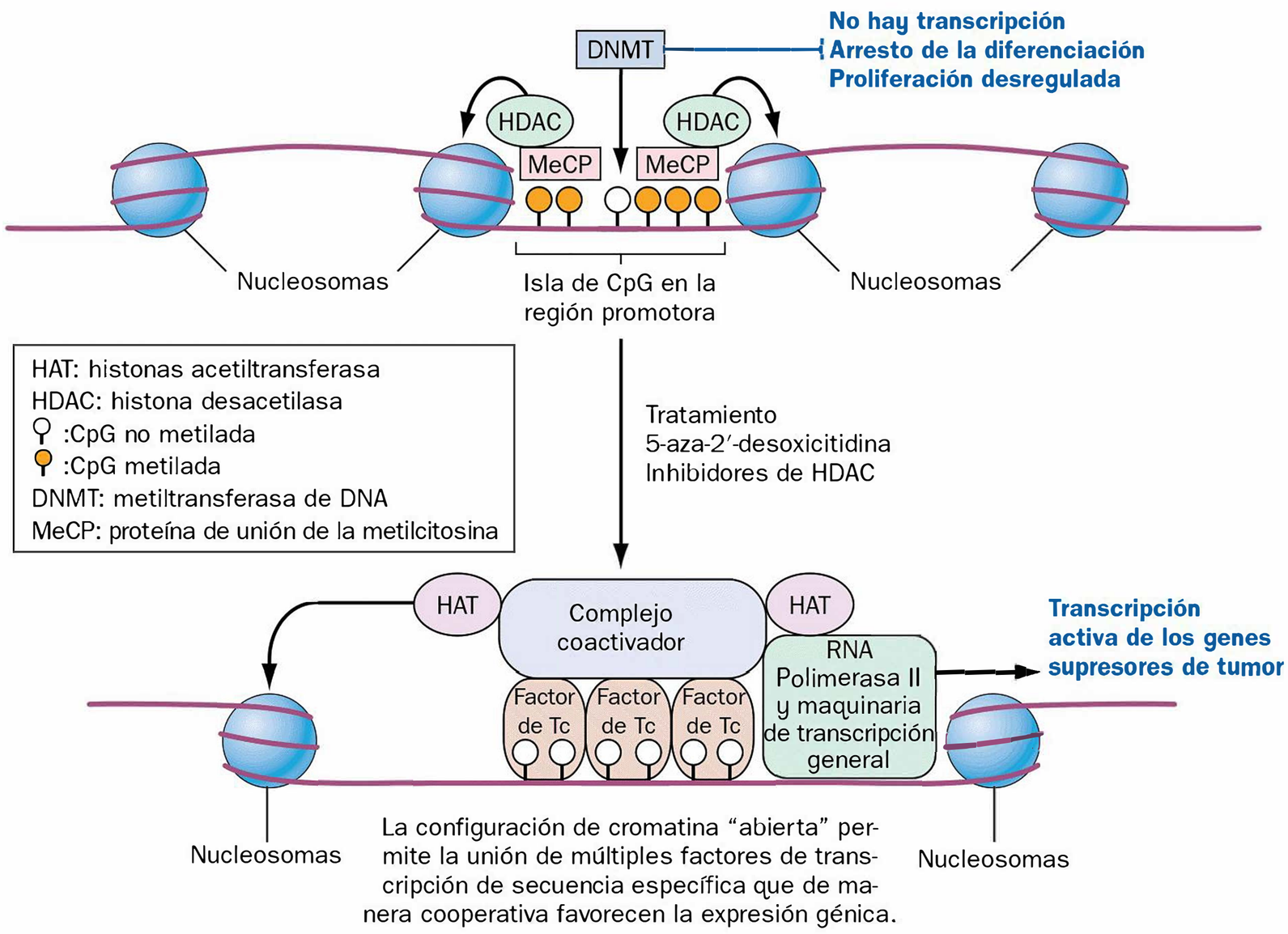


FIGURA 68-4 Regulación epigenética de la expresión génica en las células cancerosas. Los genes supresores tumorales suelen ser silenciados epigenéticamente en las células cancerosas. En la parte superior de la figura, una isla de CpG dentro de las regiones promotoras y potenciadoras del gen ha sido metilada, dando como resultado el reclutamiento de proteínas de unión de metilcitosina (MeCP, *methyl-cytosine binding proteins*) y a los complejos con actividad de histonas desacetilasa (HDAC). La cromatina presenta una configuración condensada, no permisiva, que inhibe la transcripción. Se están llevando a cabo estudios clínicos en los que se utiliza una combinación de fármacos desmetilantes como 5-aza-2′-desoxicitidina e inhibidores de HDAC, que en conjunto confieren una estructura permisiva abierta a la cromatina (*parte inferior*). Los factores de transcripción se unen a secuencias de DNA específicas en las regiones promotoras y a través de interacciones entre proteínas reclutan complejos coactivadores que contienen actividad de histonas acetiltransferasa (HAT, *histone acetyl transferase*). Esto favorece el inicio de la transcripción por la RNA-polimerasa II y los factores de transcripción generales relacionados. Comienza así la expresión del gen supresor tumoral, con cambios fenotípicos como el arresto del crecimiento, la diferenciación o la apoptosis.

Biblioteca Médica Virtual

bitoria en gran parte está determinado por la actividad de los factores de transcripción en la modulación del "código de histonas" y el estado de metilación de los elementos reguladores genéticos de los genes.

El patrón de transcripción génica es aberrante en todos los cánceres de seres humanos y en muchos casos las causas son acontecimientos epigenéticos. Los fenómenos epigenéticos tienen una función crucial en la carcinogénesis (p. ej., cambios duraderos en la metilación inducida por el tabaquismo) y se encuentran en lesiones premalignas. A diferencia de los eventos genéticos que alteran la estructura primaria del DNA (p. ej., deleciones), los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles y al parecer sensibles a la intervención terapéutica. En muchos cánceres de seres humanos, incluidos el pancreático y el mieloma múltiple, el promotor de $p16^{Ink4a}$ es inactivado por metilación, lo que permite la actividad no controlada de la CDK4/ciclina D y hace que la pRb deje de ser funcional. En las formas esporádicas de cáncer renal, mamario y colónico, los genes de Von Hippel-Lindau (*VHL*), del cáncer de mama 1 (*breast cancer 1, BRCA1*) y la serina y treonina cinasa 11 (*STK11, serine-threonine kinase 11*), respectivamente, son silenciados epigenéticamente. Otros genes que pueden ser objetivos específicos son los que se encargan de generar a $p15^{Ink4b}$ inhibidor de la CDK, la glutatión-S-transferasa (que desintoxica las especies de oxígeno reactivas [ROS, *reactive oxygen species*]) y la molécula de la caderina E (importante para la formación de uniones entre las células epiteliales). El silenciamiento epigenético puede afectar a genes que intervienen en la reparación del DNA, predisponiendo de esta manera a un daño genético adicional. Los ejemplos incluyen MLH1 (homólogo L mut en cánceres colónicos esporádicos que tienen inestabilidad de microsatélites) y MHS2 en un subgrupo de pacientes con cáncer colónicos hereditario sin poliposis que tienen una mutación en el extremo 3′ de la molécula de adhesión de la célula epitelial (EPCAM, *epithelial cell adhesion molecule*). MLH1 y MHS2 son genes críticos implicados en la reparación de bases mal emparejadas que ocurren durante la síntesis de DNA y su silenciamiento puede conducir a mutaciones en el DNA.

Muchas leucemias humanas a menudo tienen translocaciones cromosómicas que codifican para la síntesis de proteínas de fusión nuevas con actividades enzimáticas que alteran la estructura de la cromatina por interacción con HDAC o histona acetiltransferasas (HAT, *histone acetyl transferases*). La proteína de fusión PML-RARα (*promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor*), generada por la translocación t(15;17) y observada en la mayor parte de los casos de leucemia promielocítica aguda (APL, *acute promyelocytic leukemia*), se une a promotores que contienen elementos de respuesta a ácido retinoico y recluta HDAC hacia estos promotores, inhibiendo de manera eficaz la expresión génica. Esto detiene la diferenciación en la etapa promielocítica y favorece la proliferación y la supervivencia de la célula tumoral. El tratamiento con dosis farmacológicas de ácido holotransretinoico (ATRA, *all-trans retinoic acid*), el ligando de RARα, produce la liberación de la actividad HDAC y el reclutamiento de coactivadores, lo que supera el bloqueo de la diferenciación. Tal diferenciación inducida de las células de la leucemia promielocítica aguda ha mejorado en grado considerable el tratamiento de estos pacientes pero también ha llevado a un tratamiento novedoso de la toxicidad cuando las células tumorales diferenciadas nuevamente se infiltran en los pulmones. Sin embargo, el ATRA representa un paradigma terapéutico para la reversión de los cambios epigenéticos en el cáncer. Para otras proteínas de fusión asociadas con la leucemia, como la leucemia mieloide aguda Tel (AML1, *acute myeloid leukemia*), como las proteínas de fusión AML-ETO (*acute myeloid leukemia-eight-twenty-one*) y la MLL observadas en la leucemia mieloide aguda (AML) y en la leucemia linfocítica aguda (ALL), también condujeron a la represión mediante el complejo HDAC. Por tanto, se están realizando esfuerzos para definir la base estructural de las interacciones entre las proteínas de fusión de la translocación y las proteínas de remodelación de la cromatina para utilizar esta información en el diseño racional de moléculas pequeñas que destruyan las asociaciones interproteínicas específicas, a pesar de que se ha demostrado que esto es técnicamente difícil. Varios fármacos que bloquean la actividad enzimática de HDAC están aprobados para el tratamiento del cáncer y hay otros en evaluación. Los inhibidores de HDAC han mostrado actividad antitumoral suficiente en estudios clínicos contra el linfoma cutáneo de linfocitos T (como el vorinostat, romidepsina), linfoma de linfocitos T periféricos (romidepsina, belinostat) y mieloma múltiple (panobinostat) para ser aprobados por la FDA.

Los inhibidores de HDAC (HDACi) también mostraron actividad antitumoral en estudios clínicos contra algunos tumores sólidos y hay más estudios en proceso. Los HDACi pueden dirigirse contra las células cancerosas a través de varios mecanismos que incluyen la modulación epigenética por acetilación de histona y efectos en otras proteínas acetiladas. Algunos de los efectos pleiotrópicos de los HDACi incluyen: intensificación de apoptosis, a través de la sobreexpresión de los receptores de la muerte (DR4/5, FAS y sus ligandos) y reducción de proteínas que inhiben la apoptosis (p. ej., inhibidor ligado a X de la apoptosis [XIAP, *X-linked inhibitor of apoptosis*]), aumento de proteínas que inhiben la progresión del ciclo celular (p. ej., p21Cip1/Waf1), inhibición de la reparación de DNA y generación de ROS que derivan en un mayor daño al DNA, y alteración de la proteína chaperona HSP90.

En la actualidad se realizan esfuerzos para modular otros procesos epigenéticos, como la reversión de la hipermetilación de las islas de CpG que caracteriza a muchos tumores. Los fármacos que inducen la desmetilación del DNA, como la 5-aza-2′-desoxicitidina, llevan a la reexpresión de genes silenciados en células cancerosas con la restauración de su función, y este fármaco está aprobado para su uso en síndromes mielodisplásicos (MDS, *myelodysplastic syndrome*). Sin embargo, la 5-aza-2′-desoxicitidina tiene una hidrosolubilidad limitada y es mielosupresora. Se están desarrollando otros inhibidores de las DNA metiltransferasas. En estudios clínicos en curso se están combinando inhibidores de la metilación del DNA con inhibidores de la HDAC con la idea de que la reversión de los cambios epigenéticos coexistentes revierta los patrones de la transcripción génica mal regulados en las células cancerosas. La regulación génica epigenética también ocurre a través de los microRNA o de RNA largos no codificantes (lncRNA, *long non-coding RNA*). Los microRNA son moléculas pequeñas de RNA (en promedio 22 nucleótidos de longitud) que silencian la expresión génica después de la transcripción mediante la unión e inhibición de la traducción o al promover la degradación de los transcritos de RNAm. Se calcula que el genoma humano codifica más de 1 000 microRNA. Cada tejido tiene un repertorio distintivo de expresión de microRNA y este patrón se modifica de maneras específicas en los cánceres. Sin embargo, apenas empiezan a conocerse las correlaciones específicas entre la expresión de microRNA y la biología y comportamiento clínico de las neoplasias. Aún no existen tratamientos enfocados en los microRNA, pero representan un área novedosa para desarrollo terapéutico. Los lncRNA son más largos que 200 nucleótidos y constituyen el grupo más grande de RNA no codificantes. Se ha demostrado que algunos de ellos desempeñan funciones importantes en la regulación génica. El potencial de alterar estos RNA para beneficio terapéutico es un área de investigación activa, aunque es necesario aprender mucho más antes de que esto sea factible.

APOPTOSIS Y OTROS MECANISMOS DE MUERTE CELULAR

La homeostasia hística requiere del equilibrio entre la muerte de células viejas, diferenciadas terminal o gravemente dañadas y su reposición por la proliferación de células progenitoras comprometidas. El daño a los genes reguladores del crecimiento de células madre puede causar resultados catastróficos para el hospedador, como un todo. Por tanto, eventos génicos que originan activación de oncogenes o pérdida de los supresores tumorales, que previsiblemente originarían la proliferación celular no regulada, por lo general activan las vías de transducción de señales que bloquean la proliferación celular aberrante. Estas vías pueden culminar en la muerte celular programada (*apoptosis*) o en el arresto irreversible del crecimiento (*senescencia*). Al igual que hay un conjunto de señales intracelulares y extracelulares que inciden en la maquinaria nuclear del ciclo celular para regular la división de las células, estas señales repercuten en la maquinaria enzimática nuclear que regula la muerte y la supervivencia de la célula.

La apoptosis es inducida por dos vías principales **(fig. 68-5)**. La vía extrínseca es activada por el enlace de miembros de la superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) como CD95 (Fas) y los receptores de muerte DR4 y DR5, por medio de sus ligandos, ligando Fas o TRAIL, respectivamente (ligado que induce apoptosis relacionado con TNF [*TNF-related apoptosis-inducing ligand*]). Esto induce la asociación del FADD (dominio de muerte relacionado con Fas [*Fas-associated death domain*]) y la procaspasa 8 a los motivos de los dominios de muerte de los receptores. La caspasa 8 es activada y entonces escinde y activa las caspasas efectoras 3 y 7, que después actúan específicamente sobre los constituyentes celulares (incluidos la DNAasa activada por caspasa, las proteínas citoesqueléticas y diversas proteínas reguladoras), induciendo al aspecto morfológico característico de la apoptosis, al cual los patólogos denominan "cariorrexis". La vía intrínseca de la apoptosis se inicia por la liberación de citocromo *c* y SMAC (segundo activador mitocondrial de las caspasas [*second mitocondrial activator of caspases*]) desde el espacio intermembranoso mitocondrial por reacción a diversos estímulos nocivos, incluido el daño del DNA, la pérdida de adherencia a la matriz extracelular (ECM, *extracellular matrix*), la proliferación inducida por oncogenes y la privación de factores de crecimiento. Al liberarse en el citoplasma, el citocromo *c* se asocia al dATP, la procaspasa 9 y la proteína adaptadora APAF-1, lo

Biblioteca Médica Virtual

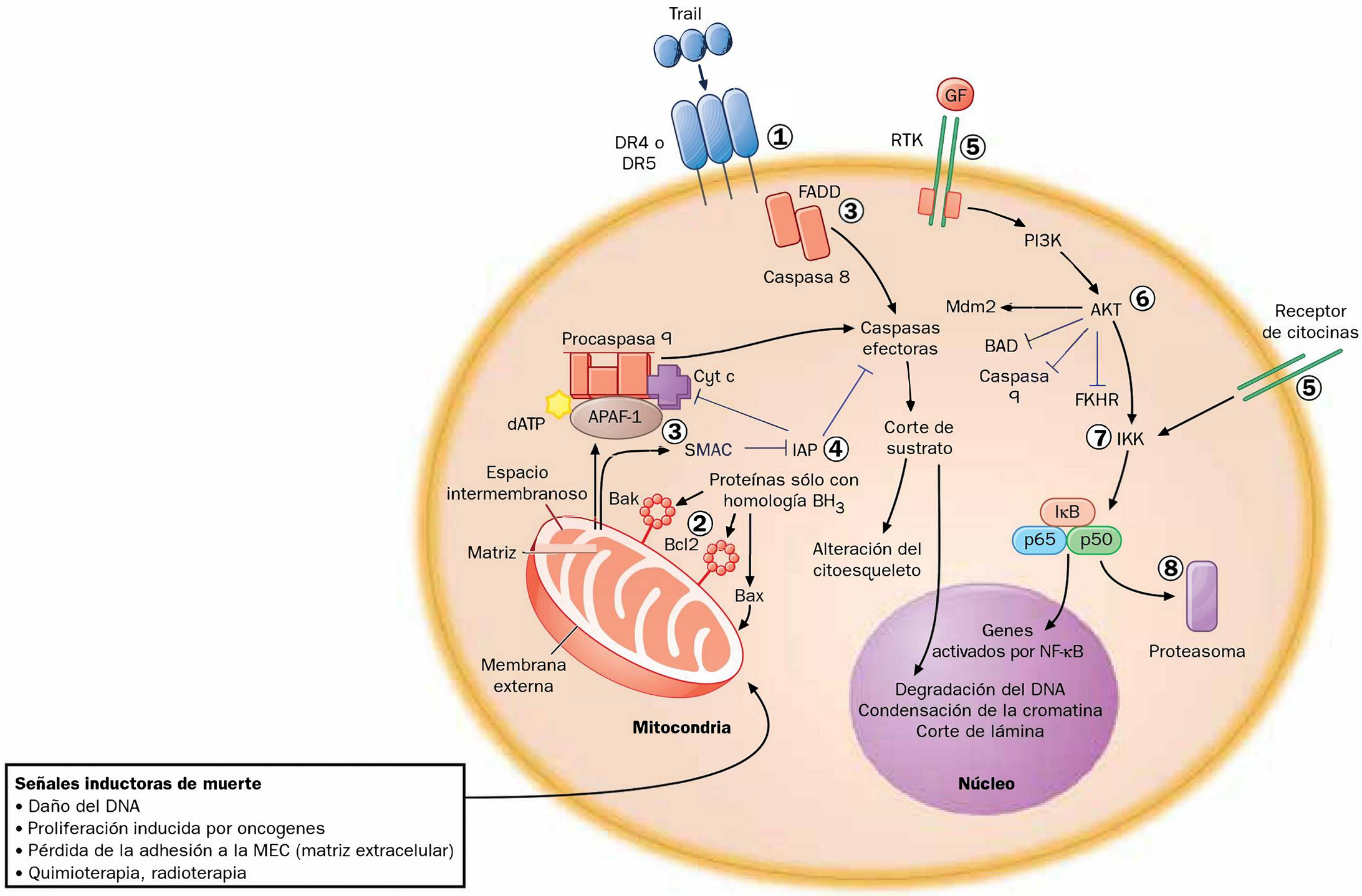


FIGURA 68-5 Estrategias terapéuticas para superar las vías de supervivencia aberrantes en las células cancerosas. 1. La vía extrínseca de la apoptosis puede inducirse de manera selectiva en las células cancerosas por medio del TRAIL (el ligando de los receptores de muerte 4 y 5) o por medio de anticuerpos monoclonales agonistas. **2.** La inhibición de los miembros de la familia antiapoptósica Bcl-2 con oligonucleótidos de finalización o inhibidores de la bolsa de unión de BH3 promoverá la formación de poros inducidos por Bak o Bax en la membrana externa mitocondrial. **3.** El silenciamiento (inactividad) epigenético del APAF-1, la caspasa 8 y otras proteínas puede superarse utilizando fármacos de desmetilación e inhibidores de las histonas desacetilasas. **4.** El inhibidor de las proteínas de apoptosis (IAP) bloquea la activación de las caspasas; los inhibidores de molécula pequeña de la función de las IAP (que mimetizan la acción de SMAC) reducirán el umbral de la apoptosis. **5.** Las vías de transducción de señales que se originan con la activación de los receptores formados por tirosina cinasas receptoras (RTK) o los receptores a citocinas promueven la supervivencia de las células cancerosas por diversos mecanismos. La inhibición de la función del receptor con anticuerpos monoclonales, como trastuzumab o cetuximab, o la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa con inhibidores moleculares pequeños puede bloquear la vía. **6.** La Akt-cinasa fosforila muchos reguladores de la apoptosis para promover la supervivencia celular; los inhibidores de la Akt pueden volver a las células tumorales más sensibles a las señales inductoras de apoptosis; sin embargo, la posibilidad de toxicidad para las células normales limita la utilidad terapéutica de estos fármacos. **7 y 8.** La activación del factor de transcripción NF-κB (que consta de las subunidades p65 y p50) ocurre cuando su inhibidor, el IκB, es fosforilado por la IκB-cinasa (*IκB kinase, IKK*), con la posterior degradación del IκB por el proteasoma. La inhibición de la actividad de IKK deberá bloquear selectivamente la activación de los genes blanco del NF-κB, muchos de los cuales favorecen la supervivencia celular. Los inhibidores de la función del proteasoma han sido aprobados por la FDA y es posible que funcionen en parte previniendo la destrucción del IκB, bloqueando así la localización nuclear del NF-κB. Es poco probable que el NF-κB sea el único blanco para los inhibidores del proteasoma.

que causa la activación secuencial de la caspasa 9 y las caspasas efectoras. El SMAC (segundo activador mitocondrial de la caspasa) se une y bloquea la función del inhibidor de las proteínas de apoptosis (IAP, *inhibitor of apoptosis proteins*), reguladores negativos de la activación de la caspasa.

La liberación de proteínas inductoras de apoptosis por las mitocondrias es regulada por miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bcl-2. Los miembros antiapoptóticos (p. ej., Bcl-2, Bcl-XL y Mcl-1) se asocian con la membrana externa de las mitocondrias a través de sus extremos carboxilo terminal, exponiendo al citoplasma una bolsa de unión hidrófoba que consta de los dominios 1, 2 y 3 de homología de Bcl-2 (*Bcl-2 homology*, BH), que es de importancia decisiva para su actividad. Las perturbaciones de los procesos fisiológicos en compartimientos celulares específicos permiten la activación de miembros de la familia proapoptótica solamente de BH3 (como Bad, Bim, Bid, Puma, Noxa y otros) que alteran la conformación de las proteínas Bax y Bak de la porción exterior de la membrana, que en estos casos se oligomerizan para formar poros en la membrana exterior mitocondrial, lo cual culmina en la liberación de citocromo *c*. Si sólo las proteínas de homología BH3 son secuestradas por Bcl-2, Bcl-XL o Mcl-1, los poros no se forman y las proteínas inductoras de apoptosis no son liberadas por la mitocondria. La proporción entre las concentraciones de los miembros de la familia Bcl-2 antiapoptótica y las concentraciones de BH3 proapoptóticas al nivel de la membrana mitocondrial determina el estado de activación de la vía intrínseca. Por tanto, la mitocondria debe reconocerse no sólo como un organelo con funciones vitales en el metabolismo intermediario y en la fosforilación oxidativa, sino también como una estructura reguladora central del proceso apoptótico.

La evolución de las células tumorales hacia un fenotipo más maligno necesita de la adquisición de cambios genéticos que trastornan las vías de apoptosis y estimulan la supervivencia de las células neoplásicas y la resistencia a tratamientos antineoplásicos. Sin embargo, las células cancerosas, a diferencia de las células normales, pueden ser más vulnerables a intervenciones terapéuticas destinadas a modificar las vías de apoptosis, de las cuales dependen de manera extraordinaria las células de cáncer. Por ejemplo, la sobreexpresión de Bcl-2 como resultado de la translocación t(14;18) contribuye al linfoma folicular y tiene una marcada expresión en muchas neoplasias malignas linfoides, como la leucemia linfocítica crónica (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*). El incremento en la expresión de Bcl-2 también se observa en cánceres de próstata, mama y pulmones y en el melanoma. La acción selectiva contra miembros de la familia Bcl-2 antiapoptótico se ha logrado por la identificación de algunos compuestos de bajo peso molecular que se unen a las depresiones hidrófobas de Bcl-2 o de Bcl-XL y bloquean su capacidad de asociarse con proteínas exclusivamente BH3 que inducen la muerte. Estos compuestos inhiben las actividades antiapoptóticas de Bcl-2 y Bcl-XL en concentraciones nanomolares. Un inhibidor de

Biblioteca Médica Virtual

BCL-2 mimético de BH3 oral, venetoclax, está aprobado para uso en pacientes con CLL resistente y deleción 17p.

Los resultados de estudios preclínicos donde se valoró la actividad de algunos productos contra los receptores DR4 y 5 de muerte, han mostrado que TRAIL humano soluble y obtenido por bioingeniería (recombinante) o anticuerpos monoclonales humanizados con actividad agonista contra DR4 o 5, inducen apoptosis de células tumorales mientras dejan indemnes las células normales. Los mecanismos de esta selectividad pueden incluir la expresión de receptores señuelos o mayores concentraciones de inhibidores intracelulares (como FLIP, que compite con la caspasa 8, por FADD), por células normales, pero no en las neoplásicas. Se ha demostrado sinergia entre la apoptosis inducida por TRAIL y fármacos quimioterapéuticos en algunos estudios preclínicos. Aunque, no todos los estudios han demostrado actividad significativa de estrategias dirigidas a la vía TRAIL.

Muchas de las vías de transducción de señales alteradas en el cáncer favorecen la supervivencia de la célula tumoral (fig. 68-5). Éstas incluyen la activación de la vía de la PI3K/Akt, los valores aumentados del factor de transcripción NF-κB y el silenciamiento epigenético de genes como los del *APAF-1* (factor 1 activador de la proteasa de apoptosis implicado en la activación de la caspasa 9 y esencial para la apoptosis) y la *caspasa-8*. Cada una de estas vías sirve de objetivo a sustancias terapéuticas que, además de afectar a la proliferación de la célula cancerosa o la expresión génica, se puede esperar que vuelvan a las células cancerosas más sensibles a la apoptosis, favoreciendo así la sinergia cuando se combinen con otros fármacos antineoplásicos.

Algunas células tumorales resisten la apoptosis inducida por fármacos por medio de la expresión de uno o más miembros de la familia de bombas de salida dependientes de ATP (proteínas de unión a ATP, *ATP-binding casette*), que sirven de reguladoras del fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (MDR, *multidrug resistance*). El prototipo, la glucoproteína P (PGP, *P-glycoprotein*), atraviesa en 12 ocasiones la membrana plasmática y tiene dos sitios de unión al ATP. Los fármacos hidrófobos (p. ej., las antraciclinas y los alcaloides de la vinca) son reconocidos por la PGP conforme entran en la célula y son bombeados hacia el exterior de la misma. En múltiples estudios clínicos no se ha logrado demostrar que se pueda superar la resistencia a fármacos utilizando inhibidores de la PGP. Sin embargo, los transportadores de ABC tienen especificidades de sustrato diferentes y la inhibición de un solo miembro de la familia puede no bastar para superar el fenotipo MDR. Continúan los esfuerzos para revertir la resistencia farmacológica mediada por PGP.

Las células, incluyendo las cancerosas, también pueden sufrir otros mecanismos de muerte celular incluyendo la *autofagia* (la degradación de proteínas y organelos por proteasas lisosomales) y la *necrosis* (la digestión de componentes celulares y la ruptura de la membrana celular). La necrosis por lo general ocurre en respuesta a fuerzas externas que resultan en la liberación de componentes celulares, que conducen a inflamación y daño de tejidos adyacentes. A pesar de que se consideró que la necrosis no era programada, la evidencia en la actualidad sugiere que al menos algunos aspectos pueden ser programados. Aún no se establece cuál es la función exacta de la necrosis en la muerte de células cancerosas en varios entornos. Además de su participación en la muerte celular, la autofagia puede servir como un mecanismo homeostático para promover la supervivencia de la célula al reciclar componentes celulares para proporcionar la energía necesaria. Los mecanismos que controlan el equilibrio entre el aumento de la supervivencia *versus* lo que conduce a la muerte celular, aún no se comprenden del todo. La autofagia parece desempeñar papeles conflictivos en el desarrollo y supervivencia del cáncer. Al inicio de los procesos carcinogénicos, la autofagia puede actuar como supresor tumoral al prevenir que la célula acumule proteínas y organelos anormales. Sin embargo, en tumores establecidos puede servir como un mecanismo de supervivencia de células cancerosas cuando son estresadas por un daño como el derivado de la quimioterapia. Los estudios preclínicos indicaron que la inhibición de este proceso puede aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia y hay estudios en curso que evalúan inhibidores de la autofagia combinados con la quimioterapia. El mejor entendimiento de los factores que controlan la promoción de la supervivencia *versus* los aspectos de la autofagia que inducen la muerte, es necesario para conocer cómo manipularlo mejor para el beneficio terapéutico.

METÁSTASIS

El proceso metastásico explica la gran mayoría de muertes por los tumores sólidos y, por tanto, el entendimiento de este proceso es crítico para lograr una mejora en la sobrevida. La biología de la metástasis es compleja y requiere de múltiples pasos. El paso inicial implica migración celular e invasión a través de la ECM. Las tres principales características de la invasión histica son la adhesión celular a la membrana basal, la proteólisis local de la membrana y el movimiento de la célula a través de la membrana y la matriz extracelular. Las células que pierden contacto con la matriz extracelular normalmente sufren muerte celular programada (anoikis, apoptosis inducida por la pérdida de contacto) y este proceso tiene que ser suprimido en las células que metastatizan. Otro proceso importante para la metástasis de las células de cáncer epitelial es la transición epitelio-mesénquima (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*). Éste es un proceso mediante el cual las células pierden sus propiedades epiteliales y ganan propiedades mesenquimales. Esto normalmente ocurre durante los procesos del desarrollo en embriones, permitiendo a las células migrar a sus destinos apropiados en el embrión. Esto también ocurre en la cicatrización de heridas, regeneración de tejidos y reacciones fibróticas, pero en todos estos procesos, las células detienen su proliferación cuando el proceso está completo. Las células malignas que metastatizan sufren una transición epitelio mesénquima como un paso importante en ese proceso pero retienen la capacidad para la proliferación no regulada. Sin embargo, hay evidencia de que no todas las células cancerosas que producen metástasis requieren EMT; el papel de EMT en las distintas células malignas metastásicas aún no se aclara. Las células cancerosas que penetran en la circulación, en esta situación, deben repetir estas etapas en un sitio muy lejano, hallar un nicho apropiado en un tejido extraño, evitar la detección por las defensas del hospedador e inducir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Algunas células metastásicas son cúmulos oligoclonales que parecen tener más potencial para establecer la metástasis que las células individuales, quizá por efectos diferenciales y de cooperación para evadir las defensas del hospedador. El paso limitante de velocidad de las metástasis es la capacidad de las células tumorales para sobrevivir y expandirse en el microambiente nuevo del sitio metastásico, así como las múltiples interacciones entre hospedador y tumor que determinan el resultado final **(fig. 68-6)**. Pocos fármacos se han desarrollado que intenten actuar directamente en el proceso de metástasis, en parte debido a que las características de los pasos críticos en los procesos que serían potenciales blancos excelentes para los fármacos, aún están siendo identificadas. Sin embargo, se conoce un número de blancos potenciales. El HER2 puede aumentar el potencial metastásico de células de cáncer de mama, y como se comentó previamente, el anticuerpo monoclonal trastuzumab, que está dirigido a HER2, mejora la sobrevida como adyuvante para pacientes con cáncer de mama positivo a HER2. Otros posibles blancos que aumentan el potencial metastásico de células en estudios preclínicos incluyen a HIF-1 y 2, factores de transcripción inducidos por hipoxia dentro de los tumores; factores de crecimiento (p. ej., cMET y VEGFR); oncogenes (p.ej., *SRC*); moléculas de adhesión (p. ej., cinasa de adhesión focal [FAK, *focal adhesion kinase*]); proteínas ECM (p. ej., metaloproteinasas-1 y -2 de la matriz); y moléculas inflamatorias (p. ej., COX-2).

El fenotipo metastásico está probablemente restringido a una pequeña fracción de células tumorales (fig. 68-6). Son necesarios varios cambios genéticos y epigenéticos para que las células tumorales sean capaces de metastatizar, incluyendo la activación de genes promotores de metástasis y la inhibición de genes que suprimen la capacidad metastásica. Dada la función de los microRNA en el control de la expresión génica (véase la sección sobre epigenética), incluidos los que son críticos para el proceso metastásico, hoy en día se realizan esfuerzos para modularlos como intento para inhibir la metástasis. Las células con capacidad metastásica frecuentemente expresan receptores de quimocinas que probablemente son importantes en el proceso metastásico. Se han identificado varios genes candidatos supresores de metástasis, incluyendo genes que codifican para proteínas que aumentan la apoptosis, suprimen la división celular, y que participan en las interacciones de las células entre sí o con la matriz extracelular, o suprimen la migración celular. La pérdida de la función de estos genes aumenta la metástasis. Los perfiles de expresión génica se están utilizando para estudiar los procesos de metástasis y otras propiedades de las células tumorales que puedan predecir susceptibilidades.

Un ejemplo de la capacidad de las células cancerosas para sobrevivir y crecer en un microambiente nuevo es la metástasis ósea. Las metástasis óseas son en extremo dolorosas, producen fracturas de los huesos que sostienen peso, pueden producir hipercalcemia y representan una causa importante de morbilidad para los pacientes con cáncer. Los osteoclastos y sus precursores derivados de monocitos expresan el receptor de superficie RANK (activador del receptor de NF-κB [*receptor activator of* NF-κB]), que se requiere para la diferenciación terminal y la activación de los osteoclastos. Los osteoblastos y otras células del estroma expresan el ligando RANK (RANKL), que es una citocina unida a la membrana y soluble. La osteoprotegerina (OPG), un receptor soluble de RANK producido por las células del estroma, hace las veces de receptor señuelo para inhibir la activación

Biblioteca Médica Virtual

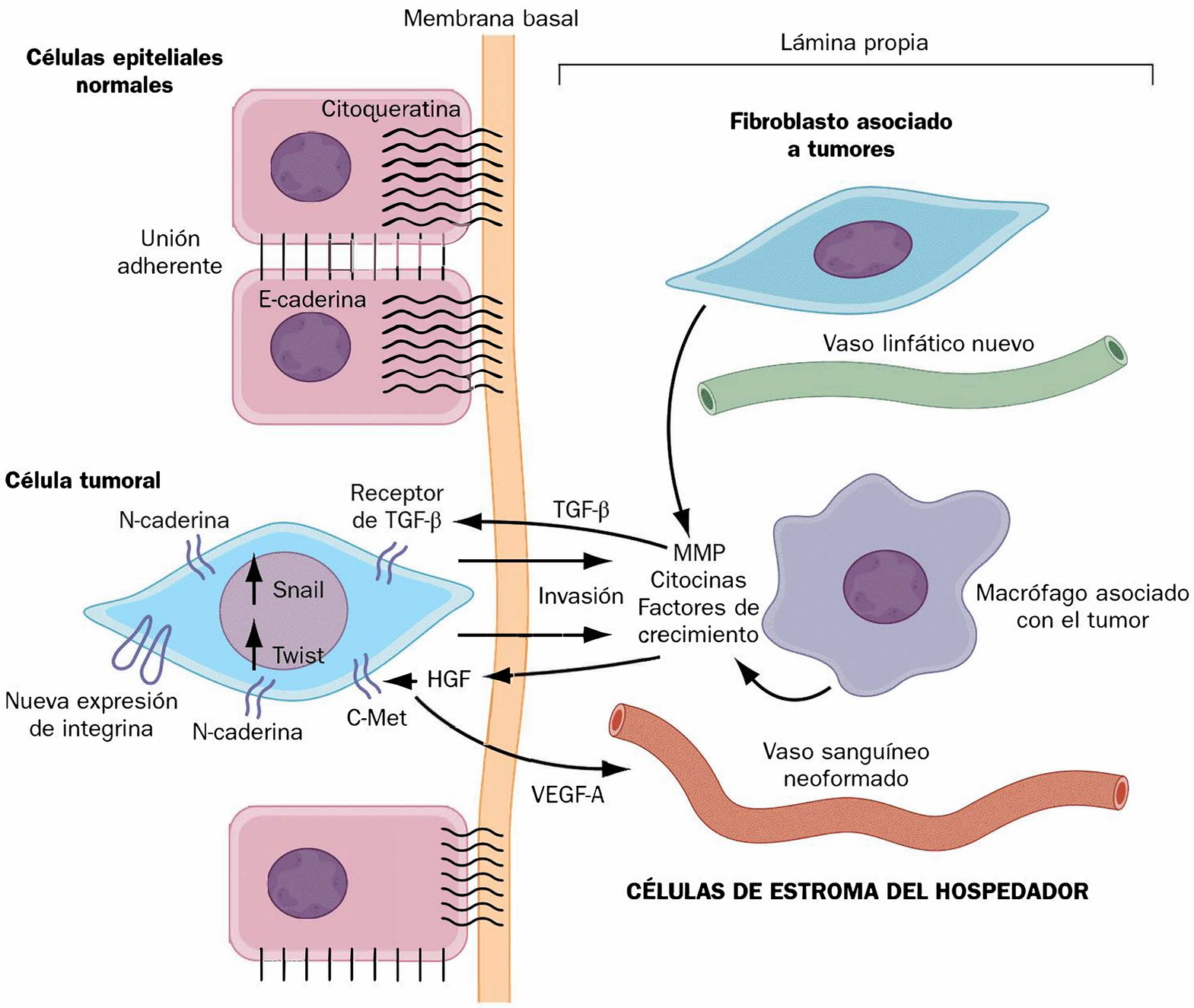


FIGURA 68-6 Vías de señalización de oncogenes activadas durante la progresión tumoral y que promueven el potencial de metástasis. La figura indica una célula cancerosa que ha experimentado la transición de epitelial a mesenquimatosa (EMT, *epithelial to mesenchymal transition*), influida por varias señales ambientales. Algunos componentes decisivos son las vías del factor activador del crecimiento β (TGF-β) y las del factor de crecimiento de hepatocitos (*hepatocyte growth factor*, HGF)/c-Met, así como cambios en la expresión de moléculas de adherencia que median las interacciones intercelulares y celular-matriz extracelular. Cambios importantes en la expresión génica son regulados por la familia Snail y Twist de represores transcripcionales (cuya expresión es inducida por las vías oncógenas), lo cual hace que disminuya la expresión de E-caderina, componente fundamental de las uniones adherentes entre una y otra células epiteliales. Ello, junto con el incremento de la cantidad de N-caderina, el cambio en el perfil de expresión de integrinas (que median las asociaciones de las células con la matriz extracelular que son importantes para la movilidad de la célula) y un cambio en la expresión del filamento intermedio, de la citoqueratina en vimentina, origina un cambio fenotípico en las células epiteliales adherentes y altamente organizadas, que se transforman en células móviles e invasoras con una morfología fibroblástica o mesenquimatosa. Al parecer, la EMT es una de las fases importantes que culminan en la aparición de metástasis en algunos cánceres de humanos. Las células del estroma del hospedador que incluyen fibroblastos y macrófagos asociados con tumores, intervienen decisivamente en la modulación del comportamiento de células cancerosas, por medio de la secreción de factores de crecimiento y citocinas proangiógenas y metaloproteinasas de matriz que degradan la membrana basal. VEGF-A, -C y -D son producidos por células tumorales y células del estroma en respuesta a la hipoxia o señales oncógenas e inducen la producción de vasos sanguíneos y conductos linfáticos nuevos a través de los cuales las células tumorales llegan en metástasis a los ganglios linfáticos o a los tejidos.

del RANK. El equilibrio relativo entre el ligando RANK y la OPG determina el estado de activación del RANK en los osteoclastos. Muchos tumores aumentan la actividad osteoclástica por la secreción de sustancias como la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*), el péptido relacionado con la PTH, la interleucina (IL) 1 o la Mip1, que perturban el equilibrio homeostático de la remodelación ósea al aumentar la señalización del RANK. Un ejemplo es el mieloma múltiple, en el que las interacciones de la célula tumoral con la célula del estroma activan los osteoclastos e inhiben los osteoblastos, lo que conduce al desarrollo de múltiples lesiones óseas líticas. La inhibición del ligando RANK por un anticuerpo (denosumab) puede prevenir la destrucción ósea adicional. Los bisfosfonatos también son inhibidores eficaces de la función osteoclástica y se utilizan para tratar a pacientes con cáncer y metástasis en huesos.

CÉLULAS MADRE CANCEROSAS

Los tejidos normales tienen células madre capaces de autorrenovarse y reparar los tejidos dañados, mientras que la mayoría de las células de los tejidos no tiene esta capacidad. Sólo un pequeño porcentaje de las células de un tumor son capaces de iniciar colonias *in vitro* o formar neoplasias con gran eficiencia cuando se inyectan en ratones inmunodeprimidos NOD/SCID. Las leucemias mieloides aguda y crónica de seres humanos (AML y CML) tienen una pequeña población de células (<1%) que poseen propiedades de las células madre, como sería la autorrenovación ilimitada y la capacidad de causar leucemia si son trasplantadas en forma seriada a ratones. Estas células poseen un fenotipo indiferenciado (Thy1–CD34+CD38– y no poseen otros marcadores de diferenciación) y se asemejan a las células madre normales en muchas formas, pero ya no están bajo control homeostático **(fig. 68-7)**. Los tumores sólidos también pueden incluir una población de células madre. Todavía no se sabe con qué frecuencia los cánceres pueden surgir dentro de una población de células madre. Las células madre cancerosas, a semejanza de sus correspondientes normales, tienen una capacidad de proliferación ilimitada y, como dato paradójico, cursan por el ciclo celular con gran lentitud; el crecimiento y proliferación neoplásicos se producen en gran medida por expansión del fondo común de células madre, que es la proliferación no regulada de la población que amplifica el tránsito y la ineficacia de las vías de apoptosis (fig. 68-7). La lentitud en su paso por el ciclo, además de los elevados niveles de expresión de miembros de la familia antiapoptótica Bcl-2 y las bombas de salida de fármacos de la familia de MDR, hacen que las células madre cancerosas sean menos vulnerables a los antineoplásicos o a la radioterapia. La idea de que es imposible curar muchos cánceres de humanos está implícita en la hipótesis de células madre cancerosas, por el hecho de que los fármacos actuales no destruyen dichas células. Si fuera factible identificar y aislar a las células madre cancerosas, quizá se podrían diferenciar y modificar de manera selectiva las vías de señalización aberrantes que las diferencian de los células madre hísticas normales. La evidencia de que las células con propiedades de células madre se pueden originar de otras células epiteliales dentro del cáncer mediante procesos como la transición epitelio mesénquima, también implica que es esencial tratar a todas las células cancerosas, y no solamente a aquellas con propiedades semejantes a las células madre actuales, con el objetivo de eliminar la población de células cancerosas autorrenovables. La naturaleza exacta de las células madre cancerosas se mantiene como un área de investigación. Una de las preguntas sin responder es el origen preciso de las células madre cancerosas para los distintos tipos de cáncer.

Biblioteca Médica Virtual

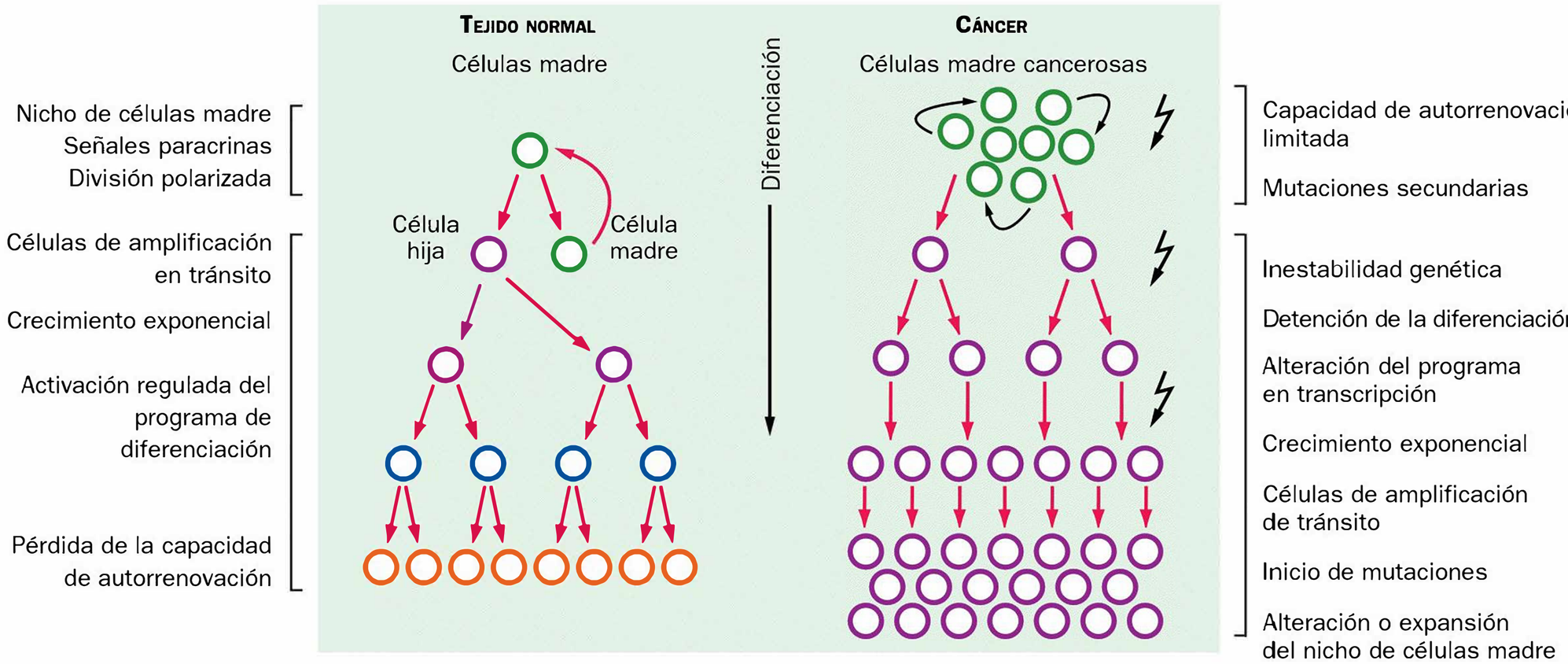


FIGURA 68-7 Las células madre cancerosas tienen un papel crítico en el inicio, progresión y resistencia a la terapia, de neoplasias malignas. En tejidos normales (*izquierda*) se conserva la homeostasia, gracias a la división asimétrica de células madre que permiten la aparición de una célula de descendencia que se diferenciará y otra célula que conservará el fondo común de células madre. Ello surge dentro de nichos muy específicos que son propios de cada tejido, como los que están en aposición íntima de los osteoblastos en la médula ósea o en la base de las criptas en el colon. En estos sitios, las señales paracrinas provenientes de células de estroma como los ligandos sonic hedgehog o Notch, así como la regulación a la alta de la catenina β y la telomerasa, permiten conservar las características de las células madre, de autorregeneración ilimitada y al mismo tiempo evitan la diferenciación o la muerte celular. Esta situación surge en parte por la regulación a la alta del represor transcripcional Bmi-1, y la inhibición de las vías de $p16^{Ink4a}$/Arf y p53. Las células hijas salen de los nichos de células madre y se incorporan a una fase de proliferación (conocida como *células de amplificación en tránsito*), dentro de un número especificado de divisiones celulares, durante las cuales se activa un programa de desarrollo que al final originará células totalmente diferenciadas que han perdido su potencial proliferativo. La tasa de regeneración celular es equivalente a la tasa de muerte celular y así se conserva la homeostasia. En este sistema jerárquico solamente las células madre viven largo tiempo. La hipótesis es que los cánceres poseen células madre que integran una pequeña fracción de todas las células neoplásicas (p. ej., 0.001 a 1%). Dichas células comparten algunas características con las células madre normales, incluido un fenotipo indiferenciado, un potencial ilimitado de autorregeneración, capacidad de diferenciarse moderadamente; sin embargo, por las mutaciones que se inician (indicadas por las *flechitas en forma de rayo*) dejan de ser reguladas por estímulos ambientales. El fondo común de las células madre cancerosas se expande y la descendencia en proliferación rápida, a través de mutaciones adicionales, puede alcanzar propiedades de células madre, si bien gran parte de la población se considera que tiene escasa capacidad de proliferación. Los programas de diferenciación son disfuncionales por la reprogramación de la secuencia de transcripción génica por medio de vías de señales oncógenas. Dentro de la población cancerosa en amplificación en tránsito la inestabilidad genómica genera aneuploidía y heterogeneidad clonal al alcanzar las células el fenotipo maligno total, con capacidad metastásica. La hipótesis de células madre cancerosas ha motivado que se piense que las terapias antineoplásicas actuales pudieran ser eficaces para destruir la mayor parte de las células tumorales, pero no las células madre neoplásicas, lo que permite que se repita la proliferación en tumores que se manifiestan por recidiva de los mismos o progresión de la enfermedad. Se encuentran desarrollándose investigaciones para identificar las características moleculares peculiares de los células madre cancerosas que pudieran culminar en el ataque directo de ellas por parte de nuevos fármacos terapéuticos.

PLASTICIDAD Y RESISTENCIA

Las células cancerosas, y en especial las células madre, tienen la capacidad para una plasticidad importante, permitiéndoles alterar múltiples aspectos de la biología celular en respuesta a factores externos (p. ej., quimioterapia, radioterapia, inflamación, respuesta inmune). Además, la heterogeneidad entre las distintas clonas celulares en la población tumoral y sus interacciones entre sí y con el microambiente tumoral proporcionan al tumor una capacidad plástica significativa para enfrentar el estrés interno y externo. Por tanto, un gran problema en el tratamiento del cáncer es que los cánceres tienen un amplio espectro de mecanismos de resistencia inicial y adaptativa a los tratamientos. Éstos incluyen inhibir el suministro de fármacos a las células cancerosas, bloquear la captación y retención del fármaco, incrementar el metabolismo de éste, alterar las concentraciones de proteínas blanco haciéndolas menos sensibles a los fármacos, adquirir mutaciones en estas proteínas eliminando así su sensibilidad a los fármacos, modificar el metabolismo y las vías de señalización celulares, utilizar vías de señalización alternas, ajustar el proceso de replicación celular incluyendo mecanismos a través de los cuales la célula lidia con el daño al DNA, inhibir la apoptosis y evadir el sistema inmunitario. Por tanto, la mayoría de los cánceres metastásicos (excepto aquéllos curables con quimioterapia como los tumores de células germinales) eventualmente desarrollan resistencia al tratamiento utilizado. El superar la resistencia es una gran área de investigación.

METABOLISMO DEL CÁNCER

Una de las características distintivas de las células cancerosas es que tienen alterado el metabolismo comparadas con células normales lo que apoya la supervivencia, sus altas tasas de proliferación y su capacidad para producir metástasis. Lo que complica los estudios que evalúan las diferencias metabólicas entre las células normales y las malignas es la heterogeneidad en el metabolismo entre distintas células en un tumor maligno. Estas células deben orientar una fracción importante de sus fuentes de energía para la síntesis de proteínas y otras moléculas (bloques de construcción necesarios para la producción de nuevas células) mientras mantienen aún una producción suficiente de ATP para sobrevivir y crecer. A pesar de que las células que proliferan de manera normal también tienen necesidades similares, existen diferencias en cómo las células cancerosas metabolizan la glucosa y otros compuestos, incluyendo glutamina, comparado con células normales, en parte por los cambios genéticos y epigenéticos en las células cancerosas, pero también es probable que se debe a las diferencias en los ambientes del cáncer y las células normales. Muchas células cancerosas utilizan la glicólisis aeróbica (el efecto Warburg) **(fig. 68-8)** para metabolizar glucosa, generando un incremento en la producción de ácido láctico, mientras que las células normales utilizan la fosforilación oxidativa en las mitocondrias bajo condiciones aeróbicas, un proceso mucho más eficiente para generar ATP destinado a la utilización de energía, pero que no produce la misma cantidad de bloques de construcción necesarios para las nuevas células. Una consecuencia es la captación aumentada de glucosa por las células cancerosas, un hecho utilizado en el escaneo con tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography)* con fluorodesoxiglucosa (FDG, *fluorodeoxyglucose*) para detectar tumores. Varias proteínas en las células cancerosas, incluyendo cMYC, HIF1, RAS, p53, pRB y AKT, modulan los procesos glucolíticos y controlan el efecto Warburg. Aunque estas vías se mantienen como blancos terapéuticos difíciles, la vía de PI3 cinasa con señalización a través de mTOR y la vía de la cinasa ac-

Biblioteca Médica Virtual

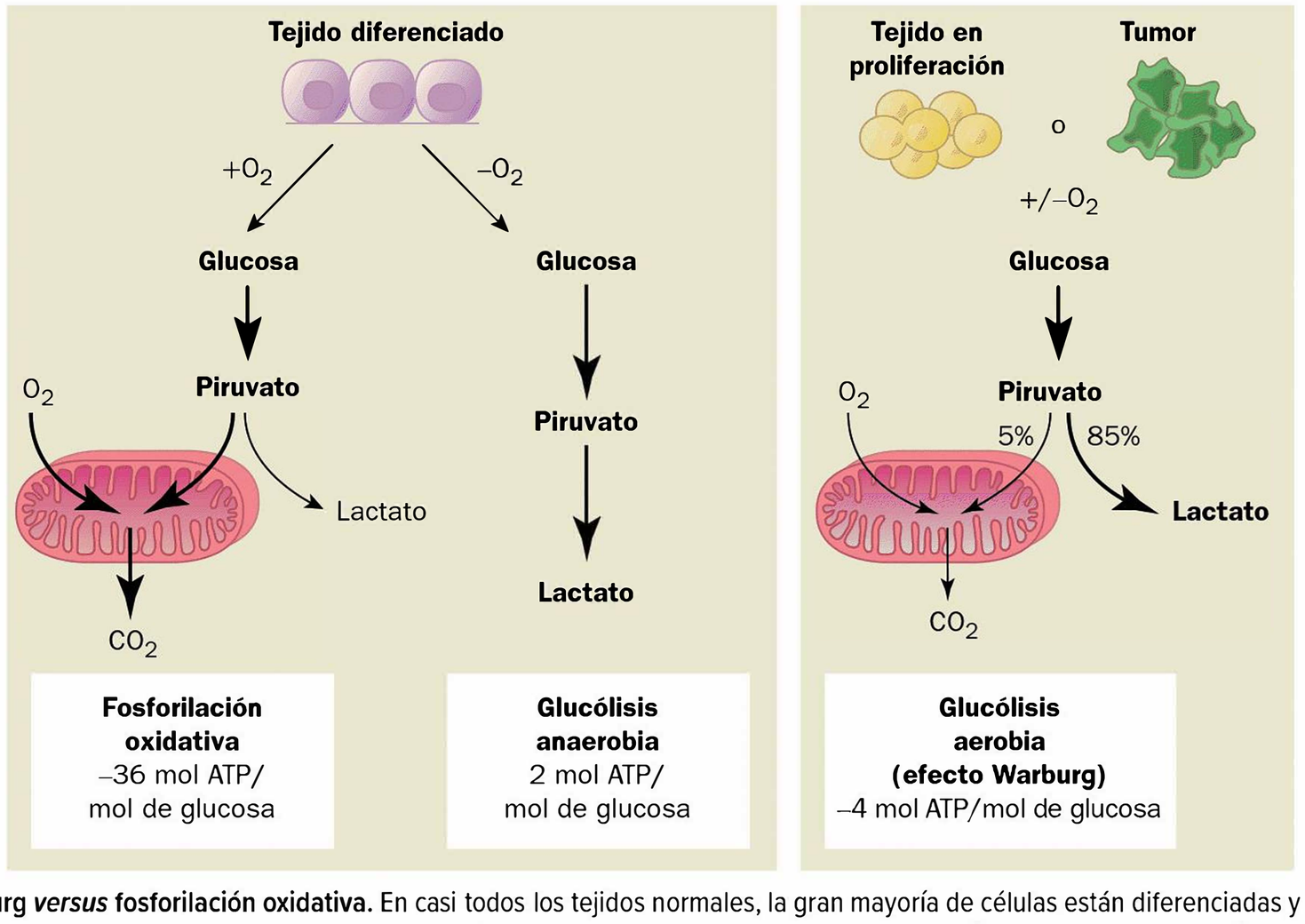


FIGURA 68-8 Efecto Warburg *versus* fosforilación oxidativa. En casi todos los tejidos normales, la gran mayoría de células están diferenciadas y dedicadas a una función particular dentro del órgano en el que residen. Las necesidades metabólicas son principalmente para obtener energía y no para la generación de elementos esenciales para nuevas células. En estos tejidos, el ATP se obtiene por fosforilación oxidativa que produce eficientemente cerca de 36 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa metabolizada. En comparación, los tejidos tumorales proliferativos, en especial en circunstancias de hipoxia, una condición típica dentro de los tumores, utilizan la glicólisis aeróbica para producir energía para la supervivencia celular y para generar los elementos esenciales de nuevas células.

tivada por AMP (AMPK), que inhibe al complejo mTOR 1 (mTORC1; un complejo proteínico que incluye mTOR) son importantes para controlar los procesos glucolíticos y por tanto proporcionan blancos potenciales para inhibir este proceso. La utilización ineficiente de glucosa también condiciona la necesidad de vías metabólicas alternas para otros compuestos, uno de los cuales es la glutamina. En forma similar a la glucosa, ésta proporciona una fuente para moléculas estructurales y para la producción de energía. La glutamina también es utilizada ineficientemente por las células cancerosas. Las células malignas también pueden captar nutrientes liberados por las células y tejidos circundantes, lo que aumenta la complejidad de la inhibición terapéutica exitosa del metabolismo del cáncer.

Las mutaciones que participan en el proceso de metástasis se presentan en varios cánceres. Entre las identificadas con mayor frecuencia a la fecha están las mutaciones en las isocitrato deshidrogenasas 1 y 2 (*IDH1* e *IDH2*), las cuales se observan comúnmente en gliomas, AML y colangiocarcinomas intrahepáticos. Estas mutaciones llevan a la producción de un oncometabolito (2-hidroxiglutarato, 2HG) en lugar del producto normal α-cetoglutarato. A pesar de que los mecanismos exactos de oncogénesis por 2HG aún están siendo dilucidados, el α-cetoglutarato es un cofactor clave para varias dioxigenasas que participan en controlar la metilación del DNA. El 2HG puede actuar como un inhibidor competitivo del α-cetoglutarato, ocasionando alteraciones en el estado de metilación (hipermetilación primaria) de los genes (cambios epigenéticos) que tiene efectos profundos en diversos procesos celulares incluyendo diferenciación. Se están desarrollando inhibidores de la *IDH1* e *IDH2* mutantes. Hasta ahora, han tenido cierta actividad contra la AML con IDH mutante, pero menor actividad contra glioblastomas o colangiocarcinomas.

Se necesita aprender bastante sobre las diferencias específicas en el metabolismo entre células cancerosas y normales; sin embargo, se están evaluando moduladores del metabolismo. El primero de éstos es el agente antidiabético metformina, en forma aislada o en combinación con agentes quimioterapéuticos. La metformina inhibe la gluconeogénesis y puede tener efectos directos sobre las células tumorales al activar la cinasa activada por 5′-adenosin monofosfato (AMPK, *5′-adenosine monophosphate-activated kinase*), una serina/treonina proteína cinasa que se encuentra río abajo del supresor tumoral LKB1, y que por tanto inhibe el complejo 1 del objetivo de rapamicina en mamíferos (mTORC1, *mammalian target of rapamycin complex 1*) ocasionando la disminución en la síntesis de proteínas y en la proliferación. Hasta ahora, los estudios no han confirmado la función que tiene la metformina como fármaco anticanceroso. Las estrategias adicionales en valoración incluyen a otros moduladores del metabolismo de la glucosa (p. ej., pioglitazona) y que inhiben la glutaminasa (importante para la utilización de la glutamina).

MICROAMBIENTE TUMORAL, ANGIOGÉNESIS Y EVASIÓN INMUNE

Los tumores no sólo consisten de células cancerosas sino además de un microambiente complejo que incluye a muchos otros tipos de células (p. ej., células inflamatorias), matriz extracelular, factores secretados (p. ej., factores de crecimiento), especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, factores mecánicos, vasos sanguíneos y linfáticos. Este ambiente no es estático, por el contrario, es dinámico y evoluciona continuamente. La naturaleza compleja y dinámica del microambiente aumenta la dificultad de tratar a los tumores. Existen además varios mecanismos mediante los cuales el microambiente contribuye a la resistencia a terapias anticancerosas.

Uno de los elementos críticos de la proliferación de las células tumorales es el suministro de oxígeno, nutrientes y factores circulantes importantes para el crecimiento y la supervivencia. El límite de difusión para el oxígeno en los tejidos es aproximadamente de 100 a 200 mm, un aspecto crítico en el crecimiento de los tumores es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis. El crecimiento de los tumores primarios y metastásicos por arriba de pocos milímetros necesita del reclutamiento de vasos sanguíneos y células endoteliales vasculares para apoyar sus requerimientos metabólicos. Por tanto, un elemento decisivo en el crecimiento de los tumores primarios y la formación de sitios metastásicos es la *activación angiogénica*: la capacidad del tumor de favorecer la formación de nuevos capilares a partir de los vasos preexistentes del hospedador. La activación angiogénica es una fase del desarrollo tumoral en la que el equilibrio dinámico entre los factores proangiógenos y antiangiógenos se inclinan a favor de la formación de vasos por los efectos del tumor sobre su medio inmediato. Los estímulos de la angiogénesis tumoral son la hipoxemia, la inflamación y las lesiones genéticas de los oncogenes o los supresores tumorales que alteran la expresión génica de la célula tumoral. La angiogénesis consta de varios pasos que incluyen la estimulación de células endoteliales (EC, *endothelial cells*) por factores de crecimiento, la degradación de la matriz extracelular por proteasas, la proliferación de células endoteliales y la migración hacia el tumor, así como la formación final de nuevos conductos capilares.

Los vasos sanguíneos tumorales no son normales; tienen una arquitectura y un flujo sanguíneo caóticos. Debido a un desequilibrio de los reguladores angiógenos, como el VEGF y las angiopoyetinas (véase más adelante en el presente cap.), los vasos tumorales son tortuosos y dilatados y presentan un diámetro irregular, ramificación excesiva y fístulas. El flujo sanguíneo tumoral es variable, con zonas de hipoxemia y acidosis que llevan a la selección de variantes que son resistentes a la apoptosis inducida por la hipoxemia (a menudo por pérdida de la expresión de p53). Las paredes de los vasos tumorales tienen múltiples orificios, uniones interendoteliales ensanchadas y una membrana basal discontinua o ausente; esto

Biblioteca Médica Virtual

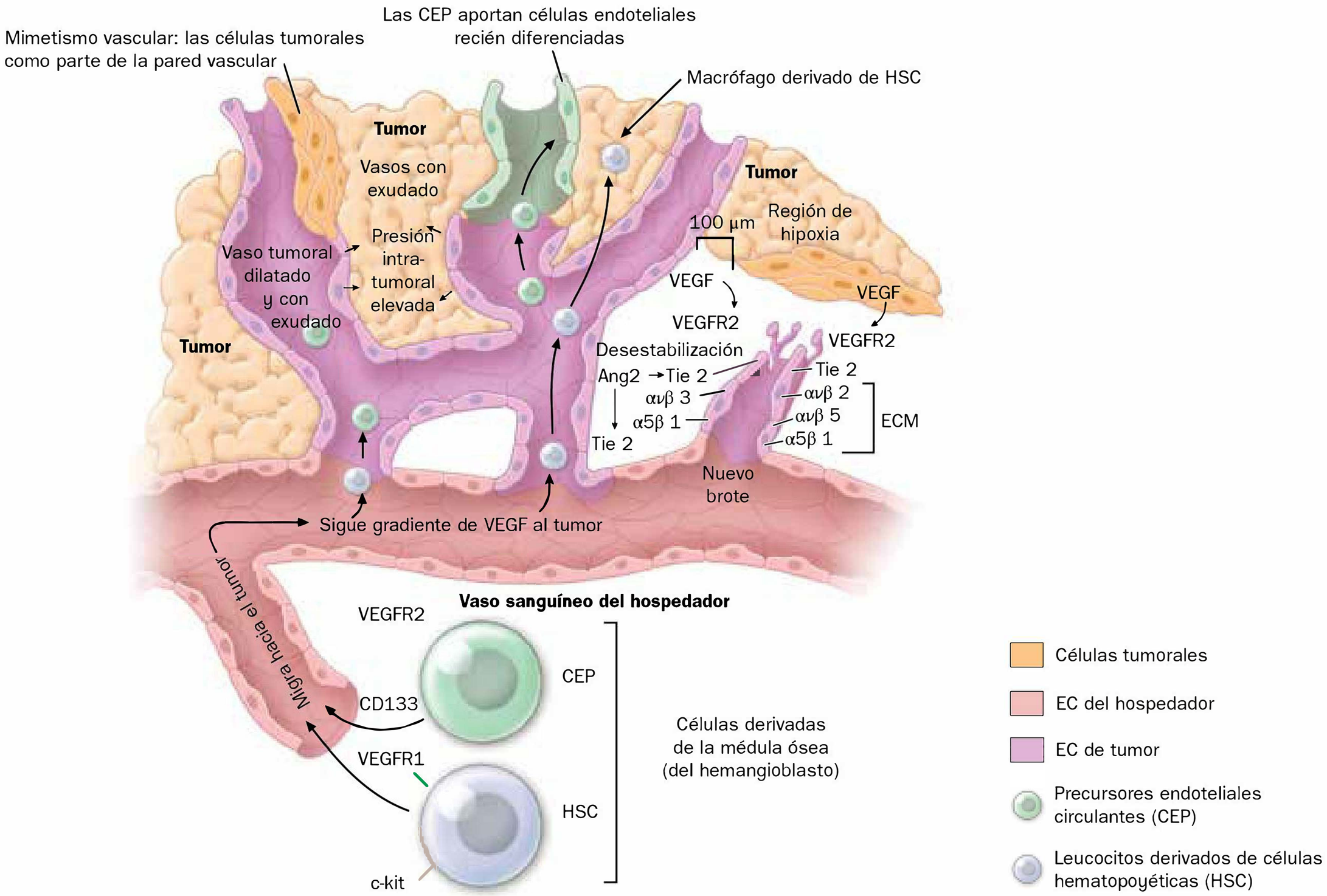


FIGURA 68-9 La angiogénesis tumoral es un proceso complejo en el que participan muchos tipos diferentes de células que deben proliferar, migrar, invadir y diferenciarse en respuesta a las señales del microambiente tumoral. Las células endoteliales (EC) forman brotes a partir de los vasos del hospedador en respuesta a VEGF, bFGF, Ang2 y otros estímulos proangiogénicos. La formación de brotes es estimulada por VEGF/VEGFR2, Ang2/Tie-2 y las interacciones entre integrinas y la matriz extracelular (ECM). Los precursores endoteliales circulantes (CEP, *circulating endothelial precursors*) derivados de la médula ósea migran hacia el tumor en respuesta al VEGF y se diferencian en EC, mientras que las células madres hematopoyéticas se diferencian en leucocitos, incluidos los macrófagos asociados con el tumor, que secretan factores de crecimiento angiógeno y producen metaloproteinasas de matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*) que remodelan la matriz extracelular y liberan los factores de crecimiento unidos a ella. Las células tumorales por sí mismas pueden formar parte directamente de los conductos vasculares dentro de los tumores. El patrón de formación vascular es fortuito; los vasos aparecen tortuosos y dilatados, exudan líquido y se ramifican al azar. Esto da por resultado un flujo sanguíneo irregular dentro del tumor, con zonas de acidosis e hipoxemia (que estimula la liberación de factores angiógenos) y altas presiones intratumorales que inhiben la llegada de fármacos al sitio.

contribuye a la gran permeabilidad de tales vasos y junto con la falta de linfáticos intratumorales funcionales produce hipertensión intersticial dentro del tumor (lo cual también interfiere con la llegada de fármacos al tumor; **figuras 68-9, 68-10 y 68-11**). Los vasos sanguíneos tumorales carecen de las células perivasculares, como pericitos y células de músculo liso, que normalmente regulan el flujo en respuesta a las necesidades metabólicas de los tejidos.

A diferencia de los vasos sanguíneos normales, el endotelio vascular de los vasos tumorales no es una capa homogénea de células endoteliales, sino que a menudo consiste en un mosaico de células endoteliales y células tumorales con genes regulados a la alta observados en las células endoteliales y en la formación de vasos que pueden ocurrir en condiciones hipóxicas debido a su plasticidad; al concepto de los conductos vasculares derivados de las células cancerosas, que pueden estar revestidos de matriz extracelular secretada por las células tumorales, se denomina *mimetismo vascular*. Durante la angiogénesis tumoral, la células endoteliales muestran un alto grado de proliferación y expresan diversas proteínas de membrana plasmática que son características del endotelio activado, como los receptores del factor de crecimiento y las moléculas de adhesión como las integrinas.

MECANISMOS DE LA FORMACIÓN DE VASOS TUMORALES

Los tumores utilizan diversos mecanismos para promover su vascularización y en cada caso trastornan los procesos angiogénicos normales para adecuarse a este propósito (fig. 68-9). Las células tumorales primarias o metastásicas a veces se originan cerca de los vasos sanguíneos del hospedador y crecen alrededor de ellos, parasitando los nutrientes al compartir la irrigación sanguínea local. Sin embargo, la mayor parte de los vasos sanguíneos se originan por medio del proceso del *brote*, en el que los tumores secretan moléculas angiogénicas tróficas, de las que los más potentes son los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factors*), que inducen la proliferación y migración de las células endoteliales del hospedador hacia el tumor. La formación de brotes en la angiogénesis normal y patógena está regulada por tres familias de receptores transmembrana de tirosina cinasa (RTK, *receptor tyrosine kinases*) que se expresan en las células endoteliales y sus ligandos (VEGF, angiopoyetinas, efrinas; fig. 68-10), que son producidos por las células tumorales, las células inflamatorias o las células del estroma en el microambiente del tumor.

Cuando se originan células tumorales en una zona avascular o se forman metástasis en ella, crecen hasta alcanzar un tamaño limitado por la hipoxia y la privación de nutrientes. La hipoxemia, un regulador decisivo de la angiogénesis tumoral, produce la inducción transcripcional del gen que codifica el VEGF. El VEGF y sus receptores son necesarios para la *vasculogénesis* embrionaria (el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos cuando ninguno preexistía) y la angiogénesis bajo procesos normales (cicatrización de heridas, formación del cuerpo lúteo) y patológicas (angiogénesis tumoral, trastornos inflamatorios como la artritis reumatoide). El VEGF-A es una glucoproteína de unión a heparina que tiene por lo menos cuatro isoformas (variantes de empalme) que regulan la formación de vasos sanguíneos al unirse a las RTK VEGFR1 y VEGFR2, que se expresan en todas las células endoteliales al igual que en un subgrupo de células hematopoyéticas (fig. 68-9). El VEGFR2 regula la proliferación, migración y supervivencia de la célula endotelial, en tanto que el VEGFR1 puede actuar como antagonista de R2 en las células endoteliales, aunque probablemente

Biblioteca Médica Virtual

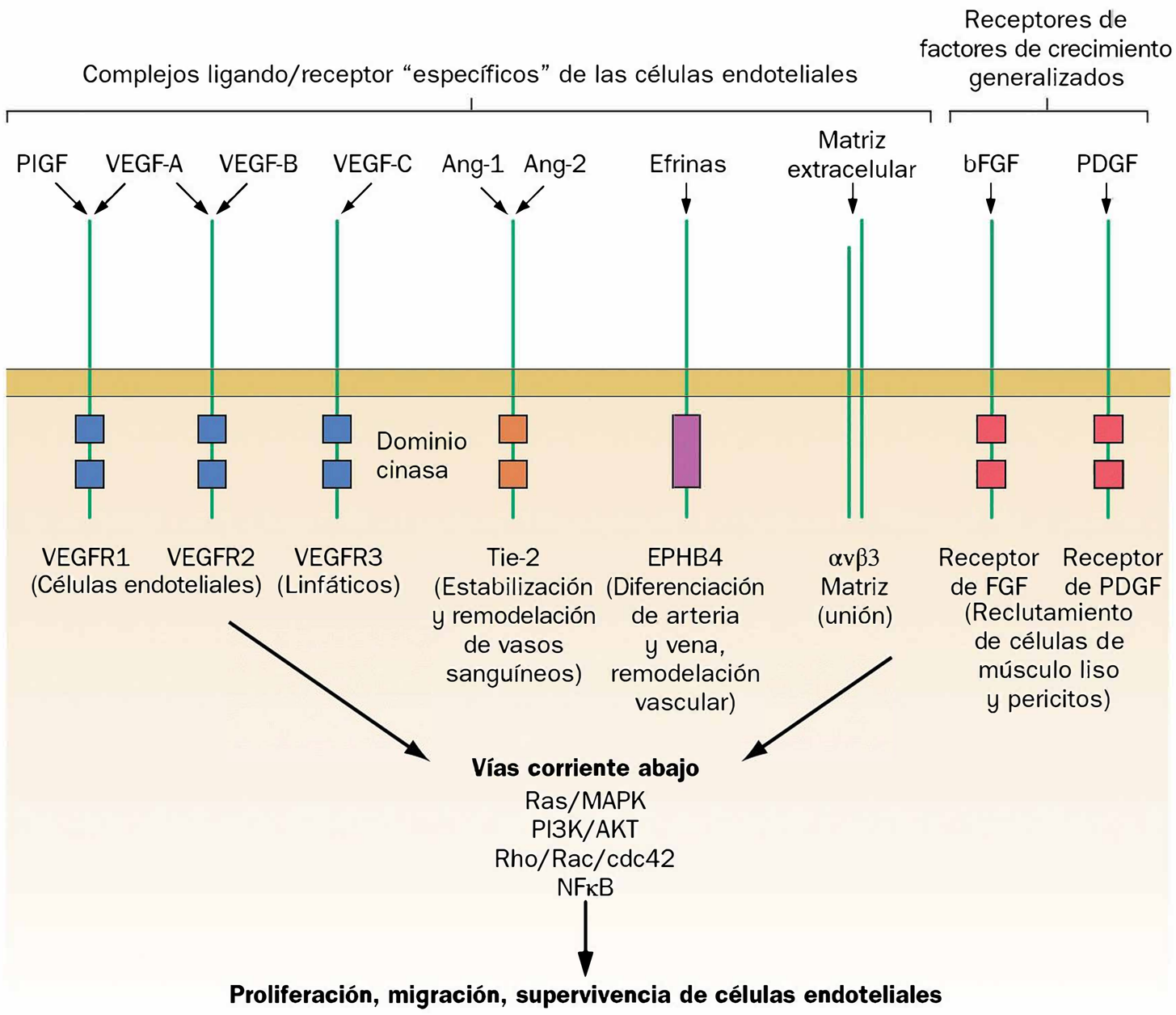


FIGURA 68-10 Moléculas decisivas como determinantes de la biología de la célula endotelial. El endotelio angiógeno expresa diversos receptores que no se encuentran en el endotelio en reposo. Éstos incluyen receptores de tirosina cinasas (RTK, *receptor tyrosine kinases*) e integrinas que se unen a la matriz extracelular y median en la adhesión de las células endoteliales, la migración y la invasión. Las células endoteliales (EC) también expresan RTK (p. ej., receptores de FGF [*fibroblast growth factor*] y PDGF [*platelet-derived growth factor*]) que se encuentran en muchos otros tipos de células. Las funciones críticas reguladas por las RTK activadas incluyen la proliferación, la migración y la mayor supervivencia de las células endoteliales, así como la regulación del reclutamiento de células perivasculares y precursores endoteliales circulantes sanguíneos y células madre hematopoyéticas hacia el tumor. La señalización intracelular a través de las RTK específicas de la célula endotelial utiliza vías moleculares que pueden ser blancos para tratamientos antiangiogénicos en el futuro.

también sea importante para la diferenciación angioblástica durante la embriogénesis. Los vasos tumorales parecen depender más que las EC normales de la señalización de los VEGFR para su crecimiento y supervivencia. A pesar de que la señalización del VEGF es un inductor crítico de la angiogénesis, se trata de un proceso complejo regulado por vías de señalización adicionales (fig. 68-10). La angiopoyetina Ang1, producida por las células del estroma, se une a la RTK de la célula endotelial Tie-2 y promueve la interacción de las células endoteliales con la matriz extracelular y las células perivasculares, como los pericitos y las células de músculo liso, para formar vasos sanguíneos con uniones estrechas, sin fugas vasculares. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (bFGF, *basic fibroblast growth factor*) ayudan a reclutar estas células perivasculares. Se requiere Ang1 para mantener la quiescencia y la estabilidad de los vasos sanguíneos maduros y prevenir la permeabilidad vascular normalmente inducida por el VEGF y las citocinas inflamatorias.

Para que el VEGF derivado de la célula tumoral inicie la formación de brotes en los vasos del hospedador, debe perturbarse la estabilidad conferida por la vía de la Ang1/Tie2; esto ocurre por la secreción de Ang2 por las células endoteliales que están experimentando una remodelación activa. La Ang2 se une a la Tie2 y es un inhibidor competitivo de la acción de Ang1: bajo la influencia de la Ang2, los vasos sanguíneos preexistentes se vuelven más reactivos a las señales de remodelación, con menor adherencia de las células endoteliales al estroma y a las células perivasculares cercanas y más reactividad al VEGF. Por tanto, se necesita Ang2 en las primeras etapas de la angiogénesis tumoral para la desestabilización de la vasculatura, al volver a las células endoteliales del hospedador más sensibles a las señales angiogénicas. Debido a que las células endoteliales del tumor son bloqueadas por Ang2, no hay estabilización por la interacción de Ang1/Tie2 y los vasos sanguíneos tumorales tienen fugas vasculares, siendo insuficiente la unión entre sus células endoteliales y el estroma subyacente. Las células endoteliales tumorales que forman brotes expresan altas concentraciones de la proteína transmembranosa efrina-B2 y su receptor, la RTK EPH, cuya señalización parece operar con las angiopoyetinas al remodelarse los vasos. Durante la embriogénesis, los receptores EPH se expresan en el endotelio de los vasos venosos primordiales, en tanto que el ligando transmembranoso efrina-B2 es expresado por las células de las arterias primordiales; esta expresión recíproca puede regular la diferenciación y la distribución de la vasculatura.

Diversas moléculas del hospedador expresadas de manera ubicua desempeñan funciones decisivas en la angiogénesis normal y patológica. Las citocinas proangiógenas, las quimiocinas y los factores de crecimiento secretados por las células del estroma o las células inflamatorias contribuyen de manera importante a la neovascularización, como es el caso del bFGF, del factor de crecimiento transformante α (TGF-α, *transforming growth factor alpha*), del TNF-α y de la IL-8. A diferencia del endotelio normal, el endotelio angiogénico sobreexpresa algunos miembros de la familia de integrinas formada por las proteínas de unión de la matriz extracelular, que median en la adherencia de las células endoteliales, la migración y la supervivencia. Específicamente, la expresión de las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_5\beta_1$ media en la formación de brotes y en la migración de las células endoteliales y es necesaria para la angiogénesis inducida por VEGF y bFGF, los cuales, a su vez, regulan a la alta la expresión de integrinas en la célula endotelial. La integrina $\alpha_v\beta_3$ se asocia físicamente con VEGFR2 en la membrana plasmática y promueve la transducción de señales desde cada receptor para promover la proliferación de células endoteliales (por las vías de la cinasa de adhesión focal, de la src, de la PI3K y otras) y la supervivencia (por inhibición de p53 y aumento de la expresión de Bc1-2 en relación con Bax). Además, la $\alpha_v\beta_3$ forma complejos en la superficie celular con las metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*), proteasas que requieren zinc y que desdoblan las proteínas de la matriz extracelular, lo que lleva a una mayor migración de las células endoteliales y a la liberación de factores de crecimiento de unión a heparina, como el VEGF y el bFGF. Las moléculas de adhesión de la célula endotelial pueden regularse a la alta (p. ej., por el VEGF o el TNF-α) o a la baja (por el TGF-β); esto, junto con el flujo sanguíneo caótico, explica la interacción deficiente que se produce entre los leucocitos y el endotelio en los vasos sanguíneos tumorales y ayuda a las células tumorales a evitar la vigilancia inmunitaria.

También existen vasos linfáticos dentro de los tumores. El desarrollo de linfáticos tumorales se asocia con la expresión de VEGFR3 y de sus ligan-

Biblioteca Médica Virtual

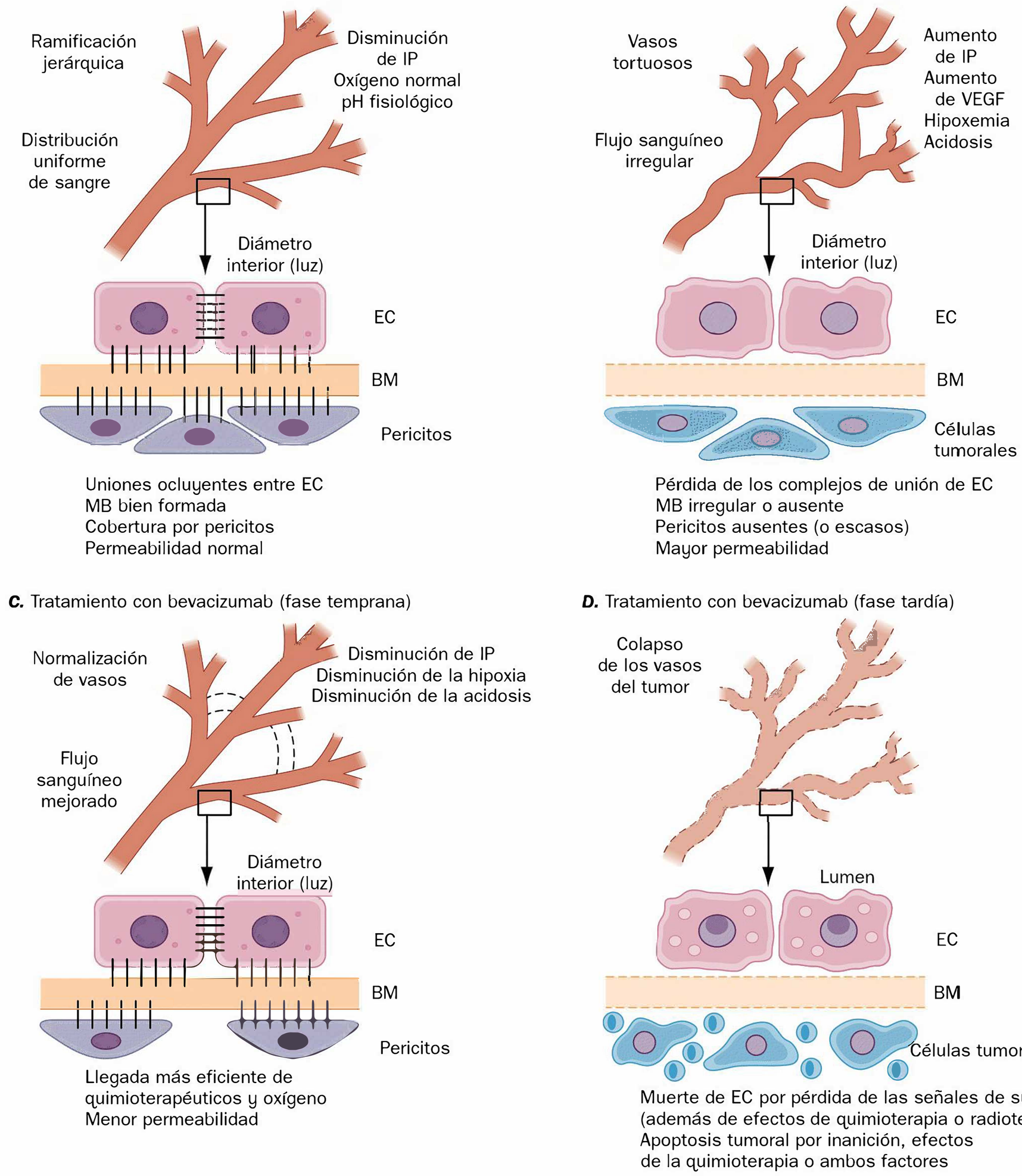


FIGURA 68-11 Normalización de los vasos en la neoplasia por inhibición de las señales de VEGF. *A.* Los vasos sanguíneos en tejidos normales tienen un perfil regular en su ramificación, en la cual se lleva sangre a tejidos en una forma que es eficiente en cuanto a espacio y tiempo, para cubrir las necesidades metabólicas de estos tejidos (porción superior). A nivel microscópico se conservan entre las células endoteliales las uniones herméticas (EC), que muestran adherencia a una membrana basal (BM, *basement membrane*) gruesa y de distribución uniforme. Los pericitos forman una capa envolvente que aporta señales tróficas a las EC y conserva el tono adecuado de los vasos. La permeabilidad vascular está regulada, es poca la presión del líquido intersticial y la tensión de oxígeno y su pH son fisiológicos. ***B.*** Los tumores poseen vasos anormales con ramificaciones tortuosas y dilatadas, ramas irregulares de interconexión que originan la desigualdad del flujo sanguíneo con zonas de hipoxemia y acidosis. Este entorno difícil genera selectivamente problemas genéticos que originan variantes tumorales resistentes, como serían las que han perdido p53. Los valores altos de VEGF (secretado por células tumorales) anulan las uniones estrechas, las ocluyentes y las uniones adherentes entre EC por medio de la fosforilación de proteínas regulada por src, como conexina 43, zonula ocludens 1, VE-cadherina y cateninas α/β. Los vasos de la neoplasia poseen una membrana basal irregular y fina y son escasos o no se detectan pericitos. En conjunto, estas anomalías moleculares hacen que los vasos sean permeables a macromoléculas del suero y ello permite que haya una elevada presión intersticial en el tumor, que impide la llegada de fármacos a las células neoplásicas; esta situación se empeora por la unión y activación de plaquetas en sitios de BM expuesta, que libera VEGF almacenada y forma coágulos en los vasos muy finos y así crea mayor anormalidad en el flujo de sangre y con ello regiones de hipoxemia. ***C.*** En modelos experimentales, la administración de bevacizumab o anticuerpos bloqueadores contra VEGFR2 origina cambios en los vasos de la neoplasia, situación que ha sido llamada *normalización de vasos*. En la primera semana de tratamiento los vasos anormales son eliminados o seccionados (*líneas de guiones*) y queda una distribución de ramificación más normal. La EC recupera parcialmente propiedades como las uniones intercelulares, la adherencia a una BM más normal y la cubierta o protección de pericitos. Estos cambios hacen que disminuya la permeabilidad vascular y la presión intersticial y aumente en forma transitoria la corriente de sangre al interior del tumor. Hay que destacar que en los modelos murinos, este periodo de normalización dura sólo cinco a seis días. ***D.*** Después de que continúa la terapia contra VEGF/VEGFR (combinada con quimioterapia o radioterapia), mueren las EC, de tal forma que hay muerte de células tumorales (por efectos directos del antineoplásico o por falta de perfusión).

dos VEGF-C y VEGF-D. Aún no se establece la participación de estos vasos en las metástasis de células tumorales hacia los ganglios linfáticos regionales. Sin embargo, los valores de VEGF-C se correlacionan de manera significativa con las metástasis a ganglios linfáticos regionales en cánceres de pulmón, de próstata y colorrectales.

TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO

Los inhibidores de la angiogénesis funcionan al actuar de manera específica sobre las vías moleculares que intervienen en forma decisiva en la proliferación, migración o supervivencia de la célula endotelial, muchas de las cuales son propias del endotelio activado en los tumores. La inhibición

Biblioteca Médica Virtual

del factor de crecimiento y de las vías de señalización dependientes de la adhesión puede inducir a la apoptosis de la célula endotelial, inhibiendo al mismo tiempo el crecimiento del tumor. Los diferentes tipos de tumores utilizan distintas combinaciones de mecanismos moleculares para activar el interruptor angiogénico. Por tanto, es poco probable que una sola estrategia antiangiógena sea aplicable a todos los cánceres de humanos; más bien se necesitarán varios fármacos o combinaciones de éstos, dependiendo de los distintos programas de angiogénesis utilizados por los diferentes cánceres humanos. A pesar de esto, los datos experimentales indican que en algunos tipos de tumor, el bloqueo de un solo factor de crecimiento (p. ej., VEGF) puede inhibir el crecimiento vascular inducido por el tumor.

Parece que bevacizumab, un anticuerpo contra VEGF, potencia los efectos de muchos tipos distintos de regímenes quimioterapéuticos activos usados para tratar varios tipos diferentes de tumores incluyendo cáncer de colon, de pulmón, ovárico y cervicouterino. También tiene actividad en combinación con el interferón contra los RCC y solo contra los glioblastomas. Otros inhibidores proteínicos de la vía de señalización del VEGF aprobados para el tratamiento oncológico incluyen ramucirumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR2 y aprobado para usarlo contra cánceres gástrico/gastroesofágico, colónico y pulmonar) y ziv-aflibercept (un inhibidor proteínico recombinante de VEGF aprobado para el cáncer colorrectal). La hipertensión es el efecto colateral más frecuente de los inhibidores del VEGF (o sus receptores), pero puede tratarse con antihipertensivos y pocas veces requiere suspensión del tratamiento. Los riesgos potenciales raros, pero graves, incluyen fenómenos tromboembólicos arteriales, incluidos accidente vascular cerebral, infarto miocárdico, hemorragia, perforación intestinal, también se observa inhibición de la cicatrización de heridas.

De manera adicional se han aprobado varios inhibidores de moléculas pequeñas (SMI, *small-molecule inhibitors*) que están dirigidos contra la actividad de VEGF RTK, pero que también inhiben a otras cinasas, como tratamiento de ciertos cánceres. El sunitinib (véase antes en este cap. y el cuadro 68-2) tiene actividad dirigida hacia los receptores mutantes de c-Kit (aprobado para GIST), pero también contra VEGFR y PDGFR, y ha mostrado actividad antitumoral importante en contra del RCC metastásico, probablemente con base a su actividad antiangiogénica. De manera similar, el sorafenib, desarrollado originalmente como un inhibidor de la cinasa Raf, pero con actividad potente en contra de VEGFR y PDGFR, tiene actividad en contra de RCC, cáncer de tiroides y cáncer hepatocelular, así como cáncer desmoide. Una molécula muy relacionada con sorafenib, el regorafenib, tiene actividad contra el cáncer colorrectal, GIST y cáncer hepatocelular. Otros inhibidores de la vía VEGF aprobados para el tratamiento de varios tumores malignos incluyen axitinib, pazopanib, lenvatinib y cabozantinib.

El éxito de los fármacos contra la angiogénesis tumoral ha permitido que aumente el entusiasmo del desarrollo de fármacos destinados contra otros aspectos del proceso angiógeno; algunas de estas estrategias terapéuticas se incluyen en la **figura 68-12**. También hay evidencia sugestiva de una posible mayor actividad cuando los agentes anti-VEGF se usan combinados con inmunomoduladores, incluidos los inhibidores de puntos de revisión inmunitarios. Sin embargo, todavía no se sabe si esto producirá una intensificación de la actividad antitumoral que tenga relevancia clínica.

EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO POR LOS CÁNCERES

Existe una compleja interacción entre los tumores y el hospedador desde el inicio del cáncer hasta el establecimiento del cáncer clínico. Los cánceres tienen varios mecanismos que les permiten evadir la detección y la eliminación por el sistema inmunitario. Estos incluyen la regulación a la baja de las proteínas de la superficie celular que participan en el reconocimiento inmune (incluyendo proteínas MHC y antígenos específicos del tumor), la expresión de otras proteínas de superficie celular que inhiben la función inmune (incluyendo los miembros de la familia de proteínas B7 como PD-L1), la secreción de proteínas y otras moléculas que son inmunosupresoras, el reclutamiento y la expansión de células inmunosupresoras como los infocitos T reguladores y la inducción de tolerancia a los linfocitos T, y reducción de los receptores de la muerte. Debido a la marcada heterogeneidad de las células en un cáncer, hay diversos mecanismos

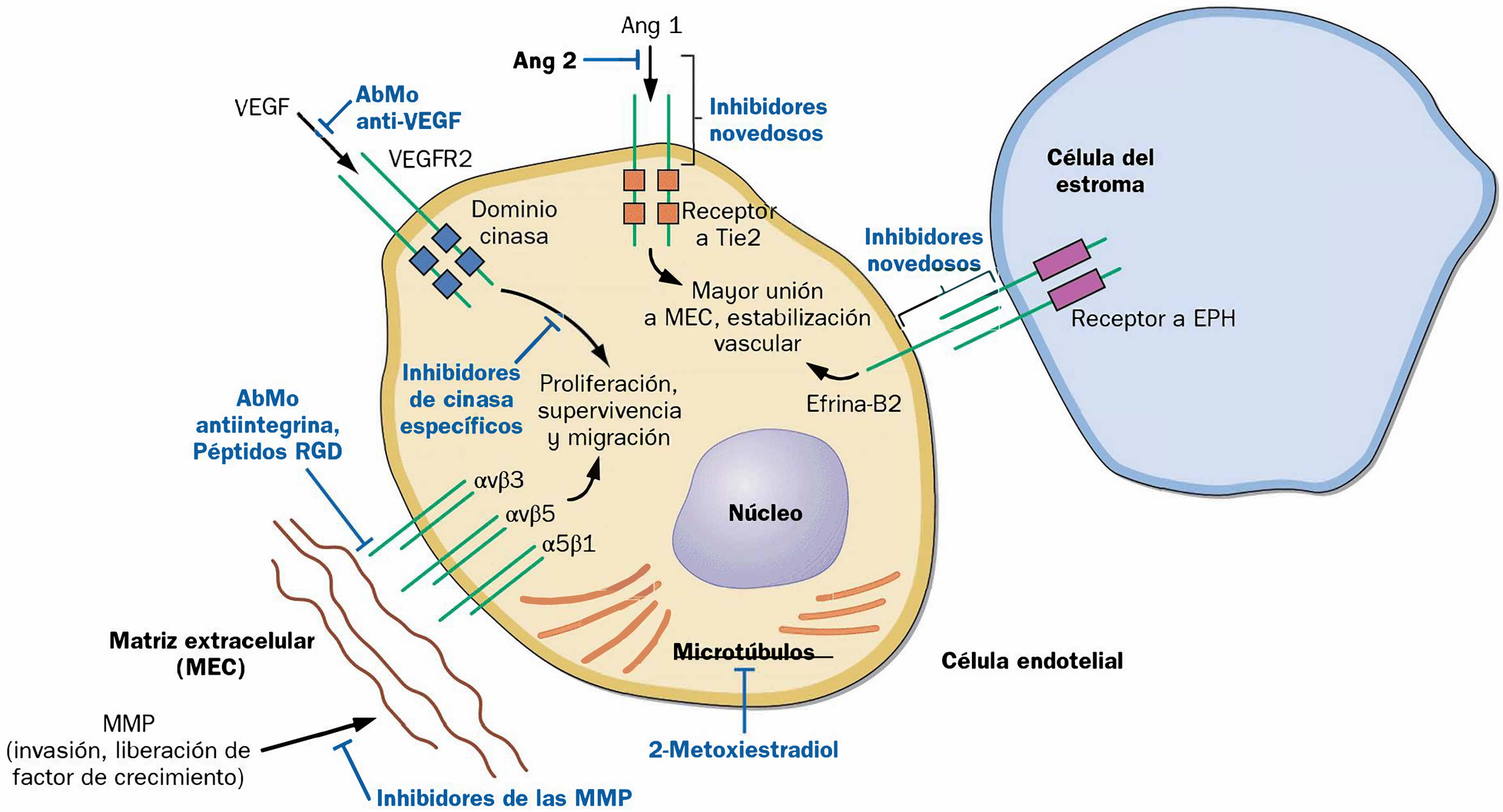


FIGURA 68-12 Los conocimientos de los fenómenos moleculares que rigen la angiogénesis del tumor han permitido plantear estrategias terapéuticas para bloquear la formación de vasos sanguíneos en su interior. En el texto se han descrito los buenos resultados del destino de fármacos hacia VEGF y sus receptores VEGFR. Otras vías de tirosina cinasa con citoespecificidad del receptor en células endoteliales (como angiopoyetina/Tie2 y efrina/EPH) quizá sean sitios de acción de fármacos en el futuro. Para la supervivencia de EC se necesita la unión de la integrina $\alpha_v\beta_3$. Las integrinas también son necesarias para la migración de EC y son reguladoras importantes de la actividad de metaloproteinasa de la matriz (MMP) que modula el desplazamiento de EC a través de la ECM y también la liberación de factores de crecimiento relacionados. El blanco preferencial hacia las integrinas incluye el desarrollo de anticuerpos de bloqueo, péptidos pequeños inhibidores de las señales provenientes de integrina y péptidos que contienen arg-gly-asp que evitan la unión de integrina:ECM. Los péptidos derivados de proteínas normales, obtenidos por separación proteolítica, incluidas la endostatina y la tumstatina, inhiben la angiogénesis por mecanismos que incluyen la interferencia con la función de integrinas. Las vías de transducción de señales desreguladas por células tumorales regulan de manera indirecta la función de EC. La inhibición de receptores de la familia de EGF, cuya actividad de señales es regulada a la alta en diversos cánceres de humanos (como los de mama, colon y pulmón) originan regulación a la baja de VEGF e IL-8 en tanto que aumenta la expresión de la trombospondina 1, proteína antiangiógena. Las vías de cinasa de Ras/MAPK, PI3K/Akt y Src constituyen objetivos antineoplásicos importantes que también regulan la proliferación y la supervivencia de EC de origen tumoral. El descubrimiento de que la EC de tejidos normales expresa "adresinas vasculares" histoespecíficas en su superficie sugiere que sería posible orientarse preferentemente a subgrupos específicos de células endoteliales.

Biblioteca Médica Virtual

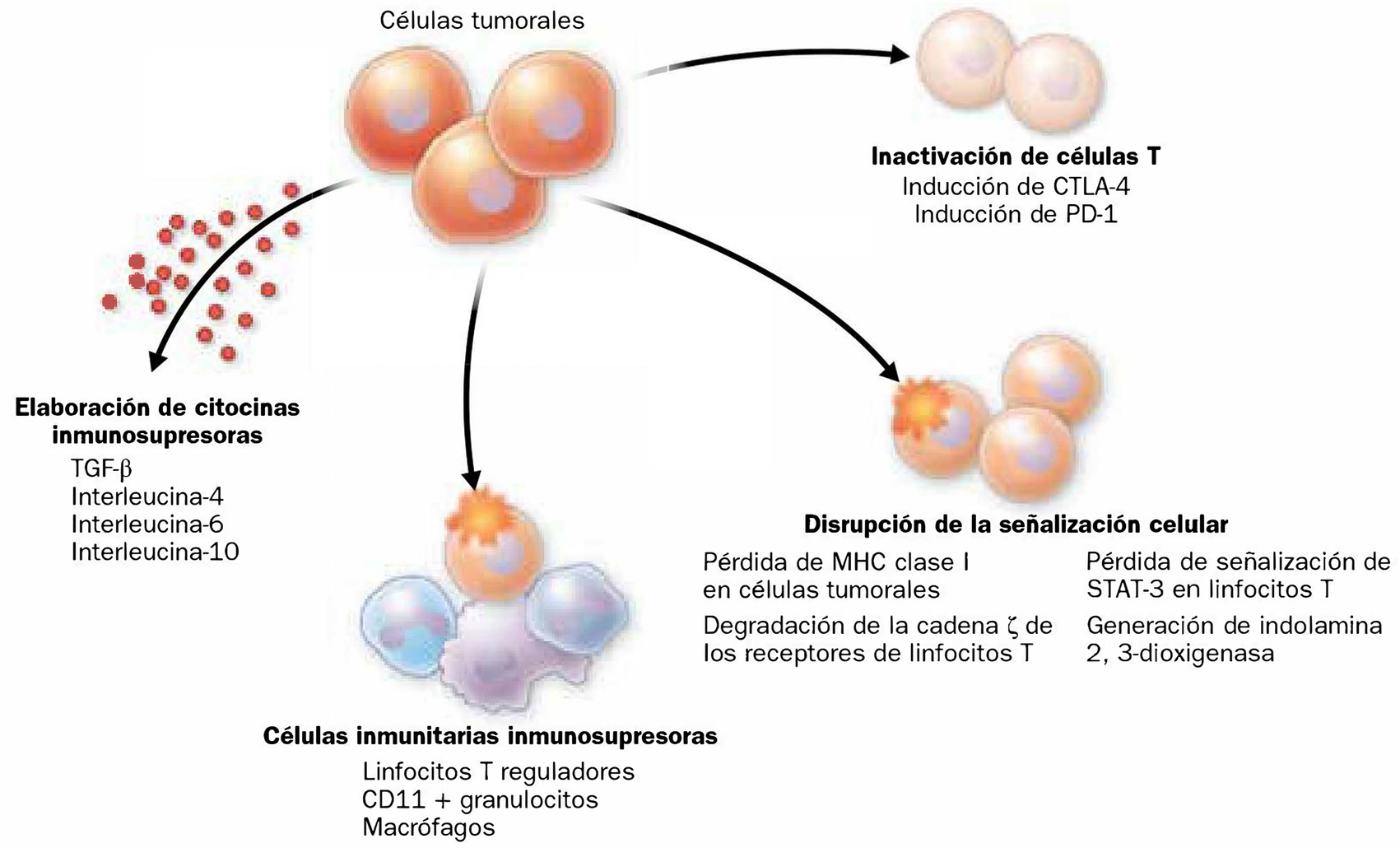


FIGURA 68-13 **Interacciones tumor-hospedador** que suprimen la respuesta inmune del tumor.

supresores inmunitarios en actividad y en cambio continuo. De manera adicional, los efectos inflamatorios de algunas de las células mediadoras inmunes en el microambiente del tumor (en especial los macrófagos asociados a tejidos y las células supresoras derivadas mieloides) pueden suprimir las respuestas de linfocitos T al tumor así como estimular la inflamación que puede aumentar el crecimiento tumoral. Las estrategias de inmunoterapia para tratar el cáncer dirigidas a activar la respuesta inmune en contra de tumores a través de utilizar moléculas inmunoestimuladoras como interferones, IL-2 y anticuerpos monoclonales, han tenido algo de éxito. Una estrategia más directa para aumentar la actividad de los linfocitos T dirigidos contra tumores específicos incluye el aislamiento de linfocitos T de pacientes para modificarlas a fin de que expresen receptores antigénicos quiméricos (células CAR-T) que reconozcan a los antígenos presentes en las células del tumor de ese individuo. La técnica estudiada más a menudo hasta ahora ha sido modificar las células para que expresen receptores dirigidos al antígeno CD19 de las células de ALL y DLBCL. Ya se demostró que éstas tienen actividad antitumoral significativa en el tratamiento de pacientes con ALL y DLBCL, incluidas remisiones duraderas en personas resistentes a tratamientos estándar, y están aprobadas para estas neoplasias malignas. Sin embargo, también han surgido problemas significativos con la toxicidad que incluyen síndrome por liberación de citocina, toxicidad orgánica considerada resultado de la acción inadvertida en antígenos presentes en el órgano y neurotoxicidad. A menudo estos pacientes requieren atención de apoyo intensiva por parte de personas experimentadas en la administración de células CAR-T. Además, como ocurre para la mayoría de los tratamientos anticancerosos, se han desarrollado mecanismos de resistencia, por lo general el crecimiento predominante de células tumorales que ya no expresan el antígeno. Se exploran mecanismos para prevenir el desarrollo de células resistentes.

Otra estrategia que parece muy alentadora en la clínica es la acción en proteínas o células (como los linfocitos T reguladores) participantes en el control homeostático normal para prevenir el daño autoinmunitario al hospedador, pero cuyas células malignas y el estroma de éstas también pueda usarse para inhibir la respuesta inmunitaria dirigida contra ellas. La estrategia que se encuentra clínicamente más adelantada es aquella que involucra como blancos a CTL-4, PD-1 y PDL-1, que son moléculas coinhibidoras que se expresan en la superficie de células cancerosas, células del sistema inmune, células estromales o ambas, y que son las que participan en inhibir la respuesta inmune en contra del cáncer **(fig. 68-13)**. Los anticuerpos monoclonales dirigidos en contra de CTLA-4 y PD-1 están aprobados para el tratamiento del melanoma, y anticuerpos adicionales dirigidos en contra de PD-1 o PDL-1 han mostrado actividad en contra del melanoma, RCC y cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer urotelial, HCC, cáncer gástrico, cánceres altos en MSI y linfoma de Hodgkin. Hay evidencia de actividad contra otros cánceres, incluidos los gastroesofágicos y el hepatocelular, y continúan en evaluación también contra otros tumores malignos. Las estrategias de combinación dirigidas a más de una proteína o que involucran a otras estrategias anticáncer (agentes dirigidos, quimioterapia, radioterapia) también se están explorando y han mostrado ser prometedoras en estudios iniciales. Un aspecto importante de estas estrategias es lograr el equilibrio entre la liberación suficiente del control negativo de la respuesta inmune para permitir el ataque mediado por la inmunidad en los tumores mientras se limita esta liberación para no inducir efectos graves autoinmunes (en contra de pulmones, hígado, piel, tiroides, glándula hipófisis o tubo digestivo).

RESUMEN

Aunque se han descrito de manera individual cada uno de los aspectos biológicos de los cánceres y sus ejemplos específicos, está claro que existe una comunicación cruzada complicada entre ellos que ocurre en todos los cánceres y debe comprenderse para tratar de manera óptima los distintos tumores malignos. La explosión de la información sobre la biología celular tumoral, metástasis y las interacciones tumor-hospedador (incluyendo la angiogénesis, otras interacciones entre tumor y estroma, y la evasión inmune por los tumores) ha marcado el inicio de una nueva era del tratamiento racionalmente dirigido contra el cáncer. Además, ha quedado claro que pueden utilizarse factores moleculares específicos detectados en tumores individuales (mutaciones génicas específicas, perfiles de expresión génica, expresión de micro-RNA, sobreexpresión de proteínas específicas) para ajustar el tratamiento y maximizar los efectos antineoplásicos.

Reconocimiento

Robert G. Fenton contribuyó a este capítulo en ediciones previas y se incluyó material importante de aquellos capítulos anteriores.

LECTURAS ADICIONALES

Boussiotis VA: Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. N Engl J Med 375:1767, 2016.

De Palma M, Biziato D, Petrova TV: Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. Nat Rev Cancer 17:457, 2017.

Du W, Elemento O: Cancer systems biology: Embracing complexity to develop better anticancer therapeutic strategies. Oncogen 34:3215, 2015.

Fleuren ED *et al.*: The kinome "at large" in cancer. Nat Rev Cancer 16:83, 2016.

He S, Sharpless NE: Senescence in health and disease. Cell 169:1000,11, 2017.

Lambert AW *et al.*: Emerging biological principles of metastasis. Cell 168:670, 2017.

Otto T, Sicinski P: Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. Nat Rev Cancer 17:93, 2017.

Tomasetti C *et al.*: Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology and cancer prevention. Science 355:1330, 2017.

Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ: Understainding the intersections between metabolism and cancer biology. Cell 168:657, 2017.

Vogelstein B *et al.*: Cancer genome landscapes. Science 339:1546, 2013.

Biblioteca Médica Virtual

69 Principios del tratamiento del cáncer

Edward A. Sausville, Dan L. Longo

PRESENTACIÓN DEL CÁNCER

El cáncer en un estado localizado o sistémico y es un elemento frecuente del diagnóstico diferencial de diversas molestias comunes. Aunque no todas sus formas son curables al momento del diagnóstico, realizar éste lo más pronto posible en su evolución natural y definir tratamientos que eviten o retrasen su diseminación sistémica proporciona a los pacientes la mejor oportunidad de curación o una prolongación significativa de su vida. En realidad, algunos cánceres, en particular el mamario, colónico y quizá el pulmonar en determinados pacientes pueden prevenirse con la detección apropiada de los pacientes asintomáticos bien seleccionados; puede decirse que la detección es el punto más temprano del espectro de las intervenciones posibles cuando el cáncer es curable **(cuadro 69-1)**.

DETECCIÓN DE UN CÁNCER

El término *cáncer* se utiliza aquí como sinónimo del término *tumor*, cuya derivación original del latín significaba sólo "aumento de volumen", sin más especificación. Ahora se comprende que el aumento de volumen, que es una manifestación física frecuente de un tumor, se debe al aumento de la presión del líquido intersticial y al incremento de la masa por volumen de células y estroma, en comparación con el tejido normal. Las leucemias son un caso especial de cáncer de los tejidos formadores de sangre, se manifiestan de manera diseminada, a menudo sin masas tumorales definidas. Además del aumento de volumen localizado, los tumores se manifiestan por alteraciones funcionales del órgano al que afectan, como disnea de esfuerzo en casos de anemia causada por la leucemia que sustituye las células hemopoyéticas normales, tos por cáncer pulmonar, ictericia por neoplasias que afectan el árbol hepatobiliar o convulsiones y signos neurológicos por tumores cerebrales. La hemorragia también es un signo inicial frecuente de los tumores que afectan vísceras huecas, al igual que el descenso en el número de plaquetas y la inhibición inadecuada de la coagulación sanguínea. Los tumores también pueden manifestarse por los efectos de sustancias que secretan, en el denominado "síndrome paraneoplásico". Por tanto, aunque desde el punto de vista estadístico el porcentaje de pacientes con cáncer manifestado al principio por un signo o síntoma particular es bajo, las implicaciones para un paciente en el que un cáncer en etapa temprana pasa inadvertido justifican la vigilancia. Es por ello que en la valoración, los signos o síntomas persistentes deben considerarse como posiblemente provenientes de un tumor en etapa temprana.

Los indicios de la existencia de un tumor pueden establecerse en la exploración física cuidadosa, como el crecimiento de los ganglios linfáticos en los linfomas o una tumoración palpable en la mama o algún sitio del tejido blando. Los tumores también pueden detectarse o confirmarse en estudios de imágenes, como las radiografías, tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), ecografía, tomografía por emisión de positrones (PET, *positron-emission tomography*) o imágenes por resonancia magnética. Otra forma de confirmar la existencia de un tumor es la visualización directa del órgano mediante endoscopia.

CUADRO 69-1 Espectro de intervenciones relacionadas con el cáncer

- Detección de cáncer en paciente asintomático
- Consideración del cáncer en un diagnóstico diferencial
- Exploración física, imágenes o endoscopia para definir un posible tumor
- Diagnóstico de cáncer por biopsia o extirpación:
  - Histología habitual
  - Histología especializada: inmunohistoquímica
  - Estudios moleculares
  - Estudios citogenéticos
- Estadificación del cáncer: ¿hasta dónde se diseminó?
- Tratamiento
  - Localizado
  - Generalizado
- Tratamiento de sostén
  - Durante el tratamiento: relacionado con los efectos tumorales
  - Durante el tratamiento para contrarrestar los efectos colaterales del tratamiento
- Atención paliativa y al final de la vida
  - Cuando los tratamientos útiles no son factibles o deseables

ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER

Una vez que se define la existencia probable de un tumor, el siguiente paso en el cumplimiento correcto de las necesidades del paciente es establecer el diagnóstico de manera inequívoca. Lo anterior por lo regular se logra gracias a una biopsia y la revelación de una afirmación inequívoca después de la exploración histopatológica, de que existe un cáncer, o un diagnóstico sin cáncer que explica la anormalidad. Debido a la heterogeneidad neoplásica, los patólogos son más capaces de establecer el diagnóstico cuando tienen más tejido que examinar. Además de la revisión del tumor por medio de microscopia corriente, el contar con tejido suficiente también permite definir anormalidades genéticas y perfiles de expresión proteínicos como la expresión del receptor hormonal en cánceres de mama, que puede facilitar el diagnóstico diferencial o aportar datos en cuanto al pronóstico o a la posible respuesta al tratamiento. Los esfuerzos para definir la información "personalizada" pertinente a partir de los rasgos biológicos del tumor de cada paciente y delinear su plan de tratamiento se vuelven cada vez más importantes para elegir las opciones terapéuticas. El internista general debe asegurarse que la biopsia del tumor se refiera de manera apropiada para realizar los estudios moleculares importantes que pueden asesorar sobre el mejor tratamiento **(cuadro 69-2)**.

La coordinación entre el cirujano, el patólogo y el médico de atención primaria es esencial para asegurar la maximización de la información obtenida del material de biopsia. La mejor manera de alcanzar estos objetivos es con una *biopsia excisional*, en la que se extirpa el tumor completo con un pequeño margen de tejido normal alrededor. Si no es posible hacer este tipo de biopsia, la *biopsia incisional* es la segunda opción. Se extirpa una cuña del tejido y se hacen esfuerzos para incluir la mayor parte del diámetro transversal del tumor en la biopsia a fin de minimizar el error de muestreo. Las técnicas de biopsia que implican el corte del tumor conllevan el riesgo de facilitar la diseminación del mismo y es preciso considerar con el cirujano sobre si la biopsia podría ser el preludio a una cirugía curativa en caso de confirmar algunos diagnósticos para decidir la técnica. La

CUADRO 69-2 Biopsia diagnóstica: estudios moleculares y especiales que constituyen el estándar de atención

- Cáncer mamario: primario y metástasis sospechadas
  - Receptores hormonales: estrógenos, progesterona
  - Oncoproteína HER2/neu
- Cáncer pulmonar: primario y metástasis sospechadas
  - Si no es epidermoide ni microcítico: mutación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico; fusión del gen de la oncoproteína alk; ligando-1 de la muerte celular programada
- Cáncer colónico: sospecha de metástasis
  - Mutación Ki-ras
- Tumor estromal gastrointestinal
  - Mutación de oncoproteína c-kit
- Melanoma
  - Mutación de oncoproteína B-raf
  - Expresión y mutación de c-kit
- Gliomas, tumores cerebrales
  - Co-deleción 1p/19q
  - Metilación del promotor de alquiltransferasa de alquilguanina
- Leucemia (células mononucleares periféricas, médula ósea o ambas)
  - Citogenética
  - Citometría de flujo
  - Traslocaciones cromosómicas que definen el tratamiento
    - Proteína de fusión Bcr-Abl
    - t(15,17)
    - Inversión 16
    - t(8,21)
- Linfoma
  - Inmunohistoquímica para CD20, CD30, marcadores de células T
  - Traslocaciones cromosómicas que definen el tratamiento:
    - t(14,18)
    - t(8,14)

Biblioteca Médica Virtual

biopsia con aguja gruesa a menudo permite obtener una cantidad mucho menor de tejido, pero suele aportar información suficiente para planear un procedimiento quirúrgico definitivo. Por lo general, con la *aspiración con aguja fina* se obtiene sólo una suspensión de células del interior del tumor. Este procedimiento implica una penetración corporal mínima y si es positivo para cáncer, permite el inicio del tratamiento sistémico cuando hay evidencia de metástasis, también establece una base para planear un procedimiento quirúrgico más meticuloso y extenso. Sin embargo, un resultado negativo de neoplasia en la aspiración con aguja fina no puede considerarse prueba definitiva de la ausencia del tumor ni para hacer un diagnóstico definitivo en una persona sin cáncer confirmado.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

Un componente esencial del tratamiento correcto en muchos tipos de cáncer es definir la extensión de la enfermedad, ya que esta información determina si deben considerarse de inicio los tratamientos localizados, las "modalidades combinadas" o los tratamientos generalizados. Las imágenes radiográficas y de otro tipo ayudan a definir la etapa clínica, pero para la estadificación patológica es necesario definir la extensión de la enfermedad mediante la documentación histológica de la presencia de tumor en biopsias obtenidas en un procedimiento quirúrgico. El muestreo de ganglios linfáticos axilares en el cáncer mamario y el muestreo de ganglios linfáticos durante la laparotomía para los cánceres testiculares, de colon y otros intraabdominales pueden aportar información para planear el tratamiento, además de determinar la extensión y naturaleza del tratamiento oncológico primario.

Para los tumores relacionados con un posible "sitio primario", los sistemas de estadificación evolucionaron para definir un componente "T" que indica el tamaño del tumor o su invasión a estructuras locales; un componente "N" que señala el número y naturaleza de los grupos de ganglios linfáticos adyacentes al tumor con indicios de diseminación neoplásica, y un componente "M" que señala la presencia de metástasis locales o distantes. Los diversos componentes "TNM" se agregan a las etapas, casi siempre de la I a la III o IV, según el sitio anatómico. Las etapas numéricas reflejan resultados similares de sobrevida a largo plazo de los grupos TNM en cada etapa particular después del tratamiento adaptado a la misma. En general, los tumores en etapa I son T1 (tamaño pequeño), N0 o N1 (que señala diseminación ganglionar mínima o ausente) y M0 (sin metástasis). Estos tumores en etapas tempranas pueden tratarse con técnicas curativas locales. Por otra parte, los tumores en etapa IV casi siempre produjeron ya metástasis a sitios distantes o causaron invasión local visceral imposible de resecar, y se tratan con técnicas paliativas, salvo por las enfermedades con sensibilidad excepcional a tratamientos sistémicos, como la quimioterapia o inmunoterapia. Asimismo, la estadificación TNM no es útil en enfermedades como leucemia, en la que la infiltración de la médula ósea nunca está localizada, o en los tumores del sistema nervioso central, en los que los rasgos histológicos y la extensión de la resección anatómicamente posible son más importantes para determinar el pronóstico.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER

El objetivo del tratamiento contra el cáncer es erradicarlo. Si no es posible alcanzarlo, el objetivo cambia a la paliación, alivio de síntomas y conservación de la calidad de vida mientras se intenta prolongarla. Es posible que el dicho *primum non nocere* no sea siempre el principio guía en el tratamiento oncológico. Cuando la curación es posible, pueden considerarse los tratamientos a pesar de la certeza de efectos tóxicos graves, quizás incluso con peligro para la vida. Todo tratamiento antineoplásico tiene la capacidad de causar daño, y a veces se administra un tratamiento tóxico sin beneficio alguno. El índice terapéutico de muchas intervenciones es muy estrecho, los tratamientos se aplican hasta el punto de la toxicidad. Por el contrario, cuando el objetivo clínico es la paliación, la atención cuidadosa para minimizar la toxicidad de los tratamientos potencialmente tóxicos se convierte en un objetivo crucial.

El tratamiento para el cáncer se divide en dos tipos principales: local y generalizado. Las modalidades locales incluyen cirugía, radioterapia (incluida la terapia fotodinámica) y técnicas ablativas, como radiofrecuencia y criocirugía. Los tratamientos generalizados incluyen quimioterapia (terapia hormonal y terapia molecular enfocada) y terapia biológica (incluida inmunoterapia). Tales modalidades se utilizan a menudo en combinación y los fármacos que pertenecen a una categoría actúan por diversos mecanismos. Por ejemplo, la quimioterapia del cáncer puede inducir diferenciación, mientras que los anticuerpos (una forma de inmunoterapia) pueden utilizarse para administrar radioterapia. La *oncología*, el estudio de los tumores que incluye las modalidades terapéuticas, es un esfuerzo multidisciplinario que abarca campos de experiencia relacionados con cirugía, radioterapia y medicina interna. El tratamiento de los pacientes con cánceres hematológicos suele ser aplicado de manera conjunta por hematólogos y oncólogos médicos.

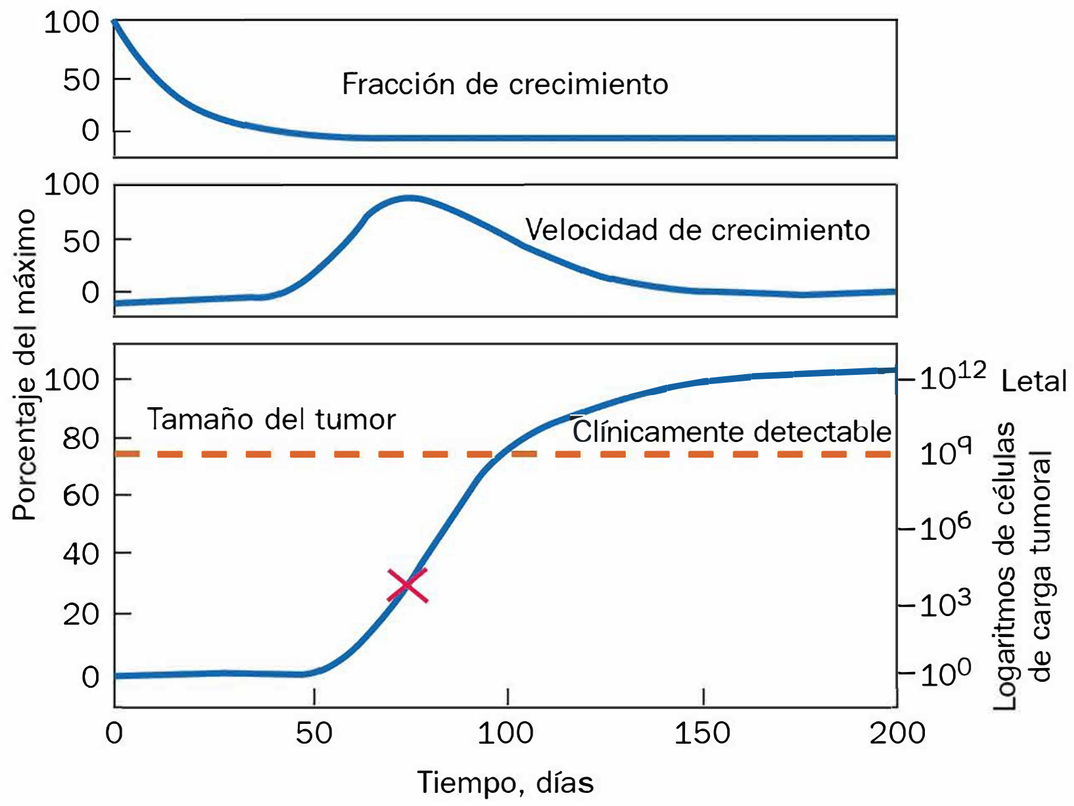


FIGURA 69-1 Crecimiento tumoral según el modelo matemático de Gompertz. La fracción de crecimiento de un tumor disminuye exponencialmente con el tiempo (*arriba*). La velocidad de crecimiento de un tumor alcanza el máximo antes de que sea detectable en clínica (*centro*). El tamaño del tumor aumenta lentamente, atraviesa una fase exponencial y se lentifica de nuevo al alcanzar el tamaño al cual son posibles la limitación de nutrimentos o la acción de influencias reguladoras del hospedador o del propio tumor. La velocidad máxima de crecimiento ocurre en 1/e, el punto en el que el tumor tiene cerca de 37% de su tamaño máximo (*indicado con una X*). El tumor se hace detectable con una carga aproximada de 10^9 (1 cm^3) y produce la muerte del paciente con una carga tumoral de alrededor de 10^{12} (1 kg). Los esfuerzos destinados a tratar el tumor y reducir su tamaño pueden provocar un aumento de la fracción de crecimiento y de la velocidad de crecimiento.

Los órganos normales y los cánceres comparten la característica de tener una población de células en evolución activa durante todo el ciclo celular y su división sienta las bases para la proliferación tumoral, y otra población de células que no está activa dentro del ciclo; incluyen las llamadas *células oncológicas madre,* cuyas propiedades están en fase de identificación, porque pueden actuar como una base en pro del origen de células "iniciadoras" de tumor o repobladoras. La fracción de células madre puede definir nuevos puntos de acción de tratamientos que retrasen la capacidad de los elementos celulares para reinsertarse en el ciclo celular.

Los tumores siguen una curva de crecimiento Gompertziana **(fig. 69-1)**: la fracción de crecimiento evidente de una neoplasia es alta con cargas tumorales pequeñas y se reduce con el tiempo hasta que, en el momento del diagnóstico, la carga tumoral es de 1 a 5×10^9 células tumorales, y la fracción de crecimiento suele ser de 1 a 4% para muchos tumores sólidos. Según esta perspectiva, el mayor ritmo de crecimiento ocurre antes de que la neoplasia sea detectable. Una explicación alternativa a tales propiedades de crecimiento podría ser la capacidad de los tumores en sitios metastásicos para atraer células tumorales circulantes provenientes de la lesión primaria o de otras metástasis. Un rasgo adicional clave de la invasividad de un tumor es la capacidad para estimular el desarrollo de un nuevo estroma de sustento por medio de angiogénesis y producción de proteasas que permiten la invasión a través de las membranas basales y las barreras de tejido normal **(cap. 68)** de los linfocitos T.

TRATAMIENTOS ANTICANCEROSOS LOCALIZADOS

CIRUGÍA

No hay duda que la cirugía es la forma más efectiva de tratar el cáncer. En la actualidad, al menos 40% de los pacientes oncológicos se cura con una intervención quirúrgica. Por desgracia, un porcentaje elevado de pacientes con tumores sólidos (quizá 60%) tiene enfermedad metastásica no accesible para su ablación. Sin embargo, incluso cuando la enfermedad no es curable con la cirugía sola, la extirpación del tumor produce beneficios importantes, como el control local de la neoplasia, conservación de la función del órgano, citorreducción que permite que la terapéutica subsiguiente funcione mejor y además aporta información para la estadificación de la enfermedad. Por lo general, la cirugía oncológica con intención cura-

Biblioteca Médica Virtual

tiva se planea para extirpar el tumor completo con un margen adecuado de tejido normal (el margen varía con el tumor y el sitio anatómico); tocar lo menos posible la lesión para prevenir la diseminación sanguínea y linfática, y disminuir el riesgo quirúrgico. Este tipo de operación se define como resección R0. En contraste, las resecciones R1 y R2 tienen una definición patológica imprecisa por la presencia microscópica o macroscópica de tumor respectivamente en los márgenes de resección. A veces estos resultados son obligados por la proximidad del tumor a estructuras vitales o por la identificación sólo de la pieza que se extirpó en la extensión tumoral y, de ser posible, puede ser la base para una nueva operación a fin de obtener márgenes óptimos. La ampliación del procedimiento para resecar ganglios linfáticos aporta información pronóstica y en algunos sitios anatómicos mejora la supervivencia.

Cada vez se usan más las técnicas laparoscópicas para la extirpación de tumores abdominales y pélvicos. La diseminación a los ganglios linfáticos puede valorarse utilizando el enfoque del ganglio centinela, en el cual el primer ganglio linfático que drena el tumor en crecimiento y donde se encontraría, se define mediante la inyección de pigmento o de un radioisótopo en el sitio del tumor durante la operación para luego resecar el primer ganglio que adquiere un color azul o muestra la marca radiactiva. El examen del ganglio centinela todavía está en evaluación clínica, pero parece que proporciona información confiable sin los riesgos (linfedema, linfangiosarcoma) que conlleva la resección de todos los ganglios regionales. Los avances en la quimioterapia adyuvante (quimioterapia aplicada por vía sistémica después de la extirpación quirúrgica de toda la neoplasia y sin indicios de metástasis activas) y la radioterapia posterior a la operación, han permitido reducir mucho la extensión de la cirugía primaria necesaria para obtener los mejores resultados. Por lo expuesto, la cuadrantectomía con radioterapia tiene la misma eficacia que la mastectomía radical modificada para el tratamiento del cáncer mamario, y la cirugía con conservación de extremidades seguida o antecedida de radioterapia coadyuvante y quimioterapia ha sustituido a técnicas quirúrgicas primarias radicales que incluían amputación y desarticulación en casos de rabdomiosarcomas y osteosarcomas de niños. También se está utilizando una cirugía más limitada para conservar la función de los órganos, como sucede en los cánceres de laringe y de vejiga. En algunos contextos, por ejemplo, el cáncer testicular voluminoso o el cáncer de mama en estadio III, la cirugía no es la primera modalidad de tratamiento. Después de una biopsia diagnóstica inicial, se administran quimioterapia, radioterapia o ambas, para reducir el tamaño del tumor y controlar clínicamente la enfermedad metastásica no detectada y este tratamiento va seguido de un procedimiento quirúrgico destinado a eliminar las tumoraciones residuales. Es lo que se llama *tratamiento neoadyuvante*. Como la secuencia del tratamiento es crucial para el éxito y es diferente del método estándar de cirugía inicial, es imperativo que exista coordinación entre el cirujano oncológico, el oncólogo radioterapeuta y el oncólogo médico.

La cirugía puede ser curativa en un subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con metástasis pulmonares de un osteosarcoma pueden curarse por medio de la resección de las lesiones pulmonares. En pacientes con cáncer de colon que tienen menos de cinco metástasis hepáticas restringidas a un lóbulo y ninguna metástasis extrahepática, la lobectomía hepática puede producir sobrevida sin la enfermedad a largo plazo en 25% de los pacientes. La cirugía también se puede asociar a efectos antineoplásicos generalizados. En el marco de tumores hormonorreactivos con la ovariectomía, la adrenalectomía o ambas se puede eliminar la producción de estrógenos, y la orquiectomía puede aminorar la síntesis de andrógeno, hormonas que inducen la proliferación de algunos cánceres mamarios y de todos los cánceres prostáticos, respectivamente; los dos métodos tienen efectos útiles en la proliferación de metástasis tumorales. Al escoger un cirujano o un centro oncológico primario, hay que prestar consideración al número de intervenciones quirúrgicas oncológicas que en él se practican. Los estudios de diversos cánceres indican que un mayor número de procedimientos cada año al parecer tiene relación con los resultados. Además, las instalaciones con amplios sistemas de apoyo, por ejemplo, contar con equipos quirúrgicos asociados de tórax y abdomen en caso de derivación cardiopulmonar si es necesario, permitirán extirpar algunos tumores que en otras circunstancias no se habrían podido eliminar.

La cirugía se usa de varias maneras con intención paliativa o tratamiento complementario para el paciente con cáncer, sin pretender curar la enfermedad. Estos procedimientos incluyen inserción y cuidados de catéteres venosos centrales, control de derrames pleural y pericárdico, interrupción de la vena cava para evitar embolias pulmonares recurrentes, estabilización de los huesos debilitados por la enfermedad que deben soportar peso y control de hemorragia, entre otros. La derivación quirúrgica de la obstrucción gastrointestinal, urinaria o biliar puede aliviar síntomas y prolongar la supervivencia. Los procedimientos quirúrgicos pueden aliviar el dolor no tratable de otra manera o revertir la función neurológica (descompresión medular). La esplenectomía alivia síntomas y revierte el hiperesplenismo. El tratamiento intratecal o intrahepático se basa en la colocación quirúrgica de portales para infusión. La cirugía puede corregir complicaciones del tratamiento, como adherencias o estrechamientos. La cirugía también es valiosa en la rehabilitación, para restaurar la salud o la función. A veces se requieren procedimientos ortopédicos para asegurar la ambulación adecuada. La reconstrucción mamaria puede tener un enorme impacto en la percepción de la paciente sobre un tratamiento exitoso. La cirugía plástica y reconstructiva puede corregir la desfiguración que causó el tratamiento primario.

La cirugía también es una herramienta valiosa en la prevención de tumores malignos en la población de alto riesgo. La mastectomía, colectomía, ooforectomía y tiroidectomía profilácticas son la base de la prevención de síndromes cancerosos genéticos. La ablación de lesiones premalignas en la piel o el cuello uterino, y de los pólipos colónicos impide su progresión a la malignidad franca.

RADIACIÓN

Biología y medicina de la radiación La radiación ionizante rompe el DNA y genera radicales libres a partir del agua celular que pueden dañar las membranas, proteínas y organelos de las células. El daño por radiación se aumenta por el oxígeno; las células hipóxicas son más resistentes. El aumento de la presencia de oxígeno es una forma de sensibilización a la radiación. Los rayos X y los rayos gamma son las formas de radiación ionizante más usuales en el tratamiento del cáncer. Son ondas electromagnéticas sin partículas que inducen la expulsión de un electrón orbitario cuando se absorben. Esta expulsión del electrón orbitario se llama ionización. Las ondas mencionadas se comportan biológicamente como "paquetes" de energía llamados *fotones.* Ahora también se dispone de radiación ionizante con partículas que emplea protones. La mayor parte del daño celular causado por la radiación se debe a la formación de radicales hidroxilo a partir del agua del tejido:

$$\text{Radiación ionizante} + H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$$
$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH^\bullet$$
$$OH^\bullet \rightarrow \text{daño celular}$$

La radiación se cuantifica con base en la cantidad absorbida por el tumor en el paciente, no en la cantidad de radiación generada por la máquina. La unidad del Sistema Internacional (SI) para la radiación absorbida es el Gray (Gy): 1 Gy equivale a 1 J/kg de tejido; 1 Gy es igual a 100 centigrays (cGy) de dosis absorbida. Una unidad usada antes que aparece en la bibliografía oncológica, el *rad* (*r*adiation *a*bsorbed *d*ose), se define como 100 ergios de energía absorbida por gramo de tejido y equivale a 1 cGy. La dosis de radiación se define por la energía absorbida por masa de tejido; se mide mediante la colocación de detectores en la superficie corporal o se basa en fantasmas radiantes que semejan la forma y sustancia humanas y contienen detectores internos. No se han definido del todo las características que hacen a una célula particular más sensible o más resistente a los efectos biológicos de la radiación; parecen implicar a las proteínas reparadoras de DNA, que en su actividad fisiológica protegen contra el daño del DNA causado por factores ambientales.

Radioterapia localizada El efecto de la radiación depende de tres determinantes: dosis total absorbida, número de fracciones y tiempo de tratamiento. Un error frecuente es omitir el número de fracciones y la duración del tratamiento. Por tanto, un curso típico de radioterapia debe describirse como 4 500 cGy aplicados a un blanco particular (p. ej., mediastino) durante cinco semanas en fracciones de 180 cGy. La mayor parte de los programas de radioterapia curativa se aplican una vez al día, cinco días de la semana, en fracciones de 150 a 200 cGy. Las células que no se dividen son más resistentes que las que se dividen y ésa es una justificación para aplicar el tratamiento en fracciones repetidas, para al final exponer a un mayor número de células tumorales que hayan iniciado su ciclo de división. Además de estos parámetros biológicos, también son decisivos los parámetros físicos de esta forma de energía. La energía de la radiación es el elemento que rige su capacidad de penetrar en los tejidos. Los rayos-x de baja energía (150 a 400 kV) se dispersan al chocar con el cuerpo, de forma muy similar a la luz cuando choca con partículas en el aire. Dichos rayos causan mayor daño en los tejidos normales adyacentes y el tumor recibe menos radiación. La radiación en megavoltaje (>1 MeV) tiene una dispersión lateral muy pequeña; ello origina un menor ataque a la piel, una dis-

Biblioteca Médica Virtual

tribución más homogénea de la energía de radiación y un mayor depósito de la misma en el tumor o *volumen destinatario*. Los tejidos que el rayo atraviesa hasta llegar al tumor se conocen como *volumen de tránsito*. Las dosis máximas en el volumen destinatario suelen ser causa de complicaciones en los tejidos que constituyen el volumen de tránsito y las dosis mínimas en el volumen destinatario influyen en la posibilidad de recurrencia tumoral. El objetivo es conseguir dosis homogéneas. Los métodos con computadora y el suministro de muchos haces que convergen en una lesión son la base del "bisturí gamma" y métodos relacionados para suministrar dosis altas a pequeños volúmenes de tumor, respetando el tejido sano.

La radiación terapéutica se aplica de tres maneras: 1) *teleterapia*, con haces de radiación enfocados, generados a distancia y dirigidos al tumor dentro del paciente; 2) *braquiterapia*, con fuentes de radiación encapsuladas que se implantan dentro o junto a la neoplasia, y 3) *terapia sistémica*, con administración de radionúclidos por vía IV, pero dirigidos de alguna manera al sitio del tumor. La teleterapia con rayos X o fotones de rayos gamma es la forma más usual de radioterapia. También se usan formas de radiación con partículas en ciertas circunstancias, como el uso de haces de protones. La diferencia entre fotones y protones se relaciona con el volumen en que ocurre la mayor aplicación de energía. Por lo general, los protones tienen un intervalo mucho más estrecho de depósito de energía, lo que en teoría deriva en una aplicación más precisa de la radiación, con mejoría en el grado de afectación de las estructuras adyacentes, en comparación con los fotones. Los haces de electrones son una forma de radiación con partículas que, en contraste con los fotones y los protones, tiene una penetrancia muy baja del tejido; se usan para tratar tumores cutáneos. Ciertos fármacos usados en el tratamiento del cáncer también actúan como sensibilizadores a la radiación. Por ejemplo, los compuestos que se incorporan en el DNA y alteran su estereoquímica (es el caso de pirimidinas halogenadas y del cisplatino) intensifican los efectos locales de la radiación, igual que la hidroxiurea, otro inhibidor de la síntesis de DNA. Éstos son adjuntos importantes al tratamiento local de ciertos tumores, como los cánceres epidermoides de cabeza y cuello, del cuello uterino y el recto.

Toxicidad de la radiación Aunque la radioterapia suele aplicarse a una región específica, es probable que haya efectos generalizados, como fatiga, anorexia, náusea y vómito, derivados en parte del volumen de tejido radiado, el fraccionamiento de la dosis, los campos de radiación y la susceptibilidad individual. Los tejidos lesionados liberan citocinas que actúan de manera generalizada y median estos efectos. El hueso está entre los tejidos más resistentes a la radiación, cuyos efectos se manifiestan sobre todo en niños con fusión prematura de la placa de crecimiento epifisario. En contraste, los testículos, ovarios y médula ósea son los órganos más sensibles. Cualquier médula ósea en el campo radiado será suprimida por la radioterapia. Los órganos que necesitan menos renovación celular, como el corazón, el músculo estriado y los nervios, son más resistentes a los efectos de esta forma de energía. En los órganos radiorresistentes, el componente más sensible es el endotelio vascular. También son más sensibles los órganos que presentan una autorrenovación mayor como parte de su homeostasia normal, como el sistema hematopoyético y la mucosa que recubre el tubo digestivo. Algunos efectos tóxicos agudos son mucositis, eritema cutáneo (úlceras en casos graves) y los efectos tóxicos sobre la médula ósea; todas estas reacciones adversas se alivian cuando se interrumpe el tratamiento.

Los efectos tóxicos a largo plazo son más graves. La irradiación de la región del cuello y la cabeza suele producir insuficiencia tiroidea. Las cataratas y la lesión de la retina pueden culminar en ceguera. Las glándulas salivales dejan de secretar saliva y ello causa caries dentales y deficiencias en la dentición. También pueden afectarse el olfato y el gusto. La irradiación del mediastino multiplica por tres el riesgo de infarto de miocardio. Otros efectos tardíos en los vasos son la pericarditis constrictiva crónica, fibrosis pulmonar, estenosis de vísceras huecas, sección medular y enteritis por radiación. Un efecto grave tardío es la aparición de un segundo tumor sólido dentro del campo de radiación o muy cerca del mismo. Pueden aparecer tumores en cualquier órgano o tejido y lo hacen con una frecuencia aproximada de 1% anual desde el segundo decenio después del tratamiento. La susceptibilidad a la carcinogénesis por radiación varía en algunos órganos. La mujer que recibe una radiación de campo en manto para la enfermedad de Hodgkin, a los 25 años de edad, tiene riesgo de 30% de mostrar cáncer mamario a los 55 años. Esto tiene magnitud similar a los síndromes genéticos del cáncer mamario. Las mujeres tratadas después de los 30 años no tienen mayor riesgo de cáncer mamario o si lo tienen es mínimo. Ningún dato sugiere que la radiación terapéutica tenga una dosis umbral por debajo de la cual disminuya la frecuencia de segundos cánceres. Se han documentado tasas elevadas de segundos tumores en personas sometidas a tan sólo 1 000 cGy.

OTROS TRATAMIENTOS PARA EL CÁNCER LOCALIZADO

Las técnicas endoscópicas permiten colocar endoprótesis para liberar la obstrucción de vísceras por medios mecánicos, lo que permite por ejemplo aliviar las obstrucciones gastrointestinales o biliares. La ablación por radiofrecuencia (RFA, *radiofrequency ablation*) es el uso de microondas enfocadas para causar lesión térmica dentro de un volumen de tejido. La RFA puede ser útil en el control de metástasis, sobre todo en hígado, que ponen en peligro el drenaje biliar (es sólo un ejemplo), y amenazan la calidad y duración de la vida útil de los pacientes con enfermedad por lo demás imposible de resolver mediante resección. La criocirugía utiliza el frío extremo para esterilizar lesiones muy tempranas en determinados sitios, como la próstata y los riñones, lo que permite eliminar la necesidad de modalidades terapéuticas con más efectos colaterales, como la cirugía o la radiación.

Algunos compuestos (porfirinas, ftalocianinas) son captados de manera preferente por las células neoplásicas por mecanismos aún desconocidos. Cuando se emite luz, casi siempre de un láser, sobre las células que contienen estas sustancias, se generan radicales libres y las células mueren. Las hemoporfirinas y la luz (fototerapia) se usan cada vez con mayor frecuencia para tratar los cánceres de piel, ovárico, pulmonar, colónico, rectal y esofágico. La paliación de la enfermedad local avanzada recurrente a veces puede ser drástica y durar muchos meses.

La infusión de antineoplásicos o biológicos, o la aplicación de dispositivos radiactivos, como esferas de vidrio cubiertas con isótopos en sitios específicos a través de catéteres insertados en regiones vasculares específicas, como el hígado o una extremidad, se ha usado en un esfuerzo por controlar la enfermedad limitada a ese sitio. En algunos casos es posible el control prolongado de la enfermedad en verdad localizada.

TRATAMIENTOS PARA EL CÁNCER GENERALIZADO

El concepto de que fármacos administrados por vía sistémica podían tener un efecto útil en cánceres derivó históricamente de tres grupos de observaciones. Paul Ehrlich observó en el siglo XIX que distintos colorantes reaccionaban con diferentes células y componentes hísticos. Postuló la hipótesis de la existencia de compuestos que serían "balas mágicas" que podían unirse a los tumores, por la afinidad del fármaco por el tumor. Una segunda observación fue que los efectos tóxicos de ciertos derivados del gas mostaza en la médula ósea durante la Primera Guerra Mundial llevaron a la idea de que dosis más pequeñas de estos fármacos podían utilizarse en el tratamiento de tumores de células de la médula ósea. Por último, la observación de que ciertos tumores de tejidos que responden a las hormonas, por ejemplo los tumores mamarios, podrían disminuir su volumen después de la ooforectomía llevó a la idea de que podrían antagonizarse sustancias endógenas que favorecen el crecimiento tumoral. Los compuestos químicos que logran cada uno de sus objetivos son en realidad los antecedentes intelectuales de los quimioterapéuticos utilizados hoy en día para el cáncer.

Hay cuatro tipos generales de tratamientos para el cáncer generalizado. Los *fármacos quimioterapéuticos "citotóxicos" convencionales* se desarrollaron a partir de la observación de que estas "pequeñas moléculas" (casi siempre con masa molecular <1 500 Da) pueden inducir la regresión sustancial de tumores experimentales en animales. Se trata de compuestos que actúan sobre todo en la estructura del DNA o la segregación del mismo como cromosomas durante la mitosis. Los *fármacos dirigidos* son moléculas pequeñas o "productos biológicos" (casi siempre macromoléculas como anticuerpos o citocinas) diseñados y desarrollados para interactuar con un blanco molecular definido, importante para mantener el carácter maligno o que se expresa en las células tumorales. Como se describe en el **capítulo 68**, los tumores exitosos tienen vías bioquímicas activas que conducen a la proliferación descontrolada mediante la acción de productos oncogénicos, pérdida de inhibidores del ciclo celular o pérdida de la regulación de la muerte celular, y que adquirieron la capacidad para replicar sus cromosomas de manera indefinida, invadir, causar metástasis y evadir al sistema inmunitario. Los tratamientos dirigidos buscan aprovechar los rasgos biológicos que determinan el comportamiento biológico anormal como base para los efectos terapéuticos. Los *tratamientos hormonales* (la primera forma de tratamiento dirigido) aprovechan las vías bioquímicas que permiten la función de estrógenos y andrógenos, la cual es su base terapéutica para los pacientes con tumores de origen mamario, prostático y uterino. Las *terapias biológicas* a menudo consisten en el empleo de macromoléculas con un blanco particular (p. ej., anticuerpos contra un factor de crecimiento o citocina) o pueden tener la capacidad para inducir una respuesta inmunitaria del hospedador para matar las células tumorales.

Biblioteca Médica Virtual

Principios La utilidad de cualquier fármaco depende del grado en que una dosis determinada tenga efecto terapéutico (en el caso de los antineoplásicos, toxicidad a las células tumorales) y no un efecto tóxico para el hospedador. El *índice terapéutico* es el grado de separación entre las dosis tóxicas y terapéuticas. Los fármacos muy útiles tienen índices terapéuticos grandes, y esto suele ocurrir cuando el blanco del compuesto se expresa en el sitio que causa la enfermedad, no en tejidos normales. Los antineoplásicos actuales tienen la desafortunada propiedad de que sus blancos están tanto en tejidos normales como tumorales. Por tanto, su índice terapéutico es relativamente estrecho.

La figura 69-2 ilustra los pasos en el desarrollo de un fármaco antineoplásico. Después de demostrar su actividad antitumoral en animales, los compuestos que pueden ser útiles se someten a una evaluación adicional para definir el esquema de administración óptimo y llegar a una formulación diseñada para una vía de administración y control determinados. Las pruebas de seguridad en dos especies con un esquema de administración análogo definen la dosis inicial para un estudio de fase 1 en seres humanos, usualmente pero no siempre, en pacientes con cáncer que agotaron los tratamientos "estándares" (ya aprobados). Por lo general, la dosis inicial es un sexto a un décimo de la dosis que causa toxicidad fácil de revertir en la especie animal más sensible. Luego se administran dosis crecientes del fármaco durante el estudio de fase 1 en seres humanos hasta observar toxicidad reversible. La toxicidad limitante de la dosis (DLT, *dose-limiting toxicity*) define una dosis que causa mayor toxicidad de la aceptable en la práctica habitual, lo que permite definir la dosis tolerada máxima inferior (MTD, *maximum-tolerated dose*). De ser posible, la toxicidad se relaciona con las concentraciones plasmáticas. Por lo general, la MTD o una dosis apenas menor a ésta es la dosis adecuada para los estudios de fase 2, en los que se administra una dosis fija a un conjunto homogéneo de pacientes con un tipo de tumor particular en un esfuerzo por definir si el fármaco induce la regresión de las neoplasias. En un estudio de fase 3 se buscan indicios de mejoría en la supervivencia o en el tiempo hasta el avance de la enfermedad por efecto del fármaco, en comparación con una población control apropiada, que por lo general recibe un tratamiento con el "estándar de atención" aceptable. Un resultado favorable en un estudio de fase 3 es la base de la aplicación para que una agencia reguladora apruebe el nuevo producto con fines de comercialización como un agente seguro y con una medida de efectividad clínica.

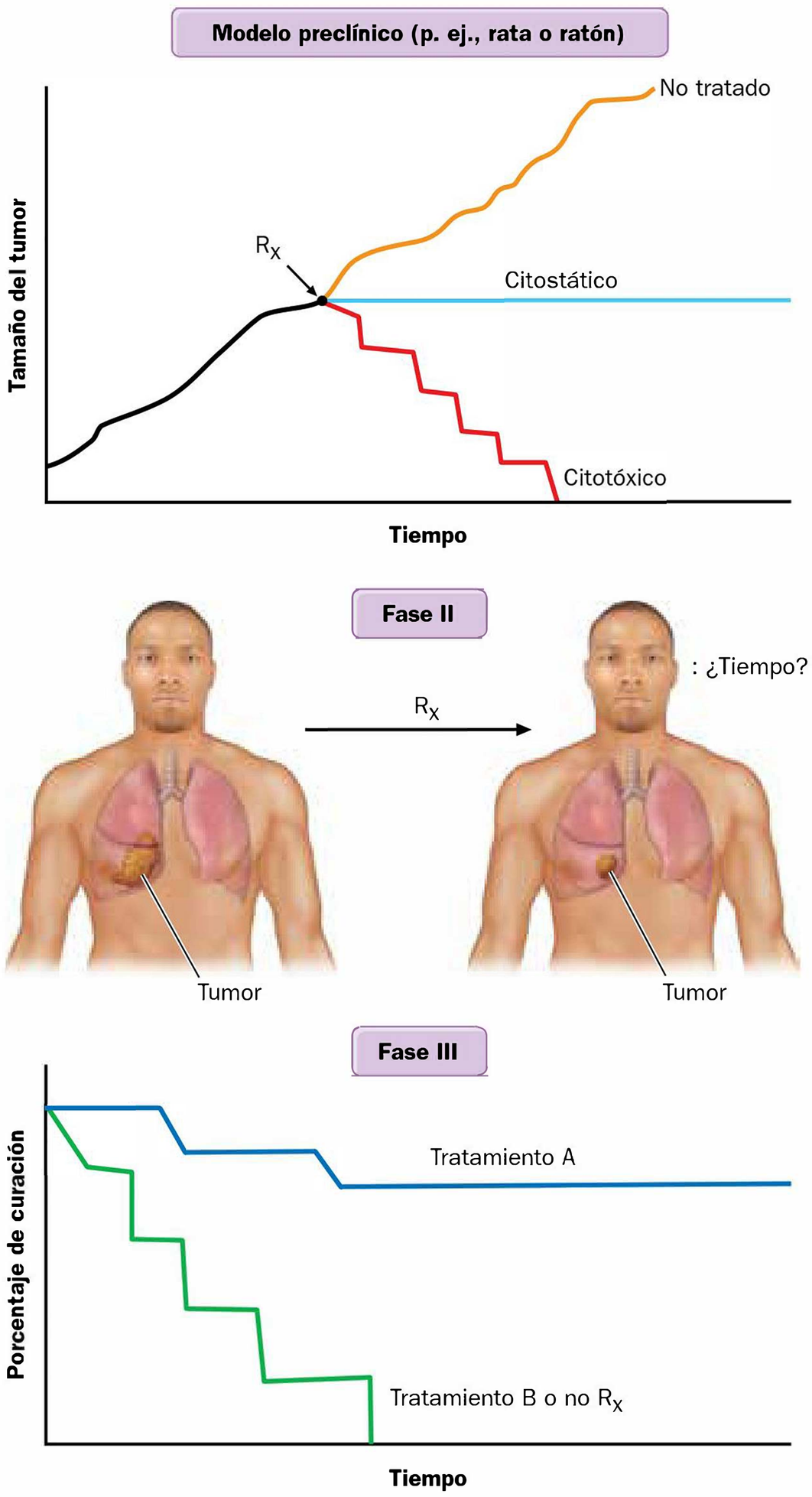


FIGURA 69-2 Pasos para el descubrimiento y desarrollo de fármacos contra el cáncer. La actividad preclínica (*arriba*) en cánceres de modelos animales puede utilizarse como prueba para apoyar la entrada de un fármaco elegible, en estudios en fase I en seres humanos, con la finalidad de definir la dosis correcta y observar cualquier efecto antitumoral clínico que pueda ocurrir. Entonces, el fármaco puede avanzar a estudios en fase II dirigidos contra tipos de cáncer específicos con una cuantificación rigurosa de efectos antitumorales (*centro*). Los estudios en fase III pueden entonces revelar la actividad superior al tratamiento estándar o el no tratamiento (*abajo*).

La respuesta, definida como la reducción tumoral, es el indicador más inmediato del efecto farmacológico. Para que tengan valor clínico, las respuestas deben traducirse en un beneficio clínico. De manera convencional, esto se determina por una mejoría en la supervivencia general, o al menos en la prolongación del periodo hasta el avance de la enfermedad. Karnofsky estuvo entre los primeros en defender la evaluación de un agente quimioterapéutico mediante la cuantificación cuidadosa de su efecto en el tamaño tumoral y en usar estas mediciones para tomar decisiones objetivas sobre el tratamiento adicional de un paciente particular o para la valoración clínica adicional del potencial de un fármaco. Por convención, una respuesta parcial (PR) se define como la disminución de al menos 50% en el área bidimensional de un tumor, la respuesta completa (CR) indica la desaparición del tumor; la progresión de la enfermedad se refiere al crecimiento de las lesiones en >25% respecto de la valoración inicial o a la mejor respuesta, o a la aparición de nuevas lesiones, y la enfermedad estable no se ajusta a ninguna de estas categorías. Los nuevos sistemas de evaluación, como los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), usan la medición unidimensional, pero la intención es similar, definir de manera rigurosa los indicios de actividad del fármaco para evaluar su utilidad en el paciente. Por convención, un quimioterapéutico activo tiene tasas de PR de al menos 20-25% con efectos colaterales reversibles que no ponen en peligro la vida, y así puede ser adecuado para valorar su eficacia en estudios de fase 3 en comparación con el tratamiento estándar o la ausencia de éste. Se hacen esfuerzos activos para cuantificar los efectos de los antineoplásicos en la calidad de vida. Los estudios clínicos de fármacos oncológicos usan una escala de graduación de toxicidad en la que los efectos tóxicos de grado 1 no requieren tratamiento; los de grado 2 necesitan tratamiento sintomático, pero no ponen en peligro la vida; los de grado 3 pueden poner en peligro la vida si no se tratan; los de grado 4 en realidad ponen en peligro la vida, y los de grado 5 son los que causan la muerte.

El desarrollo de fármacos dirigidos puede avanzar de manera muy distinta. Aunque se realizan estudios clínicos de fases 1 a 3, el análisis molecular de los tumores en seres humanos permite una definición precisa de la expresión del blanco molecular en el tumor, necesario para la acción relevante del fármaco. Esta información permite la selección de pacientes que expresan el blanco molecular del fármaco para que participen en los estudios de todas las fases. Estos pacientes tienen mayor probabilidad de una respuesta útil al fármaco en virtud de expresar el blanco molecular en el tumor. Los estudios clínicos pueden diseñarse para incorporar una valoración del comportamiento del blanco molecular en relación con el fármaco (estudios farmacodinámicos). Lo ideal es que se conozca la concentración plasmática que afecta al blanco molecular para que no sea necesario el incremento de la MTD. En su lugar, la correlación de la toxicidad del hospedador con el alcance de una "dosis biológica óptima" se vuelve un criterio de valoración más relevante para los estudios de fase 1 y de fase 2 tempranos con los fármacos dirigidos.

Las estrategias terapéuticas oncológicas útiles que emplean fármacos quimioterapéuticos convencionales, productos dirigidos, tratamientos hormonales o biológicos tienen uno de dos resultados valiosos. Pueden inducir la muerte de las células malignas, lo que deriva en reducción del tumor con la mejoría consecuente en la supervivencia del paciente, o prolongan el tiempo hasta el avance de la enfermedad. Otro resultado posible es in-

Biblioteca Médica Virtual

ducir la *diferenciación* o *latencia* de las células cancerosas, con pérdida de la capacidad de replicación de las células neoplásicas y recuperación de las propiedades fenotípicas semejantes a las de células normales. La interacción de un quimioterapéutico con su blanco molecular induce una "cascada" de pasos adicionales de señalización, y ésta es una perspectiva general de cómo actúan los tratamientos oncológicos. Al final, estas señales conducen a la muerte celular porque activan una "fase de ejecución" en la que se activan las proteasas, nucleasas y reguladores endógenos de la vía de la muerte celular **(fig. 69-3)**.

Los compuestos dirigidos difieren de los quimioterapéuticos en que no causan lesiones macromoleculares indiscriminadas, sino que regulan la actividad de vías particulares. Por ejemplo, la tirosina cinasa de la proteína de fusión $p210^{bcr\text{-}abl}$ induce leucemia mieloide crónica (*chronic mieloid leukemia,* CML) y HER2/neu estimula la proliferación de ciertos cánceres mamarios. El tumor se ha descrito como "adicto" a la función de estas moléculas en el sentido de que, sin la acción sostenida de la vía, la célula tumoral no sobrevive. De esta manera, los fármacos dirigidos contra $p210^{bcr\text{-}abl}$ o HER2/neu pueden alterar los "umbrales" tumorales inducidos por estas moléculas para conducirlos a la apoptosis sin causar realmente ninguna lesión molecular, como rotura directa de cadenas de DNA o función de membrana alterada de los linfocitos T.

Los quimioterapéuticos pueden usarse para el tratamiento de cáncer activo y con manifestaciones clínicas. En algunos casos, el objetivo de tal tratamiento es curar el cáncer, o sea, eliminar todo indicio clínico y patológico de enfermedad y regresar al paciente a una supervivencia anticipada igual a la de la población general. En el **cuadro 69-3, *A*** se mencionan los tumores que se consideran curables con los antineoplásicos generalmente disponibles cuando se utilizan para combatir cánceres diseminados o metastásicos. Si un tumor se circunscribe a un solo sitio, debe considerarse formalmente la cirugía o la radioterapia primaria, ya que estas modalidades de tratamiento pueden ser curativas como tratamientos locales. La quimioterapia puede utilizarse tras el fracaso de estas modalidades para erradicar un tumor local o como parte de un método multimodal para ofrecer tratamiento primario a un tumor clínicamente circunscrito. En este caso puede permitir la conservación del órgano cuando se administra con radiación, como en la laringe u otras localizaciones de las vías aéreas superiores; o bien sensibilizar tumores a la radioterapia cuando se administra, por ejemplo, a pacientes que reciben al mismo tiempo radiación para el tratamiento de un cáncer de pulmón o cervicouterino **(cuadro 69-3, *B*)**. La quimioterapia puede administrarse como *coadyuvante*, es decir, además de la intervención quirúrgica o de la radiación **(cuadro 69-3, *C*)**, incluso después que se ha resecado todo el tumor clínicamente aparente. Esta aplicación de la quimioterapia puede tener potencial curativo en las neoplasias de mama y colorrectales, ya que procura eliminar el tumor clínicamente no manifiesto que pudo haberse diseminado. La quimioterapia *neoadyuvante* se refiere a la administración de quimioterapia antes del procedimiento quirúrgico o a la radiación local al tumor en un esfuerzo por intensificar el efecto del tratamiento local.

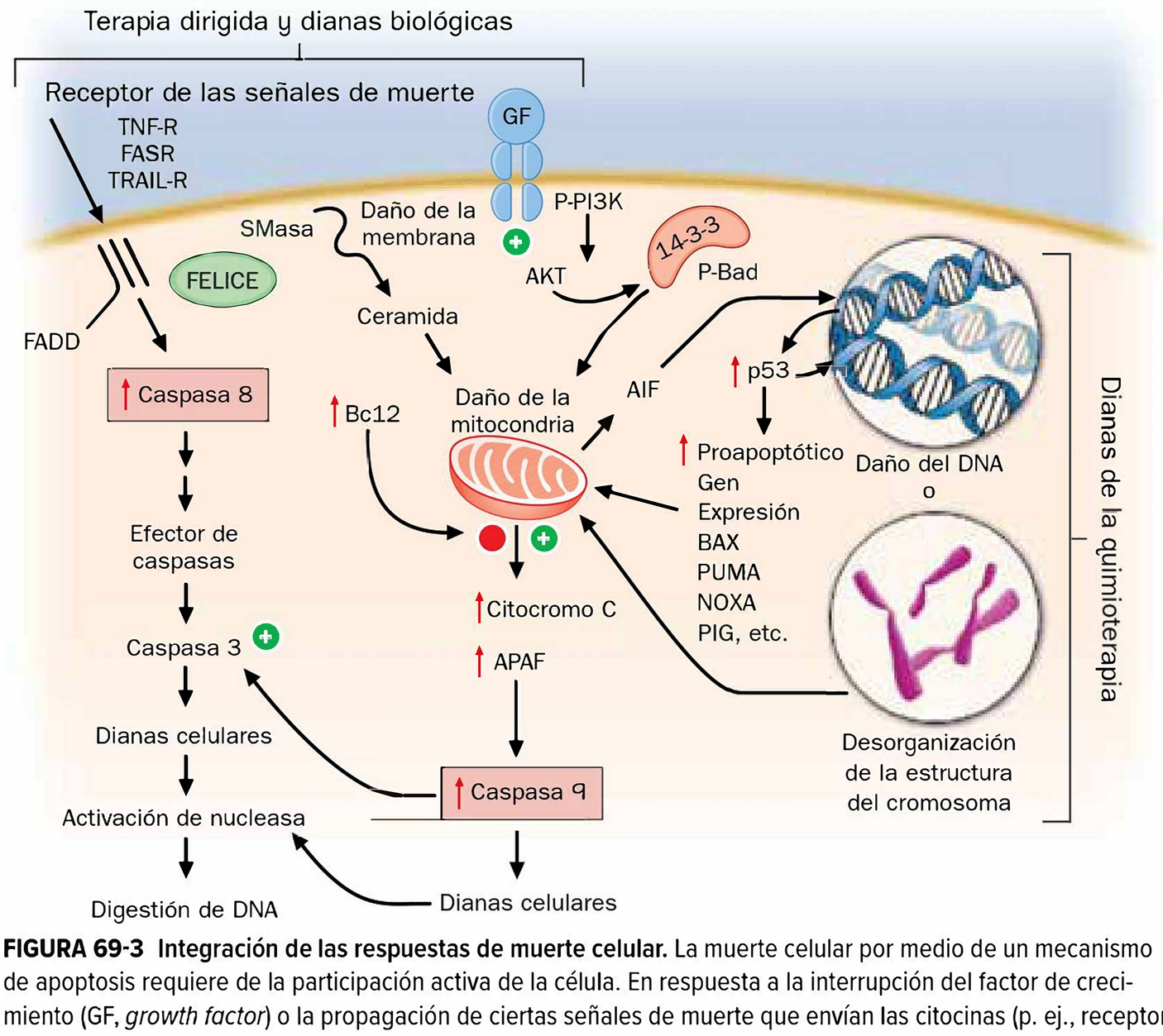


FIGURA 69-3 Integración de las respuestas de muerte celular. La muerte celular por medio de un mecanismo de apoptosis requiere de la participación activa de la célula. En respuesta a la interrupción del factor de crecimiento (GF, *growth factor*) o la propagación de ciertas señales de muerte que envían las citocinas (p. ej., receptor de factor de necrosis tumoral [TNF-R, *tumor necrosis factor receptor*]), se activan las proteasas de aspartilo de cisteína (caspasas) "corriente arriba", que directamente digieren las proteínas citoplasmáticas y proteínas nucleares con la ulterior activación de caspasas "corriente abajo"; éstas activan las nucleasas, lo cual provoca la fragmentación del DNA característica que constituye el símbolo de la apoptosis. Los antineoplásicos que crean lesiones del DNA o alteran la función del huso mitótico al parecer activan aspectos de este proceso a través de una vía que parece provocar lesiones mitocondriales, quizá por activación de la transcripción de genes cuyos productos pueden producir o modular la toxicidad de los radicales libres. Además, el daño de la membrana con activación de las esfingomielinasas desemboca en la producción de ceramidas que pueden tener una acción directa sobre las mitocondrias. La proteína antiapoptósica bcl2 atenúa la toxicidad mitocondrial, mientras que los productos génicos proapoptósicos como bax antagonizan la acción del bcl2. Las mitocondrias dañadas liberan citocromo C y factor de activación de la apoptosis (*apoptosis-activating factor*, APAF), el cual puede activar directamente la caspasa 9, lo que da lugar a la propagación de una señal directa a otras caspasas corriente abajo por medio de la activación de proteasas. La mitocondria también libera factor inductor de apoptosis (AIF, *apoptosis-inducing factor*,) y luego puede experimentar transposición (translocación) al núcleo, unirse al DNA y generar radicales libres que dañen más el DNA. Un estímulo proapoptósico adicional es la proteína *bad*, que puede formar un heterodímero con miembros de la familia del gen *bcl2* para antagonizar la apoptosis. Sin embargo, es importante el hecho de que la función de la proteína bad puede retardarse por su secuestro en forma de fosfo-*bad* por medio de las proteínas adaptadoras 14-3-3. La fosforilación de *bad* está regulada por acción de la cinasa de AKT en una manera que define cómo los factores de crecimiento que activan esta cinasa pueden retrasar la apoptosis y promover la sobrevida celular.

La quimioterapia se emplea de manera sistemática en regímenes de dosis "convencionales". En general, tales dosis producen efectos secundarios agudos reversibles que consisten principalmente en mielosupresión transitoria, con o sin toxicidad gastrointestinal (náusea), que se controlan fácilmente. Los esquemas de quimioterapia de dosis alta se basan en la observación de que la curva de dosis-respuesta de muchos antineoplásicos es bastante abrupta y una mayor dosis puede producir un efecto terapéutico notablemente mayor, aunque las complicaciones pueden poner en peligro la vida y requieren un soporte intensivo, por lo general en forma de soporte de la médula ósea o de células progenitoras del propio paciente (*autotrasplante*) o de donantes compatibles para los *locus* de histocompatibilidad (*alotrasplante*), o estrategias de "rescate" farmacológico para reparar el efecto de las dosis altas de quimioterapia en los tejidos normales. Los regímenes de dosis altas tienen un potencial curativo claro en contextos clínicos específicos **(cuadro 69-3, *D*)**.

Si no es posible la curación, debe iniciarse quimioterapia con el objetivo de paliar algún aspecto del efecto del tumor en el hospedador. En esta modalidad, el valor se percibe por la demostración de mayor alivio sintomático, supervivencia sin progresión, o supervivencia global en algún momento del comienzo del tratamiento en la población tratada, en comparación con la población testigo relevante establecida como resultado de un protocolo de investigación en humanos, como base de la aprobación de un tratamiento oncológico particular, seguro y eficaz, por parte de la Food an Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. En el **cuadro 69-3, *E*** se incluyen los tumores más frecuentes que pueden tratarse significativamente con quimioterapia en intentos paliativos.

Es frecuente que los síntomas relacionados con el tumor se manifiesten por dolor, pérdida de peso o algún síntoma local relacionado con el efecto del tumor en las estructuras normales. Los pacientes tratados con intención paliativa deben estar conscientes de su diagnóstico y de las limitaciones de los tratamientos propuestos, tener acceso a estrategias paliativas y tener un "estado funcional" apropiado, de acuerdo con algoritmos de valoración como el diseñado por Karnofsky **(cuadro 65-4)** o el del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) **(cuadro 65-5)**. Los pacientes con

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 69-3 Respuesta de los tumores con quimioterapia

A. Tumores avanzados con posibilidad de curación

Leucemia linfoide aguda y mieloide aguda (niños/adultos)
Enfermedad de Hodgkin (niños y adultos)
Linfomas: algunos tipos (niños y adultos)
Neoplasias de células germinales
- Carcinoma embrionario
- Teratocarcinoma
- Seminoma o disgerminoma
- Coriocarcinoma

Neoplasia trofoblástica gestacional
Neoplasia en niños
- Tumor de Wilms
- Rabdomiocarcinoma embrionario
- Sarcoma de Ewing
- Neuroepitelioma periférico
- Neuroblastoma

Carcinoma pulmonar microcítico
Carcinoma de ovario

B. Tumores avanzados con posibilidad de curación por quimioterapia y radioterapia

Carcinoma escamoso (cabeza y cuello)
Carcinoma epidermoide (ano)
Carcinoma de mama
Carcinoma de cuello uterino
Carcinoma pulmonar no microcítico (estadio III)
Carcinoma pulmonar microcítico

C. Tumores con posibilidad de curación por quimioterapia coadyuvante de la cirugía

Carcinoma de mama
Carcinoma colorrectal[a]
Sarcoma osteógeno
Sarcoma de tejidos blandos

D. Tumores con posibilidad de curación con "dosis altas" de quimioterapia y apoyo de células madre

Leucemias recidivantes, linfoide y mieloide
Linfomas recidivantes, Hodgkin y no Hodgkin
Leucemia mieloide crónica
Mieloma múltiple

E. Tumores que se atenúan con la quimioterapia, pero no curan

Carcinoma de vejiga
Leucemia mieloide crónica
Leucemia de células pilosas
Leucemia linfocítica crónica
Linfoma: algunos tipos
Mieloma múltiple
Carcinoma gástrico
Carcinoma de cuello uterino
Carcinoma endometrial
Sarcoma de tejidos blandos
Cáncer de cabeza y cuello
Carcinoma de corteza suprarrenal
Neoplasias de células de los islotes
Carcinoma de mama
Carcinoma colorrectal
Carcinoma renal

F. Tumores que en estadios avanzados responden poco a la quimioterapia

Carcinoma de páncreas
Neoplasias de las vías biliares
Carcinoma de tiroides
Carcinoma de vulva
Carcinoma pulmonar no microcítico
Carcinoma de próstata
Melanoma (subgrupos)
Carcinoma hepatocelular
Cáncer de glándulas salivales

[a] El recto también recibe radioterapia.

estado funcional cero del ECOG (*performance status 0,* PS0) no presentan síntomas; los pacientes con PS1 reciben tratamiento ambulatorio pero tienen limitaciones para la actividad física extenuante; aquellos con PS2 reciben tratamiento ambulatorio pero son incapaces de trabajar y de mantenerse de pie hasta 50% o más del tiempo; los que presentan PS3 pueden realizar cuidados personales limitados y permanecer de pie menos de 50% del tiempo; los pacientes con PS4 están completamente confinados a una cama o silla y son incapaces de realizar cuidados personales. Sólo los pacientes PS0 a PS2 suelen considerarse apropiados para el tratamiento paliativo (no curativo). Si existe potencial curativo, incluso los pacientes con un mal estado funcional pueden tratarse, pero su pronóstico suele ser peor que el de los pacientes con un buen estado funcional tratados con regímenes similares.

Una perspectiva importante que puede plantear el médico, a los pacientes y su familia que afrontan la realidad de un cáncer incurable, es que ante la poca utilidad de técnicas quimioterápicas en algún punto de la evolución natural de muchos cánceres metastásicos, hay que prestar atención particular a las *medidas paliativas* o basadas en atención en centros a largo plazo, con cuidados meticulosos y constantes, orientados al alivio sintomático y con apoyo de familiares, psicológico y espiritual como un plan terapéutico útil **(caps. 9 y 65)**. Optimizar la calidad de vida y no hacer intentos para prolongarla se vuelven intervenciones útiles. Las personas que afrontan la evolución inminente de la enfermedad en una forma letal a menudo deciden emprender tratamientos tóxicos de escaso o nulo valor, y el apoyo brindado por el personal primario para tener acceso a las opciones paliativas y de instituciones de cuidado a largo plazo, a diferencia de los regímenes tóxicos ineficaces, puede ser un elemento decisivo para sentar las bases, y así el paciente pueda tomar decisiones sensatas.

Quimioterapéuticos citotóxicos En el **cuadro 69-4** se listan los quimioterapéuticos citotóxicos de uso frecuente y los aspectos clínicos pertinentes sobre su empleo, con referencia particular a los efectos adversos que podría encontrar el médico general en la atención de los pacientes. Los fármacos listados pueden agruparse en dos categorías generales: los que afectan el DNA y los que afectan los microtúbulos.

FÁRMACOS DE INTERACCIÓN DIRECTA CON EL DNA La replicación del DNA surge durante la síntesis o la fase S del ciclo celular y la segregación cromosómica del DNA replicado suceden en M o en la fase de mitosis. Las fases "intermedias" G_1 y G_2 anteceden a S y M, respectivamente. Según datos históricos, los quimioterapéuticos se han dividido en fármacos "sin especificidad de fase", que actúan en cualquier fase del ciclo y los que tienen "especificidad de fase", cuya acción obliga a que la célula esté en una fase particular del ciclo para lograr máximo efecto. Existen "puntos de control" en el ciclo celular en los que es posible valorar el daño farmacoinducido, y a menos que se inicie la reparación, ocurre la muerte celular.

Los fármacos alquilantes considerados como clase no tienen especificidad por ciclos celulares. Se descomponen, ya sea de forma espontánea o tras el metabolismo celular de un órgano normal o de un tumor y originan intermediarios reactivos que modifican de forma covalente las bases del DNA. Esto causa el entrecruzamiento de las cadenas de DNA o la aparición de roturas en el mismo a consecuencia de los efectos de reparación. El DNA "roto" o entrecruzado es intrínsecamente incapaz de completar la replicación normal y la división celular; además, es un potente activador de los puntos de control del ciclo celular y de las vías de señalización que activan la apoptosis. Los fármacos alquilantes tienen efectos tóxicos similares, como mielosupresión, alopecia, disfunción gonadal, mucositis y fibrosis pulmonar. Difieren de forma sustancial en un espectro de efectos tóxicos en los órganos normales. Como clase de fármaco, también comparten la capacidad de producir "segundas" neoplasias, en particular leucemia, muchos años después de su uso, ante todo cuando se emplean en dosis bajas por periodos prolongados.

La ciclofosfamida es inactiva a menos que se metabolice por el hígado a 4-hidroxi-ciclofosfamida, que se descompone en especies alquilantes, así como en cloroacetaldehído y acroleína. Esta última provoca cistitis química, por lo que debe mantenerse una hidratación excelente durante el uso de la ciclofosfamida. Si es severa, la cistitis puede ser atenuada o prevenida totalmente (si se espera con base a la dosis de ciclofosfamida que se utilizará) con mesna. La hepatopatía afecta la activación del fármaco. El uso de ciclofosfamida puede asociarse a neumonitis intersticial esporádica que causa fibrosis pulmonar y las dosis altas utilizadas en los esquemas de preparación para el trasplante de médula ósea pueden provocar disfunción cardiaca. La ifosfamida es un análogo de ciclofosfamida activado también en el hígado, aunque con mayor lentitud, y obliga a la administración conjunta de mesna para evitar daño vesical. Es posible que la ifosfamida cause efectos en el sistema nervioso central (SNC), como somnolencia, confusión y psicosis. La frecuencia de éstos parece estar relacionada con un área de superficie corporal pequeña o con disminución en la depuración de la creatinina.

Existen algunos otros alquilantes de uso menos común. La bendamustina es un derivado de la mostaza de nitrógeno que presenta actividad contra la leucemia linfocítica crónica y algunos linfomas. El busulfán puede causar mielosupresión profunda, alopecia y toxicosis pulmonar, pero preserva relativamente los linfocitos. Se ha restringido su uso sistemático en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML) a favor de imatinib (Gleevec) o dasatinib, pero se sigue utilizando en los regímenes de preparación para el trasplante de médula ósea. El melfalán muestra una biodisponibilidad oral variable y experimenta una potente unión a la albúmina y a la glucoproteína acídica α_1. Aparece mucositis principalmente; sin embargo, tiene actividad notable en el mieloma múltiple.

Las nitrosoureas se descomponen en especies carbamilantes que no solamente producen un tipo específico de toxicidad dirigida a pares de bases de ácido desoxirribonucleico, sino que tienen, además, la capacidad de modificar en forma covalente a las proteínas. Comparten la característica de ejercer una toxicidad más o menos diferida en la médula ósea, que puede ser acumulativa y de larga duración. La procarbazina se metaboliza en el hígado y posiblemente en las células tumorales para generar diversos radicales libres y especies alquilantes. Además de la mielosupresión produce efectos hipnóticos y otros efectos en el sistema nervioso central (SNC), entre ellos pesadillas vívidas. Puede provocar un síndrome de tipo disulfiram con la ingestión de etanol. La dacarbazina (DTIC) se activa en el hígado para generar el catión de alta reactividad metil diazonio. Causa sólo una modesta mielosupresión por 21 a 25 días después de una dosis, pero provoca náusea importante el primer día de tratamiento. La temozolomida

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 69-4 Antineoplásicos más usados

FÁRMACO	EFECTOS TÓXICOS	INTERACCIONES Y ASPECTOS IMPORTANTES
Fármacos que interactúan de modo directo con DNA		
Alquilantes		
Ciclofosfamida	Médula ósea (indemnidad relativa de plaquetas)	Se necesita del metabolismo hepático para activarla hasta la forma de mostaza de fosforamida + acroleína
	Cistitis	
	Alquilante común[a]	Mesna protege contra daño vesical por "dosis altas"
	Corazón (dosis alta)	
Melfalán	Médula ósea (nivel más bajo tardío)	La disminución de la función renal retrasa la depuración
	Aparato GI (dosis altas)	
Carmustina (BCNU)	Médula ósea (nivel más bajo tardío)	
	Aparato GI, hígado (dosis alta)	
	Riñones	
Lomustina (CCNU)	Médula ósea (nivel más bajo tardío)	
Ifosfamida	Mielosupresión	Análogo de ciclofosfamida
	Vejiga	Debe usarse mesna
	Sistema nervioso	Mayor actividad, contra neoplasias y sarcomas testiculares
	Acidosis metabólica	
Procarbazina	Médula ósea	Se necesita del metabolismo hepático y de tejidos
	Náusea	Surge efecto parecido al del antabús con el etanol
	Sistema nervioso	Actúa como MAOI
	Alquilante común[a]	HBP después de consumir alimentos con abundante tirosinasa
Dacarbazina (DTIC)	Médula ósea	Activación metabólica
	Náusea	
	Síndrome gripal	
Temozolomida	Náusea/vómito	Mielosupresión poco frecuente
	Cefalea/fatiga	
	Estreñimiento	
Cisplatino	Náusea	Es importante mantener una diuresis abundante; diuresis osmótica, medir en forma seriada ingreso y egreso de K^+, Mg^{2+}
	Neuropatía	Producto emetógeno, se necesita profilaxis
	Aparato auditivo	Dosis completas si la CrCl es mayor de 60 mL/min y se tolera la hidratación
	Plaquetas medulares > leucocitos	
	Mg^{2+}, Ca^{2+} renales	
Carboplatino	Plaquetas medulares > leucocitos	Disminuir la dosis según CrCl hasta AUC de 5-7 mg/mL por minuto [AUC = dosis/(CrCl + 25)]
	Náusea	
	Riñones (dosis alta)	
Oxaliplatin	Náusea	Neurotoxicidad reversible aguda; la neurotoxicidad sensitiva crónica es un fenómeno acumulativo con las dosis; espasmo laringofaríngeo reversible
	Anemia	
Antibióticos antineoplásicos y tóxicos de la topoisomerasa		
Bleomicina	Pulmones	Se inactiva por acción de la hidrolasa de bleomicina (disminuye en piel/pulmones)
	Efectos en piel	El oxígeno intensifica los efectos tóxicos en pulmones
	Fenómeno de Raynaud	Disminución de CrCl inducida por cisplatino, que puede agravar la toxicidad cutánea o pulmonar
	Hipersensibilidad	Disminuir la dosis si CrCl es <60 mL/min
Dactinomicina	Médula ósea	Repetición del cuadro con la nueva radiación
	Náusea	
	Mucositis	
	Vesicante	
	Alopecia	
Etopósido (VP16-213)	Médula ósea (leucocitos > plaquetas)	Metabolismo hepático-renal, 30%
	Alopecia	En caso de insuficiencia renal disminuir la dosis
	Hipotensión	Depende de la posología (cinco días mejor que un día)
	Hipersensibilidad (técnica IV rápida)	Leucemógeno tardío
	Náusea	Intensifica la acción de antimetabolitos
	Mucositis (dosis alta)	
Topotecán	Médula ósea	Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal
	Mucositis	No hay efectos tóxicos en hígado
	Náusea	
	Alopecia leve	

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 69-4 Antineoplásicos más usados (*continuación*)

FÁRMACO	EFECTOS TÓXICOS	INTERACCIONES Y ASPECTOS IMPORTANTES
Irinotecán	Diarrea: de comienzo temprano con cólicos, hiperemia facial, vómito; de comienzo tardío después de administrar varias dosis	El profármaco necesita de la eliminación enzimática para llegar al fármaco activo "SN 38"
	Médula ósea	Diarrea temprana quizá causada por la liberación de acetilcolina
	Alopecia	Diarrea tardía, utilizar loperamida "en dosis altas" (2 mg cada 2-4 h)
	Náusea	
	Vómito	
	Pulmones	
Doxorrubicina y daunorrubicina	Médula ósea	Agregar heparina; la administración conjunta mejora la eliminación
	Mucositis	Paracetamol, BCNU agrava los efectos tóxicos en hígado
	Alopecia	Repetición de la sintomatología con nueva radiación
	Efectos agudos/crónicos en aparato cardiovascular	
	Vesicante	
Idarrubicina	Médula ósea	No se ha establecido
	Corazón (en grado menor que con doxorrubicina)	
Epirrubicina	Médula ósea	No se ha establecido
	Corazón	
Mitoxantrona	Médula ósea	Interactúa con la heparina
	Corazón (en menor grado que con doxorrubicina)	Menos alopecia y náusea que con la doxorrubicina
	Vesicante (leve)	Repetición de la sintomatología con la nueva radiación
	Orina, escleróticas y uñas azulosas	Menos alopecia y náusea que con doxorrubicina
Fármacos que interactúan de modo indirecto con DNA		
Antimetabolitos		
6-Mercaptopurina (6-MP)	Médula ósea	Biodisponibilidad variable
	Hígado	Es metabolizada por la xantinoxidasa
	Náusea	Disminuir la dosis si se consume alopurinol
		Mayor toxicidad en casos de deficiencia de metiltransferasa de tiopurina
6-Tioguanina	Médula ósea	Biodisponibilidad variable
	Hígado	Mayor toxicidad con deficiencia de la metiltransferasa de tiopurina
	Náusea	
2-Clorodesoxiadenosina	Médula ósea	Uso notable en la tricoleucemia
	Riñones	
	Fiebre	
Hidroxiurea	Médula ósea	Disminuir la dosis en casos de insuficiencia renal
	Náusea	Aumenta el efecto de antimetabolito
	Mucositis	
	Cambios en piel	
	Raros efectos en riñones, hígado, pulmón o SNC	
Metotrexato	Médula ósea	Tratamiento de rescate con ácido folínico
	Hígado/pulmones	Se excreta por orina
	Túbulos renales	Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal; los NSAID agravan los efectos tóxicos en riñón
	Mucositis	
Pemetrexed	Anemia	Complementar con dosis de folato/B_{12}
	Neutropenia	Precaución en caso de insuficiencia renal
Pralatrexato	Trombocitopenia	Activo en el linfoma periférico de linfocitos T
	Mielosupresión	
	Mucositis	
5-Fluorouracilo (5FU)	Médula ósea	Los efectos tóxicos son agravados por ácido folínico, por el aumento del "complejo ternario" con la timidilatosintasa; la deficiencia de deshidrogenasa de dihidropirimidina agrava los efectos tóxicos; se metaboliza en los tejidos
	Mucositis	
	Sistema nervioso	
	Cambios en piel	
Capecitabina	Diarrea	Profármaco de 5FU, por metabolismo intratumoral
	Síndrome de mano/pie	
Arabinósido de citosina	Médula ósea	Intensifica la actividad de los fármacos alquilantes
	Mucositis	Se metaboliza en los tejidos por desaminación, pero la excreción renal es elevada con dosis >500 mg; por tanto, reducir la dosis en regímenes de "dosis alta" en pacientes con disminución de CrCl
	Sistema nervioso (dosis alta)	
	Conjuntivitis (dosis alta)	
	Edema pulmonar no cardiógeno	

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 69-4 Antineoplásicos más usados (*continuación*)

FÁRMACO	EFECTOS TÓXICOS	INTERACCIONES Y ASPECTOS IMPORTANTES
Azacitidina	Médula ósea	Uso limitado en la leucemia/síndrome mielodisplásico
Decitabina	Náuseas	La metilación alterada del DNA modifica la expresión génica
	Hígado	
	Sistema nervioso	
	Mialgias	
Gemcitabina	Médula ósea	
	Náusea	
	Hígado	
	Fiebre/"síndrome gripal"	
Fosfato de fludarabina	Médula ósea	Disminución de dosis en caso de insuficiencia renal
	Sistema nervioso	Es metabolizada hasta la forma de F-ara y convertida en ATP de F-ara en las células por acción de la cinasa de desoxicitidina
	Pulmón	
Asparaginasa	Disminuye la síntesis de proteínas; inhibición indirecta de la síntesis de DNA por reducción en la síntesis de histona	Bloquea la acción de metotrexato
	Factores de coagulación	
	Glucosa	
	Albúmina	
	Hipersensibilidad	
	SNC	
	Pancreatitis	
	Hígado	
Antimitóticos		
Vincristina	Vesicante	Eliminación por el hígado
	Médula ósea	Disminuir la dosis si la bilirrubina es >1.5 mg/100 mL
	Sistema nervioso	Esquema profiláctico intestinal
	Aparato GI: íleo/estreñimiento; hipotoxicidad	
	Vesical; SIADH	
	Aparato cardiovascular	
Vinblastina	Vesicante	Eliminación hepática
	Médula ósea	Disminuir la dosis como se haría en el
	Sistema nervioso (menos común, pero espectro similar al de otras vincas)	caso de la vincristina
	Hipertensión	
	Fenómeno de Raynaud	
Vinorelbina	Vesicante	Eliminación por hígado
	Médula ósea	
	Alergia/broncospasmo (inmediato)	
	Disnea/tos (forma subaguda)	
	Sistema nervioso (menos notable pero espectro similar al de otras vincas)	
Paclitaxel	Hipersensibilidad	Premedicar con corticoesteroides y antagonistas H_1 y H_2
	Médula ósea	
	Mucositis	Eliminación por el hígado
	Alopecia	Disminución de dosis, como se hace con derivados de vincas
	Neuropatía sensitiva	
	Perturbaciones de conducción cardiovascular	
	Náusea, poco frecuente	
Docetaxel	Hipersensibilidad	Premedicar con corticoesteroides y antagonistas de receptores H_1 y H_2
	Síndrome de retención de líquidos	
	Médula ósea	
	Dermatológicos	
	Neuropatía sensitiva	
	Náusea poco frecuente	
	Estomatitis moderada	
Nab-paclitaxel (unido a proteína)	Neuropatía	Precaución en casos de insuficiencia hepática
	Anemia	
	Neutropenia	
	Trombocitopenia	
Ixabepilona	Mielosupresión	
	Neuropatía	

[a] Alquilante habitual: alopecia, efectos pulmonares, infertilidad, además de efectos teratógenos.

ALL, leucemia linfocítica aguda; AUC, área debajo de la curva; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; SNC, sistema nervioso central; CrCl, depuración de creatinina; CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; HBP, hipertensión arterial; MAOI, inhibidores de monoaminooxidasa; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Biblioteca Médica Virtual

tiene una relación estructural con la dacarbazina, pero fue diseñada para ser activada por medio de hidrólisis no enzimática en tumores y tiene biodisponibilidad por VO. Los tumores cerebrales que tienen deficiencia de alquiltransferasa de alquilguanina muestran susceptibilidad selectiva por la temozolamida, que logra alquilación en la posición O^6 de la guanina.

El cisplatino se descubrió de manera accidental observando que las bacterias presentes en soluciones de electrólisis con electrones de platino no eran capaces de dividirse. Sólo la configuración *cis* de diamina es activa como antineoplásico. En el ambiente intracelular se pierde un cloruro de cada posición, que es sustituido por una molécula de agua. La especie con carga positiva resultante es un eficiente fármaco de interacción bifuncional con el DNA, formando enlaces cruzados a base de platino. El cisplatino debe administrarse con una hidratación adecuada, incluida la diuresis forzada con manitol para evitar lesión renal; incluso con la hidratación, es habitual que se produzca una disminución de la función renal, así como anemia notable. La hipomagnesemia es frecuente con el uso de cisplatino y puede causar hipocalciemia y tetania sintomática. Otros efectos tóxicos comunes son la neurotoxicosis con neuropatía sensitivomotora "en guante y calcetín". Hay pérdida auditiva en 50% de los pacientes tratados con dosis convencionales. El cisplatino es un fármaco muy emetógeno y requiere la administración profiláctica de antieméticos. La mielosupresión es menos evidente que con otros alquilantes. La toxicosis vascular crónica (fenómeno de Raynaud, cardiopatía coronaria) es un efecto poco común. El carboplatino tiene menos efectos nefrotóxicos, ototóxicos y neurotóxicos. Sin embargo, la mielosupresión es más frecuente y como el fármaco se elimina exclusivamente por el riñón, el ajuste de la dosis para la depuración de creatinina debe lograrse utilizando diversos nomogramas de dosificación. El oxaliplatino es un análogo del platino con notable actividad contra los cánceres de colon resistentes a otros tratamientos. Es principalmente neurotóxico.

ANTIBIÓTICOS ANTINEOPLÁSICOS Y TÓXICOS DE LA TOPOISOMERASA Los antibióticos antitumorales son sustancias producidas por las bacterias que en la naturaleza parecen proporcionar una defensa química contra otros microorganismos hostiles. Como clase, se unen directamente al DNA y experimentan reacciones de transferencia electrónica frecuentes para generar radicales libres muy cerca del DNA, lo que provoca lesiones del mismo en forma de roturas de una sola cadena o entrecruzamientos. Los tóxicos de la topoisomerasa son productos naturales o especies semisintéticas derivadas en último término de plantas y modifican las enzimas que regulan la capacidad del DNA de desenrollarse para permitir la replicación o la transcripción normal. Incluyen la topoisomerasa I, que causa roturas monocatenarias que luego se vuelven a juntar después del paso de la otra cadena de DNA por la rotura. La topoisomerasa II crea roturas bicatenarias a través de las cuales pasa otro segmento del dúplex del DNA antes de fusionarse de nuevo. Ante la intervención de la topoisomerasa I hasta llegar a la bifurcación de la réplica, los tóxicos que en ella actúan ejercen su acción letal si las lesiones inducidas por esta enzima se producen en la fase S.

La doxorrubicina se intercala en el DNA y de este modo altera su estructura y también su replicación, así como la función de topoisomerasa II. Puede mostrar reacciones de reducción al aceptar electrones en su anillo de quinona, con la capacidad de sufrir reoxidación para formar radicales de oxígeno reactivos después de su propia reoxidación. Causa mielosupresión, alopecia, náusea y mucositis, todas predecibles. Además, tiene efectos cardiotóxicos agudos en la forma de arritmias auriculares y ventriculares, aunque rara vez tienen importancia clínica. En cambio, las dosis acumuladas >550 mg/m^2 se acompañan de una incidencia de miocardiopatía crónica de 10%; la frecuencia de esta patología al parecer depende de la posología (concentración sérica máxima) y se toleran mejor las dosis bajas, tratamientos frecuentes o infusiones continuas y no la administración intermitente con dosis altas. Los efectos cardiotóxicos se han vinculado con la oxidación catalizada por hierro y la reducción de la doxorrubicina. Tales efectos tóxicos en el miocardio dependen de la dosis plasmática máxima; en consecuencia, hay menor posibilidad de que dosis menores administradas en venoclisis continuas lesionen el corazón. Los efectos cardiotóxicos de la doxorrubicina se agravan si se administra con trastuzumab, que es el anticuerpo contra HER-2/neu. Es frecuente un cuadro anamnésico tras radioterapia o la interacción con dosis de radiación administradas de manera concomitante y causan complicaciones locales. El fármaco es un vesicante potente y cuatro a siete días después de la extravasación se observa necrosis tisular; por tal razón, debe administrarse en forma intravenosa rápida. El dexrazoxano es un antídoto contra la extravasación inducida por doxorrubicina. Esta última se metaboliza en el hígado, por lo que debe disminuirse su dosis 50-75% en presencia de disfunción hepática. La daunorrubicina tiene relación estrecha con la doxorrubicina y se introdujo inicialmente al mercado para tratar la leucemia, aunque sigue siendo parte de esquemas curativos y en algunas situaciones es preferible a la doxorrubicina, porque causa menor mucositis y daño del colon. La idarrubicina también se utiliza para tratar la leucemia mieloide aguda y quizá su actividad sea preferible a la de la daunorrubicina. La encapsulación de la daunorrubicina en una presentación liposomal ha atenuado la toxicidad cardiaca, aunque también ha aminorado la actividad antitumoral en el sarcoma de Kaposi, otros sarcomas, el mieloma múltiple y el cáncer de ovario.

La bleomicina es una mezcla de glucopéptidos que tienen la característica exclusiva de formar complejos con el Fe^{2+} durante la unión al DNA. Sigue siendo un componente importante de los regímenes curativos para la enfermedad de Hodgkin y las neoplasias de células germinativas. La oxidación con Fe^{2+} genera radicales superóxido e hidroxilo. Este fármaco causa mielosupresión escasa o nula. Se elimina rápidamente, pero el aumento de la toxicidad cutánea y pulmonar en presencia de insuficiencia renal ha llevado a establecer la recomendación de que se reduzcan las dosis en 50-75% cuando la depuración de creatinina sea <25 mL/min. La bleomicina no es vesicante y puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. Los efectos secundarios habituales son fiebre y escalofríos, rubor facial y fenómeno de Raynaud. La complicación más temida del tratamiento con bleomicina es la fibrosis pulmonar, cuya frecuencia aumenta con >300 U acumuladas y en el mejor de los casos muestra una respuesta mínima al tratamiento (p. ej., glucocorticoides). El primer indicador de un efecto adverso es una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (*carbon monoxide diffusing capacity of the lung,* DL_{co}) o tos, aunque la interrupción del fármaco inmediatamente después de haber notado la reducción de la DL_{co} puede no impedir el deterioro adicional de la función pulmonar. La bleomicina se inactiva por una hidrolasa de bleomicina, cuya concentración está disminuida en la piel y en el pulmón. Como el transporte de electrones dependiente de la bleomicina depende del O_2, los efectos tóxicos de ésta pueden hacerse claros tras la exposición a una presión parcial de oxígeno inspirado (*partial pressure of inspired oxygen,* FIO_2) muy elevada transitoria. Por tanto, durante las intervenciones quirúrgicas, los pacientes que han estado expuestos previamente a bleomicina deben mantenerse en la menor FIO_2 que permita conservar una oxigenación tisular adecuada.

La mitoxantrona es un compuesto sintético que se diseñó para simular las características de la doxorrubicina pero con menor cardiotoxicosis. Es cuantitativamente menos cardiotóxico (comparando la proporción de dosis cardiotóxicas en dosis de eficacia terapéutica), pero en dosis acumulativas >150 mg/m^2 sigue vinculándose a 10% de cardiotoxicosis. También causa alopecia. El etopósido se une directamente a la topoisomerasa II y al DNA en un complejo ternario reversible. Estabiliza el intermediario covalente en la acción enzimática en el que la enzima está unida covalentemente al DNA. Algunos efectos clínicos de este fármaco son la mielosupresión, náusea e hipotensión transitoria relacionada con la velocidad de administración del fármaco. El etopósido es un vesicante leve, pero carece relativamente de otros efectos tóxicos contra órganos grandes. Las camptotecinas actúan en la topoisomerasa I. El topotecán es un derivado de la camptotecina utilizado para los tumores de ovario y el cáncer pulmonar de células pequeñas. Los efectos tóxicos se limitan a la mielosupresión y la mucositis. El CPT-11, o irinotecán, es una camptotecina que muestra signos de actividad en el carcinoma de colon. Además de la mielosupresión, causa diarrea secretoria originada por efectos tóxicos del metabolito llamado SN-38. La concentración de SN-38 es muy alta en la enfermedad de Gilbert, caracterizada por un defecto en la glucuroniltransferasa e hiperbilirrubinemia indirecta, un trastorno que afecta a cerca de 10% de la población caucásica en Estados Unidos. La diarrea se trata de forma eficaz con loperamida u octreótido.

ANTIMETABOLITOS Una definición amplia de los antimetabolitos incluiría a los compuestos con similitudes estructurales a los precursores de las purinas o las pirimidinas o que interfieren en la síntesis de las purinas o de las pirimidinas. Algunos de los antimetabolitos pueden lesionar el DNA de forma indirecta, por medio de una incorporación errónea al DNA, una cronología anormal o un avance incorrecto por las fases de síntesis del DNA o por alteración de la función de las enzimas de la biosíntesis de las pirimidinas y las purinas. Tienden a ejercer mayor toxicidad contra las células en fase S y el grado de toxicidad aumenta con la duración de la exposición. Son manifestaciones tóxicas comunes la estomatitis, diarrea y mielosupresión. No se vincula con el desarrollo de neoplasias secundarias.

El metotrexato inhibe la reductasa de dihidrofolato, que regenera folatos reducidos a partir de los folatos oxidados producidos cuando se forma monofosfato de timidina a partir de monofosfato de desoxiuridina. Sin folatos reducidos, las células mueren en ausencia de timina. El *N*5-tetrahidrofolato o el *N*5-formiltetrahidrofolato (ácido folínico) eluden este bloqueo y

Biblioteca Médica Virtual

rescatan a las células del metotrexato, que se mantiene en las células por medio de poliglutamilación. El fármaco y otros folatos reducidos son transportados a las células por el transportador de folatos y las concentraciones altas del fármaco pueden eludir al transportador y permitir la difusión del fármaco directamente al interior celular. Estas propiedades han sido la base para el diseño de los regímenes de "dosis altas" de metotrexato con rescate con ácido fólico de la médula ósea y las mucosas normales, como parte de las estrategias curativas del osteosarcoma en el contexto coadyuvante y de las neoplasias hematopoyéticas de niños y adultos. El metotrexato se depura mediante vía renal por medio de filtración glomerular y secreción tubular y la toxicidad aumenta en presencia de disfunción renal y con el uso de fármacos del tipo de los salicilatos, probenecid y antiinflamatorios no esteroideos que experimentan secreción tubular. En condiciones de función renal normal, la administración de 15 mg/m^2 de ácido folínico permite rescatar 10^{-8} a 10^{-6} *M* de metotrexato en tres o cuatro dosis. Sin embargo, con una depuración de creatinina reducida se continúan administrando dosis de 50 a 100 mg/m^2 hasta que las concentraciones de metotrexato estén por debajo de 5×10^{-8} *M*. Además de la supresión de la médula ósea y la irritación de las mucosas, el metotrexato puede producir insuficiencia renal en dosis altas por cristalización en los túbulos renales; por consiguiente, los regímenes de dosis altas requieren la alcalinización de la orina con un mayor flujo por medio de hidratación. El metotrexato puede ser secuestrado en el tercer espacio y filtrarse de nuevo a la circulación general, produciendo mielosupresión prolongada. Son efectos adversos menos frecuentes el aumento reversible de las transaminasas y un síndrome pulmonar de hipersensibilidad. La administración crónica de metotrexato en dosis bajas puede producir fibrosis hepática. Cuando se administra en el espacio intratecal, el metotrexato puede causar aracnoiditis química y disfunción del sistema nervioso central (SNC).

El pemetrexed es un nuevo antimetabolito dirigido contra el ácido fólico. Inhibe la actividad de algunas enzimas, como la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa y con ello altera la síntesis de las purinas y los ácidos nucleicos precursores de pirimidina. Para impedir los efectos tóxicos graves en tejidos normales, las personas que reciben pemetrexed también deben recibir ácido fólico y vitamina B_{12} en dosis bajas; tiene notable actividad contra algunos cánceres de pulmón y en combinación con el cisplatino, también contra los mesoteliomas. El palatrexato es un antifolato aprobado para su uso en linfoma de linfocitos T en que se transporta con eficacia a las células neoplásicas.

El 5-fluorouracilo (5FU) representa un ejemplo temprano de diseño farmacológico "racional" en el sentido de que se originó de la observación de que las células tumorales incorporan uracilo al DNA con mayor eficiencia que las células normales, en particular en el intestino. El 5FU se metaboliza en las células a 5'FdUMP, que inhibe a la sintetasa de timidilato (*thymidylate synthetase,* TS). Además, la incorporación errónea puede producir roturas monocatenarias y el ARN puede incorporar de forma aberrante FUMP. El 5FU se metaboliza por acción de la dihidropirimidina deshidrogenasa y la deficiencia de esta enzima puede tener como consecuencia una toxicidad excesiva del 5FU. La biodisponibilidad oral varía de manera no fiable, pero se han desarrollado análogos del 5FU de administración oral que permiten una actividad por lo menos equivalente a la de muchos métodos basados en el 5FU parenteral. La administración intravenosa provoca supresión de la médula ósea tras infusiones breves, mientras que hay más signos de estomatitis después de las infusiones prolongadas. El ácido folínico aumenta la actividad del 5FU al fomentar la formación del complejo covalente ternario de 5FU, el folato reducido y la TS. Algunos efectos tóxicos menos frecuentes son la disfunción del SNC, con signos cerebelosos prominentes y la toxicidad endotelial que se manifiesta por trombosis, incluida la embolia pulmonar y el infarto del miocardio.

El arabinósido de citosina (ara-C) se incorpora al DNA después de la formación de ara-CTP, produciendo efectos tóxicos en relación con la fase S. Los esquemas de infusión continua permiten eficacia máxima del efecto, con captación máxima con 5 a 7 μM. El ara-C puede administrarse por vía intratecal. Los efectos adversos de este fármaco son náusea, diarrea, estomatitis, conjuntivitis química y ataxia cerebelosa. La gemcitabina es un derivado de la citosina similar al ara-C en el hecho de que se incorpora al DNA tras ser anabolizado al trifosfato, haciendo al DNA susceptible a la rotura y síntesis de reparación, que se diferencia de la observada en el ara-C en que las lesiones que incluyen el análogo se eliminan de forma muy ineficaz. A diferencia del ara-C, la gemcitabina parece ser útil en diversos tumores sólidos, con efectos tóxicos no mielosupresores limitados.

La 6-tioguanina y la 6-mercaptopurina (6MP) se utilizan en el tratamiento de la leucemia linfoide aguda. Aunque se administran por vía oral presentan una biodisponibilidad sumamente variable. La 6MP se metaboliza por acción de la oxidasa de xantina y por consiguiente debe reducirse la dosis cuando se administra con alopurinol. La 6MP también es metabolizada por tiopurina metiltransferasa; la deficiencia genética de tal enzima resulta en toxicidad excesiva.

El fosfato de fludarabina es un profármaco de F-arabinósido de adenina (F-ara-A), que a su vez se diseñó para reducir la sensibilidad del ara-A a la adenosina desaminasa. El F-ara-A se incorpora al DNA y puede producir citotoxicosis diferida incluso en células con una fracción de crecimiento baja, como es el caso de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma folicular de linfocitos B. Además de mielosupresión, pueden aparecer disfunción del SNC y agotamiento de linfocitos T generador de infecciones oportunistas. La 2-clorodesoxiadenosina es un compuesto similar con actividad en la leucemia de células pilosas. La hidroxiurea inhibe a la ribonucleótido reductasa, provocando un bloqueo en la fase S. Presenta biodisponibilidad por VO y es el fármaco más apropiado para el tratamiento agudo de los estados mieloproliferativos.

La asparaginasa es una enzima bacteriana que provoca la degradación de la asparagina extracelular necesaria para la síntesis proteínica en ciertas células leucémicas. Esto interrumpe eficazmente la síntesis de DNA por las células tumorales, ya que dicho fenómeno necesita de manera concomitante de la síntesis de proteínas. Por esto, la culminación de la acción de la asparaginasa es muy similar al resultado de los antimetabolitos de moléculas pequeñas. Debido a que la asparaginasa es una proteína heteróloga, son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, efectos en órganos como el páncreas y el hígado que normalmente necesitan de síntesis ininterrumpida de proteínas. Esto puede resultar en disminución de la secreción de insulina con hiperglucemia, con o sin hiperamilasemia y anomalías de la función de coagulación. El empleo de asparaginasa debe acompañarse de una cuantificación minuciosa y frecuente de la coagulación. Como dato paradójico, al agotarse los factores anticoagulantes de recambio rápido puede surgir trombosis que afecta en particular el sistema nervioso central.

INHIBIDORES DEL HUSO MITÓTICO Los microtúbulos son estructuras celulares que forman el huso mitótico y en las células en interfase causan el "andamiaje" celular a lo largo del cual transcurren diversos procesos de movimiento y secreción. Los microtúbulos se componen de multímeros no covalentes repetidos de un heterodímero de isoforma alfa y beta de la proteína tubulina. La vincristina se une al dímero de tubulina con el resultado de que los microtúbulos se disgregan. Lo anterior origina el bloqueo de células en crecimiento dentro de la fase M; sin embargo, también se manifiestan los efectos tóxicos en las fases G1 y S, lo cual refleja efectos en las actividades celulares normales de los microtúbulos. La vincristina se metaboliza en el hígado y es preciso realizar un ajuste de la dosis en presencia de disfunción hepática. Es un vesicante potente y la infiltración puede tratarse por medio de calor local e infiltración con hialuronidasa. En las dosis intravenosas utilizadas en la práctica clínica, es frecuente la neurotoxicosis en forma de neuropatía en "guante y calcetín". Los efectos neuropáticos agudos consisten en dolor mandibular, íleo paralítico, retención urinaria y síndrome de secreción deficiente de hormona antidiurética. No se observa mielosupresión. La vinblastina es similar a la vincristina, excepto en el hecho de que tiende a ser más mielotóxica, con una mayor frecuencia de trombocitopenia y también mucositis y estomatitis. La vinorelbina es un alcaloide de la vinca de introducción reciente que parece presentar diferencias en los tipos de resistencia respecto de los de la vincristina y la vinblastina; puede administrarse por VO.

Los taxanos incluyen paclitaxel y docetaxel. Difieren de los alcaloides de la vinca en el hecho de que los taxanos estabilizan los microtúbulos frente a la despolimerización. Los microtúbulos "estabilizados" funcionan anormalmente y no son capaces de experimentar los cambios dinámicos normales de la función de los microtúbulos necesarios para completar el ciclo celular. Los taxanos son los antineoplásicos más activos en los tumores sólidos y hay datos indicadores de que presentan actividad en los cánceres de ovario, mama, pulmón y en el sarcoma de Kaposi. Se administran por vía IV y el paclitaxel requiere la utilización de un excipiente con cremóforo que puede causar reacciones de hipersensibilidad. La premedicación con esquemas de dexametasona (8 a 16 mg VO o IV 12 y 6 h antes del tratamiento), difenhidramina (50 mg) y cimetidina (300 mg), ambos 30 min antes del tratamiento, reduce, pero no elimina, el riesgo de experimentar una reacción de hipersensibilidad al excipiente del paclitaxel. Una presentación a base de proteínas con paclitaxel (llamada *nab-paclitaxel*) tiene, como mínimo, una actividad antineoplásica equivalente y el menor riesgo de originar reacciones de hipersensibilidad. El paclitaxel también puede causar reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión, neurotoxicosis en forma de entumecimiento en "guante y calcetín" y parestesias. El docetaxel produce grados comparables de mielosupresión y neuropatía. El docetaxel utiliza una presentación con polisorbato 80 que puede originar reten-

Biblioteca Médica Virtual

ción de líquidos además de reacciones de hipersensibilidad; a menudo se recurre a la premedicación a base de dexametasona, con antihistamínicos o sin ellos. El cabazitaxel es un taxano con actividad algo mejor en el cáncer prostático que las generaciones previas de taxanos, quizá por su mayor acceso a los sitios afectados.

Las epotilonas constituyen una clase de fármacos novedosos que estabilizan los microtúbulos y que han sido optimizadas a conciencia para ser activas en tumores resistentes a taxanos. La ixabepilona tiene evidencia clara de actividad en cánceres mamarios resistentes a taxanos y a antraciclinas como la doxorrubicina. Conserva ciertos efectos secundarios esperados y aceptables, lo que incluye mielosupresión y puede causar también neuropatía sensitiva periférica. La eribulina es un fármaco dirigido contra los microtúbulos con actividad en pacientes en los que la enfermedad progresó con taxanos. Altera la dinámica de la remodelación de microtúbulos en las células.

Quimioterapia dirigida • **TRATAMIENTO DIRIGIDO AL RECEPTOR HORMONAL** La familia de las moléculas relacionadas con el receptor de hormonas esteroideas se ha convertido en objetivo destacado para pequeñas moléculas de utilidad en el tratamiento del cáncer. Cuando se unen a sus ligandos conocidos, estos receptores pueden alterar la transcripción génica y, en ciertos tejidos, inducir la apoptosis. El efecto farmacológico imita los efectos normales del fármaco sobre el tejido no transformado. Aunque en algunos casos, como en el cáncer mamario, es necesario demostrar la presencia del receptor hormonal en cuestión, en otros, como el prostático (receptor androgénico) y las neoplasias linfoides (receptor para glucocorticoide), el receptor relevante siempre está presente en el tumor.

Los glucocorticoides suelen administrarse en forma de "ciclos" de altas dosis en las leucemias y los linfomas, donde inducen apoptosis en las células cancerosas. El síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal inadvertida al retirar las dosis elevadas de glucocorticoides puede ser una complicación importante, al igual que las infecciones habituales de los pacientes inmunodeprimidos, en especial la neumonía por *Pneumocystis*, que aparece clásicamente pocos días después de completar un ciclo de glucocorticoides con dosis altas.

El tamoxifeno es un antagonista parcial de los receptores de estrógenos; tiene 10 veces más actividad antineoplásica en las pacientes con cáncer de mama que expresan receptores de estrógenos que en quienes tienen niveles de expresión bajos o nulos. Puede considerarse el prototipo de fármaco "dirigido a moléculas". De acuerdo con su actividad agonista en los tejidos vascular y uterino, los efectos secundarios incluyen riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares como fenómenos tromboembólicos y un pequeño aumento de la frecuencia de carcinoma endometrial, que aparece tras el uso crónico (por lo general >5 años). Los progestágenos como el acetato de medroxiprogesterona, andrógenos como fluoximesterona y, de manera paradójica, los estrógenos, muestran más o menos el mismo grado de actividad en el tratamiento hormonal primario de los cánceres de mama que presentan una alta expresión de proteína receptora de estrógenos. Los estrógenos no son de aplicación general por su acentuada actividad cardiovascular y uterotrópica.

Con el término de *aromatasa* se conoce a una familia de enzimas que catalizan la formación de estrógenos en diversos tejidos, incluyendo los del ovario y el tejido adiposo periférico y algunas células tumorales. Los inhibidores de esta enzima son de dos tipos, los análogos esteroideos irreversibles como exemestano y los inhibidores reversibles como anastrozol o letrozol. El anastrozol es mejor que el tamoxifeno en el tratamiento complementario del cáncer mamario en posmenopáusicas con tumores positivos para receptores de estrógenos. El tratamiento con letrazol brinda beneficios después del uso de tamoxifeno. Uno de los efectos adversos de los inhibidores de la aromatasa es mayor riesgo de osteoporosis.

Tradicionalmente, el cáncer de próstata se trata por privación de andrógenos. La orquidectomía ocasiona respuestas en 80% de los pacientes. En caso de que la orquidectomía sea una opción inaceptable para el paciente, también puede obtenerse la supresión de los andrógenos testiculares por medio de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*) como leuprolida y goserelina. Tales fármacos provocan la estimulación tónica del receptor de LHRH, con pérdida de su activación pulsátil normal, lo que provoca su desensibilización y reducción de la producción de LH por la adenohipófisis. Por consiguiente, para la manipulación hormonal primaria en el cáncer de próstata puede escogerse la orquidectomía o la administración de leuprolida, pero no ambas. La adición de antagonistas del receptor de andrógenos, que incluye flutamida o bicalutamida, no brinda un beneficio adicional cierto para prolongar la duración de la respuesta global, aunque es importante la utilización previa de tales fármacos antes de usar agonistas de LHRH y así impedir el incremento en el nivel de testosterona después de la liberación inicial de LH. La enzalutamida también se une con el receptor androgénico y contrarresta la actividad androgénica por un mecanismo distinto. Se desarrollaron compuestos análogos a los inhibidores de la aromatasa que inhiben la síntesis de testosterona y otros andrógenos en los testículos, glándula suprarrenal y tejido prostático. La abiraterona inhibe la 17α-hidroxilasa/C17,20 liasa (CYP 17A1) y tiene actividad demostrada en pacientes con cáncer prostático con progresión a pesar del bloqueo androgénico. Los tumores que responden a una manipulación hormonal primaria a menudo pueden responder a una segunda y una tercera manipulaciones de este tipo. Así, los tumores de mama que han respondido previamente al tamoxifeno presentan, al recidivar, tasas de respuesta notables a la retirada del propio tamoxifeno o a la adición subsiguiente de un progestágeno o de un inhibidor de la aromatasa. De igual forma, el tratamiento inicial de los cánceres de próstata con leuprolida más flutamida puede ir seguido después del avance de la enfermedad por una respuesta a la retirada de la flutamida. Tales respuestas pueden deberse a la eliminación de los antagonistas de receptores de hormonas esteroideas mutantes que han llegado a depender de la presencia del antagonista como influencia promotora del crecimiento.

TRATAMIENTO GUIADO POR EL DIAGNÓSTICO La base para la síntesis del fármaco de este tipo fue el conocimiento previo de vías dirigidas por el oncogén que impulsaban la proliferación tumoral. En la **figura 69-4** se muestra un resumen de la manera en que actúan los fármacos dirigidos aprobados por la FDA. En el caso de la quimioterapia dirigida por el diagnóstico, es necesario demostrar antes la presencia del objetivo para guiar el uso racional del medicamento, mientras que en el caso de compuestos dirigidos contra vías oncógenas no es necesario (a veces no es factible) el diagnóstico específico de la activación de la vía, aunque ésta es un área de investigación clínica activa. En el **cuadro 69-5** se listan los quimioterapéuticos dirigidos aprobados hoy en día, con características de su uso.

El compuesto prototípico para los tumores hematológicos es imatinib, que se dirige contra el sitio de unión del ATP de la tirosincinasa de la proteína $p210^{bcr\text{-}abl}$, formada como resultado de la transposición (traslocación) del cromosoma 9;22 con lo que se produce el cromosoma Filadelfia en la CML. El imatinib es mejor que el interferón (IFN) sumado a la quimioterapia en el tratamiento inicial de la fase crónica de esta enfermedad. Actúa en menor grado en la fase blástica de CML, en que las células pudieron haber adquirido mutaciones adicionales en el propio $p210^{bcr\text{-}abl}$ u otras lesiones génicas. Sus reacciones adversas son relativamente tolerables en muchos enfermos e incluyen disfunción hepática, diarrea y retención de líquidos. En raras ocasiones los enfermos que reciben imatinib muestran disminución de la función cardiaca, que puede persistir después que se interrumpe el uso del fármaco. La calidad de la respuesta al medicamento es uno de los factores para decidir el momento de referir a los pacientes con CML, para analizar las posibilidades y técnicas de trasplante. El nilotinib es un inhibidor de la proteincinasa de tirosina con un espectro de actividad similar al del imatinib, pero con mayor potencia y quizá una tolerancia mayor por parte de algunos pacientes. El dasatinib, otro inhibidor de las oncoproteínas $p210^{bcr\text{-}abl}$, muestra actividad en algunas variantes mutantes de las mismas que son resistentes al imatinib y que aparecen durante el tratamiento con este último o que surgen *de novo*. El dasatinib posee acción inhibidora contra las cinasas que pertenecen a la familia src de la proteincinasa de tirosina; esta actividad puede contribuir a sus efectos en neoplasias hematopoyéticas y sugiere su participación en tumores sólidos en los que son activas las cinasas de src. El mutante T315I de $p210^{bcr\text{-}abl}$ es resistente a imatinib, nilotinib, bosutinib y dasatinib; ponatinib tiene actividad en pacientes con esta variante de $p210^{bcr\text{-}abl}$, pero tiene una relación notoria con efectos adversos tromboembólicos. Por tanto, es crucial que el uso de esta clase de compuestos dirigidos esté guiado no sólo por la presencia de la tirosincinasa de $p210^{bcr\text{-}abl}$, sino también por la presencia de distintas mutaciones en el sitio de unión para ATP.

El ácido transretinoico (*all*-trans-*retinoic acid,* ATRA) dirige la proteína de fusión alfa del receptor del ácido retinoico (*retinoic acid receptor*, RAR) PML, que resulta de la translocación del cromosoma 15;17 nociva en muchas formas de APL. Por VO, causa diferenciación de los promielocitos neoplásicos, en granulocitos maduros y reduce el número de complicaciones hemorrágicas. Sus eventos adversos incluyen cefalea con o sin pseudotumor cerebral, así como efectos tóxicos gastrointestinales y en piel.

En los tumores sólidos epiteliales, los antagonistas del factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), de moléculas pequeñas, actúan en el sitio de unión del ATP, en el receptor del EGF de tirosina cinasa. En los estudios clínicos iniciales se observó que el gefitinib generaba respuestas en una fracción pequeña de individuos con cáncer pulmonar

Biblioteca Médica Virtual

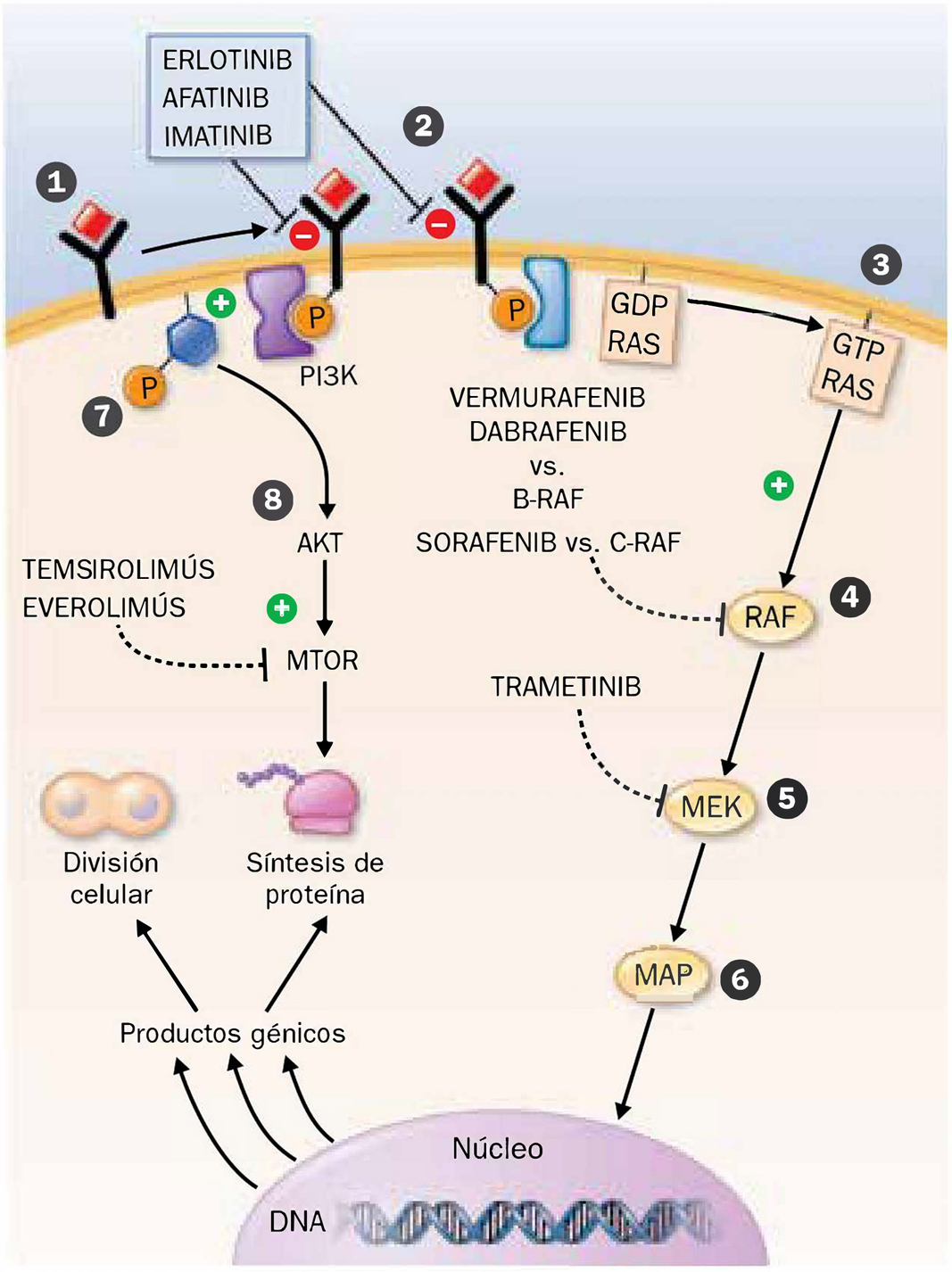


FIGURA 69-4 En la mayoría de los casos, los antineoplásicos dirigidos actúan mediante interrupción de las vías de señalización mediadas por factor de crecimiento celular. Después que un factor de crecimiento se une con su receptor relacionado (1), en muchos casos se activa la tirosina cinasa, sobre todo después de la dimerización de los receptores (2). Esto conduce a la autofosforilación del receptor y acoplamiento de proteínas "adaptadoras". Una vía importante se activa después del intercambio de GDP por GTP en la familia RAS de productos protooncogénicos (3). GTP-RAS activa la cinasa prontooncogénica RAF (4), lo que inicia la cascada de fosforilación de las cinasas (5, 6) que al final emiten señales a los reguladores de la función génica para producir transcritos que activan la progresión del ciclo celular y aumentan la síntesis de proteínas. En paralelo, los receptores para tirosina fosforilados pueden activar la fosfatidilinositol-3-cinasa para producir el fosfatidil-inositol-3-fosfato de lípido fosforilado (7). Esto conduce a la activación de la cinasa de AKT (8), que a su vez estimula la cinasa del "blanco de rapamicina" en mamíferos (mTOR), la cual aumenta de manera directa la traducción de moléculas de mRNA clave para los productos que regulan el crecimiento celular. Erlotinib y afatinib son ejemplos de inhibidores de la tirosina cinasa del receptor para el factor de crecimiento epidérmico; imatinib puede actuar en la tirosina cinasa no receptora bcr-abl o la tirosina cinasa unida con la membrana c-KIT. Vemurafenib y dabrafenib actúan en la isoforma B de RAF sólo en el melanoma, y sorafenib inhibe c-RAF. El trametinib actúa en MEK. El temsirolimús y everolimús inhiben la cinasa de mTOR para reducir la traducción de mRNA oncógenos.

no microcítico (NSCLC, *non-small-cell lug cancer*). En términos generales, las reacciones adversas fueron aceptables y comprendieron predominantemente una erupción acneiforme (tratadas con cremas de glucocorticoides y gel de clindamicina) y diarrea. El análisis subsiguiente de los pacientes que responden al tratamiento reveló una alta frecuencia de mutaciones activadoras en el receptor de EGF. Los pacientes con estas mutaciones activadoras que al principio respondieron a gefitinib, pero luego tuvieron progresión de la enfermedad, adquirieron mutaciones adicionales en la enzima, con función análoga a las variantes mutantes causantes de la resistencia a imatinib en la CML. El erlotinib es otro antagonista de tirosina cinasa del receptor EGF en que las mutaciones en la tirosina cinasa del receptor en cuestión, según se ha demostrado recientemente, sientan las bases para recomendar tal fármaco y el afatinib como tratamiento de primera línea en NSCLC avanzado. El osimertinib tiene actividad peculiar sólo en cánceres pulmonares con la mutación T790M. De igual manera, el crizotinib, dirigido contra la proteína de fusión del protooncogén *alk*, es valioso como tratamiento inicial del NSCLC positivo para *alk*. El lapatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa con actividad antagonista en el receptor para EGF en HER2/neu, lo cual es relevante en el tratamiento de cánceres mamarios que expresan la oncoproteína HER2/neu.

Además de la cinasa de $p210^{bcr\text{-}abl}$, imatinib también tiene actividad contra la tirosina cinasa de c-kit (el receptor para el factor de crecimiento *steel*, también llamado factor de células primordiales) y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*), ambos expresados a veces en el sarcoma estromal gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal sacroma*). Imatinib tiene utilidad clínica en el GIST, un tumor que antes era notable por su resistencia a la quimioterapia. El grado de actividad de imatinib varía con la variante mutante específica de c-kit o PDGFR presente en el tumor de un paciente particular.

La mutación *BRAF* V600E se ha detectado en un porcentaje notable de melanomas, tumores tiroideos y leucemia de células vellosas, y los modelos preclínicos apoyaron el concepto de que *BRAF* V600E impulsa la señalización oncógena en estos tumores. Vemurafenib y dabrafenib, con capacidad selectiva para inhibir la actividad de la serina cinasa *BRAF* V600E, indujeron respuestas notables en pacientes con melanomas con dicha mutación, aunque las recurrencias fueron frecuentes en muchos pacientes tratados con estos fármacos como sustancias únicas. El trametinib actúa en un punto más distal de *BRAF* V600E por inhibición directa de la serina cinasa MEK mediante un mecanismo distinto al sitio de unión de ATP y también indujo respuestas sustanciales en melanomas con mutación *BRAF* V600E. La combinación de trametinib y dabrafenib es aún más activa, se dirige a dos puntos de la vía activada por *BRAF* V600E que conduce a la activación génica.

VÍAS ACTIVADAS POR ONCOGENES Este grupo de fármacos también se dirige contra moléculas reguladoras específicas que inducen la viabilidad de las células tumorales, pero por ahora no requieren la presencia confirmada de un blanco particular o una variante del blanco.

Los antagonistas de cinasas "multidirigidas" son moléculas pequeñas con efecto antagónico en el sitio de unión de ATP que inhiben más de una proteína cinasa y son valiosos en el tratamiento de varios tumores sólidos. Los fármacos de este tipo con actividad prominente contra la tirosina cinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) tienen actividad en el carcinoma de células renales. Sorafenib es un antagonista de VEGFR con efecto contra la proteína cinasa de serina-treonina *raf*, y regorafenib es un fármaco muy relacionado y valioso en el cáncer colónico avanzado recidivante. El pazopanib también se dirige contra VEGFR, tiene actividad en el carcinoma renal y sarcomas de tejido blando. Sunitinib tiene actividad contra VEGFR, PDGFR y c-kit. Induce respuestas considerables y estabilización de la enfermedad en cánceres de células renales y GIST. Los efectos colaterales principales de fármacos con actividad anti-VEGFR incluyen hipertensión, proteinuria y en casos más raros, hemorragia, trastornos en la coagulación y perforación de lesiones gastrointestinales cicatrizadas. También causa fatiga, diarrea y síndrome de mano-pie, con eritema y descamación en las extremidades distales, que en algunos casos obliga a modificar la dosis, sobre todo con sorafenib.

El temsirolimús y everolimús son inhibidores del blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) con actividad en cánceres renales. Causan estomatitis, fatiga, cierta hiperlipidemia (10%), mielosupresión (10%) y toxicidad pulmonar rara. El everolimús también es útil en pacientes con cánceres mamarios positivos para receptores hormonales resistentes a la inhibición hormonal, así como en determinados tumores neuroendocrinos y cerebrales, estos últimos en pacientes con mutaciones esporádicas o hereditarias en la vía de activación de mTOR. Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) son activadas como resultado de la actividad de la vía de oncogenes. El palbociclib, inhibidor selectivo de CDK 4 y 6, muestra actividad destacada junto con los inhibidores de mTOR en las fases avanzadas de los cánceres de mama que también expresan el receptor de estrógenos.

En las neoplasias hematológicas, bortezomib es un inhibidor del proteasoma, el ensamble de subunidades múltiples de actividades de la proteasa que realiza la degradación selectiva de las proteínas importantes para regular la activación de los factores de trascripción, incluido el factor nuclear κN (NF-κB) y las proteínas que regulan la progresión del ciclo celular. Tiene actividad en el mieloma múltiple y en ciertos linfomas. Los efectos adversos incluyen neuropatía, hipotensión ortostática con o sin hiponatremia y trombocitopenia reversible. El carfilzomib es un inhibidor de la proteasa sin relación química con el bortezomib que no causa neuropatía prominente, pero sí hay indicios de un síndrome de liberación de citocina que puede causar estrés cardiopulmonar. Otros compuestos con actividad en el mieloma múltiple y en ciertas neoplasias hematológicas más, incluyen

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 69-5 Fármacos dirigidos contra moléculas específicas

FÁRMACO	DIANA	EPISODIOS ADVERSOS	NOTAS
Antagonistas de la proteincinasa guiados por el diagnóstico			
Imatinib	Proteína de fusión Bcr-Abl (CML/ALL); mutantes c-kit, variantes de PDGFR (tumor estromal GI; síndromes eosinofílicos)	Náusea Edema periorbitario CHF rara Prolongación de QTc	La mielosupresión no es frecuente en indicaciones de tumor sólido
Nilotinib	Proteína de fusión Bcr-Abl (CML) y algunas variantes resistentes a imatinib	Interacción con fármacos metabolizados por CYP3A4 CHF Hepatotoxicidad Hipotiroidismo	Fase crónica en pacientes resistentes a imatinib
Dasatinib	Proteína de fusión Bcr-Abl (CML/ALL); natural y mutantes resistentes a imatinib	Mielosupresión (hemorragia, infección) Hipertensión pulmonar CHF Retención de líquido Prolongación de QTc	Fase crónica y resistencia a imatinb o nilotinib
Bosutinib	Proteína de fusión Bcr-Abl (CML), tipo nativo y mutantes resistentes a imatinib	Mielosupresión Hepáticos Prolongación de QTc	Fase crónica y resistencia a imatinb o nilotinib
Ponatinib	Mutación T315I de la proteína de fusión Bcr-Abl (CML)	Coagulación Hepáticos CHF Pancreatitis Neuropatía Exantema	
Gefitinib	Tratamiento de primera línea de NSCLC con mutación en el sitio para ATP de EGFR	Diarrea Neumonitis intersticial	En estados Unidos, sólo con beneficio previo documentado en el tratamiento de segunda línea del NSCLC
Erlotinib	Tratamiento de primera línea para NSCLC con mutación en el sitio para ATP de EGFR, tratamiento de segunda línea de NSCLC con EGFR natural	Exantema Diarrea Neumonitis intersticial rara	1 h antes, 2 h después de las comidas
Afatinib	Tratamiento de primera línea de NSCLC con mutación en el sitio para ATP de EGFR	Diarrea Cutáneos	Interactúa con inhibidores de Pgp
Crizotinib	Proteína de fusión EML4-Alk	Neumonitis intersticial Hepáticos Prolongación de QTc Bradicardia	
Vemurafenib	*BRAF* V600E en melanoma	Náusea Exantema Cutáneos Segundas neoplasias cutáneas	
Dabrafenib	*BRAF* V600E en melanoma	Cutáneos Segundas neoplasias cutáneas	
Trametinib	*BRAF* V600E en melanoma (como fármaco único y combinado con dabrafenib)	Exantema Diarrea Linfedema	Combinado con dabrafenib, segundas neoplasias, hemorragia, trombosis venosa, CHF, oculares, hiperglucemia
FÁRMACO	**INDICACIÓN**	**EPISODIOS ADVERSOS**	**NOTAS**
Retinoide guiado por el diagnóstico			
Tretinoína	APL t(15,17)	Teratógeno Cutáneos	Síndrome de diferenciación de APL: disfunción/infiltrados pulmonares, derrame pleural/pericárdico, fiebre
Inhibidores de cinasas múltiples			
Sorafenib	Carcinoma de células renales, hepatocelular, tiroideo diferenciado	Diarrea Síndrome de mano-pie Otro exantema Hipertensión CHF	Dirigido contra c-raf, VEGFR
Pazopanib	Carcinoma de células renales, sarcoma de tejido blando	Fatiga Diarrea/GI Hipertensión Trombosis QTc	Dirigido contra VEGFR, c-kit, PDGFR

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 69-5 Fármacos dirigidos contra moléculas específicas (*continuación*)

FÁRMACO	INDICACIÓN	EPISODIOS ADVERSOS	NOTAS
Regorafenib	Segunda línea en cáncer colorrectal; tumor estromal GI	Hipertensión Síndrome de mano-pie Trombosis Perforaciones	VEGFR/TIE2
Sunitinib	Carcinoma de células renales, tumor neuroendocrino pancreático, tumor estromal GI	Fatiga Diarrea Neutropenia	Dirigido contra VEGFR
Vandetanib	Cáncer tiroideo medular	Diarrea Exantema Hipertensión QTc prolongado Trombosis	Dirigido contra VEGFR, ret, EGFR
Cabozantinib	Cáncer tiroideo medular	Hipertensión Cicatrización de heridas Fístulas Osteonecrosis Proteinuria	Dirigido contra VEGFR, c-met
Axtinib	Segunda línea en carcinoma de células renales	Diarrea/otros GI Fatiga Síndrome de mano-pie	Dirigido contra VEGFR, PDGFR, c-kit
Osimertinib	Cáncer pulmonar no microcítico; mutación EGFR T790M	Neumopatía intersticial Prolongación de QTc Miocardiopatía	
Inhibidores de proteasoma			
Bortezomib	Mieloma múltiple, linfoma de células del manto	Neuropatía Trombocitopenia GI	
Carfilzomib	Mieloma múltiple, segunda línea	Reacción a la infusión CHF Trombocitopenia Pulmonares Lisis tumoral	
Inhibidores de la desacetilasa de histona			
Vorinostat	Linfoma cutáneo de células T, segunda línea	Fatiga Diarrea Trombocitopenia Embolia	
Romidepsina	Linfoma cutáneo de células T, segunda línea	Náusea Vómito Citopenias Conducción cardiaca	
Inhibidores de mTOR			
Temsirolimús	Carcinoma de células renales, segunda línea o mal pronóstico	Estomatitis Trombocitopenia Náusea Anorexia, fatiga Metabólicos (glucosa, lípidos)	
Everolimús	Carcinoma de células renales avanzado, astrocitoma subependimario de células gigantes, cáncer mamario positivo para receptor hormonal y resistente a antiestrógenos, neuroendocrino pancreático	Estomatitis Fatiga	
Diversos			
Trióxido de arsénico	APL	↑ QTc	Síndrome por diferenciación de APL (véase en tretinoína)
Vismodegib	Carcinoma basocelular metastásico	GI Caída de pelo Fatiga Espasmo muscular Disgeusia	Receptor “blanco” alisado en la vía del erizo (hedgehog)

APL, leucemia promielocítica aguda; ALL, leucemia linfocítica aguda; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; CML, leucemia mielógena crónica; EGFR, receptor para el factor de crecimiento epidérmico; GI, gastrointestinal; mTOR, blanco de la rapamicina en mamíferos; NSCLC, cáncer pulmonar no microcítico; PDGFR, receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas; Pgp, glucoproteína P; VEGFR, receptor para el factor de crecimiento endotelial vascular.

los inmunomoduladores relacionados con talidomida, como lenalidomida y pomalidomida. En conjunto, todos estos compuestos inhiben la angiogénesis anormal en el microambiente de la médula ósea, además de influir en las funciones inmunitarias de las células estromales para modificar el ambiente de citocinas que apoya el crecimiento de las células de mieloma. Aunque la talidomida tiene actividad clínica, también tiene efectos tóxicos

Biblioteca Médica Virtual

citopénicos, neuropáticos, procoagulantes y neurológicos prominentes que se atenuaron en los otros fármacos de la clase, aunque el uso de estos compuestos a menudo se acompaña de profilaxis anticoagulante concomitante.

El ibrutinib y el idelalisib son representantes de clases nuevas de inhibidores orientados contra la tirosina cinasa de Bruton y la 3 cinasa-δ de fosfatidil inosítido, respectivamente, expresadas en linfocitos B normales y en las neoplásicas. Los dos fármacos, utilizados inicialmente para combatir el linfoma de células de manto y la leucemia linfocítica crónica, respectivamente, se han podido aplicar a diversas neoplasias de linfocitos B que dependen de señales a través del receptor del antígeno de dicho tipo de células. Las cinasas Janus también funcionan corriente abajo de una variedad de receptores de citocina para amplificar las señales de ésta, y los inhibidores de la cinasa Janus, incluido ruxolitinib, tienen actividad probada en la mielofibrosis para aminorar la esplenomegalia y los síntomas sistémicos.

El vorinostat es un inhibidor de las histonas desacetilasas, las cuales mantienen la orientación apropiada de las histonas en el DNA como preparación para la transcripción. Las histonas acetiladas permiten el acceso de los factores de transcripción a los genes blanco, por lo que aumentan la expresión de genes que se reprimen de manera selectiva en los tumores. El resultado puede ser la diferenciación con surgimiento de un fenotipo celular más normal, o detención del ciclo celular y expresión de los reguladores endógenos de la progresión del ciclo celular. El vorinostat está aprobado para uso clínico en el linfoma cutáneo de linfocitos T, con eliminación drástica de lesiones cutáneas y muy pocos efectos colaterales. La romidepsina es una clase molecular distinta de inhibidor de la histona desacetilasa, también activo en el linfoma cutáneo de linfocitos T. El panobinostat es activo contra el mieloma múltiple. Los inhibidores de la DNA metiltransferasa, incluidos 5-azacitidina y 2′-desoxi-5-azacitidina (decitabina), también aumentan la transcripción de genes "silenciados" durante la patogenia de un tumor mediante la desmetilación de las citosinas metiladas generadas como una modificación epigenética del DNA (o sea, después de la replicación). En un principio, estos fármacos se consideraron antimetabolitos, pero tienen valor clínico en síndromes mielodisplásicos y ciertas leucemias cuando se administran en dosis bajas.

Entre los efectos tóxicos adicionales de diversos tratamientos que afectan las vías activadas por oncógenos están las toxicidad de hígado y corazón de pronóstico insatisfactorio (imatinib, dasatinib, sorafenib, pazopanib) o defectos de conducción cardiaca que incluyen prolongación del intervalo QT (pazopanib) y fibrilación auricular (ibrutinib). La aparición de nuevas anormalidades del corazón o hígado en una persona que recibe tratamiento con un antagonista de proteína cinasa debe obligar a pensar en la comparación del riesgo con el beneficio, y la posible relación del fármaco con nuevos fenómenos adversos. La existencia previa de una disfunción cardiaca constituye una contraindicación relativa para el uso de algunos tratamientos especializados (como el trastuzumab), aunque hay que particularizar las necesidades de cada paciente.

BIOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

Principios El objetivo de la bioterapia es manipular la interacción huésped/tumor a favor del paciente, que pudiera incluir una dosis biológica óptima que sería diferente de la utilizada contra MTD. Consideradas como clase, las bioterapias se pueden diferenciar de fármacos de acción a nivel molecular en cuanto a que las primeras necesitan una respuesta activa (como la reexpresión de genes silenciosos o expresión antigénica) por parte de la célula tumoral o del huésped (p. ej., efectos inmunitarios) que permitan un efecto terapéutico. Esto puede contrastarse con la respuesta antiproliferativa o apoptótica que es el objetivo final de los fármacos dirigidos a objetivos moleculares específicos que se describieron antes. Sin embargo, tienen muchos aspectos en común las estrategias para evaluar y utilizar los tratamientos orientados a objetivos moleculares y biológicos específicos.

Estrategias terapéuticas mediadas por anticuerpos En general, los anticuerpos no son muy eficaces en la destrucción de las células cancerosas. Debido a que el tumor parece influir en el huésped para que fabrique anticuerpos en vez de generar inmunidad celular, se deduce que es más fácil para el tumor defenderse de los anticuerpos. Se puede demostrar en muchos pacientes la presencia de anticuerpos séricos contra sus tumores, pero éstos no parecen influir en el avance de la enfermedad. No obstante, la capacidad de desarrollar grandes cantidades de anticuerpos de alta afinidad contra un tumor ha llevado a aplicar los anticuerpos al tratamiento del cáncer. En esta técnica se obtienen anticuerpos mediante la unión de regiones que combinan el antígeno con productos génicos de inmunoglobulina humana (quimerizadas o humanizadas), o generados nuevos a partir de ratones portadores de *loci* génicos de inmunoglobulinas humanas. Se diseñaron tres estrategias generales que usan anticuerpos. Los *anticuerpos reguladores tumorales* dirigidos contra células tumorales de manera directa o indirecta para modular funciones intracelulares o atraer células inmunitarias o estromales. Los *anticuerpos inmunorreguladores* dirigidos contra antígenos expresados en las células tumorales o células inmunitarias del huésped para modular la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped ante el tumor. Por último, pueden hacerse *conjugados de anticuerpos* con el anticuerpo unido a fármacos, toxinas o radioisótopos para dirigir estas "bombas" al tumor. En el **cuadro 69-6** se listan las características de los anticuerpos usados hoy en día o prometedores en el tratamiento oncológico.

ANTICUERPOS REGULADORES TUMORALES Los anticuerpos humanizados contra la molécula CD20 expresada en los linfomas de linfocitos B (rituximab y ofatumumab) son ejemplos de anticuerpos que influyen en los episodios de señalización que impulsa el desarrollo del linfoma, además de activar respuestas inmunitarias contra las neoplasias de linfocitos B. Se usan por VO solos y combinados con quimioterapia y radiación en el tratamiento de neoplasias de linfocitos B. El obinutuzumab es un anticuerpo con glucosilación alterada que intensifica la capacidad para fijar el complemento; también se dirige contra CD20 y es valioso en la leucemia linfocítica crónica. Parece más efectivo en estas circunstancias que rituximab.

En un principio, trastuzumab fue el compuesto dirigido contra el receptor HER2/neu sobreexpresado en cánceres epiteliales, sobre todo en cáncer mamario, con potenciación notable del efecto de la quimioterapia en dicha neoplasia, además de ciertos indicios de actividad como fármaco único. También parece que trastuzumab interrumpe las señales celulares derivadas de HER2/neu y estimula mecanismos inmunitarios. El anticuerpo anti-HER2 pertuzumab, dirigido específicamente contra el dominio de HER2/neu que causa dimerización con otros integrantes de la familia HER2, actúa contra la función de señalización de HER2 y aumenta la actividad de trastuzumab.

Los anticuerpos dirigidos contra EGF-R (como cetuximab y panitumumab) son activos en el cáncer colorrectal que no responde a la quimioterapia, en particular si se utilizan para intensificar la actividad de un programa de quimioterapia adicional y en el tratamiento primario de cánceres de cabeza y cuello en que se ha utilizado radioterapia. No se conoce el mecanismo de su actividad. Los efectos directos en el tumor pudieran regular un efecto antiproliferativo y estimular la participación de mecanismos del huésped que incluyen la respuesta de células inmunitarias o reguladas por complemento contra anticuerpos unidos a la célula tumoral. Como otra posibilidad, el anticuerpo puede alterar la liberación de factores paracrinos que perpetúan la supervivencia de las células tumorales.

El bevacizumab, anticuerpo contra VEGF, casi no tiene signos de efecto antitumoral si se usa solo, pero cuando se le combina con productos quimioterápicos, acelera la "contracción" del tumor y acorta el tiempo de evolución de los cánceres colorrectal y pulmonar no escamoso. No se ha identificado el mecanismo de como ocurre este efecto y pudiera depender de la capacidad del anticuerpo para modificar la llegada y la captación del quimioterapéutico activo por el tumor. Ziv-aflibercept no es un anticuerpo, sino un dominio de unión con VEGF del receptor para VEGF, por lo que tiene un mecanismo de acción distinto con efectos colaterales comparables.

Los efectos colaterales indeseables de cualquier anticuerpo incluyen reacciones de hipersensibilidad por la infusión, casi siempre limitadas a la primera infusión y que pueden tratarse con glucocorticoides, profilaxis antihistamínica o ambos. Además, han surgido síndromes distintivos causados por diferentes anticuerpos. Los anticuerpos contra EGFR producen un exantema acneiforme que responde poco al tratamiento con crema glucocorticoide. El trastuzumab (anti-HER2) puede inhibir la función cardiaca, sobre todo en pacientes con exposición previa a antraciclinas. El bevacizumab tiene varios efectos colaterales de relevancia médica, como hipertensión, trombosis, proteinuria, hemorragia y perforaciones gastrointestinales con o sin cirugías previas; estos efectos adversos también se producen con fármacos de molécula pequeña que modulan la función del VEGFR.

ANTICUERPOS INMUNORREGULADORES Los anticuerpos inmunorreguladores puros estimulan respuestas inmunitarias para mediar la citotoxicidad dirigida al tumor. Las estrategias de la primera generación intentan activar el complemento y son ejemplificadas por el alemtuzumab contra CD52; muestran actividad contra la leucemia linfoide crónica y cánceres de linfocitos T. El conocimiento más refinado de la zona limítrofe entre el tumor y el huésped definió que las células T citotóxicas dirigidas contra el tumor a menudo son inhibidas por ligandos incrementados en las células tumorales. El ligando 1 de muerte programada (PD-L1, *programmed death ligand*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 69-6 Anticuerpos usados en el tratamiento oncológico

FÁRMACO	OBJETIVO MOLECULAR	INDICACIONES Y CARACTERÍSTICAS DE USO
Anticuerpos reguladores tumorales		
Rituximab	CD20	Neoplasias de linfocitos B (también participación emergente en enfermedad autoinmunitaria), anticuerpo quimérico con secuencias frecuentes derivadas de ratón; reacciones a la infusión frecuentes, sobre todo con las primeras dosis; reactivación de infecciones, sobre todo hepatitis; leucoencefalopatía multifocal progresiva; síndrome de lisis tumoral.
Ofatumumab	CD20	Activo en CLL; anticuerpo humano con sitio de unión distintivo en comparación con rituximab; menor intensidad de la reacción a la infusión.
Trastuzumab	HER2/neu	Activo en cáncer mamario y cánceres GI que expresan HER2/neu; cardiotoxicidad, sobre todo si se usaron antraciclinas antes, requiere vigilancia; reacciones a la infusión.
Pertuzumab	HER2/neu	Cáncer mamario; se dirige a un sitio de unión distinto al de trastuzumab; inhibe la dimerización de los miembros de la familia HER2; reacciones a la infusión; toxicidad cardiaca.
Cetuximab	EGFR	Cánceres colorrectales con oncoproteína Ki-ras de tipo nativo; cánceres de cabeza y cuello con radiación; exantema, diarrea, reacciones a la infusión
Panitumumab	EGFR	Cánceres colorrectales con oncoproteína Ki-ras de tipo nativo; totalmente humanizado; menores reacciones a la infusión; subtipo de IgG distinto a cetuximab.
Bevacizumab	VEGF	Cáncer colorrectal metastásico y cáncer pulmonar no microcítico (no epidermoide) con quimioterapia; cáncer renal y glioblastoma como agente único; HBP prominente, proteinuria, perforaciones GI, hemorragia, trombosis (venosa y arterial)
Daratumumab	CD38	Mieloma múltiple
Elotuzumab	CD319	Mieloma múltiple, con revlimid y dexametasona
Olaratumab	PDGF-R	Sarcoma de tejidos blandos, junto con doxorrubicina
Anticuerpos inmunorreguladores		
Alemtuzumab	CD52	CLL, linfomas de linfocitos T; activa el complemento después de unirse con la superficie celular; reacciones a la infusión; hipersensibilidad, lisis tumoral, activación de infecciones, citopenias.
Ipilimumab	CTLA4	Melanoma; inhibe la señal proliferativa negativa a las células T que actúan mediante CTLA4, lo que induce activación prominente de células T; los efectos colaterales incluyen toxicidad mediada por mecanismos inmunitarios en el hígado, piel, hipófisis, intestino, que cuando son graves requieren esteroides, lo que inhibe el efecto antineoplásico.
Pembrolizumab	PD-1	Cáncer pulmonar no microcítico como tratamiento de primera o segunda línea si PDL1(+) y mutaciones sin tratamiento; y como tratamiento de segunda línea para el carcinoma de células cancerosas de cabeza y cuello, después de la quimioterapia basada en platino; puede causar colitis inmunitaria, hepatitis, hipofisitis, nefritis, y alteración de la función tiroidea; deben considerarse también los esteroides para el tratamiento de efectos adversos graves.
Nivolumab	PD-1	Melanoma metastásico en combinación con ipilimumab si la mutación B-RAF es negativa; melanoma después de tratamiento con ipilimumab y después de usar un inhibidor de BRAF si es importante; tratamiento de segunda línea contra cáncer pulmonar no microcítico epitelial, cáncer renal y en casos de recidiva y rebeldía de enfermedad de Hodgkin; efectos adversos similares al pembrolizumab.
Atezolizumab	PD-L1	Carcinoma urotelial localmente avanzado metastásico, tratamiento después de ineficacia de quimioterapia o radioterapia; cáncer pulmonar no microcítico y metastásico (NSCLC) que ha evolucionado durante la quimioterapia con platino o después de ella sin mutaciones accionables.

CLL, leucemia linfocítica crónica; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; GI, gastrointestinal; HBP, presión sanguínea alta; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

1; también conocido como B7-homólogo 1) se reconoció en un principio como una molécula que inducía la muerte de células T a través de un receptor presente en ellas, llamado receptor PD **(fig. 69-5)**, cuyo papel fisiológico es regular la intensidad de la respuesta inmunitaria. La familia PD de ligandos y receptores también regula la función de los macrófagos, presentes en el estroma tumoral. Estas acciones dieron lugar a la hipótesis de que los anticuerpos dirigidos contra el eje de señalización PD (anti-PD-L1 y anti-PD) podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer porque permiten reactivar la respuesta inmunitaria contra los tumores. Nivolumab, dirigido contra el receptor PD-1, está aprobado para su uso en cáncer renal, melanoma metastásico, cáncer de pulmón de células pequeñas, así como en las recidivas de la enfermedad de Hodking. El pembrolizumab ha sido aprobado como tratamiento de primera línea de las metástasis del cáncer pulmonar de células no pequeñas, cuyos tumores expresan el ligando PD-L1. Tal progreso sentó las bases para el tratamiento oncológico y sustituyó a los antineoplásicos en este subgrupo de pacientes.

El ipilimumab es un anticuerpo dirigido contra CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos), que se expresa en las células T (no en las células tumorales), responde a señales de las células presentadoras de antígeno (fig. 69-5) y también reduce la intensidad de la respuesta proliferativa de linfocitos T a los antígenos derivados de las células tumorales. En realidad, la manipulación del eje CTLA4 fue la primera demostración de que las estrategias de anticuerpos inmunorreguladores enfocadas en la fisiología celular T podrían ser seguras y efectivas en el tratamiento del cáncer, aunque actúan en una etapa muy temprana de la activación de los linfocitos T y puede considerarse que su efecto es inespecífico en la estimulación de linfocitos T. El ipilimumab solo o en combinación con anticuerpos dirigidos contra PD1 se ha aprobado para el tratamiento inicial del melanoma metastásico.

La activación notable de respuestas autoinmunitarias hepáticas, endocrinas, cutáneas, neurológicas y gastrointestinales constituye el elemento básico de reacciones adversas con el uso del ipilimumab y los anticuerpos dirigidos contra PD-1. A veces se necesita emplear, sobre bases de suma urgencia, los glucocorticoides para disminuir efectos tóxicos graves que por desgracia, en el plano teórico, disminuyen el efecto antitumoral. Un dato importante para el internista es que estos fenómenos pueden aparecer mucho después de la exposición a ipilimumab, mientras el paciente por lo demás disfruta el control sostenido del crecimiento neoplásico por la acción provechosa del fármaco.

Otra clase de anticuerpo inmunomodulador es el anticuerpo "biespecífico" blinatumomab, que se diseñó para tener un sitio que se combine con CD19 como una valencia del anticuerpo y un sitio de unión con CD3 como la otra valencia. Por tanto, este anticuerpo puede aproximar a las células T (con su actividad anti-CD3) a los linfocitos B que portan el determinante CD19. El blinatumomab tiene actividad en las neoplasias de linfocitos B, como la leucemia linfocítica aguda, que en ocasiones no tienen una expresión sustancial de CD20, contra el que se dirige el rituximab.

ANTICUERPOS CONJUGADOS También se demostró que los conjugados de anticuerpos con fármacos e isótopos son efectivos en el tratamiento oncológico, la intención es que aumenten el índice terapéutico del fármaco o el isótopo al dirigir la "bomba" tóxica a las células o al microambiente tumoral. El ado-trastuzumab es un conjugado de trastuzumab dirigido contra HER2/neu y un fármaco muy tóxico dirigido contra los microtúbulos (emtansina), que por sí solo es demasiado tóxico para uso en humanos. El conjugado anticuerpo-fármaco tiene actividad valiosa en pacientes con cáncer mamario que desarrollaron resistencia al anticuerpo "desnudo". El brentuximab vedotina es un conjugado de anticuerpo contra CD30 y fár-

Biblioteca Médica Virtual

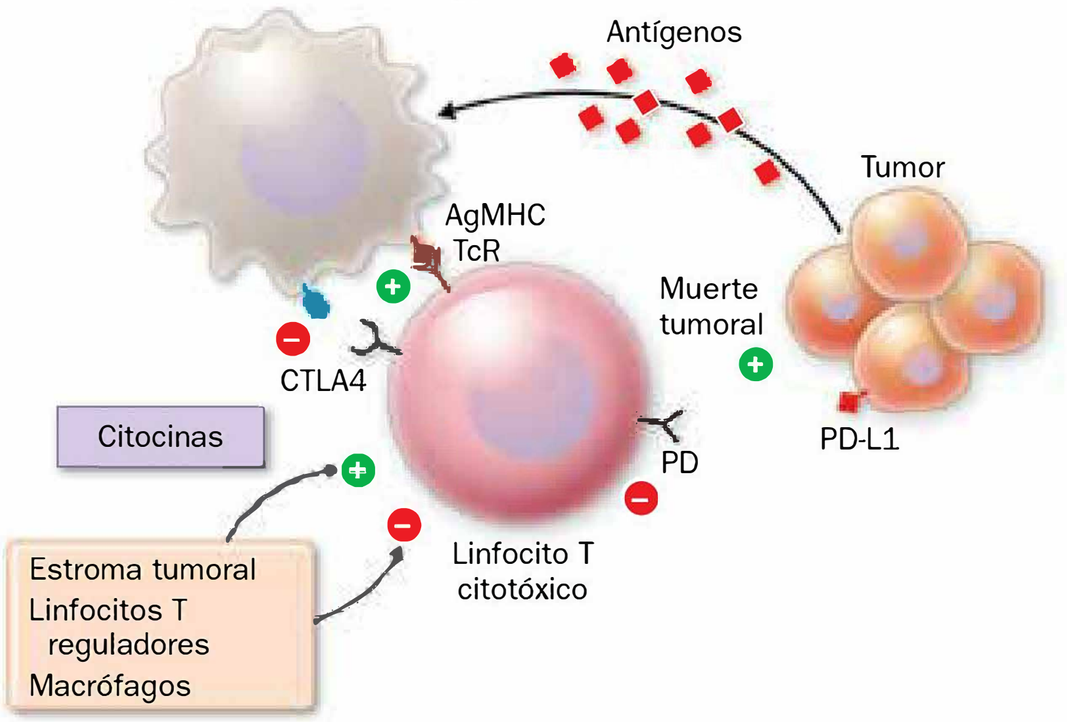


FIGURA 69-5 Los tumores tienen un microambiente (estroma tumoral) con células inmunitarias que incluyen linfocitos T cooperadores, linfocitos T supresores (ambas reguladoras de otra función celular inmunitaria), macrófagos y células T citotóxicas. Las citocinas que hay en el estroma, provenientes de macrófagos y linfocitos T reguladores, modulan la actividad de los linfocitos T citotóxicos, que tienen la capacidad para matar células tumorales. Los antígenos liberados por las células tumorales son captados por las células presentadoras de antígenos (APC, *Antigen Presenting Cells*), también localizadas en el estroma. Las APC procesan los antígenos hasta péptidos que presentan mediante el complejo mayor de histocompatibilidad a los receptores antigénicos del linfocito T, lo que representa una señal de activación (+) para que las células tumorales citotóxicas maten a las células tumorales que portan ese antígeno. Las señales negativas (−) que inhiben la actividad de los linfocitos T citotóxicos incluyen al receptor CTLA4 (en las células T), que interactúa con la familia B7 de las señales reguladoras negativas de las APC, y el receptor PD (en las células T), que interactúa con la señal PD-L1 (−) proveniente de las células tumorales que expresan el ligando PD-1 (PD-L1). Como las señales CTLA4 y PD1 atenúan la respuesta antitumoral de los linfocitos T, las estrategias que inhiben la función de CTLA4 y PD1 son una forma de estimular la actividad de los linfocitos T citotóxicos para matar las células tumorales. Las citocinas de otras células inmunitarias y macrófagos pueden emitir señales (+) y (−) para la actividad de los linfocitos T, y están en investigación como tratamientos inmunorreguladores nuevos.

maco con un tóxico distintivo para los microtúbulos con actividad en neoplasias como el linfoma de Hodgkin, en el que las células tumorales a menudo expresan CD30. Ya se aprobó el uso de los radioconjugados dirigidos contra CD20 en los linfomas (tiuxetán de ibritumomab, que usa itrio-90 o ^{131}I-tositumomab). Las preocupaciones por la toxicidad han limitado su uso.

Citocinas Solamente moléculas similares a IFN-α e interleucina 2 (IL-2) se utilizan de forma rutinaria en clínica. Las dos formas recombinantes disponibles comercialmente son el IFN-α2a y el IFN-α2b. El IFN no resulta curativo para ningún tumor, pero puede inducir respuestas parciales en el linfoma folicular, la leucemia de células pilosas, la leucemia mieloide crónica, el melanoma y el sarcoma de Kaposi. Se ha utilizado en el contexto del tratamiento coadyuvante del melanoma en estadio II, el mieloma múltiple y el linfoma folicular. Produce fiebre, fatiga, síndrome pseudogripal, malestar general, mielosupresión y depresión y puede inducir una enfermedad autoinmunitaria de importancia clínica.

La IL-2 debe ejercer sus efectos antineoplásicos en forma indirecta por medio de la potenciación de la función inmunitaria. Su actividad biológica consiste en promover la proliferación y la actividad de los linfocitos T y los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*). Las dosis altas de IL-2 pueden producir regresiones del tumor en determinados pacientes con melanoma metastásico y cáncer de células renales. Entre 2 y 5% de los pacientes pueden experimentar remisiones completas duraderas, a diferencia de los resultados obtenidos con otros tratamientos para estos tumores. La IL-2 se vincula con disminución del volumen intravascular, síndrome de fuga capilar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hipotensión, fiebre, escalofríos, exantema y deterioro de las funciones renal y hepática. Los pacientes pueden requerir soporte de la presión arterial y cuidados intensivos para controlar los efectos tóxicos. No obstante, una vez que cesa la administración del fármaco, la mayor parte de los efectos tóxicos desaparecen en los tres a seis días siguientes. La IL-2 se ha fusionado para su tradución en marco de lectura, con un fragmento de la toxina diftérica. Es una presentación que se puede obtener en el comercio y tiene actividad contra algunos linfomas de linfocitos T. La utilidad de tal producto depende de la internalización del receptor activo y de la separación del fármaco activo o la fracción toxínica.

Tratamientos mediados por células inmunitarias Los tumores tienen diversas formas de esquivar el sistema inmunitario: 1) A menudo muestran sólo diferencias sutiles, de sus equivalentes normales; 2) pueden disminuir el número en los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor y con ello impedir eficazmente que los reconozcan los linfocitos T; 3) no son eficientes para la presentación de antígenos al sistema inmunitario; 4) se pueden rodear de una cubierta protectora de fibrina para llevar al mínimo el contacto con los mecanismos de vigilancia, y 5) producen muy diversas moléculas solubles, que incluyen algunas que pueden mostrar acción inmunitaria que desvíe y aleje al sistema inmunitario del reconocimiento de la célula tumoral, o de destruir o inactivar las células efectoras inmunitarias. Mediadores notables de este efecto son los receptores PD y sus ligandos que describimos en párrafos anteriores. Algunos de los productos celulares inicialmente polarizan la respuesta inmune lejos de la inmunidad celular (pasando de las respuestas TH1 a TH2; cap. 342) y finalmente conllevan a defectos en los linfocitos T que previenen su activación y actividad citotóxica. Gran variedad de estrategias están siendo probadas con el fin de superar estas barreras.

Inmunidad mediada por células Las pruebas de mayor peso de que el sistema inmunitario ejerce efectos antitumorales clínicamente significativos se han obtenido del transplante de médula alogénica. Las células T adoptivas transferidas del donante se expanden en el portador del tumor, reconocen el tumor como extraño y regulan el desarrollo de efectos antitumorales impresionantes (efectos de injerto contra tumor). Se están desarrollando tres tipos de intervenciones experimentales destinadas a aprovechar la capacidad de los linfocitos T para destruir las células tumorales.

1. *Transferencia de linfocitos T alógenos.* Esto ocurre en tres marcos principales: en forma de alotrasplante de médula ósea; como transfusiones de linfocitos purificados tras la recuperación de la médula ósea luego de un alotrasplante de ésta y como transfusiones de linfocitos purificados después del tratamiento inmunosupresor (no mieloablativo), también llamado de intensidad reducida o minitrasplantes. En cada uno de estos contextos, las células efectoras son linfocitos T del donante que reconocen el tumor como extraño, probablemente debido a diferencias menores de histocompatibilidad. El principal riesgo de este tratamiento es el desarrollo de una enfermedad de injerto contra huésped, debido a la mínima diferencia existente entre el cáncer y las células normales del huésped. Este enfoque ha sido sumamente efectivo en ciertos cánceres hematológicos.
2. *Transferencia de linfocitos T autólogos.* En esta técnica, células T propias del paciente se remueven del portador del tumor, se manipulan de varias maneras *in vitro* y se devuelven al paciente. Hay tres clases principales de manipulación de linfoitos T autólogos. En la primera pueden desarrollarse y expandirse los linfocitos T específicos del antígeno tumoral a grandes números durante muchas semanas *ex vivo* antes de administrarlas. En la segunda, los linfocitos T del paciente pueden activarse mediante la exposición a estimuladores policlonales, como anti-CD3 y anti-CD28 después de un periodo corto *ex vivo*, luego se amplifican en el huésped después de transferirlas mediante estimulación con IL-2, por ejemplo. Los periodos cortos fuera del paciente permiten que las células T resuelvan los defectos inducidos por el tumor, así se desplazan y alojan en sitios con la enfermedad mejor que células cultivadas por muchas semanas. En un tercer enfoque, los genes que codifican un receptor de células T específico para un antígeno expresado por el tumor junto con los genes que facilitan la activación de los linfocitos T pueden introducirse en subgrupos de células T del paciente, que después se transfieren de nuevo al paciente; esto permite la dirección de células T citotóxicas a las células tumorales que expresan el antígeno.
3. *Vacunas tumorales dirigidas a incrementar la inmunidad de los linfocitos T.* El descubrimiento de que los oncogenes mutantes que se expresan sólo intracelularmente pueden reconocerse como objetivos de la destrucción por los linfocitos T expandió de forma considerable la posibilidad del desarrollo de vacunas tumorales. Sin embargo, persisten dificultades para conseguir péptidos específicos del tumor presentados de manera que ceben los linfocitos T. Los propios tumores tienen una capacidad deficiente para presentar sus propios antígenos a los linfocitos T en la primera exposición antigénica (*cebado*). El cebado se logra mejor por medio de células presentadoras de antígenos (células dendríticas). Por consiguiente, diversas estrategias experimentales se centran en el cebado de los linfocitos T del huésped frente a los péptidos vinculados al tumor. Los coadyuvantes de vacunas como el GM-CSF (factor estimu-

Biblioteca Médica Virtual

lador de colonias de granulocitos y macrófagos) parecen ser capaces de atraer las células presentadoras de antígenos a un lugar en la piel que contenga un antígeno tumoral. Las células presentadoras de antígenos purificadas pueden inducirse con el tumor, sus membranas o con antígenos tumorales específicos y administrarse en forma de vacuna. El Cipuleucel-T, una vacuna de esta categoría, ha sido aprobada para el uso en pacientes con cáncer prostático hormonoindependiente. En este enfoque se somete al paciente a leucoféresis, en donde se extraen de su sangre los mononucleares (que inluyen células presentadoras de antígenos). Las células son "pulsadas" en un laboratorio con una proteína de fusión antigénica que incluye la proteína expresada frecuentemente por las células del cáncer prostático, fosfatasa ácida de próstata, fusionada con GM-CSF, y maduradas para ampliar su capacidad de "presentar" el antígeno a células efectoras inmunitarias. Hecho todo lo anterior, se devuelven las células al paciente en un tratamiento bien tolerado. En investigaciones en humanos no se corroboró una respuesta objetiva en el tumor, pero la mediana de supervivencia se prolongó unos cuatro meses. Las células tumorales también pueden ser transfectadas con genes que atraen células presentadoras de antígeno.

Otra estrategia de vacunación importante está dirigida a agentes infecciosos cuya acción finalmente está vinculada al desarrollo del cáncer en humanos. La vacuna de hepatitis B, en sentido epidemiológico, evita el carcinoma hepatocelular, y una vacuna tetravalente del virus del papiloma humano evita la infección por tipos de virus que causan actualmente 70% de los casos de cáncer cervicouterino. Por desgracia, estas vacunas no son efectivas para tratar a pacientes que han desarrollado cáncer inducido por virus.

RADIOTERAPIA GENERALIZADA

Aunque la radioterapia corporal total tiene una función en la preparación del paciente para recibir células madre alógenas y, como se describió antes, los anticuerpos pueden dirigirse contra radioisótopos, los isótopos de sales de yodo administrados por vía sistémica tienen una participación importante en el tratamiento de neoplasias tiroideas por el incremento selectivo del transportador de yodo en el compartimiento celular tumoral. De igual manera, los isótopos de samario y radio son útiles en mitigar síntomas por metástasis óseas avanzadas del cáncer prostático debido a su depósito selectivo en la zona limítrofe entre tumor y matriz ósea, lo que puede afectar la función de las células tumorales y estromales en el crecimiento progresivo del depósito metastásico.

RESISTENCIA A LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Al final del siglo XX, los mecanismos de resistencia a los fármacos citotóxicos convencionales se caracterizaron como defectos en la captación, metabolismo o exportación del fármaco por parte de las células tumorales. El gen de *resistencia multifarmacológica* (*mdr*) definido en líneas celulares *in vitro* expuestas a concentraciones cada vez mayores de fármacos, permitió definir a una familia de proteínas de transporte que excretan eficazmente el fármaco desde las células tumorales; no ha surgido algún modulador clínicamente útil del proceso mencionado. Las enzimas que metabolizan los fármacos, como la citidindesaminasa, se incrementan en las células tumorales resistentes y ésta es la base de los regímenes de "dosis altas de citarabina" en el tratamiento de la leucemia. Otro mecanismo de resistencia definido durante esta era implicaba el aumento en la expresión de un blanco molecular del fármaco, ejemplificado por la amplificación del gen de la dihidrofolato reductasa en pacientes que perdieron la capacidad de responder al metotrexato, o la mutación de la topoisomerasa II en tumores recidivantes después del tratamiento con un modulador de la topoisomerasa II.

Una segunda clase de mecanismos de resistencia es la pérdida del mecanismo de apoptosis activado después de la interacción de un fármaco con su sitio de acción. Esto depende mucho de la biología del tipo particular de tumor. Por ejemplo, la disminución de la alquilguanina alquiltransferasa define a un subgrupo de pacientes con glioblastoma, con la posibilidad de un mayor beneficio con temozolomida, pero no tiene valor predictivo para el beneficio con temozolomida en neoplasias epiteliales. De igual manera, los cánceres ováricos resistentes a los compuestos de platino tienen expresión disminuida del gen proapoptótico *bax*. Estos tipos de hallazgos impulsaron la idea de que los tumores que responden a la quimioterapia están poblados con células que expresan genes controladores de la muerte celular relacionados con el fármaco, lo que genera un estado de "letalidad sintética" del fármaco **(cap. 68)**. En caso de no estar presente el fármaco, se toleran la ausencia o la mutación de tales genes, aunque tal situación se torna mortal en presencia del medicamento.

Una tercera clase de mecanismos de resistencia surgió de la secuenciación de los blancos moleculares de los compuestos dirigidos a cinasas oncógenas. Por tanto, los pacientes con CML resistente a imatinib tienen mutaciones adquiridas en el dominio de unión con ATP de $p210^{bcr\text{-}abl}$ en algunos casos, lo que conduce a la detección y diseño de compuestos con actividad contra las proteínas mutantes. Han surgido mecanismos de resistencia análogos por completo en pacientes con cáncer pulmonar tratados con los antagonistas de EGFR gefitinib y erlotinib.

Una última categoría de mecanismos de resistencia a los fármacos dirigidos incluye el incremento de medios alternativos para activar la vía en la que influye el fármaco. Por tanto, los melanomas que al principio respondían a los antagonistas de *BRAF* V600E como vemurafenib pueden reactivar la señalización de raf mediante el incremento de isoformas que eviten el paso por la variante bloqueada por el fármaco. De igual manera, la inhibición de la señalización de HER2/neu en las células de cáncer mamario puede dar lugar al surgimiento de variantes con vías de señalización oncógenas distintivas, como la cinasa PI3. La susceptibilidad de un tumor a distintos tratamientos en función de su expresión de posibles dianas moleculares para los fármacos o de su perfil de mutaciones dio origen a los esfuerzos por definir las vías dominantes que estimulan un tumor mediante técnicas genómicas, incluida la secuenciación del exoma completo. La dificultad para aplicar estos datos al tratamiento de pacientes es reconocer que estas vías pueden cambiar durante la evolución natural de un tumor y que diferentes sitios en un mismo paciente pueden tener tumores con diferentes tipos de mutación génica.

CUIDADO COMPLEMENTARIO DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

MIELOSUPRESIÓN

Los quimioterapéuticos citotóxicos de uso común casi siempre afectan la función de la médula ósea. La magnitud de este efecto determina en muchos casos la MTD del fármaco en un esquema dado. La cinética normal de recambio de las células sanguíneas influye en la secuencia y sensibilidad de cada uno de los elementos formados. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN, *polymorphonuclear leukocytes*; $t_{1/2}$ = 6 a 8 h), las plaquetas ($t_{1/2}$ = 5 a 7 días) y los eritrocitos (RBC, *red blood cells*; $t_{1/2}$ = 120 días) presentan la máxima, menor y mínima susceptibilidad a los citotóxicos regularmente administrados, respectivamente. Es característico el recuento mínimo de cada tipo de célula en respuesta a las distintas clases de fármacos. Se produce la neutropenia máxima seis a 14 días después de la administración de las dosis convencionales de antraciclinas, antifolatos y antimetabolitos. Los alquilantes difieren entre sí en cuanto al momento de aparición de las citopenias. Las nitrosoureas, la dacarbazina y la procarbazina pueden presentar toxicidad medular diferida que aparece por primera vez seis semanas después de la administración.

Las complicaciones de la mielosupresión derivan de las secuelas predecibles de la pérdida de función celular. La *neutropenia febril* hace referencia a la presentación clínica de fiebre (una lectura de temperatura ≥38.5 °C o tres lecturas ≥38 °C pero ≤38.5 °C por 24 h) en un paciente neutropénico con una neoplasia no controlada que afecta a la médula ósea o, con mayor frecuencia, en un paciente sometido a tratamiento con citotóxicos. La mortalidad a consecuencia de la infección no controlada tiene una relación inversa con el recuento de neutrófilos. Si el recuento mínimo de neutrófilos es >1 000/μL, existe un riesgo escaso; si es <500/μL, el riesgo de muerte aumenta de forma sustancial. El tratamiento de la neutropenia febril ha incluido convencionalmente cobertura empírica con antibióticos mientras persista la neutropenia **(cap. 70)**. La selección de antibióticos se basa en la vinculación esperada de infecciones con ciertas neoplasias subyacentes; la exploración física cuidadosa (con escrutinio de los lugares de colocación de catéteres, la dentadura, las superficies mucosas y los orificios perirrectal y genital por medio de palpación suave); la radiografía de tórax, y la tinción de Gram y cultivo de orina, sangre y esputo (si lo hay) para definir un presunto lugar de infección. En ausencia de cualquier lugar de origen se inicia la administración empírica de un β lactámico de amplio espectro con actividad contra *Pseudomonas*, como la ceftazidima. La adición de vancomicina para cubrir un posible origen cutáneo (hasta que se descarte o se demuestre que se origina de microorganismos sensibles a la meticilina), metronidazol o imipenem para los sitios abdominales u otros lugares en los que se favorece el crecimiento de los microorganismos anaerobios refleja las posibles modificaciones a la presentación específica de cada paciente concreto. Los pacientes con neutropenia febril pueden clasificarse en dos grandes grupos pronósticos. El primero, con una duración breve de la neutropenia y sin indicios de hipotensión ni síntomas abdominales o de otros lugares, responde adecuadamente incluso con regímenes orales menos complejos como, por ejemplo, ciprofloxacino, moxifloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. El segundo grupo pronóstico, menos fa-

Biblioteca Médica Virtual

vorable, constituido por pacientes con una neutropenia prolongada, signos de septicemia y afección de algún órgano, en especial neumonía. Es frecuente la adición de fármacos antimicóticos sobre bases empíricas en caso de que persistan la fiebre y la neutropenia durante siete días, sin identificación de un microorganismo o un sitio tratados adecuadamente.

La transfusión de granulocitos no tiene aplicación en el tratamiento de la neutropenia febril, por su semivida extremadamente breve, su fragilidad mecánica y los síndromes clínicos de afección pulmonar con leucostasis después de su uso. En cambio, se utilizan los factores estimuladores de colonias (CSF, *colony-stimulating factors*) para aumentar la producción de polimorfonucleares (PMN) por la médula ósea. La *American Society of Clinical Oncology* ha desarrollado directrices prácticas para la utilización de G-CSF y GM-CSF **(cuadro 69-7)**.

La *profilaxis primaria* (es decir, poco después de completar la quimioterapia hasta disminuir al nivel mínimo) de G-CSF en pacientes que reciben productos citotóxicos se acompaña de una frecuencia de 20% de neutropenia febril. Los regímenes "con densidad de dosis" en los que se pretende completar el ciclo de la quimioterapia sin retrasar las dosis administradas también pueden ser beneficiosos y los pacientes de ese tipo deben estar incorporados a una investigación clínica. En algunos estudios, la administración de G-CSF en tales circunstancias ha disminuido la frecuencia de neutropenia febril en 50% en promedio. No obstante, muchos enfermos reciben regímenes que no conllevan un riesgo alto de neutropenia febril prevista y por ello al inicio muchos de ellos no deben recibir G-CSF ni GM-CSF. Circunstancias especiales pudieran verse favorecidas con tratamiento primario mediante G-CSF o GM-CSF; a saber: el antecedente corroborado de neutropenia febril con un régimen en un paciente particular o sujetos con mayor riesgo, como quienes tengan más de 65 años con linfomas agresivos tratados con regímenes de quimioterapia curativos; deterioro extenso de la médula ósea por radiación o quimioterapia previa, o heridas abiertas activas o infecciones profundas. No es recomendable administrar G-CSF ni GM-CSF a sujetos neutropénicos afebriles o a pacientes con neutropenia febril de poco riesgo, y quienes reciben quimiorradiación de manera concomitante, en particular los que tienen neoplasias torácicas, que no son elegibles para el tratamiento. En cambio, es recomendable la administración de G-CSF a pacientes de alto riesgo con neutropenia febril y manifestaciones de deterioro de órganos que incluyen síndrome séptico, micosis invasora, hospitalización en la misma fecha en que surge fiebre, neumonía, neutropenia profunda ($<0.1 \times 10^9$/L) o que tengan más de 65 años.

La *profilaxis secundaria* se refiere a la administración de CSF en personas que han mostrado una complicación neutropénica en un ciclo de quimioterapia previa; una alternativa racional es disminuir la dosis o diferir el tratamiento. Por lo común se inicia el uso de G-CSF o GM-CSF 24 a 72 h después de terminar la quimioterapia y se continúa hasta que se alcance un nuevo recuento de 10 000 polimorfonucleares/μL, salvo que se utilice un preparado de liberación lenta o "de depósito" como pegfilgastrim, en que se aplica una dosis cada 14 días, como mínimo, antes de la administración siguiente programada del quimioterapéutico. Asimismo, en sujetos con leucemia mieloide a quienes se aplica la terapia de inducción, la duración de la neutropenia puede reducirse un poco si se comienza con el G-CSF después de completar el tratamiento pero no se ha definido la forma en que influye en los resultados a largo plazo. Es probable que el GM-CSF tenga una utilidad menor y más restringida que el G-CSF y actualmente su uso está limitado a pacientes que han recibido trasplantes de médula ósea autóloga, aunque en muchos casos no se han realizado comparaciones en igualdad de circunstancias con G-CSF. El GM-CSF puede acompañarse de más efectos adversos generalizados.

Los estados peligrosos de trombocitopenia no suelen complicar el tratamiento de pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia con citotóxicos (con la posible excepción de algunos regímenes que contienen carboplatino), pero son frecuentes en pacientes con algunas neoplasias hematológicas en que el tumor infiltra la médula ósea. La hemorragia intensa vinculada con trombocitopenia se presenta con mayor frecuencia si el número de plaquetas es <20 000/μL y es muy frecuente cuando el número es <5 000/μL.

El punto "desencadenante" preciso en el que debe hacerse la transfusión se define por una cifra de plaquetas de 10 000/μL o menos en pacientes sin morbilidad concomitante que pudiera aumentar el riesgo de hemorragia. Este problema es importante no sólo por el costo de transfusiones frecuentes, sino también porque las transfusiones innecesarias de plaquetas exponen a los pacientes a los peligros de alosensibilización y pérdida de utilidad de transfusiones ulteriores, por la eliminación rápida de plaquetas, así como los riesgos infecciosos y de hipersensibilidad inherentes a todas las transfusiones. Las transfusiones profilácticas para mantener el número de plaquetas >20 000 células/μL son razonables en personas con leucemia, que están complicados por fiebre o alguna otra patología coexistente. (La cifra límite para transfusión es de 10 000 células/μL en pacientes con tumores sólidos y sin otras diátesis hemorrágicas ni factores fisiológicos de estrés como fiebre o hipotensión, valor que podría ser razonablemente considerado en sujetos leucémicos que tienen trombocitopenia, pero que no tienen los otros factores graves ni hemorragia.) Para reducir al mínimo el riesgo de hemorragia en el paciente trombocitopénico es importante la revisión cuidadosa de la lista de fármacos a fin de evitar la exposición a antiinflamatorios no esteroideos y la conservación de concentraciones suficientes de los factores de la coagulación para obtener tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina casi normales.

La anemia asociada a la quimioterapia puede controlarse por medio de transfusión de concentrados de eritrocitos. La transfusión se realiza cuando la hemoglobina es <80 g/L (8 g/100 mL), si se produce afección del órgano efector o existe un trastorno subyacente (p. ej., enfermedad coronaria) que exija mantener una hemoglobina >90 g/L (9 g/100 mL). Los estudios clínicos con asignación al azar en ciertos tumores han propiciado la posibilidad de que el uso de eritropoyetina (EPO) pueda fomentar los episodios adversos relacionados con los tumores.

CUADRO 69-7 Indicaciones para el empleo clínico de G-CSF o GM-CSF

Empleo preventivo
Con el primer ciclo de quimioterapia (la llamada *administración primaria de CSF*)
No son necesarios sistemáticamente
Emplear si la probabilidad de que surja neutropenia febril es 20% o más
Utilizar si la persona ha tenido ya neutropenia o una infección activa
Sujeto mayor de 65 años tratado por linfoma, con intención curativa, u otro tumor tratado con esquemas similares
Estado funcional deficiente
Quimioterapia previa extensa
Esquemas con altas dosis en una investigación clínica o con pruebas fuertes de beneficio
En ciclos ulteriores si ha surgido neutropenia febril (la llamada *administración secundaria de CSF*)
No es necesario después de neutropenia breve sin fiebre
Utilizar si la persona tuvo neutropenia febril en un ciclo previo
Utilizar en caso de neutropenia prolongada (incluso sin fiebre) que retarde el tratamiento
Usos terapéuticos
Pacientes neutropénicos afebriles
No hay pruebas de beneficio
Pacientes neutropénicos febriles
No hay pruebas de beneficio
El médico se puede sentir obligado a utilizarlos en caso de deterioro clínico por sepsis, neumonitis o micosis, pero no son claros los beneficios
En caso de trasplante de médula ósea o de hemocitoblastos periféricos
Utilizar para movilizar los citoblastos de la médula
Utilizar para acelerar la recuperación mieloide
En la leucemia mieloide aguda
G-CSF tiene escaso o nulo beneficio
GM-CSF no genera beneficio y puede ser dañino
En síndromes mielodisplásicos
No siempre son benéficos
Utilizarlos de modo intermitente en subgrupos de pacientes con neutropenia e infección recurrente
Posología
G-CSF: 5 mg/kg al día por vía subcutánea
GM-CSF: 250 mg/m^2 al día por vía subcutánea
Peg-filgrastim: una dosis de 6 mg 24 h después de la quimioterapia
Fechas de inicio y terminación del tratamiento
Si está indicado, comenzar 24-72 h después de la quimioterapia
Continuar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de 10 000/μL
No utilizar junto con quimioterapia ni radioterapia

LCR, líquido cefalorraquídeo; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

Fuente: Con autorización de la American Society of Clinical Oncology. J. Clin Oncol 24:3187, 2006.

NÁUSEA Y VÓMITO

El efecto adverso más frecuente de la administración de quimioterapia es la náusea, que puede acompañarse o no de vómito. El cuadro nauseoso

Biblioteca Médica Virtual

puede ser agudo (en término de 24 h de la administración del fármaco); tardío (después de 24 h) o como un fenómeno anticipatorio a la administración de la quimioterapia. En forma semejante, es posible catalogar a los pacientes con base en su riesgo de susceptibilidad a náusea y vómito y hay un mayor riesgo en gente joven, de sexo femenino, sujetos pretratados de manera enérgica sin antecedentes de consumo de alcohol o drogas, pero con el de cinetosis o malestar matinal. Los antineoplásicos muestran variaciones en su capacidad de causar náusea y vómito. Los productos muy emetógenos (más de 90%) son la mecloretamina, la estreptozocina, DTIC, la ciclofosfamida en dosis mayores de 1 500 mg/m^2 y el cisplatino; en la categoría de fármacos moderadamente emetógenos (riesgo de 30 a 90%) están carboplatino, arabinósido de citocina (dosis mayor de 1 mg/m^2), ifosfamida, la ciclofosfamida en dosis habituales y las antraciclinas; los fármacos de bajo riesgo (10 a 30%) comprenden fluorouracilo, taxanos, etopósido y bortezomib, y los de riesgo mínimo (menos de 10%) incluyen los tratamientos con anticuerpos, bleomicina, busulfán, fludarabina y alcaloides de la vinca.

Los antagonistas de la serotonina (5-HT$_3$) y del receptor de neurocina (*neurokine*, NK1) son útiles en los regímenes de quimioterapia "de alto riesgo". La combinación actúa en sitios periféricos del aparato gastrointestinal y también del sistema nervioso central que controlan la náusea y el vómito. Por ejemplo, el dolasetrón, antagonista de 5-HT$_3$, a dosis de 100 mg por vía IV o VO; la dexametasona en dosis de 12 mg, y el aprepitant, un antagonista de NK1 en dosis de 125 mg VO, se combinan el día de la administración de fármacos fuertemente emetógenos y se repiten las dosis de dexametasona (8 mg) y de aprepitant (80 mg) los días dos y tres, para diferir la náusea. Otros antagonistas de 5-HT$_3$ son ondansetrón administrado por vía IV en tres dosis de 0.15 mg/kg de peso, exactamente antes de la quimioterapia y 4 y 8 h después de realizada. El palonosetrón en dosis de 0.25 mg en lapso de 30 s, 30 min antes de la quimioterapia y el granisetrón, en una sola dosis de 0.01 mg/kg poco antes de la quimioterapia. La emesis en el caso de esquemas moderadamente eméticos se puede evitar con un antagonista de 5-HT$_3$ y la dexametasona sola en personas que no reciben doxorrubicina y ciclofosfamida combinadas; esta combinación obliga a administrar el antagonista de 5-HT$_3$/dexametasona/aprepitant el día uno, pero el aprepitant solo en los días dos y tres. El vómito en el caso de regímenes con bajo riesgo emético puede evitarse con 8 mg de dexametasona sola o con técnicas que no incluyan antagonistas de 5-HT$_3$ ni neurocina (NK1).

Las fenotiazinas antidopaminérgicas actúan directamente en la zona desencadenante de quimiorreceptores (CTZ) en el bulbo y el tronco encefálico e incluyen proclorferazina (Compazine), a razón de 10 mg por vía IM o IV; 10-25 mg VO, o 25 mg por vía rectal cada 4-6 h, hasta un total de cuatro dosis y 10 mg de tietilperazina, por todas las vías mencionadas, cada 6 h. El haloperidol es un antagonista dopaminérgico del grupo de las butirofenonas que se administra en dosis de 1 mg por vía intramuscular u oral cada 8 h. La metoclopramida actúa en los receptores dopaminérgicos periféricos aumentando el vaciamiento gástrico y se utiliza en dosis altas para los esquemas muy emetógenos (1 a 2 mg/kg por vía IV 30 min antes de la quimioterapia y cada 2 h hasta por tres dosis adicionales según las necesidades); para los regímenes moderadamente emetógenos se utilizan dosis intravenosas de 10 a 20 mg cada 4 a 6 h si es necesario o 50 mg por VO 4 h antes y 8 a 12 h después de la quimioterapia. El 5-9-tetrahidrocanabinol es un antiemético relativamente débil en comparación con otros fármacos disponibles, pero puede resultar útil para la náusea persistente y se utiliza por VO en dosis de 10 mg cada 3 a 4 h si es necesario.

DIARREA

Los esquemas que incluyen fluorouracilo en venoclisis, irinotecán o ambos, pueden causar diarrea grave. En forma similar a lo observado con los síndromes de vómito, la diarrea inducida por antineoplásicos puede ser inmediata o tardía, es decir, surgir 48 a 72 h después de administrar los fármacos. Es necesario prestar atención cuidadosa para mantener la hidratación y a la reposición de electrólitos, por vía IV si es necesario, junto con tratamientos antimotilidad como loperamida en "dosis altas", que comience con 4 mg cuando aparezca originalmente la diarrea, y repetir 2 mg cada 2 h hasta 12 h al cesar la expulsión de heces laxas, y que no exceda de una dosis diaria total de 16 mg. En individuos que no mejoran con la loperamida se puede usar octreótido (100 a 150 μg), un análogo de la somatostatina, o preparados basados en opiáceos.

MUCOSITIS

La quimioterapia con citotóxicos puede acompañarse de irritación e inflamación de las mucosas, en particular de la boca y del ano, pero a veces hay ataque del resto del aparato gastrointestinal. La mucositis proviene del daño de las células en proliferación en la base de los epitelios escamosos de la mucosa o de las criptas intestinales. Las terapias tópicas, incluidos anestésicos y preparados que generen una barrera, pueden brindar alivio sintomático en los casos leves. Es eficaz el palifermin o el factor de crecimiento de queratinocitos, que es parte de la familia de factores de crecimiento de fibroblastos, para evitar la mucositis en caso de que se usen dosis altas de quimioterapia con trasplante de citoblastos en cánceres hematológicos. También puede evitar o atenuar la mucositis causada por radiación.

ALOPECIA

Los distintos antineoplásicos tienen una diversa capacidad de causar alopecia. Las antraciclinas, los alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa producen sin lugar a duda alopecia casi total cuando se administran en dosis terapéuticas. Los antimetabolitos se asocian de manera más variable con la producción de alopecia. Debe fomentarse el apoyo psicológico y alentarse el uso de recursos cosméticos, pero no es recomendable la utilización de gorros que reducen la temperatura del cuero cabelludo para disminuir el grado de alopecia, menos aún durante el tratamiento con fines curativos de neoplasias como leucemia, linfoma o en la terapia coadyuvante del cáncer de mama. El cuero cabelludo, tan vascularizado, ciertamente puede albergar enfermedad micrometastásica o diseminada.

DISFUNCIÓN GONADAL Y EMBARAZO

Con los esquemas que contienen alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa se produce de forma segura la interrupción de la ovulación y azoospermia. La duración de estos efectos depende de la edad y del sexo. Puede considerarse la conservación de semen en un banco antes del tratamiento. Las mujeres presentan amenorrea con anovulación después de recibir el agente alquilante; también hay que pensar en la conservación de óvulos, pero ello puede retrasar el comienzo de un tratamiento urgente. Es probable que recuperen la menstruación normal si el tratamiento se completa antes de los 30 años, mientras que es improbable la recuperen si son mayores de 35. Incluso las pacientes que recuperan la menstruación por lo general experimentan una menopausia prematura. Dado que la magnitud y la duración de la reducción de la fertilidad pueden ser difíciles de pronosticar, debe asesorarse a los pacientes para que mantengan medidas anticonceptivas eficaces, preferiblemente por medio de métodos de barrera, durante y después del tratamiento. La reanudación de los esfuerzos por concebir debe considerarse en el contexto del pronóstico probable de cada paciente. Debe administrarse tratamiento de sustitución hormonal a las pacientes que no tienen un tumor dependiente de hormonas. En pacientes que han tenido un tumor sensible a hormonas y que se ha tratado principalmente con una modalidad local, la práctica estándar es no recomendar la restitución hormonal, pero esto se encuentra hoy bajo investigación.

Los antineoplásicos tienen efectos variables sobre el éxito del embarazo. Todos los fármacos tienden a aumentar el riesgo de resultados adversos cuando se administran durante el primer trimestre y, si es posible, deben considerarse las estrategias encaminadas a diferir la quimioterapia hasta pasada esta fecha si se pretende llevar a término el embarazo. Las pacientes que se encuentran en su segundo o tercer trimestre pueden tratarse con la mayor parte de los regímenes para las neoplasias comunes que afectan a las mujeres en edad fértil, a excepción de los antimetabolitos, particularmente los antifolatos, que tienen notables efectos teratogénicos o fetotóxicos durante todo el embarazo. La necesidad de quimioterapia anticancerosa con poca frecuencia constituye una base clara para interrumpir un embarazo en curso, aunque cada estrategia de tratamiento en esta circunstancia debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente.

Los efectos tardíos del cáncer y sus tratamientos se revisan en el capítulo 91.

LECTURAS ADICIONALES

Jayson GC *et al.*: Antiangiogenic therapy in oncology: Current status and future directions. Lancet 388:518, 2016.

Maus MV *et al.*: Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. Blood 123:2625, 2014.

Rosenberg SA, Restifo NP: Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science 348:62, 2015.

Socinski MA, Villaruz LC, Ross J: Understanding mechanisms of resistance in the epithelial growth factor receptor in non-small cell lung cancer and the role of biopsy at progression. Oncologist 22:3, 2017.

Swanton C, Govindan R: Clinical implications of genomic discoveries in lung cancer. N Engl J Med 374:1864, 2016.

Topalian SL *et al.*: Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. Cancer Cell 27:450, 2015.

Biblioteca Médica Virtual

70 Infecciones en los pacientes con cáncer

Robert W. Finberg

Las infecciones son una causa frecuente de muerte y una causa todavía más frecuente de morbilidad entre los pacientes con diversos tipos de neoplasias. Las necropsias revelan que gran parte de las muertes por una leucemia aguda y 50% por linfoma se deben directamente a una infección. Con la aplicación de una quimioterapia más enérgica también ha aumentado la probabilidad de que los pacientes con tumores sólidos fallezcan por una infección; por fortuna, la estrategia dinámica para evitar y tratar complicaciones infecciosas del cáncer ha reducido los índices de mortalidad por infecciones y probablemente esta tendencia persistirá. Esta situación es consecuencia de tres factores principales:

1. *Tratamiento temprano:* El concepto de antibioticoterapia temprana empírica redujo los índices de mortalidad en los pacientes con leucemia y bacteriemia de 84% en 1965 a 44% en 1972. Estudios recientes sugieren que la tasa de mortalidad por infección en individuos neutropénicos febriles disminuyó <10% en 2013. Esta drástica mejoría se atribuye a la intervención oportuna con el tratamiento antimicrobiano apropiado.
2. *Tratamiento empírico:* El tratamiento antimicótico empírico también ha disminuido la incidencia de micosis diseminadas, con decremento claro en las cifras de mortalidad. Se administra un antimicótico (basado en la posible identificación del hongo) a sujetos neutropénicos que después de cuatro a siete semanas de antibioticoterapia muestran fiebre, pero negatividad en los cultivos.
3. *Profilaxis:* El uso de antibióticos para pacientes neutropénicos afebriles como profilaxis de amplio espectro contra infecciones ha disminuido la mortalidad y la morbilidad aún más. La estrategia actual para tratar a los pacientes con neutropenia grave (p. ej., los que reciben dosis altas de quimioterapia para leucemia o linfomas de elevada malignidad) se basa en el tratamiento profiláctico al principio de la neutropenia, con el tratamiento antibacteriano "empírico" subsiguiente dirigido a los organismos con participación probable en vista de los signos físicos (por lo general sólo fiebre) y, por último, tratamiento antimicótico "empírico" con base en la probabilidad conocida de que la infección micótica se vuelva un problema grave después de cuatro a siete días de tratamiento antibacteriano de amplio espectro.

Una de las causas de la predisposición física a padecer infecciones en los pacientes con cáncer **(cuadro 70-1)** es una rotura en la piel a causa de la neoplasia; por ejemplo, un carcinoma espinocelular invade la epidermis circundante, lo que permite a las bacterias ingresar al tejido subcutáneo y facilita el desarrollo de celulitis. El cierre artificial de un orificio normalmente permeable también predispone a las infecciones; por ejemplo, la obstrucción del uréter por un tumor origina una infección urinaria, mientras que la obstrucción de las vías biliares causa colangitis. Parte de la defensa normal del hospedador frente a las infecciones depende del vaciamiento continuo de una víscera; sin éste, unas cuantas bacterias presentes a causa de bacteriemia o de tránsito local se multiplican y provocan una infección.

Cuando la integridad de los ganglios linfáticos se altera por una cirugía radical, especialmente cuando se realiza una disección ganglionar radical, surge una dificultad similar. Otro problema clínico frecuente tras la mastectomía radical es la presencia de celulitis (por lo general a causa de estreptococos o estafilococos) por el edema linfático, un drenaje linfático insuficiente, o ambos. En la mayor parte de los casos, el problema se corrige con medidas locales destinadas a evitar la acumulación de líquido y las soluciones de continuidad en la piel, pero en los casos resistentes ha sido necesario recurrir a la profilaxis con antibióticos.

Un problema potencialmente mortal en muchos pacientes con cáncer es la pérdida reticuloendotelial para eliminar microorganismos después de una esplenectomía; esta cirugía se realiza como parte del tratamiento de la tricoleucemia, leucemia linfocítica crónica (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), leucemia mielocítica crónica (CML, *chronic myelocytic leukemia*) y enfermedad de Hodgkin. Incluso tras el tratamiento curativo de la enfermedad primaria, la ausencia de bazo predispone a este tipo de pacientes a contraer infecciones que son rápidamente letales. La pérdida del bazo por un traumatismo predispone de igual forma al paciente sano a padecer infecciones masivas después de la esplenectomía. Es importante informar al paciente esplenectomizado sobre los riesgos de infección por ciertos microorganismos, como el protozoario *Babesia* **(cap. 220)** y *Capnocytophaga canimorsus*, bacteria transportada en la boca de los animales **(caps. 136 y 153)**. Puesto que las bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*) son los microorganismos más frecuentes que causan septicemia después de la esplenectomía, los pacientes esplenectomizados se deben vacunar (y revacunar; **cuadro 70-2 y cap. 118**) contra los polisacáridos capsulares de estos microorganismos. Muchos médicos recomiendan suministrar a los pacientes esplenectomizados una pequeña cantidad de antibióticos eficaces contra *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae* para evitar la septicemia masiva rápida en caso de que no puedan acudir de inmediato al médico tras la fiebre u otros síntomas de infección bacteriana. Para este fin, una medida razonable es administrar unos cuantos comprimidos de amoxicilina/ácido clavulánico (o levofloxacino si las cepas resistentes de *S. pneumoniae* prevalecen a nivel local).

La sospecha de ciertas infecciones depende del tipo de cáncer diagnosticado **(cuadro 70-3)**. El diagnóstico de mieloma múltiple o CLL puede sugerir al médico la posibilidad de una hipogammaglobulinemia. Si bien el tratamiento de sustitución con inmunoglobulina es efectivo, en la mayor

CUADRO 70-1 Fallas de las barreras normales que predisponen a infecciones en los pacientes con cáncer

TIPO DE DEFENSA	LESIÓN ESPECÍFICA	CÉLULAS IMPLICADAS	MICROORGANISMOS	ASOCIACIÓN CON CÁNCER	ENFERMEDAD
Barrera física	Soluciones de continuidad en la piel	Células epiteliales cutáneas	Estafilococos, estreptococos	Cabeza y cuello, carcinoma espinocelular	Celulitis, infección cutánea extensa
Vaciamiento de cúmulos de líquido	Obstrucción de orificios: uréteres, conducto biliar, colon	Células epiteliales luminales	Bacilos gramnegativos	Renal, ovárico, de las vías biliares, metástasis de múltiples tumores	Bacteriemia rápida y fulminante, infección urinaria
Función linfática	Disección ganglionar	Ganglios linfáticos	Estafilococos, estreptococos	Cirugía del cáncer de mama	Celulitis
Eliminación esplénica de microorganismos	Esplenectomía	Células reticuloendoteliales esplénicas	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Babesia, Capnocytophaga canimorsus*	Enfermedad de Hodgkin, leucemia	Septicemia rápida y fulminante
Fagocitosis	Ausencia de granulocitos	Granulocitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, microorganismos entéricos, hongos	Leucemias mieloides y linfocíticas agudas; tricoleucemia	Bacteriemia
Inmunidad humoral	Ausencia de anticuerpos	Células B	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple	Infecciones por microorganismos encapsulados, sinusitis, neumonía
Inmunidad celular	Ausencia de linfocitos T	Linfocitos T y macrófagos	*Mycobacterium tuberculosis, Listeria*, virus herpéticos, hongos, otros parásitos intracelulares	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma de linfocitos T	Infecciones por bacterias intracelulares, hongos, parásitos, reactivación de virus

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 70-2 Vacunación de individuos con cáncer sometidos a quimioterapia[a]

VACUNA	USO EN PACIENTES INDICADOS		
	QUIMIOTERAPIA INTENSIVA	ENFERMEDAD DE HODGKIN	TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS
Difteria-tétanos-tos ferina[b]	Serie primaria y refuerzos, según sea necesario	Sin recomendaciones especiales	Tres dosis con diferencia de seis a 12 meses después del trasplante
Poliomielitis[c]	Serie primaria completa y refuerzos	Sin recomendaciones especiales	Tres dosis con diferencia de seis a 12 meses después del trasplante
Conjugado de *Haemophilus influenzae* tipo b	Serie primaria y refuerzos en niños	Dosis única para adultos	Tres dosis con diferencia de seis a 12 meses después del trasplante (separados por un mes)
Virus de papiloma humano (HPV)	En Estados Unidos se ha aprobado el uso de vacuna HPV cuadrivalente en varones y mujeres de nueve a 26 años de edad. Consultar en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sitio web (www.cdc.gov/vaccines) respecto a recomendaciones actualizadas	En Estados Unidos se ha aprobado la vacuna HPV cuadrivalente para usar en varones y mujeres de nueve a 26 años de edad. Consúltese el sitio web de CDC (www.cdc.gov/vaccines) en busca de recomendaciones actualizadas	En Estados Unidos se ha aprobado el uso de vacuna HPV cuadrivalente para varones y mujeres de nueve a 26 años de vida. Consulte el sitio web CDC (www.cdc.gov/vaccines) en busca de recomendaciones actualizadas
Hepatitis A	Indicada igual que para hospedadores sanos con base en la ocupación y el modo de vida	Indicada igual que para hospedadores sanos con base en la ocupación y el modo de vida	Indicada igual que para hospedadores sanos con base en la ocupación y el modo de vida
Hepatitis B	Igual que para hospedadores sanos	Indicada al igual que para hospedadores sanos con base en la ocupación y el modo de vida	Tres dosis con diferencia de seis a 12 meses después del trasplante
Vacuna de conjugado neumocócico (PCV13) Vacuna de polisacárido neumocócico (PPSV23)[d]	Finalizar la serie antes de emprender quimioterapia, si es posible	Los individuos esplectomizados deben recibir PCV13 y PPSV23	El plan incluye tres dosis de PCV13 que se comienzan a administrar tres a seis meses después del trasplante, para seguir con una dosis de PPSV23 cuando menos ocho semanas después. Cinco años más tarde se aplicará una segunda dosis de PPSV23
Vacuna meningocócica cuadrivalente[e] Vacuna meningocócica B	La vacuna se administrará a individuos esplectomizados y a pacientes que viven en áreas endémicas que incluyen estudiantes universitarios en dormitorios Véase antes	La vacuna se aplicará a individuos esplectomizados y a los que viven en áreas endémicas, incluidos los estudiantes universitarios en dormitorios. Se puede aplicar una dosis adicional cinco años después Véase antes	La vacuna se administrará a individuos esplectomizados y a personas que vivan en áreas endémicas que incluyan estudiantes universitarios en dormitorios. Se aplicará una dosis adicional cinco años después Véase antes (ver www.cdc.gov/vaccines para recomendaciones actualizadas)
Gripe	Vacunación estacional	Vacunación estacional	Vacunación estacional (se recomienda usar una dosis estacional que se podrá aplicar incluso cuatro meses después del trasplante; si se aplica <6 meses después del injerto se recomienda una dosis adicional)
Sarampión/parotiditis/rubeola	Contraindicada	Contraindicada durante la quimioterapia	Después de 24 meses en personas que no mostraron enfermedad de injerto contra hospedador
Virus de varicela-zóster[f]	Contraindicada[g]	Contraindicada	Contraindicada (en Estados Unidos, los CDC recomiendan utilizar sobre bases absolutamente individuales después de revaloración)

[a] Las últimas recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* y las guías de CDC se pueden obtener en http://www.cdc.gov/vaccines. [b] En adultos se recomienda usar una sola dosis de TDaP (tétanos-difteria, tos ferina acelular) seguido de una dosis de refuerzo de Td (tétanos/difteria) cada 10 años. [c] Está contraindicada la vacuna hecha de virus vivos y hay que usar la elaborada con virus inactivados. [d] Se usan dos tipos de vacuna para evitar la enfermedad por neumococos. En la actualidad se administra a niños en tres dosis separadas, la vacuna de conjugado que se activa con 13 serotipos (vacuna de conjugado neumocócico con 13 valencias o PCV13). La vacuna de polisacárido que se activa contra 23 serotipos (vacuna de polisacárido neumocócico de 23 valencias o PPSV23) induce la producción de anticuerpos en concentraciones menores que los alcanzados con la vacuna conjugada, y la inmunidad puede desaparecer con mayor rapidez. La quimioterapia por ablación hecha para quienes reciben trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) erradica la memoria inmunológica y por ello se recomienda repetir la vacunación en todos los pacientes de esa índole. La vacunación es mucho más eficaz una vez que se produjo la reconstitución inmunológica; sin embargo, ante la necesidad de evitar enfermedades graves habrá que administrar vacuna neumocócica seis a 12 meses después del trasplante en casi todos los pacientes. La vacuna PPSV23 incluye serotipos que no tienen PCV13, razón por la cual después de injertar HSCT los pacientes deben recibir una dosis de PPSV23 cuando menos ocho semanas después de la última dosis de PCV13. Las concentraciones de anticuerpos por PPSV23 claramente disminuyen, pero es escasa la experiencia acumulada con dosis múltiples de PPSV23 y también son pocos los datos sobre la inocuidad, efectos tóxicos o eficacia del tratamiento de ese tipo. Por esas razones, en Estados Unidos, los CDC recomiendan la administración de una dosis adicional de PPSV23 cuando menos cinco años después de la última dosis en pacientes con deficiencia inmunitaria, que incluyen a los receptores de trasplantes y también a personas con enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, linfoma o cánceres generalizados. Además de esta sola dosis adicional por el momento no se recomiendan más dosis. [e] Se recomienda usar la vacuna de conjugado meningocócico MenACWY para adultos ≤55 años y la vacuna de polisacárido meningocócico (MPSV4) se recomienda para personas ≥56 años. [f] Incluye la vacuna contra varicela para niños y la vacuna contra zóster en adultos. [g] Es importante contactar al fabricante para obtener más información sobre el uso en niños con leucemia linfocítica aguda.

parte de los casos los antibióticos profilácticos constituyen un método más económico y práctico para eliminar las infecciones bacterianas en caso de CLL e hipogammaglobulinemia. Los pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL, *acute lymphocytic leukemia*), linfoma no Hodgkin y cualquier paciente con cáncer que reciba dosis elevadas de glucocorticoides (o quimioterapia que los contenga) deben recibir antibióticos para evitar la infección por *Pneumocystis* (cuadro 70-3) durante el tiempo que dure su quimioterapia. En los pacientes con cáncer, además de tener una mayor predisposición a padecer determinadas infecciones, las infecciones suelen manifestarse de manera peculiar. Por ejemplo, la fiebre, casi siempre un signo característico de infección en hospedadores sanos, es un indicador confiable en pacientes neutropénicos. En contraste, los enfermos que reciben glucocorticoides y fármacos que afectan la función de los linfocitos T y la secreción de citocinas podrían tener infecciones graves sin fiebre. De igual manera, los pacientes neutropénicos a menudo muestran celulitis sin purulencia y neumonía sin esputo ni siquiera manifestaciones radiográficas (véase más adelante).

El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra células B y T, así como los fármacos que interfieren con la transducción de señales de los linfocitos, se relaciona con reactivación de infecciones latentes. El uso de ri-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 70-3 Infecciones relacionadas con tipos específicos de cáncer

CÁNCER	ANOMALÍA INMUNITARIA PRIMARIA	MICROORGANISMOS QUE PRODUCEN LA INFECCIÓN
Mieloma múltiple	Hipogammaglobulinemia	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidi*
Leucemia linfoide crónica	Hipogammaglobulinemia	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*
Leucemia mieloblástica o linfoblástica aguda	Granulocitopenia, lesiones de piel y de mucosas	Bacterias extracelulares grampositivas y gramnegativas, hongos
Enfermedad de Hodgkin	Función anormal de los linfocitos T	Patógenos intracelulares (*Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Salmonella, Cryptococcus, Mycobacterium avium*); herpesvirus
Linfoma no Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda	Quimioterapia con glucocorticoides, disfunción de los linfocitos T y B	*Pneumocystis*
Tumores de colon y recto	Anomalías locales[a]	*Streptococcus bovis* biotipo 1 (bacteriemia)
Tricoleucemia	Función anormal de los linfocitos T	Patógenos intracelulares (*M. tuberculosis, Listeria, Cryptococcus, M. avium*)

[a] No se conoce bien la razón de este vínculo.

tuximab, el anticuerpo contra CD20 (una proteína superficial de las células B), se relaciona con reactivación de tuberculosis, hepatitis B, infección por citomegalovirus (CMV) y otras infecciones latentes. Como los receptores de órganos **(cap. 138)**, los pacientes con enfermedad bacteriana latente (como tuberculosis) y enfermedad viral latente (como herpes simple o zóster) deben vigilarse con cuidado para detectar la reactivación de la enfermedad.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS PARA CIERTOS APARATOS Y SISTEMAS

SÍNDROMES CUTÁNEOS ESPECÍFICOS

En los pacientes con cáncer las lesiones cutáneas son frecuentes y su aspecto permite establecer el diagnóstico de una infección bacteriana o micótica generalizada. Mientras la celulitis por microorganismos cutáneos, como estreptococos o estafilococos, es bastante común, los pacientes neutropénicos (<500 leucocitos polimorfonucleares [PMN] funcionales/μL) y los que padecen alteraciones de la circulación sanguínea o linfática pueden padecer infecciones por microorganismos poco frecuentes. La presencia de máculas o pápulas de aspecto benigno constituye en ocasiones el primer signo de una septicemia bacteriana o micótica en el paciente inmunodeprimido **(fig. 70-1)**. En el enfermo neutropénico, una mácula degenera rápidamente en ectima gangrenoso **(fig. A1-34)**, una lesión por lo regular indolora, redonda y necrótica con una escara central negra o gris negruzca rodeada de eritema. El ectima gangrenoso se ubica en zonas que no se someten a presión (a diferencia de las lesiones necróticas por una circulación insuficiente) y con frecuencia acompaña a la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* **(cap. 159)**, pero pueden causarlo otras bacterias.

La candidemia **(cap. 211)** también acompaña a diversas enfermedades de la piel **(fig. A1-37)** y a menudo se manifiesta en forma de exantema maculopapuloso. El mejor método para el diagnóstico es una biopsia cutánea en sacabocados.

La causa más frecuente de *celulitis* (inflamación aguda de la piel que se extiende con rapidez) es la infección por estreptococos del grupo A o por *Staphylococcus aureus*, microorganismos virulentos que normalmente habitan en la piel **(cap. 124)**. Aunque en los hospedadores sanos la celulitis tiende a permanecer circunscrita, en los pacientes neutropénicos se puede extender rápidamente. Cualquier solución de continuidad en la piel puede provocar una celulitis diseminada, que se caracteriza por dolor y eritema; en estos pacientes faltan a menudo los signos de infección (p. ej., formación de pus). Lo que sería un simple furúnculo en un hospedador sano, puede ser motivo de amputación por una infección incontrolable en un paciente con leucemia. Algunas veces el primer signo de leucemia es un efecto tremendo de una infección que podría ser trivial en un



A



B

FIGURA 70-1 ***A.*** Pápulas de la bacteriemia por *Escherichia coli* en un paciente neutropénico con leucemia linfocítica aguda. ***B.*** La misma lesión al día siguiente.

CUADRO 70-4 Microorganismos causales probables de la infección en pacientes granulocitopénicos

Cocos grampositivos	
Staphylococcus epidermidis	*Staphylococcus aureus*
Streptococcus viridans	*Enterococcus faecalis*
Streptococcus pneumoniae	
Bacilos gramnegativos	
Escherichia coli	Especies de *Serratia*
Especies de *Klebsiella*	Especies de *Acinetobacter*[a]
Pseudomonas aeruginosa	Especies de *Stenotrophomonas*
Especies de *Enterobacter*	Especies de *Citrobacter*
Especies de *Pseudomonas* no *aeruginosa*[a]	
Bacilos grampositivos	
Difteroides	Bacilo JK[a]
Hongos	
Especies de *Candida*	*Mucor/Rhizopus*
Especies de *Aspergillus*	

[a] Con frecuencia vinculado con catéteres intravenosos.

Biblioteca Médica Virtual

sujeto sano. Por fortuna, la probabilidad de que un paciente con granulocitopenia sufra una infección por determinados microorganismos **(cuadro 70-4)** es elevada, por lo cual la elección del antibiótico es más sencilla (véase "Tratamiento antiviral" más adelante); es fundamental identificar lo más pronto posible la celulitis y tratarla de forma enérgica. Algunos pacientes neutropénicos o que han recibido antibióticos por otras razones exhiben una celulitis por microorganismos poco frecuentes (p. ej., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* u hongos). Para evitar la necrosis y la pérdida de tejido es importante instaurar un tratamiento oportuno, incluso de las lesiones de aspecto benigno. Otras veces se debe recurrir al desbridamiento en las fases iniciales de la enfermedad con el fin de evitar la diseminación, pero por lo general se reserva para después de la quimioterapia, cuando aumenta el recuento de PMN.

El *síndrome de Sweet*, o *dermatosis neutrofílica febril*, se observó por primera vez en mujeres con recuentos leucocíticos elevados (WBC, *white blood cell count*). Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de leucocitos en la porción profunda de la dermis con edema del cuerpo papilar. La ironía es que actualmente esta enfermedad se observa casi siempre en pacientes con cáncer neutropénicos, por lo general con leucemia mielocítica aguda (AML, *acute myeloid leukemia*), aunque también se observa en otros tumores malignos. El síndrome de Sweet suele acompañarse de pápulas o nódulos de color rojo o rojo azulado que confluyen y forman placas con bordes definidos **(fig. A1-40)**. El edema sugiere la presencia de vesículas, pero las lesiones son sólidas a la palpación y probablemente en esta enfermedad nunca se forman vesículas. Las lesiones son más frecuentes en la cara, el cuello y los brazos. En las piernas puede confundirse con un eritema nudoso **(fig. A1-39)**. Las lesiones se acompañan a menudo de fiebre elevada y velocidad de eritrosedimentación globular acelerada. Tanto las lesiones como la fiebre responden de forma contundente a los glucocorticoides. El tratamiento comienza con dosis elevadas de glucocorticoides (60 mg de prednisona/día), que se reducen gradualmente durante las dos o tres semanas siguientes.

Los datos indican que el *eritema multiforme* **(fig. A1-24)** que abarca las mucosas se acompaña a menudo de infección por el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) y difiere del síndrome de Stevens-Johnson, que se presenta al administrar ciertos fármacos y cuya distribución tiende a ser más diseminada. Debido a que los pacientes con cáncer se encuentran inmunodeprimidos (y, por tanto, tienden a padecer infecciones por virus herpéticos) y reciben tratamientos farmacológicos enérgicos (y por consiguiente tienen un mayor riesgo de padecer síndrome de Stevens-Johnson **[fig. A2-4]**), ambos trastornos son frecuentes en esta población.

Las *citocinas* se utilizan como tratamiento complementario o primario del cáncer y producen en ocasiones exantemas característicos, lo que complica aún más el diagnóstico diferencial. Este fenómeno es especialmente problemático en los receptores de trasplantes de médula ósea **(cap. 138)**, quienes, además de padecer los exantemas habituales inducidos por la quimioterapia, los antibióticos y las citocinas, se ven afectados por la enfermedad de injerto contra hospedador.

INFECCIONES A CAUSA DE CATÉTERES

Los catéteres intravenosos (IV) plantean un importante problema en el cuidado de los pacientes con cáncer por su aplicación tan frecuente en la quimioterapia y su predisposición a las infecciones **(cap. 137)**. Algunas de éstas responden a los antibióticos, pero en otros casos es necesario retirar el catéter **(cuadro 70-5)**. Si el paciente es portador de un catéter "tunelizado" (que consiste en un punto de entrada, un túnel subcutáneo y un punto de salida), la presencia de una estría roja sobre la parte subcutánea del catéter (el túnel) justifica la extracción inmediata del mismo, dado que la permanencia del catéter en esta situación puede dar lugar a una extensa celulitis y necrosis hística.

Las infecciones del orificio de salida, a menudo con eritema alrededor del punto de inserción en la piel, son más frecuentes que las infecciones del túnel. La mayoría de los expertos **(cap. 142)** recomienda administrar tratamiento (en general vancomicina) cuando la infección del orificio de salida es por un estafilococo coagulasa-negativo. El tratamiento de la infección por estafilococos coagulasa-positivos tiene peor pronóstico y se recomienda retirar el catéter de ser posible. Asimismo, muchos médicos retiran los catéteres infectados por *P. aeruginosa* y especies de *Candida*, puesto que estas infecciones son difíciles de tratar y cuando se extienden hasta la circulación pueden ser letales. Las infecciones de catéteres causadas por *Burkholderia cepacia*, especies de *Stenotrophomonas*, de *Agrobacterium*, *Acinetobacter baumannii*, y de *Pseudomonas* distintas de la variedad *aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos, posiblemente sean muy difíciles de erradicar con los antibióticos solos. Asimismo, el hecho de aislar especies de *Bacillus*, *Corynebacterium* y *Mycobacterium* es motivo para retirar el catéter.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEL APARATO DIGESTIVO

Tubo digestivo alto

• **INFECCIONES DE LA BOCA** La cavidad bucal posee abundantes bacterias aerobias y anaerobias **(cap. 172)** que normalmente son flora comensal. Los efectos antimetabólicos de la quimioterapia destruyen las defensas del hospedador, por lo que se forman úlceras orales que pueden ser invadidas por las bacterias que habitan en la cavidad bucal. La mayoría de los pacientes sometidos a quimioterapia manifiestan úlceras bucales y éstas se han vinculado con bacteriemia por estreptococos *viridans*. Las infecciones bucales por *Candida* son muy frecuentes. El fluconazol es muy efectivo en el tratamiento de infecciones locales (candidiasis bucal) y sistémicas (esofagitis) por *Candida albicans*. Otros fármacos tipo azol (p. ej., voriconazol) y las equinocandinas ofrecen eficacia similar, además de actividad contra microorganismos resistentes a fluconazol derivados del tratamiento extenso con éste **(cap. 211)**.

CUADRO 70-5 Estrategias contra las infecciones de los catéteres en los pacientes inmunodeficientes

CUADRO CLÍNICO INICIAL O PATÓGENOS AISLADOS	EXTRACCIÓN DEL CATÉTER	ANTIBIÓTICOS	COMENTARIOS
Manifestaciones de infección, pero hemocultivo negativo			
Eritema en el sitio de salida del catéter	No es necesaria si la infección reacciona al tratamiento	Por lo general iniciar el tratamiento contra cocos grampositivos	Los estafilococos coagulasa-negativos son los más comunes
Eritema en el túnel	Medida necesaria	Emprender tratamiento contra cocos grampositivos mientras llegan los resultados de los cultivos	El hecho de no extraer el catéter puede ocasionar necrosis de la zona afectada y obligar a la colocación de injertos de piel en el futuro
Infecciones-hemocultivo positivo			
Estafilococos coagulasa-negativos	La extracción del catéter es una medida óptima, pero quizá sea innecesaria si la persona muestra estabilidad clínica y mejora con antibióticos	Comenzar con vancomicina. Linezolid, quinupristina/dalfopristina y daptomicina son fármacos alternativos	En ausencia de contraindicaciones para la extracción del catéter, ésta es la medida óptima, puesto que si se extrae quizá ya no se necesiten los antibióticos
Otros cocos grampositivos (como *Staphylococcus aureus, Enterococcus*); bacilos grampositivos (*Bacillus*, especies de *Corynebacterium*)	Medida recomendada	Utilizar antibióticos a los que sean sensibles los microorganismos; la duración depende de las circunstancias clínicas	La frecuencia de infecciones metastásicas después de la inoculación de *S. aureus* y la dificultad de tratar infecciones por enterococos, convierten a la extracción del catéter en la medida más recomendable. Además, los bacilos gramnegativos no responden fácilmente a los antibióticos aislados
Bacterias gramnegativas	Medida recomendada	Utilizar un fármaco al cual sea sensible el microorganismo	Es difícil erradicar microorganismos como *Stenotrophomonas, Pseudomonas* y *Burkholderia*, porque son microorganismos resistentes a carbapenémicos
Hongos	Medida recomendada	—	Es muy difícil erradicar a las infecciones por hongos en los catéteres

Biblioteca Médica Virtual

El *noma* (o *cancrum oris*), que se observa habitualmente en los niños desnutridos, es una enfermedad que se extiende hasta las porciones blandas y duras de la boca y los sitios adyacentes, y da lugar a necrosis y gangrena. Existe un equivalente en los pacientes inmunodeprimidos y se cree que es consecuencia de la invasión hística por *Bacteroides, Fusobacterium* y otros miembros de la flora normal de la boca. Se acompaña de debilidad, higiene bucal deficiente e inmunosupresión.

Los virus, en especial el HSV, son causa importante de morbilidad en los pacientes inmunodeprimidos, en quienes producen una mucositis grave. Es útil el empleo de aciclovir, tanto en la profilaxis como en el tratamiento.

INFECCIONES ESOFÁGICAS El diagnóstico diferencial de la esofagitis (por lo general caracterizado por dolor retroesternal con la deglución) incluye al herpes simple y la candidiasis, ambos fáciles de tratar.

Parte baja del tubo digestivo La candidiasis hepática **(cap. 211)** es consecuencia de la siembra del hígado (habitualmente de origen digestivo) en los pacientes neutropénicos. Es más frecuente en los pacientes que reciben tratamiento por AML y por lo general aparece cuando se resuelve la neutropenia. El cuadro característico consta de fiebre persistente que no responde a los antibióticos; dolor e hipersensibilidad abdominal o náusea, y actividad sérica de la fosfatasa alcalina elevada en un paciente con una neoplasia hematológica maligna que recientemente se ha recuperado de una neutropenia. El diagnóstico de esta enfermedad (que algunas veces permanece latente y persiste durante varios meses) se basa en la detección de levaduras o pseudohifas en las lesiones granulomatosas. La ecografía hepática o la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) exhibe lesiones en ojo de buey. En algunos casos las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) ponen de manifiesto pequeñas lesiones no visibles con otras técnicas de imagen. La patología (una respuesta granulomatosa) y la cronología (resolución de la neutropenia y elevación del recuento de granulocitos) sugieren que la respuesta del hospedador a *Candida* es un componente importante de las manifestaciones de la enfermedad. En muchos casos, aunque los microorganismos son visibles, el cultivo de la biopsia es negativo. La denominación *candidiasis hepatoesplénica* o *candidiasis hepática* es inexacta, puesto que a menudo se extiende hasta los riñones y otros tejidos; quizá es más apropiado el término *candidiasis diseminada crónica*. Puesto que el riesgo de hemorragia con la biopsia hepática es elevado, el diagnóstico se basa a menudo en las alteraciones imagenológicas (CT y MRI). El tratamiento debe dirigirse al agente causal (casi siempre *C. albicans*, aunque a veces es *C. tropicalis* u otras especies menos frecuentes de *Candida*).

Tiflitis Llamada también colitis necrosante, colitis neutropénica, enteropatía necrosante, síndrome ileocecal o cecitis, es un síndrome clínico caracterizado por fiebre e hipersensibilidad en la fosa iliaca derecha (o abdominal generalizada) en un paciente inmunodeprimido. Casi siempre se observa en los pacientes neutropénicos después de una quimioterapia con citotóxicos. Es más frecuente en niños que en adultos y es mucho más común en los pacientes con AML o ALL que en los que tienen otros tipos de cáncer. La exploración física exhibe hipersensibilidad en la fosa iliaca derecha, con o sin rebote. A menudo se acompaña de diarrea (con frecuencia sanguinolenta) y el diagnóstico se confirma al observar engrosamiento de la pared del ciego en la CT, MRI o ecografía. Las radiografías simples muestran una tumoración en la fosa iliaca derecha, pero la CT con medio de contraste o la MRI constituyen métodos mucho más sensibles de diagnóstico. Algunas veces se intenta la cirugía con el fin de evitar la perforación por isquemia, pero la mayor parte de los casos se resuelve con tratamiento médico. En esta enfermedad el hemocultivo es ocasionalmente positivo (por lo general se identifican bacilos aerobios gramnegativos) y se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro contra bacterias (en particular bacilos gramnegativos, que suelen encontrarse en la flora intestinal).

Diarrea por *Clostridium difficile* Los pacientes con cáncer tienden a padecer diarrea por *C. difficile* **(cap. 129)** por la quimioterapia; por tanto, las pruebas para detectar la toxina suelen ser positivas antes de recibir los antibióticos; por supuesto, estos pacientes corren también el riesgo de padecer diarrea por *C. difficile* por efecto de la presión de los antibióticos. En los pacientes con cáncer que han recibido antibióticos se debe tener en mente la posibilidad de *C. difficile* como causa de la diarrea. Los nuevos métodos para el tratamiento de la diarrea inducida por *C. difficile* y la prevención de la expansión de éste como parte de la microbiota intestinal pueden hacer que esta enfermedad sea menos problemática en el futuro.

CUADRO 70-6 Diagnóstico diferencial de las infecciones del sistema nervioso central en pacientes con cáncer

DATOS EN LA CT O MRI	PREDISPOSICIÓN PRIMARIA	
	NEUTROPENIA PROLONGADA	DEFECTOS DE LA INMUNIDAD CELULAR[a]
Lesiones	*Aspergillus, Nocardia* o absceso cerebral por *Cryptococcus*	Toxoplasmosis, enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr (rara)
Encefalitis difusa	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC)	Infección con virus de varicela-zóster, citomegalovirus, virus del herpes simple, herpesvirus humano de tipo 6, virus JC, *Listeria*

[a] Tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides, quimioterapia citotóxica.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Meningitis El diagnóstico de infección por criptococos o por listeriosis debe formar parte del diagnóstico diferencial en el paciente con linfoma o CLL que manifiesta meningitis, en los receptores de un trasplante de médula ósea y en los que reciben quimioterapia (particularmente con glucocorticoides) como tratamiento de un tumor sólido. Como ya se mencionó, los pacientes esplenectomizados son propensos a padecer infecciones fulminantes rápidas por bacterias encapsuladas (como *S. pneumoniae, H. influenzae* y *N. meningitidis*). De forma similar, los pacientes con deficiencia de anticuerpos (como los que tienen CLL, los que han recibido quimioterapia intensiva o los receptores de un trasplante de médula ósea) tienen probabilidad de sufrir infecciones por estas bacterias. No obstante, otros pacientes con cáncer tienden a padecer infecciones por otros microorganismos patógenos por un defecto en la inmunidad celular (cuadro 70-3). Hay que pensar en la posibilidad de tuberculosis del sistema nervioso central (SNC), en particular en personas que provienen de países donde prevalece tal enfermedad en la población.

Encefalitis En los pacientes con inmunodepresión, el espectro de las enfermedades causadas por la encefalitis vírica es más amplio. Se observa una predisposición a las infecciones con microorganismos intracelulares parecida a la encontrada en pacientes con sida **(cap. 197)** en los enfermos que reciben: 1) quimioterapia citotóxica en dosis altas, 2) quimioterapia que afecta la función de linfocitos T (p. ej., fludarabina) o 3) anticuerpos que eliminan los linfocitos T (p. ej., anti-CD3, alemtuzumab, anti-CD52) o la actividad de las citocinas (agentes anti-factor de necrosis tumoral o antagonistas del receptor para interleucina 1). La infección por el virus de varicela-zóster (VZV, *varicella-zoster virus*) está vinculada con la encefalitis causada probablemente por la vasculitis que induce este virus. Las infecciones víricas crónicas también se asocian con demencia y encefalitis. Un diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva **(cap. 133)** debe considerarse cuando un paciente que ha recibido quimioterapia (rituximab en particular) presenta demencia **(cuadro 70-6)**. Otras anormalidades del SNC que pueden confundirse con infección son la hidrocefalia normotensa y la vasculitis por radiación del SNC. Es posible distinguir estos trastornos por medio de una MRI.

Tumores del encéfalo Las masas tumorales del encéfalo se manifiestan frecuentemente por cefalea, a veces acompañada de fiebre, o por anormalidades neurológicas. Las infecciones de estas lesiones ocupativas se originan por bacterias (sobre todo *Nocardia*), hongos (en particular *Cryptococcus* o *Aspergillus*) o parásitos (*Toxoplasma*). También la enfermedad linfoproliferativa por el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) se manifiesta por lesiones únicas, o algunas veces múltiples, en el encéfalo. En algunos casos el diagnóstico definitivo requiere de una biopsia.

INFECCIONES PULMONARES

La neumonía **(cap. 121)** suele ser de diagnóstico difícil en los pacientes inmunodeprimidos puesto que los métodos convencionales de diagnóstico dependen de la presencia de neutrófilos. En los pacientes neutropénicos, la neumonía bacteriana no se acompaña de esputo purulento (ni de expectoración alguna) y en la exploración física no se detectan signos sugestivos de consolidación pulmonar (estertores o egofonía).

En los pacientes granulocitopénicos con fiebre persistente o recurrente, el patrón de la radiografía de tórax ayuda a ubicar una infección y con ello a elegir las pruebas diagnósticas y técnicas apropiadas y a definir las opciones terapéuticas por considerar **(cuadro 70-7)**. En estas situaciones,

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 70-7 Diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos

INFILTRADO	CAUSA DE LA NEUMONÍA	
	INFECCIOSA	NO INFECCIOSA
Circunscrito	Bacterias, *Legionella*, micobacterias	Hemorragia o embolia local, tumor
Nodular	Hongos (p. ej., *Aspergillus* o *Mucor*), *Nocardia*	Recidiva tumoral
Difuso	Virus (en particular CMV), *Chlamydophila*, *Pneumocystis*, *Toxoplasma gondii*, micobacterias	Insuficiencia cardiaca congestiva, neumonitis por radiación, lesión pulmonar por fármacos, propagación linfangítica del cáncer

una radiografía torácica simple es una herramienta de detección; como la respuesta anormal del hospedador genera menos evidencia de consolidación o infiltración, se recomienda la CT para el diagnóstico de infecciones pulmonares. Uno de los problemas del tratamiento de los infiltrados pulmonares yace en la dificultad para realizar procedimientos diagnósticos en los pacientes. Cuando es posible elevar el recuento plaquetario una cifra adecuada por medio de una transfusión, suele ser diagnóstica la valoración microscópica y microbiológica del líquido obtenido por lavado bronquial endoscópico. Se deben realizar cultivos para *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Nocardia*, hongos y las bacterias patógenas más frecuentes en el líquido del lavado. Además se debe considerar la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis*, especialmente en los pacientes con ALL o linfoma que no han recibido profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Las características del infiltrado ayudan a tomar decisiones respecto a las maniobras diagnósticas y terapéuticas ulteriores. Los infiltrados nodulares sugieren neumonía por hongos (p. ej., por *Aspergillus* o *Mucor*). El mejor método para el estudio de estas lesiones es la biopsia con observación directa. Es importante destacar que si bien las neumonías bacterianas se manifiestan inicialmente en la forma clásica de infiltrados lobulares en hospedadores normales, las neumonías de ese tipo en hospedadores granulocitopénicos generan inicialmente muy pocos signos, síntomas o anormalidades radiográficas, por lo que su diagnóstico es difícil.

Las especies de *Aspergillus* **(cap. 212)** pueden colonizar la piel y el aparato respiratorio o bien generar una enfermedad generalizada letal. Aunque este hongo puede causar aspergilosis en una cavidad ya existente o puede producir enfermedad broncopulmonar alérgica, el principal problema que causan los organismos de este género en pacientes neutropénicos es la enfermedad invasiva por *A. fumigatus* o *A. flavus*. Los organismos entran al hospedador después de colonizar el aparato respiratorio, con la invasión subsiguiente de vasos sanguíneos. Es probable que la enfermedad se presente como un episodio trombótico o embólico por esta capacidad de los hongos para invadir los vasos sanguíneos. El riesgo de infección por *Aspergillus* es directamente proporcional a la duración de la neutropenia. En la neutropenia prolongada, el cultivo nasofaríngeo positivo para *Aspergillus* durante el seguimiento para detectar colonización pronostica el comienzo de esta enfermedad.

Los pacientes con infección por *Aspergillus* a menudo manifiestan dolor pleurítico y fiebre acompañados en ocasiones de tos. La hemoptisis es un signo de mal pronóstico. Las radiografías de tórax suelen revelar infiltrados focales o nódulos de nueva aparición. La CT de tórax exhibe un halo característico que consta de un infiltrado con aspecto de tumor rodeado de una zona de baja atenuación. La presencia de un signo "de semiluna" en la radiografía o CT de tórax, donde el tumor empieza con cavitación central, es característica de la infección invasora por *Aspergillus*, pero también puede aparecer durante la resolución de las lesiones.

Además de neumopatía, *Aspergillus* invade a través de la nariz o el paladar y penetra profundamente en los senos paranasales. La presencia de una mancha en las vías nasales o el paladar duro despierta la posibilidad de *Aspergillus* invasor; esta situación probablemente requerirá de un desbridamiento quirúrgico. Las infecciones del catéter por *Aspergillus* obligan a retirar el catéter y a administrar tratamiento antimicótico.

Los infiltrados intersticiales difusos sugieren neumonía viral, parasitaria o por *Pneumocystis*. Si el paciente tiene un patrón intersticial difuso en la radiografía torácica, podría ser razonable, mientras se consideran los procedimientos diagnósticos invasivos, instituir el tratamiento empírico para *Pneumocystis* con TMP-SMX, y para *Chlamydia, Mycoplasma* y *Legionella* con una quinolona o azitromicina. Podrían ser útiles los procedimientos sin penetración, como la tinción de frotis de esputo para *Pneumocystis*, las pruebas para antígeno criptocócico sérico y la prueba urinaria para antígeno de *Legionella*. Las pruebas de galactomanano sérico y β-D-glucano podrían ser útiles para diagnosticar infección por *Aspergillus*, pero su utilidad está limitada por su falta de sensibilidad. El incremento del nivel de β-D-glucano en el suero de una persona tratada contra el cáncer que no recibe fármacos profilácticos contra *Pneumocystis*, sugiere el diagnóstico de neumonía por tal microorganismo. Las infecciones por virus que ocasionan solamente síntomas de la zona alta de vías respiratorias en hospedadores con buena función inmunitaria, como el virus sincitial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*); virus de influenza y de parainfluenza pueden ocasionar neumonitis mortal en hospedadores con deficiente función inmunitaria. La reactivación del citomegalovirus (CMV) se observa en individuos con cáncer que reciben quimioterápicos, pero la neumonía por dicho virus es más frecuente entre receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplant*) **(cap. 138)**. La práctica de la reacción en cadena de polimerasa permite el diagnóstico rápido de neumonía viral y a su vez el tratamiento en algunos casos (como el de la gripe [influenza]). Es factible practicar estudios múltiples que detectan grupos amplios de virus en los pulmones y en las vías respiratorias altas y con ello confirmar diagnósticos específicos de neumonías virales.

La bleomicina es la causa más frecuente de neumopatía inducida por la quimioterapia. Otras causas son los alquilantes (como ciclofosfamida, clorambucilo y melfalán), las nitrosoureas (carmustina [BCNU], lomustina [CCNU] y metil-CCNU), el busulfán, la procarbazina, el metotrexato y la hidroxiurea. Tanto la neumonitis infecciosa como la no infecciosa (inducida por fármacos, radiación o ambos) pueden causar fiebre y anomalías en la radiografía de tórax; por tanto, el diagnóstico diferencial de un infiltrado en un paciente que recibe quimioterapia comprende una amplia variedad de trastornos (cuadro 70-7). El tratamiento de la neumonitis por radiación (que responde satisfactoriamente a los glucocorticoides) y el de la neumonitis por fármacos difiere del de la neumonía infecciosa; la biopsia es muy útil para el diagnóstico. Lamentablemente, en cerca de 30% de los casos no es posible realizar un diagnóstico definitivo, incluso después de una broncoscopia.

La biopsia pulmonar abierta es la técnica diagnóstica más adecuada. En muchos casos la biopsia abierta se puede sustituir por una biopsia a través de una toracostomía con visión directa. Cuando no es posible realizar una biopsia, puede establecerse el tratamiento empírico; se usan una quinolona o un derivado de eritromicina (azitromicina) y TMP-SMX en caso de infiltrados difusos, y se administra un antimicótico en caso de infiltrados nodulares; en estos casos es necesario valorar cuidadosamente los riesgos. Si se administran los fármacos incorrectos, el tratamiento empírico originará efectos secundarios o será ineficaz; cualquiera de estas dos posibilidades representa un riesgo mayor que la biopsia.

INFECCIONES CARDIOVASCULARES

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin son propensos a padecer infecciones persistentes por *Salmonella*, en ocasiones (especialmente en los ancianos) con lesiones en una zona intravascular. La aplicación de catéteres IV alojados intencionadamente en la aurícula derecha conlleva una frecuencia elevada de endocarditis bacteriana (que quizá se encuentra vinculada con una lesión de la válvula, seguida de bacteriemia). Se ha descrito endocarditis trombótica no bacteriana (endocarditis caquética) asociada con diversos tumores malignos (en su mayoría tumores sólidos) y también después de un trasplante de médula ósea. La presencia de un fenómeno embólico con un soplo cardiaco de nueva aparición es sugestiva de este diagnóstico; en esta enfermedad de patogenia desconocida los hemocultivos son negativos.

SÍNDROMES ENDOCRINOS

En los pacientes inmunodeprimidos se han descrito infecciones del sistema endocrino. La infección de la tiroides por *Candida* durante la neutropenia suele ser difícil de diagnosticar, debe usarse gammagrafía con leucocitos marcados con indio o gammagrafía con galio una vez que se ha elevado el recuento de neutrófilos. La infección por CMV origina en ocasiones adrenalitis con o sin insuficiencia suprarrenal. En un paciente inmunodeprimido el desarrollo repentino de un trastorno endocrino constituye un signo de infección del órgano efector correspondiente.

INFECCIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Cuando un tumor reduce la irrigación de los músculos, huesos o articulaciones se presenta una infección como consecuencia de la lesión vascular que provoca gangrena. El diagnóstico y el tratamiento de esta infección son similares al de los hospedadores sanos, con las siguientes precauciones:

Biblioteca Médica Virtual

1. *En cuanto al diagnóstico,* la ausencia de datos en la exploración física como resultado de la granulocitopenia obliga al médico a actuar de forma más radical en la obtención de tejido, en lugar de basarse en los signos físicos.
2. *En cuanto al tratamiento,* en ocasiones es necesario llevar a cabo un desbridamiento enérgico de los tejidos infectados. No obstante, suele ser difícil intervenir quirúrgicamente a los pacientes que han recibido quimioterapia recientemente, tanto por la escasez de plaquetas (que tiene como consecuencia complicaciones hemorrágicas) como por la falta de leucocitos (que puede dar lugar a una infección secundaria). Un hemocultivo positivo para *Clostridium perfringens* (microorganismo que a menudo causa gangrena gaseosa) tiene diversos significados **(cap. 149)**. La bacteriemia por *Clostridium septicum* denota la presencia de algún cáncer primario oculto. Algunas veces se desarrollan infecciones hematológicas por microorganismos intestinales como *Streptococcus bovis* biotipo 1 y *C. perfringens* que provienen de lesiones de la porción inferior del aparato digestivo (tumores o pólipos); en otros casos, estas lesiones anuncian una enfermedad invasora. Es necesario considerar el contexto clínico para establecer el tratamiento apropiado en cada caso.

INFECCIONES RENALES Y URETERALES

En los pacientes con una excreción ureteral deficiente las infecciones urinarias son frecuentes (cuadro 70-1). En los pacientes inmunodeprimidos, *Candida*, que tiene predilección por el riñón, penetra desde el torrente sanguíneo o de manera retrógrada (a través de los uréteres o la vejiga). La presencia de micetomas o candiduria persistente sugiere una enfermedad invasora. La eliminación persistente de hongos por la orina (tanto *Aspergillus* como *Candida*) incita a buscar un foco de infección en el riñón.

Ciertos virus se observan de manera característica en los pacientes con inmunosupresión. Se ha demostrado la presencia del virus BK (poliomavirus humano 1) en la orina de los receptores de trasplantes de médula ósea y, al igual que los adenovirus, origina cistitis hemorrágica.

ANOMALÍAS QUE PREDISPONEN A LA INFECCIÓN

(Cuadro 70-1)

SISTEMA LINFOIDE

La descripción detallada de la manera como las alteraciones inmunitarias por cáncer o quimioterapia causan infecciones escapa al propósito del presente capítulo. En otras secciones de este libro se abordan los trastornos del sistema inmunitario; los pacientes con deficiencia de anticuerpos tienden a padecer infecciones fulminantes por bacterias encapsuladas (como *S. pneumoniae, H. influenzae* y *N. meningitidis*). En el **capítulo 197** se describen las infecciones que son secundarias a la falta de una inmunidad celular funcional; sin embargo, vale la pena mencionar que los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva por cualquier tipo de cáncer no sólo presentan defectos originados por la granulocitopenia, sino también disfunción linfocítica, que puede ser profunda. Por tanto, estos pacientes, sobre todo los que reciben regímenes con glucocorticoides o fármacos que inhiben la activación de las linfocitos T (inhibidores de la calcineurina o fármacos como fludarabina que afectan la función linfocítica) o la inducción de citocinas, deben recibir profilaxis para neumonía por *Pneumocystis*.

Los individuos sometidos a tratamiento para eliminar linfocitos B (p. ej., anticuerpos contra CD20 o rituximab) son especialmente vulnerables a presentar infecciones virales intercurrentes. En ellos aumenta la incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva (causada por virus JC).

SISTEMA HEMOPOYÉTICO



Los primeros estudios en el decenio de 1960 revelaron un aumento drástico en la incidencia de infecciones (letales o no) entre los pacientes con cáncer y cifras de granulocitos <500/μL. El uso de antibacterianos profilácticos ha reducido la cantidad de infecciones bacterianas, pero 35-78% de los enfermos neutropénicos febriles en tratamiento por neoplasias hematológicas desarrollan infecciones en algún momento durante la quimioterapia. Los patógenos aerobios (grampositivos y gramnegativos) predominan en todas las series, pero los microorganismos particulares aislados varían de un centro a otro. Las infecciones con microorganismos anaerobios son infrecuentes. Los patrones geográficos afectan los tipos de hongos aislados. La tuberculosis y paludismo son causas frecuentes de fiebre en los países en desarrollo y pueden presentarse también en estas circunstancias.

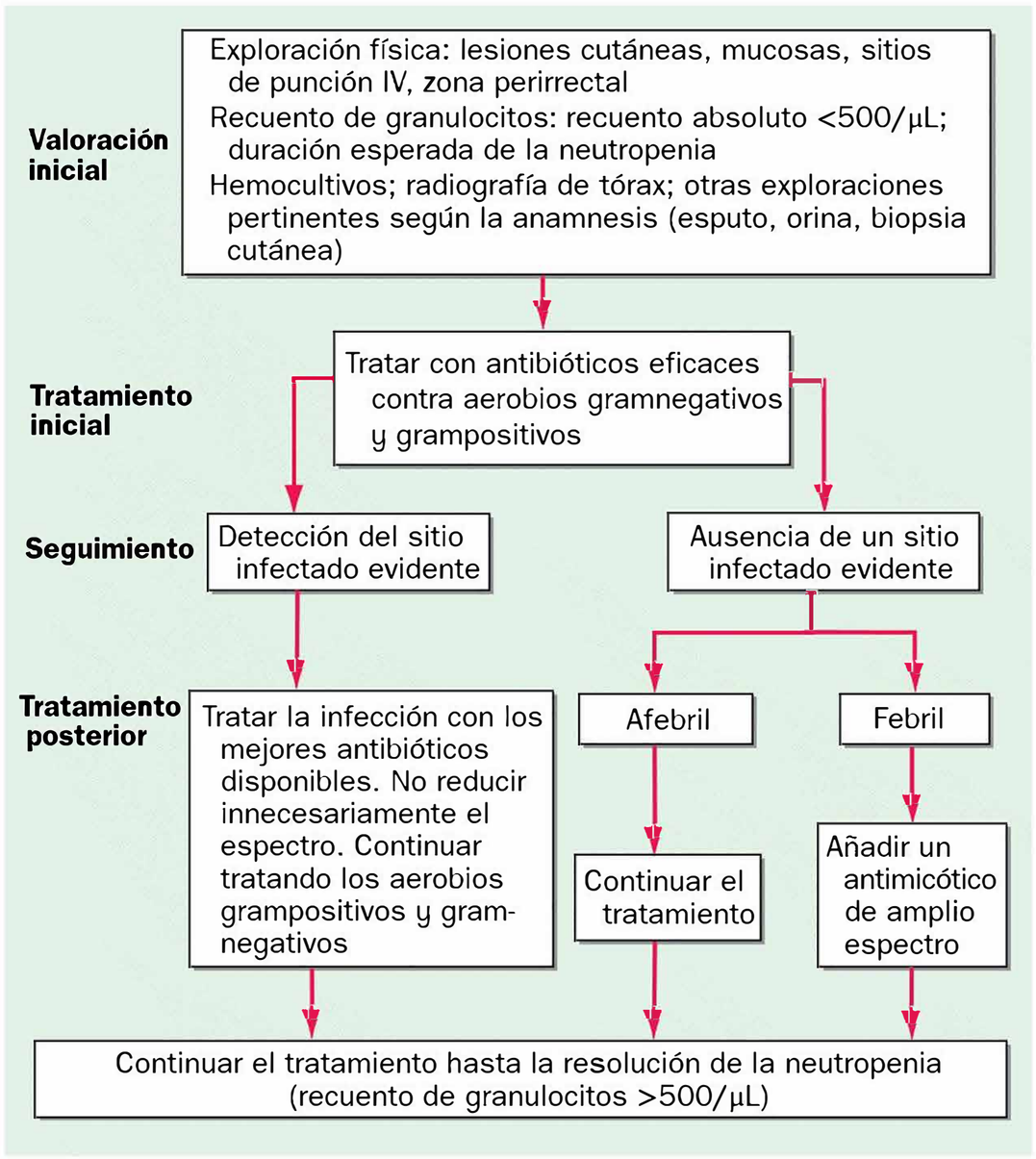


FIGURA 70-2 **Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la fiebre y la neutropenia.**

Los pacientes neutropénicos tienen una susceptibilidad inusual a la infección por una gran variedad de bacterias; por tanto, el tratamiento antibiótico debe iniciarse pronto para cubrir los patógenos probables si se sospecha infección. En realidad, el inicio inmediato de los antibacterianos es obligatorio para evitar la muerte. Como la mayoría de los pacientes inmunosuprimidos, los que tienen neutropenia están amenazados por su propia microbiota, incluidas bacterias grampositivas y gramnegativas que se encuentran a menudo en la piel y el intestino (cuadro 70-4). Como el tratamiento con fármacos de espectro reducido conduce a la infección por microorganismos no cubiertos por ellos, el régimen inicial debe dirigirse a todos los patógenos que son causa probable de infección en hospedadores neutropénicos. Como se indica en la **figura 70-2**, por lo general la administración de antimicrobianos se continúa hasta que se resuelve la neutropenia (hasta que la cifra de granulocitos se mantenga por arriba de 500/μL durante al menos dos días). La fiebre puede no resolverse antes de la recuperación de los granulocitos. En algunos casos, los pacientes continúan con fiebre después de la resolución de la neutropenia. En estos casos, el riesgo de muerte súbita por bacteriemia abrumadora es muy bajo y deben considerarse con seriedad los diagnósticos siguientes: 1) infección micótica; 2) abscesos bacterianos o focos de infección no drenados, y 3) fiebre farmacológica (incluidas reacciones a antimicrobianos y a quimioterapia o citocinas). En las situaciones apropiadas, debe considerarse a la infección viral y la enfermedad de injerto contra hospedador. En la práctica clínica, el tratamiento antibacteriano casi siempre se suspende cuando el paciente ya no tiene neutropenia y desapareció toda la evidencia de enfermedad bacteriana. Los antimicóticos se suspenden después si no hay evidencia de micosis. Si la fiebre persiste, se realiza una búsqueda de enfermedades virales o patógenos inusuales, mientras se eliminan las citocinas y otros fármacos innecesarios del tratamiento.

TRATAMIENTO

Infecciones en pacientes con cáncer

ANTIBIOTICOTERAPIA

Se han puesto a prueba centenares de regímenes antibacterianos para los pacientes con cáncer. El riesgo principal de la infección es el grado de neutropenia que provoca la enfermedad o el tratamiento. Muchos de los estudios más importantes comprendían poblaciones pequeñas en las cuales los resultados eran en general buenos y la mayor parte carecía de la potencia estadística necesaria para detectar diferen-

Biblioteca Médica Virtual

cias entre los tratamientos empleados. Cada paciente con neutropenia febril se debe considerar un problema único, y prestar especial atención a las infecciones previas y al uso reciente de antibióticos. En el tratamiento inicial del paciente con neutropenia febril resultan útiles diversas guías (fig. 70-2):

1. En el tratamiento inicial es necesario utilizar antibióticos que actúen igualmente contra bacterias gramnegativas y grampositivas (cuadro 70-4).
2. En este contexto no es conveniente utilizar sólo un aminoglucósido o un antibiótico monoterapia sin buena actividad frente a los microorganismos grampositivos (p. ej., ciprofloxacina o aztreonam).
3. Los fármacos utilizados deben reflejar tanto la epidemiología como el patrón de resistencia a los antibióticos del hospital.
4. La monoterapia con una cefalosporina de tercera generación constituye un tratamiento inicial adecuado en muchos hospitales (si el patrón de resistencia justifica su uso).
5. La mayor parte de los tratamientos convencionales están diseñados para pacientes que no han recibido antibióticos profilácticos. La fiebre en un paciente que recibe antibióticos modifica la elección del tratamiento posterior (que debe atacar a los microorganismos resistentes y a los que son causa conocida de infecciones en los pacientes que han recibido los antibióticos administrados).
6. Los estudios con asignación al azar señalan que el tratamiento antimicrobiano oral para los pacientes "de bajo riesgo" con fiebre y neutropenia es inocuo. Los pacientes ambulatorios que seguramente permanecerán neutropénicos durante <10 días y que no presentan problemas médicos concurrentes (como hipotensión, neumopatía o dolor abdominal) se clasifican como pacientes de bajo riesgo y pueden recibir un tratamiento a base de antibióticos de amplio espectro por vía oral.
7. Algunos estudios a gran escala señalan que el empleo de una fluoroquinolona con fin profiláctico (ciprofloxacina o levofloxacina) reduce los índices de morbilidad y mortalidad en los sujetos afebriles con probable neutropenia de larga duración.

La antibioticoterapia más usada para tratar a sujetos febriles en quienes se prevé que surgirá neutropenia de larga duración (>7 días) incluyen: 1) ceftazidima o cefepima; 2) piperacilina/tazobactama, o 3) imipenem/cilastatina o meropenem. Los tres tratamientos anteriores han tenido igual eficacia en grandes investigaciones; los tres son activos contra *P. aeruginosa* y una variedad amplia de microorganismos grampositivos y gramnegativos aerobios. El uso de imipenem/cilastatina se ha vinculado con una cifra elevada de diarrea por *C. difficile* y muchos centros reservan los carbapenémicos para tratar infecciones por bacterias gramnegativas que generan β lactamasas de amplio espectro; tales limitaciones hacen que dichos fármacos pierdan algún atractivo como tratamiento inicial. A pesar de la participación frecuente de estafilococos coagulasa-negativos, el uso inicial de vancomicina o su adición automática al esquema terapéutico inicial no ha mejorado los puntos finales, y además, el antibiótico ocasiona efectos tóxicos. Por tales razones, se recomienda el uso juicioso de tal antibiótico, por ejemplo, cuando hay razones sólidas para sospechar la afectación por estafilococos coagulasa-negativos (la presencia de eritema en el sitio de salida de un catéter o el cultivo en que se detectan *S. aureus* resistente a meticilina o estafilococos coagulasa-negativos, es decir, un estudio positivo). La sensibilidad de las bacterias varía de un hospital a otro, razón por la cual se recomienda a los médicos corroborar las sensibilidades en su localidad y estar conscientes de que cambian rápidamente los perfiles de resistencia que obligan a modificar la estrategia en pacientes con fiebre y neutropenia. De forma similar, los servicios contra infecciones deben vigilar en busca de resistencia básica a antibióticos y micosis. El desarrollo de un gran número de infecciones por *Aspergillus*, en particular, sugiere la posibilidad de que exista una fuente ambiental que obligue a mayores investigaciones y medidas correctivas.

Los antibióticos iniciales deben ajustarse y refinarse con base en los resultados de cultivos (fig. 70-2). Los hemocultivos constituyen el elemento más notable para escoger el tratamiento; los datos de cultivos superficiales de piel y membranas mucosas pueden ser desorientadores. En el caso de bacteriemia por grampositivos o infección por microorganismos de este tipo, es importante que el antibiótico sea óptimo contra el microorganismo aislado. Una vez iniciada la administración de antibióticos de amplio espectro, no es conveniente interrumpir el uso de todos los antibióticos, ante el riesgo de no combatir una infección bacteriana que puede ser mortal; no es adecuada la adición de más y más antibacterianos al tratamiento, salvo que exista una razón clínica o microbiológica para hacerlo. El tratamiento planificado progresivo (la adición empírica de un fármaco tras otro sin tener el resultado de algún cultivo) no es eficaz en la mayor parte de los casos y puede tener consecuencias desafortunadas. La adición de otro antibiótico por temor de que exista una infección por gramnegativos constituye una práctica de dudosa validez. La sinergia de los β lactámicos y los aminoglucósidos contra algunos microorganismos gramnegativos (en particular *P. aeruginosa*) sienta las bases teóricas para utilizar dos antibióticos en esta situación, pero estudios más recientes indican que la eficacia no aumenta al añadir un aminoglucósido, mientras sí se incrementan los efectos adversos. No se ha demostrado que la "doble protección", en la que se añade una quinolona u otro antibiótico sin actividad sinérgica probable, sea eficaz y pueda causar otros efectos adversos y colaterales. Las cefalosporinas provocan supresión medular, y la vancomicina causa neutropenia en algunas personas sanas. Además, la adición de varias cefalosporinas fomenta la producción de β lactamasa en ciertos microorganismos; en las infecciones por *Enterobacter* probablemente se deben evitar las combinaciones de cefalosporinas y dos β lactámicos.

TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO

En los pacientes con cáncer, las infecciones por hongos se acompañan de neutropenia con más frecuencia. Los pacientes neutropénicos tienen mayor predisposición a padecer infecciones micóticas generalizadas, especialmente por especies de *Candida* y *Aspergillus* y en algunos casos por *Mucor, Rhizopus, Fusarium*, *Trichosporon*, *Bipolaris* y otros. Las criptococosis, frecuentes en los pacientes que toman inmunosupresores, son raras en los pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia por AML. La candidiasis invasora suele originarse por *C. albicans* o *C. tropicalis*, pero también por *Candida krusei*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*.

Durante decenios, ha sido práctica clínica común añadir anfotericina B al tratamiento antibacteriano cuando un paciente neutropénico permanece febril a pesar de recibir tratamiento antibacteriano durante cuatro a siete días. La justificación para esta adición empírica es que es difícil cultivar hongos antes que causen enfermedad diseminada y que las tasas de mortalidad por infecciones micóticas diseminadas en pacientes granulocitopénicos son altas. En la práctica clínica, antes del advenimiento de los azoles modernos, la anfotericina B constituía la base del tratamiento antimicótico. La insolubilidad de la anfotericina B ha propiciado la comercialización de varios preparados oleosos menos tóxicos que el complejo anfotericina B desoxicolato. Las equinocandinas (p. ej., caspofungina) son útiles en el tratamiento de infecciones por *Candida* resistente a azol y en aspergilosis; ya se demostró que son equivalentes a la anfotericina B liposómica para el tratamiento empírico de pacientes con fiebre prolongada y neutropenia. Los nuevos fármacos azol también son efectivos en estas situaciones. Si bien se ha demostrado eficacia del fluconazol en el tratamiento de las infecciones originadas por muchas especies de *Candida*, su uso contra infecciones micóticas graves en pacientes con inmunodepresión se ha limitado por su espectro reducido: carece de actividad contra *Aspergillus* y especies de *Candida* que no son *albicans*. Los fármacos azol de amplio espectro (p. ej., voriconazol y posaconazol) son otra opción para el tratamiento de la aspergilosis **(cap. 212),** incluida la infección del SNC. El médico debe tener presente que el espectro de acción de cada azol es un tanto distinto y que no cabe esperar que haya un medicamento que combata eficazmente todos los hongos. *Aspergillus terreus* es resistente a anfotericina B. El voriconazol tiene actividad contra *Pseudallescheria boydii*, mas no la anfotericina B; sin embargo, el voriconazol carece de actividad contra *Mucor*. El posaconazol, que se administra por vía oral, es útil como profiláctico en pacientes con neutropenia prolongada. Los estudios en proceso valoran el uso de estos fármacos en combinaciones. **Para una revisión completa del tratamiento antimicótico, véase el capítulo 206.**

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Gracias a que ahora hay numerosos fármacos con actividad contra el virus del grupo del herpes (y de otros medicamentos nuevos con un espectro de actividad más amplio) se ha incrementado el interés por el tratamiento de las infecciones víricas, que constituyen un problema importante en los enfermos con cáncer. Algunas de las principales virosis de este grupo de pacientes son las ocasionadas por los virus del grupo herpes. Se ha documentado el desarrollo de infecciones graves (y a veces letales) por HSV y VZV en personas sometidas a quimioterapia. CMV también ocasiona enfermedad grave, pero las muertes que causa son más frecuentes en quienes han recibido HSCT. Están por

Biblioteca Médica Virtual

definirse la participación de los herpesvirus humanos (HHV)-6, HHV-7 y HHV-8 (herpesvirus del sarcoma de Kaposi) en cancerosos **(cap. 190)**. En pacientes sometidos a quimioterapia se observa la enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr (LPLD, *lymphoproliferative disease*), pero es mucho más frecuente entre los receptores de trasplantes **(cap. 138)**. La experiencia clínica es mayor con el aciclovir, el cual se puede utilizar con fines terapéuticos o profilácticos, pero diversos fármacos derivados ofrecen ventajas sobre este medicamento **(cap. 186)**.

Además de los virus del grupo del herpes, varios virus respiratorios (en particular el RSV) provocan infecciones graves en las personas con cáncer. Si bien se recomienda aplicar la vacuna contra la gripe (véase más adelante), en este grupo de enfermos no siempre es efectiva. Los antivirales con actividad contra el virus de la gripe brindan al médico opciones adicionales para el tratamiento de estos individuos **(caps. 186 y 195)**.

OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS

Hay otra manera de abordar el tratamiento del paciente neutropénico febril que consiste en reponer las poblaciones de neutrófilos. Aunque las transfusiones de granulocitos son eficaces en el tratamiento de la bacteriemia resistente por gramnegativos, su función en la profilaxis no se ha establecido. Sin embargo, la transfusión de granulocitos se reserva únicamente para los pacientes que no responden a los antibióticos por varias razones: el costo, el riesgo de reacciones a las leucoaglutininas (aunque probablemente este riesgo ha disminuido gracias a los adelantos en los procedimientos de separación celular) y el riesgo de transmitir infecciones por CMV a partir de donantes en los que no se ha realizado una detección sistemática (lo cual se ha reducido con la implementación de filtros). Este método es efectivo en la bacteriemia documentada por gramnegativos resistente a los antibióticos, en especial cuando el número de granulocitos disminuye durante un periodo corto. Gracias a la utilidad demostrada del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) para movilizar neutrófilos y los adelantos en las técnicas de preservación, esta opción es más útil hoy en día.

Diversas citocinas, como el G-CSF y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, facilitan la recuperación de los granulocitos tras la quimioterapia y en consecuencia acortan el periodo de predisposición máxima a padecer infecciones letales. La utilidad del uso sistemático de estas citocinas en la práctica clínica sigue siendo controvertible. La mayoría de los expertos recomienda su uso sólo cuando la neutropenia sea grave y prolongada, y deben usarse únicamente en el entorno apropiado (p. ej., cuando las células madre probablemente respondan) y no como un complemento de los fármacos antimicrobianos. Las propias citocinas pueden tener efectos secundarios como fiebre, hipoxemia, derrames pleurales o serositis en otras ubicaciones **(cap. 342)**.

Una vez que la neutropenia se resuelve, el riesgo de infección disminuye mucho; sin embargo, según los fármacos que reciban, los pacientes con protocolos de quimioterapia permanecen con un riesgo alto de ciertas enfermedades. Cualquier sujeto que reciba una dosis de glucocorticoides mayor a la de mantenimiento (p. ej., muchos regímenes terapéuticos para linfoma difuso) también deben recibir TMP-SMX profiláctico por el riesgo de infección por *Pneumocystis*; los pacientes con ALL deben recibir dicha profilaxis durante toda la quimioterapia.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

EFECTO DEL ENTORNO

En varios hospitales el surgimiento de ciertos brotes de infección fatal por *Aspergillus* se ha vinculado con la presencia de obras y materiales para la construcción. La relación existente entre los recuentos de esporas y el riesgo de infección indica la necesidad de contar con un sistema altamente eficaz para el tratamiento del aire en los hospitales que atienden a numerosos pacientes neutropénicos. El uso de habitaciones con flujo laminar y de antibióticos profilácticos ha reducido el número de episodios infecciosos en los pacientes gravemente neutropénicos; sin embargo, el costo de un programa de este tipo y la falta de evidencia que demuestre su repercusión contundente en la mortalidad, ha provocado que gran parte de las instituciones evite el uso sistemático del flujo laminar en la atención de los pacientes neutropénicos. Algunos centros aplican el "aislamiento inverso", en el cual el personal sanitario y los visitantes que se acercan a un paciente neutropénico utilizan bata y guantes. Puesto que la mayor parte de las infecciones que presentan estos pacientes se originan por microorganismos que colonizan la propia piel y el intestino del paciente, es dudosa la validez de estos procedimientos, y los datos clínicos limitados de los que se dispone no avalan su uso. Se debe exigir el lavado de las manos a todo el personal que atienda a los pacientes neutropénicos con el fin de evitar la diseminación de los microorganismos resistentes.

La presencia de grandes cantidades de bacterias (en especial *P. aeruginosa*) en ciertos alimentos, especialmente en las verduras frescas, ha inducido a algunos expertos a recomendar una dieta especial "baja en bacterias". En la mayoría de los pacientes neutropénicos se puede prescribir una dieta compuesta de alimentos cocinados y enlatados, que no implica protocolos complicados de desinfección o esterilización. No existen estudios que apoyen este tipo de restricción alimenticia. Se recomienda aconsejar a los pacientes para que no consuman carne mal cocida, sobras ni productos lácteos sin pasteurizar, pues se les ha correlacionado con brotes de listeriosis.

MEDIDAS FÍSICAS

Aunque existen pocos estudios que plantean esta cuestión, los pacientes con cáncer tienen predisposición a padecer infecciones a causa de alteraciones anatómicas (p. ej., el linfedema provocado por la disección ganglionar de la mastectomía radical). Los cirujanos especializados en cirugía oncológica pueden establecer recomendaciones específicas para el cuidado de estos pacientes, y éstos se pueden beneficiar de los consejos basados en el sentido común respecto a la forma de evitar las infecciones en zonas vulnerables.

RESTITUCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS

Muchos pacientes con mieloma múltiple o CLL manifiestan deficiencia de inmunoglobulina a consecuencia de su enfermedad, y los receptores de un trasplante alogénico de médula ósea permanecen hipogammaglobinémicos durante cierto periodo después del trasplante. Sin embargo, las recomendaciones actuales reservan la restitución intravenosa de inmunoglobulina (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) para los pacientes con hipogammaglobulinemia grave (<400 mg/100 mL) y prolongada. Se ha demostrado que la profilaxis con antibióticos es más económica y eficaz para evitar las infecciones en la mayoría de los pacientes con CLL e hipogammaglobulinemia. No se recomienda utilizar de manera sistemática la restitución intravenosa de inmunoglobulina.

ACTIVIDAD SEXUAL

Es preciso recomendar el uso del condón a los pacientes con inmunodepresión grave y deben abstenerse de cualquier actividad sexual que implique el contacto bucal con heces. A los pacientes neutropénicos se les recomienda evitar cualquier actividad traumática, puesto que incluso las heridas microscópicas pueden ocasionar invasión de bacterias y septicemia letal.

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

Los resultados de varios estudios indican que las fluoroquinolonas orales evitan la infección y reducen los índices de mortalidad en los pacientes muy neutropénicos. La profilaxis contra *Pneumocystis* es obligada en los pacientes con ALL y en los pacientes oncológicos que reciben protocolos de quimioterapia que contienen glucocorticoides.

VACUNACIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER

En general, los pacientes que reciben quimioterapia tienen peores respuestas a las vacunas que los hospedadores sanos; por tanto, su necesidad de vacunación plantea un dilema terapéutico. Las proteínas purificadas y las vacunas inactivadas casi nunca están contraindicadas y deben administrarse a los pacientes incluso en el transcurso de la quimioterapia. Por ejemplo, todos los adultos deben recibir una dosis de refuerzo de difteria-toxoide tetánico en los momentos indicados, así como la vacuna antigripal anual. Sin embargo, la vacuna no se debe aplicar durante la quimioterapia siempre que sea posible. Si se espera a que los pacientes reciban su quimioterapia durante varios meses pero la vacuna está indicada (p. ej., vacuna antigripal en el otoño), ésta se debe aplicar hacia la mitad del ciclo (lo más alejada posible de los antimetabolitos, que impiden una respuesta inmunitaria). En la medida de lo posible, los pacientes que se someterán a una esplenectomía deben recibir las vacunas de polisacáridos contra el meningococo y el neumococo. Todos los pacientes esplenectomizados deben recibir la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b.

En general, no se deben administrar vacunas con virus vivos (o bacterias vivas) a los pacientes en el transcurso de la quimioterapia intensiva porque existe riesgo de infección diseminada. En el cuadro 70-2 se resu-

Biblioteca Médica Virtual

men las recomendaciones respecto a la vacunación (véase https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/index.html para recomendaciones actualizadas).

LECTURAS ADICIONALES

KLASTERSKY J *et al.*: The MASCC Neutropenia, Infection and Myelosuppression Study Group evaluates recent new concepts for the use of granulocyte colony-stimulating factors for the prevention of febrile neutropenia. Support Care Cancer 21:1793, 2013.

PAPPAS PG *et al.*: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 62:e1, 2016.

PATTERSON TF *et al.*: Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 63:e1, 2016.

TAUR Y, PAMER EG: Microbiome mediation of infections in the cancer setting. Genome Med 8:40, 2016.

PÁGINA ELECTRÓNICA

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections; National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2016 (https://www.nccn.org).

71 Urgencias oncológicas

Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher

Las urgencias en pacientes con cáncer pueden clasificarse en tres grupos: presión u obstrucción causada por una lesión que ocupa espacio, problemas metabólicos u hormonales (síndromes paraneoplásicos, cap. 89), y complicaciones relacionadas con el tratamiento.

URGENCIAS ONCOLÓGICAS ESTRUCTURALES-OBSTRUCTIVAS

SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR (SVCS)

El SVCS (*superior vena cava syndrome*) es la manifestación clínica de la obstrucción de esta vena, con reducción grave del retorno venoso de cabeza, cuello y brazos. Los tumores malignos, como el cáncer pulmonar, el linfoma y los tumores metastásicos, constituyen la causa de la mayoría de los casos de SVCS. Con el uso creciente de dispositivos intravasculares (p. ej., catéteres permanentes de acceso venoso central, marcapasos y desfibriladores), la prevalencia de causas benignas de SVCS hoy está en aumento, ya que conforma al menos 40% de los casos. El cáncer pulmonar, en particular el microcítico y el epidermoide, abarca ~85% de todos los casos de origen maligno. En adultos jóvenes, el linfoma es la fuente principal de SVCS. El linfoma de Hodgkin afecta al mediastino de modo más frecuente que otros linfomas, pero rara vez causa SVCS; cuando se presenta en un varón joven con una masa mediastínica, el diagnóstico diferencial es el linfoma en contraposición con el tumor primario mediastínico de células germinales. Los cánceres metastásicos a los ganglios linfáticos del mediastino, como los carcinomas testiculares y mamarios, constituyen una proporción pequeña de casos. Otras causas incluyen tumores benignos, aneurisma aórtico, tiromegalia, trombosis y mediastinitis fibrosante por radiación previa, histoplasmosis o síndrome de Behçet. El SVCS como la manifestación inicial del síndrome de Behçet puede deberse a la inflamación de la SVC vinculada con trombosis.

Por lo general, las personas con SVCS acuden con tumefacción de cuello y cara (sobre todo alrededor de los ojos), disnea y tos. Otros síntomas incluyen ronquera, hinchazón de la lengua, cefalea, congestión nasal, epistaxis, hemoptisis, disfagia, dolor, mareos, síncope y letargo. Inclinarse hacia delante o recostarse puede agravar los síntomas. Los datos físicos característicos son dilatación de las venas del cuello; mayor número de venas colaterales que cubren la región anterior de la pared torácica; cianosis, y edema de cara, brazos y tórax. La tumefacción facial y la plétora casi siempre se agravan cuando el paciente se encuentra en decúbito supino. Los casos más graves incluyen proptosis, edema laríngeo y de la lengua, y obnubilación. El cuadro clínico es más leve si la obstrucción se encuentra por encima de la vena ácigos. Por lo regular, los síntomas son progresivos, pero en algunos casos pueden mejorar a medida que se genera circulación colateral.

Los signos y síntomas de edema cerebral o laríngeo, o ambos, aunque poco frecuentes, se vinculan con peor pronóstico y requieren valoración urgente. Es más probable que las convulsiones se relacionen con metástasis cerebrales que con edema cerebral por oclusión venosa. Los individuos con cáncer pulmonar microcítico y SVCS tienen mayor incidencia de metástasis cerebrales que aquéllos sin este síndrome.

Los síntomas cardiorrespiratorios en reposo, en especial con cambios de posición, indican obstrucción importante de la vía respiratoria y vascular, así como reserva fisiológica limitada. Es posible que ocurra paro cardiaco o insuficiencia respiratoria, sobre todo en pacientes que reciben sedantes o anestesia general.

En raras ocasiones, aparecen várices esofágicas, sobre todo en el caso del síndrome de SVC debido al catéter de hemodiálisis; son várices "descendentes" con base en la dirección del flujo sanguíneo de cefálico a caudal (en contraste con las várices "ascendentes" vinculadas con el flujo en sentido caudal a cefálico por hipertensión porta). Si la obstrucción de la SVC es proximal a la vena ácigos, se generan várices en el tercio superior del esófago. Si la obstrucción abarca o es distal a la vena ácigos, las várices surgen a todo lo largo del esófago. La hemorragia por várices puede ser una complicación tardía del SVCS crónico.

La obstrucción de la SVC puede provocar edema bilateral de las glándulas mamarias con aumento de tamaño de ambas mamas. Quizá haya dilatación mamaria unilateral como consecuencia del bloqueo de la vena axilar o subclavia.

El diagnóstico de SVCS es clínico. El dato radiográfico más importante en el tórax es el ensanchamiento de la región superior del mediastino, de manera más frecuente en el lado derecho. El derrame pleural tiene lugar en sólo 25% de los pacientes, a menudo en el lado derecho. La mayoría de estos derrames corresponde a exudado y en ocasiones es quiloso; sin embargo, una radiografía de tórax normal sigue siendo compatible con el diagnóstico si existen otros datos característicos. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) proporciona la vista más confiable de la anatomía del mediastino. El diagnóstico de SVCS requiere opacificación disminuida o ausente de las estructuras venosas centrales con circulación venosa colateral prominente. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) se utilizan cada vez más para diagnosticar obstrucción de la VCS con sensibilidad y especificidad de 100%, pero los individuos con SVCS disneicos quizá tengan dificultades para permanecer en decúbito supino durante todo el proceso de obtención de imágenes. Los procedimientos invasores, incluida la broncoscopia, la biopsia percutánea con aguja, la mediastinoscopia e incluso la toracotomía, pueden realizarlos un médico calificado sin ningún riesgo importante de hemorragia. La aspiración endobronquial o esofágica con aguja guiada por ecografía puede establecer el diagnóstico de forma segura. Para los pacientes con un cáncer conocido, casi nunca se necesita el estudio detallado, y se puede iniciar el tratamiento apropiado después de obtener una CT de tórax. En pacientes sin antecedentes de enfermedad maligna, es esencial una valoración detallada para descartar causas benignas y determinar un diagnóstico específico con objeto de dirigir el tratamiento adecuado.

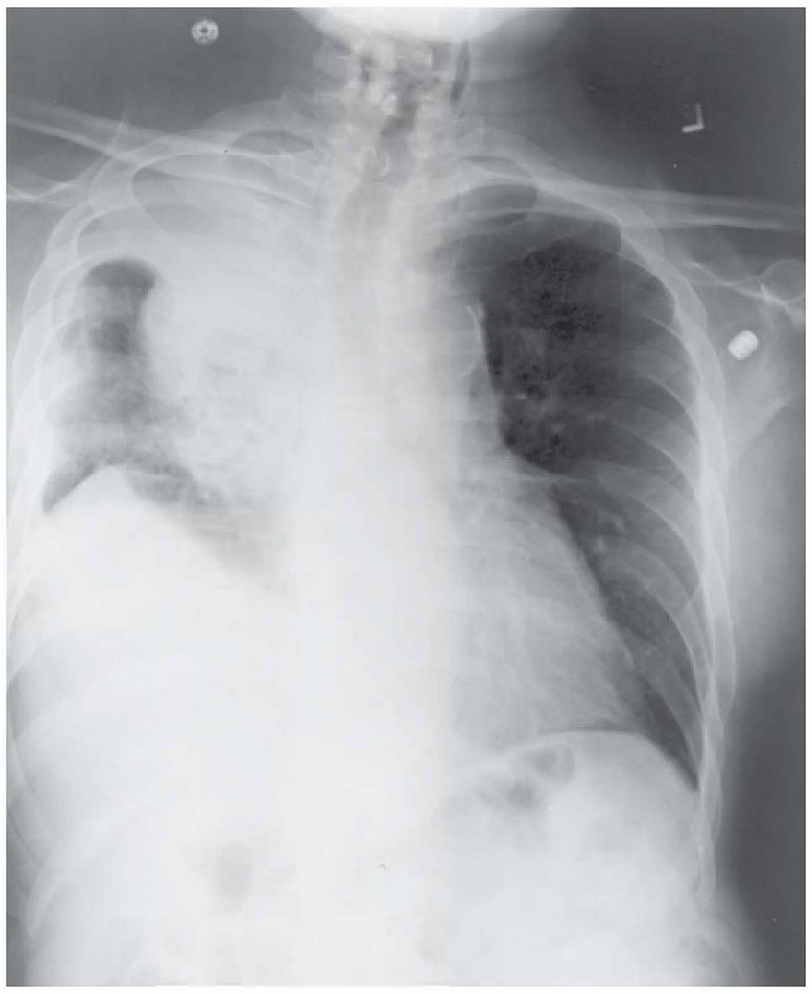
TRATAMIENTO

Síndrome de la vena cava superior

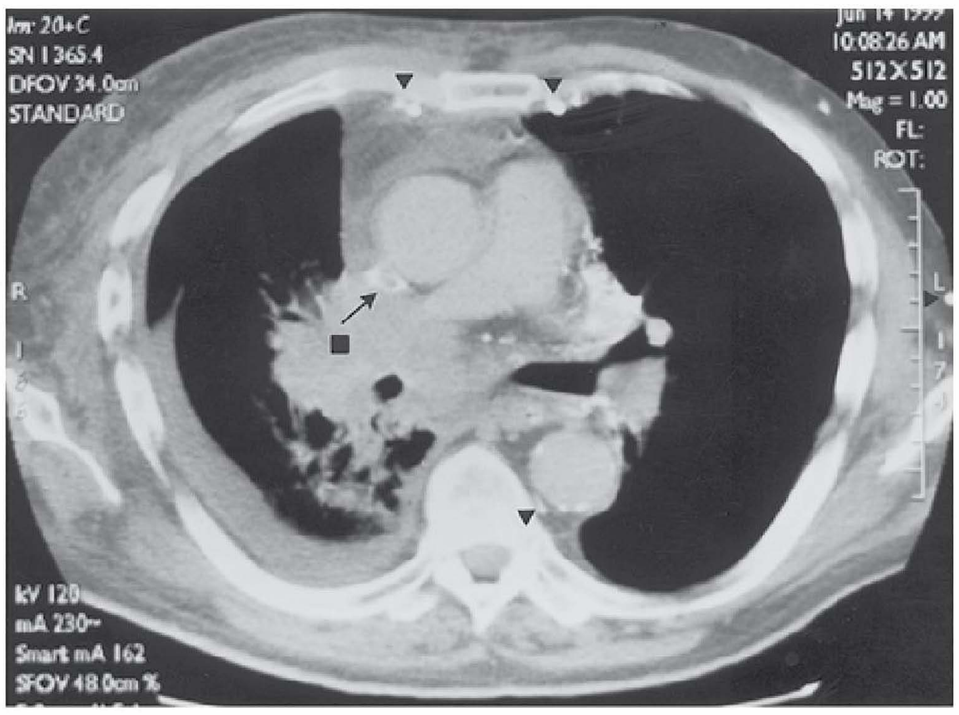
La complicación en potencia leal de una masa mediastínica superior es la obstrucción traqueal. La obstrucción superior de la vía respiratoria exige tratamiento urgente. Los diuréticos con una dieta baja en sal, la elevación de la cabeza y la administración de oxígeno pueden proporcionar alivio sintomático temporal. Los glucocorticoides tienen una función limitada, excepto en el caso de tumoraciones mediastínicas por linfoma.

La radioterapia es el plan terapéutico principal contra el SVCS causado por el cáncer pulmonar microcítico y otros tumores sólidos metastásicos. La quimioterapia es eficaz cuando el cáncer subyacente es un carcinoma pulmonar microcítico, un linfoma o un tumor de células germinales. El SVCS recurre en 10-30% de los pacientes; se puede paliar con el uso de endoprótesis (*stents*) endovasculares autoexpandibles **(fig. 71-1)**. Quizá se necesite la colocación expedita de endoprótesis en enfermos con síntomas intensos; sin embargo, el aumento rápido del retorno venoso después del implante de una de éstas puede precipitar insuficiencia cardiaca y edema pulmonar. Otras complicaciones incluyen

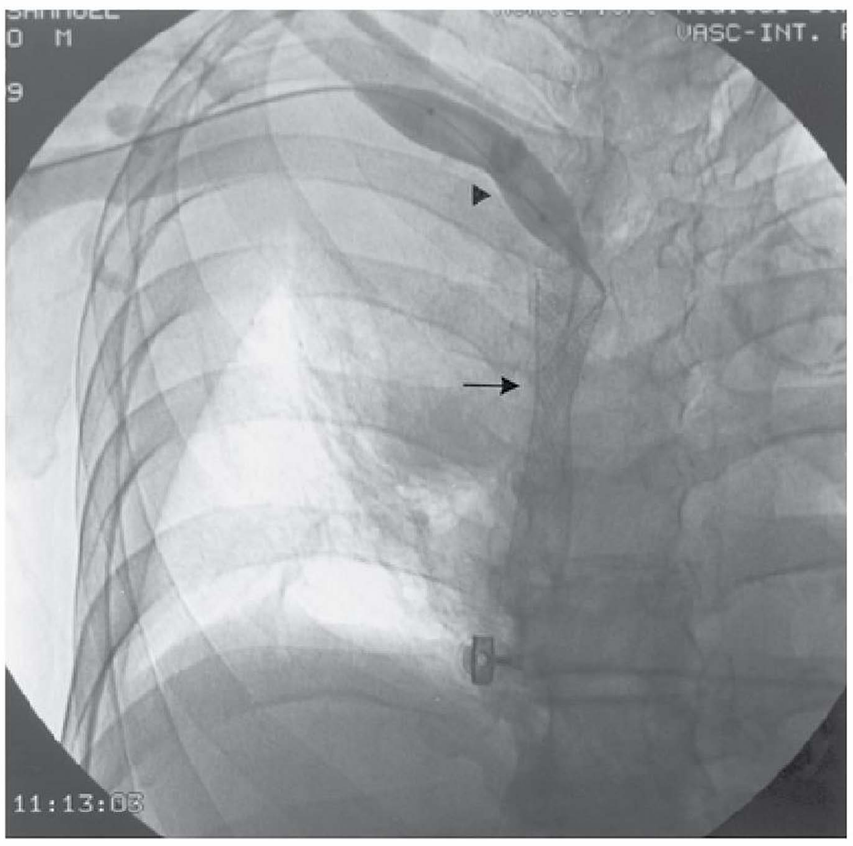
Biblioteca Médica Virtual



A



B



C

FIGURA 71-1 Síndrome de vena cava superior (SVCS). ***A.*** Radiografía del tórax de un varón de 59 años de edad con SVCS recurrente causado por cáncer pulmonar no microcítico que muestra masa paratraqueal derecha con derrame pleural derecho. ***B.*** Tomografía computarizada del mismo paciente donde se observa obstrucción de la vena cava superior con trombosis (*flecha*) por cáncer pulmonar (*cuadrado*) y colaterales (*puntas de flecha*). ***C.*** Angioplastia con globo (*punta de flecha*) con endoprótesis (*flecha*) en el mismo individuo.

hematoma en el sitio de inserción, perforación de la SVC, migración de la endoprótesis al ventrículo derecho, rotura de ésta y embolia pulmonar.

Hay mejoría clínica en la mayoría de los pacientes, pero quizá se deba al desarrollo de circulación colateral adecuada. La mortalidad vinculada con el SVCS no se relaciona con la obstrucción de la cava sino con la causa subyacente.

SVCS Y CATÉTERES VENOSOS CENTRALES EN ADULTOS

El uso de catéteres venosos centrales a largo plazo se ha convertido en una práctica común en pacientes con cáncer. Quizá se genere trombosis de los grandes vasos. En estos casos, la extracción del catéter debe combinarse con anticoagulación para evitar la producción de émbolos. En esta situación, el SVCS, si se detecta de inmediato, puede atenderse con tratamiento fibrinolítico sin eliminar el catéter. Cuando se trata a personas con síndrome de SVC causado por la derivación transvenosa, las medidas terapéuticas eficaces en pacientes específicos pueden incluir anticoagulación, tratamiento trombolítico local y sistémico, y la intervención quirúrgica. Se ha demostrado que la colocación de endoprótesis endovasculares es segura y prometedora, con complicaciones mínimas del procedimiento o clínicas. La función de la anticoagulación después de este procedimiento es controvertido.

DERRAME Y TAPONAMIENTO PERICÁRDICOS

La enfermedad pericárdica maligna se encuentra en la necropsia de 5-10% de los individuos con cáncer, con mayor frecuencia con el pulmonar, el mamario, así como leucemias y linfomas. Es raro que el taponamiento cardiaco sea el cuadro clínico inicial de la enfermedad maligna extratorácica. El origen no es maligno en ~50% de los pacientes que padecen cáncer con pericardiopatía sintomática, pero puede deberse a radiación, fármacos (incluidos los quimioterapéuticos como ácido holo-*trans* retinoico, trióxido de arsénico, imatinib y otros inhibidores de la cinasa abl), hipotiroidismo, pericarditis idiopática, infección o enfermedades autoinmunitarias. Se presentan dos tipos de pericarditis por radiación: una inflamatoria aguda y con derrame que ocurre dentro de los primeros meses después de la radiación, y que por lo general se resuelve de manera espontánea; y una forma crónica con derrame que puede aparecer hasta 20 años después y se acompaña de pericardio engrosado.

La mayoría de los pacientes con metástasis pericárdicas es asintomática. Sin embargo, los síntomas comunes son disnea, tos, dolor en el pecho, ortopnea y debilidad. Los datos físicos más frecuentes son derrame pleural, taquicardia sinusal, distensión venosa yugular, hepatomegalia, edema periférico y cianosis. Los datos diagnósticos relativamente específicos, como el pulso paradójico, los ruidos cardiacos disminuidos, el pulso alternante (ondas de pulso alternadas entre las de mayor y menor amplitud con latidos sucesivos) y el roce por fricción son menos comunes que en la pericardiopatía no maligna. Las radiografías del tórax y el electrocardiograma revelan anomalías en 90% de los enfermos, pero la mitad de éstas es inespecífica. La ecocardiografía es la prueba de diagnóstico más útil. El líquido pericárdico puede ser seroso, serosanguinolento o hemorrágico, y el análisis citológico del líquido pericárdico es diagnóstico en la mayoría de los pacientes. Las mediciones de los marcadores tumorales en el líquido pericárdico son inútiles para el diagnóstico de cáncer. La pericardioscopia con biopsias pericárdica y epicárdica dirigidas puede diferenciar la enfermedad pericárdica benigna y neoplásica. La combinación de citología, biopsia pericárdica y epicárdica, y pericardioscopia guiada proporcionan el mejor rendimiento diagnóstico. La CT del tórax también puede revelar una neoplasia torácica concomitante. Los pacientes oncológicos con derrame pericárdico que contiene células malignas en la citología tienen supervivencia muy baja, ~7 semanas.

TRATAMIENTO

Derrame y taponamiento pericárdicos

La pericardiocentesis con o sin la introducción de fármacos esclerosantes, la creación de una ventana pericárdica, la denudación pericárdica completa, la radiación cardiaca o la quimioterapia sistémica son tratamientos efectivos. El taponamiento pericárdico agudo con inestabilidad hemodinámica que pone en peligro la vida requiere drenaje inmediato del líquido. Esto se consigue con rapidez mediante pericardiocentesis. La tasa de recurrencia después del drenaje con catéter percutáneo es

Biblioteca Médica Virtual

~20%. La escleroterapia (instilación pericárdica de bleomicina, mitomicina C o tetraciclina) puede disminuir las recurrencias. De manera alternativa, la pericardiotomía subxifoidea puede realizarse en 45 min con anestesia local. La fenestración pericárdica toracoscópica se emplea en causas benignas; sin embargo, 60% de los derrames pericárdicos malignos recurre después de este procedimiento. En un subgrupo de personas, el drenaje del derrame pericárdico se acompaña, de modo paradójico, de empeoramiento de la inestabilidad hemodinámica. Este llamado "síndrome posoperatorio de gasto cardiaco bajo" se produce en hasta 10% de los drenajes quirúrgicos y conlleva supervivencia escasa a corto plazo.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

La obstrucción intestinal y la reobstrucción son problemas comunes en pacientes con cáncer avanzado, en particular en los carcinomas colorrectal u ovárico. Sin embargo, otros cánceres, como el pulmonar o el mamario y el melanoma, pueden generar metástasis dentro del abdomen, lo cual causa obstrucción intestinal. La enfermedad metastásica por cáncer colorrectal, ovárico, pancreático, gástrico y, en ocasiones, mamario puede originar carcinomatosis peritoneal, con infiltración del epiplón y la superficie peritoneal, lo cual limita la motilidad intestinal. En la carcinomatosis peritoneal, casi siempre la obstrucción tiene lugar en muchos sitios. El melanoma tiene predilección por involucrar al intestino delgado; esta participación puede ser aislada, y la resección quizás haga posible la supervivencia prolongada. La causa de la pseudoobstrucción intestinal es la infiltración tumoral del mesenterio o de la musculatura intestinal, afectación del plexo celiaco o neuropatía paraneoplásica en personas con cáncer pulmonar microcítico. La neuropatía paraneoplásica se vincula con anticuerpos IgG contra las neuronas de los plexos mientérico y submucoso del yeyuno y el estómago. El cáncer ovárico puede conducir a la obstrucción luminal auténtica o a la pseudoobstrucción que se produce cuando la invasión circunferencial de un segmento intestinal detiene la progresión de las ondas peristálticas.

La aparición de este cuadro es inconstante. El dolor es el síntoma más común y se manifiesta como cólicos; su origen quizá sea distensión abdominal, tumoraciones o hepatomegalia; el vómito quizá sea intermitente o continuo. Los enfermos con obstrucción completa manifiestan casi siempre estreñimiento. La exploración revela distención abdominal con timpanismo, ascitis, peristalsis visible, ruidos intestinales de tonos altos y tumoraciones. En las radiografías abdominales simples de pie se observan múltiples niveles hidroaéreos y dilatación del intestino delgado o del colon. La dilatación cecal aguda >12-14 cm se considera una urgencia quirúrgica debido a la alta probabilidad de rotura. La CT es útil para definir la extensión de la enfermedad y la naturaleza exacta de la obstrucción y diferenciar las causas de obstrucción benignas de las malignas en pacientes que tuvieron una cirugía por alguna enfermedad maligna. Debe sospecharse obstrucción maligna cuando se encuentra una masa en el sitio de obstrucción o cirugía previa, adenopatías o una zona de transición abrupta y engrosamiento irregular del intestino en el sitio de la obstrucción. Es más probable la obstrucción benigna cuando la CT muestra cambios vasculares mesentéricos, gran volumen de ascitis o una zona de transición suave y engrosamiento liso del intestino en el sitio de la obstrucción. En casos difíciles con síntomas obstructivos, en particular obstrucción del intestino delgado de grado bajo, la enteroclisis por CT puede ayudar a establecer el diagnóstico por la distención de asas de intestino delgado. En esta técnica, se infunde medio de contraste hidrosoluble a través de una sonda nasoentérica en el duodeno o en el intestino delgado proximal seguido de obtención de imágenes de CT. El pronóstico para el paciente con cáncer que genera obstrucción intestinal es malo; la supervivencia promedio es de tres a cuatro meses. Alrededor de 25-30% de los enfermos tienen obstrucción intestinal por causas distintas al cáncer. Las adherencias por intervenciones quirúrgicas previas constituyen una causa benigna frecuente. El íleo originado por alcaloides de la vinca, narcóticos u otros fármacos es otro origen reversible.

TRATAMIENTO

Obstrucción intestinal

El tratamiento de la obstrucción intestinal en individuos con neoplasias malignas avanzadas depende de la extensión de éstas, las opciones para el tratamiento antineoplásico posterior, la esperanza de vida, el estado funcional de los órganos principales y el tamaño de la obstrucción. El plan terapéutico inicial debe incluir valoración quirúrgica. La cirugía no siempre es exitosa y puede generar más complicaciones con tasa de mortalidad importante (10-20%). En algunos casos, la laparoscopia puede diagnosticar y tratar la obstrucción intestinal maligna. Las endoprótesis metálicas autoexpandibles colocadas en la salida gástrica, el duodeno, el yeyuno proximal, el colon o el recto pueden paliar los síntomas obstructivos sin cirugía mayor. Cuando hay una enfermedad maligna intraabdominal avanzada, se administra tratamiento prolongado y conservador, que incluya la descompresión nasogástrica. La colocación percutánea de una sonda de gastrostomía por vía endoscópica o quirúrgica es una alternativa para aliviar la náusea y el vómito, la llamada "gastrostomía de ventilación". El tratamiento con antieméticos, antiespasmódicos y analgésicos quizá haga posible que los pacientes permanezcan fuera del hospital. El octreótido alivia los síntomas obstructivos a través de su efecto inhibidor sobre la secreción digestiva. Los glucocorticoides tienen efectos antiinflamatorios y pueden ayudar a la resolución de la obstrucción intestinal; también poseen efectos antieméticos.

OBSTRUCCIÓN URINARIA

La obstrucción urinaria puede ocurrir en pacientes con neoplasias malignas prostáticas o ginecológicas, en particular el carcinoma cervical; enfermedad metastásica de otros sitios primarios, como carcinomas de mama, estómago, pulmón, colon y páncreas, o linfomas. La radioterapia a los tumores pélvicos puede causar fibrosis y obstrucción ureteral más adelante. La obstrucción de la salida de la vejiga se debe por lo general a cánceres de próstata y cuello uterino, y puede provocar hidronefrosis bilateral e insuficiencia renal.

El dolor en el costado es el síntoma más común. La infección de vías urinarias y la proteinuria persistentes o la hematuria en enfermos con cáncer deben hacer sospechar obstrucción ureteral. Quizá se observe anuria total o anuria que alterna con poliuria, o ambas manifestaciones. El aumento lento y continuo de la concentración de creatinina sérica requiere valoración inmediata. La ecografía renal es la forma más segura y barata de identificar hidronefrosis. La función de un riñón obstruido puede valorarse mediante un escáner nuclear. La CT muestra el punto de obstrucción e identifica una masa o adenopatía retroperitoneal.

TRATAMIENTO

Obstrucción urinaria

La obstrucción relacionada con dolor de costado, septicemia o formación de fístulas es una indicación de derivación urinaria paliativa inmediata. Las endoprótesis ureterales pueden colocarse mediante anestesia local. La nefrostomía percutánea ofrece un acceso alternativo para el drenaje. La nefrostomía se vincula con una tasa importante de pielonefritis. En el caso de obstrucción de la salida de la vejiga a causa de una enfermedad maligna, puede utilizarse cistostomía suprapúbica para drenaje urinario. La intervención intensiva por medio de accesos con penetración corporal para mejorar la obstrucción debe sopesarse contra la probabilidad de respuesta antitumoral y valorar la capacidad de revertir la insuficiencia renal.

OBSTRUCCIÓN BILIAR MALIGNA

Este problema clínico frecuente puede originarse de un carcinoma primario en páncreas, ampolla de Vater, conductos biliares o hígado o por enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos periductales o el parénquima hepático. Los tumores metastásicos más comunes que causan obstrucción biliar son los cánceres gástrico, colon, mama y pulmón. Los síntomas habituales son ictericia, heces de color claro, orina oscura, prurito y pérdida de peso debidos a malabsorción. El dolor y la infección secundaria son poco frecuentes. El sitio y la naturaleza de la obstrucción biliar se identifican con ecografía, CT o colangiografía transhepática retrógrada percutánea o endoscópica.

TRATAMIENTO

Obstrucción biliar maligna

Está indicada la intervención paliativa sólo en los pacientes con prurito intenso resistente al tratamiento médico, malabsorción grave o infecciones. La colocación de endoprótesis mediante control radiográfico, la derivación quirúrgica, o la radioterapia con o sin quimioterapia

Biblioteca Médica Virtual

pueden eliminar la obstrucción. La elección del tratamiento debe basarse en sitio de obstrucción (proximal frente a distal), el tipo de tumor (susceptible a radioterapia, quimioterapia, o ninguna), y el estado general del paciente. El tratamiento fotodinámico y la ablación por radiofrecuencia son métodos endoscópicos promisorios contra la obstrucción biliar maligna.

COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

La compresión maligna de la médula espinal (MSCC, *malignant spinal cord compression*) se define como la compresión de la médula espinal (SCC, *spinal cord compression*) (o de la "cola de caballo") por una masa tumoral extradural. El indicio radiográfico mínimo de compresión medular es la indentación de la teca para causar síntomas clínicos. La SCC se produce en 5-10% de los pacientes con cáncer. El tumor epidural es la primera manifestación de enfermedad maligna en ~10% de los pacientes. Por lo general, el cáncer subyacente se identifica durante la valoración inicial; el cáncer pulmonar es la causa más común de MSCC.

Los tumores metastásicos afectan a la columna vertebral con más frecuencia que cualquier otra parte del esqueleto óseo. Los cánceres de pulmón, mama y próstata son los tumores primarios más comunes. El mieloma múltiple también tiene alta incidencia de afectación de la columna vertebral. Asimismo, los linfomas, el melanoma, el cáncer de células renales y las neoplasias malignas genitourinarias causan compresión. La columna torácica es el sitio más frecuente (70%), seguido de la lumbosacra (20%) y la cervical (10%). La afectación de muchos sitios es más habitual en personas con carcinomas de mama y próstata. Se produce lesión medular cuando las metástasis al cuerpo vertebral o al pedículo se agrandan y comprimen la duramadre subyacente. Otra causa de compresión es la extensión directa de una lesión paravertebral a través del agujero intervertebral. El origen de estos casos casi siempre es linfoma, mieloma o neoplasia pediátrica. Son raras las metástasis al parénquima de la médula espinal debido a la diseminación hematógena. Las metástasis intramedulares pueden verse en cánceres de pulmón, de mama, renal, melanoma y linfoma, y se vinculan con frecuencia con metástasis cerebrales y enfermedad leptomeníngea.

La expansión de los tumores extradurales induce lesiones por varios mecanismos; esto provoca daño mecánico a axones y mielina. La compresión altera el flujo sanguíneo, lo cual genera isquemia o infarto, o ambos.

El síntoma inicial más común es el dolor de espalda localizado y la sensibilidad aumentada debido a la afectación de las vértebras por el tumor. Casi siempre el dolor dura días o meses antes de que aparezcan otros datos neurológicos; se exacerba por el movimiento y al toser o estornudar. Se puede diferenciar del dolor por discopatía ya que empeora cuando el enfermo se encuentra en posición supina. El dolor radicular es menos común que el dolor de espalda localizado y por lo general se genera más adelante. El dolor radicular en las áreas cervical o lumbosacra puede ser unilateral o bilateral. El dolor radicular de las raíces torácicas suele ser bilateral y los pacientes lo describen como una sensación de constricción en forma de banda apretada alrededor del tórax y el abdomen. El dolor radicular cervical típico se irradia hacia el brazo; en la región lumbar, la irradiación es hacia las piernas. El *signo de Lhermitte*, una sensación eléctrica o de hormigueo en la espalda y las extremidades superiores e inferiores al flexionar o extender el cuello, puede ser un signo temprano de compresión medular. La pérdida del control de los esfínteres intestinal y vesical puede ser el síntoma de presentación, pero casi siempre tiene lugar al final de la evolución del cuadro clínico. En ocasiones, los enfermos se presentan con ataxia de la marcha sin afectación motora ni sensorial debido a la afectación del haz espinocerebeloso.

A la exploración física, el dolor inducido por la elevación de la pierna estirada, la flexión del cuello o la percusión vertebral puede ayudar a determinar el nivel de compresión medular; se genera entumecimiento y parestesias en las extremidades o el tronco. La pérdida de sensibilidad a los pinchazos es tan común como la ausencia de percepción a la vibración o la posición. El límite superior de la zona de pérdida sensorial es a menudo uno o dos cuerpos vertebrales debajo del sitio de compresión. Las manifestaciones motoras incluyen debilidad, espasticidad y estiramiento muscular alterado. El reflejo plantar extensor significa compresión importante. Los reflejos tendinosos profundos pueden ser rápidos. Por lo regular, la pérdida motora y sensorial precede al problema con los esfínteres. Los pacientes con disfunción del sistema nervioso autónomo pueden acudir con tono anal disminuido, decremento de la sensibilidad en el periné y vejiga distendida. La ausencia del reflejo anal o del bulbocavernoso confirma la afectación medular. En casos dudosos, quizá sea útil la valoración del volumen residual urinario posmiccional. El volumen residual >150 mL sugiere disfunción vesical. La disfunción autónoma es un factor pronóstico desfavorable. Cuando los síntomas neurológicos son progresivos, se realizan pruebas neurológicas frecuentes y una intervención terapéutica rápida. Otras enfermedades que pueden simular la compresión medular incluyen colapso vertebral osteoporótico, discopatía, absceso piógeno o tuberculosis vertebral, mielopatía por radiación, leptomeningitis neoplásica, tumores benignos, hematoma epidural y lipomatosis espinal.

El *síndrome de la cola de caballo* se caracteriza por dolor lumbar; sensación disminuida sobre las nalgas, los muslos en sus regiones posteriores y superiores, y el área perineal en distribución en "silla de montar"; disfunción rectal y vesical; impotencia sexual; ausencia de reflejos bulbocavernosos, rotulianos y de Aquiles, y cantidad variable de debilidad en los miembros inferiores. Esto manifiesta la compresión de las raíces nerviosas conforme forman la cola de caballo después de abandonar la médula espinal. La mayoría de los tumores de la cola de caballo corresponde a neoplasias primarias de origen glial o de la vaina nerviosa; las metástasis son muy infrecuentes.

Es indispensable valorar lo más rápido posible a los enfermos con cáncer que genera dolor de espalda por probable compresión medular **(fig. 71-2)**. El tratamiento es exitoso con mayor frecuencia en pacientes externos y que aún tengan control de esfínteres al momento en que se inicia el tratamiento. Se debe efectuar exploración neurológica y se obtienen radiografías simples de la columna vertebral. Aquellos cuya exploración física sugiera compresión medular deben recibir dexametasona de inmediato.

La erosión de los pedículos (signo de la "lechuza parpadeante") es el primer signo radiográfico de tumor vertebral. Otros cambios radiográficos incluyen aumento de la distancia intrapedicular, destrucción vertebral, lesiones líticas o escleróticas, cuerpos vertebrales festoneados y colapso vertebral. El colapso vertebral no es un indicador confiable de la presencia de tumor; ~20% de los casos de colapso vertebral, en particular aquéllos en pacientes de edad avanzada y mujeres posmenopáusicas, no se debe al cáncer sino a la osteoporosis. Además, la apariencia normal en las radiografías simples de la columna vertebral no excluye el diagnóstico de cáncer. No está claro el papel de las gammagrafías óseas en la detección de la compresión medular; este método es susceptible, pero menos específico que las radiografías.

La imagen completa de la médula proporcionada por la MRI es el procedimiento de elección. Se observan metástasis epidurales múltiples en 25% de los individuos con compresión medular, y su presencia influye en los planes terapéuticos. En las imágenes ponderadas en T1 se observa buen contraste entre la médula, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y las lesiones extradurales. Debido a su sensibilidad para demostrar el reemplazo de la médula ósea por tumor, la MRI puede mostrar las partes de una vértebra que están afectadas por la neoplasia; también es útil para detectar masas extradurales intravertebrales que causan compresión. Las ponderadas en T2 son más eficaces para demostrar enfermedad intramedular. Las enriquecidas con gadolinio pueden ayudar a delinear la enfermedad intramedular. La MRI es tan buena o mejor que la mielografía más la CT después del mielograma para detectar la enfermedad epidural metastásica con compresión medular. La mielografía sólo se utiliza cuando la MRI es deficiente o no se puede obtener con prontitud. La CT junto con la mielografía mejora la detección de áreas pequeñas de destrucción vertebral.

En pacientes con compresión medular y tumor primario desconocido, un estudio simple que incluya radiografía de tórax, mamografía, medición del antígeno prostático específico y CT abdominal por lo general revela el cáncer subyacente.

TRATAMIENTO

Compresión de la médula espinal

El tratamiento de los pacientes con SCC tiene como objetivo el alivio del dolor, y la restauración y preservación de la función neurológica (fig. 71-2). El plan terapéutico de la MSCC requiere atención multidisciplinaria.

La radioterapia sumada a los glucocorticoides casi siempre es el tratamiento de elección inicial para la mayoría de los individuos con SCC. La decisión terapéutica de la SCC incluye la valoración de factores neurológicos (N), oncológicos (O), mecánicos (M) y sistémicos (S). La valoración NOMS fue creada por investigadores del MSCC con objeto de proporcionar un algoritmo para tratar la SCC. La valoración neurológica se basa en el grado de SCC epidural, mielopatía o radiculopatía funcional o ambas. La valoración oncológica implica la radiosensibilidad del tumor. En personas con neoplasias resistentes a la radiación, la

Biblioteca Médica Virtual

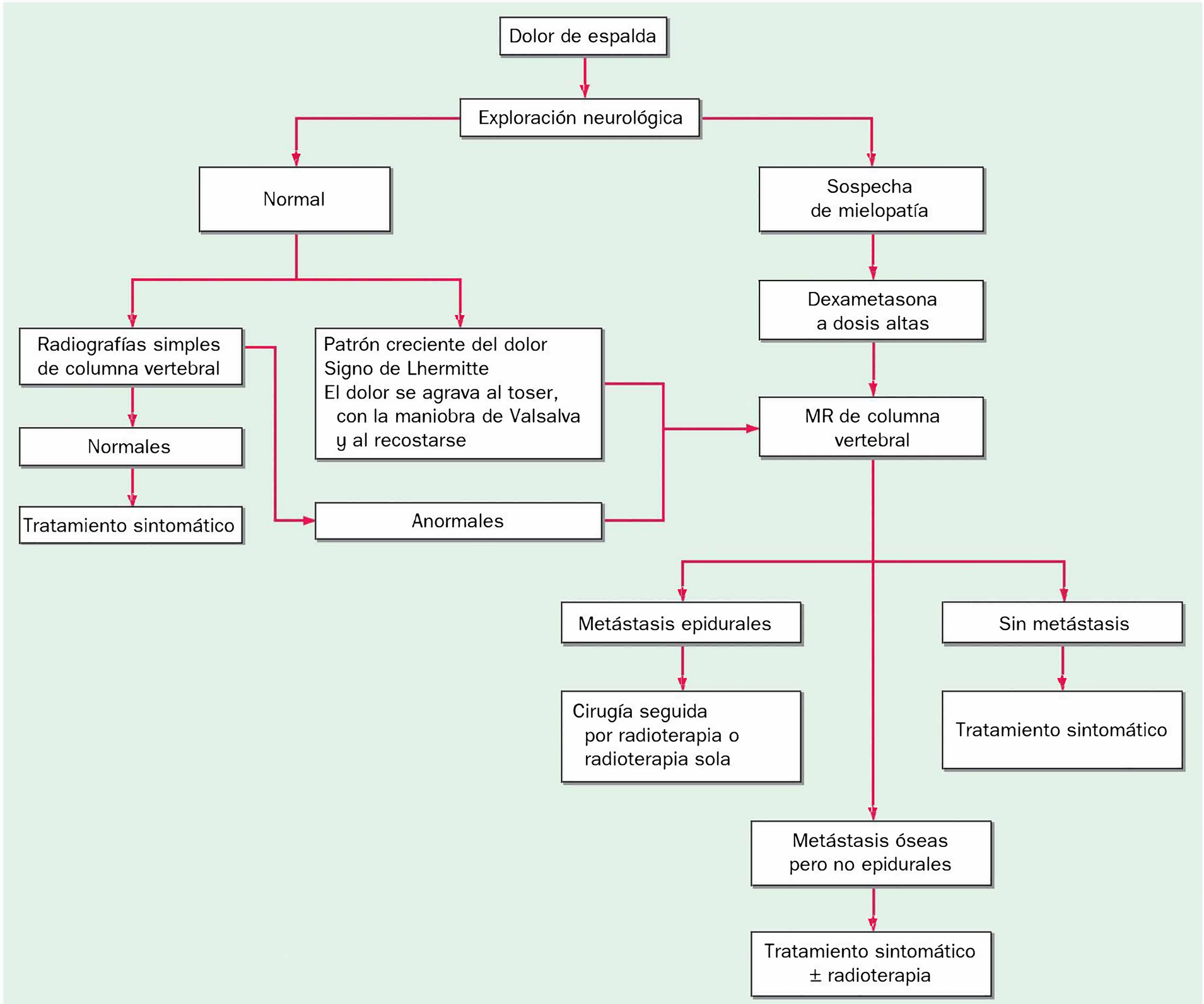


FIGURA 71-2 Tratamiento de pacientes con cáncer y dolor de espalda.

radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*) es el método preferido si la radioterapia es apropiada. La administración segura de SBRT requiere un margen de 2-3 mm de distancia de la médula espinal. Es necesaria la cirugía de separación seguida de SBRT en pacientes con SCC notable debida a tumores radiorresistentes. En enfermos con inestabilidad mecánica o retropulsión de fragmentos óseos en el conducto medular o la médula, el tratamiento de elección es el quirúrgico. Los factores sistémicos a considerar incluyen conocer la extensión de la enfermedad y las comorbilidades médicas que determinan la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento planeado. La quimioterapia puede ser importante en enfermos con tumores quimiosusceptibles y que tuvieron radioterapia previa en la misma región y no son elegibles para cirugía. Quienes recibieron radioterapia por MSCC con progresión tumoral dentro del campo pueden recibir radioterapia otra vez si no son elegibles para intervención quirúrgica.

Las personas con fracturas dolorosas por compresión sin inestabilidad de la columna pueden beneficiarse con vertebroplastia percutánea o cifoplastia, inyección de cemento acrílico en una vértebra colapsada para estabilizar la fractura. Es común la paliación del dolor, y se han notado efectos antitumorales locales. La fuga del cemento puede causar síntomas en ~10% de los pacientes. Los bisfosfonatos o el denosumab, o ambos, quizá sean eficaces en la prevención de SCC en individuos con afectación ósea.

Las características histopatológicas del tumor constituyen una determinante importante para la recuperación y la supervivencia. La aparición y la progresión rápidas de los signos y síntomas son malos factores pronósticos.

PRESIÓN INTRACRANEAL ALTA

Alrededor de 25% de los enfermos con cáncer muere con metástasis intracraneales. Los cánceres que con mayor frecuencia generan metástasis cerebrales son los pulmonares y mamarios, y el melanoma. A menudo las metástasis cerebrales tienen lugar en presencia de enfermedad sistémica y con frecuencia causan síntomas importantes, discapacidad y muerte prematura. Es común el cuadro clínico inicial de metástasis cerebrales de un cáncer primario que se desconocía. El cáncer pulmonar es casi siempre la enfermedad maligna primaria. Las CT del tórax y abdomen y la MRI cerebral son los estudios de diagnóstico iniciales y pueden identificar un sitio para la obtención de muestra para biopsia en la mayoría de los pacientes.

Los signos y síntomas de un tumor cerebral metastásico son similares a los de otras lesiones expansivas intracraneales: cefalea, náusea, vómito, cambios de comportamiento, convulsiones y alteraciones neurológicas focales progresivas. En ocasiones, el inicio es súbito (similar a un accidente cerebrovascular) con aparición repentina de cefalea, náusea, vómito y deficiencias neurológicas. Este cuadro clínico se debe por lo general a hemorragia dentro de las metástasis. El melanoma, los tumores de células germinales y los cánceres de células renales tienen incidencia en particular alta de hemorragia intracraneal. La masa tumoral y el edema circundante pueden causar obstrucción de la circulación del LCR, con hidrocefalia resultante. Los individuos con aumento de la presión intracraneal pueden tener papiledema con alteraciones visuales y rigidez del cuello. A medida que la masa se agranda, el tejido cerebral puede desplazarse a través de las aberturas craneales, lo cual produce varios síndromes de herniación.

La MRI es mejor que la CT. La MRI enriquecida con gadolinio es más susceptible que la CT para revelar afectación meníngea y lesiones pequeñas, sobre todo en el tallo cerebral o el cerebelo. La MRI encefálica muestra las metástasis cerebrales como múltiples lesiones enriquecidas de diversos tamaños con áreas circundantes de edema de baja densidad.

Se ha informado hipertensión intracraneal (*pseudotumor cerebri*) secundaria al tratamiento con tretinoína contra la leucemia promielocítica aguda, como otra causa de presión intracraneal en la situación de una neoplasia maligna.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Presión intracraneal alta

La dexametasona es el mejor tratamiento inicial para todos los pacientes sintomáticos con metástasis cerebrales. Los enfermos con lesiones múltiples deben recibir radiación en todo el cerebro. Las personas con una sola metástasis cerebral y enfermedad extracraneal controlada pueden tratarse con extirpación quirúrgica seguida de radioterapia del cerebro completo, en especial si son <60 de años de edad. Si es posible, los tumores radiorresistentes deben resecarse. Se recomienda la radiocirugía estereotáctica (SRS, *stereotactic radiosurgery*) en pacientes con escasas metástasis cerebrales (1-4) con enfermedad sistémica estable u opciones razonables de tratamiento sistémico y en enfermos con muy pocas lesiones metastásicas en quienes falló la radioterapia de todo el cerebro. Con bisturí γ o acelerador lineal, múltiples haces pequeños y bien colimados de radiación ionizante destruyen las lesiones observadas en la MRI. Algunos individuos con aumento de la presión intracraneal vinculada con hidrocefalia pueden beneficiarse de la colocación de derivaciones. Si el deterioro neurológico no se revierte con tratamiento médico, quizá sea necesaria la ventriculotomía para eliminar el LCR o la craneotomía para extirpar tumores o hematomas.

Los fármacos dirigidos y los inhibidores del punto de control tienen actividad importante en las metástasis cerebrales de los cánceres pulmonar no microcítico, mamario y renal, y melanoma.

MENINGITIS NEOPLÁSICA

El tumor que afecta a las leptomeninges es una complicación de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) y de los que generan metástasis a dicho sistema. Se estima que la incidencia es de 3-8% de los pacientes con cáncer. El melanoma, los cánceres mamario y pulmonar, el linfoma (incluido el que se relaciona con sida) y la leucemia aguda son las causas más frecuentes. Las metástasis cerebrales intraparenquimatosas sincrónicas son evidentes en 11-31% de los pacientes con meningitis neoplásica. La siembra leptomeníngea es frecuente en la resección de metástasis cerebrales o cuando se administra radioterapia estereotáctica por éstas.

Los enfermos suelen manifestar signos y síntomas neurológicos multifocales, que incluyen cefalea, anomalías de la marcha, cambios mentales, náusea, vómito, convulsiones, dolor de espalda o radicular y debilidad de las extremidades. Los signos incluyen parálisis de pares craneales, debilidad de las extremidades, parestesias y disminución de los reflejos tendinosos profundos.

El diagnóstico se elabora al demostrar células malignas en el LCR; sin embargo, hasta 40% de los pacientes puede tener citologías del LCR negativas falsas. Casi siempre hay incremento de las concentraciones de proteínas en el LCR (excepto en la leucemia de linfocitos T en el adulto vinculada con HTLV-1). Cuando los signos y síntomas neurológicos son congruentes con meningitis neoplásica y la citología del LCR es negativa, pero con aumento de proteínas en éste, debe repetirse la punción raquídea al menos una vez más para verificar el análisis citológico antes de rechazar el diagnóstico. Los datos en la MRI que sugieren meningitis neoplásica incluyen enriquecimiento nervioso leptomeníngeo, subependimario, dural o craneal; lesiones cerebrales superficiales; nódulos intradurales, e hidrocefalia comunicante. Las imágenes de la médula espinal mediante MRI son un componente necesario de la valoración de la meningitis neoplásica no leucémica porque ~20% de los pacientes tiene anomalías en la médula espinal, que incluyen nódulos intradurales enriquecidos que son diagnósticos de afectación leptomeníngea. Las lesiones de la cola de caballo son frecuentes, pero puede haberlas en cualquier sitio del conducto medular. El valor de la MRI para el diagnóstico de la enfermedad leptomeníngea es limitado en personas con neoplasia maligna hematopoyética. Los estudios de flujo del LCR radiomarcado son anormales en hasta 70% de los pacientes con meningitis neoplásica; la obstrucción de la salida ventricular, el flujo alterado en el conducto medular o el flujo afectado sobre las convexidades cerebrales pueden cambiar la distribución de la quimioterapia intratecal, lo cual da como resultado disminución de la eficacia o aumento de la toxicidad. La radioterapia puede corregir las anomalías del flujo del LCR antes de utilizar la quimioterapia intratecal. La meningitis neoplásica también puede causar hipertensión intracraneal e hidrocefalia. La colocación de una derivación ventriculoperitoneal puede paliar de modo eficaz los síntomas en estos enfermos.

La generación de meningitis neoplásica casi siempre tiene lugar cuando hay un cáncer no controlado fuera del SNC; por tanto, el pronóstico es malo (supervivencia promedio de 10-12 semanas). Sin embargo, el tratamiento de la meningitis neoplásica puede aliviar con éxito los síntomas y controlar la diseminación en el SNC.

TRATAMIENTO

Meningitis neoplásica

La quimioterapia intratecal, por lo general metotrexato, citarabina o tiotepa, se administra mediante punción lumbar o por un reservorio intraventricular (Ommaya). Entre los tumores sólidos, el cáncer de mama reacciona mejor al tratamiento. La radioterapia focal puede ser importante en la enfermedad voluminosa y en lesiones sintomáticas u obstructivas. El tratamiento dirigido, como los inhibidores de la tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, administrado de forma sistémica en el cáncer pulmonar no microcítico puede generar mejoría en subgrupos de pacientes oncológicos con diseminación leptomeníngea. Los enfermos con meningitis neoplásica por leucemia aguda o linfoma pueden curarse de la afectación del SNC si se elimina la enfermedad sistémica.

CONVULSIONES

Las convulsiones de un paciente con cáncer pueden generarse del mismo tumor, los trastornos metabólicos, la lesión por radiación, los infartos cerebrales, las encefalopatías relacionadas con la quimioterapia o de las infecciones del SNC. La enfermedad metastásica de este sistema es la causa más común de convulsiones en las personas con cáncer. Sin embargo, ocurren con mayor frecuencia en los tumores cerebrales primarios que en las lesiones cerebrales metastásicas. Las convulsiones constituyen un síntoma del cuadro clínico inicial de las metástasis al SNC en 6-29% de los casos. Alrededor de 10% de los pacientes con metástasis al SNC tarde o temprano padece convulsiones. Los tumores que afectan los lóbulos frontal, temporal y parietal se vinculan más comúnmente con convulsiones que las lesiones occipitales. Tanto las convulsiones tempranas como las tardías son poco comunes cuando hay lesiones de la fosa posterior y selares. Las convulsiones son frecuentes si las metástasis al SNC se originan de melanoma y tumores cerebrales primarios de grado bajo. En muy raras ocasiones, los fármacos citotóxicos, como etopósido, ebusulfán, ifosfamida y clorambucilo, causan convulsiones. Otra fuente de las convulsiones relacionadas con el tratamiento farmacológico es el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. La quimioterapia, el tratamiento dirigido y la inmunoterapia pueden causar dicho síndrome. Éste surge en receptores de trasplante alogénico de médula ósea o de órganos sólidos. Se caracteriza por cefalea, alteraciones del estado de consciencia, convulsiones generalizadas, alteraciones visuales, hipertensión y edema vasógeno de la sustancia blanca cerebral simétrico posterior demostrado mediante CT y MR. Las convulsiones pueden comenzar de forma focal, pero casi siempre son generalizadas.

TRATAMIENTO

Convulsiones

Cuando se han demostrado las convulsiones por metástasis al SNC, se administra tratamiento anticonvulsivo con difenilhidantoinato o levetiracetam. Si esta medida no es ineficaz, se agrega ácido valproico; no se recomienda tratamiento profiláctico anticonvulsivo. Después de una craneotomía se suspenden los fármacos antiepilépticos profilácticos la primera semana posterior a la cirugía. La mayoría de los medicamentos anticonvulsivos, incluido el difenilhidantoinato, induce el citocromo P450, que altera el metabolismo de muchos fármacos antitumorales, como irinotecán, taxanos y etopósido, así como los dirigidos de manera molecular, que comprenden imatinib, gefitinib, erlotinib, tipifarnib, sorafenib, sunitinib, temsirolimús, everolimús y vemurafenib. El levetiracetam y el topiramato son fármacos anticonvulsivos no metabolizados por el sistema hepático del citocromo P450 y no alteran el metabolismo de los fármacos antitumorales; se han convertido en los medicamentos preferidos. La resección quirúrgica y otras medidas terapéuticas antitumorales, como la radioterapia y la quimioterapia, pueden mejorar el control de las convulsiones.

LEUCOESTASIS PULMONAR E INTRACEREBRAL

La hiperleucocitosis y el síndrome de leucoestasis vinculado es una posible complicación letal de la leucemia aguda (en especial, la leucemia mie-

Biblioteca Médica Virtual

loide) que puede ocurrir cuando el recuento de células blásticas periféricas es >100 000/mL. La frecuencia de hiperleucocitosis es de 5-13% en la leucemia mieloide aguda y de 10-30% en la leucemia linfoide aguda; sin embargo, la leucoestasis es rara en la leucemia linfoide. Con tales recuentos tan altos de células blásticas, la viscosidad de la sangre se incrementa, el flujo sanguíneo se torna lento por agregados de células tumorales, y las células leucémicas mieloides primitivas son capaces de invadir el endotelio y causar hemorragia. El cerebro y el pulmón se afectan con mayor frecuencia. Los enfermos con leucoestasis cerebral pueden experimentar estupor, cefalea, mareos, acúfenos, trastornos visuales, ataxia, confusión, coma o muerte súbita. En la exploración física puede haber papiledema, distensión de las venas de la retina, hemorragias retinianas y déficit focal. La leucostasis pulmonar puede presentarse como dificultad respiratoria e hipoxemia y progresar a insuficiencia respiratoria. Las radiografías del tórax quizá sean normales, pero muestran por lo general infiltrados intersticiales o alveolares. La hiperleucocitosis rara vez causa isquemia aguda de las extremidades inferiores, trombosis de la vena renal, isquemia miocárdica, infarto intestinal y priapismo. Los resultados de la gasometría arterial deben interpretarse con cautela. El consumo rápido de oxígeno en plasma por los leucocitos notablemente aumentados puede causar presión de oxígeno arterial baja falsa. La oximetría de pulso es la forma más precisa de valorar la oxigenación en personas con hiperleucocitosis. La hidroxiurea reduce con rapidez el recuento alto de células blásticas mientras el diagnóstico está en progreso. Una vez que se establece el diagnóstico, el paciente debe comenzar con rapidez la quimioterapia de inducción efectiva. La leucoféresis se usa cuando hay síntomas de hiperleucocitosis. Los pacientes con esta última también corren el riesgo de coagulación intravascular diseminada y síndrome de lisis tumoral. El médico debe vigilar al enfermo, pensar en estas complicaciones y tomar medidas preventivas y terapéuticas durante el tratamiento de inducción. La depleción de volumen intravascular y las transfusiones de sangre innecesarias pueden aumentar la viscosidad de ésta y empeorar el síndrome de leucostasis, que rara vez es una característica de la leucocitosis vinculada con la leucemia mieloide crónica o linfoide crónica.

Cuando la leucemia promielocítica aguda se trata con fármacos diferenciadores, como la tretinoína y el trióxido de arsénico, puede producirse leucoestasis cerebral o pulmonar a medida que las células tumorales se diferencian en neutrófilos maduros. Es posible evitar en gran medida esta complicación mediante quimioterapia citotóxica junto con los fármacos diferenciadores.

HEMOPTISIS

La hemoptisis puede originarse de trastornos no malignos, pero el cáncer pulmonar es la causa de gran parte de estos casos. Hasta 20% de los pacientes con cáncer pulmonar tiene hemoptisis en algún momento de su evolución. Las metástasis endobronquiales de tumores carcinoides, los cánceres de mama, colon, renal y melanoma también pueden causar hemoptisis. A menudo es difícil medir el volumen hemorrágico. La hemoptisis masiva se define como >200-600 mL de sangre producida en 24 h; sin embargo, cualquier hemoptisis debe considerarse masiva si amenaza la vida. Cuando hay dificultad respiratoria, la hemoptisis debe tratarse de forma urgente. Las primeras prioridades son mantener la vía respiratoria, optimizar la oxigenación y estabilizar el estado hemodinámico. Si se conoce el lado del sangrado, debe colocarse al enfermo en decúbito lateral, con el lado sangrante hacia abajo para evitar la aspiración en el pulmón no afectado, y se administra oxígeno complementario. Si continúa la hemorragia de gran volumen o se afecta la vía respiratoria, se realiza intubación y broncoscopia de urgencia. Cuando se detecta el sitio de hemorragia, se lleva a cabo un procedimiento quirúrgico definitivo o la lesión se trata con un láser de neodimio:itrio-aluminio-granate, coagulación con plasma de argón o electrocauterio. En enfermos estables, la angiografía con CT multidetectora delinea con alta sensibilidad las arterias sistémicas bronquiales y no bronquiales e identifica la fuente de sangrado y la anomalía subyacente. Casi siempre la hemoptisis masiva se origina en la circulación bronquial de alta presión. La embolización de la arteria bronquial se considera un procedimiento definitivo de primera elección para controlar la hemoptisis. La embolización de la arteria bronquial puede controlar la hemorragia intensa en 75-90% de los pacientes, lo cual proporciona mayor seguridad cuando se realiza el procedimiento quirúrgico definitivo.

La embolización sin cirugía definitiva se vincula con nuevos episodios de hemorragia en 20-50% de los individuos. Por lo general, la hemoptisis recurrente reacciona a un segundo procedimiento de embolización. Puede presentarse un síndrome después de esta última caracterizado por dolor pleurítico, fiebre, disfagia y leucocitosis; dura cinco a siete días y se resuelve con tratamiento sintomático. La necrosis de la pared bronquial o esofágica, los infartos del miocardio y de la médula espinal son complicaciones poco frecuentes. La cirugía, como estrategia de rescate, está indicada cuando embolización falla y se vincula con mejor supervivencia cuando se realiza en una situación no urgente.

La hemorragia pulmonar con o sin hemoptisis en neoplasias malignas hematológicas se vincula a menudo con micosis, en particular por *Aspergillus* sp. Después de suprimir la granulocitopenia, el pulmón presenta infiltrados por la aspergilosis y éstos pueden causar cavitación y hemoptisis masiva. Cuando es posible, se corrigen la trombocitopenia y las anomalías de la coagulación. Se recomienda valoración quirúrgica en pacientes con lesiones cavitarias por aspergilosis.

El bevacizumab, un anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular que inhibe la angiogénesis, se ha vinculado con hemoptisis en potencia letal en personas con cáncer pulmonar no microcítico, en particular cuando tiene características histopatológicas epidermoides. Los pacientes con este tipo de cáncer, con lesiones cavitarias o hemoptisis previa (≥2.5 mL) en los últimos tres meses, tienen mayor riesgo de hemorragia pulmonar.

OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA

La *obstrucción de la vía respiratoria* se refiere al bloqueo al nivel o por arriba de los bronquios principales; puede ser consecuencia del crecimiento tumoral intraluminal o de la compresión extrínseca de las vías respiratorias. La causa más común de obstrucción maligna de las vías respiratorias superiores es la invasión de un tumor primario adyacente, con mayor frecuencia cáncer pulmonar, seguido de neoplasias esofágicas, tiroideas y del mediastino que incluyen linfomas. Los tumores primarios extratorácicos, como el cáncer renal, de colon o mamario pueden causar obstrucción de las vías respiratorias por medio de metástasis ganglionares endobronquiales o mediastínicas, o ambas. Los enfermos acuden con disnea, hemoptisis, estridor, sibilancias, tos intratable, neumonía posobstructiva o ronquera. Las radiografías del tórax casi siempre muestran lesiones obstructivas. Las CT revelan el tamaño del tumor. El oxígeno frío y humidificado, los glucocorticoides y la ventilación con una mezcla de helio y oxígeno (Heliox) pueden proporcionar alivio temporal. Si la obstrucción es proximal a la laringe, la traqueostomía puede salvar la vida. Para obstrucciones más distales, en particular lesiones intrínsecas que obstruyen de modo parcial la vía respiratoria, la broncoscopia con citorreducción mecánica y dilatación o los métodos de ablación que incluyen tratamientos con láser, fotodinámico, coagulación con plasma de argón, electrocauterio o colocación de endoprótesis pueden producir alivio inmediato en la mayoría de las personas **(fig. 71-3)**. Sin embargo, la radioterapia (de haz externo o braquiterapia) administrada con glucocorticoides también puede abrir las vías respiratorias. La compresión extrínseca sintomática puede paliarse mediante la colocación de endoprótesis. Se realiza cirugía en pacientes con tumores primarios de las vías respiratorias, como carcinoma epidermoide, tumor carcinoide, carcinoma adenoquístico o cáncer pulmonar no microcítico, si son resecables.

URGENCIAS METABÓLICAS

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia es el síndrome paraneoplásico más común. **Su patogénesis y tratamiento se describen por completo en los capítulos 89 y 403.**

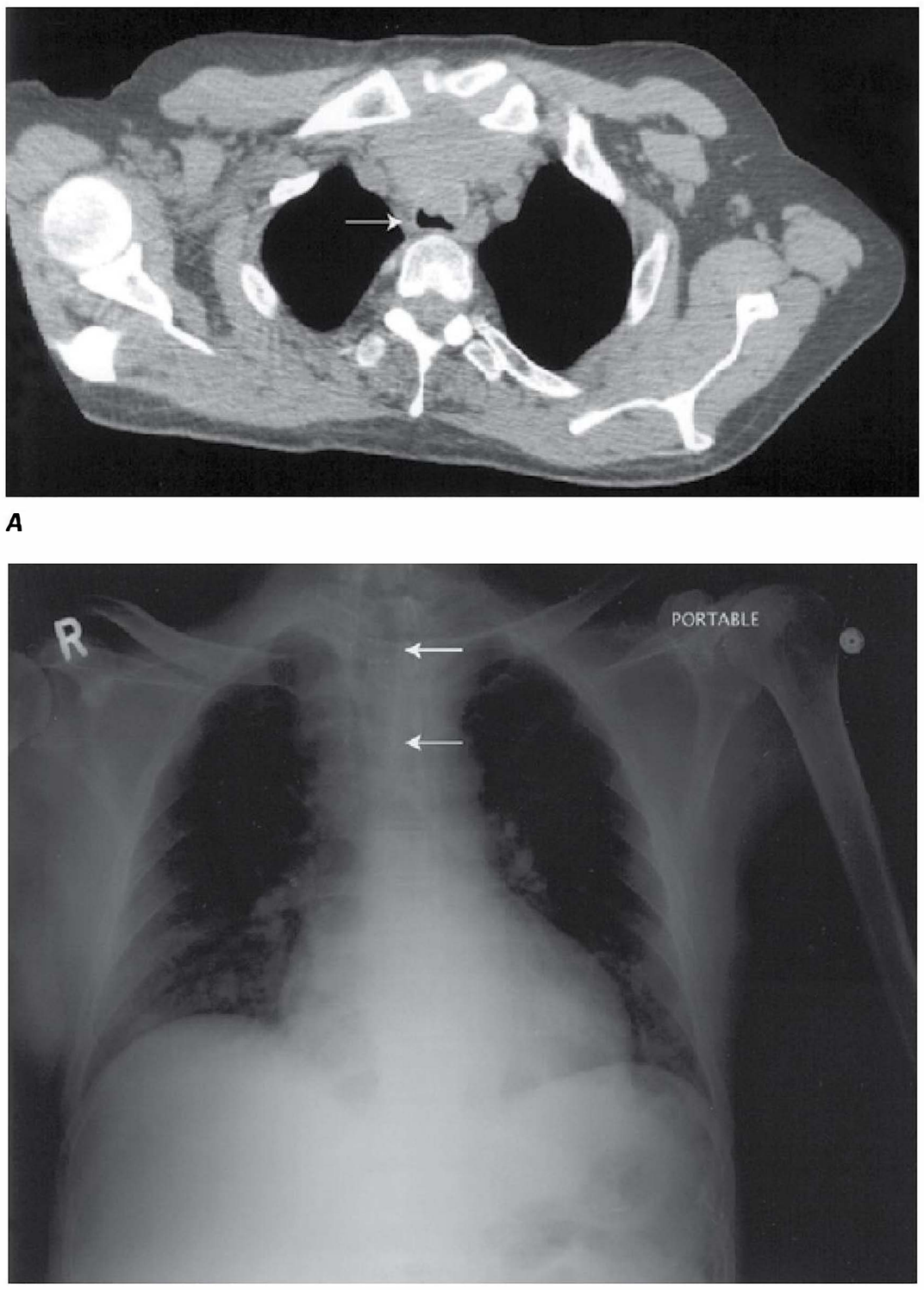
SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA

La hiponatremia es una alteración electrolítica común en pacientes con cáncer, y el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética es la causa más común entre los pacientes con cáncer. **El síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética se describe por completo en los capítulos 89 y 374.**

ACIDOSIS LÁCTICA

La acidosis láctica es una complicación metabólica poco frecuente y quizá letal del cáncer; su relación con septicemia e insuficiencia circulatoria es un acontecimiento preterminal común en muchas enfermedades malignas. La acidosis láctica en ausencia de hipoxemia puede aparecer en pacientes con leucemia, linfoma o tumores sólidos. En algunos casos, la hipoglucemia también está presente. A menudo hay afectación hepática extensa por el tumor. En la mayoría de los individuos, la disminución del metabolismo y el aumento de la producción del tumor contribuyen a la acumulación de lactato. La sobreexpresión de las células tumorales de ciertas enzimas glucolíticas y la disfunción mitocondrial pueden contribuir a mayor generación de lactato. Los enfermos infectados por el virus de

Biblioteca Médica Virtual



A

B

FIGURA 71-3 Obstrucción de la vía respiratoria. *A.* Tomografía computarizada de un varón de 62 años de edad con obstrucción traqueal por carcinoma renal que muestra masa paratraqueal con invasión y obstrucción traqueales (*flecha*). ***B.*** Radiografía del tórax del mismo paciente después de la colocación de endoprótesis (*flechas*).

inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor riesgo de padecer un linfoma agresivo; la acidosis láctica en tales pacientes puede propiciar el crecimiento rápido del tumor o la toxicidad de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. Los síntomas de la acidosis láctica incluyen taquipnea, taquicardia, cambio del estado mental y hepatomegalia. La concentración sérica de ácido láctico puede llegar a 10-20 mM/L (90-180 mg/100 mL). El tratamiento está dirigido a la enfermedad subyacente. *El peligro de la acidosis láctica proviene de la acidosis, no del lactato*. Se debe agregar bicarbonato de sodio si la acidosis es muy intensa o si la producción de iones de hidrógeno es muy rápida e incontrolada. Otras alternativas terapéuticas incluyen tratamiento de reemplazo renal, como la hemodiálisis y la adición de tiamina. El pronóstico es malo sin importar el tratamiento administrado.

HIPOGLUCEMIA

En ocasiones, la hipoglucemia persistente se vincula con tumores distintos de los de células de los islotes pancreáticos; por lo general, estos tumores son grandes; las neoplasias de origen mesenquimatoso, los hepatomas y los tumores suprarrenocorticales pueden causar hipoglucemia. Los tumores mesenquimatosos se localizan casi siempre en el retroperitoneo o el tórax. Se observa obnubilación, confusión y aberraciones del comportamiento después del periodo de absorción, y estas anomalías pueden preceder al diagnóstico del tumor. A menudo, estos tumores secretan el factor de crecimiento II similar a la insulina (IGF-II, *insulin-like growth factor II*) procesado de manera incompleta, una hormona capaz de activar los receptores de insulina y causar hipoglucemia. Las neoplasias que la secretan se caracterizan por aumentar la relación IGF-II a IGF-I, reprimir a la insulina y a la concentración de péptido C, y reducir las concentraciones de hormona de crecimiento y β hidroxibutirato. En raras ocasiones, la hipoglucemia se debe a la secreción de insulina por un carcinoma de células no pertenecientes a los islotes. El desarrollo de disfunción hepática por metástasis hepáticas y el aumento en el consumo de glucosa por parte del tumor pueden contribuir a la hipoglucemia. Si la neoplasia no puede resecarse, los síntomas de hipoglucemia se alivian con la administración de glucosa, glucocorticoides, hormona de crecimiento recombinante o glucagón.

La hipoglucemia puede generarse por artificios; la hiperleucocitosis por leucemia, las enfermedades mieloproliferativas, las reacciones leucemoides o el tratamiento con factor estimulante de colonias pueden aumentar el consumo de glucosa en el tubo de ensayo después de extraer la sangre, lo cual lleva a pseudohipoglucemia.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En pacientes con cáncer, la insuficiencia suprarrenal puede pasar desapercibida porque los síntomas, como náusea, vómito, anorexia e hipotensión ortostática, son inespecíficos y pueden atribuirse por error al cáncer progresivo o al tratamiento. La insuficiencia suprarrenal primaria se genera debido a la sustitución de ambas glándulas por metástasis (cáncer de pulmón, mama, colon o riñón, linfoma), a la extirpación de ambas glándulas o a la necrosis hemorrágica vinculada con septicemia o anticoagulación. La síntesis alterada de esteroides suprarrenales se produce en pacientes que reciben tratamiento por cáncer con mitotano, cetoconazol o aminoglutetimida o que experimentan una reducción rápida en el tratamiento con glucocorticoides. El acetato de megestrol, utilizado para controlar el cáncer y la caquexia relacionada con VIH, puede suprimir los valores plasmáticos de cortisol y de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Los enfermos que toman megestrol pueden generar insuficiencia suprarrenal, e incluso aquellos cuya disfunción suprarrenal no es sintomática quizá tengan reservas suprarrenales inadecuadas si se enferman de gravedad. De modo paradójico, algunos pacientes quizá padezcan síndrome de Cushing o hiperglucemia, o ambos, debido a la actividad similar a la de los glucocorticoides del acetato de megestrol. El ipilimumab, un anticuerpo contra-CTLA-4, utilizado para el tratamiento del melanoma maligno, puede causar autoinmunidad, que incluye enterocolitis semejante a la autoinmunitaria, hipofisitis (que conduce a insuficiencia suprarrenal secundaria), hepatitis y, en raras ocasiones, insuficiencia suprarrenal primaria. La hipofisitis autoinmunitaria quizás aparezca con cefaleas, alteraciones del campo visual y deficiencia de la hormona hipofisaria que se manifiesta como hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal (incluida la crisis suprarrenal) o hipotiroidismo. Los síntomas de hipofisitis vinculados con ipilimumab tienen lugar en un promedio de seis a 12 semanas después del inicio del tratamiento. La MRI muestra casi siempre realce homogéneo de la glándula hipófisis. El tratamiento inicial se basa en glucocorticoides y administración hormonal. No está clara la función de los glucocorticoides a dosis altas en el tratamiento de la hipofisitis. Dichas dosis tal vez no mejoren la frecuencia de recuperación de la función hipofisaria. Otros inhibidores de los puntos de control, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la muerte celular programada-1 (PD-1, *monoclonal antibodies targeting program death-1*), un receptor inhibidor expresado por los linfocitos T o uno de sus ligandos (PD-L1) pueden causar hipofisitis con poca frecuencia (~1%). La suprarrenalitis autoinmunitaria es más frecuente con el uso de PD/PD-L1 que con los inhibidores de CTLA-4, pero la incidencia es baja. El acetato de megestrol, utilizado para controlar el cáncer y la caquexia relacionada con el VIH, puede suprimir las concentraciones plasmáticas de cortisol y ACTH. Los pacientes que toman megestrol pueden generar insuficiencia suprarrenal, e incluso aquellos cuya disfunción suprarrenal no es sintomática tal vez tengan una reserva suprarrenal inadecuada si se enferman de gravedad. De manera paradójica, algunos pacientes pueden manifestar síndrome de Cushing o hiperglucemia, o ambos, debido a la actividad semejante a la de los glucocorticoides del acetato de megestrol. La radiación craneal para los tumores cerebrales infantiles tal vez afecte el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, lo cual produce insuficiencia suprarrenal secundaria. En raras ocasiones, el reemplazo metastásico causa insuficiencia suprarrenal primaria como la primera manifestación de una neoplasia maligna oculta. Las metástasis a la hipófisis o al hipotálamo se encuentran en la necropsia en hasta 5% de los individuos con cáncer, pero la insuficiencia suprarrenal secundaria vinculada es infrecuente.

La insuficiencia suprarrenal aguda es en potencia letal. El tratamiento de la crisis suprarrenal sospechada se inicia después de la toma de muestras de cortisol sérico y de revisar las concentraciones de ACTH (cap. 379).

URGENCIAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral (TLS, *tumor lysis syndrome*) se caracteriza por hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, y su cau-

Biblioteca Médica Virtual

sa es la destrucción de muchas células neoplásicas de proliferación rápida; puede aparecer también acidosis. Es frecuente insuficiencia renal aguda.

El TLS casi siempre se vincula con el tratamiento del linfoma de Burkitt, la leucemia linfoblástica aguda y otros linfomas de proliferación rápida, pero también puede observarse con leucemias crónicas y, raramente, con tumores sólidos. Este síndrome se ha observado en pacientes con leucemia linfocítica crónica después del tratamiento con nucleósidos como la fludarabina, y su frecuencia aumenta en las neoplasias linfoides tratadas con venetoclax, un antagonista de bcl-2. El TLS se ha observado con la administración de glucocorticoides; fármacos hormonales, como letrozol y tamoxifeno, y anticuerpos monoclonales, como rituximab y gemtuzumab. Por lo general, aparece durante la quimioterapia o poco tiempo después (1-5 días), y en raras ocasiones su causa es la necrosis espontánea de tumores malignos.

La hiperuricemia puede estar presente en el momento de la quimioterapia. El tratamiento eficaz extermina las células malignas y aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico a partir de la descomposición de los ácidos nucleicos. Debido al ambiente local ácido, el ácido úrico puede precipitarse en los túbulos, la médula y los conductos colectores del riñón, lo cual genera insuficiencia renal. La acidosis láctica y la deshidratación pueden contribuir a la precipitación de ácido úrico en los túbulos renales. El hallazgo de cristales de ácido úrico en la orina es un indicio fuerte de nefropatía por ácido úrico. La relación entre el ácido úrico urinario y la creatinina urinaria es >1 en personas con nefropatía hiperuricémica aguda y <1 en enfermos con insuficiencia renal por otras causas.

La hiperfosfatemia, cuya causa puede ser la liberación de los depósitos de fosfato intracelular por lisis tumoral, origina depresión recíproca del calcio sérico, que provoca irritabilidad neuromuscular intensa y tetania. El depósito de fosfato de calcio en el riñón y la hiperfosfatemia pueden causar insuficiencia renal. El potasio es el catión intracelular principal, y la destrucción masiva de células malignas conduce a hiperpotasemia. Esta anomalía en pacientes con insuficiencia renal puede convertirse con rapidez en una amenaza para la vida al originar arritmias ventriculares y muerte súbita.

La probabilidad que TLS surja en enfermos con linfoma de Burkitt se relaciona con el volumen del tumor y la función renal. La hiperuricemia y los valores séricos altos de la deshidrogenasa láctica (LDH, *lactate dehydrogenase*) (>1 500 U/L), que se correlacionan con el volumen tumoral total, también lo hacen con el riesgo de TLS. En individuos con riesgo de TLS, las valoraciones previas al tratamiento deben incluir biometría hemática completa, pruebas químicas séricas y análisis de orina. Los recuentos altos de leucocitos y plaquetas pueden aumentar de forma artificial las concentraciones de potasio ("pseudohiperpotasemia") debido a la lisis de estas células después de extraer la sangre. En estos casos, debe vigilarse el potasio en plasma en lugar del potasio sérico. En la pseudohiperpotasemia no hay alteraciones electrocardiográficas. En pacientes con función renal basal afectada, los riñones y el área retroperitoneal se valoran mediante ecografía o CT, o ambas, para descartar uropatía obstructiva. La producción de orina se vigila de manera muy cuidadosa.

TRATAMIENTO

Síndrome de lisis tumoral

El reconocimiento del riesgo y la prevención son los pasos más importantes en el tratamiento de este síndrome **(fig. 71-4)**. La atención preventiva estándar consiste en alopurinol e hidratación intensiva. Ya no se recomienda la alcalinización urinaria con bicarbonato de sodio. Se aumenta la solubilidad del ácido úrico, pero el pH alto disminuye la solubilidad de la xantina, la hipoxantina y el fosfato de calcio, lo cual quizás incremente la probabilidad de cristalización intratubular. El alopurinol intravenoso se administra en personas que no toleran el tratamiento oral. El febuxostat, un potente inhibidor selectivo de la xantina oxidasa no purínico, está indicado para el tratamiento de la hiperuricemia. Tiene menos reacciones de hipersensibilidad que el alopurinol. No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. El febuxostat logra control sérico notablemente alto del ácido úrico en comparación con el alopurinol en individuos con neoplasias malignas hematológicas con riesgo intermedio a alto de TLS. En algunos casos, las concentraciones de ácido úrico no se pueden reducir lo suficiente con la atención preventiva estándar. La rasburicasa (urato oxidasa recombinante) puede ser eficaz en estos casos, en particular cuando hay insuficiencia renal. La urato oxidasa no se encuentra en primates y cataliza la conversión de ácido úrico poco soluble en alantoína soluble. La rasburicasa actúa con rapidez, al reducir los valores de ácido úrico en cuestión de horas; sin embargo, puede causar reacciones de hipersensibilidad como broncospasmo, hipoxemia e hipotensión. También debe administrarse en pacientes de alto riesgo para la profilaxis del TLS. Está contraindicada en enfermos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que no pueden descomponer el peróxido de hidrógeno, un producto final de la reacción urato oxidasa. Se sabe que la rasburicasa causa la degradación enzimática *ex vivo* del ácido úrico en el tubo de ensayo a temperatura ambiente. Esto conduce a concentraciones bajas de ácido úrico falsas durante la vigilancia de laboratorio del paciente con TLS. Las muestras deben enfriarse de inmediato para desactivar la urato oxidasa. A pesar de la profilaxis agresiva, pueden ocurrir TLS o insuficiencia renal anúrica u oligúrica, o el TLS y la insuficiencia al mismo tiempo. La diálisis es necesaria a menudo y debe considerarse su uso al principio de la enfermedad; se prefiere la hemodiálisis. La hemofiltración ofrece un método gradual y continuo para eliminar subproductos celulares y líquidos.

REACCIONES POR INFUSIÓN DE ANTICUERPOS HUMANOS

La infusión inicial de anticuerpos humanos o humanizados (p. ej., rituximab, gemtuzumab, trastuzumab, alemtuzumab, panitumumab, brentuximab vedotin, blinatumomab) causa fiebre, escalofríos, náusea, astenia y cefalea hasta en la mitad de los pacientes tratados. El broncospasmo y la hipotensión tienen lugar en 1% de los enfermos. Casi nunca hay manifestaciones graves que incluyen infiltrados pulmonares, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y shock cardiógeno. Los datos de laboratorio incluyen valores aumentados de aminotransferasa hepática, trombocitopenia y prolongación del tiempo de protrombina. Se piensa que la patogénesis es la activación de los procesos efectores inmunes (células y complemento) y la liberación de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α, el interferón γ, y las interleucinas 6 y 10 (síndrome de liberación de citocina [CRS, *cytokine release syndrome*]). Aunque sus orígenes no se conocen por completo, se cree que el CRS se debe a la activación de diversos tipos de células, incluidos los monocitos y macrófagos, y los linfocitos T y B. Se han producido reacciones graves de rituximab con muchas células circulantes (>50×10^9 linfocitos) que portan el antígeno objetivo (CD20) y se vinculan con decremento rápido de células tumorales circulantes, indicios electrolíticos leves de TLS y, casi nunca, muerte. Además, tal vez aumenten las enzimas hepáticas, el dímero-D y LDH y hay prolongación del tiempo de protrombina. La difenhidramina, la hidrocortisona y el paracetamol a menudo previenen o suprimen los síntomas generados por la infusión. Si éstos surgen, se detiene la infusión y se reinicia a la mitad de la velocidad inicial después que los síntomas desaparezcan. El CRS grave quizá requiera apoyo intensivo para el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y la hipotensión resistente. La experiencia clínica emergente en varias instituciones ha concluido que el tocilizumab es un tratamiento efectivo para los CRS graves o en potencia letales. El tocilizumab evita la unión de IL-6 tanto a los IL-6R solubles como a los vinculados con células y, por tanto, inhibe la señalización tanto clásica como la *trans*-IL-6.

La transferencia adoptiva de linfocitos T modificados por el receptor del antígeno quimérico (CAR, *chimeric antigen receptor*) es un tratamiento prometedor para el cáncer. La toxicidad aguda más frecuente de los linfocitos T CAR es el CRS. El CRS vinculado con linfocitos T CAR puede causar cardiopatía y neurotoxicidad. El tratamiento incluye cuidados de apoyo y tocilizumab.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO

El síndrome hemolítico urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*) y, con menos frecuencia, la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) **(cap. 311)** rara vez aparecen después del tratamiento con medicamentos antineoplásicos, como mitomicina, gemcitabina, cisplatino y bleomicina, y con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular. La mitomicina y la gemcitabina son los desencadenantes más frecuentes. A diferencia de la mitomicina, no existe una relación clara entre la dosis acumulada de gemcitabina y el riesgo de HUS. Este síndrome tiene lugar con mayor frecuencia en personas con carcinoma gástrico, pulmonar, colorrectal, pancreático y de mama. En una serie, 35% de los enfermos carecía de indicios de cáncer al momento que apareció este síndrome. El HUS/TTP secundario también se ha notificado como una complicación rara, pero a veces letal del trasplante de médula ósea (BMT, *bone marrow transplantation*).

Por lo general, el HUS aparece entre las cuatro y ocho semanas después de la última dosis de quimioterapia, pero no es raro detectarlo varios meses después. Se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. Los síntomas y signos iniciales fre-

Biblioteca Médica Virtual

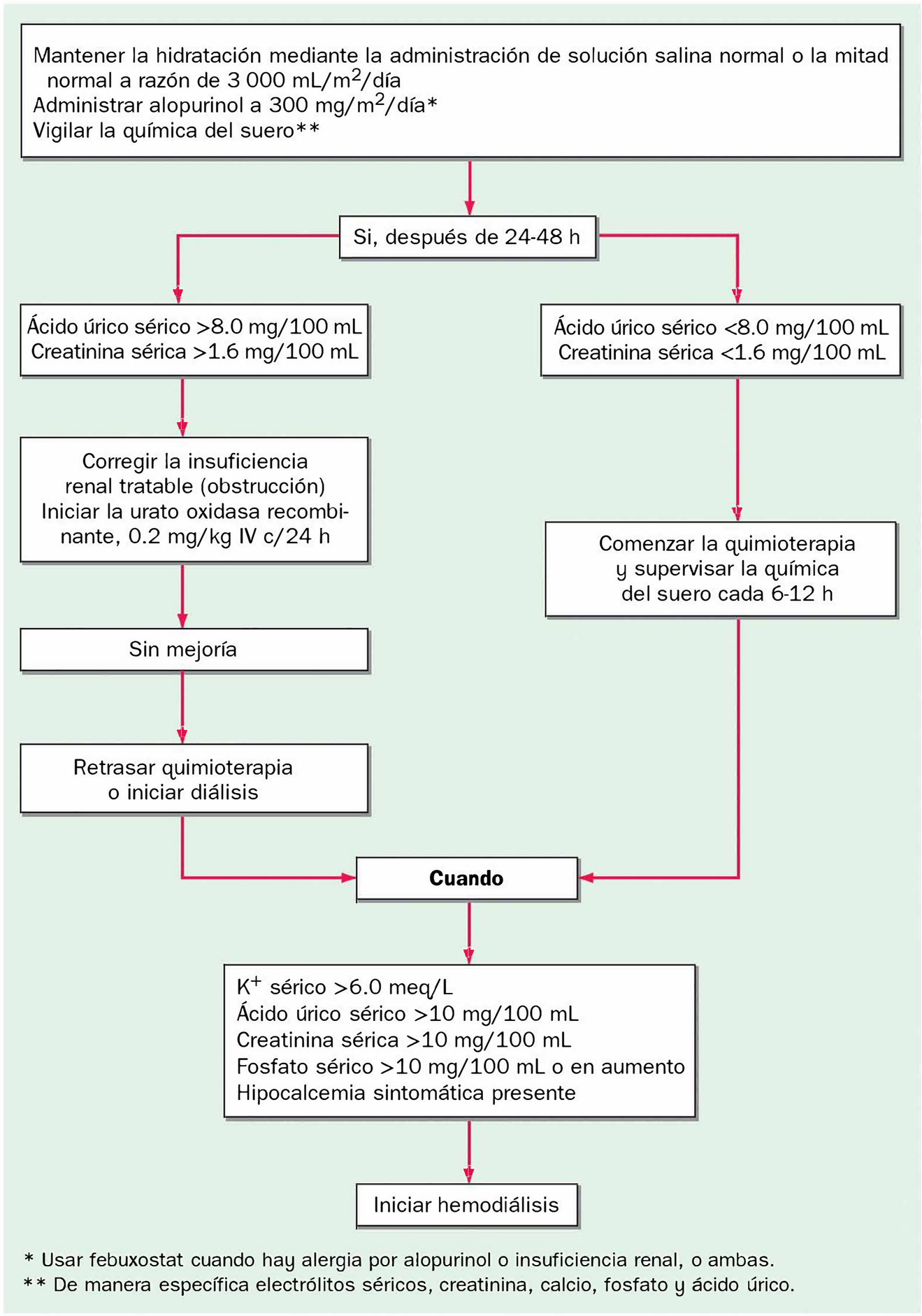


FIGURA 71-4 Tratamiento de pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral.

cuentes también incluyen disnea, debilidad, fatiga, oliguria y púrpura. La hipertensión sistémica y el edema pulmonar son comunes. Después de la transfusión de sangre o de hemoderivados, tal vez surjan hipertensión, edema pulmonar y empeoramiento rápido de la hemólisis y la función renal. Las anomalías cardiacas abarcan arritmias auriculares, frotes pericárdicos y derrame pericárdico. El fenómeno de Raynaud es parte del síndrome en los pacientes tratados con bleomicina.

Los datos de laboratorio incluyen anemia moderada a grave debida a fragmentación de los eritrocitos y numerosos esquistocitos en el frotis periférico. La reticulocitosis, la disminución de la haptoglobina plasmática y la concentración de LDH corroboran la hemólisis. El valor de bilirrubina en suero casi siempre es normal o un poco alto. La prueba de Coombs es negativa. El recuento de leucocitos suele ser normal y la trombocitopenia (<100 000/μL) casi siempre está presente. La mayoría de los pacientes tiene un panel de coagulación normal, aunque algunos presentan incrementos leves en el tiempo de trombina y en los valores de los productos de degradación de fibrina. La concentración de creatinina sérica es alta en el cuadro clínico inicial y muestra un patrón de empeoramiento subagudo en las semanas posteriores a la azoemia inicial. El análisis de orina revela hematuria, proteinuria y cilindros granulares o hialinos, y quizá se observen complejos inmunitarios circulantes.

La lesión patológica básica parece corresponder a los depósitos de fibrina en las paredes de los capilares y arteriolas, y éstos son similares a los vistos en el HUS por otras causas. Estas anomalías microvasculares afectan sobre todo riñones y rara vez se generan en otros órganos. La patogénesis del HUS relacionada con el tratamiento del cáncer no se entiende por completo, pero quizás el factor más importante es el daño endotelial. Las formas primarias de HUS/TTP se relacionan con disminución del procesamiento del factor de Von Willebrand por una proteasa llamada ADAMTS13.

La tasa de letalidad es alta; la mayoría de los pacientes muere en pocos meses. No hay consenso sobre el tratamiento óptimo para el HUS inducido por la quimioterapia. Se consiguen diversos grados de éxito mediante las modalidades terapéuticas para el HUS/TTP, que incluyen eliminación de inmunocomplejos (plasmaféresis, inmunoadsorción o exanguinotransfusión), tratamientos antiplaquetarios-anticoagulantes, métodos inmunosupresores e intercambio de plasma. Por lo regular, el resultado con el intercambio de plasma es malo, como en muchos otros casos de TTP secundaria. La administración de rituximab es eficaz en personas con HUS por quimioterapia, así como en la TTP con deficiencia de ADAMTS13.

NEUTROPENIA E INFECCIÓN

Éstas siguen siendo las complicaciones graves más frecuentes del tratamiento contra el cáncer, **las cuales se describen en detalle en el capítulo 70**.

INFILTRADOS PULMONARES

Los pacientes con cáncer pueden presentar disnea generada por los infiltrados intersticiales difusos que se observan en las radiografías de tórax. Dichos infiltrados pueden deberse a progresión de la enfermedad maligna subyacente, toxicidades relacionadas con el tratamiento, infección o enfermedades no relacionadas, o ambas. La causa quizá sea multifactorial; sin embargo, lo más común es que ocurran como consecuencia del tratamiento. La infiltración del pulmón por el cáncer se ha descrito en individuos con leucemia, linfoma y cáncer mamario y otros tumores sólidos. La neoplasia (carcinomatosis linfangítica pulmonar) tal vez afecte de forma difusa a los linfáticos pulmonares, lo cual produce aumento difuso de las marcas intersticiales en las radiografías de tórax. El paciente tiene a menudo disnea leve al momento de la aparición, pero la insuficiencia pulmonar se desarrolla durante semanas. En algunos pacientes, la disnea precede a los cambios en las radiografías del tórax y se acompaña de tos no productiva; este síndrome es característico de los tumores sólidos. En la leucemia, es frecuente la infiltración difusa microscópica neoplásica peribronquial y peribronquiolar pero puede ser asintomática; sin embargo, algunos enfermos tienen infiltrados intersticiales difusos, síndrome de bloqueo alveolocapilar y disnea. El engrosamiento de los grupos broncovasculares y la prominencia de las arterias periféricas se observan en la CT, datos que indican infiltración leucémica. En estas situaciones, los glucocorticoides pueden proporcionar alivio sintomático, pero la quimioterapia específica siempre debe iniciarse de inmediato.

Varios fármacos citotóxicos, como bleomicina, metotrexato, busulfán, nitrosoureas, gemcitabina, mitomicina, vinorelbina, docetaxel, paclitaxel, fludarabina, pentostatina e ifosfamida pueden causar daño pulmonar. Los cuadros clínicos iniciales más frecuentes son neumonitis intersticial, alveolitis y fibrosis pulmonar. Algunos medicamentos citotóxicos, que incluyen metotrexato y procarbazina, originan una reacción de hipersensibilidad aguda. El arabinósido de citosina se vincula con edema pulmonar no cardiógeno. La administración de múltiples fármacos citotóxicos, así como la radioterapia y la neumopatía preexistente potencian la toxicidad pulmonar. El oxígeno complementario puede multiplicar los efectos de los fármacos y la lesión por radiación. Los pacientes siempre deben tratarse con la F_{IO_2} más baja que sea suficiente para conservar la saturación de hemoglobina.

La aparición de los síntomas puede ser inconstante, los cuales incluyen disnea, tos no productiva y taquicardia. Los enfermos pueden tener estertores crepitantes bibasales, crepitantes inspiratorios finales, fiebre y cianosis. Por lo general, la radiografía del tórax muestra un patrón intersticial y, a veces, uno intraalveolar que es más intenso en las bases pulmonares y puede ser simétrico. Quizá haya un derrame pequeño. Siempre

Biblioteca Médica Virtual

está presente la hipoxemia con disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Los glucocorticoides son de utilidad en quienes la toxicidad pulmonar se debe a la radioterapia o la quimioterapia. El tratamiento sólo es de apoyo.

Los fármacos dirigidos moleculares imatinib, erlotinib y gefitinib son inhibidores potentes de las tirosina cinasas. Estos medicamentos pueden causar enfermedad pulmonar intersticial (ILD, *interstitial lung disease*). En el caso de gefitinib, la fibrosis preexistente, el estado funcional bajo y la irradiación torácica previa son factores de riesgo independientes; esta complicación tiene una alta tasa de mortalidad. En Japón, la incidencia de ILD vinculada con gefitinib fue ~4.5% en comparación con 0.5% en Estados Unidos. El temsirolimús y el everolimús, ambos ésteres derivados de la rapamicina, son fármacos que bloquean los efectos del objetivo mamífero de la rapamicina, una enzima que tiene una función importante en la regulación de la síntesis de proteínas que controlan la división celular; llegan a causar opacidades en el pulmón con o sin enfermedad intersticial difusa y consolidación del parénquima pulmonar. Los pacientes pueden estar asintomáticos con solo datos radiográficos o manifestar síntomas, como tos, disnea e hipoxemia, o ambas, y algunas veces hay alteraciones sistémicas, como fiebre y fatiga. La incidencia de ILD por everolimús también parece ser mayor en enfermos japoneses. El tratamiento abarca la reducción o la suspensión de la dosis y, en algunos casos, la adición de glucocorticoides.

Los inhibidores del punto de control inmunitario de la vía PD-1 y PD-L1 aprobados por la Food and Drug Administration, incluidos nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab, mejoran la actividad antitumoral al bloquear los reguladores negativos de la función de los linfocitos T. La neumonitis inmunitaria es poco frecuente (10%) pero es una complicación quizá letal de estos medicamentos. Los síntomas de neumonitis comprenden tos, jadeos, disnea y fiebre, y a menudo sólo provocan cambios radiográficos. La neumonitis muestra lesiones en parche con apariencia de vidrio esmerilado o infiltrados nodulares diseminados, o ambos, que predominan en los lóbulos inferiores. El tratamiento incluye la suspensión temporal o permanente del medicamento y la adición de dosis altas de glucocorticoides.

La neumonitis o la fibrosis por radiación, o ambas, es un efecto secundario relativamente frecuente de la radioterapia torácica; puede ser aguda o crónica. La toxicidad pulmonar por radiación depende del volumen pulmonar radiado, la dosis por fracción y la dosis total de radiación. Entre mayor sea el campo pulmonar radiado, mayor es el riesgo de neumonitis por radiación. El uso de quimiorradiación concurrente, en particular los regímenes que incluyan paclitaxel, aumenta la afectación pulmonar. La neumonitis por radiación se genera casi siempre dos a seis meses después de finalizada la radioterapia. El síndrome clínico, que varía en gravedad, consiste en disnea, tos con esputo escaso, febrícula e infiltrado nebuloso inicial en las radiografías del tórax. Por lo general, el infiltrado y el daño hístico se limitan al campo de radiación. La CT puede mostrar opacidades en vidrio esmerilado, consolidación, fibrosis, cicatrización atelectásica, pérdida de volumen pleural o engrosamiento pleural. Más adelante, quizá surja infiltrado alveolar irregular en placas y broncogramas aéreos, que pueden progresar a insuficiencia respiratoria aguda, la cual a veces es letal. Tal vez sea necesaria la biopsia pulmonar para hacer el diagnóstico. Los infiltrados asintomáticos encontrados de manera incidental después de la radioterapia no necesitan tratamiento; sin embargo, debe administrarse prednisona cuando hay fiebre u otros síntomas. La dosis debe reducirse con lentitud después de la resolución de la neumonitis por radiación, ya que la suspensión súbita de los glucocorticoides puede causar exacerbación de la neumonía. La fibrosis tardía por radiación tal vez se presente años después de la radioterapia y se manifiesta por disnea de esfuerzo, a menudo leve, pero que puede progresar a insuficiencia respiratoria crónica. El tratamiento es de apoyo.

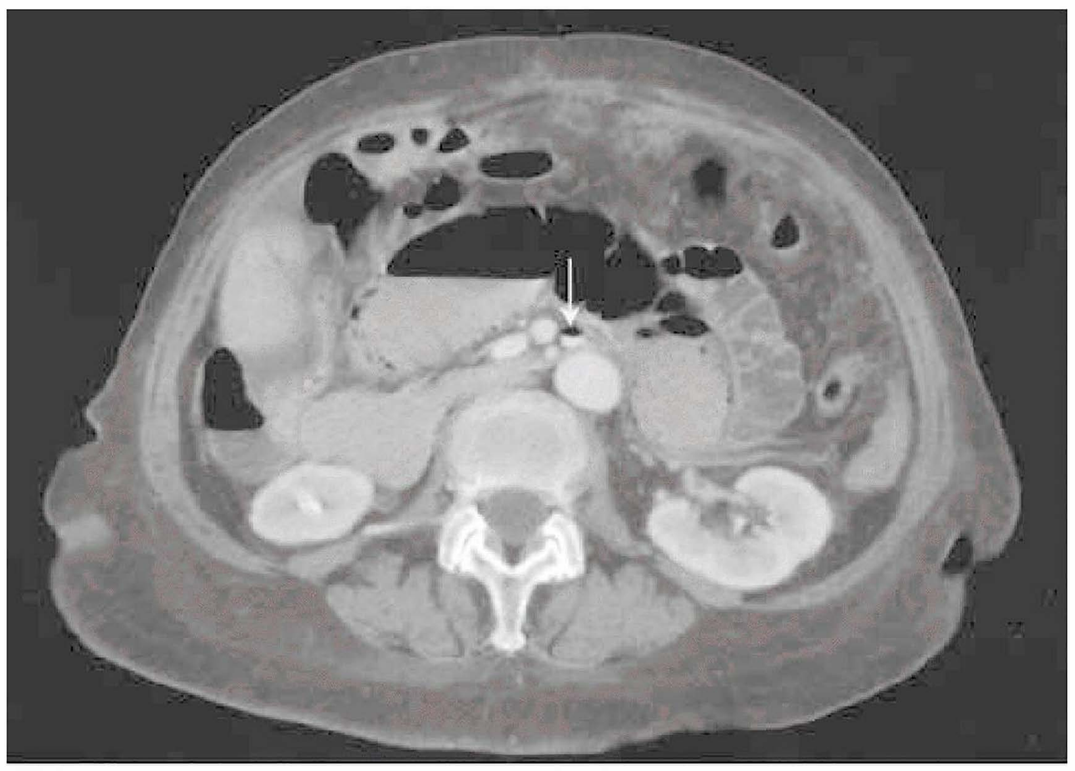
La neumonitis por radiación clásica que causa fibrosis pulmonar se debe a la producción de citocinas locales inducida por la radiación, como el factor de crecimiento β derivado de las plaquetas, el factor de necrosis tumoral, las interleucinas y el factor de crecimiento transformador β en el campo de radiación.

La SBRT es un método de radioterapia que se ha usado en el tratamiento del cáncer pulmonar en estadio I en pacientes que por razones médicas no son elegibles para cirugía. La SBRT administra con precisión dosis altas de radiación en una o pocas fracciones terapéuticas a una masa pulmonar definida por imagen. La mayoría de los cambios agudos después de la SBRT ocurre tres meses después o más del tratamiento, y la forma del daño inducido se asemeja al tumor.

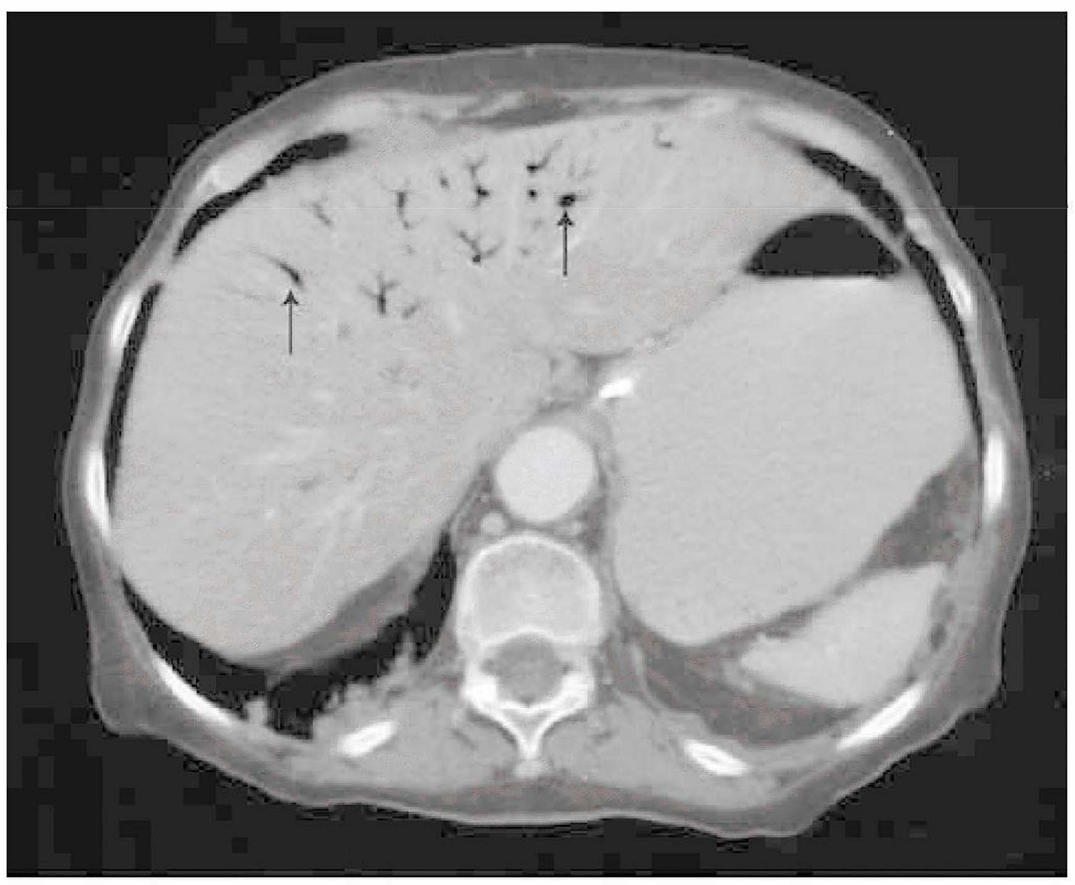
La neumonía es un problema común en enfermos que reciben tratamiento contra el cáncer **(cap. 70)**. En personas con infiltrados pulmonares que están afebriles, la insuficiencia cardiaca y los émbolos pulmonares múltiples se encuentran en el diagnóstico diferencial.

ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA

La *enterocolitis neutropénica* (tiflitis) es la inflamación y la necrosis del ciego y los tejidos circundantes que quizá complique el tratamiento de la leucemia aguda; sin embargo, puede involucrar cualquier segmento del tubo digestivo, incluidos intestino delgado, apéndice y colon. Esta complicación también se ha observado en otras formas de cáncer tratadas con taxanos, 5-fluorouracilo, irinotecán, vinorelbina, cisplatino, carboplatino y quimioterapia en dosis altas **(fig. 71-5)**. También se ha notificado en pacientes con sida, anemia aplásica, neutropenia cíclica, reacciones idiosincrásicas a medicamentos que incluyen antibióticos y regímenes inmunosupresores. El paciente manifiesta dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho, a menudo con hipersensibilidad al rebote y abdomen tenso y distendido, acompañado de fiebre y neutropenia. La diarrea acuosa (que a menudo contiene mucosa desprendida) y la bacteriemia son frecuentes y quizás haya hemorragia. Las radiografías abdominales simples por lo general tienen poco valor en el diagnóstico; la CT quizá muestre engrosamiento de la pared intestinal, sobre todo en el ciego, con edema de la pared intestinal, torsión mesentérica y ascitis, y puede ayudar a diferenciar la colitis neutropénica de otros trastornos abdominales, como apendicitis, diverticulitis y colitis por *Clostridium difficile*. Los pacientes con espesor de la pared intestinal >10 mm detectado por ecografía tienen tasas de mortalidad más altas. Sin embargo, el engrosamiento de la pared intestinal es notablemente mayor en personas con colitis por *C. difficile*. La neumatosis intestinal es



A



B

FIGURA 71-5 Tomografía computarizada (CT) abdominal de una mujer de 72 años de edad con enterocolitis neutropénica secundaria a quimioterapia. *A.* Aire en la vena mesentérica inferior (*flecha*) y pared intestinal con neumatosis. ***B.*** La CT de la región superior del abdomen muestra aire en la vena porta (*flechas*).

Biblioteca Médica Virtual

un dato más específico que se observa sólo en aquellos con enterocolitis neutropénica e isquemia. La participación combinada del intestino delgado y el colon sugiere el diagnóstico de enterocolitis neutropénica. La administración rápida de antibióticos de amplio espectro, reposo intestinal y aspiración nasogástrica pueden revertir el proceso. El uso de factores de crecimiento mieloides mejora de modo importante el resultado. La intervención quirúrgica sólo se efectúa en los casos graves con indicios de perforación, peritonitis, intestino gangrenoso o hemorragia digestiva a pesar de la corrección de cualquier coagulopatía.

La incidencia de colitis por *C. difficile* aumenta; sus cepas más nuevas producen ~20 veces más toxinas A y B en comparación con las estudiadas en el pasado. El riesgo de *C. difficile* también aumenta con la quimioterapia. Se debe agregar un plan con antibióticos contra este microorganismo si no puede descartarse la colitis pseudomembranosa.

CISTITIS HEMORRÁGICA

La cistitis hemorrágica se caracteriza por hemorragia difusa de la vejiga que se genera como consecuencia de la quimioterapia (en especial ciclofosfamida o ifosfamida), radioterapia, BMT o infecciones oportunistas, o todos al mismo tiempo. Tanto la ciclofosfamida como la ifosfamida se metabolizan a acroleína, la cual es un producto químico irritante fuerte que se excreta en la orina. El contacto prolongado o las concentraciones altas pueden provocar irritación y hemorragia vesicales. Los síntomas incluyen hematuria macroscópica, poliuria, disuria, ardor, urgencia, incontinencia y nicturia. El mejor tratamiento es la prevención; conservar el flujo de orina alto minimiza la exposición. Además, el 2-mercaptoetanosulfonato desintoxica los metabolitos y puede administrarse de manera conjunta con los fármacos inductores. Por lo general, el 2-mercaptoetanosulfonato se proporciona tres veces en el día de la administración de la ifosfamida; cada dosis debe corresponder a 20% de la dosis total de la ifosfamida. Si aparece cistitis hemorrágica, preservar el flujo de orina alto quizá sea suficiente como una medida de apoyo; si el tratamiento conservador es ineficaz, el riego de la vejiga con solución de formalina al 0.37-0.74% durante 10 min detiene el sangrado en la mayoría de los casos. La *N*-acetilcisteína también es útil en la irrigación. La prostaglandina puede inhibir el proceso. En casos extremos, quizá sea necesaria la ligadura de las arterias hipogástricas, la derivación urinaria o la cistectomía.

En caso de BMT, los fármacos del régimen terapéutico (p. ej., ciclofosfamida) causan cistitis hemorrágica de inicio temprano y la de inicio tardío suele deberse al virus BK (BKV) del polioma o al adenovirus tipo 11. La carga de BKV en orina sola o en combinación con enfermedad aguda de injerto contra hospedador se correlaciona con la aparición de cistitis hemorrágica. Las causas víricas se detectan casi siempre mediante pruebas de diagnóstico basadas en la reacción en cadena de la polimerasa. El tratamiento de la cistitis hemorrágica vírica es en gran medida de apoyo, con reducción de las dosis de fármacos inmunosupresores, si es posible. No está aprobado ningún tratamiento antivírico, aunque se publicó que el cidofovir fue efectivo en una serie pequeña. El tratamiento con oxígeno hiperbárico se utilizó con éxito en pacientes con cistitis hemorrágica por BKV y cistitis inducida por ciclofosfamida durante el trasplante de células madre hematopoyéticas, así como en la cistitis hemorrágica por radiación.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Muchos de estos fármacos causan reacciones de hipersensibilidad, tales reacciones son impredecibles y quizá letales. La mayoría de ellas tiene lugar durante o después de algunas horas de la administración parenteral del medicamento. Los taxanos, los compuestos de platino, la asparaginasa, el etopósido, la procarbazina y agentes biológicos, incluidos rituximab, bevacizumab, trastuzumab, gemtuzumab, cetuximab y alemtuzumab, casi siempre se vinculan más con reacciones de hipersensibilidad aguda que otros. Tales reacciones a algunos medicamentos, como los taxanos, se producen durante la primera o la segunda dosis administradas. La hipersensibilidad a los compuestos de platino se observa después de exposición prolongada. Las pruebas en la piel pueden identificar a los enfermos en riesgo de hipersensibilidad después del contacto con el carboplatino. La premedicación con los antagonistas de los receptores de histamina H_1 y H_2 y los glucocorticoides reduce la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a los taxanos, en particular paclitaxel. A pesar de la premedicación, aún pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. En estos casos, es posible intentar con cuidado la desensibilización rápida en la unidad de cuidados intensivos o el retratamiento, pero tal vez se requiera el uso de fármacos alternativos. Las pruebas cutáneas se aplican para valorar la participación de la IgE en la reacción. Los valores de triptasa medidos en el momento de la reacción ayudan a explicar el mecanismo y su gravedad. El aumento de las concentraciones de triptasa indica la activación subyacente de los mastocitos. Los pacientes elegibles para la desensibilización incluyen aquellos con hipersensibilidad leve a grave tipo I, con reacciones mediadas por mastocitos y dependientes de IgE durante la infusión de quimioterapia o poco después.

LECTURAS ADICIONALES

Bauer R *et al.*: Treatment of epileptic seizures in brain tumors: A critical review. Neurosurg Rev 37:381, 2014.

Bodnar TW: Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: A clinical review. J Clin Endocrinol Metab 99:713, 2014.

Jones GL *et al.*: Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 169: 661, 2015.

Laufer I *et al.*: The NOMS framework: Approach to the treatment of spinal metastatic tumors. Oncologist 18:744, 2013.

Lee DW *et al.*: Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 124:188, 2014.

Lin X, DeAngelis LM: Treatment of brain metastases. J Clin Oncol 33:3475, 2015.

Mack F *et al.*: Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors. Cancer Treat Rev 43:83, 2016.

Nishino M *et al.*: Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. Cancer Immunol Res 4:289, 2016.

Rice TW *et al.*: The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics and evolving etiology. Medicine 85:37, 2006.

Ruggiero A *et al.*: Management of hyperleukocytosis. Curr Treat Options Oncol 17:7, 2016.

72 Cáncer de piel

Brendan D. Curti, Sancy Leachman, Walter J. Urba

MELANOMA

Las lesiones pigmentadas son algunos de los trastornos más frecuentes detectados en la exploración de la piel. La gran dificultad para el médico es diferenciar los melanomas cutáneos que ocasionan la mayor parte de las muertes por cáncer de la piel, del resto de las neoplasias, por lo común benignas. El melanoma cutáneo puede presentarse en adultos de todas las edades, incluso en personas jóvenes y miembros de todas las razas; su sitio en la piel y sus características peculiares lo tornan detectable todavía cuando su extirpación quirúrgica completa es posible. En la **figura 72-1** se muestran ejemplos de lesiones pigmentadas malignas y benignas.

EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma es una neoplasia maligna de melanocitos, células que producen pigmento originadas de la cresta neural y que migran a la piel, las meninges, las membranas mucosas, la zona superior del esófago y los ojos. En cada uno de estos órganos dichas células tienen la capacidad de transformarse en otras cancerosas, pero la mayor parte se origina en la piel. También existen melanomas en la mucosa de la cabeza y el cuello (cavidad nasal, senos paranasales y cavidad bucal), aparato digestivo, sistema nervioso central (SNC), aparato genital femenino (vulva, vagina) y conducto uveal del ojo. El melanoma cutáneo es predominantemente un cáncer de personas caucásicas (98% de los casos); su incidencia se relaciona con el lugar de residencia, lo cual constituye una prueba esencial de la participación de la exposición a la luz solar. La afectación de los varones es un poco mayor que la de las mujeres (1.3:1); la mediana de la edad para la fecha del diagnóstico es después de los 50 años. En 2016, en Estados Unidos más de 76 000 personas, según expectativas, terminarían por presentar melanomas; de ese grupo se calculó que 10 130 morirían. Los índices de mortalidad comenzaron a aumentar a los 55 años y el incremento máximo se situó en varones >65 años de vida. Un aspecto preocupante es el aumento

Biblioteca Médica Virtual

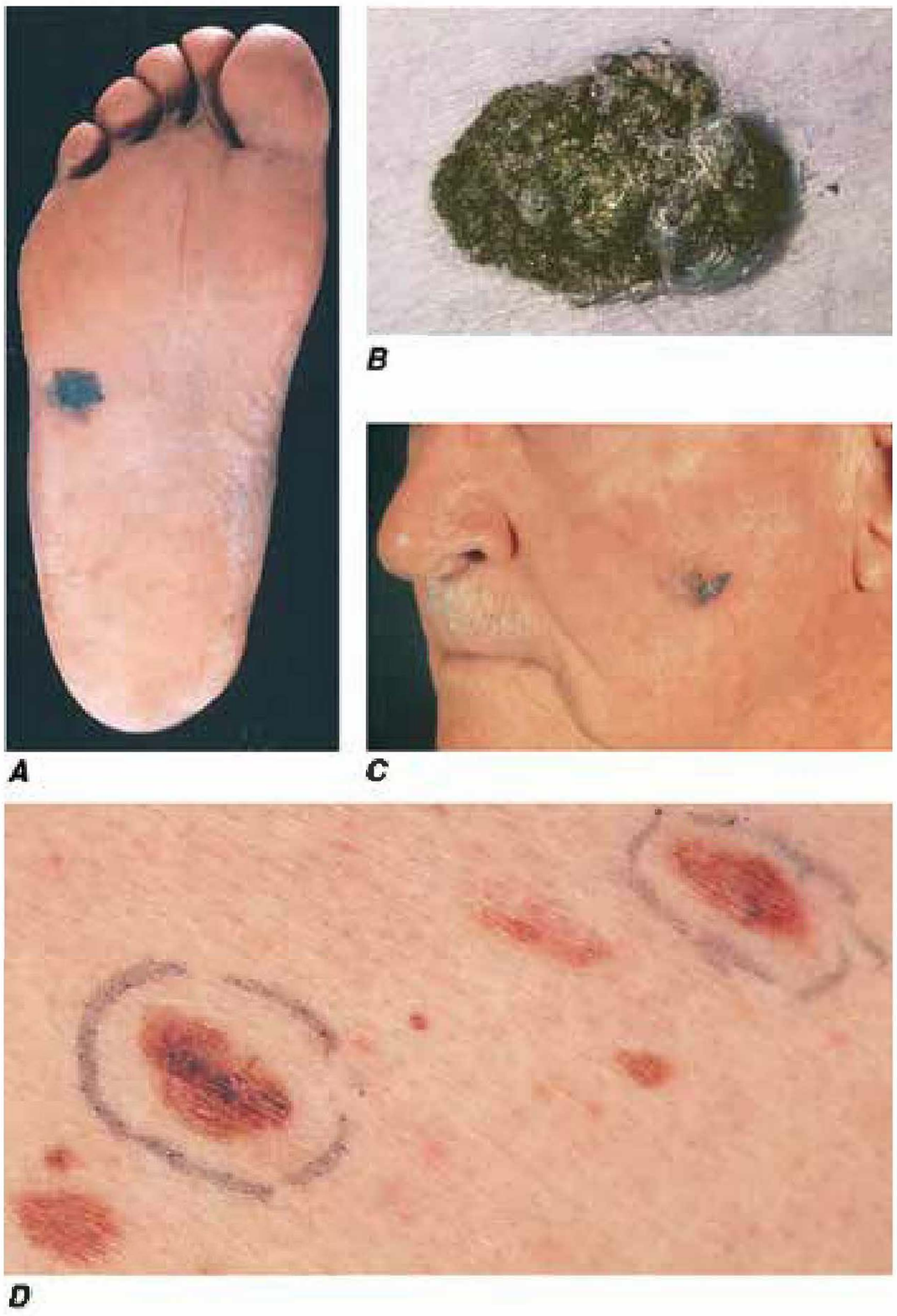


FIGURA 72-1 Lesiones pigmentadas atípicas y malignas. El melanoma más común es el de extensión superficial (no se muestra). ***A.*** Melanoma acral lentiginoso, que es el más común en personas de raza negra, asiáticos e hispanos, asume la forma inicial de una mácula hiperpigmentada cada vez más grande o una placa en las palmas y las plantas. ***B.*** Melanoma nodular, que se manifiesta más a menudo como un nódulo oscuro con úlceras o costras, de proliferación rápida. ***C.*** Melanoma lentigo maligno que aparece en zonas de la piel expuestas a la luz solar; su aspecto es de una mácula o placa hiperpigmentada grande con bordes irregulares y pigmentación variable. ***D***. Los nevos displásicos son lesiones nevomelanocíticas de pigmentación y forma irregulares que pueden vincularse con melanomas familiares.

de los índices en mujeres <40 años; gran parte de tal incremento, según se piensa, provino de un mayor énfasis en considerar a la piel bronceada como una imagen de belleza, la mayor disponibilidad y el uso de camas bronceadoras bajo techo, además de la exposición intensa a luz ultravioleta (UV) en la niñez. La información más reciente del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) revela que entre los años 2004 y 2013 la tasa de casos nuevos de melanoma se incrementó 1.4% al año, mientras que los índices de mortalidad permenecieron estables. Todo esto en el contexto de una mejoría relativa de la supervivencia a cinco años de 93.1 a 93.3% en general, pese al índice de supervivencia de 17.9% para los que tienen diagnóstico de metástasis a distancia. Estas estadísticas subrayan la necesidad de fomentar la prevención y la detección oportunas.

CONSIDERACIONES GLOBALES



En el mundo, la frecuencia de los cánceres cutáneos, tanto melanoma como no melanoma, se ha incrementado. Cada año, entre dos y tres millones de personas padecerá algún cáncer de piel distinto del melanoma; en el año 2012 hubo 232 000 casos de melanoma. La mayor frecuencia del melanoma se observa en Nueva Zelanda y Australia, lo que concuerda con caucásicos que viven en latitudes con mayor exposición a los rayos UV. La probabilidad de padecer melanoma es de 25 por 100 000 entre los caucásicos no hispanos, cuatro por 100 000 en los hispanos y uno por 100 000 en los individuos de raza negra.

Las poblaciones de piel oscura (como las que viven en India y Puerto Rico), los individuos afroamericanos y las personas que habitan en el este de Asia también padecen melanomas, pero su frecuencia es entre 10 y 20 veces menor que en los caucásicos. En estas poblaciones, los melanomas cutáneos a menudo se diagnostican en un estadio más avanzado y su pronóstico tiende a ser peor. Además, en las poblaciones que no son caucásicas, la frecuencia de melanoma acral (subungueal, plantar, palmar) y mucoso es mucho mayor. En China, cada año se notifican cerca de 20 000 casos nuevos y, a diferencia de lo que sucede en Estados Unidos, donde la frecuencia es estable, la mortalidad está aumentando. Quizá parte de la razón es el intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento del melanoma entre China y los países occidentales, o bien el hecho de que entre los asiáticos y poblaciones de piel oscura, los melanomas que se originan en la piel (que comprenden a 50-70% de los pacientes frente a 90% en el oeste) se originan en zonas acrales y otras regiones mucosas, los cuales conllevan un peor pronóstico que los melanomas cutáneos diagnosticados en Occidente.

FACTORES DE RIESGO

Presencia de nevos El riesgo de presentar melanoma depende de factores genéticos, ambientales y del hospedador. En ese sentido, los factores de mayor peso respecto al melanoma son la presencia de múltiples nevos benignos o atípicos y antecedentes familiares o personales de la neoplasia. La presencia de >40% de nevos melanocíticos, comunes o displásicos, constituye un marcador del mayor riesgo de melanoma. Se han considerado a los nevos como lesiones precursoras porque se transforman en melanomas; sin embargo, el riesgo real de cualquier nevo específico es extraordinariamente pequeño. En promedio, 25% de los melanomas muestra un vínculo histológico con los nevos, pero la mayor parte surgen *de novo*. El número de masas atípicas clínicamente puede variar de uno a varios cientos y diferir por lo común entre sí, en su aspecto, aunque algunas personas exhiben múltiples nevos atípicos similares (nevos distintivos). Los bordes suelen ser poco precisos y borrosos, y las características pigmentarias tienen una gran heterogeneidad, en comparación con los nevos benignos adquiridos. Las personas con masas atípicas y antecedente familiar de melanoma, según señalamientos, tienen un riesgo permanente >50% de presentar melanoma; en ellas está justificada la vigilancia minuciosa por parte de un dermatólogo. De 90% de sujetos cuya enfermedad es esporádica (p. ej., sin antecedentes familiares de melanoma), cerca de 40% tiene masas clínicamente atípicas en comparación con 5 a 10% estimados respecto a la población en su totalidad.

Entre los precursores del melanoma están los nevos melanocíticos congénitos clasificados en pequeños (≤1.5 cm), medianos (1.5-20 cm) y gigantes (>20 cm). El riesgo es mayor en el caso de los nevos melanocíticos gigantes, llamados también nevos del tronco en bañador, malformación rara que afecta a una de cada 30 000 a 100 000 personas. El riesgo permanente de presentar melanoma, según cálculos, puede llegar a 6%, razón por la cual es prudente la extirpación profiláctica desde la etapa inicial de la vida. Por lo regular, esto necesita la extirpación estadificada y cubrimiento con injertos cutáneos de espesor parcial. La cirugía no puede eliminar todas las células névicas de riesgo, de modo que algunas pueden penetrar en los músculos o el SNC debajo del nevo. Los nevos melanocíticos congénitos de tamaños pequeño a mediano afectan a 1% de las personas; el riesgo de padecer melanoma durante la vida por un nevo típico es reducido y se calcula que es de 0.03% (uno en 3 164) para varones y de 0.009% (uno en 10 800) para mujeres. El tratamiento de los nevos melanocíticos congénitos medianos o pequeños sigue siendo controversial; se basa sobre todo en los signos histológicos de las biopsias obtenidas de nevos atípicos.

Antecedentes personales y familiares Una vez hecho el diagnóstico, se necesita la vigilancia permanente de las personas con melanoma, porque el riesgo de que surja otra neoplasia igual es 10 veces mayor que el correspondiente a la población general. Los familiares de primer grado están expuestos a un mayor riesgo de que surja dicha neoplasia, en comparación con personas sin dicho antecedente, pero sólo 5 a 10% de todos los melanomas tienen ese origen. En los melanomas familiares, los pacientes tienden a ser más jóvenes a la fecha del primer diagnóstico, las lesiones son más delgadas, la supervivencia mejora y es frecuente que surjan múltiples melanomas primarios.



Susceptibilidad genética Se sabe que 20-40% de los casos de melanoma hereditario (0.2-2% de todas estas neoplasias) provienen de mutaciones de líneas germinales en el inhibidor 2A de cinasa dependiente de ciclina, en el ciclo celular (*CDKN2A, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*). En realidad, 70% de todos los melanomas cutáneos muestra mutaciones o deleciones que afectan el *locus CDKN2A* en el cromosoma

Biblioteca Médica Virtual

9p21; dicho *locus* codifica dos proteínas oncosupresoras distintas que provienen de marcos de lectura alternos: p16 y ARF ($p14^{ARF}$). La proteína p16 inhibe la fosforilación mediada por CDK4/6 y la inactivación de la proteína de retinoblastoma (RB, *retinoblastoma*), en tanto que ARF inhibe la degradación de p53 mediada por MDM2 ubicuitina. El resultado final de la pérdida de *CDKN2A* es la inactivación de dos vías oncosupresoras críticas que son RB y p53, que controlan la incorporación de células en el ciclo celular. Algunos estudios han señalado un mayor riesgo de cáncer pancreático en familias predispuestas a melanoma, con mutaciones de *CDKN2A*. El segundo *locus* de gran riesgo susceptible de melanoma es el CDK4; está en el cromosoma 12q3, el cual codifica la cinasa inhibida por p16. Las mutaciones de *CDK4*, que también inactivan la vía RB, son mucho más raras que las de *CDKN2A*. Las mutaciones de la línea germinal en el factor de transcripción propio de la microftalmía (*MITF, microphthalmia-associated transcription factor*) en un oncogén específico de la línea de melanoma, predisponen al desarrollo de melanomas familiares y esporádicos.

El gen del receptor 1 de melanocortina (*MC1R*, *melanocortin-1 receptor*) es un factor de riesgo moderado que se hereda, con susceptibilidad a mostrar melanoma. La radiación solar estimula la síntesis de melanocortina (hormona estimulante de melanocitos α [*α-MSH*, *α-melanocyte-stimulating hormone*]), el ligando de *MC1R*, que es un receptor acoplado a la proteína G que emite señales a través de AMP cíclico y regula la cantidad y el tipo de pigmento producido. *MC1R* es muy polimórfico; entre sus 80 variantes están las que originan la pérdida parcial de las vías de señales y culminan en la generación de feomelaninas rojas/amarillas, que no protegen del sol y generan cabello rojo, en lugar de eumelaninas pardas/negras que son fotoprotectoras. El fenotipo del color rojo del cabello (RHC, *red hair color*) se acompaña de piel blanca, cabello rojizo, efélides, mayor sensibilidad a la luz solar y un riesgo mayor de melanoma. Además de su poca capacidad protectora contra los rayos UV en relación con la eumelanina, la mayor síntesis de feomelanina en personas con polimorfismos desactivadores de *MC1R* también constituye una contribución carcinógena independiente de los rayos UV a la melanogénesis a través del daño oxidativo y menor reparación del DNA dañado.

Otros polimorfismos de baja penetrancia más frecuentes tienen efectos mínimos sobre la predisposición al melanoma; éstos incluyen otros genes vinculados con la pigmentación, el número de nevos, las respuestas inmunológicas, la reparación del DNA, el metabolismo y el receptor de vitamina D. Alrededor de 50% del riesgo genético de padecer melanoma hereditario se puede adjudicar a genes de predisposición para padecer melanoma previamente identificados; cerca de 40% del riesgo es secundario a CDKN2A. El riesgo hereditario ausente probablemente es resultlaldo de la herencia de otros genes modificadores, exposiciones ambientales compartidas o ambos factores.

PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA

La prevención primaria del cáncer cutáneo melanomatoso y no melanomatoso (NMSC, *nonmelanoma skin cancer*) se basa en la protección contra rayos actínicos. Las iniciativas de salud pública, como el programa SunSmart iniciado en Australia y que funciona actualmente en Europa y Estados Unidos, demostraron que los cambios conductuales disminuyen la incidencia de NMSC y melanoma. Las medidas preventivas deben comenzar en la niñez, porque el daño por luz UV comienza en fecha temprana a pesar de que los cánceres terminan por presentarse años después. Algunas personas se broncean de manera compulsiva. Ahora ya se conoce mejor la adicción al bronceado y la biología de las conexiones cutáneas-nerviosas que quizá originan esta conducta. Se han ampliado los conocimientos sobre factores biológicos como la adicción al bronceado que, según se ha planteado, comprende la estimulación de centros de recompensa en el cerebro en que participan las vías de dopamina, y la secreción cutánea de β-endorfinas después de la exposición a rayos UV. Hay que alentar el uso habitual de protectores solares de amplio espectro que bloqueen los rayos UVA y UVB con un factor de protección solar (SPF, *sun protection factor*) de al menos 30, además de ropas protectoras. También es recomendable no utilizar camas de bronceado y exposición a la luz solar entre las 10:00 y las 14:00 horas).

Las medidas de prevención secundarias incluyen orientación, detección sistemática e identificación oportuna. Hay que enseñar a los pacientes el cuadro clínico del melanoma (ABCDE, véase más adelante) y pedirles que indiquen al personal correspondiente cualquier neoformación u otro cambio en una lesión pigmentada. En Estados Unidos se distribuyen folletos patrocinados por la *American Cancer Society*, la *American Academy of Dermatology*, el *National Cancer Institute* y la *Skin Cancer Foundation*. La autoexploración mensual puede mejorar la posibilidad de detectar cambios. Aunque el *U.S. Preventive Services Task Force* plantea que no hay suficientes pruebas para recomendar o rechazar el uso de detección oportuna de cáncer cutáneo, al parecer la exploración de toda la piel es una forma práctica y sencilla de disminuir la cifra de mortalidad de dicha neoplasia. De acuerdo con la presencia o ausencia de factores de riesgo, se individualizarán las estrategias de detección temprana, situación particularmente válida en pacientes con masas clínicamente atípicas (nevos displásicos) y en quienes tienen el antecedente personal de melanoma. Para estos individuos, un dermatólogo se encargará de la vigilancia e incluirá en su atención la fotografía de todo el cuerpo y la dermoscopia cuando convenga. Las personas con tres o más melanomas primarios y las familias en que hubo como mínimo un caso de melanoma invasor o dos o más casos de melanoma, cáncer pancreático o ambas neoplasias en parientes de primero o segundo grado en el mismo lado de la familia, pueden beneficiarse de estudios genéticos. Se necesita tratar de manera inicial todas las lesiones precancerosas y las del tipo *in situ*. La detección temprana de tumores pequeños permite utilizar modalidades terapéuticas más sencillas con cifras mayores de curación y menores complicaciones.

DIAGNÓSTICO

El objetivo principal es identificar al melanoma antes de que se produzca invasión tumoral y metástasis mortales. La detección temprana puede facilitarse al aplicar el esquema ABCDE: *a*simetría (las lesiones benignas por lo común son simétricas); irregularidad de *b*orde (casi todos los nevos tienen bordes netos y precisos); variegación del *c*olor (las lesiones benignas por lo común muestran pigmento claro u oscuro uniforme); *d*iámetro >6 mm (el diámetro de un borrador de lápiz), y *e*volución (cualquier cambio del tamaño, la forma, el color o elevación o síntomas nuevos como expulsión de sangre, prurito y costras). Además, cualquier nevo de aspecto atípico que difiere de los demás nevos de la persona ("patito feo") debe considerarse sospechoso.

Toda la superficie cutánea, incluida la piel cabelluda y las mucosas, además de las uñas, debe explorarse en cada paciente. Es importante que haya una iluminación intensa en la estancia y es útil una lupa para valorar las variaciones en las características del pigmento. Se obtendrá un fragmento de toda lesión sospechosa y la valorará un especialista o se registrará en el expediente clínico, con fotografía o con ambos recursos, para seguimiento. El método orientado para explorar lesiones individuales, la dermoscopia, utiliza amplificación de bajo nivel de la epidermis y a veces permite una visualización más exacta de las características de pigmentación, en comparación con lo que se puede lograr a simple vista. Otras tecnologías, como la microscopia confocal *in vivo*, las imágenes multi e hiperespectrales, la tomografía de coherencia óptica, los perfiles de expresión genética, la cinta adhesiva y los métodos de conductancia eléctrica, se están refinando para mejorar la detección oportuna del melanoma.

Biopsia Toda lesión cutánea hiperpigmentada cuyo tamaño o forma cambió o que posee otros signos que sugieran un melanoma maligno es elegible para la obtención de un fragmento para biopsia. Se sugiere la biopsia por extirpación con bordes de 1 a 3 mm, lo cual facilita la valoración patológica de la lesión, permite la medición activa del espesor si la lesión es melanoma y constituye el tratamiento definitivo si la lesión es benigna. En el caso de lesiones de gran tamaño o en sitios anatómicos en que es imposible la biopsia por extirpación (como la cara, las manos y los pies), la toma de material por incisión a través de casi todas las zonas nodulares u oscuras de la lesión constituye un método aceptable. La biopsia incisional al parecer no facilita la proliferación del melanoma. En el caso de lesiones sospechosas se hará todo intento para conservar la capacidad de valorar los bordes profundos y periféricos y practicar estudios de inmunohistoquímica. Una alternativa aceptable es la obtención del material de biopsia por rasuramiento, en particular si es poca la sospecha de que se trate de un cáncer. Deben ser lo suficientemente profundas como para abarcar el componente más profundo de la lesión completa eliminando cualquier pigmento encontrado en la base de la lesión para incluirlo con la biopsia. Un patólogo experto en lesiones pigmentadas debe interpretar el resultado de la biopsia; la notificación debe incluir el espesor de Breslow, mitosis por milímetro cuadrado en el caso de lesiones y ≤1 mm; presencia o ausencia de úlceras y estado de los bordes periféricos y profundos. El espesor de Breslow es el máximo de un melanoma cutáneo primario medido en la laminilla, desde la porción más alta de la capa granulosa epidérmica o de la base de la úlcera, hasta el plano más hondo del tumor. Para distinguir a un melanoma de un nevo benigno en un caso difícil es útil recurrir a la hibridación fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) con sondas múltiples e hibridación genómica comparativa (CGH, *comparative genome hybridization*). Se han diseñado análisis para estudiar el perfil de la expresión génica y mejorar el diagnóstico, pero todavía no se aplican de forma extensa.

Biblioteca Médica Virtual

PATOGENIA Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Manifestaciones clínicas Se han identificado cinco tipos principales de melanoma cutáneo **(cuadro 72-1)**. En los *melanomas de extensión superficial, lentigo maligno* y *acral lentiginoso*, la lesión muestra un periodo de proliferación superficial (llamada radial) en el cual aumenta de tamaño, pero no penetra en lo profundo. En ese periodo los melanomas muestran la mayor capacidad de curación por ablación quirúrgica. Un cuarto tipo, el *melanoma nodular*, no tiene una fase reconocible de proliferación radial y su cuadro inicial suele ser una lesión invasora profunda, capaz de enviar metástasis inmediatas. Cuando la neoplasia comienza a penetrar profundamente la piel, se inicia la fase llamada de proliferación vertical. Los melanomas con una fase de proliferación radial se caracterizan por bordes irregulares y a veces con muescas, además de variación en la distribución del pigmento y del color. Un quinto tipo de melanoma, el de tipo *desmoplástico*, se acompaña de una respuesta fibrótica, invasión de nervios y una mayor tendencia a la recidiva local. En ocasiones, el aspecto clínico de los melanomas es de amelanosis; en ellos el diagnóstico se corrobora por estudio microscópico después de obtención de una muestra para biopsia.

Si bien estos subtipos son diferentes desde el punto de vista clínico e histopatológico, esta clasificación tiene una utilidad pronóstica mínima y el subtipo histológico no forma parte de la estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). La clasificación de los perfiles genómicos y mutacionales del melanoma se utiliza cada vez más y quizá refleja los mecanismos de la tumorigénesis. Estas clasificaciones moleculares informan sobre estrategias para el tratamiento y el seguimiento.

Genómica Datos abundantes obtenidos de investigaciones epidemiológicas y moleculares sugieren que los melanomas cutáneos nacen por medio de múltiples vías causales. Se conocen componentes ambientales y genéticos (la susceptibilidad genética se revisa antes); el mayor factor ambiental en los melanomas cutáneos es la exposición al sol. La radiación solar UV origina cambios genéticos en la piel, pero también entorpece la función inmunitaria en ese órgano, incrementa la producción de factores de crecimiento e induce la formación de especies de oxígeno reactivas que dañan el DNA y que afectan los queratinocitos y los melanocitos.

Gracias al advenimiento de las secuencias de nueva generación (NGS, *next generation sequencing*) ha sido posible realizar la secuenciación completa del exoma de cientos de melanomas cutáneos derivados de la piel no lampiña. Esto ha revelado un panorama genético muy complejo con cambios génicos que son resultado de mutaciones tanto de la línea germinativa (descritos antes) como somáticas. Los melanomas cutáneos tienen uno de los mayores índices de mutación somática (>10 mutaciones/Mb) frente a los demás cánceres; la mayor parte (76% de los tumores primarios y 84% de los melanomas metastásicos) exhibe una firma mutacional que indica exposición a UVR. El índice de mutación varía según la región del cuerpo. Los melanomas originados en la piel con fotodaño crónico albergan muchas más mutaciones que los melanomas provenientes de piel sin fotodaño.

Los melanomas en ocasiones albergan miles de mutaciones, pero sólo unas cuantas son del tipo impulsoras; éstas participan de manera causal en la oncogénesis gracias a la ventaja de crecimiento que le confiere a la célula cancerosa. En la **figura 72-2** se muestran las mutaciones impulsoras identificadas para el melanoma cutáneo. Conforme se ha confirmado la secuencia de más melanomas, se han identificado más mutaciones impulsoras. Estas mutaciones tienden a encontrarse en una fracción más pequeña de pacientes. Las mutaciones impulsoras con frecuencia repercuten en las vías que fomentan la proliferación celular o inhiben las vías normales de apoptosis en respuesta a la reparación del DNA. A menudo se les encuentra en combinación con mutaciones de los genes de predisposición genética antes descritos. Los melanocitos anormales acumulan daño del DNA; se lleva a cabo una selección de todos los atributos que constituyen el fenotipo maligno: invasión, metástasis y angiogénesis.

Una publicación reciente del *Cancer Genome Atlas* (TCGA) propone una clasificación genómica del melanoma cutáneo con base en el patrón de los genes mutados más frecuentes: BRAF, RAS, NF-1 y WT triple (tipo natural). Se identificaron perfiles precisos de alteraciones de DNA que variaron con el sitio de origen y que fueron independientes del subtipo histológico de la neoplasia. Por esa razón, a pesar de que fueron heterogéneos los cambios genéticos, el perfil global de mutación, amplificación y pérdida de genes cancerosos indican que muestran efectos convergentes en vías bioquímicas fundamentales que participan en la proliferación, el envejecimiento y la apoptosis. Una ventaja de esta clasificación es que estas mutaciones pueden usarse para la selección del tratamiento.

En párrafos anteriores se describió la mutación *p16* que afecta la detención del ciclo celular y la mutación *ARF* que origina respuestas apoptóticas deficientes al daño genotóxico. Las vías proliferativas fueron la proteína cinasa activada por mitógeno (MAP, *mitogen-activated protein*) y las vías del fosfatidilinositol 3′ cinasa/AKT (fig. 72-2). *RAS* y *BRAF*, miembros de la vía de MAP cinasa que media de forma típica la transcripción de genes que participan en la proliferación y supervivencia de células, experimentan mutación somática en el melanoma y se transforman en posibles blancos terapéuticos. *N-RAS* presenta mutaciones en cerca de 20% de los melanomas; en 40 a 50% de éstos también producen mutaciones somáticas activadoras de *BRAF*. Al parecer ninguna de las dos mutaciones por sí misma es suficiente para ocasionar el melanoma; por esa razón, a menudo se acompañan de más mutaciones, como la del tipo TERT. Con frecuencia, la

CUADRO 72-1 Subtipos histológicos del melanoma maligno

TIPO	SITIO	EDAD PROMEDIO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO, EN AÑOS	COLOR
Melanoma lentigo maligno	Superficies expuestas a la luz solar en particular la región malar del carrillo y las sienes	70	En zonas planas, predominan los tonos pardo y bronceado, pero a veces hay color gris blanquecino en nódulos, tonos de pardo rojizo, gris azuloso, negro azuloso
Melanoma de extensión superficial	Cualquier sitio (más frecuentemente en la mitad superior del dorso; en mujeres, las piernas)	40-50	Tonos de color café mezclado con rojo azuloso (violáceo); negro azuloso, pardo rojizo y, a menudo, rosa blanquecino; el borde de la lesión es visible, cuando menos en parte, y con elevación palpable (o con ambas características)
Melanoma nodular	Cualquier sitio	40-50	Azul rojizo (violáceo) con negro azuloso; uniforme de color o mezclado con café o negro
Melanoma acral lentiginoso	Palmas y plantas, lecho ungueal, mucosas	60	En zonas aplanadas, predomina el pardo oscuro; en lesiones sobresalientes (placas) predominan los colores pardo negruzco o azul negruzco
Melanoma desmoplástico	Cualquier sitio (predomina en cabeza y cuello)	60	Altamente variable, simula otras lesiones: con frecuencia no existe pigmentación

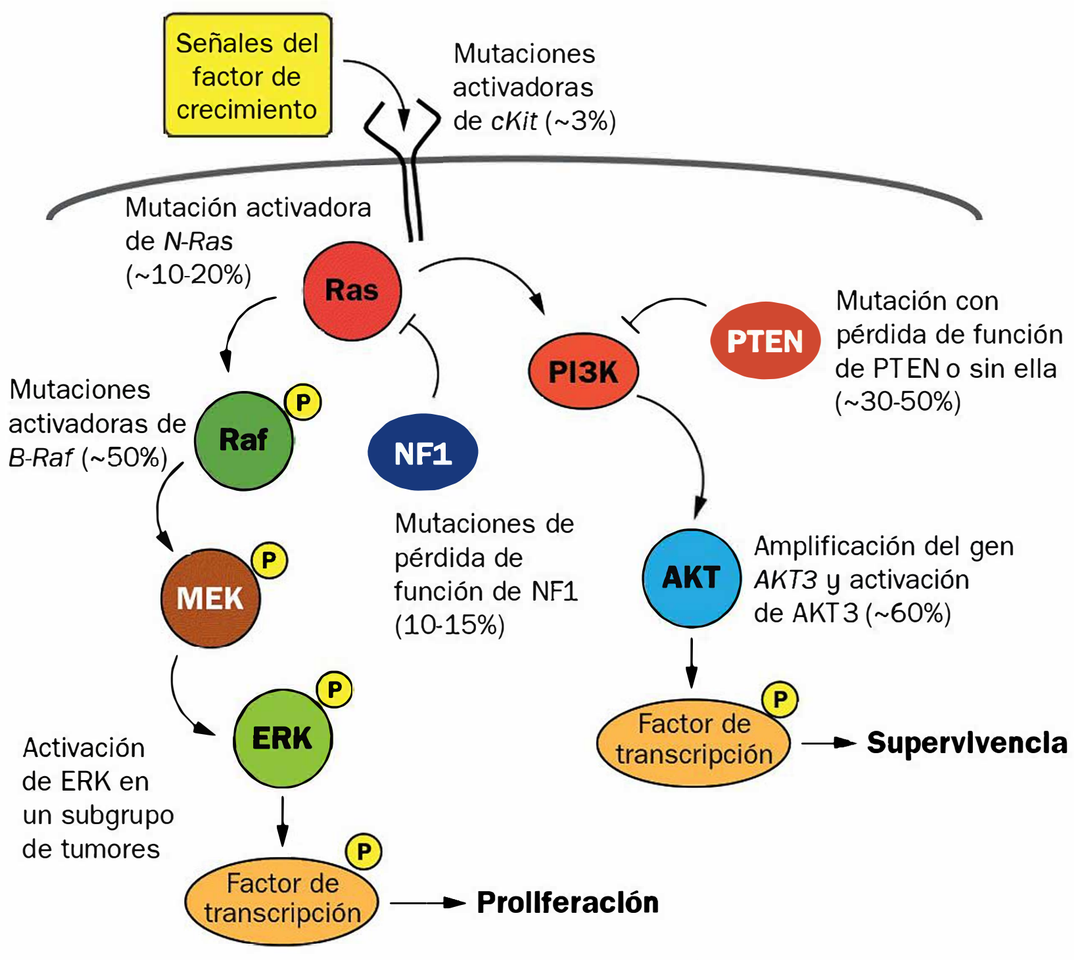


FIGURA 72-2 Vías principales que participan en la génesis del melanoma. Las vías de MAP cinasa y PI3K/AKT que induce la proliferación e inhibe la apoptosis, respectivamente, presentan mutaciones en el caso del melanoma. ERK, cinasa regulada por señales extracelulares; MEK, proteína de cinasa activada por mitógeno; NF-1, gen de neurofibromatosis de tipo 1; PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina.

Biblioteca Médica Virtual

mutación *BRAF* es puntual (cambio de nucleótidos T→A) con lo cual hay una sustitución de vaina por glutamato, aminoácidos (V600E). Las mutaciones de *BRAF* V600E son más frecuentes en personas más jóvenes y surgen en casi todos los melanomas identificados en sitios con exposición intermitente a los rayos solares y con menor frecuencia en melanomas con daño crónico de la luz solar a la piel. Actualmente, las mutaciones *BRAF* son las más importantes para las decisiones terapéuticas respecto a pacientes con melanoma avanzado.

Los melanomas también muestran mutaciones en *AKT* (predominantemente *AKT3*) y *PTEN* (homólogo de fosfatasa y tensina). *AKT* puede amplificarse y *PTEN* puede mostrar deleción o silenciamiento epigenético que origina la activación constitutiva de la vía PI3K/AKT y prolongación de la supervivencia celular al antagonizar la vía intrínseca de apoptosis. La pérdida de *PTEN*, que desregula la actividad de AKT; la mutación de *AKT3* prolongan ambas la supervivencia celular por medio de inactivación de BAD, antagonista BCL-2 de la muerte celular, y la activación del factor de transcripción FOXO1 en tridente que origina la síntesis de genes en favor de la supervivencia. La mutación con pérdida de función en *NF1* que afecta la MAP cinasa y las vías de PI3K/AKT se han descrito en 10 a 15% de los melanomas. En éste, las dos vías de señalización mencionadas (MAP cinasa y PI3K/AKT) intensifican la tumorigénesis, la quimiorresistencia, la migración y la desregulación del ciclo celular. Se han sintetizado fármacos dirigidos que inhiben dichas vías y algunos están disponibles para uso clínico (véase adelante).

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos de máxima importancia en un paciente con el diagnóstico reciente de melanoma se incluyen en la clasificación por estadios **(cuadro 72-2)**. El signo que permite anticipar mejor el riesgo de metástasis es el espesor de la lesión según la clasificación de Breslow. El sitio anatómico del tumor primario conlleva importancia pronóstica; entre los que son favorables están el antebrazo y la pierna (excluidos los pies) y entre los desfavorables están la piel cabelluda, las manos, los pies y las mucosas. En general, las mujeres con enfermedad en estadios I o II muestran una mayor supervivencia que los varones, en parte tal vez porque el diagnóstico se hizo en fecha más temprana; con frecuencia las mujeres muestran melanomas en la pierna, donde hay mayor posibilidad de autoidentificación y el pronóstico es mejor. El efecto de la edad no es directo. Las personas >60 años, en particular los varones, tienen pronósticos peores, dato que se ha explicado en parte por una tendencia a que el diagnóstico sea más tardío (y en consecuencia, los tumores tienen más espesor), y en parte por una mayor proporción de melanomas acrales en varones. No obstante, existe un mayor riesgo de metástasis de ganglios linfáticos en personas jóvenes. Otros factores secundarios importantes reconocidos por medio de la clasificación en estadios incluyen el índice elevado de mitosis, la presencia de úlceras, lesiones microsatelitales, metástasis en tránsito o ambos factores; pruebas de afectación de ganglios, aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa en suero (LDH, *lactate dehydrogenase*), y la presencia y el sitio de metástasis a distancia.

CUADRO 72-2 Criterios de estadificación del melanoma

ESTADIO DE TNM Y PATOLÓGICO	ESPESOR, mm	ÚLCERAS	NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS AFECTADOS	ATAQUE GANGLIONAR	SUPERVIVENCIA CALCULADA A LOS 15 AÑOS (%)
0					98
Tis	*In situ*	No	0	Ninguno	
IA					92
T1a	<1	No, mitosis <1/mm	0	Ninguno	
IB					80
T1b	<1	Sí o mitosis >1/mm	0	Ninguno	
T2a	1.01-2	No	0	Ninguno	
IIA					62
T2b	1.01-2	Sí	0	Ninguno	
T3a	2.01-4	No	0	Ninguno	
IIB					51
T3b	2.01-4	Sí	0	Ninguno	
T4a	>4	No	0	Ninguno	
IIC					37
T4b	>4	Sí	0	Ninguno	
IIIA					68
N1a	T1-4a	No	1	Microscópico	
N2a	T1-4a	No	2 o 3	Microscópico	
IIIB					38
N1a	Cualquiera	Sí	1	Microscópico	
N2a	Cualquiera	Sí	2 o 3	Microscópico	
N1b	Cualquiera	Sí o no	1	Microscópico	
N2b	Cualquiera	Sí o no	2 o 3	Microscópico	
N2c	Cualquiera	Sí o no	Metástasis en tránsito/satélites sin ataque ganglionar		
IIIC					22
N1b	Cualquiera	Sí o no	1	Microscópico	
N2b	Cualquiera	Sí o no	2 o 3	Microscópico	
N2c	Cualquiera	Sí o no	Metástasis en tránsito/satélites sin ataque ganglionar		
N3	Cualquiera	Sí o no	4+ ganglios con metástasis; nódulos confluyentes o metástasis en tránsito/satélites con metástasis en ganglios		
IV		Metástasis a distancia			<10
M1a		Piel, plano subcutáneo			
M1b		Pulmones			
M1c		Otras vísceras			
		Aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa			

Biblioteca Médica Virtual

ESTADIFICACIÓN

Una vez confirmado el diagnóstico de melanoma, es necesaria su estadificación para conocer el pronóstico y el tratamiento. La maniobra en cuestión permite calcular el pronóstico y facilita la selección del tratamiento. En el cuadro 72-2 se incluyen los criterios actuales de estadificación del melanoma y la supervivencia calculada a 15 años, según sus estadios. El estadio clínico del paciente se determina después de la valoración patológica de la lesión melanomatosa de la piel y la valoración clínica/radiológica de enfermedad metastásica. La estadificación patológica también incluye la valoración microscópica de ganglios linfáticos regionales obtenidos con la biopsia del ganglio centinela o la linfadenectomía finalizada según esté indicada. Se deberá obtener de todos los pacientes una anamnesis completa y se prestará atención a manifestaciones que pudieran representar metástasis como malestar general, pérdida de peso, cefaleas, cambios visuales y dolor; la exploración física orientará el sitio del melanoma primario, y se buscarán enfermedad persistente o nódulos dérmicos o subcutáneos que pudieran representar metástasis satélites o en tránsito y también ganglios linfáticos regionales de drenaje, SNC, hígado y pulmones. Se realizará una biometría hemática completa (CBC, *complete blood count*), perfil metabólico completo y la medición de LDH. Son estudios de poca confirmación diagnóstica para identificar metástasis ocultas, pero la presencia de anemia microcítica plantearía la posibilidad de metástasis en intestinos, particularmente en el intestino delgado, y un incremento inexplicado en LDH debe obligar a una valoración más extensa que incluirá tomografía computarizada o posiblemente tomografía por emisión de positrones (o una combinación de ambas). Si surgen signos o síntomas de metástasis habrá que hacer estudios de imagen apropiados para el diagnóstico. En el cuadro inicial se advertirá que >80% de los pacientes tendrán enfermedad circunscrita a la piel y negatividad en la anamnesis y la exploración física; en tales casos no están indicados los estudios de imagen.

TRATAMIENTO

Melanoma

TRATAMIENTO DEL MELANOMA CLÍNICO LOCALIZADO (ESTADIOS I, II)

En el caso del melanoma cutáneo recién diagnosticado se necesita una extirpación quirúrgica amplia de la lesión con un borde de piel normal para eliminar todas las células cancerosas y reducir la posibilidad de recidiva local. Se recomiendan los márgenes siguientes en el caso de un melanoma primario: neoplasia *in situ*, 0.5 a 1.0 cm; neoplasia invasora con un espesor incluso de 1 mm, 1 cm; neoplasia >1.01 a 2 mm, 1 a 2 cm, y >2 mm, 2 cm. En el caso de lesiones en la cara, manos y pies, el cumplimiento preciso de los márgenes mencionados debe dar paso a consideraciones individuales en cuanto a las limitaciones de la cirugía y métodos para disminuir las complicaciones. Sin embargo, en todos los casos, la inclusión de grasa subcutánea en la pieza operatoria facilita al patólogo la medición adecuada del espesor de la pieza y la valoración de los bordes quirúrgicos. Se ha utilizado el imiquimod tópico, sobre todo con el lentigo maligno en sitios con gran influencia estética.

La biopsia del ganglio centinela (SLNB, *sentinel lymph node biopsy*) es un instrumento útil de estadificación que ha sustituido a la disección ganglionar regional planeada para valorar el estado de ganglios regionales. Por medio de SLNB se obtiene información pronóstica y se logra identificar a las personas expuestas a un gran riesgo de recidiva que pudieran ser elegibles para tratamiento posoperatorio. El ganglio centinela inicial que drena el sitio primario es identificado por inyección de colorante azul y un radioisótopo alrededor del sitio primario. Después se identifica el ganglio o ganglios centinelas por inspección del cuenco ganglionar respecto al ganglio teñido de azul, el ganglio con mayor captación del radioisótopo o ganglios que muestran ambas características. Los ganglios identificados se extirpan y se someten a análisis histopatológico cuidadoso por cortes seriados y tinción con hematoxilina y eosina, así como con tinciones inmunohistoquímicas (como S100, HMB45 y MelanA) para identificar melanocitos.

No todos los pacientes necesitan que se les practique SLNB. Aquellos cuyos melanomas tienen un espesor ≤0.75 mm muestran un riesgo <5% de afectación del ganglio centinela (SLN, *sentinel lymph node*) y no necesitan de SLNB. Los individuos con tumores con un espesor >1 mm por lo común se someten a SLNB. En el caso de melanomas de 0.76 a 1.0 mm de espesor cabe considerar la práctica de SLNB en el caso de lesiones con características de alto riesgo como úlceras, índice mitótico alto o invasión linfovascular, pero la sola ablación amplia constituye el tratamiento definitivo habitual. Casi todos los demás individuos sin afectación clínica de ganglios linfáticos deben someterse a SLNB. Aquellos en quienes tal estudio sea negativo, no se practicará la disección ganglionar completa, con sus complicaciones, y sólo podrán ser vigilados o, con base en las características del melanoma primario, se considerarán como elegibles para tratamiento complementario o un estudio clínico. La norma actual de atención de los pacientes con SLN positivo es la práctica de linfadenectomía completa; sin embargo, la disección completa de ganglios linfáticos no es necesaria para aquellos con micrometástasis de ganglios linfáticos <1 mm. Los pacientes con ganglios linfáticos positivos se consideran para tratamiento adyuvante con ipilimumab, α-interferón o la inclusión en una investigación clínica.

TRATAMIENTO DEL MELANOMA CON METÁSTASIS REGIONALES (ESTADIO III)

Los melanomas pueden reaparecer en el borde de la cicatriz o del injerto en la forma de metástasis satélites, que están separadas, por un espacio no mayor de 2 cm desde la cicatriz; como se observa en las metástasis en tránsito que son recidivas >2 cm desde la lesión primaria, pero que no van más allá de la cuenca ganglionar regional, o con mayor frecuencia, como metástasis a un cuenco de ganglios linfáticos que drenan el tumor. Cada uno de los cuadros iniciales se trata por medio de cirugía; después de ella existe la posibilidad de supervivencia sin enfermedad a largo plazo. La perfusión o la infusión de extremidades aisladas, con melfalán e hipertermia, son opciones en personas con recidivas regionales cutáneas extensas en una extremidad. Se han señalado cifras altas de respuesta completa y es posible obtener la paliación notable de los síntomas, pero no hay cambios en la supervivencia global. Otras opciones para el cáncer en tránsito y las metástasis cutáneas y de los tejidos blandos a distancia comprenden inmunoterapia tópica e inyección directa en las lesiones del melanoma. El tratamiento tópico con imiquimod ha sido útil en los pacientes con lesiones dérmicas de volumen reducido. De forma clásica, se ha utilizado la aplicación intralesional del bacilo de Calmette-Guerin (BCG) con un índice elevado de regresión de las lesiones inyectadas y regresión ocasional de alguna lesión a distancia que no ha sido inyectada. El talimogene laherparepvec es un virus oncolítico de herpes simple tipo 1 fabricado que ha sido aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para inyectarse en lesiones de melanoma que no se pueden eliminar completamente por medio de cirugía.

Las personas libres de la enfermedad después de la cirugía pueden mostrar un alto riesgo de presentar recidiva local o a distancia; en ellos hay que considerar el uso de medidas adyuvantes. La radioterapia disminuye el riesgo de recidiva local después de linfadenectomía, pero no modifica la supervivencia global. Los pacientes con grandes ganglios (>3 a 4 cm), con cuatro ganglios afectados o más, o la dispersión extraganglionar en el estudio microscópico, deben ser elegibles para radioterapia. Las medidas complementarias sistémicas están indicadas más bien en individuos con enfermedad en estadio III, pero algunos pacientes sin afectación ganglionar y de alto riesgo (espesor >4 mm o lesiones ulceradas) e individuos con enfermedad en estadio IV totalmente extirpada también podrían obtener beneficio.

Las opciones terapéuticas actuales comprenden ipilimumab, interferón α2b (IFN-α2b) o tratamientos en fase de investigación. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea el punto de control inmunológico antígeno-4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) y acentúa las respuestas inmunitarias antitumorales. El tratamiento con ipilimumab, cuatro dosis de 10 mg/kg IV cada tres semanas y posteriormente cada tres meses durante tres años, mejoró la supervivencia de los pacientes con cáncer de alto riesgo en estadio III frente a los que recibieron placebo. También se pueden administrar dosis elevadas de IFN-α2b durante un año o IFN pegilado a una dosis menor durante cinco años. El único estudio de ipilimumab encontró cierto beneficio en cuanto a la superviviencia, mientras que varios estudios clínicos sobre IFN han publicado una mejoría clara en la supervivencia libre de enfermedad, pero mejoría dudosa en cuanto a la supervivencia global. No se han comparado directamente ambos fármacos. Existen estudios clínicos actuales en los que se aborda este tema y se evalúa el valor potencial de otras inmunoterapias (p. ej., PD-1/PD-L1), así como tratamientos dirigidos en pacientes con tumores con mutación BRAF como complementos.

Tanto el IFN como el ipilimumab tienen efectos secundarios intensos. Para IFN incluyen un cuadro similar a gripe, disminución del rendimiento global y depresión. Los efectos secundarios se tratan en muchos pacientes por medio de medidas apropiadas contra los síntomas, disminución de dosis e interrupción del tratamiento. En ocasiones se

Biblioteca Médica Virtual

necesita interrumpir de forma permanente el uso de IFN antes de administrar todas las dosis planeadas, por sus efectos secundarios inaceptables. Los efectos secuandarios de mayor importancia del ipilimumab se discute más adelante.

TRATAMIENTO

Enfermedad metastásica

Para la fecha del diagnóstico, 84% de los pacientes con melanoma tiene la enfermedad en etapa incipiente y 4% presentará metástasis; otras más terminarán por generarlas después del tratamiento inicial. La probabilidad de una recurrencia depende del estadio inicial y varía de <5% con el estadio IA a >90% para los subgrupos de pacientes con cáncer en estadio IIIC. Los pacientes con antecedente de melanoma que manifiestan signos o síntomas sugestivos de una recurrencia se deben someter a una nueva estadificación, como ya se mencionó. Las metástasis a distancia (estadio IV) se ubican en cualquier órgano, sobre todo la piel y ganglios linfáticos, pero también en vísceras, hueso o cerebro. El pronóstico es mejor para individuos con metástasis a la piel y plano subcutáneo (M1a) que en el caso de metástasis en pulmón (M1b) y peor para sujetos con metástasis en hígado, huesos y cerebro (M1c). La mayor concentración sérica de LDH constituye un factor de mal pronóstico y coloca a la persona en el estadio M1c, sin importar el sitio en que haya metástasis (cuadro 72-2). Datos históricos sugieren que la supervivencia a los 15 años en individuos con melanoma es <10%, pero ha surgido optimismo de que los nuevos tratamientos aumenten la supervivencia libre de enfermedad y a largo plazo, en particular con enfermedad M1a y M1b.

Desde el 2011 se observaron cambios impresionantes en el tratamiento de pacientes con melanoma en estadio IV. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó tres inhibidores de los puntos de control de los linfocitos T, ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab, cuatro fármacos que se administran por vía oral y cuyo destino es la vía de la MAP cinasa; los inhibidores de BRAF, vemurafenib y dabrafenib, los inhibidores de MEK, trametinib y cobimetinib y el virus oncolítico talimogene laherparepvec **(cuadro 72-3)**.

Conviene referir a un oncólogo cirujano para analizar la extirpación de metástasis, a todo paciente con enfermedad oligometastásica, porque puede mostrar supervivencia sin enfermedad a largo plazo después de la intervención. Los mejores pacientes elegibles son los que tienen metástasis solitarias, pero con frecuencia cada vez mayor se utiliza la cirugía incluso para individuos con metástasis en más de un sitio. Cabe considerar la administración de tratamiento complementario o la incorporación a un estudio clínico a todo paciente libre de enfermedad, porque es muy elevado el riesgo de que se desarrollen metástasis adicionales. Cabe utilizar también a la cirugía como complemento de la inmunoterapia cuando sólo unas pocas lesiones metastásicas resultan ser resistentes al tratamiento sistémico.

INMUNOTERAPIA

La interleucina 2 (IL-2 o aldesleucina) se ha utilizado para tratar a pacientes en estadio IV que cuentan con un estado funcional satisfactorio. Las dosis elevadas de IL-2, que obligan a hospitalizar al paciente en una unidad similar a la de cuidados intensivos, se administran por medio de bolos intravenosos a lo largo de ciclos de una semana, principalmente en instituciones con experiencia por los efectos secundarios de IL-2. El tratamiento se prolonga hasta obtener los máximos beneficios, casi siempre entre cuatro y seis ciclos distribuidos a lo largo de cuatro a seis meses para permitir que el paciente se recupere de los efectos secundarios entre los ciclos. Se observa supervivencia a largo plazo libre de enfermedad (probable curación) en 5% de los pacientes tratados.

Bloqueo de los puntos de control Las inmunoterapias más modernas se basan en los conocimientos de los mecanismos que regulan las respuestas inmunológicas normales. Los receptores inhibidores, o puntos de control, incluidos CTLA-4 y PD-1, ascienden en los linfocitos T una vez que los receptores de éstos son engranados por antígenos tumorales afines en el contexto de las moléculas HLA clases I o II durante la interacción entre el linfocito T y la célula presentadora del antígeno. Una exigencia absoluta para asegurar la regulación apropiada de una respuesta inmunitaria normal, la expresión ininterrumpida de receptores inhibidores durante la infección crónica (hepatitis con infección por VIH); en los individuos con cáncer denota agotamiento de linfocitos T con escaso potencial para la proliferación, la producción de citocinas o la citotoxicidad **(fig. 72-3)**. El bloqueo del punto de control, con un anticuerpo monoclonal, mejora la función de linfocitos T con erradicación de células tumorales en modelos animales preclínicos. El ipilimumab, un anticuerpo de tipo IgG totalmente humano que se fija a CTLA-4 y bloquea las señales de inhibición, constituyó el primer fármaco de todos los tipos que prolongó la supervivencia en individuos con melanoma metastásico. Un ciclo completo incluye cuatro infusiones extrahospitalarias de 3 mg de ipilimumab/kg cada tres semanas. Aunque las cifras de respuesta fueron pequeñas (10%, en promedio), se mejoró la supervivencia en pacientes

La activación crónica de linfocitos T también permite la inducción de PD-1 en su superficie. La expresión de uno de sus ligandos, PD-L1, en las células tumorales, las protegerá de la destrucción inmunitaria (fig. 72-3). Los estudios iniciales que intentaron bloquear el eje PD-1:PD-L1 por administración IV de anti-PD-1 o anti-PD-L1, han señalado actividad clínica sustancial en personas con melanoma avanzado (y cáncer de pulmón, riñón, vesícula biliar, boca, cabeza y cuello, así como linfoma de Hodgkin) con muchos menos efectos secundarios que el ipilimumab. Los bloqueadores de PD-1, nivolumab y pembrolizumab, han sido aprobados para el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado. La combinación con bloqueadores de los puntos de control de los linfocitos T, que bloquean ambas vías inhibidoras con ipilimumab y nivolumab, genera una mejor actividad antitumoral que el tratamiento con cualquiera de estos fármacos aislados. El tratamiento combinado con ipilimumab y nivolumab por vía intravenosa se administra de forma ambulatoria cada tres semanas hasta alcanzar un total de cuatro dosis (inducción), seguidas de nivolumab cada dos semanas (mantenimiento) durante un lapso hasta de un año. Este régimen tiene como resultado un índice de respuesta objetiva de 56% y una mayor supervivencia que la monoterapia con ipilimumab. Algunos pacien-

CUADRO 72-3 Opciones terapéuticas contra el melanoma metastásico

Cirugía: extirpación de metástasis si son pocas las lesiones
Inmunoterapia:
- Interleucina 2
- Bloqueo de puntos de control inmunitarios:
  - Anti-CTLA-4: ipilimumab
  - Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab
  - Combinación de ipilimumab y nivolumab
- Experimental
  - Anti-PD-L1

Tratamiento molecular dirigido:
- Inhibidor BRAF: vemurafenib, inhibidor de dabrafenib
- MEK: trametinib, cobitinib

Virus oncolíticos: talimogene laherpaepvec
Quimioterapia: dacarbazina, temozolomida, paclitaxel, paclitaxel adherido a albúmina, carboplatino

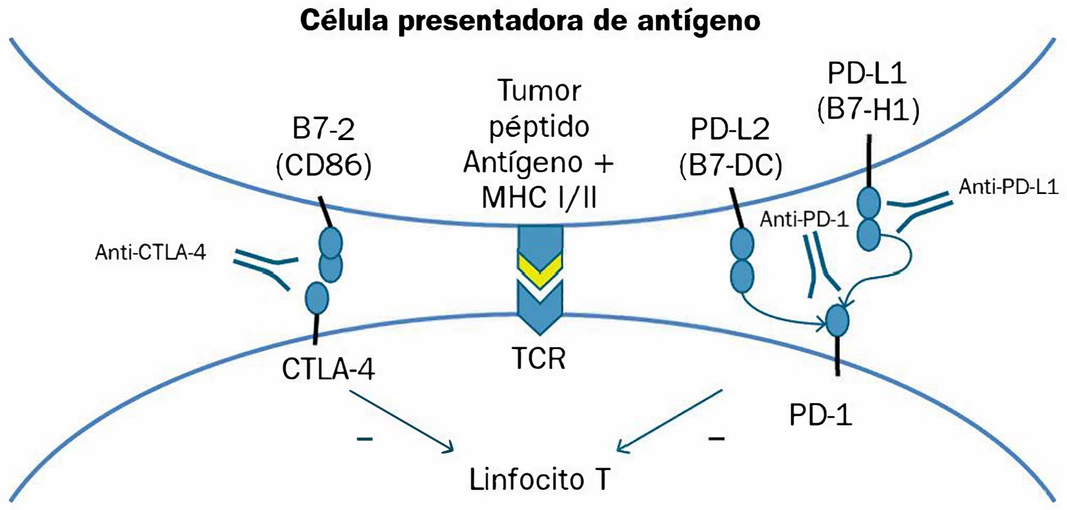


FIGURA 72-3 Vías reguladoras e inhibidoras que influyen en la función de linfocitos T, su memoria y duración de vida después de la ocupación del receptor de linfocito T por antígeno presentado por células que cumplen con tal función (presentadoras de antígeno) en el contexto de MHC I/II. CTLA-4 y PD-1 son parte de la familia CD28 y poseen efectos inhibidores que pueden ser aplacados por anticuerpos antagonistas de los receptores o el ligando, con los cuales se intensifican la función y los efectos antitumorales de linfocitos T. TCR, receptor de linfocitos T; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T; PD-1, muerte programada 1; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; PD-L2, ligando 2 de muerte programada.

Biblioteca Médica Virtual

tes, sobre todo los que tienen una expresión >5% de PD-1 en los linfocitos T en una biopsia de melanoma, obtienen beneficios clínicos similares a los de la monoterapia con nivolumab.

El beneficio principal en los pacientes que reciben inmunoterapia es la duración de las respuestas obtenidas. El porcentaje de pacientes cuyos tumores sufren regresión después de la combinación de anti CTLA-4 y anti PD-1 es similar a la respuesta obtenida con el tratamiento dirigido (véase más adelante); sin embargo, la duración de las respuestas inducidas con inmunoterapia (>10 años en algunos casos con bloqueo de los puntos de control y >20 años en algunos pacientes después de recibir IL-2) al parecer son mejores que las respuestas obtenidas con el tratamiento dirigido; lo anterior sugiere que muchos de estos pacientes se han curado.

Los anticuerpos antipuntos de control de los linfocitos T también interfieren con los mecanismos reguladores inmunitarios normales, generando un espectro nuevo de efectos secundarios. Los efectos adversos inmunitarios más frecuentes fueron eritema cutáneo y diarrea (algunas veces colitis grave), pero estos efectos abarcan casi cualquier órgano (p. ej., hipofisitis, hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, neuritis). La gravedad y frecuencia de los efectos secundarios es mayor cuando se combinan anticuerpos antipuntos de control de los linfocitos T con monoterapia a base de anti CTLA-4 y luego anti PD-1. La vigilancia, la interrupción del tratamiento y las acciones oportunas con esteroides u otros fármacos inmunosupresores como anticuerpos antifactor de necrosis tumoral o micofenolato de mofetilo, reducen los efectos secundarios y previenen daños permanentes de los órganos. Al parecer, el tratamiento de los efectos secundarios farmacológicos con inmunosupresores no interfiere con la actividad antitumoral. Los anticuerpos antipuntos de control de los linfocitos T se utilizan con frecuencia para el melanoma metastásico, pero no se sabe si todos los pacientes necesitan una combinación de anti CTLA-4 y anti PD-1, si se pueden utilizar bioindicadores para seleccionar a los pacientes que obtendrán beneficios con anti PD-1 aislado y la mejor secuencia de tratamiento dirigido e inmunoterapia en los pacientes con mutación BRAF. De igual forma, el impacto económico de la combinación de anti CTLA-4 y anti PD-1 es considerable y se debe contemplar en el contexto de los beneficios en cuanto a supervivencia.

TRATAMIENTO DIRIGIDO

La gran frecuencia de mutaciones oncógenas en la vía RAS-RAF-MEK-ERK, que emite señales de proliferación y supervivencia a partir de la superficie celular hacia el citoplasma y el núcleo, ha permitido la creación de inhibidores de BRAF y MEK. Éstos, en la vía de la MAP cinasa, inducen regresión de los melanomas con mutación *BRAF*. Existen dos inhibidores de BRAF, vemurafenib y dabrafenib, que han sido aprobados para el tratamiento de los pacientes cuyos melanomas en estadio IV albergan una mutación en la posición 600 de *BRAF*. La monoterapia con inhibidores de BRAF se ha sustituido por una combinación de inhibidores de BRAF y MEK para abordar la adaptación rápida de la mayor parte de los melanomas que utilizan la reactivación de la vía de la MAP cinasa para facilitar su crecimiento cuando se inhibe BRAF. El tratamiento combinado con inhibidores de BRAF y MEK (dabrafenib y trametinib o vemurafenib con cobimetimib) mejoró la supervivencia libre de avance más que la monoterapia con inhibidores de BRAF. La durabilidad de las respuestas después del tratamiento combinado es mayor que con monoterapia y la supervivencia también es más prolongada. Todavía no se tienen resultados de la inhibición de la vía de la MAP cinasa, pero la limitación principal tanto de la monoterapia como del tratamiento combinado al parecer es la aparición de resistencia; la gran mayoría de los pacientes recae y finalmente muere. Los mecanismos de la resistencia son variados y reflejan la heterogeneidad genómica del melanoma; sin embargo, la mayor parte incluye reactivación de la vía MAPK, a menudo a través de mutaciones de RAS o amplificación de BRAF mutante. Los pacientes con resistencia a la inhibición de BRAF y MEK son candidatos para recibir inmunoterapia o ingresar a algún estudio clínico.

El tratamiento se acompaña de efectos secundarios controlables que difieren de los surgidos después de inmunoterapia o quimioterapia. Una complicación específica de la inhibición de BRAF es el desarrollo de numerosas lesiones en la piel, de las cuales algunas son cánceres epidermoides (SCC, *squamous cell skin cancers*) bien diferenciados (incluso 25% de los pacientes). Se cree que estas lesiones hiperproliferativas son secundarias a la activación paradójica de la vía MAPK como resultado de cambios controlados por inhibidores de BRAF en las células con *BRAF* de tipo natural. La activación paradójica es bloqueada con el inhibidor MEK, lo que explica por qué estas lesiones son mucho menos frecuentes durante el tratamiento combinado. Es necesario el tratamiento conjunto de los pacientes con un dermatólogo, porque los cánceres de la piel, como se mencionó, necesitarán ablación. No se ha señalado el desarrollo de metástasis en SCC; puede continuarse de forma segura el tratamiento con BRAF y MEK después de la ablación sencilla. Los inhibidores tanto de BRAF como de MEK tienen efectos secundarios cardiacos y oculares que, aunque poco frecuentes, requieren de valoración médica y tratamiento.

En una minoría de personas con melanomas cutáneos por daño crónico por luz solar se produjeron mutaciones activadoras en el receptor de *c-kit* de la tirosina-cinasa, pero más a menudo se observaron en los subtipos de mucosa en la variante lentiginosa acral. De modo global, es muy pequeño el número de individuos con las mutaciones *c-kit*, pero al aparecer son idénticas en gran medida con las mutaciones que aparecen en tumores de células del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal cell tumors*); los melanomas con mutaciones activadoras de *c-kit* pueden presentar respuestas clínicamente importantes al imatinib. La probabilidad de obtener una respuesta objetiva en los pacientes cuyos melanomas albergan una mutación de *c-kit* es de 29%. En 15 a 20% de los melanomas existen mutaciones de *N-RAS*. En la actualidad, no existen fármacos dirigidos efectivos para estos pacientes, pero en estudios clínicos se están estudiando los inhibidores de MEK.

QUIMIOTERAPIA

Hasta la fecha, ningún antineoplásico prolongó la supervivencia en casos de melanoma metastásico. Los progresos en inmunoterapia y tratamiento efector han relegado a la quimioterapia a servir de paliativo de síntomas. Los fármacos con actividad antitumoral incluyen dacarbazina (DTIC) o su análogo oral temozolomida (TMZ, *temozolomide*), cisplatino y carboplatino, los taxanos (paclitaxel solo o combinado con albúmina) y la carmustina (BCNU) con índices publicados de respuesta de 12-20%.

ESTRATEGIA INICIAL EN LA PERSONA CON ENFERMEDAD METASTÁSICA

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de enfermedad en etapa IV, por biopsia o estudios diagnósticos de imagen, se necesita una muestra del tumor del paciente para experimentar estudios moleculares y saber si surgió una mutación que pueda atribuirse a fármacos (como *BRAF* y *c-kit*). Se prefiere el análisis de una lesión metastásica, pero bastará cualquier material de biopsia, por la escasa discordancia entre las lesiones primarias y las metástasis. Los algoritmos del tratamiento comienzan con la valoración del estado tumoral de *BRAF*. Para los tumores naturales respecto a *BRAF*, se recomienda inmunoterapia. En el caso de sujetos cuyos tumores poseen una mutación *BRAF*, el tratamiento inicial con inhibidor de BRAF o MEK es aceptable. En los pacientes sintomáticos con un cáncer de crecimiento rápido y mutación de *BRAF* se recomienda el tratamiento combinado con inhibidores de BRAF y MEK. Todavía no se conoce la secuencia de la inmunoterapia y el tratamiento dirigido que confiere los mayores beneficios en cuanto a supervivencia en los pacientes con melanoma mínimamente sintomático, pero los estudios clínicos aleatorizados de fase III que se están llevando a cabo responderán esta interrogante tan importante. Pese a las mejoras del tratamiento, la mayoría de los pacientes con melanoma metastásico no logra la curación, por lo que siempre es importante considerar la posibilidad de inscribirlos en algún estudio clínico, incluso a los pacientes que no han recibido tratamiento previo.

Puesto que en la mayoría de los pacientes con cáncer en estadio IV del tumor finalmente avanzará no obstante el tratamiento y muchos, a causa de la carga inmensa de la enfermedad, el mal estado general u otras enfermedades concomitantes, son malos candidatos para recibir tratamiento, una prioridad es la integración oportuna de los cuidados paliativos con el internamiento en alguna residencia para enfermos terminales. Probablemente los próximos avances en el tratamiento del melanoma incluirán bioindicadores para seleccionar la mejor combinación y secuencia de fármacos o para identificar a los pacientes con pocas probabilidades de responder a los diversos tratamientos en quienes se debe considerar la posibilidad de un estudio clínico. Los fármacos nuevos quizá incluyan anticuerpos antilinfocitos T coestimulantes, linfocitos T fabricados, virus oncolíticos y probablemente vacunas para evitar la formación o recurrencia de los melanomas.

SEGUIMIENTO

En todo paciente que ha padecido un melanoma se recomienda realizar exámenes de piel y seguimiento cuando menos una vez al año. No

Biblioteca Médica Virtual

se recomienda realizar análisis hematológicos sistemáticos ni obtener imágenes en los pacientes con cáncer en estadios IA-IIA a menos que haya síntomas. En general, puesto que no existen beneficios en cuanto a supervivencia, tampoco se recomienda realizar imágenes diagnósticas sistemáticas de seguimiento en los pacientes con un cáncer de estadio avanzado; éstas se reservan para las personas con signos o síntomas de cáncer recurrente. Para las recomendaciones específicas para cada estadio, consulte los principios de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (véase las lecturas adicionales).

CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMATOSO (NMSC)

El NMSC (*nonmelanoma skin cancer*) es la neoplasia más común en Estados Unidos. Los registros oncológicos no reúnen de forma sistemática los datos sobre la incidencia de cánceres cutáneos de células basales y epidermoides, pero se calcula que en tal país la incidencia anual es de 1.5 a 2 millones de casos. Los carcinomas de células basales (BCC, *basal cell carcinomas*) comprenden 70-80% de NMSC, en tanto que los SCC que abarcan, en promedio, 20% de NMSC, tienen mayor importancia por su capacidad de enviar metástasis; son la causa de 2 400 fallecimientos cada año. Se ha observado también un aumento en la incidencia de cáncer cutáneo no epitelial, en particular el carcinoma de células de Merkel (MCC, *Merkel cell carcinoma*); cada año se identifican 5 000 nuevas entidades en el diagnóstico y 3 000 muertes.

FISIOPATOLOGÍA Y CAUSAS

La causa más notable de BCC y SCC es la exposición a la luz UV, por contacto directo con los rayos solares o por fuentes luminosas UV artificiales (camas de bronceado). Los rayos UVA y UVB inducen daño al DNA. Este daño origina la muerte celular o la restitución del DNA dañado. El mecanismo para la reparación del DNA incluye la escisión de nucleótidos dañados. Los trastornos hereditarios de DNA, como la xerodermia pigmentada, se acompañan de un incremento notable en la incidencia de cánceres cutáneos y permiten confirmar un vínculo entre el daño de DNA inducido por UV, la reparación inadecuada de DNA y el cáncer cutáneo. Los genes dañados con mayor frecuencia por rayos UV en caso de BCC comprenden la vía tipo Hedgehog (erizo) (Hh) y provocan proliferación de las células basales. Ésta por lo general es resultado de la pérdida de la función del supresor tumoral homólogo I de parche (*PTCH1, patched homolog 1*), que normalmente inhibe las señales del homólogo alisado (*SMO, smoothened homolog*). La señal aberrante de *PTCH1* se propaga por medio de los factores de transcripción nuclear Gli1 y Gli2, que son prominentes en el desarrollo del BCC. La FDA aprobó dos inhibidores de SMO administrados por vía oral, vismodegib y sonidegib, para el tratamiento del BCC avanzado, inoperable o metastásico y el BCC circunscrito avanzado que ha recurrido después de la cirugía o RT, de forma respectiva **(fig. 72-4)**. El vismodegib también disminuye la frecuencia de BCC en los pacientes con síndrome de nevos celulares basales con mutaciones de *PTCH1,* lo que subraya la importancia de la Hh al inicio del BCC.

En el caso de SCC, suele haber afectación de los genes *p53* y *N-RAS*. Se advierte una relación de dosis/respuesta entre el uso de camas bronceadoras y la incidencia de cáncer cutáneo. Bastan cuatro visitas a dicho servicio cada año, para que haya un incremento de 15% en la frecuencia de BCC y un aumento de 11% en los casos de SCC y melanoma. El empleo de camas de bronceado por un adolescente o un adulto joven confiere un riesgo mayor que una exposición similar en personas de mayor edad. Otros vínculos incluyen tener el cabello rubio o rojizo, ojos de color azul o verde, la tendencia a la quemadura química fácil y un trabajo al aire libre. La incidencia de NMSC aumenta conforme disminuye la latitud geográfica. Casi todos los tumores se presentan en zonas de la cabeza y el cuello expuestas a rayos solares. El riesgo de SCC de labios o boca aumenta con el tabaquismo. También actúan a veces como cocarcinógenos los virus de papiloma humano y la radiación UV.

Los receptores de órganos sólidos en trasplante sometidos a inmunodepresión por tiempo prolongado muestran incremento de 65 veces en la frecuencia de SCC y un aumento de 10 veces en la de BCC. La frecuencia de cáncer cutáneo es proporcional al nivel de la duración de la inmunodepresión y la magnitud de la exposición a la luz solar antes y después del trasplante. Los SCC en tal población también muestran cifras mayores de recidiva local, metástasis y mortalidad. El factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) para tratar enteropatía inflamatoria y trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoide y la psoriática también conllevan un mayor riesgo de ocasionar NMSC.

Otros factores de riesgo incluyen infección por VIH, radiación ionizante, cicatrices de quemaduras térmicas y úlceras crónicas. Aumentan también la incidencia de NMSC cuadros como albinismo, xerodermia pigmentada, síndromes de Muir-Torre, Rombo, Bazex-Dupré-Christol, disqueratosis congénita y el síndrome de nevo de células basales (síndrome de Gorlin).

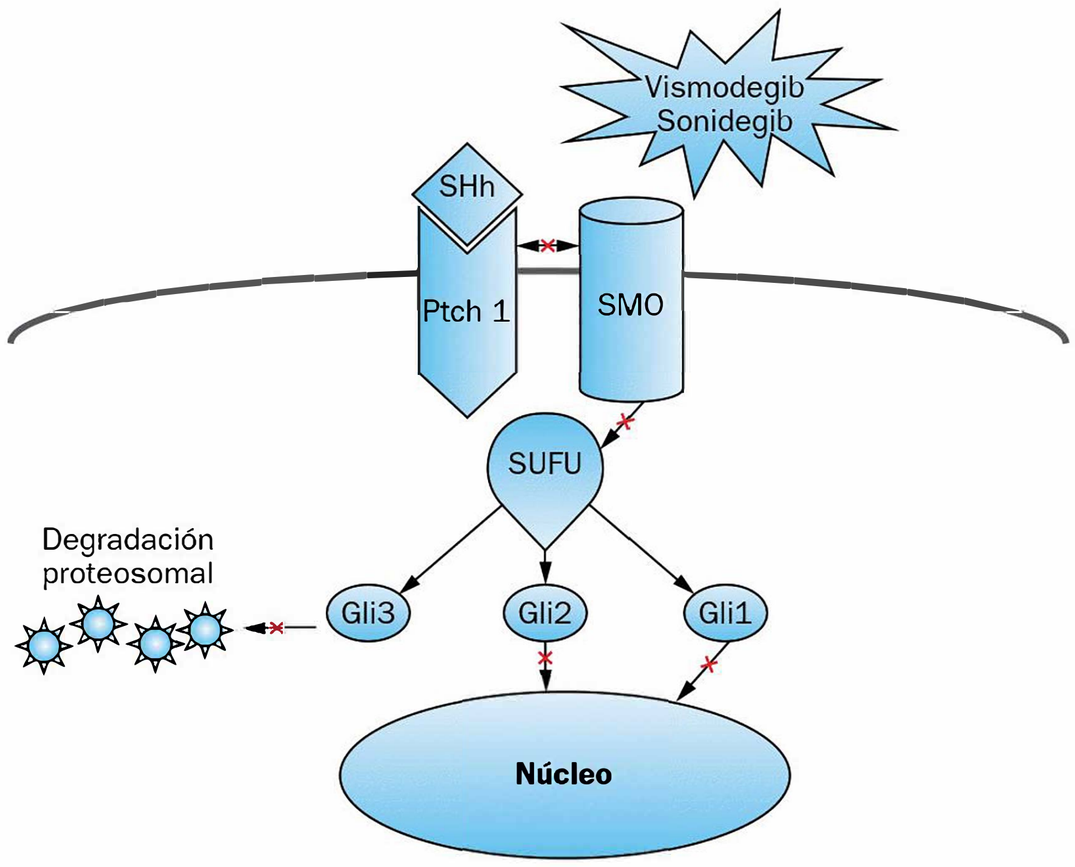


FIGURA 72-4 Inhibición de la vía hedgehog (Hh). La vía Hh fomenta la transcripción génica y es importante en la patogenia del BCC. Por lo regular, se une al homólogo 1 parchado (PTCH1), uno de los tres ligandos de Hh (sónico [SHh], Indio o del desierto), lo cual origina su degradación y la liberación del homólogo uniformado (SMO). La liberación de SMO reprime otra proteína reguladora llamada supresora de fusionada (SUFU). SUFU con frecuencia se une a los factores de transcripción de los glioblastomas Gli1, Gli2 y Gli3. La supresión de SUFU permite que Gli1 y Gli2 se trasladen al núcleo e induzcan la transcripción génica. El vismodegib es un antagonista de SMO que disminuye la interacción entre SMO y PTCH1, con lo cual se reducen las señales de la vía de Hh, la transcripción génica y la división celular. Los fenómenos de la vía Hh anterógrados que son inhibidos por el vismodegib están señalados en rojo.

CUADRO INICIAL

Carcinoma de células basales El BCC nace de células basales de la epidermis. La forma superficial de dicha neoplasia, que es la menos invasiva de los subtipos de la misma, consiste en placas exfoliativas eritematosas a menudo sutiles, que poco a poco se agrandan y que surgen con mayor frecuencia en el tronco y la zona proximal de extremidades **(fig. 72-5)**. Dicho subtipo de BCC se puede confundir con dermatosis inflamatorias benignas, en particular el eccema numular y la psoriasis o queratosis actínica premaligna. El cuadro inicial de BCC también puede ser el de un nódulo perlino pequeño y de crecimiento lento, a menudo con vasos telangiectásicos tortuosos en su superficie, bordes enrollados y una costra central (BCC nodular). La presencia ocasional de melanina en dicha variante de BCC nodular (BCC pigmentada) puede confundirse con el melanoma. Las formas de BCC morfeaforme (fibrótico), infiltrante y micronodular constituyen los subtipos más invasores y con capacidad fuertemente patógena; se manifiestan como placas similares a cicatrices de colores rosáceo, amarillento, blanquecina indurada, solitarias, planas o un poco deprimidas. De forma típica, los bordes son poco precisos y las lesiones son sutiles; de este modo, es frecuente que el tratamiento se retrase y cabe esperar que las neoplasias sean más extensas de lo que se espera clínicamente.

Carcinoma epidermoide SCC cutáneo primario es una neoplasia maligna de células epidérmicas queratinizantes. Tiene una evolución clínica variable que va de indolente, a una cinética de proliferación rápida con la capacidad de enviar metástasis a sitios regionales y distantes. Por lo general, SCC surge como un nódulo eritematoso ulcerado o una erosión superficial en la piel de la cabeza, el cuello, el tronco y las extremidades, expuesta a la luz solar **(fig. 72-5)**. También tiene el aspecto de una pápula banal, firme, cupuliforme, u otra placa de contextura áspera; a menudo se le considera erróneamente como una verruga o una callosidad, cuando es mínima la respuesta inflamatoria a la lesión. Pocas veces se identifican telangiectasias suprayacentes clínicamente visibles, aunque el signo definitorio de SCC analizado por un dermatoscopio es el de vasos en espiral o puntiformes. Los bordes del tumor pueden ser indefinidos y a veces hay fijación a estructuras subyacentes ("indentaciones").

Biblioteca Médica Virtual

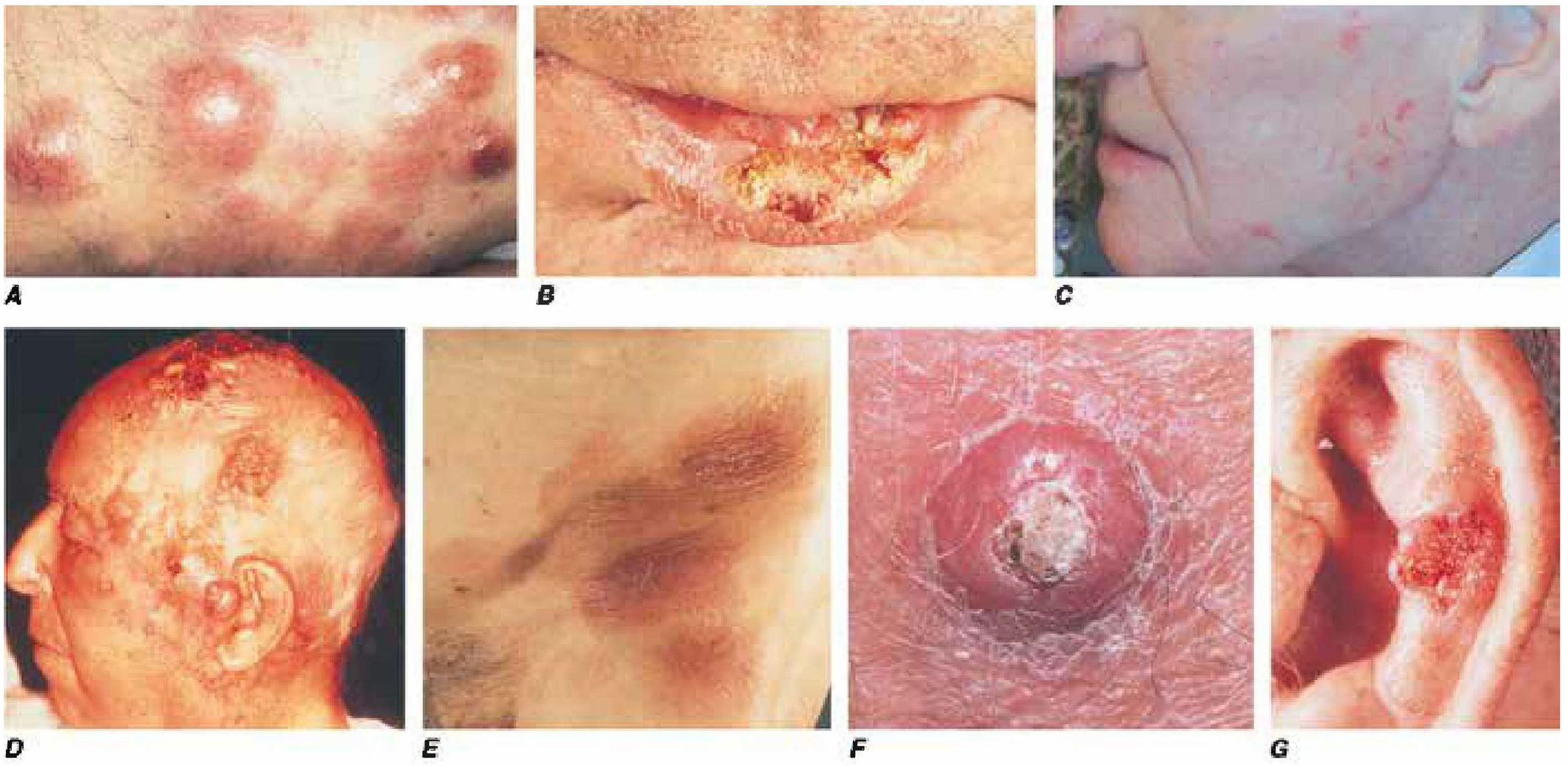


FIGURA 72-5 Neoplasias cutáneas. ***A.*** El linfoma no Hodgkin afecta la piel con nódulos típicos violáceos del "color de las ciruelas". ***B.*** En este caso, el carcinoma epidermoide asume la forma de una placa encostrada hiperqueratótica y un poco erosionada del labio inferior. La piel expuesta al sol en áreas como la cabeza, el cuello, las manos y los brazos representan otros típicos sitios de afectación. ***C.*** Las queratosis actínicas consisten en pápulas y placas eritematosas hiperqueratóticas en piel expuesta al sol. Se presentan en personas en etapa media de la vida o adultos mayores y tienen alguna capacidad de transformación maligna. ***D.*** Carcinoma metastásico de la piel caracterizado por nódulos dérmicos inflamatorios y a menudo ulcerados. ***E.*** Micosis fungoide, que constituye un linfoma de linfocitos T cutáneo; en este paciente se identifican las lesiones en etapa de placa. ***F.*** El queratoacantoma es un carcinoma epidermoide de baja gradación cuya imagen inicial es de un nódulo exofítico con restos queratinosos centrales. ***G.*** Carcinoma en células basales que incluyen la úlcera central y un borde tumoral telangiectásico enrollado y perlino.

Una forma de SCC de proliferación muy rápida, pero de baja gradación denominada queratoacantoma (KA, *keratoacanthoma*), surge de forma típica como una pápula grande cupuliforme con un cráter queratótico central. Algunas de estas neoplasias muestran regresión espontánea sin tratamiento, pero ante el hecho de que se ha corroborado la evolución hasta llegar a SCC metastásico, habrá que tratar los KA de la misma forma que se hace con otros tipos de SCC cutáneo. KA también se han vinculado con fármacos que actúan en las mutaciones de *BRAF* y que aparecen en 15 a 25% de individuos que los reciben.

Las *queratosis* y *queilitis actínicas* (queratosis actínicas de los labios) que constituyen formas premalignas de SCC, asumen la forma inicial de pápulas hiperqueratóticas en zonas expuestas a la luz solar. La posibilidad de degeneración maligna en las lesiones no tratadas varía de 0.25-20%. SCC *in situ* también llamada *enfermedad de Bowen*, que es la forma intraepidérmica de SCC, por lo común asume la imagen inicial de una placa eritematosa exfoliativa. Al igual que ocurre con SCC invasivo, SCC *in situ* aparece más a menudo en la piel dañada por la luz solar, pero también puede presentarse en cualquier sitio del cuerpo. La enfermedad de Bowen resultado de infecciones del virus de papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*) surge en la piel con exposición mínima al sol o sin ella, como sería el glúteo o la cara posterior del muslo. El tratamiento de las lesiones premaligna e *in situ* disminuye el riesgo posterior de enfermedad invasiva.

EVOLUCIÓN NATURAL

Carcinoma de células basales La evolución natural de BCC es la de una neoplasia invasora local de agrandamiento lento. El grado de destrucción local y el riesgo de recidiva varía con el tamaño, la duración, el sitio y el subtipo histológico del tumor. El hecho de asentar en la zona central de la cara, los oídos o la piel cabelluda puede conllevar un mayor riesgo. Los BCC nodulares pequeños, pigmentados, quísticos o superficiales reaccionan de forma satisfactoria en casi todos los tratamientos. Pueden ser más devastadoras las lesiones grandes y de subtipos micronodular, infiltrante y morfeaforme. La capacidad metastásica de BCC es pequeña (0.0028 a 0.1% en pacientes con buena función inmunitaria), pero el riesgo quinquenal de recidiva o de un nuevo NMSC primario se acerca a 40% en más de cinco años.

Carcinoma epidermoide La evolución natural de SCC depende de las características de la neoplasia y del hospedador. Los que se originan en la piel dañada por luz solar tienen una capacidad metastásica menor que aquellos que surgen en zonas no expuestas a dicha luz. El SCC de la piel envía metástasis en 0.3-5.2% de los individuos, muy a menudo a ganglios linfáticos regionales. Los tumores en el labio inferior y el oído terminan por mostrar metástasis regionales en 13 y 11% de los pacientes, respectivamente, en tanto que es mayor la capacidad metastásica de SCC que surge en cicatrices, úlceras crónicas y superficies de genitales o mucosas. El SCC recidivante tiene una capacidad mucho mayor de enviar metástasis, cercana a 30%. Los grandes tumores profundos indiferenciados con invasión perineural o linfática, los tumores multifocales y los que surgen en personas con inmunodeficiencia, suelen ser devastadores.

TRATAMIENTO

Carcinoma de células basales y epidermoide

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

Los tratamientos utilizados contra BCC incluyen electrodesecación y raspado (ED&C, *electrodesiccation and curettage*), ablación, criocirugía, radioterapia (RT, *radiation therapy*), tratamiento con láser, cirugía micrográfica de Mohs (MMS, *Mohs micrographic surgery*), 5-fluorouracilo tópico, tratamiento fotodinámico (PDT, *photodynamic therapy*) e inmunomoduladores tópicos como imiquimod. El régimen escogido depende de las características del tumor e incluyen su profundidad y sitio, edad del paciente, estado clínico y preferencias del enfermo. La ED&C sigue siendo el método más utilizado contra BCC nodulares y superficiales con invasión mínima y tumores de bajo riesgo (p. ej., tumor pequeño de un subtipo menos destructivo en una localización favorable). Por lo común, se escoge la ablación local amplia con bordes corrientes en los subtipos invasores, poco definidos y más destructivos de los tumores, y por razones estéticas. La MMS, un tipo especializado de ablación quirúrgica que constituye el mejor método para eliminar el tumor y al mismo tiempo conserva el tejido no afectado, genera índices de curación >98%. Es la modalidad preferida en el caso de lesiones recidivantes, en sitios de alto riesgo o sensibles estéticamente (que incluyen tumores recidivantes en tales sitios), y en los que es muy importante la conservación de la mayor cantidad de tejido (como los párpados, los labios, los oídos, la nariz y los dedos). La RT cura individuos que no se consideran elegibles para cirugía; se utiliza como un complemento quirúrgico en el caso de tumores de alto riesgo. El imiquimod se utiliza para tratar BCC superficial y modular de menor volumen, aunque en Estados Unidos no se

Biblioteca Médica Virtual

ha aprobado por la FDA contra BCC nodular. La aplicación de 5-fluorouracilo tópico debe limitarse a BCC superficial. Se ha utilizado PDT, que aprovecha la activación selectiva de un fármaco fotoactivo por la luz visible en individuos con numerosos tumores. También se puede utilizar tratamiento intralesional (5-fluorouracilo o IFN). Al igual que el RT, sigue siendo una opción para ciertos pacientes que no se someten a cirugía. El tratamiento por vía general con un inhibidor de SMO, vismodegib o sonidegib, está indicado para los pacientes con BCC metastásico o avanzado que recurre después del tratamiento local o que no son candidatos para cirugía o radioterapia. El tratamiento dirigido con antagonistas de SMO no cura a los pacientes con BCC, pero induce su regresión en alrededor de 50% de los pacientes con una duración promedio de la respuesta mayor de nueve meses.

CARCINOMA EPIDERMOIDE

El tratamiento de SCC cutáneo suele basarse en su tamaño, sitio, diferenciación histológica, edad del paciente y estado funcional. Los procedimientos estándar son la ablación quirúrgica y MMS. En lesiones premalignas y en tumores primarios *in situ* superficiales y pequeños se han utilizado criocirugía y ED&C. Las metástasis en ganglios linfáticos se tratan con ablación quirúrgica, RT o ambos procedimientos. Las combinaciones de antineoplásicos sistémicos, incluido el cisplatino, el 5-fluorouracilo sistémico y cetuximab tienen efecto paliativo en personas con enfermedad avanzada. El SCC y los queratoacantomas que se presentan en individuos que reciben tratamiento efector contra BRAF deben extirparse, pero su desarrollo no debe obstaculizar el uso ininterrumpido de medidas contra BRAF.

PREVENCIÓN

Los principios generales de prevención contra el melanoma se describieron en párrafos anteriores. Las estrategias peculiares de NMSC incluyen la vigilancia activa de individuos que reciben fármacos inmunodepresores o tratamiento efector contra BRAF. En caso de ser posible, puede ser útil la quimioprofilaxis a base de retinoides sintéticos e inhibición de inmunodepresión, para erradicar nuevas lesiones y tratar personas con tumores múltiples. El tratamiento de campo con 5-FU tópico, mebutato de ingenol o imiquimod, reduce la transformación del SCC en los pacientes con piel muy fotodañada y numerosas queratosis actínicas premalignas.

OTROS CÁNCERES CUTÁNEOS NO MELANOMATOSOS

Las neoplasias de anexos cutáneos y sarcomas de tejido fibroso, mesenquimatoso, graso y también de tejidos vasculares, integran 1 a 2% restante de los NMSC.

El MCC es una neoplasia muy destructiva derivada de la cresta neural, con cifras de mortalidad cercanas a 33% a los tres años. En 80% de los tumores se presenta un virus de polioma oncógeno de células de Merkel. En 80% de los tumores existe un poliomavirus oncógeno de células de Merkel (MCPyV); la exposición a los rayos UV también aumenta la frecuencia de este cáncer. En los pacientes con tumores MCPyV+ los genes supresores tumorales se encuentran desactivados, específicamente el factor de transcripción p53 y la proteína de retinoblastoma (Rb). Además, las células tumorales expresan al antígeno T grande viral y muchas personas tienen respuestas inmunitarias humorales o celulares detectables a las proteínas del virus de polioma, a pesar de que dicha respuesta inmunitaria no basta para erradicar el cáncer. La supervivencia depende de la extensión de la enfermedad: 90% de los pacientes sobreviven si tienen enfermedad local; 52% viven en caso de afectación de ganglios y solamente 10% si hay metástasis a distancia. La incidencia de MCC se triplicó en los últimos 20 años; se calcula que en Estados Unidos cada año surgen 1 600 casos. La inmunodepresión incrementa la incidencia y afecta el pronóstico en comparación con los individuos inmunocompetentes. De manera típica, el cuadro inicial de las lesiones de MCC es de un tumor asintomático de expansión rápida y de color azuloso-rojo/violáceo en la piel de ancianos caucásicos expuesta al sol. El tratamiento es la ablación quirúrgica con biopsia del ganglio linfático centinela, para la estadificación precisa en individuos con enfermedad localizada, seguidas a menudo por RT complementaria. Se puede plantear a pacientes con enfermedad extensa la posibilidad de quimioterapia sistémica; sin embargo, no se obtiene un beneficio convincente en la supervivencia. La inmunoterapia con anti PD-1 (pembrolizumab) obtuvo un índice de respuesta de 56% con una supervivencia sin avance a seis meses de 67%. Se observó regresión tumoral en tumores con y sin MCPyV. Un anticuerpo monoclonal con acción anti PD-L1 conocido como avelumab mostró respuestas objetivas en 33% de los pacientes con MCC avanzado que resultó ser durable en 82% de los individuos que respondieron. La FDA aprobó el uso de avelumab para el tratamiento de los pacientes con MCC metastásico en abril de 2017. Siempre que sea posible, se debe contemplar la posibilidad de inscribir al paciente con este NMSC raro, pero agresivo, a un estudio clínico.

La *enfermedad de Paget extramamaria*, una neoplasia apocrina poco común que nace de células madre de la epidermis, se caracteriza histológicamente por la presencia de células de Paget. El cuadro inicial de tales tumores es de placas eritematosas húmedas en la piel anogenital o axilar de ancianos. Los resultados por lo común son satisfactorios en caso de cirugía dirigida a cada sitio y la supervivencia quinquenal específica de la enfermedad se aproxima a 95%, si se localiza. Entre los factores que empeoran el pronóstico están la senectud y la enfermedad extensa desde la primera visita. En estos casos de enfermedad más extensa cabe considerar la práctica de RT o imiquimod tópico. El tratamiento local puede ser muy difícil, porque los tumores en cuestión a menudo rebasan los bordes clínicos; la ablación quirúrgica con MMS es la que conlleva las cifras más altas de curación. De forma similar, MMS es el tratamiento más indicado en el caso de otros tumores cutáneos raros con extensión subclínica extensa como el *dermatofibromasarcoma protuberans*.

El *sarcoma de Kaposi* (KS, *Kaposi's sarcoma*) es un sarcoma de tejidos blandos nacido de vasos inducido por el herpesvirus 8 humano. La incidencia de dicho sarcoma aumentó de modo impresionante durante la epidemia de sida, pero en la actualidad ha disminuido 10 veces, a partir de la administración de antirretrovirales de gran actividad.

AGRADECIMIENTO

A Steven Kolker, MD, que proporcionó retroalimentación útil y sugirió mejoras para este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK: Genomic classification of cutaneous melanoma. Cell 161:1681, 2015.

GUO J *et al.*: Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of melanoma (2015 edition). Ann Transl Med 3:322, 2015.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available from http://globocan.iarc.fr/default.aspx. Accessed December 19, 2016.

LARKIN J *et al.*: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 373:23, 2015.

LEITER U *et al.*: Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): A multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 17:757, 2016.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK: NCCN clinical prac- tice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Melanoma. Avail- able from https: //www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ melanoma.pdf. Accessed December 20, 2016.

ROBERT C *et al.*: Improved overall survival in melanoma with combined debrafenib and trametinib. N Engl J Med 372:30, 2015.

SHAIN AH, BASTIAN BC: From melanocytes to melanomas. Nat Rev Cancer 16:345, 2016.

WU YP *et al.*: A systematic review of interventions to improve adherence to melanoma preventive behaviors for individuals at elevated risk. Prev Med 88:153, 2016.

ZHANG T *et al.*: The genomic landscape of cutaneous melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 29:266, 2016.

73 Cáncer de cabeza y cuello

Everett E. Vokes

Los carcinomas epiteliales de cabeza y cuello se desarrollan en las superficies mucosas de estas zonas; por lo regular, se originan en células epidermoides. Este grupo comprende tumores de los senos paranasales, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaringe, hipofaringe y laringe. Los tumores de las glándulas salivales difieren de los carcinomas más frecuentes de la región de cabeza y cuello en su etiología, histopatología, presentación clínica y

Biblioteca Médica Virtual

tratamiento. Son muy poco frecuentes y con alta heterogeneidad desde el punto de vista histológico. **Los cánceres tiroideos se describen en el capítulo 378.**

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA



El número de nuevos casos de cáncer de cabeza y cuello (cavidad bucal, faringe y laringe) en Estados Unidos fue de 48 330 en el 2016, lo que representa casi 3% de los cánceres en adultos; se calcula que 13 190 personas fallecieron por la enfermedad. La incidencia mundial es de más de medio millón de casos por año. En Estados Unidos y Europa, los tumores por lo general se originan de la cavidad bucal, bucofaringe o laringe. La incidencia de cánceres bucofaríngeos se ha incrementado en años recientes, sobre todo en países occidentales. En países del Mediterráneo y del Lejano Oriente se observan más a menudo casos de cáncer nasofaríngeo, donde la enfermedad es endémica en ciertas áreas.

ETIOLOGÍA Y FACTORES GENÉTICOS

El alcohol y el tabaco son el factor de riesgo más significativo para el cáncer de cabeza y cuello; cuando se consumen de manera simultánea, actúan de forma sinérgica. El consumo de tabaco para mascar también constituye un agente causal de cánceres bucales. Otros factores con potencial carcinógeno son la mariguana y la exposición laboral, como el refinamiento de níquel, exposición de fibras de textiles y la carpintería.

Algunos cánceres de cabeza y cuello tienen causas virales. La infección por virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) se asocia a menudo con cáncer nasofaríngeo, en especial en regiones endémicas del Mediterráneo y del Lejano Oriente. Las concentraciones de anticuerpos contra EBV pueden cuantificarse para detectar poblaciones de alto riesgo; se están investigando para vigilar la respuesta al tratamiento. El cáncer nasofaríngeo también se ha relacionado con el consumo de pescados salados y con la contaminación en interiores.

En países occidentales, el virus del papiloma humano (HPV, *human papilloma virus*) se acompaña de un incremento en la incidencia de tumores originados en la bucofaringe, por ejemplo, el lecho amigdalino y la base de la lengua. En Estados Unidos, más de 50% de los tumores bucofaríngeos se originan por HPV; también, en muchos centros urbanos esta proporción es incluso mayor. El HPV 16 es el subtipo viral dominante, aunque se han observado el HPV 18 y otros subtipos oncógenos. Por otra parte, los cánceres relacionados con el consumo de alcohol y tabaco han disminuido su incidencia. El cáncer bucofaríngeo relacionado con HPV ocurre en población de pacientes jóvenes; se acompaña de incremento en el número de parejas sexuales y de la realización de actividades sexuales bucogenitales. Se asocia con mejor pronóstico, en especial en individuos no fumadores.

Pueden contribuir los factores dietéticos. La incidencia de cáncer de cabeza y cuello es más elevada en personas con un menor consumo de frutas y verduras. Algunas vitaminas, incluidos los carotenoides, pueden tener un efecto protector si se incluyen en una dieta equilibrada. Los complementos de retinoides, como el ácido *cis*-retinoico no parecen evitar el cáncer de cabeza y cuello (o el cáncer pulmonar) y puede incrementar el riesgo en fumadores activos. No se han identificado factores de riesgo específicos o cancerígenos ambientales para los tumores de las glándulas salivales.

HISTOPATOLOGÍA, CARCINOGÉNESIS Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello se pueden dividir en bien diferenciados, moderadamente diferenciados y mal diferenciados. Estos últimos tienen un pronóstico peor que los portadores de tumores bien diferenciados. Con respecto a los carcinomas nasofaríngeos, el carcinoma epidermoide bien diferenciado se debe distinguir del carcinoma no queratinizante e indiferenciado (linfoepitelioma) que contiene abundantes linfocitos reactivos acompañantes; con frecuencia, se asocia a virus EBV.

Los tumores de las glándulas salivales pueden desarrollarse a partir de las glándulas salivales principales (parótida, submaxilar, sublingual) o accesorias (situadas en la submucosa de los sistemas respiratorio y digestivo altos). La mayor parte de los tumores de parótida son benignos, pero alrededor de 50% de los tumores de las glándulas submandibulares y sublinguales, así como gran parte de los originados en las glándulas salivales accesorias, son malignos. Entre éstos figuran los carcinomas mucoepidermoide y adenoide quístico, así como los adenocarcinomas.

La superficie mucosa de la faringe completa está expuesta a los carcinógenos derivados del alcohol y el tabaco; está en riesgo de desarrollar una lesión premaligna o maligna. En el examen histológico, la eritroplaquia (un parche rojo) o leucoplaquia (un parche blanco) pueden clasificarse como hiperplasia, displasia, carcinoma *in situ* o carcinoma. Sin embargo, la mayor parte de los cánceres de cabeza y cuello no tienen un antecedente de lesiones premalignas. Otras veces pueden desarrollarse múltiples cánceres sincrónicos o metacrónicos. De hecho, con el tiempo los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio inicial tienen más riesgo de morir por un segundo tumor maligno que por recidiva de la enfermedad tumoral primaria.

Los tumores malignos secundarios de cabeza y cuello no se inducen por el tratamiento de la neoplasia primaria; por el contrario, reflejan la exposición de la mucosa de los aparatos respiratorio y digestivo altos a los mismos cancerígenos que provocaron el primer cáncer. Estos segundos tumores primarios pueden desarrollarse en la cabeza, cuello, pulmón o esófago. Así, debe considerarse la detección de cáncer pulmonar por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) en individuos con tabaquismo intenso que ya desarrollaron cáncer de cabeza y cuello. Rara vez los pacientes pueden desarrollar sarcoma inducido por la radioterapia después de someterse a radioterapia previa por cáncer de cabeza y cuello.

Se han realizado grandes progresos para describir las características moleculares del cáncer de cabeza y cuello. Estas características han permitido a los investigadores describir las alteraciones genéticas y epigenéticas del espectro mutacional de estos tumores. Los primeros informes demostraron que a menudo hay expresión excesiva del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). La expresión excesiva tuvo correlación con mal pronóstico. No obstante, no se ha demostrado que sea un factor de buen pronóstico de respuesta tumoral a los inhibidores de EGFR, los cuales son activos en sólo 10 a 15% de los pacientes como fármacos solos. Se han realizado complejos análisis genéticos, incluidos los hechos por el proyecto *The Cancer Genome Atlas*. A menudo también se encuentran mutaciones *p53* con otras vías estimuladoras oncógenas principales, lo que incluye la señalización de la mitosis, la vía de Notch y la regulación del ciclo celular en tumores HPV negativos. Se sabe que HPV actúa a través de la inhibición de *p53* y el gen supresor de tumores *RB*, con lo que se inicia el proceso de carcinogénesis. Si bien los índices globales de mutaciones son similares en tumores positivos para HPV y tumores inducidos por carcinógenos, la firma mutacional específica de los tumores positivos para HPV difiere con alteración frecuente en la vía PI3K y mutaciones ocasionales en KRAS. En general, estas alteraciones repercuten en las señales mitógenas, estabilidad genética, proliferación y diferenciación celulares.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La mayor parte de los cánceres de cabeza y cuello relacionados con el tabaquismo ocurren en pacientes >60 años de edad. Los cánceres relacionados con HPV a menudo se diagnostican en pacientes más jóvenes, por lo general en el quinto o sexto decenios de la vida, mientras que los cánceres nasofaríngeos relacionados con EBV pueden presentarse en todas las edades, lo que incluye adolescentes. Las manifestaciones varían de acuerdo con la etapa y el sitio primario del tumor. Un otorrinolaringólogo debe valorar de forma minuciosa a pacientes con signos y síntomas inespecíficos en la región de la cabeza y cuello, en particular si los síntomas persisten por más de dos a cuatro semanas. Los varones se afectan más a menudo que las mujeres por cánceres de cabeza y cuello, incluidos los tumores positivos para HPV.

Por regla, el cáncer nasofaríngeo no causa síntomas inmediatos. Sin embargo, puede causar otitis media serosa unilateral por obstrucción de la trompa de Eustaquio, obstrucción nasal unilateral o bilateral o bien, epistaxis. El carcinoma nasofaríngeo avanzado causa neuropatía de los pares craneales por afección de la base del cráneo.

Los carcinomas de la cavidad bucal se manifiestan como úlceras que no cicatrizan, cambios en el ajuste de la dentadura o lesiones dolorosas. Los tumores de la base de la lengua o de la bucofaringe pueden causar disminución de la movilidad de la lengua y alteraciones en el lenguaje. Los cánceres de la bucofaringe o hipofaringe rara vez causan síntomas de inmediato, pero pueden causar faringitis, otalgia o ambas. Los tumores relacionados con HPV a menudo se manifiestan con linfadenopatía cervical como la primera manifestación.

La ronquera puede ser un síntoma precoz del cáncer de laringe; una ronquera persistente exige la consulta con un otorrinolaringólogo para realizar laringoscopia indirecta, estudios radiográficos o ambos. Si una lesión de cabeza y cuello tratada al principio con antibióticos no desaparece en un plazo corto, estará indicado proseguir el estudio; limitarse a continuar simplemente el tratamiento antibiótico puede significar la pérdida de la oportunidad de realizar el diagnóstico oportuno de un tumor maligno.

Los cánceres de cabeza y cuello avanzados de cualquier localización pueden provocar dolor intenso, otalgia, obstrucción de vías respiratorias, neuropatías craneales, trismo, odinofagia, disfagia, disminución de la movilidad de la lengua, fístulas, afección cutánea y linfadenopatía cervical

Biblioteca Médica Virtual

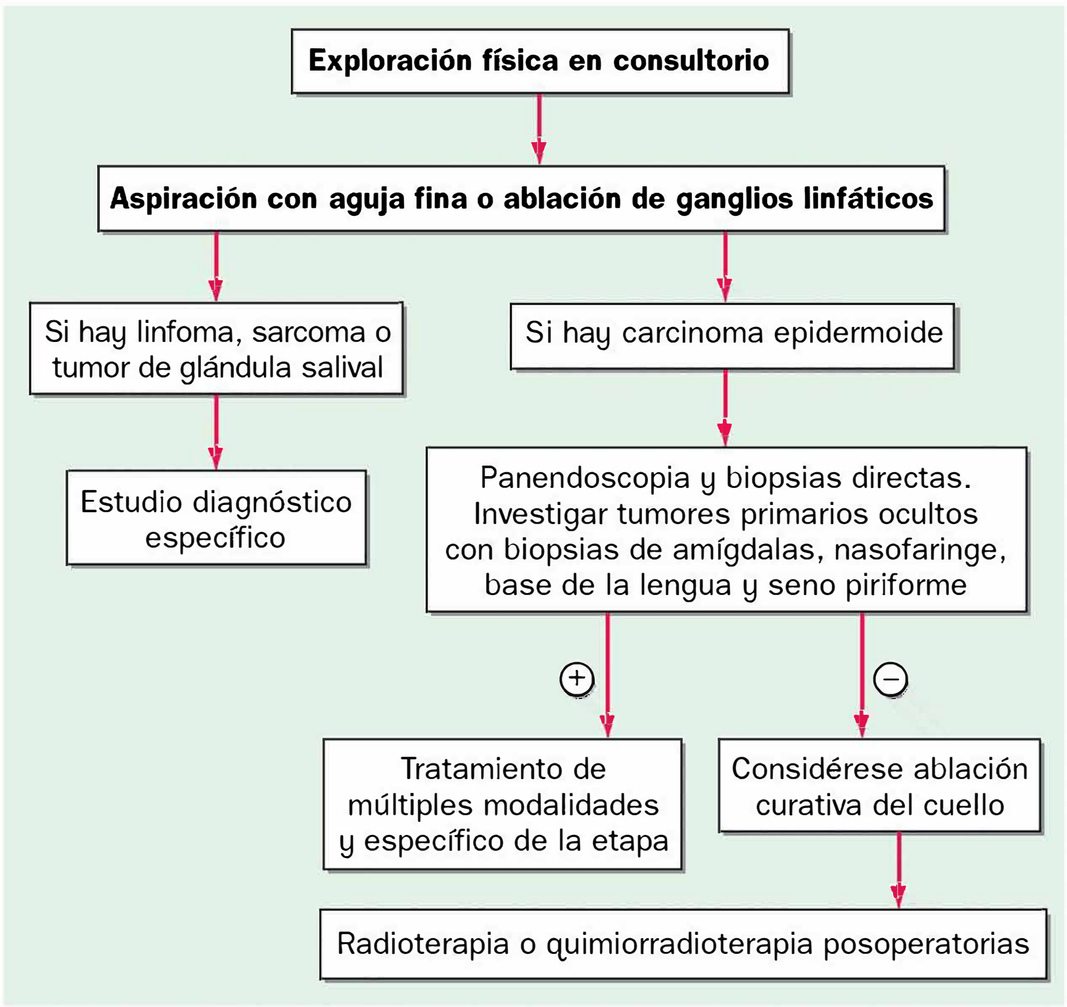


FIGURA 73-1 Valoración de un paciente con adenopatía cervical sin una lesión primaria de mucosa; un estudio diagnóstico. FNA, aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*).

masiva, que puede ser unilateral o bilateral. Algunos pacientes pueden tener adenopatías aunque no sea posible detectar una lesión primaria mediante endoscopia o biopsia; se considera que estos pacientes son portadores de un carcinoma primario de origen desconocido **(fig. 73-1)**. La amigdalectomía y las biopsias dirigidas de la base de la lengua a menudo permiten identificar un tumor primario pequeño que con frecuencia está ligado al HPV. Si los ganglios linfáticos están situados en la parte superior del cuello y las células tumorales son de tipo epidermoide, lo más probable es que el tumor maligno haya surgido de una superficie mucosa de la cabeza o el cuello. Las células tumorales en los ganglios linfáticos supraclaviculares pueden proceder de una localización neoplásica primaria en el tórax o el abdomen.

La exploración física debe comprender un examen cuidadoso de todas las superficies mucosas visibles y la palpación del piso de la boca y de la lengua, así como del cuello. Además de los propios tumores, puede observarse leucoplasia (una mancha blanca en la mucosa) o eritroplasia (una mancha roja de la mucosa); estas lesiones "premalignas" pueden representar hiperplasia, displasia o carcinoma *in situ*. Se recomienda realizar biopsia. Corresponde al especialista realizar una exploración más profunda. Otros procedimientos para la determinación del estadio son la CT de cabeza y cuello para identificar el grado de la extensión de la enfermedad. Los pacientes con afección de los ganglios linfáticos deben someterse a CT de tórax y de la porción superior del abdomen en busca de metástasis distantes. En fumadores empedernidos, la CT de tórax también sirve como herramienta de detección para descartar un segundo tumor pulmonar primario. También puede obtenerse una tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) para identificar o descartar las metástasis distantes. La CT y la PET también son útiles para valorar la respuesta al tratamiento. El procedimiento definitivo de estadificación es la exploración endoscópica con anestesia, que puede incluir laringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia; durante este procedimiento se toman múltiples muestras de biopsia para confirmar el diagnóstico primario, delimitar la extensión de la enfermedad primaria e identificar cualquier otra lesión premaligna u otros tumores primarios.

Los tumores de cabeza y cuello se clasifican según el sistema tumor, ganglios, metástasis (TNM, *tumor, nodes, metastases*) del *American Joint Committee on Cancer* **(fig. 73-2)**. Esta clasificación varía de acuerdo con el sitio anatómico específico. En general, los tumores primarios se clasifican como T1 a T3 por el incremento en su tamaño, mientras que los tumores T4 por lo regular representan invasión a otras estructuras como hueso, músculo o base de la lengua. Los ganglios linfáticos se estadifican por tamaño, número y ubicación (ipsolateral o contralateral con respecto al sitio primario). Existen metástasis distantes en <10% de los pacientes al momento del diagnóstico inicial y son más frecuentes en aquellos en etapa ganglionar avanzada; el compromiso microscópico de los pulmones, huesos o hígado es más frecuente, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada en los ganglios cervicales. Las técnicas de imágenes modernas pueden incrementar el número de personas con metástasis a distancia en un futuro. Se ha demostrado de manera sistemática que los cánceres bucofaríngeos ligados al HPV tienen un pronóstico mejor; en la próxima octava edición del manual de la AJCC (activo en 2018) se incluye otro sistema de estadificación que considera el pronóstico más favorable de estos pacientes. Según este sistema, los pacientes con estadio ganglionar avanzado todavía se pueden considerar dentro del grupo de estadio incipiente (con mejor pronóstico), especialmente cuando no son fumadores o han tenido poco contacto con el tabaquismo a lo largo de la vida.

En los pacientes con afección ganglionar linfática sin tumor primario visible se debe realizar el diagnóstico por extirpación del ganglio linfático (fig. 73-1). Si los resultados indican un carcinoma epidermoide es necesaria una panendoscopia, con biopsia de todas las lesiones de aspecto sospechoso y biopsias dirigidas de las localizaciones primarias más frecuentes, como nasofaringe, amígdalas, base de la lengua y seno piriforme. En especial, los tumores positivos relacionados con HPV pueden tener tumores primarios pequeños que se diseminan con rapidez a los ganglios linfáticos circunscritos de forma locorregional.

TRATAMIENTO

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes con este tipo de cáncer se clasifican en tres grupos clínicos: quienes presentan enfermedad local, aquellos con tumores locales o regionalmente avanzados (ganglios linfáticos positivos) y quienes sufren recidivas tumorales, metástasis por debajo del cuello o ambos. Los trastornos vinculados con tabaquismo y alcoholismo, como entidades concomitantes, pueden alterar los resultados del tratamiento y definir los riesgos a largo plazo para pacientes curados de su enfermedad.

TUMORES CIRCUNSCRITOS

Cerca de 33% de los pacientes padece cáncer circunscrito, es decir, tumores T1 o T2 (estadios I o II) sin afección detectable de los ganglios linfáticos ni metástasis a distancia. Estas lesiones se tratan con intención curativa mediante cirugía o radioterapia. La elección de la modalidad difiere según la localización anatómica y la experiencia del centro de salud. En general, se opta por la radioterapia en el cáncer de laringe para preservar la fonación; en las lesiones pequeñas de la cavidad bucal se prefiere la cirugía para evitar las complicaciones a largo plazo de la radioterapia, como la xerostomía y la pérdida de piezas dentarias. La información aleatorizada sugiere que la disección profiláctica de cuello para fines de estadificación debe formar parte de la cirugía para eliminar metástasis ganglionares ocultas. La supervivencia global a los cinco años es de 60-90%. Gran parte de las recidivas se producen en los 24 meses siguientes al diagnóstico y por lo común son locales.

ENFERMEDAD AVANZADA DE TIPO LOCAL O REGIONAL

La enfermedad avanzada de tipo local o regional, es decir, aquella con un gran tumor primario, metástasis ganglionares o ambas maneras de ataque, es la forma inicial del problema en >50% de los pacientes. Los enfermos también pueden tratarse con fines curativos, pero no con cirugía ni radioterapia solas. Entre las modalidades por combinación están cirugía, radioterapia y quimioterapia; con ellas se obtienen los mejores resultados. Puede administrarse como quimioterapia de inducción (quimioterapia antes de la cirugía, radioterapia o ambas) o como quimioterapia y radioterapia concomitantes (simultáneas). En la actualidad, esta última opción se usa con frecuencia y tiene mejor apoyo de pruebas. Las tasas de supervivencia a cinco años exceden 50% en muchos estudios clínicos, pero parte de este incremento puede deberse al aumento de la fracción de población estudiada con tumores relacionados con HPV, los cuales tienen un mejor pronóstico. Las pruebas de HPV para tumores diagnosticados de inicio reciente se realizan para la mayor parte de los pacientes al momento del diagnóstico; los estudios clínicos para tumores relacionados con HPV se dirigen a la exploración de reducciones en la intensidad del tratamiento, en especial en la dosis de radiación, con fin de disminuir los efectos tóxicos a largo plazo (fibrosis, alteración de la deglución).

En personas con enfermedad en etapa intermedia (etapas III y IV inicial) se aplica la quimioterapia concomitante; puede administrarse como tratamiento primario de pacientes en quienes resulta imposible extirpar la enfermedad, para aplicar una técnica conservadora de órganos, especialmente para pacientes con cáncer laríngeo (omisión de

Biblioteca Médica Virtual

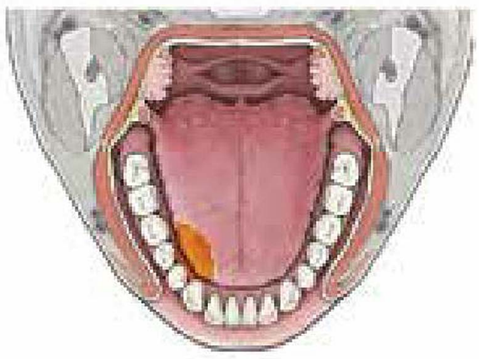
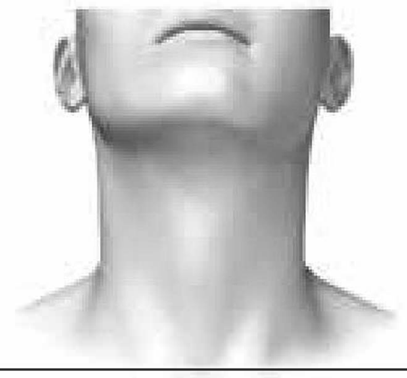
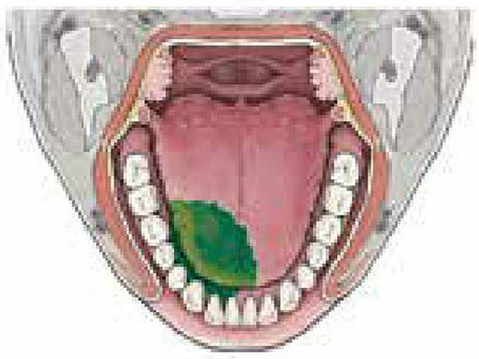
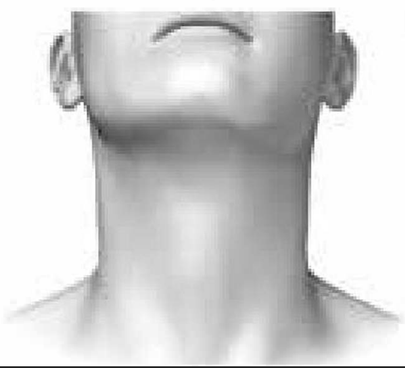
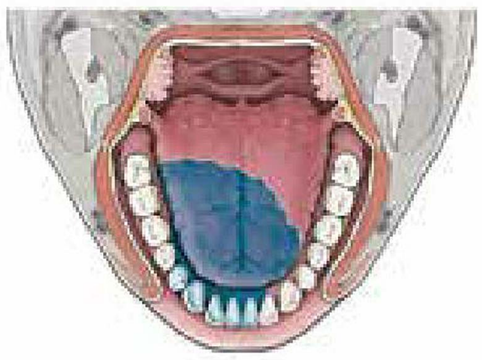
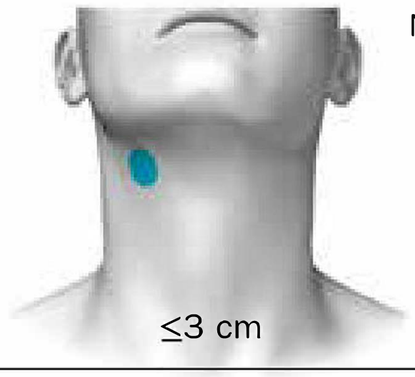
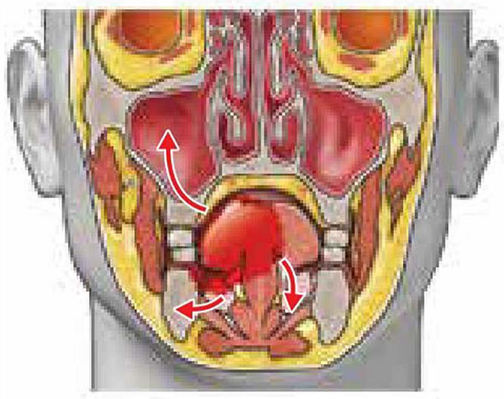
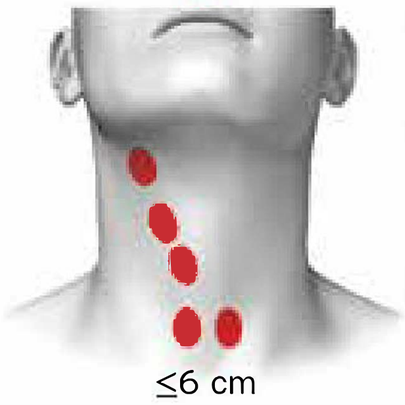
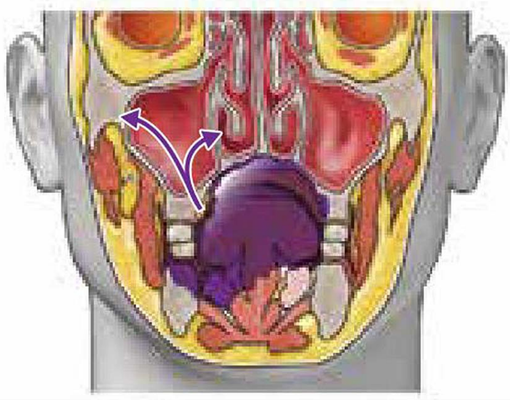
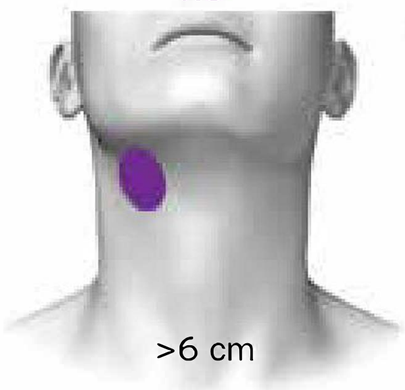
Definición de TNM			Estadificación por grupos		
Etapa I	**T1**  Tumor ≤2 cm en su dimensión más grande sin extensión extraparenquimatosa	**N0**  N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales	**T1**	N0	M0
Etapa II	**T2**  Tumor ≥2 cm, pero no mayor de 4 cm en su dimensión más grande sin extensión extraparenquimatosa	**N0**  N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales	**T2**	N0	M0
Etapa III	**T3**  Tumor ≥4 cm o tumor con extensión extraparenquimatosa o ambas	**N1**  ≤3 cm N1: Metástasis en un ganglio linfático ipsolateral, ≤3 cm en su dimensión más grande	**T3** **T1** **T2** **T3**	N0 **N1** **N1** **N1**	M0 M0 M0 M0
Etapa IVA	**T4a**  El tumor invade la piel, mandíbula, conducto auditivo o nervio facial	**N2**  ≤6 cm N2a: Metástasis en un ganglio linfático ipsolateral, >3 cm, pero ≤6 cm N2b: Metástasis en varios ganglios linfáticos ipsolateral, pero ninguno >6 cm N2c: Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, pero ninguno >6 cm	**T4a** **T4a** **T1** **T2** **T3** **T4a**	N0 **N1** **N2** **N2** **N2** **N2**	M0 M0 M0 M0 M0 M0
Etapa IVB	**T4b**  El tumor invade la base del cráneo, las apófisis pterigoides o rodea la arteria carótida o bien, combinaciones de éstas	**N3**  >6 cm N3: Metástasis en un ganglio linfático >6 cm en su dimensión más grande	**T4b** **Cualquier T**	**Cualquier N** **N3**	M0 M0
Etapa IVC	**M1**		**Cualquier T**	**Cualquier N**	**M1**

FIGURA 73-2 Sistema de estadificación de tumor, ganglios, metástasis (TNM).

cirugía), o en el posoperatorio en el caso de tumores extirpables en etapa intermedia.

Quimioterapia de inducción En esta estrategia, los pacientes reciben quimioterapia (la norma actual es un régimen de tres fármacos con docetaxel, cisplatino y fluorouracilo [5-FU]) antes de la intervención quirúrgica y la radioterapia. Muchos pacientes a quienes se aplican tres ciclos presentan disminución del volumen tumoral y la respuesta es clínicamente "completa", incluso en la mitad de los sujetos. Esta terapia multimodal "seriada" permite la conservación del órgano (omisión de la cirugía) en sujetos con cáncer laríngeo e hipofaríngeo y logra índices más altos de curación en comparación con la radioterapia sola.

Quimiorradioterapia simultánea Con esta estrategia, se administran la quimioterapia y la radioterapia de forma simultánea y no secuencial. Las recurrencias tumorales en el cáncer de cabeza y cuello casi siempre son locales-regionales (en el área de la cabeza y cuello del tumor primario y los ganglios linfáticos que la drenan). La estrategia concomitante se enfoca en intensificar la destrucción de células tumorales con radioterapia en presencia de quimioterapia (intensificación con ra-

Biblioteca Médica Virtual

dioterapia); es un método en teoría atractivo para tumores abultados. Los efectos tóxicos (en particular mucositis de grados 3 o 4 en 70 a 80% de los casos) se agravan si se utiliza quimiorradioterapia. No obstante, los metaanálisis de investigaciones con asignación al azar corroboran un incremento en la supervivencia quinquenal de 8% si se utilizan de forma concomitante quimioterapia y radioterapia. En los estudios recientes, los resultados parecen más favorables, ya que se usaron fármacos más activos y programas de radioterapia más intensivos. Además, la quimiorradioterapia produce una mayor supervivencia sin laringectomía (conservación de órgano), que la radioterapia sola en personas con cáncer avanzado de laringe. La radioterapia en combinación con el cisplatino ha mejorado de forma extraordinaria la supervivencia de individuos con cáncer nasofaríngeo avanzado. El resultado en los cánceres relacionados con HPV parece ser muy favorable después de la quimiorradioterapia basada en cisplatino.

Los buenos resultados de la quimioterapia concomitante en individuos con enfermedad no extirpable han permitido la valoración de una estrategia similar en individuos con una tumoración extirpada, como forma de terapia posoperatoria. La quimioterapia concomitante produce mejoría considerable en comparación con la sola radioterapia posoperatoria en individuos cuyas neoplasias tienen signos de mayor riesgo, como serían la invasión más allá de ganglios, el ataque de múltiples ganglios linfáticos o márgenes con células cancerosas después de la cirugía.

El anticuerpo monoclonal contra EGFR (cetuximab) mejora los índices de supervivencia si se utiliza durante la radioterapia. El bloqueo del EGFR produce sensibilización a la radiación y tiene efectos colaterales sistémicos más ligeros que los fármacos quimioterapéuticos habituales, aunque a menudo se observa un exantema parecido al acné. A pesar de ello, la suma de cetuximab a los regímenes de quimioterapia corrientes usados en la actualidad no ha demostrado mejoría adicional en la supervivencia y no se recomiendan.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LOS CÁNCERES DE CABEZA Y CUELLO POR EL HPV

En vista de que se ha observado constantemente un índice elevado de supervivencia entre los pacientes con tumores bucofaríngeos avanzados por el HPV con estrategias combinadas de tratamiento, los protocolos descendentes han generado gran interés. La finalidad es reducir la morbilidad a largo plazo como resultado de las dosis elevadas de radioterapia, incluidas fibrosis extensa de cuello, problemas de deglución y osteorradionecrosis mandibular. Los estudios actuales investigan la aplicación de dosis menores de radioterapia, el uso de quimioterapia de inducción y la omisión posterior de la quimioterapia o administración de dosis muy reducidas de quimiorradiación en los pacientes que responden bien, además de otras estrategias. Asimismo, ha surgido de nuevo el interés en las técnicas quirúrgicas robóticas, que permiten observar mejor la base de la lengua y las amígdalas. Aunque este método es posible desde el punto de vista técnico, en este momento sigue en etapa de investigación puesto que gran número de pacientes con cáncer en varios ganglios linfáticos necesita de cualquier forma de quimiorradioterapia posoperatoria, lo que impide la meta del tratamiento descendente. En los siguientes años se espera que se definan guías terapéuticas específicas para los tumores inducidos por carcinógenos.

ENFERMEDAD RECURRENTE, METASTÁSICA O AMBAS

Cinco a 10% de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica, y 30-50% de los individuos con enfermedad locorregional avanzada experimentan recurrencia, con frecuencia fuera de la región de la cabeza y cuello. Con pocas excepciones, los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica se tratan con intención paliativa. Algunos de ellos pueden requerir radioterapia local o regional para controlar el dolor, pero a la mayor parte se les administra quimioterapia. La tasa media de respuesta a la quimioterapia es sólo de 30 a 50%, la duración de la respuesta es corta y la media del tiempo de supervivencia es de ocho a 10 meses. Por tanto, la quimioterapia ofrece un beneficio sintomático transitorio. Entre los fármacos que son activos en monoterapia en esta situación figuran el metotrexato, 5-FU, el cisplatino, el paclitaxel y el docetaxel. También se utilizan las combinaciones de cisplatino y 5-FU, carboplatino y 5-FU, y cisplatino o carboplatino y paclitaxel o docetaxel.

Las terapias dirigidas contra EGFR que incluyen anticuerpos monoclonales (como el cetuximab) e inhibidores de tirosincinasa (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) de la vía de señales EGFR (como erlotinib o gefitinib) tienen alrededor de 10% de actividad de monofármaco. Los efectos secundarios por lo común se limitan a una erupción acneiforme y diarrea (en el caso TKI). Se demostró que la adición de cetuximab a la quimioterapia combinada estándar con cisplatino o carboplatino y 5-FU produce un aumento considerable en la mediana de supervivencia. Se encuentran bajo investigación fármacos dirigidos a mutaciones específicas, pero no se ha demostrado que tal estrategia sea factible en los cánceres de cabeza y cuello.

INMUNOTERAPIAS

Los inhibidores del receptor linfocítico de superficie PD-1 inmunosupresor han demostrado actividad en los cánceres epidermoides de cabeza y cuello. En un estudio clínico aleatorizado en el que se valoró al inhibidor de PD-1 nivolumab frente a la quimioterapia tradicional como tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer activo o metastásico, demostró un incremento considerable en la duración de la supervivencia (7.5 frente a 5.1 meses) y en el índice de supervivencia a un año con menos efectos secundarios graves por el tratamiento. Asimismo, se demostró que con el inhibidor de PD-1 pembrolizumab se obtiene un índice de respuesta y una supervivencia alentadoras en un estudio clínico de fase II de una sola rama.

COMPLICACIONES

Las complicaciones relacionadas al tratamiento de cáncer de cabeza y cuello por lo general tienen relación con la magnitud de la cirugía y la exposición de tejidos normales a radiación. En la actualidad, la magnitud de la cirugía ha sido menor o ha sido sustituida totalmente por quimioterapia y radioterapia como estrategia primaria. Las complicaciones agudas de la radioterapia comprenden la mucositis y la disfagia, mientras que a largo plazo aparecen xerostomía, pérdida del sentido del gusto, disminución de la movilidad de la lengua, tumores malignos secundarios, y disfagia y fibrosis del cuello. Las complicaciones de la quimioterapia varían según el régimen terapéutico empleado, pero suelen comprender mielosupresión, mucositis, náusea, vómito y nefrotoxicosis (por el cisplatino).

Los efectos secundarios del tratamiento en la mucosa pueden causar malnutrición y deshidratación. Muchos centros médicos resuelven los problemas de la dentición antes de comenzar el tratamiento y algunos introducen sondas de alimentación para el control de la hidratación y del consumo nutricional. En promedio, la mitad de los enfermos muestran hipotiroidismo por el tratamiento; por tal razón habrá que vigilar de forma seriada la función tiroidea.

TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

La mayor parte de los tumores salivales benignos se trata mediante extirpación quirúrgica; los pacientes portadores de tumores infiltrantes de la glándula salival se tratan con cirugía y radioterapia. Estos tumores pueden recidivar de modo regional; el carcinoma adenoide quístico muestra una tendencia a recidivar siguiendo las vías nerviosas. Pueden desarrollarse metástasis a distancia hasta 10 a 20 años después del diagnóstico inicial. En la enfermedad metastásica se administra tratamiento con intención paliativa, habitualmente quimioterapia con doxorrubicina, cisplatino o ambos. Es prioritaria la identificación de fármacos nuevos con actividad en estos tumores. Se espera que la caracterización completa del genoma de estos tumores raros facilite estos esfuerzos.

LECTURAS ADICIONALES

D'Cruz AK *et al.*: Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. N Engl J Med 373:521, 2015.

Ferris RL *et al.*: Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 375:1856, 2016.

Forastiere AA *et al.*: Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol 31:845, 2013.

Gillison ML *et al.*: Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 100:407, 2008.

Hayes DN, Van Waes C, Seiwert TY: Genetic landscape of human papillomavirus-associated head and neck cancer and comparison to tobacco-related tumors. J Clin Oncol 33:3227, 2015.

Kang H *et al.*: Whole-exome sequencing of salivary gland mucoepidermoid carcinoma. Clin Cancer Res 23:283, 2017.

Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY: HPV-associated head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 107:djv344, 2015.

Biblioteca Médica Virtual

74 Neoplasias de pulmón

Leora Horn,
Christine M. Lovly

El cáncer pulmonar, muy poco común antes de la década de 1900 con menos de 400 casos descritos en la literatura médica, se considera una enfermedad del hombre moderno. Para mediados del siglo XX, este cáncer había adquirido características epidémicas y se estableció firmemente como la causa principal de fallecimientos por cáncer en Estados Unidos y Europa, con tres veces más muertes que las ocasionadas por el cáncer de próstata en varones y casi el doble de las ocasionadas por el cáncer de mama en mujeres. Su causa principal es el consumo de tabaco, lo cual fue corroborado con certidumbre a mediados del siglo pasado y codificado en la publicación del informe del U.S. Surgeon General's en 1964 sobre los efectos del tabaquismo en la salud. Después del informe, comenzó a disminuir el consumo de cigarrillos en Estados Unidos y algunas zonas de Europa, lo que trajo consigo el descenso de la incidencia del cáncer pulmonar. Por desgracia, en muchas regiones del mundo, en particular en países en desarrollo, el consumo de cigarrillos va en aumento, junto con la incidencia de cánceres de pulmón. Si bien el tabaquismo permanece como la causa principal de cáncer pulmonar en todo el mundo, casi 60% de los nuevos cánceres en Estados Unidos aparecen en ex fumadores (≥100 cigarrillos fumados en su vida, y que abandonaron ≥1 año); muchos de ellos abandonaron el tabaquismo hace algunas décadas, o nunca fumaron (<100 cigarrillos en su vida). Además, una de cada cinco mujeres y uno de cada 12 varones diagnosticados con cáncer pulmonar nunca fumaron. Dada la magnitud del problema, es indispensable que todo internista tenga conocimientos generales sobre el cáncer pulmonar y su tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer pulmonar es la causa más frecuente de muerte por cáncer en varones y mujeres estadounidenses. En el año 2017 se estableció el diagnóstico de cáncer pulmonar en Estados Unidos a cerca de 225 000 personas, y >150 000 pacientes fallecieron por la enfermedad. La neoplasia es rara antes de los 40 años de edad, y las tasas aumentan hasta los 80 años, cuando vuelve a disminuir. La probabilidad estimada de cáncer de pulmón en toda la vida es de cerca de 8% en varones y cerca de 6% en mujeres. La incidencia de este cáncer varía con los grupos raciales y étnicos, y la tasa más alta de incidencia ajustada por edad se observa en estadounidenses de raza negra. El exceso de las tasas entre tal grupo racial ajustadas por edad se observa sólo en varones, pero el análisis de las tasas específicas por edad muestra que antes de los 50 años la mortalidad por cáncer pulmonar es >25% en estadounidenses afroamericanos que en mujeres caucásicas. Las tasas de incidencia y mortalidad en estadounidenses de origen hispánico y asiático e indios estadounidenses es de 40 a 50% de la correspondiente a sujetos caucásicos.

FACTORES DE RIESGO

Los fumadores de cigarrillos tienen un riesgo de 10 veces o más de presentar cáncer pulmonar en comparación con personas que nunca han fumado. Un estudio detallado de secuencias génicas sugirió que por cada 15 cigarrillos fumados se induce una mutación genética. El riesgo de cáncer pulmonar es menor en personas que abandonan el hábito que entre quienes lo continúan; los ex fumadores tienen un riesgo nueve veces mayor de presentar cáncer de pulmón que los varones que nunca fumaron, frente a un exceso de 20 veces entre quienes persisten en su hábito. La disminución del riesgo aumenta con el tiempo que ha transcurrido desde que la persona dejó de fumar, a pesar de que, en general, incluso quienes dejaron de fumar hace mucho tiempo tienen mayor riesgo de cáncer pulmonar que quienes nunca fumaron. Se ha demostrado que el tabaquismo agrava el riesgo de padecer todos los tipos principales de cáncer pulmonar. Otra causa definida de cáncer pulmonar es el humo del tabaco ambiental (ETS, *environmental tobacco smoke*), llamado también tabaquismo pasivo. El riesgo por el tabaquismo pasivo es menor que el del tabaquismo activo, y se observó un aumento de 20-30% de cáncer pulmonar entre personas que nunca fumaron y que estuvieron casadas durante muchos años con fumadores, en comparación con el incremento de 2 000% entre fumadores que siguieron siendo activos.

Si bien fumar cigarrillos es la causa predominante de cáncer de pulmón, se han identificado otros factores de riesgo, como exposición laboral a asbesto, arsénico, bisclorometil éter, cromo hexavalente, sulfuro de dicloroetilo (gas mostaza) (iperita), níquel (como en algunos proceso de refinación del metal) e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Las observaciones en los sitios de trabajo han proporcionado información sobre los posibles mecanismos de la inducción del cáncer pulmonar. Por ejemplo, el riesgo de dicha neoplasia entre trabajadores expuestos a asbesto aumenta sobre todo en quienes tienen asbestosis subyacente, lo que plantea la posibilidad de que en muchos casos (aunque quizá no en todos) las cicatrices y la inflamación generada por esta neumopatía fibrótica no maligna pueda ser el desencadenante del cáncer pulmonar inducido por asbesto. Hay otras exposiciones laborales que se han asociado al aumento de las tasas de cáncer pulmonar, pero la naturaleza causal de tal asociación no es tan clara.

El riesgo de cáncer pulmonar al parecer es mayor en personas que consumen pocas frutas y verduras en su vida adulta; tal observación hizo que se plantearan hipótesis de qué nutrientes específicos, en particular retinoides y carotenoides, pudieran tener efectos quimiopreventivos contra el cáncer pulmonar. Sin embargo, investigaciones con asignación al azar no han validado tal hipótesis. De hecho, en algunos estudios se advirtió que la incidencia de cáncer de pulmón aumentó en fumadores que tomaban complementos. La radiación ionizante también constituye un carcinógeno pulmonar establecido, afirmación demostrada de modo muy convincente con datos de estudios que indicaron tasas mayores de cáncer pulmonar entre quienes sobrevivieron el ataque con bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki, y un exceso importante en trabajadores expuestos a la radiación alfa proveniente de radón en la extracción de uranio subterráneo. La exposición prolongada a niveles bajos de radón en los hogares podría conllevar un riesgo de cáncer pulmonar, igual o mayor que el del ETS. Neumopatías previas como bronquitis crónica, enfisema y tuberculosis han sido vinculadas también con un riesgo mayor de cáncer pulmonar.

Interrupción del tabaquismo Ante el vínculo innegable entre fumar cigarrillos y el cáncer de pulmón (sin incluir siquiera ninguna otra enfermedad por el consumo de tabaco), los médicos deben fomentar la abstinencia del tabaco. También deben ayudar a sus pacientes para que dejen de fumar. La interrupción del hábito, incluso antes de la etapa media de la vida, permite reducir al mínimo el riesgo ulterior de cáncer pulmonar. Interrumpir el consumo de tabaco antes de llegar a la etapa media de la existencia evita >90% del riesgo de cáncer de pulmón, atribuible al tabaco. Sin embargo, es poco el beneficio para la salud que se obtiene con sólo "disminuir el número de cigarrillos". Es importante señalar que el abandono del hábito puede beneficiar incluso a personas con el diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón, porque se acompaña de mejoría en la supervivencia, menos efectos secundarios del tratamiento y una mejoría general en la calidad de vida. Además, el tabaquismo modifica el metabolismo de muchos antineoplásicos, lo que altera los efectos tóxicos y los beneficios terapéuticos de dichos fármacos. En consecuencia, es importante recomendar al paciente que deje de fumar incluso *después* de corroborar el diagnóstico de cáncer pulmonar.

Los médicos necesitan conocer los elementos esenciales de la terapia para dejar de fumar. La persona debe tener la intención de dejar su hábito y estar dispuesto a emprender medidas difíciles para alcanzar el objetivo de la abstinencia. Las estrategias de autoayuda solas apenas modifican las tasas de abstinencia, en tanto que las farmacoterapias individuales y combinadas, junto con el asesoramiento, pueden aumentar de modo significativo las tasas de interrupción del hábito. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de un antidepresivo (como el bupropión) y la terapia de sustitución de nicotina (con vareniclina, un agonista parcial del receptor nicotínico-acetilcolínico, $\alpha_4\beta_2$), como tratamiento de primera línea para la dependencia de nicotina. Sin embargo, hay informes de que los dos fármacos aumentan las ideas suicidas y tienen que administrarse con cautela. En un estudio con asignación al azar se demostró que la vareniclina fue más eficaz que el bupropión o el placebo; su uso prolongado después de la fase inicial de inducción resultó útil para conservar la abstinencia. Como tratamiento de segunda línea se han recomendado fármacos como la clonidina y la nortriptilina (cap. 448).

Predisposición hereditaria para presentar cáncer de pulmón La exposición a carcinógenos ambientales, como los que están en el humo del tabaco, induce o facilita la transformación de células broncoepiteliales hasta alcanzar el fenotipo maligno. La contribución de los carcinógenos a esta transformación es modulada por variaciones polimorfas de genes que modifican aspectos del metabolismo del carcinógeno. Algunos polimorfismos genéticos del sistema enzimático P450, y en particular CYP1A1, o la fragilidad cromosómica, se asocian a la génesis del cáncer pulmonar. Dichas variaciones genéticas se presentan con frecuencia relativamente alta en la población, pero en general contribuyen poco al riesgo de cáncer pulmonar de una sola persona. No obstante, dada su frecuencia en la pobla-

Biblioteca Médica Virtual

ción, podría ser alto el impacto total en el riesgo de cáncer pulmonar. Además, es posible que factores ambientales, modificados por los moduladores hereditarios, afecten genes específicos, porque desajustan vías importantes que activan el fenotipo del cáncer.

Los familiares de primer grado de los casos índice de cáncer pulmonar tienen un exceso dos a tres veces mayor del riesgo del cáncer mencionado y otros cánceres, y muchos de ellos no guardan relación con el tabaquismo. Estos datos sugieren que genes específicos o variantes genéticas pueden contribuir a la susceptibilidad del cáncer pulmonar. Sin embargo, se han identificado muy pocos genes de ese tipo. Las personas con mutaciones hereditarias de los genes *RB* (sujetos con retinoblastoma que alcanzan la vida adulta) y *p53* (síndrome de Li-Fraumeni) a veces padecen cáncer de pulmón. En fecha reciente, se identificaron variantes genéticas comunes relacionadas con el cáncer pulmonar gracias a estudios grandes de relación con el genoma completo que se llevaron a cabo en colaboración. Dichos estudios identificaron tres *locus* distintos que se asocian a cáncer pulmonar (5p15, 6p21 y 15q25) e incluyen genes que regulan receptores nicotínicos de acetilcolina y síntesis de telómeros. Una mutación poco común de la línea germinativa (T790M) que participa en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) puede estar relacionada con la susceptibilidad al cáncer pulmonar en personas que nunca han fumado. De igual forma, un *locus* de susceptibilidad en el cromosoma 6q aumenta mucho el riesgo de cáncer pulmonar entre individuos con tabaquismo leve o que nunca fumaron. Aunque ha habido adelantos, todavía queda mucho por hacer para identificar factores de riesgo hereditario para cáncer pulmonar. A la fecha no hay criterios moleculares que permitan elegir pacientes para programas de detección más intensivos o estrategias específicas de quimioprevención.

PATOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cáncer pulmonar como aquel tumor que se origina en el epitelio respiratorio (bronquios, bronquiolos y alvéolos). El sistema de clasificación de la OMS divide los cánceres pulmonares epiteliales en cuatro tipos celulares principales: cáncer pulmonar microcítico (SCLC, *small-cell lung carcinoma*), adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma macrocítico; estos últimos tres tipos se denominan en conjunto cánceres pulmonares no microcíticos (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) **(fig. 74-1)**. Los carcinomas microcíticos consisten en células pequeñas con citoplasma escaso, bordes celulares mal definidos, cromatina nuclear finamente granulosa, nucléolo ausente o que puede pasar inadvertido y un recuento mitótico alto. El SCLC puede diferenciarse del NSCLC por la presencia de marcadores neuroendocrinos, lo que incluye CD56, moléculas de adhesión de las células neurales (NCAM, *neural cell adhesión molecule*), sinaptofisina y cromogranina. El adenocarcinoma tiene diferenciación glandular o síntesis de mucina y puede mostrar características acinares, papilares, lepídicas o sólidas, o bien, mezclas de estos patrones. Las neoplasias epidermoides muestran queratinización o formación de puentes intercelulares, originados en el epitelio bronquial. El tumor tiende a formar hojas de células más que grupos tridimensionales de células con características de adenocarcinoma. Los carcinomas macrocíticos comprenden <10% de los carcinomas pulmonares. Estos tumores carecen de las características histológicas y estructurales de los carcinomas microcíticos y de diferenciación glandular o epidermoide. En conjunto, estos cuatro tipos histológicos componen casi 90% de todos los cánceres pulmonares epiteliales.

Todos los tipos histológicos de cáncer pulmonar pueden aparecer en fumadores activos o ex fumadores, aunque los carcinomas epidermoides y microcíticos se relacionan más a menudo con el consumo intenso de tabaco. Durante la primera mitad del siglo XX, el carcinoma epidermoide fue el subtipo de NSCLC más diagnosticado en Estados Unidos. Sin embargo, con la disminución del consumo de cigarros en las últimas seis décadas, el adenocarcinoma se ha vuelto el subtipo histológico más frecuente de cáncer pulmonar en Estados Unidos, en tanto que se observa una reducción del carcinoma epidermoide y carcinoma microcítico. En personas que nunca han fumado en su vida o ex fumadores con tabaquismo leve (<10 cajetillas por año), mujeres y adultos jóvenes (<60 años), el adenocarcinoma tiende a ser la forma más común de cáncer pulmonar.

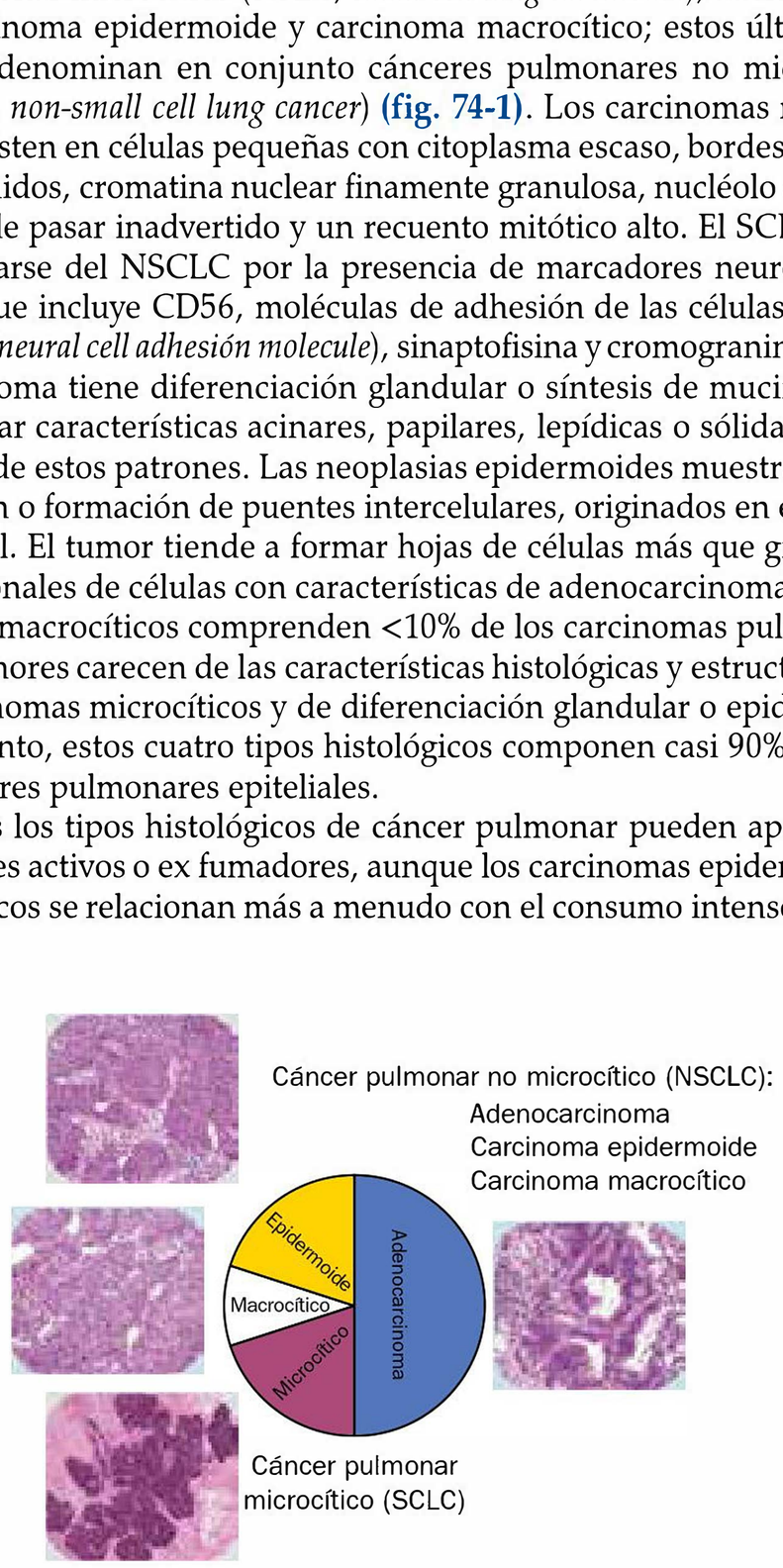


FIGURA 74-1 Aspecto histológico tradicional del cáncer de pulmón.

Además de diferenciar entre SCLC y NSCLC, porque estos tumores tienen una evolución natural y estrategias terapéuticas muy diferentes (véase adelante), es necesario clasificarlos y saber si el NSCLC es epidermoide o no epidermoide, porque se sabe que algunos quimioterápicos activos actúan de forma muy diferente en la variedad epidermoide en comparación con los adenocarcinomas, y las recomendaciones de estudios moleculares también son distintas. El sistema de clasificación, revisado en 2011 y elaborado en forma conjunta por la International Association for the Study of Lung Cancer, la American Thoracic Society y la European Respiratoy Society, ofrece una manera integrada de clasificar el adenocarcinoma pulmonar, que engloba información clínica, molecular, radiográfica y patológica.

Se reconoce que muchos cánceres del pulmón se manifiestan en etapa avanzada y se les diagnostica a menudo con base en biopsias o muestras citológicas pequeñas, de tal forma que es difícil, y a veces imposible, obtener diferenciaciones histológicas claras. Este problema se abordó en la clasificación de tumores pulmonares de la OMS revisada en 2015. Se considera crucial diferenciar entre cáncer pulmonar epidermoide y no epidermoide, para tomar las decisiones terapéuticas óptimas, y ya no es aceptable el diagnóstico de *carcinoma no microcítico por lo demás no especificado.* Para lograr esta diferenciación se utiliza un solo marcador de adenocarcinoma (factor-1 de transcripción tiroidea o napsina-A), y además, un marcador escamoso (p40 o p63) o tinciones de mucina. Si hay poco tejido y es evidente un patrón morfológico claro, puede establecerse el diagnóstico sin la tinción inmunohistoquímica. Ambos sistemas de clasificación recomiendan conservar suficiente material de la muestra para realizar las pruebas moleculares adecuadas necesarias para orientar la decisión terapéutica (véase adelante).

Ahora se recomiendan los términos *adenocarcinoma in situ* y *adenocarcinoma con invasión mínima*, para los adenocarcinomas solitarios pequeños (≤3 cm) con el crecimiento lepídico puro (término utilizado para describir la proliferación monoestratificada de células cúbicas atípicas que revisten las paredes alveolares) o proliferación lepídica predominante con invasión ≤15 mm. Las personas con estas entidades presentan una supervivencia a cinco años sin enfermedad de 100%, o cercano a esa cifra, después de la resección completa del tumor. Los *adenocarcinomas invasores*, que componen >70 a 90% de los adenocarcinomas pulmonares extirpados por vía quirúrgica, se clasifican ahora por su patrón predominante: lepídico, acinoso, papilar y sólido. El subtipo predominantemente lepídico conlleva un pronóstico favorable, el acinoso y el papilar tienen un pronóstico intermedio, y el sólido, un mal pronóstico. Se han eliminado de las variedades de adenocarcinoma invasor los términos en *anillo de sello* y *adenocarcinoma de células claras*, en tanto que se ha agregado el término *micropapilar*, subtipo con un pronóstico muy sombrío. Por las repercusiones en el pronóstico, también se ha modificado la denominación del carcinoma epidermoide y ahora consiste en queratinizante, no queratinizante y basaloide, análogo a los cánceres de cabeza y cuello.

INMUNOHISTOQUÍMICA

El diagnóstico de cáncer pulmonar muy a menudo depende de características morfológicas o citológicas correlacionadas con manifestaciones clínicas y radiográficas. Puede utilizarse la inmunohistoquímica para verificar la diferenciación neuroendocrina del tumor, con marcadores como enolasa específica de neurona (NSE, *neuron-specific enolase*), CD56 o NCAM, sinaptofisina, cromogranina y Leu7. La inmunohistoquímica también sirve para diferenciar adenocarcinomas primarios y metastásicos; el factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1, *thyroid transcription factor-1*), que identifica tumores de origen tiroideo pulmonar, es positivo en >70% de los adenocarcinomas pulmonares y es un indicador fiable de cáncer pulmonar primario, una vez que se haya descartado el cáncer tiroideo primario. Sin embargo, un TTF-1 negativo no descarta la posibilidad de un cáncer pulmonar primario. El TTF-1 también es positivo en tumores neuroendocrinos de origen pulmonar y extrapulmonar. La napsina-A (Nap-A) es una proteasa aspártica que desempeña una función importante en la maduración del surfactante B7 y que se expresa en el citoplasma de los neumocitos del tipo II. En varios estudios se ha reportado Nap-A en >90% de los adenocarcinomas pulmonares primarios. Es importante señalar que una

Biblioteca Médica Virtual

combinación de Nap-A y TTF-1 permite diferenciar el adenocarcinoma pulmonar primario (Nap-A positivo, TTF-1 positivo) del carcinoma epidermoide pulmonar primario (Nap-A negativo, TTF-1 negativo) y del SCLC primario (Nap-A negativo, TTF-1 positivo). Las citoqueratinas 7 y 20 empleadas en combinación pueden ayudar a reducir el diagnóstico diferencial; el NSCLC no epidermoide, el SCLC y el mesotelioma pueden presentar tinción positiva para CK7 y negativa para CK20, en tanto que el cáncer pulmonar epidermoide a menudo es negativo para CK7 y CK20. El p63 es un marcador útil para la detección de NSCLC con diferenciación epidermoide cuando se utiliza en muestras histológicas pulmonares. Por técnicas ultraestructurales, es posible identificar con facilidad el mesotelioma, pero desde hace mucho se sabe que es difícil distinguirlo del adenocarcinoma por medio de morfología y tinción inmunohistoquímica. En los últimos años se ha demostrado que varios marcadores son más útiles, como CK5/6, calretinina y el gen 1 del tumor de Wilms (WT-1, *Wilms tumor gene 1*); el mesotelioma muestra positividad a todos estos marcadores.

PATOGENIA MOLECULAR

El cáncer es una enfermedad en la que se identifican cambios dinámicos en el genoma. Tal como lo plantearon Hanahan y Weinberg, casi todas las células neoplásicas adquieren seis características distintivas: autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a señales anticrecimiento, evasión de la apoptosis, potencial ilimitado de réplica, angiogénesis sostenida e invasión a tejidos y metástasis. Al parecer es variable el orden en que se adquieren tales características y difieren de un tumor a otro. También varían mucho los fenómenos que culminan en la adquisición de tales características; pero, en general, los cánceres se presentan como resultado de acumulaciones de mutaciones de hiperfunción en los oncogenes, y mutaciones de hipofunción en los genes supresores de tumores. Para complicar todavía más el estudio del cáncer pulmonar, la sucesión de episodios que conducen a la enfermedad es muy diferente en cada una de las entidades histopatológicas.

Se desconoce la célula exacta de origen de los cánceres pulmonares, y tampoco se sabe si una célula de origen conduce a todas las formas histológicas de dicha neoplasia. Sin embargo, para el adenocarcinoma pulmonar, la evidencia sugiere que las células epiteliales tipo II (o células epiteliales alveolares) tienen capacidad de dar origen a tumores. Las células de origen neuroendocrino se han implicado como precursores de SCLC.

En cuanto a los cánceres en general, una teoría plantea que un subgrupo pequeño de las células en el interior del tumor (es decir, las "células madre") son las encargadas del comportamiento maligno absoluto del tumor. Como parte de este concepto, la gran mayoría de las células del cáncer son "hijas" de tales células madre cancerígenas. Por sí mismas, muchas células no pueden regenerar el fenotipo maligno completo, a pesar de que están relacionadas clonalmente con la subpoblación de oncoblastos. El concepto de célula madre puede explicar la ineficacia de los tratamientos farmacológicos habituales para erradicar cánceres pulmonares, incluso cuando hay una respuesta clínica completa. La enfermedad reaparece porque los tratamientos no eliminan el componente de célula madre, que puede ser más resistente a la quimioterapia o al tratamiento dirigido. No se han identificado células madre precisas de cáncer pulmonar de seres humanos.

Las células cancerosas de pulmón albergan múltiples anomalías cromosómicas como mutaciones, amplificaciones, inserciones, deleciones y translocaciones. Uno de los primeros grupos de oncogenes con estructuras aberrantes que se observó fue el de la familia MYC de factores de transcripción (*MYC, MYCN* y *MYCL*). *MYC* es activado muy a menudo por medio de amplificación génica o desregulación transcripcional en SCLC y NSCLC. En la actualidad no se cuenta con ningún fármaco que sea específico de *MYC*.

Entre la histología de cánceres pulmonares, los adenocarcinomas son los que se han clasificado en forma más extensa en cuanto a ganancias y pérdidas genómicas recurrentes y también mutaciones somáticas **(fig. 74-2)**. Si bien se han identificado muchos tipos diferentes de aberraciones, una clase importante comprende las "mutaciones conductoras", que son las que aparecen en genes que codifican proteínas de señalización que cuando son aberrantes, conducen el comienzo y la perpetuación de células tumorales. Es importante observar que las mutaciones conductoras pueden funcionar como puntos débiles para combatir los tumores si es posible dirigirse de modo adecuado a sus productos génicos. Por ejemplo, un conjunto de mutaciones comprende el EGFR, que pertenece a la familia de protooncogenes ERBB (HER) y que incluye *EGFR* (ERBB1), *Her2/neu* (ERBB2), *HER3* (ERBB3) y *HER4* (ERBB4). Dichos genes codifican receptores de superficie de la célula que consisten en un dominio de unión con ligando extracelular, una estructura transmembrana y un dominio de tirosina cinasa intracelular (TK, *tyrosine kinase*). La unión del ligando con el receptor activa la dimerización de este último y la autofosforilación de TK, lo cual desencadena una cascada de fenómenos intracelulares, que culmina en un aumento de la proliferación celular, angiogénesis, metástasis y una disminución de la apoptosis. Los adenocarcinomas pulmonares surgen cuando los tumores expresan *EGFR* mutante; los mismos tumores presentan alta sensibilidad a los inhibidores de las moléculas pequeñas de la tirosina cinasa de *EGFR*. Otros ejemplos de mutaciones que favorecen el desarrollo de adenocarcinoma pulmonar son la GTPasa de *KRAS,* la cinasa de serina-treonina *BRAF* y la cinasa lipídica *PIK3CA*. En fecha reciente, se han identificado más subgrupos de adenocarcinoma pulmonar, definidos por la presencia de reordenamientos cromosómicas específicas que ocasionan la activación aberrante de *TK ALK, ROS1* y *RET*. Es importante resaltar que muchas mutaciones que favorecen el desarrollo de cáncer pulmonar parecen ser mutuamente excluyentes, lo que sugiere que la adquisición de una de estas mutaciones es suficiente para estimular la oncogenia. Aunque en los adenocarcinomas se han encontrado mutaciones conductoras, se han identificado tres objetivos moleculares potenciales en los carcinomas pulmonares epidermoides: amplificación *FGFR1*, mutaciones *DDR2* y mutaciones *PIK3CA*/pérdida de *PTEN* **(cuadro 74-1)**.

Se identificado un gran número de genes supresores de tumores que se inactivan durante la patogenia del cáncer pulmonar. Éstos incluyen *TP53, RB1, RASSF1A, CDKN2A/B, LKB1 (STK11)* y *FHIT*. Casi 90% de los SCLC portan mutaciones en TP53 y *RB1*. Varios genes supresores de tumores en el cromosoma 3p parecen participar en casi todos los cánceres pulmonares. Para esta región la pérdida alélica ocurre en etapas iniciales de la patogenia del cáncer pulmonar, lo que incluye el epitelio pulmonar normal desde el punto de vista histológico, pero dañado por el tabaquismo.

DETECCIÓN TEMPRANA

En el cáncer pulmonar, los resultados clínicos guardan relación con la etapa al momento del diagnóstico y, por tanto, se asume que la detección oportuna de tumores ocultos mejora la supervivencia. La detección oportuna

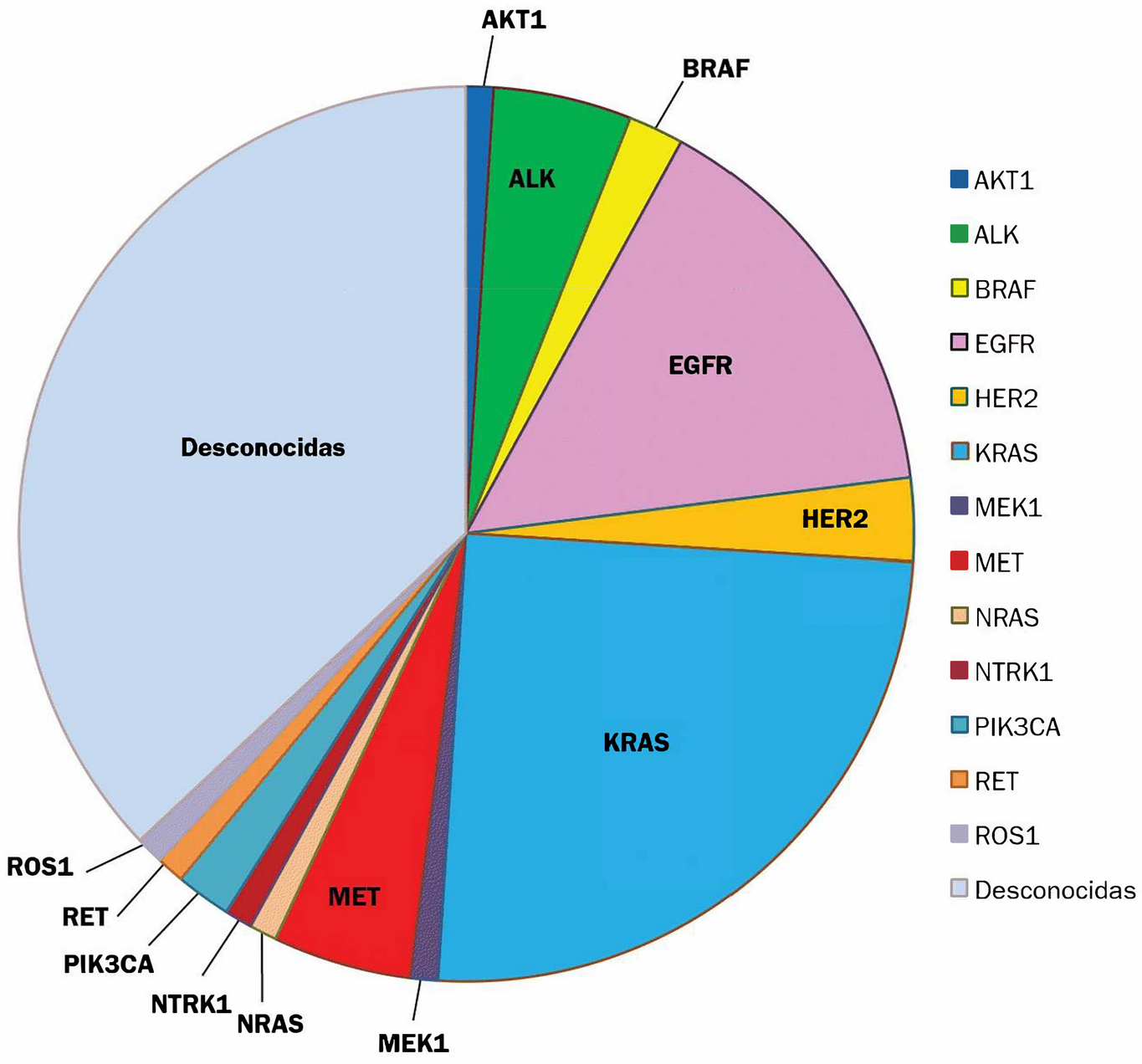


FIGURA 74-2 Mutaciones conductoras en adenocarcinomas pulmonares.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 74-1 Mutaciones conductoras del cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC)

GEN	ALTERACIÓN	FRECUENCIA EN NSCLC	HISTOLOGÍA TÍPICA
AKT1	Mutación	1%	Adenocarcinoma, epidermoide
ALK	Reordenamiento	3-7%	Adenocarcinoma
BRAF	Mutación	1-3%	Adenocarcinoma
DDR2	Mutación	~4%	Epidermoide
EGFR	Mutación	10-35%	Adenocarcinoma
FGFR1	Amplificación	~20%	Epidermoide
HER2	Mutación	2-4%	Adenocarcinoma
KRAS	Mutación	15-25%	Adenocarcinoma
MEK1	Mutación	1%	Adenocarcinoma
MET	Amplificación	2-4%	Adenocarcinoma
NRAS	Mutación	1%	Adenocarcinoma
NTRK	Reordenamiento	1-2%	Adenocarcinoma
PIK3CA	Mutación	1-3%	Epidermoide
PTEN	Mutación	4-8%	Epidermoide
ROS1	Reordenamiento	1-2%	Adenocarcinoma

es un proceso que comprende pruebas de detección, vigilancia, diagnóstico y tratamiento inmediato. La detección hace referencia al uso de pruebas simples en población sana con el fin de identificar individuos asintomáticos portadores de la enfermedad. Para que un programa de detección tenga éxito, debe haber una carga alta de la enfermedad en la población estudiada; la prueba debe ser sensible, específica, accesible y rentable; debe contarse con un tratamiento eficaz que pueda reducir la mortalidad. Con cualquier procedimiento de detección, es importante considerar la posible influencia del *sesgo por el tiempo* (detección del cáncer en etapas iniciales sin un efecto en la supervivencia), *sesgo por la duración* (se identifica cáncer poco activo en los estudios de detección y puede no afectar la supervivencia, en tanto que es probable que los cánceres agresivos causen síntomas antes en pacientes y menos probable que se detecten) y *diagnóstico excesivo* (diagnosticar cánceres de crecimiento lento que tienen poca probabilidad de causar muerte al paciente).

Como la mayoría de los pacientes con cáncer pulmonar se presenta con enfermedad avanzada, cuando ya no hay posibilidades de realizar una resección quirúrgica, hay un escepticismo comprensible sobre la utilidad de la detección de esta enfermedad. De hecho, hay estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo que se realizaron en las décadas de 1960 a 1980 en los que se utilizaron radiografías torácicas de detección con o sin citología de esputo y no informaron ningún efecto en la mortalidad específica por cáncer pulmonar en pacientes identificados como de alto riesgo (varones ≥45 años de edad con antecedentes de tabaquismo). Se ha criticado el diseño de estos estudios, su análisis estadístico y el uso de modalidades de imagen obsoletas. Los resultados del estudio clínico Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO), realizado en fecha reciente, es compatible con aquellos informes iniciales. Al inicio de 1993, los participantes del estudio PLCO para detección de cáncer pulmonar se sometieron a radiografía torácica anual por cuatro años, en tanto que los participantes en el grupo de atención habitual no recibieron ninguna otra intervención más que la atención médica acostumbrada. Los participantes y los médicos tratantes determinaron el seguimiento diagnóstico cuando los resultados de la detección eran positivos. El estudio clínico PLCO difirió de los estudios de detección de cáncer pulmonar anteriores en que las mujeres y los individuos que nunca habían fumado eran elegibles para incluirse en el estudio. El estudio fue diseñado para detectar una reducción de 10% en la mortalidad de cáncer pulmonar en el grupo en el que se realizó la intervención. Se incluyó un total de 154 901 personas de entre 55 y 74 años de edad (77 445 se asignaron a la detección anual con radiografía de tórax; 77 456 se asignaron a la atención habitual). Los aspectos demográficos y las características tumorales de los participantes estuvieron bien equilibrados entre ambos grupos. Durante los 13 años de vigilancia, las tasas acumuladas de incidencia de cáncer pulmonar (20.1 frente a 19.2 por 10 000 años-persona; razón de probabilidades [RR] de 1.05; intervalo de confianza de 95% [CI], 0.98-1.12) y la mortalidad por cáncer pulmonar (n = 1 213 en comparación con n = 1 230) fueron idénticos entre ambos grupos. La etapa y las características histológicas de los cánceres detectados en los dos grupos fueron similares. Estos datos corroboraron las recomendaciones previas *en contra* de la detección con radiografía de tórax para el cáncer pulmonar.

A diferencia de la radiografía de tórax, la tomografía computarizada de tórax, con cortes delgados, sin medio de contraste y dosis baja (LDCT), surgió como una herramienta eficaz para la detección de cáncer pulmonar. Estudios clínicos sin asignación al azar realizados en la década de 1990 demostraron que la LDCT detectaba más nódulos pulmonares y cánceres que la radiografía de tórax estándar en poblaciones selectas de alto riesgo (p. ej., individuos >60 años de edad con antecedentes de tabaquismo de >10 cajetillas por año). Resalta el hecho de que hasta 85% de los cánceres pulmonares descubiertos en estos estudios se clasificaron como enfermedad en etapa I y, por tanto, se consideraron potencialmente curables por medio de resección quirúrgica.

Estos datos llevaron al National Cancer Institute (NCI) a iniciar el estudio clínico National Lung Screening Trial (NLST), un estudio clínico con asignación al azar para determinar si la detección con LDCT podría reducir la mortalidad por cáncer pulmonar en poblaciones de alto riesgo en comparación con la radiografía torácica anteroposterior estándar. Los pacientes de alto riesgo se definieron como personas entre 55 y 64 años de edad, con antecedente de tabaquismo de >30 paquetes por año; los ex fumadores debían haber interrumpido el tabaquismo 15 años antes. De este estudio clínico se excluyeron a los individuos con diagnóstico previo de cáncer pulmonar, antecedente de hemoptisis, pérdida de peso inexplicada de >7 kg en el año previo o radiografía torácica en los 18 meses previos antes del estudio. Se incluyó a un total de 53 454 personas y fueron asignadas al azar para detección anual durante tres años (detección con LDCT, n = 26 722; detección con radiografía torácica, n = 26 732). Cualquier nódulo no calcificado que midiera ≥4 mm de cualquier diámetro observado en la LDCT e imágenes de radiografía de tórax con cualquier nódulo no calcificado o masa se clasificaron como "positivos". Los radiólogos participantes tenían la opción de no considerar positivo el estudio de detección final si un nódulo no calcificado había permanecido estable en los tres exámenes de detección. En general, 39.1% de los participantes en el grupo de LDCT y 16% en el grupo de radiografía de tórax tuvieron al menos un resultado de detección positivo. De aquellos que se detectaron como positivos, la tasa de positivos falsos fue de 96.4% en el grupo de LDCT y 94.5% en el grupo de radiografía de tórax. Esto fue uniforme en las tres rondas de detección. En el grupo de LDCT se identificaron 1 060 cánceres en comparación con 931 cánceres en el grupo con radiografía de tórax (645 frente a 572 por 100 000 años-persona; RR, 1.13; CI de 95%, 1.03 a 1.23). Se detectó casi el doble de cánceres en etapa IA en el grupo de LDCT, en comparación con el grupo de radiografía de tórax (40% frente a 21%). Las tasas generales de muerte por cáncer pulmonar fueron de 247 y 309 defunciones por 100 000 participantes en el grupo de LDCT y de radiografía de tórax, respectivamente, lo que representó una reducción de 20% en la mortalidad por cáncer pulmonar en la población detectada con LDCT (CI 95%, 6.8% a 26.7%; $p = 0.004$). En comparación con el grupo de radiografía de tórax, la tasa de defunciones en el grupo de LDCT por *cualquier* causa se redujo en 6.7% (CI 95%, 1.2-13.6; $p = 0.02$) **(cuadro 74-2)**. El número necesario pa-

CUADRO 74-2 Resultados del National Lung Screening Trial

	NÚMERO DE EVENTOS		TASAS DE EVENTOS POR 100 000 AÑOS-PERSONA		RIESGO RELATIVO (CI 95%)	
	LDCT (N = 26 772)	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX (N = 26 732)	LDCT	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	RR	VALOR DE *P*
Mortalidad por cáncer pulmonar	356	443	247	309	0.80 (0.73-0.93)	0.004
Mortalidad por todas las causas	1 877	2 000	1 303	1 395	0.93 (0.86-0.99)	0.02
Mortalidad no relacionada con cáncer pulmonar	1 521	1 557	1 056	1 086	0.99 (0.95-1.02)	0.51

CI, intervalo de confianza; LDCT, tomografía computarizada de dosis baja; RR, razón de probabilidades.

Fuente: Modificado con autorización de PB Bach *et al.*: JAMA 307:2418, 2012.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 74-3 Beneficios y riesgos de la detección de LDCT para cáncer pulmonar con base en los datos de NLST

	LDCT	CXR
Beneficios: ¿cómo ayudó la CT en comparación con la CXR?		
Cuatro en 1 000 menos murieron por cáncer de pulmón	13 en 1 000	17 en 1 000
Cinco en 1 000 menos murieron por todas las causas	70 en 1 000	75 en 1 000
Daños: ¿qué problemas ocasionó la CT en comparación con la CRX?		
223 en 1 000 tuvieron una falsa alarma	365 en 1 000	142 en 1 000
18 en 1 000 tuvieron una falsa alarma que produjo una intervención quirúrgica	25 en 1 000	Siete en 1 000
Dos en 1 000 tuvieron una complicación mayor por una intervención quirúrgica	Tres en 1 000	Uno en 1 000

CRX, radiografía de tórax; LCDT, tomografía computarizada de bajas dosis; NLST, *National Lung Screening Trial.*

Fuente: Modificado a partir de S Woloshin *et al.*: N Engl J Med 367:1677, 2012.

ra la detección (NNTS) para prevenir una muerte por cáncer pulmonar se calculó en 320.

La detección con LDCT para cáncer pulmonar se acompaña de los riesgos conocidos de tasa alta de resultados positivos falsos, resultados negativos falsos, posibilidad de realizar pruebas de seguimiento innecesarias, exposición a la radiación, diagnóstico excesivo, cambios en el nivel de ansiedad y la calidad de vida, y costos sustanciales. Con mucho, el mayor problema que se enfrenta con el uso de la CT de detección es la tasa alta de resultados positivos falsos. Los resultados positivos falsos pueden perjudicar a los pacientes por el gasto y el riesgo que conlleva realizar valoraciones posteriores innecesarias, así como por la angustia que generan. El tratamiento de estos pacientes por lo general consiste de CT seriadas para valorar si el nódulo crece, intentos de aspiración con aguja fina o resección quirúrgica. Con un costo de 300 dólares estadounidenses por estudio (costo estimado del NCI), el desembolso sólo para la LDCT inicial puede representar miles de millones de dólares por año, un costo que aumenta cuando se añaden los diversos costos en que podría incurrirse en la valoración de un resultado positivo. Un análisis rentable formal del NLST demostró diferencias entre sexo, edad y si la persona fuma o no, así como el método de vigilancia. A pesar de algunas dudas, se ha recomendado la detección sistemática con LDCT en dosis bajas para todas las personas que cumplen los criterios de registro en el NLST. Cuando se analiza la opción de detección con LDCT, es conveniente usar los riesgos absolutos más que los relativos, porque los estudios indican que el público puede procesar la terminología absoluta de manera más eficaz que las proyecciones de riesgo relativo. El NCI ha elaborado una guía que ayuda a pacientes y médicos a valorar los riesgos y beneficios de la detección con LDCT para cáncer pulmonar **(cuadro 74-3)**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer pulmonar se presenta con enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. La mayoría tiene un cuadro inicial que comprende signos, síntomas y anomalías de laboratorio que pueden atribuirse a la lesión primaria, a la proliferación local del tumor, a invasión y obstrucción de estructuras vecinas, la proliferación en sitios metastásicos distantes o algún síndrome paraneoplásico **(cuadros 74-4 y 74-5)**. El paciente prototípico de cáncer pulmonar es un fumador activo o ex fumador de cualquier sexo, por lo común en la séptima década de vida. El antecedente de tos crónica con hemoptisis o sin ella en un fumador activo o que lo fue y que tiene enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de 40 años o más debe ser justificación para emprender una investigación minuciosa en busca de cáncer de pulmón, incluso si las radiografías de tórax son normales. La neumonía persistente sin síntomas generales y que no mejora con ciclos repetidos de antibióticos también debe obligar a una valoración para buscar la causa subyacente. El cáncer pulmonar que se presenta en una persona que nunca ha fumado es más frecuente en mujeres y personas del este asiático. Estas personas también tienden a ser más jóvenes que sus equivalentes fumadores al momento del diagnóstico. En los que nunca han fumado, el cuadro inicial de cáncer pulmonar tiende a ser el mismo que en los fumadores actuales y los ex fumadores.

CUADRO 74-4 Signos y síntomas iniciales del cáncer de pulmón

SÍNTOMAS Y SIGNOS	LÍMITES DE FRECUENCIA
Tos	8-75%
Pérdida de peso	0-68%
Disnea	3-60%
Dolor torácico	20-49%
Hemoptisis	6-35%
Dolor óseo	6-25%
Hipocratismo digital	0-20%
Fiebre	0-20%
Debilidad	0-10%
Obstrucción de vena cava superior	0-4%
Disfagia	0-2%
Sibilancias y estridores	0-2%

Fuente: Reproducido con autorización de MA Beckles: Chest 123:97, 2003.

CUADRO 74-5 Cuadro clínico que sugiere enfermedad metastásica

Manifestaciones identificadas en la anamnesis	• Constitucionales: pérdida de peso >4.5 kg • Musculoesqueléticas: dolor • Sistema nervioso: cefaleas, síncopes, convulsiones, debilidad de extremidades, cambios recientes en el estado psíquico
Signos detectados en la exploración física	• Linfadenopatía (>1 cm) • Ronquera y síndrome de vena cava superior • Dolor a la palpación en huesos • Hepatomegalia (franja infracostal >13 cm) • Signos neurológicos focales, papiledema • Masas de tejidos blandos
Pruebas de laboratorio habituales	• Hematócrito: <40% en varones y <35% en mujeres • Concentraciones altas de fosfatasa alcalina, GGT, SGOT y calcio

GGT, gamma-glutamiltransferasa; SGOT, transaminasa glutámica oxalacética en suero.

Fuente: Reproducido con autorización de GA Silvestri *et al.*: Chest 123(1 Suppl):147S, 2003.

Los enfermos con una neoplasia central o endobronquial primaria pueden tener tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea o neumonitis posobstructiva. La proliferación periférica del tumor primario puede ocasionar dolor por afectación de la pleura o de la pared torácica, disnea de origen restrictivo y síntomas de un absceso pulmonar que es consecuencia de la cavitación por el tumor. La propagación regional del tumor en el tórax (por crecimiento contiguo o por metástasis a ganglios linfáticos regionales) puede ocasionar obstrucción de la tráquea, compresión del esófago y desarrollo de disfagia; parálisis del nervio laríngeo recurrente con ronquera; parálisis del nervio frénico con elevación de un hemidiafragma, y disnea y parálisis del nervio simpático con síndrome de Horner (enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis). Los derrames pleurales de origen canceroso pueden ocasionar dolor, disnea o tos. Los síndromes de Pancoast (o tumor en el surco superior) son consecuencia de la extensión local de un tumor que prolifera en el vértice del pulmón y que afecta el octavo nervio cervical y el primero y el segundo nervios intercostales, con dolor del hombro que de manera característica se irradia en la distribución cubital del brazo, a menudo con destrucción radiográfica de la primera y segunda costillas. Por lo general, coexisten los síndromes de Horner y de Pancoast. Otros problemas de diseminación regional son la aparición del síndrome de vena cava superior, por obstrucción vascular; extensión de la neoplasia al pericardio y al corazón, y como consecuencia, taponamiento, arritmia o insuficiencia cardiaca; obstrucción linfática con derrame pleural resultante y propagación linfangítica a través de los pulmones, con hipoxemia y disnea. Además, el cáncer pulmonar puede diseminarse por vía transbronquial y generar la proliferación de la neoplasia en múltiples superficies alveolares con deterioro del intercambio de gases, insuficiencia respiratoria, disnea, hipoxemia y producción de esputo. Entre los síntomas generales están anorexia, pérdida de peso, debilidad, fiebre y sudores nocturnos. A pesar de que los síntomas duran muy poco, estos parámetros no permiten diferenciar con claridad entre SCLC y NSCLC, o incluso de neoplasias metastásicas que llegan a los pulmones.

En estudios de necropsia se detectan metástasis extratorácicas en >50% de los sujetos con carcinoma epidermoide, en 80% de los pacientes con adenocarcinoma y carcinoma macrocítico, y en >95% de los sujetos con SCLC. Cerca de 33% de los pacientes presenta síntomas que son consecuencia de metástasis distantes. Las metástasis de cáncer pulmonar pueden aparecer casi en cualquier órgano o sistema, y es el sitio en que están

Biblioteca Médica Virtual

asentadas el que determina en gran medida el desarrollo de otros síntomas. Los enfermos con metástasis en el cerebro pueden presentar cefalea, náusea y vómito, convulsiones o déficit neurológico. Los pacientes con metástasis en huesos pueden tener como cuadro inicial dolor, fracturas patológicas o compresión medular; este último cuadro también puede identificarse junto con las metástasis epidurales. Las personas con invasión de la médula ósea pueden presentar citopenias o leucoeritroblastosis. Las que tienen metástasis hepáticas pueden tener inicialmente hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, anorexia y pérdida de peso. Rara vez hay disfunción del hígado u obstrucción de vías biliares. Las metástasis en suprarrenales son frecuentes, aunque pocas veces causan dolor o insuficiencia de dichas glándulas, a menos que sean grandes.

Los síndromes paraneoplásicos son frecuentes en personas con cáncer pulmonar, en particular los que tienen SCLC, y dicho síndrome puede constituir la manifestación inicial o el primer signo de recurrencia. Además, los síndromes paraneoplásicos pueden simular enfermedad metastásica y, si no se les detecta, se emprenden medidas paliativas inapropiadas y no las curativas. A menudo el síndrome paraneoplásico se alivia con el tratamiento satisfactorio del tumor. En algunos casos se identifica la fisiopatología del síndrome paraneoplásico, en particular cuando el tumor secreta una hormona con actividad biológica. Sin embargo, en muchos casos se desconoce la fisiopatología. Los síntomas sistémicos de anorexia, caquexia, pérdida de peso (observada en 30% de los pacientes), fiebre e inmunodepresión son síndromes paraneoplásicos de origen desconocido o cuando menos no bien definido. Se considera que una pérdida de peso >10% del peso corporal total es un signo de mal pronóstico. En 12% de los pacientes se identifican síndromes endocrinos; la hipercalcemia que ocasiona la producción ectópica de hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) o, con mayor frecuencia, el péptido relacionado con PTH, constituye la complicación metabólica más frecuente y letal de tal cáncer, y aparece más bien con los carcinomas epidermoides del pulmón. Los síntomas son náusea, vómito, dolor abdominal, estreñimiento, poliuria, sed y alteraciones del estado mental.

La hiponatremia puede originarse por el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) o posiblemente por el péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*) **(cap. 89)**. El SIADH se resuelve en una a cuatro semanas de haber emprendido la quimioterapia en la mayoría de los pacientes. En ese lapso por lo común puede controlarse el sodio sérico y conservarlo por arriba de 128 meq/L por medio de restricción de líquidos. La demeclociclina puede ser un complemento útil si no es suficiente la sola restricción de líquidos. Los antagonistas del receptor de vasopresina, como el tolvaptano, se han utilizado en el tratamiento de SIADH. Sin embargo, hay limitaciones significativas para el uso de tolvaptano, como lesión hepática y corrección excesivamente rápida de la hiponatremia, que podría ocasionar daño neurológico irreversible. El costo del tolvaptano podría ser prohibitivo (hasta 300 dólares por comprimido en algunas regiones). Es importante destacar que en personas con ANP ectópico puede empeorar la hiponatremia si no aumenta de manera simultánea el consumo de sodio. Por consiguiente, si la hiponatremia no mejora o si empeora después de tres a cuatro días de restricción adecuada de líquidos, habrá que medir las concentraciones plasmáticas de ANP para identificar el síndrome causante.

La secreción ectópica de ACTH por el SCLC y carcinoides pulmonares resulta en más perturbaciones de electrólitos, en particular hipopotasemia, y no en los cambios de la complexión corporal que surgen en el síndrome de Cushing proveniente de un adenoma hipofisario **(cap. 89)**. La administración de fármacos habituales como metirapona y cetoconazol no es lo suficientemente eficaz por las concentraciones tan altas de cortisol. La estrategia más eficaz para tratar el síndrome de Cushing es la erradicación eficaz del SCLC subyacente. En casos extremos cabe pensar en la extirpación de ambas suprarrenales.

Los síndromes esqueléticos y del tejido conjuntivo incluyen hipocratismo digital en 30% de los casos (por lo regular NSCLC) y osteoartropatía primaria hipertrófica en 1 a 10% de los casos (por lo regular adenocarcinomas). Los pacientes pueden presentar periostitis, que causa dolor espontáneo y a la palpación, e hinchazón de los huesos afectados, así como resultados positivos en una gammagrafía ósea. Sólo en 1% de los pacientes surgen síndromes neurológicos-miopáticos, pero son impresionantes, e incluyen el síndrome miasténico de Eaton-Lambert y la ceguera retiniana con SCLC, en tanto que en todos los tipos de cáncer pulmonar se identifican neuropatías periféricas, degeneración cerebelosa subaguda, degeneración cortical y polimiositis. Muchos de estos cuadros se originan por respuestas autoinmunitarias como el desarrollo de anticuerpos contra conductos de sodio regulados por voltaje en el síndrome de Eaton-Lambert. Las personas con este trastorno presentan debilidad de músculos proximales, por lo común en las extremidades inferiores, a veces disfunción del sistema autónomo y en ocasiones excepcionales síntomas de pares craneales o afectación de los músculos bulbares o de la respiración. A menudo se observa hiporreflexia tendinosa profunda. A diferencia de los sujetos con miastenia grave, la fuerza muscular mejora con los esfuerzos seriados. Algunas personas que reaccionan a los antineoplásicos mostrarán resolución de las anomalías neurológicas. De este modo, la quimioterapia constituye el tratamiento inicial de primera línea. La encefalomielitis paraneoplásica y neuropatías sensitivas, degeneración cerebelosa, encefalitis límbica y encefalitis del tronco del encéfalo se desarrollan en el SCLC, junto con diversos anticuerpos antineuronales como anti-Hu, anti-CRMP5 y ANNA-3. La degeneración cerebelosa paraneoplásica también puede relacionarse con autoanticuerpos anti-Hu, anti-Yo o de conductos de sodio tipo P/Q. En 1-8% de los pacientes se presentan trastornos de la coagulación, trombosis u otras manifestaciones hematológicas y comprenden tromboflebitis venosa migratoria (síndrome de Trousseau), endocarditis trombótica no bacteriana (caquéctica) con émbolos arteriales, y coagulación intravascular diseminada con hemorragia, anemia, granulocitosis y leucoeritroblastosis. La enfermedad trombótica que complica el cáncer por lo común conlleva un mal pronóstico. Muy pocas veces surgen manifestaciones cutáneas como dermatomiositis y acantosis nigricans (1%) porque son las manifestaciones del síndrome nefrótico y de la glomerulonefritis (≤1%).

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER PULMONAR

Es indispensable obtener muestras de tejido para confirmar el diagnóstico en toda persona en quien se sospeche cáncer pulmonar. En pacientes con sospecha de enfermedad metastásica se prefiere la biopsia del sitio más distante para la confirmación histológica. Dado el gran énfasis puesto en las pruebas moleculares para pacientes con NSCLC, se prefiere la biopsia por sacabocado con el fin de asegurar que se cuente con tejido para análisis. El tejido tumoral puede obtenerse por medio de técnicas con mínima invasión, como la biopsia bronquial o transbronquial durante la broncoscopia de fibra óptica, por aspiración con aguja fina o biopsia percutánea en la que se utilice la guía de imágenes o por biopsia guiada por ecografía endobronquial (EBUS). De acuerdo con la ubicación, pueden obtenerse muestras de ganglios linfáticos por biopsia guiada por ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound-guided biopsy*) transesofágica, EBUS o biopsia a ciegas. En pacientes con enfermedad clínicamente palpable, como metástasis a ganglios linfáticos o piel, puede obtenerse una biopsia. En pacientes en quienes se sospecha metástasis, puede confirmarse el diagnóstico con biopsia percutánea de la masa de tejido blando; de lesiones líticas óseas, de lesiones de médula ósea, pleura o hígado o un bloque adecuado de células obtenido de un derrame pleural maligno. En pacientes con sospecha de este último tipo de derrame, si la toracocentesis inicial es negativa, se recomienda repetirla. Casi todos los derrames pleurales se deben a cánceres, en particular si son exudativos o sanguinolentos, pero algunos pueden ser paraneumónicos. En ausencia de enfermedad a distancia habrá que pensar en un posible tratamiento curativo.

El índice de confirmación diagnóstica de cualquier biopsia depende de varios factores como la localización (acceso fácil) del tumor; tamaño y tipo de tumor y aspectos técnicos del método diagnóstico, como la experiencia del broncoscopista y del patólogo. En general, con el examen broncoscópico pueden diagnosticarse con mayor facilidad lesiones centrales como los carcinomas epidermoides, los microcíticos o las lesiones endobronquiales como los tumores carcinoides, en tanto que es mejor utilizar FNA transtorácico en lesiones periféricas como los adenocarcinomas y los carcinomas macrocíticos. La exactitud diagnóstica de SCLC en comparación con NSCLC en casi todas las muestras es excelente, aunque disminuye en los subtipos de NSCLC.

Las muestras broncoscópicas incluyen cepillado bronquial, lavado bronquial, lavado broncoalveolar, aspiración transbronquial con aguja fina (FNA) y biopsia por sacabocado. Para una clasificación histológica más exacta, análisis de mutaciones o con fines de investigación, deben realizarse esfuerzos razonables para obtener más tejido del que está contenido en una muestra citológica habitual obtenida por FNA (p. ej., biopsia por sacabocado). La sensibilidad general de los métodos broncoscópicos combinados es cercana al 80% y junto con la biopsia de tejido se incrementan los resultados a 85-90%. Al igual que las muestras de biopsia transbronquial por sacabocado, se prefieren las muestras de biopsia transtorácicas por sacabocado. La sensibilidad es más alta en lesiones más grandes y tumores periféricos. En general, las muestras de biopsia por sacabocado, ya sean transbronquiales, transtorácicas o guiadas por ecografía endoscópica, son superiores a otros tipos de muestras. Ello se debe sobre todo al porcentaje más alto de células tumorales, con menos factores de confusión como la inflamación que disimula la lesión real y células no neoplásicas reactivas.

Biblioteca Médica Virtual

El estudio citológico de esputo es una técnica económica y que no implica penetración corporal, pero tiene un menor índice de confirmación diagnóstica que otros tipos de muestras, ante la deficiente conservación de las células y más variabilidad para obtener una muestra de buena calidad. El índice diagnóstico de los estudios citológicos de esputo alcanza su máximo en neoplasias de mayor volumen y de situación central como los carcinomas epidermoides y los carcinomas microcíticos. La especificidad de la citología de esputo alcanza un promedio que se acerca al 100%, aunque su sensibilidad por lo regular es <70%. La exactitud de los datos de la citología de esputo mejora con un mayor número de muestras analizadas. En consecuencia, se recomienda analizar al menos tres muestras de esputo.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

La estadificación de este cáncer consiste en dos partes: en primer lugar, identificación del sitio del tumor y posibles sitios de metástasis (estadificación anatómica), y en segundo lugar, valoración de la capacidad del enfermo para soportar varios tratamientos antineoplásicos (estadificación fisiológica). En todas las personas con cáncer pulmonar se hará anamnesis y exploración física completas, junto con la valoración de otros problemas médicos, la determinación del estado funcional y el antecedente de pérdida de peso. La línea divisoria más importante es la trazada entre los pacientes que son elegibles para resección quirúrgica y los que son inoperables, pero que se beneficiarán con quimioterapia, radioterapia o ambos métodos. La estadificación que tiene en cuenta la posibilidad de que el paciente soporte la ablación quirúrgica se aplica principalmente a NSCLC.

ESTADIFICACIÓN ANATÓMICA DE PERSONAS CON CÁNCER DE PULMÓN

La estadificación exacta de sujetos con NSCLC es esencial para determinar el tratamiento apropiado en personas con neoplasias extirpables y ahorrar métodos quirúrgicos innecesarios en pacientes con enfermedad avanzada **(fig. 74-3)**. Toda persona con NSCLC debe someterse a estudios radiográficos iniciales, con CT, tomografía por emisión de positrones (PET, *positrón emission tomography*) o de preferencia CT-PET. Con PET se intenta identificar sitios de cáncer con base en el metabolismo de la glucosa, al medir la captación de ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG). Las células en fase de división rápida, tal vez las de los tumores de pulmón, captarán de forma preferente ^{18}F-FDG y tendrán un aspecto de "zonas calientes". Hasta la fecha, PET se ha utilizado más bien para la estadificación y la detección de metástasis de cánceres pulmonares y para la identificación de nódulos >15 mm de diámetro. Se ha demostrado que la combinación de ^{18}F-FDG y PET-CT mejora la exactitud de la estadificación en casos de NSCLC en comparación con la correlación visual de PET y CT, o de uno u otro estudios solos. Se ha demostrado que la combinación de CT-PET es mejor para identificar ganglios mediastínicos patológicamente agrandados y metástasis extratorácicas. El valor de captación estandarizada (SUV, *standardized uptake value*) >2.5 en la PET debe despertar una fuerte sospecha de cáncer. Los resultados negativos falsos se observan en la diabetes, en lesiones <8 mm y en tumores de crecimiento lento (p. ej., tumores carcinoides o adenocarcinomas bien diferenciados). Los resultados positivos falsos surgen en caso de infecciones y enfermedades granulomatosas (p. ej., tuberculosis). Por consiguiente, nunca se utilizará la PET sola para diagnosticar cáncer pulmonar, afectación mediastínica o metástasis. Para la confirmación se necesita biopsia hística. En el caso de metástasis cerebrales, el método más eficaz es la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), y puede ser también útil en circunstancias escogidas como tumores en el surco superior para descartar afectación del plexo braquial, pero, en general, no tiene gran utilidad en la estadificación de NSCLC.

En personas con NSCLC hay grandes contraindicaciones para la posible resección curativa: metástasis extratorácicas; síndrome de vena cava superior; parálisis de cuerdas vocales y en muchos casos del nervio frénico; derrame pleural neoplásico; taponamiento cardiaco; tumor a una distancia no mayor de 2 cm de la carina (que podría curarse con quimiorradioterapia); metástasis en el pulmón contrario; metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares; metástasis a ganglios mediastínicos contralaterales (que podrían curarse con quimiorradioterapia), y afectación de la arteria pulmonar. En situaciones en las cuales se establecería una diferencia en el tratamiento, los datos gammagráficos anormales necesitan confirmación histológica del cáncer, de tal forma que no se priva a los pacientes de someterse a una operación que pudiera ser curativa.

El mejor factor pronóstico de enfermedad metastática sigue siendo la anamnesis y la exploración física cuidadosa. Si los signos, los síntomas o los datos de la exploración física sugieren la presencia de cáncer, habrá que emprender estudios de imágenes seriados y comenzar con el más apropiado. Si son negativos los datos de la valoración clínica, no serán necesarios otros estudios aparte de CT-PET, y se considerará como completa la búsqueda de metástasis. Un aspecto más controvertido es la forma en que el médico debe valorar a los pacientes que tienen enfermedad en estadio III corroborada. Debido a que en estas personas es más probable que se observe metástasis ocultas asintomáticas, las guías actuales recomiendan una valoración de imágenes más extensa que incluya imágenes cerebrales con CT o MRI. Después de descartar metástasis a distancia habrá que valorar

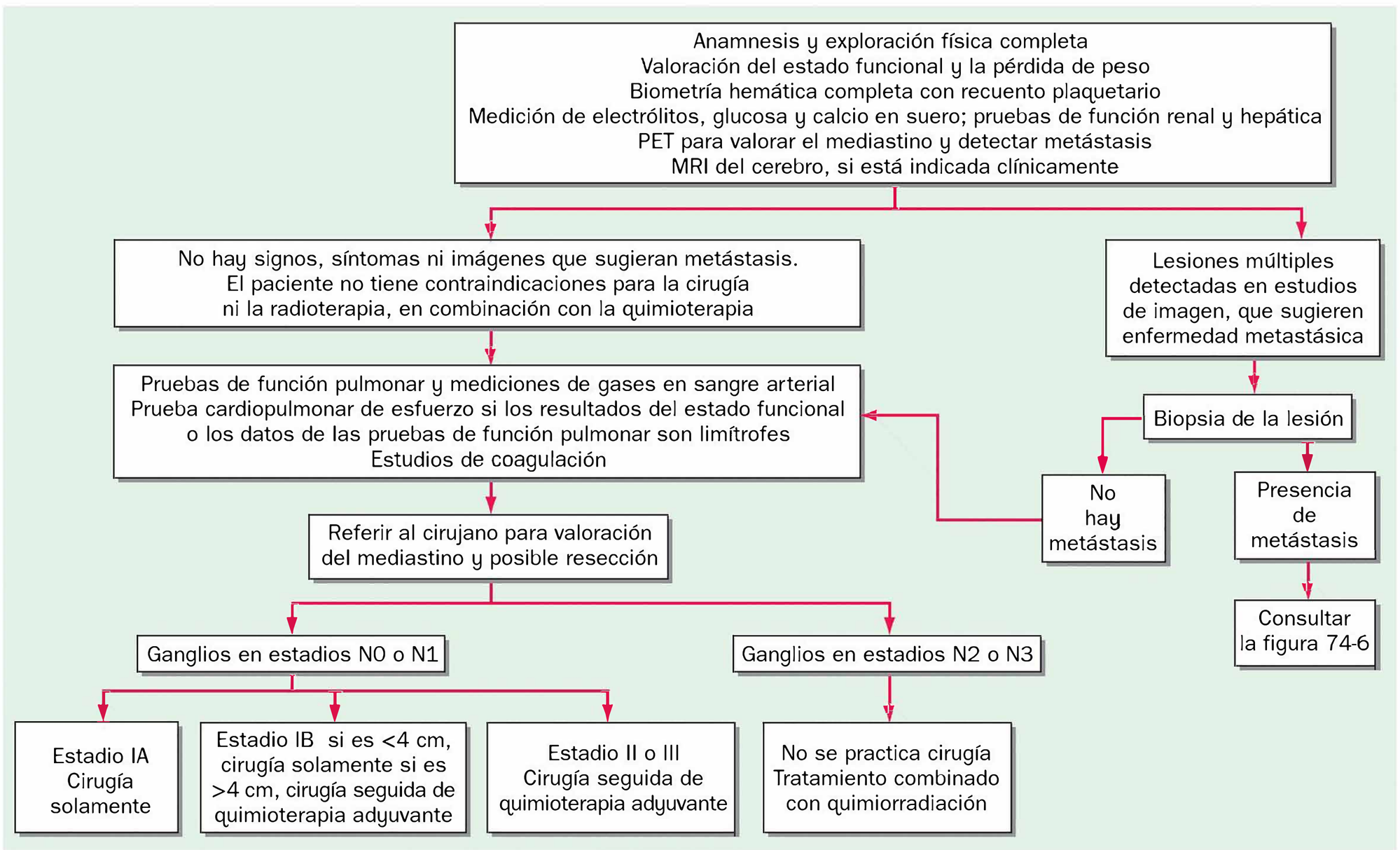


FIGURA 74-3 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico. MRI, imagen por resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones.

Biblioteca Médica Virtual

el estado de los ganglios linfáticos con una combinación de estudios radiográficos o técnicas con penetración corporal mínima, como las mencionadas en párrafos anteriores, a las que se podrán agregar o no técnicas de penetración corporal como la mediastinoscopia, la mediastinotomía, la toracoscopia y la toracotomía. Se sabe que 25-50% de los pacientes con NSCLC diagnosticado, tendrá metástasis en ganglios mediastínicos al momento del diagnóstico. Se recomienda obtener muestras de dichos ganglios en todos los individuos con linfadenomegalia detectada por CT o PET y en personas con tumores grandes o que ocupan el tercio interno del pulmón. Es importante la magnitud de la afectación de ganglios mediastínicos para seleccionar la estrategia terapéutica más apropiada: resección quirúrgica seguida de quimioterapia adyuvante en combinación con la sola quimiorradioterapia combinada (véase adelante). Se cuenta ya con una nomenclatura estándar para denominar el sitio de los ganglios afectados en caso de cáncer pulmonar **(fig. 74-4)**.

En pacientes con SCLC, las recomendaciones actuales de estadificación incluyen PET-CT y MRI del encéfalo (positiva en 10% de los pacientes asintomáticos) **(fig. 74-5)**. Rara vez se practican biopsias y aspiración de médula ósea por la incidencia baja de metástasis aisladas en esa zona de los huesos. Puede obtenerse la confirmación de enfermedad metastásica, nódulos pulmonares ipsolaterales o contralaterales o metástasis extramediastínicas con las mismas modalidades recomendadas en párrafos anteriores para enfermos de NSCLC.

Si el paciente tiene signos o síntomas de compresión medular (dolor, debilidad, parálisis, retención urinaria) habrá que practicar CT o MRI de la columna y métodos citológicos de líquido cefalorraquídeo. Si en los estudios de imagen se detectan metástasis, habrá que consultar a un neurocirujano para que señale si es posible la resección quirúrgica paliativa, o a un radiólogo-oncólogo, para que indique la utilidad de la radioterapia paliativa en el sitio de compresión. Si en cualquier momento surgen signos o síntomas de leptomeningitis en el sujeto con cáncer de pulmón, se practicará MRI del cerebro y médula espinal, así como punción raquídea para detectar células cancerosas; si estas últimas no aparecen en el líquido cefalorraquídeo, habrá que pensar en repetir tal estudio. No existe un tratamiento aprobado para tratar la enfermedad leptomeníngea.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER NO MICROCÍTICO

El TNM *International Staging System* ofrece información pronóstica útil y permite definir los estadios en que están las personas con NSCLC. Se com-

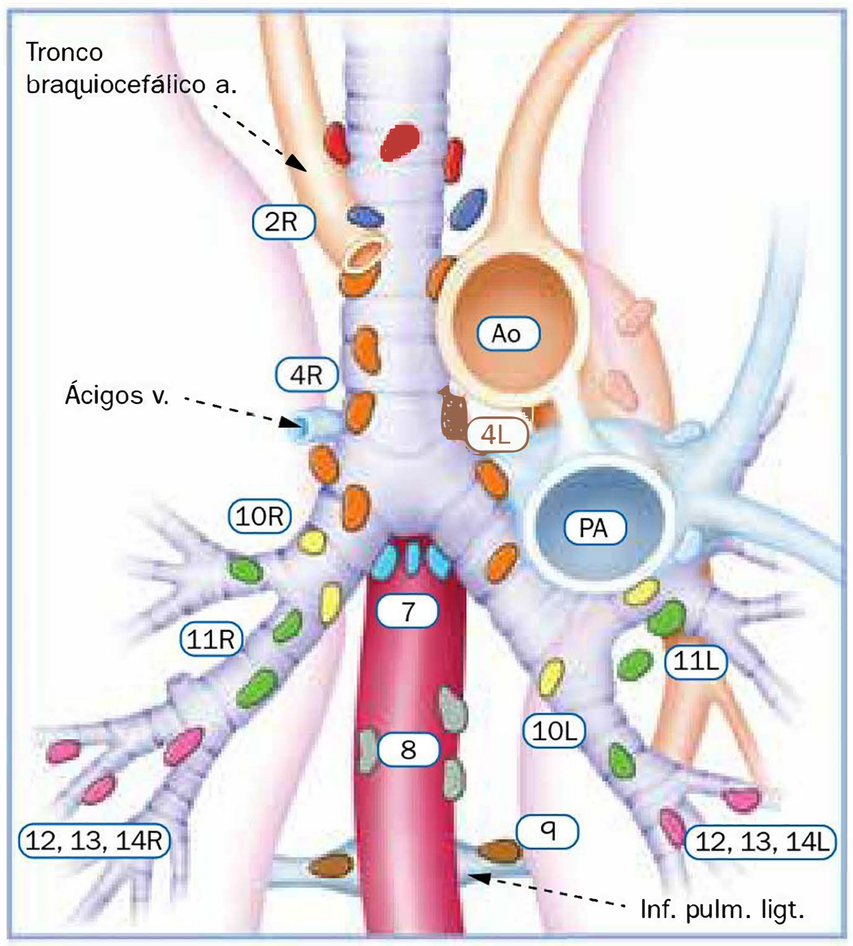


FIGURA 74-4 Estaciones de ganglios linfáticos en la estadificación del cáncer pulmonar no microcítico. El mapa de ganglios linfáticos de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) incluye el agrupamiento propuesto de estaciones de ganglios linfáticos en "zonas" con fines de análisis pronóstico. a., arteria; Ao, aorta; inf. pulm. ligt., ligamento pulmonar inferior; n., nervio; PA, arteria pulmonar; v, vena.

Biblioteca Médica Virtual

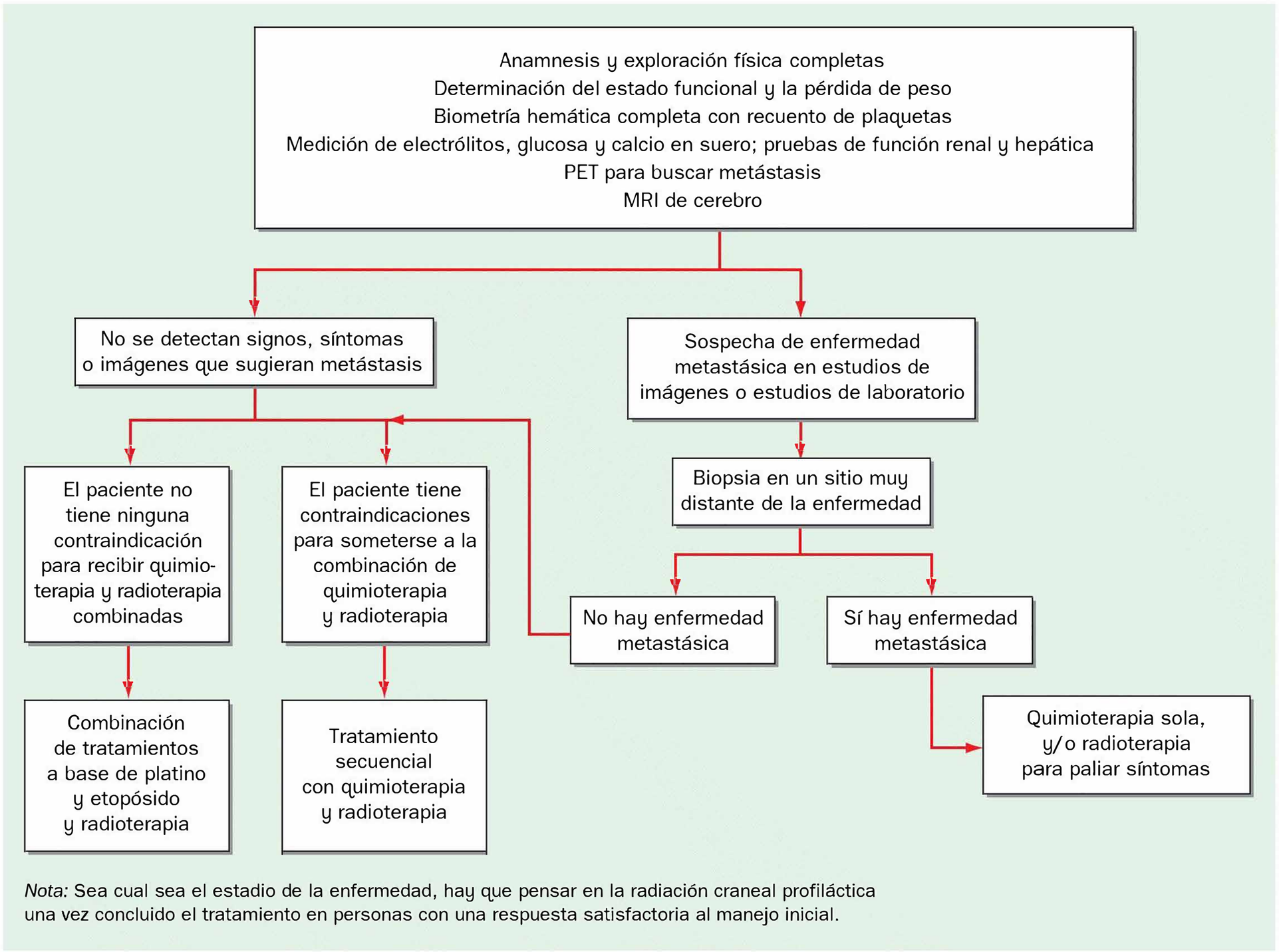


FIGURA 74-5 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar microcítico. MRI, imagen por resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones.

binan las variables T (tamaño del tumor), N (afectación de ganglios regionales) y M (presencia o ausencia de metástasis a distancia, para formar grupos de estadificación **(cuadros 74-6 y 74-7)**. Para elaborar la séptima edición del sistema de estadificación TNM, publicado en el año 2010, se usó una base de datos más robusta con >100 000 pacientes con cáncer pulmonar tratados en varios países entre 1990 y 2000. Se utilizaron los datos de 67 725 pacientes con NSCLC para valorar nuevamente el prónóstico de los descriptores TNM. En la edición actual, los tumores T1 se dividieron en tumores ≤2 cm de tamaño, porque se observó que estos pacientes tienen mejor pronóstico que las personas con tumores >2 cm, pero ≤3 cm. Los tumores T2 se dividieron en aquellos con >3 cm, pero ≤5 cm y aquellos >5 cm, pero ≤7 cm. Los tumores con >7 cm se consideraron tumores T3. Los tumores T3 también incluyen tumores con invasión de estructuras locales como la pared torácica y diafragma, y con otros nódulos en el mismo lóbulo. Los tumores T4 incluyen tumores de cualquier tamaño con invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea o esófago, o bien, múltiples nódulos en el pulmón ipsolateral. Se ha propuesto la octava edición del sistema TNM, y las diferencias se muestran en los cuadros 74-6 y 74-7. Las principales modificaciones están en la estadificación de los componentes T y M, pero no se hicieron cambios en la clasificación actual de afectación de ganglios linfáticos (N). Las personas con metástasis se clasifican a veces en la categoría M1a (derrame pleural o pericárdico maligno, nódulos pleurales o nódulos en el pulmón contralateral) o M1b (metástasis a distancia; p. ej., en huesos, hígado, suprarrenales o cerebro), una sola metástasis tipo M1b en un solo órgano o metástasis múltiples M1c en uno o varios órganos. Con base en estos datos, casi una tercera parte de los pacientes tiene enfermedad localizada que puede tratarse con intención curativa (cirugía o radioterapia), una tercera parte tiene enfermedad local o regional que podría ser o no susceptibles de intento curativo y una tercera parte tiene enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA EL CÁNCER PULMONAR MICROCÍTICO

En pacientes con SCLC se recomienda en la actualidad utilizar la clasificación del sistema del *Veterans Administration* y la séptima edición del *American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer* (TNM) para clasificar la etapa del tumor. El sistema de la *Veterans Administration* es un sistema diferente de dos etapas que divide a los pacientes en los que tienen enfermedad limitada o extensa. Las personas con enfermedad en etapa limitada (LD) tienen cáncer confinado al hemitórax ipsolateral y pueden abarcarse con un campo de radiación tolerable. Por consiguiente, pueden ser parte de la enfermedad en ese estadio, los ganglios supraclaviculares contralaterales, la afectación recurrente del nervio laríngeo y la obstrucción de vena cava superior. Los individuos con enfermedad en estadio extenso (ED, *extensive-stage disease*) tienen enfermedad metastásica franca según los datos de las imágenes o de la exploración física. Se considera que el cáncer pertenece a este estadio si ocasiona taponamiento cardiaco, derrame neoplásico y afectación del parénquima de ambos pulmones, porque es imposible abarcar de manera segura o eficaz los órganos afectados dentro de un solo acceso de radioterapia. En 60-70% de los pacientes se establece el diagnóstico de enfermedad extensa en la primera visita. Se prefiere el sistema de estadificación TNM en los pocos pacientes con SCLC que se presentan con lo que parece ser enfermedad en etapa clínica I (véase antes).

ESTADIFICACIÓN FISIOLÓGICA

Las personas con cáncer de pulmón suelen tener otros cuadros patológicos vinculados con el tabaquismo, como enfermedades cardiovasculares y EPOC. Para mejorar su estado preoperatorio habrá que eliminar problemas corregibles (como anemia, trastornos de electrólitos y líquidos, infecciones, cardiopatías y arritmias); emprender fisioterapia apropiada de tórax y recomendar que dejen de fumar. Los individuos con FEV_1 (volumen espiratorio forzado en 1 s) >2 L o >80% de la cifra anticipada pueden tolerar dicha extirpación, y los que tienen FEV_1, >1.5 L cuentan con una reserva adecuada para que se les practique lobectomía. En personas con función pulmonar limítrofe, pero que tienen un tumor extirpable, pueden realizarse pruebas de esfuerzo cardiopulmonar como parte de la valoración fisiológica; tal estrategia permite conocer el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2máx}$), y si es <15 mL/(kg·min) anticipa un riesgo mayor de que surjan complicaciones posoperatorias. Si parece que los enfermos no tolerarán una lobectomía o una neumonectomía, a partir de los datos funcionales de pulmón, podrían ser elegibles para resecciones más limitadas, como la

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 74-6 Séptima edición de los sistemas de estadificación TNM para el cáncer pulmonar no microcítico

	SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER PULMONAR (7a. EDICIÓN)	SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER PULMONAR (8a. EDICIÓN)
Tumor primario (T)		
T1	Tumor ≤3 cm, rodeado del pulmón o de pleura visceral, sin invasión en sentido más proximal que el bronquio lobar	T1 Tumor ≤3 cm de diámetro que está rodeado de pleura visceral o pulmón, sin evidencia de neoplasia en el bronquio principal
T1a	Tumor ≤2 cm de diámetro	Tumor <1 cm
T1b	Tumor >2 cm pero con diámetro 3 cm	Tumor ≥1 cm pero ≤2 cm
T1c	No disponible	Tumor >2 cm pero ≤3 cm
T2	Tumor >3 cm pero ≤7 cm, o tumor con cualquiera de las características siguientes: Afecta el bronquio principal, ≥2 cm en sentido distal a la carina Invade la pleura visceral Se acompaña de atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero que no abarca todo el pulmón	T2 tumor >3 cm pero ≤5 cm o tumor con cualquiera de las características siguientes, que no afecta todo el pulmón: Afectación del bronquio principal ≥2 cm en sentido distal a la carina Invasión de la pleura visceral Tumor que se acompañe de atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región del hilio
T2a	Tumor >3 cm pero con diámetro ≤5 cm	Tumor >3 cm pero ≤4 cm
T2b	Tumor >5 cm pero con diámetro ≤7 cm	Tumor >4 cm pero ≤5 cm
T3	Tumor >7 cm o cualquiera de las siguientes características: Invasión directa de cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, bronquio principal a menos de 2 cm de la carina (sin afección de la carina) Atelectasias o neumonitis obstructiva de la totalidad del pulmón Nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo	>5 cm pero ≤7 cm o cualquiera de los siguientes: Tumor que invade directamente cualquiera de los elementos siguientes: pared del tórax, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, bronquio principal >2 cm desde la carina (sin ataque de esta última) Atalectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade el mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina o nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsolateral diferente	7 cm o cualquiera de los componentes siguientes: invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina o con nódulos tumorales separados en el lóbulo ipsolateral diferente
Ganglios linfáticos regionales (N)		
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales	N0 No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos ipsolaterales peribronquiales o ipsolaterales al nivel del hilio y nódulos intrapulmonares, lo que incluye afección por extensión directa	N1 Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales, del hilio ipsolateral o en ambos sitios; ganglios intrapulmonares que incluyan ataque por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios mediastínicos, subcarínicos o en ambos sitios, del mismo lado	N2 Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsolaterales, subcarinales o en ambos sitios
N3	Metástasis en ganglios contralaterales, mediastínicos, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares del mismo lado o del lado contrario	N3 Metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, contralaterales del hilio, en el escaleno del mismo lado o lado contrario o ganglios supraclaviculares
Metástasis a distancia (M)		
M0	No hay metástasis a distancia	M0 No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia
M1a	Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral Tumor con nódulos pleurales o derrames malignos pleural o pericárdico	M1 Afectación de un nódulo aparte en un tumor contralateral con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno
M1b	Metástasis a distancia en órganos extratorácicos	Metástasis única en un solo órgano o metástasis
M1c		múltiple en un órgano solo o varios de ellos

TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis.

Fuente: Con autorización de P Goldstraw *et al*.: J ThoracOncol 2:706, 2007.

CUADRO 74-7 Comparación entre la séptima y octava ediciones de los sistemas de estadificación TNM para el cáncer pulmonar no microcítico

GRUPOS DE ESTADIO EN LA SÉPTIMA EDICIÓN				GRUPOS DE ESTADIO EN LA OCTAVA EDICIÓN			
Estadio IA	T1a-T1b	N0	M0	Estadio IA1 Estadio IA2 Estadio IA3	T1a T1b T1c	N0 N0 N0	M0 M0 M0
Estadio IB	T2a	N0	M0	Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1a, T1b, T2a T2b	N1 N0	M0 M0	Estadio IIA T2bN0M0	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0	Estadio IIB	T1a-T2b T3	N1 N0	M0 M0
Estadio IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b T3 T4	N2 N1, N2 N0, N1	M0 M0 M0	Estadio IIIA	T1-2b T3 T4	N2 N1 N0/N1	M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4 Cualquier tipo de estadio T	N2 N3	M0 M0	Estadio IIIB	T1-2b T3/T4	N3 N0/N1	M0 M0
Estadio IIIC	N/A				T3/T4	N3	M0
Estadio IV	Cualquier tipo de estadio T	Cualquier tipo de estadio N	M1a o M1b	Estadio IVA Estadio IV B	Cualquier tipo de estadio T Cualquier tipo de estadio T	Cualquier tipo de estadio N Cualquier tipo de estadio N	M1a/M1b M1c

Biblioteca Médica Virtual

extirpación cuneiforme o segmentaria anatómica, aunque estos métodos se acompañan de tasas mucho mayores de recurrencia local y una tendencia a acortar en forma general la supervivencia. Es importante valorar al enfermo para conocer sus riesgos cardiovasculares, y para ello se siguen las guías del American College of Cardiology y de la American Heart Association. Haber tenido un infarto del miocardio en los últimos 90 días constituye una contraindicación para realizar cirugía torácica, porque 20% de los pacientes morirá por un nuevo infarto. El infarto en los últimos seis meses constituye una contraindicación relativa; otras contraindicaciones importantes son arritmias no controladas, FEV_1<1 L; retención de CO_2 (P_{CO_2} en reposo >45 mm Hg), DL_{CO} <40% e hipertensión pulmonar grave.

TRATAMIENTO

Cáncer pulmonar no microcítico

El tratamiento integral de los enfermos de NSCLC se muestra en la figura 74-3.

CARCINOMA OCULTO Y CARCINOMA EN ESTADIO 0

Las personas con atipias graves en el estudio citológico de esputo están expuestas a un mayor riesgo de presentar cáncer de pulmón que quienes no tienen dicha atipia. En la situación rara en que se identifican en el esputo o en la muestra de lavado bronquial células cancerosas, pero la imagen de tórax parece normal (estadio tumoral TX), es importante localizar la lesión. Más de 90% de los tumores pueden localizarse con la exploración meticulosa del árbol bronquial mediante un broncoscopio de fibra óptica bajo anestesia general, y se obtiene material de diferentes cepillados y biopsias. La resección quirúrgica después de la localización con broncoscopia mejora la supervivencia, lo que no sucede cuando no se administra tratamiento. Conviene la vigilancia minuciosa de estos pacientes, dada la incidencia alta de segundos cánceres pulmonares primarios (5% por paciente por año).

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO Y OPACIDADES EN "VIDRIO ESMERILADO"

Se define al nódulo pulmonar solitario como una zona radiodensa rodeada por completo de parénquima pulmonar normal aereado, con bordes circunscritos de cualquier tamaño, casi siempre con 1 a 6 cm de diámetro máximo. La estrategia diagnóstica y terapéutica del paciente con un nódulo pulmonar solitario se basa en la estimación de la probabilidad de cáncer, determinada según los antecedentes de tabaquismo, la edad del enfermo y las características en el estudio de imagen **(cuadro 74-8)**. Es conveniente contar con las radiografías de tórax y las CT practicadas en fechas anteriores para fines comparativos. PET puede ser útil si la lesión es >7 a 8 mm de diámetro. Si no hay ningún diagnóstico evidente, los investigadores de la Clínica Mayo señalaron que entre los factores pronósticos independientes de cáncer estuvieron algunas características clínicas como edad, estado de tabaquismo y diagnóstico anterior de cáncer, y tres características radiológicas como el diámetro del nódulo, presencia de espículas y su localización en el lóbulo superior. En la actualidad, se piensa que sólo dos criterios radiográficos permiten anticipar la naturaleza benigna de un nódulo pulmonar solitario: el hecho de que no prolifere o crezca en un periodo >2 años y algunos patrones peculiares de calcificación. Sin embargo, la sola calcificación no descarta que se trate de un cáncer; perfiles que sugieren fuertemente una lesión benigna son un nido central denso, múltiples focos puntiformes y calcificaciones en "ojo de buey" (granuloma) y "tazón de palomitas de maíz" (hamartoma). En cambio, si la lesión es relativamente grande, no tiene una calcificación o es asimétrica, hay síntomas de tórax, atelectasia, neumonitis o si la lesión ha crecido o proliferado en comparación con las imágenes de antiguas radiografías o CT o si los datos de PET son positivos, puede pensarse en un cuadro canceroso y están justificados más intentos de establecer un diagnóstico histopatológico. En la **figura 74-6** se incluye un algoritmo para la valoración de estas lesiones.

Desde que se cuenta con CT para detección, se han observado opacidades en "vidrio esmerilado" pequeñas, en particular porque la mayor sensibilidad de la CT permite identificar lesiones más pequeñas. Muchas de estas lesiones en "vidrio esmerilado", cuando se someten a biopsia, corresponden a hiperplasia adenomatosa atípica (AAH, *atypical adenomatous hyperplasia*), adenocarcinoma *in situ* (AIS, *adenocarcinoma* in situ) o adenocarcinoma mínimamente invasor (MIA, *minimally invasive adenocarcinoma*). La AAH por lo general es un nódulo <5 mm y mínimamente difuso, también denominado no sólido o en vidrio esmerilado (es decir, atenuación difusa un poco incrementada, sin componente sólido y con conservación de los bordes bronquial y vascular). En la CT con cortes delgados, la AIS por lo general es un nódulo no sólido que tiende a ser un poco más opaco que la AAH. La MIA es principalmente sólida, por lo general con un componente sólido pequeño central (<5 mm). Sin embargo, se enciman las características de las imágenes de las lesiones preinvasora y con invasión mínima en el espectro del adenocarcinoma pulmonar. Los adenocarcinomas lepídicos suelen ser sólidos, pero podrían ser no sólidos. De la misma forma, los adenocarcinomas invasores pequeños pueden ser sólidos, pero también pueden mostrar un componente no sólido pequeño.

TRATAMIENTO DE NSCLC EN ETAPAS I Y II

Resección quirúrgica de NSCLC en etapas I y II El tratamiento de elección para pacientes con NSCLC en etapas I y II es la resección quirúrgica, realizada de manera ideal por un cirujano de tórax con experiencia, en un paciente que sea capaz de tolerar el procedimiento. Las tasas de mortalidad quirúrgica para personas sometidas a resección por cirujanos torácicos o cardiotorácicos son más bajas que cuando el procedimiento lo realizan cirujanos generales. Además, las tasas de supervivencia son más altas en pacientes sometidos a resección en instalaciones con alto volumen quirúrgico que en hospitales que realizan <70 procedimientos por año, e incluso en instituciones de alto volumen que dan servicio a población de edad más avanzada y de nivel socioeconómico más bajo. La mejoría en la supervivencia es más evidente en el periodo posoperatorio inmediato. La extensión de la resección depende del criterio quirúrgico que se siga con base en los datos de la exploración. En pacientes con NSCLC en etapa IA, la lobectomía es mejor que la resección en cuña con respecto a las tasas de recurrencia local. También hay una tendencia a la mejoría en la supervivencia general. En personas con enfermedades asociadas, compromiso de la reserva pulmonar y lesiones periféricas pequeñas, una opción quirúrgica razonable podría ser la resección limitada, la resección en cuña y la segmentectomía (posiblemente con cirugía toracoscópica asistida con video). La neumonectomía se reserva para pacientes con tumores centrales, y debe realizarse sólo en enfermos con excelente reserva pulmonar. Las tasas de supervivencia a cinco años son de 60-80% en pacientes con NSCLC en etapa I, y de 40-50% en enfermos con NSCLC en etapa II.

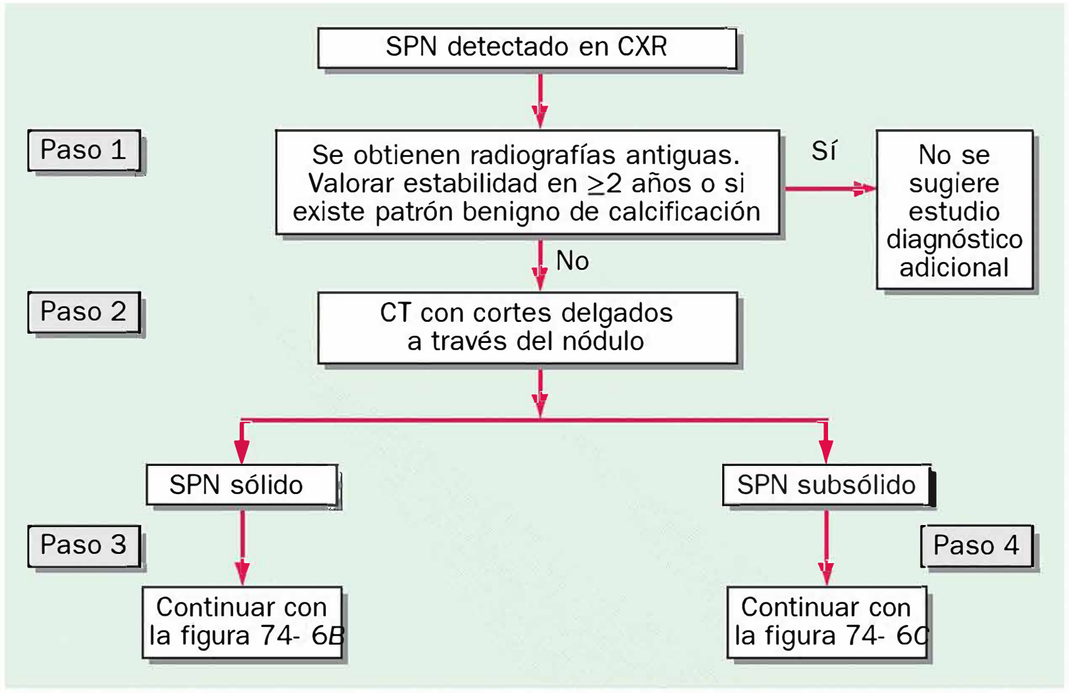
La estadificación histopatológica exacta exige un muestreo adecuado de ganglios linfáticos segmentarios, hiliares y mediastínicos. Lo ideal es que incluya la disección de ganglios linfáticos mediastínicos. En el lado derecho debe realizarse disección de las estaciones 2R, 4R, 7, 8R y 9R, en tanto que en el lado izquierdo debe realizarse disección de las estaciones 5, 6, 7, 8L y 9L. Por lo general, se realiza resección de los ganglios linfáticos hiliares, los cuales se envían para revisión histopatológica, aunque es útil la disección específica y etiquetado de los ganglios linfáticos de nivel 10, cuando sea posible. En el lado izquierdo, puede haber dificultad para la visualización de los ganglios linfáticos del nivel 2, y en ocasiones del 4. Si bien el beneficio terapéutico de la disección de ganglios linfáticos en comparación con la obtención de muestras es motivo de controversia, un análisis acumulativo de tres estudios clínicos que incluyó a pacientes con NSCLC en etapas I a IIIA demostró una mejor supervivencia a cuatro años en pacientes sometidos a resección y a disección completa de ganglios linfáticos mediastínicos en comparación con la obtención de muestras de ganglios linfáticos. Además, la linfadenectomía mediastínica completa añade poca morbilidad a la resección pulmonar por cáncer pulmonar cuando la realiza un cirujano de tórax con experiencia.

CUADRO 74-8 Valoración del riesgo de cáncer en pacientes con nódulos pulmonares solitarios

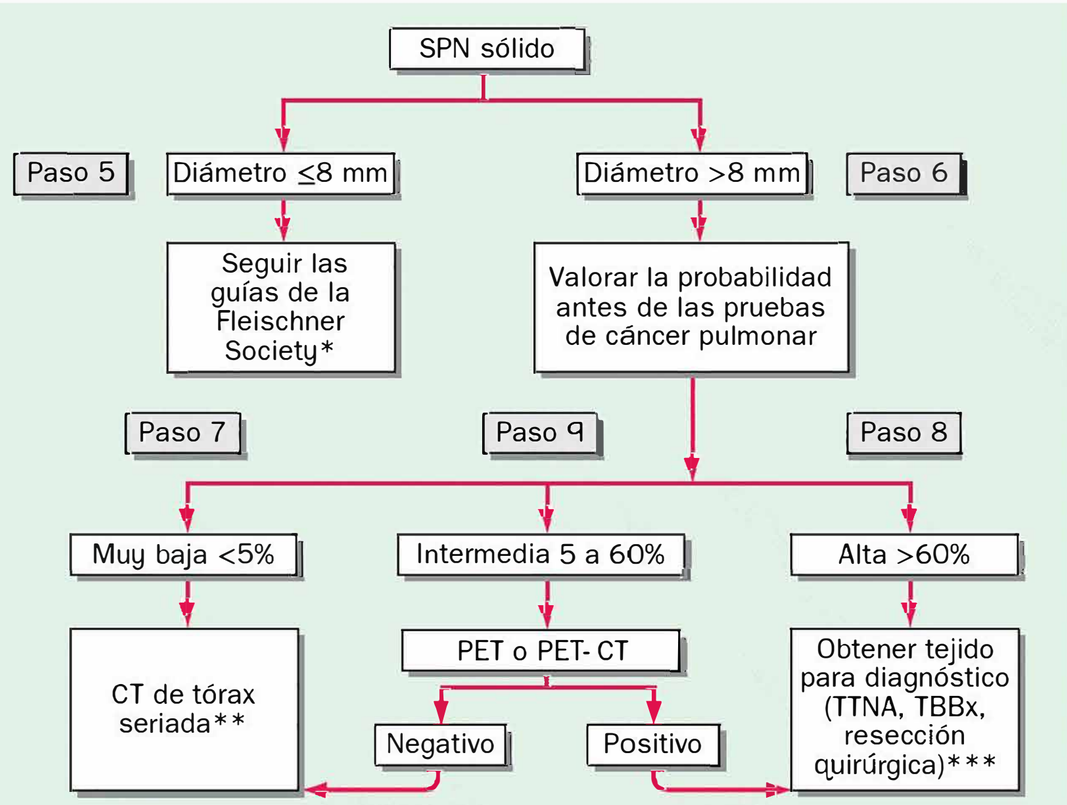
VARIABLE	RIESGO		
	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
Diámetro (cm)	<1.5	1.5-2.2	≥2.3
Edad en años	<45	45-60	>60
Tabaquismo	Nunca fumó	Fumador actual (<20 cigarrillos/día)	Fumador actual (>20 cigarrillos/día)
Abandono del tabaquismo	Abandono 7 años	Abandono <7 años antes	Nunca dejó de fumar
Características de los bordes de los nódulos	Lisos	Festoneados	Corona radiada o con espículas

Fuente: Con autorización de D Ost *et al.*: N Engl J Med 348:2535, 2003.

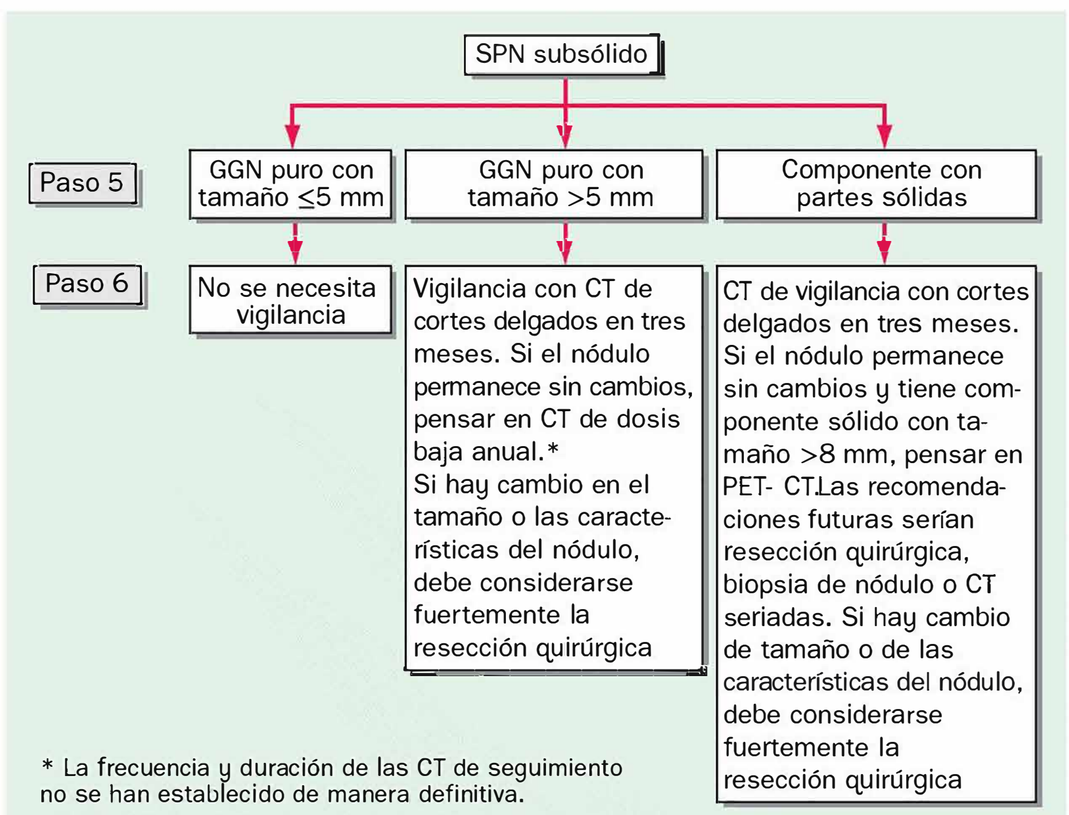
Biblioteca Médica Virtual



A



* Guías de la Fleischner Society; modificadas de: H. MacMahon, *et al.*: Radiology 2005; 237;395-400.



* La frecuencia y duración de las CT de seguimiento no se han establecido de manera definitiva.

C

Tamaño del nódulo (a)	Pacientes de bajo riesgo (b)	Pacientes de alto riesgo (c):
≤4 mm	No es necesaria la vigilancia (d)	Vigilancia a 12 meses; si no hay cambios, no se necesita vigilancia adicional
>4-_≤6mm	CT de vigilancia a los 12 meses; si no hay cambios, no se necesita vigilancia adicional	Vigilancia con CT en seis a 12 meses; después cada 18 a 24 meses si no hay cambios
>6-≤8mm	CT de vigilancia a los seis a 12 meses si no hay cambios	CT de vigilancia a los tres a seis meses; después cada nueve a 12 meses y a los 24 meses si no hay cambios
>8 mm	CT de vigilancia a los tres, nueve y 24 meses; CT dinámica con medio de contraste, PET, biopsia, o combinaciones de éstas	Igual que en el paciente con bajo riesgo

(a) Promedio de los diámetros axiales más grande y más pequeño del nódulo
(b) Sin antecedente de tabaquismo y en ausencia de otros factores de riesgo
(c) Tabaquismo previo o actual u otros factores de riesgo
(d) El riesgo de neoplasia maligna (<0.1%) es mucho menor que en fumadores asintomáticos

** Guías de la ACCP (véase MK Gould *et al.*: Chest 132(suppl 3). 108s, 2007.
*** Considerar las preferencias del paciente, la gravedad de las enfermedades asociadas y la experiencia específica del centro antes del diagnóstico histológico.

B

FIGURA 74-6 ***A.*** Algoritmo para la valoración de un nódulo pulmonar solitario (SPN). ***B.*** Algoritmo para la valoración de SPN sólido. ***C.*** Algoritmo para la valoración de SPN semisólido. CT, tomografía computarizada; CXR, radiografía de tórax; GGN, nódulo con imagen en vidrio esmerilado; PET, tomografía por emisión de positrones; TTBx, biopsia transbronquial; TTNA, biopsia transtorácica con aguja. *(Adaptada de VK Patel et al.: Chest 143:840, 2013.)*

Radioterapia en NSCLC en etapas I y II En la actualidad, la radioterapia posoperatoria no tiene ninguna utilidad en pacientes después de resección de NSCLC en etapas I o II con márgenes negativos. Sin embargo, las personas con enfermedad en etapas I y II que rechazan la cirugía o que no son elegibles para la misma deben ser considerados para radioterapia con fines *curativos*. La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*) es una técnica que se utiliza para el tratamiento de pacientes con nódulos pulmonares aislados (≤5 cm) que no son elegibles para resección quirúrgica o bien, que la rechazan. El tratamiento por lo general se administra en tres a cinco fracciones en el transcurso de una a dos semanas. En estudios sin grupo testigo, las tasas de control de la enfermedad fueron >90% y se han reportado tasas de supervivencia a cinco años de hasta 60% cuando se realiza SBRT. En comparación, las tasas de supervivencia por lo general varían de 13 a 39% en pacientes con NSCLC en etapa I o II tratada con radioterapia estándar de haz externo. La crioablación es otra técnica que en ocasiones se utiliza para el tratamiento de tumores aislados, pequeños (≤3 cm). Sin embargo, hay pocos datos sobre los resultados a largo plazo con esta técnica.

Quimioterapia en NSCLC en etapas I y II Aunque un metaanálisis de estudios clínicos de quimioterapia adyuvante con cisplatino en pacientes con NSCLC en etapas I a IIIA sometidos a ablación (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation* [LACE]) demostró la mejoría de 5.4% en la supervivencia a cinco años para la quimioterapia adyuvante en comparación con la cirugía sola, el beneficio pareció limitarse a pacientes con enfer-

CUADRO 74-9 Estudios de quimioterapia adyuvante en el cáncer pulmonar no microcítico

ESTUDIO	ESTADIO	TRATAMIENTO	NÚMERO DE PACIENTES	SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS %	*P*
IALT	I-III	Cisplatino Control	932 835	44.5 40.4	<0.03
BR10	IB-II	Cisplatino + vinorelbina Control	242 240	69 54	0.03
ANITA	IB-IIIA	Cisplatino + vinorelbina Control	407 433	60 58	0.017
ALPI	I-III	MVP Control	548 540	50 45	0.49
BLT	I-III	Basado en cisplatino Control	192 189	60 58	0.90
CALGB	IB	Carboplatino + paclitaxel	173 171	59 57	0.10

ALPI, *Adjuvant Lung Cancer Project Italy*; ANITA, *Adjuvant Navelbine International Trialist Association*; BLT, *Big Lung Trial*; CALBG, *Cancer and Lung Cancer Group B*; IALT, *International Adjuvant Lung Cancer Trial*; MVP, mitomicina, vindesina y cisplatino.

Biblioteca Médica Virtual

medad en etapa II o III **(cuadro 74-9)**. Por el contrario, la supervivencia en realidad empeoró en pacientes con enfermedad en etapa IA con la aplicación de tratamiento adyuvante. En la enfermedad en etapa IB se observó una mejoría leve en la supervivencia, de importancia clínica cuestionable. La quimioterapia adyuvante fue también nociva para personas con mal estado general (estado de desempeño de la Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] = 2). Estos datos sugieren que la quimioterapia adyuvante se aplica mejor en pacientes con NSCLC extirpada en etapas II o III. La quimioterapia adyuvante no tiene ninguna utilidad evidente en pacientes con NSCLC extirpado, en etapas IA o IB. Una posible excepción es la prohibición del tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes en etapa IB con lesiones extirpadas ≥ 4 cm. En la actualidad, las terapias dirigidas y las inmunoterapias no se utilizan, salvo que se les incluya como parte de una investigación clínica.

Al igual que con cualquier recomendación terapéutica, deben considerarse los riesgos y beneficios de la quimioterapia adyuvante para cada paciente. Si se toma la decisión de proceder con la quimioterapia adyuvante, en términos generales el tratamiento debe iniciarse seis a 12 semanas después de la intervención quirúrgica, asumiendo que el paciente se haya recuperado por completo, y debe administrarse por no más de cuatro ciclos. Aunque la quimioterapia con cisplatino es el régimen terapéutico preferido, puede sustituirse el cisplatino con carboplatino en personas que tienen poca probabilidad de tolerar el cisplatino por razones como reducción de la función renal, presencia de neuropatía o hipoacusia. Ningún régimen quimioterapéutico específico se considera óptimo en esta situación, aunque más a menudo se utiliza platino más vinorelbina.

La quimioterapia *neoadyuvante*, que consiste en la aplicación de quimioterapia *antes* de la resección quirúrgica, ha sido recomendada por algunos expertos con base en la idea de que tal método podría eliminar de manera eficaz micrometástasis ocultas en comparación con la quimioterapia posoperatoria. Además, parece que la quimioterapia preoperatoria podría hacer que una lesión inoperable fuera susceptible de resección. Sin embargo, con la excepción de los tumores en el surco superior, no está bien definida la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante en la enfermedad en etapas I a III. Sin embargo, un metaanálisis de 15 estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo que incluyó a más de 2 300 pacientes con NSCLC en etapas I a III sugirió que podría haber un pequeño beneficio en la supervivencia a cinco años (alrededor de 5%) que es virtualmente idéntica a los beneficios en la supervivencia logrados con la quimioterapia posoperatoria. En consecuencia, el tratamiento neoadyuvante podría ser de utilidad en casos selectos (véase más adelante). La decisión de utilizar quimioterapia neoadyuvante siempre debe tomarse junto con un cirujano experto.

Debe resaltarse que todos los pacientes con NSCLC sometidos a resección tienen riesgo alto de recurrencia; la mayor parte de los casos se observa en 18 a 24 meses después de la intervención quirúrgica, o bien, puede aparecer un segundo cáncer pulmonar primario. Por tanto, es razonable vigilar a estos pacientes con estudios de imagen periódicos. Dados los resultados de NLST, la CT realizada de manera periódica parece ser la modalidad de detección más apropiada. Con base en el momento en que aparecen las recurrencias, algunas guías recomiendan CT de tórax con medio de contraste cada seis meses durante los primeros tres años después de la intervención quirúrgica, seguida de CT anual de tórax sin medio de contraste en lo sucesivo.

TRATAMIENTO DE NSCLC EN ETAPA III

El tratamiento de las personas con NSCLC en etapa III por lo general exige un método combinado. Los pacientes con enfermedad en etapa IIIA a menudo se estratificaron como enfermedad de ganglios linfáticos mediastínicos "voluminosa" o "no voluminosa" (N2). Aunque la definición de la enfermedad N2 "voluminosa" varía en la literatura médica, los criterios habituales incluyen el tamaño del ganglio linfático dominante (>2 a 3 cm en el diámetro más corto medido por CT), agrupación de múltiples ganglios linfáticos pequeños, evidencia de afectación ganglionar extracapsular o afectación de más de dos estaciones de ganglios linfáticos. La diferenciación entre enfermedad en etapa IIIA no voluminosa y voluminosa se utiliza sobre todo para elegir individuos con potencial para resección quirúrgica *directa* o resección después de tratamiento neoadyuvante. Muchos aspectos del tratamiento de personas con NSCLC en etapa III aún son motivo de controversia y no se ha definido con claridad la estrategia terapéutica óptima. Además, aunque existen muchas opciones terapéuticas potenciales, ninguna se acompaña de una probabilidad alta de curación. Además, como la enfermedad en etapa III es muy heterogénea, no hay un método terapéutico solo que pueda recomendarse para todos los pacientes. Los factores fundamentales que guían las opciones terapéuticas son la combinación particular de descriptores de tumor (T) y de ganglios linfáticos (N) de la enfermedad, la posibilidad de lograr una resección quirúrgica completa, si está indicada, y la condición física general del paciente y sus preferencias. Por ejemplo, en enfermos cuidadosamente seleccionados con enfermedad limitada en etapa IIIA, en quienes los ganglios linfáticos mediastínicos afectados pueden extirparse por completo, podría estar indicada la cirugía inicial seguida de quimioterapia posoperatoria (con o sin radioterapia). Por el contrario, para personas con afección clínicamente evidente de ganglios linfáticos voluminosos, el método terapéutico habitual es la quimiorradioterapia simultánea. No obstante, en algunos casos este último grupo de pacientes puede ser elegible para cirugía seguida de quimiorradioterapia.

Ausencia de enfermedad de ganglios linfáticos mediastínicos o enfermedad no voluminosa (N2, N3) Para el subgrupo de pacientes en etapa IIIA que inicialmente se consideraban con enfermedad en etapa I o II (p. ej., afectación patológica de los ganglios linfáticos mediastínicos [N2] o *sin* detección de la enfermedad en el preoperatorio), la resección quirúrgica a menudo es el tratamiento de elección. Esto se continúa con quimioterapia adyuvante en personas con afectación microscópica de ganglios linfáticos en una pieza quirúrgica obtenida por resección. La radioterapia posoperatoria (PORT) también puede ser de utilidad para pacientes con bordes quirúrgicos cercanos o positivos. Los enfermos con tumores que afectan la pared torácica o la porción proximal de las vías respiratorias a 2 cm de la carina con afectación de los ganglios linfáticos hiliares (pero sin enfermedad N2) se clasifican como enfermedad T3N1 en etapa IIIA. También se tratan mejor con resección quirúrgica, si ésta es factible desde el punto de vista técnico, seguida de quimioterapia adyuvante si la resección fue completa. Los pacientes con tumores de >7 cm de tamaño se clasifican como tumores T3 y se considera que el tumor se encuentra en etapa IIIA si se ha diseminado a los ganglios linfáticos con enfermedad N1. El tratamiento inicial apropiado para estos pacientes consiste en la ablación quirúrgica, cuando sea factible, siempre y cuando la estadificación mediastínica sea negativa, seguida de quimioterapia adyuvante para aquellos casos en que se logró la resección completa del tumor. Los pacientes con enfermedad T3N0 o T3N1 o con presencia de nódulo satélite en el mismo lóbulo que el tumor primario son elegibles para cirugía, al igual que los individuos con nódulos ipsolaterales en otro lóbulo y con ganglios linfáticos mediastínicos negativos (IIIA, T4N0 o T4N1). Aunque los datos con respecto a la quimioterapia adyuvante en estos últimos grupos de pacientes son escasos, a menudo se recomienda su empleo.

En la séptima edición del sistema TNM, en los casos con enfermedad T4N0-N1 los tumores se reclasificaron como de etapa IIIA. Estos enfermos pueden tener afectación de la carina, vena cava superior o cuerpos vertebrales y aun así ser elegibles para resección quirúrgica en circunstancias selectas. Las decisiones para continuar con la resección programada deben tomarse en combinación con un cirujano de tórax experto, a menudo junto con un cirujano cardiovascular y con un cirujano ortopedista, lo que depende de la ubicación del tumor. Sin embargo, si es inevitable una resección incompleta o si hay evidencia de afectación N2 (etapa IIIB), la cirugía para enfermedad T4 está contraindicada. La mayor parte de las lesiones T4 se trata mejor con quimiorradioterapia.

La utilidad de PORT en pacientes con NSCLC con enfermedad en etapa III extirpada por completo es motivo de controversia. En gran medida, el uso de PORT depende de la presencia o ausencia de afectación N2 y, en menor grado, del criterio del médico tratante. Al usar la base de datos de *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), un metaanálisis reciente de PORT identificó un aumento significativo de la supervivencia en pacientes con enfermedad N2, pero no en personas con enfermedad N0 o N1. Un análisis inicial realizado por el PORT *Meta-analysis Trialist Group* que usó una base de datos anterior produjo resultados similares.

Enfermedad conocida de ganglios linfáticos mediastínicos (N2, N3) Cuando se documenta afectación anatomopatológica de los ganglios linfáticos mediastínicos en el preoperatorio, se recomienda un tratamiento combinado, asumiendo que el paciente es elegible para un intento de tratamiento curativo. Estos pacientes tienen riesgo alto de recurrencia local y distante si se tratan sólo con ablación. Para pacientes con enfermedad en etapa III que no son elegibles para resección quirúrgica inicial, se utiliza más a menudo la quimiorradioterapia *simultánea* como tratamiento inicial. La quimiorradioterapia simultánea ha

Biblioteca Médica Virtual

mostrado producir mejores resultados en la supervivencia en comparación con la quimiorradioterapia *secuencial*; aunque también se asocia a mayor toxicidad para el hospedador (lo que incluye fatiga, esofagitis y neutropenia). Por tanto, para pacientes con buen estado general, se prefiere la quimiorradioterapia simultánea como modalidad terapéutica, en tanto que la quimiorradioterapia secuencial puede ser más apropiada para pacientes con estado general que no es tan bueno. Para enfermos que *no* son elegibles para tratamiento combinado, casi siempre por un mal estado general o enfermedades asociadas que hacen inapropiado el uso de quimioterapia, la radioterapia sola ofrece un pequeño beneficio en la supervivencia además de paliación de los síntomas.

Para pacientes con enfermedad N2 potencialmente susceptible de resección, permanece incierto si la cirugía después de la quimiorradioterapia neoadyuvante mejora la supervivencia. En un estudio clínico con asignación al azar patrocinado por el NCI se comparó la quimiorradioterapia simultánea sola con quimiorradioterapia simultánea seguida de un intento de ablación quirúrgica; en dicho estudio no se observó beneficio clínico en el grupo que recibió el tratamiento con las tres modalidades en comparación con el tratamiento con dos modalidades. De hecho, los pacientes sometidos a neumonectomía tuvieron peores resultados en la supervivencia. Por el contrario, aquellos tratados con lobectomía parecieron tener mejor supervivencia con base en un análisis retrospectivo de subgrupos. Así, en pacientes seleccionadas cuidadosamente, por lo demás sanas, con afectación no voluminosa de los ganglios linfáticos mediastínicos, la cirugía puede ser una opción razonable si el tumor primario puede ser extirpado por completo con lobectomía. Éste no es el caso si se necesita neumonectomía para lograr la resección completa.

Tumores del surco superior (tumores de Pancoast) Los tumores del surco superior representan un subgrupo diferente de enfermedad en etapa III. Estos tumores se originan en el vértice del pulmón y pueden invadir la segunda y tercera costillas, y el plexo braquial, vasos subclavios, ganglio estrellado y cuerpos vertebrales adyacentes. También pueden asociarse a síndrome de Pancoast, el cual se caracteriza por dolor que se origina en el hombro o pared torácica, o bien, que se irradia al cuello. El dolor característicamente se irradia a la superficie cubital de la mano. También puede presentarse síndrome de Horner (enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis) por invasión de la cadena simpática paravertebral. Los pacientes con estos tumores deben someterse a los mismos procedimientos de estadificación que los pacientes con NSCLC en etapas II y III. La quimioterapia neoadyuvante con quimiorradioterapia combinada seguida de cirugía se reserva para aquellos sin afectación N2. Este método ofrece excelentes resultados para la supervivencia (>50% de supervivencia a cinco años en pacientes con resección R0). Las personas con enfermedad N2 tienen menos probabilidad de beneficiarse de la cirugía y pueden tratarse con quimiorradioterapia sola. Los pacientes que se presentan con enfermedad metastásica pueden recibir tratamiento con radioterapia (con o sin quimioterapia) para la paliación de los síntomas.

TRATAMIENTO DE NSCLC METASTÁSICA

Cerca de 40% de las personas con NSCLC tiene enfermedad avanzada, en etapa IV, al momento del diagnóstico. Además, un número significativo de pacientes que se presentaron por primera vez en etapas iniciales de NSCLC sufrirán recurrencias con enfermedad distante. En las personas que tienen enfermedad recurrente, el pronóstico es mejor que en aquellos que se presentan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. El tratamiento médico estándar, la administración prudente de analgésicos y el uso apropiado de la radioterapia y del tratamiento sistémico, lo que puede constituir un punto intermedio de las quimioterapias citotóxicas tradicionales, el tratamiento dirigido y la inmunoterapia según el diagnóstico específico y el subtipo molecular, representan la piedra angular de la atención. El tratamiento sistémico alivia los síntomas, mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia de personas con NSCLC en estadio avanzado, sobre todo cuando hay un buen estado funcional. Es importante resaltar que la administración oportuna de tratamiento paliativo en combinación con quimioterapia se asocia a mejoría en la supervivencia y en la calidad de vida.

Quimioterapia citotóxica para NSCLC metastásica o recurrente Un metaanálisis de referencia publicado en 1995 ofreció las primeras indicaciones significativas de que la quimioterapia podría mejorar la supervivencia en NSCLC metastásica a diferencia del tratamiento de sostén solo. Sin embargo, los beneficios en la supervivencia parecen limitarse a los regímenes de quimioterapia con cisplatino (tasa de riesgo 0.73; reducción de 27% en el riesgo de muerte; mejoría de 10% en la supervivencia a un año). Hasta la fecha, los regímenes basados en platino siguen siendo la piedra angular de los regímenes quimioterapéuticos citotóxicos administrados en pacientes con NSCLC metastásico **(cuadro 74-10)**. Se han utilizado diferentes regímenes "dobles" con platino, combinado (cisplatino o carboplatino) con otro tipo de quimioterapia (p. ej., paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, gemcitabina o vinorelbina). Aunque durante algún tiempo se consideró a la histología del tumor como irrelevante para elegir la opción terapéutica en NSCLC, con el reconocimiento reciente de que algunos quimioterapéuticos selectos dan resultados muy diferentes en adenocarcinomas en comparación con los carcinomas epidermoides, se ha vuelto esencial la determinación del tipo histológico. En específico, en un estudio clínico importante fase III con asignación al azar, las personas con NSCLC no epidermoide tuvieron mejor supervivencia con el tratamiento con cisplatino y pemetrexed que con cisplatino y gemcitabina. Por el contrario, los pacientes con carcinoma epidermoide tuvieron mejor supervivencia cuando recibieron tratamiento con cisplatino y gemcitabina. Parece que la diferencia en la supervivencia guarda relación con la expresión diferencial de la sintasa de timidilato (TS), uno de los fines farmacológicos del pemetrexed, entre diversos tipos tumorales. Los cánceres epidermoides tienen una expresión más alta de TS que los adenocarcinomas, lo que explica su baja respuesta al pemetrexed. Por el contrario, la actividad de la gemcitabina no se modifica con las concentraciones de TS.

CUADRO 74-10 Estudios de quimioterapia de primera línea para metástasis de cáncer pulmonar no microcítico

ESTUDIO	RÉGIMEN	NÚMERO DE PACIENTES	RR (%)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA EN MESES
ECOG1594	Cisplatino + paclitaxel	288	21	7.8
	Cisplatino + gemcitabina	288	22	8.1
	Cisplatino + docetaxel	289	17	7.4
	Carboplatino + paclitaxel	290	17	8.1
TAX-326	Cisplatino + docetaxel	406	32	11.3
	Cisplatino + vinorelbina	394	25	10.1
	Carboplatino + docetaxel	404	24	9.4
EORTC	Cisplatino + paclitaxel	159	32	8.1
	Cisplatino + gemcitabina	160	37	8.9
	Paclitaxel + gemcitabina	161	28	6.7
ILCP	Cisplatino + gemcitabina	205	30	9.8
	Carboplatino + paclitaxel	204	32	9.9
	Cisplatino + vinorelbina	203	30	9.5
SWOG	Cisplatino + vinorelbina	202	28	8.0
	Carboplatino + paclitaxel	206	25	8.0
FACS	Cisplatino + irinotecán	145	31	13.9
	Carboplatino + paclitaxel	145	32	12.3
	Cisplatino + gemcitabina	146	30	14.0
	Cisplatino + vinorelbina	145	33	11.4
Scagliotti	Cisplatino + gemcitabina	863	28	10.3
	Cisplatino + pemetrexed	862	31	10.3

ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; ILCP, *Italian Lung Cancer Project*; SWOG, *South-Western Oncology Group*; FACS, *Follow-up After Colorectal Surgery*.

Tratamiento de mantenimiento para el NSCLC metastásico Varias investigaciones grandes fase III con asignación al azar no demostraron un beneficio significativo con el incremento de la duración de la quimioterapia doble con platino después de cuatro a seis ciclos. De hecho, los lapsos más duraderos de dicha forma de quimioterapia doble se han acompañado de más efectos tóxicos y deterioro de la calidad de vida. La quimioterapia de mantenimiento en pacientes sin progresión de la enfermedad (personas con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) se divide en dos tipos de estrategias de mantenimiento: 1) cambiar el tratamiento de mantenimiento, donde los pacientes reciben cuatro a seis ciclos de quimioterapia con platino y se cambian a un régimen completamente diferente, y 2) tratamiento de mantenimiento continuo, en el cual el paciente recibe cuatro a seis ciclos de quimioterapia con platino y después se interrumpe el fármaco con platino, pero se continúa el fármaco que lo acompaña **(cuadro 74-11)**. En dos estudios se investigó la quimioterapia de sostén con un solo fármaco (docetaxel o pemetrexed) en individuos sin progresión de neoplasia, después

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 74-11 Estudios clínicos de tratamiento de mantenimiento

			SUPERVIVENCIA	
GRUPO	CT	NÚMERO DE PACIENTES	OS (MESES)	PFS (MESES)
Cambio del tratamiento				
Fidias	Docetaxel inmediato Docetaxel tardío	153 156	12.3 9.7	5.7 2.7
Ciuleanu	Pemetrexed BSC	444 222	13.4 10.6	4.3 2.6
Paramount	Pemetrexed BSC	472 297	13.9 11.0	4.1 2.8
ATLAS	Bev + erlotinib Bev + placebo	384 384	15.9 13.9	4.8 3.8
SATURN	Erlotinib Placebo	437 447	12.3 11.1	2.9 2.6
Continuación del tratamiento				
ECOG4599	Bev 15 mg/kg BSC	444 434	12.3 10.3	6.2 4.5
AVAiL	Bev 15 mg/kg Bev 7.5 mg/kg Placebo	351 345 347	13.4 13.6 13.1	6.5 6.7 6.1
POINTBREAK	Pemetrexed + Bev 15 mg/kg Bev 15 mg/kg			8.6 6.9

Bev, bevacizumab; BSC, el mejor tratamiento de sostén; CT, quimioterapia; OS, supervivencia general; PFS, supervivencia sin progresión.

de tratamiento con quimioterapia de primera línea basada en platino. En los dos estudios, los individuos fueron asignados al azar para recibir un solo fármaco inmediatamente o para estar en observación, e informaron las mejorías en la supervivencia sin progresión y en la supervivencia general. En los dos estudios, una parte importante de personas en el grupo de observación no recibió tratamiento con el fármaco en estudio cuando progresó la enfermedad; 37% de los sujetos del estudio nunca recibió docetaxel en el estudio con este fármaco, y 81% de los pacientes nunca recibió pemetrexed en el estudio de pemetrexed. En el estudio de docetaxel como fármaco de mantenimiento en comparación con la observación, la supervivencia fue idéntica a la del grupo tratado en el subgrupo de enfermos que recibieron docetaxel cuando mostraron progresión, lo cual indica que éste constituye un fármaco activo contra NSCLC. Estos datos no se obtuvieron en el estudio con pemetrexed. Otros dos estudios clínicos evaluaron los cambios de tratamiento de mantenimiento con erlotinib después de quimioterapia con platino en personas con NSCLC avanzado y reportaron mejoría en la supervivencia sin progresión de la enfermedad y en la supervivencia general en el grupo de tratamiento con erlotinib. Sin embargo, no se recomienda este último fármaco en personas con tumores naturales de EGFR. Se ha demostrado que el bevacizumab, anticuerpo monoclonal contra VEGF, mejora la tasa de respuesta, la supervivencia sin progresión y la supervivencia general en personas con enfermedad avanzada cuando se combina con quimioterapéuticos. Sin embargo, es imposible administrar el bevacizumab a pacientes con NSCLC con características histológicas de células epidermoides, por su tendencia a presentar graves efectos hemorrágicos. Hoy día, entre los regímenes de primera línea en personas con NSCLC no epidermoide en fase IV están el carboplatino/pemetrexed y bevacizumab, o el carboplatino/pemetrexed y bevacizumab, seguidos de bevacizumab para mantenimiento, o pemetrexed/bevacizumab para mantenimiento, respectivamente. Actualmente, el permetrexed de mantenimiento seguido de quimioterapia basada en compuestos de platino en personas con NSCLC avanzado también está aprobado por la FDA de Estados Unidos. El erlotinib para mantenimiento ha sido aprobado sólo para pacientes con mutaciones de EGFR (véase adelante). Hay que destacar que no se han aprobado regímenes de mantenimiento para personas con neoplasias que tienen características de células epidermoides o escamosas. Además, el tratamiento de mantenimiento no está exento de efectos tóxicos, y en este momento debe pensarse en función de cada paciente.

Tratamientos dirigidos para NSCLC con cohortes moleculares selectas

Conforme la eficacia de las quimioterapias citotóxicas tradicionales ha alcanzado la meseta en el tratamiento del NSCLC, surgió la necesidad crucial de definir estrategias terapéuticas novedosas. Para una cohorte de pacientes con NSCLC, la presencia de un conductor oncógeno permite el uso de tratamientos VO con regresión importante del tumor. Dichas mutaciones conductoras aparecen en genes que codifican proteínas señalizadoras, que en caso de ser aberrantes, conducen el inicio y mantenimiento de células tumorales. Es importante señalar que las mutaciones conductoras pueden actuar como el punto débil de los tumores cuando el tratamiento con inhibidores de moléculas pequeñas puede dirigirse a sus productos génicos. Por ejemplo, se han detectado mutaciones *EGFR* en 10 a 15% de pacientes estadounidenses diagnosticados con NSCLC. Las mutaciones *EGFR* se asocian a individuos jóvenes, que fuman poco (<10 paquetes por año) o que no fuman, y tipo histológico de adenocarcinoma. Casi 90% de estas mutaciones son de lesiones del exón 19 o mutaciones puntuales del exón 21 L858R en el dominio de EGFR TK, lo que ocasiona hiperactivación de la actividad de cinasa EGFR y señalización en dirección 3′. Los tumores pulmonares que portan mutaciones activadoras en el dominio de cinasa de EGFR muestran sensibilidad alta a moléculas pequeñas TKI de EGFR. Erlotinib, gefinitib y afatinib son moléculas pequeñas TKI aprobadas por la FDA que inhiben el EGFR. Varios estudios clínicos internacionales grandes fase III han demostrado mejores tasas de respuesta, supervivencia sin progresión de la enfermedad y mejor supervivencia general en pacientes con NSCLC positivos para mutación de EGFR tratados con TKI para EGFR en comparación con los regímenes de quimioterapia estándar de primera línea **(cuadro 74-12)**. En una investigación que está en fase III se compararon el gefitinib y el afatinib como fármacos de primera línea en personas con NSCLC positivos para la mutación del gen *EGFR*, y demostraron eficacia superior, con más efectos tóxicos en los pacientes tratados con afatinib. Por desgracia, todas las personas con NSCLC positivo para la mutación *EGFR* tratados con TKI de EGFR presentaron resistencia adquirida. La evolución de la enfermedad dura ~12 meses. Cerca de la mitad de los pacientes tiene tumores que albergan una mutación de un segundo sitio, muy a menudo la mutación en T790M en el exón 20. En 2015 se aprobó el uso de osimertinib, un TKI del EGFR de la tercera generación, con selectividad de mutación para pacientes con progresión de la enfermedad a pesar de recibir erlotinib, gefitinib o afatinib, y con tumores que poseían la mutación T790M.

Con el rápido avance de los descubrimientos científicos, se han identificado otras mutaciones conductoras en el cáncer pulmonar, a las que se han dirigido tratamientos con resultados clínicos impresionantes. Por ejemplo, el gen de cinasa de linfoma anaplásico (*ALK, anaplastic lymphoma kinase*), relacionado con reordenamientos cromosómicos en el cromosoma 2, se ha encontrado en 3 a 7% de los NSCLC. El resultado de estos reordenamientos es la inactivación del dominio ALK de TK. Similar a EGFR, los reordenamientos ALK típicamente se asocian (pero no de manera exclusiva) a individuos jóvenes, no fumadores o que fuman poco (<10 cajetillas por año) y tipo histológico de adenocarcino-

CUADRO 74-12 Resultados de investigaciones en fase III en que se compararon la quimioterapia y TKI de EGFR de primera línea en pacientes con positividad de la mutación EGFR

ESTUDIO	TRATAMIENTO	NÚM. DE PACIENTES	ORR (%)	PFS (MESES)
IPASS	CbP Gefitinib	129 132	47 71	6.3 9.3
EURTAC	CG Erlotinib	87 86	15 58	5.2 9.7
OPTIMAL	CG Erlotinib	72 82	36 83	4.6 13.1
NEJOO2	CG Gefitinib	114 114	31 74	5.4 10.8
WJTOG3405	CD Gefitinib	89 88	31 62	6.3 9.2
LUX LUNG 3	CP Afatinib	115 230	23 56	6.9 11.1
LUX LUNG 6	CG Afatinib	122 242	23 67	5.6 11.0

CbP, carboplatino y paclitaxel; CD, cisplatino y docetaxel; CG, cisplatino y gemcitabina; CP, cisplatino y paclitaxel; ORR, tasa de respuesta global; PFS, supervivencia sin progresión de la enfermedad.

Biblioteca Médica Virtual

ma. Es importante señalar que los reordenamientos *ALK* se describieron inicialmente en el cáncer pulmonar en el año 2007, y para el año 2011, el primer inhibidor de ALK, crizotinib, recibió la aprobación de la FDA para personas con tumores pulmonares que portan los reordenamientos *ALK*. Hay otros dos inhibidores de ALK, ceritinib y alectinib, aprobados para pacientes cuya progresión persiste a pesar de recibir crizotinib. La medición de ALK puede realizarse por medio de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), inmunohistoquímica (IHC) o secuenciación de la siguiente generación. En cerca de 1% de los pacientes con NSCLC se han identificado fusiones del gen *ROS1*, y de manera similar a lo que ocurre con EGFR y ALK, los reordenamientos de *ROS* suelen asociarse a personas jóvenes, que fuman poco o no fumadores. En fecha reciente, la FDA aprobó el uso de crizotinib, que inhibe las cinasas de ALK y ROS1, para personas cuyas neoplasias tienen la fusión *ROS1*.

Además de las mutaciones *EGFR*, *ALK* y *ROS1*, se han descubierto otras mutaciones con frecuencias variables en NSCLC, como incluye *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *NRAS*, *AKT1*, *MET*, *MEK1* (*MAP2K1*) y *RET*. Las mutaciones de GTPasa de *KRAS* se observan en casi 20% de los adenocarcinomas pulmonares. Sin embargo, a la fecha no se cuenta con inhibidores de moléculas pequeñas que se dirijan específicamente a *KRAS* mutante. Cada una de las otras mutaciones activadoras ocurre en menos de 1 a 3% de los adenocarcinomas pulmonares. La mayor parte de las mutaciones conductoras son mutuamente excluyentes, y se están realizando estudios clínicos en busca de inhibidores específicos. Por ejemplo, vemurafenib es un inhibidor de BRAF, y cabozantinib es un inhibidor de RET que ha demostrado eficacia en pacientes con cáncer pulmonar que portan la mutación *BRAF* con los genes de fusión *RET*, respectivamente. Muchas de estas mutaciones están presentes en adenocarcinomas; sin embargo, están surgiendo mutaciones que pueden vincularse a futuros tratamientos dirigidos en los carcinomas epidermoides. Además, se están realizando esfuerzos de investigación activos dirigidos a definir mutaciones novedosas a las que pueden dirigirse los tratamientos en los cánceres pulmonares, así como a definir mecanismos de resistencia adquirida a los inhibidores de moléculas pequeñas utilizados en el tratamiento de pacientes con NSCLC.

Quimioterapia de segunda línea y tratamientos ulteriores Casi nunca se recomendaba el tratamiento de segunda línea para el NSCLC avanzado, hasta el estudio pionero realizado en el año 2000 que demostró que el docetaxel mejoraba la supervivencia en comparación con el tratamiento de sostén solo. Había habido pocos adelantos en la farmacoterapia de segunda línea para pacientes con NSCLC, hasta la introducción de fármacos inmunoterapéuticos (véase adelante), con sólo pemetrexed y docetaxel aprobados por la FDA, y se ha recomendado el uso de erlotinib en enfermos con NSCLC con positividad de la mutación EGFR que no han recibido TKI de EGFR de primera línea. El ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG1 obtenido por bioingeniería que actúa en VEGFR-2 y bloquea la interacción de los ligandos de VEGF y VEGFR-2. Los datos de una investigación en fase III demostraron una mejoría significativa en la supervivencia sin progresión de la enfermedad y en la supervivencia general cuando se combinaron el ramucirumab y el docetaxel como tratamiento de segunda línea en personas que habían evolucionado a pesar de recibir quimioterapia a base de platino. A diferencia del bevacizumab, el ramucirumab fue inocuo cuando se utilizó en el NSCLC epidermoide y no epidermoide, y está aprobado sin importar las características histológicas.

Inmunoterapia Los inhibidores de los puntos de control inmunitarios son una clase nueva de fármacos que han mejorado mucho la calidad de vida y la supervivencia de un grupo de pacientes con NSCLC avanzado. Su acción consiste en bloquear las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno (APC) o las células tumorales, lo que conduce a la activación de los linfocitos T. Al inhibir dicha interacción, el sistema inmunitario realmente se activa y los linfocitos T se activan contra las células tumorales. En algunos estudios grandes en fase III con asignación al azar se demostró una mayor supervivencia general con los anticuerpos contra PDI, nivolumab y pembrolizumab, y el atezolizumab contra anticuerpos PD-L1, en comparación con doxetacel, fármaco de segunda línea, en pacientes con NSCLC en los que hubo progresión de la enfermedad a pesar de recibir quimioterapia a base de platino **(cuadro 74-13)**. En Estados Unidos se ha aprobado el nivolumab y atezolizumab como fármacos de segunda línea en pacientes con progresión de la enfermedad después de recibir productos a base de platino, independientemente de la presencia de PD-1, en tanto que se aprobó el uso de pembrolizumab para enfermos con tumores en los cuales era positiva la expresión del PD-L1 en ≥1% de las células tumorales. El pembrolizumab mostró una mayor eficacia en relación con los productos de platino de primera línea en personas con tumores que expresaron PD-L1 en >50% de las células tumorales, como se valoró por medio de inmunohistoquímica. En un estudio con diseño similar no se observó eficacia alguna cuando se compararon el nivolumab y la quimioterapia; sin embargo, en dicha investigación se incluyeron pacientes con tumores que expresaban PD-L1 en >1% de células tumorales. El pembrolizumab fue aprobado como fármaco de primera línea en personas con tumores positivos para la expresión de PD-L1 en ≥50% de las células. A pesar de que se identificó a PD-L1 como biomarcador que podía anticipar la respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitarios, se observaron respuestas en pacientes que al parecer no expresaban el biomarcador, y no todos los pacientes positivos para tal marcador mejoraron con la inhbición de los puntos de control. Una complicación es que cada inhibidor del punto de control se desarrolla junto con su propio anticuerpo para valorar la expresión de PD-L1, y está en marcha un intento para comparar estos estudios. También se realiza una valoración exhaustiva de estos fármacos en NSCLC y SCLC, en combinación con quimioterapia ya aprobada y fármacos dirigidos, así como otros inhibidores de los puntos de control.

CUADRO 74-13 Resultados de las investigaciones en fase III en que se compararon la quimioterapia y la inmunoterapia en pacientes con NSCLS

ESTUDIO	TRATAMIENTO	NÚM. DE PACIENTES	OS (MESES)	PFS (MESES)
Checkmate 017	Docetaxel	137	6.0	2.8
Epidermoide	Nivolumab	135	9.2	3.5
Checkmate 057	Docetaxel	290	9.4	4.2
No epidermoide	Nivolumab	292	12.2	2.3
Keynote 10	Docetaxel	212	8.5	4.0
PD-L1 ≥1%	Pembrolizumab 2 mg/kg	259	10.4	2.9
	Pembrolizumab 10 mg/kg	255	12.7	2.9
OAK	Docetaxel	425	10.3	2.8
	Atezolizumab	425	12.6	4.0
Keynote 24	Quimioterapia con platino	116	NR	6.0
PD-L1 ≥50%	Pembrolizumab	73	NR	10.3
Checkmate 26	Quimioterapia con platino	212	13.2	5.9
PD-L1 ≥1%	Nivolumab	211	14.4	4.2

OS, supervivencia general; PFS, supervivencia sin progresión; la quimioterapia con platino se refiere a la quimioterapia doble con platino, de primera línea.

Tratamiento de sostén Ninguna revisión sobre estrategias terapéuticas para pacientes con cáncer pulmonar avanzado puede estar completa sin mencionar el tratamiento de sostén. Junto con los adelantos en la quimioterapia y el tratamiento dirigido surgió un estudio que demostró que la integración oportuna de tratamiento paliativo con las estrategias terapéuticas estándar mejora la calidad de vida y el estado de ánimo del paciente con cáncer pulmonar avanzado **(caps. 9 y 65)**. El control enérgico del dolor y de los síntomas es un componente importante para el tratamiento óptimo de estos pacientes.

TRATAMIENTO

Cáncer pulmonar microcítico

El tratamiento completo para pacientes con SCLC se muestra en la figura 74-5.

CIRUGÍA PARA EL CÁNCER MICROCÍTICO LIMITADO

El SCLC es una enfermedad de alta malignidad caracterizada por su rápido tiempo de duplicación, alta fracción de crecimiento y desarrollo inicial de enfermedad diseminada, así como respuesta espectacular a la quimioterapia de primera línea y radioterapia. En general, *no* se recomienda la resección quirúrgica sistemática para estos pacientes porque incluso las personas con LD-SCLC pueden tener micrometástasis ocultas. Sin embargo, las guías de práctica clínica más recientes publi-

Biblioteca Médica Virtual

cadas por el American College of Chest Physician recomiendan la ablación quirúrgica sobre el tratamiento no quirúrgico en pacientes con SCLC con enfermedad en etapa clínica I después de una valoración amplia en busca de metástasis distantes y estadificación de invasión del mediastino (grado 2C). Después de la resección, estos pacientes deben recibir quimioterapia con platino (grado 1C). Si se establece el diagnóstico histológico de SCLC en la revisión de las muestras quirúrgicas extirpadas, tales pacientes también deben recibir quimioterapia estándar para SCLC.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia prolonga significativamente la supervivencia de pacientes con SCLC. Por ~3 décadas, la base del tratamiento ha sido la quimioterapia por cuatro a seis ciclos con platino, ya sea con cisplatino o carboplatino más etopósido o irinotecán; éste es el tratamiento recomendado por encima de otros regímenes de quimioterapia sin importar la etapa inicial. La ciclofosfamida, doxorrubicina (Adriamicina) y vincristina (régimen CAV) puede ser una alternativa cuando no se toleran los regímenes con platino. Pese a las tasas de respuesta a los tratamientos de primera línea de hasta 80%, la mediana de supervivencia varía de 12 a 20 meses para personas con LD, y de siete a 11 meses para aquellas con ED. Sin importar la extensión de la enfermedad, la mayoría de los pacientes recae y tiene enfermedad resistente a la quimioterapia. Sólo 6-12% de los pacientes con LD-SCLC y 2% con ED-SCLC viven después de cinco años. El pronóstico es en especial sombrío para personas con recaída en los tres meses siguientes al tratamiento; se dice que estos pacientes presentan *enfermedad resistente a la quimioterapia.* Se dice que los pacientes tienen *enfermedad sensible* si presentan recaída después de >3 meses del tratamiento inicial, y parece que tienen algún beneficio en la supervivencia general. Se cree que estos pacientes tienen mayor beneficio potencial para la quimioterapia de segunda línea **(fig. 74-7)**. El topotecán ha sido el único fármaco aprobado por la FDA en Estados Unidos como producto de segunda línea en pacientes con SCLC. El topotecán tiene actividad leve y puede administrarse por vía intravenosa u oral. En un estudio con asignación al azar, 141 pacientes que no eran elegibles para quimioterapia IV fueron asignados al azar para recibir topotecán oral o el mejor tratamiento de sostén disponible. Aunque la tasa de respuesta al topotecán fue de sólo 7%, la supervivencia fue mejor en las personas que recibieron quimioterapia (mediana de supervivencia, 26 semanas en comparación con 14 semanas; $p = 0.01$). Además, en las personas que recibieron topotecán tuvieron una reducción más lenta de la calidad de vida que aquellos que no recibieron quimioterapia. Otros fármacos con niveles bajos de actividad en situaciones de segunda línea son irinotecán, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, etopósido oral y gemcitabina. Es evidente que se necesita con desesperación tratamientos novedosos para esta enfermedad tan común.

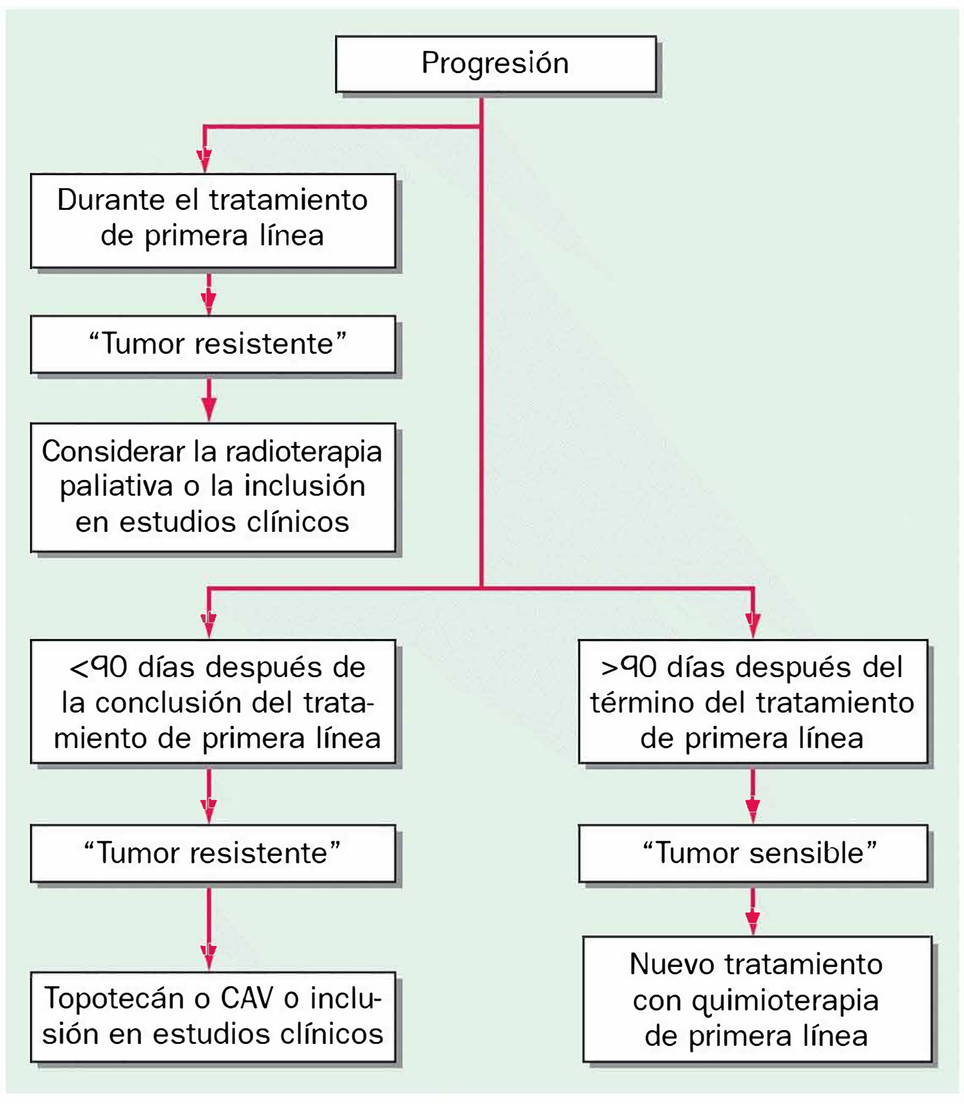


FIGURA 74-7 Tratamiento del cáncer pulmonar microcítico (SCLC) recurrente. CAV, ciclofosfamida, doxorrubicina y vincristina. *(Adaptada con autorización de JP van Meerbeeck et al.: Lancet 378:1741, 2011.)*

RADIOTERAPIA TORÁCICA

La radioterapia torácica (TRT, *thoracic radiation therapy*) es un componente estándar del tratamiento de inducción para lograr un buen estado general y para personas con SCLC en etapa limitada. Los metaanálisis indican que la quimioterapia combinada con radiación torácica mejora la supervivencia a tres años en casi 5%, en comparación con la quimioterapia sola. Sin embargo, la tasa de supervivencia a cinco años permanece desalentadoramente baja, cercana a 10 a 15%. Muy a menudo, la TRT se combina con quimioterapia con cisplatino y etopósido por su mejor perfil de toxicidad en comparación con los regímenes de quimioterapia que contienen las antraciclinas. Como se observa en el NSCLC localmente avanzado, la quimiorradioterapia *simultánea* es más eficaz que la quimiorradioterapia *secuencial*, pero se asocia a mucho más esofagitis y toxicidad hematológica. Lo ideal es administrar TRT en los primeros dos ciclos de quimioterapia, porque su aplicación más tardía parece tener una eficacia un poco inferior. Si a causa del estado general del paciente o por problemas de disponibilidad este régimen no puede ofrecerse, la TRT debe administrarse después de la quimioterapia de inducción. Con respecto al fraccionamiento de la TRT, la radioterapia fraccionada en dos dosis diarias de 1.5 Gy ha mostrado mejor supervivencia en personas con LD-SCLC, pero se asocia a tasas altas de esofagitis grado 3 y toxicidad pulmonar. Aunque es factible suministrar radioterapia una vez al día con dosis de hasta 70 Gy de manera simultánea con quimioterapia con platino, no hay datos que apoyen la equivalencia de este método, en comparación con la radioterapia dos veces al día con 45 Gy. Por tanto, el régimen estándar actual, que consiste en la administración de dosis de 45 Gy en fracciones de 1.5 Gy dos veces al día por 30 días, se está comparando con regímenes de dosis más altas en dos estudios clínicos en fase III, uno en Estados Unidos y otro en Europa. Los pacientes deben elegirse de modo cuidadoso para quimiorradioterapia simultánea con base en su buen estado general y reserva pulmonar adecuada. La utilidad de la radioterapia en el ED-SCLC se limita en gran medida a la paliación de síntomas relacionados con el tumor, como dolor óseo y obstrucción bronquial.

RADIACIÓN CRANEAL PROFILÁCTICA

La radiación craneal profiláctica (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) debe considerarse en todo paciente con LD-SCLC o ED-SCLC que responda bien al tratamiento inicial. Un metaanálisis que incluyó siete estudios clínicos y 987 pacientes con LD-SCLC que lograron remisión completa después de quimioterapia inicial presentaron una mejoría de 5.4% en la supervivencia general para personas tratadas con PCI. En personas con ED-SCLC que respondieron a la quimioterapia de primera línea, un estudio clínico prospectivo, con asignación al azar fase III demostró que la PCI reduce el desarrollo de metástasis cerebrales sintomáticas y prolonga la supervivencia general y sin enfermedad en comparación con los individuos que no recibieron radioterapia. Los efectos tóxicos de largo plazo incluyen un déficit cognitivo, que se informa después de PCI, pero que es difícil de diferenciar de los efectos de la quimioterapia o del envejecimiento normal.

TUMORES DEL TIMO

Los tumores del timo son neoplasias malignas raras que componen 0.5-1.5% de todos los cánceres en Estados Unidos, y muestran una mayor incidencia en poblaciones asiáticas. Son particularmente raros en niños y adultos jóvenes, y su incidencia alcanza su máximo en la quinta década de la vida. No hay ninguna diferencia entre sexos ni se ha identificado ningún factor de riesgo claro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi todos los tumores del timo aparecen en el mediastino anterior. Cerca de 40% de las personas con masas mediastínicas no muestran síntomas, y en los estudios de imágenes de tórax surgirán como hallazgo accidental. En sujetos que presentan una masa en el mediastino anterior, si es apropiado, se medirán en el suero β-HCG (gonadotropina coriónica humana) y α-fetoproteína (AFP), para descartar un tumor de células germinativas. Algún paciente ocasional con signos y síntomas de timoma o un carcinoma del timo puede tener como manifestaciones iniciales dolor torácico, disnea, tos o el síndrome de vena cava superior, secundario a los efectos que ejerce en órganos vecinos, o un síndrome paraneoplásico, a menudo miastenia grave, aplasia pura eritrocítica o hipogammaglobulinemia. Entre los sín-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 74-14 Estadificación de tumores del timo

ESTADIO DE MASAOKA	DEFINICIÓN
I	Encapsulado en su aspecto macroscópico y microscópico
IIA	Invasión transcapsular microscópica
IIB	Invasión macroscópica de tejido vecino, excluidos pericardio, pulmón y grandes vasos
III	Invasión macroscópica de órganos vecinos de la mitad inferior del cuello o superior del tórax
IVA	Diseminación pleural o pericárdica
IVB	Diseminación hematógena o linfática de órganos distales
OMS	
A	Tumor con pocos linfocitos
AB	Tumores con características de tipo A y focos con abundantes linfocitos
B1	Tumor con características de células epiteliales normales con núcleos vesiculares y nucléolos definidos y una población abundante de linfocitos. También se le conoce como timoma cortical o timoma rico en linfocitos
B2	Timoma con atipia leve o sin ella, con células redondas o poligonales y un escaso componente de linfocitos
B3	Carcinoma tímico bien diferenciado con atipia leve
C	Carcinoma tímico con gran atipia

dromes paraneoplásicos más raros están encefalitis límbica, anemia aplásica y hemolítica y enfermedades autoinmunitarias, como el síndrome de Sjögren, polimiositis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa, entre otros.

ESTADIFICACIÓN

Ante la rareza del tumor, es necesario que todo paciente en quien se sospeche un timoma sea valorado por un grupo multidisciplinario integrado por un cirujano, un oncólogo médico y radioterápico, así como un patólogo con experiencia en el tratamiento de la enfermedad. Se recomienda practicar una tomografía computarizada del tórax, con medio de contraste, para valorar si la masa es extirpable por su relación con estructuras circundantes. También puede realizarse una MRI con medio de constrate si está indicado sobre bases clínicas. A veces es conveniente realizar un PEP en la valoración de una persona con un tumor tímico, aunque puede ser menos útil en la estadificación de un timoma que en la de un carcinoma del timo. Se considera que la biopsia con aguja gruesa es el procedimiento de referencia para obtener un diagnóstico histológico de un tumor en el mediastino anterior; esta maniobra puede realizarse por medio de CT o ecografía. Sin embargo, en algunas circunstancias se necesita la mediastinoscopia o la obtención del tejido en forma abierta.

Los timomas se estadifican por medio del sistema Masaoka o el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) descritos en el **cuadro 74-14**. Los tipos A, AB y B1 de la OMS tienden a mostrar mayor diferenciación, en tanto que los tipos B2 y B3 presentan diferenciación moderada, y el tipo C no está bien diferenciado.

TRATAMIENTO

La ablación quirúrgica es la base del tratamiento para pacientes con tumores tímicos tipos I y II de Masaoka. En personas con tumores tipos III y IV que quizá sean extirpables, puede emprenderse quimioterapia neoadyuvante para reducir el tamaño del tumor y permitir la ablación con márgenes negativos. La cirugía sigue siendo un método controvertido y tiene una función limitada en el tratamiento de la enfermedad en estadios III y IV. No se necesitan otras medidas en personas con neoplasia tipo I en quienes se ha extirpado el tumor y los márgenes son negativos. Es posible recomendar la radioterapia en el posoperatorio según la extensión extracapsular y la presencia de márgenes positivos en pacientes con tumores tímicos tipos II o III, con la valoración histológica B3 y C en la clasificación de la OMS. La radioterapia puede ser útil en personas con enfermedad local avanzada (tipos III, IV) o en pacientes con síntomas secundarios a la compresión de estructuras vecinas. La piedra angular del tratamiento en el entorno neoadyuvante y adyuvante sigue siendo la quimioterapia con cisplatino, doxorrubicina y ciclofosfamida (CAP), y como tratamiento de primera línea en pacientes con timoma metastásico, en tanto que suelen utilizarse el carboplatino y el paclitaxel en pacientes con carcinoma tímico. Pocos fármacos adicionales se recomiendan con base en investigaciones pequeñas fase II como tratamiento de segunda línea y en etapas ulteriores.

RESUMEN

El tratamiento de NSCLC ha sufrido cambios importantes en la década pasada. En menor grado, lo mismo es cierto para el SCLC y los tumores del timo. En pacientes con enfermedad en etapas iniciales, los adelantos en la radioterapia y en los procedimientos quirúrgicos, así como los nuevos tratamientos sistémicos, han mejorado mucho el pronóstico de todas las enfermedades. Para personas con enfermedad avanzada, los importantes avances en la comprensión de la genética tumoral y la inmunología del tumor ha llevado al desarrollo de blancos racionales e inhibidores específicos que han demostrado su eficacia en subgrupos específicos de NSCLC. Además, la mejor comprensión de cómo activar el sistema inmunitario para estimular la inmunidad antitumoral está mostrando ser una estrategia

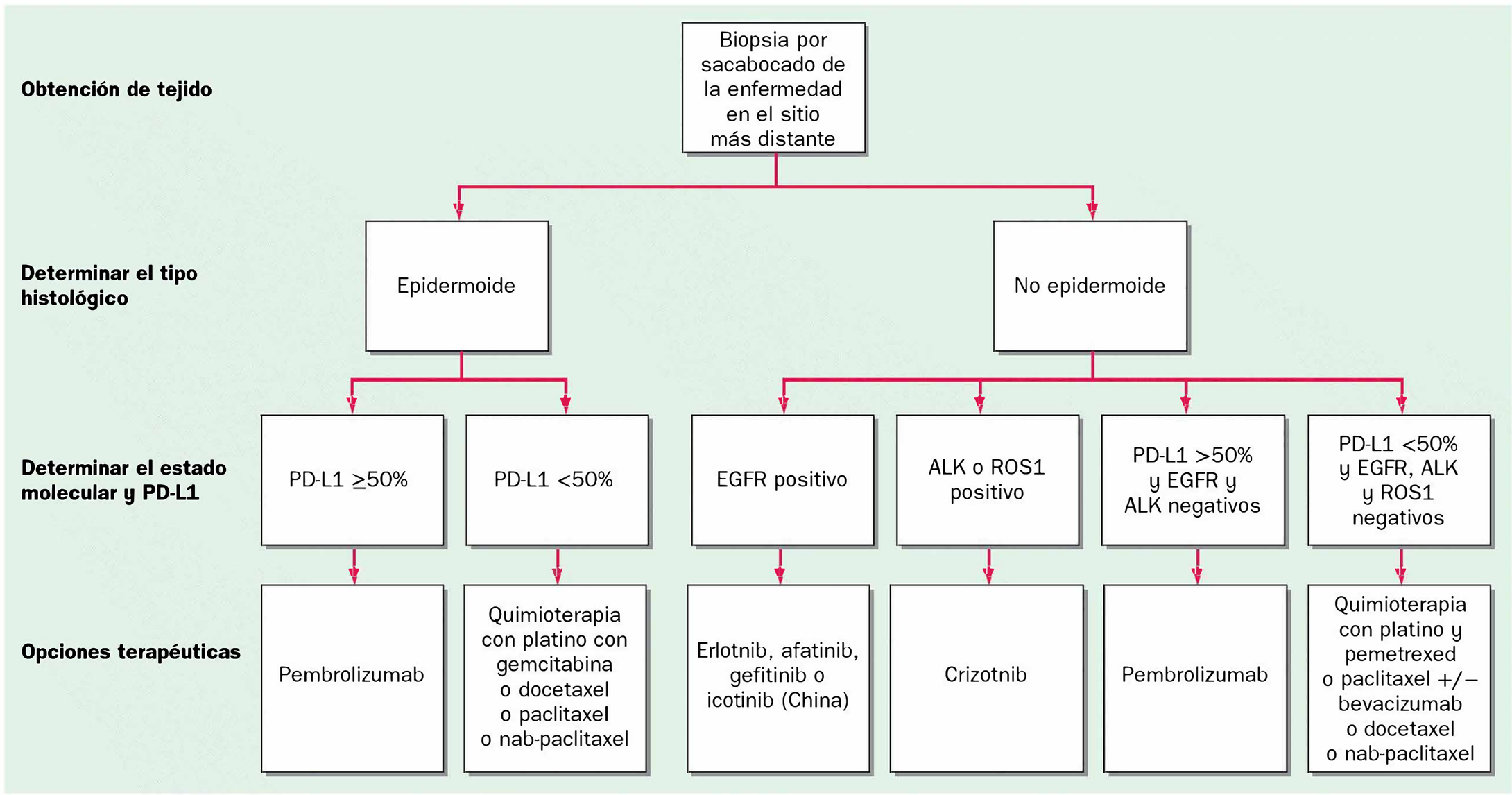


FIGURA 74-8 Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) en etapa IV.

Biblioteca Médica Virtual

terapéutica con resultados satisfactorios para un subgrupo de pacientes con cáncer pulmonar avanzado. La **figura 74-8** es un algoritmo del tratamiento para NSCLC en etapa IV. Sólo un pequeño subgrupo de pacientes responde a los inhibidores de los puntos de control inmunitarios y la mayoría de los que reciben tratamiento dirigido o quimioterapia a la larga tendrán resistencia.

Agradecimiento

David Johnson hizo aportaciones a este capítulo en la edición anterior y se ha conservado material del mismo en esta edición.

LECTURAS ADICIONALES

Antonio SJ *et al.*: Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small cell lung cancer (CheckMate 032): A multicenter, open-label, phase ½ trial. Lancet Oncol 17:883, 2016.

Borghaei H *et al.*: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373:1627, 2015.

Herbst RS *et al.*: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. Lancet 387:1540, 2016.

Jänne PA *et al.*: AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 372:1689, 2015.

Kris M *et al.*: Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to selected targeted drugs. JAMA 311:1998, 2014.

Mok TS *et al.*: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 361:947, 2009.

Shaw A *et al.*: Ceritinib in ALK-rearranaged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 370:1189, 2014.

Shaw A *et al.*: Crizotinib in ROS-1 rearranged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 371:1963, 2014.

Solomon B *et al.*: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167, 2014.

Travis WD *et al.*: The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. J Thorac Oncol 10:1243, 2015.

75 Cáncer de mama

Daniel F. Hayes, Marc E. Lippman

El cáncer de mama es la proliferación maligna de células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de tal glándula. Se calcula que en el año 2017 se produjeron, en promedio, 247 000 casos de cáncer mamario invasivo, 61 000 de la variante *in situ*; 41 000 personas fallecerán por esta causa. Se calcula que cerca de 2 000 varones serán diagnosticados con este tipo de cáncer. Los cánceres epiteliales son la variante más común de dicha neoplasia en mujeres (salvo el cáncer de la piel); incluyen cerca de 33% de todos los cánceres en mujeres. Como resultado de mejores tratamientos y una detección más temprana, en Estados Unidos ha disminuido de forma sustancial la cifra de mortalidad por ese tipo de malignidad. Este capítulo no expone cánceres de la mama raros como sarcomas y linfomas, sino que se ocupa primordialmente de los cánceres epiteliales.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Es una enfermedad que afecta sobre todo a mujeres ancianas. Se sabe que 75% de todos los casos se producen en mujeres de >50 años de edad. La proporción mujer:varón es de 150:1; es una enfermedad dependiente de hormonas. Existe una menor posibilidad de que mujeres cuyos ovarios no son funcionales, o que presentaron una menopausia temprana o nunca recibieron la combinación de estrógenos/progesterona como forma de reemplazo, desarrollen cáncer de mama en comparación con mujeres cuyos antecedentes menstruales fueron normales. El gráfico bilogarítmico de incidencia en comparación con la edad en que se manifiesta el cáncer, indica dos componentes: un incremento lineal directo con la edad, pero disminución en la pendiente que comienza para la fecha de la menopausia. Un factor sustancial del riesgo es la vida menstrual activa, en particular, el lapso anterior al primer embarazo de término. El riesgo aumenta en mujeres cuya menarquía fue temprana, con un primer embarazo de término tardío y en quienes tuvieron menopausia tardía. Estos tres factores explican 70-80% de la variación en la frecuencia de cáncer mamario en diferentes países. También, la duración de la lactancia se relaciona con una disminución sustancial del riesgo, independientemente de la paridad o de la edad en que se produjo el primer embarazo de término.

Las variaciones internacionales y las estadísticas de incidencia basadas en la inmigración aportan algunos conocimientos sobre la carcinogénesis hormonal. Una mujer que llega a los 80 años tiene una posibilidad nueve veces mayor de presentar cáncer mamario invasor. Las asiáticas tienen un riesgo de 1/5 a 1/10 de dicho cáncer, en comparación con las estadounidenses y las del oeste de Europa. Las asiáticas que viven en entornos actuales con un estilo de vida parecido al occidental tienen riesgos idénticos a sus equivalentes de los países de Occidente.

Es posible que estas diferencias sean consecuencia de los antecedentes menstruales y el contacto intrínseco con estrógenos. También se ha dicho que intervienen las diferencias en la alimentación, aunque no hay certeza sobre la trascendencia de la dieta como causa de cáncer mamario. Se han identificado vínculos entre el consumo calórico y de grasa total y el riesgo de cáncer de mama, pero no se ha corroborado la participación precisa de las grasas en la alimentación, y en realidad podría intersecar los antecedentes menstruales y el contacto con estrógenos.

La obesidad central es un factor de riesgo de la aparición y recidiva del cáncer mamario. El consumo moderado de alcohol también aumenta el riesgo, por un mecanismo desconocido. La administración de ácido fólico complementario al parecer modifica el riesgo en mujeres alcohólicas. Es importante comparar las recomendaciones en favor de la abstinencia del alcohol, con otros elementos de presión social y el posible efecto cardioprotector del consumo moderado de alcohol. La administración de dosis menores de ácido acetilsalicílico de forma crónica se ha vinculado con una mayor incidencia de cáncer de mama. También se ha planteado un vínculo entre la depresión, la aparición y recidiva de dicho cáncer.

En la incidencia de este tipo de cáncer también intervienen el consumo de hormonas femeninas. Los anticonceptivos VO elevan de forma moderada el riesgo de cáncer mamario, aunque esto se compensa si la mujer evita un embarazo no planeado, y también el notable efecto protector contra los cánceres del epitelio ovárico y de endometrio.

El tratamiento de sustitución hormonal (HRT, *hormonal replacement therapy*) a base de estrógenos equinos conjugados y progestágenos incrementa el riesgo de cáncer de mama y de episodios cardiovasculares adversos, aunque disminuye el riesgo de fracturas de huesos y cáncer colorrectal. En perspectiva, al parecer se produce un número mayor de cuadros negativos con el reemplazo hormonal; se observó que si se practicaba durante seis a siete años, se duplicaba el riesgo del cáncer mamario. La administración de los estrógenos conjugados solos (reemplazo de estrógeno en mujeres sometidas a histerectomía), no ocasionó un incremento notable en la incidencia del cáncer de mama. Así, surgen graves dudas en cuanto a HRT a largo plazo, en particular en combinación con los progestágenos, en lo que respecta a enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama. No hay datos similares de seguridad en relación con otras formas menos potentes de reemplazo a base de estrógenos, como el estrógeno bioequivalente presente en la soya; es importante no usarlo de forma sistemática como sustituto. La disminución rápida de mujeres a quienes se aplica HRT ha permitido obtener una reducción coincidente en la incidencia de cáncer mamario. Las mujeres sometidas a HRT diagnosticadas con cáncer de mama en etapa anterior, especialmente del subtipo que expresa receptores de estrógeno, muestran incremento en las cifras de recidiva.

Además de otros factores, la radiación es un elemento de riesgo en mujeres más jóvenes. Aquellas que han estado expuestas antes de los 30 años a la radiación de la forma de múltiples fluoroscopias (200-300 cGy) o el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (>3 600 cGy) muestran un incremento sustancial en el riesgo de presentar cáncer de mama, en tanto que la exposición a radiación después de los 30 años de vida al parecer ejerce un efecto carcinógeno mínimo en la glándula mamaria.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS



El conocimiento de la genética del cáncer de mama obliga a identificar la diferencia entre las variantes hereditarias, la diversidad de las líneas germinativas de una persona a otra y los cambios genéticos sintomáticos adquiridos, en todas las variantes de cáncer. El primer elemento, denominado con frecuencia polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*), en caso de ser patológico, puede ocasionar una mayor susceptibilidad a la aparición del cáncer, a una respuesta de la mujer a él, a la toxicidad por un tratamiento particular (farmacogenética) o los tres factores de riesgo. Los cambios genéticos somáticos no hereditarios que incluyen mutaciones, amplificaciones, deleciones, translocaciones y otros más, explican el comportamiento clásico de un cáncer que incluye la proliferación irrestricta, así como la extravasación desde un sitio y la migración, además de metástasis a otros sitios.

Biblioteca Médica Virtual

El cáncer mamario es una enfermedad clonal. Surge del hecho de que una o más células transformadas aparecen por una combinación de susceptibilidad hereditaria de líneas germinativas y cambios somáticos de origen ambiental, que al final expresarán todo su potencial maligno. El cáncer de mama puede existir por mucho tiempo en la forma de una enfermedad no invasora u otra invasora, pero sin metástasis. Estos hechos conllevan notables consecuencias clínicas que incluyen el diagnóstico excesivo de cánceres que desde el punto de vista biológico no son malignos, pero son anatómicamente manifiestos.

Susceptibilidad genética de líneas germinativas Los antecedentes familiares son un factor importante de riesgo, pero en muchas de las mujeres, ese incremento del peligro que acompaña a un miembro de la familia que ha tenido cáncer mamario, al parecer se vincula con una susceptibilidad débil, aunque probablemente multigénica de la línea germinativa, una exposición similar a factores de riesgo ambientales/modo de vida, o a los dos factores de riesgo. Se ha observado que >10% de los cánceres mamarios de mujeres no se vinculan de forma directa con un solo polimorfismo mononucleótido de líneas germinativas. Sin embargo, en el caso de estar presente, es extraordinario el riesgo relativo y el absoluto de que esa mujer termine por desarrollar cáncer y otros más durante toda su vida.

De estos genes, los *BRCA1* y *2* son los que se han definido con mayor precisión y tienen la máxima importancia clínica. El gen *BRCA1* se identificó en el *locus* cromosómico 17q21; codifica una proteína con dedos de zinc y el producto proteínico actúa como un factor de transcripción e interviene en la reparación génica. Las mujeres que heredan un alelo mutado de dicho gen de uno u otro padres tienen una posibilidad mínima de 60 a 80% durante toda su vida, de presentar cáncer mamario, y 33% desarrollar cáncer de ovario. Los cánceres en una mujer con mutación *BRICA1* son prácticamente negativos en cuanto a la presencia de receptores de estrógeno (ER, *estrogen receptors*) y progestágeno (PgR, *progesterone receptors*), es decir, no poseen dichos receptores y del receptor epidérmico humano 2 (HER2) (los llamados cánceres con "triple negatividad"); en promedio, 20% de las mujeres con la triple negatividad en los cánceres mamarios presentarán la línea germinativa nociva y patológica de SNP de BRCA1. A pesar de todo, el riesgo de penetrancia del cáncer de mama dentro de la población afectada por *BRCA1* es variable; es mayor en mujeres nacidas después de 1940, quizá por los efectos inductivos de factores hormonales. Los varones que poseen un alelo mutante del gen presentan una mayor incidencia de cáncer de próstata y de la zona mamaria.

El gen *BRCA2*, localizado en el cromosoma 13q12, también se vincula con una mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres. Hay que destacar que los cánceres surgidos en contextos de *BRCA2* son más proclives a presentar receptores de estrógenos (ER, *estrogen receptors*) positivos, en comparación de aquellos originados de familias de *BRCA1*, que son casi unánimemente negativos respecto a ER, PgR y la expresión de HER2. Los varones con SNP patológicos de *BRCA2* presentan un mayor riesgo de cáncer de la zona mamaria, aunque la mayoría de los cánceres de mama en ellos no aparece en los varones con mutación de *BRCA2*; el riesgo de cáncer mamario en varones que poseen tal mutación es menor que en las mujeres con dicha anormalidad genética.

Es posible detectar con facilidad en estudios hematológicos de leucocitos circulantes normales las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* de líneas germinativas. Sin embargo, casi todos los expertos se oponen a la práctica de estos análisis para todas las mujeres, porque es muy pequeña la cifra de SNP de líneas germinativas en dicho gen en la población general (mucho menos de 1%); los estudios presentan una exactitud que no se acerca al 100%. Todavía más, es frecuente identificar variantes de importancia desconocida (VUS, *variants of unknown significance*) que pueden intensificar la ansiedad de la paciente sin un conjunto perfectamente definido de recomendaciones en cuanto al tratamiento. Las guías por consenso aplicadas a personas a las que es necesario estudiar, incluyen a toda persona con un cáncer de mama con triple negatividad y cualquier paciente con cáncer en la mama contralateral o con un familiar de primer grado (madre, padre o hermana) con dicha neoplasia. Además, cualquier varón con cáncer de mama también debe someterse a la prueba. Algunas guías sugieren la práctica de estudios diagnósticos en todo paciente descendiente de judíos asquenazíes con cáncer mamario, ya que la incidencia de una mutación de *BRCA1* en tal población (sustitución de la guanina por adenina en la posición 185) se acerca al 2%. Es necesario orientar y aconsejar de forma apropiada a toda persona con tales mutaciones.

En los últimos cinco años, se han señalado conjuntos de genes de líneas germinativas además del *BRCA1* y *2*; incluyen aquellos que representan factores de riesgo del cáncer mamario si la persona tiene SNP patológicos que incluyen *p53*, *PTEN* y *PALB1*. No se han hecho estudios detallados de algunos de los demás genes incluidos en esos grupos y no hay certeza respecto a la forma de aconsejar a las personas afectadas.

Cambios genéticos somáticos en el cáncer mamario Las anomalías de los genes mencionados y otros más pueden ser adquiridas y culminar en la aparición de cáncer de mama y su comportamiento específico. En general, no se conocen las causas específicas de tales mutaciones en el cáncer mamario. Se identifica una mutación en *p53* en cerca de 40% de todos los cánceres mamarios en seres humanos, en la forma de un defecto adquirido. En casi 10% de los casos se detecta una mutación adquirida en *PTEN*. Se ha señalado una mutación de *BRCA1* en cánceres primarios esporádicos de mama. Sin embargo, en algunos cánceres de mama se ha identificado una menor expresión del RNA mensajero (mRNA) en *BRCA1* (tal vez por medio de una metilación génica) y también una localización anormal dentro de las células, en la proteína BRCA1. La pérdida de la heterocigocidad de *BRCA1* y *BRCA2* sugiere que a veces se anula la actividad oncosupresora en casos esporádicos del cáncer de mama en seres humanos.

En promedio, 80% de todos los cánceres de mama hiperexpresan ER. Muchas de estas neoplasias reaccionan a la administración de antiestrógenos. En casi 25% de todos los cánceres mamarios de seres humanos hay una mayor expresión del oncogén dominante *erbB2*, a menudo causada por amplificación. HER2, que es el producto de tal gen, contribuye a la transformación del epitelio mamario de seres humanos. HER2 es la sustancia en que actúan tratamientos sistémicos eficaces en situaciones de enfermedad metastásica y coadyuvante.

En el cáncer de mama esporádico en series de secuenciación mayor se han identificado otras mutaciones oncoiniciadoras adquiridas. En alrededor de 20% de los cánceres mamarios con metástasis después de la endocrinoterapia previa se han señalado mutaciones activadoras en el gen que codifica los receptores de estrógeno (*ESR1*), pero casi nunca en cánceres primarios sin tratamiento. De forma similar, en 3 a 5% de cánceres de mama se ha señalado la presencia de mutaciones activadoras en *erb2*. Los dos datos tienen consecuencias terapéuticas. Múltiples entidades académicas y comerciales han planteado la identificación de secuencias de exones de tales mutaciones y otras más, sea por biopsias de tumores o del estudio del DNA circulante que proviene de las neoplasias. Por desgracia, todos estos elementos aparecen en menos de 5% de los casos. Tampoco se les ha podido vincular con cualquier agente terapéutico dirigido o las anormalidades se vinculan con la respuesta a un fármaco en otra enfermedad, pero no en el cáncer de mama. En consecuencia, a pesar de que es atractiva la "medicina personalizada", todavía está dentro del campo teórico y no en la práctica.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Una razón importante para identificar el riesgo de la neoplasia sería elaborar y aplicar estrategias profilácticas eficaces que podrían abarcar cambios en el modo de vida e intervenciones quirúrgicas o farmacológicas. En la actualidad, a pesar de que las estrategias recomendadas para la vida sana incluyen la dieta y el ejercicio, ninguna de las dos ha disminuido específicamente el riesgo de cáncer de mama en una mujer. El hecho de no utilizar un HRT por combinación de estrógeno/progestágeno impide que surja un mayor riesgo de este tipo de cáncer.

La mastectomía profiláctica es una estrategia preventiva eficaz, aunque por lo regular inaceptable. Los estudios retrospectivos y prospectivos de la mastectomía bilateral, demuestran que disminuyen en 95% la incidencia y la mortalidad del riesgo de cáncer en las mujeres. Las mamas no son órganos encapsulados y por ello siempre quedan restos del tejido normal; en consecuencia, hay que orientar a toda mujer que elige la mastectomía profiláctica que existe el riesgo de desarrollar cáncer en el tejido residual. Ante los efectos adversos netos en la vida sexual, el aspecto general y el amamantamiento, se considera que esta estrategia no es apropiada en mujeres que tienen un riesgo promedio.

Entre los métodos eficaces para disminuir el riesgo de cáncer de mama están la interrupción de la menstruación, otros medios de disminuir la exposición a estrógeno, o los dos factores de riesgo, como la inhibición de la aromatasa en posmenopáusicas y el empleo de moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM, *selective estrogen receptor modulators*) como el tamoxifeno y el raloxifeno; constituyen métodos eficaces para disminuir el riesgo del cáncer señalado. La llamada quimioprevención con SERM o inhibidores de la aromatasa disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos, 33-50%, aunque no ejerce efecto alguno en los cánceres más mortales que no tienen dichos receptores. El riesgo de cáncer mamario disminuye con la extirpación profiláctica de ambos ovarios y trompas, que se practica a menudo en mujeres con un riesgo genético elevado (como aquellas que tienen SNP patológicos hereditarios y *BRCA1/2* de la forma hereditaria).

Biblioteca Médica Virtual

DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE CÁNCER MAMARIO

Los datos de una revisión reciente de la *American Cáncer Society* (ACS) refuerzan la percepción de que la mamografía de detección sistemática disminuye 25-33% el riesgo de muerte por cáncer mamario en mujeres ≥50 años. También señalan una positividad muy semejante los datos de disminución relativa en la muerte por cáncer de mama en mujeres entre 40 y 50 años; sin embargo, la incidencia de dicho cáncer es mucho menor en mujeres más jóvenes, pero el número de aquellas que conservan la vida es mucho menor que el de las que son mayores, dado que las mamas son más densas y, en consecuencia, se advierte un número mayor de signos positivos falsos y es menor el factor predictivo positivo.

Todavía más, con la mamografía de detección sistemática y la identificación temprana existe una mayor posibilidad de descubrir tumores en una etapa que sea más adecuada para el tratamiento local tradicional. La precisión de la mamografía ha mejorado gracias a los adelantos tecnológicos, que incluyen la técnica digitalizada, el uso sistemático de proyecciones amplificadas y una mayor habilidad en la interpretación mamográfica. Las técnicas diagnósticas nuevas (espectroscopia por resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance spectroscopy*], la tomografía por emisión de positrones [PET, *positron emission tomography*] y otras), al parecer tienen mayor sensibilidad, pero con menor especificidad. Algunos autores han planteado dudas en cuanto al diagnóstico de cánceres anatómicamente definidos que quizá no tengan importancia desde el punto de vista biológico; lo anterior plantea el inconveniente del diagnóstico y el tratamiento excesivos. Ninguna de las nuevas tecnologías ha sido mejor que la mamografía en aspectos como la disminución de la mortalidad; por ello no se recomienda la detección sistemática de mujeres con riesgo estándar, por alguna técnica que no sea dicho procedimiento diagnóstico.

La detección sistemática con técnicas más sensibles pero menos específicas, en particular MRI, es recomendable en mujeres con riesgos genéticos, como las portadoras de los genes *BRCA1* o *BRCA2* o las que tienen el síndrome de Li-Fraumeni, Cowden o Bannayan-Riley-Ruvalcaba; familiares de primer grado sin diagnosticar, de mujeres con cáncer; mujeres con antecedentes de radioterapia en el tórax realizada entre los 10 y los 30 años de vida, u otras con un riesgo permanente de cáncer mamario de 20%, como mínimo. En todas estas mujeres es mayor el valor predictivo positivo de MRI porque es mayor la incidencia de cáncer; todavía más, en muchas de ellas se podría considerar la práctica de mastectomía profiláctica como alternativa. En consecuencia, se ha pensado que son más aceptables la especificidad y el riesgo menores de que surja un signo positivo falso.

Los datos de investigación han señalado que no se obtiene un beneficio neto de la autoexploración de cada mujer o los exámenes físicos de las mamas practicados por profesionales de salud. Ante la falta de pruebas, no se recomienda la exploración clínica regular de las mamas y la autoexploración de ellas. Cada mujer debe conocer en detalle el aspecto normal de sus senos y percibir y señalar de inmediato al personal médico cualquier cambio que detecte. Todavía más, los senos constituyen un sitio frecuente de que surja un cáncer que pueda ser mortal, razón por la cual la revisión de las mamas constituye una parte esencial de la exploración física. El cáncer mamario en los varones es poco común y aparece en un lado, por lo que hay que valorarlo de la misma forma como se hace en las mujeres; hay que tener la precaución de que la ginecomastia en varones a veces comienza en un solo lado y suele ser asimétrica.

VALORACIÓN INICIAL DE MASAS MAMARIAS EN VARONES Y MUJERES

Prácticamente todos los casos de cáncer de mama se diagnostican por medio de la biopsia de un nódulo detectado en un mamograma o por palpación. Se han desarrollado algoritmos que mejoran la posibilidad de diagnosticar dicho cáncer; así, se reduce la frecuencia de biopsias innecesarias.

MASA MAMARIA PALPABLE

Si la persona le señala al profesional asistencial alguna anormalidad de la mama o si se identifica una lesión en la exploración habitual, hay que prestar atención especial a asegurar la valoración inicial y el tratamiento adecuados. Existe mayor posibilidad de que las lesiones con ciertas características sean cancerosas; éstas comprenden las masas indoloras y extrañas, y de mayor importancia, masas duras e irregulares, en particular si están comprimidas o fijas a la pared torácica subyacente. Al contrario, al parecer muestran menor malignidad las que tienen aspecto quístico en la exploración física o se acompañan de dolor. Sin embargo, ninguna de ellas muestra signos extraordinariamente precisos, sean positivos o negativos. De forma similar, la negatividad de un mamograma en presencia de una masa persistente en el seno no descarta la posibilidad de un cáncer. Cualquier signo mamario que genere dudas y que sea persistente será justificación para referir a la persona con un especialista en el diagnóstico de trastornos mamarios.

En las premenopáusicas, hay que explorar de nuevo en término de dos a cuatro semanas todas las lesiones con aspecto dudoso o no sospechosas en la exploración física, y hacerlo durante la fase folicular del ciclo menstrual. La mejor fecha para la exploración de las mamas incluye los días 5 a 7 del ciclo. Es necesario referir a toda mujer posmenopáusica con una masa dominante o a otra premenopáusica con dicha masa dominante que persiste durante el ciclo menstrual, a un experto en el diagnóstico de trastornos mamarios, para una valoración más minuciosa que incluya la obtención de material de biopsia, si así conviene.

En los algoritmos de decisión terapéutica son esenciales algunos puntos. En primer lugar, el análisis de factores de riesgo no constituye parte de la estructura de decisiones. Tampoco se puede utilizar para descartar la necesidad de biopsia, a grupos de factores de riesgo, por su presencia o ausencia. En segundo lugar, la aspiración con aguja fina se utilizará solamente en centros que posean experiencia y habilidad comprobables para obtener las muestras y analizarlas. Las pacientes y el médico deben estar conscientes de que existe un riesgo de 1% de resultados positivos falsos. En tercer lugar, no se usarán para descartar la necesidad de biopsia otras técnicas como MRI, ecografía y estudios imagenológicos con sestamibi, aunque en circunstancias poco comunes pudieran estar justificados para la obtención de tejido para biopsia.

MAMOGRAMA ANORMAL

Es importante no confundir la *mamografía diagnóstica* practicada después de palpar alguna anormalidad, con la *mamografía de detección sistemática*, realizada en una mujer asintomática sin anormalidades identificadas. Con la primera se intenta valorar el resto de la mama antes de obtener tejido de biopsia o, en ocasiones, es parte de la estrategia tripartita para descartar la necesidad de biopsia inmediata.

El médico debe valorar con mucho cuidado por compresión (palpación) o proyecciones amplificadas, anormalidades sutiles que se detectan por primera vez en la mamografía de detección sistemática; que incluyen microcalcificaciones, heterogéneas, lineales y ramificadas (en particular con espículas), o deformación estructural nueva cada vez mayor. En el caso de algunas lesiones no palpables, la ecografía puede ser útil para identificar quistes u orientar en la obtención de tejido de biopsia. Si no existe una lesión palpable y son inequívocamente benignos los estudios mamográficos detallados, habrá que seguir con la vigilancia sistemática adecuada para la edad de la mujer. Si una lesión no palpable detectada por mamografía despierta poca sospecha, es razonable que transcurran tres a seis meses para repetir la mamografía como método de vigilancia. Sin embargo, no se insistirá demasiado ante el hecho de que la presencia de una masa mamaria en que no haya datos positivos de la mamografía, es una situación que no descarta la existencia de cáncer; si tal masa persiste o se agranda durante el periodo de vigilancia habrá que referir a la paciente a un experto en el diagnóstico de enfermedades de las mamas.

MASAS MAMARIAS EN EMBARAZADAS O LACTANTES

Durante el embarazo, la mama aumenta de volumen bajo la influencia de estrógeno, progesterona, prolactina y el lactógeno placentario humano. La progesterona suprime la lactancia al bloquear los efectos de la prolactina. Después del parto, la lactancia comienza con la disminución de las concentraciones de progesterona, lo cual deja irrestrictos los efectos de la prolactina. Nunca se atribuirá a cambios hormonales la aparición de una masa dominante durante el embarazo o la lactancia; en caso de persistir dicha masa, debe tratarse con el mismo interés en una embarazada que en cualquier otra mujer. En uno de cada 3 000 a 4 000 embarazos aparece cáncer mamario. A igualdad de estadios, el cáncer de mama en embarazadas no es diferente del surgido en premenopáusicas no embarazadas. Sin embargo, las embarazadas suelen mostrar una enfermedad más avanzada porque inicialmente no se consideró importante la masa en los senos, a causa de la estimulación hormonal endógena o de ambos factores. Las masas persistentes en una embarazada o en una mujer que amamanta *no* deben atribuirse a cambios benignos, con base en signos físicos; habrá que referir de inmediato a tales mujeres a un especialista en valoración diagnóstica.

MASAS BENIGNAS DE MAMA

En un caso por cada cinco a 10 biopsias de mama es posible el diagnóstico de cáncer, aunque la cifra de biopsias positivas varía en países y entornos clínicos diferentes. Dichas diferencias pudieran depender de la interpretación, consideraciones médico-legales y del hecho de poder contar con los mamogramas. La mayor parte de las masas mamarias benignas provienen de cambios "fibroquísticos", término que describe pequeños quistes llenos de líquido, e hiperplasia moderada de células epiteliales y tejido fibro-

Biblioteca Médica Virtual

so. En el subgrupo de mujeres con proliferación de conductillos o células lobulillares (en promedio, 30% de pacientes), y en particular la pequeña fracción (3%) con hiperplasia atípica, existe un riesgo cuatro veces mayor de que surja cáncer mamario, que en el subgrupo en que no se practicó la biopsia. El incremento del riesgo es nueve veces mayor en mujeres dentro de esa categoría, que también tienen un familiar de primer grado afectado. Se necesita la vigilancia cuidadosa de dicho grupo poblacional. A diferencia de lo mencionado, las pacientes en quienes la biopsia no señaló hiperplasia típica y que se considera benigna, están expuestas a muy pequeño riesgo; pueden ser vigiladas de forma sistemática.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación correcta de las pacientes de cáncer mamario es muy importante, pues además de permitir el diagnóstico preciso, en muchos casos la decisión terapéutica se basa en gran medida en la clasificación TNM (tumor primario, ganglios regionales, metástasis). Es importante ser cuidadosos en la comparación con la serie histórica, porque en los últimos 20 años ha cambiado varias veces dicha clasificación. La estadificación actual es compleja y origina cambios notables en los pronósticos según cada estadio, en comparación con los sistemas previos de este tema.

CÁNCER MAMARIO NO INVASOR

El cáncer de mama surge y evoluciona conforme se producen series de cambios moleculares en las células epiteliales, que culminan en un comportamiento todavía más maligno. El empleo cada vez más amplio de la mamografía ha permitido plantear diagnósticos más frecuentes de cáncer no invasivo. Dichas lesiones pertenecen a dos grupos: carcinoma ductal *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) y carcinoma lobulillar *in situ* (neoplasia lobulillar o LCIS [*lobular carcinoma in situ*]). Es controversial el tratamiento de las dos entidades.

Carcinoma ductal *in situ* La proliferación de células epiteliales citológicamente malignas de la mama en el interior de los conductillos recibe el nombre de *carcinoma ductal in situ* (DCIS). A veces es difícil diferenciar dicha neoplasia, de la hiperplasia atípica. Cuando menos 33% de las personas con DCIS no tratado terminan por mostrar cáncer invasivo en término de cinco años. Sin embargo, muchas lesiones de DCIS de baja gradación al parecer no evolucionan en el curso de muchos años; por esa causa, es fácil tratar en exceso a la paciente. Por desgracia, no hay formas viables de diferenciar a las personas que necesitan tratamiento, de aquellas que pueden someterse a la sola observación, de manera segura.

Durante muchos años el tratamiento estándar de DCIS fue la mastectomía. A pesar de que no se han realizado estudios que comparen la modalidad con conservación de la mama y por otro lado la mastectomía, las cifras regionales de supervivencia al 100% sugieren que la primera constituye una estrategia satisfactoria. También puede ser aceptable la sola cirugía con conservación de la glándula. No obstante, a pesar de que la supervivencia fue idéntica en los dos grupos de una investigación con asignación al azar en que se compararon la ablación amplia con o sin radiación, esta última originó una disminución sustancial en la cifra de recidiva local, en comparación con la sola extirpación amplia. La adición de tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa (AI) a cualquier tratamiento quirúrgico/radioterapia de DCIS mejoró el control local. En el mayor estudio realizado en que se compararon las dos técnicas del DCIS, el anastrozol no mejoró el cuadro sin metástasis a distancia ni la supervivencia global, en comparación con lo logrado con el tamoxifeno.

Algunos signos pronósticos pueden ser útiles para identificar a las personas expuestas a un alto riesgo de recidiva local, incluso después de extirpación solamente de masas o extirpación de masas y además radioterapia; así, podría constituir una indicación para la mastectomía. Lo anterior incluye enfermedad extensa; <40 años, y características citológicas como necrosis, deficiente gradación nuclear y un subtipo de hiperexpresión de *erbB2* del tipo comedón. En resumen, se recomienda la cirugía con conservación mamaria en personas que tienen un foco localizado de DCIS con márgenes sin cáncer, seguida de radiación de la mama, además de administración de tamoxifeno o anastrozol. En personas con DCIS localizado, no es necesaria la disección de ganglios linfáticos de la axila.

Es más controversial la decisión de cuál es el tratamiento óptimo cuando ha ocurrido algún grado de invasión. Ante la gran posibilidad (10-15%) de ataque de ganglios axilares, incluso si la lesión primaria posee sólo invasión microscópica, será prudente cuando menos la obtención de una muestra de ganglio centinela en todas las personas con cualquier grado de invasión. Las medidas posteriores dependen de la presencia de propagación ganglionar.

Neoplasia lobulillar La proliferación de células cancerosas dentro de los lobulillos se llama *neoplasia lobulillar* (LCIS, *lobular neoplasia*). Se sabe que 30% de personas a quienes se ha practicado extirpación local adecuada, LCIS identificado de manera accidental, o posiblemente la obtención de tejido de biopsia con aguja en una zona sospechosa, termina por presentar cáncer mamario (por lo común carcinoma ductal infiltrante) en los 15 a 20 años siguientes. Muestran igual frecuencia los cánceres ipsolateral y contralateral. Por esa razón, habrá que considerar a LCIS como un cuadro premaligno que conlleva un mayor riesgo de convertirse en cáncer mamario, y no una forma intrínseca de neoplasia maligna; no son razonables las medidas locales excesivas. Las opciones terapéuticas incluyen la observación cuidadosa con mamografía o quimioprevencion sistemática a base de SERM o AI (para posmenopáusicas) durante cinco años y también mamografía anual coincidente y subsecuente, además de exploraciones físicas cada seis meses. Una tercera opción, quizá la más eficaz y que se acompaña de complicaciones estéticas graves y emocionales, es la mastectomía bilateral profiláctica.

TRATAMIENTO

Cáncer de mama

CONSIDERACIONES BIOLÓGICAS

Uno de los adelantos más notables en los conocimientos sobre el cáncer mamario ha sido la posible clasificación con base en los perfiles de expresión génica, en varios subtipos.

1. **Luminal:** casi siempre en los cánceres luminales se identifican receptores de estrógeno positivos, pero no la amplificación HER2 negativo. Se subdividen en dos grupos:
   - **Luminal A.** Estos tumores muestran los máximos niveles de expresión de receptores de estrógeno, así como un descenso en el estadio TNM, de los genes que dependen de dichos receptores, como PgR. Casi siempre son negativos o muestran un nivel bajo de HER2; su potencia proliferativa es pequeña. Por lo común, su gradación es baja, muy probablemente mejoran con endocrinoterapia y su pronóstico es favorable. Al parecer, su sensibilidad a la quimioterapia es menor.
   - **Luminal B.** Los cánceres de este subtipo también provienen del epitelio luminal, aunque con un perfil de expresión génica diferente del observado en el subtipo luminal A. Tienden a ser PgR negativo, pero muestran signos de mayor actividad proliferativa. También tienden a expresar HER2, pero no en el nivel de los llamados cánceres con "amplificación de HER2". Su gradación es un poco más alta que los cánceres luminales A. Su pronóstico es moderadamente peor, aunque pueden ser más sensibles a la quimioterapia.
2. ***HER2* amplificado:** los tumores de este subtipo tienen una amplificación del gen *HER2* en el cromosoma 17q; a menudo presentan coamplificación e hiperexpresión de otros genes vecinos a dicho gen. Desde el punto de vista histórico era insatisfactorio el pronóstico de tales neoplasias con base en su aspecto clínico, aunque con la llegada del trastuzumab y otros tratamientos dirigidos, ha mejorado notablemente el pronóstico clínico de pacientes que muestran positividad de HER2, en comparación con lo que ocurría hace 20 años o más.
3. **Basal:** estos tumores ER/PgR-negativos y *HER2* negativos (denominados triplemente negativos) se caracterizan por marcadores de células basales/mioepiteliales. Por lo común, su gradación es alta; expresan citoqueratinas 5/6 y 17, así como vimentina, p63, CD10, actina α de músculo liso y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Dentro de ese subtipo molecular también se incluye a las pacientes con mutaciones de *BRCA1.* También poseen características propias de células madre.
4. **Semejanza con el tejido mamario normal:** los tumores de este subtipo muestran un perfil de expresión génica que recuerda al epitelio "normal" no maligno de la mama. Su pronóstico es similar al que tiene el grupo luminal B. Este subtipo muestra características un poco controversiales; pudiera representar la contaminación de la muestra por tejido mamario normal.
5. **Con nivel bajo de claudina:** los cánceres de esta categoría a menudo son triplemente negativos, pero también tienen una expresión baja de proteínas de la unión intercelular, que incluyen la E-cadherina. A menudo se acompañan de infiltración linfocítica.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS GENERALES

El tratamiento del cáncer de mama depende de que la persona presente o no signos de afectación por metástasis (fuera de la mama, en la pared torá-

Biblioteca Médica Virtual

cica o en ganglios linfáticos regionales), detectada por estudios imagenológicos gammagráficos o radiológicos, o por biopsia. En el caso de personas sin manifestaciones de metástasis detectables a distancia, el objetivo terapéutico es la curación o al menos prolongar la supervivencia. El tratamiento primario consiste en las modalidades quirúrgica y radioterápica dirigida a la mama y los ganglios linfáticos toporregionales. La finalidad de estas estrategias es eliminar y extirpar el cáncer, además de esterilizar el tejido mamario indemne, según convenga. Para combatir las micrometástasis que no son detectables, se cuenta con tratamientos sistémicos "coadyuvantes" que consisten en antiestrógenos (o modalidades endocrinas) anti-HER2, quimioterapias o una combinación de estas modalidades.

Todos los tratamientos del cáncer de mama se basan en factores pronósticos y predictivos. Los primeros brindan una indicación de las posibilidades de que reaparezca el cáncer de forma local o en órganos distantes en el futuro, si la persona no es tratada con las modalidades terapéuticas respectivas. Los factores predictivos se utilizan para saber si es posible que actuará o no un tratamiento particular, en el supuesto de que el pronóstico lo justifica (o más tratamientos, si es que la persona recibió tratamiento de alguna forma).

Los signos pronósticos guían las decisiones de iniciar los tratamientos primarios y sistémicos coadyuvantes y el tipo de los mismos. Entre los signos pronósticos anatómicos están los resultados del estudio visual y la exploración física de lesiones avanzadas localmente del cáncer mamario T4: eritema cutáneo ("inflamatorio") o edema ("piel de naranja"), nódulos o úlceras, o fijación de la masa a la pared torácica. En personas sin alguno de los signos anteriores, las características pronósticas más importantes son el volumen del tumor y el estado de los ganglios linfáticos (TN en el sistema de estadificación). También influyen como factores pronósticos los signos biológicos, como la gradación histológica y ER, PgR y HER2. En los últimos 10 años se han creado diversos métodos multiparamétricos basados en la expresión génica para precisar el pronóstico en pacientes sin afectación ganglionar, con ER positivos y HER2-negativo.

Por lo común, se utilizan signos predictivos para guiar los tratamientos sistémicos; incluyen receptores de estrógeno para tratamientos endocrinos y las variantes HER2, en fármacos anti-HER2, como el trastuzumab. No se cuenta con factores predictivos corroborados que pronostiquen la respuesta a la aplicación de radiación. Están en marcha investigaciones a gran escala sobre el tema de quimiorresistencia de los cánceres luminales A.

CÁNCER MAMARIO INCIPIENTE

Tratamientos primarios Antes de 1980, el tratamiento estándar más indicado para mujeres a quienes se diagnosticaba recientemente cáncer de mama, era la mastectomía radical de Halsted con extirpación de las glándulas mamarias, músculos de la pared de tórax y eliminación de todo el contenido ganglionar de la axila. En la década de 1980, investigaciones prospectivas con asignación al azar indicaron que las cifras de recidiva y supervivencia eran las mismas con la mastectomía radical modificada que originaba menos deformación anatómica, en la cual se conservaban los músculos de la pared del tórax y se obtenía solamente una muestra de los ganglios linfáticos de la axila.

En la misma década se demostró que los tratamientos con conservación de la mama que incluían la extirpación del tumor primario por alguna forma de ablación quirúrgica (denominadas tumorectomía, cuadrantectomía o mastectomía parcial) ocasionaban resultados iguales o quizá mejores que los obtenidos con mastectomía. En varios de dichos estudios se demostró también que la cifra de recidiva intramamaria era muy grande en caso de no hacer radioterapia del seno, en tanto que disminuía de forma sustancial si se utilizaba tal modalidad radiológica. En casos de conservación de la mama estaba indicada la radiación después de la extirpación de la masa, aunque quizá fue menos necesaria, y mejor no realizarla en ancianas con ER+, sin afectación de ganglios por el cáncer, porque era muy bajo el riesgo de que más adelante apareciera la forma intramamaria, con la cirugía y la endocrinoterapia solamente. Si la extirpación de la masa se lograba de modo que no hubiera células tumorales en los bordes de la ablación y se aplicaba radiación de madera apropiada, la técnica de conservación mamaria se acompañaba de una cifra de recidiva ≤5%.

No todas las mujeres son aptas para la técnica de conservación mamaria. Las contraindicaciones incluyen una proporción grande de tumor/volumen mamario; posibilidad de bordes con células cancerosas, y un aspecto adecuado después de cirugía extensa; cánceres multifocales; DCIS extenso en los cuatro cuadrantes, e imposibilidad de que la mujer reciba radiación. Esto último surgió en mujeres con enfermedad autoinmunitaria de la piel, como lupus eritematoso, radiación previa aplicada al sitio afectado, carecer de instalaciones de radioterapia, o todos esos elementos de riesgo. Además, la variante con conservación de la mama, a pesar de que no estaba contraindicada, quizá tuvo un nivel estético menos aceptable que la mastectomía con reconstrucción si el cáncer abarcaba el complejo de pezón/areola y había que extirparlo. Ésta es una decisión personal; algunas mujeres prefieren la mastectomía, en particular las que tienen riesgos genéticos elevados de un segundo cáncer mamario.

En personas a quienes se practicó mastectomía, la radiación posoperatoria de la pared torácica y ganglios regionales también se acompaña de mejoría en la supervivencia si existe un riesgo alto de recidiva toporregional, como la de tumores ≥5 cm; afectación metastásica de cuatro ganglios axilares o más, o presencia de células neoplásicas en los bordes de la ablación, en el posoperatorio. La radiación después de mastectomía no está indicada en mujeres con cánceres <2 cm, sin afectación de ganglios linfáticos y bordes negativos. Su práctica se considera en mujeres clasificadas en zonas intermedias entre las mencionadas (2-5 cm; uno o tres ganglios con metástasis, o bordes cercanos); por lo regular se recomienda si la persona tiene uno a tres ganglios linfáticos axilares afectados.

En la actualidad, casi 33% de las mujeres estadounidenses son tratadas con cuadrantectomía; datos recientes sugieren que la fracción de las mujeres sometidas a métodos de conservación mamaria disminuye cada día. Al parecer muchas mujeres son sometidas a mastectomía; en ellas no habría que realizar esa técnica. Lo anterior tal vez sucedería si recibieran la orientación apropiada.

En muchos casos no se necesita la obtención de muestras de ganglios axilares o su disección. La situación del ganglio centinela en un mapa y la biopsia (SLNB, *sentinel lymph node mapping and biopsy*) por lo regular constituyen las medidas normativas en mujeres con cáncer mamario localizado y sin afectación clínica de ganglios axilares. Si SLNB es negativo, no se necesita una cirugía axilar más extensa; así se evita gran parte del riesgo de linfedema después de las disecciones más extensas. Incluso en presencia de afectación de un ganglio centinela, no se necesita en pacientes escogidas, una cirugía axilar más amplia como el caso de las ancianas y las que tienen cánceres ER positivos.

La supervivencia de personas con recidiva del cáncer después del tratamiento apropiado (cirugía adecuada y radiación si está indicada) es un poco peor que la de mujeres que no tienen tal complicación, pero no es peor que la que presentan una recidiva toporregional después de mastectomía. La recidiva de este último tipo constituye una variable pronóstica negativa de supervivencia a largo plazo, pero no la *causa* de metástasis a distancia. Muchas de las pacientes deben consultar con un oncorradiólogo antes de tomar una decisión respecto al tratamiento final. Sin embargo, por lo común se considera una ventaja contar con una práctica clínica multimodal en la que colaboren el cirujano, el oncorradiólogo, el oncólogo médico y otros especialistas, para valorarla y elaborar un plan terapéutico.

Tratamiento sistémico coadyuvante El concepto de tratamiento sistémico coadyuvante se basa en la observación de que el cáncer es una entidad con inestabilidad genética y que acumula generaciones cada vez mayores de réplicas celulares y anormalidades genéticas. Tales fenómenos se producen de manera aleatoria; en consecuencia, pueden originar sensibilidad y resistencia a los tratamientos, lo que produce mayor preocupación. En consecuencia, como producto de la acumulación de mutaciones para la resistencia, prácticamente todas las pacientes con metástasis del cáncer mamario están predestinadas a fallecer, aunque no siempre por su cáncer.

La aplicación de los mismos tratamientos en fases anteriores en el marco únicamente de enfermedad micrometastásica es más eficaz que la espera hasta que se produzcan metástasis sintomáticas corroboradas. El empleo del tratamiento sistémico como coadyuvante del tratamiento local del cáncer mamario mejora mucho la supervivencia. Más de la mitad de las mujeres que en otras circunstancias fallecerían por metástasis de cáncer mamario permanecen sin la enfermedad y presentan notable prolongación de la supervivencia cuando son tratadas con el régimen sistémico coadyuvante

CUADRO 75-1 Supervivencia quinquenal del cáncer mamario según estadios

ESTADIO	SUPERVIVENCIA QUINQUENAL, (%)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

Fuente: Modificado a partir de datos del National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).

Biblioteca Médica Virtual

apropiado. Estos datos son cada vez más frecuentes e impresionantes conforme hay lapsos de vigilancia más largos y regímenes más eficaces.

VARIABLES PRONÓSTICAS Como se expuso, los factores pronósticos son útiles para definir a la paciente que con mayor probabilidad necesitará o no el tratamiento sistémico coadyuvante. Las variables pronósticas más importantes las aportan factores como la *estadificación del tumor: tamaño (T), estado de ganglios linfáticos (N) y metástasis detectables a distancia (M)* **(cuadro 75-1)**. También se ha usado como factor pronóstico la *clasificación histológica* de las neoplasias. Los tumores con una gradación nuclear más indiferenciada presentan un mayor riesgo de recidiva que los otros con una gradación nuclear equivalente. Las medidas semicuantitativas como la calificación de Elston mejoran la duplicabilidad de dicha medición. Como dato importante, no es necesaria la práctica de estudios de imágenes en busca de metástasis a distancia en una persona sin signos ni síntomas de enfermedad propagada, o aquella que tiene un tumor de gradación T3 o menor, y menos de cuatro ganglios linfáticos afectados.

Es posible que no se necesite el tratamiento sistémico coadyuvante en todas las pacientes con tumores muy pequeños (<1 cm) y sin afectación de ganglios linfáticos. Sin embargo, no hay pacientes con cáncer mamario invasor sin algún riesgo de que más adelante presenten metástasis a distancia; en consecuencia, no se benefician en absoluto. Tal consideración plantea dos problemas: 1) las diferencias en la posibilidad de beneficio y de efectos tóxicos de diversos tipos de tratamientos, y 2) el criterio entre la paciente y quien la atiende, en cuanto a la razón absoluta calculada de beneficio/riesgo respecto a tipos específicos de tratamientos sistémicos coadyuvantes.

Hay tres tipos de tratamientos sistémicos coadyuvantes: 1) quimioterapia; 2) endocrinoterapia, y 3) tratamiento anti-HER2. La elección entre cada uno de ellos depende de signos pronósticos y predictivos, además del criterio combinado de la paciente y el médico. Por ejemplo, hay mayor posibilidad de que una paciente acepte la endocrinoterapia con un beneficio potencial muy pequeño, en vez de aceptar la quimioterapia con la misma ventaja calculada, porque la primera se acompaña de una frecuencia mucho menor de efectos tóxicos lesivos, mortales o que cambien permanentemente la vida, en comparación con la segunda. El médico considerará los factores pronósticos y predictivos de cada tipo de tratamiento por separado.

La mayor controversia se refiere a la recomendación de emplear *quimioterapia* coadyuvante, porque no existe un factor predictivo satisfactorio en relación con esta clase de tratamientos; la decisión debe hacerse sólo con el pronóstico. Los análisis prospectivos grandes sugieren que la quimioterapia disminuye el riesgo de recidiva en los 10 años siguientes al diagnóstico primario, en casi 33%. En el caso de pacientes que tienen afectación de ganglios linfáticos, manifestaciones que harían que el cáncer fuera T4 o ambos factores, el riesgo de recidiva a distancia (por consiguiente, sin curación) en ese lapso sería de 50% o mayor. Así, la disminución de una tercera parte de 50%, como mínimo, significa que lograrán cura 15-20% o más de las mujeres, cosa que no habría sucedido sin el tratamiento coadyuvante. Los efectos tóxicos que acortan la vida, mortales o los cambios permanentes en ella que ocasiona la quimioterapia coadyuvante, están en límites de 1 a 2%; en tal situación casi todos los oncólogos clínicos recomendarían la quimioterapia coadyuvante.

Rara vez hay justificación para utilizar la quimioterapia coadyuvante en mujeres con tumores de <1 cm de diámetro sin afectación de ganglios axilares. Habría que analizar tal decisión con base en la expresión de receptores de estrógeno y HER2. Por ejemplo, el riesgo de recidiva en pacientes con negatividad para ER, PgR y HER2 (el llamado cáncer con triple negatividad) en los 10 años siguientes se acerca al 15% sin recurrir al método coadyuvante. Si la quimioterapia disminuye dicho riesgo alrededor de 33% o más, como sugieren los grandes análisis prospectivos, 5% (o quizá más) de las pacientes se curarán; en otras circunstancias, estas pacientes fallecerían por su enfermedad. De forma similar, una paciente con ER y PgR negativos, pero con HER2 positivo, tiene un pronóstico un poco peor (el riesgo de recidiva a 10 años se aproxima a 20%); esta paciente se beneficiaría, además de la quimioterapia coadyuvante, de las medidas anti-HER2, de modo que es todavía mayor el posible beneficio absoluto. Para tales pacientes, muchos médicos recomendarían la quimioterapia coadyuvante.

Por otra parte, las mujeres con receptores de estrógenos (ER) positivos tienen un pronóstico mejor que aquellas con cáncer de mama ER-negativos; la endocrinoterapia coadyuvante disminuirá todavía más las probabilidades de recidiva (cerca de 50%). En consecuencia, la misma paciente del ejemplo anterior (<1 cm, sin afectación de ganglios), pero con ER positivos y HER2 negativos, tiene un riesgo inicial de recidiva menor (en promedio, 10% en un lapso de 10 años). Ante la cifra relativamente pequeña de efectos tóxicos que reducen la vida, mortales o de cambios permanentes en ella, es muy posible que la paciente acepte la endocrinoterapia coadyuvante, pues con ella disminuiría su riesgo calculado de recidiva a <5%. Si la quimioterapia disminuye dicho riesgo en cerca de 33%, sólo obtendrán beneficios 1 a 2% de las pacientes. Este beneficio potencial quizá sea igual al número de pacientes que presentarán efectos tóxicos que acorten su vida, sean mortales, o signifiquen cambios permanentes. Así, en tales casos, muchos médicos recomendarían la endocrinoterapia coadyuvante, pero no la quimioterapia.

Estos ejemplos constituyen casos extremos. En esta época de detección sistemática, incluso 30% de los pacientes recién diagnosticados tiene neoplasias T2-3, sin afectación de ganglios y ER-positivos. Estas pacientes tienen un riesgo entre los dos extremos; el beneficio absoluto calculado con la quimioterapia coadyuvante es de 3 a 5%, en promedio. No se sabe si este beneficio pequeño, pero real, basta para justificar el uso de quimioterapia coadyuvante. La detección de células de cáncer de mama en la circulación o en la médula ósea se acompaña de un incremento de las cifras de recidiva. Sin embargo, detectar micrometástasis en la médula ósea conlleva un pronóstico un poco peor, especialmente en personas sin afectación de ganglios; no se recomienda la obtención de muestras de tejido de médula ósea para biopsias en personas con enfermedad en estadio temprano.

El adelanto más interesante es el uso de micromatrices génicas para analizar los perfiles de expresión de genes tumorales, en particular en neoplasias sin afectación ganglionar, pero positividad de receptores de estrógeno. Varios grupos han definido de manera independiente conjuntos de genes que permiten anticipar con certeza la supervivencia sin enfermedades y global con mucha mayor precisión, que una sola variable pronóstica. La primera técnica de este tipo que se adoptó fue el análisis de 21 genes por la Calificación de Recidiva de Oncotype DX® (RS). Diversos estudios retrospectivos, y en fecha reciente, los de tipo prospectivo, han corroborado su utilidad para identificar a pacientes con cáncer mamario ER positivos sin afectación de ganglios, cuyo pronóstico, en el supuesto de que la endocrinoterapia coadyuvante sea adecuada, es tan satisfactorio, que pueden prescindir de la quimioterapia coadyuvante. De esta forma, la fracción de 30 a 50% de pacientes ER positivos, sin afectación ganglionar pero con RS bajo, al parecer tienen cánceres luminales A de mama, y no necesitan quimioterapia, en tanto que las que tienen cifras altas de RS al parecer tienen cánceres luminales B y los beneficios de las quimioterapias coadyuvantes claramente rebasan los riesgos. Para personas con cifras intermedias de RS no hay certeza en cuanto a las respuestas; ha sido el punto de atención de algunas investigaciones prospectivas completadas, aunque no publicadas.

En fecha reciente se ha demostrado que en tal situación tienen utilidad clínica estudios que incluyan Prosigna®, EndoPredict® y el Breast Cancer Index®. Es necesario recurrir sólo a una de las tres pruebas anteriores para una paciente en particular, porque no siempre generan los mismos resultados; no se cuenta con datos para escoger a aquella que en caso de diferencias sería la "correcta". También es útil el uso de instrumentos estandarizados para valoración de riesgos, como Adjuvant! Online (www.adjuvantonline.com). Los instrumentos anteriores son muy recomendables en circunstancias ambiguas.

Algunas *mediciones del ritmo de crecimiento tumoral* guardan relación con la recidiva temprana, pero su uso es problemático por la variabilidad analítica. La más difundida es la valoración por métodos inmunoquímicos del marcador de proliferación Ki67. Sin embargo, se advierte notable variación de un laboratorio a otro y hay discordancia en cuanto al valor de corte óptimo. En la actualidad no se recomienda el uso de Ki67 en la práctica corriente, fuera de laboratorios con gran experiencia y habilidad.

También son útiles los *cambios moleculares en el tumor.* Las masas que hiperexpresan *erbB2* (HER2/neu) tiene un peor pronóstico, pero asume gran importancia la expresión de dicho gen para el pronóstico en pacientes que poseen receptores de estrógeno positivos sin afectación de ganglios. Así, las mujeres con un cáncer mamario HER2 positivo muestran una probabilidad tan grande de RS elevado, que no se recomienda utilizar el Oncotipe DX® o cualquiera de los otros métodos multiparamétricos. Habrá que practicar la medición de HER2 en todo cáncer mamario observado en la biopsia, ante su utilidad predictiva relacionada a los tratamientos anti-HER2.

Factores predictivos para seleccionar el tratamiento sistémico coadyuvante (AST) La decisión para recomendar AST también se basa en factores predictivos; aquellos que permitan anticipar la posibilidad de que tendrá actividad o no una clase particular de medicamento, o incluso un fármaco específico dentro de cada clase. Los dos factores predictivos importantes que deben identificarse en todas las biopsias de cáncer mamario (primario o metastásico) son el número de receptores de estrógeno y HER2.

No se conoce beneficio en mujeres cuyo cáncer tiene pocos receptores de estrógeno o no los tiene, en tanto que la endocrinoterapia coadyuvante disminuye el riesgo de recidiva en ≥50%, en pacientes con cánceres con

Biblioteca Médica Virtual

abundancia de dichos receptores. Tales receptores se miden al cuantificar la presencia de células positivas dentro del cáncer después de tinción inmunohistoquímica. Es recomendable la endocrinoterapia en toda paciente con ≥10% de células positivas, en tanto que no lo es en otras cuyo cáncer tiene solamente 0 a 1% de células teñidas. Son escasas las pruebas en favor del beneficio en 1 a 9% de los casos, pero se recomiendan en pacientes con dicha circunstancia, ante el posible beneficio y los efectos tóxicos relativamente menores de la endocrinoterapia; el médico no impondrá demasiadas exigencias para interrumpir dicho tratamiento si los efectos adversos son intolerables.

El gen HER2 es el objetivo de los tratamientos anti-HER2. La administración de trastuzumab como coadyuvante disminuye 33% o más el riesgo de recidiva a distancia con la mayor posibilidad de fallecer por cáncer mamario. Muchos de los grandes estudios del trastuzumab como coadyuvante se han realizado en mujeres con "positividad" del gen HER2 en su cáncer mamario. El estado de dicho gen se conoce por medio de la tinción IHC en busca de la hiperexpresión proteínica o la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) para amplificación génica. Se considera como resultado positivo la tinción de 3+ (en escala de 0 a 3+), en tanto que se califica de negativo si es de 0 a 1+. Si en la tinción se identificaron 2+, se recomienda el análisis FISH reflejo. Este último se puede utilizar como estudio inicial de valoración, o evaluación adicional en casos de que IHC sea de 2+. Los resultados de FISH se consideran positivos si HER2/señal centrómera en el cromosoma 17 es ≥2.0. No existe justificación para practicar FISH si el resultado de la tinción IHC es de 3+ o 0-1+; tampoco está justificada la práctica de IHC si FISH es ≥2.0. Los datos de estudios preclínicos y análisis retrospectivos de unos cuantos casos escogidos en investigaciones prospectivas con asignación al azar, han sugerido que posiblemente el trastuzumab sería eficaz en pacientes con resultados 1-2+ de la IHC. En fecha reciente se completó un gran estudio prospectivo con asignación al azar en seres humanos para esclarecer este punto, pero no se ha publicado.

No se cuenta con factores predictivos confiables en cuanto a la quimioterapia, de forma general, o algunos de sus tipos específicos. Se ha planteado la hipótesis que dicha modalidad terapéutica puede ser más activa en cánceres HER2 positivos y receptores de estrógeno negativos, o con ambas características. Recientemente, este problema ha evolucionado al grado de que denota que los cánceres luminales B pueden ser más quimiosensibles, en tanto que los luminales A son relativamente quimiorresistentes. No deben utilizarse algunas de las pruebas para identificar un subtipo intrínseco para decidir si se inicia quimioterapia o no, con base en la *anticipación* de resistencia en personas con mal *pronóstico*, como aquellas con enfermedad en estadio T4 o con afectación cancerosa de ganglios. No se han obtenido buenos resultados en los intentos para identificar factores predictivos confiables respecto a clases individuales de fármacos antineoplásicos (como antraciclinas, productos alquilantes o taxanos). Las sales de platino (carboplatino o cisplatino) pueden tener mayor actividad en personas con un cáncer mamario de triple negatividad, y posiblemente en aquellas con el gen HER2 positivo.

Regímenes coadyuvantes Si está indicada la quimioterapia, debe incluir fármacos múltiples en combinación, o un solo agente de forma seriada. En caso de estar indicada la administración de anti-HER2, debe incluir, como mínimo, un año a base de trastuzumab; datos preliminares han reforzado la adición de pertuzumab, al menos por tres meses. La endocrinoterapia se inicia en personas con receptores de estrógeno positivos en su cáncer mamario después de terminar la quimioterapia, que se practique durante cinco años como mínimo, o quizá más tiempo.

Endocrinoterapia Se conocen dos estrategias probadas: SERM, tamoxifeno o ablación por medio de estrógenos. El tamoxifeno es eficaz para evitar la aparición de cánceres nuevos y reducir los riesgos de recidivas toporregionales en la paciente de DCIS, disminuye el riesgo de recidivas a distancia y muerte por cáncer mamario invasivo, en casi 40%, en los 10 años que siguen al diagnóstico. Es igualmente eficaz en premenopáusicas y posmenopáusicas, aunque pudiera ser un poco menos eficaz en personas jóvenes (<40 años). El tamoxifeno es un SERM con antagonismo mixto respecto a receptores de estrógeno (en la mama y el cerebro) y agonismo (en huesos, hígado y útero). Por esa razón, es activo contra el cáncer mamario en la prevención, como coadyuvante y en caso de metástasis, pero a menudo ocasiona bochornos. El efecto agonista origina disminución de la osteopenia/osteoporosis, en particular en posmenopáusicas, pero agrava la posibilidad de trombosis y de cánceres endometriales con dicho efecto en el hígado y en el útero, de forma respectiva.

La depleción de estrógenos se puede alcanzar por medios quirúrgicos en premenopáusicas por medio de la ablación o la supresión de ovarios con un superagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (agonista de GnRH) como la goserelina, que origina taquifilaxia de la hipófisis. Sin embargo, incluso si los ovarios no son funcionales por menopausia inducida o natural, producen aún pequeñas cantidades de estrógeno. Dicha producción se realiza gracias a la síntesis de precursores estrogénicos por suprarrenales (testosterona, dehidroepiandrosterona [DHEA]), que son convertidas en estradiol y estrona por actividad de aromatasa en grasa periférica y posiblemente por las células cancerosas. En posmenopáusicas, la concentración de estrógeno circulante puede disminuir a límites casi imperceptibles con el uso de inhibidores de aromatasa orales. Se conocen tres de tales fármacos (anastrozol, letrozol y examestano). No se detecta diferencia perceptible alguna en la actividad o efectos tóxicos entre ellos, pero todos son un poco más eficaces que el tamoxifeno.

Se debe tratar a todas las posmenopáusicas con positividad de receptores de estrógeno en su cáncer mamario, por tres a cinco años, como mínimo, con un inhibidor de aromatasa, salvo que exista alguna contraindicación. La mayor preocupación es la presencia de osteoporosis grave, porque constituye la toxicidad más frecuente de tipo patológico o mortal de tales inhibidores. De forma similar, de 15 a 20% de las pacientes no toleran los AI, por causar síntomas musculoesqueléticos que simulan osteoartritis y artralgias. Para los dos grupos de mujeres, un tratamiento razonable es el tamoxifeno, si no hay contraindicaciones. De ellas, las más importantes son el antecedente de trombosis o el gran riesgo de enfermedad cerebrovascular.

En las premenopáusicas, la decisión de usar endocrinoterapia óptima depende del pronóstico y de la elección de la paciente. La depleción completa de estrógeno es un poco más eficaz que el tamoxifeno solo, pero puede acompañarse de efectos adversos como bochornos, sequedad vaginal y disfunción sexual. Estudios recientes sugieren que la depleción completa de estrógenos (ovariectomía o supresión química de gonadotropinas junto con AI) es una técnica indicada para mujeres con un pronóstico peor, en particular positividad de ganglios, es decir, células metastásicas en ellos. Para aquellas con un pronóstico más favorable, se prefiere el tamoxifeno solo. Es importante no administrar AI a mujeres con ovarios funcionales o inactivos, porque la retroalimentación hipotalámica-hipofisaria negativa puede originar un efecto de rebote de la producción hiperestrogénica.

Se desconoce la duración del tratamiento endocrino coadyuvante. Hasta hace poco, la recomendación incluía, al menos cinco años. Algunos estudios han demostrado que a pesar de que los cinco años de dicho tratamiento disminuyen el riesgo de recidiva en ese lapso y unos cuantos años después de interrumpirse, el riesgo anual de recidiva a distancia durante los 15 años siguientes es de 0.5 a 3%, de acuerdo con el estado inicial de T y N. Aún más, la llamada endocrinoterapia coadyuvante extendida o uso de AI, durante seis a 10 años como mínimo, sigue disminuyendo ese riesgo tardío de recidiva. Es necesario incluir dentro de las consideraciones, el riesgo inicial (T, N, gradación), la decisión de continuar la endocrinoterapia coadyuvante o no después de cinco años y los efectos adversos actuales y las posibles toxicidades acumulativas, así como la percepción de los beneficios y riesgos relativos y absolutos por parte de la paciente.

Quimioterapia Si está indicada la quimioterapia coadyuvante, el médico debe seleccionar el régimen óptimo. Algunos estudios y la combinación de análisis de índole general han demostrado que la quimioterapia con múltiples fármacos es más eficaz que la realizada con uno solo. Sin embargo, dos investigaciones han indicado que la quimioterapia seriada con un solo fármaco tiene la misma eficacia y que pudiera ser un poco menos tóxica que la quimioterapia por combinación simultánea, aunque se necesita un lapso total mayor para su realización. Al parecer es óptima la administración de cuatro a seis ciclos de antineoplásicos; un ciclo es menos eficaz que seis, pero en general, más de seis han incrementado la toxicidad sin que mejore la eficacia.

Algunos antineoplásicos poseen actividad en la modalidad coadyuvante; éstos incluyen alquilantes (en particular la ciclofosfamida), antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina), antimetabolitos (5-fluorouracilo [5FU]), capecitabina, metotrexato) y taxanos (paclitaxel y docetaxel). Dentro de cada clase, los estudios con asignación al azar no han demostrado superioridad de un fármacos en comparación con otro, como en el caso de la doxorrubicina y la epirrubicina, o el paclitaxel en comparación con el docetaxel. Tampoco es más eficaz el incremento más allá de la dosis óptima. No se ha definido la ventaja de la posología más frecuente de muchos de los fármacos individuales, pero la administración semanal del paclitaxel o en semanas alternas, es mejor que la venoclisis cada tres semanas, en tanto que, como aspecto enigmático, es válida para el docetaxel, un fármaco similar. Sin embargo, un beneficio del régimen con "densidad posológica" (p. ej., cada dos semanas con un apoyo de citocinas en comparación con cada tres semanas) es la terminación más temprana del tratamiento.

Biblioteca Médica Virtual

Estos fármacos por lo regular se combinan dentro de un solo régimen. Los más antiguos son ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF). Los resultados mejoran poco con la adición de una antraciclina o al sustituir un antimetabolito por una de ellas, aunque con un riesgo levemente mayor de insuficiencia cardiaca y leucemia secundaria. La adición de un taxano a un régimen basado en una antraciclina disminuye todavía más las posibilidades de recidiva a distancia y muerte, aunque de forma modesta. Estudios recientes sugieren que la adición de una antraciclina a un régimen basado en un taxano también es levemente más eficaz que la combinación de taxano y ciclofosfamida sola.

El régimen, si es adecuado, debe ser individualizado con base en el pronóstico, cuadros coexistentes y las perspectivas. Por ejemplo, la mejoría relativamente pequeña de administrar una antraciclina, la ciclofosfamida y un taxano (AC-T) quizá no resulte en una mejoría absoluta lo suficientemente grande en la supervivencia de un paciente con un tumor relativamente pequeño (T2) y ganglios negativos (indemnes), en tanto que la misma disminución relativa en la mortalidad pudiera traducirse en un beneficio absoluto suficientemente grande en una persona con un pronóstico peor. En el primer caso, bastaría el solo régimen con taxanos/ciclosfosfamida (TC); sin embargo, el segundo caso intentaría aceptar el riesgo adicional de insuficiencia congestiva cardiaca y leucemia relacionados con el uso de antraciclinas.

La modalidad neoadyuvante comprende medidas sistémicas coadyuvantes, muy a menudo antineoplásicos, antes de cirugía definitiva y radioterapia. Las cifras de respuesta objetiva parcial y completa de personas con cáncer mamario a la quimioterapia neoadyuvante rebasaron el 75%. Por ello, en caso de utilizar esta última modalidad, las pacientes "descenderían" a una categoría inferior a la que tienen en el estadio TNM. En esta circunstancia, las pacientes con cánceres inoperables localmente avanzados pueden ser elegibles para cirugía, y una fracción pequeña de otras que no son adecuadas para someterse a cirugía con conservación mamaria llegarían a tal estadio (ser aptas para cirugía) al disminuir el volumen de su neoplasia. Sin embargo, con el uso de dicha estrategia no mejoró la supervivencia global, en comparación con lo que ocurriría con los mismos fármacos administrados en el posoperatorio.

Las pacientes que logran una remisión completa después de recibir la quimioterapia neoadyuvante muestran una supervivencia mucho mayor que las que no la reciben. Se desconoce si la observación anterior denota que el segundo grupo no se beneficiaría, o simplemente su pronóstico inicial sería peor y, aun así, obtendría un beneficio moderado. Es atractivo considerar el tratamiento de pacientes en quienes no se ha producido una respuesta patológica completa incluso con más quimioterapia, pero ningún estudio ha demostrado que tal decisión mejore la supervivencia global. Es posible que tales pacientes muestren enfermedad quimiorresistente y será inútil agregar más quimioterapia. Es esencial que todas las pacientes, sin importar su respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, reciban endocrinoterapia coadyuvante si su cáncer mamario tiene receptores de estrógeno positivos y medidas coadyuvantes anti-HER2 en caso de que su cáncer presente dicho tipo de anomalías genéticas (HER2 positivo).

El entorno neoadyuvante también brinda la atractiva oportunidad de valorar nuevos fármacos. Por ejemplo, un segundo anticuerpo dirigido a HER2, el pertizumab, permite obtener cifras mayores de respuesta patológica completa cuando se combina con trastuzumab en el entorno neoadyuvante. Sin embargo, dicha estrategia es controversial; no se sabe si la demostración de mayores cifras de respuesta en el entorno neoadyuvante se traducirá en una supervivencia global más larga. Por ejemplo, los estudios con la modalidad neoadyuvante demostraron que la combinación de trastuzumab y lapatinib originaba mayores respuestas patológicas completas que el solo trastuzumab, aunque la investigación coadyuvante clásica no demostró mejoría en la supervivencia con tal régimen.

La quimioterapia se acompaña de náusea, vómito y alopecia prácticamente en todas las pacientes, aunque las últimas dos complicaciones pueden controlarse con certeza con los antieméticos actuales. Un aspecto de mayor importancia es que la quimioterapia origina neutropenia y fiebre, con riesgo de infección cercano al 1%. La neutropenia se evita en muchos pacientes con el uso adecuado del filgrastim, factor de crecimiento. En 0.5 a 1% de personas tratadas con antraciclinas y también en el caso de grandes dosis acumulativas de ciclofosfamida, aparecen mielodisplasia y leucemia secundaria, por lo regular en término de dos a cinco años de tratamiento. Las antraciclinas ocasionan insuficiencia cardiaca congestiva causada por dosis acumulativas; se manifiesta en cerca de 1% de las pacientes que reciben cuatro a cinco ciclos corrientes de 60 mg/m^2. El principal efecto tóxico que limita las dosis y que modifica la vida causado por los taxanos es la neuropatía periférica; aparece durante el tratamiento en 15 a 20% de los pacientes, y la forma crónica permanente persiste en 3 a 5% de ellos.

Fármacos anti-HER2 La aparición de tratamientos dirigidos a HER2 ha constituido uno de los acontecimientos más redituables en toda la oncología. Algunas investigaciones han demostrado que el trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado, disminuye el riesgo de recidiva y muerte en el cáncer de mama en etapa incipiente. El trastuzumab administrado después de quimioterapia es eficaz, pero las pruebas acumuladas sugieren que en circunstancias óptimas habría que administrarlo junto con la quimioterapia, en particular con un taxano. Sin embargo, por lo común se intenta que no se administre junto con una antraciclina, porque el efecto tóxico principal del trastuzumab es la disfunción cardiaca, que al parecer es más frecuente si tal fármaco se utiliza simultáneamente con la doxorrubicina. En esas circunstancias, si se pretende utilizar una antraciclina, por lo común se administra antes de hacerlo con el trastuzumab; por ejemplo, cuatro ciclos de AC seguidos de una combinación de taxano y trastuzumab. En mujeres con un pronóstico relativamente favorable (neoplasia en fase T1 o 2, sin afectación matastática de ganglios), el paclitaxel como fármaco solo al que se agregue trastuzumab, al parecer es un régimen adecuado.

La administración de trastuzumab durante 12 meses es una estrategia óptima. Estudios con asignación al azar han demostrado que no se obtiene beneficio adicional más allá de ese lapso, en tanto que, si se usa solo durante seis meses, los resultados serían inferiores a los obtenidos con 12 meses. El trastuzumab se administra por vía intravenosa cada semana o cada tres semanas.

Otros esquemas terapéuticos anti-HER2 eficaces en un entorno metastásico constituyen recursos atractivos para utilizarse como coadyuvantes. Como se observó, los estudios con neoadyuvantes han demostrado que la quimioterapia junto con la combinación de trastuzumab y pertuzumab origina respuestas patológicas completas con mayor frecuencia, que el trastuzumab solo. En Estados Unidos, la FDA aceptó dicha combinación con aprobación acelerada, aunque la aprobación final de la combinación todavía se hará cuando se tengan resultados clínicos más significativos (pacientes sin enfermedad y mejoría de la supervivencia global), a partir de las investigaciones completas actuales y coadyuvantes clásicas. El lapatinib no se agrega a la administración de trastuzumab; su uso como agente coadyuvante único muestra resultados inferiores a los del trastuzumab como fármaco único, pero el neratinib, otro inhibidor de la tirosina cinasa anti-HER2, es mejor que no administrar ningún producto contra dicha anomalía genética. No se ha comparado el neratinib con el trastuzumab como fármaco único o en combinación. La emtansina, ado-trastuzumab, un conjugado de anticuerpo y fármaco, muestra actividad en caso de metástasis, incluso en personas cuyo cáncer ha evolucionado mientras recibían trastuzumab; en la actualidad se le estudia en el entorno coadyuvante.

Fármacos de reforzamiento óseo Por lo general, los fármacos de reforzamiento óseo para tratar la osteoporosis al parecer poseen actividad limitada para evitar la reaparición del cáncer mamario, particularmente en posmenopáusicas. En un análisis global de todas las investigaciones hechas con la administración de bisfosfonatos, la mejoría de la supervivencia global no se logró en grado importante, con cualquier clase especifica de tales fármacos, planes posológicos, expresividad de receptores de estrógeno, situación de ganglios, gradación tumoral o quimioterapia concomitante. No se identificaron diferencias en la mortalidad no causada por cáncer mamario. Hubo disminución en el número de fracturas óseas (riesgo relativo [RR] 0.85; intervalo de confianza de 95% [CI] 0.75-0.97; $2p = 0.02$). En la actualidad, no hay un consenso neto respecto al empleo sistemático de bisfosfonatos como modalidad coadyuvante, aunque las personas con osteopenia avanzada u osteoporosis confirmada deben recibir tales medicamentos.

Fármacos sistémicos coadyuvantes nuevos Están en fase de investigación otras estrategias coadyuvantes novedosas como los inhibidores de poli-ADP ribosa polimerasa (PARP, *poly-ADP ribose polymerase*) en pacientes en que se ha corroborado la presencia de mutaciones de genes *BRCA1* o *BRCA2*, o en otras con cánceres con triple negatividad que comparten defectos similares en la reparación de DNA, entre sus causas. Los resultados notables de inhibidores del mecanismo de contención inmunitario en otros cánceres, permitió la práctica de estudios de esta modalidad en situaciones de quimioterapia en metástasis y posneoadyuvante, pero aún se les considera dentro del campo de la investigación.

En el **cuadro 75-2** se incluyen recomendaciones para el uso del tratamiento coadyuvante.

CÁNCER MAMARIO EN ESTADIO III

Se sabe que 10 a 25% de las mujeres que acuden por primera vez para el diagnóstico tienen un cáncer mamario localmente avanzado o en estadio III. Muchas de estas neoplasias son susceptibles de intervención quirúrgi-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 75-2 Estrategias sugeridas para el tratamiento sistémico coadyuvante[a]

ESTADO GANGLIONAR	TAMAÑO DEL TUMOR	ER	HER2	TÉCNICAS MULTIPARAMÉTRICAS	ESTADO MENSTRUAL	QUIMIOTERAPIA	ENDOCRINOTERAPIA	TRATAMIENTO ANTI-HER2
Positivo	Cualquiera	Neg	Neg	No indicadas	Cualquiera	Polifarmacológico	Ninguna	Ninguna
		Pos			Premens		Ablación ovárica +AI	
					Posmens		AI	
		Cualquiera	Pos		Cualquiera			Trastuzumab × 12 meses; Pertuzumab × 12 semanas
Negativo	<1 cm	Neg	Neg	No indicadas	Cualquiera	Considerar polifarmacia	Ninguno	Ninguno
	>1 cm	Neg	Neg		Cualquiera	Polifarmacia	Ninguno	Ninguno
	1-5 cm	Pos	Neg	RS baja	Premens	Ninguna	Tam	Ninguno
					Posmens		AI	Ninguno
				Intermedio	Cualquiera	Considerar polifarmacia	Tam (pre) o AI (pos)	Ninguno
				Alta	Cualquiera	Polifarmacia	Igual que con positividad ganglionar	Ninguno
		Cualquiera	Pos	No indicadas	Cualquiera	Paclitaxel como agente solo	Igual que con positividad ganglionar	Trastuzumab × 12 meses

[a] Sólo para orientación. Es necesario considerar a cada paciente de forma independiente, con base en las características de su tumor y trastornos coexistentes.

ca desde el punto de vista técnico, en tanto que otras, en particular las que abarcan la pared del tórax, los cánceres inflamatorios y otros con grandes conjuntos de ganglios linfáticos axilares, no pueden ser tratadas quirúrgicamente en la fase inicial. Como se destacó antes, es posible que, en comparación con la modalidad neoadyuvante, no sea más eficaz que la quimioterapia coadyuvante posoperatoria para prolongar la supervivencia, pero se han aceptado las ventajas de descenso del estadio neoplásico TNM para facilitar el tratamiento local. Casi siempre se recomienda utilizar radioterapia a la pared torácica después de mastectomía, o a la mama después de ablación del tumor, y también el tratamiento de ganglios linfáticos regionales. Asimismo, se utilizan tratamientos coadyuvantes anti-HER2 y endocrinos. Las mujeres de esta categoría deben tratarse en hospitales con múltiples especialidades terapéuticas para coordinar la cirugía, la radioterapia y las modalidades sistémicas antineoplásicas, endocrinológicas y anti-HER2, según estén indicadas. Con tales estrategias se obtiene una supervivencia a largo plazo sin enfermedad, en 30 a 50% de las pacientes.

MEJORÍA EN LA SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA

La mejoría en la supervivencia del cáncer mamario ha sido cada vez mayor de forma impresionante en los últimos 35 años, gracias a una combinación de detección temprana y tratamientos más eficaces. Los sesgos de detección mejoran las cifras de mortalidad, pero las cifras de mortalidad ajustadas a edades (mortalidad/100 000 mujeres en la sociedad/año) han disminuido aproximadamente >30%. En consecuencia, a pesar de que en 2016 cerca de 40 000 estadounidenses fallecieron por metástasis de cáncer mamario, en promedio >60 000 hubieran muerto por esa causa si no se hubiera contado con dichos avances. Por esa razón, es necesario que todos los médicos y no sólo los oncólogos, conozcan y estén conscientes de aspectos en que se ha logrado mejoría en la supervivencia en mujeres en quienes se había diagnosticado y tratado el cáncer de mama.

En la mujer asintomática sin signos físicos de recidiva no están indicados métodos de vigilancia especiales como los biomarcadores tumorales circulantes medidos de forma seriada o radiografías/gammagrafías sistémicas. Las investigaciones con asignación al azar han demostrado una incidencia levemente mayor de detección de metástasis en lapsos de anticipación diagnóstica de tres a 12 meses al detectar a personas asintomáticas, en comparación con otras en que no se hace vigilancia especial; no hay pruebas de que esto mejore la supervivencia global. En caso de existir, uno de estos estudios sugirió empeoramiento de la calidad de vida por los mayores niveles de ansiedad que acompañaron a esos estudios, y toxicidades que surgieron con el tratamiento más temprano en personas que en otras circunstancias hubieran evolucionado satisfactoriamente para esa fecha. Las recomendaciones se resumen en el **cuadro 75-3**.

Es importante que el médico valore y considere con cuidado los nuevos síntomas y piense si convendría atribuirlos al cáncer, al tratamiento o a algún cuadro no vinculado. Es necesario utilizar un buen criterio para decidir si se necesitan métodos hematológicos o estudios de imagen para no pasar por alto alguna lesión cuyo tratamiento apropiado mejoraría la calidad de vida de la paciente, pero también disminuir el exceso de pruebas con las incomodidades, la ansiedad, los resultados positivos falsos y los costos que conllevan. Es necesario practicar la ecocardiografía seriada cada tres meses en personas que reciben trastuzumab con la modalidad coadyuvante, pero no después de que se interrumpe su uso.

De forma similar, no es útil la monitorización seriada en busca de efectos tóxicos mortales, durante tiempo prolongado, que surgen junto con la quimioterapia, como síndromes mielodisplásicos o insuficiencia congestiva cardiaca, porque son muy poco frecuentes y tal vez originen síntomas netos que obliguen a valoración apropiada en caso de que se produzcan.

En mujeres sometidas a endocrinoterapia los problemas relacionados con la calidad de vida son muy importantes; incluyen bochornos, dificultades en la vida sexual, trastornos musculoesqueléticos y el riesgo de osteoporosis. La estrogenoterapia por vía oral, transdérmica o transvaginal reduce de modo eficaz los efectos adversos comentados, pero no debe emprenderse en esas pacientes porque pueden anular la eficacia de los productos endocrinos. Pueden ser muy útiles tratamientos no hormonales como antidepresivos selectos, contra los bochornos y los síntomas musculoesque-

CUADRO 75-3 Guías de vigilancia en pacientes de cáncer mamario después de tratamiento primario y coadyuvante durante la vigilancia sistemática

ESTUDIO	FRECUENCIA
Recomendados	
Anamnesis, identificación de síntomas desencadenantes; exploración física	Cada 3-6 meses × 3 años; cada 6-12 meses × 2 años y seguir cada año
Autoexploración de mamas	Cada mes
Mamografía	Cada año
Tacto ginecológico	Cada año según las guías adecuadas a las edades (particularmente en mujeres que reciben SERM)
Orientación de la paciente en cuanto a síntomas de recidiva	Constante
Coordinación asistencial	Constante
Búsqueda de efectos adversos si se emprende endocrinoterapia	Constante
Ecocardiografía con el uso de trastuzumab	Cada 3 meses; interrumpir al completar el tratamiento con ese fármaco
No recomendables (mujer asintomática)	
Hemograma completo	
Química sanguínea	
Radiografías de tórax	
Gammagramas de hueso	
Exploración ecográfica del hígado	
Tomografía computarizada de tórax, abdomen o pelvis	
Marcadores tumorales CA 15-3, CA 27-29, CEA, CTC	
Ecografía endometrial transvaginal	

CA, antígeno de cáncer; CEA, antígeno carcinoembrionario; CTC, célula tumoral circulante; SERM, modulador selectivo del receptor de estrógeno.

Fuente: Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines, ASCO Education Book, Fall, 1997. Con autorización de J Clin Oncol 15:2149, 1997.

Biblioteca Médica Virtual

léticos, además de orientación y el uso de lubricantes de base hídrica para los problemas sexuales. Habrá que realizar estudios de detección de la densidad ósea en mujeres que reciben inhibidores de la aromatasa (AI) con mayor frecuencia que la que se recomienda en las posmenopáusicas promedio, dado que la depleción total de estrógeno hace que se eleve el riesgo de osteoporosis y fracturas. Es necesario orientar a todas las mujeres para que consuman todos los días calcio y vitamina D complementarios; en caso de que la osteoporosis exista o la osteopenia empeore, habrá que recurrir a fármacos que refuercen los huesos.

TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS

Se sabe que de 15 a 20% de las mujeres tratadas por cáncer de mama localizado terminan por mostrar metástasis en los 10 años siguientes al diagnóstico. La aparición de metástasis en tejidos blandos, huesos y vísceras (pulmones e hígado) comprende, en promedio, 33% de los sitios de recidiva inicial. Sin embargo, para la fecha del fallecimiento, en muchas pacientes habrá afectación ósea. Las recidivas surgen en cualquier fecha después del tratamiento primario, pero cuando menos la mitad de ellas se producen >5 años después del tratamiento inicial. Esta observación es particularmente válida en mujeres con receptores de estrógeno en quienes el riesgo de recidiva a distancia permanece constante incluso durante 20 años; constituye la base para recomendar la endocrinoterapia coadyuvante extendida. Se sabe con certeza que muy diversos factores del hospedador influyen en la cifra de recidiva; éstos comprenden depresión y obesidad abdominal. Estas enfermedades deben tratarse de la manera más activa posible.

En el caso de mujeres sin antecedente de metástasis, habrá que obtener tejido para biopsia de lesiones sospechosas, desde el punto de vista físico o radiográfico, para confirmar la identidad de la lesión y saber si representa cáncer recidivante, además de volver a valorar los receptores de estrógeno y los genes HER2, que difieren entre las lesiones primarias y las metastásicas, incluso en 15% de los casos. El oncólogo no debe suponer que cualquier anormalidad constituye metástasis del cáncer mamario. Muchos trastornos benignos como la tuberculosis, los cálculos vesiculares, la sarcoidosis y otros cuadros no cancerosos simulan el cáncer mamario recidivante y se les trata de forma muy diferente.

Rara vez las metástasis, a pesar de ser tratables, terminan por desaparecer. La mediana de supervivencia en todas las pacientes con metástasis de cáncer de mama se acerca a <3 años, pero hay una enorme variabilidad con base en el subtipo intrínseco y los tratamientos eficaces. Las personas con metástasis cancerosas con triple negatividad tienen la supervivencia calculada más corta, en tanto que aquellas en quienes se detectan receptores de estrógeno positivos pueden vivir más tiempo. Al inicio, se observó que la positividad de HER2 constituía un factor pronóstico negativo en el caso de metástasis de cáncer de mama, pero el hecho de contar con varios tratamientos eficaces ha mejorado las cifras de supervivencia anticipada y las ha igualado, como mínimo, a las de los pacientes con receptores de estrógeno positivos y quizá más.

Al no haber cura, el objetivo global del tratamiento de enfermedad metastásica es la paliación o, en términos sencillos, "hacer que la paciente se sienta lo mejor posible tanto como se pueda". Un objetivo secundario es prolongar la supervivencia. Es importante destacar que la supervivencia no ha mejorado con la práctica de tratamientos más intensivos o tóxicos como la quimioterapia en altas dosis o por combinación, sino más bien por tratamientos biológicos más selectivos, como el uso de endocrinoterapia o modalidades anti-HER2 en mujeres con receptores de estrógeno positivos y genes HER2 positivos en su cáncer mamario, respectivamente. En general, se continúa el tratamiento nuevo hasta que se manifieste la evolución de la neoplasia o surjan efectos tóxicos inaceptables. Ambos se valoran por anamnesis y exploraciones físicas seriadas, así como la valoración periódica en busca de anormalidades hematológicas y hepáticas, además de mediciones de biomarcadores tumorales circulantes (cuantificación de MUC1, como CA15-3 o CA27.29 y antígeno carcinoembrionario, y en ocasiones CA125). Si todas estas valoraciones no sugieren evolución del trastorno, es poco posible que los estudios de imágenes sean útiles. Sin embargo, si alguno de ellos o varios sugieren evolución, conviene practicar estudios de todo el cuerpo, sea por PET/CT o gammagramas de hueso o CT particularizada. No es recomendable el estudio de imágenes del encéfalo, salvo que el paciente presente algún tipo de síntomas o signos del sistema nervioso central (SNC).

La selección del tratamiento obliga a considerar necesidades locales, en particular métodos quirúrgicos contra lesiones osteolíticas preocupantes, o metástasis aisladas del SNC. La dorsalgia reciente en mujeres con cáncer debe valorarse de forma intensa con suma urgencia, pues esperar a que surjan síntomas neurológicos constituye un error que puede ser catastrófico. La aparición de metástasis en órganos endocrinos causa a veces disfunción profunda, que incluye insuficiencia suprarrenal e hipopituitarismo. De forma similar, es posible tratar mejor, con medidas locales que con las de orden general, trastornos como la obstrucción de las vías biliares o alteraciones de la función de órganos. Una consideración importante en la enfermedad muy sintomática en huesos largos o vértebras, recidivas toporregionales o metástasis en SNC, es la radiación como complemento de la cirugía, o en vez de ella. En muchos casos será posible no recurrir a medidas generales o sistémicas en tanto la paciente reciba tratamiento local apropiado.

No existen pruebas de que la supervivencia se prolongue con medidas locales intensivas como ablación, radiación, ablación por radiofrecuencia o crioterapia de metástasis de pulmones, hígado u otros sitios distantes. Tales estrategias, a pesar de que son atractivas, se acompañan de empeoramiento de los efectos tóxicos y mayor costo; deben usarse sólo como medidas paliativas.

La selección de la estrategia sistémica depende del estado clínico global de la paciente, la situación en cuanto a receptores hormonales y HER2 del tumor, además de los criterios clínicos. Las medidas contra la enfermedad sistémica son paliativas; por ello es necesario comparar los efectos tóxicos posibles de los tratamientos, con los índices de respuesta calculada. Diversas variables influyen en la respuesta a las medidas sistémicas. Por ejemplo, la presencia de receptores de estrógeno y PgR constituye una indicación importante para recurrir a la endocrinoterapia, incluso en mujeres con enfermedad visceral limitada (pulmones/hígado). Por otra parte, las pacientes con intervalos cortos sin enfermedad o con afectación visceral de evolución rápida (hígado y pulmones) con disfunción de órgano terminal, como sería la neumopatía linfangítica, posiblemente no mejoren con la endocrinoterapia.

Muchas mujeres con afectación solamente del hueso o lesión predominante de este tipo tienen una evolución relativamente indolente. Como el tratamiento busca conservar el bienestar el mayor tiempo posible, hay que insistir en medidas que eviten las complicaciones más peligrosas de la enfermedad metastásica, como son la fractura patológica del esqueleto axial y compresión de la médula espinal. En esas circunstancias, la quimioterapia sistémica genera un efecto pequeño, en tanto que la radioterapia puede ser eficaz por periodos más largos. Con otros tratamientos sistémicos como el uso de estroncio 89, se obtiene a veces un beneficio paliativo sin inducir respuestas objetivas. Los pacientes con afectación de huesos deben recibir simultáneamente fármacos de reforzamiento óseo como los bisfosfonatos o el anticuerpo ligando anti-RANK monoclonal humanizado, el denozumab.

Muchas pacientes son tratadas de forma inapropiada con regímenes tóxicos en los últimos días de su vida. Por esa razón, los oncólogos evitarán las conversaciones difíciles necesarias con las mujeres en tales circunstancias; muchas veces, las pacientes y sus familiares presionarán a los médicos para que éstos les proporcionen tratamientos de muy poca utilidad en la supervivencia. Es importante revisar con la paciente y su familia las medidas paliativas, y hacer una valoración real de las expectativas terapéuticas. Los autores instan a considerar las consultas de medidas paliativas para personas que han recibido como mínimo dos líneas terapéuticas contra metástasis.

Endocrinoterapia El cáncer mamario ER positivo mejorará de 30 a 60% de las veces con la endocrinoterapia. Las posibles variantes de este método se resumen en el cuadro 75-4. Al igual que se observa en el entor-

CUADRO 75-4 Endocrinoterapias en el cáncer de mama

TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Castración Quirúrgica Agonistas de LHRH	Para premenopáusicas
Antiestrógenos	
Tamoxifeno	Útil en premenopáusicas y posmenopáusicas[a]
Fulvestrant	Respuestas en mujeres resistentes a tamoxifeno y a inhibidores de aromatasa[a]
Inhibidores de aromatasa	Poca toxicidad; en la actualidad son fármacos de primera línea en la enfermedad metastásica[a]
Progestágenos en altas dosis	Ocupan el cuarto lugar como fármacos indicados después de inhibidores de aromatasa, tamoxifeno y fulvestrant
Andrógenos o estrógenos aditivos	Posiblemente ocupen el cuarto lugar en la serie de tratamientos; pueden ser tóxicos

[a] Pensar en repetir el tratamiento con everolimús en combinación, en caso de evolucionar la enfermedad.

LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 75-5 Fármacos de uso común que se agregan a las endocrinoterapias en cáncer mamario metastásico

CLASE	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FÁRMACO	EFECTOS TÓXICOS FRECUENTES
Anti-mTOR	Oral	Everolimús	Mucositis, diarrea, inhibidores
Inhibidores de CD4K/6	Oral	Palbociclib, ribociclib, abemaciclib (todavía no aprobados por la FDA)	Neutropenia; leucopenia, fatiga y náusea como molestias poco comunes

CDK4/6, ciclina D cinasa 4/6; FDA, *Food and Drug Administration*; mTOR, blanco de la rapamicina en los mamíferos.

CUADRO 75-6 Fármacos anti-HER2 comunes contra cáncer de mama

CLASE	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FÁRMACO	EFECTOS TÓXICOS FRECUENTES
Anticuerpos monoclonales humanizados	IV	Trastuzumab, pertuzumab	Disfunción cardiaca, diarrea, vías GI
Inhibidores de tirosina cinasa	Vía oral	Lapatinib, neratinib (no aprobados por la FDA)	Diarrea, mucositis, exantema
Conjugados de anticuerpos-fármacos	IV	Emtansina (ado-trastuzumab)	Neuropatía periférica, trombocitopenia

no coadyuvante, el médico puede escoger entre el SERM, tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano), u otras estrategias. Entre estas últimas, el fulvestrant, un receptor selectivo de estrógenos con descenso en el estadio TNM (SERD, *selective estrogen receptor downregulator*), posee actividad sustancial. Los datos iniciales de los estudios clínicos en cuestión con tal fármaco fueron poco alentadores, pero estudios más recientes han generado una curva de dosis-respuesta muy inclinada; con concentraciones mayores (500 mg/mes) constituye un producto más activo que el tamoxifeno o los AI. Son activos los tratamientos endocrinos aditivos, como los progestágenos y los andrógenos, y dosis farmacológicas de estrógenos (aspecto enigmático), pero también pueden acompañarse de efectos adversos inaceptables en muchas mujeres. Se desconoce el mecanismo de acción de estos últimos tratamientos. Se han señalado casos en que el volumen tumoral disminuyó en respuesta a la interrupción del uso del tamoxifeno (y también la interrupción de las dosis farmacológicas de estrógenos), pero al contar con otros tratamientos contra la enfermedad metastásica, dicha estrategia rara vez se utiliza en la oncología moderna.

La secuencia de las medidas endocrinas es variable. Las mujeres que reaccionan a una endocrinoterapia tienen una posibilidad mínima de 50% de mejorar con otra más. Es frecuente que las pacientes respondan a dos o tres endocrinoterapias seriadas. En casi todas las posmenopáusicas, el primer tratamiento endocrino debe incluir un inhibidor de aromatasa y no tamoxifeno. Como se observó, no se utilizan los AI en las premenopáusicas, porque su hipotálamo reacciona a la privación de estrógeno con la producción de gonadotropinas que inducen la síntesis estrogénica. Por lo regular, se utiliza el tamoxifeno y el fulvestrant en serie, después de administrar AI. Las endocrinoterapias por combinación mejoran las posibilidades iniciales de respuesta, pero al parecer no prolongan el lapso último hasta el uso de antineoplásicos o la supervivencia global. No son útiles las combinaciones de antineoplásicos con endocrinoterapia, como se resume el cuadro 75-4.

Se ha demostrado que dos fármacos con particularización diferente, como mínimo, mejoran los resultados en pacientes con metástasis mamarias ER positivas, cuando se les combinó con endocrinoterapia. La adición del everolimús, inhibidor del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), al tratamiento hormonal, permite que los AI, el tamoxifeno o el fulvestrant prolonguen el tiempo hasta la evolución; en la actualidad dicho agente se está valorando como tratamiento de vanguardia y en el entorno coadyuvante. De forma similar, se ha demostrado que los inhibidores de la ciclina D cinasa 4/6 (CDK4/6) (palbociclib, ribociclib, abemaciclib), mejoran de forma sustancial la supervivencia sin evolución de la enfermedad, cuando se combinan con AI o con fulvestrant. En la actualidad, se estudia a tales fármacos en el entorno coadyuvante. Todavía no hay datos disponibles de los beneficios en la supervivencia global con el uso de mTOR o inhibidores de CDK4/6, pero quizá se transforme en la norma asistencial la adición de uno u otro en combinación con ET en mujeres con metástasis mamarias ER positivo. Es importante no utilizar de modo simultáneo tales fármacos, sino más bien en sucesión apropiada, como se define en el **cuadro 75-5**.

Quimioterapia A diferencia de otros muchos cánceres epiteliales, el de mama responde a múltiples antineoplásicos que incluyen antraciclinas, fármacos alquilantes, taxanos y antimetabolitos. Se ha observado que las combinaciones múltiples de tales fármacos mejoran de forma moderada las cifras de respuesta, pero que ejercen mínimo efecto en la duración de la respuesta o en la supervivencia. Salvo que las mujeres muestren metástasis de evolución rápida (pulmones o hígado) con daño orgánico específico, es preferible la quimioterapia con un solo fármaco que se utilice en sucesión cuando uno de ellos es ineficaz y se pasa al siguiente. Ante los efectos tóxicos notables de muchos fármacos, el uso de un solo fármaco eficaz llevará al mínimo las reacciones tóxicas al evitar a la paciente el contacto con fármacos que serían de escasa utilidad. No se ha demostrado la utilidad de algún método para seleccionar a los fármacos más eficaces para una paciente en particular.

Muchos oncólogos utilizan la capecitabina, un antraciclínico o un taxano como quimioterapia de primera línea, sea en un paciente con receptores de estrógeno positivos, que no mejora con endocrinoterapia o en el paciente con receptores de estrógeno negativos en su cáncer mamario. Dentro de dichas clases generales, no se sabe si es mejor un fármaco particular (como la doxorrubicina en comparación con la epirrubicina, o el paclitaxel, en comparación con el docetaxel); hay que balancear la selección con las necesidades individuales. También se pueden obtener respuestas objetivas en pacientes que ya han sido tratadas; se usan para ello gemcitabina, vinorelbina o etopósido oral, así como los epotilones, una nueva clase de fármacos. Los fármacos a base de platino se utilizan cada vez con más frecuencia en entornos coadyuvantes y de enfermedad avanzada, en algunos cánceres mamarios, en particular los del subtipo "triplemente negativo".

Administración de anti-HER2 La administración de anti-HER2 a mujeres con metástasis mamarias constituye uno de los hitos más venturosos en los últimos 30 años en la oncología. Se ha demostrado que con el uso inicial de trastuzumab, solo o con antineoplásicos, mejora la cifra de respuesta y la supervivencia de mujeres que tienen HER2 positivo. Por ello, señalamientos aislados de unas cuantas pacientes con respuestas notablemente sostenidas y completas, sugieren que en ocasiones pueden obtener cura unas cuantas de ellas. Desde el punto de vista cronológico, se demostró más adelante que el lapatinib, una tirosina cinasa , era eficaz cuando se agregaba a la quimioterapia después de que la paciente evolucionaba a pesar de que había recibido trastuzumab; aún más, constituye una medida superior continuar el uso de trastuzumab después de que el problema evoluciona, en combinación con el siguiente régimen quimioterápico; la combinación de trastuzumab y lapatinib en mujeres que a pesar de recibir trastuzumab evolucionaron, es mejor que interrumpir el uso de este último fármaco.

Se ha observado que otros tratamientos generan una actividad notablemente grande en mujeres que no han reaccionado al tratamiento basado en trastuzumab, incluso en fecha más reciente con fármacos más vanguardistas. El ado-trastuzumab emtansina, un nuevo conjugado de fármaco y anticuerpo (ADC, *antibody drug conjugate*) que une el trastuzumab con un fármaco citotóxico, es activo incluso en personas cuyo mal ha evolucionado y proseguido a pesar de recibir trastuzumab. Recientemente se demostró que la combinación de quimioterapia de trastuzumab y pertuzumab mejoraba y prolongaba la supervivencia global, en comparación con el solo trastuzumab. Estas recomendaciones se resumen en el **cuadro 75-6**.

Otros tratamientos El bevacizumab es un fármaco con actividad contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*); la combinación de él con paclitaxel u otros antineoplásicos prolonga moderadamente la tasa de respuesta y la duración de la misma al paclitaxel, pero sin prolongación de la supervivencia global y con el surgimiento ocasional de efectos tóxicos graves. Después del entusiasmo inicial y la aprobación de la FDA, su empleo ha sido abandonado en gran medida en el cáncer mamario. En el entorno de metástasis están en marcha investigaciones que valoran la utilidad de los inhibidores PARP (ribosa polimerasa de poli-ADP) en personas con mutaciones identificadas de la línea germinativa *BRAC1/2*, o en cánceres con características biológicas similares a BRCA. El entusiasmo en cuanto a la utilidad de los inhibidores inmunitarios de los puntos de control ha terminado por incluir a las metástasis del cáncer de mama, especialmente las del subtipo con triple negatividad, aunque en la actualidad no hay fármacos aprobados para tal indicación.

Biblioteca Médica Virtual

CÁNCER DE LA ZONA MAMARIA DEL VARÓN

Ocurre con una frecuencia aproximada de 1 caso/150, en varones, que en mujeres. En Estados Unidos cada año se diagnostican 2 000 varones. Los factores de riesgo incluyen la herencia de SNP patológicos en *BRCA2* y el síndrome de Klinefelter. Los varones con este último síndrome tienen dos copias o más del cromosoma X, además de concentraciones menores de estrógeno, aunque también concentraciones mayores del mismo. Otros cuadros de hiperestrogenismo, como el caso de la insuficiencia hepática, se vinculan con un mayor riesgo de cáncer en la zona mamaria en varones. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes que acuden para ser atendidos por este cáncer carecen de los cuadros mencionados.

El cáncer de la zona mamaria por lo común aparece en varones en la forma de una masa unilateral en ella; es frecuente que no se diagnostique de modo oportuno. Ante la pequeña cantidad de tejidos blandos y la naturaleza inesperada del problema, son un poco más frecuentes los cuadros iniciales que muestran progresión local. En el comienzo, la ginecomastia puede ser unilateral o asimétrica; por ello en toda masa unilateral de un varón que tenga >40 años se necesitan estudios minuciosos, incluida la biopsia. Por otra parte, rara vez constituye un cáncer mamario la proliferación mamaria simétrica bilateral y casi siempre proviene de alguna endocrinopatía o un efecto de medicamentos. A pesar de todo, no hay que olvidar que el riesgo de cáncer es mucho mayor en varones con ginecomastia; en ellos cualquier asimetría manifiesta de la zona mamaria debe despertar la sospecha de una neoplasia.

En promedio, 90% de los cánceres en la zona mamaria de varones contienen receptores de estrógeno; su comportamiento es similar al observado en posmenopáusicas. Cuando se igualan, de acuerdo con la edad y estadio, con el cáncer de mama en la mujer, su pronóstico global es idéntico. El cáncer mamario del varón se trata mejor por mastectomía y disección de ganglios axilares o SLNB, aunque algunos varones prefieren medidas de conservación de la zona mamaria. Los pacientes con enfermedad local avanzada o ataque neoplásico de ganglios también deben tratarse con radiación; cerca de 60% de los casos de enfermedad metastásica mejora con la endocrinoterapia. El tamoxifeno suele ser el fármaco más indicado, aunque no se sabe si los inhibidores de aromatasa son eficaces en varones. No se cuenta con estudios con asignación al azar que hayan valorado el tratamiento coadyuvante contra el cáncer en la zona mamaria de varones. Dos experiencias históricas sugieren que la enfermedad reacciona satisfactoriamente al tratamiento sistémico coadyuvante, y en caso de no haber contraindicaciones médicas, habrá que aplicar a los varones los mismos criterios del uso de tratamiento coadyuvante en mujeres.

Los sitios de recidiva y la diversidad de respuestas a los antineoplásicos prácticamente son idénticos en los cánceres mamarios de ambos géneros.

LECTURAS ADICIONALES

COLLEONI M *et al.*: Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: Results from the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol 34:927, 2016.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE (EBCTCG) *et al.*: Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: Meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 386:1353, 2015.

EARLY BREAST CANCER TRIALIST' COLLABORATIVE (EBCTCG) *et al.*: Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 386:1341, 2015.

EASTON DF *et al.*: Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med 372:2243, 2015.

LE TORNEAU C *et al.*: Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): A multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 16:1324, 2015.

OEFFINGER KC *et al.*: Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. JAMA 314: 1599, 2015.

PEREZ EA *et al.*: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol 32:3744, 2014.

PETO R *et al.*: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 379:432, 2012.

RUNOWICZ CD *et al.*: American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol 34:611–35, 2016.

SPARANO JA *et al.*: Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med 373:2005, 2015.

76 Cánceres del tubo digestivo alto

Robert J. Mayer

Los cánceres del tubo digestivo alto son las neoplasias malignas que se originan en el esófago, estómago e intestino delgado.

CÁNCER ESOFÁGICO

INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA

El cáncer esofágico es una neoplasia maligna cada vez más frecuente y en extremo letal. En 2017 se diagnosticó en 16 940 estadounidenses y ocasionó 15 690 muertes. Casi todos los cánceres esofágicos son carcinomas epidermoides o adenocarcinomas; los dos subtipos histológicos tienen presentación clínica similar, pero diferentes factores causales.

En todo el mundo, el carcinoma epidermoide es el tipo más común, con una incidencia que aumenta de modo impresionante según la ubicación geográfica. Surge con frecuencia en una región que se extiende desde la costa del sur del mar Caspio en el extremo occidental, hasta el norte de China en el este, y abarca partes de Irán, Asia central, Afganistán, Siberia y Mongolia. Se ha observado aumento del riesgo familiar en regiones con incidencia alta, aunque todavía no se han definido asociaciones genéticas. También hay zonas de incidencia alta en lugares tan dispares como Finlandia, Islandia, Curazao, sureste de África y noroeste de Francia. En Norteamérica y en Europa occidental la enfermedad es más común en personas de raza negra que en caucásicos, y más en varones que en mujeres; se presenta muy a menudo después de los 50 años de edad y parece guardar relación con un nivel socioeconómico bajo. Estos cánceres por lo general se originan en las porciones cervical y torácica del esófago.

Se han implicado factores causales diversos en el desarrollo de carcinomas epidermoides del esófago **(cuadro 76-1)**. En Estados Unidos, las causas de tales cánceres guardan una relación primaria con el consumo excesivo de alcohol o con el tabaquismo. El riesgo relativo aumenta con la cantidad de cigarrillos o de alcohol consumidos, y estos factores actúan de manera sinérgica. Al parecer, el consumo de whisky provoca una frecuencia más alta que el de vino o cerveza. El carcinoma epidermoide de esófago se ha relacionado también con la ingestión de nitratos, opiáceos fumados y las toxinas micóticas en verduras en conserva, así como con la lesión de la mucosa producida por agresiones de naturaleza física, como la exposición prolongada a té muy caliente, la ingestión de lejía, las estenosis inducidas por radiación y la acalasia crónica. La presencia de un anillo esofágico, aunada a glositis y ferropenia (es decir, el síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly) y a hiperqueratosis congénita con callosidad de las palmas de las manos y las plantas de los pies (es decir, queratosis palmoplantar) se ha relacionado con cáncer esofágico epidermoide, al igual que la deficiencia alimentaria de molibdeno, zinc, selenio y vitamina A.

CUADRO 76-1 Algunos factores etiológicos relacionados con el cáncer epidermoide de esófago

Consumo excesivo de alcohol
Tabaquismo
Consumo de otros cancerígenos
Nitratos (convertidos en nitritos)
Opiáceos fumados
Toxinas micóticas en verduras en conserva
Lesión de la mucosa por factores físicos
Té caliente
Ingestión de lejía
Estenosis por radiación
Acalasia crónica
Predisposición del hospedador
Membrana esofágica con glositis y ferropenia (es decir, Plummer-Vinson o Paterson-Kelly)
Hiperqueratosis congénita y callosidad de palmas de las manos y plantas de los pies (es decir, queratosis palmoplantar)
¿Deficiencia alimentaria de selenio, molibdeno, zinc y vitamina A?

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 76-2 Algunos factores etiológicos relacionados con el adenocarcinoma de esófago

Reflujo gastroesofágico crónico
Obesidad
Esófago de Barrett
Sexo masculino
Tabaquismo

Las personas con cáncer de cabeza y cuello tienen mayor riesgo de padecer cáncer esofágico epidermoide.

Por razones que no han sido aclaradas, la frecuencia del carcinoma epidermoide de esófago ha disminuido en las poblaciones estadounidenses de razas negra y caucásica durante los últimos 40 años, en tanto que la frecuencia de adenocarcinoma ha aumentado siete tantos, sobre todo en varones caucásicos (proporción varón-mujer 6:1). Mientras que los carcinomas epidermoides representaban la mayor parte de cánceres esofágicos en Estados Unidos hace 40 a 50 años, hoy en día >75% de los tumores esofágicos son adenocarcinomas, con un aumento continuo de la incidencia de este subtipo histológico. Hay investigaciones en curso destinadas a comprender las causas de este incremento.

Varias asociaciones etiológicas fuertes se han observado que explican el desarrollo del adenocarcinoma esofágico **(cuadro 76-2)**. Tales tumores se originan en el esófago distal en asociación con reflujo gástrico crónico, a menudo en presencia de esófago de Barrett (sustitución del epitelio escamoso normal en la porción distal del esófago por mucosa columnar), lo que ocurre más a menudo en individuos obesos. Los adenocarcinomas se originan en el epitelio cilíndrico displásico en el esófago distal. Incluso antes de que se detecte una neoplasia franca, se encuentra aneuploidía y mutaciones *p53* en el epitelio displásico. Estos adenocarcinomas tienen comportamiento clínico similar al adenocarcinoma gástrico, aunque no guardan relación con infecciones por *Helicobacter pylori*. Casi 15% de los adenocarcinomas esofágicos expresan de manera excesiva el gen *HER2/neu*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca de 5% de las neoplasias malignas de esófago aparecen en el tercio superior (esófago cervical), 20% en el tercio medio y 75% en el tercio distal. Los carcinomas epidermoides y adenocarcinomas de esófago no pueden distinguirse en las radiografías o estudios endoscópicos.

Los síntomas iniciales en la inmensa mayoría de pacientes son disfagia progresiva y pérdida de peso de corta duración. Al principio, la disfagia es para alimentos sólidos y avanza de manera gradual hasta incluir semisólidos y líquidos. Para cuando se presentan estos síntomas, la enfermedad ya está muy avanzada, porque los problemas de deglución surgen cuando el cáncer ha infiltrado >60% de la circunferencia esofágica. La disfagia se acompaña de dolor durante la deglución (odinofagia), dolor irradiado al pecho o la espalda, regurgitación o vómito y neumonía por aspiración. La enfermedad muy a menudo se extiende a los ganglios linfáticos vecinos y supraclaviculares, así como al hígado, pulmones, pleura y hueso. Pueden desarrollarse fístulas traqueoesofágicas, sobre todo en pacientes con tumores de las porciones superior y media del esófago. Al igual que con otros carcinomas epidermoides, puede haber hipercalcemia en ausencia de metástasis óseas, tal vez por el péptido relacionado con la hormona paratiroidea que secretan las células tumorales **(cap. 89)**.

DIAGNÓSTICO

Los intentos de detección endoscópica y citológica para carcinoma en pacientes con esófago de Barrett, pese a que son eficaces como mecanismo de detección de displasia de alta malignidad, no han demostrado reducir la probabilidad de muerte por adenocarcinoma esofágico. Debe realizarse esofagoscopia en todo paciente en quien se sospeche una anomalía esofágica, para visualizar e identificar un tumor y también para obtener confirmación histopatológica del diagnóstico. Como la población de personas en riesgo de carcinoma epidermoide de esófago (fumadores y alcohólicos) también tiene tasas altas de cáncer de pulmón y cabeza y cuello, debe llevarse a cabo inspección endoscópica de la laringe, tráquea y bronquios. También es obligada la exploración exhaustiva del fondo del estómago (por retroflexión del endoscopio). La extensión de la diseminación tumoral al mediastino y ganglios linfáticos paraaórticos debe valorarse por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax y abdomen, y por ecografía endoscópica. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) proporciona una valoración útil de la presencia de enfermedad metastásica distante, y ofrece información exacta con respecto a la diseminación a ganglios linfáticos mediastínicos, lo cual puede ayudar a definir el campo de radioterapia. Dichas imágenes, cuando se realizan de manera secuencial, parecen ser un medio para valorar de manera inicial la respuesta a la quimioterapia preoperatoria, y cada vez se utilizan más para guiar el cambio en la atención clínica.

TRATAMIENTO

Cáncer esofágico

El pronóstico para personas con carcinoma esofágico es sombrío. Cerca de 10% de los pacientes sobreviven cinco años después del diagnóstico; por consiguiente, el tratamiento es sintomático. La ablación quirúrgica de todo tumor macroscópico (resección total) sólo es factible en 45% de los casos, y a menudo se encuentran células tumorales residuales en los bordes quirúrgicos. Estas esofagectomías se han relacionado con tasas de mortalidad posoperatoria cercanas al 5% por fístulas anastomóticas, abscesos subdiafragmáticos y complicaciones cardiopulmonares. Si bien continúa el debate respecto de los beneficios comparativos de las resecciones transtorácicas frente a las del tipo transhiatal, en la actualidad los cirujanos torácicos expertos favorecen la esofagectomía por cirugía transtorácica de mínima invasión. Se han examinado las resecciones endoscópicas de las células cancerosas epidermoides superficiales o adenocarcinomas, pero todavía no se ha demostrado que sean similares en cuanto a la probabilidad de supervivencia en comparación con procedimientos quirúrgicos convencionales. De la misma forma, se desconoce la utilidad de la extirpación quirúrgica endoscópica de las lesiones displásicas en una región del esófago de Barrett para reducir la mortalidad subsiguiente por carcinoma esofágico. Algunos expertos han recomendado la cirugía de fundoplicatura (es decir, la eliminación de la unión gastroesofágica) como una forma de prevenir el cáncer en personas con esófago de Barrett; de nuevo, no se cuenta con datos objetivos para valorar por completo los riesgos y los beneficios de este procedimiento con penetración corporal. Cerca de 20% de los pacientes que sobreviven a la ablación quirúrgica total viven cinco años. La evaluación de los quimioterapéuticos en pacientes con carcinoma esofágico se ha dificultado por la ambigüedad en la definición de "respuesta" y por la condición física debilitada de muchos individuos que reciben tratamiento, en particular aquellos con carcinomas epidermoides. No obstante, se ha informado de reducciones significativas en el tamaño de masas tumorales medibles en 15 a 25% de los pacientes que reciben tratamiento con un solo fármaco, y en 30 a 60% de las personas tratadas con combinaciones farmacológicas que incluyen quimioterapia con una forma de platino. En un pequeño subgrupo de pacientes cuyos tumores expresan de manera excesiva el gen *HER2/neu*, la adición de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal, parece mejorar la probabilidad de beneficio, en particular en enfermos con lesiones gastroesofágicas. El uso de bevacizumab, un fármaco antiangiogénico, parece ser de poca utilidad en casos de cáncer esofágico. La quimioterapia en combinación con radioterapia como tratamiento inicial, ya sea solo o seguido de un intento de ablación quirúrgica, parece ser beneficiosa. Cuando se administra junto con la radioterapia, la quimioterapia produce mejores resultados en la supervivencia que la radioterapia sola. El uso de quimioterapia preoperatoria y radioterapia seguida de resección esofágica parece prolongar la supervivencia en comparación con la cirugía sola, de acuerdo con varios estudios clínicos con asignación al azar y metaanálisis; algunos informes sugieren que no se obtiene ningún beneficio adicional cuando se añade la cirugía si se logró una reducción significativa del tamaño del tumor por la combinación con quimiorradioterapia.

Para personas con cáncer esofágico incurable y no susceptible de ablación quirúrgica, los principales problemas consisten en disfagia, desnutrición y tratamiento de las fístulas traqueoesofágicas. Los métodos de tratamiento paliativo son dilatación endoscópica repetida, colocación quirúrgica de gastrostomía o yeyunostomía para hidratación y alimentación, colocación endoscópica de una endoprótesis metálica expansible y radioterapia.

TUMORES GÁSTRICOS

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Incidencia y epidemiología Por razones poco claras, la incidencia y las tasas de mortalidad por cáncer gástrico disminuyeron en Estados Unidos en los últimos 80 años, aunque la enfermedad permanece como la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo.

Biblioteca Médica Virtual

La tasa de mortalidad por cáncer gástrico en Estados Unidos ha disminuido en varones de 28 a 7.4 por 100 000 personas, en tanto que en las mujeres disminuyó de 27 a 2.4 por 100 000 personas. No obstante, en el año 2017 se diagnosticaron 28 000 casos nuevos de cáncer gástrico en Estados Unidos y 10 960 estadounidenses fallecieron por la enfermedad. Aunque la incidencia de cáncer gástrico ha disminuido en todo el mundo, permanece alta en regiones geográficas tan dispares como Japón, China, Chile e Irlanda.

El riesgo de padecer cáncer gástrico es mayor en los niveles socioeconómicos bajos. Las personas que migran de países con una incidencia alta a una región con incidencia baja conservan su predisposición a padecer cáncer gástrico, en tanto que el riesgo de sus descendientes se aproxima más al del país de inmigración. Estos datos sugieren que el cáncer gástrico guarda relación con algún factor ambiental, tal vez durante las primeras etapas de la vida, y los factores más probables son los cancerígenos de los alimentos.

Anatomía patológica Cerca de 85% de las neoplasias malignas gástricas corresponde a adenocarcinomas, en tanto que 15% restante lo componen linfomas y tumores de células del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) y leiomiosarcomas. Los adenocarcinomas gástricos se subdividen en dos grupos: un *tipo difuso*, en el que no hay cohesión celular, de manera que las células aisladas infiltran y aumentan el espesor de la pared gástrica sin formar un tumor bien delimitado; y un *tipo intestinal*, que se caracteriza por la presencia de células neoplásicas cohesivas que forman estructuras tubulares similares a glándulas. Los carcinomas difusos son más frecuentes en pacientes más jóvenes, se forman por todo el estómago, incluido el cardias, provocan pérdida de la elasticidad de la pared gástrica (la denominada *linitis plástica* o aspecto de "bota de cuero") y tienen un pronóstico más sombrío. Las neoplasias malignas difusas tienen una adhesión intercelular deficiente, sobre todo por la falta de expresión de E-caderina. Las lesiones de tipo intestinal suelen ser ulceradas, son más frecuentes en el antro y la curvatura menor del estómago y a menudo preceden a cambios precancerosos prolongados, a menudo iniciados por *H. pylori*. Aunque la incidencia del carcinoma difuso es similar en numerosas poblaciones, la variedad intestinal tiende a predominar en las regiones geográficas de alto riesgo mencionadas antes y es menos probable en las zonas en las que está disminuyendo la frecuencia de cáncer gástrico. Por tanto, en el origen de estos dos subtipos participan uno o varios factores causales diferentes. En Estados Unidos, ~30% de las neoplasias malignas gástricas se origina en la porción distal del estómago. Cerca de 20% de estos tumores surge en la parte media del estómago, en tanto que casi 40% se origina en el tercio proximal. El restante 10% abarca al estómago completo.

El perfil genómico de los adenocarcinomas gástricos condujo a la subdivisión de esta enfermedad en cuatro subgrupo definidos en términos moleculares: tumores inestables desde el punto de vista cromosómico (50% de los casos correlacionados con histología de tipo intestinal), tumores estables desde el punto de vista genómico (20% de los casos correlacionados con una histología tipo difusa), tumores inestables microsatélites (22% de los casos) y tumores con virus de Epstein-Barr (EBV) positivo (9% de los casos) **(fig. 76-1)**. En la actualidad se está trabajando para incorporar a estos subtipos moleculares en el tratamiento clínico.

Etiología Al parecer el riesgo aumenta con el consumo prolongado y abundante de nitratos en los alimentos deshidratados, ahumados y salados. Se cree que las bacterias convierten a los nitratos en nitritos cancerígenos **(cuadro 76-3)**. Estas bacterias proceden de una fuente exógena por la ingestión de alimentos parcialmente descompuestos, que consumen en abundancia las clases de nivel socioeconómico más bajo de todo el mundo. Las bacterias como *H. pylori* pueden contribuir a este efecto porque causan gastritis atrófica inflamatoria crónica, pérdida de la acidez gástrica y proliferación bacteriana en el estómago. Aunque el riesgo de padecer cáncer gástrico parece ser seis veces más alto en personas infectadas por *H. pylori*, aún se desconoce si la erradicación de la bacteria después de que ha ocurrido la infección en realidad reduce este riesgo. Puede haber pérdida de la acidez cuando las células productoras de ácido del antro gástrico son eliminadas por medios quirúrgicos para controlar la enfermedad ulcerosa péptica benigna o cuando aparece aclorhidria, gastritis atrófica e incluso anemia perniciosa en los ancianos. Varios estudios endoscópicos gástricos en personas con gastritis atrófica han documentado la sustitución de la mucosa gástrica habitual por células de tipo intestinal. Este proceso de metaplasia intestinal puede ocasionar atipia celular y, a la larga, neoplasias. Como la disminución de la incidencia de cáncer gástrico en Estados Unidos refleja sobre todo una reducción de las lesiones distales, ulcerosas, de tipo intestinal, es concebible que la mejor conservación de los alimentos y la disponibilidad de refrigeración para todas las clases socioeconómicas haya disminuido la ingestión alimentaria de bacterias exógenas. *H. pylori* no se ha relacionado con la forma difusa más proximal de carcinoma gástrico o con cánceres que se originen en la unión gastroesofágica o en la porción distal del esófago. Casi 10-15% de los adenocarcinomas que aparecen en la región proximal del estómago, en la unión gastroesofágica y la porción distal del esófago expresan de manera excesiva el gen *HER2/neu*; las personas cuyos tumores muestran esta expresión excesiva se benefician del tratamiento dirigido a dicha anomalía (p. ej., trastuzumab).

El cáncer gástrico se ha asociado a otros factores causales. Algunas neoplasias gástricas malignas al parecer son resultado de úlceras gástricas y pólipos adenomatosos, pero la información sobre la relación causa-efecto no es convincente. Es probable que la dificultad de distinguir en términos

CUADRO 76-3 Bacterias convertidoras de nitratos como factor en la génesis del carcinoma gástrico[a]

Fuentes exógenas de bacterias convertidoras de nitratos:

- Alimentos contaminados por bacterias (más frecuentes en las clases socioeconómicas bajas, que tienen una incidencia mayor de la enfermedad; disminuye con la mejor conservación y refrigeración de los alimentos)
- Infección por *Helicobacter pylori*

Factores endógenos que favorecen el crecimiento intragástrico de las bacterias convertidoras de nitratos:

- Disminución de la acidez gástrica
- Cirugía gástrica previa (antrectomía) (periodo de latencia de 15-20 años)
- Gastritis atrófica y anemia perniciosa
- ¿Exposición prolongada a antagonistas de los receptores H_2 de la histamina?

[a] Hipótesis: Los nitratos de la dieta son convertidos en nitritos cancerígenos por las bacterias.

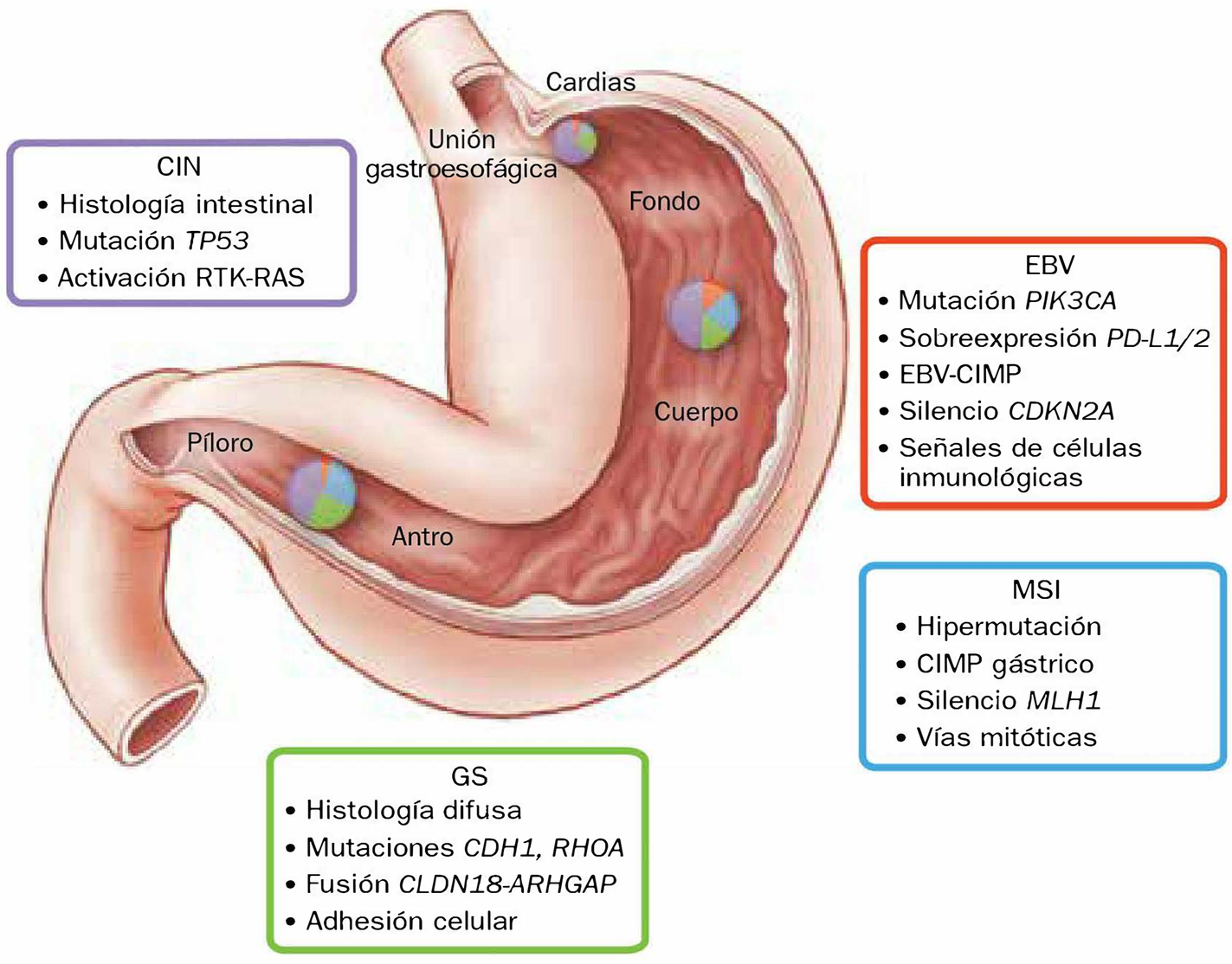


FIGURA 76-1 Clasificación molecular/genómica de los subtipos de carcinomas gástricos. CIMP, fenotipo metilador de los islotes CpG; CIN, inestable desde el punto de vista cromosómico; EBV, asociado al virus de Epstein-Barr; GS, estable desde el punto de vista genómico; MSI, asociado a inestabilidad de microsatélite.

Biblioteca Médica Virtual

clínicos entre las úlceras gástricas benignas y los carcinomas ulcerados pequeños explique este supuesto vínculo. La presencia de una hipertrofia extrema de los pliegues gástricos (es decir, la enfermedad de Ménétrier), que da la impresión de lesiones polipoides, se ha relacionado con una frecuencia sorprendente de transformación maligna; sin embargo, esta hipertrofia no representa la presencia de verdaderos pólipos adenomatosos. Las personas con grupo sanguíneo A tienen una frecuencia mayor de cáncer gástrico que las personas con el grupo sanguíneo O; esta observación quizá se debe a diferencias en la secreción de la mucosa, que altera la protección de la misma contra los factores cancerígenos. También, una mutación de línea germinal en el gen de la E-caderina (*CDH1*), heredada por medio de un patrón autosómico dominante y que codifica una proteína de adhesión celular, se ha asociado a una incidencia alta de cáncer gástrico oculto en portadores asintomáticos jóvenes; las personas con esta mutación de la línea germinal también tienen mayor riesgo de padecer cáncer lobular de mama, por lo que se recomienda que se sometan a una gastrectomía profiláctica. Las úlceras duodenales no se relacionan con el cáncer gástrico.

Manifestaciones clínicas Las neoplasias malignas gástricas, cuando son superficiales y curables por medio de cirugía, no suelen causar síntomas. Cuando el tumor crece, algunos pacientes se quejan de dolor gradual en la parte superior del abdomen cuya intensidad va desde una sensación vaga de plenitud posprandial hasta un dolor intenso persistente. Con frecuencia se acompaña de anorexia o náusea leve, aunque no constituye el síntoma habitual. Otros pacientes manifiestan pérdida de peso, y en los tumores del píloro predominan la náusea y el vómito; las lesiones del cardias provocan disfagia como síntoma principal, y la saciedad rápida constituye el síntoma principal de las lesiones difusas originadas en el cardias. A veces no hay ningún signo físico temprano. Una masa palpable en el abdomen indica un crecimiento prolongado y extensión regional. Los carcinomas gástricos se diseminan hacia los tejidos perigástricos por extensión directa a través de la pared gástrica y en ocasiones se adhieren a los órganos vecinos como páncreas, colon o hígado. La enfermedad también se propaga por el sistema linfático o por siembra de las superficies peritoneales. Son frecuentes las metástasis intraabdominales y en los ganglios supraclaviculares, al igual que los nódulos metastásicos en el ovario (tumor de Krukenberg), la región periumbilical ("nódulo de la hermana Mary Joseph") o el fondo de saco peritoneal (cresta de Blumer, palpable por medio de tacto rectal o vaginal); en ocasiones también se desarrolla ascitis maligna. El hígado es el lugar más frecuente de diseminación hematógena del tumor.

La presencia de anemia ferropénica en los varones y de sangre oculta en heces en ambos sexos obliga a buscar una lesión oculta en el tubo digestivo. Esta valoración minuciosa adquiere especial importancia en las personas con gastritis atrófica o anemia perniciosa. Otros datos clínicos poco frecuentes vinculados a los adenocarcinomas gástricos son la tromboflebitis migratoria, la anemia hemolítica microangiopática, queratosis seborreica difusa (signo de Leser-Trélat) y la acantosis pigmentaria (nigricans).

Diagnóstico Se han sustituido los estudios radiográficos con doble medio de contraste por la esofagogastroscopia y CT para la valoración de personas con síntomas epigástricos.

Las úlceras gástricas identificadas durante el procedimiento endoscópico pueden tener aspecto benigno, pero se necesita la biopsia a fin de descartar malignidad. Resulta crucial identificar las úlceras gástricas malignas antes de que infiltren los tejidos circundantes, porque la tasa de curación de las lesiones incipientes limitadas a la mucosa o submucosa es >80%. Dado que es difícil distinguir en términos clínicos o endoscópicos entre los carcinomas gástricos y los linfomas gástricos, debe tomarse una biopsia endoscópica a la mayor profundidad posible, porque los tumores linfoides se ubican en la submucosa.

En el **cuadro 76-4** se muestra la estadificación del carcinoma gástrico.

CUADRO 76-4 Sistema de estadificación del carcinoma gástrico

ESTADIO	TNM	CARACTERÍSTICAS	DATOS DE LA ACS EN ESTADOS UNIDOS: NÚMERO DE CASOS, %	DATOS DE LA ACS EN ESTADOS UNIDOS: SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS, %
0	T_{is}N0M0	Ganglios negativos; limitado a la mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Ganglios negativos; invasión de la lámina propia o la submucosa	7	59
IB	T2N0M0 T1N1M0	Ganglios negativos; invasión de la muscular propia	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0 T3N0M0	Ganglios positivos; invasión que rebasa la mucosa pero por dentro de la pared *o bien* ganglios negativos; extensión a través de la pared	17	29
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Ganglios positivos; invasión de la muscular propia o a través de la pared	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Ganglios negativos; adhesión a los tejidos vecinos	14	9
IIIC	T4N2-3M0 T3N3M0	>3 ganglios positivos; invasión de la serosa o estructuras circundantes 7 o más ganglios positivos; penetra la pared sin invadir la serosa ni las estructuras adyacentes		
IV	T4N2M0 T1-4N0-2-M1	Ganglios positivos: adhesión al tejido circundante *o bien* metástasis a distancia	30	3

ACS, American Cancer Society; TNM, tumor, ganglios, metástasis.

TRATAMIENTO

Adenocarcinoma gástrico

La ablación quirúrgica completa del tumor, con extirpación de los ganglios linfáticos vecinos, ofrece la única posibilidad de curación. Sin embargo, esto sólo es posible en <33% de los casos. En general, el tratamiento más apropiado en los pacientes con carcinomas distales es una gastrectomía subtotal, en tanto que en los tumores más proximales es necesario realizar una gastrectomía total o casi total. La disección ganglionar en estos procedimientos aumenta el riesgo de padecer complicaciones sin ofrecer una mejora significativa en la supervivencia. El pronóstico después de la ablación quirúrgica completa depende del grado de infiltración del tumor en la pared gástrica; la extensión hacia los ganglios linfáticos regionales y la invasión vascular, características que se observan en la inmensa mayoría de los pacientes estadounidenses, influyen de manera adversa en el pronóstico. Como consecuencia, en 25 a 30% de las personas que se someten a la resección completa de un cáncer gástrico, la probabilidad de supervivencia a cinco años es de alrededor de 20% para los tumores distales y <10% para los tumores proximales; las recurrencias continúan por lo menos durante ocho años tras la cirugía. Sin embargo, en ausencia de ascitis o de metástasis hepáticas o peritoneales extensas, debe intentarse la ablación quirúrgica de la lesión primaria, incluso en los pacientes que se consideran incurables por medios quirúrgicos. El mejor tratamiento paliativo es reducir el volumen del tumor para aumentar la probabilidad de beneficiarse con el tratamiento subsecuente. En regiones de incidencia alta, como Japón y Corea, donde el uso de programas de detección endoscópica ha identificado pacientes con tumores superficiales, ha ganado aceptación el uso de la gastrectomía laparoscópica. En Estados Unidos y en Europa occidental se sigue investigando el uso de estos métodos quirúrgicos con mínima penetración corporal.

El adenocarcinoma gástrico es relativamente radiorresistente, y para contener de manera adecuada al tumor primario se necesitan dosis de irradiación externa que superan la tolerancia de las estructuras circundantes, como la mucosa intestinal y la médula espinal. Por tanto, la función principal de la radioterapia en los enfermos es disminuir el dolor. La radioterapia sola después de la resección completa no prolonga la supervivencia. En el caso de un tumor limitado al epigastrio que no puede resecarse por medio de cirugía, los pacientes que reciben 3 500 a 4 000 cGy no viven más tiempo que otros enfermos similares no irradiados; sin embargo, la supervivencia se prolonga un poco cuando se administra 5-fluorouracilo (5-FU) más leucovorina en combinación con la radioterapia (sobrevida a tres años de 50% contra 41% para el trata-

Biblioteca Médica Virtual

miento solo). En esta situación clínica es posible que el 5-FU actúe como radiosensibilizador.

Las combinaciones de fármacos citotóxicos para los pacientes con carcinoma gástrico avanzado se asocian a respuestas parciales en 30-50% de los casos; al parecer ofrece beneficios significativos en aquellas personas que responden al tratamiento. Tales combinaciones farmacológicas por lo general incluyen cisplatino en combinación con epirrubicina o docetaxel, y 5-FU en infusión o capecitabina, o bien, oxaliplatina o irinotecán. A pesar de las tasas de respuesta alentadoras, las remisiones completas son poco frecuentes, las respuestas parciales son transitorias y el tratamiento con múltiples fármacos ha tenido poco efecto en la supervivencia; la mediana de supervivencia para los pacientes tratados de esta manera es <12 meses. Como con el adenocarcinoma esofágico, la adición de bevacizumab a la quimioterapia en el cáncer gástrico parece ofrecer poco beneficio. Sin embargo, son alentadores los resultados preliminares del uso de otros compuestos antiangiogénicos, como ramucirumab, en el tratamiento del cáncer gástrico, en especial cuando se combinan con paclitaxel. Además, las primeras experiencias con inhibidores de los puntos de control (PD-1 y PD-2) han demostrado que esta inmunoterapia ofrece beneficios a algunos pacientes. La quimioterapia adyuvante sola después de la resección completa de un cáncer gástrico prolonga muy poco la supervivencia. Sin embargo, la quimioterapia posquirúrgica combinada con radioterapia (*tratamiento perioperatorio*), así como la quimioterapia posoperatoria combinada con radioterapia, disminuye la tasa de recurrencia y prolonga la supervivencia.

LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO

El linfoma primario de estómago es relativamente poco frecuente y compone <15% de todos los tumores gástricos malignos y cerca de 2% de todos los linfomas. Sin embargo, el estómago es la ubicación extraganglionar más común de los linfomas, y la frecuencia del linfoma gástrico ha aumentado en el transcurso de los últimos 35 años. En la clínica es difícil distinguir entre este trastorno y el adenocarcinoma gástrico; ambos tumores se detectan con mayor frecuencia durante la sexta década de vida; se acompañan de dolor epigástrico, saciedad rápida y fatiga generalizada, y suelen caracterizarse por la presencia de úlceras con un patrón deshilachado y engrosado de la mucosa, que se demuestra en las radiografías con contraste o por el aspecto endoscópico. El diagnóstico de linfoma gástrico se establece a veces por medio del cepillado citológico de la mucosa gástrica, pero por lo general se necesita una biopsia obtenida por gastroscopia o laparotomía. El hecho de que la biopsia gastroscópica no permita detectar un linfoma en un caso determinado no debe considerarse concluyente, porque las biopsias superficiales en ocasiones pasan por alto el infiltrado linfoide más profundo. La anatomía patológica macroscópica del linfoma gástrico puede simular también la del adenocarcinoma y consta de una lesión ulcerada y voluminosa situada en el cuerpo o antro, o bien de una transformación difusa que se disemina por toda la submucosa gástrica y se extiende incluso hasta el duodeno. Desde el punto de vista microscópico, la mayor parte de los tumores linfoides gástricos corresponden a linfomas de estirpe celular B. En términos histológicos, estos tumores son linfomas superficiales bien diferenciados (de tejido linfoide asociado a las mucosas [MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*]) y linfomas muy malignos de células grandes. Igual que en el adenocarcinoma gástrico, la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de padecer linfoma gástrico en general, y de linfoma MALT en particular. Los linfomas de células grandes de estómago por lo general se diseminan a los ganglios linfáticos regionales (a menudo al anillo de Waldeyer) y después pueden diseminarse.

TRATAMIENTO

Linfoma gástrico primario

El linfoma gástrico primario es una enfermedad mucho más fácil de tratar que el adenocarcinoma gástrico, lo que subraya la necesidad de establecer muy bien el diagnóstico. El tratamiento antibiótico para erradicar la infección por *H. pylori* ha dado lugar a una regresión cercana al 75% de los linfomas MALT y debe tenerse en mente como posibilidad antes de la cirugía, radioterapia o quimioterapia en las personas con este tipo de tumor. La falta de respuesta a este tratamiento antibiótico se ha vinculado con una anomalía cromosómica específica, es decir, t(11;18). Los pacientes que responden deben someterse a un seguimiento endoscópico periódico porque aún no se sabe si la clona neoplásica se elimina o tan sólo se suprime, aunque la respuesta al tratamiento antimicrobiano es bastante duradera. La gastrectomía subtotal, por lo general seguida de quimioterapia combinada, ha permitido lograr tasas de supervivencia a cinco años de 40-60% en pacientes con linfomas de alta malignidad, pero circunscritos. La necesidad de realizar una cirugía mayor tampoco es clara, sobre todo en personas con signos radiográficos preoperatorios de metástasis ganglionares, en quienes la quimioterapia por sí sola (CHOP [ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona] más rituximab) constituye un tratamiento eficaz. No se ha definido la utilidad de la radioterapia, porque casi todas las recurrencias se desarrollan en sitios distantes.

SARCOMA GÁSTRICO (NO LINFOIDE)

Los leiomiosarcomas y GIST componen entre 1-3% de las neoplasias gástricas. Se ubican sobre todo en las paredes anterior y posterior del fondo gástrico, y a menudo se ulceran y sangran. Incluso las lesiones de aspecto histológico benigno pueden comportarse de forma maligna. Los leiomiosarcomas rara vez invaden las vísceras adyacentes y no envían metástasis hacia los ganglios linfáticos, pero pueden diseminarse al hígado y los pulmones. El tratamiento más adecuado es la ablación quirúrgica, y debe tenerse en mente un tratamiento posoperatorio de tres años después de extirpar un GIST cuando el tumor primario exhibe características de alto riesgo. Todos estos tumores deben analizarse para investigar si hay una mutación en el receptor de la tirosina cinasa *c-kit*. Los GIST no mejoran con la quimioterapia habitual; sin embargo, cerca de 50% de los pacientes exhibe una respuesta objetiva y una supervivencia prolongada cuando reciben mesilato de imatinib (400 a 800 mg diarios por VO), que es un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa *c-kit*. Muchas personas con GIST cuyos tumores son resistentes a la acción del imatinib mejoran con sunitinib o regorafenib, otro inhibidor de la tirosina cinasa *c-kit*.

TUMORES DEL INTESTINO DELGADO

Los tumores del intestino delgado componen <3% de las neoplasias gastrointestinales. Por su rareza e inaccesibilidad, a menudo se retrasa el diagnóstico correcto. Los síntomas abdominales suelen ser inespecíficos y mal definidos, y los estudios radiográficos convencionales del tubo digestivo alto y bajo suelen tener aspecto normal. Debe considerarse el diagnóstico de tumores de intestino delgado en el diagnóstico diferencial en las siguientes situaciones: 1) episodios recurrentes e inexplicados de dolor abdominal cólico; 2) episodios intermitentes de obstrucción intestinal, en especial en ausencia de enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, *inflammatory bowel disease*) o de cirugía previa; 3) intususcepción en el adulto, y 4) evidencia de hemorragia intestinal crónica en presencia de exploración endoscópica y convencional negativa. Debe considerarse la valoración cuidadosa con bario del intestino delgado en tales circunstancias; la exactitud diagnóstica puede mejorar con la infusión de bario por una sonda nasogástrica colocada en el duodeno (enteroclisis). Otro método consiste en realizar procedimientos endoscópicos con cápsula.

TUMORES BENIGNOS

Es difícil predecir la histología de los tumores benignos del intestino delgado sólo con los datos clínicos y radiográficos. La sintomatología de los tumores benignos es inespecífica, y las manifestaciones más frecuentes son dolor, obstrucción y hemorragia. Estos tumores suelen descubrirse durante la quinta y sexta décadas de vida, y son más frecuentes en el tercio distal del intestino delgado que en el proximal. Los tumores benignos más frecuentes son adenomas, leiomiomas, lipomas y angiomas.

Adenomas Comprenden a los tumores de células de los islotes y de las glándulas de Brunner, además de los adenomas polipoides. Los *adenomas de células de los islotes* se ubican en ocasiones fuera del páncreas; los síndromes asociados se describen en el **capítulo 80**. Los *adenomas de las glándulas de Brunner* no son neoplasias verdaderas, sino una hipertrofia o una hiperplasia de las glándulas de la submucosa duodenal. Se presentan como pequeños nódulos en la mucosa del duodeno que secretan un moco alcalino muy viscoso. Muy a menudo, constituyen un signo radiográfico casual, sin un cuadro clínico específico.

Adenomas polipoides Cerca de 25% de los tumores benignos del intestino delgado corresponde a adenomas polipoides **(cuadro 77-2)**. Se manifiestan en forma de pólipos únicos o, con menos frecuencia, como adenomas vellosos papilares. Como ocurre en el colon, la variedad sésil o papilar del tumor se acompaña en ocasiones de un carcinoma. Algunos pacientes con síndrome de Gardner presentan adenomas premalignos en el intesti-

Biblioteca Médica Virtual

no delgado, por lo general en el duodeno. En el síndrome de Peutz-Jeghers puede haber múltiples tumores polipoides en todo el intestino delgado (a veces, también, en el estómago, colon y recto). Los pólipos suelen ser hamartomas (pólipos juveniles) con un potencial bajo de sufrir degeneración maligna. Este trastorno, de herencia autosómica dominante, se asocia también a depósitos mucocutáneos de melanina, así como a tumores de ovario, mama, páncreas y endometrio.

Leiomiomas Estas neoplasias se originan en el músculo liso intestinal, suelen ser intramurales y afectan a la mucosa situada por encima de ellos. Si la mucosa se ulcera, puede producirse una hemorragia de tubo digestivo de gravedad variable. Es frecuente el dolor abdominal intermitente o tipo cólico.

Lipomas La ubicación más frecuente de estos tumores es el tercio distal del íleon y la válvula ileocecal. Tienen un aspecto radiotransparente característico y suelen ser intramurales y asintomáticos, aunque a veces producen hemorragias.

Angiomas Si bien no son neoplasias verdaderas, estas lesiones tienen importancia porque son una causa frecuente de hemorragia intestinal. Pueden adoptar la forma de telangiectasias o de hemangiomas. Se forman múltiples telangiectasias intestinales en un proceso no hereditario limitado al tubo digestivo o bien formando parte del síndrome hereditario de Osler-Rendu-Weber. Los tumores vasculares se manifiestan también como hemangiomas aislados, sobre todo en el yeyuno. La angiografía, en particular durante el episodio hemorrágico, es la mejor técnica diagnóstica para valorar estas lesiones.

TUMORES MALIGNOS

Aunque poco frecuentes, los tumores malignos del intestino delgado aparecen en pacientes con enteritis regional de larga evolución y celiaquía, así como en los enfermos de sida. Los tumores malignos del intestino delgado se acompañan a menudo de fiebre, pérdida de peso, anorexia, hemorragia y un tumor palpable en el abdomen. Después de los carcinomas ampollares (muchos de los cuales se originan en los conductos pancreáticos o biliares), los más frecuentes son los adenocarcinomas, linfomas, tumores carcinoides y leiomiosarcomas.

ADENOCARCINOMAS

Las neoplasias malignas primarias más frecuentes del intestino delgado son los adenocarcinomas, que representan cerca de 50% de todos los tumores malignos. Dichos tumores se desarrollan sobre todo en el tercio distal del duodeno y el tercio proximal del yeyuno, donde tienden a producir úlceras y provocar hemorragia y obstrucción. En las personas con enteritis regional de larga evolución se confunden con una úlcera duodenal crónica o con enfermedad de Crohn en la radiografía. La mejor forma de realizar el diagnóstico es por endoscopia y biopsia bajo visión directa. La ablación quirúrgica es el tratamiento de elección, y se sugieren las opciones de quimioterapia adyuvante posoperatoria que generalmente siguen a los patrones de tratamiento utilizados en el manejo del cáncer de colon.

LINFOMAS

Los linfomas del intestino delgado pueden ser primarios o secundarios. El diagnóstico de linfoma intestinal primario exige confirmación histológica cuando no hay adenopatías o hepatoesplenomegalia palpables ni signos de linfoma en la radiografía de tórax, CT, frotis de sangre periférica o aspirado y biopsia de médula ósea. Hay síntomas referidos al intestino delgado y suelen acompañarse de una lesión anatómica perceptible. El linfoma secundario del intestino delgado consiste en la afectación de este órgano por una neoplasia linfoide que se extiende desde los ganglios linfáticos retroperitoneales o mesentéricos afectados **(cap. 104)**.

El linfoma intestinal primario representa cerca de 20% de los tumores malignos del intestino delgado. Casi todos estos tumores son linfomas no Hodgkin; suelen ser difusos, de células grandes y de origen en linfocitos T. El linfoma de intestino afecta al íleon con mayor frecuencia que al yeyuno, localización a su vez más frecuente que la duodenal; esta distribución de frecuencias refleja la cantidad relativa de células linfoides normales en estas zonas anatómicas. El riesgo de linfoma de intestino delgado es mayor en personas con antecedente de haber padecido alguna enfermedad con malabsorción (p. ej., celiaquía), enteritis regional y en aquellos con función inmunitaria reducida por algún síndrome de inmunodeficiencia congénita, trasplante previo de órganos, enfermedad autoinmunitaria o sida.

La aparición de una tumoración nodular o circunscrita que reduce la luz intestinal provoca dolor periumbilical (que aumenta con los alimentos), pérdida de peso, vómito y a veces obstrucción intestinal. El diagnóstico de linfoma de intestino delgado puede sospecharse cuando en las radiografías con contraste hay signos de infiltración y engrosamiento de los pliegues de la mucosa, nódulos mucosos, zonas con úlceras irregulares o estasis del medio de contraste. El diagnóstico se confirma con una exploración quirúrgica y la extirpación de los segmentos afectados. En algunos casos el linfoma intestinal se diagnostica por medio de una biopsia transoral de la mucosa intestinal pero, puesto que la enfermedad afecta sobre todo a la lámina propia, por lo general se necesita una biopsia quirúrgica de espesor completo de la pared intestinal.

La extirpación del tumor constituye el tratamiento inicial. Tras la extirpación total, algunos pacientes reciben radioterapia posoperatoria, pero la mayoría de los especialistas prefiere administrar un tratamiento general con quimioterapia combinada durante un tiempo breve (tres ciclos). La extirpación completa del tumor no suele ser posible, ya que en el momento del diagnóstico a menudo hay diseminación intraabdominal extensa y algunas veces el tumor es multicéntrico. La probabilidad de una remisión sostenida o curación es de cerca de 75% en los pacientes con una neoplasia circunscrita, pero de alrededor de 25% en las personas con linfoma irresecable. En los pacientes con tumores no extirpados, la quimioterapia puede provocar una perforación intestinal.

Una variedad de linfoma de intestino delgado, que afecta de forma difusa a todo el intestino, se describió por primera vez en judíos orientales y árabes y se denomina *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado* (IPSID, *immunoproliferative small intestinal disease*), *linfoma mediterráneo* o *enfermedad de las cadenas pesadas α*. Es un tumor de linfocitos B. Suele manifestarse por diarrea crónica y esteatorrea con vómito y dolor abdominal de tipo cólico; algunas veces se observa hipocratismo digital. Una característica peculiar en muchas personas con IPSID es la presencia en la sangre y en las secreciones intestinales de una IgA anormal que contiene una cadena α acortada y sin cadenas ligeras. Se cree que las cadenas α anómalas son resultado de las células plasmáticas que infiltran el intestino delgado. Estos pacientes evolucionan alternando periodos de exacerbaciones con remisiones; por lo general mueren por desnutrición progresiva y consunción, o por un linfoma de gran malignidad. La administración de antibióticos orales como tetraciclinas parece ser útil en las fases incipientes de la enfermedad, lo que sugiere un posible origen infeccioso. También se ha utilizado quimioterapia combinada en los estadios más avanzados de la enfermedad con resultados variables. Los resultados son mejores cuando se combinan antibióticos y quimioterapia.

TUMORES CARCINOIDES

Se originan en las células argentafines de las criptas de Lieberkühn y se ubican desde el tercio distal del duodeno hasta el colon ascendente, zonas que se derivan desde el punto de vista embrionario del intestino medio. Más de 50% de los tumores carcinoides del intestino se ubican en el íleon distal, y la mayor parte se concentra cerca de la válvula ileocecal. Muchos tumores carcinoides del intestino son asintomáticos y con un escaso potencial de malignización, pero pueden infiltrar y enviar metástasis, lo que provoca un síndrome carcinoide **(cap. 80)**.

LEIOMIOSARCOMAS

Los leiomiosarcomas suelen medir >5 cm de diámetro, y pueden palparse en la exploración abdominal. Con frecuencia causan hemorragia, obstrucción o perforación. Estos tumores deben analizarse para detectar la expresión del receptor de c-*kit* mutante (y definir GIST) y, en presencia de metástasis, justificar el tratamiento con mesilato de imatinib o, en caso de resistencia a este fármaco, de sunitinib (Sutent) o regorafenib (Stivarga).

LECTURAS ADICIONALES

Bass AJ *et al.*: The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 513: 202, 2014.

Enzinger PC *et al.*: CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A randomized phase II study of three chemotherapy regimines plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. J Clin Oncol 34:2736, 2016.

Pennathur A *et al.*: Oesophageal carcinoma. Lancet 381:400, 2013.

Rustgi AK, El-Serag HB: Esophageal carcinoma. N Engl J Med 371:2499, 2014.

Van Cutsem E *et al.*: Gastric cancer. Lancet 388:2654, 2016.

Van Hagen P *et al.*: Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl N Med 366:2074, 2012.

Biblioteca Médica Virtual

77 Cánceres del tubo digestivo bajo

Robert J. Mayer

Los cánceres del tubo digestivo bajo incluyen tumores malignos de colon, recto y ano.

CÁNCER COLORRECTAL

FRECUENCIA

Después del cáncer pulmonar, el cáncer de colon es la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos; en 2017 hubo 135 430 casos nuevos y 50 260 decesos se debieron a cáncer colorrectal. La frecuencia ha disminuido de forma considerable en los últimos 25 años, quizá gracias al mejoramiento de las pruebas de detección. Asimismo, la mortalidad en Estados Unidos se redujo cerca de 25%, en gran parte porque los tratamientos son mejores y la detección es más oportuna.

PÓLIPOS Y PATOGENIA MOLECULAR

La mayor parte de los cánceres colorrectales, sin importar su origen, se derivan de pólipos adenomatosos. Un pólipo es una protuberancia visible bajo el microscopio en la superficie de la mucosa y se clasifica desde el punto de vista anatomopatológico en hamartoma no neoplásico (p. ej., *pólipo juvenil*), proliferación hiperplásica de la mucosa (*pólipo hiperplásico*) o pólipo adenomatoso. Sólo los adenomas son claramente precancerosos, y sólo una pequeña proporción de pólipos adenomatosos evoluciona a cáncer. Es posible identificar pólipos adenomatosos en el colon de casi 30% de los adultos y 50% de los ancianos; sin embargo, <1% de estas proliferaciones se torna cancerosa. Gran parte de los pólipos son asintomáticos y permanecen sin detectarse en la clínica. En <5% de los pacientes con estas lesiones hay sangre oculta en heces.

Se han observado varios cambios moleculares en los pólipos adenomatosos y cánceres colorrectales que parecen reflejar un proceso de múltiples pasos en la evolución de la mucosa colónica normal al carcinoma invasor que pone en riesgo la vida. Estos cambios en el desarrollo hacia la carcinogénesis comprenden, pero no se limitan a, mutaciones puntuales en el protooncogén K-*ras*; hipometilación del DNA, que provoca la activación de genes; pérdida de DNA (*pérdida de alelos*) en el lugar de un gen supresor de tumores (el gen de la poliposis adenomatosa de colon [APC, *adenomatous polyposis coli*]) en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21); pérdida de alelos en el lugar del gen supresor de tumores ubicado en el cromosoma 18q (el gen de la deleción del cáncer colorrectal [DCC, *deleted in colorectal cancer*]), y pérdida de alelos en el cromosoma 17p, asociado a mutaciones en el gen supresor de tumores *p53* **(fig. 67-2)**. Por consiguiente, el patrón proliferativo alterado de la mucosa del colon, que la convierte en un pólipo y después en carcinoma, quizá supone la activación de un oncogén por mutación, seguida y aunada a la pérdida de genes que por lo general suprimen la génesis tumoral. No se sabe si las aberraciones genéticas ocurren siempre en un orden definido. No obstante, según este modelo, se cree que las neoplasias se desarrollan sólo en los pólipos que poseen muchas de estas mutaciones (o todas).

En términos clínicos, la probabilidad de que un pólipo adenomatoso degenere en cáncer depende del aspecto macroscópico de la lesión, sus características histológicas y su tamaño. Los pólipos adenomatosos pueden ser pediculados (con tallo) o sésiles (de base plana). Los cánceres invasores son más frecuentes en los pólipos sésiles. Desde el punto de vista histológico, los pólipos adenomatosos pueden ser tubulares, vellosos (es decir, papilares) o tubulovellosos. Los adenomas vellosos, en su mayoría sésiles, se malignizan con una frecuencia tres veces mayor que los adenomas tubulares. La probabilidad de que una lesión polipoide en el colon degenere en un cáncer guarda relación con el tamaño del pólipo; es insignificante (<2%) en las lesiones <1.5 cm, intermedia (2-10%) en las lesiones de 1.5 a 2.5 cm y alta (10%) en lesiones >2.5 cm.

Tras la detección de un pólipo adenomatoso es importante analizar todo el colon por medio de endoscopia, ya que en 33% de los casos hay otras lesiones. La colonoscopia se repite de forma periódica, incluso si no se demostró malignidad previa, porque estos pacientes tienen una probabilidad de 30 a 50% de formar otro adenoma y su riesgo de padecer un cáncer colorrectal es superior a la media. Se cree que los pólipos adenomatosos tardan >5 años en crecer lo suficiente como para manifestar expresión clínica; en la mayoría de los pacientes no es necesario repetir las colonoscopias con una frecuencia superior a los tres años.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En el **cuadro 77-1** se enumeran los factores de riesgo del cáncer colorrectal.

Alimentación La causa de muchos cánceres de colon parece relacionarse con factores ambientales. Es más frecuente en las personas de clase social alta que viven en zonas urbanas. Hay una relación directa entre la mortalidad por cáncer colorrectal y el consumo *per cápita* de calorías, proteínas de la carne y grasa, y aceite alimentarios, así como con la hipercolesterolemia y la mortalidad por coronariopatía. Las variaciones geográficas en la incidencia no parecen guardar relación con las diferencias genéticas, puesto que en los grupos de migrantes la incidencia de cáncer de colon tiende a ser similar a la de los habitantes de los países que los acogen. Además, los grupos como los mormones o adventistas del séptimo día, cuyo estilo de vida y hábitos alimenticios difieren de los de la población general, tienen una frecuencia y mortalidad por cáncer colorrectal mucho menor de la esperada, en tanto que en Japón la incidencia de cáncer colorrectal ha aumentado debido a que este país ha adoptado una dieta más "occidental". Se han propuesto por lo menos tres hipótesis para explicar esta relación, ninguna de las cuales es por completo satisfactoria.

GRASAS ANIMALES Una hipótesis es que el consumo de grasas animales origina una mayor proporción de anaerobios en la microflora intestinal, lo que provoca la transformación de los ácidos biliares normales en cancerígenos. Esta hipótesis interesante se apoya en varias investigaciones sobre el aumento en la cantidad de anaerobios fecales en las heces de los pacientes con cáncer colorrectal. La alimentación con alto contenido de grasa animal (pero no vegetal) se acompaña de hipercolesterolemia y aumenta el riesgo de padecer adenomas y carcinomas colorrectales.

RESISTENCIA A LA INSULINA La gran cantidad de calorías que contiene la alimentación occidental, combinada con la inactividad física, se ha vinculado con una mayor prevalencia de obesidad. Las personas obesas desarrollan resistencia a la insulina, que aumenta de forma gradual en la sangre y origina una mayor concentración de factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor type I*). Este factor de crecimiento al parecer estimula la proliferación de la mucosa intestinal.

FIBRA Al contrario de lo que se pensaba, los resultados de numerosos estudios con asignación al azar y estudios comparativos con testigos *no han logrado* demostrar la utilidad de la fibra alimenticia o de la alimentación con abundantes frutas y verduras para evitar las recurrencias del adenoma colorrectal o el desarrollo de un cáncer colorrectal.

Sin embargo, la mayor parte de las evidencias epidemiológicas implican a la alimentación como el factor causal más importante del cáncer colorrectal, en particular la alimentación con abundantes calorías y grasa animal.

FACTORES Y SÍNDROMES HEREDITARIOS

Hasta 25% de los pacientes con cáncer colorrectal tiene algún antecedente familiar de esta enfermedad, lo que sugiere una predisposición genética. Estos cánceres hereditarios del colon pueden dividirse en dos grupos principales: los síndromes de poliposis, bien estudiados pero poco frecuentes, y los síndromes sin poliposis, más frecuentes **(cuadro 77-2)**.

Poliposis del colon La poliposis del colon (poliposis familiar del colon) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la presencia de miles de pólipos adenomatosos en todo el colon. Se transmite de forma autosómica dominante; se cree que los pocos pacientes que carecen de antecedentes familiares han contraído la enfermedad por mutaciones es-

CUADRO 77-1 Factores de riesgo para cáncer colorrectal

Alimentación: grasa animal
Síndromes hereditarios
Poliposis del colon
Poliposis relacionada con MYH
Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)
Enfermedad intestinal inflamatoria
Bacteriemia por *Streptococcus bovis*
¿Tabaquismo?

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 77-2 Síndromes hereditarios de poliposis intestinal (herencia autosómica dominante)

SÍNDROME	DISTRIBUCIÓN DE LOS PÓLIPOS	VARIEDAD HISTOLÓGICA	POTENCIAL MALIGNO	LESIONES CONCOMITANTES
Poliposis adenomatosa familiar	Colon	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome de Gardner	Intestinos delgado y grueso	Adenoma	Frecuente	Osteomas, fibromas, lipomas, quistes epidermoides, cáncer de la ampolla, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
Síndrome de Turcot	Colon	Adenoma	Frecuente	Tumores encefálicos
Poliposis relacionada con MYH	Colon	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)	Colon (a menudo proximal)	Adenoma	Frecuente	Tumores endometriales y ováricos (más a menudo), gástricos, genitourinarios, pancreáticos, cáncer biliar (menos frecuentes)
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestino delgado y colon, estómago	Hamartoma	Raro	Pigmentación mucocutánea; tumores del ovario, mama, páncreas y endometrio
Poliposis juvenil	Intestinos grueso y delgado, estómago	Hamartoma, rara vez degenera en adenoma	Raro	Diversas anomalías congénitas

pontáneas. Los estudios moleculares han relacionado la poliposis del colon con una pérdida en el brazo largo del cromosoma 5 (que comprende al gen *APC*) tanto en las células neoplásicas (mutación somática) como en las células sanas (mutación de la línea germinativa). Se ha propuesto que la pérdida de este material genético (es decir, la pérdida alélica) es la causa de la ausencia de genes supresores de tumores cuyos productos proteínicos inhibirían normalmente el crecimiento neoplásico. La presencia de tumores de los tejidos blandos y tumores óseos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, desmoides mesentéricos y cánceres ampollares vinculados a los pólipos del colon caracterizan a una subclase de poliposis del colon denominada *síndrome de Gardner*. El desarrollo de tumores malignos del sistema nervioso central (SNC) que acompañan a los pólipos del colon define al *síndrome de Turcot*. En todos estos trastornos, los pólipos del colon rara vez se presentan antes de la pubertad, pero suelen manifestarse alrededor de los 25 años de edad. Si la poliposis no se elimina por medio de cirugía, se desarrollará un cáncer colorrectal en casi todos los pacientes antes de los 40 años de edad. La poliposis de colon es resultado de un defecto en la mucosa del colon, que origina un patrón de proliferación anormal y deterioro de los mecanismos reparadores del DNA. Una vez que se detectan los pólipos múltiples que constituyen la poliposis de colon, las personas deben someterse a una colectomía total. El tratamiento médico con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), como el sulindaco e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, como el celecoxib, pueden disminuir el número y tamaño de los pólipos en pacientes con poliposis de colon; sin embargo, este efecto sobre los pólipos es sólo transitorio y el uso de NSAID no ha demostrado reducir el riesgo de cáncer. La colectomía continúa siendo el tratamiento primario y el mecanismo principal de prevención. Los descendientes de pacientes con poliposis de colon, que a menudo se encuentran en la etapa prepuberal cuando se establece el diagnóstico al padre, tienen un riesgo de 50% de presentar este trastorno precanceroso, por lo que deben someterse a exámenes con sigmoidoscopia flexible cada año hasta los 35 años de edad. La proctosigmoidoscopia es un procedimiento de detección suficiente porque los pólipos tienden a distribuirse de manera uniforme del ciego al ano, lo que hace que técnicas más costosas y con mayor penetración, como la colonoscopia o el enema de bario, sean innecesarias. Las pruebas para sangre oculta en heces son procedimientos de detección inadecuados. Si se ha identificado una mutación *APC* de la línea germinativa en un miembro de la familia afectado, otro método para la identificación de portadores son las pruebas de DNA en células mononucleares de sangre periférica en busca de la presencia de mutación *APC* específica. La detección de tales mutaciones de la línea germinativa puede ocasionar un diagnóstico definitivo antes del desarrollo de pólipos.

Poliposis relacionada con MYH La poliposis relacionada con MYH (MAP, *MYH-associated polyposis*) es un síndrome autosómico recesivo poco común causado por mutación bialélica en el gen *MUT4H*. Este trastorno hereditario puede tener presentación clínica variable, y simular la poliposis de colon o el cáncer colorrectal que aparece en individuos más jóvenes sin poliposis. Las guías para la detección y colectomía para este síndrome son menos claras que para la poliposis de colon, pero por lo general se recomienda la colonoscopia bienal a partir de los 25 a 30 años de edad.

Cáncer de colon hereditario sin poliposis El cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC, *hereditary non polyposis colon cancer*), también conocido como *síndrome de Lynch,* es otro rasgo autosómico dominante. Se caracteriza por la presencia de tres o más familiares con cáncer colorrectal documentado con estudio histopatológico, uno de los cuales es un familiar de primer grado de los otros dos, uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años de edad en la familia y cáncer colorrectal que afecta al menos dos generaciones. A diferencia de la poliposis de colon, la HNPCC conlleva una frecuencia inusualmente alta de cáncer originado en la porción proximal del colon. La mediana de edad para el desarrollo de carcinomas es <50 años, 10 a 15 años antes que la mediana de edad para la población general. Pese a tener un aspecto histológico mucinoso menos diferenciado, los tumores de la porción proximal del colon que caracterizan a la HNPCC tienen mejor pronóstico que los tumores esporádicos de personas de edad similar. En las familias con HNPCC a menudo hay personas con múltiples cánceres primarios; la relación de cáncer colorrectal con carcinoma ovárico o endometrial es especialmente fuerte en mujeres y también se ha informado de un aumento de los tumores gástricos, del intestino delgado, genitourinario, pancreaticobiliar y sebáceo. Se recomienda que los miembros de estas familias se sometan a una colonoscopia anual o cada dos años a partir de los 25 años de edad; las mujeres potencialmente afectadas deben someterse a una ecografía de pelvis y biopsia endometrial periódicas. No obstante, esta estrategia de detección todavía no ha sido validada. El HNPCC se acompaña de mutaciones en la línea germinativa de varios genes, principalmente *hMSH2* en el cromosoma 2 y *hMLH1* en el cromosoma 3. Estas mutaciones originan errores en la replicación del DNA y se piensa que provocan inestabilidad del DNA por reparación defectuosa del mismo con errores de emparejamiento, lo que se traduce en un crecimiento celular anormal y el desarrollo de tumores. El estudio de las células tumorales por análisis molecular del DNA para detectar "inestabilidad de microsatélites" o la tinción inmunohistoquímica para detectar deficiencias en las proteínas de reparación de los errores de pareamiento en pacientes con cáncer colorrectal y antecedentes familiares de esta neoplasia o de cáncer endometrial facilita la identificación de los probandos con cáncer de colon hereditario sin poliposis.

ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

(Cap. 319) El cáncer de colon es más frecuente en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, *inflammatory bowel disease*) de larga evolución. Las neoplasias parecen ser más frecuentes en los pacientes con colitis ulcerosa que en los que padecen colitis granulomatosa (p. ej., Crohn), pero esta impresión puede deberse en parte a que a veces es difícil diferenciar ambas enfermedades. El riesgo de que un paciente con IBD padezca cáncer colorrectal es relativamente pequeño durante los 10 primeros años de la enfermedad, pero después parece aumentar a una velocidad de casi 0.5-1% por año. El cáncer se presenta en 8-30% de los pacientes después de transcurridos 25 años. El riesgo es mayor en las personas más jóvenes con pancolitis.

Las estrategias de vigilancia del cáncer en los individuos con IBD son poco satisfactorias. Los síntomas como diarrea sanguinolenta, dolor abdominal tipo cólico y obstrucción, que indican la presencia de un tumor, son similares a las manifestaciones que origina la reactivación de la enfermedad subyacente. En las personas con antecedente de enfermedad intestinal inflamatoria de ≥15 años de evolución que continúan con exacerbaciones, la extirpación quirúrgica del colon puede reducir de forma considerable el riesgo de padecer cáncer, además de eliminar el órgano

Biblioteca Médica Virtual

efector de la enfermedad crónica de fondo. No se conoce la utilidad de técnicas de vigilancia como la colonoscopia con cepillado y biopsia de la mucosa en los pacientes menos sintomáticos con IBD crónica. La falta de uniformidad en los criterios anatomopatológicos que caracterizan a la displasia y la falta de información que demuestre que esta vigilancia reduce el desarrollo de neoplasias malignas letales han puesto en duda el valor de esta práctica costosa.

OTRAS SITUACIONES DE ALTO RIESGO

Bacteriemia por *Streptococcus bovis* Por razones desconocidas, las personas que padecen endocarditis o septicemia a causa de esta bacteria fecal parecen tener una frecuencia alta de tumores colorrectales ocultos y, tal vez, también de tumores del tercio proximal del aparato digestivo. Al parecer conviene realizar algún tipo de detección sistemática por medio de endoscopia o radiografía.

Consumo de tabaco El tabaquismo se relaciona con el desarrollo de adenomas colorrectales, sobre todo en quienes han fumado durante >35 años. No se ha propuesto alguna explicación biológica al respecto.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Se han estudiado como posibles inhibidores del cáncer de colon varias sustancias orales tanto naturales como sintéticas. Los más eficaces de estos quimioprotectores son el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, ya que se piensa que suprimen la proliferación celular al inhibir la síntesis de prostaglandinas. El consumo regular de ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de padecer adenomas y carcinomas del colon, así como de muerte por cáncer del colon; se cree que también disminuye la probabilidad de que se presenten nuevos adenomas precancerosos después de haber tratado un carcinoma del colon. La información más reciente que relaciona la concentración plasmática adecuada de vitamina D con un menor riesgo de padecer pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal parece prometedora. Se está estudiando el valor de la vitamina D como una forma de quimioprevención. Las vitaminas antioxidantes como el ácido ascórbico, los tocoferoles y el β caroteno no reducen la incidencia de adenomas ulteriores en los sujetos a quienes se extirpó un adenoma de colon. El tratamiento de sustitución de estrógenos se ha asociado a una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en las mujeres, tal vez por su efecto sobre la síntesis y composición de los ácidos biliares o por una disminución de la síntesis de IGF-I.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA

La justificación de los programas de detección de cáncer colorrectal es que la eliminación de los pólipos adenomatosos tiene un efecto preventivo del cáncer colorrectal y que la detección oportuna de cánceres localizados, superficiales en individuos asintomáticos aumenta la tasa de curación quirúrgica. Tales programas de detección tienen importancia particular en individuos con antecedentes familiares de la enfermedad en familiares de primer grado. El riesgo relativo de padecer cáncer colorrectal aumenta a 1.75 en tales individuos y puede ser incluso más alto si el familiar presentó la enfermedad antes de los 60 años de edad. El uso previo de proctosigmoidoscopia como herramienta de detección se basó en la observación de que 60% de las lesiones en etapas iniciales se ubicaban en la región rectosigmoidea. Por razones desconocidas, la proporción de cánceres de colon que se originan en el recto ha disminuido durante las últimas décadas, con un aumento correspondiente en la proporción de cánceres en el colon descendente proximal. Como tal, la posibilidad de que la proctosigmoidoscopia rígida detecte un número suficiente de neoplasias ocultas hace que se cuestione la rentabilidad del procedimiento.

Las estrategias de detección para el cáncer colorrectal que se han examinado durante las últimas décadas se enumeran en el **cuadro 77-3**.

CUADRO 77-3 Estrategias de detección para el cáncer colorrectal

Tacto rectal
Pruebas en heces
• Sangre oculta
• DNA fecal
Estudios de imagen
• Enema de bario
• Virtual (colonografía por tomografía computarizada)
Endoscopia
• Sigmoidoscopia flexible
• Colonoscopia

Muchos programas dirigidos a la detección oportuna de cánceres colorrectales se han centrado en la exploración rectal y en la detección de sangre oculta en heces (prueba de guayaco en heces). El tacto rectal debe ser parte de cualquier exploración física sistemática en adultos >40 años de edad, lo que sirve como prueba de detección para cáncer prostático en varones, es componente de la exploración pélvica en mujeres y es un procedimiento poco costoso para la detección de tumores colorrectales cuya utilidad para la modalidad de detección general de cáncer colorrectal se ha visto limitada. El desarrollo de pruebas de sangre oculta en heces ha facilitado en gran medida la detección. Por desgracia, aunque se realice de manera óptima, la prueba de sangre oculta en heces tiene limitaciones importantes como técnica de detección. Casi 50% de los pacientes con cánceres colorrectales documentados tiene una prueba negativa de sangre oculta en heces, compatible con un patrón de hemorragia intermitente de estos tumores. Cuando se han estudiado grupos con asignación al azar de personas asintomáticas, en 2-4% de los casos se encuentran resultados positivos en la prueba de sangre oculta en heces. Los cánceres colorrectales se han observado en <10% de estos casos con "pruebas positivas", con pólipos benignos detectados en otro 20-30%. Por consiguiente, no se han encontrado neoplasias colorrectales en la mayoría de individuos asintomáticos con sangre oculta en heces. No obstante, las personas que tienen resultados positivos en la prueba de sangre oculta en heces realizada de manera sistemática se someten a una valoración médica más exhaustiva, que incluye sigmoidoscopia o colonoscopia (procedimientos que son incómodos y costosos, pero que conllevan un riesgo pequeño de complicaciones significativas). El costo adicional de estos estudios parecería justificarse si pudiera demostrarse que el pequeño número de pacientes en quienes se encontró una neoplasia oculta por la detección de sangre oculta en heces tienen un mejor pronóstico y prolongación de la supervivencia. Estudios clínicos prospectivos con asignación al azar han mostrado una reducción con significación estadística en la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal para individuos sometidos a prueba anual de detección de sangre oculta en heces. Sin embargo, este beneficio surge sólo después de >13 años de vigilancia y es muy costoso, porque todas las pruebas positivas (la mayor parte de las cuales son resultados positivos falsos) se estudiaron con colonoscopia. Además, es muy probable que estos estudios colonoscópicos ofrezcan la posibilidad de prevención del cáncer gracias a la eliminación de pólipos adenomatosos potencialmente precancerosos, porque la aparición de cáncer se redujo en 20% en el grupo sometido a detección anual.

Con el reconocimiento de que el proceso carcinógeno que conduce a la progresión de una mucosa intestinal normal a un pólipo adenomatoso y después a cáncer es consecuencia de una serie de cambios moleculares, los investigadores han examinado el DNA fecal en busca de mutaciones relacionadas con tales cambios moleculares como evidencia de un proceso oculto de lesiones precancerosas o como cánceres reales. Tal estrategia se estudió en >4 000 individuos asintomáticos cuyas heces se analizaron en busca de sangre oculta en heces y de 21 posibles mutaciones en el DNA fecal; estos sujetos también se sometieron a colonoscopia. Aunque la estrategia de DNA fecal sugirió la presencia de adenomas más avanzados y cánceres que la prueba de sangre oculta en heces, la sensibilidad general con el uso de colonoscopia como estándar fue <50%, lo que disminuyó el entusiasmo para continuar con la estrategia de detección de DNA fecal.

También se ha explorado el uso de estudios de imagen para la detección de cánceres colorrectales. El enema con doble contraste de aire y bario se había utilizado para identificar fuentes de sangre oculta en heces antes del advenimiento de la endoscopia de fibra óptica; lo complicado del procedimiento y los inconvenientes para el paciente limitaron su uso generalizado. La introducción de la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) llevó a la creación de la colonografía virtual (por CT) como una alternativa al uso cada vez mayor de técnicas de detección por endoscopia. Se propuso que la colonografía virtual era similar en sensibilidad a la colonoscopia y se encuentra disponible de forma más generalizada porque no exige el mismo grado de experiencia del operador que la endoscopia de fibra óptica. Sin embargo, la colonografía virtual necesita la misma preparación con catárticos que limitó la aceptación amplia de la colonoscopia endoscópica, es diagnóstica pero no terapéutica (es decir, los pacientes con lesiones sospechosas deben someterse a un procedimiento endoscópico subsiguiente para polipectomía o biopsia) y en el caso de médicos radiólogos generales, parece ser menos sensible como técnica de detección cuando se compara con los procedimientos endoscópicos.

Con el reconocimiento de que las pruebas de sangre oculta en heces no son suficientes como único método, las preocupaciones con respecto a

Biblioteca Médica Virtual

la viabilidad de los estudios de imagen y la adopción más amplia de estudios endoscópicos por los médicos de atención primaria, las estrategias de detección en individuos asintomáticos se han modificado. A la fecha, la American Cancer Society y la National Comprehensive Cancer Network recomiendan que se realice cada año la prueba de sangre oculta en heces acompañada de sigmoidoscopia flexible cada cinco años o colonoscopia cada 10 años a partir de los 50 años de edad en individuos asintomáticos sin antecedentes personales o familiares de pólipos o cáncer colorrectal. Las recomendaciones para la inclusión de sigmoidoscopia flexible se apoyan fuertemente en los resultados publicados en fecha reciente de tres estudios clínicos con asignación al azar realizados en Estados Unidos, Reino Unido e Italia que incluyeron a >350 000 individuos, los cuales demostraron de manera consistente que los exámenes sigmoidoscópicos periódicos (incluso estudios aislados) después de más de una década de seguimiento en promedio, tuvieron una reducción aproximada de 21% en el desarrollo de cáncer colorrectal y reducción de >25% en la mortalidad por enfermedades malignas. Menos de 20% de los participantes de estos estudios se sometieron a colonoscopia subsiguiente. A diferencia de la preparación con catárticos necesaria antes de los procedimientos de colonoscopia, procedimiento que sólo realizan especialistas muy capacitados, la sigmoidoscopia flexible exige sólo un enema como preparación y pueden realizarla con exactitud médicos no especialistas o asistentes médicos. Los estudios de detección con asignación al azar que utilizaron sigmoidoscopia flexible estimaron que para evitar una muerte por cáncer colorrectal era necesario estudiar a 650 individuos; esto difiere de los datos para la mamografía, en la cual el número de mujeres estudiadas para la prevención de una muerte por cáncer mamario es de 2 500, lo que refuerza la eficacia de la vigilancia endoscópica para la detección de cáncer colorrectal. Al parecer, el beneficio de la detección por sigmoidoscopia es resultado de la identificación y ablación de pólipos adenomatosos; es interesante que este beneficio se haya logrado con el uso de técnicas que dejan la mitad proximal del colon sin estudiar.

Queda pendiente ver si se demuestra que la colonoscopia de vigilancia, que ha ganado aceptación en Estados Unidos para la detección de cáncer colorrectal, es más eficaz que la sigmoidoscopia flexible. En la actualidad, los estudios clínicos con asignación al azar que se están realizando en Europa analizan este aspecto. Aunque la sigmoidoscopia flexible sólo visualiza la mitad distal del colon, lo que lleva a la hipótesis de que la colonoscopia representa un método más informativo, se ha reportado que la colonoscopia es menos exacta para la detección de cáncer proximal más que del colon distal, quizá por las consideraciones técnicas, pero también por la posibilidad de una mayor frecuencia de pólipos "planos" en el colon derecho, lo que hace más difícil su identificación. A la fecha, la colonoscopia realizada cada 10 años se ha ofrecido como alternativa a la prueba de sangre oculta en heces con sigmoidoscopia flexible periódica (cada cinco años). Se ha demostrado que la colonoscopia es superior al enema con doble contraste de aire y bario, pero también tiene mayor sensibilidad para detectar adenomas vellosos o displásicos, o bien, para cánceres en comparación con la estrategia de pruebas de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia flexible. Aún debe determinarse si la colonoscopia realizada cada 10 años a partir de los 50 años es médicamente superior y equivalente en términos económicos a la sigmoidoscopia flexible.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas Los síntomas varían con la ubicación anatómica del tumor. Puesto que el contenido intestinal es relativamente líquido cuando atraviesa la válvula ileocecal y pasa al colon derecho, las neoplasias de ciego y colon ascendente pueden llegar a ser bastante grandes, lo que causa una estenosis importante de la luz intestinal, sin provocar síntomas obstructivos o alteraciones importantes de los hábitos intestinales. Las lesiones del colon derecho suelen ulcerarse y provocar una hemorragia crónica y gradual sin modificar el aspecto de las heces. Por tanto, las personas con tumores del colon ascendente en general manifiestan fatiga, palpitaciones e incluso angina de pecho, y se les descubre una anemia microcítica e hipocrómica que indica deficiencia de hierro. Sin embargo, puesto que el cáncer puede sangrar de forma intermitente, una prueba realizada al azar para detectar sangre oculta en heces puede ser negativa. En consecuencia, la presencia inexplicada de anemia ferropénica en cualquier adulto (con la posible excepción de una mujer multípara premenopáusica) obliga a realizar un estudio endoscópico y radiográfico minucioso que permita observar todo el colon (fig. 77-1).

Debido a que las heces se concentran a medida que atraviesan el colon transverso y descendente, los tumores que se forman aquí tienden a impedir su avance, lo que origina dolor abdominal tipo cólico, algunas veces



FIGURA 77-1 Enema con doble contraste de aire y bario que muestra un tumor sésil en el ciego de un paciente con anemia ferropénica y sangre oculta en heces positiva. En la cirugía resultó ser un adenocarcinoma en estadio II.

obstrucción e incluso perforación intestinal. Las radiografías de abdomen suelen revelar lesiones anulares constrictivas (en "corazón de manzana" o en "servilletero") (fig. 77-2).

Las neoplasias situadas en el rectosigmoides se acompañan con frecuencia de hematoquezia, tenesmo y reducción del diámetro de las heces; la anemia es poco frecuente. En ocasiones estos síntomas despiertan tanto en el paciente como en el médico la sospecha de hemorroides, pero el desarrollo de rectorragia o de alteraciones en el hábito intestinal obliga a realizar de inmediato un tacto rectal y una proctosigmoidoscopia.

Estadificación, factores pronóstico y patrones de diseminación El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal depende del grado de penetración del tumor en la pared intestinal y de la presencia de metásta-

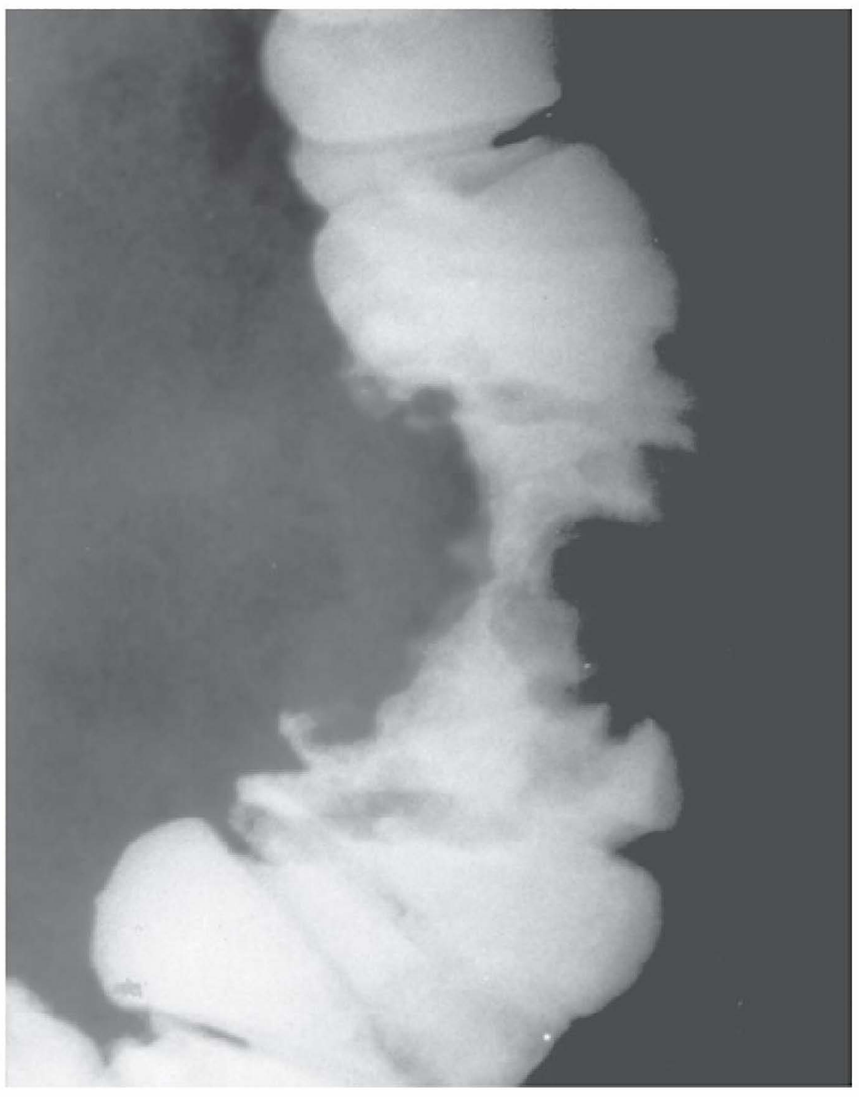


FIGURA 77-2 Adenocarcinoma anular constrictivo del colon descendente. Este aspecto radiográfico recibe el nombre de lesión "en corazón de manzana" y siempre resulta muy sospechoso de neoplasia.

Biblioteca Médica Virtual

sis en los ganglios linfáticos regionales y a distancia. Estas variables se han aplicado al método clasificatorio TNM, donde T significa el grado de penetración del tumor, N la presencia o ausencia de cáncer en los ganglios (*nodes*) linfáticos y M la presencia o ausencia de metástasis a distancia **(fig. 77-3)**. Las lesiones superficiales que no penetran en la capa submucosa (T1) o muscular (T2) se clasifican dentro del *estadio I* (T1-2N0M0); los tumores que han penetrado más profundamente sin diseminación hacia los ganglios linfáticos se clasifican dentro del *estadio II* (T3-4N0M0); la extensión hacia los ganglios linfáticos regionales define al *estadio III* (TXN1-2M0), y la diseminación metastásica hacia otros órganos como el hígado, pulmón o hueso indica *estadio IV* (TXNXM1). A no ser que existan signos evidentes de enfermedad metastásica, resulta imposible clasificar con exactitud el estadio de la enfermedad antes de la intervención quirúrgica y el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

Muchas recurrencias después de la intervención quirúrgica de un cáncer de colon ocurren durante los primeros cuatro años, lo que permite fijar el límite de cinco años como indicador fiable de curación. La probabilidad de supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal a los cinco años es directamente proporcional al estadio (fig. 77-3). Esta probabilidad ha mejorado en las últimas décadas cuando se han comparado estadios quirúrgicos similares. La explicación más verosímil de esta mejoría parece ser una estadificación transoperatoria y anatomopatológica más minuciosa. En especial, una atención más rigurosa a los detalles anatomopatológicos ha revelado que el pronóstico después de la cirugía de un cáncer colorrectal se relaciona no sólo con la presencia o ausencia de metástasis ganglionares regionales; más bien, el pronóstico puede determinarse con más precisión por el número de ganglios linfáticos dañados (de uno a tres ganglios linfáticos ["N1"] frente a cuatro o más ["N2"]) y el número de ganglios examinados. Se cree que se necesita un mínimo de 12 ganglios linfáticos examinados para definir con exactitud el estadio del tumor, y entre mayor es el número de ganglios que se examina, mejor. Otros factores de mal pronóstico después de una intervención quirúrgica total son la penetración del tumor a través de la pared intestinal y hasta la grasa pericólica, mala diferenciación histológica, perforación o adhesión del tumor a órganos adyacentes (que aumenta el riesgo de recurrencia en la zona anatómica adyacente) e invasión venosa **(cuadro 77-4)**. Sin importar el estado clínico patológico, el aumento preoperatorio de la concentración de antígeno carcinoembrionario (CEA, *carcinoembryonic antigen*) en el plasma predice una recurrencia futura. La presencia de aneuploidía y deleciones cromosómicas específicas, como la mutación en las células tumorales del gen *b-raf*, parece predecir un mayor riesgo de diseminación metastásica. Por otra parte, la detección de inestabilidad de microsatélites en el tejido tumoral se ha vinculado con una evolución más favorable. Los tumores que se originan en el lado izquierdo del colon conllevan un mejor pronóstico que los que aparecen en el lado derecho, quizá por diferencias en los patrones moleculares. Al contrario de lo que ocurre en muchas de las otras neoplasias malignas, el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal no depende del tamaño de la lesión primaria si se hacen los ajustes correspondientes según la lesión ganglionar y la diferenciación histológica.

Las neoplasias malignas del colon suelen diseminarse hacia los ganglios linfáticos regionales o el hígado por la circulación venosa porta. La víscera que recibe metástasis con más frecuencia es el hígado; es el sitio inicial de metástasis de 33% de los cánceres colorrectales recurrentes y tiene metástasis en >66% de los pacientes que mueren. En general, el cáncer colorrectal rara vez envía metástasis hacia los pulmones, ganglios linfáticos supraclaviculares, hueso o cerebro sin antes haberlo hecho al hígado. Una excepción importante a esta regla es la que se observa en pacientes con tumores primarios en el tercio distal del recto, desde donde las células tumorales se diseminan por los plexos venosos paravertebrales y evitan el sistema venoso porta para alcanzar de esta manera los pulmones o ganglios linfáticos supraclaviculares sin necesidad de invadir el hígado. En los últimos 30 años, la supervivencia promedio después de detectar metástasis a distancia ha aumentado de seis a nueve meses (hepatomegalia, pruebas de función hepática anormales) a 27 a 30 meses (pequeño nódulo hepático identificado de manera inicial por una concentración alta de CEA y luego por CT), y el tratamiento sistémico cada vez más efectivo ha mejorado aún más este pronóstico.

CUADRO 77-4 Factores pronóstico de desenlaces más sombríos después de ablación quirúrgica total del cáncer colorrectal

Diseminación del tumor a los ganglios linfáticos regionales
Número de ganglios linfáticos regionales afectados
Tumor que atraviesa la pared intestinal
Mala diferenciación histológica
Perforación
Adhesión del tumor a los órganos vecinos
Invasión venosa
Aumento preoperatorio de CEA (>5 ng/mL)
Deleción cromosómica específica (p. ej., mutación en el gen *b-raf*)
Tumor primario ubicado en el lado derecho

CEA, antígeno carcinoembrionario.

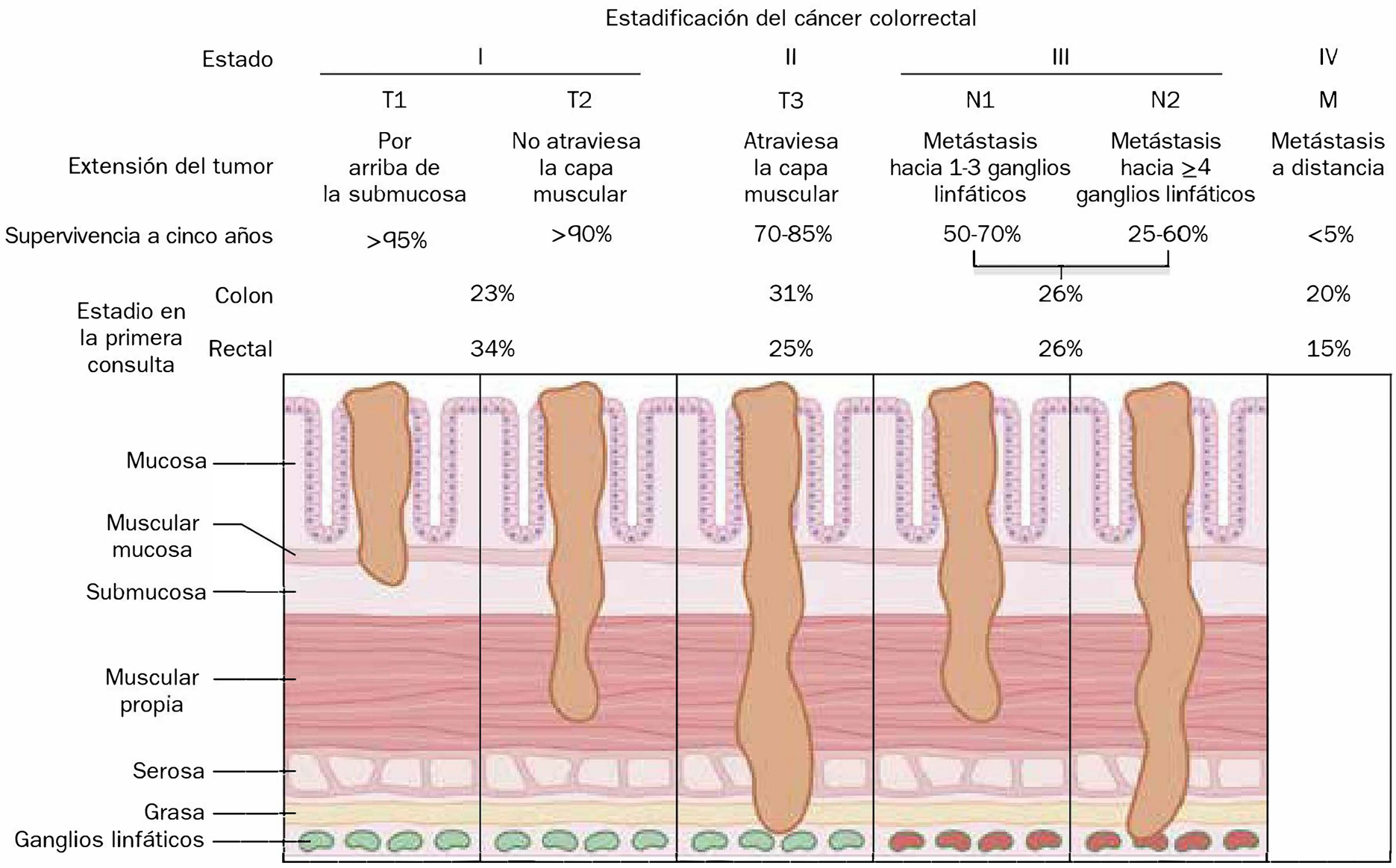


FIGURA 77-3 Estadificación y pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal.

Biblioteca Médica Virtual

El esfuerzo por utilizar los perfiles de expresión génica para identificar a los pacientes con riesgo de recurrencias o a los que se beneficiarán con el tratamiento complementario aún no ha generado resultados que cambien las prácticas. A pesar de que cada vez hay más literatura médica en la que se analiza una serie de factores para el pronóstico, el estadio patológico en el momento del diagnóstico sigue siendo el mejor factor pronóstico a largo plazo. Las personas con invasión linfovascular y una concentración preoperatoria alta de CEA tienen más probabilidades de que su evolución clínica sea más agresiva.

TRATAMIENTO

Cáncer colorrectal

La ablación total del tumor es el tratamiento óptimo cuando se detecta una lesión maligna en el colon. La valoración en busca de enfermedad metastásica consiste en exploración física meticulosa, valoración bioquímica de las pruebas de función hepática, medición de las concentraciones plasmáticas de CEA y CT de tórax, abdomen y pelvis, la cual debe realizarse antes de la intervención quirúrgica. Cuando sea posible, debe realizarse colonoscopia de la totalidad del colon para identificar neoplasias sincrónicas o pólipos. La detección de metástasis no debe impedir la cirugía en pacientes con síntomas relacionados con el tumor, como hemorragia de tubo digestivo u obstrucción, pero a menudo exige el uso de procedimientos quirúrgicos menos radicales. La necesidad de resección de un tumor primario en individuos asintomáticos con enfermedad metastásica es motivo de controversia. Al momento de la laparotomía, debe explorarse la totalidad de la cavidad peritoneal, con inspección meticulosa del hígado, pelvis y hemidiafragma, y la palpación cuidadosa de la totalidad del colon. Después de la recuperación de una cirugía completa, los pacientes deben observarse de manera cuidadosa por cinco años, con exploración física y mediciones bioquímicas en sangre semestrales. Si no se hizo una colonoscopia completa antes de la cirugía, debe realizarse en los primeros meses del posoperatorio. Algunos especialistas recomiendan medir la concentración plasmática de CEA cada tres meses por la sensibilidad de esta prueba como indicador de recurrencia tumoral indetectable por otros procedimientos. Asimismo, está indicado vigilar después el colon por medio de endoscopia o radiografía, quizá cada tres años, puesto que los pacientes que se han curado de un cáncer colorrectal tienen de 3-5% de probabilidades de presentar otro cáncer de intestino y un riesgo de >15% de padecer pólipos adenomatosos. Las recurrencias en la anastomosis (en la "línea de sutura") son poco frecuentes en pacientes de cáncer colorrectal, siempre y cuando los márgenes de intervención quirúrgica sean apropiados y sin tumor. La utilidad de CT periódicas del abdomen en busca de los primeros signos de recurrencia del tumor (lapso en el que a menudo no hay síntomas), si bien es incierta, se recomienda cada año durante los primeros tres años después de la cirugía.

Se recomienda aplicar radioterapia de pelvis a los pacientes con cáncer de recto porque la probabilidad de recurrencias regionales es de 20-25% tras la cirugía completa de tumores en estadio II o III, sobre todo si la serosa estaba afectada. Este alto porcentaje de recurrencia local se atribuye a que la extensión de la cirugía está limitada por la anatomía de la pelvis y a causa de que en la pared lateral de ésta, inmediatamente a un lado del recto, hay una rica red linfática que facilita la diseminación inicial de las células malignas hacia tejidos que no son accesibles a la cirugía. La disección cortante en lugar de roma en los cánceres rectales (*extirpación mesorrectal total*) al parecer reduce cerca de 10% la posibilidad de recurrencia del cáncer local. La radioterapia, antes o después del tratamiento quirúrgico, reduce la probabilidad de recurrencias en la pelvis pero no parece prolongar la supervivencia. La radioterapia combinada con quimioterapia con 5-fluorouracilo (5-FU) antes de la intervención quirúrgica reduce las tasas de recurrencia local y mejora la supervivencia general. La radioterapia preoperatoria está indicada en personas con un cáncer grande de recto que no puede extirparse; este tipo de lesión puede reducirse lo suficiente de tamaño como para permitir su intervención quirúrgica ulterior. La radioterapia sola no es eficaz como tratamiento primario del cáncer de colon.

El tratamiento sistémico en los sujetos con cáncer colorrectal se ha tornado más eficaz. El 5-fluorouracilo sigue siendo la base de la quimioterapia en estos casos. En 15 a 20% de los pacientes se obtiene una respuesta parcial. Si bien en los pacientes con metástasis hepáticas la probabilidad de obtener una respuesta del tumor a la quimioterapia es algo mayor cuando se administra de forma directa en la arteria hepática que por una vena periférica, el tratamiento intraarterial es costoso y tóxico y no parece aumentar la supervivencia. La administración simultánea de ácido folínico (leucovorín) mejora la eficacia del 5-FU en las personas con cáncer colorrectal avanzado, al parecer porque mejora la unión del 5-FU a su enzima efectora, la timidilato sintasa. La probabilidad de obtener una respuesta parcial combinando 5-FU con ácido folínico se triplica, aunque el efecto sobre la supervivencia es poco y no se ha establecido una dosis óptima. En general, el 5-FU se administra por vía intravenosa, pero también puede administrarse por vía oral en forma de capecitabina (Xeloda) con una eficacia en apariencia similar.

El irinotecán (CPT-11), un inhibidor de la topoisomerasa 1, se ha sumado al 5-FU y LV con el resultado de mejores tasas de respuesta y supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica. El *régimen FOLFIRI* consta de irinotecán, 180 mg/m^2 en solución a lo largo de 90 min el primer día; LV, 400 mg/m^2 en solución a lo largo de 2 h durante la administración de irinotecán, seguido inmediatamente después de una carga de 5-FU, 400 mg/m^2 y una solución continua durante 46 h con 2.4 a 3 g/m^2 cada dos semanas. El principal efecto secundario del irinotecán es la diarrea. El oxaliplatino, análogo del platino, también mejora la tasa de respuesta cuando se añade a 5-FU y LV (FOLFOX) como tratamiento inicial en los pacientes con enfermedad metastásica. El *régimen FOLFOX* consiste en infusión de LV durante 2 h (400 mg/m^2 al día), seguido de bolo de 5-FU (400 mg/m^2 al día) e infusión durante 22 h (1 200 mg/m^2) cada dos semanas, combinado con oxaliplatino, 85 mg/m^2 en infusión durante 2 h el primer día. El oxaliplatino a menudo causa neuropatía sensitiva dependiente de la dosis que, a menudo, pero no siempre, se resuelve después de la interrupción del tratamiento. Los esquemas FOLFIRI y FOLFOX tienen eficacia similar. En la enfermedad metastásica, estos regímenes pueden producir una mediana de supervivencia de dos años.

Los anticuerpos monoclonales también son eficaces para cáncer colorrectal avanzado. El cetuximab y panitumumab se dirigen contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una glucoproteína de membrana que participa en las vías de señalización y que afecta el crecimiento y proliferación de las células tumorales. Tanto cetuximab como panitumumab, cuando se administran solos, han demostrado ser beneficiosos para una pequeña proporción de personas con tratamiento previo, y cetuximab parece tener sinergia terapéutica con antineoplásicos como irinotecán, incluso en pacientes con resistencia previa a este fármaco; esto sugiere que el cetuximab puede corregir la resistencia celular a la quimioterapia citotóxica. Los anticuerpos no son eficaces en cerca de 65% del subgrupo de tumores colónicos que contienen mutaciones en los genes *ras* o *b-raf*. El uso de cetuximab y panitumumab puede ocasionar un exantema similar al del acné, y la aparición y gravedad del exantema se correlaciona con la probabilidad de la eficacia antitumoral. Los inhibidores de la tirosina cinasa de EGFR, como erlotinib o sunitinib, no parecen ser eficaces en el cáncer colorrectal.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*) y parece actuar como fármaco antiangiógeno. La adición de bevacizumab a combinaciones que contengan irinotecán y FOLFOX pareció al inicio mejorar de manera significativa los resultados observados con la quimioterapia sola, pero estudios subsiguientes sugirieron un menor grado de beneficio. El empleo de este anticuerpo monoclonal puede ocasionar hipertensión, proteinuria y mayor riesgo de padecer episodios tromboembólicos.

La información preliminar sugiere que el uso de inhibidores de los puntos de control (es decir, PD-1 y PD-2) como inmunoterapia es efectivo en el pequeño subgrupo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuyos tumores tienen deficiencia en las proteínas de reparación de los errores de pareamiento (es decir, inestabilidad de microsatélites). Los pacientes con una sola metástasis hepática, sin signos clínicos o radiográficos de otro daño tumoral, son elegibles para someterse a una hepatectomía parcial puesto que, cuando se realiza por cirujanos expertos en los pacientes seleccionados, la tasa de supervivencia a los cinco años con esta técnica es de 25 a 30%.

La administración de 5-FU y LV durante seis meses tras la cirugía del tumor en personas con cáncer en estadio III reduce 40% la tasa de recurrencia y aumenta 30% la supervivencia. La probabilidad de recurrencia se ha reducido todavía más cuando se combina oxaliplatino con 5-FU y LV (como en el régimen FOLFOX), en particular en pacientes cuyo tumor se ha diseminado hacia cuatro o más ganglios linfáticos regionales (N2). Como dato inesperado, la adición de irinotecán a 5-FU y LV, así como de bevacizumab o cetuximab al FOLFOX no

Biblioteca Médica Virtual

mejoraron de manera significativa los resultados. Al parecer, los individuos con tumores en estadio II no se benefician mucho con el tratamiento adyuvante, cuyo uso se reserva en general para pacientes con características biológicas (p. ej., tumores perforados, lesiones de T4, invasión linfovascular) que aumentan las probabilidades de recurrencias. La adición de oxaliplatino al tratamiento adyuvante para pacientes >70 años de edad y aquellos con enfermedad en etapa II no parece proporcionar beneficios terapéuticos.

En el cáncer rectal, la administración de tratamiento preoperatorio o posoperatorio combinados (5-FU más radioterapia) reduce el riesgo de recurrencia y aumenta la posibilidad de curación para pacientes con tumores en etapas II y III, con mejor tolerancia del tratamiento preoperatorio.

CÁNCER ANAL

Los cánceres del ano representan de 1 a 2% de los tumores malignos del colon. Muchas de estas lesiones se originan en el conducto anal, que se define como la zona anatómica comprendida entre el anillo anorrectal y la región situada a la mitad entre la línea pectínea (o dentada) y el borde anal. Los carcinomas que se originan en la zona proximal a la línea pectínea (es decir, en la zona de transición entre la mucosa glandular del recto y el epitelio pavimentoso del tercio distal del ano) se denominan tumores *cloacógenos*, *cuboides* o *basaloides*; cerca de un tercio de los tumores del ano tiene este patrón histológico. Los tumores malignos que se originan en la zona distal a la línea pectínea son, en términos histológicos, tumores epidermoides, se ulceran con más frecuencia y constituyen ~55% de las neoplasias malignas del ano. El pronóstico de las personas con tumores del ano basaloides o epidermoides es el mismo si se ajusta según el tamaño del tumor y la presencia o ausencia de extensión ganglionar.

El cáncer anal se asocia al virus de papiloma humano, que es el mismo microorganismo causal del cáncer del cuello uterino. Este virus se transmite por vía sexual. La infección puede originar verrugas anales (condiloma acuminado) que degeneran en neoplasia intraepitelial anal y carcinoma epidermoide. El riesgo de padecer cáncer anal es mayor entre varones homosexuales, al parecer a causa del coito anal. El riesgo de cáncer anal aumenta en varones y mujeres con sida; se cree que a causa de su inmunodeficiencia son más vulnerables a la infección por papilomavirus. La vacunación contra el virus del papiloma humano parece reducir el riesgo futuro de cáncer anal. Los cánceres anales ocurren más a menudo en personas de edad madura y son más frecuentes en mujeres que en varones. Al momento del diagnóstico, los pacientes pueden experimentar hemorragia, dolor, sensación de masa perianal y prurito.

La cirugía radical (ablación abdominoperineal con obtención de muestras de ganglios linfáticos y colostomía permanente) fue durante algún tiempo el tratamiento preferido para este tipo de tumor. La tasa de supervivencia a cinco años después de tales procedimientos era de 55 a 70% en ausencia de diseminación a ganglios linfáticos regionales y <20% si había afectación ganglionar. Otro método terapéutico que combina radioterapia de haz externo con quimioterapia (5-FU más mitomicina C) ha resultado en la desaparición demostrada por biopsia de la totalidad del tumor en >80% de las personas cuya lesión inicial medía <3 cm. Hay recurrencias tumorales en <10% de estos pacientes, lo que significa que casi 70% de las personas con cánceres anales pueden curarse con tratamiento no quirúrgico y sin la necesidad de colostomía. La cirugía radical debe reservarse para la minoría de pacientes en los que queda tumor residual después de un tratamiento inicial con radioterapia combinada con quimioterapia.

LECTURAS ADICIONALES

Brenner H *et al.*: Colorectal cancer. Lancet 383;1490, 2014.

Cao Y *et al.*: Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk of cancer. JAMA Oncol 2;762, 2016.

Lieberman D *et al.*: Screening for colorectal cancer and evolving issues for physicians and patients. A review. JAMA 316;2135, 2016.

Meyerhardt JA *et al.*: Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines Endorsement. J Clin Oncol 31:4465, 2013.

Petrelli F *et al.*: Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer. A systemic review and meta-analysis. JAMA Oncol 3: 211, 2017.

Shridhar R *et al.*: Anal cancer: Current standards in care and recent changes in practice. CA Cancer J Clin 65:139, 2015.

Strum WB: Colorectal adenomas. N Engl J Med 374:1065, 2016.

Van Cutsem E *et al.*: Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and *RAS* mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol 33:692, 2015.

78 Tumores del hígado y vías biliares

Josep M. Llovet

La morbilidad del cáncer está aumentando en todo el mundo. Los cánceres de pulmón, mama y colorrectales son los diagnosticados con más frecuencia, en tanto que los cánceres de pulmón e hígado son las causas más frecuentes de muerte por cáncer. El cáncer hepático es el sexto cáncer más común en todo el mundo, la segunda causa principal de muertes relacionadas con cáncer y una de las pocas neoplasias malignas cuya incidencia y tasas de mortalidad han estado en aumento constante. El cáncer de hígado comprende un grupo heterogéneo de tumores malignos con diferentes características histológicas y pronóstico desfavorable que van desde carcinoma hepatocelular (HCC, *hepatocellular carcinoma*; 85-90% de los casos) y colangiocarcinoma intrahepático (iCCA, *intrahepatic cholangiocarcinoma*; 10%) hasta otros tumores malignos que representan <1% de las neoplasias, como HCC fibrolaminar, HCC-iCCA mixto, hemangioepitelioma epitelioide y el cáncer pediátrico hepatoblastoma. La morbilidad del cáncer hepático está aumentando en general en casi todos los países, y se estima que para 2030 llegue a un millón de casos.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO



En general, el cáncer hepático compone 7% de todos los tipos de cáncer (~850 000 casos nuevos anuales) y el HCC constituye 90% de los cánceres hepáticos primarios. Las tasas de incidencia más altas de HCC ocurren en Asia y África Subsahariana por la alta prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B (HBV), con 20-35 casos por 100 000 habitantes. Europa del Sur y ahora Norteamérica tienen tasas de incidencia intermedia (10 casos por 100 000), en tanto que Europa del Norte y Europa Occidental tienen tasas bajas de incidencia de menos de cinco casos por 100 000 habitantes. En Estados Unidos, el cáncer hepático ocupó el número uno en cuanto al aumento de la mortalidad durante las últimas dos décadas **(fig. 78-1)**, con una incidencia de 35 000 casos por año. El HCC tiene una fuerte preponderancia en el hombre y se estima una proporción de hombres a mujeres de 2.5. La incidencia aumenta con la edad y alcanza su máximo a los 65-70 años. En chinos y en poblaciones africanas negras (donde ocurre la transmisión vertical de HBV), la media de edad es de 40-50 años. En cambio, en Japón la media de edad en los hombres en la actualidad es de alrededor de 75 años.

Los factores de riesgo para HCC están bien documentados **(fig. 78-2)**. El principal factor de riesgo es la cirrosis (y el daño hepático crónico que conlleva la inflamación y fibrosis) por cualquier causa, la cual constituye la enfermedad de fondo en 80% de los casos de HCC en todo el mundo y se debe a infección crónica por HBV o infección por el virus de la hepatitis C (HCV), consumo excesivo de alcohol, síndrome metabólico y hemocromatosis (asociada a mutaciones en la línea germinal del gen *HFE1*). Los pacientes cirróticos representan 1% de la población humana, y un tercio de ellos presentará HCC en el curso de su vida. Los estudios de seguimiento a largo plazo han establecido un riesgo anual de HCC de 2% en cirróticos infectados por HBV, y de 3-7% en los infectados por HCV. El carcinoma hepatocelular es menos frecuente en la cirrosis relacionada con deficiencia de α-1 antitripsina, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Wilson y trastornos hepáticos colestásicos. Los factores que pronostican la aparición de cáncer hepático en pacientes cirróticos se han relacionado con la gravedad de la hepatopatía (recuento plaquetario de <100 000 mm^3, hipertensión portal), el grado de rigidez del hígado según la medición con elastografía transitoria, así como firmas de genes hepáticos que capturan el *efecto de campo del cáncer*.

Por lo que respecta a factores de riesgo atribuibles, la infección por HBV (un virus de DNA que puede causar mutagénesis insercional y afecta

Biblioteca Médica Virtual

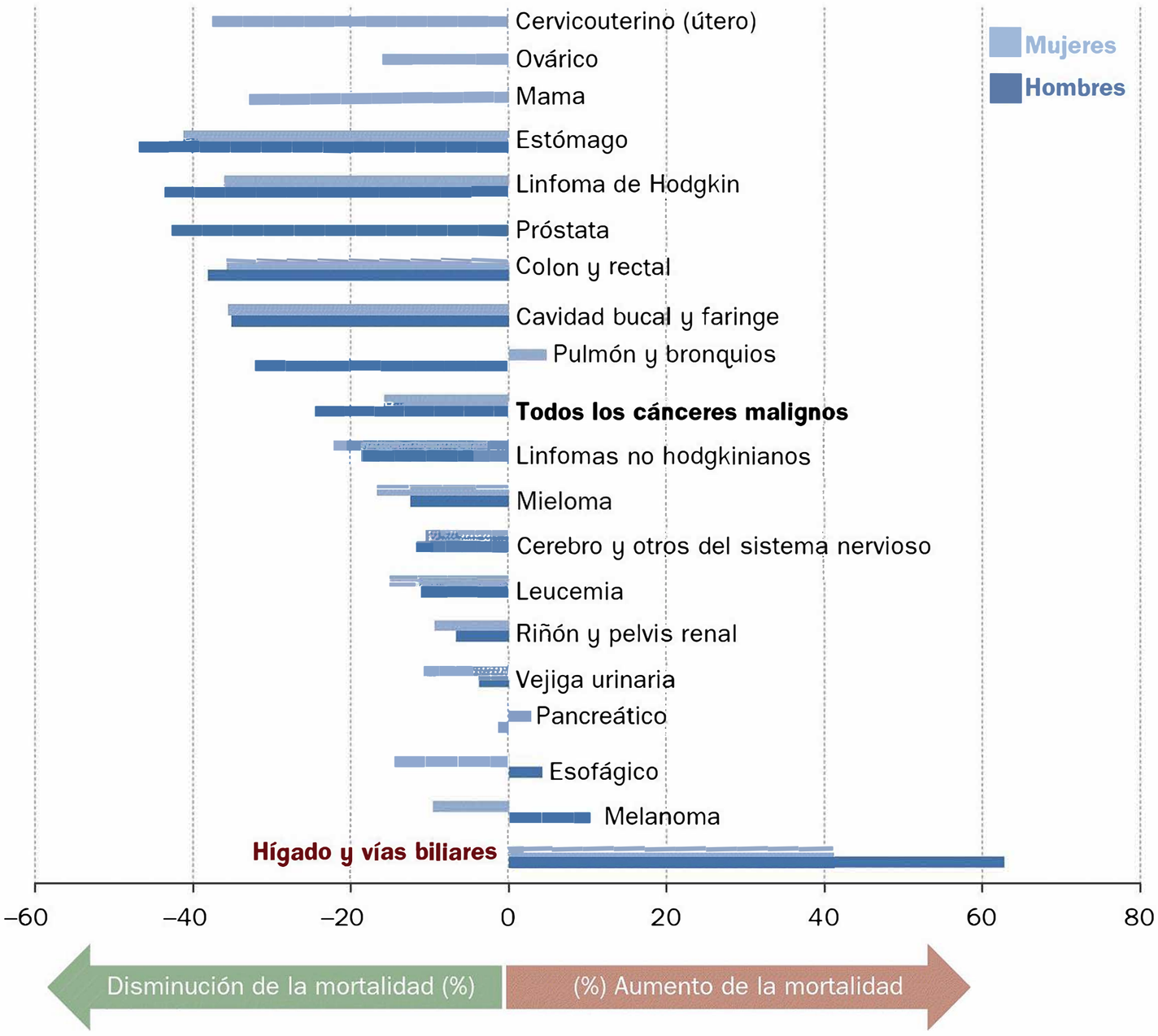


FIGURA 78-1 Tendencias en la mortalidad de pacientes con diferentes tumores malignos en Estados Unidos entre 1990 y 2009. Cambios en la mortalidad por cáncer para los diferentes tipos de tumor en Estados Unidos. El cáncer de hígado y vías biliares ocupa el primer lugar por lo que respecta a mayor mortalidad tanto en hombres como en mujeres. *(Reimpreso con autorización de JM Llovert et al.: Nat Rev Clin Oncol 12:408, 2015.)*

a 400 millones de personas en todo el mundo) ocasiona 50% de los casos de HCC, y es la causa predominante en Asia y África. Entre las personas con infección por HBV, un antecedente familiar de HCC, seropositividad para HBeAg, alta densidad viral y genotipo C son factores predictivos independientes de la aparición de HCC. Los tratamientos crónicos con antivirales eficaces contra HBV pueden reducir de modo significativo el riesgo de cáncer. La infección por HCV (un virus de RNA que afecta a 170 millones de personas) ocasiona 30% de los casos, y es la causa principal de HCC en Europa y Norteamérica. Entre los pacientes con infección por HCV, el carcinoma hepatocelular ocurre casi exclusivamente cuando hay daño hepático relevante (sea fibrosis avanzada —Metavir F3 [Metavir es un sistema de puntuación de la histología hepática que clasifica la fibrosis de 0 a 4, y las cifras más altas indican más fibrosis]— o cirrosis), sobre todo si se asocia al genotipo 1b de HCV. Además, en varios estudios se ha documentado que un polimorfismo que activa *EGFR*, el receptor de EGF, se relaciona con HCV-HCC. Los tratamientos antivirales con interferón pueden prevenir la aparición de cirrosis y de carcinoma hepatocelular. Aún no se ha establecido el efecto de los nuevos esquemas antivirales de acción directa (DAA, *direct-acting antiviral*) sobre la incidencia de carcinoma hepatocelular.

El consumo de alcohol y el síndrome metabólico debido a diabetes y obesidad interviene en cerca de 20% de los casos. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH, *no-alcoholic steatohepatitis*), relacionada con el síndrome metabólico, es ahora una nueva causa de carcinoma hepatocelular en países desarrollados. Un polimorfismo de *PNPLA3* está muy relacionado con las hepatopa-

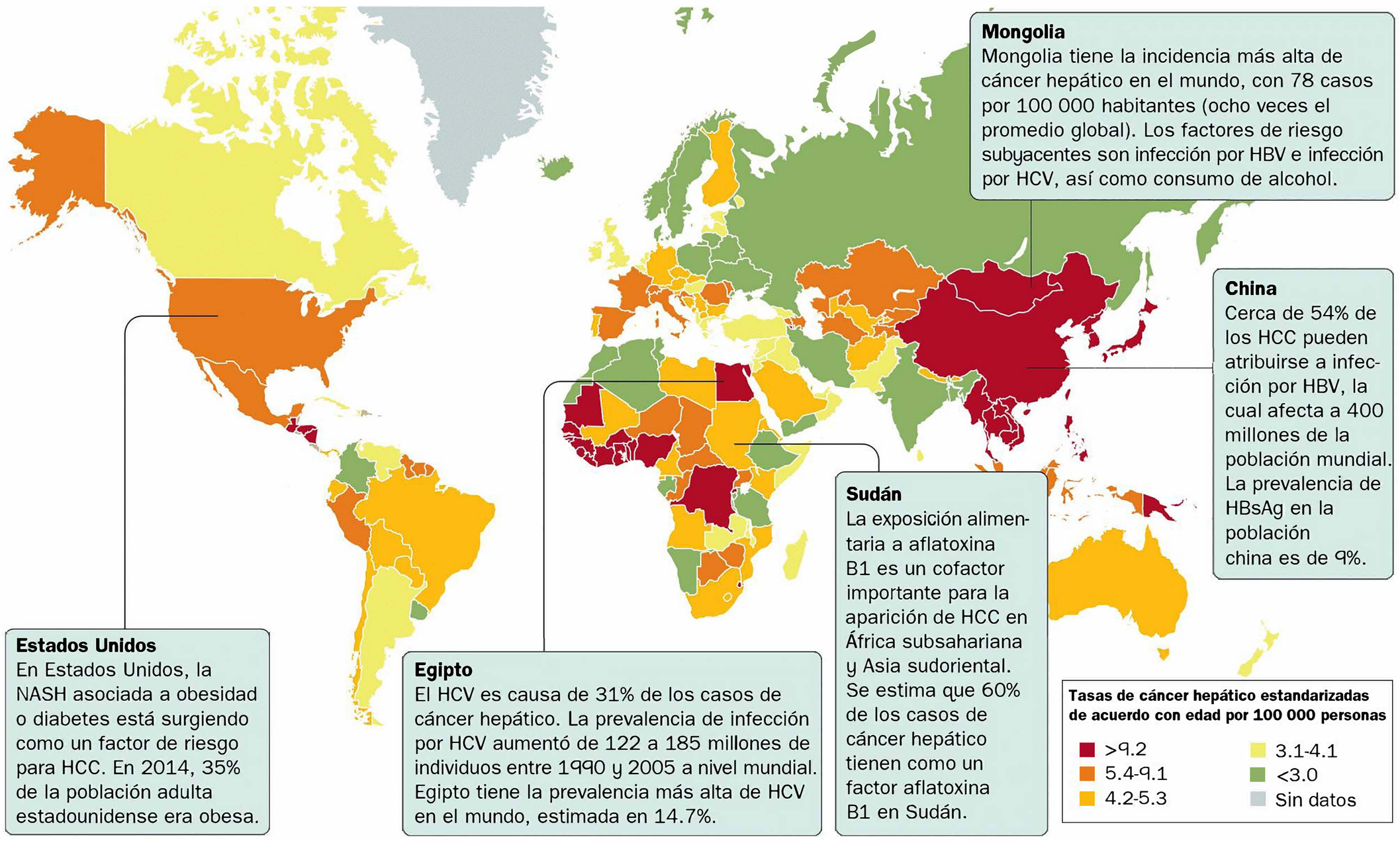


FIGURA 78-2 La carga global del carcinoma hepatocelular. Incidencia del carcinoma hepatocelular (HCC) y factores de riesgo. ASR, tasa estandarizada para edad por 100 000 habitantes. Los principales factores de riesgo para la formación de HCC son infección por HBV (China), infección por HCV (p. ej., Egipto), consumo de alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (Estados Unidos) y aflatoxina B1 (Sudán). Mongolia tiene la incidencia más alta de HCC a nivel mundial, con 78 casos por 100 000 habitantes. *(Reproducido con autorización de JM Llovet et al.: Nat Rev Dis Primers 2:16018, 2016.)*

Biblioteca Médica Virtual

tías crónicas por hígado graso y alcoholismo y la presentación de HCC. Otros factores concomitantes que contribuyen al HCC es el tabaco y la aflatoxina B1, un carcinógeno micótico presente en los suministros de alimento que induce mutaciones de *TP53*. Por último, la infección por el virus adenoasociado 2 se relaciona con HCC en individuos no cirróticos. Además de las relaciones antes descritas, los estudios de asociación de todo el genoma todavía no han confirmado polimorfismos que predispongan a la aparición del carcinoma hepatocelular.

La incidencia de carcinoma hepatocelular está aumentando en todo el mundo. El aumento de la incidencia en Estados Unidos se debe al surgimiento de hepatopatía en etapa terminal por hepatitis C, el aumento del HCC relacionado con HBV en inmigrantes de países endémicos, así como el aumento acelerado de la prevalencia de obesidad y esteatosis hepática. En Europa y Asia, el incremento ha sido menos notable. En algunos países la incidencia está disminuyendo, como en Italia y Japón, un país en que el impacto del HCC relacionado con HCV se observó por primera vez después de la Segunda Guerra Mundial. Por último, la vacunación universal contra HBV en los lactantes ha logrado disminuir la tasa de carcinoma hepatocelular relacionado con HBV en países endémicos, como Taiwán.

PATOGENIA MOLECULAR

La aparición del HCC es un proceso complejo de múltiples pasos que comienza con nódulos cirróticos precancerosos, llamados nódulos displásicos de baja malignidad que evolucionan a nódulos displásicos de alta malignidad (HGDN, *high-grade dysplastic nodules*) que pueden transformarse en carcinoma hepatocelular en etapa inicial. Estudios moleculares respaldan la importancia de los hepatocitos adultos como la célula de origen, ya sea que se transforme de modo directo en HCC o se desdiferencie en células precursoras del hepatocito. Las células progenitoras también dan origen a HCC con marcadores de progenitor.

El análisis genómico ha ofrecido una imagen clara de los principales factores que impulsan el inicio y la progresión del carcinoma hepatocelular. Este tumor se debe a la acumulación de cerca de 35-40 alteraciones genómicas somáticas por tumor, entre las cuales cuatro a ocho se consideran genes oncógenos. El HCC es un cáncer prototípico asociado a inflamación, en el que el microambiente inmunitario y la lesión oxidativa presentes en hígados con daño crónico son fundamentales para inducir mutaciones. En los HGDN preneoplásicos se han descrito mutaciones en el gen de transcriptasa inversa de telómero (*TERT*) (20% de los casos) y ganancias en 8q. La transformación oncógena ocurre tras los impactos genómicos adicionales como la activación de la vía de señalización Wnt/β-catenina, la reexpresión de genes fetales, la desregulación del aparato de plegamiento de las proteínas y la respuesta a la lesión oxidativa. Los estudios genómicos y la secuenciación de nueva generación que se realizaron durante la última década permiten una descripción del panorama de mutaciones, vías de señalización y una clasificación molecular de la enfermedad. No obstante, ninguno de estos datos se ha traducido todavía en beneficios clínicos reales para subgrupos de tumor molecularmente definidos.

Moléculas impulsoras En el cuadro 78-1 se detalla el panorama de las mutaciones impulsoras en el HCC identificadas mediante la secuenciación profunda del genoma de unas 1 000 muestras. Las mutaciones más comunes ocurren en los genes de promotor de transcriptasa inversa de telomerasa (*TERT*) (56%), *TP53* (27%), *CTNNB1* (26%), *ARID2* (7%), *ARID1A* (6%) y *AX1N1* (5%). Estos genes mutados participan en el control del ciclo celular y la senescencia, *TERT* o *TP53*, en la diferenciación celular, *CTNNB1* y *AXIN-1*, y en la remodelación de cromatina, *ARID2* y *ARID1A*. Los genes comúnmente mutados en otros tumores sólidos, como *EGFR*, HER2, *PIK3CA, BRAF* o *KRAS*, raras veces mutan en el carcinoma hepatocelular (<5%). Por consiguiente, las moléculas "impulsoras" más importantes en la actualidad no pueden tener un tratamiento dirigido. Algunos factores de riesgo se relacionan con anomalías moleculares específicas. El HBV se integra en el genoma de genes impulsores, como el promotor de *TERT, MLL4* y ciclina E1 (*CCNE1*). Parece que la infección por HCV y el consumo excesivo de alcohol guardan una relación importante con mutaciones en *CTNNB1*. Las mutaciones en *TP53* son las mutaciones más frecuentes con un punto caliente específico de mutación (R249S) en personas con exposición a la aflatoxina B1.

Los estudios en que se ha valorado las alteraciones en el número de copias en el carcinoma hepatocelular han identificado de modo constante: i) amplificaciones de alto nivel con una prevalencia de 5-10% que contienen oncogenes en 11q13 (CCND1 y *FGF19*) y 6p21 (*VEGFA*), amplificación focal de *TERT* y deleción homocigótica de *CDKN2A*, y ii) amplificaciones comunes que contienen genes *MYC* (ganancia de 8q) y *MET* (7q31 con ganancias focales). Las amplificaciones de alto nivel de 11q13 incluyen *CCND1* y *FGF19*, las cuales han demostrado ser oncogenes importantes en el carcinoma hepatocelular y son blancos terapéuticos potenciales. Asimismo, se identificaron ganancias de alto nivel de 6p21 que contienen más de cuatro copias de *VEGFA* en 4-8% de los carcinomas hepatocelulares. La amplificación de *VEGFA* puede inducir proliferación tumoral al desatar la secreción de factor de crecimiento hepatocítico mediada por macrófago.

CUADRO 78-1 Anomalías moleculares comunes en el HCC[a]

VÍA	BLANCO	PREVALENCIA (%)
Mutaciones		
Estabilidad de telómero	Promotor de *TERT*	56
p53/control de ciclo celular	*TP53*	27
	ATM	3
	RB1	3
Señalización de Wnt/ β-catenina	*CTNNB1*	26
	AXIN1	5
Remodelado de cromatina	*ARID1A*	6
	ARID2	7
	KMT2A	3
	KMT2C	3
Vía de Ras/PI3K/MTOR	*RPS6KA3*	3
	TSC1/TSC2	3
Lesión oxidativa	*NFE2L2*	3
	KEAP1	3
Amplificaciones focales de alto nivel		
Señalización de VEGF	*VEGFA*	3
Señalización de RGF	*FGF19*	6
Control del ciclo celular	*CCND1*	7
Blanco con deleción homocigótica		
TP53/control del ciclo celular	*CDKN2A*	5
	TP53	4
	RB1	4
Señalización de Wnt/β-catenina	*AXIN1*	3

[a] Mutaciones recurrentes, amplificaciones focales o deleciones homocigóticas en HCC con base en análisis de secuenciación de nueva generación.

Vías de señalización Se han implicado varias vías de señalización en la progresión y diseminación del HCC. La activación de estas vías puede deberse a alteraciones estructurales (mutaciones y amplificaciones o pérdidas) o modificaciones epigenéticas. En suma, *a*) la sobreexpresión de TERT ocurre en 90% de los casos, sobre todo en relación con mutaciones o amplificaciones de *TERT* promotoras; *b*) la inactivación de p53 y las alteraciones del ciclo celular son defectos importantes en el HCC, sobre todo en casos relacionados con infección por HBV; *c*) la activación de la vía de señalización Wnt/β-catenina se observa en 50% de los casos, como resultado de mutación de β-catenina o *AXIN1* o la sobreexpresión de receptores Frizzled o inactivación de E-cadherina; *d*) la vía de PI3K/PTEN/Akt/mTOR es activada en 40-50% de los carcinomas hepatocelulares debido a mutación y deleción focal de los genes del complejo de la esclerosis tuberosa (*TSC)1/TSC2*, *PTEN,* sobreexpresión de ligando de EGF o señales de IGF corriente arriba; *e*) la señalización de la vía Ras/MAPK es activada en la mitad de los HCC en fase temprana y casi en todos los que están en etapa avanzada, la activación es resultado de la señalización corriente arriba por la activación de EGF, IGF y MET, y por el silenciamiento epigenético de supresores de tumor como *NORE1A* y *RASSF1A15*; *f*) la señalización de receptor del factor de crecimiento similar a insulina (IGFR, *insulin-like growth factor receptor*) es activada en 20% de los casos por la sobreexpresión del ligando oncógeno IGF2 o la pérdida alélica que afecta el IGF2R supresor de tumor; *g*) desregulación del receptor de c-MET y su ligando HGF, decisiva para la regeneración del hepatocito después de lesión hepática, y son fenómenos comunes en el HCC avanzado (50%); *h*) la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es la piedra angular de la angiogénesis en el HCC, junto con vías angiógenas activadas como la señalización de Ang2 y FGF, e *i*) los complejos de remodelación de cromatina y los reguladores epigenéticos suelen estar alterados en el HCC por mutaciones de *ARID1A* y *ARID2*. En la actualidad se están evaluando en estudios fase I-III varios fármacos que se dirigen a estos procesos diferentes.

Clases moleculares y firmas génicas para el pronóstico Hay estudios genómicos que revelan dos subclases moleculares de carcinoma hepatocelular, y cada una de ellas representa cerca de 50% de los pacientes.

Biblioteca Médica Virtual

La subclase proliferativa es enriquecida por la activación de Ras, mTOR y la señalización del factor de crecimiento similar a insulina (IGF) y la amplificación de *FGF19*, y se asocia a causas relacionadas con HBV, sobreexpresión de α-fetoproteína y pronóstico desfavorable (sobre todo los tumores enriquecidos en marcadores de células progenitoras. En cambio, la subclase no proliferativa contiene un subtipo caracterizado por mutaciones de *CTNNB1* y un mejor pronóstico. Se ha propuesto otra clasificación basada en el estado inmunitario. Define una clase de HCC inmunitario en cerca de 25% de los casos caracterizado por infiltrado inmunitario con expresión de PD1/PDL1, enriquecimiento de la activación de linfocitos T y mejor pronóstico. Aún no se ha logrado que las subclases moleculares se traduzcan de modo directo en decisiones clínicas.

PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA

Prevención La prevención primaria del HCC se logra con inmunización contra HBV y el tratamiento eficaz de la infección por HBV y HCV. Los estudios en que se examina el efecto de la vacunación universal contra la infección por HBV se iniciaron en Taiwán en 1984 y han informado una disminución importante en la incidencia de HCC. En la actualidad, se recomienda la vacunación contra HBV en todos los recién nacidos y grupos de alto riesgo, conforme a las guías de la OMS. También se recomienda la vacunación en personas con factores de riesgo de adquirir infección por HBV, como trabajadoras sociales, personas que viajan a zonas donde prevalece la infección por HBV, usuarios de drogas inyectables y personas con múltiples parejas sexuales.

Los tratamientos antivirales eficaces para pacientes con infección crónica por HBV (que logran títulos virales no detectables [DNA de HBV circulante]) reducen el riesgo de formación de HCC. La evidencia de este efecto está respaldada por un estudio con asignación al azar y varios estudios de cohortes. Respecto de la infección por HCV, la erradicación de hepatitis C da lugar a disminución de la incidencia de HCC. Los tratamientos antivirales que logran una respuesta virológica sostenida (SVR, *sustained virological response*) en personas con hepatitis crónica previenen la aparición de la enfermedad en etapa avanzada y la cirrosis y, por tanto, disminuyen el riesgo de HCC. Sin embargo, una vez que se establece la cirrosis, ninguna evidencia de alto nivel sugiere que la SVR conduzca a prevención del HCC. En un metaanálisis de estudios de observación se llegó a la conclusión de que los esquemas con interferón que logran SVR en cirróticos se asociaron a una reducción importante del riesgo de HCC. El tratamiento de la infección por HCV ha avanzado mucho con los nuevos antivirales farmacológicos (DAA, *drug antiviral agents*) que generaron tasas de SVR de >90% después de 12 semanas de tratamiento. En algunos estudios de observación con seguimiento breve se informó una incidencia anual de carcinoma hepatocelular de 3-5% en cirróticos después del tratamiento satisfactorio con DAA, una frecuencia similar a la de los pacientes no tratados y más alta que la observada con los tratamientos a base de interferón. Asimismo, hay controversia sobre el efecto de la SVR tras DAA sobre la recurrencia de HCC después de tratamientos curativos. Algunos estudios parecen indicar una tasa de recurrencia a seis meses más alta que en controles históricos, lo que resalta la necesidad de estudios prospectivos a gran escala. Es prematuro estimar el efecto del tratamiento con DAA sobre la carga viral del HCC. Debido a todas estas circunstancias, se continúa recomendando vigilancia en cirróticos que logran una respuesta virológica sostenida.

Se han propuesto otros fármacos quimiopreventivos putativos para reducir la incidencia de HCC en poblaciones en riesgo, como estatinas y metformina. No obstante, la evidencia no es tan sólida como para recomendar estos tratamientos en pacientes con riesgo. Por último, el consumo de café se relaciona con una reducción del riesgo de HCC en estudios de población.

Vigilancia El objetivo de la vigilancia es obtener una reducción de la mortalidad relacionada con la enfermedad. Esto suele lograrse con la detección temprana que mejora la aplicabilidad y rentabilidad de tratamientos curativos. Las guías de Estados Unidos y europeas recomiendan vigilancia en personas con riesgo alto de HCC con base en los análisis de rentabilidad. Como regla general, se consideran poblaciones de alto riesgo a las que presentan un umbral de incidencia de >1.5% para cirróticos y 0.2% para pacientes con hepatitis B crónica. Sin embargo, la solidez de las pruebas que respaldan la vigilancia es moderada y se basa en dos estudios con asignación al azar, realizados en China, y metaanálisis de estudios de observación. En general, estos estudios concluyen que la vigilancia permite identificar a personas con tumores más pequeños que tienen más probabilidades de someterse a procedimientos curativos. Dado el sesgo de anticipación diagnóstica y el sesgo de duración de la enfermedad, no puede concluirse que la vigilancia en última instancia reduzca la mortalidad por HCC.

Se recomienda vigilancia para cirróticos por cualquier causa, los que tienen fibrosis avanzada relacionada con HCV (puntuación Metavir de F3) y para los individuos con infección crónica por HBV si se trata de un asiático de >40 años, un africano de >20 años o si hay un antecedente familiar de HCC. Respecto de la disfunción hepática, la cirrosis avanzada (clase C de Child-Pugh) impide utilizar tratamientos potencialmente curativos, por lo que no se recomienda la vigilancia. Una excepción son los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, sin importar el estado funcional hepático, quienes deben someterse a detección sistemática de HCC para detectar tumores que rebasan los criterios habituales y definir normativas de prioridad para el trasplante. Las guías clínicas todavía no recomiendan los sistemas de puntuación complejos para identificar poblaciones en riesgo.

La ecografía cada seis meses es el método de vigilancia recomendado. Tiene una sensibilidad de 65-80% y una especificidad de >90% para la detección temprana. Un intervalo de tres meses no mejora los resultados, y la supervivencia es menor con intervalos de 12 meses que con los de seis meses. Se recomienda un intervalo de seguimiento más breve (cada tres a cuatro meses) cuando se ha detectado un nódulo de <1 cm. No se recomienda la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) ni la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) como estudios de detección, dada la falta de datos sobre la exactitud, alto costo y posible daño (es decir, radiación por la CT). En situaciones excepcionales, pueden tenerse en cuenta estas técnicas en personas con obesidad e hígado graso, en quienes es difícil la visualización con ecografía. Es necesario desarrollar biomarcadores tumorales exactos para la detección temprana. Las concentraciones de α-fetoproteína (AFP) identifican a personas con carcinoma hepatocelular y tiene una sensibilidad de 60%, pero son altos los resultados positivos falsos. La desventaja principal de la AFP es que sólo pocos tumores en etapa temprana (cerca de 20%) presentan concentraciones séricas anormales de AFP. La combinación de AFP con ecografía realizada por personal experimentado sólo aumenta 6-8% la tasa de detección de HCC. No obstante, todavía se utilizan mucho las pruebas de AFP, y esto sigue siendo motivo de debate. En particular, las pruebas de AFP podrían considerarse en poblaciones especiales o en entornos de atención médica en que no se cuenta con ecografía. Se desconoce la exactitud de otros biomarcadores séricos propuestos, como des-γ carboxiprotrombina (DCP) y la fracción L3 de la AFP (AFP-L3), en la detección temprana.

Pese a que la vigilancia es rentable en el carcinoma hepatocelular, la aplicación global de tales programas abarca a cerca de 50% de la población objetivo en Europa, y a alrededor de 30% en Estados Unidos. Las políticas de salud pública que fomentan la aplicación de estos programas deben conducir a un aumento de la detección temprana del tumor.

Diagnóstico El HCC por lo general se diagnostica en etapas tempranas o intermedias en países occidentales, pero en etapas avanzadas en casi todos los países asiáticos (excepto Japón) y africanos. Un programa de vigilancia genera un diagnóstico temprano en 70-80% de los casos. En estas etapas, el tumor es asintomático y el diagnóstico puede establecerse con métodos no invasivos (radiológicos) o invasivos (biopsia). Sin vigilancia, se descubre el HCC como un hallazgo radiológico o por síntomas relacionados con cáncer. Si se han manifestado síntomas, la enfermedad ya se encuentra en una etapa avanzada y tiene una mediana de esperanza de vida de <1 año. Los síntomas consisten en malestar general, pérdida de peso, anorexia, molestia abdominal o signos relacionados con disfunción hepática avanzada.

DIAGNÓSTICO NO INVASIVO (RADIOLÓGICO) Los pacientes alistados en un programa de vigilancia se diagnostican por la identificación de un nuevo nódulo hepático en la ecografía abdominal. Los criterios para estudios no invasivos sólo pueden aplicarse a cirróticos, y se basan en técnicas de imágenes obtenidas mediante CT tetrafásica multidetector (las cuatro fases son no intensificada, arterial, venosa y tardía) o MRI dinámica intensificada con medio de contraste. En la **figura 78-3** se resume un flujograma de diagnóstico y normativa de recordatorio que recomiendan las guías estadounidenses y europeas. El diagnóstico radiológico se logra con un alto grado de confianza cuando la lesión es de ≥2 cm de diámetro y muestra los *datos radiológicos característicos de HCC* mediante una técnica de imágenes. Con los estudios de imágenes intensificadas con medio de contraste, el dato distintivo del HCC consiste en la captación vascular del nódulo en la fase arterial con lavado en las fases venosa portal y tardía. Este patrón radiológico captura la naturaleza hipervascular característica del carcinoma hepatocelular. En estas circunstancias, la especificidad diagnóstica es de cerca de 95-100%, y no se necesita una biopsia. Para las lesiones de 1-2 cm de diámetro, los datos radiológicos característicos del HCC definen el diagnóstico, pero necesita confirmarse con dos técnicas de imágenes en cen-

Biblioteca Médica Virtual

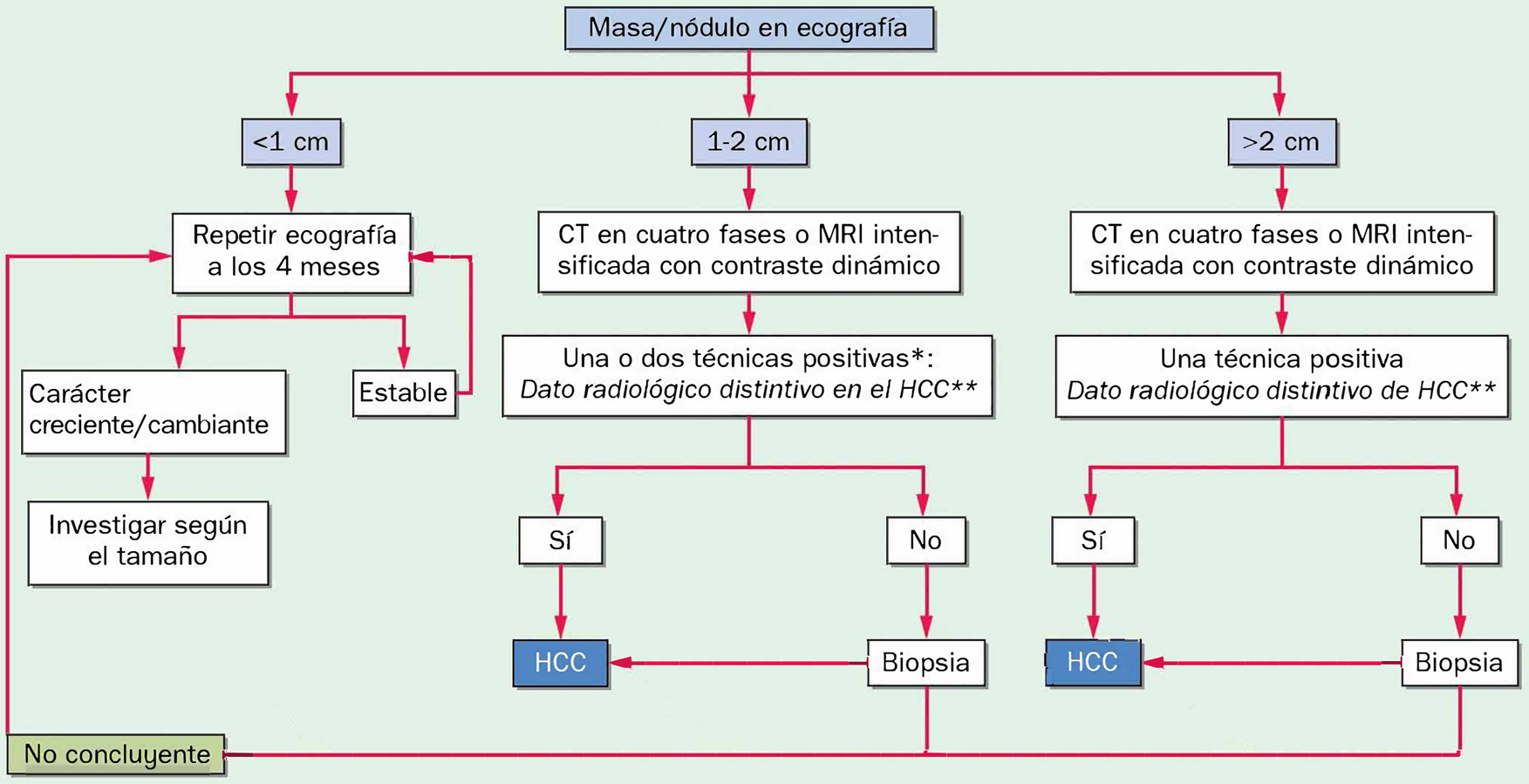


FIGURA 78-3 Esquema de diagnóstico para HCC (EASL) de recordatorio. EASL, European Association for the Study of Liver Disease; HCC, carcinoma hepatocelular. *(Reimpresa con autorización de EASL-EORTC guidelines. J Hepatology 56: 908, 2012.)*

tros no especializados. Es improbable que los nódulos de <1 cm sean HCC y serían muy difíciles de diagnosticar; por tanto, se recomienda el seguimiento ecográfico a los tres a cuatro meses. La resonancia magnética con medios de contraste específicos del hígado podría ayudar al diagnóstico de HCC, pero su especificidad todavía no es óptima. La ecografía intensificada con contraste (CEUS, *contrast-enhanced ultrasound*) y la angiografía son menos exactas para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) tiene un desempeño deficiente para el diagnóstico temprano. Las concentraciones de AFP de ≥400 ng/100 mL son muy sospechosas, pero no diagnósticas de HCC de acuerdo con las guías.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Es necesario el diagnóstico histopatológico en dos circunstancias: *a*) en personas sin cirrosis y *b*) cuando el estudio radiológico no es característico en por lo menos una de dos técnicas de imágenes (CT y MRI). Esto ocurre sobre todo en las lesiones de HCC en etapa temprana. La biopsia no es una norma de referencia ideal, por la variación que introduce el muestreo y las complicaciones. La sensibilidad de las biopsias hepáticas va de 70-90% para todos los tamaños de tumores, pero disminuye a <50% en los tumores de 1 a 2 cm de tamaño. El riesgo de complicaciones como la siembra del tumor y la hemorragia después de una biopsia hepática es de alrededor de 3%. Un histopatólogo experto debe evaluar las biopsias. Las tinciones especiales pueden ayudar a resolver las dudas diagnósticas. La tinción positiva en dos de cuatro marcadores [glipicano 3 (GPC3), glutamina sintetasa, proteína de choque térmico 70 (HSP70) y clatrina de cadena pesada] es muy específica para el HCC. Los ensayos de expresión de genes (glipican 3, LYVE1 y survivina) también pueden diferenciar los nódulos displásicos de alta malignidad del carcinoma hepatocelular en etapa temprana. Puede pensarse en más tinciones para detectar las características de células progenitoras (K19 y EpCAM) o valorar la neovascularización (CD34). Una biopsia negativa no elimina el diagnóstico de HCC. Se recomienda una segunda biopsia en casos de hallazgos no concluyentes, o crecimiento o cambio en el patrón de intensificación identificado durante el seguimiento. Las guías europeas recomiendan obtener muestras de tejido en todos los estudios de investigación del carcinoma hepatocelular, aun cuando se cumplan los criterios radiológicos.

TRATAMIENTO

Sistemas de estadificación y asignación de tratamiento Dichos sistemas tienen como propósito clasificar a los pacientes de acuerdo al pronóstico y desenlace, y asignar los mejores tratamientos disponibles de acuerdo con la evidencia; el más aceptado es el de la clasificación Barcelona-Clinic-Liver Cancer (BCLC) que está aprobada por las guías clínicas de Estados Unidos y europeas **(fig. 78-4)**. Este sistema de estadificación define cinco subclases de pronóstico y asigna tratamientos específicos para cada etapa. El sistema de estadificación de BCLC se ha validado externamente en múltiples estudios. Es un sistema dinámico que permite la incorporación de nuevos tratamientos y variables dependientes de tratamiento a medida que surge nueva evidencia. Se ha demostrado que seis tratamientos mejoran la supervivencia en el HCC, cinco son adoptados por las guías clínicas y la clasificación BCLC: resección quirúrgica, trasplante hepático, ablación con radiofrecuencia (RF), quimioembolización y el inhibidor multicinasa sorafenib. El sistema BCLC también incorporará lenvatinib como primera opción y regorafenib como patrón de tratamiento en pacientes con HCC avanzado que experimentan progresión mientras reciben sorafenib, como consecuencia de un estudio clínico con asignación al azar (RCT, *randomized controlled trial*) positivo. La clasificación BCLC asigna a cada paciente un determinado tratamiento. La migración de la etapa de tratamiento también se aplica según este esquema, lo que significa que si los pacientes no son elegibles para el tratamiento seleccionado, puede administrarse el siguiente tratamiento eficaz en etapas más avanzadas.

En el HCC, tres parámetros son relevantes para definir la estrategia de tratamiento: estado tumoral, síntomas relacionados con cáncer y disfunción hepática. La estadificación del BCLC engloba las tres variables y asigna a los pacientes a tratamientos de acuerdo con la evidencia. Dado que >80% de los pacientes tiene dos enfermedades, HCC y cirrosis, debe efectuarse una medición clara de la disfunción hepática. El pronóstico de la hepatopatía crónica suele evaluarse con la puntuación de Child-Pugh, que utiliza cinco medidas clínicas: bilirrubina total, albúmina sérica, tiempo de protrombina, gravedad de la ascitis y grado de la encefalopatía hepática, para clasificar a los pacientes en uno de tres grupos (A-C) de tasas de supervivencia previstas. En resumen, la clase A de Child-Pugh refleja una función hepática bien conservada; la clase B de Child, disfunción hepática moderada con una mediana de esperanza de vida de unos tres años, y la clase C de Child, disfunción hepática grave con esperanza de vida de cerca de un año. En etapas del BCLC tempranas, es necesario tener en cuenta criterios más detallados para definir a los pacientes con función hepática muy bien conservada (clase hiper-A de Child-Pugh sin hipertensión portal) y seleccionar a los que son elegibles para resección. Las modificaciones de la puntuación de Child-Pugh o del modelo de hepatopatía en etapa terminal (MELD, *model for end-stage liver disease*) no se han adoptado para la asignación de tratamiento, excepto para priorizar en la lista de espera para trasplante hepático (puntuación MELD). Se recomiendan medidas más complejas de disfunción hepática (es decir, evaluación de la hipertensión portal) para la valoración preoperatoria de pacientes elegibles para resección. Se valora el estado funcional según la clasificación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y los síntomas que se relacionen con cáncer (ECOG 1-2) se consideran un indicio de etapa avanzada. A las personas con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) o alteración del estado funcional (ECOG 3-4) se les ofrece tratamiento de apoyo.

Biblioteca Médica Virtual

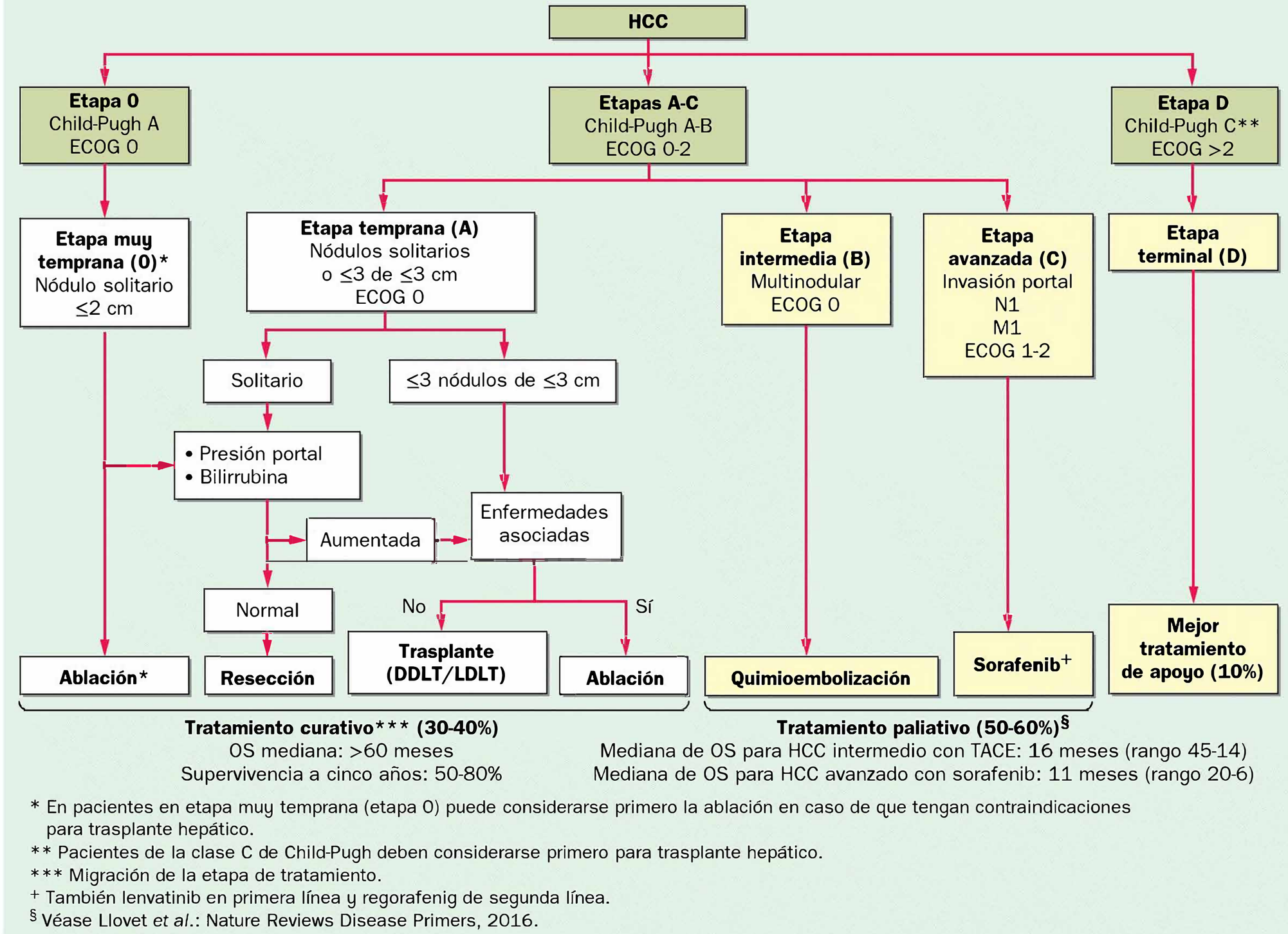


FIGURA 78-4 Sistema de estadificación BCLC y estrategia terapéutica. La clasificación BCLC comprende cinco etapas que seleccionan a los pacientes más elegibles para tratamientos de acuerdo con los datos basados en evidencias. Pacientes con tumores asintomáticos en etapas tempranas (etapas 0-A) son elegibles para tratamientos radicales (resección, trasplante o ablación local). Enfermos asintomáticos con HCC multinodular (etapa B) son apropiados para quimioembolización arterial transcatéter (TACE, *transcatheter arterial chemoembolization*), en tanto que los pacientes con tumores sintomáticos avanzados o un patrón tumoral invasivo (etapa C) son elegibles para recibir sorafenib. La enfermedad en etapa terminal (etapa D) incluye a pacientes con un pronóstico desfavorable que deben tratarse con las mejores medidas de apoyo. BCLC, clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer; DDLT, trasplante de hígado de donador cadavérico; EASL, European Association for the Study of Liver Disease; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GRADE, calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación; HCC, carcinoma hepatocelular; LDLT, trasplante hepático de donador viviente; OS, sobrevida global; PEI, inyección percutánea de etanol; RF, ablación con radiofrecuencia; TACE, quimioembolización arterial transcatéter. Migración de la etapa de tratamiento: Debe considerarse el siguiente tratamiento eficaz en el algoritmo cuando fracasan los tratamientos previos. *(Reimpreso con autorización de JM Llovet et al.: Nat Rev Dis Primers 2:16018, 2016; A Former, JM Llovet, J Bruix: Hepatocellular carcinoma. Lancet 379:1245, 2012.)*

Con base en todas estas variables de pronóstico y eficacia del tratamiento basada en evidencias, se han definido cinco etapas de BCLC (fig. 78-4). A las personas con enfermedad neoplásica que afecta sólo al hígado, sin síntomas (ECOG 0) y con disfunción hepática leve a moderada (A-B de Child-Pugh) se les puede clasificar como en etapa muy temprana (etapa 0), o temprana (etapa A) o etapas intermedias (etapa B), según el tamaño y el número de tumores. El carcinoma hepatocelular muy temprano (BCLC 0) se define por tumores únicos de ≤2 cm (si se dispone de estudio histopatológico deben ser bien diferenciados sin invasión microvascular o satélites). El carcinoma hepatocelular en etapa temprana (BCLC A) comprende tumores individuales o un máximo de tres nódulos de ≤3 cm de diámetro. La etapa intermedia (BCLC B) se define por todos los demás tumores que sólo afectan al hígado. Por el contrario, se piensa en el carcinoma hepatocelular en etapas avanzadas (BCLC C) cuando los pacientes presentan síntomas relacionados con cáncer (ECOG 1-2) o tumores con invasión macrovascular (de cualquier tipo, lo que comprende ramas de venas hepática o portal), afectación de ganglios linfáticos o diseminación extrahepática. Por último, se piensa en enfermedad en etapa terminal (BCLC D) cuando hay deterioro de la calidad de vida/síntomas relacionados con el cáncer (ECOG 3-4) o disfunción hepática grave (C de Child-Pugh).

A cerca de 40% de los pacientes se les diagnostican etapas 0 y A y, por tanto, son elegibles para tratamientos potencialmente curativos, resección, trasplante o ablación local. Estos tratamientos proporcionan medianas de supervivencia de 60 meses y más, las cuales contrastan mucho con los desenlaces de 36 meses comunicados en controles históricos **(fig. 78-5)**. No se recomienda tratamiento posquirúrgico. Los pacientes en etapa intermedia (etapa B) con conservación de la función hepática tienen una evolución natural documentada de unos 16 meses. En estos casos es útil la quimioembolización transarterial (TACE, *transarterial chemoembolization*), según se informó en dos estudios con asignación al azar y un metaanálisis, y logran una supervivencia estimada de 25-30 meses. Ninguno de los tratamientos combinados con TACE ha demostrado ventajas en cuanto al pronóstico. En las personas cuya enfermedad avanza con TACE o que están en etapa avanzada (etapa C) es útil sorafenib sistémico, el cual prolonga la supervivencia alrededor de tres meses (de 7.9 a 10.7 meses). Lenvatinib demostró resultados no inferiores a los de sorafenib (13.6 meses frente a 12.3 meses, respectivamente). Regorafenib mejora la supervivencia de 7.8 a 10.6 meses en personas cuya enfermedad avanza con sorafenib (HCC avanzado de segunda línea). Por consiguiente, estos tratamientos serán adoptados por las guías clínicas y se incorporarán en la clasificación BCLC. En los individuos con enfermedad en etapa terminal (BCLC D) debe pensarse en el apoyo nutricional y psicológico y el tratamiento adecuado del dolor.

Aunque la clasificación BCLC establece etapas validadas y asignación de tratamiento de acuerdo con evidencia, la práctica clínica no siempre está de acuerdo con esta clasificación. En estudios de cohorte y encuestas grandes, sólo la mitad de los pacientes, o incluso menos en Asia, se tratan en forma correspondiente. Se han propuesto otros sistemas de estadificación o puntuación, pero ninguno ha adquirido un consenso global. A diferencia de BCLC, algunos sistemas propuestos recogen el estándar de tratamiento en Asia, como la clasificación de Hong Kong o la puntuación Japan Integrated Staging. Estos sistemas engloban indicaciones ampliadas para la resección y TACE aplicadas en la práctica clínica en Asia. Hay otros

Biblioteca Médica Virtual

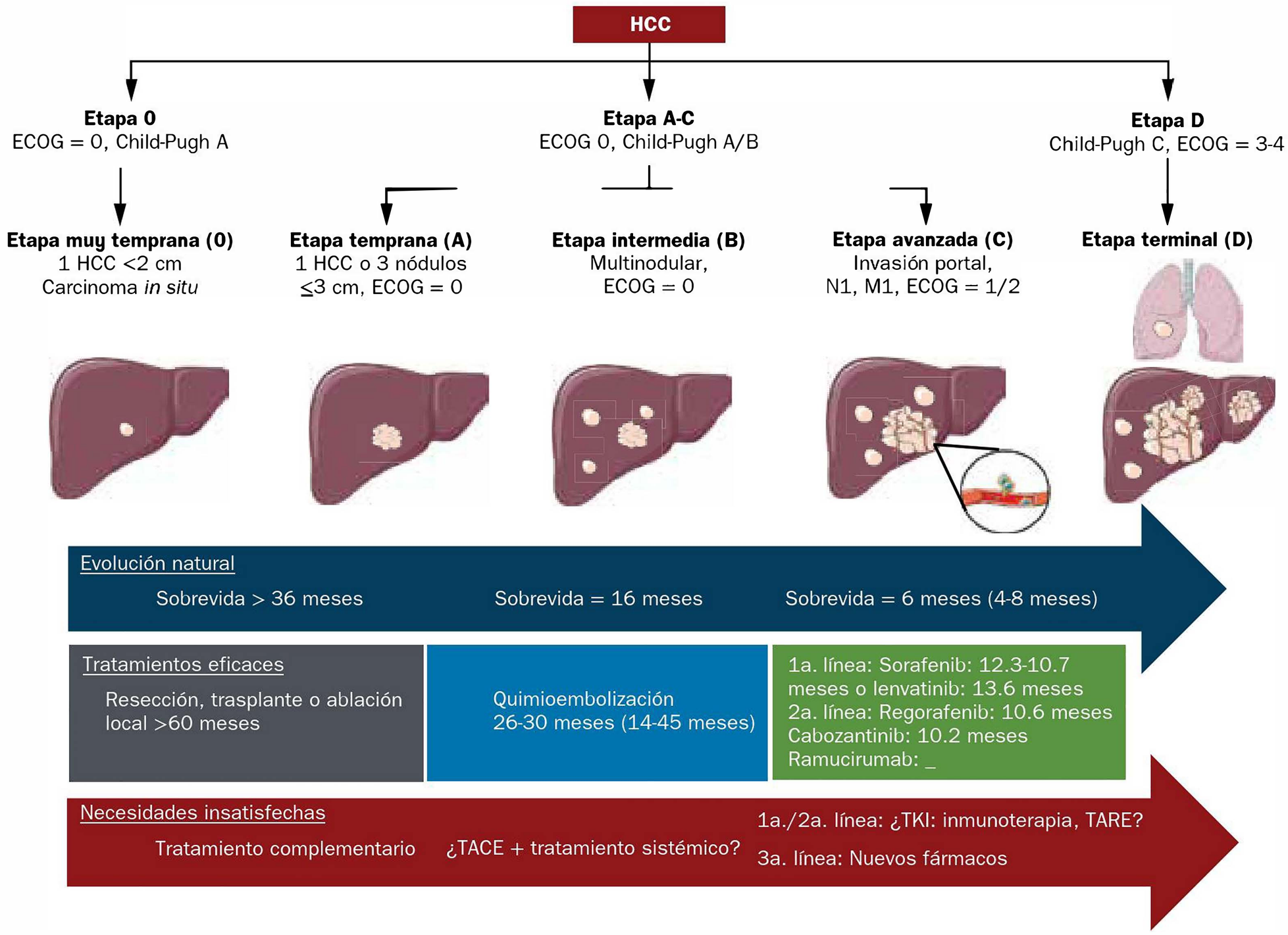


FIGURA 78-5 Evolución natural, efecto de los tratamientos y necesidades insatisfechas en el HCC.

sistemas que definen la estadificación del pronóstico, como la puntuación Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), aunque no incorporan la asignación de tratamiento a etapas específicas. Por último, no se utiliza el sistema de estadificación tumor-ganglio-metástasis (TNM) en el carcinoma hepatocelular, pues no incorpora las principales variables de pronóstico relacionadas con la función hepática y el estado funcional.

El sistema BCLC no incorpora clases moleculares ni biomarcadores. Algunos biomarcadores (es decir, AFP a un umbral de >200 o 400 ng/100 mL) o clases/firmas moleculares tienen importancia biológica o para el pronóstico. Sin embargo, no están listos para aplicación clínica debido a la falta de datos sobre la respuesta a los tratamientos basados en biomarcadores. En la actualidad se conducen algunos estudios fase III basados en poblaciones enriquecidas con biomarcador (es decir, ramucirumab en AFG >400 ng/mL) o como estudio preliminar de eficacia (es decir, inhibidores de FGFR4 en pacientes con amplificación/sobreexpresión de FGF19). Si estos estudios son positivos, los biomarcadores se incorporarán en el sistema de asignación de tratamiento.

Dadas las complejidades del diagnóstico y el tratamiento del HCC, se recomienda enviar a los pacientes a un centro de referencia donde se les pueda ofrecer todo el arsenal terapéutico. En principio, el manejo clínico y el pronóstico son mejores gracias a los programas multidisciplinarios para la atención del cáncer hepático, que incluyen hepatólogo, oncólogo, cirujanos hepatobiliares y de trasplante, radiólogo intervencionista y de imágenes corporales, hepatopatólogo y enfermeras especializadas.

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

Ablación La ablación quirúrgica es la opción de primera línea para pacientes no cirróticos con HCC en etapa temprana (BCLC 0 o A) con tumores solitarios (fig. 78-4). En los cirróticos, la ablación compite con la resección para los tumores BCLC 0 (>2 cm de diámetro). No se ha definido cuál es mejor. Los análisis de rentabilidad informan un beneficio para la ablación local con radiofrecuencia. En tumores individuales de >2 cm (BCLC A), la resección sigue siendo el elemento fundamental del tratamiento en personas con clase de Child-Pugh hiper-A, aquellos con bilirrubina normal y sin hipertensión portal (se define la hipertensión portal por un gradiente de presión venosa hepática de ≥10 mm Hg). Las medidas indirectas de la hipertensión portal son la presencia de várices esofágicas o un recuento plaquetario <100 000/mm^3 que se acompaña de esplenomegalia. Se recomiendan resecciones anatómicas que sigan los segmentos funcionales del hígado para conservar el parénquima hepático no afectado y resecar tumores satélites. Los factores pronóstico de recurrencia son tamaño de tumor, número de tumores, presencia de microsatélites o invasión microvascular en el análisis de la muestra. La invasión macrovascular, la afectación extrahepática y la disfunción hepática (Child-Pugh B-C) son contraindicaciones importantes para la ablación.

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS La recidiva del tumor es la principal complicación de la resección (y la ablación local) y ocurre en 70% de los casos a cinco años. La mayor parte de las recidivas son metástasis intrahepáticas, pero por lo menos un tercio se considera tumor *de novo*, con formación de nuevas clonas en el campo carcinógeno cirrótico. El tipo de recidiva sólo puede definirse con estudios moleculares. Hasta ahora, ningún tratamiento posquirúrgico ha demostrado mejorar el pronóstico o evitar la recidiva después de la resección/ablación. Los estudios con asignación al azar que han evaluado como tratamiento complementario sorafenib, retinoides, quimioterapia o quimioembolización, han dado resultados negativos. Algunos estudios que han investigado la inmunoterapia adoptiva o interferón han mostrado resultados positivos, pero estos tratamientos no se han adoptado en las guías de tratamiento debido a la debilidad de la evidencia o el poco beneficio. Por consiguiente, en la actualidad se recomienda que en caso de recurrencia, se vuelva a valorar a los pacientes con la estadificación BCLC y se repita el tratamiento correspondiente.

Trasplante hepático Ésta es la primera opción de tratamiento para los cirróticos con tumores individuales de ≤5 cm de diámetro e hipertensión portal (lo que incluye clases B y C de Child-Pugh) o con tumores multinodulares pequeños (≤3 nódulos, cada uno de ≤3 cm) (fig. 78-4). Se han validado los criterios de Milán en el curso de los años, y en un metaanálisis se informaron tasas de supervivencia a cinco y 10 años de cerca de 70 y 50%, respectivamente, similares a los resultados logrados para las indicaciones de trasplante que no son HCC. Se han reducido las tasas de mortalidad perioperatoria a <3%. El trasplante cura al mismo tiempo el tumor y la cirrosis subyacente, y conlleva un riesgo bajo de recurrencia de alrededor de 10-15% a cinco años. Ningún esquema de inmunodepresión o tratamiento antitumoral después del trasplante ha demostrado algún efecto

Biblioteca Médica Virtual

preventivo sobre las recurrencias. Los criterios de Milán están incorporados en la estrategia de tratamiento de BCLC (BCLC 0 y A) y también fueron adoptados por la United Network for Organ Sharing (UNOS) en su estadificación previa al trasplante para la asignación de órganos en Estados Unidos (etapa T2). Además del tamaño y número de tumores, en este contexto se aplican contraindicaciones habituales para los procedimientos de trasplante de órgano (incompatibilidad ABO, comorbilidades, etcétera).

El trasplante hepático tiene un par de limitaciones importantes, como costo y disponibilidad de donadores, que limitan este procedimiento a <5% de los casos de HCC. La escasez de donadores constituye una desventaja importante del trasplante hepático. La escasez de donadores varía con la zona geográfica, y la donación de hígado cadavérico es casi de cero en algunos países asiáticos. Dada la escasez de donadores, la mediana de tiempo de espera en los programas de países occidentales es de cerca de seis a 12 meses, lo que conduce a que 20% de los pacientes elegibles se salga de la lista por la progresión del tumor antes de someterse al procedimiento. Los factores pronóstico de abandono son fracaso del tratamiento, AFP inicial de >400 ng/mL o un aumento constante de la concentración de AFP de >15 ng/mL por mes. Se han propuesto varias estrategias para superar esta limitación. En primer lugar, se aplican tratamientos prequirúrgicos en personas que están en lista de espera. Se han evaluado tratamientos prequirúrgicos que prueban TACE o la ablación con radiofrecuencia en el contexto de estudios de cohorte y de rentabilidad. En principio, se recomiendan estos tratamientos cuando el tiempo de espera excede los seis meses, aun cuando sea dudoso el efecto sobre el pronóstico de largo plazo. En segundo lugar, se ha establecido una normativa de prioridad para las personas incluidas en la lista. La UNOS ha aplicado un sistema de puntuación basado en el riesgo de abandono, dando prioridad a los tumores de 2 a 5 cm de tamaño y tumores multinodulares.

Los criterios de Milán se utilizan de forma generalizada como la base para la elegibilidad para trasplante, y su cumplimiento genera una supervivencia postrasplante satisfactoria. La expansión moderada de los criterios de Milán que aplican los criterios "hasta siete" (es decir, los HCC que tienen el número siete como la suma del tamaño del tumor más grande y el número de tumores) en pacientes sin invasión microvascular logra resultados competitivos. Estos criterios definidos mediante el estudio histopatológico se están utilizando en la práctica clínica para predecir el desenlace esperado después del trasplante. Asimismo, algunos grupos en la actualidad están explorando la *citorreducción prequirúrgica del tumor hasta cumplir los criterios de Milán*. Dicha citorreducción se define como la reducción de la carga de HCC mediante tratamientos locorregionales para lograr la estadificación de Milán antes del trasplante. Algunos estudios sostienen que la citorreducción prequirúrgica del tumor que dura >3 meses logra resultados competitivos, pero hay pocos datos sólidos de supervivencia a largo plazo y, por tanto, todavía no se recomienda. La normativa de dicha citorreducción sólo está aprobada por las guías para pacientes que exceden los criterios de Milán mientras están en la lista de espera.

Dado que las normativas para mejorar la donación de órganos han alcanzado un techo durante los últimos años, han surgido alternativas para la donación. El trasplante de hígado de donador viviente representa una alternativa plausible que compone cerca de 5% a los trasplantes totales que se llevan a cabo en todo el mundo. Los resultados comunicados son similares a los obtenidos con donadores de hígado cadavéricos, y se recomienda como una opción en personas que están en lista de espera durante >6-7 meses. En los riesgos y beneficios de este procedimiento debe tenerse en cuenta tanto al donador (la muerte se estima en 0.3%) como al receptor, un concepto conocido como *equiparación doble*. Dada la complejidad de este tratamiento, debe restringirse a centros de excelencia en cirugía hepatobiliar y trasplante.

TRATAMIENTOS LOCORREGIONALES

Ablación local Se recomienda la ablación con radiofrecuencia (RF) como la técnica de ablación primaria (fig. 78-4). La energía generada por la ablación de radiofrecuencia (calentamiento del tejido a 80-100 °C) induce necrosis coagulativa del tumor que produce un *anillo de protección* en el tejido peritumoral, lo cual podría eliminar pequeños satélites no detectados. El tratamiento consiste en una o dos sesiones que se llevan a cabo por una vía de acceso percutánea, aunque hay algunos casos en que es necesaria la ablación con laparoscopia. La ablación con RF es más eficaz en cuanto a tasa de respuesta y tiempo transcurrido hasta la recurrencia que la inyección percutánea de etanol de una vez. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados mediante ablación con RF tienen tasas de supervivencia a cinco años de cerca de 60%. En tumores de <2 cm, BCLC 0, la ablación con RF logra respuestas completas en >90% de los casos, con un buen resultado a largo plazo y es competitiva con la resección por lo que respecta a rentabilidad. Para los casos de BCLC A, la ablación con RF es el tratamiento de primera opción para los tumores individuales de 2 a 5 cm o multinodulares de hasta tres nódulos, cada uno de ≤3 cm de diámetro, que no son adecuados para resección quirúrgica.

La principal limitación de la ablación con RF es que su tasa de fracaso aumenta en tumores de >3 cm por la pérdida de calor debida al enfriamiento de tejido mediado por el flujo sanguíneo dentro de la zona sujeta a ablación. En tumores de 3 a 5 cm de diámetro, se ha informado necrosis histopatológica completa del tumor en <50%. En concreto, cerca de 10 a 15% de los tumores con ubicaciones difíciles de tratar, como una ubicación subcapsular o adyacente a la vesícula biliar, tienen más riesgo de ablación incompleta o complicaciones importantes, y pueden abordarse mediante inyección de etanol. Se han propuesto varios métodos para mejorar la actividad antitumoral de la ablación con radiofrecuencia. La combinación de ablación con radiofrecuencia y quimioembolización, o con formulación de doxorrubicina liposómica activada por calor, produjo resultados satisfactorios en estudios de cohorte. Se están investigando otros tratamientos, como la ablación con microondas, el ultrasonido focalizado de gran intensidad o la radioterapia corporal estereotáctica para los tumores pequeños.

Quimioembolización TACE es el tratamiento primario más utilizado para el HCC no resecable a nivel mundial, y la indicación de primera opción para personas con etapa B intermedia de BLCL (fig. 78-4). La quimioembolización habitual (c-TACE, *conventional chemoembolization*) consiste en administración de quimioterapia en la arteria hepática local (sea doxorrubicina 50 mg/m² o cisplatino) mezclada con una emulsión de lipiodol seguida de obstrucción de la arteria alimentaria con partículas de esponja. La c-TACE resulta útil principalmente para personas que tienen sólo enfermedad hepática, clase A o B de Child-Pugh, sin ascitis, buen estado funcional (ECOG 0) y sin invasión de una rama o tronco vascular. La mediana de supervivencia es de cerca de 20 meses (en comparación con 16 meses para los grupos de control combinados). El mejor estudio con asignación al azar y los estudios fase II subsiguientes han proporcionado medianas de supervivencia para TACE de 25-30 meses de poblaciones seleccionadas en forma adecuada. La mediana de tasas de respuesta objetivas es de 50-70%. En estudios con asignación al azar, el tratamiento se lleva a cabo en 0, 2 y 6 meses (mediana de sesiones: 3), aunque no se ha establecido ningún consenso. Los procedimientos de TACE deben interrumpirse cuando progresa el tumor o ante cualquier otra indicación. Excepcionalmente, puede considerarse para tratamiento la presencia de un nuevo nódulo pequeño no tratado como el único dato de progresión. Alrededor de 50% de los pacientes presenta un síndrome posembolización limitado que se caracteriza por fiebre y dolor abdominal relacionados con la lesión isquémica y la liberación de citocinas. Menos de 5% de los pacientes sufre complicaciones importantes (absceso hepático, colecistitis isquémica o insuficiencia hepática) y en <2% de los casos ocurre muerte relacionada con el tratamiento.

La aplicabilidad de c-TACE en personas con etapa B de BCLC se limita a la mitad de los casos, principalmente por insuficiencia hepática (Child B o ascitis o encefalopatía), contraindicaciones técnicas para el procedimiento (es decir, alteración del flujo sanguíneo de la vena porta) o densidad tumoral infiltrativa/masiva (es decir, en general tamaño del tumor principal de >10 cm). La TACE supraselectiva reduce al mínimo la lesión isquémica de tejido no tumoral. De acuerdo con las guías, la migración de la etapa de tratamiento permite realizar TACE en personas que en etapa temprana no elegibles para tratamientos quirúrgico o de ablación. En algunos estudios se han comunicado tasas de mediana de supervivencia de cinco años en pacientes con HCC solitario tratado mediante TACE supraselectiva. Por otra parte, la TACE realizada fuera de las recomendaciones como práctica habitual para personas con contraindicaciones formales (generalmente BCLC C) produce desenlaces desfavorables.

La quimioembolización con cuentas liberadoras de fármaco (DEB-TACE, *drug-eluting beads*) difiere de la c-TACE en el uso de esferas embólicas más estandarizadas de tamaño regular integradas con quimioterapia. Esta estrategia garantiza la liberación del fármaco en una semana, lo que da lugar a una mayor concentración del fármaco dentro del tumor. La DEB-TACE logra una actividad antitumoral similar (respuestas objetivas de cerca de 60%) a la c-TACE gracias a efectos citotóxicos sistémicos mucho menores y mejor tolerancia, pero sin diferencias claras en los resultados clínicos. En los estudios fases II y III se ha comparado la DEB-TACE con la combinación de DEB-TACE más sorafenib o brivanib, un inhibidor de receptor VEGF. La mediana de supervivencia en los dos grupos de estos estudios internacionales fue 25-30 meses.

Radioembolización y otros tratamientos intraarteriales La radioembolización mediante el empleo de cuentas recubiertas de itrio-90 (Y-90) (un isótopo que emite radiación β de rango breve) es la alternativa más

Biblioteca Médica Virtual

promisoria de TACE. En varios estudios fase II se han comunicado respuestas objetivas y un buen resultado general. Dada la falta de estudios fase III, en la actualidad este tratamiento no se recomienda en las guías clínicas. Es necesario estudiar si la radioembolización pudiera ser eficaz en personas con una etapa intermedia no elegibles para TACE. La radioembolización exige prevención de cortocircuitos pulmonares graves y radiación intestinal antes del procedimiento. Alrededor de 20% de los pacientes presenta toxicidad hepática y 3% muerte relacionada con el tratamiento. Debido al efecto mínimamente embólico de las microesferas de Y-90, el tratamiento puede utilizarse sin riesgo en personas con trombosis de la vena porta, una circunstancia donde los resultados de la supervivencia en fase II fueron alentadores y se están realizando investigaciones de fase III en combinación con sorafenib. La comparación directa de Y-90 con sorafenib no alcanzó el criterio principal de valoración de supervivencia global.

Debe distinguirse TACE de otros tratamientos intraarteriales, como la quimiolipiodolización, que implica la administración de una emulsión de quimioterapia mezclada con lipiodol, embolización mediante catéter (TAE, *transcatheter embolization*) blando en la que no se aplica ningún compuesto quimioterapéutico, y la quimioterapia intraarterial, en la que no se realiza embolización. No se recomienda ninguno de estos métodos dada la falta de beneficio en la supervivencia.

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

La quimioterapia sistémica habitual y la radioterapia no han producido ventajas en la supervivencia. Los estudios con asignación al azar también fracasaron con tratamientos antiestrógenos y derivados de la vitamina D. Se está evaluando la radioterapia externa dirigida al hígado (radioterapia corporal estereotáctica) con y sin sorafenib en estudios fase III. En 2007, un estudio fase III demostró ventajas en la supervivencia en personas con enfermedad en etapa avanzada tratados con sorafenib y en fecha más reciente lenvatinib demostró efectos similares a sorafenib en el tratamiento de primera línea. Un segundo inhibidor multicinasa, regorafenib, ha demostrado ventajas en pacientes cuya enfermedad avanza con sorafenib.

Tratamientos moleculares dirigidos Sorafenib es el tratamiento sistémico estandarizado para el carcinoma hepatocelular. Está indicado para personas con función hepática bien conservada (clase A de Child-Pugh) y con tumores avanzados (es decir, BCLC C) o tumores en etapa intermedia (es decir, BCLC B) que progresan con tratamientos locorregionales (fig. 78-4). Un estudio fase III que comparó sorafenib con placebo mostró un aumento de la supervivencia de 7.9 a 10.7 meses (HR: 0.69; reducción del riesgo de muerte de 31%). En este estudio, 80% de los pacientes era BCLC C y 20% BCLC B cuya enfermedad progresó con TACE. En general, 35% de los pacientes presentaba invasión macrovascular, y 50%, diseminación extrahepática. Se observó una magnitud similar del beneficio en otro estudio fase III con resultados positivos que se llevó a cabo en paralelo en pacientes asiáticos, principalmente con HCC relacionado con HBV. Es interesante que las respuestas objetivas representen 2% de los pacientes valorados con los criterios RECIST, y alrededor de 10% valorados con los criterios RECIST modificados (mRECIST) más depurados. Personas con HCC relacionado con HCV lograron resultados mucho mejores con sorafenib, con una mediana de supervivencia de 14 meses. No se han identificado biomarcadores que pronostiquen la respuesta a sorafenib.

La dosis diaria recomendada de sorafenib es 800 mg. La mediana de duración del tratamiento es de casi seis meses. El tratamiento conlleva efectos adversos controlables, como diarrea, reacciones cutáneas de mano-pie, fatiga e hipertensión. La insuficiencia hepática relacionada con el tratamiento o las complicaciones potencialmente letales son inusuales. Estos efectos tóxicos resultaron en la interrupción del tratamiento en 20% de los pacientes y reducción de la dosis en hasta la mitad. No todos los enfermos en etapas avanzadas pueden recibir sorafenib. Se ha estimado que este tratamiento no puede administrarse a cerca de un tercio de los pacientes elegidos como objetivo por intolerancia primaria, edad avanzada o insuficiencia hepática (ascitis o encefalopatía). La vasculopatía activa, sea coronaria o periférica, se considera una contraindicación formal.

Es probable que la eficacia de sorafenib se deba a un equilibrio entre la acción dirigida a las células cancerosas y el microambiente, al bloquear hasta 40 cinasas, entre ellas, receptor de factor de crecimiento endotelial vascular [VEGFR, *vascular endotelial growth factor receptor*] antiangiógeno, receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*], "impulsores" antiproliferativos (serina/treonina-proteína cinasa B-raf [BRAF] y receptor de factor de crecimiento de mastocito/célula madre [c-Kit]). La mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad con sorafenib es de cuatro a cinco meses en los estudios fase III. Los principales mecanismos de resistencia adquirida son la activación de la señalización de MAPK14, la señalización de IGF y enriquecimiento en células iniciadoras de tumor.

Se han probado otros fármacos diversos con resultados negativos en la mayoría de los casos **(cuadro 78-2)**. En fecha reciente, un estudio fase III que comparó lenvatinib (un inhibidor de VEGFR, receptor de factor de crecimiento del fibroblasto [FGFR, *fibroblast growth factor receptor*], PDGFR,

CUADRO 78-2 Estudios fase III que valoran tratamientos moleculares en el HCC avanzado en los últimos 10 años

	FÁRMACOS**	N	OS MEDIANA (MESES)	COCIENTE DE RIESGOS INSTANTÁNEOS (VALOR DE *P*)	TTP MEDIANO (MESES)	COCIENTE DE RIESGOS INSTANTÁNEOS (VALOR DE *P*)	RESPUESTA OBJETIVA (%)
Primera línea							
SHARP	Sorafenib	299	10.7	0.69	5.5	0.58	2.3
	Placebo	303	7.9	(<0.001)	2.8	(<0.001)	0.7
Pacífico asiático	Sorafenib	150	6.5	0.68	2.8	0.57	3.3
	Placebo	76	4.2	(0.01)	1.4	(<0.001)	1.3
Sunitinib	Sunitinib	530	7.9	1.3	4.1	1.13	6.6
	Sorafenib	544	10.2	(0.001)	3.8	(0.308)	6.1
BRISK-FL	Brivanib	577	9.5	1.06	4.2	1.01	12*
	Sorafenib	578	9.9	(0.31)	4.1	(0.853)	8.8*
LIGHT	Linifanib	514	9.1	1.04	5.4	0.76	10.1
	Sorafenib	521	9.8	(0.52)	4	(0.001)	6.1
SEARCH	Sorafenib + erlotinib	362	9.5	0.92	3.2	1.13	6.6
	Sorafenib	358	8.5	(0.2)	4	(0.18)	3.9
Lenvatinib	Lenvatinib	478	13.6	0.92	8.9	0.63	24*
	Sorafenib	476	12.3	(—)	3.7	(<0.001)	9*
Segunda línea							
BRISK-PS	Brivanib	263	9.4	0.89	4.2	0.56	9.9*
	Placebo	132	8.2	(0.33)	2.7	(<0.001)	1.5*
EVOLVE-1	Everolimús	362	7.6	1.05	3	0.93 (NS)	2.2
	Placebo	184	7.3	(0.68)	2.6		1.6
REACH	Ramucirumab	283	9.2	0.86	3.5	0.59	7.1
	Placebo	282	7.6	(0.13)	2.6	(<0.001)	0.7
RESOURCE	Regorafenib	379	10.6	0.63	3.2	0.44	10.6*
	Placebo	194	7.8	(<0.001)	1.5	(<0.001)	4.1*

NS, no significativo; OS, supervivencia global; TTP, tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad.

* Se refiere a la respuesta objetiva según criterios de mRECIST. Estudio CELESTIAL con cabozantinib: n 470, mediana de supervivencia general (meses) 10.2; razón de riesgo (valor de p) 0.76; mediana para el tiempo de progresión (meses) 5.5, razón de riesgo (valor de p) 0.40; respuesta objetiva (%) 4. Placebo: n 237, mediana de supervivencia general (meses) 8.0; razón de riesgo (valor de p) 0.0049, mediana para el tiempo de progresión (meses) 1.9, razón de riesgo (valor de p) p<0.001, respuesta objetiva (%) 0.4.

** Ramucirumab en comparación con placebo (fase III en el tratamiento de segunda línea en pacientes con HCC avanzado y AFP >400 ng/mL).

Biblioteca Médica Virtual

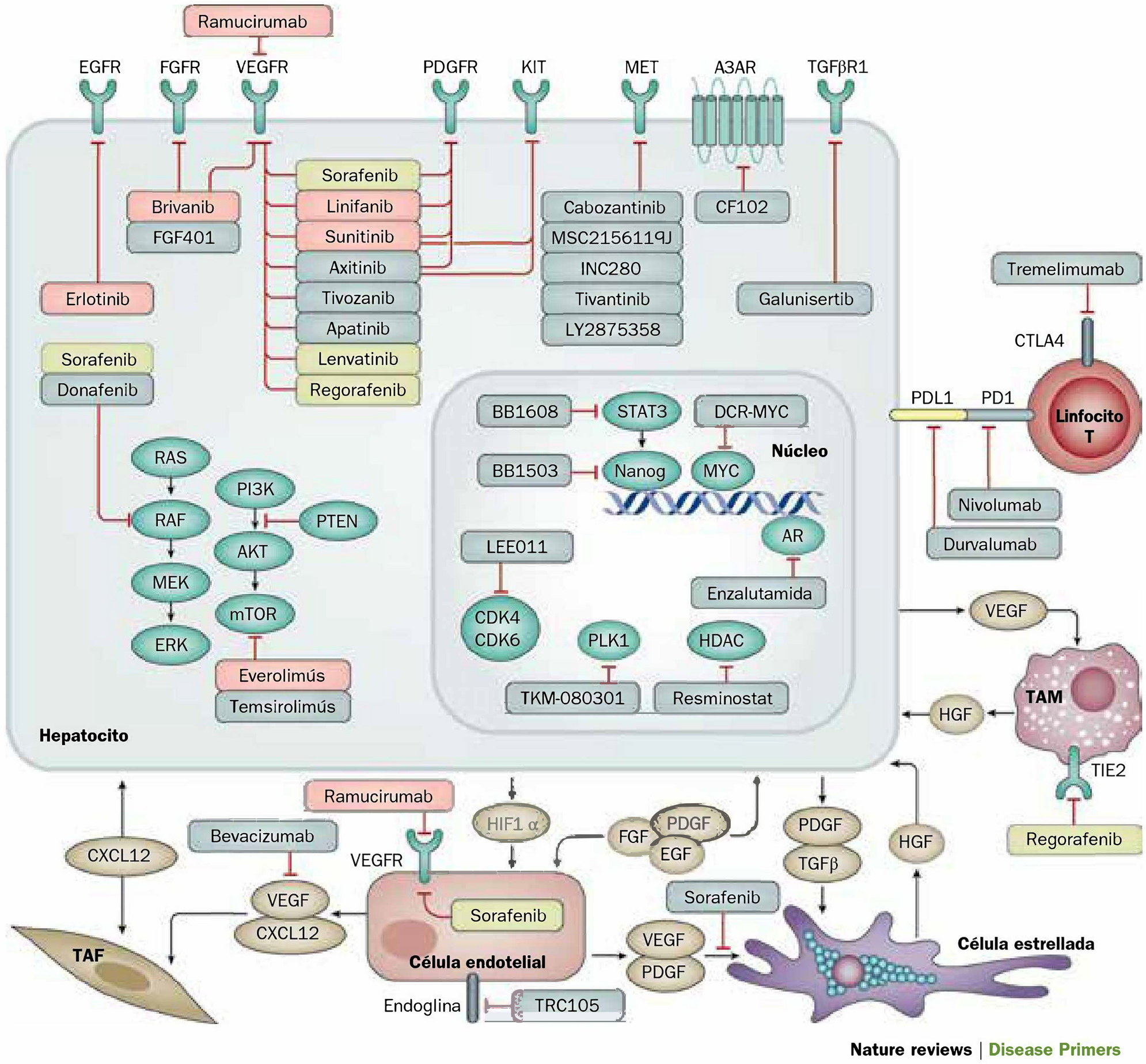


FIGURA 78-6 Tratamientos eficaces y nuevos en HCC. Resumen de tratamientos evaluados en estudios clínicos fases II-III. Los recuadros amarillos indican fármacos con estudios fase III positivos, los recuadros rojos indican fármacos con resultados negativos en estudios de fase III y los fármacos en recuadros grises se han examinado en estudios fase II. *(Reimpreso con autorización de JM Llovet et al.: Nat Rev Dis Primers 2:16018, 2016.)*

RET y c-Kit) con sorafenib demostró resultados de no inferioridad en cuanto a supervivencia global (HR = 0.92). Se estima que la mitad de los pacientes cuya enfermedad progresa con sorafenib pueden considerarse para los tratamientos de segunda línea, y su mediana de supervivencia sin tratamiento es de siete a ocho meses (obtenida en pacientes asignados al grupo que recibió placebo).

En fecha reciente, lenvatinib demostró eficacia similar a la de sorafenib en un estudio fase III (mediana de supervivencia 13.6 meses frente a 12.3 meses, respectivamente). En un estudio fase III que comparó regorafenib (un inhibidor multicinasa más potente que sorafenib, pero dirigido a cinasas similares) con placebo en personas cuya enfermedad había avanzado con sorafenib, se informó una ventaja en la supervivencia de 7.8 a 10.6 meses (HR: 0,62; reducción de 38% del riesgo de muerte) (fig. 78-5). El tratamiento mejoró la supervivencia en todos los subgrupos de pacientes. En este estudio, 78% tenía BCLC C y 12%, BCLC B, y en todos la enfermedad había progresado con sorafenib. Alrededor de 30% de los pacientes presentaban invasión macrovascular, 70% con diseminación extrahepática y 45% con AST de >400 ng/100 mL. La tasa de respuesta fue 10% con base en los criterios mRECIST. El tratamiento se inició con una dosis de 160 mg/día (tres semanas con tratamiento/una semana sin tratamiento). La mediana de tiempo con tratamiento fue 3.5 meses. La prevalencia de toxicidad (reacción de mano y pie, fatiga e hipertensión) fue más alta en relación con la toxicidad informada con sorafenib, pero los efectos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento sólo en 10% de los casos. Las personas con progresión de la enfermedad después del tratamiento de segunda línea, al igual que los que tienen una etapa BCLC D, deben recibir el mejor tratamiento paliativo de apoyo: control del dolor, nutrición y apoyo psicológico. En la figura 78-6 se muestran los tratamientos nuevos.

COLANGIOCARCINOMA

El colangiocarcinoma (CCA) se clasifica de acuerdo con su ubicación anatómica en intrahepático (iCCA; ~30%), perihiliar (pCCA; ~50%) y distal (dCCA: ~20%). Estos dos últimos también se conocen como colangiocarcinomas extrahepáticos (eCCA), y las vías biliares de segundo orden sirven de punto de separación (fig. 78-7). Esta clasificación está aprobada por la séptima edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su Manual de Estadificación. Además, se ha reconocido al iCCA como una entidad aparte con recomendaciones de práctica clínica *ad hoc* específicas. Hay pocas opciones de tratamiento además de la resección quirúrgica, y a diferencia de casi todos los tumores sólidos no se han aprobado tratamientos moleculares dirigidos para tratarlo. Los tres subtipos de CCA difieren en su ubicación anatómica, epidemiología y factores de riesgo, célula de origen, patogenia y tratamiento. El iCCA se origina en colangiocitos adultos, células progenitoras hepáticas o transdiferenciación de hepatocitos adultos, en tanto que el eCCA se origina en el epitelio biliar y glándulas peribiliares. Además, su perfil mutacional también es diferente. Las fusiones de FGFR2 y las mutaciones de IDH1/2 sólo ocurren en el iCCA, en tanto que las amplificaciones de ERBB2, las firmas de mutación asociadas a APOBEC y las fusiones de PKA ocurren en eCCA. Por consiguiente, el tratamiento clínico y los estudios que examinan los tratamientos molecu-

Biblioteca Médica Virtual

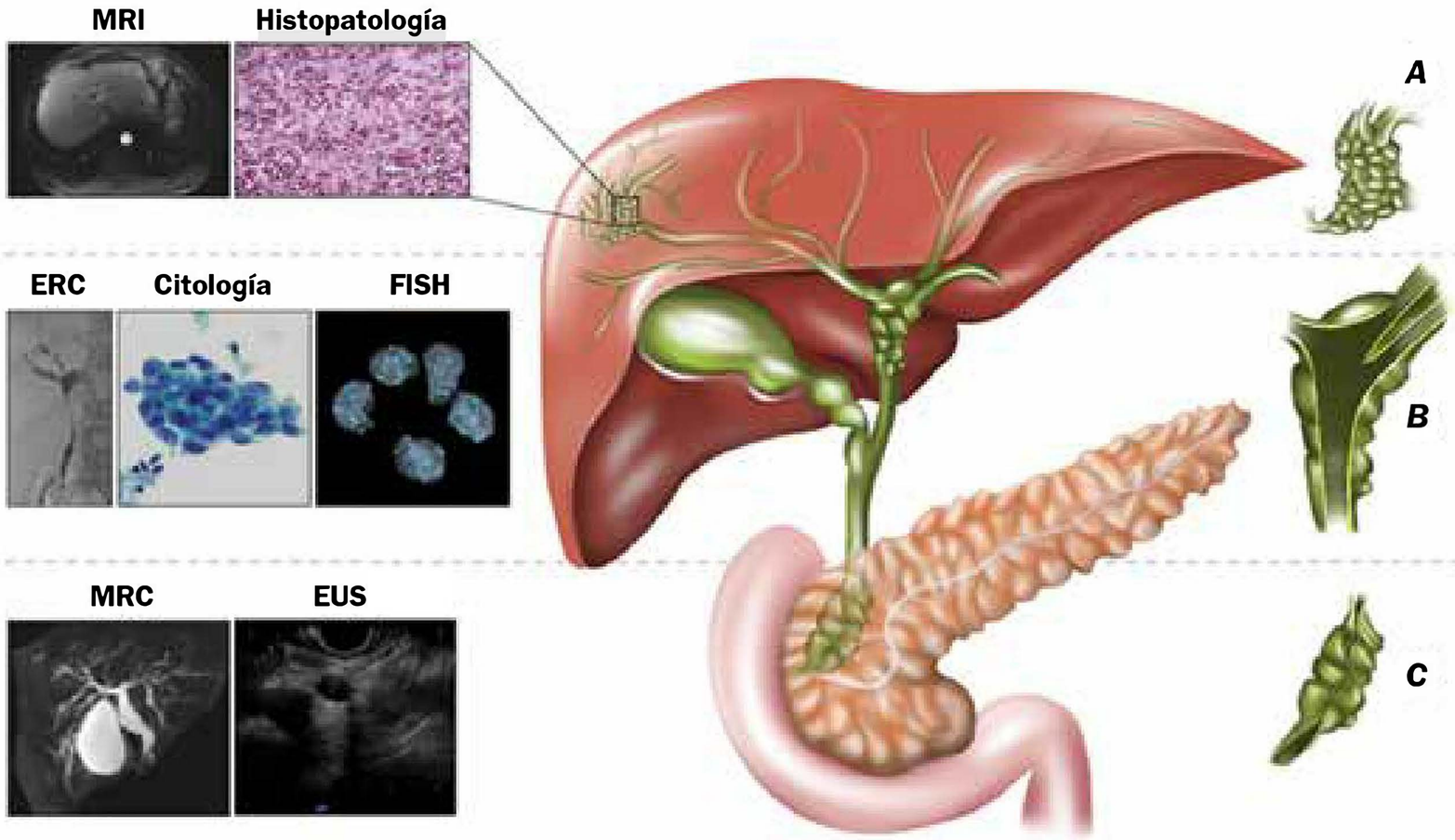


FIGURA 78-7 Clasificación de subtipos de colangiocarcinoma. La 7a. edición de la clasificación de estadificación TNM de AJCC/UICC incluye tumores intrahepáticos (iCCA, parte ***A***), perihiliares (pCCA, parte ***B***) y distales (dCCA, parte ***C***). *(Reimpresa con autorización de S. Rizvi, GJ Gores: Hepatology 63:1356, 2016.)*

lares deben adaptarse a cada subtipo biológico y anatómico de CCA, en lugar del enfoque común de todos los cánceres de vías biliares.

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y RASGOS MOLECULARES

El colangiocarcinoma es el segundo cáncer hepático más frecuente después del carcinoma hepatocelular y tiene una supervivencia a cinco años de 10%. El iCCA tiene una incidencia y tasas de mortalidad cada vez más altas en todo el mundo. La incidencia del iCCA varía con la exposición a factores de riesgo, y fluctúa de uno a dos casos por 100 000 habitantes en Europa y Norteamérica, hasta la incidencia más alta en algunas regiones del sudeste de Asia, sobre todo en Tailandia (>80 casos/100 000 habitantes). La proporción de hombres a mujeres es de 1:2. En general, casi todos los casos ocurren con factores de riesgo desconocidos. Los factores de riesgo característicos para la formación de CCA son colangitis esclerosante primaria (PSC, *primary sclerosing cholangitis*), quistes de vías biliares, hepatolitiasis y enfermedad de Caroli. La infestación biliar parasitaria con trematodos (los más frecuentes son *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*) es una causa frecuente en Asia que puede prevenirse con un fármaco antihelmíntico, praziquantel. La PSC es un factor de riesgo evidente para la aparición de iCCA y pCCA, y tiene una incidencia en el curso de la vida que va de 5 a 10%. Se recomienda vigilancia en pacientes con PSC mediante técnicas de imágenes anuales y determinación de CA 19.9 en suero. Los factores de riesgo comunes para HCC, como la infección por HBV y HCV, y cirrosis, se han relacionado con la aparición de iCCA.

Clasificación e "impulsores" moleculares. No hay una clasificación molecular establecida de CCA. Hay estudios genómicos de dos subclases de iCCA, una subclase proliferativa, caracterizada por la activación de vías de señalización oncógenas (incluidas RAS y MET), y una subclase inflamatoria, caracterizada por la activación de vías inflamatorias, sobreexpresión de citocinas y activación de STAT3. El panorama de las mutaciones descubiertas con técnicas de secuenciación de todo el exoma define una huella molecular distinta que depende de la causa y subtipo de CCA (fig. 78-7). El panorama de la mutación de iCCA se caracteriza por el hecho de que ~50-60% de los tumores tiene al menos un factor "impulsor" al que puede dirigirse el tratamiento, lo que incluye fenómenos de fusión de *FGFR2* (~25%), mutaciones en *IDH1-2* (15%), *KRAS* (15%), *BRAF* (5%) y *EGFR* (3%), así como amplificaciones en *FGF19/CCDN1* (4%). Aunque las mutaciones en P53 (~30%) y *KRAS* (~25%) son más frecuentes en eCCA que en iCCA, algunas moléculas "impulsoras" son específicas de subtipos, como la fusión del *PRKCA* o *PRKACB* para eCCA o amplificaciones de *ERBB2* (~20%) para el cáncer de la vesícula biliar. Los CCA relacionados con trematodos hepáticos tienen mayor incidencia de mutaciones en p53 y *SMAD4*. No se han establecido polimorfismos genéticos del hospedador que predispongan al CCA.

COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO

Diagnóstico y estadificación El diagnóstico de iCCA exige confirmación histopatológica. En la actualidad las guías clínicas no recomiendan vigilancia para el diagnóstico temprano, cuando los pacientes están asintomáticos, ya que no están bien definidas las poblaciones en riesgo. Los cirróticos en riesgo de HCC se alistan en programas de vigilancia y puede ser útil la detección temprana de iCCA. De lo contrario, el diagnóstico incidental se establece por estudios de imágenes transversales realizados por otros motivos. En la mayoría de los casos, el iCCA se diagnostica en etapas avanzadas cuando hay síntomas como pérdida de peso, malestar general, molestia abdominal o ictericia. El diagnóstico histopatológico de iCCA se basa en los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con adenocarcinoma metastásico y tumores iCCA-HCC mixtos, los cuales pueden exigir evaluación de marcadores como Hep-Par-1, GPC3, HSP70 y marcadores de glutamina sintetasa. Los estudios de imagen con CT/MRI no son tan exactos como para establecer un diagnóstico no invasivo de iCCA. La CT dinámica permite distinguir 80% de los iCCA como tumores formadores de masa hepática con captación progresiva de medio de contraste de la fase arterial a venosa/tardía. Las imágenes dinámicas de MRI también muestran intensificación periférica en la fase arterial seguida de llenado progresivo del tumor. En 10% de los casos se observan características radiológicas atípicas con intensificación arterial que recuerdan al HCC. La resonancia magnética con colangiopancreatografía (MRI/MRCP) permite visualizar el sistema de conductillos y las estructuras vasculares. Las guías no recomiendan PET para el diagnóstico. El antígeno de carbohidrato (CA) 19-9 como biomarcador tumoral a una cifra umbral de 100 U/mL tiene importancia para el pronóstico, pero carece de exactitud (sensibilidad y especificidad de ~60%) para el diagnóstico temprano.

Los criterios radiológicos son inadecuados para iCCA en cirróticos. Sin embargo, en pacientes no cirróticos, las guías clínicas aprueban un diagnóstico presuntivo de iCCA (es decir, intensificación del medio de contraste en la fase venosa en la CT/MRI dinámica) si se considera la resección. La mejor manera de valorar la magnitud de la enfermedad (invasión venosa o arterial y enfermedad extrahepática) y la resecabilidad es con CT o MRI. La ecografía Doppler define con exactitud la invasión vascular. Antes del tratamiento quirúrgico puede considerarse la PET para descartar un sitio primario o metastásico.

Sistema de estadificación. La estadificación para los casos de iCCA resecado se basa en la estadificación TNM de acuerdo con la séptima edición de estadificación de la AJCC/UICCA que es un nuevo sistema validado. Los tumores T1 son neoplasias solitarias sin invasión vascular; los tumores T2 comprenden múltiples tumores (p. ej., enfermedad multifocal, satelitosis, metástasis intrahepática); o con invasión vascular (invasión microvascular o vascular mayor); los tumores T3 invaden estructuras adyacentes, y las lesiones T4 consisten en tumores con algún componente de infiltración periductal. Las metástasis a ganglios linfáticos regionales en los ganglios hiliares, periduodenales y peripancreáticos se consideran enfermedad N1, en tanto que la diseminación a distancia se considera enfermedad M1. Las etapas I, II y III del sistema TNM se superponen con el estado T, en tanto que la etapa IV comprende invasión periductal o enfermedad N1/M1.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Después de adoptar el sistema de estadificación TNM, las guías de la International Liver Cancer Association (ILCA) para el tratamiento del iCCA propusieron el algoritmo de tratamiento mostrado en la **figura 78-8**. En general, la mayor parte de los tratamientos aprobados cuentan con un nivel de evidencia moderado y, por consiguiente, las guías ofrecen a los médicos recomendaciones como estándares de práctica clínica más que estándares de tratamiento, respaldados por datos basados en evidencia sólida. La resección quirúrgica representa la única opción de tratamiento curativo en 30-40% de los pacientes, con una supervivencia a cinco años de 30%. El análisis sistemático más extenso que incluyó a cerca de 4 500 pacientes con iCCA sometidos a resección informó una mediana de supervivencia de 28 meses. En individuos no cirróticos, los más elegibles para la resección son pacientes con tumores en etapa I-II del sistema TNM, en tanto que en cirróticos debe evaluarse la función hepática como se describió antes para el HCC. En la valoración preoperatoria de la enfermedad debe descartarse invasión vascular, N1 y M1. Se recomienda la linfadenectomía de ganglios regionales dada su utilidad para el pronóstico. Los principales factores pronóstico de recurrencia (cerca de 50-60% a tres años) y la supervivencia se identifican en el examen histopatológico, y comprenden invasión vascular, metástasis a ganglios linfáticos y mala diferenciación. No hay un tratamiento posquirúrgico documentado. El trasplante hepático sigue siendo motivo de debate, y pocos estudios han informado resultados satisfactorios para tumores solitarios de ≤2 cm.

Los pacientes no elegibles para tratamiento quirúrgico tienen una esperanza de vida desfavorable. En general, los pacientes en etapa III podrían considerarse para tratamientos locorregionales, como quimioembolización o radioembolización, pero el nivel de evidencia es bajo, y en su mayor parte se basan en estudios de cohorte. En un metaanálisis de 14 estudios en los que se evaluaron tratamientos locorregionales se informó una mediana de supervivencia de 15 meses. No se recomienda la radioterapia externa como tratamiento estándar. En las etapas más avanzadas (etapa IV) en pacientes ECOG 0-1, la quimioterapia sistémica con la combinación de gemcitabina y cisplatino se considera el estándar de tratamiento, y produce una mediana de supervivencia de 11.7 meses, en comparación con ocho meses con gemcitabina sola. Esta recomendación para el tratamiento de primera línea se basa en un análisis de subgrupos de 80 pacientes con iCCA incluidos en un extenso estudio con asignación al azar fase III (n = 410, estudio ABC 02) de individuos con tumores avanzados de vías biliares.

Ningún tratamiento molecular dirigido ha resultado eficaz para el iCCA. Se está realizando la estratificación de los pacientes con base en biomarcadores moleculares con anomalías de FGFR2 y mutaciones de IDH1/2. Datos preliminares de un estudio fase II que examina BGJ398 en el iCCA avanzado que alberga fusiones de genes de FGFR2 informaron una respuesta objetiva de cerca de 20%.

El *HCC-iCCA mixto* es una neoplasia infrecuente que compone <0.5% a todos los cánceres hepáticos primarios. El diagnóstico se basa en el examen histopatológico. La clasificación de 2010 de la OMS definió dos subtipos: el tipo característico y el tipo con manifestación de célula madre. Los datos moleculares también han descrito una tercera entidad singular, el carcinoma colangiolocelular, con rasgos moleculares distintos y mejor pronóstico. Dada su baja incidencia, todavía no se han definido bien las características demográficas y el comportamiento clínico de estos tumores. Las tasas de supervivencia son similares a las de iCCA, y hasta que no se cuente con guías específicas, deben manejarse conforme al algoritmo de tratamiento del iCCA.

COLANGIOCARCINOMA EXTRAHEPÁTICO

Colangiocarcinoma perihiliar (pCCA) y distal (dCCA) La séptima edición de la estadificación TNM del AJCC/UICC establece que los pCCA son tumores que se originan entre los conductos biliares de segundo orden hasta la inserción del conducto cístico, en tanto que el dCCA se origina a partir de este sitio hasta la ampolla de Vater (fig. 78-7). Por consiguiente, el dCCA puede ser difícil de distinguir del cáncer pancreático en etapa temprana. Las dos entidades tienen una estrategia diagnóstica similar. El inicio agudo de ictericia indolora se observa en 90% de los pacientes con dCCA, y 10% presenta colangitis. La colangitis biliar primaria con un umbral para CA19.9 de >129 U/mL es indicio de CCA. La valoración con estudios de imagen comienza con CT y MRI. Estas pruebas tienen una sensibilidad y una especificidad satisfactorias (>85%) para detectar el grado de afectación de las vías biliares e invasión de la vena hepática y la porta. La colangiografía con MRI es óptima para definir la magnitud de la lesión en las vías biliares. Es indispensable descartar la colangiopatía por IgG-4 mediante la evaluación de IgG4 sérica. Como un segundo paso, es recomendable la colangiografía retrógrada endoscópica con cepillado para explorar las características citológicas y la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), para examinar la polisomía. La FISH intensifica la sensibilidad del estudio citológico de 20% a cerca de 40%.

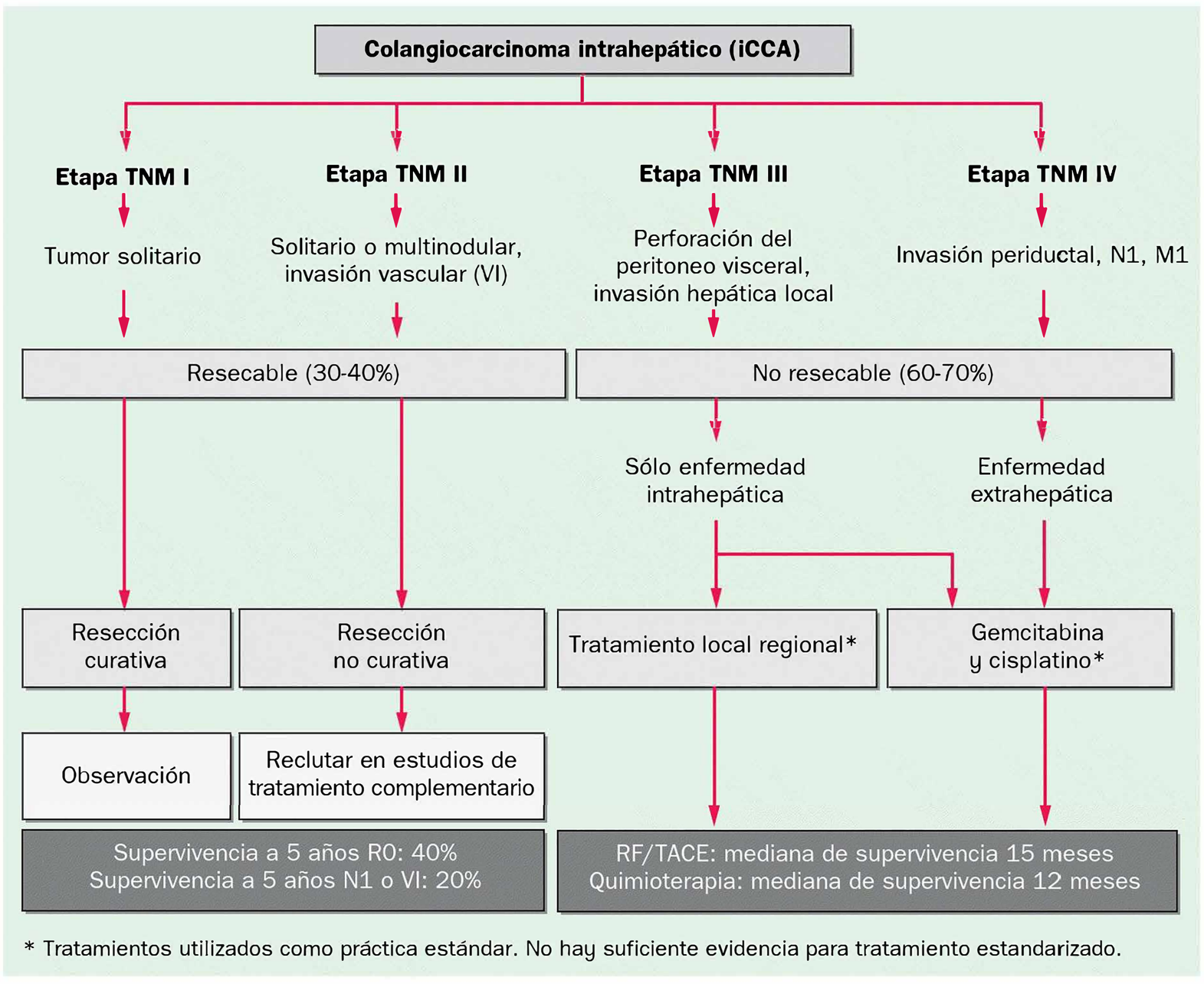


FIGURA 78-8 Estadificación y esquema de tratamiento para iCCA propuesta por la International Liver Cancer Association. *(Reimpreso con autorización de J. Bridgewater: J Hepatology 60:1268-1289, 2014.)*

Biblioteca Médica Virtual

El diagnóstico se basa en los hallazgos histopatológicos. El algoritmo de tratamiento para el pCCA indica que en caso de una estenosis dominante con citología/biopsia positivas o polisomía, debe obtenerse una biopsia de ganglio linfático mediante ecografía endoscópica. El pCCA con afectación de ganglio linfático negativo se trata mejor con intervención quirúrgica, resección o trasplante, las únicas opciones curativas. La resección implica extirpación del conducto hepático y el colédoco con linfadenectomía regional y hepatoyeyunostomía en Y de Roux. La afectación bilobular se considera una contraindicación quirúrgica. En algunos centros de referencia, el pCCA individual solitario no resecable de <3 cm sin diseminación puede considerarse para trasplante hepático con quimiorradioterapia prequirúrgica. Este procedimiento conlleva tasas de supervivencia a cinco años cercanas al 70%. Si hay afectación de ganglios linfáticos, puede pensarse en quimioterapia sistémica junto con endoprótesis en las vías biliares. Es importante observar que el análisis de subgrupo del estudio fase III ABC-02 no identificó diferencias entre la gemcitabina sola o en combinación con cisplatino para pCCA. La resección quirúrgica (procedimiento de Whipple) es la primera opción de tratamiento del dCCA, un procedimiento que logra una mediana de supervivencia de dos años y tasas de supervivencia a cinco años de cerca de 25%. Las contraindicaciones principales para la resección son la afectación de ganglios linfáticos distantes, metástasis o invasión vascular importante. En el examen histopatológico, la invasión perineural, metástasis a ganglios linfáticos, resección de R0 (no tumor residual en el examen histopatológico) y diferenciación de tumor son factores pronósticos de la supervivencia. El tratamiento complementario no ha demostrado ventajas en el resultado. No hay evidencia de beneficio de quimioterapia para los casos no resecables. No se cuenta con tratamientos moleculares dirigidos para estas entidades.

CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

El cáncer de vesícula biliar es el más frecuente de las vías biliares en todo el mundo. Los casos estimados de cáncer de vesícula en Estados Unidos en 2016 fueron 11 400 más que CCA. La proporción de mujeres a hombres es de 3:1. La colelitiasis es el principal factor de riesgo, pero <1% de pacientes con colelitiasis presenta este cáncer. Los pólipos de la vesícula biliar con riesgo de transformación son los que tienen ≥10 mm de diámetro. Los casos tempranos se descubren en forma incidental en la colecistectomía sistemática. Los síntomas clínicos, como ictericia, dolor y pérdida de peso, se asocian a etapas avanzadas. La estadificación del cáncer de vesícula biliar sigue la clasificación TNM. La técnica más exacta para definir la estadificación y la invasión vascular y de vías biliares es la colangiopancreatografía con resonancia magnética. La CT y la PET también son útiles para la estadificación preoperatoria.

El elemento fundamental del tratamiento es la intervención quirúrgica, sea colecistectomía simple o radical (hepatectomía parcial y disección de ganglios linfáticos regionales) para la etapa I o II, respectivamente. Sólo cerca de 20% de los pacientes son elegibles para tratamiento quirúrgico con intención curativa. Las tasas de supervivencia son de casi 80-90% a cinco años para la etapa I, y van de 60 a 90% para la etapa II. La afectación de ganglios regionales y la profundidad de la afectación tumoral (etapa T) son los dos factores pronóstico más importantes. El tratamiento complementario no ha resultado eficaz. Los cánceres de vesícula biliar en etapas III y IV se consideran no resecables. En personas con ECOG 0-1, la quimioterapia con gemcitabina y cisplatino es el patrón de tratamiento con base en datos de análisis de subgrupos que incluyeron a 181 pacientes con cáncer de vesícula biliar en el contexto de dos estudios clínicos. En general, la mediana de supervivencia es de 10-12 meses en casos avanzados. El drenaje transhepático percutáneo es necesario en caso de obstrucción biliar. La radioterapia no es eficaz.

OTROS TUMORES MALIGNOS DEL HÍGADO

Carcinoma hepatocelular fibrolaminar (FLC, *fibrolamellar hepatocelular carcinoma*) Éste es una forma infrecuente de cáncer hepático primario que suele afectar a niños y adultos jóvenes (10-30 años de edad) sin hepatopatía de fondo. El FLC compone 0.85% de todos los cánceres hepáticos primarios en Estados Unidos, y su tasa de incidencia es de 0.02 casos por 100 000 habitantes. El FLC se considera una entidad singular con un oncogén de fusión específico *PRKACA-DNAJB1* presente en 80-100% de los casos. Se han descrito algunas mutaciones, todas en un nivel de <10%. El FLC tiene mejor pronóstico que el HCC, tal vez debido a la ausencia de cirrosis y la edad de presentación más temprana. La resección quirúrgica es el elemento fundamental del tratamiento y las indicaciones son menos restrictivas que para el HCC. En una serie retrospectiva de 575 casos de FLC se informó una mediana de supervivencia de 70 meses después de la resección. En etapas avanzadas, el pronóstico esperado es <20 meses. La quimioterapia no es eficaz y no hay un estándar de tratamiento.

Hepatoblastoma (HB) El HB es el tumor hepático primario más frecuente en niños. La incidencia es de 1.5 casos por 1 000 000. Muy pocas veces se observa hepatopatía de fondo en estos pacientes. La señalización de WNT desempeña un papel muy importante, y las mutaciones de *CTNNB1* (70%) son el fenómeno molecular informado con más frecuencia. Una firma de gen puede distinguir dos clases moleculares con desenlace diferente. La resección seguida de quimioterapia con doxorrubicina es la estrategia de tratamiento fundamental. En un estudio que incluyó a 1 605 pacientes con asignación al azar en ocho estudios clínicos se informó mejor pronóstico para personas en etapas I-II de la clasificación PRE-TEXT (de cuatro etapas), edad de <3 años, AFP de >1 000 ng/mL y sin metástasis. A diferencia del HCC, la AFP baja indica un pronóstico desfavorable. Los desenlaces para los pacientes más elegibles después de la resección (etapas I/II con tumores pequeños, <3 años de edad y AFP >100 ng/mL) logran una supervivencia a cinco años sin enfermedad de 90%, en comparación con los peores elegibles (enfermedad metastásica y AFP de <100 ng/mL) con supervivencia sin enfermedad a cinco años de 20-30%.

TUMORES HEPÁTICOS BENIGNOS

Los tumores hepáticos benignos más frecuentes son hemangiomas, hiperplasia nodular focal (FNH, *focal nodular hyperplasia*) y adenomas hepatocelulares. La mayor parte de los tumores benignos se identifican en forma incidental con ecografía abdominal u otras técnicas de imágenes. Se presentan *hemangiomas* en cerca de 5% de la población general, se diagnostican mediante ecografía, excepto en cirróticos o pacientes oncológicos, en los que son necesarias las imágenes intensificadas con medio de contraste (ecografía intensificada con medio de contraste, CT o MRI). El tratamiento conservador es apropiado y no se recomienda seguimiento. En ocasiones excepcionales, las lesiones en crecimiento que producen síntomas por compresión pueden considerarse para resección. La hiperplasia nodular focal es un tumor benigno presente en <2% de la población y se observa sobre todo en mujeres de 40-50 años de edad. La FNH es una proliferación hepatocelular policlonal debida a una malformación arterial. La MRI tiene la exactitud diagnóstica más alta, con especificidad de 100%, cuando hay características típicas en las imágenes (intensificación homogénea en la fase arterial con una cicatriz central). La FNH atípica exige biopsia para el diagnóstico. No se recomienda tratamiento, pues estos tumores no degeneran ni producen complicaciones. En casos excepcionales de lesiones sintomáticas expansivas, el tratamiento quirúrgico es el de elección.

Los *adenomas hepáticos* son proliferaciones benignas clonales, resultado de mutaciones oncógenas aisladas. El HCA tiene una baja prevalencia de 0.001% de la población y a menudo se diagnostica en mujeres de 35 a 40 años de edad. La proporción mujeres:varones es de 10:1, y los principales factores de riesgo son anticonceptivos orales en mujeres y esteroides andrógenos anabólicos en fisicoculturistas hombres. El HCA tiene el potencial de hemorragia y formación de HCC, sobre todo cuando tiene un tamaño >5 cm. En la actualidad, se entiende con claridad la clasificación molecular del HCA: *a*) con mutaciones *CTNNB1* (10-20%) tienen riesgo de desarrollar HCC y se observan en hombres tratados con andrógenos; *b*) adenomas inflamatorios (50-60%) se relacionan con mutaciones aisladas (*Gp130*: 65%) y tiene más prevalencia en mujeres con obesidad o diabetes, y *c*) adenomas con *HNF-1A* inactivado. El diagnóstico se basa en MRI, que puede correlacionarse con los subtipos moleculares en 80% de los casos (tipo inflamatorio y HNF-1A). Para definir el adenoma hepatocelular con mutaciones en *CTNNB1*, es indispensable la biopsia. Una vez que se establece el diagnóstico, se recomienda interrumpir los anticonceptivos orales y bajar de peso. Está indicada la resección siempre que mida >5 cm en varones, o en caso de mutación en *CTNNB1*. Para un adenoma hepatocelular de <5 cm se recomienda seguimiento de un año. En caso de hemorragia activa por HCA, el tratamiento de elección es embolización seguida de resección. Es frecuente la presentación de HCA múltiples, y las guías respaldan su tratamiento con base en el tamaño del nódulo principal.

LECTURAS ADICIONALES

BRIDGEWATER J *et al.*: Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol 60:1268, 2014.

BRUIX J, SHERMAN M: Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 42:1208, 2005.

BRUIX J *et al.*: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 389:56, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

CLAVIEN PA *et al.*: Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol 13:e11, 2012.
EASL-EORTC CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 56:908, 2012.
FORNER A *et al.*: Hepatocellular carcinoma. Lancet 379:1245, 2012.
LLOVET JM *et al.*: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378, 2008.
LLOVET JM *et al.*: Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Disease Primers 2: 16018, 2016.
MAZZAFERRO V *et al.*: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 334:693, 1996.
RAZUMILAVA N, GORES G: Cholangiocarcinoma. Lancet 383:2168, 2014.
SCHULZE K *et al.*: Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. Nat Genet 47:505, 2015.
VALLE J *et al.*: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 362:1273, 2010.
ZUCMAN-ROSSI J *et al.*: The genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 149:1226, 2015.

79 Cáncer de páncreas

Daniel D. von Hoff

El cáncer pancreático es la tercera causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, con >53 000 diagnósticos y >43 000 muertes por esa enfermedad cada año. Por desgracia, se proyecta que ésta sea la segunda causa de muerte oncológica en Estados Unidos para 2030. En todo el mundo, el cáncer de páncreas es el undécimo tumor más frecuente, con 338 000 diagnósticos nuevos y >334 000 muertes (séptima causa de muerte). Hoy en día, este cáncer tiene la peor tasa de supervivencia de cualquier cáncer, con una supervivencia general a cinco años (al margen de la etapa) de alrededor de 8.2%. Sin embargo, esa situación está cambiando porque se han hecho algunos avances contra la enfermedad, con ciertas mejorías en la supervivencia (véase adelante) que pueden influir en las estadísticas de supervivencia a cinco años. En particular, el conocimiento sobre los subtipos moleculares específicos de la enfermedad se ha vuelto crucial para proporcionar la mejor atención posible a los pacientes con cáncer pancreático.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer pancreático representa 3.2% de todas las neoplasias malignas nuevas en Estados Unidos y 7.2% de todas las muertes por cáncer en ese país. El riesgo de por vida de desarrollar cáncer pancreático es cercano a 1.6%. La incidencia de cáncer pancreático se ha incrementado entre 0.5 y 1% cada año. Este tipo de cáncer es mayor conforme avanza la edad, y más alta en varones que en mujeres. La tasa de supervivencia a cinco años para todas las etapas ha aumentado desde 3% en 1975 a 8.2% en 2013. La información más reciente de la base de datos estadounidense *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) pronostica que la supervivencia a cinco años para pacientes con cáncer pancreático localizado es cercana a 31.5%, 11.5% para aquellos con enfermedad regional y 2-5% para los que tienen enfermedad metastásica avanzada. Esta neoplasia es más frecuente en países desarrollados (aunque en general sigue la prevalencia del tabaquismo). La incidencia es mayor en Norteamérica y Europa Occidental, seguida por otras áreas de Europa, Australia, Nueva Zelanda y el sur y centro de Asia. Hay que señalar que la población con riesgo más alto es la de mujeres que viven en países escandinavos, mientras que el riesgo más bajo se observa entre las mujeres que viven en la región media de África.

FACTORES DE RIESGO

La edad es uno de los principales factores de riesgo para el cáncer pancreático, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 70 años (la enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia en el grupo de 65 a 74 años de edad). El número de casos nuevos por 100 000 personas y el número de muertes por 100 000 individuos es mayor entre los varones y en personas de raza negra de ambos sexos. Tanto el número de casos como el número de muertes por 100 000 habitantes son menores en los nativos estadounidenses, nativos de Alaska y de Oceanía. Tanto el número de casos como el de muertes son intermedios en la población hispana.

Ambiente El mayor factor de riesgo para cáncer pancreático es el tabaquismo. El riesgo se relaciona con el aumento en la cantidad de cigarrillos fumados. Se calcula que 30% de los cánceres pancreáticos se deben al tabaquismo. Se ha confirmado una relación débil entre la exposición al cadmio como parte del tabaquismo o por exposición a soldadura, la dieta y un mayor riesgo de cáncer pancreático.

Aunque los factores dietéticos a menudo son difíciles de interpretar, los datos sugieren que la ingestión elevada de grasa o carne (en particular carne a las brasas bien cocida) son factores de riesgo. La ingestión abundante de frutas y verduras se relaciona con un menor riesgo. Se estableció que el consumo de café y alcohol en cantidades bajas a moderadas no se relacionan con un mayor riesgo de cáncer pancreático, mientras que el consumo de bebidas gaseosas azucaradas se vincula con un mayor riesgo.

Microbioma Hasta ahora, no hay datos sólidos de una relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el cáncer pancreático. Algunos datos vinculan el microbioma bucal con dentición deficiente con el cáncer pancreático, pero la evidencia es escasa.

Factores hereditarios/genéticos Es probable que los factores hereditarios expliquen 10 a 16% de todos los cánceres pancreáticos. Es muy importante reconocer estos factores para determinar el riesgo entre los familiares de un paciente con esta neoplasia maligna. (Estos familiares deben buscar programas de detección temprana con asesoría genética, definición del riesgo y quizá, si es apropiada, la detección periódica mediante imagen por resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*] del abdomen, aunque esta recomendación no se basa en datos de investigación.) Además, la identificación de cualquiera de estas mutaciones en la línea germinal puede conducir a tratamientos nuevos específicos y efectivos para pacientes con estas anormalidades en el tumor. El **cuadro 79-1** identifica las diversas mutaciones en la línea germinal, junto con sus síndromes de cánceres familiares, cuando se conoce un riesgo elevado de cáncer pancreático.

Al saber que el paciente tiene una mutación en la línea germinal BRCA2 o PALB2, o cualquiera de las mutaciones mencionadas, es indicación no sólo para referir a los familiares del paciente para la detección temprana o una clínica para individuos de alto riesgo, sino también para tener presente que en los pacientes con mutación en la línea germinal BRCA2/PALB2 hay que considerar el tratamiento con un inhibidor de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP). Otras mutaciones de la línea germinal están en estudio para determinar su efecto en el aumento de riesgo de cáncer pancreático; incluyen *CDK4*, *FANCC*, *PALLD*, *APC*, *ATM*, *BMPR1A*, *BRCA1*, *EPCAM*, *MEN1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NF1*, *PMS2*, *SMAD4*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2* y *VHL*. Algunas de estas mutaciones se relacionan con tumores neuroendocrinos pancreáticos **(cap. 80)**.

Además de los síndromes genéticos reconocidos, no se han descubierto otros posibles genes de cáncer pancreático familiar. Por ejemplo, un ante-

CUADRO 79-1 Mutaciones germinales, su síndrome de cáncer familiar y múltiplos de riesgo de cáncer pancreático

MUTACIÓN EN LA LÍNEA GERMINAL	SÍNDROME DE CÁNCER FAMILIAR	AUMENTO CALCULADO DE RIESGO (MÚLTIPLOS) DE CÁNCER PANCREÁTICO
BRCA2[a]	Cáncer mamario/ovárico familiar	3.5-10
PALB2 (pareja y localizador de BRCA2)	Cáncer mamario familiar y otros	Casi 6 veces
p16/CDKN2A	Melanoma familiar de múltiples nevos atípicos (FAMMM)	13-38
STKII (LKB1)	Síndrome de Peutz-Jeghers	132
PRSS1 o SPIN11[b]	Pancreatitis hereditaria (familiar)	53
ATM	Ataxia-telangiectasia	Aún no se corrobora
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Síndrome colorrectal sin poliposis o síndrome de Lynch[c]	9-30

[a] Muy frecuente en personas de ascendencia judía asquenazí. [b] Probabilidad de 40% de cáncer pancreático para los 70 años. [c] Muy importante porque se relaciona con inestabilidad de microsatélites, que es un marcador de la respuesta a un agente anti-PD-1/PD-L1.

Biblioteca Médica Virtual

cedente familiar de cáncer pancreático se relaciona con un aumento de 13 veces en la enfermedad. Si una persona tiene un familiar de primer grado con la neoplasia, el riesgo aumenta 4.6 veces; con dos familiares en primer grado, aumenta 6.4 veces y con tres o más, 32 veces. El riesgo también aumenta si un familiar desarrolló cáncer pancreático antes de los 55 años de edad.

Otras consideraciones La mayoría de los pacientes con cáncer pancreático refiere que sus síntomas se han desarrollado en los últimos años. Sin embargo, Yachida *et al.* sugieren que el cáncer pancreático podría estar creciendo durante un periodo de 21 años. Por tanto, la detección temprana de la enfermedad es posible.

Trastornos médicos La pancreatitis crónica no familiar también se acompaña de un mayor riesgo de cáncer pancreático (aumento de 2.3 a 16.5 veces). También se eleva en personas con pancreatitis crónica relacionada con fibrosis quística o pancreatitis tropical.

Existe una relación clara entre la diabetes mellitus y el cáncer pancreático. No se sabe con certeza si se trata de una relación causal o si la diabetes es resultado del cáncer. Lo que está claro es que cuando una persona se presenta con diabetes de inicio reciente, debe considerarse en riesgo de cáncer pancreático. El exceso de insulina o de factores de crecimiento semejantes a la insulina relacionado con la diabetes de inicio en el adulto y el síndrome metabólico puede fomentar la carcinogénesis pancreática.

La obesidad se considera un posible factor de riesgo para cáncer pancreático. Un índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) ≥30 se vincula con la duplicación del riesgo de cáncer pancreático. Como la obesidad es un factor de riesgo para la diabetes, no está clara la contribución de la obesidad por sí sola. Resulta interesante que los pacientes con obesidad grave sometidos a derivación gástrica experimentan un descenso en la incidencia de cáncer gastrointestinal (GI), incluido el pancreático, >30% en los primeros tres años (junto con un descenso drástico en los valores de hemoglobina A1c y glucosa sanguínea). La inactividad física también se relaciona con un mayor riesgo de cáncer pancreático.

PATOLOGÍA Y CONSIDERACIONES MOLECULARES

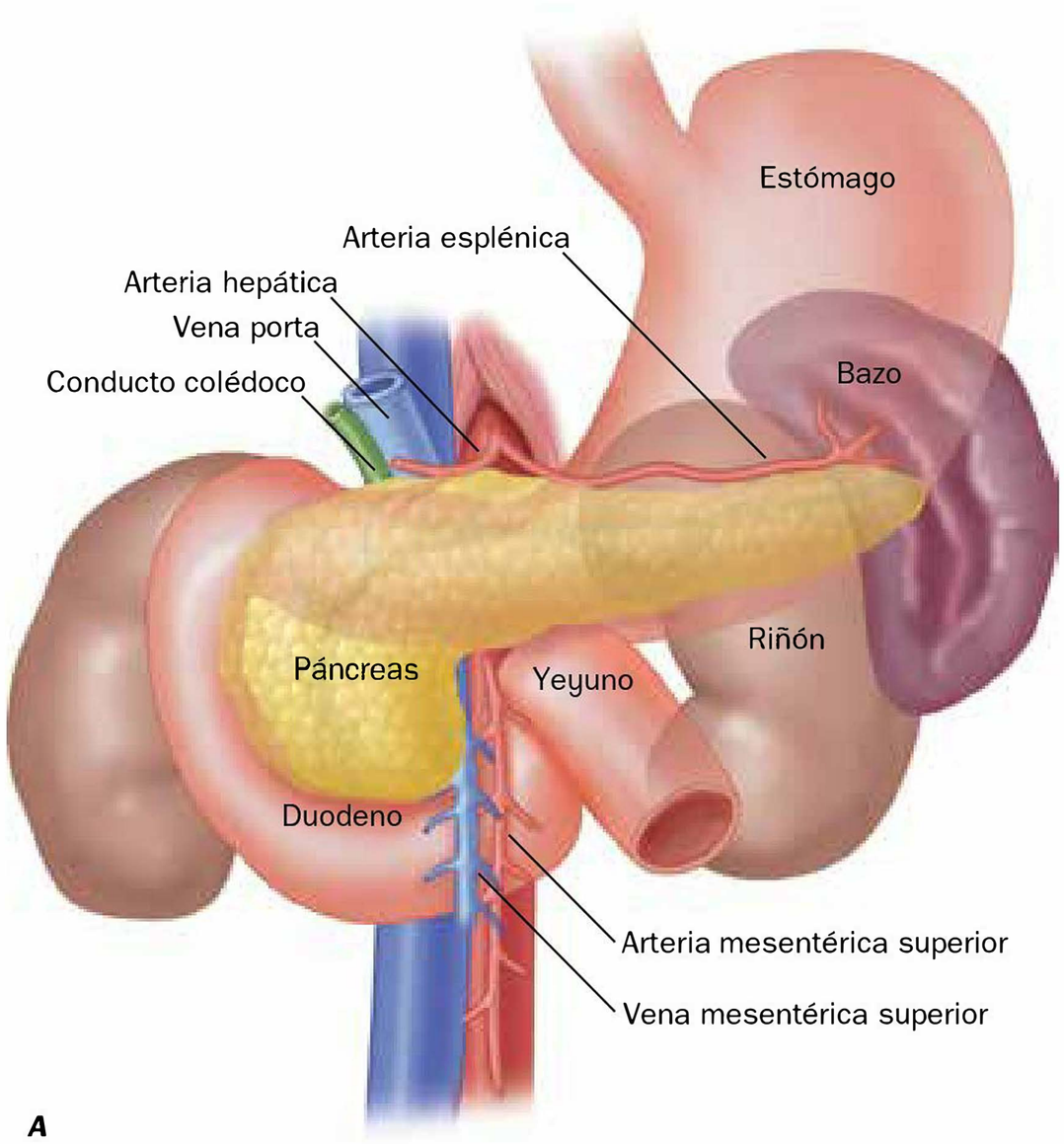
Localización Es probable que la localización posterior del páncreas en el abdomen sea uno de los aspectos que conducen al diagnóstico tardío (fig. 79-1*A*).

Patología Los cánceres pancreáticos pueden dividirse en neoplasias del páncreas endocrino (cap. 80) y tumores de la parte exocrina. La neoplasia más frecuente y más letal del páncreas exocrino es el adenocarcinoma ductal infiltrante. Estos tumores se originan en la cabeza, cuerpo o cola del páncreas; se caracterizan por reacciones estromales desmoplásticas infiltrantes (fig. 79-1*B*).

Otros subtipos de cánceres pancreáticos no neuroendocrinos incluyen el carcinoma de células acinares (tumores de células exocrinas productoras de enzimas), carcinoma medular, adenoepidermoide y otros subtipos raros. Cada uno de éstos tiene comportamiento y características moleculares diferentes; a menudo requieren otros tipos específicos de tratamiento.

Características moleculares Las características moleculares del adenocarcinoma ductal pancreático revelan cuatro genes que a menudo están mutados o desactivados (a veces referidos como los "4 jinetes"). El más frecuente es *KRAS* (casi siempre en el codón 12), observado en 100% de los adenocarcinomas pancreáticos. En realidad, con la secuenciación profunda disponible ahora, si no se detecta una mutación *KRAS* en la neoplasia, debe considerarse que la lesión tiene un origen distinto (como el intestino delgado, vesícula biliar o colangiocarcinoma); todos ellos necesitan tratamientos diferentes. El *p16/CDKn2A* también se encuentra en >90% de los adenocarcinomas pancreáticos invasivos. *TP53* y *DPC4/MADH4* están mutados en casi la mitad de estos tumores. Como punto de referencia, el gen BRCA2 indicado en el cuadro 79-1 está mutado en 7 a 10% de los adenocarcinomas pancreáticos.

Lesiones precursoras Muchos adenocarcinomas pancreáticos parecen surgir de lesiones precursoras epiteliales no invasivas. La detección de éstas podría permitir el diagnóstico temprano del cáncer pancreático. Estas lesiones intraepiteliales pancreáticas (PanIN, *pancreatic intraepithelial neoplasia*) tienen grados variables de displasia designada como PanIN 1-3 (y constituyen un modelo de progresión para el cáncer pancreático). Las alteraciones genéticas se vuelven más frecuentes conforme aumenta el grado de la PanIN (p. ej., grado 3). No todas las lesiones PanIN evolucionan a un tumor maligno invasivo. Las que miden ≥1 cm se denominan *neoplasias papilares intraductales* y casi siempre son no invasoras. Si el tumor intraductal está en un conducto secundario, por lo general no es invasor; no obstante, si el tumor intraductal se localiza en un conducto principal y es grande y nodular, es más probable que tenga comportamiento maligno.



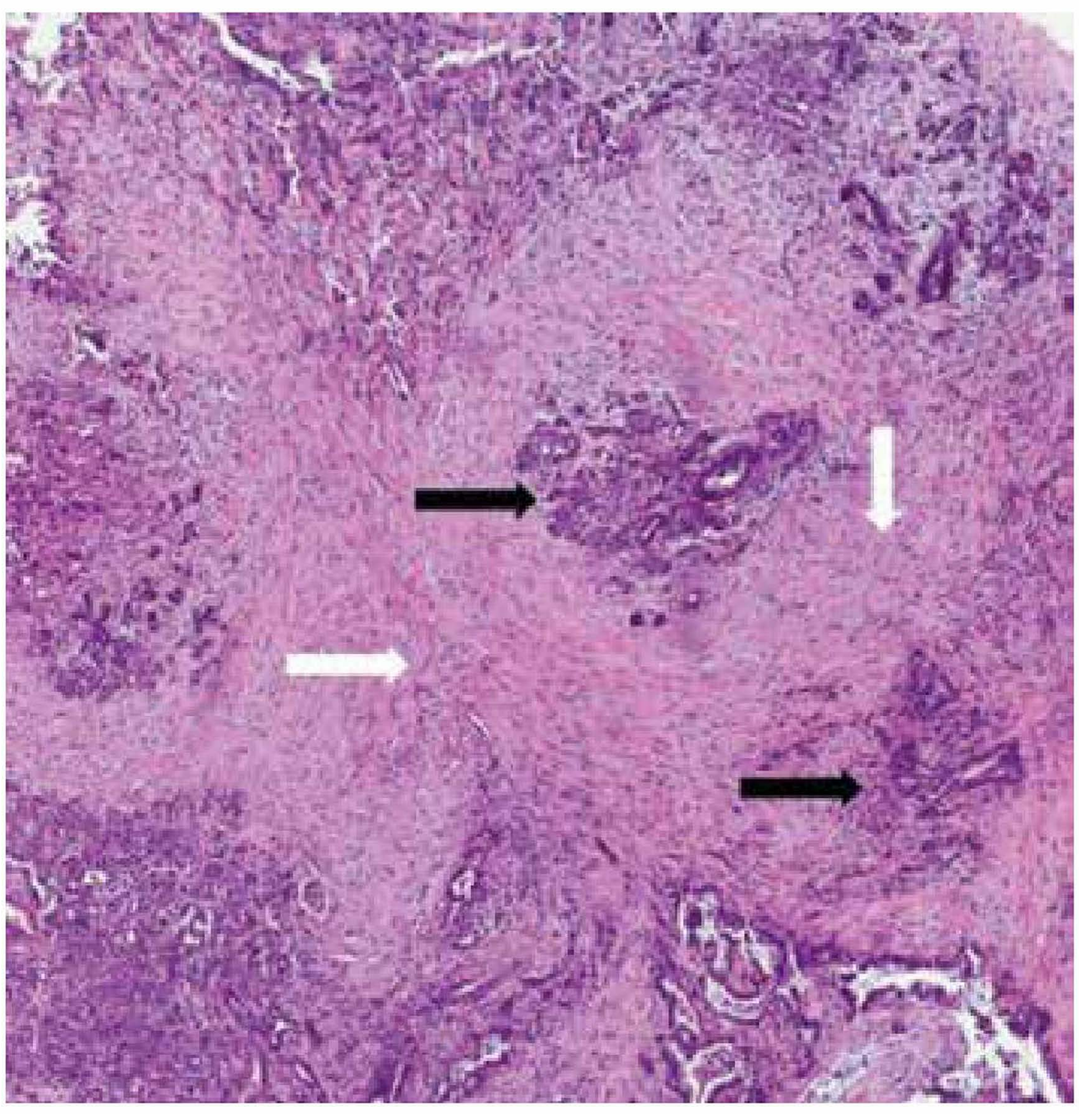


FIGURA 79-1 ***A.*** Nótese la relación del páncreas con los grandes vasos del retroperitoneo. ***B.*** Adenocarcinoma ductal del páncreas (*flechas negras*), con un intenso componente estromal (*flechas blancas*). *(La parte A es cortesía de Mary Kay Washington, MD, PhD Vanderbilt Universiy. La parte B es cortesía de Haiyong Han, PhD Transnational Genomics Research Institute [TGen].)*

Biblioteca Médica Virtual

Otro tumor pancreático es la neoplasia quística mucinosa; puede ser un signo incidental en las imágenes. Es menos probable que estas lesiones sean invasoras (20%), a menos que sean grandes y tengan nódulos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis y exploración física La forma típica de presentación para un paciente con cáncer pancreático es el dolor abdominal y pérdida de peso con o sin ictericia. El dolor es epigástrico (a veces descrito como un dolor "aburrido"). A menudo, el dolor se localiza en la espalda (por la invasión retroperitoneal del plexo nervioso esplácnico). El dolor puede exacerbarse con los alimentos o en posición horizontal. Otros elementos notables en la anamnesis es el color claro de las heces (la esteatorrea también produce heces fétidas) o el inicio de diabetes en el año anterior. La ictericia, detectable cuando la bilirrubina llega a 2.5-3.0 mg/100 mL, suele relacionarse con un tumor en la cabeza del páncreas. En algunos casos, hay depresión (con mayor número de suicidios posteriores). Es posible que haya prurito cuando la bilirrubina llega a 6-8 mg/100 mL.

Los signos físicos incluyen ictericia, signos de pérdida de peso, vesícula biliar palpable (signo de Courvoisier), hepatomegalia, una tumoración abdominal e incluso esplenomegalia (casi siempre indica trombosis de la vena porta). También es posible que haya tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau). Los signos de la enfermedad tardía incluyen un ganglio linfático palpable en la fosa supraclavicular (casi siempre en el lado izquierdo, donde el conducto torácico entra a la vena subclavia). En la práctica clínica a esto se le llama ganglio de Virchow. En ocasiones se palpan metástasis subcutáneas en la región periumbilical, llamadas ganglio de la Hermana María José, en honor de una enfermera instrumentista del equipo de la *Mayo Clinic*; ella notó que cuando preparaba el área y sentía esos nódulos, el paciente a menudo tenía metástasis peritoneales.

Los antecedentes y síntomas señalados antes pueden orillar a la persona a consultar al médico; a menudo las imágenes por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o MRI detectan la enfermedad antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad avanzada.

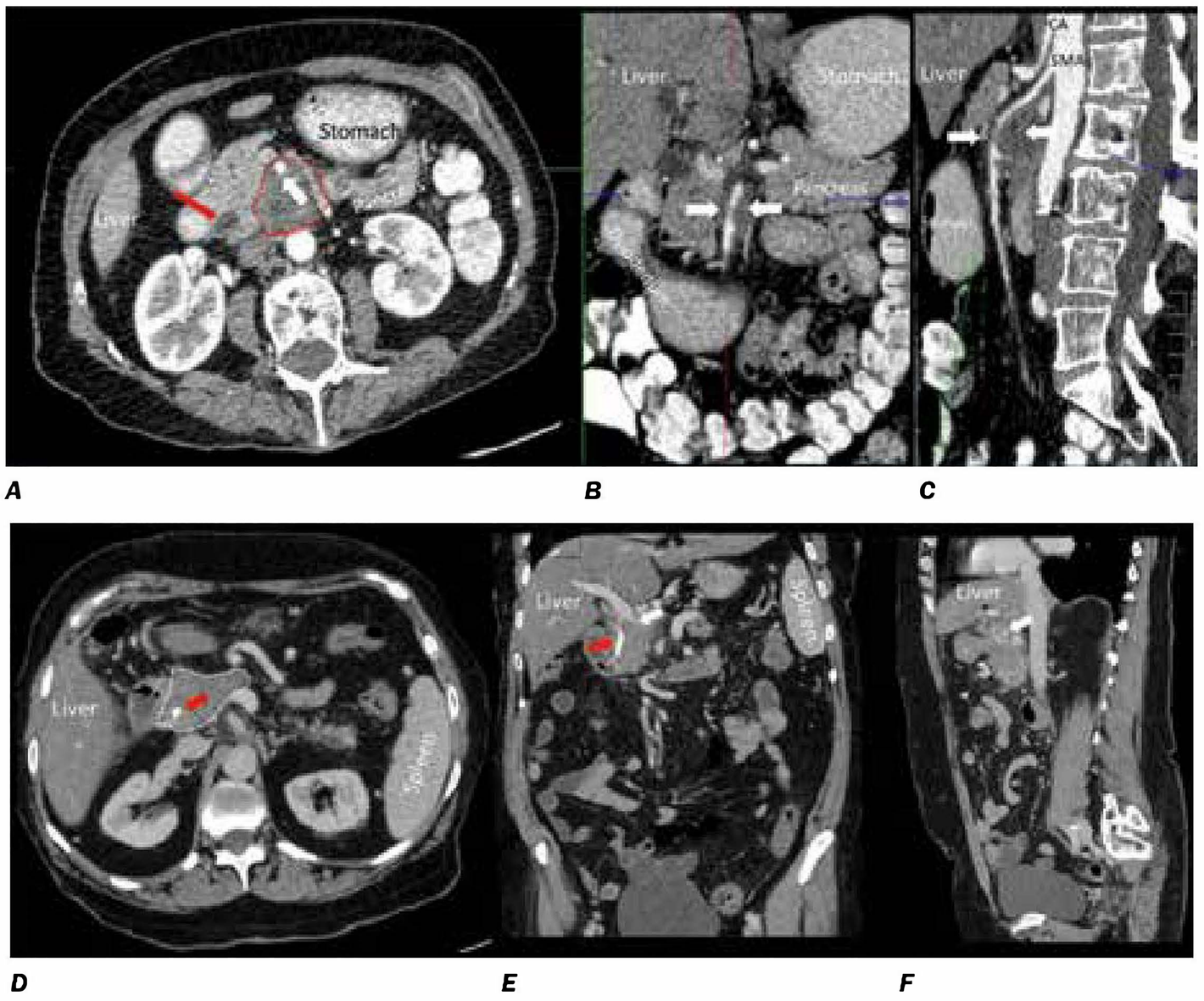


FIGURA 79-2 Imágenes seleccionadas de una CT con contraste en pacientes con adenocarcinoma pancreático con avance local. Se requiere una CT con contraste de alta calidad (fase arterial en los paneles ***A-C*** y fase venosa portal en los paneles ***D-F***) para la estadificación óptima del cáncer pancreático. El panel ***A*** muestra las características típicas del adenocarcinoma del páncreas en la fase arterial de la CT axial (*línea punteada*) con encajonamiento de la arteria mesentérica superior (*flecha blanca*) por el tumor. Nótese la dilatación del conducto colédoco (*flecha roja*). Los paneles ***B*** (coronal magnificada) y ***C*** (sagital) muestran la reconstrucción de las imágenes por CT en planos ortogonales adicionales con detalles muy finos para confirmar la naturaleza irresecable del tumor debido al encajonamiento vascular. El panel ***D*** muestra las características típicas del adenocarcinoma pancreático en las imágenes de la fase venosa de la CT axial en un sujeto diferente. La línea punteada delimita un cáncer pancreático en la cabeza de la glándula que rodea la confluencia portal esplénica (*delineado punteado*). Los paneles ***E*** (*flecha blanca*) y ***F*** muestran la apariencia pellizcada de la confluencia portal esplénica por compresión del tumor e invasión de la vena mesentérica superior (*flecha blanca*) en las vistas coronal y sagital. Nótese la presencia de una endoprótesis en el conducto colédoco (*flecha roja*) para aliviar la obstrucción biliar causada por el tumor. CA, tronco celiaco; SMA, arteria mesentérica superior.

ESTUDIO DIAGNÓSTICO

Estudios de imágenes *Éstos* tienen una función central en el diagnóstico del cáncer pancreático y otras enfermedades intraabdominales. La mejor técnica es el uso de CT espiral de fase doble con contraste basada en el protocolo para cáncer pancreático que permite la intensificación de la fase arterial y la intensificación venosa portal. Este protocolo especial permite la estadificación prospectiva útil y valorar si la lesión es resecable. La **figura 79-2** muestra una de esas CT (con compromiso vascular). La **figura 79-3** muestra el uso de la CT por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) con 18F-glucosa.

Diagnóstico histológico Este tipo de diagnóstico (tisular) es esencial y debe obtenerse con una aguja para biopsia cortante (no una aguja fina para citología). El diagnóstico equivocado es más frecuente si se realizan sólo aspirados con aguja fina. El establecimiento del diagnóstico hístico no sólo permite ser exactos, también las pruebas moleculares para mutaciones *KRAS*, inestabilidad de microsatélites y otras alteraciones moleculares importantes. Esas y otras anomalías moleculares serán cada vez más importantes conforme se desarrollan tratamientos más enfocados para pacientes con cáncer pancreático.

La muestra con aguja para biopsia (calibre 16-18) puede obtenerse con técnicas guiadas por ecografía endoscópica si el tumor se localiza en el páncreas o cuando hay lesiones hepáticas o un ganglio de Virchow, mediante biopsia percutánea a cargo de radiólogos intervencionistas.

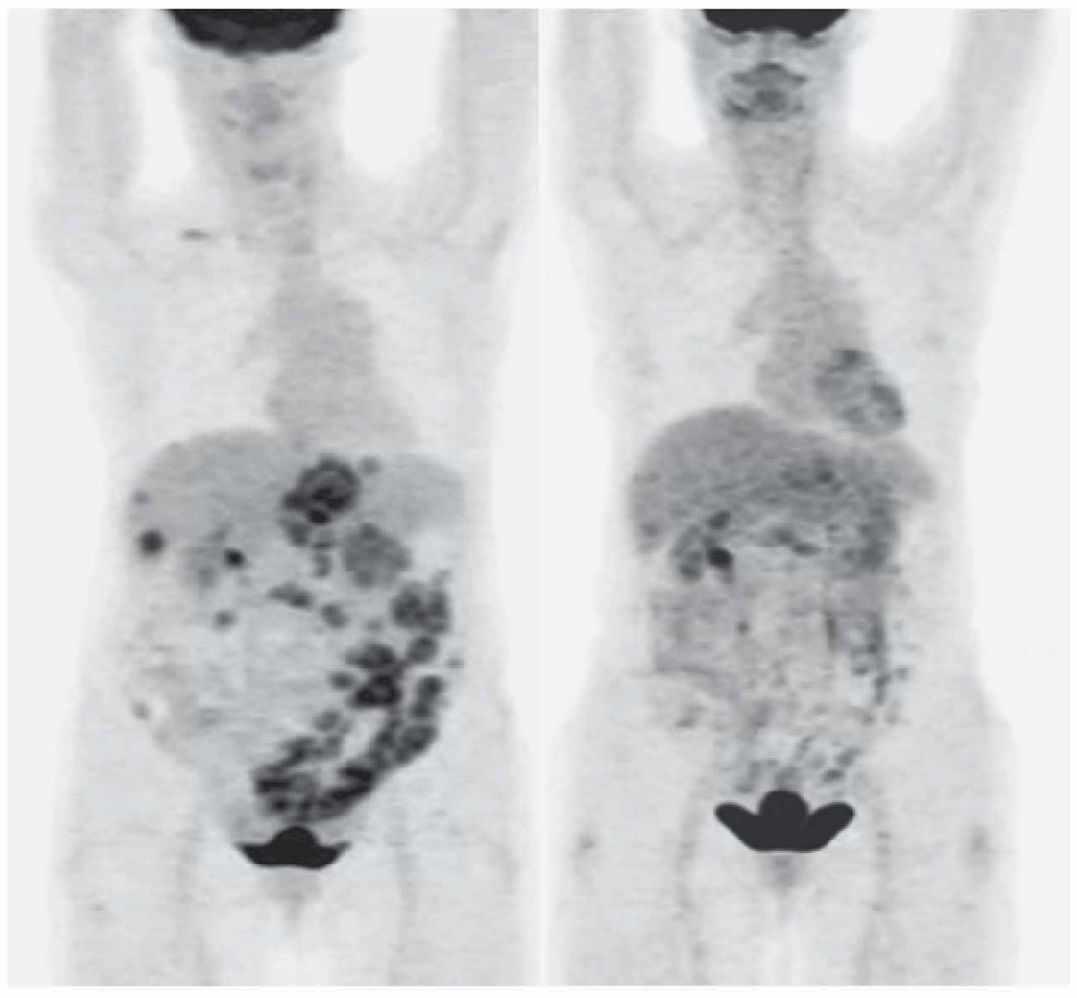


FIGURA 79-3 Imagen por PET que muestra enfermedad metastásica: basal y después de seis semanas de quimioterapia, con cierta resolución de las metástasis hepáticas.

Biblioteca Médica Virtual

Marcadores séricos Antes del tratamiento debe obtenerse una muestra sérica para medir la concentración de CA19-9, antígeno carcinoembrionario (CEA, *carcinoembryonic antigen*) o si ambos son negativos, de CA125 (puede ser positivo cuando CA19-9 es negativo debido a que el paciente no es secretor de antígeno de Lewis). Estos marcadores no son útiles para la estadificación, pero pueden ser útiles en el seguimiento de la evolución del cáncer pancreático.

CONSIDERACIONES INMEDIATAS IMPORTANTES PARA LA ATENCIÓN DEL PACIENTE

Mientras se realiza la valoración y estadificación del paciente, es preciso estar alerta para detectar una obstrucción biliar (y el riesgo concurrente de infección en las vías biliares). Puede colocarse una endoprótesis (plástica si es temporal o metálica si se requiere el uso prolongado) para aliviar la ictericia y el prurito. Si se considera la cirugía, es pertinente una consulta quirúrgica oportuna, ya que hay cirujanos que prefieren proceder a la cirugía sin colocar una endoprótesis.

Los pacientes con cáncer pancreático a menudo se encuentran en un estado hipercoagulable y con frecuencia tienen tromboflebitis migratoria (signo de Trousseau), además de trombosis venosa profunda con embolia pulmonar (causa frecuente de muerte). Son necesarios los exámenes apropiados y el mantenerse alerta para detectar las trombosis en el estudio general para poder establecer el tratamiento apropiado.

El control del dolor o de cualquier síntoma debe lograrse siempre que sea factible a fin de que los pacientes estén lo más cómodos posible para la toma de decisiones. En ocasiones, las medidas sencillas como el uso del reemplazo de enzimas pancreáticas (en dosis terapéuticas adecuadas) puede aliviar la distensión, cólicos y diarrea que sufren estos individuos. La inclusión temprana de un equipo de cuidados paliativos puede mejorar la calidad de vida del paciente, a veces incluso la prolongan.

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

La estadificación clínica del cáncer pancreático acorde con la *American Joint Commission* para estadificación del cáncer se presenta en el **cuadro 79-2**.

El **cuadro 79-3** muestra una alternativa clínica para expresar la extensión de la enfermedad y las estrategias terapéuticas (descritas más adelante).

Algunos médicos consideran que para la estadificación adecuada es importante una laparoscopia, antes o al momento de la cirugía programada. Si se encuentran metástasis en la laparoscopia, puede evitarse la cirugía que no sería útil porque la enfermedad ya está avanzada.

TRATAMIENTO

Enfermedad resecable

Para pacientes con enfermedad resecable (definida en el cuadro 79-3), la mejor opción es la cirugía. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes está en esta categoría (10-20%). La cirugía usual para personas con tumores en la cabeza o el gancho del cuerpo pancreático es la pancreatoduodenectomía con conservación del píloro (procedimiento de Whipple modificado). Para tumores en el cuerpo o la cola casi siempre se

CUADRO 79-2 Definición de tumor primario (T)

CATEGORÍA T	CRITERIOS T
TX	No es posible valorar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma *in situ* Esto incluye neoplasia intraepitelial pancreática de grado alto (PanIN-3), neoplasia mucinosa papilar intraductal con displasia de grado alto, neoplasia tubulopapilar intraductal con displasia de grado alto y neoplasia quística mucinosa con displasia de grado alto
T1 T1a T1b T1c	Tumor ≤2 cm en su mayor dimensión Tumor ≤0.5 cm en su mayor dimensión Tumor >0.5 cm y <1 cm en su mayor dimensión Tumor 1-2 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor >2 cm y 4 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor >4 cm en su mayor dimensión
T4	El tumor afecta el tronco celiaco, arteria mesentérica superior, la arteria hepática común o ambas, al margen de su tamaño
CATEGORÍA M	**CRITERIOS M**
M0	Sin metástasis distantes
M1	Metástasis distantes
CATEGORÍA N	**CRITERIOS N**
NX	No es posible valorar los ganglios linfáticos
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

Grupos de estadio pronóstico de AJCC

CUANDO T ES...	Y N ES...	Y M ES...	EL ESTADIO ES....
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	III
T4	Cualquier N	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Fuente: Adaptado con autorización a partir de MB Amin *et al*. (eds): *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Springer, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 79-3 Extensión de la enfermedad y estrategia terapéutica

DESIGNACIÓN (MEDIANA DE SUPERVIVENCIA)	ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
1. Resecable (localizado): (18-23 meses) • Sin rodear al tronco celiaco ni la arteria mesentérica superior (SMA) • Venas mesentérica superior y portal permeables • Sin enfermedad extrapancreática	Opción quirúrgica (o primero tratamiento preoperatorio neoadyuvante) La cirugía va seguida de tratamiento adyuvante • Hoy en día, gemcitabina + capecitabina
2. Local avanzada: (6-10 meses) • Rodea arterias • Oclusión venosa (vena mesentérica superior [SMV] o porta) • Sin enfermedad extrapancreática	Quimioterapia o quimioterapia + radioterapia
3. Metastásica: (8.3-12.8 meses)	Quimioterapia sistémica

CUADRO 79-4 Regímenes de quimioterapia combinada que tienen efecto en la supervivencia

DISEÑO DEL ESTUDIO (AUTOR/REF.)	NÚM. DE PACIENTES	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)
Gemcitabina + erlotinib *vs.* Gemcitabina (Moore *et al.*: J. Clin Oncol. 26:1960, 2007.)	569	6.24 *vs.* 5.91 (HR 0.82; 95% CI 0.69-0.99, $p = 0.038$)
Folfirinox (ácido folínico + 5FU + irinotecán + oxaliplatino) *vs.* gemcitabina (Conroy *et al.*: N Eng J Med 364:1817, 2011.)	342	11.1 *vs.* 6.8 (HR 0.57; 95% CI 0.45-0.70, $p < 0.001$)
Nap-paclitaxel + gemcitabina *vs.* gemcitabina (Von Hoff *et al.*: N Eng J Med 369:1691, 2013.)	861	8.5 *vs.* 6.7 (HR 0.72; 95% CI 0.62-0.83, $p < 0.001$[a]

[a] La tasa de supervivencia a dos años con este régimen es de 9% y la tasa a tres años o más es de 4%. Otros estudios no han informado estos parámetros.

realiza una pancreatectomía distal. Los signos clínicos y patológicos de la resección se definen como resección Ro si no hay enfermedad macroscópica ni microscópica residual después de la cirugía, o como resección R1 cuando es probable que haya enfermedad residual. Los pacientes con tumores pequeños y ganglios linfáticos negativos tienen mejor supervivencia (mediana aproximada de 18-23 meses con supervivencia a cinco años cercana a 20%).

Se consideran dos estrategias en el intento por mejorar estas cifras.

1. Tratamiento adyuvante posoperatorio. El estándar de atención es el tratamiento adyuvante por seis meses con gemcitabina más capecitabina (referido como el estudio ESPAC4). La mediana de supervivencia fue de 28 meses (intervalo de confianza [CI, *confidence interval*] a 95% [23.5-31.5] para la combinación de gemcitabina + capecitabina frente a 25.5 meses [CI 22.7-27.1] con gemcitabina sola; índice de momios 0.82 [CI 95% 0.6-0.98] [$p = 0.032$]). Los efectos tóxicos fueron controlables.
2. Una opción más experimental es el uso de quimioterapia neoadyuvante (antes de la cirugía) en un intento por reducir el tumor y normalizar la concentración de CA19-9 sérico. Los estudios con quimioterapia neoadyuvante están en proceso.

Enfermedad local avanzada (30% de los pacientes) Para pacientes con enfermedad local avanzada, la mediana de supervivencia también es muy mala (seis a 10 meses), ya que muchos de ellos mueren por problemas locales (trombosis de la vena porta con várices sangrantes, obstrucción, septicemia, etc.). El objetivo ha sido reducir el volumen de la neoplasia con radioterapia más quimioterapia o quimioterapia sola, con la esperanza de que se vuelva resecable. No hay un tratamiento estándar acordado, pero las estrategias experimentales aplican alguno de los tratamientos que parecen alentadores en la enfermedad metastásica avanzada.

Enfermedad metastásica avanzada (60% de los pacientes) Sólo unos cuantos de los muchos estudios aleatorizados en fase III en pacientes con cáncer pancreático avanzado han obtenido aumentos considerables en la supervivencia. Ahora se sabe que un régimen necesita producir una mejoría de al menos 50% en la supervivencia general o una de 90% en la supervivencia a un año en un estudio piloto para pronosticar algún grado de éxito en grandes estudios aleatorizados fase III.

Los pacientes con mayor oportunidad de obtener un beneficio con el tratamiento tienen un buen estado funcional (que se levanten y caminen al menos 70% del día), con una concentración de albúmina razonable (≥3.0 g/100 mL) y un cociente neutrófilos/linfocitos ≤5.0.

La gemcitabina como fármaco único logra una mediana de supervivencia de seis meses y una tasa de supervivencia a un año de 18%. El **cuadro 79-4** detalla tres regímenes combinados que han mejorado un poco más la supervivencia. La mediana de supervivencia todavía varía entre seis y 11 meses. No obstante, la supervivencia a un año ya se aproxima al 35% con estos tratamientos combinados, con algunos supervivientes de largo plazo, por cuatro años o más.

La *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el irinotecán liposómico combinado con 5-fluorouracilo y ácido folínico para pacientes cuyos tumores progresaron a pesar del uso de gemcitabina con base en la mejoría de la supervivencia general. Los inhibidores de PARP tienen actividad clínica contra los cánceres pancreáticos con mutaciones en BRCA2 o PALB2 (es decir, proteína de reparación de DNA defectuosas). Además, los tumores con inestabilidad de microsatélites a menudo tienen más mutaciones; estas neoplasias parecen tener una mayor tasa de respuesta a la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control, anticuerpos anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) y anti-PD-L1.

Otros posibles factores que influyen en la supervivencia Los estudios preclínicos sugieren que la vitamina D inhibe el desarrollo y crecimiento del cáncer. En modelos de cáncer pancreático, los análogos sintéticos de la vitamina D tuvieron efecto en las células tumorales y el microambiente tumoral. Los estudios clínicos son contradictorios respecto a las concentraciones plasmáticas circulantes de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) afectan la incidencia de cáncer pancreático. Sin embargo, los pacientes con concentraciones de 25(OH)D en valores normales antes del diagnóstico tienen una supervivencia más prolongada que aquellos con concentraciones bajas (riesgo de muerte 35% menor).

DIRECCIONES FUTURAS

La muerte por cáncer pancreático a menudo se debe a inanición progresiva. Las consecuencias metabólicas de este tumor están en estudio. La neoplasia puede ser letal con una masa tumoral modesta debido a los profundos efectos metabólicos. Otras áreas de investigación prometedoras incluyen la valoración de la reacción estromal exuberante alrededor de las células tumorales (se cree que actúa como barrera física para el suministro de fármacos y como santuario inmunitario para las células tumorales). Este ataque al estroma se hace con técnicas enzimáticas (hialuronidasa) y de otro tipo (antagonismo de genes superintensificadores). Además, hay un estudio activo sobre el uso de la hipometilación y los inhibidores de la desacetilasa de histona para corregir defectos epigenéticos en el microambiente tumoral.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Jennifer Byrne, BA, por su apoyo en la preparación de este capítulo, y a los doctores Elizabeth Washington, Ron Korn y Haiyong Han, y al American Joint Committee on Cancer por proporcionar las figuras.

LECTURAS ADICIONALES

Conroy T *et al.*: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl. J Med 364:1817, 2011.

Hruban RJ *et al.*: Genetic progression in the pancreatic ducts. Am J Pathol 156:1821, 2000.

Ilic M, Ilic J: Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol 22:9694, 2016.

Neoplolemus JP *et al.*: Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine nanotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC4) a multicenter, open labeled, randomized phase 3 trial. Lancet 389:1011, 2017.

Rahib L *et al.*: Evaluation of pancreatic cancer clinical trials and benchmarks for clinically meaningful future trials: A systemic review. JAMA Oncol 2:1209, 2016.

Solomon S *et al.*: Inherited pancreatic cancer syndromes. Cancer J 18:485, 2012.

Von Hoff D *et al.*: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 369:1691, 2013.

Biblioteca Médica Virtual

80 Tumores endocrinos del tubo digestivo y páncreas

Robert T. Jensen

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL TUBO DIGESTIVO

Los tumores mencionados son neoplasias provenientes del sistema neuroendocrino difuso del tubo mencionado; dicho sistema está integrado por células productoras de aminas y de ácidos con diferentes perfiles hormonales según el sitio de origen. Desde el punto de vista histórico, los tumores se dividen en los neuroendocrinos del tubo digestivo (GI-NET, *gastrointestinal neuroendocrine tumors*) (llamados a menudo *tumores carcinoides*) y tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET, *pancreatic neuroendocrine tumors*), aunque nuevas clasificaciones patológicas plantean que habría que clasificar a todos como GI-NET **(cuadro 80-1)**. Dichas neoplasias originalmente se clasificaron como APUDomas (por *a*mine *p*recursor *u*ptake and *d*ecarboxylation, en inglés [*captación y descarboxilación de precursores de aminas*]), y comprendían a feocromocitomas, melanomas y carcinomas de la médula tiroidea, porque comparten algunas características citoquímicas y también patológicas, biológicas y moleculares. En un principio, se propuso que los APUDomas tenían un origen embrionario similar al de las células de la cresta neural, pero actualmente se sabe que las células secretoras de péptidos no tienen origen neuroectodérmico.

CUADRO 80-1 Comparación de los criterios para la clasificación tumoral en la clasificación del cáncer pancreático ENETS AJCC TNM y NET apendicular (imagen superior) y el sistema de clasificación y gradación de la OMS/ENETS (imagen inferior)

A. Clasificación TNM

	TNM DE ENET	TNM DE AJCC/UICC
pNET		
T1	Limitado al páncreas, <2 cm	Limitado al páncreas, <2 cm
T2	Limitado al páncreas, 2-4 cm	Limitado al páncreas, >2 cm
T3	Limitado al páncreas, >4 cm, o invasión del duodeno o los conductos biliares	Propagación peripancrética sin invasión de grandes vasos (tronco celiaco, arteria mesentérica superior)
T4	Invasión de órganos vecinos o grandes vasos	Invasión de grandes vasos
NET de apéndice		
T1	≤1 cm; invasión de la muscularis propia	T1a, ≤1 cm; T1b, >1-2 cm
T2	≤2 cm y <3 mm invasión de la subserosa/mesoapéndice	>2-4 cm o invasión del ciego
T3	>2 cm o >3 mm invasión de subserosa/mesoapéndice	>4 cm o invasión del íleon
T4	Invasión del peritoneo/otros órganos	Invasión del peritoneo/otros órganos

AJCC, American Joint Committee on Cancer; ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; NET, tumor neuroendocrino; TNM, tumor, ganglio, metástasis; UICC, International Union Against Cancer.

Fuente: Modificado por DS Klimstra: Semin Oncol 40:23, 2013 y G Kloppel *et al.*: Virchow Arch 456:595, 2010.

B. Gradación

CLASIFICACIÓN	GRADO	RECUENTO DE GRADOS MITÓTICOS (por 10 campos de gran amplificación)	ÍNDICE KI_{67} (%)
NET	G1	<2	≤2
NET	G2	2-20	3-20
NEC (microcítico y macrocítico)	G3	>20	>20

HPF, campo de gran amplificación; NEC, carcinoma neuroendocrino; NET, tumor neuroendocrino.

CLASIFICACIÓN/ASPECTOS PATOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores de esta categoría, en términos generales, se componen de láminas muy uniformes (monótonas) de células redondas pequeñas con núcleos uniformes y pocas mitosis. Se les ha identificado tentativamente con base en sus características histológicas comunes; sin embargo, en la actualidad se diferencia a tales tumores por sus propiedades de tinción histológica, porque comparten proteínas celulares. Desde el punto de vista histórico, se utilizó la tinción argéntica y tales neoplasias se clasificaron por presentar una reacción argentafínica, si captaban o reducían la plata, o por ser argirófilas, si no reducían ese metal. En la actualidad, se utiliza la localización inmunocitoquímica de cromograninas (A, B y C) y sinaptofisina. Las cromograninas son proteínas monoméricas ácidas solubles que aparecen en grandes gránulos secretores. La sinaptofisina es una glucoproteína integral membranaria con peso molecular de 38 000 que se identifica en vesiculas pequeñas de las neuronas y de NET. El marcador más usado es la cromogranina A.

Desde la perspectiva ultraestructural, los tumores de esta categoría poseen gránulos neurosecretores electronicodensos y a menudo contienen pequeñas vesículas transparentes que corresponden a las vesículas sinápticas de las neuronas. Los NET sintetizan innumerables péptidos, factores de crecimiento y aminas bioactivas que pueden secretarse de manera ectópica y con ello originar un síndrome clínico específico **(cuadro 80-2)**. Para el diagnóstico de un síndrome específico se necesita la presencia de los signos clínicos de la enfermedad (cuadro 80-2) y no se puede confirmar solamente con los resultados de estudios imunocitoquímicos. Con base en los estudios recién señalados, tampoco se puede anticipar la presencia o ausencia de un síndrome clínico específico.

Los GI-NET (carcinoides) a menudo se clasifican con arreglo a la zona anatómica de origen (p. ej., intestino anterior, medio o posterior), porque los tumores con áreas similares de origen comparten manifestaciones funcionales y productos histoquímicos y secretores **(cuadro 80-3)**. Los tumores del intestino anterior por lo común tienen poco contenido de serotonina (5-HT, *5-hidroxytriptamine*), no son argentafines (argentafino-negativos), pero sí argirófilos; en ocasiones secretan hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) o 5-hidroxitriptófano (5-HTP, *5-hidroxytryptophan*) y causan un síndrome carcinoide atípico **(fig. 80-1)**; frecuentemente son multihormonales y pueden enviar metástasis a huesos. Pocas veces ocasionan un síndrome clínico, causado por los productos secretados. Los carcinoides del intestino medio son argentafines (argentafino-positivos), poseen un gran contenido de serotonina, muy a menudo causan el típico síndrome carcinoide cuando envían metástasis (cuadro 80-3, fig. 80-1), y liberan serotonina y taquicininas (sustancia P, neuropéptido K, sustancia K); rara vez secretan 5-HTP o ACTH y con menor frecuencia envían metástasis a huesos. Los carcinoides del intestino posterior (recto, colon transverso y descendente) no son argentafines (argentafino-negativos), a menudo son argirófilos, rara vez contienen serotonina o casi no causan el síndrome carcinoide (fig. 80-1, cuadro 80-3); rara vez secretan 5-HTP o ACTH, contienen innumerables péptidos y pueden enviar metástasis a huesos.

Sin embargo, la clasificación de GI-NET, de los que se presentan en los segmentos anterior, medio y posterior de dicho órgano, se utiliza ampliamente y no ha demostrado ser útil para fines pronósticos o terapéuticos. Se han establecido clasificaciones más generales que permiten comparar los NET con características similares en sitios diferentes, han demostrado valor en el pronóstico y el tratamiento del tumor, y se les recomienda en todas las directrices recientes al grado que se han vuelto un elemento esencial para tratar a estos pacientes. La Organización Mundial de la Salud (OMS), la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) y el *American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer* (AJCC/UICC) han desarrollado nuevos sistemas de clasificación para los GI-NET (carcinoides) y los pNET (cuadro 80-1). Se han detectado algunas diferencias entre los sistemas de clasificación distintos comentados, pero cada uno utiliza información similar, y en la actualidad se recomienda incluir los datos básicos en que se fundamenta la clasificación en todas las notificaciones corrientes de histopatología. Los sistemas clasificatorios anteriores dividen a los NET de todos los sitios y están los bien diferenciados (grado bajo [G1] o intermedio [G2]), y los indiferenciados (grado alto [G3], divididos en carcinoma microcelular o carcinoma neuroendocrino macrocelular) (cuadro 80-1). En estos sistemas de clasificación, tanto los pNET como los GI-NET (carcinoides) se denominan tumores neuroendocrinos, y el antiguo término de carcinoide equivale a los tumores neuroendocrinos bien diferenciados del GI. Los sistemas de clasificación mencionados se basan

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 80-2 Síndrome de tumores neuroendocrinos de tubo digestivo

NOMBRE	PÉPTIDOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS SECRETADO(S)	INCIDENCIA (CASOS NUEVOS/10^6 DE POBLACIÓN/AÑOS)	SITIO DEL TUMOR	TUMORES MALIGNOS, %	TUMOR ASOCIADO CON MEN 1, %	SÍNTOMAS/SIGNOS PRINCIPALES
I. Síndromes funcionales específicos corroborados						
A. Síndrome carcinoideo por GI-NET						
Síndrome carcinoideo	Serotonina, posiblemente taquicininas, motilina, prostaglandinas	0.5-2	Intestino medio (75-87%) Intestino anterior (2 a 33%) Intestino posterior (1-8%) Se desconoce (2-15%)	95-100%	Rara	Diarrea (32-84%) Hiperemia (63-75%) Dolor (10-34%) Asma (4-18%) Cardiopatías (11-41%)
B. Síndromes funcionales pNET definidos perfectamente						
Síndrome de Zollinger-Ellison	Gastrina	0.5-1.5	Duodeno (70%) Páncreas (25%) Otros sitios (5%)	60-90	20-25	Dolor (79-100%) Diarrea (30-75%) Síntomas de esófago (31-56%)
Insulinoma	Insulina	1-2	Páncreas (>99%)	<10	4-5	Síntomas hipoglucemiantes (100%)
VIPoma (síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático, WDHA)	Péptido intestinal vasoactivo	0.05-0.2	Páncreas (90%, adultos) Otros (10%, neural, suprarrenal, periganglionar)	40-70	6	Diarrea (90-100%) Hipopotasemia (80-100%) Deshidratación (83%)
Glucagonoma	Glucagón	0.01-0.1	Páncreas (100%)	50-80	1-20	Erupción (67-90) Intolerancia a la glucosa (38-87%) Adelgazamiento (66-96%)
Somatostatinoma	Somatostatina	Rara	Páncreas (55%) Duodeno/yeyuno (44%)	>70	45	Diabetes mellitus (63-90%) Colelitiasis (65-90%) Diarrea (35-90%)
GRFoma	Hormona liberadora de hormona de crecimiento	Se desconoce	Páncreas (30%) Pulmón (54%) Yeyuno (7%) Otros (13%)	>60	16	Acromegalia (100%)
ACTHoma	ACTH	Rara	Páncreas (4-16% de todos los síndromes de Cushing ectópicos)	>95	Rara	Síndrome de Cushing (100%)
pNET que ocasiona síndrome carcinoide	Serotonina ¿Taquicinina?	Rara (<100 casos)	Páncreas (<1% de todos los carcinoides)	60-88	Rara	Igual que el síndrome carcinoide señalado en líneas superiores
pNET que causó hipercalcemia	PTHrP Otros desconocidos	Raros	Páncreas (causa rara de hipercalcemia)	84	Rara	Dolor abdominal por metástasis en hígado
II. Síndromes funcionales específicos raros						
pNET con secreción de renina	Renina	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Hipertensión
pNET que secreta hormona luteinizante	Hormona luteinizante	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Anovulación, virilización (mujeres); menor apetito sexual (varones)
pNET que secreta eritropoyetina	Eritropoyetina	Rara	Páncreas	100	No	Policitemia
pNET que secreta IGF-II	Factor de crecimiento similar a la insulina II	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Hipoglucemia
NET que secreta GLP-1	Péptido similar al glucagón 1	Raro	Páncreas	Se desconoce	No	Hipoglucemia, diabetes
pNET que secreta enteroglucagón	Enteroglucagón	Rara	Páncreas, intestino delgado	Desconocido	Raro	Hipertrofia de intestino delgado, estasis intestinal, absorción deficiente
pNET que secreta colecistocinina	Colecistocinina	Raro	Páncreas	Desconocido	No	Diarrea, vesiculolitiasis, úlcera péptica, adelgazamiento
III. Síndromes de pNET funcionales posiblemente específicos						
pNET que secreta calcitonina	Calcitonina	Rara	Páncreas (causa rara de hipercalcitoninemia)	>80	16	Diarrea (50%)
pNET que secreta neurotensina	Neurotensina	Rara	Páncreas (100%)	Se desconoce	No	Perturbaciones de la motilidad, síntomas vasculares
pNET que secreta polipéptido pancreático (PPoma)	Polipéptido pancreático	1-2	Páncreas	>60	18-44	Diarrea acuosa
pNET que secreta ghrelina	Gherelina	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Efectos en el apetito y peso corporal
pNET que secreta secretina	Secretina	Rara	Páncreas	Se desconoce	Se desconoce	Diarrea acuosa
IV. pNET como síndrome no funcional						
PPomas/no funcional[a]	Ninguna	1-2	Páncreas (100%)	>60	18-44	Pérdida de peso (30-90%) Masa en abdomen (10-30%) Dolor (30-95%)

[a] Los tumores secretores de polipéptido pancreático (PPomas) se incluyen en dos sitios, porque casi todas las autoridades en la materia los clasifican como no asociados con algún síndrome hormonal específico (no funcionales); sin embargo, se han publicado casos raros de diarrea acuosa que al parecer proviene de PPomas.

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; GRFoma, tumor endocrino pancreático que secreta factor liberador de hormona de crecimiento; IGEP-II, factor de crecimiento similar a la insulina II; MEN, neoplasia endocrina múltiple; pNET, tumor neuroendocrino pancreático; PPoma, tumor secretor de polipéptido pancreático; PTHrP, péptido vinculado con hormona paratiroidea; VIPoma, tumor que secreta péptido intestinal vasoactivo; WDHA, síndrome de diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria.

Biblioteca Médica Virtual

no sólo en la diferenciación de los NET, sino también en un sistema de gradación que valora los índices proliferativos (Ki-67 y el recuento mitótico) (cuadro 80-1). Con base en dichos índices proliferativos, se clasifica a los NET en grado bajo (G1), intermedio (G2) o alto (G3) (cuadro 80-1). Además del sistema de gradación, se ha propuesto la clasificación TNM (estadificación TNM en que T = tamaño del tumor primario, N = afectación de ganglios linfáticos regionales, M = metástasis a distancia) que se basa en el nivel de invasión, el tamaño y la extensión tumorales (cuadro 80-1). Ante el valor probado de tales sistemas de clasificación y gradación en el pronóstico, y el hecho de que NET con diferentes clasificaciones/gradaciones responden de modo distinto a los tratamientos, los sistemas clasificatorios mencionados son esenciales para el tratamiento de todos los NET.

Los GI-NET pueden asociarse con algún síndrome funcional específico, o no (cuadro 80-2). Los pNET se clasifican en nueve síndromes funcionales específicos perfectamente definidos (cuadro 80-2); siete síndromes funcionales adicionales y específicos muy raros (se han descrito menos de cinco casos); cinco posibles síndromes funcionales específicos (tumores neuroendocrinos pancreáticos que secretan calcitonina, neurotensina, polipéptido pancreático y ghrelina) (cuadro 80-2) y pNET no funcionales. Han sido descritos sólo en contadas ocasiones, y no se incluyen en el cuadro 80-2 otros síndromes hormonales funcionales causados por neoplasias extrapancreáticas (por lo común intraabdominales); incluyen la secreción por parte de tumores intestinales y ováricos, del péptido tirosina tirosina (PYY, *peptide tyrosine tyrosine*) que altera la motilidad y causa estreñimiento, y tumores ováricos que secretan renina o aldosterona y que perturban la presión arterial, o la somatostatina que ocasiona diabetes o hipoglucemia reactiva. Cada uno de los síndromes funcionales señalados en el cuadro 80-2 se asocia con síntomas que provienen de la hormona específica liberada. A diferencia de ello, los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionales no liberan productos que causarían un síndrome clínico específico. El calificativo "no funcional" es equívoco en sentido estricto, porque tales neoplasias a menudo secretan de forma ectópica diversos péptidos (polipéptido pancreático [PP], cromogranina A, ghrelina, neurotensina, subunidades α de gonadotropina coriónica humana y enolasa específica de neuronas); sin embargo, no causan un síndrome clínico específico. Los síntomas causados por los pNET no funcionales provienen totalmente del tumor intrínseco. Este tipo de neoplasias a menudo secretan de forma ectópica PP (60-85%); neurotensina (30-67%); calcitonina (30-42%), y en menor grado ghrelina (5-65%). Unos cuantos estudios han planteado que su secreción originaría un síndrome funcional específico, pero muchas investigaciones refuerzan la conclusión de que su secreción ectópica no se asocia con síndrome específico alguno y por ello se les incluye en el cuadro 80-2 como posibles síndromes clínicos. Ante el hecho de que una gran proporción de pNET no funcionales (60-90%) secretan PP, suele denominárseles PPomas (cuadro 80-2). Los pNET generan secretina (secretinoma) que ocasiona diarrea acuosa; no obstante, se han descrito sólo dos casos posibles.

Los GI-NET (carcinoides) se presentan prácticamente en cualquier tejido del tubo digestivo (cuadro 80-3); sin embargo, en la actualidad muchos (70%) se originan en tres sitios individualmente: bronquios, yeyuno-íleon o colon/recto. En el pasado, los GI-NET (carcinoides) más a menudo eran señalados en el apéndice (p. ej., 40%); sin embargo, en la actualidad abarcan <5% (cuadro 80-3). De forma global, el tubo digestivo es el órgano en que se desarrollan con mayor frecuencia estas neoplasias y es asiento de 64% de ellas; le siguen en frecuencia las vías respiratorias, con 28%. La raza y el género modifican la frecuencia y también la distribución de los GI-NET (carcinoides). Los estadounidenses de raza negra tienen una mayor incidencia de estas neoplasias. La raza adquiere importancia particular en el caso de los carcinoides rectales, pues se les identifica en 41% de los asiáticos/habitantes de islas del Pacífico con NET, en comparación con 32% de nativos indios estadounidenses/habitantes de Alaska; 26% de estadounidenses de raza negra y 12% de norteamericanos caucásicos. Las mujeres muestran una menor incidencia de carcinoides de intestino delgado y pancreático.

En sentido estricto, el término *tumor neuroendocrino* o *endocrino pancreático,* a pesar de usarse ampliamente, incluso en este texto, es equívoco, porque las neoplasias de esta categoría se desarrollan casi exclusivamente en el páncreas (insulinomas, glucagonomas, pNET no funcionales y pNET que ocasionan hipercalcemia), o en sitios pancreáticos y extrapancreáticos (gastrónomas, VIPomas [péptido intestinal vasoactivo]; somatostatinomas, GRFomas [factor liberador de hormona de crecimiento]). Los pNET también se han denominado como insulinomas; sin embargo, es mejor no utilizar dicho término porque no se sabe si provienen de los islotes y muchos se presentan a veces en sitios extrapancreáticos.

Además de estos sistemas de clasificación/gradación, se han identificado otros factores que aportan información importante para el pronóstico y que orientan en el tratamiento **(cuadro 80-4)**.

La incidencia exacta de los GI-NET (carcinoides) o de los pNET varía con el hecho de si se considera solamente los que causan síntomas o la totalidad de las neoplasias. La incidencia de carcinoides clínicamente importantes es de siete a 13 casos/millón de personas por año, en tanto que se notifican cualquiera de los carcinoides malignos, en la necropsia, en 21 a 84 casos/millón de personas por año. La incidencia de GI-NET (carcinoides) va de 25 a 50 casos por millón en Estados Unidos, lo cual hace que sean menos frecuentes que los adenocarcinomas del tubo digestivo. Sin embargo, en los últimos 30 años su incidencia ha aumentado seis veces. En un análisis de 35 825, GI-NET (carcinoides) (2004) de la base de datos del *U.S.*

CUADRO 80-3 Sitios del GI-NET (Carcinoide), frecuencia de metástasis y asociación con el síndrome carcinoide

	SITIO (% DEL TOTAL)	INCIDENCIA DE METÁSTASIS	INCIDENCIA DEL SÍNDROME CARCINOIDE
Intestino anterior			
Esófago	<0.1	—	—
Estómago	4.6	10	9.5
Duodeno	2.0	—	3.4
Páncreas	0.7	71.9	20
Vesícula biliar	0.3	17.8	5
Bronquio, pulmón, tráquea	27.9	5.7	13
Intestino medio			
Yeyuno	1.8	58.4	9
Íleon	14.9		9
Divertículo de Meckel	0.5	—	13
Apéndice	4.8	38.8	<1
Colon	8.6	51	5
Hígado	0.4	32.2	—
Ovarios	1.0	28	50
Testículos	<0.1	—	50
Intestino posterior			
Recto	13.6	3.9	—

GI-NET, tumor neuroendocrino de tubo digestivo.

Fuente: Los datos de los sitios se obtuvieron de PAN-SEER (1973-1999); la incidencia de metástasis se obtuvo de datos de SEER (1992-1999) publicado por IM Modlin, *et al.*: Cancer 97:934, 2003. La cifra de incidencia del síndrome carcinoide se obtuvo de 4 349 casos estudiados de 1950-1971, publicados por JD Godwin: Cancer 36:560, 1975.

Biblioteca Médica Virtual

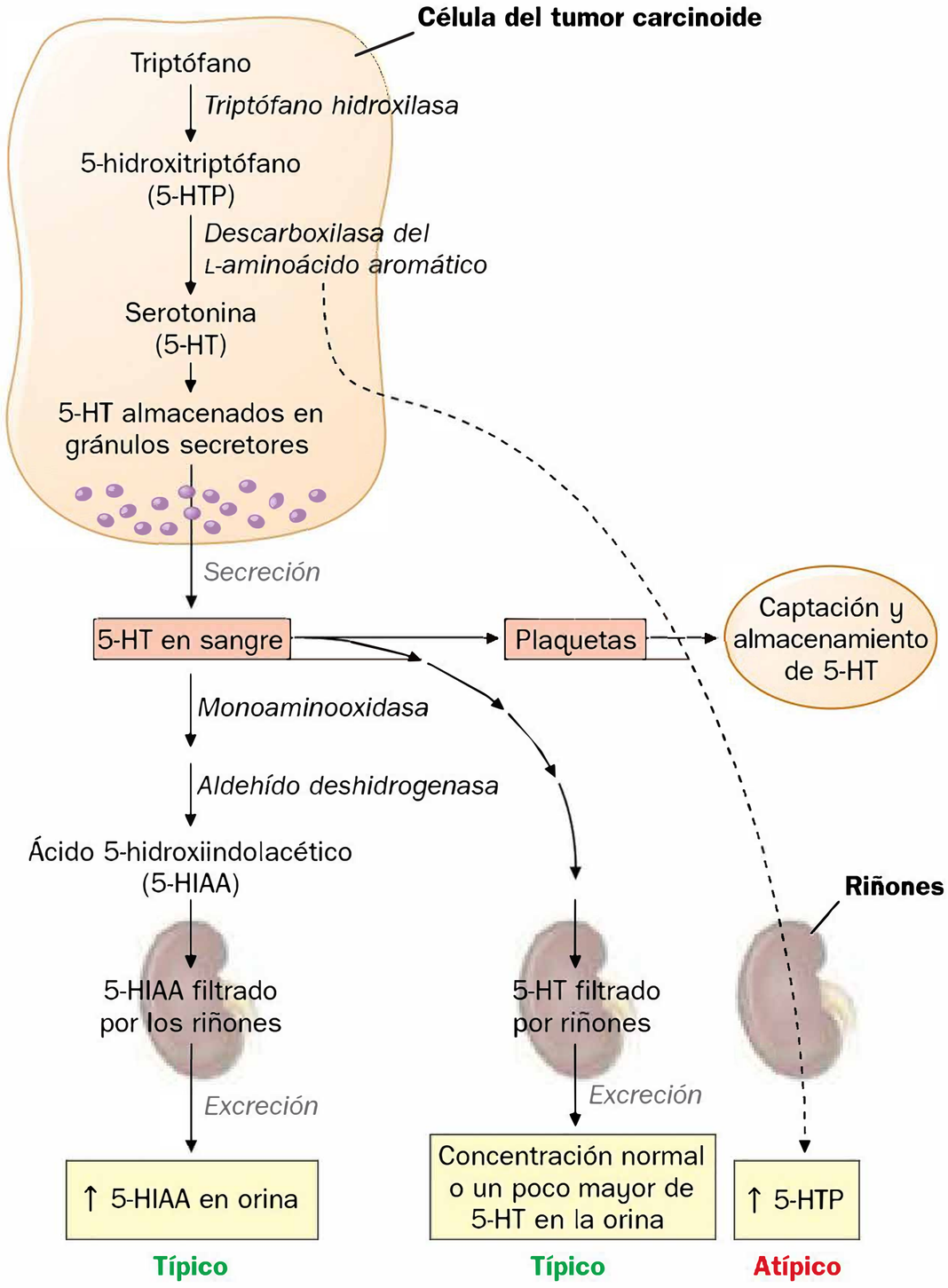


FIGURA 80-1 Síntesis, secreción y metabolismo de la serotonina (5-HT) en pacientes con síndromes carcinoideos típicos y atípicos. 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético.

Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER), su incidencia fue de 5.25/100 000 casos por año, y la prevalencia durante 29 años fue de 35/100 000. Los pNET clínicamente significativos tienen una prevalencia de 10 casos/millón de personas, y en esta categoría los insulinomas, los gastrinomas y los pNET no funcionales presentaron una incidencia de 0.5 a 2 casos/millón de personas por año (cuadro 80-2). Predominan NF-pNET, que suelen abarcar incluso de 50-80% de las series, y se les identifica con frecuencia cada vez mayor cuando son asintomáticos. Los pNET comprenden 1-10% de todas las neoplasias que surgen en el páncreas y 1.3% de aquellas que forman parte de las bases de datos SEER. Los VIPomas tienen una frecuencia dos a ocho veces menor; los glucagonomas se desarrollan con una frecuencia 17 a 30 veces menor y los somatostatinomas son los menos frecuentes. En estudios de necropsia, 0.5-1.5% de todos los casos presentaron un tumor neuroendocrino pancreático; sin embargo, en menos de uno de cada 1 000 casos constituyó, en opinión de los expertos, un tumor funcional.

Los GI-NET (carcinoides) y los pNET suelen mostrar comportamiento maligno (cuadros 80-2 y 80-3). En el caso de los segundos, excepto los insulinomas, de los que <10% son malignos, 50 a 100% en series diferentes lo son. En el caso de los GI-NET (carcinoides), el porcentaje que muestra comportamiento maligno varía con los sitios en que están (cuadro 80-3). En lo que respecta a los tres sitios en que se desarrollan con mayor frecuencia, la incidencia de metástasis varía mucho desde el yeyunoíleon (58%), los pulmones/bronquios (6%) y el recto (4%) (cuadro 80-3). En el caso de los GI-NET (carcinoides) y los pNET, diversos factores adquieren importancia en el pronóstico (cuadro 80-4) como elementos que rigen la supervivencia y el carácter maligno del tumor. Los individuos con pNET (se excluyen los insulinomas) por lo común tienen un pronóstico más insatisfactorio que los sujetos con GI-NET (carcinoides). La presencia de metástasis en el hígado constituye el factor pronóstico aislado de mayor importancia en los análisis únicos y multivariados, en lo que se refiere a los GI-NET (carcinoides) y los pNET. Asume importancia particular en el desarrollo y evolución de las metástasis en el hígado, el tamaño y volumen del tumor primario. Por ejemplo, en el caso de los carcinoides de intestino delgado que son la causa más común del síndrome carcinoide por metástasis en el hígado (cuadro 80-2) se presentan dichas masas distantes en 15-25% de los casos si el tumor tiene <1 cm de diámetro; 58-80% si tiene 1 a 2 cm de diámetro y >75% si el diámetro es >2 cm. Se han reunido datos similares en el caso de los gastrinomas y otros pNET: el tamaño del tumor primario es un elemento de anticipación independiente, del desarrollo y evolución de metástasis en el hígado. Factores de importancia en el pronóstico para presentar enfermedad metastásica incluyen (cuadro 80-4): la presencia de metástasis en ganglios linfáticos, su razón o la presencia de metástasis extrahepáticas; la profundidad de la invasión; la rapidez de la proliferación; algunos signos histológicos (diferenciación, índices mitóticos, índices de crecimiento, densidad vascular, factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF, *vascular endotelial growth factor*], expresión de la metaloproteinasa CD10), expresión anormal de p53, retinoblastoma o SMAD, y expresión pequeña con la tinción nuclear p27, baja expresión del receptor de progesterona); necrosis, presencia de citoqueratina; mayores concentraciones en suero de fosfatasa alcalina; senectud; presencia de células tumorales circulantes; mayor captación de ^{18}(F)-FDG con la técnica PET/CT o captación pequeña (SUV/max) en ^{68}Ga-DOTANOC con la técnica PET/CT y resultados de la citometría de flujo como la presencia de aneuploidía. En el caso de personas con GI-NET (carcinoides), entre los elementos adicionales de asociación con un pronóstico peor están el desarrollo del síndrome carcinoide (en particular la cardiopatía carcinoidea); género masculino; la presencia del tumor sintomático, un cáncer secundario o los incrementos mayores del número de marcadores tumorales (ácido 5-hidroxiindolacético [5-HIAA, *5-hydroxyindoleacetic acid*); neuropéptido K, cromogranina A) y la presencia de diversos signos moleculares. En el caso de pNET o los gastrinomas, el pronóstico peor se asocia con factores como el género femenino, la sobreexpresión del oncogén Ha-*ras* o el gen p53, la ausencia de la neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN 1, *multiple endocrine neoplasia*); la presencia de un NF-pNET, mayores concentraciones de diversos marcadores tumorales (como cromogranina A, gastrina, proteína C reactiva) y la presencia de diversos signos histológicos (de inmunohistoquímica para c-KIT; nivel bajo de ciclina B1 o ATM, pérdida de PEN/TSC-2, expresión del factor 13 de crecimiento fibroblástico) y diversos signos moleculares (cuadro 80-4). Los sistemas de clasificación TNM de OMS, ENET, y AJCC/UICC y los de gradación (G1-G3) poseen importante valor pronóstico y utilidad para escoger el tratamiento y la terapéutica, al grado que en la actualidad se les solicita sistemáticamente.

Algunas enfermedades causadas por trastornos genéticos diversos se asocian con una mayor incidencia de NET **(cuadro 80-5)**; cada una de ellas proviene de la falta de un posible gen oncosupresor. La más importante es MEN1, trastorno autosómico dominante que proviene de un defecto en exón 10 del gen en 11q13, que codifica una proteína nuclear de 610 aminoácidos, la menina **(cap. 381)**. Los pacientes con MEN1 desarrollan hiperparatiroidismo por hiperplasia de paratiroides en 95 a 100% de los casos; tumores neuroendocrinos pancreáticos en 80 a 100%, adenomas hipofisarios en 54 a 80%, adenomas suprarrenales en 27 a 36%, carcinoides bronquiales en 8%, carcinoides tímicos en 8% (con predominio en los varones), carcinoides gástricos en 13 a 30% de pacientes de síndrome de Zollinger-Ellison, tumores cutáneos (angiofibromas [88%], colagenomas [72%]), tumores del sistema nervioso central (SNC) (meningiomas, ependimomas, schwannomas [<8%]) y tumores del músculo liso (leiomiomas, leiomiosarcomas [1 a 7%]). De los pacientes con MEN 1, 80 a 100% desarrollan pNET no funcionales (casi todos son microscópicos y 0 a 13% son grandes/sintomáticos) y los mismos tumores de ese tipo pero funcionales se observan en 20 a 80% en series diferentes, y se advierte una media de 54% que surge en el síndrome de Zollinger-Ellison, 18% en insulinomas, 3% en glucagonomas, 3% en VIPomas y <1% de GRFomas o somatostatinomas. MEN1 se presenta en 20 a 25% de todas las personas con el síndrome de Zollinger-Ellison, en 4% de pacientes de insulinomas, y en un pequeño porcentaje (<5%) de personas con otros pNET.

Tres facomatosis asociadas con los NET son la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL, *Von Hippel-Lindau),* la enfermedad de Von Recklinghausen (neurofibromatosis tipo 1 [NF-1, *neurofibromatosis type 1*]) y la esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville (cuadro 80-5). VHL es un trastorno autosómico dominante causado por defectos en el cromosoma 3p25 que codifica una proteína de 213 aminoácidos que interactúa con la familia de proteínas de la elongina, como regulador de la transcripción **(caps. 86, 309, 380 y 381)**. Además de los hemangioblastomas cerebelosos, cánceres renales y feocromocitomas, 10 a 17% terminan por mostrar un tumor neuroendocrino pancreático. Muchos no son funcionales, aunque se han publicado casos de insulimonas y de VIPomas. Las personas con NF-1 (enfermedad de Von Recklinghausen) muestran defectos del gen del cromosoma 17q11.2 que codifica una proteína de 2 845 aminoácidos, la neurofibromina, que actúa en las células normales como supresora de la cascada de señales *ras* **(cap. 86)**. Incluso 10% de tales pacientes terminan

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 80-4 Factores pronósticos de los tumores neuroendocrinos

I. BGI-NET (carcinoides) y pNET

Cuadro inicial (p <0.05)
Estado funcional (p <0.04)
Presencia o extensión de metástasis en el hígado (p <0.01)
Presencia de metástasis en ganglios linfáticos o razón de positividad de estos últimos (p <0.001)
Desarrollo de metástasis en huesos o extrahepáticas (p <0.01)
Profundidad de la invasión (p <0.001)
Rapidez de la proliferación tumoral
Mayores concentraciones en suero de fosfatasa alcalina (p = 0.003)
Sitio del tumor primario (p <0.005)
Concentración elevada de cromogranina A en suero (p <0.01)
Presencia de una o más células tumorales circulantes (p <0.001)
Mayor captación de (18)F-FDG en el rastreo con PET
Menor captación (SUVmax) de (68)Ga-DOTANOC en el rastreo con PET/CT
Diversas características histológicas
- Diferenciación del tumor (p <0.001)
- Índices altos de proliferación (índice Ki_{67} alto, expresión de PCNA)
- Recuento mitótico alto (p <0.001)
- Menor expresión del receptor de progesterona (p <0.001)
- Presencia de necrosis
- Presencia de citoqueratina 19 (p <0.02)
- Invasión vascular o perineural (p <0.02)
- Densidad de vasos (baja densidad de vasos finos; mayor densidad de linfáticos)
- Mayor expresión de CD10 metaloproteinasa (en concordancia con todas las gradaciones de NET)
- Datos de la citometría de flujo (p. ej., aneuploidía)
- Expresión alta de VEGF (solamente en NET de grado bajo o bien diferenciado)
- Expresión anormal de p53, Rb, SMAD
- Pérdida de la expresión de p27 (nuclear) (p <0.001)

Clasificación de OMS, ENETS, AJCC/UICC y de gradación
Presencia de pNET y no de GI-NET asociada con mal pronóstico (p = 0.0001)
Senectud (p <0.01)

II. GI-NET (carcinoides)

Sitio del tumor primario: apéndice < pulmón, recto < intestino delgado, < páncreas
Presencia del síndrome carcinoide
Resultados de estudios de laboratorio (concentraciones de 5-HIAA en orina [p <0.01], neuropéptido plasmático K [p <0.05], cromogranina A en suero [p <0.01])
Presencia de un segundo cáncer
Género masculino (p <0.001)
Datos moleculares (expresión de TGF-α [p <0.05], cromosoma 16q-OH o ganancia del cromosoma 4p [p <0.05]), ganancia en el cromosoma 14, pérdida de 3p13), pérdida de la expresión de succinato deshidrogenasa (carcinoide de íleon), regulación a la alta de Hoxc6), categoría del perfil molecular (mutaciones, cambios epigenéticos, NET del intestino delgado-número de copias).

III. pNET

Sitio del tumor primario: duodenal (gastrinoma) mejor que pancreático
Oncogén Ha-ras o sobreexpresión de p53
Género femenino
Ausencia del síndrome MEN1
Presencia de tumor no funcional (en algunos estudios, no todos)
Diversos signos histológicos: positividad de c-KIT en IHC; menor expresión de ciclina B1 o ATM (p <0.01), pérdida de PTEN o de esclerosis tuberosa 2 en IHC, expresión del factor de crecimiento de fibroblastos-13, elevada expresión de SSTR2 (p = 0.001)
Datos de estudios de laboratorio (mayor concentración de cromogranina A en algunos estudios; gastrinomas: mayor concentración de gastrina, incremento de proteína C reactiva (p <0.001)
Datos moleculares (incremento de la expresión de HR2/neu [p = 0.032]; cromosoma 1q, 3p, 3q o 6q LOH [p = 0.0004]; sobreexpresión del receptor EGF [p = 0.034]; ganancia de los cromosomas 7q, 17q, 17p, 20q; alteraciones en el gen VHL (deleción, metilación); presencia de polimorfismo de un solo nucleótido FGFR4-G388R; pérdida de ATRX/DAXX o positividad para la elongación alternativa de los telómeros (p <0.001); mayor expresión nuclear superviviente (p <0.01)
PHLDA3 LOH, alteración de la expresión de miRNA (Inc miRNA-21, miRNA-196

5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético; AJCC, American Joint Comittee on Cancer; ATM, cinasa mutada en ataxia telangiectasia; ATRX, alfa-talasemia/retraso mental ligado al X; CRP, proteína C reactiva; DAXX, proteína asociada al dominio de la muerte; EGF, factor de crecimiento epidérmico; FGFR, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; GI-NET, tumor neuroendocrino del tubo digestivo; IHC, inmunohistoquímica; Ki67, antígeno nuclear asociado con la proliferación reconocido por el anticuerpo monoclonal Ki-67; LOH, pérdida de la heterocigosidad; MEN, neoplasia endocrina múltiple; NET, tumores neuroendocrinos; PCNA, antígeno nuclear de células en proliferación; PHLDA3, número 3 de la familia del dominio similar a la homología de pleckstrina; pNET, tumor neuroendocrino pancréatico; PTEN homólogo de fosfatasa y tensina eliminado del cromosoma 10; Rb, retinoblastoma; SSTR2, receptor somatostatínico subtipo 2; TGF-alfa, factor alfa transformante de crecimiento; TNM, tumor, ganglio, metástasis; UICC, International Union Against Cancer; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; OMS, Organización Mundial de la Salud.

por mostrar un GI-NET (carcinoide), de manera característica en la región periampular (54%). Muchos se clasifican como somatostatinomas, porque contienen somatostatina inmunocitoquímica; sin embargo, pocas veces secretan dicha sustancia y en contadas ocasiones originan un síndrome de somatostinoma clínico. En raras ocasiones NF-1 se ha asociado con insulinomas y síndrome de Zollinger-Ellison. NF-1 abarca 48% de todos los somatostatinomas duodenales y 23% de los GI-NET (carcinoides) ampollares. La esclerosis tuberosa se origina por mutaciones que alteran la hamartina, proteína de 1 164 aminoácidos (TSC1) y la tuberina, proteína de 1 807 aminoácidos (TSC2) **(cap. 86)**. La hamartina y la tuberina interactúan en una vía vinculada con las fosfaditilinositol 3-cinasas, y las casadas de señalización del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*). Se han señalado en tales pacientes algunos casos que incluyen insulinomas y gastrinomas (pNET) no funcionales y funcionales **(cuadro 80-6)**.

Se han descrito unos cuantos síndromes más que incluyen GI-NET causados por diversas mutaciones, pero no se han señalado casos hereditarios. La enfermedad de Mahvash se asocia con el desarrollo de hiperpla-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 80-5 Síndromes genéticos que se asocian con una mayor incidencia de tumores neuroendocrinos (NET) (GI-NET [carcinoides]) o pNET)

SÍNDROME	SITIO DE LA MUTACIÓN Y DEL PRODUCTO GÉNICO	IDENTIFICACIÓN/ FRECUENCIA DE NET
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)	11q13 (codifica la menina, proteína de 610 aminoácidos)	80-100% desarrollan pNET (microscópica); 20-80% (clínico) (no funcional >gastrinomas, >insulinomas) GI-NET (carcinoides): gástricos (13-30%), bronquiales/tímicos (8%)
Enfermedad de Von Hippel-Lindau	3q25 (codifica una proteína de 213 aminoácidos)	12-17% desarrollan pNET (casi siempre no funcionales)
Enfermedad de Von Recklinghausen (neurofibromatosis 1 [NF-1])	17q11.2 (codifica la neurofibromina, proteína de 2 485 aminoácidos)	0-10% desarrolló pNET principalmente somatostatinomas duodenales (por lo común no funcionales) Rara vez insulinoma, gastrinoma
Esclerosis tuberosa	9q34 (TSCI) (codifica la hamartina, proteína de 1 164 aminoácidos); 16p13 (TSC2) (codifica la tuberina, proteína de 1 807 aminoácidos)	Pocas veces desarrollan pNET (no funcionales y funcionales [insulinoma, gastrinoma])

GI, gastrointestinales; pNET, tumores neuroendocrinos pancreáticos.

CUADRO 80-6 Características clínicas en pacientes con el síndrome carcinoide

	PORCENTAJE (LÍMITES)	
	EN EL CUADRO INICIAL	DURANTE LA ENFERMEDAD
Síntomas/signos		
Diarrea	32-93%	68-100%
Hiperemia	23-100%	45-96%
Dolor	10%	34%
Asma/sibilancias	4-14%	3-18%
Pelagra	0-7%	0-5%
Ninguno	12%	22%
Presencia de cardiopatía carcinoidea	11-40%	14-41%
Aspectos demográficos		
Varones	46-59%	46-61%
Edad		
Media	57 años	59.2 años
Límites	25-79 años	18-91 años
Sitio del tumor		
Intestino anterior	5-14%	0-33%
Intestino medio	57-87%	60-100%
Intestino posterior	1-7%	0-8%
Desconocido	2-21%	0-26%

sia de células α, hiperglucagonemia, sin manifestaciones del síndrome de glucagonoma, el desarrollo de NF pNET, y se debe a mutaciones inactivadoras del receptor de glucagón humano. El síndrome de policitemia-paraganglioma-somatostatinoma (SSoma) incluye policitemia en la niñez, y más tarde la aparición de paragangliomas productores de noradrenalina (media de edad 17 años) para seguir con SSomas (media de edad 29 años) y vesiculopatías. En 28% de los pacientes se identifica una mutación somática en el factor 2α inducible por hipoxia.

Un número importante de los GI NET (carcinoides) son esporádicos, aunque como expusimos en párrafos anteriores aparecen carcinoides gástricos (tipo 2) en el síndrome MEN1, carcinoides duodenales (SSomas) en NF-1 y un pequeño porcentaje de pacientes (<3%) con carcinoides de intestino delgado tienen la forma familiar de la enfermedad, la cual en una familia provino de mutaciones en el gen de multicinasa de inositol polifosfato (IMPK, *inositol polyphosphate multikinase gen*).

En los pNET y los GI-NET (carcinoides) se identifican rara vez mutaciones en oncogenes comunes (*ras, myc, fos, src, jun*) o en genes oncosupresores frecuentes (*p53*, gen de susceptibilidad al retinoblastoma). Sin embargo, en pNET diferenciados se identifican amplificaciones génicas frecuentes (70%) en *MDM2*, *MDM4* y *WIPI*, que inactivan la vía de p53 en pNET bien diferenciados; la vía del retinoblastoma se altera en la mayor parte de los casos de los pNET. Además de tales genes, entre las alteraciones adicionales que pueden ser importantes en su patogénesis están los cambios en el gen *MEN1*, el gen oncosupresor *P16/MTS1* y el gen *DPC4/Smad4*; amplificación del protooncogén HER-2/*neu*; alteraciones en los factores de transcripción (Hoxc6 [carcinoides de GI]); factores de crecimiento y sus receptores; metilación de diversos genes que probablemente culminan en su inactivación y deleciones de genes oncosupresores desconocidos, así como ganancias en otros genes no conocidos. La actividad antitumoral clínica del everolimús, inhibidor de mTOR y el sunitinib, inhibidor de la cinasa de tirosina (PDGFR, VEGFR1, VEGFR2, c-KIT, FLT-3) confirman la importancia de la vía mTOR-AKT y los receptores de la cinasa de tirosina para mediar la proliferación de los NET (en particular pNET). La importancia de la vía de mTOR en la proliferación de los pNET se refuerza aún más por el hallazgo de que un polimorfismo de un solo nucleótido (FGFR4-G388R, en el receptor 4 del factor de crecimiento fibroblástico) afecta la selectividad respecto al inhibidor de mTOR y puede generar un riesgo significativamente grande de etapa avanzada de pNET y metástasis de hígado (cuadro 80-4). Se ha demostrado por medio de hibridación genómica comparativa, estudios de tipificación de alelos de todo el genoma y análisis de polimorfismos de un solo nucléotido también de todo el genoma, que las pérdidas y ganancias cromosómicas son frecuentes en los pNET y los GI-NET (carcinoides), pero difieren entre estos dos tumores neuroendocrinos y conllevan alguna importancia pronóstica (cuadro 80-4). Es probable que las mutaciones en el gen *MEN1* sean particularmente importantes. La pérdida de la heterocigocidad en el *locus* de MEN1 en el cromosoma 11q13 se identifica en 93% de los pNET esporádicos (p. ej., en pacientes sin MEN1) y en 26 a 75% de los GI-NET (carcinoides) esporádicos. Según informes, surgen mutaciones en el gen *MEN1* en 31 a 34% de los gastrinomas esporádicos. La secuenciación del exoma en los pNET esporádicos identificó que el gen alterado con mayor frecuencia fue *MEN1*, observado en 44% de los pacientes, seguido en frecuencia por mutaciones en 43% de pacientes en genes que codificaban para dos subunidades del complejo de transcripción/remodelación de cromatina que consistía en DAXX (proteína asociada con el dominio de la apoptosis) y ATRX (síndrome de talasemia alfa y retraso mental ligado al X) y en 15% de los pacientes en la vía mTOR. La presencia de diversas alteraciones moleculares en pNET o GI-NET (carcinoide) correlaciona con la proliferación y el tamaño del tumor y la extensión de la enfermedad o el carácter invasor y puede tener importancia en el pronóstico (cuadro 80-4).

En los GI NET (carcinoides) se observan a menudo pérdida del cromosoma 18 (>60%) y también pérdidas en los cromosomas 9p, 16q y ganancias cromosómicas en 17q, 19p (57%) y ganancias menores en los cromosomas 4q, 14q y 5, pero no hay certeza de los genes exactos que median los posibles efectos en los tumores de tales áreas. A diferencia de lo observado en pNET, son poco comunes las mutaciones en GI-NET (carcinoides), y en un estudio de 180 casos de carcinoides de intestino delgado, por medio de análisis de exoma y secuenciación del genoma, se observaron únicamente mutaciones recurrentes en el gen CDKN1B (inhibidor 1B de la cinasa dependiente de ciclina [$p27^{Kip1}$]) en 8% de los casos. El análisis genómico integrativo que incorporó la metilación de DNA, indicó que los carcinoides de intestino delgado muestran comúnmente cambios epigenéticos y se han identificado tres subgrupos moleculares con diferente evolución y puntos finales clínicos (cuadro 80-4).

CARACTERÍSTICAS DE LOS GI-NET (CARCINOIDES) MÁS COMUNES

NET apendiculares (carcinoides) Éstos se detectan en una de cada 200 a 300 apendicectomías, por lo común en el extremo del apéndice; tienen una incidencia de 0.15 casos/100 000 personas por año; comprenden 2 a 5% de todos los GI-NET (carcinoides) y componen 32 a 80% de todos los tumores apendiculares. La media de edad al diagnóstico es de 38 a 51 años. Muchos (es decir >90%) tienen <1 cm de diámetro sin metástasis, según estudios anteriores, pero en fecha más reciente se identificaron metástasis en 2 a 35% de los casos (cuadro 80-3). En los datos de SEER de 1 570 carcinoides apendiculares, 62% estuvieron localizados; 27% mostraron metástasis regionales y 8% enviaron metástasis a distancia. El riesgo de metástasis aumenta con el tamaño de la neoplasia; las que tienen <1 cm muestran 0 a <10% de riesgo de metástasis y las que rebasan >2 cm tienen un riesgo de 25 a 44%. Además del tamaño del tumor, otros factores importantes en el pronóstico en cuanto a metástasis incluyen el sitio

Biblioteca Médica Virtual

basal, la invasión del mesoapéndice, la indiferenciación de la neoplasia, el estado avanzado en la clasificación OMS/ENETS, la senectud y la presencia de células neoplásicas en los bordes de la ablación. La supervivencia quinquenal es de 88-100% en personas con enfermedad localizada; 78-100% en individuos con afectación regional, y 12-28% en caso de individuos con metástasis a distancia. En pacientes cuyas neoplasias tienen <1 cm de diámetro, la supervivencia quinquenal es de 95-100%, en tanto es de 29% si los tumores tienen >2 cm de diámetro. Muchas de las masas son tumores bien diferenciados del G1 (87%) (cuadro 80-1) y el resto básicamente son tumores G2 bien diferenciados (13%). Pocas veces se observan tumores G3 indiferenciados (<1%). El porcentaje de ellos en el número total de carcinoides disminuyó de 43.9% (1950 a 1969) a 2.4% (1992-1999). Los NET (carcinoides) de células calciformes del apéndice GC (GC, *goblet cell*) del tipo endocrino pancreático (carcinoides/carcinomas) comprenden un raro subtipo (<5%) que son los carcinomas adeno-neuroendocrinos mixtos. Son malignos y según los expertos constituyen una entidad propia; frecuentemente el sujeto acude por primera vez con enfermedad avanzada y se recomienda tratar dicha neoplasia como adenocarcinomas y no como tumores carcinoides.

NET (CARCINOIDES) DE INTESTINO DELGADO

Los NET (carcinoides) del intestino delgado (SI, *small intestine*) tienen una incidencia publicada de 0.67 casos/100 000 personas en Estados Unidos; 0.32 individuos/100 000 en Inglaterra y 1.12 personas/100 000 sujetos en Suiza, y comprenden >50% de todos los tumores de intestino delgado. Se advierte un predominio en varones (1.5:1) y la raza modifica la frecuencia, pues se observa que es menor en asiáticos y es mayor en estadounidenses de raza negra. La media de edad cuando el sujeto acude por primera vez al médico es de 52 a 63 años, con límites amplios (uno a 93 años). Los carcinoides SI de tipo familiar existen, pero son muy raros. Suelen ser múltiples; 9 a 18% se localizan en el yeyuno; 70 a 80% en el íleon, y 70% en un tramo de 6 cm de la válvula ileocecal. Se sabe que 40% tiene <1 cm de diámetro; 32%, 1 a 2 cm, y 29% >2 cm. De manera característica son masas diferenciadas; sin embargo, por lo común son invasores y 1.2% de ellos tiene localización intramucosa; 27% penetra la submucosa y 20% invade la capa muscular. Las metástasis se desarrollan con una media de 47-58% (límites, 20 a 100%). Las metástasis en hígado se identifican en 38% de los casos; a ganglios linfáticos, en 37%, y a zonas más distantes en 20-25% de los casos. De manera característica, ocasionan una notable reacción fibrótica que a veces culmina en obstrucción intestinal. El tamaño del tumor es una variable importante en la frecuencia de metástasis. Sin embargo, incluso los carcinoides pequeños del intestino delgado <1 cm, envían metástasis en 15-25% de los casos, en tanto que tal proporción aumenta a 58-100% en el caso de tumores de 1 a 2 cm de diámetro. Los carcinoides también se localizan en el duodeno y 31% de ellos envían metástasis. Los tumores duodenales <1 cm prácticamente no envían células cancerosas, en tanto que 33% de los que tienen >2 cm sí las envían. Los carcinoides de intestino delgado son la causa más común (60-87%) del síndrome carcinoide (cuadro 80-6). Los factores pronósticos importantes se incluyen en el cuadro 80-4 y asumen trascendencia particular la extensión del tumor, índice de proliferación según la gradación y estadio (cuadro 80-1). Los SI NET (carcinoides) son neoplasias diferenciadas en 99% de los casos y de 61-72% son G1 y de 11 a 37% son G2. La supervivencia global quinquenal es de 55-75%; sin embargo, varían grandemente con la extensión de la enfermedad y es de 65 a 90% en el caso de afección localizada; de 66-72% si la afectación es regional, y 36-43% si hay enfermedad a distancia.

NET (carcinoides) rectales Los NET rectales (carcinoides) abarcan 27% de todos los GI-NET (carcinoides) y 16% de todos los NET y su frecuencia va en aumento. En Europa comprenden de 5 a 14% de todos los NET y en algunas series de Asia (Japón, China, Corea) abarcan de 60-89% de todos esos tumores. En Estados Unidos, los datos de SEER, en la actualidad, indican una incidencia de 0.86%/100 000 personas al año, (incluso 0.2/100 000 personas al año en 1973) y constituyen 1 a 2% de todos los tumores rectales. Se les detecta aproximadamente con una frecuencia de un caso por cada 1 500/2 500 proctoscopias/colonoscopias, o 0.05-0.07% de personas que se someten a dichos métodos. Prácticamente todos se desarrollan en un tramo de 4 a 13 cm por arriba de la línea dentada. Casi todos son pequeños y 66-80% tienen <1 cm de diámetro y rara vez presentan metástasis (5%). Las masas que tienen de 1 a 2 cm envían metástasis en 5-30% de los casos y las que tienen >2 cm, situación poco común, lo hacen en >70%. Muchos invaden solamente la submucosa (75%), en tanto que 2.1% se circunscriben a la mucosa; 10% a la capa muscular, y 5% a estructuras vecinas. En su estructura histológica se advierte que muchos son bien diferenciados (98%) con 72% en los grados ENET/OMS G1, y 28% grado G2 (cuadro 80-1). La supervivencia global es de 88%; sin embargo, depende extraordinariamente de la etapa, y la supervivencia quinquenal es de 91% en el caso de enfermedad localizada; 36-49% si la enfermedad es regional y 20-32% en el caso de enfermedad a distancia. Los factores de riesgo se incluyen en el cuadro 80-4 y comprenden en particular tamaño del tumor, profundidad de la invasión, presencia de metástasis, diferenciación y clasificación, y grado reciente de TNM.

NET (carcinoides) bronquiales Éstos comprenden 25-33% de todos los NET bien diferenciados y 90% de todos los pobremente diferenciados, posiblemente por una asociación importante con el tabaquismo. Su incidencia varía de 0.2 a 2/100 000 personas por año en Estados Unidos y países europeos y es una cifra que aumenta a razón de 6% por año. Son un poco más frecuentes en mujeres y en caucásicos en comparación con los individuos con ascendencia hispánica/asiática/africana y se presentan más a menudo en el sexto decenio de la vida, en tanto que la edad de presentación inicial de los carcinoides típicos es menor (45 años), en comparación con los carcinoides atípicos (55 años).

Se han propuesto diferentes clasificaciones de GI-NET (carcinoides) bronquiales. Los principales factores utilizados en la clasificación de los NET pulmonares incluyen: morfología, presencia o ausencia de necrosis, frecuencia y tamaño de las mitosis. En algunas investigaciones se clasifican en cuatro categorías: carcinoide típico, llamado también tumor carcinoide bronquial (carcinoma de células de Kulchitsky I [KCC-1, *Kulchistsky cell carcinoma 1*]); carcinoide atípico (llamado también carcinoma neuroendocrino diferenciado [KC-II]); carcinoma neuroendocrino microcítico intermedio y neurocarcinoma microcítico (KC-III). Otra clasificación planteada incluye tres categorías de NET pulmonares: benigno o maligno de baja gradación (carcinoma típico); maligno de baja gradación (carcinoide atípico), y maligno de alta gradación (carcinoma indiferenciado macrocítico o microcítico). La clasificación de la OMS comprende cuatro categorías generales: carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinoma neuroendocrino macrocítico y carcinoma microcítico. La proporción de carcinoides típicos/atípicos es de 8 a 10:1, en la cual los carcinoides típicos abarcan 1 a 2% de los tumores pulmonares; atípicos, 0.1 a 0.2%; tumores neuroendocrinos macrocíticos, 0.3%, y cáncer pulmonar microcítico, 9.8% de todos los tumores pulmonares. Las categorías anteriores de NET pulmonares conllevan pronósticos diferentes que varían desde excelente en el caso del carcinoide típico, hasta insatisfactorio en el de los carcinomas neuroendocrinos microcíticos. El desarrollo de carcinoides pulmonares macrocíticos y microcíticos, excluidos los carcinoides pulmonares típicos o atípicos, depende del consumo de tabaco. En la supervivencia quinquenal, la clasificación del tumor influye extraordinariamente; la supervivencia es de 92-100% en el caso de pacientes con un carcinoide típico; 61-88% si es carcinoide atípico; 13-57% en el caso del tumor neuroendocrínico macrocítico, y 5% en el caso del cáncer pulmonar microcítico. En términos generales, los carcinoides pulmonares típicos/atípicos son neoplasias bien diferenciadas y los carcinoides típicos comparten algunas homologías con G1 NET, en tanto que los atípicos presentan algunas de ellas con G2 NET del tubo digestivo, mientras que los NEC pulmonares microcíticos y macrocíticos son pobremente diferenciados y corresponden a la categoría G3 NEC del tubo digestivo (cuadro 80-1).

NET gástricos (carcinoides) Éstos comprenden tres de cada 1 000 neoplasias gástricas y 1.3-2% de todos los carcinoides y su frecuencia relativa ha aumentado tres o cuatro veces en los últimos cinco decenios (2.2% de 1950 a 9.6% en 2000-2007, datos de SEER). Hoy día no se sabe si tal incremento proviene de una detección mayor, con el uso cada vez más difundido de endoscopia de la zona superior del tubo digestivo, o se trata de un incremento real en la incidencia. Los NET gástricos (carcinoides) se clasifican en tres categorías, situación que tiene consecuencias importantes en la patogénesis, el pronóstico y el tratamiento. Cada masa proviene de células gástricas similares a las enterocromafines (ECL, *enterochromaffin-like*), uno de los seis tipos de células neuroendocrinas del estómago, en la mucosa gástrica. Dos subtipos están asociados con estados hipergastrinémicos, sea la gastritis atrófica crónica (tipo I) (70-80% de todos los NET gástricos [carcinoides]), o el síndrome de Zollinger-Ellison, que casi siempre constituye parte del síndrome MEN 1 (tipo II) (5-6% de todos los casos). Estos tumores por lo común siguen una evolución benigna; el tipo I pocas veces (<10%) envía metástasis, en tanto que los tumores de tipo II son un poco más malignos y 10-30% presentan metástasis. Por lo común, los dos, son múltiples, pequeños e infiltran únicamente la submucosa. El tercer subtipo de NET gástricos (carcinoides) (tipo III) (esporádico) se presenta sin hipergastrinemia (14-25% de todos los carcinoides gástricos) y tiene una evolución más maligna, y 54-66% de los casos envía metástasis. Los carcinoides esporádicos por lo común son tumores grandes y aislados; 50% tienen estructura histológica atípica y pueden ser una causa del síndrome

Biblioteca Médica Virtual

carcinoide. La supervivencia quinquenal es de 99-100% en personas con el tipo I; 60-90% en las que tienen el tipo II, y de 50% en pacientes con NET gástricos de tipo III (carcinoides). Por lo común, los carcinoides gástricos de tipo 1 tienen gradación G1 y son diferenciados; los de tipo 2 son bien diferenciados de grado G1 o G2, y los del tipo 3 son característicamente NEC G3, pobre diferenciados.

CUADRO INICIAL DE LOS NET (CARCINOIDES)

NET (carcinoide) de tubo digestivo/pulmones sin el síndrome carcinoide La edad de los pacientes al momento del diagnóstico varía de 10 a 93 años, con una media de 63 años para neoplasias del intestino delgado, 43-60 para las bronquiales y 66 años para las del recto. El cuadro inicial es heterogéneo y depende del sitio de origen y la magnitud de la propagación maligna. En el apéndice, los NET (carcinoides) se identifican accidentalmente durante intervenciones quirúrgicas de apendicitis sospechada. Los NET (carcinoides) del SI en el yeyuno íleon tienen como manifestación inicial dolor abdominal periódico (51%), obstrucción intestinal con íleon/invaginación (31%), tumor abdominal (17%) o hemorragia de tubo digestivo (11%). Ante la imprecisión de los síntomas, el diagnóstico por lo común se retrasa unos dos años desde el comienzo del cuadro clínico, con límites incluso de 20 años. Los NET (carcinoides) duodenales, gástricos y rectales se identifican casualmente, más a menudo en la endoscopia. Las manifestaciones más comunes de los carcinoides rectales son melena/hemorragia (39%), estreñimiento (17%) y diarrea (12%). Los NET bronquiales (carcinoides) se detectan en la forma de una lesión en una radiografía de tórax y 31-43% de los pacientes están asintomáticos. El cuadro inicial de los NET en el timo (carcinoides) es de una masa en el mediastino anterior, y se identifican en la radiografía o la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax. La manifestación inicial de los NET de ovario y testículo (carcinomas) es la de masas que se identifican en la exploración física o por ecografía. Las metástasis de NET (carcinoides) en el hígado asumen la forma inicial de hepatomegalia en una persona con manifestaciones mínimas y resultados casi normales en las pruebas de función hepática.

GI-NET (CARCINOIDES) CON SÍNTOMAS DE ORDEN GENERAL CAUSADOS POR PRODUCTOS SECRETADOS

Los NET (carcinoides) de tubo digestivo/pulmón en el estudio inmunocitoquímico contienen innumerables péptidos del tubo digestivo: gastrina, insulina, somatostanina, motilina, neurotensina, taquicinina (sustancias K y P, neuropéptido K); glucagón, péptido liberador de gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*); PP, grelina, otros péptidos biológicamente activos (ACTH, calcitonina, hormona de crecimiento), prostaglandinas y aminas bioactivas (serotonina). Dichas sustancias pueden liberarse o no en cantidades suficientes para ocasionar síntomas. En los estudios de individuos con GI-NET (carcinoides) en 43% de ellos se identificaron mayores concentraciones en suero de PP, motilina en 14%, gastrina en 15% y VIP en 6%. Los NET (carcinoides) del intestino anterior muestran mayor propensión a generar diversos péptidos del tubo digestivo, en comparación con los NET (carcinoides) del intestino medio. Se observa con frecuencia cada vez mayor la producción de ACTH ectópica que origina síndrome de Cushing en el caso de los carcinoides de intestino anterior (predominantemente vías respiratorias), y en algunas series ha sido la causa más común del síndrome de ACTH ectópico, y comprende 64% de todos los casos. En los NET (carcinomas) de intestino anterior surge acromegalia por la liberación del factor liberador de hormona de crecimiento, como ocurre en el síndrome de somatostatinoma, pero rara vez se desarrolla con los NET (carcinoides) duodenales. El síndrome sistémico más frecuente en el caso de los GI-NET (carcinoides) es el síndrome carcinoide, que se expone en detalle en la sección siguiente.

SÍNDROME CARCINOIDEO

Cuadro clínico Las manifestaciones cardinales iniciales según diversas series, y también durante la evolución de la enfermedad, se incluyen en el cuadro 80-6.

La hiperemia y la diarrea son dos de las manifestaciones más comunes y se presentan con una media de 69-70% de los pacientes, inicialmente, que llega incluso a 78% durante la evolución del trastorno. La hiperemia característica aparece repentinamente; es un eritema rojo oscuro o violáceo de la mitad superior del cuerpo en particular, el cuello y la cara, que a menudo se acompaña de una sensación de calor, y en ocasiones se asocia con prurito, epífora, diarrea o edema de la cara. Las hiperemias pueden desencadenarse por estrés, alcohol, ejercicio, algunos alimentos como quesos, o fármacos como las catecolaminas, la pentagastrina y los inhibidores de la recaptación de serotonina. Los episodios de hiperemia pueden ser cortos y durar 2 a 5 min, en particular en los comienzos, o persistir horas, en particular en etapas tardías de la evolución. La hiperemia por lo común surge en el caso de NET (carcinoides) metastásicos del intestino medio, aunque también puede desarrollarse con los NET (carcinoides) del intestino anterior. En el caso de los NET (carcinoides) bronquiales, las hiperemias a menudo duran horas o días, tienen color rojizo y se acompañan de sialorrea, epífora, diaforesis, diarrea e hipotensión. La hiperemia que se presenta con los NET (carcinoides) gástricos también tiene color rojizo, pero su distribución es irregular en la cara y el cuello, aunque también se observa la hiperemia clásica propia de NET (carcinoides) del intestino medio en el caso de los NET (carcinoides) gástricos. Pueden desencadenarse por los alimentos y algunas se acompañan de prurito.

La diarrea por lo común acompaña a la hiperemia (85% de los casos) y usualmente se describe como acuosa; 60% de los pacientes expulsan <1 L de diarrea/día. En 67% el signo inicial es la esteatorrea, y en 46% es >15 g de grasa/día (cifra normal <7 g). Con la diarrea puede presentarse dolor abdominal, o éste ser independiente en 10 a 34% de los casos.

Las manifestaciones cardiacas se desarrollan inicialmente en 11 a 40% de los pacientes con síndrome carcinoide (media, 26%) y en 14 a 41% (media, 30%) en algún momento de la evolución del trastorno. La cardiopatía proviene de la formación de placas fibróticas (compuestas de células de músculo de fibra lisa, miofibroblastos y tejido elástico) que abarca el endocardio, más bien en la mitad derecha, aunque las lesiones de la mitad izquierda también surgen en ocasiones (media 11%, límites 0-25) en particular si persiste el agujero oval. Los depósitos fibrosos densos surgen más a menudo en la cara ventricular de la válvula tricúspide y con menor frecuencia en las valvas cúspides de la válvula pulmonar. Todo lo anterior origina constricción de las válvulas, y la estenosis pulmonar suele ser predominante, en tanto que la válvula tricúspide queda abierta, pero fija, con lo cual predomina el reflujo. De forma global, en personas con cardiopatía carcinoidea, 90-100% tienen insuficiencia tricuspídea; 43 a 59% estenosis de la misma válvula; 50-81%, insuficiencia de la pulmonar; 25 a 59% tienen estenosis de la pulmonar, y 11% (0 a 25%), lesiones de la mitad izquierda del corazón. Incluso 80% de los pacientes con lesiones del corazón terminan por mostrar insuficiencia cardiaca. Las lesiones en la mitad izquierda son mucho menos extensas, se identifican en 30% de los casos en la necropsia y más a menudo afectan la válvula mitral. Hasta 80% de los pacientes con lesiones del corazón presenta signos de insuficiencia cardiaca. En el momento del diagnóstico en varias series, 27-43% de los pacientes pertenecieron a las clases I, 30 a 40% a las clases II, 13-31% a la clase III y 3-12% a la clase IV de la clasificación de la New York Heart Association. En la actualidad, la cardiopatía carcinoidea está disminuyendo su frecuencia e intensidad, con un desarrollo medio en 20% de los pacientes, y afecta incluso 3 a 4%, según algunos señalamientos. No hay certeza de que tal disminución provenga del empleo amplio de análogos de somatostatina, que controla la liberación de fármacos bioactivos que al parecer intervienen como mediadores de la cardiopatía.

Otras manifestaciones clínicas incluyen sibilancias o síntomas asmatiformes (8-18%), lesiones cutáneas pelagriformes (2-25%) y deficiencia de la función cognitiva. Se han notificado diversos problemas extracardiacos debido al aumento del tejido fibroso, incluida fibrosis retroperitoneal con obstrucción uretral, enfermedad de Peyronie en el pene, fibrosis intraabdominal y oclusión de las arterias o venas mesentéricas.

Aspectos biopatológicos El síndrome carcinoide se presentó en 8% de 8 876 pacientes con GI-NET (carcinoide), con una cifra de 1.7 a 18.4% en diferentes investigaciones. Surgió solamente cuando alcanzaron la circulación sistémica productos secretados por el tumor, en concentraciones suficientes. En 91-100% de los casos tal situación acaeció después de que se desarrolló metástasis a distancia en el hígado. En contadas ocasiones, los GI-NET (carcinoides) primarios con metástasis ganglionares e invasión retroperitoneal extensa, los pNET (carcinoides) con ataque de ganglios linfáticos retroperitoneales o los carcinoides NET de pulmones, testículos u ovario con acceso directo a la circulación general, ocasionan el síndrome carcinoide sin enviar metástasis al hígado. Todos los GI-NET (carcinoides) no tienen la misma propensión a enviar metástasis y ocasionar el síndrome carcinoide (cuadro 80-3). Los NET (carcinoides) de intestino medio comprenden 57 a 67% de los casos de síndrome carcinoide, los NET (carcinoides) de intestino anterior 0 a 33%, los de intestino posterior 0-8% y del sitio primario se desconoció en 2-26% de los casos (cuadros 80-3 y 80-6).

Uno de los principales productos secretorios de los GI-NET (carcinoides) que intervienen en el síndrome carcinoide es la serotonina (5-HT) (fig. 80-1), sintetizada a partir del triptófano. Incluso la mitad del triptófano de los alimentos se utiliza en esta vía sintética por parte de células tumorales, situación que ocasiona aporte inadecuado para su conversión en niacina;

Biblioteca Médica Virtual

en consecuencia, algunos pacientes (2.5%) terminan por presentar lesiones pelagroides. La serotonina ejerce innumerables efectos biológicos que incluyen la estimulación de la secreción intestinal con inhibición de la absorción, intensificación de la motilidad intestinal y estimulación de la fibrogénesis. En diversos estudios, 56-88% de todos los GI-NET (carcinoides) se asociaron con la producción excesiva de serotonina; sin embargo, 12-26% de los pacientes no tuvieron el síndrome carcinoide. En una investigación, aumentó la concentración de serotonina plaquetaria en 96% de personas con NET (carcinoides) del intestino medio; se incrementó tal cantidad en 43% con tumores del intestino anterior y no hubo incremento alguno (0%) en caso de tumores en intestino posterior. En 90-100% de personas con el síndrome carcinoide hubo datos de la producción excesiva de serotonina. Según se piensa, esta sustancia es la que origina predominantemente la diarrea. Los individuos con el síndrome carcinoide muestran mayor motilidad del colon, con acortamiento del tiempo de tránsito y probablemente alteraciones de la secreción/absorción, compatibles con las acciones corroboradas de la serotonina en el intestino o mediadas predominantemente por 5-HT_3 y en menor magnitud los receptores de 5-HT_4. Los antagonistas del receptor de serotonina (en particular los de 5-HT_3) alivian la diarrea en muchos enfermos, aunque no todos. Según señalamientos, un inhibidor de la triptófano 5-hidroxilasa, LX-10310 que inhibe la síntesis de serotonina en tejidos periféricos, origina una disminución de 40-50% en la frecuencia de defecaciones en personas con el síndrome carcinoide. Estudios adicionales sugieren que las taquicininas pueden ser mediadores importantes de la diarrea en algunos pacientes. En una investigación, las concentraciones en plasma de taquicinina correlacionaron con los síntomas de la diarrea. Al parecer, no intervino la serotonina en la hiperemia, porque los antagonistas del receptor de dicha sustancia no corrigieron la intensificación del flujo sanguíneo. En personas con carcinoides gástricos se piensa que la hiperemia característica pruriginosa irregular y enrojecida depende de la liberación de histamina, porque los antagonistas de los receptores de H_1 y H_2 la impiden. Innumerables investigaciones han indicado que las taquicininas (sustancia P, neuropéptido K) se almacenan en GI-NET (carcinoides) y se liberan durante la crisis de hiperemia. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el octreótido alivia la hiperemia inducida por la pentagastrina en esos pacientes, sin alterar el incremento estimulado en la concentración de sustancia P plasmática, lo cual sugiere que pudieran participar en la hiperemia otros mediadores. Se ha señalado una correlación entre las concentraciones de taquicinina plasmática (pero no los de la sustancia P) y la hiperemia. La liberación de prostaglandina puede intervenir como mediadora de la diarrea o la hiperemia, pero existen datos desiguales. La histamina y la serotonina pudieran originar las sibilancias, así como las reacciones fibróticas que afectan el corazón, ocasionar enfermedad de Peyronie y fibrosis intraabdominal.

No se conoce el mecanismo exacto de la cardiopatía, aunque un número cada vez mayor de pruebas refuerzan la participación fundamental de la serotonina. Las personas con dicha afectación tienen mayores concentraciones en plasma de neurocinina A, sustancia P, péptido natriurético auricular plasmático (ANP, *atrial natriuretic peptide*); propéptido natriurético encefálico; cromogranina A y activina A, y también mayor excreción de 5-HIAA por orina.

La valvulopatía cardiaca ocasionada por la dexfenfluramina y benfluorex, ambos anorexígenos, es idéntica desde el punto de vista histológico a la observada a la enfermedad carcinoidea. Aún más, los agonistas del receptor de dopamina, que poseen cornezuelo utilizados contra la enfermedad de Parkinson (pergolide, cabergolina) ocasionan valvulopatía cardiaca muy similar a la observada en el síndrome carcinoide. Además, en estudios en animales se desarrollan placas/fibrosis valvulares después de la administración prolongada de serotonina y también en animales con deficiencia del gen del transportador de 5-HIAA, lo cual culmina en la incapacidad de inactivar la serotonina. Los metabolitos de la fenfluramina, así como los agonistas del receptor de dopamina, muestran gran afinidad por los receptores subtipo 5-HT_{2B} del receptor de serotonina cuya activación, según se sabe, origina mitogénesis de fibroblastos. Los subtipos del 5-$HT_{1B,1D,2A\ y\ 2B}$ del receptor de serotonina, normalmente se expresan en las células intersticiales de las válvulas cardiacas humanas. Se sabe que surgen en dichas válvulas niveles grandes de los receptores de 5-HT_{2B} y aparecen en los fibroblastos y miocardiocitos. Los estudios de las células intersticiales cultivadas obtenidas de válvulas del corazón humano han demostrado que tales fármacos valvulopáticos inducen la mitogénesis al activar los receptores de 5-HT_{2B} y estimular la mayor cantidad de factor β transformante de crecimiento y biosíntesis de colágeno. Las observaciones refuerzan la conclusión de que la producción excesiva de serotonina por los GI-NET (carcinoide) es importante para mediar los cambios valvulares tal vez al activar los receptores de 5-HT_{2B} en el endocardio. Elementos predictivos importantes de evolución de la cardiopatía son la magnitud de la producción excesiva de la serotonina y la quimioterapia previa; los pacientes con concentraciones incrementadas en plasma de ANP muestran el peor pronóstico. Las concentraciones del factor de crecimiento tisular de tejido conjuntivo en plasma aumentan en muchos trastornos fibróticos; el aumento de las concentraciones también se observa en individuos con cardiopatías de origen carcinoideo y correlaciona con la presencia de disfunción ventricular derecha y la magnitud del reflujo valvular en pacientes con GI-NET (carcinoides).

Los pacientes pueden desarrollar un síndrome carcinoide típico o, en contadas ocasiones, atípico (fig. 80-1). En individuos con la forma típica que de manera característica se origina por NET (carcinoide) del intestino medio, la biotransformación de triptófano en 5-HTP es la etapa cinético-limitante (fig. 80-1). Una vez formada 5-HTP se biotransforma rápidamente en 5-HT y se almacena en los gránulos secretores del tumor o en plaquetas. Queda en el plasma una cantidad pequeña que se biotransforma en 5-HIAA que surge en grandes cantidades en la orina. Los pacientes con tales características tienen un fondo común de serotonina más amplio; mayor cantidad de esta sustancia en sangre y plaquetas, e incremento de 5-HIAA en la orina. Algunos GI-NET (carcinoides) originan un síndrome carcinoide atípico que al parecer depende de la deficiencia en la dopa descarboxilasa; de este modo, es imposible la biotransformación de 5-HTP en 5-HT (serotonina) y 5-HTP se secreta en el torrente sanguíneo (fig. 80-1). En dichos pacientes, las concentraciones de serotonina en plasma son normales, pero los presentes en la orina pueden aumentar, porque parte de 5-HTP es biotransformada en 5-HT en los riñones. De manera característica, aumentan las cantidades de 5-HTP y 5-HT en orina, pero las concentraciones de 5-HIAA en orina muestran incremento mínimo solamente. Es muy probable que los carcinoides de intestino anterior ocasionen un síndrome carcinoide atípico; sin embargo, también causan un síndrome típico de ese tipo.

Una de las complicaciones letales más inmediatas del síndrome carcinoide es el desarrollo de una crisis carcinoidea; tal situación es más frecuente en personas que tienen síntomas intensos o incremento extraordinario de las concentraciones de 5-HIAA en orina (p. ej., >200 mg/día). La crisis puede surgir de manera espontánea; sin embargo, suele desencadenarse por procedimientos como anestesia, quimioterapia, cirugía, obtención de materiales de biopsia, endoscopia o estudios radiológicos en el momento de obtener material de biopsia, embolización de arteria hepática y cateterismo de vasos. También puede provocarse por estrés o métodos como la palpación leve y repetida del tumor durante la exploración física. La persona termina por mostrar hiperemia intensa, diarrea, dolor abdominal, anormalidades cardiacas que incluyen taquicardia con hipertensión o hipotensión, y confusión o estupor. Si no se trata de manera adecuada, puede iniciarse una etapa terminal.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME CARCINOIDE GI-NET (CARCINOIDES)

El diagnóstico del síndrome carcinoide se basa en la cuantificación de la serotonina en orina o en plasma, o de sus metabolitos en el plasma o la orina. La cuantificación de 5-HIAA se utiliza más a menudo. Pueden surgir incrementos positivos falsos si la persona consume alimentos con abundante serotonina como bananas, piñas, nueces, pacanas, aguacates, nueces de nogal, o toma algunos fármacos (jarabe contra la tos con guayafenesina, acetaminofeno o salicilatos, inhibidores de la recaptación de serotonina o L-dopa). Los límites normales para la excreción diaria de 5-HIAA por orina son 2 a 8 mg/día. En un estudio se observó producción excesiva de serotonina en 92% de pacientes con síndrome carcinoide, y en otra investigación, la cuantificación de 5-HIAA tuvo sensibilidad de 73% y especificidad de 100% para la detección de dicho síndrome. La producción excesiva de serotonina no equivale a la presencia del síndrome carcinoide clínico, porque 12 a 26% de quienes tienen tal exceso no muestran manifestaciones clínicas de tal entidad.

Casi todos los médicos utilizan únicamente la tasa de excreción de 5-HIAA en orina de 24 h; a pesar de que un estudio reciente evidenció que la recolección de orina durante la noche tiene la misma precisión. La cuantificación de las concentraciones de serotonina plasmática y plaquetaria y de 5-HIAA en plasma, en caso de que se practique, puede brindar información adicional, sustituir a la cuantificación de 5-HIAA en orina de 24 h o bien cubrir ambas circunstancias. Las concentraciones de serotonina plaquetaria son más sensibles que las de 5-HIAA en orina, pero no siempre se puede disponer de ellos. Se observó que una sola cuantificación plasmática de 5-HIAA tenía sensibilidad/especificidad similar a la evaluación en orina de 24 h, y planteó la posibilidad de que podría sustituir a la acumulación corriente de orina, por mayor comodidad y también evitar la reunión incompleta o inadecuada. Sin embargo, puede ser modificada por la nefropatía. Debido a que los pacientes con NET (carcinoides) del in-

Biblioteca Médica Virtual

testino anterior pueden producir un síndrome carcinoide atípico habrá que cuantificar otros metabolitos del triptófano en ese líquido como 5-HTP y 5-HT (fig. 80-1) si dicho síndrome se sospecha y hay incremento mínimo o cifras normales de 5-HIAA de orina.

La hiperemia se desarrolla en otras enfermedades, incluida la mastocitosis sistémica, leucemia mieloide crónica con mayor liberación de histamina, menopausia, reacciones al alcohol o glutamatos, y efectos secundarios de la cloropropamida, antagonistas de los conductos de calcio y ácido nicotínico. Ninguno de los cuadros anteriores incrementa la concentración de 5-HIAA en orina.

La presencia del tumor carcinoide puede sugerirse por el síndrome carcinoide, por síntomas abdominales recidivantes en una persona de aspecto sano, por la identificación de hepatomegalia o metástasis en el hígado, que casi no genera síntomas. Hay que pensar en la posibilidad de NET de íleon (carcinoides) que abarcan 25% de todas las neoplasias de este tipo clínicamente detectadas en personas con obstrucción intestinal, dolor abdominal, hiperemia o diarrea.

En 56-100% de los pacientes con GI-NET (carcinoides) aumentan las concentraciones en suero de cromogranina A y dicha concentración correlaciona con el volumen tumoral. Las concentraciones de dicha sustancia no son específicos de la presencia de GI-NET (carcinoides), porque también aumentan en personas con pNET y otros NET. Aún más, surge un problema importante por la administración de fármacos potentes contra la secreción de ácido gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y fármacos similares), porque casi invariablemente incrementan las concentraciones de cromogranina A plasmática. Dicha elevación se desarrolla de forma rápida (tres a cinco días) con el empleo ininterrumpido, y las mayores concentraciones se traslapan con las observadas en muchas personas con NET. Las concentraciones en plasma de la enolasa neuronoespecífica también se utilizan como marcadores de los GI-NET (carcinoides), pero son menos sensibles que los de cromogranina A, pues aumentan solamente en 17-47% de los pacientes. Se ha planteado el uso de nuevos marcadores, incluidos pancreastatina (producto de degradación de la cromogranina A) y activina A. La primera no se modifica por los inhibidores de la bomba de protones; sin embargo, no se han definido su sensibilidad ni su especificidad. Se ha señalado que los incrementos de activina plasmática correlacionan con la presencia de cardiopatías, con una sensibilidad de 87% y especificidad de 57%. Las concentraciones en plasma del péptido pronatriurético cerebral amino terminal correlacionan moderadamente con la intensidad de la cardiopatía por carcinoide.

TRATAMIENTO

Síndrome carcinoide y tumores neuroendocrínicos no metastásicos del tubo digestivo (carcinoides)

SÍNDROME CARCINOIDE

El tratamiento en estos casos incluye evitar situaciones que desencadenarían la hiperemia; los complementos alimentarios que incluyen nicotinamida, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con diuréticos y el de las sibilancias con broncodilatadores orales, y el control de la diarrea con fármacos antidiarreicos, como loperamida y difenoxilato. Si la persona muestra síntomas persistentes, los fármacos de elección son los antagonistas del receptor de serotonina o los análogos de somatostatina **(fig. 80-2)**. Un punto adicional expuesto en las últimas secciones, es el hecho de que casi todos los pacientes en quienes aparece el síndrome carcinoide tienen metástasis en el hígado. Innumerables tratamientos antitumorales (dirigidos al hígado, PRRT [*radiolabeled somatostatin analogues*], cirugía, quimioterapia/farmacoterapias dirigidas) también aminoran la intensidad del síndrome carcinoide.

Existen 14 subclases de receptores de serotonina y no se cuenta con antagonistas de muchos de ellos. Los antagonistas de receptores de 5-HT_1 y HT_2, como metisergida, ciproheptadina y quetanserina, se han utilizado para erradicar la diarrea, pero por lo común no aplacan la hiperemia. El empleo de metisergida es poco frecuente porque ocasiona o intensifica la fibrosis retroperitoneal. La quetanserina disminuye la diarrea en 30-100% de los pacientes. Los antagonistas del receptor 5-HT_3 (ondansetrón, tropisetrón, alosetrón) detienen la diarrea y la náusea incluso en 100% de los pacientes, y a veces mejoran la hiperemia. Con una combinación de antagonistas de los receptores histamínicos H_1 y H_2 (como difenhidramina y cimetidina o ranitidina), es posible controlar la hiperemia en individuos con carcinoides del intestino anterior. Un estudio doble ciego, prospectivo de fase 3 aporta pruebas de que el telotristat, un inhibidor periférico de la triptófano hidroxilasa, podría ser útil para controlar la diarrea en muchos de los pacientes de este tipo.

En la actualidad, los fármacos más usados para controlar los síntomas de personas con síndrome carcinoide (figs. 80-1, 80-2) son los análogos sintéticos de la somatostatina (octreótido, lanreótido); son eficaces para aplacar los síntomas y aminorar las concentraciones urinarias de 5-HIAA en personas con el síndrome. Las presentaciones de octreótido-LAR (10-30 mg IM, cada mes) y lanreótido-SR/autogel (60-120 mg SC profunda, cada mes) (presentación de liberación sostenida que permite aplicar inyecciones mensuales) (fig. 80-2) controlan los síntomas en 74 y 68% de los pacientes, respectivamente, con el síndrome carcinoide y generan una respuesta bioquímica en 51 y 64% de los casos, de manera respectiva. Las personas con síntomas leves o moderados se tratan en el comienzo con 50 a 100 mcg de octreótido por vía SC cada 8 h, o con dosis menores o con bajas dosis de formulaciónes de acción prolongada, y posteriormente reciben formas de depósito de acción prolongada, cada mes (octreótidos-LAR o lanreótido-autogel). Después de una mediana de cuatro meses se observa pérdida del control en 40% de los pacientes y es posible que sea necesario aumentar la dosis por aplicación en depósito, y también complementarla con octreótido SC,

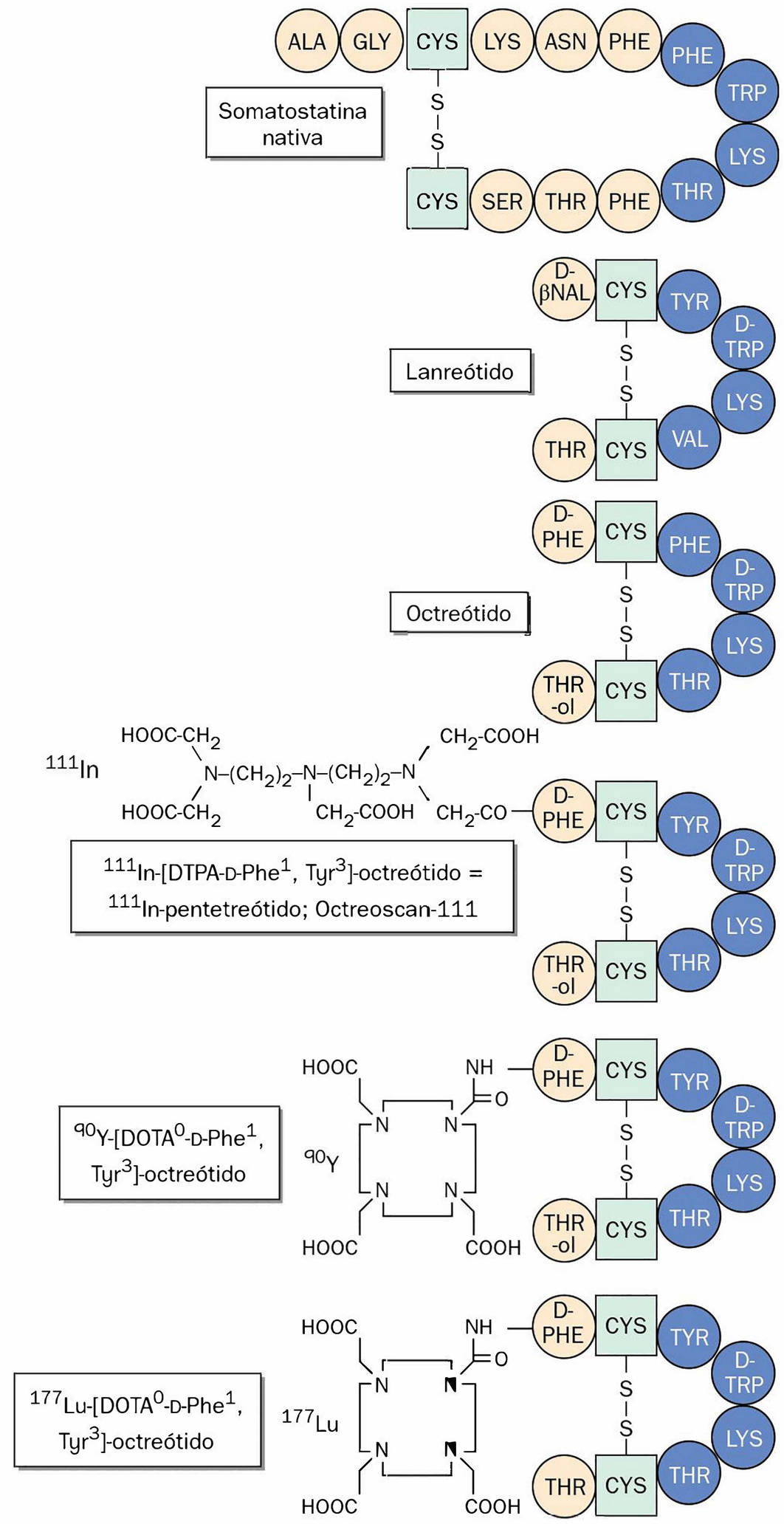


FIGURA 80-2 Estructura de la somatostatina y análogos sintéticos usados para indicaciones diagnósticas o terapéuticas.

Biblioteca Médica Virtual

presentación de acción más corta. El pasireótido (SOM230) es un análogo de somatostatina con mayor selectividad (receptores somatostatínicos de gran actividad [sst_1, sst_2, sst_3, sst_5]) que el octreótido/lanreótido (sst_2, sst_3). En un estudio de clase II de pacientes con el síndrome carcinoide resistente, el pasireótido logró controlar los síntomas en 27% de los enfermos.

La cardiopatía de origen carcinoideo se asocia con una disminución en la media de supervivencia (3.8 años), y por tal razón es necesario identificarla y valorar cuidadosamente a todos los pacientes del síndrome carcinoide. La ecocardiografia transtorácica sigue siendo el factor clave para corroborar el diagnóstico de cardiopatía por carcinoides y valorar la extensión y el tipo de anormalidades cardiacas. El tratamiento con diuréticos y análogos somatostatínicos aminorará los efectos hemodinámicos negativos y la insuficiencia cardiaca secundaria. No hay certeza de si la administración por tiempo prolongado de estos fármacos o de telotristat, un inhibidor de la triptófano hidroxilasa, en situaciones en que se disponga de él, frenará la evolución de la cardiopatía por carcinoides. Puede ser necesaria la valvuloplastia por globo en el caso de estenosis valvular o cirugía de válvulas cardiacas.

Se recomienda buscar análogos de somatostatina para evitar las crisis carcinoides y para tratarlas, aunque subsiste la controversia del grado de eficacia que tienen y las dosis por utilizar. En sujetos con crisis carcinoides, los análogos de somatostatina son eficaces para tratar el problema y evitar su génesis durante fenómenos desencadenantes identificados como cirugía, anestesia, quimioterapia y estrés. Se recomienda utilizar el octreótido en dosis de 150 a 250 mcg SC cada 6 a 8 h, 24 a 48 h antes de la anestesia y seguir durante todo el método operatorio. Otro protocolo de uso común incluye la administración 100 μg/h en goteo continuo con un bolo preoperatorio o sin él.

En la actualidad se cuenta con preparados de liberación sostenida del octreótido (octreótido-LAR [liberación de acción prolongada], en dosis de 10, 20 y 30 mg) y lanreótido (lanreótido-PR [liberación prolongada, lanreótido-autogel], en dosis de 60, 90 y 120 mg) y se usan ampliamente porque facilitan en grado sumo el tratamiento por tiempo prolongado. Con octreótido-LAR (30 mg/mes) se alcanza una concentración en plasma ≥1 ng/mL durante 25 días, y para lograr tal situación se necesitarían tres a seis inyecciones al día de un preparado que no fuera de liberación sostenida. Se puede aplicar de cuatro a seis semanas el lanreótido-autogel.

En la mitad de los pacientes, aproximadamente, surgen efectos secundarios a corto plazo. Los más frecuentes son dolor en el sitio de la inyección y aquellos vinculados con el tubo digestivo (59% de molestias; 15% de náusea y diarrea). Por lo común duran poco y no interrumpen el tratamiento. Entre las reacciones secundarias importantes a largo plazo están la formación de cálculos vesiculares, la esteatorrea y el deterioro de la tolerancia a la glucosa. En un estudio, la incidencia global de cálculos vesiculares/sedimento biliar varía de 5 a 66%, y 7% de los pacientes mostró un cuadro sintomático que obligó a tratamiento quirúrgico. Según señalamientos, el interferón α es eficaz para controlar los síntomas del síndrome carcinoide, solo o en combinación con embolización de arteria hepática. Cuando se utiliza tal producto solo la cifra de respuesta clínica es de 30-70% y si se utilizan ambos recursos, la diarrea se evitó durante un año en 43% de los sujetos y se logró controlar la hiperemia en 86% de los casos. Prácticamente en todos los pacientes se presentaron efectos secundarios, y el más frecuente fue un síndrome similar a la gripe (80-100%), seguido en frecuencia por la anorexia y la fatiga, a pesar de que estos últimos trastornos a menudo mejoraron con la continuación del tratamiento. Otros efectos secundarios más graves incluyen manifestaciones tóxicas en médula ósea, hepatotoxicidad, trastornos autoinmunitarios y en raras ocasiones efectos colaterales del SNC (depresión, trastornos psíquicos y problemas visuales).

La embolización de arteria hepática, sola o con quimioterapia (quimioembolización), se ha usado para suprimir los síntomas del síndrome carcinoide. La embolización sola, según señalamientos, controla los síntomas incluso en 76% de los pacientes, y la combinación de quimioembolización (5-fluorouracilo, doxirrubicina, cisplatino y mitomicina) reprime los síntomas en 60 a 75% de los pacientes. La embolización de la arteria hepática suele tener graves efectos adversos que incluyen náusea, vómito, dolor y fiebre. En dos investigaciones, 5 a 7% de los pacientes fallecieron por complicaciones de la oclusión de dicha arteria.

Se han usado otros fármacos con buenos resultados en grupos pequeños de pacientes para controlar los síntomas del síndrome carcinoide. La paraclorofenilalanina inhibe la triptófano hidroxilasa y con ello la biotransformación de triptófano en 5-HP. Sin embargo, sus efectos secundarios graves, incluidas las perturbaciones psiquiátricas, no permiten usarla por tiempo prolongado, a causa de intolerancia. La α metildopa inhibe la biotransformación de 5-HTP en 5-HT, pero sus efectos son solamente parciales.

El tratamiento con radiorreceptores de péptidos (que usan radioterapia con análogos de somatostatina marcados con radionúclidos), cirugía citorreductiva, el empleo de microesferas con radionúclidos y otros métodos para tratar las metástasis avanzadas, pueden facilitar el control del síndrome carcinoide (véase más adelante).

GI-NET (CARCINOIDES) NO METASTÁSICOS

La cirugía es el único recurso que puede curar. En casi todos los casos de GI-NET (carcinoides) la probabilidad de metástasis aumenta conforme lo hace el tamaño de la neoplasia, razón por la cual también tal situación influye en la magnitud de la ablación quirúrgica de acuerdo a la mayoría de las guías. Todavía más, ha tenido importancia cada vez mayor la gradación del tumor para escoger la estrategia terapéutica. En el caso de GI-NET bien diferenciado (G1/G2) asume enorme trascendencia el tamaño o el volumen del NET primario. En el caso de los NET (carcinoides) apendiculares <1 cm, la apendicectomía simple curó el cuadro en 103 pacientes, vigilados durante 35 años. En el caso de los NET (carcinoides) rectales <1 cm, la ablación local logró la cura. Con los NET (carcinoides) de SI <1 cm, no hay concordancia total; dado que 15 a 69% de ellos presentaron metástasis en diferentes estudios, algunos autores recomiendan una ablación amplia en bloque del mesenterio vecino con ganglios linfáticos. Si el tumor es >2 cm en caso de NET (carcinoides) del recto, apéndice o intestino delgado, hay que practicar una intervención quirúrgica oncológica completa; esto incluye la hemicolectomía derecha contra NET (carcinoides) apendiculares, ablación abdominoperineal o ablación anterior baja en el caso de NET (carcinoides) rectales, y ablación en bloque de ganglios linfáticos vecinos en el caso de NET (carcinoides) de intestino delgado. En los NET (carcinoides) apendiculares de 1 a 2 cm de diámetro, algunos autores plantean la posibilidad de una apendicectomía sencilla, en tanto que otros se inclinan por una hemicolectomía derecha formal. En el caso de NET (carcinoides) rectales de 1 a 2 cm se recomienda la extirpación amplia, local de todas las capas del intestino.

En el caso de los NET (carcinoides) gástricos de tipo I o II bien diferenciados, que por lo común tienen <1 cm, se recomienda la extracción a través de endoscopio. En los carcinoides gástricos de tipo I o II, si la neoplasia tiene >2 cm o si hay invasión local, algunos autores recomiendan la gastrectomía local, en tanto que otros proponen la antrectomía en los casos de tipo I para reducir la hipergastrinemia, lo cual ha permitido la regresión de los carcinoides en diversos estudios. Respecto a los NET (carcinoides) gástricos de tipos I y II de 1 a 2 cm, no hay concordancia, pues algunos recomiendan el tratamiento endoscópico seguido de administración de somatostatina por tiempo prolongado y vigilancia cuidadosa, en tanto que otros sugieren el tratamiento quirúrgico. En lo que se refiere a los NET (carcinoides) gástricos de tipo III >2 cm, se recomienda la extirpación y la eliminación de los ganglios linfáticos regionales. Muchos de los tumores <1 cm se tratan por endoscopia. Los carcinoides gástricos de tipos 1 y 2 tienden a reaparecer después de tratamientos endoscópicos y por ello es necesaria la vigilancia ininterrumpida. La administración de netazepida (producto no aprobado aún por la FDA en Estados Unidos), antagonista del receptor CCK_B (gastrina), disminuyó el tamaño y el número de los carcinoides gástricos de los dos tipos mencionados. Sin embargo, sería necesario persistir en el uso de tal fármaco pues de lo contrario reaparecerán los tumores. Los carcinoides G3 pobremente diferenciados del tubo digestivo se tratan como se haría con los tumores G3 en otros sitios, que abarca preferentemente quimioterapia, y ese tema se expondrá en una sección ulterior en el tratamiento de enfermedad avanzada/muy activa.

La eliminación de metástasis aisladas o limitadas al hígado puede ser beneficiosa y el tema se expone en una sección ulterior sobre el tratamiento de la enfermedad avanzada.

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS (pNET)

Los pNET funcionales por lo común se manifiestan inicialmente por síntomas que provienen de un estado con exceso de hormonas (cuadro 80-2). Solamente en etapa tardía de la enfermedad, el tumor en sí mismo origina manifestaciones notables como dolor abdominal. A diferencia de ello, todos los síntomas causados por pNET no funcionales provienen del propio tumor. El resultado global de tal situación es que algunos pNET funcionales pueden manifestarse con síntomas graves con una masa primaria pe-

Biblioteca Médica Virtual

queña o no detectable, en tanto que las neoplasias no funcionales se manifiestan en etapa tardía de la enfermedad, con grandes tumores que a menudo son metastásicos. El retraso medio entre el comienzo de los síntomas ininterrumpidos y el diagnóstico de un síndrome funcional de pNET es de cuatro a siete años. Por esa razón, es frecuente que no se haga el diagnóstico durante largos periodos.

TRATAMIENTO

Tumores neuroendocrinos pancreáticos (puntos generales)

El tratamiento de los pNET exige recurrir a dos estrategias distintas. En primer lugar, el tratamiento debe orientarse a un estado de exceso hormonal como la hipersecreción de ácido gástrico en los gastrinomas o la hipoglucemia en los insulinomas. La secreción hormonal ectópica por lo común origina los síntomas iniciales y puede generar complicaciones mortales. En segundo lugar, en el caso de todos los tumores, salvo los insulinomas, >50% son malignos (cuadro 80-2); por esa razón, el tratamiento debe orientarse también contra la propia neoplasia. En muchos pacientes, los tumores de esta categoría no se curan con cirugía porque la enfermedad está en fase avanzada para el momento del diagnóstico, por lo que es imposible la ablación quirúrgica con fin curativo, que abordaría ambos aspectos del tratamiento.

GASTRINOMA (SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON)

El gastrinoma es un tumor neuroendocrino pancreático (NET) que secreta gastrina; la hipergastrinemia resultante origina hipersecreción de ácido gástrico (síndrome de Zollinger-Ellison [ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*). La hipergastrinemia crónica causa hipersecreción extraordinaria de ácido gástrico y proliferación de la mucosa gástrica con un número mayor de células parietales y células similares a las enterocromafínicas (ECL, *enterochromaffin-like cells*). De forma característica, la hipersecreción de ácido gástrico origina úlcera péptica (PUD, *peptid ulcer disease*) a menudo resistente e intensa, así como diarrea. El cuadro inicial más común incluye dolor abdominal (70-100%), diarrea (37-73%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) (30-35%); 10-20% de los pacientes tienen diarrea solamente. Las úlceras pépticas pueden presentarse en sitios pocos comunes, pero casi todos los enfermos de manera típica las tienen en el duodeno. Observaciones importantes que también sugieren tal diagnóstico incluyen PUD con diarrea; PUD en un sitio poco común o con múltiples úlceras; PUD resistente al tratamiento o persistente; PUD asociada con pliegues gástricos sobresalientes; PUD asociada con manifestaciones que sugieren MEN 1 (endocrinopatía, antecedente familiar de úlcera o endocrinopatía, nefrolitiasis), y PUD sin la presencia de *Helicobacter pylori*. Esta bacteria se presenta en >90% de úlceras péptidas idiopáticas, pero está presente en <50% de individuos con gastrinomas. La diarrea crónica no explicada también debe sugerir la posibilidad de ZES.

Se sabe que 20-25% de los pacientes de ZES tienen MEN 1 (MEN1/ZES), y en casi todos los casos surge hiperparatiroidismo antes de que lo haga ZES. En estudios antiguos por lo común se señalaba que casi todos los casos de MEN/ZES inicialmente incluyeron hiperparatiroidismo en su cuadro, pero en diversas series recientes se observó que incluso 33% de tales pacientes tuvieron como manifestación inicial ZES, y si bien el hiperparatiroidismo estaba presente era leve y difícil de diagnosticar sin el recurso de estudios apropiados. Los pacientes con tales características se tratan de manera diferente de los que no tienen MEN 1(ZES esporádico); por esa razón, hay que investigar y buscar MEN 1 en toda persona con ZES por datos del antecedente familiar, y al cuantificar el calcio plasmático ionizado y las concentraciones de prolactina y de hormonas plasmáticas (hormona paratiroidea u hormona del crecimiento).

Muchos de los gastrinomas (50-90%) en casos esporádicos de ZES se presentan en el duodeno; le siguen en frecuencia los del páncreas (10-40%) y otros sitios intraabdominales (mesenterio, ganglios linfáticos, vías biliares, hígado, estómago, ovarios). En contadas ocasiones, el tumor puede afectar sitios extraabdominales (corazón, cáncer de pulmón). En MEN 1/ZES los gastrinomas por lo común están en el duodeno (80-100%), y le sigue en frecuencia el páncreas (0-20%) y casi siempre son múltiples. Se sabe que 60-90% de los gastrinomas son malignos (cuadro 80-2) y las metástasis se propagan por los ganglios linfáticos y el hígado. En 12-30% de los sujetos con metástasis del hígado hay metástasis distantes en huesos.

Diagnóstico Para el diagnóstico de ZES se necesita demostrar hipergastrinemia inapropiada en el ayuno, por lo común al detectar hipergastrinemia que se presenta con una secreción ácida basal (BAO, *basal acid output*) mayor (hiperclorhidria). Más de 98% de los pacientes con ZES tienen hipergastrinemia en el ayuno, aunque en 40-60% de ellos el nivel puede aumentar menos de 10 veces. Por esa razón, si se sospecha la presencia de la enfermedad, la primera prueba que se realiza es la cuantificación de gastrina con el sujeto en ayunas. Es importante recordar que los fármacos potentes que suprimen el ácido gástrico, como los inhibidores de bombas de protones (PPI, *proton pump inhibitors*) (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol), pueden controlar la secreción de ácido en grado suficiente para causar hipergastrinemia; la acción de dichos fármacos es prolongada y por ello hay que disminuir poco a poco sus dosis o interrumpirla frecuentemente durante una semana antes de hacer la cuantificación de la gastrina. La interrupción del uso de los PPI debe realizarse con gran cautela porque pueden surgir rápidamente complicaciones de PUD en algunos pacientes y tal situación obligará a consultar con unidades de gastroenterología que tengan experiencia en esta área. El empleo amplio de los PPI puede desorientar el diagnóstico de ZES al plantear un diagnóstico positivo falso al causar hipergastrinemia en una persona tratada por PUD idiopático (sin ZES) y originar un diagnóstico negativo falso, porque con las dosis corrientes usadas para tratar pacientes con PUD idiopático, los PPI detienen los síntomas en casi todos los pacientes de ZES y disimulan el diagnóstico. Si se sospecha la presencia de ZES y aumenta la concentración de gastrina, es importante demostrar que aumentó cuando el pH estomacal es ≤2.0, porque la hipergastrinemia fisiológica por aclorhidria (gastritis atrófica, anemia perniciosa) es una de las causas más comunes de hipergastrinemia. Prácticamente todos los pacientes de ZES tienen pH ≤2 en el ayuno cuando no consumen fármacos antisecretores. Si la concentración de gastrina en ayuno es >1 000 pg/mL (aumento de 10 veces) y el pH es ≤2.0, observado en 40-60% de los pacientes de ZES, se corrobora el diagnóstico de ZES después de analizar la anamnesis y descartar la posibilidad del síndrome de retención antral. En personas con hipergastrinemia y gastrina en el ayuno <1 000 pg/mL (incremento <10 veces) y pH gástrico ≤2.0, pueden disimular ZES otras entidades, como las infecciones por *H. pylori*, la hiperplasia/hiperfunción de células G antrales, la obstrucción del orificio pilórico y en raras ocasiones insuficiencia renal. Para corroborar el diagnóstico en dicho grupo hay que cuantificar la BAO y realizar una prueba de estimulación con secretina. En individuos con ZES sin intervención quirúrgica gástrica acidopénica, por lo común la BAO (>90%) está elevada (p. ej., >15 mEq/h). La prueba de estimulación con secretina suele ser positiva y en ella el criterio de un incremento >120 pg/mL respecto a la cifra basal muestra sensibilidad (94%) y especificidad (100%) máximas. Por desgracia, el diagnóstico de ZES se ha tornado cada vez más difícil, situación que depende no sólo del uso amplio de los PPI (con resultados positivos falsos que también disimulan el cuadro inicial de ZES), sino también a estudios recientes que demuestran la poca fiabilidad de muchos de los estuches comerciales de cuantificación de gastrina utilizados por un gran número de laboratorios para cuantificar dicha hormona en el suero de sujetos en ayunas. En un estudio, siete de los 12 estuches comerciales estudiados para cuantificar gastrina valoraron de forma inexacta la verdadera concentración sérica de dicha sustancia, más bien porque los anticuerpos utilizados tuvieron una inespecificidad inapropiada respecto a diversas formas circulantes de la hormona y no se validaron adecuadamente. Con los estuches comerciales en cuestión, se produjeron estimaciones excesivas o deficientes de las concentraciones de gastrina en el suero de sujetos en ayunas. Para eludir tal problema es necesario utilizar uno de los cinco estuches identificados o, como otra posibilidad, referir al paciente a un centro con experiencia en el diagnóstico de la especialidad, y de no ser posible, entrar en contacto con dicha institución y utilizar la técnica para cuantificar gastrina que se recomiende. Es esencial la cuantificación precisa de tal hormona para la valoración exacta de la concentración de gastrina en suero del sujeto en ayunas, y también para valorar las concentraciones de dicha hormona durante el método de estimulación de secretina; sería imposible confirmar el diagnóstico de ZES sin su práctica.

TRATAMIENTO

Síndrome de Zollinger-Ellison

La hipersecreción de ácido gástrico en personas con ZES se puede corregir prácticamente en todos los casos por el uso de antisecretores gástricos orales. La categoría de tales fármacos, por su acción de larga duración y su potencia que permite administrarlos uno o dos veces al día (inhibidores de H^+, K^+-ATPasa) hace que sean los productos más indicados. Los antagonistas del receptor H_2 histamínicos también son eficaces, aunque se necesitan dosis más frecuentes (cada 4 a 8 h) y gran-

Biblioteca Médica Virtual

des. En sujetos con MEN1/ZES e hiperparatiroidismo, la corrección de esta última entidad mejora la sensibilidad a los fármacos antisecretores gástricos y aminora la secreción ácida basal. Se ha corroborado la inocuidad y eficacia de la administración de PPI por tiempo prolongado (> 15 años) sin la presentación de taquifilaxia. A pesar de que los individuos con ZES, en particular los que tienen MEN1/ZES, a menudo terminan por mostrar NET (carcinoides) gástricos, no hay datos que sugieran que el empleo de los PPI por tiempo prolongado agrave dicho riesgo en ellos. Con la utilización de dichos fármacos por tiempo prolongado en el caso de pacientes de ZES puede surgir hipovitaminosis B_{12}, razón por la cual hay que cuantificar las concentraciones de dicha sustancia durante el lapso de vigilancia. Estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de PPI por tiempo prolongado puede acompañarse de una mayor incidencia de fracturas de huesos; infecciones por *Clostridium difficile;* demencia, hipomagnesemia, nefropatías, e inumerables interacciones medicamentosas; sin embargo, en la actualidad no se sabe de notificaciones de ese tipo en pacientes con ZES.

Dada la mayor capacidad de corregir la hipersecreción ácida, más de 50% de los pacientes que no se curan (>60%) fallecerán por causas propias del tumor. En el cuadro inicial, son esenciales los estudios cuidadosos de imagen para localizar la extensión del tumor y escoger el tratamiento apropiado. El cuadro inicial en 33% de los pacientes es el de metástasis en el hígado, y en <15% de tales enfermos el trastorno está circunscrito, de tal forma que es factible la ablación quirúrgica. Es posible ésta a corto plazo en 60% de todos los pacientes sin MEN 1/ZES o metástasis en el hígado (40% de todos los pacientes) y en 30% de los enfermos a largo plazo. En individuos con MEN 1/ZES es rara la cura quirúrgica por tiempo prolongado sin ablación radical (como la de Whipple), porque los tumores son pequeños, múltiples y a menudo enviaron metástasis a ganglios linfáticos. En la actualidad es punto de controversia la validez de la cirugía sistemática para extirpar el carcinoma en pacientes con MEN1/ZES por la razón antes citada, y muchas de las directrices recomiendan intentar la ablación del carcinoma solamente en pacientes de este tipo con pNET cuyo diámetro sea ≥1.5-2 cm. Los estudios quirúrgicos demuestran que la ablación del gastrinoma llevada a buen término, además de disminuir las posibilidades de que surjan metástasis en el hígado, también prolonga la supervivencia vinculada con la enfermedad. Por tal razón, es necesario que un cirujano experto en el tratamiento de estas enfermedades emprenda la cirugía en todos los pacientes de gastrinoma sin MEN 1/ZES o algún cuadro médico que acorte la esperanza de vida.

INSULINOMAS

El insulinoma es un NET del páncreas, que, en opinión de los expertos, proviene de las células β que secretan de manera ectópica insulina, todo lo cual origina hipoglucemia. El promedio de edad para desarrollarla es de 40 a 50 años. Las manifestaciones clínicas más comunes son consecuencia del efecto de la hipoglucemia en el SNC (síntomas neuroglucémicos), e incluyen confusión, cefalea, desorientación, dificultades en la visión, comportamiento irracional e incluso coma. Asimismo, muchos de los pacientes muestran síntomas por el exceso de catecolamina liberada como consecuencia de la hipoglucemia, incluida epífora, temblor y palpitaciones. De manera característica, los ataques en cuestión acompañan al ayuno.

Los insulinomas por lo común son pequeños (>90% tienen <2 cm) y por lo regular no son múltiples (90%); sólo 5 a 15% son malignos y casi invariablemente afectan sólo el páncreas, y se presentan con una distribución en la cabeza, el cuerpo y la cola de dicha glándula por igual. Se asociaron con el síndrome MEN1 en 4% de los casos.

Es importante que el clínico sospeche la presencia de insulinomas en todos los individuos con hipoglucemia, en particular si hay el antecedente que sugiere que los ataques fueron desencadenados por el ayuno o existe antecedente familiar de MEN1. La insulina se sintetiza en la forma de proinsulina, que consiste en una cadena α de 21 aminoácidos y otra cadena β de 30 aminoácidos conectados por un péptido conector de 33 aminoácidos (péptido C). En los insulinomas, además de las mayores concentraciones de insulina plasmática, se presentan incrementos de proinsulina en plasma y también aumento de las concentraciones del péptido C.

Diagnóstico Para el diagnóstico de insulinoma se necesita demostrar el incremento de la concentración en plasma de insulina en el momento de la hipoglucemia. Diversas entidades de otro tipo pueden ocasionar hipoglucemia en el ayuno, como sería el empleo inadvertido o subrepticio de insulina o de hipoglucemiantes orales, hepatopatías graves, alcoholismo, deficiencias nutricionales y otros tumores extrapancreáticos. Además, la hipoglucemia posprandial se origina por diversas situaciones que generan confusión en el diagnóstico de insulinoma. De particular importancia en esos casos es la frecuencia cada vez mayor de hipoglucemia por cirugía de derivación gástrica para tratar obesidad, que se realiza ampliamente en nuestros días. Se ha descrito una nueva entidad, la insulomatosis, que origina hipoglucemia y que remeda a los insulinomas; afecta a 10% de pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente y se caracteriza por el desarrollo de múltiples macroadenomas y microadenomas que expresan insulina; por el momento no se sabe la forma de diferenciar tal entidad en el preoperatorio, del insulinoma. El procedimiento más fiable para el diagnóstico de insulinoma es el ayuno incluso por 72 h y cuantificaciones de la glucosa, péptido C, proinsulina e insulina en suero cada 4 a 8 h. Si en algún momento la persona muestra síntomas o las concentraciones de glucosa siempre están por debajo de 2.2 mM/L (40 mg/100 mL) habrá que terminar la prueba y obtener nuevas muestras de los estudios anteriores antes de administrar glucosa. Se sabe que 70-80% de los pacientes terminarán por mostrar hipoglucemia en las primeras 24 h, y 98% a las 48 h. En personas sanas no obesas, las concentraciones de insulina sérica deben disminuir a <43 pmol/L (<6 μU/mL) cuando la glucosa sanguínea disminuye a <2.2 mM/L (<40 mg/100 mL) y la proporción de insulina/glucosa es de <0.3 (en mg/100 mL). Además de mostrar una concentración de insulina >6 μU/mL cuando la glucemia es <40 mg/100 mL, algunos investigadores también exigen que haya un aumento de las concentraciones de péptido C y proinsulina sérica, una proporción de insulina/glucosa >0.3 y disminución de la concentración plasmática de β-hidroxibutirato para el diagnóstico de insulinomas. Un conjunto de criterios de uso común para plantear el diagnóstico incluye: concentraciones bajas de glucosa ≤2.2 mM/L (≤40 mg/100 mL); concentraciones insulínicas concomitantes ≥6 U/L (≥36 pmol/L; ≥3 U/L por medio de ICMA); concentraciones de péptido C ≥200 pmol/L; concentraciones de proinsulina ≥5 pmol/L; concentraciones de β-hidroxibutirato ≤2.7 mM/L, y la ausencia de sulfonilurea (metabolitos) en el plasma, la orina o en ambos.

Es difícil diferenciar de estos últimos, situaciones del uso subrepticio de insulina o de fármacos hipoglucemiantes. El diagnóstico genuino requiere de la combinación de cuantificaciones de las concentraciones de proinsulina (normales en usuarios de insulina/fármacos hipoglucemiantes exógenos); concentraciones de péptido C (pequeños en los usuarios de insulina exógena); anticuerpos contra insulina (positivos en usuarios de insulina exógena), y cuantificación de las concentraciones de sulfonilurea en suero o plasma. El diagnóstico de insulinoma ha sido complicado por la introducción de análisis específicos de insulina que no interactúan tampoco con proinsulina, al igual que muchos de los antiguos radioinmunoanálisis (RIA, *radioinmunoassay*), consecuencia que genera concentraciones de insulina plasmática menores. El uso cada vez mayor de estos análisis específicos de cuantificación de insulina ha hecho que un número cada vez mayor de personas con insulinomas muestren cifras menores de insulina plasmática (<6 μU/mL), que las concentraciones planteadas como las características de insulinomas, por técnicas de RIA. En dichos pacientes, es útil en particular para corroborar el diagnóstico preciso, cuantificar la proinsulina y las concentraciones de péptido C en los momentos de la hipoglucemia. Es sensible y específica una mayor concentración de proinsulina cuando la concentración de glucosa en el ayuno es <45 mg/100 mL.

TRATAMIENTO

Insulinomas

Sólo 5-15% de los insulinomas son malignos; por esa razón, después de estudios adecuados de imagen (véase adelante), habrá que realizar intervención quirúrgica. En estudios diferentes, 75-100% de los pacientes se curan con la cirugía. Antes de la cirugía habrá que corregir la hipoglucemia por medio de raciones pequeñas y frecuentes de alimentos y el uso de diazóxido (150-800 mg/día). Este último es una benzotiadiazida cuyo efecto hiperglucemiante se atribuye a la inhibición de la liberación de insulina. Sus reacciones secundarias incluyen la retención de sodio y síntomas de tubo digestivo, como náusea. Se sabe que 50-60% de los pacientes reaccionan a tal fármaco. Otros productos eficaces en algunos pacientes para corregir la hipoglucemia incluyen el verapamilo y el difenilhidantoinato. Los análogos de somatostatina de acción prolongada, como el octreótido y el lanreótido, muestran eficacia de inmediato (aguda) en 40% de los pacientes. Sin embargo, hay que tener gran cuidado con el uso del octreótido porque inhibe la secreción de la hormona de crecimiento y altera las secreciones de glucagón en plasma; por esas razones, en algunos pacientes la hipoglucemia empeora.

En el caso de 5-15% de pacientes con insulinomas malignos, los fármacos mencionados o análogos de somatostatina se utilizan en

Biblioteca Médica Virtual

la fase inicial. En un pequeño número de individuos con insulinomas, algunos con tumores malignos, según señalamientos, se controla la hipoglucemia con los inhibidores de la mTOR (everolimús, rapamicina); en caso de no ser eficaces, se han utilizado diversos tratamientos antineoplásicos como embolización de arteria hepática, quimioembolización, quimioterapia y radioterapia con receptor de péptido acompañada de análogos somatostatínicos marcados con radionúclidos (PRRT); son efectivos en particular esta categoría de productos.

Los insulinomas, por lo común benignos (>90%) y localizados dentro del páncreas, se extirpan cada vez más por la vía laparoscópica, con cifras menores de morbilidad; para usar tal estrategia se necesita que el insulinoma esté localizado en estudios de imagen en el preoperatorio.

GLUCAGONOMAS

El glucagonoma es el NET del páncreas que secreta cantidades excesivas de glucagón, que origina un síndrome peculiar caracterizado por dermatitis, intolerancia a la glucosa o diabetes y pérdida de peso. Las neoplasias de este tipo se presentan principalmente entre los 45 y 70 años de vida. El tumor se anticipa clínicamente por signos como la dermatitis característica (eritema necrolítico migratorio) (67-90%), acompañado de intolerancia a la glucosa (40-90%); pérdida de peso (66-96%); anemia (33-85%); diarrea (15-29%), y tromboembolia (11-24%). La erupción característica por lo común comienza en la forma de un eritema anular en zonas intertriginosas y periorificiales, en particular en la ingle o el glúteo. Más tarde se muestra elevación y se forman ampollas, y cuando éstas se rompen aparecen zonas erosionadas. Las lesiones aparecen y desaparecen. El desarrollo de una erupción semejante en personas que reciben glucagón sugiere que la erupción es el efecto directo de la hiperglucagonemia. Un dato característico es la hipoaminoacidemia, observada en 26-100% de los pacientes.

En términos generales, los glucagonomas son tumores grandes para la fecha del diagnóstico (5 a 10 cm). Se sabe que 50-80% se desarrollan en la cola del páncreas. De 50-82% presentan en la fase inicial signos de metástasis, por lo común en el hígado. Rara vez los glucagonomas son extrapancreáticos y por lo común son aislados y menos de 3% asociados con el síndrome por MEN1. Se han descrito dos entidades nuevas que también originan hiperglucagonemia y remedan a los glucagonomas. La enfermedad de Mahvash depende de una mutación inactivadora (P86S homocigota) del receptor de glucagón humano. Se asocia con el desarrollo de hiperplasia de célula α, hiperglucagonemia y la presentación de pNET no funcionales. Más adelante se describieron los casos de otros pacientes con otras mutaciones inactivadoras del receptor de glucagón en humanos con manifestaciones semejantes, y ello permitió sugerir que en los pacientes podría haber una regulación retroalimentaria hepatopancreática de las células, en la cual posiblemente participaban aminoácidos. Otra enfermedad denominada *adenomatosis de células de glucagón* remeda clínicamente el síndrome de glucagonoma y se caracteriza por la presencia de islotes hiperplásicos que muestran reacción positiva a las tinciones de glucagón, en vez de un glucagonoma aislado.

Diagnóstico Se confirma al demostrar incremento de la concentración de glucagón en plasma. De manera característica, las concentraciones de tal sustancia exceden los 1 000 pg/mL (cifra normal <150 pg/mL) en 90% de los casos; en 7% las cifras se sitúan entre 500 y 1 000 pg/mL y 3% corresponden a <500 pg/mL. En el último decenio se ha observado una tendencia a menores concentraciones en el diagnóstico. Se considera como concentración diagnóstica de glucagonoma la concentración plasmática de >1 000 pg de glucagón/mL. Otras enfermedades que incrementan la concentración de glucagón en plasma son cirrosis, cetoacidosis diabética, enfermedad celiaca, insuficiencia renal y hepática, pancreatitis aguda, hipercorticismo, estrés intenso y ayuno prolongado o hiperglucagonemia familiar, así como la administración de danazol. Con la excepción de cirrosis, las entidades anteriores no incrementan el glucagón plasmático >500 pg/mL.

El eritema migratorio necrolítico no es un cuadro patognomónico que indique glucagonoma, y se presenta en trastornos mieloproliferativos, hepatitis B infecciosa, desnutrición, síndrome de intestino corto, enteropatías inflamatorias, deficiencia de zinc y trastornos de absorción deficiente.

TRATAMIENTO

Glucagonomas

En 50-80% de los pacientes existen ya metástasis en el hígado, de tal forma que es imposible una ablación quirúrgica con fin curativo. Puede ser beneficiosa la citorreducción quirúrgica en personas con enfermedad avanzada u otros tratamientos antitumorales y también PRRT con análogos somatostatínicos marcados con radionúclidos (véase adelante). Los análogos somatostatínicos de acción prolongada como el octreótido y el lanreótido mejoran la erupción cutánea en 75% y pueden ser beneficiosos en manifestaciones como pérdida de peso, dolor y diarrea, pero por lo común no mejoran la intolerancia a la glucosa.

SÍNDROME DE SOMATOSTATINOMA

El síndrome de somatostatinoma proviene de NET que secreta cantidades excesivas de somatostatina, que origina un síndrome peculiar caracterizado por diabetes mellitus, enfermedades de vesícula biliar, diarrea y esteatorrea. En las publicaciones no se hace una diferenciación general entre un tumor que contenga inmunorreactividad similar a la somatostatina (somastotatinoma) y que produzca (11-45%) o no produzca (55-90%) un síndrome clínico (síndrome de somastotatinoma) por la secreción de somatostatina. En una revisión de 173 casos de somatostatinoma, sólo 11% se asociaron con dicho síndrome. La media de edad es de 51 años. Las neoplasias de este tipo se desarrollan predominantemente en el páncreas y en el intestino delgado, y cada una difiere en la frecuencia de los síntomas y la presentación del síndrome de somatostatinoma. Cada uno de los síntomas usuales es más frecuente en los somatostatinomas pancreáticos que en los intestinales: diabetes mellitus (95 frente a 21%); enfermedad de vesícula biliar (94 frente a 43%); diarrea (92 frente a 38%); esteatorrea (83 frente a 12%); hipoclorhidria (86 frente a 12%), y pérdida de peso (90 frente a 69%). El síndrome de somatostatinoma se presenta en 30-90% de los somastotatinomas pancreáticos y 0 a 5% de los de intestino delgado. En algunas series, 43% de todos los NET duodenales contuvieron somatostatina; sin embargo, rara vez surgió el síndrome de somatostatinoma manifiesto (<2%). Los somatostatinomas se desarrollan en el páncreas en 56-74% de los casos y el sitio primario en que asienta es la cabeza de la glándula. Los tumores por lo común son solitarios (90%) y grandes (media de 4.5 cm de tamaño). Es frecuente que haya metástasis al hígado, que se presenta en 69-84% de los pacientes. Los somatostatinomas son raros en individuos con MEN1 y se desarrollan solamente en 0.65% de ellos.

Se ha dudado de la existencia de un síndrome de somatostatinoma (síndrome de SSoma). Tal situación surgió porque en una revisión de 821 pacientes con NET duodenales o pancreaticos, de los cuales una parte de ellos mostraba predominantemente expresión de somatostatina, ninguno tuvo el síndrome de SSoma lo cual llevó a la conclusión de que tal entidad era muy rara o no existía. Sin embargo, en otros estudios, una proporción de los pacientes con positividad somatostatínica de NET pancreático o duodenales mostraron varias de las características propuestas del síndrome en cuestión. La somatostatina es un tetradecapéptido distribuido ampliamente en SNC y el tubo digestivo, órganos en que funciona como neurotransmisor o tiene acciones paracrina y autocrina. Es un inhibidor potente de muchos fenómenos, que incluyen la liberación de casi todas las hormonas, la secreción de ácido, la secreción de intestinos y páncreas, y la absorción intestinal. Muchas de las manifestaciones clínicas dependen de tales acciones inhibidoras.

Diagnóstico Los somatostatinomas casi siempre se detectan de manera accidental, al momento de la colecistectomía o durante la endoscopia. El médico debe sospechar cuando detecte cuerpos de psammoma en un tumor duodenal. Éstos contienen somatostatina y se asocian cada vez más con enfermedad de Von Recklinghausen (NF-1) (cuadro 80-5). Muchos de estos tumores (>98%) no originan el síndrome de somatostatinoma. El diagnóstico de esta última entidad exige demostrar el incremento de las concentraciones plasmáticas de somatostatina.

TRATAMIENTO

Somastotatinomas

Los tumores pancreáticos a menudo ya enviaron metástasis (70-92%), en tanto que sólo 30-69% de los somatostatinomas de intestino delgado presentan tal fenómeno. La cirugía es el tratamiento más indicado para pacientes sin metástasis extensas en el hígado. Las manifestaciones en sujetos con el síndrome de somatostatinoma también mejoran con la administración de octreótido.

VIPomas

Los VIPomas son NET que secretan cantidades excesivas del péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) que origina un síndrome peculiar caracterizado por diarrea en gran volumen, hipopotasemia y deshidratación. El síndrome en cuestión también se ha llamado de Verner-Morrison, cólera pancreática y síndrome de diarrea líquida, hipopotase-

Biblioteca Médica Virtual

mia y aclorhidria (WDHA, *watery diarrhea with hipokalemia and achlorhydria*) que se presenta en algunos pacientes cuya media de edad es de 49 años; sin embargo, puede atacar a niños y en estos casos la causa principal es un ganglioneuroma o un ganglioneuroblastoma.

Las manifestaciones principales incluyen diarrea en gran volumen (100%) lo suficientemente intensa para ocasionar hipopotasemia (80 a 100%), deshidratación (83%); hipoclorhidria (54-76%), e hiperemia (20%). La diarrea tiene naturaleza secretora, persiste durante el ayuno y casi siempre rebasa 1 L/día y en 70% es >3 L/día. En diversos estudios, en el comienzo la diarrea fue intermitente incluso en la mitad de los pacientes. Muchos pacientes no tienen esteatorrea acompañante (16%) y el mayor volumen de heces proviene de la mayor excreción de sodio y potasio, los que junto con los aniones, explican la osmolalidad de los excrementos. Los pacientes a menudo tienen hiperglucemia (25-50%) e hipercalcemia (25-50%).

El VIP es un péptido de 28 aminoácidos que constituye un neurotransmisor importante y aparece muy ampliamente en SNC y tubo digestivo. Sus acciones identificadas incluyen estimulación de la secreción de cloruro por el intestino delgado y también efectos en la contractilidad del músculo liso, inhibición de la secreción de ácido y efectos vasodilatadores, los cuales explican casi todas las características del síndrome clínico.

En los adultos, 80-90% de los VIPomas se localizan en el páncreas; el resto incluye feocromocitomas con secreción de VIP, carcinoides intestinales y, en contadas ocasiones, ganglioneuromas. Los tumores en cuestión por lo común son solitarios, 50-75% se sitúan en la cola del páncreas y para la fecha del diagnóstico, 37-68% han enviado metástasis al hígado. En niños <10 años de edad, el síndrome por lo común depende de ganglioneuromas o gangliobastomas y con menor frecuencia es maligno (10%).

Diagnóstico Para el diagnóstico se necesita demostrar aumento de la concentración en plasmas de VIP y la presencia de diarrea en gran volumen. Se ha planteado que el volumen <700 mL de heces/día descarta el diagnóstico de VIPomas. Si el paciente está en ayuno se podrá excluir otras enfermedades que causan diarrea intensa, porque durante el ayuno no persiste la diarrea en gran volumen. Otros trastornos que causan diarrea secretora en gran volumen incluyen gastrinomas, abuso de laxantes por tiempo prolongado, síndrome carcinoide, mastocitosis sistémica, en contadas ocasiones cáncer medular de tiroides, diarrea por diabetes, esprúe y sida. Entre las entidades mencionadas solamente los VIPomas originan un incremento extraordinario de VIP plasmático. El consumo subrepticio de laxantes/diuréticos por tiempo prolongado es difícil de detectar sobre bases clínicas; hay que realizar métodos de detección sistemática en busca de laxantes entre las personas con diarrea crónica inexplicada; con ello se identificará a muchos de los que abusan de los laxantes. Las mayores concentraciones plasmáticas de VIP no deben constituir la única base del diagnóstico de VIPomas, porque se desarrollan en algunos estados diarreicos, incluidos la enteropatía inflamatoria, el estado después de ablación de intestino delgado y la enteritis posradiación. Aún más, la nesidioblastosis remeda los VIPomas al aumentar las concentraciones plasmáticas de VIP, causar diarrea e incluso generar un sitio positivo falso en la región pancreática en el gammagrama con receptores de somatostatina.

TRATAMIENTO

VIPomas

La medida inicial más importante en tales pacientes es corregir la deshidratación, la hipopotasemia y las pérdidas de electrólitos, y para ello habrá que recurrir a la sustitución de soluciones y electrólitos. En estos casos se necesitan a veces 5 L de soluciones/día e incluso >350 meq de potasio/día. Se sabe que 37 a 68% de los adultos con VIPomas tienen metástasis en el hígado para la fecha en que acuden al médico, razón por la cual es imposible curar por medios quirúrgicos a un número significativo de pacientes. En estos últimos, los fármacos de elección son los análogos somatostatínicos de acción prolongada, como el octreótido y el lanreótido (cuadro 80-2).

Con octreótido/lanreótido se controla la diarrea a corto y largo plazos en 75-100% de pacientes. En personas que no responden, ha sido útil la combinación de glucocorticoides y octreótido/lanreótido en un corto número de pacientes. Otros fármacos que, según algunos señalamientos, son útiles en grupos pequeños de pacientes incluyen prednisona (60-100 mg/día), clonidina, indometacina, fenotiazinas, loperamida, lidamidina, litio, propranolol y metoclopramida. Puede ser útil el tratamiento de la enfermedad avanzada con métodos como cirugía citorreductora, embolización, quimioembolización, quimioterapia, radioterapia, ablación por radiofrecuencia y radioterapia con receptor de péptido (véase adelante). En algunos señalamientos de casos se ha descrito el uso del sunitinib, inhibidor de la cinasa de tirosina para controlar la diarrea en casos de VIPoma.

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS NO FUNCIONALES (NF-pNET)

Los NF-pNET son tumores neuroendocrinos que se originan en el páncreas y no secretan productos, o en caso de generarlos no ocasionan un síndrome clínico específico. Sus manifestaciones son producidas totalmente por el tumor intrínseco. NF-pNET secretan cromogranina A (90-100%), cromogranina B (90-100%), α-HCG (gonadotropina coriónica humana) (40%), enolasa neuroespecífica (31%) y β-HCG (20%), y ante el hecho de que 40-90% secretan PP a menudo se les denomina PPomas. Una fracción de ellos también secretan grelina, neurotensina, calcitonina, y otras hormonas/neurotransmisores del tubo digestivo, que, en general, según se acepta no causan un síndrome clínico particular. Los síntomas provienen de la masa tumoral y por ello los individuos con NF-pNET por lo común acuden por primera vez a solicitar atención médica en fecha tardía de su enfermedad, con tumores en fase invasora y metástasis de hígado (64-92%) y la neoplasia por lo común es grande (72%, >5 cm). Una fracción cada vez mayor de NF-pNET son asintomáticos (incluso de 30-50%) y se identifican en la deteccion sistemática en busca de varios síntomas inespecíficos. Las neoplasias con estas características por lo común son solitarias, excepto en personas con MEN1, situación en la cual son múltiples. Se presentan predominantemente en la cabeza del páncreas. A pesar de que tales masas no ocasionan un síndrome funcional, los estudios inmunocitoquímicos indican que sintetizan innumerables péptidos y es imposible diferenciarlos por medio de tales técnicas, de pNET funcionales. En MEN1, 80-100% de los pacientes tienen NF-pNET microscópicos, pero adquieren gran tamaño o generan síntomas sólo en un pequeño número de casos (0-13%). En VHL, 12 a 17% terminan por mostrar NF-pNET y en 4% su diámetro es ≥3 cm.

Las manifestaciones más frecuentes incluyen dolor abdominal (30-80%), ictericia (20-35%) y pérdida de peso, fatiga o hemorragia. El lapso promedio desde el comienzo hasta la fecha del diagnóstico es de cinco años.

Diagnóstico Se establece por confirmación histológica en pacientes sin síntomas clínicos o con altas concentraciones en plasma de hormonas de uno de los síndromes definidos. La principal dificultad en el diagnóstico es diferenciar un NF-pNET de otro tumor pancreático no endocrino que es más frecuente, y también diferenciarlo de pNET funcional. A pesar de que las concentraciones de cromogranina A aumentan prácticamente en todos los pacientes, es una sustancia que no es específica de dicha enfermedad, porque también se detecta en pNET funcionales, en GI-NET (carcinoides), y en otros trastornos neuroendocrinos y en pacientes sin algunos de ellos, pero que son tratados con PPI. Los incrementos plasmáticos de PP sugieren la presencia de la enfermedad en pacientes con una masa pancreática, porque suele ser normal en individuos con adenocarcinomas del páncreas. Las mayores concentraciones plasmáticas de PP no constituyen un signo diagnóstico del tumor, porque tal sustancia aumenta en otros cuadros como insuficiencia renal crónica, senectud, entidades inflamatorias, abuso de alcohol, pancreatitis, hipoglucemia, la fase posterior al consumo de alimentos y diabetes. La positividad de un estudio del receptor de somatostatina (gammagrama) en una persona con una masa pancreática, debe sugerir la presencia de pNET/NF-pNET más que un tumor no endocrino.

TRATAMIENTO

Tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionales (NF-pNET)

La supervivencia global en personas con NF-pNET esporádico es de 30-63% a los cinco años, con una mediana de supervivencia de seis años. Por desgracia, se puede pensar en la ablación quirúrgica curativa sólo en una minoría de estos pacientes, porque para el momento en que solicitan atención médica, 30-92% de ellos tienen ya enfermedad metastásica difusa. Es necesario orientar el tratamiento contra el tumor en sí mismo, y para ello utilizar modalidades expuestas en apartados siguientes para casos de enfermedad avanzada. El tratamiento de NF-pNET en los pacientes de MEN1 o aquellos con VHL siguió siendo controvertido durante varios años y también lo ha sido la terapéutica de casos esporáticos. Muchas autoridades recomiendan ablación quirúrgica de cualquier tumor que tenga >2 a 3 cm de diámetro; no obstante, no existe consenso en cuanto a neoplasias de menor tamaño en estos trastornos hereditarios (≤1.5-2 cm), y muchos recomiendan la vigilancia cuidadosa de estos pacientes. Se ha seguido esta estrategia porque

Biblioteca Médica Virtual

los pacientes con tales enfermedades hereditarias pueden curar sólo con cirugía radical, con la mortalidad/morbilidad que la acompaña, ante la multiplicidad de los pequeños NF-pNET; los estudios indican que estos pacientes con NF-NET ≤2 cm no presentan incremento de la mortalidad; y muchos tienen crecimiento lento. Muchas de estas lesiones tienen gradación pequeña o intermedia y <7% son malignas. De manera similar, a lo que ocurría en pacientes con NF-pNET esporádicos en épocas pasadas todos fueron operados; sin embargo, ante la evolución generalmente benigna observada en aquellos que eran asintomáticos y con tumores ≤2 cm de diámetro, un número cada vez mayor no se somete a operación, pero se vigila minuciosamente. Algunos investigadores recomiendan una estrategia no quirúrgica, con vigilancia cuidadosa regular, en tanto que otros recomiendan un procedimiento operatorio con consideración especial para la estrategia quirúrgica laparoscópica.

GRFomas

Los GRFomas son tumores neuroendocrinos que secretan cantidades excesivas del factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF, *growth hormone-releasing factor*) que ocasiona acromegalia. El GRF es un péptido de 44 aminoácidos y 25 a 44% de pNET muestran inmunorreactividad hacia dicho factor de liberación, a pesar de que se secreta pocas veces. Los GRFomas son tumores pulmonares en 47-54% de los casos; pNET en 29-30% y carcinoides de intestino delgado en 8-10%; incluso 12% se desarrollan en otros sitios. Los pacientes tienen una media de edad de 38 años y los síntomas por lo común se originan por acromegalia o el propio tumor. La acromegalia causada por GRFomas es prácticamente idéntica a la clásica. Los tumores pancreáticos por lo común son grandes (>6 cm) y en 39% de los casos hay ya metástasis en el hígado; es importante sospechar su presencia en cualquier paciente de acromegalia y un tumor abdominal, en un sujeto con MEN1 con acromegalia o en el enfermo sin adenoma hipofisario con acromegalia o asociado con hiperprolactinemia que se observa en 70% de los GRFomas. Estas neoplasias constituyen una causa poco común de acromegalia. Ellas se desarrollan en <1% de los pacientes de MEN1. El diagnóstico se confirma al realizar cuantificaciones plasmáticas en busca de GRF y hormona del crecimiento. Casi todos los GRFomas tienen una concentración en plasma de GRF >300 pg/mL (normal <5 pg/mL en varones y <10 pg/mL en mujeres). Las personas con GRFomas tienen mayores concentraciones en plasma de un tipo de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) semejante al observado en la acromegalia clásica. La cirugía es el tratamiento más indicado en caso de no haber metástasis difusa. Los fármacos más indicados son los análogos de acción prolongada de somatostatina, como octreótido y lanreótido, y 75-100% de los pacientes responden a ellos.

OTROS SÍNDROMES RAROS DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

El síndrome de Cushing (ACTHoma) causado por pNET se observa en 4-16% de todos los casos de síndrome de Cushing ectópico. Se presenta en 5% de los casos de gastrinomas esporádicos, casi invariablemente con metástasis en el hígado, y es un factor de mal pronóstico independiente. La hipercalcemia paraneoplásica por pNET que libera el péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone-related peptide*), que es un material similar a PTH, o un factor desconocido, son señalados en contadas ocasiones. Las neoplasias por lo común son grandes y por lo regular existen ya metástasis en el hígado. Muchos casos (88%) al parecer provienen de la liberación de PTHrP. Los pNET causan a veces el síndrome carcinoide y ello puede acaecer en ausencia de metástasis en el hígado. Se han descrito diversos síndromes muy raros de pNET que comprenden unos cuantos casos (<5), e incluyen pNET productor de renina en un sujeto cuyo cuadro inicial fue de hipertensión, pNET que secretó hormona luteinizante y originó masculinización o disminución del apetito sexual; pNET que secretó eritropoyetina y originó policitemia; pNET que secretó IGF-II y causó hipoglucemia; pNET que secretó enteroglucagón y que ocasionó hipertrofia de intestino delgado, estasis de colon/intestino delgado y absorción deficiente, y un pNET que secretaba colecistocinina (CCKoma) que remedaba clínicamente ZES y el cuadro inicial de los pacientes era una ulceropatía péptica intensa, diarrea, adelgazamiento y vesiculolitiasis, pero con una concentración normal de gastrina en el sujeto en ayunas (cuadro 80-2). Se ha propuesto la existencia de otros pNET funcionales posibles, pero casi todos los investigadores las clasifican como pNET no claros o no funcionales, porque en cada caso se ha descrito la situación en innumerables pacientes con incrementos similares de las hormonas plasmáticas que no ocasionaron síntomas. Incluyen pNET secretores de calcitonina, neurotensina (neurotensinoma), PP (PPomas) y grelina (cuadro 80-2).

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La localización del tumor primario y el conocimiento de la extensión de la enfermedad son elementos necesarios para el tratamiento apropiado de todos los GI-NET (carcinoides) y los pNET. En caso de no practicarse estudios de localización apropiados, será imposible saber si la persona es elegible para ablación quirúrgica (curativa o citorreductora) o necesita tratamiento antineoplásico para saber si el paciente mejora con los tratamientos antitumorales, si la enfermedad recurre posterior a la resección o se clasifica/estadifica apropiadamente la enfermedad del paciente para valorar el pronóstico.

En ambos tipos de NET se utilizan innumerables métodos de localización tumoral que incluyen estudios de imagen transversal (CT, resonancia magnética [MRI]; ecografía transabdominal); angiografía selectiva, gammagrafía de receptores de somatostatina (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) y CT por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*). En el caso de pNET también hay señalamientos de utilidad de la ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*) y la localización funcional por medición de los gradientes funcionales en sangre venosa. Los carcinoides bronquiales por lo común se detectan por medio de radiografías corrientes de tórax y se valoran por medio de CT. Los carcinoides de recto, duodeno, colon y estómago por lo común se detectan por endoscopia de intestino delgado. Ante su práctica muy amplia, por lo común se utilizan inicialmente CT y MRI para identificar el sitio de NET primarios y la extensión de la enfermedad. Los NET son tumores hipervasculares y en el caso de MRI y CT es esencial el uso de medio de contraste para obtener sensibilidad máxima y se recomienda utilizar, en términos generales, el rastreo de triple fase. La capacidad del estudio transversal de imagen, y en menor magnitud, SRS para detectar NET, está en función del tamaño de la neoplasia. En el caso de CT y MRI, <10% de los tumores <1 cm de diámetro se detectan; se identifican 30 a 40% de los tumores de 1 a 3 cm, y >50% de los tumores >3 cm también se detectan. Muchos GI-NET (carcinoides) primarios son pequeños, como los insulinomas y los gastrinomas duodenales, y a menudo no se descubren por estudios de imagen transversales, en tanto que otros muchos pNET aparecen en fase tardía de la enfermedad y son grandes (>4 cm). La angiografía selectiva es más sensible y localiza 60-90% de todos los NET; sin embargo, se usa pocas veces. Para la detección de metástasis en hígado, CT y MRI son más sensibles que la ecografía, y con mejorías recientes, 5 a 25% de las personas con metástasis en hígado no se identificarán por CT, MRI o ambas técnicas.

Los pNET y también los GI-NET (carcinoides) a menudo (>80%) expresan de manera excesiva receptores somatostatínicos de alta afinidad en los tumores primarios y las metástasis. De los cinco tipos de receptores de esa índole (sst_{1-5}), el octreótido marcado con radionúclidos se une con gran avidez a sst_2 y sst_5; muestra menor afinidad por sst_3 y su afinidad es mínima respecto a sst_1 y sst_4. Se sabe que de 80 a 100% (grados G1, G2) de los GI-NET (carcinoides) bien diferenciados y los pNET poseen sst_2 y otros más tienen los otros cuatro subtipos de sst. Cabe utilizar la interacción con dichos receptores para tratar los tumores mencionados y también para localizar NET, por el empleo de análogos somatostatínicos marcados con radionúclidos (p. ej., los estudios de imagen del receptor somatostatínico [SRI]). En contraste, sólo de 15 a 70% de los NET pobremente diferenciados (grado G3) tienen receptores sst_2. En Estados Unidos por lo común se utiliza el octreótido [^{111}In-DTPA-D-Phe^1] (fig. 80-2) (octreoscan) en la detección con cámara de rayos gamma por el empleo de tomografía computarizada con emisión monofotónica (SPECT, *single-photon emission computed tomography*). Se ha obtenido mayor sensibilidad con el uso de análogos somatostatínicos marcados con galio 68, ^{68}Ga-PET/CT que con el uso de análogos somatostanícos marcados con ^{111}In, ^{111}In-SPECT/CT **(fig. 80-3)**. En Estados Unidos se aprobó el uso de tal técnica (NEWSPOT). SRI, por su sensibilidad y facultad de localizar el tumor en todo el cuerpo, constituye la modalidad de imagen más indicada inicialmente para localizar el tumor primario y las metástasis de NET. SRI localiza el tumor en 73-95% de individuos con GI-NET (carcinoides) y en 56-100% de pacientes de pNET, excepto insulinomas. Estos últimos por lo común son pequeños y es poca la cantidad de receptores sst que tienen, con lo cual se torna positivo SRI solamente en 12-50% de personas con insulinomas. Por medio de SRS se identifica a >90-95% de pacientes con metástasis en el hígado provenientes de NET. La figura 80-3 presenta un ejemplo de SRI, de la mayor sensibilidad de ^{68}Ca-PET/CT en comparación con ^{111}In-SPECT-CT y CT para localizar NET primario y metástasis en hígado/hueso en un paciente con metástasis de carcinoide en intestino delgado (GI-NET). En ocasiones surgen respuestas positivas falsas con SRI (12% en un estudio), porque otros muchos tejidos normales y también enfermedades tienen grandes cantidades de receptores sst, e incluyen granulomas (sarcoideos, tuberculosos, y otros); tiroidopatías (bocio, tiroiditis) y linfocitos activados (linfomas,

Biblioteca Médica Virtual

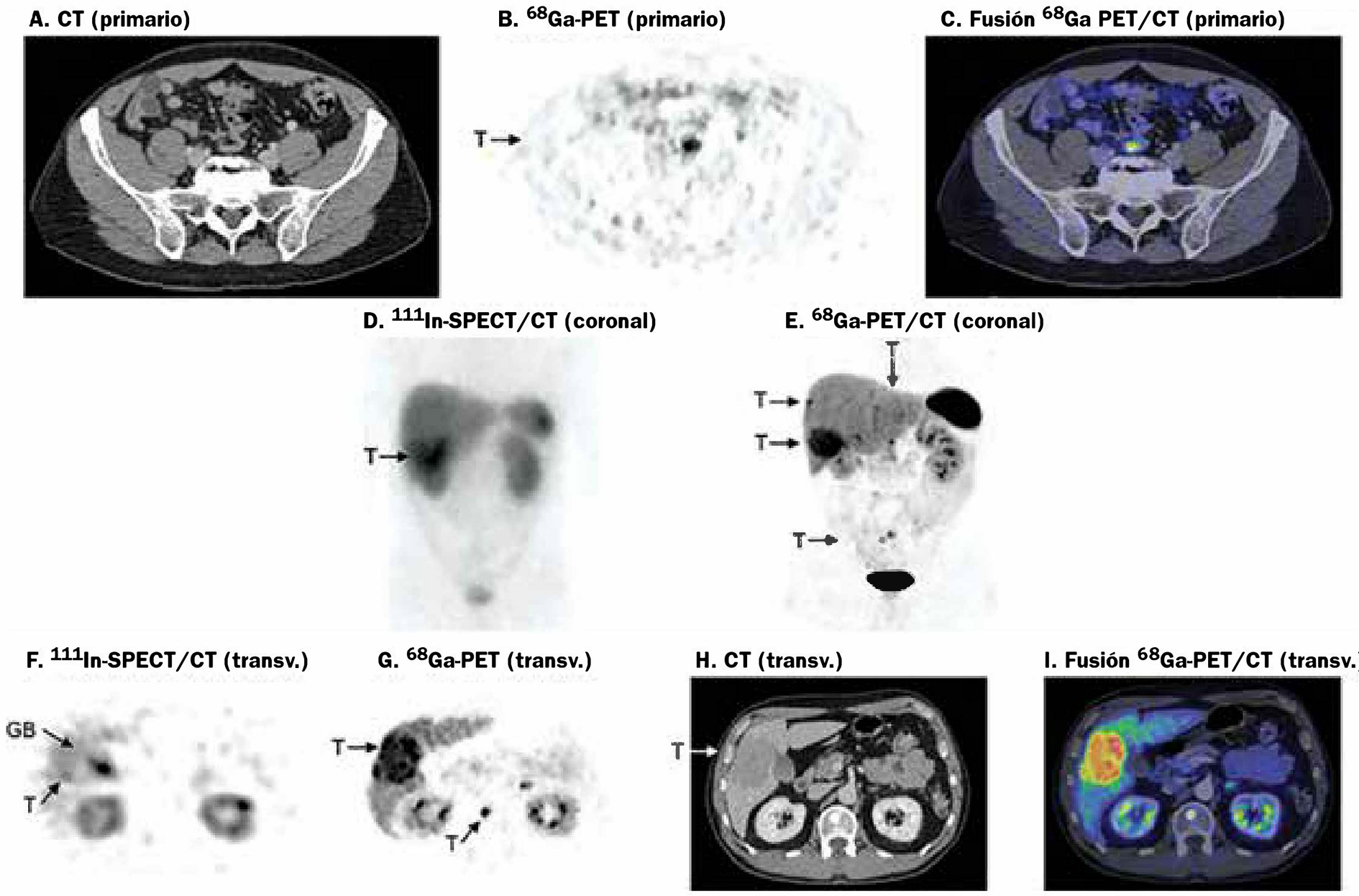


FIGURA 80-3 Mayor sensibilidad del ^{68}Ga-PET/CT para localizar lesiones en un paciente con metástasis de carcinoide de intestino delgado (GI-NET). Los conjuntos ***A-C*** señalan la capacidad del ^{68}Ga-PET/CT (imágenes transversas) para localizar el tumor primario (T) si la tomografía computarizada no arroja datos positivos. Los conjuntos ***D*** y ***E*** (proyecciones coronal-de intensidad máxima) señalan la mayor resolución y capacidad para localizar más lesiones metastásicas (T) en el hígado y hueso propias del ^{68}Ga-PET en comparación con la técnica que usa ^{111}In-SPECT/CT, que hasta en fechas recientes se utilizó ampliamente en Estados Unidos. Los conjuntos ***F-I*** (imágenes transversas) señalan la mayor sensibilidad de ^{68}Ga-PET en comparación con ^{111}In-SPECT/CT para identificar la extensión del ataque metastásico en hígado y también para identificar metástasis en huesos. GB, vesicula biliar; T, tumor; transv, imágenes transversas. *(Resultados aportados amablemente por el Prof. Anders Sundin, Departamento de Radiología, Hospital de la Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia.)*

infecciones de heridas), esplenúnculos, mayor actividad osteoblástica, meningiomas y una mayor captación fisiológica en el gancho del páncreas (^{68}Ca-DOTATAE-PET/CT). Si se identifican metástasis en el hígado por medio de SRI (realizada sin CT híbrida), para planear el tratamiento apropiado, se recomienda el uso de CT o MRI (con medio de contraste) para cuantificar el tamaño y conocer el sitio exacto de las metástasis, porque SRI no aporta datos del tamaño del tumor. En el caso de pNET de páncreas, la EUS es muy sensible y con ella se localizan 77-100% de los insulinomas que se desarrollan casi exclusivamente dentro del páncreas. La EUS es menos sensible para detectar tumores extrapancreáticos; se ha utilizado con frecuencia cada vez mayor en pacientes de MEN1 y en menor extensión en casos de VHL para detectar pNET pequeños no identificados con otras modalidades o para la valoración seriada de pNET para conocer los cambios de tamaño o la proliferación rápida en personas en quienes se difiere la cirugía. También se utiliza frecuentemente EUS con valoración citológica para diferenciar un carcinoide NF-pNET, de un adenocarcinoma pancreático u otros tumores pancreáticos no endocrinos. En varias ocasiones, el paciente se presenta con metástasis en el hígado, por un NET, y es elusivo el sitio primario. Un número cada vez mayor de carcinoides ocultos de intestino delgado de tipo NET se detectan por enteroscopia con doble globo o endoscopia por cápsula.

Los insulinomas a menudo expresan de manera excesiva receptores para péptido similar al glucagón 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*); se han obtenido análogos de GLP-1 marcados con radionúclidos para detectar insulinomas ocultos no localizados con otras modalidades de imagen. El estudio mencionado se realiza solamente en unos cuantos centros especializados. En la actualidad pocas veces se usa con los gastrinomas (después de inyección de secretina endoarterial) la localización funcional por medición de gradientes hormonales, pero aún se emplea en pacientes con insulinomas en quienes son negativos los datos de otros estudios de imágenes (que valoran las concentraciones de insulina en vena hepática después de inyecciones de calcio endoarteriales). La localización funcional que mide gradientes hormonales en los insulinomas o gradientes de gastrina en los gastrinomas constituye un método sensible y asume positividad en 80-100% de los pacientes. El método de calcio intraarterial también permite diferenciar el origen de la hipoglucemia y señala si proviene de un insulinoma o de nesidioblastosis; esta última entidad ha asumido importancia cada vez mayor, porque es más común observar hipoglucemia después de cirugía de derivación gástrica contra la obesidad, y depende principalmente de nesidioblastosis, aunque en ocasiones se origina por un insulinoma.

PET y el empleo de escáneres híbridos como CT y SRI pueden poseer mayor sensibilidad ante la mayor resolución de rastreo con PET. El rastreo con PET ^{18}F-fluoro-DOPA en pacientes con carcinoides o con ^{11}C-5-HTP en personas con pNET o GI-NET (carcinoides) posee mayor sensibilidad que los estudios de imagen transversales y puede utilizarse posiblemente con mayor frecuencia en el futuro. Se ha prestado atención cada vez mayor en el caso de pacientes con NET al rastreo con PET-CT con el empleo de ^{18}F-FDG. Se pensó inicialmente que tal técnica no sería útil en los casos de NET en los cuales la mayor parte de las neoplasias eran bien diferenciadas (grados G1, G2 >85-98%) y que tenían un ritmo lento de proliferación. Sin embargo, con dicha técnica con ese radionúclido se identifica MET de grado mayor, y es particularmente útil para el estudio imagenológico de NET G3 en que muy a menudo no arroja datos positivos con SRS. Por lo expuesto, la positividad de ^{18}F-FDG además de aportar información imagenológica sobre el sitio y tamaño del tumor, brinda datos pronósticos ante el hecho de que la supervivencia relativa de pacientes con grados de NET diferentes es G1 > G2 > G3.

TRATAMIENTO

Enfermedad avanzada, agresiva o ambas (enfermedad metastásica difusa)

El factor pronóstico más importante para la supervivencia es la presencia de metástasis en el hígado **(fig. 80-4*A*, *B*, *D* y *E*)**. En el caso de personas con carcinoides del intestino anterior sin metástasis en dicha glándula la supervivencia quinquenal en un estudio fue de 95% y de haber metástasis a distancia fue sólo de 20% (fig. 80-4*A*, *B*). En el caso de los gastrinomas, la supervivencia quinquenal sin metástasis en el

Biblioteca Médica Virtual

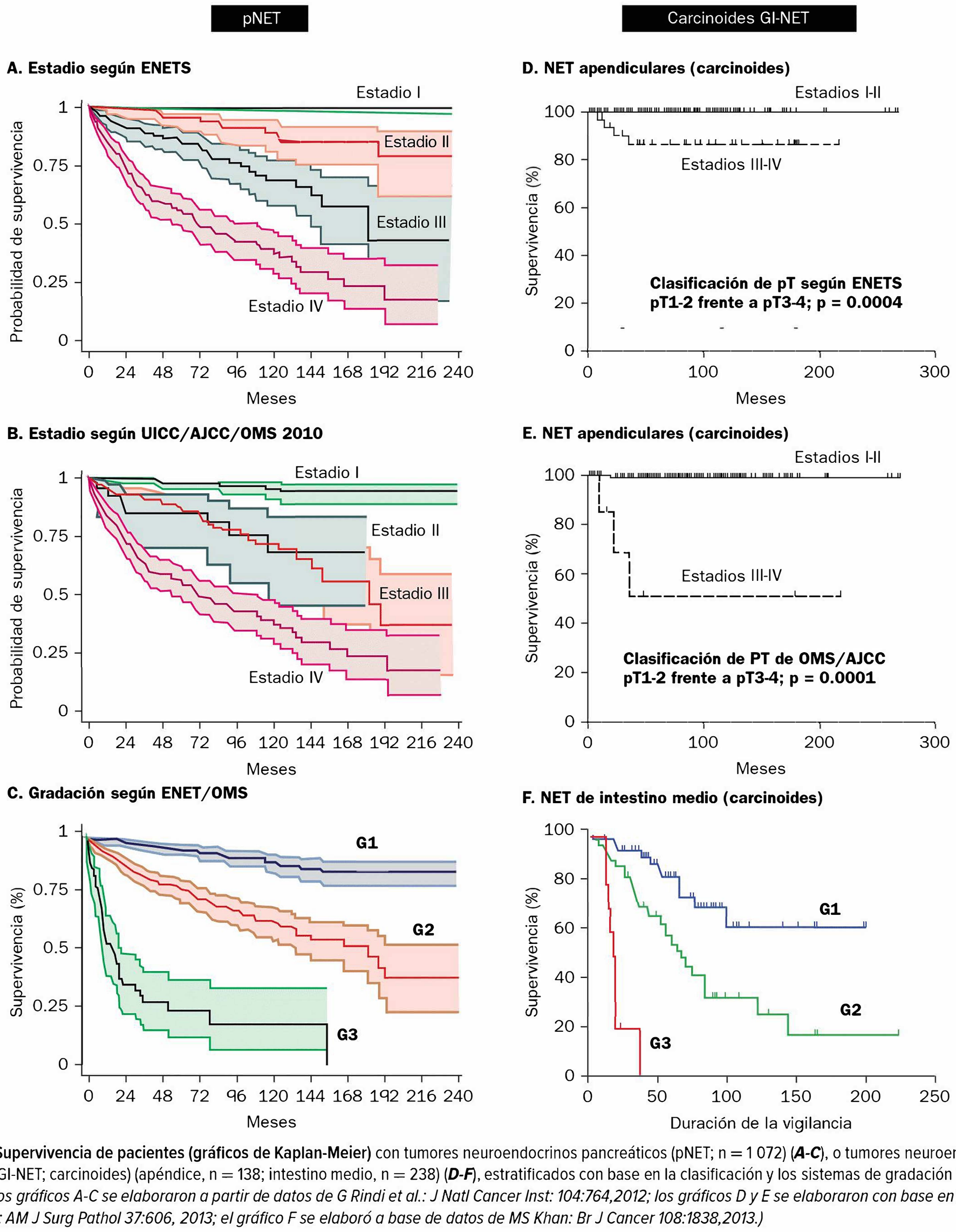


FIGURA 80-4 Supervivencia de pacientes (gráficos de Kaplan-Meier) con tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET; n = 1 072) (***A-C***), o tumores neuroendocrinos del tubo digestivo (GI-NET; carcinoides) (apéndice, n = 138; intestino medio, n = 238) (***D-F***), estratificados con base en la clasificación y los sistemas de gradación propuestos recientemente. *(Los gráficos A-C se elaboraron a partir de datos de G Rindi et al.: J Natl Cancer Inst: 104:764,2012; los gráficos D y E se elaboraron con base en los datos de M Volante et al.: AM J Surg Pathol 37:606, 2013; el gráfico F se elaboró a base de datos de MS Khan: Br J Cancer 108:1838,2013.)*

hígado es de 98%; y si las hay en forma limitada a un solo lóbulo hepático, de 78%; si se identifican metástasis difusas, la supervivencia es de 16%. En un gran estudio de 156 pacientes (67 pNET y el resto carcinoides), la cifra de supervivencia quinquenal global fue de 77% y si no había metástasis en el hígado de 96%, 73% en caso de haber metástasis y 50% con enfermedad a distancia.

La introducción y la validación recientes del valor pronóstico de los diferentes sistemas de clasificación y gradación (OMS, ENETS, el del Comité Mixto Norteamericano de Cáncer/Unión Internacional contra el Cáncer [AJCC/UICC] ha resultado esencial para la estratificación de pacientes en diferentes grupos de riesgo. Otro factor pronóstico de suma importancia es saber si NET es una neoplasia bien diferenciada (G1/G2) o pobremente diferenciada (<1% de todas las NET) (G3) (**fig. 80-4*C, F***). La supervivencia quinquenal en el caso de NET bien diferenciadas es de 50 a 80%, pero si las neoplasias de ese tipo son pobremente diferenciadas la supervivencia en ese lapso es sólo de 0 a 15% (fig. 80-4*C, F*).

Por todo lo expuesto, el tratamiento de la enfermedad metastásica avanzada es un problema de gran importancia. Según informes, son eficaces diversas modalidades que incluyen la cirugía de citorreducción (ablación quirúrgica o con radiofrecuencia [RFA, *radiofrequency ablation*]); la quimioterapia, los análogos de somatostatina, interferón α, la embolización hepática sola o con antineoplásicos (quimioembolización); la terapia con blancos moleculares, la radioterapia con cuentas/microesferas marcadas con radioisótopos, el tratamiento con radiorreceptores de péptidos (PRRT), y el trasplante de hígado.

TRATAMIENTOS ANTITUMORALES ESPECÍFICOS

Se considera la posibilidad de realizar cirugía citorreductora, en caso de que las metástasis sean visibles o cuando menos 90% sea extirpable, según criterios idóneos; sin embargo, por desgracia, tal situación es posible sólo en 9-22% de pacientes atendidos por primera vez y que tienen metástasis hepáticas limitadas. Ningún estudio con asignación al azar ha probado que tal medida prolonga la vida, pero los resultados

Biblioteca Médica Virtual

de diversas investigaciones sugieren que puede prolongar la supervivencia; por esa razón, se recomienda su realización, en la medida de lo posible. Se aplica RFA a las metástasis de NET en hígado si su número es limitado (por lo común <5), y su tamaño también lo es (por lo común <3.5 cm de diámetro). Se utiliza al momento de la cirugía (de tipo general o por laparoscopia), o por medio de orientación radiológica. Las cifras de respuestas son >80% y duran incluso tres años; el índice de morbilidad es bajo y dicho procedimiento puede ser particularmente útil en personas con pNET funcionales difíciles de controlar con medidas médicas. No se ha confirmado la utilidad de RFA en una investigación comparativa, pero las guías de las European and North American Neuroendocrine Tumor Society (ENETS, NANETS) plantean que constituye un tratamiento antineoplásico eficaz en el caso de síndromes funcionales resistentes y para tratamiento paliativo.

A pesar de que no se han hecho investigaciones comparativas y a largo plazo, la ablación paliativa del tumor primario de intestino delgado y zonas vecinas suele recomendarse en casi todas las directrices y revisiones de opinión de expertos para pacientes con carcinoides del intestino medio con el síndrome carcinoide, que casi invariablemente presentaban metástasis no extirpables en vida del enfermo. El análisis sistemático de los datos existentes refuerza la conclusión de que la ablación quirúrgica del tumor primario evita complicaciones (obstrucción, etc.) y también prolonga la supervivencia según algunos estudios. Al momento de la resección se recomienda la colecistectomía para tratar posibles complicaciones del árbol biliar que origina la administración de somatostatina por largo tiempo.

La quimioterapia tiene utilidad diversa en el tratamiento de pacientes de pNET y GI-NET (carcinoides). Tal modalidad sigue siendo utilizada ampliamente en el tratamiento de personas con pNET avanzados con resultados moderados (índices de respuesta de 20 a 70%). Sin embargo, en términos generales, han sido desalentadores sus resultados en individuos con metástasis de GI-NET (carcinoides), y los índices de respuesta son de 0 a 30% en combinaciones de dos a tres fármacos; por tal razón, pocas veces se le utiliza en los pacientes de esa categoría. Un elemento diferencial importante en personas con pNET es saber si el tumor es bien diferenciado (G1/G2) o pobremente diferenciado (G3). El enfoque quimioterapéutico es diferente en cada uno de los dos grupos mencionados. El régimen actual más indicado con pNET diferenciado es la combinación de estreptozotocina y doxorrubicina con 5-fluorouracilo o sin él. La estreptozotocina es una nitrosurea de glucosamina que originalmente poseyó efectos citotóxicos en los islotes pancreáticos, y más adelante en estudios con doxorrubicina con 5-fluorouracilo o sin él generó respuestas de 20-45% en pNET avanzados. El fármaco en cuestión ocasiona morbilidad considerable y 70-100% de los pacientes terminan por mostrar reacciones secundarias (las más notables son la náusea y el vómito en 60-100% de los enfermos o leucopenia/trombocitopenia) y 15-70% de los pacientes presentan algún grado de disfunción renal (proteinuria y menor depuración de creatinina). La combinación de temozolomida (TMZ, *temozolomide*) con capecitabina ha recibido atención cada vez mayor como posible alternativa de tratamientos basados en la estreptozotocina. Es escasa la experiencia con tal protocolo y está en fase de valoración en algunos estudios actuales; sin embargo, el análisis de mayores estudios retrospectivos indica que las cifras de respuesta fueron de 48 a 70%. El uso de TMZ u otro fármaco alquilante en pNET avanzados ha recibido el apoyo de estudios, pero no todos, que indican niveles bajos de la enzima de reparación de DNA O^6-metilguanina de DNA metiltransferasa en pNET, lo cual incrementa la sensibilidad de pNET a la TMZ. Los NET de grado G3 son tratados primordialmente con antineoplásicos (véase adelante).

Además de la eficacia para controlar el estado hormonal funcional, los análogos de somatostatina de acción prolongada como el octreótido y el lanreótido se utilizan con frecuencia cada vez mayor por sus efectos antiproliferativos. Los análogos comentados rara vez disminuyen el tamaño del tumor (p. ej., 0 a 17%), pero dichos fármacos poseen efectos tumoristáticos, e interrumpen la proliferación adicional en 26 a 95% de pacientes con NET. En una investigación doble ciego con asignación al azar en individuos con metástasis de carcinoides del intestino medio (estudio PROMID) el octreótido-LAR demostró prolongación notable del lapso hasta la evolución (14.3 meses en comparación con seis meses, $p = 0.000072$), mejoría que se observó en pacientes con afectación limitada en el hígado. La investigación no valoró si este tratamiento prolongaba la supervivencia. Un estudio doble ciego en fase III con asignación al azar en que el grupo control recibió placebo, en personas con metástasis de pNET inoperables (45%), o GI-NET (carcinoides) (55%) (estudio CLARINET), demostró que la administración mensual de lanreótido-autogel disminuyó 53% la evolución de la neoplasia o incidencia de muerte. Los análogos de somatostatina inducen apoptosis en los GI-NET (carcinoides), lo cual probablemente contribuya a sus efectos tumoristáticos. La administración de dichos análogos suele tolerarse satisfactoriamente, y muchos de los efectos secundarios son leves y pocas veces obligan a interrumpir el uso de los fármacos. Entre los posibles efectos colaterales a largo plazo están diabetes/intolerancia a la glucosa, esteatorrea y la presentación de sedimentos/cálculos vesiculares (10-80%), aunque solamente 1% de los pacientes termina por mostrar vesiculopatía sintomática. Ante los datos obtenidos de los estudios de fase III en cuestión, en términos generales, se recomienda el uso de los análogos de somatostatina como fármacos de primera línea para pacientes con metástasis de NET bien diferenciados.

El interferón α, de manera similar a lo observado con análogos de somatostatina, es eficaz para controlar los síntomas de excesos hormonales, que surgen con NET, y tiene efectos antiproliferativos en ese tipo de tumores que predominantemente originan estabilización de la enfermedad (30-80%), con disminución del tamaño del tumor en <15% de los pacientes. El interferón inhibe la síntesis de DNA, bloquea la evolución del ciclo celular en la fase G_1, inhibe la síntesis de proteínas y la angiogénesis, e induce la apoptosis. La administración de dicha sustancia origina efectos secundarios en la mayor parte de los enfermos y los más frecuentes son un síndrome similar a gripe (80-100%), anorexia con pérdida de peso y fatiga. Si se continúa el tratamiento, suele disminuir la intensidad de los efectos secundarios comentados; además, el paciente termina por adaptarse a los síntomas. Entre las reacciones colaterales más graves están hepatotoxicidad (31%), hiperlipidemia (31%), efectos tóxicos en médula ósea, tiroidopatías (19%) y en contadas ocasiones efectos secundarios del SNC (depresión, trastornos psíquicos/visuales). Las guías de ENETS de 2016 concluyeron que en individuos con NET bien diferenciados con evolución lenta cabe considerar la administración de interferón α si no se identifica receptor de somatostatina en el tumor o en caso de ser ineficaces la somatostatina o tratamientos dirigidos (everolimús, sunitinib).

El tratamiento médico con blancos moleculares, con el inhibidor de mTOR (everolimús) o un inhibidor de cinasa de tirosina (sunitinib) se ha aprobado en Estados Unidos y Europa para tratar sujetos con metástasis de pNET no extirpables, y cada uno ha recibido el apoyo de los datos de un estudio fase III doble ciego, prospectivo, en que el grupo control recibió placebo. Aún más, en un estudio doble ciego fase 3 (RADIANT-4) se demostró también la eficacia del everolimús en NET avanzados, no funcionales del pulmón o del aparato digestivo. En este estudio en que participaron pacientes con NET de GI/NF-pulmón en etapa avanzada y progresiva, bien diferenciados, el everolimús mejoró en grado significativo (p <0.000001) la supervivencia sin enfermedad, lo cual permitió que en Estados Unidos la FDA aprobara su uso.

mTOR es una cinasa de serina-treonina que desempeña una función importante en la proliferación, el crecimiento celular y la apoptosis en células normales y en las neoplásicas. La activación de la cascada de mTOR es importante para mediar el crecimiento celular de NET. Diversos inhibidores de mTOR han producido actividad antitumoral promisoria en NET, entre ellos están el everolimús y el temsirolimús; el primero se utilizó en un estudio fase III (RADIANT-3/RADIANT-4) en pacientes con NET progresivos y avanzados (RADIANT-3=pNET, RADIANT-4= de pulmón y GI NF-NET), en que participaron 410 pacientes con pNET progresiva y avanzada. Con el everolimús se produjo mejoría significativa en la supervivencia sin progresión (11 meses en comparación con 4.6 meses; p <0.001) y aumentó en un factor de 3.7 la proporción de pacientes sin evolución del tumor, a los 18 meses (37% frente a 9%). La administración de everolimús se asoció con efectos secundarios frecuentemente, y ocasionó un incremento del doble en la frecuencia de ellos, y los más comunes mostraron grado 1 o 2. Los efectos colaterales de grados 3 y 4 que incluyen los hematológicos, de tubo digestivo (diarrea), estomatitis o hipoglucemia, se observaron en 3-7% de los pacientes. Casi todos los efectos secundarios de grados 3 y 4 se suprimieron por medio de disminución de la dosis o interrupción del uso del fármaco. En el estudio RADIANT-4 se identificaron reacciones adversas similares. Las guías de ENETS de 2016 concluyeron que hay que pensar en el uso del everolimús (una estrategia similar a la del sunitinib) (véase adelante), como fármaco de primera línea en casos de pNET bien diferenciados en que no pueden extirparse en especial si no constituyen una opción los análogos somatostatínicos. Sin embargo, las directrices comentadas recomiendan que dichos análogos constituyan el tratamiento inicial, ante la pequeña incidencia de efectos adversos que ocasionan. En pacientes con GI-NET, las directrices para

Biblioteca Médica Virtual

ENET de 2016 recomiendan que podría utilizarse el everolimús como fármaco de segunda línea despues de usar análogos somatostatínicos.

Los NET, a semejanza de otras células normales y las neoplásicas, a menudo muestra múltiples tipos de 20 receptores diferentes de cinasa de tirosina (TK, *tirosine kinase*) que se identificaron y median la acción de diferentes factores de crecimiento. Innumerables estudios demuestran que los receptores de TK en tejidos normales y en los neoplásicos y también en NET, asumen importancia especial para mediar el crecimiento celular, la angiogénesis, la diferenciación y la apoptosis. Diversos inhibidores de TK poseen actividad antiproliferativa en NET, pero solamente con el sunitinib se ha realizado un estudio de fase III comparativo. El fármaco mencionado es un inhibidor activo de pequeñas moléculas de receptores TK (PDGFR, VEGFR-1, VEGFR-2, c-KIT, FLT-3) que es oral. En un estudio de fase III en que 171 pacientes de pNET no extirpables, progresivos con metástasis se trataron con 37.5 mg de sunitinib/día o placebo, la administración del fármaco activo originó una duplicación de la supervivencia sin progresión (11.4 meses en comparación con 4.5 meses; $p < 0.001$); un incremento en la cifra de respuesta objetiva del tumor (9% en comparación con 0%; $p = 0.007$) y prolongación de la supervivencia global. La administración del sunitinib se acompañó de un incremento triple global en la frecuencia de efectos secundarios, aunque casi todos fueron de grados 1 o 2. Los efectos de grados 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia (12%) e hipertensión (9.6%), que se suprimieron con la disminución de la dosis o interrupción temporal del uso del fármaco. No existe consenso en cuanto al orden del uso de sunitinib o everolimús en personas con pNET progresivo, bien diferenciado y avanzado.

En pacientes con predominio de metástasis en el hígado, se han usado diversas estrategias locorregionales que incluyeron: la sola embolización transarterial (TAE) o junto con agentes quimioterápicos (TACE); y la radioterapia interna selectiva (SIRT, *selective internal radiation theraphy*) o la radioembolización. TACE/TAE son eficaces porque la sangre que llega al tejido normal del hígado proviene más bien de la vena porta, en tanto que los tumores reciben de 70 a 80% de su riego sanguíneo de la arteria hepática. En la actualidad, por lo común se realiza con técnicas radiológicas la oclusión de ramas selectivas de dicha arteria. Entre las contraindicaciones están que el tumor afecte de 50-75% del hígado, que haya trombosis de vena porta, cirugía reconstructiva posbiliar, insuficiencia hepática y un índice insuficiente de capacidad funcional. Los resultados incluyen una respuesta sintomática de 50-100%, y otra respuesta objetiva de 25-86% con una media de duración de respuesta de seis a 45 meses. Entre las complicaciones están el síndrome después de embolización que incluye dolor, náuseas/vómito y fiebre en 10-80% con mortalidad <6%. Una estrategia nueva valorada en pacientes con metástasis no extirpables del NET en el hígado es SIRT con empleo de 90-itrio (^{90}Y) en microesferas de vidrio o resinas. El tratamiento obliga a la valoración cuidadosa para realizar una derivación vascular y un angiograma previos al tratamiento y así valorar la colocación del catéter y por lo común se reserva para pacientes que no tienen metástasis fuera del hígado y que poseen una reserva adecuada de dicha glándula. Se utilizan uno de dos tipos de microesferas de ^{90}Y: microesferas de 20 a 60 μm de diámetro y 50 Bq/esfera (SIRS esfera) o microesferas de vidrio (TheraSpheres) con un diámetro de 20 a 30 μm y 2 500 Bq/esfera. Las microesferas de ^{90}Y son llevadas al hígado por medio de inyección intraarterial desde catéteres percutáneos, la cifra de respuesta varió de 50-61% (parcial o completa); se logró estabilización del tumor en 22-41% de los casos, en 60-100% hubo mejoría sintomática y la supervivencia global varió de 25 a 70 meses. Entre los efectos adversos estuvieron el síndrome después de embolización (dolor, fiebre, náuseas/vómito [frecuentes]), que por lo común fue leve, aunque pueden surgir síntomas de grado 2 (43%) o 3 (1%); afectación del hígado inducida por radiación (<1%), y neumonitis después de radiación (<1%). Entre las contraindicaciones de tal técnica están el cortocircuito excesivo al aparato digestivo o al pulmón, imposibilidad de aislar el arbol arterial del hígado y reserva hepática inadecuada. Ante los escasos datos sobre las directrices de NET del 2012 se considera aún experimental el tratamiento con SIRT.

En la actualidad se considera con frecuencia cada vez mayor el uso de PRRT contra NET avanzados, a base de análogos somatostatínicos marcados con radionúclidos. Los buenos resultados de este método se basan en el dato de que los receptores de somatostatina (sst) están expresados de manera excesiva o ectópicamente en 60 a 100% de todos los casos de NET, lo cual permite dirigir de forma unívoca la acción en los ligandos citotóxicos del receptor de somatostatina marcados con radionúclidos. Se utilizan tres radionúclidos diferentes: dosis elevadas de octreótido [^{111}In-DTPA-D-Phe^1] que emite rayos gamma, conversión interna y electrones de Auger; ^{90}Itrio que emite partículas β de alta energía acopladas con un grupo quelante DOTA unido al octreótido o octreotato, y análogos acoplados al ^{177}lutecio que emite los dos tipos de rayos (fig. 80-2). En la actualidad, los más usados son los análogos acoplados al ^{177}lutecio y a pesar que no se ha aprobado para uso general en ningún país, se puede disponer de ellos en centros especializados, sobre bases humanitarias. Los datos de un estudio con asignación al azar, prospectivo y doble ciego (estudio NETTER-1) (con el uso de 177Lu-Dotatate [Lutathera]) ha reforzado el concepto de eficacia e inocuidad de esta estrategia en pacientes con GI-NET avanzados, inoperables y progresivos del intestino medio (carcinoides). En dicho estudio en que participaron 219 pacientes con carcinoides metastásicos de grados 1 y 2 de intestino medio, se observó con el tratamiento y con el PRRT con un análogo somatostatínico marcado con ^{177}Lu un incremento notable en la supervivencia sin evolución ($p < 0.0001$), con un perfil de seguridad aceptable y sugerencias de prolongación de la supervivencia, aunque aún no se completa el análisis final de esta última variable. En diversos estudios no cegados y retrospectivos se observó que compuestos marcados con ^{111}indio, ^{90}itrio y ^{177}lutecio estabilizan el tumor en 41-81%, 44-88% y 23-51% de los casos, respectivamente, con disminución en el tamaño de la neoplasia en 8-30%, 6-37% y 38%, respectivamente, de los pacientes con metástasis de NET avanzado. En un gran estudio en que participaron 504 pacientes con NET malignos, con los análogos marcados con ^{177}lutecio se logró disminuir >50% el tamaño del tumor en 30% de los pacientes (2%, completo) y estabilizar la neoplasia en 51% de los pacientes. En la actualidad, ENETS 2016, NANETS, Nordic 2010 y las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) incluyen a PRRT como un tratamiento experimental o en investigación.

Se ha abandonado el trasplante de hígado para tratar muchas de las metástasis tumorales en esa glándula. Sin embargo, sigue siendo válida su práctica en el caso de metástasis de NET en muchos centros, aunque su empleo genera controversias. El análisis de datos provenientes de diversos centros indicó que la supervivencia quinquenal global fue de 47-58%, pero varió enormemente de un estudio a otro de 36 a 97% de los casos; la supervivencia quinquenal sin enfermedad por lo común fue de 20-30% pero varió de 9 a 77%, con una mortalidad posoperatoria <15%. En el caso de pNET, el índice de supervivencia quinquenal varió de 30 a 50% y en el de GI-NET de 60 a 90%. En varios estudios, los factores pronósticos importantes de malos resultados incluyeron una ablación mayor, realizada como método adicional para el momento del trasplante del hígado; indiferenciación del tumor; hepatomegalia; tener >45 años; NET primario en el duodeno o en el páncreas; la presencia de metástasis extrahepáticas o afectación intensa del hígado (>50%); índice de proliferación Ki_{67} >10% y tinción anormal de E-caderina. Las guías de ENETS de 2016 concluyen que el transplante de hígado debe ser considerado como una opción en pacientes muy escogidos, de preferencia jóvenes con síndromes funcionales que demostraron resistencia temprana a tratamientos médicos.

El tratamiento y la atención de pacientes de NET G3 (Ki_{67} >20) (clasificación de OMS como NEC) ha presentado diversos cambios a partir de algunos conocimientos nuevos e importantes. En la actualidad se sabe que los NET G3 son heterogéneos y ello ha permitido plantear que se pueden dividir en dos categorias, cuando menos; tal división conlleva ramificaciones importantes en el tratamiento porque se han propuesto estrategias diferentes. En las revisiones de pacientes de G3 provenientes de diversos centros, un grupo de pacientes estuvo calificado con grado G3 pero con morfología bien diferenciada (por lo común con Ki_{67} 20-55) y se planteó reclasificarlos como NEC G3. Estos pacientes de NEC G3 tuvieron un mejor pronóstico que aquellos con tumores G3 mal diferenciados (por lo común con Ki_{67} >55), que según lo propuesto habría que denominarlos tumores NEC G3. Estudios histopatológicos han indicado que los NEC G3 a menudo presentan pérdida de ATRX/DAXX, en tanto que los tumores NEC G3 pobremente diferenciados presentaron expresión anormal de p53, retinoblastoma, SMAD4 o ambos factores. Casi todos los pacientes con NET G3 presentaron metástasis regionales o a distancia para la fecha del diagnóstico y la cirugía rara vez logró la curación y todo ello originó que se recomendara el uso de quimioterápicos. Esta nueva subclasificación conllevó consecuencias terapéuticas porque propuso tratar a los tumores NEC G3 en forma similar a como se hace con los tumores G2 diferenciados, en tanto que en el caso de los tumores NEC G3, se recomendó el uso de regímenes basados en cisplatino junto con etopósido u otros agentes (vincristina, paclitaxel). Las cifras de respuestas con dicho protocolo fueron de 40-70%; sin embargo, ellas por lo común fueron breves (<12 me-

Biblioteca Médica Virtual

ses). El régimen quimioterápico mencionado se acompañó de notables efectos tóxicos como náuseas o vómitos (aparato digestivo) y mielosupresión.

LECTURAS ADICIONALES

Basuroy R *et al.*: Neuroendocrine tumors. Gastroenterol Clin North Am 45:487, 2016.

Cives M, Strosberg J: Treatment strategies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Curr Treat Options Oncol 18:1, 2017.

Ito T, Jensen RT: Molecular imaging in neuroendocrine tumors: Recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 24:15, 2017.

Klimstra DS: Pathologic classification of neuroendocrine neoplasms. Hematol Oncol Clin North Am 30:1, 2016.

Oberg K, Sundin A: Imaging of Neuroendocrine Tumors. Front Horm Res 45:142, 2016.

O'Toole D *et al.*: ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: An Update. Neuroendocrinology 103:113, 2016.

Pavel M *et al.*: ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology 103:172, 2016.

Strosberg J *et al.*: Phase 3 Trial of ^{177}Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 376:125, 2017.

Tamburrino D *et al.*: Surgical management of neuroendocrine tumors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 30:93, 2016.

Yao JC *et al.*: Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 387:968, 2016.

81 Carcinoma de células renales

Robert J. Motzer

Los carcinomas de células renales componen de 90 a 95% de las neoplasias malignas que aparecen en los riñones. Entre sus características sobresalientes están el diagnóstico sin que existan síntomas, resistencia a los citotóxicos, respuestas poco frecuentes a modificadores de respuesta biológica como la interleucina (IL)-2, actividad intensa de fármacos dirigidos a la antiangiogénesis, y una evolución clínica variable en personas con enfermedad metastásica, lo que incluye informes ocasionales de regresión espontánea. El restante 5 a 10% de las neoplasias malignas que nacen del riñón son carcinomas de células transicionales (carcinomas uroteliales) que se forman en el recubrimiento de la pelvis renal. Véase **capítulo 82** para obtener datos de carcinomas de células transicionales.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de carcinoma de células renales aumentó durante 30 años, pero en Estados Unidos anualmente alcanzó una fase estable de cerca de 63 000 casos, que resultan en >14 000 fallecimientos por año. En este país ocupa el noveno lugar general de los cánceres más frecuentes, y ocupa el séptimo lugar en frecuencia en varones y el décimo lugar en mujeres; la proporción varones-mujeres es de 2:1. Si bien este cáncer puede diagnosticarse en cualquier edad, es poco común en personas <45 años, y su incidencia alcanza el máximo entre los 50 y los 70 años. Se han investigado innumerables factores como causas que podrían contribuir; las asociaciones comprenden fumar cigarrillos, obesidad e hipertensión. El riesgo también aumenta en individuos con enfermedad quística adquirida de los riñones, propia de la nefropatía terminal, y en personas con esclerosis tuberosa.

Muchos casos de carcinoma de células renales son esporádicos, aunque se ha informado de formas familiares **(cuadro 81-1)**. Una de ellas se asocia al síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), que es un trastorno autosómico dominante. Hay estudios genéticos que han identificado el gen de *VHL* en el brazo corto del cromosoma 3. Cerca de 35% de personas con este síndrome terminará por mostrar carcinoma de células claras renales. Otras neoplasias asociadas al *VHL* son el hemangioma retiniano, el hemangioblastoma de la médula espinal y el cerebelo, el feocromocitoma y tumores, y quistes neuroendocrinos. El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es un trastorno genético autosómico dominante muy poco frecuente que se caracteriza por la aparición de fibrofoliculomas (tumores benignos que nacen de los folículos pilosos), quistes pulmonares y tumores renales. Estos últimos casi siempre son de tipo cromófobo, pero a veces surgen en la forma de híbridos con otros tipos celulares. Este trastorno surge de mutaciones en el gen *FLCN,* que codifica la foliculina.

HISTOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

La neoplasia de células renales constituye un grupo heterogéneo de tumores con características histopatológicas, genéticas y clínicas diferentes, que van desde benignas hasta en extremo malignas **(cuadro 81-2)**. Se les clasifica por su morfología e imagen histológica. Las categorías incluyen carcinoma de células claras (70% de los casos), tumores papilares (10%), tumores cromófobos (≤5%), oncocitomas (5-10%), tumores de conductos colectores o de Bellini (<1%) y carcinoma por translocación (<1%). Los tumores papilares tienden a ser bilaterales y multifocales. Los cromófobos muestran una evolución más gradual, y se considera que los oncocitomas son benignos. Por el contrario, los carcinomas del conducto de Bellini, que en opinión de expertos surgen de los conductos colectores dentro de la médula renal, son poco frecuentes, pero suelen ser muy malignos. El carcinoma medular tiene características histopatológicas y clínicas similares a las del carcinoma del conducto de Bellini, pero se asocia al rasgo drepanocítico.

En >80% de los pacientes que presenta metástasis se identifican tumores de células claras, y constituyen el esquema histopatológico predominante; dichos tumores nacen de las células epiteliales de los túbulos proximales y suelen mostrar deleciones del cromosoma 3p. Las deleciones de 3p21-26 (sitio en el cual se localiza el gen de VHL en las cartografías) se identifican en personas con tumores de origen familiar y también esporádico. El gen *VHL* codifica la proteína supresora de tumor que participa en la regulación de la transcripción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*), del factor de crecimiento derivado de pla-

CUADRO 81-1 Tumores de células renales hereditarios

SÍNDROME	CROMOSOMA(S)	GENES	PROTEÍNA	TIPO DE TUMOR RENAL	HALLAZGOS ADICIONALES
Síndrome de Von Hippel Lindau	3p25	*VHL*	Proteína de Von Hippel-Lindau	Células claras	Hemangioblastoma de la retina y el sistema nervioso central, feocromocitoma; quistes de páncreas y riñones; tumores neuroendocrinos
RCC papilar hereditario	7p31	*MET*	MET	Papilar (tipo I)	
Leiomiomatosis y RCC hereditario	1q42	*FH*	Fumarato hidratasa	Papilar (distinto del tipo I)	Leiomioma; leiomioma/leiomiosarcoma uterinos
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	17p11	*FLCN*	Foliculina	Cromófobo, oncocitoma	Fibrofoliculoma facial; quistes pulmonares
Esclerosis tuberosa	9q34 16p13	*TSC1* *TSC2*	Hamartina Tuberina	Angiomiolipomas; linfangioleiomiomatosis; RCC raro con diversos aspectos histológicos	Angiofibroma, fibroma subungueal; rabdomioma cardiaco, pólipos adenomatosos de intestino delgado; quistes de pulmones y renales; forma tuberosa cortical; astrocitomas subependimarios de células gigantes
Translocaciones constitucionales del cromosoma 3	3p13-14	Se desconoce	Se desconoce	Células claras	

RCC, carcinoma de células renales.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 81-2 Clasificación de neoplasias epiteliales nacidas de los riñones

TIPO DE CARCINOMA	CARACTERÍSTICAS DE PROLIFERACIÓN	CÉLULA DE ORIGEN	ASPECTOS CITOGENÉTICOS
Células claras	Acinar o sarcomatoide	Túbulo proximal	3p-, 5q+, 14q-
Papilar	Papilar o sarcomatoide	Túbulo proximal	+7, +17, −Y
Cromófobo	Sólido, tubular o sarcomatoide	Túbulo distal/conducto colector cortical	Pérdida completa del brazo (1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21)
Oncocítico	Nidos tumorales	Conducto colector cortical	−1, −14, −Y; reordenamiento que abarca 11q13; o cariotipo normal
Conducto colector	Papilar o sarcomatoide	Conducto colector medular	Variable o indeterminado
Translocación MiTF[a]	Tipos claro y papilar	No determinado	Fusiones de genes que abarcan Xp11 (*TFE3*) o t(6;11) (*MALAT1-TFEB*)

[a] Familia del gen del factor de transcripción de microftalmía.

quetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y otras proteínas inducidas por la hipoxia. La inactivación del gen *VHL* origina expresión excesiva de estos agonistas de los receptores de VEGF y PDGF que inducen la angiogénesis y la proliferación de la neoplasia. Los fármacos que inhiben la actividad del factor de crecimiento proangiógeno tienen efectos antineoplásicos. Se ha documentado una extraordinaria variabilidad genética de tumores en cada uno de los enfermos. Si bien las neoplasias tienen un evidente origen clonal y a menudo contienen mutaciones de *VHL* en común, segmentos diferentes del tumor primario y sitios metastásicos diferentes pueden mostrar gran variación en las lesiones genéticas que contienen. Esta heterogeneidad tumoral puede ser la base de la resistencia al tratamiento.

Si bien *VHL* es el gen que muestra mutaciones más a menudo en el carcinoma de células claras y células renales (52% de los casos), también se ha implicado a otros genes: *PBRM1* en 40% de los casos, *SETD2* en 15% y *BAP1* en 15%. Estos tres genes, que forman parte de la vía de remodelación de cromatina/metilación de histona, también están situados dentro de la región 50 Mb del brazo corto del cromosoma 3p. Las mutaciones en el gen *BAP1* se han vinculado con una supervivencia más corta en cáncer renal. En un subgrupo de carcinomas de células claras de riñón, se observaron alteraciones en los componentes de las vías del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR; *mammalian target of rapamycin*), lo cual ha propiciado el estudio de los inhibidores del mTOR en el cáncer renal.

Se sabe que cerca del 10% de todos los carcinomas de células renales pertenecen al subtipo papilar, en tanto que los episodios más comunes respecto del número de copias son la ganancia en el cromosoma 7 (en el cual está situado MET) y el cromosoma 17. Las alteraciones de MET se observan con el carcinoma papilar tipo 1 de células renales, en tanto que los tumores papilares tipo II se caracterizan por alteraciones en los elementos de la respuesta antioxidante NFR2. En el subtipo cromófobo, que abarca ≤5% de todos los casos de carcinoma de células renales, se han identificado dos mutaciones: TP53 en 32% de los casos y PTEN en 9% de ellos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas iniciales son hematuria, dolor abdominal o en el flanco y una tumoración en el flanco o en el abdomen. Otros síntomas son fiebre, pérdida de peso, anemia y un varicocele. Muy a menudo la neoplasia se detecta como un dato casual en alguna radiografía. El uso generalizado de estudios de imágenes seccionales (CT, ecografía, MRI) contribuye a su detección más oportuna, en especial tumoraciones renales detectadas de forma casual en estudios para identificar otros cuadros clínicos. El número cada vez mayor de tumores de baja malignidad descubiertos de esa manera ha contribuido a la prolongación de la supervivencia a cinco años en pacientes con carcinoma de células renales y un mayor empleo de cirugía con conservación de nefronas (nefrectomía parcial). Varios síndromes paraneoplásicos se han asociado a estas neoplasias, como eritrocitosis, hipercalcemia, disfunción hepática no metastásica (síndrome de Stauffer) y disfibrinogenemia adquirida. El cuadro inicial incluye eritrocitosis sólo en cerca del 3% de los enfermos, y es más frecuente la anemia, signo de enfermedad metastásica. Se ha denominado el "tumor del internista" al cáncer renal porque a menudo se le identificó por el cuadro inicial de un síndrome paraneoplásico. Tal situación era más frecuente antes de que se contara con los estudios modernos de imagen, dado que el cuadro inicial estaba formado por la tríada clásica de hematuria, dolor en el flanco y una masa abdominal palpable.

Los estudios de valoración habituales de personas en quienes se sospechan tumores de células renales son la CT del abdomen y la pelvis, la radiografía de tórax, el análisis de orina y el estudio citológico de orina. Si se sospechan metástasis por los signos de la radiografía de tórax, está justificada la CT de tórax. La MRI ayuda a identificar la vena cava inferior en casos en que se sospeche que hubo afectación por el tumor o invasión por un trombo, o cuando la administración de medios de contraste intravenoso para practicar CT está contraindicada por el deterioro de la función renal. En la práctica clínica hay que considerar como cancerosas todas las tumoraciones sólidas de riñones, hasta que se demuestre lo contrario; es indispensable un diagnóstico definitivo. Si no se demuestra la presencia de metástasis, la cirugía está indicada, incluso si hay invasión de la vena renal o cava inferior. El diagnóstico diferencial de una masa renal incluye quistes, neoplasias benignas (adenoma, angiomiolipoma, oncocitoma), lesiones inflamatorias (pielonefritis o abscesos) y otras neoplasias malignas primarias o metastáticas. Otras de las neoplasias que pueden afectar los riñones son el carcinoma de células de transición de la pelvis renal, el sarcoma, el linfoma y el tumor de Wilms. Todas ellas son causas menos frecuentes de masas renales que el cáncer de células renales.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

La estadificación se basa en el sistema del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) **(fig. 81-1)**. Los tumores en el estadio I tienen ≤7 cm en su diámetro máximo y se circunscriben al riñón; los tumores en estadio II tienen >7 cm y se limitan a dicho órgano; los tumores en estadio III se extienden a través de la cápsula renal, pero aún están dentro de la fascia renal o de Gerota (IIIa) o abarcan un solo ganglio linfático hiliar (N1), y la enfermedad en estadio IV corresponde a los tumores que invadieron ya órganos vecinos o que afectan múltiples ganglios linfáticos o envían metástasis a distancia. El 65% de los pacientes se presenta con enfermedad en estadios I o II, 15 a 20%, en estadio III, y 15 a 20% en estadio IV. En la actualidad, la tasa de supervivencia a cinco años es de 74% en todos los carcinomas de células renales, pero varía con cada estadio: 81% para el estadio I, 74% para el estadio II, 53% para el estadio III y 8% para el estadio IV.

Los modelos pronósticos de riesgo ayudan a asesorar a los pacientes y a anticipar las tasas de supervivencia cuando se diseña una investigación clínica. El modelo pronóstico más utilizado, elaborado por investigadores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, incorporó cinco factores que guardan relación demostrada con la peor supervivencia en carcinomas avanzados de células renales: estado funcional deficiente, niveles séricos altos de deshidrogenasa de lactato y de calcio, concentración sérica baja de hemoglobina y un intervalo <1 año entre el diagnóstico y el tratamiento. Los pacientes sin ningún factor de riesgo muestran una mediana de supervivencia mucho mayor (30 meses) que los que tienen uno o dos factores de riesgo (14 meses) y los que tienen tres a cinco factores (cinco meses).

TRATAMIENTO

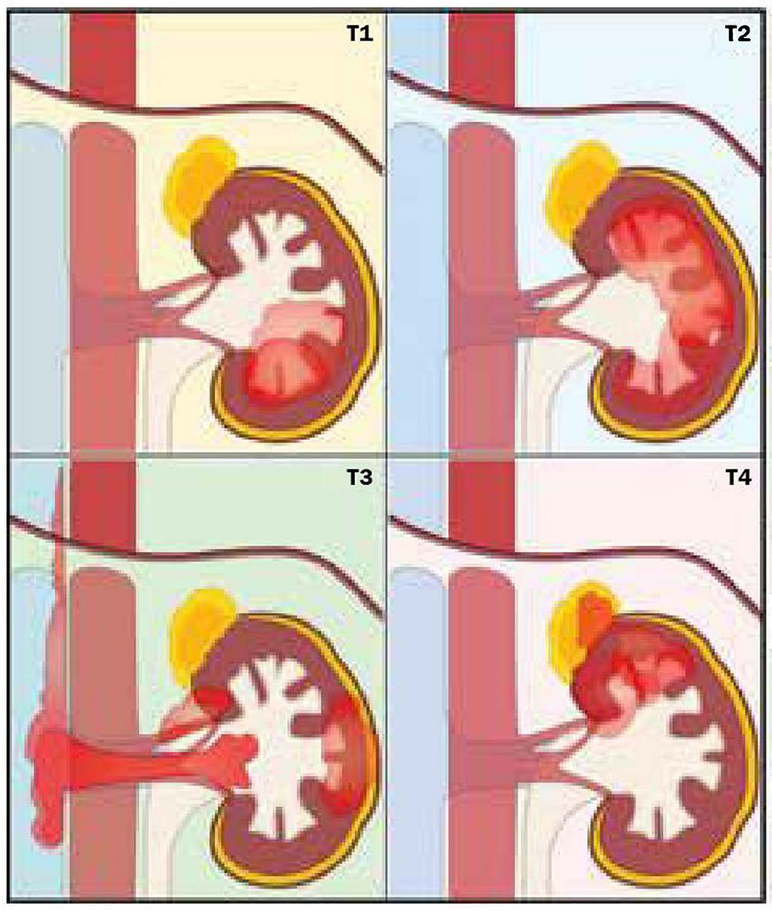
Carcinoma de células renales

NEOPLASIAS LOCALIZADAS

El tratamiento estándar de los tumores en estadio I o II, y algunos casos de la enfermedad en estadio III, es la nefrectomía parcial o radical. Esta última abarca la extirpación en bloque de la fascia de Gerota y su contenido, que incluye el riñón, la glándula suprarrenal ipsolateral en algunos casos, y ganglios linfáticos hiliares cercanos. Para realizar la nefrectomía radical pueden utilizarse técnicas abiertas, laparoscópicas o quirúrgicas robóticas. La utilidad de la linfadenectomía regional es motivo de controversia. El hecho de que el tumor se haya extendido al interior de la vena renal o cava inferior (enfermedad en estadio III) no impide la resección, incluso si se necesita circulación extracorpórea. Si se extirpa el tumor, en la mitad de los pacientes se prolongará la supervivencia.

Las vías de acceso con conservación de las nefronas, sea en cirugía abierta o laparoscópica, pueden ser apropiadas para personas que tienen deterioro de la función renal o un solo riñón, según el tamaño y el

Biblioteca Médica Virtual



TNM	Afectación	Extensión de la enfermedad
T0	No hay afectación del primario	
T1	≤7 cm	Limitado al riñón
T1a	≤4 cm	
T1b	≥4 cm	
T0	>7 cm	Limitado al riñón
T2a	>7 cm a ≤10 cm	
T2b	>10 cm	
T3	Penetra en venas principales o en tejidos periféricos	No traspasa la fascia de Gerota
T3a	Penetra en la vena renal o en la grasa del seno renal	No traspasa la fascia de Gerota
T3b	Penetra en la vena cava	Por debajo del diafragma
T3c	Penetra en la vena cava	Por arriba del diafragma
T4	Invade más allá de la fascia de Gerota	Afecta extensiones contiguas y también la glándula suprarrenal del mismo lado

Regional

NX	No se valoraron ganglios linfáticos regionales
N0	No hay afectación de ganglios linfáticos
N1	Afectación de ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Estadio anatómico/grupos pronóstico			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 o T2,	N1	M0
	T3	N0 o N1	M0
IV	T4	Cualquier grado de N	M0
	Cualquier grado de T	Cualquier grado de N	M1

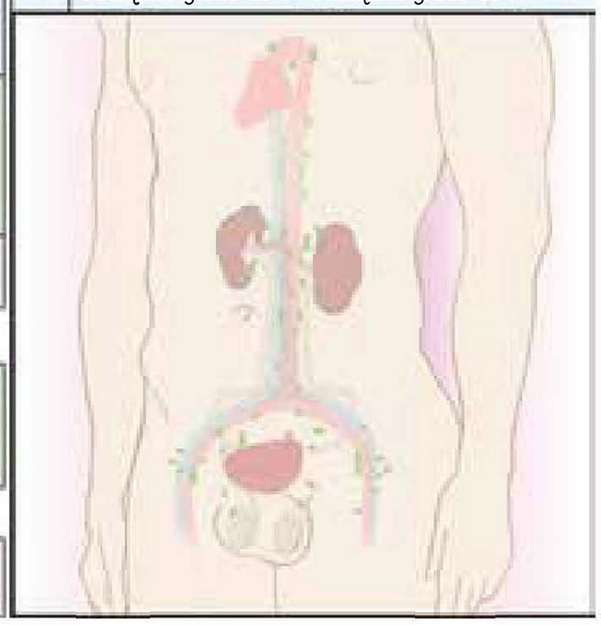


FIGURA 81-1 Estadificación del carcinoma de células renales. Sistema TNM, tumor, ganglios, metástasis.

sitio en que está la lesión. La vía de acceso con conservación de nefronas también puede utilizarse en pacientes que tienen tumores en ambos riñones. Las técnicas de nefrectomía parcial se aplican de forma programada para extirpar masas pequeñas en personas que tienen un riñón normal en el otro lado. La nefrectomía radical aumenta el riesgo de nefropatía crónica y se acompaña de una mayor probabilidad de que surjan morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular. En comparación con la nefrectomía radical, la parcial permite conservar la función renal y disminuye la frecuencia de problemas cardiovasculares tardíos.

El esquema coadyuvante con interferón-α o radioterapia después de la operación no mejora los desenlaces, ni siquiera en casos de mal pronóstico. Los estudios de tipo coadyuvante con sunitinib, un inhibidor antiangiogénico de administración oral, no muestran de manera uniforme un beneficio en la prolongación del lapso hasta la recurrencia después de la nefrectomía.

ENFERMEDAD METASTÁSICA

La cirugía tiene escasa utilidad en individuos con metástasis. A veces se observa supervivencia a largo plazo en enfermos en quienes reaparece la neoplasia después de la nefrectomía en un sitio solitario que puede extirparse. Una indicación de la nefrectomía con presencia de metástasis en la revisión inicial es aliviar el dolor o la hemorragia de un tumor primario. También, la nefrectomía citorreductora antes del tratamiento sistémico prolonga la supervivencia en individuos muy bien escogidos que tienen tumores en estadio IV. Los sitios más frecuentes de metástasis distantes son los pulmones, los ganglios linfáticos, el hígado, los huesos y el cerebro. Tales neoplasias pueden seguir una evolución clínica impredecible y tardía. Puede ser mejor documentar la evolución antes de considerar el tratamiento sistémico.

La radioterapia se utiliza generalmente para paliación de metástasis en hueso o cerebro. Los tipos de radioterapia más utilizados son la aplicación de haz externo y la radioterapia estereotáctica. En casos escogidos, la radioterapia ablativa estereotáctica en un sitio metastásico permite a veces el control local con efectos tóxicos relativamente mínimos.

Las metástasis del carcinoma de células renales no responden a la quimioterapia citotóxica. La administración de citocinas a base de IL-2 o de interferón α logra regresión en 10 a 15% de los pacientes. La IL-2 ocasiona una remisión completa duradera en una proporción pequeña de pacientes. En general, se considera que el tratamiento con citocinas es insatisfactorio en casi todos los pacientes por sus altos niveles de toxicidad y por la imposibilidad de anticipar la respuesta.

La situación cambió de manera impresionante cuando los resultados de dos estudios con asignación al azar y hechos a gran escala definieron la utilidad del tratamiento antiangiógeno, como habían anticipado los estudios genéticos. Las dos investigaciones estudiaron por separado dos antiangiógenos orales, el sorafenib y el sunitinib, que inhibieron las señales de tirosina cinasa a través de los receptores de VEGF y PDGF. Los dos fueron eficaces como fármacos de segunda línea después de que hubo evolución de la neoplasia durante el tratamiento con citocinas, y al final las autoridades normativas los aprobaron para tratar el carcinoma metastásico de células renales. En un estudio con asignación al azar hecho en fase III, que comparó el sunitinib y el IFN α, se advirtió superioridad del primero, con un aceptable perfil de inocuidad. Los datos de la investigación hicieron que se cambiaran los tratamientos habituales de primera línea, y en vez de IFN se usara sunitinib.

Después de estos, surgieron ocho fármacos nuevos sistémicos para tratar las metástasis del carcinoma de células renales **(cuadro 81-3)**: pazopanib, axitinib, cabozantinib y lenvatinib, también inhibidores de la tirosina cinasa; el bevacizumab, antiangiógeno que inhibe el ligando VEGF; los inhibidores de mTOR, temsirolimús y everolimús; y el nivolumab, que inhibe PD-1. Si bien las mejores tasas de supervivencia a cinco años del cáncer renal en las últimas décadas (50% a mediados de 1970, 57% a finales de la década de 1980, y 74% para el periodo de 2005 a 2012) pueden atribuirse al uso generalizado de estudios de imagen que permitieron la identificación más temprana de los tumores, es posible que los nuevos fármacos también tengan que ver.

El pazopanib se comparó con el sunitinib en una investigación fase III de primera línea con asignación al azar. Su eficacia fue similar, con menos fatiga y toxicidad en la piel, lo que resultó en mejores calificaciones de la calidad de vida con el primer fármaco que con el segundo. El temsirolimús y el everolimús muestran actividad en pacientes con tumores no tratados y mal pronóstico, y en neoplasias resistentes al sunitinib/sorafenib. Es conveniente el empleo seriado de axitinib y everolimús después de progresión a pesar del sunitinib o el pazopanib como tratamiento de primera línea. En investigaciones con asignaciones al azar se compararon con el everolimús otros fármacos como el nivolumab, cabozantinib y lenvatinib, más everolimús, y se observó que los pacientes vivieron más tiempo con cada uno de estos fármacos que los enfermos tratados con everolimús.

Se necesitan biomarcadores para escoger el tratamiento apropiado para cada paciente y confirmar más rápido si es útil el tratamiento. Sin embargo, aun cuando se han estudiado varios biomarcadores pronósticos elegibles en pacientes con carcinoma metastásico de células renales que recibieron varios tratamientos sistémicos, ninguno se ha validado para uso clínico.

CONSIDERACIONES GLOBALES



En todo el mundo, cada año se diagnostican tumores malignos que surgen de los riñones en cerca de 340 000 personas, lo que resulta en >140 000 fallecimientos anuales. El cáncer renal ocupa el noveno lugar en frecuencia en varones y el décimo cuarto en mujeres. Se observa una mayor incidencia en países desarrollados, incluido Estados Unidos, el norte y el este de Europa y Australia. Se han informado tasas relativamente bajas en el sudeste asiático y en África. La incidencia de cáncer renal ha aumentado de modo constante en los últimos 40 años. Las tendencias de mortalidad se han estabilizado en Europa y en Estados Unidos, pero no en países menos desarrollados. Es probable que eso guarde

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 81-3 Tratamientos sistémicos aprobados contra el carcinoma metastásico de células renales

CLASE	FÁRMACO	APROBACIÓN DE FDA CONTRA RCC	APROBACIÓN ORIGINAL PARA	USO ACTUAL PARA
Citocinas	Interleucina 2[a] en altas dosis	1992	RCC avanzado	Fármacos de primera línea contra RCC avanzado
	Interferón-α	2009	RCC avanzado en combinación con bevacizumab	RCC avanzado en combinación con bevacizumab, de primera línea
Antiangiógenos: inhibidores de tirosina cinasa	Sorafenib	2005	Segunda línea contra RCC avanzado en combinación con everolimús	Segunda o tercera línea contra RCC avanzado en combinación con everolimús
	Sunitinib	2006		
	Pazopanib	2009		
	Axitinib	2012		
	Cabozantinib	2016		
	Lenvatinib	2016		
Antiangiógenos: anticuerpo contra ligando de VEGF	Bevacizumab	2009	Primera línea contra RCC avanzado en combinación con interferón-α	Primera línea contra RCC avanzado en combinación con interferón-α
Inhibidores de mTOR	Temsirolimús[b]	2007	RCC avanzado	RCC avanzado con signos de primera línea con pronóstico sombrío
	Everolimús	2009	Segunda línea contra metástasis de RCC	Tercera línea o más contra RCC avanzado
Inhibidor de PD-1	Nivolumab	2015	Segunda línea contra RCC avanzado	Segunda o tercera línea contra RCC avanzado

[a] Opción sólo para pacientes con buen estado funcional, sin otros trastornos coexistentes importantes y acceso a centros médicos con experiencia con tal fármaco.

[b] Opción para personas con riesgo alto.

FDA, Food and Drug Administration; mTOR, blanco de rapamicina en los mamíferos; PD-1, apoptosis celular-1; RCC, carcinoma de células renales; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

relación con el acceso y la disponibilidad de tratamientos óptimos. Las guías terapéuticas para el cáncer renal localizado y el metastásico son similares en los documentos estadounidenses y europeos, y dependen del acceso a una buena atención de la salud y la disponibilidad de fármacos especiales para tratar las metástasis.

LECTURAS ADICIONALES

Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature 499:43, 2013.

Choueiri TK, Motzer RJ: Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 376:354, 2017.

Gerlinger M *et al.*: Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multi-region sequencing. N Engl J Med 366:883, 2012.

Gill IS *et al.*: Clinical practice. Small renal mass. N Engl J Med 362:634, 2010.

Motzer RJ *et al.*: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 369:722, 2013.

Motzer RJ *et al.*: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 373:1803, 2015.

Srigley JR *et al.*: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of renal neoplasia. Am J Surg Pathol 37:1469, 2013.

Znaor A *et al.*: International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. Eur Urol 67:531, 2015.

82 Cáncer de vejiga y vías urinarias

Noah M. Hahn

INTRODUCCIÓN

Los cánceres de las vías urinarias, que incluyen vejiga, pelvis renal, uréter y uretra, son muy frecuentes y constituyen la segunda clase más frecuente de neoplasias malignas genitourinarias. Sólo el cáncer de vejiga corresponde al quinto diagnóstico de neoplasia maligna más común cada año en Estados Unidos con >76 000 nuevos casos y 16 000 muertes por año. Debido a que los cánceres de la pelvis renal se agrupan a menudo con todos los de riñón, la incidencia real y la mortalidad por cánceres de las vías urinarias no vesicales son menos precisas. Ya que es menos frecuente que el cáncer de vejiga, se calculan 20 000 casos nuevos y 5 000 muertes cada año. Si bien en la mayoría de las neoplasias se han generado en la última década avances notables en las alternativas terapéuticas y mejorías en los resultados de los enfermos, el progreso contra los cánceres de vías urinarias se ha retrasado. Por fortuna, la comprensión acelerada de los fundamentos moleculares de la biología del cáncer de vejiga y vías urinarias ha llevado a un aumento importante de los estudios clínicos con la primera aprobación de la Food and Drug Administration de un nuevo medicamento contra los cánceres avanzados de vejiga y vías urinarias en más de 25 años con la esperanza de muchos más. En este capítulo, se revisa la evidencia establecida, actual y emergente que sirve como base para los estándares de atención en rápida evolución para los pacientes con cáncer de vejiga y vías urinarias.

GENERALIDADES



En Estados Unidos, el carcinoma urotelial de vejiga y vías urinarias se relaciona de forma más estrecha con los antecedentes de tabaquismo. Sin embargo, dentro de los países en desarrollo, los suministros de agua contaminados con parásitos de esquistosomiasis o arsénico también son contribuyentes carcinógenos importantes.

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de vejiga se presenta casi siempre en personas mayores con una edad promedio de 73 años al momento del diagnóstico. Los varones se afectan cuatro veces más que las mujeres; asimismo, es más común en caucásicos que en asiáticos. Los factores de riesgo genéticos hereditarios de un solo tipo son poco frecuentes en enfermos con cánceres de vejiga o de las vías urinarias. Los pacientes con anomalías en los genes de reparación del desajuste que conduce a inestabilidad microsatelital (*MLH1, MSH2, MSH6,* etc.), como parte del cáncer familiar llamado síndrome de Lynch, tienen un riesgo particular de padecer cánceres de las vías urinarias superiores, de la pelvis renal y el uréter. Además, quienes padecen enfermedad de Cowden (mutaciones de *PTEN*) o retinoblastoma (mutaciones de *RB1*) poseen un mayor riesgo de generar cáncer de vejiga.

Históricamente, existe relación entre el contacto ambiental tóxico y las tasas más altas de enfermar de cáncer de vejiga. Los agentes carcinógenos relacionados con mayor riesgo de dicho cáncer incluyen las aminas aromáticas bencidina y naftilamina β que pueden hallarse en los tintes industriales, así como el arsénico que se encuentra en algunos suministros de agua potable de los países en desarrollo. Otros productos químicos en las industrias de cuero, pintura, caucho, textiles y la impresión se vinculan con el cáncer de vejiga. De modo más reciente, se han sugerido relaciones con

Biblioteca Médica Virtual

el contacto con tintes y aerosoles para el cabello en trabajadores en el campo del peinado. Además, se ha expresado gran preocupación con respecto al uso de la medicación antidiabética, pioglitazona y el riesgo de cáncer de vejiga. Los expertos efectuaron una revisión extensa de datos poblacionales de este tipo de cáncer, la cual encontró vinculaciones mixtas. Existe una relación entre los estados inflamatorios crónicos y la aparición de cáncer epidermoide de vejiga en naciones en desarrollo, en pacientes con infección crónica por esquistosomas y en enfermos parapléjicos con sondas a permanencia. Sin embargo, más allá de cada una de estas relaciones, el fumar productos de tabaco (cigarrillos, puros, pipas, etc.) ha sido y continúa siendo el principal factor de riesgo para padecer cáncer de vejiga. Entre los nuevos diagnósticos de este último, 90% de los casos ocurre en fumadores actuales o que fumaron en el pasado. Los toxicólogos estiman que más de 70 toxinas carcinógenas confirmadas se encuentran en el humo del tabaco. Se estima que un tercio de los casos de cáncer de vejiga podría prevenirse a través de una simple modificación del estilo de vida, en particular la suspensión del tabaquismo.

CUADRO CLÍNICO INICIAL Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En ocasiones, los pacientes acuden con dolor en el flanco por cáncer de la pelvis renal o del uréter o a causa de hidronefrosis por un tumor vesical que obstruye el orificio del uréter. Es poco frecuente que los enfermos se presenten con caquexia importante y enfermedad metastásica diseminada. En la mayoría, la hematuria indolora (ya sea macroscópica o microscópica) constituye la manifestación inicial de un cáncer subyacente de vías urinarias. En mujeres, la hematuria debida a enfermedad maligna puede confundirse con infección de vías urinarias o sangrado menstrual. Si bien se justifica el tratamiento con antibióticos si se observa una infección concurrente de las vías urinarias en el análisis de orina inicial, la hematuria persistente requiere pruebas adicionales. La hematuria indolora en varones casi siempre es anormal y debe estudiarse. Las investigaciones iniciales en pacientes de ambos sexos deben incluir citología de orina y examen visual de la vejiga mediante cistoscopia. La citología identifica con éxito el cáncer en sólo 50% de los individuos con neoplasias malignas de grado alto en la vejiga. Además de la citología urinaria, se debe realizar valoración radiográfica de riñones y vías urinarias superiores mediante urografía por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*). Debido al aumento de la sensibilidad y la reducción de las cargas de medio de contraste intravenoso (IV), las urografías por CT han reemplazado en gran medida a las pielografías IV como la modalidad preferida para la obtención de imágenes de las vías urinarias superiores. La urografía por resonancia magnética puede sustituirse en personas con función renal deficiente. Pruebas de diagnóstico urinarias adicionales para valorar los cambios cromosómicos por cáncer mediante hibridación fluorescente *in situ*, concentraciones aumentadas de proteínas mitóticas nucleares, aumento de los antígenos vinculados con tumores vesicales o valores más altos de coloración de las células expulsadas por la vejiga pueden identificar algunos cánceres omitidos por las pruebas citológicas tradicionales. Sin embargo, también pueden producirse resultados alterados en personas que no tienen cáncer; por ahora, estas pruebas moleculares se utilizan sobre todo en la detección de cáncer recurrente de vías urinarias. Los tumores pequeños, en particular las neoplasias planas no invasoras de la vejiga, pueden detectarse a tasas más altas con el uso de cistoscopia con luz azul o cistoscopia de imágenes de banda estrecha. Tanto las cistoscopias de imágenes con luz azul como de banda estrecha se usan de forma sistemática en el estudio inicial y la vigilancia posterior de pacientes con cáncer de vejiga. En enfermos sin anomalías vesicales en los cuales se sospecha un tumor en vías urinarias superiores, la visualización de éstas y la pelvis renal debe llevarse a cabo con ureteroscopia o pielografía retrógrada.

En todas las personas con anomalías observadas en la vejiga o en las vías urinarias superiores, cuando sea posible es indispensable efectuar resección endoscópica completa para diagnóstico histológico y estadificación a través de extirpación transuretral del tumor de vejiga (TURBT, *transurethral resection of bladder tumor*) o resección endoscópica de los tumores de las vías urinarias superiores.

HISTOPATOLOGÍA

El carcinoma urotelial, antes llamado *carcinoma de células transicionales*, es la estirpe histopatológica más frecuente que se observa en ~90% de los casos. Las variantes epidermoides, glandulares, micropapilares, plasmacitoideas, sarcomatoideas y otras se pueden encontrar a menudo en porciones de tumores de carcinoma urotelial; sin embargo, son raras las variantes histopatológicas puras. La presencia de algunas variantes histopatológicas, que incluyen la micropapilar y la plasmacitoidea, se vincula con peores resultados quirúrgicos en comparación con el carcinoma urotelial. Las histopatologías no uroteliales, que comprenden carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma microcítico y carcinosarcoma, en conjunto constituyen ≤10% de los tumores de las vías urinarias. Ejemplos del carcinoma urotelial tradicional y algunas de las variantes histológicas se muestran en la **figura 82-1**.

BIOLOGÍA MOLECULAR

Desde el punto de vista clínico, el carcinoma urotelial de vejiga posee un fenotipo bifásico caracterizado por: 1) tumores papilares de bajo grado que recurren con frecuencia, pero rara vez invaden o generan metástasis, y 2) tumores de alto grado a veces planos que invaden pronto y conducen a enfermedad metastásica letal. En ambos fenotipos, la pérdida de porciones de los cromosomas 9q y 9p (reducción de análisis de heterocigosidad) es un acontecimiento molecular temprano, cuya importancia exacta no está clara. Los posibles genes reguladores en estas regiones incluyen *CDNK2* y *TSC1*. Las primeras investigaciones demostraron que los tumores de bajo grado se caracterizan por alteraciones en la vía de señalización *RAS/RAF* con mutaciones activadoras de *FGFR3* o fusiones de genes presentes en 60-80% de los pacientes. En contraste, el fenotipo invasor de alto grado es notable por mutaciones deletéreas tempranas en *TP53* y *RB1*, alteracio-

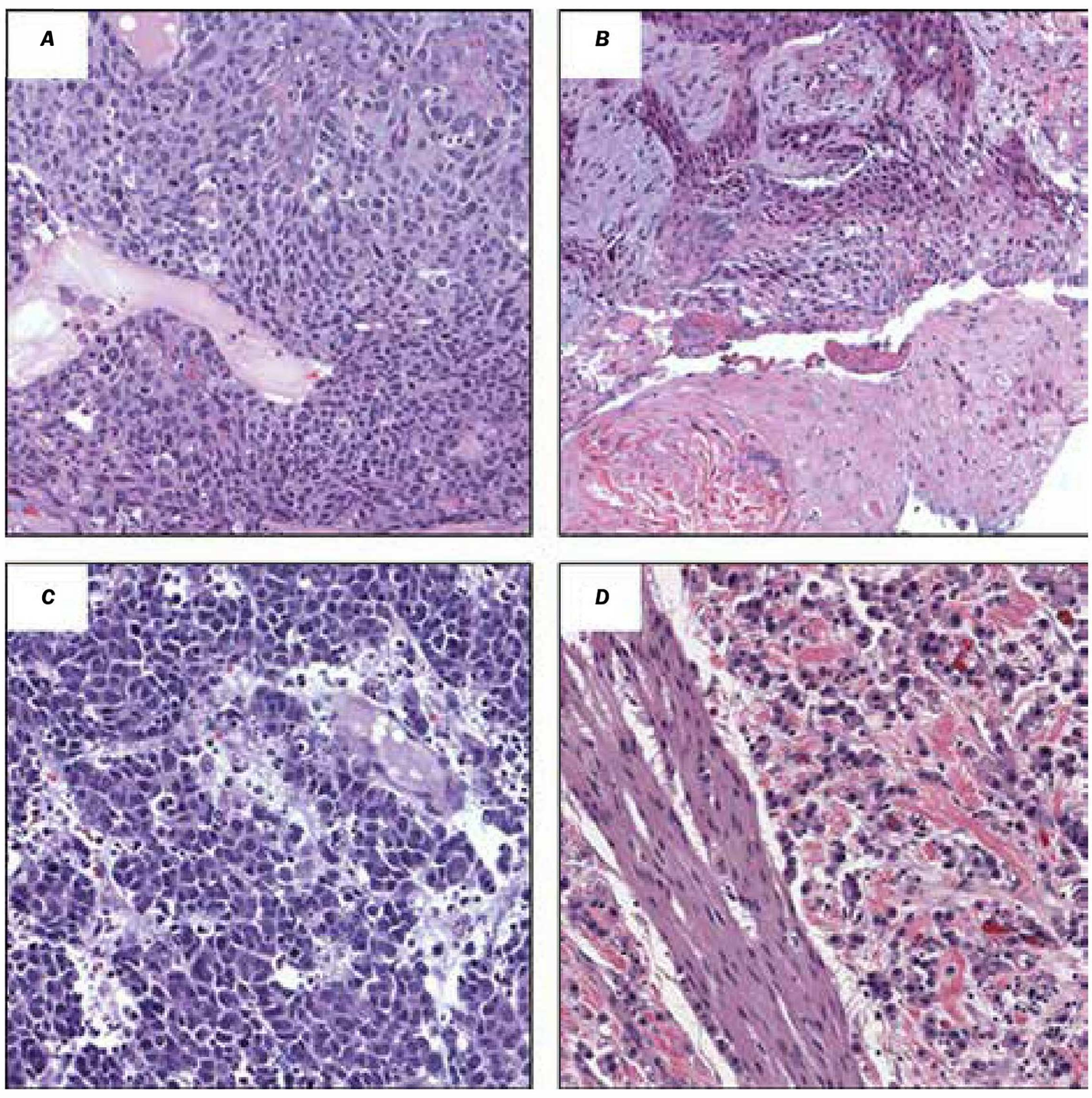


FIGURA 82-1 Estirpes histológicas del cáncer de vejiga y vías urinarias. *A.* Carcinoma urotelial. ***B.*** Carcinoma epidermoide. ***C.*** Carcinoma microcítico. ***D.*** Variante plasmacitoidea. *(Cortesía del Dr. Alex Baras, MD, PhD, Johns Hopkins University Department of Pathology.)*

Biblioteca Médica Virtual

nes en *CDH1* y expresión aumentada de *VEGFR2*. En el carcinoma urotelial de la pelvis renal y el uréter, 10-20% de los casos pueden vincularse con anomalías hereditarias del síndrome de Lynch en los genes de reparación *MLH1*, *MSH2*, o *MSH6* que conducen a la inestabilidad de microsatélites y mutaciones frecuentes del DNA. Se recomienda realizar pruebas para detectar mutaciones en la línea germinal de estos genes en individuos con carcinoma urotelial de vías urinarias menores de 60 años de edad al momento del diagnóstico, con un familiar de primer grado con cáncer relacionado con el síndrome de Lynch diagnosticado antes de los 50 años, o con dos parientes de primer grado con un cáncer vinculado con el síndrome de Lynch, sin importar la edad al momento del diagnóstico.

A medida que mejoran las técnicas de análisis genómico, también lo ha hecho la comprensión de la biología molecular exclusiva del carcinoma urotelial. En 2014, se publicaron los resultados iniciales sobre cáncer de vejiga de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA); este esfuerzo analizó de forma exhaustiva mutaciones genéticas, fusiones, expresión, variaciones en el número de copias, metilación y microRNA en el genoma de pacientes con carcinoma urotelial de vejiga tratados con cirugía. Si bien continuará el análisis de este conjunto de datos en los próximos años, los datos iniciales incluyen: 1) alteraciones genómicas en genes (p. ej., *FGFR3*, *EGFR*, *ERBB2*, *ERBB3*, *PIK3CA*, *TSC1*, etc.) dirigibles por fármacos aprobados u hoy día en desarrollo en 69% de los pacientes; 2) alteraciones genómicas en genes modificadores de la cromatina (*KDM6A*, *MLL2*, *CREBBP*, *EP300*, etc.) en 89% de los pacientes; 3) hipermetilación de genes supresores de tumores en 34% de los enfermos, y 4) identificación por secuenciación del RNA de cuatro subtipos moleculares intrínsecos distintos (luminal 1, luminal 2, basal 3 y basal 4) que se asemeja mucho a las subclasificaciones luminales y basales de los cánceres mamarios. Estos datos vesicales iniciales de TCGA han llevado al diseño de estudios clínicos enriquecedores para pacientes con características mutacionales genéticas específicas, así como a la búsqueda de biomarcadores en personas elegibles de acuerdo con subtipos moleculares intrínsecos.

ESTADIFICACIÓN Y RESULTADOS POR ETAPA

La estadificación del cáncer de vejiga depende de la profundidad de la invasión dentro de su pared, la afectación de los ganglios linfáticos y la diseminación a los órganos circundantes y distantes como se muestra en la figura 82-2. Alrededor de 75% de los cánceres de vejiga se presenta como cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC, *non-muscle invasive bladder cancer*), 18% con enfermedad que invade la pared muscular o a través de ella, y sólo 3% muestra metástasis a órganos distantes. El NMIBC se define por tumores que afectan sólo la capa epitelial inmediata de las células (CIS, carcinoma *in situ* y Ta) o que únicamente penetra en el tejido conjuntivo debajo del urotelio (T1) pero no en la capa muscular conocida como *muscularis propria*. El cáncer de vejiga con invasión muscular (MIBC, *muscle invasive bladder cancer*) se caracteriza por tumores que invaden la muscular propia (T2), a través de esta misma para afectar la serosa circundante (T3) o los órganos pélvicos adyacentes inmediatos, como recto, próstata, vagina, o cuello uterino (T4). La estadificación de los ganglios linfáticos se clasifica de acuerdo con la participación de un solo ganglio dentro de la pelvis verdadera (N1), varios ganglios en la pelvis verdadera (N2) o afectación de los ganglios de la iliaca primitiva (N3). Cualquier enfermedad que se haya diseminado más allá de la pelvis verdadera se considera metastásica (M1). La estadificación del cáncer de vejiga depende sobre todo de la etapa T del tumor con etapas 0a a III definidas completamente por la etapa T en ausencia de enfermedad ganglionar o metastásica. Por el contrario, la presencia de metástasis ganglionares o distantes califica como enfermedad en etapa IV. Los resultados clínicos de los pacientes con cáncer de vejiga se correlacionan con las etapas al momento del diagnóstico con supervivencia general a cinco años de 80% para la enfermedad confinada a la vejiga (etapas I-II), 35-50% para la enfermedad que penetra a través de la vejiga (etapa III), y sólo 10-20% para la enfermedad que se extiende a órganos vecinos, ganglios linfáticos o sitios a distancia (etapa IV).

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Enfermedad en etapa temprana Para el NMIBC, la eliminación de todos los tumores visibles por medio de TURBT en el quirófano se considera el pilar del tratamiento quirúrgico. El riesgo de recurrencia puede clasificarse como bajo, intermedio o alto, según se encuentren o no las características resumidas en el cuadro 82-1. Para los individuos con enfermedad de bajo riesgo, los metaanálisis demostraron reducción del 12% en las recurrencias tempranas cuando se instiló tratamiento de quimioterapia con mitomicina C, epirrubicina o gemcitabina directamente en la vejiga (tratamiento intravesical) dentro de las 24 h posteriores a TURBT. Para pacientes con tumores de riesgo intermedio o alto, las instilaciones intravesicales semanales durante seis semanas consecutivas de la cepa de micobacteria atenuada conocida como *Bacille-Calmette Guerin* (BCG) reducen el riesgo de recurrencia a los 12 meses de 56 a 29%. Además, se demostró que el tratamiento con BCG disminuye la tasa de progresión a MIBC a 27%, por lo general, la BCG intravesical es bien tolerada. Los efectos secundarios pueden incluir disuria, poliuria, cólicos vesicales, hematuria y, en casos raros (<5%), respuesta inflamatoria sistémica que puede simular infección diseminada por BCG. Después de un programa de inducción de seis semanas con BCG, los tratamientos adicionales de sostén con esta última, que se administran de acuerdo con el programa del *Southwest Oncology Group*, reducen aún más el riesgo de NMIBC recurrente en comparación con la inducción sola mediante BCG. En individuos con NMIBC que recurre

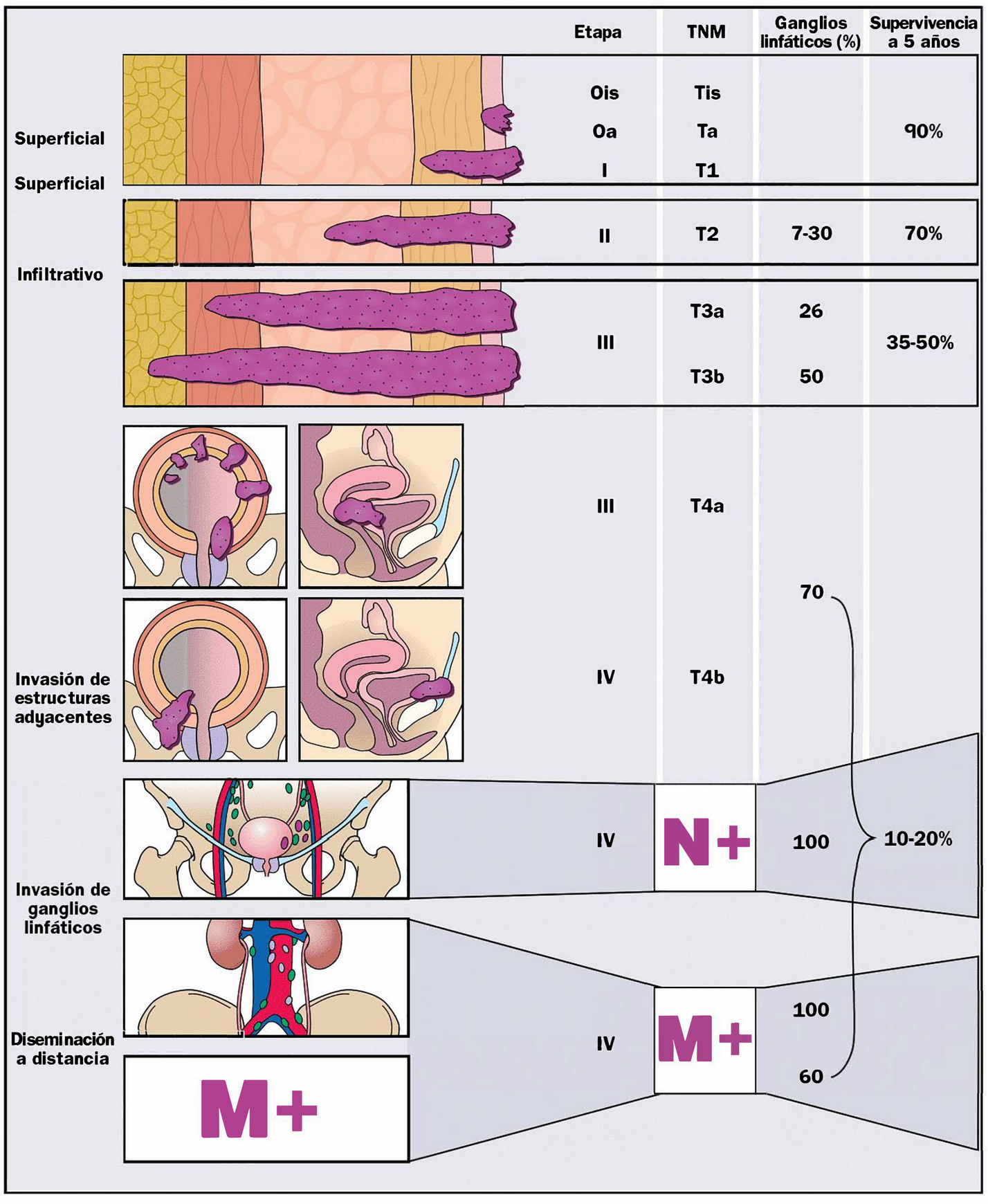


FIGURA 82-2 Estadificación del cáncer de vejiga. TNM, tumor, ganglios (*nodes*), metástasis. *(Reimpreso con autorización de HI Scher, JE Rosenberg, RJ Motzer: Bladder and renal cell carcinomas, en DL Kasper y cols [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, cap. 114, 2015.)*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 82-1 Grupos de riesgo de recurrencia del cáncer de vejiga sin invasión muscular

GRUPO DE RIESGO	CARACTERÍSTICAS
Riesgo bajo	Tumor inicial, tumor solitario, grado bajo, <3 cm, sin CIS
Riesgo intermedio	Todos los tumores no definidos en las dos categorías adyacentes (entre las categorías de riesgos bajo y alto)
Riesgo alto	Cualesquiera de los siguientes: • Tumor T1 • Grado alto • CIS • Múltiples tumores recurrentes y grandes (>3 cm) Ta de grado bajo (se deben cumplir todas las condiciones para este punto en los tumores de grado bajo Ta)

CIS, carcinoma *in situ*.

mucho después del tratamiento inicial con BCG, puede considerarse volverlo a repetir. Para los enfermos con recurrencia después de un segundo ciclo de inducción de BCG o con NMIBC recurrente dentro de los seis meses de exposición inicial a BCG, se recomienda la extirpación quirúrgica completa de la vejiga mediante cistectomía debido al alto riesgo de progresión a MIBC y enfermedad quizá metastásica. Para los pacientes que no se encuentran aptos para la cistectomía o la rechazan, los fármacos intravesicales alternativos a la BCG (mitomicina C, gemcitabina, docetaxel, valrubicina) pueden conseguir reacciones tumorales temporales.

En enfermos con carcinoma urotelial de la pelvis renal o del uréter, la obtención endoscópica de tejido y la estadificación son más desafiantes que los tumores primarios localizados en la vejiga. Las neoplasias con las siguientes características se consideran de bajo riesgo: tumor solitario, grado bajo, tamaño <1 cm y sin componente invasor en las imágenes. Estas neoplasias de riesgo bajo se tratan con éxito mediante ablación ureteroscópica con láser, o resección quirúrgica y reanastomosis del extremo restante del uréter en los tumores que no pueden erradicarse con buenos resultados por vía endoscópica.

Enfermedad invasora del músculo En el carcinoma urotelial de vejiga que invade o atraviesa la *muscularis propria* pero sin indicios de diseminación metastásica, se requieren opciones terapéuticas más intensivas que se resumen en el **cuadro 82-2** para lograr la curación. En pacientes cuidadosamente seleccionados sin datos de CIS o hidronefrosis, el tratamiento de modalidad combinada con preservación de la vejiga con base en quimioterapia y radiación simultáneas puede conseguir la curación en ~65%. Se utilizan diversos regímenes de quimioterapia en combinación con radiación que incluyen cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina C, paclitaxel y gemcitabina. Es importante observar que se requiere reducción máxima de todos los tumores visibles mediante TURBT antes comenzar el tratamiento de modalidad combinada. En quienes obtienen una reacción completa, se requiere vigilancia cistoscópica de la vejiga con cistectomía de rescate que se ofrece a los enfermos que generan MIBC durante el seguimiento.

De manera similar, la cistectomía parcial conservadora de la vejiga puede realizarse en un subconjunto muy pequeño de personas con MIBC. El paciente ideal para la cistectomía parcial es quien padece carcinoma urotelial T2 clínico solitario en la cúpula de la vejiga. En tales pacientes, el tumor y el urotelio circundante inmediato pueden resecarse con la reconstrucción de la vejiga restante para mantener la función urinaria casi fisiológica.

Sin embargo, en la mayoría de los individuos es necesaria la resección de toda la vejiga. En varones, se lleva a cabo cistoprostatectomía con extirpación de la vejiga, la próstata y los ganglios linfáticos pélvicos, mientras que en las mujeres se efectúa exenteración anterior con extirpación de vejiga, útero, ovarios, cuello uterino y ganglios linfáticos pélvicos. Con la vejiga eliminada, existen tres alternativas para redirigir el flujo de salida de la orina. En la ileostomía, los uréteres se conectan a una porción de íleon que se exterioriza a través de una incisión en la pared abdominal para crear un estoma que drena la orina en una bolsa que se fija fuera del cuerpo. En un reservorio urinario continente o "bolsa de Indiana", los uréteres se conectan a una porción de íleon que se ha separado en ambos extremos del intestino delgado para formar un reservorio urinario. El resto de éste se reanastomosa y el reservorio urinario se eleva justo debajo de los músculos de la pared abdominal y los pacientes lo sondean varias veces al día a través de un conducto con un estoma pequeño. Por último, una neovejiga, el mismo reservorio urinario ya descrito, se baja a la pelvis y se anastomosa a la uretra restante para que el enfermo tenga la oportunidad de evacuar la orina a través de ésta. Para elegir qué reconstrucción urinaria llevar a cabo, se considera no sólo la selección del paciente, sino también las características anatómicas del tumor y la experiencia del urólogo con cada procedimiento. Sin importar el tipo de cirugía que se realice, todas las personas experimentan un cambio catabólico notable en el metabolismo luego de la extracción de la vejiga. Si bien muchos enfermos con MIBC pierden peso antes de la cirugía, no es infrecuente que después de ésta reduzcan 4-7 kg adicionales en el primer mes después de la intervención quirúrgica. Además, tal vez experimenten cambios nutricionales a largo plazo, como concentraciones bajas de B_{12} debido a alteraciones en la fisiología del intestino delgado causadas por la derivación urinaria.

A pesar de la cirugía intensiva, sólo la mitad de los pacientes sometidos a cistectomía se cura con cirugía sola, por tanto, muchos estudios clínicos investigaron la función de la quimioterapia sistémica antes (neoadyuvante) o después de la intervención quirúrgica (adyuvante). Los metaanálisis demostraron ventajas de supervivencia global absoluta de 5-10% cuando, antes de la cirugía, se utilizaron regímenes de quimioterapia de combinación que usan cisplatino. Existe un beneficio similar con la quimioterapia de combinación basada en cisplatino que se administra después de la cirugía. Sin embargo, los datos del tratamiento adyuvante se basan en estudios pequeños y antiguos. Además, en el contexto posoperatorio, algunos individuos quizá no se recuperen lo suficiente de su cirugía dentro del tiempo óptimo para el uso de quimioterapia. Es importante destacar que los planes de quimioterapia sin cisplatino fueron menos eficaces que los regímenes que sí lo contienen. Por consiguiente, si los pacientes no son elegibles para la administración de cisplatino debido a un estado funcional deficiente o comorbilidades (p. ej., función renal anómala), deben proceder de forma directa a la cirugía y renunciar al tratamiento neoadyuvante.

En personas con carcinoma urotelial de alto riesgo de las vías urinarias superiores, se prefiere la resección del riñón y el uréter (incluidos los tejidos blandos que los rodean) llamada nefroureterectomía. La ureterectomía segmentaria tal vez sea apropiada en enfermos con función renal disminuida en quienes los resultados de conservación de las nefronas son cruciales para evitar la necesidad de diálisis. De manera similar, en pacientes con CIS, puede considerarse la administración del tratamiento con BCG a través de una sonda de nefrostomía con objeto de preservar la función renal intacta. En series retrospectivas, el uso de quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino se vinculó con respuesta patológica completa a la cirugía en 14% de los pacientes con carcinoma urotelial de las vías urinarias superiores. Es posible considerar la quimioterapia adyuvante en personas con estadios avanzados a nivel local (T3, T4 o con ganglios positivos), debido a la extirpación de un riñón en la intervención quirúrgica y el consiguiente abatimiento de la función renal, pero muchos enfermos posoperados de las vías urinarias superiores no pueden recibir regímenes basados en cisplatino.

Enfermedad metastásica Para los enfermos con carcinoma urotelial metastásico sin importar el origen del tumor primario, la quimioterapia sis-

CUADRO 82-2 Métodos de tratamiento en pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular

TRATAMIENTO	SELECCIÓN DE PACIENTES	RESULTADOS CLÍNICOS
Quimiorradiación con preservación de vejiga	Sin CIS, sin hidronefrosis, se requiere TURBT máxima	Curación, 65%; 55% con vejiga intacta, muy dependiente de la selección del paciente
Cistectomía parcial con preservación de vejiga	Son ideales los tumores solitarios en la cúpula de la vejiga	Variable, muy dependiente de la selección del paciente
Cistectomía	Cualquier paciente con MIBC	Curación: 50% con cirugía sola, muy dependiente de estadificación histopatológica
Quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino	Enfermos con MIBC elegibles para cisplatino	Mejoría de 5-10% de la supervivencia general en comparación con la cistectomía sola
Quimioterapia adyuvante basada en cisplatino	Pacientes con MIBC después de cistectomía de alto riesgo elegibles para cisplatino (pT3-4, N+)	Mejoría similar a la del tratamiento neoadyuvante, datos menos contundentes, muchos pacientes no son elegibles para tratamiento adyuvante

CIS, carcinoma *in situ*; MIBC, cáncer de vejiga con invasión muscular; TURBT, extirpación transuretral del tumor de vejiga.

Biblioteca Médica Virtual

témica es el tratamiento de elección. En un estudio clínico con asignación al azar fase 3, la combinación de metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino (MVAC) mejoró el promedio de supervivencia general de 8.2-12.5 meses en comparación con el cisplatino como fármaco único. En otro estudio similar realizado al mismo tiempo, la combinación de cisplatino y gemcitabina demostró los mismos resultados en comparación con MVAC con un conjunto de efectos secundarios más favorable. Desde el año 2000, el tratamiento con MVAC o con dicha combinación, se ha mantenido como el de elección para el régimen de primera elección en enfermos con carcinoma urotelial metastásico con función renal adecuada y estado funcional ideal para el tratamiento con cisplatino. En pacientes con sólo metástasis ganglionares y buen estado funcional, la curación se logra en 15-20%. Por desgracia, sólo ~5% de estos individuos cumple con ambos criterios. Para la mayoría de ellos, la quimioterapia puede prolongar la supervivencia, pero tarde o temprano se genera enfermedad resistente, lo cual resulta letal. Además, casi la mitad de los enfermos tiene insuficiencia renal, enfermedades concomitantes, o estado funcional frágil, y no es elegible para el tratamiento con cisplatino. En pacientes que no deben recibir cisplatino, se usan con mayor frecuencia los regímenes de quimioterapia basados en carboplatino, y la media de las tasas de supervivencia general disminuye a 9.3 meses.

Después del tratamiento de quimioterapia de primera elección, los regímenes de segunda línea generaron tasas de respuesta moderadas de 10-20%, pero ningún beneficio de supervivencia general. En los últimos años, se produjo un desarrollo exponencial de nuevos métodos de inmunoterapia para enfermos con carcinoma urotelial. El punto de control inmunitario se dirige a la proteína celular de muerte programada 1 (PD-1, *death protein 1*) y al ligando de muerte programada 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*) y demostró los beneficios clínicos más alentadores. En la fisiología normal, PD-1/PD-L1 se regulan de manera positiva en respuesta a la inflamación para amortiguar y prevenir una respuesta inflamatoria hiperactiva, sin embargo, en los cánceres que incluyen al carcinoma urotelial, PD-1/PD-L1 a menudo están regulados de forma positiva en la superficie del tumor o en las células inmunitarias en el microambiente tumoral. En esta situación, PD-1/PD-L1 con regulación positiva actúa como un mecanismo de escape inmunitario que facilita el crecimiento tumoral. El atezolizumab (un anticuerpo contra PD-L1) fue el primer fármaco aprobado en Estados Unidos para el carcinoma urotelial metastásico en más de dos décadas con base en una tasa de respuesta del 15% en los pacientes después de la aplicación de platino. Más adelante, el pembrolizumab (un anticuerpo contra PD-1) mejoró la supervivencia general de 7.4-10.3 meses en comparación con las opciones habituales de quimioterapia de segunda elección. Muchos otros fármacos PD-1/PD-L1 han generado respuestas clínicas en el carcinoma urotelial. Además, se están efectuando estudios clínicos que investigan combinaciones de inmunoterapia, quimioterapia y radiación. Por último, aprovechando el conocimiento molecular obtenido del proyecto TCGA, en los estudios clínicos también se investiga la función del tratamiento molecular dirigido en personas con carcinoma urotelial metastásico que alberga alteraciones genéticas específicas predictivas de beneficio clínico (p. ej., mutaciones activadoras *FGFR3* o fusiones genéticas). De manera colectiva, estas nuevas alternativas para el enfermo con carcinoma urotelial metastásico ofrecen esperanza a futuro de mejores resultados en todas las etapas.

LECTURAS ADICIONALES

Babjuk M *et al.*: EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol 2016; Available from http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041. Accessed December 3, 2016.

Cancer Genome Research Atlas Collaborators: Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 507:315, 2014.

Howlader N *et al.*: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Available from https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html. Accessed December 3, 2016.

Kamat AM *et al.*: Bladder cancer. Lancet 388:2796, 2016.

Knowles MA, Hurst CD: Molecular biology of bladder cancer: New insights into pathogenesis and clinical diversity. Nat Rev Cancer 15:25, 2015.

Rouprêt M *et al.*: European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 update. Eur Urol 68:868, 2015.

Siegel RL *et al.*: Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 66:7, 2016.

83 Enfermedades benignas y malignas de la próstata

Howard I. Scher, James A. Eastham

Los cambios benignos y malignos en la próstata se incrementan con la edad. Las autopsias de varones en la octava década de la vida muestran cambios hiperplásicos en más de 90% y cambios malignos en más de 70% de los individuos. La elevada prevalencia de estas enfermedades entre personas de edad avanzada, quienes a menudo tienen diferentes causas de morbilidad y mortalidad, obliga a un diagnóstico y tratamiento adaptados al riesgo; esto puede lograrse al considerar estas enfermedades como una serie de estados. Cada estado representa un punto de referencia clínico diferente para el cual pueden recomendarse los tratamientos con base en los síntomas actuales, el riesgo de desarrollar síntomas o muerte por la enfermedad en relación con la muerte por otras causas en un intervalo dado. Para los trastornos proliferativos benignos, los síntomas de polaquiuria, infección y posible obstrucción deben sopesarse contra los efectos secundarios y complicaciones de las intervenciones médicas o quirúrgicas. Para los cánceres de próstata, el riesgo de desarrollar la enfermedad, síntomas o muerte por el cáncer deben compararse contra las morbilidades de los tratamientos recomendados y las enfermedades preexistentes.

ANATOMÍA Y PATOLOGÍA

La próstata se ubica en la pelvis y está rodeada por el recto, vejiga, complejos venosos periprostático y dorsal y haces neurovasculares que participan en la función eréctil, así como el esfínter urinario que participa en el control pasivo de la micción. La próstata está compuesta por glándulas tuboalveolares ramificadas dispuestas en lóbulos rodeadas por estroma fibromuscular. La unidad acinar incluye un compartimiento epitelial constituido por células epiteliales, basales y neuroendocrinas y separadas por una membrana basal, así como por un compartimiento del estroma que incluye fibroblastos y células de músculo liso. El antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) y la fosfatasa ácida prostática (PAP, *prostatic acid phosphatase*) se producen en las células epiteliales. Las células epiteliales y del estroma expresan receptores de andrógenos (AR, *androgen receptors*) y dependen de los andrógenos para su crecimiento. La testosterona, el principal andrógeno circulante, es convertida por acción de la enzima 5α-reductasa a dihidrotestosterona en la glándula.

La porción periuretral de la glándula se incrementa de tamaño durante la pubertad y después de los 55 años de edad por el crecimiento de células no malignas en la zona de transición de la próstata que rodean a la uretra. La mayor parte de los cánceres se desarrolla en la zona periférica y los cánceres en esta ubicación pueden palparse durante el tacto rectal.

CÁNCER PROSTÁTICO

En Estados Unidos, en 2017 se diagnosticaron 161 360 casos de cáncer de próstata y 26 730 varones fallecieron por ello. El número absoluto de muertes por cáncer de próstata ha disminuido en los últimos 10 años, lo que se ha atribuido al uso amplio de las estrategias de detección con PSA. Sin embargo, la paradoja del tratamiento es que aunque uno de cada seis varones finalmente serán diagnosticados con enfermedad, y ésta permanece como la segunda causa de muerte por cáncer en varones, sólo un varón de cada 30 con cáncer prostático fallece por esa causa.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de ser diagnosticado con cáncer prostático se incrementa por un factor de 2.5 si un familiar de primer grado se vio afectado y por cinco años si dos o más han sido afectados. Los cálculos actuales son que casi 40% de los cánceres prostáticos de inicio reciente y 5-10% de todos los cánceres prostáticos son hereditarios. Igualados por edad, los varones afroamericanos tienen mayor incidencia y se presentan en una etapa más avanzada con los tumores de grado más alto y más agresivos. El riesgo más elevado en las familias se relaciona con el *locus* de susceptibilidad HPC1 (cáncer de próstata hereditario 1) en *RNASEL*. Los estudios de la asociación del genoma (GWAS, *genoma-wide association studies*) identificaron >40 focos de susceptibilidad al cáncer de próstata que se calcula que explican hasta 25% de los casos. Entre los genes implicados en variaciones en incidencia y resultados se hallan los po-

Biblioteca Médica Virtual

limorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single-nucleotide polymorphims*) en el receptor de la vitamina D en afroamericanos y variantes en el AR, CYP3A4, ambos involucrados en la desactivación de testosterona, así como CYP17, que está involucrado en la biosíntesis de esteroides.

La prevalencia de cánceres detectados en la autopsia es similar en todo el mundo, mientras que la incidencia de la enfermedad clínica varía. Así, los factores ambientales y dietéticos pueden participar en el crecimiento y progresión del cáncer prostático. El consumo de dietas ricas en grasa, como ácido α linoleico o los hidrocarburos aromáticos poliquísticos que se forman cuando se cocinan las carnes rojas, parecen incrementar el riesgo. Similar a lo que ocurre con el cáncer mamario en mujeres asiáticas, el riesgo de cáncer prostático en varones asiáticos se incrementa cuando se desplazan a países occidentales. Los factores de protección incluyen el consumo del isoflavonoide genisteína (que inhibe la 5α-reductasa), verduras crucíferas con isotiocianato sulforafano, licopeno encontrado en tomates, e inhibidores de la biosíntesis del colesterol (p. ej., estatinas). El desarrollo del cáncer de próstata es un proceso de varios pasos. Un cambio temprano es la hipermetilación del promotor del gen GSTP1, que conduce a la pérdida de la función de un gen que desintoxica los carcinógenos. El hallazgo de que muchos cánceres de próstata se desarrollan adyacentes a una lesión denominada PIA (*proliferative inflammatory atrophy*) sugiere que está implicada en la inflamación. No fumar, hacer ejercicio regularmente y mantener un peso corporal saludable reduce el riesgo de progresión.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO POR ESTADO CLÍNICO

La secuencia del cáncer de próstata, desde la aparición de una lesión preneoplásica e invasiva que se localiza en la glándula hasta una región metastásica que causa síntomas y, en última instancia, la muerte, puede durar décadas. A fin de limitar el exceso de diagnóstico de cánceres clínicamente insignificantes y para el tratamiento de la enfermedad en general, se consideran los riesgos competitivos en el contexto de una serie de estados clínicos **(fig. 83-1)**. Los estados se definen desde el punto de vista operacional con base en si se establece o no el diagnóstico de cáncer y, para los pacientes con diagnóstico, si hay o no metástasis detectables en los estudios de imagen y en las concentraciones medidas de testosterona en sangre. Con este método, un individuo se ubica en un estado y permanece en éste hasta que ocurre progresión. En cada valoración, la decisión de ofrecer tratamiento y la forma específica del mismo se basa en los riesgos impuestos por el cáncer con respecto a las causas de morbilidad y mortalidad que pueden estar presentes en el individuo. Mientras más avanzada es la enfermedad, más grande es la necesidad de tratamiento.

En individuos sin diagnóstico de cáncer, la decisión de someterse a pruebas para detectar cáncer se basa en la esperanza de vida estimada del individuo y, por separado, en la probabilidad de que exista un cáncer de importancia clínica. Para aquellos con diagnóstico de cáncer prostático, el modelo de estados clínicos toma en consideración la probabilidad de desarrollar síntomas o de fallecer por cáncer prostático. Así, un paciente con cáncer prostático localizado que se extirpó por medios quirúrgicos permanece en un estado de enfermedad localizada en tanto que las concentraciones de PSA permanezcan indetectables. El tiempo que permanece el individuo en un estado se vuelve una medida de eficacia de la intervención, aunque el efecto podría no ser valorable por años. Como muchos de los varones con cáncer activo no tienen riesgo para metástasis, síntomas o muerte, el modelo de estados clínicos permite la diferenciación entre la *curación* (la eliminación de todas las células cancerosas, el objetivo terapéutico primario cuando se trata la mayor parte de los cánceres) y el *control del cáncer*, en donde la evolución de la enfermedad se altera para ralentizarla o se ha alterado hasta el punto en que es poco probable que cause síntomas, metástasis o acorte la expectativa de vida del paciente. Desde el punto de vista del paciente, ambos resultados quizá sean vistos como equivalentes en términos terapéuticos, si se asume que el paciente no ha experimentado síntomas de la enfermedad o efectos del tratamiento para controlarla. Aun cuando hay recurrencia documentada, no siempre es necesario el tratamiento inmediato. Al diagnóstico, la necesidad de la intervención se basa en el ritmo en que se desarrolla la enfermedad en el individuo, respecto a la relación de riesgo-beneficio del tratamiento considerado.

SIN DIAGNÓSTICO DE CÁNCER

Prevención En la actualidad, ningún fármaco está aprobado para la prevención del cáncer de próstata. Los resultados de varios estudios grandes, doble ciego, aleatorios de quimioprevención han establecido a los inhibidores de la 5α-reductasa (5ARI, 5α-*reductase inhibitors*) como el tratamiento predominante para reducir el riesgo futuro del diagnóstico de cáncer de próstata. El estudio de prevención del cáncer de próstata (PCPT, *Prostate Cancer Prevention Trial*), en el que los varones >55 años recibieron placebo o la finasterida 5ARI, que inhibe la isoforma tipo 1, mostró reducción del 25% (intervalo de confianza de 95% 19-31%) en la incidencia de cáncer de próstata del 24% con placebo a 18% con finasterida. En REDUCE (*Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events Trial*), se encontró reducción en la incidencia del 25% con placebo al 20% con dutasterida ($p = 0.001$). La dutasterida inhibe las isoformas 5ARI tipo 1 y tipo 2. Si bien ambos estudios cumplieron con su finalidad, existía la preocupación de que la mayoría de los cánceres prevenidos era de bajo riesgo y que había una tasa ligeramente superior de cánceres clínicamente significativos (aquellos con un puntaje de Gleason más alto) en el grupo de tratamiento. Ninguno de los dos medicamentos está aprobado para la prevención de cáncer de próstata. En comparación, el estudio de prevención del cáncer con selenio y vitamina E (SELECT, *The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*), que incluyó varones afroamericanos ≥50 años y otros ≥55 años, no mostró diferencias en la incidencia de cáncer en pacientes que recibieron vitamina E (4.6%) o selenio (4.9%) solos o en combinación (4.6%) en relación con el placebo (4.4%). Se observó una falta similar de beneficio para la vitamina E, vitamina C y el selenio en el Physicians Health Study II.

Detección temprana y diagnóstico La necesidad de buscar el diagnóstico de cáncer de próstata debe equilibrar el beneficio de detectar y

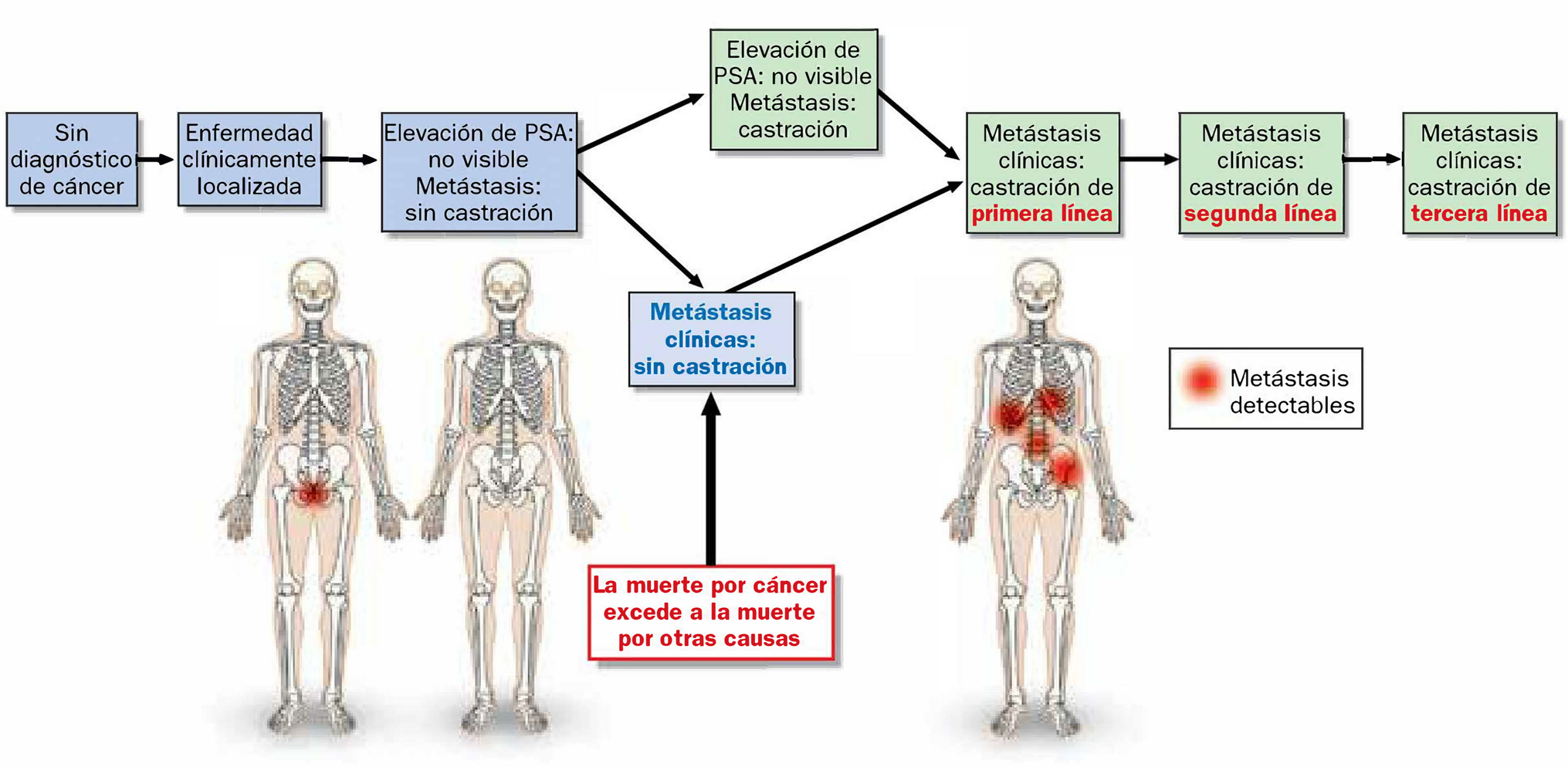


FIGURA 83-1 Estados clínicos del cáncer de próstata. PSA, antígeno prostático específico.

Biblioteca Médica Virtual

tratar cánceres clínicamente significativos que, si no se tratan, afectarían negativamente la calidad y duración de vida de los pacientes frente a la morbilidad vinculada con el sobrediagnóstico y sobretratamiento de cánceres clínicamente insignificantes que son altamente prevalentes en la población general. El mejor enfoque es a través de la toma de decisiones compartida entre el paciente y el médico. Las consideraciones para integrar el diagnóstico incluyen síntomas, DRE anormal o, más típicamente, un cambio en el nivel sérico de PSA o un nivel elevado del mismo. También se considera el riesgo genético. Los antecedentes urológicos deben centrarse en los síntomas de obstrucción a la salida de la orina, continencia, potencia o cambios en el patrón eyaculatorio.

EXPLORACIÓN FÍSICA El tacto rectal toma en consideración el tamaño de la próstata y su consistencia y las anomalías en la glándula o más allá de ésta. Muchos cánceres ocurren en la zona periférica y pueden palparse en el tacto rectal. Los carcinomas característicamente son duros, nodulares e irregulares, mientras que la induración también puede deberse a hipertrofia prostática benigna (BPH, *benign prostatic hyperplasia*) o cálculos. En términos generales, 20-25% de los varones con tacto rectal anormal tienen cáncer de próstata.

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO El antígeno prostático específico (peptidasa 3 relacionada con calicreína; *KLK3*) es una proteasa de serina relacionada con la calicreína que causa licuefacción del coágulo seminal. Se produce en las células epiteliales malignas y no malignas y, como tal, es específico de la próstata, no específico del cáncer prostático. Las concentraciones séricas también pueden incrementarse en casos de prostatitis y BPH. Las concentraciones séricas no se ven afectadas de manera significativa por el tacto rectal, pero la realización de biopsia prostática o cistoscopia puede incrementar las concentraciones de PSA hasta en 10 veces por 8-10 semanas. El PSA circulante en la sangre es inactivo y forma principalmente un complejo con el inhibidor de la proteasa α_1-antiquimotripsina y en la forma de PSA libre (no unido a proteínas). La formación de complejos entre PSA, α_2-macroglobulinemia u otros inhibidores de la proteasa es menos significativo. El PSA libre se elimina con rapidez de la sangre por filtración glomerular con una semivida estimada de 12-18 h. La eliminación de PSA unido a α_1-antiquimotripsina es lenta (semivida estimada de 1-2 semanas) porque es demasiado grande para eliminarse a través de los riñones. Luego de seis semanas de haber extirpado la próstata, las concentraciones deben ser indetectables. La tinción inmunohistoquímica para PSA puede utilizarse para establecer el diagnóstico de cáncer prostático.

La prueba de PSA fue aprobada por la FDA en 1994 para la detección temprana de cáncer prostático, y el uso amplio de esta prueba ha desempeñado una función importante en la proporción de varones diagnosticados con cánceres en etapas iniciales: más de 70-80% de los nuevos cánceres diagnosticados están clínicamente confinados al órgano. La concentración de PSA en sangre está fuertemente relacionada con el riesgo de resultados del cáncer de próstata. Una medición de PSA a los 60 años de edad se asocia (área bajo la curva [AUC] de 0.90) con riesgo de por vida de muerte por cáncer de próstata. La mayor parte de los cánceres de próstata (90%) ocurre en varones con concentraciones de PSA en el cuartil superior (>2 ng/mL), aunque sólo una pequeña proporción de pacientes con PSA >2 ng/mL desarrollará cáncer prostático letal. Pese a esto y a las reducciones en la tasa de mortalidad reportadas en grandes estudios clínicos de detección de cáncer de próstata con asignación al azar, el uso sistemático de la prueba es motivo de controversia.

La U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) revisó en 2012 la evidencia para la detección de cáncer de próstata y estableció recomendaciones claras contra la detección. Al otorgar un grado "D" en las recomendaciones de esta revisión, la USPSTF concluyó que "había una certeza moderada o elevada de que este servicio no produciría beneficios netos, o bien, que los daños sobrepasaban a los beneficios". En 2013, la American Urological Association (AUA) actualizó sus declaraciones de consenso con respecto a la detección de cáncer de próstata. Concluyó que la calidad de la evidencia para los beneficios de la detección era moderada para varones de 55-69 años de edad. Para varones fuera de este intervalo de edad se carece de evidencia de supuestos beneficios, pero permanecían los riesgos de la detección, lo que incluía el diagnóstico y tratamiento excesivos. La AUA recomendó que se considere la toma de decisiones compartidas para la detección con PSA en varones de 55-69 años, un grupo de edad para los cuales el beneficio puede sobrepasar los riesgos. Fuera de este intervalo de edad, no se recomienda la detección sistemática con PSA, con base en la evidencia disponible. Toda la guía está disponible en http://www.auanet.org/guidelines/early-detection-of-prostate-cancer-(2013-reviewed-and-validity-confirmed-2015). A partir de 2017, la USPSTF emitió una recomendación revisada con una calificación de "C" para la detección del cáncer de próstata basado en PSA para varones de 55-69 años de edad. Recomienda la toma de decisiones compartida para los varones de entre 55 y 69 años y no la recomiendan para los ≥70 años; esto ahora está más o menos de acuerdo con la guía AUA 2013. La USPSTF señala que el uso creciente de la vigilancia activa (observación con tratamiento selectivo retrasado) para el cáncer de próstata de bajo riesgo ha reducido los peligros de la detección.

Se cree que la implementación de las siguientes tres pautas mejorará aún más los resultados de la detección con PSA en Estados Unidos y tendrá un mayor impacto práctico en la salud de los varones que las recomendaciones de USPSTF y AUA que se basan casi exclusivamente en la edad. Primera, evitar las pruebas de PSA en varones con poco que ganar. No hay ninguna justificación para recomendar el examen de PSA en varones asintomáticos con una corta esperanza de vida; por tanto, los varones >75 años sólo deben someterse a pruebas en circunstancias especiales, como niveles de PSA más altos que la mediana medidos antes de los 70 años o salud general excelente. Además, debido a que un PSA basal es un fuerte predictor del riesgo futuro de cáncer de próstata letal, los varones con niveles bajos de PSA, por ejemplo <1 ng /mL, pueden someterse a pruebas con menos frecuencia, quizás cada cinco años, y la detección posiblemente finalice con la edad de 60 si el PSA se mantiene en ≤1 ng /mL. Los varones con PSA que están por encima de la mediana de la edad, pero por debajo de los umbrales de la biopsia, pueden ser aconsejados sobre su riesgo elevado y se les alienta a regresar para evaluación regular y valoración de riesgo más completa. Segunda, no tratar a quienes no lo necesitan. Las altas proporciones de varones con cáncer de próstata detectados no necesitan tratamiento inmediato y pueden controlarse con vigilancia activa. Tercera, remitir a los varones que sí necesitan tratamiento a centros hospitalarios de gran volumen. Aunque es claro que no es factible restringir el tratamiento exclusivamente a centros de gran volumen, cambiar las tendencias del tratamiento para que más pacientes sean tratados en dichos centros por proveedores de alto volumen mejora el control del cáncer y disminuye las complicaciones. El objetivo de la detección del cáncer de próstata debe ser maximizar los beneficios de la prueba de PSA y minimizar sus daños. Seguir las tres reglas señaladas debe continuar mejorando la relación entre daños y beneficios de la evaluación por PSA.

Los criterios con PSA utilizados para recomendar la biopsia prostática diagnóstica han evolucionado con el paso del tiempo. Sin embargo, con base en los puntos de referencia utilizados a menudo para la biopsia prostática (PSA total ≥4 ng/mL), la mayor parte de los varones con elevación de PSA no tiene evidencia histológica de cáncer de próstata al momento de la biopsia. Además, muchos varones con concentraciones de PSA por debajo de ese nivel de referencia poseen células cancerosas en la próstata. La información del estudio PCPT demostró que no existe una cifra de PSA por debajo de la cual el riesgo de cáncer de próstata sea de cero. Así, las concentraciones de PSA establecen la probabilidad de que un varón presente cáncer si se somete a biopsia prostática. El objetivo es incrementar la sensibilidad de la prueba para varones más jóvenes con mayor probabilidad de fallecer por esta enfermedad y para reducir la frecuencia de detección de cánceres de potencial maligno bajo en varones de edad avanzada que probablemente fallecerán por otras causas. Los pacientes con prostatitis sintomática deben recibir un ciclo de antibióticos antes de la biopsia; sin embargo, se desalienta de forma enérgica el uso sistemático de antibióticos en varones asintomáticos con aumento de las concentraciones de PSA.

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE SEGUNDA LÍNEA La prueba 4Kscore® (OPKO Lab, Nashville, TN) mide cuatro calicreínas específicas de la próstata (PSA total, PSA libre, PSA intacto y calicreína humana 2). Los resultados se combinan con información clínica en un algoritmo que estima el porcentaje de riesgo de que un individuo albergue un cáncer de próstata agresivo si ese sujeto opta por una biopsia de próstata. También se ha demostrado que la prueba 4Kscore identifica la probabilidad de que un individuo desarrolle cáncer de próstata agresivo, definido como patología de cáncer de próstata de alto grado y/o resultados clínicos malos de cáncer de próstata, dentro de los 20 años.

El Índice de salud de la próstata (PHI™, Prostate Health Index, hecho por Innovative Diagnostic Laboratory, Richmond, VA) es una prueba de sangre que estima el riesgo de tener cáncer de próstata. La prueba PHI es una combinación del PSA libre, PSA total y [-2]proPSA, isoforma del PSA libre; estas tres pruebas se combinan en una fórmula que calcula la puntuación PHI. La puntuación de PHI es un mejor predictor de cáncer de próstata que la prueba de PSA total sola o sólo la prueba de PSA libre.

BIOPSIA DE PRÓSTATA El diagnóstico de cáncer se establece mediante biopsia con aguja guiada por imágenes. La visualización directa por ultrasonido transrectal (TRUS, *transrectal ultrasound*), la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) o la fusión del ultrasonido y las imágenes de

Biblioteca Médica Virtual

MRI aseguran que se muestreen todas las áreas de la glándula, incluidas las áreas sospechosas. Los esquemas contemporáneos aconsejan biopsia de 12 lugares con aguja gruesa con patrón extendido que incluye muestreo de la zona periférica, así como del nódulo palpable o muestreo de un sitio sospechoso guiado por imágenes. Debido a que la biopsia de próstata está sujeta a errores de muestreo, a los varones con PSA anormal y biopsia negativa se les recomienda someterse a pruebas adicionales que pueden incluir prueba 4Kscore, PHI, MRI de próstata y/o repetir biopsia.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LA BIOPSIA Cada biopsia por sacabocado se examina en busca de cáncer, y la cantidad de cáncer se cuantifica con base en la longitud del cáncer en el centro de la glándula y el porcentaje del centro de la glándula afectado. De los cánceres identificados, >95% son adenocarcinomas; el resto son células tumorales epidermoides o transicionales o, rara vez, carcinosarcomas. Las metástasis a la próstata son poco comunes, pero en algunos casos los cánceres de colon o los tumores de células transicionales de la vejiga invaden la glándula por extensión directa.

Cuando el cáncer de próstata se diagnostica, se asigna una medición de la agresividad histológica utilizando el *sistema de gradación de Gleason*, en el cual el patrón histológico glandular dominante y secundario se califican del 1 (bien diferenciados) al 5 (indiferenciados) y se suman para dar una calificación total de 2 a 10 para cada tumor. El área menos diferenciada del tumor (es decir, el área con la mayor calificación histológica) a menudo determina la conducta biológica. También se registra la presencia o ausencia de invasión perineural y diseminación extracapsular.

Con los años, el sistema de clasificación de Gleason ha sufrido varios cambios. En la actualidad, los puntajes totales de Gleason 2 a 5 ya no se asignan y en la práctica al puntaje total más bajo ahora se le asigna un 6, aunque la escala continúa en el rango de 2 a 10. Esto lleva a la suposición lógica pero incorrecta por parte de los pacientes de que su cáncer Gleason 6 está en el medio de la escala, lo que provoca el temor de que su enfermedad sea grave y la suposición de que es necesario el tratamiento a pesar de que el puntaje Gleason 6 es realmente un riesgo favorable. Para abordar estos problemas, se desarrolló un nuevo sistema grupal de cinco grados:

Grupo de grado 1 (puntaje Gleason ≤6)
Grupo de grado 2 (puntaje Gleason 3 + 4 = 7)
Grupo de grado 3 (puntaje Gleason 4 + 3 = 7)
Grupo de grado 4 (puntaje Gleason 4 + 4 = 8)
Grupo de grado 5 (puntajes Gleason 9 y 10)

El nuevo sistema simplifica la clasificación del cáncer de próstata, clasifica de forma apropiada el riesgo más bajo como el Grupo de grado 1 (en lugar del puntaje de Gleason 6) y predice con precisión el pronóstico.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER PROSTÁTICO El sistema de estadificación del tumor, ganglios linfáticos (*nodes*) y metástasis (TNM) incluye categorías para los cánceres identificados sólo con base en un PSA anormal (T1c), aquellos con una lesión palpable, pero limitada a la glándula (T2) y aquellos que se extienden fuera de la glándula (T3 y T4) **(cuadro 83-1, fig. 83-2)**. El tacto rectal sólo es inexacto para determinar la extensión de la enfermedad en la glándula, la presencia o ausencia de invasión capsular, la afección de las vesículas seminales y la extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos. Como el tacto rectal es inadecuado para la estadificación, el sistema de estadificación TNM se modificó para incluir los resultados de los estudios de imagen; por desgracia, ninguna prueba aislada ha demostrado indicar con precisión la etapa o la presencia de enfermedad confinada al órgano, la afección de las vesículas seminales o la diseminación a ganglios linfáticos.

La TRUS es una técnica de imagen que se utiliza a menudo para valorar el tumor primario, pero su principal uso es para dirigir las biopsias de próstata, no para la estadificación. Ningún dato en la TRUS indica de manera consistente cáncer con certeza. La CT carece de sensibilidad y especificidad para detectar extensión extraprostática y es inferior a la MRI para la visualización de ganglios linfáticos. En términos generales, la MRI es superior a la CT para detectar cáncer en la próstata y para valorar la extensión local de la enfermedad. La MRI con ponderación T1 produce una señal intensa en la grasa periprostática, plexo venoso periprostático, tejidos perivesiculares, ganglios linfáticos y médula ósea. La MRI con ponderación T2 demuestra la estructura interna de la próstata y vesículas seminales. La mayor parte de los cánceres tiene señal baja, mientras que la zona periférica normal tiene señal elevada, aunque la técnica carece de sensibilidad y especificidad. La MRI también es útil para la planificación de la cirugía y de la radioterapia.

La gammagrafía ósea se utiliza para valorar la diseminación a sitios óseos. La prueba es sensible pero relativamente inespecífica porque las áreas de incremento de la captación no siempre están relacionadas con enfermedad metastásica. Las fracturas en consolidación, artritis, enfermedad de Paget y otras enfermedades también causan captación anormal. La gammagrafía ósea positiva verdadera es poco común con cifras de PSA <10 ng/mL, a menos que el tumor sea de alta malignidad.

CUADRO 83-1 Clasificación TNM

Sistema de estadificación TNM para el cáncer de próstata[a]	
Tx	No puede valorarse tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Enfermedad localizada	
T1	Tumor no manifiesto en la clínica, no es palpable ni visible en los estudios de imagen
T1a	Tumor incidental detectado en estudio histológico en ≤5% del tejido extirpado; no palpable
T1b	Tumor incidental detectado en estudio histológico en >5% del tejido extirpado
T1c	Tumor identificado en biopsia con aguja (p. ej., por elevación de PSA)
T2	Tumor confinado a la próstata[b]
T2a	El tumor afecta la mitad de uno de los lóbulos o menos
T2b	El tumor afecta más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos
T2c	El tumor afecta ambos lóbulos
Extensión local	
T3	El tumor se extiende través de la cápsula prostática[c]
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b	El tumor invade las vesículas seminales
T4	El tumor se encuentra fijo o invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales, como el esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores, pared pélvica o varias a la vez
Enfermedad metastásica	
N1	Ganglios linfáticos regionales positivos
M1	Metástasis distantes

[a] Revisado de SB Edge *et al.* (eds): *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York, Springer, 2010. [b] El tumor que se encuentra en uno o en ambos lóbulos en la biopsia con aguja, pero que no es palpable ni visible de manera fiable en estudios de imagen se clasifica como T1c. [c] Invasión hacia el ápice de la próstata o al interior de la cápsula prostática (pero no más allá) no se clasifica como T3, sino como T2.

PSA, antígeno prostático específico; TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis.

TRATAMIENTO

Cáncer de próstata clínicamente localizado

Se trata de aquellos que parecen no acompañarse de metástasis después de que se han realizado los estudios de estadificación. Los pacientes con enfermedad clínicamente localizada se tratan con prostatectomía radical, radioterapia o vigilancia activa. La elección del tratamiento requiere la consideración de varios factores: la presencia de síntomas, la probabilidad de que un tumor no tratado afecte de manera adversa la calidad o duración de la supervivencia y, por tanto, se requiera tratamiento y la probabilidad de que el tumor pueda ser curado con una sola modalidad terapéutica dirigida a la próstata o que podría requerir tratamiento local y sistémico para lograr la curación.

Los datos de la literatura (como el estudio ProtecT) no proporcionan pruebas claras de la superioridad de ninguna forma del tratamiento local en relación con otra. Esto se debe a la falta de estudios aleatorios prospectivos, a las preferencias de referencia y a las preferencias de los médicos, a la variación en la experiencia de los equipos de tratamiento y a las diferencias en las finalidades de los estudios y a las definiciones de control del cáncer. Con frecuencia, se usa la supervivencia libre de recaída con el PSA porque el efecto en la progresión metastásica o la supervivencia puede no ser evidente durante años. Para muchos pacientes, sin embargo, la recurrencia de PSA no significa necesariamente que la enfermedad vaya a causar síntomas o acorte la supervivencia. Después de la cirugía radical para eliminar todo el tejido prostático, el PSA podría volverse indetectable en sangre en seis semanas. Si el PSA permanece o se torna detectable después de la prostatectomía radical, debe considerarse que el paciente tiene enfermedad persistente. Por el contrario, después de la radioterapia el PSA no se torna indetectable porque los elementos no malignos residuales de la

Biblioteca Médica Virtual

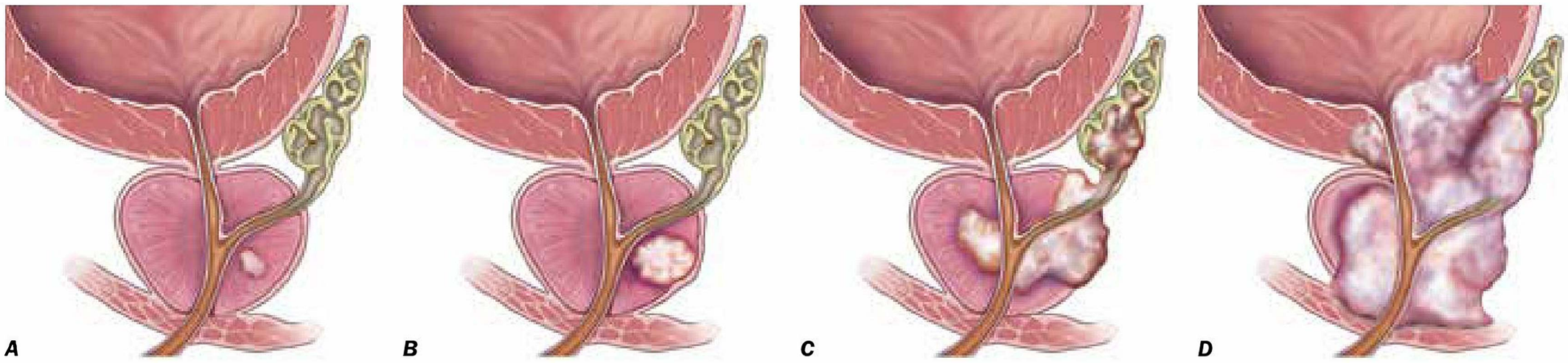


FIGURA 83-2 Etapas T del cáncer de próstata. ***A.*** T1, tumor no aparente en la clínica, no es palpable ni visible en los estudios de imagen; ***B.*** T2, tumor confinado a la próstata; ***C.*** T3, el tumor se extiende a través de la cápsula prostática y puede invadir las vesículas seminales; ***D.*** T4, el tumor se encuentra fijo o invade estructuras adyacentes. Alrededor de 80% de los pacientes se presenta con enfermedad local (T1 y T2), lo cual se asocia con tasas de supervivencia a cinco años de 100%. Otro 12% de los pacientes tiene enfermedad regional (T3 y T4 sin metástasis), lo que también se asocia con tasas de supervivencia a cinco años de 100%. Alrededor de 4% de los pacientes acuden con enfermedad distante (T4 con metástasis), lo que se asocia con supervivencia a cinco años de 30% (3% de los pacientes permanecen sin gradación). *(Datos de AJCC, http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html. Figura © Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Medical Graphics; con autorización.)*

glándula continúan produciendo PSA incluso si todas las células cancerosas han sido eliminadas. De la misma forma, el control del cáncer no está bien definido para pacientes tratados con vigilancia activa, porque las concentraciones de PSA continuarán elevándose en ausencia de tratamiento. Otros resultados son el tiempo objetivo para la progresión (local o sistémica), supervivencia específica para cáncer y supervivencia general; sin embargo, estos resultados pueden tomar años para su valoración.

Cuanto más extensa sea la enfermedad local, mayor es la probabilidad de afectación ganglionar regional incluso cuando los estudios de imagen son normales, menor es la probabilidad de control local y mayor es la probabilidad de recaída sistémica. Más importante es que en las categorías T1, T2 y T3 de la enfermedad son cánceres con diversos pronósticos. Algunos tumores T3 son curables con tratamiento dirigido sólo a la próstata y algunas lesiones T1 tienen probabilidad alta de recaída sistémica, que requiere de tratamiento local y sistémico para lograr la curación. En particular, para los cánceres T1c la etapa sola es inadecuada para pronosticar los resultados y elegir el tratamiento; deben tomarse en consideración otros factores.

Para valorar mejor el riesgo y guiar la selección del tratamiento, muchos grupos han desarrollado modelos pronósticos o nomogramas que utilizan la combinación de la etapa T clínica inicial, la calificación de Gleason de la biopsia, el número de sitios de biopsia en que el cáncer es detectado y la concentración inicial de PSA. Algunos utilizan puntos de referencia aislados (PSA <10 o ≥10 ng/mL; calificación de Gleason ≤6, 7 o ≥8); otros emplean nomogramas que utilizan PSA y la calificación de Gleason como variables continuas. Se han reportado más de 100 nomogramas que pronostican *a*) la probabilidad de que haya cáncer prostático de importancia clínica, *b*) la extensión de la enfermedad (confinada al órgano en comparación a no confinada al órgano, ganglios negativos o positivos) o *c*) la probabilidad de éxito del tratamiento para regímenes locales específicos utilizando variables previas al tratamiento. Existe controversia considerable sobre qué constituye el "alto riesgo" con base en la probabilidad esperada de éxito o de fracaso; en tales situaciones, los nomogramas y modelos de predicción tienen limitaciones. Es motivo de controversia exactamente cuál es la probabilidad de éxito o fracaso que puede llevar a un médico a recomendar y a un paciente a buscar métodos alternativos. Como un ejemplo, podría ser apropiado recomendar la cirugía radical para pacientes jóvenes con baja probabilidad de curación. Los nomogramas se han refinado de manera continua para incorporar parámetros clínicos adicionales, determinantes biológicos y un año de tratamiento, lo cual puede afectar los resultados, lo que hace de la toma de decisiones terapéuticas un proceso dinámico.

La frecuencia de eventos adversos varía con la modalidad terapéutica y la experiencia del equipo tratante. Por ejemplo, después de prostatectomía radical las tasas de incontinencia varían de 2-47% y las tasas de impotencia de 25-89%. Parte de la variabilidad se relaciona con la forma en que se definen las complicaciones y si el paciente o el médico reportan el evento. El tiempo de valoración también es importante. Después de la cirugía, la impotencia es inmediata pero puede corregirse con el paso del tiempo, mientras que con la radioterapia la impotencia no ocurre de inmediato, pero se desarrolla con el paso del tiempo. De mayor preocupación para los pacientes son los efectos sobre la continencia, potencia sexual y función intestinal.

Prostatectomía radical El objetivo de la prostatectomía radical es extirpar el cáncer por completo con bordes quirúrgicos limpios, para conservar la continencia al tiempo que se conserva el esfínter externo y se preserva la potencia al respetar los nervios autónomos en los haces neurovasculares. El procedimiento se recomienda para pacientes con esperanza de vida de 10 años o más y se realiza a través de un acceso retropúbico o perineal o a través de un acceso laparoscópico a mano o con cirugía de mínima invasión asistida con robot quirúrgico. Pueden predecirse los resultados utilizando nomogramas posoperatorios que consideran factores previos al tratamiento y los datos patológicos al momento de la intervención quirúrgica. La falla del PSA suele definirse como una concentración superior a 0.1-0.2 ng/mL. Se carece de criterios específicos para guiar la selección de un método sobre otro. La cirugía de mínima invasión a menudo ofrece la ventaja de menor estancia hospitalaria y reducción de la hemorragia. Las tasas de control de cáncer, recuperación de la continencia y de la función eréctil son comparables entre los procedimientos abiertos o con cirugía de mínima invasión. El cirujano individual, más que el acceso quirúrgico utilizado, es más importante para determinar los resultados después de la intervención quirúrgica.

En un intento por mejorar los resultados de la cirugía para pacientes con alto riesgo se ha explorado el tratamiento hormonal neoadyuvante con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), utilizando diversas definiciones. Los resultados de varios estudios clínicos grandes que estudiaron el agotamiento de andrógenos por tres u ocho meses antes de la cirugía demostraron que las concentraciones de PSA sólo disminuyeron en 96%, el volumen prostático disminuyó en 34% y la tasa de bordes quirúrgicos positivos disminuyó de 41 a 17%. Por desgracia, las hormonas no produjeron mejoría en la supervivencia sin recaída de PSA.

Los factores relacionados con la continencia después de prostatectomía radical incluyen edad avanzada y longitud de la uretra, lo que afecta la capacidad de conservar la uretra más allá del vértice en el esfínter distal. La habilidad y experiencia del cirujano también son factores importantes.

La recuperación de la función eréctil se asocia con individuos más jóvenes, calidad de las erecciones antes de la operación y la ausencia de daño a los haces neurovasculares. En términos generales, se inicia la recuperación de la función eréctil casi seis meses después de la operación si se conservan ambos haces neurovasculares. La potencia se reduce a la mitad si se sacrificó al menos un haz neurovascular. En términos generales, con la disponibilidad de fármacos como el sildenafilo, las inserciones intrauretrales de alprostadil y las inyecciones intracavernosas de vasodilatadores, muchos pacientes recuperan una función sexual satisfactoria.

Radioterapia La radioterapia se administra con haz externo, por fuentes radiactivas implantadas en la glándula o por la combinación de las dos técnicas.

Radioterapia externa La radioterapia externa contemporánea de intensidad modulada (IMRT) con haz externo permite dar forma a la dosis y favorece la administración de dosis más altas a la próstata y reducción drástica de la exposición del tejido normal en comparación con el tratamiento conformal tridimensional solo. Tales avances han permiti-

Biblioteca Médica Virtual

do la administración segura de dosis >80 Gy y han ocasionado tasas más elevadas de control local y menos efectos secundarios.

El control del cáncer después de la radioterapia se ha definido por varios criterios, lo que incluye una reducción en PSA <0.5 o 1 ng/mL, concentraciones de PSA "que no se incrementan" y biopsia de próstata negativa dos años después de completar el tratamiento. La definición estándar actual de falla bioquímica (definición de Phoenix) es el incremento en el PSA ≥2 ng/mL más elevado que la concentración más baja de PSA lograda. La fecha del fracaso es al momento de realizar la prueba y no de manera retrospectiva.

La dosis de radiación es crítica para la erradicación del cáncer prostático. En un estudio representativo se logró un nadir de PSA <1.0 ng/mL en 90% de los pacientes que recibían 75.6 u 81.0 Gy en comparación con 76 y 56% de aquellos que recibieron 70.2 y 64.8 Gy, respectivamente. Las tasas de biopsia positivas a 2.5 años fueron de 4% para aquellos tratados con 81 Gy en comparación con 27 y 36% para aquellos que recibieron 75.6 y 70.2 Gy, respectivamente.

Más recientemente se evaluaron los esquemas de hipofraccionamiento, que utilizan menos sesiones de dosis elevadas de radiación, y muestran buenas tasas de control del cáncer con base en biopsias posteriores al tratamiento que no muestran evidencia de cáncer, sin aumento aparente en la morbilidad relacionada con el tratamiento. Los tratamientos hipofraccionados pueden variar desde tan sólo cinco sesiones hasta más de 26; ambos regímenes representan reducciones sustanciales en la longitud del tratamiento.

En múltiples estudios clínicos se evaluó el uso del tratamiento de privación de andrógenos (ADT, *androgen deprivation therapy*) en combinación con la radiación. En pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, la ADT de ciclo corto (seis meses), cuando se combina con radioterapia externa, demostró mejoras significativas en la supervivencia general. En pacientes con enfermedad de alto riesgo, los cursos más largos de ADT (18-36 meses) demostraron ser superiores a los más cortos y representan el estándar actual de atención cuando se combinan con radioterapia.

El tratamiento hormonal neoadyuvante antes de la radioterapia tuvo por objeto disminuir el tamaño de la próstata y, en consecuencia, reducir la exposición de los tejidos normales a la dosis total de radiación, lo que incrementa las tasas de control local y disminuye la tasa de fallas sistémica. La hormonoterapia a corto plazo puede reducir los efectos tóxicos y mejorar las tasas de control local, pero se necesita tratamiento a largo plazo (2-3 años) para prolongar el tiempo de falla de PSA y reducir el riesgo de enfermedad metastásica en varones con cáncer de alto riesgo. El impacto en la supervivencia ha sido menos claro.

El estudio *Prostate Testing for Cancer and Treatment* (ProtecT) investigó los efectos de la vigilancia activa, prostatectomía radical, y radioterapia radical con hormonas en los resultados reportados por los pacientes en varones diagnosticados con cáncer de próstata de riesgos bajo e intermedio (aproximadamente 75% con puntaje Gleason 6 o Gleason Grupo de grado 1). Se compararon los resultados de 1 643 varones que completaron cuestionarios antes del diagnóstico, a los 6 y 12 meses, y anualmente. De los tres tratamientos, la prostatectomía tuvo el mayor efecto negativo sobre la función sexual y la continencia urinaria, y aunque hubo alguna recuperación, estos resultados se mantuvieron peores en el grupo de prostatectomía que en los otros grupos a lo largo del estudio. El efecto negativo de la radioterapia sobre la función sexual fue mayor a los seis meses, pero ésta se recuperó un poco y se estabilizó a partir de entonces; la radioterapia tuvo poco efecto sobre la continencia urinaria. La función sexual y urinaria disminuyó gradualmente en el grupo de vigilancia activa. La función intestinal fue peor en el grupo de radioterapia a los seis meses que en los otros grupos, pero luego se recuperó un poco, a excepción de la frecuencia creciente de heces con sangre; esta función no se modificó en los otros grupos. La micción y la nocturia fueron peores en el grupo de radioterapia a los seis meses, pero luego se recuperaron en su mayoría y fueron similares a los otros grupos después de 12 meses. Los efectos en la calidad de vida fueron similares a los cambios reportados en la función. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en las medidas de ansiedad, depresión o calidad de vida relacionada con la salud o relacionada con el cáncer en general.

Braquiterapia La braquiterapia es la implantación directa de fuentes radiactivas (semillas) en la próstata. Se basa en el principio de que el depósito de energía de radiación en los tejidos disminuye en función del cuadrado de la distancia a partir de la fuente **(cap. 69)**. El objetivo es suministrar radiación intensiva a la próstata, reduciendo la exposición a los tejidos circundantes. La técnica estándar actual logra una distribución de la dosis más homogénea al colocar implantes de acuerdo a una plantilla individualizada con base en la valoración por estudios de imagen del cáncer y dosimetría optimizada por computadora. La implantación se realiza por vía transperineal como un procedimiento ambulatorio con estudios de imagen en tiempo real.

La mejoría en las técnicas de braquiterapia ha ocasionado menos complicaciones y una reducción notable en las tasas de falla local. En una serie de 197 pacientes vigilados por una mediana de tres años, la supervivencia sin recaída por PSA actuarial a cinco años para pacientes con concentraciones de PSA previas al tratamiento de 0-4, 4-10 y >10 ng/mL fueron de 98, 90 y 89%, respectivamente. En reportes separados de 201 pacientes sometidos a biopsias después del tratamiento, 80% fueron negativas, 17% fueron indeterminadas y 3% fueron positivas. El resultado no cambió con la vigilancia a largo plazo. No obstante, muchos médicos consideran que la implantación debe reservarse para pacientes con características de pronóstico bueno o intermedio.

La braquiterapia es bien tolerada, aunque la mayor parte de los pacientes experimenta polaquiuria y urgencia que puede persistir por varios meses. Se ha observado incontinencia en 2-4% de los casos y tasas más elevadas de complicaciones en pacientes sometidos a TURP previo, mientras que aquellos con síntomas obstructivos al inicio se encuentran en mayor riesgo de retención y síntomas miccionales persistentes; hay proctitis en <2% de los pacientes.

Vigilancia activa Aunque el cáncer de próstata es la forma más común de cáncer que afecta a varones en Estados Unidos, los pacientes se están diagnosticando en etapas más tempranas y más a menudo se presentan con enfermedad en etapas iniciales. La vigilancia activa, descrita anteriormente como *espera vigilada o tratamiento diferido*, evolucionó de 1) estudios que evaluaron de manera predominante a varones ancianos con tumores bien diferenciados que no demostraron progresión clínicamente significativa por periodos prolongados, 2) reconocimiento del contraste entre incidencia y mortalidad específica por la enfermedad, 3) la alta prevalencia de cánceres en la autopsia y 4) un esfuerzo para reducir el sobretratamiento y los efectos colaterales relacionados con el tratamiento. En la práctica, la vigilancia activa es el tratamiento recomendado para pacientes con cánceres de baja agresividad que pueden seguirse de manera segura a intervalos fijos con DRE, mediciones de PSA, imágenes (por lo general con MRI de próstata), y repetición de biopsias de próstata según lo necesario hasta que los cambios histopatológicos o serológicos de progresión ameriten tratamiento con intención curativa.

La selección de casos es crucial y un área de intenso estudio es la determinación de parámetros clínicos que pronostiquen la agresividad del cáncer y que puedan utilizarse en varones selectos. En una serie de prostatectomías, se calculó que 10 a 15% de los individuos tratados tenían enfermedad "insignificante". Un grupo de criterios incluyó a varones con tumores clínicos T1c con calificación de Gleason de 6 (Grupo de grado 1) en la biopsia prostática, lo que incluyó tres o menos muestras, cada una de las cuales tenía una afectación <50% por el tumor y densidad de peso menor de 0.15.

Las preocupaciones sobre la vigilancia activa incluyen la capacidad limitada para predecir los resultados histopatológicos con biopsia con aguja, incluso cuando se obtienen múltiples muestras por sacabocado, la identificación de enfermedad de múltiples focos y la posibilidad de pasar por alto oportunidades para curar la enfermedad. Los nomogramas para ayudar en la predicción sobre los pacientes que pueden tratarse con seguridad con vigilancia activa aún deben refinarse y conforme mejore su precisión pronóstica, sería de anticiparse que más pacientes serán elegibles.

ELEVACIÓN DE PSA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO LOCAL DEFINITIVO

Existe un grupo de pacientes cuya única manifestación de la enfermedad es el incremento en las concentraciones de PSA después de la cirugía, de la radioterapia o de ambas. Por definición, no existe evidencia de enfermedad en los estudios de imagen; en estos pacientes el aspecto central es conocer si el incremento en el PSA es consecuencia de enfermedad persistente en el sitio primario, enfermedad sistémica o ambas. En teoría, la enfermedad en el sitio primario puede ser curable con tratamiento local adicional.

La decisión de recomendar radioterapia después de la prostatectomía se guía por los hallazgos anatomopatológicos en la cirugía y MRI de la próstata o lecho prostático, ya que la CT y la gammagrafía ósea con radionuclidos suelen ser poco informativas. Otros recomiendan que se

Biblioteca Médica Virtual

obtenga una biopsia de la unión uretrovesical antes de considerar la radiación. Los nuevos trazadores para PET como C-11 colina, F-18 fluciclovina (ambos aprobados por la FDA) y F-18 o Ga-68 PSMA (antígeno de membrana específico de la próstata) son más sensibles y pueden detectar enfermedad de bajo volumen en el lecho de próstata u otros sitios para informar mejor la decisión de recomendar tratamientos locales adicionales. Las tasas de detección, tanto dentro como fuera del lecho prostático, se correlacionan con el nivel absoluto de PSA. Los factores que predicen la respuesta para la radioterapia de rescate son bordes quirúrgicos positivos, calificación de Gleason baja en la muestra de prostatectomía radical, intervalo prolongado de la cirugía a la detección de PSA, tiempo lento de duplicación de las concentraciones de PSA y bajas concentraciones de PSA (<0.5-1 ng/mL) al momento del tratamiento con radiación. La radioterapia por lo general no se recomienda si hubo elevación persistente de PSA después de la cirugía, lo que suele indicar que la enfermedad se ha diseminado fuera del área del lecho prostático y que es poco probable que se controle con la radioterapia. Al igual que para otros estados patológicos, existen nomogramas para predecir la probabilidad de éxito.

Para pacientes con incremento de PSA después de la radioterapia, el tratamiento local de rescate puede considerarse si la enfermedad era "curable" al momento del diagnóstico, si se ha documentado enfermedad persistente por biopsia de la próstata y si no se observa enfermedad en el lecho o metastásica en los estudios de imagen, como la PET. Por desgracia, la selección de casos se define mal en la mayor parte de las series y la morbilidad es significativa. Las opciones incluyen prostatectomía radical de rescate, quimioterapia de rescate, radioterapia de rescate y electroporación irreversible de rescate.

El incremento en las concentraciones de PSA después de cirugía o radioterapia puede indicar enfermedad subclínica o micrometastásica con o sin recurrencia local. En tales casos, la necesidad de tratamiento depende, en parte, de la probabilidad estimada de que el paciente desarrolle enfermedad metastásica clínicamente detectable y en qué marco de tiempo. No siempre se requiere el tratamiento inmediato, lo que se ha demostrado en una serie de pacientes que no recibieron tratamiento sistémico hasta que se documentó enfermedad metastásica. En términos generales, la mediana de tiempo para la progresión metastásica con estudios de imagen fue de ocho años y 63% de los pacientes con incremento de las concentraciones de PSA permanecieron sin metástasis a los cinco años. Los factores relacionados con la progresión incluyeron calificación de Gleason de la muestra de prostatectomía radical, tiempo de recurrencia y tiempo para la duplicación de las concentraciones de PSA. Para aquellos con calificación de Gleason ≥8, la probabilidad de progresión metastásica fue de 37, 51 y 71% a tres, cinco y siete años, respectivamente. Si el tiempo de recurrencia fue <2 años y el tiempo de duplicación del PSA fue prolongado (>10 meses), la proporción con enfermedad metastásica a los mismos intervalos fue de 23, 32 y 53% en comparación con 47, 69 y 79% si el tiempo de duplicación era corto (<10 meses). Los tiempos de duplicación de PSA también son pronósticos para la supervivencia. En una serie, todos los pacientes que fallecieron por la enfermedad tuvieron tiempos de duplicación de PSA de tres meses o menos.La mayor parte de los médicos recomienda el tratamiento si el tiempo de duplicación de PSA es de 12 meses o menos. Una dificultad para predecir el riesgo de diseminación metastásica, de aparición de síntomas o muerte por enfermedad en el estado de incremento de PSA es que la mayor parte de los pacientes recibe alguna forma de tratamiento antes de desarrollar metástasis. No obstante, continúan refinándose los modelos de predicción.

ENFERMEDAD METASTÁSICA: SIN CASTRACIÓN

El estado de la *enfermedad metastásica sin castración* incluye a los varones con metástasis visibles en un estudio de imágenes en el momento del diagnóstico o después del (los) tratamiento(s) local(es), y niveles de testosterona sin castración (>150 ng/100 mL). Los síntomas de la enfermedad metastásica incluyen dolor por diseminación ósea, aunque muchos pacientes son asintomáticos a pesar de la diseminación extensa. Menos comunes son los síntomas relacionados con la infiltración de la médula por tumor (mieloptisis), coagulopatía o compresión de la médula espinal.

El tratamiento estándar es agotar/reducir los andrógenos por medios médicos o quirúrgicos; este último es el menos aceptable por los pacientes. Un tratamiento menos utilizado es bloquear la unión de andrógenos a AR con antiandrógenos. Más del 90% de las hormonas masculinas se origina en los testículos; <10% se sintetiza en la glándula suprarrenal **(fig. 83-3)**. Se mostraron los beneficios de supervivencia

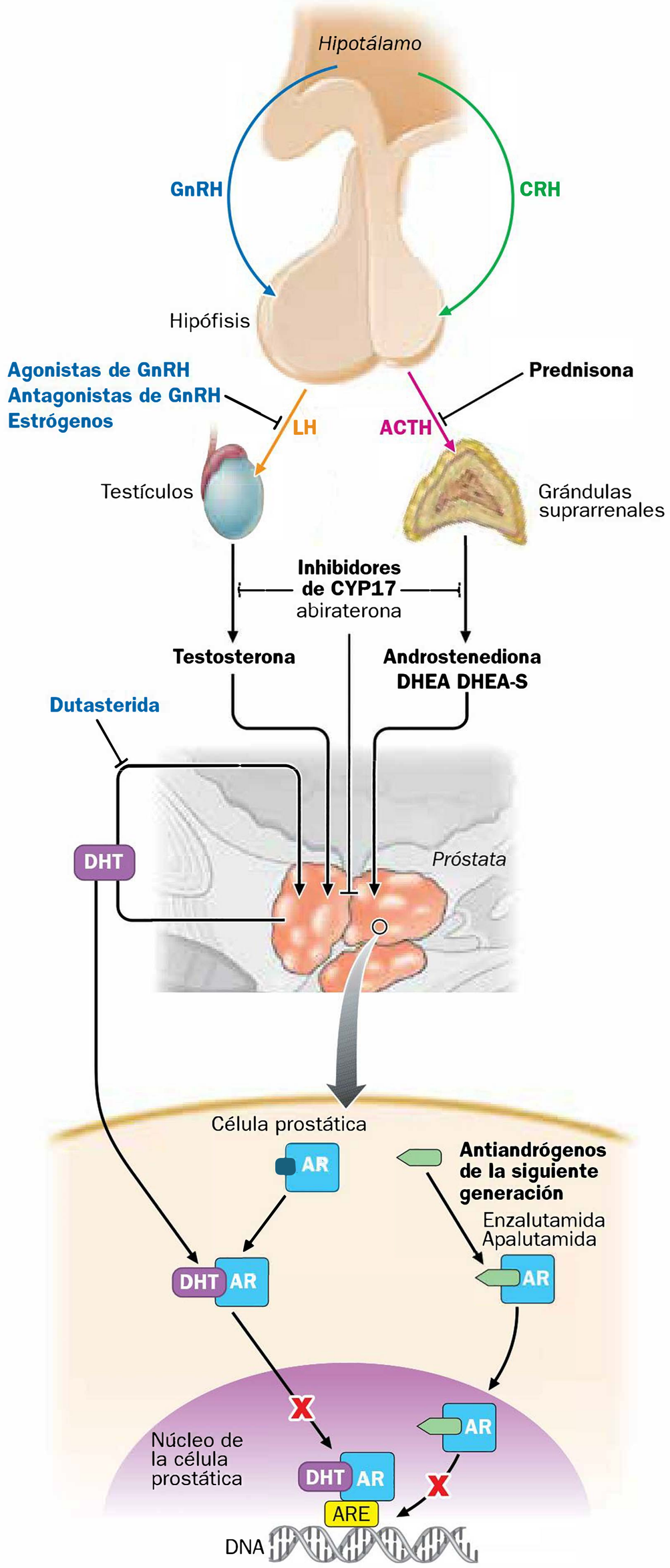


FIGURA 83-3 Sitios de acción de los diferentes tratamientos hormonales. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AR, receptor de andrógenos; ARE, elementos de respuesta a los andrógenos; CRH, hormona liberadora de corticotropina; DHEA, dehidroepiandrosterona; DHEA-S, sulfato de dehidroepiandrosterona; DHT, dihidrotestosterona; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; LH, hormona luteinizante.

para la combinación de ADT más docetaxel, y ADT más abiraterona más prednisona en estudios fase 3 aleatorios a gran escala.

Fármacos que disminuyen la testosterona Los tratamientos médicos que reducen los niveles de testosterona incluyen los agonistas/antagonistas de GnRH, inhibidores de la 17,20-liasa, inhibidores de CYP-17 y los estrógenos como el dietilestilbestrol (DES). Los últimos han caído en desgracia debido al riesgo de complicaciones vasculares, como retención de líquidos, flebitis, embolia y accidentes cerebrovasculares. Los agonistas/antagonistas de GnRH (acetato de leuprolida y acetato de

Biblioteca Médica Virtual

goserelina) inicialmente producen aumento en las hormonas luteinizante y foliculoestimulante seguido por regulación a la baja de los receptores en la glándula hipófisis, lo que produce castración química. Fueron aprobados sobre la base de comparaciones aleatorias que muestran perfil de seguridad mejorado (específicamente, toxicidades cardiovasculares reducidas) en relación con DES, con potencia equivalente. El aumento inicial de la testosterona puede provocar brote clínico de la enfermedad y, como tal, está relativamente contraindicado en varones con síntomas obstructivos importantes, dolor relacionado con el cáncer o compromiso de la médula espinal. Los antagonistas de andrógenos puros, como la bicalutamida, pueden usarse para prevenir los brotes de la enfermedad. Los antagonistas de GnRH como degarelix alcanzan los niveles de castración de la testosterona en 48 horas sin el aumento inicial de la testosterona sérica y pueden estar vinculados con menor riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Los fármacos que reducen las concentraciones de testosterona se asocian con síndrome de agotamiento de andrógenos, lo que incluye bochornos, debilidad, fatiga, pérdida de la masa muscular, anemia, cambios en la personalidad y depresión. También pueden ocurrir cambios en los lípidos, obesidad y resistencia a la insulina, junto con incremento en el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares, y disminución de la densidad ósea que empeora con el paso del tiempo y que causa incremento en el riesgo de fracturas clínicas; es un motivo particular de preocupación, que a menudo pasa inadvertido en varones con osteopenia preexistente, secundaria a hipogonadismo o uso de glucocorticoides o alcohol. El riesgo inicial de fractura puede valorarse utilizando la *Fracture Risk Assessment Scale* (FRAX), y para reducir el riesgo de fracturas se debe recomendar a los pacientes que consuman complementos de calcio y vitamina D, junto con bisfosfonatos o inhibidores del ligando RANK, denosumab o torimefeno.

Antiandrógenos Los antiandrógenos no esteroideos de primera generación, como la bicalutamida y nilutamida, antagonizan la unión del ligando a los receptores de andrógenos y se aprobaron inicialmente para bloquear las exacerbaciones de la enfermedad que pueden ocurrir con el incremento de las concentraciones séricas de testosterona relacionados con el tratamiento con agonistas de GnRH. Cuando los antiandrógenos se administran solos, las concentraciones de testosterona típicamente se incrementan por arriba de la cifra basal, pero en comparación con los tratamientos que reducen las concentraciones de testosterona, causan menos bochornos, tienen menor efecto en la libido, producen menos desgaste muscular y menos cambios en la personalidad, así como menor pérdida ósea. La ginecomastia permanece como un problema significativo, que puede aliviarse en parte con la administración de tamoxifeno.

Los reportes de la mayor parte de los estudios clínicos con asignación al azar sugieren que los resultados específicos para el cáncer son inferiores cuando se utilizan antiandrógenos solos. La bicalutamida, incluso a dosis de 150 mg (tres veces la dosis aprobada para uso en combinación con agonistas de GnRH), se vinculó con tiempo más corto para la progresión y supervivencia inferior en comparación con la castración quirúrgica para pacientes con enfermedad metastásica establecida.

La mejora en los resultados con sólo ADT ha sido el foco de atención durante décadas. Un método fue combinar un antiandrógeno de primera generación (flutamida, bicalutamida o nilutamida) con un análogo de GnRH u orquiectomía quirúrgica, que no ha demostrado ser superior a la ADT sola. Como resultado, el uso de estos compuestos de primera generación se limita en gran medida a las primeras 2-4 semanas de tratamiento, para proteger contra el brote de la enfermedad.

Más recientemente, se reportaron mejorías significativas en el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global en estudios a gran escala para la combinación de ADT con docetaxel o con acetato de abiraterona más prednisona, en relación con la ADT sola. El docetaxel fue el primer tratamiento sistémico que se demostró prolonga la vida en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, *metastatic castration-resistant prostate cancer*) y se aprobó en 2004. El acetato de abiraterona (un inhibidor de CYP-17 que reduce los niveles de andrógenos en el rango 1-2 ng/100 mL) más prednisona fue aprobado para mCRPC en 2011. Con docetaxel, el mayor beneficio se observó para pacientes con enfermedad de "alto volumen" definida como la presencia ≥4 lesiones en la gammagrafía ósea con radionúclidos o enfermedad visceral. Para el acetato de abiraterona y la prednisona, se observó beneficio a través de estados de enfermedad que van desde enfermedad localizada de alto riesgo a metastásica.

Tratamiento intermitente con privación de andrógenos (IADT, intermittent androgen deprivation therapy) Una forma de reducir los efectos secundarios de la depleción de andrógenos es administrar antiandrógenos de manera intermitente; esto fue propuesto como una forma de prevenir la selección de células que son resistentes a la depleción de andrógenos. La hipótesis es que al permitir que aumenten los niveles endógenos de testosterona, las células que sobreviven a la depleción de andrógenos inducirán una vía de diferenciación normal. De esta forma, las células supervivientes que pueden proliferar en presencia de andrógenos retendrán la sensibilidad a la depleción posterior de andrógenos. Aplicado a la clínica, la reducción de andrógenos se continúa por dos a seis meses después del punto de respuesta máximo. Una vez que se interrumpa el tratamiento, se incrementan las concentraciones de testosterona endógena y disminuyen los síntomas relacionados con el tratamiento hormonal. También se inicia el incremento de las concentraciones de PSA y en algún nivel se reinicia el tratamiento. Con este método se han documentado múltiples sitios de recreación y proliferación en pacientes individuales. Se desconoce si este método intermitente incrementa, disminuye o no cambia la duración general de la sensibilidad al agotamiento de andrógenos. El método es seguro, pero se necesitan datos a largo plazo para valorar la evolución en varones con bajas concentraciones de PSA. Un estudio clínico para dilucidar esta cuestión está en curso.

Resultados del agotamiento de andrógenos Los efectos contra el cáncer prostático de diversas estrategias de agotamiento/bloqueo de andrógenos son similares y los resultados son predecibles: una respuesta inicial, después de un periodo de estabilidad en el cual las células tumorales permanecen inactivas y no proliferan, seguido de un periodo variable con incremento del PSA, nuevo crecimiento tumoral como una lesión resistente a la castración. El tratamiento de privación de andrógenos no es curativo porque las células que sobreviven a la castración estaban presentes cuando se diagnosticó por primera vez la enfermedad. Consideradas por manifestación de la enfermedad, las concentraciones de PSA regresan a lo normal en 60-70% de los casos y las lesiones mensurables presentan regresión en casi 50%; ocurren mejorías en la gammagrafía ósea en 25% de los sucesos, pero la mayor parte de los casos permanece estable. La duración de la supervivencia es inversamente proporcional a la extensión de la enfermedad en el momento en que se inicia la depleción de andrógenos y el nivel más bajo de PSA a los seis meses. Los pacientes con valores nadir por encima de un cierto umbral tienen tiempos de supervivencia marcadamente inferiores y deben considerarse para abordajes alternativos.

Sigue sin resolverse la duda sobre cuán temprano debe ofrecerse tratamiento sistémico a los pacientes: si en casos adyuvantes después de cirugía o radioterapia al tumor primario; al tiempo en que se documenta recurrencia de PSA, o se espera hasta documentar enfermedad metastásica o se manifiestan síntomas de enfermedad. Los estudios en apoyo del tratamiento temprano han tenido poco poder en relación con el beneficio informado o han sido criticados por motivos metodológicos. Un estudio clínico demostró beneficios en la supervivencia para pacientes tratados con radioterapia y tres años de privación de andrógenos, con respecto a los que recibieron sólo radiación, el cual fue criticado por los malos resultados del grupo testigo. Otro mostró beneficios en la supervivencia para pacientes con ganglios linfáticos positivos que fueron asignados al azar para recibir castración médica o quirúrgica inmediata en comparación con la observación ($p = 0.02$), pero dicho estudio fue criticado porque los intervalos de confianza en las distribuciones de supervivencia a cinco y ocho años para los dos grupos presentaron superposición. Un estudio clínico grande con asignación al azar comparó el tratamiento hormonal temprano o tardío (orquiectomía o análogos de GnRH) en pacientes con enfermedad metastásica localmente avanzada o asintomática, el cual demostró que los pacientes tratados en etapas tempranas tenían menos probabilidad de progresar de la enfermedad M0 a M1, de desarrollar dolor y de fallecer por cáncer de próstata; este estudio clínico fue criticado porque el tratamiento se "retrasó demasiado" en el grupo de tratamiento tardío. Cabe hacer notar que las guías de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology recomendaron diferir el tratamiento hasta que la enfermedad presente recurrencia y el pronóstico haya sido revalorado; tales guías no apoyan el tratamiento inmediato.

ENFERMEDAD METASTÁSICA: CON CASTRACIÓN

La enfermedad por cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) que progresa mientras los niveles me-

Biblioteca Médica Virtual

didos de testosterona en sangre son 50 ng/mL o menores, puede producir algunas de las complicaciones más temidas de la enfermedad y que son letales para la mayoría de los varones. La manifestación más común es aumento del PSA, que suele coincidir con la progresión en huesos. La diseminación ganglionar y/o visceral es menos frecuente y los síntomas pueden estar o no presentes. El patrón dominante hueso y PSA limita la capacidad de evaluar los efectos del tratamiento de manera confiable porque las imágenes óseas tradicionales son inexactas y no se ha demostrado que ningún resultado basado en PSA sea un verdadero sustitutivo para determinar la supervivencia. Es esencial definir objetivos terapéuticos basados en las manifestaciones de la enfermedad en el individuo. Para el paciente con enfermedad ósea sintomática, el alivio del dolor puede ser más relevante clínicamente que la disminución del PSA. Naturalmente, para todos los pacientes, el enfoque central es retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad, el desarrollo de síntomas y la muerte por cáncer.

Hasta 2010, el docetaxel fue el único tratamiento para prolongar la vida aprobado por la FDA para CRPC. Desde entonces, la comprensión de la biología de la enfermedad ha aumentado significativamente lo que, a su vez, ha conducido a mejores tratamientos. En particular, ahora se reconoce que la mayoría de los mCRPC continúa expresando AR, que en más de 50% de los casos alberga una serie de cambios oncogénicos que incluyen la sobreexpresión del propio receptor y las enzimas en las vías de biosíntesis de andrógenos. Estos cambios oncogénicos se han afrontado con éxito con un antiandrógeno de segunda generación, la enzalutamida, y el inhibidor del acetato de abiraterona, CYP-17 (administrado en combinación con prednisona), los cuales se ha demostrado que prolongan la vida y están aprobados por la FDA para su uso en CRPC en el entorno pre y posquimioterapia. Más recientemente, los resultados del perfilado molecular han llevado a una clasificación biológica que mostró frecuencia marcadamente más alta de lo esperado de las alteraciones de la línea germinal y BRCA2 somático, junto con otros genes en la vía de reparación del daño del DNA, que fueron tratados con éxito con inhibidores de la poli ADP polimerasa ribosa (PARP, *poly ADP ribose polymerase*). Otras clases de tratamientos que han sido aprobados con base en un beneficio de supervivencia demostrado incluyen el fármaco biológico sipuleucel-T, el taxano de segunda generación cabazitaxel y el emisor alfa dirigido a los huesos, el radiofármaco radio-223. Un enfoque intenso de la investigación CRPC actual es comprender la secuencia óptima en la cual utilizar estos agentes para maximizar el beneficio para el paciente individual.

Manejo del dolor El dolor secundario a metástasis óseas es una de las complicaciones más temidas de la enfermedad y una de las principales causas de morbilidad, lo cual empeora por los narcóticos necesarios para controlar los síntomas. El manejo requiere diagnóstico preciso debido a que son comunes las causas no cancerígenas secundarias a pérdida ósea, incluidas las enfermedades degenerativas, estenosis espinal y colapso vertebral. Los síntomas neurológicos, incluidos los que sugieren enfermedad de la base del cráneo o compromiso de la médula espinal, requieren evaluación de urgencia porque la pérdida de la función puede ser permanente si no se aborda con rapidez. Los síntomas neurológicos o la pérdida de función se tratan mejor con radiación de haz externo, ya que son sitios únicos de dolor. Los síntomas difusos en ausencia de déficits neurológicos se pueden tratar con radioisótopos de búsqueda ósea como radio-223 o el emisor beta ^{153}Sm-EDTMP, o mitoxantrona, u otros tratamientos sistémicos como el acetato de abiraterona, enzalutamida y docetaxel. El radio-223 está indicado para pacientes con síntomas, mientras que ^{153}Sm-EDTMP y mitoxantrona están aprobados para la paliación del dolor, pero no se ha demostrado que prolonguen la vida. La abiraterona, enzalutamida y docetaxel no tienen una indicación formal para el dolor, pero se demostró que lo mitigan en los estudios de registro que condujeron a su aprobación al mostrar beneficios de supervivencia.

Se ha demostrado que otros agentes dirigidos a los huesos, incluidos los bisfosfonatos como el ácido zoledrónico y el inhibidor del ligando RANK denosumab, reducen la frecuencia y desarrollo de complicaciones esqueléticas, incluido el dolor que requiere analgesia, el compromiso neurológico de la extensión epidural del tumor y/o la necesidad de cirugía o radioterapia para tratar la enfermedad ósea sintomática. Es importante tener en cuenta que, para todos estos fármacos, el efecto directo sobre el tumor es modesto y se observan beneficios sin disminuciones en el PSA o mejora en las imágenes.

ENFERMEDAD BENIGNA

HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA

La hipertrofia prostática benigna (BPH) es un proceso patológico que contribuye al desarrollo de síntomas de vías urinarias bajas en varones. Tales síntomas se originan de la disfunción de las vías urinarias bajas y se subdividen en síntomas obstructivos (titubeo urinario, esfuerzo, chorro de orina débil, goteo terminal, micción prolongada, vaciamiento incompleto) e irritativos (polaquiuria, urgencia, nicturia, la incontinencia de urgencia, micción de volúmenes pequeños). Los síntomas de vías urinarias bajas y otras secuelas de la BPH no se deben sólo al efecto de masa, sino que es probable que sean una combinación de disfunción del músculo detrusor relacionado con la edad y aumento de volumen de la glándula prostática.

Procedimientos diagnósticos y tratamiento Los síntomas por lo general se miden utilizando un índice reproducible, validado, que fue diseñado para determinar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El *AUA Symptom Index* (AUASI), también se adoptó como el *International Prostate Symptom Score* (IPSS) **(cuadro 83-2)**. La realización de AUASI seriados es de particular utilidad en la vigilancia de pacientes que

CUADRO 83-2 Índice de síntomas de AUA

PREGUNTAS A RESPONDER	CALIFICACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE AUA (CIRCULE UN NÚMERO EN CADA LÍNEA)					
	NUNCA OCURRE	OCURRE MENOS DE UNA VEZ DE CADA CINCO	OCURRE MENOS DE LA MITAD DE LAS OCASIONES	OCURRE CASI LA MITAD DE LAS VECES	OCURRE MÁS DE LA MITAD DE LAS VECES	OCURRE CASI SIEMPRE
En el último mes, ¿qué tan a menudo ha tenido la sensación de no vaciar su vejiga por completo después de que ha terminado de orinar?	0+	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿qué tan a menudo ha tenido que orinar nuevamente en <2 h después de haber terminado la micción?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿qué tan a menudo ha observado que se detiene la micción y se reinicia varias veces cuando está intentando orinar?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿qué tan a menudo ha tenido problemas para posponer la micción?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿qué tan a menudo el chorro de la orina ha sido débil?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿qué tan a menudo ha tenido que hacer el esfuerzo a iniciar la micción?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿cuántas veces se levanta por la noche a orinar desde el momento en que va a la cama por la noche hasta que se despierta en la mañana siguiente?	(Nunca)	(1 vez)	(2 veces)	(3 veces)	(4 veces)	(5 veces)
Suma de los siete números circulados (calificación de los síntomas de AUA): ____						

AUA, American Urological Association.

Fuente: MJ Barry *et al.*: J Urol 148:1549, 1992, con autorización.

Biblioteca Médica Virtual

se tratan con diversas formas de tratamiento. Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento sin importar el tamaño de la glándula, mientras que aquellos con incapacidad para la micción, hematuria macroscópica, infecciones recurrentes o cálculos vesicales podrían requerir cirugía. En pacientes con síntomas, la uroflujometría puede identificar a enfermos con tasas de flujo normal que con poca probabilidad obtendrán beneficios del tratamiento; la ecografía vesical puede identificar aquellos casos con orina residual posmiccional que podrían requerir intervención. Los estudios de presión/flujo (urodinámicos) detectan la disfunción vesical primaria. Se recomienda la cistoscopia si se documenta hematuria y para valorar el cuello vesical antes de la intervención quirúrgica; también deben practicarse estudios de imagen de las vías urinarias superiores para pacientes con hematuria, antecedentes de cálculos o problemas previos en las vías urinarias.

El alivio de los síntomas es la razón más común para buscar tratamiento para pacientes con BPH, y el objetivo del tratamiento suele ser el alivio de los síntomas. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa tratan los aspectos dinámicos de la BPH al reducir el tono simpático del cuello vesical, con lo que se reduce la resistencia y se mejora el flujo urinario. Se utilizan 5ARI para el tratamiento de los aspectos estáticos de la BPH al reducir el volumen de la próstata y al poseer un efecto similar, aunque tardío. También han demostrado ser beneficiosos en la prevención de progresión de BPH, medida por el volumen prostático, el riesgo de desarrollar retención aguda de orina y el riesgo de tener cirugía relacionada con BPH. El uso de antagonistas de receptores α adrenérgicos y 5ARI en tratamiento combinado tiene por objeto proporcionar alivio sintomático al tiempo que se evita la progresión de BPH.

Otra clase de fármacos que ha mostrado mejorar los síntomas de vías urinarias bajas secundarios a BPH son los inhibidores de PDE5, utilizados actualmente en el tratamiento de la disfunción eréctil. Los cuatro inhibidores de PDE5 disponibles en Estados Unidos, sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo y avanafilo parecen ser eficaces en el tratamiento de los síntomas secundarios a BPH. El uso de inhibidores de PDE5 es motivo de controversia; sin embargo, los inhibidores de la fosfodiesterasa de acción corta, como el sildenafilo, necesitan dosificarse por separado de los α bloqueadores como la tamsulosina, por la posibilidad de efectos hipertensores.

Los síntomas por BPH a menudo se presentan en forma simultánea con síntomas por hiperactividad vesical, y los fármacos más comunes para el tratamiento de síntomas de hiperactividad vesical son los anticolinérgicos. Esto ha llevado a múltiples estudios que valoran la eficacia de los anticolinérgicos para el tratamiento de los síntomas de vías urinarias bajas, secundarios a BPH.

El tratamiento quirúrgico se considera como tratamiento de segunda línea y suele reservarse para pacientes después de ciclos de tratamiento médico. El objetivo del tratamiento quirúrgico es reducir el tamaño de la próstata y disminuir de manera eficaz la resistencia al flujo de orina. Los métodos quirúrgicos incluyen TURP, incisión transuretral o ablación de la glándula por acceso retropúbico, suprapúbico o perineal. También se utiliza la prostatectomía transuretral con láser guiada por ecografía (TULIP, *transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy*), endoprótesis e hipertermia.

LECTURAS ADICIONALES

Barry MJ, Simmons LH: Prevention of prostate cancer morbidity and mortality: Primary prevention and early detection. Med Clin North Am 101: 787, 2017.

Buyyounouski MK *et al.*: Prostate cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 67:245, 2017.

Fizazi K *et al.*: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 377:352, 2017.

Gartrell BA *et al.*: Metastatic prostate cancer and the bone: Significance and therapeutic options. Eur Urol 68:850, 2015.

Higano CS: Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy. J Natl Compr Canc Netw 12:727, 2014.

James ND *et al.*: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 377:338, 2017.

McGinley KF *et al.*: Prostate cancer in men of African origin. Nat Rev Urol 13:99, 2016.

Pritchard CC *et al.*: Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 375:443, 2016.

Robinson D *et al.*: Integrated clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell 161:1215, 2015.

Sweeney CJ *et al.*: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 373:737, 2015.

84 Cáncer testicular

David J.Vaugh

Los tumores de células germinales (GCT, *germ cell tumors*) testiculares constituyen 95% de todas las neoplasias testiculares. Los tumores de células no germinales son mucho menos frecuentes. Alrededor de 5% de los GCT surge en lugares extragonadales, que incluyen mediastino, retroperitoneo y glándula hipófisis. El tratamiento se determina por medio de análisis histopatológico y estadificación. El perfeccionamiento de la quimioterapia eficaz contra esta enfermedad es un logro histórico en oncología. Un 95% de los pacientes recién diagnosticados con esta neoplasia se curará, por esta razón, el cáncer testicular se denomina "un modelo de una neoplasia curable".

INCIDENCIA

En 2016, se diagnosticaron ~8 700 casos de GCT testiculares en Estados Unidos, con <400 muertes; dichos tumores se diagnostican con mayor frecuencia en varones de 20 a 40 años de edad. Un informe reciente notificó que la incidencia de GCT está aumentando en varones de 50 años o más.

CONSIDERACIONES GLOBALES



La incidencia de GCT testiculares parece incrementarse en todo el mundo: la enfermedad tiene la incidencia más alta en Escandinavia, Europa occidental, y Australia y Nueva Zelanda. África y Asia tienen la incidencia más baja; en Estados Unidos y el Reino Unido, es intermedia. Si bien no parece haber características biológicas distintas relacionadas con las regiones geográficas, varios países han descrito un movimiento hacia una etapa más temprana del padecimiento, en parte por la conciencia pública y el diagnóstico expedito.

EPIDEMIOLOGÍA

Los GCT predominan en varones caucásicos jóvenes; sucede con menos frecuencia en afroamericanos. La mayoría de las personas con GCT no tiene antecedentes familiares de esta enfermedad, pero existen casos familiares poco frecuentes. Es de notar que el riesgo de GCT es mayor entre hermanos varones y primos que en la descendencia del paciente. Se han realizado estudios epidemiológicos para intentar identificar una relación con los contactos ambientales, pero no se han establecido vinculaciones causales conclusivas.

Factores de riesgo Los factores de riesgo más significativos para los GCT testiculares incluyen antecedentes de la enfermedad, de criptorquidia y de neoplasia de células germinales intratubulares (ITGCN, *intratubular germ cell neoplasia*) testicular. Las personas con antecedentes de GCT testicular tienen riesgo de 2% de generar GCT contralateral, el cual casi siempre es más metacrónico que sincrónico. Los varones con criptorquidia poseen un riesgo aproximado de cuatro o seis veces más posibilidades de generar GCT testicular. Antes de la pubertad, la orquidopexia disminuye pero no se elimina este riesgo; cabe señalar que el testículo contralateral descendido también puede manifestar esta enfermedad. Los varones en cuyas pruebas de infertilidad la biopsia testicular muestra ITGCN tienen un riesgo de 50% de padecer GCT. La ecografía escrotal de pacientes con GCT testicular puede mostrar microcalcificaciones testiculares que quizá se relacionen con la ITGCN, pero su significado en la población general no está claro.

BIOLOGÍA

La célula germinal primordial es el origen de los GCT; todos los GCT malignos surgen de la ITGCN. No se conocen por completo los acontecimientos moleculares que generan la ITGCN y el ulterior GCT maligno, sin embargo, en la mayoría de los casos, el análisis genético de los GCT demuestra un exceso del número de copias del isocromosoma 12p. Varios estudios de asociación de todo el genoma identificaron *loci* independientes vinculados con el riesgo de GCT testicular, el más significativo de ellos es el *locus KITLG* (ligando KIT) en el cromosoma 12.

PATOLOGÍA

Los GCT son seminomatosos o no seminomatosos, para que un tumor se considere un seminoma, debe serlo al 100%. Cualquier GCT mixto se trata mejor como un tumor de células germinales no seminomatoso (NSGCT, *nonseminomatous germ cell tumor*). Los seminomas abarcan ~50% de los ca-

Biblioteca Médica Virtual

sos y surgen con mayor frecuencia en la cuarta década de la vida; pueden contener células sincitiotrofoblásticas que quizá secreten gonadotropina coriónica humana (HCG, *human chorionic gonadotropin*) β. Los seminomas no secretan fetoproteína α (AFP, *alpha-fetoprotein*); son muy sensibles tanto a la quimioterapia como a la radioterapia; se cree que son precursores comunes que después se diferencian en los subtipos de NSGCT, los cuales se diagnostican con mayor frecuencia en el tercer decenio de la vida. Los subtipos histopatológicos incluyen carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, coriocarcinoma y teratoma. El carcinoma embrionario es el subtipo más indiferenciado con el potencial de diferenciarse en los otros subtipos y puede secretar AFP, HCG, ambas, o ninguna. El tumor del saco vitelino (también denominado tumor del seno endodérmico) secreta a menudo AFP. El coriocarcinoma es un subtipo agresivo, que secreta con frecuencia cantidades muy altas de HCG. Estos subtipos de NSGCT se consideran sensibles a la quimioterapia. El teratoma se compone de tipos de células somáticas que se derivan de dos o más capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo). Los teratomas se clasifican en: maduros, en los cuales los tipos de células se parecen al tejido somático adulto normal; inmaduro, en el cual los tipos de células se asemejan al tejido somático fetal, y maligno, en el que los tipos de células sufrieron transformación maligna del tejido somático. Los teratomas son resistentes a la quimioterapia y deben tratarse mediante cirugía.

CUADRO CLÍNICO INICIAL

Signos y síntomas Una masa testicular indolora es patognomónica de un GCT, pero la mayoría de los pacientes acude con tumefacción, endurecimiento y malestar testiculares o una combinación de estos datos. El diagnóstico diferencial puede incluir epididimitis u orquitis y es posible considerar la administración de un ciclo de antibióticos. Los enfermos con metástasis retroperitoneales pueden quejarse de dolor en la espalda o el flanco; quizá tengan tos, dificultad para respirar o hemoptisis como resultado de las metástasis pulmonares. En enfermos con incremento de la HCG sérica quizá haya ginecomastia. La demora en el diagnóstico es frecuente y puede vincularse con una etapa más avanzada en el momento del diagnóstico.

Exploración física Debe realizarse exploración cuidadosa del testículo afectado y del contralateral; muchos tumores tienen consistencia dura a la palpación. Algunos pacientes muestran atrofia testicular. Debe realizarse exploración para descartar las probables linfadenopatía supraclavicular, ginecomastia y masa abdominal. La linfadenopatía inguinal es poco frecuente. En la mayoría de los enfermos con metástasis pulmonares, la auscultación de los pulmones es normal.

Pruebas diagnósticas Si se identifica una masa testicular firme, se debe realizar una ecografía del contenido escrotal. También se obtiene el mismo estudio en pacientes con sospecha de epididimitis u orquitis que no reaccionan a los antibióticos. La ecografía escrotal debe incluir ambos testículos; en este estudio, el GCT testicular es hipoecoico y puede ser multifocal. Cuando se identifica una masa sólida en la ecografía debe considerarse maligna hasta que se demuestre lo contrario. Nunca ha de realizarse aspiración transescrotal o biopsia de una tumoración testicular porque puede producirse siembra del tumor en el mismo escroto o a los ganglios linfáticos inguinales.

Marcadores tumorales séricos En pacientes con sospecha de GCT testicular se miden la AFP sérica, la HCG y la deshidrogensa láctica (LDH, *lactate dehydrogenase*); la AFP está aumentada en ~60-70% de los pacientes que presentan NSGCT y los seminomas nunca secretan AFP. Un paciente con probable seminoma y con incremento de la AFP se debe considerar portador de un NSGCT y así debe tratarse. La semivida de la AFP es de 5-7 días; es posible encontrar un aumento falso de la AFP en personas con hepatopatía o una anomalía llamada persistencia hereditaria de AFP en la que los valores basales de esta enzima quizá se encuentren levemente altos. La HCG tal vez se incremente tanto en los NSGCT como en los seminomas. Los pacientes con coriocarcinoma pueden tener concentraciones muy altas de HCG; la semivida de esta última es de 24-36 h, y su aumento positivo falso puede ser consecutivo a hipogonadismo, uso de marihuana o como resultado de sustancias interferentes medidas por el estudio. La LDH es un marcador inespecífico para los GCT. Su uso principal es ayudar en la evaluación de la clasificación del riesgo de un individuo con enfermedad metastásica. Aunque el aumento de los marcadores tumorales séricos respalda el diagnóstico de un GCT testicular, la mayoría de las personas con seminoma y hasta un tercio de los pacientes con NSGCT no tienen valores altos.

TRATAMIENTO INICIAL

Orquiectomía inguinal Se debe realizar derivación inmediata al servicio de urología si se sospecha un GCT testicular. El tratamiento inicial en casi todos estos casos sospechosos es la orquiectomía inguinal radical que consta de extirpación del testículo y el cordón espermático hasta nivel del anillo inguinal interno. Cuando hay enfermedad metastásica y se comprueba el diagnóstico de GCT, la orquiectomía puede diferirse hasta completar la quimioterapia. Es importante el análisis histopatológico de todo el testículo, ya que los GCT testiculares pueden ser multifocales. Dada la rareza de esta neoplasia, es esencial la revisión por parte de un patólogo experimentado que lleve a cabo una clasificación precisa del tumor. Se obtienen marcadores tumorales séricos antes y después de la orquiectomía.

Estadificación Para estadificar los GCT testiculares es indispensable comprender el patrón de diseminación, que al inicio es por la vía linfática a los ganglios linfáticos retroperitoneales. Un GCT testicular izquierdo prolifera primero hacia los ganglios linfáticos paraaórticos izquierdos inferiores y a los vasos renales izquierdos. Un GCT derecho se disemina primero a los ganglios aortocavos inferiores y a los vasos renales derechos. Las metástasis ganglionares pueden diseminarse a las regiones iliacas. Si se afectó el escroto, quizá se vean metástasis a los ganglios linfáticos inguinales. La extensión linfática subsecuente es a los ganglios linfáticos retrocrurales, mediastínicos y supraclaviculares. La diseminación hematógena al pulmón es el siguiente sitio más común de metástasis; con menos frecuencia hay metástasis hepáticas, óseas y encefálicas. Cuando los GCT testiculares recién se diagnostican, se lleva a cabo una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de abdomen y pelvis, así como estudios radiográficos del tórax. La CT de tórax se realiza si hay metástasis retroperitoneales o si se identifican nódulos pulmonares en la radiografía. La gammagrafía ósea y la resonancia magnética del cerebro no se efectúan de manera sistemática a menos que exista indicación clínica. La tomografía por emisión de positrones casi no tiene una función en la estadificación inicial de los GCT testiculares.

Se utiliza la estadificación TNM (tumor/ganglio (*node*)/metástasis del American Joint Committee on Cancer y hay tres etapas principales de GCT testicular. La etapa I se limita a los testículos; la etapa II implica la afectación de los ganglios linfáticos retroperitoneales; la etapa III abarca la anomalía ganglionar más allá del retroperitoneo o la enfermedad metastásica a distancia, o ambas al mismo tiempo.

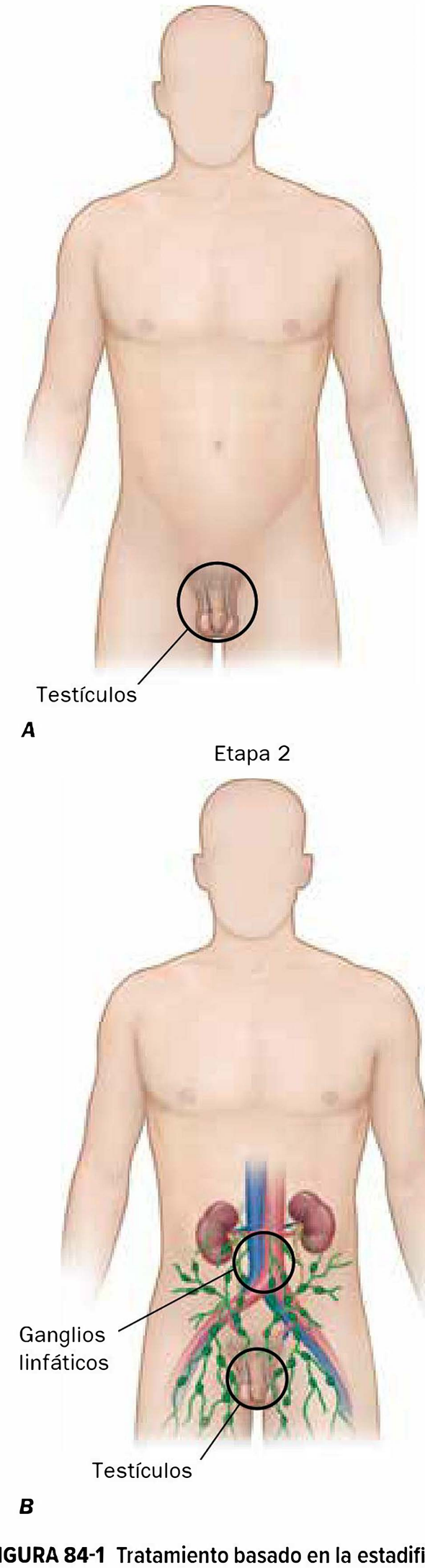
TRATAMIENTO POR ETAPAS DE LOS GCT TESTICULARES

El tratamiento de los GCT testiculares se basa en dos factores: 1) si el tumor es seminoma o NSGCT, y 2) etapa del paciente; esto se resume en la **figura 84-1**.

Etapa I • **SEMINOMA** Alrededor de 70% de los pacientes recién diagnosticados con seminoma presenta enfermedad en etapa I, lo que se define como la ausencia de indicios de enfermedad metastásica en las imágenes del tórax, abdomen y pelvis. Si la HCG sérica previa a la orquiectomía está aumentada, debe normalizarse después de la cirugía para considerar que es etapa I. Un 15% de los pacientes con seminoma en etapa I tiene enfermedad metastásica a nivel microscópico, por lo general en el retroperitoneo. En el pasado, los pacientes con seminoma en etapa I se trataron con un ciclo de radioterapia adyuvante a los ganglios linfáticos paraaórticos. Aunque todavía es una opción, esto casi nunca se realiza debido a la preocupación de la inducción de neoplasias secundarias por radiación. La vigilancia activa es el sistema que más eligen estos individuos después de la orquiectomía. Con la vigilancia activa, se realizan exámenes físicos a intervalos regulares y CT del abdomen; para 15% de los pacientes que genera enfermedad metastásica durante la vigilancia activa, el tratamiento con radioterapia o quimioterapia definitiva es curativo en casi todos. Una tercera alternativa para el seminoma clínico en etapa I es la quimioterapia adyuvante con monoterapia a base de carboplatino durante un ciclo. Si bien es efectiva para disminuir el riesgo de recurrencia, la mayoría de los pacientes se cura con orquiectomía sola y, por tanto, es innecesario el tratamiento adicional. Además, los datos a largo plazo sobre toxicidad y eficacia no están disponibles.

NSGCT Alrededor de 40% de los pacientes recién diagnosticados con NSGCT acude con enfermedad en etapa I. Debido a que estos tumores tienen un mayor potencial de invasión y metástasis, la diseminación al retroperitoneo y más allá es más común que con el seminoma. Si los marcadores tumorales séricos previos a la orquiectomía son altos, deben normalizarse después de ésta para considerarlos como etapa I. Los enfermos

Biblioteca Médica Virtual



	Seminoma	NSGCT
Etapa IA pT1: sólo testículos, sin invasión vascular ni linfática	Vigilancia activa; o carboplatino adyuvante × 1 ciclo; o RT adyuvante paraaórtica	Vigilancia activa; o RPLND sin afectar los nervios
Etapa IB pT2: sólo testículos con invasión vascular y linfática o extensión a través de la túnica albugínea a la vaginal	Vigilancia activa; o carboplatino adyuvante × 1 ciclo; o RT adyuvante paraaórtica	BEP adyuvante × 1 ciclo; o vigilancia activa; o RPLND sin afectar los nervios
Etapa IS Marcadores tumorales séricos altos después de orquiectomía	BEP × 3 ciclos; o EP × 4 ciclos	BEP × 3 ciclos; o EP × 4 ciclos

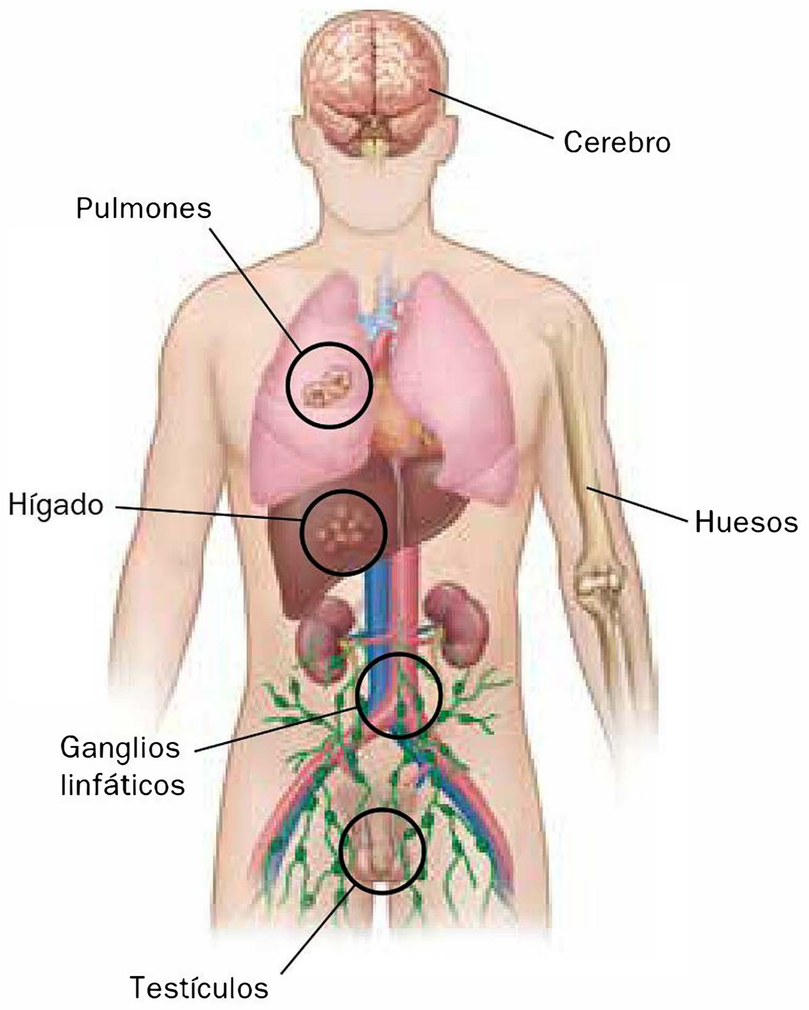
	Seminoma	NSGCT
Etapa IIA N1: ganglios linfáticos ≤2 cm	RT paraaórtica e iliaca ipsilateral; o BEP × 3 ciclos o EP × 4 ciclos	RPLND sin afectar los nervios; o BEP × 3 ciclos o EP × 4 ciclos
Etapa IIB N2: ganglios linfáticos >2-5 cm	BEP × 3 ciclos o EP × 4 ciclos; o RT paraaórtica e iliaca ipsilateral	BEP × 3 ciclos o EP × 4 ciclos +/– RPLND después de quimioterapia
Etapa IIC N3: ganglios linfáticos >5 cm	BEP × 3 ciclos o EP × 4 ciclos	BEP × 3 ciclos o EP × 4 ciclos +/– RPLND después de quimioterapia

FIGURA 84-1 Tratamiento basado en la estadificación de GCT testicular.

con marcadores tumorales séricos aumentados de forma persistente o crecientes después de la orquiectomía tienen enfermedad en etapa IS y deben tratarse con quimioterapia basada en cisplatino. Si el tumor es pT1, definido como limitado a testículos y epidídimo sin invasión vascular o linfática ni a la túnica vaginal, el riesgo de recurrencia es de un 20%, sin embargo, si el tumor es pT2, definido como limitado a testículos y epidídimo con invasión vascular o linfática, o extensión del tumor a la túnica vaginal, el riesgo de recurrencia es ~50%. En el pasado se hacía disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales (RPLND, *retroperitoneal lymph node dissection*) profiláctica; esta cirugía no sólo es diagnóstica, sino también terapéutica. De hecho, la mayoría de los individuos que tiene una RPLND profiláctica nunca requiere quimioterapia. Si bien sigue siendo una alternativa, este método constituye muchas veces una cirugía abdominal mayor innecesaria. La RPLND también se vincula con un pequeño riesgo de eyaculación retrógrada debido a lesión nerviosa, y se han creado técnicas para preservar estos nervios. La vigilancia activa se realiza con frecuencia sobre todo en los pacientes con enfermedad pT1. La mayoría de las recurrencias se trata con quimioterapia basada en cisplatino que alcanza tasas de curación cercanas al 100%. La vigilancia activa también se puede emplear en personas con enfermedad pT2, aunque el riesgo de progresión es notablemente mayor; por esta razón, algunos recomiendan la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino, como bleomicina, etopósido, cisplatino (BEP) por un ciclo en enfermos con enfermedad pT2; otros centros favorecen la RPLND profiláctica. Casi todos los pacientes con NSGCT en etapa I logran la curación.

Etapa II • **SEMINOMA** Un 15-20% de los pacientes recién diagnosticados con seminoma se presenta con enfermedad en etapa II. Los enfermos se subagrupan en IIA, IIB o IIC según el tamaño de los ganglios retroperitoneales (2 cm o menos, más de 2-5 cm, o >5 cm, respectivamente). Los individuos con enfermedad en etapa IIA se tratan por lo general con radioterapia "*dogleg*" que incluye los ganglios iliacos paraaórticos e ipsilaterales, también cabe considerar la quimioterapia basada en cisplatino; esta última se utiliza en la enfermedad en etapa IIB o, en pacientes específicos, con radioterapia. La mayoría de los pacientes tratados con radioterapia y que presenta recurrencia, después se cura con quimioterapia basada en

Biblioteca Médica Virtual



	Seminoma	NSGCT
Etapa IIIA (riesgo bueno)	BEP × 3 ciclos; o EP × 4 ciclos	BEP × 3 ciclos; o EP × 4 ciclos; +/– cirugía después de quimioterapia
Etapa IIIB (riesgo intermedio)	BEP × 4 ciclos; o, VIP × 4 ciclos	BEP × 4 ciclos; o VIP × 4 ciclos +/– cirugía después de quimioterapia
Etapa IIIC (riesgo malo)	N/A	BEP × 4 ciclos; o VIP × 4 ciclos +/– cirugía después de quimioterapia

BEP, bleomicina, etopósido, cisplatino; EP, etopósido, cisplatino; NSGCT, tumor de células germinales no seminomatoso; RPLND, disección retroperitoneal de ganglios linfáticos, RT, radioterapia; VIP, etopósido, ifosfamida, cisplatino.

C

FIGURA 84-1 (*Continuación*).

cisplatino, la cual también se debe utilizar en individuos con enfermedad en etapa IIC.

NSGCT Un 15% de los pacientes recién diagnosticados con NSGCT acude con enfermedad clínica en etapa II; tales enfermos pueden tratarse con RPLND primaria. Una opción es administrar quimioterapia basada en cisplatino. En los casos con enfermedad en etapas IIB y IIC, es mejor implementar dicha quimioterapia al inicio.

Etapa III Los enfermos que se presentan con GCT en etapa III (seminoma o NSGCT) se tratan con quimioterapia basada en cisplatino. El riesgo de estos individuos se clasifica en bueno, intermedio o malo mediante el sistema del International Germ Cell Consensus Classification Group, que se basa en factores clínicos que incluyen características histopatológicas, sitio del tumor primario, presencia de enfermedad metastásica visceral no pulmonar y los valores de los marcadores tumorales séricos después de la orquiectomía **(cuadro 84-1)**. La mayoría de enfermos con GCT en etapa III tiene un riesgo bueno y >90% se cura. El resto se presenta con enfermedad de riesgo intermedio o malo, que se vincula con tasas de supervivencia a 5 años de ~80 y 50%, respectivamente. Los pacientes específicos con enfermedad metastásica de progresión rápida y síntomas que amenazan la vida como la hemoptisis, en los cuales hay gran sospecha clínica de GCT, deben iniciar de urgencia quimioterapia basada en cisplatino, aun sin diagnóstico hístico.

Quimioterapia El perfeccionamiento de la quimioterapia basada en cisplatino es importante en la oncología. A través de cuidadosos estudios clínicos con la finalidad de maximizar la curación mientras se minimiza la duración del tratamiento, la quimioterapia en estos pacientes se ha estandarizado. Los pacientes con GCT metastásico con buen riesgo se tratan ya sea con tres ciclos de BEP o con cuatro ciclos con etopósido y cisplatino. La enfermedad metastásica con riesgos intermedio y malo con cuatro ci-

CUADRO 84-1 Sistema de clasificación internacional del International Germ Cell Consensus Classification Group

GRUPO DE RIESGO	SEMINOMA	NSGCT
Bueno	Cualquier sitio del tumor primario; y AFP normal, cualquier HCG, cualquier LDH; y ausencia de metástasis viscerales no pulmonares	Tumor primario gonadal o retroperitoneal; y ausencia de metástasis viscerales no pulmonares; y AFP <1 000 ng/mL; y HCG <5 000 mIU/mL; y LDH <1.5 × ULN
Intermedio	Cualquier sitio del tumor primario; y AFP normal, cualquier HCG, cualquier LDH; y presencia de metástasis viscerales no pulmonares	Tumor primario gonadal o retroperitoneal; y ausencia de metástasis viscerales no pulmonares; y uno de los siguientes: AFP, 1 000-10 000 ng/mL HCG, 5 000-50 000 mIU/mL LDH, 1.5-10 × ULN
Malo	N/A	Tumor primario mediastínico; o presencia de metástasis viscerales no pulmonares; o uno de los siguientes: AFP >10 000 ng/mL HCG >50 000 mIU/mL LDH >10 × ULN

AFP, fetoproteína α; HCG, gonadotropina coriónica humana; LDH, deshidrogenasa láctica; N/A, no aplica; NSGCT, tumor de células germinales no seminomatoso; ULN, límite superior normal. Las metástasis viscerales no pulmonares incluyen hígado, hueso y cerebro.

Fuente: International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ-Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol 15:594, 1997.

Biblioteca Médica Virtual

clos de BEP o cuatro con etopósido, ifosfamida y cisplatino (VIP). Es importante mantener las dosis y el horario, ya que las modificaciones y los retrasos se vinculan con ineficacia en los resultados. Deben vigilarse los marcadores tumorales durante el tratamiento, los cuales tienen que normalizarse durante o después de éste. La quimioterapia basada en cisplatino se vincula con mielosupresión, náusea, vómito y alopecia; asimismo, puede causar nefrotoxicidad, ototoxicidad, y neuropatía periférica. La bleomicina quizá genere toxicidad pulmonar y los factores de riesgo para esto incluyen edad >40 años, insuficiencia renal, tabaquismo y la dosis acumulativa recibida de este fármaco. En personas con mayor riesgo de neumonitis por bleomicina, se administran regímenes que no la contengan como se indicó antes. La quimioterapia basada en cisplatino también se vincula con infertilidad. Un 30% de los pacientes con GCT testicular recién diagnosticado tiene oligospermia grave o azospermia; para los demás con espermatogénesis basal normal que reciben quimioterapia basada en cisplatino, todos serán azospérmicos al finalizar el tratamiento. Un 80% de estos pacientes recuperará la espermatogénesis después de varios años. Por esta razón, se debe ofrecer un banco de esperma antes de la quimioterapia a todos los pacientes tratados con quimioterapia.

Cirugía después de la quimioterapia Una vez completada la quimioterapia basada en cisplatino, muchos pacientes con marcadores tumorales séricos normalizados tendrán evidencia radiográfica de masas residuales. En casi la mitad de los individuos con NSGCT, la tumoración residual está necrosada o fibrótica, o ambas a la vez. Un 40% tendrá teratoma residual y sólo 10% GCT no teratomatoso viable residual, las imágenes radiográficas no pueden diferenciar con precisión entre estas entidades patológicas. Por esta razón, después de la quimioterapia, se lleva a cabo resección de todos los sitios de la enfermedad en las personas con NSGCT con masas residuales; esto casi siempre incluye RPLND ulterior a la quimioterapia, sin embargo, se requiere toracotomía y disección del cuello en algunos pacientes. Si se encuentra que hay necrosis residual o teratoma, no se necesita tratamiento adicional. No obstante, cuando existe GCT no teratomatoso viable residual, se administran con frecuencia dos ciclos adicionales de quimioterapia. En la mayoría de los centros hospitalarios, los pacientes con tumores residuales mínimos (definidos como ganglios linfáticos retroperitoneales <10 mm en el eje corto) dejarán de recibir RPLND después de la quimioterapia. Los pacientes que experimentan normalización de los marcadores tumorales séricos con quimioterapia de primera elección pero que tienen tumores crecientes, con mayor frecuencia masas quísticas en retroperitoneo, quizá padezcan "síndrome de teratoma en crecimiento"; estos pacientes se tratan mejor con cirugía.

De los pacientes con seminoma metastásico, ~20% de las masas residuales alberga tumor viable; el resto sólo tiene necrosis. En quienes muestran masas residuales de 3 cm o menos es factible sólo vigilarlos sin efectuar cirugía. Cuando hay tumoraciones residuales >3 cm, es posible utilizar tomografía por emisión de positrones con 2-(^{18}F)-fluoro-2-desoxi-D-glucosa para distinguir la necrosis del seminoma viable e identificar a los que deben considerarse para cirugía posterior a la quimioterapia.

ENFERMEDAD RECURRENTE

Entre 20-30% de los individuos con GCT metastásicos tratados con quimioterapia basada en cisplatino no consigue control duradero de la enfermedad; la mayoría experimenta progresión de ésta en el curso de los siguientes dos años, después de finalizar la quimioterapia. El International Prognostic Factors Study Group perfeccionó un sistema de clasificación de factores de riesgo para los pacientes en la primera recurrencia. Los factores que contribuyen a un peor pronóstico incluyen características histológicas del NSGCT, tumor primario extragonadal, respuesta incompleta a la quimioterapia de primera elección, que pasen de tres meses o menos hasta la recurrencia, concentración de marcadores tumorales séricos en la recurrencia y la presencia de enfermedad metastásica visceral no pulmonar.

En la primera recurrencia, se administra quimioterapia de rescate a dosis convencional o quimioterapia de rescate a dosis altas con trasplante de células madre autólogas. Hay controversia en cuanto a decidir el tratamiento inicial óptimo. Algunas instituciones aconsejan estratificación del riesgo, con pronóstico más favorable para quienes reciben quimioterapia a dosis convencionales y peor pronóstico para aquellos que reciben quimioterapia a dosis altas. El régimen más frecuente de quimioterapia convencional incluye paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP). En un estudio de pacientes que recibieron TIP que padecían enfermedad con riesgo favorable, casi dos tercios tuvieron supervivencia sin progresión por 2 años. La quimioterapia a dosis altas consiste en tratamiento de rescate inicial seguido de la obtención de células madre y luego 2 o 3 ciclos de dosis altas de carboplatino y etopósido con trasplante de células madre. Investigadores de la Universidad de Indiana publicaron los resultados de la mayor serie de enfermos tratados con dosis altas de quimioterapia; a partir de ello, este sistema se considera el de elección para la mayoría de los pacientes en la primera recurrencia sin importar la clasificación de riesgo. En dicho estudio, ~70% de los pacientes en la primera recurrencia logró supervivencia libre de progresión duradera. Un análisis retrospectivo grande comparó la quimioterapia de rescate de dosis convencionales con la quimioterapia de rescate a dosis altas en personas en la primera recurrencia; dicho estudio informó resultados más favorables con la quimioterapia de rescate a dosis altas en casi todos los grupos de riesgo. Sin embargo, dada la naturaleza retrospectiva de esa investigación y la controversia sobre los métodos óptimos, se inició un estudio con asignación al azar internacional que comparó la quimioterapia a dosis convencionales (TIP) con la quimioterapia a dosis altas y trasplante de células madre autólogas.

Algunos pacientes que experimentan progresión de la enfermedad después de la quimioterapia de rescate a dosis convencionales pueden tratarse de forma exitosa con esta misma pero a dosis altas con trasplante de células madre autólogas. Cuando hay progresión de la enfermedad después de la quimioterapia de rescate a dosis altas pueden administrarse regímenes de quimioterapia que incluyan gemcitabina/oxaliplatino, gemcitabina/paclitaxel, epirubicina/cisplatino y etopósido oral. Si bien estos pacientes pueden beneficiarse con quimioterapia de tercera elección, pocos logran control duradero de la enfermedad. Los individuos seleccionados con enfermedad recurrente pero resecable pueden ser elegibles para cirugía de rescate o la llamada de "desesperación".

Se considera que si hay progresión de la enfermedad más de 2 años después de la quimioterapia, existe "recurrencia tardía", la cual parece tener características biológicas diferentes a las de la temprana; en este caso, la enfermedad tiende a ser más resistente a la quimioterapia. Los enfermos con recurrencia tardía por lo general tienen NSGCT con incremento de la AFP sérica. Muchos de estos pacientes presentan recurrencia en el retroperitoneo bastantes años después de la quimioterapia de primera elección y esto quizá se deba a enfermedad retroperitoneal residual que no se atendió después del tratamiento con quimioterapia de primera elección. En estos casos, es mejor la cirugía de rescate.

GCT EXTRAGONADAL

Un 5% de quienes acuden con GCT tiene tumores primarios extragonadales, los que se originan principalmente en el mediastino o el retroperitoneo. Debe obtenerse una ecografía escrotal en los pacientes con sospecha de GCT extragonadales para descartar un tumor primario gonadal. Los seminomas extragonadales tienen un pronóstico excelente similar al de sus contrapartes gonadales y se tratan de la misma manera. Los NSGCT mediastínicos se clasifican como de riesgo malo y se tratan con cuatro ciclos de BEP o cuatro de VIP. Estos enfermos requieren con frecuencia cirugía torácica después de la quimioterapia contra la enfermedad residual; por esta razón, algunos abogan por evitar la bleomicina en estos individuos. El síndrome de Klinefelter se vincula con mayor riesgo de NSGCT mediastínico, pocas veces los NSGCT mediastínicos se vinculan con trastornos hematológicos, incluida la leucemia mielógena aguda. Los NSGCT que surgen en el retroperitoneo no tienen peor pronóstico que sus contrapartes gonadales. Se efectúa biopsia con aguja gruesa para hacer el diagnóstico en muchos pacientes con GCT extragonadales; sin embargo, los enfermos seleccionados con tumores extragonadales e incremento de los marcadores tumorales en suero pueden iniciar quimioterapia sin diagnóstico histológico.

Los cánceres con tumor primario desconocido se definen como enfermedad maligna metastásica comprobada mediante análisis histológico en la que el sitio primario no es obvio. Un subgrupo de casos con cáncer con tumor primario desconocido tiene GCT oculto. El género masculino, la edad <65 años, ubicación de los tumores en la línea media y no fumar aumentan la probabilidad de este cuadro clínico inicial. El análisis histológico puede demostrar una neoplasia maligna mal diferenciada; la tinción inmunohistoquímica se usa para descartar el linfoma. El tumor puede analizarse con hibridación *in situ* con fluorescencia para el isocromosoma 12p, lo cual confirma el diagnóstico. Los pacientes deben tratarse con quimioterapia basada en cisplatino, que curará hasta 20% de este grupo incluso si el diagnóstico no es seguro.

TUMORES TESTICULARES DE CÉLULAS NO GERMINALES

En raras ocasiones, los pacientes desarrollan tumores testiculares de células no germinales, que incluyen linfoma, el cual es más frecuente en varones mayores de 50 años de edad; los tumores del estroma del cordón sexual que incluyen los de las células de Leydig y de Sertoli; mesotelioma de

Biblioteca Médica Virtual

la túnica vaginal, y sarcoma paratesticular. Son poco frecuentes las metástasis al testículo y se presentan con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de próstata avanzado y melanoma.

SUPERVIVENCIA Y EFECTOS TARDÍOS

Debido a que la mayoría de los individuos con GCT testicular experimenta supervivencia a largo plazo, es importante la atención durante este lapso. Dado que muchos de estos enfermos serán vigilados por médicos de atención primaria, es importante comprender los efectos tardíos físicos, psicológicos y sociales. Los efectos tardíos se definen como problemas de salud que ocurren meses o años después de que se diagnostica una enfermedad o después de que el tratamiento ha finalizado y quizá se relacionen con el cáncer subyacente o con el método terapéutico implementado. En los sobrevivientes a largo plazo del GCT testicular, se notifica aumento del riesgo cardiovascular y de neoplasias malignas secundarias. Los pacientes tratados con quimioterapia basada en cisplatino tienen mayor riesgo de hipertensión, hiperlipidemia, síndrome metabólico y alteraciones cardiovasculares. Quienes reciben dosis altas acumulativas de etopósido (como aquellos que reciben quimioterapia estándar, hay recurrencia y luego reciben quimioterapia de rescate de dosis alta) quizá tengan un riesgo hasta de 1-2% de generar leucemia mielógena aguda, casi siempre 2-3 años después de completar el tratamiento y en relación con la translocación 11q23. Los pacientes tratados con radioterapia, quimioterapia basada en cisplatino o ambas tienen mayor riesgo de padecer neoplasias malignas sólidas secundarias.

LECTURAS ADICIONALES

EINHORN LH *et al.*: High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ cell tumors. N Engl J Med 357:340, 2007.

FELDMAN DR *et al.*: Medical treatment of advanced testicular cancer. JAMA 299:272, 2008.

HANNA NH, EINHORN LH: Testicular cancer-discoveries and updates. N Engl J Med 371:2005, 2014.

INTERNATIONAL GERM CELL CANCER COLLABORATIVE GROUP: International Germ-Cell Consensus Classification: A prognostic factor based staging system for metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol 15:594, 1997.

INTERNATIONAL PROGNOSTIC FACTORS STUDY GROUP *et al.*: Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. J Clin Oncol 28: 4906, 2010.

KANETSKY PA *et al.*: Common variation in KITGL and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. Nat Genet 41:811, 2009.

KOLLMANSBERGER C *et al.*: Patterns of relapse in patients with clinical stage 1 testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol 33:51, 2015.

LORCH A *et al.*: Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database. J Clin Oncol 29:2178, 2011.

TRAVIS LB *et al.*: Testicular cancer survivorship: Research strategies and recommendations. J Natl Cancer Inst 102:1114, 2010.

85 Neoplasias ginecológicas

David Spriggs

CÁNCER OVÁRICO

INCIDENCIA E HISTOPATOLOGÍA

El cáncer ovárico sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en las mujeres estadounidenses, al situarse detrás de los cánceres pulmonar, mamario, colónico y pancreático. El ovario produce hormonas y óvulos. Entre la menarquia (11-13 años) y la menopausia (45-55 años), en el ovario se produce la maduración folicular que hace posible la maduración del óvulo, la ovulación y la generación cíclica de hormonas esteroideas sexuales. Estas complejas funciones biológicas se relacionan con las células del estroma y germinales dentro del ovario; estas células pueden agruparse de manera extensa en las células del estroma y las germinales ováricas, así como en las epiteliales que las envuelven. Los tumores malignos que surgen en cada grupo incluyen muchas variantes histológicas con comportamientos neoplásicos únicos. Los tumores epiteliales constituyen la modalidad histológica más común de las neoplasias ováricas; éstas pueden ser benignas (50%), malignas por completo (33%) o con malignidad limítrofe de bajo potencial maligno (16%). En cuanto a las tumoraciones anexiales detectadas mediante estudios de imagen o exploración física, la edad influye en el riesgo cancerígeno; los tumores en las mujeres más jóvenes son más benignos. En el grupo con cáncer maligno, las neoplasias más frecuentes son epiteliales. En el grupo del epitelio ovárico, las neoplasias malignas corresponden a los tumores serosos (60-70%), los tumores mucinosos (10%), las neoplasias endometrioides (10-15%) y las de células claras (10-15%). La distribución de los tipos histológicos varía en diferentes partes del mundo. Los tumores estrogénicos menos comunes surgen de las células auxiliares y de soporte, como las células productoras de hormonas esteroideas, y tienen fenotipos y presentaciones clínicas distintas. La mayoría de los tumores del estroma no genera estrógeno, pero la producción de la hormona ectópica se puede ver en ciertos subtipos. Los tumores que surgen de la estirpe de células germinales ováricas son por lo general similares, en cuanto a características biológicas y de comportamiento, a las neoplasias testiculares en los varones, aunque su ubicación intraperitoneal altera algunos comportamientos metastásicos **(cap. 84)**. El tejido ovárico también puede albergar tumores metastásicos que surgen de las neoplasias primarias de mama, colon, estómago y páncreas. Las masas ováricas bilaterales de los cánceres digestivos secretores de mucina metastásicos se denominan *tumores de Krukenberg*; por lo general, se requiere una valoración de otras neoplasias primarias potenciales durante el estudio diagnóstico de las tumoraciones ováricas.

CÁNCER OVÁRICO DE ORIGEN EPITELIAL

Epidemiología Una mujer estadounidense tiene un riesgo ~1 en 72 en toda su vida (1.6%) de padecer cáncer ovárico, y la mayoría de las mujeres afectadas genera tumores epiteliales. En 2017, se esperaban 22 440 casos de cáncer ovárico que generarían 14 195 muertes en Estados Unidos. Los tumores ováricos epiteliales esporádicos (no familiares) tienen una incidencia máxima en las mujeres en edades entre 50 y 60 años, aunque la edad de presentación varía desde la tercera década hasta la octava y la novena. El riesgo de padecer cáncer ovárico se ha relacionado con una mezcla interactiva de factores epidemiológicos, ambientales y genéticos. La nuliparidad, la obesidad, la dieta, los tratamientos de infertilidad y posiblemente el tratamiento de reemplazo hormonal se han vinculado con un aumento del riesgo. Los factores de protección incluyen el uso de anticonceptivos orales, la multiparidad, la salpingoclasia, la administración de ácido acetilsalicílico y la lactancia. Otros factores epidemiológicos, como el uso de talco en la región perineal, siguen causando controversia. Los mecanismos subyacentes de los diversos factores de protección se desconocen en gran parte, pero las teorías incluyen la supresión de la ovulación, la modulación de gonadotropinas y progesterona, y tal vez la reducción de la inflamación ovárica y el daño que causa la reparación de la corteza ovárica debido a la ovulación.

GENÉTICA Y PATOGENIA

Los cánceres ováricos se dividen en cánceres de tipo 1 y una variante de tipo 2 más agresiva. Las neoplasias de tipo 1 se caracterizan por un grado histológico bajo y un comportamiento más inconstante; estos tumores incluyen los de bajo potencial maligno, los que poseen características histopatológicas mucinosas y endometriales de bajo grado y los cánceres de células claras. Las alteraciones genéticas casi siempre incluyen mutaciones en *KRAS, BRAF, PTEN* y *PIK3CA*. Al contrario, los estudios han implicado cambios genéticos seriados en la trompa de Falopio como el sitio de origen real para la mayoría de los cánceres ováricos epiteliales serosos de tipo 2; tales tumores agresivos son más comunes y se relacionan con las pérdidas en *TP53* y la capacidad de reparación del DNA. El carcinoma *in situ* se ha identificado en el epitelio tubárico con pérdidas tempranas en *TP53* y los genes *BRCA1/BRCA2* que caracterizan a los cánceres intraepiteliales tubáricos tempranos. Después de estos dos acontecimientos genéticos tempranos, las mutaciones adicionales en estas células transformadas conducen al desprendimiento de células tumorales, metástasis e invasión. Estas células cancerosas "ováricas" poco diferenciadas de tipo 2 pueden diseminarse a los ovarios y a la cavidad peritoneal, ayudadas por la afinidad de las células cancerosas ováricas por las células del revestimiento mesotelial.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 85-1 Estadificación y supervivencia en neoplasias malignas ginecológicas

ETAPA	OVÁRICA	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS, %	ENDOMETRIAL	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS, %	CUELLO UTERINO	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS, %
0	—		—		Carcinoma *in situ*	100
I	Confinada a ovario	88-95	Confinada al cuerpo del útero	>90	Confinada al útero	85
II	Confinada a órganos pélvicos	70-80	Afecta al cuerpo y al cuello del útero	~75	Invade más allá del útero pero no a la pared pélvica	65
III	Diseminación intraabdominal al epiplón, diafragma o los ganglios linfáticos	20-40	Se disemina fuera del útero, pero no fuera de la pelvis verdadera	45-60	Se disemina a la pared de la pelvis o al tercio inferior de la vagina, o a ambas estructuras, o hay hidronefrosis	35
IV	Diseminación fuera de la cavidad abdominal, diseminación parenquimatosa + citología del derrame pleural o ganglios linfáticos extraabdominales (inguinales, torácicos o supraclaviculares)	17	Se disemina fuera de la pelvis verdadera o afecta la vejiga o el recto	~20	Invade la mucosa de la vejiga o el recto o se extiende más allá de la pelvis verdadera	7

En el trabajo realizado como parte del *Tumor Genome Atlas*, el cáncer de ovario seroso tipo 2 es sobre todo una enfermedad caracterizada por amplificaciones y deleciones en lugar de mutaciones puntuales. El daño al gen supresor tumoral *TP53* tiene lugar en >95% de los cánceres ováricos serosos. La presencia de genes homólogos de reparación del DNA, incluidos *BRCA1* y *BRCA2*, también era frecuente en estos tumores. Asimismo se observó una baja prevalencia, pero mutaciones somáticas con recurrencia estadística, en otros siete genes, incluidos *NF1, RB1* y *CDK12*. La anomalía hereditaria más común relacionada con el cáncer ovárico es una mutación germinal en *BRCA1* (cromosoma 17q12-21) o en *BRCA2* (cromosoma 13q12-13). Estos genes son partes importantes de la maquinaria de reparación del DNA homólogo para la reparación de rotura del DNA bicatenario. Las personas que heredan una copia única de un alelo mutante (que actúa como los genes autosómicos dominantes) tienen un mayor riesgo de por vida de cáncer mamario (46-87% para *BRCA1*, y de 38-84% para *BRCA2*) y de cáncer ovárico (39-63% para *BRCA1*, y de 16.5-27% para *BRCA2*). Muchas de estas mujeres tienen antecedentes familiares que incluyen múltiples casos de cáncer mamario u ovárico, o ambos, a una edad temprana. El cáncer mamario masculino, el pancreático y el prostático también se relacionan con mutaciones familiares en *BRCA2*. La neoplasia maligna más frecuente en estas mujeres es el carcinoma mamario, aunque aquellas con mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* tienen un riesgo mucho mayor de generar neoplasias ováricas entre los 40 y los 50 años de edad. Las mujeres que portan una mutación en *BRCA2* tienen una penetración más baja de cáncer ovárico, el cual se inicia casi siempre entre los 50 y 60 años de edad. Otra mutación de línea germinal poco común de otros genes que codifican proteínas ligadas a la reparación de DNA homólogo (p. ej., *PALB2*) también puede contribuir al riesgo de cáncer, aunque la frecuencia de mutación y la magnitud del incremento de riesgo es mucho menor y no está bien definida. Los estudios de detección, incluso en las familias *mBRCA1/mBRCA2*, sugieren que cualquiera de las técnicas de detección disponibles, incluida la valoración seriada del marcador tumoral CA-125 y la ecografía transvaginal, son insuficientes para detectar con fiabilidad el cáncer ovárico en estadio temprano. Es preciso practicar la prueba uniforme de la estirpe germinal *BRCA1/BRAC2* para todos los cánceres ováricos epiteliales que se presentan para detectar casos índice e identificar a los familiares en situación de riesgo; las mujeres con alto riesgo de padecer estas mutaciones de la estirpe germinal deben someterse a la extirpación profiláctica de las trompas de Falopio y los ovarios después de completar el embarazo y, de manera ideal, antes de los 40 años de edad. La salpingooforectomía profiláctica temprana es muy protectora. La salpingooforectomía también parece proteger a estas mujeres del cáncer mamario ulterior (reducción del riesgo del 50%). Casi con seguridad, la salpingectomía profiláctica es una parte clave de cualquier estrategia de profilaxis quirúrgica contra el cáncer ovárico, pero los beneficios de la ooforectomía en el riesgo de cáncer mamario u ovárico aún no se han definido con claridad. El cáncer ovárico es menos frecuente, pero también es otra forma de cáncer (junto con el colorrectal y el endometrial) que puede desarrollarse en mujeres con síndrome de Lynch, tipo II, causado por mutaciones en uno de los genes de reparación del desapareamiento del DNA (*MSH2, MLH1, MLH6, PMS1, PMS2*). En este síndrome, el cáncer ovárico puede aparecer en mujeres <50 años de edad.

Cuadro clínico inicial Las neoplasias del ovario tienden a ser indoloras a menos que experimenten torsión, por tanto, los síntomas casi siempre se relacionan con la compresión de órganos locales o con síntomas de enfermedad metastásica. Las mujeres con tumores circunscritos al ovario a veces tienen una mayor incidencia de síntomas que incluyen molestias pélvicas, hinchazón y quizás cambios en el patrón urinario o intestinal característico de una mujer. Por desgracia, estos síntomas son comunes en la atención primaria y, con frecuencia, la mujer o el personal de atención médica los descarta hasta etapas posteriores de la enfermedad. Los factores patogénicos y el momento de diseminación más allá del ovario aún no se conocen bien. Los síntomas más frecuentes en el cuadro clínico inicial incluyen un periodo de quejas progresivas que por lo general incluyen alguna combinación de náusea, saciedad temprana, hinchazón, indigestión, estreñimiento y dolor abdominal. Los signos incluyen el rápido aumento de la circunferencia abdominal debido a la acumulación de líquidos por ascitis que, por lo regular, alerta a la paciente y a su médico de que los síntomas digestivos concurrentes quizá se vinculen con un cáncer. La valoración radiológica casi siempre demuestra una masa anexial compleja con ascitis, carcinomatosis, con adenopatía pélvica, paraaórtica y mesentérica en la enfermedad avanzada. Las tomografías por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) casi nunca son necesarias. En la valoración de laboratorio, se encuentra un CA-125 notablemente alto, una mucina de muda (MUC16) vinculada con cáncer ovárico, pero no específica para éste. Los cánceres ováricos se dividen en cuatro etapas: tumores en estadio I, confinados al ovario; tumores malignos en estadio II, confinados a la pelvis, y en estadio III, confinados a la cavidad peritoneal y los ganglios retroperitoneales **(cuadro 85-1)**. Esas tres etapas a su vez se subdividen, pero la presentación más común corresponde a la etapa IIIc, definida como tumores con enfermedad intraperitoneal voluminosa o afectación de los ganglios linfáticos positiva. Un 70% de las mujeres presenta enfermedad en estadio III. La enfermedad en estadio IV incluye mujeres con metástasis parenquimatosas (hígado, pulmón, bazo) o, de manera alternativa, en la pared abdominal o con afectación pleural; el 30% que no muestra la enfermedad en estadio III se distribuye casi de manera uniforme entre las otras etapas.

Detección El cáncer de ovario es una enfermedad muy letal, curable en etapas tempranas y rara vez se cura en etapas avanzadas; por consiguiente, la detección es de considerable interés. Los tumores en etapa temprana a menudo secretan cantidades excesivas de proteínas normales que se pueden medir en el suero, como CA-125, mesotelina y HE-4, sin embargo, la incidencia de cáncer ovárico en la población femenina de mediana edad es muy baja, con sólo ~1 en 2 000 mujeres entre las edades de 50 y 60 años con un tumor asintomático e indetectable. Por tanto, las técnicas de detección eficaces deben ser tanto susceptibles como sumamente específicas para minimizar el número de positivos falsos. Los paneles de marcadores séricos no han mejorado con el CA-125 solo, aunque la valoración de riesgos mediante algoritmos con múltiples CA-125 está en pruebas avanzadas. Ninguna estrategia de detección ha tenido éxito hasta la fecha. Algunos estudios grandes han sugerido que la detección de baja especificidad podría aun empeorar la mortalidad en la población examinada. Hoy día, la detección del cáncer ovárico no se recomienda fuera de un estudio clínico.

TRATAMIENTO

Cáncer ovárico

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

El cáncer ovárico epitelial se puede dividir en distintos "estados de enfermedad" para el propósito de la selección del tratamiento como se

Biblioteca Médica Virtual

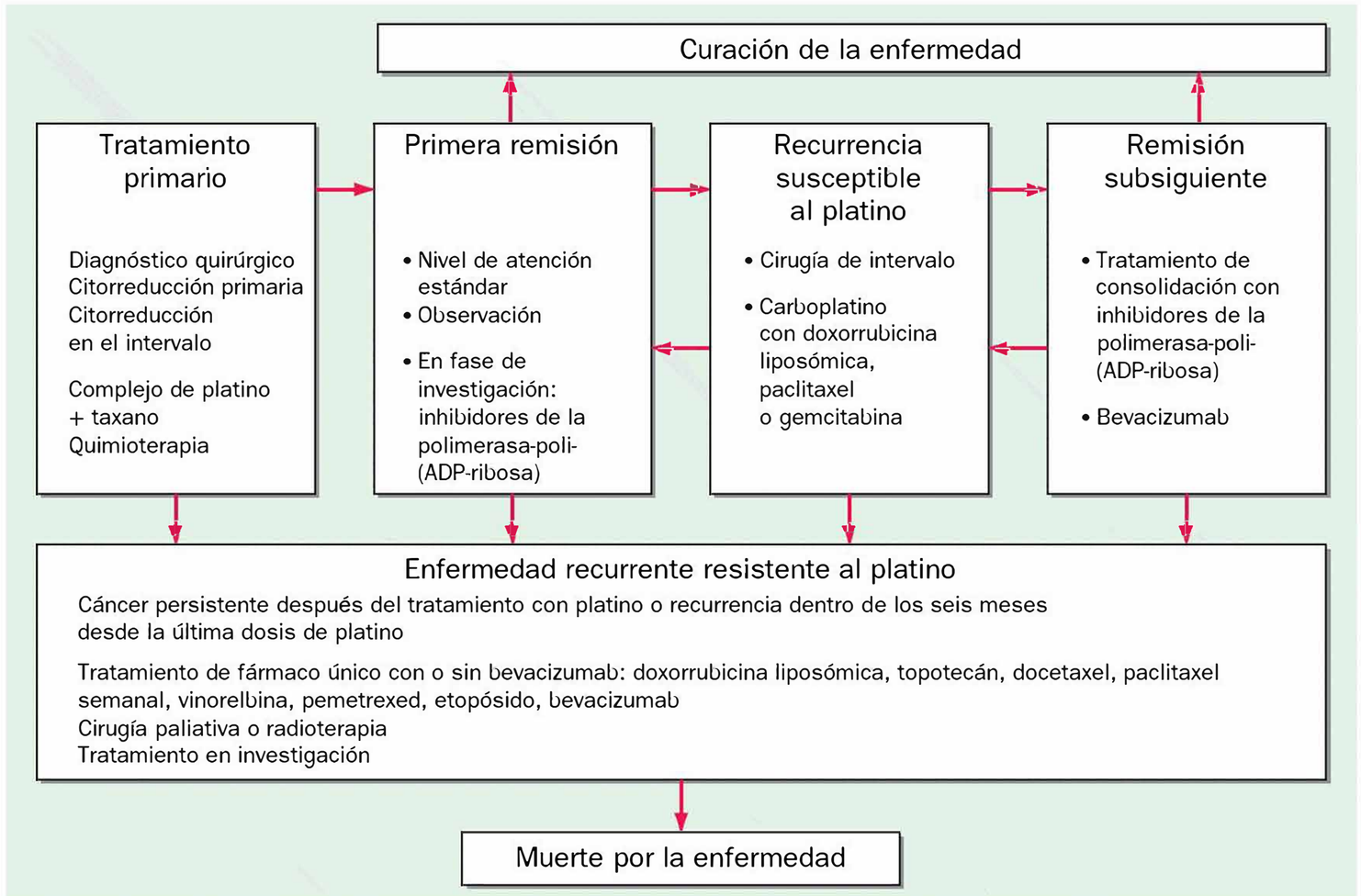


FIGURA 85-1 Modelo de las etapas de la enfermedad del cáncer ovárico epitelial y su tratamiento. Cada panel representa un grupo relativamente homogéneo de pacientes que comparten una gama de posibles opciones terapéuticas y que tienen un pronóstico similar. Las flechas indican que una misma paciente puede pasar de una etapa a otra durante el curso de su padecimiento y la elección de los tratamientos será diferente en cada nueva etapa de la enfermedad.

muestra en la figura 85-1. La cirugía realizada por un oncólogo ginecólogo especializado sigue siendo el pilar del tratamiento inicial contra el cáncer ovárico. La cantidad de cáncer visible residual al final de una cirugía primaria es muy predictiva del resultado y se combina con las características histopatológicas, el grado y la etapa para determinar el pronóstico y el tratamiento. En las mujeres que acuden con una masa ovárica localizada, la principal maniobra diagnóstica y terapéutica es la cirugía abdominal para determinar si el tumor es benigno o maligno. En el caso de que la neoplasia sea maligna, la muestra quirúrgica determinará si el tumor surge en el ovario o si es un sitio de diseminación de metástasis. La enfermedad metastásica del ovario se puede ver en tumores primarios del colon, el apéndice, el estómago (tumores de Krukenberg) y mamarios. La biopsia con aguja está contraindicada para evitar la contaminación de la cavidad peritoneal con células malignas, por lo general, las mujeres pasan por una valoración laparoscópica y salpingooforectomía unilateral con fines de diagnóstico. Si el análisis histopatológico revela una neoplasia maligna ovárica primaria o enfermedad diseminada, entonces el procedimiento debe ser seguido por una histerectomía total, extracción de la trompa restante y el ovario, omentectomía y muestreo de ganglios pélvicos junto con obtención de biopsias de la cavidad peritoneal y diafragmas; ese extenso procedimiento quirúrgico se realiza porque ~30% de los tumores que por inspección visual parecen estar confinados al ovario ya se han diseminado a la cavidad peritoneal o a los ganglios linfáticos circundantes o a ambas regiones a la vez. Al igual que con las disecciones axilares en el cáncer mamario, la obtención de muestras de los ganglios es diagnóstica, pero la linfadenectomía completa parece proporcionar poca o ninguna ventaja terapéutica adicional sobre el muestreo ganglionar. El resultado deseado de una cirugía por cáncer ovárico es siempre una resección "R0", sin cáncer residual visible. La "resección óptima" menos favorable (sin enfermedad de más de 1 cm de longitud) todavía posee utilidad clínica, y el pronóstico de esas pacientes es mucho mejor que el de aquellas que tienen una enfermedad >1 cm al final de la intervención quirúrgica; dichas pacientes "con citorreducción subóptima" obtienen muy pocos beneficios de su cirugía. Las mujeres sin enfermedad residual macroscópica después de la resección tienen un promedio de supervivencia mayor de 60 meses, en comparación con los 28-42 meses para quienes quedan con tumor macroscópico.

Después del tratamiento quirúrgico apropiado, la quimioterapia primaria consistirá en un régimen terapéutico combinado con paclitaxel y carboplatino. La quimioterapia primaria puede administrarse por vía intravenosa o, de forma alternativa, puede administrarse algún tratamiento de manera directa en la cavidad peritoneal a través de una sonda permanente. Varios estudios con asignación al azar han demostrado una mejoría de la supervivencia con el método intraperitoneal, pero esta estrategia tiene dificultad técnica y cada vez más se sustituye por carboplatino y paclitaxel a dosis densas (semanales), que parecen ofrecer resultados similares en algunos estudios.

Por medio de cirugía de citorreducción óptima y quimioterapia basada en platino (casi siempre carboplatino dosificado en un área bajo la curva [AUC, *area under the curve*] de 6.0 más paclitaxel a razón de 175 mg/m^2 por infusión de 3 h en ciclos mensuales), el 70% de las mujeres que presentan un estadio avanzado de los tumores, responde, y 40-50% experimenta una remisión completa con la normalización de su CA-125, la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y la exploración física. Estas pacientes a veces se inscriben en estudios de consolidación para extender la remisión y aumentar la probabilidad de curación. Las nuevas inmunoterapias y los inhibidores de poli-ADP ribosa polimerasa (PARPi, *poly-ADP ribose polymerase inhibitors*), como el olaparib, se encuentran en pruebas activas en estas enfermas porque menos de la mitad de quienes responden por completo se cura. La enfermedad recurre en 1-4 años desde la finalización del tratamiento inicial. Los valores de CA-125 a menudo aumentan ya que el primer signo de recurrencia y los hallazgos de la CT son confirmatorios. La enfermedad recurrente se trata con cirugía adicional y diversos productos quimioterapéuticos, pero rara vez se cura. Con el tiempo todas estas mujeres generan enfermedad resistente a la quimioterapia, y la ascitis persistente, insuficiencia de la motilidad intestinal y obstrucción intestinal o intestino aperistáltico infiltrado por el tumor son acontecimientos prepatológicos frecuentes. La cirugía que se limita a aliviar la obstrucción intestinal, la radioterapia circunscrita para aliviar la presión o el dolor por las tumoraciones o la quimioterapia paliativa pueden ser útiles. Los fármacos con tasas de respuesta >15% incluyen gemcitabina, topotecán, doxorrubicina liposómica y bevacizumab.

La supervivencia a cinco años se correlaciona con la etapa de la enfermedad: estadio I, 90-95%; etapa II, 70-80%; etapa III, 25-40%; etapa IV, 10-15% (cuadro 85-1). El pronóstico también está influido por el grado histopatológico: la supervivencia a 5 años es de 88% para los tumores bien diferenciados, de 58% para las neoplasias moderadamente diferenciadas, y de 27% para los tumores poco diferenciados. El tipo histopatológico tiene menos influencia en el resultado.

TUMORES OVÁRICOS POCO FRECUENTES

Tumores de potencial maligno bajo (tumores limítrofes) Estas neoplasias de tipo 1 se encuentran en mujeres jóvenes (de 40-50 años de edad), con comportamiento indolente y pocas de estas pacientes morirán a causa de ellas (la supervivencia a 10 años puede aproximarse al 98%), aunque la recurrencia no es poco común. Ciertos datos, como las características histopatológicas micropapilares y la microinvasión, se relacionan con un comportamiento más agresivo. Las pacientes con tumores de

Biblioteca Médica Virtual

potencial maligno bajo se tratan principalmente mediante cirugía; la quimioterapia y la radioterapia no alteran de modo sustancial la supervivencia.

Tumores del estroma Un 7% de las neoplasias ováricas corresponde a tumores del estroma, con ~1 800 casos esperados cada año en Estados Unidos. Los tumores ováricos del estroma o los de los cordones sexuales son más frecuentes en las mujeres de 50-60 años de edad, aunque pueden aparecer a cualquier edad. Tales neoplasias surgen de los componentes mesenquimatosos del ovario, que incluyen tanto células productoras de esteroides como fibroblastos. La mayoría de esos tumores son indolentes con un potencial metastásico limitado y surgen como masas sólidas unilaterales. Estas neoplasias se descubren sobre todo mediante la detección de una tumoración abdominal, a veces con dolor abdominal debido a torsión ovárica, hemorragia intratumoral o rotura. En raras ocasiones, los tumores del estroma pueden producir estrógenos y se presentan cuando hay susceptibilidad en las mamas, así como pubertad precoz en niños, trastornos menstruales en mujeres con capacidad reproductiva o hemorragia posmenopáusica. En algunas mujeres, las neoplasias malignas secundarias causadas por estrógenos, como el cáncer endometrial o mamario, pueden presentarse como neoplasias sincrónicas. Los tumores de Sertoli-Leydig a menudo aparecen con hirsutismo, virilización debido al aumento de la producción de andrógenos. Los tumores inertes hormonales incluyen fibroma que se observa como una masa solitaria a menudo en relación con ascitis y en ocasiones con hidrotórax, también conocido como síndrome de Meigs. Un subconjunto de estos tumores se presenta en personas con una variedad de trastornos hereditarios que les predispone a neoplasia mesenquimatosa, incluida la enfermedad de Ollier (tumores de células de la granulosa juvenil) y el síndrome de Peutz-Jeghers (tumores del cordón sexual ovárico). El tratamiento de estos tumores es casi de manera exclusiva por resección quirúrgica. La quimioterapia con carboplatino y paclitaxel por lo general se utiliza sólo para tumores irresecables o múltiples recurrentes.

Tumores ováricos de células germinales Los tumores de células germinales, al igual que sus contrapartes en el testículo, son cánceres de células germinales; estas células totipotentes contienen la programación para la diferenciación a prácticamente todos los tipos de tejido y, por tanto, los tumores de células germinales incluyen un grupo histopatológico de neoplasias extrañas, que incluyen teratomas benignos (quistes dermoides) y diversos tumores malignos, como disgerminoma, teratomas inmaduros, neoplasias del saco vitelino y coriocarcinomas. El teratoma benigno (o quiste dermoide) es la neoplasia de células germinales más común del ovario y, a menudo, se presenta en mujeres jóvenes; estos tumores incluyen una mezcla compleja de tejido diferenciado que comprende tejidos de las tres capas germinales. En mujeres mayores, estos tumores diferenciados pueden desarrollar una transformación maligna, casi siempre carcinomas epidermoides. Los tumores malignos de células germinales incluyen disgerminomas, tumores del saco vitelino, teratomas inmaduros, así como embrionarios y coriocarcinomas. Los tumores de células germinales pueden presentarse a todas las edades, pero la edad máxima de aparición tiende a ser en la adolescencia. Por lo general, estas neoplasias se convertirán en grandes masas ováricas, que a la larga surgirán como tumoraciones abdominales o pélvicas bajas palpables. Al igual que los tumores del cordón sexual, la torsión o la hemorragia pueden presentarse de manera urgente o emergente como dolor abdominal agudo. Algunas de las neoplasias de células germinales producen concentraciones altas de gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) o α-fetoproteína (AFP). A diferencia del cáncer de ovario epitelial, estos tumores tienen una proclividad mayor por las metástasis ganglionares o hematógenas. Los tumores de células germinales casi siempre se observan en mujeres en edad fértil, y debido a que los tumores bilaterales son poco frecuentes (excepto en el disgerminoma, 10-15%), el tratamiento clásico es la ooforectomía unilateral o la salpingooforectomía con obtención de muestras de los ganglios linfáticos. Con mayor frecuencia, las mujeres con tumores malignos avanzados de células germinales suelen recibir quimioterapia con bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP), de manera análoga al tratamiento de los cánceres testiculares. En la mayoría de estas pacientes, incluso en aquellas con enfermedad en etapa avanzada, se espera curación. El disgerminoma es la contraparte ovárica del seminoma testicular y es muy curable. El tumor es muy susceptible a la radiación, aunque produce infertilidad en muchas enfermas; la quimioterapia BEP es tan eficaz o más sin causar infertilidad.

CÁNCER DE TROMPAS DE FALOPIO

El transporte del óvulo al útero se produce a través de la trompa de Falopio, con los extremos distales de estos conductos compuestos de fimbrias que cubren la superficie ovárica y captan al óvulo al salir de la corteza ovárica. Como se describió, ahora se cree que la mayoría de los cánceres ováricos tipo 2 surgen del epitelio tubárico. Como era de esperarse, las neoplasias de las trompas de Falopio poseen casi siempre características histológicas serosas y comparten los rasgos biológicos y el tratamiento recomendado contra el cáncer ovárico seroso. Estos tumores a menudo aparecen como masas anexiales aisladas en la valoración clínica, pero al igual que el cáncer ovárico, estas neoplasias se diseminan relativamente pronto en toda la cavidad peritoneal. Los cánceres de trompas de Falopio tienen una historia natural y un tratamiento que es en esencia idéntico a los del cáncer ovárico (cuadro 85-1).

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

El cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia maligna más frecuente y más letal en las mujeres en todo el mundo. La infección con cepas de alto riesgo de virus del papiloma humano (HPV) es el principal suceso iniciador de neoplasias en la mayoría de las mujeres con cáncer invasor de cuello uterino. Este virus de DNA bicatenario infecta el epitelio cerca de la zona de transformación del cuello uterino donde el epitelio cilíndrico subyacente se convierte en epitelio escamoso. Se conocen más de 60 tipos de HPV, con ~20 tipos que tienen la capacidad de generar displasia de grado alto y cáncer. El HPV 16 y el 18 son los tipos que con mayor frecuencia causan la displasia de grado alto, pero los tipos 31, 33, 35, 52 y 58 también se consideran variantes de alto riesgo. La mayor parte de los adultos con actividad sexual está expuesta al HPV, y casi todas las mujeres eliminan la infección sin una intervención específica. El genoma del HPV de 8 kilobases codifica siete genes tempranos, sobre todo *E6* y *E7*, que pueden unirse a *RB* y *p53*, respectivamente. Los tipos de HPV de alto riesgo codifican las moléculas *E6* y *E7* que son en particular eficaces para inhibir las funciones del punto de control del ciclo celular normal de estas proteínas reguladoras, lo cual lleva a la inmortalización pero no a la transformación completa del epitelio cervical. Una minoría de mujeres no logrará eliminar la infección con la posterior integración del HPV en el genoma del huésped. En tan sólo algunos meses o varios años, algunas de estas pacientes con infección persistente generan una displasia que empeora, una afectación premaligna que, si no se trata, puede progresar a carcinoma cervical. La transformación completa al cáncer ocurre durante un periodo de años y casi con seguridad requiere la adquisición de otras mutaciones genéticas mal definidas dentro del epitelio infectado e inmortalizado.

Unos 528 000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino se notificaron en 2012 en todo el mundo, con un estimado de casi 266 000 muertes. La incidencia del cáncer es en especial alta en las mujeres que residen en América Central y América del Sur, el Caribe y el sur y el este de África. La tasa de mortalidad es alta de manera desproporcionada en África. En Estados Unidos, un estimado de 12 800 mujeres serán diagnosticadas con cáncer de cuello uterino este año y 4 210 de ellas morirán por esa enfermedad. Los esfuerzos en los países desarrollados están orientados a las técnicas de detección de alta tecnología para el HPV que incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y otras técnicas moleculares.

En la caracterización genómica integrada del cáncer de cuello uterino realizada por el *Cancer Genome Atlas* (TCGA), se halló la integración de las secuencias del HPV en todos los cánceres vinculados con HPV18 y en más de tres cuartos de los cánceres por HPV16. Los tumores cervicales también mostraron un patrón característico de APOBEC (enzima de modificación del mRNA de la apolipoproteína B, similar a un polipéptido catalítico, una familia de citidinas desaminasas que editan al DNA y son enzimas mutágenas endógenas) de mutagénesis con *ERBB3*, *CASP8* y *TGFRB2* identificados como genes mutados de modo importante, presumiblemente vinculados con la progresión de displasia a carcinoma. También se observó la amplificación de los destinatarios inmunitarios PD-L1 y PD-L2, lo cual puede sugerir vulnerabilidad a la inmunoterapia. En un número mucho más pequeño de cánceres negativos para HPV, se observaron con frecuencia mutaciones en los oncogenes comunes *KRAS*, *ARID1A* y *PTEN*. Es probable que el comportamiento clínico de estos cánceres sea diferente.

INFECCIÓN Y PREVENCIÓN DEL HPV

La prueba de Papanicolaou es el principal método de detección para la displasia cervical preinvasora asintomática del revestimiento epitelial escamoso durante una valoración ginecológica. Debido al tiempo tan prolongado (varios años) entre la displasia y la aparición evidente del cáncer de cuello uterino, pueden implementarse con éxito las estrategias de detección y prevención anuales (o más retiradas) que detectan la displasia precancerosa y el carcinoma *in situ*. El raspado cervical cada 1 o 2 años para

Biblioteca Médica Virtual

la citología (citología cervicovaginal) es muy eficaz para reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino mediante la detección temprana y el tratamiento quirúrgico posterior. No hay datos de estudios con asignación al azar que demuestren la utilidad de los frotis de Papanicolaou, pero la notable disminución de la incidencia y la muerte por cáncer de cuello uterino en los países desarrollados que utilizan pruebas de detección a gran escala proporciona una sólida evidencia de su efectividad. La incorporación de pruebas de HPV por PCR u otras técnicas moleculares aumenta la susceptibilidad de la detección de la enfermedad cervical, pero a costa de una menor especificidad ya que identifica a muchas mujeres con infecciones transitorias que no requieren intervención médica específica. Por desgracia, tanto la obtención de una prueba de Papanicolaou como su valoración citológica requieren una infraestructura que va más allá de los medios de muchos países de medianos y bajos ingresos. Se necesitan estrategias de prevención de baja tecnología y alto rendimiento para identificar y tratar a las mujeres con displasia cervical de alto riesgo pero tratable.

Una estrategia de prevención primaria se basa en las vacunas contra el HPV. Hoy día, las vacunas aprobadas incluyen las proteínas recombinantes para las proteínas tardías, L1 y L2 de HPV-16 y HPV-18, así como los otros isotipos menos comunes 11, 31, 33, 45, 52 y 58 que causan cáncer. La vacunación de niñas de 11-13 años con dos inyecciones (un año de diferencia) antes del inicio de la actividad sexual reduce de modo notable la tasa de infección por HPV de alto riesgo y la displasia posterior. También existe una protección parcial contra otros tipos de HPV, aunque las mujeres vacunadas todavía están en riesgo de infección por este virus y aún se benefician con la prueba de Papanicolaou estándar.

CUADROS CLÍNICOS INICIALES

Factores de riesgo Los factores de riesgo clínico incluyen muchas características relacionadas con la infección por el HPV: un gran número de parejas sexuales, edad temprana de la primera relación sexual y antecedentes de enfermedad venérea. Fumar es un factor concomitante; los fumadores empedernidos tienen un mayor riesgo de displasia cuando hay infección por HPV. La infección por VIH, en especial cuando se relaciona con recuentos bajos de linfocitos T CD4+, se vincula con una mayor tasa de displasia de grado alto y, probablemente, con un periodo de latencia más breve entre la infección y la enfermedad invasora. Desde el punto de vista histopatológico, la mayoría de las neoplasias cervicales son carcinomas epidermoides relacionados con el HPV, pero los adenocarcinomas también se vinculan con este virus, y ambos surgen en la zona de transición del conducto endocervical; las lesiones en el conducto o las glándulas cervicales no se pueden detectar mediante una inspección visual del cuello uterino y es posible pasarlas por alto mediante la prueba de Papanicolaou. También se encuentran neoplasias malignas que incluyen carcinoides, carcinomas de células pequeñas, sarcomas y linfomas, pero están relacionadas con la infección por HPV.

Diagnóstico de cáncer de cuello uterino El cáncer de cuello uterino incipiente es asintomático y esto es la razón que subyace a las recomendaciones de cuidado ginecológico sistemático. Los carcinomas invasores más grandes con frecuencia generan síntomas o signos que incluyen manchas después de la relación sexual o sangrado en el ciclo intermenstrual o menometrorragia; también se observa flujo amarillo persistente o de mal olor. Los cuadros clínicos iniciales que incluyen dolor pélvico o sacro sugieren una extensión lateral del tumor en el plexo del nervio pélvico, ya sea por el tumor primario o un ganglio pélvico y éstos son signos de enfermedad en estadio avanzado. Del mismo modo, el dolor de flanco causado por la hidronefrosis de la compresión ureteral o la trombosis venosa profunda de la compresión del vaso iliaco sugiere una enfermedad ganglionar extensa o una extensión directa del tumor primario a la pared lateral de la pelvis. El hallazgo más común en la exploración física es un tumor visible en el cuello uterino. Los tumores más grandes pueden identificarse por medio de inspección y es posible realizar una biopsia de manera directa. La estadificación del cáncer de cuello uterino se realiza mediante valoración clínica: los tumores cervicales en estadio I están confinados al cuello uterino, mientras que los tumores en estadio II se extienden a la parte superior de la vagina o al tejido blando paracervical (fig. 85-2); los tumores en estadio III se extienden a la parte inferior de la vagina o a las paredes laterales de la pelvis, mientras que los tumores en etapa IV invaden la vejiga o el recto o se diseminan a sitios distantes. Si bien los estudios radiográficos no son parte de la estadificación clínica formal del cáncer de cuello uterino, la planificación del tratamiento los requiere. La CT puede detectar hidronefrosis que indica enfermedad de la pared lateral de la pelvis, pero no es precisa para evaluar otras estructuras pélvicas. La resonancia magnética es más precisa para estimar las diseminaciones uterina y paracervical de la enfermedad en los tejidos blandos casi siempre rodeados por los ligamentos cardinales amplios que sostienen el útero en la pelvis central. Los tumores de cuello uterino en estadio I muy pequeños se pueden tratar con una variedad de procedimientos quirúrgicos. En las mujeres jóvenes que desean conservar la fertilidad, la traquelectomía radical elimina el cuello uterino con la anastomosis subsiguiente de la parte superior de la vagina al cuerpo uterino; sin embargo, los embarazos ulteriores pueden ser más problemáticos. Los tumores cervicales grandes en estadio I (4 cm) confinados al cuello uterino y todas las pacientes en estadio II-IV se tratan con radioterapia en combinación con quimioterapia basada en cisplatino. Este tratamiento multimodal puede ofrecer a la paciente con enfermedad en etapa avanzada un 40-80% de curación, según sean las circunstancias clínicas. Los fármacos de platino (cisplatino o carboplatino) combinados con paclitaxel y bevacizumab por lo general se consideran la mejor alternativa paliativa para las pacientes con cáncer cervical metastásico. La quimioterapia secundaria confiere una mejoría mínima en la mayoría de las enfermas.

CÁNCER UTERINO

EPIDEMIOLOGÍA

Varios tipos de tumores diferentes surgen en el cuerpo uterino. La mayoría de las neoplasias aparecen en el revestimiento glandular y corresponden a adenocarcinomas endometriales. Los tumores benignos (leiomiomas) y malignos (leiomiosarcomas) también pueden surgir en el músculo liso uterino y tienen características clínicas muy diferentes; el subtipo histopatológico endometrioide del cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más común en Estados Unidos. En 2017, se esperan más de 60 000 nuevos cánceres de cuerpo del útero para las mujeres estadounidenses, pero la tasa de curación quirúrgica es alta y se pronostican alrededor de 10 920 muertes por cáncer uterino. El desarrollo de estos tumores es un proceso de etapas múltiples en el que el estrógeno desempeña una función importante temprana en la conducción de la proliferación de las glándulas endometriales. La sobreexposición relativa a esta clase de hormonas es el principal factor de riesgo para el desarrollo posterior de tumores endometrioides. En contraste, las progestinas conducen la maduración glandular y son protectoras, por tanto, las mujeres con alta exposición endógena o farmacológica a los estrógenos, en especial si no tienen oposición por la progesterona, tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de endometrio. Las mujeres obesas, las que reciben tratamiento posmenopáusico

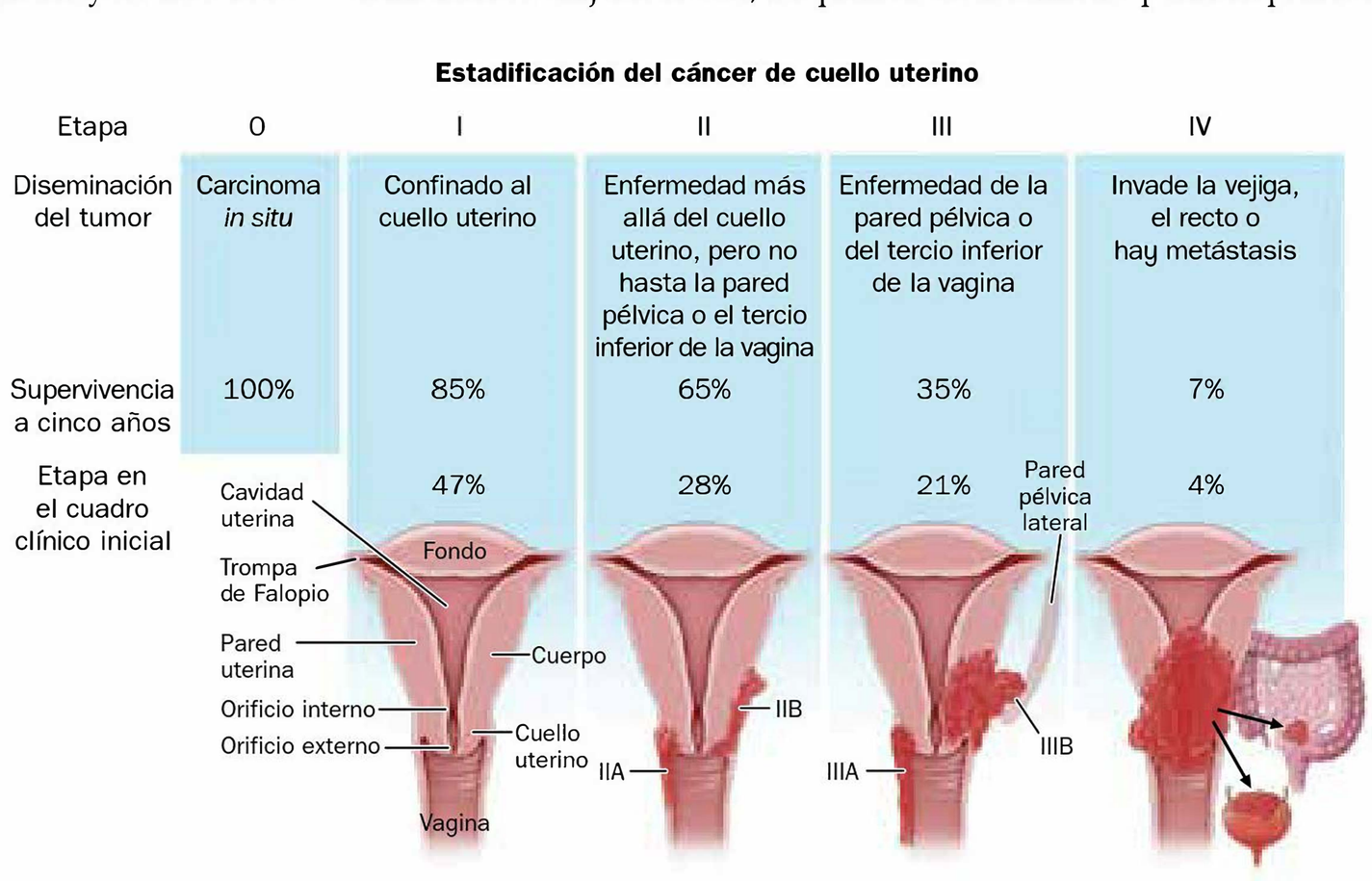


FIGURA 85-2 Imágenes anatómicas de las etapas del cáncer de cuello uterino definidas por ubicación, extensión del tumor, frecuencia de presentación y supervivencia a cinco años. *(Tomada de MV Seiden: Gynecologic malignancies, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. New York, McGraw-Hill.)*

Biblioteca Médica Virtual

con estrógenos o las mujeres con tumores productores de estrógenos tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de endometrio. Además, el régimen terapéutico a largo plazo con tamoxifeno, que tiene efectos antiestrogénicos en el tejido mamario pero puede generar efectos estrogénicos débiles en el epitelio uterino, se relaciona con mayor riesgo de cáncer de endometrio.



Genética Las mujeres con una mutación germinal en una de las series de genes de reparación del desemparejamiento del DNA relacionadas con el síndrome de Lynch, también conocido como síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*), tienen un mayor riesgo de carcinoma endometrioide del endometrio; estas pacientes tienen mutaciones en la línea germinal en *MSH2, MLH1* y, en casos excepcionales, *PMS1* y *PMS2*. Las personas que portan estas mutaciones por lo general tienen antecedentes familiares de cáncer, un riesgo notablemente mayor de cáncer de colon, un riesgo moderado de cáncer de ovario y una variedad de otros tumores. Las mujeres de mediana edad con HNPCC presentan un riesgo anual del 4% de padecer cáncer de endometrio y un riesgo global relativo de alrededor de 200 veces en comparación con las mujeres de la misma edad sin HNPCC. En cánceres esporádicos, los acontecimientos secundarios, como la mutación del gen *PI3K* o la pérdida del gen supresor tumoral *PTEN,* es probable que sirvan como "éxitos" secundarios en la carcinogénesis del exceso estrogénico. Se conocen menos los sucesos moleculares que subyacen a los cánceres endometriales menos frecuentes, como los tumores serosos papilares de células claras del cuerpo uterino.

HISTOPATOLOGÍA

Entre 75-80% de los cánceres endometriales son adenocarcinomas y se han caracterizado como tumores endometriales de tipo 1 (vinculados con estrógenos) y cánceres de tipo 2 que tienen relaciones menos claras con los estrógenos (neoplasias de células claras, serosas y mucinosas). Los cánceres serosos endometriales muestran pérdida funcional de TP53 y su comportamiento clínico es semejante al de los cánceres ováricos. Los cánceres endometriales serosos se distinguen por un riesgo mucho más alto de recurrencia a distancia y un menor riesgo de diseminación locorregional. El pronóstico depende del estadio, el grado histopatológico y la profundidad de la invasión miometrial.

CUADRO CLÍNICO INICIAL

La mayoría de las mujeres con tumores del cuerpo uterino presenta hemorragia vaginal posmenopáusica debido al desprendimiento del revestimiento endometrial maligno. Las mujeres premenopáusicas a menudo acuden con sangrado atípico entre los ciclos menstruales habituales; por lo general, estas manifestaciones llaman la atención de un profesional de la salud sobre el caso, y la mayoría de las pacientes presenta una enfermedad en etapa inicial en la que el tumor está confinado al cuerpo uterino, con la consiguiente alta tasa de curación. El diagnóstico casi siempre se establece mediante una biopsia endometrial. Los tumores epiteliales pueden diseminarse a los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos. Los tumores serosos tienden a tener patrones de diseminación que recuerdan mucho más al cáncer ovárico, y las pacientes quizá exhiban una enfermedad epiploica-peritoneal y, algunas veces, ascitis. Algunas mujeres con cáncer de endometrio tienen antecedentes de endometriosis; otras que padecen de sarcomas uterinos, manifestarán dolor pélvico. Por lo regular, los sarcomas se encuentran mediante la detección de grandes masas pélvicas sintomáticas que pueden o no causar una hemorragia disfuncional.

TRATAMIENTO

Cáncer uterino

En la mayoría de las pacientes con cáncer de endometrio, la enfermedad se ubica en el útero (75% corresponde al estadio I; cuadro 85-1), y el tratamiento definitivo casi siempre implica una histerectomía con extirpación de los ovarios y las trompas de Falopio. La resección de los ganglios linfáticos no mejora el resultado, pero la extirpación del ganglio centinela proporciona estadificación e información pronóstica. La afectación del ganglio define la enfermedad en etapa IIIC. El grado tumoral y la profundidad de la invasión son las dos variables pronósticas clave en los tumores en estadio temprano, y las mujeres con tumores de grado bajo o con mínima invasividad, o ambas situaciones (<50% de penetración miometrial) casi siempre han recibido tratamiento quirúrgico definitivo. Las pacientes con tumores de grado alto o neoplasia que invade planos profundos (etapa IB) tienen un mayor riesgo de recurrencia pélvica o de recurrencia en la cúpula vaginal, que por lo regular se previene con la braquiterapia intravaginal.

Las mujeres con metástasis regionales o enfermedad metastásica (3% de las pacientes) con tumores de grado bajo pueden tratarse con progesterona o tamoxifeno. Las neoplasias mal diferenciadas carecen de receptores hormonales y casi siempre son resistentes al régimen terapéutico hormonal. El papel de la quimioterapia adyuvante en la enfermedad en etapas I-II se encuentra hoy día en investigación, pero por lo general se emplea contra el cáncer en estapas avanzadas (III-IV) y contra la mayoría de los tumores con características histopatológicas serosas. Las combinaciones de carboplatino y paclitaxel constituyen el plan de atención aceptado actual. La quimioterapia para la enfermedad metastásica se administra con intención paliativa. Los medicamentos con potencial de actividad incluyen bevacizumab e inhibidores de mTOR (p. ej., temsirolimús). Las pacientes con cáncer avanzado y déficit conocido de reparación de apareamiento incorrecto pueden reaccionar bien en particular a la inmunoterapia con antagonistas del eje PD1/PDL1.

Quizá tenga una eficacia sustancial la quimioterapia de los leiomiosarcomas uterinos con docetaxel/gemcitabina, ifosfamida/doxorrubicina y trabectedina. Los carcinosarcomas del útero contienen componentes mesenquimatosos y epiteliales, pero a menudo responden al tratamiento con un complejo de platino y paclitaxel.

TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES



Las enfermedades trofoblásticas gestacionales constituyen un espectro de neoplasias que abarca desde la mola hidatidiforme benigna hasta el coriocarcinoma debido a la enfermedad trofoblástica persistente relacionada de manera más frecuente con el embarazo molar, pero a veces luego del embarazo normal. Los cuadros clínicos iniciales más comunes de los tumores trofoblásticos son los embarazos molares parciales y completos; estos constituyen ~1 de cada 1 500 concepciones en países occidentales desarrollados. La incidencia varía mucho a escala mundial, con áreas en el sudeste asiático que tienen una incidencia más alta de embarazo molar. Las regiones con las tasas más altas de embarazo molar a menudo se vinculan con dietas bajas en caroteno y grasas animales.

FACTORES DE RIESGO

Los tumores trofoblásticos son el resultado del crecimiento excesivo o persistencia del tejido placentario; surgen de manera más frecuente en el útero, pero también pueden surgir en otros sitios, como las trompas de Falopio, debido al embarazo ectópico. Los factores de riesgo incluyen elementos dietéticos y ambientales mal definidos, así como concepciones en los extremos de la edad reproductiva, con una incidencia en particular alta en mujeres que se embarazan a una edad menor de 16 años o mayor de 50 años. En las mujeres de mayor edad, la incidencia de embarazo molar puede ser tan alta como 1 de cada 3, tal vez debido a un mayor riesgo de fertilización anormal de los óvulos envejecidos. La mayoría de las neoplasias trofoblásticas se relaciona con molas completas, tumores diploides con todo el material genético del donante paterno (lo cual se conoce como disomía uniparental). Se cree que esto tiene lugar cuando un único espermatozoide fertiliza un huevo enucleado que más adelante duplica el DNA paterno. La proliferación trofoblástica ocurre con el estroma velloso exuberante. Si el pseudoembarazo se extiende más allá de la semana 12, el líquido se acumula de forma progresiva dentro del estroma y esto conduce a "cambios hidrópicos". No hay desarrollo fetal en las molas completas.

Las molas parciales surgen de la fertilización de un óvulo con dos espermatozoides; por tanto, dos tercios del material genético son paternos en estos tumores triploides. Los cambios hidrópicos son menos notables, y el desarrollo fetal a menudo puede ocurrir hasta el primer o el segundo trimestre de gestación, momento en el que el aborto espontáneo es frecuente. Los datos de laboratorio incluyen hCG excesivamente alta y AFP aumentada. El riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente después de una mola parcial es ~5%. Las molas completas y parciales a veces son invasoras; la invasión del miometrio tiene lugar en no más de una de cada seis molas completas y una pequeña parte de molas parciales.

CUADRO CLÍNICO INICIAL DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA INVASORA

Las características clínicas iniciales del embarazo molar están cambiando en los países desarrollados debido a la detección temprana del embarazo con los estuches de embarazo para uso en el hogar, y el empleo muy expedito del Doppler y la ecografía para valorar la presencia de un feto incipiente y la evidencia de un feto viable en la cavidad uterina. Por tanto, en estos países, a la mayoría de las mujeres que padece enfermedad trofoblástica se le detecta muy pronto la mola y manifiesta síntomas típicos de embarazo temprano que incluyen náusea, amenorrea e hipersusceptibili-

Biblioteca Médica Virtual

dad de las glándulas mamarias. Con la evacuación uterina de las primeras molas completas y parciales, gran parte de las mujeres experimenta una remisión espontánea de la enfermedad, como se observa con las concentraciones de hCG en serie; dichas mujeres no requieren quimioterapia. Las pacientes con incremento persistente de hCG o aumento de ésta después de la salida de la mola tienen enfermedad trofoblástica gestacional persistente o en crecimiento activo y requieren tratamiento. Casi todas las series sugieren que entre 15 y 25% de las pacientes tendrá indicios de enfermedad trofoblástica gestacional persistente después de la evacuación molar.

En las mujeres sin acceso a la atención prenatal, los síntomas iniciales pueden ser letales, incluida la aparición de preeclampsia o incluso eclampsia. También se puede encontrar hipertiroidismo. La evacuación de las molas grandes se relaciona con posibles complicaciones letales que incluyen perforación uterina, pérdida de líquidos, insuficiencia cardiaca de alto gasto y síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS, *adult respiratory distress syndrome*).

Para las mujeres con datos indicadores de aumento de la hCG o confirmación radiográfica de enfermedad regional metastásica o persistente, el pronóstico se puede estimar a través de una variedad de algoritmos de calificación que identifican a las mujeres con riesgo bajo, intermedio y alto de requerir quimioterapia de múltiples fármacos. En general, las mujeres con una enfermedad no pulmonar ampliamente metastásica, una hCG muy alta y con antecedentes normales de un embarazo a término se consideran de alto riesgo y por lo general requieren quimioterapia con muchos medicamentos en un establecimiento especializado para la curación. Incluso la enfermedad trofoblástica gestacional muy avanzada es curable de manera casi uniforme cuando la trata un especialista en esta rara neoplasia maligna.

TRATAMIENTO

Enfermedad trofoblástica invasora

El tratamiento de la enfermedad trofoblástica invasora debe ser 100% curativo y los casos complejos deben atenderlos médicos con experiencia en esta enfermedad. La quimioterapia suele ser el plan terapéutico después de la evacuación de un embarazo molar y la persistencia de una hCG que se incrementa, aunque la cirugía puede desempeñar un papel importante para la enfermedad resistente a la quimioterapia aislada en el útero (sobre todo si la maternidad es completa) o para controlar la hemorragia. Para quienes desean mantener la fertilidad o padecen la enfermedad metastásica, el tratamiento preferido es la quimioterapia. La anomalía trofoblástica es notablemente susceptible a la quimioterapia, la cual se dirige mediante pruebas seriadas de hCG en suero; la regla es el tratamiento curativo exitoso. El tratamiento con un solo fármaco con metotrexato o actinomicina D sana al 90% de las mujeres con enfermedad de bajo riesgo. Las pacientes con enfermedad de alto riesgo (concentraciones muy altas de hCG, cuadro clínico inicial cuatro meses o más después del embarazo, metástasis cerebral o hepática, tratamiento fallido con metotrexato) por lo general se tratan mediante quimioterapia con múltiples fármacos (etopósido, metotrexato y actinomicina D, alternando con ciclofosfamida y vincristina [EMA-CO]), que casi siempre es curativa incluso en aquellas pacientes con enfermedad metastásica extensa. El cisplatino y el etopósido, que se alternan con etopósido/metotrexato/actinomicina D, se usan en pacientes de mayor riesgo. En aquellas con mayor riesgo de metástasis cerebrales, pulmonares y hepáticas, la hemorragia de la abundante vasculatura tumoral es un riesgo importante durante el inicio de la quimioterapia. Las mujeres que sanan pueden quedar embarazadas de nuevo, y no hay datos de aumento de las complicaciones fetales o maternas.

Agradecimiento

Michael V. Seiden fue el autor de este capítulo en la 19a. edición; algo del material de su capítulo se ha incluido aquí.

LECTURAS ADICIONALES

Brown J *et al.*: 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization and salvage. Gynecol Oncol 49:241, 2017.

Chuang LT *et al.*: Management and care of women with invasive cervical cancer: American Society of Clinical Oncology Resource Stratified Clinical Practice Guideline. J Global Oncol 2:311, 2016.

Hartmann LC, Lindor NM: The role of risk reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. N Engl J Med 374:454, 2016.

Joura EA *et al.*: A 9 valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 372:711, 2015.

Morice P *et al.*: Endometrial cancer. Lancet 2016, 387:1094, 2016.

86 Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso

Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen

Cada año en Estados Unidos se diagnostican tumores primarios de cerebro en ~78 000 personas. Al menos 25 000 son malignos y la mayoría son gliomas. Los meningiomas abarcan 35% del total, los schwannomas vestibulares 10% y los linfomas del sistema nervioso central (SNC) 2% en promedio. Las metástasis en el cerebro muestran una frecuencia tres veces mayor que la de todos los tumores primarios cerebrales combinados, y en Estados Unidos se diagnostican en aproximadamente 150 000 personas cada año. En 3-5% de individuos con cáncer sistémico aparecen metástasis en las leptomeninges y el espacio epidural de la médula espinal, y también constituyen una causa importante de discapacidad neurológica en dicha población.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores cerebrales de cualquier tipo muestran una variedad de síntomas y signos que se agrupan en dos categorías: generales y focales; los pacientes muestran a menudo una combinación de ambas **(cuadro 86-1)**. Algunos síntomas generales o inespecíficos son cefalea con o sin náusea o vómito, trastornos cognitivos, cambios de personalidad y alteraciones de la marcha. Los síntomas generalizados surgen cuando el tumor en crecimiento paulatino y el edema circundante elevan la presión intracraneana o comprimen directamente la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual provoca hidrocefalia. La cefalea típica asociada con un tumor cerebral es más intensa en la mañana y mejora durante el día, pero este tipo específico se observa en la minoría de los pacientes. El dolor mencionado suele ser holocefálico, aunque quizá esté sólo en el lado del tumor. En ocasiones las cefaleas tienen características de una migraña típica, con dolor pulsátil unilateral y un escotoma visual. Entre los cambios de la personalidad pueden estar la apatía y retraimiento de situaciones sociales, lo cual aparenta depresión; entre las manifestaciones focales o de lateralización están la hemiparesia, la afasia o un defecto campimétrico visual. Los síntomas de lateralización típicamente son subagudos y progresivos. Las dificultades del lenguaje pueden ser tomadas erróneamente por confusión. Las convulsiones constituyen manifestaciones iniciales frecuentes de los tumores encefálicos y se producen en aproximadamente 25% de personas con metástasis cerebrales o gliomas malignos, pero pueden ser el síntoma inicial incluso en 90% de personas con gliomas de baja estadificación. Todas las convulsiones generalizadas que surgen por un tumor cerebral comienzan de manera focal, se manifiesten o no clínicamente.

PROCEDIMIENTOS NEUROLÓGICOS A TRAVÉS DE IMÁGENES

Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) craneales constituyen el método diagnóstico preferido en todo sujeto en quien se sospecha la presencia de un tumor cerebral, y debe realizarse con gadolinio como medio de contraste. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) debe reservarse para pacientes en los que no se puede realizar MRI. Los tumores encefálicos malignos, primarios o metastásicos, resaltan típicamente con gadolinio y tienen zonas centrales de necrosis; la sustancia blanca vecina está rodeada, de manera característica, por edema. Es muy común que la imagen de los gliomas de baja malignidad no sea intensificada con gadolinio; se detecta mejor con la resonancia magnética en imagen sagital en secuencia de inversión-recuperación con atenuación de líquidos (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*). Los meningiomas tienen una imagen característica en la MRI porque nacen de la duramadre y tienen una cola en dicha capa, donde comprimen pero no invaden el cerebro. Las metástasis o los linfomas durales tienen una imagen similar. Los cambios en los estudios de imagen son característicos de muchos tumores primarios y metastásicos y a veces bastan para establecer el diagnóstico cuando su ubicación impide la resolución quirúrgica (p.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 86-1 Síntomas y signos iniciales de los tumores cerebrales

	GLIOMA DE ALTA MALIGNIDAD (%)	GLIOMA DE BAJA MALIGNIDAD (%)	MENINGIOMA (%)	METÁSTASIS (%)
Generalizados				
Deficiencia de la función cognitiva	50	10	30	60
Hemiparesia	40	10	36	60
Cefalea	50	40	37	50
Lateralizados				
Convulsiones	20	70+	17	18
Afasia	20	<5	—	18
Déficit campimétrico visual	—	—	—	7

ej., glioma del tallo cerebral). La MRI funcional es útil en la programación operatoria para diferenciar entre corteza del lenguaje, motora y sensitiva relacionada con el habla y escritura. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) es útil para valorar la actividad metabólica bajo lesiones identificadas mediante MRI; la perfusión por MR y la espectroscopia aportan información sobre la corriente sanguínea o la composición del tejido. Por medio de las técnicas anteriores es posible diferenciar la progresión tumoral desde el tejido necrótico, como consecuencia del tratamiento con radiación y quimioterapia. Los estudios a través de neuroimagen son los únicos métodos necesarios para diagnosticar un tumor cerebral. Los datos de investigaciones de laboratorio rara vez son útiles, aunque los individuos con enfermedad metastásica pueden tener una mayor concentración del marcador tumoral en el suero (p. ej., subunidad β de la gonadotropina coriónica humana [*human chorionic gonadotropin*, β-hCG] en el cáncer testicular). Rara vez están indicadas las otras técnicas o son útiles como el angiograma cerebral, el electroencefalograma (EEG) o la punción lumbar.

TRATAMIENTO

Tumores cerebrales

El tratamiento de cáncer intracraneal debe ser de tipos sintomático y definitivo. El segundo tipo se basa en el tumor específico e incluye cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia. Sin embargo, el tratamiento sintomático es válido para todos los tumores encefálicos de cualquier tipo. Casi todo tumor de alta malignidad se acompaña de considerable edema circundante, que contribuye a la discapacidad neurológica y a la hipertensión intracraneal. Los glucocorticoides son muy eficaces para disminuir el edema perilesional y mejorar la función neurológica, a menudo al cabo de unas horas de su administración. La dexametasona es el fármaco en esta categoría más indicado, porque su actividad mineralocorticoide es relativamente escasa. Las dosis iniciales típicamente son 8-16 mg/día. Los glucocorticoides mejoran rápidamente los síntomas y los signos, pero su empleo a largo plazo causa efectos tóxicos notables que incluyen insomnio, incremento ponderal, diabetes mellitus, miopatía por corticosteroides, cambios de personalidad; en consecuencia, es necesario disminuir poco a poco sus dosis, conforme se realiza el tratamiento definitivo y mejora el estado del enfermo.

Los individuos con tumores cerebrales cuyo cuadro inicial es de convulsiones, necesitan fármacos anticonvulsivos, los cuales no son útiles como profilácticos en individuos que no hayan convulsionado. Los fármacos más indicados son aquellos que no inducen la actividad del sistema de enzimas microsómicas del hígado, se incluyen levetiracetam, topiramato, lamotrigina, ácido valproico y lacosamida **(cap. 418)**. Otros, como difenilhidantoínato y carbamazepina, se utilizan con menor frecuencia porque son inductores enzimáticos potentes que interfieren en el metabolismo de los glucocorticoides y en el de quimioterápicos. En 20-30% de sujetos con gliomas de alta gradación y metástasis cerebrales se observa enfermedad tromboembólica venosa, por tanto, es necesario administrar anticoagulantes profilácticos en los pacientes hospitalizados y en los no ambulatorios. Las personas que muestran trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, deben recibir dosis terapéuticas de anticoagulantes en forma inocua y sin agravar el riesgo de hemorragia al interior del tumor. Los filtros de vena cava inferior se reservan para individuos con contraindicaciones absolutas a los anticoagulantes como la craneotomía reciente.

TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS

EPIDEMIOLOGÍA

No se ha identificado una causa básica en la mayor parte de los tumores primarios del cerebro. Los únicos factores de riesgo corroborados son la exposición a radiación ionizante (meningiomas, gliomas y schwannomas) y la inmunodepresión (linfoma primario del SNC). No se han comprobado los vínculos con la exposición a campos electromagnéticos como los generados por teléfonos celulares, o factores como lesión craneoencefálica, alimentos que contienen compuestos *N*-nitroso o factores ocupacionales de riesgo. Un reducido número de enfermos tiene antecedente familiar de tumores encefálicos. Algunos de los casos familiares están vinculados con síndromes genéticos **(cuadro 86-2)**.

PATOGENIA MOLECULAR

Como con otras neoplasias, los tumores encefálicos surgen como consecuencia de un fenómeno multifásico, impulsado por la presencia seriada de alteraciones genéticas; estas últimas incluyen pérdida de los genes oncosupresores (p. ej., inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A y 2B [*CDKN2A/B*], *p53* y homólogo de fosfatasa y tensina en el cromosoma 10 (*PTEN, phosphatase and tensin homolog*) y amplificación y sobreexpresión de protooncogenes como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR, epidermal growth factor receptor*) y de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGFR, platelet derived growth factor receptor*). La acumulación de dichas anormalidades genéticas resulta en falta de control de la proliferación celular y con ello, formación del tumor.

Se han realizado progresos importantes en la comprensión de la patogenia molecular de varios tipos de tumores cerebrales, incluidos el glioblastoma y el meduloblastoma, lo cual permite separarlos en diferentes subtipos con distintos pronósticos. Esto ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a publicar una actualización sobre la clasificación de los tumores del SNC en 2016 que por primera vez incorpora parámetros moleculares además de la histopatología tradicional en el diagnóstico de los tumores cerebrales.

TUMORES INTRÍNSECOS "MALIGNOS"

GLIOMAS DIFUSOS

Los gliomas son el tipo más frecuente de los tumores cerebrales primarios malignos y se derivan, según su presunta estirpe, en astrocitomas y oligodendrogliomas. Estos tumores se clasifican basados en dos alteraciones moleculares muy recurrentes, mutaciones de isocitrato deshidrogenasa (*IDH*) y completa supresión o codeleción 1p/19q, además de los parámetros histopatológicos más convencionales. La mayoría de los astrocitomas de grado bajo tiene mutaciones de *IDH*, pero intactas 1p/19q, y con frecuencia mutaciones en *ATRX* y *p53*. Los oligodendrogliomas casi siempre tienen mutaciones de *IDH* y codeleción de 1p/19q.

ASTROCITOMAS

Son tumores infiltrantes supuestamente originados en células de la glía. La OMS clasifica a los astrocitomas en cuatro grados de pronóstico con base en sus características histológicas: grado I (astrocitoma pilocítico, astrocitoma subependimario de células gigantes); grado II (astrocitoma difuso); grado III (astrocitoma anaplásico), y grado IV (glioblastoma). Los grados I y II se consideran astrocitomas de baja malignidad y los grados III y IV se consideran astrocitomas de alta malignidad.

Astrocitomas de baja malignidad • **ASTROCITOMAS GRADO I** El astrocitoma pilocítico (grado I de la OMS) es el tumor más frecuente en la infancia, por lo general se ubica en el cerebelo, pero aparece en cualquier

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 86-2 Síndromes genéticos que se vinculan con los tumores cerebrales primarios

SÍNDROME	HERENCIA	GEN/PROTEÍNA	TUMORES ACOMPAÑANTES
Síndrome de Cowden	AD	Mutaciones de *PETN* (ch10p23)	Gangliocitoma cerebeloso displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos), meningioma, astrocitoma De mama, endometrio, cáncer de tiroides y triquilemomas
Schwannomatosis familiar	Esporádica Hereditaria	Mutaciones en *INI1*/*SNF5* (ch22q11)	Schwannomas, gliomas
Síndrome de Gardner	AD	Mutaciones en *APC* (ch5q21)	Meduloblastoma, glioblastoma, craneofaringioma Poliposis familiar, osteomas múltiples, tumores de piel y partes blandas
Síndrome de Gorlin (síndrome de nevo de células basales)	AD	Mutaciones en el gen *PTCH-1*(ch9q22.3)	Meduloblastomas Carcinoma de células basales
Síndrome de Li-Fraumeni	AD	Mutaciones en *p53* (ch17p13.1)	Gliomas, meduloblastomas Sarcomas, cáncer mamario, leucemia y otras neoplasias
Neoplasia endocrina múltiple 1 (síndrome de Werner)	AD	Mutaciones en el gen de la *menina*[a] (ch11q13)	Adenoma hipofisario, schwannomas malignos Tumores paratiroideos y de células insulares del páncreas
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	AD	Mutaciones en *NF1*/neurofibromina (ch17q12-22)	Schwannomas, astrocitomas, gliomas del nervio óptico, meningiomas Neurofibromas, neurofibrosarcomas y otros cuadros
Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)	AD	Mutaciones en *NF2*/merlina (ch22q12)	Schwannomas vestibulares bilaterales, astrocitomas, meningiomas múltiples, ependimomas
Esclerosis tuberosa (TSC) (enfermedad de Bourneville)	AD	Mutaciones en *TSC1*/*TSC2*(ch9q34/16)	Astrocitoma subependimario de células gigantes, ependimomas, glioma, ganglioneuroma, hamartoma
Síndrome de Turcot	AD AR	Mutaciones en *APC*[b] (ch5) hMLH1 (ch3p21)	Gliomas, meduloblastomas Pólipos adenomatosos del colon, adenocarcinoma
Von Hippel-Lindau (VHL)	AD	Mutaciones del gen *VHL* (ch3p25)	Hemangioblastomas Angiomas retinianos, carcinoma de células renales, feocromocitoma, tumores y quistes pancreáticos, tumores del saco endolinfático del oído medio

[a] El gen de la menina es un gen que se considera supresor de tumor, localizado en el cromosoma humano 11q13. "Menina" se forma de la expresión inglesa *multiple endocrine neoplasia type 1* (MEN1). (N. del E). [b] Varias mutaciones en el gen de reparación con apareamiento incorrecto del DNA pueden propiciar un fenotipo clínico similar conocido también como síndrome de Turcot, en el cual se advierte una predisposición al cáncer no polipósico del colon y a tumores cerebrales.

AD, autosómico dominante; APC, poliposis adenomatosa de colon; AR, autosómico recesivo; ch, cromosoma; PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina; TSC, complejo de esclerosis tuberosa; VHL, Von Hippel-Lindau.

sitio del neuroeje, incluidos los nervios ópticos y el tallo cerebral. Adquiere aspecto de varias lesiones quísticas donde destaca un nódulo mural, a menudo tienen fusiones o mutaciones de *BRAF*. Son lesiones bien definidas y potencialmente curables si se extirpan por completo. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes se ubican casi siempre en la pared ventricular de los pacientes con esclerosis tuberosa. No siempre es necesaria la intervención pero puede tratarse con cirugía o con inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR).

ASTROCITOMAS GRADO II Son tumores infiltrantes que se acompañan de convulsiones en adultos jóvenes; su aspecto es el de un tumor no contrastado con señal T2/FLAIR contrastada **(fig. 86-1)**. Siempre que sea posible, estos pacientes se deben someter a una amplia resección quirúrgica, pero rara vez es posible extraer todo el tumor por su naturaleza invasiva. En pacientes con mayor riesgo de recurrencia (resección subtotal o en mayores de 40 años de edad), existen indicios de que la RT seguida de PCV (procarbazina, ciclohexilcloroetilnitrosourea [CCNU] y vincristina) puede ser eficaz. El tumor se transforma en un astrocitoma maligno en la mayoría de los enfermos, lo cual genera una supervivencia variable con una mediana de ~5-10 años. La minoría de astrocitomas de grado II sin mutaciones de *IDH* tiene un peor pronóstico.

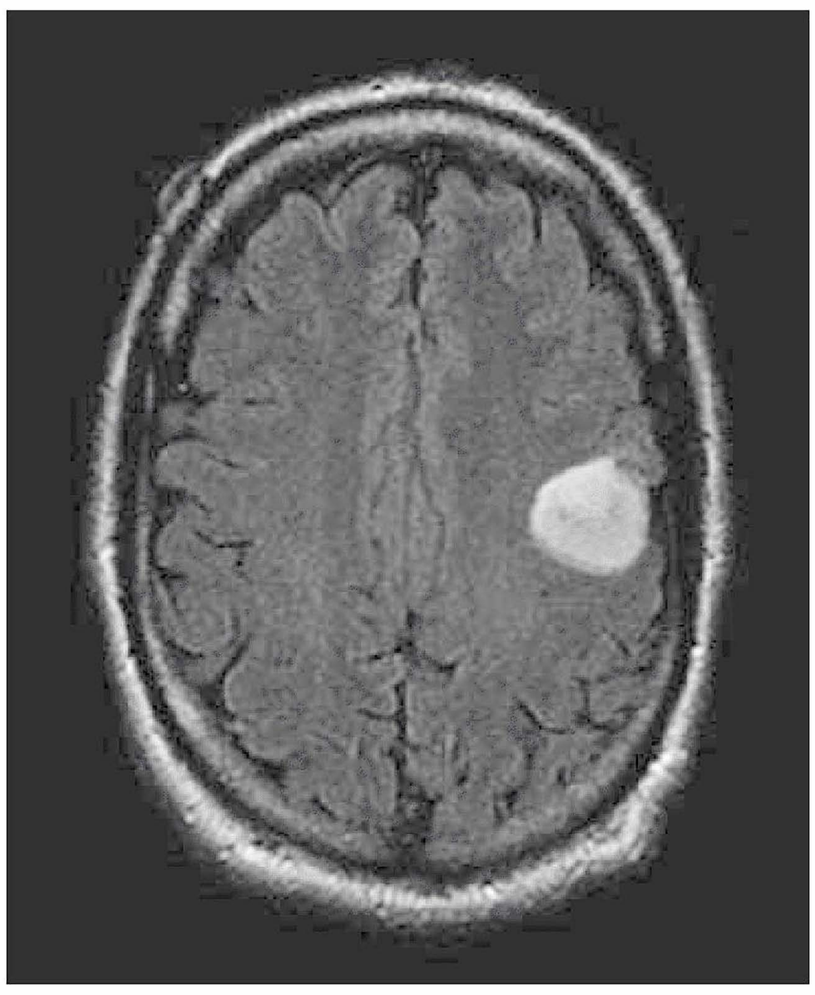


FIGURA 86-1 MRI sagital en secuencia de inversión-recuperación atenuada de líquidos (FLAIR) de un astrocitoma frontal izquierdo de grado bajo. La lesión no mostró el mayor contraste.

Astrocitoma de alta malignidad • **ASTROCITOMA DE GRADO III (ANAPLÁSICO)** Las neoplasias de este tipo comprenden 15-20% de los astrocitomas de alta malignidad; suelen aparecer en el cuarto y quinto decenios de la vida en la forma de tumores con contraste variable en los estudios radiográficos. El tratamiento es el mismo que el del glioblastoma y consiste en la amplia y segura extirpación quirúrgica, seguida de radioterapia complementada con un refuerzo de temozolomida, o con radioterapia y el refuerzo simultáneo de temozolomida.

ASTROCITOMA DE GRADO IV (GLIOBLASTOMA) Los glioblastomas comprenden la mayor parte de los astrocitomas de alta malignidad. Un 10% de los glioblastomas tiene mutaciones de *IDH* y tienden a surgir de tumores de grado bajo (glioblastomas secundarios) y tienen un mejor pronóstico. Constituyen las neoplasias malignas primarias más comunes del cerebro; en Estados Unidos cada año se diagnostican más de 12 000 casos. El cuadro inicial suele manifestarse en el sexto y décimo decenios de la vida, con la aparición de cefaleas, convulsiones y déficit neurológicos focales. La imagen del astrocitoma es de una masa con contraste anular, necrosis central y edema periférico **(fig. 86-2)**; son tumores muy infiltrantes y las zonas de intensificación de la señal T2/FLAIR que rodea la masa tumoral principal contienen células neoplásicas invasivas. El tratamiento comprende la máxima ablación quirúrgica, a la que seguirá radioterapia con haz externo de campo parcial (6 000 cGy en 30 fracciones de 200 cGy), acompañada de temozolomida y, 6-12 meses después, temozolomida complementaria. Con este régimen la mediana de sobrevida aumenta a 14.6-18 meses en comparación con 12 meses mediante la radioterapia sola, y la sobrevida a cinco años es de 10%. Los pacientes cuyo tumor contiene la enzima reparadora de DNA O^6-metilguanina-DNA-metiltransferasa-DNA (*O^6-methylguanine-DNA methyltransferase*, MGMT) son relativamente resistentes a la temozolomida y su pronóstico es peor en comparación con el de pacientes con

Biblioteca Médica Virtual

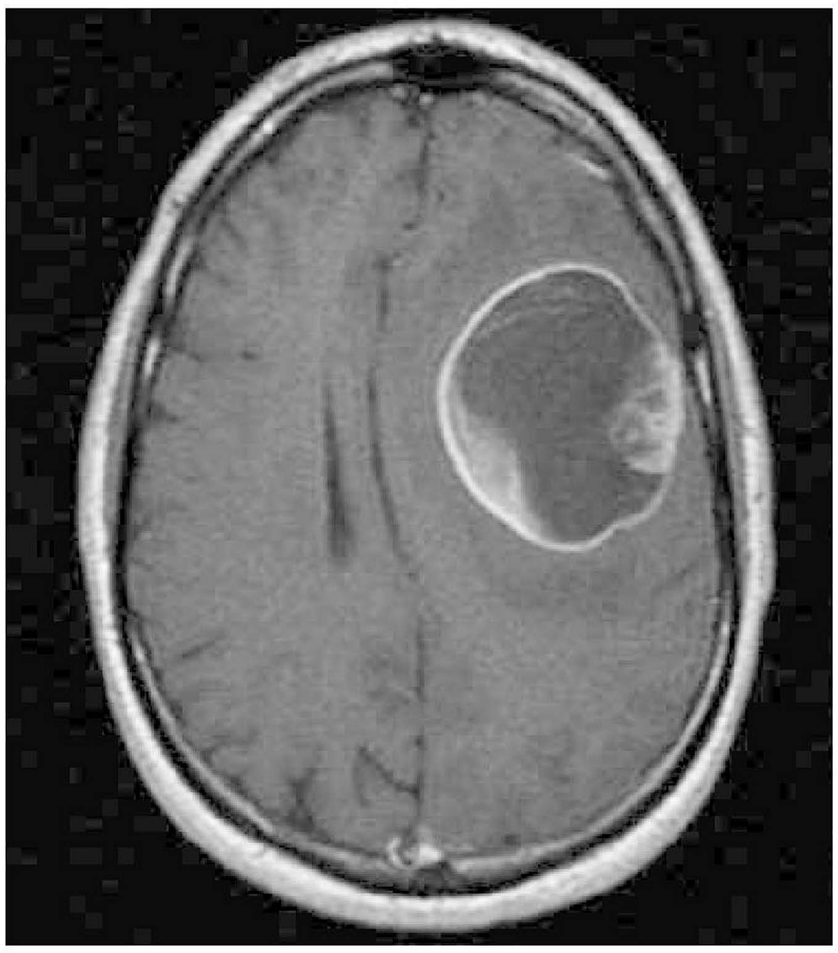


FIGURA 86-2 MRI en T1 después de aplicación de gadolinio en que se advierte un gran glioblastoma quístico en la zona frontal izquierda.

tumores que contienen concentraciones pequeñas de MGMT como resultado de la anulación de su gen por la hipermetilación del promotor. El implante de polímeros biodegradables, que contiene la quimioterapia con carmustina, en el lecho tumoral después de la resección del tumor, o la adición de una terapia de campos de tratamiento de tumores (electrodos que se colocan en el cuero cabelludo que suministran corrientes eléctricas de baja intensidad), produce una mejoría moderada en la supervivencia.

En pacientes mayores de 65-70 años, un régimen de RT hipofraccionado de 40 Gy durante tres semanas con temozolomida se tolera bien y probablemente genere resultados similares al plan estándar de RT de seis semanas.

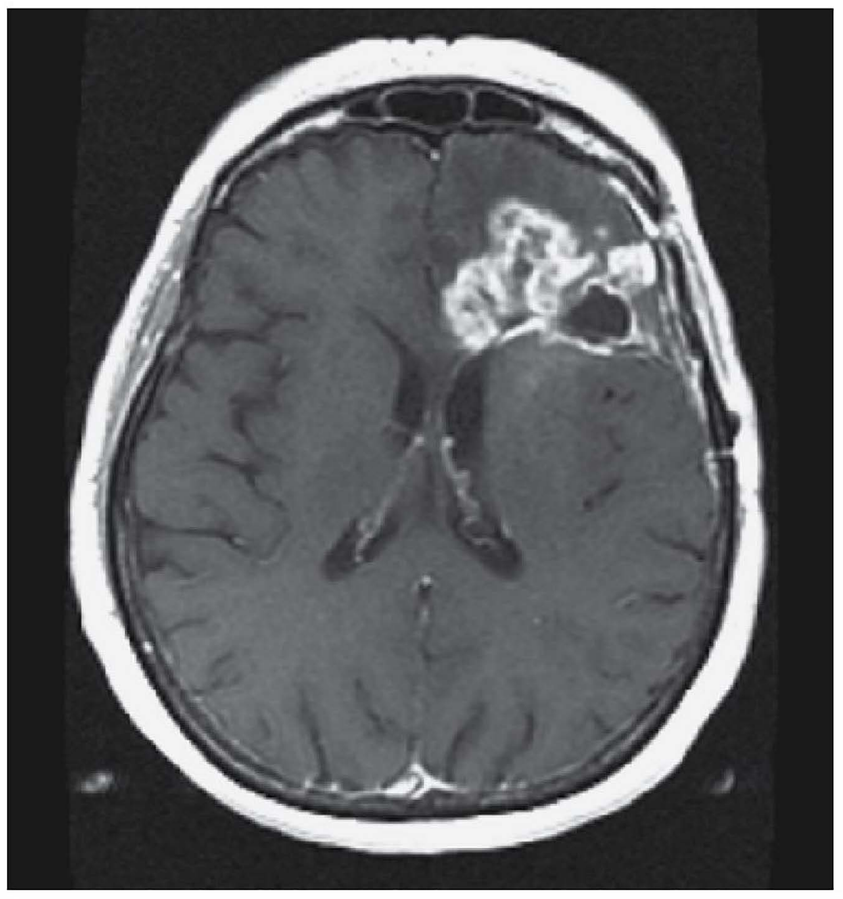
A pesar del tratamiento óptimo, invariablemente reaparecen los glioblastomas. Entre las opciones terapéuticas contra la enfermedad recurrente pueden estar una nueva operación, obleas de carmustina y otros regímenes antineoplásicos. La radiación repetida rara vez es útil. El bevacizumab, anticuerpo monoclonal contra el factor endotelial vascular de crecimiento humanizado (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), tiene actividad en el glioblastoma recurrente, prolongando la supervivencia libre de progresión, pero no la supervivencia general, y disminuyendo el edema peritumoral, y del uso de glucocorticoides **(fig. 86-3)**. Las decisiones terapéuticas en el caso de un glioblastoma recurrente deberán hacerse sobre bases individuales y tomarán en consideración factores como el tratamiento previo, el tiempo que medió hasta la recurrencia, el estado funcional y la calidad de vida. En la medida de lo posible, habrá que estimular la participación de sujetos con enfermedad recurrente en estudios clínicos. Los nuevos regímenes terapéuticos que se valoran en pacientes con glioblastoma incluyen agentes moleculares dirigidos a receptores tirosina cinasa y vías de transducción de señales; inmunoterapia; virus oncolíticos; agentes antiangiógenos; sustancias quimioterapéuticas que cruzan la barrera hematoencefálica de manera más eficaz que los medicamentos ya disponibles; e infusión de fármacos radiomarcados y toxinas dirigidas al tumor y al cerebro circundante por medio de la administración mejorada por convección.

Los factores pronósticos adversos más importantes en personas con glioblastomas son: edad avanzada, ausencia de mutaciones de *IDH*, promotor de MGMT no metilado, estado de rendimiento de Karnofsky bajo y tumor irresecable.

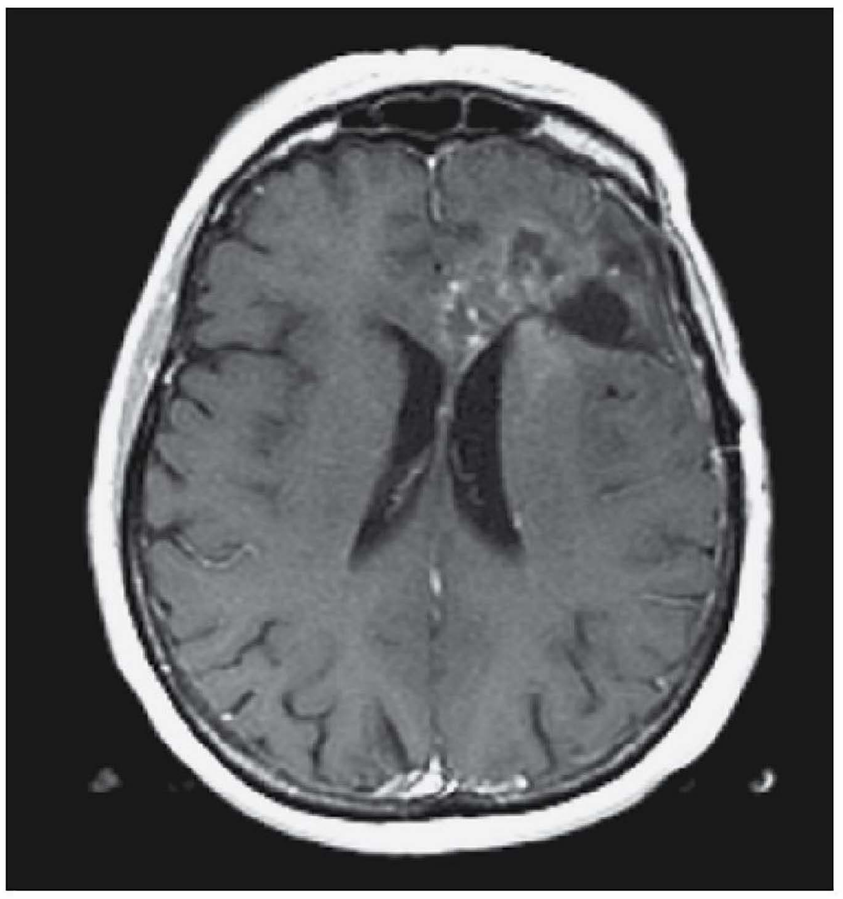
Los gliosarcomas constituyen una variante del glioblastoma que contiene un componente tanto astrocítico como sarcomatoso y se tratan de la misma manera que los glioblastomas.

OLIGODENDROGLIOMA

Los oligodendrogliomas conforman ~15-20% de los gliomas. Se caracterizan por la codeleción de 1p/19q y por lo general tienen mutaciones de *IDH*. La OMS los clasifica en oligodendrogliomas (grado II) u oligodendrogliomas anaplásicos (AO) (grado III). Los oligodendrogliomas tienen características histopatológicas distintivas, como el aclaramiento perinuclear que da lugar a una apariencia de "huevo frito" y un patrón reticular de crecimiento de vasos sanguíneos. Algunos tumores tienen un componente



A



B

FIGURA 86-3 **MRI de T1 después de aplicación de gadolinio que muestra un glioblastoma recurrente** antes (***A***) y después (***B***) de administrar bevacizumab. Se observa una disminución de contraste y el efecto de masa.

tanto oligodendrogliálico como uno astrocítico. Con las pruebas moleculares, ahora está claro que casi todos estos tumores mixtos (oligoastrocitomas) son astrocitomas u oligodendrogliomas desde el punto de vista genético. Como resultado, el diagnóstico de oligoastrocitoma rara vez se realiza a menos que las pruebas moleculares no estén disponibles.

En términos generales, los oligodendrogliomas de grado II reaccionan mejor al tratamiento y tienen un pronóstico más satisfactorio que los tumores astrocíticos puros; su cuadro inicial es similar al del astrocitoma de grado II en adultos jóvenes. No se advierte contraste de los tumores con medios radiográficos y suelen mostrar calcificación parcial. Deben ser tratados con cirugía y, en pacientes con enfermedad residual o mayores de 40 años, con radioterapia y quimioterapia; los sujetos con oligodendroglioma tienen una mediana de supervivencia mayor de 10 años.

El tratamiento implica la resección máxima segura seguida de RT y PCV o quimioterapia con temozolomida. El promedio de supervivencia de los pacientes con AO es mayor de 10 años.

EPENDIMOMAS

Los ependimomas son tumores que se derivan de las células ependimarias que revisten la superficie ventricular. Corresponden a ~5% de los tumores pediátricos y a menudo se originan a partir de la pared del cuarto ventrículo en la fosa posterior. Los adultos también padecen ependimomas intracraneales, pero son más frecuentes en la columna vertebral, especialmente en el *filum* terminal de la médula espinal, donde su histología es

Biblioteca Médica Virtual

mixopapilar. Los ependimomas que se extirpan en su totalidad son potencialmente curables, en tanto que los ependimomas que se extirpan parcialmente recurren y necesitan radioterapia. El ependimoma anaplásico es menos frecuente pero más agresivo y su tratamiento consta de resección y RT; la quimioterapia es poco efectiva. Los subependimomas son lesiones benignas de crecimiento lento que se originan en la pared de los ventrículos y no siempre necesitan tratamiento.

OTROS GLIOMAS MENOS FRECUENTES

En adultos jóvenes se observan a veces gangliogliomas y xantoastrocitomas pleomórficos. Evolucionan como variantes más inofensivas de gliomas de grado I y el tratamiento es quirúrgico; a menudo tienen mutaciones *BRAFV600E*. Los gliomas del tallo encefálico aparecen en niños o en adultos jóvenes. A pesar de utilizar la radioterapia y la quimioterapia, el pronóstico es malo y la mediana de supervivencia es de sólo un año.

LINFOMA PRIMARIO DEL SNC

El linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) es un raro linfoma no Hodgkin que comprende menos de 3% de los tumores encefálicos primarios; por razones no dilucidadas, su incidencia va en aumento, particularmente en sujetos con buen funcionamiento inmunitario.

El PCNSL en pacientes inmunocompetentes es por lo general un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Los pacientes inmunodeprimidos, en especial aquellos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o receptores de trasplantes de órganos, están en riesgo de PCNSL que casi siempre es macrocítico con características inmunoblásticas y más agresivas. El virus de Epstein-Barr (EBV) desempeña un papel importante en la patogenia del PCNSL en esta población; estos pacientes suelen estar gravemente inmunodeprimidos, con recuentos de CD4 <50/mL.

Las personas sin anomalías inmunitarias con PCNSL son de edad avanzada (promedio de 60 años) en comparación con aquellos con PCNSL relacionado con el VIH (promedio de 31 años). El PCNSL casi siempre aparece como una lesión de masa, con síntomas neuropsiquiátricos, signos de lateralización o convulsiones. La afectación ocular y leptomeníngea ocurre en 15-20% de los enfermos.

En la MRI con medio de contraste el PCNSL tiene aspecto de tumor denso **(fig. 86-4)**. Los pacientes inmunocompetentes tienen lesiones solitarias con mayor frecuencia que los inmunodeprimidos. A menudo se dañan los ganglios basales, el cuerpo calloso o la región periventricular; para el diagnóstico histológico es necesario realizar una biopsia estereotáctica. Siempre que sea posible los glucocorticoides se deben diferir hasta después de obtener la biopsia debido a que tienen efecto citolítico sobre las células del linfoma, lo que puede propiciar tejido sin diagnóstico. Además, se debe realizar una prueba de VIH y valorar la magnitud de la enfermedad por medio de una PET o CT de cuerpo completo, MRI de columna vertebral, análisis del LCR y examen ocular con lámpara de hendidura. Ocasionalmente se obtiene también una biopsia de médula ósea y una ecografía testicular.

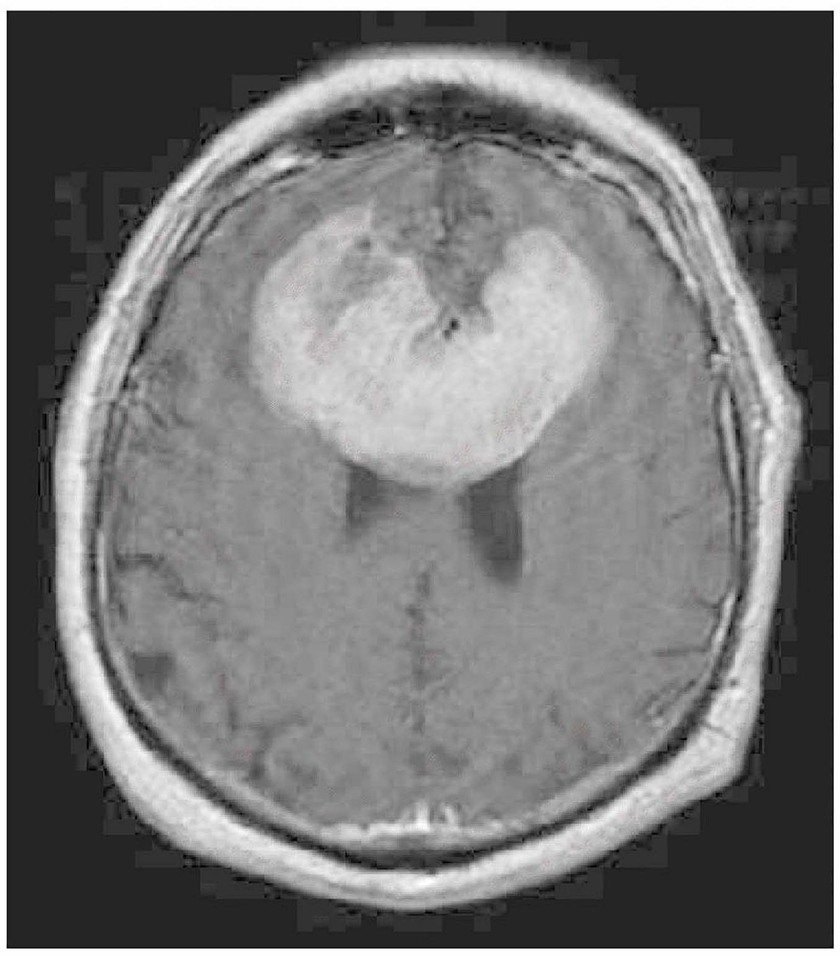


FIGURA 86-4 MRI en T1 después de aplicación de gadolinio en que se identifica un gran linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL) bifrontal. Dos de las características del linfoma son su localización periventricular y un perfil de contraste difuso.

TRATAMIENTO

Linfoma primario del sistema nervioso central

El PCNSL es más sensible a los glucocorticoides, la quimioterapia y la RT que otros tumores primarios de cerebro. Con estos tratamientos es posible obtener una respuesta completa y duradera con supervivencia prolongada. La dosis elevada de metotrexato, antagonista del folato que interrumpe la síntesis de DNA, tiene una respuesta de 35-80% y una supervivencia promedio hasta de 50 meses. La combinación de metotrexato con otros fármacos como citarabina aumenta la respuesta a 70-100%. La adición de RT de cerebro completo a la quimioterapia a base de metotrexato prolonga la supervivencia sin que avance el cáncer, pero no la supervivencia global. Además, la RT se acompaña de efectos neurotóxicos tardíos, especialmente en pacientes mayores de 60 años, por consiguiente, a menudo se omite la RT de dosis completa, pero la RT de dosis reducida es útil en ciertos casos. El anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab, tiene actividad en el PCNSL y frecuentemente se incorpora al régimen de quimioterapia. Para algunos pacientes, las dosis elevadas de quimioterapia con rescate a base de células madre autólogas ofrece la mejor posibilidad para prevenir las recaídas. Al menos la mitad de los enfermos finalmente presentará recidivas de la enfermedad. Las opciones terapéuticas incluyen radioterapia en aquellos que no la han recibido, repetir la administración de metotrexato y otros fármacos como temozolomida, rituximab, procarbazina, topotecán y pemetrexed. La quimioterapia en altas dosis con rescate a base de células madre autólogas puede utilizarse en individuos escogidos con enfermedad recurrente.

PCNSL EN INMUNODEFICIENTES

El PCNSL en sujetos inmunodeficientes suele producir múltiples lesiones anulares de mayor contraste difíciles de diferenciar de las metástasis y de infecciones como la toxoplasmosis. El diagnóstico suele corroborarse por examen del LCR mediante citología y de DNA del EBV en líquido cefalorraquídeo, técnica serológica para identificar toxoplasmosis en él, PET de cerebro para detectar hipermetabolismo de las lesiones el cual, aunque es inespecífico, puede ser compatible con tumor y, si es necesario, biopsia cerebral. De preferencia, estos pacientes se tratan con dosis altas de regímenes basados en metotrexato y se inicia un plan terapéutico antirretrovírico de actividad muy alta; la RT de todo el cerebro se administra sólo en quienes no pueden tolerar la quimioterapia sistémica. En los receptores de trasplantes de órganos, la reducción de la inmunosupresión puede mejorar el resultado.

MEDULOBLASTOMAS

Los meduloblastomas constituyen los tumores malignos cerebrales más frecuentes de niños y comprenden, en promedio, 20% de todos los tumores primarios del SNC en dicha población. Nacen de células progenitoras granulosas o de progenitoras multipotentes de la zona ventricular. Un 5% de los niños con meduloblastoma tiene un síndrome hereditario, como el de Gorlin, de Turcot o de Li-Fraumeni, que predispone a la aparición de meduloblastoma. Desde el punto de vista histológico, los meduloblastomas son tumores sumamente celulares con abundante coloración oscura, núcleos redondos y formación de rosetas (rosetas de Homer-Wright). En la clasificación patológica de la OMS de 2016, estas neoplasias se han dividido en cuatro subgrupos moleculares: 1) activado por WNT (afecta sobre todo a niños y tiene el mejor resultado); 2) activado por SHH (afecta a adultos, lactantes y niños; los mejores resultados se obtienen en los pacientes más jóvenes y hay una eficacia reducida en los adultos); 3) grupo 3 no WNT/no SHH (con frecuencia se ha diseminado la enfermedad al SNC en el momento del diagnóstico y tiene el peor resultado), y 4) grupo 4 no WNT/no SHH (30% tiene metástasis cuando se obtiene el diagnóstico, pero la supervivencia libre de progresión a cinco años es de 95%). El cuadro inicial incluye cefalea, ataxia y signos de afectación del tronco encefálico. En la resonancia magnética su aspecto es el de tumores con contraste denso en la fosa posterior, que a veces se acompañan de hidrocefalia. El tratamiento comprende la ablación quirúrgica máxima, la radiación de cráneo y columna y la quimioterapia con fármacos como cisplatino, lomustina, ciclofosfamida y vincristina. En promedio, 70% de los pacientes vive largo tiempo, pero por lo común a costa de deficiencias graves de las funciones

Biblioteca Médica Virtual

neurocognitivas. Un objetivo importante de la investigación actual es mejorar la supervivencia y al mismo tiempo llevar al mínimo las complicaciones a largo plazo, y están bajo desarrollo ensayos clínicos para subgrupos moleculares específicos.

TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL

Un número grande de tumores nace en la región de la glándula pineal; el cuadro clínico inicial incluye típicamente cefalea, síntomas visuales e hidrocefalia. Las personas pueden tener el síndrome de Parinaud, que se caracteriza por deficiencia en la mirada hacia arriba y en la acomodación visual. Algunos tumores como los pineocitomas y los teratomas benignos se tratan simplemente con extirpación quirúrgica. Los germinomas mejoran con la radiación, en tanto que los pineoblastomas y los tumores malignos de células no germinales necesitan radiación craneoespinal y quimioterapia.

TUMORES "BENIGNOS" EXTRÍNSECOS

MENINGIOMAS

Los meningiomas se diagnostican cada vez con mayor frecuencia, en la medida en que un número cada vez más grande de personas es sometido a procedimientos de neuroimagen por diversas indicaciones. En la actualidad por lo común constituyen el tumor encefálico más frecuente que comprende, en promedio, 35% del total de neoplasias. Su incidencia aumenta con la edad. Tienden a ser más frecuentes en mujeres y en sujetos con neurofibromatosis de tipo 2 (NF2); aparecen más a menudo en individuos con el antecedente de radiación craneal.

Los meningiomas nacen en la duramadre y están compuestos de células meningoteliales neoplásicas (capuchón aracnoideo); están situados más a menudo en las convexidades cerebrales, en particular junto al seno longitudinal, aunque también pueden aparecer en la base del cráneo y en la cara dorsal de la médula espinal. Según la WHO se les clasifica en tres grados histológicos de malignidad cada vez mayor: grado I (benignos); grado II (atípicos), y grado III (malignos).

Muchos de los meningiomas son identificados de manera casual después de procedimientos neuroimagenológicos practicados por motivos diferentes. El cuadro inicial también puede ser de cefaleas, convulsiones o déficit neurológicos focales. En los estudios imagenológicos pueden tener una imagen característica que suele ser la de una neoplasia extraaxial con gran contraste y parcialmente calcificada, que nace de la duramadre **(fig. 86-5)**. En ocasiones tienen una cola dural que consiste en una zona engrosada de la duramadre con mayor contraste que se extiende a manera de cola desde la masa. La entidad principal por incluir en el diagnóstico diferencial de meningioma es la de metástasis en duramadre.

Si el meningioma es pequeño y asintomático, no se necesita intervención alguna y es posible vigilar a la lesión por medio de estudios de MRI seriados. Las lesiones sintomáticas de mayor tamaño deben ser extirpadas quirúrgicamente y, si se logra su eliminación total, el paciente queda curado. En el caso de resección incompleta el tumor tiende a reaparecer, aunque el índice de recurrencia puede ser muy pequeño en el caso de los tumores de grado I. Las neoplasias que no pueden ser extirpadas o que lo son sólo parcialmente, llegan a beneficiar con radioterapia de haz externo o radiocirugía esterotáctica (SRS, *stereotactic radiosurgery*). Los tratamientos en cuestión pueden ser útiles en sujetos cuyo tumor ha reaparecido después de la cirugía; no hay certeza de la utilidad de la hormonoterapia ni de la quimioterapia.

Entre los tumores más raros que se asemejan a los meningiomas están los hemangiopericitomas y los tumores fibrosos solitarios. Dado que comparten alteraciones moleculares similares, la clasificación de la OMS de 2016 introdujo el término combinado *tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma* para esta entidad patológica. El tratamiento incluye cirugía y radioterapia, pero tienen una mayor propensión a reaparecer localmente o, a través de metástasis, de manera generalizada.

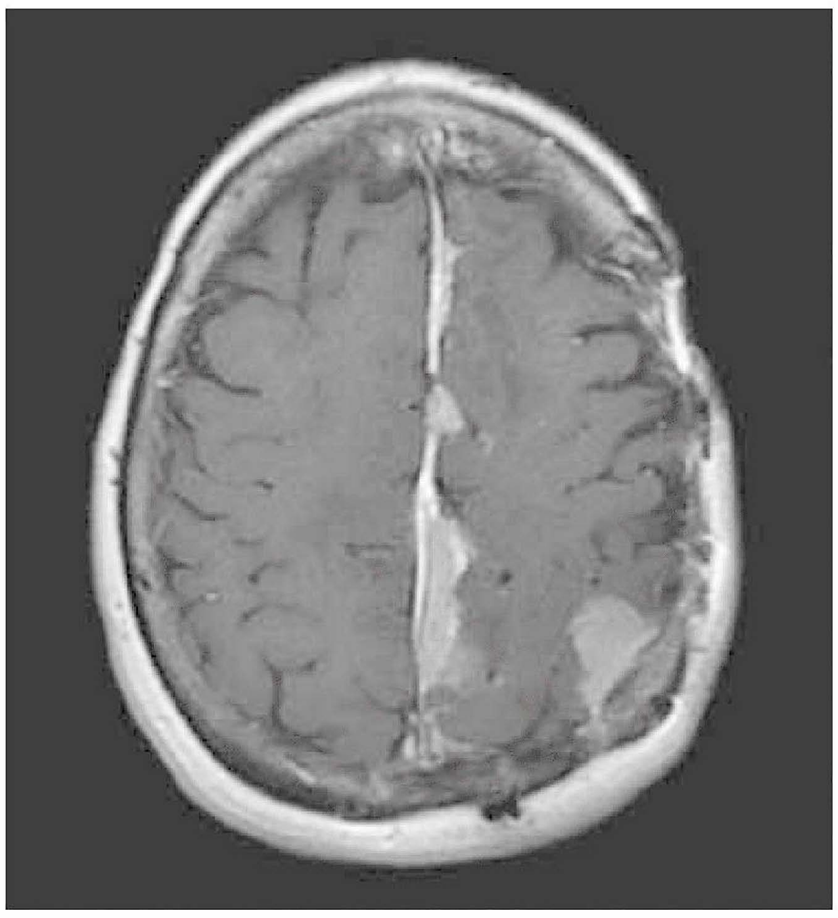


FIGURA 86-5 MRI en T1 después de aplicación de gadolinio; se observan meningiomas múltiples en la hoz y la corteza parietal izquierda.

SCHWANNOMAS

En términos generales, son masas benignas que nacen de las células de Schwann de las raíces de nervios raquídeos y pares craneales. Los más comunes, denominados *schwannomas vestibulares* o *neuromas acústicos*, nacen de la porción vestibular del octavo par craneal y comprenden, en promedio, 9% de los tumores cerebrales primarios. Los sujetos con neurofibromatosis de tipo 2 tienen una mayor incidencia de schwannomas vestibulares que a menudo son bilaterales. Los schwannomas que nacen de otros pares craneales como el del trigémino (V par craneal) lo hacen con frecuencia mucho menor. La neurofibromatosis de tipo 1 se acompaña de una mayor incidencia de schwannomas de raíces de nervios raquídeos.

Los schwannomas vestibulares pueden identificarse en forma casual en estudios de neuroimagen o manifestarse por hipoacusia unilateral progresiva, mareo, acúfenos o, con menor frecuencia, manifestaciones que son consecuencia de la compresión del tronco encefálico y del cerebelo. En las MRI su aspecto es el de lesiones con contraste denso que ensanchan el conducto auditivo interno y a menudo se extienden al ángulo pontocerebeloso **(fig. 86-6)**; la entidad por incluir en el diagnóstico diferencial es el meningioma. En el caso de MRI seriadas se observan lesiones pequeñísimas, asintomáticas. Las lesiones de mayor tamaño deben tratarse con cirugía o radiocirugía estereotáctica, el tratamiento óptimo dependerá del tamaño del tumor, los síntomas y la preferencia del enfermo. En pacientes con schwannomas vestibulares pequeños y audición relativamente intacta, la intervención operatoria temprana mejora la posibilidad de conservar dicha función.

TUMORES HIPOFISARIOS

Se consideran a detalle en el **capítulo 373**.

CRANEOFARINGIOMAS

Las neoplasias de esta categoría son raras, por lo común supraselares, con calcificación parcial, sólidas o benignas mixtas quísticas-sólidas que nacen

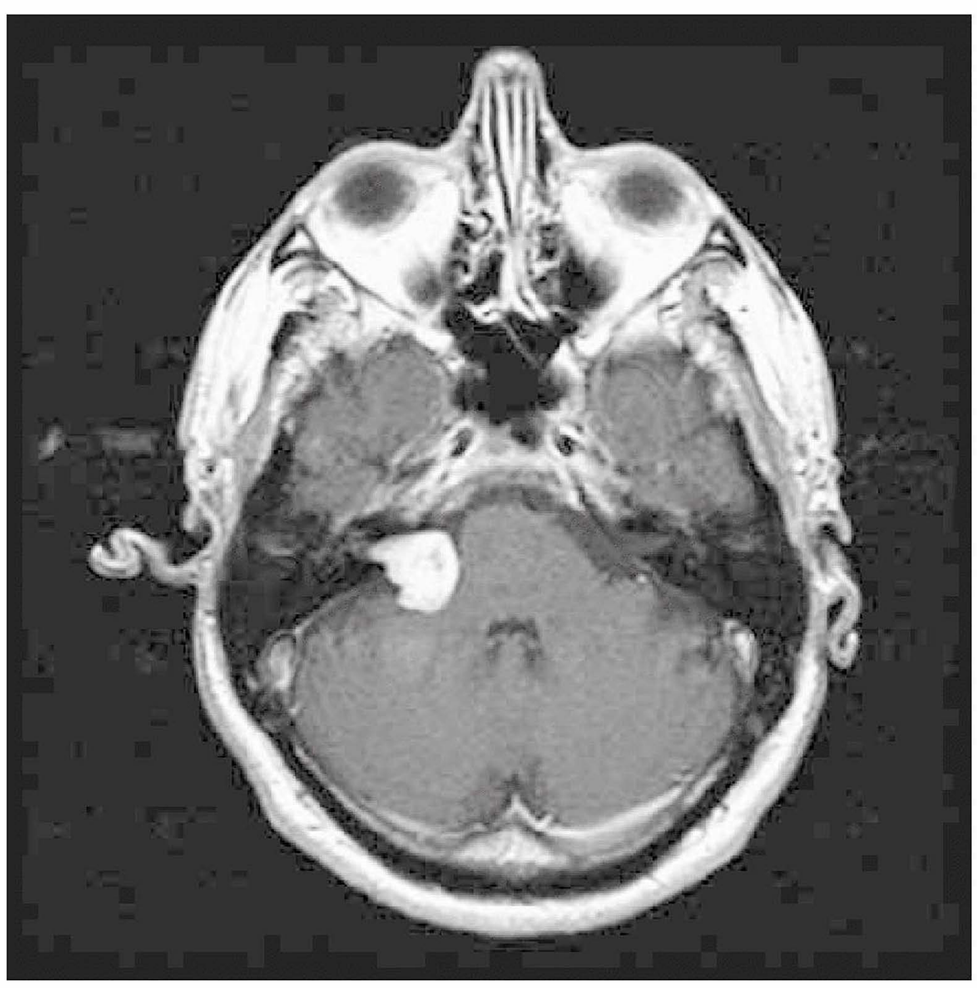


FIGURA 86-6 MRI después de aplicación de gadolinio en que se detecta un schwannoma vestibular derecho. Se observa que el tumor abarca el conducto auditivo interno.

Biblioteca Médica Virtual

de restos de la bolsa de Rathke. Muestran una distribución bimodal y afectan predominantemente a niños, pero también lo hacen en adultos entre los 55 y 65 años. El cuadro inicial incluye cefaleas, deficiencias visuales y retraso del crecimiento en niños e hipopituitarismo en adultos. El tratamiento comprende cirugía, radioterapia o una combinación de ambas técnicas.

OTROS TUMORES BENIGNOS

Tumores neuroepiteliales disembrioplásicos (DNT) Los DNT (*dysembryoplastic neuroepithelial tumors*) o disembriomas neuroepiteliales son benignos y supratentoriales, situados más bien en los lóbulos temporales. Aparecen de modo típico en niños y adultos jóvenes con antecedentes viejos de convulsiones; con la ablación quirúrgica se logra la curación.

Quistes epidermoides Los quistes están hechos de epitelio plano poliestratificado (escamoso) que rodea al quiste lleno de queratina, por lo regular aparecen en el ángulo pontocerebeloso y las regiones intraselar y supraselar. El cuadro inicial puede comprender cefaleas, anormalidades de pares craneales, convulsiones o hidrocefalia. La MRI señala lesiones extraaxiales con características similares al LCR, pero con difusión restringida; el tratamiento entraña la ablación quirúrgica.

Quistes dermoides A semejanza de los quistes epidermoides, los dermoides nacen de células epiteliales retenidas durante el cierre del tubo neural. Comprenden estructuras epidérmicas y dérmicas como folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas. A diferencia de los quistes epidermoides, los tumores de esta categoría por lo común están situados en la línea media. Aparecen más a menudo en la fosa posterior, en particular en el vermis, el cuarto ventrículo y la cisterna supraselar. En la MRI se asemejan a los lipomas y tienen hiperintensidad en T1 y señal variable en T2; los quistes dermoides sintomáticos pueden ser tratados por cirugía.

Quistes coloides Los quistes mencionados suelen surgir en la porción anterior del tercer ventrículo y su cuadro inicial incluye cefaleas, hidrocefalia, y en situaciones muy raras, muerte súbita. La cura puede lograrse con ablación quirúrgica o se puede aliviar la hidrocefalia obstructiva mediante una ventriculostomía del tercer ventrículo.

SINDROMES NEUROCUTÁNEOS (FACOMATOSIS)

Diversos trastornos genéticos se caracterizan por lesiones cutáneas y un mayor peligro de tumores cerebrales; muchos de ellos tienen un mecanismo de herencia dominante autosómico, con penetrancia variable.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1 (NF1) (ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN)

La NF1 es un trastorno dominante autosómico cuya incidencia es ~1 caso en 2 600-3 000 personas; un 50% de los casos es de tipo familiar; el resto es secundario a mutaciones nuevas en individuos sin padres enfermos. El gen *NF1* en el cromosoma 17q11.2 codifica una proteína, la neurofibromina, que es una proteína activadora de trifosfatasa de guanosina (GTPasa, *guanosine triphosphatase*) (GAP, *GTPase-activating protein*) que modula el envío de señales por la vía del protooncogén de sarcoma murino RAS. Las mutaciones del gen *NF1* causan tumores del sistema nervioso muy diversos, como neurofibromas, neurofibromas plexiformes, gliomas del nervio óptico, astrocitomas y meningiomas. Además de los neurofibromas, que se manifiestan en la forma de tumores cutáneos múltiples, blandos y de consistencia de caucho, otras manifestaciones cutáneas de NF1 comprenden las manchas de café con leche y pecas axilares. La NF1 también se acompaña de hamartomas del iris llamados nódulos de Lisch, feocromocitomas, pseudoartrosis de la tibia, escoliosis, epilepsia y retraso mental.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2 (NF2)

La NF2 es menos frecuente que la NF1 y su incidencia es de 1 caso por 25 000 a 40 000; es un trastorno dominante autosómico con penetrancia completa. Tal como ocurre con NF1, en promedio la mitad de los casos surge de mutaciones nuevas. El gen *NF2* en 22q codifica una proteína citoesquelética llamada merlina (moesina, ezrina, proteína similar a radixina) que actúa como oncosupresora. La NF2 se caracteriza por schwannomas vestibulares bilaterales en más de 90% de los pacientes; meningiomas múltiples, y ependimomas y astrocitomas espinales. El tratamiento de dichas neoplasias bilaterales puede ser difícil porque se intenta conservar la audición el mayor lapso posible. Algunos de estos pacientes tienen también schwannomatosis difusa que daña los pares craneales, nervios espinales o periféricos; catarata subcapsular posterior, y hamartomas retinianos.

ESCLEROSIS TUBEROSA (ENFERMEDAD DE BOURNEVILLE)

Es una enfermedad autosómica dominante con una frecuencia aproximada de 1 en 5 000 a 10 000 nacidos vivos; es secundaria a mutaciones en el gen *TSC1*, que se encuentra en el cromosoma 9q34 y codifica una proteína llamada hamartina, o el gen *TSC2*, que se encuentra en el cromosoma 16p13.3 y codifica la proteína tuberina. La hamartina forma un complejo con la tuberina, que inhibe las señales celulares a través de mTOR y actúa como regulador negativo del ciclo celular. Los pacientes con esclerosis tuberosa manifiestan convulsiones, retraso mental, adenoma sebáceo (angiofibromas faciales), parches de piel áspera, máculas hipomelanóticas, fibromas periungueales, angiomiolipomas renales y rabdomiomas cardiacos. También manifiestan con mayor frecuencia nódulos subependimarios, tubérculos corticales y astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA, *subependymal giant-cell astrocytomas*). Casi siempre necesitan anticonvulsivos. Los SEGA no siempre requieren de acciones terapéuticas, pero el tratamiento más efectivo son los inhibidores de mTOR sirolimús o everolimús, que por lo general disminuyen las convulsiones además del tamaño del SEGA.

METÁSTASIS TUMORALES EN EL CEREBRO

Las metástasis cerebrales provienen de diseminación hematógena y a menudo tienen como punto de origen alguna neoplasia primaria de pulmones o forman parte de las metástasis de dicho órgano. Casi todas ellas terminan en la unión entre las sustancias gris y blanca donde las células tumorales se alojan en las vertientes de las arteriolas terminales cerebrales. La distribución de metástasis en el cerebro se acerca a la proporción del flujo sanguíneo, de tal forma que, en promedio, 85% de todas ellas son supratentoriales y 15% aparecen en la fosa posterior. Las neoplasias de las que provienen más a menudo las metástasis cerebrales son los carcinomas de pulmones y de mama; el melanoma tiene la máxima propensión a enviar metástasis al cerebro y se le detecta en 80% de los pacientes en la necropsia **(cuadro 86-3)**. Otros tipos tumorales, como los carcinomas de ovario y esófago, rara vez envían metástasis al cerebro; los prostáticos y mamarios también propenden a enviar metástasis a la duramadre y se asemejan al meningioma. Las metástasis leptomeníngeas son frecuentes y provienen de cánceres de la sangre, mamas y pulmones. La compresión de médula espinal se observa más bien en personas con cáncer de próstata o de mama, tumores con una gran propensión a enviar células cancerosas al esqueleto axial.

DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS

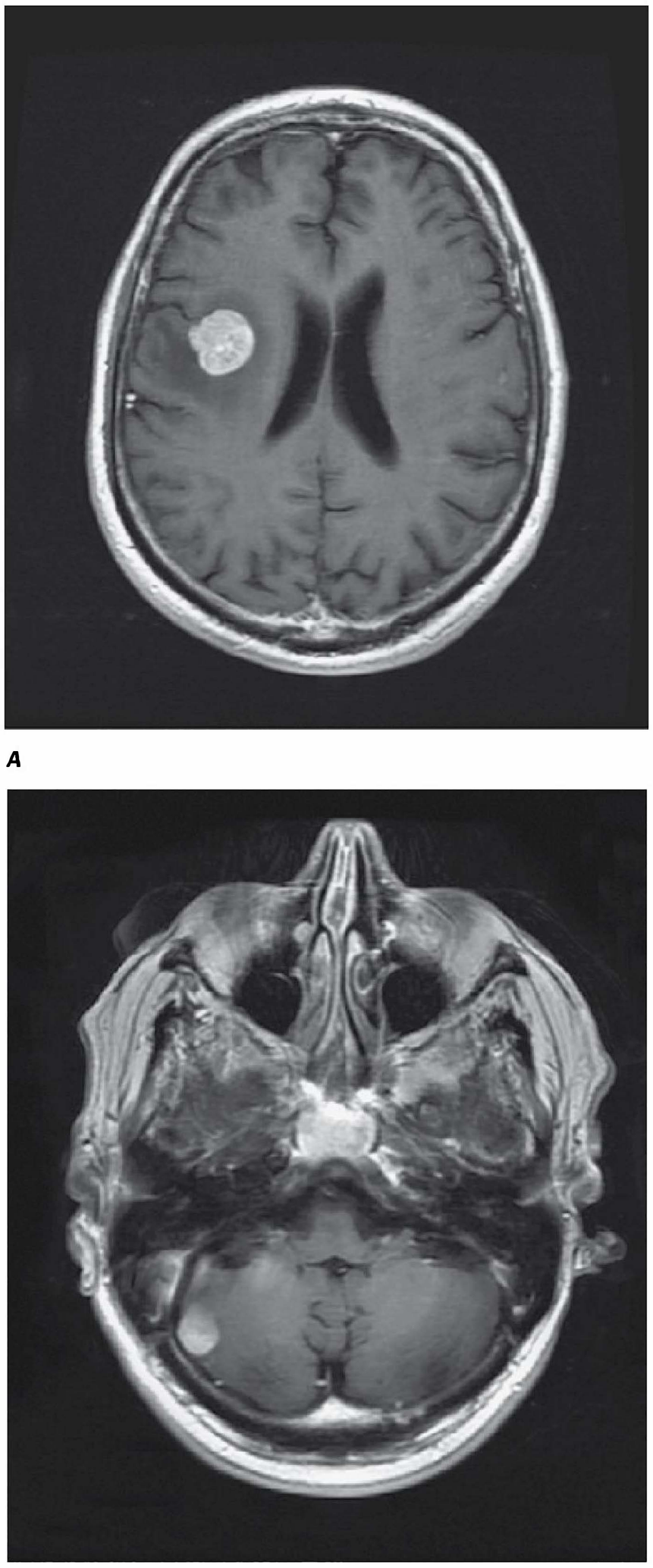
Las metástasis en el cerebro se visualizan mejor por medio de MRI y en ella por lo común tienen la imagen de lesiones perfectamente delineadas **(fig. 86-7)**. El grado de edema perilesional es muy variable y las grandes lesiones causan edema mínimo y a veces, las muy pequeñas, edema extenso. La zona de contraste puede ser anular o difusa. En ocasiones, las metástasis intracraneales sangran; a pesar de que el melanoma y los cánceres de tiroides y riñones tienen la máxima propensión a sangrar, la causa más común de metástasis hemorrágicas es el cáncer pulmonar, porque comprende la mayor parte de las metástasis cerebrales. La apariencia radiográfica de las metástasis del cerebro es inespecífica y aparecen lesiones de aspecto similar en casos de infección, que incluyen abscesos cerebrales, así como, en el caso de lesiones desmielinizantes, sarcoidosis, necrosis por radiación en un sujeto tratado previamente o un tumor cerebral primario, que puede ser un segundo cáncer en alguien con una neoplasia sistémica; sin embargo, rara vez se necesita la biopsia para el diagnóstico porque suele bastar la sola imagenología en la situación clínica apropiada. En un 10% del grupo de pacientes un cáncer sistémico manifestarse al comienzo por metástasis cerebrales, y si no se cuenta con un sitio sistémico accesible para obtener una muestra de biopsia, habrá que extirpar la lesión cerebral con fines diagnósticos.

CUADRO 86-3 Frecuencia de metástasis en el sistema nervioso por tumores primarios frecuentes

	CEREBRO (%)	LM (%)	ESCC (%)
Pulmón	41	17	15
Mama	19	57	22
Melanoma	10	12	4
Próstata	1	1	10
Tubo digestivo	7	—	5
Renal	3	2	7
Linfoma	<1	10	10
Sarcoma	7	1	9
Otras	11	—	18

ESCC, compresión de médula espinal epidural; LM, metástasis leptomeníngeas.

Biblioteca Médica Virtual



A

B

FIGURA 86-7 MRI en T1 después de aplicación de gadolinio; se identifican múltiples metástasis cerebrales de un cáncer pulmonar que no corresponde al tipo microcítico; abarca la zona frontal derecha (***A***) y el hemisferio cerebeloso derecho (***B***). Se destaca el perfil de contraste difuso y la ausencia de necrosis central.

TRATAMIENTO

Metástasis tumorales en el cerebro

TRATAMIENTO DEFINITIVO

El número y el sitio de las metástasis en el cerebro son los elementos que rigen las opciones terapéuticas. También, otros de los determinantes importantes son el estado global del enfermo y el control actual o posible de la enfermedad de índole general. Las metástasis cerebrales suelen ser únicas en la mitad de los enfermos y múltiples en la otra mitad.

RADIOTERAPIA (RT)

En el pasado, el tratamiento estándar para las metástasis cerebrales fue la radioterapia de cerebro completo (WBRT, *whole-brain radiotherapy*), la cual por lo general se administraba a una dosis total de 3 000 cGy en 10 fracciones; esto permitía una paliación rápida, y ~80% de los pacientes mejoraba con glucocorticoides y RT, sin embargo, esta estrategia no es curativa, se relaciona con intoxicación neurocognitiva y produce un promedio de supervivencia de sólo 4-6 meses. Cuando es factible, la SRS se ha convertido en el método inicial de la oncología radiológica para tratar las metástasis cerebrales; se puede administrar a través de diversas técnicas igualmente eficaces que incluyen el bisturí de rayos γ, el acelerador lineal, el haz de protones o CyberKnife, todos los cuales pueden administrar dosis con dirección muy precisa de RT, por lo regular en una sola fracción. La SRS puede esterilizar con eficacia las lesiones visibles y permitir el control local de la enfermedad en 80-90% de los pacientes. Algunos enfermos han sanado de sus metástasis cerebrales mediante SRS, en tanto esto es claramente infrecuente con WBRT. De manera tradicional, la SRS sólo se usaba en individuos con una a tres metástasis, pero datos recientes indican que la SRS puede tratar de manera efectiva hasta 10 lesiones, sin embargo, se limita a lesiones ≤3 cm y es más eficaz en metástasis ≤1 cm. La adición de WBRT a SRS mejora el control de la enfermedad en el sistema nervioso, pero no prolonga la supervivencia y, como consecuencia, rara vez se utiliza.

CIRUGÍA

Los estudios con testigos y asignación al azar han demostrado que la extirpación quirúrgica de una única metástasis cerebral seguida de WBRT es mejor que la WBRT sola. La eliminación de dos lesiones o una sola masa sintomática, en particular cuando comprime al sistema ventricular, también puede ser útil; esto tiene particular relevancia en personas que tienen lesiones muy radiorresistentes, como el carcinoma renal. La resección quirúrgica puede producir una mejoría rápida de los síntomas, mejorar el control del edema y prolongar la supervivencia. La WBRT administrada después de la resección completa de una metástasis cerebral mejora el control de la enfermedad, pero no prolonga la supervivencia. Algunos centros administran RT focal o incluso SRS a una cavidad resecada, en especial cuando existe la preocupación de que hayan quedado residuos tumorales.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia se está volviendo cada vez más útil contra las metástasis cerebrales. Las metástasis de los tipos de tumores con quimiosusceptibilidad muy alta, como los tumores de células germinales o el cáncer pulmonar microcítico, pueden reaccionar a los regímenes quimioterapéuticos elegidos de acuerdo con el cáncer subyacente. Cada vez más, hay datos que demuestran la capacidad de respuesta de las metástasis cerebrales a la quimioterapia, incluida la modalidad dirigida, como en el caso de pacientes con cáncer pulmonar con mutaciones de EGFR que los sensibilizan a los inhibidores de EGFR. La inmunoterapia también puede ser efectiva contra las neoplasias primarias que son susceptibles a esta estrategia, como el melanoma. Los medicamentos antiangiógenos, como bevacizumab, también son eficaces en el tratamiento de metástasis del SNC en aquellos tumores primarios para los que están aprobados.

METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

Las metástasis leptomeníngeas también se identifican como meningitis carcinomatosa, carcinomatosis meníngea o, en el caso de tumores específicos, meningitis leucémica o linfomatosa. Entre los cánceres de la sangre, la leucemia aguda es la que envía metástasis con mayor frecuencia al espacio subaracnoideo, seguidos en frecuencia por los linfomas difusos agresivos. Entre los tumores sólidos, los carcinomas de mama y pulmón y el melanoma muy a menudo se propagan en la forma mencionada. Las células neoplásicas llegan al espacio subaracnoideo a través de la circulación arterial o a veces a través del flujo retrógrado en sistemas venosos que propagan las metástasis en la columna vertebral o el cráneo. Además, pueden surgir metástasis leptomeníngeas como consecuencia directa de metástasis cerebrales previas y surgen en casi 40% del grupo de individuos a quienes les fue extirpada una metástasis del cerebelo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

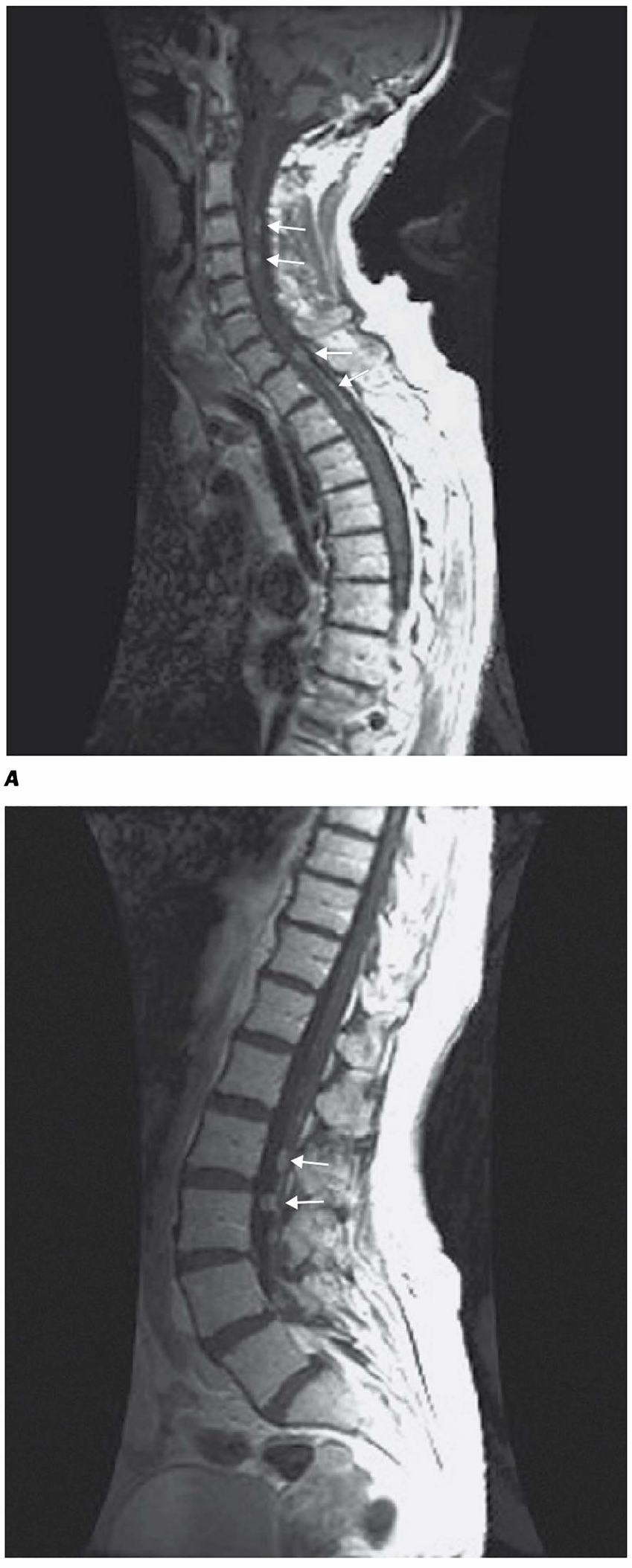
Las metástasis leptomeníngeas se caracterizan en clínica por síntomas y signos en múltiples niveles del neuroeje; pueden identificarse combinaciones de radiculopatías lumbares y cervicales, neuropatías de pares craneales, convulsiones, confusión y encefalopatía por hidrocefalia o hipertensión intracraneal. Los déficits focales como las hemiparesias o la afasia rara vez provienen de metástasis leptomeníngeas, salvo que exista una infiltración cerebral directa. El dolor de comienzo reciente en una extremidad en per-

Biblioteca Médica Virtual

sonas con cáncer de mama, pulmonar o melanoma debe hacer que el clínico piense inmediatamente en una propagación leptomeníngea.

DIAGNÓSTICO BASADO EN DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO Y DE IMAGEN

El diagnóstico de las metástasis leptomeníngeas puede ser particularmente difícil, dado que es elusiva la identificación de células tumorales en el compartimiento subaracnoideo. La MRI puede aportar datos definitivos en individuos si se detectan nódulos tumorales claros adheridos a la cola de caballo o la médula espinal, pares craneales con mayor contraste o contraste subaracnoideo en los procedimientos imagenológicos del cerebro (fig. 86-8). Los datos imagenológicos confirman el diagnóstico en aproximadamente 75% de los pacientes y más a menudo son positivos en quienes tienen tumores sólidos. Demostrar las células tumorales en el LCR es un paso definitivo y suele considerarse como la norma en estos casos, sin embargo, la citología del LCR muestra positividad solamente en la mitad de los pacientes en la primera punción lumbar y no detecta 10% de los casos después de tres muestras del LCR. Las nuevas técnicas, como la captación de células infrecuentes, mejoran la identificación de las células tumorales en el LCR. El análisis citológico de este último es más útil en neoplasias malignas hematológicas, sobre todo cuando se combina con citometría de flujo para identificar una población clonal. Las anomalías del LCR acompañantes incluyen una concentración alta de proteína y un recuento de leucocitos aumentado; se observa hipoglucorraquia en <25% de los enfermos, pero es útil cuando está presente. La identificación de marcadores tumorales puede ser eficaz en algunos tumores sólidos.



A

B

FIGURA 86-8 Imágenes T1 de MRI después de aplicación de gadolinio; se identifican metástasis leptomeníngeas extensas provenientes de cáncer mamario. Se aprecian nódulos en la superficie dorsal de la médula espinal (***A***) y la cola de caballo (***B***).

TRATAMIENTO

Metástasis leptomeníngeas

El tratamiento de las metástasis leptomeníngeas es paliativo porque no existen medios curativos contra ellas. Con RT de las zonas afectadas sintomáticamente, como la base del cráneo en el caso de una neuropatía de pares craneales, es posible aplacar el dolor y a veces mejorar la función. La RT integral del neuroeje conlleva efectos tóxicos extensos con mielosupresión e irritación del tubo digestivo, y su eficacia es limitada; quizá sea útil la quimioterapia sistémica con fármacos que penetren la barrera entre sangre y líquido cefalorraquídeo. Como otra posibilidad, es eficaz la quimioterapia intratecal, en particular en cánceres de la sangre; la terapia se aplica óptimamente a través de una cánula intraventricular (depósito de Ommaya) y no por punción lumbar. Son pocos los fármacos que se pueden administrar de manera inocua en el espacio subaracnoideo y poseen un espectro escaso de actividad antitumoral, algo que tal vez explique la respuesta insatisfactoria a la técnica. Además, la disminución de la dinámica del LCR puede disminuir el aporte intratecal del fármaco. La cirugía tiene escasa utilidad en el tratamiento de las metástasis leptomeníngeas, pero la colocación de una derivación ventriculoperitoneal puede aliviar la hipertensión intracraneal. A pesar de ello, disminuye el aporte de antineoplásicos al interior del LCR.

METÁSTASIS EPIDURALES

Las metástasis epidurales se observan de 3-5% de individuos con un cáncer de tipo general y causan deterioro neurológico al comprimir la médula espinal o la cola de caballo. Los cánceres más comunes que envían metástasis al espacio epidural son aquellos que se propagan al hueso, como el de mama y el de próstata. Los linfomas causan asimismo afectación y compresión ósea, pero también invaden los agujeros intervertebrales y comprimen la médula espinal sin destruir el hueso. En orden de frecuencia, el segmento torácico de la columna es el más afectado y le siguen la zona lumbar y la columna cervical.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La dorsalgia es la manifestación inicial más común de las metástasis epidurales en prácticamente todos los enfermos y puede anteceder a la aparición de signos neurológicos en un lapso de semanas o meses. El dolor suele ser exacerbado con el decúbito dorsal y, a diferencia de ello, el dolor artrítico suele ser aliviado por tal posición. La debilidad de miembros pélvicos aparece en la mitad de los enfermos, lo mismo que la disfunción sensitiva. En el momento del diagnóstico aparecen problemas esfinterianos en 25% de los sujetos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma por imagenología; en particular la resonancia magnética de toda la columna constituye el mejor método (fig. 86-9). No se necesita material de contraste para identificar lesiones medulares o epidurales. Toda persona cancerosa que presenta dorsalgia intensa debe ser sometida a MRI. En radiografías simples, gammagramas de hueso o incluso en la CT se pueden identificar metástasis de huesos, pero sólo por medio de MRI se puede delinear con certeza el tumor epidural. En caso de ser imposible la práctica de dichas técnicas, se procederá a la mielografía por CT para definir el espacio epidural. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial del tumor epidural están el absceso epidural, los hematomas agudos o crónicos y, en contadas ocasiones, la hematopoyesis extramedular.

TRATAMIENTO

Metástasis epidurales

La presencia de metástasis epidurales obliga a emprender inmediatamente tratamiento. Los datos de un estudio comparativo con asignación

Biblioteca Médica Virtual

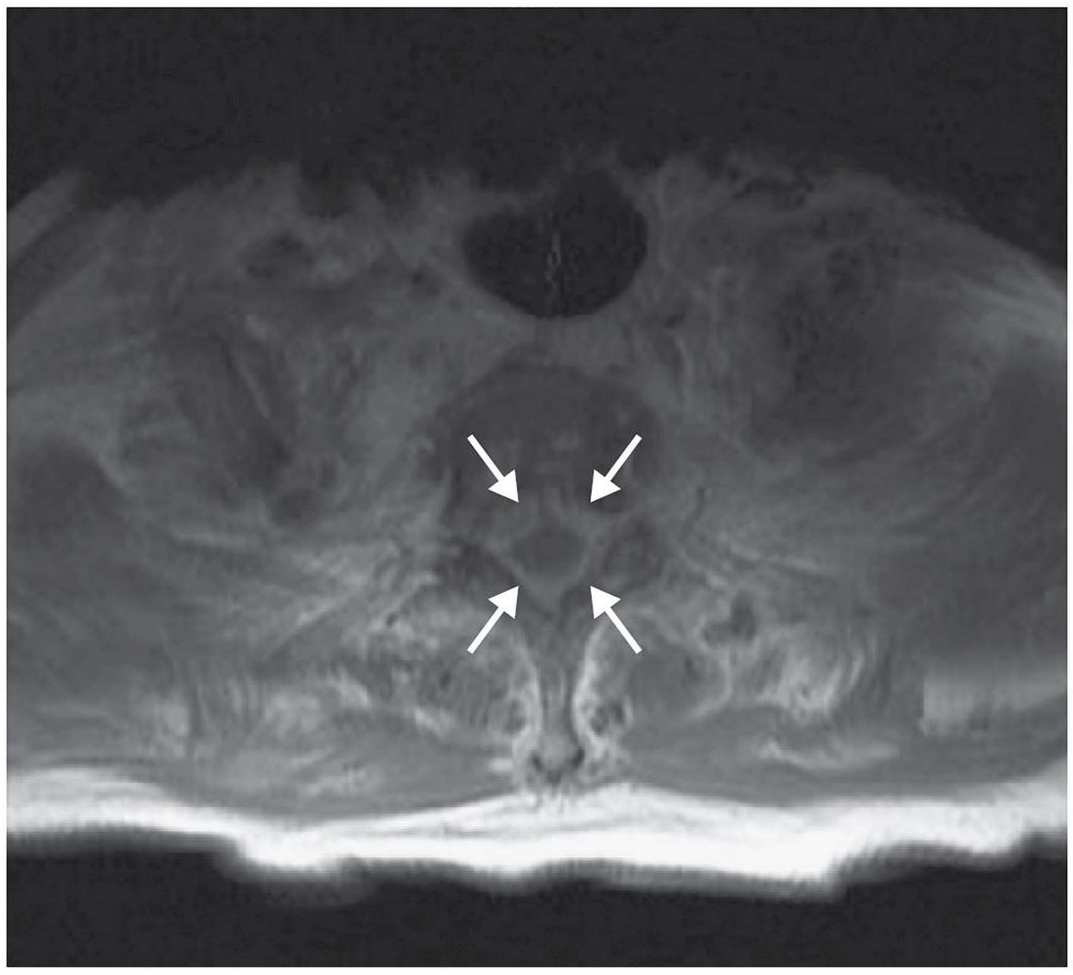


FIGURA 86-9 MRI en T1 después de aplicar gadolinio; se identifica un tumor epidural circunferencial alrededor de la zona torácica de la médula espinal por cáncer de esófago.

al azar demostraron superioridad de la ablación quirúrgica seguida de RT, en comparación con esta última sola, sin embargo, es necesario que los pacientes toleren la cirugía, y el método operatorio más indicado es la extirpación completa de la masa, que de manera típica está por delante del conducto raquídeo, lo cual obliga a una vía de acceso extenso y la ablación amplia. Por lo demás, la radioterapia es el tratamiento básico y cabe utilizarla en sujetos con tumores radiosensibles como linfomas y en personas que no soportan la cirugía. El uso de SRS va en aumento, en especial para tumores rediorresistentes o para reirradiación. La quimioterapia rara vez se utiliza contra metástasis epidurales, salvo que la persona tenga un déficit neurológico mínimo o nulo, y un tumor altamente quimiosensible como el linfoma o el germinoma. Los pacientes por lo regular evolucionan bien si son tratados antes de que surja un déficit neurológico profundo. La recuperación después de paraparesia es mejor después de cirugía que con RT sola, pero la sobrevida suele ser breve, por las metástasis tumorales diseminadas.

EFECTOS TÓXICOS DEL TRATAMIENTO EN EL SISTEMA NERVIOSO

EFECTOS TÓXICOS DE LA RADIOTERAPIA

La radioterapia causa diversos efectos tóxicos en el SNC, que suelen ser descritos a partir de su nexo cronológico con la práctica de RT; por ejemplo, pueden ser agudos (en término de días de realizada la RT), tardíos tempranos (meses) o tardíos netos (años). En términos generales, los síndromes agudos y tardíos tempranos muestran resolución y no causan déficits persistentes, en tanto que los efectos tardíos netos suelen ser permanentes y a veces progresivos.

Efectos tóxicos agudos Los efectos tóxicos agudos en el cerebro por lo común aparecen durante la radioterapia a dicho órgano. La técnica puede causar una transgresión pasajera de la barrera hematoencefálica, con lo cual se intensifica el edema y también la tensión intracraneal, situación que por lo regular se manifiesta en la forma de cefalea, letargia, náusea y vómito, y es posible evitarla y combatirla con la administración de glucocorticoides. No surgen efectos tóxicos agudos de RT que abarquen la médula espinal.

Efectos tóxicos tardíos tempranos Los efectos tóxicos tardíos tempranos por lo común se manifiestan semanas a meses después de terminar la radiación craneal y es posible que provengan de desmielinización focal; pueden ser asintomáticos o asumir la forma de empeoramiento o reaparición de un déficit neurológico preexistente. En ocasiones en la MRI/CT se identifica una lesión contrastante que puede imitar el tumor por el cual se recurrió a la radioterapia. En el caso de sujetos con un glioma maligno, la situación anterior ha sido descrita como "pseudoprogresión" porque se confunde con la reaparición del tumor en MRI, pero en realidad representa la inflamación y los restos necróticos generados por el tratamiento eficaz; el cuadro se observa con frecuencia mayor cuando se realiza simultáneamente quimioterapia, en particular con temozolomida o con RT. La pseudoprogresión muestra resolución intrínseca o, si es muy manifiesta, a veces obliga a la ablación.

En la médula espinal, la toxicidad tardía temprana de RT se manifiesta por el síndrome de Lhermitte, con parestesias de las extremidades o en la columna cuando la persona flexiona el cuello. A pesar de que es un cuadro amedrentador, es benigno, muestra resolución espontánea y no conlleva problemas más graves.

Efectos tóxicos tardíos netos Los efectos tóxicos tardíos netos son los más graves porque suelen ser irreversibles y causan graves déficits neurológicos. En el cerebro, los efectos tóxicos de este tipo asumen varias formas y de ellas la más frecuente comprende la necrosis posradiación y la leucoencefalopatía. La necrosis posradiación comprende la presencia de una masa focal de tejido necrótico que muestra mayor contraste en la CT/MRI y que puede acompañarse de edema intenso; su imagen puede ser idéntica a la pseudoprogresión, pero aparece meses o años después de RT y siempre genera síntomas. Las manifestaciones clínicas incluyen convulsiones y signos de lateralización atribuibles al sitio en que está la masa necrótica. La necrosis es causada por el efecto de RT en los vasos cerebrales, y como elemento resultante, la necrosis fibrinoide y la oclusión de los mismos. En la imagen radiográfica puede asemejarse a un tumor, pero a diferencia de este último, es típicamente hipometabólico en la PET y muestra menor riego en las secuencias de perfusión en la MRI. Obliga a extirpar la masa para hacer el diagnóstico, lo que a la vez constituye el tratamiento, salvo que se pueda tratar con glucocorticoides. Hay informes aislados de mejoría con oxígeno hiperbárico o bevacizumab, pero el beneficio sintomático no siempre se acompaña de mejoría radiográfica.

La leucoencefalopatía se advierte más a menudo después de WBRT, a diferencia de RT focal. En las secuencias de MR en T2 o FLAIR se advierte intensificación difusa de señales en toda la sustancia blanca hemisférica, a menudo en ambos lados y simétrica. Tiende a presentar un predominio periventricular que se vincula a veces con atrofia y ventriculomegalia. En la esfera clínica los pacientes terminan por mostrar deficiencia cognitiva, trastornos locomotores y más adelante incontinencia urinaria, todos los cuales evolucionan con el paso del tiempo. Los síntomas en cuestión remedan los de una hidrocefalia normotensa, y la colocación de una derivación ventriculoperitoneal mejora la función en algunos pacientes, pero no revierte del todo los déficits. La senectud es un factor de riesgo de leucoencefalopatía, pero no de necrosis o radiación; esta última al parecer depende de una predisposición todavía no identificada.

Otros efectos neurotóxicos tardíos comprenden la disfunción endocrina, si en la RT se incluyó a la hipófisis o al hipotálamo. Muchos años después de aplicar RT puede surgir una neoplasia inducida por radiación, que corresponde a un tumor previo de SNC o un cáncer de cabeza y cuello; para el diagnóstico preciso se necesita ablación quirúrgica o biopsia. Además la RT acelera la aterosclerosis, lo cual puede causar apoplejía por vasculopatía intracraneal o una placa carotídea por radiación del cuello.

El sistema nervioso periférico suele ser relativamente resistente a los efectos tóxicos de la RT. La técnica rara vez afecta los nervios periféricos, pero los plexos son más vulnerables. La plexopatía aparece más a menudo en la distribución braquial que en la lumbosacra. Es importante diferenciarla de la progresión tumoral en el plexo que suele detectarse con el estudio por CT/MR en el área o PET en que se demuestra un tumor que infiltra la región. Desde el punto de vista clínico, la progresión tumoral suele ser dolorosa, en tanto que no lo es la plexopatía inducida por radiación. Esta última más a menudo se acompaña de linfedema de la extremidad afectada. En ambos casos hay pérdida sensitiva y debilidad.

EFECTOS TÓXICOS DE LA QUIMIOTERAPIA

La frecuencia de neurotoxicidad ocupa el segundo lugar después de la de mielosupresión como el efecto tóxico que limita las dosis usadas de los antineoplásicos **(cuadro 86-4)**. La quimioterapia causa neuropatía periférica por parte de diversos fármacos de uso común; el tipo de padecimiento difiere con el fármaco. La vincristina causa parestesias, pero poca deficiencia sensitiva y se acompaña de disfunción motora y del sistema autónomo (a menudo íleo adinámico) y en raras ocasiones deterioro de algún par craneal. El cisplatino causa pérdida sensitiva de fibras gruesas, con lo cual aparece ataxia sensitiva, pero poca pérdida sensitiva cutánea y no hay debilidad. Los taxanos también causan una neuropatía predominantemente sensitiva; fármacos como el bortezomib y la talidomida también causan neuropatía.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 86-4 Signos neurológicos causados por agentes de uso común en pacientes con cáncer

Encefalopatía aguda (delirio)	Convulsiones
Metotrexato (vías IV, IT en dosis altas)	Metotrexato
Cisplatino	Etopósido (dosis altas)
Vincristina	Cisplatino
Asparaginasa	Vincristina
Procarbazina	Asparaginasa
5-fluorouracilo (± levamisol)	Mostaza de nitrógeno
Citarabina (dosis altas)	Carmustina
Nitrosoureas (dosis altas o vía arterial)	Dacarbazina (endoarterial o dosis altas)
Ifosfamida	Busulfán (dosis altas)
Etopósido (dosis altas)	Mielopatía (fármacos intratecales)
Bevacizumab (PRES)	Metotrexato
Encefalopatía crónica (demencia)	Citarabina
Metotrexato	Tiotepa
Carmustina	Neuropatía periférica
Citarabina	Alcaloides de la vinca
Fludarabina	Cisplatino
Deficiencia visual	Procarbazina
Tamoxifeno	Etopósido
Nitrato de galio	Tenipósido
Cisplatino	Citarabina
Fludarabina	Taxanos
Disfunción/ataxia	Suramina
5-fluorouracilo (± levamisol)	Bortezomib
Citarabina	
Procarbazina	

IT, intratecal; IV, intravenosa; PRES, síndrome de encefalopatía posterior reversible.

La encefalopatía y las convulsiones son efectos tóxicos frecuentes de los antineoplásicos. La ifosfamida causa encefalopatía grave que desaparece al interrumpir el uso del fármaco y con el empleo del azul de metileno en sujetos con afectación intensa. La fludarabina también causa una encefalopatía global grave que puede ser permanente. El bevacizumab y otros anti-VEGF causan un síndrome de encefalopatía reversible posterior. El cisplatino causa hipoacusia y con mayor frecuencia disfunción vestibular. La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4, como ipilimumab o nivolumab, causa hipofisitis autoinmunitaria, síndrome de Guillain-Barré o una encefalitis autoinmunitaria.

LECTURAS ADICIONALES

Buckner JC *et al.*: Radiation plus procarbazine, CCNU, and Vincristine in low-grade glioma. N Engl J Med 374:1344, 2016.

Cancer Genome Atlas Research Network *et al.*: Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. N Engl J Med 372: 2481, 2015.

Louis DN *et al.*: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. Acta Neuropathol 131:803, 2016.

Morikawa A *et al.*: Characteristics and outcomes of patients with breast cancer with leptomeningeal metastasis. Clin Breast Cancer 17:23, 2017.

Omuro A *et al.*: R-MVP followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood 125:1403, 2015.

Pentsova EI *et al.*: Evaluating cancer of the central nervous system through next-generation sequencing of cerebrospinal fluid. J Clin Oncol 34:2404, 2016.

Ramaswamy V *et al.*: Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The current consensus. Acta Neuropathol 131:821, 2016.

Thibault I *et al.*: Response assessment after stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: A report from the SPIne response assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group, Lancet Oncol 16:e595, 2015.

Tsakonas G *et al.*: Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC)—From local treatment to new systemic therapies. Cancer Treat Rev 54:122, 2017.

Yamada Y *et al.*: The impact of histology and delivered dose on local control of spinal metastases treated with stereotactic radiosurgery. Neurosurg Focus 42:E6, 2017.

87 Sarcomas de los tejidos blandos y metástasis óseas

Shreyaskumar R. Patel

Los sarcomas son neoplasias mesenquimatosas malignas poco frecuentes (menos de 1% de todas las neoplasias malignas) que se originan en el hueso y en los tejidos blandos. La mayor parte de estas neoplasias son de origen mesodérmico, aunque algunas proceden del neuroectodermo y su biología es distinta a la de las neoplasias malignas habituales de origen epitelial. Los sarcomas afectan a todos los grupos de edad: 15% se observan en niños menores de 15 años y 40% aparecen pasados los 55 años; se trata de uno de los tumores sólidos más comunes en la infancia y constituyen la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en niños. Los sarcomas pueden dividirse en dos grupos: los de origen óseo y los que se derivan de los tejidos blandos.

SARCOMAS DE LOS TEJIDOS BLANDOS

Los tejidos blandos comprenden los músculos, tendones, grasa, tejido fibroso, tejido sinovial, vasos y nervios. Alrededor de 60% de los sarcomas de los tejidos blandos se origina en las extremidades y son tres veces más frecuentes en las extremidades inferiores que en las superiores. En 30% de los casos se localizan en el tronco y en 40% son retroperitoneales; en el resto (10%) se trata de tumores de cabeza y cuello.

INCIDENCIA

En Estados Unidos en 2016 se registraron cerca de 12 310 casos nuevos de sarcomas de los tejidos blandos. La incidencia anual ajustada por edades es de 3.0 por 100 000 habitantes, pero varía con la edad. Los sarcomas de los tejidos blandos constituyen 0.7% de todas las neoplasias malignas que aparecen en la población general y 6.5% de las que afectan a los niños.

EPIDEMIOLOGÍA

La transformación maligna de un tumor benigno de los tejidos blandos es muy rara, a excepción de las neoplasias malignas de las vainas de los nervios periféricos (neurofibrosarcoma, schwannoma maligno) que pueden formarse a partir de los neurofibromas que presentan los pacientes con neurofibromatosis. Se afirma que hay varios factores causales implicados en la génesis de los sarcomas de los tejidos blandos.

Factores ambientales Casi nunca intervienen traumatismos o alguna lesión previa, pero algunos sarcomas se forman en el tejido cicatrizal que queda después de una cirugía, quemadura, fractura o implantación de un cuerpo extraño ocurridas con anterioridad. También pueden intervenir en su patogenia los cancerígenos químicos, como los hidrocarburos policíclicos, el asbesto y la dioxina.

Factores yatrógenos Los sarcomas óseos o de los tejidos blandos aparecen en los pacientes con cáncer sometidos a radioterapia. El tumor casi siempre se desarrolla en el campo radiado. El riesgo aumenta con el tiempo.

Virus El sarcoma de Kaposi (KS, *Kaposi's sarcoma*) vinculado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1, el KS clásico y el KS en varones homosexuales VIH negativos son causados por el virus del herpes humano (HHV, *human herpes virus*) 8 **(cap. 190)**. Ningún otro sarcoma guarda relación con virus.

Factores inmunitarios La inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluida la inmunodepresión causada por los tratamientos, aumenta el riesgo de sarcoma.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS



El síndrome de Li-Fraumeni es un cáncer familiar en el que los individuos afectados tienen alteraciones del gen de supresión tumoral *p53* en la línea de las células germinales y una mayor incidencia de sarcomas de los tejidos blandos y de otras neoplasias malignas, como cáncer de mama, osteosarcomas, tumores encefálicos, leucemias y carcinomas suprarrenales **(cap. 67)**. La neurofibromatosis 1 (*NF-1*, forma periférica de la enfermedad de Von Recklinghausen) se caracteriza por la existencia de abundantes neurofibromas y manchas café con leche. En ocasiones, los neurofibromas sufren degeneración maligna y se transforman en neoplasias malignas de las vainas de los nervios periféricos. El gen de la *NF-1* está situado en la región pericentromérica del cromosoma 17 y codifica la

Biblioteca Médica Virtual

neurofibromina, una proteína de supresión tumoral que posee capacidad para activar la guanosina 5′-trifosfatasa (GTPasa, *guanosine triphosphatase*), que inhibe la función Ras **(cap. 86)**. La mutación del *locus Rb-1* (cromosoma 13q14) en la línea de células germinales de los pacientes con retinoblastoma hereditario se vincula con el desarrollo de osteosarcomas en los individuos con retinoblastoma que sobreviven a este tumor y también a la aparición de sarcomas de los tejidos blandos no relacionados con la radioterapia. Algunos otros tumores de los tejidos blandos, como los tumores desmoides, lipomas, leiomiomas, neuroblastomas y paragangliomas, también muestran de forma ocasional predisposición familiar.

Hasta 90% de los sarcomas sinoviales contiene una translocación cromosómica característica t(X;18)(p11;q11) que afecta a un factor nuclear de transcripción situado en el cromosoma 18 denominado *SYT* y dos puntos de rotura sobre el cromosoma X. Los pacientes con translocaciones sobre el segundo punto de rotura de X (*SSX2*) pueden tener una supervivencia más prolongada que aquellos en quienes las translocaciones afectan a *SSX1*.

Algunos sarcomas elaboran el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, *insulin-like growth factor*) tipo II y se piensa que este factor actúa a la vez como factor de crecimiento autocrino y como factor de la motilidad capaz de favorecer la diseminación metastásica. El IGF-II estimula el crecimiento a través de los receptores de IGF-I pero sus efectos en la motilidad están mediados por receptores diferentes. Si se secreta en grandes cantidades, el IGF-II puede producir hipoglucemia **(caps. 89 y 399)**. Un estudio análogo internacional grande de sarcoma que incluía 1 162 pacientes y 6 545 testigos caucásicos encontró que alrededor de la mitad de los individuos con sarcoma tiene una variación supuestamente patógena monogénica y poligénica en genes de cáncer nuevos y antes notificados, algunos de los cuales constituyen objetivos que es posible activar de forma terapéutica. Estos pacientes recibieron el diagnóstico de sarcoma a una edad más temprana en comparación con los testigos.

CLASIFICACIÓN

Se conocen unas 20 clases distintas de sarcomas que se identifican por su patrón de diferenciación con el tejido normal, por ejemplo, el rabdomiosarcoma presenta los rasgos propios de las fibras de músculo estriado con estrías entrecruzadas; los leiomiosarcomas contienen fascículos entrelazados de células fusiformes que presentan los rasgos del músculo liso, y los liposarcomas contienen adipocitos. Cuando resulta imposible identificar la variedad del tumor con exactitud, se habla de *sarcomas sin clasificar*. Todos los sarcomas primariamente óseos pueden formarse además en los tejidos blandos (p. ej., osteosarcoma extraesquelético). La entidad denominada *histiocitoma fibroso maligno* (MFH, *malignant fibrous histiocytoma*) comprende gran número de tumores clasificados antes como fibrosarcomas o como variedades polimorfas de otros sarcomas y se caracteriza por una mezcla de células fusiformes (fibrosas) y células redondas (histiocíticas) dispuestas en un patrón estoriforme, junto con abundantes células gigantes y zonas de polimorfismo. Dado que es posible observar un indicio inmunohistoquímico de diferenciación, en especial miógena, en un porcentaje significativo de estos pacientes, ahora muchos de estos tumores se clasifican como leiomiosarcomas mal diferenciados, y los términos *sarcoma pleomórfico indiferenciado* y *mixofibrosarcoma* (UPS) sustituyen al histiocitoma fibroso maligno y al histiocitoma fibroso maligno mixoide.

Para efectos del tratamiento, la mayor parte de los sarcomas de los tejidos blandos se puede considerar de manera conjunta; sin embargo, algunos tumores tienen características peculiares, por ejemplo, el *liposarcoma* tiene una serie de comportamientos variable. Los liposarcomas polimorfos y los liposarcomas desdiferenciados se comportan igual que otros sarcomas de alta malignidad; en cambio, los liposarcomas bien diferenciados (llamados mejor *tumores lipomatosos atípicos*) carecen de poder metastásico y los liposarcomas mixoides casi nunca envían metástasis, pero cuando lo hacen, tienen afinidad por sitios poco habituales que contienen grasa, como el retroperitoneo, el mediastino y el tejido subcutáneo. Los rabdomiosarcomas, el sarcoma de Ewing y otros sarcomas de células pequeñas tienden a ser de mayor malignidad y responden mejor a la quimioterapia que los demás sarcomas de los tejidos blandos.

Los tumores de células del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal cell tumors*), que solían clasificarse como leiomiosarcomas gastrointestinales, se consideran ahora como una entidad diferente entre los sarcomas de partes blandas. Sus células de origen se asemejan a las intersticiales de Cajal, que controlan el peristaltismo. La mayor parte de los GIST malignos muestra mutaciones de activación del gen c-*kit*, que origina fosforilación independiente de ligando y activación del receptor KIT de tirosinacinasa, lo cual culmina en carcinogénesis. Casi 5 a 10% de los tumores tendrá una mutación en el receptor α, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*PDGFRA*). Los GIST son un tipo natural de las mutaciones *KIT* y *PDGFRA*, que pueden mostrar mutaciones en *SDH* B, C o D y pueden derivarse de la vía de IGF-I.

DIAGNÓSTICO

La manifestación más frecuente es la aparición de una tumoración asintomática; quizá haya síntomas mecánicos atribuibles a compresión, tracción o atrapamiento de nervios o músculos. Toda tumoración nueva que persiste o crece debe someterse a biopsia mediante una pequeña incisión o con una aguja gruesa colocada de tal forma que sea fácil abarcarla en la extirpación ulterior sin afectar la resección definitiva. Se produce metástasis en los ganglios linfáticos en 5%, excepto en los sarcomas sinoviales y epitelioides; en el sarcoma de células claras (melanoma de partes blandas); en los angiosarcomas y en el rabdomiosarcoma, en los que en 17% de los casos se puede detectar diseminación ganglionar. El parénquima pulmonar es el lugar más frecuente de metástasis. Entre las excepciones están los GIST, que envían metástasis al hígado; los liposarcomas mixoides, que muestran avidez por el tejido graso y los sarcomas de células claras, que pueden enviar metástasis a huesos; son raras las metástasis del sistema nervioso central, excepto en el sarcoma alveolar de partes blandas.

Estudio radiográfico Las mejores imágenes se obtienen en las radiografías simples y con la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) cuando el tumor primario está situado en las extremidades o en la cabeza o el cuello, mientras que la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) es preferible para los tumores del tórax, abdomen o cavidad retroperitoneal; para descubrir las metástasis pulmonares son importantes una radiografía y una CT del tórax. A veces están indicados otros estudios de imagen según los síntomas, los signos o la histología.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

El grado de malignidad histológica, la relación con los planos aponeuróticos y el tamaño del tumor primario son los factores de pronóstico más importantes. El **cuadro 87-1** muestra la clasificación actual de la American Joint Commission on Cancer (AJCC). El pronóstico guarda relación con el estadio. La curación es frecuente si no hay metástasis, pero un pequeño número de pacientes con metástasis se puede curar. En el pasado, la mayoría de los pacientes con enfermedad en etapa IV solía morir en los 12 meses ulteriores, pero con la disponibilidad de múltiples modalidades terapéuticas, el promedio de supervivencia del tratamiento de segunda elección varía entre 13 y 14 meses y quizá más, y algunos pacientes pueden vivir por muchos años con enfermedad estable o con progreso lento.

TRATAMIENTO

Sarcomas de tejidos blandos

Los pacientes en estadio I de la AJCC se tratan de manera adecuada con la cirugía sola. Los pacientes en estadio II necesitan radioterapia coadyuvante; para aquellos en estadio III es conveniente la quimioterapia coadyuvante. Los pacientes en estadio IV se tratan sobre todo con quimioterapia, con las demás modalidades o sin ellas.

CIRUGÍA

Los sarcomas de los tejidos blandos tienden a crecer a lo largo de los planos aponeuróticos ocasionando compresión de los tejidos blandos y formando una pseudocápsula que da al sarcoma el aspecto de una lesión bien encapsulada; esto es algo engañoso, ya que la simple "enucleación" o la extirpación marginal de tales lesiones va seguida de recidiva local en 50-90% de los casos. La extirpación radical con bordes negativos, incluido el sitio de donde se tomó la biopsia, es la técnica quirúrgica recomendada en la enfermedad localizada. Si se aplica además radioterapia, con o sin quimioterapia adicional, aumenta la tasa de curaciones locales y permite realizar una intervención con conservación de la extremidad con una tasa de control del proceso local de 85-90%, que es similar al logrado con las extirpaciones radicales y las amputaciones. La cirugía con conservación de la extremidad está indicada excepto cuando no pueden obtenerse bordes negativos en la pieza quirúrgica, cuando el riesgo de la radioterapia es inaceptable o si están afectadas las estructuras neurovasculares de tal modo que la resección tendrá graves consecuencias funcionales para la extremidad.

RADIOTERAPIA

La radioterapia externa es un coadyuvante de la cirugía con conservación de la extremidad que permite controlar mejor el proceso circunscrito. Con la radiación preoperatoria se pueden emplear campos más pequeños y dosis menores de radiación, pero hay una tasa más alta de

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 87-1 Sistema de clasificación de los sarcomas de la AJCC

GRADO HISTOLÓGICO (G)	TAMAÑO DEL TUMOR (T)	ESTADO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS (N)	METÁSTASIS (M)
Bien diferenciado (G1)	≤5 cm (T1)	No afectados (N0)	Ausentes (M0)
Moderadamente diferenciado (G2)	>5 cm (T2)	Afectados (N1)	Presentes (M1)
Poco diferenciado (G3)	Afectación superficial de la aponeurosis (Ta)		
Indiferenciado (G4)	Afectación profunda de la aponeurosis (Tb)		

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD		SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS, %
Estadio I	A: G1,2; T1a,b; N0; M0 B: G1,2; T2a; N0; M0	98.8
Estadio II	A: G1,2; T2b; N0; M0 B: G3,4; T1; N0; M0 C: G3,4; T2a; N0; M0	81.8
Estadio III	G3,4; T2b; N0; M0	51.7
Estadio IV	A: cualquier G; cualquier T; N1; M0 B: cualquier G; cualquier T; cualquier N; M1	<20

complicaciones de la herida. La radiación posoperatoria debe administrarse en campos más amplios, porque debe abarcarse la totalidad del lecho quirúrgico y debe administrarse en dosis más elevadas por la hipoxia en el campo quirúrgico; esto se traduce en una tasa más alta de complicaciones tardías. Se supone que la braquiterapia o el tratamiento intersticial, en los que la fuente de la radiación se coloca dentro del tumor, tienen una eficacia semejante (excepto en las lesiones de baja malignidad), requieren menos tiempo y tienen costos más bajos.

QUIMIOTERAPIA COADYUVANTE

La quimioterapia es la piedra angular del tratamiento del sarcoma de Ewing, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET, *primitive neuroectodermal tumors*) y el rabdomiosarcoma. Un metaanálisis de 14 estudios clínicos con asignación al azar reveló una importante mejoría del control local y de la sobrevida sin enfermedad con la quimioterapia de combinación con doxorrubicina. La mejoría global de la sobrevida fue de 4% en todos los sitios y de 7% para sitios de las extremidades. Un metaanálisis actualizado que incluyó cuatro estudios más con combinaciones que incluían doxorrubicina e ifosfamida publicó una ventaja de 6% con significación estadística en la sobrevida en favor de la quimioterapia. Un régimen quimioterapéutico con antraciclinas e ifosfamida, junto con administración de factor de crecimiento, mejoró la sobrevida global en 19% en el caso de sarcomas de partes blandas de alto riesgo en las extremidades (alta malignidad, primario de 5 cm o mayor o recidiva local). El seguimiento a largo plazo de un estudio que valora la administración neoadyuvante de la misma combinación confirma la ventaja de la supervivencia e informa una supervivencia a 10 años del 61%.

ENFERMEDAD AVANZADA

Los sarcomas de tejidos blandos con metástasis son en la mayor parte de los casos incurables, pero hasta 20% de los pacientes que presenta remisión completa logra supervivencias a largo plazo; por tanto, los esfuerzos terapéuticos pretenden lograr una remisión completa con la quimioterapia (<10%), la cirugía o con ambos recursos (30-40%). La resección quirúrgica de las metástasis, siempre que pueda hacerse, forma parte del tratamiento. Algunos pacientes mejoran tras repetidas extirpaciones de las metástasis. Los dos fármacos más eficaces son la doxorrubicina y la ifosfamida, que muestran una fuerte relación dosis-respuesta en el caso de los sarcomas. La gemcitabina con docetaxel o sin él se ha convertido en el esquema de segunda línea idóneo y es particularmente activo en individuos con leiomiosarcoma indiferenciado pleomórfico (UPS, *undifferentiated pleomorphic sarcoma*). La dacarbazina también tiene una actividad moderada. Los taxanos presentan actividad selectiva contra los angiosarcomas y son eficaces la vincristina, etopósido e irinotecán contra rabdomiosarcomas y sarcoma de Ewing. Pazopanib es un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular, del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y c-kit que se ha aprobado para pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado, salvo liposarcomas después del fracaso de la quimioterapia. Dos medicamentos de quimioterapia adicionales han obtenido la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA). La trabectedina se comparó con la dacarbazina en un gran estudio con asignación al azar de fase 3 de leiomiosarcomas y liposarcomas avanzados después del fracaso de una antraciclina y dio como resultado una mejoría importante en la supervivencia libre de progresión. La eribulina también se investigó en un estudio similar y se encontró un incremento de la supervivencia, de manera predominante en el subgrupo de liposarcoma y, por consiguiente, ahora este fármaco se ha aprobado para ese subconjunto. El imatinib se dirige a la actividad de la tirosinacinasa de KIT y PDGF y es el tratamiento estándar para los GIST avanzados/metastásicos y el dermatofibrosarcoma protuberante. El imatinib también está indicado como tratamiento auxiliar para los GIST primarios extirpados por completo. Tres años de tratamiento auxiliar con imatinib parecen ser superiores a un año de tratamiento para GIST de alto riesgo, aunque aún se desconoce la duración óptima del tratamiento. Se han aprobado el sunitinib y el regorafenib como tratamientos de segunda y tercera elección, respectivamente, en los GIST metastásicos después del fracaso o la intolerancia al imatinib.

Los neurofibromas plexiformes que aparecen en la neurofibromatosis pueden desfigurar y alterar la función, en particular cuando afectan las articulaciones; estos tumores se caracterizan por un aumento en la señalización de RAS-MAPK y pueden responder a la inhibición de la función de MEK1/2 con selumetinib.

SARCOMAS ÓSEOS

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas óseos son más raros que los sarcomas de los tejidos blandos; representan sólo 0.2% de todas las neoplasias malignas y en Estados Unidos se observaron alrededor de 3 010 casos nuevos en 2016. Algunas lesiones óseas benignas pueden convertirse en malignas. Los encondromas y los osteocondromas se pueden transformar en condrosarcomas, y la displasia fibrosa, los infartos óseos y la enfermedad de Paget ósea pueden sufrir una transformación maligna y convertirse en UPS o en osteosarcomas.

CLASIFICACIÓN

Tumores benignos Los tumores benignos habituales son: encondroma, osteocondroma, condroblastoma y fibroma condromixoide, todos ellos de origen cartilaginoso; osteoma osteoide y osteoblastoma, de origen óseo; fibroma y fibroma desmoplásico, que proceden del tejido fibroso; hemangioma, que es de origen vascular y el tumor de células gigantes, cuyo origen es desconocido.

Tumores malignos Los tumores malignos más frecuentes en el hueso son los tumores de células plasmáticas **(cap. 107)**, y los cuatro tumores malignos más frecuentes no procedentes del tejido hematopoyético son el osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y UPS. Otros tumores óseos malignos poco frecuentes son el cordoma (procedente de la notocorda), el tumor maligno de células gigantes y el adamantinoma (ambos de origen desconocido), así como el hemangioendotelioma (de origen vascular).

Sistema de estadificación de la Musculoskeletal Tumor Society Según este sistema, los sarcomas de hueso se clasifican en estadios, que se basan en el grado de malignidad y en la localización en distintos compartimientos. El grado de malignidad se indica con un número romano. Así, el estadio I comprende los tumores de baja malignidad; el estadio II los de alta malignidad y el estadio III los tumores de cualquier grado de malignidad que han producido metástasis en los ganglios linfáticos o a distancia.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 87-2 Sistema de estadificación de sarcomas óseos

Tumor primario (T)	TX	No es posible valorar el tumor primario
	T0	No hay manifestaciones del tumor primario
	T1	El tumor tiene ≤8 cm en su mayor dimensión
	T2	El tumor tiene >8 cm en su mayor dimensión
	T3	Tumores discontinuos en el sitio óseo primario
Ganglios linfáticos regionales (N)	NX	No se identifican ganglios linfáticos regionales afectados
	N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
	N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	MX	No se identifican metástasis a distancia
	M0	No hay metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Pulmones
	M1b	Otros sitios distantes
Gradación histológica (G)	GX	No es posible establecer el estadio
	G1	Tumor diferenciado: baja malignidad
	G2	Tumor con diferenciación moderada: baja malignidad
	G3	Tumor poco diferenciado: alta malignidad
	G4	Tumor indiferenciado: alta malignidad (el tumor de Ewing siempre se clasifica en G4)

Estadificación				
Estadio IA	T1	N0	M0	G1,2 baja malignidad
Estadio IB	T2	N0	M0	G1,2 baja malignidad
Estadio IIA	T1	N0	M0	G3,4 alta malignidad
Estadio IIB	T2	N0	M0	G3,4 alta malignidad
Estadio III	T3	N0	M0	Cualquier grado G
Estadio IVA	Cualquier T	N0	M1a	Cualquier grado G
Estadio IVB	Cualquier T	N1	Cualquier M	Cualquier grado G
	Cualquier T	Cualquier grado de N	M1b	Cualquier grado G

Además, se les nombra con una letra que indica su localización compartimental, de modo que los tumores designados por A están circunscritos a un solo compartimiento (el mismo en que se iniciaron) y los designados con B se salen del mismo (se extienden a los tejidos blandos del compartimiento vecino o al hueso). En el **cuadro 87-2** se incluye el sistema de estadificación de tumor, ganglios linfáticos (*nodes*) y metástasis (TNM).

OSTEOSARCOMA

El osteosarcoma constituye casi 45% de todos los sarcomas óseos y es una neoplasia de células fusiformes que produce matriz osteoide (hueso no mineralizado) o hueso. Un 60% de todos los osteosarcomas afecta a niños y adolescentes en el segundo decenio de la vida y 10% en el tercer decenio. Los osteosarcomas que surgen en los decenios quinto y sexto de la vida suelen ser secundarios a radioterapia o a la transformación de un proceso benigno preexistente, como la enfermedad de Paget. Los varones enferman con una frecuencia 1.5 a 2 veces mayor que las mujeres. El osteosarcoma tiene predilección por las metáfisis de los huesos largos y se localiza preferentemente en la porción distal del fémur y en la zona proximal de la tibia y del húmero. La clasificación de los osteosarcomas es complicada, pero 75% de ellos pertenece al grupo "clásico o convencional", que comprende los osteosarcomas osteoblásticos, los condroblásticos y los fibroblásticos. En el resto (25%) se trata de "variantes" determinadas por: 1) rasgos clínicos, como en el caso del osteosarcoma mandibular, el osteosarcoma posradiación o el osteosarcoma de Paget; 2) características morfológicas, como en el caso del osteosarcoma telangiectásico, el osteosarcoma de células pequeñas o el osteosarcoma epitelioide o 3) la ubicación, como en el osteosarcoma paraóseo o perióstico. El diagnóstico suele exigir el análisis de los datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos. Lo habitual es que los pacientes consulten por dolor e hinchazón de la zona afectada. Una radiografía simple descubre la existencia de una lesión destructiva de aspecto apolillado, una reacción perióstica en espículas (imagen de sol naciente) y un manguito de hueso neoformado de origen perióstico en el borde de la tumoración de los tejidos blandos (triángulo de Codman). La CT del tumor primario es la técnica que mejor define la destrucción ósea y el tipo de calcificación, mientras que la MRI es mejor para precisar la extensión intramedular y la afectación de los tejidos blandos. La radiografía de tórax y la CT sirven para descubrir las metástasis pulmonares. Las metástasis óseas deben buscarse mediante gammagrafía ósea o tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET). Casi todos los osteosarcomas están hipervascularizados y ávidos en el PET. El diagnóstico anatomopatológico se confirma con una biopsia con aguja gruesa, si es posible o biopsia abierta, a condición de practicar una incisión correcta que no comprometa la resección futura destinada a conservar la extremidad. La mayor parte de los osteosarcomas son tumores de alta malignidad. El factor pronóstico más importante para la sobrevida es la respuesta a la quimioterapia. Hoy en día el tratamiento habitual es quimioterapia con una intervención para conservar la extremidad (que puede llegar a practicarse en >80% de los pacientes) seguida de quimioterapia posoperatoria. Los fármacos más eficaces son: doxorrubicina, ifosfamida, cisplatino y metotrexato en dosis altas junto con leucovorina para recuperar la médula ósea. Con distintas combinaciones de estos fármacos se ha obtenido una eficacia similar. Las tasas de sobrevida a largo plazo en los osteosarcomas de las extremidades se encuentran entre 60 y 80%. El osteosarcoma es radiorresistente; la radioterapia, por tanto, no tiene ninguna utilidad en el tratamiento habitual. Se considera que el UPS forma parte del espectro del osteosarcoma y su tratamiento es parecido.

CONDROSARCOMA

El condrosarcoma, que constituye entre 20-25% de los sarcomas óseos, es un tumor de adultos y ancianos cuya incidencia es máxima en los decenios cuarto a sexto de la vida. Tiene predilección por los huesos planos, en particular los de las cinturas escapular y pélvica, pero también afecta a las diáfisis de los huesos largos. Los condrosarcomas pueden aparecer *de novo* o por transformación maligna de un encondroma o, en ocasiones excepcionales, a partir de la cubierta cartilaginosa de un osteocondroma. La evolución de estos tumores es gradual y suele manifestarse por dolor e inflamación. En la radiografía, la lesión puede tener aspecto lobular con calcificaciones moteadas, puntiformes o anulares de la matriz cartilaginosa. Es difícil distinguir con la radiografía o el estudio histológico los condrosarcomas de baja malignidad de las lesiones benignas, por tanto, el diagnóstico depende en parte de la anamnesis y la exploración física. La aparición de un dolor nuevo, de signos inflamatorios y el agrandamiento progresivo de la tumoración indican una neoplasia maligna. La clasificación histológica es compleja, pero la mayor parte de los tumores pertenece al grupo clásico o convencional. Al igual que otros sarcomas óseos, los condrosarcomas muy malignos envían metástasis al pulmón. La mayor parte de estos tumores es resistente a la quimioterapia y el pilar básico del tratamiento es la resección quirúrgica tanto del tumor primario como de las recidivas, incluidas las metástasis pulmonares. Hay, sin embargo, dos variedades histológicas en las que esta regla no es válida. El condrosarcoma desdiferenciado es un osteosarcoma muy maligno o en un histiocitoma fibroso maligno, un tumor que responde a la quimioterapia. El condrosarcoma mesenquimatoso, una rara variedad formada por elementos celulares de pequeño tamaño, también responde a la quimioterapia sistémica y se trata de la misma forma que el sarcoma de Ewing.

SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing, que constituye entre 10 y 15% de todos los sarcomas óseos, es frecuente en la adolescencia y su incidencia es máxima en el segundo decenio de la vida; por lo general afecta a la región diafisaria de los huesos largos y también tiene afinidad por los huesos planos. La radiografía simple puede mostrar una reacción perióstica característica en "capas de cebolla" junto con una abundante tumoración de tejido blando que se ve con más claridad en la CT o la MRI; esa tumoración está formada por sábanas de células monótonas, redondas, pequeñas y azuladas, que pueden confundirse con las de un linfoma, rabdomiosarcoma embrionario y carcinoma de células pequeñas. El p30/32, un producto del gen *mic-2* (circunscrito en la región pseudoautosómica de los cromosomas X y Y), es un marcador de la superficie de las células del sarcoma de Ewing [y de otros miembros de un grupo de tumores llamados tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PNET)]. La mayor parte de los PNET se origina en los tejidos blandos; entre ellos se encuentran el neuroepitelioma periférico, el tumor de Askin (de la pared torácica) y el estesioneuroblastoma. Otro rasgo característico del tumor de Ewing es el citoplasma celular lleno de glucógeno, demostrable con la tinción inmunohistoquímica de ácido peryódico de Schiff. La anomalía citogenética clásica vinculada con este tumor (y otros PNET) es la translocación recíproca de los brazos largos de los cromosomas 11 y 22, t(11;22), que origina un producto quimérico del

Biblioteca Médica Virtual

gen, de función desconocida, que contiene elementos procedentes del gen *fli-1* del cromosoma 11 y del *ews* del cromosoma 22. Se trata de un tumor de alta malignidad y por ello se le considera una enfermedad generalizada. Las metástasis suelen aparecer en los pulmones, los huesos y la médula ósea. La quimioterapia sistémica es el tratamiento preferido y suele aplicarse antes que la cirugía. Hay varios antineoplásicos eficaces: doxorrubicina, ciclofosfamida o ifosfamida, etopósido, vincristina y dactinomicina. A menudo se usan topotecán o irinotecán combinados con un fármaco alquilante para pacientes con recaídas. El tratamiento dirigido con un anticuerpo contra los receptores de IGF-1 en combinación con un inhibidor de objetivo de la rapamicina de mamífero (mTOR) parece prometedor en los casos resistentes. El tratamiento local del tumor primario consiste en la resección quirúrgica, por lo general con conservación de la extremidad o la radioterapia. Los pacientes con lesiones situadas por debajo del codo y por debajo de la porción media de la pantorrilla con un tratamiento eficaz tienen una sobrevida a cinco años de 80%. El sarcoma de Ewing es un tumor que puede curarse incluso cuando existen metástasis evidentes, en particular en los niños <11 años.

METÁSTASIS ÓSEAS

El esqueleto es el lugar a donde con mayor frecuencia envían metástasis los carcinomas de próstata, mama, pulmón, riñón, vejiga y tiroides, así como los linfomas y los sarcomas. Los tumores primarios de próstata, mama y pulmón componen 80% de todas las metástasis óseas; los tumores metastásicos del hueso son más frecuentes que los tumores óseos primarios. Lo habitual es que la propagación del tumor al hueso se haga por vía hematógena, aunque también puede producirse una invasión por contigüidad a partir de tumoraciones situadas en los tejidos blandos adyacentes. En orden de frecuencia decreciente, los lugares más afectados son: vértebras, parte proximal del fémur, pelvis, costillas, esternón, parte proximal del húmero y cráneo. Las metástasis óseas pueden ser asintomáticas o bien producir dolor, inflamación, manifestaciones de atrapamiento de las raíces nerviosas o de compresión de la médula espinal, fracturas patológicas o mieloptisis (sustitución de la médula hematopoyética). En los casos de destrucción ósea llegan a observarse síntomas de hipercalcemia.

El dolor es el síntoma más frecuente, aparece de manera paulatina a lo largo de semanas, en general es circunscrito y más intenso por la noche. Si los pacientes con lumbalgia presentan signos o síntomas neurológicos, está indicado un estudio urgente en busca de compresión medular **(cap. 71)**. Las metástasis óseas son una de las causas más importantes de deterioro de la calidad de la vida que soportan los pacientes con cáncer.

El cáncer óseo puede producir osteólisis, osteogénesis o ambas. Las lesiones osteolíticas aparecen cuando el tumor produce sustancias que pueden favorecer de manera directa la resorción del hueso (esteroides similares a la vitamina D, prostaglandinas o péptidos relacionados con la hormona paratiroidea) o citocinas que pueden inducir la formación de osteoclastos (interleucina-1 y factor de necrosis tumoral). Las lesiones osteoblásticas se deben a la producción por el tumor de citocinas que activan a los osteoblastos. En general, las lesiones osteolíticas puras se ven mejor en las radiografías simples, pero quizá no sean evidentes hasta que miden más de 1 cm; esas lesiones se asocian con frecuencia a hipercalcemia y a la excreción de péptidos que contienen hidroxiprolina, lo que indica destrucción de la matriz ósea. Cuando hay actividad osteoblástica intensa, las lesiones se pueden descubrir de manera fácil mediante la gammagrafía ósea con radioisótopos (que es sensible a la neoformación ósea), y las imágenes radiográficas pueden mostrar aumento de la densidad o esclerosis ósea. Las lesiones osteoblásticas se vinculan con niveles séricos altos de fosfatasa alcalina y, si son extensas, pueden ocasionar hipocalcemia. Aunque algunos tumores producen por lo general lesiones osteolíticas (p. ej., el cáncer renal) y otros causan lesiones en mayor medida osteoblásticas (p. ej., el cáncer de próstata), la mayor parte de los focos metastásicos origina ambas clases de lesión y puede pasar por estadios en que predomina la una o la otra.

En los pacientes ancianos, en particular en las mujeres, a veces es necesario distinguir las lesiones metastásicas de la columna vertebral de la osteoporosis. En esta última, el hueso cortical está conservado, mientras que en el cáncer metastásico suele observarse destrucción del hueso cortical.

TRATAMIENTO

Metástasis óseas

El tratamiento de las metástasis óseas depende de la clase de neoplasia maligna subyacente y de los síntomas. Las metástasis óseas de algunos tumores pueden curarse (linfoma, enfermedad de Hodgkin) y otras se tratan con fines paliativos. El dolor puede aliviarse con radioterapia local. Los tumores sensibles al tratamiento hormonal responden a la inhibición de hormonas (antiandrógenos en el cáncer de próstata, antiestrógenos en el cáncer de mama). El estroncio-89, el samario-153 y radio-223 son radioisótopos con afinidad por el hueso que pueden ejercer efectos antitumorales y aliviar los síntomas. El denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une al ligando RANK, que inhibe la actividad osteoclástica e incrementa la densidad mineral ósea. Los bisfosfonatos como el pamidronato pueden aliviar el dolor e inhibir la resorción de hueso y con ello conservar la densidad de minerales en dicha estructura y aminorar el peligro de fracturas en pacientes con metástasis osteolíticas por cáncer de mama y mieloma múltiple; se recomienda la medición cuidadosa y seriada de electrólitos séricos y creatinina. La administración mensual impide los problemas clínicos propios de huesos y puede aminorar la incidencia de metástasis a tales órganos en mujeres con cáncer de mama. Cuando está amenazada la integridad de los huesos que soportan peso debido a una lesión metastásica expansiva que es resistente a la radioterapia, está indicado practicar una fijación interna profiláctica. La supervivencia total guarda relación con el pronóstico del tumor subyacente. Los dolores óseos son en especial frecuentes al final de la vida de estos enfermos, lo que exige un tratamiento que ofrezca un control suficiente del dolor con cantidades generosas de analgésicos narcóticos. **El tratamiento de la hipercalcemia se considera en el capítulo 403.**

LECTURAS ADICIONALES

Ballinger ML *et al.*: Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: An international genetic study. Lancet Oncol 17:1261, 2016.

Demetri GD *et al.*: Long-term results of a randomized phase II study of trabectedin by two different dose and schedule regimens in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide. J Clin Oncol 34:786, 2016.

Dombi E *et al.*: Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1 plexiform neurofibromas. N Engl J Med 376:2550, 2016.

Gronchi A *et al.*: Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): Long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. Ann Oncol 27:1, 2016.

Nathenson MJ, Sausville E: Looking for answers: Current status of adjuvant treatment for localized soft tissue sarcomas. Cancer Chemother Pharmacol 78:895, 2016.

Ratan R, Patel SR: Chemotherapy for soft tissue sarcoma. Cancer 122: 2952, 2016.

Schoffski P *et al.*: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 387:1629, 2016.

Wagner MJ *et al.*: Chemotherapy for bone sarcoma in adults. J Oncol Pract 12:208, 2016.

88 Carcinoma primario de origen desconocido

Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

El carcinoma primario de origen desconocido (CUP, *carcinoma of unknown primary*) es un cáncer demostrado mediante biopsia cuyo sitio de origen no se logra identificar después de una búsqueda intensiva. El CUP es una de las 10 neoplasias malignas diagnosticadas con mayor frecuencia y constituye casi 3-5% de todos los casos de cáncer. La mayoría de los investigadores limita el CUP a los cánceres epiteliales e indiferenciados y no consideran los linfomas, los melanomas metastásicos y los sarcomas metastásicos en virtud de que estas neoplasias malignas tienen tratamientos basados en su etapa y características histológicas aun en ausencia de un cáncer primario.

El surgimiento de técnicas sofisticadas de imágenes, pruebas consistentes de inmunohistoquímica (IHC, *immunohystochemistry*) y de herramientas genómicas y proteómicas ha puesto en duda la designación "desconocido". Además, los tratamientos efectivos dirigidos de varios cánceres han cambiado el paradigma de empirismo a la consideración de una estrategia personalizada para el tratamiento del CUP. Aún no se sabe la razón

Biblioteca Médica Virtual

por la que los tumores se presentan como un CUP. Una hipótesis es que el tumor primario experimenta regresión después de la siembra de las metástasis o se mantiene tan pequeño que no se detecta. Es posible que un carcinoma primario de origen desconocido quede comprendido en la gama continua de presentaciones de cáncer en las que el tumor primario se ha contenido o eliminado gracias a las defensas naturales del organismo. Un CUP puede representar un fenómeno maligno específico que cause incremento en la diseminación metastásica o en la supervivencia en relación con el tumor primario. Aún no se establece si las metástasis de un CUP en realidad definen un clon que es genética y fenotípicamente singular para este diagnóstico. Cabe destacar que la incidencia de colangiocarcinoma intrahepático (ICC, *intrahepatic cholangiocarcinoma*) ha aumentado, mientras que la incidencia de CUP ha disminuido durante este mismo periodo. Debido a que el hígado es un sitio frecuente de aparición de CUP, el ICC puede diagnosticarse de manera errónea como CUP. El perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico y la mejoría del conocimiento entre los médicos para diferenciar las dos entidades patológicas están contribuyendo a un mayor reconocimiento de la aparición de ICC.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DEL CUP

No se han identificado características que sean específicas del CUP; se han encontrado anomalías en los cromosomas 1 y 12, al igual que otras alteraciones completas. Se ha descrito una aneuploidía en 70% de los pacientes con CUP y adenocarcinoma metastásico o carcinoma indiferenciado. En muestras del CUP se ha estudiado la sobrexpresión de diversos genes, entre los que se incluyen *Ras, bcl-2* (40%), *her-2* (11%) y *p53* (26-53%), pero al parecer no tienen algún efecto en la respuesta al tratamiento o en la supervivencia. Asimismo, se ha valorado la magnitud de la angiogénesis en el CUP con relación a la de las metástasis de tumores primarios conocidos, pero no han surgido datos uniformes. La estrategia actual involucra el perfil genómico integral capaz de identificar métodos terapéuticos dirigidos para mejorar los resultados contra esta enfermedad, como se explica más adelante. Además, los esfuerzos continuos de creación de caracterizaciones también pueden generar información sobre las características biológicas de CUP mediante el reconocimiento de aberraciones moleculares que impulsan en especial el crecimiento metastásico.

VALORACIÓN CLÍNICA

La valoración inicial para CUP tiene dos objetivos: buscar el tumor primario con base en el examen anatomopatológico de las metástasis y determinar la extensión de la enfermedad. En los pacientes con CUP es esencial una anamnesis minuciosa, con atención especial en las cirugías previas, lesiones extirpadas y antecedentes médicos familiares para valorar posibles cánceres hereditarios. Debe realizarse una exploración física adecuada, incluido un examen rectal digital en varones, y exploración mamaria y pélvica en mujeres, con base en el cuadro clínico.

Utilidad de los marcadores tumorales séricos y de la citogenética La mayor parte de los marcadores tumorales, entre los que se incluyen el antígeno carcinoembrionario (CEA, *carcinoembryonic antigen*), CA-125, CA 19-9 y CA 15-3, cuando están elevados, no son específicos ni son útiles para determinar el sitio del tumor primario. En los varones que presentan adenocarcinomas y metástasis osteoblásticas debe realizarse determinación de antígeno prostático específico (PSA, *prostatic-specific antigen*). En pacientes con carcinoma indiferenciado o mal diferenciado (sobre todo con un tumor en la línea media), la elevación de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana β (β-hCG, β-*human chorionic gonadotropin*) y de fetoproteína α (AFP, α-*fetoprotein*) sugiere la posibilidad de un tumor de células germinales extragonadales (testicular). La AFP debe considerarse también en pacientes con un diagnóstico potencial de hematoma. Con la disponibilidad de IHC, los estudios citogenéticos se necesitan rara vez.

Utilidad de los estudios de imagen Si no hay contraindicaciones, el criterio de atención incluye una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) inicial con contraste intravenoso (IV) del tórax, abdomen y pelvis; esto sirve para identificar la tumoración primaria, valoración de la magnitud de afección y selección del sitio más favorable para biopsia. Los estudios anteriores sugerían que el sitio del tumor primario se detectaba en 20-35% de los pacientes que se sometían a CT de abdomen y pelvis, si bien de acuerdo con la definición actual, estos pacientes no se considerarían como portadores de CUP. Con imágenes e informes precisos, los cánceres primarios latentes, definidos como la aparición de un cáncer primario nuevo después de un periodo latente de varios meses a años, son poco frecuentes y se observan en ≤5% de pacientes con CUP, por lo general en personas con cuadros clínicos iniciales muy inconstantes y cánceres metastásicos muy susceptibles, o ambos, que permiten que un primario latente emerja (crezca) con el tiempo.

Debe realizarse mamografía a todas las mujeres que presentan adenocarcinoma metastásico, sobre todo a aquellas con adenocarcinoma y linfadenopatía axilar aislada. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la mama representan una modalidad de seguimiento reconocida en pacientes con adenopatía axilar y en quienes se sospecha carcinoma primario oculto de mama (tras datos negativos en la mamografía y la ecografía). Los resultados de dichas modalidades de imágenes influyen en el tratamiento quirúrgico; un resultado negativo en la MRI de mama permite predecir un bajo índice de diagnósticos positivos del tumor en la mastectomía.

Los estudios de referencia para carcinoma epidermoide y CUP del cuello (linfadenopatía cervical sin tumor primario conocido) incluyen CT o MRI y estudios con penetración corporal, que comprendan laringoscopia indirecta y directa, broncoscopia y endoscopia de la parte alta de las vías respiratorias. En estos pacientes se ha recomendado la amigdalectomía ipsolateral (o bilateral). La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG) (PET, *positron emission tomography*) es útil en este grupo de pacientes y guía la biopsia; determina la magnitud de la afección; facilita el tratamiento apropiado, lo que incluye la planificación de los campos de radiación, y ayuda a la vigilancia de la enfermedad. El campo de radiaciones más pequeño que abarca el tumor primario (cuando se identifica) y la adenopatía metastásica disminuye el riesgo de xerostomía crónica. Se ha valorado en diversos estudios la utilidad de la PET en pacientes con CUP epidermoide de cuello; se identificaron tumores primarios en cabeza y cuello en ~21-30% de los casos.

La contribución diagnóstica de la PET a la valoración del CUP (fuera de la indicación de adenopatía de cuello) aún es controvertible y no se recomienda de forma sistemática. La PET-CT es útil en pacientes elegibles para intervención quirúrgica por enfermedad metastásica solitaria porque la presentación de la neoplasia fuera del sitio primario afecta la planificación quirúrgica.

Los estudios con penetración corporal, que incluyen endoscopia de la parte alta de las vías respiratorias, colonoscopia y broncoscopia, deben limitarse a los pacientes sintomáticos o a aquellos con anomalías de laboratorio o patológicas que sugieran que tales técnicas permitirán detectar un gran número de tumores en busca del cáncer primario.

Función de estudios histopatológicos En los casos de CUP es indispensable una valoración anatomopatológica detallada de la muestra de tejido de biopsia más accesible. De forma típica, dicho estudio consiste en tinciones de hematoxilina y eosina y análisis inmunohistoquímicos.

VALORACIÓN CON MICROSCOPIO DE LUZ El tejido adecuado obtenido mediante biopsia por escisión o biopsia con aguja gruesa (en lugar de sólo aspiración con aguja fina) debe teñirse primero con hematoxilina y eosina, y someterse a análisis con microscopio de luz. En dicho procedimiento, 60-65% de los CUP resultan adenocarcinoma y 5% son carcinoma epidermoide, de 30-35% de las lesiones se diagnostican como adenocarcinoma mal diferenciado, carcinoma mal diferenciado o neoplasia mal diferenciada. Un pequeño porcentaje de las lesiones se diagnostica como neoplasias malignas neuroendocrinas (2%), tumores mixtos (carcinomas adenoepidermoides o sarcomatoides) o neoplasias indiferenciadas **(cuadro 88-1)**.

UTILIDAD DEL ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO Las tinciones inmunohistoquímicas son anticuerpos marcados con peroxidasa contra antígenos de tumores específicos que se utilizan para definir el linaje del tumor. Cada vez es mayor el número de tinciones inmunohistoquímicas disponibles y por desgracia, no se dispone de un enfoque uniforme para la evaluación de tejidos en casos de CUP. Sin embargo, en los casos de CUP, más no necesariamente equivale a mejor, y las tinciones inmunohistoquímicas se utilizan de acuerdo con el cuadro clínico del paciente y los estudios de imágenes como base para seleccionar el mejor tratamiento. Es indispensable la comunicación adecuada entre el médico y el patólogo; ninguna tinción es 100% específica y debe evitarse la sobreinterpretación. El PSA y los marcadores de tejido con tiroglobulina, que son positivos en próstata y en cáncer

CUADRO 88-1 Características histológicas principales en el carcinoma de origen primario desconocido

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	PROPORCIÓN, %
Adenocarcinoma bien a moderadamente diferenciado	60
Carcinoma epidermoide	5
Adenocarcinoma mal diferenciado, carcinoma mal diferenciado	30
Neuroendocrino	2
Cáncer indiferenciado	3

Biblioteca Médica Virtual

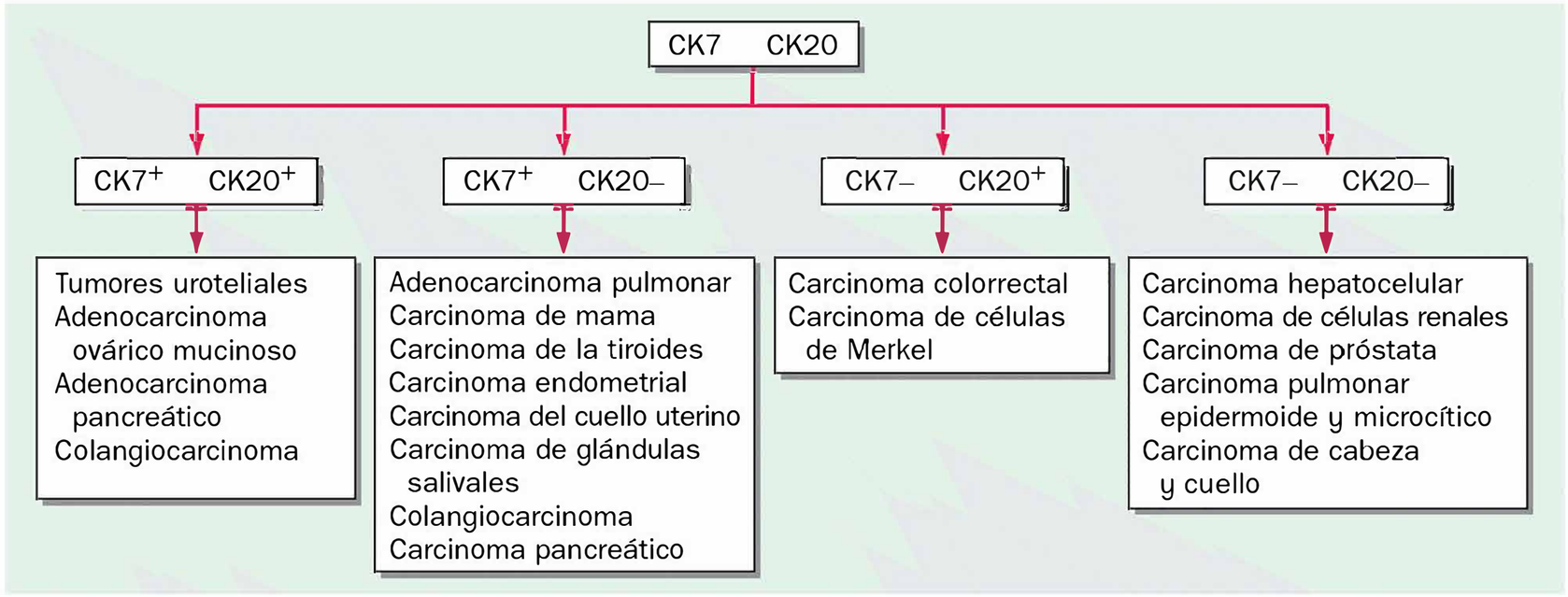


FIGURA 88-1 Marcadores de citoqueratina (CK7 y CK20) que se utilizan en el carcinoma primario de origen desconocido.

tiroideo, respectivamente, son el grupo de marcadores actuales más específicos; sin embargo, estas neoplasias malignas rara vez se presentan como CUP, de manera que la tasa de diagnósticos positivos con estas pruebas es baja. La **figura 88-1** bosqueja un algoritmo simple para la tinción inmunohistoquímica en los casos de CUP; en el **cuadro 88-2** se enuncian pruebas adicionales que son útiles para definir mejor el linaje tumoral. Un algoritmo más completo mejora la precisión diagnóstica pero vuelve complejo el proceso y aumenta el costo. Con el empleo de marcadores inmunohistoquímicos, raras veces es necesario el análisis con el microscopio electrónico, el cual consume tiempo y es costoso.

Existen >20 subtipos de filamentos intermedios de citoqueratina (CK, *cytokeratin*) con diferentes pesos moleculares y diversa expresión en distintos tipos de células y neoplasias malignas. Los anticuerpos monoclonales para subtipos específicos de CK se han utilizado a fin de clasificar tumores conforme a su sitio de origen; las tinciones de CK que suelen utilizarse en el CUP son CK7 y CK20. Se encuentra CK7 en tumores de pulmón, ovario, endometrio y mama, y tracto gastrointestinal superior que incluye cánceres pancreaticobiliares, en tanto que CK20 normalmente se expresa en el epitelio gastrointestinal, urotelio y células de Merkel. El factor de transcripción nuclear CDX-2, que es el producto de un gen de homeosecuencia necesario para la organogénesis intestinal, suele utilizarse como ayuda para el diagnóstico de adenocarcinomas gastrointestinales.

CUADRO 88-2 Algunas tinciones inmunohistoquímicas útiles en el diagnóstico de carcinoma de origen primario desconocido (CUP)

PERFIL PRIMARIO PROBABLE	IHC CONSIDERADA A MENUDO PARA AYUDAR AL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CUP[a]
Mama	Receptor de estrógenos (ER), proteína 15 fibrosa de enfermedad quística macroscópica (GCDFP-15), mamaglobina, Her-2/neu, GATA3
Ovárico/conducto paramesonéfrico	Receptor de estrógenos (ER), gen del tumor de Wilms (WT-1), CK7, PAX8, PAX2
Adenocarcinoma pulmonar	Factor de transcripción tiroideo (TTF-1), tinción nuclear, napsina A, precursor de proteína tensoactiva A (SP-A1, *surfactant protein A precursor*)
Células germinales	β-hCG, AFP, OCT3/4, CKIT, CD30 (embrionario), SALL4
Próstata	PSA, α-metilacil CoA racemasa/P504S (AMACR/P504S), P501S (prosteína) y antígeno prostático específico de la membrana (PSMA, *prostate specific membrane antigen*)
Tubo digestivo	CK7, CK20, CDX-2, antígeno carcinoembrionario (CEA)
Neuroendocrino	Cromogranina, sinaptofisina, CD56
Sarcoma	Desmina (tumores desmoides), factor VIII (angiosarcomas), CD31, actina de músculo liso (leiomiosarcoma), MyoD1 (rabdomiosarcoma)
Renal	RCC, CD10, PAX8, CD10
Carcinoma hepatocelular	Hep Par-1, arginasa-1 (Arg-1), glipican-3
Melanoma	S100, SOX-10, vimentina, HMB-45, tirosinasa y melan-A
Urotelial	CK7, CK20, trombomodulina, uroplaquina III
Mesotelioma	Calretinina, WT-1, DS-40, mesotelina
Linfoma	Antígeno leucocítico común (LCA, *leukocyte common antigen*), CD3, CD4, CD5, CD20, CD45
Carcinoma epidermoide (SSC)	p63, p40 (SCC pulmonar), CK5/6

[a] Los patrones que surgen de la expresión conjunta de tinciones son mejores que las tinciones individuales para sugerir el sitio primario putativo. Incluso con la optimización, ningún panel IHC tiene sensibilidad o especificidad del 100% (p. ej., el carcinoma ovárico mucinoso puede tener un resultado positivo a marcadores del tubo digestivo).

AFP, α-fetoproteína; Arg-1, arginasa-1; β-hCG, gonadotropina coriónica humana β; CEA, antígeno carcinoembrionario; CUP, carcinoma de origen primario desconocido; ER, receptor de estrógeno; GCDFP-15, proteína fibrosa 15 de la enfermedad quística macroscópica; IHC, inmunohistoquímica; LCA, antígeno leucocítico común; PSA, antígeno prostático específico; PSMA, antígeno de membrana específico de próstata; SCC, carcinoma epidermoide; SP-A1, precursor de la proteína A tensoactiva; TTF, factor de transcripción tiroidea; WT, tumor de Wilms.

La tinción del factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1, *thyroid transcription factor 1*) es típicamente positiva en los cánceres pulmonar y tiroideo. Un 68% de los adenocarcinomas y 25% de las neoplasias malignas pulmonares epidermoides tienen una tinción positiva para TTF-1, lo cual ayuda a distinguir a un tumor primario pulmonar de un adenocarcinoma metastásico en un derrame pleural, el mediastino o el parénquima pulmonar.

La proteína fibrosa 15 de la enfermedad quística macroscópica, una proteína monomérica de 15 kDa, es un marcador de la diferenciación apocrina que se detecta en 62-72% de los carcinomas de mama. El GATA3 se utiliza cada vez más en cuanto existe un CUP y hay preocupación por un tumor primario de mama, y puede ser en particular eficaz como marcador para el carcinoma mamario metastásico, sobre todo en caso de carcinomas metaplásicos y triple negativos, que carecen de marcadores endocrinos específicos de origen mamario. La UROIII, la citoqueratina de peso molecular elevado, la trombomodulina y la CK20 son los marcadores que se utilizan para diagnosticar lesiones de origen urotelial.

La IHC tiene mejores resultados cuando se usa en grupos que generan patrones muy indicativos de ciertos perfiles, por ejemplo, se ha informado que los fenotipos TTF-1/CK7+ y CK20+/CDX-2+/CK7− son muy sugestivos de perfiles de cáncer pulmonar y del tubo digestivo inferior, respectivamente. A pesar de su utilidad práctica, estos patrones no se han validado de manera prospectiva en pacientes con CUP. La IHC tiene limitaciones; varios factores afectan la antigenicidad del tejido (recuperación de antígeno, procesamiento de muestra y fijación), interpretación de las coloraciones en el tejido tumoral (nuclear, citoplásmica, de membrana) en comparación con las del tejido normal, variabilidad entre observadores y del propio observador, rendimiento variable de diferentes anticuerpos que se dice reconocen el mismo antígeno, y heterogeneidad e inadecuación hísticas (dado el tamaño pequeño de la biopsia). La comunicación con el patólogo es fundamental para determinar si el tejido adicional será beneficioso en la valoración histopatológica. Las características anatomopatológicas deben reemplazar a los datos clínicos o radiográficos cuando se consideran las pruebas de biomarcadores de respuesta terapéutica (p. ej., el receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR, *epidermal growth factor receptor*], las mutaciones Alk, el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER-2, *human epidermal growth factor receptor 2*]).

FUNCIÓN DEL PERFIL MOLECULAR DEL TEJIDO DE ORIGEN En ausencia de un tumor primario conocido, el desarrollo de estrategias de tratamiento representa un verdadero desafío. La tasa de diagnósticos positivos actual con los estudios de imágenes y de inmunohistoquímica es de entre 20-30% en pacientes con CUP. Para reducir la incertidumbre diagnóstica, se han aplicado análisis moleculares especializados a muestras de CUP, lo que incluye caracterizaciones de expresión génica, RNA mensajero (mRNA), microRNA y perfiles epigenéticos para clasificar el cáncer por CUP.

Los perfiles de expresión génica se generan más comúnmente al usar reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR,

Biblioteca Médica Virtual

reverse transcriptase polymerase chain reaction) cuantitativa o microdisposición de DNA. Se han creado programas de redes neurales para desarrollar algoritmos predictivos a partir de perfiles de expresión génica, por lo común se utilizan un conjunto de perfiles genéticos de cánceres conocidos (de preferencia de sitios metastásicos) para la automatización del *software*. Las bases de datos completas de la expresión génica, que ya están disponibles para tumores malignos comunes, se aplican luego a muestras de CUP y el programa se puede usar para predecir el origen putativo de una muestra de CUP.

Se ha estudiado el perfil molecular del tejido de origen con base en el mRNA y en el microRNA en estudios prospectivos y retrospectivos de CUP. En época más reciente, se ha estudiado y validado un clasificador basado en firmas de micromatrices de metilación de DNA en cánceres conocidos. Las características de metilación del DNA hicieron posible predecir un cáncer primario en 87% de los 216 pacientes con CUP.

Pese al refinamiento de los ensayos moleculares clasificadores de cáncer, la mayoría de los estudios de CUP valoraron el *desempeño* de la prueba, aunque la dificultad para validar la exactitud de la misma para CUP es que, por definición, no es posible confirmar el diagnóstico del cáncer primario. Por tanto, las estimaciones actuales de la exactitud de la prueba del tejido de origen se basan en mediciones, incluida la comparación con IHC, cuadro clínico y desarrollo de tumores primarios latentes, y autopsias. Con estas medidas, las pruebas sugieren un tumor primario factible en ~70-80% de los pacientes estudiados. El único estudio basado en resultados es uno de un solo grupo que informó una supervivencia mediana de 12.5 meses para los pacientes que recibieron tratamiento para un sitio específico dirigido por la prueba. No pueden extraerse conclusiones sólidas del impacto terapéutico a partir de este estudio por su diseño sin distribución al azar, sesgos estadísticos, variables de confusión como el uso de líneas subsiguientes de tratamiento (empírico) y la heterogeneidad de los CUP. Se necesitan más estudios para comprender mejor la influencia clínica de las herramientas para conocer el perfil del tejido de origen, y cómo estas pruebas complementan a la IHC y ayudan a guiar el tratamiento.

ROL DE LA SECUENCIACIÓN DE SIGUIENTE GENERACIÓN Hay un esfuerzo importante hacia la medicina personalizada en todos los tipos de cáncer, con el objetivo de identificar las mutaciones dirigidas en un paciente que puedan tratarse con medios específicos sin importar el sitio de origen. Un estudio retrospectivo de 200 muestras tumorales de CUP generó datos relacionados con las alteraciones genómicas (GA, *genomic alterations*) al utilizar la prueba de la *FoundationOne* basada en la captación híbrida. Los autores informaron que un gran número de muestras de CUP (85%) albergaba al menos una GA con relevancia clínica y el potencial de influir y personalizar el tratamiento. El número promedio de GA fue de 4.2 por tumor, y las GA más frecuentes incluyeron *TP53* (55%), *KRAS* (20%), *CDKN2A* (19%) y *ARID1A* (11%). Los tumores adenocarcinomas de CUP recibieron impulso con mayor frecuencia de las GA en la vía de señalización del receptor tirosina cinasa (RTK, *receptor tyrosine kinase*)/Ras/proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) que los tumores por CUP sin adenocarcinoma.

La histopatología actual y los estudios clínicos prospectivos agnósticos del ámbito celular están estudiando la presencia de mutaciones viables y hacen coincidir a los pacientes con el fármaco dirigido adecuado. Si al final este método se valida de forma adecuada, el CUP sería un complemento natural para el tratamiento dirigido basado en la GA independiente del sitio del tumor.

TRATAMIENTO

Carcinoma primario de origen desconocido

GENERALIDADES

El tratamiento del CUP continúa evolucionando, aunque de manera lenta. La mediana de la tasa de sobrevida en la mayoría de los pacientes con CUP diseminado es de alrededor de 6-10 meses. La quimioterapia sistémica constituye la principal modalidad de tratamiento en la mayor parte de los casos con enfermedad diseminada, pero en el tratamiento global de este trastorno son importantes la integración cuidadosa de la intervención quirúrgica, la radioterapia e incluso periodos de observación **(figs. 88-2 y 88-3)**. Los factores relacionados con el pronóstico comprenden el estado funcional, el sitio y el número de metástasis, la respuesta a la quimioterapia y las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*). Culine y colaboradores desarrollaron un modelo de pronóstico en el que utilizan el estado funcional y las concentraciones séricas de LDH, que permiten la asignación de los pacientes a dos subgrupos con pronósticos divergentes; son convenientes los estudios prospectivos con el empleo de este modelo pronóstico. Desde el punto de vista clínico, varios diagnósticos de CUP encajan en un subgrupo de pronóstico favorable. Otros, entre los que se incluyen aquellos con un CUP diseminado, tienen un pronóstico más desfavorable.

TRATAMIENTO DE SUBGRUPOS FAVORABLES DE CUP

Mujeres con adenopatía axilar aislada Las mujeres con adenopatía axilar aislada con adenocarcinoma o carcinoma se deben tratar como cáncer de mama de etapa II o III con base en los datos anatomopatológicos. Tales pacientes deben someterse a MRI de la mama si la mamografía y la ecografía son negativas. La radioterapia en la mama ipsolateral está indicada cuando la MRI de mama es positiva; la quimioterapia o la hormonoterapia, o ambas modalidades, están indicadas con base en la edad de la paciente (premenopáusica o posmenopáusica), la masa nodular afectada por la enfermedad y el estado de receptor a hormona **(cap. 75)**. Es importante verificar que la patología corresponde a un

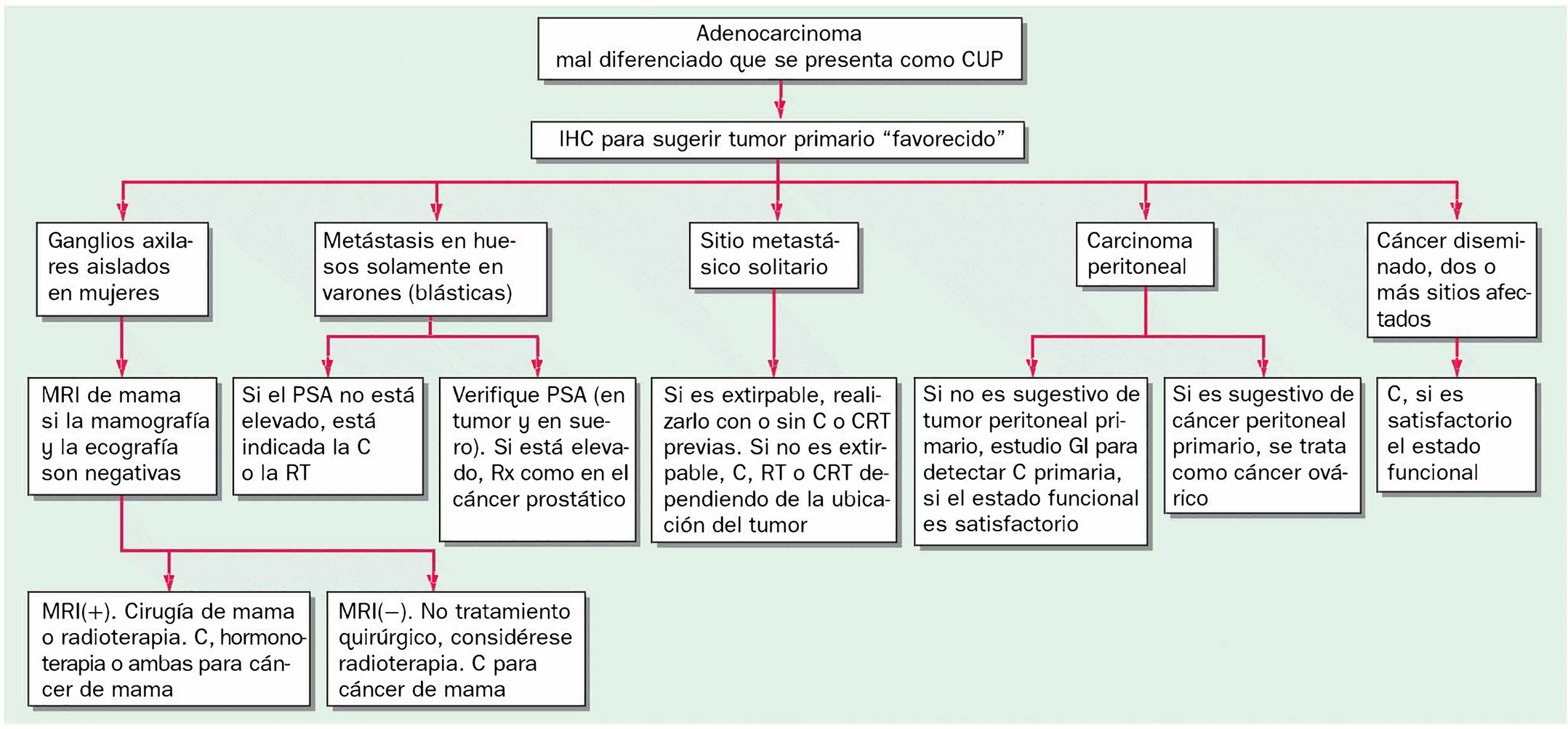


FIGURA 88-2 Algoritmo para el tratamiento del adenocarcinoma y del adenocarcinoma mal diferenciado cuando se presentan como CUP. C, quimioterapia; IHC, inmunohistoquímica; GI, tubo digestivo; CRT, quimiorradioterapia; RT, radioterapia; PSA, antígeno prostático específico; MRI, imagen de resonancia magnética.

Biblioteca Médica Virtual

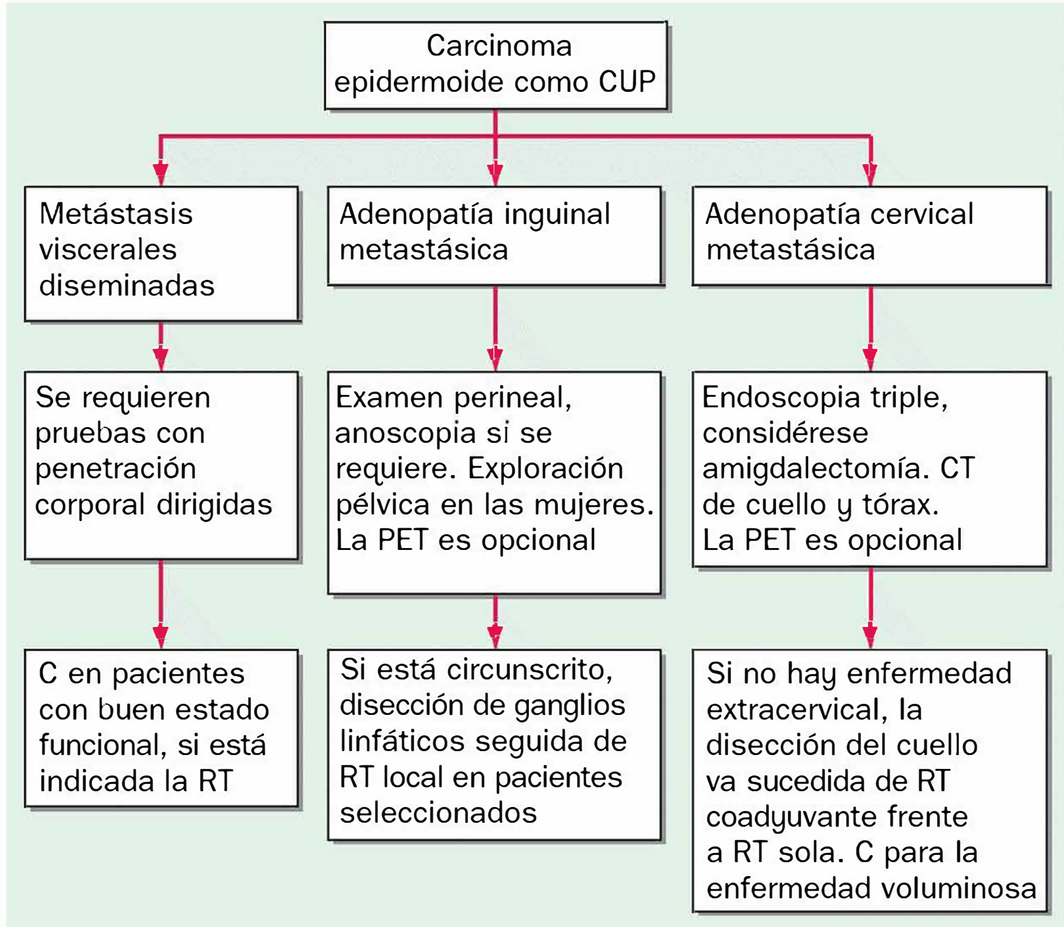


FIGURA 88-3 Algoritmo de tratamiento del carcinoma epidermoide cuando se presenta como CUP. CT, tomografía computarizada; PET, tomografía por emisión de positrones; RT, radioterapia; C, quimioterapia.

perfil de cáncer mamario (morfología, marcadores inmunohistoquímicos incluidos receptor de estrógeno, mamoglobina, GCDFP-15, GATA3, expresión genética HER-2) antes de iniciar un programa de tratamiento contra el cáncer mamario.

MUJERES CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL

El término *carcinoma seroso papilar peritoneal primario* (PPSC, *primary peritoneal papillary serous carcinoma*) se ha utilizado para describir el CUP con carcinomatosis que tiene las características patológicas y de laboratorio de cáncer ovárico (antígeno CA-125 elevado) pero sin un tumor primario ovárico identificado en la ecografía transvaginal o en la laparotomía. Los estudios sugieren que el cáncer ovárico y el PPSC, de origen mülleriano, tienen características de expresión génica similares. Las pacientes con cáncer ovárico, al igual que las que tienen PPSC, son elegibles para cirugía citorreductora, seguida de taxano y quimioterapia basada en platino como complementos. En un estudio retrospectivo de 258 mujeres con carcinomatosis peritoneal que se habían sometido a cirugía citorreductora y quimioterapia, 22% de las pacientes tuvo una respuesta completa a la quimioterapia; la mediana de sobrevida fue de 18 meses (intervalo de 11-24 meses). Sin embargo, no todas las carcinomatosis peritoneales en mujeres corresponden a PPSC. La valoración patológica minuciosa ayuda a diagnosticar un perfil de cáncer de colon (CDX-2+, CK-20+, CK7−) o un cáncer pancreatobiliar o incluso un mesotelioma peritoneal mal clasificado (calretinina positiva).

CARCINOMA MAL DIFERENCIADO CON ADENOPATÍA EN LA LÍNEA MEDIA **(CAP. 84)**

Los varones con carcinoma mal diferenciado o indiferenciado que presentan adenopatía en la línea media deben valorarse en busca de una neoplasia maligna de células germinales extragonadales. Si se diagnostica y se trata como tal, a menudo experimentan una respuesta satisfactoria al tratamiento con la quimioterapia combinada a base de platino; se han observado tasas de respuesta >50%, y se ha comunicado 10-15% de supervivencia a largo plazo. Los ancianos (en especial los fumadores) que acuden con adenopatía mediastínica tienen mayor probabilidad de presentar un perfil de cáncer pulmonar o de cabeza y cuello.

CARCINOMA NEUROENDOCRINO **(CAP. 80)**

El carcinoma neuroendocrino (NET, *neuroendocrine tumor*) de baja malignidad a menudo tiene una evolución indolente y las decisiones de tratamiento se basan en los síntomas y en el volumen de la tumoración. Las concentraciones urinarias de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, 5-*hydroxy indolacetic acid*) y la determinación de cromogranina en suero están elevadas y pueden valorarse periódicamente como marcadores. Los síntomas relacionados con hormonas (diarrea, rubefacción, náusea), a menudo se tratan con análogos de la somatostatina. Los tratamientos locales específicos o el tratamiento de acción general están indicados sólo si el paciente tiene síntomas como dolor local consecutivo a un crecimiento importante de las metástasis o si los síntomas relacionados con las hormonas no se controlan con tratamiento endocrino. Las nuevas alternativas terapéuticas han demostrado beneficio en pacientes con NET de grado bajo, que incluyen sunitinib (el cual se dirige a la vía del factor de crecimiento endotelial vascular) y everolimús (que inhibe la diana de rapamicina en células de mamífero). Los pacientes con NET de grado alto se tratan con un régimen terapéutico doble basado en platino; 20-25% de los casos ha mostrado una respuesta completa y hasta 10% de los enfermos con cuadros clínicos iniciales limitados o leves sobrevive por más de cinco años.

CARCINOMA EPIDERMOIDE QUE SE PRESENTA COMO ADENOPATÍA CERVICAL

Los pacientes con carcinoma epidermoide en etapa incipiente con afección a los ganglios linfáticos cervicales son elegibles para disección ganglionar y radioterapia, con lo cual puede lograrse la supervivencia a largo plazo. No se ha definido la utilidad de la quimioterapia en estos casos, aunque a menudo se utiliza quimiorradioterapia o quimioterapia de inducción y resulta eficaz en la afección de ganglios linfáticos voluminosos etapa N2/N3.

SITIO METASTÁSICO SOLITARIO

Los pacientes con metástasis solitarias también experimentan desenlaces de tratamiento satisfactorios. Algunos con afección locorregional son elegibles para el tratamiento intensivo con tres modalidades; es posible tanto un intervalo libre de enfermedad prolongado como en ocasiones la curación.

VARONES CON METÁSTASIS ESQUELÉTICAS BLÁSTICAS Y ELEVACIÓN DEL PSA **(CAP. 83)**

Las metástasis blásticas únicamente a tejido óseo representan una manifestación poco común, y la elevación en el PSA sérico o la tinción del tumor con PSA proporcionan datos que confirman el cáncer prostático en tales enfermos. Pacientes con elevación en las concentraciones son elegibles para recibir hormonoterapia para tratar cáncer prostático, si bien es importante descartar otros tumores primarios (el pulmonar es el más común).

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO DISEMINADO

Por lo general, los pacientes que padecen enfermedad metastásica suprarrenal, cerebral y hepática tienen un mal pronóstico. Las personas con carcinomatosis peritoneal secundaria a adenocarcinoma metastásico tienen un amplio diagnóstico diferencial, el cual abarca en especial cánceres digestivos que incluyen cáncer gástrico, apendicular, de colon y pancreatobiliar.

Hasta ahora se han usado tratamientos de quimioterapia combinada basada en platino para tratar el CUP. Se han estudiado varios regímenes de uso frecuente en los últimos 20 años; éstos incluyen paclitaxel-carboplatino, gemcitabina-cisplatino, gemcitabina-oxaliplatino e irinotecán y fluoropirimidina. Tales antineoplásicos usados en tratamientos empíricos alcanzan una tasa de respuesta de 25-40% y su empleo permite una mediana de supervivencia de 6-13 meses.

Aparte de los subgrupos favorables, existe un pequeño grupo de pacientes con IHC "definitiva", por lo general, tienen un solo diagnóstico basado en el cuadro clínico-patológico y a menudo reciben tratamiento para el tumor primario putativo; eso no garantiza una respuesta, aunque aumenta dicha probabilidad cuando se eligen algunos fármacos de una clase conocida por su efecto en ese tipo de cáncer. Los pacientes que no corresponden a esas categorías son prospectos para tratamientos de amplio espectro basados en platino, estudios clínicos y pruebas genómicas y proteómicas adicionales basadas en estudios. Por ahora no se cuenta con fármacos efectivos para varios perfiles de CUP y el tratamiento se superpone con algunos cánceres; sin embargo, conforme se desarrollan nuevos tratamientos para otros cánceres conocidos, estos fármacos podrían tener un impacto en el manejo de los pacientes con CUP.

RESUMEN

Los pacientes con CUP deben someterse a una búsqueda diagnóstica dirigida del tumor primario con base en los datos clínicos y anatomopatológicos. Algunos subgrupos de pacientes tienen enfermedad favorable desde el punto de vista pronóstico, según se define por criterios clínicos o histológicos y pueden beneficiarse sustancialmente del tratamiento intensivo y

Biblioteca Médica Virtual

tener una supervivencia prolongada; sin embargo, en la mayor parte de los casos de CUP avanzado, el pronóstico es desfavorable, con el desarrollo incipiente de resistencia al tratamiento citotóxico disponible. El enfoque actual se ha alejado de los estudios clínicos empíricos sobre quimioterapia para comprender mejor el fenotipo metastásico, perfil del tejido original y valoración de objetivos moleculares en pacientes con CUP.

LECTURAS ADICIONALES

FIZAZI K *et al.*: Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26(Suppl 5):v133, 2015.

HAINSWORTH JD *et al.*: Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: A prospective trial of the Sarah Cannon Research Institute. J Clin Oncol 31:217, 2013.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK: Occult Primary (Cancer of Unknown Primary) version 2.2017, October 2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf

OIEN KA, DENNIS JL: Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: From immunohistochemistry to molecular profiling. Ann Oncol 23:271, 2012.

ROSS JS *et al.*: Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: New routes to targeted therapies. JAMA Oncol 1:40, 2015.

RUDMIK L *et al.*: Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: A prospective clinical trial. Head Neck 33:935, 2011.

SEBASTIAN MS *et al.*: Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: A multicentre, retrospective analysis. Lancet Oncol 17:1386-1395, 2016.

VARADHACHARY GR, RABER MN: Cancer of unknown primary site. N Engl J Med 371:757, 2014.

89 Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos

J. Larry Jameson, Dan L. Longo

Las células neoplásicas pueden generar diversos productos que estimulan respuestas hormonales, hematológicas, dermatológicas, reumatológicas, renales y neurológicas. El término *síndromes paraneoplásicos* alude a los trastornos que acompañan a los tumores benignos o malignos, pero que no están directamente relacionados con los efectos de masa o con la invasión. Los tumores de origen neuroendocrino, como el carcinoma pulmonar microcítico (SCLC, *small-cell lung cancer*) y los carcinoides, son causas frecuentes de síndromes paraneoplásicos y producen una amplia variedad de hormonas peptídicas y anticuerpos. Sin embargo, casi todas estas neoplasias malignas son capaces de producir hormonas o inducir citocinas y respuestas inmunitarias. Los resultados de estudios cuidadosos de prevalencia de síndromes paraneoplásicos indican que son más frecuentes de lo que se pensaba. Dentro del contexto de un cáncer y su tratamiento, a veces los médicos no conceden suficiente importancia a los signos, los síntomas y las alteraciones metabólicas que se asocian con las enfermedades paraneoplásicas. En consecuencia, cualquier manifestación clínica atípica en un paciente canceroso debe obligar a pensar en un síndrome paraneoplásico. Aquí se consideran los síndromes endocrinológicos y hematológicos que se asocian con la neoplasia primaria.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ENDOCRINOS

Etiología Las hormonas pueden ser sintetizadas en zonas eutópicas o ectópicas. El término *eutópico* significa la expresión de una hormona en su tejido de origen normal, en tanto que el vocablo *ectópico* se refiere a la producción de hormonas de un tejido atípico. Por ejemplo, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) es expresada eutópicamente por las células corticotropas de la adenohipófisis, pero lo es en forma ectópica en el SCLC. Tejidos muy diversos pueden producir muchas hormonas en cantidades pequeñas, además del mecanismo endocrino clásico. Por eso, la expresión ectópica suele ser una modificación cuantitativa y no un cambio absoluto en la expresión por los tejidos. A pesar de todo, se ha arraigado firmemente el término *expresión ectópica*, que denota la fisiología anormal asociada a la producción hormonal de las células neoplásicas. Además de las concentraciones altas de las hormonas, la expresión ectópica se caracteriza, en general, porque su producción está mal regulada (p. ej., mal control de retroalimentación) y se altera el procesamiento de péptidos (como resultado, surgen grandes precursores no procesados).

Se han sugerido mecanismos moleculares de muy diversos tipos como causa de la producción de hormonas ectópicas. En casos raros, los rearreglos genéticos explican la expresión hormonal aberrante. Por ejemplo, la translocación del gen de la *hormona paratiroidea* (PTH, *parathyroid hormone*) originó altos niveles de expresión de dicha hormona en tejidos distintos de la glándula paratiroidea porque el rearreglo genético coloca al gen de *PTH* bajo el control de elementos reguladores atípicos. Un fenómeno similar ha sido perfectamente documentado en muchas formas de leucemia y linfoma en que los rearreglos genéticos somáticos brindan una ventaja de crecimiento y alteran a menudo la diferenciación y la función celulares. Si bien los rearreglos genéticos pueden originar casos aislados de producción hormonal ectópica, dicho mecanismo es muy poco frecuente, dado que muchos tumores se asocian con producción excesiva de una gran variedad de péptidos. La desdiferenciación celular probablemente subyace a la mayor parte de los casos de producción ectópica de hormonas. Muchos cánceres están mal diferenciados y algunos productos tumorales, como la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), la proteína vinculada con hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*) y la fetoproteína α, son características de la expresión génica en las primeras etapas del desarrollo. Por lo contrario, la propensión que tienen algunos cánceres a producir hormonas particulares (p. ej., los carcinomas epidermoides producen PTHrP) sugiere que la desdiferenciación es parcial o que hay desrepresión de algunas vías selectivas. Es probable que estos perfiles de expresión reflejen modificaciones epigenéticas que alteran la represión transcripcional, la expresión de microRNA y otras vías que rigen la diferenciación celular.

En el SCLC la vía de diferenciación está relativamente bien definida. El fenotipo neuroendocrino es dictado en parte por el homólogo-1 aquetescuto (hASH-1, *human achaetescute homologue-1*) del factor humano de transcripción hélice básica-hélice en rizo (bHLH, *basic-helix-loop-helix*), expresado en cantidades anormalmente altas en el SCLC asociado con producción ectópica de ACTH. La actividad de hASH-1 es inhibida por el intensificador "piloso" de las proteínas split-1 (HES- 1, *hairy enhancer of split-1*) y la llamada Notch, capaces también de inducir la detención del crecimiento. Por tanto, la expresión anormal de estos factores de desarrollo transcripcionales parece constituir un vínculo entre la proliferación y la diferenciación celulares.

La producción de hormonas ectópicas sería un simple epifenómeno asociado con el cáncer, si en ocasiones no originara manifestaciones clínicas. La producción excesiva y no regulada de hormonas como la ACTH, la PTHrP y la vasopresina puede originar morbilidad importante y con ello complicar el tratamiento oncológico. Además, las endocrinopatías paraneoplásicas son a veces la manifestación clínica inicial de un cáncer oculto y podrían constituir el elemento que obligue a buscarlo.

Se han descrito muy diversos síndromes endocrinos paraneoplásicos, en los que la producción excesiva de hormonas se relaciona con tipos específicos de tumores. Sin embargo, de este gran grupo emergen algunos síndromes recurrentes **(cuadro 89-1)**. Los síndromes endocrinos paraneoplásicos más comunes son la hipercalcemia por producción excesiva de PTHrP y otros factores, la hiponatremia por exceso de vasopresina y el síndrome de Cushing por la ACTH ectópica.

HIPERCALCEMIA CAUSADA POR PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE PTHRP

(Véase también el cap. 403.)

Etiología La hipercalcemia humoral de los cánceres (HHM, *humoral hypercalcemia of malignancy*) se observa hasta en 20% de los pacientes cancerosos; es más frecuente en neoplasias de pulmones, cabeza y cuello, piel, esófago, mamas y vías genitourinarias, y en el mieloma múltiple y los linfomas. La HHM tiene varias causas humorales, pero con mayor frecuencia depende de la producción excesiva de PTHrP. Además de actuar como un factor humoral circulante, muchas metástasis en huesos (p. ej., cáncer de mama, mieloma múltiple) producen PTHrP, lo cual origina osteólisis local e hipercalcemia. La PTHrP también afecta el inicio y progresión de tumores al actuar por las vías de supervivencia y de quimiocinas.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 89-1 Síndromes paraneoplásicos por producción ectópica de hormonas

SÍNDROME PARANEOPLÁSICO	HORMONA ECTÓPICA	TIPOS COMUNES DE TUMOR[a]
Comunes		
Hipercalcemia del cáncer	Proteína vinculada con hormona paratiroidea (PTHrP)	Epidermoide (de cabeza y cuello, pulmones o piel), de mamas, aparatos genitourinario y digestivo
	1,25-dihidroxivitamina D	Linfomas
	Hormona paratiroidea (PTH) (rara)	Pulmonar, ovárico
	Prostaglandina E_2 (PGE_2) (rara)	Renal, pulmonar
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)	Vasopresina	Pulmonar (epidermoide, microcítico), gastrointestinal, genitourinario, ovárico
Síndrome de Cushing	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	Pulmonar (microcíticos, carcinoide bronquial, adenocarcinoma, epidermoide), de timo, insulinomas y carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH) (rara)	Insulinomas, carcinoide, de pulmones y próstata
	Expresión ectópica del péptido inhibidor gástrico, hormona luteinizante/gonadotropina coriónica humana y otros receptores acoplados a proteína G (raros)	Hiperplasia suprarrenal macronodular
Formas poco comunes		
Hipoglucemia que no depende de células de islotes	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-II)	Tumores mesenquimatosos, sarcomas, tumores de suprarrenales, hígado, tubo digestivo, riñones y próstata
	Insulina (rara)	Cervicouterino (carcinoma microcítico)
Feminización del varón	hCG[b]	Testículos (embrionario, seminoma), germinomas, coriocarcinoma, pulmonar, hígado, insulinoma
Diarrea o hipermotilidad intestinal	Calcitonina[c]	Pulmonar, colon, mamas, carcinoma medular de tiroides
	Péptido intestinal vasoactivo	Páncreas, feocromocitoma, esófago
Síndromes raros		
Osteomalacia oncógena	Fosfatonina [factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF23)]	Hemangiopericitomas, osteoblastomas, fibromas, sarcomas, tumores de células gigantes, próstata, pulmón
Acromegalia	Hormona liberadora de hormona de crecimiento	Insulinomas, carcinoides bronquiales y de otro tipo
	Hormona de crecimiento	Pulmonar, insulinoma
Hipertiroidismo	Hormona estimulante de tiroides	Mola hidatiforme, tumores embrionarios, *struma ovarii* (bocio ovárico)
Hipertensión	Renina	Tumores yuxtaglomerulares, de riñones, pulmones, páncreas y ovario
Hipotiroidismo por consumo	Desyodinasa tipo 3	Hemangiomas hepáticos

[a] Se incluyen sólo los tipos de tumores más comunes. En el caso de muchos de los síndromes hormonales ectópicos se ha publicado una lista extensa de neoplasias que producen una o más hormonas. [b] hCG producida eutópicamente por tumores trofoblásticos. Algunas neoplasias secretan cantidades desproporcionadas de subunidades α o β de hCG. Las concentraciones altas de hCG rara vez causan hipertiroidismo, porque se ligan débilmente al receptor de hormona estimulante de tiroides. [c] La calcitonina es producida en forma eutópica por el carcinoma medular de tiroides y se utiliza como marcador tumoral.

La PTHrP guarda relación estructural con la PTH y se une a su receptor, lo cual explica las manifestaciones bioquímicas similares de HHM y el hiperparatiroidismo. La PTHrP tiene una participación decisiva en el desarrollo del esqueleto y regula la proliferación y la diferenciación celulares en otros tejidos como piel, médula ósea, mamas y folículos pilosos. No se conoce en detalle el mecanismo de la inducción de PTHrP en las neoplasias malignas, pero los tejidos cancerosos más frecuentemente asociados a HHM producen por lo regular PTHrP durante el desarrollo o la renovación celular. La expresión de PTHrP se estimula por la vía de Hedgehog (puerco espín) y de los factores de transcripción Gli que se activan en muchos cánceres. El factor transformador del crecimiento β (TGF-β), que es producido por muchos tumores, también estimula a PTHrP. Las mutaciones en ciertos oncogenes, como *Ras*, también activan la expresión de PTHrP, igual que la pérdida del supresor tumoral p53. Además de su importancia en HHM, la vía de PTHrP también ofrece un posible objetivo de intervenciones terapéuticas para impedir el crecimiento del cáncer.

Otra causa relativamente frecuente de HHM es la producción excesiva de 1,25-dihidroxivitamina D. A semejanza de los trastornos granulomatosos asociados con hipercalcemia, los linfomas producen una enzima que transforma la 25-hidroxivitamina D en su forma más activa, 1,25-dihidroxivitamina D, lo cual intensifica la absorción de calcio de las vías gastrointestinales. Otras causas de HHM son la producción tumoral de citocinas osteolíticas y mediadores de inflamación.

Manifestaciones clínicas La presentación típica de HHM consiste en el diagnóstico previo de cáncer, que en los estudios habituales de laboratorio concurre con hipercalcemia. Con menor frecuencia, este aumento del calcio es el primer signo de la neoplasia. En particular cuando sobreviene un aumento extraordinario de las concentraciones de calcio [>3.5 mM/L (>14 mg/100 mL)] el paciente puede mostrar fatiga, cambios del estado mental, deshidratación o síntomas de nefrolitiasis.

Diagnóstico Entre las manifestaciones que inclinan la balanza hacia la HHM, a diferencia del hiperparatiroidismo primario, están un cáncer diagnosticado, hipercalcemia de comienzo reciente y concentraciones muy altas de calcio en suero. A semejanza del hiperparatiroidismo, la hipercalcemia causada por PTHrP conlleva hipercalciuria e hipofosfatemia. En general, los pacientes con HHM tienen alcalosis metabólica más que acidosis hiperclorémica, como se observa en el hiperparatiroidismo. Las cuantificaciones de PTH permiten descartar hiperparatiroidismo primario; en el caso de HHM debe quedar suprimido la concentración de PTH. El aumento de la concentración de PTHrP confirma el diagnóstico y se observa en alrededor del 80% de sujetos hipercalcémicos con cáncer. En los casos de linfoma pueden aumentar los valores de 1,25-dihidroxivitamina D.

TRATAMIENTO

Hipercalcemia humoral por cáncer

El tratamiento de HHM comienza con la eliminación del exceso de calcio en la dieta, fármacos o soluciones IV. La rehidratación con solución salina (por lo general 200 a 500 mL/h) se utiliza para diluir el calcio sérico y favorecer la calciuresis; debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca, hepática o renal. La diuresis forzada con furosemida (20 a 80 mg IV en dosis crecientes) u otros diuréticos de asa pueden incrementar la excreción de calcio, pero es de relativa poca utilidad excepto en hipercalcemia que ponga en riesgo la vida. Cuando se utilizan, los diuréticos de asa deben administrarse sólo después de la

Biblioteca Médica Virtual

rehidratación adecuada y con la vigilancia cuidadosa del equilibrio hídrico. Se administra fósforo VO (p. ej., 250 mg de Neutra-Phos tres a cuatro veces por día) hasta que las concentraciones séricas de fósforo sean >1.0 mM/L (>3 mg/100 mL). Los bisfosfonatos como el pamidronato (60-90 mg IV), el zolendronato (4-8 mg IV) o el etidronato (7.5 mg/kg por día VO por tres a siete días consecutivos) reducen las concentraciones séricas de calcio en uno a dos días y suprimen la liberación de calcio durante varias semanas. Las infusiones intravenosas de bisfosfonato pueden repetirse o se utilizan bisfosfonatos por VO para el tratamiento prolongado. La diálisis se considera en la hipercalcemia grave cuando no es posible la hidratación con solución salina y el tratamiento con bisfosfonato o el inicio de su acción es muy lento. Los fármacos utilizados en etapas anteriores como la calcitonina y la mitramicina son poco útiles ahora que se cuenta con los bisfosfonatos. Se debe pensar en la administración de calcitonina (2 a 8 U/kg por vía SC c/6 a 12 h) si se necesita la corrección rápida de hipercalcemia grave. La que se asocia con linfomas, mieloma múltiple o leucemia puede mejorar con los glucocorticoides (p. ej., 40-100 mg de prednisona VO en cuatro fracciones).

VASOPRESINA ECTÓPICA: SIADH ASOCIADO CON TUMORES

(Véase también el cap. 49.)

Etiología La vasopresina es una hormona antidiurética producida normalmente por la neurohipófisis. Su producción ectópica en los tumores es causa frecuente del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) que se observa en cerca del 50% de los sujetos con SCLC. El SIADH también puede deberse a varias enfermedades no neoplásicas, como traumatismos del sistema nervioso central (SNC), infecciones y fármacos **(cap. 374)**. Las respuestas compensadoras a SIADH, como la disminución de la sed, pueden mitigar el desarrollo de hiponatremia. Sin embargo, con la producción prolongada de vasopresina excesiva, puede haber reajustes en el osmostato que controla la sed y la secreción hipotalámica de vasopresina. Además, el consumo de agua libre, ya sea por VO o intravenosa, puede agravar con rapidez la hiponatremia por la disminución de la diuresis renal.

Las causas más frecuentes de la producción de vasopresina ectópica son las neoplasias con características neuroendocrinas, como el SCLC y los carcinoides, pero también aparece en otras formas de cáncer pulmonar y en lesiones del sistema nervioso central (SNC), cánceres de cabeza y cuello, de aparato genitourinario y digestivo, y de ovarios. Se desconoce el mecanismo de activación del gen de vasopresina en tales tumores, pero suele abarcar la expresión concomitante del gen vecino (que codifica la oxitocina), lo que sugiere la desrepresión de este *locus*.

Manifestaciones clínicas Muchos de los sujetos con secreción de vasopresina ectópica se encuentran asintomáticos y se les identifica por la presencia de hiponatremia en los estudios bioquímicos habituales. Los síntomas son debilidad, letargo, náusea, confusión, depresión del estado mental y convulsiones. La intensidad de los síntomas refleja la rapidez del comienzo y también la gravedad de la hiponatremia. En muchos casos, esta última surge en forma lenta, pero puede exacerbarse con la administración de soluciones IV o de fármacos nuevos.

Diagnóstico Las manifestaciones diagnósticas de la producción de vasopresina ectópica son iguales a las de otras causas de SIADH **(caps. 49 y 374)**. La hiponatremia y la menor osmolalidad sérica aparecen dentro del marco de osmolalidad inapropiadamente normal o alta en orina. Salvo que también haya depleción volumétrica, la excreción urinaria de sodio es normal o aumenta. Hay que descartar otras causas de hiponatremia, como insuficiencia renal, suprarrenal o tiroidea. También deben tenerse en mente, como causas posibles de hiponatremia, factores fisiológicos de estimulación de vasopresina (lesiones de SNC, neumopatías y náusea), mecanismos de la circulación de tipo adaptativo (hipotensión, insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática), así como fármacos, incluidos muchos quimioterapéuticos. En general no se necesita cuantificar la vasopresina para corroborar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Vasopresina ectópica: SIADH asociado con tumores

La mayoría de los pacientes con producción ectópica de vasopresina presenta hiponatremia al cabo de varias semanas o meses. El trastorno debe corregirse en forma gradual a menos que se altere el estado mental o se corra el riesgo de convulsiones. El tratamiento del cáncer subyacente reduce la producción ectópica de vasopresina, pero esta respuesta es lenta, o nunca ocurre. La restricción de líquido a un volumen menor que el del gasto urinario, más las pérdidas insensibles, suelen bastar para corregir en forma parcial la hiponatremia. Sin embargo, es necesaria la vigilancia estricta de la cantidad y los tipos de líquido que se consumen o se administran por vía IV para que la restricción de líquido resulte eficaz. Las tabletas de sal o la solución salina no son de utilidad a menos que también exista hipovolemia. Se puede administrar demeclociclina (150-300 mg por VO tres a cuatro veces por día) para inhibir la acción de la vasopresina en el túbulo distal renal, pero su inicio de acción es relativamente lento (una a dos semanas). Los fármacos de la clase vaptanos actúan por inhibición de los receptores para vasopresina (V_{1A}, V_{1B}, V_2). El conivaptan, un antagonista no peptídico del receptor V_2, se puede administrar por VO (20-120 mg c/12 h) o IV (10-40 mg) y es muy eficaz cuando se emplea en combinación con la restricción de líquido en la hiponatremia euvolémica. El tolvaptan (15 mg por VO al día) es otro antagonista de la vasopresina. La dosis puede incrementarse a 30 a 60 mg/día según la respuesta. La hiponatremia grave (Na <115 meq/L) o los cambios en el estado mental pueden obligar a la administración de solución salina normal o hipertónica (3%) en goteo IV, junto con furosemida, para estimular la eliminación de agua libre. La corrección de sodio debe ser lenta (0.5 a 1 meq/L/h), para evitar los desplazamientos rápidos de líquidos y la aparición posible de mielinólisis protuberancial central.

SÍNDROME DE CUSHING CAUSADO POR LA PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE ACTH

(Véase también el cap. 379.)

Etiología La producción ectópica de ACTH es la causa de 10-20% de los casos de síndrome de Cushing. Este síndrome es en particular frecuente con tumores neuroendocrinos. El SCLC es, con mucho, la causa más común de la producción ectópica de ACTH, seguido en frecuencia por el carcinoma bronquial y del timo, los insulinomas, otros carcinoides y los feocromocitomas. La producción de ACTH ectópica se debe a una mayor expresión del gen de la proopiomelanocortina (*POMC*) que codifica ACTH, junto con la hormona estimulante de melanocitos (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*), la lipotropina β y otros péptidos. En muchos tumores abunda la expresión del gen de *POMC*, pero es aberrante, por acción de un promotor interno, en sentido proximal al tercer exón que codifica la ACTH. Sin embargo, dado que este producto carece de la secuencia de señales necesaria para la preparación de proteínas, no se secreta. Hay un aumento de la producción de ACTH en vez de la expresión de *POMC* menos abundante, pero no regulada, del mismo sitio promotor utilizado en la hipófisis. Sin embargo, dado que los tumores no poseen muchas de las enzimas necesarias para procesar el polipéptido de POMC, es liberado por lo regular en fragmentos grandes y múltiples biológicamente inactivos, junto con cantidades más o menos pequeñas de ACTH activa, totalmente procesada.

En raras ocasiones, los insulinomas, el SCLC, el cáncer medular de tiroides, los carcinoides o el cáncer prostático producen hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*). La concentración de esta hormona, si es muy alta, puede originar hiperplasia corticotrópica hipofisaria y síndrome de Cushing. Las neoplasias que originan CRH a veces también producen ACTH, lo cual plantea la posibilidad de un mecanismo paracrino en la producción de ACTH.

Un mecanismo diferente del síndrome de Cushing independiente de ACTH comprende la expresión ectópica de diversos receptores acoplados a la proteína G en los nódulos suprarrenales. La expresión ectópica del receptor de péptido inhibidor gástrico (GIP, *gastric inhibitory peptide*) es el ejemplo mejor definido de este mecanismo. En tal caso, el consumo de alimentos indujo la secreción de GIP, lo que estimuló en forma inapropiada el crecimiento de las suprarrenales y la producción de glucocorticoides.

Manifestaciones clínicas Las manifestaciones clínicas de la hipercortisolemia se detectan sólo en una proporción pequeña de pacientes con producción ectópica de ACTH. Los individuos con síndrome de secreción ectópica de ACTH por lo general muestran un aumento de peso menos importante y una redistribución centrípeta de la grasa, probablemente porque la exposición al exceso de glucocorticoides es relativamente breve y porque la caquexia disminuye la propensión al aumento de peso y al depósito de grasa. El síndrome de secreción ectópica de ACTH se asocia con manifestaciones clínicas que lo distinguen de otras causas del síndrome de Cushing (p. ej., adenomas hipofisarios, adenomas suprarrenales, exceso

Biblioteca Médica Virtual

de glucocorticoide de origen yatrógeno). Entre las manifestaciones metabólicas del síndrome de secreción ectópica de ACTH predomina la retención de líquido y la hipertensión, hipopotasemia, alcalosis metabólica, intolerancia a la glucosa y, a menudo, psicosis por esteroides. La concentración muy alta de ACTH suele originar hiperpigmentación y también aumenta la actividad de la hormona estimulante de melanotropos (MSH, *melanotrope-stimulating hormone*), derivada del péptido precursor de POMC. Las concentraciones altas de glucocorticoides en sujetos con producción ectópica de ACTH pueden originar mucha fragilidad de la piel y aparición fácil de equimosis. Además, la concentración alta de cortisol suele rebasar el nivel de la enzima renal de tipo II 11β-hidroxiesteroides deshidrogenasa, que normalmente inactiva el cortisol e impide que se fije a los receptores de mineralocorticoides renales. En consecuencia, además del exceso de producción de mineralocorticoides por estimulación de la glándula suprarrenal por ACTH, la concentración alta de cortisol ejerce su actividad en los receptores de mineralocorticoides y ello origina hipopotasemia grave.

Diagnóstico No es difícil el diagnóstico del síndrome de ACTH ectópico si se ha diagnosticado algún cáncer. Las concentraciones urinarias de cortisol libre fluctúan, pero en general exceden de dos a cuatro tantos la cifra normal, y la concentración de ACTH en plasma suele ser >22 pmol/L (>100 pg/mL). La reducción de ACTH descarta este diagnóstico e indica que el síndrome de Cushing proviene de un factor independiente de ACTH (p. ej., glucocorticoides suprarrenales o exógenos). A diferencia del origen hipofisario de la ACTH, casi todas las fuentes ectópicas de ACTH no reaccionan a la reducción con glucocorticoides. En consecuencia, una dosis alta de dexametasona (8 mg por VO) disminuye la concentración de cortisol sérico de las 8:00 a. m. (disminución de 50% respecto del nivel basal) en prácticamente 80% de los adenomas hipofisarios productores de ACTH, pero no inhibe la ACTH ectópica en cerca del 90% de los casos. Los carcinoides bronquiales y de otro tipo son excepciones corroboradas a estas guías generales, porque estas fuentes ectópicas pueden mostrar regulación por retroalimentación indistinguible de la de los adenomas hipofisarios, incluida la supresión con dosis altas de dexametasona y la reactividad de ACTH al bloqueo suprarrenal con metirapona. Si es necesario se debe recurrir al cateterismo para obtener sangre del seno petroso y valorar al sujeto con síndrome de Cushing que depende de ACTH, si no se define el origen de ACTH. Después de estimulación con CRH, el cociente de ACTH de 3:1 entre sangre del seno petroso y sangre periférica indica claramente que la hipófisis es el origen de ACTH. Los estudios de imagen (CT o MRI) también ayudan a valorar posibles lesiones carcinoides, ya que permiten realizar una biopsia e identificar la producción de la hormona con tinciones especiales. Si se cuenta con ella, la tomografía por emisión de positrones o la gammagrafía con octreótido ayuda a identificar algunas fuentes de producción de ACTH.

TRATAMIENTO

Síndrome de Cushing causado por producción ectópica de ACTH

La morbilidad del síndrome de ACTH ectópica puede ser importante. Algunos pacientes experimentan depresión o cambios de personalidad por las concentraciones excesivas de cortisol. Las alteraciones metabólicas, como diabetes mellitus e hipopotasemia, pueden empeorar la fatiga. La mala cicatrización de las heridas y la predisposición a la infección pueden complicar el tratamiento quirúrgico de los tumores, y las infecciones oportunistas causadas por microorganismos como *Pneumocystis carinii* y micosis a menudo son la causa de muerte en pacientes con producción ectópica de ACTH. Es probable que estas personas tengan más riesgo de tromboembolia venosa, lo que refleja la combinación de neoplasia maligna y alteración de los perfiles de factores de coagulación. Según el pronóstico y los planes terapéuticos para el cáncer subyacente, a menudo están indicadas medidas para reducir las concentraciones de cortisol. El tratamiento del cáncer subyacente puede reducir las concentraciones de ACTH, pero rara vez es suficiente para disminuir las concentraciones de cortisol a cifras normales. La suprarrenalectomía no es práctica en casi ningún caso, pero debe considerarse durante la cirugía para el cáncer o cuando el tumor subyacente no puede resecarse y el pronóstico es por lo demás favorable (p. ej., tumor carcinoide). Una de las estrategias más prácticas para tratar el hipercortisolismo que surge con la producción ectópica de ACTH es la administración de fármacos como cetoconazol (300-600 mg por VO dos veces al día), metirapona (250-500 mg por VO c/6 h), mitotano (3-6 g por VO en cuatro dosis, que se disminuirán hasta conservar la producción baja de cortisol) o de otros fármacos que bloquean la síntesis o la acción de los corticosteroides. Es importante sustituir los glucocorticoides para evitar la insuficiencia suprarrenal **(cap. 379)**. Por desgracia, al final muchos pacientes progresan pese al bloqueo médico.

HIPOGLUCEMIA ONCOINDUCIDA POR PRODUCCIÓN EXCESIVA DE IGF-II

(Véase también el cap. 399) Se afirma que los tumores del mesénquima, los hemangiopericitomas, las neoplasias hepatocelulares, los carcinomas suprarrenales y otros tumores grandes producen cantidades excesivas del precursor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-II, *insulin-like growth factor type II*), que se une débilmente a los receptores de insulina y con firmeza a los de IGF-I, lo cual origina acciones similares a la insulina. El gen de IGF-II está en el *locus* del cromosoma 11p15, normalmente improntado (es decir, su expresión depende sólo de un alelo parental). Ocurre expresión bialélica del gen IGF-II en un subgrupo de tumores, lo que sugiere pérdida de la metilación y de la impronta como mecanismo de la inducción génica. Además de la mayor producción de IGF-II, su biodisponibilidad aumenta con alteraciones complejas de las proteínas fijadoras circulantes. El incremento de IGF-II inhibe la hormona de crecimiento (GH, *growth hormone*) y la insulina, con lo cual disminuye la concentración de proteína 3 fijadora de IGF (*IGF binding protein-3*, IGFBP-3), IGF-I y la subunidad lábil a ácido (ALS, *acid-labile subunit*). La disminución de la concentración de ALS y IGFBP-3, que secuestran normalmente al IGF-II, produce su desplazamiento hasta un pequeño complejo circulante que tiene mayor acceso a tejidos en donde actúa la insulina. Por eso, quizá no aumenten mucho los valores de IGF-II a pesar de causar hipoglucemia. Además de la hipoglucemia mediada por IGF-II, los tumores pueden ocupar tanto el hígado que disminuya la gluconeogénesis.

En muchos casos, el tumor que origina hipoglucemia es evidente clínicamente (en general, >10 cm de tamaño), y la hipoglucemia surge con el ayuno. El diagnóstico se confirma cuando se documenta la disminución de la glucosa sérica y la inhibición de los valores de insulina, con los síntomas de hipoglucemia. Las concentraciones séricas de IGF-II tal vez no aumenten (los análisis de IGF-II quizá no detecten a los precursores de IGF-II). La mayor expresión del mRNA de IGF-II se observa en casi todos estos tumores. Es necesario eliminar todos los fármacos que originen hipoglucemia. Cuando es posible, el tratamiento del cáncer primario disminuye la predisposición a la hipoglucemia. A menudo es necesario el consumo frecuente de alimento y la administración IV de glucosa, en particular durante el sueño o el ayuno, para evitar la hipoglucemia. El glucagón, GH y glucocorticoides se han utilizado para favorecer la producción de glucosa.

GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

La hCG (*human chorionic gonadotropin*) está compuesta de subunidades α y β y puede sintetizarse en forma de hormona intacta, que es biológicamente activa, o en la forma de subunidades aisladas, que son biológicamente inertes. La producción ectópica de hCG intacta es más frecuente en tumores embrionarios testiculares y de células germinativas, germinomas extragonadales, cáncer de pulmón, hepatoma e insulinomas. La producción eutópica de hCG se produce en casos de neoplasias trofoblásticas. La producción de la subunidad α de hCG es en particular frecuente en el cáncer de pulmón y el insulinoma. En los varones, la concentración alta de hCG estimula la esteroidogénesis y la actividad de aromatasa en las células de Leydig testiculares, con lo cual aumenta la producción de estrógenos y surge ginecomastia. La pubertad precoz en niños o la ginecomastia en varones obliga a cuantificar hCG y considerar la posibilidad de un tumor testicular u otra causa de producción de hCG ectópica. Casi todas las mujeres son asintomáticas. La hCG se cuantifica fácilmente. El tratamiento se dirige al cáncer primario.

OSTEOMALACIA ONCÓGENA

La osteomalacia hipofosfatémica oncógena, también denominada osteomalacia inducida por tumor (TIO, *tumor-induced osteomalacia*), se caracteriza por una reducción importante de la concentración sérica de fósforo y la eliminación renal de fosfato, lo cual origina debilidad muscular, ostalgia y osteomalacia. Las concentraciones séricas de calcio y hormona paratiroidea (PTH) son normales y las de 1,25-dihidroxivitamina D son bajas. Esta enfermedad suele ser causada por tumores mesenquimatosos benignos, como hemangiopericitomas, fibromas o tumores de células gigantes, a menudo en las extremidades esqueléticas o la cabeza. También se ha observado en sarcomas y en sujetos con cánceres de próstata o pulmón. La resección del tumor revierte el trastorno y confirma su origen humoral. El factor fosfatúrico circulante recibe el nombre de *fosfatonina*, factor que

Biblioteca Médica Virtual

inhibe la resorción de fosfato en los túbulos renales y la biotransformación renal de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D. Se ha identificado a la fosfatonina como el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23, *fibroblast growth factor 23*). Las concentraciones del FGF23 aumentan sólo en algunos pacientes con osteomalacia osteógena. El FGF23 forma un complejo ternario con la proteína klotho y con los receptores renales de FGF para reducir la reabsorción renal de fosfato. El tratamiento consiste en la extirpación del tumor en la medida de lo posible y complementos de fosfato y vitamina D. La administración de octreótido disminuye la pérdida de fosfato en algunos sujetos con tumores que expresan el receptor de subtipo 2 de somatostatina. A veces es útil la gammagrafía con octreótido para detectar dichos tumores.

HIPOTIROIDISMO POR CONSUMO

Los recién nacidos con hemangiomas hepáticos pueden desarrollar una forma rara de hipotiroidismo causada por la expresión excesiva de la 3-desyodinasa (D3), una enzima que degrada e inactiva T_4 y T_3. Al parecer, la expresión muy alta de D3 y el consumo de hormonas tiroideas superan el ritmo de producción de hormona en la glándula. El trastorno se caracteriza por T_4 baja, T_3 baja, TSH elevada y aumento marcado de T_3 reversa (rT_3), reflejo de la degradación de T_4 a rT_3. Además de tratar el hemangioma subyacente (raras veces otros tipos de tumores), los pacientes se tratan con remplazo de L-tiroxina, con ajuste de la dosis hasta normalizar la TSH. Los esteroides y el propranolol pueden ser provechosos, quizá porque inhiben las vías del factor de crecimiento que se cree estimulan la producción de D3.

SÍNDROMES HEMATOLÓGICOS

El aumento de las concentraciones de granulocitos, plaquetas y eosinófilos que se observa en la mayoría de los pacientes con procesos mieloproliferativos es consecuencia de la proliferación de los elementos mieloides por la enfermedad subyacente más que por un síndrome paraneoplásico. Los síndromes paraneoplásicos hematológicos en casos de tumores sólidos no están tan bien descritos como los síndromes endocrinos, porque en la mayor parte de estos tumores no se ha identificado hormona ectópica o citocinas causales **(cuadro 89-2)**. La gravedad de los síndromes paraneoplásicos es paralela a la evolución del cáncer.

ERITROCITOSIS

La mayor parte de las eritrocitosis paraneoplásicas se deben a la producción ectópica de eritropoyetina por las células cancerosas. Esa eritropoyetina ectópica estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea y hace que el hematócrito aumente. Hay otras linfocinas y hormonas elaboradas por las células cancerosas que pueden estimular la liberación de eritropoyetina, pero no se ha probado que produzcan eritrocitosis.

En la mayoría de los pacientes con eritrocitosis aumenta el hematócrito (>52% en varones y >48% en mujeres), lo que se descubre en la biometría hemática sistemática. Cerca del 3% de los individuos con carcinoma de células renales padece eritrocitosis, 10% de los afectados con hepatomas y 15% de los casos de hemangioblastomas cerebelosos. En la mayor parte de los casos, la eritrocitosis es asintomática.

CUADRO 89-2 Síndromes hematológicos paraneoplásicos

SÍNDROME	PROTEÍNAS	NEOPLASIAS MALIGNAS HABITUALMENTE ASOCIADAS AL SÍNDROME
Eritrocitosis	Eritropoyetina	Cáncer renal, hepatocarcinoma, hemangioblastomas cerebelosos
Granulocitosis	G-CSF, GM-CSF, IL-6	Cáncer de pulmón, cáncer digestivo, cáncer de ovario, cáncer genitourinario, enfermedad de Hodgkin
Trombocitosis	IL-6	Cáncer de pulmón, cáncer digestivo, cáncer de mama, cáncer de ovario, linfomas
Eosinofilia	IL-5	Linfomas, leucemias, cáncer de pulmón
Tromboflebitis	Desconocidas	Cáncer pulmonar, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfomas

G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina.

En caso de eritrocitosis por cáncer de células renales, hepatoma o un cáncer del sistema nervioso central, debe medirse la masa eritrocítica. Si ésta es alta, debe medirse la concentración sérica de eritropoyetina. Los pacientes con estos tipos de cáncer, concentraciones altas de eritropoyetina y ninguna otra explicación de la eritrocitosis (p. ej., una hemoglobinopatía que aumente la afinidad por el O_2, **cap. 59**) padecen un síndrome paraneoplásico.

TRATAMIENTO

Eritrocitosis

Si se logra extirpar el cáncer, la eritrocitosis desaparece. Si el tumor no puede resecarse ni tratarse de manera eficaz con la radiación o la quimioterapia, las flebotomías pueden controlar los síntomas de la eritrocitosis.

GRANULOCITOSIS

Cerca del 30% de los pacientes con tumores sólidos tiene granulocitosis (recuento >8 000 células/μL). En alrededor del 50% de individuos con granulocitosis y cáncer, la granulocitosis tiene una causa no paraneoplásica identificable (infección, necrosis tumoral, administración de glucocorticoides, etc.). Los demás pacientes tienen proteínas en suero y orina que estimulan la proliferación de las células hematopoyéticas. Se ha comprobado que algunos tumores y algunas líneas celulares tumorales de los pacientes con cáncer de pulmón, ovario y vejiga producen el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) o la interleucina 6 (IL-6). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se conoce la causa de la granulocitosis.

Casi ningún paciente con granulocitosis presenta síntomas y la fórmula leucocitaria no indica desviación hacia las formas inmaduras de los neutrófilos. Presentan granulocitosis 40% de los individuos con cáncer pulmonar y digestivo, 20% de las mujeres con cáncer de mama, 30% de las personas con tumores cerebrales y cáncer de ovario, 20% con enfermedad de Hodgkin y 10% de los pacientes con carcinoma renal. Es más frecuente observar granulocitosis en fases avanzadas del proceso tumoral que en las fases tempranas.

La granulocitosis paraneoplásica no necesita tratamiento, ya que se normaliza cuando se trata el cáncer subyacente.

TROMBOCITOSIS

En 35% de los pacientes con trombocitosis (recuento de plaquetas >400 000 células/μL) se ha diagnosticado cáncer como proceso fundamental. La IL-6, una molécula presuntamente causante de la trombocitosis paraneoplásica, estimula la formación de plaquetas tanto *in vitro* como *in vivo*. Algunos individuos con cáncer y trombocitosis tienen concentraciones plasmáticas altas de IL-6. Otra posible molécula causal es la trombopoyetina, una hormona peptídica que estimula la proliferación de los megacariocitos y la formación de plaquetas. En la mayor parte de los casos no se ha podido encontrar la causa de la trombocitosis.

Las personas con trombocitosis casi siempre son asintomáticas. No hay una relación clara entre la trombocitosis y la trombosis en pacientes con cáncer. Se encuentra trombocitosis en 40% de los pacientes con cáncer pulmonar y digestivo, en 20% de los cánceres de mama, endometrio y ovario, y en 10% de los pacientes con linfomas. Es más probable que los enfermos con trombocitosis tengan una enfermedad avanzada y su pronóstico es peor que el de los que no la presentan. En el cáncer ovárico, se ha demostrado que IL-6 favorece directamente el crecimiento tumoral. En la trombocitosis paraneoplásica no se necesita más tratamiento que el del tumor subyacente.

EOSINOFILIA

Hay eosinofilia en cerca del 1% de los pacientes con cáncer. Los tumores y las líneas de linfocitos tumorales de los individuos que padecen linfomas o leucemias pueden producir IL-5, que estimula la proliferación de los eosinófilos. La activación de la transcripción de IL-5 en los linfomas y las leucemias puede implicar una translocación del brazo largo del cromosoma 5, donde están mapeados los genes de la IL-5 y otras citocinas.

Normalmente, los pacientes con eosinofilia no presentan síntomas. Se encuentra eosinofilia en 10% de las personas con linfomas, 3% de los pacientes con cáncer de pulmón y ocasionalmente en cánceres cervicouterino, digestivo, renal y de mama. Los pacientes con concentraciones muy altas

Biblioteca Médica Virtual

de eosinófilos (>5 000 cél/μL) pueden tener disnea y sibilancias, y es posible que la radiografía de tórax revele la existencia de infiltrados pulmonares difusos originados por infiltración y activación eosinofílica en los pulmones.

TRATAMIENTO

Eosinofilia

El tratamiento definitivo es el de la neoplasia subyacente: los tumores deben extirparse o tratarse con radiación o quimioterapia. Los síntomas de la mayoría de los pacientes con disnea por eosinofilia desaparecen con glucocorticoides orales o inhalados. Hay antagonistas de IL-5, pero no se han estudiado en esta situación clínica.

TROMBOFLEBITIS Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las enfermedades trombóticas más frecuentes en pacientes con cáncer. La tromboflebitis migratoria o recurrente puede ser la manifestación inicial de cáncer. Cerca del 15% de los individuos que padecen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar tiene un diagnóstico de cáncer **(cap. 113)**. La coexistencia de trombosis venosa periférica con carcinoma visceral, en particular cáncer pancreático, se denomina *síndrome de Trousseau*.

Patogenia Los individuos con cáncer están predispuestos a tromboembolia porque a menudo se encuentran inmovilizados por el reposo en cama y los tumores pueden obstruir o hacer más lento el flujo de sangre. La trombosis venosa profunda posoperatoria es dos veces más frecuente en pacientes con cáncer sometidos a cirugía. Los catéteres IV crónicos también predisponen a la coagulación. Además, puede favorecerse la coagulación con la secreción de procoagulantes o citocinas de las células tumorales o de células inflamatorias asociadas, o bien, por adhesión o agregación plaquetaria. No se han identificado las moléculas específicas que favorecen la tromboembolia.

Los antineoplásicos, en particular aquellos asociados con lesión endotelial, pueden inducir trombosis venosa. El riesgo anual de trombosis venosa en individuos con cáncer que reciben quimioterapia es cercano al 11%, seis veces más que en la población general. Los regímenes con bleomicina, L-asparaginasa, mostaza nitrogenada, análogos de la talidomida o cisplatino y las dosis altas de busulfán y carmustina se asocian con aumento del riesgo.

Además del cáncer y su tratamiento como causa de trombosis secundaria, las enfermedades trombofílicas primarias también se asocian con cáncer. Por ejemplo, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se acompaña de una amplia variedad de manifestaciones patológicas **(cap. 350)**. Alrededor del 20% de los pacientes con este síndrome tiene neoplasias malignas. De 35 a 45% de los enfermos con cáncer y anticuerpos antifosfolípido presentan trombosis.

Manifestaciones clínicas Los pacientes con cáncer que presentan trombosis venosa profunda suelen tener dolor o edema en la pierna, y la exploración física revela dolor a la palpación, hipertermia e hiperemia local. Cuando sobreviene la embolia pulmonar aparecen disnea, dolor torácico y síncope, y en la exploración física se aprecian taquicardia, cianosis e hipotensión. Alrededor del 5% de los pacientes sin antecedentes de cáncer que padecen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar se diagnostica de cáncer en el plazo de un año. Las neoplasias malignas que más se asocian con episodios de enfermedad tromboembólica son las de pulmón, páncreas, tubo digestivo, mama, ovario y aparato genitourinario, linfomas y tumores cerebrales. Los pacientes con cáncer que se someten a intervenciones quirúrgicas con anestesia general tienen un riesgo de trombosis venosa profunda de 20 a 30%.

Diagnóstico En los individuos con cáncer, el diagnóstico de trombosis venosa profunda se establece con una pletismografía de impedancia o ecografía con compresión de las venas de ambas piernas. Los pacientes con un segmento venoso no compresible tienen trombosis venosa profunda. Si la ecografía con compresión es normal y la sospecha clínica de trombosis venosa profunda es alta, se debe realizar una venografía en busca de defectos de llenado intraluminal. El aumento del dímero-D no predice tanto la trombosis venosa profunda en los pacientes con cáncer como en quienes no lo padecen; los aumentos que se observan en personas >65 años de edad sin evidencia concomitante de trombosis tal vez se deban al incremento del depósito de trombina y al recambio por el envejecimiento.

Cuando hay signos y síntomas que sugieren embolia pulmonar, debe valorarse al paciente con radiografía de tórax, electrocardiograma, gasometría arterial y gammagrafía de ventilación-perfusión. Los individuos con defectos de perfusión segmentarios desproporcionados tienen embolia pulmonar. Si los datos de esa gammagrafía son ambiguos, se debe valorar una posible trombosis venosa profunda de las piernas, como se señaló antes. Si se detecta trombosis venosa profunda se necesitarán anticoagulantes. Si no se detecta, debe considerarse la angiografía pulmonar.

Las personas sin diagnóstico de cáncer y con un primer acceso de tromboflebitis o de embolia pulmonar no necesitan más pruebas en busca de un cáncer que una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Como hay muchos posibles orígenes del tumor, las pruebas diagnósticas en pacientes asintomáticos son poco rentables. Sin embargo, cuando el trombo es resistente al tratamiento habitual, se encuentra en un lugar insólito o existe tromboflebitis migratoria o recurrente, sí está justificado tratar de encontrar algún cáncer subyacente.

TRATAMIENTO

Tromboflebitis y trombosis venosa profunda

Los pacientes con cáncer diagnosticado y trombosis venosa profunda o embolia pulmonar deben tratarse en un principio con heparina IV no fraccionada o heparina de bajo peso molecular por al menos cinco días, y se debe iniciar warfarina en uno o dos días. La dosis de warfarina se debe ajustar de modo que el índice internacional normalizado (INR, *International Normalized Ratio*) sea de 2-3. Cuando la trombosis venosa es proximal y hay una contraindicación relativa para la heparina (metástasis cerebrales o derrame pericárdico), está indicado colocar un filtro en la vena cava inferior (filtro de Greenfield) para evitar la embolia pulmonar. Se administra warfarina tres a seis meses. Otro método consiste en usar heparina de bajo peso molecular seis meses. Los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores del factor Xa y la trombina) son atractivos porque no requieren vigilancia estrecha del tiempo de protrombina y los factores dietéticos no los alteran. Sin embargo, los datos sobre su empleo en pacientes con cáncer aún no están maduros. Los individuos con cáncer que se someten a una intervención quirúrgica mayor son elegibles para el empleo profiláctico de heparina o de medias/pantalones neumáticos. En las pacientes con cáncer de mama con tratamiento de quimioterapia y en los individuos con catéteres permanentes también se valora el tratamiento profiláctico. Las guías recomiendan que los pacientes con cáncer hospitalizados y quienes reciben análogos de talidomida reciban profilaxis con heparina de bajo peso molecular o con ácido acetilsalicílico en dosis bajas. La profilaxis sistemática durante la quimioterapia es motivo de controversia y no la recomienda la *American Society of Clinical Oncology*.

EFECTOS REMOTOS DIVERSOS DEL CÁNCER

Los pacientes con cáncer pueden desarrollar trastornos autoinmunitarios paraneoplásicos (p. ej., trombocitopenia) y disfunción de órganos sin invasión ni compromiso directo por el cáncer (entre las más frecuentes están las alteraciones reumatológicas y renales). La patogenia de estos trastornos no se conoce, pero a menudo los trastornos regresan si se extirpa o se trata con éxito el tumor.

Los síndromes paraneoplásicos cutáneos se exponen en el capítulo 54. Los síndromes neurológicos paraneoplásicos se describen en el capítulo 90.

LECTURAS ADICIONALES

CHONG WH *et al.*: Tumor-induced osteomalacia. Endocr Relat Cancer 18: R53, 2012.

DE GROOT JWB *et al.*: Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: A review of the literature including two new cases. Endocr Relat Cancer 14: 979, 2007.

ELLISON DH, BERL T: The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 356:2064, 2007.

ISIDORI AM *et al.*: The ectopic adrenocorticotropin syndrome: Clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 91:371, 2006.

JONES PA, BAYLIN SB: The fundamental role of epigenetic events in cancer. Nat Rev Genet 3:415, 2002.

Biblioteca Médica Virtual

LIN RJ *et al.*: Paraneoplastic thrombocytosis: The secrets of tumor self-promotion. Blood 124:184, 2014.
MUNDY GR, EDWARDS JR: PTH-related peptide (PTHrP) in hypercalcemia. J Am Soc Nephrol 19:672, 2008.
RIKHOF B *et al.*: The insulin-like growth factor system and sarcomas. J Pathol 217:469, 2009.
SHAIKH A *et al.*: Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. Pediatr Nephrol 23:1203, 2008.
STEWART AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352:373, 2005.

90 Síndromes neurológicos paraneoplásicos y encefalitis autoinmunitarias

Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

Los trastornos neurológicos paraneoplásicos (PND, *paraneoplastic neurologic disorders*) son síndromes vinculados con cánceres que pueden afectar cualesquiera parte del sistema nervioso (cuadro 90-1). Constituyen efectos remotos de la neoplasia, causados por mecanismos diferentes de las metástasis o por cualesquiera de las complicaciones del cáncer como coagulopatías, apoplejía, cuadros metabólicos y nutricionales, infecciones y reacciones adversas al tratamiento antineoplásico. En 60% de los afectados, los síntomas neurológicos surgen antes de que se diagnostique el cáncer. En forma global, los PND clínicamente incapacitantes se observan en 0.5 a 1% de todos los pacientes con cáncer, pero pueden aparecer en 2 a 3% de quienes tienen un neuroblastoma o un cáncer pulmonar microcítico (SCLC, *small-cell lung cancer*) y en 30 a 50% de las personas con timoma o mieloma esclerótico.

PATOGENIA

Casi todos los PND son mediados por respuestas inmunitarias desencadenadas por la expresión tumoral de proteínas neuronales (antígenos onconeuronales). En los PND del sistema nervioso central (SNC) se han identificado una diversidad de respuestas inmunitarias vinculadas con anticuerpos (cuadro 90-2). Estos últimos reaccionan con la neoplasia y su detección en el suero o el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite pronosticar la presencia de cáncer. Cuando los antígenos son intracelulares, muchos síndromes se asocian a infiltrados extensos de linfocitos T CD4+ y CD8+, activación de la microglia, gliosis y pérdida neuronal variable. Los linfocitos T infiltrantes suelen estar en contacto cercano con neuronas que terminarán por degenerar, lo cual sugiere una participación patogénica primaria. La citotoxicidad mediada por los linfocitos T podría contribuir de manera directa a la apoptosis mencionada. De todo lo expuesto se deduce que los mecanismos inmunitarios humoral y celular son importantes en la patogenia de muchos PND. Es posible que esta inmunopatogenia compleja explique la resistencia de muchos de estos trastornos al tratamiento.

A diferencia de las enfermedades asociadas a respuestas inmunitarias contra antígenos intracelulares, las que son producidas por anticuerpos contra antígenos expresados en la superficie de las neuronas del SNC o en las sinapsis neuromusculares responden mejor a la inmunoterapia (cuadro 90-3, fig. 90-1). Estas enfermedades se acompañan o no de cáncer y se observan tanto en niños como en adultos jóvenes; además cada vez existe más evidencia demostrando que son gobernadas por anticuerpos.

Es probable que otros PND sean mediados por mecanismos inmunitarios, aunque se desconocen sus antígenos; comprenden varios síndromes de neuropatías y miopatías inflamatorias. Además, muchos individuos con síndromes de PND típicos no muestran anticuerpos en el suero.

En lo que toca a otros PND, no se conoce en absoluto su causa; incluyen, entre otros, algunas neuropatías que surgen en las fases terminales del cáncer y otras vinculadas con discrasias de células plasmáticas o linfomas sin manifestaciones de infiltrados inflamatorios ni depósitos de inmunoglobulinas, crioglobulinas o amiloide.

CUADRO 90-1 Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso

SÍNDROMES CLÁSICOS: POR LO GENERAL ACOMPAÑAN A UN CÁNCER	SÍNDROMES NO CLÁSICOS: NO SIEMPRE ACOMPAÑAN A UN CÁNCER
Encefalomielitis	Encefalitis del tronco del encéfalo
Encefalitis límbica	Síndrome de la persona rígida
Degeneración cerebelosa (adultos)	Encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclono
Opsoclono-mioclono	Mielopatía necrosante
Neuropatía sensitiva subaguda	Enfermedades de la neurona motora
Paresia digestiva o pseudoobstrucción	Síndrome de Guillain-Barré
Dermatomiositis (adultos)	Neuropatías sensitivomotoras mixtas subagudas y crónicas
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Neuropatías por discrasias de células plasmáticas y linfoma
Retinopatía relacionada con cáncer o melanoma	Vasculitis nerviosa
	Neuropatía autonómica pura
	Miopatía necrosante aguda
	Polimiositis
	Neuropatía óptica
	BDUMP
	Hiperexcitabilidad de nervios periféricos (neuromiotonía)
	Miastenia grave

BDUMP, proliferación uveal melanocítica bilateral y difusa (*bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation*).

CUADRO 90-2 Anticuerpos contra antígenos intracelulares y síndromes y neoplasias malignas asociados

ANTICUERPO	SÍNDROMES NEUROLÓGICOS ASOCIADOS	NEOPLASIAS MALIGNAS ASOCIADAS
Contra Hu (ANNA1)	Encefalomielitis, neuronopatía sensitiva subaguda	SCLC
Contra Yo (PCA1)	Degeneración del cerebelo	De ovario y mama
Contra Ri (ANNA2)	Degeneración del cerebelo, opsoclono, encefalitis del tronco encefálico	De mama, ginecológica, SCLC
Contra CRMP5 (CV2)	Encefalomielitis, corea, neuritis óptica, uveítis, neuropatía periférica	SCLC, timoma, otras
Contra proteínas Ma	Encefalitis límbica, hipotalámica, tronco del encéfalo	Testicular (Ma2), otras (Ma)
Contra anfisifina[a]	Síndrome de hombre rígido, encefalomielitis	De mama, SCLC
Recoverina, anticuerpos contra células bipolares, otros[b]	Retinopatía relacionada con cáncer (CAR) Retinopatía relacionada con melanoma (MAR)	SCLC (CAR) Melanoma (MAR)
Contra GAD	Síndrome de la persona rígida, síndrome cerebeloso, encefalitis límbica	Pocas veces se relaciona con tumores (timoma y varios cánceres)

[a] Es probable que la anfifisina se exponga a la superficie celular durante la endocitosis de vesículas sinápticas. [b] Se han identificado diversos antígenos destinatarios.
CRMP (*collapsing response-mediator protein*), proteína mediadora de la respuesta colapsante; SCLC (*small cell lung cancer*), cáncer pulmonar microcítico.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastornos neurológicos paraneoplásicos

Tres conceptos principales son importantes para el diagnóstico y tratamiento de los PND. En primer lugar, con frecuencia los síntomas aparecen antes de encontrar un tumor. En segundo lugar, el síndrome neurológico avanza con rapidez y causa deficiencias pronunciadas en un periodo corto y en tercer lugar, se ha demostrado que la contención inmediata del tumor mejora el resultado neurológico. Por tanto, el interés principal del médico sería identificar de inmediato un trastorno como paraneoplásico para detectar y combatir el tumor.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 90-3 Anticuerpos contra antígenos expresados en la superficie celular o en la sinapsis, síndromes y tumores afines

ANTICUERPO	SÍNDROME NEUROLÓGICO	TIPO DE TUMOR AFÍN
Anti-AChR (músculo)[a]	Miastenia grave	Timoma
Anti-AChR (neuronal)[a]	Ganglionopatía autónoma	SCLC
Anti-VGCC[a]	LEMS, degeneración cerebelosa	SCLC
Anti-NMDAR[a]	Encefalitis anti-NMDAR	Teratoma en mujeres jóvenes (los niños y hombres rara vez tienen tumores)
Anti-LGI1[b]	Encefalitis límbica, hiponatremia, convulsiones tónicas o distónicas faciobraquiales	Rara vez timoma
Anti-Caspr2[a]	Síndrome de Morvan, neuromiotonía, encefalitis límbica	Timoma, cáncer de próstata
Anti-$GABA_B$ R[c]	Encefalitis límbica, convulsiones	SCLC, neuroendocrino
Anti-$GABA_A$ R[a]	Encefalitis con convulsiones y estado epiléptico; menos frecuente opsoclono y síndrome de la persona rígida	Timoma en ~30% de los pacientes
Anti-AMPAR[a]	Encefalitis límbica con recaídas	SCLC, timoma, mama
Receptor de glicina	Encefalomielitis con rigidez, síndrome de la persona rígida	Rara vez timoma, cáncer de pulmón, linfoma de Hodgkin
Anti-DPPX[a]	Agitación, mioclono, temblor, convulsiones, hiperekplexia, encefalomielitis con rigidez	Sin cáncer, pero frecuentemente diarrea o caquexia sugestiva de paraneoplasia
Anti-neurexina 3	Encefalitis autoinmunitaria sin rasgos distintivos	Sin relación con cáncer
Anti-dopamina-2R	Encefalitis de ganglios basales	Sin relación con cáncer
Anti-Tr (DNER)	Síndrome cerebelar	Linfoma de Hodgkin o sin tumor
Anti-mGluR1	Síndrome cerebeloso	Linfoma de Hodgkin o sin tumor
Anti-mGluR5	Encefalitis autoinmunitaria sin rasgos distintivos	Linfoma de Hodgkin o sin tumor
IgLON5	Trastorno del sueño NREM y REM y disfunción del tallo encefálico	Sin relación con tumor

[a] Ya se demostró la función patogénica directa de estos anticuerpos en neuronas cultivadas o modelos animales. [b] Antiguamente llamados anticuerpos contra conductos de potasio regulados por voltaje (VGKC), actualmente bajo el término proteínas del complejo VGKC. Es importante señalar que la importancia de los anticuerpos contra las proteínas del complejo VGKC fuera de LGI1 y Caspr2 se desconoce (los antígenos se desconocen y la respuesta a la inmunoterapia es variable). [c] Fuerte sospecha que estos anticuerpos son patógenos.

AChR, receptor de acetilcolina; AMPAR, receptor de α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-ácido propiónico; Caspr2, similar a proteína 2 vinculada a contactina; DNER, receptor relacionado con el factor de crecimiento epidérmico semejante a delta/muesca; DPPX, proteína 6 similar a dipeptidil-peptidasa; $GABA_BR$, receptor B de ácido γ-aminobutírico; GAD, descarboxilasa de ácido glutámico; mGluR, receptor metabotrópico para glutamato; LEMS, síndrome miasténico de Lambert-Eaton; LGI1, rica en leucina desactivada por glioma 1; NMDAR, receptor de *N*-metil aspartato; NREM, no de movimientos oculares rápidos; PERM, encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclono; REM, movimientos oculares rápidos; SCLC, cáncer pulmonar microcítico; VGCC canal del calcio regulado por voltaje.

PND DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y DE LOS GANGLIOS DE LAS RAÍCES DORSALES

Cuando los síntomas afectan el encéfalo, la médula espinal o los ganglios de las raíces dorsales, la sospecha de PND suele basarse en una combinación de datos clínicos, radiológicos y en el LCR. La presencia de anticuerpos antineuronales (cuadros 90-2 y 90-3) ayuda al diagnóstico, pero sólo 60-70% de los PND del SNC y <20% de los del sistema nervioso periférico exhiben anticuerpos antineuronales o de la unión neuromuscular que se pueden utilizar como herramienta diagnóstica.

La MRI y el análisis de LCR son importantes para descartar diversas complicaciones neurológicas por la diseminación directa del cáncer, especialmente metástasis y trastorno leptomeníngeo. En la mayor parte de los PND, los resultados de la resonancia magnética son inespecíficos. La encefalitis límbica paraneoplásica por lo general exhibe anormalidades características en la MRI en las regiones mediales de lóbulos temporales (véase más adelante), pero estos hallazgos también se observan en otras enfermedades (p. ej., encefalitis límbica autoinmunitaria no paraneoplásica y encefalitis por herpesvirus humano tipo 6 [HHV-6]) **(fig. 90-2)**. Las características del LCR de los pacientes con PND del SNC o los ganglios de las raíces dorsales son pleocitosis leve a moderada (<200 mononucleares, principalmente linfocitos), proteínas elevadas y presencia variable de bandas oligoclonales. No existen pruebas electrofisiológicas específicas que permitan diagnosticar PND. Además, a menudo es difícil obtener una biopsia del tejido enfermo y aunque es útil para descartar otras enfermedades (p. ej., metástasis), los hallazgos patológicos no son específicos de PND.

PND DE NERVIOS Y MÚSCULOS

Si los síntomas se localizan en nervios periféricos, unión neuromuscular o músculo, suele establecerse el diagnóstico de un PND específico sobre bases clínicas, electrofisiológicas y patológicas. Los datos de la anamnesis, los síntomas (como anorexia y pérdida de peso) y el tipo de síndrome son los elementos que rigen la selección de estudios de diagnóstico y los esfuerzos necesarios para demostrar la presencia de una neoplasia. Por ejemplo, el vínculo frecuente entre el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*) y el cáncer pulmonar microcítico (SCLC) debe conducir a la práctica de una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax y de abdomen o a una tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) corporal total y, si sus resultados son negativos, se repetirán las pruebas de manera periódica en busca del tumor durante tres años, como mínimo, después del diagnóstico neurológico. Por el contrario, el vínculo poco frecuente de la polimiositis con el cáncer pone en tela de juicio la necesidad de repetir las exploraciones en tal situación. Hay que pensar en la práctica de estudios de inmunofijación en suero y orina en personas con neuropatía periférica de causa desconocida; la detección de una gammapatía monoclonal sugiere la necesidad de practicar más estudios para identificar un cáncer de linfocitos B o células plasmáticas. En las neuropatías paraneoplásicas, los anticuerpos antineuronales que son útiles para el diagnóstico son sólo los CRMP5 y los contra Hu (ANNA1).

En lo que se refiere a todos los tipos de PND, si no se detectan anticuerpos antineuronales, el diagnóstico dependerá de la demostración del cáncer y de la exclusión de otros trastornos neurológicos vinculados con él o independientes. Las PET combinadas con CT suelen identificar tumores que no se habían detectado con otros métodos. La ecografía y CT o MRI del abdomen y pelvis revelan en ocasiones bultos que no se pueden detectar por medio de PET en los tumores de células germinativas de los testículos y teratomas de ovario.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS ESPECÍFICOS

ENCEFALOMIELITIS PARANEOPLÁSICA Y ENCEFALITIS FOCAL CON ANTICUERPOS CONTRA PROTEÍNAS NEURONALES INTRACELULARES

El término *encefalomielitis* describe un cuadro inflamatorio con ataque multifocal del sistema nervioso que comprende encéfalo, tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal. Suele acompañarse de disfunción de ganglios de las raíces dorsales y del sistema autónomo. En lo que toca a un paciente en particular, el cuadro clínico depende de la zona o zonas predominantemente afectadas, pero la arquitectura histopatológica casi siempre denota anomalías que rebasan las regiones sintomáticas. Varios síndromes clinicopatológicos pueden surgir a veces solos o en combinación: 1) *encefalitis cortical*, cuyo cuadro inicial puede ser el de una "epilepsia parcial continua"; 2) *encefalitis límbica*, que se caracteriza por confusión, depresión, agitación, ansiedad, déficit intenso de la memoria a corto plazo, crisis parciales complejas y algunas veces demencia (en la MRI, casi siempre se advierten anomalías unilaterales o bilaterales en la mitad interna del lóbulo temporal que se identifican mejor en las secuencias T2 y secuencias en recuperación de inversión atenuada por líquido); 3) *encefalitis del tronco del encéfalo* que origina trastornos de los movimientos oculares (nistagmo, opsoclono, paresia supranuclear o nuclear), paresias de pares craneales, disartria, disfagia y disfunción central del sistema autónomo; 4) *marcha cerebelosa y ataxia de extremidades*; 5) *mielitis*, que puede originar síntomas de motoneurona superior o inferior, mioclono, rigidez muscular y espasmos, y 6) *disfunción del sistema autónomo*, por la afectación del neuroeje en múltiples niveles, incluidos hipotálamo, tronco del encéfalo y nervios del sistema

Biblioteca Médica Virtual

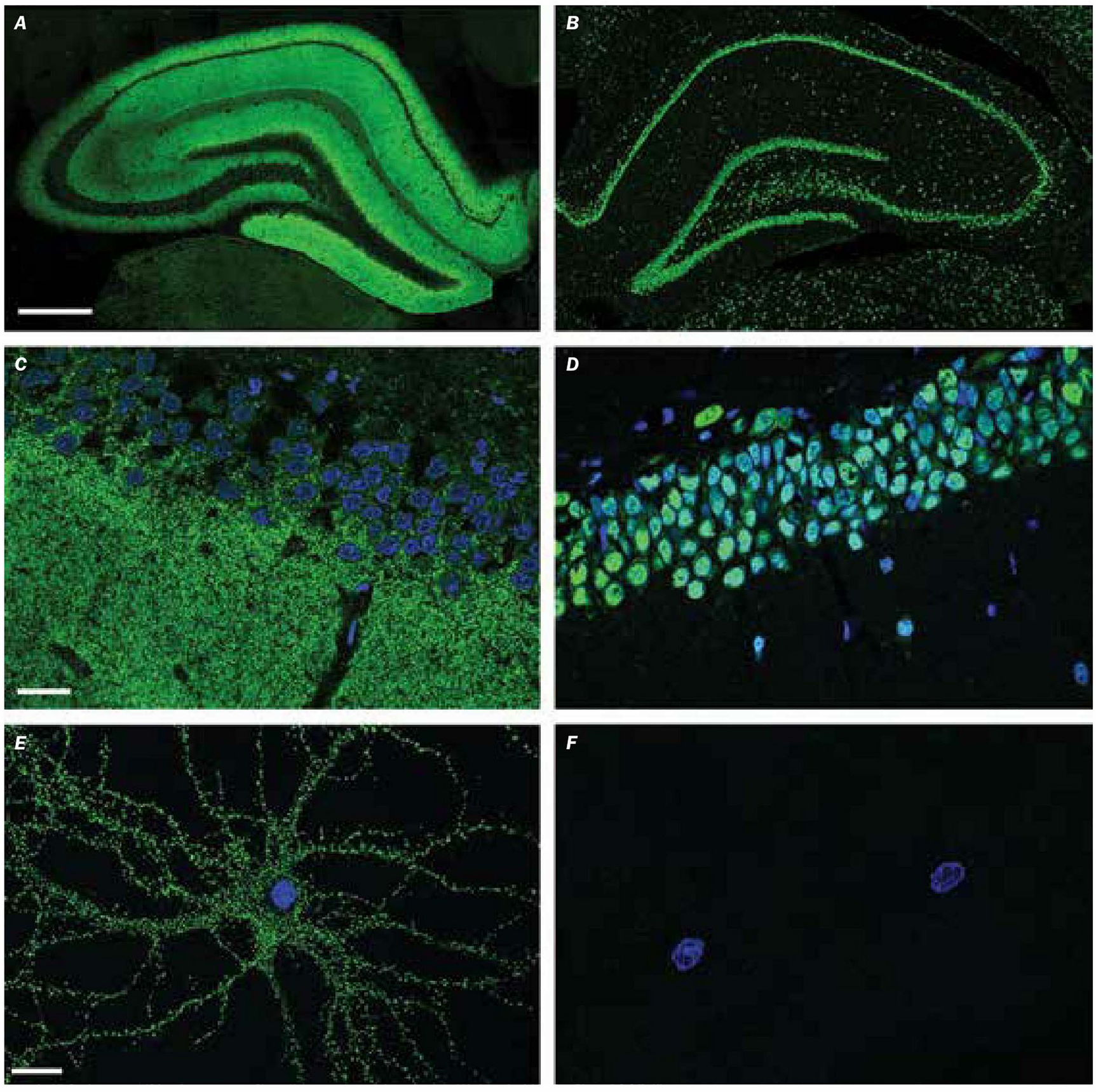


FIGURA 90-1 Comparación de la reactividad cerebral y neuronal de anticuerpos contra una superficie celular neuronal y un antígeno intracelular. Corte coronal de hipocampo de rata con marca inmunitaria, con anticuerpos contra un antígeno superficial celular (*N*-metil-D-aspartato, receptor NMDA) de un paciente con encefalitis por anticuerpos contra receptor NMDA (***A***), comparado con los anticuerpos contra un antígeno intracelular (Hu) de un paciente con cáncer y encefalitis paraneoplásica (***B***). La magnificación de la reactividad se muestra en ***C*** y ***D***, respectivamente. En comparación con los anticuerpos contra el receptor NMDA que muestran reactividad intensa con el neuropilo del hipocampo, los anticuerpos contra Hu sólo muestran reactividad intracelular después de la permeabilización del tejido. En cultivos de neuronas de hipocampo de rata disociadas, sólo los anticuerpos contra el receptor NMDA reaccionan con el antígeno en neuronas vivas no permeabilizadas (***E***). Los anticuerpos contra Hu no llegan a su objetivo antigénico intracelular en las neuronas vivas (***F***). Barras de escala: A, B = 500 μm; C, D = 20 μm; E, F = 10 μm. *(Tomada con autorización a partir de J Dalmau et al.: Physiol Rev 97:839,2017.)*

autónomo (véase Neuropatías periféricas paraneoplásicas, más adelante). Causas frecuentes de fallecimiento en individuos con encefalomielitis son arritmias cardiacas, hipotensión postural o hipoventilación central.

La encefalomielitis paraneoplásica y la encefalitis focal por lo común acompañan al SCLC, pero su presencia también se ha señalado con otras muchas neoplasias malignas. Los sujetos con SCLC y estos síndromes suelen tener anticuerpos contra Hu en el suero y en el LCR. Los anticuerpos contra CRMP5 por lo regular aparecen con menor frecuencia; algunos de estos pacientes presentarán al final corea, uveítis o neuritis óptica. Los anticuerpos contra proteínas Ma se asocian a encefalitis límbica, hipotalámica y del tronco del encéfalo y en ocasiones a síntomas cerebelosos; algunos pacientes padecen hipersomnia, cataplejía e hipocinesia grave. Las anomalías de MRI son frecuentes e incluyen las descritas en la encefalitis límbica y la afectación variable del hipotálamo, de los ganglios basales o de la porción superior del tronco del encéfalo. Las asociaciones oncológicas de estos anticuerpos se muestran en el cuadro 90-2.

TRATAMIENTO

Encefalitis focal y encefalomielitis

La mayor parte de los tipos de encefalitis y encefalomielitis paraneoplásicas en las que los antígenos son intracelulares responden poco al tratamiento. En ocasiones puede ocurrir estabilización de los síntomas o mejoría neurológica parcial, en particular si hay respuesta satisfactoria al tratamiento del tumor. No hay estudios de tratamiento con grupo testigo, pero muchos reportes y la opinión de los expertos sugieren que casi siempre fallan los tratamientos enfocados en eliminar anticuerpos contra antígenos intracelulares, como la inmunoglobulina intravenosa (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) o la plasmaféresis. La principal preocupación debe ser tratar el tumor y considerar las inmunoterapias, como la ciclofosfamida o el tacrolimús, enfocadas en controlar las respuestas de las células T citotóxicas. Cerca de 30% de los pacientes con encefalitis asociada a anticuerpos contra Ma2 responde al tratamiento del tumor (por lo general se trata de una neoplasia testicular de células germinativas) e inmunoterapia.

ENCEFALITIS CON ANTICUERPOS CONTRA LA SUPERFICIE CELULAR O PROTEÍNAS SINÁPTICAS (CUADRO 90-3)

Estas enfermedades son importantes por: 1) se acompañan o no de un tumor, 2) algunos síndromes predominan en adultos jóvenes y niños y, 3) no obstante la gravedad de los síntomas los pacientes casi siempre responden al tratamiento del tumor, cuando se encuentra y a inmunoterapia (p. ej., glucocorticoides, IVIg, plasmaféresis, rituximab o ciclofosfamida).

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 90-2 Secuencias de MRI de recuperación de inversión atenuada por líquido de un paciente con encefalitis límbica y anticuerpos contra LGL1. Obsérvese la hiperintensidad anormal que afecta las porciones internas de los lóbulos temporales.

La *encefalitis por anticuerpos contra receptores de* N-*metil-*D*-aspartato (NMDA)* (fig 90-1) predomina en mujeres jóvenes y niños pero también se observa en hombres y ancianos de ambos sexos. El trastorno tiene un patrón característico de progresión sintomática que incluye un periodo prodrómico semejante a un proceso viral, seguido en unos cuantos días por el inicio de síntomas psiquiátricos graves, disfunción del sueño (casi siempre insomnio), disminución de la comunicación verbal, pérdida de la memoria, convulsiones, descenso del nivel de conciencia, movimientos anormales (discinesias bucofaciales, de extremidades y del tronco, posturas distónicas), inestabilidad autonómica e hipoventilación frecuente. En 4% de los pacientes se observan episodios monosintomáticos, como psicosis pura. Entre 12 y 24% de los pacientes sufre recaídas clínicas (12% durante los primeros dos años después del cuadro inicial). La mayoría exhibe síntesis intratecal de anticuerpos, probablemente por las células plasmáticas que infiltran el cerebro y las meninges **(fig. 90-3*A*)**. Este síndrome con frecuencia se confunde con una encefalitis viral o idiopática, síndrome neuroléptico maligno o encefalitis letárgica y muchos pacientes al principio son valorados por un psiquiatra por sospecha de psicosis aguda. La detección de un teratoma concomitante depende de la edad y el género: 46% de las mujeres de 12 años o más tiene teratomas ováricos unilaterales o bilaterales, mientras que menos de 7% de las niñas menores de 12 años exhibe un teratoma **(fig. 90-3*B*)**. En los hombres rara vez se detecta un tumor. Después de los 45 años predominan los pacientes varones; cerca de 20% de éstos padece tumores (p. ej., cáncer de mama, ovario o pulmón).

Cerca del 20% de los pacientes con encefalitis por herpes simple desarrolla una forma de encefalitis autoinmunitaria que en los niños suele acompañarse de movimientos anormales (coreoatetosis posterior a encefalitis por herpes simple) y en adultos con síntomas cognitivos y psiquiátricos. Este trastorno se desarrolla unas cuantas semanas después de la resolución de la enfermedad viral, se relaciona con la síntesis nueva de anticuerpos contra el receptor NMDA y otras proteínas de la superficie celular neuronal y por lo general responde menos a la inmunoterapia que la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA.

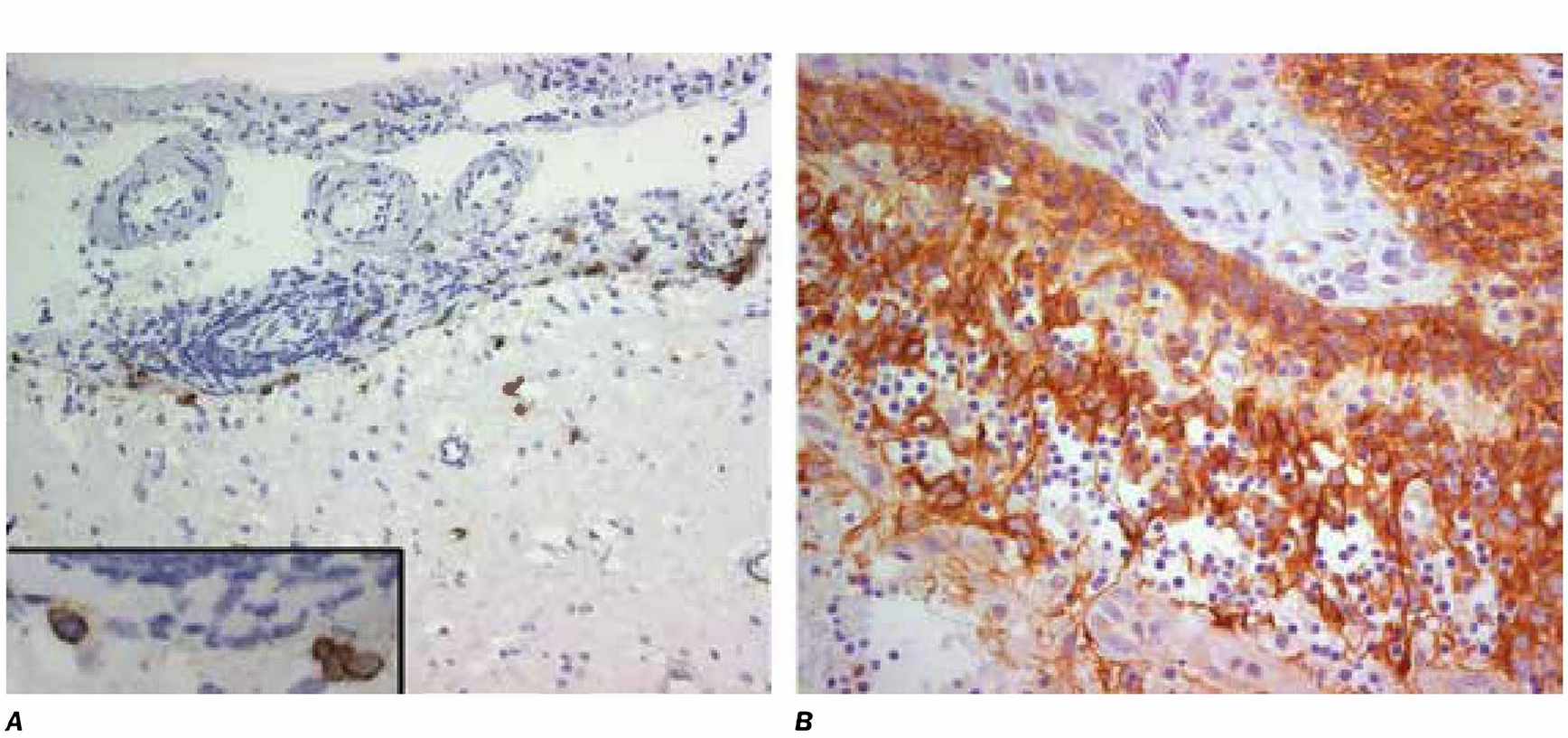
La *encefalitis por anticuerpos 1 ricos en leucina desactivados por glioma* (*LGI1*) predomina en mayores de 50 años (65% hombres) y con frecuencia se acompaña de déficit de la memoria y convulsiones (encefalopatía límbica) además de hiponatremia y disfunción del sueño. En unos pocos pacientes la encefalitis es precedida o se acompaña de movimientos semejantes a mioclonías llamados crisis distónicas o tónicas fasciobraquiales. En menos de 10% de los pacientes se observa un timoma.

La *encefalitis con anticuerpos contra la proteína relacionada con contactina 2* (*Caspr2, contactin-associated protein-like 2*) predomina en pacientes >50 años de edad y se relaciona con el síndrome de Morvan (encefalitis, insomnio, confusión, alucinaciones, disfunción autonómica y neuromiotonía) o una forma de encefalitis con tres o más de los siguientes síntomas centrales: encefalopatía, síntomas cerebelosos, hiperexcitabilidad del sistema nervioso periférico, disautonomía, insomnio, dolor neuropático o pérdida de peso. Cerca del 20% de los pacientes tiene un timoma; en personas con síndrome de Morvan, la frecuencia de timomas parece mayor.

La *encefalitis por anticuerpos contra receptores de ácido γ-aminobutírico tipo B* ($GABA_B$) casi siempre se acompaña de encefalitis límbica y convulsiones. En algunos casos raros el paciente padece síntomas cerebelosos y opsoclono. En 50% de los pacientes se observa SCLC o un tumor neuroendocrino de pulmón. Los pacientes pueden tener anticuerpos adicionales contra descarboxilasa de ácido glutámico (GAD), cuya importancia se desconoce. En estos individuos a menudo se detectan otros anticuerpos contra proteínas no neuronales, así como en los pacientes con anticuerpos contra receptores de α-amino-3-hidroxi-5-metilsoxasol-4-ácido propiónico (AMPA), lo que indica una tendencia hacia la autoinmunidad.

La *encefalitis con anticuerpos contra el receptor* $GABA_A$ puede afectar a niños y adultos y se acompaña con convulsiones prominentes y estado epiléptico, que a menudo requiere coma farmacológico. En casi 80% de los pacientes, la MRI cerebral muestra anormalidades T2/FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery,* recuperación de inversión atenuada por líquido) multifocales, asincrónicas, corticales y subcorticales que afectan sobre todo los lóbulos temporal y frontal, aunque también los ganglios basales y otras regiones **(fig. 90-4)**. En la mayoría de los pacientes no existe un tumor de fondo, pero algunos poseen un timoma.

La *encefalitis por anticuerpos contra receptores de AMPA* se observa en mujeres de edad madura que manifiestan disfunción límbica aguda o, con menos frecuencia, síntomas psiquiátricos prominentes; en 70% de estas



A ***B***

FIGURA 90-3 Hallazgos patológicos en la encefalitis por anticuerpos contra receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Infiltrados de células plasmáticas (células color café; teñidas para CD138) en las meninges y cerebro de un paciente (***A***); el recuadro es la amplificación de algunas células plasmáticas. (***B***) Neuronas y procesos neuronales en el teratoma de un paciente (células color café; teñidas con MAP2); estas neuronas expresan receptores NMDA (que no se muestran). *(Tomada de E Martínez-Hernández et al.: Neurology 77:589, 2011, con autorización.)*

Biblioteca Médica Virtual

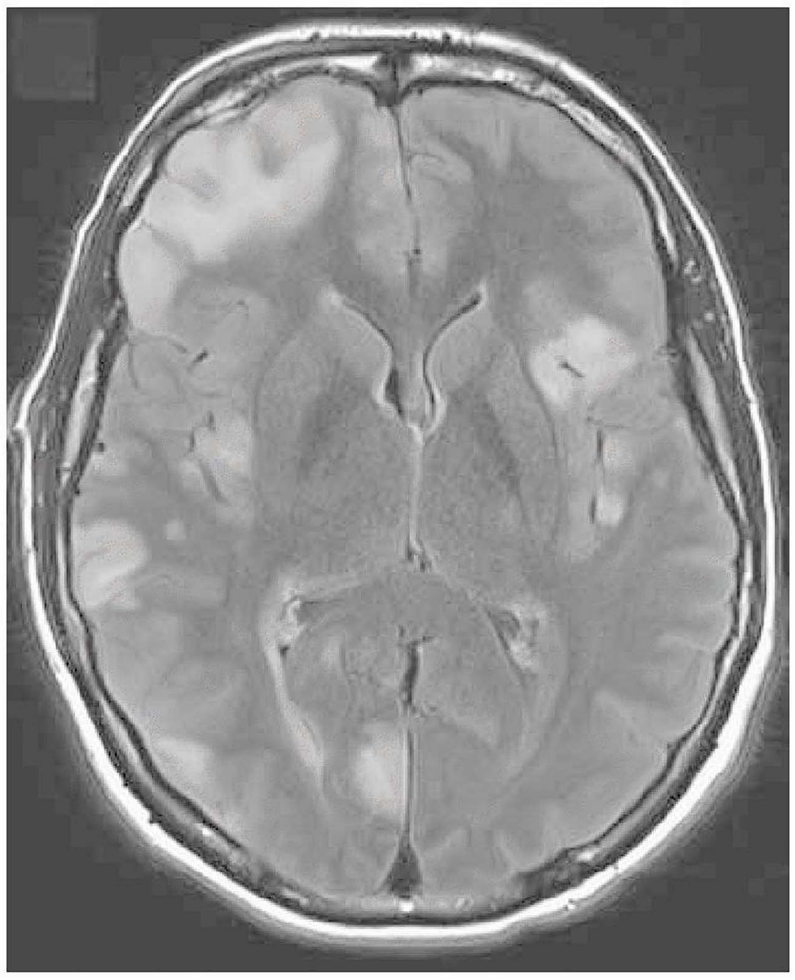


FIGURA 90-4 Imagen por resonancia magnética con secuencia de recuperación de inversión atenuada por líquido de un paciente con encefalitis autoinmunitaria y anticuerpos contra el receptor $GABA_A$. Nótese la hiperintensidad anormal en las regiones cerebrales cortical y subcortical, con predominio en los lóbulos frontal y temporal. *(Reimpresa con autorización a partir de M Spatola et al.: Neurology 88:1012, 2017.)*

pacientes se detecta un tumor de fondo en pulmón, mama o timo. Puede haber recaídas neurológicas, que también responden a la inmunoterapia y no necesariamente están ligadas a un tumor recurrente.

La *encefalitis por anticuerpos contra receptores de glicina* (*GlyR*) se ha descrito en adultos con encefalomielitis progresiva, rigidez y mioclono (PERM) y un espectro sintomático de persona rígida (con o sin anticuerpos contra GAD). Esta enfermedad por lo general es independiente de un tumor, pero en algunos pacientes se observa cáncer pulmonar, timoma o linfoma de Hodgkin.

La *encefalitis por anticuerpos antiproteína 6 similar a dipeptidil-peptidasa* (*o DPPX*) provoca síntomas de hiperexcitación del SNC como agitación, alucinaciones, delirio paranoide, temblor, mioclono, nistagmo, convulsiones y en ocasiones hiperekplexia. En algunos pacientes se observa encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclono. La diarrea, otros síntomas digestivos y el adelgazamiento pronunciado a menudo sugieren la presencia de un tumor de fondo, pero no se ha identificado ninguna.

La *encefalitis con anticuerpos contra el receptor 5 metabotrópico para glutamato* (*mGluR5*) se caracteriza por el desarrollo de encefalopatía relacionada con linfoma de Hodgkin (síndrome de Ophelia). Los pacientes muestran confusión, agitación, pérdida de la memoria, delirio, ideas paranoides, alucinaciones, psicosis o convulsiones que responden muy bien a la inmunoterapia y al tratamiento del tumor.

La *encefalitis con anticuerpos contra la neurexina* 3α no tiene manifestaciones clínicas distintivas; la experiencia es limitada y el trastorno no parece relacionarse con el cáncer.

La *encefalitis con anticuerpos contra el receptor 2 para dopamina* se ha informado en algunos pacientes con movimientos anormales, trastorno de la marcha, síntomas psiquiátricos y evidencia de encefalitis de ganglios basales. El trastorno es poco común y no parece vincularse con el cáncer.

La *enfermedad de anticuerpos contra IgLON5* es una encefalopatía crónica o subaguda que por lo general se relaciona con parasomnia del sueño no REM (*rapid eye movements*) y REM, disfunción del tallo encefálico, dificultad para respirar y apnea obstructiva del sueño. No se relaciona con cáncer, pero tiene un marcado vínculo con HLA-DRB*10:01 y HLA-DQB1*05:01. La respuesta a la inmunoterapia es deficiente. Los estudios neuropatológicos muestran una taupatía neuronal con predominio del compromiso en el hipotálamo y el tegmento del tallo encefálico.

Excepto por los pacientes con enfermedad por anticuerpos contra IgLON5, que rara vez responden al tratamiento, la mayoría de aquellos con encefalopatías autoinmunitarias o paraneoplásicas relacionadas con anticuerpos contra proteínas de la superficie celular o la sinapsis responde a la inmunoterapia y al tratamiento del tumor (si es apropiado). Aunque no hay protocolos terapéuticos estandarizados, la estrategia más frecuente utiliza un incremento progresivo de la inmunoterapia, comienza con una combinación de glucocorticoides, IVIg o plasmaféresis y si no hay respuesta, avanza al rituximab o ciclofosfamida.

DEGENERACIÓN CEREBELOSA PARANEOPLÁSICA

Este trastorno suele ser antecedido por un periodo prodrómico que incluye a veces mareo, oscilopsia, visión borrosa o diplopía, náusea y vómito. Días o semanas después aparecen disartria, ataxia de la marcha y de las extremidades y disfagia variable. En la exploración física, en general se detecta nistagmo descendente y, en raras ocasiones, opsoclono. En ocasiones se observan, también, signos de disfunción, del tronco del encéfalo, extensión del dedo gordo o una neuropatía leve. En el comienzo de la evolución, los datos de la resonancia magnética suelen resultar normales. Más adelante, se observa atrofia del cerebelo. El trastorno es consecuencia de la degeneración extensa de las células de Purkinje, con afectación variable de otras neuronas de la corteza cerebelosa, núcleos profundos del cerebelo y haces espinocerebelosos. Los tumores que con mayor frecuencia originan tal degeneración paraneoplásica son el SCLC, el cáncer de mama y ovario y el linfoma de Hodgkin.

Los anticuerpos contra Yo (PCA1) en pacientes con cánceres mamarios o ginecológicos casi siempre se relacionan con degeneración cerebelosa prominente o pura. Cualquiera de los anticuerpos y PND del SNC pueden relacionarse con un grado variable de disfunción cerebelosa, como se muestra en el cuadro 90-2. Varios reportes de casos individuales han descrito la mejoría neurológica después de extirpar el tumor, plasmaféresis, IVIg, ciclofosfamida, rituximab o glucocorticoides. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica y cualquiera de los anticuerpos mostrados en el cuadro 90-2 no mejora con el tratamiento.

También puede haber un síndrome cerebeloso con anticuerpos contra proteínas superficiales celulares o sinápticas, incluidos los conductos del calcio activados por voltaje tipo P/Q (VGCC, *voltage-gated calcium channels*), Tr (DNER) o mGluR1 (cuadro 90-3). La frecuencia y tipo de relación tumoral varía con el tipo de anticuerpo. El síndrome cerebeloso de pacientes con anticuerpos mGluR1 responde bien al tratamiento del tumor y a la inmunoterapia, mientras que el síndrome de pacientes con anticuerpos Tr o VGCC responde menos al tratamiento.

SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DE OPSOCLONO-MIOCLONO

El opsoclono es un trastorno del movimiento extraocular que se caracteriza por sacudidas caóticas involuntarias, que se producen en todas las direcciones de la mirada; suele acompañarse de mioclono y ataxia. La presencia de opsoclono-mioclono puede relacionarse con un cáncer o ser idiopática. Cuando la causa es paraneoplásica, los tumores que la originan por lo común son los de pulmones y mamas en los adultos, neuroblastoma en los niños y teratoma ovárico en mujeres jóvenes y adolescentes. No se ha definido el sustrato anatomopatológico del opsoclono-mioclono, pero hay estudios que sugieren que tiene que ver con la desinhibición del núcleo del fastigio del cerebelo. La mayoría de las personas no tiene anticuerpos contra neuronas detectables. Un subgrupo pequeño de individuos con ataxia, opsoclono y otros trastornos de los movimientos oculares terminan por desarrollar anticuerpos contra Ri; en casos raros también se identifican rigidez muscular, espasmos laríngeos y disfunción del sistema autónomo. Los tumores que con mayor frecuencia ocasionan el cuadro en los síndromes relacionados con anticuerpos contra Ri es el cáncer de mama y de ovario. Si el tratamiento de la neoplasia no es satisfactorio, el síndrome en los adultos suele evolucionar hasta la aparición de encefalopatía, coma y muerte. Además del tratamiento del tumor, los síntomas pueden mejorar con inmunoterapia (glucocorticoides, plasmaféresis o IVIg).

Por lo menos 50% de los niños con opsoclono-mioclono tiene un neuroblastoma subyacente. Síntomas frecuentes son hipotonía, ataxia, cambios conductuales e irritabilidad. Los síntomas neurológicos a menudo mejoran con el tratamiento del tumor y glucocorticoides, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), plasmaféresis, IVIg, rituximab o ciclofosfamida. Muchos pacientes sufren retraso psicomotor y conductual, así como problemas del sueño.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DE LA MÉDULA ESPINAL

El número de informes de síndromes de este tipo, como la *neuronopatía motora subaguda* y la *mielopatía necrosante aguda*, ha descendido en años recientes. Esto podría representar una disminución verdadera de su incidencia porque las intervenciones oncológicas son mejores y rápidas o quizá se deba a la identificación de causas no paraneoplásicas. Algunos

Biblioteca Médica Virtual

pacientes con cáncer terminan por mostrar *disfunción de motoneurona superior, inferior* o ambas, que se asemeja a la esclerosis lateral amiotrófica. No es claro si los trastornos en cuestión tienen una causa paraneoplásica o sólo coinciden con la presencia de cáncer. Se han publicado algunos casos de pacientes con disfunción de motoneurona que mostraron mejoría neurológica después del tratamiento antineoplásico. Habrá que emprender la búsqueda de un linfoma en los individuos con un síndrome de motoneurona en quienes se identifique una proteína monoclonal en el suero o el LCR.

La *mielitis paraneoplásica* puede surgir al principio con síntomas de la motoneurona superior o inferior, mioclono segmentario y rigidez y puede ser la primera manifestación de encefalomielitis. *La neuromielitis óptica (NMO) con anticuerpos contra acuaporina 4* rara vez constituye una manifestación paraneoplásica de un cáncer.

SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DE LA PERSONA RÍGIDA

Este trastorno se caracteriza por rigidez muscular progresiva, rigidez y espasmos dolorosos desencadenados por estímulos auditivos, sensitivos o emocionales. La rigidez abarca principalmente a la porción inferior del tronco y las piernas, pero puede afectar a las extremidades superiores y el cuello. En ocasiones sólo afecta una extremidad (*síndrome de la extremidad rígida*). Los síntomas mejoran con el sueño y los anestésicos generales. Los estudios electrofisiológicos exhiben actividad continua de la unidad motora. Los anticuerpos asociados se dirigen contra las proteínas (GAD, anfifisina) que participan en la función de las sinapsis inhibidoras utilizando ácido γ-aminobutírico (GABA) o glicina como neurotransmisores. La presencia de anticuerpos contra anfifisina por lo general indica que el síndrome paraneoplásico está causado por el SCLC y cáncer de mama. Por el contrario, se observan anticuerpos contra GAD en algunos pacientes con cáncer, pero son mucho más frecuentes en las enfermedades no paraneoplásicas. En algunos pacientes con síndrome de la persona rígida aparecen anticuerpos contra GlyR, que también se detectan en pacientes con PERM **(fig. 90-5)**.

El tratamiento óptimo del síndrome de la persona rígida obliga a combatir el tumor primario, a administrar glucocorticoides y al uso sintomático de fármacos que mejoren la transmisión GABAérgica (diazepam, baclofeno, valproato sódico, tiagabina y vigabatrina). La IVIg y la plasmaféresis tienen efectividad transitoria en algunos pacientes y existen reportes de respuestas al rituximab en pacientes que no respondieron a otros tratamientos.

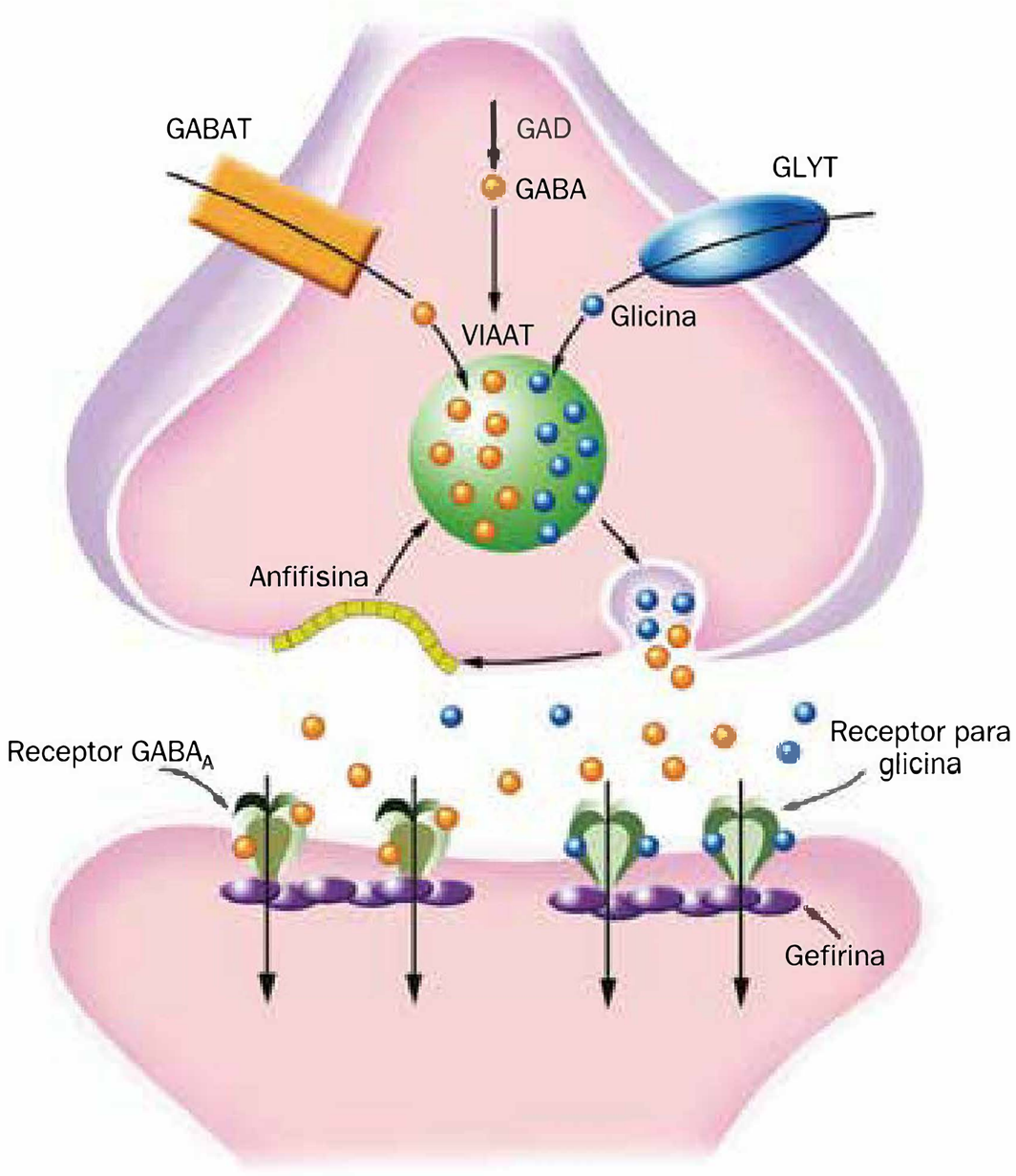


FIGURA 90-5 Autoanticuerpos en los trastornos del espectro de la persona rígida. Representación esquemática de una sinapsis inhibidora que incluye los tres objetivos principales de autoanticuerpos en pacientes con los trastornos del espectro de la persona rígida: las proteínas presinápticas GAD y anfifisina y el receptor postsináptico para glicina (GlyR). *(Tomada a partir de J Dalmau et al.: Physiol Rev 97:389, 2017.)*

NEURONOPATÍA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA O GANGLIONOPATÍA DE LA RAÍZ DORSAL

Este síndrome se caracteriza por deficiencias sensitivas que pueden ser simétricas o asimétricas, disestesias dolorosas, dolor radicular e hiporreflexia o arreflexia. Pueden ser afectadas todas las modalidades de la sensibilidad y cualquier zona del cuerpo, incluidas la cara y el tronco. Los sentidos especializados, como el gusto y el oído, también pueden resultar lesionados. Los estudios electrofisiológicos señalan disminución o ausencia de los potenciales de nervios sensoriales, aunque las velocidades de conducción motora son normales o casi normales. Los síntomas son consecuencia de un trastorno inflamatorio, tal vez mediado por mecanismos inmunitarios que afectan a los ganglios de las raíces dorsales, lo que origina pérdida neuronal y degeneración secundaria de los cordones posteriores de la médula espinal. Las raíces de nervios dorsales y con menor frecuencia las raíces nerviosas anteriores y los nervios periféricos también pueden estar afectados. Esta enfermedad a menudo precede o se asocia a la encefalomielitis y a la disfunción autónoma y se acompaña de las mismas características inmunológicas y oncológicas, es decir, anticuerpos contra Hu y SCLC.

Como en la encefalomielitis relacionada con anticuerpos contra Hu, la estrategia terapéutica se enfoca en el tratamiento temprano del tumor y el uso de inmunodepresores, como ciclofosfamida o tacrolimús. Los glucocorticoides a veces producen estabilización clínica o mejoría. No se han corroborado los beneficios de la IVIg y la plasmaféresis.

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS PARANEOPLÁSICAS

Estos trastornos pueden surgir en cualquier momento de la evolución de una enfermedad neoplásica. Las neuropatías que aparecen en las etapas finales del cáncer o del linfoma por lo común causan déficits sensitivo-motores leves o moderados por degeneración axónica de origen desconocido. Las neuropatías mencionadas suelen ser disimuladas por los efectos neurotóxicos concomitantes de la quimioterapia y otros tratamientos antineoplásicos. En cambio, las neuropatías que aparecen en las etapas iniciales del cáncer suelen presentar una evolución rápida, a veces con un ciclo de recidivas y remisiones y manifestaciones de infiltrados inflamatorios, así como pérdida axónica o desmielinización. Si predominan las manifestaciones desmielinizantes **(caps. 438 y 439)**, la IVIg, plasmaféresis o glucocorticoides pueden mejorar los síntomas. A veces se detectan anticuerpos contra CRMP5; la aparición de anticuerpos contra Hu sugiere una ganglionitis simultánea de las raíces dorsales.

En ocasiones se han señalado, en personas con linfoma, el *síndrome de Guillain-Barré* y la *plexitis braquial*, pero no hay pruebas contundentes de un vínculo paraneoplásico **(cap. 439)**.

Las *gammapatías monoclonales* relacionadas con mieloma múltiple, crioglobulinemia, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenström o síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, espiga de proteína M y manifestaciones cutáneas [*skin*]) entre otros, puede causar neuropatía por diversos mecanismos, incluida la compresión de raíces y plexos por metástasis a los cuerpos vertebrales y pelvis, por depósitos de amiloide en los nervios periféricos o por interacción directa de la inmunoglobulina anormal con los antígenos de los nervios periféricos. En otros pacientes todavía se desconocen los mecanismos subyacentes a la neuropatía. Las neuropatías ocurren más a menudo con gammapatías IgM que con los isotipos IgG e IgA. El fenotipo de la neuropatía y la probabilidad de mejoría con el tratamiento exitoso de la gammapatía dependen del trastorno hematológico subyacente.

La *vasculitis de nervios y músculos* origina una neuropatía sensitivomotora distal, simétrica o asimétrica y dolorosa, con debilidad proximal variable. Afecta de manera predominante a ancianos varones y conlleva un aumento de la velocidad de eritrosedimentación y una mayor concentración de proteínas en el LCR. Los tumores primarios que suelen ocasionarla son SCLC y linfomas. Los glucocorticoides y la ciclofosfamida suelen mejorar las manifestaciones neurológicas.

La *hiperexcitabilidad de nervios periféricos* (*neuromiotonía* o *síndrome de Isaacs*) se caracteriza por una actividad espontánea y continua de fibras musculares que surge de los nervios periféricos. Las manifestaciones clínicas consisten en calambres, contracciones musculares (fasciculaciones o mioquimia), rigidez, retraso de la relajación muscular (pseudomiotonía) y espasmos espontáneos o provocados del carpo o de los pies. Los músculos afectados pueden estar hipertróficos y algunos pacientes terminan por mostrar parestesias e hiperhidrosis. A veces se observan disfunciones del

Biblioteca Médica Virtual

SNC como cambios del ánimo, trastornos del sueño, alucinaciones y pueden ocurrir síntomas relacionados con el sistema autónomo. En el electromiograma (EMG) se identifican fibrilaciones, fasciculaciones o descargas de una, dos, tres o más unidades (mioquímicas) que tienen una frecuencia alta dentro de cada andanada. Algunos pacientes exhiben anticuerpos contra Caspr2 en el contexto del síndrome de Morvan, pero en la mayor parte de los casos de neuromiotonía aislada no existen anticuerpos. El trastorno a menudo afecta a individuos sin cáncer; cuando es paraneoplásico, los tumores más frecuentes en estos casos son los timomas benignos y malignos y el SCLC. El difenilhidantoinato, la carbamazepina y la plasmaféresis mejoran los síntomas.

La *neuropatía paraneoplásica del sistema autónomo* puede ocurrir como componente de otros trastornos, como el LEMS y la encefalomielitis. Rara vez aparece como una neuropatía pura o predominante del sistema autónomo con disfunción adrenérgica o colinérgica en el nivel preganglionar o posganglionar. Los afectados pueden sufrir complicaciones a veces letales, como paresia gastrointestinal con pseudoobstrucción, arritmias cardiacas e hipotensión postural. Otras manifestaciones clínicas son respuestas pupilares anormales, xerostomía, anhidrosis, disfunción eréctil y dificultad para controlar los esfínteres. Esta enfermedad ha surgido junto con algunos tumores como el SCLC, el cáncer de páncreas o testículos, neoplasias carcinoides y linfomas. Los síntomas del sistema autónomo pueden ser la manifestación inicial de la encefalomielitis, razón por la cual hay que emprender estudios para identificar anticuerpos séricos contra Hu y contra CRMP5. Los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina ganglionar (tipo alfa 3) neuronal constituyen la causa de la ganglionopatía autónoma autoinmunitaria, enfermedad que a menudo aparece sin relación alguna con el cáncer **(cap. 432)**.

SÍNDROME MIASTÉNICO DE LAMBERT-EATON

El LEMS se expone en el capítulo 440.

MIASTENIA GRAVE

Esta enfermedad se aborda en el capítulo 440.

POLIMIOSITIS-DERMATOMIOSITIS

La polimiositis y la dermatomiositis se exponen en detalle en el capítulo 358.

MIOPATÍA NECROSANTE AGUDA

Los pacientes con este síndrome desarrollan mialgias y progresión rápida de la debilidad en los músculos de las extremidades, cervicales, faríngeos, respiratorios y a veces el cardiaco. Se incrementan las concentraciones de enzimas musculares en suero y la biopsia de músculo indica necrosis extensa con mínima o nula inflamación y, a veces, depósitos de complemento. El trastorno puede ocurrir sin un vínculo con el cáncer (en ocasiones como resultado de la exposición a estatinas, enfermedad del tejido conjuntivo o VIH) o con el cáncer. Los pacientes con anticuerpos contra 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCR) y los sujetos seronegativos tienen mayor probabilidad de tener un tumor maligno subyacente que aquellos con anticuerpos contra una partícula de reconocimiento de señal. No se ha notado el predominio de un tipo de cáncer específico. El tratamiento exitoso del tumor y la inmunoterapia intensiva (glucocorticoides, IVIg e inmunodepresores ahorradores de esteroides) pueden conducir a la recuperación sustancial o completa.

SÍNDROMES VISUALES PARANEOPLÁSICOS

Este grupo de trastornos afecta la retina y, con menor frecuencia, la úvea y los nervios ópticos. Se utiliza el término *retinopatía vinculada con cáncer* para describir la disfunción paraneoplásica de conos y bastones que se caracteriza por fotosensibilidad, pérdida progresiva de la vista y de la percepción del color, escotomas centrales o anulares, nictalopía y disminución de las respuestas fotópica y escotópica en el electrorretinograma (ERG). El tumor que con mayor frecuencia ocasiona el síndrome es el carcinoma pulmonar microcítico. La *retinopatía en casos de melanoma* afecta a personas con melanoma cutáneo metastásico. El enfermo presenta un cuadro de comienzo agudo que incluye nictalopía y fotopsias resplandecientes, con destellos repetitivos o pulsátiles, que suele evolucionar hasta la pérdida de la vista. En el ERG se advierte disminución de la amplitud de la onda b con onda a normal en la adaptación a la oscuridad. La neuritis óptica y la uveítis paraneoplásicas son poco frecuentes y aparecen junto con la encefalomielitis. Algunos sujetos con uveítis paraneoplásica tienen anticuerpos contra CRMP5.

En algunas retinopatías paraneoplásicas aparecen anticuerpos séricos que reaccionan de manera específica con el subgrupo de células retinianas que mostrarán degeneración, lo que apoya la presencia de una patogenia mediada por mecanismos inmunitarios (cuadro 90-2). Las retinopatías paraneoplásicas rara vez tienen mejoría sustancial después del tratamiento del tumor y la inmunoterapia; sin embargo, hay reportes de estabilización de los síntomas y respuestas parciales a diversas inmunoterapias (glucocorticoides, plasmaféresis, IVIg, rituximab o alemtuzumab).

LECTURAS ADICIONALES

Dalmau J, Rosenfeld MR: Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 7:327, 2008.

Dalmau J *et al.*: Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell-surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. Physiol Rev 97:839, 2017.

Darnell RB, Posner J: *Paraneoplastic Syndromes*. New York, Oxford University Press, 2011.

Didelot A, Honnorat J: Paraneoplastic disorders of the central and peripheral nervous systems. Handb Clin Neurol 121:1159, 2014.

Graus F *et al.*: Clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 15:391, 2016.

91 Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento

Carl E. Freter, Dan L. Longo

Más de 10 millones de estadounidenses han sobrevivido al cáncer; la mayoría de ellos aún tiene algún indicio de la neoplasia o de su tratamiento y una proporción considerable presentará los efectos tardíos, entre ellos problemas médicos, disfunción psicosocial, dificultades económicas, trastorno sexual y discriminación en el empleo y en la contratación de seguros. Muchos de estos problemas tienen una relación directa con el tratamiento del cáncer. Al sobrevivir los pacientes cada vez más tiempo a diversos tipos de cánceres, se han identificado con creciente frecuencia los estragos biológicos que imponen los tratamientos imperfectos en términos de las tasas de morbilidad y mortalidad. Los oncólogos que tratan a estos pacientes enfrentan cada día el aspecto humano de las consecuencias del tratamiento. Aunque se ha aprendido mucho de los niños supervivientes a largo plazo de leucemias, linfoma de Hodgkin y enfermos con cáncer testicular, como ejemplos, se ha aprendido más conforme los pacientes sobreviven más con los novedosos tratamientos. La quimioterapia con nuevos fármacos "dirigidos" tiene efectos tóxicos singulares tardíos que no se conocen del todo aún. Las clínicas para atención de los sobrevivientes de cáncer proporcionan cada vez más información al vigilar a los individuos respecto de los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer en el largo plazo.

El ritmo de desarrollo de los tratamientos que atenúan las consecuencias terapéuticas relacionadas ha sido lento, en parte por la renuencia comprensible a modificar los regímenes que funcionan y en parte por la falta de nuevos fármacos eficaces, menos tóxicos y con menos efectos secundarios, para sustituir a los compuestos con efectos tóxicos ya conocidos. El tipo de daño por el tratamiento del cáncer varía. A menudo, la vía final común es el daño irreparable al DNA. La cirugía puede ocasionar disfunción, incluidas asas intestinales ciegas con problemas de absorción y pérdida de la función de los órganos o regiones corporales extirpadas. La radioterapia puede afectar la función de los órganos, por ejemplo la pérdida de la potencia sexual en pacientes con cáncer de próstata, fibrosis pulmonar y afecciones neurocognitivas, y puede actuar como carcinógeno directo. La quimioterapia del cáncer puede ser un carcinógeno directo y tiene un efecto variable sobre otros efectos tóxicos que se revisan más adelante en este capítulo. En el **cuadro 91-1** se enumeran los efectos tardíos del tratamiento del cáncer.

El primer objetivo terapéutico es erradicar o controlar el cáncer. Las consecuencias finales del tratamiento son, en realidad, testimonio del creciente éxito de este tipo de medidas terapéuticas. La aparición súbita de aquéllas subraya la necesidad de crear más tratamientos eficaces que produzcan cada vez menor morbilidad y mortalidad a largo plazo. Al mismo tiempo es necesario un sentido de perspectiva y riesgo relativo; el miedo a las complicaciones tardías no debe impedir la aplicación del tratamiento eficaz contra el cáncer (en especial el curativo).

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 91-1 Efectos tardíos del tratamiento del cáncer

Método quirúrgico	Efecto
Amputación	Pérdida funcional
Disección de ganglio linfático	Peligro de linfedema
Creación de un orificio artificial (ostomía)	Efecto psicosocial
Esplenectomía	Peligro de infecciones generalizadas
Adherencias	Peligro de obstrucciones
Anastomosis intestinales	Síndromes de malabsorción

Radioterapia	Efecto
Órgano	
Hueso	Interrupción prematura del crecimiento, osteonecrosis
Partes blandas	Atrofia, fibrosis
Cerebro	Déficits neuropsiquiátricos, disfunción cognitiva
Tiroides	Hipotiroidismo, enfermedad de Graves, cáncer
Glándulas salivales	Xerostomía, caries, disgeusia
Ojos	Cataratas
Corazón	Pericarditis, miocarditis, arteriopatía coronaria
Pulmones	Fibrosis pulmonar
Riñones	Disminución de la función, hipertensión
Hígado	Disminución de la función
Intestino	Malabsorción, estenosis
Gónadas	Infecundidad, menopausia prematura
Cualquier órgano	Segundo cáncer

Quimioterapia		Efecto
Órgano	**Fármaco**	
Hueso	Glucocorticoides	Osteoporosis, necrosis avascular
Cerebro	Metotrexato, citarabina y otros	Déficits neuropsiquiátricos, ¿deterioro cognitivo?
Nervios periféricos	Vincristina, platino, taxanos	Neuropatía, hipoacusia
Ojos	Glucocorticoides	Cataratas
Corazón	Antraciclinas, trastuzumab	Miocardiopatía
Pulmón	Bleomicina	Fibrosis pulmonar
	Metotrexato	Hipersensibilidad pulmonar
Riñones	Compuestos de platino y otros fármacos	Disminución de la función, hipomagnesemia
Hígado	Diversos fármacos	Alteraciones de la función
Gónadas	Agentes alquilantes y otros más	Infecundidad, menopausia prematura
Médula ósea	Varios	Aplasia, mielodisplasia, leucemia secundaria

DISFUNCIÓN DEL APARATO CARDIOVASCULAR

ANTINEOPLÁSICOS

Los efectos tóxicos cardiovasculares de los antineoplásicos incluyen arritmias, isquemia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), cardiopatías pericárdicas y vasculopatías periféricas. Es difícil diferenciar tales efectos cardiotóxicos de aquéllos de la enfermedad que no guardan relación alguna con la oncoterapia, lo cual impone graves problemas para identificar las implicaciones causales claras de los antineoplásicos. Las complicaciones cardiovasculares que aparecen en una situación clínica inesperada en individuos con tratamiento antineoplásico son casi siempre de consideración suficiente para despertar sospechas. La toxicidad miocárdica dependiente de la dosis causada por las antraciclinas, con pérdida característica de miofibrillas, es un dato patológico patognomónico en la biopsia de endomiocardio. La cardiotoxicidad de dicho antineoplásico se produce por un mecanismo lesivo por parte de radicales libres. Los complejos de Fe^{3+}-doxorrubicina dañan al DNA, las membranas nucleares y citoplásmicas y las mitocondrias. En promedio, 5% de los pacientes que reciben >450-550 mg/m^2 de doxorrubicina manifiesta al final CHF. La cardiotoxicidad en relación con la dosis de antraciclina no muestra una tendencia "escalonada", sino que constituye una función continua y algunos pacientes desarrollan CHF, con dosis sustancialmente menores. La edad avanzada, otras cardiopatías simultáneas, hipertensión, diabetes y radioterapia torácica son factores que favorecen la CHF por antraciclinas. El riesgo de insuficiencia cardiaca parece ser mucho menor cuando se administra doxorrubicina en goteo continuo. La CHF relacionada con antraciclinas es difícil de corregir y tiene una mortalidad hasta de 50%, lo que hace crucial la prevención. Algunas antraciclinas como la mitoxantrona se relacionan con menor cardiotoxicidad y los regímenes de administración en goteo continuo y la doxorrubicina liposómica con menos efectos tóxicos. El dexrazoxano es un quelante de hierro intracelular que puede limitar la toxicidad de las antraciclinas, pero su uso se ha limitado por la posibilidad de que este fármaco pudiera limitar la eficacia de la quimioterapia. La vigilancia de los pacientes en busca de efectos tóxicos cardiacos incluye por lo regular pruebas de fracción de expulsión de sangre acumulada en el corazón mediante estudio MUGA (*multigated acquisition scan,* imágenes obtenidas a través de múltiples accesos) o ecografía cardiaca. En fecha reciente se ha utilizado MRI nuclear cardiaca, pero no es un método de uso amplio o regular. Con más frecuencia, las pruebas se realizan con dosis acumuladas más elevadas, con factores de riesgo adicionales y para casos de CHF de aparición reciente u otros síntomas de disfunción cardiaca.

Después de las antraciclinas, el trastuzumab es el fármaco cardiotóxico más utilizado. El trastuzumab se prescribe a menudo como tratamiento complementario del cáncer mamario, algunas veces en combinación con antraciclinas, lo que al parecer produce efectos secundarios aditivos o quizá sinérgicos. A diferencia de las antraciclinas, la cardiotoxicidad no tiene relación con la dosis, casi siempre es reversible, no se acompaña de cambios histopatológicos por las antraciclinas en las miofibrillas cardiacas y tiene mecanismos bioquímicos diferentes para inhibir los mecanismos de reparación cardiaca intrínseca. Después de tres a cuatro dosis se vigila la aparición de efectos tóxicos mediante métodos funcionales cardiacos, como se mencionó ya para el caso de las antraciclinas.

Otros fármacos cardiotóxicos son lapatinib, mostazas de fosforamida (ciclofosfamida), ifosfamida, interleucina 2, ponatinib, imatinib y sunitinib.

RADIOTERAPIA

La radioterapia que incluya al corazón produce fibrosis intersticial del miocardio, pericarditis aguda y crónica, valvulopatías y arteriopatía coronaria aterosclerótica prematura acelerada. Las dosis de radiación repetidas o grandes (>6 000 cGy) conllevan mayor riesgo debido a la exposición a la cardiotoxicidad concomitante o distante de la quimioterapia. Los síntomas de pericarditis aguda, que alcanzan su punto máximo después de nueve meses de tratamiento, incluyen disnea, dolor torácico y fiebre. La pericarditis constrictiva crónica puede surgir cinco a 10 años después de la radioterapia. Las valvulopatías cardiacas comprenden insuficiencia de la válvula aórtica por fibrosis o disfunción de músculos papilares, por lo cual surge insuficiencia mitral. La radiación en "manto" representa un riesgo tres veces mayor de infarto del miocardio letal, con aceleración de la arteriopatía coronaria. La radiación de carótidas también agrava el peligro de apoplejía embólica.

TRATAMIENTO

Enfermedad cardiovascular inducida por antineoplásicos y radiación

El tratamiento de las enfermedades cardiovasculares por antineoplásicos y radiación es en esencia igual al instituido para trastornos no relacionados con la oncoterapia. El primer paso consiste en interrumpir el agente patógeno. Para combatir los síntomas agudos son útiles la administración de diuréticos, la restricción de líquidos y sodio y el uso de antiarrítmicos. La disminución de la poscarga con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o, en algunos casos, los antagonistas β-adrenérgicos (carvedilol), ofrecen a menudo beneficios notables y también son útiles los digitálicos.

Una disciplina híbrida, la "cardiooncología", se ha desarrollado en clínicas para vigilar a los pacientes tratados con quimioterapia en busca de cardiotoxicidad. Los objetivos son proporcionar intervenciones tempranas mediante técnicas más sensibles y tratar la cardiotoxicidad antes de que se torne sintomática con estudios clínicos que identifiquen medidas de cardioprotección.

Biblioteca Médica Virtual

ANTINEOPLÁSICOS

La bleomicina produce radicales libres de oxígeno activados y causa neumonitis relacionada con aspecto radiográfico o intersticial de vidrio despulido, además de distribución difusa en ambos campos pulmonares, peor con frecuencia en los lóbulos inferiores. Un signo temprano puede ser la tos seca, con o sin fiebre. Este efecto tóxico depende de la dosis y a su vez ésta lo limita. Un índice sensible de efectos tóxicos y la recuperación es la capacidad de difusión pulmonar por dióxido de carbono (DL_{CO}, *diffusion capacity of the lungs for carbon dioxide*) y por lo regular se obtiene una medición inicial para comparaciones futuras, antes de administrar bleomicina. Entre los factores de riesgo aditivos o sinérgicos figuran la edad avanzada, neumopatía previa, administración concomitante de otros antineoplásicos, radiación del pulmón y concentraciones altas de oxígeno inspirado. Otros antineoplásicos reconocibles por sus notables efectos tóxicos pulmonares son mitomicina, nitrosoureas, doxorrubicina con radiación y gemcitabina combinada con docetaxel, metotrexato y fludarabina aplicados cada semana. En receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, se utilizan a menudo alquilantes, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán en dosis altas, muchas veces con radiación corporal total; esto puede ocasionar fibrosis pulmonar notable, enfermedad venooclusiva pulmonar o ambas.

RADIOTERAPIA

Los factores de riesgo de la neumonitis por radiación comprenden edad avanzada, estado funcional deficiente, disminución preexistente de la función pulmonar, cantidad de tejido radiado y dosis. Los "límites" posológicos son de 5-20 Gy. La hipoxemia y la disnea de esfuerzo son características. Un signo físico acompañante son los "estertores sibilantes" finos de tono alto, como si se rasparan superficies de "Velcro®"; otras manifestaciones frecuentes son fiebre, tos y dolor pleurítico. La DL_{CO} es el índice más sensible que señala la deficiencia funcional pulmonar; los infiltrados en "vidrio esmerilado" suelen corresponderse con los bordes relativamente nítidos del volumen radiado, si bien la neumonitis puede evolucionar más allá del campo de radiación y, en ocasiones, afectar al pulmón contralateral que no fue radiado.

TRATAMIENTO

Disfunción pulmonar

La neumonitis por antineoplásicos y la inducida por radiación casi siempre mejoran con corticosteroides, salvo en el caso de las nitrosoureas. Con frecuencia se prescribe prednisona a razón de 1 mg/kg para controlar los síntomas agudos y la disfunción pulmonar, dosis que por lo regular se reduce de manera progresiva. El tratamiento prolongado con glucocorticoides requiere protección del tubo digestivo con inhibidores de la bomba de protones, corrección de la hiperglucemia, tratamiento intensivo de infecciones y medidas para evitar o tratar la osteoporosis secundaria a los corticosteroides. En el tratamiento de la neumonitis quizá desempeñen una función importante los antibióticos, los broncodilatadores, el oxígeno (sólo en dosis necesarias) y los diuréticos; asimismo, se debe referir al enfermo a un neumólogo de manera sistemática. Se ha estudiado la amifostina como radioprotector pulmonar, con resultados no concluyentes y su uso se acompaña de exantemas frecuentes, fatiga y náusea, razón por la cual no se la considera un fármaco regular por el momento. El factor transformador del crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor β*) es al parecer un producto que induce de modo notable la fibrosis por radiación y constituye un objetivo para desarrollar tratamientos anti-TGF-β.

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA

ANTINEOPLÁSICOS

La incidencia e intensidad de la disfunción neurológica que causan los antineoplásicos y la radiación han aumentado como efecto de las mejores medidas de apoyo; esto ha permitido emplear regímenes más "intensivos" y la mayor supervivencia al cáncer ha llevado a la aparición de efectos tóxicos tardíos. Se han referido efectos directos en la mielina, las células gliales y las neuronas, con alteraciones en el citoesqueleto celular, el transporte axónico y el metabolismo de las células.

Los alcaloides de la vinca causan una neuropatía característica en "media y guante", en la cual hay insensibilidad y hormigueo que culminan en pérdida de la función motora como efecto de las dosis grandes. La polineuropatía sensitiva motora distal afecta de modo predominante a reflejos tendinosos profundos y se pierde de modo inicial la sensación de dolor y temperatura, a lo cual siguen las pérdidas propioceptiva y vibratoria. Esto exige anamnesis y exploración física cuidadosas de un oncólogo experimentado para decidir si es necesario interrumpir el uso de antineoplásicos por sus efectos tóxicos. Si tales efectos son leves, con frecuencia ceden en forma lenta y completa. Los alcaloides de la vinca se acompañan algunas veces de claudicación de los músculos maceteros, neuropatía del sistema autónomo, íleo, parálisis de pares craneales y, en casos graves, encefalopatía, convulsiones y coma.

El cisplatino se relaciona con neuropatía sensitiva motora e hipoacusia, en especial con dosis >400 mg/m^2, lo cual exige audiometría en individuos con hipoacusia preexistente. En tales casos se cambia a carboplatino porque éste tiene menor efecto sobre la función auditiva.

Muchos fármacos que actúan en las enzimas cinasas de las células tumorales y los derivados del 5-fluorouracilo producen disestesias y dolor de manos y pies, el denominado síndrome de mano-pie o eritrodisestesia palmar-plantar. Muchas veces, los síntomas ceden al interrumpir el fármaco.

La disfunción neurocognitiva está bien descrita en niños sobrevivientes del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, incluidos metotrexato intratecal o arabinósido de citosina en combinación con radiación craneal profiláctica. El metotrexato solo quizás produzca leucoencefalopatía aguda que se caracteriza por somnolencia y confusión, casi siempre reversibles. Los efectos tóxicos agudos dependen de la dosis, sobre todo si es >3 g/m^2; las personas de menor edad están expuestas a un riesgo mayor. La toxicidad subaguda por dicho antineoplásico surge semanas después del tratamiento y suele disminuirse con tratamiento de glucocorticoides. Los efectos tóxicos crónicos de este antineoplásico (leucoencefalopatía) aparecen meses o años después del tratamiento y se caracterizan en clínica por pérdida progresiva de la función cognitiva y signos neurológicos focales; estos últimos son irreversibles, los induce la radioterapia sincrónica o metacrónica y son más intensos cuanto menor sea la edad del paciente.

El deterioro neurocognitivo que aparece después de la quimioterapia aislada se observa sobre todo en pacientes con cáncer mamario que reciben quimioterapia complementaria; se lo conoce como "trastorno cerebral por quimioterapia". Entre las manifestaciones clínicas que ocasiona figuran deficiencia de la memoria, el aprendizaje, la atención y la rapidez del "procesamiento" de información. No existe una explicación etiológica clara ni tampoco un tratamiento claramente eficaz. Es explicable que esta afección llame más la atención y hace clara la necesidad de realizar estudios para desarrollar tratamiento o profilaxis eficaces.

Muchos pacientes con cáncer experimentan preocupaciones debilitantes o intrusivas acerca de la recurrencia del cáncer después de un tratamiento exitoso. Además, estos enfermos pueden mostrar dificultades en el trabajo y con las aseguradoras, estrés, afectación de las relaciones personales, y problemas económicos y sexuales. Es necesario que los oncólogos conozcan y atiendan estos problemas de manera explícita y que proporcionen asesoría apropiada al paciente o bien que recomienden sistemas de apoyo. La incidencia de la ideación suicida y el suicidio se ha incrementado en pacientes y sobrevivientes del cáncer.

RADIOTERAPIA

La toxicidad aguda del sistema nervioso central (SNC) por radiación aparece en semanas; se caracteriza por náusea, somnolencia, hipersomnia y ataxia y más a menudo se vincula con recuperación. La toxicidad retrasada temprana aparece semanas a tres meses después del tratamiento, se acompaña de síntomas similares a los de la toxicidad aguda y se vincula en su fisiopatología con la desmielinización reversible. La lesión crónica y tardía por radiación surge nueve meses a 10 años luego de la radioterapia. Un signo patológico frecuente es la necrosis focal y pueden ser útiles los glucocorticoides. La lesión difusa posradiación se acompaña de disfunción neurológica global y cambios difusos en la sustancia blanca que se detectan en CT o MRI. En términos de la estructura histopatológica, los cambios de vasos finos son notables. Los glucocorticoides pueden ser útiles para mejorar los síntomas, pero no modifican la evolución del trastorno. La forma más grave de daño por radiación es la encefalopatía necrosante y casi siempre es efecto de la quimioterapia y el uso particular del metotrexato.

La radioterapia de cráneo se acompaña de varias anormalidades endocrinas, con mal funcionamiento del eje hipófisis-hipotálamo, y es necesario conservar un alto índice de sospecha para identificar y tratar este efecto secundario.

La lesión de la médula espinal por radiación (mielopatía) depende en gran medida de la dosis y pocas veces ocurre con la radioterapia moderna. Seis a 12 semanas después del tratamiento se observa una modalidad temprana de resolución espontánea que incluye sensaciones "eléctricas" en la columna vertebral con la flexión del cuello (signo de Lhermitte) y casi siempre muestra involución con el paso de las semanas. Los efectos tóxicos de

Biblioteca Médica Virtual

los nervios periféricos son poco comunes y ello se debe a su resistencia relativa a la radiación.

DISFUNCIÓN HEPÁTICA

ANTINEOPLÁSICOS

Rara vez los regímenes antineoplásicos corrientes dañan al hígado por largo tiempo. Puede surgir enfermedad venooclusiva de esta glándula por la administración del metotrexato de largo plazo o la quimioterapia sola con grandes dosis o junto con radioterapia, por ejemplo en la preparación del paciente para el trasplante de médula ósea. Tal complicación potencialmente letal se manifiesta por los signos típicos de ascitis anictérica, incremento de la concentración de fosfatasa alcalina y hepatoesplenomegalia. En la imagen histopatológica se advierte congestión venosa, proliferación de células epiteliales y atrofia de hepatocitos que evoluciona y llega a la fibrosis evidente. Se necesita vigilancia frecuente por medio de pruebas de función hepática durante cualquier tipo de quimioterapia para evitar efectos tóxicos idiosincrásicos y previstos.

Ciertos fármacos nucleósidos se han relacionado con disfunción hepática, pero esta complicación es poco común en oncología.

RADIOTERAPIA

El daño que causa la radiación hepática depende de la dosis administrada, el volumen que abarca, las fracciones, alguna hepatopatía preexistente y la quimioterapia sincrónica o metacrónica. En general, las dosis de radiación al hígado >1 500 cGy pueden causar disfunción hepática, que se expresa por una curva de dosis-lesión muy inclinada. La hepatopatía consecutiva a la radiación es muy semejante a la enfermedad venooclusiva hepática.

DISFUNCIONES RENAL Y VESICAL

El cisplatino reduce de manera reversible la función renal, pero también causa efectos tóxicos irreversibles graves en presencia de alguna nefropatía y puede agravar los daños ulteriores a los riñones. La ciclofosfamida y la ifosfamida, dado que son profármacos activados en el hígado, liberan sustancias de desdoblamiento (acroleína) que pueden causar cistitis hemorrágica. Esto se previene con el eliminador de radicales libres MESNA (sulfonato de mercaptohetano), que es necesario para administrar ifosfamida. La cistitis hemorrágica causada por estos fármacos puede predisponer a la aparición de cáncer vesical.

DISFUNCIONES REPRODUCTIVA Y ENDOCRINA

ANTINEOPLÁSICOS

Los alquilantes producen las tasas más altas de esterilidad en varones y mujeres; estas dependen de manera directa de la edad, la dosis y la duración del tratamiento. Un elemento determinante de los resultados en la fecundidad es la edad al iniciar el tratamiento y la máxima tolerancia se observa en prepúberes. La insuficiencia ovárica depende de la edad y quienes reanudan su menstruación después del tratamiento están expuestas a mayor riesgo de sufrir menopausia prematura. Los varones casi siempre muestran azoospermia reversible durante la quimioterapia con alquilantes de menor intensidad y la infecundidad a largo plazo depende de dosis totales de ciclofosfamida >9 g/m^2 y con tratamiento de alta intensidad, como el instituido en el trasplante de células madre hematopoyéticas. Los varones sometidos a quimioterapia potencialmente esterilizante pueden acudir a los bancos de esperma. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) se hallan en fase experimental para conservar la función ovárica. En parejas infecundas a causa de los antineoplásicos, quizá sean útiles las técnicas de reproducción asistida.

RADIOTERAPIA

Los testículos y los ovarios de prepúberes son menos sensibles a la lesión por radiación; la espermatogénesis se afecta por dosis pequeñas de ella y la azoospermia completa se manifiesta con dosis de 600-700 cGy. En cambio, con menos de 2 000 cGy ocurre disfunción de células de Leydig; en consecuencia, la función endocrina se pierde con dosis de radiación mucho mayores en comparación con la espermatogénesis. Hay disfunción eréctil en 80% de los varones tratados mediante radiación con haz externo contra cáncer de próstata; para revertirla es útil en ocasiones el sildenafilo. El daño de la función ovárica con la radiación depende de la edad y aparece con dosis de 150-500 cGy. La inducción prematura de la menopausia tiene graves secuelas médicas y psicológicas. A menudo está contraindicado el tratamiento con reposición hormonal (como ocurre con el cáncer de mama que tiene receptores de estrógeno positivo). Debe concederse atención a la conservación de la masa ósea, con complementos de calcio y vitamina D y la ingestión de bisfosfonatos, y además debe vigilarse la masa ósea con mediciones de la densidad ósea. La paroxetina, la clonidina, la pregabalina y otros fármacos pueden ser útiles para controlar los síntomas de los bochornos.

Las personas que viven por largo tiempo después de cánceres de la infancia (p. ej., leucemia linfocítica aguda), sometidos a radiación del cráneo, pueden mostrar alteraciones de las funciones biológicas de la leptina y deficiencia de la hormona del crecimiento, lo cual causa obesidad y disminución de la fuerza, la tolerancia al ejercicio y la densidad ósea.

La radioterapia en el cuello, como en los casos del linfoma de Hodgkin, puede culminar en hipotiroidismo, enfermedad de Graves, tiroiditis y cánceres de tiroides. La hormona estimulante del tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) se vigila de manera sistemática en todo paciente a fin de evitar el hipotiroidismo y suprimir las concentraciones persistentemente elevadas de TSH, que pueden ocasionar cáncer tiroideo o estimularlo.

INMUNOTERAPIA

El desarrollo de tratamientos que inhiben puntos de control inmunitarios, como CTLA-4 y PD-1, ha producido avances importantes en el tratamiento de diversos cánceres. Sin embargo, algunas de estas sustancias tienen efectos secundarios tardíos. Los efectos secundarios crónicos más graves son la anulación de la autotolerancia y la destrucción autoinmunitaria de ciertos órganos endocrinos, en especial la tiroides y la adenohipófisis (hipófisis anterior). Los pacientes con tiroiditis o hipofisitis autoinmunitaria necesitan reemplazo hormonal de por vida. Es importante diagnosticarlos en forma oportuna.

COMPLICACIONES OCULARES

Los glucocorticoides, según sean la duración del tratamiento y las dosis administradas, pueden causar cataratas; éstas también pueden ser efecto de la radioterapia y, en ocasiones, del tamoxifeno. La radiación de las órbitas puede provocar ceguera.

COMPLICACIONES BUCALES

La radioterapia produce boca seca (xerostomía) con un incremento concomitante de la frecuencia de caries y deficiencias de la dentición. Es posible la supresión de los sentidos del gusto y el apetito. Los bisfosfonatos tal vez ocasionen osteonecrosis del maxilar inferior.

FENÓMENO DE RAYNAUD

Hasta 40% de las personas tratadas con bleomicina puede presentar el fenómeno de Raynaud por un mecanismo desconocido.

SEGUNDOS CÁNCERES

El segundo cáncer en un paciente curado de un tumor primario constituye una causa importante de muerte y es necesario vigilar de forma ulterior a los individuos cancerosos tratados; la finalidad es detectar la aparición de cualquier neoplasia. La inducción del segundo cáncer depende de la compleja interrelación de diversos factores, como edad, género, exposiciones ambientales, susceptibilidad genética y la propia oncoterapia. En diversas situaciones, los mismos factores que llevaron a la aparición del cáncer primario agravan el riesgo de que surja un nuevo cáncer. Los individuos con cáncer pulmonar están expuestos a mayor riesgo de padecer neoplasias esofágicas, de cabeza y cuello porque comparten factores de riesgo, como el abuso de bebidas alcohólicas y tabaco. Por tal razón, en esos enfermos aumenta el peligro de desarrollar un segundo cáncer primario de cabeza y cuello, esófago o pulmón. Las mujeres con cáncer de mama están expuestas al mayor peligro de que la neoplasia aparezca en la mama contraria. Los individuos con linfoma de Hodgkin se encuentran en riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin. Los síndromes genéticos que predisponen al cáncer (p. ej., neoplasia endocrina múltiple o síndromes de Li-Fraumeni, Lynch, Cowden y Gardner) son ejemplos de segundos cánceres con base genética de tipos específicos. La propia oncoterapia no es al parecer la que causa el riesgo del segundo cáncer. La reparación deficiente del DNA eleva en grado extraordinario la posibilidad de producir tumores por agentes que dañan el DNA, como ocurre en la ataxia-telangiectasia. Como dato importante, el riesgo de un segundo cáncer vinculado con el tratamiento es cuando menos aditivo y suele ser sinérgico con la acción de la quimioterapia combinada y la radioterapia; como consecuencia, en el caso de los tratamientos combinados es importante definir la necesidad de cada modalidad en el programa terapéutico. Todos los pacientes de ese grupo necesitan vigilancia especial o, en algunos casos, intervención quirúrgica profiláctica como parte del tratamiento y la vigilancia ulterior apropiada.

ANTINEOPLÁSICOS

Los antineoplásicos poseen un vínculo significativo con dos tipos de segundos cánceres letales: leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos. Se han

Biblioteca Médica Virtual

descrito dos tipos de leucemia. En individuos tratados con fármacos alquilantes, la leucemia mieloide aguda al parecer depende de las deleciones en el cromosoma 5 o 7. El riesgo permanente es de 1-5% y aumenta con la radioterapia y con el envejecimiento. La incidencia alcanza su punto máximo a los cuatro a seis años y el riesgo vuelve a las cifras basales a los 10 años. El otro tipo de leucemia mieloide aguda guarda relación con la administración de inhibidores de la topoisomerasa y depende de translocaciones del cromosoma 10q23, tiene una incidencia <1% y aparece 1.5-3 años después del tratamiento. Ambos tipos de leucemia son resistentes al tratamiento y tienen una tasa elevada de mortalidad. La aparición de los síndromes mielodisplásicos aumenta después de la quimioterapia y dichos síndromes suelen acompañarse de evolución leucémica con mal pronóstico. Una fracción de la población (aquéllos con o sin cáncer) padece hematopoyesis clonal y el porcentaje se incrementa con la edad. En dichos pacientes, las células germinativas hematopoyéticas poseen mutaciones vinculadas con cáncer mieloide pese a la biometría hemática normal. Se cree que la presencia de estas lesiones genéticas predispone a padecer cánceres mieloides.

RADIOTERAPIA

Los pacientes que reciben radiación muestran un riesgo mayor y permanente de generar un segundo cáncer, que es de 1-2% por año en el segundo decenio después del tratamiento, pero después de 25 años aumenta a un valor >25%. Estos cánceres incluyen a los de tiroides y mama, sarcomas, cáncer gástrico y del SNC, que tienden a ser agresivos, aparecen en un campo de radioterapia o junto a él y tienen un pronóstico sombrío. Un ejemplo del segundo cáncer inducido por radiación y que depende del órgano, la edad y el género es el de mama, en el cual el riesgo es pequeño con la aplicación de radiación antes de los 30 años de edad, pero aumenta en promedio 20 veces en relación con la cifra basal en mujeres mayores de esa edad. La paciente de 25 años de edad que recibió radiación en "manto" por linfoma de Hodgkin tiene un riesgo actuarial de 29% de presentar cáncer de mama a los 55 años de vida.

TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno durante cinco años o más conlleva un riesgo de 1-2% de producir cáncer endometrial. Por lo regular, las visitas de vigilancia son eficaces para detectar cánceres de ese tipo en fase temprana. El riesgo de muerte por cáncer endometrial inducido por tamoxifeno es bajo en comparación con el beneficio de dicho fármaco como tratamiento complementario después de intervención quirúrgica del cáncer de mama.

TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

Este tipo de tratamiento, como el que se aplica en el alotrasplante de médula ósea, en particular con agotamiento de linfocitos T y con globulina antitimocítica u otros medios, agrava el peligro de que aparezca un trastorno linfoproliferativo de linfocitos B vinculado con el virus de Epstein-Barr. La incidencia 10 años después del agotamiento de linfocitos T es de 9-12%. La interrupción del tratamiento inmunodepresor, si es posible, casi siempre da lugar a la regresión completa de la enfermedad.

RECOMENDACIONES PARA LA VIGILANCIA ULTERIOR

Es importante vigilar por tiempo indefinido a todo paciente que tuvo cáncer, situación que más a menudo corresponde a los oncólogos, pero los cambios demográficos sugieren que deben recibir preparación los médicos familiares o de atención primaria, para vigilar a los individuos cancerosos tratados y que se hallan en fase de remisión. Los enfermos de ese tipo deben instruirse para detectar signos y síntomas de recurrencia y los posibles efectos secundarios propios del tratamiento. El dolor localizado o una anomalía palpable en un campo radiado deben ser razón suficiente para una valoración radiográfica inmediata. Los métodos de detección, en caso de contar con ellos y ser validados, se utilizan de forma sistemática y constante, por ejemplo la mamografía y el frotis de Papanicolaou, en particular en personas que reciben radiación de órganos específicos. En un lapso no mayor de 10 años tras la aplicación de la radioterapia de mama se comienza la práctica anual de la mamografía. Las personas en quienes la radiación abarcó tejido tiroideo deben someterse a pruebas tiroideas regulares y medición de TSH. En pacientes que reciben fármacos alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa se solicita biometría hemática completa cada 6-12 meses y la presencia de citopenia, células anormales en el frote de sangre periférica o macrocitosis se debe evaluar con una biopsia de médula ósea y aspiración, para incluir estudios de citogenética, citometría de flujo o hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) según corresponda.

Conforme la población con cáncer sobrevive más y aumenta en número, la supervivencia del cáncer se ha vuelto un aspecto cada vez más reconocido y el Institute of Medicine and National Research Council publicó una monografía titulada *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*, que propone un plan que informa a los médicos que atienden a supervivientes de cáncer en el que deben reunir información completa sobre los detalles de tratamientos previos, complicaciones, signos y síntomas de los efectos tardíos y que brinda medidas de detección recomendadas y procedimientos de vigilancia para los pacientes. En el **cuadro 91-2** se enumeran los efectos de largo plazo del tratamiento por tipo de cáncer.

CUADRO 91-2 Efectos de largo plazo del tratamiento por tipo de tumor

TIPO DE CÁNCER	EFECTOS TARDÍOS
Cánceres en niños	La mayoría de ellos tiene al menos un efecto tardío En 30% surgen problemas moderados a graves Aparato cardiovascular: radiación, antraciclinas Pulmones: radiación Anomalías óseas: radiación Trastornos psicológicos, cognitivos y sexuales Segundo cáncer como causa importante de muerte
Linfoma de Hodgkin	Disfunción tiroidea: radiación Arteriopatía coronaria prematura: radiación Disfunción gonadal: quimioterapia Septicemia después de esplenectomía Mielodisplasia Leucemia mieloide aguda Linfomas no Hodgkin Cáncer de mama, de pulmón y melanoma Problemas de fatiga, psicológicos y sexuales Neuropatía periférica
Linfoma no Hodgkin	Mielodisplasia Leucemia aguda Cáncer vesical Neuropatía periférica
Leucemia aguda	Segundo cáncer: hematológico o tumores sólidos Disfunción neuropsiquiátrica Crecimiento subnormal Anomalías tiroideas Infecundidad
Trasplante de células madre de médula ósea	Infecundidad Enfermedad de injerto contra hospedador (alotrasplante) Disfunción psicosocial
Cáncer de cabeza y cuello	Deficiencia de la dentición, xerostomía, nutrición inadecuada: radiación
Cáncer de mama	Tamoxifeno: cáncer de endometrio, coágulos sanguíneos Inhibidores de la aromatasa: osteoporosis, artritis Miocardiopatía: antraciclina ± radiación, trastuzumab Leucemia aguda Síntomas de deficiencia hormonal: bochornos, sequedad vaginal, dispareunia Disfunción psicosocial "Encefalopatía de la quimioterapia"
Cáncer testicular	Fenómeno de Raynaud Disfunción renal Disfunción pulmonar Eyaculación retrógrada: intervención quirúrgica Disfunción sexual en 15% de los pacientes
Cáncer de colon	El principal peligro es la aparición de un segundo cáncer en ese órgano Calidad de vida alta en los sobrevivientes
Cáncer de próstata	Impotencia Incontinencia urinaria (0-15%) Proctitis crónica, prostatitis/cistitis: radiación

PANORAMA

Sin duda, los problemas futuros incluyen combinar quimioterapia, agentes bioespecíficos, tratamientos biológicos, radiación e intervención quirúrgica para generar mejores resultados y con menor toxicidad, incluidos los efectos tardíos de la oncoterapia. Es fácil plantear lo anterior, pero su realización no lo es tanto. A medida que el tratamiento se torna más eficaz

Biblioteca Médica Virtual

en nuevas poblaciones de pacientes (p. ej., con cánceres de ovario, vejiga, ano y laringe), cabe esperar la identificación de nuevas poblaciones expuestas al peligro de experimentar efectos tardíos. Es importante vigilar con gran cuidado a dichas poblaciones para identificar y tratar los efectos. Los sobrevivientes de cáncer constituyen un recurso poco utilizado en estudios profilácticos. Quienes viven después de sufrir un cáncer, en particular en la infancia, muestran múltiples deficiencias crónicas de la salud. La incidencia de esas consecuencias terapéuticas tardías no sigue al parecer una evolución estable con el envejecimiento, lo cual destaca la necesidad impostergable de aplicar vigilancia minuciosa y tratamientos que generen menos consecuencias tardías.

LECTURAS ADICIONALES

BHAVE M *et al.*: Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy. Oncology (Williston Park) 28:482, 2014.

HERRMANN J *et al.*: Vascular toxicities of cancer therapies: The old and the new—An evolving avenue. Circulation 133:1272, 2016.

MOSLEHI JJ: Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. N Engl J Med 375:1457, 2016.

POSTOW MA *et al.*: Immune-related events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med 378:158, 2018.

SHAHROKNI A *et al.*: Long-term toxicity of cancer treatment in older patients. Clin Geriatr Med 32:63, 2016.

VICHAYA EG *et al.*: Mechanisms of chemotherapy-induced behavioral toxicities. Front Neurosci 9:1, 2015.

Sección 2 Trastornos hematopoyéticos

92 Células madre hematopoyéticas

David T. Scadden, Dan L. Longo

Todos los tipos celulares en la sangre periférica y algunas células de cualquier tejido corporal provienen de las células madre hematopoyéticas (*hemo*, sangre; *cito*, célula). Si dichas células están dañadas y no pueden realizar su función (p. ej., por un accidente nuclear como el de Chernobyl), la persona vivirá sólo de dos a cuatro semanas si no se le brindan medidas extraordinarias de sostén. Con el empleo clínico de estas células, cada año se han salvado miles de vidas **(cap. 110)**. Las células madre producen miles de millones de células sanguíneas cada día a partir de una reserva que, según cálculos, es sólo de decenas de miles. Uno de los temas más importantes en la medicina es la forma en que las células madre realizan dicha función, la manera en que viven durante decenios a pesar de las exigencias de producción y la forma en que pueden utilizarse de manera beneficiosa en la atención clínica.

El estudio de la producción de células sanguíneas se ha vuelto un ejemplo de la manera en que pueden organizarse y regularse otros tejidos. Las investigaciones básicas en la hematopoyesis que incluyen definir los cambios moleculares graduales que acompañan a cambios funcionales en las células en maduración, la agrupación de células en subgrupos funcionales y la demostración de la regulación de células madre hematopoyéticas por el microentorno especializado, son conceptos que han nacido en la hematología, pero que pueden servir de modelos para otros tejidos. Además, tales conceptos quizá no se limiten a la función normal de los tejidos, sino que se podrían ampliar a tejidos cancerosos. Las células madre son poco comunes dentro de una población heterogénea de tipos celulares y se ha valorado su comportamiento principalmente en modelos experimentales de animales, en los que se ha trabajado la reconstitución de la hematopoyesis. De este modo, gran parte de los conocimientos sobre las células madre no son precisos y se basan en deducciones a partir de animales manipulados genéticamente.

FUNCIONES CARDINALES DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Todos los tipos de células madre desempeñan dos funciones cardinales: autorregeneración y diferenciación **(fig. 92-1)**. Las células madre existen para generar, conservar y reparar tejidos; funcionan en forma exitosa si pueden reemplazar muy diversas células maduras de vida corta, durante lapsos duraderos. El proceso de autorregeneración (más adelante) asegura que es posible que subsista con el paso del tiempo una población de células madre. La reserva de tales células, si no se renueva, terminaría por agotarse con el paso del tiempo y sería imposible la conservación de los tejidos. La diferenciación aporta los efectores de la función hística, que son las células maduras. Sin diferenciación apropiada, se perdería la integridad de la función hística y como consecuencia surgirían insuficiencia o neoplasias de órganos.

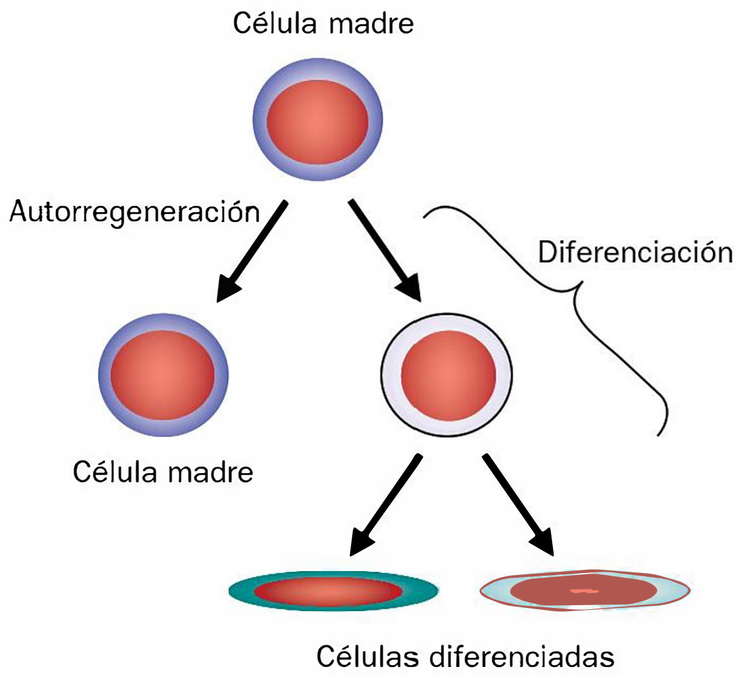


FIGURA 92-1 Características propias de las células madre. Las células madre poseen dos características esenciales: su capacidad para diferenciarse en tipos celulares maduros y la de autorregeneración. Entre los factores intrínsecos que participan en la autorregeneración se incluyen la expresión de *Bmi-1*, *Gfi-1*, *PTEN*, *STAT5*, *Tel/Atv6*, *p21*, *p18*, *MCL-1*, *Mel-18*, *RAE28* y *HoxB4*. Entre las señales extrínsecas para la autorrenovación están Notch, Wnt, SHH, angiogenina, y Tie2/ANG-1. Según datos de estudios en ratones, las células madre hematopoyéticas expresan las siguientes moléculas de superficie: CD34, Thy-1 (CD90), receptor c-Kit (CD117), CD133, CD164 y c-Mpl (CD110, conocido también como receptor de trombopoyetina).

En la sangre, las células maduras tienen una vida promedio variable que va de horas para los neutrófilos maduros, hasta unos cuantos meses para los eritrocitos y años para los linfocitos de memoria. Sin embargo, la reserva de células madre es la fuente central y duradera de todas las células sanguíneas e inmunitarias, no pierden la capacidad de producir variedades muy diversas de células a partir de una sola célula, y aun así se conservan vigorosas por decenios. Conforme se divide una célula madre individual, posee la capacidad de alcanzar alguno de los tres puntos finales en la división: dos células madre, dos células destinadas a la diferenciación o una célula madre y una célula en diferenciación. Los dos primeros resultados son consecuencia de la división celular simétrica, en tanto que el último denota un resultado diferente respecto a las dos células hijas, es decir, un hecho llamado *división celular asimétrica*. El equilibrio relativo de estos resultados puede cambiar durante el desarrollo y bajo la influencia de algunos tipos particulares de exigencias impuestas a la reserva de células madre.

BIOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Durante el desarrollo, se producen células sanguíneas en sitios diferentes. Al inicio, el saco vitelino aporta eritrocitos que transportan oxígeno y muchas de las células similares a los macrófagos que viven en los tejidos: células semejantes a la microglia cerebral. En ese punto la placenta y algunos sitios de eritrogénesis intraembrionaria intervienen en forma ordenada y seriada. Van desde el borde genital al sitio en que surgirán la aorta, el tejido gonadal y el mesonefros hasta el hígado del feto, y en el segundo trimestre, hasta la médula ósea y el bazo. Al cambiar el sitio de las células madre, también cambian los elementos histológicos que generan. El saco vitelino aporta eritroblastos que expresan hemoglobinas y macrófagos tisulares. Los sitios intraembrionarios generan células madre, eritroblastos, plaquetas, y las células circulantes de la inmunidad innata. La producción de las células de la inmunidad adaptativa ocurre cuando se coloniza la médula ósea y se forma el timo. La proliferación de las células madre permanece elevada, aún en la médula ósea, hasta poco tiempo después del nacimiento, cuando disminuye de manera drástica. Las células de la médula ósea son llevadas por el tránsito sanguíneo de células desde el hígado fetal después de comenzar la calcificación de huesos largos. La presencia de células madre en la circulación no es peculiar de una ventana cronológica en el desarrollo, sin embargo, las células madre hematopoyéticas circulan al parecer durante toda la vida. El lapso en que están en circulación libre parece ser breve (de minutos en el ratón), pero las células que circulan son funcionales y se pue-

Biblioteca Médica Virtual

den usar para trasplante. El número de células madre en circulación puede aumentar en diversas formas que facilitan su obtención y transferencia al mismo hospedador o a otro diferente.

MOVILIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Las células que entran y salen de la médula ósea realizan tal función gracias a una serie de interacciones moleculares. Las células madre circulantes (a través de CD162 y CD44) interaccionan con las lectinas (proteínas unidas a carbohidratos) y selectinas P y E en la superficie endotelial para lentificar el movimiento de las células y limitarlo a un fenotipo de rodamiento. En seguida se activan las integrinas de las células madre e inician la adhesión firme entre dichas células y la pared del vaso, con una participación de importancia particular de la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) de las células madre que interaccionan con el VLA-4 endotelial. La quimiocina CXCL12 (SDF1) interactúa con los receptores CXCR4 de las células madre y el calcio iónico interactúa con el receptor sensible al calcio, lo que parece ser importante en el proceso de que las células madre abandonen la circulación y se injerten en la médula ósea. Esto es en particular válido en el desplazamiento que durante el desarrollo hacen del hígado fetal a la médula ósea.

Sin embargo, la función de CXCR4 en adultos al parecer depende más bien de la retención de las células madre en la médula ósea y no del proceso de quedar retenidos en ese punto. La interrupción del proceso de retención por algunos antagonistas moleculares específicos de la interacción CXCR4/CXCL12, la escisión de CXCL12 o la regulación por disminución del receptor CXCR4 puede causar liberación de las células madre a la circulación. El proceso anterior es un aspecto cada vez más importante de la obtención de células madre para usos terapéuticos, porque ha permitido que se realice el proceso de obtención por leucoféresis y no por punciones de médula ósea en el quirófano. El factor estimulador de las colonias de granulocitos y plerixaflor, un compuesto macrocíclico que antagoniza CXCR4, se utilizan clínicamente para movilizar células madre hematopoyéticas de la médula ósea para trasplante. Al refinar los conocimientos de la forma en que entran y salen de la médula ósea las células madre, puede ampliarse la capacidad del médico para obtener tales células y volverlas más eficaces al momento de encontrar su camino hasta los sitios específicos para la hematopoyesis, es decir, el llamado nicho de células madre.

MICROENTORNO DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

El concepto de microentorno especializado o nicho de células madre fue planteado para explicar por qué las células provenientes de la médula ósea de un animal podían ser utilizadas en trasplante y una vez más, ser detectadas en la médula ósea del receptor. Sin embargo, este nicho es más que el albergue de las células madre. Es un sitio anatómico al que llegan señales reguladoras que permiten a las células madre crecer y proliferar, expandirse si es necesario y generar números variables de células hijas en su descendencia. Además, la proliferación no regulada de las células madre puede ser un problema, con base en su estado indiferenciado y su capacidad de autorregeneración. Sobre tal base, el nicho también debe regular el número de células madre producidas. Así, el nicho tiene la doble función de actuar como sitio de crianza, pero que impone límites para las células madre: en efecto, actúa como nicho y para limitar el crecimiento.

El nicho de las células madre hematopoyéticas cambia con cada uno de los sitios de la hematopoyesis durante el desarrollo, pero en la mayor parte de la vida del ser humano está situado precisamente en la médula ósea. En la médula ósea, el espacio perivascular, en particular en regiones de hueso trabecular actúa como nicho. Las células mesenquimatosas y endoteliales de la microvasculatura de la médula ósea producen un ligando y CXCL12, los cuales son importantes para las células madre hematopoyéticas. Se ha demostrado que otros tipos celulares, como las neuronas simpáticas, células de Schwann amielínicas, macrófagos, megacariocitos, osteoclastos y osteoblastos, regulan a las células madre, ya sea por efectos directos y por efectos indirectos. Las proteínas de la matriz extracelular como la osteopontina y el sulfato de heparano también afectan la función de las células madre. La región endóstica al parecer también es importante para las células trasplantadas, en parte porque muchas células del mesénquima y vasos sinusoidales de la médula central son alteradas por los regímenes de condicionamiento usados para preparar al paciente para el trasplante. El funcionamiento del nicho como contexto de sustento para las células madre es de importancia obvia para conservar la hematopoyesis y para el trasplante. Un área activa de estudio intenta determinar si el nicho se altera en la enfermedad o si los fármacos pueden modificar su función para mejorar el trasplante o la función normal de las células madre en las enfermedades hematológicas.

EXCESO DE CAPACIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

En ausencia de enfermedades, es prácticamente inagotable el número de células madre hematopoyéticas. Se sabe por estudios de trasplante seriado en ratones, que aparece un número suficiente de células madre como para la reconstitución de varios animales en serie, cada animal con una producción normal de células sanguíneas. El hecho de que nunca se agoten estas últimas durante la vida de quienes reciben trasplantes alógenos de células madre y que puedan durar decenios indica que suele bastar el escaso número de células madre que se le suministra. Aún es poco el conocimiento sobre la forma en que las células madre reaccionan a diferentes situaciones para aumentar o disminuir su producción de células maduras. Sin duda, mecanismos de retroalimentación negativa modifican el nivel de producción de muchas de las células, lo que conduce a un recuento hemático regulado completamente normal. No obstante, muchos de los mecanismos de regulación que rigen la producción de células madre más maduras no son válidos o actúan de manera diferente con las células madre. En forma semejante, muchas de las moléculas que pueden modificar la magnitud de la reserva de las células madre ejercen poco efecto en las células sanguíneas más maduras. Por ejemplo, la eritropoyetina, factor de crecimiento que estimula la producción de eritrocitos a partir de precursores más maduros, no tiene efecto alguno en las células madre. De modo similar, el factor estimulante de colonias de granulocitos impulsa la proliferación rápida de precursores granulocíticos pero no modifica el ciclo celular de las células madre; más bien cambia su localización por medios indirectos, alterando las moléculas como CXCL12 que retienen a las células madre en su nicho. Las moléculas consideradas como importantes para alterar la proliferación, autorrenovación, o la supervivencia de las células madre, como los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, factores de transcripción como *Bm-1*, enzimas procesadoras del microRNA como Dicer, o aun reguladores metabólicos como las isoformas de piruvato cinasa, ejercen escasos o diferentes efectos en las células progenitoras. Las células madre hematopoyéticas poseen mecanismos de control diferentes de los de las células que generan.

DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Las células madre hematopoyéticas están en el primer nivel o base de una jerarquía ramificada de células que culminan en los muchos tipos de células maduras que componen la sangre y el sistema inmunitario **(fig. 92-2)**. Las fases de maduración que llevan a la diferenciación terminal y la funcionalidad de células sanguíneas tienen lugar como consecuencia de cambios intrínsecos en la expresión génica y cambios en las células dirigidos por el nicho y dirigidas por citocinas. Los conocimientos de los detalles al respecto son incompletos. Conforme las células madre maduran hasta llegar a células progenitoras, precursoras y por último a células efectoras maduras, pasan por una serie de cambios funcionales; comprenden la adquisición obvia de funciones que definen a las células sanguíneas maduras, como la capacidad de fagocitosis o síntesis de hemoglobina. Comprenden la pérdida progresiva de su plasticidad, es decir, la capacidad de transformarse en otros tipos celulares. Por ejemplo, el progenitor mieloide puede producir todas las células en la serie mieloide, pero ninguna de la serie linfoide. Conforme maduran los progenitores mieloides comunes, se tornan en precursores de monocitos y granulocitos, o eritrocitos y megacariocitos, pero no ambos. Puede existir cierto grado de reversibilidad de este proceso en la cascada de diferenciación, pero que se ha perdido luego de una etapa distinta en condiciones fisiológicas normales. Sin embargo, con intervenciones genéticas las células sanguíneas, al igual que otras células somáticas pueden ser reprogramadas para transformarse en diversos tipos celulares.

Conforme ocurre la diferenciación celular, también pueden perder capacidad proliferativa **(fig. 92-3)**. Los granulocitos maduros son incapaces de proliferar y sólo se incrementan en número por aumento de la producción a partir de sus precursores. Las excepciones a la regla son algunos macrófagos residentes, que parecen tener la capacidad de proliferación, además de las células linfoides. Estas últimas conservan cierta capacidad para proliferar, la cual está relacionada con la identificación de proteínas o péptidos particulares por receptores específicos de antígeno en su superficie. Al igual que muchos tejidos con células maduras de corta duración, como la piel e intestino, la proliferación de células sanguíneas se logra en gran medida por la población progenitora inmadura. En términos generales, las células que pertenecen a tal compartimiento de progenitores muy proliferativos viven poco tiempo, de modo que se incorporan al proceso de diferenciación dentro de un programa molecular definido en que interviene la activación seriada de conjuntos particulares de genes. En lo que se refiere a cualquier tipo particular de célula, es difícil acelerar el programa de diferenciación. El lapso necesario para que los progenitores hematopo-

Biblioteca Médica Virtual

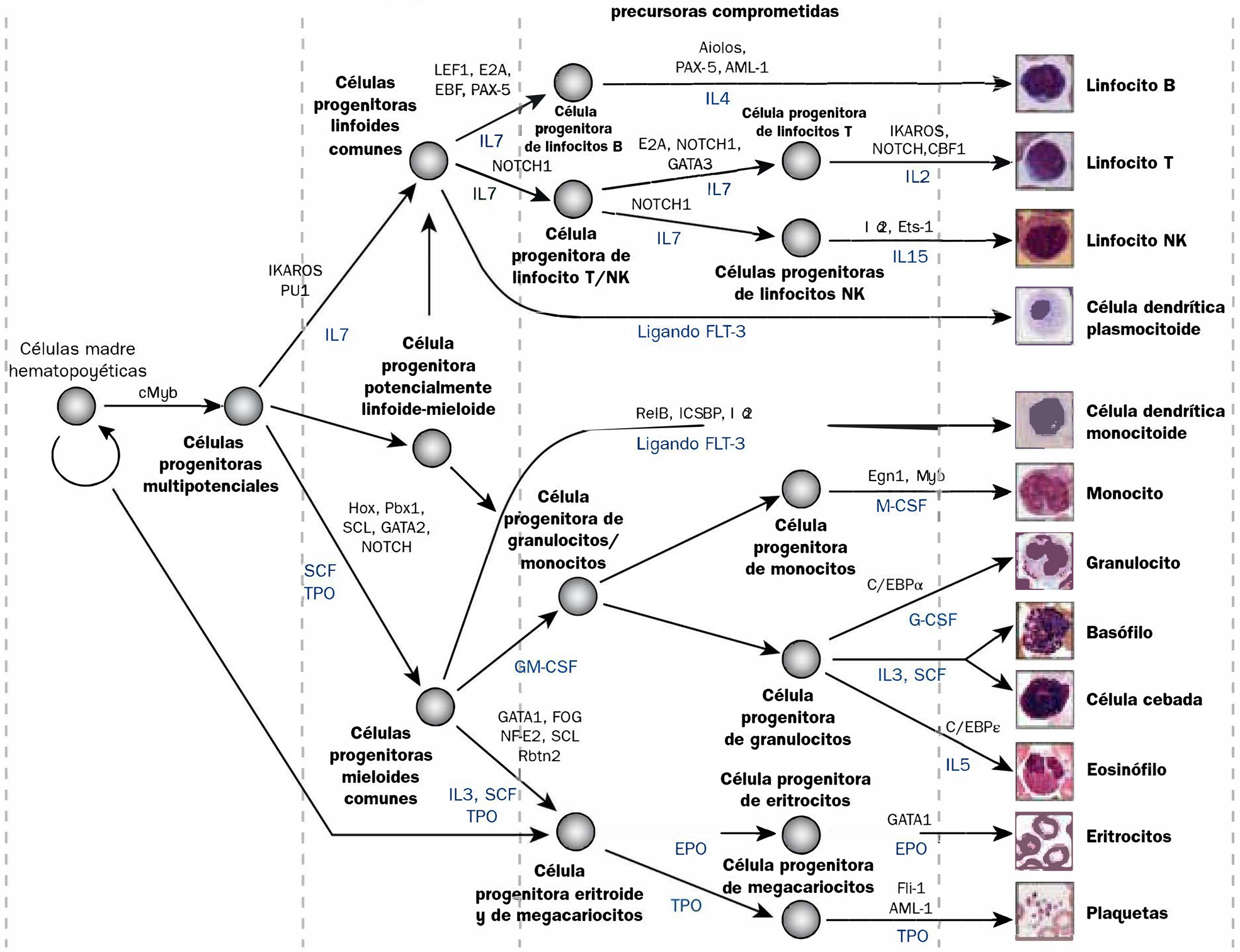


FIGURA 92-2 Jerarquía de la diferenciación hematopoyética. Las *células madre* son células multipotentes de las cuales provienen todas las células descendientes que poseen la capacidad de generación celular por largo tiempo (años) o lapsos breves (meses). Las *células progenitoras* tienen un espectro más limitado en cuanto a las células que producen y, por lo regular, es una población de vida breve pero altamente proliferativa conocida también como células de amplificación transitoria. Las *células precursoras* son aquellas comprometidas dentro de una línea hematopoyética particular con una capacidad ininterrumpida de proliferación; no poseen todas las características de una célula totalmente madura. Las *células maduras* son el producto diferenciado terminal del proceso de diferenciación y constituyen células efectoras de actividades específicas de la sangre y el sistema inmunitario. La evolución de las vías es mediada por alteraciones en la expresión génica. La regulación de la diferenciación por parte de factores solubles y las comunicaciones intercelulares dentro del nicho de la médula ósea están en fase de investigación. Los factores de transcripción que caracterizan las transiciones de células particulares se señalan con *flechas*; los factores solubles que contribuyen al proceso de diferenciación están marcados en *azul*. Esta ilustración es una simplificación del proceso. La investigación activa ha revelado múltiples tipos celulares aislados en la maduración de los linfocitos B y linfocitos T y ha identificado células comprometidas hacia un linaje u otro (más que células no comprometidas) a lo largo de su diferenciación. EPO, eritropoyetina; RBC, eritrocitos; SCF, factor de células madre; TPO, trombopoyetina; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos.

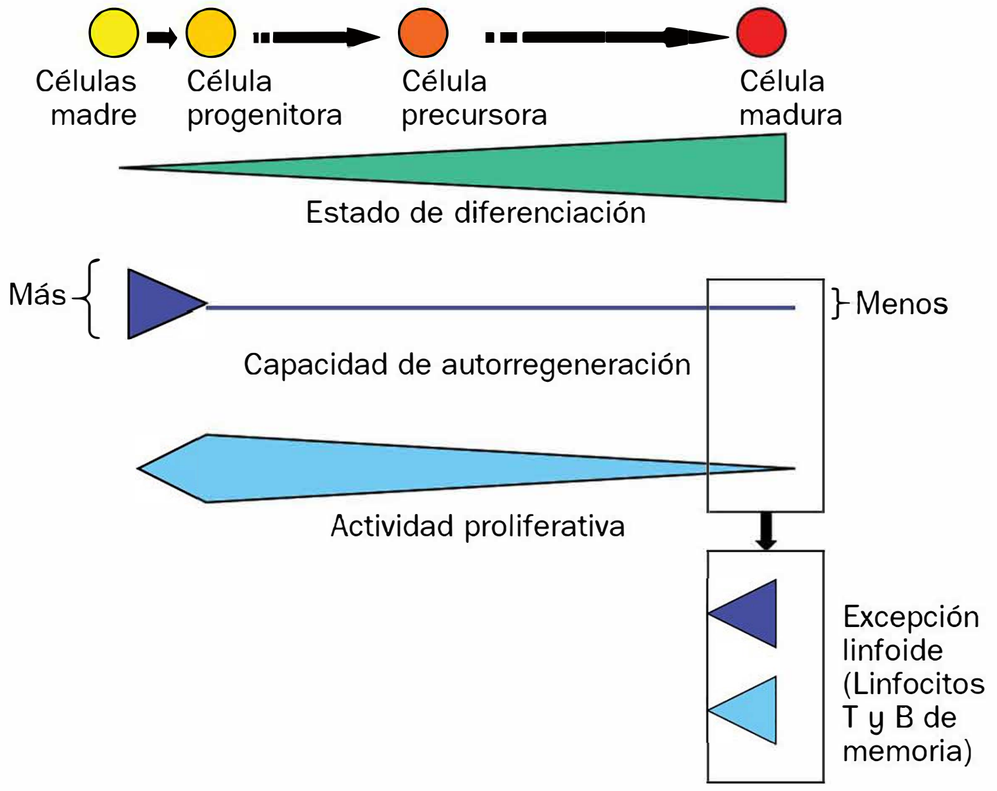


FIGURA 92-3 Función relativa de las células dentro de la jerarquía hematopoyética. Los rectángulos representan características funcionales propias de células en las líneas mieloides (*rectángulo superior*) en comparación con las linfoides (*rectángulo inferior*).

yéticos se transformen en células maduras es de 10 a 14 días en las personas y se puede conocer clínicamente sólo por el intervalo entre la administración de quimioterapéuticos citotóxicos y la recuperación del recuento hemático en los pacientes.

Aunque las células madre hematopoyéticas en general parecen tener la capacidad de formar todas las células de la sangre, cada vez se hace más evidente que las células madre individuales podrían no tener un potencial igual de diferenciación. Es decir, algunas células madre tienen "sesgos" para volverse células maduras de un tipo en particular. Además, no es preciso por completo el concepto general de células que portan una selección binaria de diferenciación linfoide o mieloide. En este punto se agrega a las etapas de las células madre comprometidas una población celular con potencial megacariocítico y eritroide o mieloide limitado (monocitos y granulocitos) y linfoide.

AUTORREGENERACIÓN

Las células madre hematopoyéticas deben equilibrar sus tres destinos posibles: apoptosis, autorregeneración y diferenciación. La proliferación celular por lo común no se vincula con la capacidad de la división autorrenovadora, excepto en linfocitos T y B de memoria y en células madre. La capacidad de autorregeneración da paso a la diferenciación como única opción después de la división celular, cuando las células salen del compartimiento citoblástico hasta que tienen oportunidad de transformarse en linfocitos de memoria. Sin embargo, datos recientes sugieren que algunos

Biblioteca Médica Virtual

progenitores mieloides "comprometidos" pudieran tener capacidad autorrenovadora *in vivo*, y con ello permitir la producción de células a largo plazo. Por definición, las células madre tienen capacidad de autorrenovación y un signo adicional que caracteriza a su aparato de proliferación. En muchos tejidos maduros adultos, las células madre pueden ser heterogéneas y algunas pueden estar inactivas, actuando como una reserva, mientras que otras tienen mayor capacidad proliferativa y reponen a la población de células progenitoras de vida corta. En el sistema hematopoyético, las células madre por lo regular son resistentes a las citocinas, y permanecen inactivas incluso cuando estas últimas inducen a los progenitores de la médula ósea a proliferar en plazos incluso de horas. A diferencia de ello, se cree que las células madre se dividen en intervalos mayores, de meses o años, en el caso de las células más inactivas. Dicha quiescencia es difícil de superar *in vitro*, lo que limita la capacidad de ampliar eficazmente las células madre hematopoyéticas de los humanos. El proceso puede ser controlado por los niveles particularmente altos de expresión de los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina como p57 o CDKN1c, que restringen la penetración de células madre en el ciclo celular y bloquean la transición G_1-S. Las señales exógenas del nicho también parecen reforzar la quiescencia, incluyendo angiogenina, interleucina-18 y tal vez angiopoyetina 1.

La regulación de la proliferación de células madre al parecer cambia con la edad. En los ratones, el inhibidor de cinasa dependiente de ciclina p16INK4a, se acumula en las células madre de animales de mayor edad y se acompaña de un cambio en funciones de células madre, incluido el ciclo celular. La disminución de la expresión de p16INKa mencionado en animales ancianos mejora el ciclo celular de células madre y su capacidad de reconstituir la hematopoyesis en hospedadores adoptivos, haciéndoles semejantes a los animales más jóvenes. No hay modificaciones en el número de células maduras. En consecuencia, poco a poco se esclarecen los fenómenos moleculares que rigen las funciones específicas de las células madre y brindan la posibilidad de que se cuente con una nueva estrategia para cambiar la función de estas células con fin terapéutico. Una de las funciones críticas de las células madre que no se conoce en detalle es la regulación molecular de la autorregeneración.

En el terreno de la medicina, la autorregeneración quizá constituya la función más importante de las células madre, puesto que es decisiva para regular el número de las mismas, el cual es un parámetro limitante fundamental para el trasplante autólogo y alógeno de células madre. En caso de que se pudieran utilizar menos células madre o ampliar el número escaso de éstas *ex vivo*, sería posible disminuir la morbilidad y los costos de la obtención de tales células y permitir el uso de otras fuentes de ellas. De manera específica, una fuente rica de células madre es la sangre del cordón umbilical; sin embargo, ésta es muy escasa, por lo que el número total de células madre hematopoyéticas que se obtienen por ese medio apenas es suficiente para el trasplante de una persona que pese menos de 40 kg; tal limitación constituye un factor limitante de lo que podría ser una fuente prometedora de células madre. Dos características de dichas células de sangre del cordón umbilical son en particular importantes. 1) Provienen de personas muy diversas que rebasan el conjunto de donantes adultos y por ello podrían superar la mayor parte de los obstáculos de pruebas cruzadas inmunológicas. 2) Las células madre de la sangre del cordón umbilical van acompañadas de un gran número de linfocitos T (de forma paradójica, al parecer causan una menor incidencia de enfermedad de rechazo inverso [injerto contra hospedador]), cuando se comparan con células madre que muestran incompatibilidad semejante, y provienen de otras fuentes. Si se pudiera lograr la expansión de las células madre por autorregeneración, el número de éstas sería suficiente para utilizar en adultos que pesen más de 40 kg. Otra estrategia para resolver el problema es mejorar la eficacia del injerto de células madre del donante. La bioingeniería de injertos ha explorado métodos de agregar componentes celulares que pudieran mejorar la aceptación. Además, cuando menos algunos datos sugieren que la merma de los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) del hospedador, quizá disminuya el número de células madre necesarios para reconstituir la hematopoyesis.

Se cuenta con escasos conocimientos de la autorregeneración y, curiosamente, señala la participación de productos génicos vinculados con el estado de la cromatina, organización de alto orden del DNA cromosómico que influye en la transcripción; incluye miembros de la familia de policomb, grupo de reguladores de la transcripción que contienen dedos de zinc y que interaccionan con la estructura de la cromatina y contribuyen a la accesibilidad de grupos de genes para la transcripción. Son importantes algunos miembros como *Bmi-1* para permitir la autorregeneración de células madre hematopoyéticas, gracias a modificaciones de los reguladores del ciclo celular como serían los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina. En ausencia de *Bmi-1* o del regulador transcripcional Gfi-1, podría disminuir el número y la función de las células madre hematopoyéticas. A diferencia de ello, la disregulación de *Bmi-1* se ha vinculado con la aparición de leucemia; podría estimular la autorregeneración de células madre leucémicas en caso de sobreexpresión. También se han vinculado con la autorregeneración otros reguladores de la transcripción, en particular los genes de la homeosecuencia (*homeobox* ["hox"]). Los factores de transcripción mencionados reciben su nombre de su capacidad para controlar gran número de genes, incluidos los que rigen las características o modelos corporales en los invertebrados. HoxB4 puede inducir la autorregeneración extensa de células madre, por medio de su motivo que se une a DNA. Se ha observado que otros miembros de la familia de genes hox modifican las células madre normales, pero también se han relacionado con la aparición de leucemia. Entre las señales externas que influyen a veces en la autorregeneración relativa en comparación con los resultados de la diferenciación de los ciclos de células madre, están los ligandos Wnt específicos. También se ha dicho que elementos intermediarios que transducen las señales intracelulares intervienen en la regulación de la autorregeneración; comprenden PTEN, el inhibidor de la vía de AKT y STAT5, que por lo general están más adelante en la ruta de los receptores activados de factores de crecimiento y son necesarios para las funciones de células madre normales, incluida la autorregeneración, cuando menos en modelos murinos. No se han identificado las conexiones entre tales moléculas y tampoco la participación que tienen en la regulación fisiológica de la autorregeneración de dichas células.

EL CÁNCER ES SEMEJANTE A UN ÓRGANO CON CAPACIDAD DE AUTORREGENERACIÓN

Las relaciones de las células madre con el cáncer constituyen un aspecto importante en las características biológicas de las células madre adultas. El cáncer podría compartir principios de organización con los tejidos normales. Las células cancerosas son heterogéneas incluso cuando un paciente dado puede tener una organización jerárquica de las células, con base en las células parecidas a las células madre, capaces de adquirir características de célula madre: autorregeneración y diferenciación. Tales células serían el punto de partida para que se perpetuara la neoplasia y constituyen una población rara de división lenta que posee mecanismos reguladores propios, incluida la relación con un microentorno especializado. En algunos cánceres, aunque no en todos, se ha definido una subpoblación de células que se autorrenuevan. Los conocimientos más refinados de la organización de células madre de cánceres podrían mejorar las estrategias para combatir los tipos más frecuentes y difíciles de cánceres que han sido relativamente resistentes a intervenciones orientadas a las células en división.

Se debe plantear si el concepto de células madre cancerosas aportaría datos sobre el origen celular del cáncer. El hecho de que algunas células en el interior de una tumoración cancerosa tengan propiedades semejantes a células madre no necesariamente significa que la neoplasia nació en la propia célula madre; más bien, un número mayor de células maduras quizá adquirieron las características de autorregeneración de las células madre. Es poco probable que cualquier fenómeno genético aislado baste para la transformación completa de una célula normal en otra francamente cancerosa; más bien, el cáncer es un fenómeno multifásico y para que se acumulen sus diversas etapas, las células de origen tendrán la capacidad de persistir por lapsos duraderos. También debe ser capaz de generar un gran número de células hijas. Las células madre normales poseen estas propiedades y, por tener una capacidad intrínseca de autorregeneración, podrían transformarse fácilmente en un fenotipo canceroso. La hipótesis anterior se ha probado en experimentos en el sistema hematopoyético. Al aprovechar los marcadores de superficie que diferencian las células hematopoyéticas en diversas etapas de la madurez, se podrán aislar células madre, células progenitoras, precursoras y maduras. En tales células se incorporaron estructuras génicas transformantes potentes y se observó que la célula con mayor potencial para generar un cáncer dependía de un gen transformador. En algunos casos fueron las células madre, pero en otros, tales células iniciaron y perpetuaron el cáncer. Esto muestra que tales células pueden adquirir propiedades similares a las de las células madre en el cáncer.

¿CUÁLES SON LAS ACCIONES DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS?

Algunos datos de experimentación han sugerido que las células madre hematopoyéticas y otras células movilizadas en la circulación por los mismos factores que modifican a las primeras, son capaces de intervenir en la curación del daño vascular e hístico que surgen con la apoplejía y el infarto del miocardio. Los datos son controvertidos y aún está en fase experimental la posibilidad de aplicar una técnica de células madre a trastornos no hematopoyéticos. Sin embargo, la tecnología de programación ofrece la

Biblioteca Médica Virtual

posibilidad de utilizar células madre hematopoyéticas obtenidas con facilidad como fuente para células con otras capacidades.

Por todo lo comentado, las células madre son una espada de doble filo. Poseen extraordinaria capacidad de depuración y son esenciales para la vida, pero sin control pueden amenazar a la misma. El conocimiento de la forma en que actúan tales células, las señales que modifican su comportamiento y los nichos de tejido que modulan las respuestas de las células madre a la lesión y a la enfermedad, son muy importantes para la creación de nuevas técnicas médicas basadas en tales células. Dicho aspecto de la medicina podría incluir el uso de estas células y de fármacos que mostraran selectividad hacia ellas, para intensificar la reparación de los tejidos lesionados; también incluiría equilibrio cuidadoso de intervenciones para controlar a las células madre en los sitios en que pudieran ser disfuncionales o cancerosas.

LECTURAS ADICIONALES

Hofer T, Rodewald HR: Output without input: The lifelong productivity of hematopoietic stem cells. Curr Opin Cell Biol 43:69, 2016.

Hoggatt J, Kfoury Y, Scadden DT: Hematopoietic stem cell niche in health and disease. Annu Rev Pathol 11:555, 2016.

Notta F *et al.*: Distinct routes of lineage development reshape the human blood hierarchy across ontogeny. Science 351:aab2116, 2016.

Wahlster L, Daley GQ: Progress towards generation of human haematopoietic stem cells. Nat Cell Biol 18:1111, 2016.

93 Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas

John W. Adamson

Las anemias relacionadas con eritrocitos normocíticos y normocrómicos, además de una respuesta de reticulocitos muy baja (índice reticulocítico <2.0 a 2.5) son las *anemias hipoproliferativas*. Esta categoría comprende la ferropenia temprana (antes de que se produzcan eritrocitos hipocrómicos microcíticos), la inflamación aguda y crónica (incluidos muchos tumores malignos), la insuficiencia renal, los estados hipometabólicos como la desnutrición proteínica y las deficiencias endocrinas y las anemias por lesión medular. **Las enfermedades por lesión de la médula ósea se tratan en el capítulo 98.**

Las anemias hipoproliferativas son las anemias más comunes; en la práctica clínica, la ferropriva es el tipo más común, seguida de la anemia por inflamación. Esta anemia, como la ferropenia, se relaciona con un metabolismo anómalo del hierro. Las anemias que acompañan a la insuficiencia renal, la inflamación, el cáncer y los estados hipometabólicos se caracterizan por una respuesta subóptima de la eritropoyetina (EPO, *erythropoietin*) a la anemia.

METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un elemento crucial en la función de todas las células, aunque las necesidades de cada tejido varían durante el desarrollo. Al mismo tiempo, el organismo tiene que defenderse a sí mismo del hierro libre que es muy tóxico, ya que participa en reacciones químicas que generan radicales libres como el O_2 o el OH^-. En consecuencia, se han desarrollado mecanismos refinados para hacer que el hierro esté disponible para las funciones fisiológicas, al mismo tiempo que se manipula para evitar su toxicidad.

La principal función del hierro en los mamíferos es el transporte de O_2 como parte de la hemoglobina. El O_2 también se une a la mioglobina en el músculo. El hierro es un elemento esencial de las enzimas que contienen hierro, entre las cuales se encuentra el sistema de los citocromos mitocondriales. El **cuadro 93-1** muestra la distribución del hierro en el organismo. Sin él, las células pierden su capacidad de transporte de electrones y su metabolismo energético. En las células eritroides está alterada la síntesis de hemoglobina, con las consecuencias de anemia y disminución del aporte de O_2 a los tejidos.

CUADRO 93-1 Distribución del hierro corporal

	CANTIDAD DE HIERRO, mg	
	VARÓN ADULTO, 80 kg	MUJER ADULTA, 60 kg
Hemoglobina	2 500	1 700
Mioglobina/enzimas	500	300
Hierro de la transferrina	3	3
Depósitos de hierro	600-1 000	0-300

CICLO DEL HIERRO EN LOS SERES HUMANOS

La **figura 93-1** expone las principales vías de intercambio interno del hierro en los seres humanos. Este metal, absorbido del alimento o liberado desde los depósitos, circula en el plasma unido a la *transferrina*, la proteína transportadora de hierro. La transferrina es una glucoproteína bilobulada con dos lugares de unión para el hierro. La transferrina que transporta el hierro se presenta en dos formas: *monoférrica* (un átomo de hierro) y *diférrica* (dos átomos de hierro). El recambio (tiempo de semieliminación) del hierro ligado a la transferrina es muy rápido, por lo común de 60 a 90 min. Dado que la gran mayoría del hierro que transporta la transferrina se entrega a la médula eritroide, lo que más afecta el tiempo de depuración del hierro unido a la transferrina de la circulación son las concentraciones plasmáticas de hierro y la actividad de la médula eritroide. Cuando la eritropoyesis está muy estimulada, se incrementa el conjunto de células eritroides que necesitan hierro y disminuye el tiempo de depuración de éste de la circulación. El tiempo de semieliminación del hierro en presencia de ferropenia es muy corto, 10 a 15 min. Con la supresión de la médula eritroide la concentración plasmática de hierro suele aumentar, y el tiempo de semieliminación se prolonga hasta varias horas. Por lo regular, el hierro unido a la transferrina cambia más de seis a ocho veces por día. Con una concentración plasmática de hierro normal, de 80 a 100 µg/100 mL, la cantidad que pasa por las reservas de transferrina es de 20 a 24 mg/día.

El complejo hierro-transferrina circula en el plasma hasta que la transferrina portadora de hierro interacciona con *receptores de transferrina* específicos situados en la superficie de las células eritroides de la médula. La transferrina diférrica tiene la máxima afinidad por los receptores de transferrina; la afinidad de la apotransferrina (transferrina que no transporta hierro) es muy baja. Aunque se encuentran receptores de transferrina sobre las células de muchos tejidos del cuerpo (y todas las células en algún momento de su desarrollo exhiben receptores de transferrina) la célula que más receptores posee (300 000-400 000/célula) es el eritroblasto en desarrollo.

Cuando se realiza la interacción de la transferrina portadora de hierro con su receptor, el complejo se interioriza a través de las fositas revestidas

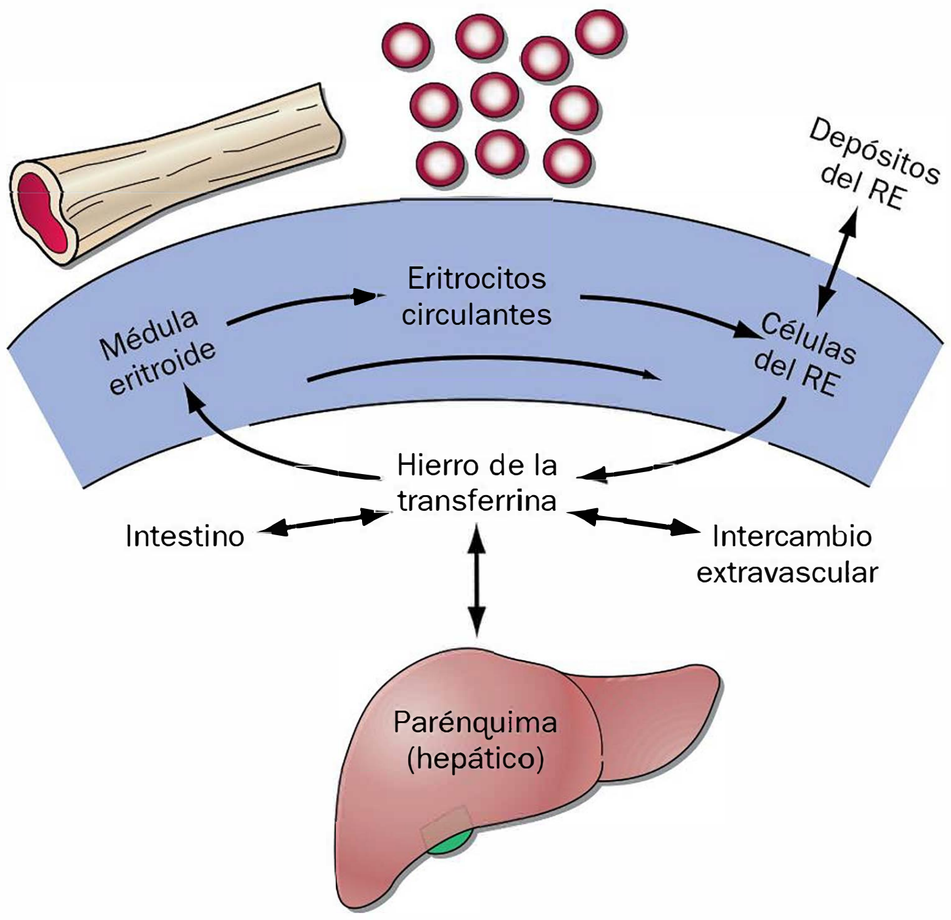


FIGURA 93-1 Intercambio interno de hierro. En condiciones normales, el 80% del hierro que pasa a través de la transferrina es reciclado a partir de eritrocitos envejecidos. Se necesita una absorción de hierro de la alimentación de 1 mg/día en el varón y de 1.4 mg/día en la mujer, para mantener la homeostasia. Mientras la saturación de la transferrina se mantiene entre 20-60% y no aumenta la eritropoyesis, no es necesario utilizar los depósitos de hierro. Sin embargo, en caso de hemorragia, falta de hierro en la alimentación o absorción deficiente del mismo se pueden movilizar hasta 40 mg/día del hierro de los depósitos. RE, reticuloendotelial.

Biblioteca Médica Virtual

de clatrina y se transporta a un endosoma ácido, en cuyo interior, con pH bajo, se libera el hierro. Éste queda a disposición para la síntesis de hemo, en tanto el complejo transferrina-receptor se recicla hacia la superficie de la célula, donde la inmensa mayoría de la transferrina se vuelve a liberar hacia la circulación y el receptor de transferrina se ancla de nuevo a la membrana celular. En este momento, puede pasar a la circulación un poco de la proteína del receptor de transferrina; se mide como proteína soluble del receptor de transferrina. En el interior de la célula eritroide, el hierro que excede la cantidad necesaria para la síntesis de hemoglobina se une a una proteína de almacenamiento, la *apoferritina*, para formar *ferritina*. Este mecanismo de intercambio de hierro también se produce en otras células del cuerpo que expresan receptores de transferrina, sobre todo en las células parenquimatosas hepáticas, donde el hierro se puede incorporar a las enzimas que contienen hemo o almacenarse. El hierro incorporado a la hemoglobina entra después a la circulación cuando los nuevos eritrocitos se liberan de la médula ósea. Este hierro forma parte, entonces, de la masa eritrocítica y no vuelve a reutilizarse hasta que muere el eritrocito.

En una persona sana, el promedio de vida del eritrocito es de 120 días. Por tanto, se recambia cada día entre 0.8 y 1% de los eritrocitos. Al final de su vida, el eritrocito es reconocido como envejecido por las células del *sistema retículo endotelial* (RE, *reticuloendothelial*), que lo fagocitan. Una vez en el interior de la célula del RE, la hemoglobina del eritrocito ingerido se degrada, la globina y otras proteínas pasan a integrar las reservas de aminoácidos, y el hierro regresa a la superficie de la célula del RE, donde se presenta a la transferrina circulante. Es este reciclado eficaz y de gran conservación del hierro procedente de los eritrocitos viejos el que mantiene el equilibrio de la eritropoyesis (e incluso la eritropoyesis un poco acelerada).

Como cada mililitro de sangre contiene 1 mg de hierro elemental, la cantidad necesaria para sustituir los eritrocitos perdidos por envejecimiento es de 20 mg/día (con una masa eritrocítica de 2 L en el adulto). Cualquier cantidad de hierro adicional necesaria para la producción de eritrocitos procede de la dieta. En condiciones normales, un varón adulto debe absorber por lo menos 1 mg de hierro elemental diario para satisfacer sus necesidades, mientras las mujeres en edad reproductiva necesitan 1.4 mg/día. Sin embargo, para lograr una respuesta proliferativa eritroide máxima a la anemia es preciso disponer de hierro adicional. Cuando la eritropoyesis está muy estimulada, las demandas de hierro pueden aumentar de seis a ocho veces. Con las anemias hemolíticas extravasculares aumenta la tasa de destrucción de los eritrocitos, pero el hierro recuperado de ellos se reutiliza de forma eficaz para la síntesis de hemoglobina. En cambio, cuando hay anemia por hemorragia, la producción de eritrocitos está limitada por la cantidad de hierro que puede movilizarse de los depósitos. Lo habitual es que la tasa de movilización en estas circunstancias no mantenga una producción de eritrocitos >2.5 veces la normal. Si el aporte de hierro a la médula estimulada es inferior al óptimo, se reduce la respuesta proliferativa medular y se trastorna la síntesis normal de hemoglobina. El resultado es una médula hipoproliferativa acompañada de anemia microcítica e hipocrómica.

Si bien la hemorragia o la hemólisis genera una demanda de hierro que se debe suministrar a la médula ósea, otras situaciones, como la inflamación, interfieren en la liberación del hierro de los depósitos y pueden provocar un descenso rápido del hierro sérico (véase más adelante).

BALANCE DEL HIERRO NUTRICIONAL

El balance de hierro del organismo está muy bien controlado y diseñado para conservar el hierro para su reutilización. No hay una vía excretora del hierro y los únicos mecanismos de pérdida de hierro del cuerpo son la hemorragia (de tubo digestivo, menstruación u otras formas de hemorragia) y la descamación de las células epidérmicas de la piel, el intestino y el aparato genitourinario. Con frecuencia, la única vía por la que accede hierro al organismo es la absorción a partir de los alimentos o del hierro medicinal tomado por VO. El hierro puede entrar también en el organismo por transfusiones de eritrocitos o inyecciones de complejos de hierro. El margen entre el hierro disponible para la absorción y las necesidades de hierro de los lactantes en crecimiento y las mujeres es estrecho; esto explica la alta prevalencia mundial de ferropenia, que en la actualidad se calcula en mil millones de personas.

La cantidad de hierro que debe consumirse de los alimentos para reponer las pérdidas es de cerca del 10% del contenido de dicho mineral en el cuerpo por año en varones y 15% en mujeres en edad reproductiva. El contenido de hierro alimentario se encuentra muy relacionado con el aporte calórico total (alrededor de 6 mg de hierro elemental por cada 1 000 calorías). La biodisponibilidad del hierro varía según la naturaleza del alimento; el hierro en forma de hemo (p. ej., de la carne roja) es el que se absorbe con mayor facilidad. En Estados Unidos la ingestión media de hierro en un varón adulto es de 15 mg/día, con una absorción de 6%; en la mujer promedio, la ingestión diaria es de 11 mg/día, con 12% de absorción. Una persona con ferropenia puede aumentar la absorción de hierro hasta ~20% del hierro presente en una dieta que incluya carne, pero con una dieta vegetariana sólo podría incrementarlo en 5 a 10%. El resultado es que casi 33% de la población femenina de Estados Unidos carece prácticamente de reservas de hierro. Los vegetarianos tienen una desventaja adicional porque algunos alimentos que contienen fitatos y fosfatos reducen en cerca de 50% la absorción de hierro. Cuando se administran sales de hierro ionizables junto con los alimentos, se reduce la cantidad de hierro absorbido. Si se compara el porcentaje de hierro absorbido de cada alimento con el porcentaje de una cantidad equivalente de sal ferrosa, el hierro de las verduras tiene una disponibilidad de la vigésima parte, el hierro de los huevos de una octava parte, el del hígado de la mitad y el hierro del hemo entre la mitad y dos terceras partes.

Los lactantes, los niños y los adolescentes pueden ser incapaces de mantener un balance de hierro normal por las demandas del crecimiento y el menor aporte alimentario. Durante los dos últimos trimestres del embarazo las necesidades diarias de hierro aumentan a 5 o 6 mg; en los países desarrollados, por lo general se prescriben complementos de hierro a las embarazadas.

La absorción de hierro se produce en gran medida en el intestino delgado proximal; es un proceso regulado de forma muy cuidadosa. Para su absorción, el hierro debe captarse por las células de la luz intestinal. Este proceso se facilita por el contenido ácido del estómago, que mantiene el hierro en solución. En el borde en cepillo de la célula absortiva, el hierro férrico se convierte en la forma ferrosa por una ferrirreductasa. El transporte a través de la membrana lo realiza el transportador de metales divalentes 1 (DMT-1 [*divalent metal transporter*], conocido también como proteína 2 de los macrófagos asociada a la resistencia natural [Nramp 2] o DCT-1). El DMT-1 es un transportador general de cationes. Dentro de la célula intestinal el hierro puede almacenarse como ferritina o transportarse a través de la célula para ser liberado en la superficie basolateral a la transferrina plasmática, a través del exportador de hierro presente en la membrana, ferroportina. La función de esta última es regulada por mecanismos negativos por la hepcidina, que es la principal hormona reguladora de hierro. En el proceso de liberación, el hierro interactúa con otra ferroxidasa, la hefestina que lo oxida hasta la forma férrica para unirse a la transferrina. La hefestina es semejante a la ceruloplasmina, que es la proteína transportadora de cobre.

La absorción de hierro recibe la influencia de diversas situaciones fisiológicas. Por ejemplo, la hiperplasia eritroide estimula la absorción del mineral incluso si las reservas del mismo son normales o mayores y las concentraciones de hepcidina no alcanzan los niveles apropiados. Por eso, los individuos con anemias asociadas a eritropoyesis muy ineficaz, absorben cantidades excesivas del hierro de los alimentos. El mecanismo molecular de este fenómeno es la producción de eritroferona (ERFE, *erythroferrone*) en los eritroblastos en desarrollo. La ERFE suprime la producción de hepcidina; con el tiempo provoca sobrecarga de hierro y daño de los tejidos. En la ferropenia, las concentraciones de hepcidina son bajas y el hierro se absorbe con mayor eficacia de los alimentos. Sucede lo contrario en estados de sobrecarga secundaria de hierro. La persona sana puede reducir la absorción de hierro en situaciones de aporte excesivo o cuando recibe fármacos con hierro; no obstante, a la vez que desciende el porcentaje de hierro absorbido, se incrementa la cantidad absoluta. Esto explica los cuadros de intoxicación aguda por hierro observados en ocasiones cuando los niños ingieren una gran cantidad de comprimidos de hierro. En estas circunstancias, la cantidad de hierro absorbido supera la capacidad de unión de la transferrina del plasma, lo que deja hierro libre que lesiona órganos cruciales como las células miocárdicas.

ANEMIA FERROPÉNICA



La ferropenia es una de las formas más prevalentes de desnutrición. En el mundo, la mitad de los casos de anemia se atribuye a deficiencia de hierro y causa cerca de un millón de fallecimientos cada año a nivel mundial. África y regiones de Asia contribuyen con 71% de la mortalidad global. Estados Unidos representa 1.4% de tal cifra y la morbilidad vinculada con la ferropenia.

ETAPAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

La evolución de esta deficiencia se divide en tres fases **(fig. 93-2)**. La primera es de *balance negativo de hierro* en el cual las necesidades (o pérdidas) del mineral rebasan la capacidad del organismo para absorber hierro de los alimentos; es resultado de diversos mecanismos fisiológicos que incluyen hemorragia, embarazo (la necesidad de hierro para producir eritroci-

Biblioteca Médica Virtual

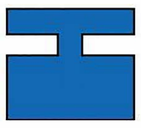
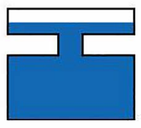
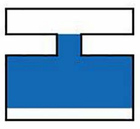
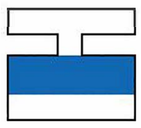
	Normal	Balance negativo de hierro	Eritropoyesis con déficit de hierro	Anemia ferropénica
Depósitos de hierro				
Hierro de los eritrocitos				
Hierro depositado en la médula ósea	1-3+	0-1+	0	0
Ferritina sérica (µg/L)	50-200	<20	<15	<15
TIBC (µg/100 mL)	300-360	>360	>380	>400
SI (µg/100 mL)	50-150	NL	<50	<30
Saturación (%)	30-50	NL	<20	<10
Sideroblastos en médula (%)	40-60	NL	<10	<10
Protoporfirina eritrocítica (µg/100 mL)	30-50	NL	>100	>200
Morfología de los eritrocitos	NL	NL	NL	Microcítico/ hipocrómico

FIGURA 93-2 Estudios de laboratorio en la evolución de la ferropenia. Las mediciones de los depósitos de hierro de la médula, la ferritina sérica y la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) son sensibles al agotamiento temprano de los depósitos del mismo. La eritropoyesis ferropénica se detecta por otras anomalías del hierro sérico (SI, *serum iron*), del porcentaje de saturación de la transferrina, del patrón de los sideroblastos de la médula y de la concentración de protoporfirina eritrocítica. Los pacientes con anemia ferropénica presentan todas las mismas anomalías más una anemia microcítica e hipocrómica. *(Con autorización de RS Hillman, CA Finch: The Red Cell Manual, 7th ed. Philadelphia, F. A. Davis and Co., 1996.)*

tos fetales rebasa la capacidad de la madre para suministrarlo), los lapsos de crecimiento rápido repentino de la adolescencia o la ingestión insuficiente en los alimentos. La hemorragia >10-20 mL de eritrocitos al día excede la cantidad de hierro que absorbe el intestino en una dieta normal. En este caso, la ferropenia debe ser compensada por la movilización de hierro desde sitios del retículo endoplásmico donde se almacena. En ese lapso disminuyen las reservas del mineral, lo cual se refleja en la concentración de ferritina sérica o en la aparición de hierro teñible en frotis de médula ósea obtenida por aspiración. Mientras existan depósitos de hierro y puedan movilizarse, el hierro sérico, la capacidad total de fijación de hierro (TIBC, *total iron binding capacity*) y la concentración de protoporfirina eritrocítica se mantienen dentro de los límites normales. En esta etapa, la morfología y los índices eritrocíticos son normales.

Cuando se agotan los depósitos de hierro, el hierro sérico empieza a descender. La TIBC aumenta de manera gradual, al igual que las concentraciones de protoporfirina eritrocítica. Por definición, no existen depósitos de hierro cuando la concentración sérica de ferritina es <15 µg/L. Mientras el hierro sérico permanezca dentro de los límites normales, la síntesis de hemoglobina no se afecta, a pesar de la reducción de los depósitos de hierro. Una vez que la saturación de la transferrina desciende a 15-20%, se altera la síntesis de hemoglobina. Se trata de un periodo de *eritropoyesis ferropénica*. El examen cuidadoso del frotis de sangre periférica revela que aparecen por primera vez células microcíticas y, si la tecnología del laboratorio lo permite, se observan en la circulación reticulocitos hipocrómicos. La hemoglobina y el hematócrito empiezan a disminuir de forma gradual, lo que refleja la *anemia ferropénica*. En este momento la saturación de la transferrina es <10-15%.

Cuando hay anemia moderada (hemoglobina 10-13 g/100 mL), la médula ósea permanece hipoproliferativa. En casos de anemia grave (hemoglobina 7 a 8 g/100 mL), se agravan más la hipocromía y la microcitosis; en el frotis sanguíneo se observan células efectoras y eritrocitos de forma anormal (poiquilocitos); la médula eritroide es cada vez más ineficaz. En consecuencia, con una anemia ferropénica grave prolongada, en lugar de hipoproliferación en la médula ósea ocurre hiperplasia eritroide.

ETIOLOGÍA DE LA FERROPENIA

Las situaciones que aumentan la demanda de hierro incrementan su pérdida o disminuyen su ingestión, absorción o utilización pueden producir ferropenia **(cuadro 93-2)**.

CUADRO 93-2 Causas de ferropenia

Aumento de la demanda de hierro
Crecimiento rápido en la lactancia, niñez o la adolescencia
Embarazo
Tratamiento con eritropoyetina
Aumento de las pérdidas de hierro
Hemorragia crónica
Menstruación
Hemorragia aguda
Donación de sangre
Flebotomía como tratamiento de la policitemia verdadera
Disminución de la ingestión o la absorción del hierro
Alimentación deficiente
Malabsorción por patología (esprúe, enfermedad de Crohn)
Malabsorción por cirugía (gastrectomía y otro tipo de cirugía bariátrica)
Inflamación aguda o crónica

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FERROPENIA

Ciertas situaciones clínicas aumentan la probabilidad de ferropenia. El embarazo, la adolescencia, los periodos de crecimiento rápido y los antecedentes de hemorragia intermitente de cualquier tipo deben alertar al médico respecto de una posible ferropenia. Una regla fundamental es que la aparición de ferropenia en un varón adulto indica una hemorragia de tubo digestivo mientras no se demuestre lo contrario. Los signos relacionados con la ferropenia dependen de la gravedad y cronicidad de la anemia, aparte de los signos habituales de la anemia (fatiga, palidez, disminución de la capacidad de ejercicio). La *queilosis* (fisuras en las comisuras de los labios) y la *coiloniquia* (uñas en cuchara) son signos de ferropenia hística avanzada. El diagnóstico de la ferropenia se suele basar en los datos de laboratorio.

ESTUDIOS DE LABORATORIO DEL HIERRO

Hierro sérico y capacidad total de fijación de hierro El hierro sérico (sideremia) representa la cantidad de hierro circulante unido a la transferrina. La TIBC es una medida indirecta de la transferrina circulante. Los límites normales del hierro sérico oscilan entre 50 y 150 µg/100 mL; la TIBC normal es de 300 a 360 µg/100 mL. La saturación de la transferrina, que en condiciones normales es de 25 a 50%, se obtiene mediante la siguiente fórmula: sideremia × 100 ÷ TIBC. Los estados de ferropenia se vinculan con valores de saturación <20%. El hierro sérico sufre variaciones diurnas. El porcentaje de saturación de transferrina >50% indica que se está suministrando a los tejidos no eritroides una cantidad desproporcionada del hierro unido a la transferrina. Si esta situación se prolonga puede producirse una sobrecarga de hierro en los tejidos.

Ferritina sérica El hierro libre es tóxico para las células; el organismo ha establecido un elaborado conjunto de mecanismos de protección para ligar el hierro en diversos compartimientos hísticos. En el interior de las células, el hierro se almacena formando complejos con proteínas en forma de ferritina o hemosiderina. La apoferritina se une al hierro ferroso libre y lo almacena en estado férrico. Conforme se acumula ferritina en el seno de las células del sistema RE, se forman agregados de proteína en forma de hemosiderina. El hierro de la ferritina o de la hemosiderina puede extraerse para su liberación por las células RE, si bien la hemosiderina no está tan disponible. En condiciones de estado de equilibrio, las concentraciones séricas de ferritina se relacionan con los depósitos totales de hierro corporales; por tanto, la concentración sérica de ferritina es la prueba de laboratorio más cómoda para estimar los depósitos de hierro. El valor normal de la ferritina varía con la edad y el género de la persona **(fig. 93-3)**. En varones adultos las concentraciones séricas de ferritina son alrededor de 100 µg/L, mientras que en las mujeres adultas son de casi 30 µg/L. A medida que se agotan los depósitos de hierro, la ferritina sérica desciende a <15 µg/L. Tales concentraciones son diagnósticas de ausencia de depósitos de hierro corporal.

Valoración de los depósitos de hierro de la médula ósea Aunque las reservas de hierro del RE pueden calcularse por la tinción de hierro del aspirado o biopsia de la médula ósea, la medición de la ferritina sérica ha sustituido en gran medida estos procedimientos para la determinación de las reservas de hierro **(cuadro 93-3)**. La concentración sérica de ferritina es un indicador más eficaz de la sobrecarga de hierro que la tinción de la mé-

Biblioteca Médica Virtual

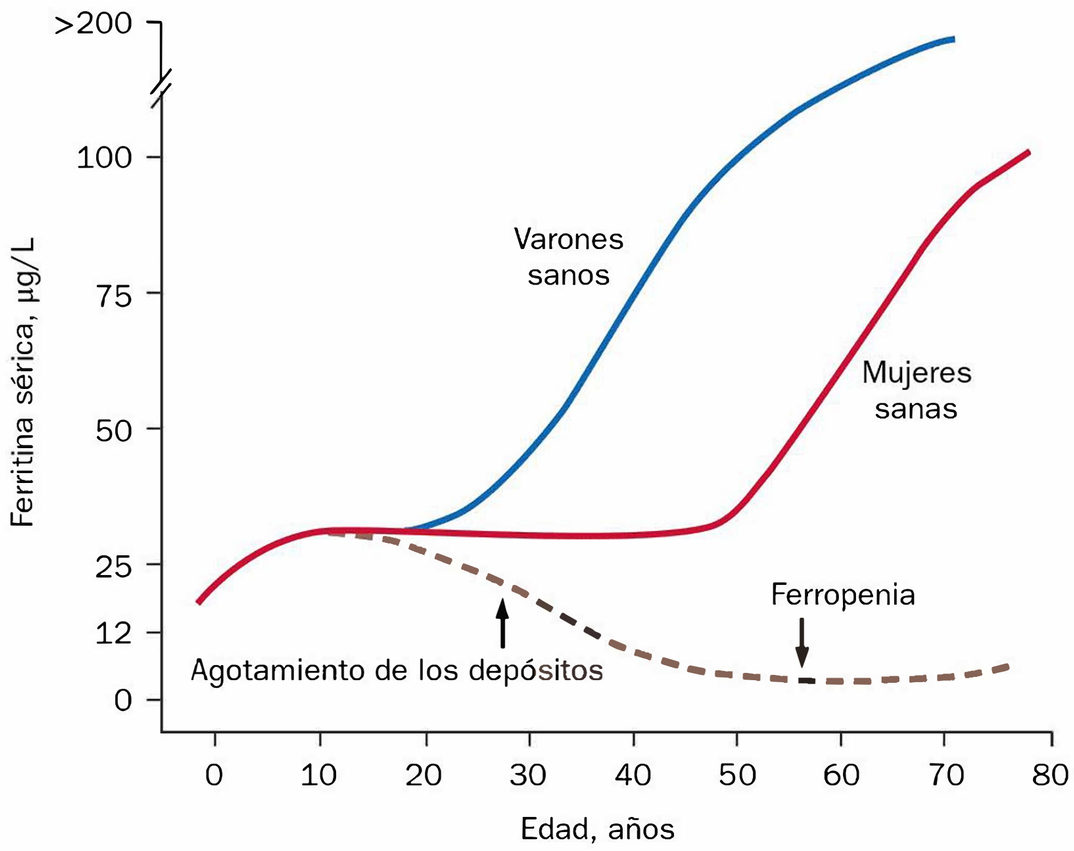


FIGURA 93-3 Concentraciones de ferritina sérica en función del género y la edad. El agotamiento de los depósitos de hierro y la ferropenia conllevan un descenso de la concentración sérica hasta <20 µg/L. *(Con autorización de RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2011.)*

dula ósea para el mismo. No obstante, aparte del hierro de los depósitos, la tinción de la médula ósea proporciona información sobre el suministro real de hierro a los eritroblastos en desarrollo. En general, cuando el frotis de médula ósea se tiñe para detección de hierro, entre 20 y 40% de los eritroblastos en desarrollo, denominados *sideroblastos*, presenta granos de ferritina visibles en su citoplasma. Esto significa que el hierro es más del necesario para la síntesis de hemoglobina. En los estados en los que está bloqueada la liberación del hierro de los depósitos, se detecta el hierro en el RE, pero los sideroblastos serán escasos o faltarán por completo. En los síndromes mielodisplásicos existe una disfunción mitocondrial y la acumulación de hierro en las mitocondrias se presenta en forma de collar en torno al núcleo del eritroblasto. Estas células se denominan *sideroblastos en anillo*.

Concentración de protoporfirina eritrocítica La protoporfirina es un intermediario en la vía de síntesis del hemo. En situaciones en las que aumenta la síntesis del hemo se acumula protoporfirina en el eritrocito; lo anterior refleja un suministro deficiente de hierro a los precursores eritroides para mantener la síntesis de hemoglobina. Los valores normales son <30 µg/100 mL de eritrocitos. En la ferropenia se observan valores superiores a 100 µg/100 mL. Las causas más frecuentes de aumento de la protoporfirina eritrocítica son la ferropenia absoluta o relativa y la intoxicación por plomo.

Concentraciones séricas de la proteína receptora de transferrina Como las células eritroides son las que más receptores de transferrina poseen en su superficie de entre todas las células del organismo; dado que se libera la proteína receptora de la transferrina (TRP, *transferrin receptor protein*) de las células a la circulación, las concentraciones séricas de la TRP reflejan la masa eritroide medular total. Otra situación en la que se incrementan las concentraciones de TRP es la ferropenia absoluta. Los valores normales determinados mediante inmunoanálisis son de 4 a 9 µg/L. Esta prueba de laboratorio se encuentra cada vez más disponible y, junto con la ferritina sérica, se utiliza para distinguir entre la deficiencia de hierro y la anemia de la inflamación crónica (véase más adelante).

CUADRO 93-3 Parámetros de los depósitos de hierro

DEPÓSITOS DE HIERRO	TINCIÓN DEL HIERRO MEDULAR, 0-4+	FERRITINA SÉRICA, µg/L
0	0	<15
1-300 mg	Indicios a 1+	15-30
300-800 mg	2+	30-60
800-1 000 mg	3+	60-150
1-2 g	4+	>150
Sobrecarga de hierro	—	>500-1 000

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de una anemia microcítica hipocrómica sólo es necesario considerar tres trastornos aparte de la ferropenia **(cuadro 93-4)**. El primero es el defecto hereditario de la síntesis de las cadenas de globina: las talasemias. Éstas se diferencian con facilidad de la ferropenia por las concentraciones séricas de hierro, porque en las talasemias es característico que los valores de sideremia y saturación de transferrina sean por lo menos normales, si no altos. Además, la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (RDW, *red blood cell distribution width*) es normal en la talasemia y elevada en la ferropenia.

La segunda enfermedad es la anemia de la inflamación (AI [*anemia of inflammation*]; también conocida como anemia de las enfermedades crónicas) con un suministro inadecuado de hierro a la médula ósea. La diferencia entre la anemia ferropriva verdadera y AI radica en los problemas diagnósticos encontrados a menudo por los médicos (véase más adelante). Por lo general, la AI es normocítica y normocrómica. Las concentraciones de hierro suelen esclarecer el diagnóstico diferencial, porque la ferritina es normal o alta y el porcentaje de saturación de transferrina y la TIBC suelen ser inferiores a lo normal.

Por último, los síndromes mielodisplásicos son el tercer trastorno. En ocasiones, algunos pacientes con mielodisplasia padecen una alteración de la síntesis de hemoglobina con disfunción mitocondrial que resulta en una interferencia en la incorporación del hierro al hemo. En este caso los valores de hierro revelan la presencia de depósitos normales y un suministro más que suficiente a la médula, a pesar de la microcitosis y la hipocromía.

TRATAMIENTO

Anemia ferropénica

La gravedad y la causa de la anemia ferropénica definen la estrategia de tratamiento. Como ejemplo, los ancianos sintomáticos con ferropenia intensa e inestabilidad cardiovascular necesitan transfusiones de eritrocitos. Las personas más jóvenes con anemia compensada pueden tratarse de forma más conservadora con sustitución de hierro. La cuestión más importante en este último caso es la identificación precisa de la causa de la ferropenia.

En la mayor parte de los casos de ferropenia (embarazadas, niños y adolescentes en crecimiento, pacientes con episodios infrecuentes de hemorragia y quienes tienen una ingestión alimentaria deficiente de hierro) basta el tratamiento con hierro por VO. En los pacientes con hemorragias inusuales o malabsorción, son prioritarias las pruebas diagnósticas específicas y el tratamiento apropiado. Una vez realizado el diagnóstico de anemia ferropénica y su causa, hay tres modalidades terapéuticas fundamentales.

TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS

Esta transfusión se reserva para pacientes con anemia sintomática, inestabilidad cardiovascular, hemorragia continua y excesiva, cualquiera que sea su origen, y quienes necesitan una cirugía inmediata. El tratamiento de estos pacientes se relaciona menos con la ferropenia que con las consecuencias de la anemia grave. Las transfusiones no sólo corrigen la anemia de forma aguda, sino que los eritrocitos transfundidos proporcionan una fuente de hierro para su reutilización, asumiendo que no se pierden por una hemorragia continua. La transfusión estabiliza al paciente mientras se revisan las otras opciones.

TRATAMIENTO CON HIERRO ORAL

En un paciente asintomático con anemia ferropénica confirmada, el tratamiento con hierro por VO suele ser suficiente. Se cuenta con múltiples preparados, que van desde sales de hierro simples hasta compuestos complejos de hierro diseñados para su liberación sostenida a lo largo de todo el intestino delgado **(cuadro 93-5)**. Aunque los diversos preparados contienen cantidades distintas de hierro, en general se absorben bien y son eficaces en el tratamiento. Algunos contienen otros compuestos orientados a favorecer la absorción del hierro, como el ácido cítrico. No está claro que los beneficios de estos compuestos justifiquen su costo. Por lo general, se administran hasta 200 mg de hierro elemental al día, normalmente como tres o cuatro comprimidos (cada uno con un contenido de 50 a 65 mg de hierro elemental) administrados en el transcurso del día. Lo más conveniente es tomar los preparados de hierro en ayuno, porque los alimentos pueden inhibir su absorción. Algunos pacientes con patología gástrica o cirugía gástrica previa necesitan un tratamiento especial con soluciones de hierro, porque la capacidad de retención del estómago puede estar reducida. La capaci-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 93-4 Diagnóstico de la anemia microcítica

PRUEBAS	FERROPENIA	INFLAMACIÓN	TALASEMIA	ANEMIA SIDEROBLÁSTICA
Frotis	Micro/hipo	Normal micro/hipo	Micro/hipo efectora	Variable
Sideremia (µg/100 mL)	<30	<50	Normal a alta	Normal a alta
TIBC (µg/100 mL)	>360	<300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	30-80	30-80
Ferritina (µg/L)	<15	30-200	50-300	50-300
Clase de hemoglobina en la electroforesis	Normal	Normal	Anormal con β-talasemia; puede ser normal con α-talasemia	Normal

TIBC, capacidad total de fijación de hierro.

dad de retención es necesaria para disolver la cubierta del comprimido de hierro antes de la liberación de éste. Una dosis de 200 mg de hierro elemental por día resulta en la absorción de hasta 50 mg de hierro/día. Esto sostiene una producción de eritrocitos el doble o el triple de la normal en una persona cuya médula funciona bien y con un estímulo apropiado de eritropoyetina (EPO). Sin embargo, a medida que aumenta la concentración de hemoglobina disminuye la estimulación por la EPO y también la cantidad absorbida de hierro. El objetivo del tratamiento en personas con una anemia ferropénica no es sólo resolver la anemia, sino proporcionar depósitos de por lo menos 0.5 a 1 g de hierro. Para lograrlo es necesario mantener el tratamiento por un periodo de seis a 12 meses después de corregir la anemia.

De las complicaciones del tratamiento con hierro administrado por VO las más frecuentes son las molestias digestivas, que se observan en 15-20% de los pacientes. En estos casos, es frecuente que el dolor abdominal, la náusea, el vómito o el estreñimiento provoquen el incumplimiento del tratamiento. Si bien es útil administrar dosis bajas de hierro o preparados de liberación sostenida, en ciertos pacientes los efectos digestivos secundarios son un obstáculo importante para un tratamiento eficaz.

La respuesta al tratamiento con hierro varía según el estímulo de la EPO y la tasa de absorción. El recuento reticulocítico debe incrementarse en cuatro a siete días luego del inicio del tratamiento; alcanza un máximo a la semana y media. La falta de respuesta puede deberse a una mala absorción, al incumplimiento terapéutico (frecuente) o a un diagnóstico confuso. Un método clínico útil para conocer la capacidad de absorción de hierro es la *prueba de tolerancia de hierro*. Se suministran al paciente (con el estómago vacío), dos comprimidos de hierro y se mide de forma seriada el hierro sérico en las 2-3 h siguientes. La absorción normal hace que la concentración de hierro sérico aumente a 100 µg/100 mL, como mínimo. Si persiste la ferropenia a pesar del tratamiento adecuado, es necesario cambiar a la administración parenteral del hierro.

TRATAMIENTO PARENTERAL CON HIERRO

Se administra hierro por vía intravenosa a los pacientes que no lo toleran por VO, cuyas necesidades son relativamente agudas o que necesitan hierro de forma continua, en general por una hemorragia de tubo digestivo persistente o por la menstruación. El uso de hierro por vía parenteral se ha incrementado mucho en los últimos años, porque se ha reconocido que la EPO recombinante induce una gran demanda de hierro, la cual a menudo no es posible satisfacer mediante la liberación fisiológica de hierro de origen reticuloendotelial o la absorción de hierro por VO. Ha sido motivo de preocupación la seguridad del hierro parenteral por las altas tasas de reacciones adversas al hierro dextrano de alto peso molecular. Los complejos de hierro comerciales más nuevos, como ferumoxitol, gluconato férrico de sodio, hierro sacarosa, hierro dextrano de bajo peso molecular y carboximaltosa férrica producen muchos menos efectos secundarios. El ferumoxitol aporta 510 mg de hierro por inyección; el gluconato férrico 125 mg por inyección; el hierro dextrano de bajo peso molecular hasta 1 500 mg; la carboximaltosa férrica 750 mg por inyección y el hierro sacarosa 200 mg por inyección.

Hay dos maneras de emplear el hierro parenteral: una consiste en administrar la dosis total de hierro necesaria para corregir el déficit de hemoglobina y proporcionar al paciente depósitos de por lo menos 500 mg; la segunda es repetir dosis pequeñas de hierro parenteral por un periodo prolongado. Esta última opción es frecuente en los centros de diálisis, donde no es raro que se administren 100 mg de hierro elemental a la semana por 10 semanas para aumentar la respuesta eritropoyética al tratamiento con EPO recombinante. La cantidad de hierro que necesita un paciente se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Peso corporal (kg)} \times 2.3 \times (15 - \text{hemoglobina del paciente, g/100 mL}) + 500 \text{ o } 1\,000 \text{ mg (para los depósitos)}.$$

Al administrar por vía intravenosa el hierro dextrano, debe vigilarse la aparición de reacciones anafilactoides; éstas casi nunca ocurren con los nuevos preparados. Los factores relacionados con una reacción de tipo anafiláctico grave incluyen antecedentes de alergias múltiples o una reacción alérgica previa al dextrano. Varios días después de la infusión de una dosis alta de hierro aparecen los síntomas generalizados como artralgias, erupción cutánea y febrícula. Éstos pueden estar relacionados con la dosis, pero no impiden el uso posterior del hierro parenteral en el paciente. Hasta la fecha, los pacientes con sensibilidad al hierro dextrano han podido tratarse sin peligro con otros preparados de hierro parenteral. Si se va a administrar una dosis alta de hierro dextrano (>100 mg), el preparado debe diluirse en glucosa al 5% en agua o solución salina a 0.9%. La solución de hierro se puede administrar en el transcurso de 60 a 90 min (en el caso de las dosis altas) o a una velocidad de infusión que resulte práctica para la enfermera o el médico que la realiza. Aunque se recomienda una dosis de prueba (25 mg) de hierro parenteral, en realidad la infusión lenta de una dosis mayor de solución de hierro parenteral proporciona el mismo tipo de señal de alarma temprana que una dosis de prueba independiente. Si al principio de la infusión de hierro aparecen dolor precordial, sibilancias, disminución de la presión arterial u otras manifestaciones generales, la infusión de hierro, sea con una solución de dosis alta o con una dosis de prueba, debe suspenderse de inmediato.

CUADRO 93-5 Preparados orales de hierro

NOMBRE GENÉRICO	COMPRIMIDO (CONTENIDO EN HIERRO), mg	JARABE (CONTENIDO EN HIERRO), mg en 5 mL
Sulfato ferroso	325 (65) 195 (39)	300 (60) 90 (18)
De liberación prolongada	525 (105)	
Fumarato ferroso	325 (107) 195 (64)	 100 (33)
Gluconato ferroso	325 (39)	300 (35)
Hierro-polisacáridos	150 (150) 50 (50)	100 (100)

OTRAS ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Además de la anemia ferropénica leve o moderada, las anemias hipoproliferativas se pueden dividir en cuatro categorías: 1) inflamación crónica; 2) nefropatía; 3) deficiencias endocrinas y nutricionales (estados hipometabólicos), y 4) lesión medular **(cap. 98)**. Con la inflamación crónica, la nefropatía o el hipometabolismo, la producción de EPO endógena es deficiente para el grado de anemia observado. En el caso de la anemia de la inflamación crónica, la médula eritroide responde además de forma deficiente a la estimulación, en parte a causa de defectos de la *reutilización del hierro*. Dada la falta de estimulación adecuada por la EPO, el examen del frotis de sangre periférica sólo muestra algún reticulocito policromatófilo (de "desplazamiento"). En casos de ferropenia o de lesión de la médula ósea es frecuente observar elevaciones adecuadas de las concentraciones de EPO endógena, y en el frotis de sangre periférica aparecen reticulocitos de desplazamiento.

Biblioteca Médica Virtual

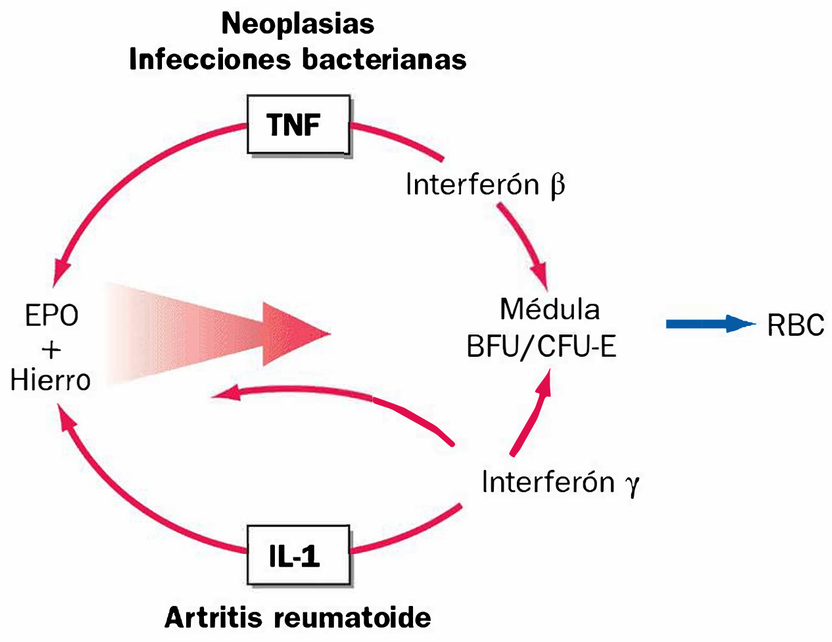


FIGURA 93-4 Supresión de la eritropoyesis por parte de las citocinas inflamatorias. Por medio de la liberación del TNF y del IFN-β, las neoplasias y las infecciones bacterianas suprimen la producción de EPO, la liberación del hierro procedente de las reservas retículo endoteliales y la proliferación de los eritroblastos (unidades formadoras de colonias eritroaceleradoras y unidades formadoras de colonias eritroides [BFU/CFU-E, *burst forming units and erythroid colony forming units*]). Los mediadores en individuos con vasculitis y artritis reumatoide son IL-1 e IFN-γ. Las *flechas rojas* indican los sitios donde se ejercen los efectos inhibidores de la citocina inflamatoria. RBC, eritrocitos.

ANEMIA DE LA INFLAMACIÓN E INFECCIÓN AGUDA Y CRÓNICA

La anemia de la inflamación (que comprende inflamación, infección, lesión hística y trastornos vinculados a la liberación de citocinas proinflamatorias [p. ej., cáncer]) es una de las formas más frecuentes de anemia que se encuentran en la práctica clínica y tal vez la más importante en el diagnóstico diferencial de la ferropenia, porque muchas de las características de la anemia obedecen a un suministro deficiente de hierro a la médula, a pesar de la presencia de depósitos de hierro normales o aumentados. Esto se refleja en un hierro sérico bajo, una saturación de transferrina de 15-20% y una ferritina sérica normal o aumentada. Las concentraciones séricas de ferritina suelen ser la característica diferencial más importante entre la anemia ferropénica verdadera y la eritropoyesis ferropénica vinculada a la inflamación. Es frecuente que las concentraciones de ferritina se incrementen tres veces por encima de los valores basales en presencia de inflamación. Todos estos cambios se deben a los efectos de las citocinas inflamatorias y la hepcidina, la hormona esencial para la regulación del hierro, a distintos niveles de la eritropoyesis **(fig. 93-4)**.

La interleucina 1 (IL-1) disminuye de forma directa la producción de EPO en respuesta a la anemia. La IL-1, mediante la liberación de interferón γ (IFN-γ) por células accesorias, suprime la respuesta de la médula eritroide a la EPO, un efecto que se puede vencer con la administración de más EPO *in vitro* e *in vivo*. Además, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), al actuar por medio de la liberación de IFN-γ por parte de células del estroma de médula ósea, suprime también la respuesta a la EPO. La hepcidina, producida en el hígado, se incrementa en la inflamación a través de una vía mediada por IL-6 y actúa para suprimir la absorción y liberación de hierro de los sitios de almacenamiento. El resultado global es la anemia hipoproliferativa crónica con cambios clásicos en el metabolismo del hierro. La anemia se intensifica todavía más por el acortamiento leve o moderado de la supervivencia de los eritrocitos.

En la inflamación crónica, la enfermedad subyacente es la que determina la gravedad y las características de la anemia. Por ejemplo, muchos enfermos de cáncer padecen anemia, que suele ser normocítica y normocrómica. En cambio, los pacientes con artritis reumatoide activa de larga evolución o con infecciones crónicas, como la tuberculosis, presentan anemia microcítica e hipocrómica. En ambos casos, la médula ósea es hipoproliferativa, pero las diferencias en los índices eritrocíticos son el reflejo de las existentes en la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina. En ocasiones, los trastornos vinculados con inflamación crónica conllevan también hemorragias crónicas. En tales circunstancias puede necesitarse una tinción para hierro del aspirado de la médula ósea a fin de excluir una ferropenia absoluta. No obstante, la administración de hierro en estos casos corregirá el componente de ferropenia de la anemia, sin modificar el componente inflamatorio.

La anemia vinculada a la inflamación o la infección aguda suele ser leve, pero con el tiempo se hace más pronunciada. La infección aguda produce un descenso de la concentración de hemoglobina de 2 o 3 g/100 mL en uno o dos días; esto suele relacionarse en gran parte con la hemólisis de los eritrocitos próximos al final de su ciclo de vida natural. La fiebre y las citocinas liberadas ejercen una presión selectiva contra aquellas células que tienen más limitada su capacidad de mantener la membrana eritrocítica. En la mayoría de las personas, esta anemia leve se tolera razonablemente bien; si existen síntomas, se deben a la enfermedad subyacente. De forma ocasional, en los pacientes con cardiopatía preexistente, la anemia moderada (hemoglobina 10 a 11 g/100 mL) puede acompañarse de angina, intolerancia al ejercicio y disnea. En el **cuadro 93-6** se presenta el perfil eritropoyético que distingue la anemia de la inflamación de las otras causas de anemias hipoproliferativas.

ANEMIA DE NEFROPATÍA CRÓNICA

La nefropatía crónica progresiva suele acompañarse de anemia hipoproliferativa moderada a grave; el grado de anemia se relaciona con la fase de la nefropatía crónica. Los eritrocitos suelen ser normocíticos y normocrómicos. La concentración de reticulocitos es baja. La anemia se debe sobre todo a la incapacidad de producir cantidades suficientes de EPO y a un acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. En ciertas formas de insuficiencia renal aguda, la correlación entre la anemia y la función renal es más débil. Los pacientes con el síndrome hemolítico-urémico aumentan la eritropoyesis por reacción a la hemólisis, a pesar de una insuficiencia renal que hace necesaria la diálisis. La poliquistosis renal también tiene un grado menor de deficiencia de EPO en relación con el nivel de insuficiencia renal. Por el contrario, los diabéticos tienen un déficit de EPO más intenso con respecto al nivel de insuficiencia renal.

La valoración del hierro proporciona información que permite distinguir la anemia de la nefropatía crónica de otras formas de anemia hipoproliferativa (cuadro 93-6) y orientar el tratamiento. Los pacientes con anemia de origen renal suelen tener concentraciones séricas normales de hierro, TIBC y ferritina. Sin embargo, aquellos sometidos a hemodiálisis crónica pueden presentar una ferropenia a causa de la hemorragia por el procedimiento de diálisis. En estos pacientes es necesario sustituir el hierro para lograr una respuesta adecuada al tratamiento con EPO (véase más adelante).

ANEMIA EN LOS ESTADOS HIPOMETABÓLICOS

Los pacientes en inanición, en especial de proteínas y quienes sufren diversos trastornos endocrinos que disminuyen el índice metabólico, pueden presentar anemia hipoproliferativa leve a moderada. La liberación de EPO por el riñón es sensible a las necesidades de O_2, no sólo a la concentración de O_2. Por tanto, en situaciones patológicas (como el hipotiroidismo y el ayuno) la producción de EPO se desencadena a concentraciones más bajas de presión de O_2, en que la actividad metabólica y la demanda de O_2 disminuyen.

Deficiencias endocrinas La diferencia de la concentración de hemoglobina entre los varones y las mujeres tiene relación con los efectos de los andrógenos y los estrógenos sobre la eritropoyesis. La testosterona y los esteroides anabolizantes aumentan la eritropoyesis; la castración y la ad-

CUADRO 93-6 Diagnóstico de las anemias hipoproliferativas

PRUEBAS	FERROPENIA	INFLAMACIÓN	NEFROPATÍA	ESTADOS HIPOMETABÓLICOS
Anemia	Leve a intensa	Leve	Leve a intensa	Leve
MCV (fL)	60-90	80-90	90	90
Morfología	Normo-microcítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica
Sideremia µg/100 mL	<30	<50	Normal	Normal
TIBC µg/100 mL	>360	<300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	Normal	Normal
Ferritina sérica (µg/L)	<15	30-200	115-150	Normal
Depósitos de hierro	0	2-4+	1-4+	Normal

MCV, volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*); TIBC, capacidad total de fijación de hierro.

Biblioteca Médica Virtual

ministración de estrógenos a los varones disminuye la eritropoyesis. Los pacientes con hipotiroidismo y quienes sufren un déficit de hormonas hipofisarias pueden presentar también anemia leve. La patogenia puede complicarse por otras deficiencias nutricionales ya que la absorción de hierro y de ácido fólico también puede estar afectada por estos trastornos. La anemia suele revertirse con la corrección del déficit hormonal.

La anemia puede ser más grave en la enfermedad de Addison, según el nivel de la disfunción tiroidea y andrógena; a pesar de ello, la anemia llega a ser encubierta por la disminución del volumen plasmático. Una vez que se administra cortisol y se sustituye el volumen en estos pacientes, la concentración de hemoglobina puede disminuir con rapidez. La anemia moderada que aparece como complicación del hiperparatiroidismo suele deberse a una menor producción renal de EPO a causa de los efectos renales de la hipercalcemia o por un trastorno de la proliferación de los progenitores eritroides.

Inanición proteínica La disminución del aporte de proteínas en los alimentos puede ocasionar anemia hipoproliferativa leve a moderada; la prevalencia de esta forma de anemia llega a ser alta en los ancianos. Puede ser más grave en los pacientes en quienes la desnutrición es mayor. En el marasmo, en el que los pacientes tienen carencias tanto de proteínas como de calorías, la liberación de EPO se altera en proporción a la reducción del índice metabólico; sin embargo, el grado de anemia puede verse encubierto por la disminución del volumen y se hace evidente con la realimentación. Las carencias de otros nutrientes (hierro, folato) pueden complicar el cuadro clínico, pero no ser evidentes en el momento del diagnóstico. Las variaciones de los índices eritrocíticos con la realimentación deben propiciar un estudio de la situación del hierro, el folato y la vitamina B_{12}.

Anemia en las hepatopatías En los pacientes con hepatopatía crónica de casi cualquier origen puede aparecer una anemia hipoproliferativa leve. El frotis de sangre periférica puede mostrar acantocitos y estomatocitos por la acumulación de un exceso de colesterol en la membrana, a causa de la carencia de la lecitina colesterol aciltransferasa. La supervivencia de los eritrocitos se acorta y la producción de EPO no basta para compensarla. En la hepatopatía alcohólica pueden complicar el tratamiento otras deficiencias nutricionales. La deficiencia de folato por un aporte insuficiente en la alimentación y la ferropenia por hemorragia y un consumo alimentario insuficiente pueden modificar los índices eritrocíticos.

ANEMIA EN EL ENVEJECIMIENTO

La anemia es frecuente en las personas >65 años de edad. Se calcula que afecta, en promedio, a 11% de los adultos que viven en comunidades para personas mayores y hasta 40% de los residentes de asilos para ancianos. Cuando menos en 33% de estas personas con anemia es imposible encontrar una causa. Los pacientes con anemia del envejecimiento inexplicable no tienen deficiencias nutricionales ni disfunción renal; aunque en los ancianos se elevan las citocinas inflamatorias de forma generalizada (inflamación del envejecimiento), la concentración no es tan elevada como para simular una anemia crónica de la inflamación. Si la concentración de hepcidina se eleva, esto es mínimo.

Las investigaciones sobre la causa de esta variedad de anemia descubrieron que la concentración de EPO por lo general es normal, esto es, es inadecuadamente reducida para la concentración de hemoglobina. En general, los ancianos que conservan una concentración normal de hemoglobina tienen una concentración de EPO que aumenta con la edad. Esta elevación compensadora para mantener el aporte normal de oxígeno al parecer es secundaria a una resistencia relativa al estímulo de la EPO; los estudios de la semivida del eritrocito en el anciano no demuestran que disminuya la supervivencia eritrocítica. Se necesita más información sobre el mecanismo.

La importancia de esta anemia del envejecimiento inexplicable es que la concentración baja de hemoglobina se acompaña de un aumento en las caídas, hospitalizaciones, fragilidad y mortalidad. No se sabe si al tratar la anemia estos riesgos disminuyen.

TRATAMIENTO

Anemias hipoproliferativas

Muchos pacientes con anemias hipoproliferativas recuperan la concentración normal de hemoglobina cuando se trata de manera adecuada la enfermedad subyacente. En los casos en los que no es posible hacerlo, como sucede en los pacientes con insuficiencia renal terminal, cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, es indispensable administrar tratamiento para la anemia sintomática. Las dos formas más importantes de tratamiento son las transfusiones y la eritropoyetina (EPO).

TRANSFUSIONES

Los umbrales de transfusión se deben establecer con base en los síntomas del paciente. En general, los individuos sin enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves pueden tolerar concentraciones de hemoglobina >7-8 g/100 mL y no necesitan intervención hasta que la hemoglobina disminuye por debajo de esa concentración. Algunos pacientes con una situación fisiológica más delicada necesitan mantener su concentración de hemoglobina >11 g/100 mL. De forma típica, una unidad de concentrado eritrocítico aumenta la concentración de hemoglobina en 1 g/100 mL. Las transfusiones conllevan ciertos riesgos infecciosos **(cap. 109)** y las transfusiones crónicas pueden producir sobrecarga de hierro. Como dato importante, el empleo abundante de sangre se ha vinculado con aumento de la morbilidad y la mortalidad, en particular en unidades de cuidados intensivos. Por tal razón, si no se confirma hipoxia hística, es preferible seguir una estrategia tradicional en el empleo de paquetes eritrocíticos.

ERITROPOYETINA

La eritropoyetina tiene una utilidad particular en las anemias con concentraciones de EPO endógena inadecuadamente bajas, como en la nefropatía crónica o AI. Se debe estudiar el estado del hierro y complementarlo para lograr un efecto óptimo de la EPO. En los pacientes con nefropatía crónica la dosis habitual de EPO es de 50 a 150 U/kg tres veces a la semana por vía intravenosa (IV). Si las concentraciones de hierro son adecuadas se suelen alcanzar niveles de hemoglobina de 10 a 12 g/100 mL en cuatro a seis semanas; 90% de estos pacientes responde al tratamiento. Una vez que se ha logrado el objetivo de la hemoglobina se puede disminuir la dosis de EPO. La caída de la concentración de hemoglobina en el transcurso de un tratamiento con EPO suele indicar la presencia de una infección o del agotamiento del hierro. La toxicidad del aluminio y el hiperparatiroidismo pueden modificar también la respuesta a la EPO. Cuando existe una infección intercurrente es preferible interrumpir el tratamiento con EPO y corregir la anemia con transfusiones hasta que la infección se trate de forma adecuada. La dosis de EPO necesaria para corregir la anemia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer es más elevada, hasta de 300 U/kg tres veces por semana; sólo en ~60% de los pacientes se observa respuesta. Por la evidencia de incremento en el riesgo de complicaciones tromboembólicas y progresión tumoral con la administración de EPO, deben sopesarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de utilizar EPO en tales pacientes y debe planificarse la concentración ideal de hemoglobina para evitar transfusiones.

Los preparados de EPO de acción prolongada disminuyen la frecuencia con que deben aplicarse inyecciones. La α-darbepoyetina , una EPO con modificación molecular y carbohidratos adicionales, muestra una semivida en la circulación tres a cuatro veces mayor que la EPO humana recombinada, lo que permite administrarla cada semana o cada 15 días.

Los miméticos de EPO biodisponibles por VO que actúan con prolongación de la semivida biológica del factor inducido por hipoxia (HIF, *hipoxia-induced factor*) exhiben actividad para elevar la hemoglobina en los pacientes con insuficiencia renal crónica y otras situaciones.

LECTURAS ADICIONALES

Andrews N: Forging a field. The golden age of iron biology. Blood 112:219, 2008.

Auerbach M, Adamson J: How we diagnose and treat iron deficiency anemia. Am J Hematol 91:31, 2016.

Drüeke T, Parfrey P: Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: Reading between the (guide)line(s). Kidney Int 82:952, 2012.

Kautz L *et al.*: Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nature Genet 46:678, 2014.

Krayenbuehl P-A *et al.*: Intravenous iron for the treatment of fatigue in non-anemic, premenopausal woman with low serum ferritin concentration. Blood 118:3222, 2011.

Punnonen K, Kerttu I, Rajamaki A: Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 89:1052; 1997.

Weiss G, Goodnough L: Medical Progress: Anemia of chronic disease. N Engl J Med 352:1011, 2005.

Biblioteca Médica Virtual

94 Hemoglobinopatías

Edward J. Benz, Jr.

La hemoglobina es vital para el aporte normal de oxígeno a los tejidos; también está presente en los eritrocitos en concentraciones tan altas que pueden modificar su forma, capacidad de deformarse y su viscosidad. Las hemoglobinopatías son trastornos que afectan la estructura, la función o la producción de hemoglobina. Suelen ser hereditarias y su gravedad va desde constituir un dato anormal en una prueba de laboratorio en una persona asintomática, hasta causar muerte fetal intrauterina. Las distintas formas en que se presentan incluyen anemia hemolítica, eritrocitosis, cianosis o estigmas vasooclusivos.

PROPIEDADES DE LAS HEMOGLOBINAS HUMANAS

ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

Durante la vida embrionaria, fetal y adulta se producen diferentes hemoglobinas **(fig. 94-1)**. Cada una consta de un tetrámero de cadenas polipeptídicas de globina: un par de cadenas similares a α de 141 aminoácidos de longitud y un par de cadenas similares a β de 146 aminoácidos. La principal hemoglobina del adulto, HbA, tiene la estructura $\alpha_2\beta_2$. La hemoglobina fetal HbF ($\alpha_2\gamma_2$) predomina durante la mayor parte del embarazo, y la HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) es una hemoglobina menor del adulto. No se considerarán las hemoglobinas embrionarias.

Cada cadena de globina envuelve entre sus pliegues un solo anillo hemo, que consiste en un anillo de protoporfirina IX que forma un complejo con un único átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}). Cada fracción hemo puede unir una única molécula de oxígeno, de modo que cada molécula de hemoglobina transporta hasta cuatro moléculas de oxígeno.

Cada una tiene una *estructura secundaria* muy helicoidal. Sus *estructuras terciarias* globulares motivan que las superficies externas tengan abundantes aminoácidos polares (hidrófilos) que facilitan la solubilidad y que el interior esté revestido de grupos no polares, que forman una bolsa hidrófoba en la que se inserta el hemo. La *estructura cuaternaria* tetramérica de la hemoglobina contiene dos dímeros αβ. Múltiples interacciones estrechas (es decir, contactos $\alpha_1\beta_1$) mantienen juntas las cadenas α y β. El tetrámero completo se conserva unido por interfases (es decir, contactos $\alpha_1\beta_2$) entre la cadena similar a α de un dímero y la cadena distinta de α, del otro dímero.

El tetrámero de hemoglobina es muy soluble, pero las cadenas individuales de globina son insolubles. La globina no combinada se precipita y forma inclusiones que dañan a la célula y pueden desencadenar apoptosis. La síntesis normal de cadenas de globina está equilibrada, de forma tal que cada nueva cadena α o diferente a α sintetizada, encontrará una pareja a la que unirse para formar la hemoglobina.

Las propiedades principales alteradas en las hemoglobinopatías son la solubilidad y la unión reversible del oxígeno. Ambas dependen sobre todo de los aminoácidos hidrófilos de la superficie, de los aminoácidos hidrófobos que revisten la bolsa de hemo, de una histidina clave en la hélice F y de los aminoácidos que forman las superficies de contacto $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_1\beta_2$. Las mutaciones en estas regiones estratégicas tienden a ser las que modifican la afinidad o solubilidad del oxígeno.

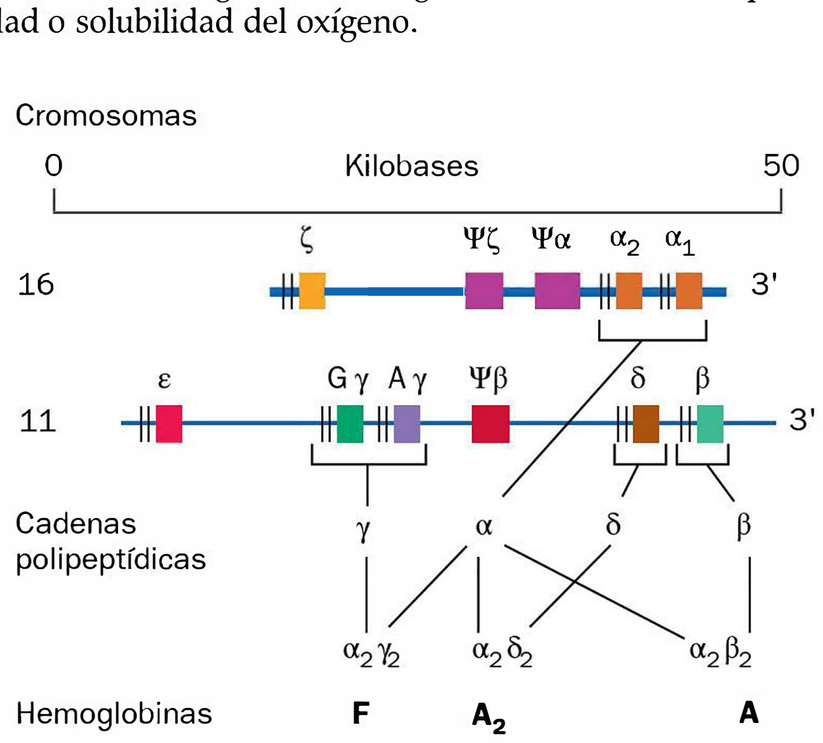


FIGURA 94-1 Genes de la globina. Los genes tipo α (α, ξ) están codificados en el cromosoma 16; los genes de tipo β (β, γ, δ, ε) están codificados en el cromosoma 11. Los genes ζ y ε codifican globinas embrionarias.

FUNCIÓN DE LA HEMOGLOBINA

Para apoyar el transporte de oxígeno, la hemoglobina debe unirse con eficacia al O_2 con las presiones parciales de oxígeno (P_{O_2}) que se encuentran en el alvéolo, conservarlo durante la circulación y liberarlo en los tejidos al nivel de los lechos capilares hísticos. La captación y liberación de oxígeno en un espectro relativamente estrecho de presiones de ese gas depende de una propiedad inherente de la disposición tetramérica de las subunidades de hemo y de globina en el seno de la molécula de hemoglobina, denominada *cooperatividad* o *interacción hemo-hemo*.

Con presiones de oxígeno bajas, el tetrámero de hemoglobina está por completo desoxigenado **(fig. 94-2)**. El oxígeno empieza a unirse con lentitud a medida que aumenta la presión de O_2. Sin embargo, apenas se une al tetrámero un poco del gas, tiene lugar un rápido enderezamiento de la pendiente de la curva. Así, las moléculas de hemoglobina que han unido parte del oxígeno aumentan su afinidad por el mismo, lo que incrementa su capacidad de combinarse con más oxígeno. Esta curva de equilibrio del oxígeno en forma de S (sigmoide) (fig. 94-2), a lo largo de la cual se pueden producir grandes cargas *y descargas* de ese gas en un espectro estrecho de presiones, tiene más utilidad fisiológica que la curva hiperbólica de alta afinidad de los monómeros individuales.

La afinidad por el oxígeno se modula por diversos factores. El efecto de Bohr es la capacidad de la hemoglobina para descargar más oxígeno a los tejidos a un pH bajo. Se debe a la acción estabilizadora de los protones sobre la desoxihemoglobina, la cual fija protones con más facilidad con la oxihemoglobina porque ésta es más débil (fig. 94-2). Por consiguiente, la hemoglobina tiene menos afinidad por el oxígeno a un pH bajo. La principal molécula pequeña que modifica la afinidad por el oxígeno en los seres humanos es el 2,3-difosfoglicerato (2,3-BPG, *2,3-bisphosphoglycerate*; antes denominado 2,3-DPG), que reduce la afinidad por el oxígeno cuando se une a la hemoglobina. La HbA tiene una afinidad razonablemente alta por el 2,3-BPG. La HbF no se une a 2,3-BPG, por lo que tiende a mostrar una mayor afinidad por el oxígeno *in vivo*. La hemoglobina se fija también en forma reversible al ácido nítrico; esta interacción modifica el tono vascular, pero su importancia clínica aún no se comprende por completo. El transporte adecuado de oxígeno depende de la estructura tetramérica de las proteínas, de la disposición apropiada de los aminoácidos hidrofílicos e hidrofóbicos y de las interacciones con protones de 2,3-BPG.

DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA DE LAS HEMOGLOBINAS HUMANAS

Los eritrocitos aparecen unas seis semanas después de la concepción; contienen las hemoglobinas embrionarias Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$) y Hb Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$). Entre las semanas 10 y 11 predomina la hemoglobina fetal (HbF; $\alpha_2\gamma_2$). El cambio a la síntesis casi exclusiva de hemoglobina de adulto (HbA; $\alpha_2\beta_2$) se produce a las 38 semanas (fig. 94-1). Por tanto, los fetos y recién nacidos necesitan globina α, pero no β-globina para una gestación normal. Un avance importante en los conocimientos de la transición de HbF a HbA ha sido la demostración de que los factores de transcripción como Bcl11 intervienen de modo decisivo en su regulación, y que el acceso a dichos factores depende de cambios complejos en la cromatina que tornan accesibles esos sitios a ellos. Dichos fenómenos de "revolución" a su vez dependen de múltiples factores proteínicos.

Durante la vida posnatal se produce una pequeña cantidad de HbF. Unos cuantos clones de eritrocitos llamados *células F* son descendencia de un pequeño conjunto de precursores eritroides inmaduros (BFU-e) que conservan la capacidad para producir HbF. Las presiones intensas a las que es sometida la serie eritroide, como las anemias hemolíticas pronunciadas, el trasplante de médula ósea o la quimioterapia contra el cáncer causan el reclutamiento de más BFU-e potentes. Por eso, en algunos pacientes con drepanocitosis o talasemia la concentración de HbF tiende a aumentar. Es probable que este fenómeno explique el potencial de la hidroxiurea para incrementar la HbF en los adultos. Ciertos fármacos como el butirato y los inhibidores de la histona desacetilasa también activan de forma parcial los genes de la globina fetal después del nacimiento.

GENÉTICA Y BIOSÍNTESIS DE LA HEMOGLOBINA HUMANA



Las hemoglobinas humanas están codificadas en dos complejos de genes con un vínculo muy cercano; los genes de globina similar a α están agrupados en el cromosoma 16, y los genes similares a β en el cromosoma 11 (fig. 94-1). El complejo similar a α consiste en dos genes de α-globina y una sola copia del gen ζ. El cúmulo distinto de α consiste en un único gen ε, los genes de globina fetal Gγ y Aγ, y los genes adultos δ y β.

Cada gen está flanqueado por importantes secuencias reguladoras. Inmediatamente en dirección 5′ están los elementos promotores típicos ne-

Biblioteca Médica Virtual

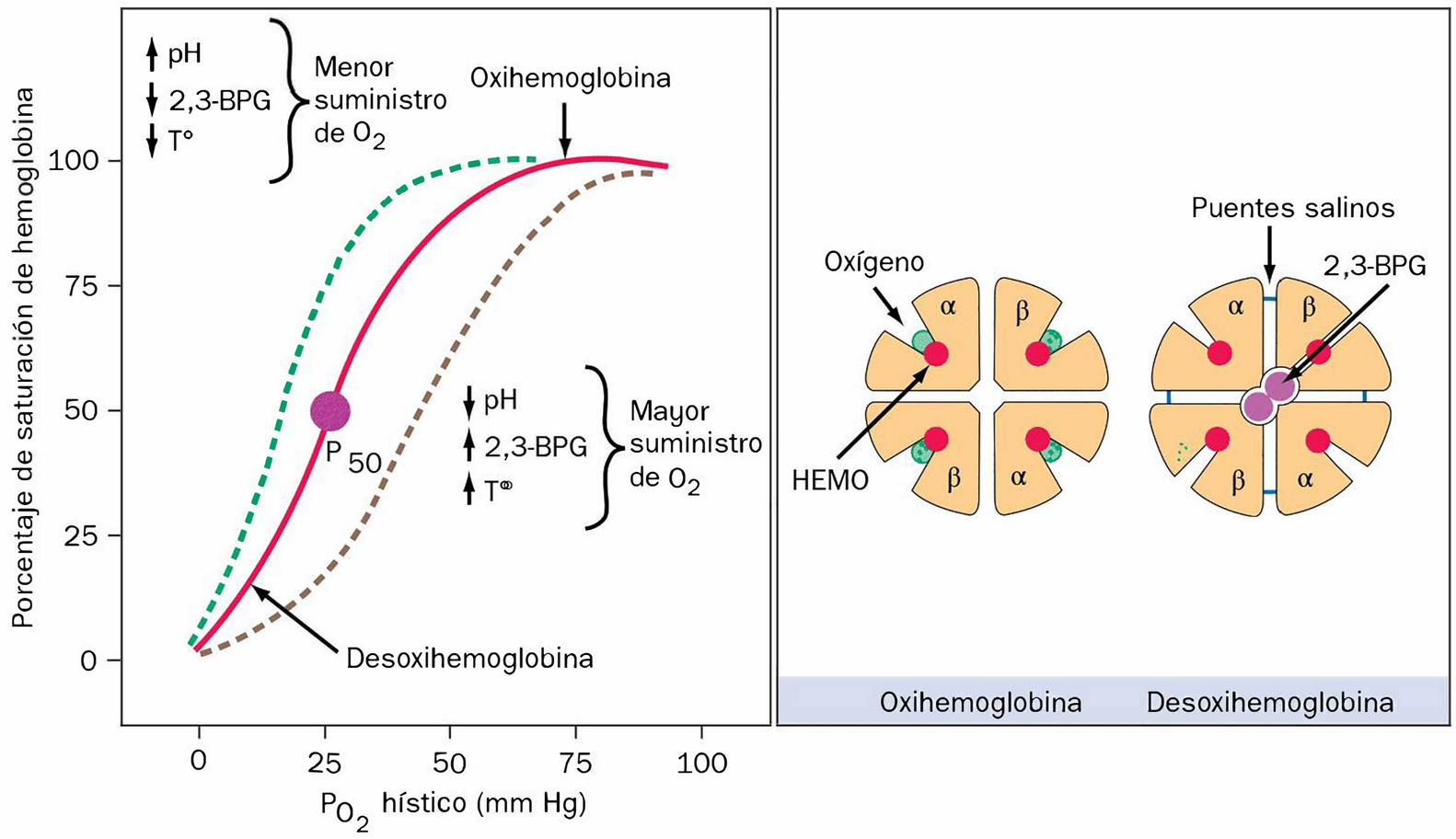


FIGURA 94-2 Curva de disociación oxígeno-hemoglobina. El tetrámero hemoglobínico puede unir cuatro átomos de oxígeno en los puntos de las moléculas del hemo en los que se encuentra el hierro. Cuando se une el oxígeno se liberan el 2,3-BPG y el CO_2. Los puentes salinos se rompen y cada molécula de globina cambia su conformación para facilitar la unión del oxígeno. La liberación del oxígeno a los tejidos es el proceso inverso: se forman puentes salinos y se unen al 2,3-BPG y al CO_2. La desoxihemoglobina no liga bien el oxígeno hasta que el eritrocito recupera un pH más alto, ya que el pH es el modulador más importante de la afinidad por el O_2 (efecto Bohr). Cuando en los tejidos se producen ácidos, la curva de disociación se desvía hacia la derecha, y se facilita así la cesión de oxígeno y la unión del CO_2. La alcalosis tiene el efecto opuesto y disminuye el suministro de oxígeno a los tejidos.

cesarios para el ensamblado del complejo inductor de la transcripción. Las secuencias de la región colindante 5′ de los genes γ y β parecen ser cruciales para la regulación correcta de estos genes en el desarrollo, mientras que los elementos que funcionan como facilitadores y silenciadores clásicos están situados en las regiones colindantes 3′. Los elementos de la región de control del *locus* (LCR, *locus control region*) localizados lejos en dirección 5′ parecen controlar el nivel global de expresión de cada complejo. Estos elementos logran sus efectos reguladores porque interactúan con factores de transcripción *trans*activos. Algunos de estos factores están en todas partes (p. ej., Sp1 y YY1), mientras que otros están más o menos restringidos a las células eritroides o hematopoyéticas (p. ej., GATA-1, NFE-2 y EKLF). El LCR que controla el complejo del gen de α-globina es modulado por una proteína similar a SWI/SNF llamada *ATRX*; ésta, al parecer, influye en la remodelación de cromatina y en la metilación de DNA. El cuadro compuesto de α-talasemia, retraso mental y mielodisplasia observado en algunas familias parece depender de mutaciones en la vía controlada por ATRX. Esta vía metabólica también modula genes expresados de manera específica durante la eritropoyesis, como los que codifican la síntesis de las enzimas para la biosíntesis del hemo. La diferenciación normal de los eritrocitos necesita la expresión coordinada de los genes de la globina con los genes que intervienen en el metabolismo del hemo y del hierro. Los precursores del eritrocito contienen la proteína estabilizadora de la α-hemoglobina (AHSP, *α-hemoglobin-stabilizing protein*), que intensifica el plegamiento y la solubilidad de la α-globina, que por lo demás se desnaturaliza con facilidad, lo que causa precipitados insolubles. Tales precipitados son importantes en los síndromes de talasemia y en determinados trastornos que cursan con hemoglobina inestable.

CLASIFICACIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS

Hay cinco clases principales de este trastorno **(cuadro 94-1)**. Las *hemoglobinopatías estructurales* se producen cuando las mutaciones modifican la secuencia de aminoácidos de una cadena de globina, con lo cual alteran las propiedades fisiológicas de las variantes de hemoglobina y provocan las manifestaciones clínicas características. Las variantes de hemoglobina de mayor importancia clínica se polimerizan de forma anormal, como sucede en la drepanocitosis o muestran solubilidad o afinidad alterada por el oxígeno. Los *síndromes talasémicos* surgen a partir de mutaciones que afectan la producción o la traducción del mRNA de la globina, lo que lleva a una biosíntesis deficiente de la cadena de globina. Las alteraciones clínicas son atribuibles al suministro insuficiente de hemoglobina y al desequilibrio en la producción de las distintas cadenas, lo que origina la destrucción prematura de eritroblastos y eritrocitos. Las *variantes de hemoglobina talasémica* combinan las características de la talasemia (p. ej., la biosíntesis anormal de globina) y de las hemoglobinopatías estructurales (p. ej., una secuencia de aminoácidos anormal). La *persistencia hereditaria de hemoglobina fetal* (HPFH, *hereditary persistence of fetal hemoglobin*) se caracteriza por la síntesis de grandes cantidades de hemoglobina fetal en la vida adulta. Las *hemoglobinopatías adquiridas* consisten en modificaciones de la molécula de hemoglobina por medio de toxinas (p. ej., metahemoglobinemia adquirida) y anomalías clonales en la síntesis de hemoglobina (es decir, concentración alta de HbF en preleucemia y α-talasemia en las enfermedades mieloproliferativas).

EPIDEMIOLOGÍA



Las hemoglobinopatías son muy frecuentes en las zonas geográficas en las que el paludismo es endémico. Se supone que este grupo de hemoglobinopatías refleja una ventaja selectiva de supervivencia para los eritrocitos anómalos, que al parecer ofrecen un entorno menos hospitalario para albergar a las fases intraeritrocíticas del ciclo vital

CUADRO 94-1 Clasificación de las hemoglobinopatías

I. Hemoglobinopatías estructurales: hemoglobinas con alteraciones de la secuencia de aminoácidos que causan alteraciones de la función o de las propiedades físicas o químicas
   - A. Polimerización anómala de la hemoglobina: HbS, drepanogénesis de la hemoglobina
   - B. Alteración de la afinidad por el oxígeno
     1. Alta afinidad: policitemia
     2. Baja afinidad: cianosis, pseudoanemia
   - C. Hemoglobinas que se oxidan con facilidad
     1. Hemoglobinas inestables: anemia hemolítica, ictericia
     2. Hemoglobinas M: metahemoglobinemia, cianosis

II. Talasemias: biosíntesis deficiente de las cadenas de globina
   - A. α-talasemias
   - B. β-talasemias
   - C. δβ-, γδβ-, αβ-talasemias

III. Variantes de la hemoglobina talasémica: Hb con estructura anormal vinculada con la herencia de un fenotipo talasémico
   - A. HbE
   - B. Hb constant spring
   - C. Hb Lepore

IV. Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, persistencia en adultos de concentraciones altas de HbF

V. Hemoglobinopatías adquiridas
   - A. Metahemoglobina por exposición a tóxicos
   - B. Sulfohemoglobina por exposición a tóxicos
   - C. Carboxihemoglobina
   - D. HbH en eritroleucemia
   - E. HbF alta en estados de estrés eritroide y displasia de la médula ósea

Biblioteca Médica Virtual

del parásito. Los niños muy pequeños con α-talasemia son *más* susceptibles a la infección por *Plasmodium vivax*, un parásito no mortal. Es posible que la talasemia favorezca una protección natural contra la infección por *P. falciparum*, de mortalidad mayor.

Las talasemias son los trastornos genéticos más frecuentes en el mundo; afectan a casi 200 millones de personas. Alrededor de 15% de los estadounidenses de raza negra es portador asintomático de una α-talasemia; el rasgo α-talasémico (menor) se detecta en 3% de tales individuos y en 1 a 15% de los de ascendencia mediterránea. La incidencia de β-talasemia es de 10 a 15% en las personas de origen mediterráneo y del sudeste asiático, y de 0.8% en los individuos de raza negra. El número de casos graves de talasemia en Estados Unidos es de casi 1 000. La drepanocitosis es la hemoglobinopatía estructural más común; su forma heterocigota afecta a casi 8% de los estadounidenses de raza negra y la forma homocigota a uno de cada 400. Entre 2 y 3% de esta población es portadora de un alelo de hemoglobina C. La naturaleza crónica de las hemoglobinopatías y su necesidad de atención intensiva y compleja con recursos, impone cargas cada vez mayores a los programas de salud pública en zonas de economías emergentes, ante el hecho de que con frecuencia cada vez mayor los niños sobreviven y superan las causas tradicionales de mortalidad infantil.

HERENCIA Y ONTOGENIA

Las hemoglobinopatías son rasgos autosómicos codominantes, es decir, los heterocigotos compuestos que heredan un alelo mutante anormal diferente de cada progenitor presentan características combinadas. Por ejemplo, los pacientes que heredan drepanocitosis β-talasémica presentan rasgos de β-talasemia y de drepanocitosis. La cadena α está presente en HbA, HbA_2 y HbF; por tanto, las mutaciones de la cadena α causan anomalías en las tres. Las hemoglobinopatías de la α-globina son sintomáticas en la vida uterina y después del nacimiento, porque es necesario el funcionamiento normal del gen de la α-globina durante toda la gestación y en la vida adulta. En cambio, los lactantes con hemoglobinopatías de la β-globina son asintomáticos hasta los tres a nueve meses de edad, cuando la HbA sustituyó de forma amplia a la hemoglobina F. Por tanto, la prevención o reversión parcial de esta sustitución debe ser un tratamiento eficaz de las hemoglobinopatías de cadena β.

DETECCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS-MÉTODOS GENERALES

A pesar de que se utilizan todavía técnicas electroforéticas para el análisis de hemoglobinas en algunas circunstancias, la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, *high-performance liquid chromatography*) ha sustituido en gran medida a la electroforesis en laboratorios especializados. Los métodos en cuestión posiblemente no identifiquen algunas variantes importantes porque migran de forma simultánea con las hemoglobinas normales. En algunos laboratorios especializados se practica la caracterización completa que incluye la definición de la secuencia de aminoácidos por el análisis directo del DNA por genotipificación; en casos en que prive la sospecha clínica neta, hay que solicitar su realización o cuando con HTLC no se tienen respuestas contundentes.

A menudo es deseable obtener el perfil de la hemoglobina. La HbA_2 a menudo se incrementa en el rasgo de la β-talasemia, pero en la ferropenia disminuye. La HbF se eleva en la HPFH, algunas β-talasemias y durante ciertos periodos de tensión de la serie eritroide o displasia medular. También es necesario medir cada hemoglobina para clasificar el rasgo drepanocítico, los síndromes de talasemia drepanocítica o la enfermedad por células germinativas hematopoyéticas (HbSC) y para vigilar el avance de la exanguinotransfusión para reducir el porcentaje de HbS circulante. En la mayor parte de los laboratorios, la cuantificación sólo se realiza cuando se solicita de forma específica.

Se deben realizar también pruebas funcionales en busca de mutación falciforme de la hemoglobina, solubilidad de ella o afinidad por el oxígeno, según esté indicado por el cuadro clínico inicial. La mejor estrategia para saber si hay mutación falciforme consiste en medir el grado en que la hemoglobina se vuelve insoluble, o en forma de gel, cuando se desoxigena (es decir, prueba de solubilidad de falciformación). Las hemoglobinas inestables se detectan por su precipitación en isopropanol o después de calentar a 50 °C. Las variantes de alta afinidad y de baja afinidad por el O_2 se detectan al cuantificar P_{50}, la presión parcial de O_2 a la que la muestra de hemoglobina se satura a 50% con dicho gas. En casi todos los laboratorios clínicos se suelen practicar como técnicas de urgencia las mediciones directas de los porcentajes de carboxihemoglobina y metahemoglobina, al usar métodos espectrofotométricos.

La valoración con pruebas de laboratorio es un complemento y no el elemento diagnóstico primario. El diagnóstico se define mejor si se identifican datos característicos de la anamnesis, signos físicos, morfología en el frotis de sangre periférica y anomalías en el hemograma completo (p. ej., microcitosis importante con anemia mínima, en el rasgo talasémico).

HEMOGLOBINAS CON ESTRUCTURAS ANORMALES

SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS

Los síndromes drepanocíticos son causados por una mutación del gen de la β-globina que sustituye por valina el sexto aminoácido, el ácido glutámico. La HbS ($\alpha_2\beta_2^{6\ Glu\rightarrow Val}$) se polimeriza de forma reversible cuando se desoxigena para formar una red gelatinosa de polímeros fibrosos que incrementa la rigidez de la membrana del eritrocito, aumenta la viscosidad y produce deshidratación por escape de potasio y entrada de calcio **(fig. 94-3)**. Estos cambios producen también la forma de hoz característica **(fig. 94-4)**. Los drepanocitos pierden la flexibilidad necesaria para atravesar los capilares finos. Poseen membranas "pegajosas" que se adhieren de manera anormal al endotelio de las vénulas pequeñas. Estas anomalías provocan episodios impredecibles de vasooclusión microvascular y destrucción prematura de los eritrocitos (anemia hemolítica) en hígado y riñones. Las células rígidas y adherentes obstruyen también los capilares y las vénulas pequeñas y con ello desencadenan isquemia hística, dolor agudo y lesión gradual de los órganos terminales. Este componente venooclusivo suele dominar la evolución clínica. Entre las manifestaciones más importantes están los accesos de dolor isquémico (es decir, crisis dolorosas) y la disfunción isquémica o infarto franco del bazo, sistema nervioso central (SNC), huesos, articulaciones, hígado, riñones y pulmones (fig. 94-3).

Algunos síndromes drepanocíticos se producen por la herencia de HbS de un progenitor y de otra hemoglobinopatía, como la β-talasemia o HbC ($\alpha_2\beta_2^{6\ Glu\rightarrow Lys}$) del otro. La drepanocitosis, que es la enfermedad prototípica, es el estado homocigoto respecto de HbS **(cuadro 94-2)**.

Manifestaciones clínicas de la drepanocitosis La mayoría de los pacientes con síndromes drepanocíticos padece anemia hemolítica, con valores del hematócrito de 15 a 30% y reticulocitosis importante. Se pensó alguna vez que la anemia ejercía efectos protectores contra la vasooclusión, al disminuir la viscosidad sanguínea. No obstante, la evolución natural y los estudios de fármacos sugieren que un *aumento* del hematócrito con inhibición de la reticulocitosis por retroacción puede resultar beneficioso, incluso a pesar del ligero incremento de la viscosidad sanguínea. La participación de los reticulocitos adherentes en la vasooclusión puede ser la explicación de estos efectos paradójicos.

La granulocitosis es común. El recuento leucocítico puede fluctuar de forma sustancial e impredecible durante las crisis dolorosas, las infecciones o las enfermedades intercurrentes, o entre los intervalos entre ellas. Cada vez es más frecuente observar que los granulocitos, las plaquetas y las células de inflamación, así como los mediadores de inflamación que ellas liberan localmente en el punto de vasooclusión, constituyen factores contribuyentes decisivos en el comienzo y el agravamiento de complicaciones vinculadas con crisis vasooclusivas.

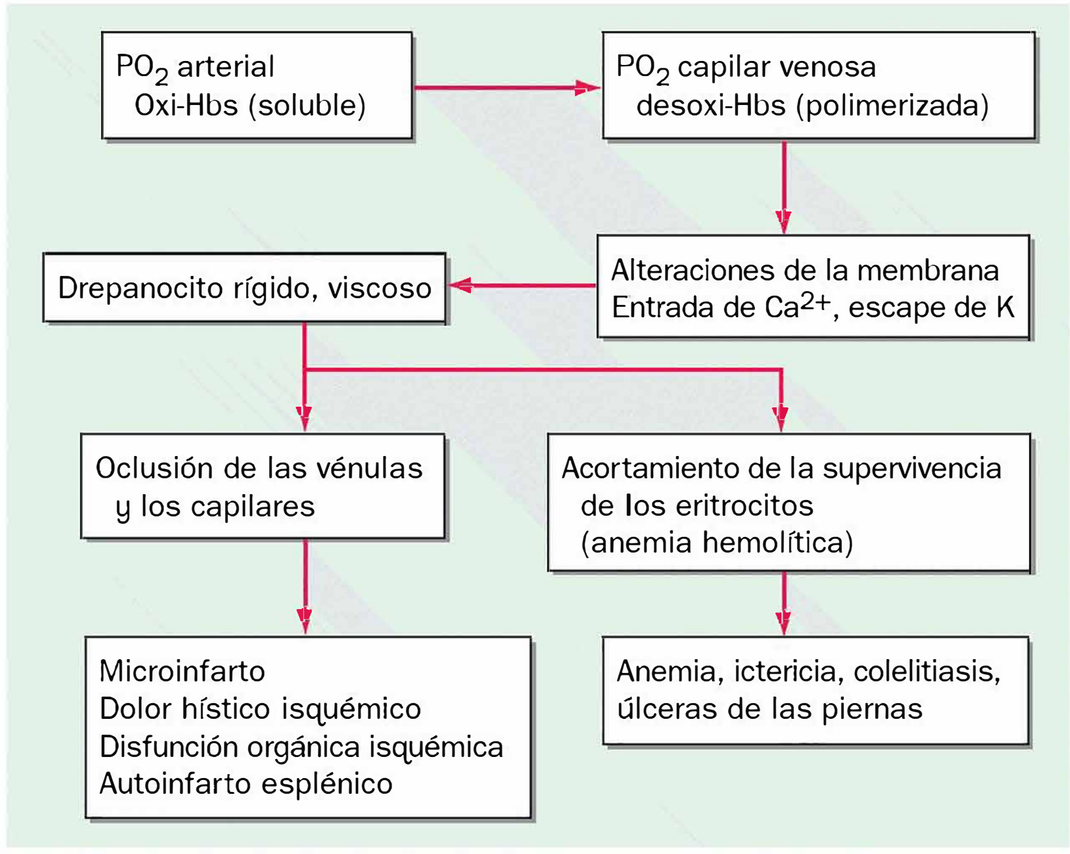


FIGURA 94-3 Fisiopatología de la crisis drepanocítica.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 94-4 Drepanocitosis. Los eritrocitos elongados y semilunares que se identifican en este frotis representan células circulantes, con la deformación drepanocítica irreversible. También se observan células efectoras y eritrocitos nucleados.

La vasooclusión causa manifestaciones diversas; los episodios intermitentes en las estructuras conjuntivas y musculoesqueléticas producen isquemia dolorosa manifestada como dolor espontáneo y a la palpación agudo, fiebre, taquicardia y ansiedad. Estos episodios recidivantes, denominados *crisis dolorosas*, son la manifestación clínica más común; su frecuencia y gravedad son muy variables. El dolor puede aparecer en casi cualquier lugar del cuerpo y durar pocas horas a dos semanas. Las crisis recidivantes que obligan a la hospitalización (>3 por año) se relacionan con una menor supervivencia en la vida adulta, lo que sugiere que estos episodios conllevan acumulación de daños en los órganos afectados de forma crónica. Entre los factores que las producen se cuentan la infección, la fiebre, el ejercicio excesivo, la ansiedad, las variaciones repentinas de la temperatura, la hipoxia o los medios de contraste hipertónicos.

Los microinfartos recidivantes destruyen tejidos que tienen lechos microvasculares con tendencia a formar drepanocitos. Por eso, es frecuente que el bazo se infarte en los primeros 18 a 36 meses de vida, lo que causa susceptibilidad a las infecciones, sobre todo a las neumocócicas. La obstrucción venosa aguda del bazo (*crisis de secuestro esplénico*), un hecho poco frecuente en la niñez temprana, puede requerir de transfusión, esplenectomía o ambas, de forma urgente, para evitar el atrapamiento de todo el gasto arterial en el bazo obstruido. La oclusión de los vasos de la retina puede ocasionar hemorragia, neovascularización y, al final, desprendimientos. De forma invariable, la necrosis papilar renal produce isostenuria. En adultos, la necrosis renal más extensa culmina en insuficiencia renal, una causa tardía frecuente de muerte. La isquemia ósea y articular puede causar necrosis aséptica (en especial de la cabeza del fémur o del húmero), artropatía crónica e inusitada propensión a la osteomielitis, que puede deberse a microorganismos como *Salmonella*, rara vez identificadas en otros contextos. La eritrodisestesia palmoplantar (*síndrome de mano-pie*) se debe a infartos dolorosos de los dedos y dactilitis. La apoplejía es en especial frecuente en los niños, un pequeño grupo de los cuales sufre episodios recidivantes; es menos común en adultos y suele ser hemorrágica. Una complicación muy dolorosa en los varones es el priapismo, debido al infarto del drenaje venoso peniano; la consecuencia frecuente es la impotencia permanente. Quizá las úlceras crónicas de las extremidades inferiores surjan por isquemia e infección sobreañadida de la circulación distal.

El *síndrome torácico agudo* es una manifestación peculiar caracterizada por dolor precordial, taquipnea, fiebre, tos y desaturación arterial de oxígeno. Puede simular cuadros como neumonía, embolia pulmonar, infarto y embolia de la médula ósea, isquemia miocárdica o un infarto pulmonar *in situ*. Se piensa que el síndrome torácico agudo refleja drepanogénesis en el propio pulmón, lo que produce dolor y disfunción pulmonar transitorios. Puede resultar difícil o imposible diferenciar el síndrome torácico agudo de otras entidades. Los trastornos subyacentes o concomitantes más frecuentes con este síndrome son el infarto pulmonar y la neumonía. Los episodios recidivantes de dolor precordial agudo se relacionan con una menor supervivencia. En la fase aguda, la disminución de la saturación arterial de oxígeno es en especial inquietante, porque estimula la drepanogénesis masiva. Los episodios recidivantes de crisis pulmonares crónicas, agudas o subagudas causan hipertensión y cardiopatía pulmonar, una causa cada vez más frecuente de muerte a medida que los pacientes sobreviven más. Hay mucha controversia en relación con la posible participación de la HbS plasmática en el dióxido de nitrógeno (NO_2), lo que aumenta el tono vascular pulmonar. Los estudios clínicos del sildenafilo para restablecer la concentración de NO_2 fueron interrumpidos por sus efectos secundarios.

El daño subagudo o crónico al SNC en ausencia de apoplejía evidente es un fenómeno común y angustiante que inicia en la infancia temprana. Las técnicas modernas de imagen funcional han señalado la disfunción circulatoria, tal vez por vasculopatía drepanocítica en el SNC; tales cambios tienen correlación con las anomalías cognitivas y conductuales en niños y adultos jóvenes. Es importante ser consciente de estos cambios sutiles, porque pueden complicar el tratamiento clínico o interpretarse de manera equivocada como "pacientes con conductas difíciles".

Los síndromes drepanocíticos generan interés por su heterogeneidad clínica. Algunos pacientes permanecen prácticamente asintomáticos hasta la edad adulta o incluso durante toda ella, mientras que otros sufren desde la niñez temprana crisis recidivantes que obligan a la hospitalización. Los individuos con talasemia drepanocítica y drepanocitosis-HbE tienden a mostrar síntomas similares, un poco más leves, quizá por el efecto de mejoría que tiene la producción de otras hemoglobinas en el interior del eritrocito. La enfermedad por hemoglobina SC, una de las variantes más frecuentes de drepanocitosis, a menudo se caracteriza por menor intensidad de anemia hemolítica y mayor propensión a desarrollar retinopatía y necrosis aséptica de los huesos. Sin embargo, en la mayor parte de los aspectos las manifestaciones clínicas son similares a las de la drepanocitosis. Algunas variantes raras de la hemoglobina empeoran la drepanogénesis.

La variabilidad clínica de los pacientes que heredan la misma mutación patógena (hemoglobina drepanocítica) ha convertido la drepanocitosis en el centro de los esfuerzos para identificar polimorfismos genéticos modificadores en otros genes que pudieran explicar la heterogeneidad. La complejidad de los datos obtenidos hasta el momento disminuye la expectativa de que el análisis amplio del genoma revele perfiles individualizados que permitan predecir la evolución clínica de un paciente. No obstante, de estos análisis de genes modificadores han surgido una serie de pautas interesantes. Por ejemplo, los genes que afectan la respuesta inflamatoria o la expresión de las citocinas al parecer son modificadores potenciales. Es posible que los genes que afectan la regulación transcripcional de linfocitos tengan una función.

Manifestaciones clínicas del rasgo drepanocítico Este rasgo suele ser asintomático. La anemia y las crisis dolorosas son muy raras. Un síntoma poco común, pero muy característico, es la hematuria asintomática, que a menudo se observa en varones adolescentes y que probablemente se debe a la necrosis papilar. La isostenuria es una manifestación más común del mismo trastorno. Se ha descrito el esfacelo de las papilas con

CUADRO 94-2 Manifestaciones clínicas de las hemoglobinopatías drepanocíticas

TRASTORNO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA, g/L (g/100 mL)	VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO, fL	ELECTROFORESIS DE LAS HEMOGLOBINAS
Rasgo drepanocítico	Ninguna; hematuria indolora infrecuente	Normal	Normal	HbS/A: 40/60
Anemia drepanocítica	Crisis vasooclusivas con infartos del bazo, encéfalo, médula, riñón, pulmón; necrosis óseas asépticas; litiasis biliar; priapismo; úlceras de las piernas	70-100 (7-10)	80-100	HbS/A: 100/0 HbF: 2-25%
Talasemia S/β°	Crisis vasooclusivas; necrosis óseas asépticas	70-100 (7-10)	60-80	HbS/A: 100/0 HbF: 1-10%
Talasemia S/β+	Crisis y necrosis asépticas raras	100-140 (10-14)	70-80	HbS/A: 60/40
Hemoglobina SC	Crisis y necrosis asépticas raras; hematuria indolora	100-140 (10-14)	80-100	HbS/A: 50/0 HbC: 50%

Biblioteca Médica Virtual

obstrucción ureteral, al igual que casos aislados de drepanogénesis masiva o muerte repentina a causa de la exposición a grandes altitudes o grados extremos de ejercicio y deshidratación. Se recomienda evitar la deshidratación o el ejercicio físico extremo.

Diagnóstico Se sospecha la existencia de síndromes drepanocíticos con base en la anemia hemolítica característica, morfología de los eritrocitos (fig. 94-4) y episodios intermitentes de dolor isquémico. El diagnóstico se confirma por medio de la electroforesis de hemoglobina, espectroscopia de masa y las pruebas de drepanogénesis descritas. Es importante la definición detallada del perfil exacto de la hemoglobina del paciente, porque la talasemia drepanocítica y la enfermedad por hemoglobina SC tienen pronóstico y características clínicas diferentes. El diagnóstico suele corroborarse en la niñez, pero de forma ocasional algunos pacientes, en particular los que presentan estados heterocigotos compuestos, no tienen síntomas hasta el inicio de la pubertad, el embarazo o la edad adulta temprana. Es importante la obtención del genotipo de los miembros de la familia y las posibles parejas progenitoras para el asesoramiento genético. Los detalles de los antecedentes de la niñez ayudan a confirmar el pronóstico y a seleccionar a los individuos aptos para los tratamientos experimentales o intensivos. Los factores con mayor morbilidad y mortalidad incluyen más de tres crisis por año que obligan a la hospitalización, neutrofilia crónica, antecedentes de secuestro esplénico o eritrodisestesia palmoplantar, además de segundos episodios de síndrome torácico agudo. Los pacientes con antecedente de apoplejía tienen mayor riesgo de sufrir episodios recidivantes y necesitan exanguinotransfusiones parciales, así como vigilancia estrecha con mediciones del flujo carotídeo con Doppler. Los pacientes con crisis graves o recidivantes del síndrome torácico agudo necesitan apoyo de por vida mediante transfusiones y, de ser posible, se utilizan exanguinotransfusiones parciales.

TRATAMIENTO

Síndromes drepanocíticos

En los pacientes con tales síndromes los cuidados deben ser ininterrumpidos. La identificación de los síntomas es el mejor elemento para evitar las visitas al servicio de urgencias, la hospitalización y la habituación a los analgésicos narcóticos. Otras medidas preventivas son la exploración repetida con lámpara de hendidura para vigilar la aparición de retinopatía; la profilaxis antibiótica para pacientes sin bazo durante las manipulaciones dentales u otros procedimientos con penetración corporal; la hidratación intensiva por vía oral antes o durante los periodos de ejercicio extremo, la exposición al calor o al frío, la tensión emocional o la infección. Las vacunas con neumococos y *Haemophilus influenzae* son menos eficaces en individuos a los que se ha extirpado el bazo; por tal razón, hay que aplicarlas en fecha temprana de la vida a pacientes con drepanocitosis.

El tratamiento de una crisis dolorosa aguda consiste en hidratación vigorosa, valoración minuciosa en busca de las causas primarias (como la infección) y la analgesia intensiva inmediata, la analgesia regulada por el paciente (PCA, *patient-controlled analgesia*) o ambas técnicas. Para controlar el dolor intenso se administra morfina (0.1 a 0.15 mg/kg cada 3-4 h). El dolor óseo puede mejorar también con cetorolaco (30-60 mg como dosis inicial y continuar con 15-30 mg cada 6-8 h). La inhalación de óxido nitroso puede proporcionar analgesia a corto plazo, pero hay que tener cuidado de evitar la hipoxia y la depresión respiratoria. El óxido nitroso también incrementa la afinidad por el O_2 y reduce el aporte de éste a los tejidos. Debe ser utilizado sólo por expertos. El bloqueo de actividades de moléculas de adherencia (como la P-selectina) o mediadores de inflamación se usa para acortar las crisis y disminuir el dolor durante ellas. Muchas crisis pueden tratarse en el hogar con hidratación y analgesia, ambas por vía oral. Se debe recurrir al servicio de urgencias sólo cuando los síntomas son muy intensos y para casos en los que se sospechan otros cuadros, como infecciones. El oxígeno por vía nasal se utiliza según se considere apropiado para conservar la saturación arterial. Una gran parte de las crisis muestra resolución en uno y siete días. La transfusión de sangre se reserva para los casos extremos; la transfusión no reduce la crisis.

No hay ningún estudio definitivo para diagnosticar una crisis dolorosa aguda. Para un tratamiento apropiado es fundamental una estrategia que reconozca que la mayoría de los pacientes que describe los síntomas de una crisis realmente la tienen o padecen otro problema médico de importancia. Es indispensable la valoración diagnóstica cuidadosa en busca de causas subyacentes, aunque pocas veces se les identifique. En los adultos, se sospecha necrosis aséptica o artropatía drepanocítica, sobre todo si el dolor y la inmovilidad se repiten o se vuelven crónicos en una única localización. Los antiinflamatorios no esteroideos suelen ser eficaces en la artropatía drepanocítica.

El síndrome torácico agudo es una urgencia médica que debe tratarse en una unidad de cuidados intensivos. Se vigila con cuidado la hidratación para no desencadenar edema pulmonar; la oxigenoterapia debe ser en especial enérgica para proteger la saturación arterial. La valoración diagnóstica en busca de neumonía o embolia pulmonar debe ser meticulosa, porque puede presentarse con síntomas atípicos. Es crucial la práctica de transfusiones a fin de mantener el hematócrito >30 y de la exanguinotransfusión de urgencia si la saturación arterial disminuye a <90%. Conforme los pacientes con síndromes drepanocíticos viven cada vez más y llegan al quinto y sexto decenios de vida, la insuficiencia renal terminal y la hipertensión pulmonar se están convirtiendo en las causas destacadas de morbilidad, en la fase terminal. En los últimos años se puede deteriorar la función cardiaca por una miocardiopatía drepanocítica o una coronariopatía prematura. Algunos pacientes con drepanocitosis han recibido trasplantes renales, pero a menudo experimentan aumento de la frecuencia y gravedad de las crisis, tal vez por la mayor frecuencia de infecciones a causa de la inmunodepresión.

El avance más importante del tratamiento de la drepanocitosis ha sido la introducción de la hidroxiurea como piedra angular del tratamiento de los pacientes con síntomas graves. La hidroxiurea (10-30 mg/kg/día) aumenta la concentración de la hemoglobina fetal y puede ejercer efectos beneficiosos en la hidratación de los eritrocitos, la adhesión a la pared vascular y la supresión del número de granulocitos y reticulocitos; de hecho, la dosis se ajusta para mantener un recuento leucocítico de entre 5 000 y 8 000/μL. Los leucocitos y los reticulocitos pueden desempeñar una función importante en la patogenia de las crisis drepanocíticas y su supresión constituye un beneficio sustancial del tratamiento con hidroxiurea.

Se debe considerar el uso de hidroxiurea en pacientes que experimentan episodios recidivantes de síndrome torácico agudo o más de tres crisis al año que causen hospitalización. Está en estudio la utilidad de este fármaco para reducir la incidencia de otras complicaciones (p. ej., priapismo, retinopatía), así como sus efectos secundarios a largo plazo. Sin embargo, a la fecha se ha documentado el riesgo de discrasia mínima de médula ósea. La hidroxiurea ofrece beneficios amplios a la mayor parte de los pacientes cuya enfermedad es lo suficientemente grave para afectar su estado funcional y puede mejorar la supervivencia. Las concentraciones de HbF se incrementan en la mayor parte de los pacientes en unos cuantos meses.

La 5-azacitidina fue el primer fármaco antitumoral que demostró incrementar las concentraciones de HbF. Nunca alcanzó un uso amplio por preocupaciones con respecto a la toxicidad y carcinogénesis. No obstante, las dosis bajas del fármaco relacionado 5-desoxiazacitidina (decitabina) pueden elevar las concentraciones de HbF con perfil de toxicidad más aceptable.

El trasplante de médula ósea puede proporcionar curación definitiva, pero se sabe que es eficaz y seguro sólo en niños. Los estudios clínicos sobre regímenes de acondicionamiento de mieloablación parcial ("minitrasplante") probablemente apoyen el uso más amplio de esta modalidad en pacientes de edad avanzada; hay que considerar su uso en adultos que tienen complicaciones considerables. Las características pronosticas que justifican el trasplante de médula ósea son la presencia de crisis recidivantes en etapas tempranas de la vida, un recuento elevado de neutrófilos o desarrollo de eritrodisestesia palmoplantar. La ecografía Doppler es útil para identificar a niños en riesgo de apoplejía. La exanguinotransfusión profiláctica parece reducir de manera sustancial el riesgo de apoplejía en esta población. Los niños que sufren apoplejía deben mantenerse al menos tres a cinco años en programas intensivos de exanguinotransfusión, ya que es muy elevado el riesgo de un segundo cuadro de apoplejía. Al final es posible que la administración de hidroxiurea sustituya de forma indefinida a la transfusión a largo plazo en pacientes que responden de manera satisfactoria.

La genoterapia para la drepanocitosis es tema de estudio intenso; en la actualidad no existen medidas seguras. El desarrollo de nuevos métodos de corrección genética directa *in situ* (p. ej., técnicas de nucleasas de dedo de zinc o "CRISPR" [repeticiones palindrómicas cortas en grupos con intervalos regulares]) pueden encontrar un uso clínico apropiado en estos pacientes. También se están revisando métodos experimentales para disminuir las concentraciones de HbF al interferir con Bcl11a.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 94-3 Algunas hemoglobinas anormales con alteraciones de la síntesis o la función

DENOMINACIÓN	MUTACIÓN	POBLACIÓN	PRINCIPALES CONSECUENCIAS CLÍNICAS[a]
S (drepanocítica)	$\beta^{6Glu\rightarrow Val}$	Africana	Anemia, infartos isquémicos
C	$\beta^{6Glu\rightarrow Lys}$	Africana	Anemia leve; interacción con HbS
E	$\beta^{26Glu\rightarrow Lys}$	Sudeste asiático	Anemia microcítica, esplenomegalia, fenotipo talasémico
Köln	$\beta^{98Val\rightarrow Met}$	Esporádica	Anemia hemolítica, cuerpos de Heinz tras la esplenectomía
Yakima	$\beta^{99Asp\rightarrow His}$	Esporádica	Policitemia
Kansas	$\beta^{102Asn\rightarrow Lys}$	Esporádica	Anemia leve
M Iwata	$\alpha^{87His\rightarrow Tyr}$	Esporádica	Metahemoglobinemia

[a] Véanse detalles en el texto.

HEMOGLOBINAS INESTABLES

Las sustituciones de aminoácidos que reducen la solubilidad o aumentan la predisposición a la oxidación producen hemoglobinas inestables que se precipitan y forman cuerpos de inclusión que resultan lesivos para la membrana del eritrocito. Las mutaciones representativas son las que interfieren en los puntos de contacto entre las subunidades α y β (p. ej., Hb Philly [$\beta^{35Tyr\rightarrow Phe}$]), alteran los segmentos helicoidales (p. ej., Hb Génova [$\beta^{28Leu\rightarrow Pro}$]) o alteran las interacciones de las bolsas hidrófobas de las subunidades de globina con el hemo (p. ej., Hb Köln [$\beta^{98Val\rightarrow Met}$]) **(cuadro 94-3)**. Las inclusiones, llamadas *cuerpos de Heinz*, se detectan con colorantes supravitales como violeta de genciana. La eliminación de estas inclusiones por el bazo da lugar a células picoteadas, rígidas, de supervivencia corta, lo que produce anemia hemolítica de gravedad variable y que a veces requiere transfusiones por largo tiempo como tratamiento de apoyo. Para corregir la anemia a veces se necesita la esplenectomía. Estigmas frecuentes son las úlceras en las piernas y la vesiculopatía prematura, esta última como resultado del alto recambio de la bilirrubina.

Las hemoglobinas inestables aparecen de forma esporádica, a menudo por mutaciones nuevas espontáneas. Con frecuencia, los heterocigotos son sintomáticos porque se pueden producir cantidades importantes de cuerpos de Heinz, aun cuando la variante inestable comprende una parte de la hemoglobina total. Las hemoglobinas inestables sintomáticas tienden a ser variantes de la β-globina, porque las mutaciones esporádicas que afectan sólo a una de las cuatro α-globinas generan sólo 20-30% de la hemoglobina anormal.

HEMOGLOBINAS CON ALTERACIÓN DE LA AFINIDAD AL OXÍGENO

Las *hemoglobinas de alta afinidad* (p. ej., Hb Yakima [$\beta^{99Asp\rightarrow His}$]) se unen al oxígeno con mayor facilidad, pero liberan menos O_2 a los tejidos, con las concentraciones normales de Po_2 de los capilares (fig. 94-2). Ello conlleva una leve hipoxia hística, que estimula la eritropoyesis y la eritrocitosis (cuadro 94-3). En casos extremos puede aumentar el valor hematócrito hasta 60-65%, con lo que aumenta la viscosidad sanguínea y aparecen síntomas típicos (cefalea, somnolencia o mareo). En algunas ocasiones se necesita la flebotomía. Las mutaciones típicas alteran las interacciones dentro de la bolsa del hemo, trastornan el efecto Bohr o el lugar de unión salino. Las mutaciones que disminuyen la interacción de la HbA con el 2,3-BPG pueden aumentar la afinidad por el O_2 porque la unión con el 2,3-BPG disminuye la afinidad por el oxígeno.

Las *hemoglobinas de baja afinidad* (p. ej., Hb Kansas [$\beta^{102Asn\rightarrow Lys}$]) se unen a suficiente oxígeno en los pulmones, a pesar de su baja afinidad por ese gas, hasta lograr una saturación casi completa. Con las presiones de oxígeno que se encuentran en los capilares, se liberan cantidades suficientes de oxígeno como para mantener la homeostasia con un valor hematócrito bajo (fig. 94-2) (*pseudoanemia*). La desaturación capilar de la hemoglobina puede bastar para producir cianosis visible. A pesar de estos datos, los pacientes no suelen necesitar tratamiento específico.

METAHEMOGLOBINEMIAS

La metahemoglobina se genera por la oxidación de las fracciones hemo al estado férrico, lo que origina un color azulado-pardo, lodoso, similar a la cianosis. La metahemoglobina tiene una afinidad tan alta por el oxígeno que prácticamente no libera nada a los tejidos. Las concentraciones >50-60% suelen ser mortales.

La metahemoglobinemia congénita resulta de mutaciones de la globina que estabilizan el hierro en estado férrico (p. ej., HbM Iwata [$\alpha^{87His\rightarrow Tyr}$]), cuadro 94-3), o por mutaciones que dañan las enzimas que reducen la metahemoglobina a hemoglobina (p. ej., metahemoglobina reductasa, NADP diaforasa). La metahemoglobinemia adquirida es producida por toxinas que oxidan el hierro hemo, sobre todo el nitrato y los compuestos que contienen nitritos, como los fármacos utilizados en cardiología y anestesiología.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEMOGLOBINAS INESTABLES, HEMOGLOBINAS DE ALTA AFINIDAD Y METAHEMOGLOBINEMIA

Se debe sospechar la presencia de las *variantes inestables de hemoglobina* en los pacientes con anemia hemolítica no inmunitaria, ictericia, esplenomegalia o trastornos prematuros de las vías biliares. La hemólisis grave suele presentarse por primera vez durante la lactancia como ictericia o anemia neonatal. Los casos más leves pueden desarrollarse por primera vez en el adulto con anemia o sólo como reticulocitosis no explicada, hepatoesplenomegalia, trastornos prematuros de las vías biliares o úlceras en las piernas. Como la mutación espontánea es frecuente, no siempre hay antecedentes familiares de anemia. El frotis de sangre periférica a menudo muestra anisocitosis, abundantes células con inclusiones puntiformes y formas irregulares (es decir, poiquilocitosis).

Las dos mejores pruebas para diagnosticar hemoglobinas inestables son la preparación de los cuerpos de Heinz y la prueba del isopropanol o de la estabilidad térmica. Muchas variantes inestables de la Hb no se detectan en la electroforesis, pero los resultados normales no descartan el diagnóstico. La espectroscopia de masa o el análisis génico directo proporcionan el diagnóstico definitivo.

Algunos pacientes muy afectados necesitan el apoyo de transfusiones durante los primeros tres años de edad, porque la esplenectomía antes de esta edad conlleva un déficit inmunitario mucho mayor. La esplenectomía suele ser eficaz después, pero algunos pacientes necesitan transfusiones de por vida. Después de la esplenectomía, muchos pacientes sufren colelitiasis y úlceras de las extremidades inferiores, hipercoagulación y tendencia a padecer infecciones graves. De esta forma, es importante evitar o diferir la esplenectomía, a menos que constituya la única opción. La precipitación de hemoglobinas inestables se agrava con la tensión oxidativa, por ejemplo, infecciones y antipalúdicos, que se deben evitar siempre que sea posible.

En los pacientes con eritrocitosis se sospecha la presencia de las *variantes de hemoglobina de alta afinidad por el* O_2. La mejor prueba de confirmación es la cuantificación de la P_{50}. Las hemoglobinas de alta afinidad por el O_2 causan una desviación importante hacia la izquierda (es decir, un valor numérico más bajo de la P_{50}); también hay situaciones desorientadoras, por ejemplo, el tabaquismo o la exposición a monóxido de carbono, también pueden disminuir la P_{50}.

Los pacientes con hemoglobina de alta afinidad a menudo están asintomáticos; el rubor o la plétora pueden ser los signos reveladores. Cuando el hematócrito es cercano a 60% puede haber síntomas de hiperviscosidad y flujo lento (cefalea, letargo, mareo, etc.). El cuadro anterior mejora con la práctica prudente de flebotomías. La eritrocitosis representa un intento apropiado de compensar el menor suministro de oxígeno por la variante anormal. Las flebotomías excesivas pueden estimular el incremento de la eritropoyesis o empeorar los síntomas y anular este mecanismo de compensación. El principio que guíe la decisión de practicar la flebotomía debe ser mejorar el transporte de oxígeno por la reducción de la viscosidad y el aumento del flujo y no por la restauración del valor hematócrito normal. La deficiencia leve de hierro inducida por la flebotomía puede favorecer el control.

Se debe considerar la existencia de *hemoglobinas de baja afinidad* en pacientes con cianosis o hematócrito bajo, en los que no se observa otra causa después de una valoración meticulosa. La prueba de la P_{50} confirma el diagnóstico. Las intervenciones de elección son el asesoramiento y la tranquilización del paciente.

En los individuos con síntomas de hipoxia y aspecto cianótico, pero con Pao_2 suficientemente alta como para que la hemoglobina esté saturada por completo de oxígeno, se debe sospechar *metahemoglobinemia*. No siempre se identifica el antecedente de ingestión de nitrito u otro oxidante; es posible que algunos pacientes no se hayan percatado de algunas exposiciones; en otros casos puede tratarse de intentos de suicidio. El aspecto sucio de la sangre recién extraída puede ser un indicio decisivo. La prueba diagnóstica más adecuada es la medición del contenido de metahemoglobina, que suele realizarse como recurso de urgencia.

La metahemoglobinemia con frecuencia causa síntomas de isquemia cerebral si está en concentraciones >15%; las concentraciones >60% suelen ser fatales. La inyección intravenosa de 1 mg de azul de metileno/kg de peso, es un tratamiento de urgencia eficaz. En los casos más leves y en el seguimiento de los graves es posible el tratamiento por vía oral con azul de metileno (60 mg tres o cuatro veces al día) o ácido ascórbico (300-600

Biblioteca Médica Virtual

mg/día). La metahemoglobinemia congénita por lo común no necesita tratamiento, salvo evitar el uso de fármacos o agentes oxidativos. Es esencial la conciencia del paciente y del personal asistencial para evitar valoraciones inapropiadas en busca de cianosis.

SÍNDROMES TALASÉMICOS

Estos síndromes son trastornos hereditarios de la biosíntesis de las α- o β-globinas. La disponibilidad reducida de globina disminuye la producción de tetrámeros de hemoglobina, lo que produce hipocromía y microcitosis. Se produce una acumulación desequilibrada de subunidad α o β porque la síntesis de las globinas no afectadas continúa a velocidad normal. La acumulación desequilibrada de cadenas domina el fenotipo clínico. La gravedad clínica varía mucho de acuerdo con el grado de trastorno de la síntesis de la globina afectada, de la síntesis alterada de otras cadenas de globina y de la herencia simultánea de otros alelos anormales de globina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES TALASÉMICOS β

Las mutaciones que produce la talasemia pueden afectar a cualquier paso en la vía de la expresión de los genes de globina: transcripción, procesamiento del precursor del mRNA, traducción y metabolismo posterior a la traducción de la cadena polipeptídica de β-globina. Las formas más comunes surgen de las mutaciones que alteran el corte y empalme del mRNA precursor o terminan de forma prematura la traducción del RNA mensajero.

La hipocromía y la microcitosis caracterizan a todas las formas de β-talasemia, ante la menor cantidad de tetrámeros de hemoglobina **(fig. 94-5)**. En los heterocigotos (rasgo de β-talasemia) es la única anomalía observada. La anemia es mínima. En estados homocigotos más graves, la acumulación de α- y β-globinas no equilibrada hace que se acumulen cadenas α impares muy insolubles. Estas cadenas forman cuerpos de inclusión tóxicos que destruirán los eritroblastos en desarrollo en la médula. Sobreviven pocos de los proeritroblastos que comienzan su maduración eritroide. Los eritrocitos que sobreviven contienen cuerpos de inclusión que se detectan en el bazo, lo que acorta su vida y genera anemia hemolítica intensa. La anemia resultante estimula la liberación de eritropoyetina y la hiperplasia diploide compensatoria, pero la respuesta de la médula es saboteada por la eritropoyesis ineficaz. La anemia persiste. La hiperplasia eritroide puede tornarse profusa y producir masas de tejido eritropoyético extramedular en el hígado y el bazo.

La expansión masiva de la médula ósea altera el crecimiento y el desarrollo. Los niños presentan la facies característica de "ardilla" por hiperplasia de la médula ósea maxilar y abombamiento frontal. Puede ocurrir adelgazamiento y fractura patológica de los huesos largos y las vértebras por invasión cortical de elementos eritroides y un retraso del crecimiento importante. La anemia hemolítica origina hepatoesplenomegalia, úlceras en las piernas, cálculos biliares e insuficiencia cardiaca de gasto alto. El consumo de los recursos calóricos para apoyar a la eritropoyesis lleva a la inanición, propensión a las infecciones, disfunción endocrina y, en los casos más graves, a la muerte en el transcurso de la primera década de vida. Las transfusiones de eritrocitos hechas por tiempo prolongado mejoran el suministro de oxígeno, suprimen la eritropoyesis ineficaz y prolongan la vida, pero los efectos secundarios inevitables, en especial la sobrecarga de hierro, suelen ser mortales hacia los 30 años de edad.

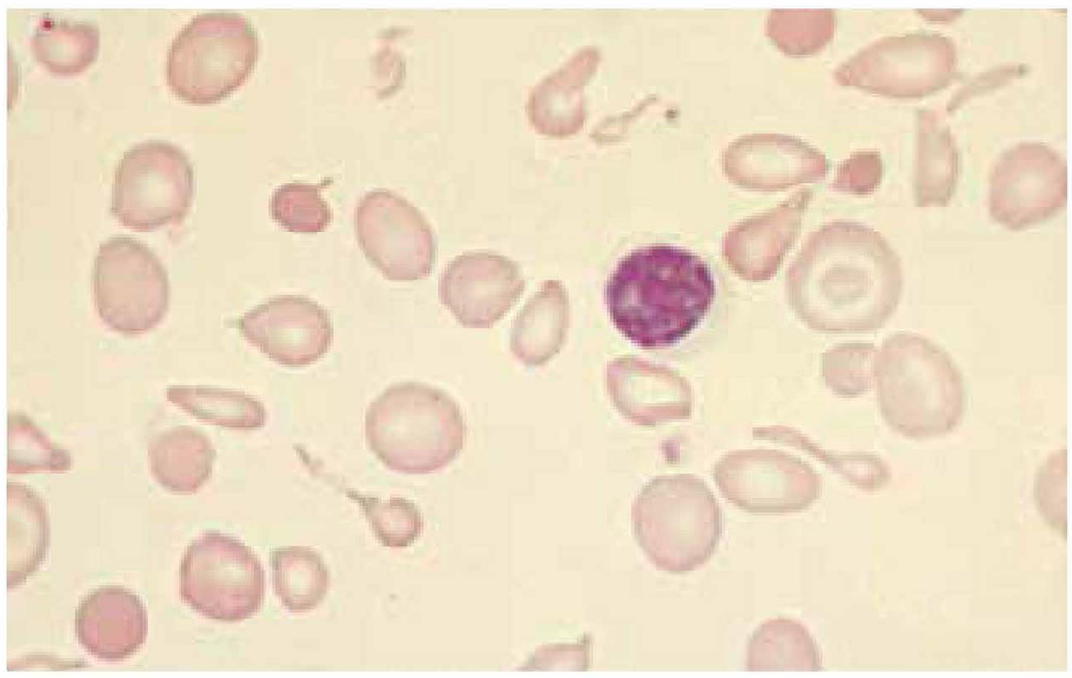


FIGURA 94-5 β-talasemia intermedia. Se identifican eritrocitos microcíticos e hipocrómicos que se asemejan a los eritrocitos observados en la anemia ferropénica grave. También se aprecian muchos eritrocitos elípticos y dacriocitos.

La gravedad es muy variable. Son factores moduladores conocidos los que disminuyen el número (carga) de inclusiones de α-globina impar. Los alelos que ocasionan defectos más leves de la síntesis y la herencia simultánea de un rasgo de α-talasemia reducen la gravedad clínica y con ello disminuyen la acumulación del exceso de dicha globina. En las β-talasemias, la HbF persiste en grados diversos. Los genes de la γ-globina pueden reemplazar a las cadenas β, lo que genera más hemoglobina y disminuye la carga de inclusiones de α-globina. Para reflejar esta heterogeneidad clínica se emplean los términos de β-*talasemia mayor* y β-*talasemia intermedia*. Los pacientes con β-talasemia mayor necesitan apoyo transfusional intensivo para vivir. Los afectados por β-talasemia intermedia tienen un fenotipo más leve y pueden sobrevivir sin transfusión. Los términos β-*talasemia menor* y *rasgo β-talasémico d*escriben los heterocigotos asintomáticos de β-talasemia.

SÍNDROMES α-TALASÉMICOS

Las cuatro α-talasemias clásicas más frecuentes en asiáticos, son el rasgo 2 α-talasémico, en la que existe deleción de uno de los cuatro *loci* de la α-globina; el rasgo 1 de α-talasemia, en el que hay pérdidas en dos *loci*; la enfermedad por HbH, donde tres *loci* presentan deleción, y la hidropesía fetal con Hb Bart, en la que la pérdida afecta a los cuatro *loci* **(cuadro 94-4)**. También existen formas de α-talasemia sin deleción.

El *rasgo de la α-talasemia 2* es un estado asintomático de portador silencioso. El *rasgo de la α-talasemia 1* es similar a la β-talasemia menor. Los descendientes doble heterocigotos para la α-talasemia 2 y la α-talasemia 1 presentan un fenotipo más grave, denominado *enfermedad por HbH*. El carácter heterocigoto para una deleción que elimina los dos genes del mismo cromosoma (deleción *cis*) es frecuente en personas asiáticas y mediterráneas, al igual que la homocigosis para la α-talasemia 2 (deleción *trans*). Ambas producen hipocromía y microcitosis asintomáticas.

En la *enfermedad por HbH,* la producción de HbA es sólo entre 25 a 30% mayor que la normal. Los fetos acumulan algunas cadenas γ impares (Hb Barts; tetrámeros de cadena γ). En los adultos, las cadenas β sin pareja se acumulan y son lo bastante solubles como para formar tetrámeros β_4, denominados HbH. La HbH forma pocas inclusiones en los eritroblastos, pero no se precipita en los eritrocitos circulantes. Los sujetos con la enfermedad por HbH padecen una talasemia intermedia caracterizada por anemia hemolítica de intensidad moderada, pero eritropoyesis ineficaz más leve. Es común la supervivencia sin transfusiones hasta la etapa media de la edad adulta.

El estado homocigoto respecto de la deleción *cis* de la α-talasemia 1 (hidropesía fetal) origina ausencia total de síntesis de α-globina. Después del periodo embrionario no se produce hemoglobina útil en términos fisiológicos. El exceso de γ-globina forma tetrámeros denominados *Hb Barts* (γ_4) de una gran afinidad por el oxígeno; casi no suministra O_2 a los tejidos fetales y por tanto produce asfixia, edema hístico (hidropesía fetal), insuficiencia cardiaca congestiva y muerte intrauterina. El rasgo 2 α-talasémico es frecuente (15-20%) en las personas de ascendencia africana. Sin embargo, es muy rara la deleción *cis* de la α-talasemia 1. Por tanto, la α-talasemia 2 y la forma *trans* de la α-talasemia 1 son muy frecuentes, pero la enfermedad por HbH y la hidropesía fetal no se detectan casi nunca.

Desde hace algún tiempo se sabe que algunos sujetos con mielodisplasia o eritroleucemia producen clones eritrocíticos que contienen HbH. Al parecer el fenómeno se debe a mutaciones en la vía de ATRX que afectan el LCR del complejo génico de α-globina.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS TALASEMIAS

El diagnóstico de β-talasemia mayor es fácil durante la niñez, por la presencia de anemia profunda acompañada de los signos característicos de eritropoyesis ineficaz masiva: hepatoesplenomegalia, microcitosis profunda, una imagen característica del frotis de sangre (fig. 94-5) y mayores concentraciones de HbF, HbA_2, o ambas. Muchos pacientes necesitan hipertransfusión por tiempo prolongado para mantener un hematócrito de por lo menos 27-30%, de modo que se suprima la eritropoyesis. Se requiere esplenectomía cuando las necesidades anuales de transfusión (volumen de eritrocitos/kg de peso corporal/año) aumentan >50%. Pueden resultar útiles los complementos de ácido fólico. Se recomienda la vacunación contra neumococo, en previsión de una posible esplenectomía, al igual que la vigilancia rigurosa en busca de infecciones, úlceras en las piernas y trastornos de las vías biliares. Muchos pacientes presentan deficiencias endocrinas a causa de la sobrecarga de hierro. Es necesaria una valoración endocrinológica temprana en busca de intolerancia a la glucosa, disfunción tiroidea y retraso puberal o de los caracteres sexuales secundarios.

Los pacientes con β-talasemia intermedia presentan estigmas semejantes, pero pueden sobrevivir sin hipertransfusiones crónicas. El tratamiento es en especial problemático porque varios factores pueden agravar la

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 94-4 α-talasemias

PROCESO	HEMOGLOBINA A, %	HEMOGLOBINA H (β4), %	CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA, g/L (g/100 mL)	VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO, fL
Normal	97	0	150 (15)	90
Talasemia asintomática: −α/αα	98-100	0	150 (15)	90
Rasgo talasémico: −α/−α-thal-2 homocigota α[a] o ––/αα-thal-1 heterocigota α[a]	85-95	Inclusiones infrecuentes en los eritrocitos	120-130 (12-13)	70-80
Enfermedad de la hemoglobina H: ––/−α-thal-1/α-thal-2 heterocigota α	70-95	5-30	60-100 (6-10)	60-70
Hidropesía fetal: ––/––thal-1 homocigota α	0	5-10[b]	Muerte intrauterina o en el parto	

[a] Si los dos alelos α están en un cromosoma que ha sufrido deleción, el *locus* se llama α-thal-1; cuando la deleción afecta a un solo alelo α, el *locus* se llama α-tal-2. [b] El 90-95% de la hemoglobina es hemoglobina Barts (tetrámeros de cadenas γ).

anemia, entre ellos las infecciones, el inicio de la pubertad y la presencia de esplenomegalia e hiperesplenismo. Algunos pacientes se benefician en última instancia de la esplenectomía. La eritrona aumentada puede producir absorción excesiva del hierro de alimentos y hemosiderosis, aun sin transfusión. Por último, algunos pacientes se vuelven dependientes de la transfusión.

La β-talasemia menor (rasgo talasémico) por lo general se manifiesta como microcitosis e hipocromía graves en las células afectadas, pero con anemia leve. El volumen corpuscular medio rara vez es >75 fL; la concentración del hematócrito rara vez es <30-33%. Por lo general, los análisis de hemoglobina revelan mayor concentración de HbA_2 (3.5-7.5%), pero algunas formas se acompañan de HbA_2 normal, elevación de HbF, o de ambos factores. Es esencial la asesoría genética y la educación del paciente. Los pacientes con rasgo β-talasémico deben recibir información de que esa enfermedad se parece a la anemia ferropénica y que puede ser diagnosticada de manera inapropiada. Se evita el uso empírico de hierro, ya que durante el embarazo o la hemorragia crónica puede desarrollarse anemia ferropénica que requiera tratamiento de sustitución.

Las personas con rasgo α-talasémico suelen tener hipocromía leve y microcitosis, por lo regular sin anemia. Las concentraciones de HbA_2 y HbF son normales. Las personas afectadas sólo necesitan asesoría genética. La enfermedad por HbH es similar a la β-talasemia intermedia, con la complicación añadida de que la molécula de HbH se comporta como una hemoglobina moderadamente inestable. A los sujetos con enfermedad por HbH se les debe realizar esplenectomía, si surgen anemia excesiva o la necesidad de transfusiones. Se evitan los fármacos oxidantes. En los pacientes más afectados puede producirse la muerte por sobrecarga de hierro.

PREVENCIÓN

En la actualidad, muchos laboratorios realizan el diagnóstico prenatal de los síndromes talasémicos. El diagnóstico por medio del análisis del DNA se basa en la amplificación del DNA fetal mediante la reacción en cadena de la polimerasa, obtenido por medio de amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas seguidas de hibridización con sondas de oligonucleótidos específicos para determinado alelo o secuencia directa de DNA.

VARIANTES TALASÉMICAS ESTRUCTURALES

Las variantes talasémicas estructurales se caracterizan por una síntesis defectuosa y una estructura anormal.

HEMOGLOBINA LEPORE

La Hb Lepore ($\alpha_2[\delta\beta]_2$) se origina por un entrecruzamiento y recombinación desiguales que fusionan el extremo proximal del gen δ con el extremo distal del gen β. Es frecuente en la cuenca del Mediterráneo. El cromosoma resultante contiene sólo el gen δβ fusionado. La globina Lepore (δβ) se sintetiza de manera escasa porque el gen fusionado está bajo el control del promotor débil de la δ-globina. Los alelos de Hb Lepore tienen un fenotipo similar a la β-talasemia, excepto por la presencia añadida de 2 a 20% de Hb Lepore. Los heterocigotos compuestos de Hb Lepore y un alelo clásico de β-talasemia también pueden sufrir talasemia grave.

HEMOGLOBINA E



La HbE (es decir, $\alpha_2\beta_2^{26Glu\rightarrow Lys}$) es en extremo frecuente en Camboya, Tailandia y Vietnam. El gen ha aumentado su prevalencia en Estados Unidos a causa de la migración de personas de origen asiático, en especial en California, donde la HbE es la variante que se detecta con mayor frecuencia. La HbE es un poco inestable, pero no lo suficiente como para acortar de manera considerable la vida de los eritrocitos. Los heterocigotos son similares a los que tienen un rasgo β-talasémico. La homocigosis de HbE es un trastorno que se acompaña de microcitosis leve y asintomática, hipocromía y concentraciones de hemoglobina que rara vez son <100 g/L (<10 g/100 mL).

Los heterocigotos compuestos de HbE y un gen de β-talasemia pueden tener β-talasemia intermedia o β-talasemia mayor, lo que depende de la gravedad del gen talasémico heredado de forma simultánea.

El alelo β^E contiene sólo un cambio de base en el codón 26 que produce la sustitución del aminoácido. Sin embargo, esta mutación activa un lugar críptico de corte y empalme del RNA, con lo que se genera un mRNA de globina con estructura anómala que no es posible traducir a partir de más o menos 50% de la molécula inicial de pre-mRNA. La proporción restante de 40-50%, que se corta y empalma de manera normal, genera un mRNA funcional que se traduce en globina β^E porque el mRNA maduro es portador del cambio de base que modifica el codón 26.

El asesoramiento genético de pacientes con posible HbE se debe centrar en la interacción de la HbE con la β-talasemia y no en la homocigosis de HbE, trastorno asociado a microcitosis asintomática, hipocromía y una concentración de hemoglobina que rara vez es <100 g/L (<10 g/100 mL).

PERSISTENCIA HEREDITARIA DE LA HEMOGLOBINA FETAL

La HPFH se caracteriza por la síntesis ininterrumpida de concentraciones altas de HbF en la edad adulta. No son detectables efectos nocivos, incluso cuando toda la hemoglobina producida es HbF. Estos casos excepcionales demuestran, de forma convincente, que la prevención o la reversión del cambio de la hemoglobina fetal a la adulta constituiría un tratamiento eficaz de la drepanocitosis y la β-talasemia.

HEMOGLOBINOPATÍAS ADQUIRIDAS

Las dos hemoglobinopatías adquiridas más importantes son la intoxicación por monóxido de carbono y la metahemoglobinemia (véase antes). El monóxido de carbono tiene mayor afinidad por la hemoglobina que el oxígeno; puede sustituir a este último y disminuir su aporte. El incremento constante de la concentración de carboxihemoglobina hasta 10-15%, como sucede en los fumadores, puede causar policitemia secundaria. La carboxihemoglobina tiene un color rojo cereza y disimula la cianosis que normalmente acompaña al suministro deficiente de O_2 a los tejidos.

También se han descrito anomalías en la biosíntesis de la hemoglobina en las discrasias sanguíneas. En algunos pacientes con mielodisplasia, eritroleucemia o trastornos mieloproliferativos también se observa HbF alta o una variedad leve de enfermedad por HbH. Estas anomalías no son lo suficientemente graves como para alterar la evolución de la enfermedad primaria.

TRATAMIENTO

Hemosiderosis transfusional

Las transfusiones de sangre practicadas por tiempo prolongado pueden causar infecciones hematógenas, aloinmunización, reacciones febriles y sobrecarga letal de hierro **(cap. 109)**. Una unidad de concentrado de eritrocitos contiene de 250 a 300 mg de hierro (1 mg/mL). El hierro asimilado por una sola transfusión de dos unidades de concentrado de eritrocitos equivale a la ingestión de hierro de uno a dos años. El hierro

Biblioteca Médica Virtual

se acumula en las personas que reciben transfusiones crónicas porque no existe ningún mecanismo que aumente su eliminación; la eritrona aumentada causa sobrecarga muy rápida de hierro, porque la eritropoyesis acelerada estimula la absorción excesiva de hierro de los alimentos. No se deben administrar complementos de vitamina C porque generan radicales libres en estados de exceso de hierro.

Los pacientes que reciben >100 U de concentrado de eritrocitos suelen presentar hemosiderosis. La concentración de ferritina aumenta y va seguida de disfunción endocrina temprana (intolerancia a la glucosa y retraso de la pubertad), cirrosis y miocardiopatía. La biopsia hepática muestra la presencia de hierro parenquimatoso y también reticuloendotelial. El aparato de interferencia cuántica superconductor (SQUID, *superconducting quantum-interference device*) es exacto para medir el hierro hepático, pero no está disponible en muchos lugares. Los efectos tóxicos en corazón suelen ser graduales. El desarrollo temprano de pericarditis va seguida de arritmias e insuficiencia contráctil (falla de bomba). El inicio de la insuficiencia es un signo de mal pronóstico, porque suele ser presagio de muerte antes de un año **(cap. 407)**.

La decisión de iniciar el apoyo transfusional a largo plazo debe obligar al médico a comenzar la administración de fármacos que quelan hierro. La deferoxamina se usa por vía parenteral. Por su cinética de unión al hierro se necesita una infusión lenta y duradera a través de una bomba medidora. La presencia constante del fármaco mejora la eficacia quelante y protege a los tejidos de las liberaciones ocasionales de la fracción más tóxica del hierro, el hierro de bajo peso molecular, que tal vez no sea secuestrado por las proteínas protectoras.

La deferoxamina es relativamente atóxica. De forma ocasional aparecen cataratas, hipoacusia y reacciones de irritación cutánea locales, en especial urticaria. Dichas reacciones suelen tratarse con antihistamínicos. Se puede lograr un balance negativo de hierro, incluso cuando las necesidades de transfusión sean altas, pero esto por sí solo no evita la morbilidad ni la mortalidad a largo plazo de los pacientes que reciben transfusiones durante un tiempo prolongado. Se produce un deterioro irreversible de los órganos con niveles relativamente moderados de sobrecarga de hierro, aun cuando no aparezcan síntomas durante muchos años. Para obtener una ventaja clara en cuanto a la supervivencia en casos de β-talasemia mayor, el tratamiento quelante debe empezar antes de los cinco a ocho años de edad.

El deferasirox es un quelante que se administra por vía oral. La administración de una sola dosis diaria de 20 a 30 mg/kg de deferasirox redujo la concentración hepática de hierro en la misma proporción que la deferoxamina en adultos que recibieron una transfusión por tiempo prolongado y en pacientes pediátricos. El deferasirox produce algunos aumentos de las enzimas hepáticas e incrementos leves pero persistentes de la creatinina sérica, sin consecuencias clínicas evidentes. Otros efectos tóxicos son similares a los de la deferoxamina. Su perfil de toxicidad es aceptable, si bien aún se valoran los efectos a largo plazo.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA, TRATAMIENTO GÉNICO Y MANIPULACIÓN DE HBF

El trasplante de médula ósea proporciona células madre capaces de expresar la hemoglobina normal; se ha empleado en un gran número de pacientes con β-talasemia y en una cifra menor de individuos con drepanocitosis. Al principio en la evolución de la enfermedad, antes de que se produzca daño de los órganos, el trasplante es curativo en 80-90% de los casos. En los centros con mucha experiencia, la mortalidad relacionada con el tratamiento es <10%. Con el tratamiento habitual es posible la supervivencia hasta la edad adulta, por lo que es mejor tomar la decisión de trasplantar en conjunto con centros especializados.

La genoterapia de la talasemia y de la drepanocitosis ha sido un objetivo difícil, pero los avances en la investigación experimental han elevado las expectativas. Al parecer, los nuevos lentivirus vectores pueden lograr la síntesis estable de variantes contra la hemoglobina drepanocítica en algunos casos sin la mutagénesis insercional observada con otros vectores.

Los síntomas de las hemoglobinopatías por una cadena β anormal mejoran cuando se restablece la síntesis de abundante hemoglobina fetal. Los citotóxicos, como la hidroxiurea y citarabina, estimulan la síntesis de abundante HbF, quizá porque inducen la proliferación de la población de células progenitoras productoras de HbF (es decir, progenitoras de células F). Por desgracia, este esquema aún no tiene efecto en la β-talasemia. Los butiratos estimulan la producción de HbF, pero sólo de manera transitoria. Se ha observado que la administración pulsada o intermitente mantiene la inducción de HbF en la mayoría de los pacientes con drepanocitosis. No se sabe si los butiratos tendrán un efecto similar en los individuos con β-talasemia.

CRISIS APLÁSICAS E HIPOPLÁSICAS EN PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con anemia hemolítica algunas veces experimentan un descenso alarmante del valor hematócrito durante las enfermedades agudas e inmediatamente después de éstas. Durante las enfermedades inflamatorias agudas en casi todas las personas se produce supresión de la médula ósea. En individuos con una vida corta de los eritrocitos, la supresión también afecta en grado mucho mayor el recuento de tales células. Estas crisis hipoplásicas suelen ser transitorias y desaparecen por sí solas antes de ser necesaria alguna intervención.

La *crisis aplásica* alude a la interrupción profunda de la actividad eritroide en los pacientes con anemia hemolítica crónica. Se acompaña de disminución rápida del hematócrito. Los episodios suelen mostrar resolución espontánea. Las crisis aplásicas se deben a la infección por una cepa concreta de parvovirus B19A. Los niños infectados por este virus suelen presentar inmunidad permanente. No es frecuente que las crisis aplásicas recurran; muy pocas veces se observan en los adultos. Para el tratamiento es indispensable vigilar de manera rigurosa el hematócrito y el recuento de reticulocitos. Si la anemia se torna sintomática, se inician las transfusiones como tratamiento de apoyo. Una gran parte de las crisis desaparecen de forma espontánea en una o dos semanas.

LECTURAS ADICIONALES

Benz EJ Jr, Ebert BL: Hemoglobin structural variants associated with hemolytic anemia, altered oxygen affinity, and methemoglobinemias, in *Hematology Basic Principles and Practice,* 6th ed, Hoffman R *et al*. (eds). Philadelphia, Elsevier, 573-581, 2013.

Costa FF, Fertrin KY: Clinical manifestations and treatment of adult sickle cell disease, in *Sickle Cell Anemia*: *From Basic Science to Clinical Practice*, Costa FF, Conran N (eds). Cham, Switzerland, Springer, 285, 2016.

Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G: Thalassaemia. Lancet 379: 373, 2012.

Howard J *et al*.: Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. Br J Haematol 169:492, 2015.

Jorge SE *et al*.: Hemoglobin: Structure, synthesis and oxygen transport, in *Sickle Cell Anemia*: *From Basic Science to Clinical Practice*, Costa FF, Conran N (eds). Cham, Switzerland, Springer, 1, 2016.

Maserejian N *et al*.: Beta-thalassemia treatment and complications in two large US insured population databases. Blood 126:3278, 2015.

Robinson TM, Fuchs EJ: Allogeneic stem cell transplantation for sickle cell disease. Curr Opin Hematol 23:524, 2016.

Steinberg MH *et al*.: *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*. Cambridge, Massachusetts, Cambridge University Press, 2001.

Steinberg MH *et al*.: Pathobiology of the human erythrocyte and its hemoglobins, in *Hematology Basic Principles and Practice*, 6th ed, Hoffman R *et al*. (eds). Philadelphia, Elsevier, 2013, pp. 406-418.

Steven A *et al*.: Neurologic and head and neck manifestations of sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am 30:779, 2016.

Weatherall DJ, Clegg JB: *The Thalassaemia Syndromes*, 4th ed. Oxford, United Kingdom, Blackwell Science Limited, 2001.

95 Anemias megaloblásticas

A. Victor Hoffbrand

Las anemias megaloblásticas constituyen un grupo de trastornos caracterizados por aspectos morfológicos propios de los eritrocitos que se encuentran en fase de desarrollo en la médula ósea. Esta última suele ser hipercelular y la anemia se basa en una eritropoyesis ineficaz. La causa es a menudo una deficiencia de cobalamina (vitamina B_{12}) o folato, pero en ocasiones es resultado de anomalías genéticas o adquiridas que alteran el metabolismo de estas vitaminas o de defectos en la síntesis de DNA que son independientes de la cobalamina o el folato **(cuadro 95-1)**. A continuación se describe la absorción y el metabolismo de la cobalamina y el folato y luego se indican los fundamentos bioquímicos, las manifestaciones clínicas y los resultados de los análisis, las causas y el tratamiento de la anemia megaloblástica.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 95-1 Causas de anemia megaloblástica

Deficiencia de cobalamina o anomalías en el metabolismo de la cobalamina **(cuadros 95-3 y 95-4)**

Deficiencia de folato o anomalías en el metabolismo del folato **(cuadro 95-5)**

Tratamiento con fármacos antifolato (p. ej., metotrexato)

Independiente de la deficiencia de cobalamina o folato y de la resistencia al tratamiento con cobalamina y folato:

- Algunos casos de leucemia mieloide aguda, mielodisplasia
- Tratamiento con fármacos que interfieren con la síntesis de DNA (p. ej., arabinósido de citosina, hidroxiurea, 6-mercaptopurina, azidotimidina [AZT])
- Aciduria orótica (responde a la uridina)
- Con respuesta a la tiamina

COBALAMINA

Existen diversas formas químicas de cobalamina (vitamina B_{12}), pero todas poseen un átomo de cobalto en el centro de un anillo de corrina. En la naturaleza, la vitamina se encuentra sobre todo en la forma de 2-desoxiadenosil (ado), situado en las mitocondrias. Es el cofactor para la enzima L-metilmalonil-CoA mutasa. La otra cobalamina natural importante es la metilcobalamina, que es la forma localizada en el plasma humano y el citoplasma celular. Es el cofactor para la metionina sintasa. También existen cantidades menores de hidroxocobalamina, a la se convierten con rapidez la metilcobalamina y la adocobalamina al exponerse a la luz solar.

FUENTES ALIMENTICIAS Y NECESIDADES

La cobalamina se sintetiza sólo por microorganismos. Los rumiantes obtienen la cobalamina del intestino anterior, pero la única fuente para el ser humano son los alimentos de origen animal, como carne, pescado y productos lácteos. Las verduras, frutas y otros alimentos de origen no animal carecen de cobalamina, a menos que estén contaminados con bacterias. La alimentación occidental regular proporciona 5-30 µg diarios de cobalamina. La eliminación diaria de esta vitamina en los adultos (sobre todo en la orina y las heces) es de 1-3 µg (cerca del 0.1% de las reservas del organismo) y, dado que el organismo no tiene la capacidad para degradar cobalamina, las necesidades diarias también se aproximan a 1-3 µg. Las reservas corporales son de 2-3 mg, suficientes para 3-4 años si se interrumpe por completo el aporte.

ABSORCIÓN

Hay dos mecanismos para la absorción de cobalamina. Uno es pasivo, y ocurre por igual a través de las mucosas bucal, duodenal e ileal; es rápido pero en extremo ineficaz y permite absorber <1% de una dosis oral. El mecanismo fisiológico habitual es activo y se lleva a cabo a través del íleon, es eficaz para dosis orales pequeñas (de algunos microgramos) de cobalamina y tiene mediación del factor intrínseco (IF, *intrinsic factor*) gástrico. La cobalamina de los alimentos se libera de complejos proteínicos por enzimas situadas en el estómago, duodeno y yeyuno; se combinan con rapidez con una glucoproteína salival que pertenece a la familia de las proteínas de unión a cobalamina que se conocen como haptocorrinas (HC). En el intestino, la tripsina pancreática digiere a la haptocorrina y la cobalamina se transfiere al factor intrínseco.

El IF (gen en el cromosoma 11q13) se produce en las células parietales gástricas del fondo y cuerpo gástricos y su secreción es paralela a la del ácido clorhídrico. En condiciones normales, la producción de IF es abundante. El complejo IF-cobalamina pasa al íleon, donde el IF se adhiere a un receptor específico (cubilina) ubicado en la membrana de la microvellosidad de los enterocitos. La cubilina también existe en el saco vitelino y el epitelio de los túbulos proximales de los riñones. Al parecer transita por medio de la AMN (*amnionless*), proteína del receptor endocítico que dirige la ubicación y endocitosis de la cubilina con su ligando complejo IF-cobalamina. El complejo cobalamina-IF penetra en la célula ileal donde se destruye el IF. Después de un retraso de unas seis horas, la cobalamina aparece en la sangre de la vena porta unida a la transcobalamina (TC) II.

Todos los días entran a la bilis 0.5-5.0 µg de cobalamina. Su molécula se une al IF y normalmente una parte considerable de la cobalamina biliar se reabsorbe al mismo tiempo que la porción derivada de las células intestinales esfaceladas. Gracias a la gran cantidad de cobalamina que se desplaza en la circulación enterohepática, su deficiencia aparece con más rapidez en las personas con una absorción deficiente de cobalamina que en los vegetarianos, en quienes la reabsorción biliar del compuesto se encuentra intacta.

TRANSPORTE

El plasma humano contiene dos proteínas principales que transportan cobalamina; ambas se unen a esta vitamina molécula a molécula. Existe una haptocorrina conocida como TC I que guarda una relación cercana con otras haptocorrinas de unión a cobalamina que se encuentran en la leche, el jugo gástrico, la bilis, la saliva y otros líquidos. El gen *TCNL* se ubica en el cromosoma 11q11-q12.3. La única diferencia entre estas haptocorrinas es la fracción de carbohidrato de la molécula. La TC I se deriva principalmente de gránulos específicos en los neutrófilos. En general, 66% se encuentra saturado con cobalamina, que se une con fuerza. La TC I no estimula la penetración de cobalamina en los tejidos. Los receptores de glucoproteínas en las células hepáticas ayudan a extraer TC I del plasma y la TC I es muy importante en el transporte de los análogos de cobalamina (a los que fija con mayor eficacia que el IF) hacia el hígado para su excreción hepática en la bilis.

La otra proteína importante para transportar cobalamina en el plasma es TC II. Su gen se ubica en el cromosoma 22q11-q13.1. Al igual que el IF y la haptocorrina, posee nueve exones. Es probable que las tres proteínas tengan un origen ancestral común. El hígado y otros tejidos, en especial macrófagos, íleon y endotelio vascular, sintetizan a la TC II. Lo normal es que transporte sólo 20-60 ng de cobalamina/L de plasma y la libere con facilidad hacia la médula, placenta y otros tejidos, donde penetra por medio de endocitosis mediada por receptores en la que participan el receptor de TC II y la megalina (codificada por el gen *LRP-2*). El complejo TC II cobalamina se fagocita por endocitosis a través de grietas revestidas con clatrina; el complejo se degrada, pero es probable que el receptor se recicle hacia la membrana celular como sucede con la transferrina. La cobalamina "libre" se exporta a través de un transportador de fármacos tipo casete de unión a ATP llamado también proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos.

FOLATO

FOLATO ALIMENTARIO

El ácido fólico (pteroilglutámico) es una sustancia amarilla, cristalina e hidrosoluble. Es el compuesto original de una gran familia de compuestos naturales de folato que difieren de éste en tres aspectos: 1) se reducen parcial o completamente a derivados de dihidrofolato (DHF) o tetrahidrofolato (THF); 2) por lo general contienen una sola unidad de carbono **(cuadro 95-2)**, y 3) 70-90% de los folatos naturales corresponde a poliglutamatos de folato.

La mayor parte de los alimentos contiene algo de folato. Sin embargo, los que poseen mayores concentraciones son el hígado, la levadura, la espinaca, otros vegetales verdes y los granos (>100 µg/100 g). El contenido total de folato de la alimentación occidental promedio es de unos 250 µg/día, pero la cantidad varía con el tipo de alimento que se consume y el método de cocción. El folato se destruye con facilidad por el calentamiento, en especial con agua abundante. El folato total del organismo en el adulto se aproxima a 10 mg y el hígado es el órgano que contiene la reserva más abundante. Las necesidades diarias de folato en el adulto son cercanas a 100 µg, de manera que las reservas bastan sólo para 3-4 meses en los adultos sanos antes de que sobrevenga una deficiencia rápida y grave.

ABSORCIÓN

Los folatos se absorben con rapidez en la porción superior del intestino delgado. La absorción de poliglutamatos de folato es menos eficaz que la de monoglutamatos; en promedio se absorbe cerca del 50% del folato de los alimentos. Los poliglutamatos se hidrolizan hasta formar derivados de monoglutamato, ya sea en la luz intestinal o la mucosa. Todos los folatos de los alimentos se convierten en 5-metilTHF (5-MTHF) en la mucosa del intestino delgado antes de entrar en el plasma de la circulación portal. Los monoglutamatos se transportan de forma activa a través del enterocito por un transportador de folato acoplado a protones (PCFT, SCL46A1), situado en el borde apical en cepillo, y con mayor actividad a pH de 5.5, que es casi el mismo encontrado en la luz duodenoyeyunal. Las mutaciones genéticas de dicha proteína son la causa de la absorción deficiente hereditaria de folato (véase más adelante). Las dosis >400 µg de ácido pteroilglutámico se absorben casi sin cambios y se convierten en folato natural en el hígado. Las dosis menores se transforman en 5-MTHF durante su absorción intestinal.

Todos los días entran a la bilis alrededor de 60-90 µg de folato, que se excretan hacia el intestino delgado. La eliminación de este folato, junto con el de las células intestinales esfaceladas, acelera la rapidez con la cual sobreviene deficiencia de folato en los trastornos que se acompañan de una absorción deficiente.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 95-2 Reacciones bioquímicas de las coenzimas del folato

REACCIÓN	TIPO DE COENZIMA DEL FOLATO PARTICIPANTE	UNIDAD DE CARBONO SIMPLE TRANSFERIDA	IMPORTANCIA
Activación de formato	THF	–CHO	Generación de 10-formil-THF
Síntesis de purinas			
Formación de ribonucleótidos de glicinamida	5,10-metileno-THF	–CHO	Formación de purinas necesarias para la síntesis de DNA y RNA, pero las reacciones probablemente no limitan la velocidad de la reacción
Formilación de ribonucleótido de carboxamida de aminoimidazol (AICAR)	10-formil(CHO)THF		
Síntesis de pirimidinas			
Metilación de monofosfato de desoxiuridina (dUMP) a monofosfato de timidina (dTMP)	5,10-metileno-THF	$-CH_3$	Limitación de la velocidad para la síntesis de DNA Oxida THF a DHF Cierta degradación del folato en el enlace C-9-N-10
Interconversión de aminoácido			
Interconversión de serina-glicina	THF	$=CH_2$	Ingreso de unidades de carbono simples en el conjunto activo
Homocisteína a metionina	5-metil(M)THF	$-CH_3$	Desmetilación de 5-MTHF a THF; también necesita cobalamina, dinucleótido de flavina y adenina, ATP y adenosilmetionina
Ácido forminoglutámico a ácido glutámico en el catabolismo de la histidina	THF	–HN–CH=	

DHF, dihidrofolato; THF, tetrahidrofolato.

TRANSPORTE

El folato se moviliza en el plasma; alrededor de un tercio se une con debilidad a la albúmina y dos tercios se encuentran libres. En los líquidos corporales (plasma, líquido cefalorraquídeo, leche, bilis), casi todo el folato consta de 5-MTHF en forma de monoglutamato. Intervienen tres tipos de proteínas fijadoras de folato. El elemento principal de transporte del folato plasmático (5-MTHF) a las células es el transportador de folato reducido (RFC, SLC19A1). Dos receptores de folato, FR2 y FR3, dentro de la membrana celular, fijados por el elemento de anclaje glucosil fosfatidilinositol, desplazan el folato al interior de la célula por medio de endocitosis mediada por los receptores. La tercera proteína, PCFT, transporta el folato en un entorno con pH bajo desde la vesícula al citoplasma celular. El transportador de folato reducido también media la captación de metotrexato por las células.

FUNCIONES BIOQUÍMICAS

Los folatos (como los derivados intracelulares de poliglutamato) actúan como coenzimas en la transferencia de unidades de un solo carbono (**fig. 95-1** y cuadro 95-2). Dos de estas reacciones intervienen en la síntesis de purina y una en la síntesis de pirimidina necesaria para la replicación de DNA y RNA. El folato también es una coenzima que actúa en la síntesis de metionina, en la cual también participa la metilcobalamina y en la que se regenera THF. Este último es el aceptor de unidades simples de carbono que acaban de entrar al conjunto activo a través de la conversión de serina en glicina. La metionina, otro producto de la reacción con la metionina sintasa, es el precursor de la *S*-adenosilmetionina (SAM), el donador general de metilo que interviene en más de 100 reacciones de la metiltransferasa (fig. 95-1).

Durante la síntesis de timidilato, el 5,10-metileno-THF se oxida para formar DHF. La enzima dihidrofolato reductasa convierte a éste en THF. Los fármacos metotrexato, pirimetamina y trimetoprim (sobre todo en las bacterias), inhiben la DHF reductasa de manera que impiden la formación de coenzimas de THF activas a partir del DHF. Una pequeña fracción de la coenzima de folato no se recicla durante la síntesis de timidilato sino más bien se degrada en el enlace C9-N10.

BASES BIOQUÍMICAS DE LA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

El rasgo común de todas las anemias megaloblásticas es un defecto en la síntesis de DNA que altera con rapidez a las células que se dividen en la médula ósea. Todos los trastornos que provocan cambios megaloblásticos tienen en común una disparidad en la velocidad con que se sintetiza o dispone de los cuatro precursores inmediatos del DNA: desoxirribonucleósidos trifosfatos (dNTPs)-dA(adenina)TP y dG(guanina)TP (purinas), dT(timina)TP y dC(citosina)TP (pirimidinas). En las deficiencias de folato o cobalamina es imposible convertir monofosfato de desoxiuridina (dUMP, *deoxyuridine monophosphate*) en monofosfato de desoxitimidina (dTMP, *deoxythymidine monophosphate*), que es el precursor de la dTTP (fig. 95-1). Esto se debe a que se necesita folato como la coenzima 5,10-metileno-THF poliglutamato para la conversión de dUMP en dTMP; en la deficiencia de cobalamina o folato se dispone de poco 5,10-metileno-THF. La replicación de DNA a partir de múltiples orígenes en el cromosoma es más lenta de lo normal durante la mitosis, no se produce la unión normal con los replicones incompletos y como resultado hay roturas del DNA monocatenario. Otra teoría que explica la anemia megaloblástica en la deficiencia de cobalamina o folato es la incorporación errónea de uracilo en el DNA por la acumulación de trifosfato de desoxiuridina (dUTP, *deoxyuridine triphosphate*) en la horquilla de replicación de DNA a consecuencia del bloqueo en la conversión de dUMP en monofosfato de desoxitimidina.

RELACIONES COBALAMINA-FOLATO

El folato es necesario para muchas reacciones que ocurren en los tejidos de los mamíferos. Sólo se conocen dos reacciones en el organismo que necesitan cobalamina. La isomerización de metilmalonil-CoA, que requiere adocobalamina, y la metilación de homocisteína en metionina, que necesita metilcobalamina y 5-MTHF (fig. 95-1). Esta reacción es el primer paso en la vía por medio de la cual el 5-MTHF, que entra en la médula ósea y otras células del plasma, se convierte en todas las coenzimas intracelulares de folato. Las coenzimas son poliglutamadas (el mayor tamaño ayuda a su retención intracelular), pero la enzima poliglutamato de folato sintasa sólo puede utilizar THF, no MTHF, como sustrato. En la deficiencia de cobalamina, el MTHF se acumula en el plasma, en tanto que las concentraciones intracelulares de folato descienden por la incapacidad para formar THF, el sustrato sobre el cual se forman los poliglutamatos de folato. Esto se conoce como *inanición de THF* o *trampa de metilfolato*.

Esta teoría explica las anomalías en el metabolismo del folato que ocurren durante la deficiencia de cobalamina (folato sérico elevado, folato celular reducido, excreción del precursor positivo de purina ribonucleótido de carboxamida de aminoimidazol [AICAR, *aminoimidazole carboxamide ribonucleotide*]; cuadro 95-2) y también por qué la anemia por deficiencia de cobalamina responde a las dosis altas de ácido fólico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos pacientes asintomáticos se detectan al encontrar un volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) elevado en la biometría hemática sistemática. Las principales manifestaciones clínicas en los casos más graves son las de la anemia. La anorexia suele ser notable y puede haber pérdida de peso, diarrea o estreñimiento. La deficiencia de folato o cobalamina se acompaña de glositis, queilosis comisural, febrícula en los pacientes con anemia más pronunciada, ictericia (a expensas de la bilirrubina no conjugada) e hiperpigmentación reversible de la piel con melanina. La trombocitopenia puede causar equimosis que se agrava por deficiencia de vitamina C o el consumo de alcohol en los pacientes desnutridos. La anemia y el recuento leucocítico bajo predisponen a las infecciones, en particular de los aparatos respiratorio y urinario. En unos cuantos estudios se ha vinculado la deficiencia de cobalamina con una disminución de la función bactericida de fagocitos y osteoporosis.

Manifestaciones neurológicas Se necesita vitamina B_{12} para la mielinización del sistema nervioso central. Su deficiencia origina neuropatía periférica bilateral o degeneración (desmielinización) de los haces poste-

Biblioteca Médica Virtual

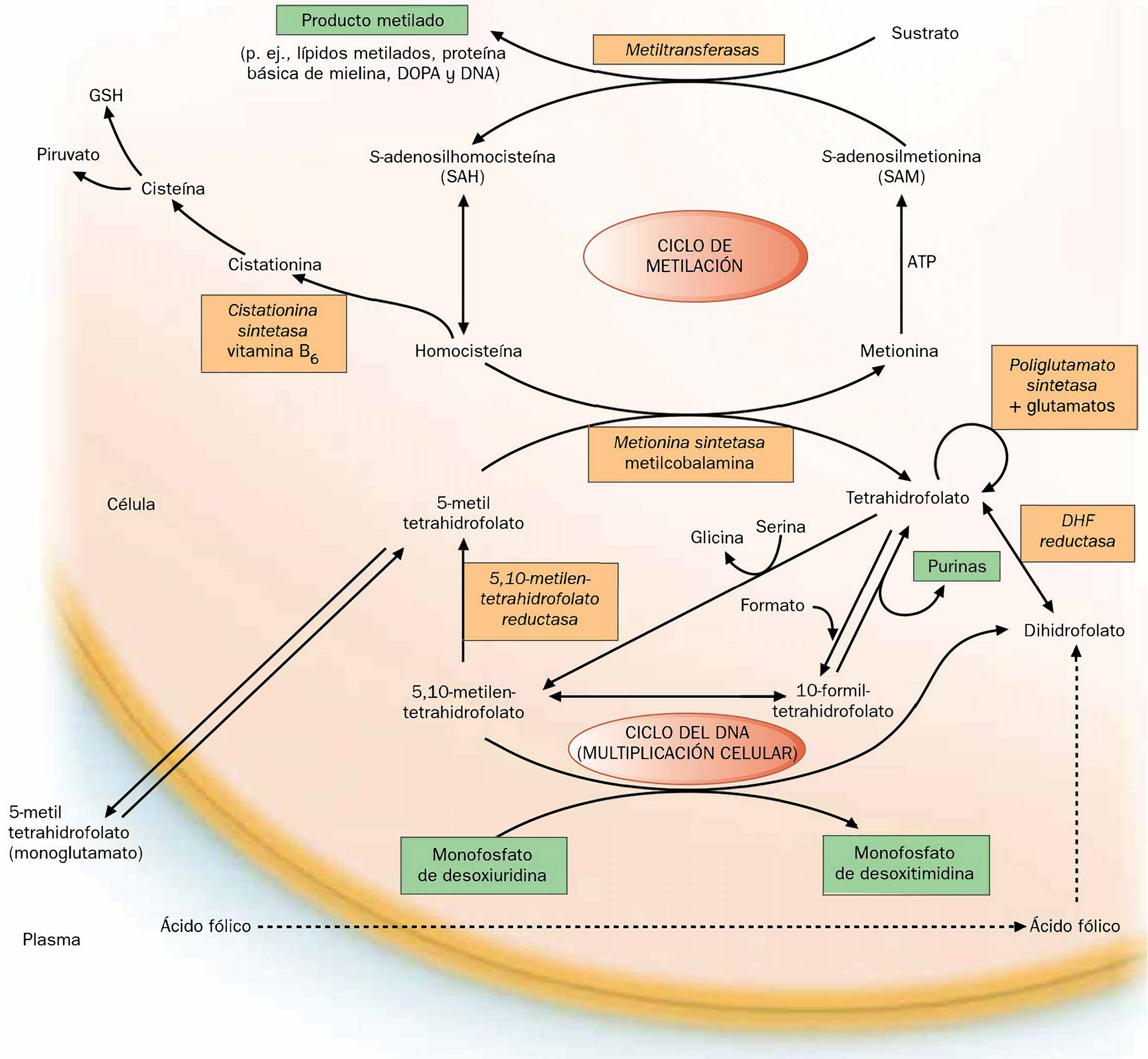


FIGURA 95-1 Importancia de los folatos en la síntesis del DNA y en la formación de *S*-adenosilmetionina (SAM), que interviene en múltiples reacciones de metilación. DHF, dihidrofolato; GSH, glutatión. *(Reimpreso de Hoffbrand AV et al. [eds];* Postgraduate Haematology, *5th ed, Blackwell Publishing, Oxford, UK 2005; con autorización.)*

rior y lateral, cervicales y torácicos (piramidales) de la médula espinal y, con menor frecuencia, de los pares craneales y la sustancia blanca del cerebro. Pueden ser evidentes trastornos como atrofia del nervio óptico y síntomas cerebrales como demencia, depresión, manifestaciones psicóticas y deficiencias cognitivas. También puede haber anosmia y ageusia. En la MRI se puede identificar la degeneración "esponjosa" de la médula espinal.

El paciente, por lo general del género masculino, manifiesta parestesias, debilidad muscular o dificultad para caminar y algunas veces demencia, trastornos psicóticos o visión defectuosa. Por lo regular se pierde la propiocepción y la sensación de vibración y hay positividad a los signos de Romberg y Lhermitte. La marcha puede ser atáxica con espasticidad (hiperreflexia). La disfunción nerviosa autonómica puede ocasionar hipotensión postural, impotencia e incontinencia.

La deficiencia prolongada de cobalamina en la alimentación durante la infancia entorpece el desarrollo del encéfalo y provoca deficiencia intelectual. En los lactantes puede haber dificultades para la alimentación, letargo y coma. Se han descrito convulsiones y mioclono. Un problema clínico importante es el paciente no anémico con anomalías neurológicas o psiquiátricas y una concentración sérica de cobalamina reducida o en límites normales. En ellos se debe establecer si la deficiencia de cobalamina es significativa, por ejemplo con un frotis de sangre, pruebas para anemia perniciosa (PA, *pernicious anemia*) mediante concentraciones de la gastrina sérica y para anticuerpos contra IF o células parietales, además de medir el ácido metilmalónico (MMA, *methylmalonic acid*) sérico cuando es posible. En general, se intenta el tratamiento con cobalamina al menos por tres meses para determinar si los síntomas mejoran.

La base bioquímica de la neuropatía por cobalamina aún se desconoce. Su aparición en ausencia de aciduria metilmalónica en la deficiencia de TC II sugiere que la neuropatía es secundaria al defecto en la conversión de homocisteína en metionina. Se ha sugerido la acumulación de *S*-adenosilhomocisteína en el encéfalo, lo que inhibe las reacciones de transmetilación. Se ha referido la deficiencia de folato como causa orgánica de alguna neuropatía, pero es incierto aunque el metotrexato inyectado en el líquido cefalorraquídeo produce daño cerebral o bulbar.

En trastornos psiquiátricos se observa a menudo deficiencia de folato y cobalamina. Éstos, al igual que la neuropatía, se atribuyen a la síntesis deficiente de SAM, necesaria para la metilación de las aminas biogénicas (p. ej., dopamina) y las proteínas, fosfolípidos y neurotransmisores del encéfalo (fig. 95-1). Se han informado relaciones de las concentraciones séricas más bajas de folato o cobalamina y las concentraciones más altas de homocisteína con el deterioro cognitivo y la demencia de la enfermedad de Alzheimer. Pese a ello, un metaanálisis de estudios con asignación al azar y grupo testigo con placebo, con el uso de vitamina B para reducir la concentración de homocisteína en personas con o sin deficiencia cognitiva, indicó que el complemento a base de vitaminas B_{12} y B_6 y ácido fólico, solos o en combinación, no mejoró la función cognitiva. Se desconoce si la administración prolongada de estas vitaminas atenúa el riesgo de demencia en etapa ulterior de la vida.

Biblioteca Médica Virtual

EFECTOS GENERALES DE LAS DEFICIENCIAS DE COBALAMINA Y FOLATO EN LOS TEJIDOS

Superficies epiteliales Después de la médula roja, los tejidos afectados con mayor frecuencia son las superficies epiteliales de la boca (con glositis), el estómago y el intestino delgado, así como las vías respiratorias y urinarias y el aparato genital femenino. Las células muestran macrocitosis, con un incremento del número de células multinucleadas y moribundas. Las deficiencias ocasionan anomalías en el frotis del cuello uterino.

Complicaciones durante el embarazo También se dañan las gónadas y es común la infecundidad en varones y mujeres con deficiencia de folato o cobalamina. La deficiencia de folato en la madre es una causa de premadurez y la deficiencia de folato y cobalamina produce abortos recurrentes y defectos del tubo neural, según se describe más adelante.

Defectos del tubo neural La administración de complementos de ácido fólico al momento de la concepción y en las primeras 12 semanas del embarazo reduce casi 70% la frecuencia de defectos en el tubo neural (NTD, *neural tube defects*) (anencefalia, mielomeningocele, encefalocele y espina bífida) en el feto. La mayor parte de este efecto protector se obtiene con 0.4 mg/día de ácido fólico desde el momento de la fecundación.

La frecuencia de labio y paladar hendidos también decrece con la administración profiláctica de ácido fólico. No hay una relación simple y clara entre la cantidad de folato en la madre y estas anomalías fetales, pero en general cuanto más bajo sea el folato materno mayor es el riesgo para el feto. Los NTD también se deben a los fármacos antifolato y los anticonvulsivos.

Por otro lado, se ha postulado una anomalía metabólica subyacente del folato en la madre. Se identificó la actividad reducida de la enzima 5,10-metileno-THF reductasa (MTHFR) (fig. 95-1) a causa de un polimorfismo C677T común en el gen *MTHFR*. En un estudio se observó que la prevalencia de este polimorfismo es mayor en los padres de fetos con NTD y en los fetos mismos: la homocigosidad para la mutación TT se observó en 13% frente a 5% de los testigos. El polimorfismo codifica una variedad termolábil de MTHFR. En los homocigotos, la concentración media sérica y eritrocítica de folato es menor que en los testigos y la concentración sérica de homocisteína es bastante más alta. Los análisis en busca de mutaciones en otras enzimas que podrían relacionarse con defectos del tubo neural, por ejemplo metionina sintasa y serina-glicina hidroximetilasa, han sido negativos. Las concentraciones séricas de vitamina B_{12} son bajas en madres de niños con NTD, en comparación con las testigos. Además, los polimorfismos del receptor TC II de la madre se acompañan de un mayor riesgo de nacimiento de productos con NTD. A pesar de ello, ningún estudio ha demostrado que el refuerzo de la dieta con vitamina B_{12} reduzca la incidencia de tales anomalías.

Enfermedades cardiovasculares Los niños con homocistinuria profunda (concentración sanguínea ≥100 μmol/L) por deficiencia de una de tres enzimas, metionina sintasa, MTHFR o cistationina sintasa (fig. 95-1) sufren vasculopatías, es decir, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral o embolias pulmonares durante la adolescencia o al inicio de la vida adulta. Se ha observado que la concentración sérica menos elevada de homocisteína y folato, así como las mutaciones hereditarias homocigotas de MTHFR se acompañan de apoplejía, vasculopatía periférica y cardiopatía coronaria con trombosis venosa profunda. Pese a esto, investigaciones prospectivas con asignación al azar de disminución de los valores de homocisteína con complementos de ácido fólico, y vitaminas B_{12} y B_6, en comparación con placebo en un lapso de cinco años en personas con vasculopatías o diabetes, no mostraron disminución de la frecuencia del infarto del miocardio (letal o no letal) como primer cuadro grave, ni estos complementos redujeron el riesgo de recidiva de la enfermedad cardiovascular después del infarto agudo. Los metaanálisis indicaron un descenso de 18% de la frecuencia de apoplejías. Los beneficios para evitar la apoplejía se confirmaron en un gran estudio prospectivo con asignación al azar (>20 000) en personas hipertensas en China. En esta investigación se detectó una disminución notoria de la primera incidencia de apoplejía en pacientes que recibían enalaprilo y ácido fólico, en comparación con el enalaprilo solo. Lo anterior fue en particular notable en los enfermos que comenzaron el estudio prospectivo con las concentraciones más bajas de folato sérico. Se señaló que la trombosis venosa era más frecuente en personas con deficiencia de folato o vitamina B_{12} respecto de los testigos y que aparecía en sitios infrecuentes, como los senos venosos cerebrales. Esto se atribuyó a las cifras elevadas de homocisteína plasmática en casos de deficiencia de folato o vitamina B_{12}.

Neoplasias malignas En algunos estudios se ha observado que el ácido fólico profiláctico durante el embarazo reduce la frecuencia ulterior de leucemia linfoblástica aguda (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) durante la infancia. También se ha identificado una relación negativa significativa con el polimorfismo *MTHFR* C677T y las leucemias con translocaciones de leucemia de líneas celulares mixtas (MLL, *mixed lineage leukemia*), pero una relación positiva con hiperdiploidía en lactantes con ALL o leucemia mieloide aguda o ALL infantil. Otro polimorfismo en el gen *MTHFR*, A1298C, está muy vinculado con la leucemia hiperdiploide. También se han observado diversos nexos positivos y negativos entre polimorfismos de las enzimas dependientes de folato y la incidencia de leucemia linfoblástica aguda del adulto. Se cree que el polimorfismo C677T induce el incremento de las reservas de timidina y una síntesis de DNA de "mejor calidad" al desviar los grupos con carbono uno hacia la síntesis de timidina y purina. Este fenómeno explica la relación observada con un menor riesgo de padecer cáncer colorrectal. La mayor parte de los estudios indica que el ácido fólico profiláctico también protege contra los adenomas de colon. Otros tumores, como linfomas foliculares, cáncer de mama y cáncer gástrico, se han vinculado con polimorfismos de folato o las concentraciones de éste. En un metaanálisis de 50 000 personas que recibieron 0.5-40 mg de ácido fólico al día o placebo, para evitar adenoma cardiovascular o colónico, se advirtió que el ácido fólico como complemento no aumentaba o reducía en grado significativo la incidencia global de cáncer o de cualquier neoplasia topoespecífica durante el tratamiento promedio, ponderado y programado de 5.7 años. Ante el hecho de que el ácido fólico podría servir de "elemento nutricio" de tumores, tal vez es mejor no administrarlo en personas con tumores establecidos, salvo que exista anemia megaloblástica grave por deficiencia de folato.

DATOS HEMATOLÓGICOS

SANGRE PERIFÉRICA

La característica principal es la presencia de macrocitos ovalados, en general con anisocitosis considerable y poiquilocitosis **(fig. 95-2*A*)**. Por lo general, el MCV es >100 fl, a menos que exista alguna causa de microcitosis (p. ej., deficiencia de hierro o rasgo talasémico). Algunos neutrófilos son hipersegmentados (más de cinco lóbulos nucleares). En ocasiones hay leucopenia por reducción de los granulocitos y linfocitos, si bien suele ser $>1.5 \times 10^9$/L; el recuento de plaquetas es moderadamente reducido, raras veces $<40 \times 10^9$/L. La gravedad de todos estos cambios es paralela al grado de la anemia. En el paciente sin anemia, el único signo del trastorno de fondo es la presencia de algunos macrocitos y neutrófilos hipersegmentados en la sangre periférica.

MÉDULA ÓSEA

En el paciente con anemia grave, la médula es hipercelular con acumulación de células primitivas a causa de la muerte selectiva por apoptosis de las formas más maduras. El núcleo del eritroblasto conserva su aspecto primitivo pese a la maduración y hemoglobinización del citoplasma. Las células son más grandes que los normoblastos y en ocasiones aparece un mayor número de células con núcleos lobulados excéntricos o fragmentos nucleares **(fig. 95-2*B*)**. Son característicos los metamielocitos gigantes y de formas anormales y los megacariocitos hiperpoliploides gigantes. En casos graves, la acumulación de células primitivas puede simular leucemia mieloide aguda, en tanto que en pacientes menos anémicos puede ser difícil reconocer los cambios de la médula ósea. Se han utilizado los términos *intermedio*, *leve* e *incipiente*. El término *megaloblastoide* no significa levemente megaloblástico; se utiliza para describir a las células con núcleos de aspecto inmaduro y hemoglobinización defectuosa que por lo general se observan en la mielodisplasia.

CROMOSOMAS

Las células de la médula ósea, los linfocitos transformados y otras células del organismo que se encuentran en proceso de proliferación experimentan diversos cambios como roturas fortuitas, contracción reducida, diseminación del centrómero y constricciones cromosómicas secundarias excesivas y satélites prominentes. Los antimetabolitos (p. ej., arabinósido de citosina, hidroxiurea y metotrexato), que interfieren en la replicación del DNA o el metabolismo del folato y que también causan aspectos megaloblásticos, producen alteraciones similares.

HEMATOPOYESIS INEFICAZ

Se acompaña de acumulación de bilirrubina no conjugada en el plasma por la muerte de los eritrocitos nucleados en la médula (eritropoyesis ineficaz). Otros datos son incremento del urobilinógeno urinario, haptoglobinas reducidas y hemosiderina urinaria positiva, así como aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa. El resultado débilmente positivo

Biblioteca Médica Virtual

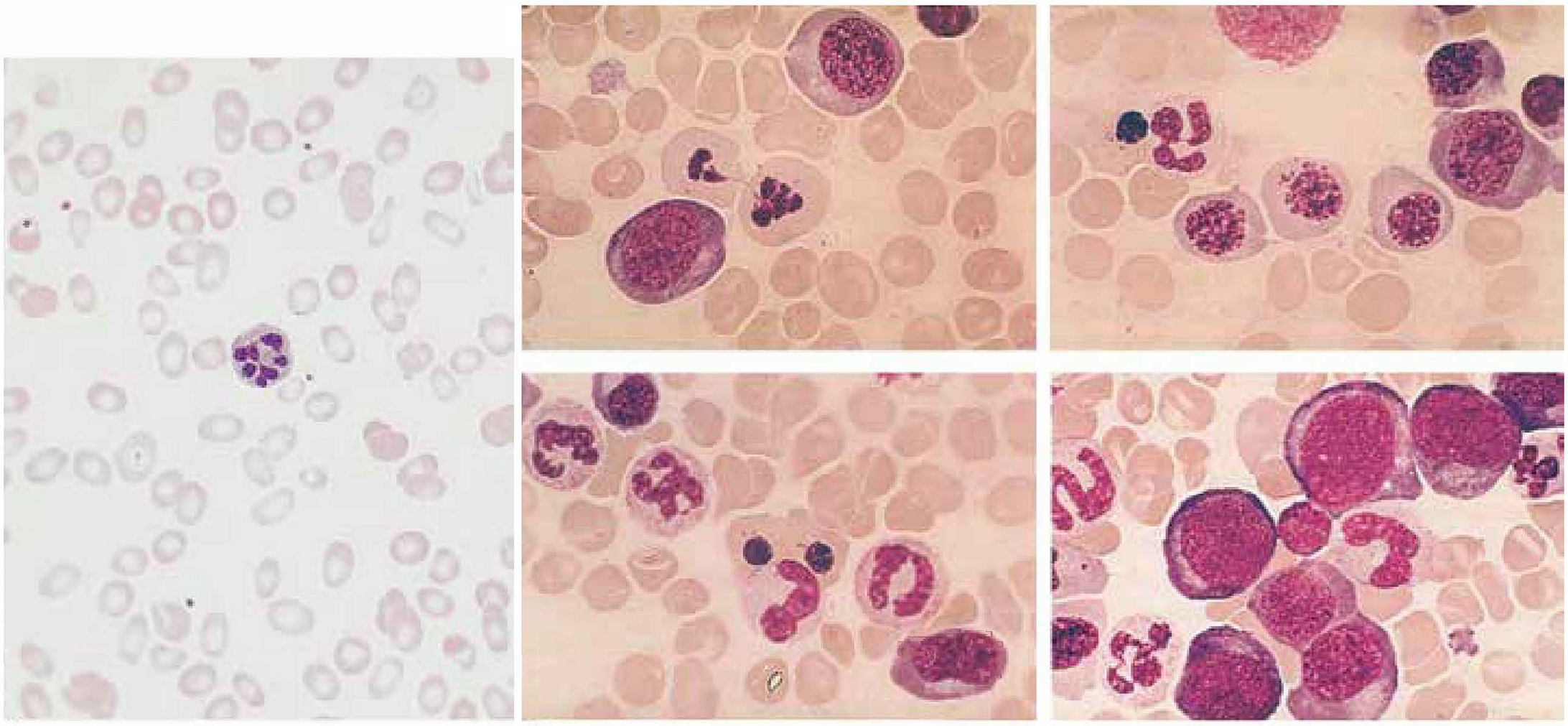


FIGURA 95-2 ***A.*** Sangre periférica en la anemia megaloblástica grave. ***B.*** Médula ósea en la anemia megaloblástica grave. *(Reimpreso con autorización de Hoffbrand AV et al. [eds]. Postgraduate Haematology. 5th ed, Blackwell Publishing, Oxford, UK 2005.)*

en la prueba de antiglobulina directa a causa del complemento puede llevar a un diagnóstico falso de anemia hemolítica autoinmunitaria.

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE COBALAMINA

La deficiencia de cobalamina suele deberse a la absorción deficiente. La única otra causa es el aporte insuficiente en la alimentación.

APORTE INSUFICIENTE EN LA ALIMENTACIÓN

Adultos La deficiencia alimenticia de cobalamina es característica de los vegetarianos que evitan el consumo de carne, pescado, huevos, quesos y otros productos animales. El grupo más grande del mundo es el de los naturales de la India y quizá muchos millones de ellos corren el riesgo de sufrir deficiencia de cobalamina de origen alimenticio. Hasta en 50% de los vegetarianos adultos y jóvenes de la India seleccionados al azar se observa una concentración sérica reducida de cobalamina, pero la deficiencia no degenera casi nunca en anemia megaloblástica gracias a que la alimentación de la mayoría de los vegetarianos no carece por completo de cobalamina y a que la circulación enterohepática de cobalamina se encuentra intacta. También existe deficiencia alimenticia de ésta en individuos que no son vegetarianos pero que se alimentan de manera inadecuada a causa de la pobreza o algún trastorno psiquiátrico.

Lactantes Se ha descrito deficiencia de cobalamina en lactantes nacidos de madres con carencia grave de cobalamina. Éstos manifiestan anemia megaloblástica alrededor de los tres a seis meses de edad porque nacen con una reserva reducida de cobalamina y se alimentan con leche materna que contiene poca cobalamina. También se ha demostrado en estos lactantes retraso del crecimiento, alteraciones del desarrollo psicomotor y otras secuelas neurológicas. La MRI revela retraso de la mielinización y atrofia.

CAUSAS GÁSTRICAS DE ABSORCIÓN DEFICIENTE DE COBALAMINA

Véanse los cuadros 95-3 y 95-4.

En etapas anteriores se diferenciaba la patogenia de la absorción deficiente de B_{12} con base en los resultados de una prueba de Schilling, en la cual se administraba por vía oral una forma radiactiva de vitamina B_{12} y su aparición en la orina se tomaba como signo de absorción. No se dispone ya de la vitamina B_{12} radiactiva y por ello no se practica dicha prueba. En la actualidad se recurre a otras técnicas para el diagnóstico diferencial de la absorción deficiente de vitamina B_{12}.

Anemia perniciosa Se define como la ausencia de factor intrínseco a consecuencia de atrofia gástrica. Es una enfermedad común en originarios del norte de Europa, pero se desarrolla en todos los países y grupos étnicos. Es más frecuente en personas con antepasados africanos que asiáticos. La incidencia general es de casi 120 por 100 000 habitantes en el Reino Unido. La proporción de incidencia en varones y mujeres de raza blanca es de ~1:1.6 y la mediana en que comienza el trastorno es de 70-80 años y sólo 10% de los pacientes tiene <40 años de vida. Sin embargo, en algunos grupos étnicos, en especial los de raza negra y latinoamericanos, la edad de inicio es menor. La enfermedad surge con esquemas que no dependen del azar en parientes cercanos y personas con otras enfermedades autoinmunitarias específicas de órganos, como tiroidopatías, vitiligo, hipoparatiroidismo, diabetes de tipo 1 y enfermedad de Addison. También se vincula con la hipogammaglobulinemia, el encanecimiento prematuro, los ojos azules y el grupo sanguíneo A. En algunas series se ha observado cierta relación con el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) 3 y con HLA-B8,-B12 y -BW15 en pacientes con alguna endocrinopatía. En las mujeres, la esperanza de vida es normal una vez que comienzan el tratamiento con regularidad. Los varones tienen una esperanza de vida apenas subnormal como efecto de mostrar una mayor incidencia de carcinoma del estómago, respecto de los testigos, pero no se dispone hoy día de datos de su esperanza de vida. La secreción gástrica de ácido clorhídrico, pepsina y factor intrínseco decrece en forma considerable. La concentración sérica de gastrina se incrementa y la de pepsinógeno I disminuye.

Biopsia gástrica Se recomienda una sola exploración endoscópica si se diagnostica PA. La biopsia gástrica muestra con frecuencia atrofia de todas

CUADRO 95-3 Causas de deficiencias de cobalamina de suficiente gravedad para producir anemia megaloblástica

NUTRICIONALES	VEGANOS
Absorción deficiente	Anemia perniciosa
Causas gástricas	Agenesia congénita de factor intrínseco o alteración funcional Gastrectomía total o parcial
Causas intestinales	Síndrome de asa intestinal con estancamiento: diverticulosis yeyunal, fístula ileocólica, asa ciega anatómica, estenosis intestinal, etc. Ablación ileal y enfermedad de Crohn Absorción deficiente selectiva con proteinuria Esprúe tropical Deficiencia de transcobalamina II Infección por tenia del pescado

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 95-4 Los trastornos siguientes se acompañan de absorción deficiente de cobalamina pero no de suficiente gravedad o duración para causar anemia megaloblástica

Causas gástricas
Gastritis atrófica simple (absorción deficiente de cobalamina de los alimentos)
Síndrome de Zollinger-Ellison
Derivación gástrica o procedimiento bariátrico
Uso de inhibidores de la bomba de protones
Causas intestinales
Enteropatía por gluten
Pancreatitis grave
Infección por VIH
Radioterapia
Enfermedad de injerto contra hospedador
Deficiencias de cobalamina, folato, proteína ¿riboflavina? ¿ácido nicotínico?
Tratamiento con colquicina, paraaminosalicilato, neomicina, cloruro de potasio de liberación lenta, anticonvulsivos, ¿metformina?,* fármacos citotóxicos
Alcohol

* En la actualidad se considera que la metformina reduce los valores séricos de vitamina B_{12} al aminorar la cifra de TC I.

las capas del cuerpo y el fondo del estómago, con pérdida de los elementos glandulares, ausencia de células parietales y principales y sustitución por células de la mucosa, un infiltrado de células inflamatorias mixtas y en ocasiones metaplasia intestinal. El infiltrado de plasmacitos y linfocitos contiene un exceso de linfocitos CD4. Éstos se dirigen a la bomba de H/K-APTasa gástrica. La mucosa del antro se conserva bien. La anemia perniciosa rara vez se acompaña de infección por *Helicobacter pylori*, pero la gastritis atrófica incipiente se vincula con gastritis por *H. pylori* y se manifiesta en los jóvenes en forma de anemia ferropénica y en los ancianos como anemia perniciosa. Asimismo, *H. pylori* induce una reacción autoinmunitaria contra las células parietales, en las que la infección por *H. pylori* se sustituye de manera gradual, en algunas personas, por un proceso autoinmunitario.

Anticuerpos séricos El suero de los pacientes con anemia perniciosa contiene dos tipos de inmunoglobulina G contra el factor intrínseco. Un anticuerpo, el "bloqueador" o tipo I, impide la combinación de factor intrínseco con cobalamina, en tanto que el anticuerpo "de unión" o tipo II impide la unión del factor intrínseco con la mucosa ileal. El tipo I aparece en ~55% de los pacientes, mientras que el tipo II lo hace en 35%. Los anticuerpos contra factor intrínseco cruzan la placenta y producen deficiencia transitoria del factor intrínseco en el recién nacido. Los pacientes con anemia perniciosa también muestran inmunidad celular contra el factor intrínseco. En raras ocasiones se ha detectado anticuerpo tipo I en el suero de los pacientes sin anemia perniciosa, pero con tirotoxicosis, mixedema, enfermedad de Hashimoto o diabetes mellitus y en los familiares de los pacientes con anemia perniciosa. Asimismo, se ha detectado anticuerpo contra factor intrínseco en el jugo gástrico de cerca de 80% de los individuos con anemia perniciosa. Estos anticuerpos gástricos reducen la absorción de la cobalamina de los alimentos al combinarse con pequeñas cantidades del factor intrínseco restante.

El anticuerpo contra las células parietales aparece en casi 90% de los pacientes adultos con anemia perniciosa, pero a menudo se detecta en otros individuos. De esta manera, aparece hasta en 16% de las mujeres mayores de 60 años de edad seleccionadas al azar. El anticuerpo contra células parietales se dirige contra las subunidades α y β de la bomba gástrica de protones (H^+,K^+-ATPasa [adenosina trifosfatasa, *adenosine triphosphatase*]).

ANEMIA PERNICIOSA JUVENIL

Suele ocurrir en niños de mayor edad y simula anemia perniciosa de los adultos. Se acompaña de atrofia gástrica, aclorhidria y anticuerpos contra factor intrínseco en el suero, aunque no aparecen casi nunca anticuerpos contra células parietales. Alrededor de la mitad de estos pacientes padece alguna endocrinopatía concomitante como tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Addison o hipoparatiroidismo; en algunos se acompaña de candidiasis mucocutánea.

DEFICIENCIA CONGÉNITA DE FACTOR INTRÍNSECO O ANOMALÍAS FUNCIONALES

El cuadro inicial en niños es el de anemia megaloblástica del primero al tercer años de vida; unos cuantos comienzan a mostrar signos incluso en el segundo decenio de la vida. El niño carece de factor intrínseco demostrable, pero tanto su mucosa gástrica como su secreción de ácido son normales. La herencia es autosómica recesiva. No se observan anticuerpos contra células parietales ni factor intrínseco. Se han descrito variantes en las que el niño nace con factor intrínseco que se detecta por métodos inmunológicos, aunque es inestable o inactivo en términos funcionales, incapaz de unir cobalamina o facilitar su captación por medio de los receptores ileales.

GASTRECTOMÍA

Después de la gastrectomía total es inevitable la deficiencia de cobalamina, por lo que después de la cirugía se instituye de inmediato el tratamiento profiláctico con esta vitamina. Asimismo, 10-15% de los pacientes sometidos a una gastrectomía parcial manifiesta también esta deficiencia. La frecuencia exacta y el momento de inicio dependen en esencia de la magnitud de la ablación y los depósitos previos de cobalamina en el organismo.

ABSORCIÓN DEFICIENTE DE LA COBALAMINA ALIMENTICIA

Se cree que la causa de este trastorno es la falta de liberación de cobalamina de las proteínas de unión en los alimentos, lo que es más frecuente en los ancianos. Se acompaña de una concentración sérica reducida de cobalamina, con o sin aumento de la concentración sérica de MMA y homocisteína. De forma característica, la absorción de cobalamina es normal, según la medición de la cobalamina cristalina, pero efectúa una absorción deficiente cuando se utiliza un análisis modificado con la cobalamina unida al alimento. Por lo regular es resultado de formas leves de gastritis atrófica o consumo de inhibidores de la bomba de protones. Es posible que la cirugía bariátrica constituya un modo cada vez más frecuente de esta forma de absorción defectuosa de B_{12} y deficiencia de ésta. Todavía no se sabe con qué frecuencia degenera en deficiencia grave de cobalamina ni las razones por las que lo hace.

CAUSAS INTESTINALES DE ABSORCIÓN DEFICIENTE DE COBALAMINA

Síndrome del asa intestinal con estancamiento La absorción deficiente de cobalamina acompaña a diversas lesiones intestinales en las que los microorganismos fecales colonizan la parte superior del intestino delgado. Esto ocurre en pacientes con diverticulosis yeyunal, enteroanastomosis, fístula intestinal o con un asa intestinal anatómica por enfermedad de Crohn, tuberculosis o una cirugía.

Ablación de íleon La ablación ≥1.2 m de íleon terminal suele provocar absorción deficiente de cobalamina. En algunos pacientes con dicha ablación, sobre todo en caso de insuficiencia de la válvula ileocecal, las bacterias del colon contribuyen aún más a la instauración de la deficiencia de cobalamina.

Absorción deficiente selectiva de cobalamina con proteinuria (síndrome de Imerslund; síndrome de Imerslund-Gräsbeck; absorción deficiente congénita de cobalamina; anemia megaloblástica autosómica recesiva; MGA1) Esta enfermedad autosómica recesiva es la causa más frecuente de anemia megaloblástica consecutiva a deficiencia de cobalamina en la lactancia en los países occidentales. Se han publicado más de 200 casos, con grupos familiares en Finlandia, Noruega, Medio Oriente y el norte de África. Los pacientes secretan cantidades normales de factor intrínseco y ácido gástrico, pero no pueden absorber cobalamina. En Finlandia se ha observado deficiencia de la síntesis, la transformación o el enlace de la cubilina al ligando a consecuencia de las mutaciones hereditarias. En Noruega se ha publicado una mutación del gen *AMN*. Las demás pruebas de la absorción intestinal son normales. Más de 90% de los pacientes revela proteinuria inespecífica, pero el funcionamiento renal por lo demás es normal y la biopsia renal no ha demostrado defectos renales uniformes. Algunos pacientes sufren aminoaciduria y anomalías renales congénitas, como duplicación de la pelvis renal.

Esprúe tropical Casi todos los pacientes con esprúe tropical agudo y subagudo experimentan absorción deficiente de cobalamina; ésta persiste como la principal alteración en la variedad crónica de la enfermedad, en la que el enfermo manifiesta anemia megaloblástica o neuropatía a consecuencia de la deficiencia de cobalamina. Por lo general, la absorción de cobalamina mejora tras la antibioticoterapia y, en las primeras etapas, con tratamiento a base de ácido fólico.

Biblioteca Médica Virtual

Infestación por la tenia del pescado La tenia del pescado (*Diphyllobothrium latum*) habita en el intestino delgado del ser humano y acumula cobalamina proveniente de los alimentos, lo que impide su absorción. Los pacientes adquieren el parásito al comer pescado crudo o parcialmente cocido. La infestación es común alrededor de los lagos de Escandinavia, Alemania, Japón, Norteamérica y Rusia. Sólo las personas con una infestación grave padecen anemia megaloblástica o neuropatía por cobalamina.

Enteropatía por gluten Alrededor de 30% de los pacientes que no reciben tratamiento sufre absorción deficiente de cobalamina (al parecer, aquellos en quienes la enfermedad se extiende hasta el íleon). La deficiencia de cobalamina no suele ser grave y se corrige con una alimentación sin gluten.

Pancreatitis crónica grave En este trastorno se considera que la falta de tripsina obstaculiza la disponibilidad de la cobalamina adherida al fijador gástrico que no es factor intrínseco (R) para su absorción. Se ha propuesto que en la pancreatitis la concentración de los iones de calcio del íleon desciende por debajo del nivel necesario para mantener normal la absorción de cobalamina.

Infección por VIH En los pacientes con VIH, la concentración sérica de cobalamina tiende a descender y es subnormal en 10-35% de los individuos con sida. En algunos enfermos con concentraciones séricas subnormales de cobalamina se ha demostrado absorción deficiente de cobalamina que no se corrige con factor intrínseco. Rara vez la deficiencia de cobalamina es tan grave como para causar anemia megaloblástica o neuropatía.

Síndrome de Zollinger-Ellison En el síndrome de Zollinger-Ellison se ha observado absorción deficiente de cobalamina. Se cree que no se libera cobalamina de la proteína fijadora de R a consecuencia de la inactivación de la tripsina pancreática por la gran acidez y la interferencia con la unión de la cobalamina al factor intrínseco.

Radioterapia Tanto la radiación de cuerpo completo como la radioterapia circunscrita al íleon (p. ej., como complicación de la radioterapia por un carcinoma uterino) pueden ocasionar absorción deficiente de cobalamina.

Enfermedad de injerto contra hospedador Predomina en el intestino delgado. La absorción deficiente de cobalamina por una flora intestinal anormal o una lesión de la mucosa ileal es bastante frecuente.

Fármacos En el cuadro 95-4 se enumeran los fármacos que causan absorción deficiente de cobalamina, según algunas publicaciones, aunque la anemia megaloblástica por estos fármacos es poco frecuente. Se ha sugerido que la metformina reduce el valor sérico de B_{12} al aminorar el de TC I y no al ocasionar absorción deficiente de esta vitamina.

ANOMALÍAS EN EL METABOLISMO DE LA COBALAMINA

Deficiencia o anomalía congénita de la transcobalamina II Por lo general, los lactantes con deficiencia de TC II manifiestan anemia megaloblástica a las pocas semanas de nacimiento. La concentración sérica de cobalamina y folato es normal, pero la anemia responde a las inyecciones masivas (p. ej., 1 mg tres veces por semana) de cobalamina. Algunos pacientes presentan complicaciones neurológicas. En ocasiones, la proteína existe pero es funcionalmente inerte. Las anomalías genéticas identificadas comprenden mutaciones de un sitio de empalme intraexónico desconocido, deleción considerable, deleción de un solo nucleótido, mutación finalizadora y un defecto en la edición del RNA. En todos los casos, la absorción de cobalamina es deficiente y por lo general las inmunoglobulinas séricas son reducidas. Si no se instituye un tratamiento adecuado con cobalamina o ácido fólico, el paciente puede sufrir una lesión neurológica.

Acidemia y aciduria metilmalónica congénita Los lactantes con esta anomalía están enfermos desde el nacimiento y manifiestan vómito, retraso del crecimiento, acidosis metabólica grave, cetosis y retraso mental. La anemia, cuando existe, es normocítica y normoblástica. La causa de esta enfermedad es un defecto funcional de la metilmalonil-CoA mutasa mitocondrial o de su cofactor adocobalamina. Las mutaciones de la metilmalonil-CoA mutasa no responden al tratamiento o lo hacen en forma parcial a la administración de cobalamina. Una parte de los lactantes que no sintetizan adocobalamina reacciona a las dosis altas de cobalamina. Algunos niños padecen aciduria metilmalónica y homocistinuria combinada por la formación defectuosa de las dos coenzimas de la cobalamina. Esto ocurre durante el primer año de vida y se caracteriza por dificultad para alimentarse, retraso del desarrollo, microcefalia, convulsiones, hipotonía y anemia megaloblástica.

Anomalías adquiridas del metabolismo de la cobalamina: inhalación de óxido nitroso El N_2O (óxido nitroso) oxida en forma irreversible a la metilcobalamina para convertirla en un precursor inactivo, lo que desactiva a la metionina sintasa. Se ha observado anemia megaloblástica en los pacientes sometidos a anestesia prolongada con N_2O (p. ej., en las unidades de cuidados intensivos). También se ha descrito una neuropatía que simula la neuropatía por cobalamina en los dentistas y anestesiólogos que tienen contacto repetido con el N_2O. Cuando el N_2O no desactiva a la adocobalamina no ocurre aciduria metilmalónica.

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE FOLATO
(Cuadro 95-5)

NUTRICIONAL
La deficiencia alimenticia de folato es muy común. En realidad, en la mayoría de los pacientes con esta deficiencia existe un elemento nutricional. La alimentación de algunas personas contiene cantidades insuficientes de folato (cuadro 95-5). En Estados Unidos y otros países donde los alimentos se fortifican con ácido fólico, la prevalencia de la deficiencia de folato ha descendido en forma considerable y en la actualidad está limitada a grupos de riesgo elevado con mayores necesidades de éste. La deficiencia nutricional de folato ocurre en el *kwashiorkor* y el escorbuto, lo mismo que en lactantes con infecciones repetidas o que son alimentados sólo con leche de cabra, la cual contiene poco folato.

ABSORCIÓN DEFICIENTE
Tanto el esprúe tropical como la enteropatía por gluten se acompañan de absorción deficiente del folato alimenticio. En el infrecuente síndrome congénito de absorción deficiente selectiva de folato por la mutación del transportador de folato acoplado a proteínas (PCFT, *protein coupled folate transporter*) existe un defecto en el transporte de folato hacia el LCR y estos pacientes tienen anemia megaloblástica que responde a dosis fisiológicas

CUADRO 95-5 Causas de deficiencia de folato

Alimenticias[a]
Sobre todo en ancianos, lactantes, indigentes, alcohólicos, inválidos crónicos y personas con trastornos psiquiátricos; en ocasiones acompaña al escorbuto o *kwashiorkor*
Absorción deficiente
Causas principales de deficiencia
Esprúe tropical, enteropatía por gluten en niños y adultos y acompañada de dermatitis herpetiforme, absorción deficiente específica de folato, megaloblastosis intestinal por deficiencia grave de cobalamina o folato
Causas menores de deficiencia
Ablación yeyunal considerable, enfermedad de Crohn, gastrectomía parcial, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad de Whipple, esclerodermia, amiloide, enteropatía diabética, infección bacteriana generalizada, linfoma y sulfasalazina
Aprovechamiento o pérdida excesivos
Fisiológica
Embarazo y lactancia, premadurez
Patológica
Enfermedades hematológicas: anemias hemolíticas crónicas, drepanocitosis, talasemia mayor, mielofibrosis
Neoplasias malignas: carcinoma, linfoma, leucemia, mieloma
Enfermedades inflamatorias: tuberculosis, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis exfoliativa, paludismo
Enfermedades metabólicas: homocistinuria
Eliminación urinaria excesiva: insuficiencia cardiaca congestiva, hepatopatía activa
Hemodiálisis, diálisis peritoneal
Fármacos antifolato[b]
Anticonvulsivos (difenilhidantoinato, primidona, barbitúricos), sulfasalazina
Nitrofurantoína, tetraciclinas, antifímicos (menos documentados)
Causas mixtas
Hepatopatías, alcoholismo, unidades de cuidados intensivos

[a] En los pacientes con deficiencias muy notorias y causas distintas de las mencionadas bajo el apartado de "Alimenticias", muchas veces el aporte alimenticio es insuficiente.
[b] Los fármacos que inhiben la dihidrofolato reductasa se describen en el texto.

Biblioteca Médica Virtual

de ácido fólico por vía parenteral pero no por vía oral. También hay retraso mental, convulsiones y otras anomalías del SNC. Después de la ablación yeyunal o la gastrectomía parcial, en la enfermedad de Crohn y en infecciones generales, la absorción de folato es un poco deficiente y, cuando es grave, por lo general se debe a una nutrición incompleta. Se ha descrito absorción deficiente de folato en los pacientes que reciben sulfasalazina, colestiramina y triamtereno.

APROVECHAMIENTO O PÉRDIDA EXCESIVO

Embarazo Las necesidades de folato aumentan de 200-300 µg hasta cerca de 400 µg/día durante el embarazo normal, en parte por la transferencia de la vitamina al feto, pero sobre todo por el incremento del catabolismo de folato a causa del desdoblamiento de coenzimas de folato en los tejidos que proliferan con rapidez. La anemia megaloblástica por esta deficiencia se evita con el tratamiento profiláctico con ácido fólico. Antes de la profilaxis con ácido fólico ocurría en 0.5% de los embarazos en el Reino Unido y otros países occidentales, pero la frecuencia es mucho más alta en aquéllos con deficiencias nutricionales.

Premadurez El recién nacido, a término o prematuro, tiene una mayor concentración sérica y eritrocítica de folato que el adulto. Aunque, se calcula que la demanda de folato en el recién nacido es hasta 10 veces mayor que la del adulto con base en el peso, y la concentración de folato en los neonatos desciende con rapidez a los valores mínimos alrededor de las seis semanas de edad. Estos descensos son más pronunciados y tienden a alcanzar valores más subnormales en los prematuros, algunos de los cuales manifiestan anemia megaloblástica que responde al ácido fólico más o menos a las cuatro a seis semanas de edad. Esto ocurre sobre todo en los lactantes más pequeños (<1 500 g de peso al nacer) y en aquellos que tienen dificultades para alimentarse o infecciones o que se han sometido a múltiples exanguinotransfusiones. En estos lactantes se administra ácido fólico en forma profiláctica.

Trastornos hematológicos La deficiencia de folato acompaña a menudo a la anemia hemolítica crónica, sobre todo a la drepanocitosis, la anemia hemolítica autoinmunitaria y la esferocitosis congénita. En éstas y en otras enfermedades que se acompañan de un mayor recambio celular (p. ej., mielofibrosis, neoplasias malignas), la deficiencia de folato es consecuencia de una reutilización insuficiente después de realizar sus funciones como coenzima.

Trastornos inflamatorios Las enfermedades inflamatorias crónicas, como tuberculosis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis exfoliativa, endocarditis bacteriana e infecciones bacterianas crónicas, ocasionan deficiencia al reducir el apetito e incrementar la demanda de folato. Las infecciones generalizadas también provocan absorción deficiente de folato. La deficiencia grave se limita prácticamente a los pacientes con una infección más activa y la alimentación más deficiente.

Homocistinuria Es un defecto metabólico raro en la conversión de homocisteína en cistationina. La deficiencia de folato que la acompaña en la mayoría de estos pacientes es efecto del aprovechamiento excesivo por una mayor conversión compensadora de homocisteína en metionina.

Diálisis prolongada Puesto que el folato se une en forma débil a las proteínas plasmáticas, se elimina con facilidad del plasma por medio de diálisis. En pacientes con anorexia, vómito, infecciones y hemólisis, las reservas de folato tienden a agotarse. En la actualidad se administra profilaxis sistemática con folato.

Insuficiencia cardiaca congestiva y hepatopatías Algunos de estos pacientes eliminan un exceso de folato >100 µg/día por vía urinaria. Al parecer, la causa es la liberación de folato por los hepatocitos lesionados.

FÁRMACOS ANTIFOLATO

Muchos de los epilépticos que reciben un tratamiento prolongado con difenilhidantoinato o primidona, con o sin barbitúricos, tienen concentración sérica y eritrocítica reducida de folato. No se ha dilucidado el mecanismo exacto. El alcohol también es un antagonista del folato, ya que los pacientes que consumen bebidas alcohólicas padecen anemia megaloblástica que responde a las cantidades normales de folato de la alimentación o a dosis fisiológicas de ácido fólico, pero sólo cuando se retira el alcohol. La macrocitosis eritrocítica guarda una relación directa con el consumo prolongado de alcohol aun cuando las concentraciones de folato sean normales. La ingestión inadecuada de folato constituye el factor principal en la aparición de la deficiencia de dicho ácido en alcohólicos crónicos que consumen licores fuertes. En algunos países, la cerveza contiene una cantidad relativamente considerable de folato, lo cual depende de la técnica de elaboración.

Los fármacos que inhiben la DHF reductasa son metotrexato, pirimetamina y trimetoprim. El metotrexato tiene la acción más potente contra la enzima humana, en tanto que el trimetoprim es muy activo contra la enzima bacteriana y es probable que cause anemia megaloblástica cuando se administra con sulfametoxazol en pacientes con deficiencia preexistente de folato o cobalamina. La actividad de la pirimetamina es intermedia. El antídoto para estos fármacos es el ácido folínico (5-formil-THF).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN EL METABOLISMO DEL FOLATO

Algunos lactantes con defectos congénitos en las enzimas del folato (p. ej., ciclohidrolasa o metionina sintasa) padecen anemia megaloblástica.

DIAGNÓSTICO DE LAS DEFICIENCIAS DE COBALAMINA Y FOLATO

En general, el diagnóstico de la deficiencia de cobalamina o folato se establece al identificar las anomalías correspondientes en la sangre periférica y al analizar la concentración sanguínea de las vitaminas.

DEFICIENCIA DE COBALAMINA

Cobalamina sérica La cobalamina sérica se mide por medio de la técnica automatizada inmunoenzimosorbente (ELISA) o la luminiscencia por unión competitiva (CBLA). La concentración sérica normal fluctúa de 118-148 pmol/L (160-200 ng/L) hasta cerca de 738 pmol/L (1 000 ng/L). En los pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de cobalamina, la concentración suele ser <74 pmol/L (100 ng/L). En general, cuanto más grave es la deficiencia, más reducida es la concentración sérica de cobalamina. En pacientes con lesión medular por deficiencia, la concentración es muy reducida incluso en ausencia de anemia. Los valores de 74-148 pmol/L (100-200 ng/L) se consideran en el límite de la normalidad. Estas cifras aparecen por ejemplo durante el embarazo en pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato. También pueden deberse a mutaciones heterocigotas, homocigotas o heterocigotas compuestas del gen *TCN1* que codifica a la haptocorrina (transcobalamina I). No hay anomalías clínicas ni hematológicas. La concentración sérica de cobalamina permite descartar de un modo confiable, rentable y conveniente la deficiencia de cobalamina en la gran mayoría de los pacientes con sospecha de este problema. Sin embargo, surgieron problemas con los productos comerciales de cuantificación de CBLA que incluían factor intrínseco en personas con PA con anticuerpos contra dicho factor en el suero; éstos pueden producir valores séricos de vitamina B_{12} normales falsos incluso en 50% de los casos estudiados. Si las indicaciones clínicas de PA son de gran peso, las cifras séricas normales de vitamina B_{12} no descartan el diagnóstico. En PA no tratada se incrementan las concentraciones séricas de MMA (véase adelante).

Se han vinculado con las disminuciones de los valores séricos de B_{12}, aunque no indican deficiencia de la vitamina, situaciones como deficiencias de folato y transcobalamina 1 (HC), anticonceptivos orales y mieloma múltiple. Por otra parte, las cifras séricas mayores de la vitamina casi nunca dependen del incremento de los valores séricos de transcobalamina 1 y pueden depender de la presencia de hepatopatías, nefropatías o enfermedades mieloproliferativas o cánceres de mama, colon o hígado.

Metilmalonato y homocisteína en suero En los pacientes con una deficiencia de cobalamina tal que induce anemia o neuropatía, la concentración sérica de MMA es elevada. Se han ideado métodos sensibles para medir el MMA y la homocisteína en suero y se han recomendado para el diagnóstico de la deficiencia de cobalamina en las primeras etapas, aun cuando no existan anomalías hematológicas o concentraciones subnormales de cobalamina en suero. Sin embargo, las concentraciones séricas de MMA fluctúan en los pacientes con insuficiencia renal. El MMA y la homocisteína se incrementan un poco hasta en 30% de los voluntarios al parecer sanos, con una concentración sérica hasta de 258 pmol/L (350 ng/L) y una concentración sérica de folato normal; asimismo, 15% de los ancianos muestra este tipo de elevación, incluso con concentraciones de cobalamina >258 pmol/L (>350 ng/L). Estos datos cuestionan los valores exactos del umbral de la concentración normal de MMA y homocisteína. Tampoco se ha esclarecido si tales concentraciones un poco altas tienen consecuencias clínicas.

La homocisteína sérica se incrementa tanto en la deficiencia de cobalamina como en la de folato en las primeras etapas, pero también aumenta en otros trastornos como nefropatía crónica, alcoholismo, tabaquismo, deficiencia de piridoxina, hipotiroidismo, y con el tratamiento con esteroides,

Biblioteca Médica Virtual

ciclosporina y otros fármacos. La concentración también es un poco más elevada en el suero que en el plasma, en los varones que en las premenopáusicas, en las mujeres que reciben tratamiento de sustitución hormonal o en quienes consumen anticonceptivos orales, lo mismo que en ancianos y pacientes con diversas metabolopatías congénitas que afectan a las enzimas en las vías de transulfuración en el metabolismo de la homocisteína. Por consiguiente, la concentración de homocisteína debe interpretarse con cuidado para diagnosticar la deficiencia de cobalamina o folato.

Estudios para detectar la causa de la deficiencia de cobalamina Sólo los veganos, vegetarianos estrictos o las personas que reciben una dieta totalmente inadecuada desarrollan al final hipovitaminosis B_{12} por consumo inadecuado. Antes se utilizaban en forma generalizada los estudios de absorción de cobalamina, pero la dificultad para obtener cobalamina radiactiva y asegurar que las preparaciones de IF carecieran de virus llevó a la obsolescencia de estas pruebas. Los métodos para diagnosticar PA incluyen el valor de gastrina sérica, que aumenta, el de pepsinógeno I en suero, que disminuye en PA (90-92%), pero también en otros trastornos, y la práctica de endoscopia gástrica. Asimismo, se utilizan los análisis de IF y anticuerpos contra células parietales, así como pruebas para diagnosticar cada enfermedad intestinal.

DEFICIENCIA DE FOLATO

Folato sérico Se mide con la técnica de ELISA. En la mayor parte de los laboratorios, la cifra normal es de 11 nmol/L (2 µg/L) a cerca de 82 nmol/L (15 µg/L). La concentración sérica es baja en todos los pacientes con deficiencia de folato. También refleja la alimentación reciente. Por tal razón, el folato sérico puede encontrarse reducido antes de que aparezcan los datos hematológicos o bioquímicos de deficiencia; éste se incrementa en la deficiencia grave de cobalamina por el bloqueo en la conversión de MTHF en THF en el interior de las células; asimismo, se han publicado concentraciones altas en el síndrome de asa intestinal con estancamiento a causa de la absorción del folato sintetizado por las bacterias.

Folato eritrocítico La cuantificación del folato eritrocítico es un estudio valioso para medir las reservas de folato en el organismo. Varía menos que el análisis del suero con la alimentación reciente y los rastros de hemólisis. En los adultos sanos, la concentración fluctúa entre 880 y 3 520 µmol/L (160 a 640 µg/L) de eritrocitos. En los pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato, la concentración es subnormal, pero también lo es en casi dos tercios de los individuos con deficiencia notoria de cobalamina. Pueden observarse resultados normales falsos cuando el enfermo con deficiencia de folato recibió una transfusión sanguínea reciente o padece reticulocitosis. En párrafos anteriores se expuso la medición de la homocisteína sérica.

Pruebas para detectar causas de la deficiencia de folato Los antecedentes alimentarios personales son importantes. Se realizan estudios para identificar anticuerpos contra transglutaminasa y confirmar o descartar enfermedad celiaca. Si los resultados son positivos se debe realizar biopsia duodenal. Hay que descartar algún problema primario oculto que incremente la degradación del folato.

TRATAMIENTO

Deficiencia de folato y cobalamina

Por lo general es posible identificar cuál deficiencia vitamínica es la que causa la anemia, folato o cobalamina, y administrar sólo la vitamina apropiada. Pese a ello, en los pacientes que ingresan en estado grave, puede ser necesario administrar dosis altas de ambas vitaminas una vez que se obtienen muestras de sangre para medir la cantidad de cobalamina y folato y luego de realizar una biopsia de médula ósea (si se consideró necesaria). Por lo general, la transfusión es innecesaria e inconveniente. Cuando es indispensable se administran uno o dos paquetes eritrocíticos, con lentitud, con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardiaca en caso necesario. Se recomienda la administración de complementos de potasio para evitar el riesgo de hipopotasemia, pero en realidad no es necesario. Una a dos semanas después de iniciar el tratamiento es posible un aumento de las plaquetas. Cuando éstas se elevan $>800 \times 10^9$/L se administra tratamiento antiplaquetario, como ácido acetilsalicílico.

DEFICIENCIA DE COBALAMINA

Los pacientes con deficiencia de cobalamina deben recibir por lo general tratamiento con inyecciones por el resto de su vida. En el Reino Unido se utiliza la hidroxicobalamina y en Estados Unidos la cianocobalamina. En algunos casos es posible corregir en forma permanente la causa de fondo, por ejemplo tenia del pescado, esprúe tropical o asa intestinal con estancamiento que puede resolverse por medios quirúrgicos. Las indicaciones para iniciar el tratamiento con cobalamina comprenden una anemia megaloblástica demostrada u otras anomalías hematológicas, así como neuropatía secundaria a la deficiencia. Los pacientes con una concentración sérica de cobalamina en el límite de la normalidad sin anomalías hematológicas ni de otro tipo se vigilan para confirmar que la deficiencia no avanza (véase adelante). Cuando se ha demostrado absorción deficiente de cobalamina o incremento del MMA sérico, los pacientes deben recibir tratamiento de mantenimiento. La cobalamina se administra en forma sistemática a todo paciente sometido a gastrectomía total o ablación ileal. Los individuos sometidos a una reducción gástrica por obesidad o que reciben tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones se vigilan y, si es necesario, se les administra cobalamina.

En el cuerpo, los depósitos casi siempre se sustituyen con seis inyecciones intramusculares de 1 000 µg de hidroxicobalamina a intervalos de tres a siete días. En los pacientes con neuropatía por cobalamina, las dosis son más frecuentes pero no se ha demostrado mejoría de la respuesta. Las reacciones alérgicas son infrecuentes, aunque puede ser necesario desensibilizar o administrar antihistamínicos o glucocorticoides. Para el tratamiento de mantenimiento bastan 1 000 µg de hidroxicobalamina por vía intramuscular cada tres meses. La retención de cianocobalamina es menor, por lo que se administran dosis mayores y más frecuentes, por ejemplo 1 000 µg intramusculares cada mes, para el tratamiento de mantenimiento.

Una pequeña fracción de cobalamina se absorbe en forma pasiva a través de las membranas mucosas incluso si hay imposibilidad total de absorción fisiológica que depende de IF, y por ello se usan grandes dosis orales de cianocobalamina diariamente (1 000-2 000 µg) en la PA para reemplazo (en particular en Canadá y Suecia) y conservación de la cobalaminemia normal, por ejemplo en caso de absorción deficiente de cobalamina de alimentos. También se propuso el tratamiento sublingual cuando las inyecciones son difíciles por tendencia hemorrágica y en los individuos que no toleran el tratamiento oral. Cuando se utiliza la vía oral, es importante vigilar el cumplimiento, sobre todo en los ancianos y personas olvidadizas. El autor prefiere el tratamiento parenteral como medida inicial, en especial en casos de anemia grave o si existe neuropatía, y en la fase de mantenimiento de la PA. La administración de vitamina B_{12} por vía oral incluso en dosis pequeñas como 50 µg al día pueden tener mayor utilidad para tratar la absorción deficiente de la vitamina de los alimentos.

Para el tratamiento de los pacientes con una concentración sérica subnormal de vitamina B_{12}, MCV normal y sin hipersegmentación de neutrófilos, los resultados negativos de la prueba de anticuerpos contra IF en ausencia de una prueba de absorción de vitamina B_{12} plantea algunos problemas. Algunos casos (quizá 15%) son secundarios a deficiencia de TC I (HC). El análisis de homocisteína o MMA ayuda en ciertos casos, pero en ausencia de estas pruebas y una función digestiva normal se debe repetir el estudio de vitamina B_{12} sérica entre seis y 12 meses después para determinar si es necesario el tratamiento con cobalamina.

Las inyecciones de vitamina B_{12} se utilizan contra enfermedades muy diversas, a menudo neurológicas, a pesar de que los valores séricos de ésta y folato sean normales, tanto como la biometría hemática, y en ausencia de estudios comparativos doble ciego y con asignación al azar. Las entidades diversas incluyen esclerosis múltiple y síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (ME, *myalgic encephalomyelitis*). Es probable que cualquier beneficio que surja dependa de un efecto placebo de la inyección indolora de una solución rosa. En la ME, la ingestión de vitamina B_{12}, a pesar de aportar cantidades no menos grandes de la vitamina, no ha suministrado beneficios y ello refuerza la opinión de que el efecto de las inyecciones es sólo de tipo placebo.

DEFICIENCIA DE FOLATO

Una dosis diaria de 5-15 mg de ácido fólico VO es satisfactoria, puesto que se absorbe suficiente folato incluso en los pacientes con muy mala absorción. La duración del tratamiento depende de la enfermedad subyacente, pero es casi siempre de cuatro meses, cuando ya se han eliminado los eritrocitos con deficiencia de folato y se han sustituido por poblaciones nuevas con abundante folato.

Antes de administrar grandes dosis de ácido fólico es necesario excluir la posibilidad de deficiencia de cobalamina y, si la hay, corregirla;

Biblioteca Médica Virtual

de lo contrario, el paciente experimenta neuropatía por cobalamina incluso si la anemia por deficiencia de cobalamina responde al tratamiento con folato. Sin embargo, los estudios en Estados Unidos sugieren que la proporción de individuos con concentraciones séricas bajas de cobalamina sin anemia no ha aumentado desde que se enriquece a los alimentos con ácido fólico, pero no se sabe si se ha producido algún cambio en la incidencia de neuropatía por cobalamina.

Cuando la causa subyacente de la deficiencia de ácido fólico no puede corregirse y es probable que recurra, por ejemplo en caso de diálisis crónica o anemias hemolíticas, es necesario administrar tratamiento prolongado con ácido fólico. Lo mismo sucede en la enteropatía por gluten que no responde a la eliminación de éste de la alimentación. En los casos de deficiencia de folato leve pero crónica es preferible alentar al paciente a mejorar su consumo en la alimentación después de corregir la deficiencia con un régimen corto de ácido fólico. En cualquier paciente que recibe tratamiento prolongado con ácido fólico es importante medir la concentración sérica de cobalamina a intervalos regulares (p. ej., una vez al año) para excluir la posibilidad de una deficiencia simultánea de cobalamina.

Ácido folínico (5-formil-THF) Constituye una forma estable de folato totalmente reducido. Se lo administra por la vía oral o parenteral para superar los efectos tóxicos del metotrexato u otros inhibidores de reductasa de DHF, como el trimetoprim o el cotrimoxazol.

ÁCIDO FÓLICO PROFILÁCTICO

La profilaxis con éste se utiliza en pacientes sometidos a diálisis por largo tiempo y casos de alimentación parenteral; también se usa para reducir las concentraciones de homocisteína y evitar enfermedades cardiovasculares y de la función cognitiva en los ancianos, pero no existen datos firmes que demuestren beneficio alguno.

Embarazo En más de 70 países (ninguno en Europa) se fortalecen alimentos con ácido fólico (en granos o en la harina) para disminuir el riesgo de NTD. A pesar de ello es necesario administrar 400 µg diarios como complemento antes y durante el embarazo para evitar la anemia megaloblástica y reducir la frecuencia de NTD incluso en países en que se fortalece la dieta. En Chile, los grados de fortificación aportan 400 µg diariamente, en promedio, pero en muchos países se acerca a 200 µg, de tal modo que aún se necesita recurrir al ácido fólico en la etapa periconceptiva. La mayor parte del ácido fólico y quizá todo el utilizado para enriquecimiento, y que se consume en cada una de las tres comidas al día, se transforma durante la absorción en la forma de metiltetrahidrofolato. Dicho compuesto no corrige la anemia en la hipovitaminosis B_{12}. Investigaciones en los comienzos del embarazo indican que la mujer no cumple con la recomendación de ingerir ácido fólico como complemento, lo cual destaca el beneficio de la fortificación de alimentos. El complemento de dicho ácido disminuye la incidencia de defectos congénitos en hijos de madres diabéticas. Si la mujer procreó ya un feto con NTD se recomienda que reciba 5 mg diarios cuando planee embarazarse y no deje de hacerlo durante todo el siguiente embarazo.

Lactancia e infancia La frecuencia de deficiencia de folato es tan elevada en los prematuros más pequeños durante las primeras seis semanas de vida que debe administrarse ácido fólico en forma sistemática (p. ej., 1 mg/día) a quienes pesan <1 500 g al nacer y a los prematuros de mayor peso que necesitan exanguinotransfusiones o que manifiestan dificultades para la alimentación, infecciones o vómito y diarrea.

Hoy día, la OMS recomienda complementar en forma sistemática con hierro y ácido fólico la alimentación de los niños en los países donde la deficiencia de hierro es común y es alta la mortalidad infantil, en gran parte por infecciones. Sin embargo, algunos estudios sugieren que donde las tasas de paludismo son elevadas, este método puede aumentar la frecuencia de enfermedades graves y defunción. Incluso en las regiones donde el paludismo es poco frecuente no se han observado beneficios en cuanto a la supervivencia.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA INDEPENDIENTE DE LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA O FOLATO O DE ALTERACIONES EN SU METABOLISMO

Este tipo de anemia aparece con muchos fármacos antimetabólicos (p. ej., hidroxiurea, arabinósido de citosina, 6-mercaptopurina) que inhiben la replicación del DNA. Los antivirales análogos de nucleósidos que se utilizan en el tratamiento de la infección por VIH también ocasionan macrocitosis y cambios megaloblásticos en la médula ósea. En la rara enfermedad denominada aciduria orótica existe un defecto de dos enzimas consecutivas en la síntesis de las purinas. Esta enfermedad responde al tratamiento con uridina, la cual elude el bloqueo. En la anemia megaloblástica con respuesta a la tiamina existe un defecto genético en el gen para el transporte de tiamina de gran afinidad (*SLC19A2*). Esto produce un defecto en la síntesis de ribosa del RNA por las alteraciones en la actividad de la transcetolasa, enzima del ciclo de las pentosas que depende de la tiamina, lo cual provoca una disminución de la producción de ácido nucleico. Algunas veces se acompaña de diabetes mellitus, hipoacusia y numerosos sideroblastos anulares en la médula. Aún no se establece la causa de los cambios megaloblásticos en la médula ósea en algunos pacientes con leucemia mieloide aguda y mielodisplasia.

LECTURAS ADICIONALES

Bunn HF: Vitamin B_{12} and pernicious anemia: The dawn of molecular medicine. N Engl J Med 370:773, 2014.

Carmel R: Subclinical cobalamin deficiency. Curr Opin in Gastro 28:151, 2012.

Devalia V *et al.*: Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 166:496, 2014.

Hesdorffer CS, Longo DL: Drug-induced megaloblastic anemia. N Engl J Med 373:1649, 2015.

Huo Y *et al.*: Efficacy of folic acid therapy in the primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT randomized clinical trial. JAMA 313:1325, 2015.

Morris JK *et al.*: Prevention of neural tube defects in the UK: A missed opportunity. Arch Dis Child 101:604, 2016.

Shipton MJ, Thachil J: Vitamin B_{12} deficiency—A 21st century perspective. Clin Med 15:145, 2015.

Stabler SP: Vitamin B_{12} deficiency. N Engl J Med 368:149, 2013.

Vollset SE *et al.*: Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during randomised trials: Meta-analyses of data on 50 000 individuals. Lancet 381:1029, 2013.

96 Anemias hemolíticas

Lucio Luzzatto

DEFINICIONES

El tiempo limitado que viven los eritrocitos es una de sus características distintivas. De ahí que una clasificación lógica y tradicional de las anemias comprende tres grupos: 1) disminución de la producción de eritrocitos, 2) aumento de la destrucción de los mismos y 3) hemorragia aguda. La disminución de la producción se revisa en los **capítulos 93, 94 y 98**; la anemia consecutiva a hemorragia aguda se analiza en el capítulo 97; en este capítulo se describe el aumento de la destrucción.

Todos los pacientes con anemia por destrucción excesiva o hemorragia aguda tienen dos elementos importantes en común: la anemia es resultado del consumo excesivo de eritrocitos procedentes de la sangre periférica, mientras que el suministro de células de la médula ósea es normal (de hecho, suele aumentar). Por otra parte, los dos grupos mencionados difieren en que la pérdida física de los eritrocitos de la corriente sanguínea, o *del* propio cuerpo, como ocurre en la hemorragia aguda, es fundamentalmente diferente de la destrucción de dichas células *dentro* del cuerpo, como ocurre en las anemias hemolíticas (HA, *hemolytic anemias*).

Con respecto a su causa primaria, las anemias hemolíticas pueden ser *hereditarias* o *adquiridas*: en términos médicos pueden ser más *agudas* o más *crónicas,* leves o muy graves y el sitio de la hemólisis puede ser sobre todo *intravascular* o *extravascular*. Respecto a los mecanismos, las anemias hemolíticas pueden ser secundarias a causas *intracorpusculares* o *extracorpusculares* **(cuadro 96-1)**. Sin embargo, antes de revisar los tipos individuales de HA, es apropiado considerar las características generales que tienen en común, en términos de aspectos clínicos y de fisiopatología.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO GENERALES

La presentación clínica de un paciente con anemia está sujeta en gran medida y en primer lugar a las características de su inicio, si es brusco o gra-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 96-1 Clasificación de las anemias hemolíticas[a]

	DEFECTOS INTRACORPUSCULARES	FACTORES EXTRACORPUSCULARES
Hereditarias	Hemoglobinopatías Enfermedades enzimáticas Defectos de membrana y citoesqueleto	Síndrome hemolítico urémico familiar (atípico)
Adquiridas	Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	Destrucción mecánica (microangiopática) Sustancias tóxicas Fármacos Infecciosos Autoinmunitarios

[a] Las causas hereditarias guardan relación con defectos intracorpusculares porque estos defectos se deben a mutaciones hereditarias. La única excepción es la PNH, ya que el defecto es secundario a una mutación somática adquirida. De la misma forma, las causas adquiridas correlacionan con factores extracorpusculares porque la mayor parte de estos factores es de naturaleza exógena. La única excepción es el síndrome hemolítico urémico familiar (HUS), a menudo conocido como HUS atípico, ya que la anomalía hereditaria permite una activación excesiva del complemento, con episodios en los que se forman complejos de ataque de la membrana que destruyen los eritrocitos sanos. De manera interesante, tanto en PNH como en aHUS, la hemólisis es medida por el complemento.

dual y la anemia hemolítica no es una excepción. Un paciente con una anemia hemolítica autoinmunitaria o con fabismo puede ser una urgencia médica, en tanto que un enfermo con una esferocitosis hereditaria (HS, *hereditary spherocytosis*) leve o con crioaglutininemia (CAD, *cold agglutinin disease*) puede diagnosticarse después de años. Esto se debe en gran medida a la notable capacidad del organismo de adaptarse a la anemia cuando es de evolución lenta **(cap. 59)**.

Lo que distingue a la anemia hemolítica de otras anemias es que el paciente tiene signos y síntomas que se originan en forma directa por la hemólisis **(cuadro 96-2)**. A nivel clínico, el principal signo es la *ictericia*; además, el paciente puede informar decoloración de la orina. En muchos casos de anemia hemolítica, el bazo aumenta de tamaño porque es el sitio preferencial de la hemólisis; algunas veces también hay hepatomegalia. En todas las formas congénitas de HA puede haber cambios esqueléticos debido a sobreactividad de la médula ósea: estos cambios no son tan graves como los observados en la talasemia mayor, porque la eritropoyesis es menos inefectiva o no lo es en lo absoluto.

Los datos de laboratorio en la anemia hemolítica están relacionados con (i) la hemólisis en sí y (ii) con la respuesta eritropoyética de la médula ósea. La hemólisis por lo general es extravascular y causa aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada y de la aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*); el urobilinógeno aumenta tanto en orina como en heces fecales. Cuando la hemólisis es intravascular en su mayor parte, el signo principal es hemoglobinuria (a menudo asociada con hemosiderinuria); en el suero hay hemoglobina libre; la lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) está incrementada y disminuye la haptoglobina. Por el contrario, la concentración de bilirrubina es normal o un poco alta. El signo principal de la respuesta eritropoyética de la médula ósea es la reticulocitosis (es una prueba que muy a menudo se olvida durante los estudios diagnósticos iniciales del paciente con anemia). En general, el incremento se refleja tanto en el porcentaje de reticulocitos (que es el parámetro citado con mayor frecuencia) como en el recuento absoluto de reticulocitos (que es el parámetro más definitivo). La reticulocitosis se acompaña de incremento del volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) en la biometría hemática. En el frotis sanguíneo se refleja por la presencia de macrocitos; también aparece policromasia y algunas veces eritrocitos nucleados. Casi nunca es necesario aspirar médula ósea durante los estudios diagnósticos pero, si se necesita, muestra hiperplasia eritroide. En la práctica, una vez que se sospecha anemia hemolítica se deben realizar pruebas específicas para establecer el diagnóstico definitivo del tipo específico de anemia hemolítica.

CUADRO 96-2 Signos comunes en casi todos los pacientes de trastornos hemolíticos

Examen general	Ictericia, palidez
Otros datos físicos	Puede haber esplenomegalia y abombamiento del cráneo en los casos congénitos graves
Concentración de hemoglobina	De normal a gravemente reducida
MCV, MCH	Por lo general aumentados
Reticulocitos	Por lo general aumentados
Bilirrubina	Casi siempre aumentada (sobre todo la no conjugada)
LDH	Aumentada (hasta 10 veces lo normal con hemólisis intravascular)
Haptoglobina	Reducida o ausente (cuando la hemólisis es en parte intravascular)

LDH, lactato deshidrogenasa; MCH, hemoglobina corpuscular media; MCV, volumen corpuscular medio.

FISIOPATOLOGÍA GENERAL

El eritrocito maduro es el producto de una vía de desarrollo que lleva a un extremo el fenómeno de la diferenciación. Una serie de fenómenos ordenados produce cambios sincrónicos mediante los cuales la acumulación gradual de una enorme cantidad de hemoglobina en el citoplasma (hasta una concentración final de 340 g/L, es decir, unos 5 m*M*) se acompaña de la pérdida gradual de organelos celulares y de las capacidades de biosíntesis. Al final, la célula eritroide experimenta un proceso que tiene las características de la apoptosis, lo que incluye picnosis nuclear y una verdadera pérdida del núcleo. Sin embargo, el resultado final es más altruista que suicida; el cuerpo citoplásmico, en vez de desintegrarse ahora, puede aportar oxígeno a toda la célula en el organismo humano durante los 120 días restantes de la "vida" del eritrocito.

Como resultado de este proceso singular de diferenciación y maduración, el metabolismo intermedio disminuye de manera drástica en los

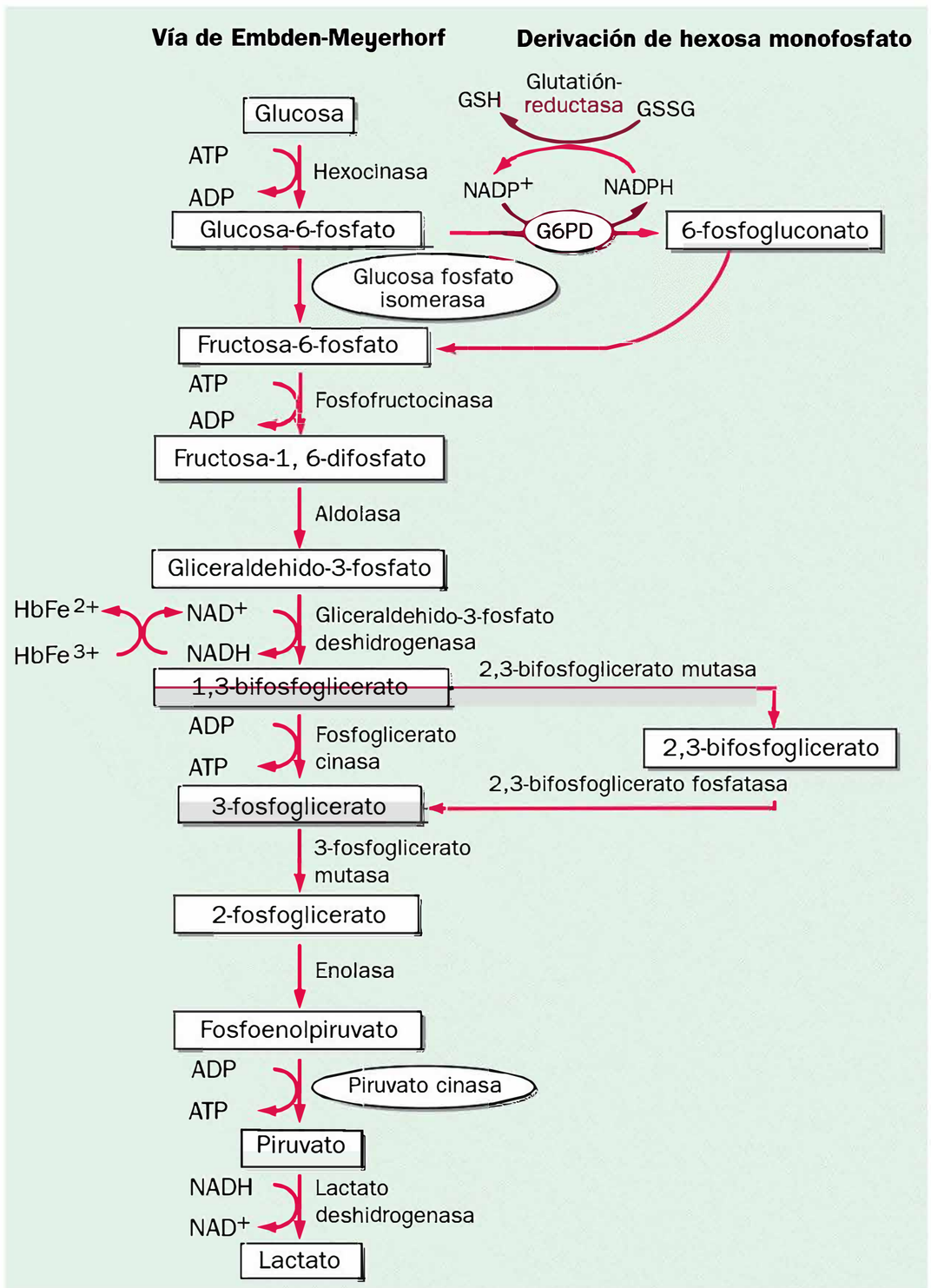


FIGURA 96-1 Metabolismo del eritrocito. La vía de Embden-Meyerhof (glucólisis) genera ATP para el transporte de cationes y mantenimiento de la membrana. La generación de NADPH mantiene la hemoglobina en un estado reducido. La derivación de monofosfato de hexosa genera NADPH que se utiliza para reducir el glutatión, que protege a las células rojas en contra de la tensión oxidativa; el 6-fosfogluconato, después de la descarboxilación, puede ser reciclado a través de la via de azúcares de pentosa a glucólisis. La regulación de las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato es un factor decisivo que determina la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Los estados de deficiencia enzimática en orden de prevalencia: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) > piruvato cinasa > glucosa-6-fosfato isomerasa > deficiencias raras de otras enzimas en la vía metabólica. Las deficiencias enzimáticas más frecuentes se encierran en un círculo.

Biblioteca Médica Virtual

eritrocitos maduros (fig. 96-1); por ejemplo, la fosforilación oxidativa mediada por citocromos se pierde junto con las mitocondrias (mediante un proceso de autofagia fisiológica); por tanto, no existe respaldo de la glucólisis anaerobia, que en el eritrocito es la única que proporciona trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). Asimismo, se pierde la capacidad de sintetizar proteína con la pérdida de los ribosomas. Esto hace que el aparato metabólico limitado de la célula quede en riesgo ya que si se deteriora algún componente proteínico, no puede ser reemplazado como en gran parte de las demás células y, de hecho, la actividad de la mayor parte de las enzimas disminuye de manera gradual conforme envejecen los eritrocitos. Al mismo tiempo, en el largo periodo que están en la circulación, inevitablemente algunos componentes eritrocíticos acumulan daños; en los eritrocitos viejos las moléculas de proteína de banda 3 de la membrana (véase más adelante y la fig. 96-1) al poseer hemicromos fijados en sus dominios intracelulares, tienden a agruparse. En ese momento se unen a anticuerpos IgG antibanda 3 (presentes en muchas personas) y fragmentos del complemento C3; de ese modo se opsonizan y al final son eliminados por fagocitosis en el sistema reticuloendotelial.

Otra consecuencia de la simplicidad relativa de los eritrocitos es que tienen una serie muy limitada de formas de manifestar sufrimiento ante la adversidad: en esencia, todo tipo de insuficiencia metabólica tarde o temprano lleva a lesiones estructurales de la membrana o a la incapacidad de la bomba de cationes. En cualquier caso se reduce el tiempo que vive el eritrocito, que es la definición de un *trastorno hemolítico*. Si la velocidad de hemólisis sobrepasa la capacidad de la médula ósea para producir más eritrocitos, el trastorno hemolítico se manifiesta como anemia hemolítica.

Así, los procesos fisiopatológicos esenciales que son comunes de todas las HA incluyen un mayor recambio eritrocítico y en muchas de ellas, depende, cuando menos en parte, de aceleración del proceso de envejecimiento que ya se describió. El estándar de oro para demostrar que la esperanza de vida de los eritrocitos se encuentra disminuida (comparado con el valor normal de aproximadamente 120 días) es un estudio de *sobrevida del eritrocito*, que se puede realizar marcando a los eritrocitos con ^{51}Cr y cuantificando la disminución de la radiactividad después de días o semanas (en la actualidad esta prueba clásica se ha sustituido por una metodología que utiliza al isotopo no radiactivo ^{15}N). Si el episodio hemolítico es transitorio, no genera consecuencias a largo plazo con excepción de una mayor necesidad de factores eritropoyéticos, en especial ácido fólico. Sin embargo, cuando la hemólisis es recurrente o persistente, la mayor producción de bilirrubinas favorece la formación de cálculos biliares. Cuando una proporción considerable de la hemólisis se lleva a cabo en el bazo, como suele suceder, la esplenomegalia puede ser una manifestación cada vez más frecuente y en ocasiones surge hiperesplenismo con neutropenia o trombocitopenia resultantes.

El aumento del recambio eritrocítico también tiene consecuencias metabólicas. En los sujetos normales, el hierro de los eritrocitos agotados es reciclado con gran eficiencia por el organismo; sin embargo, con la hemólisis intravascular crónica la hemoglobinuria persistente ocasiona pérdida considerable de hierro, al grado de ser necesario el reemplazo. Con la hemólisis extravascular crónica, el problema opuesto, la sobrecarga de hierro es más frecuente, en especial si el paciente necesita de transfusiones sanguíneas frecuentes; sin embargo, si la eritropoyesis se encuentra aumentada de manera importante, puede estar alterada la regulación de la absorción del hierro mediada por hepcidina, al grado que la sobrecarga de hierro se puede presentar incluso sin transfusion sanguinea. A largo plazo, en ausencia de tratamiento de quelación de hierro, la sobrecarga de éste ocasiona hemocromatosis secundaria; esto resulta en lesión, sobre todo en el hígado, lo que tarde o temprano ocasiona cirrosis y en corazón, que al final produce insuficiencia cardiaca.

Hemólisis compensada frente a anemia hemolítica La destrucción de los eritrocitos es un estímulo potente para la eritropoyesis, que es regulada por la eritropoyetina (EPO) que produce el riñón. Este mecanismo es tan eficaz que en muchos casos el aumento de la producción de eritrocitos por la médula ósea puede equilibrar por completo una mayor destrucción de eritrocitos. En estas circunstancias, se dice que la hemólisis está *compensada*. La fisiopatología de la hemólisis compensada es similar a la descrita, excepto que no hay anemia. Esta noción es importante para el diagnóstico, porque un paciente con un trastorno hemolítico, incluso uno hereditario, puede no presentar anemia; también es importante para el tratamiento, puesto que la hemólisis compensada se puede "descompensar" (es decir, la anemia aparece de manera repentina) en determinadas circunstancias, por ejemplo, embarazo, deficiencia de folato o insuficiencia renal, que interfieren en la producción satisfactoria de EPO. Otra característica general de las anemias hemolíticas crónicas es la que se observa cuando se acompaña de otras enfermedades (p. ej., una infección aguda), que deprimen la eritropoyesis. Cuando esto sucede, en vista de que se incrementa el recambio eritrocítico, sin duda el efecto es mucho más acentuado que en una persona sin hemólisis. El ejemplo más notorio es la infección por el parvovirus B19, que causa disminución repentina de la hemoglobina; este fenómeno se denomina en ocasiones *crisis aplásica*.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

El eritrocito posee tres componentes esenciales: 1) la hemoglobina; 2) el complejo de membrana-citoesqueleto, y 3) la maquinaria metabólica necesaria para que desempeñen sus funciones seriadas los dos elementos recién mencionados. En el capítulo 94 se describen las enfermedades causadas por anomalías de la hemoglobina o hemoglobinopatías. Aquí se revisan las anomalías de los otros dos componentes.

Anemias hemolíticas causadas por anomalías del complejo membrana-citoesqueleto La estructura detallada de la membrana eritrocítica es compleja, pero su diseño básico es relativamente simple (fig. 96-2). La doble capa de lípidos, que incorpora fosfolípidos y colesterol, está conectada por una serie de proteínas que tienen dominios transmembrana hidrófobos embebidos en la membrana; una gran parte de estas proteínas tiene dominios hidrófilos que se extienden tanto hacia el exterior (extracelulares) como al interior de las células (citoplásmicos). Otras proteínas están unidas a la membrana a través de glucosilfosfatidilinositol (GPI, *glycosylphosphatidylinositol*) como medio de fijación; poseen un dominio extracelular que incluye conductos iónicos, receptores para componentes del complemento y receptores de otros ligandos. Las más abundantes de estas proteínas son las glucoforinas y la llamada *banda 3*, un transportador de aniones. Los dominios extracelulares de muchas de estas proteínas están muy glucosilados y transportan determinantes antigénicos que corresponden a grupos sanguíneos. Por debajo de la membrana y en sentido tangencial a la misma, se encuentra una red de otras proteínas que constituyen el citoesqueleto. La principal proteína citoesquelética es la espectrina, la unidad básica de la cual es un dímero de espectrina α y espectrina β. La membrana se

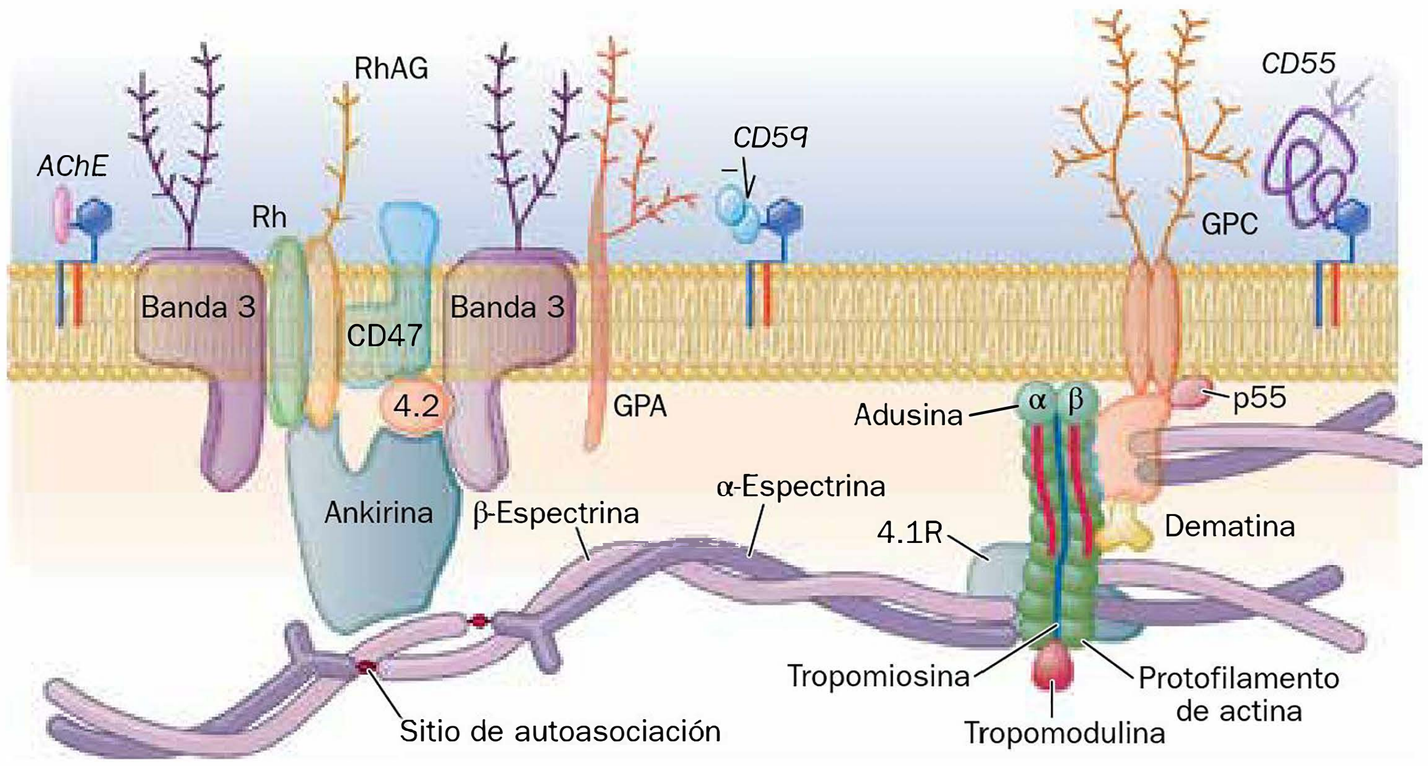


FIGURA 96-2 **La membrana del eritrocito.** En la figura se puede advertir dentro de la bicapa de lípidos algunas proteínas de la membrana, de las cuales la más abundante es la banda 3 (intercambiador 1 aniónico [AE1]); los dímeros de α-β espectrina que se asocian para formar gran parte del citoesqueleto y algunas proteínas (como la ankirina) que conecta la membrana con el citoesqueleto. Además, como ejemplos de proteínas fijadas al glucosilfosfatidilinositol (GPI), es posible identificar acetilcolinesterasa (AChE) y las dos proteínas reguladoras del complemento CD59 y CD55. Las formas (no reales) de las fracciones proteínicas de las proteínas vinculadas con GPI intentan indicar que pueden ser muy diferentes mutuamente y, que a diferencia de otras proteínas de membrana que se señalaron, toda la cadena polipeptídica es extracelular. Las líneas ramificadas simbolizan las fracciones de carbohidratos dentro de las proteínas. No se presentan a escala igual las moléculas. En el texto se pueden detectar más explicaciones. *(Reproducida de N Young et al.: Clinical Hematology. Copyright Elsevier 2006; reproducida con autorización.)*

Biblioteca Médica Virtual

une en forma física con el citoesqueleto a través de un tercer grupo de proteínas (en especial la ankirina y las llamadas *bandas 4.1* y *4.2*), que hacen que ambas estructuras estén conectadas de una manera muy cercana.

El complejo membrana-citoesqueleto tiene tres funciones esenciales: es una envoltura para el citoplasma de los eritrocitos, mantiene la forma de los mismos y proporciona transporte altamente específico de los electrólitos y de metabolitos como la glucosa a través de la membrana. El complejo membrana-citoesqueleto está tan integrado que no es de sorprender que cualquier anomalía de alguno de sus componentes produzca alteraciones y ocasione deficiencias estructurales o una falla funcional que finalmente den por resultado hemólisis. Tales anomalías casi siempre son mutaciones hereditarias y, por tanto, las enfermedades de dicho complejo corresponden a la categoría de las anemias hemolíticas hereditarias. Antes de la lisis de los eritrocitos, éstos a menudo muestran cambios morfológicos más o menos específicos que alteran la forma de disco bicóncavo normal. Por tanto, la mayoría de las enfermedades en este grupo se han conocido desde hace una decada como esferocitosis hereditaria (HS, *hereditary spherocytosis*) y *eliptocitosis hereditaria* (HE, *hereditary elliptocytosis*; así como algunas variantes más raras como estomatocitosis, xerocitosis, etc.). Ahora que se han dilucidado las bases moleculares, se ha observado que a pesar de tratarse de trastornos monogénicos **(véase cuadro 96-3)**, no se presenta una correlación uno a uno entre un gen determinado y cierto trastorno. Más bien, lo que se ha considerado como un trastorno monogénico (p. ej., HS), se puede originar a través de una mutación en uno de varios genes; por el contrario, lo que se ha considerado como trastornos diferentes se puede originar a través de diferentes mutaciones en el mismo gen **(fig. 96-3)**.

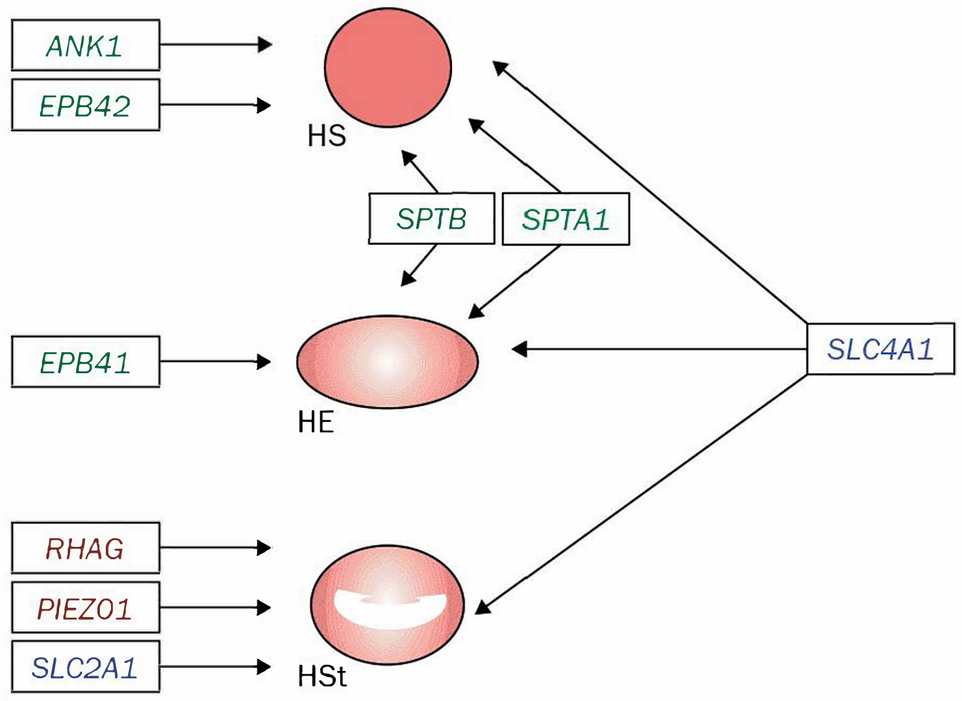


FIGURA 96-3 Trastornos hereditarios: esferocitosis (HS), eliptocitosis (HE) y estomatocitosis (HSt), tres formas morfológicamente diferentes de la anemia hemolítica congénita. Se ha podido saber que cada una surge de mutación de uno de varios genes, y que mutaciones diferentes del mismo gen originarán una u otra forma. (Véase cuadro 96-3.)

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA Se trata de un tipo relativamente frecuente de HA determinado por un mecanismo genético con una frecuencia calculada de un caso en al menos 5 000 habitantes. Se atribuye su identificación a Minkowksy y Chauffard, quienes a finales del siglo XIX señalaron los casos de familias que poseían innumerables esferocitos en sangre periférica **(fig. 96-4*A*)**. Los estudios *in vitro* revelaron que los eritrocitos eran anormalmente susceptibles a la lisis en medios hipotónicos; de hecho, la existencia de una *fragilidad osmótica* se convirtió en la principal prueba diagnóstica de la esferocitosis hereditaria. En la actualidad se sabe que esta enfermedad, definida de esta manera, es genéticamente heterogénea, es decir, puede originarse por diversas mutaciones en uno de varios genes (cuadro 96-3). Si bien el patrón habitual de herencia de la esferocitosis hereditaria es autosómico dominante (y los pacientes son heterocigotos), algunas variantes graves son más bien autosómicas recesivas (el paciente es homocigoto).

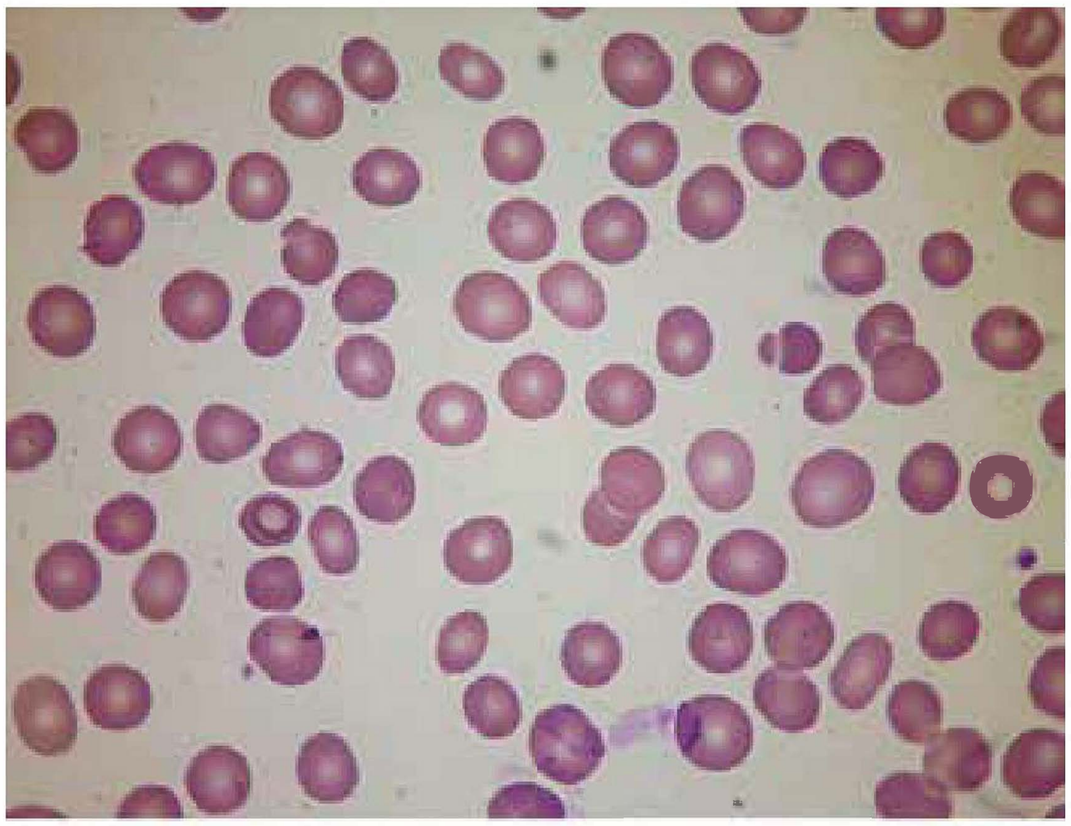
Cuadro clínico y diagnóstico La gravedad de la esferocitosis hereditaria varía mucho. Los casos graves pueden presentarse en la lactancia con anemia

CUADRO 96-3 Enfermedades hereditarias de la membrana y el citoesqueleto del eritrocito

GEN	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	PROTEÍNA PRODUCIDA	ENFERMEDAD(ES) CON DETERMINADAS MUTACIONES (HERENCIA)	COMENTARIOS
SPTA1	1q22-q23	Espectrina alfa	HS (recesiva) HE (dominante)	Rara Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 65% de los casos de HE. Las formas más graves pueden deberse a la presentación concomitante de un alelo mutante por lo demás silente
SPTB	14q23-q24.1	Espectrina beta	HS (dominante) HE (dominante)	Rara Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 30% de los casos de HE, incluidas algunas formas graves
ANK1	8p11.2	Ankirina	HS (dominante)	Contribuye a la mayor parte de los casos de HS
SLC4A1	17q21	Banda 3, también conocida como AE (conducto aniónico) o AE1	HS (dominante) Ovalocitosis del sureste asiático (dominante) Estomatocitosis	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 25% de los casos de HS Mutación polimórfica (deleción de 9 aminoácidos); en heterocigotos clínicamente asintomáticos y protege en contra de *Plasmodium falciparum* Ciertas mutaciones específicas de sentido equivocado cambian la función de la proteína de intercambiador aniónico a conductor de cationes
EPB41	1p33-p34.2	Banda 4.1	HE (dominante)	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 5% de los casos de HE, sobre todo con morfología prominente pero con poca o sin hemólisis en heterocigotos; hemólisis grave en homocigotos
EPB42	15q15-q21	Banda 4.2	HS (recesiva)	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 3% de los casos de HS
RHAG	6p21.1-p11	Glucroproteína asociada a Rhesus	Anemia hemolítica no esferocítica crónica (recesiva)	Muy raro; se asocia a pérdida total de todos los antígenos de Rh Una mutación específica en este gen ocasiona estomatocitosis sobrehidratada
PIEZO1	16q23-q24	PIEZO1 (canal de cationes mecanosensible)	Estomatocitosis hereditaria por deshidratación (dominante)	Conocido también como xerocitosis con pseudohiperpotasemia. El paciente puede ser tratado inicialmente por edema perinatal
KCNN4	19q13.31	KCNN4 Proteína 4 de los canales de potasio de conductividad intermedia activados por calcio	Estomatocitosis hereditaria deshidratada (dominante)	Presentación clínica similar a las mutantes de *PIEZO1*
SLC2A1	1p34.2	Transportador de glucosa GLUT1	Estomatocitosis hereditaria sobrehidratada	Asociada con manifestaciones neurológicas graves

HE, eliptocitosis hereditaria; HS, esferocitosis hereditaria.

Biblioteca Médica Virtual



A

B

C

FIGURA 96-4 Frotis sanguíneo periférico de pacientes con anomalías en la membrana y el citoesqueleto. *A.* Esferocitosis hereditaria. ***B.*** Eliptocitosis hereditaria, heterocigoto. ***C.*** Eliptocitosis, con mutación de ambos alelos del gen para la espectrina α.

grave, en tanto que los casos leves pueden presentarse en adultos jóvenes o incluso a edad más avanzada. Los signos clínicos principales son ictericia, esplenomegalia y a menudo cálculos biliares; de hecho, el hallazgo de cálculos biliares en una persona joven es lo que propicia los estudios diagnósticos.

Las manifestaciones clínicas variables observadas en los pacientes con HS se deben, en parte, a las diferentes lesiones moleculares subyacentes (cuadro 96-3). No sólo participan mutaciones de diversos genes, sino que mutaciones individuales del mismo gen también pueden originar manifestaciones clínicas muy distintas. En casos leves, con frecuencia la hemólisis está compensada (véase antes), pero se pueden observar cambios en la expresión clínica en el mismo paciente debido a que las condiciones intercurrentes (p. ej., embarazo, infección) pueden ocasionar descompensación. La anemia casi siempre es normocítica con la morfología característica que confiere su nombre a esta enfermedad. El incremento de la concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC, *mean corpuscular hemoglobin concentration*; MCHC >34) en una biometría hemática, debe despertar la sospecha de que existe HS, porque esta última prácticamente es el único trastorno con dicha anomalía. Se ha podido advertir desde hace tiempo que el bazo desempeña una función especial en HS y se vale de un mecanismo doble. Por una parte, a semejanza de otras muchas HA, el propio bazo es el sitio principal de destrucción; por otra parte, el tránsito a través de la circulación esplénica vuelve a los eritrocitos defectuosos más esferocíticos y, en consecuencia, acelera su muerte a pesar de la que puede ocurrir en cualquier otro sitio.

En caso de existir el antecedente familiar, por lo común es fácil el diagnóstico con base en las características de la HA y la típica morfología eritrocítica. Sin embargo, es posible que no exista tal antecedente, cuando menos por dos razones. La primera, es que el paciente puede tener una mutación *de novo*; es decir, aquella que ha ocurrido en la célula germinativa de uno de los progenitores o en el comienzo después de que se formó el cigoto. En segundo lugar, el individuo puede tener una forma recesiva de HS (cuadro 96-3). En esos casos se necesitan estudios más extensos de laboratorio que incluyan la valoración de la fragilidad osmótica, prueba de lisis con glicerol ácido, prueba de fijación con eosina-5′-maleimida (EMA, *eosin-5′-maleimide*) y la electroforesis en gel de SDS de proteínas de membrana; los estudios anteriores por lo común se realizan en laboratorios con experiencia especial en ese terreno. En ocasiones se logra el diagnóstico definitivo sólo por medio de estudios moleculares que demuestran mutación en uno de los genes que rigen la aparición de HS **(cuadro 96-3)**.

TRATAMIENTO

Esferocitosis hereditaria

Hoy en día, no existe un tratamiento causal contra HS; no se ha detectado el mecanismo preciso para corregir el defecto básico en la estructura de la membrana/citoesqueleto. Ante la participación especial del bazo en HS (véase antes), desde hace mucho se pensaba que una medida terapéutica casi obligatoria era la esplenectomía. Dicha operación puede tener consecuencias graves, razón por la cual se han planteado recomendaciones más claras con base en la gravedad de la enfermedad, como se revisa adelante. En casos leves, es mejor no realizar esplenectomía. En casos moderados se difiere la práctica de ésta hasta la pubertad, o en casos graves hasta que la persona tenga cuatro a seis años de vida. También es útil, cuando sea posible, conocer el desenlace de la esplenectomía en los familiares del paciente afectado. Es indispensable la vacunación antineumocócica antes de la esplenectomía, en tanto que la profilaxis con penicilina después de realizada ha generado controversias. Junto con la esplenectomía, no debe considerarse como un procedimiento obligado la colecistectomía; es necesario realizarla en particular por la técnica laparoscópica sólo si está indicada sobre bases clínicas.

ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA (HE, *HEREDITARY ELLIPTOCYTOSIS*) La HE es cuando menos tan heterogénea como la HS, ambas en términos genéticos (cuadro 96-3, fig. 96-3) y clínicos. De nuevo, la enfermedad recibe su nombre por la forma de los eritrocitos **(fig. 96-4*B*)**, pero no hay una correlación directa entre la morfología eliptocítica y la gravedad clínica. De hecho, algunos casos leves e incluso asintomáticos pueden tener cerca del 100% de eliptocitos (u ovalocitos); mientras que en casos graves pueden predominar todos los tipos de poiquilocitos bizarros. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento recomendado son similares a los descritos para la HS. Si bien el bazo no siempre interviene de manera tan específica como en la

Biblioteca Médica Virtual

HS, en los casos graves es favorable la esplenectomía. La prevalencia de HE sintomática es similar a la de la HS. Sin embargo, una deleción intraestructural de nueve aminoácidos en el gen *SLC4A1* que codifica la banda 3 y que causa la llamada *ovalocitosis del Sudeste Asiático* (*SAO, Southeast Asia ovalocytosis*), tiene una frecuencia incluso de 7% en algunas poblaciones, tal vez como consecuencia de la mutación "selectiva" del paludismo; es un cuadro asintomático en heterocigotos y probablemente letal en homocigotos.

Alteración del transporte de cationes Son padecimientos excepcionales con herencia autosómica dominante que se caracterizan por incremento del sodio intracelular en los eritrocitos con reducción concomitante del potasio; en la práctica, algunas veces se descubren de manera accidental al observar aumento de las concentraciones séricas de K^+ (*pseudohiperpotasemia*). En algunas familias esta anomalía se asocia a un aumento del agua y como resultado los eritrocitos se sobrehidratan (disminución de la MCHC) y en el frotis sanguíneo la palidez central redonda es sustituida por una palidez central lineal, lo que confiere a esta enfermedad el nombre de *estomatocitosis* (fig. 96-3). En otras familias los eritrocitos se encuentran, por el contrario, deshidratados (MCHC elevada) y su rigidez ulterior confiere a esta enfermedad el nombre de *xerocitosis*. Cabría suponer que en tales trastornos el defecto primario residiría en un transportador catiónico; de hecho, la xerocitosis es consecuencia de mutaciones en *PIEZO1*. En otros pacientes con estomatocitosis, las mutaciones se identifican en otros genes relacionados con el transportador de solutos (cuadro 96-3), incluyendo *SLC4A1* (que codifica la banda 3), el gen Rhesus *RHAG* y el gen *SLC2A1* que codifica para el transportados de glucosa responsable de una forma especial llamada criohidrocitosis, una variante inusual en la cual los eritrocitos se hinchan y explotan cuando se enfrían. La hemólisis varía de un cuadro relativamente leve a otro muy grave. En términos prácticos, es importante saber que la esplenectomía está contraindicada, porque en la mayor parte de los casos va seguida de complicaciones tromboembólicas graves.

Anomalías enzimáticas Cuando hay un defecto importante en la membrana o en el citoesqueleto, la hemólisis es una consecuencia directa de la estructura anormal del eritrocito. En vez de ello, si una de las enzimas es defectuosa, sus consecuencias dependerán de la participación precisa de la misma en el aparato metabólico del eritrocito, el cual, en la primera aproximación desempeña dos funciones importantes: 1) suministrar energía en la forma de ATP y 2) evitar el daño oxidativo a la hemoglobina y otras proteínas al aportar suficiente potencial reductor; para lo anterior la molécula básica es NADPH.

ANOMALÍAS EN LA VÍA GLUCOLÍTICA Como los eritrocitos durante la evolución de su diferenciación han sacrificado no sólo su núcleo y sus ribosomas sino también sus mitocondrias, dependen en forma exclusiva de la porción anaerobia de la vía glucolítica para producir energía en forma de ATP. La mayor parte del ATP que necesita el eritrocito es para el transporte de cationes contra un gradiente de concentración a través de la membrana. Si esto fracasa, por un defecto de alguna de las enzimas de la vía glucolítica **(cuadro 96-4)**, el resultado será una enfermedad hemolítica.

Deficiencia de piruvato cinasa Las anomalías en la vía glucolítica son todas hereditarias y raras. Entre ellas, la deficiencia de piruvato cinasa (PK, *pyruvate kinase*) es la menos rara y tiene una prevalencia estimada de 1:10 000. Sin embargo, en fecha muy reciente, en algunas poblaciones africanas se identificó una mutación polimorfa PK (E277K) con frecuencias heterocigotas de 1-7%, lo cual sugirió que pudiera tratarse de otro polimorfismo vinculado con el paludismo. El cuadro clínico de la deficiencia homocigota de PK (o bialélica) es el de una HA que a menudo se presenta en el recién nacido con ictericia neonatal; la ictericia persiste y suele asociarse con re-

CUADRO 96-4 Anomalías de enzimas eritrocíticas que producen hemólisis

	ENZIMA (ACRÓNIMO)	SÍMBOLO DEL GEN; LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE LA ENZIMA (ORDEN)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS EXTRAERITROCÍTICAS	COMENTARIOS
Vía glucolítica					
	Hexocinasa (HK)	*HK1*; 10q22	Muy rara		Puede benficiarse de esplenectomía; BMT[c]
	Glucosa-6 fosfatoisomerasa (G6PI)	*GPI*; 19q31.1	Rara (4)[a]	NM, SNC	Puede benficiarse de esplenectomía
	Fosfofructocinasa (PFK)[b]	*PFKM*; 12q13	Muy rara	Miopatía; mioglobinuria	
	Aldolasa	*ALDOA*; 16q22-24	Muy rara	Miopatía	
	Triosa fosfato isomerasa (TPI)	*TPI1*; 12p13.31	Muy rara	SNC (grave), NM	
	Gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD)	*GAPDH*; 12p13.31-	Muy rara	Miopatía	
	Difosfoglicerato mutasa (DPGM)	*BPGM*; 7q33	Muy rara		Eritrocitosis más que hemólisis
	Fosfoglicerato cinasa (PGK)	*PGK1*; Xq21.1	Muy rara	SNC, NM	Pueden beneficiarse con la esplenectomía; BMT[c]
	Piruvato cinasa (PK)	*PKLR*; 1q22	Rara (2)[a]		Pueden beneficiarse con la esplenectomía; BMT[c]
Redox					
	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	*G6PD*; Xq28	Común (1)[a]	Muy raras veces granulocitos	En casi todos los casos sólo AHA por factores exógenos desencadenantes
	Glutatión sintasa	*GSS*; 20q11.22	Muy rara	SNC	
	Glutación reductasa	*GSR:* 8p12	Muy rara	Cataratas	AHA por factores exógenos desencadenantes (favismo)
	Glutamilcisteína γ sintasa	*GCLC*; 6p12.1	Muy rara	SNC	Las mutaciones afectan la subunidad catalítica
	Citocromo B5 reductasa	*CYB5R3*: 22q13.2	Rara	SNC	Metahemoglobinemia más que hemólisis
Metabolismo de nucleótido					
	Adenilato cinasa (AK)	*AK1*; 9q34.11	Muy rara	SNC	Puede beneficiarse de esplenectomía
	Pirimidina 5′ nucleotidasa (P5N)	*NTSC3A*; 7p14.3	Rara (3)[a]		Puede beneficiarse de esplenectomía

[a] Los números del (1) al (4) indican el lugar que ocupan estas enzimopatías en términos de frecuencia.
[b] La deficiencia de PFK se asocia con el aumento de glucógeno en el músculo, y también se conoce como enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo VII o enfermedad de Tauri.
[c] Informes ocasionales de tratamiento exitoso de manifestaciones hematológicas por BMT.
AHA, anemia hemolítica adquirida; SNC sistema nervioso central; NM, neuromuscular.

Biblioteca Médica Virtual

ticulocitosis. La anemia es de gravedad variable; a veces es tan grave que son indispensables transfusiones sanguíneas con regularidad; en ocasiones es leve y consiste en un trastorno hemolítico casi compensado. Como resultado, el diagnóstico puede retrasarse; en algunos casos se establece en adultos jóvenes, por ejemplo, en una mujer durante su primer embarazo, cuando la anemia puede agravarse. El retraso en el diagnóstico también suele agravarse por el hecho de que la anemia es extraordinariamente bien tolerada, porque el bloqueo metabólico en la última etapa de la glucólisis hace que aumente la cantidad de 2,3-difosfoglicerato (o DPG, 2-2,*bisphosphoglycerate*; fig. 96-1), un efector importante de la curva de disociación de hemoglobina/oxígeno; de ese modo, aumenta el aporte de oxígeno a los tejidos, lo cual constituye una situación altamente compensadora.

TRATAMIENTO

Deficiencia de piruvato cinasa

El tratamiento de la deficiencia de piruvato cinasa es en su mayor parte de sostén. En vista del notable incremento en el recambio eritrocítico, se deben administrar en forma constante complementos orales de ácido fólico. Las transfusiones de sangre se realizan si están indicadas, algunos pacientes pueden necesitar quelación de hierro, aunque esos pacientes no reciban transfusiones sanguíneas, pueden desarrollar sobrecarga de hierro (véase antes "Fisiopatología general"). En pacientes con enfermedad más grave, la esplenectomía puede ser de beneficio, porque la anemia mejora (paradójicamente, con frecuencia los reticulocitos disminuyen de forma considerable). Hay un solo caso publicado en el que se logró curar la deficiencia de piruvato cinasa con un trasplante de médula ósea (BMT, *bone marrow transplantation*) proveniente de un hermano con antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) idéntico y con piruvato cinasa normal. Al parecer, ésta constituye una opción viable en los casos graves siempre y cuando haya un hermano donante. El diagnóstico prenatal se ha realizado en una mujer que había procreado un hijo afectado. Hoy en día, se realiza una investigación clínica sobre una molécula pequeña que es un ligando específico de PK y puede aumentar la estabilidad, o la eficiencia catalítica de la mutante PK, o ambas situaciones. En ratones se han logrado buenos resultados del rescate de la deficiencia hereditaria de PK a través de la transferencia del gen PK humano mediado por lentivirus.

Otras anomalías en las enzimas glucolíticas Todos estos defectos son raros o muy raros (cuadro 96-4) y casi todos producen anemia hemolítica de gravedad variable. No es extraño que la sintomatología se encubra como una ictericia neonatal grave, la cual exige exsanguinotransfusión; cuando la anemia es menos grave puede presentarse en una etapa ulterior o incluso mantenerse asintomática o detectarse en forma incidental cuando se realiza una biometría hemática por razones no relacionadas. Suele haber esplenomegalia. Cuando ocurren otras manifestaciones generales, afectan al SNC, algunas veces con retraso mental grave (sobre todo en el caso de deficiencia de la triosa fosfato isomerasa), o al sistema neuromuscular, o ambos (cuadro 96-4). Esto no es para sorprenderse totalmente, si se considera que éstos son genes constitutivos, es decir, que se expresan en todos los tejidos. Por lo común no es difícil el *diagnóstico* de la anemia hemolítica, gracias a la tríada de anemia normomacrocítica, reticulocitosis e hiperbilirrubinemia. En el diagnóstico diferencial de cualquier anemia hemolítica crónica Coombs-negativa hay que considerar las enzimopatías. A diferencia de los trastornos de membrana, en la mayoría de los casos de enzimopatías glucolíticas las anormalidades morfológicas destacan por su ausencia. El diagnóstico definitivo se establece cuando se demuestra la deficiencia de una enzima por medio de análisis cuantitativos, que sólo se llevan a cabo en determinados laboratorios especializados. Cuando se sabe que hay una anomalía molecular en la familia, se realiza de manera directa una prueba de DNA, con lo que se evita la necesidad de realizar exámenes enzimáticos. Por supuesto, llegará el momento en que el paciente acudirá al médico con su secuencia de exoma y el médico deberá concentrarse en cuáles genes buscará en dicho archivo. Los principios del tratamiento de tales problemas son similares a los de la deficiencia de PK. En casos aislados de anormalidades de enzimas glucolíticas, se ha llevado con éxito el BMT: aunque por desgracia las manifestaciones no hematológicas, si las hay, no se corrigen.

ANOMALÍAS DEL METABOLISMO DE OXIDACIÓN-REDUCCIÓN • Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) La G6PD (*glucosa-6 phosphate dehydrogenase*) es una enzima constitutiva fundamental para el metabolismo de oxidación-reducción en las células aerobias (fig. 96-1). En los eritrocitos su función es aún más importante, puesto que constituye la única fuente de NADPH que defiende en forma directa a estas células a través del glutatión (GSH) contra la lesión oxidativa **(fig. 96-5)**. La deficiencia de G6PD es uno de los principales ejemplos de HA por interacción entre una causa intracorpuscular y otra extracorpuscular, porque en la mayor parte de los casos la hemólisis es desencadenada por un elemento exógeno. Si bien se observa que en los individuos con deficiencia de G6PD disminuye la actividad de esta enzima en casi todos los tejidos, este fenómeno es menos pronunciado que en los eritrocitos y al parecer no tiene trascendencia en la expresión clínica.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El gen *G6PD* está ligado al cromosoma X y esto tiene importantes consecuencias. En primer lugar, dado que los varones sólo tienen un gen *G6PD* (es decir, son hemicigotos para este gen), deben ser normales o tener deficiencia de G6PD. En cambio, las mujeres, que tienen dos genes *G6PD*, pueden ser normales, presentar deficiencia (homocigotas) o encontrarse en un estado intermedio (heterocigotas). Segundo, como resultado del fenómeno de la inactivación del cromosoma X, las mujeres heterocigotas presentan mosaicismo genético, con proporciones muy variables de células normales y deficientes en G6PD y un grado igualmente variable de expresión clínica; algunas mujeres heterocigotas pueden ser afectadas igual que los varones hemicigotos. La forma enzimáticamente activa de G6PD es un dímero o un tetrámero de una sola subunidad de proteína de 514 aminoácidos. Se ha observado que los sujetos con deficiencia de G6PD invariablemente tienen mutaciones en la región de codificación del gen *G6PD* (fig. 96-5). Casi todas las 200 diferentes mutaciones conocidas son mutaciones puntuales de aminoácidos, que comprenden sustituciones de un solo aminoácido en la proteína G6PD. En la mayor parte de los casos, estas mutaciones provocan deficiencia de G6PD al reducir la estabilidad *in vivo* de la proteína; por tanto, se acelera en gran medida el deterioro fisiológico en la actividad de G6PD que tiene lugar mientras envejecen los eritrocitos. En algunos casos la sustitución de aminoácidos repercute también en la función catalítica de la enzima.

Entre estas mutaciones, un grupo definido es el que causa anemia hemolítica no esferocítica crónica (CNSHA, *chronic nonspherocytic hemolytic anemia*; véase "Manifestaciones clínicas" más adelante). Este fenotipo clínico mucho más grave se puede atribuir en algunos casos a cambios cualitativos adversos (p. ej., una menor afinidad por el sustrato, glucosa-6-fosfato) o tan sólo al hecho de que la deficiencia enzimática es más exagerada porque la inestabilidad de las enzimas es más pronunciada. Por ejemplo, un grupo de mutaciones localizadas dentro o cerca de la interfaz del dímero, evidentemente comprometen en forma grave, la formación de éste.

Epidemiología La deficiencia de G6PD está distribuida en forma extensa en regiones tropicales y subtropicales del mundo (África, sur de Europa, Medio Oriente, sureste de Asia y Oceanía) **(fig. 96-6)** y donde sea que las personas de estas regiones hayan emigrado; un cálculo conservador es que por lo menos 400 millones de personas tienen un gen para la deficiencia de *G6PD*. En varias de estas zonas, la frecuencia de un gen de deficiencia de *G6PD* puede alcanzar hasta 20% o más. Sería muy extraordinario que un rasgo que produce alteraciones patológicas importantes se difundiera de manera amplia y alcanzara una frecuencia alta en muchas poblaciones sin conferir alguna ventaja biológica. De hecho, la G6PD es uno de los ejemplos mejor descritos de polimorfismos genéticos en la especie humana. Los estudios clínicos y los experimentos *in vitro* apoyan fuertemente la percepción de que la deficiencia de G6PD ha sido elegida por el parásito del paludismo, *Plasmodium falciparum* en virtud de que confiere una resistencia relativa contra esta infección, que es muy letal. Al igual que en otros casos de polimorfismos balanceados, éste es heterocigoto, por tanto, las mujeres son quienes están protegidas. Diversas variantes de G6PD subyacen a la deficiencia de G6PD en diferentes partes del mundo. Algunas de las variantes más extendidas son la G6PD mediterránea sobre las costas de ese mar, en el Medio Oriente y en India; la G6PD A: en África, en el Medio Oriente y en el Sur de Europa; G6PD Vianchan y G6PD Mahidol en el Sudeste de Asia; G6PD Canton en China; y G6PD Union a nivel mundial. La heterogeneidad de las variantes polimórficas de G6PD es prueba de su origen independiente y apoya la noción de que han sido seleccionadas por una sustancia ambiental común, en congruencia con el concepto de la evolución convergente (fig. 96-6).

Manifestaciones clínicas La mayoría de las personas con deficiencia de G6PD se mantienen clínicamente asintomáticas durante toda su vida. Sin embargo, todas ellas tienen un mayor riesgo de presentar ictericia neonatal (NNJ, *neonatal jaundice*) y el riesgo de sufrir anemia hemolítica aguda

Biblioteca Médica Virtual

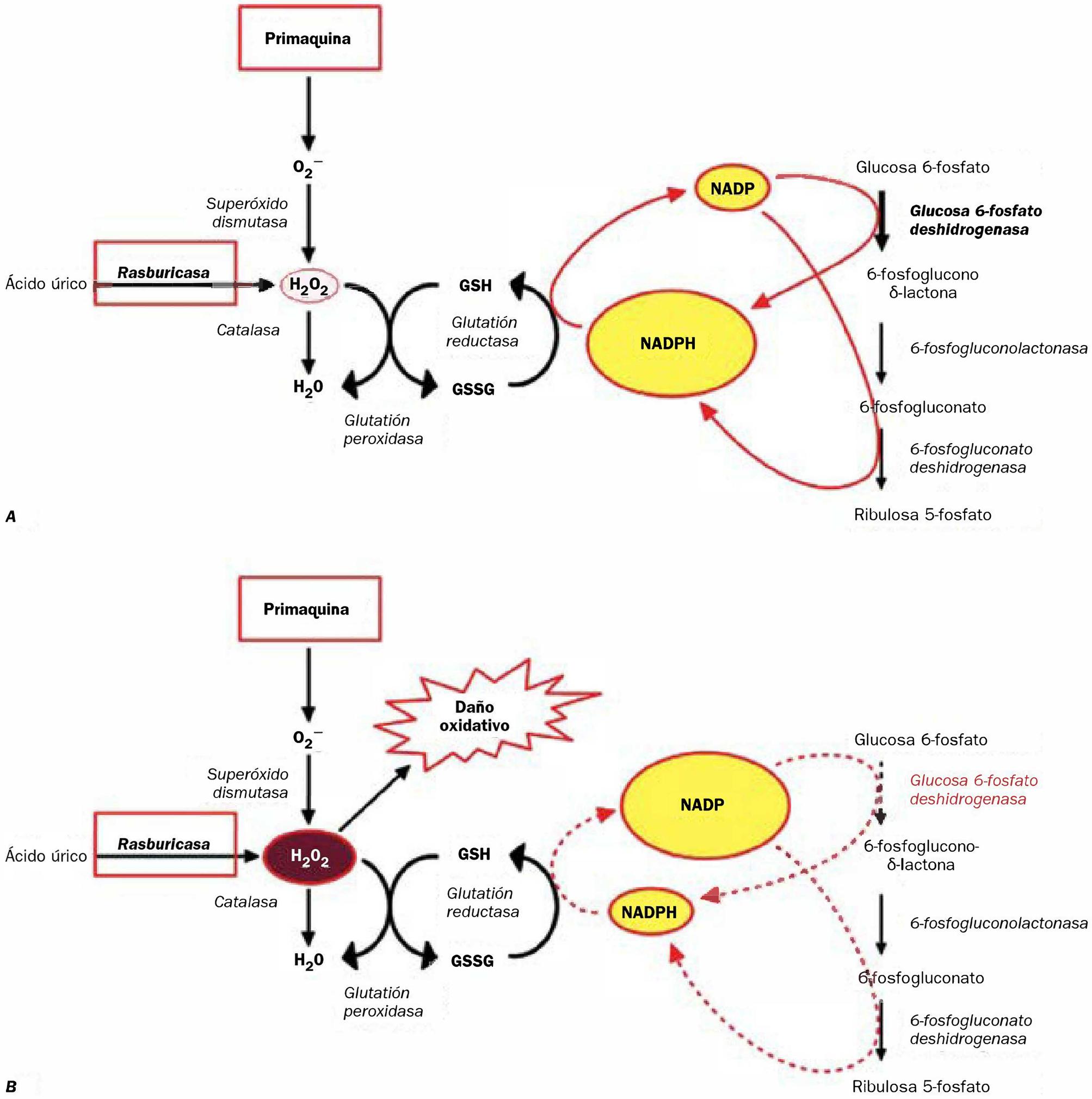


FIGURA 96-5 La función de G6PD en la protección de los eritrocitos del daño oxidativo. *A.* En los eritrocitos con G6PD normal, G6PD y 6-fosfogluconato deshidrogenasa —dos de las enzimas de la vía de la pentosa fosfato— proporcionan un suministro amplio de NADPH, que a su vez regenera GSH cuando éste es oxidado por especies reactivas de oxígeno (p. ej., O_2^- y H_2O_2). O_2^- es una de las especies más reactivas de oxígeno que se puede generar a partir del metabolismo de compuestos pro-oxidantes tales como primaquina; rasburicasa, por otra parte, produce directamente peróxido de hidrógeno en cantidades equimolares a ácido úrico degradado. ***B.*** En eritrocitos deficientes de G6PD, donde la actividad enzimática está reducida, la producción de NADPH está limitada, y puede no ser suficiente para hacer frente al exceso de especies reactivas de oxígeno generadas en presencia de compuestos pro-oxidantes. Este diagrama también explica porque un defecto en la glutatión reductasa tiene consecuencias muy similares a la deficiencia de G6PD.

(AHA) cuando se les administran diversas sustancias oxidativas. La NNJ relacionada con deficiencia de G6PD raras veces se presenta al nacimiento; la incidencia máxima de instauración clínica es entre los días dos y tres y en la mayor parte de los casos la anemia no es grave. Sin embargo, en algunos lactantes con deficiencia de G6PD la ictericia neonatal es pronunciada, en especial cuando se acompaña de premadurez, infección o factores ambientales (como el uso de bolitas de naftaleno-alcanfor en la ropa y ropa de cama del bebé) y el riesgo de ictericia neonatal también aumenta cuando existe con una mutación monoalélica o bialélica en el gen de la uridiltransferasa (*UGT1A1*); estas mismas mutaciones se acompañan de síndrome de Gilbert. Si el tratamiento es incorrecto, la ictericia neonatal que acompaña a la deficiencia de G6PD genera kernicterus y daño neurológico permanente.

La anemia hemolítica aguda es resultado de tres tipos de factores desencadenantes: 1) habas, 2) infecciones y 3) fármacos **(cuadro 96-5)**. Lo habitual es que la crisis hemolítica comience con malestar general, debilidad y dolor abdominal o lumbar. Después de varias horas hasta dos o tres días, el paciente manifiesta ictericia y a menudo coloración oscura de la orina. El principio en ocasiones es muy repentino, sobre todo en los casos de fabismo infantil. La anemia es de moderada a exagerada, por lo general es normocítica y normocrómica y es secundaria en parte a hemólisis intravascular; por tanto se acompaña de hemoglobinemia, hemoglobinuria, LDH alta y haptoglobina plasmática reducida o ausente. El frotis sanguíneo muestra anisocitosis, policromasia y esferocitos. La característica más frecuente es la presencia de poiquilocitos aberrantes con eritrocitos que parecen tener una distribución irregular de la hemoglobina ("hemifantasmas") y eritrocitos que parecen tener partes mordidas (células mordidas o células vacuoladas) **(fig. 96-7)**. Un método clásico rara vez practicado hoy día es la tinción supravital con violeta de metilo, la que, si se realiza en forma pronta denotará la presencia de cuerpos de Heinz (que consisten en precipitados de hemoglobina desnaturalizada y hemicromos), considerados como un signo del daño oxidativo de los eritrocitos (también se observa

Biblioteca Médica Virtual

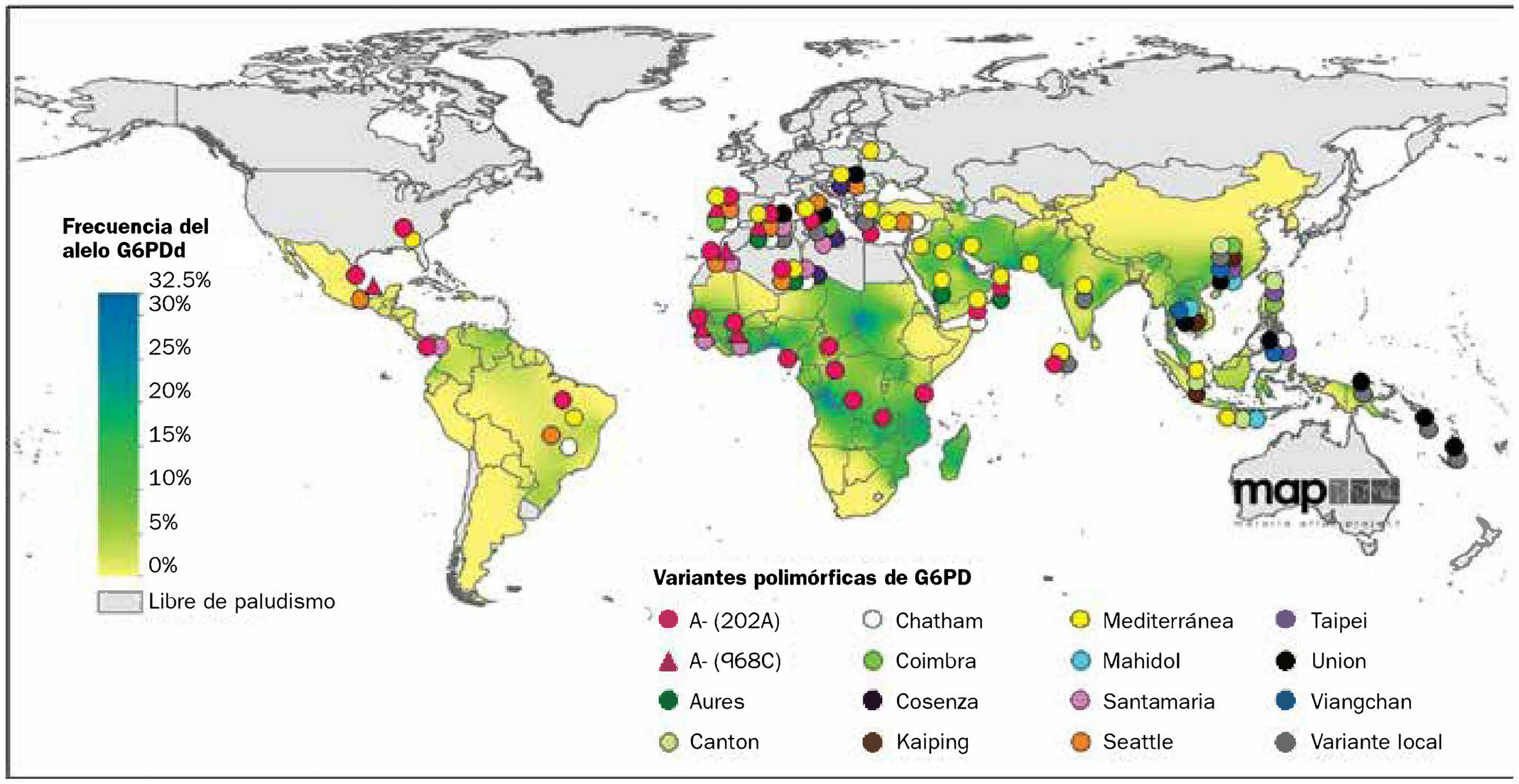


FIGURA 96-6 Epidemiología de la deficiencia de G6PD en todo el mundo. Los tonos de color en el mapa indican la mediana de la frecuencia alélica de la deficiencia de G6PD en países con paludismo endémico y en aquellos que lo han eliminado, de acuerdo con un modelo geoestadístico. Cada círculo coloreado ilustra la distribución geográfica de un alelo G6PD polimórfico presente en más de una población. Los círculos en gris oscuro indican variantes polimórficas "locales" que han sido detectadas sólo en una población. *(Tomada de L Luzzatto et al.: Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30:373, 2016.*)*

en el caso de hemoglobinas inestables). La LDH se incrementa al igual que la bilirrubina no conjugada, lo que indica que también hay hemólisis extravascular. La amenaza más grave de la anemia hemolítica aguda en los adultos es la aparición de insuficiencia renal aguda (extraordinariamente rara en los niños). Una vez que se supera la amenaza de la anemia aguda y cuando no hay trastornos concomitantes, la recuperación completa después de la anemia hemolítica aguda asociada a la deficiencia de G6PD es la regla.

La primaquina (PQ; *primaquine*) permitió el descubrimiento de la deficiencia de G6PD, pero más adelante el fármaco no tuvo mucha notoriedad porque no fue necesario para tratar el paludismo letal por *P. falciparum*. En la actualidad se ha reavivado el interés por la PQ porque constituye el único fármaco eficaz para eliminar los gametocitos de *P. falciparum* (de este modo se evita la transmisión ulterior) y para eliminar los hipnozoitos de *Plasmodium vivax* (y con ello se evita la recidiva endógena). En países que intentan eliminar el paludismo, hay reclamos para la administración masiva de PQ, situación que debe acompañarse con la práctica de métodos para valorar G6PD. En el otro extremo del espectro histórico, la adición final a la lista de posibles fármacos hemolíticos (cuadro 96-5) está la rasburicasa; una vez más, es indispensable la detección de deficiencia de G6PD antes de administrar dicho fármaco, porque se han señalado casos letales en neonatos con daño renal y en adultos con el síndrome de lisis tumoral.

A pesar de que la anemia hemolítica aguda ha sido importante en el estudio de la deficiencia de G6PD, las manifestaciones clínicas más comunes son la ictericia neonatal y el favismo, ambos problemas relevantes de salud pública en muchas poblaciones. A diferencia de las creencias aún muy difundidas, la inhalación de polen de habas no ocasiona favismo, y otros frijoles son seguros.

Una pequeña minoría de los sujetos con deficiencia de G6PD tiene CNSHA de gravedad variable. El paciente casi siempre es varón, por lo general con antecedente de ictericia neonatal, que puede presentar anemia, ictericia inexplicable o a causa de cálculos biliares a una edad más avanzada. Puede haber esplenomegalia. La gravedad de la anemia fluctúa desde indeterminada hasta dependiente de la transfusión. La anemia suele ser normocítica o macrocítica, con reticulocitosis. Hay un aumento de la bilirrubina y de la LDH. Aunque la hemólisis, por definición, es crónica en estos pacientes, también son vulnerables a la lesión oxidativa aguda y, por tanto, las mismas sustancias que pueden ocasionar anemia hemolítica aguda en las personas con el tipo ordinario de deficiencia de G6PD producirán exacerbaciones graves en individuos con la variante grave de la deficiencia

CUADRO 96-5 Fármacos que conllevan riesgo de hemólisis clínica en personas con deficiencia de G6PD

	RIESGO DEFINIDO	POSIBLE RIESGO	RIESGO DUDOSO
Antipalúdicos	Primaquina Dapsona/clorproguanil[a]	Cloroquina	Quinina
Sulfonamidas/sulfonas	Sulfametoxazol Otros Dapsona	Sulfasalazina Sulfadimidina	Sulfisoxazol Sulfadiazina
Antibacterianas/antibióticos	Cotrimoxazol Ácido nalidíxico Nitrofurantoína Niridazol	Ciprofloxacina Norfloxacina	Cloranfenicol Acido *p*-aminosalicílico
Antipiréticos/analgésicos	Acetinilida Fenazopiridina	Ácido acetilsalicílico en dosis altas (>3 g/día)	Ácido acetilsalicílico (<3 g/día) Paracetamol Fenacetina
Otros	Naftaleno Azul de metileno Rasburicasa	Análogos de la vitamina K Ácido ascórbico (>1 g)	Doxorrubicina Probenecid

[a] Comercializado como Lapdap de 2003 a 2008.

Biblioteca Médica Virtual

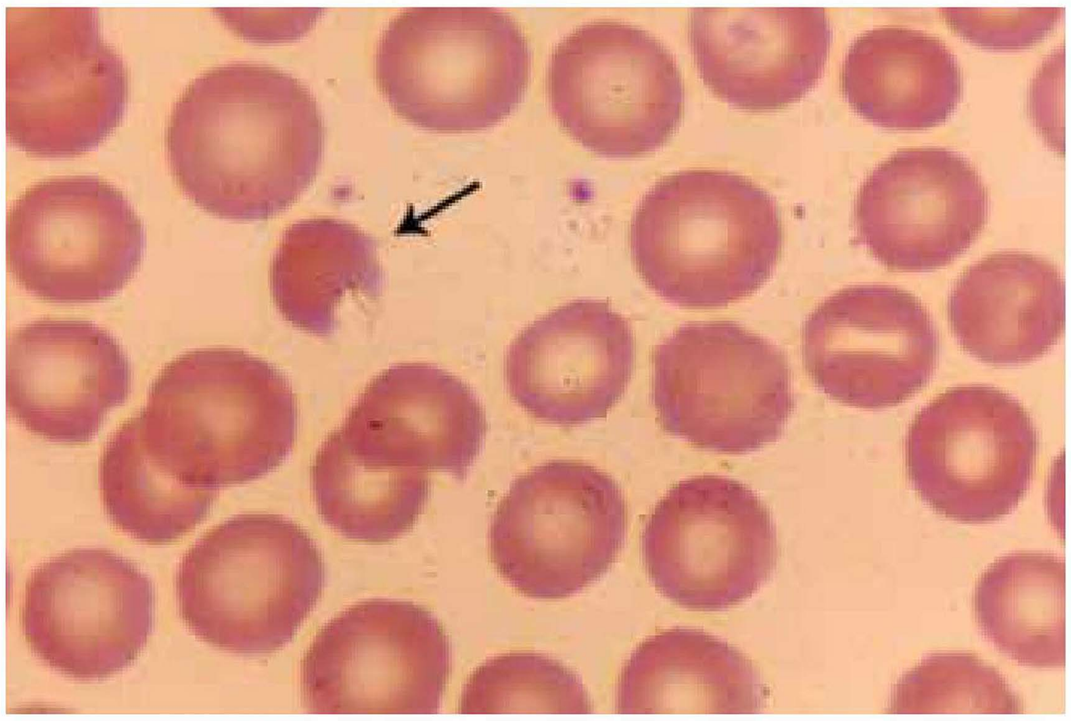


FIGURA 96-7 Frotis de sangre periférica de un niño con deficiencia de G6PD, que presentó hemólisis. Se advierte que los eritrocitos tienen formas anómalas y parece que tienen "mordeduras". *(Con autorización de MA Lichtman et al.: Lichtman's Atlas of Hematology http://www.accessmedicine.com. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)*

de G6PD. En algunos casos de CNSHA, la deficiencia de G6PD es tan grave en los granulocitos que limita la tasa de su estallido oxidativo, con el consecutivo aumento en la susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

Diagnóstico de laboratorio La sospecha de deficiencia de G6PD se confirma con métodos semicuantitativos conocidos como estudios de detección sistemática, que son apropiados para aplicarse en la población y que permiten clasificar de manera correcta a los varones, en estado de equilibrio, como normales para G6PD o con deficiencia de G6PD. Sin embargo, en la práctica, suele necesitarse un estudio diagnóstico cuando el paciente ha tenido un ataque hemolítico; esto implica que se han destruido en forma selectiva los eritrocitos más viejos y más deficientes en G6PD y que los eritrocitos jóvenes, al tener una mayor actividad de G6PD, se están liberando a la circulación sanguínea. En estas circunstancias, sólo un estudio cuantitativo permite dar un resultado definitivo. En los varones, esta prueba permitirá identificar hemicigotos normales y hemicigotos con deficiencia de G6PD; entre las mujeres se pasará por alto a algunas heterocigotas, pero se identificará a las que tienen más riesgo de hemólisis. Por supuesto, la deficiencia de G6PD también se diagnostica con pruebas de DNA. En la actualidad se encuentran disponibles pruebas fáciles de usar para detectar deficiencia de G6PD en el "lugar de atención", especialmente adaptadas a la posibilidad de la administración masiva de PG u otros antipalúdicos.

TRATAMIENTO

Deficiencia de G6PD

La anemia hemolítica aguda en la deficiencia de G6PD en gran parte es prevenible si se evita la exposición a factores desencadenantes en sujetos detectados con anterioridad. Desde luego, la aplicabilidad y la rentabilidad de la detección sistemática dependen de la prevalencia de deficiencia de G6PD en cada comunidad. En los individuos con deficiencia de G6PD, el fabismo se previene si se evita el consumo de habas. La hemólisis farmacológica se previene mediante la realización de pruebas para detectar deficiencia de G6PD antes de prescribir medicamentos. En la mayor parte de los casos es posible utilizar otro fármaco. Ante un caso de anemia hemolítica aguda y una vez que se diagnostica su causa, no suele ser necesario administrar tratamiento específico, pero algunas anemias pronunciadas constituyen urgencias médicas, sobre todo en los niños y es indispensable emprender acciones inmediatas, incluidas transfusiones sanguíneas. Éste fue el caso con la combinación de fármacos antipalúdicos que contienen dapsona (llamado Lapdap, introducido en el año 2003) que causó episodios hemolíticos agudos graves en niños con paludismo en varios países de África; después de unos años se retiró del mercado. En caso de insuficiencia renal aguda se realiza hemodiálisis, pero en ausencia de nefropatía previa el paciente casi siempre se recupera. El tratamiento de la ictericia neonatal que acompaña a la deficiencia de G6PD es el mismo que el de la ictericia neonatal por cualquier otra causa.

En los casos de CNSHA, si la anemia no es grave, basta con los complementos de ácido fólico administrados en forma periódica y la vigilancia hematológica con regularidad. Es importante evitar la exposición a fármacos potencialmente hemolíticos y está indicada la transfusión sanguínea cuando ocurren exacerbaciones, sobre todo en forma concomitante a infecciones intercurrentes. En ocasiones se necesitan transfusiones sanguíneas periódicas y se instaura la quelación de hierro apropiada en estos casos. A diferencia de la esferocitosis hereditaria, no hay datos de destrucción selectiva de eritrocitos en el bazo; sin embargo, en la práctica la esplenectomía ha resultado beneficiosa en los casos graves.

Otras anormalidades en el sistema Redox Como se mencionó, la GSH es importante en la defensa frente a la tensión oxidativa. Los defectos hereditarios en el metabolismo de la GSH son muy raros, pero cualquiera da origen a anemia hemolítica crónica (cuadro 96-4). Una anemia hemolítica grave, rara y peculiar, que por lo general cede en forma espontánea y que ocurre en el primer mes de vida, denominada *poiquilocitosis infantil*, se asocia a deficiencia de glutatión peroxidasa (GSHPX, *glutathione peroxidase*) debido no a una anomalía hereditaria sino a una deficiencia nutricional transitoria de selenio, un elemento esencial para la actividad de la glutatión peroxidasa (GSHPX).

DEFICIENCIA DE PIRIMIDINA 5′-NUCLEOTIDASA (P5N) La P5N es una enzima fundamental para el catabolismo de los nucleótidos que se forman por la degradación de ácidos nucleicos durante las últimas fases de la maduración de las células eritroides. Se desconoce la manera exacta como esta deficiencia provoca anemia hemolítica, pero una de sus características más distintivas es la anomalía morfológica de los eritrocitos conocida como *punteado basófilo*. Este fenómeno es raro, pero ocupa quizá el tercer lugar en frecuencia entre los defectos enzimáticos de los eritrocitos (después de la deficiencia de G6PD y PK). La anemia perdura durante toda la vida, su gravedad es variable y algunas veces responde a la esplenectomía.

Síndrome hemolítico urémico familiar (atípico) Este síndrome (aHUS, *atypical hemolytic-uremic syndrome*) incluye un grupo de enfermedades infrecuentes, sobre todo en niños, que se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática con eritrocitos fragmentados en el frotis de sangre periférica, trombocitopenia (casi siempre leve) e insuficiencia renal aguda. (La palabra atípico en esta frase hace referencia a la historia: originalmente se propuso para distinguir esta condición del síndrome hemolítico-urémico [HUS, *hemolytic-uremic syndrome*] ocasionado por infección de *Escherichia coli* productora de la toxina Shiga, considerada como *típica*). Hace poco se descubrió la base genética del HUS atípico (aHUS). Al estudiar a más de 100 familias se observó que los miembros que padecían HUS tenían mutaciones en varios genes que codifican proteínas reguladoras del complemento: factor H del complemento (*CFH*), CD46 o proteína cofactor de membrana (*MCP*), factor I del complemento (*CFI*), componente C3 del complemento, factor B del complemento (*CFB*) y trombomodulina. Por tanto, mientras que las demás anemias hemolíticas hereditarias son causadas por anomalías intrínsecas de los eritrocitos, en este grupo la hemólisis es resultado de un defecto hereditario extrínseco a los eritrocitos (cuadro 96-1). La regulación de la secuencia del complemento se repite en forma considerable, por lo que en un estado estable es posible tolerar cualquiera de las anomalías antes descritas. No obstante, cuando una infección simultánea o algún otro factor desencadenante activa el complemento a través de la vía alterna, la deficiencia de alguno de los reguladores del complemento se vuelve trascendental. Las células endoteliales se lesionan, sobre todo en el riñón y al mismo tiempo y en parte como resultado de este fenómeno, se produce una hemólisis rápida [de ahí que el HUS por toxina Shiga **(cap. 161)** se considere como fenocopia del aHUS]. El HUS atípico es una enfermedad grave con una letalidad que alcanza 15% durante la fase aguda y de hasta 50% en los casos que degeneran en nefropatía terminal (ESRD, *end-stage renal disease*). En ocasiones, los pacientes con aHUS presenta remisión espontánea, pero dado que tiene su origen en una anormalidad hereditaria, no cabe la sorpresa de que ante la exposición renovada a un elemento desencadenante tienda a reaparecer el síndrome; cuando así acaece, el pronóstico siempre es grave. El tratamiento corriente ha sido el intercambio plasmático, que aportará el complemento regulador, en deficiencia. Esto ha cambiado desde que se identificó que el eculuzimab, un inhibidor anti-C5 del complemento (véase "Hemoglobinuria paroxística nocturna") mitiga el cuadro microangiopático, con mejoría del recuento de plaquetas y la función renal, por tanto anula la necesidad de recambio plasmático, el cual no siempre es efectivo y libre de complicaciones. Como el origen de la aHUS es genético, e incluso después de la remisión completa las recaídas son frecuentes, existe un fundamento para continuar el eculuzimab indefinidamente, en especial con el objetivo de prevenir la ESRD. Los pacientes que recaen después de discontinuar el eculuzimab respon-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 96-6 Enfermedades/situaciones clínicas con hemólisis predominantemente intravascular

	INICIO/EVOLUCIÓN	PRINCIPAL MECANISMO	PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO APROPIADO	COMENTARIOS
Transfusión de sangre incompatible	Súbito	Casi siempre incompatibilidad ABO	Se repite el estudio de compatibilidad cruzada	
Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	Crónica con exacerbaciones agudas	Destrucción de eritrocitos negativos para CD59, mediada por complemento (C)	Citometría de flujo para descubrir una población eritrocítica negativa para CD59	Exacerbaciones por la activación del complemento a través de cualquier vía
Criohemoglobinuria paroxística (PCH)	Aguda	Lisis inmunitaria de eritrocitos normales	Prueba de anticuerpo de Donath-Landsteiner	A menudo desencadenada por la infección vírica
Septicemia	Muy aguda	Exotoxinas producidas por *Clostridium perfringens*	Hemocultivos	Otros microorganismos pueden ser la causa
Microangiopática	Aguda o crónica	Fragmentación eritrocítica	Morfología eritrocítica en el frotis sanguíneo	Diferentes causas que fluctúan desde la lesión endotelial hasta el hemangioma y la válvula cardiaca protésica con filtración
Hemoglobinuria por marcha	Súbito	Destrucción mecánica	Obtención de antecedentes específicos	
Fabismo	Agudo	Destrucción de fracción más antigua de eritrocitos deficientes en G6PD	Análisis de G6PD	Desencadenada por la ingestión de un plato grande de habas[a]

[a] El desencadenante de la anemia hemolítica aguda, a menudo con hemoglobinuria, puede ser una infección o un fármaco (véase cuadro 96-5) más que la ingestión de habas.
G6PD, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

den nuevamente. La suspensión del eculizumab pudiera ser razonable, en especial en pacientes heterocigotos para una mutación en MCP. Sin embargo, al momento no existe base empírica para ponderar a favor y en contra del tratamiento con eculizumab de por vida (un fármaco muy costoso).

ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA

Destrucción mecánica de los eritrocitos Los eritrocitos se caracterizan por su capacidad plástica extraordinaria, es decir, su facultad de deformación que les permite transcurrir a través de capilares más angostos que ellos mismos, miles de veces en su vida; cuando menos hay dos situaciones en que se rompen como consecuencia de la fuerza tangencial y tal vez del desgaste; el resultado es la hemólisis intravascular que culmina en hemoglobinuria **(cuadro 96-6)**. Una situación es aguda y autoprovocada, la *hemoglobinuria de la marcha*. No se conoce la razón por la que un corredor de maratón padece esta complicación en una ocasión y en otra no lo hace (quizá debe cambiar su calzado). Existe otro síndrome similar que aparece después de bailar descalzo durante un tiempo prolongado o tocar frenéticamente los bongós. La otra situación es yatrógena y crónica (se le denomina *anemia hemolítica microangiopática*). Se observa en pacientes con prótesis valvulares cardiacas, en especial en caso de insuficiencia previa a la cirugía. Si la hemólisis ulterior al traumatismo mecánico de los eritrocitos es leve y el suministro de hierro es suficiente, la anemia se compensa en gran parte. Cuando la anemia es más pronunciada, muchas veces es necesario operar de nuevo para corregir la insuficiencia.

Infecciones Con mucho, la causa infecciosa más frecuente de anemia hemolítica en zonas endémicas es el paludismo **(cap. 219)**. En otras partes del mundo, es probable que la causa más frecuente sea *Escherichia coli* O157:H7 productora de toxina Shiga, que en la actualidad se reconoce como la principal causa del HUS, más en niños que en adultos **(cap. 156)**. La hemólisis intravascular grave producida por una toxina con actividad de lecitinasa, tiene lugar con la septicemia por *Clostridium perfringens,* sobre todo después de una herida abierta, aborto séptico o como un accidente catastrófico por la administración de una unidad de sangre contaminada. En contadas ocasiones o quizá nunca en los niños, se observa HA junto con infecciones o endocarditis por diversos microorganismos. Además, las infecciones por bacterias y virus ocasionan HA por un mecanismo indirecto (consúltese la sección anterior sobre deficiencia de G6PD y el cuadro 96-6).

Anemias hemolíticas inmunitarias Las anemias de esta categoría surgen gracias a dos mecanismos distintos. Primero, cuando un anticuerpo dirigido en contra de cierta molécula (p. ej., un fármaco) reacciona contra ella, los eritrocitos pueden quedar atrapados en la reacción (el también llamado mecanismo del *transeúnte inocente*: véase la sección posterior sobre Anemia hemolítica por agentes tóxicos y fármacos), mediante lo cual son dañados o destruidos. Segundo, y con mas frecuencia, un verdadero autoanticuerpo está dirigido en contra de un antígeno de eritrocito, p. ej., una molécula presente sobre la superficie del eritrocito.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA (AIHA) Este último mecanismo es común a un grupo de trastornos raros (AIHA), con una incidencia estimada en Estados Unidos de cerca de $2/10^5$/año. La AIHA puede ser grave, porque incluso con el tratamiento apropiado la mortalidad es de 5-10%.

Manifestaciones clínicas El comienzo de la AIHA a menudo es repentino y manifiesto. La concentración de hemoglobina desciende en un lapso de varios días hasta 4 g/100 mL; la eliminación masiva de eritrocitos provoca ictericia y algunas veces se acompaña de esplenomegalia. Ante esta tríada se sospecha fuertemente de AIHA. Cuando la hemólisis es (en parte) intravascular, el signo característico es la hemoglobinuria, que el paciente refiere o el médico debe averiguar.

Existen pocas situaciones en la hematología donde una prueba de laboratorio es tan informativa como la prueba de antiglobulina desarrollada en 1945 por R.R.A. Coombs, y desde entonces se le conoce por este nombre. En la actualidad, la versión recomendada de esta prueba utiliza en primera instancia un reactivo de "espectro amplio": es decir, uno que detectará no solamente a las inmunoglobulinas (Ig) sino también a los componentes del complemento (C) (en general fragmentos C3) unidos a la superficie de los eritrocitos del paciente. Si la prueba es positiva (y salvo circunstancias especiales como transfusiones previas de sangre), es prácticamente diagnóstica de AIHA; y entonces se puede determinar, utilizando reactivos específicos, si Ig o C o ambos están implicados. La sensibilidad de la prueba de Coombs varía dependiendo de las técnicas que son utilizadas: en general, la prueba es positiva si se observa un promedio de al menos 400 moléculas de Ig y/o C sobre cada eritrocito; pero con técnicas más avanzadas la sensibilidad puede ser forzada a un valor tan bajo como 40 moléculas por eritrocito: por tanto es deseable el enlace con un laboratorio especializado. En el pasado el diagnóstico de "AIHA Coombs negativo" debía considerarse como un último recurso, pero es importante saber que un paciente con esta etiqueta puede tener AIHA grave, porque si el anticuerpo es poderoso (alta afinidad/avidez) pocas moléculas pueden ser suficientes para opsonizar a los eritrocitos. Basado en los hallazgos de la prueba de Coombs, así como en las características térmicas y en las especificidades antigénicas de los autoanticuerpos **(cuadro 96-7)**, la AIHA se ha clasificado en subtipos.

AIHA por anticuerpos calientes Éste es el tipo más común de AIHA. Como el nombre sugiere, los autoanticuerpos reaccionan mejor a 37 °C: con frecuencia reaccionará con la mayoría de los eritrocitos, pero por lo general es específico de Rhesus (en ocasiones específicamente anti-e). La AIHA por anticuerpos calientes se puede observar de manera aislada (y entonces se le llama *idiopática*) o como parte de un trastorno sistémico autoinmunitario como el lupus eritematoso sistémico (SLE: en ocasiones la AIHA puede ser la primera manifestación que conduzca al diagnóstico de SLE). Como todas las enfermedades autoinmunitarias, la AIHA se puede originar a partir de la desregulación de la inmunidad. Por tanto no es de sorprender que se esté identificando cada vez mas en la leucemia linfocítica crónica (CLL), tratada o no; posterior a BMT, y después del trasplante de organos sólidos que supone un tratamiento inmunodepresor. Recientemente, la AIHA por anticuerpos calientes ha ocurrido también como efecto colateral del uso de inhibidores inmunes del punto de control, como nivolumab, en varios tipos de cáncer.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 96-7 Clasificación de anemias hemolíticas hereditarias adquiridas

ENTORNO CLÍNICO	TIPO DE ANTICUERPO: VARIANTE CRIOHEMOLÍTICA PREDOMINANTEMENTE IGM, CON TEMPERATURA ÓPTIMA DE 4-30 °C	TIPO DE ANTICUERPO: TERMOHEMOLÍTICA PREDOMINANTEMENTE IGG, CON TEMPERATURA ÓPTIMA DE 37 °C; O MIXTA
Primaria	CAD	AIHA (idiopática)
Secundaria a infección viral	EBV CMV Otras	VIH Vacunas virales
Secundaria después de otras infecciones	Infección por *Mycoplasma*, hemoglobinuria criógena paroxística	
Secundaria después de otras enfermedades o acompañando a ellas	CAD en: Enfermedad de Waldenström Linfoma	AIHA en: SLE CLL Otros cánceres Trastornos inflamatorios crónicos (como IBD) Después de HSCT alógena Después de fármacos moduladores inmunes del punto de control
Consecuencia de fármacos: anemia hemolítica inmunitaria farmacoinducida	Pequeña proporción (p. ej., con la lenalidomida)	Mayoría: en la actualidad, muchos de los fármacos causales comunes son cefotetán, ceftriaxona, piperacilina
	Formas farmacodependientes: los anticuerpos destruyen eritrocitos solamente cuando está presente el fármaco (p. ej., en contadas ocasiones, la penicilina) Forma farmacoindependiente: los anticuerpos destruyen los eritrocitos incluso en ausencia del fármaco (como en caso de la metildopa)	

AIHA, anemia hemolítica autoinmunitaria; CAD, enfermedad por crioaglutininas; CLL, leucemia linfocítica crónica; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; HSCT, trasplante de hemoblastos; IBD, enfermedad intestinal inflamatoria; SLE, lupus eritematoso sistémico.

Una vez que una célula es recubierta por un autoanticuerpo, será destruida por uno o más mecanismos. En la mayoría de los casos, la porción Fc del anticuerpo será reconocida por el receptor Fc de los macrófagos, y esto desencadenará eritrofagocitosis. Por tanto, la destrucción de los eritrocitos ocurrirá dondequiera que los macrófagos sean abundantes, p. ej., en el bazo, hígado y médula ósea (véase *hemólisis extravascular* en la **fig. 96-8**). Debido a la anatomía especial del bazo, este órgano es particularmente eficiente en capturar eritrocitos recubiertos de anticuerpos, y con frecuencia éste es el sitio predominante de destrucción de los eritrocitos. En algunos casos, la naturaleza de los anticuerpos es tal (por lo general un anticuerpo IgM) que el complejo antígeno-anticuerpo sobre la superficie de los eritrocitos es capaz de activar el complemento (C); como resultado, se formará una gran cantidad de complejo de ataque de membrana (MAC, *membrane attack complex*), y los eritrocitos podrán ser destruidos directamente (*hemólisis intravascular*).

En la mayoría de los casos, el cuadro hematológico de AIHA incluye reticulocitosis, que es la manera en que la médula ósea responde a la anemia: pero en algunos casos la reticulocitosis puede no estar incrementada porque ellos mismos son atacados por los autoanticuerpos, y esto puede significar que la enfermedad es más grave. En algunos casos la AIHA puede estar asociada, al momento de la primera manifestación o posteriormente, con trombocitopenia autoinmune (síndrome de Evans): esto por lo general indica enfermedad grave. El síndrome de Evans puede ser una manifestación de inmunodeficiencia común variable, y en niños puede sugerir uno de varios síndromes de inmunodeficiencia primaria.

TRATAMIENTO

Anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes

La AIHA aguda grave es una urgencia médica. El tratamiento inmediato casi siempre incluye transfusión de eritrocitos. Esto plantea un problema especial debido a que si el anticuerpo que interviene es "inespecífico", todas las unidades de sangre que se sometan a pruebas de compatibilidad cruzada serán incompatibles. En estos casos, muchas veces es correcta, si paradójica, la transfusión de sangre ABO cotejada pero incompatible: por la razón de que los eritrocitos transfundidos serán destruidos no menos, sino más, que los propios eritrocitos del paciente, mientras que el paciente permanece con vida. La situación mencionada obliga a establecer una relación cercana y comprensión entre la unidad médica que trata al paciente y el laboratorio de serología/transfusiones de sangre. En la medida en que la anemia no causa inmediatamente la muerte, habrá que diferir la transfusión de sangre (porque los problemas de compatibilidad pueden agravarse con cada unidad de sangre transfundida), e iniciar inmediatamente el tratamiento médico a base de prednisona (1 mg/kg de peso al día), con el cual se logrará una remisión rápidamente cuando menos en la mitad de los pacientes. Se consideró al rituximab (anti-CD20) como tratamiento de segunda línea, pero cada vez es más probable que una dosis relativamente pequeña (100 mg/semana × 4) de dicho fármaco, junto con prednisona, terminen por constituir un tratamiento normativo de primera línea. Es muy alentador que con tal estrategia al parecer disminuya la cifra de recidivas, situación común en AIHA. Se puede considerar la esplenectomía en los pacientes que presentan recaída o tienen resistencia al tratamiento médico porque a pesar de que este procedimiento no cura la enfermedad, produce beneficios significativos al remover un sitio importante de hemólisis, lo cual mejora la anemia, o disminuye la necesidad de otros tratamientos (p. ej., la dosis de prednisona) o ambas situaciones; por supuesto la esplenectomía no está libre de riesgo, ya que implica riesgo de septicemia y de trombosis. Desde la introducción del rituximab se han tornado agentes de segunda o tercera línea fármacos como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y concentrado inmunoglobulínico intravenoso. En casos resistentes graves muy raros se puede considerar quimioterapia mieloinmunoablativa seguida de rescate con trasplante autólogo o alógeno de células madre hematopoyéticas.

CRIOHEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA La criohemoglobinuria paroxística (PCH, *paroxysmal cold hemoglobinuria*) es una forma bastante rara de AIHA que se presenta sobre todo en los niños, en general desencadenada por una infección viral, que casi siempre cede en forma espontánea y se caracteriza por la implicación del llamado anticuerpo de Donath-Landsteiner. Este anticuerpo *in vitro* tiene características serológicas singulares: tiene especificidad anti-P y se une a los eritrocitos sólo a una baja temperatura (la óptima es de 4 °C), pero cuando la temperatura se eleva a 37 °C, ocurre hemólisis en presencia de complemento. En consecuencia, *in vivo* ocurre una hemólisis intravascular que produce hemoglobinuria. En términos clínicos, el diagnóstico diferencial debe incluir otras causas de hemoglobinuria (cuadro 96-6), pero la presencia del anticuerpo Donath-Landsteiner demostrará PCH. Se necesita tratamiento de apoyo activo, en especial transfusión sanguínea, para controlar la anemia; después, la recuperación es la regla.

CRIOAGLUTININEMIA Este término se utiliza para una forma de AIHA crónica que suele afectar a los ancianos y que tiene características clínicas y patológicas especiales. Primero, esta enfermedad (CAD) es de manera característica una condición crónica a diferencia del inicio súbito de la AIHA por anticuerpos calientes. Segundo, el término *frío* hace referencia al hecho de que los autoanticuerpos involucrados reaccionan poco o nada con los eritrocitos a 37 °C, mientras que lo hacen con mayor intensidad a menores temperaturas. En consecuencia, la hemólisis es más notable cuanto más se exponga el cuerpo al frío. El anticuerpo suele ser una IgM, por lo general tiene una especificidad anti-I (el antígeno I se presenta en los eritrocitos de casi todas las personas) y puede tener un título muy elevado (se ha observado 1:100 000 o más). En tercer lugar, el anticuerpo es producido por un clon expandido de linfocitos B (un linfoma maduro de linfocitos B de baja amlignidad) y a veces su concentración plasmática es tan alta que se manifiesta como una espiga en la electroforesis de proteínas plasmáticas, es decir, como una gammapatía monoclonal. De hecho, como se trata de una enfermedad clonal y el anticuerpo es IgM, la CAD debe considerarse como una forma de macroglobulinemia de Waldenström **(véase cap. 107)**. Las propiedades biológicas únicas de la IgM producida en un paciente con CAD resulta en el cuadro clínico de anemia hemolítica, a menudo mucho antes de que otras características clínicas de macroglobulinemia de Waldenström se manifiesten.

En las formas leves de CAD, el evitar la exposición al frío puede ser todo lo que se necesite para que el paciente tenga una calidad de vida razonablemente cómoda, pero en las formas más graves el tratamiento de la CAD no es fácil. Con la plasmaféresis se eliminarán anticuerpos y en teoría es una estrategia racional, pero es una técnica laboriosa y debe

Biblioteca Médica Virtual

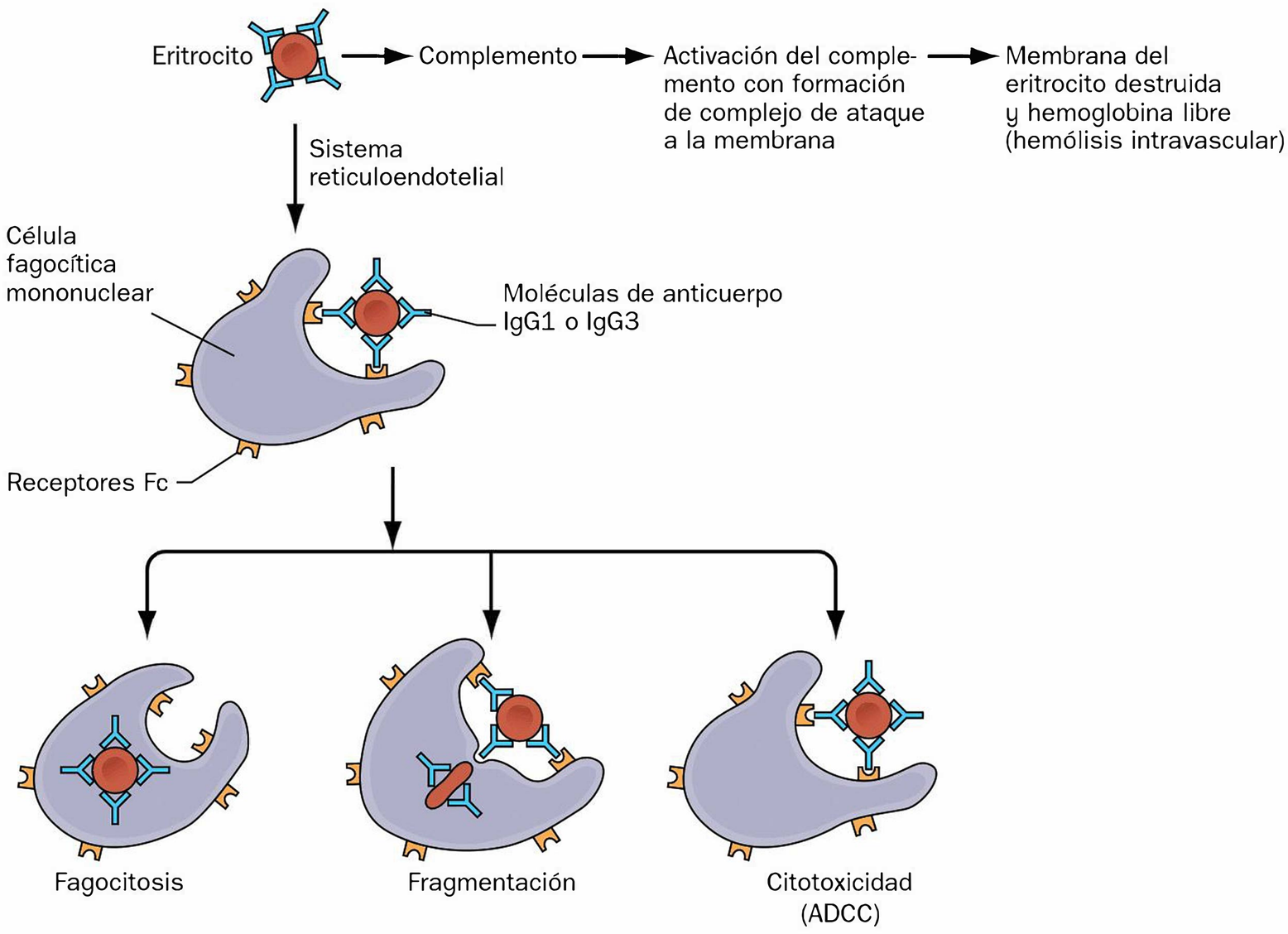


FIGURA 96-8 Mecanismo de destrucción inmunitaria de los eritrocitos mediada por anticuerpos. Las tres imágenes ilustran tres modalidades diferentes de hemólisis extravascular. *ADCC* (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). *(Tomada con autorización de N Young et al.: Clinical Hematology. Philadelphia, Elsevier, 2006.)*

realizarse a intervalos frecuentes para que se obtengan beneficios. El tratamiento de CAD ha cambiado significativamente con la llegada del anticuerpo anti-CD20 rituximab: hasta el 60% de los pacientes responde. Si la remisión es seguida de recaída, puede ser efectivo un nuevo curso de rituximab, y las remisiones pueden ser mas duraderas con una combinación de rituximab-fludarabina. Por tanto, aun en ausencia de un ensayo formal, el rituximab se ha convertido de hecho en el tratamiento de primera línea: en especial porque los agentes inmunodepresores/citotóxicos utilizados previamente tales como azatriopina o ciclofosfamida, aunque disminuyen el título de anticuerpos, tienen eficacia clínica limitada y, en vista de la naturaleza crónica de CAD, sus efectos colaterales pueden resultar inaceptables. A diferencia de la AIHA, la prednisona y la esplenectomía no surten efecto. En términos del tratamiento de hemotransfusión de apoyo, puede ser útil (a pesar del hecho de que los eritrocitos del donador, siendo I-positivo, no sobrevirán más que los del paciente): el paquete de sangre y las extremidades del paciente deben estar tibios durante la transfusión.

Anemia hemolítica por agentes tóxicos y fármacos Diversas sustancias químicas con capacidad oxidativa, medicinales o no, originan hemólisis incluso en personas que no muestran deficiencia de G6PD (véase párrafos anteriores). Entre los ejemplos están el oxígeno hiperbárico (o el oxígeno al 100%), nitratos, cloratos, azul de metileno, dapsona, cisplatino e innumerables compuestos aromáticos (cíclicos). Otras sustancias químicas pueden ser hemolíticas a través de mecanismos no oxidativos desconocidos en gran medida y entre los ejemplos están arsano, estibano, cobre y plomo. La HA causada por saturnismo se caracteriza por moteado basófilo; de hecho es una fenocopia la que se observa en la deficiencia de P5N (consúltese párrafos anteriores), lo cual sugiere que es mediada, cuando menos en parte, por la inhibición de la enzima por acción del plomo.

En los casos anteriores la hemólisis al parecer es mediada por una acción química directa en los eritrocitos; sin embargo, los medicamentos que ocasionan hemólisis lo hacen a través de otros dos mecanismos, como mínimo. 1) Un fármaco puede comportarse como hapteno e inducir la producción de anticuerpos; en casos poco comunes ocurre con la penicilina. Con la exposición ulterior quedan atrapados los eritrocitos como "espectadores inocentes", en la reacción entre la penicilina y los anticuerpos antipenicilina. La hemólisis cederá tan pronto se interrumpa la administración del antibiótico. 2) Un fármaco puede desencadenar tal vez a través de la "simulación", la producción de un anticuerpo contra un antígeno eritrocítico. El ejemplo mejor conocido es el de la metildopa, antihipertensor que no se usa ya, el que, en una pequeña fracción de pacientes, estimulaba la producción del anticuerpo Rhesus contra el e. En sujetos con el antígeno comentado, el anti-e es un autoanticuerpo verdadero que en esa situación origina HA autoinmunitaria (véase más adelante). Por lo común la situación anterior cede poco a poco una vez que se interrumpe el uso de metildopa.

La hemólisis intravascular grave es causada por el veneno de algunas serpientes (cobras y víboras) y HA también puede aparecer después de picaduras de arañas.

Hemoglobinuria paroxística nocturna Se trata de una anemia hemolítica crónica adquirida caracterizada por hemólisis intravascular persistente sujeta a exacerbaciones recurrentes. Además de i) hemólisis, a menudo se acompaña de ii) pancitopenia y iii) clara tendencia hacia la formación de trombosis venosas. Esta tríada convierte a la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) en un trastorno clínico singular; sin embargo, cuando no se manifiestan estas tres características al inicio del cuadro clínico, el diagnóstico suele retrasarse, aunque casi siempre se establece mediante los estudios de laboratorio apropiados (véase más adelante en este capítulo).



La PNH se observa en todas las poblaciones del mundo, pero es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de cerca de 5 por millón (puede ser algo menos rara en el Sureste de Asia y en el Extremo Oriente). La PNH tiene más o menos la misma frecuencia en varones que en mujeres. No hay datos de susceptibilidad hereditaria. Nunca se ha comunicado la PNH como una enfermedad congénita, pero puede presentarse en niños pequeños o en personas que se encuentran en su séptimo decenio de vida, aunque la mayoría de los pacientes son adultos jóvenes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS El paciente puede buscar atención médica porque por la mañana ha expulsado "sangre en vez de orina" **(fig. 96-9)**. Este episodio perturbador o temible se considera el cuadro clásico, pero muy a menudo este síntoma pasa desapercibido o se oculta. De hecho, muy a menudo el problema es el diagnóstico diferencial de la *anemia*, ya sea sintomática o descubierta en forma accidental. Algunas veces, la anemia se acompaña desde el principio de neutropenia, trombocitopenia o ambas, lo que indica la presencia de insuficiencia medular (véase más adelante). Algunos pacientes pueden presentarse con ataques recurrentes de dolor abdominal grave que eventualmente se identifican relacionados a trombosis en las venas abdominales, o atribuibles a la depleción de NO asociado con hemólisis intravascular. Cuando la trombosis afecta las venas hepáticas puede ocasionar hepatomegalia aguda y ascitis, es decir, un síndrome clásico de Budd-Chiari, el cual, cuando no se acompaña de una hepatopatía, hará pensar en la posibilidad de una hemoglobinuria paroxística nocturna.

La *evolución natural* de la PNH puede prolongarse por décadas. En el pasado, sólo con el tratamiento de apoyo, la mediana de sobrevida se esti-

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 96-9 Muestras consecutivas de orina de un paciente con hemoglobinuria paroxistica nocturna (PNH). Es probable que la variación en la gravedad de la hemoglobinuria a las pocas horas sea específica de este trastorno.

maba en cerca de 10-20 años; siendo la causa más frecuente de muerte la trombosis venosa, seguida de infección secundaria a neutropenia grave y hemorragia secundaria a trombocitopenia grave. Raras veces (cerca del 1-2% de los casos), la PNH termina en una leucemia mieloide aguda. Por otra parte, está bien documentada la recuperación espontánea completa después de la PNH, aunque raras veces ocurre.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO El dato más constante en el análisis sanguíneo es la anemia, que puede fluctuar de leve o moderada a muy grave. La anemia suele ser normomacrocítica, con morfología eritrocítica normal y sin mayores datos; si el MCV está elevado, suele deberse en gran medida a la reticulocitosis, que puede ser muy intensa (hasta 20% o hasta 400 000/μL). La anemia puede volverse microcítica si se le permite al paciente caer en ferropenia como resultado de la hematuria crónica (hemoglobinuria). La bilirrubina no conjugada está leve o moderadamente alta, la LDH casi siempre está muy elevada (son comunes valores del orden de millares) y la haptoglobina no suele ser detectable. Todos estos datos permiten el diagnóstico de HA. La hemoglobinuria muchas veces se observa en una muestra aleatoria de orina; de lo contrario, vale la pena obtener varias muestras de orina (fig. 96-9) porque la hemoglobinuria cambia de forma sorprendente de un día a otro, incluso de una hora a otra. Por lo general la médula ósea es celular, con hiperplasia eritroide pronunciada o masiva, a menudo con características diseritropoyéticas leves o moderadas (esto no justifica confundir PNH con síndrome mielodisplásico). En alguna etapa de la enfermedad, la médula puede volverse hipocelular o incluso definitivamente aplásica (véase más adelante).

El diagnóstico definitivo de PNH debe basarse en la demostración de una proporción sustancial de los eritrocitos del paciente con una mayor susceptibilidad al complemento (C), por la deficiencia de proteínas en su superficie (en particular CD59 y CD55) que en condiciones normales protegen a los eritrocitos del complemento activado. La prueba de hemólisis de sucrosa no es confiable; en cambio, la prueba de suero acidificado (Ham) es altamente confiable pero se lleva a cabo sólo en pocos laboratorios. Hoy en día el estándar de oro es la citometría de flujo, que se puede llevar a cabo en granulocitos así como en eritrocitos, y tiene una sensibilidad muy alta. Una distribución bimodal de las células, con una población definida que es negativa para CD59 y CD55, es característica de PNH. A pesar de que muy pocas poblaciones de células CD59(-) son de interés en términos de fisiopatología (en especial de anemia aplásica [AA, *aplastic anemia*]), ningún paciente debe diagnosticarse con PNH a menos que su proporción sea sustancial: en la primera aproximación al menos el 5% de los eritrocitos totales y al menos el 20% de los granulocitos totales.

FISIOPATOLOGÍA La hemólisis en PNH es principalmente intravascular y se debe a una anormalidad intrínseca de los eritrocitos, lo cual los hace espléndidamente sensibles al complemento activado, si C está activado a través de la vía alterna o a través de una reacción antígeno-anticuerpo (vía clásica). El mecanismo anterior interviene sobre todo en la hemólisis crónica en la PNH. Este último mecanismo explica por qué la hemólisis puede exacerbarse bastante durante el curso de una infección viral o bacteriana. La hipersusceptibilidad al complemento C se debe a la deficiencia de varias proteínas de membrana protectoras **(fig. 96-10)**, de las cuales CD59 es la más importante ya que dificulta la inserción de polímeros de C9 en la membrana. El fundamento molecular de la deficiencia de estas proteínas se ha atribuido no a un defecto en alguno de los genes respectivos, sino más bien a la escasez de una molécula de glucolípido singular, glucosilfosfatidilinositol (GPI) (fig. 96-2), la cual, a través de un enlace peptídico fija estas proteínas a la membrana superficial de las células. La escasez de GPI se debe, a su vez, a una mutación en un gen ligado al cromosoma X, el denominado *PIGA*, que se necesita en un paso inicial en la biosíntesis de GPI. Como resultado, la médula ósea del paciente es un mosaico de células mutantes y no mutantes, y la sangre periférica siempre contiene tanto células GPI-negativas (PNH) como GPI-positivas (no-PNH). Una de las complicaciones de la PNH que pone en peligro la vida en forma más inmediata es la trombosis, pero su patogenia aún se desconoce. Quizá la deficiencia de CD59 en la plaqueta de la PNH ocasiona la activación incorrecta de las plaquetas; sin embargo, puede haber otros mecanismos.

INSUFICIENCIA DE MÉDULA ÓSEA (BMF) Y RELACIÓN ENTRE PNH Y ANEMIA APLÁSICA (AA) No es infrecuente que los pacientes con PNH firmemente establecida tengan antecedentes previos de AA, en ocasiones bien documentada; de hecho, el BMF que precede al PNH manifiesto es probablemente la regla más que la excepción. Por otro lado, algunos individuos con PNH exhiben menos hemólisis y más pancitopenia y al final el cuadro se diagnostica como anemia aplásica. Las relaciones entre PNH y AA manifestadas en la evolución clínica de los pacientes puede reflejar una relación estrecha en la patogenia. Se piensa que la AA es una enfermedad autoinmune órgano-específica, en la cual los linfocitos T causan un daño a las células madre hematopoyéticas a través de un blanco molecular aún no identificado. Lo mismo puede ser cierto para PNH, y en esta condición el blanco puede ser la propia molécula GPI. Esto explicaría por qué las células madre GPI-negativas (PNH) son escasas; las mutaciones en *PIGA* se pueden demostrar en personas normales. Por tanto, la PNH resulta de la acción combinada de dos factores: la falla de la hematopoyesis normal y la expansión masiva de una clona de PNH. Existe evidencia en modelos murinos de que las células madre de PNH no se expanden por sí mismas, y existe evidencia en pacientes humanos que la expansión está asociada con la selección negativa en contra de las células positivas a GPI mediante células T específicas a GPI. Por tanto, la PNH es un excelente ejemplo de una enfermedad clonal que no es maligna.

TRATAMIENTO

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Hasta hace 10 años había en esencia dos opciones de tratamiento para PNH: bien BMT alogénico, proporcionando una cura definitiva al costo de riesgos de cierta importancia; o tratamiento de apoyo continuo para que, a diferencia de otras HA adquiridas, sería de por vida. Un gran avance ha sido la introducción en 2007 de un anticuerpo monoclonal humanizado, eculizumab, que se une al componente C5 del complemento cerca del sitio que, cuando escindido, desencadenará la parte distal de la cascada del complemento que conduce a la formación del MAC. Con el C5 bloqueado, el paciente es eximido de la hemólisis intravascular y de sus consecuencias concomitantes, incluyendo hemoglobinuria. En la mayoría de aquellos pacientes que necesitan transfusiones sanguíneas regulares, los requerimientos de transfusión son abolidos o significativamente reducidos. Para muchos pacientes con PNH, el eculizumab ha supuesto una mejoría real en la calidad de vida, así como una disminución en las complicaciones, particularmente trombosis. Al mismo tiempo, es importante saber que en pacientes en tratamiento con eculuzimab, los eritrocitos en casos de PNH, ahora protegidos de ser lisados a través de MAC, aún unen fragmentos de C3 y por tanto llegan a ser opsonizados. Por tanto, la hemólisis continúa, pero ahora es extravascular. El grado con el que ocurre esto depende en parte de un polimorfismo genético del receptor C1 del complemento. Aquellos pacientes, que en tratamiento con eculizumab, continúan recibiendo transfusiones sanguíneas están en riesgo de sobrecarga de hierro. Basado en su semivida, el eculizumab se debe administrar de manera intravenosa cada 14 días: un ensayo con un anticuerpo anti-C5 de larga vida está en curso, y otros inhibidores del complemento se encuentran en experimentación.

El eculizumab es muy caro y por tanto no es accesible a los pacientes en muchas partes del mundo. Por tanto, el manejo de PNH mediante tratamiento de apoyo es aún muy importante. Los suplementos de ácido fólico (al menos 3 mg/día) son obligados; se mide el hierro en suero de manera periódica, y los suplementos del mismo se deben administrar de manera apropiada. Las transfusiones de eritrocitos filtrados se deben utilizar cuando sea necesario, lo cual, para algunos pacientes,

Biblioteca Médica Virtual

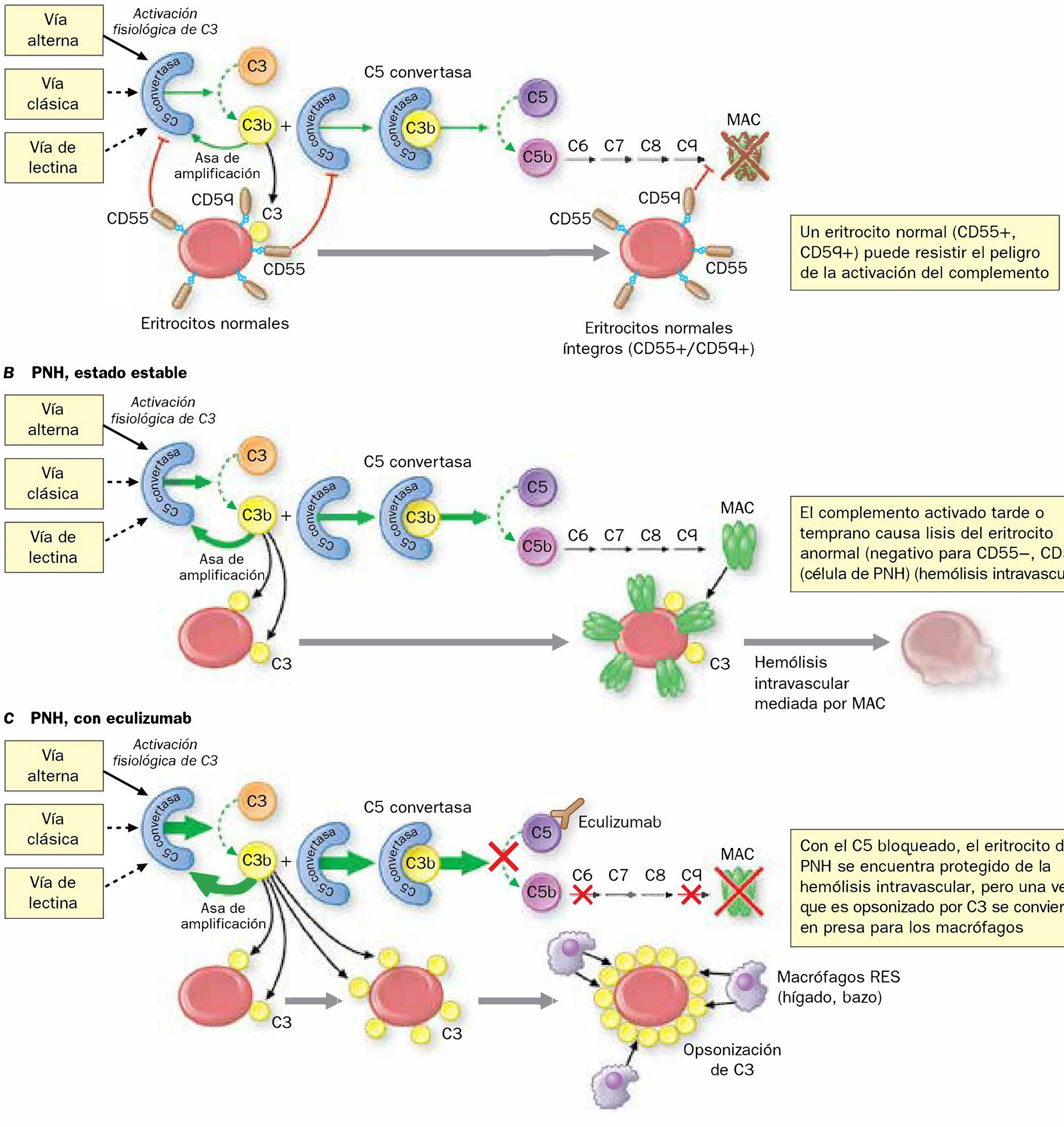


FIGURA 96-10 **Cascada del complemento y destino de los eritrocitos.** ***A.*** Los eritrocitos sanos se encuentran protegidos contra la activación del complemento y la hemólisis posterior por CD55 y CD59. Estas dos proteínas, por estar vinculadas a GPI, faltan en la superficie de los eritrocitos de la PNH a consecuencia de una mutación somática del gen *PGI-A* ligado a X que codifica una proteína indispensable para uno de los primeros pasos de la biosíntesis de la molécula de GPI. ***B.*** En un estado estable, los eritrocitos de la PNH sufren activación espontánea del complemento, con hemólisis intravascular posterior por la formación de complejos de ataque a la membrana (MAC, *membrana attack complex)*; cuando se activa más complemento por la vía clásica, se exacerba la hemólisis. ***C.*** Al administrar eculizumab, los eritrocitos de la PNH se protegen de la hemólisis gracias a que se inhibe la fragmentación de C5; sin embargo, la activación del complemento en dirección 5′ provoca opsonización de C3 y quizá hemólisis extracapsular. GPI, glucosilfosfatidilinositol; PNH, hemoglobinuria paroxística nocturna. *(Tomada de Luzzatto et al.: Haematologica 95:523, 2010.)*

significa frecuentemente. No está indicada la administración a largo plazo de los glucocorticoides, porque no hay pruebas de que ejerzan efecto alguno en la hemólisis crónica; de hecho, están contraindicados, porque son importantes sus reacciones adversas. Un curso corto de prednisona puede ser útil cuando un proceso inflamatorio exacerba la hemólisis. Cualquier paciente que ha tenido trombosis o que tiene un estado trombofílico determinado genéticamente además de la PNH, se debe mantener en profilaxis anticoagulante de manera regular. Con las complicaciones trombóticas que no se resuelven de otra manera, el tratamiento trombolítico con activador de plasminógeno tisular puede estar indicado.

Donde se encuentra disponible el eculizumab, la proporción de pacientes con PNH que reciben BMT ha disminuido significativamente. Sin embargo, cuando un hermano HLA idéntico esta disponible, se debe tomar en consideración el BMT para cualquier paciente joven con PNH grave; y para pacientes con el también llamado síndrome PNH-AA, porque el eculizumab no tiene efecto sobre BMF. Para estos pacientes el tratamiento inmunodepresor con globulina antitimocito y ciclosporina A puede ser una alternativa, y ser compatible con la administración concurrente de eculizumab.

LECTURAS ADICIONALES

Andolfo I *et al.*: New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. Haematologica 101:1284, 2016.

Barcellini W: Immune hemolysis: Diagnosis and treatment recommendations. Semin Hematol 52:304, 2015.

Dacie J: *The Haemolytic Anaemias*. London, Churchill Livingstone, 1985.

Biblioteca Médica Virtual

Grace RF *et al.*: Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. Am J Hematol 90:825, 2015.
Hill A *et al.*: Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 121:4985; quiz 5105, 2013.
Kalfa TA: Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016:690, 2016.
Loirat C *et al.*: An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 31: 15, 2016.
Luzzatto L *et al.*: Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A personal view. Br J Haematol 153:709, 2011.
Luzzatto L *et al.*: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Hematol Oncol Clin North Am 30:373, 2016.
Uyoga S *et al.*: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the risk of malaria and other diseases in children on the coast of Kenya: A case-control and a cohort study. Lancet Haematology 2:e437, 2015.

97 Anemia por hemorragia aguda

Dan L. Longo

La hemorragia causa anemia por dos mecanismos principales: 1) pérdida inmediata de eritrocitos, y 2) agotamiento de los depósitos de hierro cuando la hemorragia es prolongada, lo que termina por generar ferropenia. La anemia ferropénica se describe en el **capítulo 93**. Aquí se describirá el primer tipo, es decir, la *anemia poshemorrágica* después de una hemorragia *aguda*. Puede ser *externa* (como sucede después de un traumatismo o hemorragia obstétrica) o *interna* (p. ej., por hemorragia de tubo digestivo, rotura de bazo, embarazo ectópico roto, hemorragia subaracnoidea). En cualquiera de estos casos, es decir, después de una hemorragia repentina abundante, hay tres etapas clínicas/fisiopatológicas. 1) En primer lugar, la característica predominante es la hipovolemia, que constituye un peligro en especial para los órganos con irrigación abundante, como el encéfalo y los riñones; por consiguiente, los peligros principales son síncope e insuficiencia renal aguda. Es importante advertir que durante esta etapa la biometría hemática no muestra anemia porque la concentración de hemoglobina no se modifica. 2) Como respuesta de urgencia, los barorreceptores y receptores de estiramiento causan la liberación de vasopresina y otros péptidos y el líquido se desplaza del compartimiento extravascular al intravascular, lo que genera hemodilución; por eso, la hipovolemia se convierte de manera gradual en anemia. El grado de anemia refleja la magnitud de la hemorragia: si tres días después la hemoglobina es de unos 7 g/100 mL, significa que se ha perdido cerca del 50% de la sangre total. 3) En tercer lugar, siempre y cuando la hemorragia se detenga, la respuesta de la médula ósea mejora de forma gradual la anemia. En esta fase del proceso, el recuento de reticulocitos y la concentración de eritropoyetina se elevarán.

El diagnóstico de anemia poshemorrágica aguda (APHA, *acute posthemorrhagic anemia*) suele ser sencillo; sin embargo, algunos episodios de hemorragia interna, como después de un traumatismo u otra lesión, no se manifiestan de inmediato, ni siquiera los abundantes. Cuando se observa un descenso repentino de la hemoglobina, sin importar los antecedentes que ofrezca el paciente, se debe sospechar APHA. La información complementaria se obtendrá con las preguntas correctas y los estudios correspondientes (p. ej., una ecografía o endoscopia).

TRATAMIENTO

Anemia por hemorragia aguda

Respecto del tratamiento, el método que debe seguirse consta de dos partes. 1) En muchos casos es necesario sustituir de inmediato la sangre perdida. A diferencia de muchas anemias crónicas, en las que la prioridad es encontrar y corregir la causa de la anemia y no siempre es necesario administrar una transfusión porque el organismo se adapta a la anemia, con la anemia aguda sucede lo contrario; es decir, puesto que el cuerpo no se adapta a la anemia, la prioridad es administrar una transfusión. 2) Mientras se resuelve la urgencia, es fundamental detener la hemorragia y eliminar su origen.

Ante una hemorragia aguda, se prefiere la expansión con plasma más que con solución salina, porque puede ocurrir interferencia en la hemostasia por la dilución de los factores de coagulación.

Un tipo especial de APHA, la hemorragia que surge durante una cirugía e inmediatamente después, puede ser muy abundante (p. ej., hasta 2 L en el caso de una prostatectomía radical). Sin duda, con la cirugía programada puede disponerse de sangre almacenada del paciente (por medio de una donación autóloga preoperatoria); en cualquier caso se vigila la hemorragia de forma escrupulosa. El hecho de que dicha hemorragia es yatrógena, es el elemento que rige intentos más activos para optimizar el tratamiento. **Las características esenciales de la medicina transfusional se exponen en el capítulo 109.**

Un objetivo muy anhelado de la medicina de urgencias ha sido durante mucho tiempo el contar con un sustituto de la sangre del que pudiera disponerse en todo el mundo, adecuado para cualquier receptor, fácil de almacenar y transportar, inocuo y tan eficaz como la sangre misma. Se han investigado dos vías principales: 1) las sustancias químicas sintéticas a base de fluorocarburo que fijan oxígeno de forma reversible, y 2) las hemoglobinas modificadas de forma artificial, conocidas como transportadores de oxígeno basados en hemoglobina (HBOC, *hemoglobin-based oxygen carriers*). Si bien hay numerosos informes anecdóticos sobre la aplicación de ambos métodos en seres humanos y aunque los HBOC ya llegaron a la etapa de los estudios clínicos de fases 2 y 3, todavía no hay un "sustituto de la sangre" que se haya convertido en el tratamiento de referencia.

LECTURAS ADICIONALES

Martini WZ: Coagulation complications following trauma. Mil Med Res 3:35, 2016.
Moradi S *et al.*: Artificial blood substitutes: First steps on the long route to clinical utility. Clin Med Insights Blood Disord 9:33, 2016.

98 Síndromes de insuficiencia de la médula ósea, incluidas anemia aplásica y mielodisplasia

Neal S. Young

Las anemias hipoproliferativas son normocrómicas, normocíticas o macrocíticas y se caracterizan por un recuento bajo de reticulocitos. La anemia por proliferación reducida también es una manifestación prominente de enfermedades hematológicas descritas como estados de falla de la médula ósea; incluyen anemia aplásica, síndrome mielodisplásico (MDS, *myelodysplasic syndrome*), aplasia eritrocítica pura (PRCA, *pure red cell aplasia*) y mieloftisis. A menudo, la anemia no es un hallazgo solitario en estos trastornos, ni siquiera el principal. En la insuficiencia medular es más frecuente la *pancitopenia*: anemia, leucopenia y trombocitopenia. Los recuentos bajos de células sanguíneas en la insuficiencia medular se deben a la hematopoyesis deficiente, a diferencia del descenso de la cantidad de células sanguíneas secundario a destrucción periférica de eritrocitos (anemias hemolíticas), plaquetas (púrpura trombocitopénica idiopática [ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*] o por esplenomegalia) y granulocitos (como en las leucopenias inmunitarias). El daño y disfunción de la médula ósea también pueden ser efecto de infección, inflamación o cáncer.

Los síndromes por insuficiencia hematopoyética se clasifican de acuerdo con los rasgos morfológicos dominantes en la médula ósea **(cuadro 98-1)**. Aunque la distinción práctica entre estos síndromes es casi siempre clara, algunos procesos están tan relacionados que el diagnóstico es complejo. Diferenciar entre la anemia aplásica y MDS hipocelular es particularmente difícil. Aún más, identificar los factores de riesgo genético de orden constitucional ha borrado la diferenciación entre la insuficiencia medular ad-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 98-1 Diagnóstico diferencial de la pancitopenia

Pancitopenia con médula ósea hipocelular	
Anemia aplásica adquirida	
Anemia aplásica constitucional (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita)	
Algunas mielodisplasias	
Leucemia aleucémica rara	
Algunas leucemias linfoides agudas	
Algunos linfomas de la médula ósea	
Deficiencia de cobre	
Pancitopenia con médula ósea celular	
Enfermedades primarias de la médula ósea	Secundaria a enfermedades sistémicas
Mielodisplasia	Lupus eritematoso sistémico
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Hiperesplenismo
	Deficiencia de B_{12}, folato
	Deficiencia de cobre
Mielofibrosis	Alcohol
Leucemia aleucémica	Infección por VIH
Mieloftisis	Brucelosis
Linfoma de médula ósea	Sarcoidosis
Leucemia de células vellosas	Tuberculosis
	Leishmaniosis
	Septicemia
Hipocelularidad de médula ósea ± Citopenia	
Fiebre Q	
Legionelosis	
Anorexia nerviosa, inanición	
Micobacterias	

quirida y la hereditaria. Es posible que los pacientes parezcan tener dos o tres enfermedades relacionadas al mismo tiempo o que un diagnóstico evolucione a otro. Muchos de estos síndromes comparten un mecanismo inmunitario de destrucción medular y algún elemento de inestabilidad genómica que produce una tasa más alta de transformación maligna.

Es importante que los médicos internista y general reconozcan los síndromes de insuficiencia medular, dado que su pronóstico puede ser malo sin tratamiento; muchas veces se dispone de un tratamiento viable, pero su elección y administración es lo bastante complicada para requerir la atención de un hematólogo u oncólogo. Es factible que el médico internista, el pediatra o médicos especialistas establezcan el diagnóstico preciso y oportuno mediante la identificación de genes en que las mutaciones patógenas son el origen de cuadros como anemia, leucopenia y trombocitopenia y el hecho de poder disponer de métodos comerciales basados en la secuenciación compleja de DNA y las consecuencias funcionales de las mutaciones.

ANEMIA APLÁSICA

DEFINICIÓN

La anemia aplásica es la pancitopenia con reducción del número de células en la médula ósea. La anemia aplásica adquirida se diferencia de la aplasia yatrógena, de la hipocelularidad medular después de quimioterapia invasiva con citotóxicos antineoplásicos y de las lesiones físicas y químicas accidentales como sería la intoxicación por radiación. La anemia aplásica también puede ser constitucional. Las enfermedades genéticas como la anemia de Fanconi y la disqueratosis congénita por lo común (no siempre) aparecen en los comienzos de la niñez y presentan anomalías físicas típicas. Las telomeropatías (cap. 470) y las manifestaciones hematológicas de mutaciones en los genes como *GATA2*, *RUNX1* y *MPL* pueden manifestarse en la forma de insuficiencia de médula ósea en adultos de aspecto normal. La anemia aplásica adquirida tiene con frecuencia manifestaciones estereotípicas, con descenso súbito de recuentos celulares sanguíneos en un adulto joven antes sano; la hepatitis seronegativa o un ciclo de tratamiento médico farmacológico pueden anteceder a su inicio. En estos casos, el diagnóstico no es complicado. Algunas veces, la depresión de la biometría hemática es moderada o incompleta y causa alguna combinación de anemia, leucopenia y trombocitopenia. La anemia aplásica se relaciona con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*; **cap. 96**) y con MDS; en algunos casos es imposible hacer una distinción clara entre estos trastornos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la anemia aplásica adquirida en Europa e Israel es de 2 casos por millón de personas cada año. En Tailandia y China, las tasas establecidas son de 5 a 7 por millón. En general, afecta por igual a varones y mujeres, pero la distribución por edad es bifásica, con un punto máximo principal en la adolescencia y principios de la tercera década y un segundo incremento en ancianos.

ETIOLOGÍA

Los orígenes de la anemia aplásica se han inferido de varias relaciones clínicas recurrentes **(cuadro 98-2)**. Por desgracia, estas relaciones no son confiables en un paciente individual y es posible que no sean etiológicas. Además, aunque la mayor parte de los casos de anemia aplásica es idiopática, es poco lo que distingue a estos casos (aparte de la anamnesis) de aquellos con una etiología probable, como la exposición a un fármaco.

Radiación La aplasia medular es una secuela aguda sustancial de la radiación. La radiación daña al DNA; los tejidos dependientes de la mitosis activa son los más susceptibles. Los accidentes nucleares afectan no sólo a los trabajadores de plantas energéticas, sino también a los empleados de hospitales, laboratorios e industrias (esterilización de alimentos, radiografía metálica, etc.), además de personas inocentes expuestas a fuentes robadas, mal situadas o mal usadas. Si bien puede calcularse la dosis aproximada de radiación con base en el ritmo y grado de descenso de las cifras de células sanguíneas, la dosimetría mediante reconstrucción de la expo-

CUADRO 98-2 Clasificación de la anemia aplásica y citopenias individuales

ADQUIRIDAS	HEREDADAS
Anemia aplásica	
Secundaria	Anemia de Fanconi
Radiación	Disqueratosis congénita/ telomeropatías
Fármacos y químicos	Síndrome de Shwachman-Diamond
Efectos regulares	Anemia aplásica familiar/ síndromes predisponentes a la leucemia; *GAT2*, *RUNX1*, *CTLA4* y otros
Reacciones idiosincrásicas	
Virus	
Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)	
Hepatitis (no A, no B, no C)	Síndrome no hematológico (de Down, Dubowitz, Seckel)
Parvovirus B19 (crisis aplásica transitoria, PRCA)	
VIH-1 (sida)	
Enfermedades inmunitarias	
Fascitis eosinofílica	
Hiperinmunoglobulinemia	
Linfocitosis granular grande (LGL)	
Timoma/carcinoma tímico	
Enfermedad de injerto contra hospedador en inmunodeficiencia	
Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	
Embarazo	
Idiopático	
Citopenias	
PRCA (cuadro 98-4)	PRCA congénita (anemia de Diamond-Blackfan)
Neutropenia/agranulocitosis	
Idiopática	Síndrome de Kostmann
Fármacos, toxinas	Síndrome de Shwachman-Diamond
LGL	Disgenesia reticular
Aplasia pura de leucocitos (+/− timoma)	
Trombocitopenia	
Fármacos, toxinas	Trombocitopenia amegacariocítica
Amegacariocítica idiopática	Trombocitopenia con ausencia de radios
	Otras mutaciones raras de líneas germinativas

Biblioteca Médica Virtual

sición ayuda a determinar el pronóstico del paciente y proteger al personal médico del contacto con tejido y excreciones radiactivas. El MDS y la leucemia son efectos tardíos de la radiación, pero es probable que no lo sea la anemia aplásica.

Productos químicos El benceno es una causa notoria de insuficiencia medular: los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio vinculan al benceno con la anemia aplásica, leucemia aguda y alteraciones sanguíneas y medulares. En cuanto a la leucemia, la incidencia se relaciona con la exposición acumulativa, aunque también es importante la susceptibilidad, dado que sólo unos cuantos trabajadores desarrollan mielotoxicidad en caso de gran exposición. Los antecedentes laborales son importantes, sobre todo en industrias en las que se usa benceno para un fin secundario, casi siempre como solvente. Las enfermedades sanguíneas relacionadas con el benceno han disminuido con la regulación de la exposición industrial. Aunque en general este compuesto ya no está disponible como solvente doméstico, es posible la exposición a sus metabolitos en la dieta normal y el ambiente. La relación entre la insuficiencia medular y otros compuestos está mucho menos sustentada.

Fármacos (cuadro 98-3) El principal efecto tóxico de muchos fármacos antineoplásicos es la supresión medular; los efectos dependen de la dosis y ocurren en todos los sujetos. En cambio, las reacciones idiosincrásicas a un grupo amplio y diverso de fármacos pueden causar anemia aplásica sin una relación dosis-respuesta clara. Un extenso estudio internacional realizado en la década de 1980 en Europa cuantificó las relaciones farmacológicas, en particular con analgésicos no esteroideos, sulfonamidas, fármacos antitiroideos, algunos psicotrópicos, penicilamina, alopurinol y oro. La relación no equivale a una causa: es posible que se utilizara un fármaco para tratar los primeros síntomas de la insuficiencia medular (antibióticos para fiebre o la enfermedad viral precedente) o que se indujera el primer síntoma de una enfermedad preexistente (petequias por antiinflamatorios no esteroideos administrados al paciente trombocitopénico). En el contexto del uso total de fármacos, si bien las reacciones idiosincrásicas son fenómenos raros, pueden tener un efecto devastador. El riesgo calculado casi siempre es menor cuando se determina en estudios poblacionales. Además, el bajo riesgo absoluto también se torna más evidente: incluso un aumento de 10 o 20 veces del riesgo de una enfermedad rara se traduce en apenas unos cuantos casos de anemia aplásica inducida por fármacos entre cientos de miles de personas expuestas.

CUADRO 98-3 Algunos fármacos y productos químicos relacionados con anemia aplásica

Compuestos que regularmente producen depresión medular como efecto tóxico mayor en las dosis usuales o con exposición normal:

- Fármacos citotóxicos usados en la quimioterapia para cáncer: *compuestos alquilantes*, *antimetabolitos*, *antimitóticos*, algunos antibióticos

Compuestos que a menudo, pero no siempre, producen aplasia medular:

- *Benceno*

Compuestos relacionados con anemia aplásica, pero con probabilidad relativamente baja:

- *Cloranfenicol*
- Insecticidas
- Compuestos antiprotozoarios: *quinacrina* y cloroquina, mepacrina
- Antiinflamatorios no esteroideos (incluidos *fenilbutazona*, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, ácido acetilsalicílico)
- Anticonvulsivos (*hidantoínas*, *carbamazepina*, fenacemida, felbamato)
- Metales pesados (*oro*, arsénico, bismuto, mercurio)
- Sulfonamidas: algunos antibióticos, fármacos antitiroideos (metimazol, metiltiouracilo, propiltiouracilo), fármacos antidiabéticos (tolbutamida, clorpropamida), inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida y metazolamida)
- Antihistamínicos (*cimetidina*, clorfeniramina)
- D-Penicilamina
- Estrógenos (en embarazo y en dosis altas en animales)

Compuestos con relación más tenue con la anemia aplásica:

- Otros antibióticos (estreptomicina, tetraciclina, meticilina, mebendazol, trimetoprim/sulfametoxazol, flucitosina)
- Sedantes y tranquilizantes (clorpromazina, proclorperazina, piperacetazina, clordiazepóxido, meprobamato, metiprilón)
- Alopurinol
- Metildopa
- Quinidina
- Litio
- Guanidina
- Perclorato de potasio
- Tiocianato
- Carbimazol

Nota: Los términos en *cursivas* tienen una relación consistente con la anemia aplásica.

Infecciones La insuficiencia medular posterior a hepatitis representa cerca del 5% de las causas en la mayor parte de las series. Por lo general, los pacientes son varones jóvenes que se recuperaron de un episodio de inflamación hepática uno o dos meses antes; la pancitopenia subsiguiente es muy grave. La hepatitis es seronegativa (no-A, no-B, no-C); los intentos minuciosos de laboratorio que incluyen la secuenciación profunda no han identificado un agente infectante. La insuficiencia hepática fulminante en la infancia también es consecutiva a la hepatitis seronegativa y la insuficiencia medular alcanza una tasa elevada en estos pacientes. Raras veces, la anemia aplásica sigue a la mononucleosis infecciosa. El parvovirus B19 no provoca casi nunca falla generalizada de la médula ósea. En la evolución de muchas infecciones por virus y bacterias se observa depresión leve y transitoria en el número de elementos figurados de la sangre.

Enfermedades inmunitarias La aplasia es una consecuencia importante y la causa inevitable de muerte en la *enfermedad de injerto contra hospedador* (GVHD, *graft-versus-host disease*) *relacionada con transfusión* que ocurre después de la infusión de productos sanguíneos no radiados a un individuo inmunodeprimido. La anemia aplásica tiene una marcada relación con el raro síndrome vascular del colágeno fascitis eosinofílica, caracterizada por la induración dolorosa de tejidos subcutáneos **(cap. 353)**. En ocasiones, la anemia aplásica se relaciona con el timoma y la hipoinmunoglobulinemia. La pancitopenia con hipoplasia medular también puede ocurrir en el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*).

Embarazo Aunque es muy raro, la anemia aplásica aparece y recurre durante el embarazo; se resuelve con el parto o el aborto, inducido o espontáneo.

Hemoglobinuria paroxística nocturna Se requiere una mutación adquirida en el gen *PIG-A* en una célula hematopoyética para que se desarrolle PNH, pero es probable que las mutaciones en *PIG-A* ocurran más a menudo en personas normales. Si la célula primordial mutante PIG-A prolifera, el resultado es una clona de progenie con deficiencia en proteínas superficiales de membrana celular vinculadas con glucosilfosfatidilinositol **(cap. 96)**. Las clonas pequeñas de células deficientes pueden detectarse mediante citometría de flujo sensible en la mitad o más de los pacientes con anemia aplásica al momento de la presentación. Los estudios funcionales de la médula ósea de pacientes con PNH, incluidos los que tienen predominio de manifestaciones hemolíticas, muestran evidencia de hematopoyesis defectuosa. Los pacientes con diagnóstico clínico inicial de PNH, en particular los jóvenes, pueden desarrollar más tarde aplasia medular franca y pancitopenia; los enfermos con diagnóstico inicial de anemia aplásica pueden sufrir PNH hemolítica años después de la recuperación de las cifras de células sanguíneas.

Trastornos constitucionales La anemia de Fanconi, un trastorno autosómico recesivo, se manifiesta en la forma de anomalías del desarrollo congénitas, pancitopenia progresiva y un mayor riesgo de neoplasias malignas. En la anemia de Fanconi, los cromosomas tienen una susceptibilidad peculiar a los agentes que forman enlaces cruzados en el DNA, la base para una prueba diagnóstica. Los pacientes con anemia de Fanconi casi siempre tienen talla baja, manchas café con leche y anomalías en los pulgares, radios y aparato genitourinario. Se han definido al menos 17 defectos genéticos diferentes (todos con un gen identificado, salvo uno); el tipo más frecuente, la anemia de Fanconi A, se debe a una mutación en *FANCA*. La mayoría de los productos génicos de la anemia de Fanconi forma un complejo proteínico que activa a FANCD2 mediante monoubiquitinación y participa en la respuesta celular al daño en el DNA, en especial a los enlaces cruzados entre las cadenas.

La disqueratosis congénita se caracteriza por la tríada de leucoplasia en mucosas, uñas distróficas, hiperpigmentación reticular, además del desarrollo de anemia aplásica en la infancia **(cap. 470)**. La disqueratosis se debe a mutaciones en genes del complejo para reparación del telómero, que actúa para mantener la longitud del telómero en las células que se replican: la variedad ligada al cromosoma X se debe a mutaciones en el gen *DKC1* (*disquerina*); el tipo autosómico dominante más inusual es efecto de

Biblioteca Médica Virtual

la mutación en *TERC*, que codifica una plantilla de RNA y *TERT*, que codifica la telomerasa, una transcriptasa inversa catalítica. También existen mutaciones en *TNF2*, un componente del complejo de la shelterina, una proteína que se une con el DNA telomérico.

El síndrome de Schwachman-Diamond se manifiesta a edad temprana con neutropenia, insuficiencia pancreática y malabsorción; la mayoría de los pacientes tiene mutaciones heterocigóticas compuestas en *SBDS* que pueden afectar la biogénesis ribosómica (como en la anemia de Diamond-Blackfan; véase más adelante) y la función del estroma medular.

Aunque estos síndromes constitucionales se presentan algunas veces en adultos, las mutaciones genéticas también son factores de riesgo para la falla de la médula ósea. En las telomeropatías reconocidas en fecha reciente **(cap. 470)**, las mutaciones en *TERT* y *TERC* tienen efectos sutiles en la función hematopoyética. Las manifestaciones típicas incluyen no sólo anemia aplásica grave, sino también moderada, que puede ser crónica y no progresiva, así como anemia macrocítica o trombocitopenia. Casi nunca existen alteraciones físicas, aunque el encanecimiento temprano es un indicio diagnóstico. El interrogatorio cuidadoso sobre los antecedentes familiares puede revelar fibrosis pulmonar y cirrosis hepática. La penetrancia variable significa que las mutaciones en *TERT* y *TERC* representan factores de riesgo para la insuficiencia medular, ya que los miembros de una familia con las mismas mutaciones pueden tener función hematológica normal o sólo alteraciones leves, pero con evidencia más sutil de insuficiencia hematopoyética (compensada).

FISIOPATOLOGÍA

La insuficiencia de la médula ósea se debe al daño grave al compartimiento de células hematopoyéticas. En la anemia aplásica resulta evidente el reemplazo de la médula ósea por grasa en la muestra de biopsia **(fig. 98-1)** y en la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la columna vertebral. Las células que portan el antígeno CD34, marcador de las células hematopoyéticas tempranas, están muy disminuidas y en los estudios funcionales se advierte la ausencia de células progenitoras comprometidas y primitivas. Las pruebas *in vitro* sugieren que la reserva de células madre se reduce a ≤1% de lo normal en la enfermedad grave al momento de la presentación.

Síndromes genéticos constitucionales Existe un defecto intrínseco en las células madre en las anemias aplásicas constitucionales: las células de los pacientes con anemia de Fanconi tienen daño cromosómico y sufren muerte con la exposición a ciertos agentes químicos. Los telómeros son cortos en algunos pacientes con anemia aplásica por mutaciones heterocigotas en genes del complejo reparador del telómero. Los telómeros también pueden acortarse por mecanismos fisiológicos en la insuficiencia medular adquirida por las demandas de la replicación sobre una reserva limitada de células madre.

Lesiones de origen químico y por fármacos Las lesiones físicas o químicas masivas, como las dosis altas de radiación y los compuestos químicos tóxicos producen daño extrínseco a la médula ósea. En el caso de la reacción idiosincrásica más frecuente a las dosis bajas de fármacos, se ha sugerido que un mecanismo probable es el metabolismo farmacológico alterado. Las vías metabólicas de muchos fármacos y compuestos químicos, sobre todo si son polares y poco hidrosolubles, incluyen degradación enzimática hasta compuestos electrófilos muy reactivos; estos intermediarios son tóxicos por su propensión a unirse con macromoléculas celulares. Por ejemplo, las hidroquinonas derivadas y las quinolonas inducen lesión hística inducida por benceno. La generación excesiva de intermediarios tóxicos o la incapacidad para eliminar dichos intermediarios pueden tener origen genético y sólo son evidentes ante la exposición a un fármaco específico; en la complejidad y especificidad de las vías intervienen múltiples *loci* de susceptibilidad, lo que puede explicar la rareza de las reacciones idiosincrásicas a los fármacos.

Lesión mediada por mecanismos inmunitarios La recuperación de la función medular en algunos pacientes preparados para trasplante de médula ósea con globulina antilinfocítica sugirió en un principio que la anemia aplásica podría tener mediación de mecanismos inmunitarios. De acuerdo con esta hipótesis, era frecuente la falla del trasplante medular simple de un gemelo singénico sin quimioterapia citotóxica de acondicionamiento, lo que también es un argumento *contra* la simple ausencia de células madre como causa y *en favor de* la presencia de un factor en el hospedador que produce la insuficiencia medular. Los datos de laboratorio apoyan una participación importante del sistema inmunitario en la anemia aplásica. La sangre y las células medulares de los pacientes pueden suprimir el crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas normales y la eliminación de los linfocitos T de la médula ósea con anemia aplásica mejora la formación de colonias *in vitro*. Se observa un aumento del número de las clonas de linfocitos T citotóxicos en pacientes con anemia aplásica, que casi siempre disminuye con el tratamiento inmunodepresor exitoso; participan las citocinas tipo 1; y el interferón γ (IFN-γ) induce la expresión de Fas en las células CD34, lo que produce la muerte celular por apoptosis. No se comprenden bien los fenómenos inmunitarios tempranos en la anemia aplásica, pero una respuesta oligoclonal de los linfocitos T implica un estímulo antigénico. La rareza de la anemia aplásica, a pesar de las exposiciones frecuentes (fármacos, hepatitis seronegativa), sugiere que las características de la respuesta inmunitaria determinadas por factores genéticos pueden convertir una respuesta fisiológica normal en un proceso autoinmunitario anormal que incluye polimorfismos en antígenos de histocompatibilidad, genes de citocinas y genes que regulan la polarización y la función efectora de los linfocitos T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Antecedentes La anemia aplásica puede aparecer de manera súbita o insidiosa. La hemorragia es el síntoma temprano más frecuente; existen proclividad a la equimosis días o semanas antes, gingivorragias, epistaxis, sangrado menstrual abundante y en ocasiones petequias. En la trombocitopenia es inusual la hemorragia masiva, pero el sangrado leve en el sistema nervioso central puede provocar hemorragia intracraneal o retiniana catastrófica. También son frecuentes los síntomas de anemia, entre ellos laxitud, debilidad, disnea y una sensación de golpeteo en los oídos. La infección es inusual como primera manifestación en la anemia aplásica (a diferencia de la agranulocitosis, en la que ocurren pronto la faringitis, infección anorrectal o septicemia franca). El malestar general y la pérdida ponderal deben señalar otras causas de pancitopenia. A menudo por me-

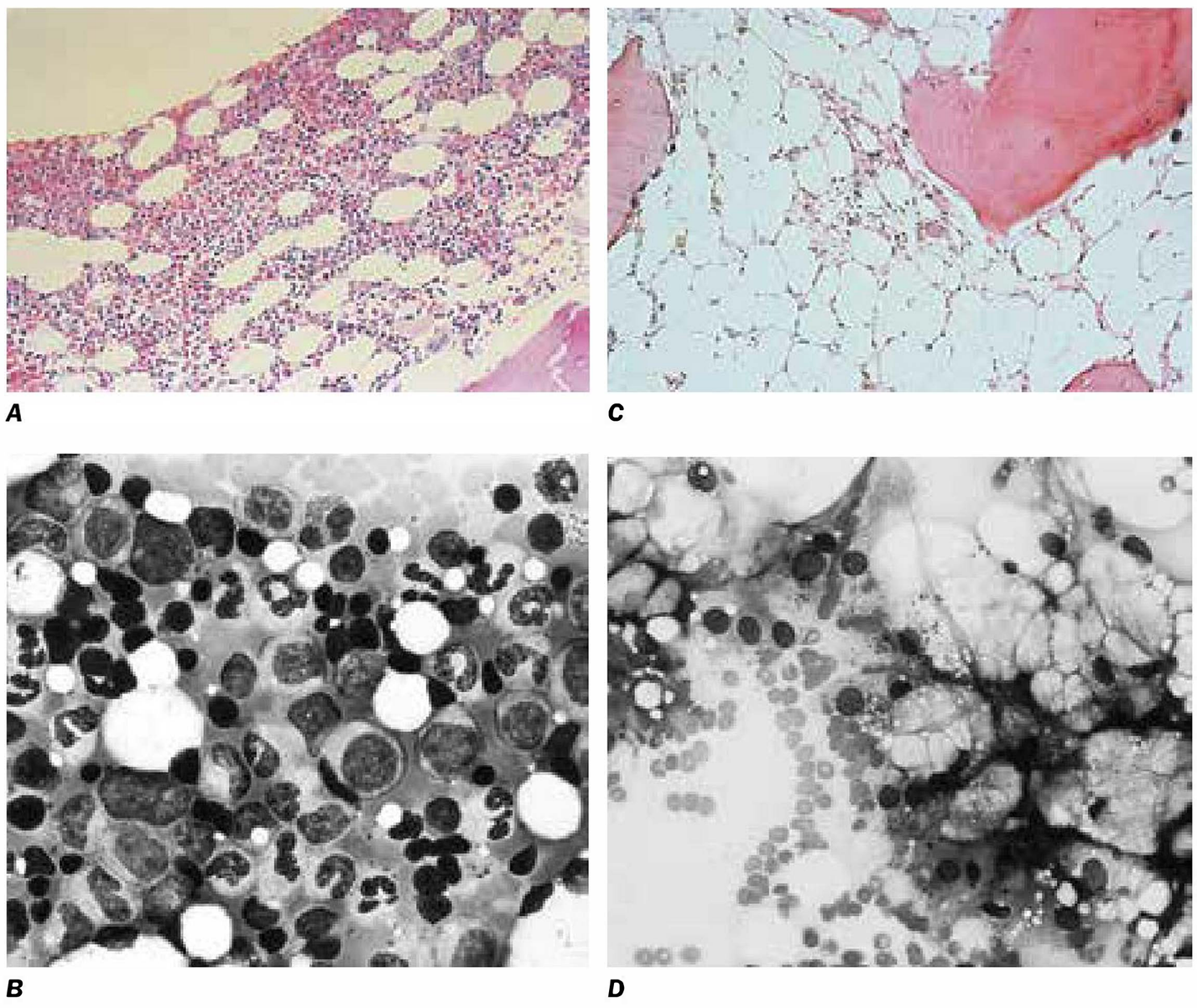


FIGURA 98-1 Médula ósea normal y aplásica. *A.* Biopsia de médula ósea normal. ***B.*** Frotis de aspirado medular normal. La médula normal tiene 30-70% de células y muestra una mezcla heterogénea de células mieloides, eritroides y linfoides. ***C.*** Biopsia en anemia aplásica. ***D.*** Frotis medular en la anemia aplásica. La médula muestra reemplazo de tejido hematopoyético por grasa y sólo se observan células estromales y linfoideas residuales.

Biblioteca Médica Virtual

dio del interrogatorio dirigido se puede identificar el consumo previo de fármacos, el contacto con sustancias químicas y la afectación por enfermedades virales previas. Los antecedentes familiares de hemopatías o anormalidades de la sangre, fibrosis pulmonar o hepática o de encanecimiento prematuro orientan hacia alguna telomeropatía; el antecedente familiar de infecciones y verrugas poco comunes señala la posibilidad de deficiencia de *GATA2*.

Exploración física Son típicas las petequias y equimosis y puede haber hemorragias retinianas. Muchas veces pueden posponerse los estudios pélvico y rectal, pero cuando se realizan exigen mucho cuidado para evitar cualquier traumatismo; a menudo se encuentran hemorragia por el orificio cervical y sangre en las heces. Es frecuente la palidez de piel y mucosas. Es inusual la infección como forma de presentación, pero puede ocurrir si el paciente ha mostrado síntomas durante varias semanas. La linfadenopatía y la esplenomegalia son muy atípicas en la anemia aplásica. Las manchas café con leche y la talla baja sugieren anemia de Fanconi; las uñas peculiares y la leucoplaquia indican disqueratosis congénita; el encanecimiento temprano (y el uso de tintes para ocultarlo) sugieren un defecto de la telomerasa.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Sanguíneos El frotis muestra eritrocitos grandes y escasez de plaquetas y granulocitos. A menudo aumenta el volumen globular medio (MCV, *mean corpuscular volume*). Los reticulocitos están disminuidos o ausentes y la cifra de linfocitos puede ser normal o baja. La presencia de formas mieloides inmaduras sugiere leucemia o MDS; los eritrocitos nucleados indican fibrosis medular o invasión tumoral; las plaquetas anormales son indicativas de destrucción periférica o MDS.

Médula ósea La médula ósea casi siempre es fácil de aspirar, pero en el frotis se ve diluida; al extraer la muestra de biopsia adiposa se observa pálida; por otra parte, una "aspiración seca" indica fibrosis o mieloftisis. En la aplasia grave, en la extensión de la muestra obtenida por aspiración se detectan únicamente eritrocitos, linfocitos residuales y células de estroma; en el estudio histopatológico (biopsia) la muestra debe tener más de 1 cm de longitud, es mucho mejor para conocer la celularidad e indica principalmente grasa debajo del microscopio y las células hematopoyéticas ocupan <25% del espacio medular; en ocasiones, todo lo que se observa en el estudio de biopsia es grasa. La correlación entre la celularidad de la médula ósea y la gravedad de la enfermedad es imperfecta; los pacientes con enfermedad moderada, según las biometrías hemáticas, pueden tener biopsias "vacías" de la cresta iliaca, mientras que los "puntos calientes" de la hematopoyesis pueden verse en casos graves. Las células hematopoyéticas residuales deben tener morfología normal, salvo por una ligera eritropoyesis megaloblástica; los megacariocitos siempre están más disminuidos, las más de las veces ausentes. Los granulomas pueden indicar una causa infecciosa para la insuficiencia medular.

Estudios auxiliares Deben realizarse estudios de rotura cromosómica en sangre periférica con diepoxibutano o mitomicina C en niños y adultos jóvenes para descartar la anemia de Fanconi. La longitud muy corta de los telómeros es muy indicativa de una mutación en la telomerasa o la shelterina, la cual puede determinarse mediante estudios familiares y secuenciación de nucleótidos. Los análisis cromosómicos de las células medulares a menudo son reveladores en el MDS y en la anemia aplásica típica deben ser negativos. La citometría de flujo es una prueba diagnóstica sensitiva para PNH. Las pruebas serológicas pueden mostrar evidencia de infección viral, por ejemplo, por los virus de Epstein-Barr o VIH. La anemia aplásica posterior a hepatitis es seronegativa. En ocasiones, la MRI ayuda a valorar el contenido de grasa en las vértebras para distinguir la aplasia del MDS.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anemia aplásica casi siempre es sencillo y se basa en la combinación de pancitopenia y médula ósea adiposa. La anemia aplásica es una enfermedad de jóvenes y debe ser el principal diagnóstico a considerar en el adolescente o adulto joven con pancitopenia. Cuando ésta es secundaria, el diagnóstico primario casi siempre es evidente en el interrogatorio o la exploración física: bazo masivo de la cirrosis alcohólica; antecedente de cáncer metastásico o SLE; tuberculosis miliar en la radiografía torácica (cuadro 98-1).

Puede haber dificultades diagnósticas en las formas atípicas de presentación y entre las enfermedades hematológicas relacionadas. Algunos sujetos con hipocelularidad medular sólo muestran descenso en uno o dos de los tres linajes sanguíneos, con progresión posterior a la pancitopenia. El diagnóstico diferencial más importante es el que se hace entre la anemia aplásica adquirida y la constitucional y entre la anemia aplásica y MDS. La médula ósea en la anemia aplásica constitucional es prácticamente idéntica en su morfología, a la del material aspirado que se obtiene en la enfermedad adquirida (una excepción sería la deficiencia de *GATA2* que tiene una atipia megacariocítica característica). El diagnóstico lo sugieren los antecedentes familiares, biometrías sanguíneas anormales desde la infancia o la presencia de alteraciones físicas relacionadas. Muchos laboratorios actualmente practican la secuenciación genómica de un conjunto de genes etiológicos de línea germinativa y ello permite el diagnóstico preciso. La anemia aplásica puede ser difícil de distinguir de la variedad hipocelular del MDS: los elementos que favorecen el diagnóstico de MDS incluyen los trastornos morfológicos, en particular de los megacariocitos y las células precursoras mieloides y las anomalías citogenéticas típicas. Es posible detectar las mutaciones somáticas con los métodos genómicos de detección sistemática de genes que muestran mutación recurrente en MDS, leucemia amieloide aguda (AML) y neoplasias mieloproliferativas (véase adelante).

PRONÓSTICO

La evolución natural de la anemia aplásica grave es el deterioro rápido y la muerte. Por lo regular, la administración de transfusiones eritrocíticas primero y de plaquetas más tarde, junto con antibióticos efectivos, proporcionaba cierto beneficio, pero pocos pacientes tienen recuperación espontánea. El principal determinante pronóstico es la biometría hemática. La enfermedad grave se define por la presencia de dos de tres parámetros: recuento absoluto de neutrófilos <500/μL, recuento plaquetario <20 000/μL y recuento corregido de reticulocitos <1% (o cifra absoluta de reticulocitos <60 000/μL). En la era de los tratamientos inmunodepresores efectivos, las cifras absolutas de reticulocitos (>25 000/μL) y linfocitos (>1 000/μL) pueden ser mejores predictores de la respuesta terapéutica y del resultado a largo plazo.

TRATAMIENTO

Anemia aplásica

La anemia aplásica adquirida grave puede curarse con el reemplazo de las células hematopoyéticas ausentes (y el sistema inmunitario) mediante el trasplante de células madre o bien aminorarse con la depresión del sistema inmunitario para posibilitar la recuperación de la función medular residual. Los glucocorticoides carecen de valor como tratamiento primario. Deben eliminarse las exposiciones a fármacos o químicos sospechosos; sin embargo, la recuperación espontánea del descenso grave de los recuentos celulares es rara y no se recomienda esperar para iniciar el tratamiento, a menos que el decremento sea menor.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Es el mejor tratamiento para el paciente joven con un hermano donador del todo histocompatible **(cap. 110)**. Debe solicitarse la tipificación del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leucocyte antigen*) en cuanto se confirme el diagnóstico de anemia aplásica en un niño o adulto joven. En los prospectos para trasplante debe evitarse la transfusión sanguínea de familiares para prevenir la sensibilización a los antígenos de histocompatibilidad, pero es probable que el uso limitado de hemoderivados no afecte demasiado el resultado. Con el trasplante alógeno de hermanos compatibles, las tasas de supervivencia entre los niños se aproximan a 90%. La morbilidad y mortalidad son mayores en los adultos por el riesgo más alto de GVHD crónica e infecciones graves.

La mayoría de los pacientes carece de un hermano donador adecuado. En ocasiones puede encontrarse a un familiar con compatibilidad fenotípica absoluta y también es útil. Es mucho mayor la disponibilidad de otros donadores, ya sean voluntarios no relacionados, pero compatibles o familiares cercanos, pero sin compatibilidad absoluta. La concordancia de alta resolución con el HLA, los regímenes de acondicionamiento más efectivos y la profilaxis de la GVHD han mejorado las tasas de supervivencia en pacientes a los que se realiza trasplante de un donador alternativo. La supervivencia es equivalente entre donantes compatibles no emparentados y hermanos corrientes, aunque las cifras de complicaciones (principalmente enfermedad de injerto contra hospedador e infecciones) son mayores en los donantes no emparentados. La sangre del cordón umbilical puede ser la fuente de blastos especialmente para niños. Ha tenido aceptación cada vez mayor el trasplante de un donante familiar haploidéntico de HLA: en este caso siempre se dispone inmediatamente del donante y al parecer la ciclo-

Biblioteca Médica Virtual

fosfamida después del trasplante es eficaz para evitar la enfermedad de injerto contra hospedador. Los protocolos de trasplante en caso de insuficiencia medular no incluyen radiación para evitar la aparición tardía de cáncer.

INMUNODEPRESIÓN

El régimen estándar de globulina antitimocito (ATG, *antithymocyteglobulin*) combinada con ciclosporina logra la recuperación hematológica (independencia de transfusión y un recuento leucocítico suficiente para evitar la infección) en 60-70% de los pacientes. Los niños tienen una evolución favorable, pero los adultos sufren a menudo complicaciones por la morbilidad concomitante. Una respuesta hematológica sólida temprana se relaciona con la supervivencia de largo plazo. Por lo general, la mejoría de la cifra de granulocitos se observa luego de dos meses de tratamiento. La mayoría de los pacientes recuperados conserva cierta depresión en la biometría hemática, el MCV se mantiene elevado y la celularidad de la médula ósea se normaliza con mucha lentitud, si acaso. Es frecuente la recaída (pancitopenia recurrente), muchas veces después de la suspensión de la ciclosporina; casi todos los pacientes responden al reinicio de los inmunodepresores, pero algunos sujetos con respuesta se vuelven dependientes de la administración continua de ciclosporina. En ~15% de los pacientes tratados, surge MDS con la morfología medular típica, pero más a menudo con anormalidades citogenéticas, aunque no siempre se vincula con la reaparición de la pancitopenia y algunos pacientes terminan por mostrar leucemia. Por lo regular puede establecerse el diagnóstico de laboratorio de PNH mediante citometría de flujo al momento de la identificación de la anemia aplásica; es probable que las personas que se recuperan tengan hemólisis franca si la clona de PNH se expande. Cuando hay un cambio desfavorable en los recuentos celulares es preciso realizar estudios de médula ósea.

La ATG equina se administra en goteo intravenoso en lapsos de 4 días; ATG de conejo es más eficaz, tal vez porque disminuye el número de linfocitos T reguladores en los pacientes. A menudo se desarrolla enfermedad del suero, un trastorno semejante a la gripe con una dermatosis característica y artralgia, alrededor de 10 días después de iniciar el tratamiento. Se administra metilprednisolona con ATG para atenuar las consecuencias inmunitarias de la adiministración de proteína heteróloga (la administración excesiva o prolongada de glucocorticoides se relaciona con necrosis articular avascular). La ciclosporina se administra VO en dosis inicial alta, con ajuste ulterior acorde con la concentración sanguínea. Los efectos colaterales más importantes son nefrotoxicidad, hipertensión y convulsiones.

La mayoría de los pacientes con anemia aplásica carece de un donador de médula adecuado y el tratamiento de elección es la inmunodepresión. La supervivencia general es equivalente al trasplante e inmunodepresión. Sin embargo, el trasplante exitoso cura la insuficiencia medular, en tanto los pacientes que recuperan las cifras celulares sanguíneas adecuadas con la inmunodepresión conservan el riesgo de recaída y evolución maligna. Debido a los excelentes resultados en niños y adultos jóvenes, si se cuenta con un hermano donador adecuado, debe efectuarse el trasplante alógeno. La edad más avanzada y la gravedad de la neutropenia son los principales factores a considerar para decidir entre el trasplante y la inmunodepresión en adultos con un familiar donador compatible: los pacientes de mayor edad evolucionan mejor con ATG y ciclosporina, en tanto que es preferible el trasplante si la granulocitopenia es profunda.

ELTROMBOPAG

Los factores de crecimiento hematopoyéticos (HGF; *hematopoyetic growth factor)* como la eritropoyetina (EPO) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF; *granulocyte colony-stimulating factor)* no son eficaces en la anemia aplásica, posiblemente porque son muy grandes los niveles endógenos en sangre de los pacientes. La trombopoyetina circulante también muestra un mayor nivel, pero se ha observado una actividad similar a trombopoyetina y en la actualidad en Estados Unidos se ha aprobado el uso de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica resistente al tratamiento. Las respuestas intensas de tres líneas celulares sugieren actividad en la células madre. El trombopag se sumó a la inmunodepresión de primera línea junto con ATG equino, que incrementa extraordinariamente las cifras de respuesta global y completa.

Los resultados después del trasplante de células madre y de inmunodepresión han mejorado con el tiempo y han complicado la generación de algoritmos por consenso. Habrá que plantear el trasplante a niños con hermanos histocompatibles, pero algunos especialistas han recomendado trasplantes "directos" obtenidos de donantes no emparentados con compatibilidad muy grande. También se ha ampliado el uso de trasplantes a ancianos que incluyen donantes no emparentados compatibles y otros donadores haploidénticos. Por lo contrario, la inmunodepresión combinada con estimulación a base de células madre puede ocasionar respuestas en cuestión de meses prácticamente en todos los pacientes y se puede emprender en la fecha del diagnóstico. Incluso pacientes a los que se han administrado transfusiones abundantes, que están infectados y en quienes ha sido ineficaz la inmunodepresión pueden ser "salvados" más adelante por un trasplante de células madre.

ANDRÓGENOS

La eficacia de los andrógenos no se ha verificado en estudios con grupo testigo, pero algunos pacientes responden e incluso muestran dependencia hematológica del tratamiento continuo. Las hormonas sexuales incrementan la actividad del gen de la telomerasa *in vitro*, lo cual quizá sea también el mecanismo de acción por el que mejoran la función medular. En el caso de pacientes con enfermedad moderada, en particular si existe un defecto génico telomérico, por medio un lapso de prueba de 3-4 meses es posible mejorar el recuento de todos los elementos de la sangre **(cap. 470)**.

ATENCIÓN DE SOSTÉN

Es necesaria la atención médica meticulosa para que el paciente sobreviva y se beneficie del tratamiento definitivo o bien para que en caso de falla terapéutica pueda mantener una existencia razonable con la pancitopenia. Lo primero y más importante, debe tratarse de manera intensiva la infección en presencia de neutropenia grave mediante la institución temprana de antibióticos de amplio espectro parenterales. El tratamiento es empírico y no debe esperar los resultados del cultivo, aunque es preciso buscar focos infecciosos específicos como abscesos bucofaríngeos o anorrectales, neumonía, sinusitis y tiflitis (colitis necrosante) mediante la exploración física y estudios radiográficos. Cuando hay catéteres plásticos permanentes contaminados, debe agregarse vancomicina. La fiebre persistente o recurrente implica una enfermedad micótica: son frecuentes *Candida* y *Aspergillus*, sobre todo después de varios ciclos de antibacterianos. Una razón importante para el pronóstico mejorado en la anemia aplásica ha sido el desarrollo de mejores fármacos antimicóticos y la institución oportuna de tales tratamientos cuando se sospecha infección. Las transfusiones de granulocitos con sangre periférica movilizada con G-CSF pueden ser efectivas como tratamiento de las infecciones abrumadoras o resistentes. El lavado manual, el mejor método individual para prevenir la diseminación de infecciones, todavía es una práctica que a menudo se omite. Los antibióticos no absorbibles para descontaminación intestinal son mal tolerados y carecen de utilidad comprobada y el aislamiento inverso no reduce la mortalidad por infecciones.

La transfusión puede mantener las cifras de plaquetas y eritrocitos. La aloinmunización siempre había limitado la utilidad de las transfusiones plaquetarias y ahora se ha reducido al mínimo con varias medidas, como el uso de un solo donador para atenuar la exposición y métodos físicos o químicos para disminuir los leucocitos en el producto; las plaquetas con HLA compatible son a menudo efectivas en pacientes resistentes a los hemoderivados de donadores aleatorios. No se ha demostrado que los inhibidores de la fibrinólisis, como el ácido aminocaproico, reduzcan la hemorragia a través de las mucosas; el uso de dosis bajas de glucocorticoides para inducir la "estabilidad vascular" no está comprobado y no se recomienda. El objetivo con las transfusiones de plaquetas con fin profiláctico es conservar el número de ellas >10 000 células/μL (la hemorragia capilar desde el intestino aumenta aceleradamente si los recuentos son <5 000 células/μL). La menstruación debe suprimirse con estrógenos orales o antagonistas de la hormona foliculoestimulante/hormona luteinizante por vía nasal. Es importante interrumpir el uso de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos en presencia de trombocitopenia.

Deben transfundirse eritrocitos para mantener un grado de actividad normal, casi siempre con un valor de hemoglobina de 70 g/L (90 g/L si hay enfermedad cardiaca o pulmonar subyacente); un régimen de dos unidades cada dos semanas repone las pérdidas normales en un paciente sin médula ósea funcional. En la anemia crónica deben agregarse los compuestos quelantes del hierro deferoxamina y deferasirox después de unas 50 transfusiones para evitar la hemocromatosis secundaria.

Biblioteca Médica Virtual

APLASIA ERITROCÍTICA PURA

Existen otras formas más restringidas de insuficiencia medular en las que sólo se afecta un tipo de células circulantes y la médula ósea muestra la ausencia o disminución correspondiente en la cantidad de células precursoras específicas: la anemia no regenerativa como en la PRCA (véase más adelante), la trombocitopenia con amegacariocitosis **(cap. 111)** y la neutropenia sin células mieloides medulares en la agranulocitosis **(cap. 60)**. En general y a diferencia de la anemia aplásica y MDS, los linajes celulares no afectados se ven cuantitativa y cualitativamente normales. La agranulocitosis, el más frecuente de estos síndromes, casi siempre es una complicación del uso de fármacos (con compuestos similares a los relacionados con la anemia aplásica), ya sea por un mecanismo de toxicidad química directa o por destrucción inmunitaria. La agranulocitosis tiene una incidencia similar a la de la anemia aplásica, pero es muy frecuente en ancianos y mujeres. El síndrome debe resolverse cuando se suspende la exposición, aunque la neutropenia se acompaña de mortalidad significativa en los ancianos y que a menudo no se encontraban sanos antes. Tanto la aplasia pura de leucocitos (agranulocitosis sin exposición farmacológica) como la trombocitopenia amegacariocítica son en extremo raras y, como la PRCA, parecen ser resultado de anticuerpos destructores o linfocitos y pueden responder al tratamiento inmunodepresor. En todos los síndromes con falla de un solo linaje celular es inusual la progresión a la pancitopenia o la leucemia.

DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La PRCA se caracteriza por anemia, reticulocitopenia y disminución marcada o ausencia de células precursoras eritroides en la médula ósea. La clasificación de la PRCA se muestra en el **cuadro 98-4**. En los adultos, la PRCA es adquirida. Existe un síndrome idéntico constitucional: la anemia de Diamond-Blackfan o PRCA congénita que se diagnostica al nacer o en la infancia temprana y a menudo responde a los glucocorticoides; la causa son las mutaciones en los genes de la proteína ribosómica. Existe falla eritrocítica temporal en la crisis aplásica transitoria de las anemias hemolíticas secundarias a infección aguda por parvovirus **(cap. 192)** y la eritroblastopenia transitoria de la infancia, que ocurre en niños normales.

CUADRO 98-4 Clasificación de la aplasia eritrocítica pura

- Autolimitada
  - Eritroblastopenia transitoria de la infancia
  - Crisis hemolítica aplásica transitoria (infección aguda por parvovirus B19)
- Aplasia eritrocítica fetal
  - Hidropesía fetal no inmunitaria (infección intrauterina por parvovirus B19)
- Aplasia eritrocítica pura hereditaria
  - Aplasia eritrocítica pura congénita (anemia de Diamond-Blackfan)
- Aplasia eritrocítica pura adquirida
  - Cáncer
    - Timoma
    - Neoplasias malignas linfoideas (y más rara vez otras enfermedades hematológicas)
    - Paraneoplásica a tumores sólidos
  - Trastornos del tejido conjuntivo con trastornos inmunitarios
    - Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide
    - Insuficiencia glandular endocrina múltiple
  - Virus
    - Parvovirus B19 persistente, hepatitis, virus de leucemia de linfocitos T adultos, virus de Epstein-Barr
  - Embarazo
  - Fármacos
    - En particular difenilhidantoinato, azatioprina, cloranfenicol, procainamida, isoniazida
  - Anticuerpos contra eritropoyetina
  - Idiopática

RELACIONES CLÍNICAS Y ETIOLOGÍA

La PRCA tiene relaciones importantes con enfermedades del sistema inmunitario. En una pequeña minoría de casos existe un timoma. Es más frecuente que la aplasia eritrocítica sea la manifestación principal de la linfocitosis granular grande o complicación de la leucemia linfocítica crónica. Algunos pacientes tienen hipogammaglobulinemia. Rara vez (en comparación con la agranulocitosis), la PRCA puede ser resultado de una reacción farmacológica idiosincrásica. En ocasiones, la administración subcutánea de eritropoyetina (EPO) produce PRCA por mediación de anticuerpos neutralizantes.

Con frecuencia existen anticuerpos contra precursores eritrocíticos en la sangre, pero es probable que la inhibición de los linfocitos T sea el mecanismo inmunitario más frecuente. En algunos casos individuales muy bien estudiados ya se demostró que la actividad de los linfocitos citotóxicos está limitada por el *locus* de histocompatibilidad o es específica de células infectadas por el virus I de leucemia/linfoma de células T, así como la actividad de linfocitos citolíticos naturales inhibidores de la eritropoyesis.

INFECCIÓN PERSISTENTE POR PARVOVIRUS B19

La infección crónica por parvovirus es una causa relevante y tratable de PRCA. Este virus frecuente provoca un exantema benigno de la infancia (quinta enfermedad) y un síndrome de poliartralgia y artritis en adultos. En pacientes con hemólisis subyacente (o cualquier trastorno que aumente la demanda de producción de eritrocitos), la infección por parvovirus puede producir una crisis aplásica transitoria y una agravación súbita, aunque transitoria, de la anemia debido a la eritropoyesis fallida. En personas normales, la infección aguda se resuelve con la síntesis de anticuerpos que neutralizan el virus pero, en presencia de inmunodeficiencia congénita, adquirida o yatrógena, persiste la infección viral. La médula ósea muestra aplasia eritrocítica y presencia de pronormoblastos gigantes **(fig. 98-2)**, que es el signo citopá-

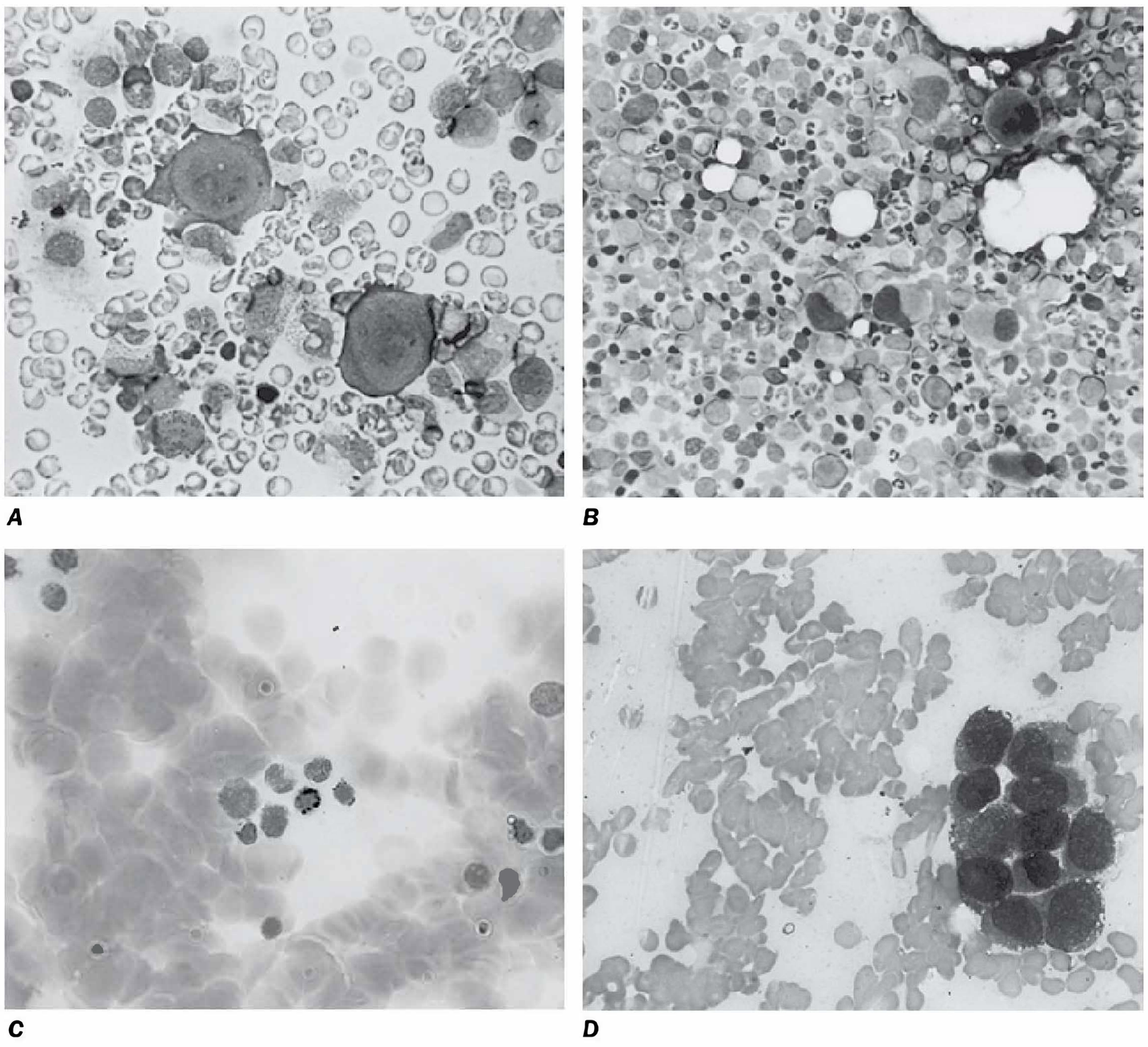


FIGURA 98-2 Células patognomónicas en los síndromes de insuficiencia medular. *A.* Pronormoblasto gigante, el efecto citopático de la infección por parvovirus B19 de las células progenitoras eritroides. ***B.*** Megacariocito uninuclear y precursores eritroides microblásticos típicos del síndrome de 5q-mielodisplasia. ***C.*** Sideroblasto anular que muestra gránulos de hierro perinucleares. ***D.*** Células tumorales presentes en una preparación por contacto preparada con la biopsia medular de un paciente con carcinoma metastásico.

Biblioteca Médica Virtual

tico de la infección por parvovirus B19. El tropismo viral por las células progenitoras eritroides humanas se debe al uso de antígeno P eritrocítico como receptor celular para ingresar. La citotoxicidad directa del virus ocasiona anemia si las demandas de producción eritrocítica son altas; en individuos normales sanos, la cesación temporal de la producción eritrocítica no es evidente en la clínica y los síntomas cutáneos y articulares están mediados por depósito de complejos inmunitarios.

TRATAMIENTO

Aplasia eritrocítica pura

El interrogatorio, la exploración física y las pruebas de laboratorio habituales pueden descubrir alguna enfermedad subyacente o la exposición a un fármaco. Debe buscarse un timoma en imágenes radiográficas; está indicada la extirpación del tumor, pero la anemia no siempre mejora con esto. Para el diagnóstico de la infección por parvovirus es preciso detectar secuencias de DNA viral en la sangre (a menudo están ausentes los anticuerpos IgG e IgM). La presencia de colonias eritroides se considera pronóstica de respuesta al tratamiento inmunodepresor en la PRCA idiopática.

La aplasia de eritrocitos posibilita la supervivencia prolongada con el tratamiento de sostén: una combinación de transfusiones de eritrocitos y quelación del hierro. En caso de infección persistente por parvovirus B19, casi todos los pacientes responden a la inmunoglobulina intravenosa. La mayoría de los pacientes de PRCA idiopático reacciona de manera favorable a la inmunodepresión: son eficaces los glucocorticoides, ciclosporina, ATG, azatioprina y ciclofosfamida.

MIELODISPLASIA

DEFINICIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (MDS) son un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos caracterizados en general por 1) citopenias por insuficiencia medular y 2) un riesgo elevado de desarrollar leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*). La anemia, muchas veces con trombocitopenia y neutropenia, se acompaña de rasgos dismórficos (apariencia anormal) y ausencia de células en la médula ósea, evidencia de producción inefectiva de células sanguíneas. En pacientes con MDS de "bajo riesgo", la insuficiencia medular domina la evolución clínica. En otros individuos existen mieloblastos al momento del diagnóstico, los cromosomas son anormales y el "riesgo alto" se debe a la progresión leucémica. El MDS puede ser letal por las complicaciones de la pancitopenia y la incurabilidad de la leucemia, pero un alto porcentaje de pacientes muere por la morbilidad concurrente, las enfermedades típicas de una población geriátrica. En 1983, el *French-American-British Cooperative Group* desarrolló por primera vez una nosología con utilidad clínica de estos trastornos a menudo confusos. Se definieron cinco entidades: anemia resistente al tratamiento (RA, *refractory anemia*), anemia resistente al tratamiento con sideroblastos anulares (RARS, *refractory anemia with ringed sideroblasts*), anemia resistente al tratamiento con exceso de blastocitos (RAEB, *refractory anemia with excess blasts*), anemia resistente al tratamiento con exceso de blastocitos en transformación (RAEB-t) y leucemia mielomonocítica crónica (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*). La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2002) reconoció que la distinción entre RAEB-t y AML es arbitraria y las agrupa juntas como leucemia aguda y que la CMML evoluciona como una enfermedad mieloproliferativa. La clasificación actual de la OMS de 2016 es compleja **(cuadro 98-5)**: el porcentaje de blastos sigue siendo un elemento crítico para definir las categorías de MDS; en la actualidad se consideran como MDS a las leucemias predominantemente eritroides; se reafirma la definición de las anormalidades citogenéticas y en la actualidad una sola mutación somática, en *SF3B1,* es el signo de las anemias sideroblásticas. Adquirirá importancia cada vez mayor la identificación de genes somáticos mutados y su correlación con los resultados clínicos, para definir la clasificación, el pronóstico y el tratamiento específico.

El diagnóstico de MDS puede ser difícil porque algunas veces es necesario distinguir las características clínicas y patológicas y para la clasificación diagnóstica precisa se requiere a un hemopatólogo conocedor del esquema de clasificación más reciente. Por desgracia, es poca la concordancia entre los patólogos en cuanto a características morfológicas y clasificación; los cambios en la imagen de los megacariocitos son más fiables que la desaparición de gránulos en los precursores neutrófilos o diseritropoyesis. Aún más, en sujetos normales se observan cambios displásicos y a veces se detectan junto con hipovitaminosis y como efectos de fármacos. Las pruebas genómicas han adquirido carácter casi sistemático y son difíciles de interpretar, como ocurre en el caso de diferencias entre mutaciones somáticas y de línea germinativa, las mutaciones patógenas en comparación con las de importancia desconocida (la hematopoyesis clonal aumenta en frecuencia con el paso del tiempo y abarca cambios genéticos que pueden ser asintomáticos en clínica o conllevar un mayor riesgo de cánceres de la sangre) y el tamaño y los cambios de la clona se modifican con el paso del tiempo. Es importante que el internista y el médico general estén familiarizados con el MDS para acelerar la referencia al hematólogo, ya que ahora existen muchos tratamientos nuevos para mejorar la función

CUADRO 98-5 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los síndromes/neoplasias mielodisplásicos

NOMBRE	SIDEROBLASTOS ANULARES	MIELOBLASTOS	CARIOTIPO
MDS con displasia de una sola línea (MDS-SLD)	<15% (<5%)[a]	BM <5%, PB <1%, no hay cilindros de Auer	Cualquiera, salvo que cumpla con los criterios de MDS con del(5q) aislada
MDS con displasia de múltiples líneas (MDS-MLD)	<15% (<5%)[a]	BM< 5%, PB <1% Sin cilindros de Auer	Cualquiera, salvo que cumpla con los criterios de MDS, con del(5q) aislada
MDS con sideroblastos anulares (MDS-RS)			
MDS-RS con displasia de una sola línea (MDS-RS-SLD)	≥15% / ≥5%[a]	BM <5%, PB< 1% Sin cilindros de Auer	Cualquiera, salvo que cumpla todos los criterios de MDS con del(5q) aislada
MDS-RS con displasia de múltiples líneas (MDS-RS-MLD)	≥15% / ≥5%[a]	BM<5% ,PB <1% Sin cilindros de Auer	Cualquiera salvo que cumpla todos los criterios de MDS con del(5q) aislada
MDS con del(5q) aislada	Ninguna o cualquiera	BM <5%, PB < 1% Sin cilindros de Auer	del (5q) sola o con una anormalidad adicional excepto −7 o del(7q)
MDS con exceso de blastos (MDS-EB)			
MDS-EB-1	Ninguna o cualquiera	BM 5-9% o PB 2-4%, sin cilindros de Auer	Cualquiera
MDS-EB-2	Ninguna o cualquiera	BM 10-19% o PB 5-19% o cilindros de Auer	Cualquiera
MDS, inclasificable (MDS-U)			
• Con 1% de blastos en sangre	Ninguna o cualquiera	BM <5%, PB=1%, sin cilindros de Auer	Cualquiera
• Con displasia de una sola línea y pancitopenia	Ninguna o cualquiera	BM <5%, PB=1%, sin cilindros de Auer	Cualquiera
• Con base en la definición de anormalidad citogenética	15%	BM <5%, PB=1%, sin cilindros de Auer	Anormalidad definitoria de MDS
MDS, inclasificable (MDS-U)			
• Con 1% de blastos sanguíneos	Ninguna o cualquiera	BM <5%, PB=1%, sin cilindros de Auer	Cualquiera
• Con displasia de una sola línea y pancitopenia	Ninguna o cualquiera	BM <5%, PB=1%, sin cilindros de Auer	Cualquiera
• Basada en la definición de la anormalidad citogenética	15%	BM <5%, PB=1%, sin cilindros de Auer	Anormalidad definitoria de MDS
Citopenia resistente al tratamiento de la niñez	Ninguna	BM <5%, PB <2%	Cualquiera

[a] Si está presente la mutación *IfSF3B1*.

Biblioteca Médica Virtual

hematopoyética y el uso prudente de la atención de apoyo puede mejorar la calidad de vida del enfermo.

EPIDEMIOLOGÍA

El MDS es una enfermedad de ancianos; la edad media de inicio es >70 años. Existe un ligero predominio en varones. El MDS es una forma relativamente frecuente de insuficiencia medular, con tasas de incidencia publicadas de 35 a >100 por millón de personas de la población general y 120 a >500 por millón en los ancianos. Las tasas de incidencia en Estados Unidos varían de 30 000-400 000 casos nuevos cada año y una prevalencia de 60 000-120 000 en la población. El MDS es poco frecuente en niños y en ellos a menudo se detecta una base genética. El MDS secundario o relacionado con tratamiento no está relacionado con la edad. Las tasas de MDS han aumentado con el tiempo debido a que mejoró la identificación del síndrome por parte de los médicos y al envejecimiento de la población.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El MDS se relaciona con exposiciones ambientales, por ejemplo, a radiación y benceno; otros factores de riesgo publicados son inconsistentes. El MDS secundario es un efecto tóxico tardío del tratamiento oncológico, casi siempre una combinación de radiación y compuestos alquilantes radiomiméticos, como busulfán, nitrosourea o procarbazina (con un periodo de latencia de cinco a siete años) o con inhibidores de la topoisomerasa del DNA (latencia de dos años). La anemia aplásica adquirida, la de Fanconi y otros cuadros de insuficiencia medular constitucional evolucionan hasta llegar a MDS; en ocasiones, se advierte que el MDS de adultos proviene de mutaciones de la línea germinativa *GATA2, RUNX1* o de gen de reparación del telómero. El paciente típico con MDS no tiene un antecedente de exposición ambiental sugestivo ni una enfermedad hematológica precedente. El MDS es una enfermedad de la vejez e indica daño intrínseco y ambiental acumulativo de las células medulares.

El MDS es un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas caracterizado por proliferación y diferenciación celulares alteradas, lo que causa citopenias y riesgo de progresión a la leucemia. Se han referido inestabilidad cromosómica y genética y es probable que ambas estén relacionadas con el envejecimiento. Existen alteraciones citogenéticas en casi la mitad de los pacientes y algunas de las mismas lesiones específicas se observan también en la leucemia franca; la aneuploidia (pérdida o ganancia de cromosomas) es más frecuente que las translocaciones. La erosión acelerada de los telómeros puede desestabilizar al genoma en la insuficiencia medular y predispone a la generación de lesiones cromosómicas. Las alteraciones citogenéticas no son aleatorias (pérdida de todo o parte de los cromosomas 5, 7 y 20, trisomía 8) y pueden relacionarse con la causa (11q23 después del uso de inhibidores de la topoisomerasa II). El tipo y número de anomalías citogenéticas tienen una notoria relación con la probabilidad de transformación leucémica y supervivencia.

La genómica ha dilucidado la función de las mutaciones puntuales en la fisiopatología del MDS. Se han identificado mutaciones somáticas recurrentes, adquiridas en las células medulares anormales y ausentes en la línea germinal, en casi 100 genes. Muchos de los mismos genes también tienen mutaciones en la AML sin MDS, mientras que otros son subtipos distintivos en subtipos de MDS. Un ejemplo sobresaliente de esto último es el descubrimiento de mutaciones en genes de los mecanismos de corte y empalme del RNA, en particular *SF3B1*, que tiene una relación marcada con la anemia sideroblástica. Algunas mutaciones se relacionan con el pronóstico: defectos en el empalmosoma con resultado favorable y mutaciones en *EZH2*, *TP53*, *RUNX1* y *ASXL1* con mal pronóstico. Las mutaciones y las alteraciones citogenéticas no son independientes: las mutaciones en *TP53* se relacionan con defectos citogenéticos complejos y las mutaciones en *TET2* con rasgos citogenéticos normales. La correlación y exclusión en el patrón de mutaciones indican una estructura genómica funcional. El análisis de los resultados de la secuenciación profunda en pacientes con evolución del MDS a AML muestra evidencia de sucesión clonal y las clonas fundadoras adquieren mutaciones adicionales que posibilitan la dominancia clonal. Además, la prevalencia de células anormales en el examen morfológico subestima el compromiso medular por las clonas de MDS, ya que las células de apariencia normal parecen provenir de clonas anormales. Tanto las manifestaciones hematológicas iniciales como las ulteriores se deben a la acumulación de múltiples lesiones genéticas: pérdida de genes supresores tumorales, mutaciones en oncogenes activadores, vías epigenéticas que afectan el procesamiento y estado de metilación del mRNA u otras alteraciones nocivas. En algunos síndromes MDS específicos, la fisiopatología se ha vinculado con mutaciones y trastornos cromosómicos. La deleción 5q- conduce a la pérdida heterocigótica de un gen para proteína ribosómica que también es mutante en la anemia de Diamond-Blackfan y ambos casos se caracterizan por eritropoyesis deficiente. La fisiopatología inmunitaria pudiera ser el fenómeno en que se base la trisomía 8 MDS; los pacientes de MDS más jóvenes y escogidos reaccionan a los mismos tratamientos inmunodepresores que se administran en la anemia aplásica. Sin embargo, aún no se comprenden del todo la función del sistema inmunitario, sus células y citocinas; el papel del nicho, microambiente e interacciones intercelulares de las células madre hematopoyéticas; el destino de las células normales en el ambiente competitivo darwiniano de la médula displásica, y la manera en que las células mutantes pueden ocasionar insuficiencia medular en el MDS en general.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La anemia predomina en la etapa temprana del trastorno. La mayoría de los pacientes sintomáticos se queja del inicio gradual de fatiga y debilidad, disnea y palidez, pero al menos la mitad permanece asintomática y el MDS se descubre sólo de manera incidental en una biometría hemática regular. El antecedente de quimioterapia o radiación es un elemento importante de la anamnesis. La fiebre y la pérdida de peso apuntan a un proceso mieloproliferativo, más que a uno mielodisplásico. El MDS en la infancia es raro y cuando se diagnostica eleva la probabilidad de alguna enfermedad genética subyacente. Los niños con síndrome de Down son susceptibles de presentar MDS y leucemia. Un antecedente familiar puede indicar una forma hereditaria de anemia sideroblástica, anemia de Fanconi o una telomeropatía. Las mutaciones heredadas en *GATA2*, como en el síndrome MonoMAC (con mayor susceptibilidad a infecciones virales, micobacterianas y micóticas, además de cifras bajas de monocitos, linfocitos citolíticos naturales y linfocitos B), también producen MDS en pacientes jóvenes.

La exploración física es notoria por los signos de anemia; cerca del 20% de los pacientes tiene esplenomegalia. Algunas lesiones cutáneas inusuales, como el síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril), ocurren en el MDS. No es infrecuente que haya síndromes autoinmunitarios acompañantes. En el paciente joven, las anomalías estereotípicas indican un síndrome constitucional (talla baja y pulgares anormales en la anemia de Fanconi; encanecimiento en las telomeropatías; verrugas cutáneas en la deficiencia de *GATA2*).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Sangre En la mayor parte de los casos hay anemia, ya sea sola o como parte de la bicitopenia o pancitopenia; son más inusuales la neutropenia o trombocitopenia aisladas. La macrocitosis es común, como se observa en la enfermedad por insuficiencia medular. Las plaquetas también son grandes y carecen de gránulos; es posible que en estudios funcionales muestren alteraciones notables y es probable que los pacientes tengan síntomas hemorrágicos a pesar de cifras de plaquetas adecuadas. Los neutrófilos tienen menos gránulos de lo normal; poseen núcleos poco segmentados, anulares o con segmentación anormal; contienen cuerpos de Döhle y es probable que su función sea deficiente. Los mieloblastos circulantes casi siempre se relacionan con la cifra de blastocitos medulares; su cantidad es importante para la clasificación y el pronóstico. Por lo general, el recuento de leucocitos totales es normal o bajo, salvo en la leucemia mielomonocítica crónica. Como la anemia aplásica, el MDS puede relacionarse con una población clonal de células PNH. Existen pruebas genéticas comerciales para los síndromes constitucionales.

Médula ósea Por lo general, la médula ósea es normal o hipercelular, pero en cerca del 20% de los casos es lo bastante hipocelular para confundirse con aplasia. No hay una característica individual de la médula ósea que sea distintiva del MDS, pero muchas veces se observa lo siguiente: cambios diseritropoyéticos (en particular alteraciones nucleares) y sideroblastos anulares en el linaje eritroide; deficiencia de gránulos y segmentación en los precursores granulocíticos con aumento de los mieloblastos, y megacariocitos en número reducido o con núcleos desorganizados. Son frecuentes los núcleos megaloblásticos relacionados con hemoglobinización defectuosa en el linaje eritroide. El pronóstico mantiene una relación notoria con el porcentaje de blastocitos medulares. El análisis citogenético y la hibridación con fluorescencia *in situ* permiten identificar las anomalías cromosómicas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las deficiencias de vitamina B_{12} o folato deben descartarse con las pruebas sanguíneas apropiadas; la hipovitaminosis B_6 puede valorarse mediante una prueba terapéutica de piridoxina, si se observan sideroblastos anulares en la médula ósea. La deficiencia de cobre origina citopenias y médula displásica con celularidad diversa. Puede haber displasia medular en las

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 98-6 *International Prognostic Scoring System* (IPSS)

1. Nuevas categorías de células madre medulares
   ≤2%, >2-<5%, 5-10%, >10-30%
2. Anormalidades citogenéticas refinadas y grupos de riesgo
   (16 contra 6 anormalidades específicas), 5 (contra 3) subgrupos[a]
3. Valoración de la profundidad de las citopenias[b]
   Se utilizan puntos tope importantes en clínica y estadística
4. Inclusión de signos de diferenciación
   Edad, estado ferritina sérica, LDH, microglobulina β_2
5. Modelo pronóstico con 5 (contra 4) categorías de riesgo
   Potencia predictiva mejorada

[a] Bueno, normal, −Y,del(5q), del(20q); malo, complejo (3 anormalidades) o anomalías en el cromosoma 7; intermedio, todas las demás alteraciones. [b] Citopenias definidas por hemoglobina <100 g/L, recuento plaquetario <100 000/μL y recuento absoluto de neutrófilos <1 500/μL.
LDH, lactato deshidrogenasa.

infecciones virales agudas, reacciones farmacológicas o toxicidad química, pero debe ser transitoria. Es más difícil hacer la distinción entre el MDS hipocelular y la aplasia o entre la anemia resistente al tratamiento con exceso de blastocitos y la leucemia aguda temprana. La OMS considera que la presencia de 20% de blastocitos en la médula es un criterio para diferenciar la AML del MDS. En pacientes jóvenes habrá que pensar en enfermedades genéticas predisponentes y subyacentes y practicar métodos genómicos apropiados (véase antes).

PRONÓSTICO

La mediana de supervivencia varía en gran medida, desde años para pacientes con anemia 5q− o sideroblástica hasta pocos meses en la anemia resistente con exceso de blastocitos o pancitopenia grave relacionada con monosomía 7. El *International Prognostic Scoring System* (IPSS; **cuadro 98-6**) ayuda a hacer predicciones. Incluso el MDS "de bajo riesgo" supone morbilidad y mortalidad significativas. Por medio de sistemas cuantitativos pronósticos más refinados (y también más complejos) es posible diferenciar a los pacientes de riesgo en Int-1 que tienen un pronóstico relativamente insatisfactorio. Se han elaborado sistemas de este tipo con base en la supervivencia a partir del diagnóstico, pero el pronóstico cambia con el transcurso del tiempo y los índices de riesgos de supervivencia y transformación leucémica convergen con el tiempo en categorías de riesgos, lo cual es compatible con los cambios dinámicos en la arquitectura clonal.

La mayoría de los pacientes muere como resultado de complicaciones de la pancitopenia y no por transformación leucémica; quizá la tercera parte sucumba a otras enfermedades no relacionadas con el MDS. La agravación súbita de la pancitopenia, el desarrollo de nuevas alteraciones cromosómicas en las pruebas citogenéticas en serie, el aumento del número de blastocitos y la fibrosis medular son indicadores de mal pronóstico. La perspectiva del MDS secundario a tratamiento, cualquiera que sea el tipo, es muy mala; la mayoría de los pacientes evoluciona a AML resistente en unos cuantos meses.

TRATAMIENTO

Mielodisplasia

Hasta ahora, el tratamiento del MDS ha sido insatisfactorio, pero varios fármacos parecen no sólo mejorar los recuentos celulares, sino retrasar el inicio de la leucemia y mejorar la supervivencia. La elección del tratamiento para un paciente individual, la administración del tratamiento y el control de los efectos tóxicos son complicados y requieren experiencia hematológica.

Sólo el trasplante de células madre hematopoyéticas ofrece una cura para el MDS. La tasa de supervivencia actual en algunas cohortes de pacientes es cercana a 50% a tres años y mejora. Ahora, los resultados con donadores compatibles no relacionados son similares a los obtenidos con hermanos donadores y se realizan trasplantes exitosos en pacientes ≥50 y 60 años. No obstante, la morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento aumentan con la edad del receptor. La paradoja en cuanto al trasplante es que el paciente de alto riesgo (por medio de la cuantificación IPSS y la presencia de un cariotipo monosómico) en quien obviamente está más indicado el método, conlleva una gran probabilidad de mostrar resultados deficientes, causados por la mortalidad propia del trasplante o recidiva de la enfermedad, en tanto que el paciente de bajo riesgo, que tiene mayores posibilidades de tolerar el trasplante, puede evolucionar satisfactoriamente durante años con tratamientos menos "intensivos". En la práctica solamente una pequeña proporción de pacientes de MDS son sometidos a trasplante.

El MDS se considera muy resistente a los regímenes de quimioterapia citotóxica y, como en la AML del anciano, la toxicidad farmacológica es frecuente y a menudo letal; además, si se logran las remisiones, son breves. Se han administrado dosis bajas de fármacos citotóxicos por su potencial "diferenciador" y con base en esta experiencia han surgido compuestos nuevos basados en los análogos de la pirimidina. Estos compuestos recientes se clasifican como moduladores epigenéticos; se presupone que actúan a través de un mecanismo de desmetilación para alterar la regulación génica y permitir la maduración de las células primordiales anormales del MDS hasta células sanguíneas maduras. Los fármacos hipometilantes, azacitidina y decitabina, se usan frecuentemente en casos de insuficiencia de médula ósea. La azacitidina mejora los recuentos de células sanguíneas y la supervivencia en el MDS, en comparación con la mejor atención de apoyo. Por lo general, este fármaco se administra por vía subcutánea, todos los días durante siete días, a intervalos de cuatro semanas, durante al menos cuatro ciclos antes de valorar la respuesta. En general, se obtienen mejorías en la biometría hemática en casi 50% de los pacientes de los estudios publicados. La respuesta depende de la administración continuada del fármaco y, al final, la mayoría de los pacientes ya no responde y experimenta citopenias recurrentes o progresión a AML. La decitabina está muy relacionada con azacitidina y es más potente; 30-50% de los pacientes muestran respuestas en los recuentos sanguíneos, las cuales duran casi un año. Por lo general, la decitabina se administra por goteo intravenoso continuo en regímenes con dosis y duraciones variables de tres a 10 días en ciclos repetidos. La principal toxicidad de azacitidina y decitabina es la mielosupresión, que agrava los recuentos celulares. Los compuestos desmetiladores se emplean a menudo en individuos de alto riesgo que no son prospectos para el trasplante de células primordiales. También son efectivos en el paciente con riesgo bajo, pero deben considerarse las alternativas terapéuticas.

La lenalidomida, un derivado de la talidomida con un perfil de toxicidad más favorable, es muy efectiva para revertir la anemia en personas con MDS y síndrome 5q−; no sólo un porcentaje más alto de estos individuos se vuelve independiente de las transfusiones con cifras de hemoglobina normales o casi normales, sino que sus rasgos citogenéticos también se normalizan. El fármaco tiene muchas actividades biológicas y no es claro cuál de ellas es crítica para la eficacia clínica. La lenalidomida se administra VO. La mayoría de los pacientes mejora tres meses después de iniciar el tratamiento. Los efectos tóxicos incluyen mielosupresión (agravación de la trombocitopenia y neutropenia, lo que exige vigilancia de la biometría hemática) y un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

La inmunodepresión también produce independencia sostenida de la transfusión y mejora la supervivencia. La ATG, la ciclosporina y el alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52, son muy efectivos en pacientes jóvenes con MDS (<60 años) con calificaciones IPSS más favorables y que tienen el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR15.

Los HGF mejoran los recuentos celulares sanguíneos, pero son más provechosos en enfermos con la pancitopenia menos grave, como en casi todos los estados con insuficiencia medular. La EPO sola o combinada con G-CSF mejora la concentración de hemoglobina, pero sobre todo en aquéllos con cifras bajas de EPO con necesidad ligera o nula de transfusiones. Es posible prolongar la supervivencia por medio de EPO y mejoría de la anemia. El tratamiento con G-CSF solo no mejoró la supervivencia en un estudio con grupo testigo. Los productos que se comportan como la trombopoyetina, al parecer mejoran el número de plaquetas en algunos pacientes de MDS, aunque no hay pruebas claras de que mejoren la cifra de transformación leucémica.

Los mismos principios de la atención de apoyo descritos para la anemia aplásica se aplican al MDS. Muchos pacientes permanecen anémicos por años. El apoyo mediante transfusión de eritrocitos debe acompañarse de quelación del hierro para prevenir la hemocromatosis secundaria.

ANEMIAS POR MIELOFTISIS

La fibrosis de la médula ósea **(fig. 96-2)**, casi siempre acompañada de un frotis sanguíneo característico llamado *leucoeritroblastosis*, puede manifes-

Biblioteca Médica Virtual

tarse como enfermedad hematológica primaria, la *mielofibrosis* o *metaplasia mieloide* **(cap. 99)** o como proceso secundario llamado *mieloftisis*. Esta última o mielofibrosis secundaria, es reactiva; la fibrosis puede ser respuesta a células tumorales invasoras, casi siempre de cáncer epitelial de origen mamario, pulmonar o prostático o de un neuroblastoma. La fibrosis medular puede ocurrir por infección micobacteriana (por *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium*), hongos o VIH, así como en la sarcoidosis. El depósito intracelular de lípido en la enfermedad de Gaucher y la obliteración del espacio medular por la ausencia de remodelación osteoclástica en la osteopetrosis congénita también pueden provocar fibrosis. La mielofibrosis secundaria es una consecuencia tardía de la radioterapia o el tratamiento con fármacos radiomiméticos. Por lo general, los procesos infecciosos o malignos subyacentes son evidentes. La fibrosis medular también puede ser un elemento de diversos síndromes hematológicos, en particular la leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfomas, mieloma y leucemia de células vellosas.

La fisiopatología tiene tres componentes distintivos: proliferación de fibroblastos en el espacio medular (mielofibrosis); la extensión de la hematopoyesis a los huesos largos y los sitios extramedulares, por lo regular el bazo, hígado y ganglios linfáticos (metaplasia mieloide) y eritropoyesis ineficaz. Se desconoce la causa de la fibrosis, pero lo más probable es que implique una producción mal regulada de factores de crecimiento: se han referido el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor transformador de crecimiento β. La regulación anormal de otras hematopoyetinas conduciría a la localización de células productoras de células sanguíneas en tejidos no hematopoyéticos y desacoplamiento de los procesos normalmente equilibrados de proliferación y diferenciación de células primordiales. La mielofibrosis es notable por la pancitopenia a pesar de grandes cantidades de células progenitoras hematopoyéticas circulantes.

La anemia es dominante en la mielofibrosis secundaria y casi siempre es normocítica y normocrómica. El diagnóstico se sospecha por la apariencia del frotis leucoeritroblástico característico **(fig. 96-1)**. La morfología eritrocítica es muy anormal, con eritrocitos nucleados circulantes, dacriocitos y distorsiones morfológicas. El recuento leucocítico está elevado en ocasiones, lo que puede simular una reacción leucemoide, con mielocitos, promielocitos y mieloblastos circulantes. Es posible que las plaquetas sean abundantes y a menudo son gigantes. La incapacidad para aspirar la médula ósea, la "punción seca" característica, hace posible establecer el diagnóstico presuntivo en las circunstancias apropiadas antes de descalcificar el tejido de biopsia.

La evolución de la mielofibrosis secundaria depende de su causa, las más de las veces un tumor metastásico o una neoplasia maligna hematológica avanzada. Es preciso descartar las causas tratables, en particular tuberculosis y micosis. La transfusión de apoyo alivia los síntomas.

LECTURAS ADICIONALES

Arber DA *et al.*: The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127:2391, 2016.

Bacigalupo A, Sica S: Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: Current experience. Semin Hematol 53:1159, 2016.

Deeg HJ: Hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome. Am Soc Clin Oncol Educ Book e375, 2015.

Desmond R *et al.*: Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood 123:1818, 2014.

Garcia-Manero G: Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 90:831, 2016.

Greenberg PL *et al.*: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 120:2454, 2012.

Komrokji RS, List AF: Short- and long-term benefits of lenalidomide treatment in patients with lower-risk del(5q) myelodysplastic syndromes. Ann Oncol 27:62, 2016.

Mossner M *et al.*: Mutational hierarchies in myelodysplastic syndromes dynamically adapt and evolve upon therapy response and failure. Blood 128:1246, 2016.

Sloand EM *et al.*: Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. J Clin Oncol 28:5166, 2010.

Yoshizato T *et al.*: Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. N Engl J Med 373:35, 2015.

99 Policitemia vera y otras neoplasias mieloproliferativas

Jerry L. Spivak

La clasificación de la OMS de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (MPN, *chronic myeloproliferative neoplasms*) incluye ocho enfermedades, de las que algunas son raras y están mal descritas **(cuadro 99-1)**; no obstante, todas comparten su origen de una célula progenitora hematopoyética multipotencial, la sobreproducción de uno o más elementos formes de la sangre sin displasia significativa, la predilección por la hematopoyesis extramedular, la mielofibrosis y una tasa variable de transformación en leucemia aguda. Sin embargo, dentro de esta clasificación general existe una gran heterogeneidad de los fenotipos. Algunas enfermedades, como la leucemia mielógena crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*), la leucemia crónica neutrófila (CNL, *chronic neutrophilic leukemia*) y la leucemia crónica eosinófila (CEL, *chronic eosinophilic leukemia*), expresan sobre todo un fenotipo mieloide, en tanto que en otras, como la policitemia vera (PV, *polycytemia vera*), la mielofibrosis primaria (PMF, *primary myelofibrosis*) y la trombocitosis esencial (ET, *essential thrombocytosis*), predomina la hiperplasia eritroide o megacariocítica. Los últimos tres trastornos, a diferencia de los tres primeros, también parecen poder transformarse entre sí.

Esta heterogeneidad fenotípica tiene una base genética; la CML es consecuencia de una translocación equilibrada entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;11)]; la CNL se asocia con una translocación t(15;19); la CEL ocurre por deleción o translocaciones equilibradas que afectan al gen *PDGFRα*. A diferencia de ello, PV, PMF y ET se caracterizan por mutaciones impulsoras que en forma constitutiva directa o indirecta activan JAK2, una tirosina cinasa esencial para la función de los receptores de eritropoyetina y trombopoyetina y que también es utilizado por el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos. Esta importante diferencia también se refleja en la evolución natural de CML, CNL y CEL, que se establece en años con una tasa elevada de transformación leucémica. En cambio, la evolución natural de PV, PMF y ET se mide en decenios y la transformación leucémica aguda es infrecuente en ausencia de exposición a quimioterapia. Por tanto, este capítulo se enfoca sólo en PV, PMF y ET, dado que su sobreposición clínica y mutaciones impulsoras son sustanciales pero su evolución clínica muestra diferencias evidentes.

Los otros trastornos mieloproliferativos crónicos se analizan en los capítulos 101 y 106.

POLICITEMIA VERA

La PV es un trastorno clonal que afecta a una célula progenitora hematopoyética multipotencial y en el cual se acumulan eritrocitos, granulocitos y plaquetas con fenotipo normal a falta de un estímulo fisiológico reconocible. El más frecuente de los trastornos mieloproliferativos crónicos, la PV, se presenta en 2.5 de cada 100 000 personas, afecta a adultos de cualquier edad y se incrementa con la edad hasta tasas >10/100 000 personas. Hay transmisión familiar, pero es infrecuente, y los casos esporádicos predominan en mujeres.

ETIOLOGÍA



Incluso en el 30% de pacientes de PV no tratada se observan anormalidades cromosómicas no aleatorias como las deleciones de 20q y 13q o la trisomía 9, pero a diferencia de CML, no ha sido posible

CUADRO 99-1 Clasificación de la OMS de las neoplasias mieloproliferativas crónicas

Leucemia mielógena crónica, positiva a bcr-abl
Leucemia neutrófila crónica
Leucemia eosinófila crónica, sin otra especificación
Policitemia vera
Mielofibrosis primaria
Trombocitosis esencial
Mastocitosis
Neoplasias mieloproliferativas, inclasificables

Biblioteca Médica Virtual

asociar ciertamente alguna anormalidad citogenética con el cuadro clínico. Sin embargo, una mutación del dominio de autoinhibición de pseudocinasa de la tirosina cinasa JAK2 (que provoca la sustitución de valina por fenilalanina [V617F] y produce la activación constitutiva de la cinasa) desempeña al parecer una función central en la patogenia de la PV.

La JAK2 es miembro de una familia de tirosina cinasas que carecen de receptor, con conservación evolutiva intensa, y funciona como la tirosina cinasa relacionada para los receptores de eritropoyetina y trombopoyetina. También actúa como chaperona obligada de estos receptores en el aparato de Golgi y se encarga de su expresión en la superficie celular. El cambio de conformación inducido en los receptores de la eritropoyetina y la trombopoyetina después de unirse a sus receptores específicos desencadena en sus ligandos correspondientes (eritropoyetina y trombopoyetina) la autofosforilación de la JAK2, la fosforilación del receptor y la fosforilación de las proteínas que participan en la proliferación, diferenciación y resistencia de la célula a la apoptosis. Los animales transgénicos que carecen de *JAK2* mueren en la fase embrionaria por anemia profunda. Por otra parte, la activación constitutiva de JAK2 explica la hipersensibilidad a la eritropoyetina, la formación de colonias eritroides independientes de la eritropoyetina, la rápida diferenciación terminal, la intensificación de la expresión de Bcl-X_L y la resistencia a la apoptosis en ausencia de eritropoyetina, que caracteriza al comportamiento *in vitro* de las células progenitoras eritroides de PV.

Más del 95% de los pacientes con PV expresa esta mutación, así como cerca del 50% de quienes padecen PMF y ET. Como aspecto importante, el gen *JAK2* está en el brazo corto del cromosoma 9, y la pérdida de la heterocigocidad en 9p de dicho cromosoma que abarca el segmento que contiene el *locus* del gen comentado, con el paso del tiempo causado por recombinación mitótica (disomía uniparental), constituye la anormalidad citogenética más común en PV. La pérdida de la heterocigosidad en dicha región origina homocigosidad de *JAK2* V617F y se observa en ~60% de pacientes de PV y en menor magnitud en PFM, pero es rara en ET. Casi todos los pacientes de PV que no expresan V617F de *JAK2* expresan una mutación en el exón 12 del gen y no muestran diferencia clínica de los pacientes que sí la expresan, con la excepción de una mayor frecuencia de eritrocitosis aislada, y tampoco los heterocigotos V617F *JAK2* difieren clínicamente de los homocigotos. Resulta interesante que la predisposición a adquirir mutaciones del *JAK2* guarda al parecer relación con un haplotipo *JAK2* específico, GGCC. El V617 de *JAK2* es el origen de muchas de las características bioquímicas y fenotípicas de PV como la mayor producción de células sanguíneas y el incremento de la producción de citocinas de tipo inflamatorio; sin embargo, por sí solo no explica el fenotipo PV completo y es probable que no constituya la lesión inicial de todas las que constituyen MPN. En primer lugar, los pacientes de PV con el mismo fenotipo y enfermedad clonal corroborada tienen mutaciones en *LNK,* inhibidor de *JAK2* o en contadas ocasiones, en la calreticulina (*CALR),* un chaperón de ER. En segundo lugar, los pacientes con ET y PMF poseen la misma mutación, pero tienen fenotipo clínico distinto. En tercer lugar, la PV familiar puede desarrollarse sin la mutación, incluso cuando otros miembros de la misma familia la expresan. En cuarto lugar, no todas las células del clon maligno expresan *JAK2* V617F. En quinto lugar, la inhibición de las células hematopoyéticas progenitoras que expresan V617F *JAK2* por parte del inhibidor inespecífico de JAK1/2 cinasa, el ruxolitinib, no modifica el comportamiento de los hemocitoblastos que intervienen. Por último, en algunos pacientes con positividad de V617F *JAK2* y con PV o ET surge leucemia aguda en células progenitoras V617F-negativas de *JAK2 (sin ese gen)*, lo cual sugiere la presencia de un precursor ancestral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombocitosis, leucocitosis o esplenomegalia aisladas pueden constituir las manifestaciones iniciales de PV, pero muy a menudo el trastorno se identifica por primera vez por la detección accidental de una mayor concentración de hemoglobina, del hematócrito o del recuento eritrocítico. A excepción del prurito acuagénico, no hay síntomas que distingan a la PV de la eritrocitosis de otro origen.

La eritrocitosis descontrolada produce hiperviscosidad, que desencadena síntomas neurológicos como vértigo, acúfenos, cefalea, trastornos visuales e isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischemic attacks*). La hipertensión sistólica también constituye una manifestación del aumento de la masa eritrocítica. En algunos pacientes, la manifestación de presentación de la PV es la trombosis venosa o arterial. Puede distribuirse en cualquier vaso; sin embargo, los cerebrales, cardiacos y mesentéricos son los que se afectan con más frecuencia. La trombosis venosa hepática (síndrome de Budd-Chiari) es particularmente común en mujeres jóvenes y puede ser catastrófica en caso de que la obstrucción de la vena hepática sea súbita y completa. En realidad, la PV debe sospecharse en cualquier paciente que desarrolle trombosis de la vena hepática. Son posibles isquemia digital, tendencia a la formación de equimosis, epistaxis, enfermedad acidopéptica o hemorragia del tubo digestivo a consecuencia de la estasis vascular o la trombocitosis. En el último caso, la absorción y la proteólisis de los multímeros de alto peso molecular de Von Willebrand por la gran masa plaquetaria origina la enfermedad adquirida de ese mismo nombre. El eritema, ardor y dolor en extremidades definen un complejo sintomático conocido como eritromelalgia, otra complicación de la trombocitosis de la PV por efecto del aumento de la agregación plaquetaria. Dada la elevada tasa de recambio de células hematopoyéticas, el trastorno también puede complicarse por hiperuricemia con gota secundaria, cálculos de ácido úrico y síntomas ocasionados por el hipermetabolismo.

DIAGNÓSTICO

Cuando la PV se manifiesta por eritrocitosis combinada con leucocitosis, trombocitosis o esplenomegalia, o una combinación, el diagnóstico se torna evidente. No obstante, cuando los pacientes cursan sólo con incremento de la hemoglobina, el hematócrito, o sólo el recuento eritrocítico, la valoración diagnóstica se complica debido a la gran cantidad de posibilidades diagnósticas **(cuadro 99-2)**. Por otra parte, a menos que la concentración de hemoglobina sea ≥20 g/100 mL (hematócrito ≥60%), no es posible distinguir una eritrocitosis verdadera de trastornos que producen contracción del volumen plasmático. Lo anterior se debe solamente a que en PV, a diferencia de otras causas de la eritrocitosis verdadera, aparece expansión del volumen plasmático, que disimula el incremento de la masa eritrocítica, en particular en mujeres; por esa causa, se necesita cuantificar la masa mencionada y el volumen plasmático para conocer la presencia de una eritrocitosis absoluta y diferenciarla de la forma relativa causada por una disminución en el volumen plasmático solo (conocida también como *síndrome de eritrocitosis espuria* o *de Gaisböck).* La **figura 59-18** incluye un algoritmo diagnóstico para valorar la eritrocitosis sospechada. Las técnicas para identificar la mutación de *JAK2* en presencia de saturación normal de oxígeno arterial es otra forma diagnóstica para identificar eritrocitosis cuando no se puede conocer la masa eritrocítica ni practicar las cuantificaciones del volumen plasmático; el valor normal de eritropoyetina sérica no descarta la presencia de PV, pero la cifra mayor de dicha hormona muestra una concordancia más directa con una causa secundaria de la eritrocitosis.

Otros estudios de laboratorio que pueden facilitar el diagnóstico incluyen el recuento eritrocítico, el volumen corpuscular medio, la anchura de la distribución eritrocítica (RDW, *red cell distribution width*), en particular cuando el hematócrito o los valores de hemoglobina son <60% o 20 g/100 mL, respectivamente. Sólo hay tres situaciones que producen eritrocitosis microcítica: rasgo de talasemia β, eritrocitosis hipóxica y PV. En el rasgo de talasemia β, la RDW es normal, en tanto que en la eritrocitosis hipóxica y la PV suele ser más amplia a consecuencia de la deficiencia de hierro. En la actualidad, el estudio para la detección de *JAK2* V617F ha desplazado a

CUADRO 99-2 Causas de eritrocitosis

Eritrocitosis relativa	
Hemoconcentración secundaria a deshidratación, diuréticos, consumo de etanol, andrógenos o tabaquismo	
Eritrocitosis absoluta	
Hipoxia	**Tumores**
Intoxicación por monóxido de carbono	Hipernefroma
Hemoglobina con alta afinidad por el oxígeno	Hepatoma
Gran altitud	Hemangioblastoma cerebeloso
Neumopatía	Mioma uterino
Cortocircuitos cardiacos de derecha a izquierda o vasculares	Tumores suprarrenales
Síndrome de apnea del sueño	Meningioma
Síndrome hepatopulmonar	Feocromocitoma
Nefropatía	**Fármacos**
Estenosis de la arteria renal	Andrógenos
Glomerulonefritis esclerosante focal o membranosa	Eritropoyetina recombinante
Condición posterior al trasplante renal	**Familiares (con función normal de la hemoglobina)**
Quistes renales	Mutación del receptor de la eritropoyetina
Síndrome de Bartter	Mutaciones *VHL* (policitemia de Chuvash)
	Mutación 2,3-BPG
	Mutaciones de PHD2 y de HIF2α
	Policitemia vera

2,3-BPG, 2,3-difosfoglicerato; VHL, Von Hippel-Lindau.

Biblioteca Médica Virtual

otras pruebas para establecer el diagnóstico de PV. Desde luego, en pacientes con enfermedad acidopéptica adjunta, una hemorragia del tubo digestivo oculta puede producir un cuadro de anemia hipocrómica microcítica y bloquear la presencia de PV.

El aspirado y la biopsia de la médula ósea no aportan información diagnóstica específica porque ésta puede ser normal o indistinguible de la ET o la PMF. En forma similar, no hay alguna alteración citogenética específica que se asocie con la PV; la ausencia de un marcador citogenético no excluye el diagnóstico.

COMPLICACIONES

Muchas de las complicaciones clínicas de PV dependen directamente del incremento de la viscosidad sanguínea que acompaña al aumento de la masa eritrocítica y de manera indirecta, del mayor recambio de eritrocitos, leucocitos y plaquetas con el aumento concomitante en la producción de ácido úrico y citocinas inflamatorias. Este último fenómeno al parecer es el que ocasiona los síntomas de orden general. La enfermedad ulceropéptica también puede ser consecuencia de la infección por *Helicobacter pylori,* cuya incidencia aumenta en PV, en tanto que el prurito que surge junto con dicho trastorno pudiera ser consecuencia de la activación de células cebadas por V617F *JAK2*. La esplenomegalia repentina se acompaña a veces de un infarto esplénico doloroso. La mielofibrosis parece ser parte de la evolución natural de la enfermedad, pese a que es un proceso reactivo reversible que en sí mismo no impide la hematopoyesis y carece de importancia pronóstica. En ~15% de los pacientes, no obstante, la mielofibrosis se acompaña de la insuficiencia de hematoblastos que se manifiesta por una hematopoyesis extramedular sustancial en el hígado y en el bazo y anemia que depende de transfusiones. La organomegalia puede producir malestar mecánico notorio, hipertensión porta y caquexia progresiva. A pesar de que la incidencia de leucemia aguda mieloide aumenta en la PV, la incidencia de leucemia aguda es pequeña en pacientes que no están expuestos a quimioterapia o radiación. Resulta importante que la quimioterapia sola, incluida la hidroxiurea, se asocie con leucemia aguda que se desarrolla a partir de células madre negativas a *JAK2* V617F en algunos pacientes de PV. La *eritromelalgia* es un síndrome curioso de causa desconocida que se asocia con trombocitosis, que afecta en particular a las extremidades inferiores y se manifiesta casi siempre por eritema, calor y dolor en la extremidad afectada y, en ocasiones, infarto digital. Ocurre con frecuencia variable y a menudo responde al uso de salicilatos. Algunos de los síntomas neurológicos centrales que se observan en pacientes con PV, como la migraña ocular, parecen corresponder a una variante de eritromelalgia.

Si no se controla, la eritrocitosis puede desencadenar trombosis que afecte a órganos vitales como hígado, corazón, encéfalo o pulmones. Los pacientes con esplenomegalia masiva muestran tendencia peculiar a los episodios trombóticos, debido a que el aumento simultáneo del volumen plasmático oculta el grado verdadero de incremento de la masa eritrocítica si se calcula a partir de la concentración del hematócrito o la hemoglobina. Un hematócrito o una concentración de hemoglobina "normales" en un paciente con PV y esplenomegalia masiva deben considerarse indicadores de aumento de la masa eritrocítica, hasta que se compruebe lo contrario.

TRATAMIENTO

Policitemia vera

La PV es casi siempre un trastorno indolente cuyo curso clínico toma décadas y su atención debe corresponder a ese ritmo. La trombosis por eritocitosis es la complicación más notable y suele ser la manifestación inicial; es indispensable, para impedir las complicaciones trombóticas, medidas como conservar la concentración de hemoglobina en ≤140 g/L (14 g/dL; valor hematócrito <45%) en varones y ≤120 g/L (12 g/dL; valor hematócrito <42%) en mujeres. La flebotomía sirve al inicio para reducir la hiperviscosidad al llevar la masa eritrocítica hasta límites normales, en tanto que expande de modo adicional el volumen plasmático. La flebotomía periódica consecutiva sirve para mantener la masa eritrocítica dentro de los límites normales e inducir un estado de deficiencia de hierro que impida su reexpansión acelerada. En casi todos los pacientes con PV, una vez que se alcanza un estado con deficiencia de hierro, sólo se necesita flebotomía a intervalos de tres meses. Ni la flebotomía ni la ferropenia incrementan el número de plaquetas relacionado con el efecto de la propia enfermedad, y la trombocitosis o la leucocitosis tampoco guardan relación con la trombosis en PV, a diferencia de la correlación neta entre la eritrocitosis y la trombosis. El uso de salicilatos como tónico contra la trombosis en individuos con PV no sólo tiene potencial lesivo si la masa eritrocítica no se controla mediante flebotomía, sino que constituye un remedio de eficacia no comprobada. Los anticoagulantes están indicados cuando se produjo trombosis y es difícil vigilarla si hay incremento sustancial de la masa eritrocítica a causa del desequilibrio "no natural" entre el anticoagulante del tubo de la prueba y el plasma, que surge cuando se estudia la sangre de estos pacientes para medir la actividad de protrombina y tromboplastina parcial. La hiperuricemia (<10 mg/100 mL) asintomática no necesita tratamiento, pero debe administrarse alopurinol para evitar un aumento adicional del ácido úrico si se utiliza quimioterapia para reducir la esplenomegalia o la leucocitosis, o para tratar el prurito. El prurito generalizado resistente a los antihistamínicos o los antidepresivos como la doxepina constituye un gran problema en PV; otros métodos para paliarlo incluyen el inhibidor de JAK1/2, ruxolitinib, el interferón α pegilado (IFN-α), los psoralenos con luz ultravioleta en límites de A (PUVA) y la hidroxiurea. La trombocitosis asintomática no necesita tratamiento, salvo que el número de plaquetas sea lo suficientemente grande para ocasionar hemorragia a causa de la enfermedad de Von Willebrand adquirida, pero la pérdida hemática en tal situación no suele ser espontánea y reacciona al ácido ε-aminocaproico. La esplenomegalia sintomática se trata con ruxolitinib o IFN-α pegilado; este último tiene la ventaja, en comparación con el obtenido por bioingeniería, de que es mejor tolerado y que obliga únicamente a su administración semanal, y con él se obtienen remisiones hematológicas y moleculares completas en 20% de los pacientes de PV; está en estudio su utilidad en dicha enfermedad. La anagrelida, un inhibidor de la fosfodiesterasa, puede disminuir el recuento plaquetario y, si se tolera, es preferible a la hidroxiurea debido a que carece de toxicidad sobre la médula ósea y también protege contra la trombosis venosa, mientras que la hidroxiurea no. Algunas veces es necesario reducir el número de plaquetas para atenuar la eritromelalgia o la migraña ocular en caso de que los salicilatos no sean eficaces, o si el número de plaquetas es grande lo suficiente para intensificar el riesgo de hemorragia, pero sólo hasta el punto en que se alivien los síntomas. Las sustancias alquilantes y el fosfato de sodio radiactivo (^{32}P) son leucemógenos en la PV y su uso debe evitarse. Si es necesario utilizar un fármaco citotóxico, es preferible la hidroxiurea, pero este compuesto no previene la trombosis o la mielofibrosis en este trastorno por sí mismo leucemógeno, por lo que sólo debe administrarse por el periodo más breve posible. Con anterioridad se practicaba esplenectomía a personas con PV y esplenomegalia masiva que no reaccionaban a las medidas de reducción por medio de quimioterapia o interferón. Sin embargo con la introducción del ruxolitinib, inhibidor inespecífico de JAK2, ha sido posible en la mayoría de los pacientes de PV complicada de mielofibrosis y metaplasia mieloide, disminuir el volumen del bazo, y al mismo tiempo aliviar síntomas de orden general y el prurito por la liberación de citocinas y con ello aminorar la necesidad de flebotomía. También se ha demostrado la eficacia del ruxolitinib en estudios clínicos de fase III en pacientes de PV sin mielofibrosis que no toleran o que son rebeldes a la hidroxiurea o a los mejores métodos de apoyo disponibles. Algunos pacientes con nefropatía terminal pueden desarrollar hipertensión pulmonar debido a fibrosis o hematopoyesis extramedular. No se ha definido la utilidad para el trasplante de médula ósea, alógena o haploidéntica.

La mayoría de los pacientes con PV puede tener una vida prolongada sin un deterioro funcional si su masa eritrocítica se controla de manera eficaz con la simple flebotomía. La quimioterapia nunca está indicada para controlar la masa eritrocítica, a menos que no se cuente con un acceso venoso adecuado.

MIELOFIBROSIS PRIMARIA

PMF crónica (otras denominaciones comprenden *mielofibrosis idiopática, metaplasia mieloide agnógena* o *mielofibrosis con metaplasia mieloide)* es un trastorno de hematoblastos clonal que proviene de mutaciones de *JAK2*, *MPL* o *CALR* y se caracteriza por fibrosis medular, hematopoyesis extramedular y esplenomegalia. La PMF es el trastorno mieloproliferativo crónico menos frecuente y es difícil establecer este diagnóstico en ausencia de un marcador clonal específico debido a que la mielofibrosis y la esplenomegalia también son características de la PV y la CML. Por otra parte, la mielofibrosis y la esplenomegalia también se presentan en distintos trastornos benignos y malignos **(cuadro 99-3)**, muchos de los cuales son sensibles a tratamientos específicos que no son eficaces en la PMF. A diferencia de otros trastornos mieloproliferativos crónicos y la denominada mielofibrosis aguda o maligna, que puede presentarse a cualquier edad, la PMF afecta en especial a varones en el sexto decenio de la vida o más.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 99-3 Trastornos que producen mielofibrosis

MALIGNOS	NO MALIGNOS
Leucemia aguda (linfocítica, mielógena, megacariocítica)	Infección por VIH
Leucemia mielógena crónica	Hiperparatiroidismo
Leucemia de células pilosas	Osteodistrofia renal
Enfermedad de Hodgkin	Lupus eritematoso sistémico
Mielofibrosis idiopática	Tuberculosis
Linfoma	Deficiencia de vitamina D
Mieloma múltiple	Exposición al dióxido de torio
Mielodisplasia	Síndrome de plaquetas grises
Carcinoma metastásico	
Policitemia vera	
Mastocitosis sistémica	

ETIOLOGÍA

Son comunes anomalías cromosómicas no aleatorias como 9p, 20q-, 13q-, trisomía 8 o 9, o trisomía parcial 1q, pero no se ha identificado alguna alteración citogenética específica para la enfermedad. En alrededor del 50% de los pacientes con PMF existe la mutación *JAK2* V617F y las mutaciones del gen *MPL* del receptor de trombopoyetina ocurren en cerca del 8%. Muchos de los demás tienen mutaciones en el gen de calreticulina (*CALR)* que alteran la porción carboxi terminal de la proteína y permite que se una y active MPL. La intensidad de la mielofibrosis y el grado de hematopoyesis extramedular tampoco guardan relación. La fibrosis en este trastorno se asocia con la sobreproducción del factor de crecimiento transformante β y de inhibidores hísticos de las metaloproteinasas, en tanto la osteosclerosis se asocia con sobreproducción de osteoprotegerina, un inhibidor de osteoclastos. La angiogénesis medular se debe al aumento de la producción del factor vascular de crecimiento endotelial. Como aspecto importante, los fibroblastos en PMF son policlonales y no forman parte de la clona neoplásica, pero pueden ser inducidos por ella para originar citocinas inflamatorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No hay signos o síntomas específicos en la PMF. Muchos pacientes se encuentran asintomáticos en el momento de la presentación y la enfermedad se detecta casi siempre por la identificación de esplenomegalia, resultados anormales en la biometría hemática o ambos, durante una valoración común. Sin embargo, a diferencia de las MPN relacionadas, algunos signos de presentación frecuentes son sudación nocturna, fatiga y pérdida de peso. Un frotis sanguíneo revela las características típicas de la hematopoyesis extramedular: dacriocitos, eritrocitos nucleados, mielocitos y promielocitos; también pueden observarse mieloblastos **(fig. 99-1)**. La regla es la anemia, por lo general leve al inicio; los recuentos de leucocitos y plaquetas pueden ser normales o altos, pero también pueden estar atenuados. La

FIGURA 99-1 Dacriocitos que revelan daño de la membrana debido a su paso por el bazo; se observan junto con un eritrocito nucleado y células mieloides inmaduras que revelan hematopoyesis extramedular. Este frotis de sangre periférica puede relacionarse con la hematopoyesis extramedular de cualquier causa.

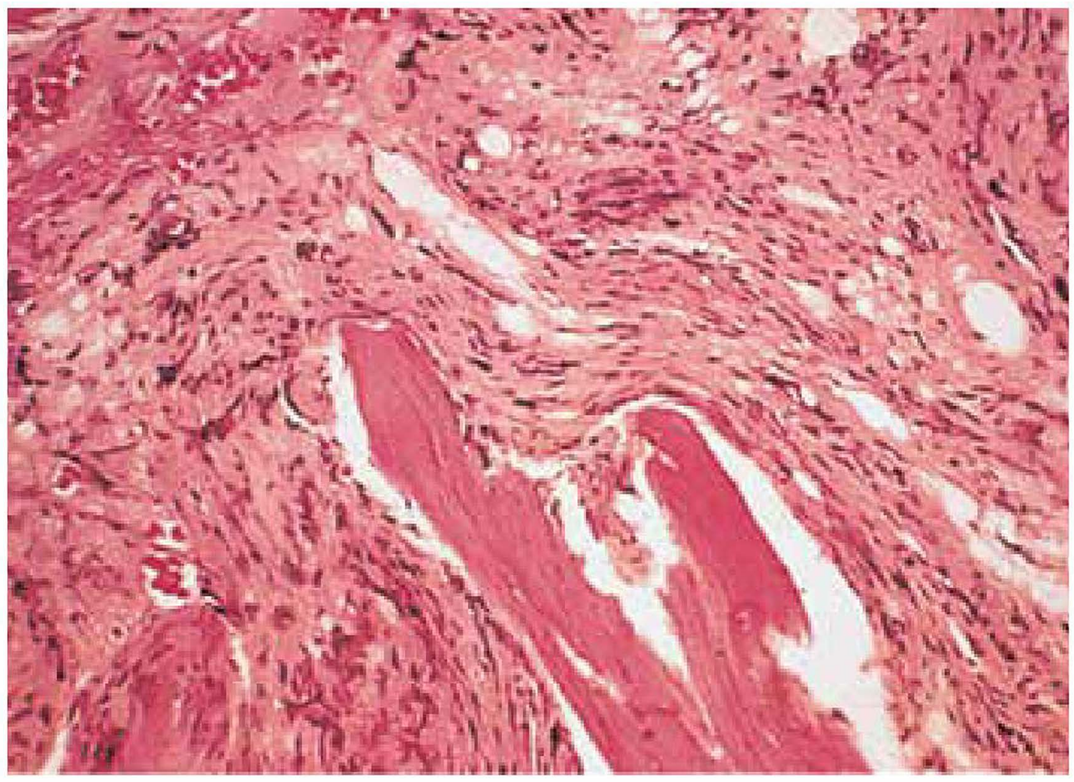


FIGURA 99-2 Sección de médula ósea que muestra el espacio medular sustituido por tejido fibroso, compuesto por fibras de reticulina y colágeno. Cuando la fibrosis se debe a un proceso hematológico primario se denomina *mielofibrosis*. Cuando es secundaria a un tumor o un proceso granulomatoso, se denomina *mieloftisis*.

hepatomegalia leve puede acompañar a la esplenomegalia, si bien es inusual en ausencia de ésta; la linfadenopatía sola debe sugerir otro diagnóstico. Las concentraciones en suero de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina pueden estar elevadas. Muchas veces la aspiración de la médula ósea no es posible por la mielofibrosis **(fig. 99-2)** y las radiografías óseas pueden revelar osteosclerosis. La hematopoyesis extramedular excesiva puede desencadenar ascitis, hipertensión portal, pulmonar o intracraneal, obstrucción intestinal o ureteral, taponamiento pericárdico, compresión medular o nódulos cutáneos. El crecimiento esplénico puede presentarse con rapidez suficiente para inducir un infarto del órgano, que se acompaña de fiebre y dolor torácico pleurítico. Pueden presentarse hiperuricemia y gota secundaria.

DIAGNÓSTICO

Mientras que el cuadro clínico que se describe es característico de la PMF, todas las manifestaciones referidas pueden observarse también en la PV o la CML. La esplenomegalia masiva oculta con frecuencia la eritrocitosis en la PV y es muy probable que los informes de trombosis intraabdominal en enfermos con PMF correspondan en realidad a casos de PV no diagnosticada. En algunos pacientes con PMF surge eritrocitosis en la evolución de la enfermedad. Por otra parte, puesto que muchos otros trastornos tienen características que se superponen a la PMF pero responden de manera diferencial a otros tratamientos, el diagnóstico de PMF es de exclusión y es indispensable descartar los padecimientos que se listan en el cuadro 99-3.

La presencia de dacriocitos, eritrocitos nucleados, mielocitos y promielocitos determina la presencia de hematopoyesis extramedular, en tanto que la existencia de leucocitosis, trombocitosis con plaquetas grandes y anormales, y mielocitos circulantes sugiere la existencia de una MPN y no una variante de la mielofibrosis (cuadro 99-3). A menudo la médula ósea no puede aspirarse por el incremento de la reticulina medular, pero la biopsia revela hipercelularidad con hiperplasia de los tres linajes celulares y, en particular, aumento del número de megacariocitos, que aparecen en cúmulos y muestran núcleos displásicos grandes. A pesar de esto, no hay anomalías morfológicas características en la médula ósea que permitan distinguir la PMF de otras MPN crónicas. La esplenomegalia secundaria a la hematopoyesis extramedular puede ser masiva y tener grado suficiente para inducir hipertensión portal y formación de várices. En algunos individuos, la hematopoyesis extramedular abundante puede dominar el cuadro clínico. Una característica interesante de la PMF son las alteraciones autoinmunitarias como los complejos inmunitarios, los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide o los resultados positivos en la prueba de Coombs. Se desconoce si representan una reacción del hospedador ante el trastorno o participan en la patogenia. El análisis citogenético de la sangre ayuda a excluir CML y también cumple propósitos pronósticos, debido a que las anomalías complejas del cariotipo suponen un pronóstico malo en la PMF. Por razones desconocidas, el número de células CD34+ circulantes se incrementa en forma notoria en la PMF (>15 000 células/μL), en comparación con otras MPN crónicas, a menos que en ellos también se desarrolle hematopoyesis extramedular.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 99-4 Tres sistemas cuantitativos actuales para establecer el pronóstico de pacientes con PMF

FACTOR DE RIESGO	IPSS (2009)[a]	DIPSS (2010)[b]	DIPSS PLUS (2011)[c]
Anemia (<10 g/100 mL)	X	X	X
Leucocitosis (>25 000 células/μL)	X	X	X
Blastos en sangre periférica (≥1%)	X	X	X
Síntomas de orden general	X	X	X
Edad (>65 años)	X	X	X
Cariotipo desfavorable			X
Recuento plaquetario (<100 000 células/μL)			X
Dependencia de transfusiones			X

[a] Blood 113:2895, 2009. [b] Blood 115:1703, 2010. [c] J Clin Oncol 29:392,2011.

Nota: El *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) se ideó para determinar si los factores del riesgo del *International Prognostic Scoring System* (IPSS) identificados como importantes para la supervivencia para la fecha del diagnóstico de mielofibrosis primaria (PMF) también podían usarse para graduar los riesgos después de su identificación en el curso de la enfermedad. Se asigna un punto a cada factor de riesgo de la cuantificación de IPSS. En el caso del DIPSS se sigue el mismo sistema, pero se asignan dos puntos a la anemia. El sistema cuantitativo DIPSS plus representa el reconocimiento de que la adición del cariotipo no favorable, la trombocitopenia y la dependencia de transfusiones merecen el sistema de estratificación de riesgo DIPSS, para el cual se asignaron puntos adicionales (cuadro 99-5). Estudios recientes sugieren que el análisis mutacional de los genes *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* e *IDH1/2* mejora aún más la estratificación de riesgo de supervivencia y transformación leucémica (Leukemia 27:1861, 2013). Los sistemas de cuantificación pronostica no son exactos para la valoración de riesgos en pacientes de PV o ET que han desarrollado mielofibrosis (Haematologica 99:e55, 2014).

Algo importante es que en casi 50% de los pacientes con PMF, al igual que en los individuos con trastornos mieloproliferativos acompañantes, se expresa la mutación *JAK2* V617F, con frecuencia como variante homocigótica. Los pacientes de ese tipo por lo común son ancianos y tienen hematócrito mayor que el de los enfermos con mutaciones de *MPL* (8%) o *CALR* (30%); los pacientes de PMF que expresan una mutación *MPL* tienden a ser más anémicos y en ellos son menores los recuentos leucocíticos que los pacientes con positividad de V617F de *JAK2*. En la mayoría de los enfermos de PMF que no tienen mutaciones en *JAK2* o en *MPL* se han identificado mutaciones somáticas (causadas por deleciones [de tipo 1] o inserciones [de tipo 2]) en el exón 9 de *CALR*. En algunos estudios, las mutaciones de tipo 1, de la cual la mutación de CALR en PMF es la más común, muestran una ventaja en la supervivencia en comparación con quienes tienen mutaciones de *JAK2* o *MPL*, pero no con respecto a la transformación leucémica. Los pacientes de PMF que no tienen una mutación impulsora conocida tienen el peor pronóstico.

COMPLICACIONES

La supervivencia en la PMF varía con las manifestaciones clínicas específicas **(cuadros 99-4 y 99-5)**, pero es menor que en los pacientes con PV o ET. La evolución natural de la PMF se caracteriza por insuficiencia progresiva de la médula ósea, con anemia dependiente de transfusión y organomegalia creciente por efecto de la hematopoyesis extramedular. Al igual que la CML, la PMF puede evolucionar de una fase crónica a una acelerada con síntomas generales y agravamiento de la insuficiencia medular. Cerca del 10% de los individuos experimenta transformación espontánea en una variante agresiva de leucemia aguda para la que es ineficaz el tratamiento. Entre los factores pronósticos adicionales que son importantes en la evolución de PMF figuran la presencia de alteraciones citogenéticas complejas, la trombocitopenia y la anemia dependiente de transfusiones. En fecha reciente se han identificado las mutaciones en los genes *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* e *IDH1/2* como factores de riesgo de muerte temprana o transformación en leucemia aguda, y pueden resultar ser más útiles para valorar el riesgo de PMF que cualquier sistema cuantitativo clínico.

CUADRO 99-5 Sistemas IPSS y DIPSS de estratificación de riesgos

CATEGORÍAS DE RIESGO[a]	NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO		
	IPSS	DIPSS	DIPSS PLUS
Bajo	0	0	0
Intermedio-1	1	1-2	1
Intermedio-2	2	3-4	2-3
Alto	≥3	>4	4-6

[a] En las referencias citadas en los pies del cuadro 99-4 se incluyen las curvas de supervivencia correspondientes a cada categoría de riesgo.

DIPSS, *Dynamic International Prognostic Scoring System*; IPSS, *International Prognostic Scoring System*.

TRATAMIENTO

Mielofibrosis primaria

No existe tratamiento específico contra PMF. Son múltiples las causas de la anemia e incluyen eritropoyesis ineficaz no compensada por la hematopoyesis extramedular esplénica; hemodilución por esplenomegalia; secuestro esplénico, pérdida hemática por trombocitopenia o hipertensión portal; deficiencia de ácido fólico; inflamación sistémica, y hemólisis autoinmunitaria. No siempre son eficaces la eritropoyetina obtenida por bioingeniería ni los andrógenos como el danazol para tratar la anemia. La eritropoyetina puede empeorar la esplenomegalia y carece de utilidad si el valor de esta hormona en suero es >125 mU/L. Dado el entorno inflamatorio que caracteriza a PMF, los corticosteroides pueden atenuar la anemia y también los síntomas de orden general, como fiebre, escalofrío, sudación nocturna, anorexia y pérdida de peso; ha resultado eficaz también la talidomida en dosis pequeñas junto con la prednisona. La trombocitopenia se debe a deficiencia de la función de la médula ósea, secuestro esplénico o destrucción autoinmunitaria y puede reaccionar a dosis pequeñas de talidomida junto con prednisona.

La esplenomegalia es, con mucho, el problema más abrumador y resistente de pacientes de PMF y produce dolor abdominal, hipertensión portal, saciedad rápida y caquexia, en tanto que la ablación quirúrgica masiva del bazo se asocia con notables complicaciones posoperatorias, entre ellas trombosis de la vena mesentérica, hemorragia, leucocitosis y trombocitosis de rebote y hematopoyesis extramedular hepática, sin que mejoren la anemia ni la trombocitopenia, si están presentes. Por razones inexplicables, la ablación del bazo también agrava el riesgo de transformación blástica. La radiación del bazo, en el mejor de los casos, es un procedimiento paliativo temporal y se asocia con riesgo considerable de neutropenia, infección y hemorragia quirúrgica ulterior, si se intenta la esplenectomía. Con el alopurinol se controla la hiperuricemia intensa y con radiación local se mitiga el dolor óseo. El IFN-α pegilado mejora la fibrosis en la PMF incipiente, pero en la fase avanzada del trastorno, puede exacerbar la insuficiencia de la médula ósea. El ruxolitinub, un inhibidor de JAK2, ha resultado eficaz para reducir la esplenomegalia y los síntomas de orden general en la mayoría de pacientes de PMF avanzada y al mismo tiempo prolonga la supervivencia, aunque no influye en grado significativo en la "carga" del alelo *JAK2* V617F. Los principales efectos adversos son la anemia y la trombocitopenia, pero son manifestaciones que dependen de la dosis y con el transcurso del tiempo se estabiliza la anemia y puede mejorar la trombocitopenia. El trasplante de médula ósea alógena constituye el único tratamiento curativo de PMF y hay que pensar en su realización en personas más jóvenes y también en las de mayor edad que están expuestas a un mayor riesgo de la enfermedad; los regímenes de condicionamiento no mieloablativos permiten a veces extender el trasplante de células hepatopoyéticas a personas de mayor edad, lo que está en fase de investigación.

TROMBOCITOSIS ESENCIAL

La ET (otras denominaciones incluyen *trombocitopenia esencial, trombocitosis idiopática, trombocitosis primaria* y *trombocitemia hemorrágica)* es un trastorno de hematoblastos de tipo clonal asociado con mutaciones en los genes *JAK2* (V617F), *MPL* y *CALR* y que se manifiesta clínicamente por la producción excesiva de plaquetas, sin causa definible. La ET tiene una incidencia de 1-2 casos/100 000 y un predominio neto por la mujer en asociación con las mutaciones de V617F en *JAK2*, *CALR* y MPL. Las mutaciones impulsoras canónicas de MPN permiten diferenciar a 90% de pacientes de ET, de las formas de trombocitosis reactivas y no clonales más comunes **(cuadro 99-6)**. Los pacientes de ET sin mutación pueden tener una forma hereditaria de la trombocitosis. Alguna vez considerada enfermedad de los ancianos y causante de morbilidad significativa por hemorragia o trombosis, la ET puede presentarse a cualquier edad en el adulto, muchas veces sin síntomas o trastornos hemostásicos. Existe un predominio inexplicable en la mujer a diferencia de la PMF o las variantes reactivas de trombocitosis, en las que no existe diferencia entre sexos. No se cuenta con un

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 99-6 Causas de trombocitosis

Inflamación hística: enfermedad del colágeno vascular, enfermedad intestinal inflamatoria	Hemorragia
Enfermedad maligna	Anemia ferropénica
Infección	Cirugía
Trastornos mieloproliferativos: policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitosis esencial, leucemia mielógena crónica	Rebote: corrección de la deficiencia de vitamina B_{12} o folato, posterior al consumo excesivo de etanol
Trastornos mielodisplásicos: síndrome 5q-, anemia sideroblástica idiopática resistente	Hemólisis
Condición posterior a la esplenectomía o hipoesplenismo	Familiares: sobreproducción de trombopoyetina, mutaciones en *JAK2* o en *MPL*

marcador clonal específico, y por ello los criterios clínicos y de laboratorio se han planteado para diferenciar entre ET y otras MPN, la cual también puede tener inicialmente trombocitosis aislada, pero con diferentes pronósticos y tratamientos (cuadro 99-6). Los criterios mencionados son útiles para identificar trastornos como CML, PV, PMF o mielodisplasia, que a veces asume la forma ficticia de ET. Aún más, como ocurre con la eritrocitosis "idiopática", existen formas benignas no clonales de trombocitosis (como la producción hereditaria excesiva de trombopoyetina y los que se acompañan de mutaciones impulsoras no canónicas de *JAK2),* que no son identificadas ampliamente, porque en la actualidad no se cuenta con técnicas para su diagnóstico. En promedio, 55% de los pacientes de ET expresan mutaciones de V617F de *JAK2,* 36% de *CALR* (tipos 1 y 2) y 4% de *MPL.* Los pacientes de ET que no tienen una mutación impulsora canónica de MPN por lo regular tienen un pronóstico benigno.

ETIOLOGÍA

La megacariocitopoyesis y la producción de plaquetas dependen de la trombopoyetina y su receptor MPL. Como en el caso de las células progenitoras eritroides y mieloides tempranas, los progenitores megacariocíticos tempranos necesitan la presencia de interleucina 3 (IL-3) y factores de células troncales para posibilitar una proliferación óptima, además de la trombopoyetina. Su desarrollo subsecuente también se favorece en presencia de la quimiocina factor 1 derivado de células del estroma (SDF-1, *stromal cell-derived factor 1*). Como dato interesante, la maduración terminal de megacariocitos y la producción de plaquetas no necesitan de trombopoyetina.

Los megacariocitos tienen la particularidad entre las células madre progenitoras hematopoyéticas de que la reduplicación de su genoma es endomitótico y no mitótico y estimulado por la trombopoyetina. A diferencia de la eritropoyetina, la trombopoyetina es producida fundamentalmente en el hígado y en menor magnitud por otros órganos, de mayor importancia la médula ósea, en la cual conserva en estado inactivo a las células madre hematopoyéticas dentro del nicho endóstico; dicha hormona, una vez liberada induce la proliferación de dichas células en el nicho sinusoidal. Existe una correlación inversa entre el número de plaquetas y la trombopoyetina plasmática. Sin embargo, una vez más, a diferencia de la eritropoyetina, la trombopoyetina es producida en forma constitucional y su concentración en plasma es controlada por el conjunto total de células madre megacariocíticas. Asimismo, a diferencia de la eritropoyetina, pero a semejanza de sus equivalentes mieloides, que son los factores estimulantes de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos, la trombopoyetina no intensifica tan sólo la proliferación de las células en las que actúa sino también incrementa la reactividad de su producto terminal, es decir, las plaquetas.

La naturaleza clonal de la ET se identificó mediante el análisis de la expresión de la isoenzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en pacientes con hemicigosis de este gen. Aunque la trombocitosis es una manifestación central, en la ET interviene una célula progenitora hematopoyética multipotencial, al igual que en las otras MPN crónicas. Por otra parte, se han descrito varias familias en las que la ET es hereditaria, en un caso como rasgo autosómico dominante. Además de ET, también se han observado PMF y PV en algunas familias afectadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En términos clínicos, la ET se identifica casi siempre de manera incidental cuando se cuantifican las plaquetas para una valoración sistemática. En ocasiones, la revisión de los registros previos de la biometría hemática revela que ya existía incremento del número de plaquetas pero se había soslayado durante años. No hay síntomas o signos específicos en la ET, pero estos pacientes pueden tener tendencias hemorrágicas y trombóticas que se manifiestan en el primer caso como facilidad para la formación de equimosis y, en el segundo, como oclusiones microvasculares, como eritromelalgia, migraña ocular o isquemias cerebrales transitorias. En la exploración física casi nunca se identifican hallazgos de importancia, excepto por la detección ocasional de esplenomegalia discreta. La esplenomegalia masiva indica la existencia de otra MPN, en particular PV, PMF o CML.

La anemia es inusual, pero no lo es la leucocitosis neutrófila leve. El frotis sanguíneo es más llamativo por el número de plaquetas existentes, algunas de las cuales pueden ser muy grandes. La gran masa de plaquetas circulantes puede impedir la cuantificación exacta del potasio sérico por la liberación de este elemento desde las plaquetas en el momento de la coagulación. Este tipo de hiperpotasemia constituye un artefacto de laboratorio y no se asocia con anomalías electrocardiográficas. De manera similar, la cuantificación del oxígeno arterial puede ser imprecisa, a menos que la sangre con trombocitemia se conserve en hielo. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina son normales y pueden reconocerse alteraciones de la función plaquetaria, como prolongación del tiempo de sangrado y alteración de la agregación plaquetaria. Sin embargo, a pesar de su estudio intenso, no hay una anomalía de la función plaquetaria que caracterice a la ET, y ninguna prueba de función plaquetaria predice un riesgo clínico relevante de hemorragia o trombosis.

El aumento del recuento plaquetario puede impedir la aspiración de la médula ósea, pese a lo cual su biopsia revela a menudo hiperplasia e hipertrofia de megacariocitos, así como un incremento general de la celularidad. Si aumenta la reticulina medular, debe descartarse otro diagnóstico. La ausencia de hierro sensible de tinción exige una explicación, toda vez que la deficiencia aislada de este elemento puede inducir trombocitosis y la ausencia de hierro en la médula en presencia de hipercelularidad medular es una característica de la PV.

En la ET se presentan trastornos citogenéticos no aleatorios, pero son raros, y no hay alguna alteración específica o constante notoria, ni siquiera aquellas que afectan a los cromosomas 3 y 1, en los que se localizan los genes de la trombopoyetina y de su receptor MPL, respectivamente.

DIAGNÓSTICO

La trombocitosis se detecta en una amplia variedad de trastornos clínicos (cuadro 99-6), en muchos de los cuales está aumentada la producción de citocinas. La cifra absoluta de plaquetas no es un auxiliar diagnóstico útil para distinguir entre las causas benignas y clonales de la trombocitosis. Alrededor del 55% de los pacientes con ET expresa la mutación *JAK2* V617F. Cuando esta mutación está ausente, resulta obligada la valoración citogenética para determinar si la trombocitosis se debe a CML o a un trastorno mielodisplásico como el síndrome 5q-. Debido a que puede existir translocación bcr-abl en ausencia de cromosoma Ph, y dado que la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa de bcr-abl se asocia con resultados positivos falsos, para detectar la translocación se prefiere la prueba de hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence* in situ *hybridization*) en los pacientes con trombocitosis en quienes el estudio genético no detecta el cromosoma Ph. Las mutaciones de *CALR* (tipos 1 y 2) aparecen en 36%, y las de *MPL* en 4%, respectivamente, de pacientes de ET que no tienen la mutación de *JAK2.* La anemia y los sideroblastos anulares no constituyen parte del cuadro de la ET, pero son manifestaciones de la anemia sideroblástica rebelde idiopática, y en algunos de estos pacientes la trombocitosis surge en asociación con la expresión de mutaciones de V617F *JAK2, CALR* o *MPL.* La presencia de esplenomegalia debe sugerir la existencia de otro MPN y, en esta situación, se cuantifica la masa eritrocítica porque la esplenomegalia puede ocultar la presencia de eritrocitosis. Como dato importante, el cuadro que podría parecer ET evoluciona y se transforma en PV (por lo común en mujeres con V617F de *JAK2)* o PMF (por lo común en varones con mutaciones de CALR de tipo 1) después de muchos años, a causa de evolución clonal o sucesión. Existe sobreposición suficiente de la carga del alelo *JAK2* V617F en los neutrófilos de la ET y la PV, de tal manera que no puede utilizarse como característica diagnóstica específica; sólo la cuantificación de la masa eritrocítica y el volumen plasmático permiten distinguir entre la PV y la ET; por consiguiente, una vez que se determinan la masa eritrocítica y el volumen plasmático, es relevante observar que 64% de los pacientes con diagnóstico de ET y positividad para *JAK2* V617F cursa en realidad con PV. No tienen fundamento los planteamientos de que ET o PV forman un continuo biológico, porque los dos trastornos poseen perfiles diferentes de expresión génica y de evolución natural.

Biblioteca Médica Virtual

COMPLICACIONES

Es posible que en ningún otro trastorno de la medicina clínica los médicos hayan realizado intervenciones equivocadas con más frecuencia que en la trombocitosis, en particular si el recuento plaquetario es $>1 \times 10^6/\mu L$. Por lo regular se presupone que el número elevado de plaquetas causa trombosis; no obstante, ningún estudio clínico comparativo ha corroborado tal asociación y en personas >60 años la incidencia de trombosis no fue mayor en pacientes con trombocitosis que en testigos de igual edad; el consumo de tabaco constituye al parecer el factor de riesgo más importante para la aparición de trombosis en enfermos con ET.

Por el contrario, las cifras plaquetarias muy altas se asocian en especial con hemorragia secundaria a enfermedad de Von Willebrand adquirida. No significa esto que un recuento plaquetario elevado no pueda producir síntomas en un paciente con ET, sino más bien que la atención debe centrarse en el enfermo y no en el recuento plaquetario. Por ejemplo, algunos de los problemas neurológicos más dramáticos en la ET se relacionan con la migraña y sólo responden a la reducción del recuento plaquetario, en tanto que otros síntomas como la eritromelalgia se solucionan con rapidez con inhibidores de la ciclooxigenasa 1 de las plaquetas, como el ácido acetilsalicílico o el ibuprofeno, sin reducir el número de plaquetas. Otros más tienen manifestaciones que pueden derivar de una interacción entre el sistema vascular con aterosclerosis y el recuento plaquetario alto, o bien carecer de relación con éste. El reconocimiento de que la PV puede presentarse con la trombocitosis sola y el descubrimiento de causas de hipercoagulabilidad antes no reconocidas **(cap. 113)** hacen que no sea posible confiar en las publicaciones antiguas sobre las complicaciones de la trombocitosis.

TRATAMIENTO

Trombocitosis esencial

La supervivencia de pacientes de ET no difiere de la correspondiente a la población general, sea cual sea su mutación impulsora. El mayor número de plaquetas en un sujeto asintomático sin factores de riesgo cardiovasculares o tabaquismo, no necesita tratamiento. Por consiguiente, antes de emprender cualquier tratamiento en una persona con trombocitosis, es necesario identificar con toda claridad la causa de los síntomas, y si proviene de un mayor número de plaquetas. Cuando el recuento plaquetario es $>1 \times 10^6/\mu L$, se extrae de la circulación una cantidad sustancial de multímeros de peso molecular alto del factor de Von Willebrand y la masa plaquetaria aumentada los destruye, lo que genera una variante adquirida de la enfermedad de Von Willebrand. Esto puede identificarse por la disminución de la actividad del cofactor ristocetina. En esta situación, el ácido acetilsalicílico puede promover la hemorragia. El sangrado en tal situación rara vez es espontánea y por lo común reacciona al ácido ε-aminocaproico, que se administra con fin profiláctico antes de una operación planeada y después de realizada. En el mejor de los casos, la trombocitoféresis es un remedio temporal e ineficaz que rara vez se necesita. Es importante mencionar que los pacientes con ET que reciben ^{32}P o sustancias alquilantes se encuentran en riesgo de padecer leucemia aguda sin que exista prueba de que aporten beneficio; la combinación de cualquiera de estos dos fármacos con hidroxiurea intensifica el riesgo. Si se considera necesario reducir el número de plaquetas porque los síntomas son resistentes al solo uso de salicilatos, es posible utilizar IFN-α pegilado, anagrelida (un derivado de la quinazolina) o hidroxiurea para reducir el número de plaquetas, pero ninguno de estos fármacos posee eficacia uniforme o carece de efectos secundarios importantes. La hidroxiurea y el ácido acetilsalicílico son más eficaces que la anagrelida y el ácido acetilsalicílico para evitar TIA, porque la hidroxiurea es donante de óxido nítrico, pero no es más eficaz para evitar otros tipos de trombosis arterial y en realidad es menos activa contra la trombosis venosa. Cuando se combina el ácido acetilsalicílico con la anagrelida aumenta también el riesgo de hemorragia de vías gastrointestinales. La normalización del recuento plaquetario no evita la trombosis arterial o la venosa. El interferon pegilado origina una remisión molecular completa en algunos pacientes de ET, pero no se ha definido en detalle su utilidad en tales casos ni la del ruxolitinib en el tratamiento de ET.

Al tiempo que se acumula más experiencia clínica, la ET parece ser más benigna que lo que se pensaba antes. Su transformación en leucemia aguda tiene más probabilidad de ser una consecuencia del tratamiento que de la enfermedad misma. En la atención del paciente con trombocitosis, la primera obligación del médico es no infligir daño.

LECTURAS ADICIONALES

Alvarez-Larran A *et al.*: Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with CALR mutation. Haematologica 101: 926, 2016.

Lamy T *et al.*: Inapparent polycythemia vera: An unrecognized diagnosis. Am J Med 102:14, 1997.

Marchioli R *et al.*: Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med 368:22, 2013.

Vannucchi AM *et al.*: Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 372:426, 2015.

Verstovsek S *et al.*: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 366:799, 2012.

100 Leucemia mieloide aguda

William Blum, Clara D. Bloomfield

INCIDENCIA

La leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*) es una enfermedad neoplásica caracterizada por la infiltración de la sangre, médula ósea y otros tejidos por la proliferación de células clonales no diferenciadas del sistema hemopoyético. Estas leucemias incluyen una gran variedad de cánceres que, sin tratamiento, son igualmente mortales. En Estados Unidos, en el año 2016, el número aproximado de nuevos casos de AML fue de 19 950; abarcó en promedio 1.2% de todos los cánceres. La AML es la leucemia aguda más frecuente en ancianos, con una mediana de 67 años para la fecha del diagnóstico. Es poco frecuente la supervivencia a largo plazo; los datos de registro en Estados Unidos señalan que solamente 27% de los pacientes están vivos a los cinco años.

ETIOLOGÍA

Casi todos los casos de AML son idiopáticos. En la génesis de este trastorno se ha dicho que intervienen factores como predisposición genética, radiación, contacto con sustancias químicas/laborales y fármacos, pero son relativamente raros los casos de esta enfermedad con un origen definido. Ninguna prueba directa indica que es causada por virus. Los estudios de secuenciación del genoma sugieren que muchos de los casos de AML surgen de un número ilimitado de mutaciones que se acumulan con el paso del tiempo. Como consecuencia, la secuenciación del genoma permite conocer los progresos en el cambio de paradigma en nuestros conocimientos de la leucemiogénesis. El *Cancer Genome Atlas* (TCGA) y otras bases de datos demuestran que los elementos figurados incluso de 5-6% de personas sanas después de los 70 años de vida contienen posibles mutaciones "premalignas" vinculadas con la expansión clonal. Los elementos lesivos adicionales que más adelante dirigen a las células hemáticas "premalignas" hasta llegar a la leucemia son muy heterogéneas y se les conoce poco.

Herencia En forma típica, las neoplasias mieloides aparecen de manera esporádica en los adultos; es rara la predisposición hereditaria. No obstante, se sabe que las neoplasias mieloides con predisposición de líneas germinativas constituyen un subgrupo importante y cada vez mayor de la enfermedad. Las mutaciones de la línea germinativa que se acompañan de un mayor riesgo de que surja una neoplasia mieloide incluyen *CEBPA*, *DDX41*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6* y *GATA2* **(cuadro 100-1)**. De forma similar, las neoplasias mieloides con predisposición de línea germinativa constituyen un componente de algunos síndromes clínicos perfectamente descritos como los originados por insuficiencia de la médula ósea (anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Diamond-Blackfan) y los trastornos de la biología de telómeros (como la disqueratosis congénita). Conforme se añaden a esta lista cada vez más grande nuevas mutaciones y vínculos, se puede advertir con claridad cada vez mayor que la predisposición genética interviene mucho más de lo que se pensaba.

Ciertos síndromes con aneuploidia cromosómica en las células somáticas, como la trisomía 21 del síndrome de Down, se relacionan con mayor incidencia de AML. La AML que acompaña el síndrome de Down en niños menores de cuatro años por lo regular es del subtipo megacariocítico agudo; proviene de mutación del gen *GATA1*. Estos pacientes tienen un pronóstico clínico excelente, pero necesitan modificación de sus dosis de

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 100-1 Clasificación de las neoplasias mieloides con predisposición de línea germinativa, de la OMS para 2016

CLASIFICACIÓN[a]
Neoplasias mieloides con predisposición de línea germinativa sin trastorno ni disfunción de órgano preexistentes
Leucemia mieloide aguda con mutación de *CEBPA* de tipo línea germinativa
Neoplasias mieloides con mutación[b] *DDX41* de línea germinativa
Neoplasias mieloides con predisposición de línea germinativa y trombocitopatías preexistentes
Neoplasias mieloides con mutación[b] *RUNX1* de línea germinativa
Neoplasias mieloides con mutación[b] *ANKRD26* de línea germinativa
Neoplasias mieloides con mutación[b] *ETV6* de línea germinativa
Neoplasias mieloides con predisposición de línea germinativa y otras disfunciones de órganos
Neoplasias mieloides con mutación *GATA2* de línea germinativa
Neoplasias mieloides que acompañan a síndromes de insuficiencia de médula ósea
Neoplasias mieloides que acompañan a trastornos biológicos de telómera
Neoplasias mieloides que se vinculan con el síndrome de Noonan
Neoplasias mieloides que se vinculan con el síndrome de Down[b]

[a] La identificación de las neoplasias mieloides de índole familiar obliga a que el médico haga un interrogatorio minucioso de antecedentes del paciente y su familia en busca de signos y síntomas típicos de síndromes conocidos, incluidos datos de cánceres y de trastornos hemorrágicos previos. El diagnóstico genético molecular es orientado por los datos detallados de antecedentes personales y familiares. Es importante practicar el diagnóstico en íntima colaboración con un consejero genético; en circunstancias óptimas habría que incorporar a un estudio de investigación a todo paciente en quien se sospeche una neoplasia mieloide hereditaria, en quien no se identifiquen genes predisponentes conocidos, y así facilitar el descubrimiento de algún síndrome nuevo. [b] También se señalan neoplasias linfoides.

Fuente: Adaptado con permiso de Peterson L *et al*.: Myeloid Neoplasms with Germline Predisposition, en *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, actualizado de la 4a. ed. IARC, 2017.

CUADRO 100-2 Clasificación de la OMS de la leucemia mieloide aguda (AML) y neoplasias relacionadas

AML con anomalías genéticas recurrentes
AML con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
AML con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
Leucemia promielocítica aguda con *PML-RARA*
AML con t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
AML con t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
AML con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
AML (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
Entidad provisional: AML con BCR-ABL1
AML con *NPM1* mutado
AML con mutaciones bialélicas de *CEBPA*
Entidad provisional: AML con RUNX1 mutado
AML con cambios relacionados con mielodisplasia
Neoplasias mieloides derivadas de tratamiento
AML, sin más especificación
AML con diferenciación mínima
AML sin maduración
AML con maduración
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monoblástica y monocítica aguda
Leucemia eritroide aguda
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down
Mielopoyesis anormal transitoria (TAM, *transient abnormal myelopoiesis*)
Leucemia mieloide relacionada con síndrome de Down

Nota: Se necesita el recuento de blastos medulares ≥20% salvo en el caso de AML con anormalidades genéticas recurrentes t(15;17), t(8;21), inv(16), o t(16/16).

Fuente: Adaptado de Arber DA *et al*.: Acute myeloid leukaemia (AML) with recurrent genetic abnormalities, in *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, actualización de la 4a. ed. IARC, 2017.

antineoplásico ante la elevada frecuencia de efectos tóxicos del tratamiento. Las enfermedades hereditarias con defectos en la reparación del DNA (como la anemia de Fanconi, síndrome de Bloom y ataxia-telangiectasia) también se asocian a AML. Cada síndrome está integrado por componentes clínicos peculiares y toxicidades atípicas con el uso de antineoplásicos; por lo anterior, sólo expertos pueden proveer este tipo de atención. La neutropenia congénita (síndrome de Kostmann) es una enfermedad con mutaciones en los genes que codifican el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) y la elastasa neutrofílica; puede evolucionar a AML.

Contacto con sustancias químicas, radiación y de otro tipo Los antineoplásicos son la causa principal de AML de tipo yatrógeno. Las leucemias por fármacos alquilantes se producen en promedio cuatro a seis años después del contacto con ellos; las personas afectadas suelen tener displasias de múltiples líneas y monosomía/aberraciones en los cromosomas 5 y 7. Las leucemias que acompañan al uso del inhibidor de topoisomerasa II aparecen uno a tres años después del contacto, y las personas afectadas suelen tener AML con manifestaciones monocíticas y aberraciones que incluyen el cromosoma 11q23. Pocas veces el contacto con radiación ionizante, bencenos, cloranfenicol, fenilbutazona y otros fármacos originan insuficiencia de médula ósea que puede evolucionar y llegar a AML.

CLASIFICACIÓN

Las denominaciones actuales de AML utilizan la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) **(cuadro 100-2)**, que define grupos biológicamente particulares con base en irregularidades citogenéticas y moleculares, además del cuadro clínico y la morfología del material estudiado con el microscopio corriente. Las neoplasias mieloides con predisposición de línea germinativa, como se expuso antes, se incluyen como una característica nueva e importante de tal clasificación (cuadro 100-1). La clasificación de la OMS identifica subgrupos de enfermedad que pueden tratarse de forma diferente (o tal vez en el futuro), además de considerar la atención de enfermos de AML al mejorar la identificación de las bases moleculares de la enfermedad desde el momento del diagnóstico. Se necesita un número de células madre medulares (o de sangre) ≥20% para confirmar el diagnóstico de AML, excepto en el caso de dicha enfermedad con anormalidades genéticas recidivantes en t(15;17), t(8;21), inv(16) o t(16;16).

Manifestaciones clínicas Incluso con los progresos de la biología molecular, la identificación de las manifestaciones clínicas sigue siendo importante para el conocimiento de AML. Por ejemplo, la AML relacionada con el tratamiento es una entidad independiente que se desarrolla después de un régimen terapéutico previo (p. ej., compuestos alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa II) o radiación ionizante. La AML con cambios propios de la mielodisplasia se identifica con base en su morfología, parcialmente, pero también con los antecedentes de un síndrome de mielodisplasia (MDS) o una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa. Tales características clínicas contribuyen al pronóstico de AML; en consecuencia, han sido incluidas en la clasificación de la OMS.



Herencia Se identifican subtipos de AML con base en la presencia o ausencia de enfermedades citogenéticas recurrentes específicas, genéticas o de los dos tipos. Por ejemplo, el diagnóstico de *leucemia promielocítica aguda* (APL, *acute promyelocytic leukemia*) se basa en la presencia del reordenamiento citogenético t(15;17)(q22;q12) o el producto de fusión *PML-RARA* de la traslocación. Se mantiene una estrategia similar con respecto a la AML con factor de unión al núcleo (CBF, *core binding factor*) que ahora se designa con base en la presencia de t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22), o los productos de fusión respectivos *RUNX1-RUNX1T1* y *CBFB-MYH11*. Cada uno de los grupos mencionados identifica a los pacientes con pronóstico clínico favorable, si son tratados de forma adecuada.

Algunos subtipos citogenéticos o genéticos de AML suelen poseer una imagen morfológica específica como un cariotipo complejo y AML con cambios propios de la mielodisplasia. Las personas con tales alteraciones tienen una evolución típica muy inadecuada con los tratamientos habituales. Sin embargo, sólo una anomalía citogenética tiene una relación invariable con características morfológicas específicas: t(15;17)(q22;q12) con APL. Otros signos citogenéticos y genéticos por lo regular corresponden a una descripción morfológica (aunque no de manera invariable), lo cual destaca la necesidad de estudios genéticos y citogenéticos más allá de la morfología simple para el diagnóstico más preciso de AML. Otras anomalías cromosómicas se han vinculado sobre todo con un grupo morfológico/inmunofenotípico que incluye inv(16)(p13.1q22) con AML y eosinófilos anómalos en la médula ósea; t(8;21)(q22;q22) con bastones de Auer delgados, expresión de CD19 y aumento de eosinófilos normales; y t(9;11)(p22;q23) y otras

Biblioteca Médica Virtual

traslocaciones que afectan 11q23, con características monocíticas. Las anomalías cromosómicas en la AML también pueden relacionarse con manifestaciones clínicas específicas. Las que son más frecuentes en personas jóvenes son t(8;21) y t(15;17); las más frecuentes en los ancianos son del(5q) y del(7q). Los sarcomas mieloides se vinculan con t(8;21) y la coagulopatía intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) con t(15;17). Las aberraciones de cromosoma 11q23 y la leucemia monocítica se vinculan con sitios de afectación extramedular desde el cuadro inicial, en particular la hipertrofia gingival.

La clasificación de la OMS también incorpora irregularidades moleculares al identificar mutaciones en los genes de fusión o de tipo genético específicos, que participan en la leucemogénesis. Por ejemplo, t(15;17) produce el gen de fusión *PML-RARA* que codifica una proteína quimérica, el receptor α para ácido retinoico (Rarα) de leucemia promielocítica (PML, *promyelocytic leukemia*), formada por la fusión del gen del receptor α para ácido retinoico (*RARA*) del cromosoma 17 y el gen de la leucemia promielocítica (*PML*) del cromosoma 15. El gen *RARA* codifica un miembro de la familia de receptor hormonal de los factores de trascripción. La *PML* es importante en muchos procesos celulares, incluidos el control de crecimiento de células, la apoptosis y el envejecimiento; sus efectos son mediados, de forma parcial cuando menos, por cuerpos nucleares que almacenan innumerables proteínas/enzimas que intervienen en tales funciones. La proteína de fusión PML-RARA suprime la trascripción génica y bloquea la diferenciación más allá de la etapa promielocítica. Las dosis farmacológicas del ligando RARα, el ácido retinoico todo *trans* (tretinoína, ATRA), alivia el bloqueo e induce la diferenciación de las células hemopoyéticas. Sin embargo, los efectos de ATRA no provienen directamente de la restauración de la transactivación génica por medio de señales de RA, sino más bien, la farmacoterapia induce la degradación de la proteína de fusión. La investigación mecanística ha demostrado que PMR como compañero de fusión de RARA es mucho más importante en la biología patológica de lo que se pensó en un inicio. PML-RARA trastorna el ensamblado del cuerpo nuclear; ello a su vez interfiere en muchas funciones de PML, lo cual culmina en una mayor autorrenovación de las células leucémicas. ATRA y el trióxido de arsénico (ATO) inducen la degradación de PML-RARA (por mecanismos diferentes) con lo cual hay una nueva formación de cuerpos nucleares de PML (o una actividad más intensa de los cuerpos nucleares). La restauración de las funciones de PML incluye la activación de p53 que induce el envejecimiento de las células leucémicas. El tratamiento clínico con ATRA y ATO ha revolucionado la atención de pacientes con APL (ver "Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda").

Otros ejemplos similares de subtipos moleculares de la enfermedad incluidos en la categoría de AML con anomalías genéticas recidivantes son los caracterizados por los genes de fusión causantes de leucemia *RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, MLLT3-KMT2A* y *DEK-NUP214*, resultados respectivos de t(8;21), inv(16) o t(16;16), t(9;11) y t(6:9)(p23;q34).

La clasificación de AML de la OMS sigue ampliándose conforme se acumulan más conocimientos de aberraciones genéticas o citogenéticas específicas. Se han definido algunos subtipos de AML por la presencia de mutaciones genéticas y no de aberraciones cromosómicas que incluyen, por ejemplo, *AML con mutación de nucleofosmina (fosfoproteína nucleolar B23, numatrina) (NPM1)* y *AML con CEBPA con mutación bialélica*, de forma respectiva. Las dos entidades conllevan puntos finales clínicos más favorables, aunque el impacto pronóstico de *NPM1* es modificada por la mutación coexistente en la tirosina cinasa 3 vinculada con fms (*FLT3*). En 30%, aproximadamente, de los pacientes adultos con AML se identifican mutaciones de *FLT3* activadoras, más bien por duplicaciones internas en tándem (ITD, *internal tandem duplications*) en el dominio junto a la membrana (yuxtamembrana) que tienen influencia negativa en el pronóstico. En cambio, las mutaciones puntuales del asa activadora de la cinasa (llamadas mutaciones del dominio de tirosina cinasa [TKD]) tienen un impacto incierto en el pronóstico. La activación aberrante de la proteína codificada por *FLT3* permite el incremento de la proliferación y de las señales antiapoptóticas a las células progenitoras mieloides. La *FLT3*-ITD, que es la más común de las mutaciones de *FLT3*, por lo general surge en personas con AML citogenéticamente normal (CN-AML). La importancia de identificar *FLT3*-ITD en el diagnóstico depende del hecho de que es útil no sólo como elemento pronóstico, sino también para anticipar la respuesta a tratamientos específicos como el uso del inhibidor de tirosina cinasa (TKI); algunos de estos fármacos están en fase de investigación en seres humanos (como midostaurina, quizartinib, gilteritinib, crenolanib, sorafenib). La proporción alélica de *FLT3* (el número de alelos mutados/alelos naturales) aporta información más allá de la simple presencia o ausencia de la mutación. Dicha proporción recibe la influencia de algunas situaciones mutativas como las de un solo gen mutado y otro gen de tipo natural, o un gen mutado sin el gen natural (con deleción), y la proporción entre células cancerosas y las no cancerosas en la muestra. La proporción alélica modifica la trascendencia pronóstica de la mutación de *FLT3*-ITD; tienen una mejor evolución los pacientes con una proporción alélica baja de *FLT3*-ITD (<0.5). En consecuencia, el esquema de estratificación de riesgos de la *European LeukemiaNet* (ELN) considera como riesgo favorable *NPM1* mutada sin *FLT3*-ITD, o si el nivel de *FLT3*-ITD es bajo **(cuadro 100-3)**. Por lo contrario, se sabe que la proporción *FLT3*-ITD alta tiene un impacto pronóstico insatisfactorio o adverso; los pacientes con *NPM1* mutada y *FLT3*-ITD con una proporción alélica >0.5 están situados en una zona intermedia de riesgo, con base en la estratificación de ELN. Con una tirosina cinasa diferente, AML con fusión de *BCR-ABL1*, constituye una nueva entidad provisional de la OMS, que identifica casos raros que pudieran beneficiarse del tratamiento de TKI de *BCR-ABL* (cuadro 100-2).

CUADRO 100-3 Estratificación del *European LeukemiaNet Risk*, con base en la genética de la leucemia mieloide aguda[a]

CATEGORÍA DE RIESGO[b]	ANORMALIDAD GENÉTICA
Favorable	t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1* inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* *NPM1* mutado sin *FLT3-ITD* o con *FLT3*-ITD[bajo(c)] *CEBPA* mutado y bialélico
Intermedio	*NPM1* mutado y *FLT3*-[alto(c)] *NPM1* de tipo natural sin *FLT3-ITD* o con *FLT3*-ITD[bajo(c)] (sin lesiones genéticas de riesgo adverso) t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*;[d] Anomalías citogénicas no clasificadas como favorables o adversas
Adverso	t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214* t(v;11q23.3); *KMT2A* con redisposición de t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1* inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2*, *MECOM*(*EVI1*) −5 o del(5q); −7; −17/abn(17p) Cariotipo complejo,[e] cariotipo monosómico[f] *NPM1* de tipo natural y *FLT3*-ITD[alto(c)] *RUNX1*[g] mutado *ASLX1*[g] mutado *TP53*[h] mutado

[a] La tabla presente excluye la leucemia promielocítica aguda. Es necesario señalar las frecuencias, cifras de respuestas e índices de resultados con base en la categoría de riesgo y si se dispone de un número suficiente de miembros, por las lesiones genéticas específicas.

[b] La trascendencia pronóstica de un marcador depende del tratamiento y puede cambiar con las terapéuticas nuevas.

[c] Baja, proporción alélica baja (<0.5); alta, proporción alélica alta (≥0.5%); la valoración semicuantitativa de la proporción alélica *FLT3*-ITD (con empleo del análisis de fragmentos de DNA) se calcula con base en la proporción del área debajo de la curva (AUC) "*FLT3*-ITD" dividida entre AUC "de tipo *FLT3-natural*"; estudios recientes indican que la leucemia mieloide aguda con mutación de *NPM1* y proporción alélica baja de *FLT3*-ITD también puede conllevar un pronóstico más favorable y es importante no asignar "sistemáticamente" a los pacientes para que se les practique trasplante de células hematopoyéticas alógenas.

[d] Tiene precedencia la presencia de t(9;11) (p21.3;q23.3) en comparación con las mutaciones raras de genes concurrentes de riesgo adverso.

[e] Tres anormalidades cromosómicas no relacionadas o más, en ausencia de algunas de las translocaciones o inversiones repetitivas designadas por la OMS, p. ej., t(8;21), inv(16) o t(16;16), t(9;11), t(v;11) (v;q23.3), t(6;9), inv(3) o t(3;3); AML con *BCR-ABL1*.

[f] Definido por la presencia de una sola monosomía (después de excluir la pérdida de X o Y) junto con otra monosomía o anormalidad cromosómica estructurales, como mínimo (después de descartar AML del factor de unión central).

[g] Es importante no utilizar estos marcadores para señalar el pronóstico adverso si coexisten con subtipos de AML de riesgo favorable.

[h] Las mutaciones de *TP53* guardan vínculo significativo con AML con un cariotipo complejo y monosómico.

Fuente: Adaptado de Döhner H *et al.*: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 129:424, 2017.

Signos inmunofenotípicos El inmunofenotipo de las células de la leucemia humana puede estudiarse mediante citometría de flujo multiparamétrico después de que las células se marquen con anticuerpos monoclonales contra los antígenos de la superficie celular. Esto puede ser importante para distinguir con rapidez la AML de la leucemia linfoblástica aguda y para identificar algunos subtipos de AML. Por ejemplo, la AML

Biblioteca Médica Virtual

con mínima diferenciación, caracterizada por morfología inmadura y sin reacciones citoquímicas específicas del linaje, se puede diagnosticar mediante la demostración citométrica de flujo de la designación de grupo de antígenos mieloides específicos (CD) 13, 117 o ambos. De manera similar, la leucemia megacarioblástica aguda a menudo sólo se puede diagnosticar mediante la expresión de los antígenos CD41, CD61 o ambos, específicos de las plaquetas. Aunque la citometría de flujo se utiliza de forma amplia y en algunos casos es fundamental para el diagnóstico de AML, sólo sirve como apoyo en el establecimiento de los diferentes subtipos de AML con base en la clasificación de la OMS. Como situación cada vez más frecuente, se utiliza la citometría de flujo multiparamétrica para medir enfermedad residual mínima (MRD, *minimal residual disease*) después de lograda la remisión.

FACTORES PRONÓSTICOS

Varios factores pronostican el resultado de los pacientes con AML que reciben quimioterapia; pueden usarse para la estratificación del riesgo y como guía terapéutica.

Hoy en día, los datos cromosómicos al momento del diagnóstico son los factores pronósticos independientes más importantes. Varios estudios clasificaron a los pacientes con riesgo citogenético favorable, intermedio o alto con base en la presencia de alteraciones estructurales y numéricas. Los pacientes con t(15;17) tienen muy buen pronóstico (casi 85% se cura); el pronóstico es bueno para los que tienen t(8;21) e inv(16) (en promedio 55% se cura); aquellos sin alteraciones citogenéticas tienen un riesgo intermedio (curación en alrededor de 40%). Los sujetos con cariotipo complejo, t(6;9), inv(3) o −7 tienen un pronóstico muy malo. Se ha sugerido que otro subgrupo citogenético, el de cariotipo monosómico, tiene un impacto adverso en el resultado de pacientes con AML distintos a aquellos con t(15;17), t(8;21), o con inv(16) o t(16;16). El subgrupo de cariotipo monosómico se define por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas (pérdida de cromosomas distintos a Y o X) o una sola monosomía autosómica con otras alteraciones estructurales.

Para pacientes sin anomalías citogenéticas pronósticas, como las de CN-AML, se usan los genes mutados o con expresión alterada para predecir los resultados. Además de la mutación *NPM1,* la *FLT3*-ITD o ambas descritas antes, las mutaciones *CEBPA* tienen utilidad pronóstica, pues anticipan resultados favorables. Dada la importancia pronóstica demostrada de las mutaciones de *NPM1*, *CEBPA* y *FLT3*, la valoración molecular de estos genes al momento del diagnóstico se incorporó en las guías para el tratamiento de AML de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la *European LeukemiaNet* (ELN). También se incorporaron los mismos marcadores en las definiciones de los grupos genéticos del sistema de informe estandarizado de la ELN, basados en anomalías citogenéticas y moleculares; se usan para comparar las manifestaciones clínicas y la respuesta terapéutica entre subgrupos de pacientes publicados en distintos estudios (cuadro 100-3). Estos grupos genéticos también deben servir para la estratificación del riesgo y la guía terapéutica.

Además de las mutaciones de *NPM1* y *CEBPA*, y *FLT3*-ITD, otras alteraciones moleculares podrían usarse de manera habitual en el futuro para confirmar el pronóstico de AML **(cuadro 100-4)**. Entre estos genes mutados pronósticos están los que codifican las tirosina cinasas receptoras (p. ej., el homólogo del oncogén vital de sarcoma felino 4 de Hardy-Zuckerman v-kit [*KIT*]), factores de trascripción (o sea, *RUNX1* y tumor de Wilms 1 [*WT1*]) y modificadores epigenéticos (crestas sexuales adicionales, como el regulador de trascripción 1 [*ASXL1*], DNA (citosina-5-)-metiltransferasa 3 α [*DNMT3A*], isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), isocitrato deshidrogenasa 2 (NADP+) soluble [*IDH1*] y mitocondrial [*IDH2*], metiltransferasa 2A específica de lisina (K) [*KMT2A*, también llamada *MLL*] y tet meticitosina dioxigenasa 2 [*TET2*]). Aunque las mutaciones *KIT* son casi exclusivas de la CBF AML y tienen un impacto adverso en el pronóstico, los marcadores restantes se informan sobre todo en la CN-AML. Según los análisis de variables múltiples, estas mutaciones génicas influyen en el resultado, de manera independiente de otros factores pronósticos. Sin embargo, en lo que toca a algunas de ellas, no hay certeza de los datos sobre la trascendencia pronóstica, a causa de señalamientos desiguales (p. ej., *TET2*, *IDH1*, *IDH2*). Con frecuencia cada vez mayor se incorporan en estudios clínicos para tratar AML, nuevos fármacos que inhiben/modulan vías aberrantes activadas por algunos de los genes en cuestión (como *IDH1*, *IDH2*, *KMT2A* y otros más).

Además de las mutaciones génicas, hay informes de que la pérdida de regulación de los niveles de expresión de genes codificantes y de RNA cortos no codificantes (microRNA) también aportan información pronóstica (cuadro 100-4). La expresión excesiva de genes como el de leucemia cerebral y aguda citoplásmica (*BAALC*), el homólogo del oncogén del virus E26 de eritroblastosis aviar v-ets (aviar) (*ERG*), meningioma 1 (alterado en la traslocación balanceada) (*MN1*) y el *locus* del complejo MDS1 y EV11 (*MECOM*, también conocido como *EVI1*) tiene valor predictivo de un mal resultado, sobre todo en CN-AML. Se han vinculado con el pronóstico en AML los niveles de expresión desregulados, que son RNA no codificadores de aparición natural que regulan la expresión de proteínas a través de la degradación o la inhibición traslacional de sus RNA de codificación efectora. La expresión excesiva de *miR-155* y *miR-3151* tiene un efecto adverso en el pronóstico de la CN-AML, en tanto que la expresión excesiva de *miR-181a* predice un desenlace favorable en CN-AML y en la AML con anomalías citogenéticas.

Como los marcadores moleculares pronósticos en la AML no son excluyentes entre sí y a menudo existen al mismo tiempo (>80% de los pacientes tiene dos o más mutaciones génicas pronósticas), ahora se reconoce la probabilidad de que distintas combinaciones de marcadores aporten más información que cada marcador por separado.

Los cambios epigenéticos (como la metilación de DNA, las modificaciones de histonas postraduccionales o ambos elementos) y los microRNA participan con frecuencia en la desregulación de genes que intervienen en la hematopoyesis y contribuyen a la leucemogénesis y pudieran acompañar a las mutaciones génicas pronósticas expuestas antes. Estos cambios no sólo ofrecen información biológica sobre los mecanismos del origen de la leucemia, también representan información pronóstica independiente. En realidad, se anticipa que con el enorme progreso logrado en la tecnología de secuenciación de DNA y RNA, pronto se descubrirán otras alteraciones genéticas y epigenéticas que contribuirán a la clasificación, a los sistemas de elaboración de informes y a la determinación del riesgo de resultados en pacientes con AML.

Además de las alteraciones citogenéticas y moleculares, hay varios factores más relacionados con el resultado en la AML. La edad al momento

CUADRO 100-4 Marcadores moleculares pronósticos en AML[a]

SÍMBOLO DEL GEN	LOCALIZACIÓN DEL GEN	IMPACTO PRONÓSTICO
Genes incluidos en la clasificación de la OMS y el sistema de elaboración de informes de ELN		
Mutaciones NPM1	5q35.1	Favorable
Mutaciones CEBPA	19q13.1	Favorable
FLT3-ITD	13q12	Depende de la proporción alélica y del estado mutacional de *NPM1*
Genes que codifican tirosina cinasas receptoras		
Mutación *KIT*	4q12	Adverso
FLT3-TKD	13q12	Incierto
Genes que codifican factores de trascripción		
Mutaciones *RUNX1*	21q22.12	Adverso
Mutaciones *WT1*	11p13	Adverso
Genes que codifican los modificadores epigenéticos		
Mutaciones *ASXL1*	20q11.21	Adverso
Mutaciones *DNMT3A*	2p23.3	Adverso
Mutaciones *IDH* (*IDH1* e *IDH2*)	2q34 y 15q26.1	Adverso
KMT2A-PTD	11q23	Adverso
Mutaciones *TET2*	4q24	Adverso
Genes mal regulados		
Expresión excesiva de *BAALC*	8q22.3	Adverso
Expresión excesiva de *ERG*	21q22.3	Adverso
Expresión excesiva de *MN1*	22q12.1	Adverso
Expresión excesiva de *EVI1*	3q26.2	Adverso
MicroRNA mal regulados		
Expresión excesiva de *miR-155*	21q21.3	Adverso
Expresión excesiva de *miR-3151*	8q22.3	Adverso
Expresión excesiva de *miR-181a*	1q32.1 y 9q33.3	Favorable

[a] Este cuadro no incluye a la leucemia promielocítica aguda.

AML, leucemia mieloide aguda; ELN, *European LeukemiaNet*; ITD, duplicaciones internas en tándem; PTD, duplicación parcial en tándem; TKD, dominio de tirosina cinasa; OMS, Organización Mundial de la Salud.

Biblioteca Médica Virtual

del diagnóstico es uno de los factores de riesgo más importantes. La edad avanzada se relaciona con un peor pronóstico por dos razones: 1) influye en la capacidad para sobrevivir al tratamiento de inducción por las enfermedades concomitantes, y 2) con cada década de vida, un porcentaje más alto de pacientes tiene una enfermedad con mayor resistencia intrínseca. En pacientes de mayor edad a menudo se identifica un intervalo sintomático prolongado, con citopenias que anteceden al diagnóstico de AML o el antecedente de trastornos hematológicos que incluyeron MDS o neoplasias mieloproliferativas. La citopenia es un signo clínico que se acompaña de una cifra menor de remisión completa (CR, *complete remission*) y acortamiento de la supervivencia. La tasa de CR es menor en pacientes que tuvieron anemia, leucopenia o trombocitopenia >3 meses antes del diagnóstico de AML, en comparación con sujetos sin ese antecedente. La capacidad de respuesta a la quimioterapia disminuye con la duración de los trastornos antecedentes. La AML que aparece después del tratamiento con compuestos citotóxicos para otras neoplasias malignas casi siempre es difícil de tratar con éxito. Además, es menos frecuente que los ancianos tengan anomalías citogenéticas favorables (o sea, t[8;21], inv[16] y t[16;16]) y más frecuente que tengan anomalías adversas citogenéticas (p. ej., cariotipos complejos y monosómicos) y moleculares (p. ej., *ASXL1, p53*).

Otros factores que tienen una relación independiente con un peor resultado son un estado de desempeño bajo que influye en la capacidad para sobrevivir al tratamiento de inducción y un recuento leucocítico alto inicial que en algunas series se considera como factor pronóstico adverso para alcanzar la CR. Entre los pacientes con hiperleucocitosis (>100 000/μL), la hemorragia temprana del SNC y la leucostasis pulmonar contribuyen al mal resultado del tratamiento inicial.

El logro de la CR se relaciona con mejor pronóstico y supervivencia más prolongada. La CR se define después del estudio de la sangre y la médula ósea; representa, en esencia, la erradicación de la leucemia detectable y recuperación de la hematopoyesis normal. El recuento de neutrófilos sanguíneos debe ser ≥1 000/μL y la de plaquetas, ≥100 000/μl. La concentración de hemoglobina no se considera para determinar la CR. No debe haber blastocitos circulantes. Aunque pueden detectarse blastocitos raros en la sangre durante la regeneración medular, deben desaparecer en las pruebas posteriores. En la CR, la médula ósea debe contener <5% de blastocitos y no debe haber bastones de Auer, tampoco leucemia extramedular.

CUADRO CLÍNICO

Síntomas Por lo general, los pacientes con AML tienen síntomas inespecíficos que inician de manera gradual o súbita, y que son consecuencia de la anemia, leucocitosis, leucopenia, disfunción leucocítica o trombocitopenia. Casi la mitad ha tenido síntomas durante tres meses o menos antes del diagnóstico de leucemia.

La fatiga suele ser el primer síntoma en los pacientes con AML. Son frecuentes la anorexia y la pérdida de peso. La fiebre, con o sin infección, es el síntoma inicial en casi 10% de los casos. Los signos de hemostasia anormal (hemorragia, proclividad a las equimosis) son comunes. En ocasiones, el síntoma inicial es dolor óseo, linfadenopatía, tos inespecífica, cefalea o diaforesis.

Raras veces, los enfermos acuden con síntomas de sarcoma mieloide (un tumor consistente en células madre mieloides en sitios distintos a la médula ósea). Los sitios afectados con mayor frecuencia son piel, ganglios linfáticos, tubo digestivo, tejido blando y testículos. Este cuadro inicial raro, que suele caracterizarse por aberraciones cromosómicas (como monosomía 7, trisomía 8, redisposición de 11q23, inv[16], trisomía 4, t[8;21]) puede anteceder o coincidir con la afectación de la sangre, la médula o ambas por parte de AML. De forma típica, si el cuadro inicial es de un sarcoma mieloide aislado, el paciente terminará por mostrar con rapidez afectación de la sangre, la médula o ambas y no podrá ser curado con tratamientos locales solos (radiación o cirugía).

Manifestaciones físicas Para la fecha del diagnóstico por lo común se identifican fiebre, infección y hemorragia; con menor frecuencia aparecen en el comienzo esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía y "dolor de huesos". En APL se identifican con mayor frecuencia y de forma clásica las complicaciones hemorrágicas. Las personas con dicho trastorno suelen mostrar al inicio una hemorragia de poca importancia por DIC, pero pueden tener intensa hemorragia del tubo digestivo, intrapulmonar o intracraneal. De forma similar, otro signo clínico menos frecuente pero identificado de DIC en APL es la trombosis. La hemorragia secundaria a coagulopatía puede ocurrir en la AML monocítica y con grados extremos de leucocitosis o trombocitopenia en otros subtipos morfológicos. Se detectan hemorragias retinianas en 15% de los pacientes. La infiltración de las encías, piel, tejidos blandos o meninges con blastocitos leucémicos al momento del diagnóstico es característica de los subtipos monocíticos y los que tienen anomalías cromosómicas 11q23.

Signos hematológicos Por lo común, se identifica anemia en la fecha del diagnóstico, aunque por lo regular no es intensa. La anemia casi siempre es normocítica normocrómica. La eritropoyesis disminuida a menudo produce un recuento bajo de reticulocitos y la supervivencia eritrocítica disminuye por la destrucción acelerada. Algunas veces la hemorragia activa contribuye a la anemia.

La mediana del recuento leucocítico al hacer el diagnóstico es cercana a 15 000/μL. El menor número de leucocitos al principio es un signo típico de ancianos y personas con antecedentes de hemopatías. Entre 25 y 40% de los pacientes tiene recuentos <5 000/mL; 20% tiene recuentos >100 000/μL. Menos del 5% carece de células leucémicas detectables en sangre. En la AML, el citoplasma a menudo contiene gránulos primarios (inespecíficos) y el núcleo muestra cromatina fina en encaje con uno o más nucléolos, característicos de las células inmaduras. Los gránulos cilíndricos anormales llamados bastones de Auer no siempre existen, pero cuando están presentes es casi seguro que esté alterado el linaje mieloide **(fig. 100-1)**.

Los recuentos plaquetarios son <100 000/μL al hacer el diagnóstico en casi 75% de los casos; cerca del 25% tiene cifras <25 000/μL. Se observan anomalías morfológicas y funcionales de las plaquetas que incluyen formas grandes e irregulares con granulación anormal e incapacidad de tales células para agregarse o adherirse con normalidad de forma mutua.

Valoración previa al tratamiento Una vez que se sospecha el diagnóstico de AML habrá que hacer una valoración y comenzar el tratamiento apropiado. Además de aclarar el subtipo de la leucemia, las pruebas iniciales deben valorar la integridad funcional de los principales sistemas orgánicos, incluidos el cardiovascular, pulmonar, hepático y renal **(cuadro 100-5)**. También deben valorarse los factores que tienen importancia pronóstica, ya sea para alcanzar la CR o para predecir la duración de ésta, antes de iniciar el tratamiento; estos factores incluyen marcadores citogenéticos y moleculares. Es importante obtener células leucémicas de todos los pacientes y conservarlas en frío para investigaciones futuras y también por el empleo posible cuando se disponga de nuevos medios diagnósticos y terapéuticos. En todos los pacientes deben buscarse infecciones.

La mayoría de los individuos tiene anemia y trombocitopenia en la valoración inicial. La sustitución de los hemoderivados pertinentes debe iniciarse pronto, en caso necesario. Como la disfunción plaquetaria cualitativa o la presencia de una infección aumenta la probabilidad de hemorragia, la evidencia de hemorragia justifica la transfusión plaquetaria inmediata, aun cuando el descenso del recuento plaquetario sea sólo moderado.

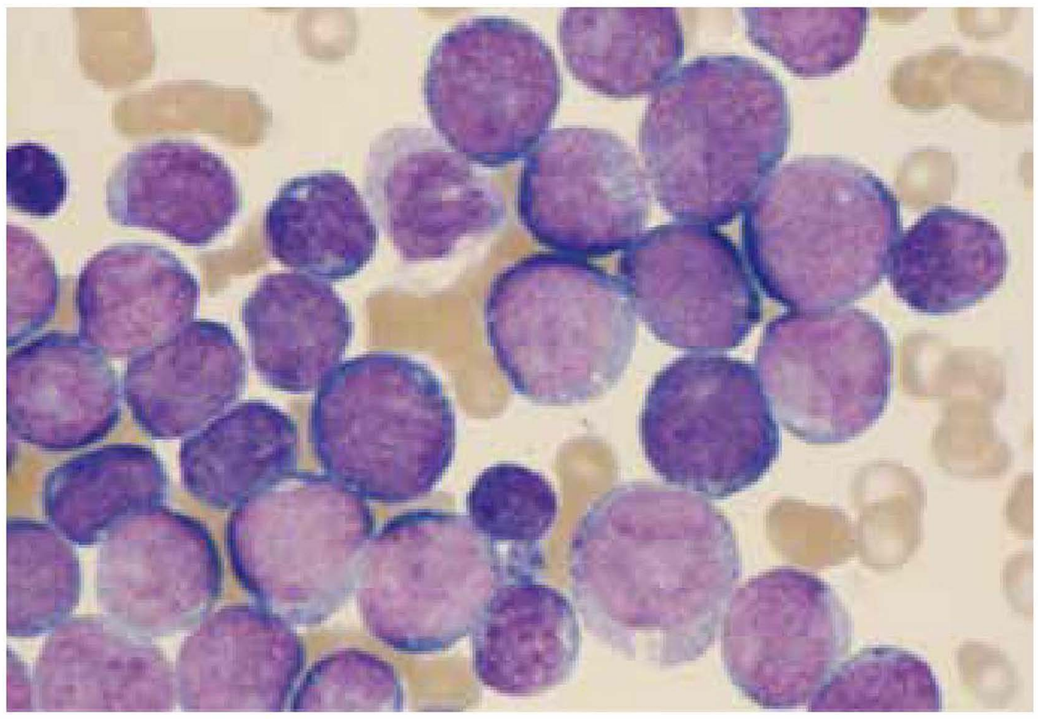
Cerca del 50% de los pacientes tiene aumento leve o moderado del ácido úrico sérico en la valoración inicial. Sólo 10% tiene aumentos sustanciales, pero la precipitación renal de ácido úrico y la nefropatía resultante es una complicación grave, aunque infrecuente. El inicio de la quimioterapia puede agravar la hiperuricemia y, por lo general, el alopurinol y la hidratación se comienzan en cuanto se confirma el diagnóstico. La rasburicasa (oxidasa úrica obtenida por bioingeniería) también es útil para tratar la nefropatía por ácido úrico y con ella se normaliza su concentración en suero en término de horas de haber recibido el paciente una sola dosis, aunque su costo sugiere que pudiera ser prudente limitar su empleo a pacientes con hiperuricemia intensa, daño renal o ambos trastornos. La presencia de lisozima en altas concentraciones, marcador de la diferenciación monocítica, pudiera tener importancia etiológica en la disfunción tubular renal en un pequeño número de pacientes.

TRATAMIENTO

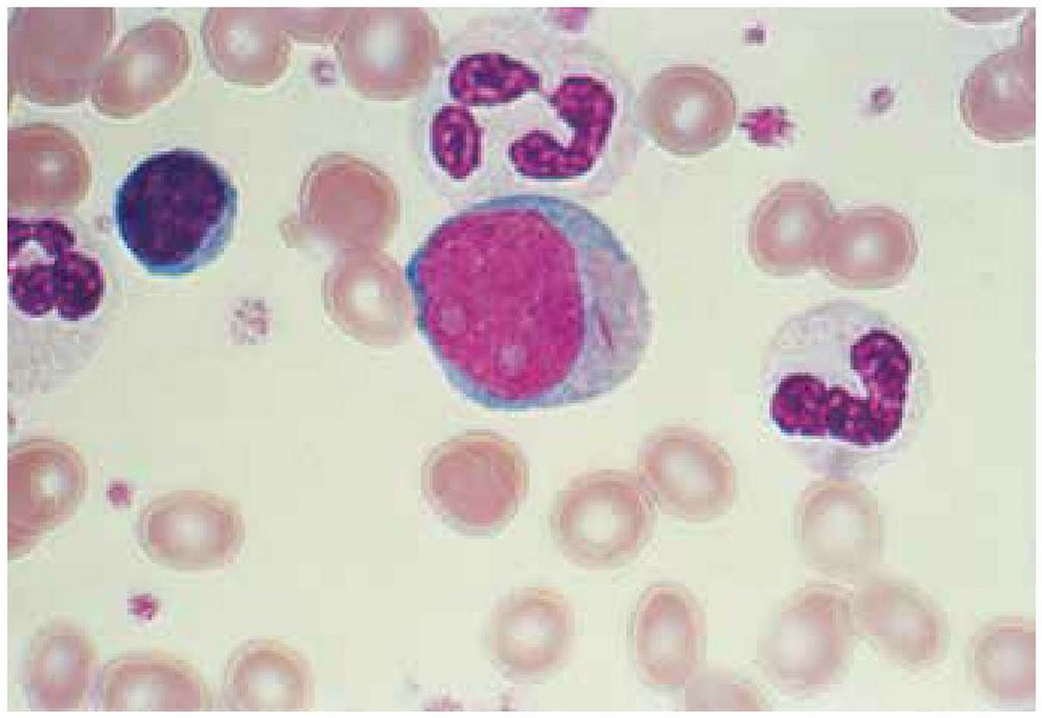
Leucemia mieloide aguda

El tratamiento del paciente con diagnóstico reciente de AML casi siempre se divide en dos fases: inducción y tratamiento posterior a la remisión **(fig. 100-2)**. El objetivo inicial es inducir la CR. Una vez lograda, debe aplicarse un tratamiento adicional para prolongar la supervivencia y alcanzar la curación. El tratamiento de inducción inicial y las medidas posteriores a la remisión se escogen con base en factores como la edad del paciente, su buena condición general y riesgos citogenéticos/moleculares. La intensificación del tratamiento con citarabina y antraciclinas en los pacientes más jóvenes (<60 años) aumenta la tasa de curación de la AML. En ancianos no hay certidumbre de los beneficios del tratamiento intensivo, salvo en aquellos que tienen un riesgo favorable; están en estudio nuevas estrategias para escoger a pacientes que pudieran reaccionar de modo positivo al tratamiento y también nuevas terapéuticas.

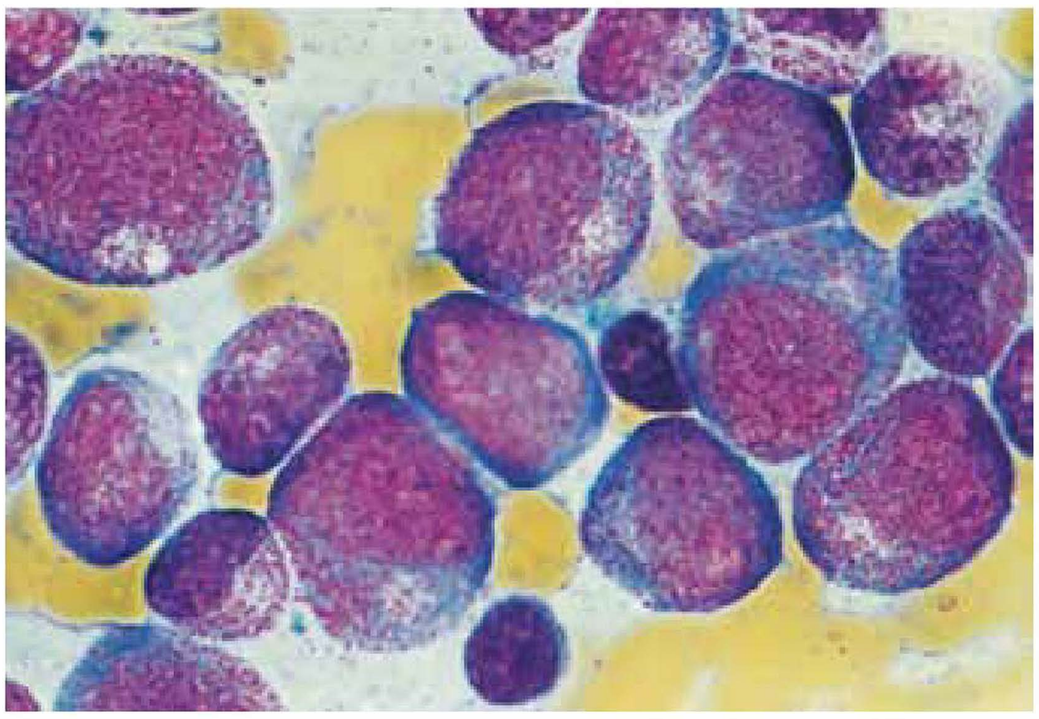
Biblioteca Médica Virtual



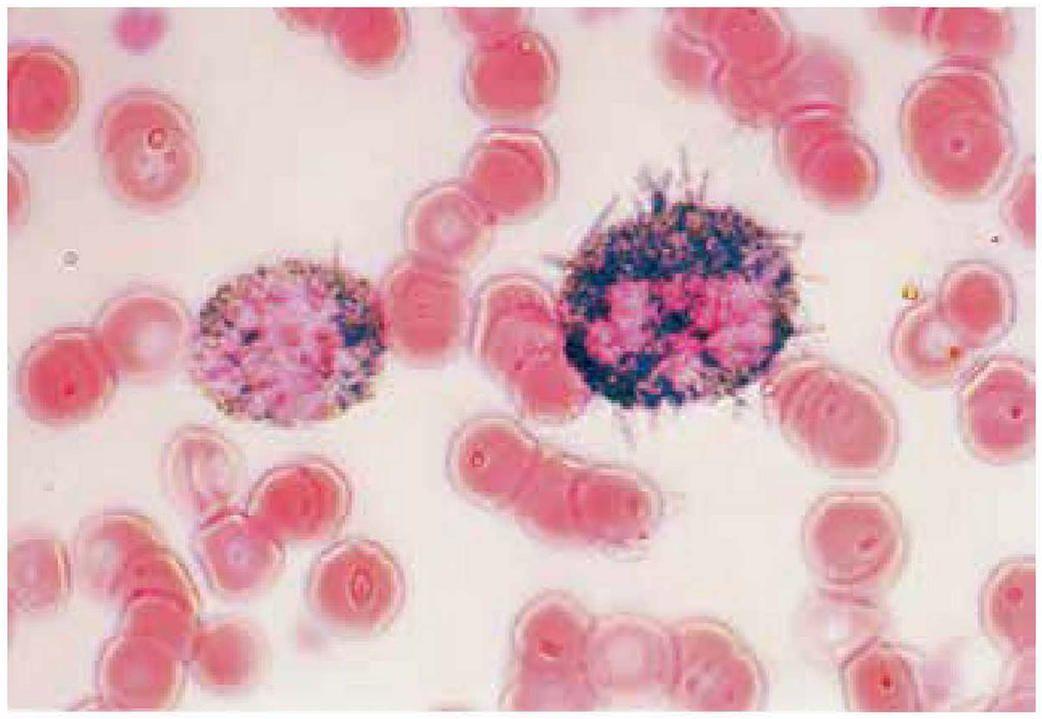
A



B



C



D

FIGURA 100-1 Morfología de células de leucemia aguda (AML). ***A.*** Población uniforme de mieloblastos primitivos con cromatina inmadura, nucléolo en algunas células y gránulos citoplásmicos primarios. ***B.*** Mieloblastos leucémicos que contienen un bastón de Auer. ***C.*** Células de leucemia promielocítica con gránulos primarios citoplásmicos prominentes. ***D.*** Tinción de peroxidasa que muestra color azul oscuro característico de la peroxidasa en los gránulos de AML.

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Los regímenes habituales para inducir la CR (en pacientes que no tienen APL) consisten en quimioterapia combinada con citarabina y una antraciclina (p. ej., daunorrubicina, idarrubicina). La citarabina es un antimetabolito específico para la fase S del ciclo celular que se fosforila dentro de la célula hasta su forma trifosfato activa que interfiere en la síntesis de DNA. Las antraciclinas se intercalan en el DNA. Se cree que su principal mecanismo de acción es la inhibición de la topoisomerasa II, lo que causa roturas en el DNA.

En los adultos se usa citarabina en dosis estándar (100-200 mg/m^2) en infusión IV continua durante siete días. Con las dosis estándar de citarabina, el régimen de antraciclina casi siempre consiste en daunorrubicina (60-90 mg/m^2) o idarrubicina (12 mg/m^2) por vía IV los días 1, 2 y 3 (el régimen de 7 y 3). Se pueden agregar otros fármacos (como cladribina) cuando se utilizan 60 mg de daunorrubicina/m^2. Con el régimen 7 y 3 se sabe con certeza que las dosis de 45 mg de daunorrubicina/m^2 generan resultados inferiores; es necesario que el paciente reciba dosis mayores, como se ha descrito. Los pacientes que no muestran remisión después de una inducción pueden ser sometidos a una nueva inducción con los mismos fármacos (o con pequeñas modificaciones).

En personas entre 60 y 65 años o mayores, los resultados suelen ser insatisfactorios ante la elevada incidencia de enfermedad resistente y una cifra mayor de muerte por el tratamiento. Todo lo anterior es especialmente válido en individuos que han tenido hemopatías (MDS o neoplasias proliferativas), AML vinculado con el tratamiento o irregularidades citogenéticas y genéticas que inciden de forma negativa en el pronóstico clínico. Es necesario pensar e incluir a todos los ancianos en las investigaciones clínicas, en particular a los que están en los grupos de riesgo adverso definidos en párrafos anteriores, a quienes se puede plantear su participación en investigaciones en la medida de lo posible. Los métodos corrientes para ancianos son semejantes para los que se siguen en personas más jóvenes: el régimen de 7 y 3 con dosis corrientes de citarabina e idarrubicina (12 mg/m^2), o daunorrubicina (60 mg/m^2, o 90 mg/m^2 para personas <65 años). En personas mayores de esta última cifra, las dosis altas de daunorrubicina (90 mg/m^2) muestran mayores efectos tóxicos y no son recomendables. Los ancianos y los que tienen aspectos genéticos de riesgo adverso pueden recibir esquemas de menor intensidad a base de algún agente hipometilante (decitabina o azacitidina), clofarabina o de preferencia fármacos en investigación **(cuadro 100-6)**.

Con el régimen 7 y 3, logran la remisión completa en 60-80% de pacientes de menor edad y en 33-60% de los ancianos (entre los que son elegibles para tratamiento intensivo) con AML primaria. En los pacientes que no logran la remisión completa, muchos tienen leucemia farmacorresistente, aunque la muerte en la inducción es más frecuente conforme la persona tiene más edad y presenta cuadros médicos coexistentes. Hay que pensar en tratamientos de salvamento de preferencia en investigaciones clínicas en todo paciente con enfermedad resistente después de la inducción, antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas (HCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) alógenas reservado por lo común para personas en remisión completa o que se acercan a ella. Sin embargo, los pacientes más jóvenes con buena condición física y enfermedad primaria resistente muestran cifras de cura cerca del 15 al 20% con HCT alógena (después de condicionamiento mieloablativo); por esta razón, parte de la estrategia de inducción inicial en muchos pacientes con AML es considerar la posibilidad futura de HCT alógena (que incluyen tipificación de HLA, identificación de donantes y otros factores).

TRATAMIENTO POSTERIOR A LA REMISIÓN

La inducción de una primera CR (CR1) prolongada es crucial para la supervivencia sin enfermedad en la AML. Sin embargo, sin tratamiento adicional, todos los pacientes recaen. Por tanto, el tratamiento poste-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 100-5 Valoración diagnóstica inicial y tratamiento de pacientes adultos con AML

Anamnesis
Aumento de fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio (anemia)
Hemorragia excesiva o hemorragia en sitios inusuales (DIC, trombocitopenia)
Fiebres o infecciones recidivantes (neutropenia)
Cefalea, cambios visuales, alteraciones neurológicas no focales (leucemia o hemorragia en el SNC)
Saciedad temprana (esplenomegalia)
Antecedente familiar de AML (síndromes de Fanconi, Bloom o Kostmann, o ataxia-telangiectasia)
Antecedente de cáncer (exposición a alquilantes, radiación, inhibidores de la topoisomerasa II)
Exposiciones laborales (radiación, benceno, productos del petróleo, pinturas, tabaquismo, pesticidas)
Exploración física
Estado de desempeño (factor pronóstico)
Equimosis y rezumamiento de sitios IV (DIC, posible leucemia promielocítica aguda)
Fiebre y taquicardia (signos de infección)
Papiledema, infiltrados retinianos, alteraciones de nervios craneales (leucemia del SNC)
Dentición deficiente, abscesos dentales
Hipertrofia gingival (infiltración leucémica, más frecuente en leucemia monocítica)
Infiltración o nódulos cutáneos (infiltración leucémica, más frecuente en leucemia monocítica)
Linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia
Lumbalgia, debilidad de extremidades inferiores (sarcoma granulocítico espinal, más frecuente en pacientes con t[8;21])
Pruebas de laboratorio y estudios radiográficos
CBC con cuenta diferencial manual
Pruebas químicas (electrólitos, creatinina, BUN, calcio, fósforo, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, LDH, amilasa, lipasa)
Pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno, dímero D)
Serología viral (CMV, HSV-1, varicela-zóster)
Tipo y tamiz de eritrocitos
Tipificación HLA para posible HCT alogénico
Aspirado y biopsia de médula ósea (morfología, citogenética, citometría de flujo, análisis moleculares para mutaciones NPM1 y CEBPA y FLT3-ITD)
Crioconservación de células leucémica viables
Función miocárdica (ecocardiograma o MUGA)
Radiografía PA y lateral del tórax
Colocación de dispositivo para acceso venoso central
Intervenciones para pacientes específicos
Valoración dental (para los que tienen dentición deficiente)
Punción lumbar (para los que tienen síntomas de afectación del SNC)
MRI espinal de detección (para sujetos con dolor de espalda, debilidad de extremidades inferiores, parestesias)
Referencia a trabajo social para apoyo psicosocial del paciente y su familia
Asesoría para todos los pacientes
Brindar a los pacientes información sobre su enfermedad y los riesgos genéticos, la posibilidad de guardar semen en banco o supresión menstrual, orientación pecuniaria y contacto con grupos de apoyo.

AML, leucemia mieloide aguda; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CBC, hemograma completo; CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central; DIC, coagulopatía intravascular diseminada; HLA, antígeno leucocítico humano; HCT, trasplante de células madre hematopoyéticas; HSV, virus herpes simple; IV, intravenosa; LDH, deshidrogenasa láctica; MRI, imagen por resonancia magnética; MUGA, ventriculografía isotópica; PA, posteroanterior.

rior a la remisión se diseñó para erradicar células leucémicas residuales (por lo general indetectables), evitar la recidiva y prolongar la supervivencia. Al igual que ocurre con la inducción, se escoge el tipo de tratamiento después de remisión en casos de AML para cada persona, basado en su edad, condición física y riesgo citogenético/molecular.

Seleccionar entre la consolidación con quimioterapia o practicar un trasplante es un hecho complejo y se basa en la edad, los riesgos y consideraciones prácticas. En personas de menor edad que reciben quimioterápicos, la práctica corriente es el esquema después de remisión con dosis intermedias o grandes de citarabina en dos a cuatro ciclos. Las dosis de citarabina mayores después de la remisión al parecer son más eficaces que las corrientes (como las utilizadas en la inducción), cuando menos para personas que no poseen factores genéticos de riesgo adverso. Investigaciones recientes sugieren que la antigua práctica de usar dosis grandes de citarabina (3 g/m^2), cada 12 h los días 1, 3 y 5) posiblemente no prolongue la supervivencia, en comparación con las dosis intermedias de dicho fármaco (IDAC, 1-1.5 g/m^2) en tales pacientes. Por consiguiente, ELN recomendó usar IDAC en concentraciones de 1-1.5 g/m^2 cada 12 h, los días 1-3, como quimioterapia óptima después de la remisión para pacientes de menor edad con riesgo favorable e intermedio, durante dos a cuatro ciclos. Posiblemente no se necesiten dosis elevadas de citarabina, pero es importante destacar que los pacientes más jóvenes con riesgo favorable tienen peores resultados si se utilizan dosis menores de 1 g/m^2. A diferencia de las personas con riesgo favorable, habrá que pensar en usar CR1 HCT alogénicos para pacientes con riesgo intermedio y adverso, en la medida de lo posible (véase adelante). Los pacientes de mayor edad tienen incrementos en los efectos tóxicos cuando se utilizan dosis mayores de citarabina, y por esa razón ELN recomienda disminuir relativamente las dosis de dicho fármaco (0.5-1 g/m^2, c/12 h los días 1-3), en pacientes de mayor edad y ancianos con riesgo favorable. No tiene una utilidad probada el tratamiento intensivo después de la remisión en ancianos que no tienen un riesgo favorable; se recomienda HCT alogénico en CR1 (hasta los 75 años) o fármacos en investigación. Sobre tal base, el tratamiento después de remisión es una situación adecuada para la introducción de nuevos fármacos en pacientes ancianos y otros de menor edad (cuadro 100-6).

El HCT alogénico es la mejor estrategia para evitar recidivas, con que se cuenta contra AML. Probablemente convenga considerar a dicha forma de trasplante como una oportunidad de inmunoterapia; es posible que las células leucémicas residuales desencadenen una respuesta inmunológica a partir de las células inmunitarias del donante, el llamado efecto de leucemia de reacción inversa (injerto contra la leucemia) (GVL, *graft-versus-leukemia*). Por desgracia, los beneficios de GVL en la disminución del riesgo de recidiva es rebasado de alguna forma por el incremento de las cifras de morbilidad y mortalidad, nacidas de complicaciones de HCT alogénico que incluye la enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*). Ante el hecho de que la recidiva de AML por lo regular es resistente a la quimioterapia, la estrategia de elección es HCT alogénico en CR1. Se recomienda para pacientes menores de 75 años que no tienen una enfermedad con riesgo favorable y que cuentan con un donante humano con compatibilidad de HLA (emparentado o sin parentesco). Los autores recomendamos practicar HCT alogénico en CR1 en pacientes con enfermedad que tienen riesgo intermedio (cuadro 100-3). Sin embargo, subsiste el debate intenso en cuanto a si HCT alogénico en CR1 es una exigencia para pacientes de menor edad con MR de riesgo intermedio, pues los datos de una gran serie del *Medical Research Council* señalaron que estos pacientes tienen puntos finales similares si reciben el trasplante solo después de la recidiva (de alcanzar CR2); a algunos le ahorran las complicaciones a largo plazo del trasplante. Por lo anterior se recomienda, en general, HCT alogénico tan pronto sea posible después de que la persona alcanzó CR1, salvo que pertenezca a un grupo de riesgo favorable. Se piensa en los pacientes escogidos con riesgo adverso que no cuentan con donantes con compatibilidad de HLA como candidatos a trasplante de donantes alternativos (como donantes no emparentados sin compatibilidad de HLA, emparentados, haploidénticos y que reciben sangre de cordón umbilical) incluso en CR1. Como un dato notable, los métodos más eficaces de depleción *in vivo* de linfocitos T (como la ciclofosfamida después de trasplante haploidéntico han ampliado la disponibilidad de posibles donantes HCT alogénicos). En la actualidad, prácticamente cualquier paciente con un padre o un hijo sano (haploidénticos) cuentan con un donante idóneo para HCT alogénico, si así lo desea. Los puntos finales a largo plazo con la quimioterapia corriente en los ancianos son desalentadores; en ellos cada día se practican más trasplantes. En el caso de los ancianos, datos sin asignación aleatoria demuestran beneficios en aquellos dentro de CR1 tratados con regímenes de condicionamiento de menor intensidad y HCT alogénico. Datos prospectivos sugieren que 40% de los ancianos dentro de CR1 que son elegibles para HCT alogénico pueden lograr la curación.

Los estudios que comparan la quimioterapia intensiva con el HCT autólogo o alógeno muestran mayor duración de la remisión con el HCT alogénico. Sin embargo, la disminución del riesgo de recidiva que se observa con HCT alogénico es rebasada de forma parcial por el incremento de la toxicidad mortal por el tratamiento (GVHD, toxicidad

Biblioteca Médica Virtual

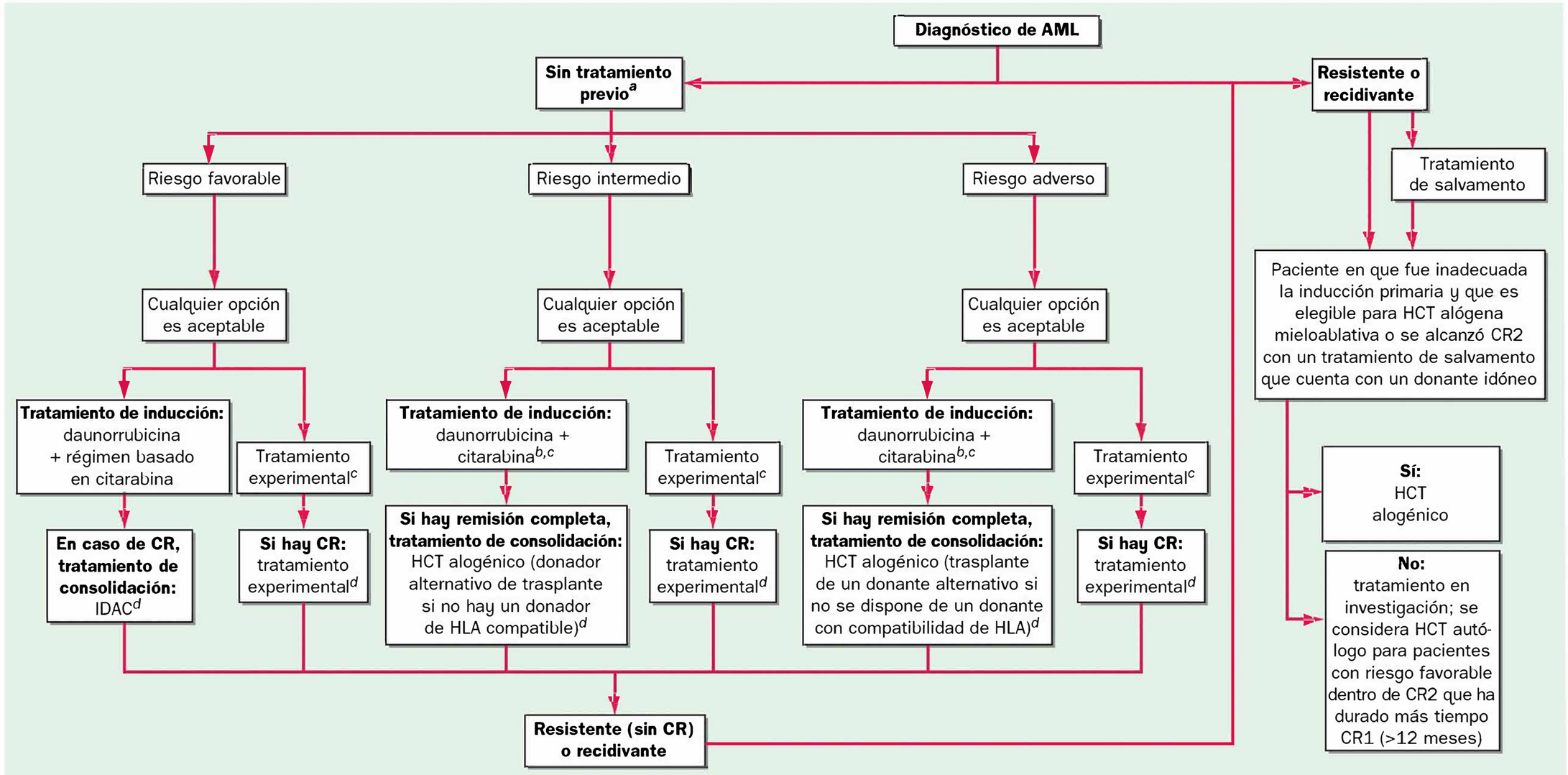


FIGURA 100-2 Diagrama de flujo para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) recién diagnosticada. [a] Estratificación de riesgos con base en la Red Europea de Leucemia (cuadro 100-3). [b] Sistemáticamente se planteará a pacientes <60-65 años la participación en una investigación, sobre elementos básicos de la quimioterapia corriente para inducción y consolidación. [c] Puede plantearse para participar en investigaciones solas o en combinación de regímenes de quimioterapia de menor intensidad (azacitidina, decitabina) a pacientes ancianos en particular los que tienen >65 años o con enfermedad o con riesgo adverso, o aquellos que no son aptos para recibir regímenes intensivos de daunorrubicina + citarabina. [d] Hay que pensar en tratamientos en investigación como forma de sostén si se consideran disponibles (después de la etapa de consolidación en pacientes de menor edad y ancianos con enfermedad con riesgo favorable y para todos los demás pacientes ancianos después de la inducción).

Para todas las formas de AML, excepto la leucemia promielocítica aguda (APL), el tratamiento estándar incluye un régimen basado en una infusión de citarabina (100-200 mg/m^2 al día) continua por siete días y un curso de tres días de daunorrubicina (60-90 mg/m^2 al día), con o sin otros fármacos. Puede usarse idarrubicina (12 mg/m^2 al día) en lugar de daunorrubicina (no se muestra). No hay certeza de la utilidad del tratamiento posterior a la remisión/consolidación en personas >60 años que no tienen una enfermedad de riesgo favorable. Los pacientes que alcanzan la remisión completa (CR) reciben tratamiento de consolidación posterior a la remisión, que incluye cursos secuenciales de citarabina en dosis altas, autotrasplante de células madre hematopoyéticas (HCT), HCT alogénico o tratamientos nuevos basados en el riesgo anticipado de recaída (o sea, tratamiento estratificado por riesgo). Los pacientes con APL (véase tratamiento en el texto) casi siempre reciben regímenes basados en tretinoína y trióxido de arsénico, con o sin quimioterapia basada en antraciclina y quizá mantenimiento con tretinoína. HCT, trasplante de células madre hematopoyéticas; HLA, antígeno leucocítico humano; IDAC, citarabina en dosis intermedias

de órganos). No obstante, no hay desacuerdo en cuanto a que los pacientes con AML y riesgo adverso tienen una supervivencia más larga, durante mucho tiempo, si se someten a HCT alogénico de modo inmediato. Como otra posibilidad, la quimioterapia con dosis grandes y HCT alogénico como forma de rescate es otra estrategia después de remisión en subgrupos con riesgos que no son adversos. Los pacientes con HCT autólogo reciben sus propias células madre (reunidas durante la remisión y crioconservadas), después de administrar quimioterápicos mieloablativos. Los efectos tóxicos son relativamente pequeños y escasos con HCT autólogo (índice de mortalidad de 5%), pero la cifra de recidiva es mayor que con HCT alogénico, porque no se cuenta con el efecto GVL. Los pacientes de riesgo favorable e intermedio pueden beneficiarse de HCT autólogo en mayor grado que los que tienen riesgo adverso. Sin embargo, en términos prácticos, en la actualidad se emplea con menor frecuencia HCT autólogo en pacientes con AML, porque aumenta el riesgo de recidiva, que se observa con HCT alogénico y el empleo cada vez mayor de donantes con incompatibilidad de HLA (de nuevas técnicas de trasplantes).

Los factores pronósticos ayudan en la selección del tratamiento adecuado posterior a la remisión en pacientes con la primera CR. La estrategia de los autores consiste en HCT alogénico en la primera CR para sujetos con rasgos citogenéticos o genotipo favorables (p. ej., los que no tienen mutaciones bialélicas CEBPA o mutaciones NPM1 sin FLT3-ITD/con *FLT3*-ITD^{bajo}). Las personas con enfermedad que muestra riesgo adverso deben someterse a HCT alogénico durante CR1, en la medida de lo posible. La decisión de realizar HCT alogénico en pacientes de menor edad y riesgo intermedio es compleja y es necesaria individualizarla, como se describió; se recomienda si se cuenta con un donante con compatibilidad de HLA. Algunos subgrupos de pacientes pueden beneficiar de las medidas individualizadas practicadas durante la revisión. Datos que han surgido en fecha reciente muestran beneficio en la supervivencia, por incorporación de la midostaurina, inhibidora de FLT3, por ejemplo, dentro del tratamiento de inducción y después de remisión para pacientes con AML mutada en el gen *FLT3*. El 28 de abril de 2017 en Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de midostaurina (RYDAPT, Novartis Pharmaceuticals Corp.) para el tratamiento de adultos con AML recién diagnosticada con positividad del gen *FLT3* (sea ITD o TKD+), en combinación con la inducción corriente a base de citarabina y daunorrubicina y consolidación con citarabina. En tales pacientes aún no es recomendable el trasplante alógeno en fase de CR1.

En el caso de pacientes dentro de CR morfológica, la medición de MRD sigue siendo un aspecto muy importante y difícil para la investigación. La citogenética es un elemento fundamental para la valoración de la enfermedad y la persistencia de un cariotipo anormal (a pesar de CR morfológica) se vincula netamente con resultados clínicos insatisfactorios. Se puede practicar la inmunofenotipificación para detectar las poblaciones minúsculas de células madre o técnicas moleculares sensibles (como la reacción inversa de la cadena de polimerasa de transcriptasa [RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*]) para detectar anomalías moleculares propias de AML (p. ej., mutación de NPM1, transcriptos CBF AML RUNX1/RUNX1T1 y CBFB/MYH11, y el transcripto APL PML/RARA) para saber si existe MRD en puntos cronológicos seriados durante el tratamiento o después de realizado. Se desconoce si la próxima generación de secuenciación o la valoración cuantitativa seriada por el uso de flujo por RT-PCR, que se realice durante la revisión, orientarán de forma eficaz el tratamiento posterior fructífero y mejorarán los resultados clínicos. En la actualidad no existe consenso respecto a la técnica óptima de medir MRD, o su aplicación. Los datos sugieren que dicha medición en algunas situaciones pudiera constituir un elemento de diferenciación fiable entre los pacientes que continuarán dentro de CR o recaerán, pero no se sabe si el tratamiento ulterior (con HCT alogénico o la quimioterapia adicional) erradicará eficazmente la enfermedad en ellos. En el subgrupo de pacientes con APL,

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 100-6 Algunos fármacos en estudio para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda

Inhibidores de la proteína cinasa	• Inhibidores de FLT3 midostaurina, quizartinib, gilteritinib, crenolanib, sorafenib) • Inhibidores de KIT • Inhibidores de PI3K/AKT/mTOR • Inhibidores de Aurora y de cinasa similar a polo, con inhibidores CDK4/6, CHK1, WEE1 e inhibidores de MPS1 • Inhibidores de SRC y HCK • Inhibidores de Syk
Moduladores epigenéticos	• Nuevos inhibidores de DNA metiltransferasa (SGI-110) • Inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) • Inhibidores de IDH1 e IDH2 • Inhibidores de DOT1L • Inhibidores de BET bromodominio
Fármacos quimioterápicos	• CPX-351 (especialmente en AML secundaria) • Vosaroxin • Análogos nucleósidos
Inhibidores mitocondriales	• Inhibidores de Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1 • Inhibidores de proteasa caseinolítica
Tratamientos que actúan en proteínas oncógenas	• Transcriptos de fusión como puntos de acción • EVI1 como punto de acción • NPM1 como punto de acción • Inhibidores de Hedgehog (glasdegib)
Anticuerpos e inmunoterapias	• Anticuerpos monoclonales contra CD33, CD44, CD47, CD123, CLEC12A • Inmunocongujados (como gemtuzumab, ozogamicin, SGN33A) • Incorporadores biespecíficos de linfocitos T (BiTE) y moléculas con afinidad doble de acción repetida (DART) • Linfocitos T quiméricos con antígeno-receptor (CAR) o linfocitos T manipulados genéticamente con el receptor de las mismas (TCR) • Inhibidores de los puntos de control inmunitarios (PD-1/PD-L1, CTLA-4) • Anticuerpo contra KIR (lirilumab) • Vacunas (como WT1)
Tratamientos que actúan en el entorno de AML	• Antagonistas de CXCR4 y CXCR12 • Tratamientos antiangiógenos

Fuente: Adaptado de Döhner H *et al.*: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 129:424, 2017.

RT-PCR seriada (para el transcripto *PML/RARA)* es un instrumento muy útil y fiable para detectar la recidiva temprana y dirigir el inicio de las medidas de reinducción antes que comience la recidiva franca.

TRATAMIENTO DE SOSTÉN

Las medidas diseñadas para apoyar a los pacientes durante varias semanas de neutropenia y trombocitopenia son determinantes para el éxito del tratamiento de la AML. Es importante colocar en catéteres en vena central que tenga múltiples conductos y orificios tan pronto se hayan estabilizado los pacientes con AML identificada. Es necesario utilizarlos después para administrar por vía intravenosa fármacos/quimioterápicos y transfusiones, y también para extraer sangre en vez de hacerlo por punción venosa.

El apoyo adecuado y rápido del banco de sangre es crucial para el tratamiento de la AML. Las transfusiones plaquetarias se administran según se necesite para mantener un recuento plaquetario ≥10 000/μL. El recuento plaquetario debe mantenerse en niveles más altos en pacientes febriles y durante los episodios de hemorragia activa o DIC. Los individuos que obtienen pequeños incrementos del recuento plaquetario después de la transfusión se benefician con la administración de plaquetas de donadores con HLA compatible. Deben hacerse transfusiones de eritrocitos para mantener la hemoglobina >70-80 g/L (7 a 8 g/100 mL) en ausencia de hemorragia activa, DIC o insuficiencia cardiaca congestiva, que exigen concentraciones más altas de hemoglobina. Deben usarse hemoderivados de los que se eliminan los leucocitos por filtración para evitar o retrasar la aloinmunización, así como las reacciones febriles. Los hemoderivados siempre deben radiarse para evitar la GVDH causada por la transfusión. Deben usarse hemoderivados negativos para citomegalovirus (CMV) en pacientes seronegativos para CMV que sean prospectos para el HCT alogénico; por fortuna, la filtración de leucocitos es algo efectiva también para reducir la exposición a CMV.

La neutropenia (neutrófilos <500/μL o <1 000/μL con probabilidad de descenso a <500 /μL en las siguientes 48 h) puede ser parte del cuadro clínico inicial o un efecto secundario de la quimioterapia en el paciente con AML. Por tanto, las complicaciones infecciosas se mantienen como la principal causa de morbilidad y muerte durante la quimioterapia de inducción y posterior a la remisión de AML. La profilaxis con antibacterianos es benéfica (p. ej., quinolonas) y antifúngicos (p. ej., posaconazol), sobre todo en combinación con regímenes que causen mucositis. En seropositivos para virus herpes simple o varicelazóster, debe iniciarse profilaxis antiviral (p. ej., aciclovir, valaciclovir).

La mayoría de los pacientes con AML experimenta fiebre, pero las infecciones se documentan sólo en la mitad de los pacientes febriles. El inicio temprano de antibacterianos de amplio espectro y antimicóticos ha reducido mucho el número de pacientes que muere por complicaciones infecciosas **(cap. 70)**. Es necesario emprender un régimen adecuado con antibióticos para combatir microorganismos gramnegativos desde el comienzo de la fiebre en un paciente neutropénico después de la valoración clínica, que incluya una exploración física detallada, con inspección del catéter a permanencia y el sitio en que sale, y una exploración perirrectal (en busca de un absceso perirrectal) y también obtener muestras para cultivo y practicar radiografías para corroborar el origen de la fiebre. Los regímenes antibióticos específicos deben basarse en los datos de sensibilidad antibiótica obtenidos de la institución en la que se trata al paciente. Los regímenes antibióticos empíricos aceptables son monoterapia con imipenem-cilastatina, meropenem, piperacilina/tazobactam o una cefalosporina de amplio espectro con cobertura contra pseudomonas (cefepima o ceftazidima). En los casos complicados o resistentes debe considerarse la combinación de un aminoglucósido con una penicilina contra pseudomonas (p. ej., piperacilina) o un aminoglucósido combinado con una cefalosporina de amplio espectro con efecto contra pseudomonas. De ser posible, hay que evitar los aminoglucósidos en sujetos con insuficiencia renal. Debe agregarse vancomicina al régimen empírico en pacientes neutropénicos con infecciones relacionadas con el catéter; con hemocultivos positivos para bacterias grampositivas antes de la identificación final y pruebas de susceptibilidad; en caso de hipotensión o choque; o en caso de colonización confirmada con neumococos resistentes a penicilina y cefalosporina o de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. En situaciones especiales en las que se documenta la escasa susceptibilidad a vancomicina, resistencia a la vancomicina o toxicidad por este fármaco, es necesario considerar otras opciones, como linezolida, daptomicina y quinupristina/dalfopristina.

En el tratamiento antimicótico hay que considerar el empleo de caspofungina (o una equinocandina similar), el voriconazol, la isavuconazonia, o la anfotericina B en liposomas si persiste la fiebre durante cuatro a siete días después de comenzar la antibioticoterapia sobre bases empíricas. La anfotericina B se usa desde hace mucho para el tratamiento antimicótico. Aunque las formulaciones liposómicas han mejorado el perfil de toxicidad de este fármaco, su empleo se ha limitado a situaciones con alto riesgo o confirmación de infecciones por mohos. La caspofungina está aprobada para el tratamiento antimicótico empírico. Se ha demostrado que el voriconazol posee la misma eficacia y es menos tóxico que la anfotericina B; también puede ser eficaz el isavuconazonio y muestra menos interacciones medicamentosas. Los antibacterianos y antimicóticos deben continuarse hasta que se resuelva la neutropenia, sin importar si se identificó una fuente específica de la fiebre. Por desgracia, tal práctica quizá contribuye a la aparición de resistencia y a una mayor incidencia de infecciones nosocomiales como la colitis por *Clostridium difficile,* de modo que se necesita tener gran cuidado, de preferencia en la vigilancia nosocomial de las antibioticoterapias y las estrategias de aislamiento para disminuir la frecuencia de tales complicaciones. Los factores de crecimiento hematopoyéticos obtenidos por bioingeniería tienen escasa utilidad en AML, los factores mieloides pueden ser útiles en el entorno después de la remisión, pero no se recomienda para la inducción ni como medidas "paliativas" para pacientes que no están en remisión.

TRATAMIENTO PARA AML RESISTENTE O RECIDIVANTE

En individuos que recaen después de la CR, la duración de la primera CR predice la respuesta a la quimioterapia de salvamento; los pacien-

Biblioteca Médica Virtual

tes con una primera CR más prolongada (>12 meses) casi siempre tienen una recidiva de enfermedad sensible a fármacos y tienen la oportunidad de alcanzar una CR, incluso con la misma quimioterapia con la que se indujo la primera remisión. El que la CR inicial se haya logrado con uno o dos cursos de quimioterapia y el tipo de tratamiento posterior a la remisión, también predicen el logro de una segunda CR. Como sucede con las personas con enfermedad resistente, aquellos con enfermedad recidivante rara vez se curan con la quimioterapia de salvamento. Por tanto, las personas que al final obtienen una segunda CR y son elegibles para HCT alogénico, deben someterse al trasplante. Sin embargo, no existe consenso en cuanto al tratamiento óptimo de pacientes que muestran recidiva después de HCT alogénico; los resultados en estos casos son muy insatisfactorios.

Como el logro de una segunda CR con el tratamiento de salvamento habitual es infrecuente, sobre todo en pacientes con recidiva rápida después de la primera CR (<12 meses), estos sujetos y los que carecen de donadores con HLA compatible o que no son prospectos para el HCT alogénico deben considerarse para estrategias innovadoras en estudios clínicos. Están en fase de investigación muchos fármacos nuevos (cuadro 100-6). El descubrimiento de nuevas mutaciones y mecanismos de origen de la leucemia que podrían representar objetivos terapéuticos factibles ha impulsado el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Además de los inhibidores de la cinasa para AML con mutaciones en *FLT3*, hay otros compuestos que se valoran en estudios clínicos, como los que se dirigen contra la actividad anormal de las proteínas mutantes (p. ej., inhibidores de IDH1/2) y contra otros mecanismos biológicos. Además, también se investigan estrategias con anticuerpos dirigidos contra los blastocitos de leucemia expresados a menudo (p. ej., CD33) o células iniciadoras de leucemia (p. ej., CD123). Una vez que se haya demostrado la seguridad y actividad de cada uno de estos fármacos de manera individual, debe continuarse con la investigación de combinaciones con otros compuestos dirigidos a moléculas específicas y con quimioterapia.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

La APL es un subtipo de AML curable; cerca del 85% de los enfermos logra la supervivencia prolongada con las estrategias actuales. Desde hace tiempo está demostrado que la APL responde a la citarabina y daunorrubicina, pero los pacientes tratados antes con estos fármacos solos a menudo murieron por la DIC inducida por la liberación de componentes de los gránulos de las células leucémicas afectadas por la quimioterapia. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con APL ha cambiado mucho de adverso a favorable con la introducción de la tretinoína (ATRA), un fármaco oral que induce la diferenciación de las células leucémicas portadoras de t(15;17), en las que se destruye el gen *RARA* que codifica un receptor para ácido retinoico. La tretinoína disminuye la frecuencia de DIC, pero causa otra complicación llamada síndrome por diferenciación de APL. Ocurre en las primeras tres semanas del tratamiento, se caracteriza por fiebre, retención de líquido, disnea, dolor torácico, infiltrados pulmonares, derrames pleural y pericárdico, e hipoxemia. El síndrome se relaciona con la adhesión de células neoplásicas diferenciadas al endotelio vascular pulmonar. Los glucocorticoides, quimioterapia y medidas de apoyo pueden ser efectivos para el tratamiento del síndrome por diferenciación de la APL. Cuando el síndrome es grave, es necesario interrumpir la tretinoína por un tiempo (p. ej., pacientes en quienes aparece insuficiencia renal o que ameritan ingreso a la unidad de cuidados intensivos por dificultad respiratoria). La tasa de mortalidad del síndrome es cercana al 10%. Puede desarrollarse el síndrome APL, aunque con menor frecuencia, junto con ATO en APL.

En el caso de APL de bajo riesgo (número bajo de leucocitos en el cuadro inicial), en fecha reciente se hizo comparación de ATRA (45 mg/m^2/día) combinado con ATO (0.15 mg/kg/día) con ATRA y además idarrubicina simultáneamente como quimioterápico. La combinación ATRA/ATO fue mejor y constituye la nueva norma asistencial para tales pacientes. Las cifras de CR en la enfermedad de bajo riesgo se acercaron a 100% con excelente supervivencia a largo plazo. Como aspecto notable, es necesario tratar de forma particular a todo paciente con APL de alto riesgo (recuento alto de leucocitos), porque necesitan citorreducción inmediata con quimioterápicos, ante la posibilidad de que el síndrome de APL sea mortal, a menudo con un incremento acelerado del número de leucocitos, después de comenzar ATRA. Los pacientes de alto riesgo están expuestos a un mayor peligro de muerte durante la inducción causada por este síndrome, y también una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas (provenientes de DIC).

La valoración de la enfermedad residual mediante amplificación con RT-PCR del producto quimérico del gen t(15;17) PML-RARA después del ciclo final de quimioterapia es un paso importante en el tratamiento de pacientes con APL. La desaparición de la señal se acompaña de supervivencia a largo plazo sin enfermedad; su persistencia o reaparición invariablemente anticipa la posibilidad de recidiva. La vigilancia secuencial de RT-PCR para PML-RARA ahora se considera un estándar para la vigilancia posterior a la remisión, sobre todo en pacientes de alto riesgo.

Es necesaria la estrategia de salvamento con ATO junto con ATRA o sin él en todo paciente con recidiva molecular, citogenética o clínica; en pacientes tratados con la combinación de ATRA y quimioterapia en la línea del frente, el tratamiento basado en ATO durante la recidiva origina respuestas considerables incluso en 85% de los pacientes. Es escasa la experiencia en APL en recidivas de pacientes que recibieron ATO durante la inducción inicial (ante el hecho de que surgen pocas recidivas en pacientes de bajo riesgo y es relativamente nuevo el empleo extenso de ATO como tratamiento de primera línea), pero ATO sigue siendo la modalidad de elección para la reinducción en pacientes que han mostrado recidiva. Una vez lograda la etapa CR2 se emprenderá la consolidación por medio de HCT autólogo (para pacientes en quienes se alcanza el estado negativo de RT-PCR). En el corto número de enfermos que no alcanzan la negatividad mencionada o que muestran recidiva una vez más, HCT alogénico aún puede brindar curación posible.

LECTURAS ADICIONALES

Ablain J *et al.*: Activation of a promyelocytic leukemia–tumor protein 53 axis underlies acute promyelocytic leukemia cure. Nature Medicine 20: 167, 2014.

Arber DA *et al.*: Acute myeloid leukaemia (AML) with recurrent genetic abnormalities, in *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, update to 4th ed. In Press.

Burnett AK *et al.*: Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomized, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:1295, 2015.

Cancer Genome Atlas Research Network: Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med 368: 2059, 2003.

Döhner H *et al.*: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 129:424, 2017.

Döhner H *et al.*: Review article: Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 373:1136, 2015.

Fernandez HF *et al.*: Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 361:1249, 2009.

Lo-Coco F *et al.*: Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 369:111, 2013.

Löwenberg B *et al.*: Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. N Engl J Med 364:1027, 2011.

Papaemmanuil E *et al.*: Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 374:2209, 2016.

Peterson L *et al.*: Myeloid neoplasms with germline predisposition, in *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, update to 4th ed. In Press.

101 Leucemia mieloide crónica

Hagop Kantarjian, Jorge Cortes

La leucemia mieloide crónica (CML, *chronic myeloid leukemia*) es un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas. La enfermedad es causada por productos génicos quiméricos de *BCR-ABL1*, una tirosina cinasa constitutivamente activa, una consecuencia de la translocación equilibrada recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, t(9;22)(q34.1; q11.2), conocido como cromosoma Filadelfia (Ph) **(fig. 101-1)**. Sin tratamiento, la evolución de la CML puede ser bifásica o trifásica, con una fase temprana de evolución lenta o fase crónica, seguida a menudo de una fase acelerada y una fase blástica terminal. Antes de la era de los inhibidores

Biblioteca Médica Virtual

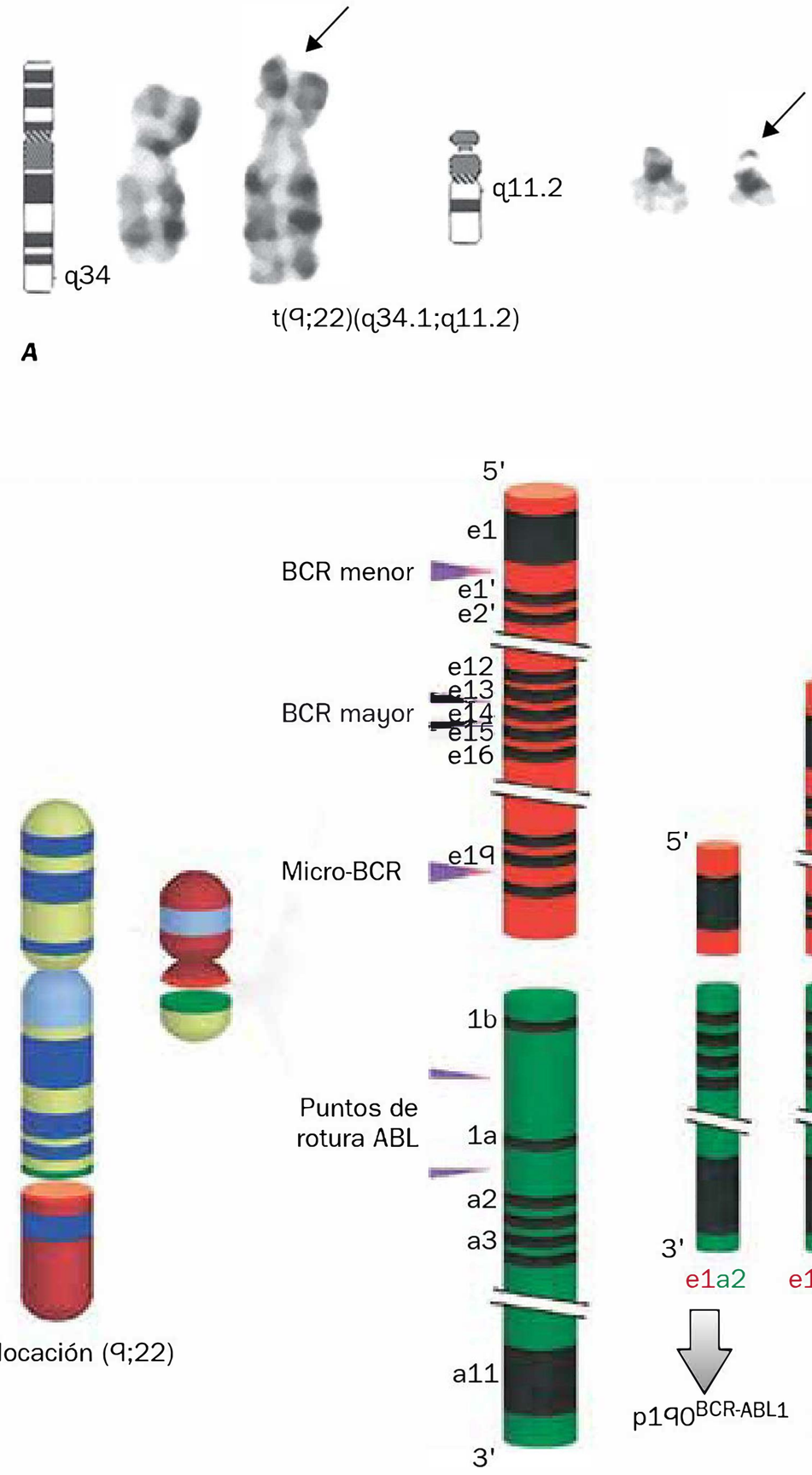


FIGURA 101-1 ***A.*** Anomalía citogenética de cromosoma Filadelfia (Ph). ***B.*** Puntos de rotura en el brazo largo del cromosoma 9 (*locus ABL*) y cromosoma 22 (región *BCR*) lo que ocasiona tres diferentes mensajes de oncoproteínas *BCR-ABL1*, $p210^{BCR-ABL1}$ (el mensaje más común en la leucemia mieloide crónica [CML]), $p190^{BCR-ABL1}$ (que se presenta en casi 66% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda positiva para Ph; poco común en CML) y $p230^{BCR-ABL1}$ (poco común en CML y relacionada con evolución más lenta de la enfermedad). Otros reordenamientos son menos frecuentes (como b14a3). *(© 2013 The University of Texas MD Anderson Cancer Center.)*

de la tirosina cinasa (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) de BCR-ABL1 la mediana de supervivencia de la CML era de tres a siete años y la tasa de supervivencia a 10 años era ≤30%. En el año 2000 se introdujo el tratamiento para CML; los TKI revolucionaron el tratamiento, la evolución y pronóstico de la CML. Hoy en día la tasa de supervivencia calculada a 10 años con mesilato de imatinib, el primer BCR-ABL1 TKI aprobado es de 85%. El trasplante de células madre (SCT, *stem cell transplantation*) alógenas, una terapia riesgosa pero curativa, se ofrece como tratamiento de segunda o tercera línea después del fracaso terapéutico de los TKI.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La CML representa casi 15% de todos los casos de leucemia. Hay una ligera preponderancia en varones (razón varones:mujeres, 1.6:1). La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 55 a 65 años. Es una situación poco común en niños; sólo 3% de los pacientes con CML tiene menos de 20 años, aunque en fecha reciente al parecer se ha diagnosticado una proporción mayor de dicho grupo demográfico. La incidencia de CML se eleva con lentitud con la edad, con un incremento más notable después de los 40 a 50 años; la incidencia anual es de 1.5 casos por 100 000 individuos. En Estados Unidos, esto se traduce en aproximadamente 8 000 nuevos casos por año. La incidencia de CML no ha cambiado a lo largo de varias décadas. Por extrapolación, la incidencia anual mundial de CML es de 100 000 a 120 000 casos. Con una mediana de supervivencia a seis años antes del año 2000, la prevalencia de la enfermedad en Estados Unidos era de 25 000 a 30 000 casos. Con el tratamiento con TKI, la mortalidad anual se disminuyó de 10-20% hasta casi 2%. Por tanto, es de esperarse que la prevalencia de CML en Estados Unidos continúe incrementándose (casi 100 000 casos en el año 2016). La prevalencia mundial dependerá de la penetración del tratamiento con TKI y su efecto en la reducción de la mortalidad anual mundial. De manera ideal, con una penetración plena del tratamiento con TKI la prevalencia mundial alcanzará una meseta de 35 veces la incidencia o alrededor de 3 a 4 millones de pacientes.

ETIOLOGÍA

No existen relaciones familiares con la CML. El riesgo de desarrollarla no se incrementa en mellizos monocigotos o en familiares de pacientes. No se han identificado agentes causales y no existen asociaciones con exposición a benceno u otras toxinas, fertilizantes, insecticidas o virus. La CML no es una leucemia secundaria frecuente después del tratamiento para otros cánceres con fármacos alquilantes, radiación o ambos. La exposición a radiaciones ionizantes (p. ej., accidentes nucleares, tratamiento con radiación para espondilitis anquilosante o cáncer cervicouterino) ha incrementado el riesgo de CML, con cifras máximas cinco a 10 años después de la exposición y relacionado con las dosis. La mediana de tiempo para el desarrollo de CML en sobrevivientes de la bomba atómica fue de 6.3 años. Después del accidente de Chernóbil, la incidencia de CML no se incrementó, lo que sugiere que sólo dosis grandes de radiación pueden causarla. Con la protección adecuada, el riesgo de CML no se incrementa en individuos que trabajan en la industria nuclear o entre radiólogos en fechas recientes.

Biblioteca Médica Virtual

FISIOPATOLOGÍA

La mutación t(9;22)(q34.1;q11.2) está presente en más de 90% de los casos de CML clásica. Es consecuencia de la translocación recíproca equilibrada entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22. Se presenta en células hematopoyéticas (mieloides, eritroides, megacariocitos e inmunocitos; menos a menudo en linfocitos B maduros; muy rara en linfocitos T maduros, pero no en células del estroma), pero no en otras células del cuerpo humano. Como resultado de la translocación, secuencias del DNA del oncogén celular *ABL1* sufren translocación al gen de la siguiente zona de conglomerados del sitio de rotura (*BCR*, *breakpoint cluster region*) en el cromosoma 22, lo que genera un oncogén híbrido, *BCR-ABL1*. Este gen de fusión codifica una proteína nueva de peso molecular de 210 kDa, conocida como $p210^{BCR\text{-}ABL1}$ (fig. 101-1*B*). Esta oncoproteína BCR-ABL1 muestra una actividad constitutiva de cinasa que ocasiona la proliferación excesiva y disminución de la apoptosis de las células de CML, lo que las impulsa a tener ventajas en el crecimiento en comparación con sus contrapartes normales. Con el tiempo, se suprime la hematopoyesis normal, pero pueden persistir células madre normales, que pueden resurgir después del tratamiento eficaz, por ejemplo con TKI. En la leucemia linfocítica aguda (ALL, *acute lymphocytic leukemia*) positiva para cromosoma Filadelfia y en casos poco comunes de CML, el punto de rotura en *BCR* es más centromérico, en una región denominada región menor de *BCR* (*mBCR*). Como consecuencia, una secuencia más corta de *BCR* se fusiona con *ABL1*, con una oncoproteína BCR-ABL1 más pequeña, $p190^{BCR\text{-}ABL1}$. Cuando ocurre una CML positiva para cromosoma Filadelfia, esta translocación puede predecir peores resultados. Ocurre un tercer punto de rotura en *BCR*, telomérico con respecto a la región *BCR*, denominada *micro-BCR* (μ-BCR). Esto causa yuxtaposición de un fragmento más grande del gen *BCR* a *ABL1* y produce una proteína más grande, $p230^{BCR\text{-}ABL1}$, asociada con una evolución más lenta de CML. Se producen con menos frecuencia otros reordenamientos, como b14a3.

La activación constitutiva de *BCR-ABL1* ocasiona autofosforilación y activación de múltiples vías que modifican la transcripción genética, la apoptosis, la organización esquelética y la degradación de las proteínas inhibidoras. Estas vías de traducción pueden afectar a RAS, las cinasas de proteína activadas por mitógeno (MAP, *mitogen-activated protein*), los productores de señales y activadores de la transcripción (STAT, *signal transducters and activators of transcription*), la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K), MYC y otros. Tales interacciones están mediadas sobre todo por la fosforilación a través de tirosina y requieren la unión de BCR-ABL1 a las proteínas adaptadoras como GRB-2, CRK, proteína similar a CRK (CRK-L) y proteínas que contienen homología Src (SHC). Los BCR-ABL1 TKI se unen al dominio de cinasa (KD) de *BCR-ABL1*, con lo que se evita la activación de la vía de transformación y se inhibe la señalización subsiguiente. Como resultado, se inhibe la proliferación de células CML y se induce la apoptosis, lo que lleva al surgimiento de la hematopoyesis normal. Numerosas vías de señalización se han implicado en la transformación celular mediada por BCR-ABL1. El cuadro emergente es una transformación compleja y redundante. Se añade una capa adicional de complejidad relacionada con las diferencias en la transducción de señales entre las células de CML diferenciadas y sus progenitoras tempranas. Se ha mencionado que en la supervivencia de las células madre de CML intervienen elementos como beta-catenina, Wnt1, Foxo3a, factor transformador del crecimiento β, interleucina-6, PP2A, SIRT1 y otros más.

En modelos experimentales se ha definido la relación causal entre la reordenación de *BCR-ABL1* y el desarrollo de CML. En modelos en animales, la expresión de *BCR-ABL1* en células hematopoyéticas normales produce un trastorno similar a CML con leucemia linfoide, lo que demuestra el potencial leucemógeno de *BCR-ABL1* como anomalía oncógena única. Sin embargo, otros modelos sugieren la necesidad de que intervenga "un segundo elemento oncógeno".

Se desconoce la causa de la predisposición molecular de *BCR-ABL1*. Las técnicas moleculares que detectan *BCR-ABL1* en 1 en 10^8 identifican esta anomalía molecular en la sangre en hasta 25% de adultos sanos, en 5% de lactantes, y en 0% de muestras obtenidas del cordón umbilical. Esto sugiere que *BCR-ABL1* no es suficiente para causar CML evidente en la mayoría abrumadora de individuos en quienes ocurre. Como se desarrolla CML en sólo 1.5 de cada 100 000 individuos por año, es evidente la necesidad de que concurran eventos moleculares o mal reconocimiento inmunitario de las células con predisposición para causar CML.

La CML se define por la presencia de la anomalía *BCR-ABL1* en un paciente con neoplasia mieloproliferativa. En algunos pacientes con el cuadro morfológico típico de CML, es imposible detectar el cromosoma Ph por la técnica corriente del cariotipo de bandas G, pero técnicas como la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), estudios moleculares (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), o las dos técnicas juntas) detectan *BCR-ABL1*. Tales pacientes tienen una evolución similar a la CML positiva para Ph y responden al tratamiento con TKI. Muchos de los pacientes restantes muestran signos morfológicos y clínicos atípicos y pertenecen a otros grupos diagnósticos como CML atípica, leucemia mielomonocítica crónica y neoplasias mielodisplásicas-mieloproliferativas (MDS-MPN). Estos individuos no responden al tratamiento con TKI y tienen mal pronóstico con una mediana de supervivencia de casi dos a tres años. La detección de mutaciones en el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (*CSF3R)* en la leucemia neutrófila crónica (90% de los casos) y en algunas con CML atípica, de mutaciones en *SETBP1* en CML atípico (25% de los casos), y de mutaciones en *SF3B1* en MDS-MPN con sideroblastos anulares y trombocitosis notable (MDS-MPD-RST; 50-70% de los casos, con una mediana más larga de supervivencia de siete años en comparación con 3.3 años con *SF3B1*) (tipo natural), confirmaron que se trata de entidades moleculares y biológicas diferentes.

Los mecanismos relacionados con la transición de CML de la fase crónica a la fase blástica acelerada no se comprenden bien. A menudo se asocian con anomalías características de cromosomas como doble Ph, trisomía 8, isocromosoma 17 o deleción de 17p (pérdida de *TP53*), 20q– y otros. Los eventos moleculares relacionados con la transformación incluyen mutaciones en *TP53*, retinoblastoma 1 (*RB1*), factores de transcripción mieloide como *RUNX1*y reguladores del ciclo celular como *p16*. Muchas otras mutaciones o anomalías funcionales se han implicado en la transformación blástica, pero no ha surgido un tema unificador diferente a *BCR-ABL1* que induzca inestabilidad genética que ocasione la adquisición de mutaciones adicionales y finalmente a la transformación blástica. Desde esta perspectiva teórica, un efecto crítico de los TKI es su capacidad para estabilizar el genoma de CML, lo que ocasiona una tasa mucho más reducida de transformación. En particular, las transformaciones blásticas súbitas observadas con anterioridad (p. ej., transformaciones abruptas a la fase blástica en un paciente que ya había presentado respuesta citogenética) se han vuelto poco comunes, lo que ocurre rara vez en pacientes jóvenes en los primeros uno o dos años de tratamiento con TKI (por lo general transformaciones súbitas blásticas linfoides). Las transformaciones súbitas después del tercer año de tratamiento con TKI son poco frecuentes en pacientes que continuaron en tratamiento con estos fármacos. Además, la experiencia inicial sugiere que la evolución de CML se ha vuelto significativamente más lenta, incluso sin respuesta citogenética, en pacientes con tratamiento con TKI en comparación con la experiencia previa con hidroxiurea/busulfán.

En pacientes que desarrollan resistencia a los TKI, se han observado varios mecanismos de resistencia. El factor de mayor importancia clínica es la aparición de diferentes mutaciones en el dominio de *ABL1* cinasa que impiden la unión de TKI al sitio catalítico (sitio de unión con ATP) de la cinasa o conservar la actividad de tal enzima a pesar de la existencia de TKI. Se han descrito más de 100 mutaciones de *BCR-ABL1*, muchas de las cuales confieren resistencia absoluta o relativa al imatinib. Lo anterior ha permitido la síntesis de TKI de la segunda generación (como dasatinib, nilotinib, bosutinib) y de otro más de la tercera generación (ponatinib) con notable eficacia contra T315I, una mutación del "guardián" que impide la unión de TKI y origina resistencia hacia todos los demás miembros de ese grupo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de presentación en CML dependen de la disponibilidad y del acceso a procedimientos de atención a la salud, lo que incluye exámenes físicos y pruebas de detección. En Estados Unidos, por el fácil acceso a los programas de detección y exámenes físicos, 50-60% de los pacientes se diagnostica con pruebas de sangre sistemáticas y tienen pocos síntomas al momento de la presentación, como fatiga. En puntos geográficos donde es más escaso el acceso a servicios asistenciales, los pacientes suelen acudir por primera vez con una gran carga de CML que incluye esplenomegalia, anemia y síntomas similares (dolor abdominal, pérdida de peso, fatiga), lo cual se traduce en una frecuencia mayor de CML de alto riesgo. En el **cuadro 101-1** se muestran los datos clínicos de pacientes diagnosticados en Estados Unidos.

Síntomas La mayor parte de los pacientes con CML (90%) se presenta con una fase crónica o de evolución lenta. De acuerdo con el momento del diagnóstico, los pacientes se encuentran a menudo asintomáticos (si el diagnóstico se descubre durante una prueba de detección). Los síntomas comunes (cuando ocurren), son manifestaciones de la anemia y la esplenomegalia. Éstos pueden incluir fatiga, malestar general, pérdida de peso (si la carga de la leucemia es elevada) o saciedad precoz y dolor por tumoraciones del cuadrante superior izquierdo del abdomen (por la esplenomegalia). Manifestaciones menos comunes incluyen eventos trombóticos o

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 101-1 Signos y síntomas de presentación de leucemia mieloide crónica de diagnóstico reciente, positiva para cromosoma Filadelfia, en fase crónica

PARÁMETRO	PORCENTAJE
Edad ≥60 años (mediana)	40-50 (55-65)
Género femenino	35-45
Esplenomegalia	30
Hepatomegalia	5-10
Linfadenopatía	5
Otra enfermedad extramedular	2
Hemoglobina <10 g/100 ml	10-15
Plaquetas	
>450 × 10^9 células/L	30-35
<100 × 10^9 células/L	3-5
Leucocitos ≥50 × 10^9 células/L	35-40
Médula ósea	
≥5% de blastos	5
≥5% de basófilos	10-15
Sangre periférica	
≥3% de blastos	8-10
≥7% de basófilos	10
Evolución clonal citogenética diferente a la de cromosoma Filadelfia	4-5
Riesgo de Sokal	
Bajo	60-65
Intermedio	25-30
Alto	10

vasooclusivos (por leucocitosis o trombocitosis graves). Esto incluye priapismo, complicaciones cardiovasculares, infarto miocárdico, trombosis venosa, trastornos visuales, disnea e insuficiencia pulmonar, somnolencia, pérdida de la coordinación, confusión o apoplejías. Las manifestaciones por diátesis hemorrágica incluyen hemorragias retinianas, gastrointestinales y otras. Los pacientes con fases blásticas aceleradas o progreso a éstas, tienen síntomas adicionales lo que incluye fiebre inexplicada, pérdida de peso significativa, fatiga intensa, dolor óseo y articular, eventos hemorrágicos y trombóticos e infecciones.

Exploración física La esplenomegalia es el dato más común en la exploración física; ocurre en 20-70% de los pacientes dependiendo de la frecuencia de las afecciones de salud. Otras manifestaciones menos comunes incluyen hepatomegalia (5-10%), linfadenopatía (5-10%) y enfermedad extramedular (lesiones cutáneas o subcutáneas). Esto último indica transformación de CML si una biopsia confirma la presencia de células madre. Otros datos en la exploración física son manifestaciones de complicaciones de la elevada carga tumoral, antes descrita (p. ej., hemorragia, trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares). Los recuentos muy elevados de basófilos pueden relacionarse con producción excesiva de histamina que ocasiona prurito, diarrea, rubor cutáneo o incluso úlceras gastrointestinales.

Manifestaciones hematológicas y de médula En pacientes con CML no tratada, es común la leucocitosis, que varía de 10 a 500 × 10^9/L. El recuento diferencial en sangre periférica muestra desplazamiento de la hematopoyesis hacia la izquierda con predominio de neutrófilos y presencia de bandas, mielocitos, metamielocitos, promielocitos y células madre (por lo general ≤5%). Con frecuencia hay incremento de basófilos, eosinófilos o ambos. Es común la trombocitosis, pero la trombocitopenia es rara y cuando se presenta, sugiere mal pronóstico, aceleración de la enfermedad o una causa no relacionada. En 33% de los pacientes se observa anemia. Se observan oscilaciones cíclicas en los recuentos celulares en 10-20% de los pacientes sin tratamiento. Las anomalías bioquímicas incluyen bajas concentraciones de fosfatasa alcalina leucocítica y elevadas concentraciones de vitamina B_{12}, ácido úrico, deshidrogenasa láctica y lisozima. La presencia de leucocitosis inexplicada y sostenida, con o sin esplenomegalia, obliga a estudio de médula ósea y análisis citogenético.

La médula ósea muestra hipercelularidad con hiperplasia mieloide notable y razón de células mieloides/eritrocitos elevada de 15 a 20:1. Las células madre de la médula ósea son ≤5%; cuando son más elevadas, conllevan un peor pronóstico o representan aceleración de la enfermedad (si se encuentran ≥15%). Es común el incremento de la fibrosis con reticulina (tinción argéntica de Snook), con 30-40% de los pacientes que demuestran fibrosis con reticulina de grados 3 a 4. Esto se consideraba adverso antes de los TKI. Con éstos, la fibrosis con reticulina desaparece en la mayor parte de los pacientes y no es indicador de mal pronóstico. La fibrosis por colágeno (tinción de Wright-Giemsa) es rara al momento del diagnóstico. La progresión de la enfermedad con una "fase de desgaste" de mielofibrosis (mieloftisis o agotamiento de la médula ósea) era común con el tratamiento con busulfán (20-30%) pero es poco común con el tratamiento con TKI.

Resultados citogenéticos y moleculares El diagnóstico de CML es directo y depende de la corroboración de la aparición de t(9;22)(q34.1; q11.2), que en 90% de los casos se identifica por la técnica de bandas G. Se le conoce como cromosoma Filadelfia (identificado inicialmente en Filadelfia como un muy pequeño cromosoma) que resultó más tarde ser el cromosoma 22 (fig. 101-1). Algunos pacientes pueden tener translocaciones complejas (variante de Ph) que afectan tres o más translocaciones incluidos los cromosomas 9 y 22, y uno o más de otros cromosomas. Otros pueden tener un "Ph disimulado" que incluye translocaciones entre el cromosoma 9 y otro diferente del 22 (pero que demuestra desde el punto de vista molecular la reordenación *BCR-ABL1*). El pronóstico de estos pacientes y su respuesta al tratamiento con TKI son similares a los de los pacientes con Ph. Casi 5-10% de los pacientes puede tener anomalías adicionales cromosómicas en células positivas para Ph. Éstas por lo general implican trisomía 8, un doble Ph, isocromosoma 17 o deleción 17p, 20q− u otros. Lo anterior se conoce como evolución clonal citogenética y desde el punto histórico constituyó un signo de pronóstico adverso, particularmente cuando se detectaba trisomía 8, Ph doble, o anormalidades del cromosoma 17. Una anormalidad menos frecuente que afecta el cromosoma 3q26.2 también conlleva un mal pronóstico.

Las técnicas como FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia) y PCR son útiles en el diagnóstico de CML. Son métodos más sensibles para valorar la carga de CML en pacientes que reciben TKI. Pueden realizarse en muestras de sangre periférica y, por tanto, son menos dolorosas y más convenientes. A los pacientes que para la fecha del diagnóstico tienen CML se practicará la técnica FISH para cuantificar el porcentaje de células Ph positivas, si se utiliza dicha técnica para sustituir el análisis citogenético medular para vigilar la respuesta al tratamiento. Con FISH podrían no detectarse anomalías cromosómicas adicionales (evolución clonal); por tanto, a menudo se recomienda un análisis citogenético al momento del diagnóstico. La reordenación de *BCR-ABL1* por lo común es una de dos variantes: e13a2 (antes b2a2) y e14a2 (antes b3a2). Casi 2-5% de los pacientes puede tener otro tipo de fusión de RNA (p. ej., e1a2, e13a3 o e14a3). En estos pacientes, los cebadores habituales de PCR podrían no amplificar los transcritos de *BCR-ABL1*, lo que lleva a resultados negativos falsos. Por tanto, son importantes los estudios de diagnóstico molecular para documentar el tipo y presencia de transcritos de *BCR-ABL1* para evitar transcritos "indetectables" en los estudios de vigilancia, lo que da la idea equivocada de una respuesta molecular completa. La presencia del cromosoma Filadelfia con PCR "negativo" con la metodología corriente obligará a buscar transcritos atípicos.

Los estudios FISH y PCR pueden ser positivos falsos en bajas concentraciones o negativos falsos, por problemas técnicos. Por tanto, un diagnóstico de CML siempre debe depender del análisis de médula ósea con la realización sistemática de estudios de citogenética. El diagnóstico de médula ósea confirma la presencia de cromosoma Ph, detecta la evolución clonal, es decir, anomalías cromosómicas en células positivas para Ph (lo que puede ser de utilidad pronóstica) y también cuantifica el porcentaje de células madre y basófilos en médula ósea. En 10% de los pacientes, dicho porcentaje puede ser considerablemente más elevado que en sangre periférica, lo que sugiere mal pronóstico o incluso transformación de la enfermedad.

La vigilancia de pacientes que reciben TKI por estudios citogenéticos, FISH y estudios moleculares se ha vuelto una práctica estándar importante para valorar la respuesta al tratamiento, hacer énfasis en el apego terapéutico, valorar posibles resistencias al tratamiento, modificación del tratamiento con TKI y para solicitar análisis de mutación. Por tanto, es importante reconocer la comparabilidad de estas medidas en la vigilancia de la respuesta al tratamiento. Una respuesta citogenética parcial se define como la presencia de 35% menos metafases positivas para Ph en el análisis citogenético habitual. Esto es equivalente a transcritos de *BCR-ABL1* según la *International Scale* (IS) de 10% menos. Una respuesta citogenética completa se refiere a la ausencia de metafases positivas para Ph (0% de positividad para Ph). Esto es casi equivalente a transcritos de *BCR-ABL1* (IS)

Biblioteca Médica Virtual

de 1% o menos. Una respuesta molecular mayor indica lo referente a los transcritos *BCR-ABL1* (IS) ≤0.1%, o aproximadamente una disminución logarítmica de 3 o mayor de los transcritos de *BCR-ABL1* a partir de una línea basal estandarizada. La respuesta molecular MR4.5 denota transcritos *BCR-ABL1* (IS) ≤0.0032% que equivale aproximadamente a una disminución logarítmica de 4.5 o más de los transcritos.

Resultados en la transformación de CML La progresión de CML suele relacionarse con leucocitosis resistente al tratamiento, incremento de la anemia, fiebre y síntomas generales, así como aumento de células madre y basófilos en sangre periférica o médula ósea. Los criterios para fase acelerada de CML, que históricamente se relacionan con mediana de supervivencia <1.5 años, incluyen la presencia de 15% o más de células madre en sangre periférica, 30% o más de células madre en sangre periférica más promielocitos, 20% o más de basófilos en sangre periférica, citogenética de evolución clonal (presencia de anomalías cromosómicas además de Ph) y trombocitopenia <100 × 10^9/L (no relacionada con el tratamiento). Casi 5-10% de los pacientes se presenta con fase acelerada o fase blástica de nueva aparición. El pronóstico de la fase acelerada de nueva aparición con TKI ha mejorado significativamente, con una tasa de supervivencia a ocho años calculada en 75%. La mediana de supervivencia de la fase acelerada que evoluciona de la fase crónica ha mejorado desde la mediana histórica de supervivencia de 18 meses a una tasa de supervivencia calculada de cuatro años de 70% con tratamiento con TKI. Por tanto, deben revisarse los criterios para CML de fase acelerada porque la mayor parte de los casos ha perdido gran parte de su importancia para el pronóstico. La fase blástica de CML se define por la presencia de 30% o más de blastos en sangre periférica o médula ósea o bien, por la presencia de hojas de blastos en la enfermedad extramedular (por lo general piel, tejidos blandos o lesiones óseas líticas). La CML de fase blástica por lo general es de tipo mieloide (60%) pero puede manifestarse con poca frecuencia como variantes eritroide, promielocítica, monocítica o megacariocítica. La fase blástica linfoide ocurre en casi 25% de los pacientes. Los fibroblastos son positivos para la transferasa terminal de desoxinucleótidos y negativos para peroxidasa (aunque en ocasiones hay baja positividad hasta en 3-5% de los casos) y expresan marcadores linfoides (CD10, CD19, CD20, CD22). Sin embargo, a menudo expresan marcadores mieloides (50-80%), lo que ocasiona confusión diagnóstica. Lo anterior es importante, porque, a diferencia de otras fases blásticas morfológicas, CML en fase blástica linfoide reacciona de forma extraordinaria a la quimioterapia contra los tipos ALL (p. ej., hiper-CVAD [ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y dexametasona]) en combinación con TKI (índices de respuesta completa, del 60 al 70%; mediana de supervivencia dos a tres años).

PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE CML

Antes de la era del imatinib, la mortalidad anual de CML era de 10% en los primeros dos años y de 15-20% en lo sucesivo. La mediana de supervivencia de CML era de tres a siete años (con hidroxiurea-busulfán y α-interferón). Sin una opción curativa de SCT alogénico, la evolución de CML se orientaba hacia la transformación en fases aceleradas o blásticas y en consecuencia, la muerte, para todos los pacientes, pues era pequeña la cifra de respuesta citogenética completa con el interferón. Era impredecible la estabilidad de la enfermedad y algunos pacientes presentaban transformación súbita a fase blástica. Con imatinib, la mortalidad anual de CML disminuyó a 2% en los primeros 16 años de observación. Más de la mitad de las muertes son por factores diferentes a CML, como edad avanzada, accidentes, suicidios, otros cánceres, otras enfermedades (p. ej., infecciones, procedimientos quirúrgicos). Hoy en día la tasa de supervivencia calculada a 10 años es de 85 o de 93% si sólo se consideran las muertes relacionadas con CML **(fig. 101-2)**. La evolución de CML se ha vuelto bastante predecible. En los primeros dos años de tratamiento con TKI, aún se observan transformaciones súbitas con poca frecuencia (1-2%), por lo general con transformaciones linfoides blásticas que responden a la quimioterapia combinada con TKI seguida de SCT alogénico. Esto puede explicarse por mecanismos intrínsecos de transformación súbita que ya existen en las clonas de CML antes de iniciar el tratamiento y que no eran susceptibles de inhibición con TKI, en particular con imatinib. Los TKI de segunda generación (nilotinib, dasatinib) utilizados como tratamiento de primera línea han reducido la incidencia de transformación en los primeros dos a tres años de 6-8% con imatinib hasta 2-5% con nilotinib o dasatinib. La transformación de la enfermedad a fase acelerada o blástica es poco común con el tratamiento continuo con TKI, calculada en <1% cada año en los años cuatro a 10 de vigilancia en los estudios originales con imatinib. Por lo común, los pacientes desarrollan resistencia en la forma de resistencia o recidiva citogenética, seguida de una recidiva hematológica y transformación posterior y no las transformaciones repentinas antes muy temidas, sin señales prodrómicas de recidiva citogenética-hematológica.

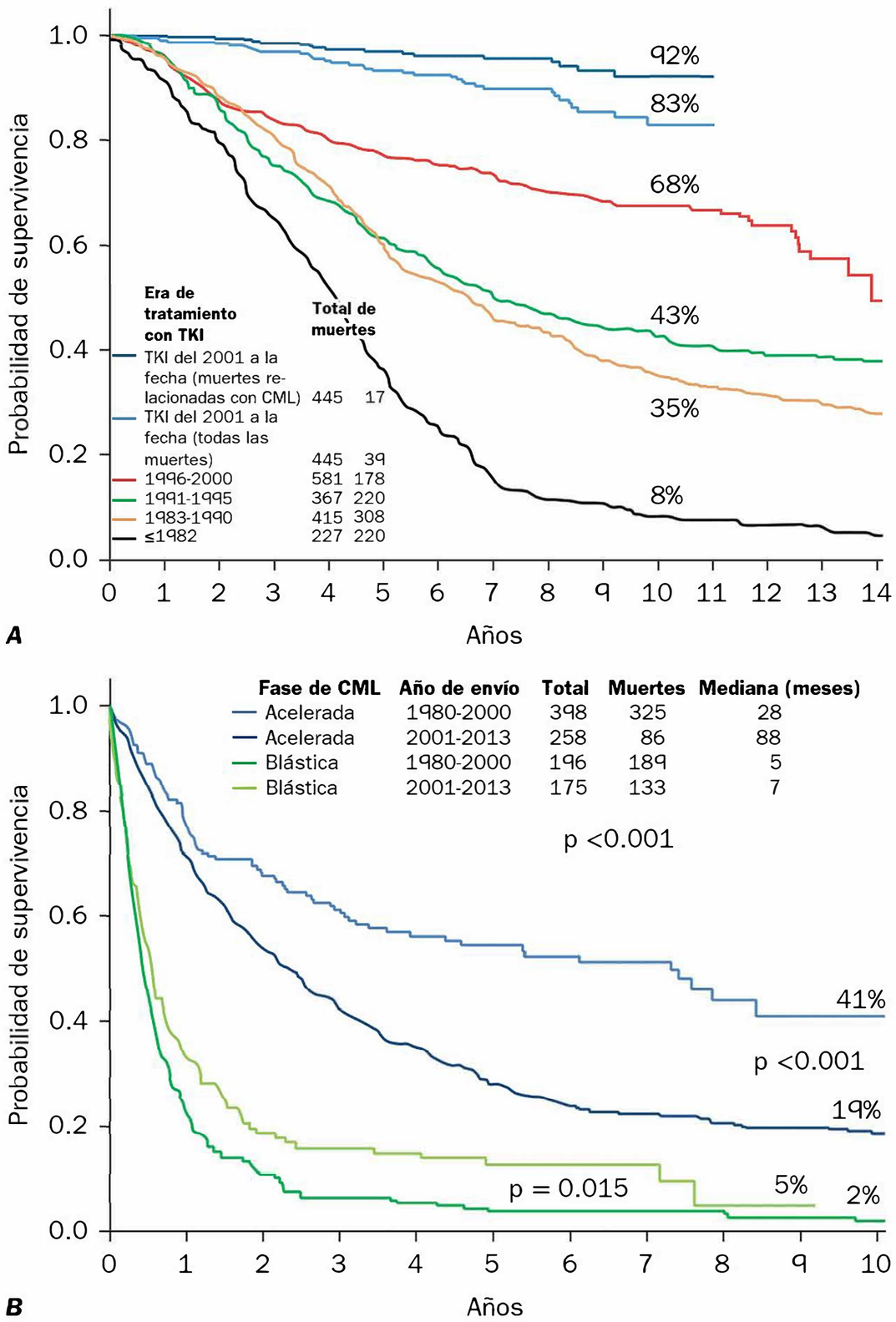


FIGURA 101-2 ***A.*** Supervivencia en leucemia mieloide crónica (CML) de diagnóstico reciente en fase crónica, según la era de tratamiento (experiencia en el M.D. Anderson Cancer Center de 1965 a la fecha). La causa de muertes no relacionadas con CML en 22 pacientes fueron otros cánceres (n = 7), complicaciones posquirúrgicas (n = 3), accidentes automovilísticos (n = 2), suicidios (n = 1), eventos neurológicos (n = 3), cardiopatías (n = 3), neumonía (n = 1) y desconocidas (n = 2). ***B.*** Supervivencia en pacientes con fase acelerada y blástica de CML, enviados al M.D. Anderson Cancer Center para la era de tratamiento, lo cual demuestra beneficios significativos en la supervivencia en la era de tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) en CML de fase acelerada, pero pocos beneficios en CML en fase blástica. Los casos referidos incluyen transformaciones nuevas y aquellas después de fase crónica.

Antes de la era del imatinib, varios factores pronósticos predecían malos resultados en CML antes del tratamiento; se han incorporado en modelos pronósticos y sistemas de estadificación. Éstos incluyen edad avanzada, esplenomegalia importante, anemia, trombocitopenia o trombocitosis, porcentajes elevados de blastos y basófilos (o eosinófilos), fibrosis de la médula ósea, deleciones en el brazo largo del cromosoma 9, evolución clonal y otras. Diferentes modelos de riesgo y sistemas de estadificación, derivados de análisis de múltiples variables, se han propuesto para definir diferentes grupos de riesgo. Con la introducción del cisplatino en el tratamiento del cáncer testicular, la introducción de TKI en el tratamiento con CML ha nulificado o reducido el impacto pronóstico de la mayor parte de estos factores pronósticos y la importancia de los modelos de CML (p. ej., Sokal, Hasford, *European Treatment and Outcome Study* [EUTOS]). Los factores pronósticos relacionados con el tratamiento han surgido como los más importantes en la edad del tratamiento con imatinib. Lograr una respuesta citogenética completa se ha vuelto el punto de valoración terapéutico más importante y es el único relacionado con la mejoría en la supervivencia. Alcanzar una respuesta molecular mayor, se acompaña de un menor riesgo de problemas graves (recidiva) y transformación en CML, pero no se ha vinculado con prolongación de la supervivencia en pacientes con una respuesta citogenética completa. Esto puede deberse a la eficacia de los trata-

Biblioteca Médica Virtual

mientos de rescate con TKI, los cuales deben implementarse ante la primera evidencia de recaída citogenética. Lograr transcritos *BCR-ABL1* no detectables, en particular en lapsos sostenidos (>2-3 años), brinda la posibilidad de remisión sin tratamiento (cura molecular y no funcional) en el contexto de estudios de investigación, y pudiera permitir la interrupción temporal del tratamiento en mujeres que desean embarazarse. La falta de logro de una respuesta molecular mayor o "completa" no debe considerarse como "fracaso terapéutico" de un tratamiento particular con TKI, o como indicación para cambiar el TKI o para considerar el SCT alogénico.

Actualizaciones a largo plazo de investigaciones con asignación al azar sugieren que los TKI de segunda generación y el imatinib muestran una eficacia muy similar en casos de CML de bajo riesgo, pero la segunda generación de TKI pudiera brindar mejor ventaja terapéutica para pacientes con CML de alto riesgo.

TRATAMIENTO

Leucemia mieloide crónica

Con el tratamiento a base de TKI, la supervivencia a 10 años calculada para CML es del 85%. A partir del 2001 en Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó seis fármacos para el tratamiento de CML. Éstos incluyen cinco TKI por VO: imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib. Como tratamiento de primera línea de CML está aprobada la combinación de 400 mg de imatinib VO diariamente, 300 mg de nilotinib VO dos veces al día (con el estómago vacío), 100 mg de dasatinib VO diariamente y 400 mg de bosutinib VO todos los días. Los cuatro fármacos también fueron aprobados para la estrategia de salvamento (nilotinib, 400 mg dos veces al día; bosutinib, 500 mg al día), además de ponatinib (45 mg al día). Ante la preocupación de que surgieran cuadros arteriooclusivos graves con el ponatinib, su dosis se redujo a 15-30 mg al día, después de alcanzada la respuesta. Para el tratamiento de la transformación de CML (fase acelerada y blástica) también se han aprobado imatinib, dasatinib (140 mg por día), bosutinib y ponatinib, mientras que el nilotinib sólo se aprobó para la fase crónica y acelerada. Dasatinib, nilotinib y bosutinib son conocidos como TKI de segunda generación; al ponatinib se le conoce como TKI de la tercera generación porque actualmente es el único aprobado en Estados Unidos con actividad clínica en el marco de la mutación T315I (además de BCR-ABL1 sin mutación y BCR-ABL1 con otras mutaciones comunes). El nilotinib es similar en estructura al imatinib, pero es 30 veces más potente. El dasatinib y el bosutinib inhiben la familia SRC de las cinasas, además de ABL1; según señalamientos, el dasatinib es 300 veces más potentes y el bosutinib 30 a 50 veces más potente que el imatinib. A diferencia de todos los demás TKI, el bosutinib no muestra actividad contra c-Kit ni contra PDGFR. El ponatinib es efectivo contra las clonas de *BCR-ABL1* mutantes de tipo natural. En la actualidad, es el único TKI BCR-ABL1 disponible contra T315I, una mutación guardiana resistente a otros cuatro TKI **(cuadro 101-2)**. También inhibe VEGFR y ello pudiera depender de la elevada incidencia de hipertensión observada con dicho fármaco (cuadro 101-2). El sexto fármaco aprobado es la omacetaxina, inhibidor de la síntesis proteínica, el cual supuestamente muestra una inhibición más selectiva de la síntesis de la oncoproteína BCR-ABL1. Está aprobada para tratar CML crónica y en fase acelerada después de la ineficacia de dos o más inhibidores de la tirosina cinasa, a razón de 1.25 mg/m^2 por vía subcutánea c/12 h durante 14 días para la fase de inducción, y durante siete días para la de consolidación-mantenimiento. La principal reacción adversa de la omacetaxina es la mielosupresión duradera que ocasiona: la inducción durante cinco a siete días y dos a cinco días en fase de sostén con dicho fármaco, quizá en combinación con TKI pudieran lograr igual eficacia y mostrar menos toxicidad (cuadro 101-2).

El imatinib, nilotinib y dasatinib son aceptables como tratamiento de primera línea para CML. Los resultados a largo plazo de imatinib son muy favorables. La vigilancia a ocho años muestra una tasa de respuesta citogenética completa acumulada (que ocurre al menos una vez) de 83%, con respuesta citogenética completa en 60-65% de los pacientes en un periodo de vigilancia de cinco años. La tasa de supervivencia calculada a 10 años sin eventos es de 85%. Entre los pacientes que continúan con imatinib, la tasa anual de transformación a fase aceleradablástica en los años cuatro a ocho es <1%. En dos estudios con asignación al azar, el primero en que se compararon 300 mg de nilotinib dos veces al día o 400 mg dos veces al día, con imatinib (ENESTnd) y el otro en que se compararon 100 mg de dasatinib al día, con imatinib (DASISION) con los TKI de la segunda generación se obtuvieron mejores resultados en los puntos finales tempranos "subrogados" que incluyeron cifras más altas de respuestas citogenéticas completas (85-87% en comparación con 77-82%), respuestas moleculares mayores (cifras quinquenales de 76-77% en comparación con 60-64%), y MR4.5 (cifras quinquenales de 42-53% en comparación con 31-33%); hubo cifras menores de transformación a la fase acelerada y blástica (2-5% en comparación con 7%). Sin embargo, ningún estudio mostró beneficios en la supervivencia con los TKI de segunda generación (mediana de tiempos de vigilancia de cinco a seis años). Lo anterior se debe tal vez a que la cifra de respuesta citogenética completa al final resulta ser igualmente alta con uno y otro fármacos y también porque el tratamiento seriado con TKI (después de observación minuciosa y cambios terapéuticos en caso de evolución) permite que el tratamiento sea muy eficaz para casi todos los pacientes al grado de lograr resultados a largo plazo adecuados a pesar de la recidiva o la intolerancia después del tratamiento inicial.

El tratamiento de rescate en la fase crónica con dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib se asoció con tasas de respuesta citogenética completa en 30-60% de los pacientes, lo que dependió del estado del rescate (recidiva citogenética o hematológica), respuesta previa a otros TKI y las mutaciones al momento de la recaída. Las respuestas citogenéticas completas por lo general son más prolongadas, en particular en ausencia de evolución clonal y mutaciones. El ponatinib es el único TKI activo en el marco de la mutación T315I con respuestas citogenéticas completas de 50-70% de los pacientes que han recibido dos TKI o más. La tasa de supervivencia calculada a cinco años con los nuevos TKI para rescate es de 70-75% (en comparación con <50% antes de que estos fármacos estuvieran disponibles). Por ejemplo, con el esquema de salvamento a base de dasatinib después de ineficacia del imatinib para la CML en fase crónica, la cifra calculada septenal de respuesta molecular mayor fue de 46%, la misma cifra calculada septenal de supervivencia, fue de 65% y la cifra de supervivencia sin progresión fue de 42%. Por esa razón, TKI dentro del esquema de salvamento ha permitido disminuir la cifra de mortalidad anual del índice histórico de 10-15% a ≤5%.

CUADRO 101-2 Opciones para tratamiento médico en la leucemia mieloide crónica

FÁRMACO	INDICACIONES APROBADAS	ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN	EFECTOS TÓXICOS IMPORTANTES
Mesilato de imatinib	Todas las fases	400 mg/día	Véase el texto
Dasatinib	Todas las fases	Tratamiento de primera línea: 100 mg/día Esquema de salvamento: 100 mg al día en la fase crónica; 140 mg al día en la fase de transformación	Mielosupresión; derrame pleural y pericárdico; hipertensión pulmonar
Nilotinib	Todas las fases, excepto la fase blástica	Tratamiento de primera línea: 300 mg c/12 h Tratamiento de rescate: 400 mg c/12 h	Diabetes; enfermedad vasooclusiva; pancreatitis
Bosutinib	Todas las fases, excepto como tratamiento de primera línea	500 mg/día	Diarrea, efectos tóxicos del hígado
Ponatinib	TKI óptimo en caso de mutación T315I Ineficacia ≥2 inhibidores de tirosina cinasa	45 mg/día (considerar dosis iniciales más bajas en el futuro, p. ej., 30 mg/día)	Erupciones cutáneas (10-20%), pancreatitis (5%); enfermedad arteriooclusiva (10-20%); hipertensión sistémica (10-15%)
Mepesuccinato de omacetaxina	Falla terapéutica a dos o más inhibidores de tirosina cinasa	1.25 mg/m^2 por vía subcutánea dos veces al día durante 14 días de la fase de inducción; 7 días en la fase de mantenimiento, cada mes (es posible considerar lapsos más breves de 7 días de inducción y 2 a 5 días de mantenimiento)	Mielosupresión

Biblioteca Médica Virtual

El objetivo del tratamiento de CML se percibe de manera diferente en el contexto de la investigación en comparación con la práctica habitual. En la práctica habitual, el objetivo es la curación funcional, definida como la supervivencia con CML similar a la supervivencia en individuos sanos. En la actualidad, la CML se considera una enfermedad de evolución lenta, lo cual, con el tratamiento apropiado con TKI, con apego terapéutico, vigilancia cuidadosa con los cambios tempranos a otros TKI, según esté indicado, pueden asociarse con supervivencia normal. Por tanto, en la práctica estándar los objetivos del tratamiento son lograr y mantener una respuesta citogenética completa, porque esta respuesta es el único factor relacionado con el tratamiento con prolongación de la supervivencia. La falta de logro de una respuesta molecular mayor (protección contra eventos; supervivencia sin eventos mayores) o transcritos negativos para *BCR-ABL1* (ofrece el potencial de interrupción de los TKI en estudios de investigación) no debe considerarse como indicación para cambiar el tratamiento con TKI o para considerar el SCT alogénico. Una regla práctica general es continuar con el TKI particular elegido al esquema de dosificación más tolerable no relacionado con efectos secundarios de grados 3 a 4 o con efectos secundarios crónicos molestos, tanto como sea posible, hasta que ocurra recidiva citogenética o bien, los efectos secundarios sean persistentes o inaceptables. Estos dos factores (recidiva citogenética y efectos secundarios intolerables, juzgados por el paciente y por el médico tratante) son indicadores de "falla terapéutica" de un tratamiento particular con TKI. Una nueva norma práctica de tipo general que ha comenzado a realizarse es que los pacientes con CML deben recibir siempre todos los días TKI durante toda su vida (fase crónica, transformación), solo (crónica) o en combinaciones (posiblemente para pacientes en fase de transformación aunque no han sido aprobadas formalmente las combinaciones), excepto quizá en ocasiones de "curación molecular" (interrupción programada de TKI con observación minuciosa si no se detectan transcritos de *BCR-ABL* por >2 a 3 años), o después de SCT alogénico con enfermedad no detectable.

Ante la prevalencia cada vez mayor de CML (el costo del tratamiento de TKI) y la evidencia de posibles efectos tóxicos en órganos con el uso a largo plazo (p. ej., efectos en riñones con el imatinib, problemas arterioclusivos con nilotinib, dasatinib y ponatinib), un objetivo terapéutico para acrecentar el interés por CML es lograr la erradicación de la enfermedad (curación molecular) que sea prolongada y durable, con recuperación de la hematopoyesis no neoplásica ni clonal sin la administración de TKI. El primer paso hacia este objetivo es lograr la tasa más elevada de transcritos indetectables de *BCR-ABL1* que dure al menos dos años o más. En la actualidad, lo anterior se logra en 25-30% de pacientes tratados con imatinib, y en 40-45% de los que reciben TKI de la segunda generación. Como resultado, se calcula que las curaciones moleculares (sin recibir TKI) se sitúan aproximadamente en 15% después de administrar imatinib y del 20-25% después del uso de un TKI de la segunda generación.

Las recomendaciones proporcionadas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y por la *European LeukemiaNet* (ELN) analizan los escenarios de respuesta óptima/esperada, subóptima/alertas y falla terapéutica en diferentes puntos a lo largo del tratamiento con TKI. Por desgracia, podrían interpretarse de manera errónea en la práctica actual, porque los oncólogos a menudo informan que sus objetivos terapéuticos son el logro de la respuesta molecular mayor y la erradicación de la enfermedad. Una proporción sustancial de oncólogos considera el cambio del tratamiento con TKI en pacientes con respuesta citogenética completa si ellos notan "pérdida de la respuesta molecular mayor" (incremento de los transcritos de *BCR-ABL1* ([IS] ≤0.1->0.1%). Esta percepción puede ser resultado de la confusión con respecto a las guías de NCCN y ELN, que se han actualizado a menudo como resultado de la madurez de los datos y de tomar en consideración múltiples objetivos terapéuticos. Los puntos finales mencionados probablemente han sido sugeridos como criterios posibles de ineficacia o respuesta subóptima, pero es importante insistir en que hasta la fecha ningún estudio con asignación al azar ha demostrado que un cambio en la administración de TKI en pacientes con respuesta citogenética completa al perder la respuesta molecular mayor en comparación con cambio de la recidiva citogenética, mejore y prolongue la supervivencia y otros resultados a largo plazo. Esto probablemente se debe a la elevada eficacia del tratamiento de rescate con TKI al momento de la recidiva citogenética.

Los efectos secundarios de los TKI por lo general son leves a moderados, aunque los tratamientos a largo plazo podrían afectar la calidad de vida del paciente. Ocurren efectos secundarios graves en <5-10% de los pacientes. Con imatinib, los efectos secundarios comunes leves a moderados incluyen retención de líquidos, aumento de peso, náusea, diarrea, lesiones cutáneas, edema periorbitario, dolor óseo o muscular, fatiga y otros (tasas de 10-20%). En general, los TKI de segunda generación se asocian con tasas más bajas de efectos secundarios y adversos molestos. No obstante, la administración de 100 mg de dasatinib diariamente ocasiona cifras mayores de mielosupresión (20-30%) en particular trombocitopenia, con derrame pleural (10-25%) o pericárdico (≤5%), y con hipertensión de la pulmonar (<5%). El nilotinib se acompaña de cifras mayores de hiperglucemia (10-20%), prurito y erupciones cutáneas, hiperbilirrubinemia (por lo regular en personas con síndrome de Gilbert y que casi no tienen consecuencias clínicas), y cefalea. En ocasiones, el nilotinib también se ha vinculado con casos de pancreatitis (<5%); el bosutinib también se relaciona con cifras mayores de efectos tóxicos en el hígado y problemas adversos tempranos y autolimitados de vías gastrointestinales, en particular diarrea (70-85%). El ponatinib se vincula con cifras mayores de erupciones cutáneas (10-15%), pancreatitis (10%) (mayores concentraciones de amilasa/lipasa 10%) e hipertensión sistémica (50-60%; profunda en 20% de los casos). Con casi todos los inhibidores de la tirosina cinasa se han señalado problemas arteriooclusivos graves (cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriales periféricos). Su incidencia al parecer alcanza el máximo con el ponatinib, pero también el nilotinib y el dasatinib originan tales trastornos con una incidencia significativamente mayor que con el imatinib. El nilotinib y el dasatinib pueden prolongar el intervalo QTc; en consecuencia, es importante valorarlos cautamente en personas con prolongación de dicho intervalo en el electrocardiograma (>470-480 ms), y los fármacos que se utilicen para otros trastornos clínicos deben tener efectos relativamente menores o no tenerlos en el intervalo mencionado. Tales efectos secundarios pueden ser dependientes de la dosis y por lo general son reversibles con la suspensión del tratamiento y con reducciones de la dosis. Esto último puede individualizarse. Sin embargo, la dosis eficaz más baja calculada para los TKI (a partir de datos de diferentes estudios y prácticas terapéuticas) es de 200 a 300 mg de imatinib por día; 150 a 200 mg de nilotinib cada 12 h; dasatinib 20 mg cada 24 h; bosutinib 300 mg cada 24 h; ponatinib 15 mg cada 24 horas.

En el caso de vigilancia a largo plazo comienzan a surgir efectos tóxicos graves e importantes en la práctica clínica. En 2-3% de los pacientes se observan disfunción y a veces insuficiencia renales (incremento de creatinina >2-3 mg/100 mL) con mayor frecuencia con el imatinib y el bosutinib que con otros TKI; por lo regular muestran reversión cuando se interrumpe el consumo de tales fármacos, cuando se disminuye su dosis o se realizan ambas acciones. En contadas ocasiones los pacientes presentan una neuropatía periférica por TKI o incluso neurotoxicidades centrales diagnosticadas equivocadamente a veces como demencia senil o enfermedad de Alzheimer; puede mostrar reversión lenta una vez que se interrumpe el uso de TKI. Se ha informado hipertensión pulmonar con la administración de dasatinib (<1-2%) y debe considerarse en pacientes con disnea y radiografía torácica normal (ecocardiografía con énfasis en la medición de la presión de la arteria pulmonar). Esto puede revertirse con la interrupción del dasatinib y en ocasiones con el uso de citrato de sildenafilo. Se ha observado hipertensión sistémica más a menudo con el tratamiento con ponatinib. Con nilotinib se ha observado hiperglucemia y diabetes con mayor frecuencia. Por último, eventos vasooclusivos y vasoespásticos de los vasos de pequeño y mediano calibres se han indicado en tasas bajas pero significativas con nilotinib y ponatinib; deben considerarse posiblemente relacionados con TKI, además de representar indicaciones para interrumpir o reducir la dosis de TKI. Tales eventos incluyen angina, arteriopatía coronaria, infarto miocárdico, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, isquemia cerebral transitoria, apoplejías, fenómeno de Raynaud y aterosclerosis acelerada. Los problemas anteriores son poco comunes (<5%) (los índices acumulativos decenales son del 10% con 300 mg de nilotinib c/12 h; 16% con 400 mg del mismo fármaco en la misma posología en comparación con 2.5% con el imatinib), pero asumen importancia clínica en el pronóstico a largo plazo y se producen con índices significativamente mayores que en la población general. Son más comunes con el consumo de 45 mg de ponatinib al dia (cifras quinquenales, 20%) problemas arteriooclusivos graves y vasoespásticos.

Interrrupción del consumo de TKI y remisiones sin tratamiento o "curaciones moleculares" Algunos estudios han confirmado que interrumpir el uso de TKI en pacientes que han logrado desaparición de transcritos *BCR-ABL1* por más de dos a tres años puede generar cifras de remisión sin tratamiento, de 40-60%. La incidencia de desaparición

Biblioteca Médica Virtual

prolongada de transcritos *BCR-ABL1* es de 20-45%; por ello el 13 al 22% de todos los pacientes con CML que reciben TKI puede lograr un estado de remisión sin tratamiento o curación molecular. Esta estrategia se considera todavía como experimental, pero es posible que pronto pueda utilizarla la comunidad a condición de que se haga en situaciones óptimas. Éstas incluyen las siguientes: los pacientes deben tener un índice de CML de bajo riesgo/focal en su primera fase crónica (sin datos de transformación), con el antecedente de transcritos *BCR-ABL1* cuantificables (e13a2, e14a2) con la administración de TKI a largo plazo (cinco a ocho años o más) y como hecho corroborado, que los transcritos *BCR-ABL1* no sean detectables durante dos a tres años (valorados cada seis meses durante ese lapso y con una técnica PCR que posea sensibilidad adecuada, y deben ser vigilados en centros especializados de referencia en que se practiquen de forma rigurosa pruebas para identificar enfermedad CML residual. Los pacientes también deben cumplir con las cifras de vigilancia frecuente (estudios de PCR cada uno a dos meses en los primeros seis meses, para seguir con cada dos meses hasta los dos años y a partir de esa fecha, cada tres a seis meses).

ALOTRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE

El SCT alogénico, una modalidad curativa en CML, se asocia con tasas de supervivencia a largo plazo de 40-60% cuando se implementa en la fase crónica. Se asocia con tasas de mortalidad temprana (a un año) de 5-30%. Aunque se informó que las tasas de supervivencia a cinco a 10 años se encontraban alrededor de 50-60% (y se consideraban como tasas curativas), casi 10-15% de los pacientes fallecía en la primera o segunda década subsiguientes por complicaciones a largo plazo del trasplante (más que por recaída de CML). Están relacionados con la enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*) crónica, disfunción de órganos, desarrollo de cánceres secundarios y de una mortalidad más elevada en comparación con la población general. Otras alteraciones importantes, que incluyen infertilidad, complicaciones crónicas mediadas por el sistema inmunitario, cataratas, necrosis de cadera y otras modalidades afectan la calidad de vida. La cura y las tasas de mortalidad temprana en la fase crónica de CML se asocian con varios factores: edad del paciente, duración de la fase crónica, si el donador está o no relacionado, grado de compatibilidad, régimen de preparación y otros aspectos. En la fase acelerada de CML, las tasas de curación con SCT alogénico fueron de 20-40%, dependiendo de la definición de aceleración. Los pacientes con evolución clonal como único criterio tienen tasas de curación de hasta 40-50%. Los pacientes sometidos a SCT alogénico en una segunda fase crónica tienen tasas de curación de hasta 40-50%. Las tasas de curación con SCT alogénico en fase blástica de CML son ≤15%. Las estrategias posalógenas de SCT se están implementando en casos de recidiva molecular o citogenética con la transformación/recaída hematológica. Éstas incluyen el uso de TKI para la prevención o tratamiento de la recidiva, administración de linfocitos del donador y un segundo SCT alogénico entre otras medidas. Los TKI parecen tener mayores tasas de éxito al reducir remisiones citogenéticas/moleculares en el caso de recidiva citogenética o molecular después de SCT alogénico.

Elección y momento de SCT alogénico Antes del 2000 se consideraba al SCT alogénico como tratamiento de primera línea para CML. La experiencia positiva y madura con los TKI lo ha relegado para su uso después del fracaso terapéutico con TKI de primera línea. Una cuestión importante es el momento y secuencia óptima para TKI y SCT alogénico (si el SCT alogénico debe utilizarse como tratamiento de segunda o tercera línea). En pacientes que acuden con fase blástica o que evolucionan hacia ella, la combinación de quimioterapia y TKI debe utilizarse para inducir remisión, seguida de SCT alogénico inmediato. Lo mismo aplica para pacientes que evolucionan de la fase crónica a la acelerada. Los pacientes con CML en fase acelerada pueden evolucionar bien con el tratamiento a largo plazo con TKI (con tasas de supervivencia calculada a ocho años de 75%); el momento oportuno para realizar SCT alogénico depende de la respuesta óptima a los TKI (logro de respuesta citogenética completa). En pacientes con recaída en la fase crónica, la secuencia de tratamiento depende de varios factores: 1) edad del paciente y disponibilidad de donadores apropiados; 2) riesgo de SCT alogénico; 3) presencia o ausencia de evolución clonal y mutaciones; 4) antecedentes del paciente y enfermedades asociadas, y 5) preferencias del paciente y el médico **(cuadro 101-3)**. Los pacientes con mutaciones T315I al momento de la recaída deben recibir ponatinib y considerarse para SCT alogénico (por la corta vigilancia con ponatinib). Los pacientes con mutaciones que involucran Y253H, E255K/V y F359V/C/I responden mejor a dasatinib o bosutinib. Los pacientes con mutaciones que involucran V299L, T315A y F317L/F/I/C responden mejor al nilotinib. Las enfermedades asociadas como diabetes, hipertensión, hipertensión pulmonar, neumopatía crónica, cardiopatías y pancreatitis pueden influir la elección de un TKI en particular. Los pacientes con evolución clonal, mutaciones desfavorables o falta de respuesta citogenética mayor/completa en el primer año de tratamiento de rescate con TKI han acortado la remisión y duración y deben considerarse para SCT alogénico como más urgente en el caso de tratamiento de rescate. Los pacientes sin evolución clonal o mutaciones al momento de la recaída porque logran una respuesta citogenética completa con rescate con TKI tienen remisiones completas de larga duración y puede retrasarse la opción de SCT alogénico para un tratamiento de tercera línea. Por último, los pacientes de edad avanzada (≥65 a 70 años) y aquellos con alto riesgo de mortalidad con SCT alogénico pueden intentar la acción curativa por varios años de contraer la enfermedad en la fase crónica con o sin respuesta citogenética (cuadro 101-3). En naciones emergentes donde es posible obtener el imatinib genérico a precio anual de 400 a 3 000 dólares, el uso de este fármaco como elemento de primera línea es rentable. Sin embargo, el tratamiento de segunda línea con SCT alógeno, opción curativa única con un costo de 20 000 a 100 000 dólares podría ser considerada (de preferencia a un costo anual de TKI de segunda generación que rebasa los 40 000 a los 100 000 dólares) como una estrategia asistencial nacional más rentable en casos de CML. En el cuadro 101-3 se resume una guía general para elegir los TKI en comparación con el SCT alogénico.

CUADRO 101-3 Sugerencias generales con respecto al uso de inhibidores de tirosina cinasa (TKI) y alotrasplante de células madre (SCT) en la leucemia mieloide crónica (CML)

FASE DE CML	USO DE TKI	CONSIDERACIONES DE SCT ALOGÉNICO
Fase blástica o acelerada	Tratamiento transitorio para lograr una carga mínima de CML	Tan pronto como sea posible (con excepción de la fase acelerada *de novo*)
Mutación T315I	Ponatinib para lograr carga mínima de CML	Depende de los resultados de los estudios de vigilancia a largo plazo de eficacia de ponatinib
Fracaso terapéutico de imatinib en la fase crónica; sin evolución clonal, sin mutaciones, buena respuesta inicial; sin T315I	Tratamiento a largo plazo con inhibidores de la cinasa de segunda línea	Tratamiento de tercera línea después de la falla terapéutica de los TKI de segunda línea
Evolución clonal o mutaciones o falta de respuesta citogenética a los TKI de segunda línea	Tratamiento provisional con otro TKI de la segunda generación o ponatinib para alcanzar la mínima carga de CML	Tratamiento de segunda línea
Pacientes de edad avanzada (≥65 a 70 años) después del fracaso terapéutico con imatinib en la fase crónica	Tratamiento de rescate con TKI como tratamiento a largo plazo	Puede evitarse el SCT alogénico en favor de buena calidad de vida y supervivencia en la fase crónica
Ineficacia del imatinib; en países en desarrollo	–	Tratamiento de segunda línea: curativo, costo unitario 20 000 a 100 000 dólares (en comparación con >40 000 a 100 000 dólares/año con TKI)

Nota: Para las mutaciones que incluyan Y253H, E255K/V o F359V/C/I se prefiere dasatinib o bosutinib. Para las mutaciones que incluyan V299L, T315A o F317L/F/I/C se prefiere nilotinib.

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO EN CML

Lograr una respuesta citogenética completa por 12 meses de tratamiento con imatinib y su persistencia ulterior, el único factor pronóstico consistente relacionado con la supervivencia es hoy en día el principal objetivo terapéutico para CML. La incapacidad para lograr dicha respuesta con la aparición de una recidiva citogenética o hematológica se considera como fracaso terapéutico y es indicación para cambiar el tratamiento. El esquema de salvamento con otros inhibidores de tirosina cinasa restablece los buenos resultados; por ello es importante asegurar el cumplimiento del paciente para que reciba ininterrumpidamente TKI y medidas de cambio cuando se confirme la recidiva citogenética, salvo que provenga del incumplimiento por parte de él. Los pacientes con régimen de primera línea con imatinib deben vigilarse estrecha-

Biblioteca Médica Virtual

mente hasta la documentación de respuesta citogenética completa, después de lo cual pueden ser vigilados cada seis meses con estudios de FISH y PCR en sangre periférica (para verificar la concordancia de los resultados) o más a menudo, si existen preocupaciones con respecto a cambios en los transcritos de *BCR-ABL1* (p. ej., cada tres meses). La vigilancia con estudios moleculares sólo es razonable en pacientes que tienen respuestas moleculares mayores. La recaída citogenética con imatinib es indicación de fracaso terapéutico y debe cambiarse a tratamiento con TKI. El análisis mutacional en este caso ayuda en la selección del siguiente TKI e identifica mutaciones en 30-50% de los pacientes. Estudios sobre mutación por utilización de la secuenciación de Sanger corriente (que es la técnica practicada en casi todos los laboratorios clínicos), en pacientes con respuestas citogenéticas completas (en quienes pudiera haber dudas sobre el incremento de la cantidad de transcritos *BCR-ABL1*) identifica las mutaciones en ≤5%, y en consecuencia no están indicadas. Se ha identificado respuesta temprana como factor pronóstico para los resultados a largo plazo, lo que incluye lograr una respuesta citogenética parcial (transcritos de *BCR-ABL1* ≤10%) a los tres a seis meses de tratamiento. La incapacidad para lograr tal respuesta se ha asociado con deterioro significativo en la supervivencia.

El uso de TKI de segunda generación (nilotinib, dasatinib) como tratamiento de primera línea cambió el método de vigilancia ligeramente. Se espera que los pacientes obtengan una respuesta citogenética mayor (o un nivel de transcripción *BCR-ABL1* ≤10%) entre los tres y seis meses de tratamiento. La incapacidad de responder de esta manera se asocia con deterioro en la supervivencia sin eventos, tasas de transformación y en la supervivencia. No obstante, la supervivencia calculada a tres a cinco años en tales pacientes aún es elevada, alrededor de 80-90%, lo que es mejor de lo que sería de esperarse si tales pacientes recibieran SCT alogénico para ese momento. No se ha probado que los cambios de tratamiento en el caso de pacientes con respuesta "lenta" brinden beneficio a largo plazo, en comparación con las modificaciones cuando aparecen signos más obvios de resistencia. Así, estas respuestas adversas al tratamiento se consideran como señales de alerta, pero no se sabe si cambiar a otro TKI podría mejorar los resultados a largo plazo.

TRATAMIENTO DE LAS FASES BLÁSTICA Y ACELERADA

Los pacientes en la fase blástica o acelerada pueden recibir tratamiento con TKI, de preferencia con TKI de segunda o tercera generación (dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib), solos o en combinación con quimioterapia con el fin de reducir la carga de CML, antes de realizar el SCT alogénico. Las tasas de respuesta con un solo TKI varían de 30-50% en la fase acelerada y de 20-30% en la fase blástica. La respuesta citogenética, en particular las del tipo completo, son poco comunes (10-30%) y transitorias en la fase blástica. Se están realizando estudios de TKI en combinación con quimioterapia; la experiencia general sugiere que dicha estrategia de combinación incrementa las tasas de respuesta y la durabilidad, además de mejorar la supervivencia. En la fase blástica linfoide de CML, la combinación de quimioterapia anti-ALL con TKI ocasiona tasas de respuesta completa en 60-70% de los casos y una mediana de supervivencia de dos a tres años (en comparación con tasas de respuesta históricas de 40-50% y mediana de supervivencia de 12 a 18 meses). Esto permite que muchos pacientes sean sometidos a SCT alogénico en un estado de mínima carga de CML o en una fase crónica secundaria, lo que puede relacionarse con tasas más elevadas de curación. En la fase blástica no linfoide de CML, la quimioterapia contra AML combinada con TKI se acompaña de tasas de respuesta completa de 30-50% y mediana de supervivencia de nueve a 12 meses (en comparación con las tasas de respuesta histórica de 20-30% y mediana de supervivencia de tres a cinco meses). En la fase acelerada, la respuesta a un TKI es importante en enfermedades que consideran criterios de fase acelerada "más blandos" (p. ej., evolución clonal sola, trombocitosis sola, esplenomegalia significativa o resistencia a la hidroxiurea pero sin datos de porcentajes elevados de basófilos con recuentos elevados de blastos). En la fase acelerada, las combinaciones incluyen TKI con quimioterapia de baja intensidad como citarabina en dosis bajas, idarrubicina en dosis bajas, decitabina, α-interferón, hidroxiurea u otros.

OTROS TRATAMIENTOS Y CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES

Interferón α Hoy en día se considera en combinación con TKI (un enfoque de investigación), en ocasiones después del fracaso terapéutico de CML con TKI, a veces en pacientes durante el embarazo o como parte de estrategias de investigación con TKI para erradicar la enfermedad molecular residual.

Antineoplásicos La hidroxiurea se considera un fármaco seguro y eficaz (en dosis diaria de 0.5 a 10 g) para reducir la carga inicial de CML, como medida transitoria entre tratamientos definitivos o en combinación con TKI para mantener una respuesta citogenética o hematológica completa. A menudo se utiliza busulfán en regímenes de preparación para SCT alogénico. Por sus efectos secundarios (mielosupresión tardía, trastorno similar a enfermedad de Addison, fibrosis cardiaca y pulmonar, mielofibrosis) hoy en día se utiliza rara vez en el tratamiento crónico de CML. Dosis bajas de citarabina, decitabina, antraciclinas, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, tiotepa, anagrelida y otros fármacos son útiles en diferentes momentos de CML para controlar la carga de la enfermedad.

Otros tratamientos En ocasiones se considera esplenectomía para aliviar los síntomas de esplenomegalia masiva, de hiperesplenismo o ambos. La radiación esplénica se utiliza rara vez por las adherencias y complicaciones que aparecen después de la radiación. Rara vez se utiliza la leucoféresis en pacientes con leucocitosis extrema y complicaciones por leucostasis. La dosis única y elevada de citarabina o dosis elevadas de hidroxiurea, junto con tratamiento del síndrome de lisis tumoral, pueden ser medidas eficaces y menos molestas.

Consideraciones especiales Las mujeres con CML que se embarazan deben interrumpir de inmediato el tratamiento con TKI. Del grupo de 125 bebés de mujeres con CML que interrumpieron el uso de imatinib tan pronto se supieron embarazadas, tres nacieron con malformaciones neurológicas, esqueléticas o renales, lo cual sugiere el efecto teratógeno del imatinib detectado en investigaciones en animales. Se publicó una experiencia similar con el dasatinib; la incidencia de malformaciones señaladas fue mayor del 10 al 12%. No hay datos o son escasos con los demás inhibidores de la tirosina cinasa. El control de CML durante el embarazo puede tratarse con leucoféresis para la leucocitosis sintomática grave durante el primer trimestre del embarazo con administración de hidroxiurea subsiguiente, hasta que ocurre el parto. Existen informes sobre embarazos exitosos y partos de niños sanos con tratamiento con α-interferón y registros de estudios en trombocitosis esencial sobre su seguridad, pero el α-interferón puede ser antiangiógeno e incrementar el riesgo de aborto espontáneo.

Se observó que 10-15% de los pacientes que recibían TKI podían presentar anormalidades cromosómicas de las células Ph-negativas. Ellas podrían incluir pérdida del cromosoma Y, trisomía 8, 20q-, anormalidades de los cromosomas 5 o 7 y otras más. La mayor parte de las anomalías cromosómicas desaparece de manera espontánea y puede indicar inestabilidad genética de las células madre hematopoyéticas que predisponen al paciente a desarrollar CML. En contadas ocasiones (<1% de los casos), pueden ser verdaderamente clonales las anomalías que afectaron los cromosomas 5 y 7 hasta que evolucionaron y llegaron al síndrome mielodisplásico o la leucemia mieloide aguda. Parece que esto es parte de la evolución natural de pacientes en quienes se suprimió la CML y que vivieron lo suficiente para desarrollar otros cánceres hematológicos.

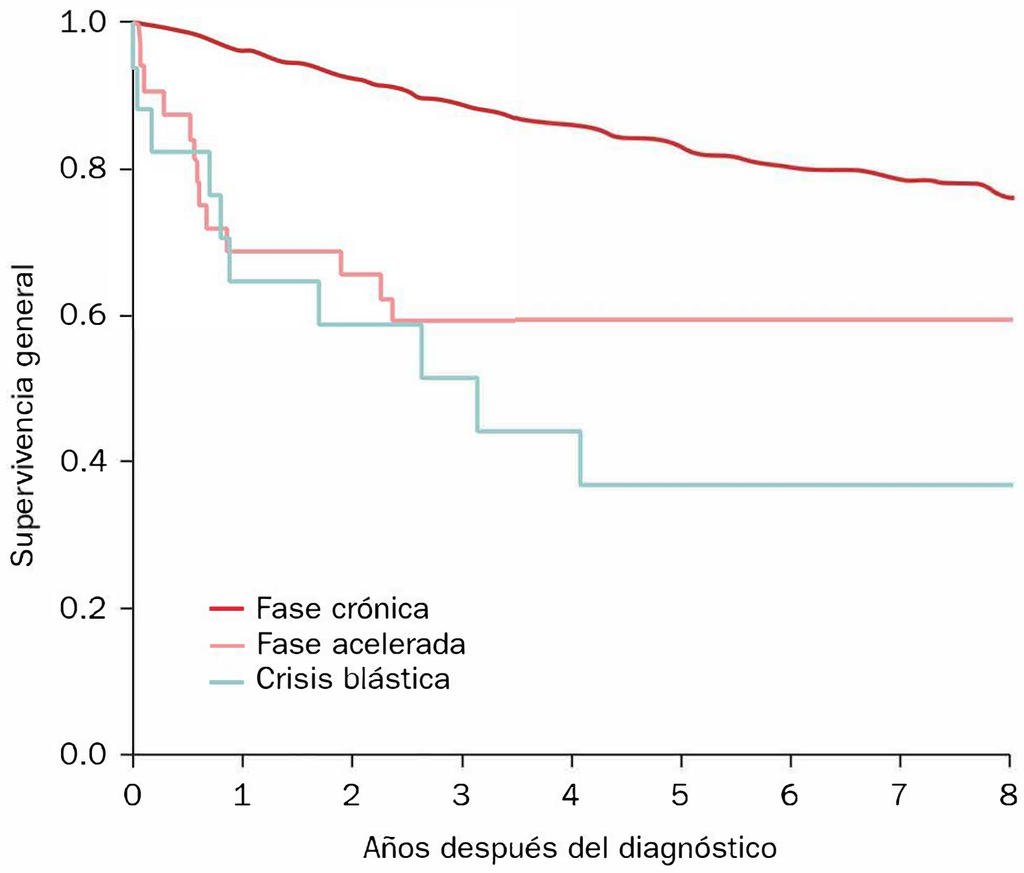
ASPECTOS GLOBALES DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA



Los exámenes físicos sistemáticos y las pruebas de sangre en Estados Unidos y en otros países desarrollados han llevado a la detección temprana de CML en la mayor parte de los pacientes. Casi 50-70% de éstos se diagnostican de manera accidental; la CML de alto riesgo según se define por los modelos pronósticos (p. ej., grupos de riesgo de Sokal) se encuentra en sólo 10% de los pacientes. Esta no es la misma situación en las naciones en desarrollo donde la mayor parte de los pacientes se diagnosticaron después de la valoración por síntomas y muchos presentaron elevada carga tumoral, como esplenomegalia masiva y fases avanzadas de CML (CML de alto riesgo documentada en 20-30% de los casos). Por tanto, el pronóstico de tales pacientes con tratamiento con TKI puede ser peor que la experiencia publicada.

En Estados Unidos, el costo elevado de los tratamientos con TKI (90 000 a 140 000 dólares anuales; pero con cifras variables más bajas en el resto del mundo) hace difícil que pueda tenerse acceso a tales tratamientos. Aunque la penetración de regímenes con TKI es más elevada en naciones donde el costo del tratamiento no es un problema (p. ej., Suecia, Unión Europea) puede ser menor en otras naciones, incluso en países avanzados como Estados Unidos, donde el pago de tales tratamientos puede ser prohibitivo en subgrupos de pacientes. Con base en las ventas mundiales de imatinib y en los suministros de fármacos sin costo con fines cari-

Biblioteca Médica Virtual



Número de individuos según el riesgo

CP	699	672	631	530	446	365	278	212	144
AP	32	22	21	18	14	10	5	4	2
BC	17	11	10	7	6	5	4	4	1

FIGURA 101-3 Supervivencia en las fases crónica (CP), acelerada (AP) y crisis blástica (BC) de la leucemia mieloide crónica (CML) en un estudio demográfico basado en el registro nacional sueco. Los casos de las fases blástica y acelerada son presentaciones nuevas. Los resultados favorables con la fase blástica nueva pueden deberse al uso de 20% o más de células madre para definir la fase blástica. *(Con autorización del Dr. Martin Hoglund, Swedish CML Registry, 2013.)*

tativos, se calcula que <30% de los pacientes recibe tratamiento consistente con imatinib (o con otro TKI). Aunque la supervivencia calculada a 10 años en CML es de 85% en estudios de una sola unidad hospitalaria (p. ej., M.D. Anderson Cancer Center), en estudios nacionales en países con alta disponibilidad de TKI (Suecia) **(figs. 101-2 y 101-3)** o en estudios patrocinados por compañías farmacéuticas (donde todos los pacientes tuvieron acceso a TKI durante toda su atención médica), la tasa calculada de supervivencia mundial a 10 años, incluso 16 años después de la introducción de tratamientos con TKI, probablemente sea <50%. Datos de Estados Unidos de la *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) indican una tasa de supervivencia calculada a cinco años de 60% en la edad de los TKI.

El elevado costo del tratamiento con TKI impone dos consideraciones adicionales. La primera es la vía de tratamiento y las guías en naciones donde los TKI no se encuentran disponibles para pacientes en sus sistemas de salud. En las situaciones anteriores, se conocen algunas tendencias de vías que recomiendan SCT alogénico como tratamiento de primera o segunda línea (es decir, después de la ineficacia del imatinib; costo único de 20 000 a 100 000 dólares) a pesar de la mortalidad y las morbilidades acompañantes. La segunda opción es escoger un TKI como fármaco de primera línea una vez que se cuente con el imatinib de forma genérica, por fortuna con precios anuales mucho menores, es decir 2 000 a 10 000 dólares al año (en la India actualmente es de unos 400 dólares al año). Esto depende de los datos obtenidos de estudios clínicos con asignación al azar de TKI de segunda generación en comparación con imatinib en relación con puntos de valoración importantes, en particular la supervivencia, pero también la supervivencia sin eventos, la supervivencia sin transformación de la enfermedad y el tratamiento libre de recidiva.

LECTURAS ADICIONALES

Baccarani M *et al.*: European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Blood 122:872, 2013.

Cortes J, Kantarjian H: How I treat newly diagnosed chronic phase CML. Blood 120:1390, 2012.

Cortes JE *et al.*: Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 367:2075, 2012.

Cortes JE *et al.*: Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol 34:2333, 2016.

Gambacorti-Passerini C *et al.*: Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol 90:755, 2015.

Hochhaus A *et al.*: Long-term benefits and risks of frontline nolitinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia 30:1044, 2016.

Hochhaus A *et al.*: Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 376;917, 2017.

Kantarjian HM *et al.*: Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood 117:1141-1145, 2013.

Rousselot P *et al.*: Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. J Clin Oncol 32:424-430, 2014.

Sasaki K *et al.*: Conditional survival in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase in the era of tyrosine kinase inhibitors. Cancer 122:238-248, 2016.

Shah NP *et al.*: Dasatinib in imatinib-resistant or –intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. Am J Hematol 9:869-874, 2016.

102 Leucemia linfoide aguda

Dieter Hoelzer

En la leucemia linfoblástica aguda (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), la clona maligna surge de células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea o el sistema linfático y produce un aumento de células leucémicas no funcionales inmaduras. La infiltración de la médula ósea causa anemia, granulocitopenia y trombocitopenia, que se manifiestan como fatiga, debilidad, procesos infecciosos y hemorragia. Estos síntomas son la razón más frecuente por la que el paciente busca atención médica, más que las consecuencias de la masa tumoral, como crecimiento de ganglios linfáticos, hepatoesplenomegalia causada por la infiltración leucémica o síntomas del sistema nervioso central (meningosis leucémica).

El diagnóstico de ALL se hace con base en la morfología de las células en frotis de sangre periférica o médula ósea. La clasificación incluye aspectos de citoquímica, marcadores inmunitarios, citogenética y análisis genético molecular.

INCIDENCIA Y EDAD

La ALL es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños, con un pico temprano a los tres a cuatro años de edad. La incidencia en adultos varía entre 0.7 y 1.8/100 000 habitantes por año, un poco más alta en adultos jóvenes (1-1.5 para el grupo de 15-24 años) y después desciende, sólo para aumentar de nuevo hasta 2.3 en las personas mayores de 65 años. La frecuencia de los subtipos inmunitarios, citogenéticos y genéticos cambia con la edad.

ETIOLOGÍA

La causa de las ALL se desconoce. Sin embargo, hay factores internos y externos que influyen en la incidencia de la enfermedad. En la ALL, la herencia de ciertas enfermedades y la exposición a radiación ionizante o a ciertas sustancias químicas, incluida la quimioterapia, se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar leucemia, aunque en menor grado que en la leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*).

TRASTORNOS CONGÉNITOS

Los pacientes con algunas anormalidades cromosómicas congénitas raras tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda, como el síndrome de Klinefelter, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y neurofibromatosis. La incidencia de leucemia es 20 veces mayor en personas con síndrome de Down, en las que la ALL es más frecuente en la infancia y la AML en la edad avanzada. Es probable que la predisposición genética participe en la leucemia aguda, incluso cuando no se relaciona con otra enfermedad hereditaria, como el gemelo idéntico de un niño con leucemia que tiene un riesgo cinco veces mayor de desarrollar leucemia aguda.

AGENTES INFECCIOSOS

El virus de leucemia de linfocitos T humanos I (HTLV-I), endémico en Japón y el Caribe, es el agente etiológico de la leucemia/linfoma de linfocitos T

Biblioteca Médica Virtual

del adulto, una forma de leucemia de linfocitos T agresiva del adulto (cap. 196). En el tipo endémico africano del linfoma de Burkitt, el virus Epstein-Barr, un virus de DNA de la familia del herpes, se ha implicado como posible agente causal.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de leucemia aguda se hace con el examen de la sangre periférica y de la médula ósea. La clasificación de la enfermedad del paciente también requiere tinciones citoquímicas, valoración de la expresión de marcadores inmunitarios, análisis citogenético y marcadores moleculares. El principal objetivo de la clasificación es distinguir entre la AML y la ALL por las diferencias en tratamiento y sensibilidad farmacológica. Los marcadores inmunitarios son los principales criterios para subdividir la ALL en leucemias del linaje B y las del linaje T (T-ALL). La evaluación citogenética y molecular permite identificar los subgrupos de ALL.

SANGRE PERIFÉRICA

El recuento en sangre periférica y una cuenta diferencial en un frotis sanguíneo con tinción de Wright-Giemsa son esenciales al momento de la presentación. El recuento de leucocitos es normal o bajo en el 40% de los pacientes con ALL (cuadro 102-1). Por tanto, es posible que la enfermedad no se detecte con el contador automático de células sanguíneas. Un tercio de los pacientes tiene un aumento moderado en la cuenta de leucocitos inicial, entre 10×10^9 y 50×10^9/L. Las células blásticas leucémicas (LBC, *leukemic blast cells*) en la sangre periférica son las principales causantes del aumento en la cifra de leucocitos, pero resulta notable que en 8% de los pacientes con ALL no se observan células blásticas leucémicas circulantes.

El examen de sangre periférica muestra anemia característica, trombocitopenia y neutropenia. El descenso en la concentración de hemoglobina suele ser leve a moderado, pero casi un tercio de los pacientes tiene valores de hemoglobina <7-8 g/L. En el 20% de los pacientes con ALL, la cifra de plaquetas es inferior al número crítico de 20×10^9/L. La proporción de pacientes con cuenta de granulocitos $<0.5 \times 10^9$/L, casi siempre acompañada de un riesgo alto de infección, fue sólo del 20% en las series de ALL en adultos.

EXAMEN DE LA MÉDULA ÓSEA

Los aspirados de médula ósea son importantes para la determinación de marcadores inmunitarios, citogenéticos y genómicos. Los frotis directos de la médula ósea son esenciales para confirmar el diagnóstico de leucemia aguda y para distinguir entre AML y ALL. Por lo general, la médula ósea está llena de células blásticas leucémicas que comprenden >90% de las células nucleadas en ~70% de los pacientes. Los elementos hematopoyéticos normales están muy reducidos o ausentes. La biopsia de médula ósea demuestra hipercelularidad marcada, con reemplazo de los espacios adiposos y elementos normales por infiltración con células leucémicas.

CUADRO 102-1 Valores de laboratorio al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda

		ALL
N		1273*
Cuenta inicial de leucocitos ($\times 10^9$/L)	<10 10-50 >50	41% 31% 28%
Neutrófilos	<50-100 <100 000	12% 16%
Plaquetas ($\times 10^9$/L)	<20 21-40 41-100 >100	22% 22% 29% 27%
Hemoglobina (g/dL)	<7 7-9 >9	20% 33% 47%
Células blásticas leucémicas en sangre periférica	0% 25-75% >75%	8% 34% 36%
Células blásticas leucémicas en médula ósea	<50% 51-90% >90%	4% 25% 71%

Fuente: Datos de tres German Multicenter Trials for Adult ALL (GMALL) consecutivos.

PUNCIÓN LUMBAR

El examen del líquido cefalorraquídeo es una medida diagnóstica habitual esencial en la ALL. Hay distintas opiniones sobre cuándo debe hacerse la primera punción lumbar. Una opción es retrasar el examen hasta que se logre la remisión para no sembrar el sistema nervioso central (SNC) con células blásticas leucémicas circulantes en la sangre periférica. Por otra parte, la detección temprana del compromiso del SNC permite establecer el tratamiento inmediato específico en los pacientes afectados. Por tanto, otros médicos prefieren realizar la punción lumbar antes de iniciar el tratamiento. Este procedimiento se limita a pacientes con una cifra suficiente de plaquetas ($>20 \times 10^9$), ausencia de hemorragia clínica manifiesta y sin una cuenta elevada de leucocitos. Por razones de seguridad, todos los pacientes deben recibir metotrexato intratecal en la primera punción lumbar.

SUBTIPOS MORFOLÓGICOS DE ALL

La clasificación Francesa-Americana-Británica reconoce tres subgrupos morfológicos de leucemia linfoblástica aguda. Aunque la distinción entre la morfología L1 y L2 no tiene consecuencias clínicas, la detección de ALL L3 tiene relevancia clínica y pronóstica. Se observa hasta en 5% de los pacientes adultos y debe distinguirse y reconocerse, ya que es indicativa de ALL-B madura, casi siempre llamada leucemia de Burkitt, con opciones terapéuticas distintivas. Es preciso obtener una confirmación de marcador superficial.

SUBTIPOS INMUNITARIOS DE ALL

Se usa un conjunto de anticuerpos monoclonales para identificar los antígenos expresados en la superficie de células normales o leucémicas. El objetivo principal de la clasificación inmunitaria es subdividir la ALL según la presencia o ausencia de marcadores de linfocitos B o linfocitos T, o en leucemia aguda fenotípica B/híbrida. Un marcador es positivo si más del 20% de las células se tiñe con el anticuerpo monoclonal (cuadro 102-2).

Linaje de linfocitos B Más del 70% de las ALL del adulto se originan en linfocitos B y el subtipo inmunitario más frecuente, la ALL común, se caracteriza por la presencia de antígeno de ALL, una glucoproteína (gp100/CD10). Las células blásticas de ALL común no portan marcadores de linfocitos B maduros, como inmunoglobulinas citoplásmicas o inmunoglobulinas de membrana superficial. La pre-B-ALL (B-ALL temprana) se caracteriza por la expresión de inmunoglobulina citoplásmica, es negativa en la ALL común, pero todos los demás marcadores celulares son idénticos. En muy raras ocasiones, el antígeno de ALL común está ausente en este subtipo. La B-ALL madura se encuentra en cerca del 3-4% de los pacientes adultos con ALL. Las células blásticas expresan antígenos superficiales de linfocitos B maduros, incluida la sIgM. Los antígenos de ALL común también pueden estar presentes, así como la inmunoglobulina citoplásmica en ocasiones. La pro-B-ALL (también llamada *ALL de precursores B tempranos*) es una leucemia que antes se llamaba *ALL no T no B* o *ALL nula*, ya que no podían demostrarse características de linfocitos T ni de linfocitos B. Este subtipo es positivo para desoxinucleotidilo transferasa terminal (Tdt) y CD19, y representa cerca del 11% de la ALL en adultos.

Linaje de linfocitos T Cerca del 25% de la ALL adulta es de linaje de linfocitos T. Todos los casos expresan antígenos de linfocitos T (gp40, CD7) y CD3 citoplásmico o superficial. Según el grado de diferenciación de linfocitos T, pueden expresar otros antígenos propios de este linaje, como el receptor roseta E (CD2) y el antígeno T6 de timocito cortical (CD1). Una minoría de las células blásticas de la T-ALL también expresan un antígeno de ALL común, junto con otros antígenos de linfocitos T. Según estos marcadores, es posible distinguir la pro-T-ALL (también llamada *ALL de precursores T tempranos*), T-ALL cortical o tímica y T-ALL madura con expresión de distintas etapas de diferenciación.

Leucemias bifenotípicas o mixtas Las leucemias bifenotípicas se definen como aquellas en las que se expresan juntos los marcadores de linajes linfoides y mieloides en las mismas células leucémicas, sin el fenotipo característico de ALL o AML. Las leucemias de linaje doble son aquellas con dos poblaciones de células blásticas con antígenos linfoides o mieloides. Deben distinguirse de la AML mediante la expresión concomitante de marcadores linfoides y de la ALL mediante la expresión conjunta de marcadores mieloides.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 102-2 Características inmunológicas, citogenéticas, moleculares y clínicas de la ALL del adulto

SUBTIPOS	MARCADOR	INCIDENCIA	ALTERACIONES CITOGENÉTICAS FRECUENTES	TRANSCRITOS DE FUSIÓN Y MUTACIONES	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CINÉTICA DE RECAÍDA Y LOCALIZACIÓN
ALL linaje B	HLA-DR+, TdT+, CD19+ y/o CD79a+ y/o CD22+	76%				
Pro B-ALL	Sin diferenciación adicional marcadores, Coexpresión mieloide frecuente (>50%)	12%	t(4;11) (q21;q23)	70% ALL1-AF4 (20% Flt3 in MLL+)	Leucocitos (>100 000/mL) (26%)	Sobre todo BM (>90%)
ALL común	CD10	49%	t(9;22)(q34;q11) del(6q)	33% BCR-ABL (30-50% en c/preB)	Edad mayor a 50 años (24%)	Sobre todo BM (>90%) Cinética de recaída prolongada (hasta 5-7 años)
Pre B-ALL	CD10±, cylg+	11%	t(9;22)(q34;q11) t(1;19)(q23;p13)	4% t(1;19)/ PBX-E2A		
B-ALL madura	CD10 ±, slg+	4%	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11)		Edad mayor a 55 años (27%) Compromiso orgánico frecuente (32%) y compromiso del SNC (13%)	SNC frecuente (10%) Cinética corta de recaída (hasta 1-1.5 años)
ALL de linaje T	cyCD3 o sCD3	24%			Menor edad (90% <50 años) Tumores frecuentes en mediastino (60%) Compromiso frecuente del SNC (8%) Leucocitos altos (>50/mL) (46%)	SNC frecuente (10%)/ extramedular (6%) Cinética de recaída intermedia (hasta 3-4 años)
Pro/pre T-ALL T-ALL cortical T-ALL madura	Sin diferenciación adicional marcadores, sobre todo CD2- CD1a+, sCD3± sCD3+, CD1a-	6% 12% 6%	t(10;14)(q24;q11) t(11;14)(p13;q11)	5% HOX11-TCR <5% LMO/TCR 2% SIL-TAL1 En T-ALL 4% NUP213-ABL1 33% HOX11b 5% HOX11L2b 50% Notch1b		

ANÁLISIS CITOGENÉTICO Y MOLECULAR

El análisis citogenético debe realizarse en todos los casos de leucemia aguda. Quizá sea necesaria la demostración de un cariotipo específico para confirmar el diagnóstico, pero las anormalidades cromosómicas también pueden ser variables pronósticas independientes importantes para la supervivencia sin enfermedad, o pueden determinar un tratamiento dirigido específico.

DIAGNÓSTICO

Las técnicas diagnósticas son citogenética estándar, hibridación *in situ* con fluorescencia y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Estos métodos permiten la detección de ALL Ph+, con la translocación cromosómica t(9;22)(q34;q11) y la detección de la reordenación génica *BCR-ABL1* correspondiente. Otras entidades de ALL identificadas son t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AFA4*, abn11q23/*MLL* y t(1;19)(q23;p13)/*PBX-E2A*.

La determinación del perfil de expresión génica, el análisis de la variedad de polimorfismos de nucleótidos individuales, la hibridación genómica comparativa de variedades y la secuenciación de siguiente generación identifican nuevas entidades de ALL con mal pronóstico: la ALL semejante a Ph y la ALL de precursores T tempranos.

NUEVAS ENTIDADES

ALL semejante a Ph También llamada ALL semejante a *BCR-ABL1*, se caracteriza por lesiones genéticas similares a la ALL Ph+, relacionada con deleción de *IKZF1*, expresión excesiva de *CLRF2* y reordenaciones activadoras de tirosina cinasa que incluyen a *ABL1, JAK2, PDGFRB* y varios más. La frecuencia es del 10% en niños y 25-30% en adultos jóvenes, pero no aumenta más con la edad. El tratamiento puede dirigirse al patrón genético subyacente con inhibidores de BCR-ABL (p. ej., dasatinib) o inhibidores de JAK2 (p. ej., ruxolitinib).

ALL de precursores T tempranos (ETP-ALL, *early T-precursor ALL*) Se caracteriza por la falta de CD1 y CD8, expresión débil de CD5, al menos un marcador de células madre/mieloides, un perfil de transcripción específico y el posible compromiso de varios genes críticos. No existen estrategias terapéuticas nuevas disponibles para este subtipo, por lo que la opción preferida es el trasplante de células madre hematopoyéticas en la primera remisión completa.

ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA (MRD)

La MRD (*minimal residual disease*) es la detección de células leucémicas residuales, no reconocibles en la microscopia óptica.

Los métodos para identificar la MRD se basan en la detección de inmunofenotipos anormales específicos de la leucemia en la citometría de flujo; la evaluación de inmunoglobulina reordenada específica de la leucemia o secuencias del receptor de linfocitos T mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real; o por la detección de genes de fusión relacionados con anormalidades cromosómicas (p. ej., BCR-ABL, MLL-AF4). El límite de detección con estos métodos es de 10^{-3} a 10^{-5} (0.1-0.001%). Las alteraciones fenotípicas son únicas en cada paciente con ALL y pueden detectarse hasta en 95% de las personas. Ya hay descripciones extensas de los métodos para evaluación de la MRD y la estandarización de la cuantificación de la MRD.

RESPUESTA DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA Y TERMINOLOGÍA

La respuesta molecular puede valorarse sólo en pacientes en remisión citológica completa, con un marcador o más para el análisis de la MRD y muestras disponibles al momento del diagnóstico y seguimiento en puntos temporales específicos durante la evolución de la enfermedad. Los resultados se clasifican como se presenta en el **cuadro 102-3**.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 102-3 Parámetros de respuesta según la MRD

TERMINOLOGÍA	DEFINICIÓN
Remisión completa (hematológica)	Células leucémicas no detectables por microscopia óptica (<5% de células blásticas en la médula ósea)
Remisión molecular completa, MRD negativa	Paciente en remisión completa, MRD no detectable, 0.01% = 1 célula blástica leucémica en 10 000
Falla molecular/MRD positiva	Paciente en remisión hematológica completa, pero no en remisión molecular completa, >0.01%
Recaída molecular/MRD positiva	Paciente aún en remisión completa que tenía remisión molecular completa Células blásticas leucémicas que podrían detectarse en la médula ósea pero que no se detectan (<5%)
Recaída hematológica	>5% de células de ALL en la médula ósea/sangre

RESPUESTA MOLECULAR DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN Y EFECTO EN EL RESULTADO

El logro de la respuesta completa molecular/remisión molecular es el factor pronóstico independiente más relevante para la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia general. Los pacientes con remisión completa molecular después del tratamiento de inducción tuvieron un resultado significativamente superior en varios estudios, con una supervivencia sin enfermedad de 54-74%, comparada con 17-40% en los pacientes positivos para MRD. Los pacientes con falla molecular después del tratamiento de inducción deben proceder a un tratamiento dirigido para reducir la carga tumoral, seguido por trasplante inmediato de células madre hematopoyéticas alogénicas.

FACTORES PRONÓSTICOS, ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y MRD

El objetivo de la identificación de parámetros pronósticos al momento del diagnóstico, que incluyen edad, cifra de leucocitos, inmunofenotipos específicos y alteraciones citogenéticas y genéticas, es estratificar a los pacientes en grupos de riesgo: pacientes con riesgo estándar sin factores de alto riesgo, con buena probabilidad de curación con quimioterapia, y pacientes de alto riesgo con uno o más de esos factores de riesgo. Los pacientes de alto riesgo suelen ser elegibles para trasplante de células madre en la primera remisión completa.

¿LA VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE RIESGO MÍNIMO REEMPLAZARÁ A LOS FACTORES DE RIESGO PRETERAPÉUTICOS?

Surge la pregunta de si la valoración de MRD supera a la de todos los factores de riesgo preterapéuticos o si deben combinarse. Un enfoque práctico es ingresar los factores pronósticos convencionales y la MRD en un algoritmo de decisión. De este modo, los pacientes con un riesgo estándar definido que tienen alta probabilidad de alcanzar la remisión molecular (cerca del 90-95%) se mantendrán como pacientes con riesgo estándar, mientras que los que son positivos para MRD se definirán como pacientes de alto riesgo. Los enfermos de alto riesgo según la definición clínica son candidatos potenciales para el trasplante de células madre en la primera remisión completa. Sin embargo, no está claro cómo proceder si alcanzan la remisión molecular completa, ya que algunos estudios sugieren una falta de beneficio del trasplante en los que son negativos para MRD. Si no se tiene información sobre la MRD, la estratificación de riesgo debe basarse en factores de riesgo clínico valorados al momento del diagnóstico. Por desgracia, 20-30% de los pacientes adultos con ALL negativos para MRD después de la inducción tiene recaídas. Las razones posibles incluyen pérdida de la sensibilidad, evolución de las subclonas leucémicas y el origen extramedular de la enfermedad.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de inducción es la remisión completa o, aún mejor, una remisión molecular completa, valorada por lo general seis a 16 semanas después del inicio de la quimioterapia. Con los regímenes actuales **(fig. 102-1)**, la tasa de remisión completa aumentó a 80-90%; más alta en pacientes con riesgo estándar (≥90%) y menor para los de alto riesgo (~80%). El resultado de la ALL tiene una relación estricta con la edad del paciente y ya existen protocolos terapéuticos que consideran la edad de un paciente individual.

TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Tratamientos inspirados en pediatría Los tratamientos inspirados en pediatría para adolescentes y adultos jóvenes implican mayor intensidad farmacológica en varias etapas del tratamiento, incluidas dosis acumulativas más altas de fármacos como glucocorticoides, vincristina, L-asparaginasa y el tratamiento consecuente dirigido al sistema nervioso central, que debe cumplirse de manera estricta, lo que reduce la participación del trasplante de células madre en tales casos. En un meta-análisis en el 2012 de 11 estudios, que incluyó 2 489 adolescentes y adultos jóvenes, los regímenes inspirados en los pediátricos fueron superiores a la quimioterapia convencional para adultos. Sin embargo, ninguno de los estudios era una comparación aleatorizada. El **cuadro 102-4** presenta el resultado de estudios recientes con regímenes inspirados en los pediátricos para adolescentes y adultos con una mediana de edad de 27 años. La tasa de remisión completa fue muy alta, de 93% (85-98%) y la tasa de supervivencia general de 70% (60-78%) fue muy alentadora. La tasa de supervivencia a ≥5 años fue de 70% (67-78%), comparada con 34-41% con los protocolos anteriores.

ALL del adulto Los resultados terapéuticos para pacientes con ALL del adulto han tenido mejorías moderadas **(cuadro 102-4)**. La supervivencia general es del 36%, con una variación amplia desde 27 hasta 60% por las diferencias en la intensidad del régimen quimioterapéutico y el resultado del trasplante de células madre.

En varios estudios prospectivos multicéntricos vigentes, la tasa de supervivencia general para los pacientes con ALL del adulto y riesgo estándar es del 50-70% con quimioterapia sola. La supervivencia general para los pacientes de alto riesgo aumentó de 20-30% a más del 50% cuando recibieron un trasplante de células madre alogénicas en la primera remisión completa.

ALL en el anciano Como los tratamientos paliativos o la quimioterapia intensiva han fallado, con tasas bajas de remisión completa o tasas de mortalidad temprana elevadas, se iniciaron protocolos para ALL específicos para ancianos, con tratamiento menos intensivo (se evitan las antraciclinas y los compuestos alquilantes). Con estos protocolos, la tasa de remisión completa aumentó al 73%, la muerte temprana pudo reducirse a 13% (0-36%) y la supervivencia general fue del 42%.

MANTENIMIENTO

El tratamiento de sostén suele consistir en 6-mercaptopurina y metotrexato, una estrategia transferida de la ALL pediátrica. La duración del tratamiento de mantenimiento es de 2-2.5 años. El efecto potencial de la intensificación adicional de los ciclos terapéuticos de mantenimiento aún no está claro. En un extenso estudio italiano multicéntrico, después del tratamiento intensivo de consolidación, los pacientes se asignaron al azar para recibir un tratamiento posterior a la consolidación con mantenimiento convencional o a un mantenimiento intensivo con cursos terapéuticos alternados adicionales de distinta intensidad. No hubo diferencia en la tasa de supervivencia a los 10 años entre los grupos terapéuticos, lo que puede sugerir que después de los tratamientos adecuados de inducción y consolidación, la intensidad de la terapéutica de mantenimiento no influye en la supervivencia.

Los tratamientos de mantenimiento deben adaptarse a los subtipos inmunitarios de ALL. En la B-ALL madura no es necesario el mantenimiento. En la T-ALL y la ALL de linaje B con recaída hasta 2.5 años después, es necesario el tratamiento de mantenimiento. En la ALL positiva para Ph, el mantenimiento debe incluir un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) de BCR/ABL, por lo general el que se haya usado durante el régimen de inducción y consolidación. El estándar ahora es administrar un TKI después del trasplante de células madre alogénicas en la ALL Ph(+) como régimen de mantenimiento. La duración del tratamiento de mantenimiento con un TKI también es de 2-2.5 años y puede guiarse mediante la evaluación de la MRD.

PROFILAXIS DE LA LEUCEMIA DEL SISTEMA NERVIOSO

Sin alguna forma de tratamiento profiláctico dirigido al SNC, en estudios muy tempranos sin quimioterapia sistémica intensiva, cerca del 30% de los adultos con ALL desarrollaba leucemia del SNC. El tratamiento profiláctico para el SNC en la ALL es esencial por varias razones: la leucemia del SNC es más fácil de prevenir que de tratar; una vez que se desarrolla la leucemia del SNC, casi siempre va seguida poco después de recaída sistémica; y la profilaxis efectiva del SNC también previene la recaída sistémica.

Biblioteca Médica Virtual

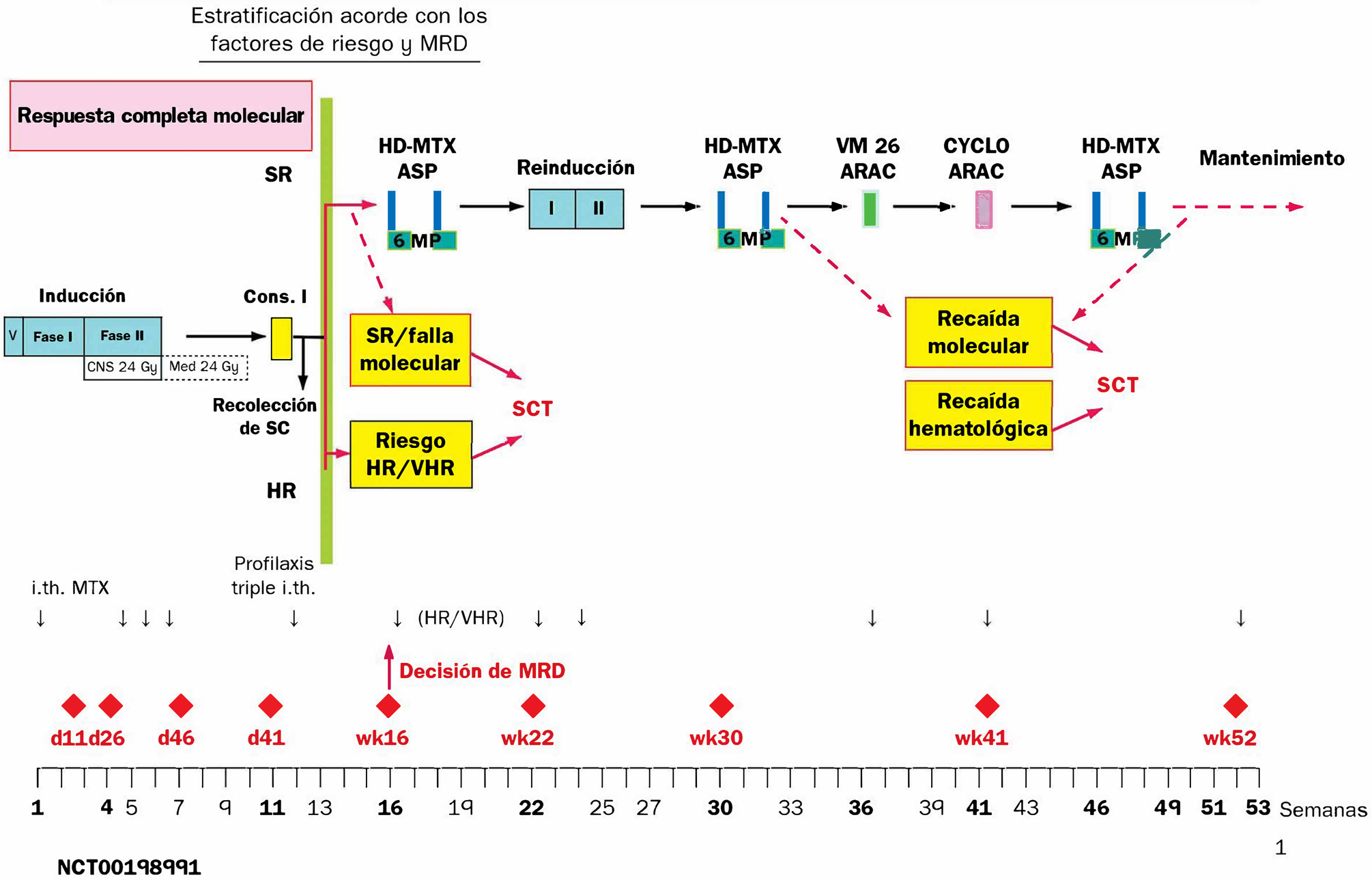


FIGURA 102-1 Un ejemplo de esquema terapéutico para ALL del adulto. Existen diversos programas terapéuticos efectivos. Por lo general, todos incluyen una fase de inducción seguida por una fase de consolidación y concluye con una fase de mantenimiento. 6-MP, 6-mercaptopurina; arac, arabinósido de citosina o citarabina; ASP, L-asparaginasa; cyclo, ciclofosfamida; HD-MTX, metotrexato sistémico en dosis altas; HR, alto riesgo; i.th. MTX, metotrexato intratecal; SC, células madre; SCT, trasplante de células madre; SR, riesgo estándar; VM26, tenipósido; wk, semana.

Existen varias opciones terapéuticas para prevenir la recaída en el SCN: tratamiento intratecal (i.th.), radioterapia craneal (CRT, *cranial radiation therapy*) y tratamiento sistémico en dosis altas o intratecal, casi siempre con metotrexato en monoterapia, aunque en algunos estudios se usan arabinósido de citosina y glucocorticoides. La vía de aplicación suele ser por punción lumbar. La CRT (18-24 Gy en 12 fracciones >16 días) puede aplicarse con o sin tratamiento intratecal paralelo. La quimioterapia sistémica de dosis altas puede incluir metotrexato o arabinósido de citosina, ya que ambos fármacos llegan a concentraciones citotóxicas en el líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*) y tienen eficacia demostrada en la leucemia manifiesta del SNC. Se introdujo una preparación lisosómica de arabinósido de citosina para el tratamiento del SNC en pacientes con ALL o linfoma; esta formulación es más efectiva porque su semivida es mayor de dos semanas, y no de unas cuantas horas como los otros fármacos intratecales usados.

En la ALL Ph(+), los inhibidores de la tirosina cinasa ahora son parte esencial de la estrategia terapéutica. Los TKI dasatinib y ponatinib tienen la misma efectividad para cruzar la barrera hematoencefálica, pero imatinib y nilotinib no.

En varios estudios con formas combinadas de profilaxis para el SNC, la tasa de recaída en el SNC fue ≤5%. En estudios con quimioterapia temprana en dosis altas y tratamiento intratecal con o sin radiación del SCN, la tasa de recaída en el SNC fue de sólo 2%.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD EN EL SNC

Cerca del 5-10% de los pacientes adultos tiene manifestaciones de leucemia en el SNC. La incidencia se relaciona con el subtipo inmunitario y es mayor en la B-ALL madura, hasta 10-15%, y en la T-ALL, 10%. Para el tratamiento de la leucemia en el SNC se usan las mismas medidas que para la profilaxis, ya sea metotrexato (MTX) intratecal solo o combinado con arabinósido de citosina o hidrocortisona. El tratamiento intratecal se administra dos o tres veces por semana, se continúa por más de dos o tres semanas hasta que dos exámenes consecutivos del SNC no muestren evidencia de infiltración leucémica. Cuando los pacientes con ALL del adulto

CUADRO 102-4 Resultado de la ALL del adulto

OPCIONES TERAPÉUTICAS	PERIODO	NÚMERO DE ESTUDIOS	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD* AÑOS	TASA DE CR*	MUERTE TEMPRANA*	SUPERVIVENCIA GENERAL*
Derivado de los pediátricos para ALL del adulto	2008-2015	6	832	**27** (15-60)	**93%** (85-98%)	**5%** (1-7%)	**70%** (60-78%)
Protocolos del adulto	1998-2016	20	7 961	**32.7** (12-92)	**84%** (74-93%)	**7%** (1-10%)	**36%** (27-60%)
Protocolos para ancianos	1996-2016			**62**			
Paliativos		4	94	60-91	**43%**	**24%**	7 meses
Intensivos		12	519	60-92	**56%**	**23%**	**14%**
Específicos por edad		11	653	55-85	**73%**	**13%**	**42%**

* Media ponderada e intervalo.

Biblioteca Médica Virtual

y compromiso inicial del SNC reciben la terapéutica adecuada, la supervivencia sin leucemia y la tasa de recaída en el SNC no son inferiores a las obtenidas cuando no hay compromiso del SNC.

La recaída en el SNC es difícil de tratar. Por lo general ocurre al mismo tiempo que la recaída en la médula ósea y si no se observa la morfología de células blásticas leucémicas, la MRD es positiva en casi todos los casos. Esto requiere tratamiento local y sistémico. El resultado después de la recaída en el SNC todavía es nefasto, un trasplante de células madre alogénico es la opción más promisoria para lograr la remisión.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE

El trasplante de células madre hematopoyéticas es parte esencial de la estrategia terapéutica en la ALL del adulto. Cada vez se usan más las células de sangre periférica como fuente de células madre, y no la médula ósea. Además, con respecto a los donadores, ha habido un cambio de los hermanos a los donadores compatibles no relacionados o trasplantes haploidénticos de familiares. Las indicaciones para el trasplante de células madre en la primera remisión son controversiales. Sin embargo, en la mayoría de los estudios se recomienda para pacientes con MRD persistente y para todos los pacientes con riesgo alto, ya sea que se definan mediante los factores pronósticos clínicos convencionales o por presencia de MRD. Los pacientes de alto riesgo tienen una tasa de supervivencia ≥50% si reciben un trasplante en la primera remisión. Para los pacientes con riesgo estándar con remisión molecular sostenida, no se recomienda el trasplante de células madre alogénicas en la primera remisión. El trasplante de células madre autólogas en la primera remisión se limita a unas cuantas enfermedades, como la ALL Ph(+), y debe hacerse sólo en pacientes sin MRD o personas de edad avanzada.

Para todos los individuos con ALL del adulto recidivante, el trasplante de células madre alogénicas es la única opción curativa hasta ahora y se recomienda para todos los pacientes en la segunda remisión completa o en una posterior. Las posibles ventajas del trasplante de células madre de menor duración del tratamiento, que resultan favorables en algunos estudios, deben balancearse contra las desventajas: mortalidad cercana al 20%, morbilidad, complicaciones tardías, menor calidad de vida; y debe valorarse en relación con el mejor resultado de tratamientos dirigidos.

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

Se ha hecho un progreso sustancial en la leucemia linfoblástica aguda en la última década con la introducción de tratamientos dirigidos, ya sea con inhibidores de la tirosina cinasa o con técnicas inmunoterapéuticas **(cuadro 102-5)**.

INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POSITIVA PARA CROMOSOMA FILADELFIA

Los pacientes con ALL Ph(+) constituyen ~25% de aquellos con ALL del linaje B del adulto, la incidencia aumenta hasta cerca del 50% entre los ancianos. En la "era preimatinib", las tasas de remisión eran del 60-70%, la supervivencia en los pacientes tratados sólo con quimioterapia era ~10% y después del trasplante de células madre alogénicas era ~30%. Los resultados mejoraron mucho cuando se dispuso del TKI de primera generación imatinib, con tasas de remisión completa de 80-90%, pero en particular, la tasa de remisiones moleculares (negatividad de *BCR-ABL*) aumentó de 5-50% o más, y la supervivencia a cinco años aumentó a ≥50-60%.

CUADRO 102-5 Tratamientos dirigidos en la ALL de adulto positiva para Ph

Inhibidores de la tirosina cinasa
ALL Ph/BCR-ABL+
TKI
Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib
ALL Ph(-)/semejante a BCR-ABL
ABL1, ABL2; dasatinib, JAK2; ruxolitinib
Estrategias inmunitarias (cuadro 102-6)
Anticuerpos dirigidos contra antígenos superficiales de leucemia
Anticuerpos monovalentes
Anticuerpos bivalentes contra el tumor y CD3 (p. ej., blinatumomab)
Tratamiento celular adoptivo
Linfocitos T modificadas para destruir células leucémicas

CUADRO 102-6 Expresión de antígenos en ALL de linaje celular B para posible tratamiento con anticuerpos

ANTÍGENO SUPERFICIAL	SUBTIPO DE ALL	EXPRESIÓN EN LBC	ANTICUERPO MONOCLONAL
CD20	Linfoma/leucemia de Burkitt	86-100%	Rituximab Ofatumomab
	Precursores B	30-40%	
CD22	Precursores B	93-98%	Inotuzumab
	B-ALL madura	~100%	Epratuzumab Moxetumomab pasudotox
CD19	Precursores B	95-<100%	Tratamientos activadores de linfocitos T
	B-ALL madura	94-<100%	Blinatumomab CD3/CD19 biespecífico Linfocitos T CAR (linfocitos T modificadas con receptor antigénico quimérico)

LBC, cuenta de células blásticas leucémicas.

Fuente: D Hoelzer: Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011:243, 2011.

El tratamiento de la ALL Ph(+) del adulto con trasplante de células madre alogénicas en la primera remisión completa todavía es la mejor opción terapéutica. Sin embargo, es posible que los pacientes reciban sólo quimioterapia más un TKI como tratamiento primario, no sometidos a un trasplante de células madre en la primera remisión. Por tanto, es probable que pueda identificarse un grupo Ph(+) con menor riesgo de recaída mediante la respuesta de MRD, ausencia de anormalidades cromosómicas adicionales o deleción del gen *IKZF1*. Se obtienen respuestas moleculares más rápidas y profundas con los TKI de segunda generación (dasatinib, nilotinib), pero no está claro si esto se traduce en un beneficio en la supervivencia. El ponatinib es un TKI de tercera generación, el cual actúa en la mutación T315I y otras mutaciones resistentes, ya sea que se encuentren presentes al momento del diagnóstico o que se desarrollen después del tratamiento con otros TKI.

OPCIONES INMUNOTERAPÉUTICAS

Los tratamientos inmunitarios con anticuerpos monoclonales o linfocitos T activados tienen efectos antitumorales alentadores en pacientes con ALL.

Las células blásticas del linaje B expresan diversos antígenos específicos, como CD19, CD20 y CD22. Ya se desarrollaron anticuerpos monoclonales dirigidos contra estos antígenos.

Anti-CD20 El anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab mejoró de manera sustancial el resultado de pacientes con leucemia/linfoma de Burkitt *de novo*. Con ciclos cortos repetidos de quimioterapia intensiva combinada con rituximab, la supervivencia general de estos pacientes aumentó a más del 80%, comparada con los resultados anteriores menores del 60% sin rituximab.

Anti-CD22 Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD22, vinculados con compuestos citotóxicos como caliqueamicina (inotuzumab ozogamicina) o con toxinas vegetales o bacterianas (epratuzumab) están en evaluación en la ALL del adulto refractaria o recidivante. En un estudio en pacientes con ALL recidivante/refractaria tratados con inotuzumab ozogamicina, la tasa de respuesta completa (incluidas respuestas sin recuperación del recuento de células sanguíneas) fue del 66%, y 78% de estos pacientes alcanzó la remisión molecular completa. Cuando inotuzumab se combinó con quimioterapia menos intensiva (antraciclinas y alquilantes), se obtuvieron resultados alentadores en pacientes geriátricos (>60 años) como tratamiento de primera línea.

Anti-CD19 La acción en CD19 tiene gran interés, ya que este antígeno se expresa en todas las células del linaje B, con toda probabilidad incluidas también las células precursoras linfoides tempranas. Una alternativa prometedora es el anticuerpo biespecífico blinatumomab, que combina anticuerpos de cadena sencilla contra CD19 y CD3, de manera que los linfocitos T se atraen y lisan las células B portadoras de CD19.

Este anticuerpo fue efectivo en pacientes con MRD y 80% alcanzó la negatividad de MRD; algunos pacientes tuvieron duraciones de supervivencia alentadoras, incluso sin trasplante de células madre. En un estudio de pacientes adultos con ALL refractaria/recidivante tratados con blinatumomab, la tasa de remisiones completas fue de 43% y la tasa de respuesta de MRD fue del 82%.

Biblioteca Médica Virtual

Linfocitos T con receptor para antígeno quimérico (CAR, *chimeric antigen receptor*) La transferencia adoptiva de linfocitos T modificados con CAR dirigidas contra CD19 es un enfoque prometedor para el tratamiento de ALL CD19+ en niños o adultos. Las tasas de respuesta completa en adultos variaron de 67-91% con MRD negativa en 60-81% de los sujetos con respuesta completa. La tasa de trasplante de células madre alogénicas después de los linfocitos T CAR varió desde cerca de 10 hasta 50%. Como los pacientes que se sometieron a trasplante de células madre alogénicas después de tratamiento con linfocitos T CAR tuvieron resultados similares que los que no recibieron el trasplante, el valor del trasplante no está claro. El tratamiento con linfocitos T CAR puede ser muy tóxico. El síndrome por liberación de citocinas que lo acompaña se relaciona con la activación inmunitaria sistémica e incluye fiebre, hipotensión, confusión y delirio. Estos efectos aparecen en la primera semana de tratamiento y casi siempre ceden, aunque la neurotoxicidad grave puede recuperarse con lentitud. La tasa de recaída negativa para CD19 después del tratamiento con linfocitos T CAR es del 10-20% y los pacientes que recaen tienen pocas opciones terapéuticas.

CONCLUSIÓN Y DIRECCIONES FUTURAS

El progreso en la ALL ha conducido al reconocimiento de subtipos de ALL mejor definidos; de la importancia de la MRD como factor pronóstico y blanco terapéutico; y del valor de los nuevos tratamientos dirigidos. El resultado terapéutico de la ALL del adulto ha mejorado, cerca de la mitad de los pacientes sobrevive más de cinco años y lo más probable es que los que sobreviven cinco años estén curados. Las opciones nuevas, como la quimioterapia menos intensiva, la reducción del trasplante de células madre y la incorporación de tratamientos dirigidos son opciones prometedoras para reducir los efectos tóxicos y mejorar la calidad de vida.

LECTURAS ADICIONALES

Bassan R, Hoelzer D: Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 29:532, 2011.

Campana D: Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:7, 2010.

Coustan-Smith E *et al.*: Early T-cell precursor leukaemia: A subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol 10:147, 2009.

Gökbuget N *et al.*: Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood 120:1868, 2012.

Hoelzer D *et al.*: Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: Report of a large prospective multicenter trial. Blood 124:3870, 2014.

Iacobucci I, Mullighan C: Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 35:975, 2017.

Kantarjian HM: Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 375:740, 2016.

Park JH *et al.*: CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies: Interpreting clinical outcomes to date. Blood 127:3312, 2016.

Roberts KG *et al.*: Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 371:1005, 2014.

103 Leucemia linfocítica crónica

Jennifer A. Woyach, John C. Byrd

La leucemia linfocítica crónica (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) es una proliferación monoclonal de linfocitos B maduros; se define por el número absoluto de células neoplásicas en la sangre (5×10^9/mL). La presencia de linfocitos B malignos dentro de ese recuento sanguíneo sin afectación ganglionar, del bazo o del hígado y la ausencia de citopenias constituye una entidad precursora de esta enfermedad, denominada *linfocitosis de linfocitos B monoclonales* (MBL, *monoclonal B cell lymphocytosis*) con una posibilidad anual de 1 a 2% de evolucionar y llegar a la forma de CLL. Esta última es un trastorno heterogéneo en cuanto a su evolución natural; en algunas personas su comienzo es asintomático y no se necesita tratamiento, en tanto que en otras con comienzo sintomático se debe recurrir a múltiples tratamientos; los enfermos finalmente fallecen. En los últimos 10 a 15 años se han ampliado de forma exponencial los conocimientos del origen y características biológicas de la CLL, lo cual ha permitido una definición más refinada del trastorno, sus marcadores pronósticos y, como resultado, la introducción de tratamientos nuevos que han modificado significativamente la evolución natural del trastorno. En este capítulo se hará una revisión de la epidemiología, las características biológicas y el tratamiento de la CLL, con atención especial a los nuevos datos que están modificando las normas de su atención.

EPIDEMIOLOGÍA

La CLL es una enfermedad que ataca de forma predominante a personas de la tercera edad y ancianos, con una mediana de 71 años a partir de la fecha del diagnóstico; en Estados Unidos su incidencia ajustada a la edad es de 4.5 casos/100 000 personas. La prevalencia de la enfermedad ha aumentado en las últimas décadas gracias a los progresos en su tratamiento y también a la supervivencia de pacientes de mayor edad con otras afecciones. En tal país, la supervivencia quinquenal global de los pacientes fue de 69% y aumentó a 87.9% en 2007; es posible que en la actualidad sea mayor. La proporción de varones:mujeres es de 2:1; sin embargo, conforme los pacientes envejecen, tal proporción tiende a igualarse, y después de los 80 años de vida la incidencia es la misma entre los dos géneros. El trastorno es más común en personas caucásicas, lo es menos en personas con ascendencia hispana y en individuos de raza negra; es raro en la población asiática.

A diferencia de otros cánceres, no se han detectado vínculos definitivos entre CLL y el contacto con factores lesivos. De ese modo, es uno de los escasos tipos de leucemia sin vínculos con la exposición a la radiación. Se ha dicho que existe relación entre el agente naranja y CLL; resultó ser una enfermedad que surgió a causa del servicio militar en que hubo exposición a dicho agente en la guerra de Vietnam.

La CLL es uno de los cánceres con mayor vínculo familiar que se conocen; el familiar de primer grado de un paciente tiene un riesgo 8.5 veces mayor de presentar la enfermedad, en comparación con sujetos de la población general. La MBL es más común en familias con dos parientes que tienen CLL, lo cual es un dato que apoya la predisposición genética de esta enfermedad. A pesar de lo señalado, ha sido difícil identificar genes específicos que confieran el riesgo de una carga familiar, fuera de grupos específicos. En estudios del genoma en su totalidad (GWAS, *genome-wide association studies*), se identificaron cerca de 30 polimorfismos de nucleótidos solos (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) que, según cálculos, comprenden el 19% del riesgo familiar para que surja CLL. En GWAS se ha dicho que intervienen genes que participan en la apoptosis, la función telomérica, la activación de receptores de antígeno de linfocitos B (BCR, *B-cell receptor*) y la diferenciación de estas últimas células. En un pequeño número de familias se han identificado variantes de proteínas del complejo de shelterina que intervienen en la conservación del telómero, como POT1.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y FISIOPATOLÓGICAS

CÉLULAS DE ORIGEN

No se ha identificado de modo definitivo cuál es la célula de origen de CLL. Los perfiles de la morfología, el inmunofenotipo y la expresión génica de las células de CLL corresponden a un linfocito B maduro (fig. 103-1); por todo ello, se supone que la célula iniciadora es él, quizá el linfocito B de memoria. Sin embargo, muchos datos de las características biológicas de la CLL no refuerzan esta idea, incluidas las características de unión con an-

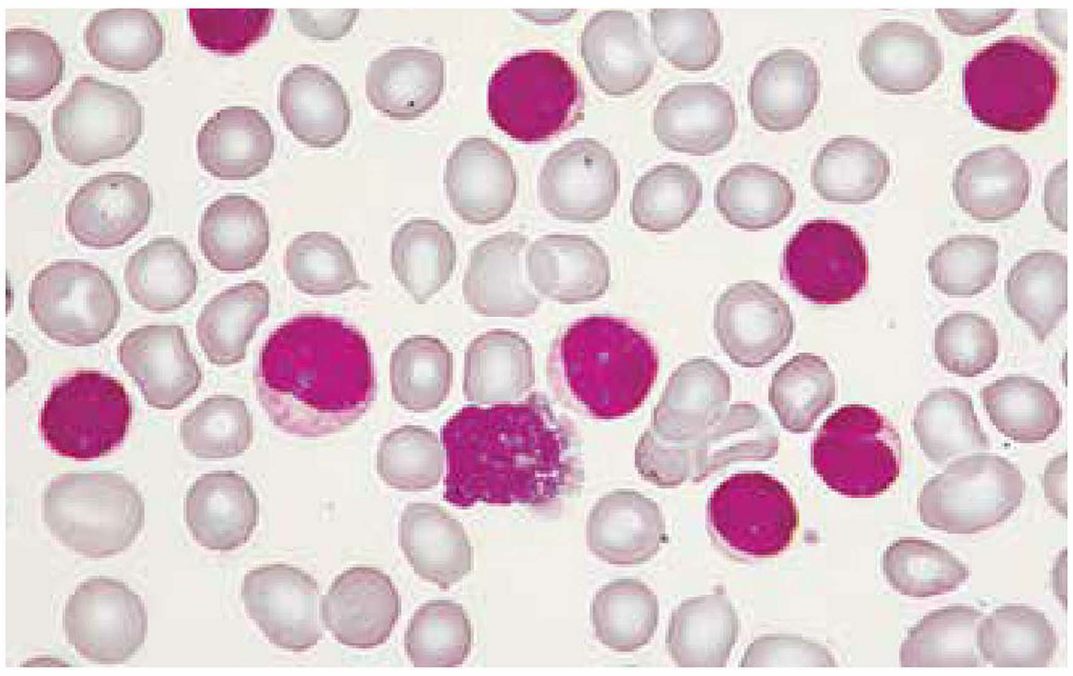


FIGURA 103-1 Leucemia linfoide crónica en la sangre periférica. *(Tomado de Williams Hematology, 7th ed, en M Lichtman et al. [eds]: New York, McGraw-Hill, 2005.)*

Biblioteca Médica Virtual

tígeno de las células CLL y la presencia de BCR estereotipadas. Otras posibilidades comprenden un proceso gradual incluida una serie de fenómenos de transformación en el desarrollo de los linfocitos B, que posiblemente comprenda la desdiferenciación de células más maduras. La célula madre hematopoyética (HSC, *hematopoietic stem cell*) autorrenovada también podría constituir la célula de origen de la CLL; ese planteamiento se basó en estudios en ratones en los que se observó desarrollo de células leucémicas clonales con características iguales o diferentes de leucemia del donante después de trasplante de HSC. Se necesitan más investigaciones para esclarecer el origen de CLL.

ENVÍO DE SEÑALES DEL RECEPTOR DE LINFOCITOS B EN CLL

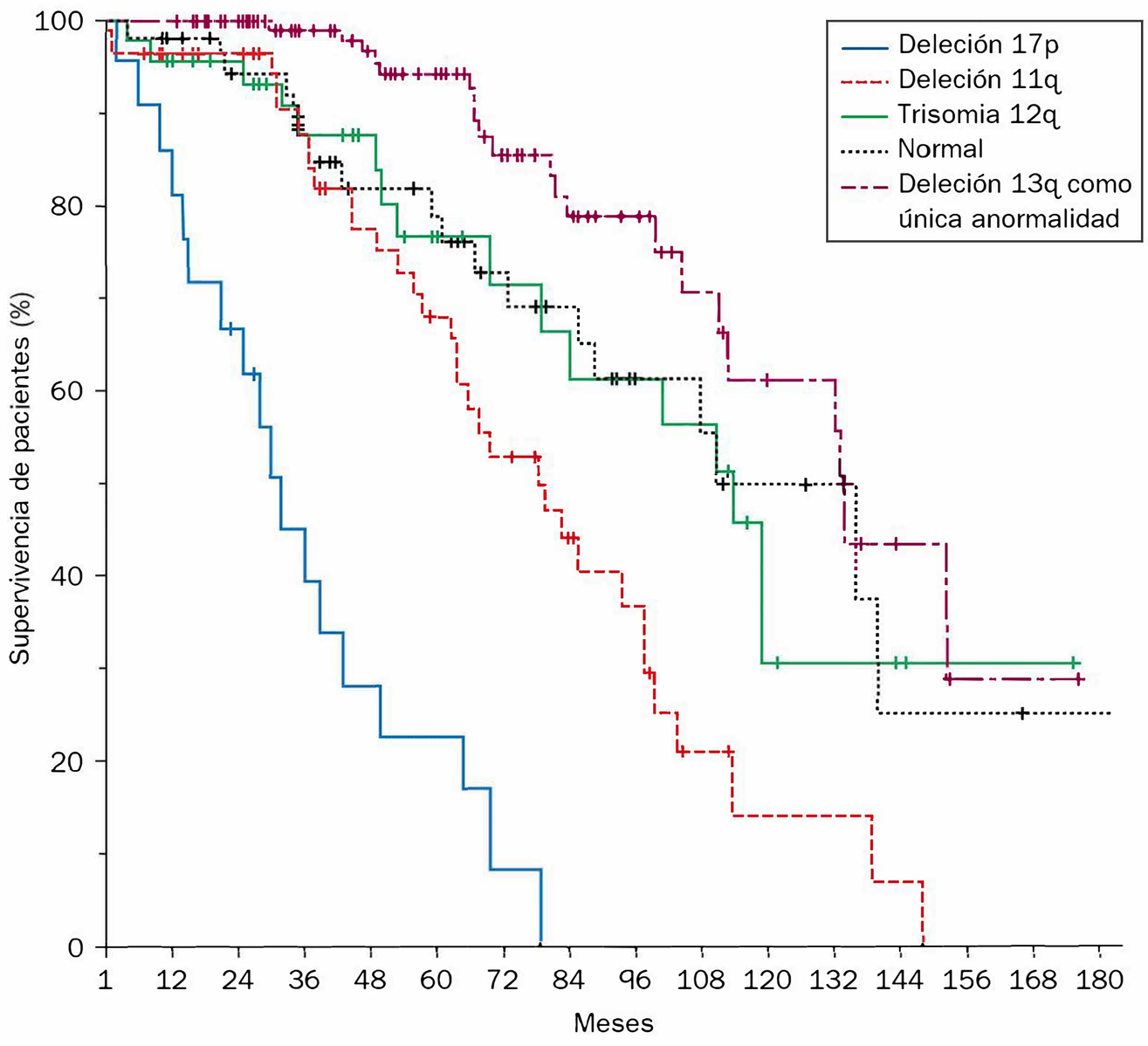
El progreso de mayor importancia en la biología de CLL es identificar la participación de las señales de BCR en la enfermedad. La CLL posee señales BCR peculiares, en comparación con los linfocitos B normales; se caracteriza por un bajo nivel de expresión de IgM, respuesta variable a la estimulación antigénica y activación tónica de vías señalizadoras antiapoptóticas que inducen la supervivencia del tumor. Las células de CLL, después de estudios de perfilamiento de la expresión génica, comparten muchas de sus características con los linfocitos B maduros, lo cual sugiere su participación en la activación de las señales de BCR en la patogenia de la enfermedad. Los microconjuntos de base histológica han revelado un incremento en el número de genes de la vía de BCR en los ganglios linfáticos y en la médula ósea, en comparación con lo observado en sangre periférica, lo cual sugiere la importancia que tiene esa vía precisa en el linfotropismo microambiental.

En concordancia con la participación de las señales de BCR en la génesis de CLL, uno de los factores pronósticos de mayor influencia identificados en tal entidad es el estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV, *immunoglobulin heavy chain variable*). Durante la maduración de los linfocitos B normales la IGHV experimenta sobremutación somática. En el caso de CLL, cerca de 60% de los pacientes tienen IGHV, lo que presenta una mutación de 2% o más, a partir de la línea germinativa. Lo anterior podría denotar la intervención de un centro progenitor posgerminativo más maduro; se acompaña por lo regular de una evolución más indolente de la enfermedad. Por lo contrario, casi 40% de los enfermos presentarán <2% de mutación de IGHV respecto a la línea germinativa, situación que se acompaña de una evolución más rápida de la enfermedad y supervivencia corta. Entre las propiedades biológicas desfavorables están mayor actividad de telomerasa, sobreexpresión de la citidina desaminasa inducida por activación, mayor actividad del factor κB nuclear (NF-κB, *nuclear factor κB*), signos de un genoma de alto riesgo y evolución clonal, relacionados con una enfermedad con IGHV sin mutaciones.

Al inicio era muy laboriosa la secuenciación de IGHV; por ello se identificaron factores indirectos; no obstante, ninguno de ellos iguala o supera la secuenciación de IGHV. De los marcadores indirectos prevalentes están la expresión Zap-70, la metilación del gen *ZAP-70* y la expresión de CD38 de la superficie. La proteína Zap-70 es un elemento normal que envía señales en el medio intracelular del linfocito T, pero que se expresa de forma aberrante en muchas de las células de la CLL con IGHV sin mutaciones. CD38 es un marcador que muestra una expresión muy alta en la superficie de células de CLL sin mutación de IGHV. Los dos factores pronósticos se utilizan de forma amplia, pero su aplicación es limitada. Es difícil medir el estado de la proteína Zap-70 por medio de la citometría de flujo, pero su reproducibilidad es menor. Es mucho más precisa la medición del estado de metilación del promotor de *ZAP-70*, pero no se le practica mucho. La expresión de CD38 se puede medir con mayor facilidad por medio de la citometría de flujo, pero no permite anticipar con certeza los resultados; cambia con facilidad en el transcurso de la enfermedad.

ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS

Además del estado mutacional de IGHV, las alteraciones citogenéticas repetitivas constituyen un factor pronóstico de gran peso en la práctica clínica, disponibles en caso de CLL. De forma típica, tales anormalidades se identifican por hibridación fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridation*); sin embargo, también se puede usar el cariotipo en metafase estimulado. Las anormalidades mejor identificadas comprenden la del(13)(q14.3), la trisomia 12, del(11)(q22.3) y la del(17)(p13.1) **(fig. 103-2)**. La presencia de la sola deleción 13(q14.3) indica su vínculo con la enfermedad más indolente, mayor supervivencia y respuestas satisfactorias a los tratamientos tradicionales. Por lo común, dicha anormalidad no se observa en



Número en peligro																
Deleción 17p	23	18	13	8	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deleción 11q	56	53	47	43	33	27	20	15	10	4	2	2	1	0	0	0
Trisomia 12q	47	44	41	29	24	17	14	13	12	11	4	3	2	1	1	0
Normal	57	51	45	37	30	27	20	17	12	11	6	5	2	2	1	1
Deleción 13q como única anormalidad	117	117	106	91	80	63	45	36	24	16	12	11	3	1	1	0

FIGURA 103-2 Puntos finales en pacientes con CLL y diversas anomalías citogenéticas. *(Con autorización de: Döhner H et al.: N Engl J Med 343:1910, 2000.)*

Biblioteca Médica Virtual

el análisis del cariotipo en bandas; cuando se le detecta en tal estudio, denota una deleción de mayor magnitud que incluye el gen de retinoblastoma y anula el pronóstico favorable que brinda tal marcador. La trisomía 12 tiene un pronóstico más bien intermedio. La deleción (11)(q23.3) causa la deleción del gen *ATM* y se acompaña de linfadenopatía voluminosa y enfermedad muy activa en pacientes jóvenes, con un pronóstico inferior, evolución más rápida de la forma sintomática y menor supervivencia. La del(17)(p13.1) origina la pérdida de un alelo TP53 oncosupresor; en tal situación el pronóstico es peor en caso de CLL, con evolución rápida de la enfermedad, poca respuesta a los tratamientos tradicionales y supervivencia más corta. En estudios de menor escala, se ha demostrado la trascendencia de otras irregularidades, pero no se practican de forma sistemática estudios idóneos en los centros clínicos. Por último, el impacto del análisis del cariotipo complejo (tres anormalidades o más) en metafase estimulada tiene trascendencia negativa notable en el lapso que media hasta el tratamiento y la supervivencia global.

En CLL es común la evolución clonal o la aparición de anormalidades citogenéticas o moleculares, sobre todo en personas con la variante de CLL sin mutación de IGHV. La citogenética de los pacientes cambia incluso si no se realiza tratamiento; por ello se recomienda corroborar la citogenética −/FISH + antes de iniciar cualquier tratamiento y buscar en particular la existencia de la del(17)(p13.1).

MUTACIONES GÉNICAS Y ALTERACIONES DE MIR

En comparación con otros cánceres, el genoma en CLL es relativamente sencillo; en promedio, porta unas 20 alteraciones no sinónimas y unas cinco anormalidades estructurales, y a diferencia de otros cánceres de la sangre, no existe una lesión genética unificadora, y aparecen muchas de las mutaciones impulsoras recurrentes con una frecuencia <5%. La secuenciación del genoma y del exoma en su totalidad ha identificado que las mutaciones más comunes en CLL se sitúan en *SF3B1, NOTCH1, MYD88, ATM* y *TP53* **(cuadro 103-1)**. Muchas de las mutaciones identificadas en tales genes son comunes en diferentes neoplasias, y con la excepción de MYD88, por lo regular son impulsores subclonales que se detectan con frecuencia mucho mayor en las enfermedades sin mutaciones en IGHV.

Las mutaciones en *NOTCH1* están presentes en casi 15% de los pacientes con CLL; suelen vincularse con la trisomia 12. Se observan mutaciones diversas y diferentes, pero muchas se sitúan dentro del dominio PEST (prolina, ácido glutámico, serina y treonina); originan señales NOCHT constitutivas. Las mutaciones del gen *NOTCH1* se han relacionado con menor sensibilidad a la administración terapéutica del anticuerpo contra CD20 y un mayor riesgo de transformación en linfoma difuso y muy activo de linfocitos B grandes (DLBCL, transformación de Ritcher).

SF3B1 es un componente del empalmosoma de RNA; muestra mutación en 10-15% de todos los pacientes con CLL. Al parecer las mutaciones se asocian con enfermedad de riesgo intermedio; desde el punto de vista funcional, SF3B1 puede ser importante en la respuesta al daño del DNA.

Las mutaciones de *TP53,* gen oncosupresor, se identifican en cerca del 5% de los sujetos con CLL no tratada, en sus etapas incipientes, y en pacientes tratados en etapas ulteriores. De estas mutaciones, el 70% coexiste con las del(17)(p13.1); ello elimina de forma eficaz la función de TP53. Como se espera, y como un hecho congruente con lo observado en otras neoplasias, las mutaciones de TP53 conllevan mal pronóstico y la insensibilidad predecible a tratamientos que dañan el DNA.

Las mutaciones de *ATM,* heterogéneas y presentes en todo el gen, se observan en 10 a 15% de los pacientes con CLL. Dicho tipo de mutaciones suelen coexistir con la del(11)(q22.3); eliminan *ATM* en el alelo alterno. De forma similar al gen *TP53,* tienden a alterar la respuesta al daño de DNA, lo que disminuirá la reactividad a la quimioterapia.

A diferencia de las mutaciones anteriores, las que afectan MYD88 tienden a aparecer en CLL con mutación de IGHV y acompañarse de pronóstico más indolente. Este gen interviene en las señales del receptor similar a Toll, y la mutación más frecuente, la L265P origina activación constitucional y actividad del NF-κB.

Junto con las anomalías de los genes codificadores, se ha advertido que los genes no codificadores como los microRNA presentan alteraciones recurrentes en CLL. La del(13)(q14.3), que es la anormalidad citogenética más común, origina la pérdida del complejo miR15/16, importante en la patogenia de CLL. En células normales, dicho complejo inhibe la expresión de genes antiapoptóticos (incluidos BCL2, CCND1&3 y CDK6); tales deleciones específicas permiten la sobreexpresión de esos genes para prolongar la supervivencia celular. La pérdida de la expresión de otros miR, como mir-181a induce la sobreexpresión de proteínas como las de los genes antiapoptóticos MCL-1 y TCL1. En la mayor parte de los pacientes con CLL, se ha documentado sobreexpresión de miR-155, un onco-miR vinculado con la transformación linfocítica B.

CUADRO 103-1 Mutaciones recurrentes en CLL

GEN	FRECUENCIA DE MUTACIONES (%)
SF3B1	8-14
TP53	5-13
NOTCH1	10-13
MYD88	4-8
ATM	8-11
BIRC3	<5
XPO1	<5
FBXW7	<5
POT1	<5
BRAF	<5
EGR2	<5
IKZF3	<5

CLL, leucemia linfocítica crónica.

INMUNOLOGÍA

La CLL se caracteriza por la desregulación del sistema inmunitario normal, además de la presencia de células inmunitarias malignas. Además de alteraciones numéricas causadas por la disfunción de la médula ósea, incluso en fases incipientes de la enfermedad, se advierten proporciones sesgadas de células inmunitarias, además de anormalidades funcionales. Los defectos innatos del sistema inmunitario que aparecen en CLL incluyen disminución de las proteínas y la actividad del complemento, defectos cualitativos de neutrófilos, y defectos funcionales de células citolíticas naturales.

Se ha puesto mayor atención a las deficiencias del sistema inmunitario adaptativo en la enfermedad. Dentro del compartimiento de linfocitos T CD4+, se advierte un defecto cualitativo similar al de la estimulación crónica de antígeno que induce al agotamiento del fenotipo de linfocitos T que es típico del observado en infecciones virales crónicas como la hepatitis. Se demostró que lo anterior disminuía la capacidad citotóxica de los linfocitos T, además de su capacidad proliferativa. Como aspecto adicional, se producen cambios físicos en el citoesqueleto de los linfocitos T, que trastornan la formación de sinapsis inmunitarias con las células presentadoras de antígeno. Además de que se pierde la capacidad de respuesta a patógenos, el defecto de los linfocitos T en CLL posiblemente también permite la tolerancia de las células neoplásicas. En el transcurso de la enfermedad, la polarización de los linfocitos T CD4+ cambia de un fenotipo Th1 (citotóxico), a otro Th2, que induce la expansión de las citocinas inmunosupresoras como IL-10. Como aspecto adicional, en esta última etapa de la enfermedad se expanden los linfocitos T reguladores, lo que contribuye al fenotipo inmunosupresor.

También se alteran otros componentes del microentorno inmunitario para formar otro más que funcione como apoyo para la aparición de células neoplásicas. Se ha demostrado que los monocitos M2 se diferencian hasta llegar a ser un tipo de macrófago oncorreactivo conocido como *célula de Sertoli* en CLL. Esta célula estimula la supervivencia al secretar quimiocinas y citocinas que intensifican la migración y la activación.

Se observa también desregulación del sistema inmunitario humoral en CLL, que es lo que se esperaría de una neoplasia en la cual aparecen muy pocos linfocitos B normales. La hipogammaglobulinemia es muy común; afecta todas las subclases de inmunoglobulinas y se observa en alrededor de 85% de los pacientes en algún momento de su enfermedad; es más común conforme evoluciona. Se ha establecido una correlación entre las concentraciones bajas de IgG e IgA y el riesgo de infección, pero al parecer no hay un vínculo de la disminución aislada de IgM con el riesgo excesivo de infección. De igual forma, las células de CLL secretan IgM monoclonal en un pequeño número de pacientes, lo cual quizá se relaciona con la evolución de la enfermedad.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE CLL

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La detección de CLL se realiza muy a menudo de forma accidental al momento de la valoración clínica practicada por otra causa. En ese sentido, por lo regular CLL se diagnostica en los estudios hematológicos sistemáticos, en los que se demuestra un mayor recuento de leucocitos en personas asintomáticas, aunque algunos pacientes muestran síntomas precoces y necesitan tratamiento oportuno. Cuando se identifica un incremento en el recuento total de leucocitos con predominio de linfocitos o una fórmula

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 103-2 Inmunofenotipo típico de CLL en comparación con otras neoplasias de linfocitos B

	CD5	CD10	CD19	CD20	CD23	CICLINA D1	IG DE SUPERFICIE
Enfermedad							
CLL	+	−	+	+ (opaca)	+	−	+ (opaca)
Linfoma de células de manto	+	−	+	+ (mod/brillante)	−	+	+ (mod/brillante)
Linfoma de zona marginal	−/+	−	+	+ (mod/brillante)	−/+	−	+ (mod/brillante)
Linfoma folicular	−	+	+	+	+	−	

CLL, leucemia linfocítica crónica.

leucocítica normal con recuento diferencial que indica linfocitosis, la medida siguiente será practicar una citometría de flujo en sangre periférica. En caso de CLL, dicha técnica mostrará el típico inmunofenotipo que incluye marcadores característicos de linfocitos B, como son CD19, CD20, CD22, CD23 y el marcador CD5 de linfocitos T (este último marcador se expresa también en el subgrupo B1 de linfocitos B que no tienen típicamente mutación de inmunoglobulina y responden a antígenos independientes de la participación de linfocitos T análogos), e inmunoglobulina superficial opaca de tipos kappa o lambda **(cuadro 103-2)**. También se identifican fenotipos atípicos que se diferencian con base en su morfología, su citogenética o su cuadro clínico inicial. En casos en que el recuento clonal de linfocitos B, según la citometría de flujo, sea $\geq 5 \times 10^9$/L, no se necesitan más estudios para confirmar el diagnóstico de CLL.

El cuadro inicial en algunos pacientes es el de una pequeña proliferación clonal de células de CLL en la sangre periférica, aunque también mostrarán linfadenopatía o esplenomegalia. En esos casos, el diagnóstico posible es el de linfoma de linfocitos pequeños (microlinfocítico) (SLL, *small lymphocytic lymphoma*), designación semántica tomada de CLL que denota la aparición de una enfermedad de origen hístico predominantemente, y no otra basada en médula ósea/sangre. Las características genéticas y moleculares de SLL son idénticas a las de CLL. La retención de las células en los tejidos puede depender de la expresión de una molécula particular de adherencia. Sobre tal base, los pacientes con SLL reciben tratamiento idéntico al que se hace en CLL; con frecuencia en las etapas finales de la enfermedad se observará afectación de la sangre y la médula ósea.

LINFOCITOSIS DE LINFOCITOS B MONOCLONALES

Los pacientes que no satisfacen los criterios diagnósticos de CLL basados en la cuantificación de linfocitos B clonales en sangre periférica y que no muestran los signos acompañantes de dicha entidad, incluida linfadenopatía, organomegalia o citopenias, tienen una entidad conocida como linfocitosis de linfocitos B monoclonales (MBL), que, según los criterios actuales, antecede a todos los casos de CLL. Se observa una situación análoga a la de la gammapatía monoclonal de significación incierta (MGUS, *monoclonal gammopathy of uncertain significance*) en el mieloma; no todos los casos de MBL evolucionan hasta llegar a CLL. Al principio, MBL se caracteriza por un inmunofenotipo similar a CLL en casi 75% de los casos, pero puede aparecer un cuadro atípico (CD23-negativo o CD20 brillante) o sin CD5. Para el pronóstico adquiere mayor importancia la definición con base en el número de células; un recuento bajo de MBL define a los pacientes que tienen $<0.5 \times 10^9$ de linfocitos B clonales/L, y un número alto de MBL define a los que tienen $>0.5 \times 10^9$, pero $<5 \times 10^9$/L. Los enfermos con recuento bajo de MBL tienen un índice insignificante de evolucionar y llegar a CLL, en tanto que los que tienen un recuento alto terminan por presentar CLL franca, a razón de 1 a 2% anuales, lo que justifica la vigilancia ininterrumpida. Gracias a los estudios demográficos se ha calculado que la prevalencia de MBL se sitúa incluso en el 12% de la población general; es más común en los varones ancianos. Es particularmente común en familiares de primer grado de pacientes con CLL, a razón de 18%, en promedio.

El riesgo de evolución de MBL es relativamente pequeño, pero se ha podido advertir que, a pesar de todo, los pacientes pueden presentar complicaciones que sugieren una disfunción inmunitaria en tal entidad, semejante a la observada en CLL. En MBL al parecer aumenta significativamente la cifra de infecciones graves que indican la hospitalización, situación similar a la observada con CLL. En un estudio de casos y testigos, los pacientes con MBL tuvieron 16% de posibilidades de ser hospitalizados en un lapso de cuatro años, en comparación con 18.4% de los pacientes con CLL recién diagnosticada. Al parecer también aumenta la frecuencia de cánceres secundarios en casos de MBL. Estos datos sugieren que la etapa de vigilancia en los pacientes de MBL debe orientarse a las vacunaciones y la detección oncológica apropiada a cada grupo de edad, dado que la probabilidad de complicaciones al parecer es mayor que el riesgo de progresión, en casi todo ese grupo de pacientes. El médico general por lo común se ocupa de la vigilancia de los pacientes con MBL porque dicho cuadro no representa una neoplasia, en tanto que en el tratamiento de CLL suelen participar el médico de atención primaria y un hematólogo.

COMPLICACIONES DE CLL

Un número importante de casos de complicaciones y muerte por CLL proviene de morbilidad propia de la enfermedad. En general, en esa categoría se incluyen, además de la progresión del trastorno, infecciones, cánceres secundarios, complicaciones autoinmunitarias y transformación en un linfoma similar más activo desde el punto de vista clonal.

INFECCIONES

Las infecciones constituyen la causa principal de complicaciones y muerte en sujetos con CLL; se atribuyen a ellas casi 30 a 50% de los fallecimientos. Ante la disfunción inmunitaria propia de la enfermedad, los pacientes están expuestos al peligro de mostrar infecciones típicas y también atípicas. Más allá de este riesgo basal de infecciones, muchos de los tratamientos contra esta forma de leucemia agravan el riesgo de infecciones. En el caso de muchos regímenes quimioterápicos basados en análogos nucleósidos usados en esta forma de leucemia, está indicada la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis*, durante seis meses como mínimo, después del tratamiento, para permitir la recuperación de linfocitos T funcionales. La profilaxis antiviral también está indicada en muchos regímenes antineoplásicos y en sujetos con el antecedente de varicela zóster, para disminuir la reactivación y las complicaciones por dicho virus.

A causa de las alteraciones en la inmunidad humoral y celular, las respuestas vacunales muestran limitación en muchos pacientes, en especial en las etapas tardías de la enfermedad. En un estudio, una dosis de vacuna antineumocócica con 13 valencias produjo una respuesta adecuada solamente en el 58% de los pacientes, en comparación con 100% de los testigos de igual edad. A pesar de estas limitaciones, se recomienda la vacunación contra la gripe y la neumonía neumocócica en pacientes con CLL. Es mejor no aplicar vacunas de virus vivos como la de varicela zóster, ante el mínimo riesgo de reactivación viral en un hospedador inmunodeficiente.

Como se expuso antes, en CLL es frecuente la hipogammaglobulinemia y puede acompañarse de un riesgo mayor de infecciones, en particular las de origen mucocutáneo como la sinusitis y la bronquitis. Además, las mujeres con frecuencia tienen infecciones de las vías urinarias. Se ha demostrado que la administración del concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) no prolonga la supervivencia, pero sí disminuye el número de infecciones bacterianas leves o moderadas; por ello está indicado en pacientes con hipogammaglobulinemia que presentan infecciones recidivantes o bronquiectasia pulmonar. Los autores de este texto acostumbran administrar cuando menos una dosis de dicho concentrado a personas con CLL que terminan por mostrar influenza con hipogammaglobulinemia coexistente, para disminuir el riesgo de neumonía neumocócica después de la influenza. Probablemente IVIg también esté indicada para pacientes hospitalizados por alguna infección grave y en quienes tienen una concentración de IgG <300 mg/100 mL.

CÁNCERES SECUNDARIOS

Múltiples estudios demográficos han indicado que los pacientes con CLL tienen un riesgo alto de presentar otros cánceres con una frecuencia tres veces mayor que la de la población general, incluso sin que reciban citotóxicos. Los tipos más comunes de neoplasias observadas en pacientes con CLL son las cutáneas, la próstata y las mamas, aunque también aparecen otros cánceres. Son particularmente comunes los cánceres de la piel, con una frecuencia 8 a 15 veces mayor que la observada en la población general; pueden tener un comportamiento más maligno. Hay que orientar a todos los pacientes con CLL para que utilicen pantallas solares cuando estén al aire libre, además de someterse a exploraciones cutáneas profilácticas.

En un estudio hecho en un solo centro, factores vinculados con el riesgo excesivo de que surjan otros cánceres incluyeron edad avanzada al momento del diagnóstico de CLL, género masculino, concentración elevada de microglobulina β_2, concentración alta de lactato deshidrogenasa (LDH)

Biblioteca Médica Virtual

y nefropatías crónicas; no se ha demostrado cómo otros factores de riesgo específico de CLL se relacionan con el riesgo de otros cánceres.

El riesgo de presentar otras neoplasias es mayor, pero no hay recomendaciones específicas que diagnostiquen cánceres en pacientes con CLL. Hay que recomendar la práctica de estudios de detección sistemática de acuerdo con la edad y el género.

Existen datos contradictorios en relación con el riesgo de que surjan cánceres después del tratamiento específico de CLL. La quimioinmunoterapia, y en particular los regímenes que contienen alquilantes, al parecer conllevan un mayor riesgo para desarrollar cánceres secundarios.

COMPLICACIONES AUTOINMUNITARIAS

Este tipo de complicaciones son frecuentes en CLL. Por lo general, incluyen citopenias autoinmunitarias, pero se han señalado complicaciones del mismo origen en otros órganos como glomerulonefritis, vasculitis y neuropatías. Entre las citopenias autoinmunitarias la más común es la anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA, *autoimmune hemolytic anemia*), que es la destrucción de eritrocitos (RBC, *red blood cells*) autólogos mediada por anticuerpos. En segundo lugar, está la trombocitopenia inmunitaria (ITP, *immune trombocytopenia*), que comparte algunas características con AIHA y posee un mecanismo similar orientado contra las plaquetas. Estos dos síndromes a veces surgen aislados, de forma seriada, o con ambas características, como en el síndrome de Evans. Son comparativamente raras la aplasia eritrocítica pura (PRCA, *pure red cell aplasia*) y la granulocitopenia autoinmunitaria (AIG, *autoimmune granulocytopenia);* a veces surgen solas o en combinación con otras AIG. Es difícil diferenciar si las citopenias autoinmunitarias empeoran el pronóstico de CLL a causa de varios factores de complicación. No obstante, se sabe que pueden ocasionar complicaciones graves por el propio proceso patológico y también por los tratamientos necesarios para tratarlas.

El cuadro inicial de AIHA es el de una anemia aislada con incremento en el recuento de reticulocitos y signos de hemólisis que incluyen mayor concentración de bilirrubina y LDH, además de menor concentración de haptoglobina. La detección de termoanticuerpos de tipo IgG en la superficie eritrocítica identificada por la prueba de Coombs permite afianzar el diagnóstico, aunque se sabe de casos con negatividad a ella. Casi siempre se necesita tratamiento inmediato, el cual consiste en transfusión e inmunodepresión. Como medidas iniciales a menudo se utilizan los glucocorticoides, aunque en muchos casos se necesita tratamiento adicional, por respuesta inadecuada o reaparición del cuadro en la etapa de disminución gradual de dosis. Con el rituximab se pueden obtener buenos resultados y en casos más resistencia al tratamiento suelen ser eficaces las medidas orientadas a combatir CLL primaria. Hay que recurrir a la transfusión de sangre en casos de AIHA resistente, dado que a veces surgen reacciones postransfusionales, por incompatibilidad sanguínea.

La ITP puede ser más difícil de diagnosticar y puede ser laborioso diferenciar la progresión de la enfermedad por la falta de estudios de laboratorio que identifiquen la destrucción de plaquetas por dicho mecanismo. Los signos que orientan hacia ITP incluyen trombocitopenia aislada y disminución rápida de las concentraciones plaquetarias en caso de no haber otra causa. La biopsia de médula ósea señala la presencia de megacariocitos normales o en mayor número y se puede utilizar para confirmar el diagnóstico, aunque a menudo no es necesaria. En casos de CLL, por lo común se inicia el tratamiento contra ITP si el número de plaquetas disminuye a 20 000-30 000 células o si surgen signos de complicaciones hemorrágicas o se necesita un método con penetración corporal. Similar a lo observado en AIHA, las medidas iniciales consisten en glucocorticoides y concentrado IVIg, con el rituximab como forma eficaz de inducir remisiones a largo plazo. Así, romiplostim y eltrompobag, agonistas del receptor de trombopoyetina, son eficaces en ITP secundaria. En muchos casos se pueden obtener buenos resultados con el tratamiento de ITP sin combatir CLL primaria. En caso de aparecer anemia o trombocitopenia, es importante conocer el mecanismo, porque es diferente el tratamiento de citopenias autoinmunitarias en CLL, del que se inicia en las debidas a reemplazo medular.

TRANSFORMACIÓN DE RICHTER

Una de las complicaciones más demoledoras de CLL es la transformación de Richter, es decir, cuando CLL se transforma en un linfoma agresivo, muy a menudo DLBCL. La Organización Mundial de la Salud también reconoce que el linfoma de Hodkgin (HL) es una variante de la transformación de Richter. En raras ocasiones se identifican otros linfomas graves. Antiguas series incluyeron en esta categoría a la transformación prolinfocítica, aunque tiene una trascendencia pronóstica mucho menor en los resultados a largo plazo. Es difícil calcular la prevalencia de la transformación de Richter con base en datos de estudios previos, pero los de una investigación prospectiva por observación calculó una cifra de 0.5% anual respecto a DLBCL, y de 0.05% por año correspondiente a HL. Entre los factores de riesgo para que surja tal transformación están una linfadenopatía voluminosa, mutaciones en el gen *NOTCH1*, del(17)(p13.1) y el uso estereotípico específico de la mutación IGHV. Los linfomas que nacen en el marco de CLL pueden mostrar un vínculo clonal o no mostrarlo en la fase inicial de la enfermedad; y el pronóstico es significativamente mejor en el caso de linfomas sin vínculo clonal. Además, los pacientes que muestran la transformación de Hodgkin tienen mejores resultados, sobre todo en caso de que no se haya administrado fludarabina.

Entre los signos clínicos de la transformación de Richter están la evolución rápida de la adenopatía, a menudo en una zona específica, síntomas de índole general, fatiga, sudoración nocturna, fiebre y pérdida de peso. La concentración de LDH por lo común es elevada. En casos sospechosos, el primer estudio es la tomografía de emisión de positrones/fluorodesoxiglucosa en combinación con tomografía computarizada (^{18}FDG-PET/CT, *fluorodeoxyglucose-positron emission tomography combined with computed tomography*) para localizar una zona u obtener un fragmento de tejido para biopsia. Un elemento compatible con CLL son las cifras de captación estandarizadas (SUV) <5 que permiten descartar en muchos casos la transformación de Richter. Cifras de SUV >5 son sospechosas de tal transformación; las cifras de SUV ≥10 son muy preocupantes. La biopsia por escisión es diagnóstica. La biopsia con aguja no se recomienda.

El tratamiento contra la transformación de Richter en DLBCL por lo común incluye quimioinmunoterapia por combinación. Los resultados son insatisfactorios con una mediana de supervivencia de seis a 16 meses en casi todas las series, en el caso de la enfermedad vinculada con dicha transformación, en comparación con cinco años, aproximadamente, cuando no hay un vínculo clonal. Lo anterior destaca un aspecto de necesidades no satisfechas en el tratamiento de la enfermedad y un área de investigación activa. En el caso de pacientes en buen estado, que logran una respuesta con el tratamiento, el trasplante de células madre tiene la posibilidad de inducir remisiones a largo plazo y es necesario considerarlo. Las personas con enfermedad de Hodgkin se tratarán con base en el algoritmo correspondiente; muchas personas se recuperan.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON CLL Y SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

ESTUDIO DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El estudio de una persona recién diagnosticada con CLL, con base en la inmunotipificación típica, comprende la anamnesis detallada en busca de infecciones; antecedente familiar de CLL y exploración física minuciosa con atención particular a las características de ganglios linfáticos, bazo e hígado. En personas que desean conocer la evolución natural prevista de su CLL, se pueden iniciar métodos pronósticos con FISH y el cariotipo estimulado, además de la secuenciación de IGHV. Por lo común, no se necesita CT, salvo que haya síntomas y la preocupación de que exista afectación de ganglios intraabdominales, que no se relaciona con los ganglios periféricos. Tampoco se iniciará la biopsia de médula ósea hasta que se haya iniciado el tratamiento, salvo en casos de citopenias inexplicadas.

ESTADIFICACIÓN

En la leucemia linfocítica crónica se utilizan de forma extensa los sistemas de estadificación: el sistema Rai se utiliza más a menudo en Estados Unidos, en tanto que el llamado Binet se usa más a menudo en Europa. Ambos pueden identificar CLL con base en el volumen de la enfermedad y la insuficiencia de la médula ósea **(cuadro 103-3)**. Los dos dependen de datos de la exploración física y de estudios de laboratorio y no necesitan de

CUADRO 103-3 Estadificación de CLL

Sistema de estadificación Rai	
Riesgo bajo (estadio 0)	Solamente linfocitosis
Riesgo intermedio (estadio I/II)	Linfocitosis con linfadenopatía, con esplenomegalia o hepatomegalia o sin ellas
Riesgo alto (estadio III/IV)	Linfocitosis con anemia o trombocitopenia por afectación de la médula ósea
Sistema de estadificación Binet	
A	<3 áreas de linfadenopatía
B	≥3 áreas de linfadenopatía
C	Hemoglobina ≤10 g/100 mL, <100 000 plaquetas/μL o ambos elementos

CLL, leucemia linfocítica crónica.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 103-4 Criterios para iniciar tratamiento

Los síntomas indican la necesidad de terapéutica en CLL
Pruebas de insuficiencia medular progresiva (empeoramiento de la anemia o la trombocitopenia que no proviene de destrucción autoinmunitaria)
Esplenomegalia masiva (≥6 cm debajo del borde costal) progresiva o sintomática
Linfadenopatía masiva (≥10 cm) progresiva o sintomática
Anemia o trombocitopenia inmunitaria que no reacciona al tratamiento corriente
Síntomas de orden general (uno o más de los siguientes: pérdida de peso involuntario ≥10% en un plazo de seis meses; fatiga intensa, fiebre ≥38.5 °C durante más de dos semanas sin infección existente, sudoración nocturna por más de un mes sin infecciones)

CLL, leucemia linfocítica crónica.

estudio de imagen o de análisis de la médula ósea. Los sistemas iniciales de estadificación pueden anticipar con certeza la supervivencia en CLL, pero los cambios del tratamiento desde la descripción original de las etapas hacen que no haya tanta certeza en la trascendencia de la fase inicial en la supervivencia. Los métodos citogenéticos y genómicos son útiles para definir con mayor detalle los resultados de tales pruebas de estadificación. La colaboración internacional integró las estadificaciones clínicas y genómicas para anticipar mejor los datos de los resultados en la fecha del diagnóstico y el momento del tratamiento inicial.

CRITERIOS PARA INICIAR EL TRATAMIENTO

En la actualidad, se recurre a la estrategia de conducta expectante para muchos de los pacientes con CLL; se reserva el tratamiento formal para los que tienen enfermedad sintomática. La recomendación anterior se basa en datos de múltiples investigaciones en las cuales se demuestra que no hay ventaja en la supervivencia con el tratamiento más inmediato, aunque este tema ha sido estudiado con los nuevos tratamientos particularizados.

Excepto en pacientes participantes en los estudios de intervención temprana en casos de CLL, en el **cuadro 103-4** se incluyen síntomas propios de la enfermedad que requieren inicio terapéutico. Salvo el caso raro de un paciente atendido por primera vez con enfermedad que requiere medidas de urgencia, muchas veces los síntomas se pueden vigilar en lapsos cortos para conocer su relación con CLL y la necesidad de combatirla.

TRATAMIENTO INICIAL CONTRA CLL

Quimioinmunoterapia y administración de anticuerpos monoclonales La quimioterapia y la quimioinmunoterapia son las estrategias corrientes contra CLL. En pacientes jóvenes (≤65 años) el tratamiento de referencia es una combinación de la fludarabina, análogo nucleósido, la ciclofosfamida, un fármaco alquilante y el rituximab, anticuerpo monoclonal contra CD20 (esquema FCR). En un estudio de fase III dicha combinación produjo una cifra de respuesta global (ORR, *overall response rate*) de 93%, con una cifra de respuesta completa (CR, *complete response*) de 44%. La mediana de la supervivencia sin evolución del trastorno (PFS, *progression-free survival*) se acercó a los cinco años. Los resultados no mejoraron al sustituir la fludarabina y la ciclofosfamida por bendamustina o al agregar tratamientos diferentes de la quimioterapia, a FCR. Un subgrupo de pacientes tratados con el régimen FCR mostró respuestas prolongadas mayores de 10 años. Tal grupo estuvo compuesto más bien de sujetos con la forma mutada de IGHV y un riesgo citogenético satisfactorio. Sin embargo, a pesar de la eficacia de dicho régimen, los efectos tóxicos a corto y largo plazos limitan su adaptabilidad a muchos pacientes con enfermedad que muestra mutación de IGHV. Los efectos tóxicos a corto plazo más bien provienen de la mielosupresión e incluyen neutropenia e infección. Las citopenias que surgen a largo plazo son menos frecuentes, pero sí se producen. De igual forma, con el tratamiento mencionado hay un riesgo aproximado de 3 a 5% de que surja una neoplasia mieloide con la terapéutica, que casi siempre es mortal. Las investigaciones futuras necesitan centrarse en la superioridad de FCR en comparación con regímenes particularizados en pacientes que pueden recuperarse por medio de quimioinmunoterapia.

En el caso de ancianos o pacientes con cuadros coexistentes, la FCR no constituye una opción apropiada, debido a sus efectos tóxicos. Para estos pacientes, las opciones apropiadas son el clorambucilo, alquilante, en combinación con el obinutuzumab, anticuerpo contra CD20, o la bendamustina. Ninguno de los dos produce remisiones de la misma duración que FCR, pero ambos inducen una cifra de respuesta completa y remisiones de dos a tres años en muchos pacientes. Los efectos tóxicos de los regímenes anteriores más bien dependen de la mielosupresión, porque ninguno de los dos muestra la misma inmunodepresión que FCR.

Los anticuerpos monoclonales solos o en combinación con quimioterápicos fueron las primeras modalidades particularizadas con las que se obtuvieron buenos resultados en CLL. Los anticuerpos monoclonales contra CD20, incluidos rituximab, ofatumumab y obinutuzumab se utilizan en esta enfermedad. El rituximab fue el primer fármaco que produjo una ventaja en la supervivencia en casos de CLL, en tanto que la combinación FCR prolongó la supervivencia en comparación con el régimen FC de quimioterápicos en combinación. Este anticuerpo, si se administra solo, muestra poca actividad, misma que mejora cuando se usan dosis más altas y una mayor frecuencia de administración. El ofatumumab y el obinutuzumab tienen la misma eficacia como fármacos únicos, pero es posible que los anticuerpos monoclonales se utilicen más a menudo en combinación. Las investigaciones actuales orientan a la combinación del uso de anticuerpos contra CD20 con estrategias orientadas a las señales de BCR o las proteínas antiapoptóticas. También están en fase de desarrollo los anticuerpos contra otros sitios activos que incluyen CD19, el receptor BAFF y CD37.

Inhibiciones de las señales del receptor de linfocitos B Se pudo identificar en primer lugar a tres sitios específicos de acción que fueron la tirosina cinasa del bazo, la fosfoinositida-3-cinasa (PI3K) y la tirosina cinasa de Bruton (BTK, *Bruton tyrosine kinase*); las medidas terapéuticas orientadas a estos dos sitios de acción progresaron gracias a investigaciones clínicas y ahora se les utiliza en la práctica clínica.

El idelalisib es un inhibidor reversible de PI3K específico de la isoforma delta p110. La isoforma recién señalada muestra especificidad por los linfocitos B; por ello, tal fármaco genera efectos selectivos en las células de CLL con indemnidad relativa de otras células hematopoyéticas. El estudio definitivo de fase III del régimen a base de idelalisib y rituximab valoró la combinación y la comparó con placebo y rituximab en 220 pacientes; se observó ORR de 77% (en comparación con 15%, con la combinación de rituximab y placebo), con un intervalo mayor sin evolución; también mejora la supervivencia global. Entre los efectos tóxicos específicos del idelalisib estuvieron incremento de la alanina (ALT) y de la aspartato transaminasa (AST) en los primeros tres meses de administración, así como diarrea, colitis y neumonitis y más tarde erupción (más de nueve meses), dentro del tratamiento. Los efectos adversos anteriores al parecer fueron más frecuentes en personas de menor edad, por la administración del idelalisib en fase más temprana de la enfermedad.

El ibrutinib es un inhibidor relativamente selectivo e irreversible de BTK. Este sitio de acción es atractivo, porque a diferencia de otras cinasas en la vía de BCR, BTK no muestra una redundancia natural y es selectivo de los linfocitos B, de modo que su inhibición origina un fenotipo con especificidad de dichas células. El ibrutinib, como fármaco inicial, se comparó con el clorambucilo; se advirtió una disminución del riesgo de evolución o muerte con el ibrutinib de 84%, en comparación con 90% en pacientes tratados con ese fármaco que estuvieron vivos y sin mostrar evolución a su enfermedad a los 18 meses. En el estudio de fase III con recidivas, se comparó al ibrutinib con el ofatumumab, anticuerpo monoclonal contra CD20; se advirtió una disminución de 78% en el riesgo de evolución o muerte con el ibrutinib. Los efectos adversos propios de éste incluyeron erupción, diarrea, dispepsia, mayor riesgo de hemorragia (en particular cuando también se administraron anticoagulantes o hubo cirugías) y fibrilación auricular. Los inhibidores de BTK de segunda generación con mayor especificidad, como el acalabrutinib, están en fase de investigación clínica; posiblemente disminuyan los efectos adversos. No se ha hecho una comparación directa de fármacos que actúan contra la cinasa PI3 delta p110 y BTK, pero los inhibidores contra éste al parecer inducen remisiones más duraderas.

Los buenos resultados de ibrutinib e idelalisib han generado enorme interés por otras moléculas que actúan contra PI3K, BTK y otros miembros de la vía de señalización de BCR. Un problema con muchos de estos fármacos con actividad contra esta vía en CLL es que si bien surgen con frecuencia respuestas duraderas, no hay remisiones completas, lo cual obliga a recomendar el tratamiento indefinido con tales moléculas. En la actualidad, están en marcha estudios clínicos por combinación para saber si las combinaciones con otros agentes activos permitirían interrumpir el uso de fármacos en algunas situaciones.

Tratamientos antiapoptóticos BCL2 es otro punto efector promisorio en CLL. El venetoclax es un inhibidor selectivo de BCL2 que muestra biodisponibilidad después de ingerido. En la actualidad en Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su distribución y venta para pacientes con CLL recidivante o resistente al tratamiento con del(17)(p13.1). En un estudio de fase I, ORR con dicho agente en casos de CLL recidivante/resistente fue de 79%; 69% de los pacientes con las dosis recomendadas en la fase II estuvo libre de evolución de la enfermedad a los 15 meses. A diferencia de los antagonistas de señales de BCR, venetoclax puede inducir respuestas muy profundas que incluyen remisión total con negatividad de enfermedad residual mínima en un subgrupo de pacientes. En-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 103-5 Criterios para valorar la respuesta en casos de CLL

	RECUENTO LINFOCÍTICO	GANGLIOS LINFÁTICOS[a]	TAMAÑO DEL BAZO/HÍGADO[b]	MÉDULA ÓSEA[c]	RECUENTO EN SANGRE PERIFÉRICA
CR	<4 000 linfocitos/μL	Ninguno >1.5 cm	No palpable	Normocelular, <30% de linfocitos; no hay nódulos linfoides B	• Recuento plaquetario >100 000/μL • Hemoglobina >11 g/100 mL • Neutrófilos >1 500 células/μL
PR	Disminución ≥50% de la cifra basal	Disminución ≥50% de la cifra basal	Disminución ≥50% de la cifra basal	Infiltración ≥50% de la cifra basal	Uno de los datos siguientes: • >100 000 plaquetas/μL o ≥50% en relación con la cifra basal • Hemoglobina >11 g/100 mL o ≥50% respecto a la cifra basal • Neutrófilos >1 500 células/μL o ≥50% en relación con la cifra basal
Enfermedad estable	No cumple con los criterios de CR/PR/PD	No cumple con los criterios de CR/PR/PD	No cumple con los criterios de CR/PR/PD	No cumple con los criterios de CR/PR/PD	No cumple con los criterios de CR/PR/PD
PD	Incremento ≥50%	Incremento ≥50%	Incremento ≥50%		• ≤50% de plaquetas como cifra basal, causada por CLL • Disminución de hemoglobina >2 g/100 mL causada por CLL

[a] Indica la suma de los productos de múltiples ganglios linfáticos valorados por tomografía computarizada. [b] Con base en la exploración física. [c] Solamente se necesita médula ósea para confirmar CR.

CLL, leucemia linfocítica crónica; CR, respuesta completa; PD, enfermedad progresiva; PR, respuesta parcial.

tre los efectos tóxicos peculiares que surgieron con dicho fármaco estuvieron neutropenia, diarrea y síndrome de lisis tumoral aguda. Este último síndrome puede aplacarse por la dosificación escalonada desde el comienzo del tratamiento.

Tratamientos inmunitarios Los tratamientos actuales de esa índole incluyen trasplante de células madre alogénicas, tratamiento de linfocitos T quiméricos contra el receptor de antígeno (CAR, *chimeric antigen receptor*) y fármacos inmunomoduladores VO como la lenalidomida.

En la actualidad, se considera que la única estrategia curativa corriente contra CLL es el trasplante de células madre. Muchos pacientes con CLL son ancianos; en ellos coexisten cuadros graves, razón por la cual los trasplantes de mieloablación conllevan cifras elevadas de morbilidad y mortalidad al grado de volverlos prohibitivos en varios pacientes. Se han incorporado con buenos resultados en el tratamiento de personas incluso de 75 años de edad, trasplantes alógenos condicionantes de menor intensidad (RIC, *reduced intensity conditioning*), pero aún muestran una frecuencia ≥50% de enfermedad crónica de injerto contra hospedador.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA EN CLL

Una vez completado el tratamiento o durante el mismo en el caso de fármacos particularizados administrados por un lapso indefinido, por lo común se valora desde el comienzo la respuesta por medio de la exploración física y estudio de laboratorio **(cuadro 103-5)**. Si con estos métodos no se detecta enfermedad residual, se recurre a CT para valorar la respuesta. Está indicada la práctica de biopsias de médula ósea con citometría de flujo si no se detecta la enfermedad, para confirmar la remisión completa.

En diversas neoplasias se ha corroborado que la erradicación completa del tumor se acompaña de prolongación de la supervivencia. En el caso de CLL, si no se detectan en la médula ósea células cancerosas al nivel de células de CLL en 10^4 leucocitos (0.01%), se declara que el paciente no tiene enfermedad residual mínima (MRD, *minimal residual disease*). Después de la quimioinmunoterapia por combinación, la erradicación de MRD se relaciona con la supervivencia a largo plazo y la curación posible en un subgrupo de pacientes que reciben quimioinmunoterapia por medio de FCR. No se ha definido si la ausencia de MRD en el marco de tratamientos particularizados constituye un punto final importante.

CONCLUSIÓN

La CLL se trata sólo si hay síntomas; con quimioinmunoterapia, en un pequeño subgrupo de pacientes puede lograrse la curación. En la mayor parte de los sujetos restantes con CLL sintomática, el tratamiento particularizado orientado por medio de BTK mejora de forma significativa la supervivencia y revierte la inmunodeficiencia propia de la enfermedad.

LECTURAS ADICIONALES

Burger JA *et al.*: Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 373:2425, 2015.

Byrd JC *et al.*: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 369:32, 2013.

Hallek M *et al.*: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 111:5446, 2008.

Landau DA *et al.*: Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. Cell 152:714-26, 2013.

Oakes CC *et al.*: DNA methylation dynamics during B cell maturation underlie a continuum of disease phenotypes in chronic lymphocytic leukemia. Nat Genet 48:253, 2106.

Puente XS *et al.*: Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature 475:101, 2011.

Roberts AW *et al.*: Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed and refractory CLL. N Engl J Med 374:311, 2016.

Thompson PA *et al.*: Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. Blood 127:303, 2016.

Woyach JA *et al.*: Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. N Engl J Med 370:2286, 2014.

104 Linfoma no Hodgkin

Caron A. Jacobson, Dan L. Longo

Los linfomas no Hodgkin (NHL, *non-Hodgkin's lymphomas)* son cánceres de linfocitos B, T y NK maduros. Se distinguen del linfoma de Hodgking (HL, *Hodgkin lymphomas*) por la identificación de la célula de Reed-Sternberg (RS) y por sus características biológicas y clínicas. Si en 80-85% de los pacientes con HL remite el linfoma mediante quimioterapia, con o sin radioterapia, el pronóstico y la evolución natural del NHL tienden a ser más variables. Estas malformaciones pueden clasificarse en NHL de linfocitos B, o T/NK, maduros (B-NHL o T/NK-NHL) según sea que el linfocito canceroso sea B, o T o NK, respectivamente. En cada categoría existen linfomas que proliferan con gran rapidez y actividad y linfomas menos malignos o de lenta evolución. En el **cuadro 104-1** puede consultarse la lista de la clasificación de las neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

En Estados Unidos se diagnosticaron en el año 2017 más de 72 000 casos nuevos de NHL y cerca de 4% de todos los cánceres nuevos en varones y mujeres ocupó los lugares octavo y noveno en frecuencia como causa de muerte por neoplasias en unos y otras, respectivamente. La incidencia es casi 10 veces mayor que la del linfoma de Hodgkin. Hay un pequeño predominio de varones a mujeres y una mayor incidencia en individuos caucásicos en comparación con los afroestadounidenses. La incidencia aumenta de forma constante con el envejecimiento, en particular después de los 40 años, pero los linfomas figuran entre los cánceres más comunes en adolescentes y adultos jóvenes. La incidencia de NHL casi se ha duplicado en los últimos 20-40 años y continúa en aumento a razón de 1.5-2%. Los pacientes con inmunodeficiencia primaria y secundaria están predispuestos a padecer linfomas no Hodgkin, incluidos los pacientes infectados de VIH, individuos sometidos a trasplante de órgano y enfermos con deficiencias inmunitarias hereditarias y trastornos autoinmunitarios. Las cifras de supervivencia a cinco años para NHL son de 72% en caucásicos y 63% en estadounidenses de raza negra.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 104-1 Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides malignas

DE LINFOCITOS B	DE LINFOCITOS T
Neoplasias de linfocitos B maduros (periféricos)	Neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos)
Linfoma linfoplasmacítico (macroglobulinemia de Waldenström)	Leucemia linfocítica de linfocitos T granulosos
Linfoma de células pilosas	Linfoma/leucemia del adulto de linfocitos T (HTLV-1+)
Linfoma esplénico de la zona marginal de linfocitos B	Linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T de tipo nasal
Linfoma extraganglionar de la zona marginal de linfocitos B de tipo MALT	Linfoma enteropático de linfocitos T
Linfoma de la zona marginal nodal de linfocitos B	Linfoma hepatoesplénico de linfocitos T
Linfoma folicular	Linfoma de linfocitos T similar a la paniculitis subcutánea
Linfoma de células del manto	Micosis fungoide
Linfoma difuso de linfocitos B grandes (incluidos subtipos)	Síndrome de Sézary
Linfoma de linfocitos B de gradación alta, con MYC y BCL2, reconfiguraciones de BCL6 o ambos	Linfoma periférico de linfocitos T no especificado de otro modo
Linfoma de linfocitos B de gradación alta no especificado de otro modo	Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T
Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt	Linfoma anaplásico de linfocitos grandes, ALK+
Linfoma primario de linfocitos B grandes en mediastino	Linfoma anaplásico de linfocitos grandes, ALK-
Linfoma plasmablástico	
Linfoma con derrame primario	
DLBCL NOS positivo a HHV8	
Linfoma de linfocitos B grandes intravascular	
Linfoma de linfocitos B grandes positivo a ALK	

HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T humanos; MALT, tejido linfoide relacionado con la mucosa; NK, linfocito citolítico natural; OMS, Organización Mundial de la Salud.

Fuente: Adaptado con autorización de SH Swerdlow *et al.*: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 5th ed. IARC, 2016.

La incidencia de NHL y los perfiles de expresión de los diversos subtipos difieren en términos geográficos y entre grupos de edad. Los linfomas de linfocitos T son más frecuentes en Asia que en los países occidentales, mientras que ciertas variedades de linfomas de linfocitos B, como el linfoma folicular (FL, *follicular lymphoma*), aparecen con mayor frecuencia en los países occidentales. Existe un subtipo específico de linfoma no Hodgkin, el linfoma angiocéntrico de linfocitos T nasales/citolíticos naturales (NK, *natural killer*), que tiene una peculiar distribución geográfica, ya que es más frecuente en el sureste asiático y en algunas partes de Hispanoamérica. Otra clase de linfomas no Hodgkin que se vincula con la infección por el virus linfotrópico de linfocitos T humanos (HTLV, *human T-cell lymphotropic virus*) 1 se observa en especial en el sur de Japón y el Caribe. Asimismo, hay diferencias en la incidencia dependiente de la edad de NHL por subtipo histológico y las entidades más comunes en niños son los linfomas muy malignos similares al linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) y el linfoma de Burkitt (BL, *Burkitt lymphoma*); las formas más comunes en los adultos son el DLBCL y los linfomas de evolución indolente, incluido el FL. La **figura 104-1** muestra las frecuencias relativas de los tipos de cánceres linfoides, entre ellos el linfoma de Hodgkin, trastornos plasmacíticos y leucemias linfoides.

La aparición de los linfomas no Hodgkin se ha atribuido a varios factores ambientales, como agentes infecciosos, contacto con productos químicos y fármacos. En varios estudios se ha demostrado que el contacto con las sustancias químicas usadas en la agricultura se vincula con una incidencia más alta de linfomas no Hodgkin. Los pacientes tratados de linfoma de Hodgkin pueden mostrar también la variedad no Hodgkin; no se sabe si el fenómeno anterior es una consecuencia del linfoma de Hodgkin o de su tratamiento, en particular la radiación.

Algunos casos de NHL se relacionan con agentes infecciosos **(cuadro 104-2)**. El virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) se ha relacionado con la aparición del linfoma de Burkitt en África central y de los linfomas no Hodgkin de gran malignidad en pacientes inmunodeprimidos en países del hemisferio occidental. La mayor parte de los linfomas primarios en el sistema nervioso central (SNC) se ha observado con la infección por EBV. La infección por el EBV muestra un vínculo estrecho con la aparición de linfomas extraganglionares nasales de linfocitos T/NK en Asia y Sudamérica. El virus HTLV-1 infecta a los linfocitos T y lleva directamente al desarrollo del linfoma de linfocitos T adultos en un pequeño porcentaje de pacientes infectados, como los lactantes que ingieren leche de una madre infectada. La mediana de edad de pacientes con linfoma de linfocitos T adultos es de ~56 años; por tanto, el virus HTLV-1 posee un largo periodo de latencia desde el momento de la infección hasta la oncogénesis **(cap. 196)**. La infección por el VIH predispone a la aparición de linfomas no Hodgkin de linfocitos B muy malignos. El mecanismo de esta predisposición puede consistir en una sobrexpresión de la interleucina 6 por parte de los macrófagos infectados. La infección del estómago por la bacteria *Helicobacter pylori* favorece el desarrollo de linfomas MALT (*mucosa-associated*

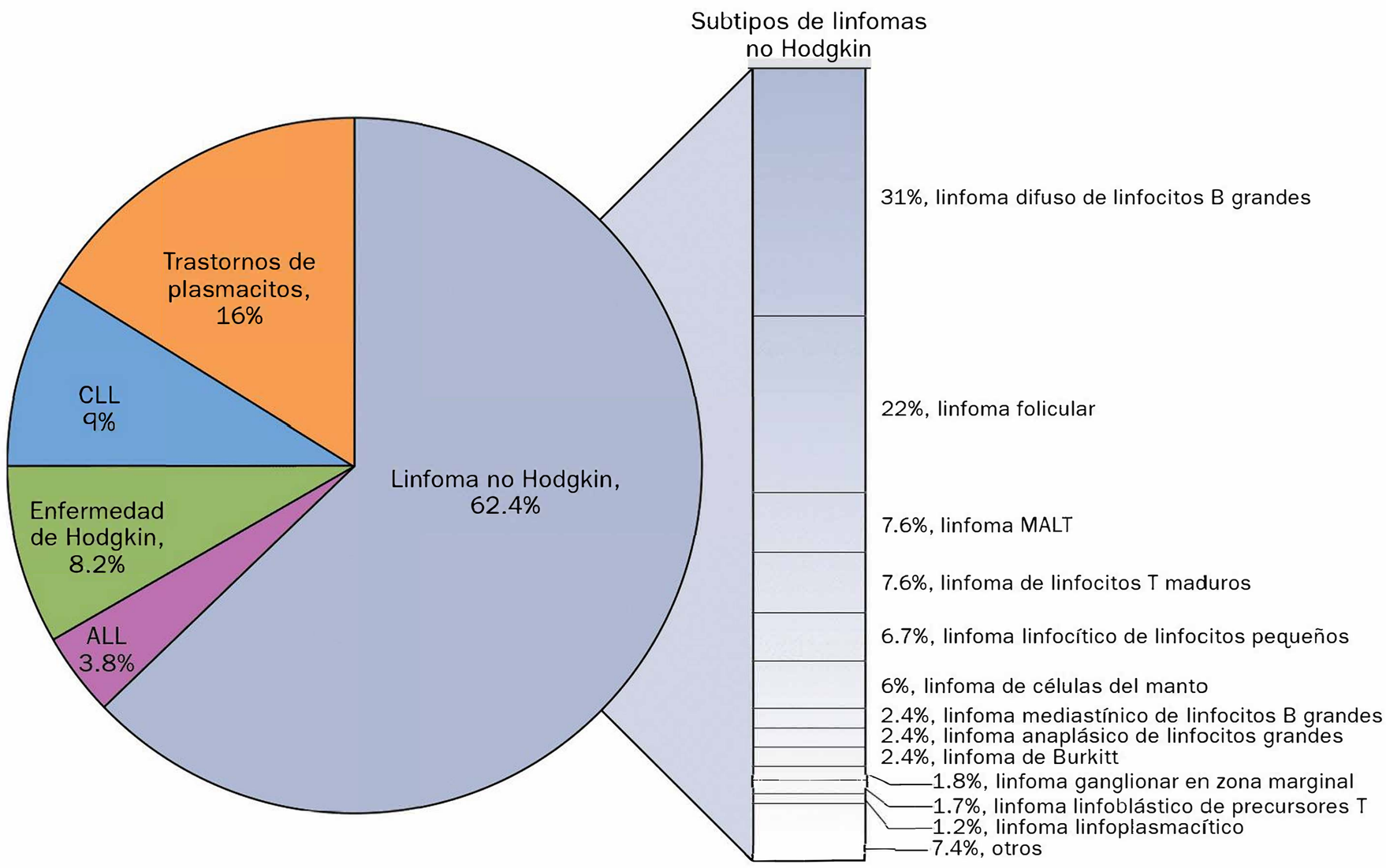


FIGURA 104-1 Frecuencia relativa de las neoplasias linfoides malignas. ALL, leucemia linfoide aguda; CLL, leucemia linfoide crónica; MALT, tejido linfoide relacionado con la mucosa.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 104-2 Agentes infecciosos vinculados con la aparición de neoplasias linfoides malignas

AGENTE INFECCIOSO	NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt Linfoma posterior a trasplante de órganos Linfoma difuso primario del SNC de linfocitos B grandes Linfoma de Hodgkin Linfoma extraganglionar de linfocitos T/NK de tipo nasal
HTLV-1	Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto
VIH	Linfoma difuso de linfocitos B grandes Linfoma de Burkitt
Virus de la hepatitis C	Linfoma linfoplasmacítico
Helicobacter pylori	Linfoma gástrico MALT
Virus del herpes humano 8	Linfoma con derrame primario Enfermedad de Castleman multicéntrica

SNC, sistema nervioso central; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T humanos; MALT, tejido linfoide relacionado con la mucosa; NK, linfocito citolítico natural.

lymphoid tissue, tejido linfoide relacionado con la mucosa) del estómago. Este nexo se basa en el hecho de que los pacientes tratados con antibióticos para erradicar *H. pylori* experimentan un retroceso del linfoma MALT. Para producir el linfoma, la bacteria no induce la transformación maligna de los linfocitos, sino que activa una reacción inmunitaria intensa contra esta bacteria y esa estimulación antigénica crónica es la que da origen a la neoplasia. Los linfomas MALT de la piel pueden surgir de infecciones de especies de *Borrelia* en Europa; los de los ojos de *Chlamydophila psittaci* y los del intestino delgado de *Campylobacter jejuni.* La infección del virus de la hepatitis crónica C se ha vinculado con la aparición y evolución del linfoma linfoplasmacítico y el linfoma de la zona marginal (MZL, *marginal zone lymhoma*) del bazo. El virus herpético humano 8 se vincula con linfomas con derrame primario en las personas infectadas por el VIH y con la enfermedad de Castleman multicéntrica, una linfadenopatía difusa acompañada de ciertos síntomas generales, como fiebre, malestar y pérdida de peso.

Además de los agentes infecciosos, hay otras enfermedades o contactos que pueden predisponer al desarrollo de los linfomas **(cuadro 104-3)**. Las enfermedades por inmunodeficiencia hereditaria y adquirida y también las autoinmunitarias se han relacionado con una mayor incidencia de linfoma. El vínculo entre la inmunodepresión y la inducción de NHL tiene gran peso porque, si es posible revertir la inmunodepresión, un porcentaje de dichos linfomas experimenta regresión espontánea. La incidencia de NHL aumenta casi 100 veces en personas sometidas a trasplante de órganos y que necesitan inmunodepresión crónica y alcanza su máximo en el primer año después del trasplante. Casi 30% de estas neoplasias surge en la forma de proliferación de linfocitos B policlonales que evolucionan hasta linfocitos B de clona cancerosa. Los NHL que aparecen en el contexto de la inmunodepresión o la inmunodeficiencia, incluida la infección por VIH, provienen a menudo de la afección por EBV. Desde el punto de vista histológico, el DLBCL se vincula más veces con enfermedades por inmunodepresión y autoinmunitarias, aunque puede identificarse casi la totalidad de las configuraciones histológicas, en particular linfomas MALT en el contexto de trastornos autoinmunitarios, como el síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto. Los raros trastornos linfoproliferativos por inmunodeficiencia hereditaria ligados al cromosoma X (Wiskott-Aldrich, Chédiak-Higashi, ataxia-telangiectasia y síndromes comunes variables por

CUADRO 104-3 Enfermedades o exposiciones que elevan el riesgo de aparición de linfomas malignos

Inmunodeficiencias hereditarias	Enfermedades autoinmunitarias
Síndrome de Klinefelter	Síndrome de Sjögren
Síndrome de Chédiak-Higashi	Esprúe celiaco
Síndrome de ataxia-telangiectasia	Artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Exposición a sustancias químicas o fármacos
Inmunodeficiencia común variable	Difenilhidantoinato
Inmunodeficiencias adquiridas	Dioxina, fenoxiherbicidas
Inmunodepresión yatrógena	Radiación
Infección por VIH-1	Quimioterapia y radioterapia anteriores
Hipogammaglobulinemia adquirida	

inmunodeficiencia) son complicados por su gran malignidad. La gran incidencia de linfomas en casos de inmunodepresión yatrógena, sida y enfermedades autoinmunitarias es un signo sólido de desregulación inmunitaria que contribuye a la patogenia de algunos linfomas. En familiares de primer grado con NHL, con linfomas de Hodgkin o leucemia linfocítica crónica (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), se ha observado un mayor riesgo de NHL. En estudios efectuados con grandes bases de datos, casi 9% de los pacientes con linfoma o CLL tuvo un familiar de primer grado con un trastorno linfoproliferativo.

INMUNOLOGÍA

Todas las células linfoides proceden de un mismo progenitor hematopoyético que produce las líneas celulares linfoide, mieloide, eritroide, monocítica y megacariocítica. A través de una activación ordenada y sucesiva de varios factores de transcripción, las células evolucionan en primer lugar hacia la línea linfoide y luego producen los linfocitos B y T.

Alrededor de 90% de todos los linfomas procede de los linfocitos B. Una célula se vuelve "comprometida" para desarrollarse y transformarse en linfocito B cuando expresa el factor PAX5 de transcripción de la línea maestra B, lo cual culmina al final en un programa de transcripción que da origen a la reconfiguración de sus genes inmunoglobulínicos, lo que abarca la recombinación cromosómica y la hipermutación somática para crear un gen inmunoglobulínico que es singular y particular de ese infocito B. En la **figura 104-2** se muestra la secuencia de las cambios celulares, incluidos los del fenotipo de la superficie celular, que caracterizan a la aparición de un linfocito B normal. Casi todos los linfomas de linfocitos B surgen después de la recombinación y la hipermutación somática del gen de inmunoglobulina, lo cual hace que haya cambio de clases y maduración de afinidad propios de la inmunoglobulina madura, respectivamente, lo cual sugiere que es precisamente la naturaleza proclive al error de tales fenómenos genéticos el factor que contribuye a la oncogénesis. Sin duda, la frecuencia de translocaciones cromosómicas que originan la activación de un oncogén o la activación de un gen oncosupresor en NHL de linfocitos B puede ser el resultado de dichos procesos normales que se tornan anormales (véase más adelante). Además, las funciones fundamentales de los factores de transcripción MYC y BCL6 y la proteína BCL2 antiapoptótica en el proceso de desarrollo de los linfocitos B explica por qué los genes que las codifican muestran casi siempre mutación en los linfomas de linfocitos B.

Una célula queda comprometida para diferenciarse en linfocitos T cuando se desplaza al timo y reordena los genes de los receptores de los antígenos propios del linfocito T (TCR, *T-cell receptor*). Para ello es necesaria la expresión del factor NOTCH-1 de transcripción reguladora maestra de linfocitos T. Tal y como se observa en los linfocitos B, el desarrollo de TCR maduro incluye la redisposición y la recombinación de los *loci* de TCR, fenómeno propenso al error y potencialmente oncógeno. La secuencia de sucesos que caracteriza al desarrollo de linfocitos B se ilustra en la **figura 104-3**.

Aunque las neoplasias linfoides conservan a menudo el fenotipo de superficie celular de los linfocitos en fases particulares de la diferenciación, esta información tiene efectos clínicos y pronósticos mínimos. La denominada fase de diferenciación de un linfoma maligno no predice su evolución natural. Sin embargo, la huella antigénica, o inmunofenotipo de la célula, es útil para el diagnóstico y permite identificar los subtipos NHL específicos. Se la identifica por citometría de flujo con el uso de una suspensión unicelular de sangre, médula ósea, líquidos corporales o tejido disgregado y para ello utiliza anticuerpos marcados con fluorescencia contra dichos antígenos, o por tinción inmunohistoquímica de cortes de tejido en parafina, con anticuerpos ligados a enzimas contra tales antígenos, y después una reacción colorimétrica.

Como se ha mencionado ya, los cánceres de células linfoides se acompañan de anormalidades genéticas recurrentes que incluyen las translocaciones cromosómicas y las mutaciones genéticas que en parte pueden ser resultado del desarrollo aberrante de inmunoglobulinas o TCR. Aunque no se han identificado anomalías genéticas específicas para todos los subtipos de neoplasias linfoides, se presupone que existen. Los linfocitos B son aún más susceptibles a mostrar mutaciones durante su maduración en centros germinativos; la generación de anticuerpos con mayor afinidad obliga a la introducción de mutaciones en los genes de regiones variables en los centros mencionados. Cuando se produce lo anterior, también pueden experimentar mutaciones otros genes no inmunoglobulínicos como *bcl-6.* En forma similar, muchos linfomas contienen translocaciones cromosómicas "equilibradas" en las que participan los genes de receptores de antígenos; genes de inmunoglobulina en los cromosomas 2, 14 y 22 en los linfocitos B; y genes del receptor antigénico de linfocitos T en los cromosomas 7 y 14 de los linfocitos T. El reordenamiento de los segmentos cromosómicos que

Biblioteca Médica Virtual

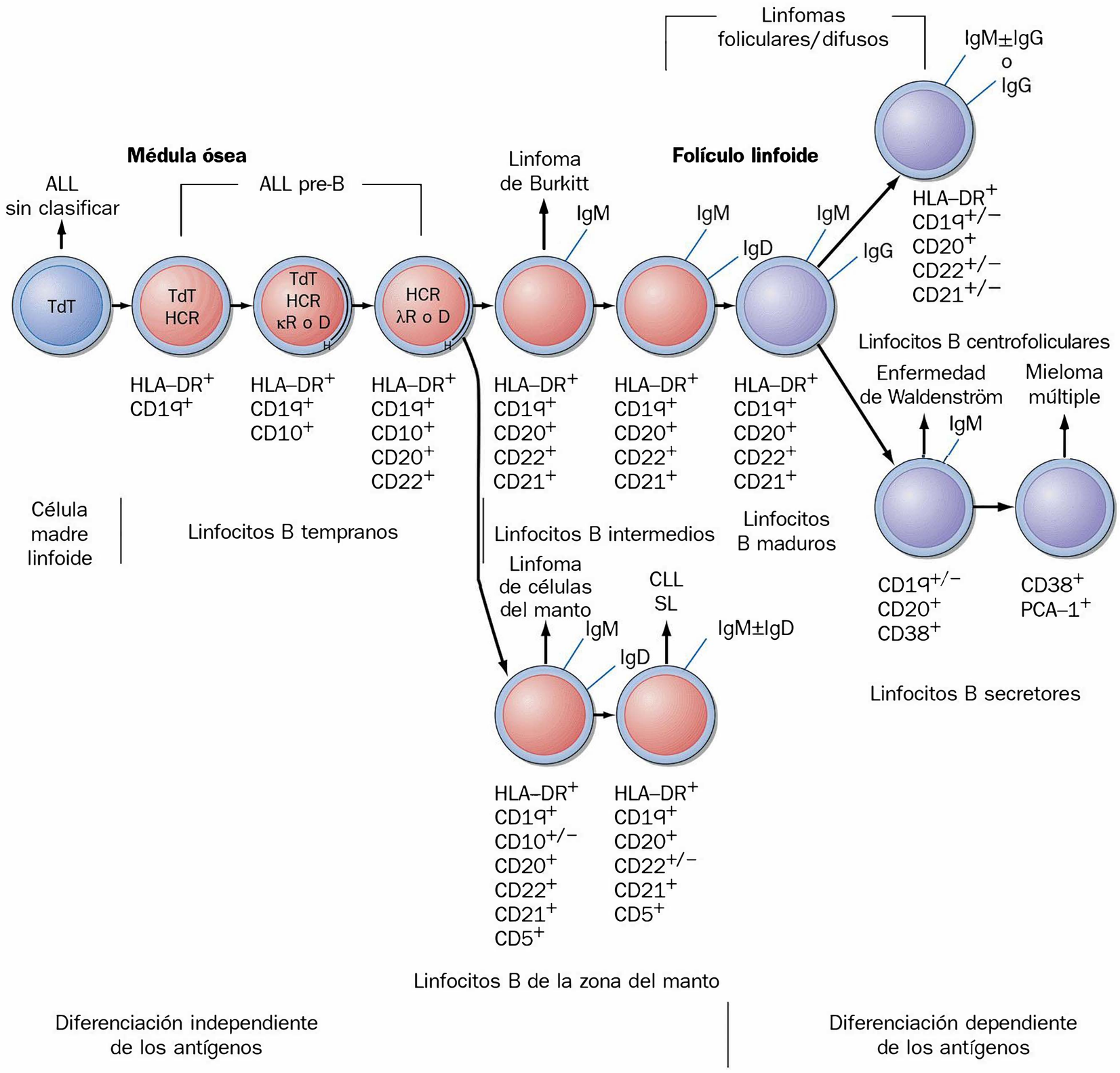


FIGURA 104-2 Pasos de la diferenciación de los linfocitos B normales y su relación con los linfomas de linfocitos B. Los marcadores celulares que se utilizan para distinguir los estadios del desarrollo son HLA-DR, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD5 y CD38. La transferasa terminal (TdT) es una enzima celular. El reordenamiento del gen de las cadenas pesadas (HCR, *heavy chain gene rearrangement*) y el reordenamiento o la deleción de las cadenas ligeras (κR o D, λR o D) de las inmunoglobulinas se producen en las primeras fases del desarrollo de los linfocitos B. Se muestra el estadio normal aproximado de diferenciación que se relaciona con un determinado linfoma. ALL, leucemia linfoide aguda; CLL, leucemia linfoide crónica; SL, linfoma linfocítico microcítico.

permite la aparición de receptores maduros de los antígenos debe crear un sitio vulnerable a la recombinación anómala. Ejemplos de este tipo de fenómeno incluyen la translocación (8;14)(q24;q32) en BL, en la que intervienen el protooncogén *MYC* y el gen IgH; la translocación (14;18)(q32;q32) en FL, en la que participan el protooncogén *BCL2* y el gen *IgH*; y la translocación (11;14) (q13;q32) en el linfoma de células del manto (MCL) en la que intervienen la ciclina de D1 de codificación génica (*CCDN1)* y el gen *IgH*. Con frecuencia menor, las translocaciones cromosómicas producen genes de fusión que codifican proteínas quiméricas oncógenas. Ejemplos de ellas son la translocación (2;5)(p23;q35) en la que actúan los genes *ALK* y *NPMI* en el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*) y la translocación t(11;18)(q21;q21) que incluye a los genes *API2* y *MLT* y el linfoma MALT. En el **cuadro 104-4** se muestran las translocaciones y los oncogenes relacionados que mejor se han demostrado en varias clases de neoplasias linfoides malignas.

El perfil génico obtenido con el empleo de tecnología de configuraciones permite la valoración simultánea de la expresión de millares de genes. Esta técnica ofrece la posibilidad de identificar nuevos genes de importancia patológica en los linfomas, la detección de perfiles de expresión génica con importancia diagnóstica o pronóstica y la definición de nuevos objetivos terapéuticos. La identificación de perfiles de expresión génica es una tarea difícil y obliga a usar técnicas matemáticas complejas. Los buenos resultados iniciales con esta tecnología contra linfomas incluyen la identificación de subtipos no reconocidos con anterioridad de DLBCL cuyos perfiles de expresión génica se asemejan a los de las células foliculares o de centro germinativo B (GCB) o linfocitos B activados de sangre periférica (ABC). Los individuos con un linfoma que tiene un perfil de linfocitos B de expresión génica propia de centro germinativo tienen un pronóstico mucho mejor que aquellos cuyo linfoma sigue un perfil similar al observado en los linfocitos B activados de sangre periférica. Este pronóstico mejor no depende de otros factores del pronóstico identificados. Se ha obtenido información similar en el caso del FL y el de células del manto. El objetivo aún no alcanzado es todavía el de obtener información con estas técnicas en un tiempo clínicamente útil.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Cualquiera que sea el tipo de neoplasia linfoide maligna, el estudio que debe iniciarse en el paciente comprende una anamnesis detallada y una exploración física minuciosa. Esto ayuda a confirmar el diagnóstico, identificar las manifestaciones de la enfermedad que exigen atención y seleccionar los estudios complementarios que caracterizan mejor al estado del paciente y a continuación elegir el tratamiento idóneo. No se insistirá lo suficiente en la importancia de una anamnesis y una exploración cuidadosas. Los datos que se obtienen con ellas ayudan a reconsiderar el diagnóstico, reconocer indicios de la causa, precisar el estadio de la enfermedad y lograr una compenetración entre el médico y el paciente que ayude a elaborar e instituir un plan terapéutico.

La duración de los síntomas y el ritmo de la evolución sintomática son elementos importantes para diferenciar a los linfomas muy malignos de otros menos activos, así como la presencia o ausencia de síntomas de categoría "B", como fiebre, sudoración nocturna o adelgazamiento inexplicable. Es preciso interrogar a los pacientes en busca de síntomas de localización que orienten hacia la mutación linfomatosa de sitios específicos, como el tórax, el abdomen o el SNC. También hay que revisar e identificar entidades coexistentes que podrían influir en el tratamiento o la vigilancia de la terapéutica, entre ellas el antecedente

Biblioteca Médica Virtual

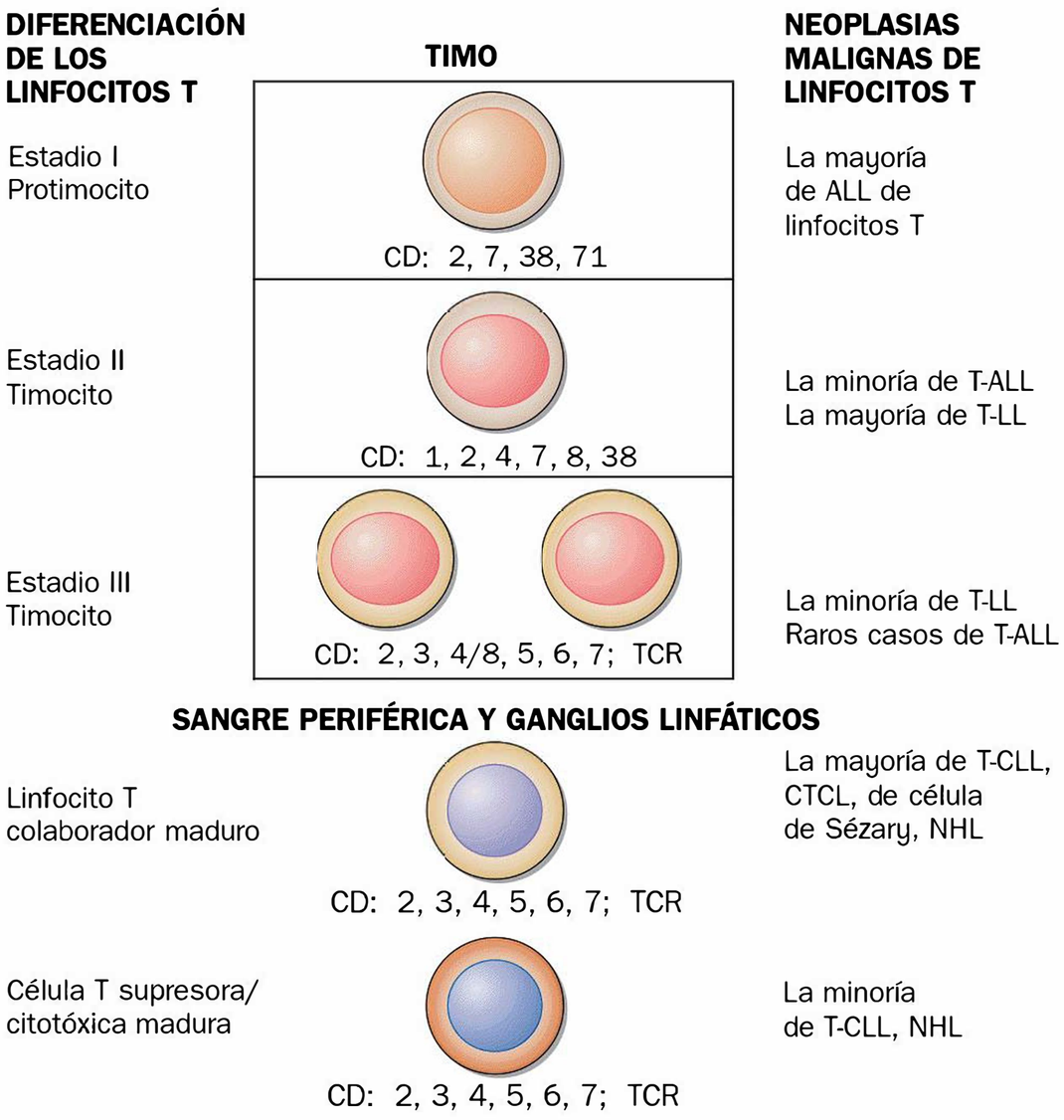


FIGURA 104-3 Pasos de la diferenciación de los linfocitos T normales y su relación con los linfomas de linfocitos T. Los marcadores celulares que se utilizan para distinguir los estadios del desarrollo son CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD38 y CD71. Los receptores de antígenos de los linfocitos T (TCR, *T-cell antigen receptors*) se reordenan en el timo y los linfocitos T maduros emigran a los ganglios y a la sangre periférica. ALL, leucemia linfoide aguda; T-ALL, ALL de linfocitos T; T-LL, linfoma linfoblástico de linfocitos T; T-CLL, leucemia linfoide crónica de linfocitos T; CTCL, linfoma cutáneo de linfocitos T; NHL, linfoma no Hodgkin.

CUADRO 104-4 Características genéticas de los linfomas de linfocitos B y T

SIGNO GENÉTICO	GENES	LINFOMA
t(8;14) **t(2;8)** **t(8;22)**	*MYC/IgH* *MYC/Igκ* *MYC/Igλ*	Linfoma de Burkitt
t(11;14)	*BCL1 (CCND1)/IgH*	Linfoma de células del manto; mieloma múltiple
t(14;18) **t(3;14)**	*BCL2/IgH* *BCL6/IgH*	Linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL)
t(11;18) **t(1;14)** **t(14;18)** **t(3;14)**	*API2/MALT1* *BCL10/IgH* *MALT1/IgH* *FOXP1/IgH*	Linfoma MALT
Trisomía 3 **Deleción en 7q21**	*Se desconoce* *CDK6*	Linfoma de la zona marginal del bazo
t(9;14) **deleción en 6q21**	*PAX5/IgH* *Se desconoce*	Linfoma linfoplasmacítico
inv(14) **t(14;14)**	*TCRa/TCL1*	Linfoma de linfocitos T periféricos no especificado de otro modo; T-PLL
t(2;5) **t(1;2)** **t(2;3)** **t(2;17)** **inv(2)**	*NPM1/ALK* *TPM3/ALK* *TFG/ALK* *CTLC/ALK* *ATIC/ALK*	Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL)
Trisomía 3 **Trisomía 5**	*Se desconoce* *Se desconoce*	Linfoma angioinmunoblástico de células T
Isocromosoma 7q	*Se desconoce*	Linfoma hepatoesplénico de células T

MALT, tejido linfoide relacionado con la mucosa.

de diabetes o insuficiencia congestiva cardiaca. En la exploración física es necesario conceder gran atención a todos los sitios periféricos accesibles de ganglios linfáticos, el tamaño del hígado y el bazo, el anillo de Waldeyer, un posible derrame pleural o pericárdico o ascitis abdominal, además de palpar una masa abdominal, testicular o mamaria o afectación de la piel; todos estos hallazgos pueden influir en la valoración y el tratamiento de la enfermedad.

Los estudios de laboratorio deben incluir una biometría hemática completa, química sanguínea, estudios de función hepática y electroforesis de proteínas séricas para documentar paraproteínas monoclonales circulantes. Otros de los factores pronósticos independientes que son importantes en caso de NHL son el valor sérico de β_2-microglobulina y deshidrogenasa de lactato sérica (LDH). Para la estadificación de algunas enfermedades se puede recurrir a una biopsia de médula ósea; los resultados de otros estudios de laboratorio y estadificación también justifican algunas veces un estudio de la médula ósea. Puede estar indicada la punción lumbar en busca de información linfomatosa ante signos o síntomas neurológicos de interés o enfermedades que tienen gran riesgo de afectación del SNC. Estas últimas pueden incluir entidades que afecten los senos paranasales, testículos, mamas, riñones, suprarrenales y espacio epidural y también cuadros histológicos de gran malignidad como BL. El VIH y la infección por hepatitis B y C son factores de riesgo para la aparición de NHL y el tratamiento de algunos casos de este último tipo de linfoma puede reactivar la hepatitis B, una complicación que puede poner en peligro la vida, razón por la cual hay que buscar tales virus en todo paciente con diagnóstico nuevo de NHL.

El aspecto histológico del linfoma y el cuadro clínico inicial establecen los estudios de imagen que deben solicitarse. Para la estadificación y valoración de la linfadenopatía en linfomas de escasa malignidad se necesitan CT de tórax, abdomen y pelvis, en tanto que en el caso de linfomas muy malignos, incluidos BL, DLBCL, linfoma plasmablástico y NHL maligno de linfocitos T, son útiles los estudios como la CT por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) con el uso de ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG PET). Los estudios anteriores son muy sensibles para identificar sitios ganglionares y extraganglionares afectados por NHL. La intensidad de la avidez de FDG, o SUV, guarda relación con la agresividad histológica y puede ser útil ante sospecha de transformación de un linfoma indolente en otro agresivo difuso. La PET también puede diferenciar entre la enfermedad tratada y la activa al final del tratamiento en pacientes con masas residuales, identificadas con CT. Las recomendaciones por consenso para la detección con PET se publicaron como resultado del *International Harmonization Project* y señalan que debe usarse PET sólo en casos de DLBCL y linfoma de Hodgkin, que la detección durante el tratamiento sólo se indica como parte de investigaciones clínicas, y que la detección con PET al finalizar el tratamiento no debe solicitarse antes de tres semanas, aunque de preferencia 6-8 semanas después de la quimioterapia y 8-12 semanas luego de la radiación y la quimiorradioterapia. No hay pruebas de que en la vigilancia a largo plazo deba incluirse la detección con PET. Sin embargo, en fecha más reciente, los resultados de PET al finalizar el tratamiento de FL se vincularon con el pronóstico, es decir, los pacientes con enfermedad residual de PET con avidez al finalizar el tratamiento tuvieron un peor pronóstico que los que mostraron negatividad en PET, y por tanto podría utilizarse ese recurso con esa finalidad diagnóstica. Por último, las imágenes por resonancia magnética (MRI) son útiles para detectar afectación de huesos, médula ósea y SNC en el cerebro y la médula espinal. La valoración para estadificación se describe en el **cuadro 104-5**.

El sistema de Ann Arbor elaborado en 1971 en relación con HL se adaptó para la estadificación del NHL **(cuadro 104-6)**. Este sistema se orienta más bien al número de sitios con tumores (ganglionares y extraganglionares), el sitio y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos o B. El cuadro 104-6 resume los elementos y características esenciales del sistema.

Este sistema basado en aspectos anatómicos es menos útil en casos de NHL que se disemina en forma amplia, no de modo gradual y ordenado. La mayoría de los pacientes de NHL para el momento del diagnóstico tiene ya la enfermedad en etapa avanzada. Además de la afección en etapa incipiente limitada a un campo de radiación, en la que constituye una opción la aplicación local de esta técnica, todas las demás formas de la neoplasia se tratan de igual manera, cualquiera que sea su estadio. Los parámetros histológicos y clínicos en el cuadro inicial son más importantes que la estadificación en relación con el pronóstico. El *International Prognostic Index* (IPI) es quizá el mejor instrumento

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 104-5 Valoración para la estadificación de los linfomas no Hodgkin

Exploración física
Confirmación de los síntomas B
Estudios de laboratorio
Biometría hemática completa
Pruebas de función hepática
Ácido úrico
Calcio
Electroforesis de las proteínas séricas
β_2-microglobulina sérica
Radiografía de tórax
CT de abdomen, pelvis y, por lo general, del tórax
Biopsia de médula ósea
Punción lumbar en los linfomas linfoblásticos, de Burkitt y difuso de linfocitos B grandes cuando la biopsia de médula ósea es positiva
Gammagrafía con galio (SPECT) o PET en el linfoma de linfocitos grandes

CT, tomografía computarizada; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único.

para anticipar los resultados **(cuadro 104-7)**. Dicho índice se elaboró con base en el análisis de más de 2 000 pacientes con NHL de gran malignidad tratados con un régimen a base de antraciclinas. Se identificaron como factores del pronóstico independientes respecto de la supervivencia global (OS, *overall survival*) la edad (≤60 años frente a >60); valor sérico de LDH (≤normal frente a >normal); estado funcional (0 o 1 frente a 2-4); estadio (I-II contra III-IV) y afectación extraganglionar (≤1 sitio frente a >1 sitio). Cada factor de riesgo se califica con un punto y después se realiza la suma de tal modo que se definen cuatro grupos de riesgo: riesgo bajo (0 o 1); bajo-intermedio (2); alto-intermedio (3), y alto (4-5). Las cifras a cinco años de OS para pacientes con calificaciones de 0 a 1, 2, 3 y 4-5 fueron de 73, 51, 43 y 26%, respectivamente. El IPI ajustado a edades separa a los pacientes ≤60 de los que tienen >60. En el caso de IPI ajustado a la edad fueron importantes tan sólo la estadificación, la LDH y el estado funcional. Pacientes más jóvenes con factores de riesgo de 0, 1, 2 o 3 tuvieron cifras de supervivencia a cinco años de 83, 69, 46 y 32%, en comparación con 56, 44, 37 y 21% para pacientes de mayor edad y ancianos. Cuando se efectuaron cálculos en la introducción y beneficios clínicos del rituximab, la supervivencia a cuatro años sin evolución de la enfermedad fue de 94, 80 y 53% para factores de riesgo 0 y 1, 2 o 3 o más, respectivamente.

El índice pronóstico del linfoma folicular (FLIPI, *follicular lymphoma prognostic index*) es un modelo similar de predicción de FL, obtenido del análisis de más de 4 000 pacientes. Se identificaron como variables independientes del pronóstico la edad >60 años, enfermedad en estadios III/IV, presencia >4 ganglios afectados, mayor concentración sérica de LDH y cifra de hemoglobina <12 g/100 mL, y la suma de cada variable identificó a tres grupos de riesgo. La mediana de supervivencia a 10 años para pacientes con 0 a 1 (riesgo bajo), 2 (riesgo intermedio) o 3 o más (alto riesgo) de dichos factores adversos fueron 71, 51 y 36%, respectivamente. También se han elaborado para MCL y linfoma de linfocitos T periféricos IPI específicos de enfermedades que son similares. Dichos índices pronósticos toman en consideración el índice de proliferación y marcadores de superficie celular, respectivamente.

Por último, como se ha indicado ya, el perfil de la expresión génica permitió identificar al DLBCL con pronósticos diferenciales: GCB y ABC, en las cuales el DLBCL similar a GCB se acompañó de un OS significativamente mejor. También se ha elaborado un algoritmo inmunohistoquímico más accesible, basado en la presencia o la ausencia de CD10, BCL6 y MUM1 que guarda estrecha relación con los perfiles de expresión génica y permite diferenciar la mayor parte de los casos de GCB de DLBCL similar a no GCB. Los perfiles anteriores tienen importancia pronóstica, pero hasta hoy no han modificado las recomendaciones terapéuticas para el tratamiento primario de DLBCL. Los estudios clínicos actuales estratifican el subtipo DLBCL y al parecer fármacos similares al ibrutinib, inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK, *Bruton's tyrosine kinase*) y la lenalidomida presentan la mayor actividad contra DLBCL no GCB en recidivas. Con ellos se pueden diferenciar los subtipos anteriores para el tratamiento futuro.

CUADRO 104-7 *International Prognostic Index* (IPI) para el linfoma no Hodgkin

Cinco factores de riesgo clínico:	
≥60 años	
Incremento de los valores de lactato deshidrogenasa en suero	
Estado general ≥2 puntos (ECOG) o ≤70 (Karnofsky)	
Estadio III o IV de la clasificación de Ann Arbor	
Más de un sitio de afectación extraganglionar	
Para el linfoma difuso de linfocitos B grandes:	
0, 1 factor = riesgo reducido:	35% de casos; supervivencia a 5 años, 73%
2 factores = riesgo reducido-intermedio:	27% de casos; supervivencia a 5 años, 51%
3 factores = riesgo alto-intermedio:	22% de casos; supervivencia a 5 años, 43%
4, 5 factores = riesgo alto:	16% de casos; supervivencia a 5 años, 26%
Para el linfoma difuso de linfocitos B grandes tratado con R-CHOP:	
0 factores = muy bueno:	10% de casos; supervivencia a 4 años, 94%
1, 2 factores = bueno:	45% de casos; supervivencia a 4 años, 80%
3, 4, 5 factores = malo:	45% de casos; supervivencia a 4 años, 53%

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona.

CUADRO 104-6 Estadificación del linfoma según la clasificación de Ann Arbor*

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Afectación de una sola región ganglionar linfática (I) o un solo sitio extraganglionar (IE)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares o estructuras linfáticas en el mismo lado del diafragma solo (II) o con afectación de tejido u órgano limitados contiguos y extralinfáticos (IIE)
III	Afectación de regiones ganglionares linfáticas en ambos lados del diafragma (III), que puede incluir el bazo (IIIS) u órganos o tejidos limitados contiguos extralinfáticos (IIIE) o con ambas características (IIIES)
IV	Focos difusos o diseminados de afectación de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin afectación linfática

* Todos los estadios se subdividen de acuerdo con la ausencia (A) o la presencia (B) de síntomas sistémicos de tipo B que incluyen fiebre, sudoraciones nocturnas o adelgazamiento (>10% del peso corporal en un lapso de seis meses anteriores al diagnóstico).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE NHL ESPECÍFICOS

NEOPLASIAS DE LINFOCITOS B MADUROS

Los NHL de linfocitos B se pueden definir en dos grandes grupos amplios: los que tienen una evolución agresiva, que obliga a un tratamiento inmediato o urgente a base de regímenes quimioterapéuticos por combinación y que pueden lograr la curación, y los casos de naturaleza menos activa en los que caben la observación y el tratamiento sólo cuando causan síntomas o signos de deterioro de función de órganos, que reaccionan muy bien al tratamiento, pero que al final no son curables en la mayor parte de los casos. Entre las enfermedades de gran malignidad, las más comunes son NHL y DLBCL y las de proliferación más rápida son NHL y BL. El FL ocupa el segundo lugar en frecuencia en los NHL y es el NHL más indolente. Otros NHL indolentes comprenden el MZL, el linfoma linfoplasmacítico (LPL) y la tricoleucemia. El MCL es un linfoma de grado intermedio que comparte algunas características con linfomas agresivos (que necesitan con gran urgencia tratamiento y regímenes intensivos de combinaciones recientes de quimioterapéuticos), pero a semejanza de los linfomas de menor malignidad no es fácil curarlo con tratamientos basados en dosis comunes.

Linfoma de Burkitt El linfoma o leucemia de Burkitt es una enfermedad infrecuente de adultos en Estados Unidos, donde representa <1% de los linfomas no Hodgkin, pero constituye cerca del 30% de los linfomas no Hodgkin en los niños. Es una de las neoplasias de proliferación más rápida y su tiempo de duplicación es <24 h. En términos generales es un tumor que afecta a niños y tiene tres cuadros iniciales importantes. La forma endémica (africana) asume la imagen de un tumor en el maxilar inferior o huesos de la cara que se propaga a sitios extraganglionares que incluyen

Biblioteca Médica Virtual

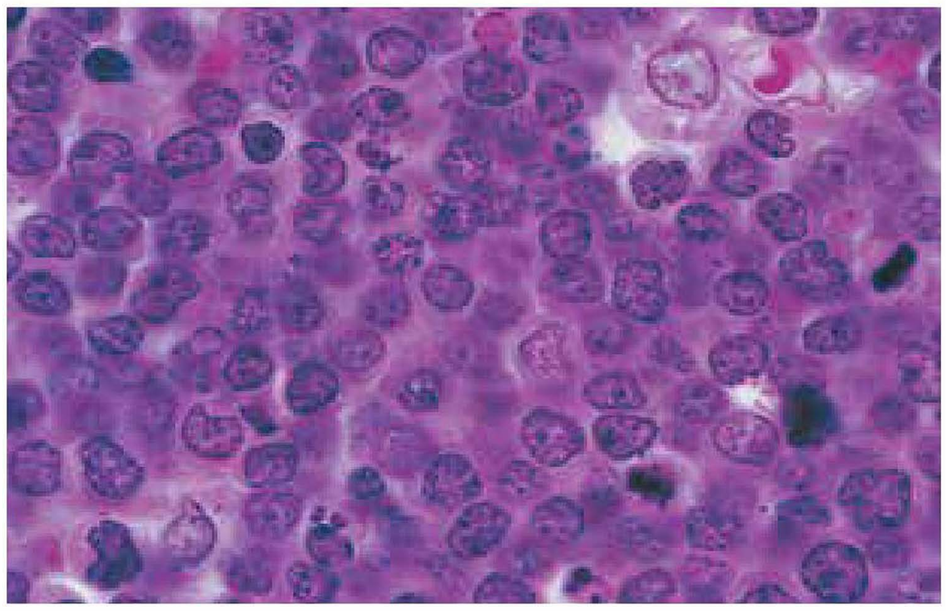


FIGURA 104-4 Linfoma de Burkitt. Las células neoplásicas son linfocitos B homogéneos de tamaño medio, con figuras mitóticas frecuentes, correlación morfológica de una fracción de proliferación grande. Los macrófagos reactivos están dispersados en el tumor y su citoplasma pálido contra un fondo de células tumorales azules confiere al tumor el aspecto del "cielo estrellado".

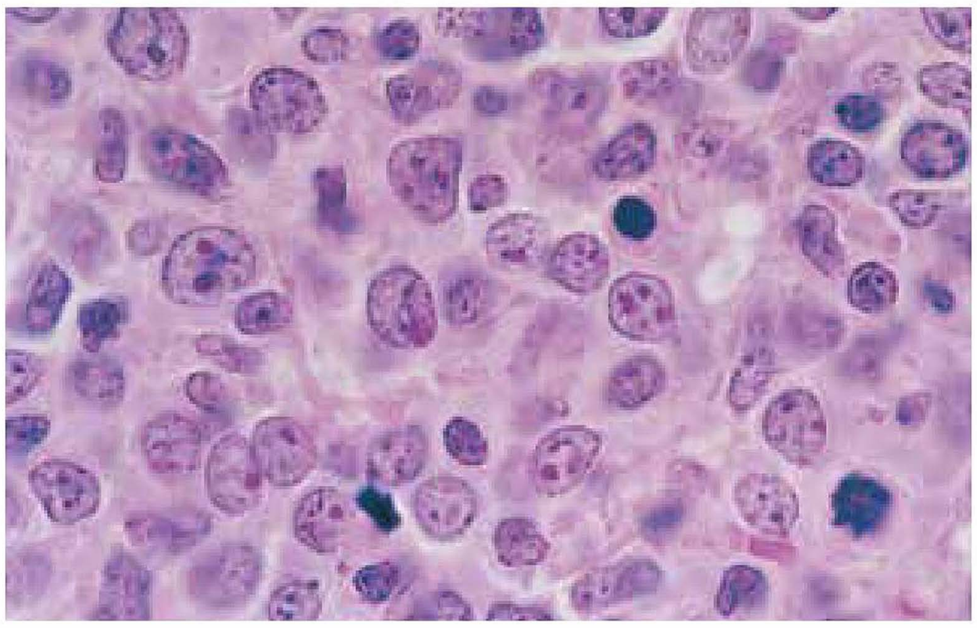


FIGURA 104-5 Linfoma difuso de linfocitos B grandes. Las células neoplásicas son heterogéneas, pero con predominio de células grandes, con cromatina vesicular y nucléolos prominentes.

ovarios, testículos, riñones, mamas y sobre todo la médula ósea y las meninges. La forma no endémica tiene un cuadro inicial de tipo abdominal que incluye enfermedad masiva, ascitis y afectación de riñones, testículos u ovarios o ambos y, a semejanza de la forma endémica, también se propaga a la médula ósea y al SNC. Los casos por inmunodeficiencia muy a menudo afectan a los ganglios linfáticos y el cuadro inicial puede ser de leucemia aguda. El BL tiene un predominio por el género masculino y se observa típicamente en personas <35 años de vida. La biopsia revela una infiltración monótona de células de tamaño mediano con núcleos redondos, múltiples nucléolos y citoplasma basófilo con vacuolas. El índice de proliferación se acerca al 100% y los macrófagos corporales teñibles producen la típica imagen de "cielo estrellado" propia de este tumor **(fig. 104-4)**. En las células tumorales se identifican (positividad) los antígenos CD19, CD20 e inmunoglobulinas de superficie propios de linfocitos B. También se reconoce positividad uniforme respecto de CD10 y BCL6 pero ausencia o negatividad a BCL2. Los BL endémicos muestran positividad al virus de Epstein-Barr, en tanto que la mayor parte del BL no endémico revela la presencia de dicho virus. El BL se acompaña de translocación que abarca MYC en el cromosoma 8q24 en >95% de los casos. Los acompañantes más comunes son los cromosomas 14, 2 o 22, reordenamientos que dan origen a fusiones de MYC con los genes de cadenas ligeras IgH (80%), κ (15%) o λ (5%), respectivamente.

El BL posee una quimiosensibilidad extrema, pero es indispensable instituir tratamiento inmediato por el rápido tiempo de duplicación de la neoplasia y el alto índice de morbilidad que tiene. Se conocen varios regímenes intensivos eficaces quimioterápicos en combinación, todos los cuales incorporan dosis grandes de ciclofosfamida. Son indispensables las medidas profilácticas para proteger al SNC. Cabe esperar curación en 70-80% de los pacientes tratados de manera expedita y correcta. En términos generales, las medidas de salvamento han sido ineficaces en pacientes cuya enfermedad progresa después de las medidas actuales, lo cual destaca la importancia del tratamiento inicial y la referencia a un centro oncológico terciario que cuente con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes El linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) es el subtipo histológico más frecuente de linfoma no Hodgkin y representa cerca del 33% de los casos. Al principio se pensó que esta neoplasia era "una sola enfermedad", pero se acepta ahora que es un conjunto heterogéneo de múltiples entidades. Es un poco más frecuente en caucásicos y varones y la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 64 años. El riesgo relativo de DLBCL alcanza el máximo en personas con familiares de primer grado afectados (razón de riesgo, 3.5 veces), pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida, otros que reciben inmunodepresores y enfermos con padecimientos autoinmunitarios que también tienen un mayor riesgo de presentar DLBCL, a menudo vinculado con EBV. El cuadro inicial en la mayor parte de los pacientes es avanzado en su estadio y tan sólo 30-40% de los pacientes se halla en estadio I o II al recibir atención primera; casi 40% de los pacientes muestra síntomas "B" y 50% de los enfermos una mayor concentración de LDH. Hasta 40% de los enfermos sufre afectación de sitios extraganglionares que incluyen médula ósea, SNC, tubo digestivo, tiroides, hígado y piel. Los pacientes con afectación extensa de médula ósea o de testículos, mamas, riñones, suprarrenales, senos paranasales o espacio epidural están expuestos a un mayor riesgo de diseminación al SNC.

La neoplasia consiste en una masa de linfocitos atípicos grandes con un elevado índice de proliferación **(fig. 104-5)**. Dichas células expresan típicamente los antígenos CD19, CD20 y CD79a de linfocitos B. La expresión de CD10 y BCL6 es consistente con el origen del tumor en centros germinativos (GCB), en tanto que la expresión de MUM1 corresponde al subtipo de linfocito B activado o no GC (ABC). BCL2 se hiperexpresa en 25-80% de los casos de DLBCL, en tanto que BCL6 muestra positividad en más de 66% de los casos, como consecuencia de translocaciones, ganancias de número de copias o mutaciones de promotor. MYC se reconfigura en 10% de los casos de DLBCL y casi 20% de los casos con reconfiguración de MYC también tiene reordenamientos en BCL2 o BCL6, una combinación conocida como linfoma de doble mutación. Este último tipo de linfomas posee un pronóstico extraordinariamente pobre y una mediana de OS de tan sólo 12-18 meses. Se han descrito amplificación, hiperexpresión de MYC independiente de reordenamiento o amplificación, o ambas formas, y también implica un mal pronóstico aunque menos grave.

La quimioterapia combinada permite una posible curación del DLBCL, cualquiera que sea el estadio de la enfermedad. La adición del rituximab, anticuerpo contra CD20, al régimen de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) mejoró la supervivencia más que el esquema CHOP solo y constituye la quimioterapia regular de primera línea contra la enfermedad. En el caso de pacientes con enfermedad incipiente localizada a un campo de radiación, las opciones terapéuticas incluyen un ciclo completo de quimioterapia con el esquema R-CHOP cada tres semanas en un total de 6 ciclos o quimioterapia abreviada de 3-4 ciclos seguida de radioterapia del campo afectado. En el caso de DLBCL en fase avanzada, el tratamiento incluye un ciclo completo de quimioterapia. En promedio, cabe esperar que 60-65% de los pacientes con DLBCL remita con tal esquema y la posibilidad de curación se anticipa por factores como el IPI, el perfil de expresión génica de la célula de origen, la citogenética de MYC y su expresión o los tres factores. Algunos estudios han investigado regímenes de otro tipo que contienen antraciclina como quimioterápico, trasplante autólogo de células madre en la fase de consolidación en la primera remisión o ambas modalidades terapéuticas en el caso de enfermedad de riesgo mayor sin mejoría con el esquema R-CHOP solo. El esquema R-EPOCH de dosis ajustada (rituximab, etopósido/vincristina/adriamicina en venoclisis, ciclofosfamida y prednisona) es una de estas formas. El régimen anterior no es mejor que R-CHOP contra el DLBCL en términos generales, pero suele utilizarse para tratar el linfoma primario mediastínico de linfocitos B grandes y DLBCL de doble mutación con base en resultados de estudios de fase 2 y retrospectivos, respectivamente. Debe considerarse en pacientes expuestos a un gran riesgo de diseminación al sistema nervioso central su protección con quimioterápicos intratecales o rescate con altas dosis sistémicas de metotrexato y leucovorina. El esquema anterior incluye a los individuos con afectación testicular o mamaria primaria, así como personas que tienen varios factores de riesgo de IPI y compromiso difuso de la médula ósea, riñones o suprarrenales. Es menos clara la utilidad de la profilaxis del SNC en enfermedades que abarcan los senos paranasales o el espacio epidural, pero no debe soslayarse.

Alrededor de 33% de los pacientes tiene enfermedad resistente primaria o recidiva después de recibir quimioterápicos como elementos de primera línea. Aun así es posible curar a estos pacientes con regímenes quimioterápicos de salvamento seguidos de trasplantes autólogos de células madre. Sin embargo, las personas con un estado funcional malo o edad avanzada que no son elegibles para tal esquema reciben con frecuen-

Biblioteca Médica Virtual

cia tratamiento con fines paliativos. Puede ser útil en forma transitoria la radiación en áreas sintomáticas. Los quimioterápicos con un esquema menos intensivo, como gemcitabina, citarabina o bendamustina, pueden ser útiles para controlar la enfermedad y los síntomas pero por un lapso limitado. Es importante referir a estos pacientes para investigaciones clínicas siempre que sea posible. En personas en quienes pueden aplicarse medidas más intensivas, el tratamiento incluye combinaciones farmacológicas para identificar a aquellos con una variante quimiosensible del trastorno. Los enfermos con esta forma de la enfermedad tienen una mayor posibilidad de beneficiarse de los quimioterapéuticos en dosis altas y trasplante autólogo de células madre, lo cual mejora la duración de la respuesta y la supervivencia comparado con la quimioterapia de salvamento sola y permite lograr un intervalo de supervivencia a largo plazo sin enfermedad en 40-50% de los enfermos. En personas con enfermedad resistente a los quimioterapéuticos hay que considerar investigaciones clínicas o medidas paliativas o estudios en humanos para obtener una respuesta suficiente y practicar el alotrasplante de células madre. Algunos compuestos nuevos son promisorios en pacientes con DLBCL recidivante e incluyen ibrutinib, en particular el subtipo de células ABC de origen, lenalidomida y everolimús.

Una forma de inmunoterapia en investigación para tratar cánceres que mostraron de modo inicial buenos resultados en casos de CLL y leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B son los linfocitos T con receptor antigénico quimérico (células CAR-T, *chimeric antigen receptor T cells*). La conducta anterior utiliza los linfocitos T obtenidos en un paciente modificados por medios genéticos para expresar a un receptor que se une a un antígeno de superficie expresado en las propias células tumorales del enfermo. En el caso de cánceres de linfocitos B, el sitio de acción al que se dirige con mayor regularidad es el antígeno CD19. Después de la venoclisis, las células CAR-T autólogas se alojan en sitios de la enfermedad y también persisten algún tiempo. La modalidad CAR consiste en un dominio de reconocimiento de antígeno extracelular (casi siempre un fragmento monocatenario variable de Fv obtenido de un anticuerpo monoclonal) ligado a través de un dominio transmembranal a otro dominio de señal intracelular (por lo regular el endodominio CD3ζ) con lo cual se logra reorientar la especificidad de los linfocitos T hacia células que tienen el antígeno para que actúe en él, y uno de los dominios coestimuladores o más, incluidos CD28, 4-1BB u OX40, para intensificar la secreción de citocinas y la expansión de células efectoras, y evitar la apoptosis inducida por activación y la supresión inmunitaria por metabolitos de origen tumoral. Se ha aprobado el uso de células CAR-T anti-CD19 para tratar el DLBCL recidivante/resistente después de la institución de dos tratamientos sistémicos. Esto incluye a pacientes con enfermedad insensible a los quimioterapéuticos luego de utilizar algunos de segunda línea como salvamento, en sujetos en quienes no es una opción el trasplante autólogo de células madre o para personas que recidivan después del trasplante de células madre. En tal situación, las cifras de respuestas de la modalidad con células CAR-T supera el 80% y más de la mitad de los pacientes logra una respuesta completa. Estas al parecer son prolongadas y 70% de los pacientes que respondieron en forma completa muestra aún remisión después de un año de tratamiento.

Otros linfomas de linfocitos B grandes comprenden el intravascular de dichas células, el linfoma de linfocitos T/linfoma de linfocitos B grandes con histiocitos abundantes, con positividad a EBV en la forma del DLBCL del anciano, y positividad a ALK en el linfoma de linfocitos B grandes. El pronóstico de las personas con estas dos últimas enfermedades casi siempre es pobre, en tanto que la adición de rituximab al esquema CHOP ha mejorado en grado impresionante los resultados en el caso del linfoma intravascular de linfocitos B grandes, y los resultados en el caso del linfoma de linfocitos T/linfoma de linfocitos B grandes con histiocitos abundantes y son similares a los observados en el DLBCL. El esquema R-CHOP es todavía el más indicado para cada uno de los linfomas referidos.

Linfoma folicular Los linfomas foliculares ocupan el segundo lugar en frecuencia entre las entidades de NHL en Estados Unidos y Europa y comprenden hasta 22% de este tipo de neoplasias en el mundo y cuando menos 30% de estas malformaciones diagnosticadas en Estados Unidos. Este tipo de linfoma puede diagnosticarse con seguridad a partir de los hallazgos morfológicos solos y ha sido el diagnóstico en la mayoría de los pacientes de estudios terapéuticos para combatir los linfomas "de bajo grado".

Una biopsia adecuada analizada por un hematólogo experto es suficiente para establecer el diagnóstico de linfoma folicular. El tumor está formado por un porcentaje variable de linfocitos pequeños hendidos y linfocitos grandes, cuyo crecimiento sigue un patrón de aspecto folicular **(fig. 104-6)**. La confirmación del inmunofenotipo de linfocitos B (cadena ligera de inmunoglobulina monoclonal, CD19, CD20, CD10 y BCL6 positivos y CD5 y CD23 negativos) y la existencia de expresión de t(14;18) y

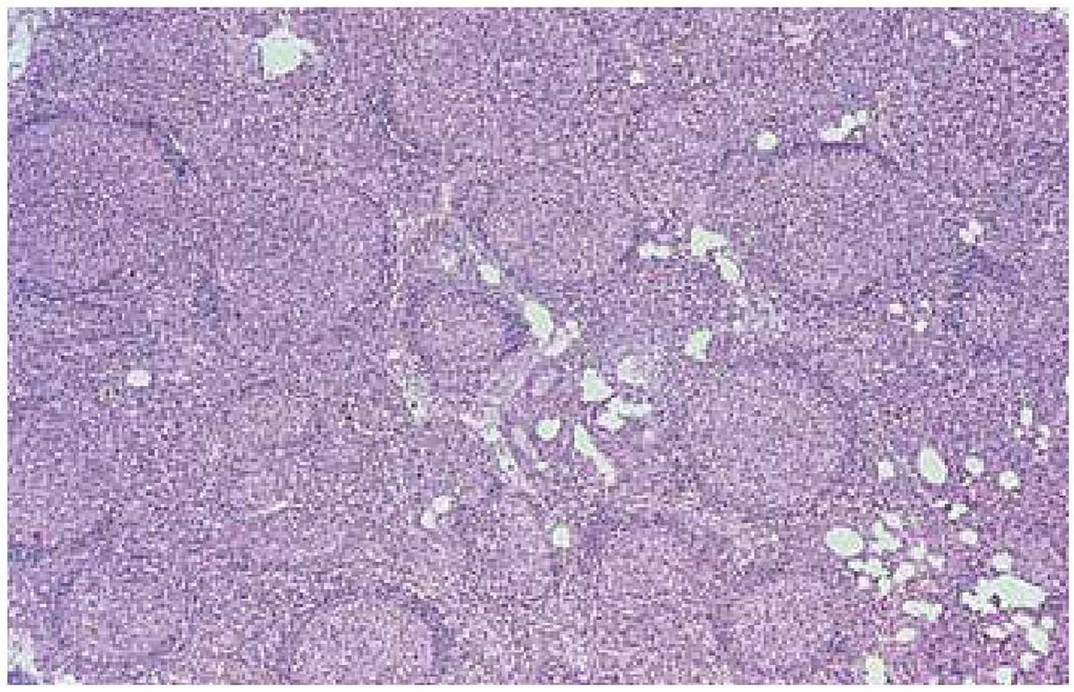


FIGURA 104-6 Linfoma folicular. La configuración normal del ganglio es "borrada" por las expansiones ganglionares de las células tumorales. Los ganglios varían en tamaño y contienen de manera predominante linfocitos pequeños con núcleos segmentados con un número variable de células de mayor tamaño con cromatina vesicular y nucléolos prominentes.

anormal de la proteína BCL-2 confirman el diagnóstico. A pesar de que >85% de los casos de FL tienen t(14;18) e hiperexpresan la proteína antiapoptótica BCL2, es necesario tal fenómeno genético pero no basta para la transformación maligna de los linfocitos B y se necesitan varios fenómenos genéticos para el desarrollo de FL. Algunos estudios han identificado los fenómenos genéticos repetitivos más comunes en caso de FL e incluyeron mutaciones en varios genes de modificación epigenética, entre ellos *MLL2, EZH2, CREBBP* y *EP300*. Las entidades principales para el diagnóstico diferencial se sitúan entre el linfoma y la hiperplasia folicular reactiva. Debe considerarse la coexistencia de DLBCL. Muchas veces se subclasifica a los pacientes de FL para incluirlos en el grupo microcítico predominante, los que son una mezcla de microcíticos y macrocíticos y los macrocíticos predominantes. La OMS adoptó la gradación de 1 a 3 con base en el número de centroblastos o células grandes, por cada campo de gran amplificación (hpf): grado I, de 0 a 5 centroblastos/hpf; grado II, 6 a 15 centroblastos/hpf, y grado III, >15 centroblastos/hpf. El grado III se subdividió en IIIa en el que predominan los centrocitos y IIIb en el cual se reconocen láminas de centroblastos. Es imposible establecer tal diferenciación con medios simples o duplicables, pero tales subdivisiones tienen importancia pronóstica. Los pacientes con FL y predominio macrocítico tienen una mayor fracción de proliferación, su evolución es más rápida y su OS más breve con los regímenes quimioterapéuticos simples. El FL de grado IIIb es una enfermedad de gran malignidad y debe considerarse como una entidad muy semejante al DLBCL y su tratamiento se instituye como intento curativo.

La manifestación más frecuente del linfoma folicular son las adenopatías indoloras de aparición reciente. Es típica la participación de muchas zonas ganglionares y a veces la afectación de sitios poco frecuentes, como la región epitroclear. Sin embargo, casi cualquier órgano puede resultar afectado y el linfoma también suele manifestarse en zonas extraganglionares. Casi ningún paciente muestra elevación de los valores de LDH o fiebre, sudores nocturnos o adelgazamiento, aunque la transformación histológica a DLBCL se produce a razón de ~3% por año y puede acompañarse de los signos y síntomas anteriores. El pronóstico se puede anticipar mejor por medio de FLIPI. La estadificación se realiza de modo característico con tomografías computarizadas de tórax, abdomen y pelvis, además del cuello si se sospecha compromiso de esta última zona, aunque son útiles PET/CT ante sospecha de transformación patológica del trastorno, dado que la enfermedad transformada muestra mayor avidez de FDG que la variante menos maligna o para confirmar la etapa incipiente de la enfermedad en la que está indicado el tratamiento local definitivo con radioterapia.

El FL es muy sensible a la quimioterapia y la radioterapia, aunque ambas modalidades no son casi nunca curativas de modo definitivo, salvo en la fase incipiente de la enfermedad. Si es posible abarcar la enfermedad en el campo de radiación, se logran resultados curativos con una dosis de 24-30 Gy, y cifras a cinco, 10 y 15 años de evolución sin fracaso terapéutico de 72, 46 y 39%, y cifras de supervivencia global correspondientes a esos mismos lapsos de 93, 75 y 62%, respectivamente. Si el paciente no tolera la radioterapia o prefiere no recibirla, una alternativa razonable es la observación con una mediana de tratamiento que no alcanza los siete años de vigilancia, según un estudio. Muchos de los pacientes se diagnostican en forma casual o en una fase en que el linfoma no induce síntomas ni signos

Biblioteca Médica Virtual

de deficiencias funcionales orgánicas. Innumerables estudios han indicado que tratar a las personas con enfermedad asintomática no mejora la supervivencia, en comparación con un programa de observación detenida, y se reserva el tratamiento para la enfermedad sintomática activa o la disfunción de órganos. Por consiguiente, es preciso observar a los individuos asintomáticos. Cuando esté indicado el tratamiento están disponibles diversas opciones, entre ellas el empleo del rituximab, un anticuerpo monoclonal contra CD20, solo o en combinación con quimioterapéuticos. Las decisiones terapéuticas suelen depender de las indicaciones para instituir tratamiento, el volumen de la enfermedad en tratamiento o ambos factores. Para pacientes que necesitan medidas contra el fenómeno inflamatorio o autoinmunitario que al parecer promueve el FL, o pacientes con un volumen pequeño de células enfermas, la administración del rituximab como agente único se acompaña de una cifra de respuesta cercana al 70% y una mediana de duración de la respuesta >2 años. La duración de la respuesta mejora cuando se agrega rituximab como fármaco de mantenimiento, después de una respuesta favorable a este fármaco como compuesto de inducción. Para pacientes con un mayor volumen de células enfermas al comenzar el tratamiento, la supervivencia de la enfermedad mejora con la adición del rituximab a los quimioterapéuticos, como ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (CHOP), o ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP). Se ha comparado la combinación de bendamustina y rituximab (BR) con la de R-CHOP y ha mostrado mayor respuesta en estos casos y menor toxicidad. Por esa razón, BR se ha vuelto la norma de atención en el caso de tratamiento de primera línea con FL de volumen mediano a grande. De forma similar, la adición de rituximab como agente de mantenimiento después de una respuesta adecuada con los esquemas R-CHOP o R-CVP mejora la duración de las respuestas cuando se lo utiliza en enfermos con FL recién tratados.

En pacientes con FL casi siempre reaparece la enfermedad después del tratamiento, luego de lo cual se reserva el nuevo tratamiento para la enfermedad sintomática o la que interfiere con la función de órganos. Cabe utilizar en estos casos el rituximab como compuesto solo u otros regímenes con quimioterapéuticos alternativos. Con el trasplante autólogo o alogénico de células madre hematopoyéticas se obtiene una cifra alta de respuesta completa en pacientes con recidiva de FL y se registran remisiones a largo plazo en 40 y 60% de los pacientes, respectivamente. Este último esquema conlleva un número notable de complicaciones por el tratamiento y también mortalidad y por ello se lo reserva para individuos con FL y múltiples recidivas que ya no responden a los quimioterapéuticos. Los fármacos orales de acción más particularizada, como la lenalidomida y el idelalisib, un inhibidor de la PI3 cinasa, son activos en el FL no tratado y la variante recurrente. En promedio, muchos pacientes con FL viven 15 a 20 años, cifra que aumenta de forma constante gracias a los mayores conocimientos de la genética y el microentorno del FL, y el número cada vez mayor de fármacos y tratamientos estudiados contra la enfermedad. Sin embargo, además del FLIPI de alto riesgo, los pacientes que no tienen una respuesta metabólica completa con detección de PET-CT respecto de su tratamiento primario y los individuos con recurrencia tras dos años del término de la quimioterapia primaria tienden a evolucionar de modo insatisfactorio con esta última.

Los pacientes con FL muestran una gran transformación histológica al DLBCL (~3% anual). Esto se descubre en ~40% de los casos cuando se repiten las biopsias en el curso de la enfermedad y en la necropsia de casi todos los pacientes. A esta transformación la precede un crecimiento rápido de los ganglios linfáticos (casi siempre circunscritos) y de la aparición de síntomas generales, como fiebre, diaforesis y pérdida de peso. Cuando este cuadro se observa en pacientes con FL previo no tratado, la terapéutica con el esquema R-CHOP, como en el caso del DLBCL, puede curar el componente maligno, aunque al final puede reaparecer el FL. En personas con FL tratado antes y que evoluciona a DLBCL, el pronóstico es insatisfactorio y debe consolidarse una combinación radical de antineoplásicos, junto con un trasplante autólogo de células madre. Por último, el FL de grado 3B es más similar al DLBCL que al FL y hay que tratarlo.

Linfoma de la zona marginal El NHL más común de linfocitos B de baja malignidad ocupa el segundo lugar en frecuencia. Se subdivide en tres tipos principales: MZL esplénico, MZL extraganglionar de MALT y MZL ganglionar.

El MZL ganglionar es muy similar al FL en términos clínicos y gran parte de las medidas terapéuticas se basa en estudios realizados en FL. La biopsia del tumor indica infiltración parafolicular y perivascular por linfocitos atípicos similares a monocitoides con contornos nucleares festoneados, que tienen en su superficie antígenos CD19, CD20 y CD79a, pero no antígenos CD10 que son negativos en gran medida a CD5, es decir, no poseen tal antígeno. Algunos enfermos tienen diferenciación plasmacitoide y ello se vincula con la expresión monoclonal de cadenas ligeras κ o λ y con "picos" de inmunoglobulina monoclonal de células pequeñas.

El MZL esplénico es casi siempre una enfermedad de ancianos caucásicos; la infección por el virus de la hepatitis C constituye un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad y el tratamiento de la hepatitis C puede inducir regresión del linfoma. El cuadro inicial incluye linfocitosis con o sin citopenias y esplenomegalia. Es frecuente la afectación de la médula ósea. El diagnóstico se confirma por medio de la citometría de flujo de sangre periférica; los linfocitos cancerosos son positivos para inmunoglobulina de superficie, CD19 y CD20 y por lo regular no hay CD5 ni CD10. En el frotis periférico se identifican núcleos pequeños y citoplasma abundante con proyecciones pilosas o informes. Se diferencia de la tricoleucemia porque no se identifican CD25, CD103 ni anexina A1. Entre las anormalidades citogenéticas recidivantes figuran la trisomía 3 y anormalidades del cromosoma 7q. El tratamiento está indicado en la enfermedad sintomática o en caso de citopenias notables. La esplenectomía es un recurso razonable para pacientes seleccionados y con ella se obtiene alivio excelente de los síntomas y las citopenias. La extirpación del bazo se acompaña de una cifra de respuesta global de 85% y un lapso calculado sin evolución del trastorno y OS a los cinco años de 58 y 77%, respectivamente. La monoterapia con rituximab mejora la esplenomegalia y las citopenias en >90% de los pacientes. En un estudio del rituximab en fase de inducción administrado cada semana y seguido por una dosis de mantenimiento, la cifra de respuesta fue de 95% y la supervivencia a cinco años global y sin evolución del trastorno de 92 y 73%, respectivamente. Otras opciones terapéuticas en casos de recidiva son similares a las utilizadas contra FL e incluyen repetición del tratamiento con rituzimab, alquilantes y análogos purínicos en combinación con el rituximab. La tasa de supervivencia de pacientes es >70% a los 10 años.

El linfoma MALT es un MZL de tejido extraganglionar que afecta más a menudo al estómago, aunque otros sitios comunes son la piel, glándulas salivales, pulmones, intestino delgado, anexos oculares, mamas, vejiga, tiroides, duramadre y membrana sinovial. Se acompaña de estados de inflamación crónica secundarios a enfermedades autoinmunitarias, como el síndrome de Sjögren o la tiroiditis de Hashimoto o infecciones crónicas por microorganismos como *Helicobacter pylori* (estómago), *Borrelia burgdorferi* (piel), *Chlamydia psittaci* (conjuntiva), *Campylobacter jejuni* (intestino), y virus de la hepatitis C. El signo patológico esencial del linfoma MALT es la presencia de lesiones linfoepiteliales, consecuencia de la invasión de glándulas de mucosas y criptas por los linfocitos neoplásicos. Las células mencionadas muestran en su exterior los antígenos para CD19, CD20 y CD79a, pero no tienen los antígenos CD5 ni CD10. Entre las anormalidades citogenéticas repetitivas destacan t(11;18), t(14;18), t(1;14), t(3;14) y trisomía 8. La forma más común es t(11;18) y se observa incluso en la mitad de todos los linfomas MALT. Esto da lugar a la fusión del gen 2 inhibidor de apoptosis (*API2*) y el gen del MALT1 y como resultado se activa el factor nuclear κB (NFκB). Los linfomas MALT, a diferencia de otros linfomas de linfocitos T de baja malignidad, se presentan al inicio de modo más frecuente en la enfermedad de etapas I y II. En tales casos, la radioterapia puede ser curativa. De manera alternativa, los pacientes pueden mejorar con antibióticos contra la infección primaria acompañante. El tratamiento de la enfermedad sintomática o las variantes con recidiva, resistencia o avanzadas que afectan a órganos es semejante al del instituido contra FL, como quimioterapia, inmunoterapia o quimioinmunoterapia.

Linfoma linfoplasmacítico Alrededor de 1% de todos los NHL corresponde a linfomas linfoplasmacíticos, que son NHL de linfocitos B de baja malignidad con diferenciación linfoplasmacítica, y se vinculan más a menudo con una paraproteína de tipo IgM monoclonal. Casi todos los pacientes se hallan en la etapa IV de la enfermedad al momento del diagnóstico, con afectación de médula ósea. Los individuos con cifras elevadas de paraproteínas de IgM circulante constituyen un subgrupo específico conocido como pacientes con macroglobulinemia de Waldenström y sus síntomas se deben a la hiperviscosidad como consecuencia de IgM circulante. En >90% de los casos se identifican mutaciones activadoras en MYD88, proteína adaptadora que participa en las señales anterógradas del receptor de Ig que culmina en la activación del NFκB. En la biopsia del tumor es notoria la proliferación de linfocitos pequeños, células linfoplasmacíticas y plasmacitos y en los linfocitos malignos se identifica antígeno CD19 y CD20 e IgM de superficie, pero por lo regular no se detectan CD5 ni CD10. A semejanza de otros NHL menos activos, el tratamiento está indicado en la enfermedad que induce síntomas o interfiere con la función de órganos. Entre las indicaciones adicionales para instituir tratamiento figura la hiperviscosidad consecutiva al aumento de IgM en suero y la neuropatía paraneoplásica. El rituximab en monoterapia puede ser útil en la enfermedad

Biblioteca Médica Virtual

de bajo volumen, pero a veces se acompaña de un incremento transitorio de las concentraciones séricas de IgM que ocasionan o exacerban la hiperviscosidad. Es activa la quimioinmunoterapia con regímenes como BR y rituximab, ciclofosfamida y dexametasona y también lo son las medidas contra mieloma, como el bortezomib. Dado que 85% de la IgM permanece intravascular, es posible aliviar de inmediato los síntomas de la hiperviscosidad por medio de plasmaféresis. En caso de enfermedad recurrente, el clínico utiliza con frecuencia agentes administrados en etapas previas. En pacientes con LPL más resistente, son activos el inhibidor de mTOR everolimús y el BTK oral ibrutinim. Se considera el tratamiento ASCT o el alloSCT en dosis altas en pacientes seleccionados con enfermedad recidivante. Los resultados son similares a los de otros linfomas de baja malignidad.

Linfoma de células del manto Constituye casi 6% de los NHL. Es un linfoma de grado intermedio que a semejanza del NHL indolente de linfocitos B no es curable con los tratamientos comunes, pero al igual que los linfomas agresivos necesita a menudo regímenes quimioinmunoterápicos más intensivos con o sin trasplante autólogo de células madre para obtener un lapso de respuesta razonable. Sin embargo, este tratamiento no es curativo y la mediana de supervivencia con la enfermedad es de 5-10 años. Una excepción a esto es una variante SOX11 de baja malignidad que suele aparecer con enfermedad circulante que incluye esplenomegalia pero sin linfadenopatía significativa y con Ki67 baja (<10%). Este subgrupo muestra un comportamiento más parecido al de NHL indolente de linfocitos B y puede mantenerse en observación hasta que esté indicado el tratamiento por la presencia de síntomas o deficiencias funcionales orgánicas. En forma similar, existe una variante blástica con un índice Ki67 alto que tiene mal pronóstico y una mediana de OS de tan sólo 18 meses. En el caso de otros pacientes, el pronóstico mejora con el uso del índice pronóstico de células biológicas del manto que incluye factores como edad, estado funcional, LDH, recuento leucocítico y expresión de Ki67 para asignar a un grupo de riesgo. La enfermedad con estas características es más frecuente en varones y la edad promedio para establecer el diagnóstico es de 63 años. Más de dos tercios de los enfermos se hallan en la etapa IV, más bien con compromiso de médula ósea y sangre periférica para la fecha del diagnóstico. Otros sitios extraganglionares de afectación comprenden el tubo digestivo en el que puede identificarse poliposis linfomatosa difusa.

El signo patognomónico citogenético en MCL es t(11;14), que lleva al gen que rige a la ciclina D1, una proteína que controla el ciclo celular, al dominio del promotor del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14. Esta translocación aparece en >90% de los casos. Por lo regular, el resto de los pacientes sobreexpresa a las ciclinas D2, D3 o E. Las células tumorales también poseen los marcadores CD19 y CD20, y CD5, pero casi nunca los marcadores CD10 ni CD23.

Están en fase de evolución diversos tratamientos. En el paciente con enfermedad localizada es posible el tratamiento con quimioterapéuticos combinados, si bien estos casos son en extremo raros. En forma similar, puede someterse a observación a los individuos con la variante indolente hasta que evolucione la enfermedad y cause síntomas y signos de insuficiencia orgánica. En el cuadro inicial habitual con enfermedad ya diseminada, los tratamientos regulares del linfoma como el esquema R-CHOP han sido insatisfactorios y sólo un pequeño número de pacientes logra la remisión completa. El intervalo sin progresión ha mejorado con la adición de citarabina en dosis grandes a un esquema básico similar a R-CHOP, con o sin trasplante autólogo de consolidación de células madre en la primera remisión, pero no ha curado la enfermedad. Pueden incluirse los regímenes nórdicos y R-HiperCVAD (rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, citarabina y metotrexato). BR es activo en esta enfermedad, se tolera mejor y es más eficaz que R-CHOP. Estudios recientes con lapsos de vigilancia breves han sugerido que los esquemas que combinan BR con citarabina, con o sin trasplante autólogo de células madre, pueden ser eficaces y tolerados. El rituximab como fármaco de mantenimiento, después de una respuesta satisfactoria a la quimioterapia de inducción o trasplante autólogo de células madre, mejora los resultados en comparación con la simple observación. Si la enfermedad recurre, el ibrutinib solo, un inhibidor de BTK, produce una cifra de respuesta casi de 70%, aunque ésta sólo dura 18 meses. En forma similar, los fármacos como la lenalidomida, el bortezomib y el temsirolimús inducen respuestas parciales y transitorias. Hay que programar a los pacientes que responden a las medidas de salvamento al trasplante alógenico de células madre, con el cual se obtiene supervivencia de 30-50% sin enfermedad y a largo plazo.

TRASTORNOS DE LOS LINFOCITOS T MADUROS (PERIFÉRICOS)

Los trastornos de linfocitos T maduros comprenden linfomas cutáneos, como la mucosis fungoide y el linfoma de linfocitos T periféricos (PTCL, *peripheral T-cell lymphoma*), de los cuales algunos se diferencian con base en cuadros iniciales específicos o contextos, o bien por signos moleculares o biológicos, pero muchos pertenecen a la categoría de PTCL no especificado de otro modo (NOS). Los NHL de linfocitos T son mucho más raros que los de linfocitos B y hay menos conocimientos de su biología y tampoco gran adelanto en los tratamientos. Algunos linfomas de linfocitos T, a semejanza de la mucosis fungoide, poseen una baja malignidad y otros como el ALCL con positividad para ALK pueden resolverse con quimioterapia, pero la mayor parte de los casos tiene mal pronóstico. El advenimiento de tecnologías genómicas ha ampliado la capacidad del médico para conocer las bases genéticas y biológicas de estas neoplasias.

Micosis fungoide La micosis fungoide se conoce también como linfoma cutáneo de linfocitos T. Los dermatólogos atienden este linfoma con mayor frecuencia que los internistas. La mediana de edad de aparición de esta enfermedad se sitúa en la mitad del sexto decenio de la vida y es una enfermedad más frecuente en los varones y en la raza negra.

La micosis fungoide es un linfoma de aparición gradual propio de individuos que durante varios años han tenido lesiones eccematosas o dermatitis antes de confirmarse el diagnóstico. Las lesiones cutáneas evolucionan de manera progresiva desde una fase de máculas a otra de placas y al final a otra de tumoraciones cutáneas. Al principio de la enfermedad, las biopsias suelen ser difíciles de interpretar y a veces el diagnóstico sólo se descubre después de observar al paciente durante algún tiempo. La adenopatía puede reflejar la afectación con micosis fungoides o puede interpretarse como un cambio dermopático. En las fases avanzadas, el linfoma puede proyectar metástasis a los ganglios linfáticos y a los órganos viscerales. Las personas con este linfoma pueden presentar eritrodermia generalizada y células tumorales circulantes, el llamado *síndrome de Sézary*.

En raros casos, los enfermos con micosis fungoide circunscrita en fase temprana se pueden curar con radioterapia, muchas veces con irradiación de toda la piel. Los casos más avanzados se han tratado con glucocorticoides tópicos, mostaza nitrogenada tópica, fototerapia, psoraleno con luz ultravioleta A (PUVA), fotoféresis extracorporal, retinoides (bexaroteno), radiaciones con haces de electrones, interferón, anticuerpos, toxinas obtenidas por fusión, inhibidores de la histona desacetilasa y tratamiento citotóxico generalizado. Por desgracia, estos tratamientos son paliativos.

Linfoma de linfocitos T periféricos no especificado de otro modo El PTCL incluye diversas entidades que constituyen el 15% de todos los NHL en los adultos. El término utilizado para casos en que no se conocen otras entidades definidas en la clasificación de la OMS es PTCL NOS, que comprende 6% de todos los NHL. Entre las variedades con nombre propio se hallan el ALCL, linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico (AITL), linfoma de linfocitos T hepatoesplénico, linfoma de linfocitos T con enteropatía y linfoma de linfocitos T con paniculitis subcutánea. El PTCL NOS es una enfermedad en personas de ~65 años cuando aparece el trastorno y la mayoría tiene una etapa avanzada de la enfermedad cuando se establece el diagnóstico y es común la afectación de médula ósea, hígado, bazo y piel. También son frecuentes síntomas acompañantes de tipo "B" y prurito. Estos linfomas se acompañan de eosinofilia reactiva y también del síndrome hemofagocítico. Se ha aplicado el IPI al PTCL NOS y permite una valoración moderada de los resultados finales, pero incluso en grupos de bajo riesgo tiene una mediana de OS de apenas >2 años.

Esta categoría diagnóstica comprende un conjunto de linfomas heterogéneos que muestran enorme variación en sus signos y no tienen hallazgos típicos de otros subgrupos de PTCL específicos. Ante dicha heterogeneidad, son variables los factores de histología, inmunofenotipo y genética. Muchas veces, los ganglios linfáticos son "borrados" por células linfoides atípicas de diversos tamaños, que se acompañan en ocasiones de proliferación vascular o un infiltrado a base de eosinófilos, macrófagos o ambos. Muchos de los linfomas de esta categoría tienen una evolución maligna y por ello deben identificarse las figuras mitóticas y apoptóticas, así como la necrosis geográfica. Las células muestran positividad de CD3 y en la mayor parte de los PTCL NOS también hay positividad para CD4 y no para CD8, pero en algunos casos no aparecen los dos marcadores. Es posible la pérdida de marcadores de linfocitos T más maduros como CD5 y CD7, lo cual se acompaña de una evolución más maligna. Se reconocen algunas translocaciones repetitivas que incluyen t(7;14), t(11;14), inv(14) y t(14;14), en todas las cuales intervienen los genes TCR.

El tratamiento primario más común del PTCL NOS comprende como base la quimioterapia similar a CHOP, sola o en combinación con etopósido, o CHOEP. Esta última variante puede lograr mayor beneficio en pacientes más jóvenes y otros que tienen factores de riesgo de enfermedad más favorables. Se ha estudiado el trasplante autólogo de células madre en pacientes en su primera remisión y en algunos contextos mejora al parecer

Biblioteca Médica Virtual

la supervivencia sin progresión. Fármacos como la gemcitabina, bendamustina y el pralatrexato son activos en la enfermedad recurrente al igual que la romidepsina y el belinostat, inhibidores de la histona desacetilasa. Todos estos fármacos se acompañan de respuestas transitorias en una minoría de pacientes. Es necesario pensar en la inclusión de los enfermos en investigaciones clínicas. En el caso de quienes alcanzan la remisión, con el alotrasplante de células madre de menor intensidad se puede obtener una supervivencia a largo plazo sin recidivas de 40-50%.

Linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico El AITL comprende en promedio 20% de los NHL de linfocitos T y casi 4% de todos los NHL diagnosticados. El cuadro inicial incluye muy diversos signos y síntomas que incluyen a menudo linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, síntomas de la categoría B, erupciones, poliartritis y anemia hemolítica. Más del 80% de los pacientes busca atención cuando muestran una etapa avanzada de la enfermedad para la fecha del diagnóstico y es común el compromiso de la médula ósea. También es frecuente la hipergammaglobulinemia policlonal porque hay una cifra mayor de LDH, eosinofilia, positividad en la prueba de Coombs e infecciones por oportunistas.

En la biopsia se observa que los ganglios linfáticos están repletos de un infiltrado de linfocitos polimórficos cuyo tamaño y forma varían y también de inmunoblastos. Los linfocitos neoplásicos poseen CD3, CXCL13, PD-1, CD10 y BCL6, de modo muy semejante a los linfocitos T colaboradores foliculares con positividad de CD4. Se reconoce una red dendrítica folicular expandida que circunda a las células tumorales. Los inmunoblastos dispersos presentan a menudo virus de Epstein-Barr y pueden dar origen a linfomas secundarios de linfocitos B con positividad a dicho virus en etapa ulterior. El análisis genético de la enfermedad reveló mutaciones recurrentes en los genes *TET2* (76%), *DNMT3* (33%) e *IDH2* (20%).

Se conoce un subgrupo de AITL que muestra remisión por medio de inmunodepresión a base de agentes como los glucocorticoides o metotrexato. Sin embargo, muchos de los pacientes necesitan quimioterapia combinada con regímenes similares a los usados contra PTCL NOS. La mediana de duración de la respuesta es breve y la mediana de OS es tan sólo de 15-36 meses. El tratamiento de la recidiva es semejante al instituido en el PTCL NOS recurrente.

Linfoma de células grandes anaplásico El ALCL ocupa el siguiente lugar después del AITL como el linfoma más común de linfocitos T, pero es más frecuente en niños y constituye hasta el 10% de los linfomas en ese grupo de edad. Alrededor de 40-60% de los casos tiene t(2;5) que fusiona una parte del gen de nucleofosmina-1 de proteína nucleolar (NMP1) a un portal del gen de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), y el producto posee actividad de tirosina cinasa constitutiva. Los pacientes con estas características tienen un pronóstico mucho más favorable que los que tienen ALCL sin ALK, similar a lo observado con DLBCL. Además existe otro subtipo de menor malignidad y favorable que aparece en el tejido mamario en personas con implantes de mamas y hay una variante cutánea. En términos generales constituye una enfermedad que es más frecuente en varones. La enfermedad con positividad a ALK afecta a pacientes más jóvenes con una mediana de 34 años para la fecha del diagnóstico, en tanto que la mediana en el momento del diagnóstico en pacientes sin ALK es de 58 años. Con excepción de la variante cutánea y la que aparece junto con los implantes mamarios, el cuadro inicial en casi todos los pacientes es de una linfadenopatía de crecimiento rápido con o sin afectación extraganglionar; son frecuentes los síntomas de la categoría B.

La mayor parte de los casos de ALCL incluyen grandes linfocitos atípicos con núcleos en forma de "herradura" con nucléolos sobresalientes (células "definitorias"). Las células tumorales tienden a localizarse en el interior de los senos de ganglios linfáticos y casi todas muestran positividad a CD30, pero negatividad a CD15. Una mayoría de células expresan también CD3, CD25, CD43 y CD4. El ALCL reconfigurado ALK se diagnostica gracias a la citogenética FISH para identificar t(2;5) o por tinción inmunohistoquímica para detectar ALK.

En términos generales, ALCL se trata con el esquema CHOP, aunque a semejanza de lo que ocurre con el PTCL NOS, el esquema CHOEP puede beneficiar a pacientes más jóvenes en particular con enfermedad ALK+. En forma global, ALCL posee un mejor pronóstico que PTCL, sobre todo si la enfermedad es positiva a ALK, que tiene un OS de ocho años de 82% en comparación con 49% en el caso de la enfermedad negativa a ALK. La recidiva del ALCL positivo a LK se trata en forma semejante como en la recurrencia de DLBCL, con quimioterapia combinada de salvamento para identificar la sensibilidad a los quimioterapéuticos seguida del trasplante autólogo de células madre. En el caso de pacientes con una enfermedad no quimiosensible o negativa a ALK, el anticuerpo anti-CD30 brentuximab conjugado contra la aurostatina E monometilada (MMAE) es muy activo y genera una cifra de respuesta de 86% y otra de respuesta completa del 57%. En la actualidad se investiga en combinación con ciclofosfamida, adriamicina y prednisona para el tratamiento primario de la enfermedad. Los inhibidores de ALK, incluido en crizotinib, son activos en el ALCL positivo a ALK con resultados excelentes.

Otros subtipos de PTCL Otros subtipos de PTCL menos frecuentes son el linfoma de linfocitos T relacionado con enteropatía, el de tipo hepatoesplénico y el subcutáneo similar a la paniculitis. La primera variedad que se acompaña de enteropatía es un trastorno raro. El tipo I aparece en personas con el antecedente de enteropatía sensible al gluten y se vincula con HLADQA1*0501, DQB1*0201; una dieta sin gluten evita la aparición de dicho linfoma. El tipo II no se relaciona con enfermedad celiaca y puede constituir una entidad patológica distinta. Los pacientes muestran con frecuencia caquexia y a veces el cuadro inicial es la perforación intestinal. El pronóstico es pobre con una mediana de supervivencia de 10 meses. El tratamiento incluye la quimioterapia combinada que incluye dosis grandes de metotrexato y en la primera remisión trasplante autólogo de células madre. El *linfoma de linfocitos T γδ hepatoesplénico* es un trastorno sistémico cuyo cuadro inicial es la infiltración sinusoidal del hígado, el bazo y la médula ósea por linfocitos T malignos. Por lo regular no aparecen masas tumorales. La enfermedad se acompaña de síntomas de orden general y es difícil de diagnosticar. Entre los fenómenos genéticos recurrentes figuran el isocromosoma 7q y la trisomía 8. Los resultados del tratamiento son malos, pero los regímenes que incluyen ifosfamida, como el compuesto por este fármaco, carboplatino, etopósido (ICE) o ifosfamida, etopósido y citarabina (IVAC) suministran mejores resultados en series pequeñas de pacientes. Debe considerarse el alotrasplante de células madre en pacientes que responden a esa quimioterapia. *El linfoma de linfocitos T similar a la paniculitis subcutánea* es un trastorno raro que se confunde a menudo con la paniculitis. El cuadro inicial incluye diversos nódulos subcutáneos que evolucionan y se ulceran. Existe otra forma menos activa que tiende a expresar TCR α/β y que se trata con inmunodepresores, en tanto que los linfomas que expresan TCR γ/δ son más agresivos y conllevan un pronóstico peor y, como elemento coincidente, el síndrome hemofagocítico. La enfermedad afecta a varones jóvenes de 50 a 69 años de edad. Las personas con la enfermedad muy grave se tratan con quimioterapia a base de múltiples agentes y los pacientes que reaccionan deben ser elegibles para el trasplante alógeno de células madre.

Leucemia/linfoma de linfocitos T adultos La leucemia/linfoma de linfocitos T (ATLL, *adult T-cell leukemia/lymphoma*) muestra su mayor prevalencia en Japón y países de la cuenca del Caribe. Es una neoplasia que precipita la infección por HTLV-1 y a menudo se transmite por la leche de madres infectadas. El promedio de edad en la fecha del diagnóstico es de 60 años, por lo que se advierte un largo periodo de latencia entre la infección por virus y la transformación viral y sólo el 4% de los pacientes infectados termina por mostrar la enfermedad. Esto sugiere que la infección por HTLV-1 no basta tal vez para originar el fenotipo maligno. Se conocen cuatro variantes de la enfermedad: aguda (60% de los pacientes), linfomatosa (20% de los casos), crónica (15% de los pacientes) y latente (5% de los casos). El pronóstico varía de un grupo a otro con una mediana de supervivencia de seis, 10 y 24 meses y otra no cuantificada, respectivamente. El cuadro inicial depende del subtipo, pero con mucha frecuencia incluye enfermedad circulante y afectación de médula ósea, hipercalcemia, lesiones

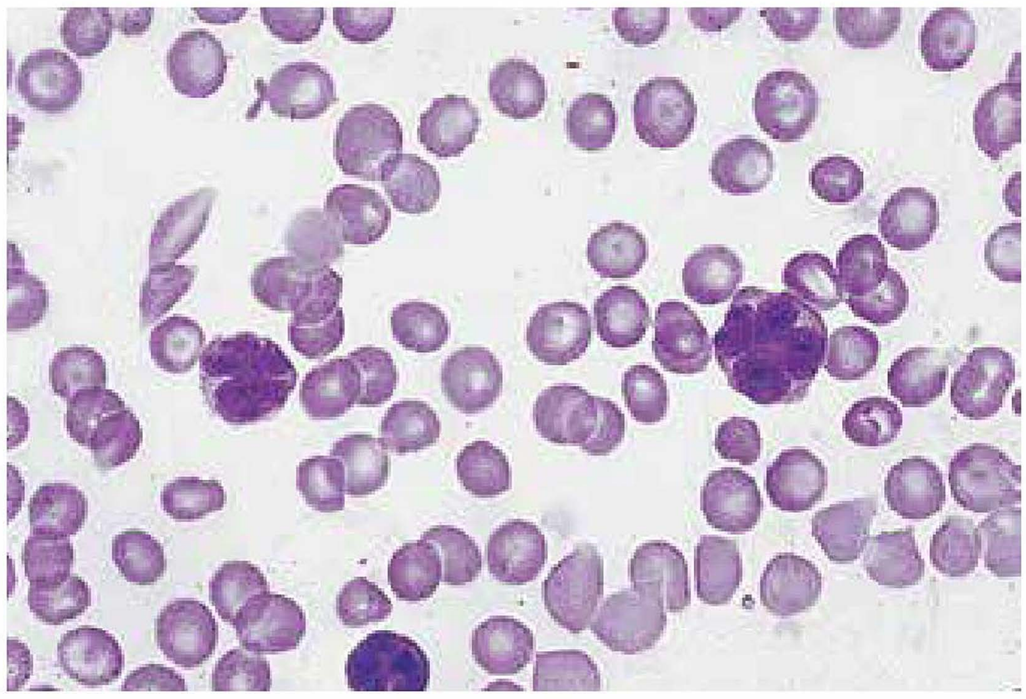


FIGURA 104-7 Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. Frotis de sangre periférica que muestra células de leucemia con el típico núcleo "en forma de flor".

Biblioteca Médica Virtual

osteolíticas, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, lesiones de la piel e infecciones por oportunistas.

El hallazgo patognomónico es la aparición de la "célula en flor" maligna que aparece con positividad a CD4 y CD25, así como CD2, CD3 y CD5, pero no a CD7 **(fig. 104-7)**. Por lo regular se recurre a la quimioterapia combinada, pero en los pacientes con suficiente fortuna para reaccionar, los lapsos de respuesta duran poco. Otros fármacos activos en esta enfermedad son el compuesto antirretroviral zidovudina, el interferón α y el arsénico. En todos los pacientes que reaccionan al tratamiento es preciso considerar el trasplante alógeno de células madre.

Linfoma de linfocitos T/NK extraganglionar de tipo nasal El linfoma de linfocitos T/NK extraganglionar de tipo nasal aparece junto con la infección por EBV en casi todos los casos y es más frecuente en poblaciones de Asia y nativas del Perú. El cuadro inicial suele ser una masa y aparecen síntomas obstructivos en la zona superior del tubo aerodigestivo, con afectación ocasional de sitios extraganglionares, pero más del 66% de los pacientes presenta enfermedad localizada. Es más común en varones y la mediana de edad en el diagnóstico es de 60 años. La enfermedad posee su propio pronóstico que toma en consideración la presencia o ausencia de síntomas de tipo B, estadio de la enfermedad, incremento o ausencia de la concentración de LDH y posible afectación de ganglios linfáticos. La carga del EBV en el momento del diagnóstico y al término del tratamiento es otro elemento de predicción.

El tratamiento de la enfermedad incipiente es casi siempre una combinación de quimioterapéuticos (los más comunes son etopósido, ifosfamida, cisplatino y dexametasona) y radioterapia de intensidad moderada (50-55 Gy) y evolucionan de modo satisfactorio los pacientes con enfermedad localizada que afecta las vías nasales, con OS a tres años de 85% en promedio. Las personas con la enfermedad más avanzada tienen una mala evolución y a menudo se observa recidiva extraganglionar diseminada y una mediana de OS de tan sólo 4.3 meses. El régimen más utilizado en estos casos es el SMILE (dexametasona, metotrexato, ifosfamida, L-asparaginasa y etopósido).

LECTURAS ADICIONALES

Al-Zahrani M, Savage KJ: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A review of current disease understanding and therapeutic approaches. Hematol Oncol Clin North Am 31:189, 2017.

Bachy E, Salles G: Treatment approach to newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. Semin Hematol 52:107, 2015.

Broccoli A, Zinzani PL: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 31:223, 2017.

Cheah CY *et al.*: Mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 34:1256, 2016.

Du MQ: MALT lymphoma: Genetic abnormalities, immunological stimulation and molecular mechanism. Best Pract Res Clin Haematol 30:13, 2017.

Dunleavy K *et al.*: Update on Burkitt lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 30:1333, 2016.

Jacobson CA, Freedman AS: Is there a best initial treatment for a new patients with low grade follicular lymphoma? Curr Hematol Malig Rep 11: 218, 2016.

Sesques P, Johnson NA: Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. Blood 129:280, 2017.

Zucca E, Bertoni F: The spectrum of MALT lymphoma at different sites: Biological and therapeutic relevance. Blood 127:2082, 2016.

105 Linfoma de Hodgkin

Caron A. Jacobson, Dan L. Longo

El linfoma de Hodgkin (HL, *Hodgkin lymphoma*) es una neoplasia maligna de linfocitos B maduros. Representa ~10% de todos los linfomas diagnosticados cada año. Casi todos los HL que se diagnostican son del tipo clásico (cHL), pero hay un segundo subtipo de HL, el HL de predominio nodular linfocítico (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant HL*). Si bien este diagnóstico sí tiene semejanzas morfológicas con el cHL en ciertos aspectos, hay evidencia de que guarda una mayor relación biológica con el linfoma no Hodgkin (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) de linfocitos B de crecimiento lento que con el cHL. La mayor parte de este capítulo es específica para el cHL, con una descripción del NLPHL al final.

El HL clásico es una de las historias de éxito de la oncología moderna. Hasta antes del advenimiento de la radioterapia de campo extendido a mediados del siglo XX, era una enfermedad de personas jóvenes con letalidad alta. La radioterapia curó a algunos pacientes con enfermedad en etapa temprana, y la introducción de la quimioterapia múltiple en la década de 1970 mejoró aún más las tasas de curación, tanto en pacientes con enfermedad temprana como en etapa avanzada. Ahora, las tasas de curación son >85%. La nueva dificultad en el tratamiento del HL es la toxicidad tardía relacionada con el tratamiento, que incluye una tasa alta de neoplasias malignas secundarias y enfermedad cardiovascular. Los estudios clínicos actuales se centran en la reducción al mínimo de este riesgo al tiempo que se conserva la eficacia.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La enfermedad de Hodgkin proviene de linfocitos B. Su incidencia parece ser bastante estable, y en 2017 en Estados Unidos se diagnosticaron alrededor de 8 260 casos nuevos. El linfoma de Hodgkin es más frecuente en la raza blanca que en la negra y afecta más a los varones que a las mujeres. Se ha observado una distribución bimodal con respecto a la edad en el momento del diagnóstico, con un pico de incidencia máxima en la tercera década de la vida y otro en la novena. Parte del pico en la edad avanzada puede atribuirse a la confusión entre entidades con aspecto similar, como el linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma de células B rico en linfocitos T/histiocitos. Hay cuatro subtipos distintivos de linfoma de Hodgkin clásico (cHL) que se diferencian por sus rasgos histopatológicos **(cuadro 105-1)**: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y escaso en linfocitos. Los pacientes más jóvenes que se diagnostican en Estados Unidos padecen, sobre todo, la variedad de esclerosis nodular del linfoma de Hodgkin. Los ancianos, los pacientes infectados por el VIH y quienes residen en los países del tercer mundo suelen presentar las formas de celularidad mixta o de disminución linfocitaria del linfoma de Hodgkin. En conjunto, los tipos con esclerosis nodular y celularidad mixta componen casi 95% de los casos. La infección por VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de HL. Además, se ha sugerido un vínculo entre la infección por EBV (*Epstein-Barr Virus*) y HL. La proliferación monoclonal u oligoclonal de células infectadas con EBV en 20 a 40% de los pacientes con HL condujo a proponer que este virus tenía una función etiológica en el HL. Sin embargo, el asunto no se ha resuelto de forma definitiva. La oncogénesis viral parece tener una importancia mayor en el cHL relacionado con VIH: EBV puede detectarse en casi todos los casos de cHL relacionado con VIH, en comparación con sólo un tercio de los casos de cHL sin relación con VIH. Las células de Reed-Sternberg (HRS) son las células malignas en el HL. Las células HRS en el cHL asociado a VIH expresan la proteína transformadora de EBV proteína 1 de membrana latente (LMP-1, *latent membrane protein 1*), y los genomas de EBV de múltiples sitios de enfermedad en el mismo paciente con cHL asociado a VIH son episómicas y clonales, lo que sugiere que el EBV tiene una participación directa en el origen del linfoma.

Desde el punto de vista histológico, la célula HRS es diagnóstica de cHL **(fig. 105-1)**. Estas células son grandes, con abundante citoplasma y núcleos bilobulados y múltiples. En el estudio inmunohistoquímico a menudo son positivas para PAX-5, pero tienen expresión baja o ausente de otros antígenos de linfocitos B, como CD19 y CD20. Expresan CD15 y CD30 en 85 y 100% de los casos, respectivamente. Sin embargo, estas células representan <1% del total del tumor, la mayor parte del cual está conformado por el infiltrado inflamatorio circundante de linfocitos policlonales, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas, fibroblastos y colágena. La célula HRS interactúa con su microambiente mediante contacto celular directo y producción de factores de crecimiento y citocinas, lo que genera un ambiente celular circundante que la protege del ataque inmunitario del hospedador. Es probable que las células ambientales circundantes apoyen a las células HRS mediante la señalización entre células y la producción de citocinas, lo que proporciona señales que favorecen la proliferación y supervivencia de la célula HRS misma. Un dato interesante es que 97% de las células HRS en el cHL alojan alteraciones genéticas en el *locus* PD-L1 en el cromosoma 9p24.1, lo que resulta en la expresión excesiva de PD-L1, el ligando para el receptor inhibidor PD-1 de las células

CUADRO 105-1 Clasificación de la OMS para el linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos
Linfoma de Hodgkin clásico
Esclerosis nodular
Rico en linfocitos
Celularidad mixta
Escaso en linfocitos

Biblioteca Médica Virtual

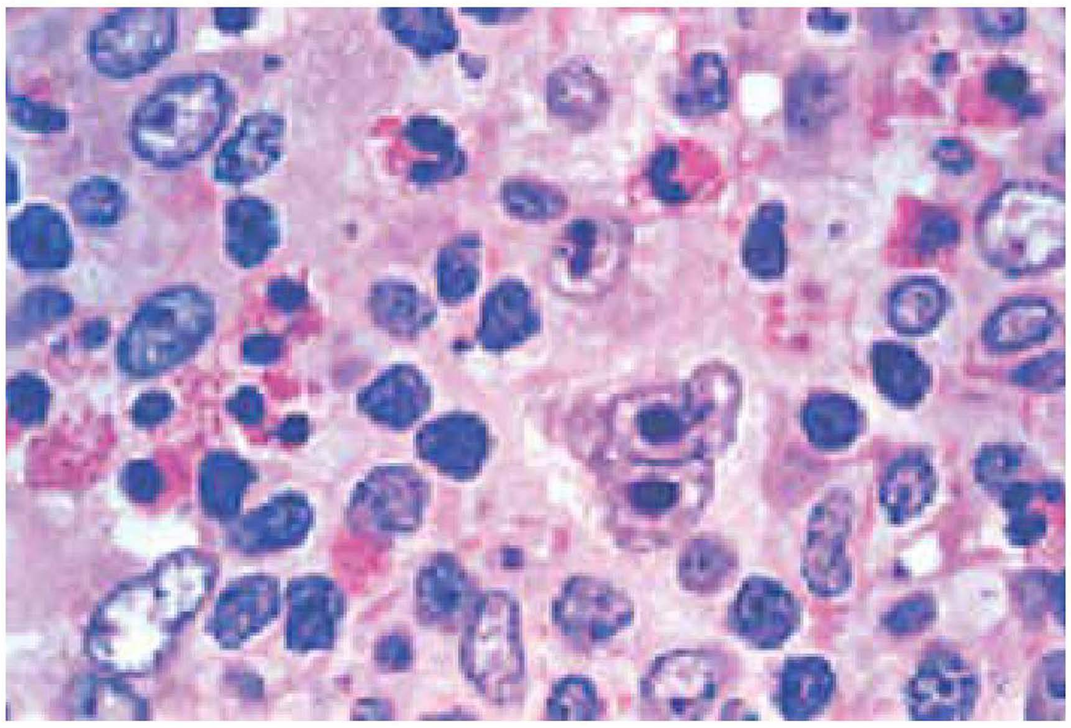


FIGURA 105-1 Enfermedad de Hodgkin: una célula de Reed-Sternberg (RS) típica presente cerca del centro del campo. Las células RS son células grandes con núcleo bilobulado y nucléolos prominentes rodeados de un infiltrado celular pleiomórfico.

inmunitarias. Este es un mecanismo por el que la célula HRS puede evitar la destrucción inmunitaria en su microambiente inflamatorio y puede contribuir a la supresión inmunitaria generalizada en personas con HL.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Linfoma de Hodgkin clásico

La mayoría de los pacientes con cHL se presenta con linfadenopatía palpable no sensible; en la mayoría de los casos, estos ganglios linfáticos están en el cuello, región supraclavicular y axilas. Más de 50% de los pacientes tiene adenopatías mediastínicas en el momento del diagnóstico, que a veces son la primera manifestación del proceso. No es frecuente que el linfoma de Hodgkin clásico comience a dar síntomas originados por una localización subdiafragmática, salvo en los varones ancianos. Un tercio de los pacientes se presenta con fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, o síntomas "B". En ocasiones, HL puede producir fiebre de origen desconocido. Esta forma de manifestarse es más frecuente en los ancianos con enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta y localización abdominal. En casos excepcionales, la fiebre dura días o semanas y, después de un intervalo afebril, vuelve a aparecer. Este curso se denomina *fiebre de Pel-Ebstein*. A veces, el HL se presenta con manifestaciones inusuales que incluyen prurito intenso e inexplicable; trastornos cutáneos como eritema nodoso y atrofia ictiosiforme; degeneración cerebelar paraneoplásica y otros efectos distantes en el SNC; síndrome nefrótico; anemia hemolítica inmunitaria y trombocitopenia; hipercalcemia, y dolor en ganglios linfáticos con la ingestión de alcohol.

La valoración de pacientes con HL casi siempre comienza con la anamnesis y la exploración física cuidadosas. Debe preguntarse a los pacientes si tienen síntomas "B". Es preciso revisar diagnósticos concomitantes que pudieran modificar el tratamiento, como un antecedente de neumopatía e insuficiencia cardiaca congestiva por el uso de quimioterapéuticos con posibles efectos tóxicos pulmonares y cardiacos. En la exploración física debe prestarse atención a los sitios accesibles periféricos de ganglios linfáticos, así como al tamaño del hígado y el bazo. Las pruebas de laboratorio deben incluir biometría hemática completa con cuenta diferencial; velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*); química sanguínea que refleje la función de los órganos principales, incluida albúmina sérica, y pruebas para VIH y virus de hepatitis. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) se usan para la estadificación y son más exactas que la biopsia de médula ósea para evaluar la afectación medular, ya que en el cHL la alteración de la médula tiende a ser en parches, por lo que puede pasar inadvertido en una biopsia unilateral de médula ósea. La valoración inicial de las personas con enfermedad de Hodgkin o con linfomas no Hodgkin es parecida. En ambos casos, la identificación exacta del estadio anatómico es una parte importante de la valoración. El sistema de estadificación que se utiliza es la clasificación de Ann Arbor **(cuadro 105-2)**.

CUADRO 105-2 Sistema de estadificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin

ESTADIO	DEFINICIÓN
I	Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfoidea (p. ej., bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en un mismo lado del diafragma (el mediastino se considera un solo sitio; los ganglios hiliares se consideran "lateralizaciones" y la afectación de ambos lados corresponde al estadio II de la enfermedad)
III	Afectación de regiones ganglionares o de estructuras linfoideas a ambos lados del diafragma
III_1	Afectación subdiafragmática circunscrita al bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios celiacos o ganglios porta
III_2	Afectación subdiafragmática extendida a los ganglios paraaórticos, iliacos o mesentéricos, más las estructuras afectadas en III_1
IV	Afectación de zona(s) extraganglionar(es) que rebasan las llamadas "E"
	Más de una afectación extraganglionar en cualquier sitio
	Cualquier afectación del hígado o de la médula ósea
A	Sin síntomas
B	Pérdida inexplicable >10% del peso corporal en los últimos seis meses antes de efectuar la estadificación
	Fiebre inexplicable, persistente o recurrente con temperaturas >38 °C en el mes anterior
	Sudoración nocturna profusa y recurrente en el mes anterior
E	Una sola afectación, confinada a tejidos extralinfáticos, salvo el hígado y la médula ósea

El diagnóstico de HL se confirma cuando un hematopatólogo experto estudia una muestra de biopsia suficiente. El HL es un tumor que se caracteriza por la presencia de células neoplásicas raras que se originan en los linfocitos B (genes de inmunoglobulina que se reacomodan pero no se expresan) en una tumoración que es, en su mayor parte, un infiltrado inflamatorio policlonal, quizá una reacción hacia las citocinas producidas por las células tumorales. El diagnóstico diferencial de una biopsia ganglionar sospechosa de HL comprende procesos inflamatorios, mononucleosis infecciosa, linfomas no Hodgkin, adenopatías inducidas por difenilhidantoinato y neoplasias malignas no linfomatosas.

La estadificación del cHL se basa en datos anatómicos por la propensión de la enfermedad a pasar de un grupo de ganglios linfáticos al siguiente, a menudo contiguo al primero. La estadificación es importante para seleccionar el tratamiento de la intensidad adecuada, pero el resultado del tratamiento óptimo para todas las etapas es excelente. Los pacientes se estratifican con base en la presencia de enfermedad temprana, en etapa I o II, o de enfermedad avanzada, en etapa III o IV. Las personas con enfermedad en etapa temprana tienen mejor pronóstico en general, pero se clasifican en grupo favorable o desfavorable con base en diversos factores. Estos factores varían de un estudio a otro, pero incluyen enfermedad voluminosa, número de regiones ganglionares afectadas, aumento de ESR (>30 si hay síntomas B; >50 si no hay síntomas B) y edad. El pronóstico en la enfermedad avanzada se predice mejor con base en la *International Prognostic Score* (IPS), que adjudica un punto para el sexo masculino, edad avanzada (>45 años), enfermedad en etapa IV, albúmina sérica <4 g/100 mL, hemoglobina <10.5 g/100 mL, recuento de leucocitos ≥15 000/μL y recuento de linfocitos <600/μL, o <8% del recuento de leucocitos. La supervivencia sin progresión a los cinco años varía de 88% para pacientes sin factores de riesgo, a 62% para los que tienen cuatro o más factores, pero muy pocas personas tienen múltiples factores de riesgo.

TRATAMIENTO

Linfoma de Hodgkin clásico

La gran mayoría de pacientes con HL se cura con quimioterapia sola o con una combinación de quimioterapia y radioterapia. Desde hace mucho tiempo se sabe que las personas con enfermedad en etapa avanzada no se benefician con la adición de la radioterapia a la quimioterapia,

Biblioteca Médica Virtual

por lo que se usa sólo la quimioterapia. Sin embargo, para la enfermedad en etapa temprana, el tratamiento con ambas modalidades se asocia a un pequeño descenso del riesgo de recaída, pero con un mayor riesgo de toxicidad tardía, que consiste en neoplasias secundarias, enfermedad tiroidea y enfermedad cardiovascular y cerebrovascular prematura, lo que deriva en una mejoría mínima o nula en la supervivencia de largo plazo. Mucho de este riesgo puede atribuirse a la radioterapia. Por tanto, la investigación actual del tratamiento del HL en etapa temprana se centra en tratar de maximizar el resultado terapéutico sin usar la radioterapia. Esta es un área de controversia en el tratamiento del HL.

ENFERMEDAD EN ETAPA TEMPRANA

El régimen de quimioterapia más usual para tratar el HL en Estados Unidos es ABVD (*adriamicina* [doxorrubicina], bleomicina, vinblastina y dacarbazina). Este régimen se administra en semanas alternas, y cada ciclo incluye dos tratamientos. En personas con riesgo bajo o enfermedad favorable, cuatro a seis ciclos de ABVD sola, sin radioterapia, resulta en supervivencia sin progresión y general de 88 a 92% y 97 a 100%, respectivamente, a los cinco a siete años. Esto puede asociarse a un aumento leve del riesgo de recaída en comparación con la quimioterapia abreviada (ABVD ×4 ciclos) seguida de radiación en el campo afectado (30 Gy), pero sin diferencia en la supervivencia general debido a las excelentes estrategias de salvamento usadas para el HL recurrente y a los efectos tóxicos tardíos que se observan después de la radiación torácica. Estudios alemanes han examinado un régimen muy corto de quimioterapia (ABVD ×2 ciclos) y dosis bajas de radiación (20 Gy) para la enfermedad con muy buen perfil de riesgo, con dos o menos regiones ganglionares afectadas, y observaron que es tan efectivo como el tratamiento combinado estándar de ABVD ×4 ciclos y 30 Gy de radiación, aunque aún no se cuenta con el seguimiento de largo plazo para valorar el efecto de la dosis menor de radioterapia en la toxicidad tardía. Por último, un estudio temprano provisional con PET/CT ayuda a decidir la duración y magnitud del tratamiento. En un estudio, un examen PET/CT negativo después de tres ciclos de ABVD pronosticó excelentes resultados sin ningún tratamiento adicional; en otro, un examen PET/CT negativo después de dos ciclos de ABVD pronosticó buenos resultados con dos ciclos más de ABVD sola, sin radioterapia.

Para la enfermedad con perfil de riesgo desfavorable, la omisión de la radioterapia después de la quimioterapia conlleva un aumento más significativo del riesgo de recaída, en comparación con la enfermedad de riesgo favorable, pero de nuevo sin cambios en la supervivencia general. Para estas personas, las opciones terapéuticas son 4 ciclos de ABVD seguidos de radioterapia en el campo afectado o seis ciclos de ABVD sola. Las decisiones terapéuticas a menudo se basan en la extensión del campo de radiación y los factores de riesgo desfavorable; los pacientes con enfermedad no voluminosa son elegibles para quimioterapia sola, si la radiación estuviera contraindicada por otra razón. Por lo general, la modalidad terapéutica combinada se ha utilizado en pacientes con enfermedad voluminosa, aunque cuando estas personas tienen un examen PET/CT negativo después de la quimioterapia, es probable que no se beneficien con la radiación adicional.

Se han creado regímenes de quimioterapia alternativos a ABVD e incluyen el régimen Stanford V y BEACOPP escalado. Ninguno de estos regímenes ha logrado mejores resultados en personas con enfermedad temprana.

ENFERMEDAD EN ETAPA AVANZADA

Los pacientes con enfermedad en etapa avanzada no se benefician con la adición de radioterapia después de la respuesta completa a la quimioterapia sola, y deben tratarse sólo con quimioterapia. El régimen usado con más frecuencia en Estados Unidos es ABVD ×6 ciclos. De nuevo, se han evaluado los regímenes Stanford D y BEACOPP en la enfermedad en etapa avanzada y no produjeron una mejoría en la supervivencia general, pero sí mayor toxicidad. La pequeña fracción de pacientes que no alcanza la remisión completa con la quimioterapia sola (los sujetos con respuesta parcial y PET positiva persistente representan <10% del total) pueden beneficiarse con la adición de radioterapia en el campo afectado.

Se han desarrollado fármacos nuevos para el tratamiento de HL recidivante ("Enfermedad recidivante", más adelante). Son el anticuerpo conjugado brentuximab, que es un anticuerpo contra CD30 conjugado con el inhibidor de microtúbulos MMAE. Este fármaco se combinó con doxorrubicina, bleomicina y dacarbazina (AVD) en estudios de fase temprana para HL en etapa avanzada, con eficacia favorable en comparación con los controles históricos. Se esperan los datos del estudio con asignación al azar de AVD + brentuximab comparado con ABVD. Se han creado fármacos con acción en el eje PD-1/PD-L1 en un intento para reforzar el reconocimiento inmunitario de los tumores en el hospedador. Esto resultó muy atractivo en el HL, dada la expresión excesiva de PD-L1 en la superficie de la célula HRS. En presencia de enfermedad recidivante, estos fármacos, que incluyen pembrolizumab y nivolumab, tienen tasas muy altas de respuesta y se asocian a respuestas duraderas. Ahora se evalúan junto con quimioterapia, tanto como tratamiento de salvamento para enfermedad recidivante como en pacientes sin tratamiento previo.

ENFERMEDAD RECIDIVANTE

A menudo, las personas que han recaído después de un primer tratamiento de HL todavía pueden curarse. En general, los enfermos que recaen después de un esquema de quimioterapia antineoplásica eficaz no se curan con otro ciclo de quimioterapia administrado en las dosis habituales. La quimioterapia de salvamento alternativa en dosis estándar, entonces, se administra para documentar la sensibilidad a la quimioterapia y para lograr la máxima reducción de la masa tumoral. En pacientes que responden por completo o casi por completo, el trasplante autólogo de médula ósea puede curar a más de la mitad de ellos. Los regímenes de quimioterapia de salvamento estándar consisten en ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) o GND (gemcitabina, navelbina, doxil). Para personas con enfermedad en etapa temprana, la radioterapia puede ser muy efectiva para lograr la remisión; aún se debate si debe consolidarse tal remisión con un trasplante de células madre autólogo. Para pacientes con enfermedad en etapa avanzada en los que la quimioterapia de salvamento fracasa, el fármaco conjugado de anticuerpo brentuximab vedotin, un anticuerpo dirigido contra CD30 vinculado con la toxina para microtúbulos MMAE, tiene actividad y puede intentarse como un puente hacia el alotrasplante. Esta inmunotoxina también se combina con quimioterapia para usarse como salvamento de primera línea y para el tratamiento inicial de la enfermedad en etapa temprana o avanzada. Los inhibidores del punto de control inmunitario anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab, son eficaces en el HL recidivante, y muchas respuestas son duraderas.

SUPERVIVENCIA

Debido a la tasa muy alta de curaciones que se obtienen en personas con HL, ahora el principal objetivo de la investigación clínica son las complicaciones a largo plazo de esta enfermedad. En realidad, en algunas series donde los pacientes estaban en las primeras fases del proceso, la mayor parte de los fallecimientos se debió a las complicaciones tardías del tratamiento y no al propio linfoma de Hodgkin. Esto es en especial cierto en las personas con formas localizadas de la enfermedad. Los efectos secundarios tardíos más graves son las segundas neoplasias malignas y las lesiones cardiacas. En los 10 primeros años que siguen a la administración de un esquema de quimioterapia combinada con fármacos alquilantes y radioterapia, los pacientes están expuestos a enfermar de leucemia aguda. El riesgo de leucemia aguda es mayor después de regímenes semejantes a MOPP y a BEACOPP que con ABVD. El riesgo de que surja leucemia aguda después de tratar HL también depende del número de exposiciones a sustancias con potencial leucemógeno (es decir, múltiples tratamientos después de la recidiva) y de la edad del sujeto tratado, y están expuestos a un riesgo muy alto quienes tienen >60 años de edad. Otra complicación del tratamiento de HL que se ha convertido en un problema importante es el desarrollo de carcinomas. Estos tumores suelen aparecer ≥10 años después del tratamiento y se asocian a la radioterapia. Por esta razón, las mujeres que se someten a radiación del tórax para tratar HL deben hacerse mamografías de detección cinco a 10 años después del tratamiento, y a todos los pacientes de HL que reciben radioterapia del tórax hay que aconsejarles que dejen de fumar. La radiación del mediastino también acelera las coronariopatías, y hay que recomendar a los enfermos que reduzcan al mínimo los factores de riesgo coronario, como el hábito de fumar y las concentraciones altas de colesterol. La radioterapia cervical aumenta el riesgo de aterosclerosis carotídea, apoplejía y enfermedad tiroidea, incluido el cáncer.

Hay otros efectos secundarios tardíos consecutivos al tratamiento de HL. La radioterapia del tórax supone un alto riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo y hay que vigilar a los enfermos por si aparece

Biblioteca Médica Virtual

esta complicación; debe medirse de manera periódica la tirotropina para diagnosticar el proceso antes de que comience a dar síntomas. El síndrome de Lhermitte se observa en cerca de 15% de las personas que se han sometido a radiación del tórax. Este síndrome se manifiesta porque la flexión del cuello produce una sensación de "descarga eléctrica" en las extremidades inferiores. Debido a la corta edad a la que a menudo se diagnostica el HL, la infertilidad es una preocupación para los pacientes que se someten a tratamiento para HL. Los regímenes de quimioterapia que contienen alquilantes causan infertilidad permanente en casi todos los varones. El riesgo de infertilidad permanente en las mujeres que reciben quimioterapia con un alquilante depende de la edad; las mujeres más jóvenes tienen mayor probabilidad de recuperar la fertilidad. La infertilidad es muy rara después del tratamiento con ABVD.

LINFOMA DE HODGKIN NODULAR CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO

Ahora, el linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico (NLPHL, *nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma*) se reconoce como una entidad diferente del cHL. Los sistemas de clasificación anteriores reconocían que las biopsias de un pequeño subgrupo de pacientes diagnosticados con HL tenían predominio de linfocitos pequeños y células raras de Reed-Sternberg; los tumores tienen un patrón de crecimiento nodular y una evolución clínica distinta de la de los pacientes con cHL. Esta es una entidad clínica inusual y representa <5% de los casos de HL y define al NLPHL.

Sin embargo, el NLPHL tiene varias características que sugieren su relación con el NHL, más que con el cHL. La célula semejante a HRS, o célula L&H (linfocito e histiocito) o en "roseta de maíz", es una proliferación clonal de linfocitos B que es positiva para los marcadores linfocíticos B CD45, CD79a, CD20, CD19 y BCL2. No expresan dos marcadores habituales en las células HRS, CD30 y CD15. Este linfoma tiende a tener una evolución crónica recidivante y a veces se transforma en linfoma grande difuso de linfocitos B, incluido un subtipo específico de linfoma grande difuso de linfocitos B conocido como linfoma de linfocitos B rico en linfocitos T/histiocitos, que comparte un inmunofenotipo con la célula L&H. Su evolución natural se parece más a la de los NHL de linfocitos B de crecimiento lento descritos en los **capítulos 104 y 106**.

Las personas con NLPHL suelen ser varones (75%). Como en el cHL, la edad de distribución de los pacientes con esta enfermedad tiene dos picos, pero a diferencia del cHL, estos picos incluyen niños y adultos de 30 a 40 años, respectivamente. La mayoría de las personas con el diagnóstico tiene enfermedad en etapa I o II (75%), y una minoría tiene enfermedad en etapa avanzada al momento del diagnóstico. Los síntomas B son infrecuentes.

Las personas con enfermedad en etapa temprana al momento del diagnóstico deben tratarse con radiación definitiva. Esto se asocia a una supervivencia sin recaídas a 15 años de 82%. El tratamiento de pacientes con NLPHL en etapa avanzada es motivo de controversia. Algunos médicos están a favor de no administrar ningún tratamiento en pacientes asintomáticos y sólo hacer un seguimiento riguroso, como en el NHL de linfocitos B de crecimiento lento. Para los sujetos que necesitan tratamiento por la presencia de síntomas o signos de afectación funcional orgánica, se han usado regímenes para cHL y para NHL de linfocitos B, incluidos ABVD y R-CHOP. La experiencia de una sola institución con R-CHOP logró una tasa de respuesta de 100% en un pequeño grupo de pacientes sin una sola recaída en 42 meses de seguimiento. Si bien este es un seguimiento corto para una enfermedad de escasa malignidad, algunos creen que R-CHOP puede ser curativa en esta enfermedad y sugieren tratar la enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, al margen de los síntomas o la función orgánica.

LECTURAS ADICIONALES

ALPEROVICH A, YOUNES A: Targeting CD30 using brentuximab vedotin in the treatment of Hodgkin lymphoma. Cancer J 22:23, 2016.

ANSELL SM: Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 91:434, 2016.

ARMAND P *et al.*: Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patinets with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. J Clin Oncol 34:3733, 2016.

NG AK, VAN LEEUWEN FE: Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. Semin Hematol 53:209, 2016.

RADFORD J *et al.*: Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 372:1598, 2015.

RASHIDI A *et al.*: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: A systemic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant 51:521, 2016.

106 Neoplasias malignas hematológicas menos frecuentes

Ayalew Tefferi, Dan L. Longo

Las neoplasias linfoides más frecuentes se exponen en los **capítulos 102, 103, 104, 105 y 107**; las leucemias mieloides, en los **capítulos 100 y 101**; los síndromes mielodisplásicos (MDS, *myelodysplastic syndromes*) en el **capítulo 98**, y los síndromes mieloproliferativos en el **capítulo 99**. En este capítulo se revisan las formas poco frecuentes de neoplasias hematológicas, mismas que se incluyen en el **cuadro 106-1**. Cada una de las entidades patológicas abarca <1% de las neoplasias malignas de la sangre.

CUADRO 106-1 Neoplasias linfoides y mieloides poco frecuentes

Linfoides
Neoplasias de linfocitos B maduros
Leucemia prolinfocítica de linfocitos B
Linfoma de la zona marginal del bazo
Tricoleucemia
Linfoma de linfocitos B de la zona marginal ganglionar
Linfoma mediastínico de linfocitos B grandes
Linfoma intravascular de linfocitos B grandes
Linfoma con derrame primario
Granulomatosis linfomatoide
Neoplasias de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales maduros
Leucemia prolinfocítica de linfocitos T
Leucemia linfocítica granulosa de linfocitos T grandes
Leucemia maligna de linfocitos citolíticos naturales
Linfoma extraganglionar de linfocitos T y linfocitos NK tipo nasal
Linfoma de linfocitos T de tipo enteropático
Linfoma de linfocitos T hepatoesplénico
Linfoma de linfocitos T similar a la paniculitis subcutánea
Linfoma de linfocitos NK con aspecto de blastocisto
Linfoma cutáneo primario de linfocitos T CD30+
Linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico
Mieloides
Leucemia neutrofílica crónica
Leucemia eosinofílica crónica y síndrome hipereosinófilo
Neoplasias de células histiocíticas y dendríticas
Sarcoma histiocítico
Histiocitosis de células de Langerhans
Sarcoma de células de Langerhans
Sarcoma de células dendríticas interdigitantes
Sarcoma de células dendríticas foliculares
Mastocitos
Mastocitosis
Mastocitosis cutánea
Mastocitosis sistémica
Sarcoma de mastocitos
Mastocitoma extracutáneo

Biblioteca Médica Virtual

NEOPLASIAS LINFOIDES POCO COMUNES

Todos los tumores linfoides que se exponen en este capítulo se refieren a los linfocitos B o T maduros y a las neoplasias de linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer).*

NEOPLASIAS DE LINFOCITOS B MADUROS

Leucemia prolinfocítica de linfocitos B (B-PLL) Esta leucemia (B-PLL, *B cell prolymphocytic leukemia*) afecta los linfocitos redondos de tamaño mediano (que tienen, en promedio, el doble del diámetro de un linfocito pequeño normal) y poseen un nucléolo notable, cuyo citoplasma muestra un tinte azul pálido con la tinción de Wright. Afecta sobre todo a la sangre, médula ósea (BM, *bone marrow)* y bazo, y casi nunca ocasiona adenopatías. La mediana de edad de los afectados es de 70 años y el trastorno es más frecuente en varones que en mujeres (proporción varón:mujer 1:6). La leucemia que se describe es diferente de la leucemia linfoide crónica (CLL, *chronic lymphoid leukemia*) y no surge como consecuencia de esa enfermedad.

En general, el cuadro clínico inicial incluye manifestaciones de esplenomegalia o la detección accidental de leucocitosis. La evolución clínica es rápida. Las células expresan IgM de superficie (con IgD o sin ella) y los típicos marcadores de linfocitos B (CD19, CD20, CD22); no expresan CD23 y el 33% de los casos expresa CD5. La expresión de este último marcador junto con la presencia de la translocación t(11;14) en 20% de los enfermos origina confusión para diferenciar entre B-PLL, y la modalidad leucémica de linfoma de células del manto. No se cuenta con criterios fidedignos para la diferenciación anterior. Cerca del 50% de los pacientes tiene mutación o pérdida de p53 y también se han identificado deleciones en 11q23 y 13q14. Se han obtenido respuestas con nucleósidos análogos, como fludarabina y cladribina y quimioterapias por combinación (p. ej., ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona o la combinación CHOP [ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, oncovin y prednisona]). Si se agrega rituximab a CHOP, se puede conseguir mayor eficacia que con la sola combinación de CHOP, pero la enfermedad es lo bastante rara al grado de que no se han publicado series grandes. Con la esplenectomía se obtiene paliación de los síntomas, aunque al parecer ejerce poco o nulo efecto en la evolución de la enfermedad. El trasplante de BM puede ser curativo. Imatinib también puede tener actividad.

Linfoma de la zona marginal del bazo (SMZL) El SMZL (*splenic marginal zone lymphoma*) compuesto principalmente por linfocitos pequeños, nace en la zona marginal de la pulpa blanca del bazo, crece hasta borrar los centros germinativos y el manto e invade la pulpa roja. Puede afectar los ganglios del hilio esplénico, la BM y la sangre periférica (PB, *peripheral blood*). Las células tumorales circulantes tienen vellosidades superficiales cortas, por lo que han sido llamadas linfocitos vellosos. El **cuadro 106-2** muestra las diferencias de las células tumorales de diversas neoplasias compuestas de linfocitos pequeños y es útil en el diagnóstico diferencial. Las células del SMZL expresan inmunoglobulina de superficie y CD20, pero no poseen CD5, CD10, CD43 y CD103. La falta de CD5 permite distinguir entre SMZL y CLL, y la falta de CD103 separa el SMZL de la tricoleucemia.

La mediana de edad de sujetos con SMZL se sitúa a la mitad del quinto decenio y abarca por igual varones y mujeres. En la etapa inicial, un dato usual es la detección accidental de esplenomegalia o de linfocitosis en la sangre periférica, con linfocitos vellosos. Quizá se encuentre anemia o trombocitopenia autoinmunitaria. La inmunoglobulina producida por los linfocitos de la neoplasia contiene mutaciones somáticas que reflejan el tránsito a través de un centro germinativo y las mutaciones constantes sugieren que la maquinaria mutacional ha permanecido activa. Cerca del 40% de los enfermos porta deleciones o translocaciones en 7q21, el sitio del gen *FLNC* (filamina Cγ, participante en los filamentos de actina con enlaces cruzados del citoplasma). Se observan mutaciones *NOTCH2* en 25% de los pacientes. También puede haber deleciones en el cromosoma 8p. Las lesiones genéticas que suelen encontrarse en linfomas de la zona marginal extraganglionar (p. ej., trisomía 3 y t[11;18]) son infrecuentes en el SMZL.

Por lo general, la evolución clínica de la enfermedad es de escasa malignidad, con una mediana de supervivencia >10 años. Los pacientes con cifras altas de deshidrogenasa láctica (LDH, *lactate dehydrogenase*), anemia e hipoalbuminemia casi siempre tienen un pronóstico más sombrío. Es posible obtener remisiones prolongadas después de la esplenectomía. Rituximab también tiene actividad. Una fracción pequeña de los pacientes manifiesta progresión histológica hasta llegar al linfoma de linfocitos B con un cambio concomitante a una evolución más maligna. Es escasa la experiencia obtenida con la quimioterapia por combinación en SMZL.

Tricoleucemia Es un tumor de linfocitos pequeños con núcleos ovales, abundante citoplasma y las características prolongaciones o proyecciones de la membrana (tricoleucocitos). Los pacientes tienen esplenomegalia y afectación difusa de la BM. A pesar de que se identifican algunas células circulantes, en el cuadro clínico predominan las manifestaciones de la esplenomegalia y la pancitopenia. No se conoce en detalle el mecanismo de esta última que pudiera ser mediado por citocinas inhibidoras y sustitución de la BM. En esta última, hay mayores cantidades de fibras de reticulina; por consiguiente, la tricoleucemia es una causa frecuente de la imposibilidad de aspirar la BM, es decir, la "punción seca" **(cuadro 106-3)**. La monocitopenia es profunda y puede explicar la predisposición a la aparición de infecciones por micobacterias atípicas, las cuales se observan en clínica. Las células neoplásicas muestran una expresión potente de marcadores, como CD22, CD25 y CD103; la concentración de CD25 soluble en suero constituye un excelente oncomarcador de actividad patológica. Las células también expresan fosfatasa ácida resistente a tartrato. Los genes de inmunoglobulina están reordenados y mutados, hecho que denota la influencia de un centro germinativo. No se ha detectado anomalía citogenética específica alguna, pero muchos casos tienen la mutación V600E que activa *BRAF*.

La mediana de edad de los enfermos abarca la mitad del quinto decenio de vida y la proporción entre varones y mujeres es de 5:1. Se cuenta con innumerables opciones terapéuticas. La esplenectomía origina a menudo remisión duradera. Los nucleósidos, que incluyen cladribina y desoxicoformicina, son muy activos, pero también originan inmunodepresión más profunda específica y agravan el peligro de padecer infecciones por microorganismos oportunistas. Sin embargo, después de ciclos breves con estos fármacos los pacientes por lo regular comienzan remisiones muy duraderas durante las cuales se recupera de forma espontánea la función inmunitaria. El interferón α también es útil, pero no tiene la misma eficacia que los nucleósidos. Los pacientes resistentes a la quimioterapia responden a vemurafenib, un inhibidor de BRAF. Aún no está claro si vemurafenib puede inducir remisiones de largo plazo sin tratamiento continuo.

Linfoma de linfocitos B de la zona marginal ganglionar Es una neoplasia infrecuente que se asienta en los ganglios y no posee una relación precisa con los linfomas de la zona marginal extraganglionares que a menudo suelen ser linfomas propios de la mucosa, llamados también de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) y con linfomas de la zona marginal del bazo. Los pacientes pueden tener una adenopatía circunscrita o diseminada. La célula neoplásica es

CUADRO 106-2 Inmunofenotipo de tumores de linfocitos pequeños

	CD5	CD20	CD43	CD10	CD103	sIg	CICLINA D1
Linfoma folicular	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg
Leucemia linfoide crónica	pos	pos	pos	neg	neg	pos	neg
Leucemia prolinfocítica de linfocitos B	pos	pos	pos	neg	neg	pos	pos
Leucemia de células del manto	pos	pos	pos	neg	neg	pos	pos
Linfoma de la zona marginal del bazo	neg	pos	neg	neg	neg	pos	neg
Tricoleucemia	neg	pos	?	neg	pos	pos	neg

neg, negativo; pos, positivo; sIg, inmunoglobulina de superficie.

CUADRO 106-3 Diagnóstico diferencial de una "punción seca" (imposibilidad de aspirar médula ósea)

La punción seca aparece en cerca del 4% de los intentos y depende de:	
Infiltración por metástasis de carcinoma	17%
Leucemia mieloide crónica	15%
Mielofibrosis	14%
Tricoleucemia	10%
Leucemia aguda	10%
Linfomas, enfermedad de Hodgkin	9%
Médula normal	Infrecuente

Biblioteca Médica Virtual

el linfocito B de la zona marginal con características monocitoides; esta anomalía se denominaba linfoma de linfocitos B monocitoides en el pasado. Incluso 33% de los enfermos presenta alteración extraganglionar y la afectación de los ganglios linfáticos quizá sea consecuencia de la propagación de la lesión primaria de la mucosa. En neoplasias ganglionares auténticas, son muy raras las anomalías citogénicas propias de los linfomas MALT (trisomía 3 y t[11;18]). La evolución clínica es gradual. Los pacientes suelen reaccionar a la quimioterapia por combinación, aunque las remisiones no son duraderas. En unos cuantos sujetos, se ha administrado la combinación CHOP más rituximab, la cual puede ser una estrategia terapéutica eficaz.

Linfoma mediastínico de linfocitos B grandes (tímico) Originalmente se consideró a esta entidad patológica como un subgrupo del linfoma difuso de linfocitos B grandes; sin embargo, investigaciones adicionales lo han identificado como una enfermedad propia con sus características clínicas, genéticas e inmunofenotípicas particulares. La neoplasia puede ser voluminosa, pero casi siempre queda circunscrita al mediastino. Puede causar anomalías locales, como la evolución hasta transformarse en un síndrome de vena cava superior o derrame pericárdico. Cerca del 33% de los pacientes termina por mostrar derrames pleurales y 5 a 10%, diseminación amplia a riñones, suprarrenales, hígado, piel e incluso encéfalo. Afecta a mujeres con mayor frecuencia que a varones (proporción varón:mujer de 1:2-3), con una mediana de aparición entre los 35 y los 40 años.

La neoplasia se compone de capas de células grandes que tienen citoplasma abundante y se acompaña de fibrosis variable, aunque a menudo abundante. Se le diferencia de la enfermedad de Hodgkin esclerosante ganglionar por la escasez de células linfoides normales y el hecho de que no se detectan variantes lagunares de la célula de Reed-Sternberg. Sin embargo, >33% de los genes que son expresados en mayor extensión en el linfoma mediastínico primario de linfocitos B grandes, en comparación con el linfoma difuso de linfocitos B grandes, también se expresa en exceso en la enfermedad de Hodgkin, lo que sugiere una posible relación patógena entre las dos entidades que afectan el mismo sitio anatómico. Las células neoplásicas pueden expresar en exceso *MAL*. El genoma de dichas células se caracteriza por ganancias y pérdidas cromosómicas frecuentes. Las células tumorales en el linfoma mediastínico de linfocitos B grandes expresan CD20, pero quizá no haya inmunoglobulina superficial ni moléculas de la clase HLA I y II, o se expresen en forma incompleta. La expresión de cantidades menores de HLA de clase II identifica un subgrupo con pronóstico más insatisfactorio. Las células no tienen los marcadores CD5 ni CD10, pero captan levemente anti-CD30. Las células presentan CD45 a diferencia de las células de la clásica enfermedad de Hodgkin.

Los tratamientos efectivos incluyen metotrexato, ácido folínico, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina (MACOP-B) y rituximab más CHOP; alcanzan una supervivencia a cinco años de 75 a 87%. El tratamiento en dosis ajustadas con prednisona, etopósido, vincristina, ciclofosfamida y doxorrubicina (EPOCH) más rituximab produce una supervivencia de 97% a cinco años. No se ha demostrado de manera definitiva la utilidad de la radioterapia mediastínica, pero se usa con frecuencia, sobre todo en pacientes en los que persiste la avidez de la región mediastínica en la tomografía por emisión de positrones después de cuatro a seis ciclos de quimioterapia.

Linfoma intravascular de linfocitos B grandes Es una forma muy rara de linfoma difuso de linfocitos B que se caracteriza por la presencia de linfoma en el interior de vasos finos y en particular de capilares. Otros nombres son angioendoteliomatosis maligna o linfoma angiotrófico de células grandes. Es bastante infrecuente, al grado de carecer de una imagen congruente que permita definir un síndrome clínico o sus características epidemiológicas o genéticas. Se piensa que permanece en el interior de los vasos por una anomalía en las moléculas de adhesión y mecanismos de envío de mensajes, idea reforzada por los escasos datos que sugieren la ausencia de expresión de la integrina β-1 y de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*). El cuadro clínico inicial incluye manifestaciones de oclusión de vasos finos, lesiones cutáneas y síntomas neurológicos. Los cúmulos de células tumorales inducen la formación de trombos. En general, la evolución clínica es devastadora y la enfermedad casi no reacciona al tratamiento. En ocasiones, el diagnóstico se confirma sólo en fecha muy tardía de la enfermedad.

Linfoma con derrame primario Es otra variante del linfoma difuso de linfocitos B grandes cuya manifestación inicial corresponde a derrames pleurales, a menudo sin masas tumorales manifiestas. Es más frecuente en el marco de alguna enfermedad por inmunodepresión (en particular sida) y es causado por el virus 8 de herpes humano (HHV8/herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi [KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*]). Se le conoce también como *linfoma de cavidades corporales*. En tiempos pasados, se hizo el diagnóstico del sarcoma de Kaposi en algunos pacientes con esta forma de linfoma. También aparece incluso sin que existan antepasados mediterráneos, en caso de inmunodepresión de pacientes ancianos, situación similar al sarcoma de Kaposi, aunque menos frecuente.

Los derrames cancerosos contienen células con HHV-8/KSHV y muchos también tienen infección simultánea con EBV. Los linfocitos son macrocíticos y con grandes núcleos y nucléolos sobresalientes y a veces se les confunde con las células de Reed-Sternberg. Los linfocitos expresan los marcadores CD20 y CD79a (molécula señalizadora de inmunoglobulina), aunque casi nunca expresan inmunoglobulina. Algunos casos expresan de manera aberrante los marcadores de linfocitos T, como CD3 o genes reordenados del receptor de linfocitos T. No se han señalado lesiones genéticas características, pero sí algunas ganancias en el material de los cromosomas 12 y X, semejantes a las de otros linfomas vinculados con VIH. La evolución clínica suele caracterizarse por progresión rápida y muerte en un lapso de seis meses. El régimen CHOP más lenalidomida o bortezomib pueden producir respuestas. El HAART para VIH debe mantenerse durante el tratamiento.

Granulomatosis linfomatoide Es una enfermedad linfoproliferativa angiodestructiva y angiocéntrica, compuesta de linfocitos B monoclonales infectados por el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), acompañados y rebasados en número por un infiltrado de células reactivas policlonales. La enfermedad se clasifica por sus características histocitológicas, como el número de células y la atipia en los linfocitos B. Muy a menudo se le confunde con el linfoma extraganglionar de linfocitos NK-T de tipo nasal que pueden ser angiodestructivos y se vincula con el EBV. La enfermedad suele afectar adultos (en mayor grado a varones que a mujeres) en la forma de un infiltrado pulmonar. La afectación suele ser totalmente extraganglionar e incluye riñones (32%), hígado (29%), piel (25%) y encéfalo (25%). La enfermedad surge con frecuencia en el marco de inmunodepresiones, aunque no siempre.

El trastorno puede mostrar remisión y recurrencia en su naturaleza y quizá tenga una evolución rápida. El curso suele ser anticipado por la gradación histológica. La granulomatosis reacciona adecuadamente a la quimioterapia de combinación y es curable en muchos casos. Algunos investigadores han afirmado que la enfermedad de baja malignidad (grados I y II) se puede tratar con interferón α.

NEOPLASIAS DE LINFOCITOS T Y LINFOCITOS CITOLÍTICOS NATURALES MADUROS

Leucemia prolinfocítica de linfocitos T Es una leucemia maligna de prolinfocitos de tamaño mediano, que afecta sangre, BM, ganglios, hígado, bazo y piel; comprende 1 a 2% de todas las leucemias microlinfocíticas. Casi todos los pacientes tienen inicialmente leucocitosis (a menudo >100 000 células/μL), hepatoesplenomegalia y adenomegalia. En 20% de los casos hay afectación de la piel. El diagnóstico se plantea por los datos del frotis de sangre periférica, en el cual se identifican células 25% más grandes que los linfocitos pequeños, con vesículas citoplásmicas y núcleos que pueden encontrarse indentados. Las células expresan marcadores de linfocitos T, como CD2, CD3 y CD7; 66% de los enfermos tiene células CD4+ y CD8− y 25% posee células CD4+ y CD8+. Las cadenas β del receptor de linfocitos T muestran redisposición clonal. En 80% de los casos se advierte inversión del cromosoma 14 entre q11 y q32. De los enfermos, 10% tiene translocaciones t(14;14) que hacen que el *locus* del gen α/β del receptor de linfocitos T quede en yuxtaposición con los oncogenes *TCL1* y *TCL1b* en 14q32.1. Son frecuentes también las anomalías del cromosoma 8 y las deleciones del gen *ATM*. También hay informes de mutaciones activadoras *JAK3*.

Por lo regular, la enfermedad tiene una evolución rápida, con una mediana de supervivencia de alrededor de 12 meses. Se han identificado respuestas con anticuerpos anti-CD52, alemtuzumab, análogos nucleósidos y combinación CHOP de quimioterápicos. También es probable que tengan actividad los inhibidores de la histona desacetilasa como vorinostat y romidepsina. Han sido tratados algunos individuos con leucemia prolinfocítica de linfocitos T con esquemas a base de dosis grandes y trasplante alógeno de médula ósea después de lograr la remisión con las medidas habituales antineoplásicas.

Leucemia linfocítica granulosa de linfocitos T grandes La leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL, *large granular lymphocytic*) se caracteriza por un mayor número de LGL en PB (2 000/20 000 células/μL), acompañado a menudo de neutropenia profunda, con anemia conco-

Biblioteca Médica Virtual

mitante o sin ella. Los pacientes pueden tener esplenomegalia y a menudo manifestaciones de enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como artritis reumatoide, hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos y complejos inmunitarios circulantes. La afectación de médula ósea tiene características sobre todo intersticiales y, en el recuento diferencial, hay <50% de linfocitos. Casi siempre las células expresan CD3, receptores de linfocitos T y CD8; las variantes similares a NK pueden ser CD3−. Las células leucémicas suelen expresar los ligandos Fas y Fas.

La enfermedad suele seguir una evolución gradual en que predomina la neutropenia. Como aspecto paradójico, el recuento de granulocitos tal vez aumente con tratamiento inmunodepresor a base de ciclosporina, metotrexato o ciclofosfamida, al cual se agreguen glucocorticoides. En ocasiones, se han usado nucleósidos y, a veces, la enfermedad se acelera y sigue una evolución clínica más aguda.

Leucemia maligna de linfocitos citolíticos naturales Estas neoplasias son muy raras y tienen evoluciones clínicas diversas que van de las muy inconstantes a las muy intensas. Son más frecuentes en personas asiáticas que en caucásicas y las células suelen tener un episoma del EBV clonal. Casi nunca hay leucocitosis en sangre periférica, pero se destacan grandes células linfoides anormales con citoplasma granuloso. La forma agresiva se caracteriza por síntomas de fiebre, y entre las anomalías de estudios de laboratorio, destaca la pancitopenia. La hepatoesplenomegalia es habitual y la afectación ganglionar es menos frecuente. Los enfermos pueden tener hemofagocitosis, coagulopatía o insuficiencia de múltiples órganos. Hay concentraciones séricas altas del ligando Fas.

Las células expresan CD2 y CD56 y no poseen genes del receptor de linfocitos T "redispuesto". Son comunes las deleciones en el cromosoma 6. La enfermedad puede evolucionar con rapidez. Algunas modalidades de las neoplasias de NK son más inconstantes; tienden a ser identificadas fortuitamente por la linfocitosis de LGL y no manifiestan la fiebre ni la hepatoesplenomegalia características de la leucemia maligna. Las células también poseen los marcadores CD2 y CD56, pero no contienen las formas clonales del EBV y no se acompañan de pancitopenia ni de enfermedad autoinmunitaria.

Linfoma extraganglionar de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales tipo nasal A semejanza de la granulomatosis linfomatoide, el linfoma extraganglionar de linfocitos T y linfocitos citolíticos tipo nasal tiende a ser una lesión angiocéntrica y angiodestructiva, pero los linfocitos malignos no son B. En muchos casos son células CD56+ infectadas por EBV y aunque en ocasiones son linfocitos T citotóxicos infectados por el mismo virus, no tienen el marcador CD56. Suelen detectarse en la cavidad nasal. Antes, este padecimiento se denominaba granuloma letal de la línea media, reticulosis polimórfica y lesión inmunoproliferativa angiocéntrica. Esta modalidad de linfoma prevalece en Asia, México, así como en Centroamérica y Sudamérica; se presenta en varones con mayor frecuencia que en mujeres. Cuando se propaga fuera de la cavidad nasal, puede afectar partes blandas, el aparato digestivo o los testículos. En algunos casos, el síndrome hemofagocítico (HPS, *hemophagocytic syndrome*) puede influir en el cuadro clínico. Los enfermos quizá generen síntomas de tipo B. Muchas de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad provienen de la producción de citocinas por las células tumorales y las células que responden a sus señales. Con frecuencia se identifican deleciones e inversiones del cromosoma 6.

Muchos sujetos con el linfoma extraganglionar de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales tipo nasal tienen excelentes respuestas antitumorales con quimioterapia en combinación, en particular personas que tienen la enfermedad circunscrita. La radioterapia suele utilizarse después de completar la quimioterapia. Se han definido cuatro factores de riesgo, que incluyen síntomas de tipo B, etapa avanzada, mayor concentración de LDH y afectación de ganglios linfáticos regionales. La supervivencia del paciente se vincula con diversos factores de riesgo: la supervivencia quinquenal es de 81% si no hay dichos factores; en caso de haber un factor, aquélla será de 64%; si hay dos factores, de 32 y de 7%, respectivamente si se detectan tres o cuatro factores. Los regímenes por combinación sin antraciclinas han sido reconocidos como mejores que CHOP, pero son escasos los datos al respecto. Se ha utilizado el tratamiento con altas dosis y trasplante de células madre, pero no se ha precisado su utilidad.

Linfoma de linfocitos T de tipo enteropático Se trata de una complicación rara de la celiaquía prolongada. Suele afectar el yeyuno o el íleon. En los adultos, el linfoma se puede diagnosticar simultáneamente como celiaquía, pero la sospecha es que esta última fue una precursora muy antigua en la génesis y la evolución del linfoma. El cuadro inicial del tumor suele ser el de múltiples tumoraciones ulceradas en la mucosa, pero también puede producir una tumoración exofítica predominante o múltiples úlceras. El tumor expresa los marcadores CD3 y CD7 casi siempre y, a veces, CD8. Los linfocitos de aspecto normal en la mucosa vecina suelen tener un fenotipo similar al del tumor. Muchos enfermos poseen el genotipo de HLA que se observa en la celiaquía y es HLA DQA1*0501 o DQB1*0201.

El pronóstico de esta modalidad de linfoma suele ser sombrío (mediana de supervivencia, siete meses), pero algunos pacientes tienen una respuesta adecuada con la quimioterapia de tipo CHOP. Los individuos que reaccionan pueden presentar al final perforación intestinal por el tumor en fase de respuesta. Si el tumor responde al tratamiento, puede haber recurrencia en otra parte del intestino delgado afectado por la celiaquía.

Linfoma de linfocitos T hepatoesplénico Es un cáncer derivado de linfocitos T que expresan el receptor del antígeno gamma/delta de dichas células, que afecta más bien el hígado y que llena los sinusoides con células linfoides de tamaño mediano. En caso de afectación del bazo, la pulpa roja es la infiltrada de modo predominante. Es una enfermedad de personas jóvenes y en particular las que tienen una inmunodepresión de fondo o una enfermedad autoinmunitaria para la que se necesita tratamiento inmunodepresor. El uso de tiopurinas e infliximab es particularmente frecuente entre los antecedentes de sujetos con dicha enfermedad. Las células son CD3+ y casi nunca poseen los marcadores CD4− ni CD8−. Las células pueden contener el isocromosoma 7q a menudo junto con trisomía 8. El linfoma tiene una evolución natural devastadora. La quimioterapia por combinación puede inducir remisiones, pero muchos de los pacientes muestran recurrencias. La mediana de supervivencia es de unos dos años. Al parecer, el tumor no mejora si se neutraliza el tratamiento inmunodepresor.

Linfoma de linfocitos T similar a la paniculitis subcutánea Este padecimiento comprende muchos cúmulos subcutáneos de linfocitos T neoplásicos cuyo fenotipo suele ser citotóxico (es decir, contienen perforina y granzima B y expresan CD3 y CD8). El receptor reordenado de linfocitos T por lo común proviene de alfa/beta (α/β), pero a veces intervienen los receptores gamma/delta (γ/δ), sobre todo en el contexto de la inmunodepresión. Las células no tienen el EBV. Algunos pacientes padecen un HPS además de la infiltración cutánea; también se observa fiebre y hepatoesplenomegalia. Por lo regular, los ganglios no están afectados. Los enfermos suelen reaccionar a la quimioterapia por combinación que incluye CHOP. Cuando la enfermedad es progresiva, el HPS es un componente de la evolución fulminante de deterioro. El tratamiento eficaz revierte el HPS.

Linfoma de linfocitos citolíticos con aspecto de blastocito Las células neoplásicas expresan los marcadores celulares NK, en particular CD56, pero no CD3. Éstas son grandes células con aspecto de blastocito y pueden producir una imagen de leucemia, pero el sitio predominante de afectación es la piel. En su estructura son similares a las células neoplásicas de las leucemias linfoide y mieloide agudas. No se han descrito anomalías cromosómicas características. La evolución clínica es rápida y la enfermedad casi no responde a los típicos tratamientos contra el linfoma.

Linfoma cutáneo primario de linfocitos T CD30+ Afecta la piel y está compuesto de células de aspecto similar a las del linfoma de linfocitos T anaplásico. Entre los tumores cutáneos de dichas células, cerca del 25% es linfoma anaplásico con factores CD30+. En caso de diseminación a los ganglios linfáticos, es difícil diferenciar entre las formas cutánea y sistémica de la enfermedad. Las células tumorales suelen tener el marcador CD4+ y contienen gránulos en que se identifica granzima B y perforina en 70% de los casos. No se detecta t(2;5) típico del linfoma de linfocitos T anaplásico y, si se le descubre, habrá que llevar a cabo una revisión mucho más detenida en busca de afectación sistémica y cambiar el diagnóstico al del linfoma de linfocitos T anaplásico. Esta modalidad de linfoma ha surgido de forma esporádica como complicación rara de implantes de silicona o de solución salina en las mamas. La evolución natural del linfoma asociado a implante mamario suele ser indolente. El linfoma cutáneo de linfocitos T CD30+ suele mejorar con el tratamiento. El conjugado de inmunotoxina anti-CD30, brentuximab vedotin, tiene actividad. La radioterapia es eficaz y la intervención quirúrgica puede proporcionar control de la enfermedad a largo plazo. La supervivencia quinquenal rebasa el 90%.

Linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico Es una enfermedad sistémica que origina cerca del 15% de todos los linfomas de linfocitos T. Los sujetos suelen tener fiebre, estar en una etapa avanzada, presentar adenopatía difusa, hepatoesplenomegalia, exantemas de la piel, hipergammaglobulinemia policlonal y anticuerpos de muy diversa índole que incluyen crioaglutininas, factor reumatoide y complejos inmunitarios circu-

Biblioteca Médica Virtual

lantes. Los enfermos quizá presenten edema, artritis, derrames pleurales y ascitis. Los ganglios contienen un infiltrado polimórfico de linfocitos T neoplásicos y células inflamatorias no neoplásicas, junto con proliferación de venillas endoteliales altas y células dendríticas foliculares. Las anomalías cromosómicas más frecuentes son las trisomías 3 y 5 y el cromosoma X adicional. La quimioterapia enérgica en combinación puede inducir la regresión. Los defectos inmunitarios de fondo hacen que con los tratamientos habituales de linfoma se generen complicaciones infecciosas.

NEOPLASIAS MIELOIDES POCO COMUNES

El sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza la biometría de sangre periférica y análisis de frotis, morfología de la médula ósea y pruebas citogenéticas y de genética molecular para clasificar las neoplasias malignas mieloides en unas cuantas categorías principales **(cuadro 106-4)**. Entre ellas, la leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*) se describe en el **capítulo 100**, el MDS en el **capítulo 98**, la leucemia mieloide crónica (CML, *chronic myeloid leukemia*) en el **capítulo 101** y las neoplasias mieloproliferativas (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) enriquecidas con mutación *JAK2* en el **capítulo 99**. Este capítulo se centra en el resto (listadas en el cuadro 106-4), incluidas la leucemia neutrofílica crónica (CNL, *chronic neutrophilic leukemia*); leucemia mieloide crónica atípica (aCML, *atypical chronic myeloid leukemia,* negativa para *BCR-ABL1*; leucemia mielomonocítica crónica (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*); leucemia mielomonocítica juvenil (JMML, *juvenil chronic myelomonocytic leukemia*); leucemia eosinofílica crónica, sin más especificación; mastocitosis; neoplasia mieloproliferativa (MPN, *myeloproliferative neoplasm*), MPN inclasificable (MPN-U); síndrome mielodisplásico (MDS)/MPN inclasificable (MDS/MPN-U); MDS/MPN con sideroblastos anulares y trombocitosis (MDS/MPN-RS-T) y neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamientos de *PDGFRA, PDGFRB* o *FGFR1* o con *PCM1-JAK2*. Este capítulo también incluye las neoplasias histiocíticas y de células dendríticas, trastornos mieloproliferativos transitorios y un análisis más amplio de los trastornos eosinofílicos primarios, incluido el síndrome hipereosinófilo (HES, *hypereosinophilic syndrome*).

CUADRO 106-4 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las neoplasias malignas mieloides

1. **Leucemia mieloide aguda (AML) y neoplasias de precursores relacionados[a]**
2. **Neoplasias mieloproliferativas (MPN)**
   - **2.1.** Leucemia mieloide crónica (CML), positiva para *BCR-ABL1*
   - **2.2.** MPN enriquecida con mutación *JAK2*
     - **2.2.1.** Policitemia verdadera
     - **2.2.2.** Mielofibrosis primaria
     - **2.2.3.** Trombocitemia esencial
   - **2.3.** Leucemia neutrofílica crónica (CNL)
   - **2.4.** Leucemia eosinofílica crónica, sin más especificación (CEL-NOS)
   - **2.5.** Neoplasia mieloproliferativa, no clasificable (MPN-U)
3. **Síndromes mielodisplásicos (MDS)**
   - **3.1.** MDS con displasia de un solo linaje
   - **3.2.** MDS con sideroblastos anulares (MDS-RS)
   - **3.3.** MDS con displasia en múltiples linajes
   - **3.4.** MDS con formas blásticas excesivas
   - **3.5.** MDS relacionado con del(5q) aislada
   - **3.6.** MDS inclasificable (MDS-U)
   - **3.7.** *Entidad provisional: citopenia refractaria de la infancia*
4. **Superposición MDS/MPN**
   - **4.1.** Leucemia mielomonocítica crónica (CMML)
   - **4.2.** Leucemia mieloide crónica atípica, negativa para *BCR-ABL1* (aCML)
   - **4.3.** Leucemia mielomonocítica juvenil (JMML)
   - **4.4.** MDS/MPN con sideroblastos anulares y trombocitosis (MDS/MPN-RS-T)
   - **4.5.** MDS/MPN inclasificable (MDS/MPN-U)
5. **Mastocitosis**
6. **Neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías en *PDGFRA*, *PDGFRB* o *FGFR1* o con *PCM1-JAK2***
   - **6.1.** Neoplasias mieloides y linfoides con reordenamiento de *PDGFRA*
   - **6.2.** Neoplasias mieloides y linfoides con reordenamiento de *PDGFRB*
   - **6.3.** Neoplasias mieloides y linfoides con anomalías en *FGFR1*
   - **6.4.** Entidad provisional: neoplasias mieloides/linfoides con translocación de *PCM1-JAK2*

Neoplasias mieloides con predisposición de la línea germinal

LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÓNICA

La CNL se caracteriza por leucocitosis de neutrófilos maduros, con granulocitos inmaduros circulantes escasos o ausentes. En 2013, la CNL estuvo asociada con mutaciones activadoras del gen (*CSF3R*) que codifica el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), también conocido como factor estimulante de colonias 3 (CSF3, *colony-stimulating factor 3*). Es posible que los pacientes con CNL se encuentren asintomáticos al principio, aunque también pueden tener síntomas generales, esplenomegalia, anemia y trombocitopenia. La mediana de supervivencia es cercana a dos años y las causas de muerte incluyen transformación leucémica, enfermedad progresiva relacionada con citopenias graves y leucocitosis intensa resistente al tratamiento. La CNL es rara, hay <200 casos notificados. La mediana de edad al momento del diagnóstico es cercana a 67 años, y su prevalencia es semejante en ambos géneros.

Patogenia El CSF3 es el principal factor de crecimiento para la proliferación y diferenciación de granulocitos. Por consiguiente, se usa CSF3 recombinante para el tratamiento de la neutropenia grave, incluida la neutropenia congénita grave (SCN, *severe congenital neutropenia*). Algunos pacientes con SCN adquieren mutaciones *CSF3R* y la frecuencia de tales mutaciones es mucho más alta (~80%) en personas con transformación leucémica. Las mutaciones *CSRF3R* relacionadas con SCN se producen en la región del gen que codifica el dominio citoplásmico de CSF3R y causa la terminación prematura del dominio regulatorio negativo C-terminal. En 2013, Maxson y cols. describieron una clase distinta de mutaciones *CSF3R* en ~90% de los pacientes con CNL; la mayoría es proximal a la membrana, la más frecuente es una sustitución de C- por -T en el nucleótido 1853 (T618I). En un estudio posterior de confirmación, se encontró que las mutaciones *CSF3R* son específicas de la CNL definida por la OMS. Cerca del 40% de los casos con mutación T618I también tiene mutaciones *SETBP1*. La *CSF3R* T618I induce un trastorno mieloproliferativo letal en un modelo de ratón y se relaciona con sensibilidad *in vitro* a la inhibición de JAK.

Diagnóstico Para diagnosticar CNL es necesario descartar las causas más frecuentes de neutrofilia, como infecciones y procesos inflamatorios. Además, debe considerarse la relación entre algunas formas de cáncer metastásico o neoplasias de células plasmáticas y la neutrofilia secundaria. La neutrofilia neoplásica también se observa en otras neoplasias malignas mieloides, como la aCML y la CMML. Por consiguiente, los criterios diagnósticos de la OMS para CNL se concibieron con el fin de excluir las posibilidades de neutrofilia secundaria/reactiva y la leucocitosis relacionada con neoplasias malignas mieloides distintas a la CNL (cuadro 106-5): leucocitosis ($\geq 25 \times 10^9$/L), ≥80% neutrófilos segmentados o en banda, <10% células mieloides inmaduras, <1% blastocitos circulantes y ausencia de disgranulopoyesis o monocitosis (recuento de monocitos $< 1 \times 10^9$/L). En la CNL, la BM es hipercelular y tiene un mayor número y porcentaje de neutrófilos, con un cociente mieloide-eritroide muy alto y desviación a la izquierda, displasia mieloide o fibrosis con reticulina mínima.

El descubrimiento reciente de las mutaciones *CSF3R* (véase antes) y su relación casi invariable con la CNL definida por la OMS permitió su incorporación en los criterios diagnósticos de esa organización **(cuadro 106-5)**. En términos prácticos, la presencia de una mutación *CSF3R* proximal en la membrana en un paciente con granulocitosis de predominio neutrofílico debe ser suficiente para diagnosticar CNL, al margen de la magnitud de la leucocitosis. Por desgracia, aún se requieren varios criterios excluyentes para el diagnóstico de CNL en ausencia de mutaciones *CSF3R* (cuadro 106-5).

Tratamiento El tratamiento actual para CNL es paliativo y su eficacia no es óptima. Se han intentado varios fármacos solos o combinados y ninguno ha tenido eficacia notable. Por tanto, es razonable considerar el alotrasplante de células madre (ASCT, *allogeneic stem cell transplant*) en presencia de enfermedad sintomática, sobre todo en personas jóvenes. Por lo demás, un régimen citorreductor con hidroxiurea quizá sea tan adecuado como cualquier tratamiento, y es probable que la quimioterapia combinada más intensiva no ofrezca un mayor beneficio. Sin embargo, la respuesta a la hidroxiurea a menudo es transitoria y algunos han usado con éxito el interferón α como fármaco alternativo. Hay informes de respuesta al tratamiento con ruxolitinib (un inhibidor de JAK1 y JAK2), pero como ocurre con el tratamiento con hidroxiurea, la respuesta a menudo es incompleta y temporal.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ATÍPICA

"La aCML negativa para *BCR-ABL1*" se clasifica formalmente en la categoría MDS/MPN de neoplasias malignas mieloides y se caracteriza por granulocitosis desviada a la izquierda y disgranulopoyesis. El diagnóstico

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 106-5 Criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud para leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia mieloide crónica atípica negativa para *BCR-ABL1* (aCML) y leucemia mielomonocítica crónica (CMML)

VARIABLES	CNL	aCML	CMML
Recuento de leucocitos en PB	$\geq 25 \times 10^9$/L	Granulocitosis	
Neutrófilos segmentados/bandas en PB	≥80%		
Granulocitos inmaduros en PB[a]	<10%	≥10%	
Recuento de blastocitos en PB	<1%	<20%	<20%
Recuento de monocitos en PB	$<1 \times 10^9$/L	Sin o monocitosis mínima	$\geq 1 \times 10^9$/L Persistente y que dura al menos 3 meses
Disgranulopoyesis	No	Sí	
Porcentaje de basófilos en PB		<2%	
Porcentaje de monocitos en PB		<10%	≥10%
BM	Hipercelular ↑ de neutrófilos, número y % <5% de blastocitos Maduración neutrófila normal	Hipercelular ↑ Proliferación de granulocitos Displasia granulocítica ± displasia eritroide/ megacariocítica <20% de formas blásticas	Displasia en ≥1 del linaje mieloide o anomalía citogenética o molecular clonal <20% de formas blásticas o promonocitos
BCR-ABL1	No	No	No
Mutaciones en *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* o reordenamiento de *PCM1-JAK2*	No	No	No
CSF3R T618I u otra mutación activadora de CSF3R o neutrofilia persistente, esplenomegalia y sin una causa identificable de neutrofilia reactiva	Sí		
Blastos/promonocitos en PB y BM		<20%	<20%
Evidencia de otro MPN: CML, PV, ET o PMF	No	No	No
Evidencia de leucocitosis[b] o monocitosis reactiva	No		No

[a] Los granulocitos inmaduros incluyen mieloblastos, promielocitos, mielocitos y metamielocitos.

[b] Las causas de neutrofilia reactiva incluyen neoplasias de células plasmáticas, tumores sólidos, infecciones y procesos inflamatorios.

BM, médula ósea; CML, leucemia mieloide crónica; ET, trombocitemia esencial; MPN, neoplasias mieloproliferativas; PB, sangre periférica; PMF, mielofibrosis primaria; PV, policitemia verdadera.

diferencial de aCML incluye la CML, que se distingue por la presencia de *BCR-ABL1;* CNL, que se diferencia por la ausencia de disgranulopoyesis y la presencia de mutaciones *CSF3R;* y de la CMML, que se distingue por la presencia de monocitosis (recuento absoluto de monocitos $\geq 1 \times 10^9$/L). Los criterios diagnósticos de la OMS para la aCML se listan en el cuadro 106-5 e incluyen granulocitosis, disgranulopoyesis, ≥10% de granulocitos inmaduros, <20% de mieloblastos en PB o BM, <10% de monocitos en PB, <2% de basófilos y ausencia de otras mutaciones específicas, como *BCR-ABL1, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1* o *PCM1-JAK2,* y que no cumpla los criterios de la OMS para CML, PMF, policitemia verdadera (PV, *polycythemia vera*) o trombocitemia esencial (ET, *essential thrombocythemia*). En la aCML, la BM es hipercelular, con proliferación y displasia de granulocitos, con o sin displasia eritroide o megacariocítica.

La patogenia molecular de la aCML no se conoce del todo; ~25% de los pacientes expresa mutaciones *SETBP1*, aunque éstas se hallan también en varias neoplasias malignas mieloides más, incluida la CNL y la CMML. Las mutaciones *SETBP1* en la aCML tienen un valor pronóstico adverso y la mayoría se localiza entre los codones 858 y 871; se observan mutaciones similares en el síndrome de Schinzel-Giedion (una enfermedad congénita con retraso grave del desarrollo y varios estigmas físicos, como retracción de la parte media de la cara, frente grande y macroglosia). Se describió una mutación con cambio de aminoácido en la etanolamina cinasa 1 (*ETNK1*N244S) en 9% de los pacientes con aCML, pero también se encontró en 14% de los que tenían CMML, 6% de las personas con mastocitosis (sobre todo en relación con eosinofilia) y rara vez en otra MPN.

En una serie de 55 pacientes con aCML definida por la OMS, la mediana de edad al momento del diagnóstico fue 62 años, con predominio en las mujeres (57%); se registró esplenomegalia en 54% de los pacientes, necesidad de transfusión de eritrocitos en 65%, anomalías en el cariotipo en 20% (las más comunes fueron 20q y trisomía 8) y transformación leucémica en 40%. La mediana de supervivencia fue de 25 meses. El resultado fue peor en pacientes con leucocitosis marcada, necesidad de transfusión y aumento de células inmaduras en PB. La quimioterapia convencional no surte efecto en aCML. Sin embargo, se informó una experiencia favorable con ASCT en nueve pacientes; después de una mediana de seguimiento de 55 meses, la mayoría de ellos permanecía en remisión completa.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

La CMML se incluye en la categoría de la OMS de MDS/MPN y se define como un recuento absoluto de monocitos $>1 \times 10^9$/L en PB y representa ≥10% de la cuenta de leucocitos. La mediana de edad al diagnóstico varía entre 65 y 75 años y existe un predominio de 2:1 en varones. El cuadro clínico es variable y depende de que la enfermedad se manifieste con un fenotipo semejante a MDS o uno similar a MPN; el primero incluye citopenias y el último, esplenomegalia y rasgos de mieloproliferación, como fatiga, transpiración nocturna, pérdida de peso y caquexia. Cerca del 20% de los pacientes con CMML desarrolla serositis en articulaciones (artritis), pericardio (pericarditis y derrame pericárdico), pleura (derrame pleural) o peritoneo (ascitis).

Patogenia Hay alteraciones citogenéticas clonales en ~33% de los pacientes con CMML e incluyen trisomía 8 y anomalías en el cromosoma 7. Casi todos los pacientes con CMML tienen mutaciones somáticas que afectan los genes reguladores epigenéticos (p. ej., *ASXL1, TET2*), genes de la vía del empalmosoma (p. ej., *SRSF2*), genes de respuesta al daño en el DNA (p. ej., *TP53*) y tirosina cinasas/factores de transcripción (p. ej., *KRAS, NRAS, CBL* y *RUNX1*). Sin embargo, ninguna de estas mutaciones es específica de CMML y se desconoce su contribución patogénica precisa.

Diagnóstico La monocitosis reactiva es infrecuente, pero se ha informado en relación con ciertas infecciones y trastornos inflamatorios. La monocitosis clonal (o sea, neoplásica) define a la CMML, pero también se observa en la JMML y en la AML con proliferación monocítica. Los criterios diagnósticos de la OMS para CMML se listan en el cuadro 106-5 e incluyen: 1) recuento persistente de monocitos en PB $\geq 1 \times 10^9$/L con ≥10% de monocitos; 2) ausencia de mutaciones *BCR-ABL1, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1*

Biblioteca Médica Virtual

o *reordenamientos de PCM1-JAK2*; 3) no cumplir con los criterios de la OMS para CML, PV, ET o PMF; 4) <20% de blastocitos y promonocitos en PB y BM, y 5) displasia que afecta una o más líneas celulares (linajes) o en ausencia de displasia, presencia de una anormalidad citogenética clonal o genética molecular adquirida, o monocitosis no reactiva que dure al menos tres meses.

La médula ósea es hipercelular en la CMML, con proliferación granulocítica y monocítica. A menudo hay displasia y puede afectar a uno, dos o todos los linajes mieloides. En la inmunofenotipificación, las células anormales a menudo expresan antígenos mielomonocíticos, como CD13 y CD33, con expresión variable de CD14, CD68, CD64 y CD163. Las células de origen monocítico casi siempre son positivas para la prueba citoquímica de esterasas inespecíficas (p. ej., butirato esterasa), en tanto que los precursores granulocíticos normales son positivos para lisozima y cloroacetato esterasa. En la CMML es frecuente obtener un patrón de tinción citoquímica híbrido con células que expresan al mismo tiempo esterasas de cloroacetato y de butirato (tinción de esterasa doble).

Pronóstico Un metaanálisis mostró una mediana de supervivencia de 1.5 años con CMML. Muchos sistemas pronósticos han intentado definir mejor y estratificar la evolución natural de la CMML. Uno de ellos, el modelo pronóstico Mayo, asigna un punto por cada una de las siguientes variables pronósticas independientes: AMC $>10 \times 10^9$/L, presencia de células inmaduras circulantes, hemoglobina <10 g/100 mL y recuento plaquetario <100 000/mL. Este modelo estratifica a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo (0 puntos), intermedio (1 punto) y alto (≥ 2 puntos), lo que se traduce en medianas de supervivencia de 32, 18 y 10 meses, respectivamente.

Un estudio francés incorporó el estado de mutación *ASXL1* en 312 pacientes con CMML. En un modelo de variables múltiples, los factores pronóstico independientes de baja supervivencia fueron leucocitos $>15 \times 10^9$/L (3 puntos), mutaciones *ASXL1* (2 puntos), edad >65 años (2 puntos), recuento plaquetario <100 000/mL (2 puntos) y hemoglobina <10 g/100 mL en mujeres y <11 g/100 mL en varones (2 puntos). Este modelo clasificó a los pacientes en tres grupos: con riesgo bajo (0 a 4 puntos), intermedio (5 a 7 puntos) y alto (8 a 12), con medianas de supervivencia no alcanzada, 38.5 meses y 14.4 meses, respectivamente. Las mutaciones *ASXL1* y *DNMT3A* también tienen un efecto adverso en la CMML.

Tratamiento El tratamiento actual consiste en hidroxiurea y atención de apoyo, que incluye transfusiones de eritrocitos y estimulantes de la eritropoyesis (ESA, *erythropoiesis-stimulating agents*). El valor de la hidroxiurea se reforzó en un estudio con asignación al azar en el que se comparó con etopósido oral. No se ha demostrado que otro régimen de quimioterapia solo o combinado sea mejor que la hidroxiurea. El ASCT es una opción terapéutica viable en pacientes elegibles para trasplante con características de pronóstico adverso. Debido al fenotipo superpuesto MDS/MPN y la presencia de anomalías genéticas y de metilación similares a las del MDS en la CMML, los compuestos hipometiladores como 5-azacitidina y decitabina han tenido poca eficacia; en un estudio que usó decitabina en CMML, la tasa de respuesta general fue de 48%, con 17% de remisiones completas y mediana de supervivencia de 17 meses. La experiencia con 5-azacitidina fue similar.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

La JMML es una enfermedad de predominio en la infancia temprana y junto con la CMML se incluye en la categoría de MDS/MPN de la OMS. Tanto la CMML como la JMML se manifiestan por leucocitosis, monocitosis y hepatoesplenomegalia. Otras características de la JMML son trombocitopenia y concentración alta de hemoglobina fetal. Las células progenitoras mieloides de la JMML son hipersensibles al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), atribuida a la señalización alterada de RAS/MAPK. Se cree que esto último se debe a las mutaciones mutuamente excluyentes en *RAD, PTPN11* y *NF1.* Un tercio de los pacientes con JMML no relacionada con síndrome de Noonan, porta mutaciones *PTPN11*, en tanto que la incidencia de *NF1* en enfermos sin neurofibromatosis tipo 1 y mutaciones *RAS* es ~15% en ambos casos. En general, en ~85% de los casos de JMML existe una de las mutaciones en la vía RAS clásica (*PTPN11, NRAS, KRAS, NF1* y *CBL*); además, se ha informado sobre una miríada de otras mutaciones, como *ASXL1, RUNX1, SETBP1, JAK3, CUX1* y otras. El tratamiento farmacológico es casi ineficaz en la JMML y el régimen terapéutico de elección es ASCT, que logra una supervivencia a cinco años cercana al 50%.

Los criterios diagnósticos de la OMS revisados en 2016 para JMML requieren la presencia de una cifra de monocitos en PB $\geq 1 \times 10^9$/L, <20% de formas blásticas en sangre o en la BM, esplenomegalia y ausencia de *BCR-ABL1*. El diagnóstico también requiere la presencia de uno de los siguientes: mutación somática de *PTPN11, KRAS* o *NRAS*; diagnóstico clínico de NF1 o mutación *NF1*; mutación en la línea germinal de *CBL*, y pérdida de la heterocigosidad. El diagnóstico de JMML aún puede considerarse sin las características genéticas mencionadas, en presencia de monosomía 7 o cualquier otra anormalidad citogenética, o en presencia de dos de los siguientes: aumento de hemoglobina F, presencia de precursores mieloides o eritroides en la PB, hipersensibilidad a GM-CSF en la prueba de colonia e hiperfosforilación de STAT5.

MDS/MPN-U

La OMS clasifica a los pacientes con características morfológicas y de laboratorio semejantes a MDS y MPN como "superposición MDS/MPN". Esta categoría incluye CMML, aCML y JMML, que ya se describieron. Además, MDS/MPN incluye una cuarta categoría denominada MDS/MPN inclasificable (MDS/MPN-U, *unclassifiable*). Para establecer el diagnóstico de esta categoría son indispensables las características tanto de MDS y MPN, que no son suficientes para clasificar a los pacientes como CMML, aCML o JMML. El grupo MDS/MPN incluye la categoría provisional de anemia refractaria con sideroblastos anulares y trombocitosis (RARS-T); la revisión de 2016 del documento de clasificación de la OMS cambió el término RARS-T a "MDS/MPN-RS-T".

En una serie, 85 pacientes con MDS/MPN no RARS-T, la mediana de edad fue 70 años y 72% era de género masculino. El 33% tenía esplenomegalia desde la presentación, había trombocitosis en 13%, leucocitosis en 18%, mutaciones *JAK2* en 30% y cariotipo anormal en 51%; la anomalía citogenética más frecuente era la trisomía 8. La mediana de supervivencia fue 12.4 meses y la trombocitosis tuvo un efecto favorable en ésta. El tratamiento con compuestos hipometiladores, inmunomoduladores o ASCT no pareció mejorar la supervivencia.

MDS/MPN CON SIDEROBLASTOS ANULARES Y TROMBOCITOSIS (MDS/MPN-RS-T)

MDS/MPN-RS-T se incluye en la categoría de MDS/MPN porque comparte rasgos displásicos con MDS-RS y rasgos mieloproliferativos con la trombocitemia esencial (ET, *essential thrombocythemia*). Los criterios diagnósticos de la OMS revisados en 2016 para MDS/MPN-RS-T incluyen la anemia relacionada con displasia del linaje eritroide, presencia ≥15% de sideroblastos anulares, cifra de formas blásticas <5% en BM y <1% en la PB, recuento plaquetario $\geq 450 \times 10^9$/L y ausencia de mutaciones *BCR-ABL1, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2* o t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) o del(5q). Estos criterios diagnósticos también requieren la ausencia del antecedente de MPN, MDS u otro tipo de MDS/MPN, así como la presencia de mutación *SF3B1* o la ausencia de exposición a tratamiento citotóxico o de otro tipo que pudiera considerarse la causa de las anormalidades morfológicas.

En un estudio se compararon 111 pacientes con MDS/MPN-RS-T y 33 pacientes con RARS. La frecuencia de mutaciones *SF3B1* en el MDS/MPN-RS-T-T (87%) fue similar a la de MDS-RS (85%). La mutación *JAK2 V617F* se detectó en 49% de los pacientes con MDS/MPN-RS-T (incluido el 48% de aquéllos con mutación *SF3B1*), pero a ninguno de los sujetos con MDS-RS. En el MDS/MPN-RS-T, las mutaciones *SF3B1* fueron más frecuentes en mujeres (95%) que en varones (77%), y los recuentos medios de sideroblastos anulares fueron más altos en pacientes con *mutación SF3B1*. El promedio de supervivencia general fue 6.9 años en pacientes con esta mutación, frente a 3.3 años en los que no la tenían. La supervivencia a seis años fue 67% en sujetos con mutación de *JAK2*, frente a 32% en aquéllos sin la mutación. El análisis de variables múltiples identificó la edad menor y las mutaciones *JAK2* y *SD3B1* como factores favorables. Los factores predictivos de baja supervivencia en MDS/MPN-RS-T incluyen anemia, cariotipo anormal y presencia de mutaciones *ASXL1* o *SETBP1*. Un dato interesante es que la presencia de mutaciones *SF3B1* en el MDS/MPN-RS-T se acompaña de un mayor riesgo de trombosis. Varios informes sugieren que el tratamiento con lenalidomida podría inducir independencia de la transfusión de eritrocitos y remisiones completas en el MDS/MPN-RS-T.

NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA INCLASIFICABLE (MPN-U)

La categoría MPN-U incluye neoplasias semejantes a MPN que no pueden clasificarse con claridad como una de las otras siete subcategorías de MPN (cuadro 106-4). Se incluyen, por ejemplo, los pacientes con trombosis in-

Biblioteca Médica Virtual

usual u organomegalia inexplicada con biometría hemática normal, pero con mutaciones características de MPN, como *JAK2* y *CALR*, o que tienen morfología medular consistente con MPN. Es posible que algunos casos de MPN-U representen etapas más tempranas de la PV o ET que no alcanza las cifras límite de hemoglobina o recuentos plaquetarios que exigen los criterios diagnósticos de la OMS. Quizá las intervenciones terapéuticas específicas no sean tan necesarias en pacientes asintomáticos con MPN-U, pero los enfermos con complicaciones trombóticas arteriales necesitan tratamiento citorreductor y ácido acetilsalicílico, y los que tienen trombosis venosa a veces necesitan anticoagulación sistémica.

NEOPLASIAS MIELOIDES CON PREDISPOSICIÓN EN LA LÍNEA GERMINAL

La revisión de la OMS de 2016 de la clasificación de las neoplasias mieloides agrega una sección llamada "neoplasias mieloides con predisposición de la línea germinal" e incluye casos de AML, MDS y MDS/MPN que surgen en presencia de una mutación predisponente en la línea germinal, como *CEBPA, DDX41, RUNX1, ANKRD26, ETV6* o *GATA2*. Esta categoría particular de enfermedades también incluye neoplasias mieloides que surgen sobre la base de síndromes de insuficiencia de BM, síndrome de Down, síndrome de Noonan, neurofibromatosis y telomeropatías.

TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO (TMD)

Este trastorno (TMD, *transient myeloproliferative disorder*), también llamado mielopoyesis anormal transitoria (TAM, *transient abnormal myelopoiesis*), constituye un fenómeno frecuente, pero no siempre transitorio de proliferación anormal de megacarioblastos que ocurre en casi 10% de los lactantes con síndrome de Down. Por lo general, el TMD se identifica al nacer y experimenta regresión espontánea (75% de los casos) o evoluciona a leucemia megacarioblástica aguda (AMKL, *acute megakaryoblastic leukemia*) (25% de los casos). Casi todos los pacientes con TMD y la AMKL derivada de TMD presentan mutaciones *GATA1* somáticas. Las mutaciones *GATA1* relacionadas con TMD constituyen inserciones, deleciones o mutaciones de aminoácido en el exón 2; afectan el dominio de transactivación N-terminal de GATA-1, y conducen a la pérdida de la longitud total de GATA-1 (50 kDa) y su reemplazo con una isoforma más corta (40 kDa) que conserva la afinidad de unión con *GATA-1* (FOG-1). Por el contrario, las formas hereditarias de las mutaciones *GATA1* del exón 2 producen un fenotipo con anemia, en tanto que las mutaciones del exón 4 que afectan el dominio interactivo FOG-1 N terminal causan anemia diseritropoyética familiar con trombocitopenia o macrotrombocitopenia ligada a X.

EOSINOFILIA PRIMARIA

La eosinofilia se refiere a un recuento absoluto de eosinófilos (AEC, *absolute eosinophil count*) en sangre periférica superior al límite normal de referencia. El término *hipereosinofilia* se usa cuando el AEC es >1 500 × 10^9/L. En la práctica, la eosinofilia se clasifica como secundaria (proliferación no neoplásica de eosinófilos) y primaria (proliferación de eosinófilos de origen neoplásico o inexplicable). La eosinofilia secundaria es la causa más frecuente de eosinofilia por mucho, y a menudo se relaciona con infecciones, sobre todo las causadas por helmintos invasores del tejido, enfermedades alérgicas o vasculíticas, fármacos y cáncer metastásico. La eosinofilia primaria es el tema central de esta sección y se considera cuando no se identifica una causa de eosinofilia secundaria.

La eosinofilia primaria se clasifica como clonal o idiopática. Para establecer el diagnóstico de eosinofilia clonal se necesita evidencia morfológica, citogenética o molecular de neoplasia mieloide. Se considera que hay eosinofilia idiopática cuando se descartan la eosinofilia secundaria y la clonal. El HES es una subcategoría de eosinofilia idiopática con AEC persistente ≥1.5 × 10^9/L y se relaciona con daño orgánico mediado por eosinófilos **(cuadro 106-6)**. Un trastorno semejante a HES que se acompaña de linfocitos T clonales o con fenotipo anormal se denomina *hipereosinofilia variante linfocítica* (cuadro 106-6).

Eosinofilia clonal Los ejemplos de eosinofilia clonal incluyen la relacionada con AML, MDS, CML, mastocitosis y superposición de MDS/MPN. La eosinofilia relacionada con neoplasia mieloide también incluye la subcategoría de MPN según la OMS de leucemia eosinofílica crónica sin más especificación (CEL-NOS, *chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified*) y la subcategoría de neoplasia mieloide de la OMS denominada neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y mutaciones que afectan el receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGFR, platelet-derived growth factor receptor*) α/β o receptor 1 para el factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1, *fibroblast growth factor receptor 1*) o con *PCM1-JAK2* (cuadro 106-4).

El estudio diagnóstico para la eosinofilia clonal no relacionada con neoplasia maligna mieloide con morfología evidente debe iniciar con una detección de mutaciones en sangre periférica en busca de mutaciones *FIP1L1-PDGFRA* y *PDGFRB* mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) o reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa. Esto es crucial porque tal eosinofilia es fácil de tratar con imatinib. Si la detección de mutaciones es negativa, está indicado el examen de médula ósea con estudios citogenéticos. En este caso, primero debe ponerse atención a la presencia o ausencia de translocaciones 5q33, 4q12, 8p11.2 o t(8;9)(p22;p24.1), que cuando existen sugieren eosinofilia clonal con reordenamiento de *PDGFRB, PDGFRA* o *FGFR1*, respectivamente o relacionada con *PCM1-JAK2*. La presencia de translocaciones 5q33 o 4q12 predice una respuesta favorable al tratamiento con mesilato de imatinib y la de t(8;9)(p22;p24.1), una respuesta transitoria a ruxolutinib, mientras que las translocaciones en 8p11.2 se relacionan con neoplasias malignas mieloides agresivas resistentes al tratamiento farmacológico actual.

Leucemia eosinofílica crónica, sin más especificación (CEL-NOS)

Esta enfermedad es un subtipo de eosinofilia clonal sin definición molecular ni clasificación como neoplasia maligna mieloide asignada por rasgos clinicopatológicos. Es preferible usar el término sólo para pacientes con fenotipo HES que además tienen una anormalidad citogenética o molecular

CUADRO 106-6 Clasificación de la eosinofilia primaria

VARIABLES	EOSINOFILIA CON MUTACIÓN EN *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* O ANORMALIDAD EN *PCM1-JAK2*	EOSINOFILIA CRÓNICA, SIN MÁS ESPECIFICACIÓN (CEL-NOS)	HIPEREOSINOFILIA VARIANTE LINFOCÍTICA	SÍNDROME HIPEREOSINÓFILO
Recuento absoluto de eosinófilos	>600 × 10^9/L	>1 500 × 10^9/L	>1 500 × 10^9/L	>1 500 × 10^9/L
Blastocitos >2% en sangre periférica	Sí o no	Sí o no	No	No
Blastocitos en médula ósea >5%	Sí o no	Sí o no	No	No
Cariotipo anormal	Sí o no	Sí o no	No	No
Mutación en *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* o anormalidad en *PCM1-JAK2*	Sí	No	No	No
BCR-ABL1	No	No	No	No
Fenotipo anormal de linfocitos T o clonas de linfocitos T	No	No	Sí	No
Daño hístico mediado por eosinófilos	Sí o no	Sí o no	Sí o no	Sí

Biblioteca Médica Virtual

clonal, o exceso de blastocitos en la médula o sangre periférica. La OMS define la CEL-NOS en presencia de AEC ≥1.5 × 10^9/L acompañada de un exceso de mieloblastos (ya sea >2% en sangre periférica o 5-19% en la médula ósea) o por evidencia de carácter clonal mieloide. Las anormalidades citogenéticas de la CEL, aparte de las relacionadas con los trastornos eosinófilos definidos por rasgos moleculares, incluyen trisomía 8 (la más frecuente), t(10;11)(p14;q21) y t(7;12)(q11;p11). La CEL-NOS no responde a imatinib y las estrategias terapéuticas a menudo no difieren de las usadas en otras MPN similares; incluyen ASCT en pacientes elegibles para trasplante con factores de riesgo adverso y participación en protocolos de tratamiento experimental.

Eosinofilia con mutación en PDGFR Tanto el receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas α (*PDGFRA* localizado en el cromosoma 4q12) como el β (*PDGFRB* situado en el cromosoma 5q31-q32) participan en las mutaciones activadoras relevantes en la MPN. En ambos casos, el fenotipo clínico incluye eosinofilia notoria y excelente respuesta al imatinib. Con respecto a las mutaciones en *PDGFRA*, la más frecuente es *FIP1L1-PDGFRA*, una deleción, del(4)(q12) oculta en el cariotipo que se describió en 2003 como mutación activadora sensible a imatinib. Los estudios funcionales demostraron propiedades transformadoras en las líneas celulares y la inducción de MPN en ratones. La clonación del gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA* identificó un mecanismo molecular nuevo para generar esta tirosina cinasa de fusión con actividad constitutiva, en la que una deleción intersticial de ~800 kb dentro de 4q12 fusiona la porción 5′ de *FIPL1* con la porción 3′ de *PDGFRA*. *FIP1L1-PDGFRA* se encuentra en un subgrupo muy pequeño de pacientes con rasgos fenotípicos de mastocitosis sistémica o HES, pero la presencia de la mutación es un factor predictivo confiable de la respuesta hematológica y molecular completa al tratamiento con imatinib.

La relación entre las neoplasias malignas mieloides eosinófilas y el reordenamiento de *PDGFRB* se caracterizó y publicó por primera vez en 1994, cuando se demostró la fusión de la región codificante de tirosina cinasa de *PDGFRB* con el gen semejante a *ets*, *ERV6* [ETV6-*PDGFRB*, t(5;12)(q33;p13)]. La proteína de fusión tenía efecto transformador en las líneas celulares y producía activación constitutiva de la señalización PDGFRB. Desde entonces se han descrito varios transcritos de fusión con *PDGFRB*, con fenotipos patológicos similares; ya se demostró la transformación de líneas celulares y la inducción de enfermedad mieloproliferativa (MPD, *myeloproliferative disease*) en ratones, y el tratamiento con imatinib ha sido efectivo.

Eosinofilia con mutación en FGFR1 El síndrome mieloproliferativo 8p11 (EMS, *8p11 myeloproliferative syndrome*) (también conocido como síndrome de leucemia/linfoma de células primordiales humanas) constituye un fenotipo clínico con rasgos del linfoma y MPN eosinófila, y se caracteriza por una mutación por fusión que afecta al gen del receptor 1 para el factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR1*), situado en el cromosoma 8p11. En el EMS, las células del linaje mieloide y linfoide tienen la translocación 8p11, lo que demuestra que la enfermedad se origina en las células madre. La enfermedad incluye varias translocaciones cromosómicas vinculadas con 8p11 y algunos de los mutantes de fusión con *FGFR1* correspondientes transforman las líneas celulares e inducen una enfermedad semejante a EMS o CML en ratones, según el gen específico con el que se fusione *FGFR1* (*ZNF 198* o *BCR*, respectivamente). Consistente con esta observación de laboratorio, algunos pacientes con la mutación *BCR-FGFR1* manifiestan una enfermedad semejante a CML más indolente. El mecanismo de activación de FGFR1 en el EMS es similar al observado en la MPD relacionada con PDGFRB; el dominio tirosina cinasa de FGFR1 se yuxtapone al dominio de dimerización del gen con el que se fusiona. El EMS es un trastorno agresivo y requiere quimioterapia combinada seguida de ASCT.

Neoplasia mieloide/linfoide relacionada con PCM1-JAK2 con eosinofilia El documento de la OMS revisado de 2016 incluye una entidad provisional en neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia llamada "neoplasias mieloides/linfoides con *PCM1-JAK2*". La entidad se caracteriza por la anormalidad citogenética t(8;9)(p22;p24.1) y un fenotipo con predominio marcado en los varones, organomegalia, eosinofilia y rasgos morfológicos heterogéneos similares a MPC, MDS o MDS/MPN. El tratamiento farmacológico actual para la enfermedad relacionada con *PCM1-JAK2* es subóptimo, aunque algunos pacientes han tenido respuestas transitorias con ruxolutinib.

Síndrome hipereosinófilo (HES) La eosinofilia sanguínea que no es secundaria ni clonal se denomina "idiopática". El HES es una subcategoría de eosinofilia idiopática con aumento persistente de AEC a ≥1.5 × 10^9/L y presencia de daño orgánico mediado por eosinófilos, incluidas miocardiopatía, gastroenteritis, lesiones cutáneas, sinusitis, neumonitis, neuritis y vasculitis. Además, algunos pacientes tienen complicaciones tromboembólicas, hepatoesplenomegalia y citopenia o citosis.

Deben realizarse estudios histológicos y citogenéticos/moleculares de la BM antes de establecer un diagnóstico de HES. Los análisis sanguíneos adicionales que se recomiendan hoy en día durante la valoración de HES incluyen triptasa sérica (una cifra alta sugiere mastocitosis sistémica y amerita estudios moleculares para detectar *FIP1L1-PDGFRA*), inmunofenotipificación de linfocitos T y análisis de reordenamiento génico del antígeno para receptor de linfocitos T (un resultado positivo sugiere un trastorno clonal o fenotípico de linfocitos T subyacente). Además, la valoración inicial en el HES debe incluir ecocardiograma y cuantificación de la troponina sérica para detectar afectación miocárdica.

La valoración inicial del paciente con eosinofilia debe incluir pruebas que faciliten la valoración del daño orgánico, como biometría hemática completa, radiografía torácica, ecocardiograma y concentración sérica de troponina. Una cifra alta de troponina cardiaca sérica se relaciona con la presencia de miocardiopatía en el HES. Los hallazgos ecocardiográficos típicos del HES incluyen un trombo apical ventricular, anomalía de la valva mitral posterior o de la válvula tricúspide, engrosamiento endocárdico, dilatación del ventrículo izquierdo y derrame pericárdico.

En un estudio de la Mayo Clinic en 98 pacientes consecutivos con eosinofilia idiopática, incluido HES, la mediana de edad fue de 53 años (55% varones) y se encontró compromiso orgánico evidente en >80% de los casos, incluido 54% que afectaba órganos distintos a la piel. Las frecuencias de compromiso cardiaco, hepatoesplenomegalia, aumento de los valores séricos de triptasa e interleucina 5 (IL-5) fueron de 8, 4, 24 y 31%, respectivamente. El estudio también reveló que el 11% de los pacientes afectados tenía mutaciones patogenéticas, incluidas *TET2*, *ASXL1* y *KIT*. La presencia de tales mutaciones no pareció influir en el fenotipo y el número de casos con información era demasiado pequeño para valorar la relevancia pronóstica. En lugar de eso, el estudio identificó la anemia y la presencia de compromiso cardiaco o hepatoesplenomegalia como factores de riesgo para la supervivencia.

Los glucocorticoides son la base del tratamiento de HES. Por lo general, el tratamiento con prednisona oral se inicia con 1 mg/kg/día y se continúa por una o dos semanas antes de reducir despacio la dosis en los dos o tres meses siguientes. Si los síntomas recurren con una dosis de prednisona >10 mg/día, se usa hidroxiurea o interferón α como fármacos ahorradores de esteroides. En pacientes que no responden al tratamiento usual descrito, puede considerarse el mepolizumab o alemtuzumab. El mepolizumab se dirige contra la IL-5, un factor de supervivencia conocido para los eosinófilos. El alemtuzumab se dirige al antígeno CD52, que se expresa en los eosinófilos, pero no en los neutrófilos.

MASTOCITOSIS

La enfermedad por mastocitos (MCD, *mast cell disease*) se define como la infiltración hística con mastocitos de morfología e inmunofenotipo anormales. La MCD se clasifica en dos categorías amplias: mastocitosis cutánea y mastocitosis sistémica (SM). La MCD en adultos casi siempre es sistémica y la evolución clínica puede ser de escasa o alta malignidad, según la ausencia o presencia respectiva de disfunción orgánica. Los síntomas y signos de la MCD incluyen urticaria pigmentosa, síntomas por liberación de mediador de mastocitos (p. ej., cefalea, rubor, marea, síncope, anafilaxia, prurito, urticaria, angioedema, náusea, diarrea, cólicos abdominales) y daño orgánico (lesiones óseas líticas, osteoporosis, hepatoesplenomegalia, citopenia). La SM intensa puede relacionarse con otra neoplasia maligna mieloide, como MPN, MDS o superposición de MDS/MPN (p. ej., CMML), o manifestarse como leucemia mastocítica evidente. En general, la esperanza de vida es cercana a la normal en la SM de escasa malignidad, pero es muy corta en la SM grave.

El diagnóstico de SM se basa en el examen de la BM, que muestra cúmulos de mastocitos fusiformes con morfología anormal, que se valoran mejor con tinciones inmunohistoquímicas específicas para mastocitos (triptasa, CD117). Además, la inmunofenotipificación de los mastocitos revela expresión anormal de CD25 en los mastocitos neoplásicos. Otros hallazgos de laboratorio en la SM incluyen cifras altas de triptasa sérica, histamina y metabolitos urinarios de histamina, además de prostaglandinas. La SM se relaciona con mutaciones *KIT*, casi siempre *KIT*D816V, en la mayoría de los pacientes. Por consiguiente, la detección de la mutación *KIT*D816V tiene utilidad diagnóstica. Sin embargo, la posibilidad de detectar *KIT*D816V depende de la sensibilidad de la prueba y el contenido de mastocitos en la muestra. La clasificación de la OMS de 2016 para la mas-

Biblioteca Médica Virtual

tocitosis incluye: 1) mastocitosis cutánea (CM), 2) SM y 3) sarcoma de mastocitos (MCS, *mast cell sarcoma*). La SM se clasifica además en: *a*) SM indolente (ISM), *b*) SM de evolución lenta (SSM, *smoldering SM*), *c*) SM con una neoplasia hematológica relacionada (SM-AHN, *associated with hematological neoplasm*), *d*) SM agresiva (ASM) y *e*) MCL.

Los pacientes con SM no grave o intensa pueden tener síntomas por liberación de mediadores de mastocitos, que por lo general se tratan con bloqueadores de los receptores de histamina H_1 y H_2, además de cromoglicato de sodio. Asimismo, los sujetos con propensión al choque por vasodilatación deben usar un brazalete de alerta médica y portar un inyector automático *Epi-Pen* para autoadministración de epinefrina subcutánea. La urticaria pigmentosa responde de manera variable a los corticosteroides tópicos y sistémicos. No se recomienda el tratamiento citorreductor para la SM no grave. En la SM grave, el interferón α o la cladribina se consideran el tratamiento de primera línea y beneficia a la mayoría de los pacientes. Por el contrario, imatinib no es efectivo en el tratamiento de SM sin mutación en *PDGFR*. Un estudio controlado en pacientes con ISM o SSM demostró un valor marginal para masitinib (inhibidor oral de la tirosina cinasa que inhibe KIT y LYN), con una tasa de respuesta sintomática acumulativa informada de 18.7% frente a 7.4% con placebo. Las respuestas terapéuticas fueron más llamativas en otro estudio que usó el inhibidor de cinasas múltiples midostaurina en pacientes con las formas más agresivas de SM; el 45% de los pacientes alcanzó una respuesta mayor.

NEOPLASIAS DENDRÍTICAS E HISTIOCÍTICAS

Las neoplasias de células dendríticas (DC, *dendritic cells*) y las de histiocitos/macrófagos son en extremo raras. Las DC son células presentadoras de antígeno, en tanto que los histiocitos/macrófagos son células procesadoras de antígenos. Las células madre mieloides de la BM (CD34+) dan origen a los precursores de los monocitos (CD14+, CD68+, CD11c+, CD1a−) y DC (CD14-, CD11c+/−, CD1a+/c). A su vez, los precursores monocíticos dan origen a los macrófagos (CD14+, CD68+, CD11c+, CD163+, lisozima+) y las DC intersticiales (CD68+, CD1a−). Los precursores de DC dan origen a las DC de Langerhans (gránulos de Birbeck, CD1a+, S100+, langerina+) y las DC plasmacitoides (CD68+, CD123+). Las DC foliculares (CD21+, CD23+, CD35+) se originan de células madre mesenquimatosas. Las neoplasias dendríticas e histiocíticas se clasifican como neoplasias relacionadas con macrófagos/histiocitos y relacionadas con DC. Las primeras incluyen el sarcoma histiocítico/histiocitosis maligna, la última incluye la histiocitosis de células de Langerhans (LC), sarcoma de LC, sarcoma intercalado de DC y sarcoma folicular de DC.

Sarcoma histiocítico/histiocitosis maligna El sarcoma histiocítico representa la proliferación maligna de histiocitos hísticos maduros y a menudo es localizado. La mediana de edad al diagnóstico se calcula en 46 años, con leve predominio en varones. Algunos pacientes tienen antecedente de linfoma, MDS o tumores de células germinales. Los tres sitios típicos donde aparece la enfermedad son ganglios linfáticos, piel y tubo digestivo. Puede haber o no haber síntomas sistémicos, que incluyen fiebre y pérdida de peso, así como hepatoesplenomegalia, lesiones óseas líticas y pancitopenia. El inmunofenotipo incluye presencia de marcadores histiocíticos (CD68, lisozima, CD11c, CD14) y ausencia de marcadores mieloides o linfoides. El pronóstico es malo y el tratamiento a menudo no surte efecto. El término histiocitosis maligna se refiere a la enfermedad diseminada y los síntomas sistémicos. El tratamiento semejante al del linfoma induce la remisión completa en algunos enfermos; la mediana de supervivencia tiene una estimación de dos años.

Histiocitosis de las células de Langerhans Las LC son DC especializadas que residen en el tejido mucocutáneo y cuando se activan se especializan para la presentación de antígenos a los linfocitos T. La histiocitosis de las LC (LCH, también llamada histiocitosis X) es la proliferación neoplásica de LC (S-100+, CD1a+ y gránulos de Birbeck en la microscopia electrónica). La incidencia calculada de LCH es de 5 por millón, y por lo general afecta a niños, con predominio en los varones. La forma de presentación puede ser unifocal (granuloma eosinófilo) o multifocal. La primera casi siempre afecta huesos y, con menor frecuencia, ganglios linfáticos, piel y pulmones, en tanto que la segunda es más diseminada. La enfermedad unifocal a menudo afecta a niños mayores y adultos, en tanto que la enfermedad multisistémica afecta a los lactantes. La LCH pulmonar en adultos se caracteriza por nódulos bilaterales. El pronóstico depende de los órganos afectados. Sólo 10% de los pacientes evoluciona de la enfermedad unifocal a la enfermedad multiorgánica. La LCH pulmonar puede mejorar con la eliminación del tabaquismo. Cerca del 55% de los pacientes con LCH tiene mutaciones *BRAF*V600E con ganancia de función, lo que indica una enfermedad de alto riesgo y resistencia al tratamiento de primera línea, aunque se han informado respuestas al tratamiento enfocado con vemurafenib.

Sarcoma de las células de Langerhans El sarcoma de las LC (LCS, *Langerhans cell sarcoma*) también es la proliferación neoplásica de LC con morfología maligna manifiesta. La enfermedad puede aparecer como nueva o evolucionar de LCH. Predomina en mujeres y la mediana de edad calculada al establecer el diagnóstico es de 41 años. El inmunofenotipo es similar al observado en LCH, y los sitios habituales de afectación son hígado, bazo, pulmones y huesos. El pronóstico es malo y el tratamiento casi nunca surte efecto.

Sarcoma de células dendríticas intercaladas El sarcoma de DC intercaladas (IDCS), también llamado sarcoma de células en retículo, es la proliferación neoplásica de DC intercaladas. La enfermedad es rara en extremo y afecta a los ancianos sin predominio de género. El cuadro típico es el de linfadenopatía solitaria asintomática. El inmunofenotipo incluye S-100+ y es negativo para vimentina y CD1a. El pronóstico varía de enfermedad local benigna a enfermedad letal diseminada.

Neoplasia de células dendríticas foliculares Las DC foliculares (FDC) se encuentran en los folículos de los linfocitos B y presentan antígenos a éstos. Las neoplasias de FDC (FDCN, *follicular dendritic cells neoplasm*) casi siempre están circunscritas y a menudo se desarrollan en adultos. Este tumor se relaciona con enfermedad de Castleman en 10 a 20% de los casos y hay informes de mayor incidencia de esquizofrenia. El sitio de afectación más frecuente son los ganglios linfáticos cervicales; otros sitios posibles son los ganglios linfáticos maxilares, mediastínicos y retroperitoneales, cavidad bucal, tubo digestivo, piel y mama. Los sitios de metástasis incluyen pulmones e hígado. El inmunofenotipo incluye CD21, CD35 y CD23. La evolución clínica típica es de escasa malignidad y el tratamiento consiste en escisión quirúrgica seguida de radioterapia regional y a veces quimioterapia sistémica.

Síndromes hemofagocíticos (HPS) Los HPS (*hemophagocytic syndrome*) representa la proliferación no neoplásica y la activación de los macrófagos que inducen supresión de la BM mediada por citocinas y manifestaciones de fagocitosis intensa en la BM y el hígado. El HPS puede ser resultado de trastornos genéticos o adquiridos de los macrófagos. Los primeros implican una incapacidad determinada genéticamente de regular la proliferación y activación de los macrófagos. El HPS adquirido a menudo se desencadena por infecciones virales, en particular por el virus de Epstein-Barr. El HPS también acompaña a ciertas neoplasias malignas, como el linfoma de linfocitos T. Se caracteriza por pancitopenia y aumento en la concentración de ferritina. Se cree que el interferón γ tiene una participación. La evolución clínica a menudo es fulminante y letal.

LECTURAS ADICIONALES

Arber DA *et al.*: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127:2391, 2016.

Haroche J *et al.*: Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. Blood 121:1495, 2013.

Lortholary O *et al.*: Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 389:612, 2017.

Maxson JE *et al.*: Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. N Engl J Med 368:1781, 2013.

Pardanani A *et al.*: Predictors of survival in WHO-defined hypereosinophilic syndrome and idiopathic hypereosinophilia and the role of next-generation sequencing. Leukemia 30:1924, 2016.

Patnaik MM *et al.*: Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. Leukemia 27:1504, 2013.

Swerdlow SH *et al.*: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127(20):2375, 2016.

Taylor J *et al.*: Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. Blood 130:410, 2017.

Thompson PA, Ravandi F: How I manage hairy cell leukemia. Br J Haematol 177:543, 2017

Biblioteca Médica Virtual

107 Trastornos de las células plasmáticas

Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

Los *trastornos de las células plasmáticas* son neoplasias monoclonales relacionadas entre sí porque proceden de progenitores comunes pertenecientes a la línea celular de los linfocitos B. El mieloma múltiple (MM, *multiple myeloma*), la macroglobulinemia de Waldenström, la amiloidosis primaria **(cap. 108)** y las enfermedades de las cadenas pesadas son los procesos que integran este grupo; que se conocen por varios sinónimos como *gammapatías monoclonales*, *paraproteinemias*, *discrasias de células plasmáticas* y *disproteinemias*. Los linfocitos B maduros destinados a elaborar la IgG presentan en su superficie moléculas de inmunoglobulina de los isotipos de cadenas pesadas μ y γ, isotipos que tienen idiotipos idénticos (regiones variables). En condiciones normales, la maduración de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos es estimulada por la exposición al antígeno para el cual la inmunoglobulina de superficie posee especificidad; sin embargo, en los trastornos de las células plasmáticas se pierde el control de este proceso. Las manifestaciones clínicas de todos los trastornos de las células plasmáticas están relacionadas con la expansión de las células neoplásicas, con la secreción de productos celulares (moléculas o subunidades de inmunoglobulinas, linfocinas) y, hasta cierto punto, con la respuesta del hospedador al tumor. **El desarrollo normal de los linfocitos B se revisa en el capítulo 342 y se representa en la figura 104-2.**

Las moléculas de inmunoglobulinas que forman los determinantes antigénicos tienen tres categorías de variaciones estructurales que se utilizan para clasificar las inmunoglobulinas. Los *isotipos* son los determinantes que distinguen las principales clases de anticuerpos de una determinada especie y son iguales en todos los individuos normales de esa especie. Por tanto, los determinantes isotípicos son, por definición, reconocidos por los anticuerpos de una especie distinta (sueros heterólogos), pero no por los anticuerpos de la misma especie (sueros homólogos). Hay cinco isotipos de cadenas pesadas (M, G, A, D, E) y dos isotipos de cadenas ligeras (κ, λ). Los *alotipos* son determinantes específicos que reflejan las pequeñas diferencias constantes que presentan los individuos de la misma especie en las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas, por lo demás similares. Esas diferencias están determinadas por genes alélicos y, por definición, son detectadas por los anticuerpos formados por la misma especie. Los *idiotipos* son el tercer grupo de determinantes antigénicos. Son exclusivos de las moléculas elaboradas por un determinado clon de células productoras de anticuerpos. Los idiotipos están constituidos por la estructura exclusiva de la porción de la molécula que se une al antígeno.

Las moléculas de anticuerpos **(fig. 107-1)** están formadas por dos cadenas pesadas (peso molecular de casi 50 000) y dos cadenas ligeras (peso molecular aproximado de 25 000). Cada cadena consta de una porción constante (variabilidad limitada en la secuencia de aminoácidos) y una región variable (gran variabilidad de esas secuencias). Las cadenas pesadas y ligeras están unidas por puentes disulfuro; están alineadas para que sus regiones variables estén adosadas. La región variable constituye el sitio de reconocimiento antigénico de la molécula del anticuerpo; sus peculiares rasgos estructurales forman un conjunto especial de determinantes, o idiotipos, que son marcadores confiables de un determinado clon de células, porque cada anticuerpo es elaborado y secretado por un solo clon. Cada cadena es especificada por distintos genes, sintetizada por separado y ensamblada para formar una molécula de anticuerpo intacta después de su traducción. Dada la mecánica de los reordenamientos génicos necesarios para codificar las regiones variables de las inmunoglobulinas (unión VDJ en las cadenas pesadas, unión VJ en las cadenas ligeras), un determinado clon sólo reordena uno de los dos cromosomas para producir una molécula de inmunoglobulina que posee un solo isotipo de cadena ligera y un solo alotipo (exclusión alélica) (fig. 107-1).

Después de la exposición al antígeno, la región variable se puede asociar al isotipo de una nueva cadena pesada (cambio de clase). Cada clon de células efectúa estos reordenamientos genéticos secuenciales de un modo exclusivo. Esto determina que cada clon produzca una sola clase de moléculas de inmunoglobulinas. La mayor parte de las células sintetiza un leve exceso de cadenas ligeras, que son secretadas como cadenas libres por las células plasmáticas y eliminadas por el riñón, aunque cada día se excretan <10 mg de esas cadenas ligeras.

El análisis electroforético permite separar los componentes de las proteínas séricas **(fig. 107-2)**. Las inmunoglobulinas se desplazan de manera heterogénea en un campo eléctrico y forman un pico ancho en la región gamma, el cual suele aumentar en el suero de los pacientes afectados por tumores de células plasmáticas. Aparece entonces en esa región un pico agudo llamado *componente M* (M, de monoclonal). Con menos frecuencia, el pico M aparece en las regiones β_2 o α_2 de las globulinas. Para que puedan detectarse con este método tiene que haber una concentración mínima de anticuerpos de 5 g/L (0.5 g/100 mL), cifra que corresponde a cerca de 10^9 células productoras del anticuerpo. Para confirmar que dicho componente M es en realidad monoclonal e investigar el tipo de inmunoglobulina, se realiza una inmunoelectroforesis, que revela una sola cadena ligera o pesada, o ambas. Así, la inmunoelectroforesis y la electroforesis permiten realizar una valoración cualitativa y cuantitativa, respectivamente, del componente M; una vez confirmada la existencia de éste, la cantidad de inmunoglobulinas séricas de un determinado individuo es una medida fiel de la masa tumoral, lo que vuelve al componente M un excelente marcador tumoral para orientar el tratamiento, aunque no es lo bastante específico como prueba de detección sistemática en pacientes asintomáticos. Además de los trastornos de las células plasmáticas, también pueden detectarse componentes M en otras neoplasias linfoides, como la leucemia linfocítica crónica (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) y los linfomas de linfocitos B o T; en neoplasias no linfoides, como la leucemia mieloide crónica, el cáncer de mama o de colon; en enfermedades no tumorales diversas como la cirrosis, sarcoidosis, enfermedades parasitarias, de Gaucher y la piodermia gangrenosa, y en una serie de procesos autoinmunitarios como la artritis reumatoide, la miastenia grave y la enfermedad por crioaglutininas. También se observan proteínas monoclonales en personas con inmunodeficiencia después de trasplante de órganos y, en contadas ocasiones, del trasplante alógeno. Cuando menos dos dermatosis muy raras como son el liquen mixedematoso (o mucinosis papulosa) y el xantogranuloma necrobiótico, se asocian a una gammapatía monoclonal. En la mucinosis papulosa se deposita IgG fuertemente catiónica en la dermis de los pacientes; es posible que dicha especificidad por un órgano refleje la especificidad que posee el anticuerpo por algún componente antigénico de la dermis. El xantogranuloma necrobiótico es una infiltración histiocítica de la piel, por lo común de la cara, que origina nódulos rojos o amarillos que a veces se agrandan y adoptan la forma de placas. Cerca del 10% evoluciona hasta producir mieloma. Casi 5% de los pacientes con neuropatía sensitivomotora también tiene paraproteinas monoclonales.

En los trastornos de las células plasmáticas, la naturaleza del componente M es variable. Puede ser una molécula de anticuerpo intacta de cualquier subclase de cadena pesada, o bien ser un anticuerpo alterado o un fragmento del mismo. Pueden formarse cadenas ligeras o cadenas pesadas aisladas. En algunos tumores de células plasmáticas, como los plasmocitomas extramedulares u óseos únicos, el componente M aparece sólo en menos de 33% de los pacientes. En casi 20% de mielomas se producen sólo cadenas ligeras que a menudo se excretan por la orina como proteína de Bence Jones. La frecuencia de los mielomas con una determinada clase de cadena pesada es, en general, proporcional a la concentración de esa cadena en el suero y, por tanto, los mielomas IgG son más frecuentes que los mielomas IgA e IgD. En cerca de 1% de los pacientes con mieloma se observa gammapatía biclonal o triclonal.

MIELOMA MÚLTIPLE

DEFINICIÓN

El mieloma múltiple constituye una proliferación maligna de las células plasmáticas derivadas de un solo clon. El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador a ellos ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas, como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalcemia y, en ocasiones, trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa del mieloma. Este tumor aparece con mayor frecuencia en los individuos expuestos a la radiación de las ojivas nucleares durante la Segunda Guerra Mundial, después de 20 años de latencia. El mieloma se ha observado con más frecuencia de lo esperado entre campesinos, carpinteros, curtidores de piel y quienes tienen contacto con productos del petróleo. En pacientes con mieloma se han detectado diversas alteraciones cromosómicas: hiperdiploidía, deleciones 13q14, translocaciones t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32) y t(14;16), amplificación de 1q o deleción de 1p, y deleciones 17p13. Las pruebas tienen gran peso en el sentido en que los

Biblioteca Médica Virtual

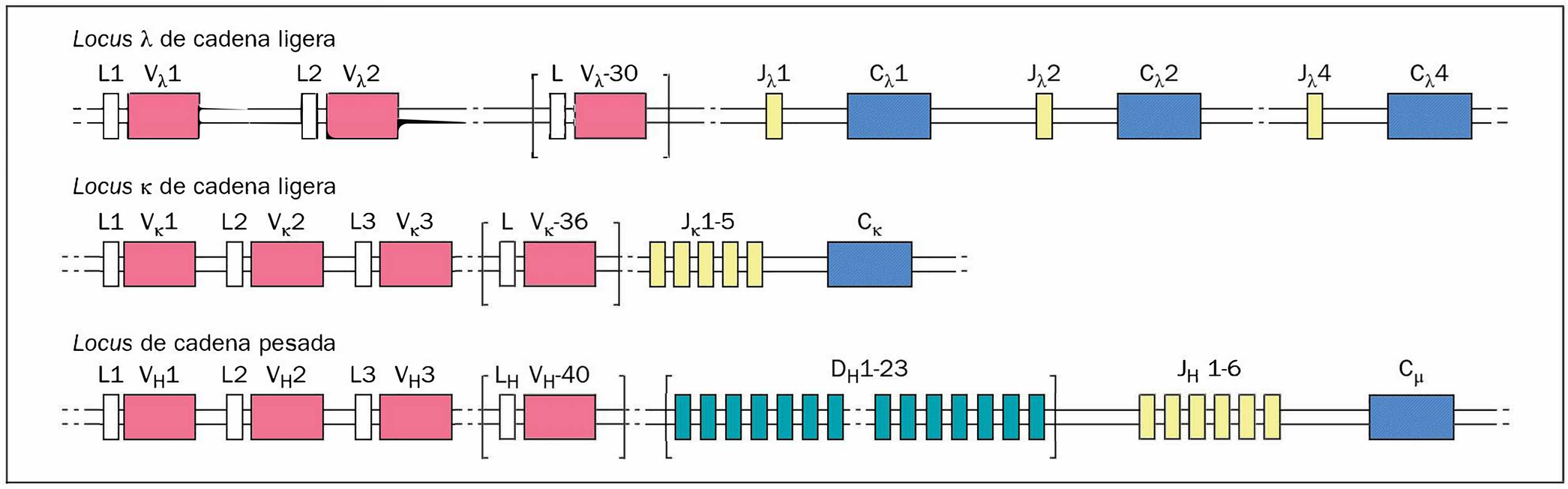


FIGURA 107-1 Aspectos genéticos de las inmunoglobulinas y relaciones de los segmentos génicos con proteínas de anticuerpos. El segmento *superior* de la figura es un esquema de la organización de los genes de inmunoglobulinas, λ en el cromosoma 22, κ en el cromosoma 2 y el *locus* de la cadena pesada del cromosoma 14. El *locus* de la cadena pesada tiene más de 2 megabases y algunos de los segmentos del gen de la región D tienen una longitud de unas cuantas bases, de tal forma que la figura señala la relación esquemática entre los segmentos, pero no en su tamaño real. El segmento *inferior* de la figura indica las fases continuas desde los segmentos no contiguos de genes de líneas germinativas hasta la molécula intacta de anticuerpos. Los dos fenómenos de recombinación yuxtaponen los segmentos V/D/J o (V/J en caso de cadenas ligeras). El gen redispuesto es transcrito y el corte y empalme de RNA separa secuencias intermedias para producir un mRNA que como fase siguiente será "traducido" en una cadena ligera o pesada del anticuerpo. Los sitios del anticuerpo que se unen al antígeno (las llamadas regiones CDR3) son codificadas por los segmentos D y J de cadenas pesadas y los segmentos J de cadenas ligeras. *(Con autorización de K. Murphy: Janeway's Immunobiology, 8th ed. Garland Science, 2011.)*

errores en la recombinación por recambio (el mecanismo genético para cambiar el isotipo de la cadena pesada de anticuerpos) participan en el proceso de transformación. Sin embargo, no se identifica una vía patógena molecular común. Los estudios de secuencias de genoma no han identificado mutación recurrente alguna con frecuencias >20%; las mutaciones *N-ras, K-ras* y *B-raf* son las más comunes y aparecen en combinación en más de 40% de los pacientes. Hay datos de grupos complejos de variantes subclonales en el diagnóstico que con el paso del tiempo adquieren mutaciones adicionales que denotan la evolución genómica que impulsa la evolución de la enfermedad. La interleucina (IL) 6 pudiera intervenir en la proliferación de células de mieloma. Sigue siendo difícil diferenciar entre los plasmocitos benignos y los malignos, con base en criterios morfológicos, en todos los casos, salvo unos cuantos **(fig. 107-3)**.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En el año 2017 se diagnosticaron en Estados Unidos 30 280 casos de mieloma; 12 590 personas fallecieron a consecuencia de esta enfermedad. La incidencia del mieloma aumenta con la edad. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 69 años; es un proceso poco común en menores de 40 años. Afecta de manera más común a varones que a mujeres, e incide dos veces más en personas de raza negra que en caucásicos. El mieloma representa alrededor del 1.3% de todas las neoplasias en caucási-

Biblioteca Médica Virtual

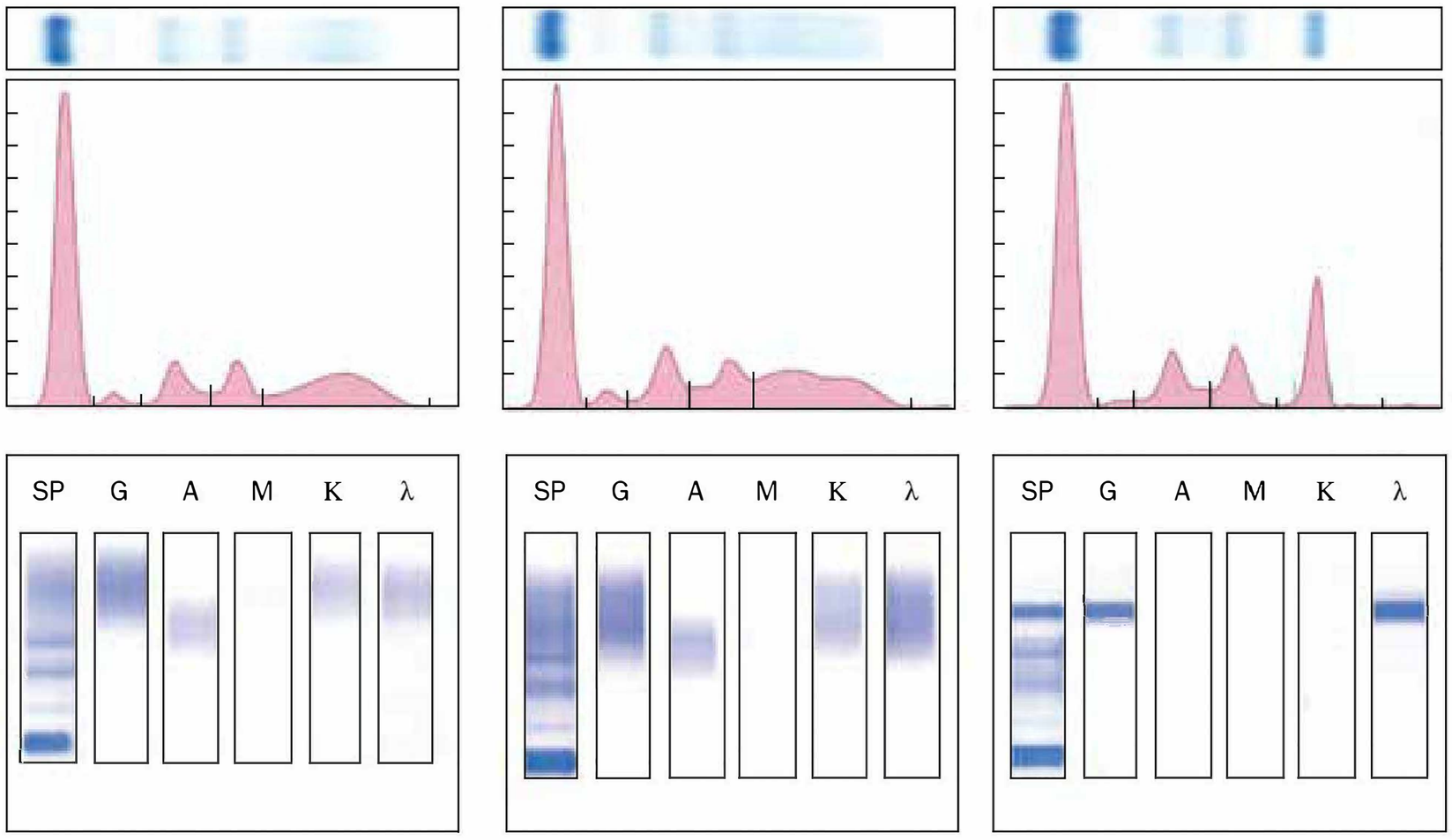


FIGURA 107-2 Patrones representativos de la electroforesis sérica e inmunofijación. Los *recuadros de la parte superior* representan gel de agarosa, los de la *porción media* corresponden al trazo densitométrico del gel y los de la *parte inferior* son patrones de inmunofijación. El recuadro del *lado izquierdo* ilustra el patrón normal de las proteínas séricas en la electroforesis. Ante el hecho de que existen numerosas inmunoglobulinas en el suero, su motilidad diversa en un campo eléctrico produce una espiga ancha. En las enfermedades que se acompañan de aumento de inmunoglobulinas policlonales, la espiga ancha es más prominente (*recuadro del medio*). En las gammapatías monoclonales, el predominio de un producto de una sola célula produce una espiga similar a una "torre de iglesia", casi siempre en la región de la globulina γ (*recuadro del lado derecho*). La inmunofijación (*recuadro inferior*) identifica el tipo de inmunoglobulina. Por ejemplo, el incremento normal y policlonal de inmunoglobulinas no produce bandas distintas; sin embargo, el *recuadro del lado derecho* muestra bandas definidas en los carriles de la IgG y la proteína lambda, lo que confirma la presencia de proteína monoclonal IgG lambda. *(Por cortesía Dr. Neal I Lindeman, con autorización.)*

cos y de 2% en la raza negra, 13% de todos los cánceres hematológicos en caucásicos y 33% en personas de raza negra.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La incidencia del mieloma alcanza su máximo en los estadounidenses de raza negra y habitantes de las islas del Pacífico; la tasa es intermedia en europeos y caucásicos estadounidenses; es mínima en países en desarrollo, incluidos los de Asia. La mayor incidencia en países más desarrollados puede resultar de una combinación de esperanza más larga de vida y mayor vigilancia médica. En otros grupos étnicos, como hawaianos, latinos, mujeres de origen hispano, indios estadounidenses de Nuevo México y nativos de Alaska, la incidencia es mayor en comparación con estadounidenses caucásicos en la misma área geográfica. Las poblaciones china y japonesa tienen mayor incidencia que las de raza blanca. En la región del Mediterráneo prevalece la enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado, con enfermedad de cadenas pesadas alfa. Pese a las diferencias en la prevalencia, las características, la respuesta al tratamiento y el pronóstico del mieloma son similares en todo el mundo.

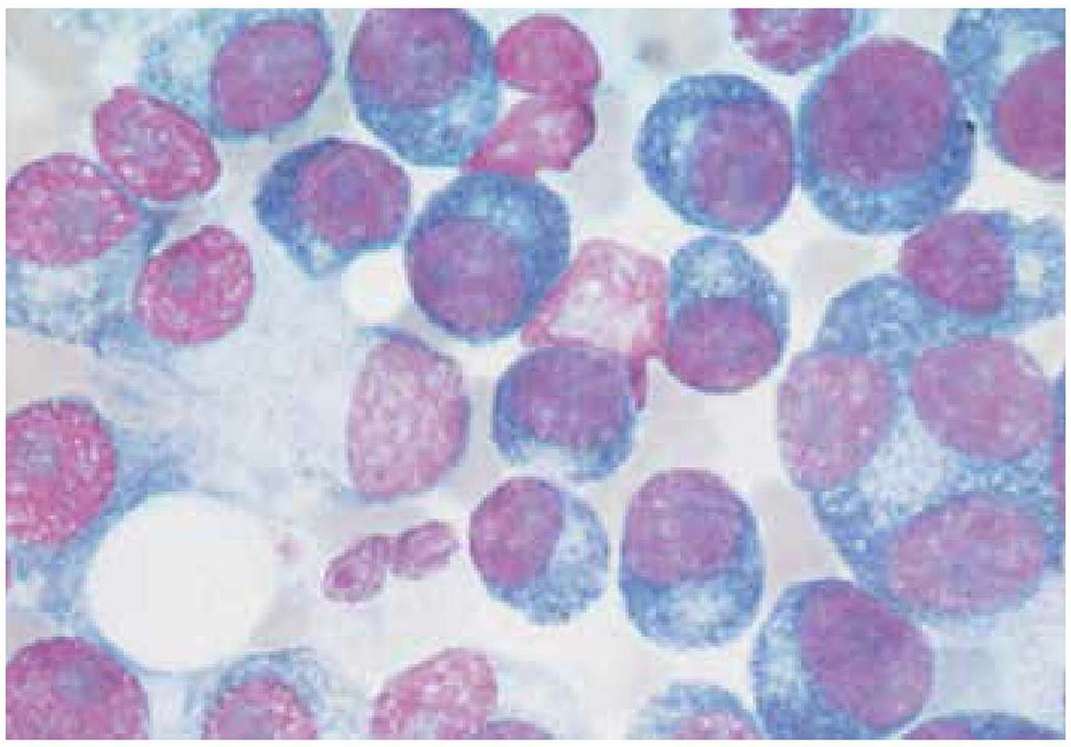


FIGURA 107-3 Mieloma múltiple (médula). Las células muestran las características morfológicas típicas de las células plasmáticas, que son células redondas u ovales con un núcleo excéntrico compuesto de cromatina bastamente agrupada, un citoplasma densamente basófilo y una zona perinuclear clara que contiene el aparato de Golgi. Se observan células plasmáticas malignas binucleadas y multinucleadas.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las células del mieloma múltiple (MM) se unen por medio de moléculas de adhesión en la superficie, a células de estroma de médula ósea (BMSC, *bone marrow stromal cell*) y a la matriz extracelular (ECM, *extracelular matrix*), o que incita la proliferación de células MM y su supervivencia, resistencia a fármacos y migración en el entorno de la médula ósea **(fig. 107-4)**. Estos efectos son causados por la unión directa con células MM y BMSC y la inducción de algunas citocinas como IL-6 y los factores de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*), endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y el derivado de células de estroma (SDF, *stromal cell-derived growth factor*)-1α. El crecimiento, la resistencia a fármacos y la migración son mediados por la proteína cinasa mediada por Ras/Raf/mitógeno, por -fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-K, *phosphatidylinositol 3-kinase*)/Akt y la proteína cinasa C que envía señales para iniciar cascadas, respectivamente.

El síntoma más frecuente del mieloma es el dolor óseo; ocurre en casi 70% de los casos. Un dolor localizado y persistente en un paciente con mieloma suele indicar una fractura patológica. Las lesiones óseas del mieloma las ocasiona la proliferación de las células tumorales y la activación de los osteoclastos que destruyen el hueso, además de la supresión de los osteoblastos que forman hueso nuevo. Los osteoclastos reaccionan a la administración de los llamados factores activadores de osteoclastos (OAF, *osteoclast activating factors*) que son sintetizados por las células de mieloma (la actividad de dichos factores puede ser mediada por algunas citocinas, como IL-1, linfotoxina, VEGF, ligando del activador del receptor de NF-κB [RANK, *receptor activator of* NF-κB], factor inhibidor macrofágico [MIP, *macrophage inhibitory factor*]-1α y factor de necrosis tumoral [TNF, *tumor necrosis factor*]). Las lesiones óseas son de naturaleza lítica **(fig. 107-5)** y rara vez se acompañan de formación osteoblástica de hueso nuevo debido a que es suprimida por la proteína de dickhoff-1 (DKK-1) producida por las células de mieloma. Por tanto, la gammagrafía ósea tiene menos valor diagnóstico que las radiografías simples. La osteólisis causa una cuantiosa movilización del calcio óseo; el cuadro clínico puede estar dominado por las complicaciones graves de la hipercalcemia aguda y crónica (véase más adelante en este capítulo). Las lesiones óseas localizadas pueden causar colapsos verte-

Biblioteca Médica Virtual

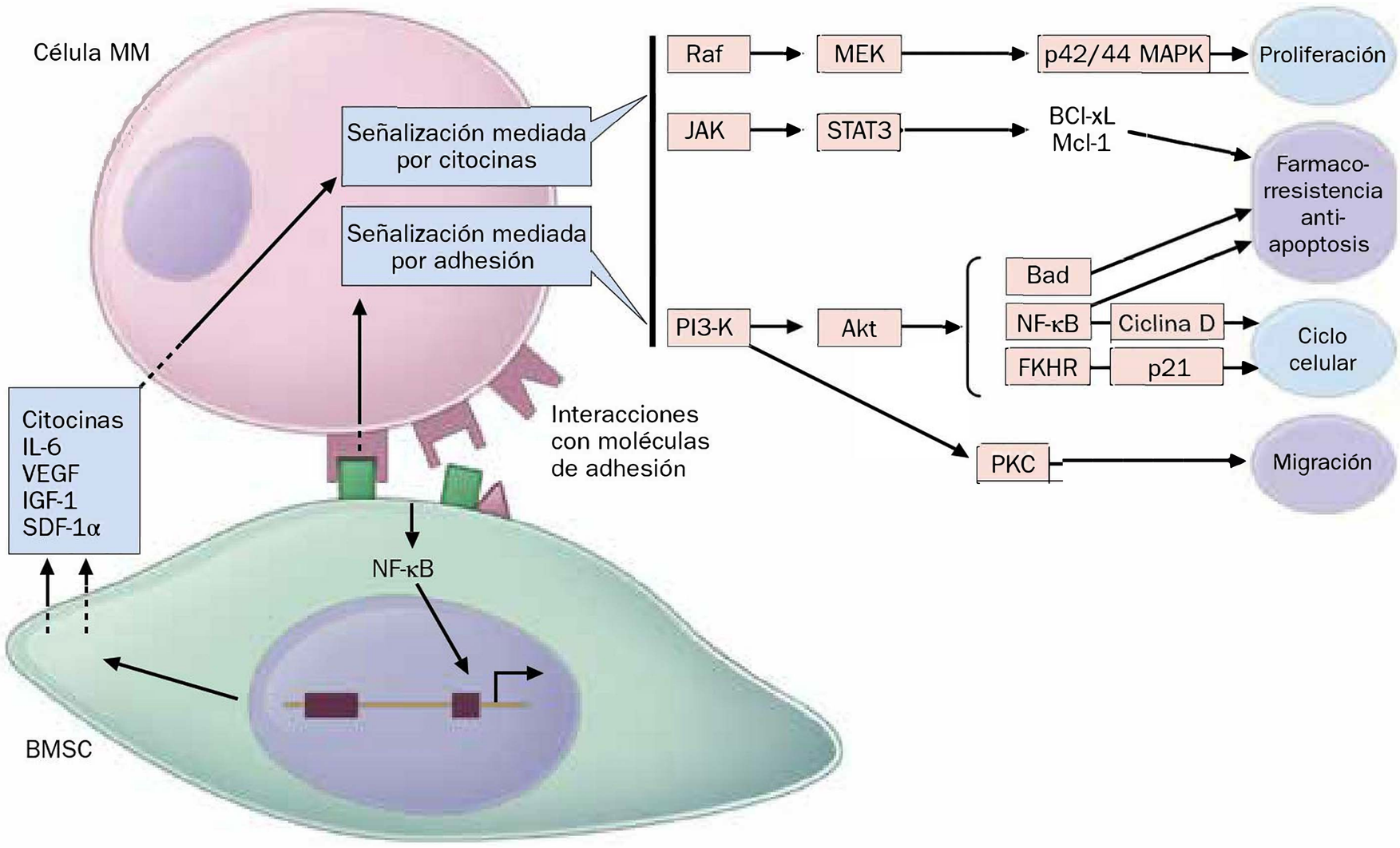


FIGURA 107-4 Patogenia del mieloma múltiple. Las células del mieloma múltiple interactúan con las células del estroma de la médula ósea y las proteínas de la matriz extracelular por medio de moléculas de adhesión, lo que desencadena la señalización mediada por la adhesión, así como la producción de citocinas. Este fenómeno desencadena la señalización mediada por citocinas que tienen efectos de crecimiento, supervivencia y antiapoptósicos, además de la aparición de farmacorresistencia.

brales que pueden llegar a síntomas de compresión de la médula espinal. El siguiente problema clínico observado con más frecuencia en los pacientes con mieloma es la predisposición a infecciones bacterianas. Las más habituales son la neumonía y la pielonefritis; los microorganismos patógenos más habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones, y *Escherichia coli* y otras bacterias gramnegativas en el aparato urinario. En casi 25% de los pacientes, las primeras manifestaciones son las infecciones recidivantes; más del 75% de los sujetos padece una infección grave en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los factores que favorecen la predisposición a las infecciones son diversos: en primer lugar, los pacientes con mieloma tienen hipogammaglobulinemia difusa si se excluye el componente M. La hipogammaglobulinemia está relacionada con la menor producción y la mayor destrucción de los anticuerpos normales. Además, algunos pacientes generan una población de células reguladoras circulantes en respuesta al mieloma que son capaces de suprimir la síntesis de los anticuerpos normales. El gran componente M da lugar a tasas catabólicas fraccionadas de 8 a 16% en lugar del 2% normal. Además, algunos pacientes generan una población de células reguladoras circulantes como respuesta al mieloma que pueden suprimir la síntesis normal de anticuerpos. Estos pacientes tienen respuestas de anticuerpos muy insuficientes, en especial frente a los antígenos de tipo polisacárido, como los que existen en las paredes de las células bacterianas. También se observan varias anormalidades en la función de los linfocitos T, incluida una menor respuesta Th_1, aumento de las células Th17 productoras de citocinas proinflamatorias y función anormal de los linfocitos T_{reg}. Los granulocitos contienen poca lisozima, y la migración leucocítica es más lenta de lo normal en los individuos con mieloma, quizá como resultado de algún producto del tumor. También hay varias anomalías en las funciones del complemento en los pacientes con mieloma. Todos estos factores contribuyen a la deficiencia inmunitaria de estos individuos. Algunos fármacos de uso común, como la dexametasona, suprimen las respuestas inmunitarias e incrementan la susceptibilidad a la infección; el bortezomib predispone a la reactivación del herpesvirus.

La insuficiencia renal se desarrolla en 25% de los individuos con mieloma; en más de la mitad se descubre alguna afectación renal. De todos los factores que la favorecen la hipercalcemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal, pero también contribuyen el depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, la hiperuricemia, infecciones recidivantes, uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos para aliviar el dolor, uso de medios de contraste yodados para estudios de imágenes, bisfosfonatos y, en ocasiones, la infiltración del riñón por las células mielomatosas. No obstante, son casi constantes las lesiones tubulares asociadas a la excreción de cadenas ligeras. Por lo general, las cadenas ligeras filtradas por los glomérulos se reabsorben en los túbulos y se catabolizan en ellos. Si la oferta de cadenas ligeras a los túbulos aumenta, la sobrecarga de estas proteínas produce lesiones de las células tubulares, ya sea por acción tóxica directa de las cadenas ligeras o, de forma indirecta, por la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares. La primera manifestación de esta lesión tubular es el síndrome de Fanconi del adulto (una acidosis tubular proximal renal de tipo 2) que cursa con aumento de las pérdidas urinarias de glucosa y aminoácidos, más un defecto de la capacidad del riñón para acidificar y concentrar la orina. La proteinuria no se acompaña de hipertensión y casi todas las proteínas son cadenas ligeras. En general, la orina contiene poca albúmina, porque la función glomerular suele ser normal. Cuando hay lesiones glomerulares, también se observa proteinuria no selectiva. Los individuos con mieloma tienen también un menor desequilibrio aniónico (es decir, $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-]$) porque el componente M es catiónico e induce la retención de cloruro. Esto suele acompañarse de una hiponatremia considerada de naturaleza artificial (pseudohiponatremia) porque cada volumen de suero contiene menos agua como resultado de la mayor cantidad de proteínas. La disfunción renal causada por la enfermedad de depósito de cadenas ligeras, la nefropatía por cilindros de las mismas cadenas y la amiloidosis, son en parte reversibles con tratamiento eficaz. Los individuos con mielomas, si se deshidratan, son susceptibles a presentar insuficiencia renal aguda.

Cerca del 80% de los pacientes con mieloma padece anemia normocítica y normocrómica. Por lo general, es secundaria a la sustitución de la médula sana por las células neoplásicas cada vez más abundantes, a la inhibición de la hematopoyesis por factores elaborados por el tumor, a la reducción de la producción renal de eritropoyetina y a los efectos del tratamiento prolongado. Además, puede haber una ligera hemólisis que contribuye a la anemia. Un porcentaje de pacientes mayor del esperado tiene anemia megaloblástica por déficit de folatos o por déficit de vitamina B_{12}. Tanto la granulocitopenia como la trombocitopenia son muy raras, con excepción de los casos en que son inducidas por el tratamiento. Se observan a veces anomalías de coagulación por la imposibilidad de las plaquetas recubiertas de anticuerpos para funcionar de manera apropiada; por la interacción del componente M con los factores de coagulación I, II, V, VII u VIII; por la presencia de anticuerpos contra factores de coagulación, o por el daño del endotelio por amiloide. También ocurre trombosis venosa profunda con el uso de talidomida, lenalidomida o pomalidomida en combinación con dexametasona. Si el componente M forma crioglobulinas, pueden aparecer alteraciones circulatorias y el fenómeno de Raynaud; de acuerdo con las propiedades físicas del componente M (sobre todo con las paraproteínas IgM, IgG3 e IgA) pueden aparecer síndromes de hiperviscosidad. La hiperviscosidad se define en función de la viscosidad relativa del suero en

Biblioteca Médica Virtual



A



B

FIGURA 107-5 Lesiones óseas en el mieloma múltiple (MM). ***A.*** El cráneo muestra las típicas lesiones "en sacabocado", características del MM. La lesión representa una lesión oesteolítica pura con poca o nula actividad osteoblástica (*arriba*). ***B.*** PET/CT que muestra múltiples lesiones ávidas de fluorodesoxiglucosa (FDG) en el esqueleto (*panel izquierdo*) con resolución o respuesta completa (CR) (*panel derecho*). *(Parte A por cortesía de la Dra. Geraldine Schechter; con autorización. Parte B por cortesía del Dr. Sundar Jagannath, con autorización.)*

comparación con la del agua. Normalmente, la viscosidad relativa del suero es de 1.8 (es decir, el suero es casi dos veces más viscoso que el agua). Los síntomas de hiperviscosidad aparecen en un nivel superior al de 4 centipoises (cP), nivel que se alcanza por lo común con concentraciones de paraproteína de casi 40 g/L (4 g/100 mL), correspondiente a IgM; 50 g/L (5 g/ 100 mL) en lo que toca a IgG3 y 70 g/L (7 g/100 mL) para IgA; no obstante, con base en las propiedades químicas y físicas de la molécula de paraproteína, en ocasiones se observa el fenómeno con menores concentraciones.

Aunque las manifestaciones neurológicas se advierten en una minoría de pacientes, por lo común tienen muchas causas. La hipercalcemia puede ocasionar letargia, debilidad, depresión y confusión. La hiperviscosidad causa cefalea, fatiga, disnea, exacerbación o desencadenamiento de insuficiencia cardiaca, trastornos visuales, ataxia, vértigo, retinopatía, somnolencia y coma. Las lesiones y colapsos óseos producen a veces compresión de la médula espinal, dolores radiculares y pérdida del control intestinal y vesical. La infiltración de los nervios periféricos por la sustancia amiloide puede causar el síndrome del túnel del carpo y otras mononeuropatías y polineuropatías sensitivomotoras. La neuropatía de la gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) y el mieloma son con más frecuencia sensitivos que motores y se acompañan de IgM más que de otros isotipos. En >50% de personas con neuropatía, la proteína monoclonal IgM se dirige contra la globulina que acompaña a la mielina (MAG, *myelin-associated globulin*). Asimismo, la neuropatía sensitiva es un efecto secundario de la talidomida y el bortezomib.

Gran parte de las manifestaciones clínicas del mieloma, como la compresión medular, las fracturas patológicas, la hiperviscosidad, la septicemia y la hipercalcemia, pueden originar cuadros de urgencia médica. A pesar de la amplia distribución de las células plasmáticas en el organismo, la expansión del tumor predomina en el hueso y la médula ósea; por razones desconocidas raras veces causa un aumento de tamaño del tejido linfático del bazo, de los ganglios linfáticos y del intestino.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Para confirmar el diagnóstico de mieloma debe ocurrir plasmocitosis medular (>10%), un componente M en suero, orina o en ambos líquidos, y al menos uno de los fenómenos definitorios de mieloma detallados en el **cuadro 107-1**. Los plasmocitos de médula ósea son CD138+, y muestran una cadena ligera positiva kappa o lambda monoclonal. Los diagnósticos diferenciales principales en los pacientes con mieloma son MGUS y mieloma múltiple latente (SMM, *smoldering multiple myeloma*). Estas últimas son mucho más frecuentes que el mieloma; afectan a 1% de la población >50 años e incluso a 10% de individuos >75 años. En el cuadro 107-1 se describen criterios diagnósticos para MGUS, mieloma latente y mieloma. Si bien cerca del 1% anual de los pacientes con MGUS finalmente padece mieloma, todos éstos son precedidos por MGUS. Factores que se acompañan de una mayor incidencia de progresión de MGUS hasta llegar al mieloma pertenecen a un subtipo diferente de IgG, razón anormal de cadena ligera libre lambda/kappa, y M sérica >15 g/L (1.5 g/100 mL).

La ausencia de las tres manifestaciones anticipa una posibilidad de 5% de evolución, en tanto que MGUS tiene mayor riesgo con la presencia de éstas y anticipa una posibilidad de evolución de 60% en el transcurso de más de 20 años. Las características que explican el mayor riesgo de evolución desde SMM a MM son plasmocitosis de médula ósea >10%; anomalía de la razón de la cadena ligera kappa anormal/lambda libre y proteína sérica >30 g/L (3 g/100 mL). Los pacientes que muestran sólo una de estas tres características tienen una posibilidad de 25% de evolucionar y llegar a MM en cinco años, en tanto que los enfermos con SMM de alto riesgo con las tres características tienen una posibilidad de evolución de 76%. Hay dos variantes importantes del mieloma, el plasmocitoma óseo solitario y el plasmocitoma extramedular. Ambas se acompañan de un componente M en <30% de los casos, pueden afectar a individuos más jóvenes y tienen una mediana de supervivencia ≥10 años. El plasmocitoma óseo solo es una lesión osteolítica única sin plasmocitosis medular. Los plasmocitomas extramedulares suelen afectar al tejido linfoide submucoso de la nasofaringe o los senos paranasales sin que exista plasmocitosis medular. Ambas formas del tumor son muy sensibles a la radioterapia local. Si hay un componente M, debe desaparecer después del tratamiento. Los plasmocitomas óseos únicos pueden reaparecer en otros sitios del esqueleto o evolucionar hacia un mieloma. Es raro que los plasmocitomas extramedulares reincidan o progresen.

La electroforesis de las proteínas y la medición de las inmunoglobulinas séricas sirven para detectar y caracterizar los picos M, junto con la inmunoelectroforesis, que es muy sensible para identificar las concentraciones bajas de los componentes M que no se descubren con la electroforesis de las proteínas. Es necesario analizar una muestra de orina de 24 h para medir la excreción de proteínas Bence Jones. La fosfatasa alcalina sérica suele ser normal a pesar de la extensa afectación ósea, debido a la falta de actividad osteoblástica. También es importante cuantificar la microglobulina y albumina β_2 sérica (véase más adelante).

El componente M del suero es IgG en 53% de los casos, IgA en 25% e IgD en 1% de los casos; 20% de los pacientes sólo tiene cadenas ligeras en el suero y la orina. Las tiras reactivas para detectar la proteinuria no sirven para identificar las cadenas ligeras; la prueba del calor para detectar la proteína de Bence Jones arroja resultados negativos falsos en cerca del 50% de los enfermos con mieloma de cadenas ligeras. En menos del 1% de los casos no se encuentra un componente M; suelen ser pacientes con mielo-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 107-1 Criterios diagnósticos del mieloma múltiple, variantes de mieloma y gammapatía monoclonal de importancia incierta

Gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS)
Proteína M en suero (tipo no IgM) <30 g/L
Células plasmáticas clonales en médula ósea <10%*
Ausencia de fenómenos definitorios de mieloma o amiloidosis que puedan atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas
Mieloma múltiple de evolución lenta (mieloma asintomático)
Deben cumplirse ambos criterios: • Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥30 g/L o proteína monoclonal urinaria ≥500 mg/24 h y 10-60% de células plasmáticas clonales en médula ósea, o ambos • Ausencia de fenómenos definitorios de mieloma o amiloidosis
Mieloma múltiple sintomático
Las células plasmáticas clonales de la médula ósea o el plasmocitoma[a] óseo o extramedular comprobado por biopsia y uno o más de los siguientes fenómenos definitorios del mieloma: • Evidencia de daño en uno o más órganos que puede atribuirse al trastorno proliferativo plasmacítico subyacente, en particular: • Hipercalcemia: calcio sérico >0.25 mmol/L (>1 mg/100 mL) mayor que el límite superior normal o >2.75 mmol/L (>11 mg/100 mL)   • Insuficiencia renal: depuración de creatinina <40 mL/min[b] o creatinina sérica >177 mmol/L (>2 mg/100 mL)   • Anemia: hemoglobina >20 g/L por debajo del límite inferior normal o un valor de hemoglobina <100 g/L   • Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiografía esquelética, CT o PET-CT[c]   • Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad: • Porcentaje de células plasmáticas clonales en médula ósea[a] ≥60%   • Cociente entre cadenas ligeras libres séricas afectadas y no afectadas[d] ≥100   • >1 lesiones focales en la MRI[e]
Mieloma no secretor
Sin proteína M en el suero u orina con inmunofijación[f] Plasmocitosis clonal en médula ósea ≥10% o plasmocitoma Daño orgánico o hístico relacionado con mieloma (daño orgánico)[a]
Plasmocitoma único del hueso
Lesión única comprobada por biopsia en el hueso o tejido blando con evidencia de células plasmáticas clonales Médula ósea normal sin evidencia de células plasmáticas clonales[f] Examen esquelético o MRI (o CT) de la columna y la pelvis normales (excepto por la lesión primaria única) Ausencia de daño orgánico, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas (CRAB) que pueden atribuirse a un trastorno proliferativo de células linfoplasmáticas
Sindrome POEMS
Es importante cumplir con los cuatro criterios siguientes: 1. Polineuropatía 2. Trastorno proliferativo de plasmocitos monoclonales 3. Cualquiera de los elementos siguientes: *a*) lesiones osteoescleróticas; *b*) enfermedad de Castleman; *c*) concentraciones altas de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) 4. Cualesquiera de los elementos siguientes: *a*) organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía); *b*) sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural o ascitis); *c*) endocrinopatías (de suprarrenales, tiroides, hipófisis, gónadas, paratiroides y páncreas); *d*) cambios cutáneos, hiperpigmentación, hipertricosis, hemangiomas glomeruloides, plétora, acrocianosis, hiperemia y palidez de uñas; *e*) papiledema; *f*) trombocitosis/policitemia[g]

PET-CT = PET con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa con CT. [a] La clonalidad debe establecerse con la demostración de la restricción de la cadena ligera κ/λ en la citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. De preferencia, el porcentaje de células plasmáticas medulares debe calcularse en una muestra de biopsia con aguja gruesa; en caso de disparidad entre la biopsia por aspirado y la biopsia con aguja gruesa, debe usarse el valor más alto. [b] Medido o calculado con ecuaciones validadas. [c] Si la médula ósea tiene menos del 10% de células plasmáticas clonales, se requiere más de una lesión ósea para distinguir de un plasmocitoma único con compromiso medular mínimo. [d] Estos valores se basan en la prueba Freelite (The Binding Site Group, Birmingham, UK). La cadena ligera libre afectada debe ser ≥100 mg/L. [e] Cada lesión focal debe medir 5 mm o más. [f] A veces puede haber un pequeño componente M. [g] Estas características no deben ser atribuibles a otras causas y deben tener relación temporal entre ellas.

POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos.

mas de cadenas ligeras, en los que el catabolismo renal ha hecho que las cadenas ligeras sean indetectables en la orina. En la mayoría de estos pacientes, ahora es posible detectar las cadenas ligeras libres por medio de un análisis. El mieloma IgD también puede manifestarse con enfermedad de cadenas ligeras. Hay dos tercios de pacientes con componente M en el suero que tienen también cadenas ligeras en la orina. El isotipo de estas cadenas puede influir en la supervivencia. No se sabe si esto se debe a algún determinante de la proliferación celular importante en términos genéticos o a que las cadenas ligeras lambda producen tal vez lesiones renales y sustancia amiloide con más frecuencia que las cadenas ligeras kappa. El isotipo de las cadenas pesadas puede influir también en el tratamiento del paciente. Casi el 50% de los casos con paraproteína IgM tiene hiperviscosidad, algo que sólo ocurre en 2 a 4% de los pacientes con componentes M de tipo IgA e IgG. Entre los mielomas IgG, la variedad IgG3 es la que tiene más tendencia a formar agregados dependientes de la concentración y la temperatura, motivo por el cual produce hiperviscosidad y crioaglutinación con concentraciones séricas menores. En el **cuadro 107-2** se detalla un estudio estándar enfocado en la detección de células plasmáticas monoclonales y fenómenos definitorios del mieloma, así como en el pronóstico.

En el hemograma completo puede observarse anemia; la velocidad de eritrosedimentación está elevada. Un número muy escaso (cerca del 1%) de pacientes tiene leucemia de células plasmáticas, con >2 000 células/μL. Esto ocurre con una frecuencia desproporcionadamente alta en los mielomas IgD (12%) e IgE (25%). Puede haber concentraciones séricas altas de calcio, nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico.

La valoración clínica de los pacientes con mieloma incluye exploración física cuidadosa en busca de dolor óseo a la palpación y tumoraciones. Las radiografías de tórax y huesos pueden indicar la presencia de lesiones líticas u osteopenia difusa. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) son un método sensible para corroborar la compresión de médula o raíces nerviosas en individuos con síndromes dolorosos. La PET/CT con ^{18}F-FDG es una herramienta valiosa para valorar el daño óseo y detectar sitios de compromiso extramedular (fig. 107-5). Se recomienda el uso de la PET/CT con ^{18}F-FDG para distinguir entre el MM de evolución lenta y el activo, y para confirmar el diagnóstico sospechado de plasmocitoma único. También es una herramienta valiosa para valorar la respuesta en pacientes con mieloma oligosecretor o no secretor.

PRONÓSTICO

La β_2-microglobulina sérica es el factor de predicción más poderoso para pronosticar la supervivencia; sustituye a la estadificación. La β_2-microglobulina es la cadena ligera de los antígenos mayores de histocompatibilidad clase I (HLA-A, B, C) sobre la superficie de cada célula. La combinación de las concentraciones séricas de β_2-microglobulina y albúmina constituyen

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 107-2 Estudio estándar de investigación en el MM

Investigaciones para analizar células plasmáticas clonales

Aspirado y biopsia de médula ósea (aspiración con aguja fina de plasmocitoma, si está indicado)
- Histología
- Clonalidad por inmunotinción/por citometría de flujo o inmunohistoquímica

Investigaciones para valoración de paraproteína clonal

Electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas
Valores cuantitativos de inmunoglobulina sérica (IgG, IgA e IgM)
Electroforesis e inmunofijación de proteínas en orina de 24 h
Cantidad y cociente de cadena libre fija en suero
Inmunofijación para IgD o IgE en algunos casos

Investigación para valorar daño orgánico

Biometría hemática en busca de anemia
Panel químico para valorar función renal y calcio
Examen esquelético para valorar lesiones óseas
- PET/CT o MRI si hay SMM o plasmocitoma única sin otro MDE o enfermedad extramedular

Investigación para estratificar el riesgo

- Microglobulina β_2 y albúmina sérica para determinar ISS
- Hibridación fluorescente *in situ* para hiperdiploidía, del17p, t(4;14); t(14;16), amp1q34 y del13 en la muestra medular
- LDH

Investigación especializada en casos seleccionados

Cojinete adiposo abdominal para identificación de amiloide
Viscosidad sérica si hay un componente IgM o valores altos de IgA o componente M sérico >7 g/100 mL

ISS, *International Staging System*; LDH, deshidrogenasa láctica; MRI, imagen por resonancia magnética; PET/CT, tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.

CUADRO 107-3 Estratificación de riesgos en el mieloma

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS		
MÉTODO	**RIESGO ESTÁNDAR (80%) (SUPERVIVENCIA ESPERADA, 6-7+ AÑOS)**	**RIESGO ALTO (20%) (SUPERVIVENCIA ESPERADA 2-3 AÑOS)**
Cariotipo	No hay aberración cromosómica	Cualquier anomalía del cariotipo corriente
FISH	t(11;14) t(6:14) Del(13)	Del(17p) t(4:14) t(14:16) t(14;20) amp 1q34

SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIFICACIÓN		
	ESTADIO	**MEDIANA DE SUPERVIVENCIA EN MESES**
β_2M <3.5, alb ≥3.5	I (28%)[a]	62
β_2M <3.5, alb <3.5 *o* β_2M = 3.5-5.5	II (39%)	44
β_2M >5.5	III (33%)	29

Otros elementos que sugieren enfermedad de alto riesgo:
Leucemia *de novo* de plasmocitos
Enfermedad extramedular
Mayor concentración de lactato deshidrogenasa (LDH)
Perfil de expresión génica de alto riesgo

[a] Porcentaje de pacientes existentes en cada estadio.
β_2M, microglobulina β_2 sérica en mg/L; alb, albúmina sérica en g/100 mL; FISH, hibridación *in situ* fluorescente

la base del *International Staging System* (ISS) en tres estadios **(cuadro 107-3)** que pronostica la supervivencia. Con el tratamiento en dosis elevadas y los fármacos más nuevos, por medio del sistema de estadificación de Durie-Salmon es posible anticipar los resultados; así, ya no se usa. El elevado índice de marcado, los plasmocitos circulantes, el estado funcional y las concentraciones altas de lactato deshidrogenasa también se acompañan de mal pronóstico.

Otros factores que influyen en el pronóstico son la presencia de anomalías citogenéticas e hipodiploidía por cariotipo; hibridación *in situ* fluorescente (FISH), que identifica la deleción 17p de cromosoma y translocaciones t(4;14), (14;16) y t(14;20), además de amplificación de 1q34. La deleción del cromosoma 13q, antes considerada como un elemento que anticipaba un mal pronóstico, no constituye un elemento de predicción después del uso de fármacos nuevos. El sistema ISS, junto con cambios citogenéticos, es el método más usado para determinar el pronóstico (cuadro 107-3). La identificación del perfil en micromatrices confirmó la base para los sistemas de estadificación pronóstica basada en RNA. Los esfuerzos para la secuenciación del genoma han permitido la caracterización de genes críticos, vías y heterogeneidad clonal en el mieloma. La mediana del número de mutaciones por genoma transcrito en el mieloma es cercana a 58. Se ha encontrado un panorama de mutaciones muy heterogéneo sin una mutación unificadora. Los genes mutados con mayor frecuencia son *KRAS* y *NRAS* (cerca del 20% cada uno), seguidos por *TP53, DIS3, FAM46C* y *BRAF*, todos mutados en 5 a 10% de los pacientes. Todas las demás mutaciones se encontraron en <5% de los pacientes. Estos resultados se aplican ahora para desarrollar nuevos tratamientos personalizados dirigidos en el mieloma.

TRATAMIENTO

Mieloma múltiple

No está indicada intervención específica alguna en sujetos con MGUS. Las visitas de vigilancia una vez al año o con mayor frecuencia son adecuadas excepto en MGUS de mayor riesgo, en que hay que repetir cada seis meses la electroforesis de proteínas séricas, la biometría hemática, la medición de creatinina y de calcio. El individuo con MGUS y polineuropatía grave se considera como elegible para intervención terapéutica si se puede suponer una relación causal, en caso de no haber otras causas posibles de neuropatías. El tratamiento incluye plasmaféresis y a veces rituximab en pacientes de MGUS por IgM, o el tratamiento similar al de mieloma en los que tienen enfermedad por IgG o IgA. En promedio, 10% de personas con mieloma está asintomático (SMM) y muestra evolución indolente y sólo una progresión muy lenta de la enfermedad en el curso de muchos años. En este tipo de pacientes no está indicada intervención terapéutica alguna, aunque el tratamiento inmediato con lenalidomida y dexametasona puede evitar la progresión de SMM de alto riesgo, a la forma activa de MM. En la actualidad, las personas con SMM sólo necesitan tratamiento antineoplásico cuando se identifican eventos característicos. Los individuos con plasmocitomas óseos únicos y plasmocitomas extramedulares pueden sobrevivir la enfermedad de forma asintomática durante tiempo prolongado después de radioterapia local con dosis aproximada de 40 Gy. Existe una baja incidencia de afectación medular oculta en pacientes con plasmocitoma óseo único; por lo regular, tales personas se identifican porque el componente disminuye con lentitud o desaparece en los comienzos sólo para reaparecer después de unos meses. Estos pacientes reaccionan de modo satisfactorio al tratamiento sistémico.

Las personas con mieloma sintomático o progresivo o ambos, necesitan intervenciones terapéuticas. En general, este tratamiento tiene dos propósitos: 1) tratamiento sistémico para controlar la progresión del mieloma; y 2) atención de apoyo para controlar los síntomas de la enfermedad, sus complicaciones y efectos adversos del tratamiento. El tratamiento puede prolongar de forma considerable la supervivencia y mejorar la calidad de vida en los individuos con mieloma.

El tratamiento del mieloma incluye un régimen de inducción inicial seguido de fases de consolidación, mantenimiento o ambas; en la evolución posterior, se inician medidas contra la recidiva de la enfermedad. El **cuadro 107-4** expone varios fármacos disponibles para usar en las distintas etapas del tratamiento, sus dosis, esquemas y combinaciones. El tratamiento depende en parte de la edad y cuadros patológicos coexistentes del paciente que a veces afectan su capacidad de soportar el tratamiento en altas dosis y el trasplante **(fig. 107-6)**.

La talidomida en combinación con la dexametasona, genera respuesta en 66% de sujetos con MM recién diagnosticado. Más adelante, la lenalidomida, un derivado inmunomodulador de la talidomida, y el bortezomib, un inhibidor de proteasoma, combinado cada uno con dexametasona, generaron tasas altas de respuesta (>80%) en pacientes recién diagnosticados de MM. Como dato importante, su perfil superior en el caso de la toxicidad y su mayor eficacia hicieron que los dos fueran fármacos de elección para el tratamiento de inducción. Los esfuer-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 107-4 Fármacos terapéuticos estándar en el mieloma

CLASE	FÁRMACO	DOSIS ESTÁNDAR Y ADMINISTRACIÓN	COMBINACIÓN	INDICACIÓN EN MIELOMA
Fármacos inmunomoduladores	Talidomida (T)	Oral 50-200 mg c/día	TD, VTD	Diagnóstico nuevo y recidivante
	Lenalidomida (R)	Oral 5-25 mg al día × 21 días c/4 semanas	RD, RVD, DaRD, ERD, KRD, IRD	Recidivante
	Pomalidomida (P)	Oral 2-4 mg al día × 21 días c/4 semanas	PD	Recidivante
Inhibidores del proteasoma	Bortezomib (V)	IV o SC 1.3 mg/m^2 los días 1, 4, 8, 11 o 1, 8, 15	VD, VTD, VRD, DaVD, VCD	Diagnóstico nuevo y recidivante
	Carfilzomib (K)	IV 20-56 mg/m^2 los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 c/4 semanas	KD, KRD	Recidivante
	Ixazomib (I)	Oral 4 mg los días 1, 8, 15	IRD	Recidivante
Anticuerpos	Daratumumab (Da)	IV 16 mg/kg/semana por 8 semanas, luego c/2 semanas por 16 semanas y luego c/4 semanas	Dara, DaRD, DaVD	Recidivante
	Elotuzumab (E)	IV 10 mg/kg los días 1, 8, 15 y 22 los primeros 2 ciclos, luego los días 1 y 15. Junto con RD	EloRD	Recidivante
Inhibidor de la histona desacetilasa	Panobinostat (Pa)		PaVD	Recidivante
Fármacos alquilantes	Melfalán (M)	Oral, 0.25 mg/kg al día por 4 días (con Pred) c/4-6 semanas	MP, MPT, MPR, MPV, M en dosis alta	Diagnóstico nuevo y recidivante
	Ciclofosfamida (C)	IV: 300-500 mg/m^2 c/semana × 2 c/4 semanas Oral: 50 mg c/día × 21 días	VCD	Diagnóstico nuevo y recidivante
	Bendamustina (B)	IV 70-90 mg los días 1, 2 o los días 1, 8 c/4 semanas	BD o BVD	Recidivante
Esteroides	Dexametasona (D) Prednisona (P)	Oral 10-40 mg c/semana Oral 1 mg/kg		Todas las etapas

zos para mejorar la profundidad de la respuesta y la fracción de pacientes que responden incluyen el uso de regímenes con tres fármacos. Con la combinación de lenalidomida, bortezomib y dexametasona se alcanza una tasa de respuesta cercana a 100% y una de respuesta completa de 30%, de modo que lo vuelven uno de los regímenes de inducción de elección en pacientes elegibles para trasplante. Con otras combinaciones a base de tres fármacos similares (bortezomib, talidomida y dexametasona) o (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona) también se alcanza una cifra de respuesta >90%. Si se utiliza bortezomib está indicada la profilaxis contra el herpes zóster y puede disminuirse la neuropatía que ocurre con el bortezomib, por medio de su administración subcutánea y su uso con un plan posológico semanal. El uso de lenalidomida obliga a usar métodos profilácticos contra la trombosis venosa profunda (DVT, *deep vein thrombosis*), con ácido acetilsalicílico o warfarina o heparina de bajo peso molecular, si los pacientes están expuestos a un riesgo de DVT mayor. En personas que reciben lenalidomida hay que reunir en término de seis meses células madre, porque el uso ininterrumpido de tal fármaco puede deteriorar la capacidad de reunir un número adecuado de éstas. El tratamiento inicial se continúa hasta la citorreducción máxima. En personas consideradas como elegibles para trasplante, es mejor no usar productos alquilantes como el melfalán, porque dañan a las células madre y de este modo disminuye la capacidad de reunir tales células para trasplante autólogo.

En individuos que no son candidatos de trasplante por tener una edad fisiológica >70 años, problemas cardiopulmonares importantes u otras enfermedades subyacentes, se consideran como tratamiento de inducción, las mismas combinaciones de dos o tres fármacos que se mencionó. En el pasado, se utilizaba el tratamiento con ciclos intermi-

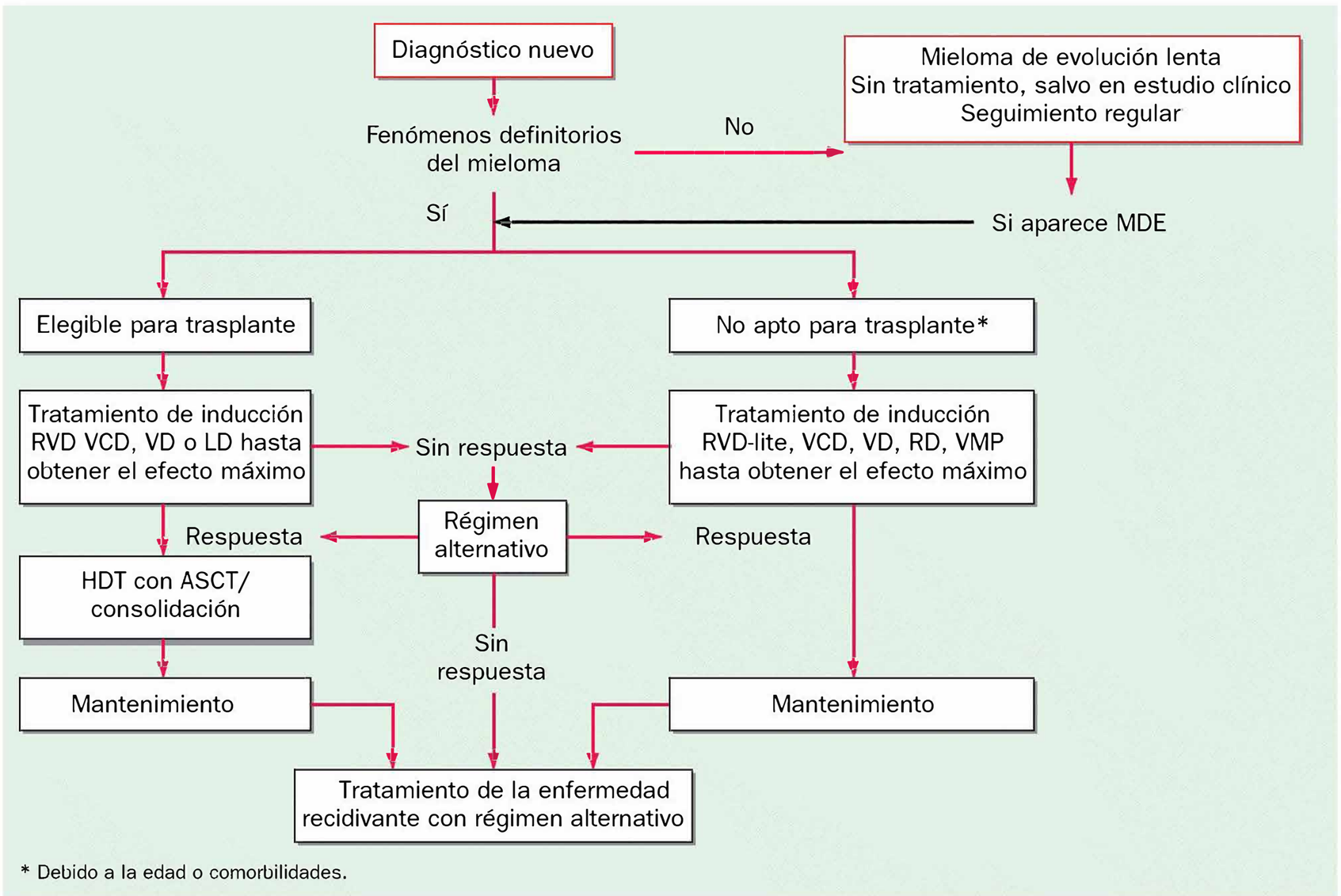


FIGURA 107-6 Algoritmo terapéutico para mieloma múltiple. C, ciclofosfamida; D, dexametasona; M, melfalán; P, prednisona; R, lenalidomida; RVD-lite, régimen semanal; V, bortezomib. Combinaciones de régimen alternados que incluye daratumumab, elotuzumab, panobinostat, carfilzomib, ixazomib, pomalidomida o agentes; ASCT, trasplante de células madre autólogas; HDT, tratamiento en dosis altas; MDE, fenómenos definitorios del mieloma.

Biblioteca Médica Virtual

tentes (pulsos) de melfalán, un agente alquilante con prednisona. Sin embargo, en varios estudios se combinaron fármacos nuevos con la combinación MP y se observó una respuesta mejor y una supervivencia mayor. En individuos >65 años de edad, con la combinación de talidomida y MP (MPT) se obtiene una mayor tasa de respuesta y una mejor supervivencia global que si se administra sólo MP. Asimismo, se observó una respuesta mejor (71 frente a 35%) y supervivencia global más prolongada (supervivencia a tres años de 72 frente a 59%) con la combinación de bortezomib y MP que con la combinación MP sola. La adición de lenalidomida a MP seguida de mantenimiento con lenalidomida también prolonga más la supervivencia sin mieloma que la combinación MP sola. Estas combinaciones de fármacos nuevos con MP también han generado tasas altas de respuesta completa (MPT casi 15%; MP más bortezomib casi 30%; MP más lenalidomida casi 20%, y MP casi 2 a 4%). El uso continuo de lenalidomida y dexametasona combinadas parece superior al régimen MPT; esto lo hace el estándar de atención para los adultos de edad avanzada con mieloma.

El tratamiento en dosis altas (HDT, *high-dose therapy*) y la fase de consolidación/mantenimiento son la práctica corriente en la mayoría de los pacientes elegibles. Los datos de estudio con asignación al azar que comparan el tratamiento con dosis estándar y el que usa melfalán en dosis altas con el apoyo con células madre hematopoyéticas, han indicado que con HDT se logran tasas altas de respuestas globales, incluso con respuestas completas adicionales en 25 a 40% de los casos y supervivencia prolongada sin evolución y de tipo global; sin embargo, muy pocos pacientes, si es que alguno, es curado. A pesar de que dos HDT sucesivos (trasplantes en tándem) son más eficaces que un HDT aislado, se observan beneficios sólo en el subgrupo de pacientes en quienes no se logra una respuesta completa o parcial muy satisfactoria con el primer trasplante, situación muy rara. Además, en un estudio con asignación al azar no fue posible demostrar diferencias importantes respecto a la supervivencia global cuando el trasplante se realizó poco después del tratamiento de inducción o posterior en una recaída. Esta información ofrece la opción de retrasar el trasplante, sobre todo ahora que se dispone de más fármacos y combinaciones. Los alotrasplantes también pueden causar tasas altas de respuesta, pero con toxicidad considerable. El alotrasplante no mieloablativo está en valoración para disminuir los efectos tóxicos, pero sólo se recomienda en el contexto de un estudio clínico para explotar el efecto de injerto inmunitario contra mieloma, al tiempo que se evita la toxicidad que conlleva.

El tratamiento de mantenimiento con dosis tradicionales y con HDT prolonga las remisiones. Los datos de dos estudios de fase 3 han mostrado mejoría en la supervivencia sin progresión; un estudio indicó prolongación de la supervivencia global en pacientes que recibieron lenalidomida en comparación con placebo como elemento de sostén después de HDT. En personas no elegibles para trasplante, en otro estudio de fase 3, se observó prolongación de la supervivencia sin progresión, con el uso de lenalidomida como elemento de sostén después de MP más lenalidomida al que se agregó lenalidomida más dexametasona en la fase de inducción. Hay preocupación en cuanto a la mayor incidencia de segundos cánceres primarios entre personas que reciben lenalidomida como elemento de sostén, pero sus beneficios superan enormemente el riesgo de enfermedad progresiva y muerte por mieloma. En individuos con imágenes citogenéticas de alto riesgo se han combinado la lenalidomida y el bortezomib y es una combinación promisoria como elemento de sostén después del trasplante.

El mieloma recidivante se trata con diversos fármacos, entre otros la lenalidomida, el bortezomib o ambos, si no se han usado antes. Éstos, en combinación con dexametasona, logran una tasa de respuesta parcial incluso de 60% y otra de respuesta completa de 10 a 15% entre quienes muestran recidiva de la enfermedad. En casos de recidiva del mieloma se advierte actividad con la combinación del bortezomib y la doxorrubicina en liposomas. Con la talidomida, si no se utilizó como fármaco inicial, se puede lograr respuesta en casos de resistencia al tratamiento. El carfilzomib, inhibidor de proteasoma de segunda generación, y la pomalidomida, agente inmunomodulador, han resultado eficaces en MM recidivante y resistente incluso en MM insensible a la lenalidomida y el bortezomib. Un inhibidor oral del proteasoma, ixazomib, también se aprobó en combinación con lenalidomida y dexametasona como régimen oral para MM recidivante. Hay dos anticuerpos aprobados para el tratamiento del MM recidivante. Daratumumab se dirige contra CD38 y alcanza tasas altas de respuesta, además de mejorar la supervivencia sin progresión como agente único, con mayor mejoría en la respuesta y supervivencia cuando se agrega al bortezomib y dexametasona, o lenalidomida y dexametasona. El elotuzumab dirigido contra SLAMF7 tiene actividad considerable en combinación con lenalidomida y dexametasona en mieloma recidivante/resistente al tratamiento, pero no como fármaco único. El panobinostat, un inhibidor de la histona desacetilasa, combinado con bortezomib y dexametasona, se aprobó para el tratamiento del mieloma resistente al tratamiento recidivante con base en la mejoría en la respuesta y supervivencia sin progresión con respecto a bortezomib y dexametasona solos. La incorporación de una gran cantidad de fármacos activos en varias etapas del tratamiento, incluidos en los pacientes recién diagnosticados mejora la supervivencia y la calidad de vida.

El componente M sérico mejora después que los síntomas debido a la semivida más prolongada (casi tres semanas) de la inmunoglobulina. Su descenso depende de la velocidad con que se aniquila el tumor y la velocidad catabólica fraccionada de la inmunoglobulina. La excreción de cadenas ligeras, con una semivida funcional de unas seis horas, desciende durante la primera semana del tratamiento. Puesto que la concentración urinaria de cadenas ligeras se relaciona con la función tubular renal, no constituye una medida confiable de la destrucción de células tumorales, particularmente en pacientes con disfunción renal; sin embargo, la concentración de cadenas ligeras séricas libres mejora antes. Ahora se usan métodos basados en secuenciación y citometría de flujo multicolor para valorar la enfermedad residual mínima (MRD, *minimal residual disease*) en la médula ósea. La ausencia de MRD predice una supervivencia más prolongada. Si bien no todos los individuos logran una remisión completa, la respuesta clínica suele ser prolongada.

La mediana de supervivencia global de personas con mielomas es de más de ocho años; algunos subgrupos de pacientes viven más de 10 años. Las causas principales de muerte son mieloma progresivo, insuficiencia renal, septicemia o leucemia aguda o mielodisplasia por el tratamiento. Cerca del 25% de los enfermos muere de infarto del miocardio, neumopatía crónica, diabetes o apoplejía, todas enfermedades intercurrentes vinculadas más con la edad del grupo de pacientes que con el tumor.

Los cuidados de apoyo dirigidos a combatir las complicaciones previsibles de la enfermedad pueden ser tan importantes como las medidas terapéuticas antitumorales. La hipercalcemia responde en general a bisfosfonatos, los glucocorticoides, la hidratación y la natriuresis; rara vez es necesaria la calcitonina. Los bisfosfonatos (p. ej., pamidronato, 90 mg, o zoledronato, 4 mg una vez al mes) disminuyen la resorción ósea osteoclástica y mantienen el estado funcional y la calidad de vida del paciente, reducen las complicaciones óseas y tal vez ejerzan un efecto antitumoral. Se observa osteonecrosis mandibular y disfunción renal en unos cuantos pacientes que reciben bisfosfonatos. Se ha sugerido el empleo de fármacos dirigidos a fortalecer el esqueleto, como los fluoruros, el calcio y la vitamina D, con o sin andrógenos, pero su eficacia no está probada. Se considera la práctica de cifoplastia o vertebroplastia en personas con colapso doloroso de vértebras. Se puede evitar el empeoramiento yatrógeno de la función renal al mantener consumo abundante de líquidos, para evitar la deshidratación e intensificar la excreción de cadenas ligeras de calcio. En caso de insuficiencia renal aguda, la plasmaféresis es casi 10 veces más eficaz para eliminar cadenas ligeras que la diálisis peritoneal; no obstante, no hay consenso en cuanto a su utilidad para revertir la insuficiencia renal. Como dato importante, se puede obtener mejoría funcional renal en más de la mitad de los pacientes si se disminuye la carga proteínica por medio de tratamiento antitumoral eficaz con fármacos como el bortezomib. Es posible utilizar la lenalidomida en casos de insuficiencia renal, pero obliga a modificar las dosis, porque se excreta por los riñones. Se buscan con detenimiento infecciones del aparato urinario y se tratan desde fecha temprana. La plasmaféresis puede ser el tratamiento más indicado contra síndromes de hiperviscosidad. El neumococo es el patógeno temible en sujetos con mieloma, pero es posible que las vacunas a base de polisacáridos de dicho germen no desencadenen una respuesta de anticuerpos. Las vacunas neumocócicas conjugadas pueden ser más protectoras. La administración profiláctica de gammaglobulina intravenosa se utiliza en caso de infecciones graves recidivantes. No está justificada la profilaxis con antibióticos orales por tiempo prolongado. Los individuos en quienes aparecen síntomas neurológicos en extremidades pélvicas, dorsalgia localizada intensa o problemas con el control intestinal y vesical necesitan MRI de urgencia y radioterapia local y glucocorticoides si se identifica compresión medular. En personas en quienes aumenta o es importante el déficit neurológico puede ser necesaria la descompresión quirúrgica de urgencia. Muchas de las lesiones óseas mejoran con analgésicos y antineoplásicos, pero algunas que

Biblioteca Médica Virtual

son dolorosas pueden mejorar más rápido con la radiación localizada. La anemia que surge con el mieloma puede mejorar con eritropoyetina junto con hematínicos (hierro, ácido fólico, cobalamina). Es importante identificar la patogenia de la anemia y administrar, en la medida de lo posible, el tratamiento específico.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

En 1948, Waldenström describió una neoplasia maligna de células linfoplasmocitoides que secretaban IgM. A diferencia del mieloma, esta enfermedad se asociaba a linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, pero la principal manifestación clínica era el síndrome de hiperviscosidad. Este trastorno se parece a otras enfermedades afines, como la leucemia linfocítica crónica, el mieloma y el linfoma linfocítico. Proviene del centro posgerminal de linfocitos B, que ha experimentado mutaciones somáticas y selección antigénica en el folículo linfoide y posee las características de un linfocito B de memoria que tiene en su superficie IgM. La macroglobulinemia de Waldenström (WM, *Waldenström's macroglobulinemia*) y el mieloma IgM siguen una evolución clínica similar, aunque las opciones terapéuticas son diferentes. El diagnóstico de mieloma de IgM por lo común se reserva para personas con lesiones osteolíticas e infiltrados predominantes a base de plasmocitos CD138+ en la médula ósea. Estos individuos están expuestos a un mayor riesgo de fracturas patológicas que aquellos que tienen macroglobulinemia de Waldenström.

En la WM es frecuente que el trastorno aparezca en grupos familiares, pero no hay certeza de las bases moleculares de dicha situación. En más de 90% de los pacientes de WM y en la mayoría de MGUS por IgM se observa una mutación somática peculiar en L265P *MYD88*. Otras mutaciones frecuentes incluyen *CXCR4* (30-40%), *ARID1A* (17%) y *CD79B* (8-15%). La presencia de tal mutación se utiliza ahora como un procedimiento diagnóstico para diferenciar entre WM y los linfomas de zona marginal (MZL, *marginal zone lymphoma*), mieloma secretor de IgM y CLL con diferenciación plasmacítica. Esta mutación explica también la patogenia particular de la enfermedad con participación del receptor parecido a Toll (TLR, *Toll-like receptor*) y del receptor de interleucina I (IL-1R) cuyas señales permiten activar la cinasa vinculada con IL-1R 4 (IRAK) e IRAKI seguida de activación del factor nuclear κB (NF-kappa B; *nuclear factor κB*). La mutación *MYD88* también activa la tirosina cinasa de Burton (BTK, *Burton's tyrosine kinase*), la cinasa de células hematopoyéticas (HCK, *hemopoietic cell kinase*) y la señalización para supervivencia, que ahora son blancos terapéuticos importantes de la WM. Las mutaciones inducen la AKT y la señal de la cinasa extracelular regulada 1/2 (ERK 1/2, *extracellular regulated kinase*). Esta vía origina el desarrollo de resistencia farmacológica en presencia de su ligando CXCL12.

Esta enfermedad se parece al mieloma en que es un poco más frecuente en los varones y en que su incidencia aumenta con la edad (mediana de 64 años). En ciertos artículos se ha descrito que la IgM de algunos pacientes con macroglobulinemia puede tener especificidad para la glucoproteína asociada a la mielina (MAG, *myelin-associated glycoprotein*), proteína que está asociada a los procesos desmielinizantes del sistema nervioso periférico y que puede perderse más pronto y en mayor cantidad que otra proteína mejor conocida, la proteína básica de la mielina, en los pacientes afectados por la esclerosis múltiple. Algunos pacientes con macroglobulinemia padecen neuropatía periférica; 50% de ellos tiene anticuerpo anti-MAG. Muchas veces la neuropatía precede a la neoplasia. Se especula acerca de la posibilidad de que todo el proceso comience por una infección viral capaz de despertar la formación de unos anticuerpos que presentan reactividad cruzada con algún componente de los tejidos normales.

Al igual que el mieloma, la enfermedad afecta a la médula ósea, pero a diferencia de aquél, no produce lesiones óseas ni hipercalcemia. La médula ósea muestra una infiltración >10% con células linfoplasmacíticas (IgM+ de superficie, CD19+, CD20+ y CD22+, rara vez CD5+ pero CD10− y CD23−) y mayor número de mastocitos. Como en el mieloma, existe un componente M en el suero >30 g/L (3 g/100 mL), pero, a diferencia del mieloma, la paraproteína IgM no se excreta por el riñón por su elevado peso molecular; sólo cerca del 20% de pacientes excreta cadenas ligeras. Por tanto, no es frecuente la nefropatía asociada. El isotipo de las cadenas ligeras es kappa en 80% de los casos. Los pacientes presentan debilidad, fatiga e infecciones recurrentes, como los enfermos con mieloma, pero otros síntomas como epistaxis, trastornos visuales y síntomas neurológicos del tipo de la neuropatía periférica, mareos, cefalea y paresias transitorias son mucho más frecuentes en la macroglobulinemia. La presencia de mutaciones *MYD88* y *CXCR4* también afecta la forma de presentación de la enfermedad. La presencia de mutaciones *CXCR4* se relaciona con mayor carga de enfermedad en la médula ósea y mayor incidencia de hiperviscosidad. Los pacientes con *MYD88* de tipo nativo tienen menor magnitud de enfermedad medular.

La exploración física revela adenopatías y hepatoesplenomegalia; en la oftalmoscopia se descubren segmentaciones vasculares con dilatación de las venas retinianas, signos característicos de los estados de hiperviscosidad. Los pacientes pueden tener una anemia normocrómica, normocítica, pero la presencia de eritrocitos en pilas de monedas y la positividad de la prueba de Coombs son mucho más frecuentes que en el mieloma. En la sangre periférica suelen observarse los linfocitos malignos. Alrededor del 10% de las macroglobulinas son crioglobulinas. Éstas son componentes M puros, no las crioglobulinas mixtas que se observan en la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias. Las crioglobulinas mixtas están formadas por complejos de IgM o de IgA con IgG, para los cuales son específicas. En ambos casos, puede presentarse fenómeno de Raynaud y síntomas vasculares graves desencadenados por el frío, pero las crioglobulinas mixtas no suelen asociarse a neoplasias malignas. Cuando la anamnesis y la exploración física hacen sospechar que un paciente tiene crioglobulinas se debe extraer sangre en una jeringa templada y llevarla al laboratorio en un recipiente con agua caliente para evitar errores en la determinación de la crioglobulina.

TRATAMIENTO

Macroglobulinemia de Waldenström

Las manifestaciones graves de hiperviscosidad, como las alteraciones de la conciencia o las paresias, se pueden contrarrestar con rapidez mediante la plasmaféresis, debido a que 80% de la paraproteína IgM es intravascular. La mediana de supervivencia es de alrededor de 50 meses. Sin embargo, muchas personas con la macroglobulinemia de Waldenström tienen una enfermedad de evolución lenta y no necesitan tratamiento. Los parámetros previos al tratamiento, como edad avanzada, género masculino, síntomas generales y citopenias, son los que definen a la población de riesgo. Por lo común, no se inicia el tratamiento antes de que la enfermedad genere síntomas o se observen de forma creciente anemia, hiperviscosidad, linfadenopatía o hepatoesplenomegalia. Ibrutinib está aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para usarlo en pacientes con WM sintomática. Actúa en la BTK con activación constitutiva. En pacientes con una línea terapéutica previa, la respuesta general a ibrutinib fue del 91%. Las mejores respuestas a este fármaco se observan en pacientes con *MYD88* mutado y *CXCR4* de tipo nativo, mientras que las tasas de respuesta son tardías y más lentas en pacientes con *CXCR4* mutado. Los otros tratamientos de primera línea incluyen rituximab (anti-CD20) solo o combinado con alquilantes (bendamustina y ciclofosfamida), o inhibidores del proteasoma (bortezomib). Con rituximab puede haber exacerbación de IgM, de modo que es mejor no utilizarlo inicialmente en personas con concentraciones altas de dicha inmunoglobulina. La fludarabina (25 mg/m^2) al día por cinco días cada cuatro semanas) y la cladribina (0.1 mg/kg al día por siete días cada cuatro semanas), también son muy eficaces como fármacos únicos. Al identificar la mutación *MYD88*, se analizan los inhibidores dirigidos contra IRAK1/4 y BCL2. Aunque el tratamiento en dosis altas más trasplante autólogo es una opción, su uso ha disminuido por la disponibilidad de otros fármacos efectivos.

SÍNDROME POEMS

Las manifestaciones de este síndrome son *p*olineuropatía, *o*rganomegalias, *e*ndocrinopatías, *m*ieloma múltiple y lesiones cutáneas (*skin changes*) (POEMS). Los criterios diagnósticos se describen en el cuadro 107-1. Los pacientes suelen presentar una neuropatía sensitivomotora grave y progresiva asociada a lesiones osteoescleróticas mielomatosas. La polineuropatía se observa en casi 1.4% de los mielomas, pero el síndrome POEMS es sólo una rara variedad de ese grupo. A diferencia del mieloma típico, hay hepatomegalia en cerca de dos tercios de los pacientes y se observa esplenomegalia en un tercio. Con frecuencia, las linfadenopatías se parecen histológicamente a las de la enfermedad de Castleman, un trastorno relacionado con la sobreproducción de IL-6. Las manifestaciones endocrinas consisten en amenorrea en la mujer e impotencia y ginecomastia en el varón. La hiperprolactinemia por pérdida del control inhibidor normal ejercido por el hipotálamo puede asociarse a otras manifestaciones del sistema nervioso central (SNC), como el edema de papila y el aumento de presión y del contenido de proteínas del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se observa diabetes mellitus tipo 2 en un tercio de los pacientes. En ocasiones se advierten

Biblioteca Médica Virtual

signos de hipotiroidismo y de insuficiencia suprarrenal. Los cambios cutáneos son variados: hiperpigmentación, hipertricosis, engrosamiento de la piel y dedos en palillo de tambor. Otras manifestaciones consisten en edema periférico, ascitis, derrames pleurales, fiebre y trombocitosis. No todos los componentes del síndrome de POEMS se manifiestan desde el principio.

La patogenia de la enfermedad no está clara, pero se ha comprobado la existencia de concentraciones altas de citocinas proinflamatorias en la circulación, como IL-1, IL-6, VEGF y TNF, mientras que las concentraciones de la citocina inhibidora TGF-β son menores de lo esperado. El tratamiento del mieloma puede ir seguido de mejoría de las otras manifestaciones de la enfermedad.

Los pacientes suelen recibir el mismo tratamiento que los que tienen mielomas. Al parecer la plasmaféresis no es beneficiosa en el síndrome POEMS. En muchos pacientes con lesiones escleróticas aisladas, los síntomas neuropáticos desaparecen después del tratamiento local del plasmocitoma con radioterapia. Igual que con el MM, en algunos pacientes se han utilizado los fármacos más novedosos y autotrasplantes de células madre, y se ha vinculado con la supervivencia prolongada sin progresión.

ENFERMEDADES POR CADENAS PESADAS

Las enfermedades por cadenas pesadas son neoplasias linfoplasmocíticas raras. Sus manifestaciones clínicas varían con el isotipo de la cadena pesada. En estos pacientes no existen cadenas ligeras, pero sí secretan una cadena pesada defectuosa con un fragmento Fc íntegro y supresión en la región Fd. Se han descrito enfermedades de las cadenas pesadas gamma, alfa y mu, pero no ha aparecido ninguna descripción sobre enfermedades de las cadenas pesadas delta ni épsilon. El análisis de biología molecular de estos tumores ha revelado la existencia de defectos estructurales genéticos que pueden explicar la secreción de cadenas anómalas.

ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS GAMMA (ENFERMEDAD DE FRANKLIN)

Este trastorno afecta a personas de muy diversos grupos de edad y países. Se caracteriza por linfadenopatías, fiebre, anemia, malestar, hepatoesplenomegalia y debilidad. A menudo se acompaña de enfermedades autoinmunitarias, en especial artritis reumatoide. El síntoma más característico es el edema del paladar, por la afectación ganglionar del anillo de Waldeyer, y cuyo empeoramiento puede afectar la respiración. El diagnóstico requiere que se demuestre un componente M sérico anómalo (a menudo <20 g/L [<2 g/100 mL]) que reacciona con un anticuerpo anti-IgG, pero no con los reactivos anticadenas ligeras. El componente M se encuentra de manera característica en suero y orina. La mayor parte de las paraproteínas detectadas es de tipo γ_1, pero también se han observado de otros tipos. Algunos pacientes padecen trombocitopenia, eosinofilia y médula ósea no diagnóstica con linfocitosis o células plasmáticas que no se tiñen para cadenas ligeras. La evolución es rápida y los individuos mueren por alguna infección; no obstante, muchos han sobrevivido cinco años con quimioterapia. El tratamiento está indicado cuando la enfermedad es sintomática y consiste en combinaciones de los fármacos utilizados en el linfoma de baja malignidad. También se ha informado que el rituximab es eficaz.

ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS ALFA (ENFERMEDAD DE SELIGMANN)

Ésta es la enfermedad de cadenas pesadas más frecuente. Está relacionada muy de cerca con una neoplasia maligna conocida como *linfoma del Mediterráneo*, una enfermedad que afecta a personas jóvenes residentes de la región del Mediterráneo, Asia y Sudamérica, donde abundan los parásitos intestinales. Este proceso se caracteriza por una infiltración de la lámina propia del intestino delgado constituida por células linfoplasmocitoides que secretan fragmentos de cadenas alfa. Es difícil demostrar las cadenas alfa por su tendencia a polimerizarse y a formar más bien una capa fina que un pico en el perfil electroforético. A pesar de la polimerización, la hiperviscosidad no es un problema frecuente de la enfermedad de cadenas pesadas alfa. Sin la dimerización facilitada por las cadenas J, la viscosidad no aumenta demasiado. Tampoco hay cadenas ligeras en suero ni orina. Los pacientes presentan diarrea crónica, pérdida de peso y malabsorción, así como extensas adenopatías mesentéricas y paraaórticas. Rara vez se afectan las vías respiratorias. La evolución clínica puede variar mucho de un paciente a otro. Algunos casos presentan el cuadro histológico agresivo y difuso de un linfoma maligno. La quimioterapia consigue a veces remisiones prolongadas. Unos cuantos pacientes han mejorado con la administración de antibióticos, lo que plantea la interrogante de si una estimulación antigénica provocada por alguna infección intestinal crónica tiene una función causal. La administración conjunta de antibióticos y quimioterapia puede ser más eficaz que la quimioterapia sola. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID, *immunoproliferative small-intestine disease*) es un linfoma del ser humano secundario a una infección que se ha vinculado con *Campylobacter jejuni*. Involucra sobre todo el tercio proximal del intestino delgado y causa malabsorción, diarrea y dolor abdominal. La IPSID se acompaña de diferenciación excesiva de células plasmáticas y produce proteínas de cadenas pesadas alfa truncadas que carecen de cadenas ligeras y del primer dominio constante. En su fase inicial, la IPSID mejora con antibióticos (30 a 70% de remisión completa). Muchos sujetos con IPSID no tratados evolucionan hasta mostrar linfoma linfoplasmocítico e inmunoblástico. En los pacientes que no responden al tratamiento antibiótico se considera el uso de quimioterapia combinada para el linfoma de grado bajo.

ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS MU

La secreción exclusiva de cadenas pesadas mu en el suero parece ocurrir en un subgrupo muy raro de pacientes con CLL. Las únicas manifestaciones que permiten distinguir a los pacientes con enfermedad de cadenas pesadas mu son la existencia de vacuolas en los linfocitos malignos y la excreción de cadenas ligeras kappa por la orina. Para el diagnóstico es preciso acudir a la ultracentrifugación o a la filtración en gel, lo cual confirma la ausencia de reactividad de la paraproteína con los reactivos de las cadenas ligeras, debido a que algunas macroglobulinas intactas no reaccionan con esos sueros. Las células tumorales parecen tener algún defecto para ensamblar las cadenas ligeras y las cadenas pesadas, ya que en su citoplasma se encuentran ambas clases de cadenas. Estos pacientes no son tratados de forma distinta a quienes padecen una CLL **(cap. 104)**.

LECTURAS ADICIONALES

Attal M *et al.*: IFM 2009 study. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med 376:1311, 2017.

Avet-Loiseau H *et al.*: Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: Cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. J Clin Oncol 30:1949, 2012.

Chng WJ *et al.*: International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia 28:269, 2014.

Dimopoulos MA *et al.*: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 375:1319, 2016.

Hunter ZR *et al.*: Genomics, signaling, and treatment of Waldenstrom macroglobulinemia. J Clin Oncol 35:994, 2017.

Landgren O *et al.*: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. Blood 113:5412, 2009.

Palumbo A *et al.*: Revised International Staging System for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 33:2863, 2015.

Raje N, Roodman GD: Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. Clin Cancer Res 17:1278, 2011.

Rajkumar SV *et al.*: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538, 2014.

Robiou du Pont S *et al.*: Genomics of multiple myeloma. J Clin Oncol 35:963, 2017.

108 Amiloidosis

John L. Berk, Vaishali Sanchorawala

GENERALIDADES

Amiloidosis es el término para un grupo de trastornos en el plegamiento de las proteínas; se caracteriza por el depósito de fibrillas insolubles de polímeros proteínicos en tejidos y órganos. Existe una gran maquinaria celular para el acompañamiento de proteínas durante el proceso de síntesis y secreción para asegurar su correcta conformación terciaria y su función y con el fin de eliminar proteínas mal plegadas. Sin embargo, las mutaciones genéticas, el procesamiento incorrecto y otros factores pueden favorecer el pliegue inapropiado, con la consecuente pérdida de la función de proteínas normales y la agregación intracelular o extracelular de las mismas. Muchas enfermedades, que varían desde la fibrosis quística hasta la

Biblioteca Médica Virtual

enfermedad de Alzheimer pueden ser causadas por plegamiento inapropiado de proteínas. En la amiloidosis, los agregados por lo general son extracelulares y las unidades proteínicas mal plegadas asumen una conformación estructural antiparalela, con plegamiento β en forma de hojas, lo que lleva a la formación de oligómeros de orden elevado y después de la formación de fibrillas con propiedades singulares de tinción. El término *amiloide* fue acuñado en 1854 por el patólogo Rudolf Virchow, quien consideraba que estos depósitos, a la observación en el microscopio, tenían un aspecto similar al almidón (del latín *amylum*).

Las enfermedades amiloides, definidas por la naturaleza bioquímica de la proteína que compone los depósitos de fibrillas, se clasifican con base en su naturaleza sistémica o localizada, si son hereditarias o adquiridas y por su patrón clínico **(cuadro 108-1)**. La nomenclatura estándar es *AX*, donde *A* indica amiloidosis y *X* representa la proteína presente en la fibrilla. Este capítulo se centra sobre todo en las formas sistémicas. *AL* se refiere al amiloide compuesto por cadenas ligeras (LC, *light chains*) de inmunoglobulinas; este trastorno, antes conocido como *amiloidosis sistémica primaria* se origina de la proliferación clonal de linfocitos B por células plasmáticas y puede relacionarse con mieloma o linfoma. *ATTR* se refiere a las *amiloidosis familiares* que se deben más a menudo a mutaciones en la transtiretina (TTR), la proteína transportadora para la hormona tiroidea y la proteína transportadora de retinol. El amiloide *AA* está compuesto por proteínas séricas de amiloide A (SAA) reactivas de fase aguda que ocurre en el caso de enfermedades inflamatorias crónicas o infecciosas; por tal razón, antes se conocía como *amiloidosis secundaria*. El amiloide $A\beta_2M$ resulta del plegamiento inapropiado de la β_2-microglobulina, que ocurre en individuos con nefropatía de larga evolución que han sido sometidos a diálisis, por lo general por años. La forma más común de amiloidosis localizada es la *Aβ*, que aparece en el encéfalo de pacientes con enfermedad de Alzheimer después del procesamiento proteolítico anormal y la agregación de polipéptidos derivados de la proteína precursora de amiloide.

El diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis depende de la identificación histopatológica de los depósitos de amiloide y de la determinación inmunohistoquímica, bioquímica o genética del tipo de amiloide **(fig. 108-1)**. En las amiloidosis sistémicas, los órganos afectados en la práctica clínica pueden someterse a biopsia, pero los depósitos de amiloide pueden encontrarse en cualquier tejido corporal. Por lo general, a menudo se examinan los vasos sanguíneos de las encías o de la mucosa rectal, pero el tejido accesible con mayor facilidad (que es positivo en >80% de los pacientes con amiloidosis sistémica) es la grasa abdominal. Después de la aplicación de anestesia local, se aspira la grasa del panículo adiposo abdominal con una aguja de calibre 16. Los glóbulos de grasa se colocan sobre una laminilla, que se tiñe, con lo cual se evita el procedimiento quirúrgico. Si el material es negativo, puede considerarse un procedimiento con mayor penetración corporal con biopsias de riñón, corazón, hígado o del tubo digestivo en pacientes en quienes se sospeche amiloidosis. La estructura regular de la hoja β de los depósitos de amiloide muestra una estructura singular de los depósitos de amiloide con birrefringencia en "manzana verde" con la microscopia con luz polarizada y con tinción con colorante rojo Congo; otras estructuras proteínicas regulares (p. ej., colágena) adquieren un color blanquecino bajo estas condiciones. Las fibrillas de 10 nm de diámetro pueden observarse por microscopia electrónica en tejido fijado con paraformaldehído. Una vez que se encuentren amiloides, debe determinarse el tipo de proteína por inmunohistoquímica, microscopia inmunoelectrónica con extracción y análisis bioquímico empleando espectrometría de masa; se utilizan secuencias génicas para identificar a las mutaciones que causan la amiloidosis hereditaria. Los antecedentes del paciente, datos de la exploración física y la presentación clínica, incluidos datos como la edad, grupo étnico, aparato o sistema afectado, causas subyacentes y antecedentes familiares, proporcionan indicios útiles sobre el tipo de amiloide. Sin embargo, existe una superposición considerable en las presentaciones clínicas y es esencial la tipificación adecuada para el tratamiento correcto.

Es controversial el mecanismo para la formación de amiloide y para la toxicidad de los tejidos. La "hipótesis del amiloide", como se comprende hasta la fecha, propone que las proteínas precursoras sufren un proceso de desplegamiento reversible o plegamiento inapropiado; las proteínas con este último tipo de plegamiento forman agregados oligoméricos, polímeros de orden elevado y después fibrillas que se depositan en los tejidos. Datos recientes sugieren que los intermediarios oligoméricos pueden constituir la variante más tóxica. Los oligómeros tienen mayor capacidad que las fibrillas grandes para interactuar con las células e inducir la formación de moléculas reactivas de oxígeno y señalización de estrés. Por último, los depósitos similares en los tejidos tal vez interfieran con la función normal de los órganos. La comprensión más refinada de los mecanismos que llevan a la formación de amiloide y a la disfunción quística proporcionará nuevos objetivos para el tratamiento.

Los síndromes clínicos de amiloidosis se asocian con alteraciones relativamente inespecíficas en los exámenes de laboratorio habituales. Las

CUADRO 108-1 Proteínas precursoras de amiloide y sus síndromes clínicos

DESIGNACIÓN	PRECURSOR	SÍNDROME CLÍNICO	AFECCIÓN CLÍNICA
Amiloidosis sistémicas			
AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas	Primaria o asociada con mieloma[a]	Cualquiera
AH	Cadenas pesadas de inmunoglobulinas	Variante poco común primaria o asociada con mieloma	Cualquiera
AA	Proteínas séricas de amiloide A	Secundaria; reactiva[b]	Riñones, corazón otras
$A\beta_2M$	β_2-microglobulina	Relacionada con hemodiálisis	Tejido sinovial, hueso
ATTR	Transtiretina	Familiar (mutante) Relacionada con la edad (tipo natural)	Cardiaca, nervios periféricos y autonómicos
AApoAI	Apolipoproteína AI	Familiar	Hepática, renal
AApoAII	Apolipoproteína AII	Familiar	Renal
AGel	Gelsolina	Familiar	Córnea, pares craneales, piel, renal
AFib	Fibrinógeno Aα	Familiar	Renal
ALys	Lisozima	Familiar	Renal, hepática
ALECT2	Factor quimiotáctico de los leucocitos 2	Indefinido	Renal
Amiloidosis localizada			
Aβ	Proteína amiloide β	Enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down	Sistema nervioso central
ACys	Cistatina C	Angiopatía amiloide cerebral	Sistema nervioso central, vascular
APrP	Proteína de prión	Encefalopatía espongiforme	Sistema nervioso central
AIAPP	Polipéptido amiloide de los islotes (amilina)	Relacionado con diabetes	Páncreas
ACal	Calcitonina	Carcinoma medular de tiroides	Tiroides
AANF	Factor natriurético auricular	Fibrilación auricular	Aurículas cardiacas
APro	Prolactina	Endocrinopatías	Hipófisis
ASgI	Semenogelina I	Relacionada con la edad; incidental durante la autopsia o una biopsia	Vesículas seminales

[a] Los depósitos localizados de AL pueden ocurrir en piel, conjuntiva, vejiga y árbol traqueobronquial. [b] Secundario a infección o inflamación crónicas o a síndrome de fiebre periódica hereditaria, como la poliserositis familiar recurrente.

Biblioteca Médica Virtual

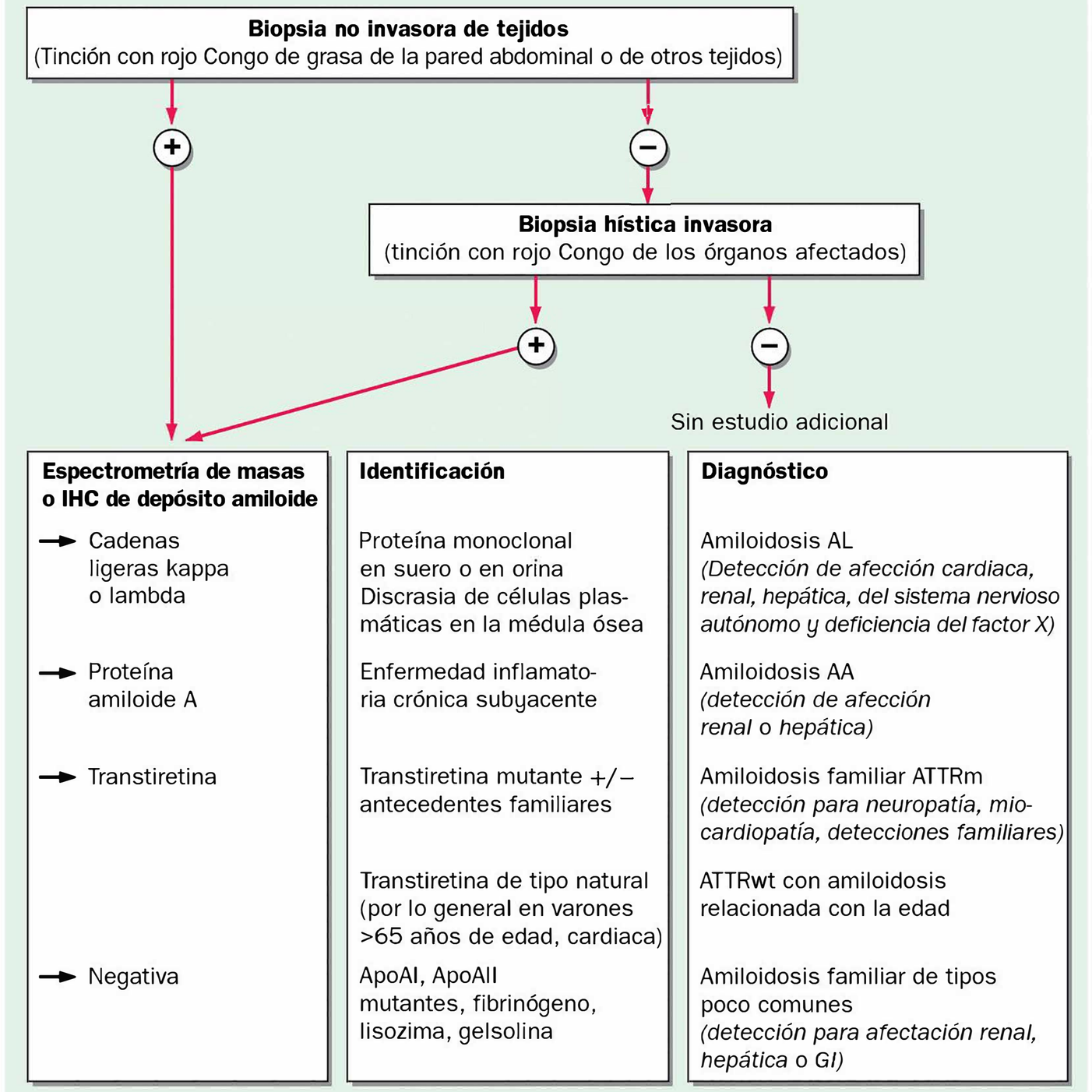


FIGURA 108-1 Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis y determinación del tipo. Sospecha clínica: nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enteropatía, artropatía y macroglosia, todas ellas de causa indeterminada. ApoAI, apolipoproteína AI; ApoAII, apolipoproteína AII; GI, gastrointestinal.

biometrías hemáticas suelen ser normales, aunque la tasa de eritrosedimentación con frecuencia se eleva. Los pacientes con afección de los glomérulos renales por lo general tienen proteinuria, a menudo con manifestaciones nefróticas que conducen a hipoalbuminemia que puede ser grave; los pacientes con concentraciones séricas de albúmina <2 g/100 mL por lo general tienen edema de los pies o anasarca. La miocardiopatía amiloide se caracteriza por hipertrofia ventricular concéntrica y disfunción diastólica relacionada con elevación del péptido natriurético cerebral o el péptido natriurético procerebral del extremo amino terminal, así como de troponina. Estos biomarcadores cardiacos pueden utilizarse para estadificar la enfermedad, confirmar el pronóstico y vigilar la actividad de la enfermedad en pacientes con amiloidosis AL. La insuficiencia renal puede elevar de forma engañosa las concentraciones de tales biomarcadores. En fecha reciente, los biomarcadores del remodelamiento cardiaco (metaloproteinasas de matriz e inhibidores quísticos de metaloproteinasas) se han encontrado alterados en el suero de pacientes con miocardiopatía amiloide. Las características electrocardiográficas y ecocardiográficas de miocardiopatía amiloide se describen más adelante. Los pacientes con afección hepática incluso cuando está avanzada, por lo general desarrollan colestasis con incremento de las concentraciones de la fosfatasa alcalina pero mínima alteración en las concentraciones de aminotransferasas y con conservación de la función de síntesis. En la amiloidosis AL, puede haber infiltración de los órganos endocrinos con fibrillas e hipotiroidismo, hiposuprarrenalismo o incluso hipopituitarismo. Aunque ninguno de estos datos es específico para la amiloidosis, la presencia de anomalías en múltiples aparatos y sistemas hace surgir la sospecha con respecto al diagnóstico.

AMILOIDOSIS AL

Etiología e incidencia Este trastornos es causado más a menudo por extensión clonal de células plasmáticas de la médula ósea que secretan inmunoglobulina monoclonal LC, que se deposita como fibrillas de amiloide en los tejidos. Si las células plasmáticas tumorales producen una LC que se pliega de manera inapropiada y ocasiona amiloidosis AL o una LC que se pliega de manera apropiada, permite que las células se expandan de manera inexorable con el paso del tiempo y que se desarrolle mieloma múltiple (cap. 107), lo que depende de la LC clonal o de la secuencia primaria de otros factores genéticos o epigenéticos. La amiloidosis AL puede ocurrir en casos de mieloma múltiple u otros trastornos linfoproliferativos de linfocitos B, lo que incluye linfoma no Hodgkin (cap. 104) y macroglobulinemia de Waldenström (cap. 107). La amiloidosis AL es el tipo más común de amiloidosis sistémica diagnosticada en Estados Unidos. Su incidencia se ha calculado en 4.5 casos/ 100 000 habitantes; sin embargo, la comprobación continúa siendo inadecuada y la verdadera incidencia podría ser mucho más elevada. La amiloidosis AL, al igual que otras enfermedades de las células plasmáticas, por lo general ocurre después de los 40 años de edad y a menudo es rápidamente progresiva y mortal sin tratamiento.

Anatomía patológica y características clínicas Por lo general, los depósitos de amiloide se diseminan de forma amplia en la amiloidosis AL y pueden presentarse en el intersticio de cualquier órgano fuera del sistema nervioso central (SNC). Los depósitos de fibrillas de amiloide están compuestos por cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal con longitud de 23 kDa y también como fragmentos. Se depositan de manera simultánea moléculas accesorias con las fibrillas LC (y con otras fibrillas de amiloide) lo que incluye componentes P de amiloide en suero, apolipoproteínas e y AIV, glucosaminoglucanos, además de iones metálicos. Aunque todos los subtipos kappa y lambda de LC se han identificado en las fibrillas de amiloide AL, predomina el subtipo lambda. El subtipo lambda 6 parece tener propiedades estructurales singulares que predisponen a la formación de fibrillas, a menudo en el riñón.

La amiloidosis AL es una enfermedad a menudo rápidamente progresiva; se manifiesta como un grupo pleiotrópico de síndromes clínicos, cuyo reconocimiento es fundamental para el inicio del estudio diagnóstico apropiado. Los síntomas inespecíficos de fatiga y pérdida de peso son comunes; no obstante, rara vez se considera el diagnóstico hasta que se desarrollan síntomas a un órgano específico. Los riñones se ven afectados más a menudo y se afectan el 70 a 80% de los pacientes. Con frecuencia, la amiloidosis renal se manifiesta como proteinuria, a menudo en el intervalo nefrótico; se asocia con hipoalbuminemia, hipercolesterolemia secundaria e hipertrigliceridemia, así como edema o anasarca. En algunos pacientes, el depósito intersticial más que glomerular de amiloide puede producir azoemia sin proteinuria. El corazón es el segundo órgano afectado más a menudo (50 a 60% de los pacientes) y la afección cardiaca es la principal causa de muerte por amiloidosis AL. Al inicio, el electrocardiograma puede mostrar voltajes bajos en las derivaciones de las extremidades con un patrón de pseudoinfarto. Las características ecocardiográficas de la enfermedad incluyen engrosamiento concéntrico de los ventrículos y disfunción diastólica con un patrón de sobrecarga anormal; se ha descrito un patrón "brillante", aunque a menudo no se observa con las técnicas de ecocardiografía modernas, de alta resolución. Ocurren trastornos de la contractilidad auricular incluso en ritmo sinusal; los pacientes con amiloidosis cardiaca se encuentran en riesgo de desarrollo de trombos auriculares y apoplejía. La MRI cardiaca puede mostrar incremento del grosor de la pared y se ha descrito engrosamiento característico del subendocardio después de la inyección de gadolinio como medio de contraste. Los síntomas del SNC incluyen neuropatía sensitivomotora periférica, disfunción autonómica o ambas, esta última con trastornos de la motilidad gastrointestinal (saciedad temprana, diarrea, estreñimiento), ojos y boca secos, impotencia, hipotensión ortostática o vejiga neurógena. La macroglosia (fig. 108-2*A*), un signo patognomónico de amiloidosis AL, se observa en sólo 10% de los pacientes. La afección hepática causa colestasis y hepatomegalia. El bazo a menudo está afectado y puede haber hipoesplenismo funcional en ausencia de esplenomegalia considerable. Muchos pacientes experimentan "equimosis fáciles" por depósitos de amiloide en los capilares o por deficiencia del factor X de coagulación, el cual puede unirse a las fibrillas de amiloide; aparecen equimosis cutáneas, en particular alrededor de los ojos, lo que

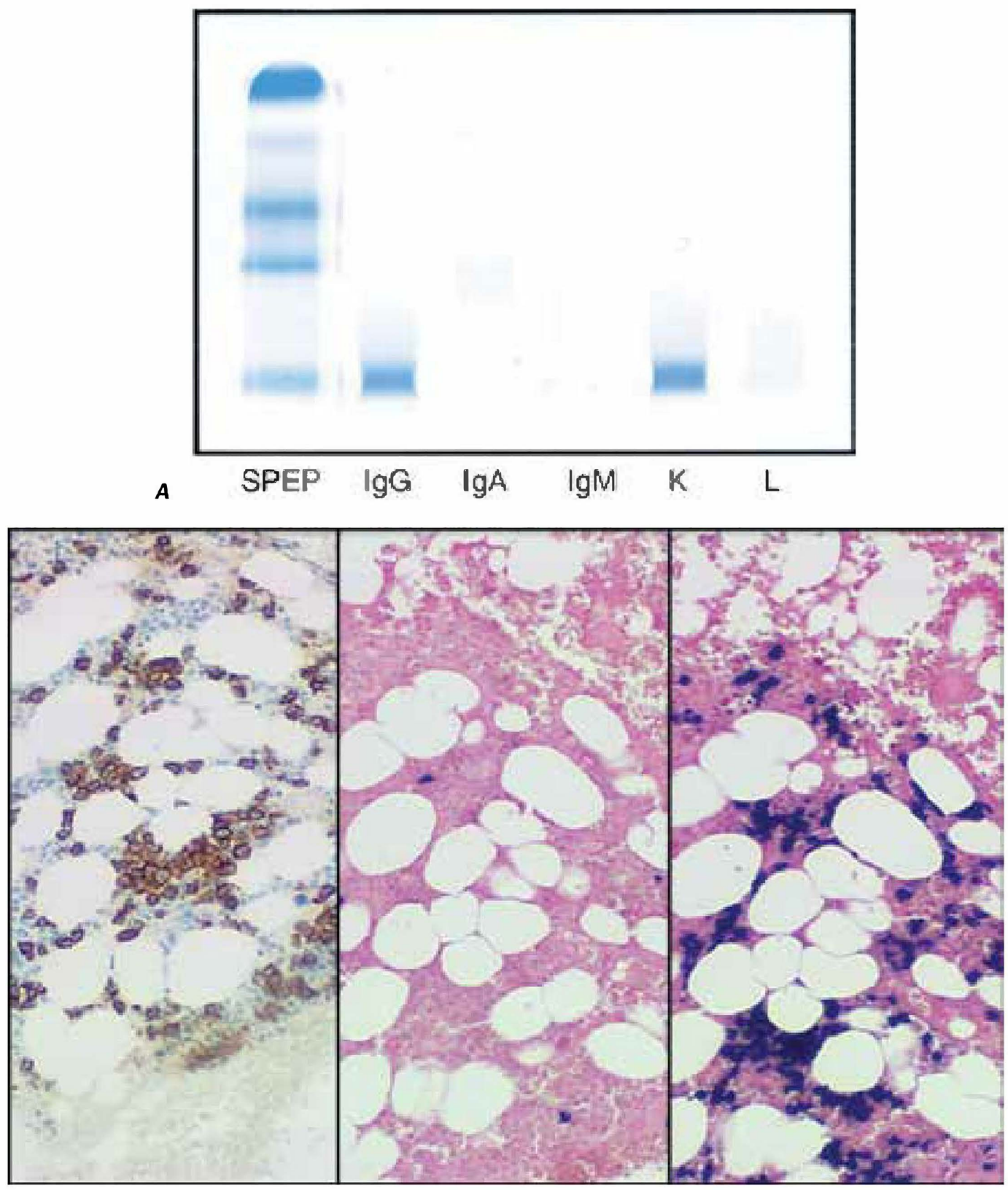
Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 108-2 **Signos clínicos de la amiloidosis AL.** ***A.*** Macroglosia. ***B.*** Equimosis periorbitaria. ***C.*** Distrofia ungueal.

produce el signo de "ojos del mapache" (fig. 108-2*B*), otro dato patognomónico aunque poco común. Otros datos incluyen la distrofia ungueal (fig. 108-2*C*), alopecia y artropatía con engrosamiento de las membranas sinoviales en las muñecas y los hombros. La presencia de enfermedad generalizada o fatiga general junto con cualesquiera de estos síndromes clínicos es indicación para estudio diagnóstico para amiloidosis.

Diagnóstico La identificación de células plasmáticas clonales subyacentes o un trastorno linfoproliferativo de linfocitos B y LC clonal son la base para el diagnóstico de amiloidosis AL. La electroforesis de proteínas séricas y la electroforesis de proteínas en orina, aunque son útiles en el mieloma múltiple, *no* son de ayuda para la detección si se sospecha amiloidosis AL, porque a menudo no se presentan cantidades suficientes de LC clonal o de inmunoglobulinas completas para producir un "pico M" monoclonal en el suero o proteína LC (Bence Jones) en la orina. Sin embargo, más de 90% de los pacientes con amiloidosis AL tiene LC monoclonal en suero o en orina o inmunoglobulinas completas detectables por electroforesis con inmunofijación de suero (SIFE) o en orina (UIFE) (fig. 108-3*A*) o



A

B

FIGURA 108-3 **Características de laboratorio de la amiloidosis AL.** ***A.*** Electroforesis con inmunofijación en suero que revela una proteína monoclonal IgGκ en este ejemplo; la electroforesis de proteínas en suero a menudo es normal. ***B.*** Cortes de biopsia de médula ósea teñidos con técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos contra CD138 (sindecan, con expresión elevada en las células plasmáticas) (*izquierda*) o por hibridación *in situ* con sondas marcadas por fluoresceína (Ventana Medical Systems) con unión a κ mRNA (imagen del *centro*) y λ mRNA (imagen de la *derecha*) en las células plasmáticas. ***(****Microfotografía cortesía de C. O'Hara; con autorización.****)***

Biblioteca Médica Virtual

medición nefelométrica de LC "libre" (LC circulante en forma de monómeros más que como un tetrámero de inmunoglobulinas con cadenas pesadas). La medición de la razón y de la cantidad absoluta de LC libre es esencial, porque la insuficiencia renal reduce la eliminación de LC de manera inespecífica y eleva ambos isotipos. Además, el aumento del porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea (por lo general 5 a 30% de células nucleadas) se observa en casi 90% de los pacientes. La clonalidad kappa o lambda debe demostrarse por citometría de flujo, inmunohistoquímica o hibridación *in situ* para mRNA de LC **(fig. 108-3*B*)**.

Una proteína monoclonal sérica, por sí misma, no es diagnóstica de amiloidosis, porque la gammapatía monoclonal de importancia incierta es común en pacientes de edad avanzada **(cap. 107)**. Sin embargo, cuando este tipo de gammapatía monoclonal se encuentra en pacientes con amiloidosis demostrada por biopsia, debe descartarse el tipo AL. De la misma forma, los pacientes que parecen tener "mieloma de evolución lenta" por elevaciones leves de las células plasmáticas en médula ósea deben vigilarse en busca de amiloidosis AL si tienen signos o síntomas de enfermedad renal, cardiaca o neurológica. Es esencial la tipificación precisa del amiloide hístico para ofrecer un tratamiento apropiado. La tinción inmunohistoquímica de depósitos de amiloide es útil si se unen a un anticuerpo LC en presencia de otro; algunos depósitos de AL se unen a anticuerpos de manera inespecífica. La microscopia inmunoelectrónica es el método más fiable; la espectrometría de masa basada en microsecuencias de cantidades pequeñas de proteínas extraídas de depósitos de fibrillas se ha vuelto el estándar diagnóstico. En casos dudosos, deben descartarse de forma cautelosa otras formas de amiloidosis con pruebas genéticas y de otros tipos que sean apropiadas.

TRATAMIENTO

Amiloidosis AL

La afección multisistémica amplia sugiere amiloidosis AL; la mediana de supervivencia sin tratamiento suele ser de sólo uno a dos años al momento del diagnóstico. Los tratamientos actuales se dirigen a las células plasmáticas clonales de la médula ósea, utilizando los métodos empleados para el mieloma múltiple. El tratamiento con melfalán y prednisona orales pueden disminuir la carga de células plasmáticas, pero rara vez ocasiona remisión hematológica completa, respuestas orgánicas importantes o mejoría en la supervivencia y ya no se utiliza de manera amplia. La sustitución de dexametasona por prednisona produce tasas de respuesta más elevadas y remisiones más duraderas, aunque la dexametasona no siempre es bien tolerada por los pacientes con edema significativo o cardiopatía. El melfalán en dosis elevadas seguido de trasplante autólogo de células madre (HDM/SCT) produce respuestas hematológicas completas en casi 40% de los pacientes tratados, determinado por la pérdida de células plasmáticas clonales en la médula ósea y la desaparición de LC monoclonales, cuantificadas por los métodos SIFE/UIFE y por cuantificación de LC libre. Las respuestas hematológicas pueden vigilarse en los seis a 12 meses siguientes, conforme mejoran la función de los órganos y la calidad de vida; parecen ser más prolongadas después de HDM/SCT que en el mieloma múltiple, con remisiones que continúan en algunos pacientes después de los 15 años sin tratamiento adicional. Por desgracia, sólo casi 30 a 40% de los pacientes con amiloidosis AL son elegibles para el tratamiento intensivo, e incluso en centros especializados, las tasas de mortalidad relacionadas con el trasplante son más elevadas que para otras enfermedades hematológicas por la afectación de la función de los órganos al momento del cuadro clínico inicial. La miocardiopatía amiloide, la nutrición deficiente, el mal estado general y la enfermedad multiorgánica contribuyen a la excesiva morbilidad y mortalidad. La diátesis hemorrágica resulta de la adsorción del factor de coagulación X a las fibrillas de amiloide, lo que también incrementa las tasas de mortalidad; sin embargo, este síndrome ocurre sólo en 5 a 10% de los pacientes. Un estudio clínico multicéntrico, con asignación al azar, realizado en Francia comparó el tratamiento oral con melfalán y dexametasona con HDM/SCT; dicho estudio no demostró beneficios en el tratamiento con dosis intensivas, aunque las tasas de mortalidad relacionadas con el trasplante en este estudio fueron muy elevadas. Se ha vuelto claro que la selección cuidadosa de los pacientes y el tratamiento en el periodo cercano al trasplante son factores esenciales para reducir la mortalidad relacionada con el trasplante.

Para pacientes con alteración de la función cardiaca o arritmias por afección de amiloide del miocardio, la mediana de supervivencia es sólo de unos seis meses sin tratamiento. En estos pacientes puede realizarse trasplante cardiaco y continuarse con HDM/SCT para eliminar las clonales nocivas y evitar el depósito de amiloide en el corazón u otros órganos trasplantados.

Los fármacos nuevos con actividad contra las células plasmáticas han sido investigados para el tratamiento de enfermedades de estas células. Los inmunomoduladores como talidomida, lenalidomida y pomalidomida muestran actividad; podría ser necesario ajustar la dosis en comparación con las utilizadas para el mieloma. El bortezomib es un inhibidor del proteasoma que ha demostrado eficacia en estudios clínicos multicéntricos realizados en una sola unidad hospitalaria. Las moléculas pequeñas con actividad contra las fibrillas y los anticuerpos monoclonales humanizados también se encuentran en pruebas. Son esenciales los estudios clínicos para mejorar el tratamiento de estas enfermedades poco comunes.

El tratamiento de sostén es importante para pacientes con cualquier tipo de amiloidosis. Para el síndrome nefrótico, los diuréticos y el uso de medias elásticas pueden disminuir el edema; los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deben utilizarse con precaución y no han demostrado reducir la progresión de la nefropatía. Puede facilitarse la diuresis eficaz con la administración de albúmina para incrementar la presión oncótica intravascular. La insuficiencia cardiaca congestiva por miocardiopatía amiloide se trata mejor con diuréticos; es importante observar que los digitálicos, los antagonistas de los conductos del calcio y los β-bloqueadores presentan contraindicaciones relativas de que pueden interactuar con las fibrillas de amiloide y producir bloqueo cardiaco y deterioro de la insuficiencia cardiaca. Se ha utilizado amiodarona para las arritmias auriculares y ventriculares. Los desfibriladores automáticos implantables tienen menor eficacia por el engrosamiento del miocardio, pero pueden ser beneficiosos para algunos pacientes. La ablación auricular es un método eficaz para la fibrilación auricular. Para las anomalías de la conducción puede estar indicado el uso de marcapasos ventricular. La disfunción contráctil de las aurículas es común en la miocardiopatía amiloide y se relaciona con aumento en las complicaciones tromboembólicas; es indicación para anticoagulación incluso en ausencia de fibrilación auricular. La neuropatía autonómica puede tratarse con α-agonistas como midodrina para mantener la presión arterial; la disfunción gastrointestinal puede responder a la motilidad o a los fármacos formadores de masa. También es importante la complementación nutricional, ya sea por vía oral o parenteral.

En la enfermedad AL localizada, pueden producirse depósitos de amiloide por infiltración de células plasmáticas clonales en sitios de las vías respiratorias, vejiga, piel o ganglios linfáticos (cuadro 108-1). Estos depósitos pueden responder a las intervenciones quirúrgicas o radioterapia en dosis bajas (por lo general sólo 20 Gy); el tratamiento sistémico por lo general no es apropiado. Se envía a los pacientes a un centro de especialidades para tratamiento de estas manifestaciones poco comunes de amiloidosis.

AMILOIDOSIS AA

Etiología e incidencia Puede ocurrir en asociación con casi cualquier estado de inflamación crónica (p. ej., artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, poliserositis familiar recurrente **[cap. 362]**, u otros síndromes de fiebre periódica) o bien, infecciones crónicas como tuberculosis o endocarditis bacteriana subaguda. En Estados Unidos y Europa, la amiloidosis AA se ha vuelto menos común, ocurre en <2% de los pacientes con estas enfermedades, tal vez por avances en los tratamientos antiinflamatorios y antimicrobianos. También se ha descrito en asociación con enfermedad de Castleman, linfomas y carcinoma de células renales, lo que subraya la importancia diagnóstica de la CT en busca de tumores, así como estudios microbiológicos y serológicos. Hasta en 30% de los pacientes, la amiloidosis AA también puede observarse sin una enfermedad subyacente identificable. La AA es el tipo más frecuente de amiloidosis sistémica que ocurre en niños.

Anatomía patológica y características clínicas La afectación de los órganos en la amiloidosis AA por lo general inicia en los riñones. También pueden ocurrir hepatomegalia, esplenomegalia y neuropatía del sistema nervioso autónomo conforme progresa la enfermedad; también ocurre miocardiopatía en la enfermedad avanzada. Los síntomas y signos de enfermedad AA no pueden distinguirse con fiabilidad de aquellos de amiloidosis AL. Las fibrillas de amiloide AA por lo general están compuestas por la porción amino terminal de 76 aminoácidos con peso de 8 kDa de una proteína precursora SAA de 12 kDa. La apoproteína de fase aguda se sin-

Biblioteca Médica Virtual

tetiza en el hígado y se transporta a las lipoproteínas de alta densidad (HDL3) en el plasma. Varios años de enfermedad inflamatoria subyacente causan elevación crónica de las concentraciones de SAA, que por lo general precede a la formación de fibrillas, porque las infecciones pueden ocasionar al depósito de AA con mayor rapidez.

TRATAMIENTO

Amiloidosis AA

El tratamiento primario para la amiloidosis AA consiste en tratar las enfermedades inflamatorias o infecciosas subyacentes. El tratamiento que suprime o elimina la inflamación o infección también disminuye la concentración de SAA y el ritmo de formación de fibrillas amiloides. Para la poliserositis familiar recurrente, el régimen estándar consiste en colquicina, en dosis de 1.2 a 1.8 mg/día. Sin embargo, la colquicina no es útil para la amiloidosis AA o para amiloidosis por otras causas. El factor de necrosis tumoral y los antagonistas de la interleucina 1 pueden ser eficaces en los síndromes relacionados con elevación de citocinas. Los esfuerzos para desarrollar un fármaco específico para las fibrillas (eprodisato) que interfiera con la interacción de la proteína A amiloide sérica con los glucosaminoglucanos para evitar o interrumpir la formación de fibrillas fallaron en los estudios fase III.

ATTR Y AMILOIDOSIS AF



Las amiloidosis familiares son enfermedades autosómicas dominantes; se inician en la edad madura. En esta enfermedad, se deposita una variante de proteína plasmática (FINE) que forma depósitos de amiloide. Son poco comunes y tienen una incidencia de menos de un caso por 100 000 habitantes en Estados Unidos, aunque se han encontrado efectos en áreas aisladas de Portugal, Suecia y Japón que tienen una incidencia mucho más elevada. La forma más común de amiloidosis AF es la ATTRm en la nomenclatura actualizada, causada por la mutación de una proteína transtiretina plasmática abundante (TTR, también conocida como *prealbúmina*). Se conocen más de 120 mutaciones de TTR; la mayor parte se asocia con amiloidosis ATTR. Una variante, V122I, tiene una frecuencia de portador que puede ser de hasta 4% en estadounidenses de raza negra y que se acompaña de amiloidosis cardiaca de inicio tardío. La incidencia actual y penetrancia de la enfermedad en estadounidenses de raza negra es objeto de investigación continua, pero la amiloidosis ATTR es indicación para buscar el diagnóstico diferencial en aquel grupo demográfico que acude con hipertrofia cardiaca concéntrica y datos de disfunción diastólica, en particular en ausencia de antecedentes de hipertensión. Otras amiloidosis familiares, causadas por variantes de apolipoproteína las AI o AII, gelsolina, Aα-fibrinógeno, o lisozima se observan en sólo unas cuantas familias en todo el mundo. De forma periódica continúan identificándose nuevas proteínas séricas amiloidógenas, lo que incluye en fecha reciente el factor quimiotáctico de leucocitos LECT2, una causa de amiloidosis renal en población hispánica y pakistaní. A la fecha, no se ha identificado una mutación en la secuencia de codificación para el gen LECT2, de forma que la herencia de ALECT2 es incierta.

Los depósitos amiloides compuestos por proteína precursora no mutada (TTR tipo nativo) se forman con el envejecimiento. Debido al envejecimiento rápido de la población mundial, cada vez más a menudo se diagnostica ATTR de tipo natural (ATTRwt, *wild-type ATTR*) en varones caucásicos >65 años de edad con miocardiopatía amiloide. Antes conocida como amiloidosis sistémica senil, ATTRwt se ha encontrado en la autopsia de 25% de corazones de pacientes >80 años de edad. Se desconoce por qué una proteína natural se transforma en amiloidógena y por qué los pacientes que portan genes TTR no expresan la enfermedad hasta la edad adulta.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico La amiloidosis AF tiene una presentación que es variable, pero suele afectar a familiares por la misma proteína mutante. El antecedente familiar de enfermedad AF hace más probable este trastorno, pero muchos pacientes presentan nuevas mutaciones de forma esporádica. La amiloidosis ATTRm por lo general se presenta como un síndrome de polineuropatía familiar amiloidótica con miocardiopatía amiloide ótica familiar. La neuropatía periférica inicia en fibras sensitivas pequeñas de las extremidades inferiores y con neuropatía motora y progresa hacia las extremidades superiores. La neuropatía autonómica se manifiesta con diarrea, pérdida de peso e hipotensión ortostática. Los pacientes con ATTR V30M, la mutación más común, tienen electrocardiogramas normales pero pueden desarrollar defectos de la conducción en etapas avanzadas de la enfermedad. Los pacientes con mutación ATTR T60A y con muchas otras mutaciones, tienen engrosamiento miocárdico similar al causado por la amiloidosis AL, aunque la insuficiencia cardiaca es menos común y las tasas de supervivencia a largo plazo suelen ser mejores. Las opacidades vítreas causadas por depósitos de amiloide son patognomónicas de amiloidosis ATTR.

Los síndromes típicos relacionados con otras formas de enfermedad AF incluyen amiloidosis renal con fibrinógeno mutante, lisozima por apolipoproteína; la amiloidosis hepática con apolipoproteína AI y la amiloidosis de los pares craneales y córnea con gelsolina. Los pacientes con amiloidosis AF pueden presentar síndromes clínicos que simulan la enfermedad AL. Rara vez los portadores de AF desarrollan enfermedad AL o los pacientes con AF pueden tener gammapatía monoclonal sin AL. Así, es importante detectar los trastornos de células plasmáticas y las mutaciones en pacientes con amiloidosis. Las variantes TTR por lo general pueden detectarse con estudios isoeléctricos, pero la secuenciación de DNA es el método estándar para el diagnóstico de ATTRm y para otras mutaciones AF.

TRATAMIENTO

Amiloidosis ATTR

Sin intervención, el periodo de supervivencia después del inicio de enfermedad ATTR es de cinco a 15 años. El trasplante hepático ortotópico sustituye la principal fuente de producción de variantes de TTR con una fuente de TTR normal. Mientras que el trasplante hepático puede reducir la progresión de la enfermedad y mejorar la posibilidad de supervivencia, no corrige la neuropatía sensitivomotora. Los trasplantes hepáticos son más exitosos en pacientes jóvenes con neuropatía periférica temprana; los pacientes de edad avanzada con miocardiopatía amiloide familiar o polineuropatía avanzada a menudo experimentan progresión de la enfermedad en órganos terminales pese al trasplante hepático exitoso. La progresión de la enfermedad ATTR posterior al trasplante se ha atribuido a la acumulación de TTR de tipo natural en depósitos fibrilares compuestos sobre todo por mutaciones de TTR.

El paso limitante de la velocidad de la reacción en la amiloidosis ATTR es la disociación del tetrámero TTR en un monómero seguido por el plegamiento inapropiado y la agregación. Los tetrámeros TTR pueden estabilizarse por la unión de tiroxina o con moléculas pequeñas que simulan tiroxina, como el diflunisal, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo o bien, con moléculas pequeñas diseñadas de manera racional, tafamidis. Un estudio clínico con asignación al azar con grupo testigo que recibió placebo con diflunisal demostró que reduce la progresión de la polineuropatía y mantenimiento de la calidad de vida en un paciente con una amplia variedad de mutaciones ATTR que recibieron diflunisal "con propósito distinto". El tafamidis se valoró de forma similar en pacientes con mutación ATTR V30M, pero no cumplió los puntos de valoración primarios, aunque fue aprobado por la European Medicines Agency porque cumplió con la mayor parte de los puntos de valoración secundarios. Estos fármacos se están investigando respecto a sus efectos en la miocardiopatía de ATTR. Datos *in vitro* y observaciones casuales en pacientes sugieren que la enfermedad ATTRm puede disminuirse mediante "trans-supresión", en donde la variante T119M de TTR estabiliza tetrámeros y también contiene las unidades amiloidógenas. En un estudio poblacional grande en Dinamarca, 0.5% de los que participaron fue heterocigoto para el alelo T119M y ese pequeño grupo alcanzó concentraciones más elevadas de TTR en sangre, una menor incidencia de enfermedad cerebrovascular, leve ventaja de supervivencia a cinco a 10 años en comparación con los participantes que carecían del alelo. El enfoque más reciente para controlar la enfermedad ATTR, el silenciamiento del gen TTR, implica la supresión casi completa de la producción de TTR en el hígado, lo que impide la formación de fibrillas amiloides porque elimina la proteína precursora. Los silenciadores del gen TTR, incluidos los agentes de interferencia con el RNA y los oligonucleótidos con cambio de aminoácido dirigidos al RNA de TTR, están en estudios fase III para valorar su efecto en la progresión de la polineuropatía y miocardiopatía por ATTR.

AMILOIDOSIS $A\beta_2M$

El amiloide $A\beta_2M$ está compuesto por β_2-microglobulina, una cadena invariable de los antígenos leucocíticos humanos de clase I; produce mani-

Biblioteca Médica Virtual

festaciones reumatológicas en pacientes sometidos a hemodiálisis a largo plazo. La β_2-microglobulina se excreta por vía renal y las concentraciones se elevan en la nefropatía en etapa terminal. La masa molecular de β_2M es de 11.8 kDa, por arriba del límite para algunas de las membranas de diálisis. La incidencia de esta enfermedad parece haber declinado con el uso de nuevas membranas en las técnicas de diálisis de alto flujo. La amiloidosis Aβ_2M por lo general se presenta como síndrome del túnel del carpo (a menudo el primer síntoma), derrame articular persistente, espondiloartropatías o lesiones óseas quísticas. En el pasado, los derrames articulares persistentes que se acompañan de molestias leves se encontraban hasta en 50% de los pacientes que se sometían a diálisis por más de 12 años. La afección es bilateral y más a menudo se afectan las articulaciones grandes (hombros, rodillas, muñecas, caderas). El líquido sinovial no tiene características inflamatorias y el amiloide β_2M puede encontrarse en el sedimento teñido con rojo Congo. Aunque menos común, los depósitos de amiloide visceral β_2M ocurren en ocasiones en el tubo digestivo, corazón, tendones y tejido subcutáneo de la región de los glúteos. No existe tratamiento específico para la amiloidosis Aβ_2M, pero la interrupción de la diálisis después del aloinjerto renal puede llevar a mejoría de los síntomas.

LÍMITES TERAPÉUTICOS

Hasta ahora, las estrategias terapéuticas se han enfocado en limitar la formación de proteínas amiloidógenas. La alteración del amiloide existente mediante la acción en componentes ubicuos de los depósitos hísticos puede ser una forma de mejorar la función de los principales órganos afectados. Dos estrategias con anticuerpos, una que incluye un epítopo expuesto durante el despliegue de la cadena ligera de inmunoglobulina (enfermedad AL) y la otra dirigida contra el componente P del amiloide sérico, están en valoración en estudios tempranos fase III.

RESUMEN

Debe considerarse el diagnóstico de amiloidosis en pacientes con nefropatía inexplicada, miocardiopatía (en particular con disfunción diastólica), neuropatía (periférica o autonómica), enteropatía o datos patognomónicos en tejidos blandos como macroglosia o equimosis periorbitaria. La identificación anatomopatológica de las semillas de amiloide puede realizarse con tinción con rojo Congo de grasa aspirada del abdomen o de una muestra de biopsia de un órgano afectado. La tipificación precisa por combinación de pruebas inmunológicas, bioquímicas y genéticas es esencial para elegir el tratamiento apropiado (fig. 108-1). La amiloidosis sistémica no debe considerarse como una enfermedad no susceptible de tratamiento, ya que la quimioterapia contra las células plasmáticas específicas para la enfermedad AL es muy eficaz y se están desarrollando tratamientos dirigidos para AA y para enfermedad ATTR. La combinación del tratamiento contra los precursores y el amiloide en los órganos puede permitir no sólo controlar la enfermedad, sino también mejorar el funcionamiento de los pacientes con amiloidosis. El envío a centros de alta especialidad puede proporcionar técnicas diagnósticas especializadas y obtener acceso a estudios clínicos para pacientes con estas enfermedades poco comunes.

Agradecimiento

Este capítulo es la versión revisada de aquellos en los que participaron como coautores los doctores Martha Skinner, David C. Seldin y John L. Berk en ediciones previas de esta obra.

LECTURAS ADICIONALES

Connors LH *et al.*: Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: A prospective, observational cohort study. Circulation 133:282, 2016.

Hawkins PN *et al.*: Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Ann Med 47:625, 2015.

Richards DB *et al.*: Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. N Engl J Med 373:1106, 2015.

Sanchorawala V *et al.*: Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. Blood 126:2345, 2015.

Wechalekar AD *et al.*: Systemic amyloidosis. Lancet 387:2641, 2016.

109 Biología de la transfusión y tratamiento transfusional

Jeffery S. Dzieczkowski, Pierre Tiberghien, Kenneth C. Anderson

ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS

Los sistemas antigénicos más importantes para la medicina transfusional comprenden a los eritrocitos, plaquetas, neutrófilos y antígenos leucocíticos humanos (HLA, *human leukocytes antigens*) ampliamente distribuidos.

El estudio de los antígenos y anticuerpos eritrocíticos forma las bases de la medicina transfusional. Los estudios serológicos iniciales identificaron estos antígenos, pero hoy en día se conoce la composición y estructura moleculares de muchos de ellos. Los antígenos, carbohidratos y proteínas son asignados a un sistema de grupos sanguíneos con base en la estructura y similitud de los epítopos determinantes. Otros elementos de las células sanguíneas y del plasma también son antigénicos y pueden ocasionar *aloinmunización*, la producción de anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocíticos de otro individuo. Estos anticuerpos, llamados aloanticuerpos, comprenden a los anticuerpos antieritrocíticos, antígenos plaquetarios humanos (HPA, *human platelet antigen*) y anticuerpos anti-HLA.

Los anticuerpos contra los antígenos eritrocíticos son resultado de exposiciones naturales, especialmente a carbohidratos que simulan algunos antígenos de los grupos sanguíneos presentes en el ambiente, sobre todo de bacterias saprofitas. Tales anticuerpos que se forman mediante estímulos naturales suelen producirse por una respuesta independiente de los linfocitos T (que por lo general no tienen un efecto de memoria) y son los isotipos IgM. Los *autoanticuerpos* (anticuerpos dirigidos contra antígenos autólogos del grupo sanguíneo) se originan de forma espontánea o como consecuencia de secuelas de infecciones (p. ej., por *Mycoplasma pneumoniae*) y a menudo son de tipo IgM. Estos anticuerpos a menudo carecen de importancia clínica por su baja afinidad al antígeno a la temperatura corporal. Sin embargo, los anticuerpos IgM pueden activar la cascada del complemento y ocasionar hemólisis. A veces también surgen autoanticuerpos en un entorno autoinmunitario principalmente con isotipo IgG. Los anticuerpos que se forman por la exposición alógena, como transfusión o embarazo, por lo general son de tipo IgG. Los anticuerpos IgG a menudo se unen a antígenos a temperaturas cálidas y pueden producir hemólisis de los eritrocitos. A diferencia de los anticuerpos IgM, los anticuerpos IgG pueden atravesar la placenta y unirse a los eritrocitos fetales que portan el antígeno correspondiente, lo que ocasiona enfermedad hemolítica del recién nacido o hidropesía fetal. Lo mismo puede decirse de los anticuerpos IgG dirigidos contra los HPA de las plaquetas, lo cual provoca inmunización fetal o neonatal que resulta en una hemorragia intracraneal.

La aloinmunización del receptor a los leucocitos, plaquetas y proteínas plasmáticas también puede tener complicaciones durante una transfusión como fiebre y urticaria, además de resistencia a la transfusión de plaquetas, pero por lo general no causa hemólisis. Este tipo de aloinmunización en el donante de sangre provoca en ocasiones una neumopatía grave llamada daño pulmonar agudo por transfusión (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*). No suelen realizarse de manera sistemática análisis para estos aloanticuerpos no hemolíticos; sin embargo, pueden detectarse con análisis especiales.

ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS DEL SISTEMA ABO

El primer sistema de antígenos de grupo sanguíneo fue identificado en el año 1900 y se denominó ABO, el más importante en la medicina transfusional. Los principales grupos sanguíneos son los sistemas A, B, AB y O. Los eritrocitos de tipo O carecen de antígenos A o B. Estos antígenos son carbohidratos unidos a una estructura precursora, que pueden encontrarse en la membrana celular ya sea como glucoesfingolípidos o como glucoproteínas, secretados hacia el plasma y hacia los líquidos corporales como glucoproteínas. La sustancia H es el precursor inmediato al cual se añaden los antígenos A y B. Esta sustancia H está formada por la división de fucosa a la estructura de glucolípidos como glucoproteínas. La adición subsiguiente de *N*-acetilgalactosamina crea el antígeno A, mientras que la adición de productos de galactosa produce el antígeno B.

Los genes que determinan los genotipos A y B se encuentran en el cromosoma 9p y se expresan de una forma mendeliana codominante. Los productos génicos son glucósidos transferasas, que confieren la capacidad

Biblioteca Médica Virtual

enzimática de unirse a carbohidratos antigénicos específicos. Los individuos sin las transferasas "A" y "B" corresponden al fenotipo "O", mientras que aquellos que heredaron ambas transferasas corresponden al tipo "AB". Hay pocos casos de individuos que carecen del gen H, el cual codifica la transferencia de fucosa y que no pueden formar la sustancia H. Estos individuos son homocigotos para el alelo silencioso h (hh) y poseen el fenotipo Bombay (O_h).

El sistema de grupos sanguíneos ABO es importante porque en esencia todos los individuos producen anticuerpos contra los antígenos de carbohidrato ABH de los que carecen. Los anticuerpos "naturales" contra los antígenos A y B se conocen como *isoaglutininas*. De esta forma, los individuos con tipo A producen anticuerpos anti-B, mientras que los individuos de tipo B producen anticuerpos anti-A. No se encuentran isoaglutininas en individuos de tipo AB, mientras que los individuos de tipo O producen anticuerpos anti-A y anti-B. Por tanto, las personas con tipo de sangre AB son "receptores universales" porque no tienen anticuerpos contra el fenotipo ABO, mientras que las personas con tipo de sangre O pueden donar en esencia a todos los receptores porque no son reconocidos por las isoaglutininas ABO. Los individuos poco comunes con fenotipo Bombay producen anticuerpos contra la sustancia H (que ya está presente en todos los eritrocitos con excepción de aquellos con fenotipo *hh*) y por tanto los antígenos A y B son compatibles solo con donantes *hh*.

En la mayoría de las personas (80%), las células secretan antígenos A, B y H; éstos permanecen en la circulación y en diversas secreciones como saliva (fenotipo *Se*). Otras, llamadas "no secretoras" no secretan antígenos A, B y H (fenotipo *se*). Los sistemas ABO y Se/se repercuten en la predisposición a padecer diversas enfermedades. Por ejemplo, el paludismo es menos grave en los pacientes con sangre grupo O que en los que no son O. Por el contrario, el grupo O es más propenso a *Helicobacter pylori* (y úlceras gástricas), así como al bacilo del cólera o al norovirus. Además, las personas con sangre de grupo O exhiben un menor fenotipo de procoagulante frente a los no que no son O.

SISTEMA RH

El sistema Rh es el segundo sistema de grupo sanguíneo más importante en las pruebas previas a la transfusión. Los antígenos Rh se encuentran como proteínas de la membrana eritrocítica con peso de 30 a 32 kDa y no tienen una función definida. Aunque se han descrito más de 40 antígenos diferentes en el sistema Rh, cinco determinantes representan la mayor parte de los fenotipos. Los dos genes del RH se ubican en el cromosoma 1. El gen RHD codifica la proteína RHD. El gen RHCE codifica las proteínas RhCE que expresan los antígenos C y c o ambos, y E y e o ambos. La presencia del antígeno D confiere el Rh positivo, mientras que las personas que carecen del antígeno D son Rh negativo. La proteína Rh también contiene dos pares de antígenos alélicos, E/e y C/c. Estos dos genes del Rh, RHD y RHCE definen ocho haplotipos principales (DCe, DcE, Dce, DCE, dce, dCe, dcE y dCE), cuyas frecuencias difieren en las distintas poblaciones. La gran diversidad de los antígenos RH comprende una expresión débil o parcial. Es importante identificar a las personas (especialmente mujeres jóvenes con potencial reproductivo y pacientes que han recibido transfusiones múltiples) con un antígeno RhD débil para seleccionar adecuadamente RhD positivo o negativo o RBC negativo. En la actualidad, la biología molecular se aplica de forma sistemática para solucionar este tipo de situaciones.

El antígeno D es un aloantígeno potente; casi 15% de los individuos carece de él. La exposición de estas personas con Rh negativo a cantidades incluso pequeñas de células positivas para Rh, ya sea durante la transición al embarazo, puede ocasionar la producción de aloanticuerpos anti-D.

OTROS SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS Y ALOANTICUERPOS

En la actualidad se reconocen 36 sistemas de grupo RBC, seis colecciones (conjuntos afines de antígenos que no son lo suficientemente distintos de los sistemas existentes como para calificar como sistemas) y dos series (antígenos individuales de baja frecuencia ["privados"] y de alta frecuencia ["públicos"]) formados por más de 350 antígenos. La presencia o ausencia de ciertos antígenos se ha relacionado con diversas enfermedades y anomalías; los antígenos también actúan como receptores para agentes infecciosos. Los aloanticuerpos de importancia en la práctica clínica se enumeran en el **cuadro 109-1**.

Los anticuerpos contra el *sistema de carbohidratos de Lewis* es la causa más común de incompatibilidad durante las pruebas previas a la transfusión. El producto génico de Lewis es la fucosil transferasa ubicada en el cromosoma 19. El antígeno no es una estructura integral de la membrana, sino que se encuentra adsorbida a la membrana eritrocítica desde el plasma. Los anticuerpos contra los antígenos de Lewis suelen ser IgM y no atraviesan la placenta. Los antígenos de Lewis pueden adsorberse en las células tumorales y pueden ser objetivos para tratamiento.

CUADRO 109-1 Sistema de grupo sanguíneo eritrocítico y aloantígeno

SISTEMA DE GRUPO SANGUÍNEO	ANTÍGENO	ALOANTICUERPO	IMPORTANCIA CLÍNICA
Rh (D, C/c, E/e)	Proteína eritrocítica	IgG	HTR, HDN
Lewis (Le^a, Le^b)	Oligosacárido	IgM/IgG	HTR poco común
Kell (K/k)	Proteína eritrocítica	IgG	HTR, HDN
Duffy (Fy^a/Fy^b)	Proteína eritrocítica	IgG	HTR, HDN
Kidd (Jk^a/Jk^b)	Proteína eritrocítica	IgG	HTR (a menudo tardía), HDN (leve)
I	Carbohidrato	IgM	Ninguna
MNS	Proteína eritrocítica	IgM/IgG	HDN Anti-M poco común, anti-S, -s y -U HDN, HTR

HDN, enfermedad hemolítica del recién nacido; HTR, fracción hemolítica transfusional.

Los antígenos del *sistema I* son oligosacáridos relacionados con H, A, B y Le. I e i no son pares alélicos sino antígenos de carbohidratos que difieren sólo en la extensión de sus ramificaciones. El antígeno i es una cadena no ramificada que se convierte por acción del producto génico I, una fucosil transferasa, en una cadena ramificada. El proceso de ramificación afecta a todos los antígenos ABH, los cuales se tornan progresivamente más ramificados en los primeros dos años de la vida. Algunos pacientes con enfermedad por crioaglutininas por linfomas pueden producir autoanticuerpos contra I que causan la destrucción eritrocítica. En ocasiones los pacientes con mononucleosis o con neumonía por *Mycoplasma* pueden desarrollar crioaglutininas con especificidad contra I o contra i. La mayor parte de los adultos carece de expresión de **i**; así, encontrar un donante para pacientes con anticuerpos anti-i no es difícil. Incluso aunque la mayor parte de los adultos expresa el antígeno I, la unión suele ser baja a la temperatura corporal. Así, la administración de sangre tibia evita la isoaglutinación.

El *sistema P* es otro grupo de antígenos de carbohidratos controlados por fucosil transferasas específicas. Las personas excepcionales sin el antígeno P producen un anticuerpo anti-P. Es difícil encontrar un donante compatible para estas personas. El antígeno P es también el destinatario de autoanticuerpos en enfermedades como sífilis y virosis en los niños; a veces provoca criohemoglobinuria paroxística. En estos casos, los autoanticuerpos inusuales contra P producidos se unen a los eritrocitos en frío y fijan complemento hasta que son calentados. Los anticuerpos con estas propiedades bifásicas se conocen como *anticuerpos de Donath-Landsteiner*. El antígeno P es un receptor de células de parvovirus B19 y también puede ser receptor para la unión de *Escherichia coli* a las células uroteliales.

El *sistema MNS* es regulado por genes en el cromosoma 4. M y N son determinantes de la glucoforina A, una proteína de la membrana eritrocítica; S y s son determinantes de la glucoforina B. Después del embarazo o la transfusión pueden desarrollarse anticuerpos contra S y anticuerpos IgG que ocasionan hemólisis. La glucoforina B expresa un antígeno público llamado U. Los anticuerpos anti-U pueden presentarse en individuos excepcionales que carecen del antígeno U. Dichos eventos son problemáticos; prácticamente todos los donadores son incompatibles porque casi todas las personas expresan U.

La *proteína Kell* es de gran tamaño (720 aminoácidos) y es una estructura secundaria que contiene muchos epítopos antigénicos diferentes. La inmunogenicidad de Kell ocupa el tercer lugar después de los sistemas ABO y Rh. La ausencia de la proteína precursora Kell (controlada por el gen en X) se relaciona con un antígeno KEL débil, acantosis, acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos y con una forma progresiva de distrofia muscular que incluye defectos cardiacos. Esta enfermedad poco común se conoce como *fenotipo de McLeod*. Este gen K_x está relacionado con un componente de 91 kDa en la NADPH-oxidasa del cromosoma X, por deleción o mutación, lo que explica casi 60% de los casos de enfermedad granulomatosa crónica. Estos individuos pueden producir un anticuerpo anti-Kx que complica la localización de productos hematológicos compatibles.

Los antígenos *Duffy* son alelos codominantes, Fy^a y Fy^b, que también actúan como receptores para *Plasmodium vivax*. Más del 70% de las personas en África subsahariana carece de estos antígenos, tal vez por influencia selectiva de la infección en la población. Por razones desconocidas, la

Biblioteca Médica Virtual

falta de receptor para antígenos Duffy para citocinas (DARC, *Duffy antigen receptor for cytokines*) se asocia con neutropenia leve.

Los antígenos *Kidd*, Jk^a y Jk^b pueden desencadenar la producción transitoria de anticuerpos. Una reacción transfusional hemolítica tardía que ocurre con sangre analizada como compatible a menudo está relacionada con la aparición tardía de anticuerpos anti-Jk^a.

PRUEBAS ANTES DE LA TRANSFUSIÓN

Las pruebas previas a la transfusión de posibles receptores consisten de las "pruebas de tipificación". El "tipo anterógrado" determina el fenotipo ABO y Rh de los eritrocitos del receptor al utilizar antisuero dirigido contra los antígenos A, B y D. La "tipificación invertida" detecta isoaglutininas en el suero del paciente y debe correlacionarse con el fenotipo ABO o con el tipo anterógrado. A veces es necesario realizar la tipificación de otros antígenos Rh importantes (CcEe), antígeno K y, en raras ocasiones, antígenos Duffy, Kidd y Ss dependiendo del cuadro clínico. Cada vez se utiliza más la tipificación molecular para pronosticar el fenotipo RBC y facilitar la selección del componente hematológico compatible.

La detección de aloanticuerpos identifica anticuerpos contra otros antígenos eritrocíticos. La detección de aloanticuerpos se realiza al mezclar el suero del paciente con eritrocitos de tipo O que contienen los antígenos principales de la mayor parte de los sistemas de grupo sanguíneo y cuyo fenotipo amplio se conoce. La especificidad de los aloanticuerpos es identificar por correlación la presencia o ausencia del antígeno con los resultados de la aglutinación. Se debe prestar especial atención a los pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales fijados al RBC (tratamiento con anti-CD38 para el mieloma) y por tanto interfiere con la detección de aloanticuerpos.

Las pruebas cruzadas se solicitan cuando es probable que el paciente necesite una transfusión de concentrado de eritrocitos (PRBC, *packed RBC*). En el caso de una detección sistemática de aloanticuerpos, las pruebas cruzadas se pueden limitar a pacientes aloinmunizados y pacientes con alto riesgo de aloinmunización (embarazos previos, transfusiones). Se elige sangre para reacciones cruzadas que sea compatible en cuanto al grupo ABO y que carezca de antígenos para los cuales el paciente tiene aloanticuerpos. Las reacciones cruzadas no reactivas confirman la ausencia de cualquier incompatibilidad mayor; en tal caso se reserva la unidad para el paciente.

En el caso de pacientes Rh(D)-negativo, deben realizarse todos los esfuerzos para proporcionar componentes de sangre Rh negativo a fin de evitar la aloinmunización a los antígenos D. En casos de urgencia absoluta, puede transfundirse con seguridad sangre Rh positiva a un paciente Rh negativo que carece de anticuerpos anti-D; sin embargo, es probable que el receptor sufra aloinmunización y produzca anticuerpos anti-D. Las mujeres con Rh negativo en edad fértil que reciben transfusiones con productos que contengan eritrocitos positivos para Rh deben recibir inmunización pasiva con anticuerpos anti-D (RhoGam o WinRho) para reducir o evitar sensibilización.

HEMODERIVADOS

Los hemoderivados para transfusión se reúnen de manera sistemática en forma de sangre entera (450 mL) con diversos anticoagulantes. La mayor parte de la sangre donada se procesa en componentes: PRBC, plaquetas y plasma fresco congelado (FFP) o crioprecipitados **(cuadro 109-2)**. La sangre entera se separa en concentrado de eritrocitos y plasma rico en plaquetas por centrifugación lenta. El plasma rico en plaquetas se centrifuga a altas velocidades para producir una unidad de plaquetas de un donante al azar (RD, *random donor*) (agrupadas después) y de una unidad de FFP. En su defecto, la sangre completa se somete a centrifugación de gran velocidad para separar un PRBC, un FFP y una "capa leucocítica" que contiene leucocitos y plaquetas. Esta capa luego se reserva y se centrifuga a baja velocidad para obtener plaquetas. La cantidad de leucocitos de los productos hematológicos se reduce aún más sometiéndolos a otra filtración, por lo que se denominan leucorreducidos (<1 a 5×10^6 leucocitos por producto). Se producen crioprecipitados por descongelamiento del FFP para favorecer la precipitación de proteínas plasmáticas, las cuales se separan por centrifugación.

La tecnología de aféresis se utiliza para la recolección de múltiples unidades de plaquetas a partir de un solo donante. Estas plaquetas obtenidas por aféresis de un solo donante (SDAP, *single-donor apheresis platelets*) contienen el equivalente de al menos cinco unidades de plaquetas y tienen menos leucocitos contaminantes que las plaquetas obtenidas de varias unidades de plasma.

Al igual que los eritrocitos y los granulocitos, el plasma puede obtenerse por aféresis. Los derivados del plasma como albúmina, inmunoglobulina intravenosa, antitrombina y concentrados de factores de coagulación se preparan a partir de plasmas de varios individuos, los cuales reciben tratamiento para eliminar los agentes infecciosos.

CUADRO 109-2 Características de hemoderivados selectos

COMPONENTE	VOLUMEN, mL	CONTENIDO	RESPUESTA CLÍNICA
Concentrados de eritrocitos	250-300 (incluida la solución aditiva)	Eritrocitos con contenido variable de leucocitos y pequeñas cantidades de plasma	Incremento de hemoglobina en 10 g/L y hematócrito en 3%
Plaquetas (de sangre entera)	50 a 70 por conjunto de 4 a 6 unidades de RD	5.5×10^{10}/unidad plaquetaria	Incremento del recuento plaquetario en 5 000 a 10 000/μL
Plaquetas (de la aféresis)	200-400	$\geq 2 \times 10^{11}$/producto SDAP	Para donador aleatorio agrupado y SDAP: CCI $\geq 10 \times 10^9$/L en 1 h y $\geq 7.5 \times 10^9$/L en las 24 h siguientes a la transfusión
Plasma fresco congelado	200-250	Proteínas plasmáticas: factores de coagulación, proteínas C y S, antitrombina	Incrementa los factores de coagulación en casi 2%
Crioprecipitados (pueden usarse como pegamento tópico de la fibrina también)	10-15/unidad, conjunto de 4 o 5 unidades	Proteínas plasmáticas insolubles en frío, fibrinógeno, factor VIII, factor XIII y fibronectina de VWF	Aumento de fibrinógeno en plasma a 0.3-1 g/L, incremento del factor VIII

CCI, incremento corregido del recuento; SDAP, aféresis de plaquetas de un solo donante; VWF, factor de Von Willebrand.

SANGRE ENTERA

La sangre proporciona la capacidad de transporte de oxígeno y la expansión del volumen. Es el componente ideal para pacientes que han sufrido hemorragias agudas ≥25% del volumen sanguíneo total. Se almacena a 4 °C para conservar la viabilidad de los eritrocitos, pero ocurre disfunción plaquetaria y degradación de algunos factores de coagulación. Además, las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato disminuyen con el tiempo, lo que produce un incremento en la afinidad del oxígeno por hemoglobina y disminución de la capacidad de suministrar oxígeno a los tejidos, un problema con el almacenamiento de los eritrocitos. La sangre entera fresca evita estos problemas, pero por lo regular sólo se utiliza en situaciones de urgencia (p. ej., urgencias militares). La sangre entera no se encuentra fácilmente disponible, porque se procesa en componentes de forma sistemática.

CONCENTRADO DE ERITROCITOS

Este producto incrementa la capacidad de transporte de oxígeno en pacientes con anemia. Los PRBC se almacenan en solución aditiva hasta durante 35 a 42 días a 4 °C. Puede mantenerse la oxigenación adecuada con un contenido de hemoglobina de 70 g/L en pacientes con normovolemia sin cardiopatía; sin embargo, puede necesitarse la transfusión con enfermedades asociadas con umbrales más elevados. La decisión de transfundir debe guiarse con base en la situación clínica y no en un valor arbitrario de laboratorio. En las unidades de cuidados intensivos, no se han demostrado ventajas del uso liberal de las condiciones para mantener las cifras de hemoglobina cerca de lo normal. En la mayor parte de pacientes que requiere transfusión, concentraciones de hemoglobina de 80 g/L son suficientes para mantener el suministro de oxígeno y evitar que se reduzca a niveles críticos.

Los PRBC pueden modificarse para evitar ciertas reacciones adversas. La mayor parte de los hemoderivados celulares tienen contenido bajo de leucocitos y se ha recomendado la reducción en el recuento de éstos antes de almacenarlos. La filtración previa al almacenamiento parece ser mejor que la filtración a la cabecera del enfermo, porque se generan menores concentraciones de citocinas en los hemoderivados. Estos PRBC contienen <1 a 5.10^6 de leucocitos de donante; su uso disminuye la incidencia de fiebre después de la transfusión, infecciones por citomegalovirus (CMV) y aloinmunización. Otros beneficios teóricos incluyen menor inmunodepresión en receptores y disminución del riesgo de infecciones. El plasma, que puede causar reacciones alérgicas, puede eliminarse de los componentes celulares sanguíneos mediante lavado. Algunos pacientes con hemoglobinopatías como drepanocitosis necesitan una eritrocitaféresis, procedimiento por medio del cual los eritrocitos drepanocíticos son sustituidos por eritrocitos de donante.

Biblioteca Médica Virtual

PLAQUETAS

La trombocitopenia es un factor de riesgo hemorrágico y la transfusión de plaquetas reduce la frecuencia de hemorragias. Las plaquetas se almacenan en plasma o solución aditiva hasta durante cinco a siete días a 20-24 °C y con movimiento permanente. El umbral para la transfusión profiláctica de plaquetas es de 10 000/μL. En pacientes sin fiebre ni infecciones, un umbral de 5 000/μL puede ser suficiente para evitar hemorragia espontánea. Para procedimientos con penetración corporal, la cifra ideal es de 50 000 plaquetas/μL.

Las plaquetas se administran a partir de concentrados obtenidos de cuatro a seis donantes o por SDAP a partir de un solo donante. En pacientes no sensibilizados sin incremento del consumo de plaquetas (esplenomegalia, fiebre, coagulación intravascular diseminada [DIC, *disseminated intravascular coagulation*]), es de esperarse que las unidades de concentrados de plaquetas por metro cuadrado de superficie corporal (BSA, *body surface area*) incremente el recuento plaquetario en casi 10 000/μL. Los pacientes que han recibido múltiples transfusiones pueden presentar aloinmunización por varios antígenos específicos para plaquetas y HLA, y presentarán poco o ningún incremento en los recuentos plaquetarios después de la transfusión. Los pacientes que requieren múltiples transfusiones presentan mejor respuesta a la administración de SDAP y a la administración de componentes con bajo contenido de leucocitos para reducir el riesgo de aloinmunización.

Puede valorarse la resistencia a la transfusión de plaquetas al utilizar el incremento corregido del recuento (CCI, *corrected count increment*):

$$\text{CCI} = \frac{\text{recuento previo la transfusión (/μL)} - \text{recuento previo a la transfusión (/μL)}}{\text{número de plaquetas transfundidas} \times 10^{-11} \times \text{BSA (m}^2\text{)}}$$

donde BSA es el área de superficie corporal medida en metros cuadrados. El recuento plaquetario realizado 1 h antes de la transfusión es aceptable si el CCI es 10×10^9/mL y después de 18 a 24 h si se espera un incremento de 7.5×10^9/mL. Los pacientes que presentaron respuesta subóptima probablemente habrán recibido múltiples transfusiones y tendrán anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA clase I. La resistencia a la administración de plaquetas puede investigarse al detectar anticuerpos anti-HLA en el suero del receptor. Los pacientes sensibilizados a menudo presentan respuesta con 100% de linfocitos utilizados para la detección de anticuerpos contra HLA; en tal situación, debe considerarse la administración de SDAP compatible con HLA para pacientes que requieran transfusión. Aunque la SDAP idéntica para ABO y compatible con HLA proporciona la mejor oportunidad para incrementar el recuento plaquetario, en ocasiones es difícil ubicar estos productos. En algunos centros hospitalarios se cuenta con reacciones cruzadas para plaquetas. Causas adicionales para un CCI plaquetario bajo incluyen fiebre, hemorragia, esplenomegalia, DIC o fármacos administrados al receptor.

PLASMA FRESCO CONGELADO

El FFP (*fresh frozen plasma*) contiene factores de coagulación estables y proteínas plasmáticas: fibrinógeno, antitrombina, albúmina, proteínas C y S. Las indicaciones para FFP incluyen la corrección de coagulopatías, lo que incluye el antagonismo rápido de la warfarina; administrar proteínas plasmáticas deficientes, y el tratamiento de púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) mediada por autoanticuerpos. En este último caso, la plasmaféresis terapéutica permite extraer el autoanticuerpo y administrar de forma simultánea la enzima necesaria (ADAMTS13). Otras enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de Guillain-Barré y miastenia grave también mejoran con una plasmaféresis. El FFP no se debe administrar de manera sistemática para expandir el volumen sanguíneo. El FFP es un componente acelular y no transmite infecciones intracelulares, por ejemplo, CMV. Además de FFP cada vez se utiliza más el plasma precongelado o no congelado además de congelado y seco para garantizar su disponibilidad inmediata cuando se necesite. Los pacientes con deficiencia de IgA que requieren administración de plasma deben recibir el FFP de donantes con deficiencia de IgA para evitar la anafilaxia (véase adelante).

CRIOPRECIPITADOS

Éstos son una fuente de fibrinógeno, factor VIII y factor de Von Willebrand (VWF). Es ideal para suministrar fibrinógeno a los pacientes sensibles a volumen. Cuando no se cuenta con concentrados del factor VIII, pueden utilizarse crioprecipitados porque cada unidad contiene casi 80 U de factor VIII. Los crioprecipitados pueden suministrar VWF a pacientes con disfunción (tipo II) o por ausencia del factor (tipo III).

DERIVADOS DEL PLASMA

Puede concentrarse el plasma de miles de donantes para obtener concentrados de proteínas específicas, incluida albúmina, inmunoglobulina intravenosa, antitrombina y factores de coagulación. Además, existen donantes con títulos elevados contra agentes específicos o antígenos que producen globulinas hiperinmunes como anti-D (RhoGam, WinRho) y antisuero contra virus de la hepatitis B (HBV), virus de varicela zóster, CMV y otros agentes infecciosos.

REACCIONES ADVERSAS A LAS HEMOTRANSFUSIONES

Éstas ocurren pese a la realización de múltiples pruebas, inspecciones y verificaciones. Por fortuna, la mayor parte de las reacciones no son mortales, aunque pueden presentarse reacciones graves con síntomas y signos leves. Algunas reacciones se pueden reducir o evitarse mediante la modificación de los hemoderivados (filtrado, lavado, radiación). Ya es posible reducir los microorganismos patógenos en los productos hematológicos para plaquetas y plasma; está en camino para la sangre completa y PRBC. Cuando se sospeche una reacción adversa, debe interrumpirse la transfusión e informarse al banco de sangre para realizar las investigaciones pertinentes.

Las reacciones transfusionales resultan de mecanismos inmunitarios y no inmunitarios. Las reacciones inmunitarias a menudo se deben a anticuerpos preformados por el donante o por el receptor; sin embargo, algunos elementos celulares también pueden causar efectos secundarios. Las reacciones no inmunitarias se deben a las propiedades químicas y físicas de los hemoderivados almacenados y sus aditivos.

Las infecciones virales adquiridas por transfusión cada vez son menos frecuentes por la mejoría en los mecanismos de detección de las pruebas de laboratorio. Conforme se reduce el riesgo de infecciones virales, se incrementa el riesgo relativo de otras reacciones como las hemolíticas transfusionales y septicemia por hemoderivados contaminados con bacterias. No obstante, el médico debe seguir preocupado por riesgos virales nuevos o no identificados con anterioridad. La garantía de la calidad antes de la transfusión aumenta la inocuidad del tratamiento transfusional. Las infecciones, al igual que cualquier reacción adversa a la transfusión, deben informarse al banco de sangre para realizar los estudios apropiados **(cuadro 109-3)**.

REACCIONES INMUNITARIAS

Reacción transfusional hemolítica aguda La hemólisis inmunitaria se presenta cuando el receptor tiene anticuerpos preformados que destruyen los eritrocitos del donante. Los anticuerpos anti-A o anti-B producen la mayor parte de estas reacciones. Sin embargo, los aloanticuerpos dirigidos contra otros antígenos eritrocíticos, como Rh, Kell y Duffy, causan las reacciones transfusionales hemolíticas más mortales.

Las reacciones hemolíticas agudas pueden manifestarse con hipotensión, taquipnea, taquicardia, fiebre, escalofríos, hemoglobulinemia, hemoglobinuria, dolor torácico, en el flanco o en ambos sitios y molestias en el sitio de administración. La vigilancia de los signos vitales del paciente antes y durante la transfusión es importante para identificar con rapidez las reacciones. Cuando se sospecha hemólisis aguda, debe interrumpirse de inmediato la transfusión, conservar el acceso intravenoso e informar la reacción al banco de sangre. Deben enviarse muestras de sangre correctamente etiquetadas tanto del paciente inmediatamente después de la transfusión como del hemoderivado que no se administró por completo, para su análisis. Los exámenes de laboratorio para hemólisis incluyen la medición de haptoglobina sérica, lactato deshidrogenasa (LDH) y medición indirecta de las concentraciones de bilirrubina.

Los complejos inmunitarios formados por la destrucción de eritrocitos pueden causar disfunción e insuficiencia renal. Debe inducirse diuresis con la administración de líquidos intravenosos y furosemida o manitol. El factor hístico liberado por los eritrocitos destruidos puede iniciar coagulación intravascular diseminada. En pacientes con reacciones hemolíticas agudas vigilar los estudios de coagulación, que incluyen tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*), tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), fibrinógeno y recuento de plaquetas.

Los errores que ocurren a la cabecera del paciente, como el etiquetado inadecuado de la muestra o transfusión al paciente equivocado, son la causa de la mayor parte de estas reacciones. La investigación del banco de sangre de estas reacciones incluye el examen de las muestras antes y después de la transfusión en busca de hemólisis y repetir la tipificación de las muestras del paciente; prueba directa de antiglobulinas (DAT, *direct antiglobulin test*), también conocida como *prueba de Coombs directa* de la muestra obtenida del paciente después de la transfusión; repetir las reacciones cruzadas de los hemoderivados y verificar todos los registros en busca de errores. La prueba DAT detecta la presencia de anticuerpos o de complemento unido a los eritrocitos *in vivo* **(fig. 109-1)**.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 109-3 Riesgos de las complicaciones transfusionales

	FRECUENCIA, EPISODIOS: UNIDAD
Reacciones principales	
Sobrecarga circulatoria (TACO)	• 10.9:100 000
Febril (FNHTR)	• 100-1 000:100 000, a menudo subnotificada
Alérgica	• 100-400:100 000, depende del producto
TRALI	• 0.4-1:100 000, con atenuación, depende del producto
Hemolítica tardía	• 40:100 000
Hemolítica aguda	• 2.5-7.9:100 000
Infecciones[a]	
Bacterias (reacción transfusional séptica)	• 0.3-25:1 000 000 (depende del producto y la detección o reducción del microorganismo)
Hepatitis B	• 1:300 000 (<1:1 000 000*)
Hepatitis C*	• <0.1-1:1 000 000
VIH-1,* -2	• 0.1-1:1 000 000
HTLV-I y -II	• 1:3 000 000
Paludismo	• 1:4 000 000
*: con prueba de detección de ácidos nucleicos (NAT)	
Otras complicaciones	
Alosensibilización a RBC	• 1:100
Alosensibilización a HLA	• 1:10 (en ausencia de leucorreducción)
Enfermedad de injerto contra hospedador	Excesivamente rara (con irradiación de los productos hematológicos en los pacientes inmunodeprimidos

[a] Otros microorganismos infecciosos vinculados con las transfusiones son los arbovirus (virus del Nilo occidental, dengue, Zika), virus de hepatitis A y E, parvovirus B-19 (*Babesia microti*) y *Babesia duncani* (babesiosis), *Anaplasma phagocytophilum* (ehrlichiosis granulocítica humana), *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), *Treponema pallidum* y herpesvirus humano 8. La frecuencia del riesgo infeccioso varía considerablemente en el mundo.

FNHTR: reacción transfusional febril no hemolítica; TRALI, lesión pulmonar aguda por una transfusión; HTLV, virus linfotrópico humano; TACO, sobrecarga circulatoria por una transfusión.

Reacciones hemolíticas tardías y reacciones transfusionales serológicas Las reacciones transfusionales hemolíticas tardías (DHTR, *delayed hemolytic transfusion reactions*) no son susceptibles de prevención por completo. Ocurren en pacientes previamente sensibilizados a aloantígenos eritrocíticos que tienen pruebas de detección negativas para aloanticuerpos por las bajas concentraciones de anticuerpos. Cuando se transfunde a un paciente con sangre positiva para antígenos, se produce una respuesta de memoria con la producción temprana de aloanticuerpos que se unen a los eritrocitos del donante. Los aloanticuerpos son detectables una a dos semanas después de la transfusión y la DAT postransfusional puede volverse positiva por los eritrocitos circulantes de donante cubiertos con anticuerpos o con complemento. Los eritrocitos transfundidos, cubiertos con aloanticuerpos, se eliminan a través del sistema reticuloendotelial. Estas reacciones se detectan más a menudo en el banco de sangre cuando una muestra subsiguiente del paciente revela aloanticuerpos positivos, aloanticuerpos de nueva aparición en un individuo que en fechas recientes recibió la transfusión.

No suele requerirse tratamiento específico, aunque podría ser necesaria la administración de concentrados adicionales de eritrocitos. Las reacciones transfusionales serológicas tardías son similares a DHTR, porque DAT es positiva y porque se detectan aloanticuerpos; sin embargo, no se incrementa la eliminación de eritrocitos.

Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas La reacción asociada más a menudo con la transfusión de hemoderivados celulares es la reacción transfusional febril no hemolítica (FNHTR, *febrile nonhemolytic transfusion reaction*). Se caracteriza por escalofríos moderados o intensos e incremento ≥1 °C de la temperatura corporal. Se diagnostica FNHTR cuando se han descartado otras causas de fiebre en un paciente que recibió transfusión. Los anticuerpos dirigidos contra los leucocitos del donante y los antígenos HLA pueden mediar estas reacciones; así, los pacientes con múltiples transfusiones y las mujeres multíparas se encuentran en mayor riesgo. Aunque puede demostrarse la presencia de anticuerpos contra HLA en el suero del receptor, no se realiza de manera sistemática este estudio por la naturaleza leve de la mayor parte de los casos de FNHTR. El uso de hemoderivados con bajo contenido de leucocitos puede evitar o retrasar la sensibilización a los antígenos leucocíticos y, por tanto, reducir la incidencia de estos episodios febriles. Las citocinas liberadas de las células en los hemoderivados almacenados pueden mediar FNHTR; así, la leucorreducción antes del almacenamiento puede evitar estas reacciones. Asimismo, las citocinas y quimiocinas liberadas a partir de los componentes plaquetarios durante el almacenamiento también son mediadoras de FNHTR.

Reacciones alérgicas Las reacciones urticariformes están relacionadas con las proteínas plasmáticas en los componentes transfundidos. Las reacciones leves pueden tratarse de manera sintomática al interrumpir de forma transitoria la transfusión y mediante la administración de antihistamínicos (difenhidramina, 50 mg por VO o por vía IM). La transfusión puede completarse cuando han desaparecido los signos y síntomas. Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas transfusionales deben recibir tratamiento previo con antihistamínicos. Puede realizarse lavado de los componentes celulares para eliminar residuos de plasma en pacientes con sensibilidad extrema. La mayor parte de los cuadros alérgicos no depende de anticuerpos preformados y se puede atribuir a modificadores de la respuesta biológica que desencadenan la liberación de histamina y serotonina por las plaquetas y leucocitos.

Reacciones anafilácticas Estas reacciones graves se presentan después de la transfusión de unos cuantos mililitros de hemoderivados. Los síntomas y signos incluyen dificultad para respirar, tos, náusea, vómito, hipotensión, broncospasmo, pérdida de la conciencia, paro respiratorio y estado de choque. El tratamiento incluye detener la transfusión, conservar el acceso intravenoso y la administración de epinefrina (0.5 a 1 mL en dilución 1:1 000, por vía subcutánea). Pueden ser necesarios los glucocorticoides en casos de reacción grave.

Los pacientes con deficiencia de IgA, <1% de la población, pueden estar sensibilizados a esta clase de inmunoglobulinas y se encuentran en riesgo de reacciones anafilácticas relacionadas con la transfusión de plasma. Los individuos con deficiencias graves de IgA deben recibir plasma con bajo contenido de IgA y hemoderivados celulares lavados. Los pacientes con reacciones alérgicas anafilácticas repetidas a la administración de hemoderivados deben ser observados en busca de deficiencia de IgA. Es importante señalar que la importancia del riesgo alérgico de la deficiencia de IgA quizá se sobrestima y en la actualidad se debate.

Enfermedad de injerto contra hospedador Este trastorno (GVHD, *graft-versus-host disease*) es una complicación frecuente del trasplante de células madre alógenas, en la que los linfocitos del donante atacan al hospedador con inmunodeficiencia, el cual no puede eliminarlas. La GVHD relacionada con transfusión es mediada por los linfocitos T del donante que reconocen los antígenos HLA del hospedador como extraños y desencadenan una respuesta inmunitaria manifestada por el desarrollo de fiebre, exantema cutáneo característico, diarrea y anomalías en la función hepática. La GVHD también puede ocurrir cuando los hemoderivados contienen linfocitos T viables que se transfundieron a receptores inmunodeficientes o a receptores con buena respuesta inmunitaria que comparten antígenos HLA con el donante (p. ej., un familiar donante). Además de las características clínicas antes mencionadas, la GVHD relacionada con la transfusión (TA-GVHD, *transfusion-associated GVHD*) se caracteriza por aplasia de médula ósea y pancitopenia. Este trastorno es muy resistente al tratamiento con inmunodepresores, lo que incluye glucocorticoides, ciclosporina, globulina antitimocito y tratamiento de ablación seguido por trasplante alógeno de médula ósea. Las manifestaciones clínicas se producen ocho a 10 días; la muerte ocurre después de tres a cuatro semanas de la transfusión.

La TA-GVHD puede evitarse por radiación de los componentes celulares (mínimo de 2 500 cGy) antes de la transfusión a pacientes en riesgo. En fecha reciente, las tecnologías de inactivación de patógenos también han mostrado evitar la TA-GVHD. Los pacientes en riesgo para TA-GVHD incluyen los fetos que reciben transfusiones intrauterinas, receptores selectos con buena respuesta inmunitaria (p. ej., pacientes con linfoma) o receptores con inmunodepresión, receptores de unidades provenientes de un familiar cercano y aquellos que recibieron trasplante de médula ósea. Las donaciones directas de miembros de la familia deben desalentarse (no tienen una menor probabilidad de transmitir infecciones); si se carece de otras opciones, los hemoderivados provenientes de miembros de la familia siempre deben ser sometidos a radiación.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión Esta lesión (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*) es la causa más común de mortalidad relacionada con transfusión. El paciente desarrolla síntomas de hipoxia (PaO_2/FiO_2 <300 mm Hg) y signos de edema pulmonar no cardiógeno, lo que incluye infiltrados intersticiales bilaterales en la radiogra-

Biblioteca Médica Virtual

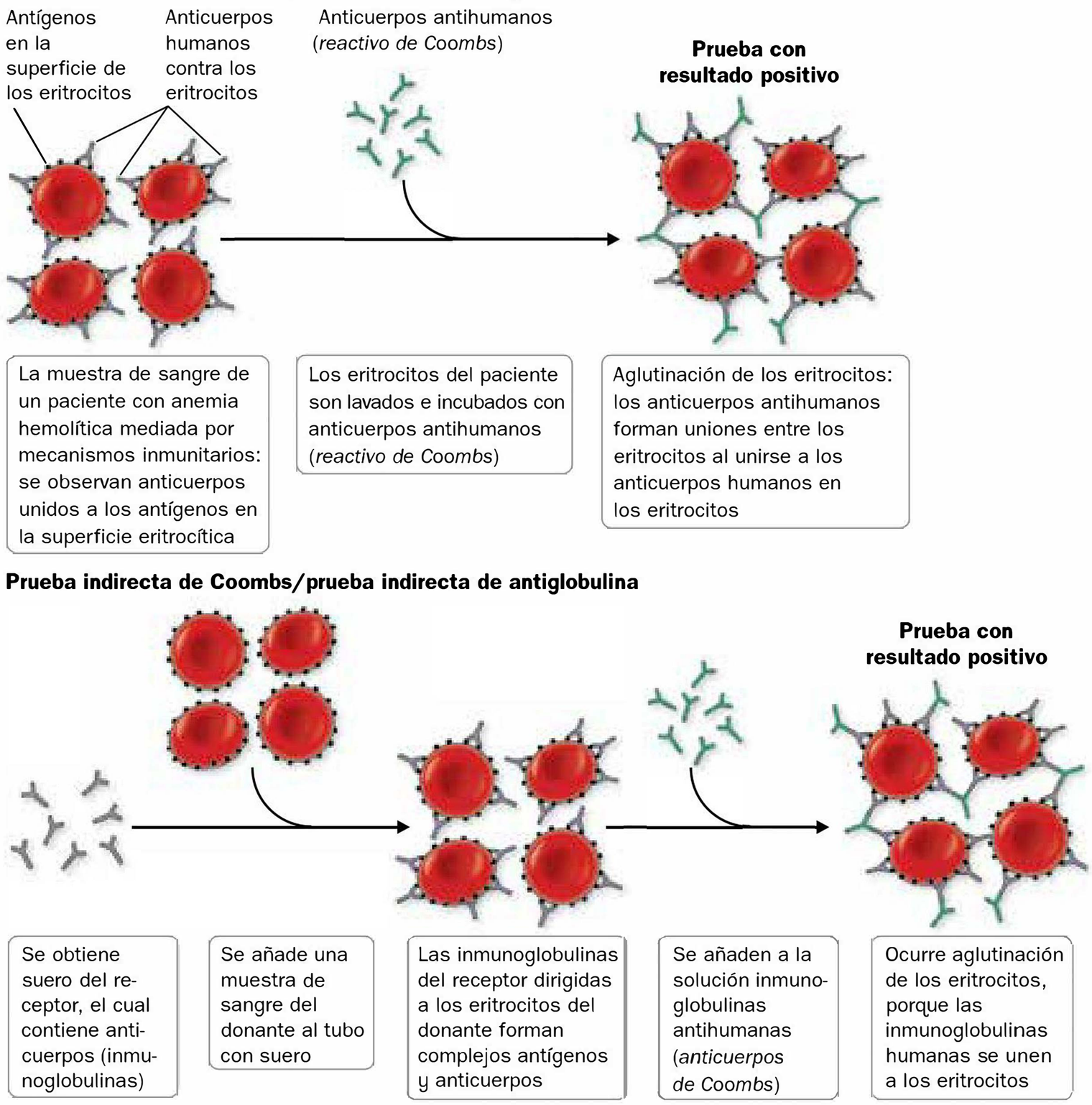


FIGURA 109-1 Pruebas de Coombs directa e indirecta. La prueba de Coombs directa (antiglobulina) detecta la presencia de anticuerpos (o complemento) en la superficie de los eritrocitos. La prueba de Coombs indirecta (antiglobulina) detecta anticuerpos en el suero que pueden unirse a los eritrocitos del donante. *(Adaptado de http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1c/coombs_test_schematic.png)*

fía de tórax, ya sea durante la transfusión o en las 6 horas siguientes a la misma. El tratamiento es de sostén y los pacientes por lo general se recuperan sin secuelas. La TRALI suele ser consecuencia de la transfusión de plasma de donante que contiene títulos elevados de anticuerpos contra HLA clase II, los cuales se unen a los leucocitos del receptor. Quizá también participan anticuerpos anti-HLA clase I y antígeno antineutrófilos humanos (HNA). Los leucocitos se agregan a la vasculatura pulmonar y liberan mediadores que incrementan la permeabilidad capilar. Las pruebas en plasma del donante en busca de anticuerpos contra HLA pueden apoyar este diagnóstico. Los donantes implicados a menudo son mujeres multíparas. La transfusión de plasma de varones y de mujeres nulíparas reduce el riesgo de TRALI. Los factores del receptor que se asocian con incremento del riesgo de TRALI incluyen tabaquismo, consumo crónico de alcohol, estado de choque, cirugía hepática (trasplante), uso de respirador mecánico con presión >30 cm H_2O y equilibrio positivo de líquidos.

Púrpura postransfusional Esta reacción se manifiesta como trombocitopenia 7 a 10 días después de la transfusión de plaquetas; se observa de manera predominante en mujeres. Los anticuerpos específicos contra plaquetas se encuentran en el suero del receptor y más a menudo se reconoce al antígeno HPA-1a que se encuentra en el receptor de la glucoproteína IIIa plaquetaria. La trombocitopenia tardía se debe a la producción de anticuerpos que reaccionan contra las plaquetas del donante y del receptor. Las transfusiones adicionales de plaquetas pueden empeorar la trombocitopenia y deben evitarse. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas puede neutralizar los anticuerpos efectores o puede utilizarse plasmaféresis para eliminar los anticuerpos.

Aloinmunización Un receptor puede sufrir aloinmunización ante diversos antígenos de los elementos sanguíneos celulares y de proteínas plasmáticas. Los aloanticuerpos contra antígenos eritrocíticos se detectan en las pruebas previas a la transfusión y su presencia puede ocasionar retraso para encontrar productos compatibles para la transfusión. Las mujeres en edad fértil que están sensibilizadas contra ciertos antígenos eritrocíticos (p. ej., D, c, E, Kell o Duffy) se encuentran en riesgo de que el feto padezca una enfermedad hemolítica del recién nacido. La compatibilidad al antígeno D es la única selección previa a la transfusión para evitar la aloinmunización contra eritrocitos.

La aloinmunización contra antígenos leucocíticos y plaquetas puede ocasionar resistencia a la transfusión de plaquetas. Una vez que se ha desarrollado aloinmunización, puede ser difícil encontrar plaquetas compatibles con HLA del donante que compartan antígenos similares con el receptor. Por tanto, una práctica prudente de transfusión se dirige a evitar la sensibilización a través del uso de componentes celulares con bajo contenido de leucocitos, así como a limitar la exposición antigénica mediante el uso juicioso de transfusiones y de SDAP.

REACCIONES NO INMUNITARIAS

Sobrecarga de líquidos Los hemoderivados son excelentes expansores del volumen circulante y la transfusión puede ocasionar con rapidez sobrecarga circulatoria relacionada con transfusión (TACO, *transfusion-associated circulatory overload*). En pacientes con TACO se observa disnea con O_2 <90% con aire ambiental, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax e hipertensión sistólica. El péptido encefálico natriurético (BNP, *brain natriuretic peptide*) a menudo se incrementa (>1.5) en comparación con las concentraciones previas a la transfusión. La vigilancia de la velocidad y volumen de transfusión y el uso de diuréticos puede reducir este problema.

Hipotermia Los hemoderivados refrigerados (4 °C) o congelados (−18 °C o inferior) producen hipotermia cuando se administran con rapidez. Pueden ocurrir arritmias por la exposición del nódulo sinoauricular a líquidos fríos. El uso de un calentador a lo largo de la línea de transfusión evitará esta complicación.

Biblioteca Médica Virtual

Toxicidad por electrólitos La salida de componentes de los eritrocitos durante el almacenamiento incrementa la concentración de potasio en la unidad. Los recién nacidos y los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en riesgo de hiperpotasemia. Las medidas preventivas, como el uso de eritrocitos frescos o lavados, están indicadas para las transfusiones neonatales ya que esta complicación puede ser mortal.

El citrato, un anticoagulante utilizado a menudo en los hemoderivados, produce quelación del calcio, con lo que inhibe la cascada de coagulación. La hipocalcemia, manifestada con parestesias peribucales, con sensación de hormigueo en dedos de manos y pies o ambas manifestaciones, puede ser consecuencia de múltiples transfusiones rápidas. Como el citrato se metaboliza con rapidez a bicarbonato, rara vez es necesario administrar calcio en esta situación. Si es necesaria la administración de calcio por vía intravenosa, debe administrarse a través de un acceso venoso diferente.

Sobrecarga de hierro Cada unidad de concentrado de eritrocitos contiene 200 a 250 mg de hierro. Los síntomas y signos de sobrecarga de hierro afectan la función endocrina, hepática y cardiaca; son comunes después de la administración de 100 U de concentrados de eritrocitos (una carga de hierro corporal total de 20 g). Esta complicación se previene con el uso de tratamientos alternativos (p. ej., eritropoyetina) y el uso juicioso de transfusión, además de ser procedimientos más rentables. Se encuentran disponibles fármacos quelantes, como la deferoxamina y el deferasirox, pero la respuesta a menudo es subóptima.

Reacciones de hipotensión Puede observarse hipotensión transitoria en pacientes transfundidos que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Como los hemoderivados contienen bradicinina, que por lo regular sufre degradación por acción de la ACE, los pacientes que reciben inhibidores de esta enzima pueden tener concentraciones elevadas de bradicininas, lo que causa hipotensión en el receptor. La presión arterial por lo general regresa a lo normal sin intervención alguna.

Inmunomodulación La transfusión de sangre alógena es inmunodepresora. Los receptores de trasplante renal sometidos a múltiples transfusiones tienen menor probabilidad de rechazar el injerto y la transfusión puede ocasionar malos resultados en pacientes con cáncer, además de incrementar el riesgo de infecciones. La inmunomodulación relacionada con la transfusión parece ser mediada por los leucocitos transfundidos. Los productos celulares con reducción en el número de leucocitos pueden causar menor inmunodepresión, aunque es poco probable que se obtengan datos de la administración de sangre con leucorreducción universal.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

El suministro de sangre al inicio proviene de donantes sanos selectos sin estilos de vida de alto riesgo, enfermedades relacionadas o exposición a patógenos transmisibles, como usuarios de drogas intravenosas o individuos que han visitado regiones donde el paludismo es endémico. Se realizan múltiples pruebas en la sangre del donante para detectar la presencia de agentes infecciosos; estas pruebas utilizan amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) o evidencia de infecciones previas al hacer mediciones de anticuerpos contra patógenos y la esterilidad de los productos plaquetarios, además de reducir el riesgo de infecciones adquiridas por transfusiones. Este riesgo también disminuye si se reducen los microorganismos patógenos en las plaquetas y el plasma.

Infecciones virales • **VIRUS DE LA HEPATITIS C (HCV)** La sangre del donante se analiza en busca de anticuerpos contra HCV y RNA de HCV. El riesgo de adquirir HCV a través de transfusión se calcula de 0.1 a uno en cada millón de unidades. Las infecciones con HCV pueden cursar asintomáticas u ocasionar hepatitis crónica activa, cirrosis e insuficiencia hepática.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 (VIH-1) La sangre de donante es sometida a pruebas para anticuerpos contra VIH-1, antígeno p24 de VIH-1 y RNA de VIH que utiliza NAAT. El riesgo de VIH-1 por transfusión es de un 0.1 a uno en cada millón. También se miden los anticuerpos contra VIH-2 en sangre de donante. No se han informado casos de infección por VIH-2 en Estados Unidos desde el año 1992.

VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBV) La sangre de donante es sometida a detección para HBV; se utiliza análisis de antígeno de superficie de hepatitis B (HbsAg) casi siempre combinado con pruebas de NAT. El riesgo de infección por HPV relacionada con transfusión es varias veces más elevada que para HCV. La vacunación para individuos que requieren tratamiento transfusional a largo plazo puede evitar esta complicación.

OTROS VIRUS DE HEPATITIS El virus de la hepatitis A rara vez se transmite por transfusión; la infección suele cursar asintomática y no ocasiona enfermedad crónica. El virus de hepatitis E (HEV) a veces se transmite por medio de transfusiones, lo que produce una enfermedad crónica. En varios países de Europa ya se realizan pruebas sistemáticas de RNA de HEV a partir del año 2015. El virus del Nilo occidental (WNH, *West Nile virus*) se documentó en el 2002. Este RNA virus puede detectarse mediante NAAT; la detección sistemática inició en el año 2003. Estas infecciones varían en gravedad desde asintomáticas a mortales; la población de edad avanzada es la que se encuentra en mayor riesgo.

CITOMEGALOVIRUS Este virus ubicuo infecta a más de 50% de la población general y se transmite a través de un leucocito "pasajero" infectado presente en un concentrado eritrocítico transfundido en un concentrado plaquetario o en los componentes plaquetarios. Los componentes celulares leucorreducidos tienen disminución del riesgo de transmitir CMV, sin importar el estado serológico del donante. Los grupos en riesgo para infecciones por CMV incluyen pacientes con inmunodepresión, receptores de trasplante seronegativos para CMV y recién nacidos; estos pacientes deben recibir hemoderivados leucorreducidos o seronegativos para CMV.

VIRUS LINFOTRÓPICO T HUMANO (HTLV) TIPO 1 Se utilizan análisis para la detección de HTLV-1 y HTLV-2 en toda la sangre de donante. El HTLV-1 se asocia con leucemia de linfocitos T/linfoma del adulto y con paraparesia espástica tropical en un pequeño porcentaje de personas infectadas **(cap. 196)**. El riesgo de padecer infección por HTLV-1 a través de una transfusión se reduce aún más por medio de la leucorreducción de los productos hematológicos. El HTLV-2 no tiene asociación con ninguna enfermedad.

PARVOVIRUS B-19 Los hemoderivados y los productos de plasma de varios donantes pueden transmitir este virus, el agente causal del eritema infeccioso o de la quinta enfermedad en niños. El parvovirus B-19 muestra tropismo por precursores eritroides e inhibe la producción y la maduración de eritrocitos. En individuos con enfermedades hematológicas subyacentes puede ocurrir aplasia eritrocítica pura, manifestada como crisis aplásica o como anemia crónica con acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos, como ocurre en la drepanocitosis o talasemia **(cap. 94)**. El feto de mujeres seronegativas se encuentra en riesgo de desarrollar edema por el virus.

Contaminación bacteriana El riesgo relativo de infecciones bacterianas transmitidas por transfusión se ha incrementado conforme el riesgo absoluto de infecciones virales ha disminuido de manera impresionante.

La mayor parte de las bacterias no prolifera en temperaturas bajas; de esta forma, los concentrados de eritrocitos y plasma fresco congelado no son fuentes comunes de contaminación bacteriana. No obstante, algunas bacterias gramnegativas pueden crecer a 1 a 6 °C. *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* y bacterias del género *Escherichia* se han implicado en infecciones relacionadas con transfusiones de PRBC. Los concentrados plaquetarios, almacenados a temperatura ambiental, tienen más probabilidad de contener contaminantes cutáneos como microorganismos grampositivos, lo que incluye estafilococos coagulasa negativos. Se calcula que uno de cada 1 000 a 2 000 componentes plaquetarios está contaminado con bacterias. El riesgo de muerte por septicemia relacionada con transfusión se ha calculado en un caso en 200 000-400 000 para 1 U de plaquetas. Desde el 2004, los bancos de sangre han instituido métodos para detectar componentes plaquetarios contaminados. Las plaquetas leucorreducidas se encuentran disponibles y son una alternativa para evitar las infecciones bacterianas secundarias a una transfusión.

Los receptores de productos de transfusión contaminados con bacterias pueden desarrollar fiebre y escalofríos, que pueden progresar a choque séptico y coagulación intravascular diseminada. Estas reacciones pueden ocurrir de manera súbita, en el lapso de minutos de que inició la transfusión o después de varias horas. El inicio de los síntomas y signos a menudo es súbito y fulminante, lo que diferenciaba contaminación bacteriana de FNHTR. Estas reacciones, en particular las relacionadas con contaminantes gramnegativos, son consecuencia de la administración de endotoxinas formadas en hemoderivados contaminados y almacenados.

Cuando se sospechan estas reacciones, la transfusión debe interrumpirse de inmediato. El tratamiento se dirige a corregir cualquier signo de estado de choque y deben administrarse antibióticos de amplio espectro. Se notifica al banco de sangre para identificar cualquier error serológico o administrativo. La bolsa del hemoderivado debe ser enviada para cultivo y tinción de Gram.

Otros agentes infecciosos Varios parásitos, incluidos aquellos que causan paludismo, babesiosis y enfermedad de Chagas, pueden transmitirse por transfusión de sangre. La migración geográfica y los viajes de los donantes han modificado la incidencia de estas infecciones poco comunes.

Biblioteca Médica Virtual

Otros agentes implicados en la transmisión a través de la transfusión incluyen el dengue, virus de Zika, variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, *A. phagocytophilum* y virus por la vacuna antiamarílica ; la lista continúa creciendo. Se cuenta con pruebas para algunos patógenos, como *T. cruzi*, pero no son universalmente obligatorias, mientras que otras se encuentran en desarrollo (*B. microti*). Estas infecciones deben considerarse en pacientes transfundidos en las situaciones clínicas apropiadas.

ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN

Permanecen atractivas las alternativas a las transfusiones de sangre alógena para evitar la exposición a donantes homólogos con los riesgos subsiguientes de trastornos infecciosos e inmunitarios. La sangre autóloga es la mejor opción cuando se espera transfusión. Sin embargo, la razón de rentabilidad de estas transfusiones es aún muy elevada. Ninguna transfusión se encuentra exenta de riesgos; entre las posibles complicaciones se encuentran errores administrativos y contaminación bacteriana, incluso con las transfusiones autólogas. Los métodos adicionales de transfusión autóloga en el paciente quirúrgico incluyen la hemodilución preoperatoria, la recuperación de sangre de sitios quirúrgicos estériles y la recolección después de drenaje posoperatorio. La donación dirigida de familiares y amigos de posibles receptores no ha sido más segura que las transfusiones de sangre de un donante voluntario. De hecho, las donaciones dirigidas pueden incrementar el riesgo para el receptor para complicaciones como GVHD y aloinmunización.

Los factores estimuladores de las colonias de granulocitos y de granulocitos y macrófagos son de utilidad clínica para acelerar la recuperación leucocítica en pacientes con leucopenia relacionada con quimioterapia en dosis elevadas. La eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos en pacientes con anemia o con insuficiencia renal crónica y otras enfermedades, con lo que se evita o se reduce la necesidad de transfusión. Esta hormona también puede estimular la eritropoyesis en donantes autólogos para permitir la donación adicional.

Las estrategias de terapia génica en los pacientes con drepanocitosis o talasemia mayor ofrecen la posibilidad de reducir de manera dramática su necesidad transfusional. Quizá en el futuro las células sanguíneas derivadas de células madre como glóbulos rojos o plaquetas, se conviertan en una alternativa razonable para los donantes con un grupo sanguíneo muy raro.

Por último, el perfeccionamiento del uso de los productos hematológicos por medio de programas de manejo de sangre en los pacientes mejorará el índice terapéutico de la medicina transfusional.

Agradecimientos

Los autores de este capítulo agradecen la ayuda de Olivier Garaud, MD, PhD, y Jacques Chiaroni, MD, PhD, en la preparación de este manuscrito.

LECTURAS ADICIONALES

Carson JL *et al.*: Indications for and adverse effects of red-cell transfusion. N Engl J Med 377:1261, 2017.

Delaney M *et al.*: Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion reactions: Prevention, diagnosis, and treatment. Lancet 388:2825, 2016.

Goodnough LT *et al.*: Concepts of blood transfusion in adults. Lancet 381:1845, 2013.

Hendrickson JE, Tormey CA: Red blood cell antibodies in hematology/oncology patients: Interpretation of immunohematologic tests and clinical significance of detected antibodies. Hematol Oncol Clin North Am 30:635, 2016.

Zou S *et al.*: Donor testing and risk: Current prevalence, incidence, and residual risk of transfusion-transmissible agents in US allogeneic donations. Transfus Med Rev 26:119, 2012.

110 Trasplante de células hematopoyéticas

Frederick R. Appelbaum

Trasplante de médula ósea fue el término original utilizado para describir la obtención y el trasplante de blastos hematopoyéticos, pero ante el conocimiento de que la sangre periférica y la del cordón umbilical constituyen fuentes útiles de blastos, el término genérico preferido para tal método ha sido el de *trasplante de células hematopoyéticas* (HCT, *hematopoietic cell transplantation*). EL HCT se utiliza para el tratamiento de pacientes con un sistema linfohematopoyético anormal pero no maligno sustituyéndolo por otro de un donante sano. Asimismo, el HCT también se utiliza para tratar el cáncer al permitir la administración de dosis mayores de mielosupresores que de otra manera sería imposible y en el caso de un HCT alogénico al conferir un efecto inmunológico de injerto contra tumor. El HCT se utiliza cada vez más, tanto por su eficacia en ciertas enfermedades y gracias a que cada vez hay más donantes disponibles.

El Center for International Blood and Marrow Transplant Research (http://www.cibmtr.org) calcula que en el año 2016 se llevaron a cabo unos 70 000 trasplantes. La frecuencia de los trasplantes varía considerablemente de país a país, pero existe una relación estrecha entre la tasa de trasplantes y el ingreso nacional bruto (GNI, *gross national income*) *per cápita*. Sin embargo, incluso en países con un GNI *per cápita* similar, existen diferencias considerables entre países y regiones en cuanto a la frecuencia de los trasplantes, las indicaciones y la elección del tipo de donante.

CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Algunas características de las células madre hematopoyéticas (hemoblastos) tornan factible clínicamente su trasplante, incluida su extraordinaria capacidad de regeneración, su capacidad de "acomodarse" al espacio medular después de inyección intravenosa, y la facultad de las células madre para ser conservadas en frío **(cap. 92)**. El trasplante de una sola línea células madre puede sustituir a todo el sistema linfohematopoyético en el ratón adulto. En los humanos, el trasplante de un porcentaje pequeño del volumen medular del donante, regularmente origina la sustitución completa y sostenida de todo el sistema linfohematopoyético del receptor, incluidos eritrocitos, granulocitos, linfocitos D y T y plaquetas, así como células que comprenden la población de macrófagos fijos que incluyen las células de Kupffer del hígado, macrófagos alveolares pulmonares, osteoclastos, células de Langerhans de la piel y microglias cerebrales. La capacidad de los blastos hematopoyéticos para "acomodarse" en la médula después de inyección intravenosa es mediada, en parte por la interacción entre CXCL12 conocida también como factor 1 derivado de células de estroma, producidas por las células del mismo nombre de la médula, y CXCR4 del receptor de alfa-quimiocina que aparece en los blastos. El "acomodo" también es influido por la interacción de moléculas de la superficie celular denominadas *selectinas* que incluyen las selectinas E y L, en las células del endotelio medular, con ligandos llamados *integrinas* como VLA-4 en las células hematopoyéticas iniciales. Los hemoblastos humanos sobreviven la congelación y la descongelación con mínimo daño (si es que así ocurre), lo cual permite extraer y almacenar una parte de la médula ósea propia del paciente para reintroducirla más tarde después que haya recibido sustancias mielotóxicas en dosis grandes.

CATEGORÍAS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

El método recién mencionado se describe con arreglo a la relación que priva entre el paciente y el donante, y por el origen anatómico de los blastos. En 1% de los casos, aproximadamente, los pacientes tienen un gemelo idéntico que actúa como donante. Con el empleo de donantes singénicos no existe el riesgo de enfermedad por rechazo inverso (injerto contra hospedador) (GVHD; *graft-versus-host disease*) que a menudo complica el trasplante alogénico, y a diferencia del empleo de médula autóloga no surge riesgo de que las células madre sean contaminadas por células neoplásicas.

El *trasplante alogénico* entraña la participación de un donante y un receptor que no son idénticos genéticamente. Después de este tipo de trasplante las células inmunitarias trasplantadas con los blastos o que provienen de ellos reaccionan contra el paciente y ocasionan GVHD. Como otra posibilidad, si es inadecuado el régimen de preparación inmunodepresor utilizado para tratar al paciente antes del trasplante, las células inmunocompetentes del enfermo originarán rechazo del injerto. En los riesgos de tales complicaciones influye notablemente el grado de compatibilidad entre el donante y el recipiente respecto a antígenos codificados por genes del complejo de histocompatibilidad mayor.

Las moléculas del antígeno leucocítico humano (HLA; *human leukocyte antigen*) son las encargadas de unirse a proteínas antigénicas y presentarlas a los linfocitos T. Los antígenos presentados por las moléculas de HLA pueden provenir de fuentes exógenas (p. ej., durante infecciones activas) o pueden ser proteínas endógenas. En caso de que las personas muestren incompatibilidad respecto a HLA, los linfocitos T de una persona reaccionarán intensamente con HLA incompatible, o con "antígenos mayores" del segundo. Incluso si los individuos muestran compatibilidad de HLA, los linfocitos T del donante pueden reaccionar a diferentes "antígenos menores" o endógenos presentados por el HLA del receptor. Las reacciones a los

Biblioteca Médica Virtual

antígenos menores tienden a ser menos intensas. Los genes de mayor transcendencia en el trasplante incluyen HLA-A, -B, -C y -D y están íntimamente vinculados y tienden, en consecuencia, a ser heredados en la forma de haplotipos, y rara vez hay enlaces cruzados entre ellos. De este modo, las posibilidades de que un hermano biológico muestre compatibilidad con un paciente es de 1/4, y la probabilidad de que el paciente tenga un hermano con HLA idéntico es de $1 - (0.75)^n$ en que n igual al número de hermanos.

Con las técnicas actuales, el riesgo de rechazo del injerto es de 1-3% y el de GVHD agudo mortal y muy grave es de 15%, aproximadamente, después de trasplante entre hermanos con idéntico HLA. La incidencia de rechazo del injerto y GVHD aumenta progresivamente con el uso de donantes que sean miembros incompatibles de la familia, en lo que se refiere a uno, dos o tres antígenos. No se altera notablemente la supervivencia después del trasplante de un antígeno "incompatible", pero aminora significativamente la supervivencia después de trasplantar dos o tres antígenos incompatibles. Desde que en Estados Unidos se elaboró el National Marrow Donor Program y otros registros, ha sido posible identificar donantes no emparentados con compatibilidad de HLA respecto a muchos pacientes. Los genes que codifican los antígenos de HLA son altamente polimórficos, y de este modo, son muy pequeñas las posibilidades de que dos sujetos no emparentados muestren identidad de HLA, en el orden de menos de un caso por 10 000. Sin embargo, al identificar y establecer los tipos >25 millones de donantes voluntarios se puede identificar donantes HLA-compatibles respecto a 60%, aproximadamente, de pacientes en quienes se emprendió la búsqueda, con cifras mayores entre blancos y menores entre miembros de minorías y pacientes de razas mixtas. En promedio, se necesitan tres a cuatro meses para completar la búsqueda y plantear y comenzar un trasplante de un donante no emparentado. Al mejorar las técnicas de tipificación de HLA y de apoyo, la supervivencia luego del trasplante de un donante compatible pero no emparentado, es en esencia la misma que la observada entre hermanos con compatibilidad de HLA. Recientemente se diseñaron métodos que permiten la selección de donantes sin parentesco e incompatibles de un solo antígeno y "permisivos", con un resultado similar al observado entre los que son completamente compatibles.

El HCT alogénico se puede llevar a cabo a través de las barreras sanguíneas ABO eliminando las isoaglutininas, los eritrocitos incompatibles del injerto del donante o ambos. Sin embargo, dependiendo de la dirección de la incompatibilidad, puede haber hemólisis de las células del donante por isoaglutininas persistentes en el hospedador o por hemólisis de los eritrocitos del receptor por las isoaglutininas del injerto, no obstante la manipulación adecuada del producto celular del donante.

El *trasplante autólogo* entraña la obtención y el almacenamiento de las propias células madre del paciente con nueva introducción después de que ha recibido fármacos mieloablativos en dosis grandes. A diferencia del trasplante de células alógenas, no existe riesgo de GVHD o rechazo de injerto, con trasplante autólogo. Por otra parte, en el caso del trasplante autólogo no se produce el efecto de injerto contra el tumor (GVT; *graft-versus-tumor*) y el producto de células madre autólogas puede ser contaminado con células neoplásicas y ello podría originar una recidiva. Se han diseñado varias técnicas para "purgar" los productos autólogos de células tumorales, pero ningún estudio clínico prospectivo y aleatorizado ha demostrado algún método que permita reducir el índice de recaídas o aumentar supervivencia sin enfermedad o general.

En el comienzo, el origen de las células madre hematopoyéticas para el trasplante era la médula ósea aspirada de las crestas iliacas posterior y anterior. En forma típica, se reunían para trasplante alogénico, un número de células medulares nucleadas de 1.5 a 5×10^8, por kilogramo de peso. En algunos estudios se observó prolongación de la supervivencia en situaciones de hermanos compatibles y trasplante de personas no emparentadas al trasplantar números mayores de células de médula ósea.

Las células madre hematopoyéticas circulan en la sangre periférica pero en cantidades mínimas. Después de la administración de algunos factores de crecimiento hematopoyéticos que incluyen los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF; *granulocyte colony-stimulating factor*), y durante la recuperación después de quimioterapia intensiva, aumenta extraordinariamente la concentración de células progenitoras hematopoyéticas, como se mide por el número de unidades formadoras de colonias o la expresión del antígeno CD34; de este modo, es factible obtener un número adecuado de blastos de la sangre periférica, para trasplante. En forma típica, los donantes reciben un tratamiento a base de factor de crecimiento hematopoyético durante cuatro o cinco días para seguir con blastos reunidos en una o dos sesiones de feresis de 4 h. En el entorno autólogo, el trasplante $>2.5 \times 10^6$ células CD34 por kilogramo, número que se puede reunir en casi todas las circunstancias permite la "aceptación" rápida y sostenida prácticamente en todos los casos. En el 10-20% de personas que no movilizan suficientes linfocitos CD34+ con el solo factor de crecimiento, puede ser útil añadir plerixafor, un antagonista de CXCR4. En comparación con el uso de médula autóloga, el empleo de blastos de sangre periférica origina una recuperación hematopoyética más rápida. A pesar de que esta recuperación más rápida disminuye la cifra de complicaciones del trasplante, ningún estudio ha demostrado que mejore la supervivencia.

CUADRO 110-1 Probabilidad de identificar al donante con base en la fuente de células germinativas y la etnia del paciente

	ADULTO SIN PARENTESCO %		CORDÓN SIN PARENTESCO %
Etnia	8/8[a]	7/8[a]	≥4/6[b]
Caucásico	75	90	>95
Hispano	35	75	95
Negro	18	70	90

[a] Compatible para HLA-A, -B, –C y DRB1. [b] Compatible para HLA-A, -B y DRB1.

A pesar de todo, en estudios clínicos se ha demostrado que el uso del factor de crecimiento, movilizó células madre de sangre periférica de parientes con HLA compatible, lo cual permitió acelerar la "aceptación" sin incrementar la cifra de GVHD aguda. Pueden aumentar en el caso de blastos de sangre periférica los casos de GVHD crónica, pero en investigaciones realizadas hasta la fecha, esa situación está más "equilibrada" por disminuciones en las cifras de recidiva y las de mortalidad que no dependen de recidiva, con el uso de blastos periféricos que permite mejorar la supervivencia global. Pese a ello, en el marco del trasplante de donantes no emparentados y compatibles, el uso de sangre periférica origina un número mayor de casos de GVHD crónica sin una ventaja compensadora en la supervivencia, lo cual orienta más bien al uso de médula ósea en tal situación.

La sangre del cordón umbilical contiene grandes concentraciones de células progenitoras hematopoyéticas y con ello es factible su empleo como fuente de blastos para trasplante. El trasplante de la sangre del cordón de parientes se ha explorado en la situación anterior en que la necesidad inmediata de injerto impide la espera de nueve meses o más necesaria por lo común para que madure el producto de la concepción hasta el punto de donar médula. El uso de sangre del cordón umbilical permite la "incorporación" más lenta y la recuperación del número de células periféricas que se observa con la médula, pero hay una menor incidencia de GVHD, lo cual traduce quizá el menor número de linfocitos T en dicha sangre. Se han establecido innumerables bancos de sangre de cordón para recuperar y almacenar dicho líquido hemático para trasplante posible a pacientes no emparentados, del material que en otras circunstancias sería desechado. En la actualidad hay más de 500 000 unidades que se conservan en frío y es posible disponer de ellas para su uso. Las ventajas de sangre del cordón de personas sin parentesco biológico es la posibilidad de disponer rápidamente de ella y la menor reactividad inmunitaria, que permite el uso de unidades con compatibilidad parcial, lo que asume importancia especial para personas sin donantes compatibles no emparentados biológicamente. Los riesgos de ineficacia del injerto y muerte por el trasplante dependen de la dosis de células hemáticas de la sangre del cordón, por kilogramo, lo cual limitaba la aplicación del trasplante de sólo un tipo de sangre del cordón a niños y adultos de menor peso. Investigaciones ulteriores han observado que el empleo de dos donantes de sangre para trasplante disminuye el riesgo de ineficacia del injerto y la mortalidad temprana, a pesar de que sólo la sangre de uno de los donantes termina por ser "incorporada". Actualmente las tasas de supervivencia son similares con trasplante de donante sin parentesco y trasplante de médula ósea con el resultado de que es posible encontrar un donante alogénico potencial para casi todos los pacientes que lo necesitan **(cuadro 110-1)**.

RÉGIMEN DE PREPARACIÓN ANTES DEL TRASPLANTE

El régimen de preparación hecho a los pacientes inmediatamente antes del trasplante tiene como finalidad erradicar el trastorno primario del sujeto y en el entorno del trasplante alogénico, inmunodeprimir al paciente de manera adecuada para evitar el rechazo de la médula trasplantada. En tales situaciones, el régimen apropiado depende del entorno de la enfermedad y el origen de la médula. Por ejemplo, cuando se realiza el trasplante para tratar la inmunodeficiencia combinada intensa y el donante es un hermano histocompatible, no se necesita el tratamiento preparatorio porque no se requiere erradicar células del hospedador y el paciente ya tiene suficiente inmunoincompetencia para rechazar la médula trasplantada. En casos de anemia aplásica no hay grandes poblaciones de células que deban ser erradicadas y basta la administración de ciclofosfamida en dosis grandes y globulina antitimocítica para inmunodeprimir al paciente en grado adecuado para aceptar el injerto de médula. En los casos de talasemia y anemia

Biblioteca Médica Virtual

drepanocítica, a menudo se agrega busulfan en dosis grandes a la ciclofosfamida, para erradicar la hematopoyesis hiperplásica del hospedador. Se han creado diversos regímenes para tratar cuadros cancerosos y gran parte de ellos incluye fármacos con gran actividad contra el tumor en cuestión en dosis corrientes y ocasionan mielosupresión como efectos tóxicos predominantes que limitan la dosis. En tales situaciones, los regímenes comúnmente incluyen busulfan, ciclofosfamida, melfalan, tiotepa, carmustina, etopósido y radiación corporal total, en diversas combinaciones.

Los regímenes preparatorios con grandes dosis se han utilizado típicamente en el trasplante, pero el conocimiento de que gran parte del efecto antitumoral del injerto proviene de la respuesta GVT mediada inmunológicamente, ha hecho que los investigadores se planteen si los regímenes de condicionamiento de menor intensidad podrían ser eficaces y más tolerables. Las pruebas del efecto de GVT provinieron de estudios en que se observó que las cifras de recidiva después del trasplante eran menores en pacientes que terminaban por mostrar GVHD aguda y crónica, y que era mayor en sujetos sin GVHD, y mayor aún en quienes recibían médula ósea alógena o singénica sin linfocitos T. La demostración de que era posible obtener remisiones completas en muchos pacientes que habían recidivado después del trasplante, por la simple administración de linfocitos viables y del donante original, reforzó todavía más el argumento de un potente efecto GVT. Sobre tal base, se han estudiados diversos regímenes de menor intensidad que variaron desde el mínimo necesario para obtener "incorporación" o aceptación (fludarabina a la que se agregó radiación corporal total de 200 cGy) hasta regímenes de intensidad más inmediata (como fludarabina y melfalan). Los estudios hasta la fecha corroboran que es factible alcanzar con facilidad la incorporación o aceptación con toxicidad menor que la que surge con el trasplante corriente. Además, la intensidad de GVHD aguda al parecer disminuye moderadamente. En muchos pacientes se ha corroborado la aparición de respuestas sostenidas y completas particularmente en los que tienen cánceres hematológicos más indolentes. En términos generales, las cifras de recidiva son mayores después de condicionamiento de menor intensidad, pero la mortalidad vinculada con trasplante es menor y ello facilita el empleo de condicionamiento de menor intensidad en ancianos y personas que también tienen otros cuadros patológicos intercurrentes. Son preferibles regímenes con dosis altas en pacientes más jóvenes y en mejor condición física.

MÉTODO DEL TRASPLANTE

La médula por lo común se reúne de las crestas iliacas posterior y a veces anterior, y para ello se utiliza anestesia general o raquianestesia del donante. En forma típica se aspiran 10-15 mL de médula/kg de peso, se colocan en medios heparinizados y se filtran a través de mallas de 0.3 y 0.2 mm para eliminar la grasa y las espículas óseas. La médula reunida puede ser preparada todavía más, según la situación clínica, porque la eliminación de eritrocitos impide la hemólisis en personas con incompatibilidad de ABO; la eliminación de linfocitos T del donante, evita GVHD, o emprender la eliminación de posibles células neoplásicas contaminantes, en el trasplante de tejido autólogo. La donación medular es inocua y sólo han surgido complicaciones en muy contados casos.

Las células madre de sangre periférica se reúnen por leucoaféresis después de haber tratado al donante con factores de crecimiento hematopoyéticos o en el marco de trasplante autólogo, a veces de tratamiento con una combinación de quimioterápicos y factores de crecimiento. Los blastos para trasplante se introducen a través de un catéter de grueso calibre en una vena central y tal método por lo común es tolerado sin problemas, aunque algunos pacientes terminan por mostrar fiebre, tos o disnea, manifestaciones que se resuelven sencillamente si se lentifica el goteo endovenoso. Si se ha conservado en frío el producto con blastos por medio de dimetilsulfóxido, los pacientes más a menudo presentan náusea breve o vómitos, por el olor y el sabor del crioprotector.

INJERTO Y RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA

El recuento de sangre periférica por lo común alcanza su nadir días o una semana después del trasplante como consecuencia del régimen preparatorio; las células producidas por las células madre trasplantadas comienzan a aparecer en la sangre periférica. La rapidez de la recuperación depende del origen de los blastos, el uso de factores de crecimiento postrasplante, y las formas de profilaxis usadas contra GVHD. Si la médula es la fuente de células madre, la recuperación a 100 granulocitos/μL se produce, en promedio, para el decimosexto día y a 500 células/μL por el día 22. El uso de blastos de sangre periférica movilizados por G-CSF acelera el ritmo de recuperación, en promedio, una semana, cuando se compara con la médula, en tanto que es más lenta la aceptación después de trasplante de sangre del cordón umbilical, en término de una semana, en comparación con lo obtenido con la médula. La administración de factor del crecimiento mieloide después del trasplante acelera la recuperación unos 3-5 días. Por lo general la cuenta plaquetaria se recupera poco después de los granulocitos.

Aunque los granulocitos y otros componentes de la inmunidad innata se recuperan rápido después de un HCT, la inmunidad adquirida, que consta de inmunidad celular (linfocitos T) y humoral (linfocitos B) tarda en recuperarse por completo entre uno y dos años. El mecanismo principal para la recuperación de linfocitos T durante los primeros meses después del HCT es la supervivencia y expansión periférica de los linfocitos T del donante, teniendo como resultado principalmente linfocitos T CD8+ con un repertorio limitado. Varios meses después domina la generación de linfocitos T CD4+ y CD8+ derivados del donante, proporcionando un repertorio más diverso de linfocitos T. La cuenta de linfocitos B se recupera unos seis meses después del HCT autólogo y nueve meses después del HCT alogénico. En general, la recuperación inmunitaria es más rápida después de un trasplante autólogo que de uno alógeno y después de recibir un injerto no modificado que cuando disminuyen mucho *in vivo* o *ex vivo* los linfocitos T.

Después del trasplante alogénico se corrobora la incorporación o aceptación por medio de hibridación *in situ* por fluorescencia de los cromosomas sexuales si no hay concordancia de género (sexo) entre el donante y el receptor, o por análisis de un número variable de repeticiones en tándem o polimorfismos de repeticiones breves en tándem después de amplificación de DNA.

COMPLICACIONES DESPUÉS DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Quimiorradiotoxicidades directas tempranas El régimen preparatorio antes del trasplante puede ocasionar muy diversos efectos tóxicos agudos que variarán con la intensidad del régimen y los agentes específicos usados, pero a menudo originan náuseas, vómitos y eritema leve de la piel **(fig. 110-1)**. Los regímenes que incluyen ciclofosfamida en dosis grandes ocasionan cistitis hemorrágica, situación que por lo regular se evita por lavado de la vejiga o con el mercaptoetanosulfonato, compuesto sulfhidrílico (MESNA, *marcaptoethanesulfonate*). Casi todos los regímenes preparatorios en dosis grandes ocasionarán mucositis de la boca, que aparece típicamente cinco a siete días después del trasplante, y que a menudo obliga a usar analgésicos narcóticos. El empleo de una bomba con analgésicos controlada por el paciente permite obtener la máxima satisfacción de este último y también disminución de la dosis acumulativa de narcóticos. El factor de crecimiento de queratinocitos (palifermin) acorta la duración de la mucositis varios días, después del trasplante de médula autóloga. Los pacientes comienzan a presentar caída de cabello cinco a seis días después del trasplante y a la semana por lo común están profundamente pancitopénicos.

Con base en la intensidad del régimen de acondicionamiento, 3 a 10% de los pacientes terminará por mostrar síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) del hígado (denominada anteriormente enfermedad venooclusiva), síndrome que es consecuencia del daño citotóxico directo en el endotelio de venillas y sinusoides hepáticos con depósito ulterior de fibrina y la aparición de un estado de hipercoagulabilidad local; tal sucesión de fenó-

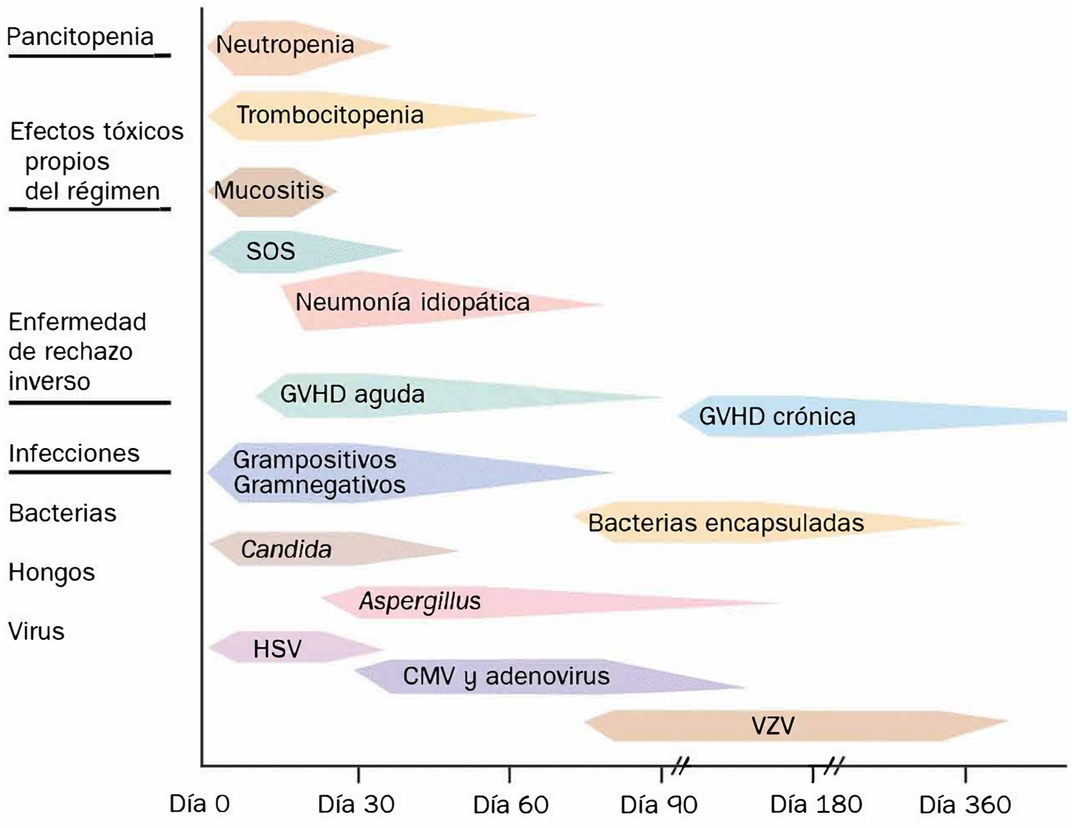


FIGURA 110-1 Síndromes principales que complican el trasplante de médula ósea. CMV, citomegalovirus; GVHD, enfermedad por rechazo inverso (injerto contra hospedador); HSV, virus del herpes simple; SOS, síndrome obstructivo sinusoidal (antiguamente enfermedad venoocluyente); VZV, virus de varicela-zóster. El tamaño de la zona sombreada refleja aproximadamente el periodo de riesgo de la complicación.

Biblioteca Médica Virtual

menos culmina en síntomas clínicos de hepatomegalia dolorosa, ascitis, ictericia y retención de líquidos, manifestaciones que pueden surgir en cualquier momento durante el primer mes después del trasplante, y su incidencia máxima se observa en el día 16. Entre los factores predisponentes están la exposición previa a quimioterapia intensiva, hepatitis de cualquier causa antes del trasplante y el uso de regímenes de condicionamiento más intenso. La cifra de mortalidad del síndrome de obstrucción sinusoidal se acerca a 30%, y la insuficiencia hepática progresiva culmina en el síndrome hepatorrenal terminal. El tratamiento del SOS grave con defibrotide, polidesoxirribonucleótido, reduce la mortalidad.

Muchos de los casos de neumonía que surgen en fase temprana después del trasplante son causados por microorganismos infecciosos, pero en casi 5% de pacientes surgirá neumonía intersticial difusa que, según se piensa, ha resultado de efectos tóxicos directos de los regímenes preparatorios con altas dosis. En el estudio de líquidos de lavado bronquioalveolar por lo común se identifica hemorragia alveolar y de modo típico. Los estudios histopatológicos (biopsia) se caracterizan por daño alveolar difuso, si bien algunos casos muestran un perfil intersticial más claro. En ocasiones se recurre a los glucocorticoides en dosis grandes o tratamiento contra el factor de necrosis tumoral, pero no se han publicado investigaciones con asignación al azar que corroboren su utilidad.

Quimiorradiotoxicidades directas tardías Existen dos categorías de neumopatía crónica en los pacientes después de tres meses del HCT. La neumonía criptogénica organizada es una neumopatía restrictiva que se caracteriza por tos seca, disnea e infiltrado esponjoso y difuso en la radiografía de tórax. La biopsia muestra tejido de granulación dentro de los espacios alveolares y vías respiratorias pequeñas sin microorganismos infecciosos. Esta enfermedad responde bastante bien a los corticosteroides y es completamente reversible. La bronquiolitis obliterante es una neumopatía obstructiva que se caracteriza por tos, disnea progresiva y datos radiográficos de atrapamiento aéreo. La patología exhibe colágena y tejido de granulación alrededor de las estructuras bronquiales y dentro de las mismas y finalmente obstrucción de las vías respiratorias pequeñas. Por lo general se acompaña de GVHD y, aunque responde a una inmunodepresión progresiva, es raro que se invierta por completo.

Entre las complicaciones tardías del régimen preparatorio están retraso de la velocidad de crecimiento en niños y tardanza en la aparición de características sexuales secundarias; las complicaciones anteriores se pueden paliar en parte con el empleo de hormonas de crecimiento y sexuales adecuadas como forma de reposición. Muchos varones se tornan azoospérmicos y muchas mujeres pospuberales terminarán por mostrar insuficiencia ovárica, situación que debe ser tratada. Sin embargo, es posible el embarazo después del trasplante y las pacientes deben recibir orientación correspondiente. A veces surge disfunción tiroidea, por lo común compensada. Las cataratas aparecen en 10-20% de los pacientes y son más frecuentes en pacientes tratados con radiación corporal total y en los que han recibido glucocorticoides después de trasplante para tratar GVHD. En 10% de los enfermos se observa necrosis aséptica de la cabeza femoral, cuadro particularmente frecuente en quienes son sometidos a administración de glucocorticoides por largo tiempo. Las quimiorradiotoxicidades aguda y tardía (excepto las provenientes de glucocorticoides y otros fármacos utilizados para tratar GVHD) son muchos menos frecuentes entre quienes reciben regímenes de menor intensidad, en comparación con los que son sometidos a regímenes de preparación con dosis grandes.

Rechazo del injerto La incorporación completa y sostenida por lo común se observa después del trasplante, pero en ocasiones se pierde la función medular porque no reaparece o cesa un periodo de incorporación breve. La ineficacia o rechazo del injerto después del trasplante autólogo es resultado de un número inadecuado de blastos trasplantados; el daño durante el tratamiento o el almacenamiento *ex vivo* o la exposición del paciente a productos mielotóxicos después del trasplante. Las infecciones por citomegalovirus (CMV, *cytomegalovirus*) o virus herpético humano tipo 6 se han vinculado con la pérdida de la función medular. La ineficacia o rechazo del injerto después del trasplante alogénico también proviene del rechazo inmunológico del injerto por parte de células del hospedador inmunocompetente.

En general se cree que este tipo de rechazo es mediado principalmente por linfocitos T, pero la presencia de pre-HCT de anticuerpos HLA específicos para el donante en el paciente, se acompaña de un injerto deficiente, por lo que se recomienda realizar una detección sistemática de anticuerpos anti-HLA contra el donante en los receptores antes del trasplante. El rechazo del injerto con base inmunológica es más frecuente después de utilizar menos regímenes preparativos inmunosupresores en los receptores de productos de células germinativas con pocos linfocitos T y en pacientes que reciben injertos de donantes incompatibles desde el punto de vista de HLA o sangre del cordón.

El tratamiento del rechazo del injerto por lo común incluye eliminar todos los agentes mielotóxicos potenciales del régimen del paciente e intentar un lapso breve de prueba con un factor de crecimiento mieloide. La persistencia de los linfocitos del hospedador entre quienes reciben un trasplante alogénico con insuficiencia y rechazo del injerto denota rechazo inmunológico. La reinfusión de las células madre del donante en tales pacientes por lo común no genera buenos resultados, salvo que sea antecedida de un segundo régimen preparatorio inmunosupresor. Por lo común, casi no se toleran los regímenes preoperatorios corrientes en dosis altas si se administran en término de 100 días del primer trasplante, y ello se debe a efectos tóxicos acumulativos. Sin embargo, en algunos casos han sido eficaces los regímenes de acondicionamiento de baja intensidad.

Enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD) La GVHD (*graft-versus-host disease*) aguda por lo común ocurre en término de los primeros 90 días después del trasplante con un comienzo "máximo" alrededor de cuatro semanas, y se caracteriza por maculopápulas eritematosas; por anorexia o diarrea persistentes o ambas y por hepatopatía con incremento de los niveles séricos de bilirrubina, alanina y aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina. Muchos trastornos remedan GVHD aguda, razón por la cual para el diagnóstico se necesita biopsia de piel, hígado o de material obtenido por endoscopia para confirmación. En todos los órganos mencionados se observa daño endotelial e infiltrado linfocítico. En la piel hay daño de la epidermis y los folículos pilosos, en el hígado los conductos biliares finos muestran interrupción segmentaria y en los intestinos puede identificarse destrucción de las criptas y úlceras de la mucosa. En el **cuadro 110-2** se incluye un sistema cuantitativo de uso común en casos de GVHD aguda. La GVHD aguda de grado I posee escasa importancia clínica, no afecta la posibilidad de supervivencia ni necesita tratamiento. A diferencia de ello, el grado II o IV de GVHD se acompaña de síntomas intensos y una menor probabilidad de supervivencia y puede obligar a recurrir a medidas intensivas. La incidencia de GVHD aguda es mayor entre quienes reciben blastos de donantes incompatibles o no emparentados, en ancianos y en pacientes que no pueden recibir dosis completas de fármacos para evitar la enfermedad.

Actualmente la estrategia tradicional para prevenir la GVHD es administrar algún inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús) combinado con un antimetabolito (metotrexato o micofenolato de mofetilo) después del trasplante. La adición de inmunoglobulina anti-células T (ATG) reduce aún más la frecuencia de GVHD, pero no se ha demostrado que mejore la supervivencia. Otras estrategias que se están investigando en estudios de fase 3 comprenden la adición de sirolimús al régimen tradicional de dos fármacos, la eliminación de subgrupos o de todos los linfocitos

CUADRO 110-2 Estadificación clínica y clasificación de la enfermedad de injerto contra hospedador

ESTADIO CLÍNICO	PIEL	HÍGADO-BILIRRUBINA, µmol/L (mg/100 mL)	INTESTINOS
1	Erupción <25% de la superficie corporal	34-51 (2-3)	Diarrea 500-1 000 mL/día
2	Erupción, 25-50% de la superficie corporal	51-103 (3-6)	Diarrea 1 000-1 500 mL/día
3	Eritrodermia generalizada	103-257 (6-15)	Diarrea >1 500 mL/día
4	Descamación y ampollas	>257 (>15)	Íleo adinámico
GRADO CLÍNICO GLOBAL	**ESTADIO DE LA PIEL**	**ESTADIO DEL HÍGADO**	**ESTADIO DE INTESTINO**
I	1-2	0	0
II	1-3	1	1
III	1-3	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	2-4

Biblioteca Médica Virtual

T del inóculo de células germinativas y el uso de ciclofosfamida varios días después del trasplante con la finalidad de reducir al mínimo los linfocitos T alorreactivos activadas.

No obstante la profilaxis, casi 30% de los receptores de células germinativas de hermanos compatibles padece GVHD aguda grave. Los factores que aumentan el riesgo de GVHD aguda son incompatibilidad desde el punto de vista HLA entre el receptor y el donante, la edad del paciente y el donante, el uso de regímenes preparativos más intensos y el uso de mujeres multíparas como donantes. Se han identificado biomarcadores, incluidos ST2, REG32 y TNF R1 que pueden pronosticar la gravedad de la GVHD aguda. Esta enfermedad por lo general se trata con prednisona a dosis de 1-2 mg/kg diarios. Los pacientes que no responden a la prednisona algunas veces responden a otros inmunosupresores o ATG.

La GVHD crónica es más frecuente entre tres meses y dos años después del trasplante alogénico y se observa en 20-50% de los receptores. Predomina en pacientes mayores, receptores de células germinativas incompatibles o sin parentesco y en aquellos con un episodio previo de GVHD aguda. Esta enfermedad simula una enfermedad autoinmunitaria con eritema malar, síndrome de Sjögren, artritis, bronquiolitis obliterante, degeneración de los conductos biliares y colestasis. La GVHD crónica leve algunas veces responde a tratamientos locales (glucocorticoides tópicos en la piel y gotas oculares de ciclosporina). Los casos más graves requieren de tratamiento por vía general casi siempre con prednisona aislada o combinada con ciclosporina. La tasa de mortalidad por GVHD crónica es de un promedio de 15%, pero varía de 5-50% dependiendo de la gravedad. En la mayoría de los pacientes, la GVHD crónica se resuelve, pero a veces deben transcurrir entre 1 y 3 años de tratamiento inmunosupresor antes de poder retirar los fármacos sin que recurra la enfermedad. Los pacientes con GVHD crónica son propensos a padecer infecciones graves, por lo que deben recibir de manera profiláctica trimetoprim-sulfametoxazol y cualquier infección sospechosa se debe investigar y tratar de manera agresiva.

El comienzo antes de los tres meses del trasplante o después de ocurrido suele utilizarse para diferenciar entre GVHD aguda y crónica, pero algunos pacientes terminarán por mostrar signos y síntomas de GVHD aguda después de tres meses (GVHD de comienzo agudo tardío) en tanto que otros presentarán signos y síntomas de GVHD aguda y crónica (síndrome de traslape). No se cuenta con datos que sugieran que tales pacientes deben ser tratados en forma diferente de los que tienen GVHD aguda o crónica clásica.

Se sabe que 3-5% de los pacientes terminará por mostrar un trastorno autoinmunitario después de HCT alogénico, muy a menudo anemia hemolítica autoinmunitaria o púrpura trombocitopénica idiopática. Entre los factores de riesgo está obtener médula de un donante no emparentado y GVHD crónica, pero se han señalado cuadros autoinmunitarios en pacientes sin GVHD neta. El tratamiento incluye prednisona, ciclosporina o rituximab.

Infección Los pacientes después de trasplante y en particular quienes han recibido tejido alógeno necesitan estrategias particulares y propias para el problema de las infecciones. Poco después del trasplante el paciente está profundamente neutropénico, y dado que el riesgo de infección bacteriana es tan grande, muchos centros emprenden la antibioticoterapia una vez que el número de granulocitos desciende a <500 células/μL. La profilaxis contra las infecciones micóticas reduce el índice de infección y mejora la supervivencia global. A menudo se utiliza fluconazol para los pacientes con un riesgo común, pero en los pacientes con mayor riesgo, como los que han padecido una infección micótica previa, se debe considerar la posibilidad de administrar profilaxis con fármacos activos contra levaduras (voriconizol o posaconazol). Los pacientes seropositivos respecto a herpes simple deben recibir profilaxis con aciclovir. En el **cuadro 110-3** se incluye una estrategia para la profilaxis de la infección. A pesar de estas medidas preventivas, muchos pacientes terminarán por mostrar fiebre y signos de infección después del trasplante; el tratamiento de los que muestran tal complicación a pesar de la profilaxis bacteriana y micótica es una tarea difícil y en ella orientan los aspectos individuales del paciente y la experiencia de la institución de asistencia.

El problema general de las infecciones en el hospedador inmunodeficiente se expone en el capítulo 138.

Una vez que se produce la aceptación o incorporación del injerto disminuye la incidencia de infección bacteriana; sin embargo, los pacientes siguen mostrando un riesgo significativo de infección, en particular quienes han recibido trasplante alogénico. Durante el periodo que va desde la incorporación hasta unos 90 días después del trasplante, las causas más comunes de infección son bacterias grampositivas, hongos (particularmente *Aspergillus*) y virus, incluido el citomegálico. La infección por este último virus que era frecuente en lo pasado y a menudo mortal, se ha podido evitar en pacientes seronegativos con tejido trasplantado de donantes seronegativos por el uso de otros hemoderivados seronegativos o producto de los cuales se hayan eliminado los leucocitos. En pacientes seropositivos o en quienes recibieron trasplante de donantes seropositivos el uso de ganciclovir, como profiláctico, que comenzó en el momento de la incorporación o se inició cuando se reactivó por primera vez el citomegalovirus a juzgar por la aparición de antigenemia y viremia, aminorará importantemente el riesgo de enfermedad por dicho virus. El foscarnet es eficaz en algunos pacientes que terminan por mostrar antigenemia de CMV o infección por ese virus, a pesar del uso de ganciclovir o que no lo toleran, pero algunas veces se acompaña de eliminación excesiva de electrólitos.

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci,* que antiguamente se observaba en 5-10% de los pacientes, se previene tratándolos con trimetoprim-sulfametoxazol por VO durante una semana antes del trasplante y reanudando el tratamiento una vez que se ha alojado el injerto.

Los virus respiratorios que causan infecciones comunitarias, como virus sincicial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*), virus de parainfluenza, virus de la gripe y metapneumovirus llegan a ser peligrosos o incluso mortales en el paciente que recibe un trasplante. Es fundamental proteger a los pacientes de los visitantes y el personal infectados evitando estos contactos. Los inhibidores de la neuraminidasa son efectivos para la gripe. Algunas veces se utiliza ribavirina inhalada para los RSV.

El riesgo de infección disminuye de forma considerable después de 90 días de hecho el trasplante, salvo que surja GVHD crónica que obligue a inmunodepresión continua. Casi todos los centros de trasplantología recomiendan la profilaxis continua a base de trimetoprim-sulfametoxazol, en tanto los pacientes reciben cualquier inmunodepresor ,y también se recomienda la vigilancia cuidadosa en busca de reactivación tardía del citomegalovirus. Además, muchos centros recomiendan la profilaxis contra el virus de varicela-zóster y para ello utilizan aciclovir durante un año después del trasplante. Es necesario vacunar de nuevo contra tétanos, difteria, *Haemophilus influenzae*, poliomielitis y neumonía neumocócica y se comenzará 12 meses después del trasplante, y a los 24 meses se emprenderá la vacunación contra sarampión, parotiditis y rubeola (MMR), virus de varicela-zóster y posiblemente contra tos ferina.

CUADRO 110-3 Estrategia para la profilaxis infecciosa en quienes han recibido un trasplante alogénico

MICROORGANISMO	AGENTE	ESTRATEGIA
Bacteria	Levofloxacino	750 mg VO o IV al día
Hongos	Fluconazol	400 mg VO al día/5 días después del trasplante
Pneumocystis carinii	Trimetoprim-sulfametoxazol	1 tableta de dosis doble VO bid 2 días/semana hasta el día 180 o cuando se interrumpe la inmunodepresión
Virus		
Herpes simple	Aciclovir	800 mg VO bid hasta el día 30
Varicela-zóster	Aciclovir	800 mg VO 2 veces al día hasta el día 365
Citomegalovirus	Ganciclovir	5 mg/kg IV 2 veces al día durante 7 días para seguir con 5 (mg/kg)/día durante 5 días/a la semana hasta el día 100

VO, vía oral; IV, vía intravenosa.

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ESPECÍFICAS POR MEDIO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

TRATAMIENTO

Enfermedades no malignas

TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA

La sustitución de células madre anormales por células de un donante normal, permite que el HCT cure a sujetos con diversos trastornos por inmunodeficiencia, que incluyen la inmunodeficiencia combinada grave, los síndromes de Wiskott-Aldrich y el de Chédiak-Higashi. La experiencia más amplia se ha acumulado en el caso de la enfermedad grave por inmunodeficiencia combinada en que cabe esperar índices de curación de 90% en el caso de donantes con HLA idéntico y cifras de buenos resultados de 50-70% con el uso de padres con incompatibilidad de haplotipo como donantes **(cuadro 110-4)**.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 110-4 Cifra de supervivencia quinquenal estimada después de trasplante[a]

ENFERMEDAD	ALÓGENO, %	AUTÓLOGO, %
Inmunodeficiencia combinada grave	90	N/A
Anemia aplásica	90	N/A
Talasemia	90	N/A
Leucemia mieloide aguda		
Primera remisión	55-60	50
Segunda remisión	40	30
Leucemia linfocítica aguda		
Primera remisión	50	40
Segunda remisión	40	30
Leucemia mieloide crónica		
Fase crónica	70	ID
Fase acelerada	40	ID
Crisis de células madre	15	ID
Leucemia linfocítica crónica	50	ID
Mielodisplasia	45	ID
Mieloma múltiple	N/A	60
Linfoma no-Hodgkin		
Primera recidiva/segunda remisión	40	40
Enfermedad de Hodgkin		
Primera recidiva/segunda remisión	40	50

[a] Las estimaciones señaladas por lo común se basan en datos publicados por el International Bone Marrow Transplant Registry. El análisis no fue revisado por su Advisory Committee.
ID, datos insuficientes; N/A, no aplicable.

ANEMIA APLÁSICA

El trasplante de hermanos compatibles después de un régimen preparatorio a base de dosis grandes de ciclofosfamida y de globulina antitimocítica cura incluso a 90% de pacientes con <40 años y anemia aplásica grave. Los resultados en personas de mayor edad y entre quienes han recibido tejido medular de un miembro incompatible o no relacionado biológicamente son menos favorables; en consecuencia, por lo común se recomienda un lapso de prueba con inmunodepresores en tales enfermos, antes de considerar el trasplante. El injerto es eficaz en todas las formas de anemia aplásica que incluyan, por ejemplo, los síntomas que acompañan a la hemoglobinuria nocturna paroxística y la anemia de Fanconi. Las personas con este último tipo de anemia muestran sensibilidad anormal a los efectos tóxicos de los agentes alquilantes, y por ello, hay que utilizar en su tratamiento regímenes preparatorios menos intensivos **(cap. 98)**.

HEMOGLOBINOPATÍAS

El trasplante de médula de un hermano HLA-idéntico después de un régimen preparatorio de busulfan y ciclofosfamida curará a 80-90% de pacientes de talasemia mayor. Cabe esperar los mejores resultados si se trasplanta a los pacientes antes de que terminen por mostrar hepatomegalia o fibrosis porta o si han recibido tratamiento adecuado de quelación con hierro. En dichos pacientes, las probabilidades de supervivencia quinquenal y de supervivencia sin enfermedad son de 95 y 90%, respectivamente. A pesar de que se logra prolongar la supervivencia con la quelación intensiva, el trasplante es la única modalidad curativa de la talasemia. El trasplante está en estudio como una estrategia curativa en personas con anemia drepanocítica.

Se ha publicado un índice de supervivencia a dos años y supervivencia sin enfermedad de 95 y 85% después de un trasplante de un hermano donante compatible o de sangre del cordón. Todavía es difícil seleccionar a los pacientes y decidir el momento ideal del trasplante, pero constituye una opción razonable para los niños y adultos jóvenes que han sufrido complicaciones de la anemia drepanocítica como apoplejía, dolor venooclusivo recurrente, neumopatía drepanocítica y nefropatía drepanocítica (cap. 94).

OTRAS ENFERMEDADES NO MALIGNAS

En teoría, sería factible curar cualquier enfermedad resultante de un error innato del sistema linfohematopoyético, con el trasplante de células hematopoyéticas. La técnica mencionada ha producido buenos resultados para tratar trastornos congénitos de leucocitos como el síndrome de Kostmann, la enfermedad granulomatosa crónica y la deficiencia de adherencias de linfocitos. Con el trasplante también se curan las anemias congénitas como la de Blackfan-Diamond. Puesto que la penetrancia de algunos casos de insuficiencia medular congénita es variable, los familiares que son donantes potenciales se deben someter a estudios sistemáticos de detección antes para garantizar que no están enfermos.

La osteopetrosis maligna infantil proviene de la incapacidad del osteoclasto de resorber hueso y dado que estas células provienen de la médula, con el trasplante se podrá curar este trastorno hereditario raro.

El HCT se ha utilizado para tratar diversas enfermedades de depósito causadas por deficiencias enzimáticas como la enfermedad de Gaucher, los síndromes de Hurler y Hunter y la leucodistrofia metacromática infantil. No siempre se han obtenido buenos resultados con el trasplante en las enfermedades recién mencionadas, pero el tratamiento en los inicios de la evolución de las mismas antes de que se produzca daño irreversible de órganos extramedulares, mejora las posibilidades de obtener buenos resultados.

El trasplante está en fase de exploración como tratamiento de trastornos autoinmunitarios graves y adquiridos. Los estudios se basan en investigaciones que demuestran que con el trasplante se pueden revertir los trastornos autoinmunitarios en modelos animales, y en la observación de pacientes ocasionales que también tienen cuadros autoinmunitarios y cánceres hematológicos curados ambos con el trasplante.

TRATAMIENTO

Enfermedades malignas

LEUCEMIA AGUDA

Con el HCT alogénico se curan 15-20% de pacientes en los que no se logra la respuesta completa, después de quimioterapia de inducción contra la leucemia mieloide aguda (AML; *acute myeloid leukemia*) y es la única forma de tratamiento con que se cura a tales pacientes. Por consiguiente, los pacientes con AML que son candidatos posibles para recibir un trasplante se deben someter a estudios de HLA poco después del diagnóstico para permitir el HCT en aquellos que no logran entrar en remisión. Cifras de curación de 30-35% se obtienen cuando el trasplante se hace a los pacientes en la segunda remisión o en la primera recidiva. Los mejores resultados del trasplante alogénico se obtienen cuando se aplica durante la primera remisión, en que las cifras de supervivencia sin enfermedad son de 55-60%. Los metaanálisis de estudios en que compararon el trasplante de donantes emparentados y compatibles con la quimioterapia de pacientes de AML adultos <60 años de vida indicaron una ventaja en la supervivencia con el trasplante; tal ventaja es máxima en quienes tuvieron AML de riesgo desfavorable y se perdió en los que tuvieron una enfermedad con riesgo favorable. Si bien es posible realizar HCT en pacientes hasta de 75 años y más, no existen estudios prospectivos comparando el HCT con la quimioterapia en los ancianos. Asimismo, la función del trasplante autólogo en el tratamiento de la AML no está muy definido. Las cifras de reaparición de la enfermedad con el trasplante autólogo son mayores que las que se observaron después de trasplante alogénico, y son un poco menores las cifras de curación.

En forma semejante a lo observado en individuos con AML, los adultos con leucemia linfocítica aguda que no obtienen una respuesta completa a la quimioterapia de inducción pueden curar en 15-20% de los casos, con el trasplante inmediato. Las tasas de curación mejoran hasta llegar a 30-50% en la segunda remisión, y en consecuencia, es recomendable el trasplante en adultos que muestran enfermedad persistente después de la quimioterapia de inducción o que más adelante recidivaron. El trasplante hecho en la primera remisión genera cifras de curación de 55%, aproximadamente. La técnica anterior al parecer brinda una ventaja neta en relación con la quimioterapia en el caso de paciente de enfermedad de alto riesgo como los que tienen positividad del cromosoma Filadelfia. Subiste el debate en cuanto a si deba trasplantarse en la primera remisión a los adultos con enfermedad con riesgo corriente o se reservará el trasplante hasta la recidiva. El trasplante autólogo se acompaña de una cifra de recidiva mayor, pero un riesgo un poco menor de mortalidad sin recidiva, en comparación con el trasplante alogénico. No hay utilidad neta del trasplante autólogo contra la leucemia linfocítica aguda en la primera remisión y en pacientes de segunda remisión, por lo que los expertos recomiendan utilizar células madre alogénicas si se cuenta con un donante apropiado.

Biblioteca Médica Virtual

LEUCEMIA CRÓNICA

El HCT alogénico está indicado en pacientes con leucemia mieloide crónica que se encuentran en la fase crónica en quienes ha fracasado el tratamiento con dos o más inhibidores de la tirosina cinasa. En ellos, la tasa de curación es de 70%. También se recomienda para pacientes con CML que acuden en la fase acelerada o crisis blástica, aunque en ellos el índice de curación es menor **(cap. 101)**.

Aunque el trasplante alogénico cura a muchos pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL), no se ha estudiado de manera extensa por la naturaleza crónica de la enfermedad, el perfil de edad de los pacientes y, más recientemente, por la disponibilidad de tratamientos efectivos múltiples. De los casos en que se estudió se lograron remisiones completas en la mayor parte de los enfermos, con cifras de supervivencia sin enfermedad cercanas a 50% a los tres años, a pesar de la etapa avanzada de la enfermedad en el momento del trasplante.

MIELODISPLASIA Y ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS

Se sabe que de 20 a 65% de individuos con mielodisplasia al parecer cura con el trasplante alogénico. Los resultados son mejores en pacientes de menor edad y los que tienen enfermedad en fase menos avanzada. Sin embargo, los individuos con mielodisplasia en etapas iniciales pueden vivir periodos extensos sin intervención, y por ello suele reservarse el trasplante para individuos con una calificación del International Prognostic Scoring System (IPSS) de Int-2 o para sujetos escogidos con una calificación de IPSS de Int-1 que tienen otros signos de mal pronóstico **(cap. 98)**. El HCT alogénico es curativo en los pacientes con mielofibrosis primaria o mielofibrosis secundaria a policitemia vera o trombocitemia esencial, con una tasa de supervivencia sin avance mayor de 65%. En ocasiones la fibrosis tarda varios meses en resolverse.

LINFOMA

Los individuos con linfoma no Hodgkin diseminado de grado intermedio o alto que no han sido curados con quimioterapia de primera línea y que son trasplantados en la primera recidiva o la segunda remisión, aún pueden curar en 40-50% de los casos; lo anterior representa una ventaja neta respecto a resultados obtenidos con la quimioterapia de salvamento con dosis corrientes. No se sabe si los pacientes con enfermedad de alto riesgo benefician del trasplante en la primera remisión. Casi todos los expertos se inclinan por el uso de trasplante autólogo y no alógeno en caso de sujetos con linfoma no Hodgkin de grado intermedio o alto grado, porque surgen con esta estrategia menos complicaciones y al parecer la supervivencia es equivalente. Aunque el trasplante autólogo tiene un alto índice de respuesta en los pacientes con linfoma no Hodgkin insidioso, diseminado y recurrente, la existencia de fármacos más modernos para esta categoría de pacientes, se desconoce la participación que tiene el trasplante. Los regímenes de acondicionamiento menos intenso seguido de un trasplante alogénico tienen como resultado una tasa elevada de respuestas completas y duraderas en los pacientes con linfomas insidiosos y recurrentes.

La utilidad del trasplante en la enfermedad de Hodgkin es similar a la que se logra en el linfoma no Hodgkin de grados intermedio o alto. Con el trasplante, la supervivencia quinquenal sin enfermedad es de 20-30% en individuos que nunca alcanzaron una primera remisión con la quimioterapia estándar, e incluso de 70% en quienes recibieron el trasplante en una segunda remisión. El trasplante no tiene utilidad definida en la primera remisión de la enfermedad de Hodgkin.

MIELOMA

Los sujetos con mieloma que han evolucionado a pesar del tratamiento de primera línea, a veces benefician del trasplante alogénico o autólogo. Los datos de estudios con asignación al azar y prospectivos demuestran que la inclusión del trasplante autólogo como parte del tratamiento inicial de los pacientes, hace que mejore la supervivencia sin enfermedad y la global. Se obtienen más beneficios con el uso de la lenalidomida como tratamiento de sostén después del trasplante. Se han obtenido resultados desiguales con el uso de trasplante autólogo seguido de trasplante alogénico no mieloablativo.

TUMORES SÓLIDOS

Los varones con cáncer testicular en quienes fue ineficaz la quimioterapia de primera línea con platino, aún pueden ser curados en casi 50% de los casos, si se tratan con quimioterapia en altas dosis y apoyo de células madre autólogas, con resultados mejores que los obtenidos con la quimioterapia de salvamiento con dosis bajas. Se estudia en el caso de otros tumores sólidos que incluyen el neuroblastoma o los sarcomas pediátricos, el uso de quimioterapia en dosis grandes con apoyo de blastos autólogos. Al igual que se observa en otras situaciones, los mejores resultados se obtuvieron en individuos con grados limitados de la enfermedad en el caso de que el tumor residual siguiera siendo sensible a la quimioterapia en dosis corriente. Se han completado escasas investigaciones de trasplante en estas enfermedades, con distribución al azar.

TRASPLANTE ALOGÉNICO RECIDIVA DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Las personas que muestran recidivas después del trasplante autólogo a veces reaccionan a una nueva quimioterapia y pueden ser elegibles para posible alotrasplante en particular si fue larga la remisión después del trasplante autólogo inicial. Se cuenta con varias opciones para pacientes que recidivan después del alotrasplante. De interés particular son las cifras de respuesta observadas con la infusión de linfocitos no radiados del donante. Se han notificado respuestas completas incluso en 75% de pacientes de leucemia mieloide crónica; de 40% en mielodisplasia; de 25% en AML, y de 15% en el mieloma. Entre las complicaciones importantes de infusiones de linfocitos donados están la mielosupresión transitoria y la aparición de GVHD, complicaciones que dependen del número de linfocitos donados administrados y el calendario de infusiones, y se observan menos casos de GVHD cuando se usan dosis menores y posologías fraccionadas.

LECTURAS ADICIONALES

Anasetti C *et al.*: Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. N Engl J Med 367:1487, 2012.

Gooley TA *et al.*: Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 363:2091, 2010.

Gragert L *et al.*: HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. N Engl J Med 371:339, 2014.

Gratwohl A *et al.*: One million haemopoietic stem-cell transplants: A retrospective observational study. Lancet Haematol 2:e91, 2015.

Holtan SG *et al.*: Acute graft-versus-host disease: A bench-to-bedside update (Review). Blood 124:363, 2014.

Kekre N, Antin JH: Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: Choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. Blood 124:334, 2014.

Koreth J *et al.*: Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: A systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA 301:2349, 2009.

Milano F *et al.*: Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease. N Engl J Med 375:944, 2016.

Pai SY *et al.*: Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med 371:434, 2014.

Vander Lugt MT *et al.*: ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. N Engl J Med 369:529, 2013.

Sección 3 Trastornos de la hemostasia

111 Trastornos de las plaquetas y la pared vascular

Barbara A. Konkle

La hemostasia es un proceso dinámico en el que la plaqueta y el vaso sanguíneo tienen funciones clave. Las plaquetas se activan con la adhesión al factor de Von Willebrand (VWF) y la colágena en el subendotelio expuesto después de una lesión. La activación plaquetaria también está mediada por fuerzas de corte impuestas por la sangre misma, sobre todo en zonas en las que la pared vascular está alterada y también se modifica con el estado inflamatorio del endotelio. La superficie plaquetaria representa el principal sitio fisiológico para la activación de los factores de coagulación, lo que incrementa la activación plaquetaria y la formación de la fibrina.

Biblioteca Médica Virtual

Las influencias genéticas y adquiridas en las plaquetas y la pared vascular y en los sistemas de coagulación y fibrinolítico determinan si se produce la homeostasis normal o síntomas de hemorragia o coagulación.

LA PLAQUETA

Las plaquetas se liberan del megacariocito, al parecer bajo la influencia del flujo en los senos capilares. La cuenta sanguínea normal de plaquetas es 150 000 a 450 000/μL. El principal regulador de la producción de plaquetas es la hormona trombopoyetina (TPO), que se sintetiza en el hígado. La síntesis aumenta con la inflamación y en particular con la interleucina 6. La TPO se une con su receptor en las plaquetas y megacariocitos, mediante los cuales se elimina de la circulación. Por tanto, la disminución en la masa de plaquetas y megacariocitos aumenta la concentración de TPO, que estimula la producción plaquetaria. Las plaquetas tienen una vida circulante promedio de siete a 10 días. Casi un tercio de las plaquetas se encuentra en el bazo y esta cantidad aumenta en proporción al tamaño de este órgano, aunque la cuenta plaquetaria rara vez disminuye a menos de 40 000/μL conforme el bazo crece. Los trombocitos tienen una intensa actividad fisiológica, pero carecen de núcleo, por lo que tienen poca capacidad para sintetizar proteínas.

El endotelio vascular normal contribuye a prevenir la trombosis porque inhibe la función plaquetaria **(cap. 61)**. Cuando el endotelio vascular se daña, se rebasan estos efectos inhibidores y las plaquetas se adhieren a la superficie expuesta de la íntima, sobre todo mediante el VWF, una proteína multimérica grande presente en el plasma y en la matriz extracelular de la pared vascular subendotelial. La adhesión plaquetaria induce la generación de señales intracelulares que conducen a la activación del receptor para la glucoproteína (Gp) plaquetaria IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) y la agregación plaquetaria consecuente.

Las plaquetas activadas liberan el contenido de sus gránulos, que incluye nucleótidos, proteínas adhesivas, factores de crecimiento y procoagulantes que favorecen la agregación plaquetaria y la formación del coágulo sanguíneo, e influyen en el ambiente del coágulo en desarrollo. Durante la agregación plaquetaria se atraen más plaquetas al sitio de la lesión, lo que conduce a la formación de un trombo plaquetario oclusivo. El tapón plaquetario se estabiliza con la malla de fibrina que se desarrolla al mismo tiempo como producto de la cascada de coagulación.

LA PARED VASCULAR

Las células endoteliales recubren la superficie de toda la red circulatoria, con un total de 1 a 6×10^{13} células, suficientes para cubrir un área equivalente a seis canchas de tenis. El endotelio tiene actividad fisiológica; controla la permeabilidad vascular, el flujo de moléculas con actividad biológica y nutrimentos, las interacciones de las células sanguíneas con la pared vascular, la respuesta inflamatoria y la angiogénesis.

El endotelio normal tiene una superficie antitrombótica **(cap. 61)** que pronto se vuelve trombótica cuando se le estimula, lo que activa la coagulación, inhibe la fibrinólisis y activa las plaquetas. En muchos casos, los vasodilatadores derivados del endotelio también son inhibidores plaquetarios (p. ej., óxido nítrico) y, por el contrario, los vasoconstrictores derivados del endotelio (p. ej., endotelina) también pueden ser activadores plaquetarios. El efecto neto de la vasodilatación y la inhibición de la función plaquetaria es favorecer la fluidez de la sangre, mientras que el efecto neto de la vasoconstricción y la activación plaquetaria es la trombosis. Por tanto, la fluidez sanguínea y la hemostasia están reguladas por el balance entre las propiedades antitrombóticas/protrombóticas y vasodilatadoras/vasoconstrictoras de las células endoteliales.

TRASTORNOS PLAQUETARIOS

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia se debe a uno o más de tres procesos: 1) decremento de la producción en la médula ósea; 2) secuestro, casi siempre en el bazo crecido, y 3) aumento de la destrucción plaquetaria. Los trastornos en la producción pueden ser heredados o adquiridos. En la valoración del paciente con trombocitopenia, un paso clave es revisar el frotis de sangre periférica y descartar primero la "pseudotrombocitopenia", sobre todo en el paciente sin una causa aparente para la deficiencia de plaquetas. La pseudotrombocitopenia **(fig. 111-1*B*)** es un artefacto *in vitro* causado por la aglutinación de plaquetas mediante anticuerpos (casi siempre IgG, aunque también IgM e IgA) cuando el contenido de calcio disminuye por la recolección de la sangre con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (el anticoagulante presente en los tubos [tapón púrpura] usados para recolectar la sangre destinada a la biometría hemática completa [CBC, *complete blood count*]). Si se obtiene una cuenta plaquetaria baja en sangre anticoagulada con EDTA, es preciso revisar un frotis sanguíneo y hacer el conteo de plaquetas en sangre obtenida en citrato de sodio (tubo con tapón azul) o heparina (tubo con tapón verde); también puede examinarse un frotis de sangre fresca no anticoagulada, como la obtenida con un pinchazo en el dedo.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trombocitopenia

La anamnesis y la exploración física, los resultados de la CBC y la revisión del frotis de sangre periférica son elementos críticos en la valoración inicial de los pacientes con trombocitopenia **(fig. 111-2)**. La salud general del paciente y el hecho de que esté en tratamiento farmacológico o no influyen en el diagnóstico diferencial. Un adulto joven sano con trombocitopenia tiene un diagnóstico diferencial mucho más limitado que un enfermo grave hospitalizado que recibe muchos medicamentos. Salvo en trastornos hereditarios inusuales, la producción disminuida de trombocitos casi siempre se debe a trastornos de la médula ósea que también afectan la producción de eritrocitos y leucocitos. Como la mielodisplasia puede manifestarse como trombocitopenia aislada, es necesario examinar la médula ósea en pacientes con trombocitopenia aislada mayores de 60 años. Aunque la trombocitopenia hereditaria es rara, debe recuperarse cualquier recuento plaquetario previo, además de obtener los antecedentes familiares de trombocitopenia. Hay que realizar una anamnesis detallada sobre el uso de fármacos, incluidos medicamentos sin prescripción y remedios herbarios, ya que los fármacos son la causa más frecuente de trombocitopenia.

La exploración física permite documentar la esplenomegalia, evidencia de enfermedad hepática crónica y otros trastornos subyacentes. La esplenomegalia leve a moderada puede ser difícil de apreciar en muchas personas a causa de la constitución corporal u obesidad, pero es fácil de valorar mediante la ecografía abdominal. Se requiere una cifra aproximada de plaquetas de 5 000 a 10 000 para mantener la integridad vascular en la microcirculación. Cuando la cifra es muy baja, primero aparecen petequias en áreas con aumento de la presión venosa, los tobillos y pies en un paciente ambulatorio. Las petequias son hemorragias puntiformes que no desaparecen con la presión y por lo general son un signo de disminución en el número, no de disfunción de las plaquetas. Se cree que la púrpura húmeda, vesículas de sangre que se forman en la mucosa bucal, señalan un mayor riesgo de hemorragia peligrosa para la vida en el paciente con trombocitopenia. Las equimosis excesivas aparecen en los trastornos en el número y la función de las plaquetas.

Trombocitopenia inducida por infección Muchas infecciones virales y bacterianas causan trombocitopenia y son la causa no yatrógena más frecuente de este trastorno. Esto puede o no acompañarse de evidencia de laboratorio de coagulopatía intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), que es más frecuente en pacientes con infección sistémica por bacterias gramnegativas. Las infecciones pueden afectar la producción y la supervivencia de los trombocitos. Además, es probable que participen mecanismos inmunitarios, como en la mononucleosis infecciosa y la infección temprana por VIH. En la infección tardía por VIH son más frecuentes la pancitopenia y la producción disminuida y displásica de plaquetas. La trombocitopenia inmunitaria en niños casi siempre es consecuencia de una infección viral y por lo general se resuelve de manera espontánea. Este vínculo entre infección y púrpura trombocitopénica inmunitaria es menos claro en los adultos.

Trombocitopenia farmacológica Muchos fármacos se relacionan con trombocitopenia. Existe un descenso predecible en la cantidad de plaquetas después de la administración de muchos fármacos quimioterapéuticos por supresión de la médula ósea **(cap. 69)**. En el **cuadro 111-1** se enumeran los compuestos que causan trombocitopenia aislada y con efecto confirmado en pruebas de laboratorio positivas, pero debe sospecharse de todos los fármacos en un paciente con trombocitopenia sin una causa aparente y deben suspenderse o sustituirse, de ser posible. Un sitio en Internet útil, Platelets on the Internet (http://www.ouhsc.edu/platelets/), enumera los fármacos y complementos con informes de trombocitopenia y el nivel de evidencia que respalda la relación. Aunque no se han estudiado bien, las preparaciones herbarias y medicamentos de venta sin receta también pueden causar trombocitopenia y deben suspenderse en pacientes con este trastorno.

Biblioteca Médica Virtual

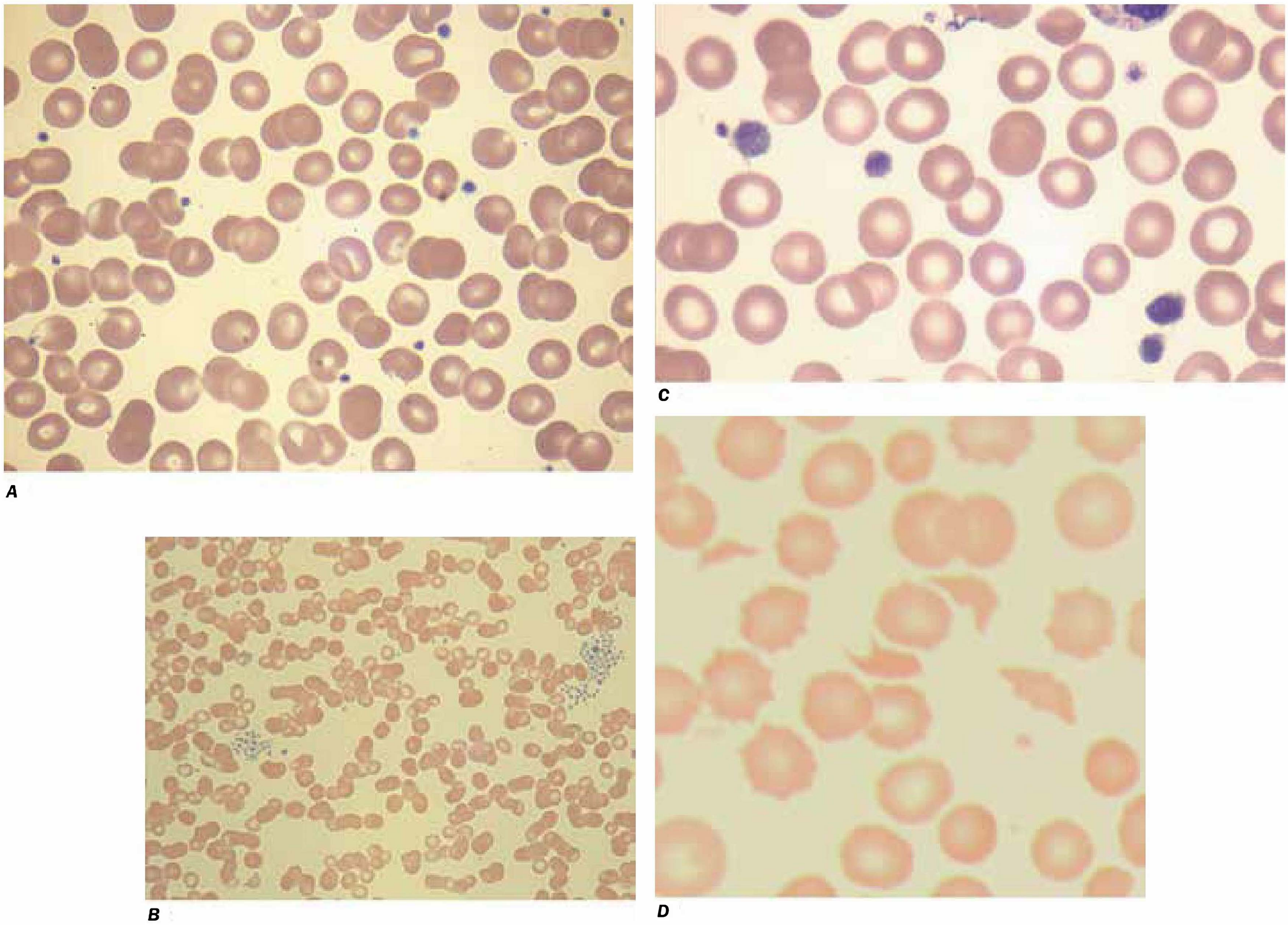


FIGURA 111-1 Micrografías de frotis de sangre periférica. ***A,*** sangre periférica normal. ***B,*** aglomeración de plaquetas en la pseudotrombocitopenia. ***C,*** plaquetas grandes anormales en la macrotrombocitopenia autosómica dominante. ***D,*** esquistocitos y disminución de las plaquetas en la anemia hemolítica microangiopática.

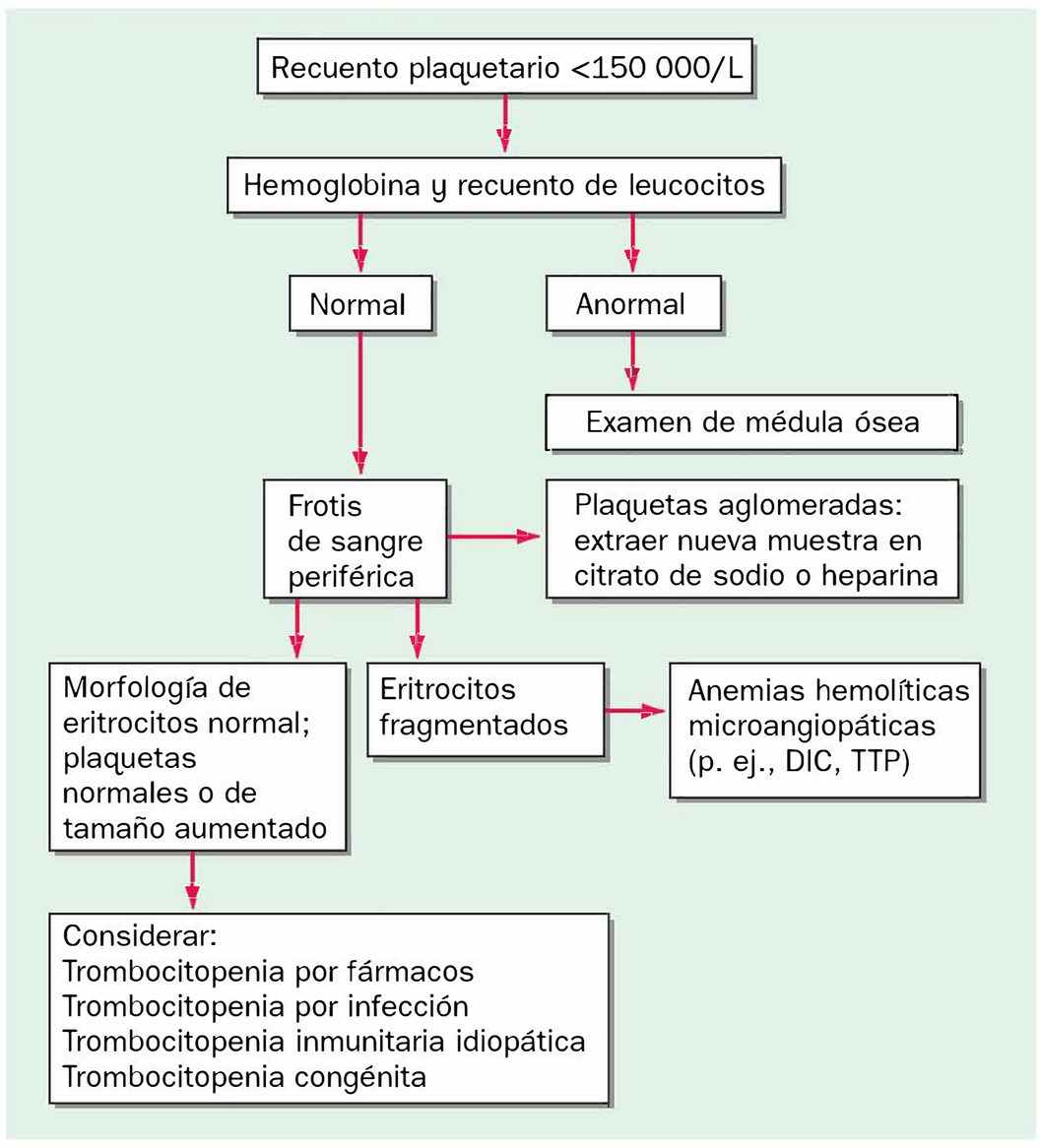


FIGURA 111-2 Algoritmo para valorar al paciente con trombocitopenia. DIC, coagulación intravascular diseminada; RBC, eritrocito; TTP, púrpura trombocitopénica trombótica.

Los anticuerpos típicos dependientes de fármacos son anticuerpos que reaccionan con antígenos específicos de la superficie plaquetaria y sólo causan trombocitopenia en presencia del fármaco. Muchos compuestos pueden inducir la formación de estos anticuerpos, pero por alguna razón, son más frecuentes con la quinina y sulfonamidas. La unión del anticuer-

CUADRO 111-1 Fármacos con participación causal definitiva o probable para trombocitopenia[a] aislada

Abciximab	Naproxeno
Amiodarona	Oro
Amlodipina	Oxaliplatino
Ampicilina	Paracetamol
Carbamazepina	Penicilina
Cefamandol	Piperacilina
Ceftriaxona	Quinidina
Ciprofloxacina	Quinina
Diazepam	Ranitidina
Difenilhidantinato	Rosiglitazona
Eptifibátido	Roxifibán
Furosemida	Sulfisoxazol
Haloperidol	Suramina
Heparina	Tirofibán
Ibuprofeno	Tranilast
Lorazepam	Trimetoprim/sulfametoxazol
Mirtazapina	Vancomicina

[a] Con base en una calificación que requiere un cuadro clínico compatible y pruebas de laboratorio positivas.

Fuente: Adaptado de DM Arnold *et al.*: J Thromb Hemost 11:169, 2013.

Biblioteca Médica Virtual

po dependiente del fármaco puede demostrarse en pruebas de laboratorio que muestran la unión del anticuerpo en presencia del compuesto, pero no cuando está ausente. La trombocitopenia por lo general ocurre después de un periodo de exposición inicial (mediana de duración, 21 días) o con una nueva exposición y por lo general se resuelve siete a 10 días después de suspender el medicamento. La trombocitopenia causada por los fármacos inhibidores de la Gp IIb/IIIa, como abciximab, difiere en que puede aparecer en las 24 h siguientes a la exposición inicial. Esto parece deberse a la presencia de anticuerpos naturales que tienen reacción cruzada con el fármaco unido a la plaqueta.

Trombocitopenia inducida por heparina La trombocitopenia farmacológica causada por heparina difiere de la observada con otros fármacos en dos aspectos principales. 1) La trombocitopenia no suele ser grave, la cifra mínima rara vez es <20 000/μL. 2) La trombocitopenia inducida por heparina (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) no causa hemorragia, en realidad aumenta mucho el riesgo de trombosis. La HIT se produce por la formación de anticuerpos contra el complejo de la proteína plaquetaria específica factor plaquetario 4 (PF4) con heparina. El anticuerpo anti-heparina/PF4 activa las plaquetas a través del receptor FcγRIIa, también activa los monocitos y las células endoteliales. Muchos pacientes expuestos a heparina desarrollan anticuerpos contra heparina/PF4, pero no parecen tener consecuencias adversas. Un porcentaje de los que tienen anticuerpos desarrolla HIT y una parte de éstos (hasta 50%) experimenta trombosis (HITT).

La HIT puede ocurrir después de la exposición a heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular weight heparin*) o a heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*), aunque es más frecuente con esta última. La mayoría de los pacientes desarrolla HIT después de la exposición a heparina por cinco a 14 días **(fig. 111-3)**. Ocurre antes de cinco días en los expuestos a heparina en las semanas o meses previos (<100 días) y que tienen anticuerpos anti-heparina/PF4 circulantes. En raras ocasiones, la trombocitopenia y la trombosis comienzan varios días después de suspender toda forma de heparina (se denomina *HIT de inicio tardío*). Se recomienda usar las "4 T" en un algoritmo diagnóstico para HIT: *t*rombocitopenia; *t*iempo del descenso en el recuento plaquetario; *trombosis* y otras secuelas, como reacciones cutáneas localizadas; y o*t*ras causas de trombocitopenia no evidentes. La aplicación del sistema de calificación 4T es muy útil para descartar un diagnóstico de HIT, pero conduce al diagnóstico excesivo de HIT en situaciones en las que son frecuentes la trombocitopenia y la trombosis, como en la unidad de cuidados intensivos.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA HIT Los anticuerpos de la HIT (anti-heparina/PF4) pueden detectarse con dos tipos de pruebas. La más disponible es un enzimoinmunoanálisis (ELISA) con complejo PF4/polianión como antígeno. Como muchos pacientes forman anticuerpos, pero no desarrollan HIT clínica, la prueba tiene baja especificidad para el diagnóstico de HIT. Esto es cierto sobre todo en pacientes que se sometieron a una operación con circulación extracorpórea, en la que casi 50% de los pacientes desarrolla estos anticuerpos en el periodo posoperatorio. Las pruebas ELISA específicas para IgG tienen mayor especificidad, pero poca sensibilidad. La otra prueba es un estudio de activación plaquetaria, por lo general la prueba de liberación de serotonina, que mide la capacidad del suero del paciente para activar las plaquetas en presencia de heparina de manera dependiente de la concentración. Esta prueba tiene menor sensibilidad, pero mayor especificidad que la ELISA. Sin embargo, el diagnóstico de HIT es clínico.

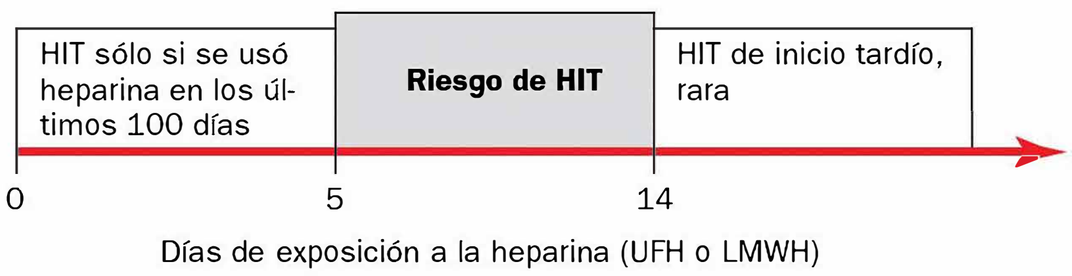


FIGURA 111-3 Marco temporal del desarrollo de la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) después de la exposición a heparina. El tiempo de desarrollo después de la exposición a heparina es un factor crítico para determinar la probabilidad de HIT en un paciente. La HIT aparece pronto después de la exposición a heparina en presencia de anticuerpos anti-heparina/factor plaquetario 4 (PF4) preexistentes, que desaparecen de la circulación casi 100 días después de una exposición previa. En casos raros, la HIT ocurre más tarde después de la exposición a heparina (HIT de inicio tardío). En estos casos, la prueba de anticuerpos anti-heparina/PF4 es muy positiva. La HIT puede ocurrir después de la exposición a heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (LMWH).

TRATAMIENTO

Trombocitopenia inducida por heparina

La detección temprana es clave para el tratamiento de la HIT, con suspensión rápida de la heparina y uso de anticoagulantes alternativos si el riesgo de hemorragia no rebasa al riesgo trombótico. La trombosis es una complicación frecuente de la HIT, incluso después de suspender la heparina y puede ocurrir en los sistemas venoso y arterial. Los pacientes con títulos más altos de anticuerpos anti-heparina/PF4 tienen mayor riesgo de trombosis. En pacientes diagnosticados con HIT, se recomiendan los estudios de imágenes para valorar al paciente en busca de trombosis (al menos ecografía Doppler doble de las extremidades inferiores). Los pacientes que requieren anticoagulación deben cambiar de heparina a un anticoagulante alternativo. Los inhibidores directos de la trombina (DTI, *direct thrombin inhibitors*) argatrobán y lepirudina son efectivos en la HITT. El DTI bivalirudina y el pentasacárido de unión con antitrombina fondaparinux también son efectivos, pero todavía no están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para esta indicación. El danaparoide, una mezcla de glucosaminoglucanos con actividad anti-Xa, se ha usado mucho en el tratamiento de la HITT; ya no está disponible en Estados Unidos, pero sí en otros países. Los anticuerpos de la HIT tienen reacción cruzada con las LMWH, por lo que estos compuestos no deben usarse en el tratamiento de la HIT.

Debido a la tasa alta de trombosis en pacientes con HIT, debe considerarse la anticoagulación, incluso en ausencia de trombosis. En pacientes con trombosis puede cambiarse a warfarina, casi siempre durante tres a seis meses. En sujetos sin trombosis no está definida la duración necesaria de la anticoagulación. Existe un mayor riesgo de trombosis al menos durante un mes después del diagnóstico. Sin embargo, la mayor parte de las trombosis ocurre pronto y se desconoce si la trombosis ocurre más tarde cuando se estableció la anticoagulación inicial. Las opciones incluyen continuar la anticoagulación hasta pocos días después de la recuperación plaquetaria o por un mes. La introducción de warfarina sola en presencia de HIT o HITT puede desencadenar la trombosis, en particular gangrena venosa, se supone que por la activación de la coagulación y el descenso grave en las concentraciones de proteínas C y S. Si se inicia el tratamiento con warfarina, debe superponerse con un DTI o fondaparinux e iniciarse después de la resolución de la trombocitopenia y disminución del estado protrombótico. La evidencia que apoya el uso de un inhibidor directo de Xa por VO en estos casos está creciendo, pero se necesita más información para establecer su eficacia.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria La ITP (*immune thrombocytopenic purpura*) también llamada *púrpura trombocitopénica idiopática*, es un trastorno adquirido con destrucción inmunitaria de plaquetas y quizá inhibición de la liberación de plaquetas de los megacariocitos. En los niños, por lo general se trata de una enfermedad aguda, casi siempre después de una infección y con evolución autolimitada. En los adultos es una enfermedad más crónica, aunque en algunos se produce la remisión espontánea, casi siempre meses después del diagnóstico. La ITP se denomina *secundaria* si se relaciona con una enfermedad subyacente; las causas frecuentes son los trastornos autoinmunitarios, en especial el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) y las infecciones como el VIH y la hepatitis C. La relación de la ITP con *Helicobacter pylori* no está muy clara, pero al parecer tiene cierta distribución geográfica.

La ITP se caracteriza por hemorragia mucocutánea y una cuenta plaquetaria baja, a menudo muy baja, con resultados por lo demás normales de las células y el frotis de sangre periférica. Por lo general, los pacientes tienen equimosis y petequias, aunque a veces se identifica en una CBC de rutina. Es posible que haya hemorragia mucocutánea, como en la mucosa bucal, gastrointestinal o sangrado menstrual abundante. En casos raros, la hemorragia pone en peligro la vida, como cuando ocurre en el sistema nervioso central. La púrpura húmeda (vesículas sangrantes en la boca) y las hemorragias retinianas anuncian una hemorragia que pone en peligro la vida.

PRUEBAS DE LABORATORIO EN LA ITP Los análisis de anticuerpos (pruebas serológicas) casi nunca son útiles por la baja sensibilidad y especificidad de las pruebas actuales. El examen de la médula ósea puede reservarse para los que tienen otros signos o alteraciones de laboratorio no explicados por la ITP y para pacientes que no responden al tratamiento inicial.

Biblioteca Médica Virtual

El frotis de sangre periférica puede mostrar plaquetas grandes con morfología por lo demás normal. Según los antecedentes hemorrágicos, es posible que haya anemia ferropénica.

Las pruebas de laboratorio se realizan para buscar causas de ITP secundaria y deben incluir análisis para detectar infección por VIH y hepatitis C (y otras infecciones, si está indicado). Con base en las circunstancias clínicas, se consideran las pruebas serológicas para SLE; electroforesis de proteínas séricas; concentración de inmunoglobulina para detectar hipogammaglobulinemia; pruebas selectivas para deficiencia de IgA o gammapatías monoclonales y prueba para infección de *H. pylori*. Si hay anemia, debe realizarse la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs) para descartar la anemia hemolítica autoinmunitaria con ITP (síndrome de Evans).

TRATAMIENTO

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se utilizan fármacos que disminuyen la captación reticuloendotelial de plaquetas unidas con anticuerpos, reducen la síntesis de anticuerpos y aumentan la producción de plaquetas. El diagnóstico de ITP no siempre obliga a instituir un tratamiento. Los pacientes con cuentas plaquetarias >30 000/μL parecen no tener una tasa más alta de mortalidad relacionada con la trombocitopenia.

El tratamiento inicial en pacientes sin síntomas hemorrágicos significativos, trombocitopenia grave (<5 000/μL) o signos de hemorragia inminente (como hemorragia retiniana o hemorragias intensas de la mucosa bucal) puede instituirse en forma ambulatoria con un solo fármaco. Por lo general, se emplea prednisona en dosis de 1 mg/kg, aunque en estas situaciones también se utiliza inmunoglobulina Rh_0(D) en dosis de 50-75 μg/kg. La inmunoglobulina Rh_0(D) debe usarse sólo en personas Rh-positivas porque el mecanismo de acción es la producción de hemólisis limitada, las células cubiertas de anticuerpos "saturan" los receptores Fc e inhiben su función. La FDA recomienda vigilar a los pacientes durante 8 horas después de la infusión por la rara complicación de hemólisis intravascular grave. La gammaglobulina intravenosa (IVIgG), que son sobre todo concentrados de anticuerpos IgG, también bloquea el sistema receptor Fc, pero parece actuar por mecanismos distintos. La IVIgG es más eficaz que el anti-Rh_0(D) en pacientes con esplenectomía. La IVIgG se administra en dosis de 1 a 2 g/kg en total, administrada durante uno a cinco días. Por lo general, los efectos colaterales se relacionan con el volumen administrado y pocas veces incluyen meningitis aséptica e insuficiencia renal. Todas las preparaciones de inmunoglobulina provienen de plasma humano y se someten a tratamiento de desactivación viral.

Los pacientes con ITP grave, síntomas de hemorragia o ambos se hospitalizan y se inicia un tratamiento combinado con dosis altas de glucocorticoides e IVIgG o anti-Rh_0(D); cuando es necesario, se agregan fármacos inmunodepresores. El rituximab, un anticuerpo anti-CD20 (linfocitos B), es eficaz en la ITP resistente al tratamiento, aunque sólo se logra una remisión prolongada en cerca de 30% de los casos.

La esplenectomía se ha usado en el tratamiento de pacientes con recaída después de reducir los glucocorticoides. La esplenectomía se conserva como una opción terapéutica importante, aunque más pacientes que antes entran en remisión con el tiempo. Si la cuenta plaquetaria es suficiente, la observación o el tratamiento intermitente con anti-Rh_0(D) o IVIgG o el inicio de un agonista del receptor para TPO (véase más adelante) son alternativas razonables para esperar si la ITP se resuelve. Se recomienda la vacunación contra bacterias encapsuladas (en particular neumococo, aunque también meningococo y *Haemophilus influenzae*, según la edad del paciente y su exposición potencial) antes de la esplenectomía. La presencia de bazo(s) accesorio(s) es una causa muy rara de recidiva.

Los agonistas del receptor para TPO ya están disponibles para el tratamiento de la ITP. Esta estrategia deriva del hallazgo de que muchos pacientes con ITP no tienen concentraciones altas de TPO, como se suponía antes. La concentración de TPO refleja la masa de megacariocitos, que por lo general es normal en la ITP. La cantidad de TPO no se eleva en caso de destrucción plaquetaria. Dos fármacos, uno aplicado por vía subcutánea (romiplostim) y el otro por vía oral (eltrombopag), son efectivos para elevar el recuento de plaquetas en pacientes con ITP y se recomiendan para adultos con riesgo de hemorragia que recaen después de la esplenectomía o que no respondieron al menos a un tratamiento, sobre todo los que tienen alguna contraindicación para la esplenectomía. Sin embargo, con el conocimiento de que la ITP se resolverá de manera espontánea en algunos pacientes adultos, puede considerarse el tratamiento de corto plazo con un agonista de la TPO antes de la esplenectomía en los individuos que necesitan tratamiento. La FDA aprobó la administración de eltrombopag a niños mayores de un año de edad. Todavía no aprueba el romiplostim para niños, pero existe un estudio clínico aleatorizado que confirma su eficacia.

Trombocitopenia heredada La trombocitopenia rara vez es heredada, ya sea como hallazgo aislado o como parte de un síndrome y puede heredarse con un patrón autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Ahora se conocen muchas formas de trombocitopenia autosómica dominante relacionadas con mutaciones en el gen de la cadena pesada de miosina no muscular *MYH9*. Un hecho interesante es que en este grupo se incluyen la anomalía de May-Hegglin y los síndromes de Sebastian, Epstein y Fechtner, todos los cuales tienen características distintivas. Un rasgo común a estos trastornos es el tamaño grande de las plaquetas (fig. 111-1*C*). Los trastornos autosómicos recesivos incluyen la trombocitopenia amegacariocítica congénita, trombocitopenia con ausencia de radio y el síndrome de Bernard-Soulier. Este último es un trastorno plaquetario funcional, sobre todo, causado por la ausencia de la Gp Ib-IX-V, el receptor para adhesión del VWF. Los trastornos ligados al cromosoma X incluyen el síndrome de Wiskott-Aldrich y un síndrome dishematopoyético resultado de una mutación en *GATA-1*, un regulador importante de la transcripción en la hematopoyesis.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA Y SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

Las microangiopatías trombocitopénicas trombóticas son un grupo de trastornos caracterizados por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática evidente por los eritrocitos fragmentados (fig. 111-1*D*) y evidencia de hemólisis y trombosis microvascular en las pruebas de laboratorio. Incluyen púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) y síndrome hemolítico urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*), así como síndromes que complican el trasplante de médula ósea, ciertos fármacos e infecciones, embarazo y vasculitis. Aunque en la DIC hay trombocitopenia y microangiopatía, predomina la coagulopatía, se consumen factores de coagulación y fibrinógeno, lo que prolonga el tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*) y a menudo el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*). El PT y el aPTT son normales en la TTP y el HUS.

Púrpura trombocitopénica trombótica Antes se consideraba que la TTP y el HUS son síndromes superpuestos. Sin embargo, en los últimos años se ha aprendido más sobre la fisiopatología de la TTP y HUS, demostrando que son entidades muy distintas. Eli Moschcowitz describió la TTP por primera vez en 1924; se caracteriza por un conjunto de cinco hallazgos que incluyen anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, insuficiencia renal, hallazgos neurológicos y fiebre. En la actualidad es menos frecuente observar el síndrome completo, quizá por el diagnóstico más temprano. La introducción del tratamiento con plasmaféresis mejoró mucho el pronóstico, la mortalidad descendió de 85-100% a 10-30%.

La patogenia de la TTP hereditaria (síndrome de Upshaw-Schulman) y la idiopática se relaciona con una deficiencia de metaloproteasa ADAMTS13 (o bien, de anticuerpos contra ésta), que divide el VWF. En condiciones normales, el VWF se secreta como multímeros muy grandes que luego se dividen por acción de ADAMTS13. Se cree que la persistencia de moléculas muy grandes de VWF contribuye a la adhesión y agregación plaquetarias patógenas **(fig. 111-4)**. Sin embargo, este defecto solo no es suficiente para causar TTP porque las personas con ausencia congénita de ADAMTS13 sólo desarrollan TTP de manera episódica. No se han definido otros factores causales. Ahora ya es posible medir el nivel de actividad de ADAMTS13 y los títulos de anticuerpos con pruebas de laboratorio. Los niveles de actividad de ADAMTS13 <10% tienen una relación más clara con la TTP idiopática (mediada por anticuerpos).

La TTP idiopática parece más frecuente en mujeres que en varones. No se ha definido la distribución geográfica o racial. La TTP es más frecuente en pacientes infectados con VIH y en embarazadas. La anemia hemolítica microangiopática relacionada con fármacos puede ser secundaria a la formación de anticuerpos (ticlopidina y quizá clopidogrel) o a la toxicidad endotelial directa (ciclosporina, mitomicina C, tacrolimús, quinina), aunque esto no siempre está claro y el temor por la omisión del tratamiento y la falta de otras alternativas terapéuticas conduce al uso difundido de la plas-

Biblioteca Médica Virtual

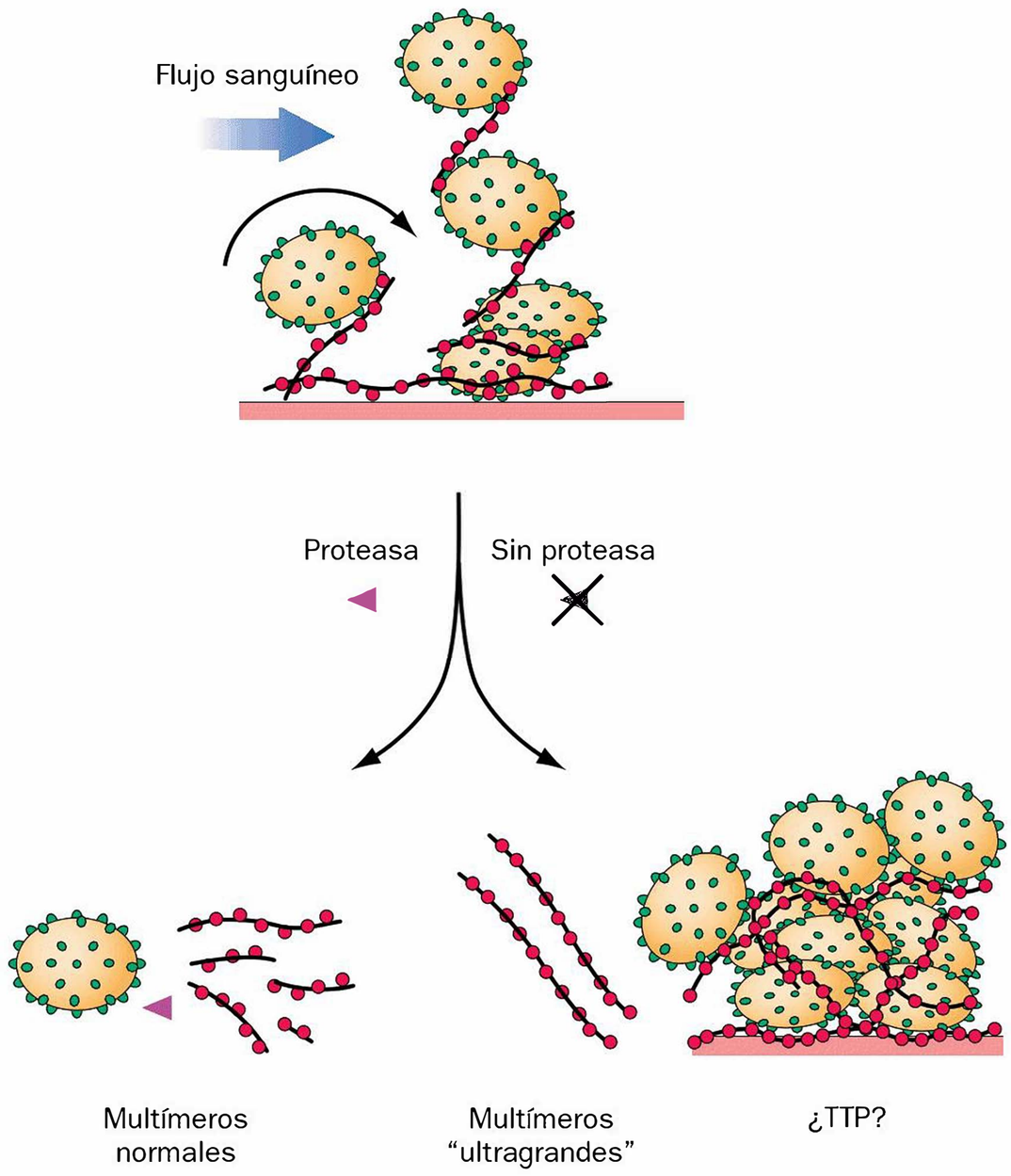


FIGURA 111-4 Patogenia de la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). En condiciones normales, los multímeros de peso molecular muy elevado del factor de Von Willebrand (VWF) producidos por las células endoteliales se procesan en multímeros más pequeños mediante una metaloproteinasa plasmática llamada ADAMTS13. En la TTP, la actividad de la proteasa está inhibida y los multímeros de muy alto peso molecular de VWF inician la agregación plaquetaria y la trombosis.

maféresis. Sin embargo, la suspensión o reducción de la dosis de fármacos tóxicos endoteliales casi siempre aminora la microangiopatía.

TRATAMIENTO

Púrpura trombocitopénica

La TTP es una enfermedad devastadora si no se diagnostica y trata pronto. En pacientes con trombocitopenia nueva, con o sin evidencia de insuficiencia renal y otros elementos de la TTP típica, deben realizarse pruebas de laboratorio para descartar DIC y buscar evidencia de anemia hemolítica microangiopática. Los hallazgos para respaldar el diagnóstico de TTP incluyen aumento de la deshidrogenasa láctica y de bilirrubina indirecta, descenso de haptoglobina y aumento en la cuenta de reticulocitos, con resultado negativo en la prueba de antiglobulina directa. Es preciso examinar el frotis de sangre periférica en busca de esquistocitos (fig. 111-1*D*). Por lo general también hay policromasia por el aumento en el número de eritrocitos jóvenes y a menudo existen eritrocitos nucleados, lo que se cree es resultado del infarto en el sistema microcirculatorio de la médula ósea.

La plasmaféresis se mantiene como la base terapéutica para la TTP. Parece que la TTP mediada por anticuerpos contra ADAMTS13 (TTP idiopática) responde mejor a la plasmaféresis, la cual se continúa hasta que el recuento plaquetario sea normal y los signos de hemólisis desaparezcan al menos por dos días. Aunque nunca se ha valorado en estudios clínicos, el uso de glucocorticoides parece una opción razonable, pero sólo deben usarse como adjuntos a la plasmaféresis. Además, hay reportes de que otros tratamientos inmunomoduladores tienen éxito en la TTP resistente o recidivante, como rituximab, vincristina y ciclofosfamida, además de la esplenectomía, si bien el rituximab es el que cuenta con más evidencia sobre su eficacia. La tasa de recidiva es significativa; 25 a 45% de los pacientes recae en los 30 días siguientes a la "remisión" inicial y 12-40% tiene recaídas tardías. Las recidivas son más frecuentes en sujetos con deficiencia grave de ADAMTS13 en la valoración inicial.

Síndrome hemolítico urémico El HUS es un síndrome caracterizado por insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Se observa sobre todo en niños y casi siempre va precedida por un episodio de diarrea, a menudo hemorrágica. *Escherichia coli* O157:H7 es el serotipo etiológico más frecuente, pero no el único. El HUS no relacionado con diarrea tiene una forma de presentación y evolución más heterogéneas. El HUS atípico (aHUS) es una variedad causada por defectos genéticos que inducen la activación crónica del complemento y anticuerpos contra las proteinas reguladoras del complemento. Existen análisis para buscar variantes de DNA en los genes reguladores del complemento, aunque todavía es un reto asignarles patogenicidad. Actualmente no existe un análisis funcional que permita diagnosticar esa enfermedad.

TRATAMIENTO

Síndrome hemolítico urémico

El tratamiento principal del HUS es de sostén. En el HUS relacionado con diarrea, muchos niños (casi 40%) requieren al menos un periodo de tratamiento de sostén con diálisis, aunque la mortalidad general es <5%. En el HUS no vinculado con diarrea, la mortalidad es más alta, cercana a 26%. La infusión de plasma o la plasmaféresis no modifican la evolución general. Por lo general, la cifra de ADAMTS13 es normal, aunque existen reportes ocasionales de su disminución. En pacientes con HUS atípico, el tratamiento con eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado contra C5 que bloquea al complemento terminal, es efectivo para la resolución de HUS y para mejorar o conservar la función renal. Una opción es tratar inicialmente a los pacientes con aHUS a base de plasmaféresis hasta que la concentración de ADAMTS13 se restablece y el diagnóstico es más claro, ya que aHUS sigue siendo un diagnóstico de exclusión. Sin embargo, no se ha demostrado que la plasmaféresis modifique el resultado clínico en el aHUS.

TROMBOCITOSIS

Por lo general, la trombocitosis se debe a 1) deficiencia de hierro; 2) inflamación, cáncer o infección (trombocitosis reactiva) o 3) un proceso mieloproliferativo subyacente (trombocitemia esencial o policitemia vera) (cap. 99) o raras veces al proceso mielodisplásico-5q (cap. 98). Los pacientes que llegan con una cuenta elevada de plaquetas deben valorarse en busca de inflamación o neoplasia maligna subyacente y debe descartarse la deficiencia de hierro. La trombocitosis como respuesta a la inflamación aguda o crónica no tiene una relación clara con un mayor riesgo de trombosis. En realidad, los pacientes con aumento muy marcado de plaquetas (>1.5 millones), por lo general en presencia de un trastorno mieloproliferativo, tienen un mayor riesgo de hemorragia. Parece que esto se debe, al menos en parte, a la enfermedad de Von Willebrand (VWD, *Von Willebrand disease*) adquirida por la unión de plaquetas con VWF y su eliminación de la circulación.

TRASTORNOS CUALITATIVOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Trastornos heredados de la función plaquetaria Son relativamente raros, aunque la prevalencia de la disfunción plaquetaria leve se desconoce, en parte porque las pruebas para estas alteraciones no son óptimas. Los trastornos cualitativos raros incluyen las alteraciones autosómicas recesivas trombastenia de Glanzmann (ausencia del receptor plaquetario para Gp IIb/IIIa) y el síndrome de Bernard-Soulier (ausencia de receptor plaquetario para Gp Ib-IX-V). Ambos se heredan de forma autosómica recesiva y se manifiestan por síntomas hemorrágicos en la infancia.

El trastorno por acumulación plaquetaria (SPD, *storage pool disorder*) es el trastorno plaquetario cualitativo autosómico dominante típico. Se debe a anormalidades en la formación de los gránulos plaquetarios. También se observa como parte de trastornos hereditarios en la formación de gránulos, como el síndrome de Hermansky-Pudlak. Los síntomas hemorrágicos del SPD son variables, aunque a menudo leves. Los trastornos heredados de la función plaquetaria más frecuentes impiden la secreción normal del contenido de los gránulos y se denominan *defectos en la secreción*. Pocas de estas anormalidades se han analizado hasta el plano molecular, pero es probable que se deban a variantes de DNA.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Trastornos heredados por disfunción plaquetaria

Los síntomas hemorrágicos y la prevención de hemorragia en pacientes con disfunción plaquetaria grave a menudo requieren transfusión de plaquetas. Debe tenerse cuidado de limitar el riesgo de aloinmunización y limitar la exposición mediante el uso de concentrados de plaquetas sin leucocitos y con HLA compatible. Los trastornos plaquetarios con síntomas hemorrágicos leves a menudo responden a la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina [DDAVP]). La DDAVP eleva las concentraciones plasmáticas de VWF y factor VIII; también puede tener un efecto directo en la función plaquetaria. En particular para los síntomas hemorrágicos mucosos, el tratamiento antifibrinolítico (ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico) se usa solo o junto con DDAVP o tratamiento con plaquetas.

Trastornos adquiridos de la función plaquetaria La disfunción plaquetaria es frecuente, casi siempre se debe a fármacos, ya sea de manera intencional como en el tratamiento antiplaquetario o de manera no intencional con dosis altas de penicilinas. La uremia también causa disfunción plaquetaria; es probable que en este caso sea multifactorial, pero el efecto es la adhesión y activación defectuosas. El defecto plaquetario mejora sobre todo con diálisis, pero también puede mejorar si se eleva el hematócrito al 27 a 32%, junto con la administración de DDAVP (0.3 μg/kg) o con estrógenos conjugados. Asimismo, la disfunción plaquetaria de la derivación cardiopulmonar por el efecto del circuito artificial en las plaquetas y los síntomas hemorrágicos responden a la transfusión plaquetaria. La disfunción de los trombocitos que se observa con los trastornos hematológicos subyacentes puede ser resultado de la interferencia inespecífica de paraproteínas circulantes o de defectos plaquetarios intrínsecos en los síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La VWD es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente. Las estimaciones por los datos de laboratorio sugieren una prevalencia cercana al 1%, pero los datos basados en personas sintomáticas sugieren que está más cerca del 0.1% de la población. El VWF tiene dos funciones: 1) como principal molécula de adhesión que fija la plaqueta al subendotelio expuesto; y 2) como la proteína de unión para el factor VIII (factor VIII), lo que prolonga mucho la semivida del factor VIII en la circulación. La función adhesiva plaquetaria del VWF depende por completo de la presencia de grandes multímeros de VWF, pero no la unión con factor VIII. La mayor parte de los síntomas de la VWD son "parecidos a los plaquetarios", salvo en la forma más grave de la enfermedad, en la que el factor VIII es lo bastante escaso para causar síntomas similares a los de la deficiencia de dicho factor (hemofilia A).

La VWD se clasifica en tres tipos principales con cuatro subtipos del tipo 2 **(cuadro 111-2, fig. 111-5)**. Por mucho, el tipo más frecuente es la VWD tipo 1, con un descenso paralelo en la proteína del VWF, la función del VWF y la concentración de factor VIII y causa el 80% de los casos. Los síntomas predominantes son hemorragias de mucosas, aunque también es posible la hemorragia posoperatoria. Los síntomas hemorrágicos son muy infrecuentes en la lactancia, casi siempre aparecen más tarde en la infancia, con equimosis excesivas y epistaxis. Como estos síntomas son frecuentes en la infancia, el médico debe notar en particular las equimosis en los sitios con traumatismos improbables, las epistaxis prolongadas o ambas que ameriten atención médica. La menorragia es una manifestación frecuente de la VWD. El sangrado menstrual causante de anemia amerita valoración con sospecha de VWD y si es negativa, para disfunciones plaquetarias. Con frecuencia, el tipo 1 leve de la VWD se manifiesta en las extracciones dentales, sobre todo en la extracción de terceros molares o en la amigdalectomía.

No todos los pacientes con concentración baja de VWF tienen síntomas hemorrágicos. El que haya sangrados o no depende del balance hemostático general que hayan heredado, además de influencias ambientales y el tipo de requerimientos hemostáticos que tengan. Aunque la herencia de la VWD es autosómica, muchos factores modulan la concentración de VWF y los síntomas hemorrágicos. No se han definido todos estos factores, pero comprenden el grupo sanguíneo, estado hormonal tiroideo, grupo étnico, estrés, ejercicio e influencias hormonales (endógenas y exógenas), así como moduladores de la eliminación de VWF. Los pacientes con sangre tipo O tienen concentraciones de VWF casi 50% menores que aquellos con tipo AB; en realidad, el intervalo normal para pacientes con sangre tipo O se superpone con el que se considera diagnóstico de VWD. Un descenso ligero en la concentración de VWF debe considerarse más como un factor de riesgo que como una enfermedad real.

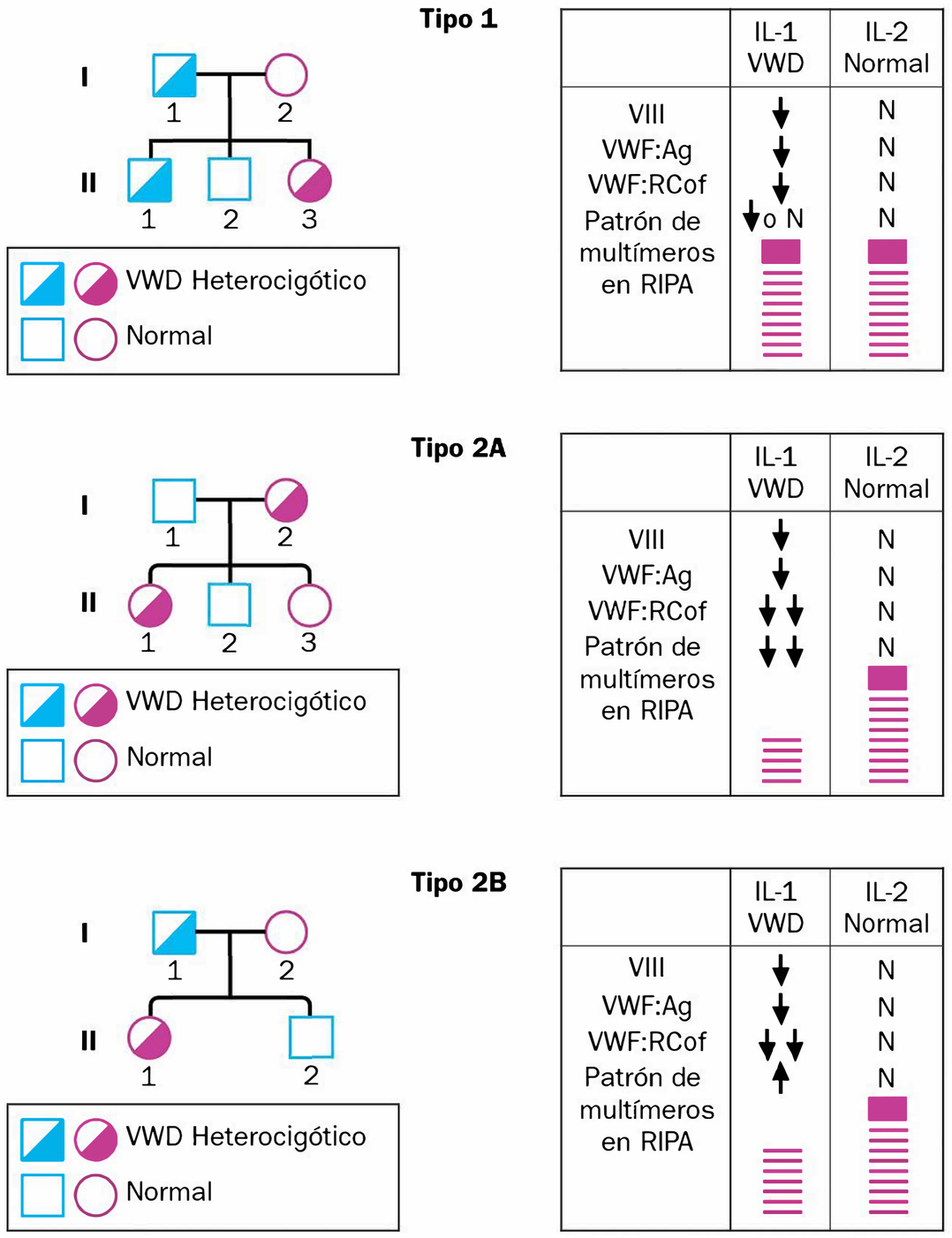


FIGURA 111-5 Patrón de herencia y hallazgos de laboratorio en la enfermedad de Von Willebrand (VWD). Las pruebas de función plaquetaria incluyen un análisis de coagulación del factor VIII unido y portado por el factor de von Willebrand (VWF), abreviado como VIII; inmunoanálisis de la proteína total de VWF (VWF:Ag); bioanálisis de la capacidad del plasma del paciente para mantener la aglutinación inducida por ristocetina de las plaquetas del mismo paciente, (VWF:RCoF), medida de la actividad del VWF; y agregación plaquetaria inducida por ristocetina, abreviada como RIPA (*ristocetin-induced platelet aggregation*). El patrón de multímeros ilustra las bandas de proteínas presentes en la electroforesis del plasma en un gel de poliacrilamida. Las columnas II-1 e II-2 se refieren a los fenotipos de la segunda generación de descendientes.

CUADRO 111-2 Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Von Willebrand (VWD)

TIPO	aPTT	ANTÍGENO VWF	ACTIVIDAD VWF	ACTIVIDAD FVIII	MULTÍMEROS
1	Nl o ↑	↓	↓	↓	Distribución normal, cantidad disminuida
2A	Nl o ↑	↓	↓↓	↓	Pérdida de multímeros de MW alto e intermedio
2B[a]	Nl o ↑	↓	↓↓	↓	Pérdida de multímeros de MW alto
2M	Nl o ↑	↓	↓↓	↓	Distribución normal, cantidad disminuida
2N	↑↑	Nl o ↓[b]	Nl o ↓[b]	↓↓	Distribución normal
3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	Ausentes

[a] Casi siempre también disminuye el recuento plaquetario.

[b] Para el tipo 2N en el estado homocigótico, el factor VIII está muy reducido; en el estado heterocigótico, sólo se ve junto con la VWD tipo 1.

aPTT, tiempo parcial de tromboplastina activada; F, factor; MW, peso molecular; Nl, normal; VWF, factor de Von Willebrand.

Biblioteca Médica Virtual

Los pacientes con VWD tipo 2 tienen defectos funcionales; por tanto, la cifra del antígeno VWF es mucho más alta que el resultado de la prueba funcional. En los tipos 2A, 2B y 2M, está disminuida la actividad de unión del VWF con las plaquetas y la colágena. En la VWD tipo 2A, la disfunción se debe al aumento en la susceptibilidad a la división por ADAMTS13, que causa la pérdida de los multímeros de peso molecular intermedio y elevado o reduce la secreción celular de estos multímeros. La VWD tipo 2B se debe a mutaciones con ganancia de función que incrementan la unión espontánea del VWF con las plaquetas circulantes, con la consecuente eliminación de este complejo mediante el sistema reticuloendotelial. El VWF resultante en el plasma del paciente carece de multímeros de mayor peso molecular y el recuento plaquetario casi siempre muestra un descenso modesto. El tipo 2M es consecuencia de un grupo de variantes de DNA que causan disfunción, pero no afectan la estructura del multímero.

La VWD tipo 2N se produce por mutaciones en el VWF que afectan la unión de factor VIII. Como el factor VIII se estabiliza cuando se une con VWF, en los pacientes con la forma 2N de VWD dicho factor tiene una semivida muy corta y su concentración es muy reducida. A veces esto se denomina *hemofilia autosómica.* En la VWD tipo 3 o VWD grave, no existe proteína VWF y la concentración de factor VIII es <10% de lo normal. Los pacientes tienen hemorragia articular y en mucosas, hemorragia quirúrgica y otros síntomas de sangrado. Algunos enfermos con el tipo 3, en particular los que tienen grandes deleciones génicas del VWF, tienen riesgo de desarrollar anticuerpos contra el VWF administrado.

La VWD es un trastorno raro, por lo general se observa en pacientes con trastornos linfoproliferativos subyacentes, incluidas gammapatías monoclonales de significado indeterminado (MGUS, *monoclonal gammopathies of underdetermined significance*), mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström. Se observa más a menudo en presencia de MGUS y debe sospecharse en pacientes, en particular ancianos, con síntomas hemorrágicos graves en mucosas de reciente inicio. En algunos enfermos con valvulopatía aórtica existe evidencia de laboratorio de VWD adquirida. El síndrome de Heyde (estenosis aórtica con hemorragia gastrointestinal) se atribuye a la presencia de angiodisplasia del tubo digestivo en pacientes con estenosis aórtica. Las fuerzas de corte a las que se ve expuesta la sangre al pasar por una válvula aórtica estrecha parece producir un cambio en el VWF que lo vuelve susceptible a las proteasas séricas. Por consiguiente, se pierden los multímeros grandes y esto causa VWD tipo 2, pero remite cuando se reemplaza la válvula estenótica.

TRATAMIENTO

Enfermedad de Von Willebrand

La base del tratamiento para la VWD tipo 1 es la DDAVP (desmopresina), que induce la liberación de VWF y factor VIII de las reservas endoteliales. La DDAVP puede administrarse por vía intravenosa o en aerosol nasal muy concentrado (1.5 mg/mL). Después de la administración intravenosa, la actividad máxima se alcanza en cerca de 30 min, mientras que con la vía nasal se obtiene luego de 2 h. La dosis usual es 0.3 μg/kg por vía intravenosa o dos disparos intranasales (uno en cada narina) en pacientes >50 kg (un disparo para los <50 kg). Se recomienda hacer una prueba con DDAVP en los pacientes con VWD para valorar su respuesta antes de usarla. En personas que responden bien (aumento de 2 a 4 veces en los valores de laboratorio), puede usarse en los procedimientos con riesgo hemorrágico menor a moderado. Según el procedimiento, a veces se requieren dosis adicionales; casi siempre se administra cada 12 a 24 h. La administración menos frecuente puede derivar en menor taquifilaxia, que ocurre cuando la síntesis no puede compensar las reservas liberadas. El principal efecto colateral de la DDAVP es la hiponatremia por el decremento en la eliminación de agua libre. Esto es más frecuente en los sujetos muy jóvenes y los muy viejos, pero debe recomendarse la restricción de líquidos a todos los pacientes durante las 24 horas siguientes a cada dosis.

Algunas personas con VWD tipos 2A y 2M responden a la DDAVP, por lo que puede usarse para procedimientos menores. Para los demás subtipos, la enfermedad tipo 3 y para la mayoría de los procedimientos que requieren periodos más prolongados de hemostasia normal, puede administrarse VWF. Los concentrados con VWF sometidos a desactivación viral son más seguros que los crioprecipitados.

El tratamiento antifibrinolítico con ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico es una medida importante, ya sea sola o como adjunto, sobre todo para prevenir o tratar la hemorragia de mucosas. Estos fármacos son muy útiles en la profilaxis para procedimientos dentales y se reserva la DDAVP para extracciones dentales, amigdalectomía, y procedimientos prostáticos. Están contraindicados en la hemorragia de vías urinarias altas por el riesgo de obstrucción ureteral.

TRASTORNOS DE LA PARED VASCULAR

La pared vascular es parte integral de la hemostasia y la separación de una fase líquida es artificial, sobre todo en trastornos como TTP o HIT, en los que también hay un compromiso endotelial claro. La inflamación localizada en la pared vascular, como en la vasculitis y los trastornos hereditarios del tejido conjuntivo son anormalidades inherentes a la pared vascular.

TRASTORNOS METABÓLICOS E INFLAMATORIOS Las enfermedades febriles agudas pueden causar daño vascular, que puede ser resultado de complejos inmunitarios que contienen antígenos virales o los virus mismos. Ciertos patógenos, como las rickettsias que causa la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, se replican en las células endoteliales y las dañan. La púrpura vascular puede ocurrir en pacientes con gammapatías policlonales, pero es más frecuente en aquellos con gammapatías monoclonales, como la macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple y crioglobulinemia. Los pacientes con crioglobulinemia mixta desarrollan un exantema maculopapular más extenso por daño mediado por complejos inmunitarios a la pared vascular.

Los enfermos con escorbuto (deficiencia de vitamina C) experimentan episodios dolorosos de hemorragia cutánea perifolicular, además de otros síntomas hemorrágicos sistémicos. La vitamina C es necesaria para sintetizar hidroxiprolina, un constituyente esencial de la colágena. Los pacientes con síndrome de Cushing o con tratamiento glucocorticoide crónico desarrollan hemorragias cutáneas y tendencia a las equimosis por la atrofia del tejido conjuntivo de sostén. Se observa un fenómeno similar con el envejecimiento, en el que un traumatismo menor produce diseminación superficial de la sangre bajo la epidermis; esto se denomina *púrpura senil*. Es más frecuente en la piel con daño por exposición solar.

La púrpura de Henoch-Schönlein o anafilactoide es un tipo distintivo autolimitado de vasculitis que ocurre en niños y adultos jóvenes. Los pacientes tienen una reacción inflamatoria aguda con IgA y componentes del complemento en los capilares, tejidos mesangiales y pequeñas arteriolas, lo que aumenta la permeabilidad vascular y la hemorragia localizada. El síndrome a menudo va precedido por una infección de vías respiratorias altas, a menudo con faringitis estreptocócica o se desencadena por alergias farmacológicas y alimentarias. Los pacientes desarrollan un exantema purpúrico en las superficies extensoras de brazos y piernas, casi siempre acompañadas de poliartralgias o artritis, dolor abdominal y hematuria por glomerulonefritis focal. Todas las pruebas de coagulación son normales, pero puede haber daño renal. Los glucocorticoides alivian los síntomas, pero no modifican la evolución de la enfermedad.

TRASTORNOS HEREDADOS DE LA PARED VASCULAR Los pacientes con trastornos hereditarios de la matriz del tejido conjuntivo, como el síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos y el pseudoxantoma elástico, a menudo se manifiestan por tendencia a las equimosis. Las alteraciones vasculares hereditarias pueden causar hemorragias. Esto es notable en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT, *hereditary hemorrhagic telangiectasia* o enfermedad de Osler-Weber-Rendu), un trastorno en el que capilares telangiectásicos anormales causan episodios hemorrágicos frecuentes, sobre todo por la nariz y el tubo digestivo. En la HHT también puede haber una malformación arteriovenosa (AVM, *arteriovenous malformation*) en el pulmón, cerebro e hígado. A menudo hay telangiectasias visibles en la mucosa bucal o nasal. Los signos y síntomas se desarrollan con el tiempo. La epistaxis comienza, en promedio, a los 12 años y para la edad madura ya ocurre en >95% de los pacientes. Cerca de 25% padece hemorragia digestiva que por lo general comienza poco después de los 50 años. La HHT es secundaria a variedades patógenas de DNA en número de genes que participan en la secuencia de señales TGFβ/BMP.

LECTURAS ADICIONALES

Arnold DM: Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology 2015:237, 2015.

Aster RH *et al.*: Drug-induced immune thrombocytopenia: Pathogenesis, diagnosis and management. J Thromb Haemost 7:911, 2009.

Boender J *et al.*: A diagnostic approach to mild bleeding disorders. J Thromb Haemost 14:1507, 2016.

Brodsky RA: Complement in haemolytic anemia. Blood 126:2459, 2015.

Gresele P *et al.*: Diagnosis of inherited platelet function disorders: Guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 13:314, 2014.

Hunt BJ: Bleeding and coagulopathies in critical care. N Engl J Med 370: 847, 2014.

Biblioteca Médica Virtual

830 KREMER HOVINGA JA *et al.*: Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 115:1500, 2010.
LEEBEEK FW, EIKENBOOM JC: von Willebrand's disease. N Engl J Med 375: 2067, 2016.
WARKENTIN TE, GREINACHER A: Management of heparin-induced thrombocytopenia. Curr Opin Hematol 23:462, 2016.

112 Trastornos de la coagulación

Valder R. Arruda, Katherine A. High

Desde hace siglos se han reconocido las deficiencias de los factores de coagulación. Los pacientes con deficiencias genéticas de los factores plasmáticos de la coagulación muestran episodios recurrentes de hemorragia de por vida hacia las articulaciones, músculos y espacios cerrados, ya sea de manera espontánea o después de lesiones. Las deficiencias hereditarias de factores de coagulación más comunes son las hemofilias, las enfermedades vinculadas con el cromosoma X causadas por deficiencia de factor (F) VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B). Los trastornos hemorragíparos congénitos poco comunes por deficiencias de otros factores, lo que incluye el factor II (protrombina) y los factores V, VII, X, XI y XIII, así como el fibrinógeno, a menudo se heredan con un patrón autosómico recesivo **(cuadro 112-1)**. Los avances en la identificación de las bases moleculares de las deficiencias de los factores de coagulación han contribuido a la mejor comprensión de los fenotipos de la enfermedad y finalmente podrían permitir métodos terapéuticos más dirigidos a través del desarrollo de moléculas pequeñas, proteínas recombinantes o tratamientos celulares o génicos.

Las pruebas de coagulación utilizadas más a menudo proporcionan la detección inicial para la actividad de los factores de coagulación **(fig. 112-1)** y el fenotipo de la enfermedad a menudo se correlaciona con el nivel de actividad de coagulación. Un resultado anormal aislado en el tiempo de protrombina (PT) sugiere deficiencia de factor VII, mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) indica más a menudo hemofilia o deficiencia de FXI (fig. 112-1). La prolongación de PT y aPTT sugiere deficiencia de los factores V, X, II o anomalías del fibrinógeno. La adición del factor faltante en el intervalo de dosis para el plasma del sujeto corrige las anomalías en los tiempos de coagulación; el resultado se expresa como porcentaje de la actividad encontrada en individuos sanos.

Las deficiencias adquiridas de los factores plasmáticos de coagulación son más frecuentes que los trastornos congénitos; los trastornos más comunes incluyen diátesis hemorrágica por hepatopatía, coagulación intravascular diseminada (DIC, *diseminated intravascular coagulation*) y deficiencia de vitamina K. En estos trastornos, la coagulación de la sangre se obstaculiza por deficiencia de más de un factor de coagulación y los episodios de hemorragia son consecuencia de alteraciones en la hemostasia primaria (coagulación) y secundaria (p. ej., interacciones entre plaquetas y vasos sanguíneos).

El desarrollo de anticuerpos contra las proteínas plasmáticas de la coagulación, que desde el punto de vista clínico se conocen como *inhibidores*, corresponde a una enfermedad relativamente poco común que a menudo afecta a pacientes con hemofilia A o B y a pacientes con deficiencia de FXI después de la exposición repetitiva a las proteínas faltantes para controlar los episodios de hemorragia. Los inhibidores también se observan en sujetos sin deficiencia genética de los factores de coagulación (p. ej., en el puerperio como manifestación de enfermedad autoinmunitaria o neoplásicas subyacentes o bien, como trastorno idiopático). Se han reportado casos poco comunes de inhibidores de la trombina o factor V en pacientes que reciben preparaciones de trombina bovina tropical como agente hemostático local en cirugías complejas. El diagnóstico de la presencia de inhibidores se basa en las mismas pruebas que las utilizadas para diagnosticar las deficiencias de factores de coagulación en plasma. Sin embargo, la adición de la proteína faltante al plasma del sujeto con un inhibidor no corrige las anomalías en las pruebas de aPTT, PT o ambas (lo que se conoce como pruebas mixtas). Ésta es la principal diferencia en el laboratorio entre las deficiencias de factores y la presencia de inhibidores. Se requieren pruebas adicionales para medir la especificidad de los inhibidores y sus títulos.

El tratamiento de estos trastornos hemorrágicos a menudo requiere la reposición de la proteína deficiente utilizando productos recombinantes o purificados derivados del plasma o bien, plasma fresco congelado (FFP, *fresh-frozen plasma*). Por tanto, es imperativo llegar al diagnóstico preciso para optimizar la atención del paciente sin la exposición innecesaria a tratamientos subóptimos y al riesgo de enfermedades transmitidas por hemoderivados.

HEMOFILIA

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica recesiva vinculada con el cromosoma X por mutaciones en el gen *F8* (hemofilia A o hemofilia clásica) o en el gen *F9* (hemofilia B). La enfermedad afecta a uno de cada 10 000 varones en todo el mundo en los diferentes grupos étnicos; la hemofilia A representa 80% de los casos. Los varones presentan afección clínica; las mujeres que portan un gen mutado suelen cursar asintomáticas. En casi 30% de los casos se carece de antecedentes familiares y en tales casos, 80% de las madres son portadoras de alelos con mutaciones *de novo*. Se han identificado más de 500 mutaciones diferentes en los genes *F8* o *F9* en pacientes con hemofilia A o B, respectivamente. Una de las mutaciones más

CUADRO 112-1 Características genéticas y de laboratorio de los trastornos de la coagulación heredados

FACTOR DE COAGULACIÓN CON DEFICIENCIA	HERENCIA	PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN GENERAL	ANOMALÍA DE LABORATORIO[a]			CONCENTRACIONES HEMOSTÁTICAS MÍNIMAS	TRATAMIENTO	SEMIVIDA PLASMÁTICA
			aPTT	PT	TT			
Fibrinógeno	AR	1 en 1 000 000	+	+	+	100 mg/100 mL	Crioprecipitados	2-4 d
Protrombina	AR	1 en 2 000 000	+	+	–	20-30%	FFP/PCC	3-4 d
FV	AR	1 en 1 000 000	+/–	+/–	–	15-20%	FFP[c]	36 h
FVII	AR	1 en 500 000	–	+	–	15-20%	FFP/PCC	4-6 h
FVIII	Vinculado con el cromosoma X	1 en 5 000	+	–	–	30%	Concentrados de FVIII	8-12 h
FIX	Vinculado con el cromosoma X	1 en 30 000	+	–	–	30%	Concentrados de FIX	18-24 h
FX	AR	1 en 1 000 000	+/–	+/–	–	15-20%	FFP/PCC	40-60 h
FXI	AR	1 en 1 000 000	+	–	–	15-20%	FFP	40-70 h
FXII	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	60 h
HK	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	150 h
Precalicreína	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	35 h
FXIII	AR	1 en 2 000 000	–	–	+/–	2-5%	Crioprecipitados/concentrados del FXIII	11-14 d

[a] Cifras con intervalo normal (–) o prolongado (+). [b] Sin riesgo de hemorragia; no está indicado el tratamiento. [c] Puesto que las paquetas contienen FV, también se puede utilizar una transfusion plaquetaria como tratamiento.

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activado; AR, autosómico recesivo; FFP, plasma fresco congelado; HK, cininógeno de alto peso molecular; ND, no determinado; PCC, concentrados de complejos de protrombina; PT, tiempo de protrombina; TT, tiempo de trombina.

Biblioteca Médica Virtual

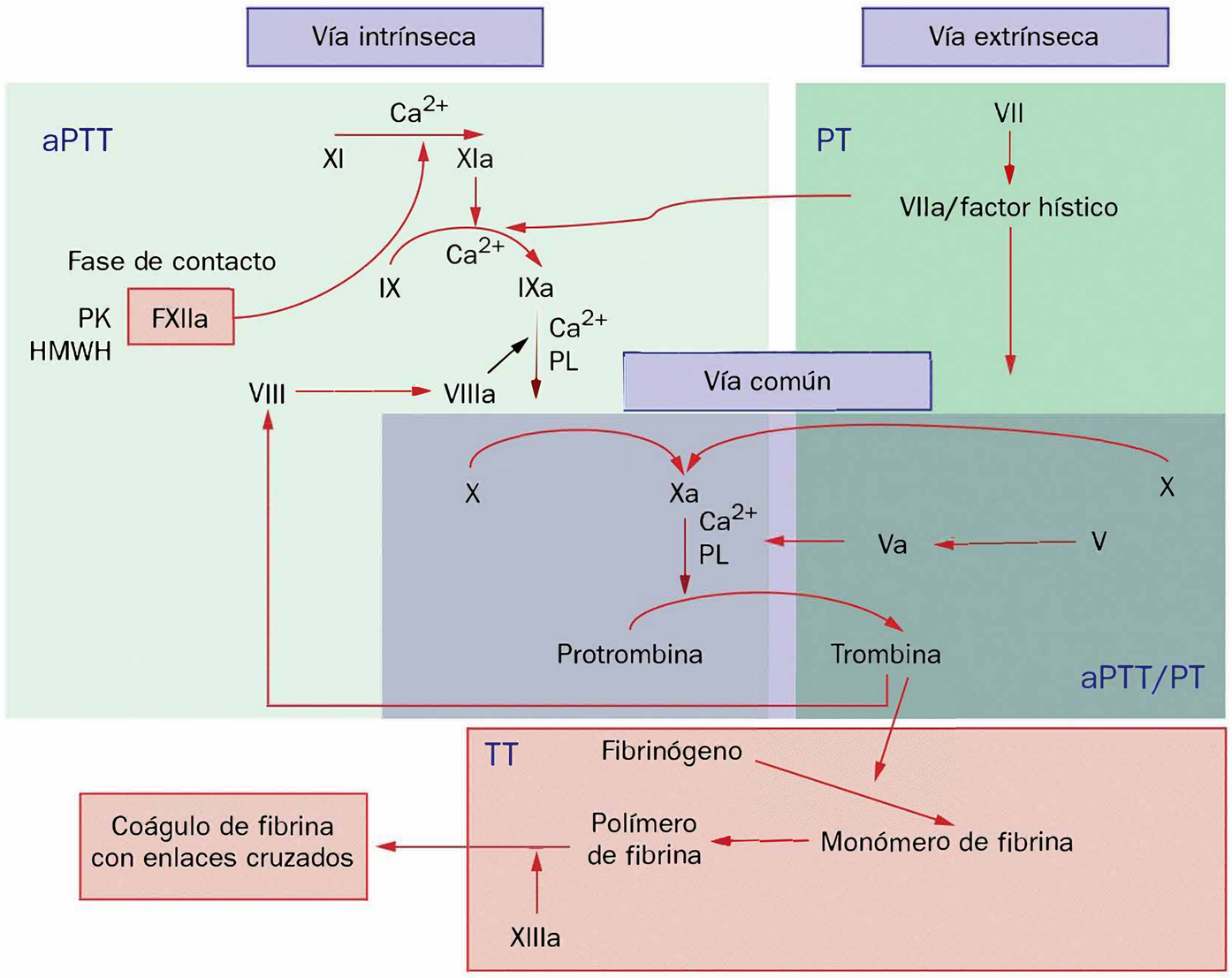


FIGURA 112-1 Cascada de la coagulación y valoración por laboratorio de las deficiencias de factores de coagulación mediante el tiempo de protrombina parcial activada (aPTT), tiempo de protrombina (PT), tiempo de trombina (TT) y fosfolípidos (PL).

comunes de la hemofilia A es consecuencia de la inversión de la secuencia del intrón 22 y se presenta en 40% de los casos de hemofilia A grave. Los avances en el diagnóstico molecular permiten la identificación precisa de las mutaciones, lo que ayuda a establecer un diagnóstico preciso de las mujeres portadoras del gen de hemofilia en las familias afectadas.

Desde el punto de vista clínico, las hemofilias A y B son indistinguibles. El fenotipo de la enfermedad se correlaciona con la actividad residual de los factores VIII o IX y pueden clasificarse como grave (<1%), moderada (1-5%) o leve (6-30%). En las formas grave y moderada, la enfermedad se caracteriza por hemorragia articular (hemartrosis), en los tejidos blandos y en los músculos después de traumatismos menores o incluso de forma espontánea. Los pacientes con enfermedad leve experimentan hemorragias infrecuentes que suelen ser consecuencia de traumatismos. En individuos con actividad residual de los factores VIII o IX >25% de lo normal, la enfermedad se descubre sólo después de traumatismos mayores o bien durante pruebas de laboratorio antes de una cirugía programada. Por lo general, las pruebas globales de coagulación muestran la progresión aislada del aPTT. Los pacientes con hemofilia tienen tiempos de sangrado normales y recuentos normales de plaquetas. El diagnóstico se establece después de la cuantificación específica de la actividad de coagulación de los factores VIII o IX.

En la lactancia, la hemorragia puede presentarse después de la circuncisión o rara vez, ser intracraneal. La enfermedad es más evidente cuando los niños empiezan a caminar o a gatear; en las formas graves, la manifestación hemorrágica más común es la hemartrosis recurrente, que puede afectar prácticamente cualquier articulación, pero sobre todo las rodillas, codos, tobillos, hombros y caderas. Las hemartrosis agudas son dolorosas y los signos clínicos incluyen edema circunscrito y eritema. Para evitar el dolor, el paciente puede adoptar una posición fija, lo que finalmente lleva a contracturas musculares. Los niños pequeños incapaces de comunicarse en forma verbal muestran irritabilidad y falta de movimiento de la articulación afectada. Las hemartrosis crónicas son debilitantes, con engrosamiento sinovial y sinovitis en respuesta a la presencia de sangre intraarticular. Después de lesionarse la articulación, los episodios de hemorragia recurrente ocasionan lo que en la clínica se conoce como "articulación hemofílica", que establece un círculo vicioso de hemorragia que ocasiona deformidad articular progresiva y en casos críticos requiere cirugía como la única opción terapéutica. Los hematomas en la porción distal del músculo de las extremidades pueden ocasionar compresión de arterias, venas o nervios que evolucionan a síndrome compartimental.

La hemorragia en los espacios orofaríngeos, sistema nervioso central (SNC) o retroperitoneo puede poner en riesgo la vida y requiere tratamiento inmediato. Las hemorragias retroperitoneales pueden acumular grandes cantidades de sangre con formación de tumoraciones con calcificación y reacción hística inflamatoria (síndrome de pseudotumor) y también ocasionan daño al nervio femoral. Asimismo, pueden formarse pseudotumores en hueso, en especial en huesos largos de las extremidades inferiores. La hematuria es frecuente en pacientes con hemofilia, incluso en ausencia de enfermedades genitourinarias. A menudo cede en forma espontánea y podría no requerir tratamiento específico.

TRATAMIENTO

Hemofilia

Sin tratamiento, la hemofilia grave tiene una esperanza de vida limitada. Los avances en el fraccionamiento de la sangre durante la Segunda Guerra Mundial ocasionaron que pudiera utilizarse el plasma para el tratamiento de la hemofilia, pero se requerían grandes volúmenes para lograr elevaciones incluso leves en las concentraciones de factores de coagulación, lo que limitaba la utilidad de la administración de plasma como método para el tratamiento de la enfermedad. En el decenio de 1960, el descubrimiento de que la fracción de crioprecipitados del plasma estaba enriquecida con FVIII y la purificación eventual de los factores VIII y IX del plasma llevó a la introducción del tratamiento domiciliario con concentrados de factores en la década de 1970. La disponibilidad de concentrados de factores causó mejoría notable en la esperanza y la calidad de vida de las personas con hemofilia grave. Sin embargo, la contaminación de la sangre con virus de la hepatitis y más tarde con VIH ocasionó la transmisión amplia de estas infecciones transmitidas por la sangre en la población con hemofilia; las complicaciones de la infección por VIH y hepatitis C son la principal causa de muerte en adultos estadounidenses con hemofilia grave. La introducción de la inactivación viral en los pasos para la preparación de los derivados del plasma en la mitad del decenio de 1980 redujo en gran medida el riesgo de infección por VIH y hepatitis y se redujo aún más con la producción exitosa de proteínas de FVIII y IX por métodos recombinantes, cuya producción se autorizó en el decenio de 1990. Es poco común que los hemofílicos nacidos después de 1985 hayan contraído hepatitis o VIH y para estos individuos, la esperanza de vida es de casi 65 años. De hecho, desde 1998 no se han reportado nuevas infecciones con hepatitis viral o por VIH en pacientes que utilizan hemoderivados. El tratamiento de sustitución con factores de coagulación para hemofilia puede proporcionarse en respuesta a un episodio de hemorragia o como profilaxis. La profilaxis primaria se define como una estrategia para conservar en forma regular las concentraciones de factores de coagulación ausentes ~1%, a fin de evitar las hemorragias, en especial el inicio de hemartrosis. Los niños hemofílicos que reciben administraciones regula-

Biblioteca Médica Virtual

res de FVIII (tres días por semana) o de FIX (dos días por semana) pueden alcanzar la pubertad sin anomalías articulares detectables. La profilaxis es gradualmente más común en pacientes jóvenes. Los Centers for Disease Control and Prevention reportaron incremento a 51% de los niños con hemofilia grave <6 años que recibieron profilaxis en comparación con 33% en 1995. En los niños la atención tradicional es la profilaxis; no obstante, los adolescentes y adultos jóvenes no siempre se adhieren al tratamiento en forma regular. Aunque es muy recomendado, los elevados costos y las dificultades para obtener acceso a las venas periféricas en pacientes jóvenes y los posibles riesgos infecciosos y trombóticos de la colocación a largo plazo de catéteres venosos centrales son factores limitantes importantes para muchos pacientes jóvenes. Datos recientes muestran que también se ha incrementado la profilaxis en adultos con hemofilia grave.

Consideraciones generales con respecto al tratamiento de la hemorragia en la hemofilia incluyen: 1) se inicia tan pronto como sea posible porque los síntomas a menudo preceden a la evidencia objetiva de hemorragia; por la eficacia superior de las intervenciones terapéuticas tempranas, los síntomas clásicos de hemorragia en la articulación en pacientes fiables, las cefaleas o los accidentes automovilísticos requieren sustitución rápida y la investigación adicional por laboratorio. 2) Se evitan los fármacos que afectan la función plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico o los que contienen esta sustancia; para controlar el dolor, se prefieren fármacos como el ibuprofeno o el propoxifeno. Los factores VIII y IX se dosifican en unidades. Una unidad se define como la cantidad de FVIII (100 ng/mL) o de FIX (5 µg/mL) en 1 mL de plasma en un individuo sano. Una unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal incrementa las concentraciones plasmáticas de FVIII en 2%. Se puede calcular la dosis necesaria para incrementar las concentraciones de FVIII a 100% en un paciente con hemofilia grave (<1%) con 70 kg de peso, mediante el empleo de una formula simple. Así, 3 500 U de FVIII incrementan las concentraciones circulantes a 100%.

$$\text{Dosis de FVIII (UI)} = \text{concentraciones ideales de FVIII} - \text{concentraciones iniciales de FVIII} \times \text{peso corporal (kg)} \times 0.5\ \text{U/kg}$$

Las dosis para sustitución de FIX son diferentes de las de FVIII, porque la recuperación después de la administración de FIX suele ser de sólo 50% del valor esperado. Por tanto, la fórmula para la sustitución de FIX es la siguiente:

$$\text{Dosis de FIX (UI)} = \text{concentraciones ideales de FIX} - \text{concentraciones iniciales de FIX} \times \text{peso corporal (kg)} \times 1\ \text{U/kg})$$

La semivida de FVIII de 8 a 12 h requiere inyecciones dos veces al día para conservar concentraciones terapéuticas, mientras que la semivida del FIX es más prolongada, de casi 24 h, de forma que es suficiente una inyección al día. En casos específicos como después de cirugías, puede ser deseable la administración del factor en goteo continuo porque es más seguro lograr concentraciones sostenidas de los factores con un costo total más bajo.

Los crioprecipitados están enriquecidos con proteína de FVIII (cada bolsa contiene alrededor de 80 UI de FVIII) y hace algunas décadas se utilizaba a menudo para tratar la hemofilia A; aún se encuentra en uso en algunos países en vías de desarrollo, pero por el riesgo de enfermedades transmitidas a través de la sangre, este producto debe evitarse en pacientes con hemofilia cuando se encuentran disponibles concentrados de factores.

Las hemorragias leves como hemartrosis no complicadas con hematomas superficiales requieren tratamiento inicial con concentraciones de factor de 30 a 50%. Está indicada la administración de dosis adicionales para conservar las concentraciones de 15-25% por dos a tres días en casos de hemartrosis graves, en especial cuando estos episodios incluyen episodios recurrentes más a menudo. Los hematomas grandes o hemorragias en músculos profundos requieren concentraciones de factor de 50% o incluso más elevadas si los síntomas clínicos no mejoran y podría ser necesario sustituir los factores por un periodo de una semana o más. El control de las hemorragias graves, incluidas aquellas que afectan las cavidades orofaríngeas, SNC y retroperitoneo requieren concentraciones sostenidas de proteínas de 50 a 100% por siete a 10 días. La sustitución profiláctica para cirugía tiene por objeto lograr concentraciones normales del factor (100%) por un periodo de siete a 10 días; la dosificación puede ajustarse a la baja dependiendo de la extensión de las heridas quirúrgicas. La cirugía bucal se relaciona con lesión extensa de los tejidos y suele requerir reposición de los factores por uno a tres días, acompañado con la administración de fármacos antifibrinolíticos administrados por VO.

TRATAMIENTO NO TRANSFUSIONAL EN LA HEMOFILIA

DDAVP (1-amino-8-D-arginina vasopresina) La DDAVP es un análogo sintético de la vasopresina que causa elevación transitoria en el FVIII y en el factor de Von Willebrand (VWF) pero no de FIX, a través de mecanismos que incluyen la liberación a partir de las células endoteliales. Los pacientes con hemofilia A moderada o leve deben estudiarse para determinar si responden al tratamiento con DDAVP antes de su aplicación terapéutica. Es de esperarse que la administración de dosis de DDAVP de 0.3 µg/kg de peso corporal en un periodo de 20 min incremente las concentraciones de FVIII en dos a tres veces sobre las cifras iniciales, alcanzando su máximo 30 a 60 min después de la administración. Dicho fármaco no mejora las concentraciones de FVIII en casos de hemofilia A grave, porque no hay reservas para liberar. La dosificación repetida con DDAVP ocasiona taquifilaxia porque el mecanismo es el incremento en la liberación más que en la síntesis *de novo* de FVIII y de VWF. Más de tres dosis consecutivas se tornan ineficaces y si está indicado tratamiento adicional, es necesario sustituir el FVIII para lograr la hemostasia.

Fármacos antifibrinolíticos La hemorragia de encías, tubo digestivo o durante la cirugía bucal requiere el uso de fármacos antifibrinolíticos por VO, como ácido ε-aminocaproico (EACA) o ácido tranexámico para controlar la hemostasia local. La duración del tratamiento, según la indicación clínica, es de una semana o más. El ácido tranexámico se administra en dosis de 25 mg/kg tres o cuatro veces por día. El tratamiento con EACA requiere una dosis de carga de 200 mg/kg (máximo, 10 g) seguido por 100 mg/kg por dosis (máximo, 30 g por día) cada seis horas. Estos fármacos no están indicados para el control de la hematuria por el riesgo de formación de coágulos oclusivos en la luz de las vías genitourinarias.

COMPLICACIONES

Formación de inhibidores La principal complicación del tratamiento de la hemofilia es la formación de aloanticuerpos contra los factores VIII o IX. La prevalencia de inhibidores de FVIII se calcula a 10% en la hemofilia A moderada y en casi 30% de los pacientes con hemofilia A grave. Se detectan inhibidores de FIX sólo en 3 a 5% de todos los pacientes con hemofilia B. El grupo de alto riesgo para formación de inhibidores incluye deficiencia grave (>80% de todos los casos de inhibidores), antecedentes familiares de inhibidores, descendientes de africanos, mutaciones en los genes de los factores VIII, IX por deleción de una gran región codificadora o predisposición muy evidente de los genes. Los inhibidores por lo general aparecen en etapas tempranas de la vida, con una mediana de dos años y después de 10 días acumulativos de exposición. Sin embargo, el tratamiento de sustitución intensivo, por ejemplo, antes de la cirugía mayor, hemorragia intracraneal o traumatismos incrementa el riesgo de formación de inhibidores para pacientes de todas las edades y grados de enfermedad clínica, lo que requiere la vigilancia estrecha por medio de análisis en las semanas siguientes.

Se sospecha el diagnóstico clínico de la presencia de un inhibidor cuando el paciente no responde al tratamiento de sustitución con factores en dosis terapéuticas. Los inhibidores incrementan la morbilidad y mortalidad en pacientes con hemofilia. Como la detección temprana de un inhibidor es fundamental para la corrección exitosa de la hemorragia con la erradicación de los anticuerpos, la mayor parte de los centros de hemofilia realiza detección anual en busca de inhibidores; las pruebas de laboratorio necesarias incluyen aPTT con una mezcla (con plasma normal). En la mayor parte de los casos de pacientes con hemofilia, una mezcla 1:1 con plasma normal corrige por completo el aPTT. En pacientes con inhibidores, el aPTT con una mezcla 1:1 suele prolongarse anormalmente, porque el inhibidor neutraliza la actividad de coagulación del FVIII del plasma normal. El análisis de Bethesda utiliza un principio similar y define la especificidad del inhibidor y sus títulos. Los resultados se expresan en unidades Bethesda (BU), en los cuales 1 BU es la cantidad de anticuerpos que neutraliza 50% de los factores VIII, IX presentes en el plasma normal después de 2 horas de incubación a 37 °C. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con inhibidores se clasifican como individuos con baja respuesta o con alta respuesta, lo que proporciona guías para el tratamiento óptimo. El tratamiento para pacientes con inhibidores tiene dos objetivos: controlar los episodios de hemorragia agudos y erradicar el inhibidor. Para el control de los epi-

Biblioteca Médica Virtual

sodios de hemorragia, los individuos con baja respuesta, aquellos con títulos >5 BU responden bien a dosis elevadas de FVIII humano o porcino (50 a 100 U/kg), con incremento mínimo con ningún aumento en los títulos de inhibidores. Sin embargo, los pacientes con respuesta alta, aquellos con títulos iniciales inhibidores >5 BU o una respuesta de memoria en los títulos de anticuerpos >5 BU incluso si los títulos eran bajos al inicio, no responden a los concentrados de FVIII o FIX. El control de los episodios hemorrágicos en pacientes con alta respuesta puede lograrse mediante la utilización de concentrados enriquecidos para protrombina, factores VII, IX, X (concentrado de complejo de protrombina [PCC] o PCC activados [aPCC]) y en fecha más reciente, FVII activado recombinante (FVIIa) conocidos como "fármacos con acción de puente" (fig. 112-1). En los pacientes con inhibidores del FIX se utilizan grandes dosis de FIX (<5 BU), pero con frecuencia aparecen reacciones alérgicas o anafilácticas, por lo que estos productos se deben utilizar para el tratamiento o prevención de la hemorragia y cuando la concentración de inhibidores es elevada. Para la erradicación de los anticuerpos inhibidores, no es eficaz la inmunodepresión sola. La estrategia más eficaz es de inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) basada en la administración diaria de la proteína faltante hasta que desaparezca el inhibidor, para lo cual suelen ser necesarios periodos ≥1 año, con tasa de éxito cercana a 60%. El tratamiento de pacientes con hemofilia grave e inhibidores resistentes a ITI es difícil. El uso de anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab) combinado con ITI parece ser eficaz. Aunque este tratamiento puede reducir los títulos de inhibidores en algunos casos, es común la erradicación sostenida.

Métodos terapéuticos novedosos en desarrollo para la hemofilia Los estudios clínicos que utilizan factores de coagulación de acción prolongada con semividas largas se encuentran en fases avanzadas de pruebas clínicas y estos productos de nueva generación (para FVIII y FIX) podrían facilitar la profilaxis al requerir menos inyecciones para conservar concentraciones circulantes >1%. En la hemofilia A, el uso de estos productos redujo la frecuencia de las inyecciones de FVIII de 3 a 2 días por semana y, notablemente para la hemofilia B, la mayoría de los pacientes necesita una sola inyección semanal de FIX de acción prolongada.

El uso de interleucina 11 recombinante en pacientes con hemofilia A leve o moderada que no responde a DDAVP se ha analizado en estudios clínicos en etapas iniciales y podría ser una estrategia alternativa para situaciones clínicas que requieren incrementos transitorios en las concentraciones de FVIII.

Se están realizando estudios clínicos de genoterapia para pacientes con hemofilia B utilizando vectores relacionados con adenovirus y los datos iniciales **(cap. 458)**.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La infección por virus de la hepatitis C (HCV) es la principal causa de morbilidad y la segunda causa de muerte en pacientes con hemofilia expuestos a los antiguos concentrados de factores de coagulación. Gran parte de pacientes jóvenes tratados con productos derivados del plasma de 1970 a 1985 se infectaron con HCV. Se calcula que a partir del año 2006, >80% de los pacientes mayores de 20 años son positivos para anticuerpos de HCV. La comorbilidad de la hepatopatía subyacente en pacientes con hemofilia es clara cuando estos individuos requieren procedimientos con penetración corporal; podría ser necesaria la corrección de trastornos de la coagulación de origen genético y adquirido (secundarios a hepatopatía). La infección con VIH también afectó a la población de pacientes que utilizaban concentrados derivados del plasma hace más de 20 años. La coinfección con HCV y VIH, presente en casi 50% de los pacientes con hemofilia, es un factor agravante para la evolución de la enfermedad hepática. La respuesta al tratamiento antiviral contra HCV en individuos con hemofilia se restringe a menos de 30% de los pacientes e incluso menos entre aquellos con infección por HCV y VIH. La hepatopatía en etapa terminal que requiere trasplante del órgano puede ser curativa para la hepatopatía y para la hemofilia.

SURGIMIENTO DE PROBLEMAS CLÍNICOS EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON HEMOFILIA

Existe mejoría continua en el tratamiento de la hemofilia desde el incremento en la población de adultos que viven más allá de la edad madura en los países en desarrollo. La esperanza de vida de pacientes con hemofilia grave es sólo alrededor de 10 años más corta que para la población masculina general; en pacientes con hemofilia leve o moderada, se acerca a la de la población masculina sin coagulopatía. Los ancianos con hemofilia tienen diferentes problemas en comparación con las personas más jóvenes; tienen más artropatía grave y dolor crónico por tratamiento subóptimo, elevadas tasas de infección por HCV, por VIH o ambas.

Datos iniciales indican que la mortalidad por arteriopatía coronaria es más baja en pacientes con hemofilia que en la población general de varones. La hipocoagulabilidad subyacente probablemente proporciona un efecto protector contra la formación de trombos, pero no evita la aterogénesis. De la misma forma que en la población general, estos pacientes están expuestos a factores de riesgo cardiovascular como la edad, obesidad y tabaquismo. Además, en pacientes con hemofilia a menudo se observan inactividad física, hipertensión y nefropatía crónica. En pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral combinado, puede haber un incremento adicional en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por tanto, estos pacientes deben ser cuidadosamente considerados para métodos preventivos y terapéuticos a fin de reducir al máximo el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Se evita el tratamiento de sustitución excesivo y se administran con lentitud los concentrados de factores de coagulación. En pacientes con factores de riesgo subyacente que se someterán a procedimientos con penetración corporal es preferible la administración en goteo continuo de los factores de coagulación en lugar de dosis en bolo. El tratamiento del evento isquémico agudo y la revascularización coronaria deben incluir la participación de hematólogos y médicos internistas. La suposición temprana de que la hemofilia tendrá un efecto protector contra la enfermedad vascular oclusiva puede cambiar en esta población de edad cada vez más avanzada. El cáncer es una causa común de mortalidad en pacientes con hemofilia de edad avanzada, porque se encuentran en riesgo de cánceres relacionados con VIH y HCV. El carcinoma hepatocelular (HCC) es el cáncer hepático primario más prevalente y la causa más común de muerte en pacientes negativos para VIH. Las recomendaciones para la detección de cáncer para la población general deben ser similares para pacientes con hemofilia de edad similar. En individuos con alto riesgo de infección por HCV, se recomienda la realización semestral o anual de ecografía y medición de fetoproteína α para detectar HCC. La detección de neoplasias urogenitales en presencia de hematuria o hematoquezia puede retrasarse por la enfermedad hemorrágica subyacente, evitando la aplicación de medidas terapéuticas tempranas. La interacción multidisciplinaria debe facilitar los intentos para asegurar la prevención óptima del cáncer y las recomendaciones terapéuticas para individuos con hemofilia.

TRATAMIENTO DE LOS PORTADORES DE HEMOFILIA

Por lo general los portadores de hemofilia, con concentraciones de factor cercanas a 50% de las cifras normales, no se consideran en riesgo de hemorragia. Sin embargo, se ha reportado una amplia variedad de tasas (22 a 116%) por la desactivación aleatoria del cromosoma X (*lionización*). Por tanto, es importante medir las concentraciones de factor de portadores para reconocer a individuos en riesgo de hemorragia y optimizar el tratamiento preoperatorio y posoperatorio. Durante el embarazo, las concentraciones de los factores VIII y IX se incrementan gradualmente hasta la conclusión del mismo. Las concentraciones de FVIII se incrementan en casi dos a tres veces en comparación con mujeres no embarazadas, mientras que el incremento en el FIX es menos notable. Al término del embarazo se observa disminución rápida en las concentraciones de factores de coagulación maternos. Esto representa un riesgo inminente de hemorragia que puede evitarse con la administración en goteo de concentrados de FVIII hasta tasas de 50-70% durante tres días en el caso de parto vaginal y hasta cinco días para operación cesárea. En casos leves, se recomienda el uso de DDAVP, de fármacos antifibrinolíticos o ambos.

DEFICIENCIA DEL FXI

El FXI es un zimógeno de una serina proteasa activa (FIXa) en la vía intrínseca de la coagulación que activa al FIX (fig. 112-1). Existen dos vías para la formación de FIXa. En un análisis basado en aPTT, la proteasa es el resultado de la activación del FXIIa en combinación con un cininógeno de alto peso molecular y calicreína. Datos *in vivo* sugieren que la trombina es el activador fisiológico del FXI. La generación de trombina por la vía de factor hístico/factor VIIa activa al FXI en la superficie plaquetaria, lo que contribuye a la generación de trombina adicional después de que se ha formado el coágulo y de esta forma se incrementa la resistencia a la fibrinólisis a través del inhibidor fibrinolítico activado por trombina (TAFI, *thrombin-activated fibrinolytic inhibitor*).

La deficiencia del FXI es un trastorno hemorrágico poco común que ocurre en la población general con una frecuencia de un caso en un millón

Biblioteca Médica Virtual

de habitantes. Sin embargo, la enfermedad es muy prevalente en judíos askenazi e iraquíes, alcanza una frecuencia de 6% como heterocigotos y de 0.1 a 0.3% como homocigotos. Se han reportado más de 65 mutaciones en el gen del FXI mientras que se encuentran menos mutaciones (dos de tres) entre la población judía afectada.

La actividad normal de coagulación del FXI varía de 70 a 150 U/100 mL. En pacientes heterocigotos con deficiencia moderada, el FXI varía de 20 a 70 U/100 mL, mientras que en pacientes homocigotos o heterocigotos dobles las concentraciones de FXI son <1 a 20 U/100 mL. Los pacientes con concentraciones de FXI <10% de lo normal tienen un riesgo elevado de hemorragia, pero el fenotipo de la enfermedad no siempre se correlaciona con la actividad residual de coagulación del FXI. Un antecedente familiar es indicativo de riesgo de hemorragia en el probando. Desde el punto de vista clínico, la presencia de hemorragias mucocutáneas como equimosis, gingivorragia, epistaxis, hematuria y menorragia son manifestaciones comunes, en especial después de traumatismos. Este fenotipo hemorrágico sugiere que los tejidos ricos en actividad fibrinolítica son más susceptibles a la deficiencia del FXI. La hemorragia posoperatoria es común pero no siempre está presente, incluso entre pacientes con concentraciones muy bajas de FXI.

Está indicada la reposición de FXI en pacientes con enfermedad grave que se someterán a procedimiento quirúrgico. El antecedente negativo de complicaciones hemorrágicas después de procedimientos con penetración corporal no descarta la posibilidad de incrementar el riesgo de hemorragia.

TRATAMIENTO

Deficiencia del FXI

Se basa en la administración de FFP, en dosis de 15 a 20 mL/kg para conservar las concentraciones en 10 a 20%. Como el FXI tiene una semivida de 40 a 70 h, el tratamiento de sustitución puede administrarse en días alternos. El uso de antifibrinolíticos es beneficioso para controlar los sangrados, con excepción de hematuria o hemorragia vesical. Se ha observado el desarrollo de un inhibidor de FXI en 10% de pacientes con deficiencias graves del mismo que recibieron tratamiento de sustitución. Los pacientes con deficiencia grave de FXI que desarrollan inhibidores por lo general no presentan hemorragia espontánea. Sin embargo, la hemorragia después de procedimientos quirúrgicos o traumatismos puede ser grave. En tales pacientes debe evitarse la administración de FFP o concentrados de FXI. Ha sido eficaz la administración de PCC/aPCC o FVII activado recombinante.

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS POCO COMUNES

En conjunto, los trastornos hereditarios por deficiencias de factores de coagulación diferentes a FVIII, FIX y FXI (cuadro 112-1) son un grupo de trastornos hemorrágicos poco comunes. Los síntomas hemorrágicos varían desde cuadros asintomáticos (disfibrinogenemia o deficiencia de FVII) hasta trastornos que ponen en riesgo la vida (deficiencia de FX o FXIII). No existen manifestaciones clínicas patognomónicas que sugieran una enfermedad específica, pero a diferencia de la hemofilia, la hemartrosis es un evento poco común y es frecuente la hemorragia de las mucosas o después del pinzado del cordón umbilical. Los individuos heterocigotos para deficiencias de coagulación plasmática a menudo cursan asintomáticos. El diagnóstico se define con la valoración de laboratorio para deficiencias específicas de factores después de la realización de pruebas generales de coagulación (cuadro 112-1).

El tratamiento de sustitución con FFP o concentrados de complejos de protrombina (que contienen protrombina, factores VII, IX y X) proporciona una hemostasia adecuada en respuesta a las hemorragias o como profilaxis. El uso de PCC debe vigilarse cuidadosamente y se evita en pacientes con hepatopatía subyacente o en aquellos en riesgo de trombosis por el riesgo de DIC.

DEFICIENCIAS FAMILIARES MÚLTIPLES DE LA COAGULACIÓN

Existen varios trastornos hemorrágicos caracterizados por deficiencia hereditaria de más de un factor plasmático de la coagulación. Hasta la fecha, se han identificado dos enfermedades con este tipo de trastornos y proporcionando información en la regulación de la hemostasia por las proteínas codificadas genéticamente fuera de la coagulación sanguínea.

Deficiencia combinada de FV y FVIII Los pacientes con este trastorno muestran una actividad residual de coagulación cercana a 5% de cada factor. El fenotipo de la enfermedad es una tendencia leve al sangrado, a menudo después de traumatismos. Se ha identificado una mutación subyacente en el gen enlazador de lectina manosa 1 (*LMAN1*), que es el gen del retículo endoplásmico/compartimiento intermedio del aparato de Golgi (ERGIC-53), una proteína que se fija a la manosa ubicada en el aparato de Golgi que funciona como proteína chaperona de FV y FVIII. En otras familias, se han definido las mutaciones del gen de deficiencia de múltiples factores de coagulación 2 (*MCFD2*), este gen codifica una proteína que forma un complejo dependiente de Ca^{2+} con LMAN1 y que proporciona actividad de cofactor en la movilización intracelular de los factores V y VIII. El tratamiento de restitución para contener o prevenir las hemorragias consta de FFP para mantener la concentración de FV y de DDAVP o concentrado de FVIII para lograr una concentración de FVIII de 20-40%. Otra opción, puesto que las plaquetas contienen FV, es la transfusión plaquetaria.

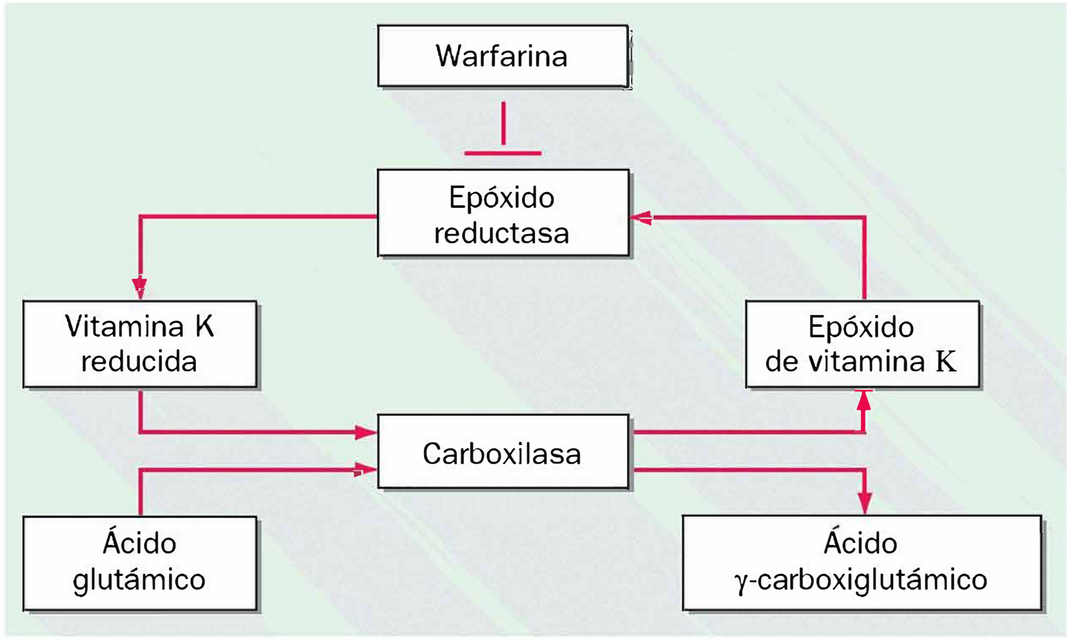


FIGURA 112-2 Ciclo de la vitamina K. La vitamina K es cofactor para la formación de residuos de ácido γ-carboxiglutámico en las proteínas de la coagulación. La γ-glutamilcarboxilasa dependiente de vitamina K, la enzima que cataliza a la epóxido reductasa de vitamina K regenera la vitamina K reducida. La warfarina antagoniza la acción de la reductasa e inhibe de manera competitiva los efectos de la vitamina K.

Deficiencias múltiples de factores de coagulación dependientes de vitamina K Dos enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina K se han relacionado con deficiencias combinadas de todas las proteínas dependientes de vitamina K, lo que incluye proteínas procoagulantes como protrombina, FVII, FIX y FX y las proteínas anticoagulantes C y S. La vitamina K es un compuesto liposoluble que es cofactor para la carboxilación del carbón gamma de los residuos de ácido glutámico en los factores dependientes de vitamina K, un paso crítico para la unión de calcio y fosfolípidos de estas proteínas **(fig. 112-2)**. Las enzimas γ-glutamilcarboxilasa y epóxido reductasa son críticas para el metabolismo de regeneración de la vitamina K. Las mutaciones en los genes que codifican la γ-carboxilasa (GGCX) o complejo 1 de epóxido reductasa de vitamina K (VKORC1) ocasionan defectos enzimáticos y por tanto, disminución de la actividad de los factores dependientes de la vitamina K, que varían de 1 a 30% de las cifras normales. El fenotipo de la enfermedad se caracteriza por episodios de hemorragia leve a grave que se presentan desde el nacimiento. Algunos pacientes responden a la vitamina K1 por VO (5-20 mg/día) o, en los que no responden bien, se puede considerar la posibilidad de administrarla por vía parenteral a dosis de 5-20 mg/semana. Para la hemorragia grave, el tratamiento de sustitución, FFP o PCC puede ser necesario para lograr un control hemostático pleno.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La DIC es un síndrome clínico patológico caracterizado por formación amplia de fibrina intravascular en respuesta a la actividad excesiva de proteasa en sangre que supera los mecanismos anticoagulantes naturales. Existen varias enfermedades relacionadas con DIC **(cuadro 112-2)**.

Las causas más comunes incluyen septicemia, trastornos malignos como tumores sólidos o leucemia promielocítica aguda y causas obstétricas. La DIC se diagnóstica en casi 50% de las embarazadas con desprendimiento de placenta o embolia de líquido amniótico. Los traumatismos, en particular los encefálicos, pueden ocasionar DIC. La exposición de sangre a fosfolípidos por lesión hística, por hemólisis y la lesión endotelial son factores que contribuyen al desarrollo de DIC en este contexto. La púrpura fulminante es una forma grave de DIC que aparece por la trombosis de áreas extensas de la piel; afecta sobre todo a niños pequeños después de infecciones virales o bacterianas, en particular aquellos con hipercoagulabilidad hereditaria o adquirida por deficiencias de los componentes de

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 112-2 Causas clínicas comunes de coagulación intravascular diseminada

SEPTICEMIA	TRASTORNOS INMUNITARIOS
• Bacteriana: Estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos, bacilos gramnegativos • Viral • Micótico • Parasitario • Rickettsias	• Reacción hemolítica aguda por transfusión • Rechazo de trasplante de órganos o de tejidos • Inmunoterapia • Enfermedad de injerto contra hospedador
TRAUMATISMOS Y LESIONES HÍSTICAS	**FÁRMACOS**
• Lesión encefálica (herida por proyectil de arma de fuego) • Quemaduras extensas • Embolia grasa • Rabdomiólisis	• Fármacos fibrinolíticos • Aprotinina • Warfarina (en especial en recién nacidos con deficiencia de proteína C) • Concentrados de complejo de protrombina • Drogas recreativas (anfetaminas)
TRASTORNOS VASCULARES	**ENVENENAMIENTO**
• Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt) • Aneurismas de grandes vasos (p. ej., aorta)	• Víboras • Insectos
COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS	**HEPATOPATÍA**
• Desprendimiento de placenta • Embolia de líquido amniótico • Síndrome de muerte fetal • Aborto séptico	• Insuficiencia hepática fulminante • Cirrosis • Hígado graso del embarazo
CÁNCER	**DIVERSOS**
• Adenocarcinoma (próstata, páncreas, etcétera) • Cánceres hematológicos (leucemia promielocítica aguda)	• Estado de choque • Síndrome de insuficiencia respiratoria • Transfusión masiva

la vía de proteína C. Los recién nacidos homocigotos para deficiencia de proteína C también se manifiestan con púrpura fulminante con o sin trombosis de los grandes vasos.

El mecanismo central de DIC es la generación incontrolada de trombina por exposición de la sangre a concentraciones patológicas de factor hístico (fig. 112-3). La supresión simultánea de los mecanismos anticoagulantes fisiológicos y la fibrinólisis anormal, más adelante acelera aún más el proceso. En conjunto, estas anomalías contribuyen al depósito sistémico de fibrina en los vasos de tamaños pequeño y mediano. La duración e intensidad de los depósitos de fibrina pueden comprometer el suministro de sangre a muchos órganos, en especial a pulmones, riñones, hígado y encéfalo con la consecuente falla orgánica. La activación sostenida de la coagulación ocasiona el consumo de factores de coagulación y plaquetas, lo que a su vez causa hemorragia sistémica. Esto se agrava aún más con una hiperfibrinólisis secundaria. Estudios en animales han demostrado que el sistema fibrinolítico se ve suprimido al momento de activación máxima de coagulación. En pacientes con leucemia promielocítica aguda, a menudo ocurre un estado grave de hiperfibrinólisis además de la activación de la coagulación. La liberación de varias citocinas proinflamatorias, como IL-6 y factor de necrosis tumoral α desempeña una función central en la mediación de los defectos de coagulación en la DIC relacionada con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Las manifestaciones clínicas de DIC están relacionadas con la magnitud del desequilibrio de la hemostasia, con enfermedad subyacente o ambos. Los datos más comunes son hemorragia que varía desde el sangrado en capa en sitios de venopunción, petequias y equimosis hasta hemorragia grave del tubo digestivo, pulmones o hacia el SNC. En la DIC crónica, los síntomas de hemorragia son leves y restringidos a la piel o mucosas. La hipercoagulabilidad de la DIC se manifiesta como oclusión de vasos sanguíneos en la microcirculación y ocasiona falla de órganos. También puede ocurrir trombosis de grandes vasos y embolia cerebral. Las complicaciones hemodinámicas y estado de choque son comunes en pacientes con DIC aguda. La mortalidad varía de 30 a más de 80%, dependiendo de la enfermedad subyacente, la gravedad de la DIC y la edad del paciente.

El diagnóstico de DIC de importancia clínica se basa en la presencia de anomalías clínicas, de laboratorio o ambas en la coagulación o bien, trombocitopenia. El diagnóstico por laboratorio de DIC se dirige a investigar la enfermedad subyacente si ésta no es aparente. No existen pruebas que establezcan el diagnóstico de DIC. Los estudios de laboratorio deben incluir pruebas de coagulación (aPTT, PT, tiempo de trombina [TT]) y marcadores de los productos de degradación de la fibrina (FDP), además de recuento plaquetario y eritrocítico y análisis de frotis sanguíneo. Estas pruebas deben repetirse en periodos de 6 a 8 h porque una anomalía inicialmente leve puede cambiar de manera espectacular en pacientes con DIC grave.

Las manifestaciones comunes incluyen la prolongación de PT, aPTT o de ambas; recuentos plaquetarios de 100 000/μL, una reducción rápida en el número de plaquetas, la presencia de esquistocitos (eritrocitos fragmentados) en el frotis de sangre periférica y elevación de FDP. La prueba más sensible para DIC es la concentración de FDP. Es poco probable el diagnóstico de DIC en presencia de concentraciones normales de FDP. La prueba de dímero D es más específica para la detección de productos de la degradación de fibrina (pero no de fibrinógeno) que indica que se han digerido

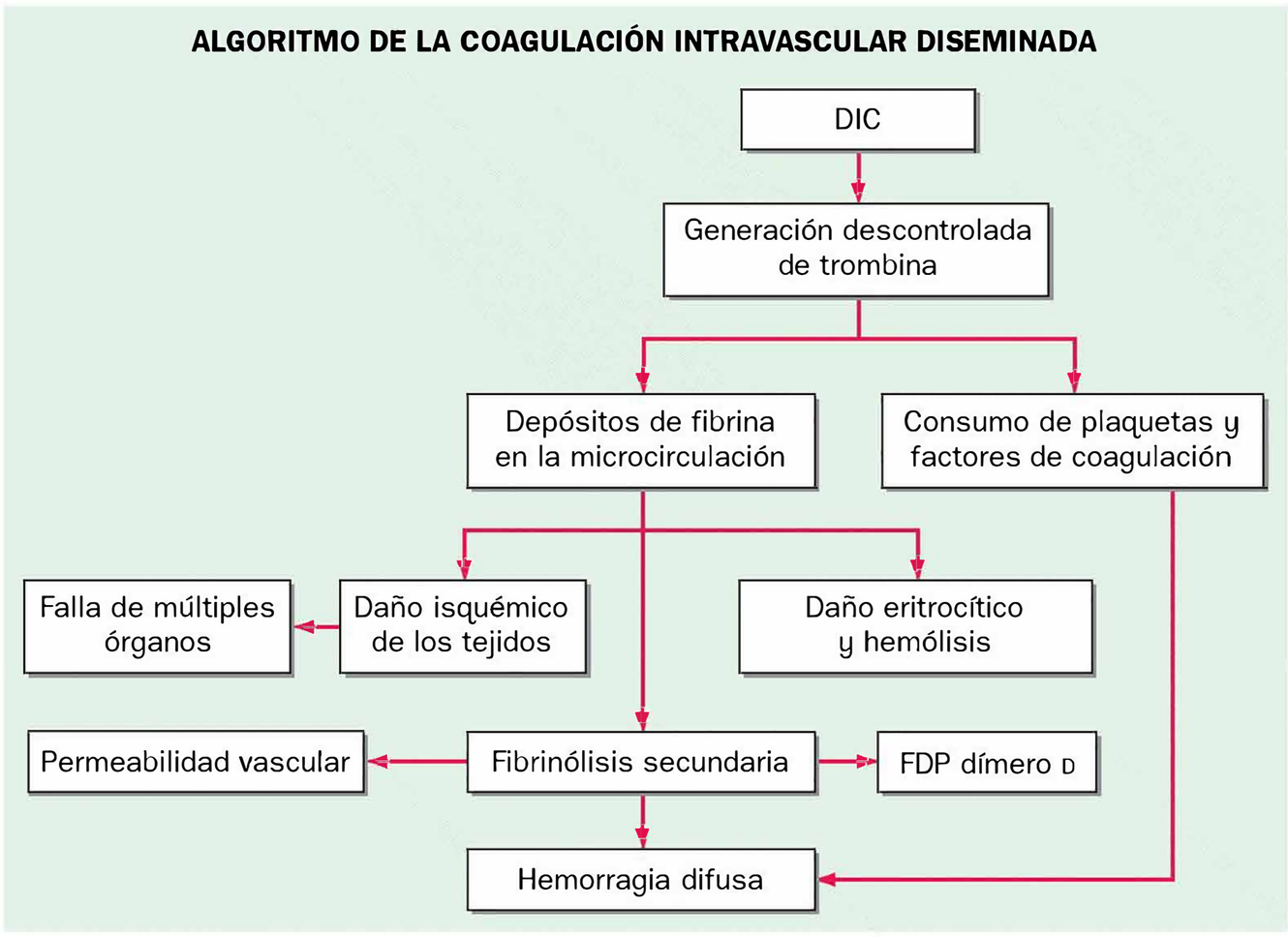


FIGURA 112-3 Fisiopatología de la DIC. Interacciones entre las vías de la coagulación y fibrinolítica que ocasionan trombosis y hemorragia en la microcirculación en pacientes con DIC. FDP, productos de la degradación de fibrina.

Biblioteca Médica Virtual

enlaces cruzados de fibrina por acción de la plasmina. Como el fibrinógeno tiene una semivida prolongada, las concentraciones plasmáticas disminuyen súbitamente sólo en casos graves de DIC. La DIC grave también se acompaña de concentraciones de antitrombina III o actividad de plasminógeno <60% de lo normal.

DIC crónica La DIC de baja intensidad, compensada, puede ocurrir en situaciones clínicas que incluyen hemangiomas gigantes, carcinoma metastásico o síndrome de muerte fetal. Las concentraciones plasmáticas de FDP o de dímero D se elevan. Las cifras de aPTT, PT y fibrinógeno se encuentran en intervalo normal o alto. Las manifestaciones comunes también incluyen trombocitopenia leve o recuentos plaquetarios normales. A menudo se detecta fragmentación de eritrocitos pero en un grado más leve que en la DIC aguda.

Diagnóstico diferencial El diagnóstico diferencial entre DIC y enfermedad hepática grave es difícil y requiere las mediciones seriadas de parámetros de laboratorio de DIC. Los pacientes con hepatopatía grave se encuentran en riesgo de hemorragia y las manifestaciones de laboratorio incluyen trombocitopenia (por el secuestro de plaquetas, hipertensión portal o hiperesplenismo), disminución de la síntesis de factores de coagulación y anticoagulantes naturales y aumento de las concentraciones de FDP por disminución de la eliminación hepática. Sin embargo, a diferencia de la DIC, estos parámetros de laboratorio en la hepatopatía no cambian con rapidez. Otro dato diferencial importante incluye la presencia de hipertensión portal u otros datos clínicos o de laboratorio de una hepatopatía subyacente.

Los trastornos microangiopáticos, como la púrpura trombocitopénica trombótica, se manifiestan como cuadro de inicio agudo acompañado por trombocitopenia, fragmentación eritrocítica y falla de múltiples órganos. Sin embargo, no hay consumo de factores de coagulación o hiperfibrinólisis.

En los últimos años, varios estudios clínicos de tratamientos inmunitarios para neoplasias utilizando anticuerpos monoclonales o linfocitos T modificados genéticamente, dirigidos a antígenos tumorales específicos han mostrado respuestas inflamatorias indeseadas con incremento de la liberación de citocinas. Estas complicaciones en ocasiones se asocian con incremento del dímero D y disminución de las concentraciones de fibrinógeno, citopenias y disfunción hepática; por tanto deben realizarse pruebas de detección sistemática cuidadosas en busca de DIC.

TRATAMIENTO

Coagulación intravascular diseminada

La morbilidad y mortalidad relacionadas con DIC está vinculada principalmente con la enfermedad subyacente más que con complicaciones de la DIC. El control o la eliminación de la causa subyacente debe ser el motivo primario de preocupación. Los pacientes con DIC grave requieren control de los parámetros hemodinámicos, apoyo respiratorio y en ocasiones procedimientos quirúrgicos con penetración corporal. Los intentos para tratar la DIC sin el tratamiento acompañante de la enfermedad causal probablemente fracasará.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS HEMORRÁGICOS

La administración de FFP, concentrados plaquetarios o ambos está indicada en pacientes con hemorragia activa o con alto riesgo de hemorragia, como en la preparación para procedimientos con penetración corporal o después de quimioterapia. El control de la hemorragia en pacientes con DIC con trombocitopenia grave (recuentos plaquetarios <10 000 a 20 000/μL) y bajas concentraciones de factores de coagulación necesitan tratamiento de sustitución. El tiempo de protrombina (>1.5 veces las cifras normales) proporciona un buen indicador de la gravedad del consumo de factores de coagulación. Está indicado el tratamiento de sustitución con FFP (una unidad de FFP incrementa la mayor parte de los factores de coagulación en 30% en un adulto sin DIC). Las concentraciones bajas de fibrinógeno (<100 mg/100 mL) o la hiperfibrinólisis rápida es indicación para administrar crioprecipitados (fracción plasmática enriquecida con fibrinógeno, FVIII y factor de Von Willebrand) en goteo. La administración de 10 U de crioprecipitados por cada 2 a 3 U de FFP es suficiente para corregir la hemostasia. El esquema de transfusión se ajusta con base en la evolución clínica y de laboratorio del paciente. Los concentrados plaquetarios en dosis de 1 a 2 U/10 kg de peso corporal son suficientes para la mayor parte de pacientes con DIC con trombocitopenia grave. Los concentrados de factores de coagulación no se recomiendan para el control de la hemorragia en casos de DIC por la eficacia limitada mediante la reposición de factores aislados (concentrados del FVIII o FIX) y el alto riesgo de los productos que contienen trazas de aPCC que más tarde, podrían agravar la enfermedad.

REPOSICIÓN DE FACTORES DE COAGULACIÓN O INHIBIDORES DE LA FIBRINÓLISIS

Se ha intentado el tratamiento con fármacos para controlar la coagulación como heparina, concentrados de antitrombina III (ATIII) con fármacos antifibrinolíticos en el tratamiento de DIC. La administración de bajas dosis de heparina en goteo continuo (5 a 10 U/kg/h) pueden ser eficaces en pacientes con DIC de baja intensidad relacionada con tumores sólidos, leucemia promielocítica aguda o en el caso de trombosis reconocida. La heparina también está indicada para el tratamiento de la púrpura fulminante durante la ablación quirúrgica de hemangiomas gigantes y durante la eliminación de un óbito fetal. En la DIC aguda, el uso de heparina probablemente agrave la hemorragia. A la fecha, el uso de heparina en pacientes con DIC grave no ha demostrado beneficios en la supervivencia. El uso de fármacos antifibrinolíticos, EACA, ácido tranexámico para prevenir la degradación de la fibrina por plasmina puede reducir los episodios de hemorragia en pacientes con DIC e hiperfibrinólisis confirmada. Sin embargo, estos fármacos pueden incrementar el riesgo de trombosis y está indicado el uso concomitante de heparina. Los pacientes con leucemia promielocítica aguda o aquellos con DIC crónica asociada con hemangiomas gigantes se encuentran entre los pocos pacientes que podrían obtener beneficio de este tratamiento. El uso de concentrados de proteína C para el tratamiento de la púrpura fulminante relacionada con deficiencia adquirida de proteína C o meningococemia ha demostrado ser eficaz. Los resultados de la reposición de ATIII en estudios en fases iniciales son promisorios, pero requieren estudio adicional.

La International Society of Thrombosis and Haemostasis ha propuesto guías para el diagnóstico y tratamiento de DIC. Esta iniciativa permite contar con datos clínicos más detallados para el diagnóstico y tratamiento de DIC. Aún se desconoce la utilidad clínica de estos sistemas de calificación y recomendaciones terapéuticas contenidas en estas guías.

DEFICIENCIA DE VITAMINA K

Las proteínas dependientes de vitamina K son un grupo heterogéneo, que incluye a proteínas de factores de coagulación y a proteínas presentes en el hueso, pulmón, riñón y placenta. La vitamina K media la modificación postraduccional de los residuos de glutamato a γ-carboxiloglutamato, un paso crítico para la actividad de las proteínas dependientes de vitamina K para la unión del calcio y el ensamble apropiado a los fosfolípidos de membrana (fig. 112-2). La deficiencia hereditaria de actividad funcional de las enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina K, sobre todo GGCX o VKORC1 (véase antes) ocasiona trastornos hemorragíparos. La cantidad de vitamina K en la dieta a menudo se ve limitada por las acciones de carboxilación; así, es esencial el reciclado de vitamina K para conservar concentraciones normales de proteínas dependientes de vitamina K. En adultos, un bajo consumo dietético sólo rara vez es motivo para deficiencia grave de vitamina K, pero puede encontrarse a menudo en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro. Las enfermedades o intervenciones quirúrgicas que afectan la capacidad del tubo digestivo para absorber vitamina K, ya sea por alteraciones anatómicas o por cambios en el contenido de grasa de las sales biliares y jugos pancreáticos en la porción proximal del intestino delgado puede ocasionar una reducción significativa en las concentraciones de vitamina K. Las hepatopatías crónicas como la cirrosis biliar primaria también agotan las reservas de vitamina K. La deficiencia neonatal de vitamina K y la consecuente enfermedad hemorrágica del recién nacido ha sido eliminada casi por completo mediante la administración sistemática de vitamina K a todos los recién nacidos. La prolongación de las cifras de PT es el dato más común y más temprano en pacientes con deficiencia de vitamina K por reducción de las concentraciones de protrombina y de FVII, FIX y FX. El FVII tiene la semivida más breve entre estos factores que pueden prolongar el PT antes de que ocurran cambios en el aPTT. La administración parenteral de vitamina K en dosis total de 10 mg es suficiente para restablecer las concentraciones normales de factores de coagulación en ocho a 10 horas. En presencia de hemorragia continua o de la necesidad de corrección inmediata antes de un procedimiento con penetración corporal, es necesaria la administración de FFP o PCC. Éste debe evitarse en pacientes con hepatopatía subyacente grave por el alto riesgo de trombosis. La corrección del tratamiento anticoagulante excesivo o warfarina o compuestos cumarínicos puede lograrse con dosis

Biblioteca Médica Virtual

bajas de vitamina K (1 mg/día VO o por inyección IV) en el caso de pacientes asintomáticos. Esta estrategia puede disminuir el riesgo de hemorragia mientras se conserva la anticoagulación terapéutica para el estado protrombótico subyacente.

En pacientes con hemorragias que ponen en riesgo la vida, el uso de FVIIa recombinante en pacientes sin hemofilia o tratamiento con anticoagulantes ha mostrado ser eficaz para restablecer la hemostasia con rapidez, lo que permite la intervención quirúrgica de urgencia. Sin embargo, los pacientes con enfermedad vascular subyacente, traumatismo vascular y otras enfermedades asociadas se encuentran en riesgo de complicaciones tromboembólicas que afectan los sistemas arterial y venoso. Así, el uso de FVII en este contexto se limita a la administración de dosis bajas mediante un número limitado de inyecciones. Está indicada la vigilancia estrecha en busca de complicaciones vasculares.

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN RELACIONADOS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

El hígado es un órgano central para la hemostasia porque es el sitio de síntesis y eliminación de la mayor parte de proteínas procoagulantes y anticoagulantes naturales y de componentes esenciales del sistema fibrinolítico. La insuficiencia hepática se asocia con alto riesgo de hemorragia por síntesis deficiente de factores procoagulantes e incremento de la fibrinólisis. La trombocitopenia es común en pacientes con hepatopatía y puede deberse a esplenomegalia congestiva (hiperesplenismo) o acortamiento de la vida de las plaquetas mediada por mecanismos inmunitarios (cirrosis biliar primaria). Además, varias anomalías anatómicas secundarias a la hepatopatía subyacente pueden favorecer la aparición de hemorragia **(cuadro 112-3)**. La disfibrinogenemia es un dato relativamente común en pacientes con hepatopatía por alteración de la polimerización de la fibrina. No es común el desarrollo de DIC concomitante con hepatopatía crónica y puede incrementar el riesgo de hemorragia. Es obligada la valoración por laboratorio en busca de una estrategia terapéutica óptima, ya sea para el control de la hemorragia o para preparar a pacientes con hepatopatía para procedimientos con penetración corporal. Típicamente, estos pacientes acuden con prolongación de PT, aPTT y TT dependiente del grado de daño hepático, trombocitopenia y con cifras de FDP normales o ligeramente incrementadas. Las concentraciones de fibrinógeno disminuyen sólo en casos de hepatitis fulminante, cirrosis descompensada o hepatopatía avanzada o bien, en presencia de DIC. La prolongación de TT y cifras normales de fibrinógeno y FDP sugieren disfibrinogenemia. Las concentraciones de FVIII a menudo son normales o se encuentran elevadas en pacientes con hepatopatía; la disminución de las concentraciones sugiere DIC añadida.

CUADRO 112-3 Trastornos de la coagulación y la hemostasia en hepatopatías

Hemorragia
Hipertensión portal
Várices esofágicas
Trombocitopenia
Esplenomegalia
DIC aguda y crónica
Disminución de la síntesis de factores de coagulación
Insuficiencia de los hepatocitos
Deficiencia de vitamina K
Fibrinólisis sistémica
DIC
Disfibrinogenemia
Trombosis
Disminución de la síntesis de inhibidores de coagulación: proteína C, proteína S, antitrombina
Insuficiencia de hepatocitos
Deficiencia de vitamina K (proteína C, proteína S)
Incapacidad para eliminar las proteínas de coagulación activadas (DIC)
Disfibrinogenemia
Yatrógeno: transfusión de concentrados de complejos de protrombina
Fármacos antifibrinolíticos: EACA, ácido tranexámico

DIC, coagulación intravascular diseminada; EACA, ácido ε-aminocaproico.

Como el FV sólo se sintetiza en los hepatocitos y no es una proteína dependiente de vitamina K, la disminución de las concentraciones de factor V puede ser un indicador de insuficiencia hepática. Las concentraciones normales de FV y las concentraciones bajas de FVII sugieren deficiencia de vitamina K. Las concentraciones de vitamina K pueden reducirse en pacientes con insuficiencia hepática por compromiso en el almacenamiento en enfermedades hepatocelulares, cambios en los ácidos biliares o colestasis que pueden disminuir la absorción de vitamina K. La administración de dicha vitamina puede ser deseable (10 mg por inyección intravenosa lenta) para mejorar la hemostasia.

El tratamiento con FFP es más eficaz para corregir la hemostasia en pacientes con insuficiencia hepática. La administración de FFP (5 a 10 mL/kg; cada bolsa contiene ~200 mL) es suficiente para asegurar 10 a 20% de las concentraciones normales de factores de coagulación, pero no la corrección de PT o aPTT. La dosis incluso más elevada de FFP (20 mL/kg) no corrige los tiempos de coagulación en todos los pacientes. La vigilancia para los síntomas clínicos y los tiempos de coagulación establecen la necesidad de dosis repetidas 8 a 12 h después de cada administración. Los concentrados plaquetarios están indicados cuando el recuento plaquetario es <10 000 a 20 000/μL para controlar una hemorragia continua o inmediatamente antes de un procedimiento con penetración corporal si los recuentos son <50 000/μL. Los crioprecipitados están indicados sólo cuando las concentraciones de fibrinógeno son <100 mg/mL; la dosificación es de seis bolsas para un individuo de 70 kg por día. La administración de concentrados de complejo de protrombina en pacientes con insuficiencia hepática debe evitarse por el elevado riesgo de complicaciones trombóticas. La seguridad en el uso de fármacos antifibrinolíticos para controlar la hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática no está bien definida y debe evitarse.

Hepatopatía y tromboembolia El fenotipo clínico hemorrágico de la hemostasia en pacientes con hepatopatía estable a menudo es leve o asintomático. Sin embargo, conforme progresa la enfermedad, el equilibrio hemostático es menos estable y se altera con mayor facilidad que en individuos sanos. Además, el equilibrio hemostático se ve comprometido por enfermedades asociadas como infecciones e insuficiencia renal **(fig. 112-4)**. Con base en las complicaciones clínicas hemorrágicas en pacientes con cirrosis y la evidencia por laboratorio de coagulación, como prolongación de PT y aPTT, se ha asumido que estos pacientes están protegidos contra las enfermedades trombóticas. Sin embargo, la experiencia clínica acumulada ha demostrado que estos pacientes se encuentran en riesgo de trombosis, en especial en casos de hepatopatía avanzada. Aunque la hipercoagulabilidad podría explicar la aparición de trombosis venosa, de acuerdo con la tríada de Virchow, los cambios hemodinámicos y el daño de la vasculatura también pueden ser factores contribuyentes y ambos procesos podrían ocurrir en pacientes con hepatopatía. La trombosis hepática, en particular la de venas porta y mesentéricas es común en pacientes con cirrosis avanzada. Los cambios hemodinámicos como la disminución en el flujo portal y la evidencia de trombofilia hereditaria pueden incrementar el riesgo de trombosis de la vena porta en pacientes con cirrosis lo que sugiere que también puede participar la hipercoagulabilidad. Los pacientes con hepatopatía desarrollan trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en tasas apreciables (que varían de 0.5 a 1.9%). Las implicaciones de estos datos son relevantes para la exclusión errónea de trombosis en pacientes con hepatopatía avanzada, incluso en presencia de prolongación de los tiempos de coagulación y debe tenerse precaución en la corrección excesiva de estas anomalías de laboratorio.

Inhibidores adquiridos de los factores de coagulación Un inhibidor adquirido es una enfermedad inmunitaria que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra un factor de coagulación específico. El FVIII es el afectado más a menudo, con la formación de anticuerpos, lo que en ocasiones se refiere como hemofilia A adquirida, pero también se han reportado inhibidores para protrombina para los factores V, IX, X y XI. Los inhibidores adquiridos de FVIII ocurren de manera predominante en adultos mayores (mediana de edad de 60 años) pero en ocasiones se observan en mujeres embarazadas o puérperas sin antecedentes hemorrágicos. En 50% de los pacientes con inhibidores no se identifican enfermedades subyacentes al momento del diagnóstico. En el resto de los pacientes las causas son enfermedades autoinmunitarias, cánceres (linfoma, cáncer de próstata), enfermedades dermatológicas y embarazo. Los episodios hemorrágicos a menudo ocurren en tejidos blandos, tubo digestivo o vías urinarias y la piel. A diferencia de la hemofilia, las hemartrosis son poco comunes en este tipo de pacientes. Las hemorragias retroperitoneales y otras hemorragias que ponen en riesgo la vida pueden aparecer de forma súbita.

Biblioteca Médica Virtual

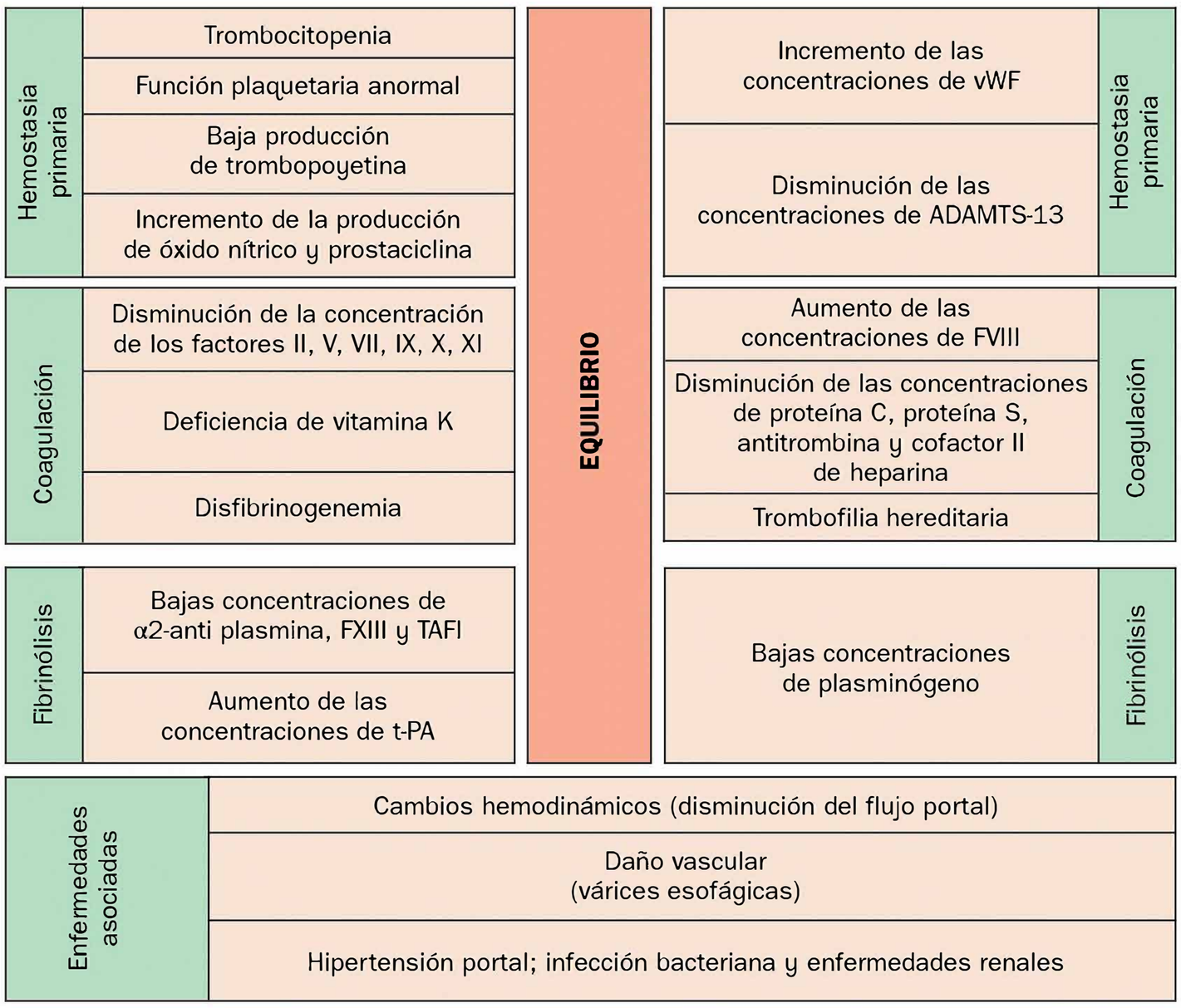


FIGURA 112-4 Equilibrio de la hemostasia en la hepatopatía. TAFI, inhibidor fibrinolítico activado de trombina; t-PA, activador de plasminógeno hístico; VWF, factor de Von Willebrand.

La mortalidad general en pacientes sin tratamiento varía de 8-22% y la mayor parte de las defunciones ocurre en las primeras semanas después de la presentación. El diagnóstico se basa en la prolongación del aPTT con PT y TT normales. El aPTT permanece prolongado después de la mezcla con plasma con iguales cantidades de plasma normal por 2 horas en 37 °C. Para la detección de inhibidores en hemofilia se ha realizado el análisis Bethesda, utilizando plasma con deficiencia de FVIII, lo que confirma el diagnóstico. Las hemorragias graves se tratan con productos como PCC/aPCC o FVIIa recombinante. También existe FVIII recombinante de origen porcino para el tratamiento de la hemofilia adquirida.

A diferencia de la hemofilia, los inhibidores en pacientes sin hemofilia típicamente responden a la inmunodepresión y el tratamiento debe iniciarse de manera temprana en la mayor parte de los casos. La primera opción incluye esteroides o combinación de esteroides con tratamiento citotóxico (p. ej., ciclofosfamida), con erradicación completa de inhibidores en >70% de los pacientes. Se ha reportado que dosis intravenosas elevadas de gammaglobulina y anticuerpos monoclonales contra CD20 son eficaces en pacientes con autoanticuerpos contra FVIII; sin embargo no existe evidencia firme de que tales alternativas sean superiores a los fármacos inmunodepresores de primera línea. La recaída del inhibidor de FVIII es relativamente común (hasta en 20% de los casos) en los primeros seis meses después de interrumpir el tratamiento de inmunodepresión. Así, después de la erradicación, se vigila a los pacientes de manera regular para aplicar intervenciones terapéuticas tempranas cuando esté indicado o antes de realizar un procedimiento con penetración corporal.

En Estados Unidos y en todo el mundo se utiliza a menudo la administración tópica de plasma derivado de bovinos y de trombina humana. Estos selladores hemostáticos eficaces se utilizan durante cirugías mayores como procedimientos cardiovasculares, torácicos, neurológicos, pélvicos y cirugía traumatológica y en el caso de quemaduras extensas. El desarrollo de formación de anticuerpos contra xenoantígenos con sus contaminantes (proteínas de coagulación de origen bovino) tiene la posibilidad de causar reactividad cruzada con los factores de coagulación del ser humano lo que puede afectar su función e inducir hemorragias.

Las manifestaciones clínicas de estos anticuerpos incluyen hemorragia a partir de defectos hemostáticos primarios o coagulopatía que en ocasiones puede poner en riesgo la vida. El diagnóstico clínico de estas coagulopatías adquiridas a menudo se complica por el hecho de que los episodios de hemorragia pueden detectarse durante un procedimiento quirúrgico mayor o inmediatamente después del mismo podría asumirse que se deben al procedimiento quirúrgico mismo.

De manera notable, el riesgo de esta complicación se incrementa por la exposición repetida a preparaciones de trombina tópica. Así, la anamnesis cuidadosa sobre cirugías realizadas incluso décadas antes es crítica para la valoración del riesgo.

Las anomalías de laboratorio se reflejan por la prolongación combinada del aPTT y PT que a menudo no mejora con la transfusión de FFP y con la administración de vitamina K. Las pruebas anormales de laboratorio no pueden corregirse con mezcla del plasma estudiado con plasma normal, lo que denota la presencia de anticuerpos inhibidores. El diagnóstico de anticuerpos específicos se obtiene mediante la cuantificación de actividad residual de FV o de otros factores de coagulación que se sospecha están afectados. No existen análisis comerciales disponibles específicos para la coagulopatía por trombina bovina.

No hay guías terapéuticas establecidas. Se han utilizado transfusiones plaquetarias como mecanismo para la reposición de FV en pacientes con inhibidores para dicho factor. Las aplicaciones frecuentes de FFP y administración de complementos de vitamina K pueden funcionar como coadyuvantes más que como tratamiento eficaz de la coagulopatía. La experiencia con FVIIa recombinante es limitada y los resultados suelen ser malos. Existen reportes esporádicos de tratamientos específicos para erradicar los anticuerpos que se basan en inmunodepresión con esteroides, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis seriada. Debe recomendarse a los pacientes que eviten cualquier sellador tópico de trombina en el futuro.

La U.S. FDA aprobó el uso de preparaciones tópicas de trombina novedosas, derivadas del plasma y de trombina humana recombinante. Estas preparaciones han demostrado eficacia hemostática con menor inmunogenicidad en comparación con las primeras generaciones de productos de trombina bovina.

La presencia de anticoagulante lúpico puede relacionarse con enfermedad trombótica, venosa o arterial. Sin embargo, también se ha reportado hemorragia en pacientes con anticoagulante lúpico; esto se debe a la presencia de anticuerpos contra la protrombina, lo que ocasiona hipoproteinemia. Ambos trastornos muestran prolongación del aPTT que no se corrige con la mezcla con plasma normal. Para diferenciar los inhibidores adquiridos del anticoagulante lúpico, observe que se obtendrán resultados negativos con la prueba de veneno de víbora diluido de Russell y con las pruebas de fosfolípidos en fase hexagonal en pacientes con inhibidor adquirido, mientras que dichas pruebas serán positivas en pacientes con anticoagulante lúpico. Además, el anticoagulante lúpico interfiere con actividad de coagulación de varios factores (VIII, IX, XII, XI), mientras que los inhibidores adquiridos son específicos para un solo factor.

LECTURAS ADICIONALES

Gando S *et al.*: Disseminated intravascular coagulation. Nat Rev Dis Primers 2:16037, 2017.

George LA *et al.*: Hemophilia B gene therapy with a high-specific activity factor IX variant. N Engl J Med 377:2215, 2017.

Lee CA *et al.* (eds): *Textbook of Hemophilia*, 3rd ed. Oxford, Wiley Blackwell, 2014.

Nienhuis AW *et al.*: Gene therapy for hemophilia. Mol Ther 25:1163, 2017.

Peyvandi F, Menegatti M: Treatment of rare factor deficiencies in 2016. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 1:663, 2016.

Rangarajan S *et al.*: AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. N Engl J Med 377:2519, 2017.

Tripodi A *et al.*: Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. Am J Gastroenterol 112:274, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

113 Trombosis arterial y venosa

Jane E. Freedman, Joseph Loscalzo

GENERALIDADES DE LAS TROMBOSIS

PANORAMA GENERAL

La trombosis, u obstrucción del flujo sanguíneo por la formación de un coágulo, puede causar anoxia y daño del tejido; es una causa importante de morbilidad y mortalidad en enfermedades arteriales y venosas y grupos demográficos muy diversos. En 2013 en Estados Unidos, las enfermedades cardiovasculares provocaron 30.8% (800 937) de las 2 596 993 muertes, o aproximadamente uno de cada tres fallecimientos. Cerca de 735 000 personas padecieron infartos de miocardio recurrentes o de nueva aparición y casi 690 000 individuos sufrieron una apoplejía isquémica recidivante o de nueva aparición. Se calcula que cada año, 300 000 a 600 000 personas experimentan una embolia pulmonar o trombosis venosa profunda. En ausencia de enfermedad, la hemostasia fisiológica refleja una delicada interrelación entre los factores que promueven e inhiben la coagulación sanguínea y favorecen la primera. Esta respuesta es crucial, ya que previene la hemorragia descontrolada y la exanguinación después de alguna lesión. En situaciones específicas, los mismos procesos que regulan la hemostasia normal pueden causar trombosis patológica, lo que ocluye arterias o venas. Un hecho importante es que muchas intervenciones terapéuticas de uso frecuente también pueden tener un efecto adverso en el balance entre trombosis y hemostasia.

La hemostasia y la trombosis conllevan sobre todo la interacción de tres factores: la pared vascular, las proteínas de la coagulación y las plaquetas. Muchas enfermedades vasculares agudas frecuentes se deben a la formación de un trombo en un vaso, entre ellas, infarto de miocardio, apoplejías trombóticas y trombosis venosa. Si bien el resultado final es la obstrucción vascular y la isquemia de los tejidos, los fenómenos fisiopatológicos que determinan estas anomalías tienen similitudes, así como diferencias. Aunque muchas de las vías que regulan la formación del trombo son similares a las que regulan la hemostasia, son diferentes los procesos que desencadenan la trombosis; a menudo perpetúan el trombo y puede variar en contextos clínicos y genéticos diferentes. En la trombosis venosa, los estados de hipercoagulación primaria que reflejan defectos en las proteínas que rigen la coagulación o la fibrinólisis o los estados de hipercoagulabilidad secundaria que entrañan anomalías de los vasos sanguíneos y del flujo sanguíneo o estasis producen trombosis. En cambio, la trombosis arterial depende en gran medida del estado de la pared vascular, las plaquetas y los factores relacionados con el flujo sanguíneo.

TROMBOSIS ARTERIAL

GENERALIDADES DE LA TROMBOSIS ARTERIAL

En la trombosis arterial, las plaquetas y las anomalías de la pared vascular suelen participar de manera decisiva en la obstrucción vascular. El trombo arterial se forma a través de una serie de pasos sucesivos en los que las plaquetas se adhieren a la pared vascular, se incorporan plaquetas adicionales y se activa la trombina (fig. 113-1). A continuación, se describe la regulación de la adhesión, la activación, la agregación y el alistamiento de las plaquetas. Además, aunque la función principal de las plaquetas es regular la hemostasia, siguen avanzando los conocimientos de sus funciones en otros procesos, como la inmunidad, metástasis, cicatrización e inflamación.

TROMBOSIS ARTERIAL Y ENFERMEDADES VASCULARES

La trombosis arterial es una causa principal de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos, pero es cada vez más frecuente en todo el mundo. Aunque las tasas han disminuido en Estados Unidos, la carga general permanece alta. En total, se calcula que en 2013 la angiopatía coronaria provocó una de cada siete muertes en Estados Unidos. Además de los 660 000 estadounidenses que tendrán un nuevo episodio coronario, se calcula que cada año ocurren otros 160 000 primeros episodios asintomáticos de infarto de miocardio. Las tasas de apoplejías han disminuido casi un tercio; sin embargo, cada año alrededor de 690 000 personas presentan una apoplejía isquémica nueva o recidivante. Se calcula que una de cada 20 muertes en Estados Unidos se debe a una apoplejía.

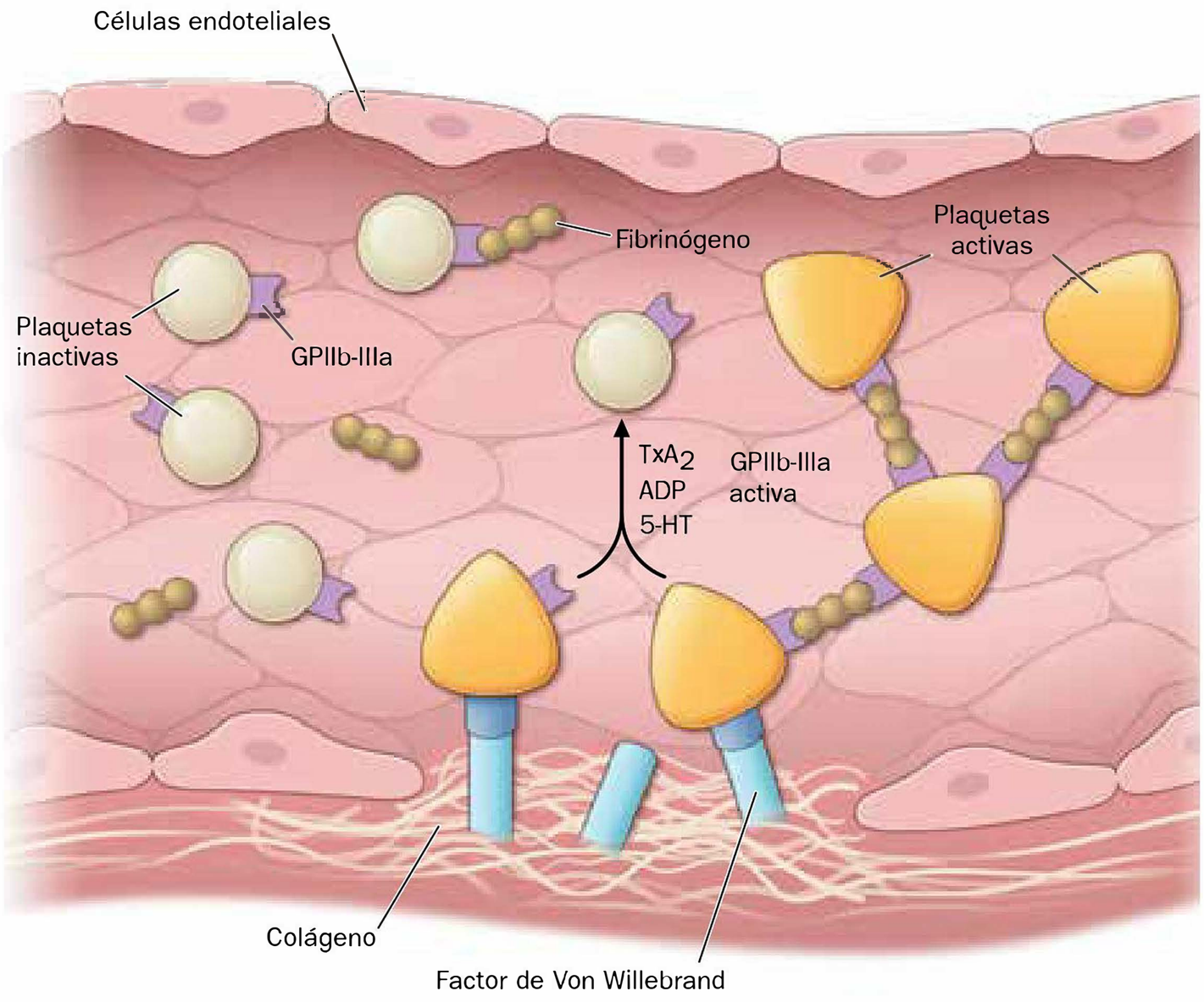


FIGURA 113-1 Activación de las plaquetas y trombosis. Las plaquetas circulan en una forma inactiva en los vasos. La lesión al endotelio o los estímulos externos activan las plaquetas que se adhieren al factor de Von Willebrand y al colágeno subendotelial expuesto. Esta adhesión lleva a la activación de la plaqueta, cambio de su forma y síntesis y liberación de tromboxano (TxA_2), serotonina (5-HT) y difosfato de adenosina (ADP). Los estímulos de la plaqueta producen cambios en la configuración del receptor de glucoproteína IIb/IIIa de integrina plaquetaria lo cual desencadena la fijación de fibrinógeno de gran afinidad y la formación de un trombo de plaqueta estable.

PLAQUETAS

Muchos procesos en las plaquetas son paralelos con otros tipos de células, por ejemplo, la participación de receptores específicos y vías de señalización; sin embargo, a diferencia de casi todas las células, las plaquetas carecen de un núcleo y no pueden adaptarse a circunstancias biológicas cambiantes mediante la alteración de la transcripción génica. Las plaquetas mantienen una capacidad de síntesis proteínica limitada a partir del microRNA (miRNA) transportado intracelularmente y del RNA mensajero (mRNA) derivados del megacariocito. La mayor parte de las moléculas necesarias para responder a diversos estímulos, no obstante, se mantienen en gránulos de almacenamiento y compartimientos de membrana.

Las plaquetas son células anucleadas con forma de disco, muy pequeñas (1-5 µm de diámetro) que circulan en la sangre en concentraciones de 200 000 a 400 000/µL, con una vida promedio de siete a 10 días. Derivan de los megacariocitos, células hematopoyéticas poliploideas que se encuentran en la médula ósea. El principal regulador de la formación de plaquetas es la trombopoyetina (TPO, *thrombopoietin*). No se ha esclarecido el mecanismo exacto mediante el cual los megacariocitos producen y liberan plaquetas completamente formadas, pero es posible que el proceso conlleve la formación de proplaquetas, estructuras pseudópodas generadas por la evaginación del citoplasma del cual se desprenden las plaquetas. Después de ser liberadas hacia la circulación, las plaquetas (jóvenes, grandes) siguen dividiéndose. Los gránulos de plaquetas se sintetizan en megacariocitos antes de la trombopoyesis y contienen una serie de mediadores protrombóticos, proinflamatorios y antimicrobianos. Los dos tipos princi-

Biblioteca Médica Virtual

pales de gránulos de plaquetas, alfa y densos, se distinguen por su tamaño, abundancia y contenido. Los gránulos alfa contienen proteínas de la coagulación solubles, moléculas de adhesión, factores de crecimiento, integrinas, citocinas y moduladores inflamatorios. Los gránulos densos de las plaquetas son más pequeños que los gránulos alfa y menos abundantes. Si bien los gránulos alfa contienen proteínas que pueden ser más importantes en la respuesta inflamatoria, los gránulos densos contienen las concentraciones de moléculas pequeñas, como ADP y serotonina, que influyen en la agregación plaquetaria y otros procesos vasculares afines, como el tono vasomotor.

Adhesión plaquetaria (Fig. 113-1) La formación de un trombo se inicia por la adherencia de las plaquetas a la pared vascular lesionada. El daño expone a los componentes subendoteliales que intervienen desencadenando la reactividad plaquetaria, como colágeno, factor de Von Willebrand, fibronectina y otras proteínas adhesivas, como la vitronectina y la trombospondina. La respuesta hemostática puede variar, lo que depende de la magnitud del daño, las proteínas específicas expuestas, así como las condiciones del flujo sanguíneo. Determinadas proteínas se expresan en la superficie plaquetaria que después regula la adhesión plaquetaria provocada por el colágeno, sobre todo bajo condiciones de flujo; comprenden glucoproteína (GP) IV, GPVI y la integrina $\alpha_2\beta_1$. El receptor adhesivo del complejo GPIb-IX-V de la plaqueta es central tanto para la adherencia de la plaqueta como para el inicio de su activación. El daño a la pared del vaso sanguíneo expone factor de Von Willebrand subendotelial y colágeno a la sangre circulante. El complejo GP1b-IX-V se une al factor de Von Willebrand expuesto, haciendo que las plaquetas se adhieran (fig. 113-1). Además, la interacción del complejo GP1b-IX-V con ligando activa las vías de señalización que resultan en la activación de la plaqueta. El GP1b-IX-V unido a factor de Von Willebrand favorece el cambio en la configuración dependiente del calcio en el receptor GPIIb/IIIa, transformándolo de un estado inactivo de escasa afinidad en un receptor activo de gran afinidad por el fibrinógeno.

Activación plaquetaria La activación de las plaquetas es controlada por diversos receptores de superficie que regulan múltiples funciones en el proceso de activación. Los receptores de la plaqueta controlan distintos procesos y son estimulados por una amplia gama de agonistas y proteínas adhesivas que dan por resultado grados variables de activación. En general, la estimulación de los receptores desencadena dos procesos específicos: 1) la activación de las vías de señalización interna que conduce a la activación adicional de las plaquetas y la liberación de gránulos; y 2) la capacidad de la plaqueta para unirse a otras proteínas adhesivas y plaquetas. Estos dos procesos contribuyen a la formación de un trombo. La estimulación de receptores no trombóticos induce adhesión plaquetaria o interacción con otras células vasculares, como las células endoteliales, neutrófilos y células mononucleares.

Las plaquetas contienen muchas familias y subfamilias de receptores que regulan diversas funciones; comprenden la familia con siete dominios transmembrana, que es la principal familia de receptores estimulados por agonistas. En las plaquetas se identifican varios de ellos, incluidos los receptores de ADP, de prostaglandina, de lípidos y de quimiocina. Los receptores para la trombina comprenden los principales receptores con siete dominios transmembrana que se identifican en las plaquetas. Entre el último grupo, el primero identificado fue el receptor de activación de proteasa 1 (PAR1, *protease activation receptor 1*). La clase de receptores PAR tiene un mecanismo de activación distintivo que conlleva el desdoblamiento específico del N terminal de la trombina, el que, a su vez, hace las veces de un ligando para el receptor. Otros receptores PAR están presentes en las plaquetas, como el PAR2 (no activado por trombina) y el PAR4. Los de adenosina intervienen en la transducción de fenómenos de señalización provocados por ADP, que son iniciados por la unión de ADP a los receptores purinérgicos en la superficie plaquetaria. Existen varios receptores de ADP diferentes, clasificados como $P2X_1$, $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$. La activación de los receptores $P2Y_{12}$ y $P2Y_1$ es esencial para la agregación plaquetaria provocada por ADP. Los derivados de tienopiridina, clopidogrel y prasugrel son inhibidores de la agregación plaquetaria provocada por ADP de utilidad clínica.

Agregación plaquetaria La activación de las plaquetas produce una serie rápida de fenómenos de transducción de señal que comprenden activación de tirocina cinasa, de serina/treonina cinasa y lípido cinasa. En las plaquetas no estimuladas, la principal integrina plaquetaria GPIIb/IIIa se mantiene en una configuración inactiva y funciona como un receptor de adhesión de escasa afinidad para el fibrinógeno. Esta integrina es singular, pues sólo se expresa en las plaquetas. Después de la estimulación, la interacción entre fibrinógeno y GPIIb/IIIa forma conexiones intercelulares entre las plaquetas que originan la formación de un agregado plaquetario (fig. 113-1). Un cambio en la configuración sensible al calcio en el dominio extracelular de GPIIb/IIIa posibilita la unión de gran afinidad del fibrinógeno soluble del plasma como consecuencia de una red compleja de fenómenos de señalización de adentro hacia afuera. El receptor de GPIIb/IIIa funciona como un conducto bidireccional y la señalización mediada por GPIIb/IIIa (de afuera hacia adentro) ocurre inmediatamente después de la fijación de fibrinógeno. Esto da por resultado una señalización intracelular adicional que estabiliza más el agregado plaquetario y transforma la agregación plaquetaria de un proceso irreversible en uno reversible (de adentro hacia afuera).

PARTICIPACIÓN DE LAS PLAQUETAS Y LA TROMBOSIS EN LA INFLAMACIÓN

La inflamación tiene una participación importante durante la fase trombótica aguda de los síndromes coronarios agudos. En presencia de infecciones respiratorias altas agudas, las personas tienen mayor riesgo de infarto miocárdico y apoplejía trombótica. Los pacientes con síndrome coronario agudo no sólo tienen un incremento de las interacciones entre las plaquetas (agregados homotípicos), sino también un aumento de las interacciones entre las plaquetas y los leucocitos (agregados heterotípicos) detectables en la sangre circulante. Estos últimos agregados se forman cuando las plaquetas son activadas y se adhieren a los leucocitos circulantes. Las plaquetas se unen al receptor leucocítico, el ligando de glucoproteína P-selectina 1 (PSGL-1, *P-selectin glycoprotein ligand 1*) a través de la P-selectina (CD62P) expresada en la superficie de las plaquetas activadas. Esta asociación produce un aumento de la expresión de CD11b/CD18 (Mac-1) en los leucocitos, lo cual en sí respalda las interacciones con las plaquetas en parte a través del fibrinógeno bivalente que vincula esta integrina con su contraparte en la superficie plaquetaria, GPIIb/IIIa. La selectina P de la superficie de la plaqueta también activa la expresión del factor de los tejidos en los monocitos, lo cual favorece la formación de fibrina.

Además de los agregados de plaquetas-monocitos, el inmunomodulador, ligando soluble CD40 (CD40L o CD154), también refleja un vínculo entre la trombosis y la inflamación. El ligando CD40 es una proteína transmembrana trimérica de la familia del factor de necrosis tumoral; con su receptor CD40, contribuye de manera importante al proceso inflamatorio que origina tanto trombosis como aterosclerosis. Aunque se ha descubierto que muchas células inmunitarias y vasculares expresan en las plaquetas CD40 o ligando CD40, o ambos, este último rápidamente experimenta translocación a la superficie después de la estimulación y experimenta regulación por incremento en el trombo recién formado. El ligando CD40 expresado en la superficie es desdoblado de la plaqueta para generar un fragmento soluble (ligando CD40 soluble).

Se han documentado relaciones entre plaquetas, infección, inmunidad e inflamación. Las infecciones bacterianas se relacionan con un incremento transitorio del riesgo de episodios trombóticos agudos, como infarto de miocardio agudo y apoplejía. Además, las plaquetas contribuyen en grado notable a la fisiopatología y las altas tasas de mortalidad por infecciones. Se ha establecido en las plaquetas la expresión, la funcionalidad y las vías de señalización de los receptores tipo Toll (TLR, *Toll-like receptors*). La estimulación de TLR2, TLR3 y TLR4 de las plaquetas activa directa e indirectamente las respuestas trombóticas e inflamatorias de éstas y las bacterias vivientes inducen a una respuesta proinflamatoria en las plaquetas de una manera que depende de TLR2, lo que indica un mecanismo por el cual bacterias específicas y componentes bacterianos pueden activar de forma directa la trombosis dependiente de las plaquetas. Además, los virus, como el VIH, HCV y virus del dengue provocan más trombosis; en fecha reciente se demostró que las plaquetas regulan las respuestas inmunitarias antivíricas a través de los receptores TLR7 y TLR8.

Factores de riesgo de trombosis arterial Diversos factores aumentan el riesgo de padecer trombosis arterial. Los factores de riesgo clásicos de trombosis que dependen del aparato cardiovascular son hipertensión, colesterol de lipoproteínas de baja densidad elevado y tabaquismo. Sin embargo, también la diabetes, el embarazo, la edad, la quimioterapia y la carga infecciosa contribuyen a la trombosis arterial. Los óbitos y abortos múltiples aumentan el riesgo de apoplejía isquémica e infarto de miocardio, al igual que la terapia de reemplazo hormonal. El lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide también son factores de riesgo trombótico; el primero, en particular, contribuye en la población pediátrica. Asimismo, el síndrome antifosfolípidos es otro factor de riesgo protrombótico autoinmunitario reconocido de trombosis arterial (y venosa).

Biblioteca Médica Virtual

GENÉTICA DE LA TROMBOSIS ARTERIAL



Algunos estudios han relacionado la trombosis arterial con variantes genéticas **(cuadro 113-1*A*)**; sin embargo, dichos vínculos son débiles y no se han confirmado en series más grandes. La cuenta plaquetaria y el volumen plaquetario medio se han analizado en estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*); tal estrategia identificó señales localizadas en regiones no codificantes. De 15 *loci* de rasgos cuantitativos relacionados con el volumen plaquetario medio y el recuento plaquetario, uno localizado en 12q24 también es un *locus* de riesgo para coronariopatía.

En el área de la variabilidad genética y la función plaquetaria, los estudios se han enfocado sobre todo en la farmacogenética, el campo de la farmacología vinculada con la variabilidad interpersonal en las respuestas farmacológicas con base en determinantes genéticos **(cuadro 113-2)**. Este enfoque se ha favorecido por la amplia variabilidad de los individuos a la respuesta a los fármacos antitrombóticos y la falta de una explicación común de tal varianza. El mejor descrito es el problema de la "resistencia al ácido acetilsalicílico", aunque también se ha analizado la heterogeneidad de otros antitrombóticos (p. ej., clopidogrel). Se han definido determinantes genéticas dependientes de las plaquetas principalmente a nivel del 1) efecto, 2) cumplimiento y 3) metabolismo de un fármaco. Se han estudiado muchos genes de plaquetas putativos para valorar su interacción con los inhibidores de la función plaquetaria y los antitrombóticos.

Muchos pacientes tienen una respuesta inadecuada a los efectos inhibidores del ácido acetilsalicílico. Los factores hereditarios contribuyen a la variabilidad; sin embargo, las pruebas *ex vivo* de la reactividad desigual de las plaquetas después de la administración de ácido acetilsalicílico no han proporcionado pruebas convincentes de una interacción farmacogenética entre el ácido acetilsalicílico y *COX1* u otros receptores de plaquetas pertinentes. Por tanto, hoy en día no hay indicaciones clínicas para la determinación del genotipo que permita optimizar la deficiencia antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico. En el caso del clopidogrel, inhibidor de receptor plaquetario P2Y12, datos adicionales indican que los factores genéticos pueden afectar la sensibilidad al fármaco y su utilidad. La variante genética causante al parecer no es el receptor de P2Y12 esperado, sino una enzima que interviene en el metabolismo del fármaco. El clopidogrel es un profármaco y es necesario el metabolismo hepático por enzimas específicas del citocromo P450 para su activación. Los genes que codifican los pasos oxidativos dependientes de CYP son polimorfos y los portadores de alelos específicos de *loci* de CYP2C19 y CYP3A4 han incrementado la agregación plaquetaria. El incremento de la actividad de las plaquetas también se ha relacionado de forma específica con el alelo CYP2C19*2, que produce pérdida de la función plaquetaria en algunos pacientes. Como éstas son variantes genéticas frecuentes, se ha mostrado en estudios grandes que esta observación tiene relevancia clínica. En resumen, aunque los polimorfismos que causan pérdida de función en CYP2C19 son la variable individual con influencia más marcada en la farmacogenética y la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel, sólo representa 5-12% de la variabilidad en la agregación plaquetaria inducida por ADP con clopidogrel. Además, las variables genéticas no parecen contribuir mucho a los resultados clínicos en pacientes tratados con los antagonistas del receptor P2Y12 prasugrel o ticagrelor.

CUADRO 113-1 Causas hereditarias de trombosis arterial y venosa

A. Trombosis arterial
Receptores de plaquetas
Integrinas β3 o α2
Polimorfismo de P_1A2
Fc (gamma) RIIA
Polimorfismo GPIV T13254C
GPIb
PAR-1-5061 receptor de trombina → D
Enzimas redox
Glutatión peroxidasa del plasma, GPx3, haplotipo de promotor H2
Haplotipo de promotor H2
Óxido nítrico sintasa endotelial
-786T/C, -922A/G, -1468T/A
Paroxonasa
-Alelo 107T, alelo 192R
Homocisteína
Cistationina β-sintasa 833T → C
5-10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) 677C → T
B. Trombosis venosa
Proteínas procoagulantes
Fibrinógeno
−455G/A, −854G/A
Protrombina (20210G → A)
Vía anticoagulante de proteína C
Factor V de Leiden: 1691G → A (Arg506Gln)
Trombomodulina 1481G → T (Ala455Val)
Proteínas fibrinolíticas con polimorfismos conocidos
Activador de plasminógeno de los tejidos (tPA)
7351C/T, 20 099T/C, en exón 6, 27 445T/A en intrón 10
Inhibidor de activador de plasminógeno (PAI-1)
Polimorfismo de inserción/deleción de 4G/5G en posición −675
Homocisteína
Cistationina β-sintasa 833T → C
5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) 677C → T

CUADRO 113-2 Variación genética y respuestas farmacogenéticas a los inhibidores de las plaquetas

POSIBLE GEN ALTERADO	CLASE TERAPÉUTICA ELEGIDA COMO OBJETIVO	FÁRMACO ESPECÍFICO
P2Y1 y *P2Y12 CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5*	Inhibidores del receptor de ADP	Clopidogrel, prasugrel
COX1, COX2	Inhibidores de ciclooxigenasa	Ácido acetilsalicílico
PIA1/A2	Inhibidores de receptor	Abciximab, eptifibátido, tirofibán
INTB3, GPIbA	Inhibidores de receptor de glucoproteína IIb-IIA	

TROMBOSIS VENOSA

GENERALIDADES DE LA TROMBOSIS VENOSA

La coagulación es el proceso mediante el cual se activa la trombina; el fibrinógeno plasmático soluble se convierte en fibrina insoluble. Estos pasos contribuyen tanto a la hemostasia normal como a los procesos fisiopatológicos que influyen en la aparición de trombosis venosa. Las principales formas de trombosis venosa son la trombosis venosa profunda (DVT, *deep-vein thrombosis*) en las extremidades y la embolización subsiguiente a los pulmones (embolia pulmonar), que en conjunto se designa como enfermedad tromboembólica venosa (VTE, *venous thromboembolic*). La trombosis venosa ocurre por causas hereditarias (cuadro 113-1*B*) y adquiridas **(cuadro 113-3)**.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

Se calcula que cada año surgen entre 300 000 y 600 000 casos nuevos de tromboembolia venosa; entre 60 000 y 80 000 muertes se atribuyen a trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. De los casos nuevos, hasta 30% de los pacientes muere dentro de los primeros 30 días y 20% sufre muerte súbita por embolia pulmonar; 30% padecerá tromboembolias venosas recidivantes en los siguientes 10 años. Los datos del estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) revelaron una tasa de mortalidad a 28 días de 9% por trombosis venosa profunda y de 15% por embolia pulmonar. La embolia pulmonar en pacientes con neoplasias malignas tiene una mortalidad de 25%. La incidencia media de la primera DVT en la población general es cinco por 10 000 años-persona; la prevalencia es similar en varones y mujeres cuando se ajusta por factores relacionados con la reproducción y el control natal; aumenta de forma considerable con la edad desde dos a tres por 10 000 años-persona a los 30 a 49 años hasta 20 por 10 000 años-persona a los 70 a 79 años de edad.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 113-3 Causas adquiridas de trombosis venosa

Intervenciones quirúrgicas
Neurocirugía
Cirugía abdominal mayor
Neoplasias malignas
Síndrome antifosfolípidos
Otras
Traumatismo
Embarazo
Viajes prolongados
Obesidad
Anticonceptivos orales/hormonoterapia
Trastornos mieloproliferativos
Policitemia verdadera

GENERALIDADES DE LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN Y SU PARTICIPACIÓN EN LA TROMBOSIS VENOSA

La coagulación se define como la formación de fibrina por una serie de reacciones enzimáticas vinculadas, en las que cada producto de la reacción convierte el cimógeno inactivo subsiguiente en una serina proteasa activa (fig. 113-2). Esta secuencia coordinada se denomina cascada de la coagulación y es un mecanismo clave para regular la hemostasia. El principio de la amplificación es central al funcionamiento de la cascada de la coagulación; debido a una serie de reacciones enzimáticas vinculadas, un estímulo pequeño puede producir cantidades mucho más considerables de fibrina, el producto terminal que evita la hemorragia en el lugar de la lesión vascular. Además de los factores de riesgo conocidos relevantes para el aumento de la coagulabilidad, estasis y disfunción vascular, las nuevas áreas de investigación identificaron contribuciones de micropartículas procoagulantes, células inflamatorias, microvesículas y estructura de la fibrina.

La cascada de la coagulación se inicia sobre todo por la lesión vascular que expone el factor de los tejidos a los hemoderivados (fig. 113-2). El factor de los tejidos también puede detectarse en micropartículas derivadas de células presentes en la sangre y, en circunstancias fisiopatológicas, en leucocitos o plaquetas. El factor VII (FVII) del plasma es el ligando para el factor de los tejidos y es activado (FVIIa) mediante la unión a este factor expuesto en el lugar del daño vascular. La unión de FVII/VIIa al factor de los tejidos activa la conversión corriente abajo del factor X (FX) en FX activo (FXa). En una reacción alterna, el complejo FVII/FVIIa-factor de los tejidos convierte inicialmente FIX en FIXa, el cual luego activa FX junto con su cofactor factor VIII (FVIIIa). El factor Xa con su cofactor FVa convierte protrombina en trombina, la cual luego convierte en fibrina insoluble el fibrinógeno soluble en plasma, lo que resulta en la formación de un coágulo o trombo. La trombina también activa FXIII a FXIIIa, una transglutaminasa que tiene enlaces cruzados covalentes y que estabiliza el coágulo de fibrina. La formación de trombos se altera por mecanismos que regulan la estructura y estabilidad de la fibrina, incluidas variantes específicas del fibrinógeno y la manera en que modifican la formación, fuerza y estructura de la fibrina.

Hay varios factores antitrombóticos que también regulan la coagulación. Éstos son antitrombina, inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), cofactor de heparina II y proteína C/proteína S. En condiciones normales, estos factores limitan la producción de trombosis para evitar la persistencia de la coagulación y la formación de trombo. Es característico que después que el coágulo ha producido obstrucción en el lugar de la lesión y comienza a expandirse hacia los segmentos adyacentes no lesionados del vaso, las reacciones anticoagulantes determinadas por el endotelio normal se vuelvan fundamentales para limitar la magnitud de este coágulo hemostáticamente protector.

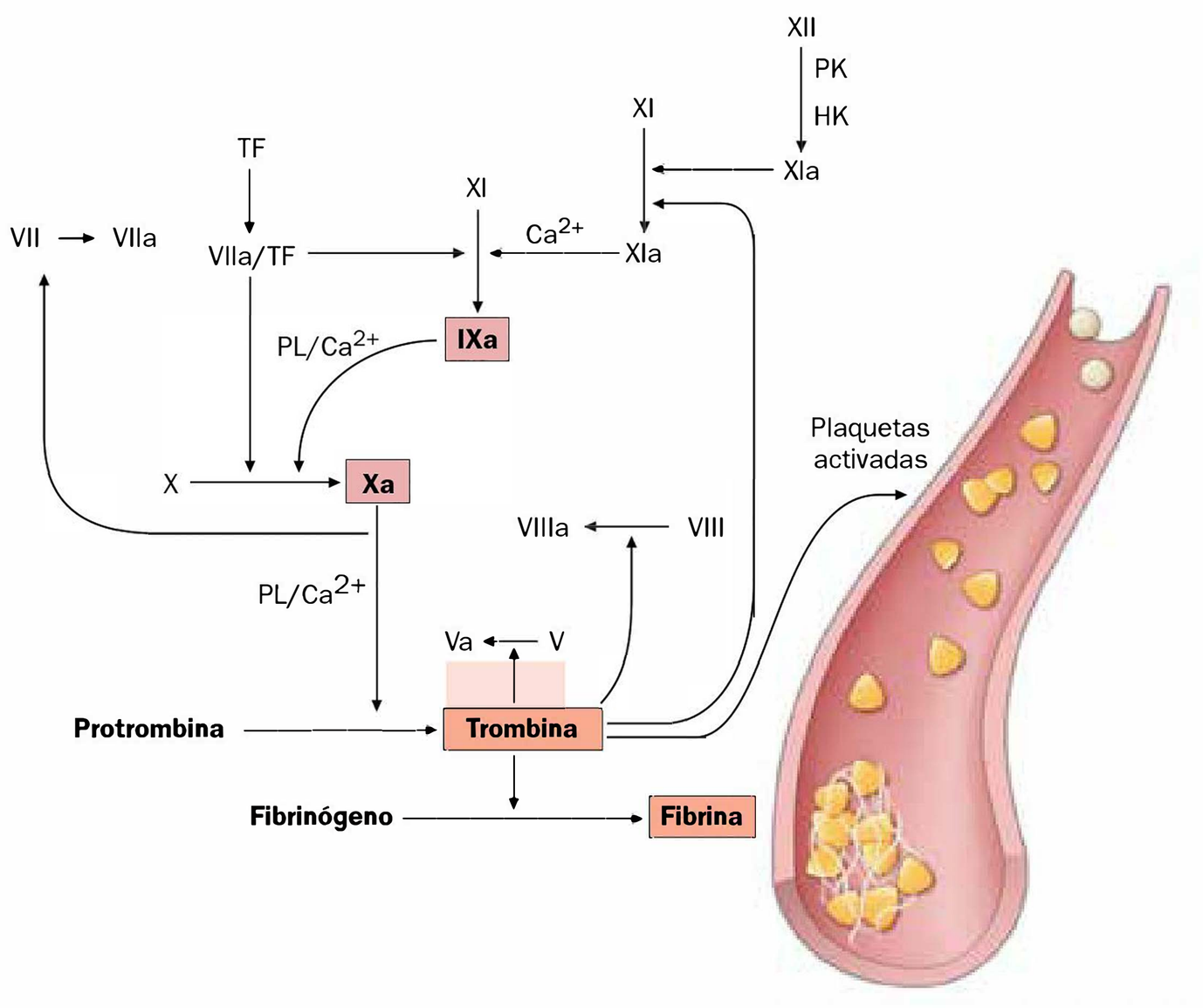


FIGURA 113-2 Resumen de las vías de la coagulación. Los factores de coagulación específicos ("a" señala la forma activada) intervienen en la conversión del fibrinógeno soluble del plasma en fibrina insoluble. Este proceso ocurre a través de una serie de reacciones vinculadas en las que el producto enzimáticamente activo convierte después a la proteína inactiva corriente abajo en una proteasa de serina activa. Además, la activación de trombina da lugar a la estimulación de las plaquetas. HK cininógeno de alto peso molecular; PK, precalicreína; TF, factor de los tejidos.

FACTORES DE RIESGO PARA LA TROMBOSIS VENOSA

Diversos factores contribuyen al riesgo de trombosis venosa, pero vale la pena subrayar que varones y mujeres de todas las edades, razas y etnias tienen riesgo de padecer tromboembolia venosa. Los factores de riesgo de tromboembolia venosa están ligados sobre todo a la hipercoagulación, que puede ser genética (cuadro 113-1), adquirida o por inmovilización con estasis venosa. Algunos de los factores predictivos independientes de recurrencia son edad avanzada, obesidad, tumores malignos y paresia aguda de las extremidades. Se calcula que entre 5 y 8% de la población estadounidense tiene un factor genético de riesgo que predispone a la trombosis venosa. Con frecuencia la misma persona tiene varios factores de riesgo. Las cirugías ortopédicas, abdominales o neurológicas confieren un riesgo significativo. Los pacientes con cáncer tienen un riesgo aproximadamente cuatro veces mayor de padecer tromboembolia venosa que la población general y en los pacientes con cáncer y tromboembolia venosa la supervivencia es menor. Los pacientes hospitalizados tienen mayor riesgo de padecer trombosis venosa con otros factores de riesgo (edad avanzada, sexo masculino y etnia) y comorbilidades como infecciones, nefropatía y pérdida de peso. El riesgo moderado es favorecido por el reposo en cama prolongado, algunos tipos de neoplasia maligna, embarazo, hormonoterapia sustitutiva o uso de anticonceptivos orales, al igual que por otros estados sedentarios como los viajes largos en aeronaves. Se ha comunicado que el riesgo de presentar un fenómeno tromboembólico venoso se duplica tras un viaje aéreo de 4 h, aunque el riesgo absoluto sigue siendo bajo (1 en 6 000). El riesgo relativo de la tromboembolia venosa en embarazadas o puérperas es 4.3 y la frecuencia global (riesgo absoluto) es 199.7 × 100 000 años-mujer.

GENÉTICA DE LA TROMBOSIS VENOSA

(Cuadro 113-2) Las variantes genéticas son las causas menos frecuentes de trombosis venosa. Estas anomalías comprenden mutaciones con pérdida de la función de anticoagulantes endógenos, así como mutaciones con ganancia de función de proteínas procoagulantes. La deficiencia de antitrombina heterocigótica y la homocigosidad de la mutación del factor V de Leiden incrementan de forma notable el riesgo de trombosis venosa. Si bien la proteína C homocigótica o las deficiencias de proteína S son infrecuentes y pueden causar púrpura fulminante mor-

Biblioteca Médica Virtual

tal, las deficiencias heterocigóticas se relacionan con un riesgo moderado de trombosis. La proteína C activada altera la coagulación mediante la degradación proteolítica de FVa. Los pacientes resistentes a la actividad de la proteína C activada pueden tener una mutación puntual en el gen de FV situado en el cromosoma 1, un factor V de Leiden designado mutante. El incremento leve del riesgo se atribuye al aumento de las concentraciones de factores procoagulantes, así como a las bajas concentraciones del inhibidor de la vía del factor hístico. Se ha demostrado que los polimorfismos de la metileno tetrahidrofolato reductasa y de la hiperhomocisteinemia, son factores de riesgo independiente para la trombosis venosa, al igual que para la arteriopatía; sin embargo, muchas de las descripciones iniciales de las variantes genéticas y sus relaciones con la tromboembolia se están cuestionando en estudios más actuales a mayor escala.

FIBRINÓLISIS Y TROMBOSIS

Las anomalías específicas del sistema fibrinolítico se han relacionado con un aumento de la trombosis. Factores como la elevación de las concentraciones del activador de plasminógeno de los tejidos (tPA) y el inhibidor de activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1) se han relacionado con reducción de la actividad fibrinolítica y aumento del riesgo de trombosis arterial. Variantes genéticas específicas se han asociado a una disminución de la actividad fibrinolítica, lo que comprende polimorfismo de inserción/deleción de 4G/5G en el gen de *PAI-1* (activador del plasminógeno de tipo 1). Además, la inserción/deleción 311-bp Alu en el intrón de tPA se ha relacionado con aumento de la trombosis; aunque las anomalías genéticas no se han relacionado invariablemente con alteraciones de la función o con las concentraciones de tPA, lo cual ha planteado dudas en torno al mecanismo fisiopatológico pertinente. El inhibidor fibrinolítico activado por trombina (TAFI, *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) es una carboxipeptidasa que regula la fibrinólisis; el incremento de las concentraciones plasmáticas de TAFI se ha relacionado con aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y de enfermedad cardiovascular.

El síndrome metabólico también se acompaña de alteraciones de la actividad fibrinolítica; comprende tejido adiposo abdominal (obesidad central) alteración del metabolismo de la glucosa y la insulina, dislipidemia e hipertensión; se ha relacionado con aterotrombosis. El mecanismo de la intensificación de la trombosis al parecer se debe a la alteración de la función de las plaquetas al igual que a un estado procoagulante e hipofibrinolítico. Una de las anomalías protrombóticas más a menudo documentadas en este síndrome es un incremento de las concentraciones plasmáticas de PAI-1.

Además de contribuir a la función plaquetaria, la inflamación participa en la formación de trombo dependiente de la coagulación y en la resolución del trombo. Tanto los neutrófilos polimorfonucleares como los monocitos/macrófagos contribuyen con múltiples funciones trombóticas superpuestas, como la fibrinólisis, producción de quimiocinas y citocinas, y fagocitosis.

DIFERENCIACIÓN ENTRE TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA

Aunque hay una imbricación, la trombosis venosa y la arterial comienzan de forma diferente y la formación del coágulo avanza por vías un poco distintas. En el contexto de la estasis o de un estado de hipercoagulabilidad, la trombosis venosa se activa con el inicio de la cascada de la coagulación sobre todo por exposición del factor hístico; esto resulta en la formación de trombina y conversión subsiguiente de fibrinógeno en fibrina. En las arterias, también ocurre formación de trombina, pero la trombosis se favorece principalmente por la adhesión de las plaquetas a un vaso lesionado y es estimulada por la matriz extracelular expuesta (figs. 113-1 y 113-2). Hay una amplia variación en las respuestas individuales a la lesión vascular, un factor importante que determina cuál es la predisposición que un individuo tiene a la trombosis arterial o la venosa. Este concepto se ha respaldado de manera indirecta en modelos animales protrombóticos en los que hay una correlación deficiente entre la propensión a presentar trombosis venosa o arterial.

Pese a los avances considerables para comprender la participación de los estados hipercoagulables en la enfermedad tromboembólica venosa, se conoce mucho menos la contribución de la hipercoagulabilidad a la arteriopatía. Si bien trastornos trombófilos específicos, como el factor V de Leiden y la mutación G20210A de la protrombina son factores de riesgo para la DVT, la embolia pulmonar y otros fenómenos tromboembólicos venosos, su contribución a la trombosis arterial no está tan bien definida. Por el contrario, se ha observado que muchos de estos factores trombófilos son factores de riesgo clínicamente importantes para los fenómenos trombóticos arteriales, como el síndrome coronario agudo.

Aunque clínicamente la fisiopatología es diferente, la trombosis arterial y la venosa tienen factores de riesgo en común, entre ellos edad, obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia y síndrome metabólico. Algunas variantes genéticas, como las del gen de la glutatión peroxidasa 3 (GPx3), también se han asociado a enfermedad trombobstructiva arterial y venosa. Es importante que la trombosis arterial y la venosa puedan ser desencadenadas por estímulos fisiopatológicos que intervienen en la activación de las vías inflamatorias y oxidativas.

En el capítulo 267 se describe el diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica. En el capítulo 301 se describe el diagnóstico y tratamiento de apoplejía. En el capítulo 273 se describe el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa y la embolia pulmonar.

LECTURAS ADICIONALES

Alexander KP, Peterson ED: Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. Circulation 121:1960, 2010.

Baron TH *et al.*: Current concepts: Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 368:2113, 2013.

Davì G, Patrono C: Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 357:2482, 2007.

Engelmann B, Massberg S: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 13:34, 2013.

Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med 359: 938, 2008.

Koupenova M *et al.*: Thrombosis and platelets: An update. Eur Heart J 38: 785, 2017.

Mackman N: New insights into the mechanisms of venous thrombosis. J Clin Invest 122:2331, 2012.

Mozaffarian D *et al.*: Heart disease and stroke statistics—A Report from the American Heart Association 2016 Update. Circulation 133:447, 2016.

Tapson VF: Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 358:1037, 2008.

Tichelaar YI *et al.*: Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. Thromb Haemost 107:827, 2012.

114 Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos

Jeffrey I. Weitz

Los trastornos tromboembólicos son causas importantes de morbilidad y mortalidad. La trombosis puede ocurrir en arterias o venas. La trombosis arterial es la causa más frecuente de infarto miocárdico (MI, *myocardial infarction*) agudo, apoplejía isquémica y gangrena de extremidades. La tromboembolia venosa incluye la trombosis venosa profunda (DVT, *deep vein thrombosis*), que puede causar un síndrome postrombótico y embolia pulmonar (PE, *pulmonary embolism*), la cual a veces es letal o causa hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

La mayor parte de los trombos arteriales se superpone a placas ateroscleróticas rotas porque la fractura de la placa expone material trombógeno en el centro de la placa a la sangre. Este material desencadena la agregación plaquetaria y la formación de fibrina, lo que origina un trombo rico en plaquetas que obstruye la irrigación de manera temporal o permanente. A diferencia de los trombos arteriales, los venosos rara vez se forman en sitios de rotura vascular evidente. Aunque pueden aparecer después de un traumatismo quirúrgico en las venas o ser consecutivos a un catéter venoso permanente, los trombos venosos por lo general se originan en las cúspides de las válvulas de las venas profundas de la pantorrilla o en los senos venosos musculares. La lentitud de la circulación reduce el aporte de oxígeno a las cúspides avasculares de las válvulas. Las células endoteliales que revisten a estas cúspides valvulares se activan y expresan moléculas de adhesión en su superficie. Los leucocitos portadores de factores hísticos y las micropartículas se adhieren a estas células activadas y desencadenan

Biblioteca Médica Virtual

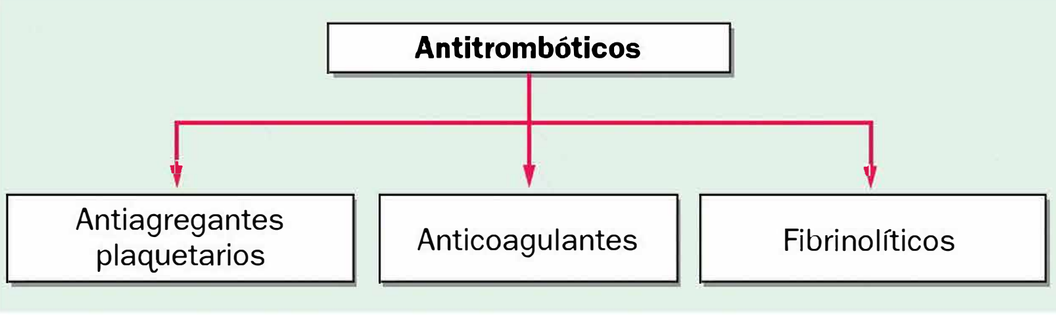


FIGURA 114-1 Clasificación de los antitrombóticos.

la coagulación. El DNA expulsado de los neutrófilos forma trampas extracelulares neutrofílicas (NET, *neutrophil extracellular traps*) que proporcionan un andamiaje que atrapa eritrocitos, favorece la adhesión y activación plaquetarias, e intensifica la coagulación. La formación local de trombos se exacerba por un menor aclaramiento de los factores (F) de la coagulación activados a consecuencia de una circulación lenta. Cuando los trombos se extienden hacia las venas más proximales de la pierna, pueden desplazarse fragmentos del trombo, trasladarse a los pulmones y producir una embolia pulmonar.

Los trombos arteriales y venosos constan de plaquetas y fibrina, y eritrocitos atrapados, pero sus proporciones varían. Los trombos arteriales son ricos en plaquetas en virtud del intenso efecto de cizallamiento dentro de las arterias lesionadas. En cambio los trombos venosos, que se forman en sitios donde el efecto de corte es poco intenso, contienen relativamente pocas plaquetas y constan por lo regular de fibrinas y eritrocitos atrapados. A causa del predominio de plaquetas, los trombos arteriales tienen un aspecto blanquecino, en tanto que los trombos venosos son de color rojo y reflejan la cantidad de eritrocitos atrapados.

Los fármacos antitrombóticos se utilizan para evitar y corregir la trombosis; están dirigidos específicamente a los componentes de los trombos e incluyen: 1) antiagregantes plaquetarios, 2) anticoagulantes y 3) fibrinolíticos **(fig. 114-1)**. Con el predominio de las plaquetas en los trombos arteriales, las estrategias para inhibir o tratar la trombosis arterial se enfocan principalmente a los antiagregantes plaquetarios, aunque en condiciones agudas, a menudo incluyen fármacos anticoagulantes y fibrinolíticos. Los anticoagulantes representan la parte fundamental de la prevención en el tratamiento de la tromboembolia venosa en virtud de que la fibrina es el componente predominante de los trombos venosos. En estos casos los antiagregantes plaquetarios son menos eficaces que los anticoagulantes por el escaso contenido de plaquetas en los trombos venosos. El tratamiento fibrinolítico se utiliza en algunos pacientes con tromboembolia venosa. Por ejemplo, los pacientes con embolia pulmonar masiva o submasiva mejoran con el tratamiento fibrinolítico corriente o dirigido por medio de un catéter. También se utiliza tratamiento farmacomecánico para restaurar el flujo sanguíneo en pacientes con DVT extensa que afecta las venas iliaca, femoral o ambas.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS EN LA TROMBOSIS ARTERIAL

En los vasos sanos las plaquetas circulantes permanecen inactivas gracias al óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) y la prostaciclina liberada por las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos. Además, las células endoteliales expresan en su superficie CD39, que es una ectoadenosina difosfatasa (ADPasa) de la membrana que disminuye la liberación de ADP a partir de las plaquetas activadas. Cuando la pared vascular se lesiona, la liberación de estas sustancias cambia y se expone la matriz subendotelial. Las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto por medio de $\alpha_2\beta_1$ y glucoproteína (GP)VI y al factor de Von Willebrand (VWF) por medio de GPIbα y GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$): receptores que se expresan desde el punto de vista constitucional en la superficie plaquetaria. Las plaquetas adherentes sufren un cambio de forma, secretan ADP desde sus gránulos densos y sintetizan y liberan tromboxano A_2. El ADP y tromboxano A_2 liberados, que son agonistas plaquetarios, activan a las plaquetas del entorno y las atraen hasta el sitio de la lesión vascular **(fig. 114-2)**.

La lesión vascular expone también a las células que expresan factores hísticos hacia la sangre. El factor hístico se une al FVIIa e inicia la coagulación. Las plaquetas activadas fomentan la coagulación al proporcionar superficie y fijar factores de la coagulación y favorecer el ensamblaje de complejos de activación que facilitan la generación de trombina. Además de convertir fibrinógeno en fibrina, la trombina sirve también como agonista plaquetario potente y atrae a más plaquetas hasta el sitio de la lesión vascular. La trombina también amplifica su propia generación mediante activación por retroalimentación de los factores V, VIII y IX, y solidifica la red de fibrina mediante la activación del FXIII, que luego forma enlaces cruzados con las bandas de fibrina.

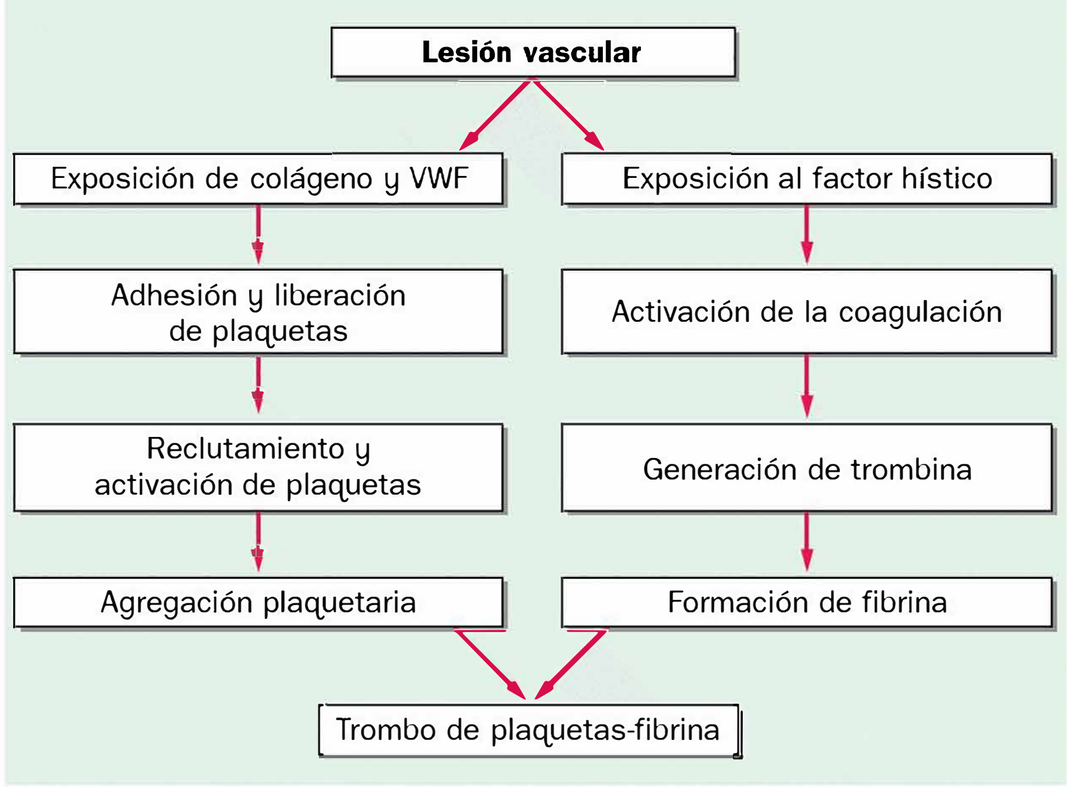


FIGURA 114-2 Función coordinada de las plaquetas y del sistema de coagulación en la trombogénesis. La lesión vascular simultáneamente detona la activación y agregación plaquetarias y la activación del sistema de coagulación. La activación plaquetaria es iniciada por la exposición del colágeno subendotelial y el VWF, al cual se adhieren las plaquetas. Las plaquetas adheridas se activan y liberan ADP y tromboxano A_2, agonistas de plaquetas que activan las plaquetas del ambiente y las atraen hacia el sitio de lesión. Cuando se activan las plaquetas, la glucoproteína IIb/IIIa en su superficie experimenta un cambio de configuración que les permite ligar fibrinógeno o VWF y mediar la agregación plaquetaria. La coagulación es desencadenada por el factor hístico expuesto en el sitio de lesión. El factor hístico desencadena la generación de trombina. Como agonista potente de las plaquetas, la trombina amplifica la atracción de las plaquetas hacia el sitio de la lesión. La trombina también convierte fibrinógeno en fibrina, y los filamentos de fibrina entrelazan luego los agregados de plaquetas y los unen para formar un trombo de plaqueta/fibrina.

Una vez que se activan las plaquetas GPIIb/IIIa, que es el receptor más abundante en la superficie plaquetaria, sufren un cambio de conformación que les permite fijar fibrinógeno y, en circunstancias constantes, VWF. Las moléculas divalentes de fibrinógeno o multivalentes de VWF forman puentes para unir a las plaquetas adyacentes formando agregados plaquetarios. Los filamentos de fibrina, generados por acción de la trombina, entretejen estos agregados para formar una red de plaquetas/fibrina.

Los antiagregantes plaquetarios están dirigidos a diversos pasos en este proceso. Los fármacos más utilizados son ácido acetilsalicílico, inhibidores del receptor de ADP, que incluye tienopiridina (clopidogrel y prasugrel), y ticagrelor, dipiridamol y antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa y vorapaxar

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El ácido acetilsalicílico es el antiagregante plaquetario más utilizado en todo el mundo; es económico y eficaz y sirve de base para la mayor parte de las estrategias antiplaquetarias.

Mecanismo de acción El efecto antitrombótico del ácido acetilsalicílico consiste en la acetilación irreversible e inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria (COX)-1 **(fig. 114-3)**, enzima crucial para la biosíntesis de tromboxano A_2. A dosis elevadas (casi 1 g/día), el ácido acetilsalicílico también inhibe la COX-2, una isoforma de la COX inducible que se encuentra en las células endoteliales e inflamatorias. En las células endoteliales, la COX-2 inicia la síntesis de prostaciclina, un vasodilatador potente e inhibidor de la agregación plaquetaria.

Indicaciones El ácido acetilsalicílico se utiliza ampliamente para la prevención secundaria de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con arteriopatía coronaria, alteraciones vasculares cerebrales o vasculopatías periféricas. En comparación con placebo, el ácido acetilsalicílico reduce 25% más el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o apoplejía. El uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria es controversial. No se sabe si los beneficios que confiere su consumo diario para cardioprotección primaria son mayores que el peli-

Biblioteca Médica Virtual

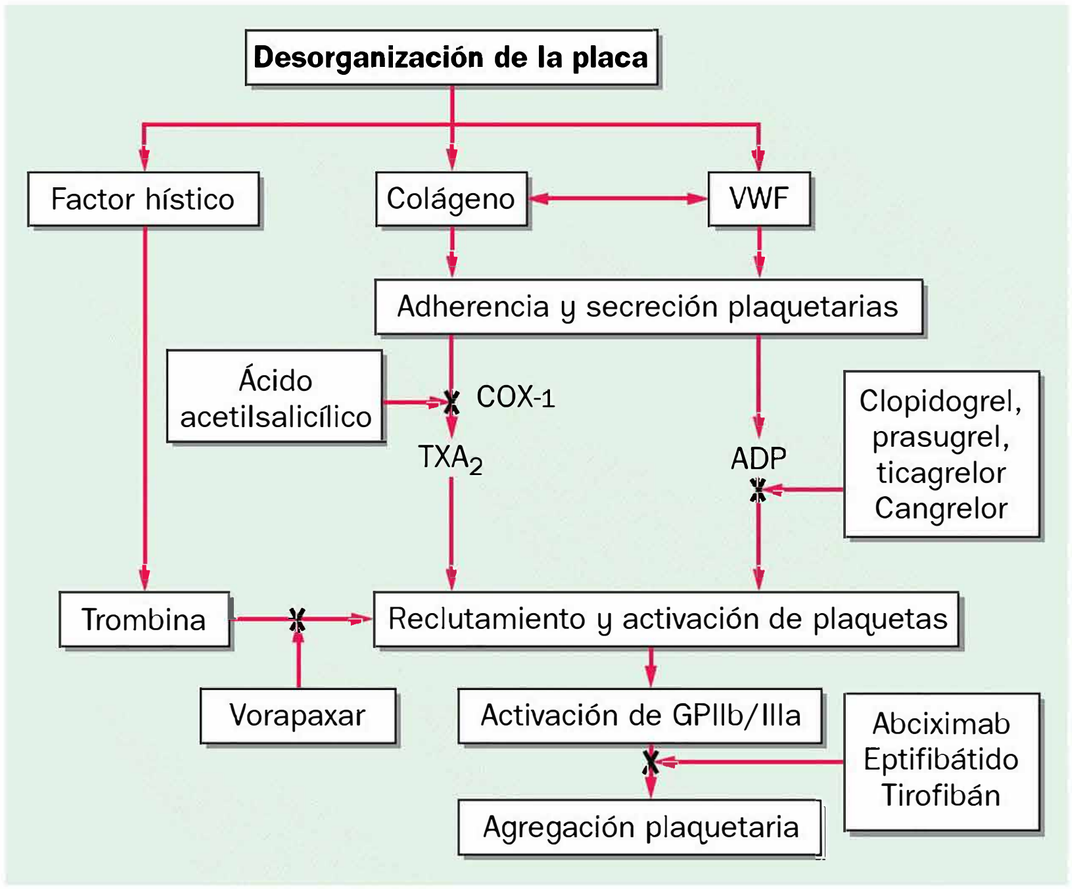


FIGURA 114-3 Sitio de acción de los antiagregantes plaquetarios. El ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis de tromboxano A_2 (TXA_2) por medio de la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1). La liberación reducida de TXA_2 atenúa la activación plaquetaria y su atracción hacia el sitio de la lesión vascular. El clopidogrel y el prasugrel bloquean de manera irreversible a $P2Y_{12}$, receptor fundamental de ADP en la superficie plaquetaria; el cangrelor y ticagrelor son inhibidores reversibles de $P2Y_{12}$. El abciximab, eptifibátido y tirofibán inhiben la vía final común de la agregación plaquetaria bloqueando al fibrinógeno y la unión del VWF con la glucoproteína activada (GP) IIb/IIIa. El vorapaxar inhibe la activación plaquetaria gobernada por trombina al dirigirse contra el receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), que es el receptor principal de trombina en las plaquetas del ser humano.

gro de hemorragia digestiva e intracerebral. Por tanto, ya no se recomienda para cardioprotección primaria a menos que el riesgo cardiovascular basal sea cuando menos de 1% anual y 10% a 10 años y los pacientes tengan un riesgo hemorrágico reducido.

Dosis Suele administrarse en 75 a 325 mg diarios en una sola toma. Las dosis mayores no son más eficaces y los resultados de varios estudios sugieren que la eficacia disminuye conforme aumenta la dosis. Puesto que los efectos secundarios dependen de la dosis, se recomienda utilizar entre 75 y 100 mg diarios para la mayor parte de las indicaciones. Cuando es necesario inhibir rápidamente las plaquetas, se administra una dosis inicial mínima de 160 mg.

Efectos secundarios Los efectos secundarios más comunes se observan en el aparato digestivo y varían desde dispepsia hasta gastritis erosiva o úlceras pépticas con hemorragia y perforación. Estos efectos secundarios son directamente proporcionales a la dosis. El uso de ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico o amortiguado en lugar de la presentación simple no elimina el riesgo de padecer efectos secundarios del aparato digestivo. El riesgo global de padecer una hemorragia abundante con el ácido acetilsalicílico es de 1 a 3% por año. El riesgo hemorrágico aumenta dos o tres veces cuando se administra con otros antiagregantes plaquetarios como clopidogrel, o con anticoagulantes, como warfarina. Cuando se administra un tratamiento doble o triple la dosis se reduce (75 a 100 mg/día). La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* y la administración de inhibidores de la bomba de protones reduce el riesgo de hemorragia de tubo digestivo por ácido acetilsalicílico en pacientes con úlcera péptica.

No se debe administrar ácido acetilsalicílico a los pacientes con antecedentes de alergia a este fármaco caracterizados por broncospasmo. Este problema ocurre en casi 0.3% de la población general, pero es más común en aquellos con urticaria crónica o asma, sobre todo en individuos con pólipos nasales o rinitis crónica. La sobredosis de ácido acetilsalicílico es hepatotóxica y nefrotóxica.

Resistencia al ácido acetilsalicílico La resistencia clínica se define como su imposibilidad de proteger a los pacientes contra las complicaciones vasculares isquémicas. Ésta no es una definición útil una vez que ocurre el episodio. Tampoco debe esperarse que el ácido acetilsalicílico, que sólo bloquea la activación plaquetaria desencadenada por tromboxano A_2, evite todas las complicaciones vasculares.

La resistencia al ácido acetilsalicílico también se ha descrito desde el punto de vista bioquímico como la imposibilidad del fármaco para producir sus efectos inhibidores esperados en las pruebas de la función plaquetaria, como la síntesis de tromboxano A_2 o la agregación plaquetaria provocada por ácido araquidónico. Las causas posibles de resistencia al ácido acetilsalicílico incluyen mal apego terapéutico, absorción reducida, interacción farmacológica con ibuprofeno y expresión excesiva de COX-2. Por desgracia, las pruebas de resistencia al ácido acetilsalicílico no están bien estandarizadas y hay poca evidencia de que permitan identificar a los pacientes con riesgo alto de eventos vasculares recurrentes o de que la resistencia pueda revertirse con la administración de dosis más altas del fármaco o la adición de otros antiagregantes plaquetarios. Hasta que se tenga tal información, las pruebas de resistencia al ácido acetilsalicílico se mantienen como una herramienta experimental.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ADP

Éstos comprenden a las tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) además de ticagrelor y cangrelor. El destinatario de estos fármacos es $P2Y_{12}$, receptor clave de ADP en las plaquetas.

Tienopiridinas • **MECANISMO DE ACCIÓN** Son fármacos afines desde el punto de vista estructural que inhiben de manera selectiva la agregación plaquetaria inducida por ADP al bloquear en forma irreversible a $P2Y_{12}$ (fig. 114-3). El clopidogrel y prasugrel son profármacos que se activan cuando se metabolizan por el sistema enzimático hepático del citocromo P450 (CYP). El prasugrel es casi 10 veces más potente que el clopidogrel y su inicio de acción es más rápido porque su absorción es mejor y su activación metabólica es más directa.

INDICACIONES Si se compara con el ácido acetilsalicílico en pacientes con apoplejía isquémica reciente, infarto del miocardio reciente o antecedente de arteriopatía periférica, el clopidogrel reduce 8.7% el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio y apoplejía; por tanto, es más eficaz que el ácido acetilsalicílico pero es más costoso. En algunos pacientes el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico se combinan para reforzar su potencial para bloquear las vías complementarias de la activación de las plaquetas. Por ejemplo, se recomienda combinar ácido acetilsalicílico con clopidogrel por lo menos durante cuatro semanas después de colocar una endoprótesis metálica en una arteria coronaria y por al menos seis meses en pacientes con una endoprótesis que libera fármacos. La trombosis tardía en la endoprótesis que libera fármacos ha llevado a algunos expertos a recomendar la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico a largo plazo para esta indicación.

La combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico también es eficaz en los pacientes con angina de pecho inestable. Así, en 12 562 de estos pacientes el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o apoplejía fue de 9.3% en los que recibieron al azar dicha combinación, y de 11.4% en los que sólo recibieron ácido acetilsalicílico. Tal reducción de 20% en el riesgo relativo con el tratamiento combinado tiene gran importancia estadística. Sin embargo, el hecho de combinar clopidogrel con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia a casi 2% por año. Este riesgo persiste aun cuando la dosis diaria de ácido acetilsalicílico es ≤100 mg. Por tanto, la combinación de tales fármacos sólo se utiliza cuando existe un beneficio evidente. Por ejemplo, esta combinación no ha resultado mejor que el clopidogrel solo en los pacientes con apoplejías isquémicas agudas o que el ácido acetilsalicílico solo para la prevención primaria en pacientes con riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares.

Se comparó el prasugrel con el clopidogrel en 13 608 pacientes con síndromes coronarios agudos programados para intervenciones coronarias percutáneas. La frecuencia del criterio de valoración primario de eficacia, una mezcla de muerte cardiovascular, infarto del miocardio y apoplejía, fue mucho menor con prasugrel que con clopidogrel (9.9 frente a 12.1%, respectivamente), lo que refleja sobre todo la menor frecuencia de infarto del miocardio no letal. Asimismo, la frecuencia de trombosis de la endoprótesis fue mucho menor con prasugrel que con clopidogrel (1.1 y 2.4%, respectivamente). Sin embargo, estas ventajas ocurrieron a expensas de una frecuencia mucho mayor de hemorragia letal (0.4 y 0.1%, respectivamente) y hemorragia peligrosa (1.4 y 0.9%, respectivamente) con prasugrel. Los pacientes mayores de 75 años y los que tienen antecedente de apoplejía o isquemia transitoria tienen un riesgo hemorrágico especialmente elevado, por lo que se recomienda evitar el prasugrel en los ancianos y está contraindicado en aquellos con antecedente de enfermedad cerebrovascular. También es importante tener cuidado en los pacientes que pesan <60 kg y en los que padecen insuficiencia renal.

Cuando se comparó prasugrel con clopidogrel en 7 243 pacientes con angina inestable o MI sin elevación del segmento ST, prasugrel no redujo

Biblioteca Médica Virtual

la tasa del criterio de valoración de eficacia primario, que era un compuesto de muerte cardiovascular, MI y apoplejía. Por los resultados negativos del estudio, prasugrel se reserva para pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea; en tales casos, casi siempre se administra junto con ácido acetilsalicílico. La dosis diaria de este último es ≤100 mg, a fin de reducir el riesgo de hemorragia.

DOSIS El clopidogrel se administra una vez al día, 75 mg. Cuando se desea bloquear rápidamente el receptor ADP, se administra una dosis de carga. Por ejemplo, en los pacientes que recibirán una endoprótesis coronaria se administra una dosis de carga de 300-600 mg, que ayuda a inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP en unas 4-6 h. Después de una dosis de carga de 60 mg se administra prasugrel una sola vez al día a dosis de 10 mg. Los pacientes >75 años de edad o que pesan <60 kg reciben una dosis diaria de 5 mg.

EFECTOS SECUNDARIOS La hemorragia es el efecto colateral más frecuente de clopidogrel y prasugrel. Por su mayor potencial, la hemorragia es más frecuente con prasugrel que con clopidogrel. Para reducir el riesgo de esta complicación, ambos fármacos deben suspenderse cinco a siete días antes de cualquier cirugía mayor. En los pacientes que reciben clopidogrel o prasugrel que sufren una hemorragia grave es útil administrar una transfusión de plaquetas.

Los efectos secundarios hematológicos son raros e incluyen neutropenia, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

RESISTENCIA A LAS TIENOPIRIDINAS El potencial del clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP varía según la persona. Esta variabilidad refleja, cuando menos parcialmente, los polimorfismos genéticos de las isoenzimas CYP que participan en la activación metabólica del fármaco. La más importante es CYP2C19. Los pacientes que reciben clopidogrel y han perdido la función del alelo *CYP2C19*2* exhiben una menor inhibición plaquetaria que los que poseen el alelo *CYP2C19*1* natural y experimentan una mayor frecuencia de acontecimientos cardiovasculares. Esto es importante puesto que se calcula que hasta 25% de los individuos caucásicos, 30% de los afroamericanos y 50% de los asiáticos son portadores del alelo de pérdida de la función, lo que les confiere resistencia al clopidogrel. Incluso los pacientes con una función reducida de los alelos *CYP2C19*3, *4* o **5* obtienen menos beneficios con clopidogrel que los que poseen el alelo *CYP2C19*1* funcional. La administración concomitante de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones, que inhiben la función del *CYP2C19,* reduce ligeramente los efectos inhibidores del clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP. La magnitud con la que esta interacción aumenta el riesgo de acontecimientos cardiovasculares es controvertida.

A diferencia de su efecto sobre la activación metabólica del clopidogrel, los polimorfismos de *CYP2C19* al parecer son menos importantes para la activación del prasugrel. Por tanto, no se detectó relación alguna entre el alelo de pérdida de la función y la inhibición plaquetaria reducida o el mayor riesgo de padecer acontecimientos cardiovasculares con prasugrel. La observación de que los polimorfismos genéticos que repercuten en la absorción o metabolismo del clopidogrel influyen en el resultado clínico despierta la posibilidad de utilizar los perfiles farmacogenéticos para identificar a los pacientes que son resistentes al clopidogrel y que probablemente la valoración del grado de inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel en el centro de atención ayude a detectar a los pacientes con mayor riesgo de padecer acontecimientos cardiovasculares ulteriores. Hasta ahora, los estudios clínicos diseñados para valorar estas posibilidades han sido negativos. Aunque la administración de dosis más altas de clopidogrel puede resolver una respuesta escasa al fármaco, el beneficio clínico de dicha estrategia es incierto. En lugar de eso, prasugrel o ticagrelor pueden ser mejores alternativas para tales pacientes.

Ticagrelor Como inhibidor de $P2Y_{12}$ con actividad por VO, este fármaco difiere de las tienopiridinas en que no requiere activación metabólica y produce inhibición reversible del receptor para ADP.

MECANISMO DE ACCIÓN Como las tienopiridinas, ticagrelor inhibe $P2Y_{12}$. Como no requiere activación metabólica, su inicio y final de acción son más rápidos que los de clopidogrel y produce una inhibición más predecible de la agregación plaquetaria inducida por ADP que el clopidogrel.

Indicaciones Cuando se comparó con clopidogrel en pacientes con síndromes coronarios agudos, ticagrelor redujo más el criterio de valoración de eficacia primario (un compuesto de muerte cardiovascular, MI y apoplejía a un año) que clopidogrel (9.8 y 11.7%, respectivamente; $p = 0.001$). Esta diferencia reflejó un descenso significativo en la muerte cardiovascular (4.0 y 5.1%, respectivamente; $p = 0.001$) y en el MI (5.8 y 6.9%, respectivamente; $p = 0.005$) con ticagrelor que con clopidogrel. Las tasas de apoplejía fueron similares con ticagrelor y clopidogrel (1.5 y 1.3%, respectivamente), y no se encontró una diferencia en las tasas de hemorragia mayor. Sin embargo, cuando se agregó la hemorragia menor a los resultados de hemorragia mayor, ticagrelor mostró un aumento con respecto a clopidogrel (16.1 y 14.6%, respectivamente; $p = 0.008$). Ticagrelor también fue superior a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo que se sometieron a intervención coronaria percutánea o cirugía cardiaca. Con base en estas observaciones, algunos lineamientos dan preferencia a ticagrelor sobre clopidogrel, en especial para pacientes con riesgo más alto.

DOSIS El ticagrelor se inicia con una dosis de impregnación oral de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día. La dosis no requiere ajuste en pacientes con daño renal, pero el fármaco debe usarse con cautela en pacientes con enfermedad hepática y en los que reciben inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 porque ticagrelor se metaboliza en el hígado mediante esta isoenzima. Por lo general, se administra junto con ácido acetilsalicílico, cuya dosis diaria no debe ser >100 mg.

EFECTOS SECUNDARIOS Además de la hemorragia, los efectos más frecuentes de ticagrelor son disnea, que ocurre hasta en 15% de los pacientes, y pausas ventriculares asintomáticas. La disnea, que tiende a observarse poco después de iniciar el fármaco, casi siempre es autolimitada y leve. Se desconoce el mecanismo que la causa.

Para reducir el riesgo de hemorragia, ticagrelor debe suspenderse cinco a siete días antes de una cirugía mayor. Es improbable que la transfusión plaquetaria sea de utilidad en pacientes con hemorragia causada por el fármaco porque éste se une a $P2Y_{12}$ en las plaquetas administradas.

Cangrelor Éste es un inhibidor reversible de acción rápida de $P2Y_{12}$ que se administra por vía IV. Su acción comienza de inmediato, tiene una semivida de tres a cinco minutos y termina en una hora. Está aprobado para pacientes que se someten a intervenciones coronarias percutáneas y bloquea rápidamente a los receptores de ADP en quienes no han recibido tratamiento previo con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.

DIPIRIDAMOL

El dipiridamol es un antiplaquetario relativamente débil por sí solo, pero existe una presentación comercial de liberación prolongada combinada con una dosis reducida de ácido acetilsalicílico, una preparación conocida como Aggrenox, que es útil para reducir la apoplejía en los pacientes con isquemia transitoria.

Mecanismo de acción El dipiridamol bloquea la degradación de AMP cíclico (cAMP) inhibiendo a la fosfodiesterasa. La mayor concentración de cAMP reduce el calcio intracelular e inhibe la activación plaquetaria. Además, el dipiridamol también bloquea la captación de adenosina por las plaquetas y otras células. El resultado es un aumento en la concentración local de cAMP plaquetario, puesto que los receptores de adenosina A_2 se fijan a la adenilatociclasa (fig. 114-4).

Indicaciones En un estudio se comparó la combinación de dipiridamol y ácido acetilsalícico frente al ácido acetilsalicílico o dipiridamol solos o bien frente a placebo en pacientes con apoplejía isquémica o isquemia transitoria. La combinación redujo 22.1% más el riesgo de apoplejía que el ácido acetilsalicílico y 24.4% más que el dipiridamol. En otro estudio clínico se comparó la combinación de dipiridamol y ácido acetilsalicílico frente a sólo este último para la prevención secundaria en pacientes con apoplejía isquémica. Casi 13% de los pacientes que recibieron la combinación sufrieron muerte vascular, apoplejía o infarto del miocardio, lo que sucedió en 16% de los que recibieron sólo ácido acetilsalicílico. En otro estudio clínico con asignación al azar de 20 332 pacientes con apoplejía isquémica no cardioembólica, se administró la presentación combinada o clopidogrel. El criterio de valoración primario de la eficacia (apoplejía recurrente) ocurrió en 9.0% de los que recibieron la presentación combinada y en 8.8% de los que recibieron clopidogrel. Esta diferencia carece de importancia estadística, pero el estudio no conformó el margen preespecificado lo suficiente para poder afirmar que la combinación es mejor que el clopidogrel. Tales resultados han reducido el entusiasmo por el fármaco.

En vista de sus efectos vasodilatadores y la falta de informacion apoyando su empleo en pacientes con angiopatia coronaria sintomática, en ellos no se debe usar Aggrenox para evitar la apoplejía. El clopidogrel es mejor opción en estos casos.

Dosis La presentación combinada se administra cada 12 h. Cada cápsula contiene 200 mg de dipiridamol de liberación prolongada y 25 mg de ácido acetilsalicílico.

Biblioteca Médica Virtual

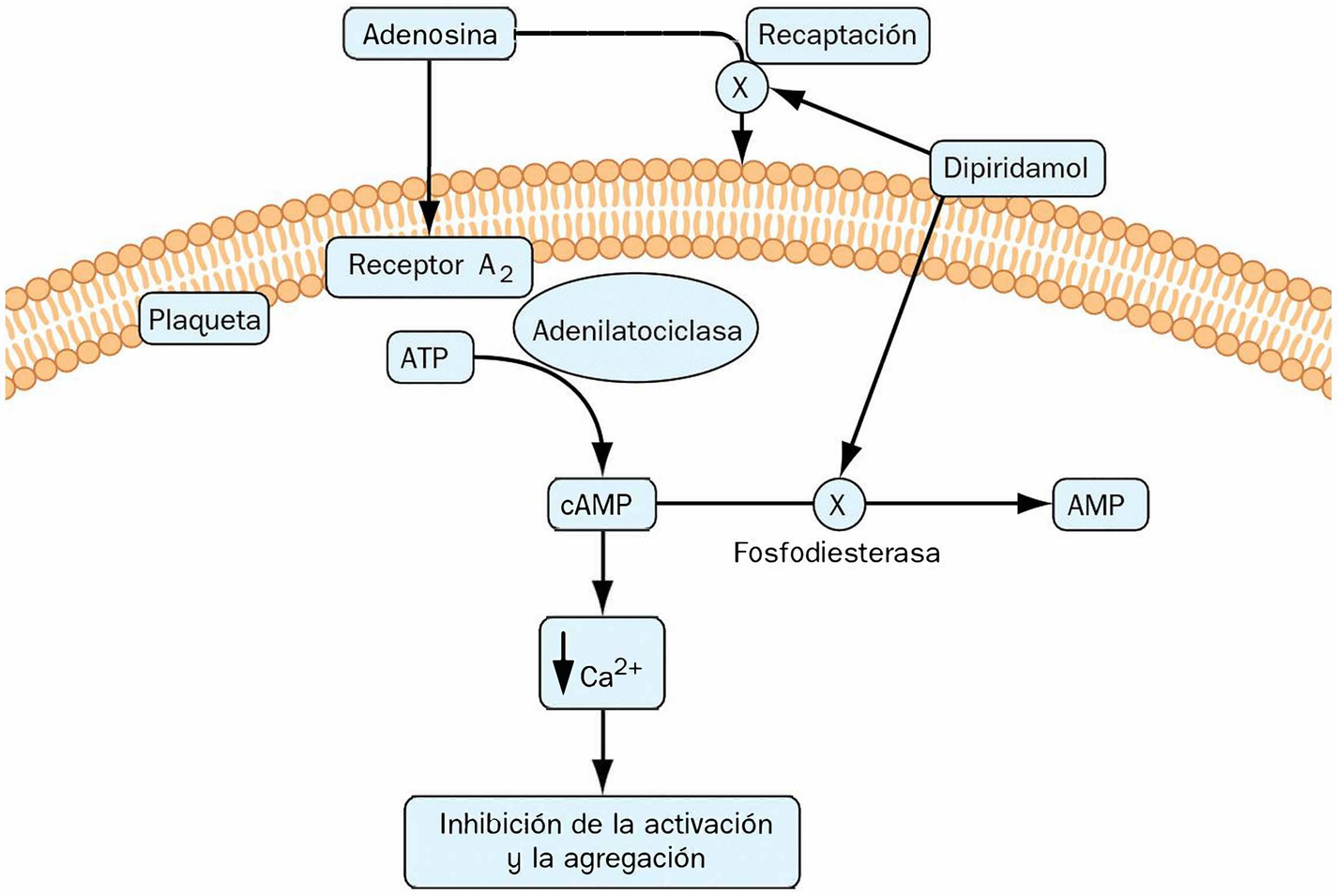


FIGURA 114-4 Mecanismo de acción del dipiridamol. Éste incrementa las concentraciones de cAMP en las plaquetas al 1) bloquear la recaptación de adenosina y 2) inhibir la degradación de cAMP gobernada por fosfodiesterasa. Al favorecer la captación de calcio, el cAMP reduce las concentraciones intracelulares de calcio. Esto, a su vez, inhibe la activación y agregación de las plaquetas.

Efectos secundarios El dipiridamol tiene efectos vasodilatadores, por lo que se utiliza con cautela en pacientes con angiopatía coronaria. Algunas veces produce molestias digestivas, cefalea, rubor facial, mareo e hipotensión. Estos síntomas desaparecen con su uso prolongado.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES GPIIB/IIIA

Como grupo, los antagonistas parenterales de los receptores de GPIIb/IIIa tienen una función establecida en los pacientes con síndrome coronario agudo. Los tres fármacos de este tipo son abciximab, eptifibátido y tirofibán.

Mecanismo de acción Un miembro de la familia de la integrina de receptores de adherencia, la GPIIb/IIIa, yace en la superficie de las plaquetas y megacariocitos. Cada plaqueta posee alrededor de 80 000 réplicas, de manera que éstos son los más abundantes. La GPIIb/IIIa, que consta de un heterodímero sin enlaces covalentes, es inactiva en las plaquetas que se encuentran en estado de reposo. Cuando las plaquetas son activadas, las vías de transducción de señal hacia el interior y exterior activan la configuración del receptor. Una vez activada, la GPIIb/IIIa se une a las moléculas adherentes, como el fibrinógeno, y, cuando existen fuerzas de cizallamiento, al VWF. Esta unión es mediada por la secuencia Arg-Gly- Asp (RGD) de las cadenas alfa de fibrinógeno y VWF, al igual que por la secuencia Lys-Gly-Asp (KGD) situada en el dominio del dodecapéptido singular en las cadenas gamma del fibrinógeno. Una vez fijados, el fibrinógeno, el VWF o ambos a la vez conectan plaquetas adyacentes para desencadenar la agregación plaquetaria.

Si bien abciximab, eptifibátido y tirofibán se dirigen específicamente contra el receptor GPIIb/IIIa, difieren desde el punto de vista estructural y farmacológico **(cuadro 114-1)**. El abciximab es un fragmento Fab del anticuerpo monoclonal murino humanizado dirigido contra la forma activa de GPIIb/IIIa. Abciximab se une al receptor activado con gran afinidad y bloquea la fijación de moléculas adherentes. A diferencia del abciximab, el eptifibátido y el tirofibán son pequeñas moléculas sintéticas. El eptifibátido es un heptapéptido cíclico que fija GPIIb/IIIa gracias a que incorpora el motivo KGD, en tanto que el tirofibán es un derivado no peptídico de la tirosina que actúa como mimético del RGD. El abciximab tiene una semivida prolongada y se puede detectar en la superficie de las plaquetas hasta por dos semanas. El eptifibátido y el tirofibán tienen semividas más breves.

CUADRO 114-1 Características de los antagonistas GpIIb/IIIa

CARACTERÍSTICAS	ABCIXIMAB	EPTIFIBÁTIDO	TIROFIBÁN
Descripción	Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal de ratón humanizado	Heptapéptido que contiene KGD cíclico	Mimético no peptídico de RGD
Específico de GPIIb/IIIa	No	Sí	Sí
Semivida plasmática	Breve (minutos)	Larga (2.5 h)	Larga (2.0 h)
Semivida unida a las plaquetas	Larga (días)	Corta (s)	Corta (s)
Depuración renal	No	Sí	Sí

Indicaciones Se utilizan abciximab y eptifibátido en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, en particular en los que no recibieron pretratamiento con un antagonista del receptor de ADP. El tirofibán se utiliza en los pacientes con riesgo elevado y angina de pecho inestable. También se puede utilizar eptifibátido para esta indicación.

Dosis Los antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa se administran en forma de bolo IV seguido de una venoclisis. La dosis recomendada de abciximab es un bolo de 0.25 mg/kg seguido de infusión de 0.125 µg/kg por minuto hasta un máximo de 10 µg/kg para 12 horas. El eptifibátido se administra en dos bolos de 180 µg/kg con una diferencia de 10 min, seguidos por una infusión de 2.0 µg/kg por minuto durante 12 h. El tirofibán se administra en forma de bolo a dosis de 25 µg/kg; posteriormente se administra a razón de 0.15 µg/kg por minuto hasta durante 18 h. Puesto que estos fármacos se eliminan por los riñones, es necesario reducir la dosis de eptifibátido y tirofibán en los pacientes con insuficiencia renal. Así, el eptifibátido se reduce a 1 µg/kg por minuto en pacientes con una eliminación de creatinina <50 mL/min, mientras que la dosis de poscarga de tirofibán se reduce a la mitad cuando la eliminación de creatinina desciende por debajo de 60 mL/min.

Efectos secundarios Además de hemorragia, la trombocitopenia es la complicación más importante; ésta es mediada por factores inmunitarios y generada por anticuerpos dirigidos contra neoantígenos en el receptor GPIIb/IIIa que son expuestos cuando ocurre la unión con el antagonista. En el caso del abciximab, la trombocitopenia tiene una frecuencia hasta de 5% de los pacientes. Es grave en casi 1% de estos individuos y su frecuencia es menor con los otros dos antagonistas (1% de los pacientes).

VORAPAXAR

Este compuesto es un antagonista de PAR-1 con actividad por VO que se elimina despacio, su semivida es cercana a 200 h. Cuando se comparó con placebo en 12 944 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, no redujo de manera significativa el criterio de valoración de eficacia primario, un compuesto de muerte cardiovascular, MI, apoplejía, isquemia recurrente que ameritara una nueva hospitalización y revascularización coronaria urgente. Además, vorapaxar se relacionó con tasas más altas de hemorragia, incluida hemorragia intracraneal.

En un segundo estudio, vorapaxar se comparó con placebo para la prevención secundaria en 26 449 pacientes con antecedente de MI, apoplejía isquémica o enfermedad arterial periférica. En general, redujo en 13% el riesgo de muerte cardiovascular, MI o apoplejía, pero duplicó el riesgo de hemorragia intracraneal. Sin embargo, en el grupo predeterminado de 17 779 pacientes con MI previo, vorapaxar redujo en 20% el riesgo de muerte cardiovascular, MI o apoplejía comparado con placebo (de 9.7 a 8.1%, respectivamente). La tasa de hemorragia intracraneal fue más alta con vorapaxar que con placebo (0.6 y 0.4%, respectivamente; $p = 0.076$), al igual que la tasa de hemorragia moderada o grave (3.4 y 2.1%, respectivamente; $p < 0.0001$). Con base en estos datos, el fármaco está bajo consideración de aprobación regulatoria en pacientes con MI <75 años de edad sin antecedente de apoplejía ni ataque isquémico transitorio, y con peso >60 kg.

ANTICOAGULANTES

Existen anticoagulantes parenterales y orales. Los primeros incluyen heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparin*), fondaparinux (un polisacárido sintético), lepirudina, desirudina, bivalirudina y argatrobán. Los anticoagulantes orales disponibles hoy en día incluyen warfarina; etexilato de dabigatrán, un inhibidor oral de la trombina, y rivaroxabán y apixabán, inhibidores orales del factor Xa. El edoxa-

Biblioteca Médica Virtual

bán, un tercer inhibidor oral del factor Xa, se encuentra en etapa de revisión regulatoria.

ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Heparina La heparina es un polisacárido sulfatado y se aísla de tejidos de mamífero ricos en mastocitos. La mayor parte de la heparina comercial se deriva de mucosa intestinal de porcino y es un polímero de ácido D-glucurónico y residuos de *N*-acetil-D-glucosamina alternados.

MECANISMO DE ACCIÓN La heparina es un anticoagulante que activa a la antitrombina (conocida antes como antitrombina III) y que acelera la rapidez con la cual la antitrombina inhibe las enzimas de la coagulación, en particular la trombina y el FXa. La antitrombina, el cofactor plasmático obligatorio para la heparina, es un miembro de la superfamilia del inhibidor de la proteasa de serina (serpina). La antitrombina que se sintetiza en el hígado y que circula en el plasma a una concentración de 2.6 ± 0.4 μ*M* hace las veces de un sustrato suicida para sus enzimas destinatarias.

Para activar la antitrombina, la heparina se une a la serpina por medio de una secuencia de pentasacárido singular que se encuentra en 33% de las cadenas de heparina comercial **(fig. 114-5)**. Las cadenas de heparina sin esta secuencia de pentasacáridos tienen actividad anticoagulante mínima o ausente. Una vez unida a la antitrombina, la heparina desencadena un cambio en la configuración del asa del centro reactivo de la antitrombina que la vuelve más accesible a sus proteasas destinatarias. Este cambio de configuración aumenta la rapidez con la que la antitrombina inhibe al FXa por lo menos dos veces, pero tiene un mínimo efecto sobre la rapidez de la inhibición de la trombina. Para catalizar la inhibición de la trombina, la heparina sirve como plantilla que se une a la antitrombina y a la trombina en forma simultánea. La formación de este complejo ternario, lleva a la enzima muy cerca del inhibidor, favoreciendo así la formación de un complejo trombina-antitrombina covalente que es estable.

Sólo las cadenas de heparina que contienen pentasacárido y que constan de por lo menos 18 U de sacáridos (lo que corresponde a un peso molecular de 5 400) tienen la longitud suficiente para unir trombina y antitrombina. Con un peso molecular medio de 15 000 y un intervalo de 5 000 a 30 000, casi todas las cadenas de heparina no fraccionadas son tan largas que realizan esta función conectora. En consecuencia, por definición, la heparina posee el mismo potencial para fomentar la inhibición de la trombina y el FXa a través de la antitrombina y se le asigna un cociente de antifactor Xa a antifactor IIa (trombina) de 1:1.

La heparina causa la liberación del inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) del endotelio. Un factor dependiente del factor X activado que inhibe al factor hístico unido al factor VIIa, el TFPI, puede contribuir a la actividad antitrombótica de la heparina. Las cadenas de heparina más largas inducen la liberación de más cadenas de TFPI que de cadenas cortas.

FARMACOLOGÍA La heparina se debe administrar por vía parenteral. Por lo general se administra por vía subcutánea (SC) o por venoclisis (IV). Cuando se utiliza con fines terapéuticos se prefiere la vía IV. Si se administra heparina por vía subcutánea para el tratamiento de la trombosis, la dosis debe ser tal que supere la biodisponibilidad limitada inherente a su método de administración.

En la circulación, la heparina se une al endotelio y a las proteínas plasmáticas, excepto a la antitrombina. La unión de la heparina y las células endoteliales explica su eliminación supeditada a la dosis. A dosis bajas, la semivida de la heparina es breve pero se une con rapidez al endotelio. A dosis más altas, la semivida es más prolongada puesto que la heparina se elimina con más lentitud una vez que se satura el endotelio. La eliminación es principalmente extrarrenal; la heparina se une a los macrófagos, que fagocitan y despolimerizan las cadenas largas de la misma y secretan de nuevo cadenas más cortas hacia la circulación. Por su mecanismo de eliminación dependiente de la dosis, la semivida plasmática de la heparina fluctúa entre 30 y 60 min con una dosis de carga IV de 25 y 100 U/kg, respectivamente.

Una vez que la heparina entra en la circulación, se une a otras proteínas plasmáticas excepto a la antitrombina, fenómeno que reduce su actividad anticoagulante. Algunas de las proteínas fijadoras de heparina que se encuentran en el plasma reaccionan durante la fase aguda y su concentración se eleva en todos los enfermos. Otras, como los multímeros de alto peso molecular del VWF son liberadas por las plaquetas o células endoteliales activadas. Las plaquetas activadas también liberan factor plaquetario 4 (PF4, *platelet factor 4*), proteína muy catiónica que se une a la heparina con gran afinidad. La gran cantidad de PF4 que rodea a los trombos arteriales ricos en plaquetas neutraliza la actividad anticoagulante de la heparina. Este fenómeno atenúa el potencial de la heparina para suprimir el crecimiento del trombo.

Dado que la concentración de proteínas fijadoras de heparina en el plasma varía de una persona a otra, la respuesta anticoagulante a una dosis fija o ajustada según el peso de heparina es imprevisible. Por ello es indispensable vigilar la coagulación para garantizar una respuesta terapéutica. Esto es en especial importante cuando se administra heparina como tratamiento de una trombosis documentada puesto que la respuesta subterapéutica al anticoagulante aumenta el riesgo de trombosis recidivante, en tanto que la anticoagulación excesiva aumenta el riesgo de hemorragia.

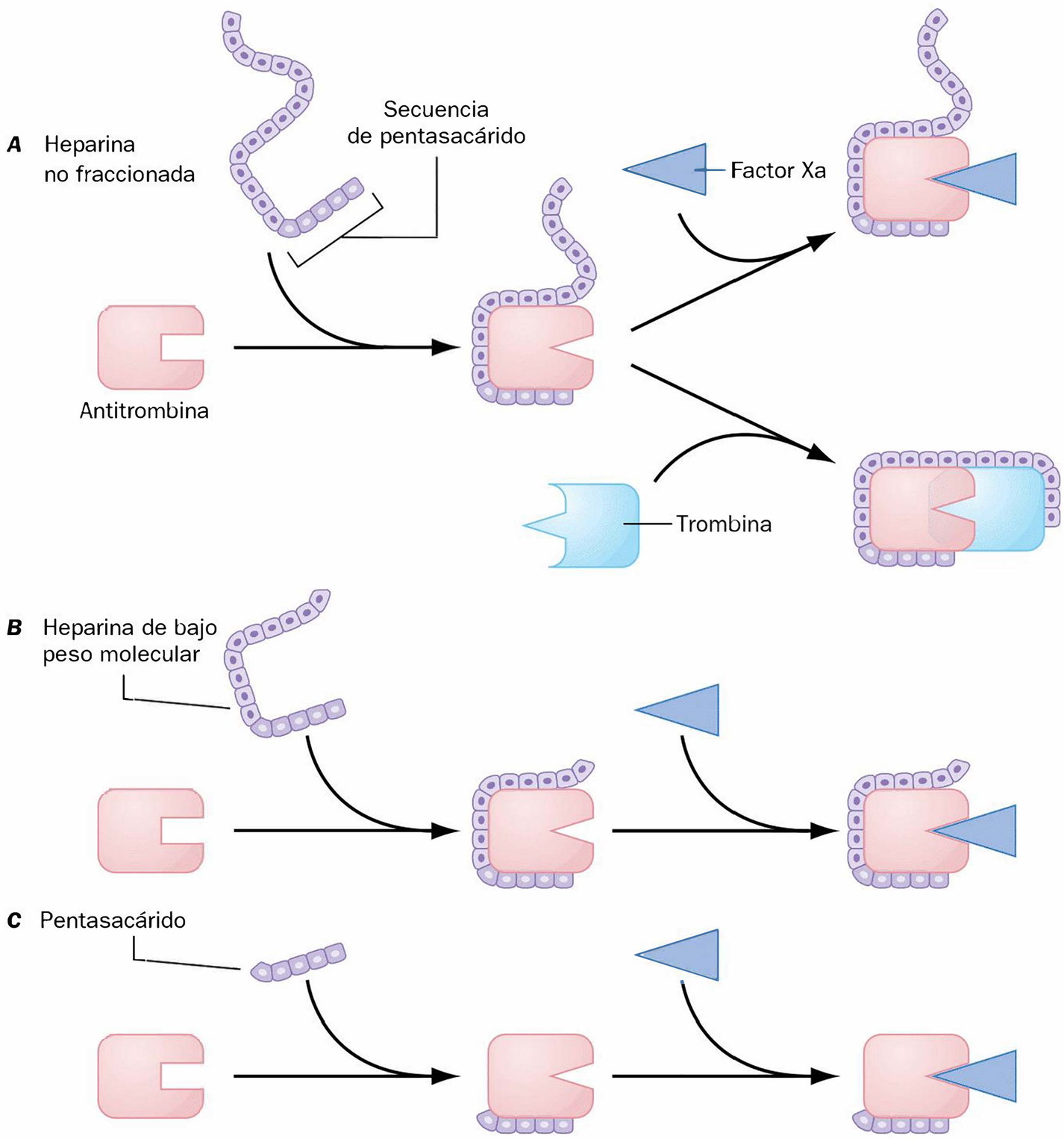


FIGURA 114-5 Mecanismo de acción de la heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH) y el fondaparinux, un pentasacárido sintético. ***A.*** La heparina se une a la antitrombina a través de su secuencia de pentasacárido. Esto desencadena un cambio en el asa central reactiva de la antitrombina que acelera su interacción con el FXa. Para potenciar la inhibición de la trombina, la heparina debe fijarse simultáneamente a la antitrombina y a la trombina. Sólo las cadenas de heparina que constan de por lo menos 18 U de sacáridos, que corresponde a un peso molecular de 5 400, tienen suficiente longitud para llevar a cabo esta función de puente. Con un peso molecular medio de 15 000, todas las cadenas de heparina son lo suficientemente largas para hacer esto. ***B.*** La LMWH tiene mayor capacidad para potenciar la inhibición del FXa mediante la antitrombina que mediante la trombina en virtud de que, con un peso molecular medio de 4 500 a 5 000, cuando menos la mitad de las cadenas de LMWH son demasiado cortas para conectar antitrombina con trombina. ***C.*** El pentasacárido tan sólo acelera la inhibición del FXa por la antitrombina, en virtud de que el pentasacárido es demasiado corto para conectar antitrombina con trombina.

Biblioteca Médica Virtual

VIGILANCIA DEL EFECTO ANTICOAGULANTE El tratamiento con heparina se vigila utilizando el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) o la concentración de antifactor Xa. Si bien el aPTT es el estudio que más se utiliza para este fin, su análisis conlleva problemas. La sensibilidad de los reactivos del aPTT a la heparina varía y el tipo de coagulómetro que se utiliza para el estudio puede influir en los resultados. En consecuencia, los laboratorios deben establecer un intervalo terapéutico del aPTT con cada combinación de reactivo-coagulómetro al medir el aPTT y la concentración de antifactor Xa en muestras de plasma obtenidas de pacientes tratados con heparina. Para la mayor parte de los reactivos del aPTT y coagulómetros utilizados en la actualidad, la concentración terapéutica de heparina se logra prolongando el aPTT entre dos y tres veces. La concentración de antifactor Xa también se utiliza para vigilar el tratamiento con heparina. Con esta prueba, la concentración terapéutica de heparina fluctúa entre 0.3 y 0.7 U/mL.

Hasta 25% de los pacientes tratados con heparina y que tienen tromboembolia venosa requiere más que 35 000 U/día para alcanzar un aPTT terapéutico. Estos pacientes se consideran resistentes a la heparina. Es útil determinar las concentraciones de antifactor Xa en pacientes resistentes a la heparina, puesto que muchos tendrán una concentración terapéutica del antifactor Xa pese a un aPTT subterapéutico. Esta disociación en los resultados del análisis se debe a la elevación en las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y FVIII, los cuales son proteínas de fase aguda, abrevian el aPTT pero no tienen efecto sobre las concentraciones de antifactor Xa. El tratamiento con heparina en pacientes con este trastorno se vigila mejor utilizando las concentraciones de antifactor Xa en vez del aPTT. Los pacientes con deficiencia congénita o adquirida de antitrombina y aquellos con elevación en las concentraciones de proteínas fijadoras de heparina también requieren dosis elevadas de heparina para alcanzar un aPTT terapéutico o una concentración de antifactor Xa. Si existe una buena correlación entre el aPTT y las concentraciones de antifactor Xa, se puede utilizar cualquiera de las dos pruebas para vigilar el tratamiento con heparina.

DOSIS Se administra heparina en dosis fijas de 5 000 U SC dos o tres veces al día para profilaxis. Con estas dosis bajas es innecesaria la vigilancia de la coagulación. En cambio, la vigilancia es esencial cuando se administra el fármaco en dosis terapéuticas. Se utilizan nomogramas para heparina de dosis fija o basados en el peso del paciente para estandarizar la dosis de heparina y abreviar el tiempo que se requiere para alcanzar una respuesta terapéutica al anticoagulante. Se han validado por lo menos dos nomogramas de la heparina en pacientes con tromboembolia venosa y reducen el tiempo que se requiere para alcanzar un aPTT terapéutico. También se han valorado nomogramas de la heparina ajustados al peso en pacientes con síndrome coronario agudo. Después de un bolo intravenoso de heparina de 5 000 U o 70 U/kg, suele administrarse una venoclisis con heparina a dosis de 12 a 15 U/kg/h. En cambio, los nomogramas de heparina ajustados al peso en pacientes con tromboembolia venosa, utilizan una carga inicial de 5 000 U u 80 U/kg, seguidas de goteo continuo de 18 U/kg/h. Por consiguiente, los pacientes con tromboembolia venosa al parecer requieren dosis más altas de heparina para lograr un aPTT terapéutico que los pacientes con síndrome coronario agudo. Esto refleja diferencias en la carga trombótica. La heparina se une a la fibrina y el contenido de ésta en pacientes con DVT extensa es mayor que en aquellos con trombosis coronaria.

Los fabricantes de heparina en Norteamérica miden su potencia en unidades USP y una unidad se define como la concentración de heparina que evita la coagulación de 1 mL de plasma de oveja durante una hora después de agregar calcio. Por el contrario, los fabricantes en Europa miden la potencia de la heparina por medio del análisis anti-Xa utilizando un estándar internacional de heparina para fines de comparación. En vista de los problemas originados por la contaminación de la heparina con sulfato de condroitina sobresulfatada, que el sistema de análisis de USP no detecta, ahora los fabricantes estadounidenses de heparina utilizan el análisis anti-Xa para valorar la potencia de la heparina. El uso de unidades internacionales en lugar de unidades USP resulta en una reducción del 10% en las dosis de heparina, una diferencia con escasa probabilidad de afectar la atención del paciente porque la vigilancia ayuda a asegurar que se alcance la respuesta anticoagulante terapéutica.

LIMITACIONES La heparina tiene limitaciones farmacocinéticas y biofísicas **(cuadro 114-2)**. Las farmacocinéticas reflejan la propensión de la heparina a unirse de manera independiente del pentasacárido a células y proteínas plasmáticas. La unión de la heparina a las células endoteliales explica su eliminación dependiente de la dosis, mientras que la unión a las proteínas plasmáticas produce una respuesta anticoagulante variable y puede desencadenar resistencia a ella.

CUADRO 114-2 Limitaciones farmacocinéticas y biofísicas de la heparina

LIMITACIONES	MECANISMO
Deficiente biodisponibilidad a dosis bajas	Se une a proteínas en sitios de depósito subcutáneo
Depuración dependiente de la dosis	Se une a macrófagos
Respuesta anticoagulante variable	Se une a proteínas plasmáticas cuyas concentraciones varían de un paciente a otro
Menor actividad en la cercanía de trombos ricos en plaquetas	Neutralizada por factor plaquetario 4 liberado por las plaquetas activadas
Actividad limitada contra factor Xa incorporada en el complejo de protrombinasa y trombina unida a la fibrina	Menor capacidad de complejo heparina-antitrombina para inhibir al factor Xa unido a las plaquetas activadas y a la trombina unida a la fibrina

Las limitaciones biofísicas de la heparina reflejan la imposibilidad del complejo heparina-antitrombina para: inhibir al FXa cuando se incorpora en el complejo de protrombinasa, el complejo que convierte la protrombina en trombina, e inhibir a la trombina unida a la fibrina. En consecuencia, el FXa unido a las plaquetas activadas dentro de los trombos ricos en plaquetas puede generar trombina, aun en presencia de heparina. Una vez que esta trombina se une a la fibrina, también es protegida de la inhibición por el complejo heparina-antitrombina. La trombina relacionada con coágulos puede entonces desencadenar el crecimiento del trombo al activar localmente las plaquetas y amplificar su propia generación a través de la retroactivación de los factores V, VIII y XI. Se complica más el problema por la posibilidad de que se neutralice la heparina a consecuencia de las altas concentraciones de PF4 liberado por las plaquetas activadas en el trombo rico en plaquetas.

EFECTOS SECUNDARIOS El más común es la hemorragia. Otras complicaciones incluyen trombocitopenia, osteoporosis y elevación en las concentraciones de transaminasas.

Hemorragia El riesgo de hemorragia desencadenada por la heparina aumenta conforme son más elevadas las dosis del fármaco. La administración concomitante de fármacos que afectan la hemostasia, como los antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos, incrementa el riesgo de hemorragia, lo mismo que los procedimientos quirúrgicos recientes o el traumatismo. Los pacientes con hemorragia importante tratados con heparina pueden recibir sulfato de protamina para neutralizar la heparina. El sulfato de protamina, una mezcla de polipéptidos básicos aislados del semen de salmón, se une a la heparina con gran afinidad y entonces se depuran los complejos de protamina-heparina resultantes. Típicamente, 1 mg de sulfato de protamina neutraliza 100 U de heparina; se administra por vía intravenosa. Pueden presentarse reacciones anafilactoides, y se recomienda su administración mediante infusión intravenosa lenta para disminuir el riesgo.

TROMBOCITOPENIA La heparina puede causar trombocitopenia. La trombocitopenia inducida por heparina (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) es un proceso mediado por anticuerpos desencadenado por anticuerpos dirigidos contra neoantígenos en PF4 que quedan expuestos cuando la heparina se une a esta proteína. Tales anticuerpos, que por lo general son de isotipo IgG, se unen de forma simultánea al complejo de heparina-PF4 y a los receptores de Fc plaquetarios. Dicha fijación activa las plaquetas y genera micropartículas plaquetarias. Las micropartículas en la circulación son protrombóticas en virtud de que expresan fosfolípidos aniónicos en su superficie y pueden unirse a los factores de la coagulación y favorecer la generación de trombina.

Las manifestaciones clínicas de la HIT se ilustran en el **cuadro 114-3**. Típicamente, la trombocitopenia provocada por la heparina ocurre cinco a 10 días después de comenzar el tratamiento con heparina, pero puede manifestarse antes si el paciente recibió heparina en los últimos tres meses. Es raro que el recuento plaquetario descienda <100 000/μL en pacientes con trombocitopenia provocada por la heparina e incluso una reducción de 50% respecto del valor previo al tratamiento despierta la sospecha de HIT por la heparina en quienes reciben este fármaco. La HIT es más común en pacientes quirúrgicos que en los que sufren enfermedades médicas y, al igual que muchos trastornos autoinmunitarios, ocurre con más frecuencia en mujeres que en varones.

La trombocitopenia provocada por la heparina puede acompañarse de trombosis, arterial o venosa. La última, que se manifiesta como trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*), embolia pulmonar, o ambos

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 114-3 Características de la trombocitopenia inducida por heparina

CARACTERÍSTICA	DETALLES
Trombocitopenia	Recuento plaquetario ≤100 000/μL o una disminución en el recuento plaquetario ≥50%
Cronología	El recuento plaquetario desciende cinco a 10 días después de comenzar con heparina
Tipo de heparina	Más común con la heparina no fraccionada que con la LMWH
Tipo de pacientes	Más común en pacientes quirúrgicos que con enfermedades médicas; más frecuente en mujeres que en varones
Trombosis	Trombosis venosa más común que la trombosis arterial

problemas a la vez, es más común que la trombosis arterial. Ésta se manifiesta como una apoplejía isquémica o un MI agudo. Raras veces, los trombos ricos en plaquetas en la porción distal de la aorta o en las arterias iliacas pueden ocasionar isquemia crítica de las extremidades.

El diagnóstico de HIT se establece con el análisis de inmunoabsorción para detectar anticuerpos contra complejos de heparina-PF4 o con análisis de activación de las plaquetas. Los análisis ligados a enzimas son sensibles pero a veces tienen un resultado positivo en ausencia de evidencia clínica de HIT. Sin embargo, por su sensibilidad, el inmunoanálisis ligado a enzimas excluye el diagnóstico de HIT. El estudio diagnóstico más específico es el análisis de liberación de serotonina. Este estudio se llevó a cabo cuantificando la liberación de serotonina cuando las plaquetas depuradas cargadas con serotonina marcada son expuestas al suero del paciente independientemente de las concentraciones de heparina. Si el suero del paciente contiene anticuerpo de trombocitopenia provocada por la heparina, el añadir heparina desencadena la activación de las plaquetas y la liberación de serotonina.

En el **cuadro 114-4** se presenta el tratamiento de la HIT. En pacientes con sospecha o confirmación de HIT se interrumpe la heparina, y se administra un anticoagulante alternativo para prevenir o tratar la trombosis. Los fármacos utilizados más a menudo para esta indicación son los inhibidores de la trombina directa administrados por vía parenteral, como la lepirudina, el argatrobán o la bivalirudina, o los inhibidores del FXa, como el fondaparinux o rivaroxabán.

Los pacientes con HIT, sobre todo aquellos con trombosis concomitante, a menudo presentan signos de incremento en la generación de trombina que puede desencadenar el consumo de proteína C. Si estos enfermos reciben warfarina sin un anticoagulante parenteral concomitante para inhibir la trombina o la generación de trombina, la reducción adicional en las concentraciones de proteína C inducidas por el antagonista de la vitamina K puede desencadenar necrosis cutánea. Para evitar este problema, los pacientes con HIT deben recibir un inhibidor de la trombina directa o fondaparinux hasta que el recuento plaquetario se normalice. En este momento se inicia el tratamiento con warfarina en dosis bajas, y se podrá suspender el inhibidor de la trombina cuando la respuesta anticoagulante a la warfarina haya tenido un efecto terapéutico por lo menos durante dos días. Otra opción es continuar con o cambiar a rivaroxabán.

Osteoporosis El tratamiento con dosis terapéuticas de heparina por más de un mes puede causar una reducción en la densidad ósea. Se ha comunicado esta complicación hasta en 30% de los pacientes que reciben tratamiento con heparina a largo plazo, y las fracturas vertebrales sintomáticas se presentan en 2-3% de estos individuos. La heparina produce osteólisis al disminuir la formación de hueso y aumentar la resorción del mismo. Por tanto, la heparina afecta la actividad de osteoblastos y de osteoclastos.

CUADRO 114-4 Tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina

Se suspende toda heparina
Se administra un anticoagulante alternativo, como lepirudina, argatrobán, bivalirudina, danaparoide o fondaparinux
No se administran transfusiones de plaquetas
No se administra warfarina hasta que el recuento plaquetario vuelva a sus concentraciones iniciales; si se administra warfarina se aplica vitamina K para normalizar el INR
Se valora la posibilidad de trombosis, sobre todo trombosis de venas profundas

INR, *international normalized ratio*, índice internacional normalizado.

CUADRO 114-5 Ventajas de la LMWH respecto de la heparina

VENTAJA	CONSECUENCIA
Mejor biodisponibilidad y semivida más prolongada después de la inyección subcutánea	Se puede administrar por vía subcutánea una o dos veces al día tanto para la profilaxis como para el tratamiento
Depuración independiente de la dosis	Dosificación simplificada
Respuesta anticoagulante previsible	Es innecesaria la vigilancia de la coagulación en la mayoría de los pacientes
Menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina	Es más segura que la heparina para la administración a corto o a largo plazo
Menor riesgo de osteoporosis	Más segura que la heparina para la administración prolongada

LMWH, *low-molecular-weight heparin*, heparina de bajo peso molecular.

Concentraciones elevadas de transaminasas Las dosis terapéuticas de heparina a menudo producen una elevación moderada de las concentraciones séricas de las transaminasas hepáticas, sin un incremento concomitante de la concentración de bilirrubina. Las concentraciones de transaminasas rápidamente se normalizan cuando se retira el fármaco. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno.

Heparina de bajo peso molecular La LMWH, que consiste en fragmentos de heparina más pequeños, se prepara a partir de heparina no fraccionada mediante despolimerización enzimática o química controlada. La media del peso molecular de esta heparina es 5 000, un tercio de la media del peso molecular de la heparina no fraccionada. La LMWH ofrece algunas ventajas respecto de la heparina **(cuadro 114-5)** y ha reemplazado a la heparina para la mayor parte de las indicaciones.

MECANISMO DE ACCIÓN Al igual que la heparina, la LMWH ejerce su actividad anticoagulante activando la antitrombina. Con un peso molecular medio de 5 000, que corresponde a unas 17 U de sacárido, por lo menos la mitad de las cadenas de LMWH que contienen pentasacáridos son demasiado cortas para unir trombina a antitrombina (fig. 114-5). Sin embargo, estas cadenas conservan la capacidad para acelerar la inhibición del FXa por la antitrombina en virtud de que esta actividad en gran parte es resultado de los cambios de la configuración de la antitrombina desencadenada por la unión a pentasacárido. En consecuencia, la LMWH cataliza la inhibición del FXa por la antitrombina más que inhibición de la trombina. Dependiendo de sus distribuciones de peso molecular únicas, los preparados de LMWH tienen cocientes de antifactor Xa a antifactor IIa que fluctúan entre 2:1 y 4:1.

FARMACOLOGÍA Aunque por lo general se administra por vía subcutánea, la LMWH también se administra por vía IV cuando se requiere una respuesta anticoagulante rápida. La LMWH tiene ventajas farmacocinéticas respecto a la heparina. Estas ventajas reflejan el hecho de que las cadenas de heparina más cortas se unen con menos avidez a las células endoteliales, los macrófagos y las proteínas plasmáticas fijadoras de heparina. La disminución de la unión a las células endoteliales y los macrófagos elimina el mecanismo de depuración rápido, dependiente de dosis y saturable, que es una característica de la heparina no fraccionada. En cambio, la depuración de la LMWH es independiente de la dosis y su semivida plasmática es más prolongada. Con base en la determinación de las concentraciones de antifactor Xa, la LMWH tiene una semivida plasmática de casi 4 h. Es depurada casi exclusivamente por los riñones, y se puede acumular en los pacientes que padecen insuficiencia renal.

La LMWH muestra una biodisponibilidad de casi 90% después de la inyección subcutánea. Dado que se une con menos avidez a las proteínas plasmáticas fijadoras de heparina que la heparina misma, la LMWH produce una respuesta a la dosis más previsible y es rara la resistencia a la LMWH. Con una semivida más prolongada y una respuesta a anticoagulante más previsible, se puede administrar LMWH por vía subcutánea una o dos veces al día sin vigilancia de la coagulación, aun cuando el fármaco se administre a dosis terapéuticas. Estas propiedades hacen que la LMWH sea más cómoda que la heparina no fraccionada. Aprovechando tal característica, los estudios realizados en pacientes con tromboembolia venosa han demostrado que el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular en el hogar tiene la misma eficacia y seguridad que el tratamiento hospitalario con infusiones intravenosas continuas del fármaco. El tratamiento ambulatorio con LMWH simplifica la atención, reduce los costos de atención sanitaria e incrementa la satisfacción del paciente.

Biblioteca Médica Virtual

VIGILANCIA En la mayoría de los pacientes, la LMWH no requiere vigilancia de la coagulación. Si ésta es necesaria, se determinan las concentraciones de antifactor Xa porque la mayor parte de los preparados de LMWH ejercen poco efecto sobre el aPTT. Las concentraciones terapéuticas de antifactor Xa con la LMWH oscilan entre 0.5 y 1.2 U/mL cuando se determinan 3 a 4 horas después de la administración del fármaco. Si se administra la LMWH a dosis profilácticas, son convenientes concentraciones máximas de antifactor Xa de 0.2 a 0.5 U/mL. Las indicaciones para la vigilancia de la LMWH son insuficiencia renal y obesidad. Es aconsejable la vigilancia del fármaco en pacientes con una depuración de creatinina ≤50 mL/min, para garantizar que no se acumule el fármaco. Aunque el ajuste de la dosis de LMWH según el peso parece producir concentraciones terapéuticas de antifactor Xa en pacientes con sobrepeso, este método no se ha valorado ampliamente en pacientes con obesidad mórbida. Asimismo, es recomendable vigilar la actividad anticoagulante de la LMWH durante el embarazo en virtud de que puede cambiar la dosis necesaria, sobre todo en el tercer trimestre. También se considera la vigilancia en circunstancias de riesgo alto, como en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas que reciben LMWH para la prevención de la trombosis valvular, y cuando se utiliza LMWH en dosis de tratamiento en lactantes o niños.

DOSIS Las dosis de LMWH recomendadas para la profilaxis y el tratamiento varían con el preparado de LMWH. Para la profilaxis, suelen utilizarse dosis subcutáneas de 4 000 a 5 000 U una vez al día, en tanto que se administran dosis de 2 500 a 3 000 U cuando se aplica el fármaco dos veces al día. En el tratamiento de la tromboembolia venosa se aplica una dosis de 150 a 200 U/kg si se administra el fármaco una vez al día. Si se utiliza el esquema de dos veces al día se aplica una dosis de 100 U/kg. En los pacientes con angina de pecho inestable se administra LMWH por vía subcutánea dos veces al día a una dosis de 100 a 120 U/kg.

EFECTOS SECUNDARIOS La principal complicación de la LMWH es la hemorragia. Los metanálisis sugieren que el riesgo de hemorragia importante es menor con las LMWH que con la heparina no fraccionada. La trombocitopenia provocada por la heparina y la osteoporosis son menos comunes con la LMWH que con la heparina no fraccionada.

Hemorragia Al igual que en la situación con la heparina, la hemorragia con LMWH es más común en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos. También se incrementa el riesgo de hemorragia con LMWH las operaciones recientes, traumatismos o defectos hemostáticos subyacentes.

Si bien se puede utilizar el sulfato de protamina como antídoto de la LMWH, el sulfato de protamina neutraliza parcialmente la actividad anticoagulante de la LMWH porque sólo se une a sus cadenas más largas. Dado que estas últimas son las que intervienen en la catálisis de la inhibición de la trombina por la antitrombina, el sulfato de protamina revierte por completo la actividad antifactor IIa de la LMWH. En cambio, el sulfato de protamina sólo revierte parcialmente la actividad antifactor Xa de la LMWH porque las cadenas más cortas que contienen pentasacáridos de la LMWH no se unen al sulfato de protamina. En consecuencia, se puede tratar a los pacientes con elevado riesgo de hemorragia con más seguridad mediante heparina no fraccionada por vía intravenosa continua que con LMWH por vía subcutánea.

Trombocitopenia El riesgo de HIT es casi cinco veces menor con LMWH que con heparina. La LMWH se une con menos avidez a las plaquetas y produce menos liberación de PF4. Asimismo, dado que tiene una menor afinidad por PF4 que la heparina, la LMWH tiene menos probabilidades de desencadenar cambios en la configuración de PF4 que detonen la formación de anticuerpos de trombocitopenia desencadenada por la heparina.

No debe utilizarse LMWH para tratar a pacientes con HIT en virtud de que la mayor parte de los anticuerpos de HIT muestra reactividad cruzada con LMWH. Esta reactividad cruzada *in vitro* no es simplemente un fenómeno de laboratorio en virtud de que hay informes de casos de trombosis en los que se trata a pacientes con HIT mediante LMWH.

Osteoporosis Puesto que el riesgo de osteoporosis es menor con la LMWH respecto de la heparina, aquélla es mejor opción para el tratamiento prolongado.

Fondaparinux Es un análogo sintético de la secuencia de pentasacáridos de fijación a la antitrombina que difiere de la LMWH en varios aspectos **(cuadro 114-6)**. Está autorizado para la tromboprofilaxis en pacientes médicos o quirúrgicos en general y en pacientes ortopédicos con riesgo elevado y como alternativa a la heparina o a la LMWH para el tratamiento inicial de pacientes con tromboembolia venosa establecida. Aunque se usa mucho en Europa como alternativa a la heparina o LMWH en pacientes con síndromes coronarios agudos, el fondaparinux no está autorizado para esta indicación en Estados Unidos.

CUADRO 114-6 Comparación de LMWH y fondaparinux

CARACTERÍSTICAS	LMWH	FONDAPARINUX
Número de unidades de sacáridos	15-17	5
Inhibicion de la catálisis del FXa	Si	Si
Inhibición de la catálisis de trombina	Si	No
Biodisponibilidad después de la administración subcutánea (%)	90	100
Semivida plasmática (h)	4	17
Excrecion renal	Si	Si
Induce a la liberacion del inhibidor de la vía del factor hístico	Si	No
Neutralizado por sulfato de protamina	Parcialmente	No

MECANISMO DE ACCIÓN Como análogo sintético de la secuencia de pentasacárido fijadora de antitrombina que se encuentra en la heparina y en la LMWH, el fondaparinux tiene un peso molecular de 1 728. Se une sólo a la antitrombina (fig. 114-5) y es demasiado corto para unir trombina a la antitrombina. En consecuencia, el fondaparinux cataliza la inhibición del FXa por la antitrombina y no aumenta la velocidad de inhibición de la trombina.

FARMACOLOGÍA El fondaparinux muestra una biodisponibilidad completa tras la inyección subcutánea. Al no unirse a células endoteliales o proteínas plasmáticas, la eliminación de fondaparinux es independiente de la dosis y su semivida plasmática es de 17 h. El fármaco se administra por vía subcutánea una vez al día. Como se depura sin cambio a través de los riñones, está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <30 mL/min y debe utilizarse con precaución en personas con depuración de creatinina <50 mL/min.

El fondaparinux produce una respuesta anticoagulante previsible tras la aplicación en dosis fijas, ya que no se une a las proteínas plasmáticas. Se administra a una dosis de 2.5 mg una vez al día para prevenir la tromboembolia venosa. En el tratamiento inicial de la tromboembolia venosa establecida se administra fondaparinux en dosis de 7.5 mg una vez al día. Se puede reducir a 5 mg una vez al día en quienes pesan <50 kg y se aumenta a 10 mg en las personas >100 kg. Cuando se administra a esas dosis, fondaparinux tiene la misma eficacia que la heparina o que la LMWH para tratamiento inicial de los pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar y produce tasas de hemorragia similares.

El fondaparinux se utiliza a una dosis de 2.5 mg una vez al día en pacientes con síndrome coronario agudo. Cuando se comparó esta dosis profiláctica con dosis terapéuticas de enoxaparina en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, no se observó diferencia en la frecuencia de defunciones por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o apoplejía a los nueve días. Sin embargo, la rapidez de la hemorragia importante fue 50% menor con fondaparinux que con enoxaparina, una diferencia que probablemente refleja el hecho de que la dosis de fondaparinux fue más baja que la de enoxaparina. En los pacientes con síndrome coronario agudo que requieren intervenciones coronarias percutáneas existe el riesgo de trombosis del catéter con el fondaparinux, a menos que se administre heparina complementaria.

EFECTOS SECUNDARIOS Fondaparinux no produce HIT en virtud de que no se une a PF4. En cambio con la LMWH, no manifiesta reactividad cruzada con los anticuerpos de HIT. En consecuencia, al parecer es eficaz para tratar a los pacientes con HIT, si bien se carece de ensayos clínicos a gran escala que respalden su uso.

El principal efecto secundario del fondaparinux es la hemorragia. No se cuenta con un antídoto para el fármaco. El sulfato de protamina no tiene ningún efecto sobre la actividad anticoagulante de fondaparinux porque no se une al fármaco. El FVII activado recombinante invierte los efectos anticoagulantes de fondaparinux en voluntarios, pero se desconoce si controla la hemorragia que provoca.

Inhibidores directos de la trombina por vía parenteral Se unen con ésta e impiden su interacción con sus sustratos. Dichos inhibidores autorizados incluyen las hirudinas recombinantes (lepirudina y desirudina), argatrobán y bivalirudina **(cuadro 114-7)**. La lepirudina y argatrobán están

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 114-7 Comparación de las propiedades de la hirudina, la bivalirudina y el argatrobán

	LEPIRUDINA/ DESIRUDINA	BIVALIRUDINA	ARGATROBÁN
Masa molecular	7 000	1 980	527
Sitio(s) de interacción con la trombina	Sitio activo y exositio 1	Sitio activo y exositio 1	Sitio activo
Depuración renal	Sí	No	No
Metabolismo hepático	No	No	Sí
Semivida plasmática (min)	60 (IV) 120 a 180 (SC)	25	45

autorizados para el tratamiento de pacientes con HIT; la desirudina está autorizada para la profilaxis antitrombótica después de la artroplastia electiva de cadera; y la bivalirudina está aprobada como alternativa a la heparina en pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea, incluidos aquellos con HIT.

LEPIRUDINA Y DESIRUDINA Las formas recombinantes de hirudina, lepirudina y desirudina son inhibidores directos bivalentes de la trombina que interactúan con el sitio activo y el exositio 1, el sitio de la trombina para unión con sustrato. Para obtener anticoagulación rápida, se administra lepirudina en infusión IV, pero puede administrarse por vía SC; la semivida plasmática después de la infusión IV es de 60 min, se elimina por vía renal. Por tanto, la lepirudina se acumula en pacientes con insuficiencia renal. Como profiláctico antitrombótico, la desirudina se administra por vía SC dos veces al día en dosis fijas; su semivida es de 2 a 3 horas.

Un alto número de pacientes tratados con lepirudina desarrolla anticuerpos contra el fármaco; la formación de anticuerpos es rara cuando se usa desirudina SC. Aunque los anticuerpos contra lepirudina rara vez causan problemas, en un pequeño subgrupo de pacientes retrasan la depuración del fármaco e intensifican su actividad anticoagulante. Hay reportes de hemorragia grave en algunos de estos pacientes.

Por lo general, la actividad de la lepirudina se vigila con el aPTT y la dosis se ajusta para mantener un valor de aPTT 1.5 a 2.5 veces el control. El valor de aPTT no es una prueba ideal para vigilar el tratamiento con lepirudina porque el tiempo de coagulación alcanza una meseta con las concentraciones farmacológicas más altas. Aunque el tiempo de coagulación con ecarina, un veneno de serpiente que convierte la protrombina en meizotrombina, proporciona un índice más adecuado de la dosis de lepirudina que el aPTT, aún no se estandariza el tiempo de coagulación con ecarina. Cuando se usa como profiláctico antitrombótico, la desirudina no requiere vigilancia.

ARGATROBÁN Es un inhibidor univalente dirigido específicamente al sitio activo de la trombina y se metaboliza en el hígado. En consecuencia, este fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. No se elimina a través de los riñones, de forma que es más seguro que la lepirudina en pacientes con HIT que tienen insuficiencia renal.

El argatrobán se administra en infusión IV continua y tiene una semivida plasmática de casi 45 min. Se utiliza el aPTT para vigilar su efecto anticoagulante, y la dosis se ajusta para alcanzar un aPTT de 1.5 a tres veces el valor de referencia, pero sin exceder 100 s. Este fármaco también prolonga el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*), una característica que puede complicar la transición de los pacientes al tratamiento con warfarina. Tal problema puede resolverse utilizando las concentraciones del FX para vigilar la warfarina en vez del INR. Como alternativa, se puede interrumpir el argatrobán durante 2 a 3 horas antes de establecer el INR.

BIVALIRUDINA Es análogo sintético de 20 aminoácidos de la hirudina, es un inhibidor divalente de la trombina. Por tanto, la porción N-terminal de la bivalirudina interacciona con el sitio activo de la trombina, en tanto que su extremo C-terminal se une al exositio 1. La bivalirudina tiene una semivida plasmática de 25 min, la semivida más breve de todos los inhibidores directos de la trombina para uso parenteral. Es degradada por peptidasas y parcialmente excretada a través de los riñones. Cuando se administra en dosis elevadas en el laboratorio del cateterismo cardiaco, la actividad anticoagulante de la bivalirudina se vigila utilizando el tiempo de coagulación activado. A dosis más bajas, su actividad se valora empleando el tiempo de tromboplastina parcial activada.

La bivalirudina está autorizada como alternativa a la heparina en pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea; también se ha usado con éxito en pacientes con HIT que requieren intervención coronaria percutánea o cirugía para revascularización coronaria.

ANTICOAGULANTES ORALES

Durante muchos años, los antagonistas de la vitamina K fueron los únicos anticoagulantes orales. Esta situación cambió con la introducción de nuevos anticoagulantes orales, como dabigatrán, que actúan sobre la trombina, y rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

Warfarina Un antagonista de la vitamina K hidrosoluble desarrollado al principio como raticida, la warfarina, es el derivado de la cumarina que más se prescribe en Norteamérica. Al igual que otros antagonistas de la vitamina K, la warfarina interviene en la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K, que incluyen protrombina (FII) y factores VII, IX y X. La síntesis de proteínas anticoagulantes dependientes de la vitamina K, las proteínas C y S, también es reducida por los antagonistas de vitamina K.

MECANISMO DE ACCIÓN Todos los factores de la coagulación dependientes de vitamina K poseen residuos de ácido glutámico en sus terminales N. Una modificación postraduccional añade un grupo carboxilo al carbono gamma de estos residuos para generar ácido carboxiglutámico gamma. Dicha modificación es esencial para la expresión de la actividad de estos factores de la coagulación por cuanto permite la unión dependiente de calcio a las superficies de fosfolípido de carga negativa. El proceso de carboxilación gamma es catalizado por la carboxilasa dependiente de vitamina K. En consecuencia, la vitamina K de la dieta se reduce a hidroquinona de vitamina K por la reductasa de la vitamina K **(fig. 114-6)**. La hidroquinona de la vitamina K hace las veces de cofactor para la enzima carboxilasa, que en presencia de dióxido de carbono reemplaza al hidrógeno en el carbono gamma de los residuos de ácido glutámico con un grupo carboxilo. Durante este proceso, la hidroquinona de la vitamina es oxidada a su epóxido, que luego se reduce a vitamina K mediante la epoxidorreductasa de la misma.

La warfarina inhibe a la epóxido reductasa de vitamina K (VKOR, *vitamin K epoxide reductase*), bloqueando así el proceso de carboxilación gamma. Esto origina la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K que sólo son parcialmente carboxiladas gamma. La warfari-

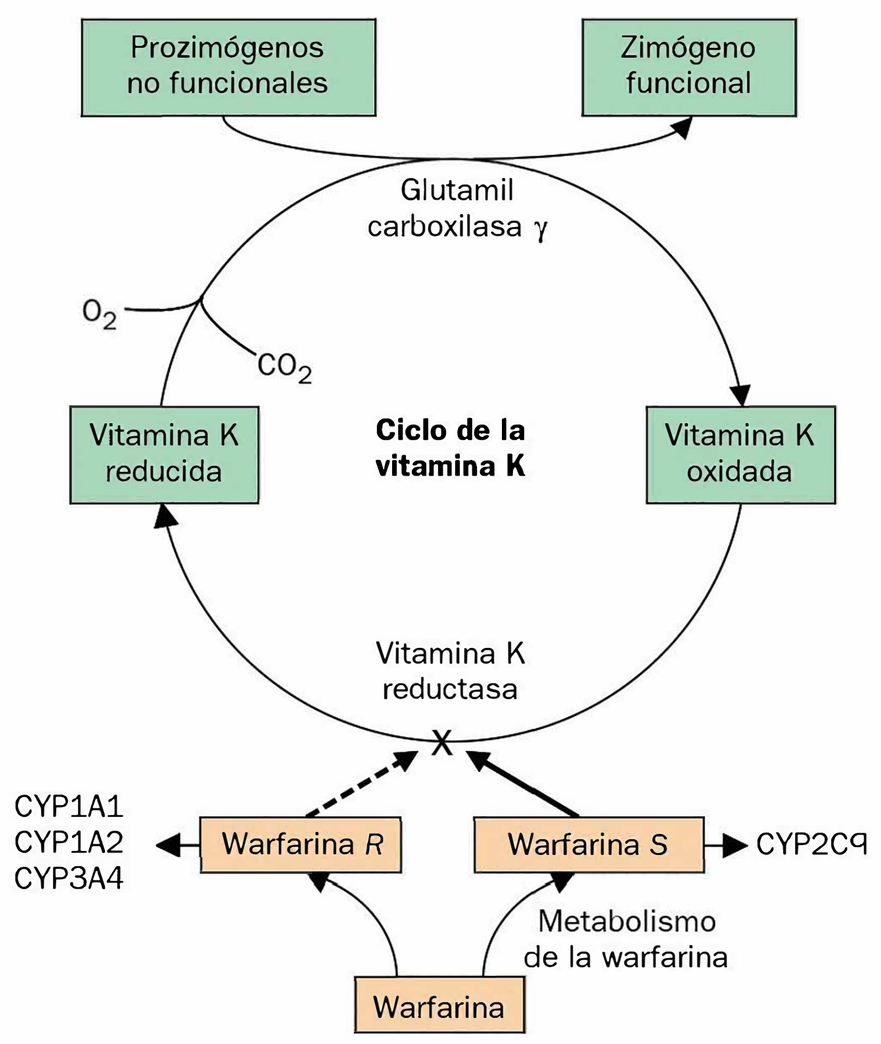


FIGURA 114-6 Mecanismo de acción de la warfarina. La warfarina S es una mezcla racémica de enantiómeros S y R y es la más activa. Bloquea a la epoxidorreductasa de vitamina K, por lo que inhibe la conversión de vitamina K oxidada en su variedad reducida. De esta manera, inhibe la carboxilación gamma sujeta a la vitamina K de los factores II, VII, IX y X, puesto que la vitamina K reducida sirve como cofactor para la glutamilcarboxilasa gamma que cataliza la carboxilación gamma, convirtiendo a los prozimógenos en zimógenos capaces de fijar calcio e interactuar con los fosfolípidos aniónicos de la superficie. La warfarina S es metabolizada por CYP2C9. Ciertos polimorfismos genéticos comunes en esta enzima afectan el metabolismo de la warfarina. Los polimorfismos en la subunidad C1 de la vitamina K reductasa (VKORC1) también afectan la sensibilidad enzimática inducida por warfarina, modificando de esta forma la dosis necesaria de warfarina.

Biblioteca Médica Virtual

na tiene la acción de un anticoagulante en virtud de que estas proteínas en parte carboxiladas gamma tienen una actividad biológica reducida o nula. El inicio de la acción de la warfarina se retarda hasta que los factores de la coagulación sintetizados de nuevo con actividad reducida reemplazan gradualmente sus contrapartes por completo activas.

El proceso antitrombótico de la warfarina depende de una reducción en las concentraciones funcionales de FX y protrombina, factores de la coagulación que tienen semividas de 24 y 72 h, respectivamente. Como el efecto antitrombótico de la warfarina es tardío, los pacientes con trombosis establecida o con alto riesgo de trombosis requieren tratamiento concomitante con un anticoagulante parenteral de acción rápida, como heparina, LMWH o fondaparinux por al menos cinco días.

FARMACOLOGÍA La warfarina es una mezcla racémica de isómeros R y S. Se absorbe con rapidez y casi por completo en el tubo digestivo. Sus concentraciones en sangre alcanzan un máximo alrededor de los 90 min después de la administración del fármaco. La warfarina racémica tiene una semivida plasmática de 36 a 42 h, y más de 97% de la warfarina en la circulación está unida a la albúmina. Sólo la fracción pequeña de la warfarina libre tiene actividad biológica.

La warfarina se acumula en el hígado donde los dos isómeros se metabolizan a través de distintas vías. *CYP2C9* gobierna el metabolismo oxidativo del isómero S más activo **(fig. 114-6)**. Existen dos variedades relativamente comunes, *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* que codifican una enzima con actividad reducida. Los pacientes con estas variantes necesitan una dosis menor de mantenimiento de warfarina. Cerca de 25% de las personas caucásicas posee al menos un alelo variante de *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3*, mientras que estos alelos variantes son menos frecuentes entre los afroamericanos y asiáticos **(cuadro 114-8)**. La heterocigosidad para *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3* reduce la dosis necesaria de warfarina entre 20-30% frente a la necesaria en los sujetos con los alelos naturales de *CYP2C9*1/*1*, mientras que la homocigosidad para los alelos *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3* reduce la dosis necesaria de warfarina entre 50-70%.

Conforme a su necesidad de una menor dosis de warfarina, los individuos que poseen cuando menos un alelo variante de *CYP2C9* tienen mayor riesgo hemorrágico. Frente a los individuos sin alelos variantes, el riesgo relativo de la hemorragia por warfarina en los portadores de *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3* es de 1.9 y 1.8, respectivamente.

Los polimorfismos en *VKORC1* también repercuten en la respuesta anticoagulante a la warfarina. Diversas variaciones genéticas de *VKORC1* se encuentran en desequilibrio de ligamiento y se les denomina haplotipos no A. Las variantes de *VKORC1* son más comunes que las variantes de *CYP2C9.* Los asiáticos son los que tienen mayor prevalencia de variantes de *VKORC1,* seguidos por los caucásicos y americanos de raza negra (cuadro 114-8). Los polimorfismos en *VKORC1* explican el 30% de variabilidad en las necesidades de las dosis de warfarina. En comparación con los homocigotos no A/no A de *VKORC1,* la necesidad de warfarina disminuye entre 25 y 50% en los heterocigotos haplotipo A y homocigotos, respectivamente. Tales hallazgos obligaron a la FDA a corregir la información para prescribir warfarina, indicando la necesidad de administrar una dosis inicial menor a los pacientes con variaciones genéticas de *CYP2C9* y *VKORC1.* Además de la información sobre el genotipo, se ha incorporado otro tipo de información del paciente. Si bien estos algoritmos ayudan a pronosticar una dosis adecuada de warfarina, aún no se sabe si el hecho de identificar una dosis superior mejora el resultado del paciente en cuanto a menos complicaciones hemorrágicas o acontecimientos tromboembólicos recurrentes.

Además de los factores genéticos, el efecto anticoagulante de la warfarina está sujeto a la influencia de dieta, fármacos y diversos estados patológicos. Las fluctuaciones en el consumo alimentario de vitamina K afectan a la actividad de la warfarina; una amplia gama de fármacos modifican su absorción, eliminación o metabolismo. Dada la variabilidad en la respuesta anticoagulante a la warfarina, es indispensable la vigilancia de la coagulación para garantizar una respuesta terapéutica.

CUADRO 114-8 Frecuencia de los genotipos *CYP2C9* y haplotipos *VKORC1* en distintas poblaciones y sus consecuencias sobre las dosis necesarias de warfarina

GENOTIPO/ HAPLOTIPO	FRECUENCIA (%)			REDUCCIÓN DE LA DOSIS FRENTE A LA VARIEDAD NATURAL
	CAUCÁSICOS	AFRO-AMERICANOS (A/A)	ASIÁTICOS (A)	
CYP2C9				
*1/*1	70	90	95	–
*1/*2	17	2	0	22
*1/*3	9	3	4	34
*2/*2	2	0	0	43
*2/*3	1	0	0	53
*3/*3	0	0	1	76
VKORC1				
No A/no A	37	82	7	–
No A/A	45	12	30	26
A/A	18	6	63	50

VIGILANCIA El tratamiento con warfarina a menudo se vigila utilizando el tiempo de protrombina, un análisis sensible a las reducciones en las concentraciones de protrombina y FVII y FX. El estudio se realiza añadiendo tromboplastina, un reactivo que contiene factor hístico, fosfolípido y calcio, a plasmas citratados y determinando el tiempo necesario para la formación del coágulo. Las tromboplastinas tienen una sensibilidad variable a las reducciones en las concentraciones de factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Por tanto, tromboplastinas menos sensibles provocarán la administración de dosis más altas de warfarina para lograr un tiempo de protrombina establecido como objetivo. Esto es problemático en virtud de que las dosis más altas de warfarina incrementan el riesgo de hemorragia.

El INR fue ideado para soslayar muchos de los problemas relacionados con el tiempo de protrombina. Para calcular el INR se divide el tiempo de protrombina del paciente entre la media del tiempo de protrombina normal y el resultado se multiplica luego por el índice internacional de sensibilidad (ISI, *international sensitivity index*), un índice de la sensibilidad de la tromboplastina utilizado para determinar tiempo de protrombina en relación con las reducciones en las concentraciones de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Las tromboplastinas muy sensibles tienen un ISI de 1.0. La mayor parte de las actuales tiene valores de ISI que fluctúan entre 0.9 y 1.4.

Si bien el INR ha ayudado a estandarizar el procedimiento de anticoagulantes, aún persisten problemas. La precisión de la determinación del INR varía con las combinaciones de reactivos-coagulómetros. Esto lleva a la variabilidad en los resultados del INR. Otra complicación de la determinación del INR es la notificación no fiable del ISI por los laboratorios fabricantes de tromboplastina. Asimismo, todo laboratorio debe establecer una media de tiempo de protrombina normal con cada nuevo lote de reactivo de tromboplastina. Para lograr esto se debe determinar el tiempo de protrombina en muestras de plasma fresco de por lo menos 20 voluntarios sanos utilizando el mismo coagulómetro que se emplea para las muestras en pacientes.

Para la mayor parte de las indicaciones, la warfarina se administra en dosis que producen un INR objetivo de 2.0 a 3.0. Una excepción son los pacientes con válvulas cardiacas mecánicas, en quienes se recomienda un INR objetivo de 2.5 a 3.5. Estudios realizados en pacientes con fibrilación auricular demuestran un mayor riesgo de apoplejía cardioembólica cuando el INR desciende a <1.7 y un incremento en la presentación de hemorragia con valores >4.5. Estos datos resaltan la importancia del hecho de que los antagonistas de la vitamina K tienen una ventana terapéutica estrecha. En apoyo de este concepto, un estudio realizado en pacientes que recibieron tratamiento con warfarina a largo plazo por tromboembolia venosa no provocada, demostró una mayor tasa de tromboembolia venosa recidivante con un INR objetivo de 1.5 a 1.9 en comparación con un INR objetivo de 2.0 a 3.0.

DOSIS Por lo general se inicia con 5 a 10 mg de warfarina. En pacientes con polimorfismos de *CYP2C9* o *VKORC1* se administran dosis menores, porque estos fenómenos repercuten en la farmacodinámica o farmacocinética y los pacientes son más sensibles. Luego la dosis se ajusta según el INR. Debido a su inicio de acción tardío, los pacientes con trombosis documentada o aquellos con un alto riesgo de trombosis, reciben tratamiento concomitante con un anticoagulante parenteral de acción rápida, como heparina, LMWH o fondaparinux. La prolongación inicial del INR refleja la reducción de las concentraciones funcionales del factor VII. En consecuencia, el tratamiento concomitante con el anticoagulante parenteral debe continuarse hasta que el INR haya tenido un efecto terapéutico por al menos dos días consecutivos. Se recomienda un esquema mínimo de cinco días de tratamiento anticoagulante parenteral para garantizar que se han reducido las concentraciones de FXa y protrombina hacia el intervalo terapéutico con la warfarina.

Biblioteca Médica Virtual

La warfarina tiene una ventana terapéutica estrecha, por lo que debe vigilarse con frecuencia la coagulación para asegurar una respuesta anticoagulante terapéutica. Aun en pacientes con necesidades estables en su dosis, se determina el INR cada tres a cuatro semanas. Se realiza vigilancia más frecuente cuando se introducen nuevos fármacos porque muchos de ellos pueden intensificar o reducir los efectos anticoagulantes de la warfarina.

EFECTOS SECUNDARIOS Al igual que todos los anticoagulantes, el principal efecto secundario es la hemorragia. Una complicación rara es la necrosis cutánea. La warfarina atraviesa la placenta y puede causar anomalías fetales; en consecuencia, no se debe utilizar durante el embarazo.

Hemorragia Por lo menos la mitad de las complicaciones hemorrágicas con warfarina se presenta cuando el INR sobrepasa el intervalo terapéutico. Las complicaciones hemorrágicas son leves, como epistaxis o hematuria o más graves, como hemorragia retroperitoneal o gastrointestinal. También puede ocurrir hemorragia intracraneal potencialmente letal.

Para disminuir el riesgo de hemorragia, el INR se mantiene en el intervalo terapéutico. En pacientes asintomáticos cuyo INR fluctúa entre 3.5 y 10, no se administra warfarina hasta que ésta vuelva al intervalo terapéutico. Si el INR es >10, debe administrarse vitamina K VO en dosis de 2.5 a 5 mg, aunque no hay evidencia de que esto disminuya el riesgo hemorrágico. Las dosis más altas de vitamina K oral (5 a 10 mg) producen una reversión más rápida del INR, pero pueden causar resistencia temporal a la warfarina cuando ésta se reinicia. Los pacientes con hemorragia grave necesitan tratamiento más radical. En estos casos se administran 5 a 10 mg de vitamina K por infusión IV lenta. Puede administrarse más vitamina K hasta que el INR esté en el intervalo normal. El tratamiento con vitamina K se debe complementar con concentrado de complejo protrombínico de cuatro factores, que contiene todas las proteínas coagulantes que dependen de la vitamina K. Este concentrado normaliza el INR con mayor rapidez que la transfusión de plasma fresco congelado.

Los sujetos tratados con warfarina que experimentan una hemorragia cuando el INR está en el intervalo terapéutico ameritan valoración para buscar la causa de la hemorragia. Aquellos con hemorragia gastrointestinal o genitourinaria a menudo tienen alguna lesión subyacente.

Necrosis cutánea Ésta es una complicación rara de la warfarina y ocurre dos a cinco días después de iniciar el tratamiento. Se forman lesiones eritematosas bien delimitadas en muslos, nalgas, mamas o dedos de los pies. Por lo regular el centro de la lesión se vuelve progresivamente necrótico. El examen de las biopsias cutáneas obtenidas del borde de estas lesiones revela trombos en la microvasculatura.

La necrosis cutánea desencadenada por la warfarina se observa en pacientes con deficiencias congénitas o adquiridas de proteína C o S. El inicio del tratamiento con warfarina en estos pacientes produce un desplome de las concentraciones plasmáticas de proteínas C y S, eliminando así esta importante vía anticoagulante antes que la warfarina ejerza un efecto antitrombótico a través de la reducción en las concentraciones funcionales del FX y protrombina. El estado procoagulante subsiguiente desencadena trombosis. No se ha esclarecido por qué la trombosis está circunscrita a la microvasculatura de los tejidos adiposos.

El tratamiento implica suspender la warfarina y revertir su efecto con vitamina K si es necesario. Se administra un anticoagulante alternativo, como la heparina o la LMWH, a pacientes con trombosis. Los concentrados de proteína C o la proteína C activada recombinante pueden administrarse a pacientes con deficiencia de proteína C para acelerar la cicatrización de las lesiones cutáneas; el plasma fresco congelado es útil en pacientes con deficiencia de proteína S. En ocasiones, la aplicación de injerto cutáneo es necesaria cuando hay una pérdida considerable de tejido.

Los pacientes con deficiencia de proteína C o S comprobada requieren tratamiento simultáneo con un anticoagulante parenteral al iniciar el tratamiento con warfarina, por la posibilidad de necrosis cutánea. En estos casos, se inicia la warfarina a dosis bajas, y se suspenderá el anticoagulante parenteral hasta que el INR sea terapéutico por lo menos durante dos o tres días consecutivos. Otra opción es administrar rivaroxabán o apixabán, si bien la información sobre su eficacia y seguridad en pacientes con deficiencia pronunciada de proteína C o S es limitada.

Embarazo La warfarina atraviesa la placenta y puede ocasionar anomalías fetales o hemorragia que consisten en una embriopatía característica: hipoplasia nasal o epífisis punteadas. El riesgo de embriopatía es mayor cuando se administra warfarina en el primer semestre del embarazo. También se presentan anomalías del sistema nervioso central con la exposición a cumarínicos en cualquier momento durante el embarazo. Por último, la administración de warfarina a la madre produce un efecto anticoagulante en el feto que puede ocasionar hemorragia. Esto es de particular interés en el parto cuando el traumatismo craneal durante el paso a través del canal del parto causa hemorragia intracraneal. Por tales razones, la warfarina está contraindicada en el embarazo, sobre todo durante el primero y el tercer trimestres. En cambio, puede administrarse heparina, LMWH o fondaparinux durante el embarazo para prevenir o tratar trombosis.

La warfarina no pasa a la leche materna. En consecuencia, se puede administrar con seguridad a las madres en fase de lactancia.

Problemas especiales Los pacientes con un anticoagulante lúpico o aquellos que necesitan cirugía urgente o electiva plantean dificultades especiales. Si bien los estudios de observación sugirieron que los pacientes con trombosis como complicación del síndrome de anticuerpo antifosfolípido requerían regímenes de warfarina de mayor intensidad para prevenir las complicaciones tromboembólicas recidivantes, dos ensayos con asignación al azar demostraron que el establecer como objetivo un INR de 2.0 a 3.0 tiene la misma eficacia que el tratamiento de mayor intensidad y produce menos hemorragia. La vigilancia del tratamiento con warfarina es difícil en pacientes con síndrome de anticuerpo antifosfolípido y el anticoagulante lúpico prolonga el INR de referencia; en estos individuos pueden utilizarse las cifras del FX en lugar del INR.

No es necesario suspender la warfarina antes de procedimientos con bajo riesgo hemorrágico; entre los que están la limpieza dental, extracción dental simple, cirugía para catarata o biopsia cutánea. Para procedimientos que conllevan un riesgo moderado o alto de hemorragia, la warfarina debe suspenderse cinco días antes del procedimiento para permitir que el INR regrese a niveles normales. Los individuos con alto riesgo de trombosis, como aquellos con válvulas cardiacas mecánicas, pueden mantenerse mientras con inyecciones SC de LMWH, una o dos veces al día, cuando el INR baje a <2.0. La última dosis de LMWH debe administrarse 12 a 24 h antes del procedimiento, según el régimen de administración de LMWH, una o dos veces al día. Después del procedimiento puede reiniciarse la warfarina.

Nuevos anticoagulantes orales

Ahora se cuenta con anticoagulantes orales nuevos como alternativas a la warfarina. Éstos incluyen dabigatrán, que actúa en la trombina, y rivaroxabán, apixabán y edoxabán, con efecto en el FXa. Todos estos fármacos tienen inicio y fin de acción rápidos, y semividas que permiten la administración una o dos veces al día. Los nuevos fármacos orales están diseñados para producir un nivel predecible de anticoagulación y su administración es más conveniente que la de warfarina porque se administran en dosis fijas sin necesidad de vigilancia obligada de la coagulación.

MECANISMO DE ACCIÓN Los nuevos anticoagulantes orales son moléculas pequeñas que se unen de manera reversible con el sitio activo de su enzima blanco. El **cuadro 114-9** resume las distintas propiedades farmacológicas de estos compuestos.

INDICACIONES En cuatro estudios con asignación al azar que incluyeron 71 683 pacientes se comparó los nuevos anticoagulantes orales con la warfarina para la prevención de apoplejía en pacientes con fibrilación auricular de causa no valvular. Un metanálisis de estos datos demuestra que en comparación con la warfarina, los nuevos fármacos reducen en 19% la probabilidad de apoplejía o embolia sistémica ($p = 0.001$), sobre todo por el descenso del 51% en la apoplejía hemorrágica ($p < 0.0001$), y se relacionan con una disminución del 10% en la mortalidad ($p < 0.0001$). Los nuevos anticoagulantes orales disminuyen la hemorragia intracraneal en 52%, comparados con warfarina ($p < 0.0001$), pero aumentan en casi 24% la hemorragia gastrointestinal ($p = 0.04$). En general, los nuevos fármacos muestran un perfil beneficio-riesgo favorable en comparación con la warfarina, y su eficacia y seguridad relativas se mantienen en un amplio espectro de pacientes con fibrilación auricular, incluidos los >75 años de edad y los que tienen antecedente de apoplejía. Con base en estos hallazgos, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán están autorizados como alternativas a la warfarina para la prevención de apoplejía en la fibrilación auricular sin valvulopatía, y el edoxabán está en etapa de consideración regulatoria para esta indicación. La fibrilación auricular de causa no valvular se define como la que ocurre en pacientes sin válvulas cardiacas o valvulopatía reumática, en particular estenosis o insuficiencia mitral.

Se compararon los anticoagulantes orales directos frente al tratamiento anticoagulante convencional en 27 023 pacientes con tromboembolia venosa aguda. En estos estudios clínicos el criterio de valoración principal fue la presencia de tromboembolias venosas recurrentes, mientras que el

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 114-9 Comparación de las propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales

CARACTERÍSTICA	RIVAROXABÁN	APIXABÁN	EDOXABÁN	DABIGATRÁN
Blanco	FXa	FXa	FXa	Trombina
Profármaco	No	No	No	Yes
Biodisponibilidad	80%	60%	50%	6%
Administración	qd (bid)	bid	qd	bid (qd)
Semivida	7-11 h	12 h	9-11 h	12-17 h
Renal	33% (66%)	25%	35%	80%
Vigilancia	No	No	No	No
Interacciones	3A4/P-gp	3A4/P-gp	P-gp	P-gp

bid (c/12 h); P-gp, glucoproteína P; qd, una vez al día.

resultado principal de seguridad fue una hemorragia abundante o la combinación de una hemorragia abundante y otra moderada pero importante desde el punto de vista clínico. En un conjunto de análisis de estos estudios clínicos se observaron tromboembolias venosas recurrentes tanto mortales como no mortales en 2% de los que recibieron anticoagulantes orales directos frente a 2.2% de los que recibieron un antagonista de la vitamina K (riesgo relativo [RR] 0.90, intervalo de confianza [CI] de 95%: 0.77-1.06). Frente a los antagonistas de la vitamina K, los anticoagulantes orales directos demostraron una reducción del riesgo hemorrágico de 39% (RR 0.61, CI 95%: 0.45-0.83), una reduccion del riesgo hemorrágico de 63% (RR 0.37, CI 95%: 0.21-0.68) y una reducción del riesgo de padecer una hemorragia mortal de 64% (RR 0.36, CI 95%: 0.15-0.84). Además, las hemorragias moderadas pero importantes desde el punto de vista clínico disminuyeron 27% con los anticoagulantes orales directos, frente a los antagonistas de la vitamina K (RR 0.73, CI 95%: 0.58-0.93). Por consiguiente, los anticoagulantes orales directos no son inferiores a los antagonistas de la vitamina K para el tratamiento de la tromboembolia venosa, sino que se acompañan de mucho menos hemorragias.

Mientras que el dabigatrán y edoxabán se administraban después de un tratamiento anticoagulante parenteral mínimo de 5 días, se utilizaron rivaroxabán y apixabán en todos los regímenes orales comenzando con una dosis mayor durante 21 y siete días, respectivamente. Con este esquema oral, ambos fármacos no resultaron ser inferiores al tratamiento convencional y se acompañaron de hemorragias menos abundantes. Resumiendo, el rivaroxabán y apixabán simplifican el tratamiento y facilitan el manejo ambulatorio de la mayoría de los pacientes con DVT y muchos con PE, lo que también reduce los costos de la atención sanitaria. Con estas ventajas, las guías clínicas ahora recomiendan el uso de anticoagulantes orales directos para el tratamiento de primera línea de la tromboembolia venosa en los pacientes sin cáncer activo. Para aquellos con cáncer, el tratamiento preferido sigue siendo la LMWH.

El dabigatrán, rivaroxabán y apixabán también se han comparado frente a la enoxaparina para la tromboprofilaxis después de una artroplastia electiva de cadera o rodilla y, aunque los tres están autorizados para esta indicación, el dabigatrán se utiliza en raras ocasiones.

DOSIS Para la prevención de apoplejía en pacientes con fibrilación auricular no valvular, el rivaroxabán se administra en dosis de 20 mg una vez al día con disminución de la dosis a 15 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina de 15 a 49 mL/min; dabigatrán se administra en dosis de 150 mg dos veces al día, con disminución a 75 mg dos veces al día en sujetos con depuración de creatinina de 15 a 30 mL/min; el apixabán se administra en dosis de 5 mg dos veces al día con disminución a 2.5 mg cada 12 h en pacientes con creatinina >1.5 g/100 mL, de 80 años de edad o más y en pacientes que pesan menos de 60 kg y el endoxabán se administra a dosis de 60 mg diarios reduciéndola a 30 mg diarios en los pacientes con eliminación de creatinina de 15-50 mL/min, peso corporal de 60 kg o menos, o que se encuentran recibiendo inhibidores potentes de la glucoproteína P como dronedarona o verapamilo.

Para el tratamiento de la tromboembolia venosa se utiliza dabigatrán a dosis de 150 mg cada 12 h después de un régimen mínimo de 5 días de heparina o LMWH; el rivaroxabán se instituye a dosis de 15 mg cada 12 h por 21 días y luego se reduce a 20 mg diarios de ahí en adelante; el apixabán se instituye a dosis de 10 mg cada 12 h durante 7 días y luego se reduce a 5 mg cada 12 h; y el edoxabán se administra a dosis de 60 mg diarios después de un régimen mínimo de cinco días con heparina o LMWH reduciendo la dosis a 30 mg diarios en los pacientes con eliminación de creatinina de 15-50 mL/min, peso corporal de 60 kg o menos, o que se encuentran recibiendo inhibidores potentes de la glucoproteína P como dronedarona o verapamilo.

Para la tromboprofilaxis después de una sustitución electiva de cadera o rodilla, el rivaroxabán se administra a dosis de 10 mg diarios, mientras que el apixabán se administra a dosis de 2.5 mg cada 12 h. Estos fármacos se prolongan durante 14 días después de la artroplastia de rodilla y 35 días después de la artroplastia de cadera.

VIGILANCIA Aunque están diseñados para administrarse sin vigilancia habitual, hay situaciones en las que resulta útil conocer la actividad de los nuevos anticoagulantes orales. Tales casos incluyen la valoración de la observancia, detección de acumulación o sobredosis, identificación de mecanismos de hemorragia y determinación de su actividad antes de cirugía o alguna intervención. Para hacer una valoración cualitativa de la actividad anticoagulante puede usarse el tiempo de protrombina en el caso de inhibidores del FXa, o aPTT para dabigatrán. El rivaroxabán y edoxabán prolongan el tiempo de protrombina más que apixabán. En realidad, como apixabán tiene un efecto tan limitado en el tiempo de protrombina, se requieren pruebas de anti-factor Xa para valorar su actividad. El efecto de los fármacos en las pruebas de coagulación varía según el momento en que se extraiga la sangre con respecto al momento de la última dosis del fármaco y de los reactivos usados para hacer la prueba. Las pruebas cromógenas de anti-factor Xa y un tiempo de coagulación con trombina diluida con calibradores apropiados son pruebas cuantitativas para medir la concentración plasmática de los inhibidores del factor Xa y dabigatrán, respectivamente.

EFECTOS SECUNDARIOS Como todos los anticoagulantes, la hemorragia es el efecto secundario más frecuente de dichos fármacos. Los compuestos nuevos se relacionan con menos hemorragia intracraneal que la warfarina. Es probable que el riesgo elevado de hemorragia intracraneal con warfarina refleje la reducción en la cantidad funcional de FVII, lo que impide la generación eficiente de trombina en sitios de hemorragia microvascular en el cerebro. Como los nuevos anticoagulantes actúan en las enzimas de coagulación distales en la vía, afectan menos la formación del tapón hemostático en sitios de lesión vascular.

Una desventaja de los nuevos anticoagulantes orales es el mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. Es probable que esto ocurra porque el fármaco activo no absorbido en el tubo digestivo exacerba la hemorragia en las lesiones. Aunque el etexilato de dabigatrán es un profármaco, sólo se absorbe 7%. A pesar de que el resto pasa por el intestino, al menos dos tercios se activan por vía metabólica hasta dabigatrán por efecto de las esterasas intestinales.

Existe dispepsia hasta en 10% de los pacientes tratados con dabigatrán; este problema mejora con el tiempo y puede disminuirse con la administración del fármaco con alimentos. La dispepsia es rara con rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

CONDUCTA EN CASO DE ALGÚN PROCEDIMIENTO Como la warfarina, los nuevos anticoagulantes orales deben suspenderse antes de procedimientos que impliquen un riesgo moderado o alto de hemorragia. Los fármacos deben omitirse uno o dos días, más si hay disfunción renal. Es prudente valorar la anticoagulación residual antes de los procedimientos con riesgo alto de hemorragia.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA En caso de hemorragia menor, casi siempre es suficiente con la omisión de una o dos dosis del fármaco. La estrategia ante una hemorragia grave es similar a la usada con warfarina, salvo que la administración de vitamina K no es provechosa. Por tanto, deben omitirse los fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios,

Biblioteca Médica Virtual

el paciente debe reanimarse con líquidos y hemoderivados según sea necesario y si es posible, se identifica y controla el sitio sangrante. Las pruebas de coagulación establecen la intensidad de la anticoagulación; también debe valorarse la función renal para poder calcular la semivida del fármaco. Es importante conocer la hora en que se administró la última dosis de anticoagulante; la administración de carbón activado oral ayuda a evitar la absorción del compuesto administrado en las 2 a 4 horas previas.

En los pacientes con una hemorragia peligrosa, como la intracraneal, cuando la hemorragia persiste pese a las medidas paliativas o si el paciente necesita una cirugía de urgencia se debe contemplar la posibilidad de revertir la anticoagulación. El idarucizumab es un fármaco que revierte específicamente la acción del dabigatrán. Es un anticuerpo monoclonal fragmentado que se une al dabigatrán con gran afinidad para formar un complejo 1:1 que luego se elimina por los riñones. El idarucizumab se administra en forma de bolo intravenoso de 5 g.

El andexanet alfa y el ciraparantag se están estudiando para revertir la acción del rivaroxabán, apixabán y edoxabán, pero no han sido aprobados. Hasta contar con ellos, se debe contemplar la posibilidad de administrar concentrado de complejo protrombínico para revertir a los inhibidores del factor Xa en los pacientes con una hemorragia peligrosa o constante.

EMBARAZO Puesto que son moléculas pequeñas, los anticoagulantes orales directos atraviesan la barrera placentaria. Por consiguiente, están contraindicados en el embarazo y, si se utilizan en mujeres con potencial reproductivo, es importante una anticoncepción adecuada. Los anticoagulantes orales directos se deben evitar en madres lactantes y todavía no se establece su seguridad en niños.

FIBRINOLÍTICOS

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Se pueden utilizar fibrinolíticos para degradar trombos y se administran por vía parenteral o bien a través de catéteres directamente en la sustancia del trombo. Se emplea la administración parenteral para tratar infarto agudo del miocardio, apoplejía isquémica aguda y la mayor parte de los casos de embolia pulmonar masiva. La meta del tratamiento es producir una disolución rápida del trombo, restaurando así el flujo sanguíneo anterógrado. En la circulación coronaria, el restablecimiento del flujo sanguíneo reduce la morbilidad y la mortalidad al limitar la lesión miocárdica, en tanto que en la circulación cerebral, la disolución rápida del trombo disminuye la muerte neuronal y el infarto cerebral que produce lesión cerebral irreversible. En pacientes con embolia pulmonar masiva, el objetivo del tratamiento trombolítico es restablecer la perfusión de la arteria pulmonar.

Los trombos de las arterias periféricas y de las venas profundas en la parte proximal de la pierna muy a menudo se tratan con trombolítico dirigido mediante catéter. Los catéteres con múltiples orificios laterales se usan para intensificar la administración del fármaco. En algunos casos se emplean dispositivos intravasculares que fragmentan y extraen el trombo para acelerar el tratamiento. Estos dispositivos se pueden utilizar solos o con fibrinolíticos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los fibrinolíticos actualmente aprobados incluyen estreptocinasa; complejo activador de estreptocinasa de plasminógeno acilado (anistreplasa); urocinasa; activador del plasminógeno hístico recombinante (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*), que también se conoce como alteplasa o activasa, y dos derivados recombinantes del rt-PA, la tenecteplasa y la reteplasa. Todos estos fármacos ejercen su acción convirtiendo la proenzima, el plasminógeno, en plasmina, la enzima activa **(fig. 114-7)**. La plasmina degrada luego la matriz de fibrina de los trombos y origina productos de degradación de fibrina solubles.

La fibrinólisis endógena es regulada en dos niveles. Los inhibidores de activador del plasminógeno, en particular la forma tipo 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), impide la activación excesiva del plasminógeno al regular la actividad de t-PA y del activador del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA). Una vez generada la plasmina, es regulada por sus inhibidores, de los cuales el más importante es la antiplasmina α_2. La concentración plasmática del plasminógeno es dos veces mayor que la de antiplasmina α_2. En consecuencia, a dosis farmacológicas de activadores del plasminógeno, la concentración de plasmina que se genera puede sobrepasar a la de la antiplasmina α_2.

Además de degradar la fibrina, la plasmina no regulada también degrada fibrinógeno y otros factores de la coagulación. Este proceso, que se conoce como estado lítico general, reduce el potencial hemostático de la sangre e incrementa el riesgo de hemorragia.

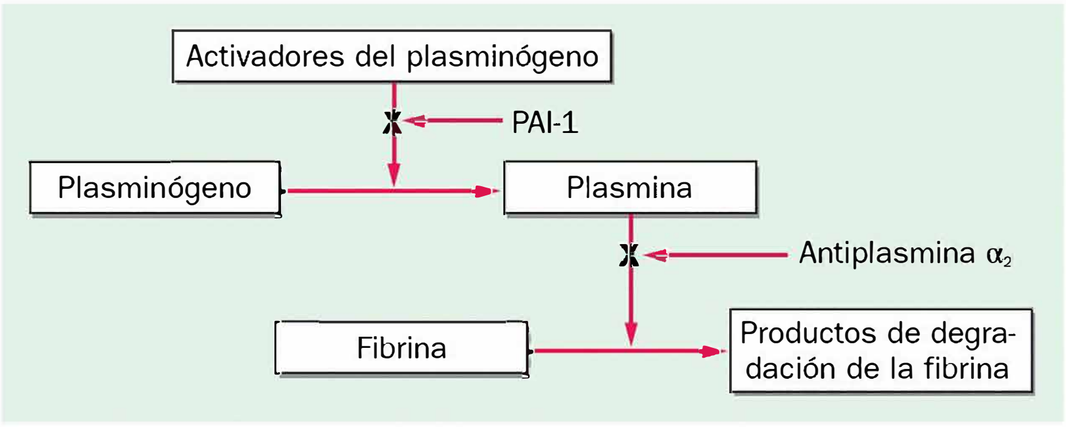


FIGURA 114-7 El sistema fibrinolítico y su regulación. Los activadores de plasminógeno convierten plasminógeno en plasmina. La plasmina luego degrada fibrina en productos de degradación de la fibrina solubles. El sistema es regulado en dos niveles. El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) regula los activadores de plasminógeno, en tanto que la antiplasmina α_2 representa el principal inhibidor de la plasmina.

El sistema fibrinolítico endógeno está equipado para localizar la generación de plasmina en la superficie de fibrina. Tanto el plasminógeno como el t-PA se unen a la fibrina para formar un complejo ternario que favorece la activación eficiente del plasminógeno. En cambio, con la plasmina libre, la plasmina generada en la superficie de fibrina está relativamente protegida de la inactivación por la antiplasmina α_2, una característica que favorece la disolución de la fibrina. Asimismo, los residuos de lisina C-terminales expuestos a medida que la plasmina degrada fibrina, sirven de sitios de fijación para moléculas adicionales de plasminógeno y t-PA. Esto crea una realimentación positiva que favorece la generación de plasmina. Cuando se utilizan con fines farmacológicos, los diversos activadores del plasminógeno aprovechan estos mecanismos en mayor o menor grado.

Los activadores del plasminógeno que activan preferentemente el plasminógeno unido a la fibrina, se consideran específicos de la fibrina. En contraste, los activadores inespecíficos del plasminógeno no distinguen entre el plasminógeno unido a la fibrina y el que se encuentra libre en la circulación sanguínea. La activación del plasminógeno circulante produce la generación de plasmina sin oposición que puede desencadenar el sistema lítico general. La alteplasa y sus derivados son activadores del plasminógeno específicos de fibrina, en tanto que la estreptocinasa, la anistreplasa y la urocinasa son fármacos no específicos.

ESTREPTOCINASA

A diferencia de otros activadores del plasminógeno, la estreptocinasa no es una enzima y no convierte directamente plasminógeno en plasmina. Más bien, la estreptocinasa forma un complejo estoiquiométrico con el plasminógeno en una proporción de 1:1. La formación de este complejo induce a un cambio en la configuración del plasminógeno que expone su sitio activo **(fig. 114-8)**. Este plasminógeno con una configuración modificada convierte luego moléculas de plasminógeno adicional en plasmina.

La estreptocinasa no tiene afinidad por la fibrina y el complejo estreptocinasa-plasminógeno activa al plasminógeno tanto libre como unido a la fibrina. La activación del plasminógeno en la circulación genera suficientes cantidades de plasmina para superar a la antiplasmina α_2. La plasmina sin oposición no sólo degrada fibrina en el trombo oclusivo sino también induce a un estado lítico general.

Cuando se administra por vía parenteral a pacientes con MI agudo, la estreptocinasa reduce la mortalidad. Para esta indicación, el fármaco suele administrarse en una infusión intravenosa a una dosis de 1.5 millones de U durante 30 a 60 min. Los pacientes que reciben estreptocinasa presentan anticuerpos contra el fármaco, lo mismo que los pacientes con infección estreptocócica previa. Estos anticuerpos reducen la eficacia de la estreptocinasa.

Se presentan reacciones alérgicas en casi 5% de los pacientes tratados con estreptocinasa. Se manifiestan como exantemas, fiebre, escalofríos y temblores. Aunque pueden presentarse reacciones anafilácticas, éstas son raras. La hipotensión transitoria es común con la estreptocinasa y se ha atribuido a la liberación de bradicinina mediada por plasmina a partir de la calicreína. La hipotensión suele responder a la elevación de las piernas y la administración de líquidos intravenosos, así como a las dosis bajas de vasopresores, como la dopamina o la norepinefrina.

ANISTREPLASA

Para generar este fármaco se combina la estreptocinasa con cantidades equimolares de Lys-plasminógeno, una forma de plasminógeno que es una plasmina desdoblada con un deciduo Lys en su término N. El sitio activo del plasminógeno Lys que queda expuesto tras la combinación con estreptoci-

Biblioteca Médica Virtual

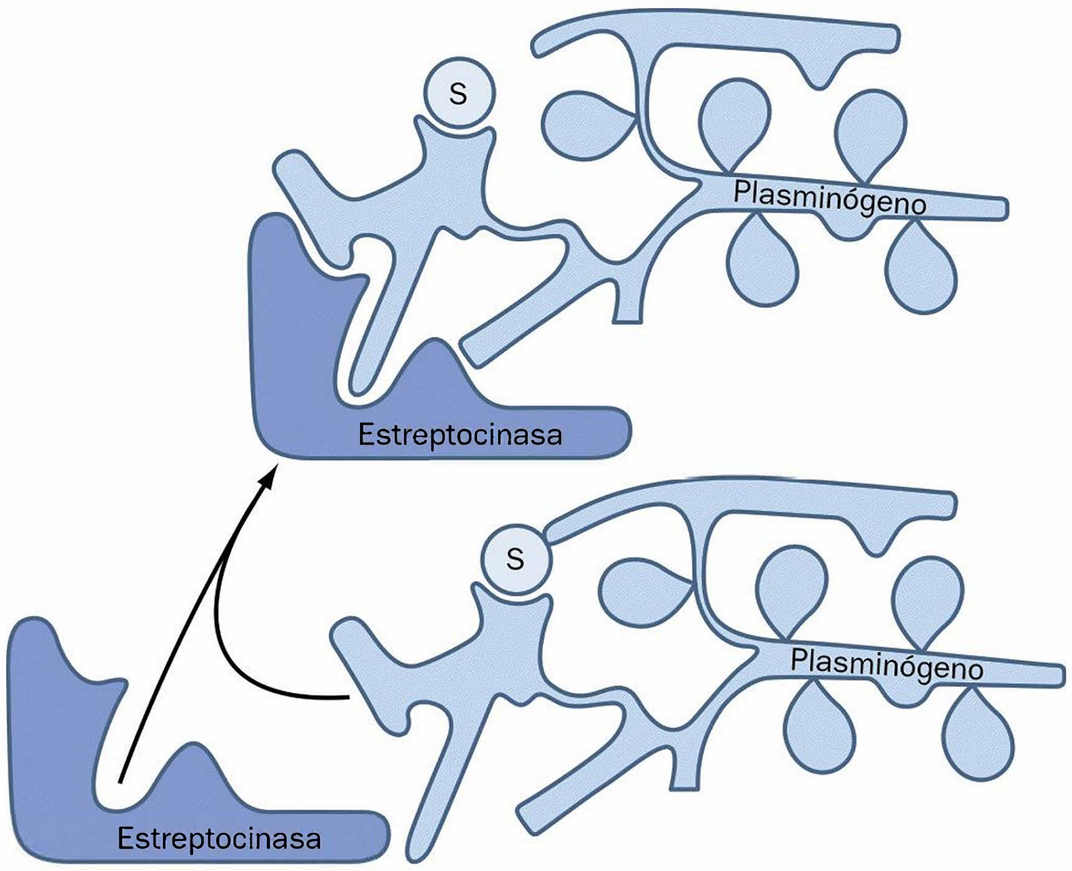


FIGURA 114-8 Mecanismo de acción de la estreptocinasa. Ésta se une al plasminógeno y desencadena un cambio de configuración en el plasminógeno que expone su sitio activo. El complejo estreptocinasa/plasminógeno sirve entonces como activador de las moléculas adicionales de plasminógeno.

nasa es cubierto luego con un grupo anisoílo. Tras la infusión intravenosa, el grupo anisoílo es retirado lentamente mediante desacilación, lo que le confiere al complejo una semivida de casi 100 min. Esto permite la administración del fármaco a través de la infusión de una sola carga.

Si bien es más cómoda de administrar, la anistreplasa ofrece pocas ventajas mecanicistas respecto de la estreptocinasa. Al igual que la estreptocinasa, la anistreplasa no distingue entre el plasminógeno ligado a fibrina y el que se encuentra libre en la circulación. En consecuencia, también produce un estado lítico general. Asimismo, las reacciones alérgicas y la hipotensión se producen con la misma frecuencia con anistreplasa que con estreptocinasa.

Cuando la anistreplasa se comparó con alteplasa en pacientes con MI agudo, se obtuvo el restablecimiento del riego sanguíneo con más rapidez mediante alteplasa que mediante anistreplasa. El mejoramiento en el restablecimiento de la irrigación se acompañó de una tendencia hacia mejores desenlaces clínicos y menor mortalidad con la alteplasa. Estos resultados y el costo elevado de la anistreplasa han mitigado el entusiasmo por utilizarlo.

UROCINASA

Es una proteasa de serina de dos cadenas derivada de células de riñón fetal cultivadas con un peso molecular de 34 000. La urocinasa convierte el plasminógeno en plasmina directamente desdoblando el enlace Arg560-Val561. A diferencia de la estreptocinasa, la urocinasa no es inmunógena y las reacciones alérgicas son raras. La urocinasa produce un estado lítico general en virtud de que no distingue entre el plasminógeno unido a la fibrina y el que se encuentra libre en la circulación sanguínea.

A pesar de muchos años de uso, la urocinasa nunca se ha valorado sistemáticamente para la trombólisis coronaria. Más bien, suele utilizarse para la trombólisis dirigida por catéter en las venas profundas o en arterias periféricas. Debido a problemas de producción, la disponibilidad de la urocinasa es limitada.

ALTEPLASA

Es una forma recombinante de un t-PA de cadena simple y tiene un peso molecular de 68 000. Se convierte con rapidez en su forma de doble cadena por la plasmina. Si bien las formas de una y dos cadenas del t-PA tienen actividad equivalente en la potencia de fibrina, en su ausencia, el t-PA de una sola cadena tiene una actividad 10 veces menor.

La alteplasa consta de cinco dominios definidos **(fig. 114-9)**; la cadena A N-terminal de la alteplasa bicatenaria contiene cuatro de estos dominios. Los residuos 4 a 50 constituyen el dominio en dedo, una región que semeja al dominio en dedo de la fibronectina; los residuos 50 a 87 son homólogos al factor de crecimiento epidérmico, en tanto que los residuos 92 a 173 y 180 a 261, que tienen homología con los dominios en rosquilla del plasminógeno, están designados como la primera y la segunda rosquillas, respectivamente. El quinto dominio de alteplasa es el de la proteasa; está situado en la cadena B C-terminal de la alteplasa bicatenaria.

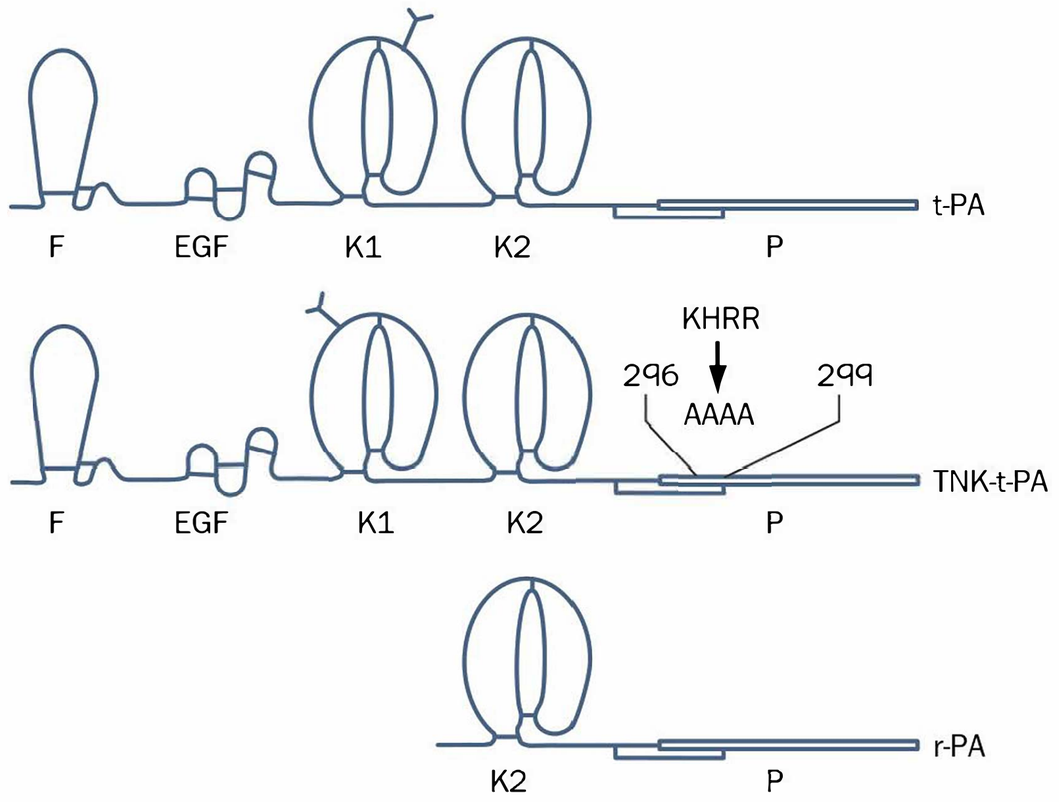


FIGURA 114-9 Estructuras de dominio de alteplasa (t-PA), tenecteplasa (TNK-t-PA), desmoteplasa (b-PA) y reteplasa (r-PA). Se ilustran los dominios en dedo (F, *finger*), factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), primera y segunda rosquillas ([*kringles*] K1 y K2, respectivamente) y de proteasa (P). Se ha reubicado el sitio de glucosilación (Y) en K1 en la tenecteplasa para dotarlo de una semivida más prolongada. Además, una sustitución de tetraalanina en el dominio de proteasa vuelve a la tenecteplasa resistente a la inhibición por la PAI-1 tipo 1. La desmoteplasa difiere de la alteplasa y la tenecteplasa en que carece de un dominio K2. La reteplasa es una variante truncada que carece de dominios F, EGF y K1.

La interacción de la alteplasa con fibrina es mediada por el dominio en dedo y, en menor grado, por el segundo dominio en rosquilla. La afinidad de la alteplasa por la fibrina es considerablemente más alta que para el fibrinógeno. En consecuencia, la eficiencia catalítica de la activación del plasminógeno por la alteplasa es dos a tres veces mayor en la presencia de fibrina que en la presencia de fibrinógeno. Este fenómeno ayuda a ubicar la generación de plasmina en la superficie de fibrina.

Si bien la alteplasa activa preferentemente al plasminógeno en presencia de fibrina, no es un fármaco selectivo de la fibrina como inicialmente se había predicho. Su especificidad sobre la fibrina es limitada en virtud de que al igual que ésta, la (DD)E, el principal producto de degradación soluble de la fibrina de enlace cruzado, se une a alteplasa y plasminógeno con gran afinidad. En consecuencia, (DD)E tiene la misma potencia que la fibrina como un estimulador de la activación del plasminógeno por la alteplasa. Si bien la plasmina generada en la superficie de la fibrina produce trombólisis, la plasmina que se genera en las superficies de (DD)E de la circulación sanguínea degrada fibrinógeno. La fibrinogenólisis produce la acumulación de fragmento X, un producto de degradación del fibrinógeno coagulable de alto peso molecular. La incorporación del fragmento X en los tapones hemostáticos que se forman en los sitios de lesión vascular los vuelve susceptibles a la lisis. Este fenómeno contribuye a la hemorragia desencadenada por la alteplasa.

En un estudio en que se comparó la alteplasa con la administración de cinasa en el tratamiento de los pacientes con infarto agudo del miocardio, se demostró una mortalidad significativamente inferior con la alteplasa que con la estreptocinasa, si bien la diferencia absoluta fue pequeña. El máximo beneficio se observó en pacientes <75 años de edad con infarto miocárdico previo que se presentaron en <6 h antes del inicio de los síntomas.

Para el tratamiento del MI agudo o la apoplejía isquémica aguda, se administra alteplasa en infusión intravenosa en el transcurso de 60 a 90 min; la dosis total por lo general fluctúa entre 90 y 100 mg. Son raras las reacciones alérgicas y la hipotensión, y la alteplasa no es inmunógena.

TENECTEPLASA

Es una variante de t-PA producida mediante técnicas de ingeniería genética y se diseñó para tener una semivida más prolongada que t-PA y resistir la inactivación por PAI-1. Para prolongar su semivida se añadió un nuevo sitio de glucosilación al primer dominio de rosquilla (fig. 114-9). Dado que la adición de esta cadena lateral de carbohidrato adicional redujo la afinidad por la fibrina, se retiró el sitio de glucosilación existente en el primer dominio en rosquilla. Para volver a la molécula más resistente a la inhibición por PAI-1, se introdujo una sustitución de tetraalanina en los residuos 296 a 299 en el dominio de la proteasa, la región que interviene en la interacción de t-PA con el inhibidor del activador de plasminógeno 1.

Biblioteca Médica Virtual

La tenecteplasa es más específica de la fibrina que el t-PA. Si bien los dos fármacos se unen a la fibrina con una afinidad similar, la afinidad de la tenecteplasa por (DD)E es significativamente menor que la de t-PA. En consecuencia, (DD)E no estimula la activación del plasminógeno general por la tenecteplasa en el mismo grado que t-PA. Como resultado, la tenecteplasa produce menos fibrinogenólisis que el activador del plasminógeno hístico.

Para la trombólisis coronaria se administra tenecteplasa en un solo bolo intravenoso. En un ensayo de fase III a gran escala donde se incorporaron >16 000 pacientes, la tasa de mortalidad a 30 días con la tenecteplasa administrada en una sola carga fue similar a la observada con la dosis acelerada de t-PA. Si bien las tasas de hemorragia intracraneal también fueron similares con los dos tratamientos, los pacientes que recibieron tenecteplasa tuvieron menos hemorragias no cerebrales y menor necesidad de transfusiones sanguíneas que los que se trataron con t-PA. El mejor perfil de seguridad de tenecteplasa probablemente refleja su mayor especificidad por la fibrina.

RETEPLASA

Es un derivado de t-PA recombinante que carece de factor de crecimiento epidérmico, en dedo, y del primer dominio en rosquilla (fig. 114-9). Este derivado truncado tiene un peso molecular de 39 000. La reteplasa se une a la fibrina en forma más débil que el t-PA, en virtud de que carece del dominio en dedo. Puesto que es producida en *Escherichia coli*, no es glucosilada. Esto le confiere una semivida plasmática más prolongada que la del t-PA. En consecuencia, se administra en forma de dos bolos intravenosos, con un lapso de 30 min. Los ensayos clínicos han demostrado que la reteplasa tiene por lo menos la misma eficacia que la estreptocinasa en el tratamiento del infarto agudo del miocardio, pero no es superior al activador del plasminógeno hístico.

CONCLUSIONES Y ORIENTACIONES FUTURAS

La trombosis implica una interrelación compleja entre la pared vascular, las plaquetas, el sistema de coagulación y las vías fibrinolíticas. La activación de la coagulación también desencadena vías inflamatorias que contribuyen a la trombogénesis. Una mejor comprensión de la bioquímica de la coagulación sanguínea y los avances en el diseño de fármacos basado en su estructura han permitido identificar nuevos objetivos y ha dado lugar al desarrollo de fármacos antitrombóticos novedosos. Los ensayos clínicos bien diseñados han proporcionado información detallada sobre qué fármacos utilizar y cuándo. Sin embargo, pese a estos avances, los trastornos tromboembólicos siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Por tanto, continúa la búsqueda de mejores y mas seguros objetivos.

LECTURAS ADICIONALES

Badimon L, Vilahur G: Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. J Int Med 276:618, 2014.

Chapin JC, Hajjar KA: Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev 29:17, 2015.

Eikelboom JW *et al.*: Idarucizumab: The antidote for reversal of dabigatran. Circulation 132:2412, 2015.

Garcia D *et al.*: Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. J Thromb Haemost 11:245, 2013.

Mackman N: New insights into the mechanisms of venous thrombosis. J Clin Invest 122:2331, 2012.

Mora S *et al.*: Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: Shared decision making in clinical practice. JAMA 316:709, 2016.

Mulloy B *et al.*: Pharmacology of heparin and related drugs. Pharmacol Rev 68:76, 2016.

Tantry US *et al.*: Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombosis. Expert Rev Cardiovasc Ther 13:1293, 2015.

Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia. Curr Opin Crit Care 21:576, 2015.

Weitz JI: Anticoagulation therapy in 2015: Where we are and where we are going. J Thromb Thrombolysis 39:264, 2015.

Biblioteca Médica Virtual

Sección 1 Consideraciones básicas en las enfermedades infecciosas

115 Estudio del paciente con una enfermedad infecciosa

Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Los orígenes de las enfermedades infecciosas son simples. La idea de que las enfermedades contagiosas se debían a un *miasma* ("mal aire") puede ubicarse a mediados del siglo XVI, por lo menos. No fue sino hasta el trabajo de Louis Pasteur y Robert Koch a finales del siglo XIX, que hubo evidencia creíble que respaldaba la teoría de gérmenes de la enfermedad; es decir, que los microorganismos son la causa directa de las infecciones. A diferencia de este inicio relativamente lento, en el siglo XX hubo avances notables en el campo de las enfermedades infecciosas, y pronto se identificaron los microorganismos etiológicos de muchas enfermedades infecciosas. Además, el descubrimiento de los antibióticos y el advenimiento de las vacunas contra algunas de las infecciones más letales y debilitantes modificaron el panorama de la salud humana. En el siglo XX se eliminó la viruela, uno de los grandes azotes en la historia de la humanidad. Tales éxitos extraordinarios impulsaron al doctor Frank MacFarlane Burnet, destacado inmunólogo y ganador del Premio Nobel, a escribir en 1962 una publicación titulada *Historia Natural de las Enfermedades Infecciosas*: "En muchos sentidos se puede pensar a mediados del siglo XX como el final de una de las más importantes revoluciones sociales en la historia, la virtual eliminación de las enfermedades infecciosas"; el profesor Burnet no era el único con esta idea. Robert Petersdorf, un reconocido experto en enfermedades infecciosas y alguna vez editor de este libro, escribió en 1978 que "incluso a pesar de mi gran lealtad personal hacia las enfermedades infecciosas, no concibo la necesidad de 309 más (graduados en la materia), a menos que ocupen su tiempo en cultivarse entre sí". Dado el enorme crecimiento en el interés en el microbioma en los últimos cinco años, la declaración del Dr. Petersdorf podría haber sido de una irónica clarividencia, aunque no podía tener idea de lo que esperaba a la humanidad, con la arremetida de enfermedades infecciosas nuevas, emergentes y reemergentes.

Está claro que incluso con todos los avances del siglo XX, este tipo de trastornos todavía representa un problema muy importante para los pacientes y los médicos por igual. Además, durante la segunda mitad del siglo se demostró que varias enfermedades crónicas eran consecuencia directa o indirecta de microbios infecciosos; quizá los ejemplos más notables sean las relaciones de *Helicobacter pylori* con la enfermedad ulcerosa péptica y el carcinoma gástrico; el virus del papiloma humano con el cáncer cervicouterino, y los virus de las hepatitis B y C con el cáncer hepático. En realidad, se sabe que ~16% de las neoplasias se relaciona con una causa infecciosa. Además, muchas enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes todavía tienen un impacto abrumador en la salud global; el VIH/sida, la gripe pandémica, Ébola y Zika, son sólo unos ejemplos. El temor a patógenos que pueden usarse como armas bioterroristas está siempre presente y representa una amenaza enorme a la salud pública. La resistencia antimicrobiana creciente entre los microorganismos con relevancia clínica (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Plasmodium* spp. y VIH) significa que la administración de antibióticos, alguna vez considerados una panacea, exige un manejo apropiado. Por todas estas razones, estos trastornos todavía tienen efectos desalentadores en pacientes individuales y en la salud pública internacional. Incluso con todos los éxitos del siglo pasado, los médicos deben estar tan conscientes de ello ahora como al principio del siglo XX.

GENERALIDADES



Las enfermedades infecciosas se mantienen como la segunda causa principal de muerte en todo el mundo. Si bien la tasa en los últimos 25 años, todavía había 10.9 millones de muertes en 2013 **(fig. 115-1*A*)**, las cuales afectan desproporcionadamente a niños menores de un año, adultos mayores de 70 y personas que viven en países de ingresos bajos y medios **(figs. 115-1*B* y 115-1*C*, cap. 462)**; en 2013, 20% de todas las muertes en el mundo estuvo relacionada con enfermedades infecciosas, con tasas por arriba de 50% en la mayoría de los países del África subsahariana.

Como las infecciones todavía son una causa importante de mortalidad global, es crucial comprender su epidemiología local cuando se valora a los pacientes. Las enfermedades como el VIH/sida han diezmado al África subsahariana, los adultos infectados con VIH representan 19 a 29% de la población total en países como Zimbabue, Botsuana y Suazilandia. Además, la tuberculosis resistente a los fármacos no está controlada en países del antiguo bloque de la Unión Soviética, India, China y Sudáfrica. Contar con este tipo de información permite a los médicos elaborar diagnósticos diferenciales y planes terapéuticos apropiados para cada uno de los pacientes. Los programas como el Global Burden Disease buscan cuantificar las pérdidas humanas (p. ej., muertes, años de vida ajustados por discapacidad) causadas por enfermedades según la edad, género y país en el transcurso del tiempo. Estos datos no sólo ayudan a informar la política de salud local, nacional e internacional, sino también a orientar las decisiones médicas locales.

Aunque algunas enfermedades (como la gripe pandémica, síndrome respiratorio de Oriente Medio) parecen circunscribirse a una región geográfica, la facilidad cada vez mayor de realizar viajes breves a cualquier parte del mundo ha despertado la preocupación por su diseminación rápida en todo el mundo. De hecho, la migración humana ha sido históricamente la fuente de epidemias: *Yersinia pestis* se extendió a lo largo de las rutas comerciales en el siglo XIV, las poblaciones nativas americanas fueron devastadas por enfermedades como la viruela y el sarampión, que se adquirieron por exploradores europeos en los siglos XV y XVI, las maniobras militares facilitaron la propagación de la pandemia de influenza en 1918 y las peregrinaciones religiosas (p. ej., el Hajj) proporcionaron los medios para la difusión mundial de las enfermedades. La introducción del cólera en Haití, la transmisión del Ébola en Estados Unidos, así como el brote emergente de infección por el virus del Zika, son ejemplos recientes que destacan los efectos de los viajes mundiales en la propagación de enfermedades infecciosas. Los viajeros no sólo pueden transmitir infecciones de persona a persona (como la influenza o el VIH) en cualquier parte del mundo, sino también pueden introducir infecciones transmitidas por vectores a nuevas áreas geográficas (p. ej., virus Chikungunya y Zika) y contribuir al mundo por una amplia difusión de microorganismos resistentes a múltiples fármacos. La mayor facilidad de interconexión en todo el planeta tiene consecuencias profundas, no sólo para la economía global, también para la medicina y la propagación de enfermedades infecciosas.

CONOCIMIENTO DE LA MICROBIOTA

Un ser humano sano está colonizado con ~50 billones de bacterias, además de incontables virus, hongos y arqueobacterias; en conjunto, estos microorganismos rebasan casi 10 veces a las células humanas **(cap. 459)**. El principal reservorio de estos microbios es el tubo digestivo, pero existen cantidades sustanciales de microbios en los genitales femeninos, la cavidad oral y la rinofaringe. Hay un interés creciente en la piel, incluso los pulmones, como sitios en los que la colonización microbiana podría ser muy relevante para la biología y la susceptibilidad a la enfermedad del hospedador. Estos microorganismos comensales proporcionan al hospedador una miríada de beneficios, desde ayudar en el metabolismo hasta conformar el sistema inmunitario. Respecto a las enfermedades infecciosas, casi todas se deben a microorganismos que forman parte de la flora normal (p. ej., *S. aureus, S. pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*) y relativamente pocas infecciones se deben a microorganismos estrictamente patógenos (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae*, virus de la rabia). No es de sorprender que el conocimiento general de los microbios sea esencial en la valoración de las enfermedades infecciosas. Es probable que los microbios de un individuo tengan un impacto importante en su susceptibilidad a infecciones e incluso en su respuesta a las vacunas.

El conocimiento específico de la flora nativa de cada lugar específico puede facilitar la interpretación adecuada de los resultados de cultivos, ayudar a la selección del tratamiento antibiótico empírico con base en los microorganismos causales probables, e impulsar el uso racional de antibióticos a fin de reducir al mínimo los efectos adversos de estos fármacos en los microbios "útiles" que habitan el cuerpo.

Biblioteca Médica Virtual

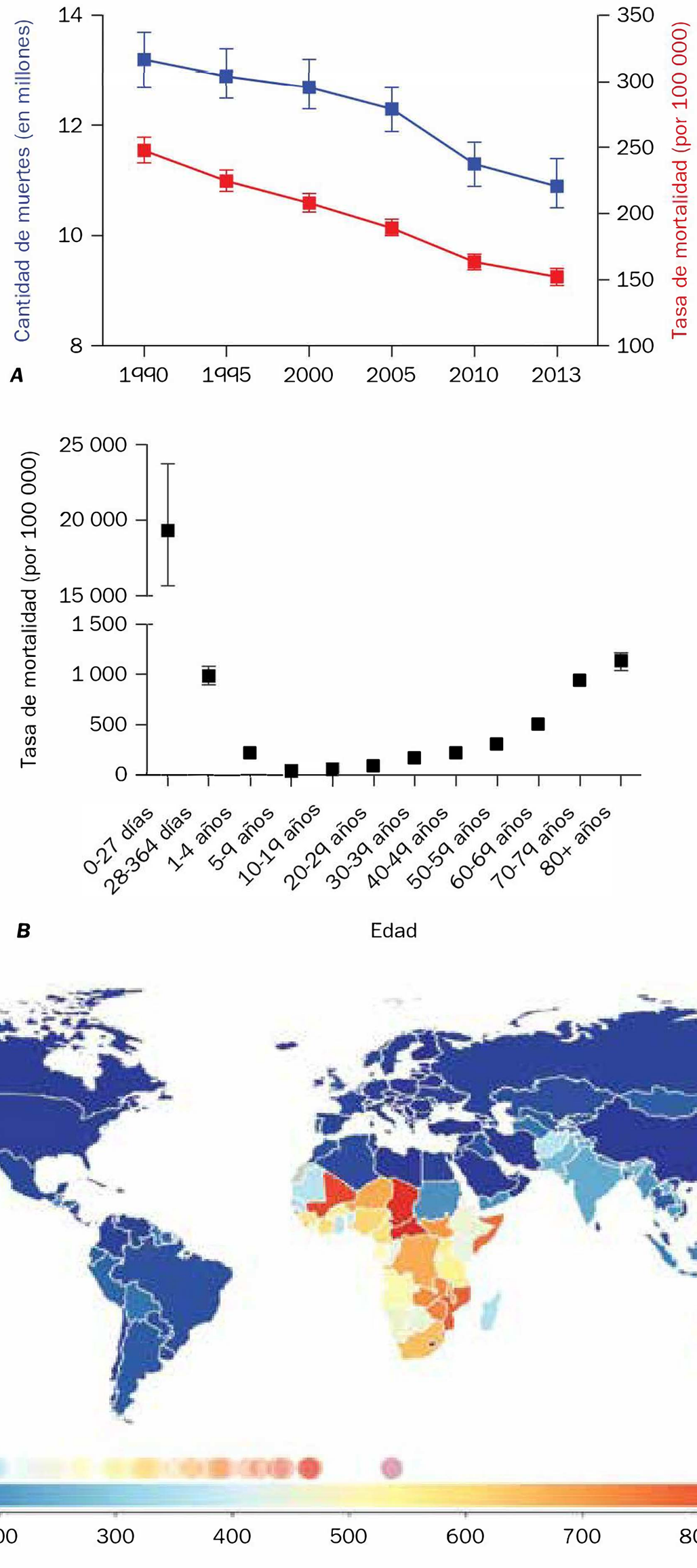


FIGURA 115-1 Magnitud a nivel mundial de las muertes relacionadas con enfermedades infecciosas. *A.* La cantidad absoluta (*línea azul*; *eje izquierdo*) y tasa (*línea roja*; *eje derecho*) de muertes relacionadas con enfermedades infecciosas en todo el mundo desde 1990. ***B.*** Tasas específicas por edad de muertes relacionadas con enfermedades infecciosas en 2013. En ***A*** y ***B***, los gráficos muestran la estimación media y los intervalos de incertidumbre de 95%. ***C.*** Un mapa que muestra los datos específicos por país sobre los porcentajes de muertes totales atribuidos a trastornos transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales en 2013. *(Fuente: Global Burden of Disease Study, Institute for Health Metrics and Evaluation.)*

CUÁNDO CONSIDERAR UNA CAUSA INFECCIOSA

El título de este capítulo podría sugerir que el médico sabe cuándo un paciente tiene una enfermedad infecciosa. En realidad, este texto sólo es una guía para la valoración de un paciente en quien una infección es una posibilidad. Una vez que se establece el diagnóstico específico, el lector debe consultar los capítulos subsiguientes que abordan con detalle los microorganismos específicos.

El reto para el médico es reconocer cuáles pacientes tienen una enfermedad infecciosa y no otro trastorno subyacente. Esta tarea se complica porque las infecciones tienen una variedad infinita de cuadros clínicos, desde trastornos agudos que ponen en peligro la vida (p. ej., meningococemia), enfermedades crónicas de gravedad variable (p. ej., enfermedad ulcerosa péptica relacionada con *H. pylori*) o hasta la ausencia de síntomas (p. ej., infección latente por *M. tuberculosis*). Si bien es imposible generalizar acerca de una forma de presentación que abarque todas las infecciones, hay datos comunes en la anamnesis, la exploración física y las pruebas básicas de laboratorio que a menudo sugieren que el paciente tiene una enfermedad infecciosa o debe valorarse con más detalle en busca de una. Este capítulo se centra en estos hallazgos frecuentes y en cómo pueden dirigir la valoración continua del paciente.

Biblioteca Médica Virtual

ESTUDIO DEL PACIENTE

Enfermedad infecciosa

Véase también el capítulo 117.

ANAMNESIS

Como en toda la medicina, la anamnesis completa y minuciosa es crucial en la valoración de un paciente con una posible enfermedad infecciosa. Es indispensable para elaborar un diagnóstico diferencial enfocado y para guiar la exploración física y las pruebas diagnósticas iniciales. Si bien los detalles de todos los elementos del interrogatorio escapan al alcance de este capítulo, los componentes específicos relevantes para las enfermedades infecciosas exigen atención particular. En general, estos aspectos se centran en dos áreas: 1) antecedentes del paciente que permitan identificar con qué microorganismos pudo haber estado en contacto, y 2) factores específicos que pueden predisponer al desarrollo de una infección.

Interrogatorio sobre la exposición • **Antecedentes de infecciones o exposición a microbios resistentes a fármacos** El conocimiento sobre las infecciones previas de un paciente, con los perfiles de susceptibilidad microbiana relacionados, ayuda a determinar los posibles microorganismos causales. En particular, saber si un paciente tuvo alguna infección por microorganismos resistentes a medicamentos (p. ej., *S. aureus* resistente a meticilina, especies de *Enterococcus* resistentes a vancomicina, microorganismos entéricos productores de β lactamasa de espectro amplio o carbapenemasa) o si estuvo expuesto a microbios resistentes a fármacos (p. ej., durante una estancia reciente en un hospital, un asilo o institución de cuidados agudos de largo plazo), puede modificar la elección de los antibióticos empíricos. Por ejemplo, en un paciente con septicemia y antecedente de una infección invasiva con un cultivo de *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, el régimen antibiótico empírico debe cubrir esta cepa.

Antecedentes sociales Aunque los antecedentes sociales recopilados por los médicos a menudo se limitan a preguntas sobre el consumo de alcohol y tabaco, cuando son completos pueden ofrecer indicios sobre el diagnóstico. Conocer si el paciente tiene algún comportamiento de alto riesgo (como comportamientos sexuales inseguros, consumo de drogas IV), practica algún pasatiempo (p. ej., jardinería, con posibilidad de exposición a *Sporothrix schenckii*) o está expuesto en su trabajo (p. ej., mayor riesgo de exposición a *M. tuberculosis* entre los trabajadores de servicios funerarios), puede facilitar el diagnóstico. La importancia de los antecedentes sociales se ejemplifica con un caso de 2009 en el que un investigador de laboratorio murió a causa de una infección por *Yersinia pestis* adquirida durante su trabajo; aunque este paciente había acudido a una clínica ambulatoria y a un servicio de urgencias, los expedientes de ambos sitios no incluían su ocupación, información que podría haber derivado pronto en el tratamiento y las medidas apropiadas para controlar la infección.

Hábitos alimenticios Como ciertos patógenos se relacionan con hábitos alimenticios específicos, las preguntas sobre la dieta de un paciente pueden aportar información sobre posibles exposiciones. Por ejemplo, las cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina Shiga y *Toxoplasma gondii* se relacionan con el consumo de carne cruda o poco cocida; *Salmonella typhimurium, Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium bovis*, con la leche no pasteurizada; especies de *Leptospira,* parásitos y bacterias entéricas, con agua no purificada, y especies *Vibrio*, norovirus, helmintos y protozoarios, con mariscos crudos.

Exposiciones animales Como los animales a menudo son vectores importantes de enfermedades infecciosas, debe preguntarse a los pacientes si han estado en contacto con algún animal, incluidas sus propias mascotas, visitas a zoológicos con interacción con animales o encuentros aleatorios (p. ej., infestación de la vivienda por roedores). Por ejemplo, los perros pueden tener garrapatas que transmiten varias infecciones, como la enfermedad de Lyme, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y ehrliquiosis. Los gatos se relacionan con infección por *Bartonella henselae*, los reptiles con infección por *Salmonella*, los roedores con leptospirosis y los conejos con tularemia **(cap. 136)**.

Antecedente de viajes Considere los viajes internacionales y nacionales. La fiebre en un paciente que regresó poco antes del extranjero amplía el diagnóstico diferencial **(cap. 119)**; incluso un antecedente remoto de un viaje internacional puede explicar la exposición de los pacientes a patógenos como *M. tuberculosis* o *Strongyloides stercoralis*. De igual manera, es posible que los enfermos se expongan en viajes nacionales a patógenos que no se encuentran en su ambiente local y, por tanto, no se consideran de manera habitual en el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, un paciente que visitó California o Martha's Vineyard pudo haberse expuesto a *Coccidioides immitis* o *Francisella tularensis*, respectivamente. Además de sólo identificar los sitios que visitó un paciente, el médico necesita averiguar más para conocer los tipos de actividades o comportamientos de la persona durante el viaje (p. ej., alimentos y fuentes del agua consumidos, natación en agua dulce, exposiciones a animales) y si el individuo recibió las inmunizaciones necesarias o tomó los fármacos profilácticos necesarios antes del viaje. Estas exposiciones adicionales, que quizá el paciente no informe si no se le pregunta de manera específica, son tan importantes como las exposiciones durante la vida diaria.

Factores específicos del hospedador Como muchas infecciones oportunistas (p. ej., *Pneumocystis jirovecii, Aspergillus* spp. o virus JC) afectan sólo a personas inmunodeprimidas, es importante conocer el estado inmunitario del paciente. Los defectos en el sistema inmunitario pueden ser consecuencia de una enfermedad subyacente (como neoplasias, infección por VIH, desnutrición), un fármaco (quimioterapia, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales contra componentes del sistema inmunitario), alguna forma de tratamiento (radiación corporal total, esplenectomía) o alguna inmunodeficiencia primaria. El tipo de infección al que el paciente es proclive varía con el tipo específico de defecto inmunitario. Además de establecer si el sujeto tiene alguna inmunodepresión por cualquier causa, el médico debe revisar el expediente de inmunizaciones para confirmar que esté protegido contra enfermedades prevenibles con vacunas **(cap. 118)**.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Al igual que la anamnesis, la exploración física es parte crucial de la valoración de los pacientes con infecciones. Algunos elementos (p. ej., piel, linfáticos) que se consideran de manera rutinaria por la prisa creciente de la práctica médica, pueden ayudar a identificar el diagnóstico. Además, las exploraciones periódicas son muy importantes porque puede haber manifestaciones nuevas a medida que la enfermedad evoluciona. La descripción de todos los elementos de una exploración física escapa al alcance de este capítulo, pero los siguientes componentes tienen relevancia particular.

Signos vitales Debido a que el aumento de temperatura es un rasgo distintivo de la infección, la atención a la temperatura corporal es importante en el diagnóstico de una infección. La idea de que la temperatura normal del cuerpo humano es de 37 °C data del siglo XIX y al principio se basó en mediciones axilares. La temperatura rectal refleja con más exactitud la temperatura corporal central, es 0.4 °C (más alta que la temperatura oral y 0.8 °C mayor que la axilar. Aunque la definición de fiebre varía mucho en la bibliografía médica, la más frecuente, que se basa en estudios que definen la fiebre de origen desconocido **(cap. 17)**, usa una temperatura ≥38.3 °C. Si bien la fiebre es muy frecuente durante una infección, también aparece en otras enfermedades **(cap. 15)**. Por cada 1 °C de aumento en la temperatura central, la frecuencia cardiaca casi siempre se incrementa en 15 a 20 latidos por min (lpm). El **cuadro 115-1** lista las infecciones acompañadas de bradicardia relativa (*signo de Faget*), en las que los pacientes tienen una frecuencia cardiaca menor de lo previsto para su temperatura corporal. Aunque esta disociación entre el pulso y la temperatura no es muy sensible ni específica para establecer el diagnóstico, puede ser útil en instituciones con escasos recursos por su disponibilidad y sencillez.

Linfáticos Existen casi 600 ganglios linfáticos en el cuerpo, y las infecciones son una causa importante de linfadenopatía. La exploración física debe incluir valoración de los ganglios linfáticos en múltiples regiones (p. ej., poplítea, inguinal, epitroclear, axilar, múltiples regiones cervicales), con registro de su localización, tamaño (normal, <1 cm), presencia o ausencia de hipersensibilidad y consistencia (blando, firme o duro), además de indicar si están aglomerados (conectados y confluentes). Los ganglios linfáticos pequeños y firmes también pueden describirse como "municiones", en referencia al tamaño y consistencia de los perdigones. Hay que señalar que los ganglios epitrocleares palpables siempre son patológicos. De los pacientes con linfadenopatía, 75% tiene hallazgos localizados y el 25% restante tiene linfadenopatía generalizada

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 115-1 Causas de bradicardia relativa

Causas infecciosas	
Microorganismos intracelulares	
Bacterias gramnegativas	*Salmonella typhi*
	Francisella tularensis
	Brucella spp.
	Coxiella burnetii (fiebre Q)
	Leptospira interrogans
	Legionella pneumophila
	Mycoplasma pneumoniae
Microorganismos transmitidos por garrapatas	*Rickettsia* spp.
	Orientia tsutsugamushi (tifo de los arbustos)
	Babesia spp.
Otros	*Corynebacterium diphtheriae*
	Plasmodium spp. (paludismo)
Virus e infecciones virales	Virus de la fiebre amarilla
	Virus del dengue
	Fiebres hemorrágicas virales[a]
	Miocarditis viral
Causas no infecciosas	
	Fiebre farmacológica
	β bloqueador
	Lesiones del sistema nervioso central
	Linfoma maligno
	Fiebre facticia

[a] Sobre todo en la etapa temprana de la infección con virus Marburg o Ébola.

(esto es, en más de una región anatómica). La linfadenopatía localizada en la región de la cabeza y cuello se encuentra en 55% de los pacientes, la inguinal en 14%, y la axilar en 5%. La identificación de linfadenopatía generalizada o localizada ayuda a reducir el diagnóstico diferencial, ya que las diversas infecciones tienen manifestaciones distintas.

Piel El hecho de que muchas infecciones tengan manifestaciones cutáneas confiere una importancia particular a la exploración de la piel durante la valoración del paciente **(cap. 16, 54, 124 y A1)**. Es importante realizar un examen completo de la piel, con atención a la parte frontal y dorsal. Los exantemas específicos ayudan al diagnóstico diferencial de una infección **(cap. 16 y A1)**. En muchos casos anecdóticos, los pacientes de la unidad de cuidados intensivos tuvieron "fiebre de origen desconocido" que en realidad se debía a úlceras por decúbito no identificadas. Además, el examen cuidadoso de la piel de la parte distal de las extremidades en busca de hemorragias en astilla, lesiones de Janeway o nódulos de Osler, puede aportar evidencia de endocarditis u otras causas de embolia séptica.

Cuerpos extraños Como ya se mencionó, muchas infecciones se deben a elementos de la flora nativa. Por lo general aparecen cuando estos microbios escapan de su hábitat normal y entran en uno nuevo; por tanto, el mantenimiento de las barreras epiteliales es uno de los mecanismos protectores más importantes contra la infección. Sin embargo, cuando el paciente está hospitalizado a menudo se rompen estas barreras; por ejemplo, con la colocación de catéteres IV, drenajes quirúrgicos o sondas (como cánula endotraqueal o sonda de Foley) que permiten a los microorganismos llegar a sitios a los que no tendrían acceso en condiciones normales **(cap. 137)**. Por consiguiente, saber qué catéteres, sondas y drenajes hay instalados ayuda a confirmar cuáles sitios del cuerpo podrían estar infectados.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas de laboratorio y los estudios radiográficos han avanzado mucho en las últimas décadas, y se han convertido en un componente importante de la valoración de los pacientes. El impresionante aumento en el número de diagnósticos serológicos, pruebas antigénicas y diagnósticos moleculares disponibles, ha revolucionado la atención médica. Sin embargo, todas estas pruebas deben considerarse como un complemento de la anamnesis y la exploración física, no un sustituto de ellas. La selección de las pruebas iniciales debe basarse en los hallazgos del interrogatorio y la exploración física. En general, las pruebas diagnósticas deben limitarse a los trastornos razonablemente probables y tratables, importantes en términos de salud pública, o capaces de establecer un diagnóstico definitivo que evite la necesidad de otras pruebas.

Recuento de leucocitos El incremento en el recuento de leucocitos a menudo se relaciona con infección, aunque muchas infecciones virales se acompañan de leucopenia. Es importante valorar el recuento diferencial de leucocitos, ya que las distintas clases de microbios se relacionan con diversos tipos de leucocitos. Por ejemplo, las bacterias inducen un aumento de los neutrófilos polimorfonucleares, a menudo con cifras altas de formas poco desarrolladas, como las bandas; los virus se relacionan con incremento de linfocitos; y ciertos parásitos con aumento de eosinófilos. El **cuadro 115-2** muestra las principales causas infecciosas de eosinofilia.

Marcadores inflamatorios La velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y la concentración de proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*) son indicadores indirecto y directo de la respuesta de fase aguda, respectivamente, que sirven para valorar el nivel general de inflamación. Además, estos marcadores pueden vigilarse de manera periódica para verificar el progreso o resolución de la enfermedad. Hay que señalar que la ESR cambia con relativa lentitud y casi nunca es útil medirla a intervalos menores de una semana. Por el contrario, las concentraciones de CRP cambian con rapidez y las mediciones diarias pueden ser útiles en el contexto apropiado. Aunque estos marcadores son indicadores sensibles de la inflamación, ninguno es muy específico. Una ESR muy alta (>100 mm/h) tiene un valor predictivo de 90% para alguna enfermedad grave subyacente **(cuadro 115-3)**. La investigación debe continuar para identificar otros marcadores inflamatorios potencialmente útiles (p. ej., procalcitonina, proteína amiloide A sérica), pero su valor clínico exige más validación.

Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) La valoración del LCR es crucial en pacientes con sospecha de meningitis o encefalitis. Siempre debe registrarse la presión de apertura, y el líquido se envía para recuento celular, tinción de Gram y cultivo, además de cuantificación de glucosa y proteína. Por lo general, para que la tinción de Gram del LCR genere un resultado positivo confiable se necesitan más de 10^5 bacterias/mL; su especificidad se aproxima a 100%. El **cuadro 115-4** incluye los perfiles típicos del LCR para varias infecciones. En general, el LCR con pleocitosis linfocítica y baja concentración de glucosa sugiere infección (p. ej., por *Listeria, M. tuberculosis* o un hongo) o un trastorno no infeccioso (p. ej., meningitis neoplásica, sarcoidosis). No se recomiendan las pruebas de antígeno bacteriano en el LCR (p. ej., pruebas de aglutinación del látex para *Haemophilus influenzae* tipo b, estreptococo del grupo B, *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*) como análisis de detección, ya que no son más sensibles que la tinción de Gram, aunque estos análisis pueden servir para la identificación presuntiva de los microorganismos detectados con la tinción de Gram. Otras pruebas antigénicas (como para criptococos) y algunas serológicas en LCR (para *Treponema pallidum, Coccidioides*) son muy sensibles y útiles en algunos pacientes. Cada vez se usa más la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) del LCR para el diagnóstico de infecciones bacterianas (*N. meningitidis, S. pneumoniae*, micobacterias) y virales (como el virus del herpes simple, enterovirus). Aunque estas pruebas moleculares permiten el diagnóstico rápido con sensibilidad y especificidad altas, muchas veces no dejan conocer los perfiles de resistencia antimicrobiana.

Cultivos Las bases del diagnóstico de enfermedades infecciosas incluyen cultivo del tejido (piezas quirúrgicas) o de líquidos infectados (sangre, orina, esputo, pus de una herida). Las muestras pueden enviarse para cultivo de bacterias (aerobias o anaerobias), hongos o virus. Lo ideal es que se obtengan antes de administrar un antibiótico; cuando no es posible, es muy importante el examen microscópico de la muestra (preparaciones con tinción de Gram o tratadas con hidróxido de potasio [KOH]). El cultivo de microorganismos permite identificar el agente etiológico, determinar el perfil de susceptibilidad y, cuando existe preocupación acerca de un brote, tipo de cepa. Aunque los cultivos tienen una gran utilidad en la valoración de los pacientes, a veces es difícil decidir si los resultados del cultivo tienen relevancia clínica o se

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 115-2 | Principales causas infecciosas de eosinofilia[a]

ÓRGANO AFECTADO	MICROORGANISMO	EXPOSICIÓN	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	GRADO DE EOSINOFILIA[b]
Sistema nervioso central	*Angiostrongylus*	Pescado crudo	Asia	Leve
	Gnathostoma	Aves y pescado crudos	Asia	Moderada a extrema
Ojos	*Loa loa*	Picadura de insecto	África	Moderada (expatriados), leve (pacientes en zonas endémicas)
	Onchocerca	Picadura de insecto	África	Moderada (expatriados), leve (pacientes en zonas endémicas)
Pulmones	*Chlamydia trachomatis*	Transmisión sexual	Mundial	Leve
	Strongyloides	Tierra	Tropical	Moderado (aguda), leve (crónica)
	Toxocara canis/T. cati[c]	Perros, tierra	Mundial	Moderado a extremo
	Paragonimus	Cangrejo y cangrejo de río	Asia	Moderado (aguda), leve (crónica)
	Coccidioides immitis	Tierra	Sureste de Estados Unidos	Leve (aguda), extremo (diseminada)
	Brugia malayi	Picadura de insecto	Asia	Leve a moderada
	Pneumocystis jirovecii	Aire	Mundial	Leve
Hígado	*Schistosoma japonicum*	Natación en agua dulce	Asia	Moderado (aguda), leve (crónica)
	Schistosoma mansoni	Natación en agua dulce	África, Medio Oriente, Latinoamérica	Moderado (aguda), leve (crónica)
	Fasciola	Berros	Mundial	Moderado
	Clonorchis	Pescado crudo	Asia	Leve a moderado
	Opistorchis	Pescado crudo	Asia	Leve a moderado
Intestinos	*Ascaris*[d]	Frutas y verduras crudas, agua contaminada	Mundial	Leve a extremo
	Anquilostoma	Tierra	Mundial	Leve a moderada
	Trichuris	Frutas y verduras crudas, agua contaminada	Tropical	Leve
	Cystoisospora belli	Agua y alimentos contaminados	Mundial	Leve
	Dientamoeba fragilis	Desconocida, diseminación por vía fecal-oral	Mundial	Leve
	Capillaria	Pescado crudo	Asia	Extremo
	Heterophyes	Pescado crudo	Asia, Medio Oriente	Leve
	Anisakis	Pescado crudo	Mundial	Leve
	Baylisascaris procyonis[e]	Tierra	Norteamérica	Moderado a extremo
	Hymenolepis nana	Agua contaminada, tierra	Mundial	Leve
Vejiga	*Schistosoma haematobium*	Natación en agua dulce	África, Medio Oriente	Moderado (aguda), leve (crónica)
Músculo	*Trichinella*	Carne de cerdo	Mundial	Moderado a extremo
Linfáticos	*Wuchereria bancrofti*[d]	Picadura de insecto	Tropical	Moderado a extremo[f]
	Bartonella henselae	Gatos	Mundial	Leve
Otros	Recuperación de infecciones bacterianas o virales	—	—	Leve
	VIH	Líquidos corporales contaminados	Mundial	Leve
	Cryptococcus neoformans	Tierra	Mundial	Moderada a extrema (diseminada)

[a] Existen muchas causas no infecciosas de eosinofilia, como la enfermedad atópica, síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), anemia perniciosa que puede causar eosinofilia leve; reacción farmacológica y enfermedad sérica, que pueden causar eosinofilia leve a moderada; enfermedad vascular del colágeno, causa eosinofilia moderada; y neoplasias, síndrome de Churg-Strauss y síndromes hiper-IgE, que pueden causar eosinofilia moderada a extrema.

[b] Leve, 500-1 500 células/L; moderado, 1 500-5 000 células/L; extremo, más de 5 000 células/L.

[c] También puede afectar el hígado y los ojos.

[d] Puede afectar los pulmones.

[e] Puede afectar los ojos y el sistema nervioso central.

[f] Las cifras casi siempre son más altas en infecciones pulmonares.

deben a contaminación (p. ej., una especie de estafilococo no *aureus* y no *lugdunensis* que crece en un hemocultivo), y es necesario conocer el estado inmunitario del paciente, sus antecedentes de exposición y microbiota. En algunos casos son útiles los cultivos en serie para demostrar que el microorganismo se ha eliminado.

Pruebas de patógenos específicos Hay una gran variedad de pruebas (p. ej., serológicas, antigénicas, PCR) en el mercado, y muchos hospitales cuentan ya con algunas de ellas para acelerar los resultados, lo que mejora la atención al paciente. Se refiere al lector a los capítulos relevantes sobre los patógenos de interés para conocer los detalles específicos. Algunas de estas pruebas (p. ej., PCR universales) identifican microorganismos que por ahora son imposibles de cultivar y tienen relaciones poco claras con la enfermedad, lo que complica el diagnóstico. A medida que se generalice el uso de estas pruebas y avance el trabajo del *Human Microbiome Project*, es probable que se vuelva más evidente la relevancia para la salud humana de algunas de estas bacterias que antes no se identificaban.

Radiología Las imágenes son un complemento importante de la exploración física, permiten valorar linfadenopatía en regiones no accesibles con maniobras externas (p. ej., mediastino, regiones intraabdominales), valorar órganos internos en busca de evidencia de infección y obtener muestras percutáneas en espacios profundos. Es mejor ele-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 115-3 Causas de velocidad de eritrosedimentación muy elevada (>100 mm/h)

CATEGORÍA ETIOLÓGICA (% DE CASOS)	CAUSAS ESPECÍFICAS
Enfermedades infecciosas (35-40)	Endocarditis bacteriana subaguda Abscesos Osteomielitis Tuberculosis Infección urinaria
Enfermedades inflamatorias (15-20)	Arteritis de células gigantes Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico
Neoplasias (15-20)	Mieloma múltiple Leucemias Linfomas Carcinomas
Otras (20-35)	Reacciones de hipersensibilidad a fármacos (fiebre farmacológica) Lesión hística isquémica/ traumatismo Nefropatías

gir la modalidad de imagen (CT, MRI, ecografía, medicina nuclear, uso de contraste) en consulta con un radiólogo para asegurar que los resultados resuelvan las preocupaciones específicas del médico.

TRATAMIENTO

Los médicos deben encontrar el equilibrio entre la necesidad del tratamiento antibiótico empírico y las condiciones clínicas del paciente. Cuando es factible, es mejor obtener muestras relevantes (sangre, LCR, tejido, exudado purulento) para su cultivo antes de administrar antibióticos, ya que éstos dificultan el diagnóstico subsiguiente. Aunque una máxima general para el tratamiento antibiótico es administrar un régimen con el espectro más estrecho posible **(cap. 139)**, los regímenes empíricos deben ser un poco más amplios, ya que todavía no se tiene un diagnóstico específico. El **cuadro 115-5** lista las dosis empíricas para los cuadros infecciosos frecuentes. Deben reducirse una vez que se establezca un diagnóstico específico. Además de los antibióticos, a veces se pueden aplicar medidas complementarias, como la inmunoglobulina G intravenosa (IVIG) de adultos sanos o globulina hiperinmune preparada de individuos con títulos altos de anticuerpos específicos contra patógenos determinados (p. ej., citomegalovirus, virus de hepatitis B, virus de la rabia, virus de variolovacuna, *Clostridium tetani*, virus varicela zóster, toxina de *Clostridium botulinum*). Aunque hay pocos datos que demuestren su eficacia, la IVIG se usa a menudo para pacientes con sospecha de síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.

CONTROL DE LA INFECCIÓN

Cuando se valora a un paciente con sospecha de una enfermedad infecciosa, el médico debe pensar qué métodos de control se necesitan para impedir la transmisión de cualquier posible infección a otras personas. En 2007, los Centers for Disease Control and Prevention publicaron guías para las precauciones de aislamiento, descargables en www.cdc.gov/hicpac/2007isolationPrecautions.html. Las personas expuestas a ciertos patógenos (como *N. meningitidis,* VIH, *Bacillus anthracis*) deben recibir profilaxis posterior a la exposición para prevenir la enfermedad. (Véanse los capítulos correspondientes para conocer los detalles sobre patógenos específicos.)

CUÁNDO CONSULTAR A UN ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En ocasiones, los médicos de atención primaria necesitan ayuda para la atención del paciente, ya sea para el diagnóstico o el tratamiento. Muchos estudios han demostrado que la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas se relaciona con desenlaces positivos en diversas enfermedades. Por ejemplo, en un estudio de cohorte prospectivo en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, la consulta con el infectólogo tuvo una relación independiente con una disminución de 56% en la mortalidad a 28 días. Además, estos especialistas proporcionan otros servicios (control de la infección, gestión de antimicrobianos, control del tratamiento antibiótico ambulatorio, programas de exposición laboral) que aportan beneficios comprobados. Siempre que tal asistencia sea conveniente para el paciente con una posible infección, el médico general debe optar por la consulta con el infectólogo. Las situaciones específicas son: 1) cuadros clínicos con una supuesta infección de diagnóstico difícil; 2) personas que no responden al tratamiento como se esperaba; 3) pacientes con antecedentes médicos complicados (p. ej., receptores de trasplante de órgano, individuos con inmunodepresión por trastornos autoinmunitarios o inflamatorios), y 4) pacientes con enfermedades raras (las que no son típicas de la región).

CUADRO 115-4 Perfiles típicos de LCR en la meningitis y encefalitis[a]

	NORMAL	MENINGITIS BACTERIANA	MENINGITIS VIRAL	MENINGITIS MICÓTICA[b]	MENINGITIS PARASITARIA	MENINGITIS TUBERCULOSA	ENCEFALITIS
Recuento de WBC (por µL)	<5	>1 000	25-500	40-600	150-2 000	25-100	50-500
Diferencial de WBC	60-70% linfocitos, ≤30% monocitos/ macrófagos	↑↑PMN (80%)	Predominio de linfocitos[c]	Linfocitos o PMN, según el organismo específico	↑↑ eosinófilos (≥50%)[d]	Predominio de linfocitos[c]	Predominio de linfocitos[c]
Tinción de Gram	Negativo	Positiva (en >60% de los casos)	Negativa	Rara vez positiva	Negativa	A veces positiva[e]	Negativa
Glucosa (mg/100 mL)	40-85	<40	Normal	↓ a normal	Normal	<50 en 75% de los casos	Normal
Proteína (mg/100 mL)	15-45	>100	20-80	150-300	50-200	100-200	50-100
Presión de abertura (mm H_2O)	50-180	>300	100-350	160-340	Normal	150-280	Normal a ↑
Causas comunes	—	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*	Enterovirus	*Candida, Cryptococcus* y *Aspergillus* spp.	*Angiostrongylus cantonensis, Gnathostoma spinigerum, Baylisascaris procyonis*	*Mycobacterium tuberculosis*	Virus del herpes, enterovirus, virus de gripe, virus de rabia

[a] Los números indican los resultados típicos, pero los resultados reales pueden variar.
[b] Las características del líquido cefalorraquídeo dependen mucho del microorganismo específico.
[c] Es probable que predominen los neutrófilos en la etapa temprana de la enfermedad.
[d] Los pacientes casi siempre tienen también eosinofilia marcada.
[e] La sensibilidad aumenta con el examen de un frotis del coágulo de proteína (película) y el uso de tinciones acidorresistentes.
PMN, neutrófilos polimorfonucleares; WBC, leucocitos.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 115-5 Antibioticoterapia empírica inicial para cuadros infecciosos comunes[a]

SÍNDROME CLÍNICO	CAUSAS FRECUENTES	ANTIBIOTICO(S)	COMENTARIOS	VÉANSE CAPÍTULOS
Choque séptico	*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae,* bacilos entéricos gramnegativos	Vancomicina, 15 mg/kg c/12 h[b] ***más*** Un lactámico de amplio espectro contra pseudomonas (piperacilina-tazobactam, 4.5 g c/6 h); imipenem, 1 g c/8 h; meropenem, 1 g c/8 h o cefepima, 1-2 g c/8-12 h)	—	**297**
Meningitis	*S. pneumoniae, Neisseria meningitidis*	Vancomicina, 15 mg/kg c/12 h[b] ***más*** Ceftriaxona, 2 g c/12 h	Debe agregarse dexametasona (0.15 mg/kg IV c/6 h por 2-4 d) a pacientes con sospecha o certeza de meningitis neumocócica, la 1a. dosis se administra 10-20 min antes de la primera dosis de antibiótico	**133** y capítulos de patógenos específicos
Absceso en el SNC	*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., anaerobios, bacilos gramnegativos	Vancomicina, 15 mg/kg c/12 h[b] ***más*** Ceftriaxona, 2 g c/12 h ***más*** Metronidazol, 500 mg c/8 h	—	**133**
Endocarditis aguda (válvula nativa)	*S. aureus, Streptococcus* spp. estafilococos coagulasa-negativos	Vancomicina, 15 mg/kg c/12 h[b] ***más*** Cefepima, 2 g c/8 h	—	**123**
Neumonía Extrahospitalaria, ambulatoria	*S. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, Chlamydia pneumoniae*	Azitromicina, 500 mg VO × 1, luego 250 mg VO c/24 h × 4 días	Si se considera MRSA, agregar vancomicina (15 mg/kg c/12 h[b]) o linezolida (600 mg c/12 h); no debe usarse daptomicina en pacientes con neumonía	**121** y capítulos de patógenos específicos
Internado, no en la ICU	Los anteriores más *Legionella* spp.	Una fluoroquinolona respiratoria (moxifloxacina, 400 mg IV/VO c/día; gemifloxacina, 320 mg VO c/día; o levofloxacina, 750 mg IV/VO c/día) ***o*** Un β lactámico (cefotaxima, ceftriaxona o ampicilina-sulbactam) más azitromicina		
Internado, ICU	Los anteriores más *S. aureus*	Un β lactámico ***más*** Azitromicina o una fluoroquinolona respiratoria		
Neumonía hospitalaria[d]	*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus,* bacilos gramnegativos (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter* spp.)	Un β lactámico contra pseudomonas (cefepima, 1-2 g c/8-12 h; ceftazidima, 2 g c/8 h; imipenem, 1 g c/8h; meropenem, 1 g c/8 h o piperacilina-tazobactam, 4-5 g c/6 h) ***más*** Una fluoroquinolona contra pseudomonas (levofloxacina o ciprofloxacina, 400 mg c/8 h) *o* un aminoglucósido (amikacina, 20 mg/kg c/24 h; gentamicina, 7 mg/kg c/24 h;[e] o tobramicina, 7 mg/kg c/24 h[e])		
Infección intraabdominal complicada Gravedad leve a moderada	Anaerobios (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.), bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*), *Streptococcus* spp.	Cefoxitina, 2 g c/6 h ***o*** Una combinación de metronidazol (500 mg c/8-12 h) *más* cefazolina (1-2 g c/8 h) o cefuroxima (1.5 g c/8 h) o ceftriaxona (1-2 g c/12-24 h) o cefotaxima (1-2 g c/6-8 h)	Si se considera MRSA, agregar vancomicina (15 mg/kg c/12 h[b])	**127**, **172**, y capítulos de patógenos específicos
Paciente de alto riesgo con enfermedad muy grave	Iguales al anterior	Un carbapenémico (imipenem, 1 g c/8 h; meropenem, 1 g c/8 h); doripenem, 500 mg c/8 h) ***o*** Piperacilina-tazobactam, 3.375 g c/6 h[f] ***o*** Una combinación de metronidazol (500 mg c/8-12 h) más una cefalosporina contra pseudomonas (cefepima, 2 g c/8-12 h; ceftazidima, 2 g c/8 h) *o* una fluoroquinolona contra pseudomonas (ciprofloxacina, 400 mg c/12 h; levofloxacina, 750 mg c/24 h)		
Infección de piel y tejidos blandos	*S. aureus, Streptococcus pyogenes*	Dicloxacilina, 250-500 mg VO c/6 h ***o*** Cefalexina, 250-500 mg VO c/6 h ***o*** Clindamicina, 300-450 mg VO c/8 h ***o*** Nafcilina/oxacilina, 1-2 g c/4 h	Si se considera MRSA, pueden usarse clindamicina, vancomicina (15 mg/kg c/12 h[b]), linezolida (600 mg IV/VO c/12 h) o TMP-SMX (1-2 tabletas de potencia doble VO c/12 h[g])	**124** y capítulos de patógenos específicos

[a] Este cuadro se refiere a adultos inmunocompetentes con función hepática y renal normal. Todas las dosis listadas son para administración parenteral, a menos que se indique lo contrario. Los perfiles locales de susceptibilidad antimicrobiana influyen en la elección del antibiótico. El tratamiento debe ajustarse una vez que se conozcan el agente etiológico y su susceptibilidad específica. [b] La concentración mínima de vancomicina debe ser 15-20 μg/mL. [c] La concentración mínima de amikacina debe ser <4 μg/mL. [d] En pacientes con inicio tardío (≥5 días de hospitalización) o con factores de riesgo para microorganismos resistentes a múltiples fármacos. [e] La concentración mínima de gentamicina y tobramicina debe ser <1 μg/mL. [f] Si se considera la posibilidad de *P. aeruginosa*, la dosis puede aumentarse a 3.375 g IV c/4 h o 4.5 g IV c/6 h. [g] Los datos sobre la eficacia de TMP-SMX en infecciones de piel y tejidos blandos son escasos.

SNC, sistema nervioso central; ICU, unidad de cuidados intensivos; MRSA, *S. aureus* resistente a meticilina; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Biblioteca Médica Virtual

PERSPECTIVA

El estudio de las enfermedades infecciosas en realidad es el estudio de las interacciones entre el hospedador y las bacterias, y representa la evolución de ambos, una lucha interminable en la que los microbios han sido más "creativos" y adaptables. Debido a que casi la cuarta parte de las muertes en el mundo todavía tienen que ver con enfermedades infecciosas, está claro que la guerra contra éstas no se ha ganado. Por ejemplo, todavía no se tiene una cura para la infección por VIH; sólo se han hecho mejoras marginales en los métodos de detección y tratamiento de la tuberculosis después de más de 50 años de investigación; continúa el surgimiento de nuevas enfermedades infecciosas (gripe pandémica, fiebres hemorrágicas virales, Zika); y se mantiene la amenaza del bioterrorismo. Los capítulos siguientes de la Parte 5 detallan el estado actual del conocimiento médico sobre las enfermedades infecciosas, tanto con base en síndromes como respecto a microbios específicos. En esencia, todos estos capítulos llevan un mensaje similar: a pesar de los avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas, se necesita mucho trabajo e investigación antes de poder declarar que "todas las infecciones principales han desaparecido". En realidad, este objetivo nunca se alcanzará, debido a la rápida adaptabilidad de los microorganismos.

LECTURAS ADICIONALES

Bartlett JG: Why infectious diseases. Clin Infect Dis 59(Suppl 2):S85, 2014.

Khabbaz RF *et al.*: Challenges of infectious diseases in the USA. Lancet 384:53, 2014.

Marston HD *et al.*: Antimicrobial resistance. JAMA 316:1193, 2016.

Schmitt S *et al.*: Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. Clin Infect Dis 58:22, 2014.

Verghese A *et al.*: Inadequacies of physical examination as a cause of medical errors and adverse events: A collection of vignettes. Am J Med 128:1322, 2015.

116 Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana

Gerald B. Pier

Durante los últimos cinco decenios, los estudios moleculares sobre la patogenia microbiana han arrojado una cantidad considerable de información acerca de las diferentes moléculas, tanto microbianas como del hospedador, que contribuyen a los procesos de la infección y la enfermedad. Estos procesos se pueden clasificar en varias etapas: encuentro del microorganismo con el hospedador e incursión; multiplicación microbiana tras su ingreso; estrategias para evitar las defensas innatas del hospedador; invasión y tropismo hísticos; lesión de los tejidos y transmisión a nuevos hospedadores. La *virulencia* es la capacidad mensurable que tiene un organismo para provocar la enfermedad, y depende de los factores patógenos elaborados por los microbios. Estos factores favorecen la *colonización* (simple presencia de microorganismos potencialmente patógenos sobre o dentro de un hospedador), la *infección* (unión y crecimiento de los patógenos y limitación de las defensas del hospedador) y la *enfermedad* (que a menudo, aunque no siempre, refleja las actividades de las toxinas o los metabolitos tóxicos secretados). Además, la reacción inflamatoria del hospedador a la infección contribuye de modo notable a la aparición de la enfermedad y de sus signos y síntomas. El interés reciente en el *microbioma* (colección de genomas microbianos presente en mamíferos) y *microbiota* (colección de microbios que residen en los mamíferos) y su impacto en la fisiología de, la susceptibilidad a, y la respuesta a la infección y en el desarrollo del sistema inmunológico, ha ampliado en gran medida la comprensión de las interacciones hospedador-patógeno. Además, las investigaciones en este campo han documentado los efectos del microbioma en todos los aspectos de la fisiología de los animales, e incluso de las plantas, lo que aumenta el conocimiento de la influencia de las interacciones entre el hospedador y los microbios en la vida.

ENTRADA Y ADHERENCIA MICROBIANA

Microbioma Ahora se sabe que los organismos microbianos autóctonos que viven en estrecha relación con casi todos los animales y plantas, están organizados en comunidades complejas que modulan la fisiología general del hospedador, incluyendo la capacidad de los microbios patógenos para establecerse en o sobre las superficies de éste. En un animal típico, el gran número de estos microbios y su variabilidad genómica exceden a menudo el número de células y la variabilidad de los genes del hospedador. Los cambios y diferencias en microbiomas dentro y entre individuos, actualmente caracterizados por técnicas de secuenciación de DNA de alto rendimiento y análisis bioinformático, tienen impacto en padecimientos tan diversos como la obesidad; diabetes tipo 1; cognición; trastornos neurológicos; enfermedades autoinmunes; enfermedades infecciosas de la piel, gastrointestinales, respiratorias y vaginales, y desarrollo y control del sistema inmunológico. Ha sido difícil asociar tipos específicos de microbiomas con estados fisiopatológicos, y está evolucionando la comprensión del grado en que las especies microbianas están conservadas o varían dentro de las microbiotas humanas y de otros animales. Los estudios experimentales en animales de laboratorio, sobre todo en mamíferos libres de gérmenes, muestran la potente capacidad de los cambios en la microbiota para manipular el estado de salud y los resultados. Una de las funciones más claras de la microbiota es influir y madurar las células del sistema inmunológico, lo que ejerce un efecto importante sobre la susceptibilidad y la resistencia a la infección microbiana. El grado en que los estudios del microbioma se traduce en estrategias para el manejo de la salud y la enfermedad humanas (p. ej., el uso de trasplantes fecales para tratar y prevenir las recurrencias de infecciones graves por *Clostridium difficile*) sigue siendo una pregunta sin contestar. Por el momento, definir grupos de microorganismos relacionados con enfermedades puede ser más factible que identificar organismos individuales o moléculas microbianas. Los resultados del *Human Microbiome Project* (*Proyecto del Microbioma Humano*) sugieren un alto nivel de variabilidad entre los individuos en los componentes de éste, aunque muchas personas parecen mantenerlo bien conservado a lo largo de sus vidas. En el contexto de las enfermedades infecciosas, cambios e interrupciones del microbioma natural, es decir, alteraciones de la flora normal debidas al uso de antibióticos e inmunosupresores, cambios ambientales y efectos de los factores de virulencia microbiana utilizados para desplazar a los microbios naturales y, por tanto, para facilitar la colonización de patógenos, tienen un impacto fuerte y fundamental sobre la progresión de la infección. Si bien la tecnología para definir y comprender el microbioma es todavía reciente, existen pocas dudas de que los datos resultantes afectarán los conceptos y tratamientos relacionados con la patogenia microbiana y las enfermedades infecciosas.

Sitios de entrada Un microorganismo patógeno puede, en teoría, penetrar en el hospedador por cualquier parte. El tipo de enfermedad generada por determinado microbio suele ser consecuencia directa de su vía de acceso al organismo. Los sitios de entrada más comunes son las zonas del cuerpo que están en contacto con el ambiente, como las mucosas (en especial las de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario) y la piel. Otras vías de acceso habituales son la ingestión, la inhalación y los contactos sexuales. Asimismo, pueden servir como puertas las lesiones de la piel (p. ej., cortes, mordeduras, quemaduras, traumatismos) y la inyección por vías naturales (es decir, transportadas por vectores) o artificiales (es decir, lesiones por agujas). Pocos microorganismos patógenos penetran a través de la piel íntegra, como ocurre con *Schistosoma*. La conjuntiva es la puerta de ingreso para determinados microorganismos patógenos oculares, que algunas veces se diseminan desde este sitio por vía sistémica.

El ingreso del microbio depende del conjunto de factores específicos que necesitan los microbios para poder persistir y proliferar en un tejido. La propagación fecal-oral a través del aparato digestivo requiere que el microorganismo posea una biología compatible con las necesidades de supervivencia en los diferentes ambientes del aparato digestivo (como el pH ácido del estómago y la concentración elevada de ácidos biliares en el intestino), así como en los alimentos y el agua contaminados fuera del hospedador. Los microorganismos que consiguen penetrar a través del aparato respiratorio son casi siempre aquellos que sobreviven bien en las pequeñas gotitas de humedad que se generan al estornudar o toser. Los agentes patógenos que ingresan a través de las vías venéreas suelen sobrevivir mejor en el ambiente húmedo y cálido de la mucosa genitourinaria y tienen una variedad limitada de hospedadores susceptibles (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* y VIH).

Las características biológicas de los microbios que ingresan a través de la piel son muy variables. Algunos pueden sobrevivir en múltiples ambientes, como las glándulas salivales o los conductos digestivos de los ar-

Biblioteca Médica Virtual

trópodos vectores, la boca de los animales grandes, el suelo y el agua. La compleja biología de algunos protozoarios, como *Plasmodium, Leishmania* y *Trypanosoma,* les permite sufrir cambios morfogénicos para poder transmitirse a otros mamíferos hospedadores a través de la picadura de insectos hematófagos. Los plasmodios se inyectan en forma de esporozoítos infecciosos desde las glándulas salivales mientras se alimenta el insecto. Los parásitos *Leishmania* son regurgitados desde el aparato digestivo del mosquito flebótomo en forma de promastigotos, y se inyectan en el hospedador susceptible al ser mordido por el mosquito. Los tripanosomas primero son ingeridos por las chinches a partir de los hospedadores infectados; más tarde se multiplican en el aparato digestivo de los insectos y son expulsados en las heces sobre la piel de un nuevo hospedador. La mayor parte de los microbios que se posa directamente sobre la piel íntegra está destinada a morir, ya que para la supervivencia sobre la piel o en los folículos pilosos es necesario que el microorganismo sea resistente a los ácidos grasos, el pH ácido y otros factores antimicrobianos de los que dispone la superficie cutánea. Una vez lesionada (y en especial si sufre necrosis), la piel se convierte en una puerta de acceso fundamental para el crecimiento y la entrada de los agentes patógenos o de sus productos tóxicos. El tétanos y las infecciones de las quemaduras son claros ejemplos. Después de la mordedura de un animal, los microorganismos patógenos que residen en la saliva de éste consiguen acceder a los tejidos de su víctima a través de la piel. La rabia es el paradigma de este proceso patógeno; el virus de la rabia prolifera en las células del músculo estriado en el lugar de su inoculación.

Adhesión microbiana Una vez dentro o sobre un hospedador, muchos microbios deben ubicarse favorablemente para evitar los mecanismos de eliminación, en parte mediante el anclaje microbiano a un tejido o factor tisular. (Una posible excepción es un microorganismo que ingresa directamente al torrente sanguíneo y se multiplica allí). La mayoría de las células anfitrionas, que responde a la activación de la inmunidad innata, expresa múltiples moléculas de superficie y citoplásmicas que detectan patógenos y sus factores, así que se produce una interacción compleja que determina si el microbio evitará la eliminación del hospedador y permanecerá en un tejido. Los virus y patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* deben unirse a las células y entrar en ellas, mientras que los patógenos bacterianos extracelulares comunes del tracto respiratorio humano sobreviven mejor si evitan la unión a las células epiteliales pulmonares.

Los ligandos o adhesinas específicas para los receptores del hospedador constituyen un área importante de estudio en la patogenia microbiana. Las adhesinas comprenden una amplia gama de estructuras de superficie, que anclan el microbio a un tejido y promueven la entrada celular, provocando respuestas del hospedador críticas para la inmunidad innata **(cuadro 116-1)**. La mayoría de los microbios produce múltiples adhesinas específicas para múltiples receptores de hospedadores que a menudo son redundantes, y serológicamente variables y actúan de forma aditiva o sinérgica con otros factores microbianos para promover la adhesión a los tejidos del hospedador. Además, algunos microbios adsorben proteínas del hospedador en su superficie y usan el receptor de proteínas natural de éste para unirse y entrar en las células. Si bien es claro que para algunos microorganismos patógenos bloquear la adhesión puede ser un medio para prevenir la infección, para otros podría tener consecuencias involuntarias, disminuyendo la respuesta innata del hospedador que facilitaría la eliminación del microbio infectante.

CUADRO 116-1 Ejemplos de interacciones entre ligandos microbianos y receptores

MICROORGANISMO	TIPO DE LIGANDO MICROBIANO	RECEPTOR DEL HOSPEDADOR
Virus patógenos		
Virus de la gripe	Hemaglutinina	Ácido siálico
Virus del sarampión		
Cepa de la vacuna	Hemaglutinina	CD46/moesina
Cepas de tipo silvestre	Hemaglutinina	Molécula de activación del señalamiento linfocítico (SLAM)/nectina-4
Herpesvirus humano del tipo 6A	Complejo de glucoproteína gH/gL/gQ1/gQ2	CD46
Virus del herpes simple	Glucoproteína C	Sulfato de heparán
VIH	Glucoproteína de superficie	Receptores CD4 y de quimiocina (CCR5 y CXCR4)
Virus de Epstein-Barr	Proteína de cubierta	CD21 (CR2)
Adenovirus	Proteína de fibra	Receptor de virus Coxsackie y adenovirus (CAR, Coxsackie-adenovirus receptor)
Virus Coxsackie	Proteínas virales de la cubierta	CAR y antígenos mayores de histocompatibilidad de la clase I
Bacterias patógenas		
Neisseria spp.	Pili	Proteína cofactor de membrana (CD46)
Pseudomonas aeruginosa	Pili y flagelos Lipopolisacárido	Asialo-GM1 Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)
Escherichia coli	Pili	Ceramidas, manosa y residuos digalactosilo
Streptococcus pyogenes	Cápsula de ácido hialurónico	CD44
Yersinia spp.	Invasina y *locus* de invasina accesoria	Integrinas β_1
Bordetella pertussis	Hemaglutinina filamentosa	CR3
Legionella pneumophila	C3bi adsorbido	CR3
Mycobacterium tuberculosis	C3bi adsorbido	CR3; DC-SIGN[a]
Hongos patógenos		
Blastomyces dermatitidis	WI-1	Posiblemente proteínas de matriz e integrinas
Candida albicans	Int1p	Proteínas de matriz extracelular
Protozoarios patógenos		
Plasmodium vivax	Forma de merozoíto	Antígeno Fy de Duff
Plasmodium falciparum	Proteína 175 de unión a eritrocitos (EBA-175, *Erythrocyte-binding protein 175*)	Glucoforina A
Entamoeba histolytica	Lectina de superficie	*N*-Acetilglucosamina

ADHESINAS VIRALES Todos los virus patógenos necesitan unirse a las células del hospedador, penetrar en ellas y multiplicarse en su interior. Las proteínas de la cubierta del virus actúan como ligandos para la entrada en la célula y se necesitan varias interacciones entre el ligando y el receptor. En algunos tipos de virus, como el *Retroviridae* o *Rabdoviridae* encapsulado en bicapa lipídica, una sola proteína media tanto la unión viral como la entrada a través de la fusión con la membrana de la célula hospedadora. En otros casos, se necesita una segunda proteína de fusión para completar la entrada del virus. El VIH usa su glucoproteína de envoltura (gp) 120 para ingresar a las células del hospedador uniéndose a CD4 y uno de los dos receptores para las quimiocinas (CCR5 o CXCR4). El virus del sarampión requiere dos proteínas para la entrada celular: la glucoproteína hemaglutinina (H) del virus del sarampión natural se une a la molécula activadora linfocítica de señalización (SLAM [*signaling lymphocytic activation molecule*] o CD150) en los macrófagos y células dendríticas, donde el virus se replica inicialmente, y también a nectina-4 en las células epiteliales respiratorias, donde ocurre la replicación posterior. La cepa de la vacuna del virus del sarampión se une tanto a CD46 como a SLAM. Para la entrada celular completa, sin embargo, el virus del sarampión requiere una segunda proteína de fusión (F). Las proteínas gB y gC en el virus del herpes simple se unen al sulfato de heparano, aunque esta unión no es esencial para la penetración, pero sirve para concentrar viriones cerca de la superficie celular. A continuación, la proteína gD del virus se adhiere a las células de mamíferos, donde actúa como mediador con formación ulterior de un homotrímero de proteína viral gB o un heterodímero de proteínas virales gH y gL, que permiten la fusión de la cubierta viral con la membrana de la célula hospedadora. El virus del herpes simple puede utilizar diversos receptores de la superficie de las células eucarióticas para su penetración, incluyendo el mediador de entrada del herpesvirus (relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral); miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas; dos proteínas llamadas nectina-1 y nectina-2 y sulfato de heparán modificado.

ADHESINAS BACTERIANAS Entre las adhesinas microbianas más estudiadas se encuentran los pili y los flagelos de las bacterias **(fig. 116-1)**. Las bacterias gramnegativas utilizan a los *pili* o *fimbrias* para fijarse a las células y tejidos hospedadores; los estudios más recientes identificaron factores similares producidos por los microorganismos grampositivos, como el estreptococo del grupo B. Bajo el microscopio electrónico, estas proyecciones pseudopilosas (que alcanzan varios cientos por cada célula) se confinan a un extre-

Biblioteca Médica Virtual

mo del microorganismo (*pili polares*) o bien se distribuyen de manera más uniforme sobre la superficie. Cada célula puede tener múltiples pili con funciones diferentes. La mayor parte está formada por una subunidad proteínica principal (cuyo peso molecular varía entre 17 000-30 000 Da) que polimeriza para formar el pilus. Muchas cepas de *Escherichia coli* obtenidas a partir de infecciones urinarias expresan pili tipo 1 fijadores de manosa; su unión con las glucoproteínas integrales de la membrana conocidas como *uroplaquinas* que revisten a las células del epitelio vesical, es inhibida por la D-manosa. Otras cepas fabrican la adhesina pilosa P o Pap (asociada a la pielonefritis), que interviene en la unión con los residuos de digalactosa (gal-gal) sobre los globósidos de los grupos sanguíneos P del ser humano. Estos pili poseen proteínas en el extremo de la unidad pilosa principal esenciales para la especificidad de la unión de toda la unidad del pilus. Las células de *E. coli* que ocasionan enfermedades diarreicas expresan unos receptores pseudopilosos para los enterocitos del intestino delgado, así como otros receptores denominados *factores de colonización.*

El pilus tipo IV, que es una variedad frecuente en especies de *Neisseria*, *Moraxella*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella enterica* variedad serológica *typhi*, *E. coli* enteropatógena y *Pseudomonas aeruginosa*, funciona como mediador de su adherencia a las superficies destinatarias. Estos pili poseen una región amino-terminal relativamente constante y una región carboxilo-terminal más variable. Para algunas especies (p. ej., *N. gonorrhoeae, Neisseria meningitidis* y *E. coli* enteropatógena), las vellosidades son muy importantes para el acoplamiento con las células epiteliales de la mucosa. Para otras, como *P. aeruginosa*, inhiben la colonización; estudios recientes de la colonización de esta bacteria mostraron que, en un banco de mutantes en el que se interrumpieron todos los genes no esenciales, las que no produjeron vellosidades tipo IVa pudieron colonizar mejor la mucosa gastrointestinal y pulmonar de los ratones. Las células de *V. cholerae* parecen utilizar dos tipos diferentes de pilosidades para la colonización intestinal. Una estrategia antibacteriana eficaz sería interferir con esta fase de la colonización, pero los esfuerzos por obtener vacunas sustentadas en los pili, en el caso de determinadas enfermedades humanas, no han tenido mucho éxito hasta la fecha.

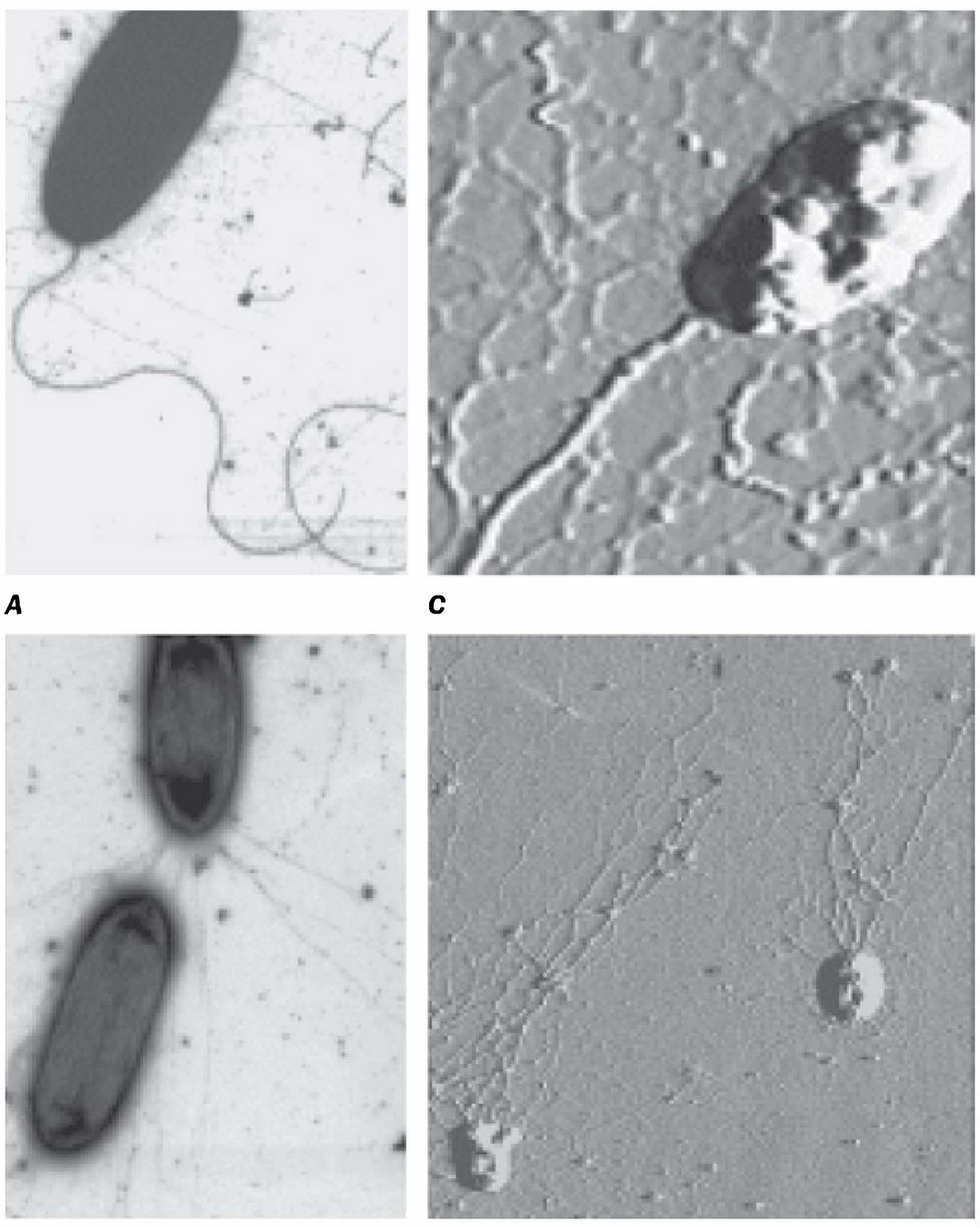


FIGURA 116-1 Estructuras de la superficie bacteriana. *A* y *B.* Imágenes tradicionales de microscopia electrónica de células fijadas de *Pseudomonas aeruginosa*. Se observan los flagelos (***A***) y los pili (***B***) que se proyectan desde los polos bacterianos. ***C*** y ***D.*** Imagen microscópica de fuerza atómica de *P. aeruginosa* viva recién depositada sobre una superficie lisa de mica. Esta tecnología revela los detalles tridimensionales finos de las estructuras de la superficie bacteriana.

Los *flagelos* son unos apéndices largos que se encuentran unidos a uno o ambos extremos de la célula bacteriana (*flagelos polares*) o están distribuidos por toda la superficie celular (*flagelos peritricos*). Al igual que los pili, los flagelos están constituidos por una proteína básica polimerizada o agregada. Las subunidades proteínicas de los flagelos forman una estructura helicoidal cerrada que varía desde el punto de vista serológico en cada especie. Las espiroquetas como *T. pallidum* y *Borrelia burgdorferi,* poseen un conjunto de filamentos axiales similares a los flagelos que discurren a lo largo del eje central de la célula y "nadan" girando en torno a estos filamentos. Algunas bacterias son capaces de deslizarse sobre la superficie si no hay estructuras motoras evidentes.

Otras estructuras bacterianas que participan en el proceso de fijación a los tejidos del hospedador son las proteínas específicas de los estafilococos y los estreptococos que se unen a las proteínas de la matriz extracelular humana, como fibrina, fibronectina, fibrinógeno, laminina y colágena. Parece que muchos agentes patógenos utilizan la fibronectina como receptor; cierta secuencia de esta proteína, Arg-Gly-Asp o RGD, es esencial para la unión bacteriana. El factor "aglutinante" A (ClfA, *clumping factor A*) de la proteína superficial fuertemente conservada de *Staphylococcus aureus* se fija al fibrinógeno y, según expertos, participa en muchos aspectos de la patogenia. La porción externa conservada de los lipopolisacáridos (LPS) de *P. aeruginosa* media la unión al regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) en las células del epitelio respiratorio, un evento que parece desempeñar una función crítica en la resistencia normal del hospedador ante la infección mediante el inicio del reclutamiento de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) a la mucosa pulmonar para la destrucción de las células a través de la opsonización y fagocitosis. Un gran número de microorganismos patógenos abarcan a las principales bacterias grampositivas (estafilococos y estreptococos), bacterias gramnegativas (las principales especies entéricas y cocobacilos), hongos (*Candida, Fusobacterium, Aspergillus*) e incluso células eucariotas (*Trichomonas vaginalis, Plasmodium falciparum*) expresan polisacáridos de superficie compuestos por β-1-6-poli-N acetil-D-glucosamina (PNAG). Una de las funciones de PNAG para algunos de estos microorganismos es favorecer la unión a materiales utilizados en catéteres y otros tipos de dispositivos implantados. La poli-*N*-acetilglucosamina puede ser un factor decisivo en las infecciones de dispositivos causadas por bacterias patógenas, como estafilococo y *E. coli*. Las técnicas de imágenes de alto poder, como la microscopia de fuerza atómica, han revelado que las células bacterianas poseen una superficie celular no homogénea que se puede atribuir a las diferentes concentraciones de moléculas, en particular adhesinas microbianas, en sitios específicos (figs. 116-1*C* y *D*).

ADHESINAS MICÓTICAS Se han descrito diversas adhesinas micóticas que actúan en la colonización de las superficies epiteliales, en especial en la adherencia a ciertas estructuras, como fibronectina, laminina y colágena. El producto del gen *INT1* de *Candida albicans*, Int1p, comparte ciertas semejanzas con las integrinas de los mamíferos que se unen a las proteínas de la matriz extracelular. Las adhesinas con secuencia similar a la aglutinina (ALS, *agglutinin-like sequence*) son grandes glucoproteínas de la superficie celular que actúan como mediadores de la adherencia de *Candida* patógena a los tejidos del hospedador. Estas adhesinas poseen una estructura de tres dominios formada por un dominio N-terminal que gobierna la adherencia a los receptores de los tejidos hospedadores, otra porción central que consta de varias repeticiones de una secuencia conservada de 36 aminoácidos y un dominio C-terminal cuya longitud y secuencia varían, y que contiene un anclaje de glucosilfosfatidilinositol (GPI) que permite la fijación de la adhesina a la pared celular del hongo. Las distintas adhesinas se caracterizan por un número variable de dominios centrales en distintas proteínas con ALS con especificidad para diferentes receptores hospedadores. Las ALS se expresan en determinadas situaciones y son fundamentales para la patogenia de las micosis.

Para varios hongos patógenos respiratorios el inóculo es engullido por los macrófagos alveolares, en cuyo interior las células se transforman en fenotipos patógenos. Igual que *C. albicans, Blastomyces dermatitidis* produce una proteína de superficie de 120 kDa llamada WI-1, que se une a las integrinas CD11b/CD18, así como a CD14 en macrófagos. Hay un factor aún no identificado en *Histoplasma capsulatum* que también gobierna su fijación a las integrinas de la superficie.

ADHESINAS DE PATÓGENOS EUCARIÓTICOS Los parásitos eucarióticos utilizan glucoproteínas complejas de la superficie, como adhesinas, de las cuales algunas son lectinas (proteínas que se fijan a carbohidratos específicos en las células del hospedador). *Plasmodium vivax,* una de las cinco especies de *Plasmodium* que causan paludismo, se fija (por medio de la proteína fijadora-Duff) al antígeno Fy, carbohidrato del grupo sanguíneo Duff y ubicado

Biblioteca Médica Virtual

sobre eritrocitos. *Entamoeba histolytica,* la tercera causa de muerte por enfermedades parasitarias, expresa dos proteínas que se enlazan con el disacárido galactosa/*N*-acetilgalactosamina. Los niños con anticuerpo IgA de las mucosas contra una de estas lectinas son resistentes a la reinfección por *E. histolytica* virulenta. Los promastigotos de *Leishmania* requieren una glucoproteína de superficie mayor (gp63) para poder ingresar en los macrófagos humanos, que son las principales células destinatarias en la infección causada por este microbio. Esta glucoproteína facilita la fijación del complemento, pero inhibe su actividad lítica; esto permite al parásito emplear los receptores del complemento para introducirse en los macrófagos; la gp63 se fija también a los receptores de fibronectina situados sobre los macrófagos. Como parte de la formación de un granuloma hepático, *Schistosoma mansoni* expresa un epítopo constituido por carbohidrato ligado con el antígeno del grupo sanguíneo X de Lewis, que facilita la adherencia de los huevecillos de helmintos a las células endoteliales vasculares en condiciones inflamatorias.

RECEPTORES DEL HOSPEDADOR Los receptores del hospedador se disponen tanto en las células destinatarias (p. ej., las células epiteliales que revisten a las mucosas) como en el interior de la capa mucosa que las cubre. Los microbios patógenos se unen a diversos tipos de receptores del hospedador para causar la infección (cuadro 116-1). La pérdida selectiva de los receptores del hospedador para un microorganismo patógeno confiere resistencia natural a una población que de otro modo sería susceptible. Por ejemplo, en África occidental, 70% de las personas carece del antígeno Fy y es resistente a la infección por *P. vivax. S. enterica* serovariedad *typhi*, causa de la fiebre tifoidea, produce una proteína pilosa que se une al CFTR para penetrar en la submucosa digestiva después de haber sido ingerido por los enterocitos. Las mutaciones homocigotas del CFTR son la causa de la fibrosis quística, enfermedad que acorta la vida, por lo que los portadores heterocigotos (p. ej., 4-5% de las personas de ascendencia europea) gozan de cierta ventaja selectiva, puesto que tienen una menor predisposición a padecer fiebre tifoidea.

Hay múltiples interacciones entre los virus y las células destinatarias y ahora se sabe que diferentes virus pueden utilizar los mismos receptores celulares para entrar en el hospedador. La lista de los receptores indudables y probables para los virus patógenos es larga. Algunos de los componentes de membrana del hospedador que sirven como receptores son los ácidos siálicos, gangliósidos, glucosaminoglucanos, integrinas y otros miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, los antígenos de histocompatibilidad, así como los reguladores y los receptores de los componentes del complemento. Un ejemplo notable del efecto que tienen los receptores del hospedador sobre la patogenia de las infecciones es el que se obtuvo de estudios comparativos entre el subtipo H5N1 del virus A de la gripe aviar y el subtipo H1 de hemaglutinina de este mismo virus. Las cepas del subtipo H1 son fuertemente patógenas y transmisibles de un ser humano a otro y se fijan a un receptor compuesto por dos moléculas de azúcar: ácido siálico ligado en posición α-2-6 a la galactosa. Este receptor se expresa de manera amplia en el epitelio de las vías respiratorias. Cuando se desprende un virus de esta superficie, se facilita de modo notable su transmisión a través de la tos y las gotitas de saliva. Por el contrario, el virus de la influenza aviar H5N1 se une al ácido siálico con enlaces α-2-3 a la galactosa, y este receptor se expresa a niveles elevados en células de los bronquiolos terminales, incluyendo neumocitos tipo II, macrófagos alveolares y células epiteliales cuboidales no ciliadas. Se cree que la infección en estos sitios subyace a la alta tasa de mortalidad relacionada con la influenza aviar, pero también a la baja transmisibilidad interhumana de esta cepa, que no se transporta con facilidad a las vías respiratorias de donde puede expulsarse al toser. No obstante, se ha demostrado que las hemaglutininas H5 pueden adquirir mutaciones que conducen a la unión con ácidos siálicos con enlaces α-2-6 que aumentan su transmisibilidad humana, y retienen su alto nivel de mortalidad.

PROLIFERACIÓN MICROBIANA DESPUÉS DEL INGRESO

Los microorganismos patógenos, una vez fijados al punto de entrada en la mucosa o la piel, deben multiplicarse antes de desencadenar la infección plena y la enfermedad. Los ácidos nucleicos de las partículas virales que son liberados en el interior de las células se traducen directamente a proteínas virales (virus RNA de cadena positiva), transcritos desde una cadena negativa de RNA al mRNA complementario (virus RNA de cadena negativa) o transcritos a una cadena complementaria de DNA (retrovirus); en los virus DNA, el mRNA se transcribe de manera directa a partir del DNA viral, ya sea en el núcleo o en el citoplasma. Para proliferar, las bacterias necesitan adquirir nutrientes específicos o sintetizarlos a partir de los precursores en los tejidos del hospedador. Muchos procesos infecciosos son más frecuentes en determinadas superficies, como el virus de la gripe H1 en la mucosa respiratoria; la gonorrea en el epitelio genitourinario y la shigelosis en el epitelio digestivo. Hay muchas razones para esta especificidad, pero una probablemente importante sea la facultad de tales agentes patógenos de obtener los nutrientes necesarios para su proliferación y su supervivencia a partir de estos ambientes concretos.

Las limitaciones de la temperatura también influyen en el confinamiento de ciertos microorganismos patógenos a determinados tejidos. Los rinovirus, una de las causas del resfriado común, crecen mejor a 33 °C y se multiplican en los tejidos nasales más fríos, pero no en el pulmón. Las lesiones de la lepra originadas por *Mycobacterium leprae* se observan en zonas corporales concretas relativamente frías. Los hongos patógenos que infectan la piel, los folículos pilosos y las uñas (infecciones dermatofíticas) quedan limitados a la capa queratinosa exterior, más fría, del epitelio.

Un tema de gran interés es el potencial que tienen diversas especies de bacterias, hongos y protozoarios para crecer en aglomeraciones multicelulares conocidas como *biocapas.* Estas masas presentan grandes diferencias bioquímicas y morfológicas respecto a las células individuales de existencia libre denominadas *células del plancton*. La proliferación en las biocapas modifica el metabolismo microbiano, favorece la producción de factores de virulencia extracelulares y disminuye la sensibilidad a los biocidas, antimicrobianos, moléculas y células de defensa del hospedador. La proliferación de *P. aeruginosa* sobre la mucosa bronquial durante una infección crónica, de los estafilococos y otros agentes patógenos sobre las prótesis, así como de los microorganismos patógenos dentales sobre la superficie del diente para formar el sarro, son algunos ejemplos de la proliferación microbiana en biocapas relacionada con enfermedades en el ser humano. Muchos otros agentes patógenos pueden formar biocapas durante su crecimiento *in vitro*, esta propiedad contribuye a la virulencia microbiana y la inducción de enfermedad, y es un factor importante para que el microorganismo sobreviva fuera del hospedador, facilitando su transmisión a otros individuos predispuestos.

EVASIÓN DE LAS DEFENSAS INNATAS DEL HOSPEDADOR

Los microbios han interactuado con las superficies epiteliales y las mucosas desde la aparición de los microorganismos multicelulares, por lo cual no resulta sorprendente que estos hospedadores hayan desarrollado en su superficie un conjunto de mecanismos de defensa innatos que puedan detectar microorganismos patógenos y contribuir a su eliminación. La piel tiene un carácter ácido y está bañada con ácidos grasos tóxicos para muchos microorganismos. Los agentes patógenos que prosperan en la piel, como los estafilococos, deben tolerar estas condiciones adversas. Las propias mucosas presentan una barrera compuesta por una gruesa capa de moco que atrapa a los microbios y facilita su transporte fuera del cuerpo mediante mecanismos, como la depuración mucociliar, la tos o la micción. Las secreciones de las mucosas, la saliva y las lágrimas contienen factores antibacterianos, como la lisozima y los factores antivirales (p. ej., los interferones [IFN]). La acidez gástrica es un medio hostil para la supervivencia de muchos microorganismos patógenos ingeridos, y muchas mucosas, en especial la de la nasofaringe, el conducto vaginal y el tubo digestivo, contienen una flora saprófita de microbios comensales que interfiere con la capacidad de los agentes patógenos para infectar y proliferar en el hospedador. Los principales avances en el uso de la secuenciación de ácidos nucleicos ahora permite la identificación de una amplia variedad de microorganismos comensales que se han denominado como *microbiota*. Además de su participación para la colonización de la mucosa, la adquisición de microbiota normal es fundamental para el desarrollo propio del sistema inmunitario, para influir en la maduración y diferenciación de los componentes de la inmunidad innata y adquirida.

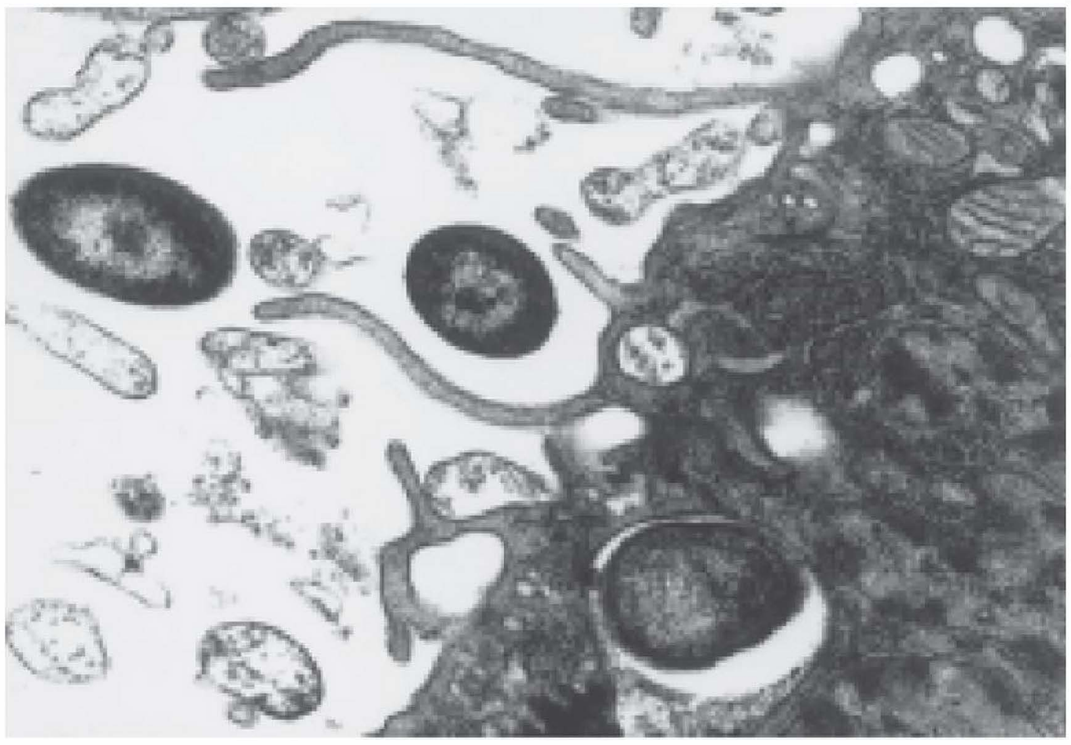
Los microorganismos patógenos que sobreviven a estos factores todavía deben luchar contra las respuestas endocíticas, fagocíticas e inflamatorias del hospedador, así como contra los factores genéticos de este último que determinan el grado de supervivencia y proliferación que puede tener un microorganismo. El crecimiento de patógenos virales que entran en la piel o las células epiteliales de la mucosa puede verse limitado por una variedad de factores genéticos del hospedador, incluida la producción de IFN, modulación de los receptores para la entrada viral, y factores de susceptibilidad relacionados con la edad y hormonas; por el estado nutricional, e incluso por hábitos personales como fumar y hacer ejercicio. Ha crecido con rapidez la lista de genes cuyas variantes afectan la sensibilidad y resistencia del hospedador a las infecciones. Un ejemplo clásico es la supresión de 32-bp en el gen para el correceptor de VIH-1, conocido como receptor de quimiocina 5 (CCR5, *chemokine receptor 5*) que, cuando existe en el homocigoto, confiere gran resistencia a la infección por el VIH-1. Un caso famoso es el del "paciente de Berlín", un varón infectado con VIH que

Biblioteca Médica Virtual

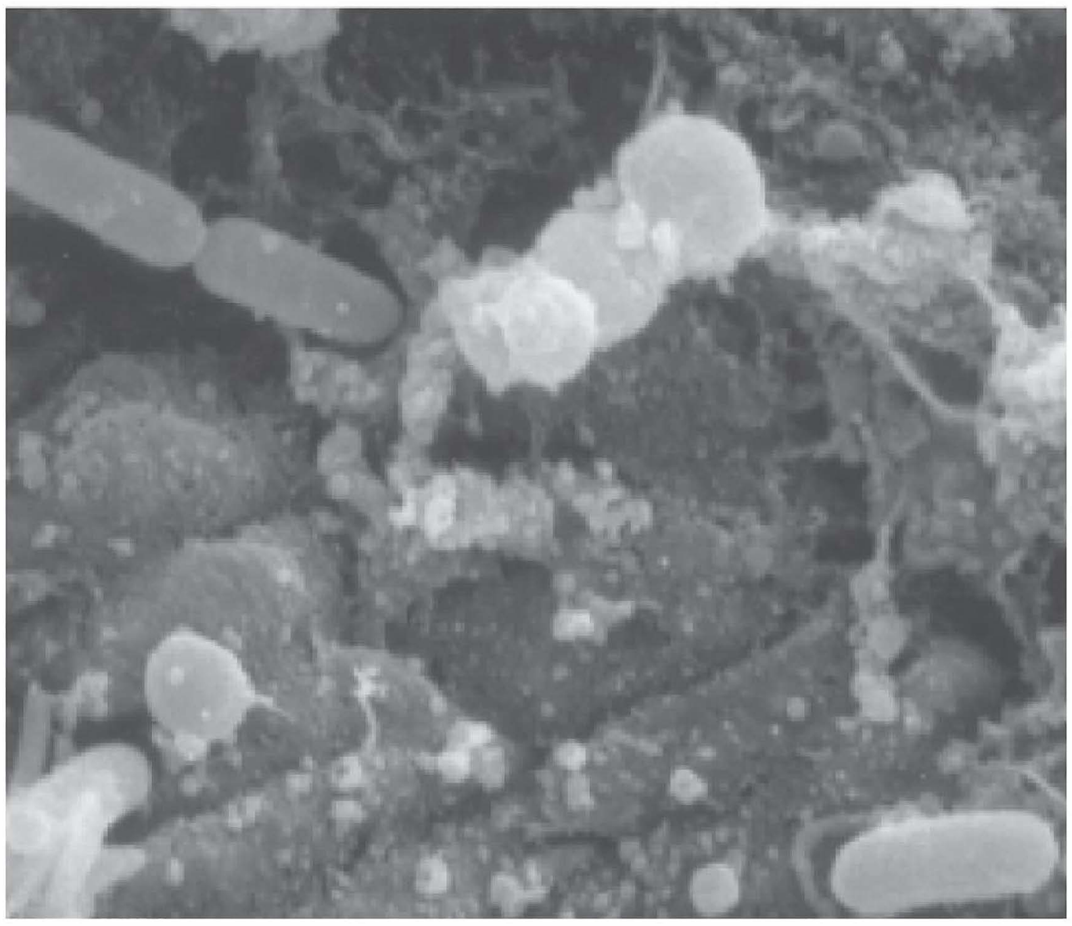
recibió un trasplante de células madre hematopoyéticas de un donador homocigoto para la deleción CCR5 32 pb para tratar la leucemia mieloide aguda. La cura en apariencia esterilizante de este paciente quizá se deba a que sólo tiene linfocitos T resistentes al VIH después del trasplante de células madre.

Encuentros con las células epiteliales Durante el último decenio se ha demostrado que muchas bacterias penetran en las células epiteliales **(fig. 116-2)** valiéndose de estructuras de superficie especializadas que se unen a los receptores para el ingreso. No obstante, todavía no se define la participación exacta ni la importancia de este proceso en las infecciones y las enfermedades producidas por la mayor parte de estos microorganismos. La entrada de los microbios en las células epiteliales del hospedador constituye un medio para propagarse hacia los tejidos adyacentes o más profundos o como una vía hacia un refugio donde evitar la ingestión y la destrucción fagocíticas. La entrada en la célula epitelial al parecer es indispensable en la inducción de la disentería por *Shigella*.

Es curioso que las cepas menos virulentas de muchas bacterias patógenas penetren con mayor facilidad a las células epiteliales que las cepas más virulentas; un ejemplo son las bacterias que carecen de la cápsula de polisacáridos de superficie necesaria para generar enfermedades graves. Por tanto, los mutantes isogénicos o variantes carentes de cápsula de *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, S. agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B), *N. meningitidis* y *S. pyogenes* ingresan mejor a las células epiteliales que las variantes encapsuladas que causan la enfermedad diseminada. Estas observaciones han llevado a proponer que la entrada en la célula epitelial constituye una manifestación de las defensas del hospedador que permite eliminar a las bacterias gracias a la descamación de las células epiteliales que las contienen e iniciar una reacción inflamatoria subclínica. Sin embargo, una consecuencia de este proceso sería la aparición en el epitelio de un agujero, lo cual permitiría a los microorganismos no ingeridos penetrar hasta la submucosa. Esto se ha documentado en las infecciones de ratones por *S. enterica* serovariedad *typhimurium* y en las infecciones vesicales experimentales por *E. coli* uropatógena. En estas últimas, los pili bacterianos ayudan en su fijación a las glucoproteínas integrales de la membrana, denominadas *uroplaquinas*, que revisten a las células del hospedador, y el resultado es la exfoliación de las células con las bacterias unidas. Posteriormente, la infección es producida por las bacterias restantes que invaden el epitelio superficial de la vejiga, donde al crecer dentro de las células forman abultamientos similares a una biocapa dentro de una matriz extracelular con abundante polisacárido y rodeada de uroplaquina. Si el número de bacterias del inóculo es pequeño, quizá bastan la ingestión epitelial y la inflamación subclínica para eliminarlos; por el contrario, si la cantidad de bacterias es elevada, una parte de las que sobreviven penetra a los tejidos del hospedador a través de la superficie de la mucosa dañada y se multiplican, generando enfermedad. Por otra parte, si la respuesta de la célula epitelial al microorganismo patógeno fracasa, éste sobrevive en la mucosa donde, si consigue evitar otras defensas del hospedador, prolifera y provoca una infección local. Como se ha señalado, *P. aeruginosa* penetra a las células epiteliales por el CFTR, proteína ausente o no funcional en los casos más graves de fibrosis quística. La consecuencia clínica más importante de esta enfermedad es la infección crónica de la superficie de las vías respiratorias por *P. aeruginosa* en 80-90% de los pacientes. Uno de los mecanismos decisivos para la predisposición exagerada de estos sujetos a padecer infecciones respiratorias crónicas por *P. aeruginosa* es la incapacidad de las células del epitelio respiratorio de dichos individuos para ingerir los microbios y reforzar la eliminación de tal microorganismo por medio de una respuesta inflamatoria perfectamente regulada.



A



B

FIGURA 116-2 Entrada de la bacteria en las células epiteliales. *A.* Interiorización de *P. aeruginosa* en las células epiteliales respiratorias cultivadas que expresan la forma silvestre del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, el receptor para la ingestión bacteriana. ***B.*** Entrada de *P. aeruginosa* en las células epiteliales traqueales murinas tras una infección adquirida por vía intranasal.

Encuentros con los fagocitos • **FAGOCITOSIS E INFLAMACIÓN** La fagocitosis de los microbios es un mecanismo de defensa innato del hospedador que limita la proliferación y propagación de los microorganismos patógenos. Los fagocitos acuden rápidamente al lugar de la infección y coinciden con el inicio de la inflamación. Quizá la causa por la que la mayor parte de los microorganismos tiene una habilidad limitada para generar enfermedades es la ingestión de los microbios a cargo de los macrófagos localizados en los tejidos y de los fagocitos circulantes. Las *colectinas, colágenas solubles de defensa* o *moléculas de reconocimiento de patrón*, nombres todos ellos de una familia de moléculas relacionadas, se encuentran en la sangre (lectinas fijadoras de manosa), pulmón (proteínas A y D de la sustancia tensoactiva) y probablemente en otros tejidos, y se unen a los carbohidratos de la superficie de los microorganismos para facilitar su eliminación a cargo de los fagocitos. Al parecer, las bacterias son fagocitadas principalmente por los leucocitos PMN, mientras que los eosinófilos participan especialmente en las infestaciones por protozoarios o por parásitos multicelulares. Los microbios patógenos que crecen y se multiplican deben, por definición, evitar ser eliminados por los fagocitos. Una de las estrategias antifagocíticas utilizada por las bacterias y por el hongo patógeno *Cryptococcus neoformans* consiste en elaborar polisacáridos antigénicos de superficie de alto peso molecular, a menudo formando una cápsula que recubre la superficie celular. La mayor parte de las bacterias patógenas fabrica estas cápsulas antifagocíticas. En ocasiones, las proteínas o los polipéptidos forman cubiertas similares a cápsulas en ciertos microorganismos, como *Bacillus anthracis*.

Un área de gran interés y controversia es la función de la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET, *neutrophil extracellular traps*) en la protección contra la infección. Las NET se forman por DNA y otros componentes intracelulares con propiedades antimicrobianas, como histonas, mieloperoxidasas y elastasas. La liberación de NET se ha descrito como un evento "suicida", en el que, en respuesta a estímulos, los polimorfonucleares lisan y liberan componentes NET, y un evento "vital", en el que se liberan componentes NET intracelulares pero los neutrófilos siguen siendo viables y funcionales. El tamaño de la partícula microbiana podría regular la liberación de NET, como se reportó para estructuras microbianas más grandes como hifas de *C. albicans* o agregados celulares. La formación de NET también puede ser patológica, ya que estas redes se relacionan con daño a las células, trombosis, inhibición de la curación de heridas y autoinmunidad.

Biblioteca Médica Virtual

Uno de los pasos clave para desencadenar la inflamación y el desplazamiento de nuevos fagocitos hacia los lugares infectados es la activación local de estas células en los tejidos, por lo cual se ha prestado especial atención a los factores microbianos que inician la inflamación. Por lo general, éstos son factores conservados (entre patógenos) fundamentales para la supervivencia del microorganismo que se conocen como *patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos* (PAMP, *pathogens associated molecular patterns*). Las respuestas celulares a los encuentros microbianos con los fagocitos son gobernadas en gran parte por la estructura de los PAMP microbianos que inducen inflamación y los conocimientos detallados sobre la estructura de las bacterias patógenas han contribuido de modo considerable a los conocimientos sobre los mecanismos moleculares de la patogenia microbiana gobernada por la activación de moléculas celulares hospedadoras, como los receptores tipo Toll (TLR, *toll-like receptors*; **fig. 116-3**). Uno de los sistemas mejor estudiados es el de la interacción entre los lipopolisacáridos (LPS, *lipopolysaccharide*) de las bacterias gramnegativas y la proteína de membrana CD14 fijada al glucosilfosfatidilinositol (GPI, *glycosylphosphatidylinositol*) sobre la superficie de los fagocitos, tanto macrófagos circulantes e hísticos como PMN. También se observa una variedad soluble de CD14 en el plasma y sobre las mucosas. Hay una proteína plasmática fijadora de lipopolisacárido (LBP, *LPS-binding protein*), que transfiere al LPS al CD14 de la membrana de las células mieloides y favorece la unión entre LPS y CD14 soluble. Los complejos solubles CD14/LPS/LBP se unen a muchos tipos de células y pueden ser interiorizados para dar comienzo a las respuestas celulares a los microbios patógenos. Se ha demostrado que los peptidoglucanos y el ácido lipoteicoico de las bacterias grampositivas, así como los productos de la superficie celular de las micobacterias y las espiroquetas, pueden unirse a la molécula CD14 (fig. 116-3). Otras moléculas, como MD-2, también participan en el "reconocimiento" de los activadores bacterianos de la inflamación.

Los receptores fijados por GPI no poseen dominios intracelulares de señales, por tanto, los TLR son los que transducen las señales para la ac-

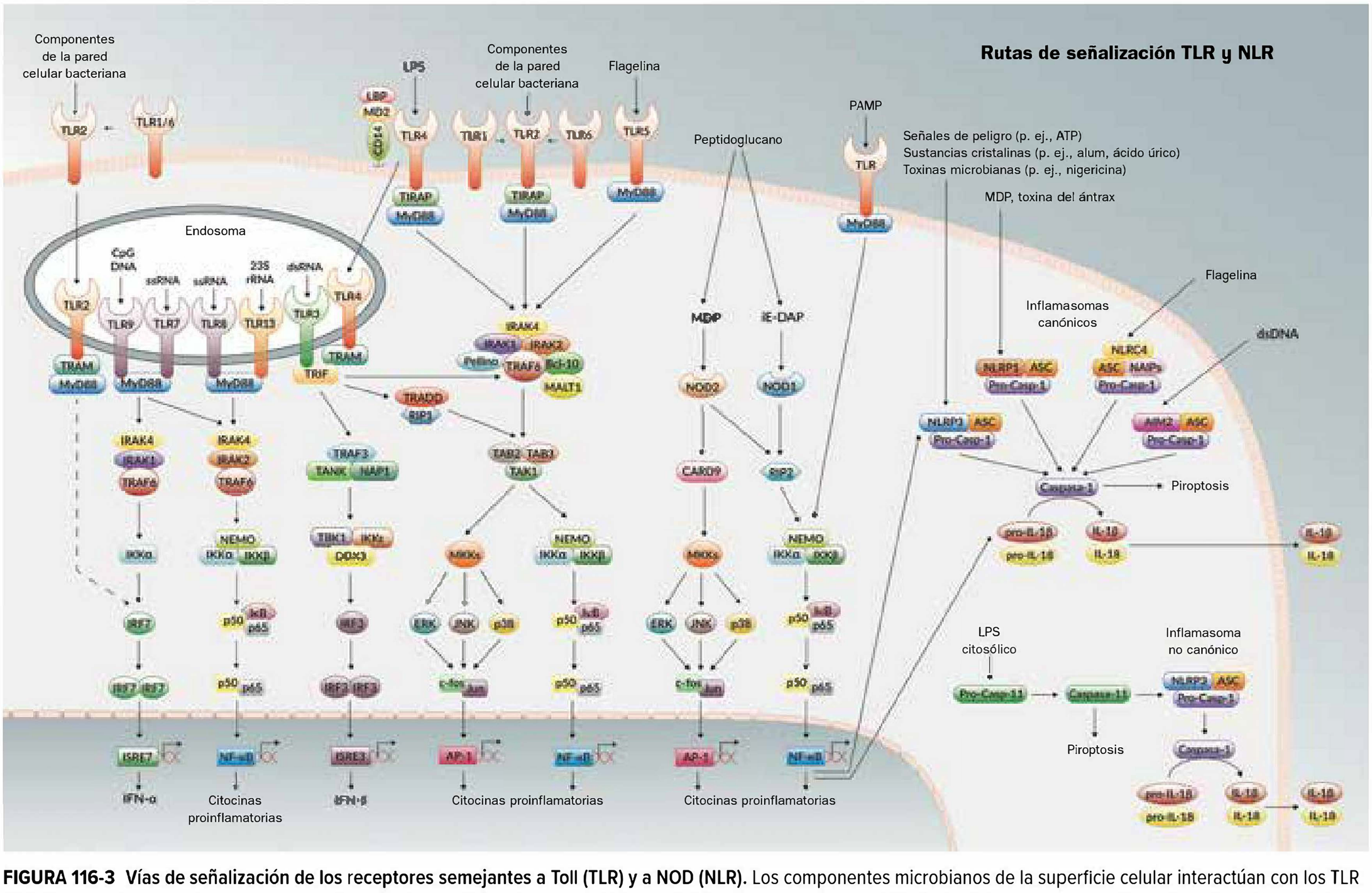


FIGURA 116-3 Vías de señalización de los receptores semejantes a Toll (TLR) y a NOD (NLR). Los componentes microbianos de la superficie celular interactúan con los TLR (*Toll-like receptors*), en algunos casos requieren factores adicionales como MD2, que facilitan la respuesta a los LPS vía TLR4. Aunque los constituyentes microbianos de la superficie celular se representan como interactuando con los TLR en la superficie de la célula, los TLR contienen dominios extracelulares ricos en leucina que se localizan en la luz del fagosoma tras la captación de células bacterianas. Los TLR internalizados pueden unirse a productos microbianos. Están oligomerizados, formando por lo general homodímeros, y luego se unen a la proteína adaptadora general MyD88 a través de los dominios C-terminal Toll/receptor de la interleucina 1 (IL-1R) (TIR), que también se unen a TIRAP (dominio TIR conteniendo una proteína adaptadora), una molécula que participa en la transducción de señales de los TLR 1, 2, 4 y 6. El complejo MyD88/TIRAP activa moléculas transductoras de señales como IRAK4 (cinasa 4 relacionada con IL-1R), que a su vez activa IRAK1; dicha activación puede ser bloqueada por IRAKM y la proteína que interactúa con Toll (TOLLIP). IRAK1 activa TRAF6 (factor 6 relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral), TAK1 (cinasa 1 activadora del factor β transformador del crecimiento) y TAB1/2 (proteína 1/2 unidora de TAK1). Este complejo de señalización se relaciona con la enzima conjugadora de ubiquitina Ubc13 y la proteína UEV1A semejante a Ubc para catalizar la formación de una cadena de poliubiquitina en TRAF6. La poliubiquitinación de TRAF6 activa TAK1, que junto con TAB1/2 (una proteína que se une al residuo de lisina 63 en cadenas de poliubiquitina a través de un dominio conservado de dedo de zinc), fosforila el complejo de cinasa inducible: IKKα, -β y -γ. IKKγ también se conoce como NEMO (factor nuclear κB [NF-κB] modulador esencial). Este complejo fosforila el componente inhibidor de NF-κB, IκBα, dando como resultado la liberación de IκBα a partir de NF-κB. El fosforilado IκB se ubiquitina (ub) y degrada, y los dos componentes de NF-κB-p50 (o Rel) y p65 se translocan al núcleo, donde se unen a sitios reguladores de transcripción en genes objetivo, muchos de los cuales codifican proteínas inflamatorias. Además de inducir la translocación nuclear de NF-κB, el complejo TAK1/TAB1/2 activa transductores de MAP cinasa como MKK 4/7 y MKK 3/6, un evento que puede conducir a la translocación nuclear de factores de transcripción como AP1. TLR4 también puede activar la translocación nuclear de NF-κB mediante los cofactores TRIF MyD88 independientes [que contienen el dominio TIR, interferón β inductor de adaptadores (IFN-β)] y TRAM (molécula adaptadora relacionada con TRIF). Los TLR intracelulares 3, 7, 8 y 9 también usan MyD88 y TRIF para activar los factores de respuesta del IFN 3 y 7 (IRF3 e IRF7), que también funcionan como factores transcripcionales en el núcleo. La familia de proteínas unidora de nucleótidos para la oligomerización del receptor del dominio (NLR) está implicada en la regulación de respuestas inmunitarias innatas. Estas proteínas detectan patrones moleculares relacionados con patógenos (PAMP) en el citosol, así como las señales derivadas del hospedador conocidas como *patrones moleculares vinculados con el daño* (DAMP). Ciertos NLR inducen el ensamblaje de complejos de activación de la caspasa 1 llamados inflamasomas. La activación de la caspasa 1 a través de la maduración autoproteolítica conduce al procesamiento y secreción de las citocinas proinflamatorias interleucina 1β (IL-1β) e IL-18. Hasta ahora, han sido identificados cuatro inflamasomas y definidos por la proteína NLR que contienen: inflamasoma NLRP1/NALP1b, NLRC4/

Biblioteca Médica Virtual

tivación celular gracias a que se fijan a los LPS. La unión de los factores microbianos a los TLR para activar la transducción de señales se lleva a cabo en el fagosoma (y no en la superficie) de las células dendríticas que fagocitaron al microorganismo. Quizá esta interacción proviene de la liberación del factor de superficie microbiano desde la célula en el ambiente del fagosoma, donde el factor liberado se fija a su receptor. Los TLR inician la activación celular a través de las moléculas transductoras (fig. 116-3) que promueven la translocación hasta el núcleo, del factor de transcripción nuclear κB (NF-κB), interruptor maestro para la producción de importantes citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) e interleucina 1 (IL-1).

La inflamación comienza con partículas virales y otros productos microbianos, como polisacáridos, enzimas y toxinas. Los flagelos de las bacterias activan la inflamación al unir una secuencia conservada al TLR5. Algunos microorganismos patógenos, como *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* y *Bartonella bacilliformis*, generan flagelos que no poseen esta secuencia, por lo cual no se fijan a TLR5. El resultado es una respuesta ineficaz del hospedador a la infección. Las bacterias producen, además, una proporción elevada de moléculas de DNA con residuos CpG no metilados que activan la inflamación por medio del TLR9. El TLR3 reconoce al RNA bicatenario, molécula de reconocimiento de patrón producida por muchos virus durante su ciclo de multiplicación. Tanto TLR1 como TLR6 se asemejan a TLR2 en cuanto a que facilitan el reconocimiento de las proteínas y los péptidos microbianos acilados.

El factor 88 de diferenciación mieloide (MyD88, *myeloid differentiation factor 88*) y la proteína adaptadora que contiene al dominio Toll/IL-1R (TIR) (TIRAP, *TIR domain-cointaining adapter protein*) se fijan a los dominios citoplásmicos de los TLR y a los receptores que forman parte de las familias de receptores de IL-1. En numerosos estudios se ha demostrado que la transducción de señales gobernada por MyD88/TIRAP de los TLR y otros receptores es fundamental para la resistencia innata a las infecciones, ya que activan a las MAP-cinasas y NF-κB, con lo cual se induce la producción de citocinas y quimiocinas. Los ratones que carecen de MyD88 son más propensos a sufrir infecciones por diversos microorganismos que los ratones sanos. En un estudio, nueve niños homocigotos para genes de MyD88 padecieron infecciones recurrentes por *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* (tres especies de bacterias que demostraron mayor virulencia en los ratones con deficiencia de MyD88). Los niños con deficiencia de MyD88 no mostraron mayor predisposición a padecer infecciones por otras bacterias, virus, hongos o parásitos. Otro componente de la vía de señalización supeditada a MyD88 es una molécula conocida como cinasa 4 asociada a receptores de IL-1 (IRAK-4, *IL-1 receptor associated kinase-4*). Los individuos con deficiencia homocigota de los genes que codifican esta proteína tienen mayor riesgo de sufrir infecciones por *S. pneumoniae* y *S. aureus* y, hasta cierto grado, también por *P. aeruginosa*.

Algunos TLR (p. ej., TLR3 y TLR4) activan la transducción de señales por medio de vías independientes de MyD88 donde participan adaptadores que contienen el dominio TIR inductor de IFN-β (TRIF, TIR *domain-containing adapter-protein inducing IFN-β*) y la molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM, *TRIF related adapter molecule*). Las señales a través de TRIF y TRAM activan la producción de citocinas y quimiocinas e interferones (IFN) tipo 1 sujetas a NF-κB. Los IFN tipo 1 se fijan al receptor de IFN-α formado por dos cadenas de proteínas, IFNAR1 e IFNAR2. El ser humano produce tres tipos de IFN tipo 1: IFN-α, IFN-β e IFN-γ. Estas moléculas activan otras clases de proteínas conocidas como complejos de transducción de señales y activador de la transcripción (STAT, *signal transducer and activator of transcription*). Estos factores STAT son importantes para regular los genes del sistema inmunitario e intervienen de manera fundamental en la respuesta a las infecciones microbianas.

Otro complejo intracelular de proteínas que constituye un factor importante en la respuesta de la célula hospedadora a la infección es el inflamasoma (fig. 116-3), donde las citocinas inflamatorias IL-1 e IL-8 por la acción de la cisteína proteasa llamada caspasa-1, se transforman de su modalidad precursora a su forma activa antes de ser secretadas. Los inflamasomas contienen otras proteínas que son miembros de la familia de receptores tipo dominio fijador de nucleótidos y oligomerización (NOD) (NLR, *nucleotide binding and oligomerization domain like receptor*). Al igual que las de TLR, las proteínas NOD dentro de los inflamasomas detectan factores microbianos conservados ya sea internalizados desde fuera de la célula para formar inflamasomas canónicos o liberados dentro de una célula (quizá después de la captación microbiana) para activar directamente la procaspasa-2. El reconocimiento de estos PAMP por NLR provoca la activación de caspasa 1 o 2 y la secreción de IL-1 e IL-18 activas. Los estudios en ratones indican que pueden formarse hasta cuatro inflamasomas canónicos con componentes diferentes (fig. 116-3). Los componentes dependen del tipo de estímulo que impulsa la formación y activación del inflamasoma. También se ha descrito un quinto inflamasoma no canónico que responde al LPS intracelular (fig. 116-3).

Algunas adiciones recientes a los componentes intracelulares identificados que responden a la infección microbiana son la autofagia **(fig. 116-4)**, inicialmente descrita como un proceso intracelular de degradación y reciclado de componentes celulares para su reutilización, y varias vías que conducen a la muerte celular, incluyendo la apoptosis, apoptosis dependiente de RIPK1 y necroptosis (fig. 116-4). Las últimas tres vías son los medios por los cuales las células se someten a un programa de muerte en respuesta a la infección (en particular, la infección viral) e inflamación. La autofagia es un mecanismo de defensa temprana mediado por caspasas en respuesta a patógenos en donde, después de la ingestión, los microbios en las vacuolas o el citoplasma se entregan a los compartimientos lisosomales para la degradación. Evitar este proceso es crítico si los patógenos van a causar enfermedades. Los patógenos pueden evitar la autofagia por múltiples mecanismos; los ejemplos incluyen la inhibición de proteínas dentro de la vacuola autofágica por *Shigella*, reclutamiento de proteínas del hospedador para prevenir la autofagia de *Listeria monocytogenes*, y la inhibición de la formación de vacuolas por *L. pneumophila*. En las vías de muerte, para inhibir la replicación viral (fig. 116-4) está mediada por una serie de reacciones que comienzan con la producción de TNF-α y la unión de esta molécula con su receptor, TNFR1. En las dos vías apoptóticas, los pasos finales son la activación de las caspasas efectoras 3 y 7 y la muerte celular apoptótica. En la necroptosis se forman oligómeros de la proteína similar al dominio cinasa de linaje mixto (MLKL, *mixed-lineage kinasa domain-like protein*) y se insertan en la membrana plasmática de la célula; su inserción conduce a la lisis y liberación de patrones moleculares relacionados con el daño (DAMP, *damaged-associated molecular patterns*), dando como resultado respuestas inmunitarias innatas protectoras. Por último, se describen vías adicionales de muerte celular, que incluyen ferroptosis, oxitosis, partanatos, pironecrosis y piroptosis. Apenas comienza a investigarse el impacto de estas vías en las interacciones hospedador-patógeno.

OTRAS INTERACCIONES ENTRE MICROORGANISMOS PATÓGENOS Y FAGOCITOS Otro método de que disponen los microorganismos para evitar ser destruidos por los fagocitos es la producción de factores tóxicos para los fagocitos o que interfieren con sus funciones de quimiotaxis y digestión. Las hemolisinas, leucocidinas y similares son proteínas microbianas que destruyen a los fagocitos. El *S. aureus* elabora una familia de leucocidinas de dos componentes que se unen a los receptores del hospedador, como el correceptor del VIH CCR5, que también es un receptor de la toxina LukE/D, y el receptor del componente C5a del complemento activado que se utiliza por LukF/S, también conocido como *leucocidina Panton-Valentine*. La hemolisina α citolítica del estafilococo se une a la proteína disintegrina y metaloproteasa 10 (ADAM-10) expresada en una variedad de células, y también activa el inflamasoma NLRP3 en células monocíticas, con la consiguiente producción de citocinas inflamatorias, así como la muerte celular. La estreptolisina O de *S. pyogenes* se une al colesterol de las membranas fagocíticas y desencadena un proceso de desgranulación interna, de manera que los componentes tóxicos normalmente secuestrados dentro de los gránulos se liberan en el citoplasma del fagocito. *Entamoeba histolytica*, un protozoario intestinal que causa la disentería amebiana, puede romper las membranas de los fagocitos con los que ha entrado en contacto directo a través de la liberación de fosfolipasa A y de péptidos que forman poros.

SUPERVIVENCIA DE LOS MICROORGANISMOS EN EL INTERIOR DE LOS FAGOCITOS Muchos patógenos importantes emplean una gran variedad de estrategias para sobrevivir dentro de los fagocitos (en particular los macrófagos) después de haber sido ingeridos. Uno de ellos es inhibir la fusión de la vacuola fagocítica (fagosoma) que contiene al microbio ingerido por medio de gránulos lisosómicos que contienen las sustancias antimicrobianas (lisosoma), lo cual permite a *M. tuberculosis*, *S. enterica* serovariedad *typhi* y *Toxoplasma gondii* sobrevivir dentro de los macrófagos. Otros microorganismos, como *Listeria monocytogenes*, escapan hacia el citoplasma del fagocito para multiplicarse y, finalmente, propagarse hacia otras células. La resistencia a la destrucción en el interior del macrófago y la proliferación subsiguiente son esenciales para que las infecciones por herpesvirus, virus del sarampión, poxvirus, *Salmonella, Yersinia, Legionella, Mycobacterium, Trypanosoma, Nocardia, Histoplasma, Toxoplasma* y *Rickettsia* tengan éxito. Ciertas salmonelas utilizan un sistema maestro de regulación, en el cual los genes *PhoP/PhoQ* regulan otros genes, con el propósito de ingresar y sobrevivir en el interior de las células; la supervivencia intracelular provoca cambios estructurales en la cubierta LPS de la bacteria.

Biblioteca Médica Virtual

INVASIÓN DE LOS TEJIDOS Y TROPISMO HÍSTICO

Invasión hística La mayor parte de los virus patógenos causa enfermedad al proliferar en los sitios de entrada de la piel y las mucosas, pero algunos se propagan desde allí hasta otros tejidos más profundos. Los virus se pueden propagar a través de los nervios (virus de la rabia), el plasma (picornavirus) o dentro de las células sanguíneas que se desplazan (virus de poliomielitis, virus de Epstein-Barr y muchos otros). Existen genes virales específicos que determinan dónde y cómo se propagan las distintas cepas de virus.

Las bacterias invaden las capas más profundas del tejido mucoso al penetrar a las células epiteliales, atravesando las uniones entre las células epiteliales o a través de las superficies epiteliales desnudas. En las cepas virulentas de *Shigella* y *E. coli* invasora, las proteínas de la membrana externa son fundamentales para la invasión de las células epiteliales y la multiplicación bacteriana. Las especies de *Neisseria* y *Haemophilus* penetran a las células mucosas por mecanismos poco conocidos antes de diseminarse hacia el torrente sanguíneo. Los estafilococos y los estreptococos elaboran diversas enzimas extracelulares, como hialuronidasa, lipasas, nucleasas y hemolisinas, que probablemente son importantes para la degradación de las estructuras celulares y de la matriz, lo cual permite el acceso de las bacterias a los tejidos más profundos y la sangre. La unión de la hemolisina α del estafilococo a ADAM-10 daña las células endoteliales y altera la función de barrera vascular, eventos probablemente críticos para la diseminación sistémica del *S. aureus* desde un sitio infeccioso inicial. Los microorganismos que proliferan el aparato digestivo pueden atravesar la mucosa y pasar hasta la sangre y, cuando las defensas del hospedador son insuficientes, causan bacteriemia. *Yersinia enterocolitica* invade la mucosa gracias a la actividad de la proteína invasina. El entorno complejo de las estructuras que contiene la membrana basal, como la laminina y colágena, que fijan las células epiteliales a las superficies mucosas, con frecuencia pueden verse alteradas. Una familia microbiana de componentes de superficie que reconoce moléculas adhesivas de matriz (MSCRAMM, *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*), puede anexar bacterias a la matriz extracelular y, junto con proteasas que degradan las proteínas basales, así como el plasminógeno unido a la superficie y las metaloproteinasas de matriz reclutadas del hospedador, permiten la vulneración de esta estructura. Algunas bacterias (p. ej., *Brucella*) son transportadas desde una mucosa hasta un lugar distante por las células fagocíticas que ingieren a las bacterias pero no son capaces de destruirlas.

Los hongos patógenos casi siempre se aprovechan del hospedador inmunodeprimido para diseminarse por vía hematógena hacia los tejidos más profundos. El sida epidémico ha ilustrado de manera repetida este principio: la inmunodeficiencia de muchos pacientes infectados por el VIH permite la aparición de infecciones micóticas potencialmente letales en pulmón, sangre y cerebro. Aparte de la cápsula de *C. neoformans*, no se han caracterizado en detalle otros antígenos fúngicos específicos que participen en la invasión hística. Tanto los hongos como los protozoarios patógenos (p. ej., *Plasmodium* y *E. histolytica*) sufren cambios morfológicos para propagarse en el interior del hospedador. *C. albicans* sufre una transformación de levadura a hifa, en la cual las formas de hifa se encuentran donde el hongo infiltra la barrera mucosa de tejidos, mientras que la forma de levadura crece en la superficie de las células epiteliales, así como en las puntas de las hifas que han infiltrado a los tejidos. Los parásitos del paludismo crecen en los hepatocitos en forma de merozoítos y se liberan en la sangre para invadir a los eritrocitos y convertirse en trofozoítos. *E. histolytica* permanece en la luz intestinal, que es su vía de acceso, tanto en forma de quiste como de trofozoíto, pero únicamente este último puede propagarse de forma generalizada para crear los abscesos hepáticos amebianos. Otros protozoarios patógenos, como *T. gondii, Giardia lamblia* y *Cryptosporidium,* también sufren cambios morfológicos notables tras la infección inicial para propagarse a otros tejidos.

Tropismo hístico Aunque se sabe que ciertos microbios causan enfermedades al infectar tejidos específicos, la base molecular del tropismo tisular se entiende mejor para los patógenos virales que para otros microorganismos infecciosos. La capacidad que tienen ciertos virus para penetrar en las células que forman los tejidos y alterar su función normal, obedece a un conjunto de interacciones específicas entre receptor y ligando, pero la sola presencia de un receptor para el virus en el tejido destinatario no basta para el tropismo tisular. El tropismo depende tanto de factores celulares como de la vía de entrada del virus, su capacidad para ingresar a la célula, sus elementos genéticos que regulan la expresión de los genes y sus vías de propagación en un tejido. Algunos genes virales se transcriben mejor en células específicas, como los genes del virus de la hepatitis B en los hepatocitos y los del virus de Epstein-Barr en los linfocitos B. La vía de inoculación del virus de la poliomielitis determina su neurotropismo, aunque no se conocen del todo las bases moleculares de este proceso.

Frente al tropismo tisular de los virus, el tropismo tisular de las bacterias y parásitos no se ha estudiado con tanto detalle, pero las investigaciones realizadas en *Neisseria* ofrecen algunos conocimientos nuevos. Tanto *N. gonorrhoeae,* que infecta y prolifera en el aparato genitourinario del ser humano, como *N. meningitidis,* que prolifera principalmente en la bucofaringe del humano pero en ocasiones también se disemina hacia el encéfalo, generan vellosidades tipo IV (Tfp, *type pili*) que gobiernan la adherencia a los tejidos del hospedador. En el caso de *N. gonorrhoeae,* las Tfp se fijan a una adhesina que contiene glucosamina-galactosa en la superficie de las células cervicales y uretrales; en el caso de *N. meningitidis,* las Tfp se fijan a las células de las meninges humanas para cruzar la barrera hematoencefálica. *N. gonorhoeae* puede utilizar el ácido *N*-acetilneuramínico monofosfato de citidina del hospedador para añadir ácido *N*-acetilneuramínico (ácido siálico) a la cadena lateral O de los lipooligosacáridos, modificación que en apariencia confiere resistencia al microorganismo frente a las defensas del hospedador. El lactato, presente en concentraciones altas sobre la superficie de la mucosa genital, estimula la sialilación de los lipooligosacáridos del gonococo. Las bacterias que poseen ácido siálico en sus cápsulas, como *N. meningitidis, E. coli* K1 y estreptococo del grupo B, tienden a causar meningitis, aunque esta generalización tiene muchas excepciones. Por ejemplo, todos los serotipos conocidos de estreptococo del grupo B poseen ácido siálico en sus cápsulas, pero sólo uno de ellos (el tipo III) provoca la mayor parte de los casos de meningitis por estreptococo B. Además, tanto *Haemophilus influenzae* como *S. pneumoniae* pueden originar fácilmente meningitis, y estos microorganismos no poseen ácido siálico en sus cápsulas.

LESIÓN HÍSTICA Y ENFERMEDAD

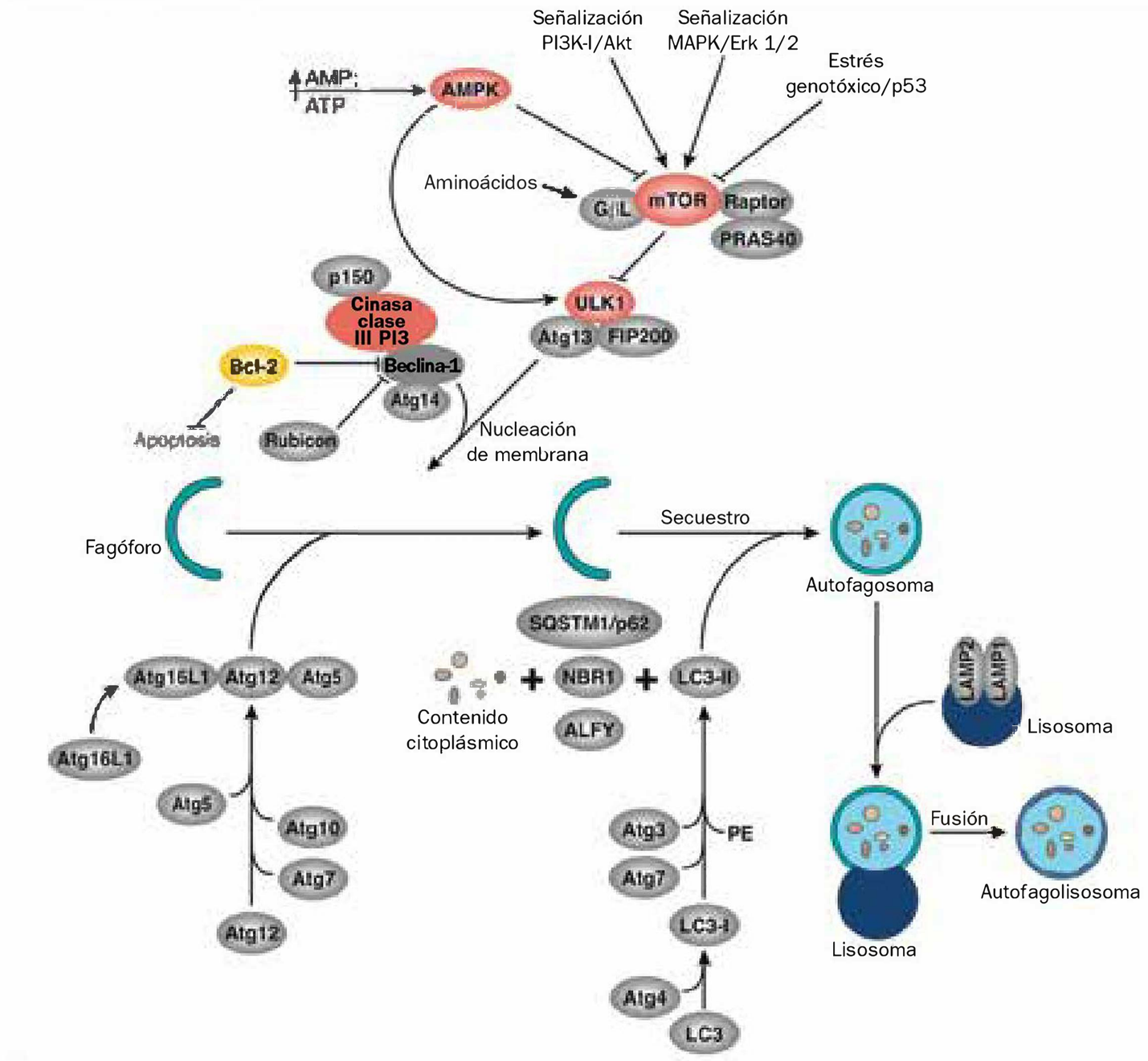
La enfermedad es un fenómeno complejo consecuencia de la invasión y destrucción de los tejidos, elaboración de toxinas bacterianas y la respuesta del hospedador. Gran parte del daño que generan los virus se debe al efecto citopático que tienen éstos sobre las células del hospedador y a la inhibición de las defensas de éste. La proliferación de las bacterias, hongos y protozoarios en el tejido, que puede acompañarse o no de la elaboración de toxinas, también perjudica la función hística y origina una enfermedad. Uno de los mecanismos moleculares de la patogenia de las infecciones que se ha estudiado mejor es la elaboración de toxinas bacterianas y quizá micóticas. Por otro lado, los factores del hospedador, como la IL-1, TNF-α, cininas, proteínas inflamatorias, productos de activación del complemento y los mediadores derivados de los metabolitos del ácido araquidónico (leucotrienos) y de la desgranulación celular (histaminas), contribuyen también a la gravedad de la enfermedad.

Virosis Los virus patógenos inhiben las respuestas inmunitarias del hospedador a través de mecanismos diversos. Las respuestas inmunitarias se ven alteradas cuando disminuye la producción de ciertas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (proteína de adenovirus E3), los linfocitos T citotóxicos no reconocen a las células infectadas por virus (virus de Epstein-Barr, antígeno EBNA1 y proteína de citomegalovirus IE), cuando se producen proteínas receptoras de complemento codificadas por virus que protegen a las células infectadas de la lisis gobernada por el complemento (virus del herpes y virus de vaccinia), cuando se elaboran proteínas que interfieren con la acción del IFN (virus de gripe y poxvirus) y cuando se generan proteínas tipo superantígenos (virus de tumor mamario de ratón y otros retrovirus similares y la nucleocápside del virus de la rabia). Los superantígenos activan poblaciones grandes de linfocitos T que expresan determinados subgrupos de proteína β receptora de linfocitos T, provocando liberación masiva de citocinas y reacciones ulteriores en el hospedador. El virus del dengue es el patógeno más transmitido por insectos en todo el mundo, y causa síntomas que van desde ninguno hasta una enfermedad sistémica grave o fiebre "quebrantahuesos" (fiebre y dolor intensos). Junto con la reciente epidemia relacionada del flavivirus Zika, las alteraciones a la inmunidad innata del hospedador, y la inhibición de la muerte celular programada que permite la replicación viral continua, subyacen a la capacidad de estos virus para causar infecciones. Las infecciones de embarazadas con el virus del Zika pueden provocar la cruza viral de la placenta; la entrada y crecimiento en los tejidos cerebrales del feto que dan como resultado el nacimiento de neonatos con microcefalia. Los virus también producen factores de crecimiento peptídicos en las células del hospedador, que pueden afectar el crecimiento celular normal. Además, ciertos factores virales se adhieren a los receptores del hospedador para moléculas de señalización e interfieren con su función. La modulación

Biblioteca Médica Virtual

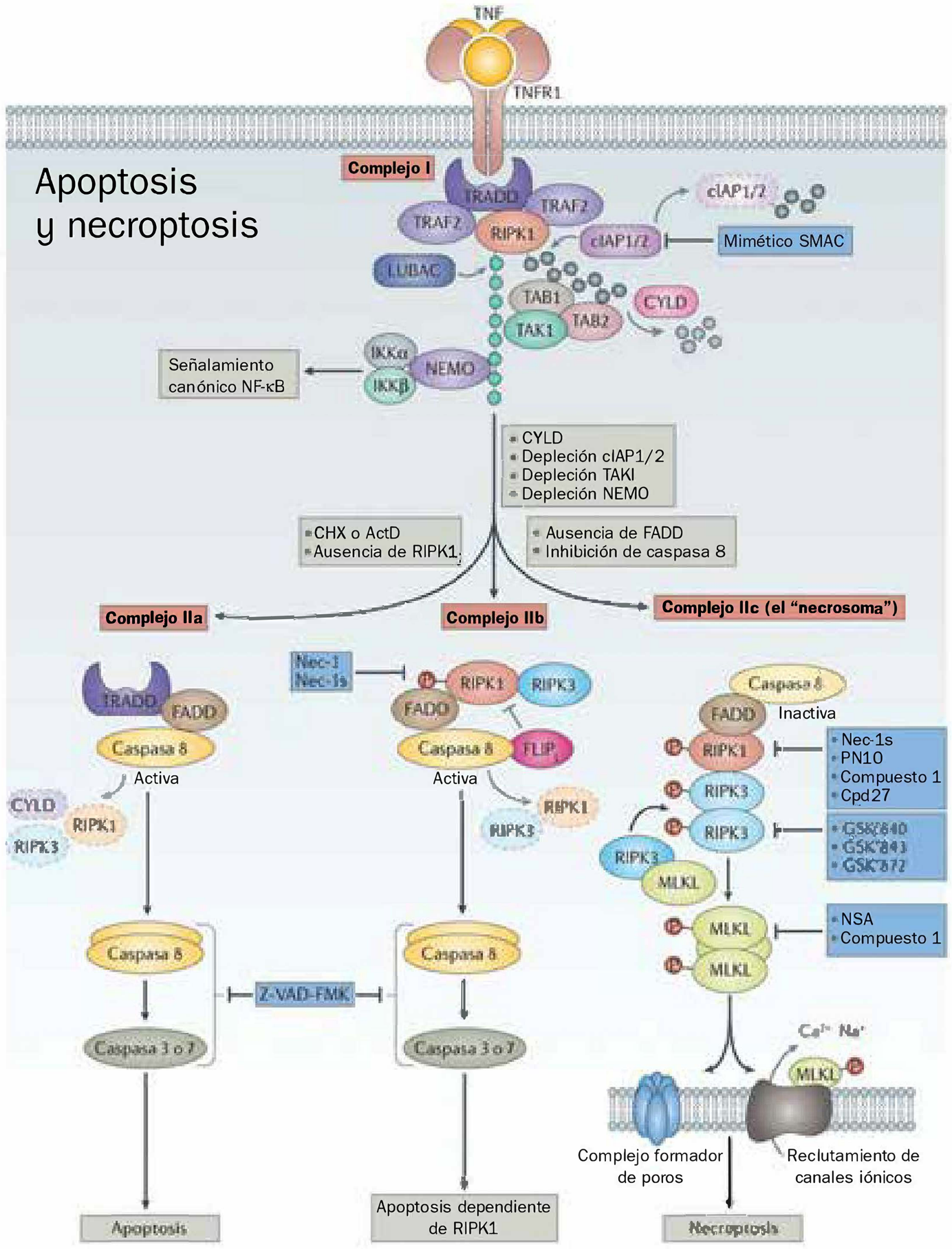
Biblioteca Médica Virtual

Autofagia



A

Apoptosis y necroptosis



B

FIGURA 116-4 Autofagia, apoptosis y necroptosis. ***A.*** La autofagia es un proceso catabólico que resulta en la degradación autofagosómica-lisosomal del contenido citoplasmático masivo, agregados de proteínas anormales y organelos en exceso o dañados. Se activa por lo general por los padecimientos de falta de nutrientes, pero también se relaciona con procesos fisiológicos y patológicos, como desarrollo, diferenciación, enfermedades neurodegenerativas, estrés, infecciones y cáncer. La cinasa mTOR es un regulador importante en la inducción de la autofagia, con mTOR activada (señalización Akt y MAPK) se suprime la autofagia y la regulación negativa de mTOR (señalización de AMPK y p53) la promueve. Tres serinas/treoninas cinasas relacionadas: cinasas similares a UNC-51 1, 2 y 3 (ULK1, ULK2, ULK3), que desempeñan un papel similar al de la levadura Atg1 actúan en el complejo mTOR. ULK1 y ULK2 forman un complejo con el homólogo mamífero de un producto genético (Atg) relacionado con la autofagia (mAtg13) y la proteína carcasa FIP200 (una ortóloga de la levadura Atg17). Se requieren para la inducción de la autofagia el complejo de clase III PI3K, que contiene hVps34, beclina-1 (un homólogo mamífero de levadura Atg6), p150 (un homólogo mamífero de levadura Vps15) y la proteína de tipo Atg14 (Atg14L o Barkor) o gen relacionado con la resistencia a la radiación ultravioleta (UVRAG). Los genes Atg controlan la formación del autofagosoma a través de los complejos Atg12-Atg5 y LC3-II (Atg8-II). Atg12 está conjugado con Atg5 en una reacción de tipo ubiquitina que requiere Atg7 y Atg10 (enzimas similares a E1 y E2, respectivamente). El conjugado Atg12-Atg5 luego interactúa no covalentemente con Atg16 para formar un complejo grande. LC3/Atg8 se divide en su extremo C mediante la proteasa Atg4 para generar el LC3-I citosólico. LC3-I se conjuga a fosfatidiletanolamina (PE, *phosphatidylethanolamine*), también en una reacción de tipo ubiquitina que requiere Atg7 y Atg3 (enzimas similares a E1 y E2, respectivamente). La forma lipidada de LC3, conocida como LC3-II, está unida a la membrana del autofagosoma. La autofagia y la apoptosis están conectadas positiva y negativamente, y existe una diafonía extensa entre los dos procesos. Durante la deficiencia de nutrientes, la autofagia funciona como un mecanismo prosupervivencia; sin embargo, la autofagia excesiva puede conducir a la muerte celular, un proceso morfológicamente distinto de la apoptosis. Varias señales proapoptóticas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), el ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL, *TNF-related apoptosis-inducing ligand*) y el dominio de muerte asociado a FAS (FADD, *FAS-associated death domain*), también provocan la autofagia. Además, Bcl-2 inhibe la autofagia dependiente de beclina-1, funcionando como un regulador tanto prosupervivencia como antiautofágico. La *mitofagia* es un proceso autofágico selectivo diseñado específicamente para la eliminación de mitocondrias dañadas o innecesarias de una célula. Tras el daño mitocondrial, la proteína PINK, que se degrada continuamente en estado saludable a través de la acción de PARL, se estabiliza y recluta la E3 ligasa Parkin para iniciar la mitofagia. La poliubiquitinación de las proteínas de la membrana mitocondrial por Parkin da como resultado el reclutamiento de las proteínas adaptadoras de autofagia SQSTM1/p62, NBR1 y Ambra1, que se unen a LC3 a través de la región que interacciona con LC3 (LIR, *LC3-interacting region*). Además, BNIP3 y BNIP3L/NIX, que también contienen LIR, reclutan directamente maquinaria autofágica mediante un mecanismo independiente de ubiquitina para formar autofagosomas en ciertos tipos de células. *(Reproducida por cortesía de Cell Signaling Technology, Inc. [www.cellsignal.com].)* ***B.*** La apoptosis y necroptosis se inician por la unión de TNF con su receptor afín TNFR1, desencadenando el ensamblaje del complejo I, que comprende TNFR1, TNFR1-dominio de muerte relacionada (TRADD, *TNFR1-associated death domain*), serina/treonina-proteína cinasa 1 interactiva con su receptor 1 (RIPK1, *receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1*), factor 2 relacionado con TNFR (TRAF2), proteína celular inhibidora de la apoptosis 1/2 (cIAP1/2) y complejo de ensamblaje de cadena lineal de ubiquitina (LUBAC, *linear ubiquitin chain assembly complex*). El complejo I proporciona la plataforma para la ubiquitilación ligada a Lys63 (*círculos grises*) o ubiquitilación lineal (*círculos verdes*) de RIPK1 por cIAP1/2 y LUBAC, respectivamente. Esta ubiquitilación está implicada en la decisión entre NF-κB o señalización de supervivencia y señalización de muerte celular. La ubiquitilación conduce al reclutamiento de otros factores, como el factor β de crecimiento transformador activado por cinasa (TAK1), la proteína 1 unidora de TAK1 (TAB1), TAB2, modulador esencial de NF-κB (NEMO) y el inhibidor del complejo NF-κB cinasa-α (IKKα)-IKKβ; este reclutamiento desencadena por lo general la señalización canónica de NF-κB. En presencia del inhibidor de la traducción cicloheximida (CHX), la estimulación de TNF forma el complejo citosólico IIa, en el que RIPK1 desaparece, mientras que la interacción de TRADD y FADD activa la caspasa 8 y caspasas efectoras (p. ej., caspasas 3 y 7) y la muerte celular apoptótica. Con los inhibidores de cIAP1/2 [mimético del segundo activador de caspasa derivado de las mitocondrias (SMAC)], depleción de cIAP, o inhibición o agotamiento de TAK1 o NEMO, se forma el complejo IIb. Este complejo consiste en RIPK1, RIPK3, FADD y caspasa 8 y favorece la apoptosis dependiente de la actividad de RIPK1-cinasa. La isoforma proteica larga inhibidora de la procaspasa heteromérica 8-FLICE (FLIPL) inhibe la necroptosis, probablemente mediante la división de RIPK1, RIPK3 y cilindromatosis (CYLD). Con suficiente expresión de RIPK3 e inhibición concomitante o expresión reducida de procaspasa 8 y FLIPL, se forma el complejo IIc (también conocido como necrosoma). La formación del complejo IIc implica la asociación de RIPK1 y RIPK3 seguido de una serie de eventos de autofosforilación y transfosforilación de RIPK1 y RIPK3. El RIPK3 activado fosforila y recluta proteína de tipo dominio similar a la cinasa de linaje mixto (MLKL), que finalmente forma un complejo de proteína supramolecular en la membrana plasmática y necroptosis. Los miméticos de SMAC se desarrollan para alterar la señalización de supervivencia y sensibilizar a las células para desencadenar la muerte celular en el contexto del tratamiento tumoral. Z-VAD-FMK es un inhibidor de pan-caspasa. La necrostatina-1 (Nec-1) y los más específicos Nec-1s, Cpd27 y (más recientemente) PN10-una molécula híbrida que consiste en Nec-1s y ponatinib, inhiben la actividad de cinasa de RIPK1 y así anulan la señalización necróptica. Los inhibidores adicionales de la necroptosis incluyen los inhibidores de RIPK3, GSK′840, GSK′843 y GSK′872, así como los inhibidores de MLKL, la necrosulfonamida (NSA) y el compuesto 1. Sin embargo, la especificidad de estos inhibidores de MLKL no está restringida a la inhibición de éste, y su eficacia probablemente se deba a los efectos en otros pasos en la vía de la necroptosis. ActD, actinomicina D. *(Reimpresa con autorización de Macmillan Publishers Ltd: M Conrad et al.: Regulated necrosis: Disease relevance and therapeutic opportunities. Nature Reviews Drug Discovery 15: 348, copyright 2016.)*

Biblioteca Médica Virtual

de la producción de citocinas durante la virosis estimula el crecimiento del virus dentro de las células con receptores para citocina y homólogos de citocina codificadas por virus (p. ej., proteína BCRF1 del virus de Epstein-Barr, que es homóloga de la molécula inmunoinhibidora IL-10) previenen la eliminación inmunitaria de las partículas virales. Los virus enferman a las neuronas de la siguiente manera: interfieren con la concentración de neurotransmisores sin que sea necesario destruir las células; inducen muerte celular programada (apoptosis) para destruir los tejidos o inhiben la apoptosis para permitir una virosis prolongada en las células. Para que la infección se disemine es necesario que se liberen muchos virus de las células. En una función recién identificada, la proteína viral U (Vpu, *viral protein U*) del VIH, facilita la liberación del virus, proceso específico para determinadas células. Las células de mamífero producen un factor de restricción que participa inhibiendo la liberación de virus; para el VIH, este factor se denomina BST-2 (antígeno 2 del estroma de la médula ósea, *bone marrow stromal antigen 2*)/HM1.24/CD317 o teterina. La Vpu del VIH interactúa con la teterina, e induce la liberación de virus infecciosos. En general, el deterioro de las funciones celular e hística normales por una virosis con multiplicación y liberación de virus provoca una enfermedad clínica.

Toxinas bacterianas Entre las primeras enfermedades infecciosas que se conocieron, figuraban las que se deben a las bacterias que elaboran toxinas. Las toxinas de la difteria, botulismo y tétanos, son la causa directa de las enfermedades producidas por *Corynebacterium diphtheriae, Clostridium botulinum* y *C. tetani*, respectivamente. *Clostridium difficile* es un microorganismo anaerobio grampositivo que produce dos toxinas, A y B, que causan alteración de la mucosa intestinal cuando el número de microorganismos se incrementa en el intestino, ocasionando una diarrea relacionada con antibióticos y la posibilidad de colitis pseudomembranosa. Un estudio clínico que evaluó la prevención de la recurrencia de infecciones por *C. difficile* por anticuerpos monoclonales a las toxinas A y B, mostró que los anticuerpos contra la toxina B, pero no a la A, tuvieron impacto significativo. Las enterotoxinas generadas por *E. coli, Salmonella, Shigella, Staphylococcus* y *V. cholerae* contribuyen a la enfermedad diarreica originada por estos microorganismos. Estafilococos, estreptococos, *P. aeruginosa* y *Bordetella* elaboran diversas toxinas que desencadenan o contribuyen a desencadenar enfermedades, como la toxina 1 del síndrome del choque tóxico (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin 1*), toxina eritrógena, exotoxinas A, S, T y U, y la toxina de la tos ferina. Muchas de estas toxinas (p. ej., las del cólera, difteria y tos ferina, la toxina termolábil de *E. coli* y la exotoxina de *P. aeruginosa*) poseen una actividad de difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*)-ribosiltransferasa mediante la cual catalizan de manera enzimática la transferencia de la porción ADP-ribosilo de la nicotinamidadifosfato de adenina a las proteínas destinatarias para inactivarlas. Las enterotoxinas estafilocócicas, la toxina 1 del síndrome de choque tóxico y las exotoxinas estreptocócicas piógenas se comportan como "superantígenos" y estimulan la proliferación de ciertos linfocitos T sin que las células presentadoras de los antígenos procesen la toxina proteínica. Parte de este proceso implica la estimulación de las células presentadoras de los antígenos para que produzcan IL-1 y TNF-α, sustancias que se han relacionado con muchas de las características clínicas de enfermedades, como el síndrome del choque tóxico y la escarlatina. Un grupo de gramnegativos patógenos (*Salmonella, Yersinia* y *P. aeruginosa*) puede inyectar toxinas directamente en las células destinatarias del hospedador mediante una serie compleja de proteínas denominadas "sistema de secreción de tipo III". La desactivación de este sistema de virulencia suele reducir de manera notable la habilidad de producir enfermedad de la bacteria patógena.

Endotoxina La porción llamada lípido A del LPS de las bacterias gramnegativas posee potentes actividades biológicas, a las que se atribuyen muchas de las manifestaciones clínicas que se observan en la septicemia por bacterias gramnegativas, como fiebre, proteólisis muscular, coagulación intravascular incontrolada y choque. Los efectos del lípido A parecen estar gobernados por la producción de citocinas potentes gracias a la unión del LPS con CD14 y la transducción de la señal a través de los TLR, en particular TLR4. Las citocinas poseen una actividad hipotérmica potente por sus efectos sobre el hipotálamo, aumentan la permeabilidad vascular, alteran la actividad de las células endoteliales y estimulan su acción procoagulante. Están bajo investigación varias estrategias terapéuticas dirigidas a neutralizar los efectos de la endotoxina, aunque algunos resultados de estudios en animales lucen prometedores, aún no han sido trasladados con resultados positivos para el choque séptico en humanos

Invasión Muchas enfermedades son ocasionadas principalmente por patógenos que crecen a niveles elevados en los tejidos, que por lo regular son estériles. La neumonía neumocócica se atribuye en gran parte a la multiplicación de *Streptococcus pneumoniae* en el pulmón y a la reacción inflamatoria correspondiente del hospedador, aunque quizás existen otros factores que favorecen este proceso (p. ej., neumolisina) y ayudan en parte al potencial patógeno de los neumococos. Al parecer, la enfermedad consecuencia de la bacteriemia y la invasión de las meninges por bacterias causantes de meningitis, como *N. meningitidis, H. influenzae, E. coli* K1 y estreptococos del grupo B, son ocasionadas por la capacidad que tienen estos microorganismos para alcanzar esos tejidos, multiplicarse en ellos y provocar la producción de citocinas que originan la reacción inflamatoria del hospedador.

Los mecanismos moleculares específicos que explican la invasión de los hongos y los protozoarios en los tejidos se conocen menos. Salvo los estudios que señalan ciertos factores, como la cápsula de *C. neoformans* y su producción de melanina, así como la concentración de glucanos en la pared celular de algunos hongos, las bases moleculares del potencial invasor de los hongos no están bien definidas. Se ha demostrado que el melanismo protege a la célula fúngica de la destrucción causada por factores de los fagocitos, como óxido nítrico, superóxido e hipoclorito. La variación morfogénica y la producción de proteasas (p. ej., aspartilo proteinasa de *Candida*) participan en la invasión micótica de los tejidos del hospedador.

Si los microorganismos invaden los tejidos del hospedador (en especial la sangre), deben evitar sus principales sistemas de defensa: el complemento y las células fagocíticas; aquéllos lo logran en gran medida gracias a la presencia de polisacáridos en la superficie celular, ya sea polisacáridos capsulares o antígenos largos O de las cadenas laterales, característicos del LPS liso de las bacterias gramnegativas. Al parecer, estos polisacáridos actúan impidiendo la activación, depósito o ambas acciones de las opsoninas del complemento, o al limitar el acceso de las células fagocíticas con receptores para las opsoninas del complemento hasta estas moléculas, cuando se depositan en la superficie bacteriana por debajo de la cápsula. Otro mecanismo potencial de virulencia microbiana es la capacidad que tienen algunos microorganismos para presentar la cápsula como autoantígeno, mediante mimetismo molecular. Por ejemplo, la cápsula de ácido polisiálico de *N. meningitidis* del grupo B es idéntica, desde el punto de vista químico, a un oligosacárido que se encuentra en las células cerebrales humanas.

Los estudios inmunoquímicos de los polisacáridos bacterianos han puesto de manifiesto la diversidad química tan importante que surge como consecuencia del enlace de unos pocos monosacáridos. Por ejemplo, tres hexosas diferentes se pueden unir en más de 300 formas diferentes y potencialmente distintas desde el punto de vista serológico, mientras que tres aminoácidos distintos sólo pueden generar seis posibles péptidos diferentes. Los polisacáridos capsulares se han utilizado como vacunas eficaces contra la meningitis meningocócica y contra las infecciones por *H. influenzae*, y tal vez sean valiosos como vacunas contra los microorganismos que expresan polisacáridos capsulares inmunógenos no tóxicos. Además, la mayor parte de los microorganismos patógenos encapsulados prácticamente pierden su virulencia cuando se interrumpe la producción de su cápsula mediante manipulación genética; esta observación resalta la importancia de tal estructura en la patogenia. El polisacárido de la superficie capsular PNAG (PNAG, *Poly-N-acetylglucosamine*) se ha encontrado como estructura conservada compartida por muchos microbios, pero en general, es un mal objetivo para la inmunidad mediada por anticuerpos, por la propensión de la mayor parte de seres humanos y animales (los seres humanos y los animales son colonizados por microbios que producen PNAG) para producir un tipo de anticuerpo no protector. Al alterar la estructura de PNAG eliminando los monómeros de acetato de *N*-acetilglucosamina, se origina una forma inmunógena, PNAG desacetilada, que induce anticuerpos que protegen a los animales contra diversos microorganismos patógenos.

Respuesta del hospedador La reacción inflamatoria del hospedador es crucial para interrumpir y resolver el proceso infeccioso, pero muchas veces también es la causa de los signos y síntomas de la enfermedad. La infección desencadena una serie compleja de respuestas del hospedador, en la cual participan las vías del complemento, las cininas y la coagulación. La producción de citocinas, como IL-1, IL-17, IL-18, TNF-α, IFN-γ y otros factores regulados en parte por el factor de transcripción NF-κB, causan fiebre, proteólisis muscular y otros efectos, como ya se ha señalado. La incapacidad para destruir o contener a los microbios aumenta las lesiones por el avance de la inflamación y la infección. Por ejemplo, en muchas infecciones crónicas, la desgranulación de las células inflamatorias del hospedador provoca la liberación de proteasas, elastasas, histaminas y otras sustancias tóxicas que degradan los tejidos del hospedador. La inflamación crónica de cualquier tejido termina por destruirlo originando una enfermedad clínica relacionada, resultado de la pérdida de la función del ór-

Biblioteca Médica Virtual

gano, como esterilidad en el caso de la enfermedad inflamatoria pélvica por una infección crónica por *N. gonorrhoeae*.

La naturaleza de la respuesta del hospedador que despierta el microorganismo patógeno a menudo define la patología de la infección. La inflamación local origina una lesión hística circunscrita, mientras que la inflamación generalizada, como la que se observa durante la septicemia, provoca síntomas y signos de choque séptico cuya gravedad es directamente proporcional a la producción de efectores en el hospedador. La enfermedad causada por un parásito intracelular es consecuencia de la formación de granulomas, donde el hospedador intenta encerrar al parásito dentro de una lesión fibrosa rodeada por células epiteliales fusionadas que constituyen las denominadas células gigantes multinucleadas. Diversos microorganismos patógenos, en especial bacterias anaerobias, estafilococos y estreptococos, forman abscesos, tal vez por la presencia de polisacáridos de superficie zwiteriónicos como el polisacárido capsular de *Bacteroides fragilis*. El desenlace de una infección bacteriana depende del equilibrio entre una respuesta eficaz del hospedador que elimine al agente patógeno y una reacción inflamatoria excesiva que se acompaña de incapacidad para eliminar a dicho agente, así como de la lesión hística que resulta y es causante de la enfermedad.

TRANSMISIÓN A NUEVOS HOSPEDADORES

Como parte del proceso patogénico, la mayoría de los microbios se desprende del hospedador, a menudo de manera transmisible para los individuos susceptibles. Sin embargo, el índice de transmisibilidad no tiene por qué ser necesariamente alto, aunque la enfermedad sea grave en la persona infectada, ya que la transmisibilidad y virulencia no son rasgos ligados. Casi todos los microorganismos patógenos salen por la misma vía por la que entraron; los agentes patógenos respiratorios a través de las gotitas de saliva que se expulsan al estornudar o toser o al propagarse en la saliva; los microorganismos digestivos por vía fecal-oral; las enfermedades de transmisión sexual por diseminación venérea, y los microorganismos transportados por vectores a través de contacto directo con el vector hematófago o por contacto indirecto al verter los microorganismos en fuentes ambientales como el agua. Los factores microbianos que favorecen la transmisión todavía no se conocen bien. El desprendimiento del aparato respiratorio se facilita por la producción excesiva de secreciones mucosas, que a su vez favorecen los estornudos y la tos. Las toxinas diarreicas, como la del cólera, la termolábil de *E. coli* y las de *Shigella*, facilitan la propagación fecal-oral de las células microbianas en la diarrea abundante que acompaña a la infección. Otro mecanismo patógeno importante para la transmisión es la capacidad de fabricar variedades que resisten en ambientes hostiles (p. ej., los quistes de *E. histolytica* muy resistentes vertidos en las heces). Los parásitos sanguíneos, como las especies de *Plasmodium*, cambian su fenotipo después de ser ingeridos por un mosquito, requisito previo para la transmisión. Los microorganismos transmitidos por vía venérea pueden sufrir variantes fenotípicas gracias a la producción de factores específicos que facilitan la transmisión, pero su presencia en el ambiente no forma focos infecciosos.

RESUMEN

Los mecanismos moleculares que utilizan los microbios patógenos para colonizar, invadir, infectar y alterar al hospedador son múltiples y diversos. Cada fase del proceso infeccioso abarca un conjunto de interacciones entre los factores del microbio y los del hospedador cuyo resultado final puede ser la enfermedad. El reconocimiento de que existe una regulación genética coordinada para la elaboración del factor de virulencia cuando los microorganismos se desplazan desde su medio natural hasta el hospedador mamífero, resalta lo compleja que es la interacción entre el parásito y el hospedador. Por fortuna, la diversidad de los factores necesarios para que prosperen la infección y la enfermedad conlleva la posibilidad de crear diversas estrategias terapéuticas para interrumpir este proceso e impedir y tratar de este modo las infecciones microbianas.

LECTURAS ADICIONALES

Bäumler AJ, Sperandio V: Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. Nature 535:85, 2016.

Brunke S *et al.*: Virulence factors in fungal pathogens of man. Curr Opin Microbiol 32:89, 2016.

Fuchs Y, Steller H: Live to die another way: Modes of programmed cell death and the signals emanating from dying cells. Nat Rev Mol Cell Bio l16:329, 2016.

Honda K, Littman DR: The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. Nature 535:75, 2016.

Olagnier D *et al.*: Dengue virus immunopathogenesis: Lessons applicable to the emergence of Zika virus. J Mol Biol 428:3429, 2016.

117 Estudio del paciente febril con infección aguda

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

El médico que trata a una persona con fiebre y en fase aguda debe ser capaz de identificar las infecciones que exigen atención urgente; si éstas no se valoran y tratan de manera adecuada desde la primera consulta, se perderá la oportunidad de revertir un desenlace adverso. En este capítulo se exponen las presentaciones clínicas y la atención de los pacientes en situaciones de urgencia por enfermedades infecciosas relativamente frecuentes. Estos trastornos infecciosos y sus tratamientos se revisan con mayor detalle en otros capítulos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Enfermedad febril aguda

Antes de emprender la anamnesis y la exploración física, la valoración inmediata del aspecto general del sujeto aporta datos útiles. Cuando el médico es perceptivo, su impresión subjetiva de que el cuadro clínico corresponde a una septicemia o es tóxico suele ser exacta. La agitación o la ansiedad visibles en un individuo febril pueden presagiar una enfermedad muy grave.

ANAMNESIS

Los síntomas iniciales a menudo son inespecíficos. Es preciso plantear preguntas detalladas sobre el comienzo y la duración de los síntomas y sus cambios de intensidad o velocidad de evolución en el transcurso del tiempo. Los factores y padecimientos coexistentes del hospedador pueden aumentar el riesgo de infección por algunos microorganismos o desencadenar una evolución más fulminante de la habitual. Patologías que predisponen a infecciones específicas y a menudo agravan su intensidad son la insuficiencia del bazo, consumo de drogas intravenosas, infección por VIH, diabetes, neoplasias, trasplante de órganos y quimioterapia. Se interroga al paciente acerca de factores que ayuden a identificar el foco de una infección invasora, como infecciones recientes de las vías respiratorias superiores, gripe o varicela; traumatismos previos; destrucción de las barreras cutáneas por desgarros, quemaduras, perforaciones corporales o úlceras por decúbito; así como la existencia de cuerpos extraños como taponamientos nasales después de rinoplastia, tampones o prótesis articulares. Los viajes, el contacto con mascotas u otros animales, y las actividades que pueden originar exposición a garrapatas o mosquitos tal vez orienten hacia entidades diagnósticas que en otras situaciones no serían consideradas. Los alimentos recientes, fármacos, contacto con sujetos enfermos en el ámbito social o laboral, antecedentes de vacunaciones, contactos sexuales recientes y antecedentes menstruales, pueden ser elementos importantes. El embarazo puede aumentar el riesgo y gravedad de algunas enfermedades, como la influenza (gripe), o aumentan el riesgo de morbilidad para el feto, como la infección por *Listeria* o el virus del Zika. La revisión de órganos y sistemas debe orientarse a identificar cualquier signo del sistema nervioso o alteración de la conciencia, exantemas o lesiones de la piel y dolor focal espontáneo o a la palpación; también debe incluir una revisión general en busca de manifestaciones de las vías respiratorias, el tubo digestivo o el aparato genitourinario.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Es preciso efectuar una exploración física completa y atención especial a algunas zonas descuidadas en las revisiones habituales. Son cruciales la valoración del aspecto general y los signos vitales del paciente, la exploración de piel y tejidos blandos, así como la valoración neurológica.

El aspecto del individuo puede ser de ansiedad y agitación, o de letargo y apatía; por lo regular hay fiebre, aunque los ancianos y los hospedadores inmunodeprimidos (como los sujetos urémicos o cirróticos o quienes reciben glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*]) quizá no la manifiesten a pesar de tener una infección subyacente grave. Los pacientes en esta-

Biblioteca Médica Virtual

do crítico pueden estar hipotérmicos, con un alto riesgo de insuficiencia orgánica y mortalidad. Medir la presión arterial y la frecuencia cardiaca y respiratoria, permite conocer el grado de deterioro hemodinámico y metabólico. Es importante valorar las vías respiratorias para descartar el riesgo de obstrucción por una infección bucofaríngea invasora.

El diagnóstico etiológico podría volverse evidente en el contexto de una exploración minuciosa de la piel **(cap. 16)**. Normalmente se observan petequias en la meningococemia o la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*; **fig. A1-16**); la eritrodermia se asocia con síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*) y fiebre por fármacos. Es importante la exploración de tejidos blandos y músculos. Las zonas de eritema o color violáceo, edema y dolor a la palpación, pueden indicar fascitis necrosante, miositis o mionecrosis primaria. La exploración neurológica debe abarcar una valoración cuidadosa del estado mental en busca de signos tempranos de encefalopatía. También se busca rigidez de nuca o signos neurológicos focales.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Después de la valoración clínica rápida, se obtiene a la brevedad posible material para el diagnóstico y se inicia antibioticoterapia y medidas de apoyo. Se puede extraer sangre al momento de colocar el catéter intravenoso y antes de administrar los antibióticos (para cultivos; biometría hemática completa inicial con recuento diferencial; medición de electrólitos séricos, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina y glucosa en suero, y pruebas de función hepática). También debe medirse la concentración de lactato en la sangre. En caso de una posible endocarditis aguda, se efectúan tres series de cultivos de sangre. Se practican frotis de sangre en los individuos con riesgo de presentar parasitosis graves, como paludismo o babesiosis **(caps. 219, 220 y A6)**, para el diagnóstico y la cuantificación de la parasitemia. Los frotis sanguíneos también pueden confirmar el diagnóstico de ehrlichiosis y anaplasmosis.

Es necesario extraer líquido cefalorraquídeo (LCR) antes de iniciar la antibioticoterapia en pacientes con posible meningitis. Los signos como datos focales, la depresión del estado mental o papiledema, deben analizarse por medio de estudios de imágenes del encéfalo antes de punción lumbar, la cual puede provocar hernia de las amígdalas cerebelosas. *Es necesario administrar antibióticos antes de los estudios de imágenes, pero después de que se haya extraído sangre para cultivos*. Si no se identifican microorganismos en los cultivos del LCR, los cultivos de la sangre permitirán confirmar el diagnóstico en 50-70% de los casos. Las técnicas de diagnóstico molecular (p. ej., pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para los genes 16S rRNA para patógenos de meningitis bacteriana) adquieren cada vez mayor importancia en el diagnóstico rápido de infecciones que ponen en riesgo la vida.

Los abscesos focales obligan a la práctica inmediata de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) como parte de una valoración previa a la intervención quirúrgica. El uso de otros métodos diagnósticos, como cultivos de material de heridas o de raspado de las lesiones cutáneas, no debe retrasar el tratamiento, salvo unos minutos. Una vez concluida la valoración de urgencia, la realización de métodos diagnósticos y, si así conviene, la consulta con el cirujano (véase más adelante), se llevan a cabo otras pruebas de laboratorio. Pueden ser importantes estudios como radiografías apropiadas, tomografía axial computarizada, MRI, análisis general de orina, medir la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) o los niveles de la proteína C reactiva, vigilancia de procalcitonina y ecocardiografía transtorácica o transesofágica.

TRATAMIENTO

Paciente en etapa aguda III

En el paciente gravemente enfermo, la antibioticoterapia empírica es crítica y debe administrarse sin demora, además de reanimación con líquidos y soporte vasopresor, según sea necesario. Cuando se elijan los antibióticos, es necesario tener en cuenta que las bacterias de origen extrahospitalario muestran mayor resistencia a los antibióticos. En el **cuadro 117-1** se incluyen los tratamientos empíricos de primera elección contra las infecciones expuestas en este capítulo. Además de la antibioticoterapia inmediata, algunas infecciones obligan a practicar maniobras quirúrgicas urgentes. Tan importante como la administración de antibióticos es la valoración neuroquirúrgica en busca de empiema subdural, las intervenciones quirúrgicas otorrinolaringológicas contra posible mucormicosis y la cirugía cardiotorácica en una persona en estado crítico con endocarditis aguda. En el caso de infecciones como la fascitis necrosante y la mionecrosis por clostridios, la intervención quirúrgica rápida tiene prioridad sobre otras maniobras diagnósticas o terapéuticas.

Los tratamientos complementarios pueden disminuir la morbilidad y mortalidad, e incluyen dexametasona contra la meningitis bacteriana; concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) contra el TSS y fascitis necrosante causada por estreptococos del grupo A. Las medidas terapéuticas complementarias casi siempre se utilizan en las primeras horas del tratamiento; sin embargo, hay que administrar dexametasona contra la meningitis bacteriana antes de aplicar la primera dosis de antibiótico o en el momento en que se proporciona. Los glucocorticoides también pueden ser nocivos y en ocasiones producen desenlaces más adversos, por ejemplo, cuando se administran en casos de paludismo encefálico o hepatitis viral.

PRESENTACIONES ESPECÍFICAS

Las infecciones que se exponen en seguida, según el cuadro clínico inicial frecuente, pueden tener consecuencias graves a muy breve plazo, y su identificación y tratamiento inmediatos pueden salvar la vida del enfermo. En el cuadro 117-1 se incluyen los regímenes terapéuticos empíricos recomendados.

SEPTICEMIA SIN UN FOCO EVIDENTE DE INFECCIÓN PRIMARIA

Los pacientes muestran un pródromo breve de signos y síntomas inespecíficos que evoluciona con gran rapidez hacia la inestabilidad hemodinámica con hipotensión, taquicardia, taquipnea, disnea y alteraciones del estado mental. Un signo de mal pronóstico es la coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) con manifestaciones clínicas de diátesis hemorrágica.

Choque séptico (cap. 297) Las personas con bacteriemia que origina un choque séptico quizá tengan un foco primario de infección (p. ej., neumonía, pielonefritis o colangitis) que no se identifica en un inicio. Los ancianos con otros padecimientos concomitantes, los hospedadores con deterioro por neoplasias y neutropenia, y quienes en fecha reciente se han sometido a una intervención quirúrgica u hospitalización, están expuestos a mayor riesgo de sufrir desenlaces adversos. La bacteriemia por microorganismos gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Escherichia coli* y grampositivos, como *Staphylococcus aureus,* incluyendo *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin resistant S. aureus*), o estreptococos del grupo A, puede manifestarse por hipotensión resistente al tratamiento e insuficiencia orgánica múltiple. Por lo regular, el tratamiento se empieza de modo empírico, con base en las manifestaciones iniciales **(cap. 297)** y patrones locales de resistencia bacteriana. Los resultados son peores cuando el tratamiento antimicrobiano se retrasa o cuando al final se demuestra que el patógeno causal no es susceptible al régimen inicial. La cobertura antimicrobiana empírica activa administrada antes de la admisión a la unidad de cuidados intensivos se asocia con mayor supervivencia. Por tanto, se recomiendan los agentes antimicrobianos de amplio espectro y deben administrarse con rapidez, de preferencia dentro de las primeras horas después de la presentación. Deben revisarse los factores de riesgo para la infección por hongos, ya que la incidencia del choque séptico fúngico aumenta. Los biomarcadores como la proteína C reactiva y la procalcitonina no demostraron ser confiables para hacer el diagnóstico, pero cuando se cuantifican, pueden facilitar la disminución apropiada del tratamiento y predecir los resultados. Los glucocorticoides se consideran a menudo para pacientes con sepsis grave que no responden a la reanimación con líquidos y a la administración de vasopresores; sin embargo, no hay evidencia concluyente de la eficacia de los glucocorticoides en estos casos.

Infecciones graves en pacientes asplénicos (cap. 297) Los pacientes sin función esplénica corren el riesgo de padecer sepsis bacterianas graves. Los pacientes adultos asplénicos sucumben a la sepsis 58 veces la tasa de la población general. Se cree que la mayoría de las infecciones ocurre dentro de los primeros uno o dos años, pero el riesgo aumentado persiste toda la vida. El intervalo medio entre la esplenectomía y la sepsis es de 5.75 años, con un rango de 1-19 años. En la asplenia, las bacterias encapsuladas causan la mayoría de las infecciones. Los adultos con anticuerpos contra estos microorganismos tienen menor riesgo que los niños. *Streptococcus pneumoniae* es el germen aislado más común, causando 40-70% de los casos. El riesgo de infección con *Haemophilus influenzae* o *Neis-*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 117-1 Tratamiento empírico en caso de urgencias por enfermedades infecciosas comunes

SÍNDROME CLÍNICO	POSIBLES CAUSAS	TRATAMIENTO	COMENTARIOS	VÉASE EL CAPÍTULO(S)
Septicemia sin un foco identificable				
Choque séptico	*Pseudomonas,* bacilos intestinales gramnegativos, *Staphylococcus* y *Streptococcus*	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h/día)[b] y ***además agregar*** piperacilina-tazobactam (3.375-4.5 g c/6 h) ***o*** cefepima (2 g c/8 h)[c]	La terapia empírica debe adaptarse a patrones de resistencia local. Ajustar el tratamiento una vez que se cuente con los datos de cultivo.	**142, 143, 156, 159, 297**
Septicemia sobreaguda después de esplenectomía	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) y *además* vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b]	Si se identifica una cepa sensible a un β lactámico, puede interrumpirse el uso de vancomicina.	**297**
Babesiosis	*Babesia microti* (Estados Unidos), *B. divergens* (Europa)	Clindamicina (600 mg c/8 h) y *además* quinina (650 mg c/8 h)	La atovacuona y la azitromicina tienen la misma eficacia que la clindamicina y la quinina y ocasionan menos efectos secundarios. Quizá sea prudente la administración de doxiciclina (100 mg dos veces al día[c]) para la infección coexistente posible con *Borrelia burgdorferi* o *Anaplasma.*	**217, 220**
Septicemia con signos cutáneos				
Meningococemia	*N. meningitidis*	Penicilina (4 mU c/4 h) *o* ceftriaxona (2 g c/12 h)	La ceftriaxona evita la portación nasofaríngea del microorganismo. Los contactos cercanos requieren quimioprofilaxis con rifampina (600 mg c/12 h durante 2 días), o ciprofloxacina (dosis única de 500 mg).	**150**
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF)	*Rickettsia rickettsii*	Doxiciclina (100 mg 2 veces al día)	Si se piensa en la posibilidad de meningococemia y RMSF, utilizar ceftriaxona (2 g c/12 h) ***más*** doxiciclina (100 mg c/12 h) Si se diagnostica RMSF, la doxiciclina es el mejor fármaco probado.	**182**
Púrpura fulminante	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) y *además* vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b]	Si se identifica una cepa sensible a β lactámico, se puede interrumpir el uso de vancomicina.	**141, 150, 152, 297**
Eritrodermia: síndrome de choque tóxico	*Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus*	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b] y *además* clindamicina (600 mg c/8 h)	Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, tales fármacos son mejores que vancomicina (penicilina, 2 mU c/4 h; u oxacilina, 2 g c/4 h). Es importante desbridar el sitio de bacterias toxígenas; cabe utilizar concentrado inmunoglobulínico intravenoso en casos graves.[d]	**142, 143**
Septicemia con signos en tejidos blandos				
Fascitis necrosante	*Streptococcus* del grupo A, flora aeróbica y anaeróbica mixta, CA-MRSA[e]	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b] *más* clindamicina (600 mg c/8 h) y *además* gentamicina (5 mg/kg c/8 h)	La valoración quirúrgica urgente es de máxima importancia. Se debe ajustar el tratamiento cuando se disponga de los datos del cultivo.	**124, 142, 143**
Mionecrosis por clostridios	*Clostridium perfringens*	Penicilina (2 mU c/4 h) y *además* clindamicina (600 mg c/8 h)	La valoración quirúrgica urgente es de máxima importancia.	**149**
Infecciones del sistema nervioso				
Meningitis bacteriana	*S. pneumoniae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) y *además* vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b]	Si se identifica una cepa sensible a un β lactámico, se puede interrumpir el uso de vancomicina. Si la persona es >50 años o tiene otra enfermedad concomitante, se agrega ampicilina (2 g c/4 h) para proteger contra *Listeria.* La dexametasona (10 mg c/6 h por 4 días) mejora el pronóstico en adultos con meningitis (en particular la neumocócica).	**133**
Absceso cerebral e infecciones intracraneales supuradas	*Streptococcus* y *Staphylococcus;* anaerobios y bacilos gramnegativos	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b] y *además* metronidazol (500 mg c/8 h) y *además* ceftriaxona (2 g c/12 h)	La valoración quirúrgica urgente es de máxima importancia. Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, los dos fármacos son mejores que la vancomicina (penicilina, 4 mU c/4 h; u oxacilina, 2 g c/4 h).	**133**
Paludismo cerebral	*Plasmodium falciparum*	Artesunato (2.4 mg/kg IV a las 0, 12 y 24 h; luego una vez al día) *o* quinina (dosis de carga IV de 20 mg sal/kg; luego 10 mg/kg c/8 h)	No administrar glucocorticoides. Usar quinidina si la quinina IV no está disponible. Durante el tratamiento con quinidina IV, deben vigilarse la presión arterial y la función cardiaca de forma continua y la glucemia de modo periódico.	**217, 219**
Absceso epidural raquídeo	*Staphylococcus;* bacilos gramnegativos	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b] y ***además*** piperacilina/tazobactam (3.375-4.5 g c/6 h) o cefepima (2 g c/8 h)[c]	La valoración quirúrgica es esencial. Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, los dos fármacos son mejores que la vancomicina (penicilina, 4 mU c/4 h; u oxacilina, 2 g c/4 h).	**434**
Infecciones focales				
Endocarditis bacteriana aguda	*S. aureus;* estreptococos hemolíticos β, grupos HACEK;[g] *Neisseria, S. pneumoniae*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) y *además* vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b]	Ajustar el tratamiento cuando se cuente con los datos del cultivo. Es esencial la valoración quirúrgica.	**123**

[a] Estos regímenes empíricos incluyen protección contra patógenos grampositivos que son resistentes a los antibióticos β lactámicos. Deben tenerse en cuenta los patrones de resistencia local, que pueden modificar la necesidad de administrar vancomicina en forma empírica. [b] Puede considerarse la administración de una dosis de carga de vancomicina de 20-25 mg/kg en pacientes con enfermedad grave. [c] Los antibióticos β lactámicos pueden mostrar una farmacodinámica impredecible en casos de septicemia; pueden considerarse altas dosis o la infusión intravenosa por periodos prolongados o en forma continua. [d] No se ha calculado la dosis óptima del concentrado inmunoglobulínico intravenoso, pero la mediana de dosis en estudios de observación es de 2 g/kg de peso (dosis total que se administra durante 1-5 días). [e] *S. aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina. [f] En Estados Unidos, el artesunato se obtiene a través de los Centers for Disease Control and Prevention. En pacientes con paludismo grave, se aplica tratamiento antipalúdico parenteral con las dosis completas del primer fármaco recomendable disponible. [g] Especies de *Haemophilus*, especies de *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.

Biblioteca Médica Virtual

seria meningitidis también es mayor en pacientes sin función esplénica, pero los casos informados están disminuyendo.

Babesiosis (cap. 220) El antecedente de un viaje reciente a áreas endémicas debe considerarse una posibilidad de infección por *Babesia*. Entre 1-4 semanas después de la mordedura de una garrapata, la persona presenta escalofríos, fatiga, anorexia, mialgias, artralgias, falta de aire, náuseas y cefaleas; a veces surgen equimosis, petequias o ambos tipos de lesiones. La garrapata que más transmite *Babesia, Ixodes scapularis*, también transmite *Borrelia burgdorferi* (el microorganismo de la enfermedad de Lyme) y *Ehrlichia*, con la posibilidad de coinfección, con lo cual el padecimiento se torna más grave. La infección por la especie europea *Babesia divergens* es más fulminante que la causada por la especie estadounidense *Babesia microti*; aquélla origina un síndrome febril con hemólisis, ictericia, hemoglobinemia e insuficiencia renal, y presenta una tasa de mortalidad >40%. La babesiosis grave es especialmente frecuente en los hospedadores asplénicos, pero puede afectar a aquellos con función esplénica normal, sobre todo a los mayores de 60 años y sujetos con enfermedades inmunodepresoras subyacentes, como VIH o cáncer. Entre las complicaciones están insuficiencia renal y respiratoria aguda, así como la DIC.

Otros síndromes sépticos La tularemia **(cap. 165)** se observa en todo Estados Unidos, pero la mayoría de los casos registrados en 2015 se produjo en Dakota del Sur, Nebraska, Colorado y Wyoming. La enfermedad se relaciona con el contacto con conejos silvestres, garrapatas y tábanos. Puede transmitirse por picadura de artrópodos, manipulación de cadáveres de animales infectados, consumo de agua y de alimentos contaminados o por inhalación. La forma tifoídica se acompaña, a veces, de choque séptico por microorganismos gramnegativos, con una tasa de mortalidad >30%, en especial en pacientes con otras enfermedades o trastornos que generan inmunodepresión. La peste es rara en Estados Unidos **(cap. 166)**, pero se llega a observar principalmente tras el contacto con ardillas de la tierra, perros de las praderas o ardillas rayadas, pero es endémica en otras regiones del mundo; más de 90% de los casos ocurre en África. La modalidad séptica es inusual, y se acompaña de choque, insuficiencia orgánica múltiple, y tiene una tasa de mortalidad de 30%; tales infecciones deben considerarse cuando el entorno epidemiológico es el apropiado. La tularemia (*Francisella tularensis*) y la peste (*Yersinia pestis*), junto con el ántrax (*Bacillus anthracis*), han sido mencionadas por los Centers for Disease Control and Prevention como microorganismos importantes que podrían utilizarse en actos intencionales de bioterrorismo **(cap. S2)**.

SEPTICEMIA CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS (CAP. 16)

Los exantemas maculopapulares pueden ser la primera manifestación de la enfermedad meningocócica o por rickettsias, aunque por lo general se asocian a infecciones clásicas o tradicionales. Los exantemas suelen ser de origen viral. La infección primaria por VIH surge en forma de un exantema típicamente maculopapular y afecta la parte superior del cuerpo, aunque puede propagarse a palmas de las manos y plantas de los pies. Por lo regular, hay fiebre y a veces linfadenomegalia, cefalea intensa, disfagia, diarrea, mialgias y artralgias. La identificación del síndrome permite evitar el contagio y emprender tratamiento y vigilancia oportunos.

Los exantemas petequiales causados por virus se acompañan rara vez de hipotensión o de un trastorno tóxico general, aunque la excepción podría ser el sarampión muy grave. Los exantemas petequiales limitados a la distribución de la vena cava superior se asocian, en ocasiones excepcionales, con enfermedad grave. En otras situaciones, las petequias necesitan una atención más urgente.



Meningococemia (cap. 150) Un 75% de los pacientes con infección bacteriémica por *N. meningitidis* tiene exantema. La meningococemia suele afectar a niños de corta edad (entre 6 meses y 5 años de vida). En países subsaharianos de África, la alta prevalencia de menigococosis por serogrupo A ha sido una amenaza para la salud pública desde hace más de un siglo. Miles de personas mueren cada año en esa región, la cual se conoce con el nombre de "cinturón de meningitis" y, además, surgen grandes olas epidémicas cada 8-12 años. Los serogrupos W135 y X también son nuevos patógenos importantes en África. En Estados Unidos se han observado casos esporádicos y brotes en centros de atención diurna, escuelas (desde primarias hasta universidades, en particular los alumnos de primer año de la universidad que viven en los campus) y en personas que viven en cuarteles militares. Los familiares que viven en la misma casa que los casos iniciales están expuestos a un riesgo 400-800 veces mayor de padecer la enfermedad que la población general. Los pacientes quizá muestren fiebre, cefalea, náuseas, vómito, mialgias, cambios del estado mental y meningismo, sin embargo, la forma de evolución rápida del trastorno no siempre se acompaña de meningitis. El exantema inicial es de color rosa, que palidece a la presión, y maculopapular, que surge en tronco y extremidades, aunque después se torna hemorrágico y forma petequias; éstas surgen originalmente en tobillos, muñecas, axilas, superficies mucosas y conjuntiva palpebral y bulbar, y se propagan después a extremidades pélvicas y tronco. En los puntos de presión surgen a veces cúmulos de petequias (como los observados después de inflar el manguito de un esfigmomanómetro). En la modalidad de evolución rápida de la meningococemia (10-20% de los casos), las petequias rápidamente se transforman en lesiones purpúricas **(fig. A1-41)** y las personas muestran DIC, insuficiencia orgánica múltiple y estado de choque. Del grupo anterior, 50-60% de los pacientes fallece y los sobrevivientes necesitan desbridamiento extenso o amputación de las extremidades gangrenadas. La hipotensión con petequias <12 h se acompaña de mortalidad importante. La cianosis, coma, oliguria, acidosis metabólica y el incremento del tiempo de tromboplastina parcial, también se acompañan de un mal pronóstico. Los antibióticos administrados por el médico general en su consultorio antes de la valoración y la hospitalización pueden mejorar el pronóstico; tal observación sugiere que el comienzo oportuno del tratamiento puede salvar la vida. La vacuna de conjugado meningocócico protege contra los serotipos A, C, Y y W135, y se recomienda para niños de 11-18 años y para otros pacientes de alto riesgo. Están disponibles y se recomiendan las vacunas activas contra el serogrupo B para individuos con alto riesgo mayores de 10 años.

Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y otras enfermedades por Rickettsias (cap. 182) La RMSF es una enfermedad transmitida por garrapatas causada por *Rickettsia rickettsii* que ocurre en el norte y sur de América; otras rickettsias (*R. parkeri, R. akari*) también pueden causar fiebre exantemática. Hasta 40% de los pacientes no refiere una mordedura de garrapata, aunque a veces no existe tal dato, pero sí el antecedente de viajes o de actividad al aire libre (p. ej., acampar en zonas infestadas por garrapatas). En los primeros tres días surgen cefalea, fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, vómito y anorexia. Al tercer día, en 50% de los enfermos hay signos cutáneos. Al inicio aparecen máculas exfoliativas en muñecas y tobillos que después afectan las extremidades inferiores y el tronco; estas lesiones se tornan hemorrágicas y a menudo petequiales. El exantema se propaga a las palmas de las manos y plantas de los pies en una etapa ulterior. La propagación centrípeta es un signo clásico de RMSF, pero se observa en la minoría de los pacientes, sin embargo, nunca se identifica exantema en 10-15% de individuos con RMSF. Tal vez haya hipotensión y edema pulmonar no cardiógeno, confusión, letargo y encefalitis que evoluciona hacia el coma. El LCR contiene 10-100 células/μL, por lo regular con predominio de mononucleares. La concentración de glucosa en LCR suele ser normal, aunque hay un moderado incremento de la concentración de proteínas; se identifican lesiones renales y hepáticas y hemorragias debidas al daño vascular. Para las infecciones sin tratamiento, la infección conlleva una tasa de mortalidad de 20-30%. El reconocimiento y tratamiento tardío se acompañan de un mayor riesgo de muerte; los indios estadounidenses, los niños de 5-9 años, los adultos mayores de 70, y personas con inmunodepresión subyacente, tienen 3-5 veces mayor riesgo de muerte.



Otras enfermedades causadas por rickettsias originan morbilidad y mortalidad notables a escala mundial. La *fiebre exantemática del Mediterráneo* originada por *Rickettsia conorii* afecta zonas de África, la zona suroccidental y centromeridional de Asia, así como el sur de Europa. Las personas tienen fiebre, síntomas similares a los de la gripe y una escara, por la inoculación en el sitio de la mordedura de garrapata. En unos siete días, aparece exantema maculopapuloso en palmas de las manos y plantas de los pies, pero no en la cara. Los ancianos o los diabéticos y las personas con alcoholismo, uremia o insuficiencia cardiaca congestiva están en riesgo de padecer la modalidad grave del padecimiento, que se caracteriza por afectación neurológica, disfunción respiratoria y gangrena de dedos o púrpura fulminante; la mortalidad de esta forma grave de la enfermedad se acerca a 50%. El *tifus epidémico*, causado por *Rickettsia prowazekii*, es transmitido por piojos y surge en situaciones de extrema pobreza, guerra y desastres naturales. El paciente comienza con fiebre alta, cefalea intensa, tos, mialgias y dolor abdominal, todos con aparición repentina. Surgen maculopápulas (principalmente en el tronco) en más de la mitad de los sujetos y evolucionan hasta la forma de petequias y púrpura. Los signos de gravedad incluyen delirio, coma, convulsiones, edema pulmonar no cardiógeno, necrosis cutánea y gangrena de zonas periféricas. Antes de contar con los antibióticos, las tasas de mortalidad se acercaban a 60% y todavía rebasan 10-15% en brotes contemporáneos. La *rickettsiosis fluvial* japonesa causada por *Orientia tsutsugamushi* (género independiente en la

Biblioteca Médica Virtual

familia Rickettsiaceae) es transmitida por larvas de ácaros o niguas y es una de las infecciones más comunes en el sureste asiático y la zona del Pacífico occidental. El microorganismo surge en áreas con maleza espesa (p. ej., en las riberas de ríos). Los pacientes pueden presentar una escara por la inoculación, y es posible que desarrollen erupción maculopapular, linfadenopatía y disnea. Los casos graves progresan a neumonía, meningoencefalitis, miocarditis, DIC e insuficiencia renal. Las tasas de mortalidad van de 1-70%, y varían según la ubicación, aumento de la edad, miocarditis, delirio, neumonitis o signos de hemorragia.

La rickettsiosis identificada de modo oportuno mejora en forma extraordinaria con el tratamiento. Las medidas indicadas en adultos y niños incluyen la administración de 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante 3-14 días. Los nuevos macrólidos y el cloranfenicol son alternativas adecuadas, pero las tasas de mortalidad son más altas cuando no se administra tratamiento con tetraciclina.

Púrpura fulminante (caps. 150 y 297) La púrpura fulminante es la manifestación cutánea de la coagulación intravascular diseminada y el cuadro inicial comprende grandes áreas con equimosis y ampollas hemorrágicas. La evolución de las petequias hacia la púrpura y la equimosis se acompaña de insuficiencia cardiaca congestiva, choque séptico, insuficiencia renal aguda, acidosis, hipoxia, hipotensión y muerte. La púrpura fulminante se ha relacionado con *N. meningitidis* principalmente, aunque puede deberse a *S. pneumoniae, H. influenzae* y *S. aureus* en los individuos esplenectomizados.

Ectima gangrenoso El choque séptico causado por *P. aeruginosa* y *Aeromonas hydrophila* puede acompañarse de ectima gangrenoso **(figs. 159-1 y A1-34)**: hay vesículas hemorrágicas rodeadas de una banda de eritema, con necrosis y úlceras centrales. Estas bacteriemias gramnegativas son más frecuentes en los pacientes con neutropenia, quemaduras extensas e hipogammaglobulinemia.

Otras infecciones asociadas a exantemas Las infecciones por *Vibrio vulnificus* y otras bacterias del tipo *Vibrio* distintas de las que causan el cólera **(cap. 163)** originan lesiones cutáneas focales y septicemia sobreaguda en el hospedador con hepatopatía, abuso de alcohol, hemocromatosis, diabetes, insuficiencia renal, trastornos hematológicos, neoplasias u otros trastornos que generan inmunodepresión. Después de la ingestión de mariscos contaminados (por lo general ostras de la costa del Golfo en Estados Unidos), aparece un cuadro de inicio súbito con malestar general, escalofríos, fiebre e hipotensión. El paciente presenta lesiones ampulosas o hemorrágicas en la piel, por lo regular en las extremidades inferiores, y 75% de los individuos tiene dolor en dichas extremidades. La tasa de mortalidad puede llegar a 50 o 60%, en especial cuando se manifiesta hipotensión. Los resultados mejoran cuando los pacientes son tratados con fluoroquinolonas con o sin cefalosporinas o con regímenes a base de tetraciclina. Otras infecciones, causadas por microorganismos como *Aeromonas, Klebsiella* y *E. coli*, provocan la formación de ampollas hemorrágicas y la muerte por septicemia en los pacientes cirróticos. *Capnocytophaga canimorsus* puede originar choque séptico en los individuos asplénicos. Normalmente, la infección surge después de una mordedura de perro y se manifiesta con fiebre, escalofríos, mialgias, vómito, diarrea, disnea, confusión y cefalea. Entre las manifestaciones, a veces se observa exantema o eritema multiforme **(figs. 52-9 y A1-24)**, manchas cianóticas o cianosis periféricas, petequias y equimosis. Alrededor de 30% de los individuos con esta modalidad fulminante fallece de septicemia sobreaguda y DIC; algunos sobrevivientes necesitan amputación de alguna extremidad por gangrena.

Eritrodermia El TSS **(caps. 142 y 143)** se acompaña normalmente de eritrodermia. El cuadro clínico inicial consiste en fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, vómito, diarrea y confusión. Surge un exantema similar a la quemadura por rayos solares, que puede ser leve e irregular en su distribución, pero a menudo es difusa y afecta cara, tronco y extremidades. La eritrodermia que se descama después de 1-2 semanas es más frecuente en el TSS por *Staphylococcus* que en el causado por *Streptococcus*. Aparece rápidamente hipotensión (en pocas horas) después de comenzar los síntomas. También hay insuficiencia orgánica múltiple; la insuficiencia renal temprana puede aparecer antes de la hipotensión y permite diferenciar este síndrome de otros con choque séptico. Casi nunca hay signos de infección focal primaria, aunque es posible identificar algunos de los puntos de entrada del microorganismo en la piel o las mucosas gracias a una anamnesis cuidadosa. La colonización, más que la infección manifiesta, de la vagina o las incisiones posquirúrgicas, por ejemplo, es característica del TSS estafilocócico y las zonas de mucosa aparecen hiperémicas, pero no infectadas. El TSS estreptocócico casi siempre se acompaña de una infección cutánea o de los tejidos blandos (incluida la fascitis necrosante) y los pacientes tienden a sufrir bacteriemia. Los TSS causados por *Clostridium sordellii* se relacionan con el parto o con inyecciones cutáneas de la heroína denominada "alquitrán negro". El diagnóstico de TSS se define por los criterios clínicos de fiebre, exantema, hipotensión y afectación de múltiples órganos. (Note que la fiebre está ausente cuando el TSS es causado por *C. sordellii*). La tasa de mortalidad es de 5% para TSS asociado a la menstruación, 10-15% para TSS no menstrual, 30-70% para TSS estreptocócico y hasta 90% para TSS obstétrico causado por *C. sordellii*. La clindamicina mejora los resultados cuando se incluye en el régimen de tratamiento. Algunos estudios mostraron que el uso de inmunoglobulina por vía IV se relaciona con mejor supervivencia.



Fiebres hemorrágicas virales (caps. 204 y 205) Son trastornos zoonóticos causados por virus que están en reservorios animales o artrópodos vectores; afectan poblaciones de todo el mundo y se circunscriben a zonas donde viven las especies de los hospedadores y son causados por cuatro grandes grupos de virus: *Arenaviridae* (fiebre Lassa en África); *Bunyaviridae* (fiebre del Gran Valle Rift en África o la fiebre hemorrágica por Hantavirus con síndrome renal en Asia); *Filoviridae* (infecciones por virus de Ébola y Marburgo en África) y *Flaviviridae* (la fiebre amarilla en África y Sudamérica, y el dengue en Asia, África y el continente americano). La fiebre de Lassa y las infecciones por los virus del Ébola y Marburgo también son transmitidas de una persona a otra. Los vectores en muchas fiebres de este tipo se localizan en zonas rurales, y el dengue y la fiebre amarilla son excepciones importantes. Después de un pródromo que incluye fiebre, mialgias y malestar general, surgen manifestaciones de daño vascular, petequias y hemorragia local. La aparición de choque, hemorragias multifocales y signos neurológicos (p. ej., convulsiones o coma), conlleva mal pronóstico. El dengue **(cap. 204)** es la infección por arbovirus más frecuente del mundo; cada año hay más de medio millón de casos de dengue hemorrágico, por lo menos con 12 000 muertes. Los pacientes tienen una tríada sintomática: manifestaciones hemorrágicas, evidencia de filtración plasmática y recuento plaquetario <100 000/μL. La tasa de mortalidad es de 10-20%. En caso de síndrome de choque por dengue, la mortalidad alcanza hasta 40%. La infección por el virus del Ébola se asocia con brotes con altas tasas de mortalidad. El brote de 2014 en África occidental tuvo una tasa de mortalidad >50%. Los síntomas pueden aparecer dos a 21 días después de la exposición, pero la mayoría de los pacientes se enferma dentro de los nueve días. Primero se presenta fatiga, fiebre, cefalea y mialgias, y la enfermedad puede progresar a insuficiencia multiorgánica y hemorragia. El tratamiento cuidadoso de administración de líquidos para mantener la presión arterial y el volumen intravascular es clave para la supervivencia en estas infecciones. La ribavirina también puede ser útil contra *Arenaviridae* y *Bunyaviridae*.

Otras enfermedades virales con erupciones, como el sarampión, pueden relacionarse con tasas de mortalidad significativas. Los esteroides a veces son útiles en enfermedades graves en poblaciones desnutridas, especialmente si hay complicaciones neurológicas.

SEPSIS CON FOCO PRIMARIO EN TEJIDOS BLANDOS Y MÚSCULOS

(Cap. 124)

Fascitis necrotizante Esta infección se caracteriza por necrosis extensa del tejido subcutáneo y la fascia; puede surgir en un sitio con traumatismo mínimo o incisión quirúrgica, o relacionarse con varicela, parto o tensión muscular recientes. Las causas más comunes son los estreptococos del grupo A solos **(cap. 143)** y flora mixta facultativa y anaeróbica **(cap. 124)**; la incidencia por estreptococos del grupo A ha aumentado durante el último cuarto de siglo. Los factores de riesgo relacionados comprenden diabetes mellitus, vasculopatía periférica y consumo de fármacos intravenosos. Los signos físicos son mínimos al principio, si se comparan con la intensidad del dolor y la magnitud de la fiebre. En la exploración física, no hay signos notables, salvo el edema de tejidos blandos y el eritema. La zona infectada está roja, caliente, brillante e hinchada, y duele al tacto. Si no se trata, en la piel suprayacente aparecen parches color azul grisáceo al cabo de 36 h y ampollas y necrosis cutánea a los 3-5 días. La fascitis necrosante causada por flora mixta, pero no la producida por estreptococos del grupo A, puede acompañarse de generación de gases. Sin tratamiento, el dolor disminuye por la trombosis de los vasos finos y la destrucción de los nervios periféricos, lo cual constituye un signo grave. La tasa de mortalidad es de 15-34% en general, más de 70% si se acompaña de TSS, y prácticamente de 100% si no se interviene quirúrgicamente. La fascitis necrosante letal también puede ser causada por *Clostridium perfringens* **(cap.**

Biblioteca Médica Virtual

149); en dicho trastorno, hay un cuadro extraordinariamente tóxico y la tasa de mortalidad es alta. En 48 h se produce una rápida invasión de los tejidos y aparecen signos tóxicos generalizados, acompañados de hemólisis y muerte. Para distinguir esta entidad patológica de la mionecrosis por clostridios, se emplea la biopsia muscular. También se han descrito casos de fascitis necrosante por MRSA y de origen extrahospitalario.

Mionecrosis por clostridios (cap. 149) A menudo se relaciona con traumatismo o intervención quirúrgica, pero puede ser espontánea. El periodo de incubación suele ser de 12-24 h, y a las pocas horas del comienzo se advierte una gangrena necrosante masiva. En el plazo de 12 h puede haber signos tóxicos sistémicos, estado de choque y muerte. El dolor y el aspecto tóxico general no guardan proporción con la intensidad de las manifestaciones físicas. En la exploración, la persona muestra fiebre, apatía, taquicardia y taquipnea, y puede tener sensación de muerte inminente. Después aparecen hipotensión e insuficiencia renal, y se hace evidente un estado de hiperalerta en la fase preterminal. La piel de la zona afectada tiene color café bronceado, con manchas y edema. En ocasiones se advierten lesiones ampollosas con drenaje serosanguinolento y olor rancio o dulce. Surge crepitación a consecuencia de la producción de gases en el tejido muscular. La tasa de mortalidad es mayor a 65% en la mionecrosis espontánea, que suele vincularse con *Clostridium septicum* o *C. tertium* y algún cáncer oculto. Las tasas de mortalidad en los casos de infección del tronco y las extremidades son de 63 y 12%, respectivamente, y cualquier retraso del tratamiento quirúrgico agrava el peligro de muerte.

INFECCIONES NEUROLÓGICAS CON O SIN CHOQUE SÉPTICO

Meningitis bacteriana (cap. 133) Es una de las urgencias infecciosas que con mayor frecuencia afectan el sistema nervioso central (SNC). Aunque los hospedadores con inmunodeficiencia celular (incluyendo los receptores de trasplante, diabéticos, ancianos y personas con cáncer tratadas con algunos quimioterapéuticos) tienen riesgo especialmente alto de padecer meningitis por *Listeria monocytogenes*, casi todos los casos en adultos se deben a *S. pneumoniae* (30-60%) y *N. meningitidis* (10-35%). Sólo en 50-66% de los enfermos se identifica el cuadro clásico inicial de fiebre o meningismo. En adultos mayores se puede mostrar sin fiebre ni signos meníngeos. La disfunción cerebral se manifiesta por confusión, delirio y letargo, que evoluciona a veces al coma. En algunos casos hay una presentación fulminante con septicemia y edema cerebral; al principio, pocas veces hay papiledema y esto sugiere otra entidad patológica (p. ej., lesión intracraneal). En 10-20% de los casos aparecen signos focales que incluyen parálisis de pares craneales (IV, VI, VII); 50-70% de los pacientes tiene bacteriemia. El mal pronóstico se relaciona con coma, convulsiones, hipotensión, meningitis por *S. pneumoniae*, disfunción respiratoria, concentración de glucosa en LCR <0.6 mmol/L (<10 mg/100 mL); concentración de proteínas en LCR >2.5 g/L; recuento leucocitario en sangre periférica <5 000 células/μL, y natremia <135 mmol/L. Es imprescindible instituir el tratamiento de inmediato; la probabilidad de un desenlace sombrío aumenta 30% por cada hora que se retrasa el tratamiento. La aplicación de dexametasona es un tratamiento adyuvante para la meningitis en adultos, en especial para infecciones causadas por *S. pneumoniae*. Debe administrarse antes o con la primera dosis de antibióticos; de lo contrario, es poco probable que mejore los resultados.

Infecciones intracraneales supurativas (cap. 135) Algunas lesiones intracraneales inusuales presentan septicemia e inestabilidad hemodinámica. Es importante el diagnóstico inmediato del individuo con signos de toxicidad del sistema nervioso central para mejorar el pronóstico sombrío de tales entidades patológicas. Los pacientes con diabetes o enfermedad hematológica pueden estar en mayor riesgo de estas infecciones. En 60-70% de los casos surge *empiema subdural*, proveniente de un seno paranasal. Los microorganismos patógenos predominantes son estreptococos y estafilococos microaerófilos. El paciente muestra signos de toxicidad, que incluyen fiebre, cefalea y rigidez de nuca. Un 75% de los pacientes tiene signos focales, y 6-20% fallece. A pesar de la mejoría en las tasas de supervivencia, 15-44% de los sujetos queda con déficit neurológico permanente. La *trombosis séptica del seno cavernoso* es una infección de senos profundos de la cara o esfenoidales; 70% de los casos es causado por estafilococos (incluyendo MRSA), y el resto por estreptococos aerobios o anaerobios. La cefalea unilateral o retroorbitaria evoluciona hasta un cuadro tóxico y fiebre en un lapso de días. Un 75% de los pacientes muestra edema periorbitario unilateral que afecta el otro ojo hasta evolucionar a ptosis, proptosis, oftalmoplejía y papiledema; la tasa de mortalidad llega a 30%. La *trombosis séptica del seno longitudinal superior* se propaga desde el seno etmoidal o maxilar superior, y es causada por *S. pneumoniae*, otros estreptococos y estafilococos. La evolución fulminante se caracteriza por cefalea, náuseas, vómito, evolución rápida hasta la aparición de confusión y coma, rigidez de nuca y signos del tronco del encéfalo; si hay trombosis total del seno, la tasa de mortalidad rebasa 80%. Los antibióticos de amplio espectro y la intervención quirúrgica temprana en el sitio primario de la infección pueden mejorar los resultados. La anticoagulación o los esteroides son de beneficio incierto.

Abscesos cerebrales (cap. 135) Suelen surgir sin signos sistémicos. Casi la mitad de los pacientes no tiene fiebre y los síntomas son más compatibles con una lesión expansiva en el encéfalo; 70% tiene cefalea y estado mental alterado; 50%, signos neurológicos totales, y 25%, papiledema. Los abscesos pueden aparecer como lesiones únicas o múltiples a partir de focos contiguos o una infección hematógena, como endocarditis o después de cirugía o traumatismo. La infección evoluciona en el transcurso de varios días de encefalitis a absceso con cápsula madura. Más de 50% de los casos son polimicrobianos, y como gérmenes causales se encuentran bacterias aerobias (de manera predominante estreptococos) y anaerobias. Los abscesos de origen hematógeno tienen especial tendencia a abrirse al espacio ventricular encefálico, lo cual origina un deterioro repentino y grave del estado clínico y una tasa alta de mortalidad. En las demás circunstancias la mortalidad es baja (<20%), aunque la morbilidad es alta (30-55%). Los pacientes que sufren una apoplejía y tienen un foco infeccioso parameníngeo, como una sinusitis o una otitis, podrían tener un absceso cerebral, que el médico debe sospechar. El pronóstico empeora en los individuos con evolución fulminante, retrasos del diagnóstico, abertura del absceso a los ventrículos, abscesos múltiples o anomalías del estado neurológico desde el comienzo. En un estudio, la mortalidad a un año fue de 19%.

Paludismo cerebral (cap. 219) Es necesario pensar de inmediato en esta entidad patológica si la persona ha viajado en fecha reciente a áreas endémicas de paludismo y tiene un cuadro clínico inicial de fiebre y letargo u otros signos neurológicos. El paludismo fulminante es causado por *Plasmodium falciparum*, y origina temperaturas >40 °C, hipotensión, ictericia, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto y hemorragia. Por definición, todos los pacientes con alteraciones del estado mental o convulsiones repetitivas en el contexto de un paludismo fulminante, tienen esta modalidad de paludismo. En los adultos, este cuadro febril inespecífico evoluciona y llega al coma en cuestión de días; a veces, el coma aparece en horas y el sujeto fallece a las 24 h. La rigidez de nuca y la fotofobia son inusuales; en la exploración física, es típica la encefalopatía simétrica y, en la fase avanzada, se advierte disfunción de la neurona motora superior con posturas de descorticación y descerebración; sin diagnóstico, la tasa de mortalidad de esta infección es de 20-30%.

Absceso epidural intracraneal y raquídeo (cap. 434) Los abscesos epidurales tanto raquídeos como intracraneales pueden ocasionar daño neurológico permanente, septicemia y muerte. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con diabetes mellitus, abuso de drogas, alcoholismo crónico, traumatismo, intervención quirúrgica o anestesia epidural reciente y otras enfermedades como el VIH. Quizá haya abscesos epidurales y meningitis micóticos después de la inyección epidural o paraespinal de glucocorticoides. En Estados Unidos y Canadá, donde la otitis y la sinusitis casi siempre se tratan de inmediato, el absceso epidural intracraneal es raro, pero el número de abscesos epidurales raquídeos va en aumento. En África y las regiones donde el acceso a la medicina es limitado, ambos tipos de abscesos producen morbilidad y mortalidad considerables. El absceso epidural intracraneal clásico se manifiesta por fiebre, cambios mentales y dolor de cuello, mientras que el raquídeo se acompaña de fiebre, hipersensibilidad circunscrita sobre la columna vertebral y dorsalgia. Los abscesos intracraneales suelen ser polimicrobianos, en tanto que los raquídeos casi siempre son consecutivos a una siembra hematógena, principalmente por estafilococos. El diagnóstico y tratamiento oportunos, que comprenden en ocasiones drenaje quirúrgico, reducen la mortalidad y las secuelas neurológicas permanentes. El desenlace puede ser peor para el absceso epidural raquídeo debido a MRSA, infección en un nivel más elevado de los cuerpos vertebrales, alteración del estado neurológico al momento de la presentación y de ubicación dorsal más que ventral del absceso. Los ancianos y las personas con insuficiencia renal, neoplasia y otras enfermedades asociadas, también tienen resultados menos favorables.

OTROS SÍNDROMES FOCALES CON EVOLUCIÓN FULMINANTE

La infección de cualquier foco primario (p. ej., osteomielitis, neumonía, pielonefritis, colangitis) puede ocasionar bacteriemia y septicemia. El sín-

Biblioteca Médica Virtual

drome de Lemierre (tromboflebitis séptica de la yugular causada por *Fusobacterium necrophorum*) se asocia a embolia infecciosa metastásica (principalmente al pulmón, pero a veces al hígado u otros órganos) y septicemia, con tasas de mortalidad >15%. El TSS se ha relacionado con infecciones focales como artritis séptica, peritonitis, sinusitis e infección de herida quirúrgica. El deterioro clínico rápido y la muerte pueden guardar relación con destrucción del sitio de infección primaria, como se observa en el caso de endocarditis y en infecciones de la orofaringe (p. ej., angina de Ludwig o epiglotitis, trastornos en los cuales el edema súbito daña la permeabilidad de las vías respiratorias).

Mucormicosis rinocerebral (cap. 213) Los pacientes diabéticos o con situaciones que causen inmunocompromiso, como los trasplantes de órganos sólidos o enfermedades malignas hematológicas, tienen riesgo de padecer mucormicosis rinocerebral invasora. Los síntomas consisten en febrícula, dolor sinusal sordo, diplopía, disminución del estado mental, reducción de movimientos oculares, quemosis, proptosis, cornetes nasales violáceos o necróticos, así como lesiones necróticas del paladar duro que dejan indemne la línea media. Sin reconocimiento e intervención oportuna, el proceso continúa con evolución invasiva inexorable, con tasas de mortalidad de 50-85% o mayor; la diabetes no controlada y la edad avanzada son factores pronóstico negativos.

Endocarditis bacteriana aguda (cap. 123) Ocurre con una evolución mucho más agresiva que la de la endocarditis subaguda. Las válvulas cardiacas se ven afectadas por bacterias como *S. aureus, S. pneumoniae, L. monocytogenes, Haemophilus* y los estreptococos de los grupos A, B y G. La endocarditis valvular por *S. aureus* (incluyendo cepas de MRSA), va en aumento, principalmente en los hospitales. Las tasas de mortalidad varían de 10-40%. El hospedador puede tener otros trastornos, como un cáncer oculto, diabetes mellitus, consumo de fármacos intravenosos o alcoholismo. El paciente se presenta con fiebre, fatiga y malestar general en un lapso menor de dos semanas desde el comienzo de la infección. En la exploración física, pueden detectarse un soplo cambiante e insuficiencia cardiaca congestiva. A veces surgen máculas hemorrágicas en las palmas de las manos y las plantas de los pies (*lesiones de Janeway*). Muy pocas veces aparecen petequias, manchas de Roth, hemorragias en astilla y esplenomegalia. La destrucción rápida de las válvulas (y, en particular, de la aórtica) origina edema pulmonar e hipotensión. A veces se forman abscesos en el miocardio que erosionan el tabique o afectan el sistema de conducción, lo cual causa arritmias potencialmente letales o un bloqueo de conducción de alto grado. Las enormes vegetaciones friables pueden generar émbolos arteriales grandes, infección metastásica e infarto hístico. Los síntomas en los ancianos con endocarditis por *S. aureus* son inespecíficos (circunstancia que retrasa el diagnóstico y empeora el pronóstico). La intervención rápida es de máxima importancia para obtener buenos resultados.

Carbunco por inhalación (cap. S2) El carbunco por inhalación, que es la forma más grave de la enfermedad causada por *Bacillus anthracis*, no se había observado desde hacía más de 25 años en Estados Unidos, hasta que dicho microorganismo se utilizó en 2001 con fines de bioterrorismo. El cuadro clínico inicial de los pacientes consistió en malestar general, fiebre, tos, náuseas, sudoración profusa, falta de aire y cefalea; pocas veces hubo rinorrea. Todos los pacientes tuvieron resultados anormales en las radiografías de tórax desde el comienzo. Los signos más frecuentes fueron infiltrados pulmonares, ensanchamiento del mediastino y derrames pleurales. En 38% de estos pacientes se observó meningitis hemorrágica. Las probabilidades de sobrevivir mejoraron cuando los antibióticos se administraron en el periodo prodrómico y se utilizaron regímenes con varios fármacos. Si no se inicia una intervención urgente con antimicrobianos y medidas de apoyo, el ántrax por inhalación evoluciona en muy breve plazo hasta causar hipotensión, cianosis y muerte.

Enfermedad viral del aparato respiratorio Son padecimientos graves y en la última década se han descrito varios síndromes nuevos. Si el paciente se presenta con enfermedad respiratoria, exposición importante y antecedentes de viaje, debe considerarse enfermedad viral e instituir medidas apropiadas de control de la infección, además de atención de apoyo y sostén.

Gripe (influenza) aviar y porcina (cap. 195) Los casos de gripe aviar en seres humanos han ocurrido principalmente en el sureste de Asia, en particular en Vietnam (H5N1) y China (H7N9). Este tipo de gripe se debe descartar en cualquier paciente con una infección respiratoria grave, sobre todo cuando han tenido contacto con aves. Las manifestaciones son fiebre alta, síntomas gripales y de vías respiratorias bajas; este padecimiento algunas veces degenera rápidamente en neumonía bilateral, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Al parecer, los jóvenes tienen menor riesgo de complicaciones. Debe iniciarse el tratamiento antiviral temprano con inhibidores de la neuraminidasa junto con medidas de apoyo agresivas. A diferencia de la influenza aviar, cuya transmisión de humano a humano hasta ahora ha sido rara y no se ha sustentado, la influenza causada por un nuevo virus A/H1N1 relacionado con los cerdos se ha extendido rápidamente por todo el mundo; en 2012, 214 países la habían diagnosticado, con 18 449 muertes. Los pacientes con mayor riesgo de enfermedad grave son niños menores de cinco años, personas de edad avanzada, pacientes con trastornos crónicos subyacentes y mujeres embarazadas. La obesidad también se considera un factor de riesgo de enfermedad grave. La supresión inmune y la coinfección con *S. aureus* en el momento de la presentación son factores de riesgo independientes para mayor mortalidad.

SARS y MERS El síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) se identificó en 2002 en China, pero fue diagnosticado en varios países, principalmente en Asia; los posibles reservorios animales incluyen murciélagos y civetas. El SARS es causado por un coronavirus y se caracteriza por transmisión humana eficiente, pero mortalidad relativamente baja. Se propaga de persona a persona a través de gotitas; se han producido eventos transportados por aire. La pandemia potencial de SARS se controló mediante la identificación y aislamiento de pacientes infectados. El cuadro prodrómico de 3-7 días caracterizado por fiebre, malestar, cefalea y mialgias puede progresar a tos no productiva, disnea e insuficiencia respiratoria. El riesgo de contagio es bajo durante los pródromos. Los pacientes mayores y aquellos con diabetes mellitus, hepatitis B crónica y otras enfermedades crónicas pueden tener evoluciones menos favorables.

El síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, *middle east respiratory syndrome*) es causado por un nuevo β coronavirus, y fue reconocido por primera vez en 2012 en Arabia Saudita. Los casos humanos se relacionan con el contacto directo e indirecto con los camellos. A diferencia del SARS, el MERS tiene transmisión humana ineficiente, pero posee alta tasa de mortalidad. En 2015 se confirmaron 1 180 casos, con 40% de mortalidad. El MERS varía desde infección asintomática hasta síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia multiorgánica y muerte. Los varones ancianos con comorbilidades parecen estar en mayor riesgo de mala evolución. A pesar de la poca transmisión documentada de una persona a otra en la comunidad, debe prevenirse la infección nosocomial mediante el cumplimiento de prácticas estrictas de control de infecciones. El MERS es actualmente una amenaza para la salud pública de bajo nivel, y es probable que lo siga siendo a menos que el virus mute y aumente su transmisibilidad.

Síndrome pulmonar por Hantavirus (cap. 204) Se ha corroborado la aparición del síndrome pulmonar por el Hantavirus (HPS, *Hantavirus pulmonary syndrome*) en Estados Unidos desde 1993 (de manera predominante en estados sudoccidentales, oeste del río Mississippi), Canadá y Sudamérica. Muchos casos aparecieron en zonas rurales y se vincularon con la exposición a roedores. Los pacientes se presentan con un pródromo inespecífico viral de fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, vómito y mareos que evoluciona y culmina en edema pulmonar, insuficiencia respiratoria y muerte. El HPS origina depresión del miocardio y mayor permeabilidad vascular pulmonar; por tal razón, son de máxima importancia la administración cuidadosa de líquidos y el uso de vasopresores. Las medidas de apoyo cardiopulmonar intensivas en las primeras horas del trastorno pueden salvar la vida. La trombocitopenia temprana ayuda a distinguir este síndrome de otras enfermedades febriles en las circunstancias epidemiológicas correspondientes.

Infección por *Clostridium difficile* La infección por *C. difficile* (CDI, *C. difficile infection*) es un síndrome diarreico mediado por toxinas fuertemente relacionado con el uso previo de antibióticos. Los inhibidores de la bomba de protones también se han identificado como un factor de riesgo potencial para la enfermedad. Aunque la mayoría de los casos de CDI se produce en el ámbito hospitalario, el de aparición comunitaria está aumentando. En general, los casos de inicio comunitario ocurren en pacientes más jóvenes que en los nosocomiales. Los pacientes con CDI de inicio fuera del hospital tienen menos probabilidades de antecedentes de antibióticos o de inhibidores de la bomba de protones. El CDI se asocia con morbilidad y mortalidad significativas, en especial entre pacientes mayores. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades informaron que la infección por *C. difficile* es una de las tres principales amenazas para la salud relacionadas con el uso de antibióticos.

Biblioteca Médica Virtual

RESUMEN

Los pacientes agudos y febriles que tienen los síndromes descritos en este capítulo necesitan observación rigurosa, medidas enérgicas de apoyo y, en casi todos los casos, el ingreso en unidades de cuidados intensivos. La tarea más importante del médico consiste en distinguir a estos enfermos de los pacientes infecciosos y febriles que no van a evolucionar hacia un cuadro clínico fulminante. El médico sagaz debe identificar las urgencias infecciosas de tipo agudo y proceder después con la urgencia apropiada.

LECTURAS ADICIONALES

NICOLASORA N, KAUL DR: Infectious disease emergencies. Med Clin N Am 92:427, 2008.

SEYMOUR CW *et al.*: Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315:762, 2016.

SIMMONS CP *et al.*: Dengue. N Engl J Med 366:15, 2012.

THEILACKER C *et al.*: Overwhelming postsplenectomy infection: A prospective multicenter cohort study. Clin Infect Dis 62:871, 2016.

THIGPEN MC *et al.*: Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med 364:2016, 2011.

118 Principios de vacunación y uso de vacunas

Nancy Messonnier, Anne Schuchat, Lisa A. Jackson

Pocos acontecimientos médicos del siglo pasado tuvieron la trascendencia de la vacunación en aspectos como longevidad, ahorro económico y calidad de vida. Hoy en día, es posible evitar 17 enfermedades gracias a la aplicación sistemática de vacunas en niños y adultos en Estados Unidos **(cuadro 118-1)** y muchas de las enfermedades infantiles prevenibles con vacunación están ahora en su nivel histórico más bajo **(cuadro 118-2)**. El personal de salud es el encargado de aplicar la mayor parte de las vacunas en dicho país durante su práctica cotidiana y, por esa razón, forman parte integral del sistema de salud pública de la nación.

REPERCUSIÓN DE LAS VACUNAS

Efectos directos e indirectos La vacunación contra enfermedades infecciosas específicas protege a las personas y, como consecuencia, impide que se manifiesten de modo sintomático. Algunas vacunas pueden reducir la gravedad del cuadro clínico (p. ej., contra rotavirus y gastroenteritis grave) o disminuir las complicaciones (contra el herpes zóster y la neuralgia posherpética). Otras también reducen la frecuencia de transmisión de microorganismos infecciosos de personas inmunizadas a otras, disminuyendo los efectos de la propagación de la infección; esta repercusión indirecta se conoce como *inmunidad colectiva.* El nivel necesario de inmunización en una población para obtener protección indirecta de personas no inmunizadas varía con cada una de las vacunas y enfermedades.

Desde que se dispone de las vacunas para niños en Estados Unidos, la frecuencia de las enfermedades infecciosas ha disminuido de manera importante, tanto en ese grupo como en los adultos (cuadro 118-2). Por ejemplo, la vacunación de niños <5 años de edad contra los siete tipos de *Streptococcus pneumoniae,* permitió una reducción global >90% de la enfermedad invasiva causada por éstos. Entre los niños nacidos entre 1994 y 2013, un conjunto de vacunas infantiles para prevenir 13 enfermedades, evitará 322 millones de enfermedades y 732 000 muertes en el transcurso de sus vidas y ahorrarán 1.38 billones (USD).

Control, eliminación y erradicación de enfermedades prevenibles con las vacunas Los programas de vacunación tienen como obje-

CUADRO 118-1 Enfermedades prevenibles con las vacunas aplicadas de manera sistemática en Estados Unidos a niños o adultos

ENFERMEDAD	POBLACIONES DESTINATARIAS PARA USO SISTÉMICO
Tos ferina	Niños, adolescentes y adultos
Difteria	Niños, adolescentes y adultos
Tétanos	Niños, adolescentes y adultos
Poliomielitis	Niños
Sarampión	Niños
Parotiditis	Niños
Rubeola, síndrome congénito por rubeola	Niños
Hepatitis B	Niños y adultos en alto riesgo
Infección por *Haemophilus influenzae* tipo B	Niños
Hepatitis A	Niños
Gripe (influenza)	Niños, adolescentes y adultos
Varicela	Niños
Enfermedad invasora por neumococos	Niños, ancianos
Enfermedad por meningococos	Adolescentes y adultos en alto riesgo
Infección por rotavirus	Lactantes
Infección por virus del papiloma humano, cáncer cervicouterino y anogenital	Adolescentes y adultos jóvenes
Herpes zóster	Ancianos

CUADRO 118-2 Disminución de enfermedades prevenibles con vacunas en Estados Unidos después de la aplicación generalizada de las recomendaciones de vacunación nacional

ENFERMEDAD	NÚMERO ANUAL DE CASOS ANTES DE LA VACUNACIÓN (PROMEDIO)	NÚMERO DE CASOS NOTIFICADOS EN 2016[a]	DISMINUCIÓN (%) DE CASOS DESPUÉS DE VACUNACIÓN GENERALIZADA
Viruela	29 005	0	100
Difteria	21 053	0	100
Sarampión	530 217	69	>99
Parotiditis	162 344	5 311	97
Tos ferina	200 752	15 737	92
Poliomielitis (paralítica)	16 316	0	100
Rubeola	47 745	5	>99
Síndrome de rubeola congénita	152	1	99
Tétanos	580	33	94
Infección por *Haemophilus influenzae* de tipo b	20 000	22[b]	>99
Hepatitis A	117 333	2 500[c]	98
Hepatitis B (aguda)	66 232	19 200[c]	71
Infección invasora por neumococos: todas las edades	63 067	29 000[d]	54
Varicela	4 085 120	126 639[e]	97

[a] 2016, casos registrados a menos que se especifique lo contrario.

[b] Se estima que se han producido 11 infecciones de tipo b adicionales entre 222 informes de infección causada por tipos desconocidos de *H. influenzae* en niños menores de 5 años.

[c] Los datos proceden de la Viral Hepatitis Surveillance, 2014 de los CDC.

[d] Datos que provienen del Active Bacterial Core Surveillance 2015 Provisional Report de los CDC.

[e] Datos de Morb Mortal Wkly Rep 65: 1306, 2016 (datos finales de 2015).

Fuente: Adaptado de SW Roush *et al.*: JAMA 298:2155, 2007 and Morb Mortal Wkly Rep 65:924, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

tivo controlar, eliminar o erradicar una enfermedad. El *control* disminuye las consecuencias negativas y reduce el impacto nocivo de los brotes de la enfermedad en comunidades, escuelas e instituciones. También reducen el ausentismo laboral y escolar de los afectados y de los padres que atienden a sus hijos enfermos, y permiten un mejor aprovechamiento de los recursos que se destinan a las consultas para tratamiento.

La *eliminación* de una enfermedad es un objetivo más exigente que el control, pues requiere la reducción total (a cero) de los casos en un área geográfica determinada, pero a veces se le define como la disminución de la frecuencia de la transmisión autóctona ininterrumpida de una infección en un área geográfica. En 2016, en Estados Unidos se logró la eliminación de la transmisión de sarampión, rubeola, poliomielitis y difteria a grupos indígenas. Los microorganismos patógenos que provienen de otras zonas del mundo siguen siendo considerables, y los esfuerzos en salud pública se orientan a actuar con prontitud ante tales casos, así como a limitar la propagación ulterior del microorganismo infeccioso.

La *erradicación* de una enfermedad se logra cuando su eliminación persiste sin necesidad de intervenciones constantes. Hasta la fecha, el único padecimiento prevenible con vacunas que ha sido erradicado de forma global es la viruela. Aunque la vacuna ya no se aplica de forma sistemática, la enfermedad no ha reaparecido de forma natural porque se interrumpieron todas las cadenas de transmisión en personas gracias al esfuerzo previo de vacunación y porque los humanos constituían el único reservorio natural del virus. En la actualidad, una iniciativa de salud importante se orienta a la erradicación global de la poliomielitis; se ha eliminado la transmisión sostenida de la poliomielitis en muchas naciones (aún no en Afganistán ni Paquistán). En 2016, después de que Nigeria completara dos años sin encontrar un caso de poliomielitis silvestre, se identificaron tres casos en una región donde los vacunadores no pudieron llegar a cientos de miles de niños debido a la insurgencia, probablemente el virus se desplazó sin ser detectado. La localización de un caso de la enfermedad, contra la cual se han orientado los intentos de erradicación, se considera un evento "centinela" que podría permitir que el microorganismo se restablezca en la región. Por tanto, es necesario notificar de inmediato dichos episodios a las autoridades de salud.

Detección y control de brotes Los casos de enfermedad prevenible con vacunas y detectados en una institución, durante la práctica médica o en una comunidad, pueden advertir de cambios importantes en el microorganismo patógeno, las vacunas o el entorno. Hay varios factores que ocasionan un incremento de la frecuencia de la enfermedad prevenible con vacunas: 1) tasas bajas de vacunación que dan lugar a mayor susceptibilidad (p. ej., la reaparición del sarampión en quienes no se vacunan): 2) cambios en el microorganismo infeccioso que le permiten escapar de la protección inducida por la vacuna (p. ej., neumococo del tipo no utilizado en la inmunización); 3) disminución de la inmunidad inducida por la vacuna (p. ej., la tos ferina en adolescentes y adultos vacunados a temprana edad), y 4) la introducción de grandes inóculos desde el lugar de origen del microorganismo patógeno (p. ej., exposición de origen alimentario al virus de hepatitis A). La notificación a las autoridades de salud de los episodios de enfermedades que pueden aparecer en brotes, facilita la identificación de los grupos que precisan más intervenciones de este tipo.

NOTIFICACIÓN A LOS SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA La identificación de casos sospechosos de enfermedades que se busca erradicar, junto con otras que exigen intervenciones de salud urgentes, como la búsqueda de contactos, el inicio de profilaxis con fármacos o inmunizaciones, o la investigación epidemiológica de la exposición a una fuente común, tiene que cumplir con requisitos especiales de notificación. Muchas enfermedades contra las cuales se utilizan vacunas, como sarampión, tos ferina, enfermedad invasiva tipo B por *Haemophilus influenzae* y varicela, se reportan en todo Estados Unidos. Los médicos y el personal de laboratorio tienen la responsabilidad de informar a las autoridades de salud locales o estatales cuando aparecen infecciones prevenibles con vacunas, de acuerdo con criterios específicos de definición. Todo el personal de salud debe conocer los requisitos de notificación, tanto en el estado como en la ciudad, y la mejor forma de comunicarse con las autoridades de salud pública. Una respuesta oportuna ante brotes prevenibles con vacunas mejora la eficacia de las medidas de control.

CONSIDERACIONES GLOBALES Algunas iniciativas de salud a escala internacional se orientan a disminuir las enfermedades prevenibles con vacunas en regiones de todo el planeta. Colaboran en la llamada *Measles & Rubella Initiative* (*Iniciativa contra el sarampión*) instituciones como la Cruz Roja estadounidense, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Fundación de las Naciones Unidas y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC); esta campaña se ha orientado a reducir el número de muertes por sarampión en todo el mundo. Durante 2000 a 2014, las tasas globales de mortalidad por sarampión disminuyeron 78%, es decir, de una cifra calculada de 535 300 muertes en 2000, a 114 900 en 2014. En 2015, el Continente Americano se convirtió en la primera región de la OMS en ser declarada libre de transmisión endémica de rubeola. Participantes destacados en la erradicación global de la poliomielitis han sido los *Rotary International,* UNICEF, CDC y OMS, y en esa tarea se intentó disminuir el número anual de casos de poliomielitis paralítica de 350 000 en 1988, a 74 000 en 2015. La llamada *GAVI Alliance* y la *Bill and Melinda Gates Foundation,* han contribuido de manera importante a los esfuerzos globales por disminuir las enfermedades prevenibles con vacunas y así reforzar las actividades previas de la OMS, UNICEF y los gobiernos de países desarrollados y en vías de desarrollo.

Mejoría de la vacunación en adultos Si bien la inmunización se ha convertido en una parte central de las consultas pediátricas, en el caso de los adultos no está tan bien integrada; este capítulo se centra en los principios de vacunación y uso de vacunas en adultos. Cada vez hay más pruebas de que se puede ampliar la protección si los esfuerzos se dirigen a factores del consumidor, proveedor, instituciones y los sistemas. Las publicaciones sugieren que la aplicación de múltiples estrategias es más eficaz para mejorar las tasas de protección que el uso de una sola, cualquiera que sea.

RECOMENDACIONES PARA VACUNACIÓN DE ADULTOS La fuente principal de recomendaciones para el uso de vacunas aprobadas en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) para niños y adultos, es el llamado Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Se trata de un comité consultor a nivel federal que consta de 15 miembros con derecho a voto (expertos en campos propios de la inmunización), designados por el secretario del Department of Health and Human Services estadounidense; ocho miembros *ex officio* que representan organizaciones federales, y 30 representantes sin derecho a voto de diversas organizaciones de enlace, incluyendo algunas de las principales sociedades médicas y organizaciones del cuidado de la salud. Se pueden conocer las recomendaciones de la ACIP en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/. Estas recomendaciones han sido armonizadas al máximo grado posible con las de otras organizaciones, como el American College of Obstetricians and Gynecologists, la American Academy of Family Physicians y el American College of Physicians.

CALENDARIO DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Los calendarios de vacunación para adultos en Estados Unidos se actualizan cada año y se pueden consultar en www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html. En febrero, se publican los calendarios en *American Family Physician, Annals of Internal Medicine* y *Morbidity and Mortality Weekly Report* (www.cdc.gov/mmwr). Los calendarios de vacunación para adultos correspondientes a 2016 se resumen en la **figura 118-1**. En las notas a pie de página de dichos calendarios se aportan datos adicionales y especificaciones. En el intervalo que media entre una y otra publicación anual se difunden adiciones y cambios mediante notas a los lectores en el *Morbidity and Mortality Weekly Report.*

NORMAS PARA LA PRÁCTICA DE VACUNACIONES

Vacunar a los adultos comprende elementos de diversa índole, como decidir quiénes deberán vacunarse, valorar las contraindicaciones y precauciones de la inmunización, brindar información oficial sobre la vacuna (VIS, *vaccine information statements*), asegurar el almacenamiento y manejo correctos, aplicarlas y conservar los registros de vacunación. El informe de los eventos adversos que siguen a la vacunación es un componente esencial del sistema de monitoreo de la seguridad de la vacuna. En 2014 se revisaron los parámetros para la inmunización de adultos con objeto de centrarse en la inmunización de adultos en cada oportunidad.

Selección de las personas que se vacunarán Deben hacerse todos los esfuerzos para asegurar que los adultos reciban las vacunas indicadas con la mayor celeridad posible. Cuando un adulto acude a los servicios de salud, su historial de vacunación debe ser evaluado y registrado, y esta información se utilizará para saber cuáles vacunas necesita, de acuerdo con la versión más actualizada del calendario de vacunación para adultos. Los recursos que sirven de apoyo a las decisiones, incorporados en el expedien-

Biblioteca Médica Virtual

Programa recomendado de vacunación para adultos de 19 años de edad en adelante, por grupo de edad, Estados Unidos, 2018

Nota: Estas recomendaciones deben leerse junto con las notas a pie de página, en las que se describen indicaciones para estas vacunas; si no se les han administrado antes deben ser aplicadas a menos que se indique lo contrario.

Vacuna	19-21 años	22-26 años	27-49 años	50-64 años	≥65 años
Influenza (gripe)[1]	1 dosis al año				
Tdap[2] o Td[3]	Sustituir Tdap por Td una vez, luego Td de refuerzo c/10 años				
MMR[3]	1 o 2 dosis según la indicación (si nació en 1957 o después)				
VAR[4]	2 dosis				
RZV[5] (preferido)				2 dosis RZV (preferido)	
o				o	
ZVL[5]					1 dosis ZVL
HPV, mujer[6]	2 o 3 dosis según la edad al inicio de la serie				
HPV, varón[6]	2 o 3 dosis según la edad al inicio de la serie				
PCV13[7]	1 dosis				
PPSV23[7]	1 o 2 dosis según la indicación				1 dosis
HepA[8]	2 o 3 dosis según la vacuna				
HepB[9]	3 dosis				
MenACWY[10]	1 o 2 dosis según la indicación, incrementar cada 5 años si persiste el riesgo				
MenB[10]	2 o 3 dosis según la vacuna				
HIb[10]	1 o 3 dosis según la indicación				

Recomendado para adultos que cumplen con los requisitos de edad, carecen de la documentación de vacunación o no tienen indicios de infección previa

Recomendado para adultos con otras indicaciones

No recomendado

Programa recomendado de vacunación para adultos de 19 años de edad en adelante, según padecimientos médicos y otras indicaciones, Estados Unidos, 2018

Nota: Estas recomendaciones deben leerse junto con las notas a pie de página, en las que se describen indicaciones para estas vacunas; si no se les han administrado antes deben ser aplicadas a menos que se indique lo contrario.

Vacuna	Embarazo[1,6]	Inmunosuprimidos (excepto infección por VIH)[3-7,11]	Infección por VIH Cuenta CD4+ (cél/μL)[3-7,9,10] <200	Infección por VIH Cuenta CD4+ (cél/μL)[3-7,9,10] ≥200	Asplenia, deficiencias del complemento[7,10,11]	Etapa final de enfermedad renal, en hemodiálisis[7,9]	Enfermedad cardiaca o pulmonar, alcoholismo[7]	Enfermedad hepática crónica[7-9]	Diabetes[7,9]	Personal de salud[3,4,9]	Varones homosexuales[4,8,9]
Influenza (gripe)[1]	1 dosis al año										
Tdap[2] o Td[3]	1 dosis Tdap cada embarazo	1 dosis Tdap, luego Td de refuerzo c/10 años									
MMR[3]	Contraindicado			1 o 2 dosis según la indicación							
VAR[4]	Contraindicado			2 dosis							
RZV[5] (preferido)					2 dosis RZV a la edad de ≥50 años (preferido)						
o					o						
ZVL[5]	Contraindicado				1 dosis ZVL a la edad de ≥60 años						
HPV, mujer[6]		3 dosis hasta los 26 años de edad			2 o 3 dosis hasta los 26 años de edad						
HPV, varón[6]		3 dosis hasta los 26 años de edad			2 o 3 dosis hasta los 21 años de edad						2 o 3 dosis hasta los 26 años de edad
PCV13[7]		1 dosis									
PPSV23[7]		1, 2 o 3 dosis según la indicación									
HepA[8]		2 o 3 dosis según la vacuna									
HepB[9]		3 dosis									
MenACWY[10]		1 o 2 dosis según la indicación, incrementar cada 5 años si persiste el riesgo									
MenB[10]		2 o 3 dosis según la vacuna									
HIb[11]		3 dosis solo a receptores HSCT		1 dosis							

Se recomienda para todas las personas que cumplen con los requisitos de edad, carecen de la documentación de vacunación o no tienen indicios de infección previa

Se recomienda para adultos con otras indicaciones

Contraindicado

No se recomienda

FIGURA 118-1 Programas de vacunación recomendados para adultos, Estados Unidos, 2018. Información adicional, incluso notas para cada vacuna, contraindicaciones y precauciones, están disponibles en https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html. Estas recomendaciones fueron aprobadas por el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la American Academy of Family Physicians (AAFP), el American College of Physicians (ACP), el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y el American College of Nurse-Midwives (ACNM). Si desea consultar el esquema completo del ACIP, visite www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/.

Biblioteca Médica Virtual

te electrónico, pueden suministrar datos clave. Los reglamentos vigentes, que suelen utilizarse en las vacunas indicadas de manera sistemática (p. ej., contra la gripe [influenza] y neumococos) permiten que la enfermera o cualquier otro personal titulado y autorizado aplique las vacunas sin la orden específica de un médico; así se disminuyen las barreras para la inmunización en adultos.

Valoración de contraindicaciones y precauciones Antes de vacunar a los adultos es preciso identificar si existen contraindicaciones y precauciones. La *contraindicación* es una situación que, en opinión de los expertos, agrava en grado sustancial el peligro de que surja una reacción adversa importante. Si se confirma la contraindicación, no se aplica la vacuna, por ejemplo, el antecedente de una reacción anafiláctica a una dosis de la vacuna o un componente de la misma, constituye una contraindicación para aplicar más dosis. La *precaución* es una situación que puede aumentar el riesgo de una reacción adversa o que disminuya la capacidad de la vacuna para inducir inmunidad (p. ej., vacunar contra el sarampión a una persona que recientemente recibió transfusión de sangre y, como consecuencia, puede tener inmunidad pasiva y transitoria al virus del sarampión). En circunstancias normales, no se administra si la precaución está vigente, sin embargo, en algunas situaciones los beneficios son mayores que el riesgo de una reacción adversa, y el personal de salud puede decidir si aplica la vacuna a pesar de la precaución.

En algunos casos, las contraindicaciones y precauciones son temporales, y sólo retrasan o difieren la vacunación hasta fecha ulterior. En general, se considera que las enfermedades febriles o graves deben ser objeto de precauciones transitorias para la vacunación y diferirse la aplicación hasta después de resolverse la fase aguda; de ese modo, se evita que los efectos adversos se superpongan a los de la enfermedad subyacente y se atribuya de manera errónea alguna manifestación de la enfermedad a la vacuna. En el **cuadro 118-3** se resumen las contraindicaciones y precauciones que deben seguirse en el caso de vacunas aprobadas en Estados Unidos para los adultos. Es importante identificar situaciones o trastornos que *no constituyan* contraindicaciones, para aprovechar todas las oportunidades de vacunación; por ejemplo, en casi todos los casos, no son contraindicaciones factores como enfermedades agudas leves (con febrícula o sin ella), el antecedente de una reacción local leve o moderada a una dosis inferior de la vacuna, y el amamantamiento.

ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A UN COMPONENTE DE LA VACUNA Una reacción alérgica grave (como anafilaxia) a una dosis anterior de la vacuna o a algunos de sus componentes, constituyen contraindicación para administrarla. Muchas de las inmunizaciones contienen diversas sustancias, entre la que figuran la proteína de huevo, gelatina y levadura como las que tienen una mayor probabilidad de desencadenar alguna reacción alérgica grave en ciertas personas. Además, a pesar de que el caucho natural (látex) no es componente de la vacuna, algunas de ellas se distribuyen en recipientes o jeringas que contienen esta clase de látex; estas vacunas se identifican por las instrucciones del fabricante, y no deben aplicarse a personas con alergia importante al caucho (anafilaxia), salvo que el beneficio supere los riesgos de una posible reacción alérgica. La hipersensibilidad local o por contacto al caucho (mucho muy frecuente), como la que ocurre con los guantes usados en medicina (contienen caucho sintético, pero no ocasionan reacciones alérgicas), *no constituye* una contraindicación para la aplicación de una vacuna que se distribuye en ampolleta o jeringa que contiene caucho natural. Las vacunas indicadas sistemáticamente para los adultos y que, para febrero de 2015, a veces se distribuyeron en una ampolleta o jeringa que contenía caucho natural, son la vacuna de hepatitis A Havrix (en jeringa); la de hepatitis A Vaqta (ampolleta y jeringa); la de hepatitis B Engerix-B (jeringa); la de hepatitis B Recombivax HV (ampolleta); contra HPV Cervarix (jeringa); aquéllas contra influenza Fluarix, Fluvirin, Agriflu y Flucelvax (jeringa), Tdap Adacel y Boostrix (de toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular) (jeringa); las vacunas Td (toxoides tetánico y diftérico) (jeringa); las de hepatitis A y B Twinrix (jeringa) y la vacuna de polisacárido meningocócico Menomune (ampolleta).

EMBARAZO Las vacunas elaboradas con virus vivos están contraindicadas durante el embarazo por el riesgo teórico de que la réplica del virus que contienen origine infección congénita o ejerza otros efectos adversos en el feto. Muchas de estas vacunas,, como la de la varicela, no son secretadas en la leche materna; por esa razón, la lactancia no es contraindicación para la inmunización. El embarazo no constituye una contraindicación para aplicar vacunas inactivadas, pero en su mayor parte no se aplican durante el embarazo porque hay pocos datos en relación con su seguridad. En Estados Unidos se recomiendan dos vacunas de virus inactivados en este grupo, que son la Tdap y la de influenza. La primera se aplica durante cada embarazo, sea cual sea el estado de inmunización previo, para evitar la tos ferina en los recién nacidos, y se sugiere la vacunación anual contra la influenza desde los seis meses de edad o mayores. En determinadas circunstancias pueden aplicarse a las embarazadas otras vacunas inactivas, como la meningocócica.

INMUNODEPRESIÓN Las vacunas hechas de virus vivos inducen una respuesta inmunitaria, debido a la replicación de los virus atenuados (debilitados), que es inherente al sistema inmunitario de quien la recibe. En sujetos con inmunodepresión, es posible la replicación de los virus de la vacuna, los cuales pueden originar infección diseminada, por tanto, dichas vacunas están contraindicadas en pacientes con inmunodepresión grave, cuya definición varía con cada vacuna. La inmunodepresión grave puede ser causada por muchos cuadros patológicos, como infección por VIH y neoplasias hematológicas o generalizadas. En algunos de estos trastornos, todas las personas tienen inmunodepresión muy grave. En otros (p. ej., infección por VIH), el grado de deterioro del sistema inmunitario depende de la gravedad del trastorno que, a su vez, tiene que ver con la etapa de la enfermedad o del tratamiento. Por ejemplo, la vacuna contra sarampión, parotiditis y rubeola (MMR, *measles-mumps-rubella*) puede aplicarse a pacientes con VIH que no muestran inmunodepresión grave, originada por inmunodepresores como los glucocorticoides en dosis altas. En esta situación, los factores que influyen en el grado de la inmunodepresión son la dosis, duración y vía de administración de tales fármacos.

INFORMACIÓN OFICIAL SOBRE VACUNAS

La información oficial sobre vacunas (VIS, *vaccine information statements)* es una sola hoja impresa por ambos lados por los CDC, e informa de los beneficios y riesgos de la misma. En Estados Unidos, la llamada *National Childhood Vaccine Injury Act* (NCVIA) exige desde 1986 la publicación de dicha hoja, para vacuna en niños o adultos, en cualquier vacunación realizada por el *Vaccine Injury Compensation Program*. Desde julio de 2016, las inmunizaciones cubiertas por NCVIA, aprobadas para adultos, incluyen Td, Tdap, hepatitis A y B, HPV, influenza inactivada, virus de gripe vivos intranasales, MMR, conjugada neumocócica y meningocócica, meningocócica serogrupo B, poliomielitis y varicela. Cuando se administran vacunas combinadas para las que no hay VIS independientes (p. ej., la combinación contra hepatitis A y B), se suministran todos los VIS importantes. También se han publicado VIS para algunas vacunas que no abarca el NCVIA, como la de polisacárido de neumococos, encefalitis japonesa, rabia, zóster, fiebre tifoidea, ántrax y contra fiebre amarilla; se recomienda utilizar estos VIS, aunque no es obligatorio legalmente.

La información de todas las hojas actuales de VIS se localiza en dos sitios de Internet: *Vaccines & Immunizations* (www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/) y *the Immunization Action Coalition's* (www.immunize.org/vis/) (este último traducido de las hojas en cuestión). Las hojas de información oficial obtenidas de dicho sitio se pueden descargar e imprimir.

ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Las inmunizaciones inyectables se distribuyen en frascos con múltiples dosis, una sola dosis o jeringas de una sola dosis llenas y preparadas previamente por el fabricante. La vacuna contra la gripe hecha de virus vivos atenuados para nebulización nasal se distribuye en nebulizadores de una sola dosis. La de administración oral antitifoidea, en cápsulas; algunas como MMR, varicela, zóster y bipolisacáridos meningocócicos se distribuyen en polvo liofilizado que es necesario reconstituir (mezclar con un líquido para diluir) antes de usarla. El polvo liofilizado y el diluyente se obtienen en envases independientes. Los diluyentes no se pueden usar de manera indistinta, sino que están preparados específicamente para un tipo de vacuna y no para otro; por esta razón, se utiliza sólo el diluyente específico que suministra el fabricante para cada tipo de vacuna. Una vez preparadas las vacunas liofilizadas, su vida útil es corta y tienen que almacenarse en condiciones adecuadas de temperatura y luminosidad, por ejemplo, es importante proteger las vacunas de varicela y zóster de la luz y utilizarlas antes de transcurridos 30 min después de su reconstitución; de forma similar, la MMR ha de protegerse de la luz y administrarla incluso hasta ocho horas después de reconstituida. Hasta 30 min luego de su reconstitución, puede administrarse la vacuna de polisacáridos meningocócicos, que viene en viales de una sola dosis, pero los frascos con múltiples dosis se pueden usar durante un periodo de 35 días.

Las vacunas se almacenan a temperaturas de refrigeración (de 2-8 °C) o de congelación (−15 °C o temperatura más fría). En general, las vacunas

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 118-3 Contraindicaciones y precauciones de las vacunas más usadas en adultos

PRESENTACIÓN Y TIPO DE VACUNA	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES
Todas las vacunas	**Contraindicación:** Reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) después de administrar una dosis de la vacuna o un componente de ella **Precaución:** Enfermedad aguda, moderada o grave con o sin fiebre; diferir la vacunación hasta que desaparezca la enfermedad
Td	**Precauciones:** Síndrome de Guillain-Barré (GBS) seis semanas después de haber aplicado una dosis de vacuna que contiene TT Antecedente de reacciones de hipersensibilidad de tipo Arthus después de haber aplicado una dosis de vacunas que contenían TD o DTDT (incluido MCV4). Diferir la vacunación hasta que hayan transcurrido al menos 10 años desde la última dosis Antecedentes de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex) (algunas formulaciones, jeringa; véase texto)
Tdap	**Contraindicación:** Antecedentes de encefalopatía (p. ej., coma o convulsiones prolongadas), no atribuibles a otra causa identificable en un lapso de siete días de haber aplicado la vacuna con componentes contra tos ferina, DTaP o Tdap **Precauciones:** GBS seis semanas después de haber recibido una dosis de vacuna que contiene TT Trastorno neurológico progresivo o inestable; convulsiones no controlables o encefalopatía progresiva. Diferir la vacunación hasta que se haya establecido un régimen terapéutico y el trastorno se haya estabilizado Antecedente de reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus después de haber recibido una dosis de vacuna que contenía TT o DT (incluidos MCV4); diferir la vacunación al menos 10 años desde la última dosis Antecedentes de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex) (jeringa; ver texto)
HPV	**Contraindicación:** Antecedente de hipersensibilidad inmediata a levaduras (en el caso de Gardasil®) Antecedentes de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex) (algunas formulaciones; véase texto) **Precaución:** Embarazo. Si después de haber iniciado la administración de una serie de vacunas la mujer confirma su embarazo, se difiere el resto del protocolo de tres dosis hasta finalizar la gestación. Si durante ésta se aplicó una dosis de vacuna, no se necesita intervención alguna. Se tiene que informar a Merck (800-986-8999) la exposición a Gardasil durante el embarazo; informar a GlaxoSmithKline (888-452-9622) la exposición a Cervarix durante el embarazo
MMR	**Contraindicaciones:** Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina[a] o neomicina Embarazo Inmunodeficiencia grave conocida (p. ej., neoplasias hematológicas y sólidas; quimioterapia; inmunodeficiencias congénitas; administración de un régimen inmunodepresor por largo tiempo; inmunodepresión grave por VIH) **Precaución:** Haber recibido recientemente (en los 11 meses anteriores) un hemoderivado que contenía anticuerpos Antecedentes de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica
Varicela	**Contraindicaciones:** Embarazo Inmunodepresión grave conocida Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina[a] o neomicina **Precaución:** Haber recibido recientemente (en los 11 meses previos) un hemoderivado que contenía anticuerpos
Virus de influenza inactivado inyectable	**Contraindicación:** Antecedentes de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex) (algunas formulaciones; véase texto) **Precaución:**[b] Antecedentes de GBS dentro de las seis semanas posteriores a una dosis previa de vacuna contra la influenza (gripe)
De virus vivos atenuados contra la gripe en aerosol nasal	**Contraindicaciones:** Edad ≥50 años Embarazo Inmunodepresión, incluida la causada por fármacos o infección por VIH; inmunodeficiencia grave conocida (p. ej., neoplasias hematológicas o sólidas; quimioterapia; inmunodeficiencia congénita; tratamiento inmunodepresor prolongado; inmunodepresión grave por VIH) Algunos trastornos médicos crónicos, como diabetes mellitus; neumopatía crónica (incluyendo asma); enfermedades cardiovasculares crónicas (excepto hipertensión); trastornos renales, hepáticos, neurológicos-neuromusculares, hematológicos o metabólicos Contacto cercano con personas con inmunodepresión muy grave que necesitan entorno protegido, como aislamiento en una unidad para atender pacientes sometidos a trasplante de médula ósea El contacto cercano con pacientes que tienen un grado menor de inmunodepresión (p. ej., personas que reciben quimioterapia o radioterapia y que no son atendidas en un entorno protegido; individuos con infección por VIH) no es una contraindicación ni una precaución. El personal de salud de las unidades de cuidados intensivos para recién nacidos o de clínicas oncológicas puede recibir vacuna de influenza con virus atenuados **Precauciones:** Antecedente de haber tenido GBS luego de seis semanas de haber recibido una dosis de vacuna contra la gripe Haber recibido antivirales específicos (como amantadina, rimantadina, zanamivir u oseltamivir) en las 48 h anteriores a la vacunación

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 118-3 Contraindicaciones y precauciones de las vacunas más usadas en adultos (*continuación*)

PRESENTACIÓN Y TIPO DE VACUNA	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES
Polisacáridos neumocócicos	Ninguna, salvo las indicadas para todas las vacunas
Conjugado meningocócico	Ninguna, salvo las indicadas para todas las vacunas
Hepatitis A	**Contraindicación:** Antecedentes de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex) (jeringa; véase texto)
Hepatitis B	**Contraindicación:** Antecedente de hipersensibilidad inmediata a la levadura Antecedentes de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex) (jeringa; véase texto)
Conjugado meningocócico	**Contraindicación:** Ninguna, aparte de las enumeradas para todas las vacunas
Polisacáridos meningocócicos	**Contraindicación:** Antecedente de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex)
Serogrupo B meningocócico	**Contraindicación:** Antecedentes de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex) (algunas formulaciones, jeringa; véase texto)
Herpes zóster	**Contraindicaciones:** Embarazo Inmunodepresión grave diagnosticada Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina[a] o neomicina **Precaución:** Haber recibido antivirales específicos (como aciclovir, famciclovir o valaciclovir) en las 24 h anteriores a la vacunación.

[a] Es importante ejercer máximo cuidado cuando se apliquen las vacunas MMR, varicela o zóster a personas con el antecedente de reacción anafiláctica a la gelatina o a los productos que la contienen. Antes de administrarla, quizá deba considerarse una prueba cutánea para valorar la sensibilidad a la gelatina; no se han publicado protocolos específicos para ese fin.

[b] Los antecedentes de una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) al huevo es una contraindicación establecida para el uso de la vacuna inactivada contra la influenza (gripe) y la vacuna de virus vivos atenuados contra la influenza. Sin embargo, el Advisory Committee on Immunization Practices de los CDC recomienda que cualquier inmunización contra la influenza inactivada apropiada o la vacuna contra la influenza obtenida mediante bioingeniería pueda administrarse a personas con alergia al huevo de cualquier gravedad (www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html).

DT, toxoide diftérico; GBS, síndrome de Guillain-Barré; HPV, virus de papiloma humano; MCV4, vacuna de conjugado meningocócico tetravalente; MMR, sarampión, parotiditis y rubeola; Td, toxoides de tétanos y difteria; Tdap, toxoides de tétanos y difteria y acelular de tos ferina (pertussis); TT, toxoide tetánico.

de virus inactivados (p. ej., los de gripe inactivada, polisacáridos neumocócicos y conjugados meningocócicos), se almacenan a temperaturas de refrigeración, y a temperaturas de congelación los recipientes con vacunas de virus vivos, liofilizadas (p. ej., varicela, zóster y MMR). La solución de dilución para las vacunas liofilizadas se almacena a temperaturas de refrigeración o ambiental. La vacuna de gripe hecha de virus vivos atenuados (preparación líquida con virus vivos que se aplica con nebulización nasal) se almacena a temperatura de refrigeración.

Los errores en el almacenamiento y manejo de vacunas pueden originar pérdidas por millones de dólares, y la administración de vacunas almacenadas inapropiadamente puede desencadenar respuestas inmunitarias inadecuadas en los pacientes. Para mejorar las normas de almacenamiento y las prácticas de manejo en Estados Unidos, los CDC han publicado orientación detallada (disponible en www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf). Para el almacenamiento de vacunas, los CDC recomiendan unidades separadas (es decir, un vial por dosis que se pueden refrigerar o congelar, pero no ambas maniobras) porque estas unidades conservan mejor las temperaturas indispensables que las unidades combinadas para refrigerador/congelador. Nunca deben utilizarse para almacenar vacunas las unidades estilo dormitorio que combinan las unidades de refrigerador/congelador.

Las temperaturas de los refrigeradores o congeladores para almacenar vacunas debe vigilarse y registrarse cuando menos dos veces al día laboral. Lo ideal es usar termómetros que miden y registran la temperatura de manera continua todo el día y toda la noche, y leer y documentar las temperaturas máximas y mínimas cada día laboral. Los CDC recomiendan el uso de termómetros digitales calibrados con una sonda en material térmico amortiguado; se ofrece más información detallada sobre las especificaciones de las unidades de almacenamiento y los dispositivos para la vigilancia periódica de la temperatura.

APLICACIÓN DE VACUNAS

En Estados Unidos, casi todas las vacunas parenterales recomendadas para administración sistemática en adultos se aplican por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC); una presentación de vacuna de influenza aprobada para adultos de 18-64 años se aplica por vía intradérmica. Se administran por vía SC las vacunas de virus vivos, como la de varicela, zóster y MMR. La mayoría de las vacunas inactivadas se aplican por vía IM. La vacuna de 23 valencias de polisacáridos neumocócicos se puede administrar por vía IM o SC, pero se prefiere la administración IM porque se acompaña de menor riesgo de reacciones en el sitio de la inyección.

En el caso de vacunas para adultos administradas por vía SC, se aplican con una aguja de 5/8 de pulgada (~1.5 cm) en la zona superoexterna del tríceps. En el caso de la vía IM, se inyecta en el músculo deltoides **(fig. 118-2)** con una aguja cuya longitud se elige según el género y peso de la persona, para garantizar la inserción adecuada en el músculo. Las guías actuales señalan que, en el caso de varones y mujeres que pesan <70 kg, basta una aguja de 1 pulgada; para mujeres que pesan de 70-90 kg y varones

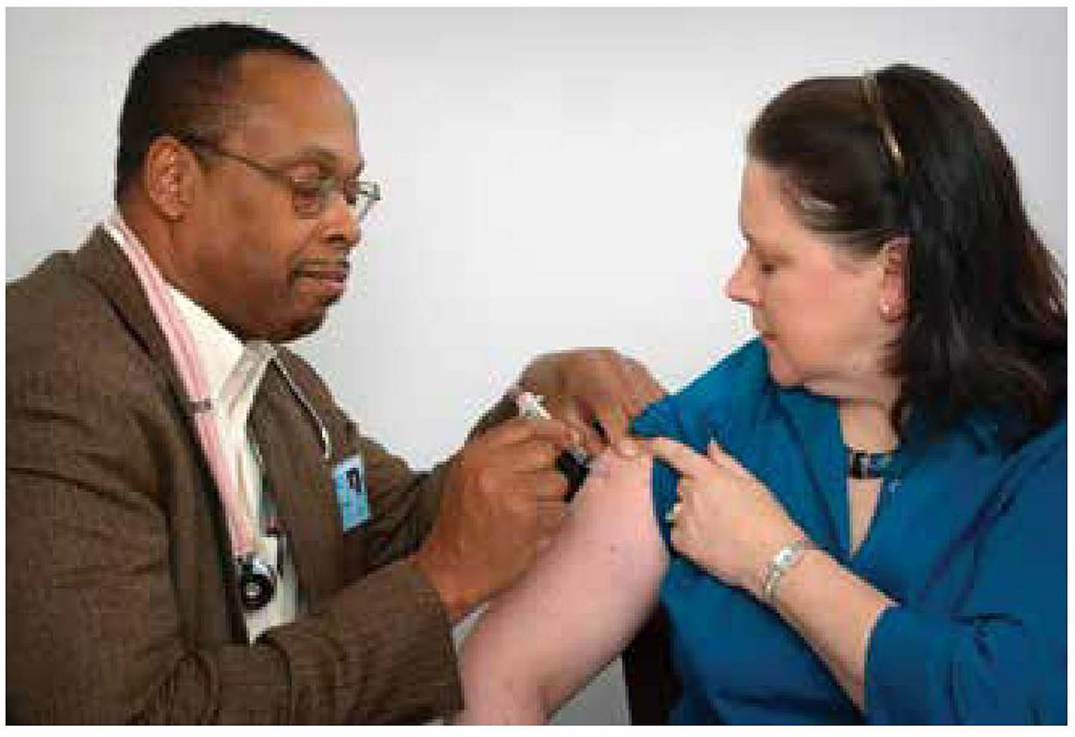


FIGURA 118-2 Técnica para la administración IM de vacunas. *(Fotografía de: James Gathany, Centers for Disease Control and Prevention, accessible en Public Health Image Library, www.cdc.gov PHIL ID#9420.)*

Biblioteca Médica Virtual

que pesan de 70-118 kg, se necesita una aguja de 2.54-3.75 cm; para mujeres que pesan >90 kg y varones cuyo peso es >118 kg se necesita una aguja de 3.75 cm. Se encuentran más ilustraciones de sitios y técnicas de inyección de vacunas en www.immunize.org/catg.d/p2020a.pdf

No se necesita *aspiración* (maniobra de hacer que el émbolo de la jeringa retroceda después de penetrar la piel pero antes de inyectar la sustancia) porque no hay grandes vasos en los sitios de inyección recomendados.

En la misma consulta se pueden aplicar varias vacunas y, de hecho, se insta a que se administren todas las necesarias en una sola consulta. Los estudios han señalado que las vacunas tienen la misma eficacia si se suministran de forma simultánea que de modo individual, y la administración simultánea de varias de ellas no incrementa el riesgo de efectos adversos. Si es necesario aplicar más de una vacuna en la misma extremidad, será mejor que entre uno y otro sitio de inyección medien 2.5-5.0 cm, de tal forma que se puedan diferenciar e identificar las reacciones locales en caso de aparecer. Si se administran una vacuna y un preparado inmunoglobulínico (p. ej., la vacuna Td y la inmunoglobulina tetánica) al mismo tiempo para cada inyección, se empleará un lugar anatómico diferente.

En el caso de algunas vacunas (p. ej., tos ferina o hepatitis B), se necesitan múltiples dosis para una respuesta adecuada y persistente de anticuerpos. El calendario recomendado especifica el intervalo que debe mediar entre una y otras dosis. Muchos adultos a los que se aplica la primera dosis de una serie con dosis múltiples, no completan la serie o no reciben las dosis ulteriores dentro del intervalo recomendado, esto disminuye la eficacia de la vacuna o la duración de la protección. El personal de salud debe contar con sistemas de aviso que motiven a los pacientes a regresar para recibir las nuevas dosis de la serie de vacunas en los intervalos apropiados. Con excepción de la vacuna oral antitifoidea, la interrupción de las dosis programadas en el calendario no obliga a iniciar de nuevo toda la serie o agregar dosis adicionales.

Después de la vacunación, en particular en adolescentes y adultos jóvenes, puede haber algún síncope. Han ocurrido lesiones graves, como traumatismos craneoencefálicos y hemorragias cerebrales. Después de la aplicación, los adolescentes y adultos deben estar sentados o en decúbito. La mayor parte de los episodios sincopales suceden en un término de 15 minutos. El ACIP recomienda que el personal realice de forma fehaciente la observación de los pacientes durante este tiempo. En caso de surgir un síncope, se vigilará a la persona hasta que los síntomas desaparezcan.

La *anafilaxia* es una complicación inusual de la inmunización. Cada institución debe contar con material y un estuche para urgencias que contenga solución de epinefrina para administrar en caso de una reacción anafiláctica sistémica.

CONSERVACIÓN DE REGISTROS DE VACUNACIÓN

La aplicación de todas las vacunas se registrará con todo detalle en el expediente permanente del paciente. La documentación debe incluir fecha de aplicación, nombre o abreviaturas de la vacuna, número de lote y fabricante de la misma, sitio de aplicación, edición VIS, fecha en que se entregó el VIS, así como el nombre, dirección y cargo de quien aplicó la vacuna. El uso cada vez más frecuente de códigos de barras bidimensionales en los frascos y jeringas de las vacunas que pueden escanearse para ingresar los datos en registros médicos electrónicos compatibles y sistemas de información de vacunación facilita el registro más completo y exacto de la información exigida.

VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN Y NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Valoraciones de la seguridad de una vacuna antes de su aprobación general Antes de que la FDA apruebe el uso general de vacunas, éstas se valoran en estudios clínicos con voluntarios. El estudio se realiza en tres fases progresivas: la fase 1 es un estudio pequeño y por lo común se incorporan <100 voluntarios; su finalidad es obtener una valoración básica de la seguridad e identificar reacciones adversas frecuentes. Los estudios de fase 2, de mayor magnitud, incluyen cientos de personas, reúnen información adicional de inocuidad y se diseñan para valorar también la inmunogenicidad. Los datos obtenidos de los estudios de fase 2 se utilizan para determinar la composición de la vacuna, el número de dosis necesarias y el perfil de episodios adversos frecuentes. Las vacunas que parecen adecuadas se analizan en estudios de fase 3, los cuales suelen abarcar a cientos o miles de voluntarios y se llevan a cabo para demostrar la eficacia de la vacuna y obtener información adicional o datos sobre seguridad del producto.

Vigilancia de la seguridad de la vacuna después de su aprobación Una vez aprobada la vacuna por las autoridades competentes, se valora su seguridad por varios mecanismos. Las guías del NCVIA publicadas en 1986 exigen al personal de salud que notifique cualquier efecto adverso. En 1990 se estableció un mecanismo para tal notificación, llamado *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), y los CDC y la FDA se encargan de su aplicación. Tal sistema de vigilancia reúne notificaciones de reacciones adversas después de usar vacunas aprobadas actualmente en Estados Unidos. Se han definido los *episodios adversos* como los hechos perjudiciales que aparecen después de la vacunación y que podrían ser causados por la propia vacuna o el proceso de inmunización. Si bien el VAERS se estableció en respuesta al NCVIA, cualquier episodio adverso, en un niño o adulto, se piense o no que en realidad provino de la vacunación, puede ser notificado mediante el VAERS. Los episodios adversos que por obligación tiene que notificar el personal de salud se enumeran en el cuadro de episodios referibles en el sitio de Internet vaers.hhs.gov/reportable.htm. Durante 2011-2014 se presentaron cerca de 30 000 reportes VAERS cada año, y casi 7% de los episodios graves terminó en hospitalización, enfermedades letales, discapacidad o muerte.

Cualquier persona puede presentar una notificación de VAERS, incluyendo el personal de salud, fabricantes de vacunas, quienes las han recibido, o sus progenitores o tutores. Las notificaciones pueden presentarse en línea (https://vaers.hhs.gov/reportevent.html) o se puede llenar un formato escrito que se solicite por correo electrónico (info@vaers.org), o vía telefónica (800-822-7967). En el formato VAERS se solicita la información siguiente: tipo de vacuna recibida, fecha de la aplicación, fecha en que comenzó el episodio adverso, así como las enfermedades actuales y los fármacos administrados, antecedentes de episodios adversos después de la vacunación y características demográficas (como edad y género). La información suministrada se incorpora en una base de datos. Después, la persona que notificó un efecto adverso recibe un aviso o carta de confirmación con un número de identificación de VAERS que se puede utilizar si más adelante envía más datos. En casos seleccionados de algún efecto adverso grave, es posible vigilar el estado de la recuperación de la persona durante un periodo que va de 60 días a un año después de la vacunación. Instituciones como la FDA y los CDC tienen acceso a los datos del VAERS y aprovechan esta información para llevar a cabo vigilancia seriada de la seguridad de la vacuna y realizar estudios de investigación. Los datos del VAERS (salvo la información personal) están disponibles al público.

Aunque el VAERS ofrece información valiosa sobre la seguridad de las vacunas, este sistema de notificación pasiva tiene limitaciones importantes. La primera es que reúne sólo información de efectos que ocurrieron después de la vacunación; no valora si una reacción concreta surge con mayor frecuencia de la prevista después de la aplicación. La segunda es que la notificación de efectos es incompleta y sesgada hacia efectos que se consideran más probables que surgen poco después de la administración. Para obtener información más sistematizada sobre efectos adversos en personas vacunadas o no vacunadas, en 1991 se emprendió el llamado proyecto de *Vaccine Safety Datalink* el cual, dirigido por los CDC, recaba la información de ocho organizaciones estadounidenses de atención de la salud; las bases de datos de cada participante incluyen información sobre vacunaciones, entidades patológicas y médicas, aspectos demográficos, resultados de pruebas de laboratorio y prescripciones farmacéuticas.

El Department of Defense cuenta con un sistema similar que vigila de forma secuencial la seguridad de las vacunaciones en personal militar en activo. Además, el fabricante de la vacuna puede realizar valoraciones de la inocuidad del producto después de su aprobación; tales valoraciones son exigidas por la FDA en Estados Unidos como un requisito para aprobar el uso de la vacuna.

ACCESO DEL CONSUMIDOR Y SOLICITUDES DE VACUNACIÓN

Al eliminar obstáculos que se interponen entre el consumidor o el paciente, las instituciones y el personal de salud pueden mejorar el aprovechamiento de las vacunas. Las barreras económicas han generado limitaciones notables, sobre todo en adultos no asegurados; incluso para quienes tienen seguro, los desembolsos para la compra de vacunas nuevas y más costosas (como la que se usa contra el zóster) representan un obstáculo. En Estados Unidos, después de que Medicare incluyera la vacuna contra la gripe para todos sus beneficiarios en 1993, se duplicó la protección en personas de 65 años o más (cerca de 30% en 1989 a >60% en 1997). Otras estrategias que mejoran el acceso de los pacientes incluyen ampliar las horas laborales en las instituciones (por la noche y en los fines de semana), y establecer clínicas destinadas únicamente a cumplir con calendarios de vacunación para acortar los periodos de espera. El suministro de vacunas fuera del "centro de atención médica" (p. ej., clínicas en los sitios de trabajo, universidades y tiendas de ventas al por menor) puede ampliar el acceso de los adultos

Biblioteca Médica Virtual

que no frecuentan las instituciones de salud. Cada vez más adultos se vacunan en estos sitios.

Son comunes los esfuerzos por fomentar la salud mediante la ampliación de la vacunación. En el caso de algunas de las vacunas nuevas para adolescentes y adultos, se ha utilizado la propaganda directa hecha por compañías farmacéuticas. Los intentos para hacer que más consumidores exijan la vacunación no han mejorado las tasas de ésta, salvo que se lleven a la práctica junto con otras estrategias orientadas a reforzar las prácticas del personal de salud o reducir las barreras para el consumidor. Las actitudes e ideas en relación con la vacunación pueden constituir impedimentos importantes. Muchos adultos consideran que las vacunas son importantes para los niños, pero no saben que algunas van dirigidas a prevenir enfermedades en los adultos. En personas con ciertos factores de riesgo médico se recomiendan algunas vacunas, pero muy pocos se identifican a sí mismos como pacientes de alto riesgo. La investigación indica que los adultos desean recibir vacunas que protejan su salud para cuidar a sus seres queridos. Los adultos con trastornos crónicos saben que necesitan proteger su propia salud. Algunas inmunizaciones se indican sólo para quienes tienen un riesgo relativamente bajo de complicaciones graves para reducir el riesgo de transmisión a contactos con un riesgo mayor. Por ejemplo, para la protección de recién nacidos, se indica a las embarazadas y a quienes atenderán al pequeño, las vacunas contra influenza y tos ferina.

ESTRATEGIAS PARA PERSONAL E INSTITUCIONES DE ATENCIÓN DE LA SALUD

Recomendaciones para el personal de salud El personal de salud ha tenido gran influencia en los pacientes en el área de la vacunación. La recomendación de un médico o una enfermera tiene mayor peso que la de sociedades profesionales o el respaldo de celebridades. El personal de salud debe estar bien informado sobre riesgos y beneficios de la vacuna para poder resolver las dudas y preocupaciones frecuentes de los pacientes. Los CDC, el American College of Physicians y la American Academy of Family Physicians, revisan y actualizan el calendario de vacunación para adultos cada año y elaboran el material educativo para facilitar la comunicación entre el personal y el paciente (www.cdc.gov/vaccines/hcp.htm).

Sistemas de apoyo Los consultorios médicos pueden incorporar métodos para asegurar que el personal de salud siempre ofrezca vacunas específicas, con indicaciones para el uso de vacunas particulares. En algunos registros electrónicos se han incorporado medios de apoyo de decisiones que alertan al personal cuando está indicada alguna vacuna en particular. Ya se han comentado los recordatorios manuales o automatizados, así como los reglamentos al respecto (véase "Selección de las personas que se vacunarán" antes), y siempre han mejorado la protección ofrecida en consultorios y hospitales. Muchos médicos calculan que han administrado más vacunas de lo que dicen las mediciones objetivas de la cobertura de sus pacientes; en la práctica pediátrica, se ha demostrado que la valoración cuantitativa y la retroalimentación mejoran de manera notable el rendimiento de las vacunas. Algunos planes de atención a la salud han planteado incentivos para el personal que ha logrado altas tasas de protección con vacunas. El personal de especialidades, como los ginecoobstetras, tal vez sea el único que atiende a pacientes de alto riesgo con indicaciones de administrar vacunas especiales (p. ej., contra el HPV, la gripe y la vacuna de polisacáridos neumocócicos).

Requisitos para inmunización Se exige la inmunización contra algunas enfermedades transmisibles concretas en muchas universidades e instituciones de enseñanza superior, así como para realizar el servicio en instalaciones militares o en algunos entornos laborales (p. ej., guarderías infantiles, laboratorios, veterinarias e instalaciones de atención de la salud). También se recomiendan las vacunaciones, y algunas son indispensables, para viajar a algunos países **(cap. 119)**.

Vacunación del personal de atención a la salud Un aspecto particular de interés en las instalaciones médicas es la vacunación de su personal, incluyendo individuos con responsabilidades directas o indirectas en el cuidado de los pacientes. La *Joint Commission* (que acredita a las organizaciones de atención de la salud), el Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee de los CDC y el ACIP, han recomendado vacunar contra la gripe a todo el personal de salud; y quien no acepte debe presentar un documento de declinación. Como parte de su participación en el programa *Centers for Medicare and Medicaid Services' Hospital Inpatient Quality Reporting*, los hospitales para enfermedades agudas tienen la obligación de notificar cuántos empleados han recibido la vacuna de la gripe estacional. Algunas instituciones y jurisdicciones han añadido normas obligatorias de vacunación contra la gripe del personal de salud y han ampliado los requisitos anteriores en relación con vacunas o pruebas de inmunidad de hepatitis B, sarampión, parotiditis, rubeola y varicela.

VACUNACIÓN EN ENTORNOS NO MÉDICOS

Las tasas de vacunación en consultorios alcanzan cifras muy altas, en el caso de niños pequeños y adultos de 65 años o mayores. Las personas en esos grupos de edad acuden más veces al consultorio y quizá sean atendidas de manera constante en un "centro de salud" en comparación con los niños de mayor edad, adolescentes y adultos de edad media no senil. La vacunación fuera del centro de salud puede ampliarse para atender a los individuos que van pocas veces al médico, y así reducir la carga en los centros médicos muy concurridos. En algunos sitios, las restricciones económicas que impiden cumplir con las exigencias de inventarios o almacenamiento han hecho que el personal médico conserve pocas vacunas o ninguna. Fuera de los consultorios particulares o los hospitales, las vacunas también se pueden administrar en departamentos de cuidados de salud, lugares de trabajo, tiendas de venta al por menor (incluyendo farmacias o supermercados), así como escuelas o universidades.

Cuando se administran vacunas en entornos no médicos, es importante cumplir con las normas de la práctica de vacunaciones. Se indica a los pacientes cómo notificar efectos adversos (p. ej., se les proporciona una hoja de VIS) y los procedimientos deben asegurar que se envía la documentación de la aplicación a las autoridades de atención primaria y al registro de instituciones de salud que se ocupan de la vacunación en el ámbito estatal o municipal. Es necesaria la documentación detallada en caso de solicitudes de empleo, admisión en escuelas y viajes. Los registros personalizados son útiles para que los consumidores lleven un registro detallado de sus vacunaciones, y algunas clínicas de salud laboral han incorporado informes automatizados de vacunación para que los empleados tengan datos actualizados de las recomendaciones. Algunas farmacias utilizan sistemas automatizados para notificar datos de vacunaciones al sistema de información local o estatal encargado de tales tareas.

VIGILANCIA DE LA EFICACIA DE LA VACUNACIÓN

El seguimiento de la protección lograda con la vacunación a escalas nacionales, estatales, institucionales y en la práctica diaria, puede generar datos de retroalimentación para los médicos y los programas, y facilitar así la mejora de la calidad. El *Healthcare Effectiveness Data and Information Set* (HEDIS) mide todo lo relacionado con la vacunación de adultos para facilitar el cotejo con planes de atención de la salud. La *National Immunization Survey* y la *National Health Interview Survey* de los CDC aportan datos elegidos sobre la protección lograda en adultos y sigue la trayectoria de los avances orientados a lograr las metas de *Healthy People* para 2020, en cuanto a protección de personas de 65 años o mayores y adultos de menor edad con entidades patológicas que incrementan los riesgos de salud. Las tasas de protección con vacunas contra gripe y neumococos han sido altas en personas del primer grupo (60-70%) que entre sujetos de alto riesgo de 18-64 años. Las cifras de protección con vacunas específicas de cada región, como la vacuna de polisacárido neumocócico y la dirigida contra la gripe (medidas por el *Behavioral Risk Factor Surveillance System* de los CDC), indican variaciones geográficas importantes en tal sentido. Persisten diferencias en las tasas de protección de la vacunación de adultos, entre sujetos caucásicos y minorías raciales y étnicas. A diferencia de ello, en los últimos 20 años han disminuido de modo notable las diferencias raciales y económicas en la vacunación en niños de corta edad. Gran parte de este adelanto se ha atribuido al *Vaccines for Children Program*, que desde 1994 se ha preocupado porque los niños sin seguro médico reciban vacunas de manera gratuita.

TENDENCIAS FUTURAS

Muchas de las vacunas elaboradas en el siglo XX se destinaron a combatir las enfermedades infecciosas agudas más frecuentes de niños, pero las elaboradas en fechas recientes intentan prevenir situaciones crónicas que prevalecen en adultos. La vacuna contra hepatitis B previene la cirrosis asociada a dicha infección y el carcinoma hepatocelular; y la vacuna contra el virus del papiloma humano previene algunos tipos de cáncer cervicouterino, verrugas genitales y cánceres anogenitales y algunos orofaríngeos. Una nueva vacuna de subunidad de herpes zóster, que se aprobó en 2017, debió mejorar de modo sustancial la protección contra esta enfermedad y la neuralgia posherpética. Los nuevos objetivos en el desarrollo e investigación de vacunas ampliarán la definición de enfermedades prevenibles. Están en marcha investigaciones para obtener inmunizaciones que impi-

Biblioteca Médica Virtual

dan la diabetes mellitus insulinodependiente, la adicción a la nicotina y la enfermedad de Alzheimer. Las estrategias en expansión para obtener vacunas incluyen estrategias moleculares como el DNA, vectores y péptidos. En la aplicación de las vacunas se han utilizado nuevas tecnologías, como la vía transdérmica y procedimientos que no necesitan agujas.

LECTURAS ADICIONALES

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th ed. J Hamborsky *et al.* (eds). Washington DC, Public Health Foundation, 2015.

MCNEIL MM *et al.*: The vaccine safety datalink: Successes and challenges monitoring vaccine safety. Vaccine 32:5390, 2014.

NATIONAL VACCINE ADVISORY COMMITTEE: Recommendations from the National Vaccine Advisory Committee: Standards for Adult Immunization Practice. Public Health Rep 129:115, 2014.

PLOTKIN SA *et al.* (eds): Plotkin's Vaccines, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2017.

SCHUCHAT A, BELL BP: Monitoring the impact of vaccines postlicensure: New challenges, new opportunities. Expert Rev Vaccines 7:437, 2008.

WHITNEY CW *et al.*: Benefits from immunization during the Vaccines for Children Program era—United States, 1994-2013. MMWR 63:352, 2014.

119 Recomendaciones de salud para viajes internacionales

Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

Según la United Nations World Tourism Organization, el arribo de turistas internacionales creció de modo notable de 25 millones en 1950 a más de 1 000 millones en 2016; datos limitados sugieren que las únicas áreas sin crecimiento del turismo se encontraban en África. No sólo hay más personas viajando; los viajeros buscan destinos más exóticos y remotos. Además de los recorridos turísticos, los viajes a través de las fronteras también se han incrementado en otros sectores, por ejemplo, para visitas con amigos y parientes en lugares de nacimiento de los viajeros, para inmigración, negocios y trabajo misionero y voluntario. Han aumentado los viajes de países industrializados a países en desarrollo; Asia y las islas del Pacífico, África y el Medio Oriente ahora surgen como destinos. En la **figura 119-1** se resume la incidencia mensual de problemas de salud durante viajes a países en vías de desarrollo. Los estudios demuestran que entre 50 y 75% de las personas que efectúan viajes de corta duración a regiones tropicales o subtropicales notifican alguna alteración de la salud. La mayor parte de estos problemas de salud son leves, de manera que sólo 5% necesita atención médica y <1% precisa hospitalización. Si bien los microorganismos infecciosos contribuyen de manera sustancial a la morbilidad de los viajeros, estos microorganismos patógenos sólo generan cerca de 1% de los fallecimientos en esta población. Las enfermedades cardiovasculares y las lesiones son las causas de muerte más frecuentes entre los estadounidenses que viajan, y constituyen 49 y 22%, respectivamente, de todos los fallecimientos. Las tasas de mortalidad por causas cardiovasculares, específicas por edad, son similares a las de las personas que no viajan. Por el contrario, las tasas de mortalidad por lesiones (la mayor parte a consecuencia de accidentes de tránsito, ahogamiento o accidentes de aviación) son superiores en los viajeros. Los accidentes automovilísticos causan >40% de las muertes de viajeros no debidas a enfermedad cardiovascular o enfermedad preexistente.

RECOMENDACIONES GENERALES

Las recomendaciones para la conservación de la salud se fundamentan no sólo en el destino del viajero, sino también en una valoración del riesgo, que a su vez está determinado por el estado de salud, el itinerario específico, el propósito del viaje, la estación y las circunstancias de vida durante el viaje. Puede obtenerse información detallada sobre los riesgos específicos por país en las recomendaciones especificadas en la publicación *Health Information for International Travel* (www.cdc.gov/travel/) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Debido a la mayor cantidad de personas ancianas y con enfermedades crónicas que viajan a países exóticos, el buen estado de salud para emprender un viaje es un aspecto que preocupa cada vez más (véase "Viajes y huéspedes especiales" más adelante). Como la mayor parte de las cabinas de los aviones comerciales se encuentra presurizada al equivalente de 2 500 m sobre el nivel del mar (lo que corresponde a una PaO_2 de casi 55 mm Hg), es necesario valorar a los individuos con trastornos cardiopulmonares graves antes de que emprendan un viaje. Además, quienes se han sometido recientemente a una intervención quirúrgica o han tenido un infarto del miocardio, apoplejía o trombosis venosa profunda (entre otros problemas), pueden estar en riesgo alto de sufrir reacciones adversas durante los vuelos. El Aerospace Medical Association Air Transport Medical Committee ha publicado un resumen de las recomendaciones vigentes sobre las buenas condiciones físicas para volar (www.asma.org/publications/medical-publications-for-airline-travel). Es aconsejable valorar la salud antes del viaje en los individuos que piensan realizar actividades recreativas particularmente audaces, como alpinismo o buceo.

INMUNIZACIONES PARA VIAJEROS

Las inmunizaciones para viajeros casi siempre se dividen en tres categorías: *sistemáticas* (vacunaciones de refuerzo para niños y adultos necesarias independientemente del viaje), *obligatorias* (vacunaciones exigidas por las disposiciones internacionales para la entrada en ciertas áreas o para cruzar fronteras), y *recomendadas* (vacunaciones deseables debido a los riesgos relacionados con los viajes). En el **cuadro 119-1**, se señalan las vacunas administradas y exigidas a los viajeros.

Inmunizaciones habituales • **DIFTERIA, TÉTANOS Y POLIOMIELITIS.** La difteria **(cap. 145)** sigue siendo un problema mundial. Se han producido grandes brotes epidémicos en países que redujeron sus programas públicos de vacunación. Las encuestas serológicas muestran que los anticuerpos del tétanos **(cap. 147)** no están presentes en muchos estadounidenses, en particular mujeres mayores de 50 años. Con el incremento reciente de la frecuencia de tos ferina en los adultos, se recomienda la combinación acelular de difteria-tétanos-tos ferina (Tdap) para adultos como dosis única de sustitución al refuerzo de Td a los 10 años.

El riesgo de poliomielitis **(cap. 199)** para el viajero internacional es muy bajo a pesar de los desafíos que enfrentan los programas de erradicación. El poliovirus silvestre se ha erradicado de casi todo el mundo; Nigeria, Afganistán y Pakistán son los únicos países donde la enfermedad permanece endémica. En realidad, algunas naciones pueden exigir a los viajeros que han estado en su territorio por más de cuatro semanas que demuestren, al momento de salir, que han recibido la vacuna el año anterior (debido a que esta lista de países cambia, los proveedores deben consultar el sitio de Internet de salud de los viajeros de los CDC en www.cdc.gov/travel). Estudios realizados en Estados Unidos sugieren que 12% de los viajeros adultos no está protegido contra al menos un serogrupo de poliovirus. Los viajes al extranjero ofrecen una oportunidad ideal para actualizar la inmunización contra la poliomielitis.

SARAMPIÓN El sarampión sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países en desarrollo **(cap. 200)**. Varios brotes de la enfermedad ocurridos en Estados Unidos se han relacionado con casos importados, en especial de Europa, donde han ocurrido muchos casos. El grupo de mayor riesgo lo conforman las personas nacidas después de 1956 y vacunadas antes de 1980, ya que en muchas de ellas la vacunación primaria fracasó. Por lo general se usa la vacuna de sarampión-parotiditis-rubeola (MMR, *measles-mumps-rubella*); su protección contra la rubeola también resuelve una preocupación creciente en algunas áreas de Europa oriental y Asia.

GRIPE (INFLUENZA) La gripe **(cap. 195)** (quizá la infección más común en viajeros, y que puede prevenirse con una vacuna) es endémica todo el año en zonas tropicales y en los meses cálidos en el hemisferio sur (coincide con los meses fríos en el hemisferio norte). Un estudio prospectivo indicó que 1% de los viajeros al sudeste asiático padeció gripe, por mes de permanencia. Debe considerarse la vacunación anual en toda persona que viaje si no hay contraindicación. La velocidad de propagación mundial de la

Biblioteca Médica Virtual

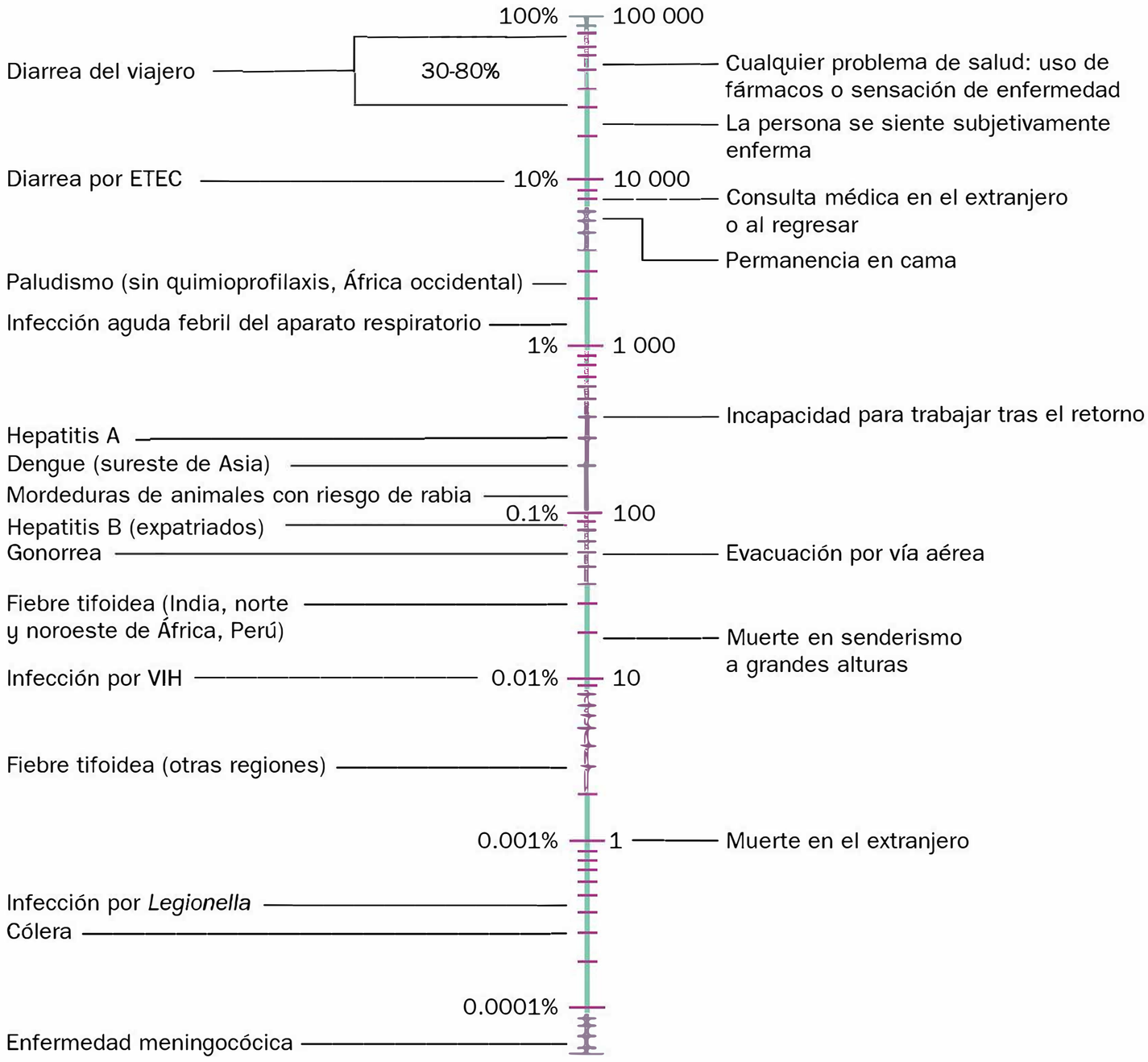


FIGURA 119-1 Tasa mensual de incidencia de problemas de salud durante las estancias en países en desarrollo. ETEC, *Escherichia coli* enterotoxígena. *(Tomado de R Steffen et al.: Int Antimicrob Agents 21:89, 2003. Reimpreso con autorización de Elsevier Science B.V. and International Society of Chemotherapy. https://www.sciencedirect.com/journal/international-journal-of-antimicrobial-agents.)*

pandemia del virus H1N1 en 2009, ilustra una vez más por qué la vacunación contra la gripe es tan importante para los viajeros.

INFECCIÓN POR NEUMOCOCOS Sea cual sea el viaje, habrá que aplicar de manera sistemática vacuna antineumocócica **(cap. 141)** a las personas >65 años y a aquellos entre los dos a 64 años con alto riesgo de padecer la infección grave, incluyendo los que tienen diabetes mellitus, cardiopatías crónicas, enfermedades pulmonares y renales, quienes se han sometido a esplenectomía, están inmunocomprometidos o padecen drepanocitosis.

Vacunaciones obligatorias • **FIEBRE AMARILLA** Es necesario o recomendable demostrar la vacunación contra esta entidad patológica **(cap. 204)** para entrar en la mayor parte de los países del África subsahariana y de Sudamérica ecuatorial, donde la enfermedad es endémica o epidémica, o (según lo exigen las *International Health Regulations,* IHR) en países con riesgo de que se introduzca la infección. En 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó una recomendación para eliminar el requisito de la dosis de refuerzo de 10 años del IHR a partir de junio de 2016, por consiguiente, una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla y un certificado internacional de vacunación o profilaxis deberían ser válidos para toda la vida del vacunado. Algunos países ya han adoptado este cambio, como se indica en el sitio de Internet de los CDC, bajo los requisitos de la vacuna contra la fiebre amarilla en la página de destino de cada país, sin embargo, es incierto cuándo y si todos los países con requisitos de vacunación contra esta enfermedad adoptarán este cambio. Algunas naciones quizá exijan un refuerzo después de 10 años y lo pidan para otros viajeros; esta vacuna sólo se administra en los centros de fiebre amarilla autorizados por el Estado, y su aplicación debe estar registrada en un Certificado Internacional de Vacunación o Profilaxis. Un registro de las clínicas de Estados Unidos que brindan la inmunización está disponible en los CDC (www.cdc.gov/travel). Los datos sugieren que menos de 50% de los viajeros que ingresan a áreas endémicas de fiebre amarilla está vacunado, y la falta de cobertura es un problema grave. La incidencia de efectos adversos graves por la vacuna ha aumentado. Las personas que la reciben por primera vez pueden tener como cuadro inicial un síndrome que se caracteriza por ataque neurotrópico (1 caso por 125 000 dosis) o viscerotrópico (1 caso por 250 dosis; en los de 60 a 69 años de edad, 1 caso por 100 000 dosis; y en los de 70 años o más, 1 caso por cada 40 000 dosis). Las enfermedades inmunosupresoras y tímicas aumentan el riesgo de eventos adversos (https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/yf.pdf).

MENINGITIS MENINGOCÓCICA Se requiere protección contra la meningitis para ingresar a Arabia Saudita durante el Hajj **(cap. 150)**. Las visas para el Hajj no pueden emitirse sin una prueba de vacunación meningocócica. Todos los adultos y los niños mayores de dos años deben haber recibido una dosis única de vacuna tetravalente A/C/Y/W-135, y deben presentar un comprobante de vacunación en un Certificado Internacional de Vacunación o Profilaxis válido.

Inmunizaciones recomendadas • **VACUNA CONTRA HEPATITIS A Y B** La hepatitis A **(cap. 332)** es una de las infecciones más frecuentes que puede prevenirse vacunando a los viajeros. Datos previos han demostrado un riesgo seis veces mayor en quienes se apartan de las rutas turísticas comunes. La tasa de mortalidad por hepatitis A aumenta con la edad, y llega casi a 2% en sujetos >50 años. De las cuatro vacunas contra dicha infección distribuidas en Norteamérica (dos en Estados Unidos), todas se pueden usar de manera indistinta, y su tasa de eficacia supera 95%. Hoy en día, la vacuna de hepatitis A se aplica a todos los niños en Estados Unidos. Como el factor de riesgo más frecuente para hepatitis A en ese país es un viaje internacional, y la morbilidad y mortalidad aumentan con la edad, parece apropiado que todos los adultos se vacunen antes de viajar.

Los trabajadores con estancia prolongada en el extranjero parecen correr un riesgo considerable de infección por hepatitis B **(cap. 332)**, aunque incluso los viajeros con estadía breve pueden adquirir esta infección si tienen comportamientos que los pongan en riesgo. La recomendación de vacunar contra la hepatitis B a todas las personas antes de su partida se apoya en los datos de dos estudios recientes, los cuales indican que a 17% de los viajeros estudiados que recibieron atención médica en otros países se le había administrado algún tipo de inyección; según los datos de la OMS, en países en vías de desarrollo hasta 75% de las inyecciones se realizan con equipo no estéril. En Estados Unidos se cuenta con una vacuna combinada contra hepatitis A y B, y ha sido aprobada para su aplicación en un calendario acelerado de tres semanas. Aunque no hay datos sobre el riesgo específico de infección con el virus de hepatitis B entre los viajeros estadounidenses, cerca de 240 millones de personas en el mundo tienen la infección crónica. Todos los niños y adolescentes estadounidenses están inmunizados contra esta enfermedad; la vacuna para hepatitis B debe considerarse en todos los viajeros.

FIEBRES TIFOIDEA Y PARATIFOIDEA La mayoría de los casos de fiebre tifoidea en Norteamérica se deben a viajes, con ~300 casos por año en Estados Unidos. La tasa de incidencia de fiebre tifoidea **(cap. 160)** es de un caso por cada 30 000 viajeros por mes que van a los países en desarrollo. En ese país, >80% de los informes de fiebre tifoidea y >90% de fiebre paratifoidea causados por *Salmonella paratyphi* A, corresponden a viajeros del sur de Asia. Un grupo en riesgo particular son los inmigrantes y sus familias que han regresado a sus naciones de origen para visitar a amigos o parientes (VFR, *visit friends or relatives*). Entre 1999 y 2006, en Estados Unidos 66% de los casos adquiridos en otros países de infección por *S. typhi* abarcó al último grupo; por desgracia, los datos muestran que tanto *S. typhi* como *S. paratyphi* A se han vuelto cada vez más resistentes a los antibióticos fluoroquinolónicos (en especial las cepas adquiridas en el subcontinente indio). Ambas vacunas disponibles, una oral (virus vivos atenuados) y la otra inyectable (con polisacáridos), tienen índices de eficacia de ~70%, pero no protegen de la enfermedad por *S. paratyphi*. En algunos países se dispone de una vacuna combinada contra hepatitis A y tifoidea.

MENINGITIS MENINGOCÓCICA No se ha cuantificado el peligro de enfermedad meningocócica en viajeros, pero puede ser mayor entre los que viven dentro de poblaciones indígenas pobres y hacinadas **(cap. 150)**. Por su

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 119-1 Vacunas para viajeros adultos

VACUNA	SERIE PRIMARIA	INTERVALO DE REFUERZO
Cólera (Dukoral[a] con subunidad recombinante de células enteras desactivadas; disponible en Canadá y Europa), Vaxchora (vivo atenuado; disponible en EUA)	1 dosis	2 años para Dukoral; se desconoce para Vaxchora
Hepatitis A (Havrix) 1 440 U de enzimoinmunoanálisis/mL	2 dosis, con 6-12 meses de intervalo, IM	No es necesario
Hepatitis A (VAQTA, AVAXIM, EPAXAL)	2 dosis, con 6-12 meses de intervalo, IM	No es necesario
Hepatitis A/B combinada (Twinrix)	3 dosis a los 0, 1 y 6 meses, 0, 7 y 21-30 días más refuerzo a 1 año, IM	No es necesario, *excepto* 12 meses (sólo una vez, para un esquema acelerado)
Hepatitis B (Engerix B): esquema acelerado	3 dosis a los 0, 1 y 2 meses, 0, 7 y 21 días más refuerzo a 1 año, IM	12 meses, sólo una vez
Hepatitis B (Engerix B o Recombivax): esquema estándar	3 dosis a los 0, 1 y 6 meses, IM	No es necesario
Encefalitis japonesa (Ixiaro)	2 dosis a los 0 y 28 días, IM	Más de un año después de la serie primaria (aún no se determina el esquema con refuerzo óptimo)
Meningococo, tetravalente (Menomune [polisacárido], Menactra, Menveo [conjugada])	1 dosis (Menactra/ Menveo IM; Menomune SC)	Más de 3 años (aún no se determina el esquema óptimo de refuerzo)
Vacuna de células diploides para rabia humana (Imovax), vacuna para rabia absorbida (RVA) o vacuna purificada en células de embrión de pollo (RabAvert)	3 dosis a los 0, 7 y 21 o 28 días, IM	No es necesario, excepto con exposición
Tifoidea Ty21a, viva atenuada oral (Vivotif VI)	1 cápsula en días alternos × 4 dosis	5 años
Polisacárido capsular Vi de tifoidea, inyectable (Typhim Vi)	1 dosis IM	2 años
Fiebre amarilla	1 dosis SC	10 años

[a] Protección cruzada contra *Escherichia coli* enterotoxígena y proporciona 30-50% de protección contra la diarrea del viajero.

mejor capacidad para prevenir el estado de portador nasal (en comparación con la antigua vacuna de polisacárido), la vacuna conjugada tetravalente es el producto de elección para inmunizar a personas que viajan al África subsahariana durante la estación seca o a regiones del mundo en las que hay epidemias. La vacuna que protege contra los grupos serológicos A, C, Y y W-135, tiene una tasa de eficacia >90%. Excepto en situaciones de brotes infrecuentes, no hay función alguna para la inmunización meningocócica del serogrupo B de los viajeros.

ENCEFALITIS JAPONESA El riesgo de encefalitis japonesa **(cap. 204)**, una infección transmitida por mosquitos nocturnos en las zonas rurales de Asia y el sudeste de dicho continente, puede incrementarse ~1 caso por cada 5 000 viajeros por mes de estancia en una zona endémica. La mayoría de las infecciones es asintomática; sin embargo, entre la muy pequeña proporción de personas infectadas que se enferman, la muerte y las graves secuelas neurológicas son comunes. La mayoría de las infecciones sintomáticas en los últimos años se han producido en turistas del sudeste de Asia, de los cuales un tercio había viajado durante menos de un mes en un área endémica. La tasa de eficacia de la vacuna es mayor de 90% y los CDC recomiendan la vacunación en personas que permanecen más de ese tiempo en áreas rurales endémicas o por periodos más cortos si sus actividades (como acampar, andar en bicicleta, caminar) aumentaran la exposición al riesgo. Los estudios recientes sugieren que el calendario de la vacuna (aparte de su etiqueta) puede acelerarse a dos dosis en una semana para los viajeros de último minuto.

CÓLERA El riesgo de cólera **(cap. 163)** es en extremo bajo, con cerca de un caso por cada 500 000 viajes a las regiones endémicas. Desde hace poco tiempo, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó una vacuna oral para el cólera; su uso debe considerarse para personal de rescate y atención de la salud en los campos de refugiados o en áreas afectadas por desastres y guerras.

RABIA Los principales transmisores de la rabia en los países en vías de desarrollo son los animales domésticos, en particular los perros **(cap. 203)**. En diversos estudios se ha demostrado que el riesgo de rabia por las mordeduras de perro en una región endémica varía entre 1 a 3.6 casos por cada 1 000 viajeros por mes de estancia. Los países con endemia de rabia canina son México, Filipinas, Sri Lanka, India, Tailandia, China y Vietnam. Las dos vacunas disponibles en Estados Unidos proporcionan una protección >90%; se recomienda en viajeros que permanezcan mucho tiempo en estas zonas (y tienden a jugar con animales y no notifican las mordidas), en particular los niños, y para las personas que puedan tener una exposición laboral en regiones endémicas. En un estudio a gran escala casi 50% de las exposiciones potenciales ocurrió en el primer mes del viaje. Incluso después de que la persona recibe una serie de vacunas antirrábicas previas a la exposición, se necesitan dos dosis más después de la mordedura; la inmunoglobulina antirrábica (no se distribuye en países en desarrollo) no es necesaria.

PREVENCIÓN DEL PALUDISMO Y OTRAS ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR INSECTOS

Se calcula que más de 30 000 viajeros estadounidenses y europeos presentan paludismo cada año **(cap. 219).** El riesgo aumenta en Oceanía y África subsahariana (se ha calculado en 1:5 y 1:50 por mes de permanencia, respectivamente, entre personas que no utilizan quimioprofilaxis), intermedio en zonas palúdicas del subcontinente indio y en el sudeste asiático (1:250 a 1:1 000 por mes), y bajo en Sudamérica y Centroamérica (1:2 500 a 1:10 000 por mes). De 2012-2013, la incidencia de paludismo en Estados Unidos aumentó en 2% y se reportaron incrementos anuales desde principios del decenio de 1970. De los más de 1 700 casos notificados en 2014, 66% se debió a *Plasmodium falciparum*; donde se informó un propósito de viaje, 58% se relacionó con VFR. Los pacientes que viajan por VFR corren mayor riesgo de adquirir paludismo y pueden morir si su inmunidad ha disminuido después de vivir fuera de un área endémica. En 2014 se registraron cinco muertes generadas por el paludismo en ese país. Sólo 8% de los infectados cumplió los lineamientos de los CDC para la quimioprofilaxis. Con el aumento mundial de esta enfermedad causada por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina y muchos otros fármacos, las decisiones sobre la quimioprofilaxis se han tornado más difíciles. El **cuadro 119-2** lista los fármacos de elección recomendados para la profilaxis del paludismo según el destino del viajero.

CUADRO 119-2 Protocolos quimiodepresores antipalúdicos según la zona geográfica[a]

ÁREA GEOGRÁFICA	FÁRMACO DE ELECCIÓN[b]	ALTERNATIVAS
Centroamérica (norte de Panamá), Irak, Turquía, norte de Argentina y Paraguay	Cloroquina	Atovacuona-proguanilo[c] Doxiciclina Mefloquina Primaquina
Sudamérica (pero no norte de Argentina o Paraguay, donde puede usarse cloroquina); América Central (sólo el este del canal de Panamá); Asia (incluido el sureste); África y Oceanía	Doxiciclina Atovacuona-proguanilo[c] Mefloquina	
Fronteras de Camboya, Tailandia y Myanmar y Vietnam central	Atovacuona-proguanilo[c] Doxiciclina	

[a] Véase Health Information for International Travel 2018, CDC.

[b] En todas las áreas geográficas donde la cloroquina puede utilizarse todavía, los otros fármacos mencionados pueden ser alternativas.

[c] Malarone.

Nota: Véase también el **capítulo 219.**

Biblioteca Médica Virtual

Diversos estudios indican que <50% de los viajeros se somete a las recomendaciones básicas para la prevención del paludismo. La clave para esta prevención consiste en medidas de protección personal contra picaduras de mosquitos (en particular entre el atardecer y el amanecer) y quimioprofilaxis para paludismo. Las primeras consisten en aplicar repelente de insectos que contienen dietiltoluamida (DEET, *diethyl–toluamide*) o picaridina, colocar pabellones de gasa para proteger la cama, pijamas y camisones impregnados de permetrina, poner mosquiteros en las ventanas y puertas de las habitaciones, y utilizar ropa protectora; por tanto, en las regiones donde se transmiten infecciones como el paludismo, se recomiendan productos protectores, incluso para niños y lactantes. En general, las concentraciones más altas de cualquier ingrediente activo proporcionan una protección más prolongada. Los estudios sugieren que las concentraciones de DEET ~50% no aumentan la protección contra los mosquitos. Los CDC también recomiendan aceite de limón y eucalipto (PMD, para-mentano-3,8-diol) e IR3535 (3-[*N*-butil-*N*-acetil]-ácido aminopropiónico, etiléster). Las medidas de protección personal también ayudan a prevenir otras enfermedades transmitidas por insectos como el dengue, Chikungunya y Zika **(cap. 204)**.

En la última década, la incidencia del dengue ha aumentado de manera considerable, sobre todo en las regiones del Caribe, América Latina, y sudeste de Asia y África. En los últimos años, el Chikungunya, otra infección transmitida por mosquitos cuyo cuadro clínico se parece al del dengue, pero que causa principalmente síntomas y signos de artralgia y artritis (a veces crónica y destructiva), ha afectado en particular al Caribe. El virus Zika también ha surgido en los últimos dos años; aunque sólo 20% de los infectados tiene síntomas, este virus se ha relacionado con complicaciones graves (microcefalia y otros trastornos neurológicos y de los órganos y sistemas) en los recién nacidos de mujeres que se infectan durante el embarazo. Además, el síndrome de Guillain-Barré se ha relacionado con el virus del Zika. Muchas preguntas persisten alrededor de esta enfermedad, sus complicaciones y transmisión, sobre todo su transmisión sexual.

Antes de viajar debe consultarse el sitio de Internet de *Travelers' health* de los CDC para evaluar el riesgo de todos estos trastornos transmitidos por mosquitos en destinos específicos. Las mujeres embarazadas no deben viajar a las zonas afectadas por Zika. Los virus del dengue, Chikungunya y Zika son transmitidos por un mosquito urbano que se puede encontrar en ambientes interiores y que pica durante el día, sobre todo al amanecer y atardecer. Las medidas de prevención contra las picaduras de mosquitos son cruciales para todos los viajeros en las regiones donde se contraen estas enfermedades transmitidas por vectores.

PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

La diarrea es la primera causa de enfermedad en los viajeros **(cap. 128)** y suele ser un trastorno que se corrige por sí solo y es de corta duración; sin embargo, 40% de las personas afectadas debe modificar las actividades programadas y otro 20% ha de permanecer en cama. El factor de riesgo más importante es el destino del viajero, se han observado tasas de incidencia por dos semanas de estancia de 10-44%, con altas tasas en algunas partes de África, Centroamérica y el sudeste asiático. Los lactantes y adultos jóvenes tienen un riesgo particularmente alto de padecer una enfermedad gastrointestinal y sus complicaciones, como deshidratación. Una revisión reciente sugirió que hay poca relación entre los excesos alimentarios y la diarrea del viajero (TD, *traveler's diarrea*). Los primeros estudios de jóvenes estadounidenses que estudiaban en México indicaron que consumir alimentos en restaurantes y cafeterías o comprarlos a vendedores ambulantes aumentaba el riesgo de tal enfermedad. Para una revisión adicional véase "Precauciones", más adelante.

Etiología **(Cuadro 128-3)** Los microorganismos patógenos más identificados que causan TD son *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC) y *E. coli* enteroagregativa (EAEC) **(cap. 156)**, aunque en algunas partes del mundo (sobre todo en el norte de África y sureste de Asia) las infecciones por *Campylobacter* **(cap. 162)** parecen predominar. Otros microorganismos causales comunes incluyen *Salmonella* **(cap. 160)**, *Shigella* **(cap. 161)**, rotavirus **(cap. 198)** y norovirus **(cap. 198)**; este último ha originado numerosos brotes en cruceros, y es una causa cada vez más reconocida de TD, ya que genera hasta 30% de tales casos según algunos estudios. Excepto por la giardiosis **(cap. 224)**, las parasitosis son causas poco frecuentes de TD en viajeros con estadías breves. Un problema creciente para los viajeros es la resistencia a los antibióticos entre muchas bacterias patógenas y el movimiento de dichos microorganismos en todo el mundo. En los centros con capacidad de diagnóstico molecular se identifican otros microorganismos en las heces de los pacientes con TD aguda y crónica, aunque se encuentran dificultades para su interpretación. La mayor disponibilidad de estas modalidades nuevas para la detección de agentes patógenos en muestras de heces revela más acerca de otros patógenos y tal vez nuevos agentes causales de TD.

Precauciones Algunos expertos piensan que no sólo *lo que* comen los viajeros, sino también *dónde* lo comen, los pone en riesgo. Los alimentos que ofrecen los vendedores ambulantes conllevan un riesgo alto, y la higiene de un restaurante puede ser un problema importante sobre el cual el viajero no tiene ningún control. Además del criterio al decidir dónde obtener los alimentos y el agua, las precauciones generales incluyen consumir comida bien caliente; evitar alimentos crudos, mal cocidos o comprados a vendedores ambulantes, así como ingerir exclusivamente bebidas hervidas o comerciales embotelladas, sobre todo las carbonatadas. La alta temperatura destruye los microorganismos causantes de diarrea, y la congelación no; por tanto, deben evitarse los cubos de hielo preparados con agua no purificada. A pesar de estas recomendaciones, la bibliografía documenta casos repetidos de imprudencias alimentarias en 98% de los viajeros en las 72 h siguientes a su llegada a su destino. La máxima "¡hiérvelo, cuécelo, pélalo o déjalo!" es fácil de recordar, pero al parecer difícil de seguir. Se ha demostrado que usar desinfectante de manos con regularidad reduce la TD.

Automedicación **(Cuadro 128-5)** Dado que la TD es común a pesar de las precauciones rigurosas respecto a la comida y el agua, los viajeros llevan medicamentos para tratarse ellos mismos. Un antibiótico es útil para reducir la frecuencia de evacuaciones intestinales y la duración de la enfermedad en casos de diarrea moderada a grave. El régimen habitual es un ciclo de tres días de alguna quinolona, tomada dos veces al día (en el caso de algunas formulaciones una vez al día) o, como alternativa, un régimen corto de azitromicina. Sin embargo, los estudios han demostrado que una dosis doble de una quinolona o una dosis de azitromicina pueden ser igualmente efectivas. Para la diarrea adquirida en áreas como el sur y el sudeste de Asia, donde *Campylobacter* y otros microorganismos infecciosos pueden ser resistentes a las quinolonas, la azitromicina es el antibiótico de elección. La rifaximina, un derivado de la rifampicina que se absorbe poco, es muy eficaz contra las bacterias no invasoras, como ETEC y EAEC. La estrategia actual para el autotratamiento de la TD moderada a grave del viajero típico con estadías breves consiste en administrar tres dosis una vez al día de un antibiótico y utilizar tantas dosis como sea necesario para eliminar la enfermedad. Si no hay fiebre alta ni sangre en la diarrea, la loperamida se puede tomar sola o combinada con un antibiótico; los estudios han demostrado que la combinación es mejor que el antibiótico solo y no se prolonga la enfermedad.

Debido al creciente problema de la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo, se recuerda a los viajeros que la diarrea leve a moderada se puede tratar con loperamida sola. Para la diarrea que interfiere con la actividad es conveniente agregar un antibiótico. Sin embargo, la desventaja de los antibióticos es el cambio en la microbiota intestinal que conduce a portar Enterobacteriaceae productoras de β lactamasas de amplio espectro (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamases*) que pueden persistir durante muchos meses después del regreso (50% durante un mes y 10% durante un año). Un estudio mostró que de 28-80% de los viajeros que regresaron continuaba con estos microorganismos después de tratarse ellos mismos con antibióticos.

Profilaxis El subsalicilato de bismuto sigue siendo una buena alternativa para la profilaxis de la TD, pero tiene una eficacia de ~60%. Para ciertos individuos de alto riesgo (p. ej., deportistas, personas con antecedentes repetidos de TD e individuos con enfermedades crónicas), una dosis diaria de quinolona, azitromicina o rifaximina durante viajes de un mes o menos, tiene 75-90% de eficacia en la prevención. La recomendación para el uso de probióticos o prebióticos es prematura; no hay suficiente información sobre la eficacia de compuestos que contienen diferentes microorganismos, la cantidad ideal de éstos por dosis y la falta de estandarización del producto. La investigación adicional sobre el microbioma intestinal aclarará aún más esta área. En Europa y Canadá se ha demostrado que una vacuna de subunidad oral contra el cólera que proteja de forma cruzada contra ETEC proporciona una protección de 30-50% contra la TD, sin embargo, dadas las características epidemiológicas de la TD causada por ETEC, se espera que sólo 10% de los viajeros se beneficie con esta vacuna.

Enfermedades después del retorno A pesar de que es muy común, la diarrea aguda de los viajeros suele desaparecer por sí sola o se puede erradicar con antibióticos. Los trastornos intestinales persistentes después

Biblioteca Médica Virtual

de regresar al hogar tienen una causa menos definida, y necesitan atención de un especialista. Los microorganismos infecciosos (p. ej., *Giardia lamblia*, *Cyclospora cayetanensis* y *Entamoeba histolytica*) causan sólo una pequeña proporción de casos donde hay persistencia de síntomas intestinales. Uno de los diagnósticos más comunes en la diarrea persistente después de un viaje es el síndrome de colon irritable posinfeccioso. Hasta en 4-13% de los casos, los síntomas pueden durar meses o años. Cuando no se puede identificar una causa infecciosa, una prueba de metronidazol para supuesta giardiosis (o excesiva proliferación en intestino delgado), dieta estricta sin lactosa durante un periodo breve o una prueba de muciloide hidrofílico en dosis altas, puede aliviar los síntomas. Debido a que el tratamiento de este síndrome es complicado, los pacientes deben consultar a un especialista.

PREVENCIÓN DE OTROS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS VIAJES

Los viajeros tienen un alto riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual **(cap. 131)**. Las encuestas han demostrado que un gran número de viajeros practica sexo casual y no usan condones de manera consistente. Cada vez se diagnostica una cantidad mayor de viajeros con enfermedades como la esquistosomiosis **(cap. 229)**, Zika **(cap. 204)**, dengue **(cap. 204)**, Chikungunya **(cap. 204)** y rickettsiosis transmitida por garrapatas **(cap. 182)**. Se advierte a los viajeros que eviten bañarse, nadar o vadear en lagos, arroyos o ríos de agua dulce en regiones del noreste de América del Sur, el Caribe, África y sudeste asiático. Los viajeros no deben caminar descalzos por el riesgo de anquilostomiosis e infestaciones por *Strongyloides* **(cap. 227)** y mordeduras de serpientes **(cap. 451)**. Los repelentes de insectos son importantes para prevenir no sólo el paludismo, sino otras enfermedades transmitidas por vectores.

La prevención de lesiones relacionadas con viajes depende sobre todo de las precauciones dictadas por el sentido común. No se recomienda conducir motocicletas (sobre todo sin casco) ni subirse a vehículos públicos demasiado llenos; en los países en vías de desarrollo *nunca* se debe viajar por carretera en áreas rurales por la noche. De las personas que mueren durante un viaje, <1% muere por infección, y 40% por accidentes automovilísticos. El consumo excesivo de alcohol es un factor importante en los accidentes automovilísticos, ahogamientos, asaltos y lesiones. Durante el viaje, es importante estar consciente del entorno; llevar ropa apropiada para las costumbres culturales, evitar las joyas llamativas y proteger el dinero y el pasaporte, son elementos esenciales de seguridad.

EQUIPO MÉDICO DEL VIAJERO

Es recomendable que el viajero lleve consigo un botiquín médico. Su contenido puede variar de acuerdo con el itinerario, duración y estilo del viaje, así como con las instalaciones médicas de la localidad. Aunque muchos fármacos se encuentran en el extranjero, a menudo sin prescripción, quizá no tengan instrucciones de uso o estén redactadas en otro idioma, o un producto puede estar caducado o falsificado. Estudios recientes de antipalúdicos en África subsahariana y el sudeste asiático mostraron que 30-50% eran falsificados o contenían cantidades inadecuadas del fármaco activo. La venta y comercialización de tales medicamentos es una industria en crecimiento cuya expansión es de esperarse. El individuo que viaje por un periodo breve debe pensar en llevar analgésicos, antidiarreicos y antibióticos para automedicarse contra la diarrea; antihistamínicos; laxantes; sales para rehidratación oral; filtro solar con factor de protección amplio (UVA y UVB; este último con un SPF de al menos 30); un repelente de insectos que contenga DEET o picaridina para la piel; insecticida para la ropa (permetrina) y, si fuese necesario, un antipalúdico. A los fármacos mencionados, las personas que hagan un viaje prolongado deben añadir un antibiótico de amplio espectro y con indicaciones generales (levofloxacina o azitromicina), pomadas oftálmica y cutánea antibacterianas y un antimicótico tópico. El uso apropiado de todos los antimicrobianos debe revisarse antes del viaje; sin importar la duración de este último, debe considerarse un botiquín de primeros auxilios que contenga tijeras, pinzas y vendajes.

VIAJES Y HUÉSPEDES ESPECIALES

EMBARAZO Y VIAJE

(Cap. 466) Los antecedentes médicos de la mujer, el itinerario que se va a seguir, la calidad de la atención médica en el lugar de destino y el grado de flexibilidad de la embarazada, determinan si el viaje es aconsejable durante la gestación. Según el American College of Obstetrics and Gynecology, la fase más segura del embarazo para viajar es entre las semanas 18 y 24, cuando el riesgo de aborto espontáneo o de parto prematuro es más bajo. Algunos obstetras prefieren que la mujer permanezca en un radio de varios cientos de kilómetros de su hogar a partir de la semana 28 de gestación por si surgen problemas; sin embargo, en general, se puede aconsejar a las mujeres sanas que viajen si lo desean.

Entre las contraindicaciones relativas para hacer viajes internacionales durante el embarazo están el antecedente de aborto espontáneo, parto prematuro, insuficiencia cervicouterina o toxemia. Ante enfermedades sistémicas como diabetes, insuficiencia cardiaca, anemia grave o antecedentes de enfermedad tromboembólica, también se aconseja posponer los viajes. Por último, las regiones donde la embarazada o su feto pueden correr un riesgo excesivo (p. ej., áreas afectadas por Zika, grandes altitudes, zonas en las que se necesita una vacunación con virus vivos o en las que existe paludismo endémico multirresistente) deben evitarse.

Paludismo Durante el embarazo, el paludismo conlleva un riesgo importante de morbilidad y mortalidad. Los niveles de parasitemia son mayores y el fracaso del tratamiento con cloroquina es más frecuente en las primerizas. Durante la gestación, es frecuente que se produzca una enfermedad grave con complicaciones, como paludismo cerebral, hemólisis masiva e insuficiencia renal. Las posibles consecuencias para el feto son aborto espontáneo, muerte fetal, parto prematuro e infección congénita. La cloroquina y mefloquina se consideran seguras en cualquier trimestre.

Infecciones del tubo digestivo Las embarazadas que viajan deben tener cuidado extremo respecto a su alimentación e hidratación. La deshidratación por diarrea del viajero puede originar insuficiencia de la circulación placentaria. Las infecciones como toxoplasmosis, hepatitis E y listeriosis, podrían producir graves secuelas en la gestación.

El elemento fundamental para tratar la diarrea del viajero es la rehidratación; si es necesario, una opción es utilizar loperamida; para autotratamiento, la azitromicina tal vez constituya la mejor opción. Aunque las quinolonas se usan con mayor frecuencia y de manera inocua en el embarazo, y la rifaximina apenas se absorbe en el tubo digestivo, estos fármacos no han sido autorizados.

Debido a los trastornos generados cuando los lactantes toman alimentos y bebidas locales, se recomienda a las madres que, si viajan con un recién nacido, realicen lactancia materna. Aunque la madre contraiga una diarrea del viajero, no debe dejar de amamantar, sólo incrementar su consumo de líquidos.

Viaje aéreo y destinos a grandes alturas Los viajes aéreos en aerolíneas comerciales no suponen riesgo para la embarazada sana ni para el feto. Los mayores niveles de radiación medidos en altitudes >10 500 m no representan problema. Como cada línea aérea tiene su propia política en relación con el embarazo y el vuelo, es preferible consultar a la compañía en el momento de hacer la reservación. En general, los vuelos nacionales están permitidos hasta la semana 36 y los internacionales hasta la semana 32.

No hay riesgos conocidos para las embarazadas que viajan a destinos de grandes alturas y permanecen durante breves periodos; sin embargo, no se dispone de datos sobre la seguridad de aquéllas en alturas >4 500 m. Una preocupación importante es que la mayoría de estos destinos es remota.

VIAJERO CON INFECCIÓN POR VIH

(Cap. 197) El viajero con VIH corre un riesgo especial de contraer infecciones graves originadas por diversos microorganismos patógenos cuya prevalencia es mayor en el lugar de destino que en el entorno habitual. No obstante, el riesgo depende ante todo del estado del sistema inmunitario en el momento del viaje. No se ha demostrado que el riesgo de las personas con recuentos de linfocitos T CD4+ normales o >500/μL sea mayor que el de las personas que no presentan infección por VIH. Los enfermos de sida (recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL) y otros pacientes sintomáticos necesitan asesoría especial, por lo cual antes de viajar deben consultar a un médico especializado en los problemas de salud vinculados con los viajes, sobre todo si el destino es un país en vías de desarrollo.

Varios países prohíben la entrada a las personas con infección por VIH que pretendan una estancia prolongada, a pesar de que no hay datos que demuestren que tales restricciones reduzcan las tasas de transmisión del virus. En general, se exige la prueba de VIH a las personas que desean permanecer más de tres meses o que aspiran a trabajar o estudiar en el extranjero. Algunos países aceptan una prueba serológica del VIH efectuada en cualquier momento durante los seis meses previos, en tanto que otros no aceptan las pruebas sanguíneas efectuadas en el país de origen del viajero. Las autoridades aduaneras suelen tener la potestad de interrogar a las personas que entran en el país y comprobar los medicamentos que traen con-

Biblioteca Médica Virtual

sigo. Si se encuentran antirretrovirales, es posible que impidan al viajero ingresar al país. En los consulados puede obtenerse información sobre la normativa de las pruebas exigidas en cada país, aunque está sujeta a cambios frecuentes.

Inmunizaciones El viajero infectado por VIH debe actualizar todas las vacunaciones habituales **(cap. 118)**. La respuesta a éstas puede alterarse cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es <200/μL (y en algunos casos incluso con recuentos superiores), por tanto, las personas infectadas por VIH deben vacunarse lo antes posible para asegurar una reacción inmunitaria adecuada a todas las vacunas. En los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, deberán transcurrir al menos tres meses antes de que los linfocitos T CD4+ regenerados puedan considerarse totalmente funcionales; por este motivo, en ellos se pospondrán las vacunas en la medida de lo posible. No obstante, se recomienda la inmunización cuando el riesgo de enfermedad es alto o las secuelas de la infección son graves. En algunas circunstancias quizá sea prudente comprobar antes de la partida si la respuesta de anticuerpos séricos es adecuada.

Debido al mayor riesgo de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y otras bacterias patógenas que causan neumonía tras la gripe, deben administrarse la vacuna de la gripe y la del polisacárido neumocócico seguida de la polisacárida 23-valente. Las tasas de respuesta estimadas para la vacuna de la gripe son >80% en las personas con infección asintomática por VIH y <50% en las que padecen sida.

En general, las vacunas de microorganismos vivos atenuados están contraindicadas en quienes experimentan disfunción inmunitaria. Como el sarampión puede ser una infección grave y letal para los pacientes VIH positivos, éstos deben recibir la vacuna contra esa enfermedad (o la vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubeola), a menos que el recuento de linfocitos T CD4+ sea <200/μL. Entre 18 y 58% de los sujetos vacunados e infectados por VIH, sintomáticos, genera títulos apropiados de anticuerpos; asimismo, entre 50 y 100% de las personas asintomáticas experimenta seroconversión.

En individuos asintomáticos con VIH, los recuentos de linfocitos T CD4+ de 200-499/μL (inmunodepresión moderada) se consideran una precaución para la inmunización contra la fiebre amarilla; dado que no hay contraindicaciones, se puede considerar la vacuna cuando estos pacientes viajan a áreas endémicas. Los estudios de estas personas, junto con los de sujetos asintomáticos cuyo recuento de linfocitos T CD4+ era >500/μL, no encontraron acontecimientos adversos graves, aunque su respuesta inmunitaria quizá estaba disminuida. Si el recuento de linfocitos T CD4+ es <200/μL, se recomienda un itinerario alternativo que no presente riesgo de exposición a la fiebre amarilla. Si el viajero atraviesa o viaja a un área donde se requiere la vacuna pero el riesgo de la enfermedad es bajo, un médico debe emitir una exención. Aunque la OMS indica que una sola dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla proporciona protección de por vida, los CDC recomiendan refuerzos cada 10 años para las personas infectadas por el VIH.

En personas con VIH se ha demostrado un aumento transitorio (de días a semanas) de la viremia tras la inmunización contra la gripe, la infección neumocócica y tétanos **(cap. 197)**; sin embargo, hasta el momento no hay pruebas de que sea nocivo este incremento transitorio.

Enfermedades del tubo digestivo La disminución de las concentraciones de ácido gástrico, la inmunidad anormal de la mucosa del tubo digestivo, otras complicaciones de la infección por VIH, así como la medicación que estos pacientes reciben, hacen que en ellos sea muy problemática la diarrea del viajero. Es probable que esta patología sea más frecuente, más grave, se acompañe de bacteriemia y resulte más difícil de tratar. Las infecciones por *Cryptosporidium*, *Isospora belli* y *Microsporidium*, a pesar de que son poco comunes, se asocian a mayor morbilidad y mortalidad en los sujetos con sida.

El viajero infectado por VIH debe tener cuidado de consumir sólo alimentos y bebidas bien preparados, y se puede beneficiar de la profilaxis con antibióticos para la diarrea del viajero. Las sulfonamidas (utilizadas para evitar la neumocistosis) no son eficaces por la resistencia generalizada.

Otras infecciones que surgen durante los viajes Se carece de datos respecto a la gravedad de muchas de las enfermedades transmitidas por vectores en personas infectadas por VIH. El paludismo es muy grave en sujetos sin bazo y en quienes padecen sida; la carga viral del VIH se duplica durante el paludismo, aunque desciende en cerca de 8-9 semanas; se desconoce la importancia de tal aumento en la carga viral.

Se han reportado casos de leishmaniosis visceral **(cap. 221)** en numerosos viajeros infectados por VIH. El diagnóstico puede ser difícil, pues no se detecta esplenomegalia ni hiperglobulinemia y los resultados de estudios serológicos pueden ser negativos. Se pueden evitar las picaduras de los flebótomos si se utiliza repelente de insectos durante la noche.

Algunas enfermedades de vías respiratorias, como la histoplasmosis y la coccidioidomicosis, originan morbilidad y mortalidad mayores en personas con sida. La tuberculosis también es frecuente (sobre todo en países en vías de desarrollo); sin embargo, si el viajero infectado por VIH que hace travesías breves la contrae, ello no constituye un problema grave. Según un estudio prospectivo, se calcula que para los viajeros no médicos, el riesgo de contraer tuberculosis es de 3% por año de viaje.

Fármacos Los efectos adversos por fármacos y las interacciones farmacológicas son frecuentes y plantean problemas complejos en pacientes con VIH. Las tasas de reacciones cutáneas (p. ej., la hipersensibilidad cutánea a las sulfonamidas) son extraordinariamente altas en individuos con sida. La doxiciclina parece no tener interacciones de importancia clínica con los inhibidores de la proteasa o los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*). Las concentraciones de zidovudina pueden aumentarse con atovacuona; la combinación de atovacuona y proguanil puede interactuar con inhibidores de la proteasa como ritonavir, darunavir, atazanavir, indinavir y lopinavir, así como con los NNRTI, nevirapina, etravirina y efavirenz. A pesar de las posibles interacciones, la atovacuona con proguanilo se tolera bien y sigue siendo la alternativa para la mayoría de los viajeros infectados por el VIH.

La administración concomitante del antipalúdico mefloquina y los antirretrovirales inhibidores de la proteasa como ritonavir, lopinavir, darunavir y atazanavir, pueden dar como resultado concentraciones altas de mefloquina, con mayor riesgo de QT largo. Del mismo modo, el ritonavir aumenta los niveles de cloroquina; por otro lado, las concentraciones séricas de mefloquina pueden reducirse con efavirenz, nevirapina o etravirina. Debido al aumento de los antirretrovirales y la falta de datos sobre sus interacciones con los antipalúdicos, las decisiones sobre la quimioprofilaxis contra el paludismo siguen siendo difíciles; si el viaje dura poco, una interacción puede ser intrascendente. Respecto al tratamiento del paludismo, una preocupación hipotética importante es que los antipalúdicos lumefantrina (combinada con artemisinina) y la halofantrina (no recomendada por largo tiempo debido a su toxicidad) interactúan con los inhibidores de la proteasa del VIH y los NNRIT, ya que los fármacos de estas dos categorías son inhibidores potentes del citocromo P450. Para mantenerse al día con las interacciones de los antirretrovirales, el sitio de la University of Liverpool (www.hiv-druginteractions.org) resulta útil.

ENFERMEDAD CRÓNICA, DISCAPACIDAD Y VIAJES

Los problemas de salud crónicos no deben impedir un viaje, pero pueden tomarse medidas especiales para que éste resulte más seguro y cómodo.

Cardiopatías Los trastornos cardiovasculares son la causa principal de fallecimiento en viajeros y de situaciones de urgencia durante el vuelo en aeronaves comerciales. En el equipaje de mano hay que llevar medicación extra, junto con una copia de algún electrocardiograma reciente, así como el nombre y número telefónico del médico que lo atiende. Los marcapasos no se afectan por los dispositivos de seguridad de aeropuertos, aunque la verificación de su funcionamiento mediante telefonía electrónica no es transmitida a través de los satélites internacionales. Los viajeros con desfibriladores electrónicos deben llevar una nota al respecto y solicitar la revisión manual (no electrónica). En algunos viajeros es conveniente la oxigenoterapia complementaria; en vista de que los sistemas de distribución de oxígeno no son estándares, el médico que atiende al viajero deberá solicitar el suplemento de oxígeno antes de la hora del vuelo. Es más conveniente que el paciente se siente junto al pasillo, y debe caminar, hacer ejercicios de estiramiento y flexión, considerar el uso de medias elásticas y mantenerse hidratado durante el vuelo, para prevenir trombosis venosa y embolia pulmonar.

Enfermedad pulmonar crónica La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las entidades patológicas más frecuentes en pacientes que necesitan ser valorados en el servicio de urgencias por síntomas que surgen durante el vuelo. El factor que predice mejor el desarrollo de dichos trastornos es la Pa_{O_2} a nivel del mar. Si este parámetro es, al menos, de 72 mm Hg corresponde a una Pa_{O_2} arterial durante el vuelo de cerca de 55 mm Hg cuando la cabina está presurizada a 2 500 m. Si la Pa_{O_2} basal del viajero es <72 mm Hg, se considera el suministro de oxígeno complementario. Entre las contraindicaciones para los vuelos están broncospasmo activo, infección de vías respiratorias bajas, flebitis profunda de extremidades inferiores, hipertensión pulmonar y, en fecha reciente, intervenciones qui-

Biblioteca Médica Virtual

rúrgicas de tórax (en las tres semanas anteriores) o neumotórax. También se deberá pensar en reducir las actividades al aire libre en el lugar de destino, si la contaminación atmosférica es excesiva.

Diabetes mellitus Cuando viajan, los diabéticos suelen sufrir alteraciones del control de la glucemia y de las necesidades de insulina. Los cambios de horario, la cantidad y hora de las comidas, así como la actividad física, exigen mayor atención y vigilancia del control metabólico. Debido al riesgo de úlceras en los pies, los viajeros deben usar calzado cerrado y cómodo, así como llevar los fármacos necesarios (incluyendo un envase de insulina regular para urgencias), jeringas y agujas de insulina, equipo y material para vigilar la glucemia y refrigerios en su equipaje de mano. La insulina permanece estable durante unos tres meses a temperatura ambiente, pero debe conservarse lo más fría posible. El viajero debe llevar el nombre y el número de teléfono de su médico y una tarjeta o collar en el cual se indiquen sus afectaciones médicas, tipo y dosis de insulina que utiliza. Para facilitar el cruce de fronteras internacionales, es importante una carta del médico que autorice la portación de agujas y jeringas. En los viajes hacia el este (p. ej., de Estados Unidos a Europa), tal vez deba reducirse la dosis matutina de insulina y valorar la glucemia durante el día para determinar si se necesita una cantidad adicional. En los vuelos hacia el oeste, al aumentar la duración del día, quizá se necesite una dosis adicional de insulina regular.

Otros grupos especiales Otros grupos para los cuales hay medidas especiales cuando viajan son los pacientes en diálisis, quienes han recibido un trasplante o padecen otras discapacidades. Hasta 13% de los viajeros tiene algún tipo de discapacidad, pero son pocos los grupos de apoyo y las compañías de viajes que prestan atención a esta población cada vez más numerosa. Las interacciones farmacológicas son una fuente de preocupación importante para estos viajeros, por lo cual deben llevar la información médica adecuada, además del nombre y número telefónico de su médico. Algunos pacientes tratados con glucocorticoides llevan dosis adicionales en caso de que enfermen. La vacunación de estos viajeros inmunodeprimidos puede proporcionar una protección insuficiente, por tanto, deben considerar los destinos apropiados.

SEGURO MÉDICO PARA VIAJES

Cada vez más ancianos o enfermos crónicos viajan a sitios remotos y disfrutan de actividades arriesgadas. Las enfermedades y lesiones en el extranjero son frecuentes, y es mejor considerarlas antes del viaje. Las personas que enferman en el extranjero pueden incurrir en gastos enormes, por tanto, quienes piensan viajar deben considerar la compra de un seguro médico para viajes adicional y verificar con su compañía de seguros si tienen cobertura para enfermedad o lesiones en otros países. Muchas aseguradoras no cubren padecimientos preexistentes si éstos son el motivo de cancelación de un viaje o enfermedad en el extranjero. La mayoría de los países no acepta el seguro médico de otras naciones, a menos que haya un suplemento especial de viajero, por lo general se pide pagar en efectivo los servicios por alguna urgencia, ya sea en un consultorio médico, en un centro de atención o incluso en un hospital. Hay varios tipos de seguros de viaje, es conveniente comprar uno de *cancelación de viaje*, sobre todo si el sujeto tiene una enfermedad crónica subyacente y pudiera ser necesario cancelar un viaje por una exacerbación de la enfermedad. El *seguro médico del viajero* cubrirá los gastos en caso de necesitar atención médica en el extranjero. El *seguro de evacuación* cubrirá la evacuación médica, casi siempre a un centro médico en otro sitio donde se considere que la atención es similar a la disponible en el país de origen de la persona. El costo de la evacuación médica puede rebasar los 100 000 (USD). Hay diversas aseguradoras de viajeros y es muy importante leer las letras pequeñas con cuidado y determinar con exactitud qué proporciona cada compañía para asegurar una cobertura apropiada para las circunstancias especiales del individuo. El sitio de Internet del Department of State estadounidense presenta una lista de las compañías de seguros de salud de viajes e informa a quién contactar en caso de urgencia a través del *Smart Traveler Enrollment Program* (STEP): https://travel.state.gov/content/passports/en/go/health/doctors.html.

TURISMO MÉDICO

Ahora se presta más atención en la bibliografía médica y los medios de comunicación a los viajes con fines de atención médica en el extranjero. Aunque los datos son difíciles de confirmar, se ha estimado que al menos 750 000 estadounidenses viajan cada año con fines médicos. Según el sitio de Internet del Department of Commerce, este número se ha duplicado recientemente y algunos expertos predicen aumentos masivos; por lo general, el costo más bajo se cita como la motivación para este tipo de turismo y como resultado de este fenómeno ha florecido toda una industria. Sin embargo, la calidad de las instalaciones, los servicios de asistencia y la atención no son uniformes ni están regulados; por tanto, en la mayoría de los casos la responsabilidad de valorar la conveniencia de cada programa o institución depende sólo del viajero. Las personas que consideran esta alternativa deben reconocer que casi siempre se encuentran en desventaja cuando reciben tratamiento en el extranjero, sobre todo si hay complicaciones. Las cuestiones que deben considerarse son la calidad de la institución de salud y su personal; las diferencias lingüísticas y culturales que podrían impedir la interpretación exacta de la comunicación verbal y no verbal; diferencias religiosas y éticas que pudieran surgir sobre temas como los esfuerzos para preservar la vida y la integridad física o la atención del paciente terminal; falta de conocimiento del sistema médico local; acceso limitado del médico al historial clínico del paciente; uso de fármacos desconocidos; dificultad relativa para programar los cuidados tras el regreso al país de origen, y la posibilidad de que dicho seguimiento sea problemático en caso de complicaciones. Si surgen conflictos graves, los recursos legales tal vez sean difíciles o imposibles. Los pacientes que planean viajar al extranjero para obtener atención médica, sobre todo cuando se trata de intervención quirúrgica, deben estar inmunizados contra hepatitis B, y convendría realizar pruebas para hepatitis C y VIH antes de dicha intervención, para que sirvan como referencia. Las tasas de prevalencia de la infección por hepatitis C y VIH varían en todo el mundo, y casi siempre son más altas en las regiones en desarrollo que en Estados Unidos y Europa occidental. La información más actualizada sobre la seguridad de las transfusiones sanguíneas fuera de Estados Unidos está en la *Global Database on Blood Safety* de la Organización Mundial de la Salud desde 2011 (www.who.int/topics/blood_safety/en). Las personas que investigan el estado de acreditación de las instituciones en el extranjero señalan que, aunque éstas pueden ser parte de una cadena, se investigan y acreditan de forma individual. Los recursos de acreditación son: 1) la *Joint Commission International* (www.jointcommissioninternational.org); 2) el *Australian Council for Healthcare Standards International* (www.achs.org.au/achs-international) y 3) Accreditation Canada International (www.internationalaccreditation.ca). The American Medical Association also offers guidelines for medical tourism (www.medretreat.com/templates/UserFiles/Documents/Whitepapers/AMAGuidelines.pdf).

PROBLEMAS TRAS EL RETORNO

Los trastornos médicos más frecuentes que afectan a los viajeros después de su regreso son diarrea, fiebre, enfermedades respiratorias y cutáneas **(fig. 119-2)**. Hay otros problemas que pueden pasar inadvertidos, como fatiga y estrés emocional, sobre todo cuando el viaje ha sido largo. El método de diagnóstico exige cierto conocimiento de la medicina geográfica, en especial de la epidemiología y el cuadro clínico inicial de las infecciones. La historia geográfica debe centrarse en el itinerario exacto del viajero, incluyendo las fechas de partida y llegada, los antecedentes de las exposiciones (imprudencias alimentarias, procedencia del agua consumida, contacto con agua dulce, actividad sexual, contacto con animales, picaduras de insectos), localización y estilo del viaje (urbano o rural, alojamiento en hoteles de primera clase o en campamento), antecedentes de vacunaciones y uso de quimioprofilaxis antipalúdica. Recién se ha demostrado que algunos viajeros hospitalizados en el extranjero fueron colonizados con bacterias resistentes a múltiples fármacos, como Enterobacteriaceae, que producen ESBL y bacterias productoras de metalo-β-lactamasa 1 de Nueva Delhi (NDM-1, *New Delhi metallo-β-lactamase*); estas bacterias pueden transmitirlas los miembros de la familia y otros contactos, en especial dentro del sistema de atención médica.

DIARREA

Véase antes "Prevención de enfermedades del tubo digestivo".

FIEBRE

Debido a que la muerte por infección por *P. falciparum* puede producirse después de sólo algunos días de evolución de la enfermedad, la fiebre en una persona que ha regresado de una zona endémica debe considerarse urgencia médica. Aunque la "fiebre de los trópicos" no siempre tiene una causa tropical, el primer diagnóstico que debe tenerse en cuenta es el paludismo. El riesgo de infección por *P. falciparum* es máximo entre los viajeros que regresan de África u Oceanía y en quienes los síntomas han aparecido en los dos meses tras el retorno. Otras causas importantes de fiebre después de un viaje son dengue, Chikungunya, Zika, hepatitis viral (A y E),

Biblioteca Médica Virtual

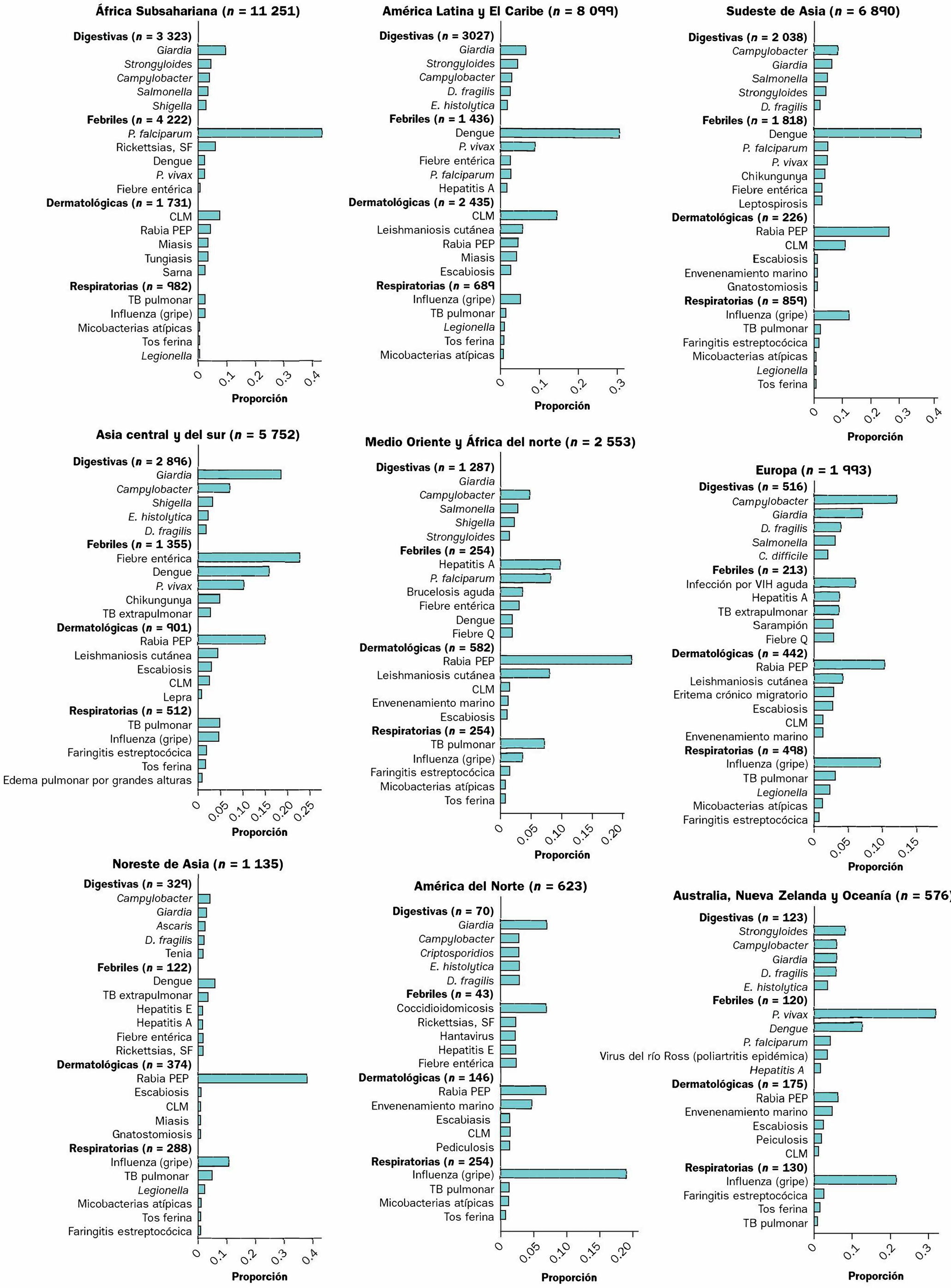


FIGURA 119-2 Principales causas identificadas de enfermedades digestivas, febriles, dermatológicas y respiratorias, por región, entre viajeros enfermos que regresan. Se muestran más de cinco diagnósticos si hay más de una causa con el mismo número de casos. Estas gráficas representan proporciones y se observa una variabilidad en el número de viajeros enfermos representados de panel a panel (el cual se muestra de mayor a menor cantidad de viajeros). CLM, larva migrans cutánea; *D. fragilis*, *Dientamoeba fragilis*; *E. histolytica*, *Entamoeba histolytica*; *P. falciparum*, *Plasmodium falciparum*; *P. vivax*, *Plasmodium vivax*; PEP, profilaxis posexposición; SF, fiebre manchada; TB, tuberculosis. *(Reproducido con autorización de K Leder et al.: Ann Intern Med 158:456, 2013.)*

Biblioteca Médica Virtual

fiebre tifoidea y paratifoidea, enteritis bacteriana, infecciones por rickettsias (incluyendo fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, tifus de los matorrales o la fiebre Q) y, en casos raros, leptospirosis, infección aguda por VIH y —rara vez— leptospirosis, infección aguda por VIH y abscesos hepáticos por amebas. Estudios publicados por GeoSentinel (un grupo de vigilancia de enfermedades infecciosas "emergentes" establecido por los CDC y la International Society of Travel Medicine) han informado enfermedades específicas y riesgos de síndrome en viajeros que regresan enfermos (figura 119-2). Brotes de dengue, antes considerado muy raro en África, se documentaron a lo largo de África central; sin embargo, al menos en 25% de los casos no fue posible identificar la causa de la fiebre y se resolvió de manera espontánea. Los médicos deben tener presente que ningún antipalúdico actual asegura la protección contra la enfermedad, y algunas vacunaciones (en particular las de la fiebre tifoidea) sólo ofrecen una protección parcial.

Cuando no se puede precisar un diagnóstico específico, se sugiere efectuar los estudios siguientes: biometría hemática completa, pruebas de función hepática, frotis sanguíneos gruesos y delgados para identificar los microorganismos causantes del paludismo (repetidos varias veces, si es necesario), examen general de orina, urocultivos y hemocultivos (repetidos una vez), pruebas diagnósticas de influenza, radiografía de tórax y obtención de una muestra de suero durante la fase aguda, que se conservará para el estudio, junto a un par de muestras de suero obtenidas en la fase de convalecencia.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las enfermedades cutáneas más frecuentes de los viajeros que regresan a casa son piodermias, quemaduras solares, picaduras de insectos, úlceras cutáneas y larva migratoria cutánea. En los casos de úlceras cutáneas persistentes se valorarán los diagnósticos de leishmaniosis, infección por micobacterias o micosis cutánea. A fin de detectar las escaras por rickettsias en un paciente febril o el agujero central de respiración de un "divieso" por miasis, resulta esencial llevar a cabo una inspección cuidadosa y completa de la piel.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

En los últimos años, los viajes y el comercio han favorecido la propagación mundial de Chikungunya, Zika, influenza (gripe) causada por nuevos serotipos, síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) y (antes) infección por VIH, y el resurgimiento del cólera como una amenaza para la salud mundial. Para los viajeros, algunas de estas entidades patológicas, junto con otras, siguen siendo una preocupación. El dengue continúa siendo una grave amenaza para la salud en América Latina y el sudeste asiático; en África se ha reportado la presencia de esquistosomiasis en lagos antes no afectados; y las cepas resistentes a los antibióticos de los microorganismos patógenos de transmisión sexual y entéricos aparecen a un ritmo alarmante.

CONCLUSIONES

El crecimiento de los viajes internacionales y la migración exigen ahora que el médico se familiarice lo mejor posible con la medicina del viajero. Los médicos pueden optar por referir a los pacientes a una clínica para viajes antes de su salida o adquirir el conocimiento que les permita proporcionar la asesoría previa al viaje y prescribir las vacunas y quimioprofilaxis adecuadas. También es importante que los médicos que atienden a pacientes que acaban de regresar de un viaje, estén familiarizados con los síndromes y enfermedades frecuentes posteriores a éste, en particular los adquiridos en países en vías de desarrollo, y que identifiquen a otros médicos que puedan ayudarlos en casos de enfermedades complejas posteriores a un viaje. Los CDC publican un texto bianual, *Health Information for International Travel* (al que se tiene acceso en su sitio en Internet www.cdc.gov/travel), que proporciona recomendaciones de salud previas a un viaje. La International Society of Travel Medicine (www.istm.org) publica una lista de clínicas para viajes, y la American Society of Tropical Medicine and Hygiene (www.astmh.org) una lista de especialistas en medicina clínica tropical.

Como señaló el Dr. Joshua Lederberg, ganador del Premio Nobel, "El microbio que postró a un niño en un continente lejano ayer puede postrar al suyo hoy y sembrar una pandemia global mañana". El médico vigilante sabe que nunca se exagerará la importancia de un interrogatorio minucioso sobre el viaje.

LECTURAS ADICIONALES

Aung AK *et al.*: Travel risk assessment, advice and vaccinations in immune compromised travelers. Travel Med Infect Dis 13:31, 2015.

Centers for Disease Control and Prevention: CDC health information for international travel 2018. New York, Oxford University Press, 2017.

Centers for Disease Control and Prevention: Malaria surveillance—United States, 2014. Morb Mortal Wkly Rep 66(12):1, 2017.

Connor BA, Riddle MS: Post-infectious sequelae of travelers' diarrhea. J Travel Med 20:303, 2013.

Freedman DO *et al.*: Medical considerations before international travel. N Engl J Med 375:247, 2016.

Keystone JS *et al.* (eds): *Travel Medicine*, 4th ed. London, Elsevier, 2018 (in press).

Kogelman L *et al.*: Knowledge, attitudes, and practices of US practitioners who provide pre-travel advice. J Travel Med 21:104, 2014.

Leder K *et al.*: GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. Ann Intern Med 158:456, 2013.

Plotkin SA *et al.* (eds): *Vaccines*, 7th ed. London, Elsevier, 2017.

Riddle MS *et al.*: Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: A graded expert panel report. J Travel Med 24(Suppl 1):S2, 2017.

Sanford CA, Jong EC: Immunizations. Med Clin North Am 100:247, 2016.

Steffen R *et al.*: Traveler's diarrhea: A clinical review. JAMA 313:71, 2015.

120 Cambio climático y enfermedad infecciosa

Aaron S. Bernstein

INTRODUCCIÓN

La liberación de gases con efecto invernadero, sobre todo dióxido de carbono, a la atmósfera terrestre desde finales del siglo XIX, ha contribuido a un clima poco familiar para nuestra especie, *Homo sapiens*; este nuevo clima ya ha alterado la epidemiología de algunas enfermedades infecciosas. La acumulación continua de gases con efecto invernadero en la atmósfera alterará más el clima del planeta. En algunos casos, el cambio climático establece condiciones que favorecen el surgimiento de enfermedades infecciosas; en otros, puede hacer que zonas que en la actualidad son adecuadas para ciertas enfermedades se vuelvan inadecuadas. Este capítulo presenta las consecuencias conocidas y prospectivas del cambio climático para las enfermedades infecciosas.

GENERALIDADES

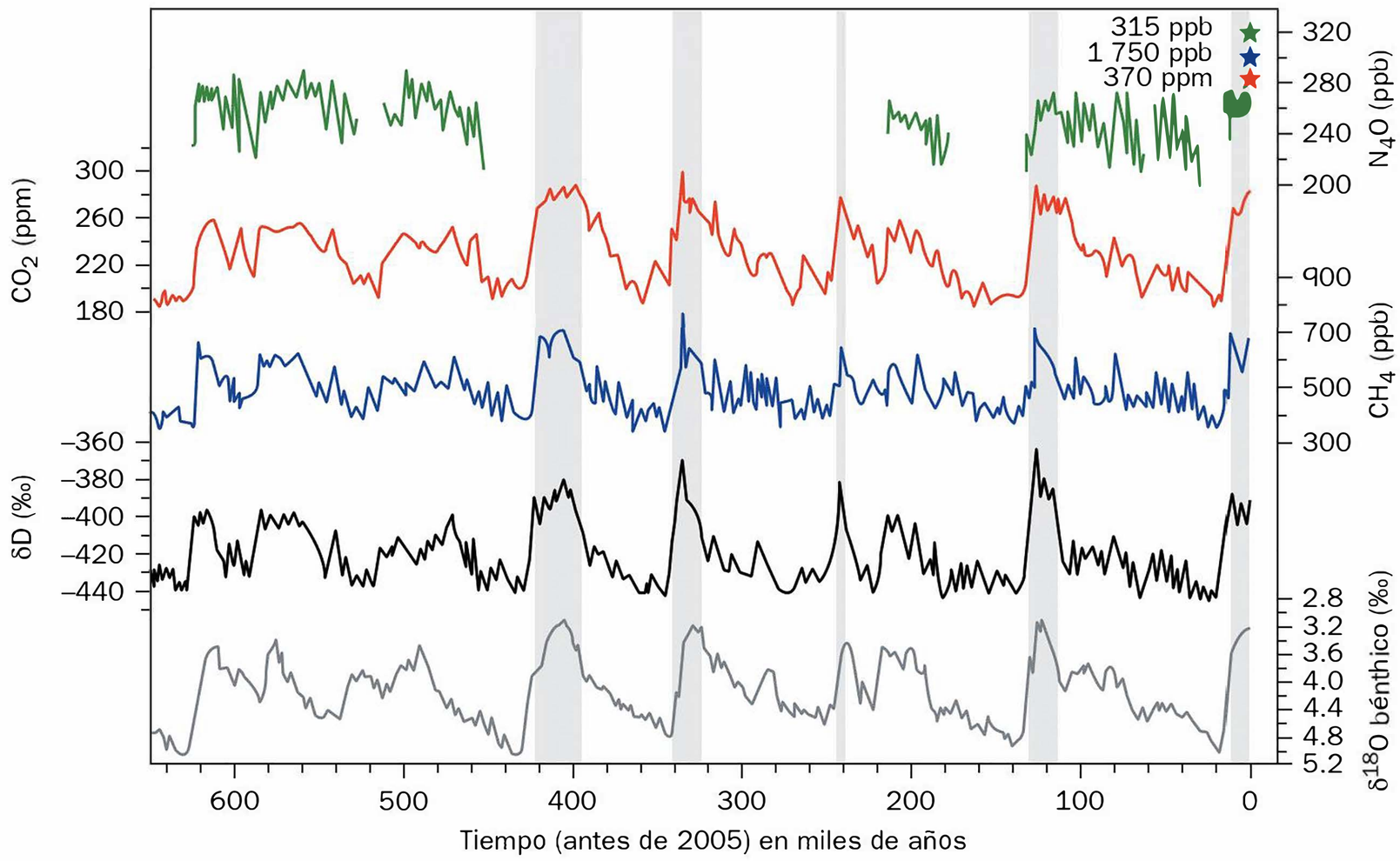
El término *cambio climático* se refiere a alteraciones de largo plazo en la temperatura, precipitación, viento, humedad y otros componentes del clima. En los últimos 2.5 millones de años, la Tierra se ha calentado y enfriado, con ciclos entre periodos glaciales e interglaciales durante los cuales las temperaturas globales promedio subieron y bajaron 4-7 °C. Durante el último periodo glacial, que terminó hace cerca de 12 000 años, las temperaturas promedio eran 5 °C más frías que en el siglo XX **(fig. 120-1)**.

El periodo climático actual, conocido como Holoceno, es notorio por su estabilidad: las temperaturas se han mantenido en intervalos de 2-3 °C. Dicha estabilidad ha permitido que la humanidad pueble y cultive con éxito gran parte de la Tierra. El cambio climático actual difiere de los pasados no sólo en que su causa principal son las actividades humanas, sino también en que es mucho más rápido. El ritmo actual de calentamiento en el planeta no tiene precedente en los últimos 50 millones de años. El calentamiento de 5 °C que ocurrió al final de la última Era de hielo, hace alrededor de 12 000 años, tardó cerca de 5 000 años, mientras que este incremento térmico puede ocurrir en los próximos 150 años, a menos que se reduzca de manera sustancial la emisión de gases con efecto invernadero en las próximas décadas. Aunque la ciencia climatológica todavía es una disciplina relativamente nueva, ha presentado un cuadro muy claro sobre cómo ha influido, y seguirá influyendo, la química cambiante de la atmósfera en el clima global.

GASES CON EFECTO INVERNADERO

Los *gases con efecto invernadero* **(cuadro 120-1 y fig. 120-2)** son un grupo de gases de la atmósfera terrestre que absorben la radiación infrarroja y, por

Biblioteca Médica Virtual



Fuente: Dennis L Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L.Hause, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados

FIGURA 120-1 Generalidades de la temperatura terrestre y principales gases con efecto invernadero en los últimos 600 000 años. Las variaciones en el deuterio (δD, *negro*) sirven como sustituto de la temperatura. Las concentraciones atmosféricas de los gases con efecto invernadero, CO_2 (*rojo*), CH_4 (*azul*) y óxido nitroso (N_2O, *verde*), se obtuvieron del aire atrapado en los centros del hielo antártico y de mediciones atmosféricas recientes. Las *áreas sombreadas* indican periodos interglaciales. Los registros marinos $\delta^{18}O$ bénticos (*gris oscuro*) son un sustituto de las fluctuaciones del volumen global de hielo y pueden compararse con los datos centrales del hielo. Las tendencias descendentes en la curva de $\delta^{18}O$ béntico reflejan el aumento del volumen del hielo en la Tierra. Las *estrellas* y *etiquetas* indican concentraciones atmosféricas hasta el año 2000. La concentración de CO_2 rebasó las 400 ppm en 2013 y sigue en aumento a un ritmo de 2 a 2.5 ppm cada año. *(Tomada de Intergovernmental Panel on Climate Change Fifth Assessment Report, Working Group 1, Chapter 6; Figure 6.3. Cambridge University Press, 2007.)*

tanto, conservan el calor dentro de la atmósfera. En ausencia de estos gases, la temperatura promedio del planeta sería casi 33 °C menor. El dióxido de carbono, que se libera a la atmósfera sobre todo por la combustión de combustibles fósiles y la deforestación, ha tenido el mayor efecto en el clima desde la Revolución Industrial. El científico sueco Svante Arrhenius sugirió por primera vez a finales del siglo XIX que la adición de dióxido de carbono a la atmósfera terrestre aumentaría la temperatura en la superficie del planeta. El vapor de agua es el gas con efecto invernadero más abundante y muy potente, pero debido a su corta permanencia en la atmósfera y su sensibilidad a la temperatura, no es un factor importante para el cambio climático observado recientemente.

La atmósfera, algunos de los aerosoles suspendidos en ella y las nubes, reflejan una parte de la radiación solar entrante de nuevo al espacio. El resto llega a la superficie de la Tierra, donde es absorbida y una parte se emite de nuevo a la atmósfera. La superficie terrestre emite energía absorbida del sol en longitudes de onda más grandes, sobre todo infrarrojas, de las que los gases con efecto invernadero pueden absorber. El cambio en la longitud de onda que ocurre cuando la radiación solar es absorbida y emitida de nuevo desde la superficie de la Tierra es fundamental para el efecto invernadero **(fig. 120-3)**.

TEMPERATURA

El cambio climático se ha vuelto casi sinónimo de calentamiento global, ya que una señal clara del aumento en las concentraciones de gases con efecto invernadero ha sido el aumento en la temperatura media de la superficie terrestre de casi 0.85 °C desde 1880, sin embargo, este calentamiento medio contradice el calentamiento mucho más rápido en ciertas regiones. El Ártico se ha calentado a un ritmo dos veces más rápido y los inviernos se están calentando con mayor rapidez que los veranos. Las temperaturas nocturnas mínimas también se elevan con más rapidez que las temperaturas altas durante el día. Cada uno de estos matices influye en la incidencia de las enfermedades infecciosas en general y de las enfermedades transmitidas por vectores, en particular.

Una proyección moderada basada en la mejor evidencia científica disponible sugiere que las temperaturas globales promedio aumentarán en 1.4-3.1 °C más para 2100, en comparación con el periodo 1986 a 2005. Debido al cambio climático, las olas de calor extremo ya se volvieron más frecuentes y seguirán así conforme avanza este siglo. Aparte de contribuir de manera directa a la morbilidad y mortalidad en las poblaciones humanas, las olas de calor marchitan cosechas y propician pérdidas agrícolas anticipadas. Por ejemplo, la ola de calor de 2010 en Rusia, de intensidad sin precedentes, favoreció cientos de incendios forestales que generaron una con-

CUADRO 120-1 Gases con efecto invernadero: fuentes, vertederos y potencias

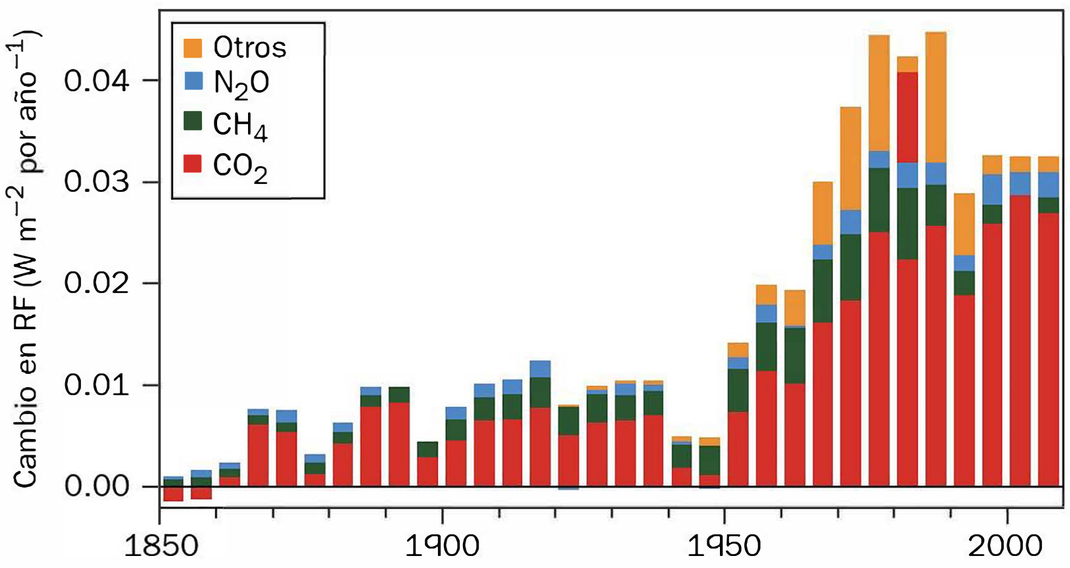
GAS	FUENTES HUMANAS	VERTEDERO[a]	POTENCIA DE RADIACIÓN[b] (INTERVALO DE CONFIANZA A 95%)
Dióxido de carbono (CO_2)	Combustión de combustibles fósiles, deforestación	Captación en los océanos (~30%), plantas	1.68 (1.33-2.03)
Metano (CH_4)	Producción de combustibles fósiles, animales rumiantes, descomposición en rellenos sanitarios	Radicales hidroxilo en la troposfera	0.97 (0.74-1.20)
Óxido nitroso (N_2O)	Fertilizante, combustión de combustibles fósiles, quema de biomasa, estiércol de ganado	Fotolisis en la estratosfera	0.17 (0.14-0.23)
Halocarburos	Refrigerantes, aislamiento eléctrico, producción de aluminio	Radicales hidroxilo en la troposfera, luz solar en la estratosfera	0.18 (0.01-0.35)

[a] En este cuadro, un vertedero se refiere al sitio en que los gases con efecto invernadero se almacenan de manera natural o los mecanismos por los que se destruyen.

[b] Potencia de radiación, medida en watts por metro cuadrado, se refiere a cuánto una entidad puede alterar el equilibrio entre la radiación que entra y sale de la atmósfera terrestre. Se mide en relación con un valor basal preindustrial (es decir, en 1 750). Los gases con efecto invernadero tienen una "potencia" positiva; esto es, al final aumentan la cantidad de radiación (y en particular de la infrarroja) que se retiene en la atmósfera.

Fuentes: Intergovernmental Panel on Climate Change Fifth Assessment Report, Working Group 1, Chapter 8; American Chemical Society "Greenhouse gas sources and sinks", disponible en www.acs.org/content/acs/en/climatescience/greenhousegases/sourcesandsinks.html

Biblioteca Médica Virtual



Fuente: Dennis L Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hause, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

FIGURA 120-2 Aceleración de la potencia de radiación (RF) por la emisión de gases con efecto invernadero, 1850-2011. Respecto a la definición de la *potencia de radiación*, véase la nota *b* del cuadro 120-1. *(Tomada de Intergovernmental Panel on Climate Change Fifth Assessment Report, Working Group 1, Chapter 8, Figure 8.6, p. 677.)*

taminación aérea suficiente para matar a un estimado de 56 000 personas, y quemó 300 000 acres de cultivos, incluyendo casi 25% de los campos de trigo del país. Las deficiencias nutricionales son causa de una parte importante de la carga mundial de muchas enfermedades infecciosas.

PRECIPITACIÓN

Además del cambio en la temperatura, la emisión de gases con efecto invernadero y el aumento consecuente en la energía de la atmósfera terrestre han influido en el ciclo del agua en el planeta. Desde 1950 se han observado aumentos considerables en los eventos de precipitación más abundantes (superiores al percentil 95°) en Europa y Norteamérica. Aunque las tendencias en ese mismo intervalo son menos claras en otras regiones por la escasez de datos, es probable que regiones del sureste de Asia y sur de Sudamérica también hayan experimentado aumentos en las precipitaciones abundantes; otras áreas han tenido mayores sequías, en particular el sureste de Australia y suroeste de Estados Unidos.

Una atmósfera más cálida contiene más vapor de agua; en particular, hay de 6-7.5% más vapor de agua por grado centígrado de calentamiento en la atmósfera baja. En zonas que por lo general tienen más lluvia, el calentamiento tiende a intensificar los eventos de precipitación. En cambio, en regiones tendientes a la sequía, el calentamiento tiende a producir periodos más largos entre las lluvias y en el riesgo de sequía.

HURACANES

Los océanos del mundo han absorbido 90% del exceso de calor que los gases con efecto invernadero han mantenido en la atmósfera terrestre desde la década de 1960. El calor oceánico proporciona energía a los huracanes, y los años más cálidos tienden a tener mayor actividad de huracanes. Los huracanes atlánticos son los más estudiados y de los que se dispone de más datos. Un análisis de las observaciones desde satélites realizadas desde 1983 hasta 2005, mostró una tendencia al aumento de intensidad, aunque con descenso en la frecuencia, de los huracanes en el Atlántico. Un modelo de los ciclones tropicales futuros sugiere que su intensidad puede aumentar 2-11% para 2100 y que la tormenta promedio traerá 20% más de lluvia.

AUMENTO DEL NIVEL DEL MAR

Entre 1901 y 2010, el nivel global del mar se elevó alrededor de 200 mm, o ~1.7 mm por año, en promedio. Desde 1993 a 2010, el ritmo de aumento casi se duplicó; es decir, a 3.2 mm por año. La mayor parte de este aumento en el nivel del mar se ha debido a la expansión térmica del agua. El derretimiento del hielo glacial es el segundo factor en importancia y su contribución va en aumento. Para 2100, es posible que el nivel global del mar se eleve 0.8-2 m, con una elevación anual de 8-16 mm al final del siglo. Una gran sección del hielo de la placa Antártida occidental ya comenzó a romperse, y su derretimiento puede elevar el mar en ≥3 m por sí solo en los próximos siglos.

El aumento en el nivel del mar no es uniforme, el ritmo de elevación en la costa este de Norteamérica ha sido casi dos veces mayor que el ritmo mundial. Para complicar el incremento en el nivel del mar, está el hundimiento de las áreas costeras debido al asentamiento humano. Si no se mejoran los diques, se calcula que 170 millones de personas que viven cerca de las costas en todo el mundo estarán en riesgo de inundaciones en 2100 por los efectos combinados del hundimiento, la erosión y el aumento del nivel del mar.

Junto con las tormentas extremas y el abuso de los acuíferos de las costas, las áreas en ascenso también contribuyen a la salinización del agua

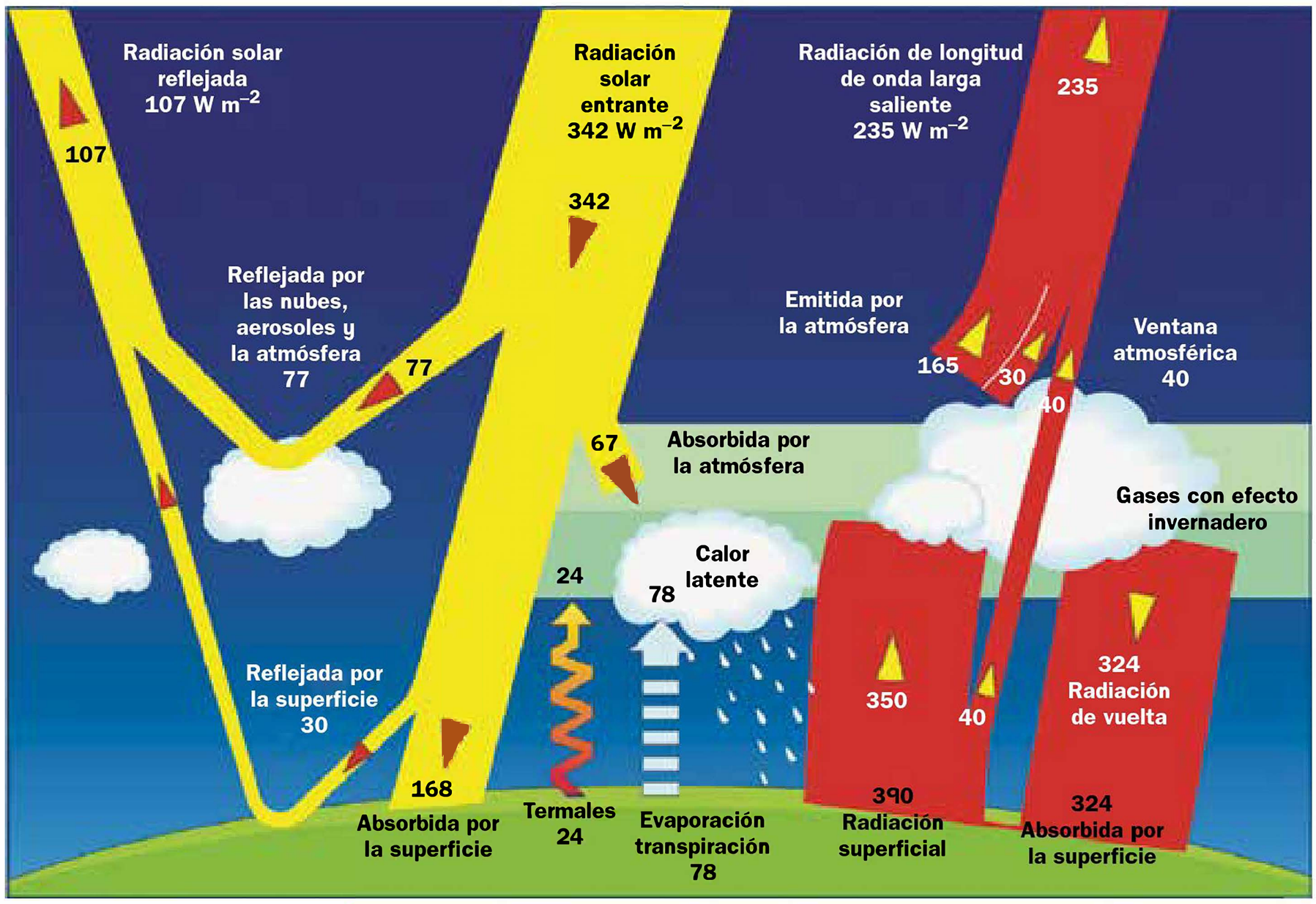


FIGURA 120-3 Equilibrio energético de la Tierra. *(Por cortesía de NASA CERES project. Datos de Trenberth KE et al.: Earth's global energy budget. Bull Am Meteor Soc 90:311, 2009.)*

Biblioteca Médica Virtual

subterránea en las costas. Casi 1 000 millones de personas dependen de los acuíferos costeros para obtener agua potable.

OSCILACIÓN MERIDIONAL DE EL NIÑO

La *oscilación meridional de "el niño"* (ENSO, *El Niño Southern Oscillation*) se refiere a los cambios periódicos en la temperatura del agua en el este del Océano Pacífico que ocurren aproximadamente cada cinco años. Los ciclos de ENSO tienen efectos espectaculares en el clima en todo el mundo. Las temperaturas del agua más tibias que el promedio en el este del Pacífico definen los *eventos de El Niño* (véase más adelante), mientras que las temperaturas más frías que el promedio definen los periodos de La Niña. Cada vez hay más evidencia de que el cambio climático aumenta la frecuencia e intensidad de los fenómenos de El Niño.

Los fenómenos alteran el clima en todo el mundo **(fig. 120-4)**, se relacionan con eventos extremos y, por tanto, con tasas más altas de morbilidad y mortalidad. El huracán Mitch, uno de los más poderosos de la historia, con vientos cercanos a 290 km/h, produjo 1-1.8 m de lluvia en 722 h en algunas partes de Honduras y Nicaragua; como resultado de esta tormenta murieron 11 000 personas y 2.7 millones tuvieron que desplazarse. Después de la tormenta hubo brotes de cólera, leptospirosis y dengue.

MIGRACIÓN Y CONFLICTOS POBLACIONALES

El resultado final de todos los efectos del cambio climático es la migración poblacional. El nivel del mar se eleva, el calor y precipitaciones extremos, las sequías y la salinización de los suministros de agua se conjugan para volver inhabitables algunas regiones (incluyendo algunas habitadas por humanos durante milenios). Entre los migrantes por el cambio climático en el futuro próximo pueden estar los habitantes de las islas bajas del sur del Pacífico, que son vulnerables al aumento en el nivel del mar, y los residentes del archipiélago de Alaska, donde el derretimiento del *permafrost* ha dificultado el almacenamiento de alimentos fríos por métodos tradicionales.

También es probable que el cambio climático contribuya a las crisis y conflictos humanitarios. Una sequía grave de 2011 en el este de África podría haber desencadenado la hambruna somalí que generó un millón de refugiados; la mortalidad llegó a 7.4/10 000 en algunos campos de refugiados. Las pérdidas de cultivos derivadas de la ola de calor de 2010 en Rusia, obligó a ese país a suspender las exportaciones de granos, lo que elevó los precios de los cereales en el mercado mundial y vandalismo por alimentos en los países en desarrollo.



Fuente: Dennis L Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hause, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

FIGURA 120-4 Anomalías climatológicas características, por estación, durante los fenómenos de El Niño. *(Fuente: www.cpc.ncep.noaa.gov/products/precip/CWlink/ENSO/ENSO-Global-Impacts/High-Resolution/.)*

EFECTOS DEL CAMBIO CLIMÁTICO EN LA ENFERMEDAD INFECCIOSA

La incidencia de la mayoría, si no todas, de las enfermedades infecciosas depende del clima, sin embargo, para cualquier infección, el cambio climático es sólo uno de muchos factores que determinan la epidemiología de la enfermedad y muchas veces no es el más influyente. Incluso cuando el cambio climático crea condiciones favorables para la diseminación de infecciones, las enfermedades pueden mantenerse controladas con intervenciones como el control de vectores o el tratamiento antibiótico.

La detección de la influencia del cambio climático en una enfermedad humana emergente que puede ser difícil. La investigación de patógenos animales, en la que por lo general la vigilancia y las intervenciones no son tan adecuadas como en sus contrapartes humanas, sugiere cómo el cambio climático puede influir en la diseminación de la enfermedad; por ejemplo, el ciclo de vida de los parásitos nematodos del caribú y el buey almizclero se acorta conforme se eleva la temperatura. Con el calentamiento del Ártico han aumentado las tasas de morbilidad y mortalidad. Otros ejemplos en animales, como la diseminación del parásito protozoario *Perkinsus marinus* en las ostras, demuestran cómo el calentamiento permite la expansión del alcance de patógenos que antes estaban controlados por las temperaturas bajas.

Como dejan en claro éstos y otros ejemplos de estudios en animales, la influencia del cambio climático en las enfermedades infecciosas suele ser significativa, como se considera en las siguientes secciones.

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTORES

Como los insectos son de sangre fría, la temperatura ambiental determina su distribución geográfica. Con el incremento en la temperatura (en particular, las nocturnas mínimas), los insectos son libres de desplazarse hacia los polos y ascender por las montañas. Al mismo tiempo, conforme nuevas áreas adquieren climas adecuados, los hábitats actuales de los mosquitos pueden volverse inadecuados por el calor extremo.

Asimismo, los insectos tienden a ser sensibles a la disponibilidad del agua. Los mosquitos que transmiten el paludismo, dengue y otras infecciones, pueden reproducirse en estanques formados por las intensas precipitaciones. Como se ha observado en el Amazonas, también aparecen charcas de reproducción durante periodos de sequía cuando los ríos se reducen y dejan colecciones de agua estancada para los mosquitos *Anopheles*; estas circunstancias han generado interés en el posible impacto de la intensificación del ciclo del agua en la diseminación de enfermedades transmitidas por mosquitos.

Paludismo • TEMPERATURA Las temperaturas más altas aumentan la frecuencia de picaduras de mosquitos, acortan los ciclos reproductivos del parásito y mejoran la posibilidad de sobrevivir de los mosquitos vectores de la infección por *Plasmodium* en sitios que antes eran demasiado fríos para permitir su existencia. Mode-

Biblioteca Médica Virtual

los experimentales han identificado áreas altas del este de África y de Sudamérica como las más vulnerables al aumento en la incidencia del paludismo por las temperaturas crecientes. Además, un análisis reciente del paludismo interanual en Ecuador y Colombia documentó una mayor incidencia de paludismo a mayores altitudes en los años más cálidos. Es probable que las poblaciones de tierras altas sean más vulnerables a las epidemias de paludismo porque carecen de inmunidad.

Aunque la temperatura ascendente tiene la capacidad de expandir las regiones viables para la enfermedad, la incidencia del paludismo no tiene una relación lineal estricta con la temperatura. Aunque los mosquitos y los parásitos pueden adaptarse a un clima cálido, la temperatura óptima actual para la transmisión del paludismo es de alrededor de 25 °C, con un intervalo térmico de transmisión de 16 y 34 °C. También es probable que las temperaturas ascendentes tengan efectos diferenciales en el desarrollo del parásito durante la incubación externa y en el ciclo gonotrófico de los mosquitos. La falta de sincronía entre estos dos procesos sensibles a la temperatura disminuye la capacidad de los mosquitos para actuar como vectores.[1]

PRECIPITACIÓN La abundancia de mosquitos *Anopheles* tiene una fuerte relación con la disponibilidad de charcas de agua superficiales para la reproducción del insecto, y las tasas de picaduras se han relacionado con la humedad de la tierra (un sustituto de las charcas para reproducción). La investigación en las tierras altas del oriente de África documentó que el aumento en la variación de la lluvia con el tiempo ha reforzado la relación entre la precipitación y la incidencia de la enfermedad. Estos efectos promotores pueden contrarrestarse con la posibilidad de lluvias extremas que desplacen las larvas de mosquito de los sitios de reproducción.

PROYECCIONES Los modelos climáticos ya empezaron a dar resultados a escala regional, lo que permite hacer proyecciones de regiones con clima adecuado que ayuden a las autoridades de salud nacionales y locales. Los modelos climáticos refieren los intervalos de temperatura y precipitación necesarios para la transmisión del paludismo, pero no explican (y no pueden hacerlo) la capacidad de los programas de control del paludismo para detener la diseminación de la enfermedad. La reducción mundial en la distribución del paludismo en el último siglo deja en claro que, incluso con el cambio climático, el paludismo se produce ahora en menos sitios debido a las intervenciones de salud pública.

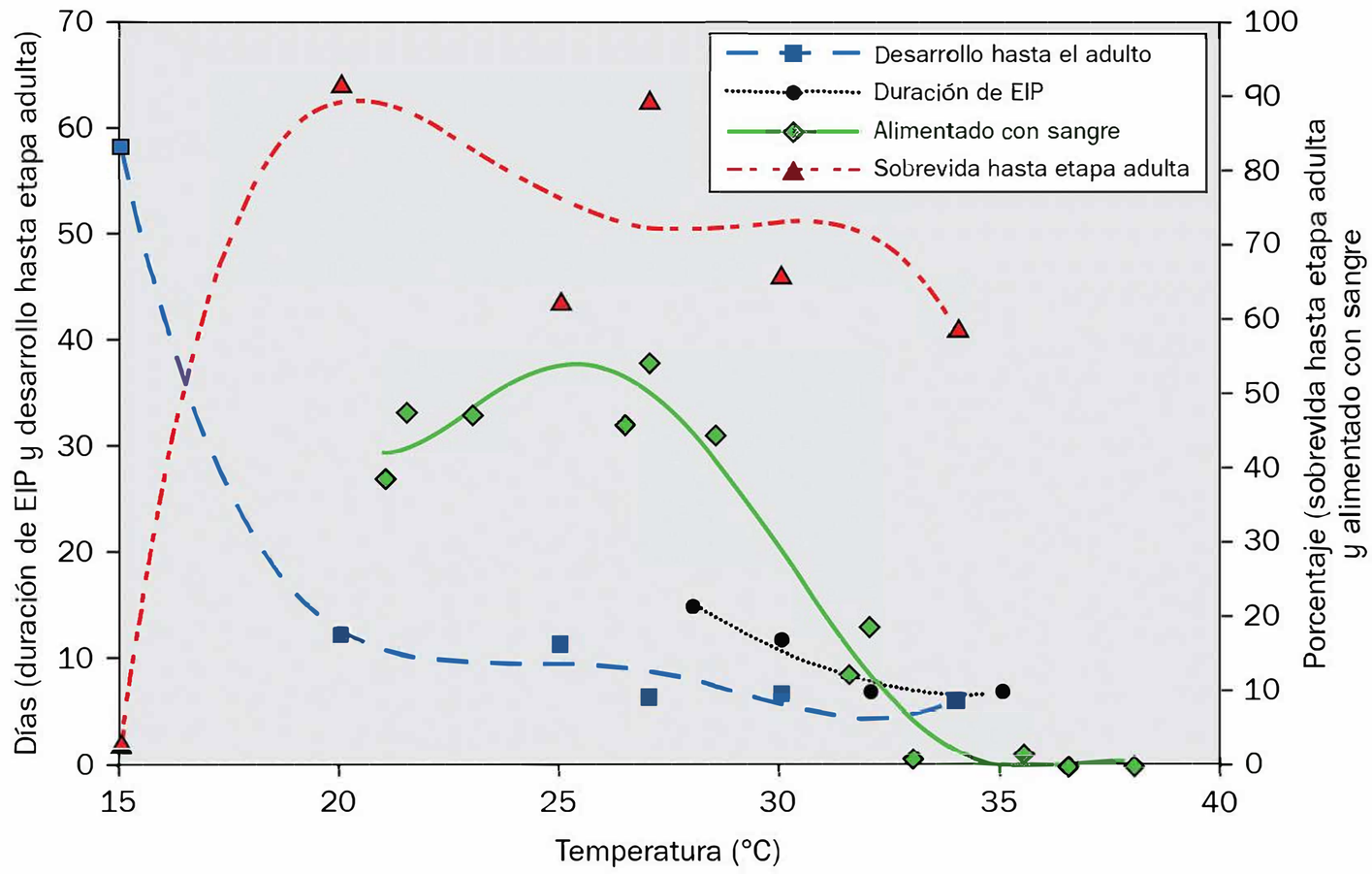
A pesar de los intensos esfuerzos, el paludismo se mantiene como la enfermedad transmitida por vector que causa la mayor morbilidad y mortalidad en el mundo. Sobre todo en las regiones más afectadas por este padecimiento y en las que la infraestructura de salud pública es inadecuada para contenerlo, los modelos climáticos pueden ser una herramienta útil para determinar si la enfermedad puede diseminarse. Estudios de modelación reciente en África subsahariana sugieren que aunque los países del oriente africano incluyen regiones que desarrollarán climas más adecuados para el paludismo en este siglo, no ocurre lo mismo con las naciones africanas occidentales. Para 2100, es probable que las temperaturas en África occidental rebasen por mucho las óptimas para la transmisión del paludismo, y quizá el clima se vuelva más seco; en cambio, las temperaturas más altas y los cambios en la precipitación podrían permitir que el paludismo se desplace a las laderas de las montañas en los países africanos del este. El cambio climático también podría generar condiciones favorables al paludismo en regiones subtropicales y templadas de América, Europa y Asia.

Dengue Como las epidemias de paludismo, las de fiebre del dengue dependen de la temperatura **(fig. 120-5)**. Las temperaturas más altas aumentan el ritmo de desarrollo larvario y aceleran el surgimiento de los mosquitos *Aedes* adultos. El intervalo diario de temperatura también puede influir en la transmisión del virus del dengue, un intervalo más pequeño corresponde a un mayor potencial de transmisión. Las temperaturas <15 o >36 °C también reducen de manera sustancial la alimentación del mosquito. En un modelo de dengue en monos *Rhesus*, la replicación viral puede ocurrir en tan sólo siete días con temperaturas >32-35 °C, a 30 °C la replicación tarda ≥12 días y a temperaturas de 26 °C la replicación ya no es segura. La investigación del dengue en Nueva Caledonia mostró que la transmisión máxima ocurre a ~32 °C, lo que refleja los efectos combinados de un periodo de incubación externa más corto, mayor frecuencia de alimentación y desarrollo más rápido de los mosquitos. Junto con la temperatura, la humedad relativa máxima es un fuerte factor predictivo de los brotes de dengue.

La relación entre las epidemias de dengue y la precipitación es menos consistente en la bibliografía revisada, quizá por la mayor dependencia del vector en los sitios de reproducción domésticos que en las charcas naturales. Por ejemplo, en algunos estudios el mayor acceso a un suministro de agua entubada se relacionó con epidemias de dengue, tal vez por el aumento relacionado en el almacenamiento doméstico de agua. No obstante, varios estudios establecieron la lluvia como factor predictivo del momento estacional de las epidemias de dengue.

La distribución mundial actual de dengue se superpone en la diseminación geográfica del mosquito *Aedes* **(fig. 120-6)**. La presencia de *Aedes* sin dengue endémico en grandes regiones de Norteamérica, Sudamérica y África ilustra la importancia de variables distintas al clima en la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, los modelos climáticos-epidemiológicos conjuntos sugieren cambios drásticos en la capacidad relativa del vector para el dengue para el final de este siglo, si se logra poco o nada para mitigar la emisión de gases con efecto invernadero **(fig. 120-7)**. Dados los efectos conjuntos del cambio climático y el crecimiento de la población, el número de personas expuestas a *A. aegypti* en todo el mundo casi puede duplicarse en 2100, de aproximadamente 4 000 millones a 8 000 millones o más.

Otras infecciones por arbovirus El cambio climático puede favorecer una mayor dispersión geográfica de otras enfermedades arbovirales, incluso la producida por los virus del Zika, Chikungunya, del Nilo occidental y encefalitis equina del este. El virus del Zika se trasladó al hemisferio occidental desde la Polinesia Francesa alrededor de 2013 y se propagó con rapidez en Brasil en 2016. Aunque los viajes aéreos fueron esenciales para la transmisión a las Américas, la evidencia disponible sugiere que el evento de El Niño 2015 propició un clima óptimo para la infección para echar

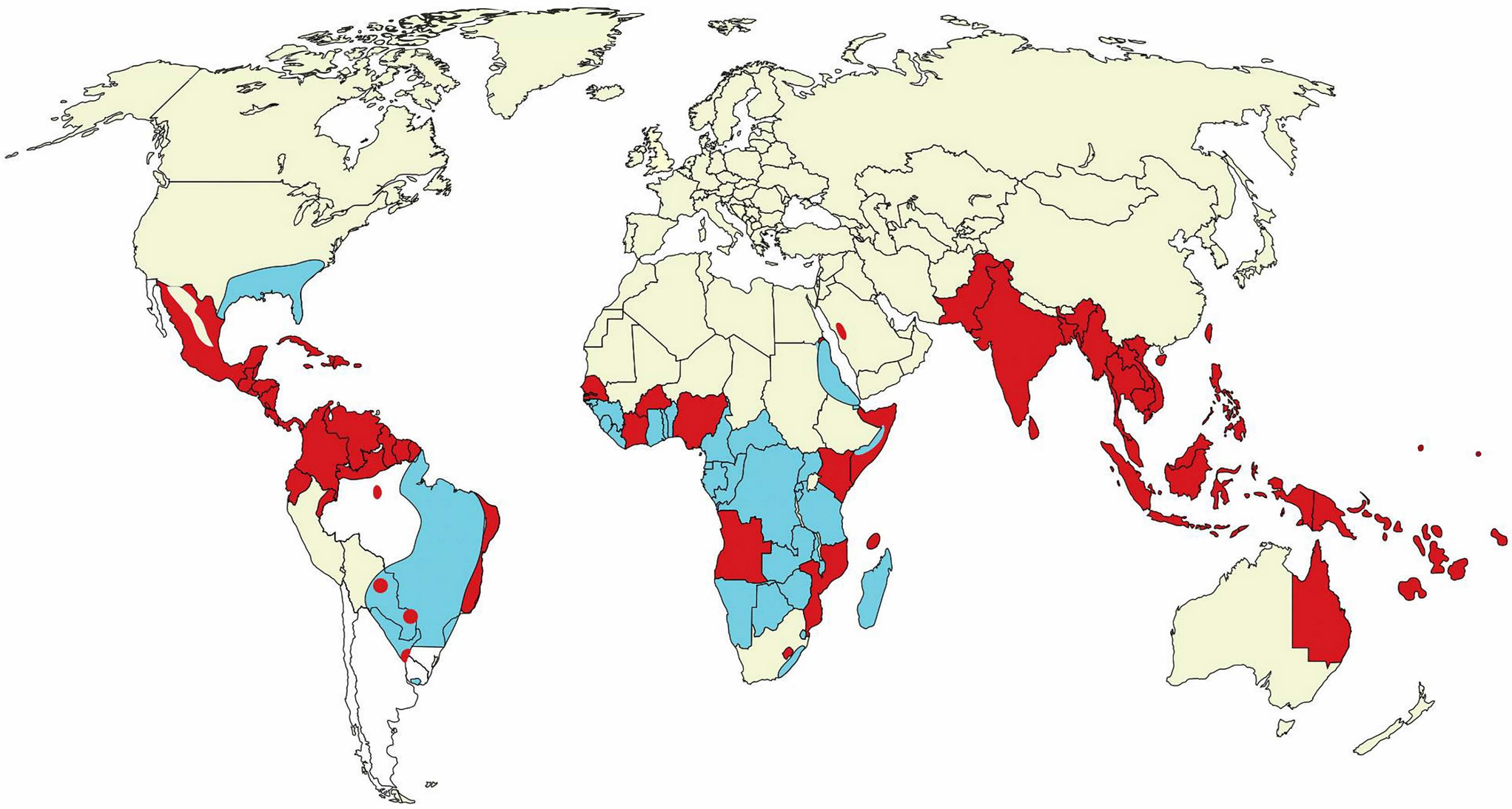


Fuente: Dennis L Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hause, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

FIGURA 120-5 Efectos de la temperatura en las variables relacionadas con la transmisión del dengue. Se muestran los números de días necesarios para el desarrollo de los mosquitos *Aedes* inmaduros hasta los mosquitos adultos, la duración del periodo de incubación extrínseca (EIP) del virus del dengue tipo 2, el porcentaje de mosquitos *A. aegypti* que completan una comida de sangre en los 30 minutos siguientes a la disponibilidad de la fuente sanguínea, y el porcentaje de larvas eclosionadas de *A. aegypti* que sobreviven hasta la etapa adulta. *(Reproducida a partir de CW Morin et al.: Climate and dengue transmission: evidence and implications. Environ Health Perspect 121:1264, 2013.)*

[1] rVc es la capacidad del vector en relación con el cociente vector-población humana y se define por la ecuación $rVc = a^2 b_h b_m e^{-\mu m n} / \mu_m$, en la que a es la tasa de picaduras del vector; b_h es la probabilidad de transmisión vector-humano por cada picadura; b_m es la probabilidad de infección humano-vector por picadura; n es la duración del periodo de incubación extrínseca; y μ_m es la tasa de mortalidad del vector.

Biblioteca Médica Virtual



Fuente: Dennis L Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hause, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

FIGURA 120-6 Distribución de los mosquitos *Aedes aegypti* (*turquesa*) y fiebre epidémica del dengue (*rojo*). *(Mapa generado por Agricultural Research Service of the U.S. Department of Agriculture.)*

raíces y propagarse. *A. aegypti* es el vector principal del virus del Zika. La enfermedad por el virus Chinkungunya surgió en Italia en 2007, después de haber sido una enfermedad de países africanos. Los modelos climáticos predicen que en presencia de vectores competentes, las condiciones serán apropiadas para que este virus se establezca en el oeste de Europa, sobre todo en Francia, en la primera mitad del siglo XXI. En Norteamérica se anticipa que las áreas favorables a los brotes por el virus del Nilo occidental se desplacen al norte en este siglo. Los sitios con mayor incidencia actual en Norteamérica son el Valle Central de California, suroeste de Arizona, sur de Texas y Luisiana, que tienen climas compatibles y reservorios aviares para la enfermedad. Para mitad del siglo, la parte norte del Medio Oeste y Nueva Inglaterra tendrán un clima más apto para el virus del Nilo; para el final del siglo, la zona de riesgo puede desplazarse todavía más al norte, hasta el sur de Canadá. El que esta enfermedad al final se desplace al norte dependerá de la disponibilidad de reservorios y programas para controlar a los mosquitos, entre otros factores.

Enfermedad de Lyme En las últimas décadas, *Ixodes scapularis*, la principal garrapata transmisora de la enfermedad de Lyme, anaplasmosis y babesiosis en Nueva Inglaterra, se estableció en Canadá por el aumento de las temperaturas. Con el cambio climático, se anticipa que la distribución de la garrapata se amplíe aún más **(fig. 120-8)**.

La enfermedad de Lyme, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, es la enfermedad transmitida por vector más frecuente en Norteamérica, con casi 30 000 casos por año. El modelo usado en la figura 120-8 mostró una exactitud de 95% para predecir la distribución actual de *I. scapularis*, y para 2080 sugiere una expansión sustancial del hábitat de este artrópodo, y por consiguiente, de las poblaciones en riesgo de las enfermedades que transmite, sobre todo en Quebec, Iowa y Arkansas. No obstante, algunas áreas de la costa del Golfo pueden volverse menos adecuadas para las garrapatas para el final del siglo.

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR AGUA

Los brotes de enfermedades transmitidas por agua se relacionan con episodios de lluvias intensas. Una revisión de 548 brotes de enfermedades transmitidas por agua en Estados Unidos encontró que 51% iba precedido de una intensidad de precipitación mayor al percentil 90. Desde 1900, la mayoría de las regiones de Estados Unidos, salvo el suroeste y Hawái, han tenido un aumento de lluvias intensas **(fig. 120-9)**, con mayor intensificación del ciclo del agua en Nueva Inglaterra y Alaska. Los modelos climatológicos sugieren que para 2100, los eventos de precipitación abundante, que se definen como una cantidad diaria acumulativa que ocurre una vez cada 20 años, aumentarán en todo el país **(fig. 120-10)**. Esta situación puede ser 2-5 veces más probable, según la magnitud de la emisión de gases con efecto invernadero a principios del siglo XXI.

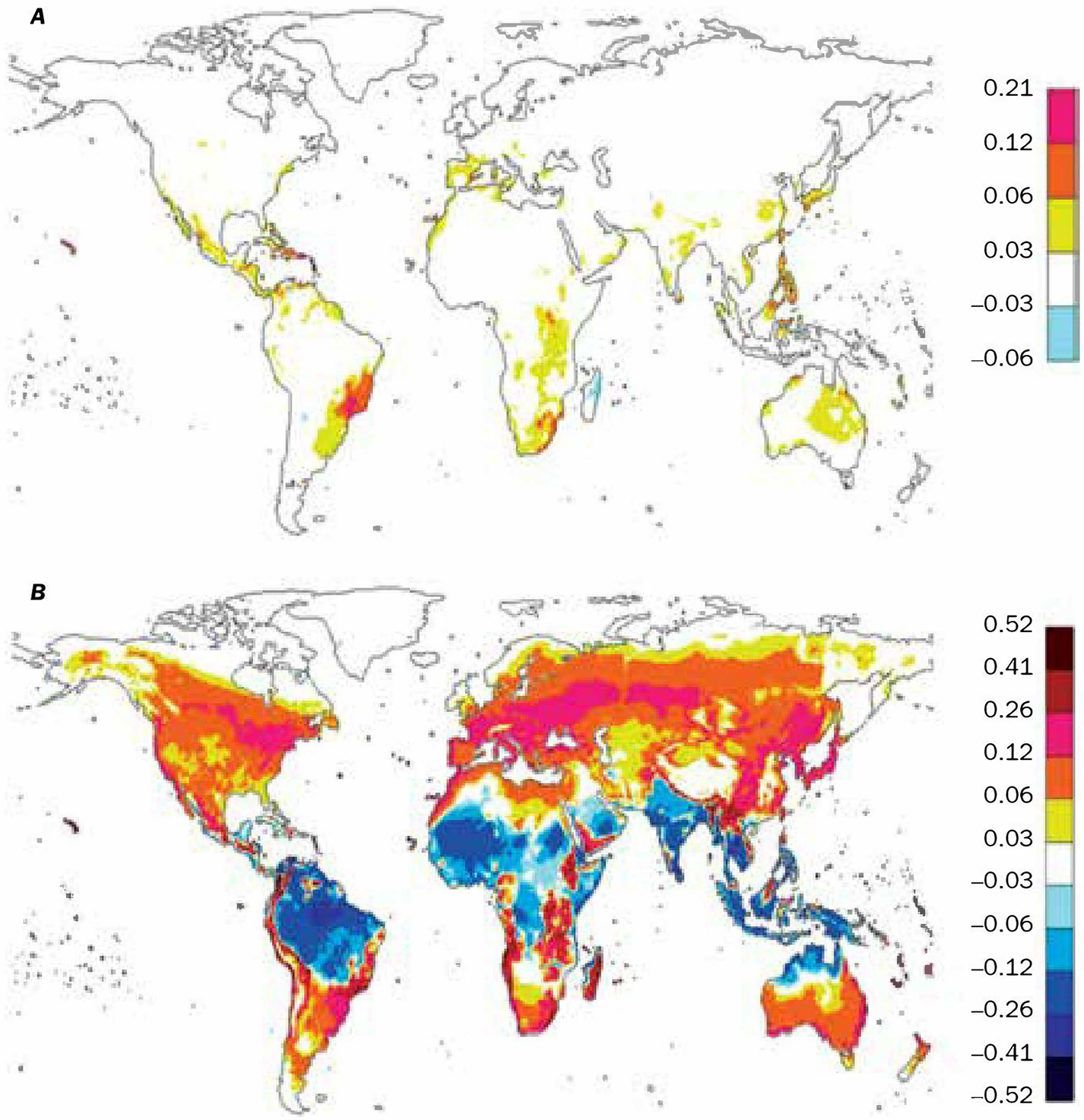
La mayoría de los brotes de enfermedad posteriores a las lluvias abundantes ocurre por contaminación de los suministros de agua potable. Aunque los brotes relacionados con contaminación del agua superficial casi siempre ocurren en el mes siguiente al evento de precipitación, los causados por contaminación del agua subterránea tienden a ocurrir ≥2 meses después. Según una revisión de los informes publicados de brotes de enfermedades transmitidas por agua, las especies de *Vibrio* y *Leptospira* son los patógenos más frecuentes después de episodios con precipitación abundante.

Sistemas de drenaje combinado Cerca de 40 millones de personas en Estados Unidos, y millones más en todo el mundo, dependen de sistemas de drenaje combinados en los que el agua de lluvia y las aguas residuales sanitarias se trasladan por la misma tubería a las instituciones de tratamiento. Estos sistemas se diseñaron con base en el clima del siglo XIX, cuando las precipitaciones abundantes eran menos frecuentes que ahora. La frecuencia de derrames del drenaje combinado que producen la emisión de aguas residuales no tratadas, casi siempre a cuerpos de agua dulce, ha aumentado en las ciudades de todo el mundo. Los derrames se relacionan con descargas de metales pesados y otros contaminantes químicos, además de diversos patógenos. En Estados Unidos, los brotes de hepatitis A, infección por *Escherichia coli* O157:H7 y enfermedad por criptosporidios se relacionan con los derrames de los drenajes.

Aumento de la temperatura y especies *Vibrio* Las temperaturas más cálidas favorecen la proliferación de especies *Vibrio* y brotes de enfermedades, como se ha demostrado en países alrededor del mar Báltico, Chile, Israel, el noroeste de España y noroeste del Pacífico estadounidense. Alrededor del mar Báltico, los brotes de infecciones por *Vibrio* son más probables por el calentamiento más rápido cerca de los polos y el contenido de sal relativamente bajo del mar. En 2004 hubo un brote por *Vibrio parahaemolyticus* por el consumo de ostras de Alaska; este patógeno se desconocía en las ostras de Alaska antes de este evento, y extendió la zona geográfica de la enfermedad 1 000 km al norte.

Brotes relacionados con ENSO Antes, los episodios de El Niño se usaban como modelo para investigar el potencial de epidemias relacionadas con climas extremos derivados del cambio climático. La evidencia reciente indica la posibilidad de que el cambio climático mismo fortalezca los eventos de El Niño, estos episodios tienden a favorecer las infecciones epidémicas en ciertas regiones **(fig. 120-11)**.

Biblioteca Médica Virtual



Fuente: Dennis L Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hause, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

FIGURA 120-7 Tendencia del potencial epidémico global promedio del dengue (*rVc*). Las diferencias en rVC se basan en promedios de 30 años de la temperatura y el intervalo térmico diario. ***A.*** Diferencias entre 1980-2009 y 1901-1930. ***B.*** Diferencias entre 2070-2099 y 1980-2009. El valor medio de rVc se promedió a partir de cinco modelos climáticos globales en RCP8.5, un escenario de emisión de gases con efecto invernadero. La barra de colores describe los valores de la rVc. *(Tomada a partir de J Liu-Helmersson et al.: Vectorial capacity of Aedes aegypti: effects of temperature and implications for global dengue epidemic potential. PLoS ONE 9:e89783, 2014 [doi:10.1371/journal.pone.0089783].)*

Las relaciones de El Niño con brotes de fiebre del Valle del Rift en el este y sur de África se conocen desde la década de 1950. El Niño favorece las condiciones húmedas adecuadas para los insectos vectores de enfermedades en estas regiones. Debido a la fuerte relación entre las condiciones de El Niño y la incidencia de la enfermedad, los modelos han predicho con éxito las epidemias de fiebre del Valle del Rift en humanos y animales; por ejemplo, en la temporada de El Niño de 2006-2007, los brotes de esta enfermedad se previeron con exactitud 2-6 semanas antes de las epidemias en Somalia, Kenia y Tanzania.

El Niño tiene relaciones inconsistentes con la incidencia de paludismo en países africanos. Algunas de las relaciones más marcadas entre El Niño y el paludismo se observan en Sudáfrica y Suazilandia, donde los datos disponibles sobre la incidencia son robustos; sin embargo, incluso en estos casos, el aumento en el riesgo observado no alcanzó significancia estadística. Se encontró un vínculo más sólido con El Niño en varios estudios realizados en Sudamérica. La investigación sobre la incidencia de paludismo en Colombia entre 1960 y 2006 encontró que un aumento de 1 °C en la temperatura contribuía a un incremento de 20% en la incidencia.

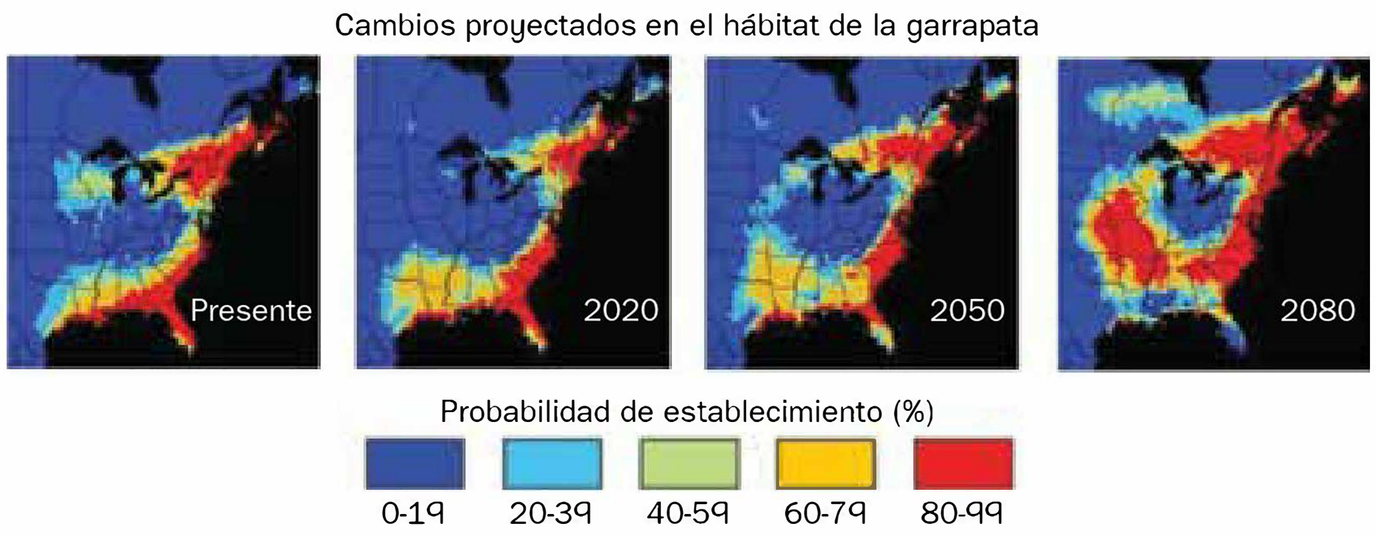
Los años de El Niño a menudo se acompañan de una incidencia más alta de dengue. La investigación sobre los brotes de dengue en Tailandia de 1996 a 2005 reveló que 15-22% de la variación en la incidencia mensual del dengue era atribuible a El Niño. En Sudamérica, los datos sobre brotes de dengue entre 1995 y 2010 mostraron un aumento en la incidencia durante los eventos de El Niño de 1997-1998 y 2006-2007.

CAMBIO CLIMÁTICO, DESPLAZAMIENTO DE LA POBLACIÓN E INFECCIONES EPIDÉMICAS

Por muchas razones, como la escasez de agua dulce, inundaciones, falta de alimentos y conflictos impulsados por el cambio climático, éste ha ejercido presión, y lo seguirá haciendo, para el desplazamiento de las poblaciones humanas. Las migraciones humanas se relacionan con la enfermedad epidémica en las poblaciones migrantes y en las comunidades a las que llegan. Los patógenos y patrones de enfermedad específicos que pueden aparecer después de la migración de una población se relacionan con las enfermedades endémicas presentes en los grupos migrantes.

Las grandes migraciones son frecuentes después de episodios de lluvias extremas, por ejemplo, el huracán Katrina desplazó a casi un millón de personas de la costa del Golfo de México en Estados Unidos. Entre los refugiados por este huracán, los brotes de enfermedades respiratorias, diarreicas y cutáneas fueron los más frecuentes. Aunque es difícil atribuir un solo evento meteorológico al aumento en la emisión de gases con efecto invernadero, la investigación puede aportar datos sobre la probabilidad de tales eventos; por ejemplo, se espera que el calentamiento en 1 °C aumente 2-7 veces la probabilidad de una tormenta tanto o más fuerte que Katrina.

En los países en desarrollo, los brotes de enfermedades infecciosas relacionados con el desplazamiento poblacional secundario a fenómenos climatológicos extremos pueden ser muy difíciles de detectar, además de que es difícil responder a ellos. La reducción del riesgo de enfermedad requiere la superposición del riesgo por la migración secundaria a fenómenos meteorológicos con focos epidémicos.



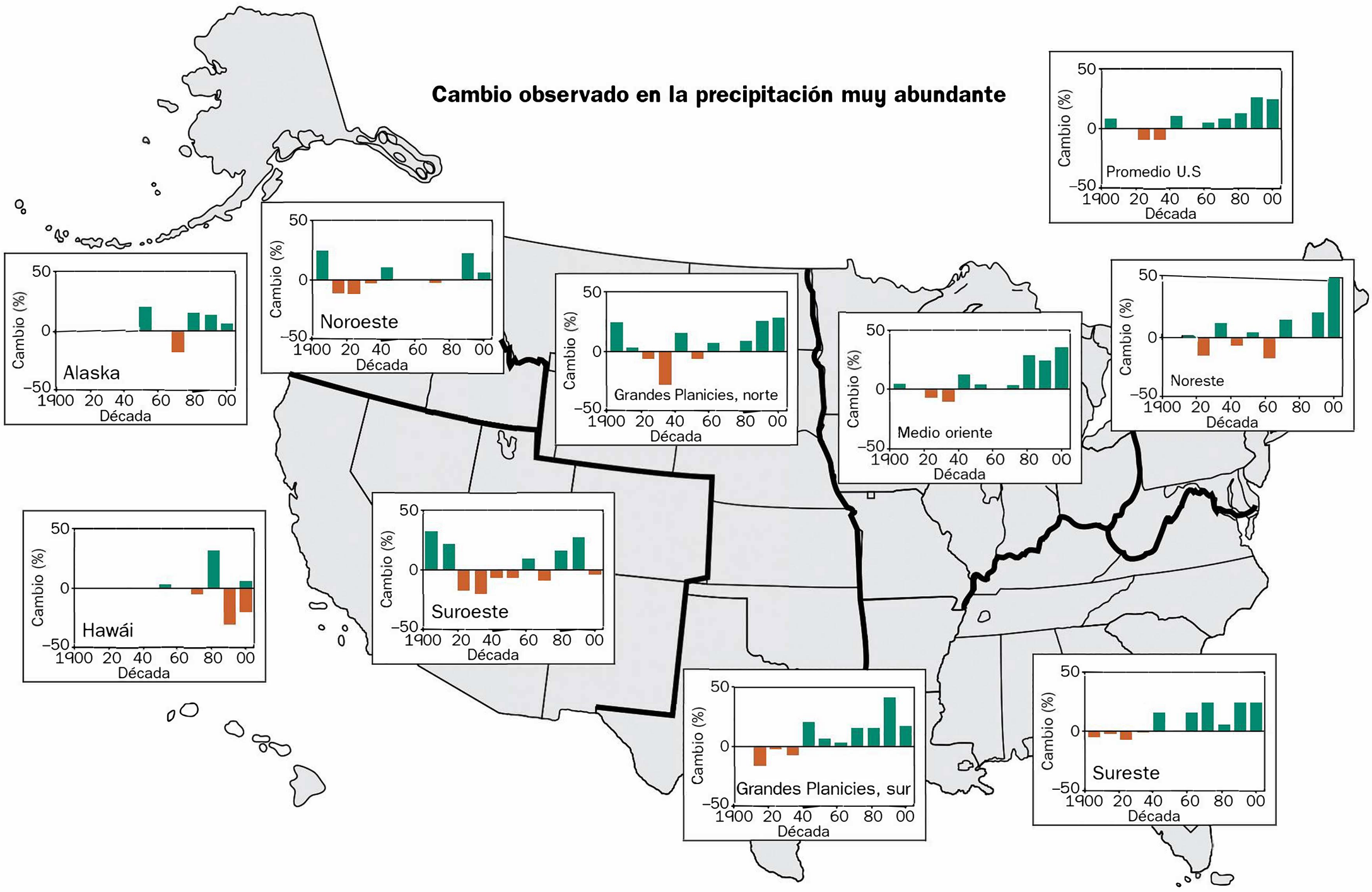
Fuente: Dennis L Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hause, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

FIGURA 120-8 Probabilidad presente y proyectada del establecimiento de *Ixodes scapularis*. *(Tomada de U.S. National Climate Assessment 2014, adaptado a partir de JS Brownstein et al.: Effects of climate change on Lyme disease risk in North America. Ecohealth 2:38, 2005.)*

UNA VISIÓN MÁS AMPLIA DEL CAMBIO CLIMÁTICO Y LA SALUD

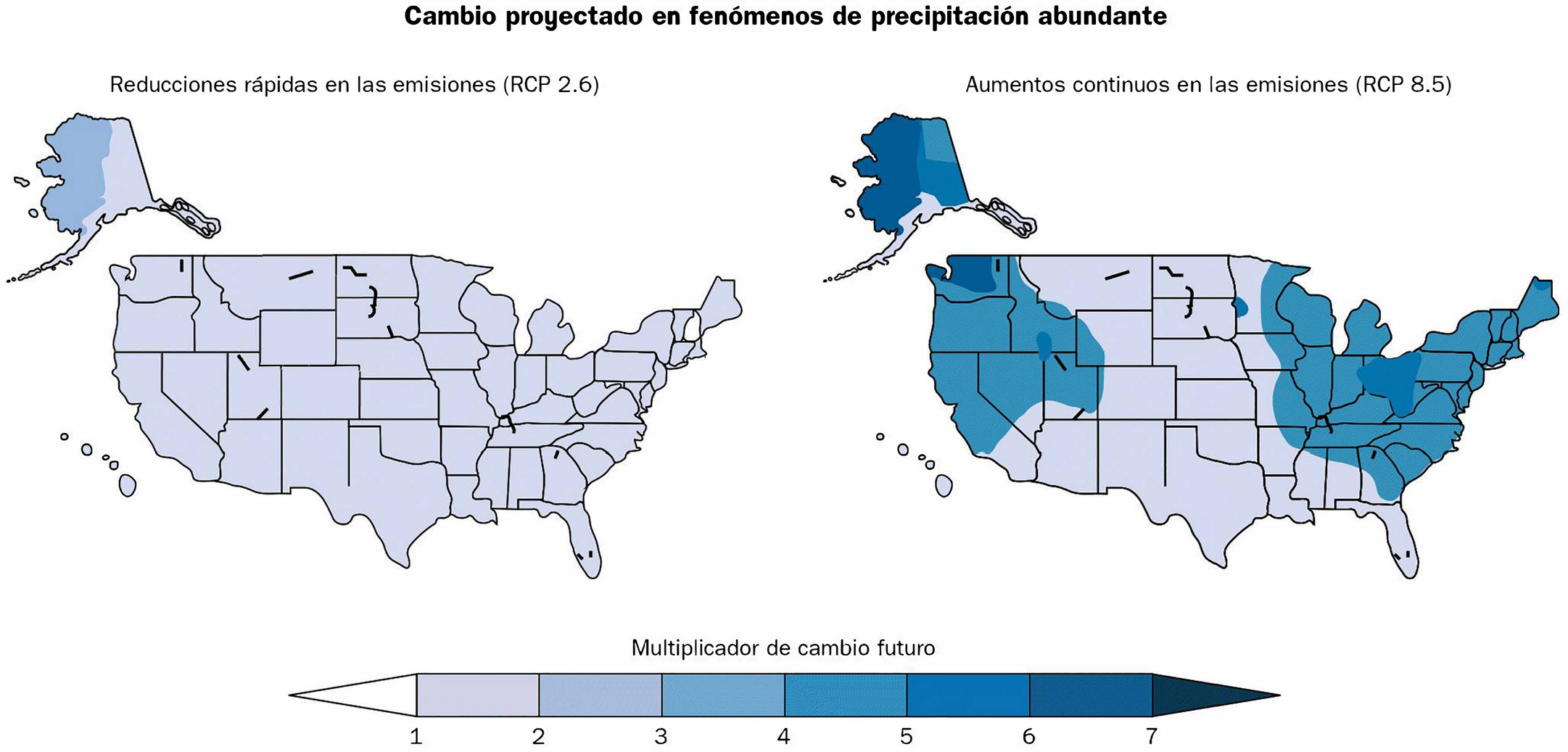
El cambio climático tiene implicaciones profundas en la distribución y diseminación de enfermedades infecciosas en todo el mundo, sin embargo, es posible que las mayores cargas de enfermedad relacionadas con este fenómeno no se deban a las infecciones. El cambio en el clima altera las bases de la salud, así como el acceso al agua potable y alimentos seguros, puede minar el progreso en la lucha contra los principales problemas de salud existentes, como la des-

Biblioteca Médica Virtual



Fuente: Dennis L Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hause, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

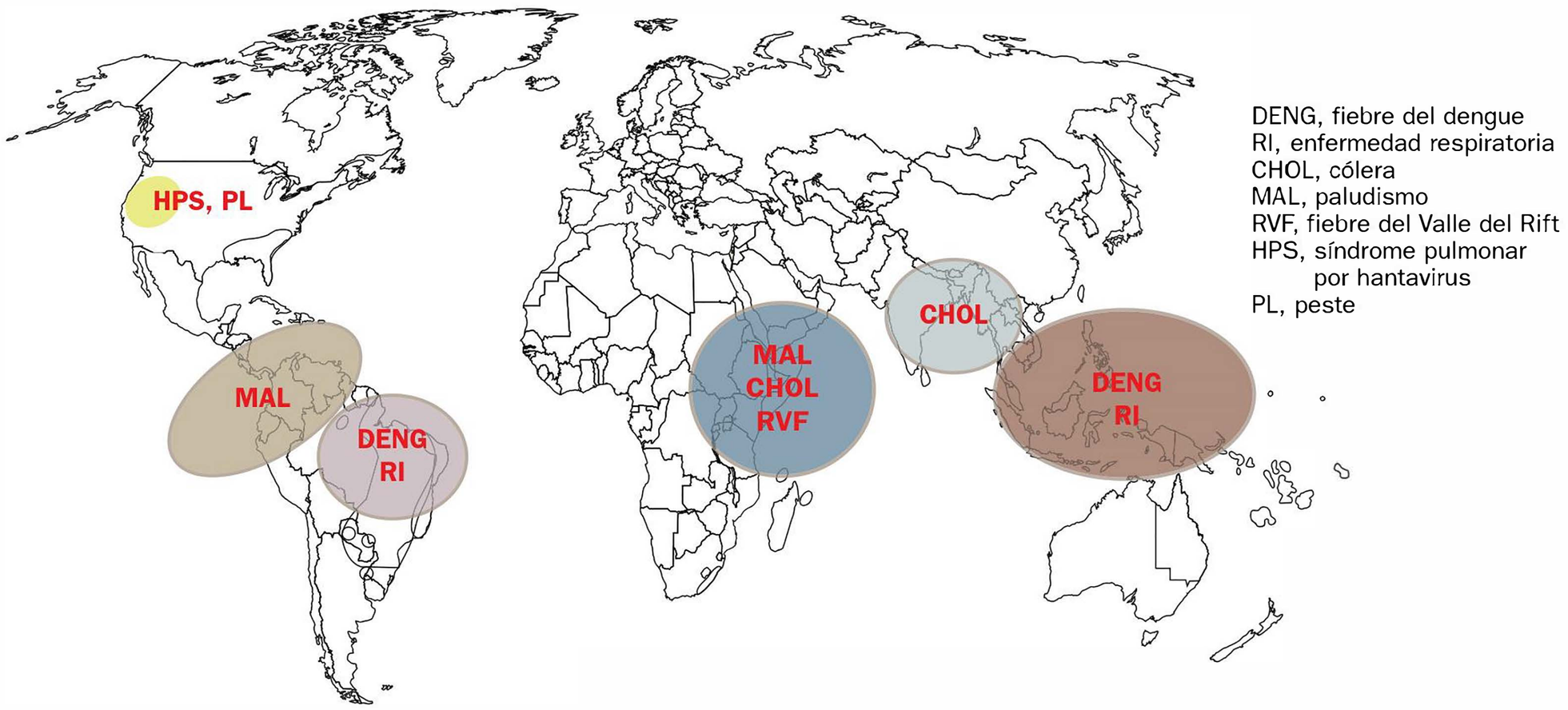
FIGURA 120-9 Cambios porcentuales en la cantidad anual de precipitación en los episodios muy intensos, definidos como 1% más intenso de todos los eventos diarios desde 1901 hasta 2012 para cada región. Los cambios son con respecto al promedio de 1901-1960 para todas las regiones, salvo los valores de Alaska y Hawái, que son relativos al promedio de 1951-1980. *(Tomada de U.S. National Climate Assessment 2014, NOAA National Climate Data Center/Cooperative Institute for Climate and Satellites, North Carolina.)*



Fuente: Dennis L Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hause, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

FIGURA 120-10 Aumento en la frecuencia de eventos de precipitación diaria extrema (definidos como una cantidad diaria que ahora ocurre una vez en 20 años) para la última parte del siglo XXI (2081-2100), en comparación con la frecuencia en la última parte del siglo XX (1981-2000). Una vía de concentración representativa (RCP) describe un clima futuro factible con base en una potencia de radiación neta (p. ej., 2.6 u 8.5) en 2100. *(Tomada de U.S. National Climate Assessment 2014, NOAA National Climate Data Center/Cooperative Institute for Climate and Satellites, North Carolina.)*

Biblioteca Médica Virtual



Fuente: Dennis L Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hause, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 19e: www.accessmedicina.com © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

FIGURA 120-11 Patrones característicos de brotes de enfermedad relacionados con los fenómenos de El Niño, determinados con base en las condiciones de 2006-2007. *(Tomada de A Anyamba et al.: Developing global climate anomalies suggest potential disease risk factor for 2006-2007. Int J Health Georg 5:60, 2006.)*

nutrición. Además, la escasez de recursos y la inestabilidad del clima se relacionan cada vez más con conflictos. Los académicos argumentan que los eventos relacionados con el cambio climático fueron un factor en las revoluciones de la Primavera Árabe y la guerra civil en Siria.

La respuesta de la salud pública al cambio climático incluye medidas de mitigación y adaptación. La *mitigación* representa la prevención primaria e incluye la disminución en las emisiones de gases con efecto invernadero a la atmósfera. Aunque no se ha acordado un límite seguro para la emisión de estos gases, los gobiernos de los principales países industrializados acordaron establecer un objetivo de calentamiento <2 °C sobre las cifras preindustriales para 2050; para lograr este objetivo será necesario reducir las emisiones de gases con efecto invernadero 40-70% por debajo de los niveles de 2010. El Acuerdo de París de 2016 sobre el cambio climático proporciona un marco para el establecimiento de un mercado global de carbono que pueda acelerar la reducción en las emisiones de gases de efecto invernadero, junto con varias otras disposiciones fundamentales. La mitigación también confiere beneficios colaterales, incluida mejor calidad del aire, que resulta cuando se queman menos combustibles biológicos o fósiles. Las estufas de combustión de biocombustibles, por ejemplo, utilizadas por 3 000 millones de personas en todo el mundo, liberan contaminación al aire, que constituye aproximadamente una cuarta parte de las emisiones globales de carbono negro que calientan el planeta y matan alrededor de cuatro millones de personas al año. Las estufas limpias mitigan al mismo tiempo el cambio climático y la mortalidad relacionada con la contaminación del aire en interiores.

La *adaptación* representa la prevención secundaria y se enfoca en reducir los daños derivados del aumento en el nivel del mar, las olas de calor, inundaciones, sequías, incendios forestales y otros eventos favorecidos por los gases con efecto invernadero. La eficacia de la adaptación se limita debido a las dificultades inherentes a la predicción de una localización, duración y gravedad precisas de los fenómenos meteorológicos extremos y las inundaciones derivadas del aumento en el nivel del mar, entre otras consideraciones.

LECTURAS ADICIONALES

Anyamba A *et al.*: Prediction of a Rift Valley fever outbreak. Proc Natl Acad Sci USA 106:955, 2009.

Cai W *et al.*: Increasing frequency of extreme El Niño events due to greenhouse warming. Nat Clim Change 4:111, 2014.

Caminade C *et al.*: Impact of climate change on global malaria distribution. Proc Natl Acad Sci USA 111:3286, 2014.

Colón-González FJ *et al.*: The effects of weather and climate change on dengue. PLoS Negl Trop Dis 7:e2503, 2013.

Gething PW *et al.*: Climate change and the global malaria recession. Nature 465:342, 2010.

National Climatic Data Center: Mitch: the deadliest Atlantic hurricane since 1780. Available from www.ncdc.noaa.gov/oa/reports/mitch/mitch.html. Accessed January 13, 2017.

Ogden NH *et al.*: Climate change and the potential for range expansion of the Lyme disease vector *Ixodes scapularis* in Canada. Int J Parasitol 36:63, 2006.

Paaijmans KP *et al.*: Temperature-dependent pre-bloodmeal period and temperature-driven asynchrony between parasite development and mosquito biting rate reduce malaria transmission intensity. PLoS One 8:e55777, 2013.

Watts DM *et al.*: Effect of temperature on the vector efficiency of *Aedes aegypti* for dengue 2 virus. Am J Trop Med Hyg 36:143, 1987.

Zhou G *et al.*: Association between climate variability and malaria epidemics in the East African highlands. Proc Natl Acad Sci USA 101:2375, 2004.

Sección 2 Síndromes clínicos: infecciones adquiridas en la comunidad

121 Neumonía

Lionel A. Mandell
Richard G. Wunderink

DEFINICIÓN

La neumonía es una infección del parénquima pulmonar. A pesar de ser una causa de morbilidad y mortalidad importante, a menudo se diagnostica con imprecisión, se trata de modo equivocado y se subestima. Históricamente, se clasificó como adquirida en la comunidad (CAP, *community-acquired pneumonia*), adquirida en el hospital (HAP, *hospital-acquired pneumonia*) o relacionada con un ventilador (VAP, *ventilator-associated pneumonia*). Recién se introdujo una cuarta categoría: la neumonía asociada con los cuidados para la salud (HCAP, *health care associated pneumonia*); esta categoría estaba destinada a abarcar aquellos casos de CAP que fueron causados por patógenos resistentes a múltiples fármacos (MDR, *multidrug-resistant*) por lo general asociados con HAP. Por desgracia, las definiciones originales parecen haber sido demasiado sensibles, lo que resultó en el tratamiento de una alta proporción de pacientes que tenía neumonía de inicio en la comunidad con antibióticos de amplio espectro consistentes con el tratamiento con HAP. Los estudios retrospectivos sugieren peores resultados cuando se usaron antibióticos de amplio espectro en estos casos.

En lugar de basarse en un subconjunto predefinido o categoría de casos de neumonía, es mejor evaluar cada uno individualmente sobre la base de los factores de riesgo de infección con microorganismos MDR. En vez

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 121-1 Factores de riesgo para patógenos resistentes al tratamiento de CAP[a]

BACTERIAS GRAMNEGATIVAS RESISTENTES A MÚLTIPLES FÁRMACOS Y MRSA	MRSA NOSOCOMIAL	MRSA ADQUIRIDO EN LA COMUNIDAD
Hospitalización de 2 o más días en los 3 meses previos	Hospitalización de 2 días o más en los 3 meses previos	Infiltrados en cavernas o necrosis
Uso de antibióticos los 90 días anteriores	Uso de antibióticos 90 días antes	Hemoptisis abundante
Inmunodepresión	Hemodiálisis crónica, última sesión los 30 días previos	Neutropenia
Paciente no ambulatorio	Colonización previa documentada de MRSA	Eritema
Alimentación por sonda	Insuficiencia cardiaca	Influenza concurrente
Supresión de secreción de ácido gástrico	Supresión de secreción de ácido gástrico	Joven, estado anterior sano
EPOC grave o bronquiectasias[b]		Aparición en un mes de verano

[a] Cefalosporinas/macrólidos o fluoroquinolonas. [b] Riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

de originar una investigación sobre neumonía primaria, se modificó la definición original de HCAP a partir de un estudio de bacteriemia relacionada con los cuidados para la salud. Estudios recientes identificaron a los pacientes en riesgo de adquirir patógenos resistentes a los antibióticos generalmente utilizados; definieron los factores de riesgo para la infección con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) independiente de otros patógenos MDR; y descubrieron que se requieren al menos 2-3 factores de riesgo antes de que la probabilidad de patógenos resistentes a los medicamentos sea suficiente para influir en la terapia antibiótica empírica de amplio espectro inicial. Estos factores de riesgo se enumeran en el **cuadro 121-1**.

Este capítulo trata sobre la neumonía en pacientes sin inmunodepresión. **La neumonía en pacientes con inmunodepresión grave, algunos de los cuales se superponen a los grupos de pacientes considerados aquí, se estudiará en los capítulos 70, 138 y 197.**

FISIOPATOLOGÍA

La neumonía es consecuencia de la proliferación de microorganismos a nivel alveolar y la respuesta contra ellos es desencadenada por el hospedador. Los microorganismos llegan a las vías respiratorias inferiores en varias formas. La más frecuente es la aspiración desde la orofaringe. Durante el sueño, a menudo la persona aspira volúmenes pequeños de material faríngeo (en especial el anciano) y en pacientes con bajo nivel de conciencia. En ocasiones, la neumonía surge por propagación hematógena (p. ej., de endocarditis tricúspide) o por extensión contigua desde los espacios pleural o mediastínico infectados.

Los factores mecánicos son de importancia decisiva en las defensas del hospedador. Las vibrisas y los cornetes de las vías nasales capturan las grandes partículas inhaladas antes de que alcancen la porción baja de las vías respiratorias, y las ramificaciones del árbol traqueobronquial atrapan los microbios en el epitelio de revestimiento, en donde, por mecanismos de eliminación o limpieza mucociliar y por factores antibacterianos locales, el patógeno es eliminado o destruido. El reflejo nauseoso y el mecanismo de la tos protegen contra la broncoaspiración. Además, la flora normal que se adhiere a las células mucosas de la orofaringe, cuyos componentes son muy constantes, impide que las bacterias patógenas se adhieran a la superficie y así se reduzca el peligro de neumonía.

Cuando se vencen estas barreras o cuando los microorganismos tienen la pequeñez suficiente para llegar a los alvéolos por inhalación, los macrófagos alveolares tienen extraordinaria eficiencia para eliminarlos y destruirlos. Los macrófagos son auxiliados por las proteínas locales (proteínas A y D de la sustancia tensoactiva) que poseen propiedades opsonizantes propias y actividad antibacteriana o antiviral. Los patógenos, después de engullidos (incluso si no son destruidos por los macrófagos), son eliminados por la capa mucociliar en dirección ascendente o por los linfáticos, y dejan de constituir un problema infectante. Sólo cuando es rebasada la capacidad de los macrófagos alveolares para fagocitar o destruir los microorganismos, se manifiesta la neumonía clínica. En este caso, los macrófagos desencadenan una respuesta inflamatoria para reforzar las defensas de las vías respiratorias inferiores. Esta respuesta inflamatoria del hospedador y no la proliferación de los microorganismos, es el factor que desencadena el síndrome clínico de neumonía. La liberación de mediadores de inflamación como interleucina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) ocasionan fiebre. Las quimiocinas como IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos, estimulan la liberación de neutrófilos, que son atraídos al pulmón y así surge la leucocitosis periférica y aumentan las secreciones purulentas. Los mediadores de inflamación liberados por macrófagos y los neutrófilos recién reclutados crean una fuga alveolocapilar equivalente a la que aparece en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), aunque en la neumonía esta fuga está localizada (cuando menos al inicio). Incluso los eritrocitos cruzan la membrana alveolocapilar y, como consecuencia, hay hemoptisis. La fuga capilar se manifiesta en las radiografías como un infiltrado y en la exploración por estertores que se perciben en la auscultación y la sobrecarga capilar ocasiona hipoxemia. Algunas bacterias patógenas al parecer interfieren en la vasoconstricción de origen hipóxico que normalmente surgiría cuando los alvéolos están llenos de líquido, interferencia que puede causar hipoxemia grave. El incremento del impulso respiratorio en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*; **cap. 297**) causa alcalosis respiratoria. La disminución del volumen y la distensibilidad pulmonar por la fuga capilar, hipoxemia, intensificación del impulso respiratorio, el mayor volumen de secreciones y a veces el broncospasmo por la propia infección, culminan en disnea y, si es grave, los cambios en la mecánica pulmonar que son consecuencia de disminuciones en uno y otro parámetros (volumen y distensibilidad) y la desviación intrapulmonar de sangre, podrán causar la muerte del enfermo.

Una microbiota alveolar normal eleva la posibilidad de una vía alternativa para el desarrollo de neumonía. Esta microbiota es similar a la orofaríngea; ambas son de predominio grampositivas en contraste con el medio gramnegativo de la gastrointestinal normal. En lugar de la invasión del aparato respiratorio inferior estéril por patógenos para causar neumonía, las alteraciones en las defensas del hospedador pueden permitir el crecimiento excesivo de uno o más componentes de la flora bacteriana normal. El hecho de que muchos patógenos de CAP son componentes de la microbiota alveolar normal respalda este modelo alternativo de patogenia. Las dos fuentes más probables de una microbiota alveolar alterada son las infecciones del aparato respiratorio superior por CAP y el tratamiento con antibióticos para HAP/VAP.

HISTOPATOLOGÍA

La neumonía clásica pasa por una serie de cambios histopatológicos. La fase inicial es *edema* por el exudado proteináceo y a menudo bacterias en los alvéolos. Esta fase rara vez se identifica en autopsias o por medios clínicos, porque es seguida de inmediato por la llamada fase de *hepatización roja*. La presencia de eritrocitos en el exudado intraalveolar celular es la que da a esta fase su nombre, pero también existen neutrófilos, que son importantes en las defensas del hospedador. A veces se identifican bacterias en cultivos de muestras alveolares reunidas durante esta fase. En la tercera fase, de *hepatización gris*, no se advierte extravasación de nuevos eritrocitos, y los que estaban presentes sufren lisis y degradación. La célula predominante es el neutrófilo, abundan depósitos de fibrina y han desaparecido las bacterias. La fase anterior corresponde a la contención satisfactoria de la infección, es decir, el organismo la circunscribe y así mejora el intercambio de gases. En la fase final, la *resolución*, el macrófago es la célula dominante en el espacio alveolar, y han sido eliminados los restos de neutrófilos, bacterias y fibrina, y también ha cedido la respuesta inflamatoria.

Tales fases son válidas sobre todo en la neumonía neumocócica y quizá no se observen en los cuadros inflamatorios de cualquier origen, en particular las neumonías por virus o *Pneumocystis*. En la VAP, antes de que se identifique un infiltrado en las radiografías, puede surgir bronquiolitis respiratoria. Debido al mecanismo de microaspiración, se advierte una enfermedad bronconeumónica con mayor frecuencia en las neumonías de origen hospitalario, en tanto que en la CAP bacteriana es más común una distribución lobular. A pesar de la imagen radiográfica, las neumonías viral y por *Pneumocystis* representan más bien un ataque alveolar y no intersticial.

NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

ETIOLOGÍA

La lista extensa de posibles microorganismos causales de la neumonía extrahospitalaria (CAP, *community acquired pneumonia*) comprende bacterias, hongos, virus y protozoos. Entre los patógenos de identificación reciente están los virus hanta, metapneumovirus, coronavirus que ocasionan el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) y síndrome respiratorio del Medio este (MERS, *Middle East respiratory syndrome*) y cepas de origen extrahospitalario de *Staphylococcus aureus* resis-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 121-2 Causas microbianas de neumonía extrahospitalaria, según el sitio de atención clínica

PACIENTES AMBULATORIOS	PACIENTES HOSPITALIZADOS	
	FUERA DE ICU	ICU
Streptococcus pneumoniae	*S. pneumoniae*	*S. pneumoniae*
Mycoplasma pneumoniae	*M. pneumoniae*	*Staphylococcus aureus*
Haemophilus influenzae	*Chlamydia pneumoniae*	Especies de *Legionella*
C. pneumoniae	*H. influenzae*	Bacilos gramnegativos
Virus respiratorios[a]	Especies de *Legionella*	*H. influenzae*
	Virus respiratorios[a]	Virus respiratorios

[a] Virus de influenza (gripe) A y B, metapneumovirus humanos, adenovirus, virus sincitial respiratorio y virus de parainfluenza.
ICU, unidad de cuidados intensivos.

CUADRO 121-3 Factores epidemiológicos que sugieren posibles causas de la neumonía extrahospitalaria

FACTOR	PATÓGENOS POSIBLES
Alcoholismo	*Staphylococcus pneumoniae*, anaerobios de la boca, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Acinetobacter*, *Mycobacterium tuberculosis*
EPOC, tabaquismo o ambos	*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Legionella*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*
Neumopatía estructural (p. ej., bronquiectasia)	*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*
Demencia, apoplejía y disminución del nivel de conciencia	Anaerobios de la boca, bacterias entéricas gramnegativas
Absceso pulmonar	CA-MRSA, aerobios de la boca, hongos endémicos, *M. tuberculosis*, bacterias atípicas
Viajes a los valles fluviales de Ohio o San Lorenzo	*Histoplasma capsulatum*
Viajes a los estados de la zona suroccidental de Estados Unidos	Hantavirus, especies de *Coccidioides*
Viaje al sudeste asiático	*Burkholderia pseudomallei*, virus de gripe aviar
Ocupación de un hotel o viaje en un crucero en las 2 semanas anteriores	Especies de *Legionella*
Presencia de gripe (influenza) local	Virus de gripe (influenza), *S. pneumoniae*, *S. aureus*
Exposición a murciélagos o pájaros	*H. capsulatum*
Exposición a pájaros	*Chlamydia psittaci*
Exposición a conejos	*Francisella tularensis*
Exposición a ovejas, cabras y gatas parturientas	*Coxiella burnetii*

Nota: CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, de origen extrahospitalario; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

tente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant* Staphylococcus aureus). Sin embargo, muchos de los casos de CAP son causados por pocos patógenos (cuadro 121-2). El germen más común es *Streptococcus pneumoniae,* pero también hay otros microorganismos dentro de los factores de riesgo y la gravedad del trastorno en el paciente. La división de los agentes potenciales en patógenos bacterianos "típicos" o microorganismos "atípicos" puede ser de utilidad. En la primera categoría están incluidos *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae* y en algunos pacientes *S. aureus* y bacilos gramnegativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa.* Entre los microorganismos "atípicos" están *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae* (pacientes ambulatorios) y especies de *Legionella*, así como virus neumotrópicos como los de gripe, adenovirus, metapneumovirus y virus sincitiales respiratorios. En general, con el uso creciente de la vacuna antineumocócica, la incidencia de la neumonía por neumococos parece estar disminuyendo. Los casos debidos a *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, sin embargo, parecen aumentar, en especial entre los adultos jóvenes. Los virus pueden ser responsables de una gran proporción de casos de CAP que requieren hospitalización, incluso en los adultos. Las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) muestran que los virus pueden estar presentes en 20-30% de los adultos sanos y en el mismo porcentaje de pacientes con neumonía, incluidos los que están gravemente enfermos. Los virus más comunes son influenza, parainfluenza y sincitial respiratorio. No siempre puede determinarse si son patógenos etiológicos, copatógenos o simplemente colonizadores. Los microorganismos atípicos no pueden cultivarse con los medios habituales, y tampoco se les identifica con tinción de Gram. La frecuencia e importancia del ataque de patógenos atípicos tiene enorme trascendencia en el tratamiento. Estos microorganismos son resistentes intrínsecamente a todos los β lactámicos, y es importante en estos casos utilizar un macrólido, una fluoroquinolona o una tetraciclina. En 10-15% de los casos de CAP de tipo polimicrobiano, dentro de los mecanismos etiológicos se observa una combinación de patógenos típicos y atípicos.

Los anaerobios intervienen sólo cuando se produjo un episodio de broncoaspiración días o semanas antes del episodio inicial de neumonía. El principal factor de riesgo es la combinación de las vías respiratorias indefensas (individuos que han ingerido alcohol o drogas en exceso o han tenido convulsiones) o también gingivitis significativa. Las neumonías por anaerobios suelen complicarse por la formación de abscesos y empiemas o derrames paraneumónicos importantes.

La neumonía por *S. aureus* es un trastorno que complica la infección por influenza (gripe), sin embargo, se ha señalado que cepas de MRSA son las causas de CAP; esta entidad aún no es muy frecuente, pero los médicos deben conocer sus consecuencias potencialmente graves, como la neumonía necrosante. Dos factores importantes han causado el problema: la propagación de MRSA procedente del entorno hospitalario a un medio extrahospitalario y la aparición de cepas genéticamente diferentes de MRSA en la comunidad. Las cepas de MRSA de origen extrahospitalario (*community acquired MRSA*, CA-MRSA) producen infección en individuos sanos que no habían tenido contacto con los servicios de salud.

Por desgracia, a pesar de la anamnesis y la exploración física cuidadosas, así como de la práctica de estudios radiográficos sistemáticos, suele ser difícil prever cuál patógeno intervendrá, con certeza, en algún caso de CAP; en más de la mitad nunca se identifica la causa específica. A pesar de ello es importante pensar en factores epidemiológicos y de riesgo que podrían orientar hacia la identidad de algunos patógenos **(cuadro 121-3)**.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se producen más de 5 millones de casos de CAP cada año; junto con la influenza, la CAP es la octava causa de muerte en ese país, por lo general, 80% de los sujetos afectados se trata de manera ambulatoria y 20% en el hospital. La tasa de mortalidad entre los pacientes ambulatorios casi siempre es <5%, mientras que en los hospitalizados varía ~12 a 40%, según se traten dentro o fuera de la unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*). La CAP es la causa principal de muerte por infección entre los pacientes mayores de 65 años. Además, su impacto se agrava por el hecho que 18% de estos pacientes es readmitido en el plazo de un mes desde el alta. La CAP causa más de 1.2 millones de hospitalizaciones y más de 55 000 muertes cada año. El costo anual calculado total relacionado con la CAP es de 17 000 millones (USD); la incidencia es mayor en los extremos de edad. La tasa anual general en Estados Unidos es de 12 casos/1 000 personas, pero la cifra aumenta a 12-18/1 000 entre los niños menores de 4 años, y a 20/1 000 entre las personas mayores de 60.

Los factores de riesgo de que surja CAP, en general, y los correspondientes a la neumonía neumocócica en particular, repercuten en los regímenes terapéuticos. Los factores de riesgo de CAP comprenden alcoholismo, asma, inmunodepresión, hospitalización y tener ≥70 años. En los adultos mayores, los factores como la disminución de la tos y los reflejos nauseosos, así como el decremento en las respuestas de anticuerpos y del receptor tipo *Toll* aumentan la probabilidad de neumonía. Los factores de riesgo de que surja neumonía neumocócica comprenden demencia senil, cuadros convulsivos, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral, alcoholismo, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección por VIH. Existe mayor posibilidad de que surja infección por CA-MRSA en sujetos con piel colonizada o infección con CA-MRSA. Las enterobacteriáceas tienden a afectar a individuos recién hospitalizados, sometidos a antibioticoterapia o que muestran otras patologías, como alcoholismo e insuficiencia cardiaca o renal. *P. aeruginosa* también infecta a estos pacientes y a los que tienen alguna neumopatía estructural grave, como bronquiectasia, fibrosis quística o EPOC grave. Algunos factores de riesgo para infección por *Legionella* son diabetes, neoplasias malignas hematológicas, cáncer, nefropatía grave, infección por VIH, tabaquismo, género masculino y permanencia reciente en un hotel o en un crucero.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología inicial de CAP puede variar de poco activa a fulminante y de leve a letal. Los signos y síntomas que dependen de la evolución y gravedad de la infección comprenden manifestaciones de índole general y otras circunscritas al pulmón y a estructuras vecinas.

Biblioteca Médica Virtual

El individuo a menudo tiene fiebre y taquicardia, o antecedentes de escalofríos y sudación. La tos a veces es productiva y expulsa esputo mucoso, purulento o hemoptoico. La hemoptisis evidente sugiere neumonía por CA-MRSA. Según la gravedad de la infección, el individuo a veces puede decir frases completas o quedarse sin aliento. Si hay afectación de la pleura puede surgir dolor pleurítico. Incluso 20% de los pacientes puede mostrar síntomas del aparato digestivo como náuseas, vómito o diarrea; otros síntomas son fatiga, cefalea, mialgias y artralgias.

Los signos detectados en la exploración física varían con el grado de consolidación pulmonar y la presencia o ausencia de derrame pleural. Es frecuente observar taquipnea y uso de músculos accesorios de la respiración. La palpación revela un frémito táctil más intenso o disminuido, y en la percusión pueden variar de mates a destacables, y son reflejo de la consolidación subyacente y la presencia de líquido pulmonar y pleural, respectivamente. En la auscultación se perciben a veces estertores crepitantes, ruidos bronquiales y quizá un frote pleural. La sintomatología inicial quizá no se manifieste de manera clara en el paciente senil, quien puede mostrar al inicio confusión psíquica reciente o empeoramiento de la misma y otras manifestaciones escasas. Los individuos graves que tienen choque séptico a consecuencia de CAP muestran hipotensión y a veces signos de insuficiencia orgánica.

Aumenta el riesgo de complicaciones cardiacas secundarias a mayor inflamación y actividad procoagulante. Éstas incluyen infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias, en particular en los ancianos. En la CAP por neumococos, el aumento del riesgo de eventos coronarios agudos puede ser parcialmente provocado por neumolisis, lo que aumenta la activación plaquetaria. Hasta 90% de los síndromes coronarios agudos ocurre en la primera semana después del inicio de la CAP, y el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva de aparición nueva en los pacientes mayores hospitalizados por esta enfermedad puede extenderse hasta un año.

DIAGNÓSTICO

El médico, ante un caso de posible CAP, debe plantearse dos preguntas: ¿se trata de neumonía? y, si es así, ¿cuál es su origen? La primera duda es esclarecida por métodos clínicos y radiográficos, en tanto que, para solucionar la segunda, se necesitan técnicas de laboratorio.

Diagnóstico clínico

En el diagnóstico diferencial se incluyen enfermedades infecciosas y no infecciosas como bronquitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, insuficiencia cardiaca, embolia pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad y neumonitis por radiación. Nunca está de más insistir en la importancia de una anamnesis completa. Por ejemplo, alguna cardiopatía diagnosticada puede sugerir agravamiento del edema pulmonar, en tanto que un carcinoma primario, lesión pulmonar, que es consecuencia de radiación.

Por desgracia, no son óptimas la sensibilidad y especificidad de los signos obtenidos en la exploración física, que son en promedio de 58 y 67%, respectivamente. El adulto mayor puede presentarse al inicio sólo con confusión; es necesaria la radiografía de tórax para diferenciar CAP de otras patologías. Los signos radiográficos sirven de información primaria y pueden incluir factores de riesgo de mayor gravedad (p. ej., cavitación y ataque multilobular). En ocasiones, los resultados del examen radiográfico indican un posible microorganismo causal, por ejemplo, los neumatoceles sugieren infección por *S. Aureus*, y una cavidad en el lóbulo superior indica tuberculosis. La CT rara vez es necesaria, pero a veces es útil en el individuo en quien se sospecha neumonía posobstructiva causada por un tumor o un cuerpo extraño. En pacientes ambulatorios, la valoración clínica y radiográfica suele ser todo lo que se realiza antes de iniciar el tratamiento, porque el médico no obtiene con la prontitud suficiente los resultados de pruebas de laboratorio como para considerarlos en el tratamiento inicial. En algunos casos adquiere gran importancia el tiempo en que se obtienen los resultados de estudios diagnósticos, por ejemplo, el diagnóstico rápido de infección por el virus de la gripe puede posibilitar un tratamiento farmacológico específico contra el patógeno y una prevención secundaria.

Diagnóstico etiológico

Si el médico se atiene sólo a las manifestaciones clínicas, no podrá identificar la causa de la neumonía. Excepto por los pacientes con CAP internados en la ICU, no se han publicado datos que indiquen que el tratamiento orientado contra un patógeno específico sea mejor en términos estadísticos que el tratamiento empírico. Por ello, habría que cuestionar los beneficios de definir un origen microbiano, en particular si se tienen en cuenta los costos de los métodos diagnósticos; sin embargo, es posible plantear razones para intentar el diagnóstico etiológico. La identificación de un patógeno inesperado disminuye las opciones del régimen empírico inicial y reduce la presión de elegir el antibiótico, disminuyendo el peligro de resistencia. Los patógenos con trascendencia importante como *Mycobacterium tuberculosis* y virus de gripe, causan algunos casos; por último, sin los datos de cultivo y sensibilidad es imposible vigilar con exactitud las tendencias en cuanto a resistencia, y es más difícil estructurar regímenes terapéuticos empíricos apropiados.

TINCIÓN DE GRAM Y CULTIVO DE ESPUTO Con la tinción de Gram del esputo se busca asegurar que una muestra es idónea para ser cultivada, sin embargo, a veces permite identificar algunos patógenos (como *S. pneumoniae, S. aureus* y bacterias gramnegativas) por su aspecto característico. La muestra de esputo, para ser adecuada para cultivo, debe tener >25 neutrófilos y <10 células del epitelio escamoso por campo de poco aumento. La sensibilidad y especificidad de la tinción de Gram y el cultivo de esputo son muy variables. Incluso en casos de neumonía neumocócica bacteriémica comprobada, la confirmación obtenida por cultivos positivos en muestras de esputo es de 50% o menos.

Muchos pacientes, en particular ancianos, no generan una muestra de esputo apropiada. Es posible que otros hayan comenzado a recibir antibióticos, lo cual interferirá en los resultados cuando se obtenga la muestra. La imposibilidad de generar esputo puede ser consecuencia de la deshidratación, y si se corrige, la producción puede aumentar y en las radiografías de tórax se observarán infiltrados más evidentes. En el caso de personas hospitalizadas en ICU e intubadas, se envía con la mayor rapidez posible al laboratorio de microbiología la muestra de material aspirado con técnica profunda o de lavado broncoalveolar (obtenida de forma broncoscópica o de otra manera). Las causas de CAP grave son diferentes de las que causan un cuadro menos intenso (cuadro 121-2), por lo que el mayor beneficio que obtiene el médico de la tinción y el cultivo de secreciones de vías respiratorias es alertarlo respecto de la presencia de patógenos no sospechados, resistentes o con ambas características, o permitir una modificación apropiada del tratamiento. Otras tinciones y cultivos también son útiles (p. ej., tinción específica para *M. tuberculosis* u hongos).

HEMOCULTIVOS El índice de confirmación diagnóstica por medio de hemocultivos, incluso los que se practican antes de la antibioticoterapia, es decepcionantemente bajo, sólo 5-14% de estos hemocultivos obtenidos de pacientes hospitalizados por CAP son positivos, y el patógeno aislado con mayor frecuencia es *S. pneumoniae*. Los regímenes empíricos recomendados tienen un espectro protector amplio contra neumococos y, por ello, si en el cultivo se identifica este microorganismo, su efecto es mínimo (si es que lo tiene) en el desenlace clínico. A pesar de ello, los datos del antibiograma permiten a veces reducir las opciones de antibióticos en los casos apropiados. Los hemocultivos, ante su baja tasa de confirmación diagnóstica y el hecho de que no ejerzan una trascendencia notable en los resultados, ya no son considerados como métodos *obligatorios* en todos los hospitalizados por CAP. Sin embargo, es necesario el hemocultivo en algunos enfermos de alto riesgo, como los que tienen neutropenia a consecuencia de una neumonía, asplenia, deficiencia de complemento, hepatopatías crónicas o CAP grave.

PRUEBAS URINARIAS CON ANTÍGENOS Dos técnicas disponibles comercialmente permiten detectar antígenos de neumococo y algunos de *Legionella* en la orina. El estudio de *Legionella pneumophila* detecta sólo el grupo serológico 1, pero este grupo es el que causa gran parte de los casos de la enfermedad extrahospitalaria de los legionarios en Estados Unidos. La sensibilidad y especificidad del método para detectar antígeno de *Legionella* en orina puede llegar a 70 y 99%, respectivamente. El método para detectar antígeno de neumococo también es sensible y específico (70% y más de 90%, respectivamente). Es posible que surjan resultados falsos positivos en muestras obtenidas de niños colonizados, pero en general, la técnica genera resultados fiables. Los dos métodos detectan el antígeno incluso después del inicio de la antibioticoterapia apropiada.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) Se cuenta con variantes de esta misma técnica que amplifican el DNA o RNA del microorganismo para detectar diversos patógenos. La PCR de los frotis rinofaríngeos se convirtió en el estándar para el diagnóstico de la infección respiratoria viral. Además, por medio de la PCR múltiple se puede detectar el ácido nucleico de especies de *Legionella*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* y micobacterias. El costo-efectividad de la prueba PCR, sin embargo, no ha sido establecido. En pacientes con neumonía neumocócica, una carga bacteriana intensa confirmada mediante sangre total por PCR se relaciona con aumento del riesgo de choque séptico, necesidad de ventilación mecánica y muerte. Es concebible que este tipo de prueba ayude a identificar a los pacientes que son elegibles para ingreso a ICU.

MÉTODOS SEROLÓGICOS Se considera que el incremento al cuádruple en la concentración de anticuerpos IgM específicos entre la muestra sérica de

Biblioteca Médica Virtual

fase aguda y la de la convalecencia, confirma el diagnóstico de infección con el patógeno encontrado. Antes se utilizaban estudios serológicos para identificar patógenos atípicos y típicos, aunque relativamente poco comunes, como *Coxiella burnetii*. A pesar de ello, ya no se les utiliza por el tiempo que es necesario esperar para obtener el resultado final en la muestra de sujeto convaleciente y la dificultad de interpretación.

BIOMARCADORES Hay varias sustancias que pueden servir como marcadores de inflamación grave. En la actualidad se usan proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*) y procalcitonina (PCT). Las concentraciones de estos reactantes de fase aguda aumentan cuando hay una respuesta inflamatoria, sobre todo contra patógenos bacterianos. La CRP quizá sea útil en la identificación del empeoramiento de la enfermedad o el fracaso del tratamiento, y la PCT puede jugar un papel importante en la distinción de la infección bacteriana y viral, determinando la necesidad de tratamiento antibacteriano o decidiendo cuándo suspenderlo. La prueba PCT puede dar como resultado un menor uso de antibióticos en CAP sin aumento concomitante en la falla del tratamiento o el riesgo de mortalidad. Estas pruebas no deben usarse solas, pero cuando se interpretan en conjunto con otros hallazgos del interrogatorio, exploración física, radiología y pruebas de laboratorio, ayudan a tomar decisiones sobre los antibióticos y el tratamiento adecuado de pacientes graves con CAP.

TRATAMIENTO

Neumonía extrahospitalaria

SITIO DE ATENCIÓN

El costo del tratamiento hospitalario excede al ambulatorio en un factor de 20 y la hospitalización compone gran parte de los gastos relacionados con CAP, por tanto, la decisión de hospitalizar a un paciente con CAP tiene implicaciones considerables, y la admisión tardía a la ICU se asocia con un mayor riesgo de mortalidad.

Algunos enfermos pueden tratarse en su hogar y otros necesitan la atención dentro de un hospital, pero a veces es difícil esta decisión. Los medios para evaluar de manera objetiva el riesgo de resultados adversos, incluyendo enfermedad grave y muerte, pueden hacer que se lleven al mínimo las hospitalizaciones innecesarias e identifiquen a las personas. Aunque existen distintas reglas de predicción, dos son las más frecuentes: el índice de gravedad de neumonía (PSI, *Pneumonia severity index*), un modelo pronóstico que permite identificar individuos con poco peligro de fallecer y los criterios CURB-65 que evalúan la gravedad de la enfermedad.

Para calcular el PSI se conceden puntuaciones a 20 variables como edad, enfermedades coexistentes, datos anormales de la exploración física y estudios de laboratorio. Con base en la suma resultante se asigna al paciente a una de cinco categorías con las tasas de mortalidad siguientes: clase 1, 0.1%; clase 2, 0.6%; clase 3, 2.8%; clase 4, 8.2%, y clase 5, 29.2%. Es poco práctica la determinación del PSI en una sala de urgencias atareada por el número de variables que deben evaluarse, sin embargo, los estudios clínicos demuestran que el uso habitual del PSI deriva en tasas más bajas de hospitalización de pacientes clases 1 y 2. Los pacientes clase 3 pueden ingresarse a una unidad de observación hasta que pueda tomarse otra decisión.

Los criterios de CURB-65 incluyen cinco variables: confusión (C); urea, >7 mmol/L (U); frecuencia respiratoria ≥30/min (R); presión arterial sistólica ≤90 mm Hg o diastólica ≤60 mm Hg (BP, *blood pressure*) (B), y edad ≥65 años. Los pacientes con puntuación 0, en quienes la tasa de mortalidad a los 30 días es de 1.5%, pueden tratarse fuera del hospital. Con un puntaje de 1 o 2, el paciente debe hospitalizarse a menos que sea total o parcialmente atribuible a la edad ≥65 años; en tales casos, no se requiere hospitalización. Si los pacientes tienen puntuaciones ≥3, las tasas de mortalidad en forma global son de 22%, y en estos casos es indispensable internarlos en una unidad de cuidados intensivos.

Es difícil pronunciarse por la superioridad de algunos de los instrumentos de evaluación. Sea cual sea el sistema utilizado, es importante valorar el uso de estos criterios objetivos con la consideración cuidadosa de factores importantes en cada enfermo, incluyendo la capacidad de cumplir con un régimen a base de antibióticos orales y los recursos de que dispone fuera del hospital.

Ni el PSI ni el CURB-65 son exactos para determinar la necesidad de ingreso a la ICU. El choque séptico o la insuficiencia respiratoria en la sala de urgencias son indicaciones obvias para atención en la ICU; sin embargo, las tasas de mortalidad son mayores entre los pacientes menos graves que ingresan al piso y luego se deterioran, que entre los pacientes de la misma gravedad que se vigilan en la ICU. Se han propuesto diversas calificaciones para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de deterioro temprano **(cuadro 121-4)**. La mayor parte de los factores de estas calificaciones son similares a los criterios menores de gravedad propuestos por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la American Thoracic Society (ATS) en sus lineamientos para el tratamiento de CAP. Datos recientes sugieren que la trombocitopenia, leucopenia e hipotermia, pueden eliminarse de la lista de criterios menores.

CUADRO 121-4 Factores de riesgo para el deterioro temprano en CAP

Infiltrados multilobulares	Hipoalbuminemia
Hipoxemia grave (saturación arterial <90%)	Neutropenia
Acidosis grave (pH <7.30)	Trombocitopenia
Confusión mental	Hiponatremia
Taquipnea grave (>30 respiraciones por minuto)	Hipoglucemia

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

La resistencia a los antimicrobianos es un problema grave que a la larga puede disminuir las opciones terapéuticas. La administración errónea de antibióticos causa mayores presiones en las mutaciones genéticas en relación con los antibióticos, y con ello afecta en forma local o incluso global la resistencia, por diseminación clonal. En lo que respecta a CAP, los problemas principales de resistencia se observan más bien en *S. pneumoniae* y MRSA de origen extrahospitalario.

S. pneumoniae La resistencia a neumococos se adquiere por incorporación directa del DNA y remodelación que es consecuencia del contacto con bacterias comensales orales muy similares; por el proceso de transformación natural, o por mutación de algunos genes.

Los límites de la concentración mínima inhibidora (MIC, *minimal inhibitory concentration*) para la penicilina en neumonía son ≤2 μg/mL para la susceptibilidad, >2-4 μg/mL para sensibilidad intermedia y ≥8 μg/mL para la resistencia. Una modificación de los umbrales de sensibilidad produjo una disminución drástica de la proporción de cepas aisladas de neumococos consideradas como resistentes. En el caso de la meningitis, los valores de MIC siguen siendo los mismos, por fortuna, la resistencia a la penicilina pareció alcanzar una meseta incluso antes de que se modificaran los valores umbral de MIC. La resistencia neumocócica a los β lactámicos sólo se debe a la existencia de proteínas de unión a la penicilina con afinidad baja. Los factores de riesgo de infección neumocócica resistente a penicilina incluyen tratamiento antimicrobiano reciente, edad menor de dos años o mayor de 65, atención en guarderías, hospitalización reciente e infección por VIH.

A diferencia de la resistencia a la penicilina, ha ido en aumento la resistencia a los macrólidos, y en ella intervienen varios mecanismos. La *modificación del sitio de acción del fármaco* es causada por metilación del ribosoma en rRNA 23S, codificado por el gen *ermB*, produce una resistencia marcada (MIC ≥64 μg/mL) a los antibióticos tipo macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B. El *mecanismo de salida*, codificado por el gen *mef* (*fenotipo M*) casi siempre se relaciona con resistencia leve (MIC 1-32 μg/mL). Estos dos mecanismos causan ~45 y ~65%, respectivamente, de los aislados neumocócicos resistentes en Estados Unidos. La resistencia elevada a los macrólidos es más frecuente en Europa, mientras que en Norteamérica predomina la resistencia leve. En algunos países, incluido Estados Unidos, la prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a los macrólidos supera 25%. En tales situaciones, un macrólido no debe usarse como monoterapia empírica.

También ha habido señalamientos de resistencia de neumococos a las fluoroquinolonas (p. ej., a ciprofloxacina y levofloxacina). Se han identificado cambios en uno o ambos sitios de acción (topoisomerasas II y IV) por mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, respectivamente. Además, en la resistencia de estos microorganismos a las fluoroquinolonas pudiera intervenir la bomba de salida o expulsión.

Se considera que las cepas aisladas con resistencia a fármacos de tres o más clases antimicrobianas con mecanismos de acción distintos son MDR. También genera inquietud la propensión a que exista alguna relación entre la resistencia neumocócica a la penicilina y la disminución de la sensibilidad a otros fármacos, como macrólidos, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazol. En Estados Unidos, 58.9% de las cepas de

Biblioteca Médica Virtual

neumococo resistentes a la penicilina que se aíslan en la sangre también muestra resistencia a los macrólidos.

El factor de riesgo más importante para la infección por neumococos resistentes a antibióticos es el uso de algún antibiótico específico en el transcurso de los tres meses anteriores. De ahí que el antecedente de tratamiento con antibióticos constituya un factor crucial para evitar la administración de un fármaco inapropiado.

M. pneumoniae *M. pneumoniae* resistente a los macrólidos se reportó en varios países, como Alemania (3%), Japón (30%), China (95%) y Francia y Estados Unidos (5%-13%). La resistencia del *micoplasma* a los macrólidos está en aumento como resultado de la mutación del sitio de unión en el dominio V del rRNA 23S.

CA-MRSA La neumonía de origen extrahospitalario causada por MRSA puede provenir de cepas clásicas de origen hospitalario o cepas genotípica y fenotípicamente distintas a este origen. Muchas infecciones con las cepas primeras se adquirieron de manera directa o indirecta por contacto con el entorno asistencial, y en la actualidad se les clasificaría de HCAP (cuadro 121-1). En algunos hospitales las cepas CA-MRSA han desplazado a las cepas nosocomiales clásicas, tendencia que sugiere que las más recientes pudieran ser más potentes.



La resistencia de *S. aureus* a la meticilina depende del gen *mecA*, que codifica la resistencia a todos los β lactámicos. Se han descrito como mínimo cinco tipos de *mec del casete cromosómico estafilocócico* (SCCmec, *staphylococcal chromosomal cassette mec*). La típica cepa nosocomial pertenece al tipo II o III, en tanto que CA-MRSA posee el elemento SCC*mec* de tipo IV. Los gérmenes de CA-MRSA tienden a ser menos resistentes que las antiguas cepas de origen hospitalario, y suelen ser susceptibles a TMP-SMX, clindamicina y tetraciclina, además de serlo a la vancomicina y linezolida. A pesar de ello, la distinción más importante es que las cepas CA-MRSA pueden poseer genes de superantígenos como las enterotoxinas B y C, y la leucocidina de Panton-Valentine, una toxina membranotrópica que puede crear poros citolíticos en los polimorfonucleares, los monocitos y los macrófagos.

Bacilos gramnegativos Rebasa los límites de este capítulo hacer un comentario sobre la resistencia de bacilos gramnegativos **(cap. 156)**. Al parecer, es cada vez más frecuente la resistencia a la fluoroquinolona en cepas de *Escherichia coli* de origen extrahospitalario. En forma típica, algunas especies de *Enterobacter* son resistentes a las cefalosporinas; los fármacos más indicados contra ellas suelen ser las fluoroquinolonas o los carbapenémicos. De manera similar, si se corrobora o sospecha que las infecciones son causadas por bacterias que producen β lactamasas de amplio espectro (*extended-spectrum beta lactamases,* ESBL), hay que recurrir a una fluoroquinolona o a un carbapenem.

ANTIBIOTICOTERAPIA INICIAL

Al comenzar el tratamiento, el médico rara vez conoce la identidad de CAP, razón por la cual las primeras medidas son empíricas y con ellas se busca abarcar en su espectro a todos los microorganismos causales más frecuentes (cuadro 121-2). En todos los casos hay que iniciar a la mayor brevedad posible la antibioticoterapia. Los lineamientos terapéuticos contra CAP (resumidos en el **cuadro 121-5**) constituyen criterios conjuntos y unificados planteados por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la American Thoracic Society (ATS); los lineamientos canadienses han sido planteados por la Canadian Infectious Disease Society y la Canadian Thoracic Society. En estas guías se logra actividad contra neumococos y microorganismos atípicos. A diferencia de ello, los lineamientos provenientes de algunos países europeos no siempre incluyen la protección contra micoorganismos atípicos, basados en datos epidemiológicos locales. La estrategia estadounidense-canadiense se basa en datos retrospectivos derivados de varios estudios de bases de datos administrativos, que incluyen a miles de pacientes. La protección contra microorganismos atípicos que brinda un macrólido adicionado a un β lactámico o una fluoroquinolona ha mostrado notable disminución en las cifras de mortalidad en comparación con las obtenidas con la acción de un β lactámico solo.

Para el tratamiento de la CAP grave, la acumulación de datos continúa demostrando los beneficios de incluir un macrólido, como la reducción de la mortalidad, sin embargo, dos estudios recientes de pacientes hospitalizados con CAP moderada arrojaron resultados diferentes. Uno demostró estabilidad clínica más rápido y menos eventos adversos con un β lactámico macrólido que con un β lactámico solo. Usando la asignación al azar por grupos, el segundo no demostró diferencias entre tres regímenes, un β lactámico solo, la combinación de un macrólido más un β lactámico, y una fluoroquinolona, pero tenía defectos significativos de diseño, incluida la falta de confirmación radiográfica del tórax en 24% de los casos y tasas significativas de incumplimiento con el régimen asignado.

Los regímenes de tratamiento empírico para CAP se listan en el cuadro 121-5. En general, las recomendaciones de IDSA/ATS publicadas en 2007 continúan aplicándose, pero con una posible excepción en el tratamiento de pacientes ambulatorios que antes se encontraban bien y no recibieron antibióticos en tres meses. Dado el aumento de la resistencia a los macrólidos entre los neumococos, fue imprescindible la consideración de los datos epidemiológicos y de susceptibilidad locales, así como el uso reciente de antibióticos por parte del paciente antes de la selección de un régimen, en particular en lo que respecta a la monoterapia con macrólidos. Si existe preocupación acerca de la resistencia a éstos, el paciente está bien, no ha recibido antibióticos recientemente, y la tasa local de resistencia a la doxiciclina entre los aislados de neumococo es <25%, se puede usar ésta en lugar de monoterapia con macrólidos; de lo contrario, se debe usar una fluoroquinolona o un β lactámico más un macrólido.

CUADRO 121-5 Antibioticoterapia empírica de la CAP

Pacientes ambulatorios

1. Personas que habían estado sanas y que no han recibido antibióticos en los últimos 90 días
   - Un macrólido [claritromicina (500 mg VO, dos veces al día) o azitromicina (una sola dosis VO de 500 mg para seguir con 250 mg al día)] *o*
   - Doxiciclina (100 mg VO dos veces al día)
2. Otros trastornos concomitantes o antibioticoterapia en los últimos 90 días: seleccionar otro fármaco de clase diferente
   - Una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias [moxifloxacina (400 mg VO al día), gemifloxacina (320 mg VO al día) o levofloxacina (750 mg VO al día)] *o*
   - Un β lactámico [de preferencia: dosis altas de amoxicilina (1 g tres veces al día) o la combinación de amoxicilina/clavulanato (2 g dos veces al día); otras posibilidades: ceftriaxona (1-2 g IV al día), cefpodoxima (200 mg VO dos veces al día), cefuroxima (500 mg VO dos veces al día)] y además un macrólido[a]
3. En regiones donde es muy frecuente la resistencia de "alto nivel" de neumococos a macrólidos,[b] pensar en las alternativas mencionadas en párrafos anteriores en sujetos que además tienen otras enfermedades

Sujetos hospitalizados pero no en ICU

- Una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias [moxifloxacina (400 mg VO o IV al día); levofloxacina (750 mg VO o IV al día)]
- Un β lactámico[c] [ceftriaxona (1-2 g IV c/8 h); ampicilina (1-2 g IV c/4-6 h); cefotaxima, (1-2 g IV c/8 h); ertapenem (1 g IV al día)] *y además* un macrólido[d] [claritromicina o azitromicina VO (como se señaló en párrafos anteriores en personas que habían estado sanas) o azitromicina IV (1 g una vez para seguir con 500 mg al día)]

Sujetos hospitalizados y en ICU

- Un β lactámico[e] [ceftriaxona (2 g IV c/día); ampicilina-sulbactam (2 g IV c/8 h)] o cefotaxima (1-2 g IV c/8 h) *y además* azitromicina o una fluoroquinolona (como se indica en párrafos anteriores para sujetos hospitalizados pero no en ICU)

Observaciones especiales

Si existe la posibilidad de afectación por Pseudomonas

- Usar un β lactámico contra *Pseudomonas* [piperacilina/tazobactam (4.5 g IV c/6 h); cefepima (1-2 g IV c/12 h); imipenem (500 mg IV c/6 h); meropenem (1 g IV c/8 h)] y además ciprofloxacina (400 mg IV c/12 h) o levofloxacina (750 mg IV al día)
- Los β lactámicos anteriores *y además* un aminoglucósido [amikacina (15 mg/kg al día) o tobramicina (1.7 mg/kg al día) y azitromicina]
- Los β lactámicos antes señalados[f] *más* un aminoglucósido *más* una fluoroquinolona contra neumococos

Si existe la posibilidad de afectación por CA-MRSA

- Agregar linezolida (600 mg IV c/12 h) o vancomicina (15 mg/kg c/12 h al principio, con ajuste de dosis) más clindamicina (300 mg cada 6 h)

[a] En vez del macrólido se puede usar doxiciclina (100 mg VO dos veces al día). [b] Las MIC son >16 μg/mL en 25% de las cepas aisladas. [c] Conviene utilizar en sujetos alérgicos a la penicilina una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias. [d] En vez del macrólido se puede usar doxiciclina (100 mg IV c/12 h). [e] En sujetos alérgicos a la penicilina administrar una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias y aztreonam (2 g IV c/8 h). [f] En sujetos alérgicos a la penicilina utilizar aztreonam.

CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y de origen extrahospitalario; ICU, unidad de cuidados intensivos; IV, vía intravenosa.

Biblioteca Médica Virtual

En un metaanálisis se encontró que la ceftarolina es superior a la ceftriaxona como el componente β lactámico del tratamiento empírico IV de CAP en pacientes hospitalizados con riesgo PORT III o IV que no han recibido antibióticos previos. Las tasas de respuesta clínica para los pacientes infectados con *S. pneumoniae* o *S. aureus* también favorecieron a la ceftarolina. Se excluyeron los pacientes que tenían infección documentada o sospechada de *P. aeruginosa*.

Una vez que se conocen los microorganismos causales y los datos de sensibilidad a fármacos, se modifica el tratamiento para dirigirse a microorganismos específicos; sin embargo, tal decisión no siempre es inmediata o directa. Si en los hemocultivos se identifica *S. pneumoniae* sensible a penicilina después de dos días de administrar un macrólido y además un β lactámico o una fluoroquinolona, se plantea el dilema de si habría que cambiar a la penicilina. No sería eficaz esta última en 15% de los casos posibles con alguna infección coexistente por un microorganismo atípico. No existe un sistema estándar. Algunos expertos creen que tres días de tratamiento con macrólidos son adecuados para la infección por *Mycoplasma,* y que a menos que la prueba para el antígeno urinario de *Legionella* sea positiva, el tratamiento puede continuarse con un β lactámico solo. En todos los casos hay que pensar en el paciente y los diversos factores de riesgo.

En el tratamiento de la neumonía por neumococos no hay consenso. Los datos de estudios sin asignación al azar sugieren que el uso de combinaciones (sobre todo con un macrólido y un β lactámico) genera tasas menores de mortalidad que el uso de un solo fármaco, en particular en individuos en estado muy grave. Se desconoce la explicación exacta, y algunas de ellas podrían tener un efecto aditivo o sinérgico antibacteriano, tolerancia antimicrobiana, la infección coexistente por microorganismos atípicos o los efectos inmunomoduladores de los macrólidos.

En el caso de hospitalizaciones en ICU, aumenta el peligro de infección por *P. aeruginosa* o CA-MRSA, y hay que pensar en el espectro de protección si el paciente tiene factores de riesgo o la tinción de Gram presenta microorganismos (cuadro 121-5). Si se sospecha infección por CA-MRSA, es preciso agregar al régimen empírico inicial linezolida o vancomicina, con o sin clindamicina para inhibir la producción de toxinas. Existe preocupación respecto a la pérdida de potencia de la vancomicina contra el MRSA, penetración deficiente al líquido de recubrimiento epitelial, y falta de efecto en la producción de toxina respecto a la linezolida.

El tratamiento inicial en sujetos hospitalizados incluye la vía intravenosa, pero algunos fármacos, y en particular las fluoroquinolonas, se absorben muy bien y se pueden administrar por vía oral desde el comienzo, para así seleccionar a los pacientes. En caso de que el tratamiento inicial sea por vía IV, conviene cambiar a la presentación oral cuando la persona ingiera y absorba los fármacos, muestre estabilidad hemodinámica y mejoría clínica.

La duración del tratamiento para CAP ha generado considerable interés. Los estudios con fluoroquinolonas y telitromicina sugieren que un ciclo de cinco días es suficiente para la forma no complicada, pero puede ser necesario un tratamiento más prolongado para pacientes con bacteriemia, infección metastásica o con un microorganismo virulento como *P. aeruginosa* o CA-MRSA.

MEDIDAS ADYUVANTES

Además del tratamiento antimicrobiano apropiado, deben usarse ciertas medidas complementarias. La hidratación adecuada, oxigenoterapia para la hipoxemia, vasopresores y ventilación asistida cuando sea necesario, son fundamentales para el tratamiento exitoso. Los estudios aleatorios controlados con placebo han demostrado ser de beneficio en el tratamiento de pacientes hospitalizados y enfermos con CAP grave con prednisona y metilprednisolona, respectivamente. No se ha demostrado el valor del tratamiento adyuvante con fármacos como las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el tratamiento de CAP.

INEFICACIA TERAPÉUTICA

La respuesta lenta al tratamiento debe ser revalorada en el tercer día (antes, si su estado empeora, en vez de que simplemente no mejoren) y hay que pensar en diversas situaciones que explicarían el problema. Algunas enfermedades no infecciosas simulan la neumonía, entre ellas edema y embolia pulmonar, carcinoma de pulmón, neumonitis por radiación y por hipersensibilidad, y enfermedades de tejido conjuntivo que afectan los pulmones. Si el enfermo tiene CAP y el tratamiento se dirige contra el microorganismo exacto, la ausencia de respuesta podría explicarse en diversas formas. El microorganismo pudiera ser resistente al fármaco escogido o tal vez un foco secuestrado (como absceso o empiema pulmonar) que bloquee el acceso de los antibióticos al microorganismo. Quizá el paciente reciba el fármaco equivocado o el correcto pero en dosis equivocadas, o con una frecuencia inadecuada de administración. También es posible que la CAP sea el diagnóstico preciso, pero el problema sea causado por otro microorganismo (como CA-MRSA, *M. tuberculosis* o un hongo). Las infecciones sobreañadidas de origen hospitalario (pulmonares y extrapulmonares) son posibles explicaciones de la falta de mejoría o el agravamiento para un paciente hospitalizado. En estos casos, se revalora con gran cuidado y se realizan pruebas apropiadas y diversas, como CT y broncoscopia.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones están choque y falla de múltiples órganos, diátesis hemorrágicas y la exacerbación de enfermedades coexistentes. Tres problemas muy importantes son la infección metastásica, abscesos de pulmón y derrame pleural complicado. La infección metastásica (p. ej., abscesos cerebrales o endocarditis), a pesar de ser poco común, justifica la atención inmediata por parte del médico y la práctica de investigaciones detalladas y tratamiento apropiado. El absceso de pulmón puede aparecer por broncoaspiración o por infección causada por un solo microorganismo de CAP como CA-MRSA, *P. aeruginosa* o en raras ocasiones *S. pneumoniae*. En forma típica, la neumonía por broncoaspiración es una infección por varios patógenos mixtos, aerobios y anaerobios. El derrame pleural notable debe ser evacuado por punción con fines diagnósticos y terapéuticos. Si el líquido tiene pH <7, concentración de glucosa <2.2 mmol/L, concentración de lactato-deshidrogenasa >1 000 U/L o si se identifican las bacterias o se detectan en un cultivo, se drena por medio de una sonda torácica. A veces es necesaria la toracoscopia asistida por video para el tratamiento tardío o los casos difíciles.

VIGILANCIA

La fiebre y la leucocitosis por lo general muestran resolución en 2-4 días, respectivamente. En personas en buen estado pero con CAP, los signos físicos quizá persistan. Las anomalías en la radiografías de tórax muestran mayor lentitud para su resolución, y a veces necesitan 4-12 semanas para desaparecer, y la rapidez con que lo hagan depende de la edad de la persona y la neumopatía primaria. Los pacientes pueden darse de alta una vez que su condición clínica se estabiliza, en tanto no existan problemas médicos activos que justifiquen la atención hospitalaria. El sitio de residencia tras el egreso (residencia de ancianos, hogar con familia o sin ella) es un aspecto importante que debe analizarse, sobre todo en ancianos. Si la persona muestra mejoría en su problema y es dada de alta (en caso de estar hospitalizada), puede hacerse una radiografía de control 4-6 semanas después. Si se corrobora recidiva o recaída sobre todo en el mismo segmento pulmonar, hay que pensar en la posibilidad de una neoplasia oculta.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la edad del paciente, de trastornos coexistentes y del sitio de tratamiento (hospitalizado o ambulatorio). Las personas jóvenes sin otras enfermedades evolucionan de manera satisfactoria y se restablecen por completo después de dos semanas. Los individuos de mayor edad y quienes tienen otros trastornos, pueden necesitar más semanas para su recuperación total. La tasa de mortalidad global para el grupo ambulatorio es <5%. Para los pacientes que requieren hospitalización, la tasa de mortalidad general oscila entre 2 y 40%, dependiendo de su categoría y los procesos de atención, en particular la administración de antibióticos apropiados tan pronto como sea posible.

PROFILAXIS

La principal medida preventiva es la vacunación **(cap. 118)**; debe cumplirse con las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices en cuanto a las vacunas contra gripe y neumococos.

Existe una vacuna de polisacárido neumocócico (PPSV23) y una neumocócica de proteína conjugada (PCV13) en Estados Unidos **(cap. 141)**. La primera contiene material capsular de 23 serotipos de neumococos; en la última, el polisacárido capsular de 13 de los neumococos patógenos más frecuentes en niños se une con una proteína inmunógena. PCV13 produce antígenos dependientes de linfocitos T que generan una memoria inmunitaria prolongada. La administración de esta vacuna a niños ha producido un descenso general en la prevalencia de neumococos resistentes a antibióticos y en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en

Biblioteca Médica Virtual

niños y adultos. Sin embargo, la vacunación puede ir seguida del reemplazo de los serotipos de la vacuna por serotipos que la vacuna no incluye, como se observó con los serotipos 19A y 35B después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente original. Ahora se recomienda la PCV13 para ancianos y pacientes jóvenes inmunodeprimidos. Debido al riesgo elevado de infección neumocócica, incluso entre pacientes sin enfermedad pulmonar obstructiva, debe alentarse a los fumadores a suspender el consumo de tabaco.

La vacuna contra la influenza está disponible en forma inactiva o recombinante; ya no se recomienda la vacuna viva atenuada o con "atomizador nasal". En caso de un brote de gripe, los pacientes no protegidos con riesgo de complicaciones deben vacunarse de inmediato, además de recibir profilaxis con oseltamivir o zanamivir durante dos semanas; es decir, hasta que la concentración de anticuerpos inducidos por la vacuna sea lo bastante alta.

NEUMONÍA POR MICROORGANISMOS DE VENTILADORES MECÁNICOS (VAP)

Muchas investigaciones sobre VAP se han orientado a las enfermedades en el entorno hospitalario, sin embargo, es posible aplicar la información y los principios basados en estas investigaciones a HAP diferente de la ICU. La mayor diferencia entre VAP y HAP es que para el diagnóstico microbiológico de VAP (por lo que respecta a CAP) se depende del esputo expectorado, situación complicada por la colonización frecuente del mismo con microorganismos en individuos con HAP; por tanto, la mayor parte de la bibliografía se ha enfocado en la HCAP o la HAP que requiere intubación, en la que de nuevo el acceso a las vías respiratorias inferiores facilita el diagnóstico etiológico.

CAUSAS

Los posibles microorganismos causales de VAP comprenden MDR y bacterias que no son MDR **(cuadro 121-6)**, este último grupo es casi idéntico al de los microorganismos que causan CAP grave (cuadro 121-2); no debe sorprender que predominen los microorganismos de ese tipo si surge VAP en los primeros 5-7 días de permanencia hospitalaria. A pesar de ello, si los pacientes tienen otros factores de riesgo, hay que pensar en los microorganismos que muestran resistencia a múltiples fármacos, incluso al inicio de la evolución hospitalaria. La frecuencia relativa de microorganismos individuales MDR varía de manera notable con el hospital e incluso entre diferentes unidades de cuidados intensivos dentro de la misma institución. Muchos hospitales han tenido problemas con *P. aeruginosa* y MRSA, pero otros microorganismos con resistencia a múltiples fármacos pertenecen a una sola institución. Con menor frecuencia, los hongos y virus causan VAP, que afecta a menudo a individuos con inmunodeficiencia. En algunas ocasiones los virus extrahospitalarios causan miniepidemias, por lo general cuando son introducidos por personal asistencial enfermo.

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía es una complicación frecuente en individuos que necesitan respiración mecánica. Las estimaciones de prevalencia señalan que surgen de 6-52 casos por 100 pacientes, según la población estudiada. En cualquier día particular dentro de la ICU, casi 10% de los enfermos tendrá neumonía (VAP en la abrumadora mayoría). La frecuencia de esta enfermedad no es estática, sino que cambia con la duración de la respiración mecánica, y el máximo riesgo se encuentra en los primeros cinco días, para llegar a una fase de equilibrio en casos adicionales (1% al día) después de dos semanas. A pesar de ello, la tasa acumulada en individuos que necesitan ser sometidos a respirador mecánico incluso durante 30 días llega a 70%. Las cifras anteriores a menudo no reflejan la reaparición de VAP en el mismo paciente. Una vez que el enfermo es transferido a una institución de cuidados a largo plazo (crónicas) o a su hogar, la incidencia de neumonía disminuye en forma significativa, en particular si no hay otros factores de riesgo neumónicos. Sin embargo, en las unidades para ventilación mecánica crónica, la traqueobronquitis purulenta se convierte en un problema importante, que muchas veces interfiere en los esfuerzos para desconectar al paciente del respirador **(cap. 295)**.

Tres factores son decisivos en la patogenia de VAP: colonización de la orofaringe con microorganismos patógenos; aspiración de los mismos desde la orofaringe a la porción baja de vías respiratorias, y deterioro de los mecanismos normales de defensa del hospedador. Muchos factores de riesgo y sus estrategias correspondientes de prevención entrarían en algunos de los tres factores mencionados **(cuadro 121-7)**.

El factor de riesgo más evidente es la sonda endotraqueal (ET, *endotracheal tube*) con la cual se evitan los factores mecánicos normales que impiden la broncoaspiración, y puede evitar la aspiración de grandes volúmenes, pero la microaspiración es agravada por secreciones que se acumulan por arriba del manguito. La sonda endotraqueal y la necesidad concomitante de aspirar por ella lesionan la mucosa de la tráquea y con ello facilitan su colonización. Además, las bacterias patógenas forman una biocapa de glucocáliz en la superficie de la sonda endotraqueal que las protege de los antibióticos y las defensas del hospedador. Durante la aspiración también se desalojan bacterias y pueden volver a inocular la tráquea o se propagan

CUADRO 121-6 Causas microbiológicas de la neumonía por uso de ventilador mecánico

PATÓGENOS SIN RESISTENCIA A MÚLTIPLES FÁRMACOS (MDR)	PATÓGENOS CON MDR
Streptococcus pneumoniae	*Pseudomonas aeruginosa*
Otras especies de *Streptococcus*	MRSA
Haemophilus influenzae	Especies de *Acinetobacter*
MSSA	Enterobacterias resistentes a antibioticos
Enterobacterias sensibles a antibioticos	Cepas positivas a ESBL
Escherichia coli	Cepas resistentes a carbapenem
Klebsiella pneumoniae	*Legionella pneumophila*
Especies de *Proteus*	*Burkholderia cepacia*
Especies de *Enterobacter*	Especies de *Aspergillus*
Serratia marcescens	

ESBL, lactamasa β de espectro extendido; MDR, cepa con resistencia a múltiples fármacos; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MSSA, *S. aureus* sensible a meticilina.

CUADRO 121-7 Mecanismos patógenos y estrategias correspondientes de prevención en la neumonía por uso de ventilador mecánico

MECANISMO PATÓGENO	ESTRATEGIAS PREVENTIVAS
Colonización de la orofaringe por bacterias patógenas	
Eliminación de la flora normal	Evitar los ciclos prolongados de antibioticoterapia
Aspiración orofaríngea en gran volumen, para el momento de la intubación	Ciclos breves de antibióticos con fin profiláctico en los comatosos[a]
Reflujo gastroesofágico	Alimentación enteral pospilórica;[b] evitar que quede gran volumen residual en el estómago; uso de fármacos procinéticos
Proliferación bacteriana excesiva en el estómago	Evitar los fármacos profilácticos que incrementan el pH gástrico;[b] descontaminación selectiva del aparato digestivo con antibióticos no absorbibles[b]
Infección por microorganismos provenientes de otros pacientes colonizados	Lavado de manos, en particular con sustancias para frotar con base de alcohol; enseñanza intensiva para erradicar infecciones;[a] aislamiento; limpieza adecuada del equipo no desechable
Aspiración de gran volumen de material	Intubación endotraqueal; técnica de intubación de secuencia rápida; evitar sedación; descompresión de obstrucciones de intestino delgado
Microaspiración alrededor de la sonda endotraqueal	
Intubación endotraqueal	Respiración sin penetración corporal[a]
Ventilación prolongada	Disminución diaria del estado de sedación;[a] protocolos de desconexión[a]
Anomalías en la función de deglución	Traqueostomía percutánea temprana[a]
Secreciones acumuladas por arriba de la sonda endotraqueal	Elevación de la cabecera;[a] aspiración continua de secreciones subglóticas por medio de una sonda endotraqueal especial;[a] evitar nueva intubación; llevar a nivel mínimo la sedación y el transporte del enfermo
Disminución de las defensas en la porción baja de las vías respiratorias del hospedador	Control glucémico estricto;[b] disminuir la cifra límite para realizar transfusiones de concentrados hemoglobínicos

[a] Estrategias que han demostrado su eficacia en una investigación comparativa y con asignación al azar, como mínimo. [b] Estrategias con investigaciones con asignación al azar que han generado resultados negativos o contradictorios.

Biblioteca Médica Virtual

en forma de émbolos, fragmentos pequeñísimos del glucocáliz, hasta llegar a la porción distal de las vías respiratorias y arrastrar consigo bacterias.

En un alto porcentaje de individuos en estado crítico, la flora normal de la orofaringe es sustituida por microorganismos patógenos; los factores de riesgo de mayor importancia son la acción selectiva que ejercen los antibióticos para generar mutaciones que culminan en resistencia; infección proveniente de otros pacientes infectados/colonizados o de equipo contaminado y desnutrición. Entre estos factores, la exposición a antibióticos representa por mucho el riesgo más importante. Los patógenos como *P. aeruginosa* casi nunca producen infección en individuos sin exposición previa a antibióticos. El énfasis reciente en la higiene de las manos redujo la tasa de infección cruzada.

No se conoce bien cómo quedan rebasadas las defensas de la porción baja de vías respiratorias. Casi todos los sujetos intubados presentan microaspiración y cuando menos son colonizados en forma transitoria con bacterias patógenas. No obstante, sólo cerca de un tercio de pacientes colonizados termina por mostrar VAP. Los recuentos de colonias alcanzan cifras altas, en ocasiones días antes del desarrollo de la neumonía clínica; estos incrementos sugieren que el paso final para el desarrollo de la VAP, de manera independiente a la broncoaspiración y la colonización orofaríngea, es que las defensas del hospedador se vean superadas. Los individuos en estado muy grave con septicemia y traumatismo, al parecer inician un estado de inmunoparálisis días después de su internamiento en ICU, fecha que corresponde al máximo riesgo de presentar VAP. No se conoce el mecanismo de esta inmunodepresión, si bien se han sugerido algunos factores. La hiperglucemia y transfusiones frecuentes afectan negativamente la respuesta inmune.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de VAP por lo general son iguales a las de otras formas de neumonía: fiebre, leucocitosis, mayor volumen de secreciones de vías respiratorias y consolidación pulmonar detectada en la exploración física, así como con infiltrados nuevos o cambiantes en la imagen radiográfica. La frecuencia de anomalías en las radiografías de tórax antes de que comience la neumonía en sujetos intubados y las limitaciones de las técnicas radiográficas con aparato portátil, dificultan la interpretación de las radiografías en pacientes que no estaban intubados. Otros signos clínicos pueden incluir taquipnea, taquicardia, empeoramiento de la oxigenación y mayor ventilación por minuto.

DIAGNÓSTICO

Ningún conjunto aislado de criterios puede confirmar de manera confiable el diagnóstico de neumonía en un sujeto conectado a un respirador. La imposibilidad de identificar a estos pacientes mengua los intentos de evitar y combatir la VAP e incluso hace que las estimaciones del impacto de ésta en las tasas de mortalidad sean cuestionables.

La aplicación de los criterios clínicos típicos para CAP siempre propicia un diagnóstico excesivo de VAP, es decir, un número de casos mayor del real, en gran medida porque los pacientes en riesgo muestran tres signos comunes: 1) colonización frecuente de la tráquea por bacterias patógenas en personas con ET; 2) otras causas múltiples de infiltrados radiográficos en individuos unidos a un respirador mecánico, y 3) la alta frecuencia de otras causas de fiebre en personas en estado crítico. En el diagnóstico diferencial de VAP deben incluirse otras entidades como edema pulmonar atípico, concusión, hemorragia pulmonar (o ambas), neumonía por hipersensibilidad, ARDS y embolia pulmonar. Los signos clínicos en sujetos con ventilador que tienen fiebre o leucocitosis pueden denotar otras causas, como diarrea después de usar antibióticos, infección asociada a la línea central, sinusitis, infecciones de vías urinarias, pancreatitis y fiebre medicamentosa. A menudo se corrobora la presencia de enfermedades que parecen neumonía en individuos en quienes por medio de técnicas diagnósticas precisas se descartó la presencia de VAP. En muchas de las enfermedades alternativas mencionadas no se necesita antibioticoterapia; para el tratamiento óptimo se necesitan antibióticos distintos de los utilizados para combatir VAP u otras intervenciones, como el drenaje quirúrgico o la extracción del catéter.

El dilema diagnóstico ha generado debate y controversia. La duda principal es si la estrategia con estimación cuantitativa del cultivo como forma de eliminar los diagnósticos clínicos falsos positivos sea mejor que la estrategia clínica, reforzada por principios obtenidos de estudios de cultivo cuantitativo. Las normas más recientes de IDSA/ATS para HAP/VAP dieron una recomendación débil para el abordaje clínico en función de la disponibilidad de recursos y experiencia, y costo. Las directrices reconocieron que el uso de un abordaje cuantitativo puede dar como resultado un menor uso de antibióticos, que puede ser crítico para la administración de antibióticos en la ICU, por tanto, el abordaje en cada institución, o potencial de cada paciente, debe equilibrar la frecuencia de enfermedades complejas relacionadas con 1) mayor frecuencia de causas alternativas de las manifestaciones clínicas, 2) mayores tasas de colonización y 3) tratamiento antibiótico previo frecuente contra disponibilidad y experiencia de técnicas invasivas con cultivos cuantitativos.

Estrategia de cultivos cuantitativos El planteamiento de esta estrategia es diferenciar entre la colonización e infección real al conocer el número de bacterias. Cuanto más distante en el árbol respiratorio esté el sitio en que se obtuvieron muestras para el diagnóstico, más específicos serán los resultados, y con ello será menor el número de patógenos que proliferaron, necesarios para diagnosticar neumonitis y descartar la colonización. Por ejemplo, el material endotraqueal obtenido por aspiración, de tipo cuantitativo, permite tener muestras aproximadas y la cifra limítrofe para el diagnóstico es de 10^6 unidades formadoras de colonias (cfu, *colony-forming units*)/mL. A diferencia de ello, con el método de obtención protegida de la muestra obtenida con cepillo, se obtienen muestras de sitios distales y la cifra límite es de 10^3 cfu/mL, por lo contrario, la sensibilidad disminuye conforme se obtienen secreciones en puntos cada vez más distales, en particular si la obtención se hizo a ciegas (por una técnica diferente de la broncoscopia). Entre los métodos adicionales que a veces mejoran el índice de confirmación diagnóstica están la tinción de Gram, el recuento diferencial, la tinción en busca de microorganismos intracelulares y la detección de proteínas locales mayores en reacción a la infección.

La pieza clave del abordaje según el cultivo cuantitativo es basar el tratamiento antibiótico de acuerdo con los resultados de éste. En un estudio que comparó el abordaje del cultivo cuantitativo con el clínico, los cultivos cuantitativos obtenidos con broncoscopio disminuyeron significativamente el uso de antibióticos a los 14 días del ingreso al estudio, la tasa de mortalidad a los 14 días y la tasa de mortalidad ajustada por gravedad a los 28 días. Además, se encontraron más sitios alternativos de infección en pacientes al azar a la estrategia de cultivos cuantitativos. Un aspecto crítico de este estudio fue que el tratamiento con antibióticos se inició sólo en pacientes cuya muestra respiratoria teñida con Gram fue positiva o que mostraban signos de inestabilidad hemodinámica. Menos de la mitad de los pacientes fue tratada por neumonía en el grupo de broncoscopia y sólo se cultivó un tercio de los microorganismos. En otros estudios aleatorios del abordaje del cultivo cuantitativo no vincularon estrechamente el manejo de los antibióticos con los resultados de los cultivos; por tanto, la validez de sus resultados se vio comprometida.

El punto más débil de la estrategia cuantitativa es el efecto de la antibioticoterapia. En el caso de microorganismos sensibles, con una sola dosis de antibióticos es posible disminuir el número de colonias por debajo de la cifra diagnóstica límite. Los cambios recientes en la antibioticoterapia tienen máxima importancia. Después de tres días, las características operativas de las pruebas mejoran hasta el punto en que son equivalentes a los resultados cuando no hay terapia antibiótica previa. Por el contrario, el número de colonias que rebasa la cifra límite diagnóstica durante la antibioticoterapia sugiere que son ineficaces los antibióticos que se administran. Incluso la respuesta normal del hospedador quizá sea suficiente para disminuir el número de cultivos cuantitativos por debajo de la cifra límite diagnóstica si el muestreo se demora. En resumen, es importante contar con un experto en técnicas de cultivos cuantitativos y que se obtenga la muestra en cuanto se sospecha neumonía y antes de iniciar o modificar la antibioticoterapia.

Abordaje clínico El conocimiento general de la falta de especificidad del diagnóstico clínico de VAP y los resultados de los estudios invasivos de cultivos cuantitativos, en realidad han mejorado el abordaje clínico para el diagnóstico de esta entidad. Los aspirados traqueales rinden por lo menos el doble de posibles patógenos que los cultivos cuantitativos, sin embargo, el patógeno causal casi siempre está presente. Además, algunos estudios han demostrado que la ausencia de bacterias en el aspirado endotraqueal teñido por técnicas de Gram hace que la neumonía no sea una causa probable de fiebre ni de infiltrados pulmonares. Estos hallazgos y la mayor conciencia de la posibilidad de que existan otras entidades patológicas en pacientes en quienes se sospecha VAP, pueden impedir el tratamiento inapropiado. Además, la ausencia de un microorganismo MDR en el cultivo de material aspirado de la tráquea elimina la necesidad de protección de MDR cuando se vuelve más selectiva la antibioticoterapia empírica. Las explicaciones más plausibles del beneficio de los cultivos cuantitativos del material obtenido por broncoscopia, en la tasa de mortalidad, incluye una menor presión de selección genética que los antibióticos imponen a los mi-

Biblioteca Médica Virtual

croorganismos para mutaciones que culminan en resistencia (y con ello se reduce el riesgo de nuevas infecciones con microorganismos MDR) y la identificación de otros orígenes de la infección, una estrategia diagnóstica clínica que al incorporar estos principios puede dar resultados similares.

TRATAMIENTO

Neumonía por uso de ventilador mecánico (VAP)

Muchos estudios han demostrado tasas más altas de mortalidad con la antibioticoterapia empírica inapropiada que con la apropiada. El factor clave en la antibioticoterapia de VAP es conocer las características y perfiles de resistencia de muchos de los microorganismos posibles en cualquier paciente.

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Si no fuese por el peligro de infección por microorganismos MDR (cuadro 121-6) sería factible tratar la VAP con los mismos antibióticos utilizados contra CAP grave, sin embargo, las presiones mutacionales que culminan en la resistencia a antibióticos originan la participación frecuente de microorganismos MDR, con la aparición de microorganismos farmacorresistentes dentro de los microorganismos comunes (MRSA y enterobacterias con positividad de ESBL o carbapenemasas) o microorganismos intrínsecamente resistentes (*P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*). La administración frecuente de β lactámicos y en particular cefalosporinas, al parecer constituye el principal factor de riesgo de que la infección esté causada por cepas de MRSA y ESBL positivas.

P. aeruginosa posee la capacidad de generar resistencia a todos los antibióticos de uso común; por desgracia, incluso si las cepas de *P. aeruginosa* inicialmente fueron sensibles, tienen una propensión a crear resistencia durante el tratamiento. La interrupción de la represión de genes de resistencia o la selección de clones resistentes dentro del gran inóculo bacteriano se relacionan con todas las neumonías. *Acinetobacter, Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia* son resistentes intrínsecamente a muchos de los regímenes de antibioticoterapia empíricos empleados (véase más adelante). La VAP causada por estos microorganismos aparece durante el tratamiento de otras infecciones y la resistencia siempre es evidente en el diagnóstico inicial.

TRATAMIENTO EMPÍRICO

En el **cuadro 121-8** se incluyen las opciones empíricas recomendadas. Es importante iniciar el tratamiento una vez que se han obtenido las muestras para el cultivo. El principio más importante para escoger los fármacos es la presencia de factores de riesgo de microorganismos MDR. La selección entre las opciones del cuadro depende de las características locales de resistencia y de la exposición que ha tenido antes la persona a antibióticos. El conocimiento del antibiograma del hospital local, e incluso el de la ICU, y la incidencia local de patógenos MDR (p. ej., MRSA) es crítico para seleccionar la terapia empírica apropiada.

La mayoría de los pacientes *sin* factores de riesgo para infección por MDR se puede tratar con un solo agente; por desgracia, la proporción de estos pacientes es <10% en algunas UCI, y se desconoce en los pacientes con HAP. La diferencia principal con CAP es la incidencia notablemente menor de patógenos atípicos en VAP; la excepción es *Legionella*, que puede ser un patógeno nosocomial, en especial por fallas en el tratamiento del agua potable en el hospital. La recomendación habitual para pacientes *con* factores de riesgo es para tres antibióticos: dos dirigidos contra *P. aeruginosa* y uno a MRSA. Un β lactámico proporciona la mayor cobertura, incluso que el fármaco de espectro más amplio, un carbapenem, y en algunos centros tratamiento inicial inadecuado hasta en 10-15% de los casos. La resistencia a un carbapenem en algunas instituciones requiere la adición de polimixinas a las opciones de terapia de combinación.

CUADRO 121-8 Tratamiento antibiótico empírico de neumonías adquiridas en el hospital y asociadas con el ventilador

SIN FACTORES DE RIESGO PARA PATÓGENOS GRAMNEGATIVOS RESISTENTES	FACTORES DE RIESGO PARA PATÓGENOS GRAMNEGATIVOS RESISTENTES[a] *(ELEGIR UNO DE CADA COLUMNA)*	
Piperacilina-tazobactam (4.5 g IV c/6 h[b]) Cefepima (2 g IV c/8 h) Levofloxacina (750 mg IV c/24 h)	Piperacilina-tazobactam (4.5 g IV c/6 h[b]) Cefepima (2 g IV c/8 h) Ceftazidima (2 g IV c/8 h) Imipenem (500 mg IV c/6 h[b]) Meropenem (1 g IV c/8 h)	Amikacina (15-20 mg/kg IV c/24 h) Gentamicina (5-7 mg/kg IV c/24 h) Tobramicina (5-7 mg/kg IV c/24 h) Ciprofloxacina (400 mg IV c/8 h) Levofloxacina (750 mg IV c/24 h) Colistina (dosis de impregnación de 5 mg/kg IV seguida de dosis de mantenimiento de 2.5 mg × [1.5 × CrCl + 30] IV c/12 h) Polimixina B (2.5-3.0 mg/kg por día IV en 2 dosis divididas
Factores de riesgo para MRSA[b] (*agregar arriba*)		
Linezolida (600 mg IV c/12 h) *o* Ajustar dosis de vancomicina (por nivel, 15-20 mg/100 mL)		

[a] Tratamiento antibiótico previo, hospitalización previa, antibiograma local. [b] Tratamiento antibiótico previo, hospitalización previa, colonización conocida por MRSA, hemodiálisis crónica, tasa local de neumonía por MRSA documentada >10% (o tasa local desconocida).
CrCl, tasa de depuración de creatinina; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Una vez que se confirma el diagnóstico etiológico, es posible modificar el tratamiento empírico y usar antimicrobianos de amplio espectro para atacar de manera específica al microorganismo identificado. En el caso de personas con factores de riesgo de MDR, los regímenes se pueden limitar a un solo antibiótico en la mayoría de los casos, o a una combinación de 2 o 3 de ellos. Un cultivo de aspiración traqueal negativo o un crecimiento por debajo del umbral para cultivos cuantitativos de muestras obtenidas antes de cualquier cambio antibiótico, sugiere que éstos se suspendan o que debe buscarse un diagnóstico alternativo. La identificación de otros sitios confirmados o sospechados de infección obliga a veces a continuar la antibioticoterapia, pero el espectro de microorganismos (y los antibióticos correspondientes que se escojan) pueden ser distintos de aquellos para VAP. El ciclo de tratamiento de 7-8 días tiene la misma eficacia que otro de dos semanas, y se acompaña con menor aparición de cepas antibioticorresistentes.

La principal controversia en cuanto al tratamiento específico contra VAP reside en la necesidad del tratamiento constante combinado contra infección por *Pseudomonas*. Ningún estudio con asignación al azar comparativo ha demostrado beneficio de las combinaciones de un β lactámico y un aminoglucósido, ni el análisis de subgrupos en otras investigaciones ha detectado un beneficio en la supervivencia con un régimen de esa índole. Las cifras inaceptablemente altas de ineficacia clínica y muerte por VAP causada por *P. aeruginosa* a pesar de la combinación de fármacos (vea "Ineficacia terapéutica", más adelante), indica que se necesitan mejores regímenes, incluyendo quizá los antibióticos en aerosol. Las normas actuales recomiendan no continuar el tratamiento de combinación para la mayoría de los casos de neumonía por *Pseudomonas*.

INEFICACIA TERAPÉUTICA

La falla del tratamiento es común en VAP, en especial la causada por los patógenos MDR. La VAP causada por MRSA se asocia con tasa de error clínico de 40% cuando se trata con dosis estándar de vancomicina. Una solución propuesta pero no probada es el uso del tratamiento individualizado con dosis altas, aunque el riesgo de toxicidad renal aumenta con esta estrategia. Además, la MIC de la vancomicina ha ido en aumento y se produce un alto porcentaje de fallas clínicas cuando la MIC se encuentra en el rango superior de sensibilidad (p. ej., 1.5-2 μg/mL). La linezolida parece ser 15% más eficaz incluso que la vancomicina en dosis ajustadas, y es claramente preferible en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos infectados con aislados altos de MRSA con MIC elevada. La VAP causada por *Pseudomonas* tiene una tasa de fracaso de 40-50%, sin importar el régimen. Las causas de error clínico varían con los patógenos y los antibióticos. El tratamiento inicial inapropiado se puede minimizar por lo general mediante el régimen de combinación recomendado (cuadro 121-8). Sin embargo, la resistencia a los β lactámicos durante el tratamiento es un problema importante, sobre todo en la infección con especies de *Pseudomonas* y Enterobacter. Es posible la VAP recurrente causada por el mismo patógeno porque el biofilme en las sondas endotraqueales permite la reintroducción del microorganismo. Los estudios de VAP causados por *Pseudomonas* muestran

Biblioteca Médica Virtual

que aproximadamente la mitad de los casos recurrentes es causada por una nueva cepa.

El fracaso del tratamiento es muy difícil de diagnosticar temprano en la evolución terapéutica, y la discriminación entre las diversas causas potenciales es un desafío. Debe considerarse la neumonía por una nueva superinfección, infección extrapulmonar y toxicidad del fármaco en el diagnóstico diferencial de fracaso del tratamiento. Las mediciones seriales de los niveles de procalcitonina parecen rastrear la respuesta clínica con precisión, mientras que los cultivos cuantitativos repetidos pueden aclarar la respuesta microbiológica.

COMPLICACIONES

Salvo el fallecimiento, la principal complicación de VAP es la prolongación de la respiración mecánica, y con ello aumenta también la permanencia en la ICU y en el hospital. En muchos estudios transcurría una semana más de respiración mecánica por VAP. Los gastos adicionales de esta complicación justifican los intentos caros e intensivos para su prevención.

En casos raros, algunos tipos de neumonía necrosante (p. ej., la causada por *P. aeruginosa*) pueden provocar hemorragia pulmonar. Más a menudo, las infecciones necrosantes ocasionan complicaciones duraderas como bronquiectasia y cicatrices del parénquima, que llevan a neumonías repetitivas; no se han identificado otras complicaciones en su frecuencia real. La neumonía origina un estado catabólico en una persona cuyo estado nutricional era deficiente y peligroso. La pérdida de masa muscular y la debilidad general por un episodio de VAP, obligan a veces a una rehabilitación prolongada, y en los ancianos culmina en la imposibilidad de recuperar sus funciones independientes y, como consecuencia, la necesidad de hospitalización.

VIGILANCIA

En caso de surgir mejoría clínica, por lo general se advierte en término de 48-72 h de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano. Los signos de la radiografía de tórax suelen empeorar al inicio del tratamiento, y por ello son menos útiles que los criterios clínicos como indicadores de respuesta clínica en la neumonía grave.

PRONÓSTICO

La VAP se acompaña de tasas de mortalidad tan altas como 50-70%, pero el problema real es la mortalidad atribuible. Muchos sujetos con VAP tienen también enfermedades primarias ocultas que culminan en muerte incluso si no existiera VAP. En un estudio de cohortes igualadas, la mortalidad atribuible rebasó la cifra de 25%, mientras que otros estudios más recientes han sugerido cifras menores. Algunas de las variaciones en las cifras notificadas tienen relación con el tipo de paciente y la ICU estudiada. La VAP en individuos traumatizados no guardó relación con la mortalidad atribuible, tal vez porque muchos de los sujetos estaban sanos antes de sufrir la lesión. El microorganismo causal también interviene de manera importante. En general, los microorganismos MDR propician una mortalidad atribuible bastante mayor que los microorganismos que no son resistentes a múltiples fármacos. La neumonía causada por algunos microorganismos (como *S. maltophilia*) es sólo un marcador del paciente cuyo sistema inmunitario está tan deteriorado que es casi inevitable su muerte.

PROFILAXIS (CUADRO 121-7)

Ante la importancia de la sonda endotraqueal como factor de riesgo de VAP, la intervención preventiva de mayor trascendencia es evitar la intubación, o reducir su duración. La ventilación exitosa no invasiva impide muchos de los problemas que surgen con las sondas endotraqueales. Las estrategias que acortan la duración de la respiración tienen enorme eficacia para evitar neumonía asociada con el uso de respiradores.

En ocasiones, lamentablemente, es preciso elegir entre varios riesgos. Los intentos de extubación temprana a veces culminan en una nueva intubación, lo cual conlleva peligro de VAP. La sedación profunda y continua agrava el riesgo, pero la extubación por el propio paciente también constituye un riesgo por la sedación muy superficial. La elección entre varios riesgos quizá sea ilustrada mejor por la antibioticoterapia. La profilaxis con ciclos breves de antibióticos puede disminuir el peligro de VAP en pacientes comatosos que necesitan intubación, y los datos sugieren que estos fármacos disminuyen las tasas de VAP. Sin embargo, el principal beneficio al parecer es una disminución en la incidencia de VAP de comienzo temprano causada a menudo por microorganismos menos patógenos que no tienen resistencia a múltiples fármacos. Por el contrario, ciclos duraderos de antibióticos siempre agravan el peligro de VAP causada por patógenos con MDR, más letales. La VAP causada por *Pseudomonas*, a pesar de su virulencia y la mortalidad que conlleva, es rara en individuos que no han recibido antibióticos en fecha reciente.

Las medidas para llevar al mínimo la microaspiración alrededor del manguito de la sonda endotraqueal, también constituyen una estrategia para evitar VAP. La simple elevación de la cabecera del lecho (como mínimo 30° por arriba del plano horizontal, pero de preferencia 45°), disminuye las tasas de VAP. También es posible evitar este problema con ET modificadas especialmente, y que permitan la extracción de las secreciones acumuladas por arriba del manguito. Es necesario analizar con enorme cautela la relación riesgo-beneficio de transportar al paciente fuera de la ICU para la realización de métodos o pruebas diagnósticas, porque en estas situaciones siempre aumentan las tasas de neumonía relacionada con el uso de respiradores mecánicos.

El papel desempeñado por el sobrecrecimiento de la flora intestinal normal en el estómago durante la patogenia de VAP es cuestionable. MRSA, *P. aeruginosa* y algunas especies de *Acinetobacter* que no son microorganismos fermentadores, no constituyen normalmente parte de la flora intestinal, sino que viven por lo regular en las vías nasales y en la piel, respectivamente. Por tanto, enfatizar el control del sobrecrecimiento de la flora intestinal evitando los agentes que aumentan el pH gástrico, puede ser relevante sólo en ciertas poblaciones, como los individuos sometidos a trasplante hepático y pacientes que han sido sometidos a cirugías intraabdominales mayores o han padecido obstrucción intestinal.

En brotes de VAP por microorganismos específicos hay que investigar la posibilidad de que se hayan transgredido las normas de erradicación de infecciones (en particular la contaminación del equipo no desechable). Incluso los microorganismos que han sido frecuentes en alguna ICU particular, pueden ser consecuencia de infecciones cruzadas. Medidas de orientación y recordatorios de la necesidad de las prácticas de erradicación constante de infecciones pueden llevar al mínimo este riesgo.

NEUMONÍA DE ORIGEN HOSPITALARIO

La HAP en personas no intubadas, atendidas dentro y fuera de ICU, tiene frecuencia similar a la de VAP, aunque en comparación con esta última, no ha sido estudiada lo suficiente. Las diferencias principales residen en la mayor frecuencia con que surgen microorganismos que no poseen MDR y una mejor inmunidad primaria del hospedador en personas no intubadas. La menor frecuencia de microorganismos con MDR permite el uso de un solo fármaco en proporción mayor de casos de HAP que en neumonía asociada con el uso de respiradores.

Los microorganismos más frecuentes en la población que no muestra VAP son los anaerobios. El mayor peligro de macroaspiración en sujetos no intubados y las menores tensiones de oxígeno en la porción inferior de vías respiratorias de estos pacientes agravan la posibilidad de que los anaerobios actúen. Si bien son más comunes en pacientes con HAP, en general los anaerobios sólo contribuyen a las neumonías polimicrobianas. Al igual que en el manejo de la CAP, quizá no esté indicado el tratamiento específico contra anaerobios, puesto que muchos de los antibióticos recomendados tienen actividad contra esos microorganismos.

El diagnóstico es todavía más difícil en la HAP en pacientes no intubados en comparación con VAP. Es mucho más difícil obtener muestras de la porción inferior de vías respiratorias adecuadas para cultivo en los sujetos no intubados. Muchas de las enfermedades primarias que predisponen a un paciente a mostrar HAP también conllevan la incapacidad del sujeto para toser de manera adecuada. Pocas veces los hemocultivos son positivos (<15% de los casos) y por ello la mayoría de los individuos con HAP no cuenta con datos de cultivos en los cuales se basen las modificaciones de la antibioticoterapia. Por tanto, existe menor posibilidad de que el tratamiento vaya de mayor a menor en individuos con factores de riesgo de presentar patógenos con MDR. A pesar de estas dificultades, las mejores defensas en individuos que no son atendidos en ICU resultan tasas de mortalidad menores que las documentadas en caso de VAP. Además, es menos frecuente la ineficacia de antibióticos en la neumonía de origen hospitalario.

IMPACTO GLOBAL



A partir de los datos disponibles, es prácticamente imposible evaluar con precisión el impacto de la neumonía desde una perspectiva global. Cualquier diferencia en incidencia, carga de la enfermedad y costos entre los diferentes grupos de edad, etnia y raza, se agravan por las diferencias entre los países en términos de patógenos etiológicos, tasas de resistencia, acceso a los servicios de salud e instalaciones de diagnóstico y disponibilidad y uso de vacunas.

Biblioteca Médica Virtual

Es necesario realizar un abordaje estándar con medidas de resultado claramente definidas antes de poder evaluar con precisión el impacto de la neumonía. Sin embargo, la simple extrapolación de los datos de EUA para CAP y HAP/VAP muestra que la neumonía tiene un impacto significativo en la calidad de vida, morbilidad, costos de salud y tasas de mortalidad, y que este impacto tiene implicaciones para los pacientes y para la sociedad en general.

LECTURAS ADICIONALES

CHASTRE J *et al.*: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA 290: 2588, 2003.

FAGON JY *et al.*: Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med 132:621, 2000.

JAIN S *et al.*: Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med 373:415, 2015.

KALIL AC *et al.*: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 63:e61, 2016.

MANDELL LA *et al.*: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 44(Suppl 2):S27, 2007.

MUSHER DM, THORNER AR: Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 371:1619, 2014.

SHINDO Y *et al.*: Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 188:985, 2013.

WUNDERINK RG, WATERER GW: Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 370:541, 2014.

122 Absceso pulmonar

Rebecca M. Baron
Miriam Baron Barshak

El *absceso pulmonar* es resultado de la necrosis y cavitación del pulmón después de una infección microbiana. Los abscesos pulmonares pueden ser únicos o múltiples, pero casi siempre existe una cavidad dominante >2 cm de diámetro.

ETIOLOGÍA

La baja prevalencia de los abscesos pulmonares los hace difíciles de valorar en grupos testigo con distribución al azar. Aunque la incidencia de estas lesiones ha disminuido en la era de los antibióticos, todavía son una causa significativa de morbilidad y mortalidad.

Por lo general, los abscesos pulmonares se caracterizan como primarios (~80% de los casos) o secundarios. Los *primarios* casi siempre se producen por aspiración, a menudo se deben a bacterias anaerobias y se desarrollan en ausencia de alguna enfermedad pulmonar o sistémica subyacente. Los *secundarios* se originan en presencia de algún trastorno subyacente, como una obstrucción (p. ej., un cuerpo extraño bronquial o un tumor) o un proceso sistémico (p. ej., infección por VIH u otro trastorno con compromiso inmunitario). Los abscesos pulmonares también pueden clasificarse como agudos (menos de 4-6 semanas de duración) o crónicos (~40% de los casos).

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de la información epidemiológica se refiere a abscesos pulmonares primarios. En general, afecta más a los varones de edad madura que a las mujeres de esa misma edad. El principal factor de riesgo es la aspiración. Los pacientes con mayor peligro son los que tienen un riesgo particular de aspiración, como aquellos con estado mental alterado, alcoholismo, sobredosis farmacológica, convulsiones, disfunción bulbar, episodios cerebrovasculares o cardiovasculares previos, o enfermedad neuromuscular. También tienen riesgo de aspiración los pacientes con trastornos de la motilidad esofágica o lesiones esofágicas (estrechamientos o tumores), con distensión gástrica o reflujo gastroesofágico, en particular los que pasan mucho tiempo recostados. Una idea muy difundida es que la colonización de las hendiduras gingivales con bacterias anaerobias o estreptococos microaerófilos (sobre todo en pacientes con gingivitis y enfermedad periodontal), combinada con el riesgo de aspiración es relevante para el desarrollo de abscesos pulmonares. En realidad, muchos médicos consideran muy raros los abscesos pulmonares en ausencia de dientes que sean nido de colonización bacteriana.

La importancia de estos factores de riesgo en el desarrollo de los abscesos pulmonares se resalta con el descenso significativo en la incidencia de abscesos a finales del decenio de 1940, que coincidió con un cambio en la técnica quirúrgica bucal: a partir de esa época, estas operaciones ya no se realizaron con el paciente sentado sin cánula endotraqueal con manguito, y esto redujo la frecuencia de episodios de aspiración perioperatoria. Además, la introducción de la penicilina en esa misma época disminuyó de manera significativa la incidencia y mortalidad de los abscesos pulmonares.

PATOGENIA

Abscesos pulmonares primarios Se cree que su desarrollo comienza cuando se aspiran las bacterias (sobre todo anaerobias, aunque también estreptococos microaerófilos) de las fisuras gingivales hacia el parénquima pulmonar en un hospedador susceptible **(cuadro 122-1)**. Por tanto, los pacientes que desarrollan abscesos pulmonares primarios casi siempre portan una carga abrumadora de material aspirado o son incapaces de eliminar la carga bacteriana. Al principio se desarrolla neumonitis (exacerbada en parte por el daño del tejido causado por el ácido gástrico); luego, en un periodo de 7-14 días, las bacterias anaerobias producen necrosis del parénquima y cavitación, cuya extensión depende de la interacción hospedador-patógeno **(fig. 122-1)**. Se cree que las bacterias anaerobias producen necrosis tisular más extensa en las infecciones polimicrobianas en las que los factores de virulencia de las diversas bacterias pueden actuar de manera sinérgica para causar mayor destrucción del tejido.

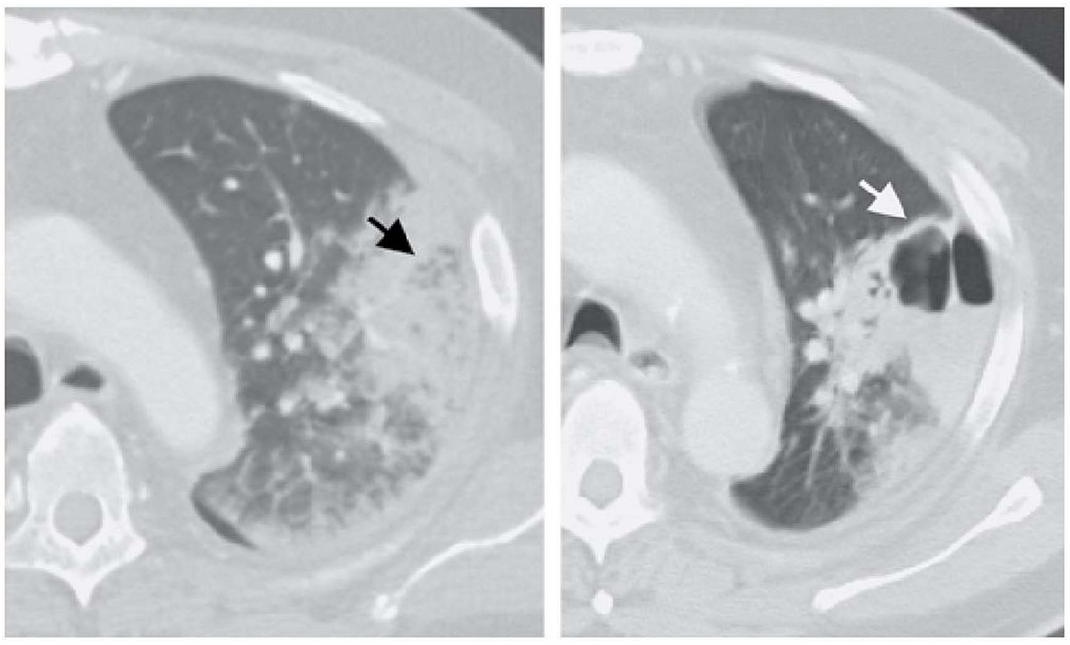
Abscesos pulmonares secundarios La patogenia depende del factor predisponente. Por ejemplo, en casos de obstrucción bronquial por un tumor maligno o un cuerpo extraño, la lesión obstructiva impide la eliminación de secreciones bucofaríngeas, lo que conduce al desarrollo del absceso. Cuando hay trastornos sistémicos subyacentes (p. ej., inmunosupresión después de trasplante de médula ósea o de un órgano sólido), la alteración de los mecanismos de defensa del hospedador aumenta la susceptibilidad al desarrollo de abscesos pulmonares causados por una amplia variedad de patógenos, incluidos organismos oportunistas (cuadro 122-1).

Los abscesos pulmonares también se originan por embolias sépticas, ya sea en la endocarditis de la válvula tricúspide (a menudo con *Staphylococcus aureus*) o en el síndrome de Lemierre, en el que una infección comienza en la faringe (casi siempre por *Fusobacterium necrophorum*) y luego se disemina al cuello y la vaina carotídea (que contiene la vena yugular) para causar tromboflebitis séptica.

CUADRO 122-1 Ejemplos de patógenos microbianos que pueden causar abscesos pulmonares

TRASTORNO CLÍNICO	PATÓGENOS
Absceso pulmonar primario (casi siempre con factores de riesgo para aspiración)	Anaerobios (p. ej., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Streptococcus milleri*), estreptococos microaerófilos
Absceso pulmonar secundario (a menudo con compromiso inmunitario subyacente)	*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias), *Nocardia* spp., *Aspergillus* spp., Mucorales, *Cryptococcus* spp., *Legionella* spp., *Rhodococcus equi*, *Pneumocystis jirovecii*
Lesiones embólicas	*Staphylococcus aureus* (a menudo por endocarditis), *Fusobacterium necrophorum* (enfermedad de Lemierre, véase el texto para obtener detalles)
Infecciones endémicas (con o sin compromiso inmunitario subyacente)	*Mycobacterium tuberculosis* (así como *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium kansasii*), *Coccidioides* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces* spp., parásitos (p. ej., *Entamoeba histolytica*, *Paragonimus westermani*, *Strongyloides stercoralis*)
Trastornos diversos	Patógeno bacteriano (a menudo *S. aureus*) después de gripe (influenza) y otra infección viral, *Actinomyces* spp.

Biblioteca Médica Virtual



A *B*

FIGURA 122-1 Imagen por CT torácica representativa que muestra el desarrollo de abscesos pulmonares. Este paciente tenía compromiso inmunitario por linfoma subyacente y desarrolló neumonía grave por *Pseudomonas aeruginosa*, manifestada por infiltrado pulmonar izquierdo con regiones centrales de necrosis (*panel **A**, flecha negra*). Dos semanas más tarde, se observaron zonas de cavitación con niveles hidroaéreos en esta región, consistentes con el desarrollo de abscesos pulmonares (*panel **B**, flecha blanca*). *(Imágenes proporcionadas por la Dra. Ritu Gill, Division of Chest Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

PATOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA

Abscesos pulmonares primarios La localización más común son los segmentos inferiores (parte posterior de los lóbulos superiores y parte superior de los lóbulos inferiores), debido a la predisposición de los materiales aspirados a depositarse en esas áreas. Por lo general, son más frecuentes en el pulmón derecho, ya que el bronquio principal derecho está menos angulado.

La microbiología de los abscesos pulmonares primarios a menudo es polimicrobiana, incluye sobre todo organismos anaerobios y estreptococos microaerófilos (cuadro 122-1). La recuperación y cultivo de anaerobios puede complicarse por la contaminación de las muestras con microbios de la cavidad bucal, la necesidad de transporte expedito de la muestra al laboratorio, la necesidad de siembra pronta con técnicas de cultivo especial, el tiempo prolongado que se necesita para el crecimiento del cultivo y la necesidad de obtener las muestras antes de administrar antibióticos. Cuando se pone atención a estos factores, las tasas publicadas de recuperación de aislados son hasta de 78%.

Como no está claro si conocer la identidad del aislado anaerobio causal modifica la respuesta terapéutica de un absceso pulmonar primario, la práctica se ha alejado del uso de técnicas especializadas para obtener el material de cultivo, como la aspiración transtraqueal y el lavado broncoalveolar con muestras con cepillo protegido que permiten recuperar material para cultivo mientras se evita la contaminación en la cavidad bucal. Cuando no se aísla un patógeno del absceso pulmonar primario (que ocurre hasta en 40% de las ocasiones), la lesión se denomina *absceso pulmonar inespecífico,* y se presume la presencia de anaerobios. El término *absceso pulmonar pútrido* se aplica cuando hay aliento, esputo o empiema fétidos, y es diagnóstico de un absceso pulmonar por anaerobios.

Abscesos pulmonares secundarios La localización de los abscesos secundarios puede variar con la causa subyacente. Su microbiología puede abarcar un espectro bacteriano muy amplio, con infección frecuente por *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos. Además, es posible identificar una gran variedad de patógenos en pacientes de ciertas áreas endémicas y en situaciones clínicas específicas (p. ej., una incidencia sustancial de infecciones micóticas entre los pacientes inmunodeprimidos después de trasplante de médula ósea u órgano sólido). Como los hospedadores inmunodeprimidos y los pacientes sin un cuadro clínico típico de absceso pulmonar primario pueden infectarse con organismos inusuales muy diversos (cuadro 122-1), es muy importante obtener material de cultivo para dirigir el tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser similares a las de la neumonía, con fiebre, tos, producción de esputo y dolor torácico. A menudo, el cuadro de los abscesos pulmonares por anaerobios es más crónico e indolente, con transpiración nocturna, fatiga y anemia. Un porcentaje de pacientes con abscesos pulmonares pútridos refieren flema de color anormal y esputo de sabor u olor fétido. Los enfermos con abscesos pulmonares por microorganismos no anaerobios, como *S. aureus*, pueden tener una evolución mucho más aguda, con fiebre alta y progresión rápida.

Los signos de la exploración física incluyen fiebre, deficiencias dentales y enfermedad gingival o ambos trastornos, así como ruidos respiratorios cavernosos y resonantes a la auscultación pulmonar. Los datos adicionales incluyen dedos hipocráticos y ausencia de reflejo nauseoso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los abscesos pulmonares es amplio, e incluye otros procesos no infecciosos que producen lesiones cavitarias, infarto pulmonar, neoplasia, secuestro, neumonía organizada criptogénica, sarcoidosis, vasculitis y otras enfermedades autoinmunitarias (p. ej., granulomatosis con poliangeítis), quistes pulmonares o bullas que contienen líquido y émbolos sépticos (p. ej., por endocarditis de la válvula tricúspide). Otras entidades menos comunes pueden incluir manifestaciones pulmonares de enfermedades que se presentan por lo general en lugares distintos del tórax (p. ej., enfermedad inflamatoria del intestino, pioderma gangrenoso).

DIAGNÓSTICO

Un absceso pulmonar se confirma con una imagen torácica. Aunque ésta casi siempre detecta una cavidad de pared gruesa con un nivel hidroaéreo, la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) proporciona mejor definición y evidencia de la cavitación. La CT también aporta más información sobre la posible causa subyacente del absceso, como un tumor maligno, y ayuda a distinguir un absceso pulmonar periférico de una infección pleural. Esta distinción tiene implicaciones importantes para el tratamiento, ya que la infección del espacio pleural, como el empiema, a veces amerita drenaje urgente.

Como ya se describió (véase "Patología y microbiología"), antes se realizaban procedimientos diagnósticos más invasivos (como la aspiración transtraqueal) para los abscesos pulmonares primarios, mientras que ahora es más frecuente el tratamiento empírico que incluye fármacos con efecto en organismos anaerobios. Aunque es posible obtener esputo de manera no invasiva para tinción de Gram y cultivo, con lo que se identifica un patógeno, es probable que la infección sea polimicrobiana y los resultados del cultivo no reflejen microorganismos anaerobios. Muchos médicos consideran el esputo fétido como diagnóstico de una infección por anaerobios.

Cuando hay un absceso pulmonar secundario o el tratamiento empírico falla, se recomiendan los cultivos de esputo y sangre, además de estudios serológicos para identificar organismos oportunistas (p. ej., virus y hongos causantes de infecciones en hospedadores inmunodeprimidos). Pueden realizarse procedimientos diagnósticos adicionales, como broncoscopia con lavado broncoalveolar u obtención de muestra con cepillo protegido y aspiración percutánea con aguja guiada por CT. Los riesgos que implican estos procedimientos invasivos incluyen derrame del contenido del absceso en el otro pulmón (con broncoscopia), y neumotórax y fístula broncopleural (con aspiración con aguja guiada por CT). Sin embargo, los procedimientos diagnósticos iniciales en los abscesos secundarios son muy importantes, sobre todo en individuos inmunodeprimidos, ya que por lo general se trata de pacientes muy frágiles y con riesgo de infección por una amplia variedad de patógenos; por tanto, es menos probable que respondan al tratamiento empírico como otros pacientes.

TRATAMIENTO

Absceso pulmonar

La disponibilidad de los antibióticos en los decenios de 1940 y 1950 estableció el tratamiento con esta clase de fármacos como la principal alternativa para el absceso pulmonar. Antes se recurría con mayor frecuencia a la cirugía. Durante muchas décadas, la penicilina fue el antibiótico de elección para los abscesos pulmonares primarios en vista de su acción sobre los anaerobios. Sin embargo, como los microorganismos anaerobios bucales pueden producir β lactamasas, la clindamicina ha sido superior a la penicilina en los estudios clínicos. Los tratamientos recomendados para los abscesos pulmonares primarios son 1) clindamicina (600 mg IV c/8 h; después, cuando desaparece la fiebre y hay mejoría clínica, 300 mg VO c/6 h) o 2) una combinación IV de un β lactámico con β lactamasa, seguida por amoxicilina con clavulanato VO cuando la condición del paciente se estabilice. Ese tratamiento debe continuarse hasta que las imágenes demuestren que el absceso pulmo-

Biblioteca Médica Virtual

nar desapareció o se convirtió en una pequeña cicatriz. La duración del tratamiento varía desde 3-4 semanas hasta 14 semanas. Un pequeño estudio sugirió que la moxifloxacina (400 mg/día VO) es tan efectiva y bien tolerada como la ampicilina con sulbactam. Un dato notable es que el metronidazol no es efectivo como fármaco solo: tiene efecto en los anaerobios, pero no en los estreptococos microaerófilos que a menudo forman parte de la microbiota mixta de los abscesos pulmonares primarios.

En los abscesos pulmonares secundarios, la cobertura antibiótica debe enfocarse en el patógeno aislado y a menudo se requiere un curso terapéutico prolongado (hasta documentar la resolución del absceso). Las pautas terapéuticas y la duración varían mucho, según el estado inmunitario del hospedador y el patógeno identificado. A veces se necesitan también otras intervenciones, como el alivio de la obstrucción causada por alguna lesión o el tratamiento de la enfermedad subyacente que predispuso al paciente al absceso. Asimismo, si la condición de los pacientes en quienes se presume un absceso pulmonar primario no mejora, están indicados los estudios adicionales para descartar un trastorno subyacente predisponente al absceso pulmonar secundario.

Aunque pueden requerirse hasta siete días para observar la mejoría en pacientes con tratamiento apropiado, hasta 10-20% de los enfermos no responde, continúan con fiebre y crecimiento de la cavidad del absceso en las imágenes. Es menos probable que un absceso >6-8 cm de diámetro responda al tratamiento antibiótico sin intervenciones adicionales. Las opciones para los pacientes que no responden a los antibióticos y cuyos estudios diagnósticos adicionales no identifican un patógeno que pueda tratarse incluyen resección quirúrgica y drenaje percutáneo del absceso, en especial cuando el enfermo es mal candidato quirúrgico. El momento de la intervención quirúrgica puede ser un desafío; el objetivo es equilibrar el riesgo de morbilidad/mortalidad de un procedimiento con la necesidad de drenar definitivamente el absceso en el contexto de una infección persistente que no responde a los abordajes no quirúrgicos. Las posibles complicaciones del drenaje percutáneo incluyen contaminación bacteriana del espacio pleural, neumotórax y hemotórax.

COMPLICACIONES

El tamaño grande de la cavidad al momento del diagnóstico puede relacionarse con el desarrollo de cambios quísticos persistentes (neumatoceles) o bronquiectasia. Otras complicaciones posibles incluyen recurrencia del absceso a pesar del tratamiento adecuado, extensión al espacio pleural con desarrollo de empiema, hemoptisis que ponga en peligro la vida y aspiración masiva del contenido del absceso.

PRONÓSTICO Y PREVENCIÓN

Las tasas de mortalidad publicadas para los abscesos primarios son de sólo 2%, pero para los abscesos secundarios casi siempre son más altas, hasta de 75% en algunas series de casos. Otros factores de pronóstico adverso incluyen personas mayores de 60 años, presencia de bacterias aerobias y septicemia, síntomas con más de ocho semanas de evolución y absceso >6 cm.

La atenuación de los factores de riesgo subyacentes puede ser la mejor estrategia para evitar los abscesos pulmonares, con atención en la protección de las vías respiratorias, higiene bucal y minimización de la sedación con inclinación de la cabecera de la cama en pacientes con riesgo de aspiración. Una opción es la profilaxis contra ciertos patógenos en los pacientes con riesgo (p. ej., receptores de trasplante de médula ósea u órgano sólido, o enfermos con compromiso inmunitario significativo por infección de VIH).

ESTUDIO DEL PACIENTE

Absceso pulmonar

Para pacientes con un absceso pulmonar, con baja probabilidad de neoplasia maligna (p. ej., fumadores <45 años) y con factores de riesgo por aspiración, es razonable iniciar el tratamiento empírico y luego continuar la valoración si no se observa respuesta terapéutica. Sin embargo, algunos médicos optan por cultivos desde el inicio, incluso en los abscesos pulmonares primarios. En pacientes con factores de riesgo para tumores malignos u otros trastornos subyacentes (sobre todo compromiso inmunitario) o con un cuadro clínico atípico, deben considerarse procedimientos diagnósticos inmediatos, como broncoscopia con biopsia o aspiración con aguja guiada por CT. La broncoscopia debe realizarse pronto en pacientes con antecedentes, síntomas o datos de imágenes consistentes con obstrucción bronquial. En enfermos de regiones endémicas para tuberculosis o con otros factores de riesgo para esta enfermedad (p. ej., infección por VIH), deben analizarse muestras de esputo inducido desde el principio del estudio para descartar tuberculosis.

LECTURAS ADICIONALES

Bartlett JG: How important are anaerobic bacteria in aspiration pneumonia: When should they be treated and what is optimal therapy. Infect Dis Clin North Am 27:149, 2013.

Davis B, Systrom DM: Lung abscess: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Curr Clin Top Infect Dis 18:252, 1998.

Desai H, Agrawal A: Pulmonary emergencies: Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, lung abscess, and empyema. Med Clin North Am 96:1127, 2012.

Ott SR *et al.*: Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. Infection 36:23, 2008.

Raymond D: Surgical intervention for thoracic infections. Surg Clin North Am 94:1283, 2014.

123 Endocarditis infecciosa

Adolf W. Karchmer

La lesión prototípica de la endocarditis infecciosa, la *vegetación* **(fig. 123-1)**, es una masa de plaquetas, fibrina, microorganismos y escasas células inflamatorias. La infección casi siempre afecta las válvulas cardiacas, aunque también puede afectar el lado de baja presión de la comunicación interventricular; el endocardio mural dañado por los chorros anormales de sangre o cuerpos extraños; o dispositivos intracardiacos. El proceso análogo que afecta las derivaciones arteriovenosas y arterioarteriales (conducto arterioso persistente) o una coartación aórtica se denomina *endoarteritis infecciosa*.

La endocarditis puede clasificarse según la evolución temporal de la enfermedad, sitio de infección, causa o factor de riesgo predisponente (p. ej., consumo de drogas intravenosas, cuidados de la salud). Aunque cada criterio de clasificación aporta información terapéutica y pronóstica, ninguno es suficiente por sí mismo. La *endocarditis aguda* es una enfermedad febril héctica que daña rápidamente las estructuras cardiacas, siembra sitios extracardiacos y, sin tratamiento, evoluciona a la muerte en varias semanas. La *endocarditis subaguda* tiene una evolución indolente; sólo causa daño cardiaco estructural lento, si acaso, rara vez se disemina a otra región y evoluciona de manera gradual, a menos que se complique por un fenómeno embólico mayor o la rotura de un aneurisma micótico.

En países desarrollados, la incidencia de endocarditis varía de 4-7 casos por 100 000 habitantes cada año, y ha permanecido estable durante los decenios recientes. Aunque las enfermedades cardiacas congénitas son una predisposición constante, los trastornos predisponentes en países desarrollados cambiaron de la cardiopatía reumática crónica (todavía un factor frecuente en países en vías de desarrollo) al consumo de drogas intravenosas (IV) ilegales, valvulopatía degenerativa y dispositivos intracardiacos. La incidencia de endocarditis es mucho más alta en los ancianos. En países desarrollados, 25-35% de los casos de endocarditis de válvulas nativas (NVE, *native valve endocarditis*) se relaciona con atención a la salud, y 16-30% de todos los casos implica infecciones por válvulas bioprostéticas (PVE, *prosthetic valve endocarditis*). El riesgo de infección de la prótesis es mayor durante los 6-12 meses siguientes al reemplazo valvular; después disminuye de manera gradual a una tasa baja estable y es similar para los dispositivos mecánicos y los bioprostéticos. La incidencia de infección que involucra válvulas aórticas implantadas transcatéter (una nueva forma de PVE que

Biblioteca Médica Virtual

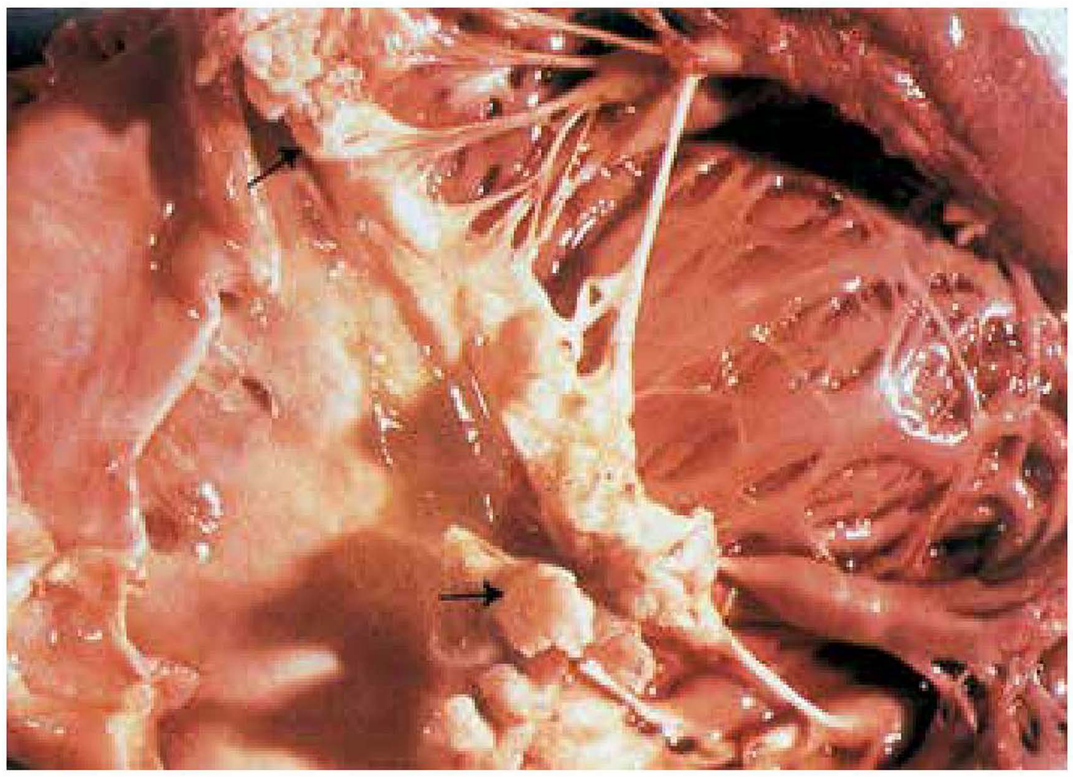


FIGURA 123-1 Vegetaciones (*flechas*) ocasionadas por endocarditis por estreptococos viridans que afecta la válvula mitral

está más allá del alcance de este capítulo) es de 0.97% en el año inicial de seguimiento. La incidencia de endocarditis por dispositivos cardiovasculares electrónicos implantables (CIED, *cardiovascular implantable electronic devices*), en particular marcapasos permanentes y cardioversores-desfibriladores implantables, ocurren en 0.5-1.14 casos por 1 000 receptores de dispositivos, y es más alta entre los pacientes con un cardioversor-desfibrilador implantable que entre los que portan marcapasos permanentes.

ETIOLOGÍA

Aunque muchas especies de bacterias y hongos causan episodios esporádicos de endocarditis, algunas especies bacterianas producen la mayoría de los casos **(cuadro 123-1)**. La cavidad bucal, la piel y las vías respiratorias superiores son los principales portales respectivos para los estreptococos viridans, estafilococos y organismos HACEK (especies *Haemophilus*, *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus* (antes *S. bovis* biotipo 1) se origina en el tubo digestivo, donde se relaciona con pólipos y tumores colónicos, y los enterococos entran al torrente sanguíneo principalmente desde el aparato genitourinario. La NVE posterior a atención a la salud, en particular causada por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos (CoNS, *coagulase-negative staphylococci*), y enterococos pueden tener un inicio hospitalario (55%) o extrahospitalario (45%) en pacientes que tuvieron contacto extenso con el sistema de salud. La endocarditis complica 6-25% de los episodios de bacteriemia por *S. aureus* relacionada con un catéter; se detectan tasas más elevadas en pacientes de alto riesgo valorados mediante ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) (véase "Ecocardiografía", más adelante).

La endocarditis relacionada con prótesis valvulares (PVE, *prosthetic valve endocarditis*) que se desarrolla en los dos meses siguientes a la cirugía valvular —por ejemplo, PVE temprana— casi siempre es de origen hospitalario, y es resultado de la contaminación transoperatoria de la prótesis o de alguna complicación bacteriémica posoperatoria. Este origen intrahospitalario se refleja en las principales causas microbianas: *S. aureus*, CoNS, bacilos gramnegativos facultativos, difteroides y hongos. Las vías de entrada y organismos que causan la infección que se desarrolla >12 meses después de la cirugía —p. ej., PVE tardía— son similares a los de la NVE extrahospitalaria. La PVE causada por CoNS que se presenta 2-12 meses después de la cirugía a menudo representa una infección hospitalaria de inicio tardío. Cualquiera que sea el tiempo de inicio, al menos 68-85% de las cepas de CoNS que causan PVE es resistente a la meticilina.

La endocarditis relacionada con un marcapasos permanente o un cardioversor-desfibrilador implantable afecta al dispositivo o al endotelio en los puntos de contacto con el aparato. En ocasiones existe infección concurrente de la válvula aórtica o mitral. Un tercio de los casos de CIED se manifiesta en los tres meses siguientes a la implantación o manipulación del dispositivo, otro después de 4-12 meses, y el último tercio se presenta después de un año. *S. aureus* y CoNS, a menudo resistentes a la meticilina, causan la mayoría de los casos.

La endocarditis relacionada con el consumo de drogas intravenosas, sobre todo la que afecta la válvula tricúspide, a menudo se debe a *S. aureus*, que muchas veces es resistente a la meticilina. La etiología de las infecciones de las válvulas izquierdas en drogadictos es más variada. Además de las causas usuales, pueden deberse a *Pseudomonas aeruginosa* y

CUADRO 123-1 Microorganismos que causan las principales formas clínicas de endocarditis

	PORCENTAJE DE CASOS								
	ENDOCARDITIS DE VÁLVULA NATIVA		ENDOCARDITIS DE VÁLVULA PROSTÉTICA AL MOMENTO INDICADO DE INICIO (MESES) DESPUÉS DE LA CIRUGÍA VALVULAR			ENDOCARDITIS EN CONSUMIDORES DE DROGAS INTRAVENOSAS			
MICROORGANISMO	EXTRAHOSPITALARIA (*N* = 1 718)	VINCULADA CON ATENCIÓN MÉDICA (*N* = 1 110)	<2 (*N* = 144)	2-12 (*N* = 31)	>12 (*N* = 194)	DERECHA (*N* = 346)	IZQUIERDA (*N* = 204)	TOTAL (*N* = 675)[a]	CIED (*N* = 337)
Estreptococos[b]	40	13	1	9	31	5	15	12	2
Neumococos	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Enterococos[c]	9	16	8	12	11	2	24	9	4
Staphylococcus aureus	28	52[d]	22	12	18	77	23	57	36
Estafilococos coagulasa-positivos	5	11	33	32	11	—	—	—	41
Cocobacilos gramnegativos difíciles de cultivar (grupo HACEK)[e]	3	—	—	—	6	—	—	—	—
Bacilos gramnegativos	1	1	13	3	6	5	13	7	6
Candida spp.	<1	1	8	12	1	—	12	4	2
Polimicrobiana/diversos	3	3	3	6	5	8	10	7	2
Difteroides	—	<1	6	—	3	—	—	0.1	1
Cultivo negativo	9	3	5	6	8	3	3	3	6

[a] El número total de casos es mayor a la suma de casos derechos e izquierdos porque en algunos no se especificó la localización de la infección.

[b] Incluye estreptococos viridans; *Streptococcus gallolyticus*; otros estreptococos agrupables no A; y *Abiotrophia* y *Granulicatella* spp. (estreptococos variantes nutricionales que requieren piridoxina).

[c] Sobre todo *E. faecalis* o aislados sin especies; en ocasiones *E. faecium* u otras especies menos probables.

[d] La resistencia a la meticilina es frecuente entre estas cepas de *S. aureus*.

[e] Incluye *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* spp. y *Kingella* spp.

CIED, dispositivos cardiovasculares electrónicos implantables.

Nota: Los datos se recopilaron de múltiples estudios.

Biblioteca Médica Virtual

especies de *Candida*, y algunos casos esporádicos se deben a microorganismos inusuales, como especies de *Bacillus, Lactobacillus* y *Corynebacterium*. La endocarditis polimicrobiana ocurre entre los consumidores de drogas intravenosas. La infección por VIH en los drogadictos no influye mucho en la etiología de la endocarditis.

Entre 5 y 15% de los pacientes con endocarditis tiene hemocultivos negativos; en un tercio a la mitad de los casos, los cultivos son negativos por la exposición previa a antibióticos. El resto de estos pacientes está infectado por microorganismos delicados, como algunos estreptococos (las bacterias nutricionalmente variantes ahora denominadas especies *Granulicatella* y *Abiotrophia*), microorganismos HACEK, *Coxiella burnetii* y especies de *Bartonella*. En algunas regiones geográficas características se aíslan microorganismos de cultivo difícil (p. ej., *C. burnetii* y *Bartonella* spp. en Europa; especies de *Brucella* en Medio Oriente). *Tropheryma whipplei* causa una forma de endocarditis indolente, afebril y con cultivos negativos. *C. burnetii* tiene predilección por las válvulas protésicas. Las especies de *Corynebacterium* y *Propionibacterium acnes* pueden involucrar dispositivos intracardiacos y crecer con lentitud en cultivos de sangre. Por último, el mixoma auricular, la endocarditis marántica y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos pueden simular endocarditis infecciosa con cultivo negativo.

PATOGENIA

El endotelio intacto es resistente a la infección por la mayoría de las bacterias y a la formación de trombos. La lesión endotelial (p. ej., en el sitio de impacto de los chorros de sangre a alta velocidad o el lado de baja presión de una lesión estructural cardiaca) permite la infección directa por microorganismos virulentos o el desarrollo de un trombo de plaquetas y fibrina, un trastorno llamado *endocarditis trombótica no bacteriana* (NBTE, *nonbacterial thrombotic endocarditis*). Este trombo sirve como sitio de adhesión bacteriana durante la bacteriemia transitoria. Los trastornos cardiacos que más causan NBTE son insuficiencia mitral, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, defectos en la comunicación interventricular y cardiopatías congénitas complejas. La NBTE también se produce como resultado de un estado hipercoagulable; este fenómeno da origen a la *endocarditis caquéctica* (vegetaciones no infectadas que se observan en pacientes con neoplasias malignas y enfermedades crónicas) y a las vegetaciones blandas que complican el lupus eritematoso sistémico y el síndrome por anticuerpos antifosfolípidos.

Los microorganismos que causan endocarditis entran al torrente sanguíneo desde las superficies mucosas, piel o sitios con infección local. Salvo por las bacterias más virulentas (p. ej. *S. aureus*) que pueden adherirse de manera directa al endotelio intacto o al tejido subendotelial expuesto, los microorganismos de la sangre se adhieren a sitios de NBTE. Los microorganismos que a menudo causan endocarditis tienen moléculas de adhesina superficiales que en conjunto se denominan componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMM, *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*), que median la adhesión con sitios de NBTE o endotelio lesionado. La adhesión se facilita por las proteínas de unión con fibronectina presentes en muchas bacterias grampositivas; por el factor de aglomeración (una proteína superficial para unión con fibrinógeno y fibrina) de *S. aureus*; por proteínas superficiales de unión con fibrinógeno (Fss2), proteína superficial de unión con colágena (Ace) y pelos Ebp (estos últimos median la adhesión plaquetaria) de *Enterococcus faecalis*; así como por los glucanos o FimA (miembro de la familia de las adhesinas de la mucosa bucal) de los estreptococos. *S. aureus* necesita proteínas de unión con fibronectina para invadir el endotelio intacto; por tanto, estas proteínas superficiales facilitan la infección de válvulas normales. Si resisten la actividad bactericida del suero y los péptidos microbicidas liberados por las plaquetas locales, los microorganismos adheridos proliferan y forman microcolonias densas; también producen depósitos plaquetarios y un estado procoagulante localizado al inducir la formación de factor tisular en el endotelio, o en el caso de *S. aureus*, también a partir de los monocitos. El depósito de fibrina se combina con la agregación plaquetaria y la proliferación de microorganismos para generar una vegetación infectada. Los organismos en la profundidad de la vegetación no tienen actividad metabólica (no crecen) y son relativamente resistentes a la destrucción con antibióticos. Los microorganismos que proliferan en la superficie se desprenden al torrente sanguíneo de manera constante.

Las manifestaciones clínicas de la endocarditis, aparte de síntomas constitucionales, que quizá se deban a la producción de citocinas, se deben al daño de las estructuras intracardiacas; embolización de fragmentos de vegetación que causan infección o infarto en tejidos remotos; infección hematógena de otros sitios durante la bacteriemia; lesión tisular por el depósito de complejos inmunitarios circulantes o por las respuestas inmunitarias a los antígenos bacterianos depositados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de endocarditis clínica es muy variable y abarca un continuo entre las formas aguda y subaguda. La NVE, PVE y endocarditis por consumo de drogas intravenosas comparten manifestaciones clínicas y de laboratorio **(cuadro 123-2)**. El microorganismo causal es el principal determinante de la evolución temporal de la endocarditis. Los estreptococos β hemolíticos, *S. aureus* y neumococos casi siempre producen un cuadro de evolución aguda, aunque *S. aureus* a veces causa enfermedad subaguda. La endocarditis por *Staphylococcus lugdunensis* (una especie coagulasa-negativa) o por enterococos, puede ser aguda. La endocarditis subaguda casi siempre se debe a estreptococos viridans, enterococos, CoNS y el grupo HACEK. La endocarditis producida por especies de *Bartonella*, *T. whipplei* o *C. burnetii* es muy indolente.

En pacientes con evolución subaguda, la fiebre suele ser leve y rara vez rebasa los 39.4 °C; en contraste, a menudo la temperatura llega a 39.4-40 °C en la endocarditis aguda. Es probable que la fiebre esté amortiguada en los ancianos, pacientes muy débiles o con insuficiencia renal.

Manifestaciones cardiacas Los soplos cardiacos casi siempre indican algún defecto cardiaco predisponente más que endocarditis, pero el daño valvular y la rotura de las cuerdas pueden causar soplos por insuficiencia valvular. Es posible que en la endocarditis aguda que afecta una válvula normal, al principio no haya soplos, pero al final se detectan en 85% de los casos. De 30 y 40% de los pacientes desarrolla insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) como consecuencia de la disfunción valvular, o en ocasiones fístula cardiaca. A veces, la CHF se debe a miocarditis relacionada con endocarditis o a una fístula intracardiaca. La insuficiencia cardiaca por disfunción valvular aórtica evoluciona con más rapidez que la disfunción de la válvula mitral. La extensión de la infección desde las válvulas hacia el tejido anular o miocárdico adyacente causa abscesos perivalvulares, que a su vez pueden generar fístulas intracardiacas con soplos nuevos. En ocasiones, los abscesos perforan el anillo valvular aórtico por la parte superior de la comunicación interventricular, donde pueden afectar el sistema de conducción y causan grados variables de bloqueo cardiaco. Los abscesos perivalvulares mitrales, casi siempre más distantes del sistema de conducción, rara vez causan trastornos de la conducción. Existen embolias a una arteria coronaria en 2% de los pacientes y causan infarto del miocardio.

CUADRO 123-2 Características clínicas y de laboratorio de la endocarditis infecciosa

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA, %
Fiebre	80-90
Escalofrío y transpiración	40-75
Anorexia, pérdida de peso, malestar	25-50
Mialgias, artralgias	15-30
Dolor de espalda	7-15
Soplo cardiaco	80-85
Soplo de insuficiencia nuevo/agravado	20-50
Embolia arterial	20-50
Esplenomegalia	15-50
Dedos hipocráticos	10-20
Manifestaciones neurológicas	20-40
Manifestaciones periféricas (nódulos de Osler, hemorragias subungueales, lesiones de Janeway, manchas de Roth)	2-15
Petequias	10-40
Manifestaciones de laboratorio	
Anemia	70-90
Leucocitosis	20-30
Hematuria microscópica	30-50
Aumento de velocidad de eritrosedimentación	60-90
Aumento de proteína C reactiva	>90
Factor reumatoide	50
Complejos inmunitarios circulantes	65-100
Descenso del complemento sérico	5-40

Biblioteca Médica Virtual



A



B

FIGURA 123-2 ***A,*** lesiones de Janeway en un dedo del pie (*izquierda*) y superficie plantar (*derecha*) en endocarditis mucosa subaguda por *Neisseria*. *(Imágenes por cortesía de Rachel Baden, MD.)* ***B,*** embolia séptica con hemorragia e infarto por endocarditis aguda por *Staphylococcus aureus*.

Manifestaciones no cardiacas Las manifestaciones periféricas no supurativas típicas de la endocarditis subaguda (p. ej., lesiones de Janeway; fig. 123-2*A*) se relacionan con la infección prolongada; con el diagnóstico y tratamiento oportunos, estos casos son raros. En contraste, la embolia séptica que simula alguna de estas lesiones (hemorragia subungueal, nódulos de Osler) es frecuente en pacientes con endocarditis aguda por *S. aureus* (fig. 123-2*B*). Por lo general, el dolor musculoesquelético remite pronto con el tratamiento, pero debe distinguirse de las infecciones metastásicas focales (p. ej., espondilodiscitis), que complican hasta 10 a 15% de los casos. La infección focal por diseminación hematógena es más común en la piel, bazo, riñones, esqueleto y meninges. Las embolias arteriales, la mitad de las cuales preceden al diagnóstico de endocarditis, se manifiestan hasta en 50% de los pacientes. La endocarditis por *S. aureus*, las vegetaciones móviles >10 mm de diámetro y la infección de la válvula mitral, en particular de la válvula anterior, tienen una relación independiente con un mayor riesgo de embolización. La oclusión arterial embólica causa dolor regional o disfunción orgánica inducida por isquemia (p. ej., de riñón, bazo, intestino, extremidades). Las embolias cerebrovasculares que se manifiestan como apoplejía y en ocasiones como encefalopatía, complican de 15-35% de los casos de endocarditis; sin embargo, la evidencia de embolia clínicamente asintomática se encuentra en la MRI en 30-65% de los pacientes con endocarditis del lado izquierdo. La frecuencia de apoplejía es de 8 por 1 000 días-paciente durante la semana previa al diagnóstico; la subsecuente caída en la frecuencia —4.8 y 1.7 por 1 000 días-paciente durante la primera y segunda semanas de tratamiento antibiótico efectivo, respectivamente— no está relacionado con el cambio en el tamaño de la vegetación. Este descenso rebasa al que puede atribuirse al cambio en el tamaño de la vegetación; sólo 3% de las apoplejías ocurre después de una semana de tratamiento efectivo. La embolia tardía que ocurre durante o después del tratamiento no constituye evidencia por sí misma de tratamiento antibiótico fallido.

Otras complicaciones neurológicas incluyen meningitis aséptica o purulenta, hemorragia intracraneal por infartos hemorrágicos o rotura de aneurismas micóticos y convulsiones. (Los *aneurismas micóticos* son dilataciones focales de las arterias que se forman en puntos de la pared arterial debilitados por infección de los vasos vasculares o en sitios donde se alojaron émbolos sépticos.) Los microabscesos cerebrales y meníngeos son frecuentes en la endocarditis por *S. aureus*; los abscesos intracerebrales susceptibles de drenaje quirúrgico son raros.

El depósito de complejos inmunitarios en la membrana basal glomerular causa glomerulonefritis difusa hipocomplementémica y disfunción renal, que casi siempre mejora con tratamiento antibiótico efectivo. Los infartos renales embólicos causan dolor en el flanco y hematuria, pero rara vez producen disfunción renal.

Manifestaciones de trastornos predisponentes específicos Casi 50% de los casos de endocarditis relacionada con el consumo de drogas intravenosas se limita a la válvula tricúspide y se manifiesta con fiebre, pero con soplo débil o ausente y sin signos ni síntomas periféricos. La embolia pulmonar séptica, frecuente en la endocarditis tricúspide, causa tos, dolor torácico pleurítico, infiltrados pulmonares nodulares y a veces, empiema o pioneumotórax. La infección de la válvula aórtica o mitral causa las manifestaciones clínicas típicas de endocarditis, incluidos los signos periféricos.

Si no se relaciona con un dispositivo intracardiaco permanente ni se oculta por los síntomas de la enfermedad concomitante, la endocarditis secundaria a atención médica causa manifestaciones típicas. La endocarditis CIED puede acompañarse de una infección evidente (en especial dentro de los seis meses de manipulación del dispositivo) o infección en un sitio oculto, que causa fiebre, soplo mínimo y síntomas pulmonares por embolia séptica. La PVE de inicio tardío genera los datos clínicos típicos. En la PVE de inicio temprano, los síntomas típicos quedan ocultos por la morbilidad concomitante de la cirugía reciente. En ambos tipos de PVE es frecuente la infección perivalvular, que a menudo causa dehiscencia parcial de la válvula, soplos por insuficiencia, CHF o alteración del sistema de conducción.

Biblioteca Médica Virtual

DIAGNÓSTICO

Deben realizarse evaluaciones clínica, microbiológica y ecocardiográfica cuidadosas cuando los pacientes con fiebre tengan factores predisponentes de endocarditis, datos cardiacos o no cardiacos de endocarditis (p. ej., accidente cerebrovascular o infarto esplénico) o hemocultivos con un microorganismo relacionado con la endocarditis.

Criterios de Duke El diagnóstico de la endocarditis infecciosa sólo se establece con certeza en la exploración histológica y microbiológica de las vegetaciones. No obstante, un esquema diagnóstico muy sensible y específico, conocido como *criterios de Duke modificados*, se basa en datos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos frecuentes en pacientes con endocarditis **(cuadro 123-3)**. Aunque se desarrollaron como una herramienta de investigación, los criterios pueden ser una herramienta diagnóstica útil si los datos se reúnen de manera apropiada; sin embargo, para obtener el máximo provecho de estos criterios durante la valoración de los pacientes, deben recopilarse los datos apropiados. Además, es preciso aplicar el juicio clínico para usar estos criterios de manera efectiva. La documentación de dos criterios mayores, uno mayor y tres menores o cinco criterios menores, permite hacer un diagnóstico clínico definitivo de endocarditis. El diagnóstico se rechaza si se establece un diagnóstico alternativo; si los síntomas se resuelven y no recurren con cuatro días o menos de tratamiento antibiótico; o si la cirugía o necropsia después de cuatro días o menos de antibióticos no aporta evidencia histológica de endocarditis. Las enfermedades no clasificadas como endocarditis definitiva o rechazada como tal, se consideran casos de posible endocarditis infecciosa cuando se cumple un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores. El requerimiento de algunas manifestaciones clínicas de endocarditis para clasificar el trastorno como posible endocarditis infecciosa aumenta la especificidad del esquema sin reducir mucho su sensibilidad. A menos que haya circunstancias atenuantes, los pacientes con endocarditis definitiva o posible reciben tratamiento como si tuvieran la enfermedad.

Los criterios de Duke modificados subrayan la bacteriemia y los datos ecocardiográficos típicos de la enfermedad. El requerimiento de múltiples hemocultivos positivos en el tiempo es consistente con la bacteriemia ligera constante característica de la endocarditis. Los criterios diagnósticos otorgan relevancia a las especies de microorganismos aislados en los hemocultivos. Para cumplir un criterio mayor, un microorganismo que causa endocarditis y bacteriemia no relacionada con endocarditis (p. ej., *S. aureus*, enterococos) debe ser recuperado de múltiples cultivos (p. ej., bacteriemia persistente) y no tener un foco infeccioso extracardiaco. Los microorganismos que rara vez causan endocarditis, pero a menudo contaminan los hemocultivos (p. ej., difteroides, CoNS) deben aislarse de hemocultivos repetidos para que sirvan como criterio mayor.

CUADRO 123-3 Criterios de Duke modificados para el diagnóstico clínico de endocarditis infecciosa[a]

Criterios mayores

1. Hemocultivo positivo

   Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa de dos hemocultivos separados

   Estreptococos viridans, *Streptococcus gallolyticus*, microorganismos del grupo HACEK, *Staphylococcus aureus*, *o*

   Enterococos extrahospitalarios en ausencia de un foco primario,

   o

   Hemocultivo positivo persistente, definido como la recuperación de un microorganismo consistente con endocarditis infecciosa de:

   Hemocultivos obtenidos con más de 12 h de diferencia, *o*

   Los tres o una mayoría de 4 hemocultivos separados, con las muestras del primero y el último obtenidas al menos con 1 h de diferencia

   o

   Un solo hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o una concentración de anticuerpo IgG fase I >1:800

2. Evidencia de compromiso endocárdico

   Ecocardiografía positiva[b]

   Masa intracardiaca oscilante en una válvula o sus estructuras de soporte, en el trayecto de chorros regurgitantes o en material implantado, en ausencia de una explicación anatómica alternativa, *o*

   Absceso, *o*

   Nueva dehiscencia parcial de válvula prostética,

   o

   Insuficiencia valvular nueva (no es suficiente el aumento o cambio en un soplo preexistente)

Criterios menores

1. Predisposición: trastornos cardiacos predisponentes[c] o consumo de drogas intravenosas
2. Fiebre 38.0 °C
3. Fenómenos vasculares: embolia arterial mayor, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo, pero que no cumple un criterio mayor, como se indicó antes,[d] o evidencia serológica de infección activa por un microorganismo consistente con endocarditis infecciosa.

[a] La endocarditis definitiva se define por la documentación de dos criterios mayores, un criterio mayor y tres criterios menores, o cinco criterios menores. Véase el texto para obtener más detalles.

[b] Se necesita ecocardiografía transesofágica para la valoración óptima de la posible endocarditis de válvula prostética o endocarditis complicada.

[c] Enfermedad valvular con estenosis o insuficiencia, presencia de válvula prostética, cardiopatía congénita incluidos trastornos corregidos en forma total o parcial (salvo defecto aislado en la comunicación interauricular, defecto reparado en la comunicación interventricular o conducto arterioso permeable cerrado), endocarditis previa o miocardiopatía hipertrófica.

[d] Excepto cultivos positivos aislados para estafilococos coagulasa-negativos y difteroides, que son contaminantes frecuentes de los cultivos, o para microorganismos que no son causa frecuente de endocarditis, como los bacilos gramnegativos.

Fuente: Adaptado a partir de JS Li *et al.*: Clin Infect Dis 30:633, 2000. Con autorización de Oxford University Press.

Hemocultivos El aislamiento del microorganismo causal en los hemocultivos es crucial para el diagnóstico y para planear el tratamiento. En pacientes con sospecha de NVE, PVE o endocarditis CIED que no han recibido antibióticos en las dos semanas previas, deben obtenerse tres conjuntos de dos frascos de hemocultivo, separados entre sí al menos por dos horas y obtenidos de distintos puntos de punción venosa en 24 h. Si los cultivos permanecen negativos después de 48-72 h, deben obtenerse dos a tres conjuntos de hemocultivo adicionales y consultarse al laboratorio respecto a las técnicas óptimas para el cultivo. Mientras se esperan los resultados, debe omitirse el tratamiento antibiótico empírico en quienes conservan la estabilidad hemodinámica y tienen sospecha de endocarditis subaguda, sobre todo los que habían recibido antibióticos las dos semanas previas. El retraso permite obtener sangre para cultivos adicionales sin el efecto de confusión del tratamiento empírico. Los pacientes con endocarditis aguda o deterioro hemodinámico que pudieran ameritar cirugía urgente, deben recibir tratamiento antibiótico empírico justo después de obtener tres conjuntos de hemocultivos durante varias horas.

Pruebas sanguíneas distintas al cultivo Pueden usarse pruebas serológicas para identificar organismos difíciles de recuperar en el hemocultivo: *Brucella, Bartonella, Legionella, Chlamydia psittaci* y *C. burnetii*. En las vegetaciones recuperadas en cirugía o mediante embolectomía, los patógenos también pueden identificarse por cultivo; examen microscópico con tinciones especiales; reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polimerase chain reaction*); por recuperación de DNA microbiano o DNA que codifique la unidad ribosomal 16S o 28S (rRNA 16S o rRNA 28S), que cuando se secuencian permiten la identificación de bacterias y hongos, respectivamente.

Ecocardiografía La ecocardiografía proporciona la confirmación anatómica y permite medir las vegetaciones, detectar complicaciones intracardiacas y valorar la función cardiaca **(fig. 123-3)**. La ecocardiografía transtorácica (TTE, *transthoracic echocardiography*) no es invasiva y es muy específica; sin embargo, no permite obtener imágenes de vegetaciones <2 mm de diámetro y en 20% de los pacientes las imágenes son inadecuadas. La TTE detecta vegetaciones en 65-80% de los pacientes con endocarditis clínica definitiva, pero no es óptima para valorar válvulas prostéticas ni detectar complicaciones intracardiacas. La TEE es inocua y detecta vegetaciones en >90% de los pacientes con endocarditis definitiva; no obstante, los estudios iniciales pueden tener resultados falsos negativos en 6-18% de los pacientes con endocarditis. Cuando el diagnóstico es probable, un resultado negativo en la TEE no lo descarta, pero amerita repetición del estudio en 7-10 días. La TEE es el método óptimo para el diagnóstico de PVE y detección de vegetaciones en pacientes con CIED, así como detección de abscesos miocárdicos, perforación valvular o fístulas intracardiacas. En personas con CIED y baja probabilidad de infección intracardiaca, es probable que una masa adherida sea una trombosis blanda y no una vegetación in-

Biblioteca Médica Virtual

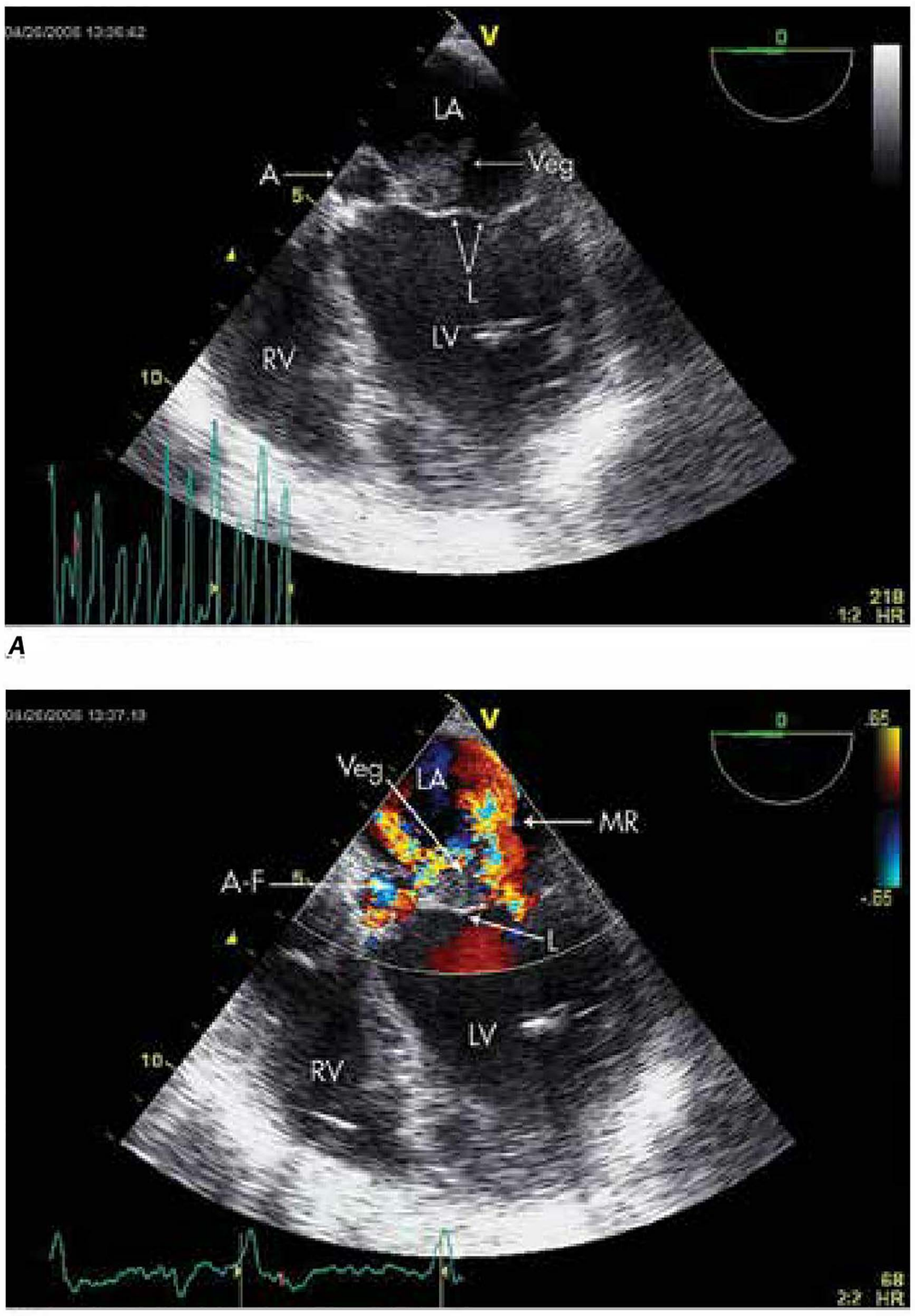


FIGURA 123-3 **Imagen de una válvula mitral infectada con *Staphylococcus aureus* mediante ecocardiografía transesofágica (TEE) en vista esofágica baja de cuatro cámaras. *A,*** ecocardiografía bidimensional que muestra una vegetación grande con cavidad de absceso ecolúcida adyacente. ***B,*** imagen por Doppler a color que muestra insuficiencia mitral grave a través de una fístula por absceso y el orificio valvular central. A, absceso; A-F, absceso-fístula; L, valvas; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; MR, insuficiencia por el centro de la válvula mitral; RV, ventrículo derecho; veg, vegetación. *(Con autorización de Andrew Burger, MD.)*

fectada. La TEE en tres dimensiones aumenta los hallazgos de la forma estándar. Además, la tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa (FDG-PET)/CT, una técnica aún en evaluación, puede identificar una infección perivalvular o periinjerto no observada en TEE en pacientes con PVE o infección del injerto prótesis-aorta (procedimiento de Bental).

Como la bacteriemia por *S. aureus* se acompaña de una elevada prevalencia de endocarditis, se recomienda la valoración ecocardiográfica habitual (TTE o de preferencia, TEE). Los pacientes con bacteriemia hospitalaria por *S. aureus* tienen mayor riesgo de endocarditis si hay uno o más de los siguientes factores: hemocultivos positivos por 2-4 días, dependencia de hemodiálisis, uso de dispositivo intracardiaco permanente, infección espinal, osteomielitis no vertebral o alguna anormalidad valvular predisponente a endocarditis; lo ideal es valorar a estos pacientes mediante TEE. En quienes no tienen ninguno de estos factores, el riesgo de endocarditis es bajo y suficiente la valoración con TTE.

Los expertos favorecen la exploración ecocardiográfica de todos los pacientes con diagnóstico clínico de endocarditis; sin embargo, esta herramienta no debe usarse como detección en pacientes con baja probabilidad (p. ej., aquellos con fiebre inexplicable). La **figura 123-4** muestra una guía para usar la ecocardiografía en la valoración de pacientes con sospecha de la enfermedad.

Otros estudios Muchos estudios que no son diagnósticos, como la biometría hemática completa, cuantificación de creatinina, pruebas de función hepática, radiografía torácica y electrocardiografía, son importantes para el tratamiento del trastorno. La velocidad de eritrosedimentación, la concentración de proteína C reactiva, el factor reumatoide y la concentración de complejos inmunitarios circulantes, se elevan con esta enfermedad (cuadro 123-2). La principal utilidad del cateterismo cardiaco es valorar la permeabilidad arterial coronaria en personas que se someterán a cirugía por endocarditis.

TRATAMIENTO

Endocarditis infecciosa

ANTIBIOTICOTERAPIA

Para curar la endocarditis deben eliminarse todas las bacterias en la vegetación, sin embargo, es difícil erradicarlas porque las defensas locales del hospedador son deficientes y las bacterias mantienen un crecimiento y metabolismo inactivos, por lo que son más difíciles de erradicar con antibióticos. Por consiguiente, el tratamiento debe ser bactericida y prolongado; por lo general, los antibióticos se administran por vía parenteral para alcanzar concentraciones séricas que alcancen concentraciones efectivas mediante difusión pasiva en la profundidad de las vegetaciones. Para elegir el tratamiento efectivo es necesario conocer la susceptibilidad de los patógenos. La decisión de iniciar un tratamiento empírico debe equilibrar la necesidad de establecer un diagnóstico microbiológico con el posible avance de la enfermedad o la necesidad de cirugía urgente (véase "Hemocultivos", antes). La infección simultánea en otros sitios (como las meninges), alergias, disfunción orgánica, interacciones con medicamentos concomitantes y riesgos de eventos secundarios, deben considerarse para elegir el tratamiento.

Aunque se administran por varias semanas más, los regímenes recomendados para el tratamiento de PVE (salvo la causada por estafilococos), son similares a los usados para tratar la NVE **(cuadro 123-4)**. Es preciso seguir las recomendaciones sobre dosis y duración, a menos que se modifiquen por disfunción orgánica o eventos secundarios. La duración del tratamiento se mide desde que los hemocultivos se vuelven negativos.

Tratamientos para organismos específicos • **Estreptococos** El tratamiento recomendado para endocarditis estreptocócica se basa en la concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration*) de penicilina para el aislado causal (cuadro 123-4). Los tratamientos de dos semanas con penicilina/gentamicina o ceftriaxona/gentamicina no deben usarse para la PVE o la NVE complicada por abscesos cardiacos o extracardiacos. Es preciso tener cautela al considerar esquemas que contengan aminoglucósidos para pacientes con riesgo alto de toxicidad con estos fármacos (renal u VIII par craneal). Los regímenes de tratamiento recomendados para estafilococos con resistencia relativa a la penicilina se centran en endocarditis por estreptococos del grupo B, C o G. Para los organismos con variaciones nutricionales las especies de *Granulicatella* o *Abiotrophia* (variantes de estreptococos) y las especies de *Gemella* se usan tratamientos para estreptococos con resistencia moderada a la penicilina, al igual que la PVE causada por estos microorganismos o por estreptococos con MIC para penicilina >0.1 μg/mL (cuadro 123-4).

Enterococos Los enterococos son resistentes a la oxacilina, nafcilina y cefalosporinas, y sólo se inhiben (no mueren) con penicilina, ampicilina, teicoplanina (no disponible en Estados Unidos) y vancomicina. Para eliminar enterococos se requiere la interacción sinérgica de un antibiótico con actividad contra la pared celular que sea efectivo en concentraciones séricas alcanzables (penicilina, ampicilina, vancomicina o teicoplanina) combinado con un aminoglucósido (gentamicina o estreptomicina) al cual el aislado no tenga un alto nivel de resistencia. La resistencia de un aislado a fármacos con actividad en la pared celular o su capacidad para replicarse en presencia de gentamicina a ≥500 μg/mL o estreptomicina a 1 000 a 2 000 μg/mL, un fenómeno llamado *resistencia a aminoglucósido de alto nivel*, indica que el antibiótico inefectivo no puede participar en la interacción para destruir al patógeno. La resistencia de alto nivel a la gentamicina predice que la tobramicina, netilmicina, amikacina y kanamicina también serán ineficaces. De hecho, incluso cuando los enterococos no sean altamente resistentes a la gentamicina, es difícil predecir que los aminoglucósidos distintos de la gentamicina y la estreptomicina participen en la exterminación sinérgica; en consecuencia, sólo deben considerarse estos dos aminoglucósidos para actuar en conjunto en el tratamiento de la endocarditis por enterococos. Las concentraciones altas de ampicilina más

Biblioteca Médica Virtual

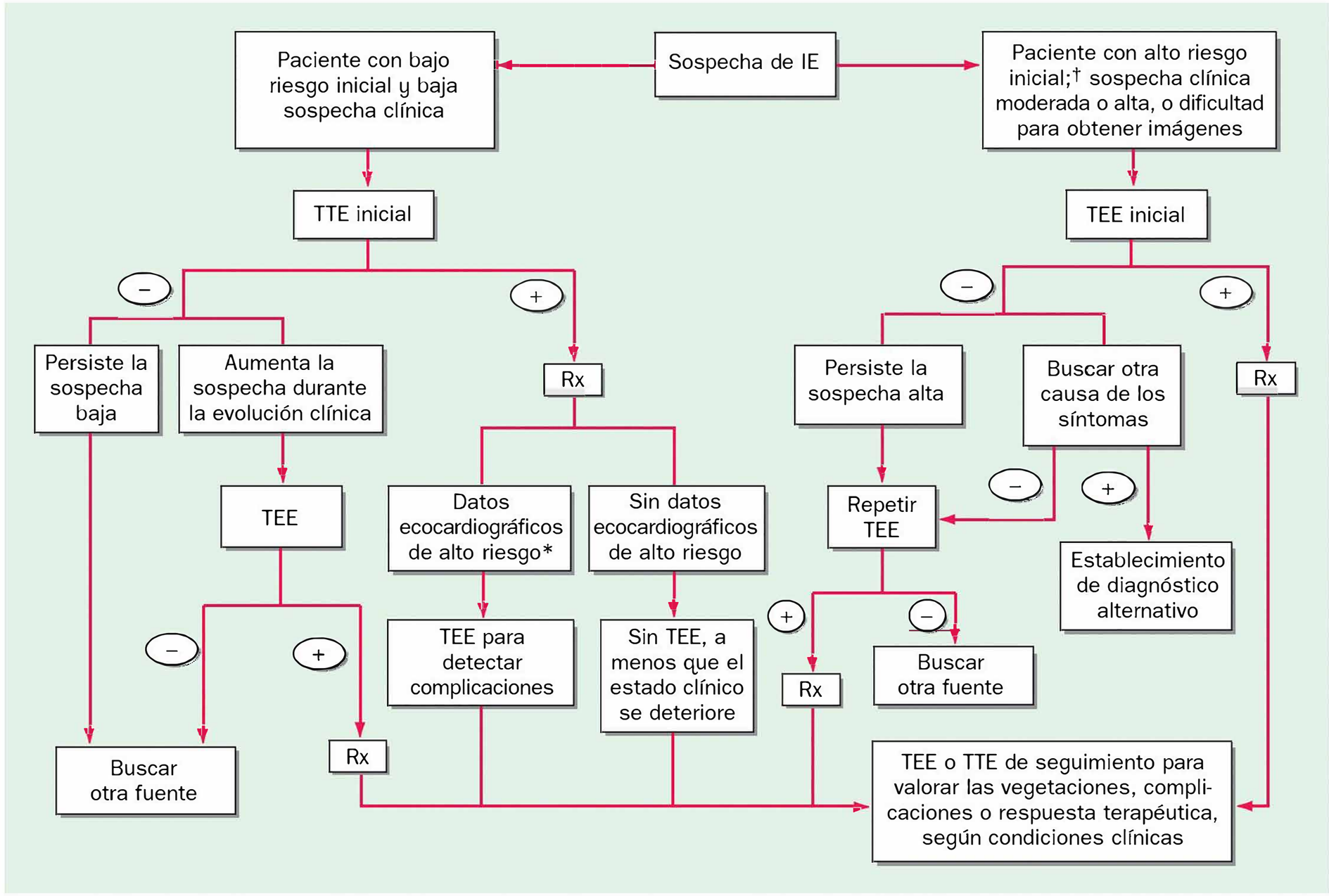


FIGURA 123-4 El uso diagnóstico de la ecocardiografía transesofágica (TEE) y transtorácica (TTE). †Paciente con riesgo inicial alto de endocarditis infecciosa (IE), como se lista en el cuadro 123-8, o evidencia de complicaciones intracardiacas (nuevo soplo de insuficiencia, nuevos cambios electrocardiográficos de la conducción o insuficiencia cardiaca congestiva). *Los datos ecocardiográficos de alto riesgo incluyen vegetaciones grandes, insuficiencia valvular, infección paravalvular o disfunción ventricular. Rx indica el inicio del tratamiento antibiótico. *(Reproducida con autorización a partir de Diagnostic and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. Circulation 98:2936, 1998. ©1998 American Heart Association.)*

ceftriaxona o cefotaxima, que aumentan la unión de las proteínas para unión con penicilina, también eliminan *E. faecalis in vitro* y en modelos animales de endocarditis.

Deben realizarse pruebas a los enterococos para detectar resistencia de alto nivel a la estreptomicina y gentamicina, la producción de β lactamasa y la susceptibilidad a penicilina y ampicilina (MIC, <8 μg/mL), vancomicina (MIC ≤4 μg/mL) y teicoplanina (MIC ≤2 μg/mL). Si el aislado produce β lactamasa, pueden usarse ampicilina/sulbactam o vancomicina como componentes activos contra la pared celular; si la MIC de penicilina/ampicilina es ≥8 μg/mL, puede considerarse la vancomicina; y si la MIC de vancomicina es ≥8 μg/mL, puede considerarse la penicilina o ampicilina. Si no hay resistencia de alto nivel, debe usarse gentamicina o estreptomicina como aminoglucósido (cuadro 123-4). Aunque la dosis de gentamicina para alcanzar la sinergia bactericida en el tratamiento de la endocarditis enterocócica es menor a la del tratamiento habitual, es frecuente la nefrotoxicidad (o la toxicidad vestibular de la estreptomicina) durante el tratamiento, que dura 4-6 semanas. Los tratamientos en los que la gentamicina se administra sólo por 2-3 semanas son curativos y causan menor nefrotoxicidad que aquellos con cursos más prolongados. Por tanto, algunos expertos prefieren regímenes en los que la gentamicina se administre sólo durante 2-3 semanas.

Si hay resistencia de alto nivel tanto a la gentamicina como a la estreptomicina, no se puede lograr efecto bactericida sinérgico con este tipo de fármacos; por tanto, no se deben administrar. En cambio, puede considerarse un ciclo de 8-12 semanas de un solo fármaco activo contra la pared celular; sin embargo, se han sugerido dosis altas de ampicilina en combinación con ceftriaxona o cefotaxima en la endocarditis por *E. faecalis* (cuadro 123-4). Los estudios comparativos no aleatorios sugieren que la ampicilina-ceftriaxona pueden ser tan efectivas como (y menos nefrotóxicas) la penicilina o ampicilina más un aminoglucósido en el tratamiento de la endocarditis por este microorganismo, y brindar tratamiento efectivo cuando las cepas poseen un alto nivel de resistencia a la gentamicina y estreptomicina. Este régimen también es mejor en pacientes con mayor riesgo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos o en lugar de estreptomicina.

Si el aislado de enterococo es resistente a todos los medicamentos de uso común, debe considerarse la supresión de la bacteriemia seguida de cirugía. No se ha establecido el desempeño de los nuevos fármacos con actividad potencial contra enterococos resistentes a múltiples fármacos (quinupristina/dalfopristina [sólo para *E. faecium*], linezolida y daptomicina) en el tratamiento de la endocarditis.

Estafilococos Los regímenes usados para tratar la endocarditis estafilocócica (cuadro 123-4) no se basan en la producción de coagulasa, sino en la presencia o ausencia de una válvula prostética o un dispositivo extraño, de la válvula nativa afectada y de la susceptibilidad del aislado a la penicilina, meticilina y vancomicina. Todos los estafilococos se consideran resistentes a la penicilina y, excepto en países específicos, también a la meticilina. Por tanto, el tratamiento empírico para la posible NVE estafilocócica debe usar un régimen que cubra microorganismos resistentes a la meticilina. El tratamiento debe ser actualizado a un β lactámico si el aislado es susceptible a la meticilina. La adición de 3-5 días de gentamicina a un β lactámico, o vancomicina para mejorar el tratamiento de la NVE del lado izquierdo no ha mejorado las tasas de supervivencia, y se vinculan con nefrotoxicidad. La mayoría de las normas no recomienda la adición rutinaria de gentamicina, ácido fusídico o rifampicina a regímenes para NVE por *S. aureus*.

Para el tratamiento de NVE causada por *S. aureus resistente a meticilina* (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*) se recomienda la vancomicina en dosis suficientes para alcanzar una concentración mínima de 15-20 μg/ml, con la advertencia de que este tratamiento puede causar nefrotoxicidad. Aunque la resistencia de los estafilococos a la vancomicina es rara, cada vez es más frecuente la susceptibilidad reducida a este antibiótico entre las cepas MRSA. Los aislados con MIC de vancomicina de 4 a 16 μg/mL tienen susceptibilidad intermedia y se denominan *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA, *vancomycin-intermediate S. aureus*). Los aislados con una vancomicina MIC de 2 μg/mL pueden alojar subpoblaciones con MIC más elevada. Los aislados con estas subpoblaciones, llamados *VISA heterorresistentes* (hVISA), no son detectables mediante pruebas de susceptibilidad rutinarias y, sin embargo, pueden afectar la eficacia a la vancomicina.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 123-4 Antibioticoterapia para endocarditis infecciosa causada por microorganismos frecuentes[a]

MICROORGANISMO	FÁRMACO (DOSIS, DURACIÓN)	COMENTARIOS
Estreptococos		
Estreptococos susceptibles a penicilina,[b] *S. gallolyticus* (MIC 0.12 µg/mL[b])	• Penicilina G (2-3 mU IV c/4 h por 4 semanas)	Puede usarse ampicilina o amoxicilina (2 g IV c/4 h) si no está disponible la penicilina.
	• Ceftriaxona (2 g/d IV en dosis única por 4 semanas)	Puede usarse ceftriaxona en pacientes con alergia no inmediata a penicilina.
	• Vancomicina (15 mg/kg IV c/12 h por 4 semanas)	Usar vancomicina en pacientes con alergia grave o inmediata a β lactámicos.
	• Penicilina G (2-3 mU IV c/4 h) o ceftriaxona (2 g IV c/d) por 2 semanas ***Más*** Gentamicina[d] (3 mg/kg c/d IV o IM en dosis única[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 2 semanas)	Evitar el tratamiento de 2 semanas cuando el riesgo de toxicidad por aminoglucósidos es alto y en endocarditis de válvula prostética o complicada.
Resistencia relativa a penicilina, estreptococos, *S. gallolyticus* (MIC >0.12 µg/mL y <0.5 µg/mL[f]	• Penicilina G (4 mU IV c/4 h) o ceftriaxona (2 g IV c/d) por 4 semanas ***Más*** Gentamicina[d] (3 mg/kg c/d IV o IM en dosis única[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 2 semanas)	Puede usarse ampicilina o amoxicilina (2 g IV c/4 h) si no se dispone de penicilina. Se prefiere penicilina sola en esta dosis por 6 semanas o con gentamicina durante las 2 primeras semanas para endocarditis de válvula prostética por estreptococos con MIC de penicilina ≤0.1 µg/mL.
	• Vancomicina[c] como se indicó antes por 4 semanas	Usar vancomicina si no se toleran las penicilinas. La ceftriaxona sola o con gentamicina puede usarse en pacientes con alergia no inmediata a β lactámicos.
Estreptococos con resistencia moderada a penicilina (MIC, 0.5 µg/mL y <8 µg/mL)[g], *Granulicatella*, *Abiotrofia* o *Gemella* spp.	• Penicilina G (4-5 mU IV c/4 h) o ceftriaxona (2 g IV c/d) por 6 semanas ***Más*** Gentamicina[d] (3 mg/kg c/d IV o IM en dosis única[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 6 semanas)	Preferible para endocarditis de válvula prostética por estreptococos con MIC de penicilina >0.1 µg/mL.
	• Vancomicina[c] como se indicó antes por 4 semanas	Algunos prefieren este tratamiento.
Enterococos[h]		
	• Penicilina G (4-5 mU IV c/4 h) más gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambos por 4-6 semanas.	Puede tratar NVE por cuatro semanas si los síntomas duran <3 meses. Tratar PVE y NVE con >3 meses de síntomas durante 6 semanas. Puede abreviar el ciclo de gentamicina en algunos pacientes (véase texto). Puede usar estreptomicina (7.5 mg/kg c/12 h) en lugar de gentamicina si no hay resistencia de alto nivel a la estreptomicina.
	• Ampicilina (2 g IV c/4 h) más gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambas por 4-6 semanas	Puede usar amoxicilina en lugar de ampicilina (misma dosis).
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambas por 6 semanas	Usar vancomicina más gentamicina sólo en pacientes alérgicos a la penicilina (de preferencia para desensibilizar para penicilina) y para aislados resistentes a penicilina/ampicilina.
	• Ampicilina (2 g IV c/4 h) *más* ceftriaxona (2 g IV c/12 h), ambas por 6 semanas	Usar para aislados de *E. faecalis* con o sin resistencia elevada a gentamicina y estreptomicina o para pacientes con riesgo alto de nefrotoxicidad por aminoglucósidos (tasa de depuración <50 mL/min; véase el texto).
Estafilococos (*S. aureus* y coagulasa negativa)		
MSSA en válvulas nativas (sin dispositivos extraños)	• Nafcilina, oxacilina o flucloxacilina (2 g IV c/4 h por 4-6 semanas)	Puede usarse penicilina (4 mU c/4 h) si el aislado es susceptible a la penicilina (no produce β lactamasa); se prefiere el curso de 6 semanas.
	• Cefazolina (2 g IV c/8 h por 4-6 semanas)	Puede usarse el régimen de cefazolina en pacientes con alergia no inmediata a la penicilina; se prefiere el curso de 6 semanas.
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h) por 4-6 semanas)	Usar sólo vancomicina para pacientes con alergia a la penicilina inmediata (urticarial) o grave; véase el texto respecto a la adición de gentamicina, ácido fusídico o rifampicina. Se prefiere el curso de 6 semanas.
MRSA en válvulas nativas (sin dispositivos extraños)	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/8-12 h) por 4-6 semanas)	No usar rutinariamente rifampicina (véase texto). Considerar tratamiento con daptomicina en dosis altas (véase texto), para MRSA con MIC de vancomicina >1.0, o bacteriemia persistente durante el tratamiento con ésta.
MSSA en válvulas prostéticas	• Nafcilina, oxacilina o flucloxacilina (2 g IV c/4 h por 6-8 semanas) ***Más*** Gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV por 2 semanas) ***Más*** • Rifampicina[i] (300 mg VO c/8 h por 6-8 semanas)	Usar gentamicina durante las primeras 2 semanas; determinar la susceptibilidad a la gentamicina antes de iniciar la rifampicina (véase el texto); si el paciente es muy alérgico a la penicilina, usar el régimen para MRSA; si la alergia a lactámicos es de tipo menor no inmediato, puede usarse cefazolina en lugar de oxacilina, nafcilina o flucloxacilina.
MRSA en válvulas prostéticas	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/8-12 h) por 4-6 semanas) ***Más*** Gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV c/8 h por 2 semanas) ***Más*** Rifampicina[i] (300 mg VO c/8 h por 6-8 semanas)	Usar gentamicina durante las primeras 2 semanas; determinar la susceptibilidad a la gentamicina antes de iniciar la rifampicina (véase el texto).

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 123-4 Antibioticoterapia para endocarditis infecciosa causada por microorganismos frecuentes[a] (*continuación*)

MICROORGANISMO	FÁRMACO (DOSIS, DURACIÓN)	COMENTARIOS
Microorganismos HACEK		
	• Ceftriaxona (2 g/d IV en dosis única por 4 semanas)	Puede usarse otra cefalosporina de tercera generación en dosis comparable.
	• Ampicilina/sulbactam (3 g IV c/6 h por 4 semanas)	Si el aislado es susceptible, puede usarse ciprofloxacina (400 mg IV c/12 h).
Coxiella burnetii		
	• Doxiciclina (100 mg VO c/12 h) *más* hidroxicloroquina (200 mg VO c/8 h), ambos por 18 (válvula nativa) o 24 (válvula prostética) meses	Vigilar la serología para valorar la respuesta terapéutica (IgG e IgA anti-fase I disminuyeron cuatro veces e IgM anti-fase II fue negativo) y después para detectar una recidiva.
***Bartonella* spp.**		
	• Doxiciclina (100 mg c/12 h VO) por 6 semanas ***Más*** Gentamicina 1 mg/kg IV c/8 h por 2 semanas)	Si no se tolera la doxiciclina, use azitromicina (500 mg VO qd). Algunos expertos recomiendan dar continuidad a la doxiciclina por 3-6 meses a menos que la infección se remueva quirúrgicamente.

[a] Regímenes adaptados de las normas de la American Heart Association, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y, en menor medida, la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). Las dosis de gentamicina, estreptomicina y vancomicina deben ajustarse cuando hay función renal disminuida. El peso corporal ideal se usa para calcular dosis de gentamicina y estreptomicina por kilogramo (varones = 50 kg + 2.3 kg por pulgada sobre 1.52 m, mujeres = 45.5 kg + 2.3 kg por pulgada sobre 1.52 m).

[b] MIC ≤0.125 μg/mL por ESC y BSAC.

[c] La dosis de vancomicina se basa en el peso corporal real. Ajustar para un nivel de 10 a 15 μg/mL para infecciones por estreptococos y enterococos, y 15 a 20 μg/mL para infecciones estafilocócicas.

[d] Los aminoglucósidos no deben administrarse como dosis únicas diarias para la endocarditis enterocócica y deben administrarse como parte del tratamiento inicial. Las concentraciones séricas máximas y mínimas objetivo de las dosis divididas de gentamicina 1 h después de una infusión de 20 a 30 min o inyección IM son ~3.5 μg/mL y ≤1 μg/mL, respectivamente; las concentraciones séricas máximas y mínimas objetivo de estreptomicina (tiempo como con la gentamicina) son 20 a 35 μg/mL y <10 μg/mL, respectivamente.

[e] Se puede usar netilmicina (4 mg/kg una vez al día, como dosis única) en lugar de la gentamicina.

[f] MIC >0.125 μg/mL y ≤2.0 μg/mL por ESC; MIC >0.125 μg/mL y ≤0.5 μg/mL por BSAC.

[g] MIC >2.0 μg/mL por ESC; tratar con régimen para enterococos (BSAC).

[h] Debe evaluarse la susceptibilidad antimicrobiana; véase texto.

[i] La rifampicina aumenta los requerimientos de warfarina y dicumarol para la anticoagulación.

MIC, concentración inhibitoria mínima; MRSA, *S. aureus* resistente a la meticilina; MSSA, *S. aureus* sensible a la meticilina; NVE, endocarditis con válvula nativa; PVE, endocarditis de válvula protésica.

Debido a la farmacocinética/farmacodinámica de ésta, el exterminio de MRSA con MIC de vancomicina >1.0 μg/mL es impredecible, incluso con su dosificación agresiva. Como una alternativa a la vancomicina, la daptomicina (8-10 mg/kg IV una vez al día) ha proporcionado tratamiento efectivo para la NVE del lado izquierdo causada por VISA susceptible a la dactinomicina, hVISA, o aislados con MIC de vancomicina >1.0 μg/mL (no aprobado por la FDA para esta indicación). La actividad de la daptomicina contra MRSA, incluso contra algunos aislados con susceptibilidad reducida a ésta, se mejora en combinación con nafcilina o ceftarolina. Las series de casos sugieren que la daptomicina en dosis altas combinada con nafcilina o ceftarolina o ceftarolina sola (600 mg IV c/8 h) puede ser un tratamiento efectivo para la endocarditis por MRSA que no responde a vancomicina. Se recomienda la consulta de enfermedades infecciosas para el tratamiento de la endocarditis por MRSA cuando persiste la bacteriemia a pesar del tratamiento. No se ha establecido la eficacia de linezolida o telavancina para la endocarditis por MRSA del lado izquierdo. Aunque no está avalado por otros grupos, la British Society for Antimicrobial Chemotherapy recomienda la adición de un segundo medicamento a la vancomicina (rifampicina) o a la daptomicina (rifampicina, gentamicina o linezolida) para el tratamiento de NVE por MRSA.

La endocarditis por *S. aureus* susceptible a la meticilina no complicada y limitada a la válvula tricúspide o pulmonar a menudo puede tratarse con un curso de dos semanas que combine oxacilina o nafcilina (pero no vancomicina) con gentamicina. Sin embargo, los pacientes con fiebre prolongada (≥5 días) durante el tratamiento o con múltiples embolias pulmonares sépticas, deben recibir un tratamiento de duración habitual. La vancomicina más gentamicina durante dos semanas para la endocarditis derecha por MRSA no alcanza resultados óptimos; por tanto, esta enfermedad se trata durante cuatro semanas con vancomicina o daptomicina (6 mg/kg en dosis diaria única).

La PVE estafilocócica se trata por 6-8 semanas con un tratamiento múltiple (cuadro 23-4). La rifampicina es un elemento esencial porque elimina los estafilococos adheridos al material extraño en una biopelícula. Dos fármacos más (elegidos con base en pruebas de susceptibilidad) se combinan con rifampicina para prevenir la resistencia *in vivo* a la rifampicina. Como muchos estafilococos (en particular MRSA y *Staphylococcus epidermidis* causando PVE) son resistentes a la gentamicina, debe confirmarse la susceptibilidad del aislado a la gentamicina o un fármaco alternativo antes de iniciar el tratamiento con rifampicina. Las alternativas posibles para la gentamicina incluyen otro aminoglucósido, una fluoroquinolona (elegida con base en la susceptibilidad), ceftarolina u otro fármaco activo.

Otros microorganismos En ausencia de meningitis, la endocarditis causada por aislados de *Streptococcus pneumoniae* con MIC de penicilina ≤4 μg/mL puede tratarse con penicilina IV (4 millones de unidades cada cuatro horas), ceftriaxona (2 g/día como dosis única), cefotaxima (a una dosis comparable) o vancomicina. Se prefieren ceftriaxona o vancomicina para las cepas neumocócicas con MIC de penicilina de 2 μg/mL o más. Si se sospecha meningitis, debe iniciarse tratamiento con vancomicina más ceftriaxona, a las dosis recomendadas para la meningitis, hasta que se conozcan los resultados de susceptibilidad. El tratamiento definitivo debe seleccionarse en función de la susceptibilidad de la meningitis (MIC de la penicilina, 0.06 μg/mL; o MIC de ceftriaxona, 0.5 μg/mL). La NVE neumocócica se trata durante cuatro semanas y la PVE neumocócica durante seis semanas. La endocarditis por *P. aeruginosa* se trata con un β lactámico antipseudomonas (piperacilina o una cefalosporina) y dosis altas de tobramicina (8 mg/kg por día en tres dosis divididas). La endocarditis causada por Enterobacteriaceae se trata con un antibiótico potente β lactámico más un aminoglucósido. La endocarditis por corinebacterias se trata con penicilina más un aminoglucósido (si el microorganismo es susceptible al aminoglucósido) o con vancomicina, que es altamente bactericida para la mayoría de las cepas. El tratamiento para la endocarditis por *Candida* consiste en una formulación lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg IV al día) más flucitosina (25 mg/kg VO c/6 h) o una equinocandina en dosis altas (caspofungina o micafungina, 150 mg IV al día; o anidulafungina, 200 mg IV al día). Se recomienda la cirugía temprana, así como la supresión a largo plazo (o indefinida) con un azol oral.

Tratamiento empírico y manejo de la endocarditis con cultivos negativos Al diseñar el tratamiento que se administrará antes de que se conozcan los resultados del cultivo o cuando sean negativos, deben considerarse los datos clínicos de la etiología (p. ej., presentación aguda o subaguda, NVE, PVE precoz o tardía, predisposiciones del paciente) así como pistas epidemiológicas (región de residencia, exposición a ani-

Biblioteca Médica Virtual

males). Por tanto, el tratamiento empírico para la endocarditis aguda en un usuario de drogas inyectables o para la NVE vinculada con los cuidados para la salud debe cubrir MRSA y potenciales bacilos gramnegativos resistentes a los antibióticos. El tratamiento con vancomicina más gentamicina o cefepima, iniciado inmediatamente después de obtener los hemocultivos, cubre estos microorganismos y muchas otras posibles causas. Para el tratamiento empírico de NVE con presentación subaguda, la vancomicina más ceftriaxona es razonable; para PVE con hemocultivo pendiente, debe usarse vancomicina, gentamicina y cefepima si la válvula protésica ha estado en su lugar durante un año o menos. El tratamiento empírico para válvulas prostéticas infectadas colocadas por más de un año es similar al de NVE con cultivo negativo. Se revisa el tratamiento una vez que se haya identificado el patógeno.

En el tratamiento de los episodios de hemocultivos negativos deben considerarse la endocarditis marántica y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Deben investigarse los organismos fastidiosos mediante pruebas serológicas. En ausencia de tratamiento antibiótico previo, es poco probable que la infección debida a *S. aureus*, CoNS, enterococos o Enterobacteriaceae se presenten con hemocultivos negativos; por tanto, en esta situación, el tratamiento empírico recomendado no se dirige a estos microorganismos, sino a los estreptococos persistentes, microorganismos nutricionalmente variantes, el grupo HACEK y especies de *Bartonella*. A la espera de la disponibilidad de datos diagnósticos, la NVE subaguda con hemocultivos negativos se trata con vancomicina más ampicilina-sulbactam (12 g c/24 h) o ceftriaxona; se agrega doxiciclina (100 mg dos veces al día) para mejorar la cobertura de *Bartonella*. Si los cultivos son negativos debido a la administración previa de antibióticos, se debe considerar la inhibición de los patógenos por el tratamiento usado.

Endocarditis CIED El tratamiento antibiótico para endocarditis CIED (así como para la infección predominante o un sitio infectado oculto) es complementario al retiro del dispositivo. La elección del antibiótico debe basarse en el organismo causal y usarse como se recomienda para NVE (cuadro 123-4). La infección CIED bacteriémica puede complicarse por NVE coincidente o infección en un sitio remoto (p. ej., osteomielitis) y quizá deba modificarse la antibioticoterapia. Se recomienda un curso de cuatro a seis semanas de un tratamiento dirigido a la endocarditis para los pacientes con endocarditis CIED y para aquellos con bacteriemia que continúa durante el tratamiento después de retirar el dispositivo. La infección en un sitio oculto sin bacteriemia se trata con un ciclo de 10-14 días, algunos de los cuales pueden administrarse por vía oral. En ausencia de otra fuente, la bacteriemia por *S. aureus* (y la persistente por CoNS) en pacientes con CIED, es probable que sea indicativa de CIED o endocarditis valvular, y debe tratarse en consecuencia. Sin embargo, no todas las infecciones del torrente sanguíneo en estos pacientes indican endocarditis. Si falta evidencia que la sugiera, la infección de la corriente sanguínea debida a bacilos gramnegativos, estreptococos, enterococos y especies de *Candida* puede no indicar endocarditis y tratarse con un ciclo abreviado de terapia antimicrobiana. Sin embargo, en ausencia de otra fuente, la recaída de la bacteriemia después del tratamiento antimicrobiano aumenta la probabilidad de endocarditis por CIED y amerita el tratamiento como tal. El intento de rescate sólo con antibióticos de un CIED infectado por lo general no tiene éxito y debe reservarse para los pacientes cuyos dispositivos no se pueden eliminar o que rechazan la eliminación.

Tratamiento antibiótico ambulatorio Los pacientes en condiciones clínicas estables, confiables para seguir el tratamiento, que ya no tienen bacteriemia, afebriles y sin signos clínicos o ecocardiográficos sugestivos de alguna complicación inminente, pueden completar el tratamiento de manera ambulatoria. Son necesarios el seguimiento estrecho y un ambiente doméstico estable, así como un acceso IV predecible y antibióticos que permanezcan estables en solución. La terapéutica recomendada no debe alterarse para adaptarla al tratamiento ambulatorio.

Vigilancia del tratamiento antibiótico La toxicidad de los antibióticos, incluyendo las reacciones alérgicas, se produce en 25-40% de los pacientes con endocarditis y surge por lo general después de varias semanas de tratamiento. Deben realizarse periódicamente análisis de sangre para detectar toxicidad renal, hepática y hematológica. Las concentraciones séricas de aminoglucósidos y vancomicina se controlan regularmente y se ajustan las dosis para optimizar el tratamiento y evitar o abordar la toxicidad.

Los hemocultivos se repiten diario hasta que sean estériles en pacientes con endocarditis por *S. aureus* o microorganismos difíciles de tratar, se revisan si hay recidiva de la fiebre y se repiten 4-6 semanas después del tratamiento para documentar la curación. Los hemocultivos se vuelven estériles dos días después del inicio del tratamiento adecuado cuando la infección se debe a estreptococos viridans, enterococos u organismos HACEK. En la endocarditis por *S. aureus*, el tratamiento con un β lactámico produce cultivos estériles en 3-5 días, mientras que en la endocarditis por MRSA pueden persistir los cultivos positivos durante 7-9 días con vancomicina o daptomicina. La bacteriemia por MRSA que persiste a pesar de la dosis adecuada de vancomicina o daptomicina quizá indique infección por una cepa con baja susceptibilidad y abre la posibilidad de un esquema alternativo. Cuando la fiebre persiste siete días a pesar del tratamiento antibiótico adecuado, es preciso valorar al paciente en busca de un absceso paravalvular, abscesos extracardiacos (bazo, riñón) o complicaciones (fenómenos embólicos). La fiebre recurrente indica la posibilidad de estas complicaciones, pero también de reacciones farmacológicas o complicaciones de la hospitalización. Las vegetaciones se reducen con el tratamiento efectivo; sin embargo, tres meses después de la curación, 50% permanece sin cambios y 25% es un poco más grande.

Tratamiento antitrombótico La decisión de iniciar este tratamiento (anticoagulante o antiplaquetario) en pacientes con endocarditis infecciosa requiere consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios, incluyendo las consideraciones temporales de cada uno. Los pacientes con endocarditis infecciosa tienen riesgo de embolia, transformación hemorrágica de eventos embólicos cerebrales y de hemorragia intracerebral por arteritis séptica o ruptura de aneurismas micóticos. El tratamiento antitrombótico puede hacer que este sangrado sea catastrófico. Ni el anticoagulante ni la terapia antiplaquetaria reducen el riesgo de émbolos en pacientes con NVE, por lo que dicho tratamiento no está indicado para ese fin; sin embargo, los pacientes con endocarditis infecciosa pueden tener trastornos coexistentes en los que está indicada la anticoagulación. Por tanto, si no hay contraindicaciones (p. ej., sin evidencia clínica o por imágenes de un accidente cerebrovascular embólico grande reciente, hemorragia intracerebral o aneurisma micótico), se administra tratamiento anticoagulante a pacientes que tienen una válvula protésica mecánica, fibrilación auricular con estenosis mitral o puntaje CHADS2 ≥2 o tromboflebitis venosa profunda. La mayoría de los expertos prefiere usar heparina no fraccionada o de bajo peso molecular para facilitar la reversión. La terapia anticoagulante debe revertirse, al menos temporalmente, en los pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular isquémico agudo o hemorragia intracerebral.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las complicaciones intracardiacas y del sistema nervioso central de la endocarditis son causas importantes de morbilidad y muerte. En algunos casos, el tratamiento efectivo para estas complicaciones requiere cirugía. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico cardiaco de la endocarditis **(cuadro 123-5)** se derivaron de los estudios de observación y la opinión de expertos. Las indicaciones individuales varían; por tanto, los riesgos y beneficios, así como el momento de la cirugía, deben ser individualizados **(cuadro 123-6)**. Estas consideraciones complejas se manejan mejor por un equipo que incluya cardiólogos, cirujanos cardiacos, médicos de enfermedades infecciosas y neurólogos si ha habido complicaciones neurológicas. De 25-40% de los pacientes con endocarditis del lado izquierdo se somete a cirugía cardiaca durante la infección activa, con tasas de cirugía levemente más altas para PVE que NVE. Las complicaciones intracardiacas y la CHF son las indicaciones más comunes para la cirugía. El beneficio de ésta se evaluó principalmente por estudios que compararon poblaciones de pacientes tratados médica y quirúrgicamente que tuvieron necesidad del procedimiento, con ajustes para los factores pronosticadores de muerte (comorbilidades) y el momento de la intervención quirúrgica (corrección por predisposición de supervivencia). Aunque los resultados de los estudios varían, la cirugía para NVE basada en las indicaciones actuales parece dar a conocer un beneficio de supervivencia significativo (27-55%) que se vuelve cada vez más evidente entre los pacientes con las indicaciones más apremiantes y con seguimiento de seis meses o más. El efecto de la cirugía para PVE es más variado, con beneficios de supervivencia que aumentan en gran parte en aquellos con complicaciones intracardiacas. Cabe destacar que la cirugía en sí misma conlleva riesgos de mortalidad que pueden compensar los beneficios de supervivencia en pacientes con indicaciones menores.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 123-5 Indicaciones de tratamiento quirúrgico cardiaco en pacientes con endocarditis

Cirugía requerida para obtener resultados óptimos
Endocarditis con válvula nativa o prótesis valvular
Insuficiencia cardiaca congestiva moderada o grave o choque debido a disfunción valvular
Extensión perivalvular de la infección con absceso, fístula o bloqueo cardiaco
Bacteriemia persistente sin causa extracardiaca a pesar de 7-10 días de tratamiento antimicrobiano óptimo
Falta de efectividad en tratamiento antimicrobiano (p. ej., hongos, *Brucella*, endocarditis por bacilos gramnegativos multirresistentes)
Endocarditis con válvula protésica
Válvula protésica inestable parcialmente desprendida
Cirugía considerada para mejorar evolución[a]
Endocarditis con válvula protésica
Infección por *S. aureus* con complicaciones intracardiacas
Recaída después de tratamiento antimicrobiano óptimo
Endocarditis con válvula nativa
Vegetación hipermóvil grande (>10 mm), particularmente con émbolo sistémico previo y disfunción valvular significativa[b]
Vegetación muy grande (>30 mm)
Fiebre persistente inexplicable (≥10 días) en endocarditis con cultivo negativo
Endocarditis con respuesta débil o recaída debida a enterococos o bacilos gramnegativos altamente resistentes a los antibióticos

[a] Considerar cirugía. Se combinan múltiples hallazgos para justificar la cirugía.

[b] En el grupo con riesgo bajo de mortalidad por cirugía cardiaca.

Indicaciones • **Insuficiencia cardiaca congestiva** La CHF resistente moderada a grave causada por disfunción valvular nueva o agravada, o fístulas intracardiacas, es la principal indicación para cirugía cardiaca. La cirugía puede aliviar la estenosis funcional debido a vegetaciones grandes o restaurar la competencia de las válvulas dañadas regurgitantes mediante reparación o reemplazo. A los 6-12 meses de seguimiento, la tasa de mortalidad es de 50% entre los pacientes con NVE o PVE del lado izquierdo e insuficiencia cardiaca moderada a grave debida a disfunción valvular que fue tratada médicamente, mientras que entre los pacientes iguales tratados con cirugía es de 15%. El beneficio de supervivencia con cirugía está inversamente relacionado con la gravedad de la CHF preoperatoria; por tanto, no debe retrasarse ante la hemodinamia deteriorante.

Infección perivalvular Esta complicación, más frecuente con la infección valvular aórtica, ocurre en 10-15% con NVE y en 45-60% de las ocurridas con PVE. Se sospecha por la fiebre persistente inexplicable durante el tratamiento apropiado, trastornos nuevos en la conducción en el electrocardiograma o por pericarditis. La TEE con Doppler a color es la herramienta de elección para detectar abscesos perivalvulares (sensibilidad ≥85%). En ocasiones, la TEE tridimensional y la FDG-PET/CT demuestran el proceso infeccioso perivalvular no detectada por TEE. Para obtener un resultado óptimo se necesita cirugía, sobre todo cuando la fiebre persiste, se desarrollan fístulas, en caso de dehiscencia e inestabilidad de la prótesis o cuando la infección recurre después del tratamiento adecuado. Es preciso vigilar el ritmo cardiaco, ya que un bloqueo cardiaco de grado alto requiere un marcapasos.

Infección no controlada Los hemocultivos positivos continuados o la fiebre persistente sin otra explicación a pesar del tratamiento antibiótico óptimo, sugieren infección no controlada y son indicación para cirugía. También se recomienda el tratamiento quirúrgico para la endocarditis por microorganismos contra los que no hay un tratamiento antibiótico efectivo (p. ej., levaduras, hongos, *P. aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos muy resistentes a los antibióticos, *Brucella* spp.).

Endocarditis por *S. aureus* La tasa de mortalidad de PVE por *S. aureus* rebasa 50% con tratamiento médico, pero se reduce a 25% con el quirúrgico. Cuando los pacientes tienen complicaciones intracardiacas, el tratamiento quirúrgico reduce la tasa de mortalidad hasta 20 veces. Sin embargo, la cirugía no se recomienda de forma rutinaria para PVE por *S. aureus* no complicada. Se debe considerar el tratamiento quirúrgico para pacientes con NVE del lado izquierdo por MRSA que permanecen sépticos y no responden al tratamiento con antibióticos alternativos. La endocarditis aislada de la válvula tricúspide por *S. aureus*, incluso con fiebre persistente, rara vez requiere cirugía.

Prevención de émbolos sistémicos La morbilidad persistente o la muerte pueden ser el resultado de émbolos cerebrales o de la arteria coronaria. La terapia antitrombótica no previene los émbolos sistémicos en NVE. La frecuencia de embolización disminuye rápido con tratamiento antimicrobiano eficaz, por tanto, para reducir aún más los émbolos por la cirugía cardiaca, el procedimiento debe realizarse muy temprano. Predecir un alto riesgo de embolización sistémica por determinación ecocardiográfica del tamaño de las vegetaciones no identifica a los

CUADRO 123-6 Programación de la intervención quirúrgica en pacientes con endocarditis

PROGRAMACIÓN	INDICACIÓN PARA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	
	EVIDENCIA SÓLIDA DE APOYO	EVIDENCIA CONTRADICTORIA, PERO LA MAYORÍA DE LAS OPINIONES FAVORECE LA CIRUGÍA
Urgente (el mismo día)	Disfunción valvular con edema pulmonar o choque cardiogénico Insuficiencia aórtica aguda más cierre previo de válvula mitral Absceso en seno de Valsalva roto a cavidades cardiacas derechas Rotura a saco pericárdico	
Urgente (en 1-2 días)	Obstrucción valvular por vegetación Prótesis inestable (separada) Insuficiencia aórtica o mitral aguda con insuficiencia cardiaca (clase III o IV de la New York Heart Association) Perforación septal Extensión perivalvular de la infección, con o sin nuevos cambios electrocardiográficos en el sistema de conducción Falta de tratamiento antibiótico efectivo	Diámetro de vegetación >10 mm más disfunción grave pero no urgente de la válvula aórtica o mitral[a] Embolia importante más vegetación grande persistente (>10 mm) Vegetación móvil >30 mm
Electiva (casi siempre es preferible pronto)	Insuficiencia prostética paravalvular progresiva Disfunción valvular más infección persistente con 7-10 días de tratamiento antibiótico Endocarditis micótica (moho)	Endocarditis valvular prostética estafilocócica con complicaciones intracardiacas Endocarditis valvular prostética inicial (2 meses después de la cirugía valvular) Endocarditis por *Candida* spp. Organismos resistentes a antibióticos

[a] Respaldado por un solo estudio con asignación al azar en una institución que mostró pronto beneficio de la cirugía. La implementación requiere criterio clínico. Si se elige cirugía, debe hacerse pronto (véase texto).

Fuente: Adaptado de L Olaison, G. Pettersson: Infect Dis Clin North Am 16:453, 2002.

Biblioteca Médica Virtual

pacientes en los cuales la cirugía de prevención de émbolos aumentará la supervivencia. En un estudio pequeño aleatorio en pacientes con bajo riesgo de mortalidad relacionada con la cirugía y con vegetaciones grandes (>10 mm) y disfunción valvular significativa, los émbolos se evitaron mediante cirugía temprana (48 h después del diagnóstico, o menos), pero no hubo beneficio en la supervivencia. En raras ocasiones, la indicación de cirugía es sólo para prevenir émbolos sistémicos; sin embargo, este objetivo puede ser un beneficio adicional de la cirugía temprana para otras indicaciones. La reparación valvular, con la consiguiente evitación de una prótesis, mejora la relación beneficio-riesgo de la cirugía realizada para eliminar las vegetaciones.

Endocarditis por CIED Se recomienda la extracción de todo el hardware para los pacientes con endocarditis por CIED establecida, ya sea para infección intracardiaca evidente o en un sitio oculto. Se prefiere la extracción por vía percutánea; con el hardware retenido después de la extracción percutánea intentada, se debe considerar la extirpación quirúrgica. Con vegetaciones mayores de 2 cm, existe el riesgo de embolismo pulmonar; no obstante, la necesidad de extirpación quirúrgica del CIED no está clara. La extracción del CIED infectado durante la hospitalización inicial se relaciona con aumento de las tasas de supervivencia a 30 días y un año respecto a los logrados con el tratamiento con antibióticos y la retención de dispositivos. El CIED, si es necesario, puede ser reimplantado en un nuevo sitio después de al menos 10-14 días de tratamiento antimicrobiano efectivo. Los CIED deben reemplazarse cuando los pacientes se someten a cirugía por endocarditis.

Momento de la cirugía cardiaca Con indicaciones potencialmente mortales para la cirugía (disfunción valvular y CHF grave, absceso perivalvular, dehiscencia importante de la prótesis), cuando se realiza durante los primeros días del tratamiento se asocia con mayor supervivencia que la tardía. Con indicaciones menos apremiantes, la cirugía puede demorarse para permitir un tratamiento posterior y mejora en la salud general (cuadro 123-6). La endocarditis recurrente en una válvula protésica recién implantada, le sigue la cirugía para NVE y PVE activos en 2 y 6% a 15% de los pacientes, respectivamente. Estas frecuencias no justifican el aumento del riesgo de mortalidad relacionado con el retraso de la cirugía en pacientes con insuficiencia cardiaca grave, disfunción valvular e infecciones no controladas. El retraso se justifica cuando la infección está controlada y la CHF resuelta con tratamiento médico.

Las complicaciones neurológicas de la endocarditis pueden exacerbarse durante la cirugía cardiaca. El riesgo de deterioro neurológico se relaciona con el tipo y gravedad de la complicación neurológica preoperatoria y el intervalo entre la complicación y la cirugía. Cuando la indicación quirúrgica no es urgente, la cirugía cardiaca se debe retrasar durante 2-3 semanas después de un gran infarto embólico no hemorrágico y durante cuatro semanas después de hemorragia cerebral. La ruptura de un aneurisma micótico debe tratarse antes de la cirugía cardiaca. En un paciente no obnubilado con accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia excluida por imágenes, la cirugía cardiaca, si es urgente, debe realizarse temprano.

Tratamiento antibiótico después de cirugía cardiaca Se han detectado microorganismos en la tinción de Gram o se ha encontrado su DNA mediante PCR en 45% de las válvulas extirpadas de pacientes que habían completado con éxito el tratamiento recomendado para la endocarditis. En sólo 7% de estos pacientes, los microorganismos (casi todos inusuales y resistentes a antibióticos) se cultivaron de la válvula. Su detección o su DNA no siempre indica falla antibiótica; en realidad, la recurrencia de la endocarditis después de la cirugía o endocarditis activa es rara. Por tanto, cuando los cultivos valvulares son negativos en NVE no complicada causada por patógenos susceptibles, la duración del tratamiento preoperatorio más el posoperatorio debe igualar la duración total de la terapéutica recomendada. Para la endocarditis complicada por un absceso perivalvular, la PVE tratada en forma parcial o los casos con cultivo positivo de la válvula, debe administrarse un curso terapéutico completo después de la intervención quirúrgica.

Complicaciones extracardiacas Entre 3% y 5% de los pacientes con endocarditis desarrollan un absceso esplénico. El tratamiento efectivo requiere drenaje percutáneo guiado por imágenes o esplenectomía. Entre 2% y 15% de las personas con endocarditis desarrolla aneurismas micóticos, en la mitad de estos casos se afectan las arterias cerebrales y se manifiestan con cefaleas, síntomas neurológicos focales o hemorragia. Los aneurismas cerebrales deben vigilarse mediante angiografía. Algunos se resuelven con tratamiento antimicrobiano efectivo, pero los que persisten, crecen o tienen fugas deben someterse a tratamiento quirúrgico, de ser posible. Los aneurismas cerebrales se manifiestan con dolor local, una tumoración, isquemia local o hemorragia; estos aneurismas se tratan con cirugía.

RESUMEN

La endocarditis es una enfermedad heterogénea que ocurre en poblaciones de pacientes extremadamente heterogéneas. Muchos factores pueden afectar negativamente el resultado; éstos incluyen edad avanzada, trastornos comórbidos graves y diabetes, retraso en el diagnóstico, afectación de las válvulas protésicas o la válvula aórtica, un patógeno invasivo (*S. aureus*) o uno resistente a los antibióticos (*P. aeruginosa*, hongos), complicaciones intracardiacas y neurológicas mayores, y vinculación de infección con los cuidados para la salud. La muerte, o el resultado deficiente, suelen estar relacionados no con el fracaso del tratamiento con antibióticos, sino con interacciones de las comorbilidades y complicaciones de los órganos terminales relacionadas con la endocarditis. En los países desarrollados, las tasas de supervivencia general son de 80-85%; sin embargo, varían de manera considerable entre las subpoblaciones de pacientes con endocarditis. Por tanto, la predicción del resultado para un paciente determinado debe centrarse en la infección de ese individuo, la complejidad del tratamiento requerido y las comorbilidades preexistentes. Las tasas de supervivencia para pacientes con NVE causada por estreptococos viridans, microorganismos HACEK o enterococos (susceptibles al tratamiento sinérgico) son de 85-90%. Para NVE por *S. aureus* en pacientes que no se inyectan drogas, las tasas de supervivencia son de 55-70%, mientras que 85-90% de los usuarios de drogas inyectadas sobrevive a su episodio inicial de endocarditis por *S. aureus*; sin embargo, si la adicción no se aborda con éxito en este último grupo, el pronóstico a largo plazo es reservado. La PVE que inicia dos meses después del reemplazo valvular resulta en tasas de mortalidad de 40-50%, mientras que en el inicio tardío son de 10-20%. Las tasas de supervivencia global un año después del tratamiento exitoso de la endocarditis son de 80-90%.

PREVENCIÓN

La prevención de la endocarditis ha sido durante mucho tiempo un objetivo en la práctica clínica. Sin embargo, los comités de expertos han llegado a la conclusión de que la evidencia que favorece la profilaxis con antibióticos es insuficiente para recomendar este tratamiento como un estándar de atención generalizado. Al sopesar los beneficios potenciales, los posibles eventos adversos y los costos relacionados con la profilaxis antibiótica, la American Heart Association y la European Society of Cardiology recomiendan los antibióticos profilácticos **(cuadro 123-7)** sólo para los pacientes con mayor riesgo de morbilidad grave o muerte por endocarditis

CUADRO 123-7 Antibioticoterapia para profilaxis de endocarditis en adultos con lesiones cardiacas de alto riesgo[a,b]

A.	Tratamiento oral habitual
	Amoxicilina: 2 g VO 1 h antes del procedimiento
B.	Incapacidad para tomar medicamento oral
	Ampicilina: 2 g IV o IM en la hora previa al procedimiento
C.	Alergia a penicilina
	1. Claritromicina o azitromicina: 500 mg VO 1 h antes del procedimiento
	2. Cefalexina:[c] 2 g VO 1 h antes del procedimiento
	3. Clindamicina: 600 mg PO 1 h antes del procedimiento
D.	Alergia a la penicilina, incapacidad para tomar medicamento oral
	1. Cefazolina[c] o ceftriaxona:[c] 1 g IV o IM 30 min antes del procedimiento
	2. Clindamicina: 600 mg IV o IM 1 h antes del procedimiento

[a] Dosis para niños: para amoxicilina, ampicilina, cefalexina o cefadroxilo, usar 50 mg/kg VO; cefazolina 25 mg/kg IV; clindamicina, 20 mg/kg VO o 25 mg/kg IV; claritromicina, 15 mg/kg VO, y vancomicina, 20 mg/kg IV.

[b] Para lesiones de alto riesgo, véase cuadro 123-8. No se recomienda profilaxis para otras lesiones.

[c] No usar cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxia) a penicilina.

Fuente: Cuadro generado con las guías publicadas por la American Heart Association y la European Society of Cardiology (W Wilson *et al.*: Circulation 116:1736, 2007; y G Habib *et al.*: Eur Heart J 30:2369, 2009).

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 123-8 Lesiones cardiacas de alto riesgo para las que se recomienda profilaxis para endocarditis antes de procedimientos dentales

Válvulas cardiacas prostéticas
Endocarditis previa
Cardiopatía congénita cianógena no reparada, incluidas derivaciones o conductos paliativos
Defectos cardiacos congénitos reparados durante los seis meses siguientes a la reparación
Cardiopatía congénita con reparación incompleta y defectos residuales adyacentes al material prostético
Valvulopatía que se desarrolla después de trasplante cardiaco[a]

[a] No es una población blanco para profilaxis según las recomendaciones de la European Society of Cardiology.

Fuente: Cuadro generado con las guías publicadas por la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* (W Wilson *et al.*: Circulation 116:1736, 2007; y G Habib *et al.*: Eur Heart J 30:2369, 2009).

(cuadro 123-8). Mantener una buena higiene dental en pacientes en riesgo es esencial y una meta recomendada. Se indica profilaxis sólo cuando hay manipulación del tejido gingival, región periapical de los dientes o perforación de la mucosa bucal (incluyendo cirugía en el aparato respiratorio). No se recomienda la profilaxis para pacientes sometidos a procedimientos del tubo digestivo o genitourinario. Las personas con alto riesgo deben tratarse antes o cuando se sometan a procedimientos en el conducto genitourinario o piel infectados. El National Institute for Health and Clinical Excellence en el Reino Unido, recomendó la interrupción de todas las profilaxis antibióticas para la endocarditis. Los estudios de vigilancia han intentado evaluar el impacto de estas nuevas pautas de profilaxis, pero no han sido concluyentes debido a datos inadecuados.

En pacientes con regurgitación de la válvula aórtica o mitral o una válvula protésica, el tratamiento de la fiebre Q aguda durante 12 meses con doxiciclina más hidroxicloroquina (cuadro 123-4) es altamente efectivo para prevenir la endocarditis por *C. burnetii*.

LECTURAS ADICIONALES

AMAT-SANTOS IJ *et al.*: Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: Results from a large multicenter registry. Circulation 131: 1566, 2015.

BADDOUR LM *et al.*: Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: A scientific statement fromthe American Heart Association. Circulation 121:458, 2010.

BADDOUR LM *et al*: Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 132:1435, 2015.

CHIROUZE C *et al.*: Impact of early valve surgery on outcome of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis: Analysis in the International Collaboration of Endocarditis-Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis 60:741, 2015.

GOULD FK *et al.*: Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: A report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 67:269, 2011.

HABIB G *et al.*: 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J 36:3075, 2015.

LALANI T *et al.*: Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: Use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. Circulation 121:1005, 2010.

LALANI T *et al.*: In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. JAMA Intern Med 173:1495, 2013.

SANDOE JA *et al.*: Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). J Antimicrob Chemother 70:325, 2015.

124 Infecciones de piel, músculo y de tejidos blandos

Dennis L. Stevens



Las infecciones cutáneas y de tejidos blandos ocurren en todos los grupos étnicos y en todas las ubicaciones geográficas, aunque algunas de éstas tienen nichos geográficos específicos. Hoy día, la frecuencia y la gravedad de algunas de estas infecciones se ha incrementado por varias razones. En primer lugar, los microorganismos se diseminan con rapidez a través de todo el mundo mediante los viajes por vía aérea, por la adquisición de genes de factores de virulencia y por la resistencia a los antibióticos. En segundo lugar, los desastres naturales, como los terremotos, tsunamis, tornados y huracanes parecen haberse incrementado en frecuencia y las lesiones sufridas durante estos sucesos constituyen una causa común de lesiones cutáneas y de tejidos blandos graves que predisponen a las infecciones. En tercer lugar, los traumatismos y las lesiones por actividades terroristas y de combate pueden afectar de modo notable o destruir los tejidos y proporcionar a los microorganismos patógenos endógenos y exógenos fácil acceso a tejidos profundos. Por desgracia, como quizá no se cuente con las maravillas de la medicina moderna durante los desastres naturales o los producidos por el ser humano, el tratamiento primario tal vez se retrase, lo cual incrementa la probabilidad de infecciones graves y muerte.

RELACIONES ANATÓMICAS: CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES DE TEJIDOS BLANDOS

Las infecciones cutáneas y de tejidos blandos han sido enfermedades comunes en los humanos durante siglos; sin embargo, entre 2000 y 2004, los ingresos hospitalarios por dichas infecciones aumentaron 27%, un incremento notable que se atribuyó principalmente a la aparición del clon USA300 de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methacillin resistant S. aureus*). Este capítulo provee una perspectiva anatómica para entender las clases de infecciones de tejidos blandos y los diversos microbios que las causan.

La protección contra la infección de la epidermis depende de la barrera mecánica proporcionada por el estrato córneo, ya que la epidermis carece de vasos sanguíneos **(fig. 124-1)**. La interrupción de esta capa por quemaduras o mordeduras, abrasiones, cuerpos extraños, trastornos dermatológicos primarios (p. ej., herpes simple, varicela, ectima gangrenoso), cirugía, úlceras por presión o vasculares permite el ingreso de bacterias hacia estructuras más profundas. De forma similar, el folículo piloso puede servir como portal de entrada para integrantes de la flora normal (p. ej., *Staphylococcus*) o para bacterias extrínsecas (p. ej., *Pseudomonas* en la foliculitis del jacuzzi). La infección intracelular del epitelio pavimentoso con

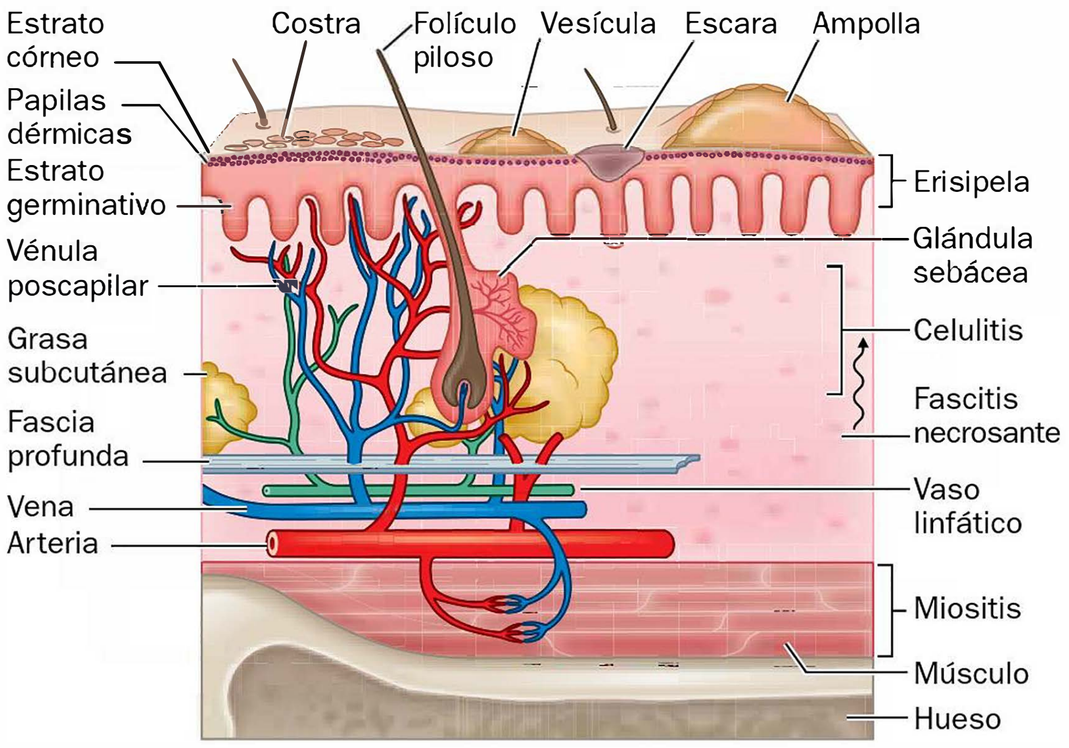


FIGURA 124-1 Componentes estructurales de la piel y los tejidos blandos, así como infecciones superficiales y de estructuras más profundas. La rica red capilar debajo de las papilas dérmicas desempeña una función fundamental en la localización de la infección y el desarrollo de la reacción inflamatoria aguda.

Biblioteca Médica Virtual

formación de vesículas puede producirse por inoculación cutánea, como en la infección por virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipo I; a través del plexo capilar dérmico, como en la varicela y las infecciones causadas por otros virus que se vinculan con viremia, o a partir de las raíces nerviosas cutáneas, como en el herpes zóster. Las bacterias que infectan la epidermis, como *Streptococcus pyogene*s, pueden moverse hacia estructuras más profundas a través de los vasos linfáticos, un mecanismo que se presta para la rápida diseminación superficial de la erisipela. Más adelante, la congestión o la obstrucción de vasos linfáticos causa edema flácido de la epidermis, otra característica del mismo trastorno.

El rico plexo de capilares debajo de las papilas dérmicas aporta nutrición al estrato germinativo y las respuestas fisiológicas de este plexo generan importantes signos y síntomas clínicos. Por ejemplo, la vasculitis infecciosa del plexo origina petequias, nódulos de Osler, lesiones de Janeway y púrpura palpable, cuya presencia es una clave importante de endocarditis **(cap. 123)**. Además, la infección metastásica en este plexo puede producir manifestaciones cutáneas de micosis diseminada **(cap. 211)**, infección gonocócica **(cap. 151)**, salmonelosis **(cap. 160)**, infección por *Pseudomonas* (p. ej., ectima gangrenoso; **cap. 159**); meningococemia **(cap. 150)** e infección estafilocócica **(cap. 142)**. El plexo también brinda a las bacterias acceso a la circulación, lo cual facilita la diseminación local o bacteriemia. Las vénulas poscapilares de este plexo son un sitio importante de secuestro de leucocitos polimorfonucleares, diapédesis y quimiotaxia hacia el sitio de la infección cutánea.

La amplificación de estos mecanismos fisiológicos por concentraciones excesivas de citocinas o de toxinas bacterianas causa leucostasis, oclusión venosa y edema con fóvea. El edema con ampollas púrpuras, equimosis y anestesia cutánea sugiere pérdida de la integridad vascular y requiere exploración de las estructuras más profundas en busca de indicios de fascitis necrosante o mionecrosis. El diagnóstico inicial requiere un alto grado de sospecha en casos de fiebre inexplicable y de dolor e hipersensibilidad en el tejido blando, aun si no hay inflamación cutánea aguda.

En el **cuadro 124-1**, se indican los capítulos en los cuales se describen con mayor detalle las infecciones descritas a continuación. Muchas de estas infecciones se ilustran en los capítulos citados o en el **capítulo A1**.

INFECCIONES RELACIONADAS CON VESÍCULAS

(Cuadro 124-1) La proliferación vírica dentro de la epidermis causa la formación de vesículas debido a infección. En varicela y la viruela, la viremia a menudo precede al inicio del exantema centrípeto difuso que progresa de máculas a vesículas, luego a pústulas y, por último, a costras en el periodo de 1-2 semanas. Las vesículas de varicela tienen una apariencia de "rocío" y se distribuyen en grupos al azar sobre el tronco, las extremidades y la cara en 3-4 días. El herpes zóster se presenta en un solo dermatoma; el desarrollo de vesículas es precedida por dolor durante varios días. El zóster puede aparecer en personas de cualquier edad, pero es más común entre pacientes inmunodeprimidos y de edad avanzada, mientras que la mayoría de los casos de varicela tiene lugar en niños en edad preescolar. Las vesículas por HSV se encuentran en o alrededor de los labios (HSV-1) o genitales (HSV-2), pero pueden aparecer en la cabeza y el cuello de luchadores jóvenes (herpes del gladiador) o en los dedos del personal de atención de la salud (panadizo herpético). Es habitual que a la infección primaria le sigan herpes labial (HSV-1) y herpes genital recurrentes. El coxsackievirus A16 de manera característica causa vesículas en manos, pies y boca de los niños. El ectima contagioso se origina de un virus de DNA relacionado con el virus de la viruela e infecta los dedos de los individuos que trabajan cerca de cabras y ovejas. El virus del molusco contagioso induce vesículas flácidas en la piel de individuos sanos e inmunodeprimidos. La viruela se erradicó en el año 1977, pero acontecimientos terroristas después del milenio han renovado el interés en esta devastadora infección **(cap. S2)**. A la viremia que comienza después de un periodo de incubación de 12 días, le sigue un exantema maculopapular, con rápida evolución a vesículas, pústulas y luego costras. Quizá se presenten casos secundarios en contactos cercanos.

La rickettsiosis exantemática comienza después de la inoculación de *Rickettsia akari* en la piel a través de la mordedura de un ácaro. Una pápula con una vesícula central evoluciona hacia una escara negra con costra indolora de 1-2.5 cm con un halo eritematoso y adenopatía proximal. Aunque fue más frecuente en el noreste de Estados Unidos y Ucrania de 1940 a 1950, la rickettsiosis exantemática se ha descrito recientemente en Ohio, Arizona y Utah. La dactilitis ampollosa es una infección dolorosa, vesicular que se localiza en la pulpa de los dedos de las manos, cuya causa es *S. aureus* o los estreptococos del grupo A.

INFECCIONES RELACIONADAS CON AMPOLLAS

(Cuadro 124-1) La dermatitis exfoliativa estafilocócica (SSSS, *staphylococcal scalded-skin syndrome*) en recién nacidos se origina de una toxina (exfoliatina) de *S. aureus*, grupo fago II. La SSSS debe distinguirse de la necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxic epidermal necrolysis*), que ocurre sobre todo en adultos, es inducida por fármacos y se vincula con una tasa de mortalidad más alta. Para hacer esta distinción es útil la biopsia en sacabocados con obtención de secciones mediante criostato, ya que el plano de rotura es el estrato córneo en el SSSS y el estrato germinativo en la TEN (fig. 124-1). La globulina γ intravenosa es un tratamiento prometedor para la TEN. La fascitis necrosante y la gangrena gaseosa también inducen formación de ampollas (véase más adelante "Fascitis necrosante"). La infección con vibrio halofílico puede ser tan agresiva y fulminante como la fascitis necrosante; una clave útil para su diagnóstico es el antecedente de exposición a aguas del Golfo de México o de la costa del Atlántico o (en un paciente con cirrosis) el consumo de mariscos crudos. El agente causal (*Vibrio vulnificus*) es muy susceptible a la tetraciclina.

INFECCIONES RELACIONADAS CON LESIONES CON COSTRA

(Cuadro 124-1) La causa del impétigo contagioso es *S. pyogenes* y la del impétigo estafilocócico, *S. aureus*. Ambas lesiones cutáneas tal vez tengan una etapa inicial con ampollas, pero luego aparecen costras gruesas con un color pardo dorado. Se han informado epidemias de impétigo originadas por MRSA. Las lesiones estreptocócicas son más habituales entre niños de 2-5 años de edad y pueden surgir epidemias en sitios con higiene deficiente, sobre todo en niños de estado socioeconómico bajo en climas tropicales. Es importante reconocer al impétigo contagioso por su relación con la glomerulonefritis posestreptocócica. La fiebre reumática no es una complicación de la infección cutánea generada por *S. pyogenes*. La infección superficial por dermatofitos (tiña) puede suceder sobre cualquier área cutánea y los raspados de la lesión con tinción de hidróxido potásico son diagnósticos. Las infecciones primarias por hongos dimórficos, como *Blastomyces dermatitidis* y *Sporothrix schenckii*, al inicio quizá se manifiesten como lesiones con costra que se asemejan a la tiña. La infección diseminada por *Coccidioides immitis* también puede afectar la piel; la biopsia y el cultivo deben llevarse a cabo a partir de las costras en pacientes de áreas endémicas. En personas con VIH seropositivas, se han descrito lesiones nodulares con costra causadas por *Mycobacterium chelonei*. El tratamiento con claritromicina parece prometedor.

FOLICULITIS

(Cuadro 124-1) Los folículos pilosos sirven como sitios de entrada para diversas bacterias, a pesar de que *S. aureus* es el origen más frecuente de foliculitis circunscrita. Las glándulas sebáceas drenan hacia los folículos y los conductos pilosos y, si estas entradas están bloqueadas, forman quistes sebáceos que pueden semejarse a abscesos estafilocócicos o se pueden infectar de forma secundaria. La infección de las glándulas sudoríparas (hidradenitis supurativa) también puede imitar una infección de folículos pilosos, sobre todo en las axilas. La foliculitis crónica no es frecuente excepto en el acné vulgar, en el que los componentes de la microbiota normal (p. ej., *Propionibacterium acnes*) pueden tener participación.

Se observa foliculitis difusa en dos casos. *Pseudomonas aeruginosa* origina la foliculitis del jacuzzi con aguas que no tienen suficiente cloro y que se conservan a temperaturas de 37-40 °C. Casi siempre la infección remite de forma espontánea, aunque se han comunicado bacteriemia y choque. La cercariosis cutánea se genera cuando la piel se expone a agua infestada con esquistosomas aviarios de agua dulce. La temperatura del agua templada y el pH alcalino son adecuados para moluscos que sirven como hospedadores intermediarios entre aves y seres humanos. Las cercarias esquistosómicas que nadan libremente penetran con facilidad los folículos pilosos o los poros, pero mueren con rapidez y desencadenan una fuerte reacción alérgica, lo cual origina intenso prurito y eritema.

LESIONES PAPULARES Y NODULARES

(Cuadro 124-1) Las lesiones elevadas de la piel se manifiestan de diferentes formas. Las infecciones cutáneas por *Mycobacterium marinum* pueden aparecer como celulitis o como nódulos eritematosos elevados. Se han descrito lesiones similares por *Mycobacterium abscessus* y *M. chelonei* en personas que han tenido una cirugía estética láser y tatuajes, respectivamente.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 124-1 Infecciones cutáneas y de tejidos blandos

LESIÓN Y SÍNDROME CLÍNICO	AGENTES INFECCIOSOS	CAPÍTULO(S)
Vesículas		
Viruela	Virus de la viruela	S2
Varicela	Virus de varicela-zóster	188
"Culebrilla" (herpes zóster)	Virus de varicela-zóster	188
Herpes labial, panadizo herpético, herpes del gladiador	Virus del herpes simple	187
Exantema vírico de manos, pies y boca	Coxsackievirus A16	199
Ectima contagioso	Parapoxvirus	191
Molusco contagioso	Poxvirus del molusco contagioso	191
Rickettsiosis exantemática	*Rickettsia akari*	182
Dactilitis ampollosa distal	*Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*	142, 143
Ampollas		
Dermatitis exfoliativa estafilocócica	*S. aureus*	142
Fascitis necrosante	*S. pyogenes, Clostridium*, aerobios y anaerobios mixtos	143, 149, 172
Gangrena gaseosa	*Clostridium*	149
Vibrio halofílico	*Vibrio vulnificus*	163
Lesiones con costra		
Impétigo y ectima ampolloso	*S. aureus*	142
Impétigo contagioso	*S. pyogenes*	143
Tiña del pie	Hongos dermatofitos superficiales	214
Esporotricosis	*Sporothrix schenkii*	214
Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*	207
Coccidioidomicosis	*Coccidioides immitis*	208
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*	209
Leishmaniosis cutánea	*Leishmania*	221
Tuberculosis cutánea	*Mycobacterium tuberculosis*	173
Nocardiosis	*Nocardia asteroides*	169
Foliculitis		
Furunculosis	*S. aureus*	142
Foliculitis del jacuzzi	*Pseudomonas aeuruginosa*	159
Cercariosis cutánea	*Schistosoma*	229
Acné vulgar	*Propionibacterium acnes*	53
Lesiones papulares y nodulares		
Granuloma de la pecera o piscina	*Mycobacterium marinum*	175
Exantema migratorio (larva migratoria cutánea)	*Ancylostoma braziliense*	226
Dracunculiosis	*Dracunculus medinensis*	228
Dermatitis por cercarias	*Schistosoma mansoni*	229
Verruga vulgar	Virus del papiloma humano 1, 2, 4	193
Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)	Virus del papiloma humano 6, 11, 16, 18	193
Nódulo por oncocercaria	*Onchocerca volvulus*	228
Miasis cutánea	*Dermatobia hominis*	452
Verruga peruana	*Bartonella bacilliformis*	167
Linforreticulosis benigna	*Bartonella henselae*	167
Lepra lepromatosa	*Mycobacterium leprae*	174
Sífilis secundaria (lesiones papuloescamosas y nodulares, condiloma lata)	*Treponema pallidum*	177
Sífilis terciaria (lesiones nodulares gomatosas)	*T. pallidum*	177
Úlceras con y sin escaras		
Carbunco	*Bacillus anthracis*	S2
Tularemia ulceroglandular	*Francisella tularensis*	165, S2
Peste bubónica	*Yersinia pestis*	166, S2
Úlcera buruli	*Mycobacterium ulcerans*	175
Lepra	*M. leprae*	174
Tuberculosis cutánea	*M. tuberculosis*	173
Chancroide	*Haemophilus ducreyi*	152
Sífilis primaria	*T. pallidum*	177
Erisipela	*S. pyogenes*	143
Celulitis	*Staphylococcus, Streptococcus,* varias otras bacterias	Varios
Fascitis necrosante		
Gangrena estreptocócica	*S. pyogenes*	143
Gangrena de Fournier	Bacterias mixtas aerobias y anaerobias	172
Fascitis estafilocócica necrosante	*S. aureus* resistente a meticilina	142
Miositis y mionecrosis		
Piomiositis	*S. aureus*	142
Miositis estreptocócica necrosante	*S. pyogenes*	143
Gangrena gaseosa	*Clostridium*	149
Miositis no debida a clostridios (crepitante)	Bacterias mixtas aerobias y anaerobias	172
Mionecrosis sinérgica anaerobia sin clostridios	Bacterias mixtas aerobias y anaerobias	172

Biblioteca Médica Virtual

Las pápulas eritematosas son manifestaciones iniciales de la linforreticulosis benigna (con lesiones que aparecen en el sitio de inoculación primaria de *Bartonella henselae*) y angiomatosis bacilar (causada también por *B. henselae*). Los exantemas serpiginosos elevados o los lineales son característicos de la larva migratoria cutánea, cuya causa es la larva excavadora del anquilostoma de perro o gato (*Ancylostoma braziliense*) y que los seres humanos adquieren por medio del contacto con tierra contaminada con heces de perro o gato. En la dracunculiosis, hay lesiones elevadas y excavadas similares que se generan de la migración de la hembra adulta del nematodo *Dracunculus medinensis. Onchocerca volvulus* produce nódulos que miden 1-10 cm de diámetro y aparecen casi siempre en personas picadas por moscas del género *Simulium* en África. Los nódulos contienen al gusano adulto encapsulado en tejido fibroso. La migración de las microfilarias hacia los ojos puede producir ceguera. El origen de la verruga peruana es *Bartonella bacilliformis*, la cual se transmite a los seres humanos a través del mosquito *Phlebotomus*. Esta enfermedad puede presentarse como lesiones únicas gigantes (varios centímetros de diámetro) o lesiones pequeñas múltiples (algunos milímetros de diámetro). En la cisticercosis por la larva de *Taenia solium,* también pueden surgir numerosos nódulos subcutáneos. En la esquistosomosis, se generan muchas pápulas eritematosas y cada una conforma un sitio de invasión de las cercarias. Los nódulos cutáneos, así como el engrosamiento del tejido subcutáneo, son rasgos prominentes de la lepra lepromatosa. Grandes nódulos o gomas son característicos de la sífilis terciaria, mientras que las lesiones papuloescamosas planas lo son de la sífilis secundaria. El virus de papiloma humano puede causar verrugas únicas (*verruca vulgaris*) o múltiples en el área anogenital (condiloma acuminado); éstas originan grandes problemas en pacientes con VIH.

ÚLCERAS CON O SIN ESCARAS

(Cuadro 124-1) El carbunco cutáneo comienza como una pápula pruriginosa, que en el transcurso de días se transforma en una úlcera rodeada de vesículas y edema; luego se torna una úlcera en crecimiento con una escara negra. El carbunco cutáneo puede causar úlceras crónicas que no sanan, cubiertas por una membrana gris, aunque las lesiones tal vez también simulen psoriasis, eccema o impétigo. La tularemia ulceroglandular quizá se relacione con lesiones cutáneas ulceradas con adenopatía regional dolorosa. Los bubones son la principal manifestación cutánea de la peste, pero las úlceras con escaras, pápulas o pústulas también se encuentran en 25% de los casos.

Mycobacterium ulcerans causa de manera característica lesiones cutáneas crónicas en las extremidades de individuos que viven en los trópicos. *Mycobacterium leprae* puede acompañarse de úlceras cutáneas en pacientes con lepra lepromatosa relacionada con el fenómeno de Lucio, en el cual el sistema inmunitario destruye el tejido con altas concentraciones de *M. leprae*, de modo habitual varios meses después de iniciar un tratamiento eficaz. *Mycobacterium tuberculosis* también puede causar úlceras, pápulas o lesiones maculares eritematosas de la piel tanto en individuos sin alteraciones inmunitarias como en los inmunodeprimidos.

Las úlceras por decúbito se producen por isquemia hística consecutiva a la insuficiencia vascular que origina la presión y pueden infectarse de manera secundaria con componentes de la piel y la microbiota del tubo digestivo, incluidos los anaerobios. Las lesiones ulcerativas de la parte anterior de las regiones tibiales quizá se deban a pioderma gangrenoso, que debe distinguirse de lesiones similares de causa infecciosa mediante valoración histológica de los sitios de biopsia. Las lesiones ulceradas en los genitales quizá sean dolorosas (chancroides) o indoloras (sífilis primaria).

ERISIPELA

(Cuadro 124-1) Se debe a *S. pyogenes* y se caracteriza por un inicio súbito de inflamación color rojo encendido en el rostro o las extremidades. Las características distintivas de la erisipela son márgenes indurados bien definidos, en particular a lo largo del pliegue nasolabial; rápida progresión y dolor intenso. Pueden surgir bulas flácidas durante el segundo o tercer día de enfermedad, pero la extensión a tejidos blandos más profundos es poco común. El tratamiento con penicilina es efectivo; la inflamación puede progresar a pesar de las medidas terapéuticas adecuadas, aunque disminuyan la fiebre, el dolor y el color rojo intenso. La descamación de la piel afectada ocurre entre los días 5-10 de la enfermedad. Los lactantes y los ancianos casi siempre son los afectados y la gravedad de la toxicidad sistémica varía.

CELULITIS

(Cuadro 124-1) La celulitis es una afección cutánea inflamatoria aguda, caracterizada por dolor, eritema, inflamación y calor circunscritos. La causa puede ser la microbiota autóctona que prolifera en la piel y los anexos (p. ej., *S. aureus* y *S. pyogenes*) o una amplia variedad de bacterias exógenas. Como las bacterias exógenas involucradas en la celulitis ocupan nichos únicos en la naturaleza, una anamnesis cuidadosa (incluidos datos epidemiológicos) aporta pistas importantes sobre la causa. Cuando hay un drenaje, una herida abierta o un portal de entrada obvio, la tinción de Gram y el cultivo brindan un diagnóstico definitivo. En ausencia de estos datos, el origen bacteriano de la celulitis es difícil de establecer y, en algunos casos, la celulitis estafilocócica o estreptocócica quizá tenga características similares. Aun con la aspiración por aguja del extremo de avance o la biopsia en sacabocado del tejido con celulitis, los cultivos son positivos sólo en 20% de los casos. Esta observación sugiere que relativamente escasas bacterias pueden causar celulitis y que el área de expansión del eritema dentro de la piel tal vez sea un efecto directo de las toxinas extracelulares o de los mediadores solubles de la inflamación producidos por el hospedador.

Las bacterias tal vez ingresen a la epidermis a través de grietas en la piel, abrasiones, cortes, quemaduras, picaduras de insectos, incisiones quirúrgicas y catéteres intravenosos (IV). La celulitis por *S. aureus* se dispersa desde una infección central circunscrita, como un absceso, foliculitis o un cuerpo extraño infectado (p. ej., astilla, prótesis o catéter IV). El MRSA está sustituyendo con rapidez a *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA) como causa de celulitis en pacientes hospitalizados y extrahospitalarios. La celulitis por MSSA o MRSA suele relacionarse con infección focal, como forúnculos, carbunco, heridas quirúrgicas o abscesos; la Food and Drug Administration alude a este tipo de infecciones de manera preferencial como *celulitis purulenta*. Por el contrario, la celulitis por *S. pyogenes* se disemina con mayor rapidez en un proceso difuso que a menudo se vincula con linfangitis y fiebre y debe denominarse *celulitis no purulenta.* La celulitis estreptocócica recurrente de las extremidades inferiores quizá la causen los microorganismos de los grupos A, C o G acompañada de estasis venosa crónica o con venectomía de la safena para derivación arterial coronaria quirúrgica. El estreptococo también origina celulitis recurrente en personas con linfedema crónico por elefantiasis, disección de ganglios linfáticos o enfermedad de Milroy. Las infecciones estafilocócicas cutáneas recurrentes son más frecuentes entre individuos que tienen eosinofilia y concentraciones séricas altas de IgE (síndrome de Job) y entre los portadores de estafilococos nasales. La celulitis por *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B) tiene lugar sobre todo en personas de edad avanzada y en aquellos con diabetes mellitus o vasculopatía periférica. Casi siempre *Haemophilus influenzae* genera celulitis periorbitaria en niños, de manera concomitante con sinusitis, otitis media o epiglotitis. No es claro si esta modalidad de celulitis (como la meningitis) se hará menos común como resultado de la gran eficacia de la vacuna de *H. influenzae* tipo b.

Muchas otras bacterias también causan celulitis. Por suerte estos microorganismos se hallan en lugares tan característicos que una buena anamnesis provee claves útiles para el diagnóstico. La celulitis relacionada con mordeduras de gato y, en menor grado, mordeduras de perro, casi siempre la produce *Pasteurella multocida*, aunque en este último caso también deben considerarse *Staphylococcus intermedius* y *Capnocytophaga canimorsus*. Asimismo, los sitios de celulitis y abscesos relacionados con mordeduras de perro y ser humano contienen microorganismos anaerobios, incluidos *Fusobacterium*, *Bacteroides*, estreptococos aerobios y anaerobios y *Eikenella corrodens*. Es notable la resistencia de *Pasteurella* a la dicloxacilina y la nafcilina, pero es sensible al resto de antibióticos β lactámicos, así como a quinolonas, tetraciclina y eritromicina. La ampicilina con clavulanato, la ampicilina con sulbactam y la cefoxitina son buenas alternativas terapéuticas en infecciones por mordedura de animales o seres humanos. *Aeromonas hydrophila* causa celulitis agresiva en los tejidos que rodean a laceraciones mantenidas en agua dulce (lagos, ríos y arroyos). Este microorganismo sigue siendo sensible a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxasol y a las cefalosporinas de tercera generación; sin embargo, es resistente a ampicilina. *Pseudomonas aeruginosa* genera tres tipos de infección de tejidos blandos: ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos, foliculitis del jacuzzi y celulitis después de una lesión penetrante. De forma más habitual, *P. aeruginosa* se introduce a los tejidos profundos cuando la persona pisa un clavo. El tratamiento incluye inspección quirúrgica y drenaje, sobre todo si la lesión también incluye hueso o cápsula articular. Las opciones de tratamiento empírico mientras se aguardan los datos de sensibilidad antimicrobiana, incluyen un aminoglucósido, una cefalosporina de tercera generación (ceftazidima, cefoperazona o cefotaxima), una penicilina semisintética (ticarcilina, mezlocilina o piperacilina) o una fluoroquinolona (aunque los fármacos de esta clase no están indicados en niños <13 años de edad).

Biblioteca Médica Virtual

La celulitis por bacilos gramnegativos, que incluye la generada por *P. aeruginosa*, es más frecuente en pacientes hospitalizados e inmunodeprimidos. Los cultivos y las pruebas de sensibilidad son muy importantes en esta situación debido a la resistencia a múltiples fármacos **(cap. 159)**.

El bacilo aerobio grampositivo *Erysipelothrix rhusiopathiae* se vincula con mayor frecuencia con pescado y cerdos domésticos y causa celulitis entre deshuesadores y trabajadores de pescadería. *E. rhusiopathiae* sigue siendo susceptible a la mayoría de antibióticos β lactámicos (que incluyen la penicilina), eritromicina, clindamicina, tetraciclina y cefalosporinas, pero es resistente a sulfonamidas, cloranfenicol y vancomicina. Su resistencia a vancomicina, que es inusual entre bacterias grampositivas, tiene importancia clínica potencial, ya que este fármaco se usa en ocasiones como tratamiento empírico contra infecciones cutáneas. La comida para peces que contiene la pulga acuática *Daphnia,* a veces está contaminada con *M. marinum*, que puede producir celulitis o granulomas en superficies cutáneas expuestas al agua en acuarios o en lesiones originadas en piscinas. La rifampicina más etambutol es una combinación con eficacia terapéutica en algunos casos, aunque no se han realizado estudios completos. De manera adicional, algunas cepas de *M. marinum* son sensibles a tetraciclina o trimetoprim-sulfametoxasol.

FASCITIS NECROSANTE

(Cuadro 124-1) Antes llamada gangrena estreptocócica, puede vincularse con estreptococos del grupo A o bacterias mixtas aerobias y anaerobias o quizá tenga lugar como parte de la gangrena gaseosa por *Clostridium perfringens*. Se ha informado como causa de fascitis necrosante a las cepas de MRSA que generan la toxina leucocidina de Panton-Valentine. El diagnóstico inicial quizá sea difícil cuando el único signo de presentación es dolor o una fiebre inexplicable. Luego se observa inflamación, seguida por edema duro y sensibilidad. Conforme progresa, se presenta induración roja oscura de la epidermis, junto con ampollas llenas de un líquido azul o morado; después la piel se torna friable y toma un color azuloso, marrón o negro. En esta etapa, la trombosis de los vasos sanguíneos es extensa en las papilas dérmicas (fig. 124-1). La propagación de la infección hacia la fascia profunda causa que este tejido tome una apariencia marrón-grisácea. Se genera una rápida diseminación a lo largo de los planos de la fascia, a través de las venas y los vasos linfáticos. En las etapas más tardías, los pacientes están tóxicos y con frecuencia manifiestan choque e insuficiencia de múltiples órganos.

La fascitis necrosante por bacterias mixtas aerobias-anaerobias comienza con una interrupción de la integridad de una barrera mucosa, como el tubo digestivo o el aparato genitourinario. El portal puede ser un tumor, un divertículo, una hemorroide, una fisura anal o una rotura uretral. Otros factores predisponentes incluyen vasculopatía periférica, diabetes mellitus, cirugía o traumatismo penetrante del abdomen. El exudado al área perineal produce un síndrome llamado *gangrena de Fournier*, caracterizado por inflamación masiva del escroto y el pene con extensión al perineo o la pared abdominal y las extremidades inferiores.

La fascitis necrosante por *S. pyogenes* ha aumentado en frecuencia y gravedad desde 1985. Hay dos cuadros clínicos iniciales bien diferenciados: sin portal de entrada definida o con él. Las infecciones de la primera categoría a menudo comienzan en planos profundos, en el sitio de un traumatismo menor no invasor, como un hematoma o una distensión muscular. Es probable que tenga lugar la siembra del sitio por bacteriemia transitoria, aunque la mayoría de los enfermos niega un antecedente de infección estreptocócica. Los afectados se presentan sólo con dolor intenso y fiebre. Más tarde, se generan los signos clásicos de la fascitis necrosante, como ampollas moradas (violáceas), desprendimiento cutáneo y toxicidad progresiva. En infecciones del segundo tipo, *S. pyogenes* puede llegar a la fascia profunda desde un sitio de infección cutánea o traumatismo penetrante. Estos pacientes tienen signos iniciales de infección superficial de la piel con progresión hacia fascitis necrosante. En ambos casos, la toxicidad es grave y puede haber disfunción renal previa al surgimiento del estado de choque. En 20-40% de los casos, se observa miositis de manera simultánea y, como en la gangrena gaseosa (véase más adelante), las concentraciones séricas de creatina fosfocinasa pueden estar muy altas. La fascitis necrosante por bacterias mixtas aerobias-anaerobias quizá sea la fuente del gas en el tejido profundo, pero éste casi nunca se encuentra cuando la causa es *S. pyogenes* o MRSA. Es esencial una rápida exploración quirúrgica hacia la fascia profunda y el músculo. El tejido necrótico debe extirparse con cirugía y la tinción de Gram y el cultivo del tejido resecado son útiles para establecer si hay estreptococos del grupo A, bacterias mixtas aerobias-anaerobias, MRSA o *Clostridium* (véase más adelante "Tratamiento").

MIOSITIS Y MIONECROSIS

(Cuadro 124-1) Es posible la afectación muscular por infección vírica (p. ej., influenza [gripe], dengue, coxsackievirus B) o infestación parasitaria (p. ej., triquinosis, cisticercosis o toxoplasmosis). Tal vez haya mialgia en la mayoría de estas infecciones y parasitosis, pero el dolor muscular intenso es distintivo de la pleurodinia (coxsackievirus B), la triquinosis y la infección bacteriana. Es predecible que la rabdomiólisis aguda ocurra con miositis por clostridios y estreptococos, pero también puede vincularse con infecciones por virus de la influenza, virus ECHO, coxsackievirus, virus de Epstein-Barr y *Legionella*.

La causa de piomiositis casi siempre es *S. aureus*; esta afectación es común en áreas tropicales y, en general, no tiene portal de entrada conocido. Se han descrito casos de piomiositis por un MRSA productor de toxina leucocidina de Panton-Valentine en niños en Estados Unidos. La infección muscular comienza en el sitio exacto de traumatismo contuso o distensión muscular. La infección permanece localizada y no se genera estado de choque a menos que las bacterias produzcan toxina 1 del síndrome de choque tóxico o ciertas enterotoxinas y que el paciente carezca de los anticuerpos contra la toxina producida por los microorganismos infectantes. Al contrario, *S. pyogenes* puede generar miositis primaria (conocida como *miositis estreptocócica necrosante*) de manera concomitante con toxicidad sistémica grave. La mionecrosis aparece de manera simultánea que la fascitis necrosante en ~50% de los casos; ambos padecimientos son parte del síndrome de choque tóxico estreptocócico.

La gangrena gaseosa surge después de lesiones penetrantes graves que producen interrupción del flujo sanguíneo y la introducción de tierra en las heridas. Estos casos de gangrena traumática casi siempre por *C. perfringens*, *C. septicum* y *C. histolyticum*. En raras ocasiones, quizás ocurra gangrena latente o recurrente años después de un traumatismo penetrante; esporas latentes que residen en el sitio de lesiones previas constituyen el origen más probable. Varias especies de clostridios, de las cuales *C. septicum* es la que más participa, producen gangrena espontánea no traumática en personas con neutropenia, tumor del tubo digestivo, diverticulosis o radioterapia reciente en el abdomen. La tolerancia de este anaerobio al oxígeno tal vez sea la razón de que inicie una infección espontánea en el tejido normal en cualquier parte del cuerpo.

En el pasado, la gangrena gaseosa del útero, en especial la generada por *C. sordellii*, era una consecuencia del aborto ilegal o autoinducido y hoy día también se presenta después de aborto espontáneo, parto vaginal y cesárea. Se ha implicado a *C. sordellii* en abortos inducidos por fármacos. Las infecciones posparto por *C. sordellii* en mujeres jóvenes, antes sanas, generan un cuadro clínico único: poca o nada de fiebre, sin descarga purulenta, con hipotensión resistente, edema periférico extenso y derrame, hemoconcentración y leucocitosis muy alta. La infección es casi siempre letal, con un fallecimiento rápido. *C. sordelli* y *C. novyi* también se han relacionado con inyección cutánea de alquitrán negro (heroína); las tasas de mortalidad son menores en los individuos afectados, tal vez porque las infecciones agudas en el sitio de inyección se detectan con facilidad y el diagnóstico se establece con rapidez.

La mionecrosis sinérgica anaerobia sin clostridios (también conocida como miositis cutánea necrosante y como celulitis necrosante sinérgica) es una variante de la fascitis necrosante por bacterias aerobias y anaerobias mixtas, excepto los clostridios (véase antes "Fascitis necrosante").

DIAGNÓSTICO

En este capítulo se enfatizan el aspecto físico y la ubicación de las lesiones en los tejidos blandos como indicios diagnósticos importantes. Otra consideración crucial para reducir el diagnóstico diferencial es la progresión temporal de las lesiones, así como los antecedentes de viajes de los pacientes, el contacto o el antecedente de mordedura, la edad, el estado de la enfermedad subyacente y los hábitos personales. Sin embargo, incluso un médico astuto puede encontrar difícil diagnosticar todas las infecciones de tejidos blandos sólo con la anamnesis y la inspección. La radiografía, la tomografía computarizada **(fig. 124-2)** y la imagen por resonancia magnética de tejidos blandos pueden ser útiles para determinar la profundidad de la infección y deben realizarse cuando el paciente tiene lesiones que progresan con rapidez o datos de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Estas pruebas son en particular valiosas para definir un absceso circunscrito o detectar gas en el tejido. Por desgracia, tal vez revelen sólo inflamación del tejido blando y, por tanto, no son específicas para infecciones fulminantes, como fascitis necrosante o mionecrosis por estreptococos del grupo A (fig. 124-2), en las cuales no hay gas en las lesiones.

La aspiración del borde de avance o la biopsia en sacabocado con secciones mediante criostato quizá sea útil si los resultados de los estudios de

Biblioteca Médica Virtual

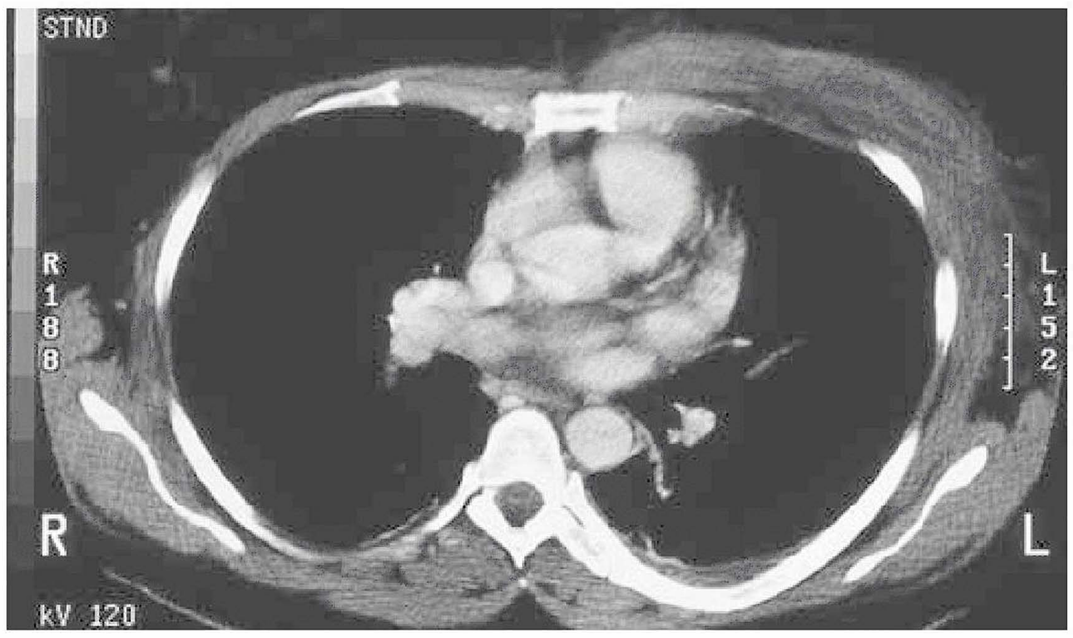


FIGURA 124-2 Tomografía computarizada que muestra edema e inflamación de la pared torácica izquierda en un paciente con fascitis necrosante y mionecrosis causada por estreptococo del grupo A.

imagen son positivos, pero surgen resultados negativos falsos en cerca de 80% de los casos. Hay algunos indicios de que la aspiración sola puede ser mejor que la inyección y la aspiración de solución salina normal. Las secciones con criostato son útiles en especial para distinguir SSSS de TEN y son muy valiosas en casos de fascitis necrosante. La inspección quirúrgica abierta, con desbridamiento si se indica, es con certeza la mejor manera de conocer la extensión y la gravedad de la infección y obtener el material para tinción de Gram y cultivo. Una estrategia tan intensiva es importante y puede salvar vidas si se realiza pronto en el curso de infecciones fulminantes donde hay evidencia de toxicidad sistémica.

TRATAMIENTO

Infecciones cutáneas, musculares y de tejidos blandos

Una descripción completa de todas las entidades clínicas aquí descritas se encuentra fuera del alcance de este capítulo. Como guía de selección del tratamiento apropiado para el médico, los fármacos antibióticos útiles en las infecciones cutáneas más fulminantes y frecuentes se listan en el **cuadro 124-2**.

Forúnculos, carbuncos y abscesos por MRSA y MSSA son comunes y su tratamiento depende del tamaño de la lesión. Los forúnculos <2.5 cm de diámetro casi siempre se tratan con calor húmedo; los que son más grandes (4.5 cm de eritema e induración) requieren drenaje quirúrgico; la presencia de estas lesiones más grandes junto con fiebre, escalofríos o leucocitosis requiere tanto drenaje como tratamiento antibiótico. Un estudio en niños demostró que el drenaje quirúrgico de los abscesos (diámetro promedio 3.8 cm) era tan eficaz en tratamiento único como cuando se combinó el drenaje con trimetoprim-sulfametoxasol. Sin embargo, la tasa de recurrencia de nuevas lesiones fue menor en el grupo con drenaje y tratamiento antibiótico. Estudios recientes en adultos con abscesos circunscritos sobre todo por MRSA sugirieron que un periodo de tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol durante 7-10 días se asociaba con tasas de curación más altas y menos recurrencias. En niños, un ciclo de tratamiento de 3 días no fue tan eficaz como uno de 7.

La exploración quirúrgica inmediata e intensiva es esencial en casos de sospecha de fascitis necrosante, miositis o gangrena para: 1) observar las estructuras profundas; 2) eliminar el tejido necrótico; 3) reducir la presión del compartimiento, y 4) obtener material adecuado para tinción de Gram, y cultivos aerobios y anaerobios. El tratamiento

CUADRO 124-2 Tratamiento de infecciones cutáneas frecuentes

DIAGNÓSTICO Y ESTADO	TRATAMIENTO PRIMARIO	TRATAMIENTO ALTERNATIVO	CAPÍTULOS
Mordedura de animal (profilaxis o infección inicial)[a]	Amoxicilina con clavulanato, 875/125 mg VO c/12 h	Doxiciclina, 100 mg VO c/12 h	136
Mordedura de animal[a] (infección establecida)	Ampicilina con sulbactam, 1.5-3 g IV c/6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h, ***más*** ciprofloxacina, 400 mg IV c/12 h, *o* cefoxitina, 2 g IV c/6 h	136
Angiomatosis bacilar	Eritromicina, 500 mg VO c/6 h	Doxiciclina, 100 mg VO c/12 h	167
Herpes simple (genital primario)	Aciclovir, 400 mg VO c/8 h por 10 días	Famciclovir, 250 mg VO c/8 h por 5-10 días, *o* valaciclovir, 1 000 mg VO c/12 h por 10 días	187
Herpes zóster (hospedador sin trastornos inmunitarios >50 años de edad)	Aciclovir, 800 mg VO 5 veces al día por 7-10 días	Famciclovir, 500 mg VO c/8 h por 7-10 días, *o* valaciclovir, 1 000 mg VO c/8 h por 7 días	188
Celulitis (estafilocócica o estreptocócica[b,c])	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV c/4-6 h	Cefazolina, 1-2 g c/8 h, *o* ampicilina con sulbactam, 1.5-3 g IV c/6 h, *o* eritromicina, 0.5-1 g IV c/6 h, *o* clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h	142, 143
Infección cutánea por MRSA[d]	Vancomicina, 1 g IV c/12 h	Linezolida, 600 mg IV c/12 h	142
Fascitis necrosante (estreptococo del grupo A[b])	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *más* penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *más* cefalosporina (primera o segunda generación)	143
Fascitis necrosante (aerobios y anaerobios mixtos)	Ampicilina, 2 g IV c/4 h, *más* clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *más* ciprofloxacina, 400 mg IV c/6-8 h	Vancomicina, 1 g IV c/6 h, *más* metronidazol, 500 mg IV c/6 h, *más* ciprofloxacina, 400 mg IV c/6-8 h	117, 172
Gangrena gaseosa	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *más* penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4-6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *más* cefoxitina, 2 g IV c/6 h	149

[a] *Pasteurella multocida,* casi siempre relacionada con mordeduras de perro y gato, es resistente a cefalexina, dicloxacilina, clindamicina y eritromicina. *Eikenella corrodens*, una bacteria con frecuencia vinculada con mordeduras por seres humanos, es resistente a clindamicina, penicilinas resistentes a penicilinasa y metronidazol, pero es sensible a trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas.

[b] La frecuencia de la resistencia a eritromicina en estreptococo del grupo A es hoy día de ~5% en Estados Unidos, pero ha llegado a 70 a 100% en algunos otros países. La mayoría de los estreptococos del grupo A resistentes a eritromicina, pero no todos, son sensibles a clindamicina. Alrededor de 90% de las cepas de *Staphylococcus aureus* es sensible a clindamicina, pero tanto la resistencia intrínseca como la inducida está aumentando.

[c] Las infecciones hospitalarias graves o las extrahospitalarias por *S. aureus*, que no reaccionan a los antibióticos β lactámicos recomendados en este cuadro, quizá se originan de cepas resistentes a meticilina y requieren un cambio a vancomicina, daptomicina o linezolida.

[d] Algunas cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) siguen siendo sensibles a tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol. La daptomicina (4 mg/kg IV c/24 h o la tigeciclina (dosis de carga de 100 mg seguida por 50 mg IV c/12 h) son tratamientos alternativos contra MRSA.

Biblioteca Médica Virtual

antibiótico empírico adecuado contra infecciones mixtas de aerobios-anaerobios puede consistir en ampicilina con sulbactam, cefoxitina o la siguiente combinación: 1) clindamicina (600-900 mg IV c/8 h) o metronidazol (500 mg c/6 h), más 2) ampicilina o ampicilina con sulbactam (1.5-3 g IV c/6 h), más 3) gentamicina (1-1.5 mg/kg c/8 h). La infección en la fascia o el músculo o en ambos por estreptococos del grupo A y clostridios tiene una tasa de mortalidad de 20-50% cuando se proporciona tratamiento con penicilina. En modelos experimentales de fascitis necrosante con miositis por clostridios y estreptococos, la clindamicina mostró una eficacia mucho mayor, pero no se han realizado estudios clínicos comparativos. Un estudio retrospectivo en niños con infección invasora por estreptococo del grupo A mostró mayores tasas de supervivencia con el tratamiento de clindamicina que con los antibióticos β lactámicos. El método terapéutico con oxígeno hiperbárico también puede ser útil en la gangrena gaseosa por clostridios. El tratamiento antibiótico debe conservarse hasta que todos los signos de toxicidad sistémica desaparezcan, el tejido desvitalizado se haya eliminado y se genere tejido de granulación **(caps. 143, 149 y 172)**.

En resumen, las infecciones cutáneas y de tejidos blandos tienen presentación y gravedad diversas y constituyen un gran reto para el médico. Este capítulo provee una estrategia para el diagnóstico y la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que participan en estas infecciones. En los capítulos sobre infecciones específicas, hay información más detallada.

LECTURAS ADICIONALES

ALDAPE MJ *et al.*: *Clostridium sordellii* infection: Epidemiology, clinical findings, and current perspectives on diagnosis and treatment. Clin Infect Dis 43:1436, 2006.

STEVENS DL, BRYANT AE: Life threatening skin and soft tissue infections, in *Netter's Infectious Diseases*, EC Jong and DL Stevens (eds). Philadelphia, Elsevier, 2011, pp 94-101.

STEVENS DL *et al.*: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 59:e10, 2014 (Erratum: Clin Infect Dis 60:1448, 2015).

STEVENS DL *et al.*: Trimethoprim-sulfamethoxazole vs placebo for the treatment of uncomplicated skin abscesses. N Engl J Med 374:824, 2016.

TALAN DA *et al.*: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. N Engl J Med 340: 85, 1999.

125 Artritis infecciosa

Lawrence C. Madoff

Así como *Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae* y otras bacterias son los microorganismos que más a menudo producen artritis infecciosas, también existen diversas micobacterias, espiroquetas, hongos y virus que pueden infectar las articulaciones **(cuadro 125-1)**. Dado que las infecciones bacterianas agudas destruyen con rapidez el cartílago articular, es indispensable valorar sin demora todas las articulaciones inflamadas para descartar los procesos no infecciosos y establecer el tratamiento antimicrobiano y las técnicas de drenaje que tendrán que aplicarse. Para obtener información más detallada sobre las artritis infecciosas causadas por agentes específicos, véanse los capítulos que tratan de estos microorganismos.

La infección bacteriana aguda suele afectar una o pocas articulaciones. En caso de monoartritis u oligoartritis subaguda o crónica, se debe sospechar infección micobacteriana o micótica; la evolución en forma de episodios de inflamación articular se observa en sífilis, enfermedad de Lyme y artritis reactiva que sigue a infecciones intestinales y a uretritis por clamidias. La inflamación poliarticular aguda tiene lugar como una reacción inmunitaria en la evolución de endocarditis, fiebre reumática, infección gonocócica sistémica y hepatitis B aguda. En ocasiones, las bacterias y los virus infectan muchas articulaciones; las primeras atacan sobre todo a personas con artritis reumatoide.

CUADRO 125-1 Diagnóstico diferencial de los síndromes artríticos

ARTRITIS MONOARTICULAR AGUDA	ARTRITIS MONOARTICULAR CRÓNICA	ARTRITIS POLIARTICULAR
Staphylococcus aureus	*Mycobacterium tuberculosis*	*Neisseria meningitidis*
Streptococcus pneumoniae	Micobacterias no tuberculosas	*N. gonorrhoeae*
Estreptococos β hemolíticos	*Borrelia burgdorferi*	Artritis bacteriana no gonocócica
Bacilos gramnegativos	*Treponema pallidum*	Endocarditis bacteriana
Neisseria gonorrhoeae	*Candida* spp.	*Candida* spp.
Candida spp.	*Sporothrix schenckii*	Enfermedad de Poncet (reumatismo tuberculoso)
Artritis por cristales	*Coccidioides immitis*	Virus de la hepatitis B
Fracturas	*Blastomyces dermatitidis*	Parvovirus B19
Hemartrosis	*Aspergillus* spp.	VIH
Cuerpos extraños	*Cryptococcus neoformans*	Virus linfotrópico T humano de tipo I
Osteoartritis	*Nocardia* spp.	Virus de la rubeola
Necrosis isquémica	*Brucella* spp.	Virus transmitidos por artrópodos
Artritis reumatoide monoarticular	Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Episodios de drepanocitosis
	Osteoartritis	Artritis reactivas
		Enfermedad del suero
		Fiebre reumática aguda
		Enfermedad intestinal inflamatoria
		Lupus eritematoso sistémico
		Artritis reumatoide-enfermedad de Still
		Otras vasculitis
		Sarcoidosis

ESTUDIO DEL PACIENTE

Artritis infecciosa

La aspiración del líquido sinovial (un elemento esencial para el estudio de las articulaciones con posible infección) se puede llevar a cabo sin problema en gran parte de los casos con la introducción de una aguja de grueso calibre en el punto donde se percibe la máxima fluctuación o dolor con el contacto y la presión, o al seguir la vía de más fácil acceso. Es posible utilizar la ecografía o la fluoroscopia para dirigir la aspiración en los derrames de acceso difícil, como los de la cadera y, en ocasiones, los del hombro y de otras articulaciones. El líquido sinovial normal contiene <180 células/μL (de forma predominante mononucleares). En las infecciones bacterianas agudas, es característico que el promedio de células en el líquido sinovial sea de 100 000/μL (intervalo de 25 000-250 000/μL) con >90% de neutrófilos. En la artritis reumatoide, las artropatías por cristales y otras artritis inflamatorias no infecciosas, es frecuente un recuento celular <30 000-50 000/μL; los recuentos de 10 000-30 000/μL con 50-70% de neutrófilos y el resto de linfocitos son comunes en las infecciones por micobacterias y en las micosis. El diagnóstico definitivo de una infección se basa en la identificación del microorganismo patógeno causal en los frotis teñidos del líquido sinovial, su aislamiento en los cultivos de sangre o líquido sinovial, o en la detección de ácidos nucleicos y proteínas microbianos mediante análisis con pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAA, *nucleic acid amplification*) y técnicas inmunitarias.

ARTRITIS BACTERIANA AGUDA

PATOGENIA

Las bacterias llegan a la articulación a través del torrente sanguíneo; desde un foco contiguo de infección situado en el hueso o en los tejidos blandos, o por inoculación directa durante cirugía, inyección, mordida animal o de seres humanos, o traumatismo. En la infección hematógena, las bacterias atraviesan con facilidad los capilares sinoviales, que carecen de membrana basal y, en cuestión de horas, provocan infiltración neutrófila de la membrana sinovial. Los neutrófilos y las bacterias penetran al espacio articular, y

Biblioteca Médica Virtual

luego las bacterias se adhieren al cartílago articular. La degradación del cartílago comienza en las 48 h siguientes como consecuencia del aumento de la presión intraarticular, la liberación de proteasas y citocinas por los condrocitos y macrófagos sinoviales, y la invasión del cartílago por bacterias y células inflamatorias. En el estudio histopatológico, se observan bacterias que recubren la sinovial y el cartílago, y abscesos que se extienden por la sinovial, el cartílago y, en casos graves, por el hueso subcondral. La proliferación de la sinovial da lugar a la formación del paño sinovial que recubre al cartílago y a esto se suma la trombosis de los vasos sinoviales inflamados. Los factores bacterianos al parecer importantes en la patogenia de la artritis infecciosa son varias adhesinas de superficie elaboradas por *S. aureus*, las cuales favorecen su adherencia al cartílago, y las endotoxinas que contribuyen a la destrucción del cartílago mediada por los condrocitos.

MICROBIOLOGÍA

La infección hematógena es la vía más frecuente en todas las edades y casi cualquier bacteria patógena es capaz de causar artritis séptica. En lactantes, los microorganismos patógenos habituales son los estreptococos del grupo B, los bacilos intestinales gramnegativos y *S. aureus*. Desde que se obtuvo la vacuna contra *H. influenzae*, las bacterias predominantes en niños menores de cinco años son *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A) y, en algunos establecimientos médicos, *Kingella kingae*. En adultos jóvenes y adolescentes, *N. gonorrhoeae* es el microorganismo causal más frecuente. *S. aureus* causa la mayor parte de las infecciones que padecen los adultos de cualquier edad cuando no se aíslan gonococos; por su parte, los bacilos gramnegativos, neumococos y estreptococos β hemolíticos (en especial de los grupos A y B, pero también de los grupos C, G y F) participan hasta en un tercio de los casos observados en personas de edad avanzada, en particular quienes padecen enfermedades subyacentes.

Las infecciones secundarias a una cirugía o a lesiones penetrantes se deben principalmente a *S. aureus* y, en ocasiones, a otras bacterias grampositivas o a bacilos gramnegativos. Las infecciones por estafilococos coagulasa negativos son poco frecuentes salvo después de artroscopia o de colocar una prótesis articular. Los agentes anaerobios, vinculados con bacterias aerobias o facultativas, se observan después de mordeduras humanas y cuando una úlcera por decúbito o un absceso intraabdominal se extiende a una articulación adyacente. Las infecciones polimicrobianas complican lesiones traumáticas muy contaminadas. Las mordeduras y los arañazos de gatos y otros animales pueden introducir *Pasteurella multocida* o *Bartonella henselae* de forma directa o por vía hematógena a las articulaciones, y las mordeduras de seres humanos a *Eikenella corrodens* u otros componentes de la microbiota bucal. La penetración de objetos cortantes a través de un zapato quizá genere artritis en el pie por *Pseudomonas aeruginosa*.

ARTRITIS BACTERIANA NO GONOCÓCICA

Epidemiología En personas sanas se observan infecciones hematógenas por microorganismos virulentos, como *S. aureus*, *H. influenzae* y los estreptococos piógenos, pero en la mayor parte de los casos de artritis séptica existe una predisposición subyacente en el hospedador. La artritis infecciosa, casi siempre por *S. aureus*, alcanza su máxima incidencia en los pacientes con artritis reumatoide como resultado de inflamación articular crónica, tratamiento con glucocorticoides, rotura frecuente de nódulos reumatoides, úlceras secundarias a vasculitis y deformidad de la piel que cubre las articulaciones. Igual ocurre con la diabetes mellitus, la administración de glucocorticoides, las neoplasias malignas y la hemodiálisis, factores todos que aumentan el riesgo de infecciones por *S. aureus* y bacilos gramnegativos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (etanercept e infliximab), cada vez más utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide, predisponen a las infecciones micobacterianas y quizás a otras infecciones bacterianas piógenas; además, tal vez facilitan la artritis séptica en esta población. El alcoholismo, la deficiencia de la inmunidad humoral y las hemoglobinopatías se complican con infecciones neumocócicas. Los neumococos, *Salmonella* y *H. influenzae* producen artritis sépticas en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los pacientes con déficit primario de inmunoglobulinas están expuestos a padecer una artritis por micoplasmas que provoca una lesión articular permanente si no se instaura un tratamiento inmediato con tetraciclina y reposición de la inmunoglobulina intravenosa. Quienes usan drogas intravenosas adquieren infecciones por estafilococos y estreptococos de su propia microbiota, y se infectan por pseudomonas y otros microorganismos gramnegativos que contaminan las drogas y el equipo para inyectarlas.

Manifestaciones clínicas En un 90% de los pacientes está afectada una sola articulación, sobre todo la rodilla y, con menor frecuencia la cadera, y todavía menos el hombro, la muñeca o el codo. Las articulaciones pequeñas de las manos y los pies se afectan más a menudo después de una mordedura o por inoculación directa. Los usuarios de drogas intravenosas muestran infecciones de columna vertebral, articulaciones sacroiliacas o esternoclaviculares **(fig. 125-1)** con más frecuencia que en las articulaciones de las extremidades. La infección poliarticular predomina en personas con artritis reumatoide y puede confundirse con un brote de la enfermedad subyacente.



FIGURA 125-1 Artritis séptica aguda de la articulación esternoclavicular. Varón en el cuarto decenio de la vida con antecedente de cirrosis que acudió con fiebre de inicio reciente y dolor en cuello. No existe el antecedente de consumo de drogas intravenosas o colocación previa de catéter. A la exploración física era evidente la ictericia y un área inflamada dolorosa sobre la articulación esternoclavicular izquierda. Los hemocultivos obtenidos al momento de la hospitalización indicaron estreptococo del grupo B. El enfermo se recuperó después del tratamiento con penicilina intravenosa. *(Con autorización y por cortesía de Francisco M. Marty, MD, Brigham & Women's Hospital, Boston.)*

El cuadro clínico inicial habitual consiste en dolor moderado o intenso que es homogéneo alrededor de toda la articulación, con derrame, espasmo muscular y limitación de los movimientos. Suele haber fiebre de 38.3-38.9 °C y a veces más alta, pero puede estar ausente, sobre todo en pacientes con artritis reumatoide, insuficiencia hepática o renal, o cuando hay anomalías que requieren tratamiento con inmunodepresores. En la exploración, se observa clara inflamación y tumefacción articulares salvo en el caso de las articulaciones profundas, como la cadera, el hombro o las articulaciones sacroiliacas. La artritis séptica debe distinguirse de celulitis, bursitis y osteomielitis aguda, alteraciones que pueden generar un cuadro clínico parecido, pero en que la limitación de los movimientos es menor y la tumefacción no se extiende a toda la circunferencia articular. Ha de buscarse siempre un foco infeccioso extraarticular, como un furúnculo o una neumonía. En sangre periférica, suele haber leucocitosis con desviación a la izquierda y aumento de la velocidad de eritrosedimentación o de la proteína C reactiva.

En las radiografías simples, se encuentran signos de tumefacción de los tejidos blandos, ensanchamiento del espacio articular y desplazamiento de los planos hísticos por la distensión de la cápsula articular. El estrechamiento del espacio articular y las erosiones óseas son signos de infección avanzada y de mal pronóstico. La ecografía es útil para detectar derrames de la cadera y con la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o la imagen por resonancia magnética se pueden descubrir infecciones de las articulaciones sacroiliacas, esternoclaviculares y de la columna vertebral.

Datos de laboratorio Es necesario obtener muestras de la sangre periférica y del líquido sinovial antes de iniciar la administración de antibióticos. Los hemocultivos son positivos hasta en 50-70% de las infecciones por *S. aureus*, pero bastante menores por otros microorganismos. El líquido sinovial es turbio, serosanguinolento o purulento. Los frotis con tinción de Gram confirman la presencia de abundantes neutrófilos. Las concentraciones de proteínas totales y de lactato deshidrogenasa en el líquido sinovial están aumentadas, y la glucosa se encuentra disminuida; sin embargo, estos datos no son específicos de infección y son innecesarios para establecer el diagnóstico. En el líquido sinovial, deben buscarse cristales porque la gota y la pseudogota pueden producir un cuadro clínico parecido al de la artritis séptica y, en ocasiones, coexisten la infección y la enfermedad articular por cristales. Se descubren microorganismos en los frotis de líquido sinovial en casi 75% de las infecciones por *S. aureus* y por estrepto-

Biblioteca Médica Virtual

cocos, y en 30 a 50% de los casos por agentes gramnegativos u otras bacterias. El cultivo del líquido sinovial es positivo en >90% de los casos. Cuando el líquido sinovial se siembra en un recipiente que contenga el medio líquido utilizado para los hemocultivos, se incrementa el porcentaje de resultados positivos, en especial si el microorganismo patógeno es difícil de cultivar o si el paciente está tomando antibióticos. Los análisis basados en NAA para DNA bacteriano, cuando están disponibles, quizá sean útiles para el diagnóstico de artritis por bacterias gramnegativas tratadas de forma parcial.

TRATAMIENTO

Artritis bacteriana no gonocócica

La administración inmediata de antibióticos sistémicos y el drenaje de la articulación enferma pueden evitar la destrucción del cartílago, la artropatía degenerativa posinfecciosa, la inestabilidad y la deformidad articular. Una vez obtenidas las muestras de sangre y de líquido sinovial para realizar los cultivos, deben administrarse los antibióticos que se presume son eficaces contra las bacterias detectadas en los frotis o contra los microorganismos patógenos probables, y considerar la edad del paciente y los factores de riesgo. Al principio se utilizan bactericidas IV; no es indispensable instilar antibióticos de manera directa en la articulación para obtener concentraciones suficientes en el tejido y el líquido sinovial. En la mayor parte de las infecciones extrahospitalarias de los adultos en que los frotis no muestran los microorganismos causales, se utiliza tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación IV, como cefotaxima (1 g c/8 h) o ceftriaxona (1-2 g c/24 h) IV. Cuando se observan cocos grampositivos en el frotis, se administra vancomicina IV (1 g c/12 h). Si es poco probable que se trate de *S. aureus* resistente a meticilina (p. ej., cuando este microorganismo no se encuentra diseminado en la comunidad), se administra entonces cefazolina (2 g c/8 h), oxacilina (2 g c/4 h) o nafcilina (2 g c/4 h). Además, en los usuarios de drogas intravenosas o cuando el agente causal sea *P. aeruginosa,* se debe añadir un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación.

El tratamiento definitivo se basa en la identidad y la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas en los cultivos. Las infecciones por estafilococos se tratan con cefazolina, oxacilina, nafcilina o vancomicina durante 4 semanas. Las infecciones neumocócicas y estreptocócicas por cepas sensibles a la penicilina responden a la administración de penicilina G (2 millones de unidades IV c/4 h) durante 2 semanas; las infecciones por *H. influenzae* o por cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina se tratan con ceftriaxona o cefotaxima por 2 semanas. Gran parte de las infecciones por microorganismos intestinales gramnegativos sana en 3-4 semanas con una cefalosporina de segunda o tercera generación por vía IV o con una fluoroquinolona, como la levofloxacina (500 mg IV o VO c/24 h). Las infecciones por *P. aeruginosa* deben tratarse al menos durante 2 semanas con un aminoglucósido combinado con una penicilina de amplio espectro, como la mezlocilina (3 g IV c/4 h) o con una cefalosporina contra pseudomonas, como la ceftazidima (1 g IV c/8 h). Si se tolera bien, esta pauta posológica se mantiene durante 2 semanas más; otra posibilidad es dar una fluoroquinolona, como ciprofloxacina (750 mg VO c/12 h), sola o con penicilina o cefalosporina en lugar del aminoglucósido.

A fin de obtener un pronóstico favorable es necesario drenar el pus y los restos necróticos en el momento oportuno. En las articulaciones de fácil acceso, como la rodilla, puede bastar la aspiración con aguja si no hay loculaciones ni partículas sólidas en la articulación que impidan el vaciamiento y la descompresión completos. También es posible drenar y lavar mediante artroscopia desde el primer momento o días después de advertir que, incluso con la repetición de las aspiraciones con aguja, los síntomas no se alivian, que el volumen del derrame y los leucocitos en el líquido sinovial no disminuyen y que las bacterias no desaparecen de los frotis ni de los cultivos. En algunos casos, es necesaria la artrotomía para suprimir las loculaciones y desbridar la sinovial, el cartílago o el hueso infectados. La artrotomía es el mejor recurso para tratar la artritis séptica de la cadera, en especial en niños preescolares, en quienes la infección amenaza la viabilidad de la cabeza femoral. En las artritis sépticas no se requiere la inmovilización, salvo para aliviar el dolor antes de que el tratamiento consiga atenuar los síntomas. Se evita la carga o el apoyo sobre la articulación enferma hasta que remitan los signos de la inflamación, pero está indicado realizar lo antes posible movimientos pasivos para conservar la máxima movilidad. En las artritis por *S. aureus* de animales de experimentación el pronóstico mejora al añadir glucocorticoides a este tratamiento, pero en humanos no se han realizado estudios clínicos para valorar este método terapéutico.

ARTRITIS GONOCÓCICA

Epidemiología Si bien su incidencia ha disminuido en los últimos años, la artritis gonocócica **(cap. 151)** provoca hasta 70% de los episodios de artritis infecciosa en individuos <40 años de edad en Estados Unidos. La artritis por *N. gonorrhoeae* es el resultado de la bacteriemia por la infección gonocócica o, con mayor frecuencia, de la proliferación gonocócica asintomática en las mucosas de uretra, cuello uterino o faringe. Las mujeres están más expuestas durante la menstruación o en el embarazo y tienen dos a tres veces más probabilidades de padecer infección gonocócica diseminada (DGI, *disseminated gonococcal infection*) y artritis gonocócica que los varones. Los pacientes con deficiencia del complemento, en especial de los últimos factores, tienden a padecer episodios repetidos de gonococemia. Las cepas de gonococos que causan infecciones diseminadas con mayor frecuencia son las que producen colonias transparentes en los cultivos, las cuales tienen la proteína de tipo IA en la membrana externa o las del tipo auxótrofo AUH.

Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio Las manifestaciones más frecuentes de infección gonocócica diseminada son fiebre, escalofríos, exantema cutáneo y síntomas articulares. En el tronco y la superficie de extensión de la parte distal de las extremidades, aparecen escasas pápulas que se convierten en pústulas hemorrágicas. Destaca mucho una artritis migratoria con tenosinovitis de rodillas, manos, muñecas, pies y tobillos. Se supone que las lesiones cutáneas y las manifestaciones articulares se deben a una reacción inmunitaria dirigida contra los gonococos circulantes y al depósito de inmunocomplejos en los tejidos. Así, los cultivos de líquido sinovial son negativos de manera uniforme y los hemocultivos son positivos en menos de 45% de los pacientes. Quizá sea difícil obtener líquido sinovial de las articulaciones inflamadas, el cual por lo general contiene sólo 10 000-20 000 leucocitos/μL.

La artritis gonocócica séptica verdadera es menos común que el síndrome de DGI y siempre tiene lugar después de este último trastorno, el cual no se identifica en casi 33% de los pacientes; por lo general, se afecta una sola articulación como la cadera, la rodilla, el tobillo o la muñeca. El líquido sinovial que contiene >50 000 leucocitos/μL puede obtenerse con facilidad; sólo en ocasiones es evidente el gonococo en las tinciones de Gram, y los cultivos de líquido sinovial son positivos en menos de 40% de los casos. Los hemocultivos casi siempre son negativos.

Como es difícil aislar al gonococo de líquido sinovial y sangre, deben obtenerse muestras para cultivo de sitios de la mucosa que pueden estar infectados. Las pruebas de orina con NAA quizá también sean positivas. En ocasiones, son positivos los cultivos y la tinción de grandes lesiones cutáneas. Todas las muestras para cultivo deben cultivarse en agar de Thayer-Martin de forma directa o en medios de transporte especiales para muestras obtenidas al lado de la cama y enviarse con rapidez a laboratorios de microbiología en una atmósfera de CO_2 al 5%, como la generada con una vela en el interior de un frasco. Los análisis con NAA son en extremo sensibles para detectar DNA de gonococo en el líquido sinovial. El alivio notable de los síntomas 12-24 h después del inicio de la antibioticoterapia apropiada apoya el diagnóstico clínico del síndrome de DGI si los cultivos son negativos.

TRATAMIENTO

Artritis gonocócica

El tratamiento inicial consiste en ceftriaxona (1 g IV o IM c/24 h) para incluir posibles microorganismos resistentes a la penicilina. Una vez resueltas con claridad las manifestaciones locales y sistémicas, puede completarse un ciclo de tratamiento de 7 días, fluoroquinolonas orales como ciprofloxacina (500 mg c/12 h) si el microorganismo es sensible. En caso de aislar microorganismos sensibles a la penicilina, es posible administrar amoxicilina (500 mg c/8 h). La artritis supurativa casi siempre responde a la aspiración con aguja en combinación con un esquema de antimicrobianos con duración de 7-14 días. Casi nunca se necesita el lavado artroscópico o la artrotomía. Los pacientes con DGI deben recibir tratamiento contra *Chlamydia trachomatis* a menos que se descarte esta infección por medio de las pruebas correspondientes. Se recomienda la adición de azitromicina (1 g por VO como dosis única) para tratar la coinfección por *Chlamydia,* que es común. A las parejas sexuales, se les debe ofrecer pruebas y tratamiento presuntivo contra la gonorrea y la infección por *Chlamydia.*

Biblioteca Médica Virtual

La meningococemia se acompaña de síntomas de artritis similares a los de la DGI. Se han descrito varios cuadros clínicos, como síndrome de dermatitis-artritis, monoartritis purulenta y poliartritis reactiva. Todas responden al tratamiento con penicilina IV.

ARTRITIS POR ESPIROQUETAS

ENFERMEDAD DE LYME

La enfermedad de Lyme **(cap. 181)**, causada por infección de la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, produce artritis hasta en 60% de las personas no tratadas. Días a semanas después de la inoculación de esta espiroqueta por la garrapata *Ixodes*, aparecen artralgias y mialgias intermitentes, pero no una verdadera artritis. Más tarde se configuran tres clases de afectación articular: 1) 50% de las personas no tratadas manifiesta episodios intermitentes de monoartritis u oligoartritis que afectan la rodilla y otras articulaciones grandes. Los síntomas aparecen y desaparecen sin tratamiento en un periodo de meses, y cada año hay 10-20% de pacientes que refieren la desaparición de los síntomas articulares; 2) 20% de los casos no tratados presenta un cuadro clínico de artralgias que se acentúan y atenúan a intervalos, y 3) 10% de los individuos padece sinovitis inflamatoria crónica consecutiva a las lesiones erosivas y a la destrucción de la articulación. En más de 90% de las personas con artritis de Lyme, las pruebas serológicas que detectan los anticuerpos IgG dirigidos contra *B. burgdorferi* son positivas y, en 85% de los casos, los análisis basados en la NAA encuentran el DNA de *Borrelia*.

TRATAMIENTO

Artritis de Lyme

En general, la artritis de Lyme responde bien al tratamiento. Se aconseja un régimen con doxiciclina oral (100 mg c/12 h por 28 días), amoxicilina oral (500 mg c/8 h por 28 días), o ceftriaxona parenteral (2 g c/24 h por 2-4 semanas). Los enfermos que no mejoran después de 2 meses de tratamiento oral o de 1 mes de tratamiento parenteral es poco probable que se alivien con más antibióticos y deben tratarse con antiinflamatorios o una sinovectomía. Los fracasos terapéuticos se relacionan con ciertas características del hospedador, como genotipo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-DR4, reactividad persistente a la proteína A de la superficie externa y presencia del antígeno asociado a la función leucocítica humana 1, que muestra reacción cruzada con dicha proteína.

ARTRITIS SIFILÍTICA

En los distintos periodos de la sífilis, se observan manifestaciones articulares **(cap. 177)**. En la sífilis congénita incipiente, hay tumefacción periarticular e inmovilidad de los miembros afectados (*pseudoparálisis de Parrot*) que complican la osteocondritis de los huesos largos. Entre los 8 y 15 años de edad, aparece la *articulación de Clutton*, una manifestación tardía de la sífilis congénita que consiste en sinovitis crónica indolora con derrames en las articulaciones grandes, en especial las rodillas y los codos. La sífilis secundaria puede causar artralgias, con artritis simétrica de rodillas y tobillos y, en ocasiones, de hombros y muñecas, y con sacroilitis. La artritis sigue una evolución subaguda o crónica, con pleocitosis mixta en el líquido sinovial por mononucleares y neutrófilos (en general con recuentos de 5 000-15 000/μL). Es posible que los mecanismos inmunitarios contribuyan a la artritis y los síntomas suelen mejorar en seguida con la penicilina. En la sífilis terciaria, las articulaciones de Charcot son secundarias a la pérdida de sensibilidad por la tabes dorsal. En estos casos, la penicilina es inútil.

ARTRITIS POR MICOBACTERIAS

La artritis tuberculosa **(cap. 173)** constituye ~1% de todos los casos de tuberculosis y 10% de las modalidades extrapulmonares de esta enfermedad. La manifestación más frecuente es una monoartritis granulomatosa crónica. La *enfermedad de Poncet* es un cuadro clínico en extremo escaso de poliartritis reactiva simétrica que afecta a los pacientes con formas viscerales o diseminadas de la tuberculosis. En las articulaciones, no se encuentran micobacterias y los síntomas desaparecen con los fármacos antituberculosos.

A diferencia de la osteomielitis tuberculosa **(cap. 126)**, que suele afectar las regiones dorsal y lumbar de la columna vertebral (50% de los casos), la artritis tuberculosa afecta en especial a las articulaciones grandes que soportan peso, sobre todo caderas, rodillas y tobillos, y sólo en ocasiones las articulaciones pequeñas que no soportan cargas. En meses a años, se observan dolor y tumefacción progresivos de una sola articulación, y los síntomas generales se generan sólo en la mitad de los casos. La artritis tuberculosa ocurre durante la diseminación que sigue a la infección primaria o en una reactivación posterior, sobre todo en las personas infectadas por VIH o que padecen alguna otra inmunodepresión. Es raro que coexista una tuberculosis pulmonar activa.

En la aspiración de la articulación enferma, se obtiene líquido con 20 000 leucocitos/μL en promedio y casi 50% de neutrófilos. La tinción de los bacilos acidorresistentes en el líquido es positiva en menos de un tercio de los casos y los cultivos son positivos en 80%. En las muestras del tejido sinovial que se obtienen con biopsia, el cultivo es positivo en ~90% de los casos y en la mayoría se encuentra una inflamación granulomatosa. Los NAA pueden reducir a 1 o 2 días la espera del diagnóstico. En las radiografías, se observan erosiones periféricas en los puntos de fijación de la sinovial, osteopenia periarticular y, al final, estrechamiento del espacio articular. El tratamiento de la artritis tuberculosa es igual al de la tuberculosis pulmonar y exige la administración de varios fármacos durante 6 a 9 meses. En los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, hay que prolongar más el tratamiento.

Hay varias micobacterias atípicas **(cap. 175)** que residen en el agua y en el suelo y que pueden producir una artritis inconstante crónica. Este proceso se debe a un traumatismo y a la inoculación directa que ocurre al realizar tareas agrícolas, jardinería o actividades acuáticas. Las articulaciones más afectadas suelen ser las pequeñas de dedos, muñecas y rodillas. Casi siempre hay afectación de las bolsas sinoviales y las vainas tendinosas. Las micobacterias que intervienen son *Mycobacterium marinum, M. avium-intracellulare, M. terrae, M. kansasii, M. fortuitum* y *M. chelonae*. En las personas infectadas por el VIH o que toman fármacos inmunodepresores, se han descrito infecciones articulares después de la diseminación hematógena de *M. kansasii, M. avium complex* y *M. haemophilum*. Por lo general, el diagnóstico requiere biopsias y cultivos, y el tratamiento debe basarse en las pruebas de sensibilidad a los antibióticos.

ARTRITIS MICÓTICA

Los hongos raras veces producen una artritis monoarticular crónica. Los hongos dimórficos endémicos *Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* y (menos a menudo) *Histoplasma capsulatum* **(fig. 125-2)** producen una infección articular granulomatosa consecutiva a siembra hematógena o a propagación directa desde las lesiones óseas que presentan las personas con formas diseminadas de la enfermedad. También se observan lesiones articulares con muy poca frecuencia como complicación de la esporotricosis (infección por *Sporothrix schenckii*) en los jardineros y otras personas que trabajan con tierra o musgos. La esporotricosis articular es seis veces más frecuente en varones que en mujeres, y los alcohólicos y otros individuos debilitados están expuestos a padecer una infección poliarticular.

Las infecciones por *Candida* que afectan una sola articulación, en especial rodilla, cadera u hombro, se generan a partir de cirugías, inyecciones intraarticulares (en los pacientes muy graves con enfermedades debilitantes, como diabetes mellitus, o con insuficiencia hepática o renal, y en quienes siguen un tratamiento inmunodepresor) o diseminación hematógena. En quienes usan drogas IV, las micosis por *Candida* suelen afectar la columna vertebral, las articulaciones sacroiliacas u otras articulaciones fibrocartilaginosas. En personas inmunodeprimidas, los casos infrecuentes de artritis por *Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii* y por hongos dematiáceos se producen por inoculación directa o por infección hematógena diseminada. En Estados Unidos, durante 2012, un brote epidémico nacional de artritis micótica (y meningitis) por *Exserohilum rostratum* se relacionó con inyección intraespinal e intraarticular de preparaciones contaminadas de acetato de metilprednisolona.

El líquido sinovial de las artritis fúngicas suele contener 10 000-40 000 células/μL, con casi 70% de neutrófilos. Las muestras del tejido sinovial teñidas y cultivadas confirman con frecuencia el diagnóstico de artritis fúngica cuando los análisis del líquido sinovial resultan negativos. El tratamiento consta de drenaje y lavado de la articulación, en combinación con la administración de algún antimicótico específico. La dosis y la duración del tratamiento son iguales que en los casos diseminados **(Parte 5, Sección 16)**. La anfotericina B se ha aplicado por medio de goteo intraarticular además de la vía IV clásica.

ARTRITIS VÍRICA

Los virus producen artritis al infectar el tejido sinovial durante la infección generalizada o provocan una reacción inmunitaria que ataca las articulaciones. En los 3 días del exantema que sigue a la infección espontánea por el virus de la rubeola y en las 2-6 semanas siguientes a la aplicación de la vacuna con virus vivos de la rubeola, hasta 50% de las mujeres afectadas

Biblioteca Médica Virtual



A **B** **C**

FIGURA 125-2 Artritis crónica por *Histoplasma capsulatum* en la rodilla izquierda. *A.* Varón en el sexto decenio de la vida originario de El Salvador quien acudió con antecedente de dolor progresivo en la rodilla y dificultad para caminar de varios años de evolución. Se le realizó una artroscopia por desgarro de meniscos siete años antes (sin alivio de los síntomas) y recibió varias inyecciones intraarticulares de glucocorticoides. El paciente generó deformidad notable de la rodilla con el paso del tiempo, que incluyó un gran derrame en la cara externa. ***B.*** Radiografía de la rodilla que muestra múltiples anomalías, como estrechamiento grave del espacio articular tibiofemoral, varios quistes subcondrales grandes en la tibia y en el compartimiento patelofemoral, con derrame articular suprapatelar grande y una gran masa de tejidos blandos que se proyecta hacia fuera sobre la rodilla. ***C.*** La imagen por resonancia magnética definió estas anomalías y demostró la naturaleza quística de la alteración en la cara externa de la rodilla. La biopsia sinovial demostró inflamación crónica con células gigantes y en los cultivos creció *H. capsulatum* después de tres semanas de incubación. Todas las lesiones clínicas y el derrame desaparecieron después de un año de tratamiento con itraconazol. El enfermo recibió un reemplazo total de la rodilla izquierda como tratamiento definitivo. *(Con autorización y por cortesía de Francisco M. Marty, MD, Brigham & Women's Hospital, Boston.)*

experimenta artralgias persistentes y 10% padece artritis manifiesta. Es raro que los episodios de inflamación simétrica de los dedos de las manos, las muñecas y las rodillas reaparezcan tras un periodo superior a 1 año, pero existe un síndrome de fatiga crónica, febrícula, cefaleas y mialgias que puede persistir durante meses o años. En casos específicos, quizá sea eficaz la administración IV de inmunoglobulinas. En las 2 semanas que dura una parotiditis, tal vez se observe monoartritis o poliartritis migratoria que desaparece de forma espontánea; esta secuela es más frecuente en los varones que en las mujeres. Alrededor de 10% de los niños y 60% de las mujeres presenta artritis después de la infección por el parvovirus B19. En los adultos, la artropatía evoluciona a veces sin fiebre ni exantema. Hay dolor y rigidez, además de tumefacción menos notoria (principalmente en las manos, pero también en rodillas, muñecas y tobillos), síntomas que suelen desaparecer en semanas, aunque un pequeño porcentaje de pacientes padece una artropatía crónica.

Hasta 10% de los pacientes con hepatitis B aguda tiene una reacción mediada por inmunocomplejos similar a la de la enfermedad del suero y que se manifiesta por exantema maculopapuloso, urticaria, fiebre y artralgias, 2 semanas antes de que aparezca la ictericia. Menos a menudo se observa artritis simétrica de manos, muñecas, codos o tobillos con rigidez matutina que se confunde con un episodio de artritis reumatoide. Los síntomas se resuelven al aparecer la ictericia. Muchas personas con hepatitis C crónica informan artralgias o artritis persistentes, en presencia o ausencia de crioglobulinemia.



También hay artritis, con dolor de las articulaciones grandes, a menudo acompañada de fiebre y exantema, en varias infecciones debidas a los virus transmitidos por artrópodos, como los virus Chikungunya, O'nyong-nyong, Ross River, Mayaro y Barmah Forest **(cap. 204)**. Durante la convalecencia de la infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica, puede aparecer una artritis simétrica de manos y muñecas. Los pacientes infectados por enterovirus se quejan con frecuencia de artralgias y se ha aislado virus ECHO en quienes padecen poliartritis aguda.

Algunos cuadros clínicos de artritis se vinculan con la infección por VIH. La artritis reactiva, con oligoartritis dolorosa de los miembros inferiores, suele seguir a un episodio de uretritis en personas infectadas por VIH. La artritis reactiva por VIH parece ser muy frecuente en pacientes con haplotipo HLA-B27, pero es rara la afectación de las articulaciones sacroiliacas y en la mayoría de los casos se observa sobre todo en ausencia del HLA-B27. Hasta un tercio de los individuos con psoriasis que están infectados por el VIH presenta artritis psoriásica. En ocasiones, la infección por el VIH se complica con monoartropatía indolora y con poliartropatía simétrica persistente. En las mujeres infectadas por el virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo I, tiene lugar oligoartritis crónica persistente de hombros, muñecas, manos y rodillas. Se caracteriza por engrosamiento sinovial, destrucción del cartílago articular y presencia de linfocitos atípicos de aspecto leucémico en el líquido sinovial, pero es infrecuente la evolución hacia una leucemia de linfocitos T.

ARTRITIS PARASITARIA

Las artritis por infección parasitaria son poco comunes. El gusano *Dracunculus medinensis* puede provocar lesiones articulares destructivas en los miembros inferiores cuando las hembras grávidas de esta filaria emigran e invaden las articulaciones o causan úlceras en los tejidos blandos adyacentes que se infectan de forma secundaria. Los quistes hidatídicos se ubican en los huesos en 1 a 2% de los casos de infección por *Echinococcus granulosus*. Las lesiones quísticas, que son expansivas y destructivas, pueden destruir las articulaciones vecinas, en especial la cadera y la pelvis. En casos poco comunes, se ha observado sinovitis crónica relacionada con la presencia de huevos de esquistosomas en la biopsia sinovial. En niños con filariosis linfática, se observa artritis monoarticular que responde al tratamiento con dietilcarbamazina incluso en ausencia de microfilarias en el líquido sinovial. Se han descrito casos de artritis reactiva atribuidos a la infección por uncinarias, *Strongyloides, Cryptosporidium* y *Giardia*, pero es necesario confirmar esta relación.

ARTRITIS POSINFECCIOSA O REACTIVA

El síndrome de Reiter es una poliartritis reactiva que ocurre en ~1% de los pacientes unas semanas después de haber padecido una uretritis no gonocócica y en 2% de los individuos que han contraído infecciones intestinales, en especial las producidas por *Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni* y *Salmonella*. Sólo una minoría de estos pacientes presenta los demás datos de la artritis reactiva, que incluye uretritis, conjuntivitis, uveítis, úlceras de la boca y exantema cutáneo. En los estudios se ha detectado la presencia de antígenos o del DNA microbiano en el líquido sinovial o en la sangre, a pesar de lo cual no se conoce bien la patogenia de este proceso.

La artritis reactiva es más frecuente en varones jóvenes (salvo después de infecciones por *Yersinia*) y se ha relacionado con el *locus* HLA-B27 como posible factor genético predisponente. Los pacientes manifiestan oligoartritis dolorosa y asimétrica que afecta sobre todo rodillas, tobillos y pies. Es frecuente el dolor lumbar y, cuando la enfermedad es prolongada, aparecen signos radiográficos de sacroilitis. La mayoría de los enfermos se recupera en 6 meses, pero hay formas recurrentes prolongadas de la enfermedad que son más frecuentes en los casos que siguen a una uretritis por clamidias. Los antiinflamatorios ayudan a aliviar los síntomas; sin embargo, hay controversia sobre la eficacia del tratamiento antibiótico prolongado para eliminar al antígeno microbiano de la sinovial.

En adultos, las manifestaciones habituales de la fiebre reumática aguda consisten en poliartritis migratoria acompañada de fiebre **(cap. 352)**. Este cuadro clínico inicial es distinto del propio de la artritis reactiva posestreptocócica, que también se observa después de una infección por *Streptococcus* del grupo A, pero no es migratorio, dura más de las 3 semanas del lapso máximo típico de la fiebre reumática aguda, y apenas reacciona al ácido acetilsalicílico.

Biblioteca Médica Virtual

INFECCIONES DE LAS PRÓTESIS ARTICULARES

Estas infecciones se observan como complicación de 1-4% de todas las prótesis articulares. La mayoría de esas infecciones se adquiere durante la cirugía o inmediatamente después, debido a infección o a dehiscencia de la herida; menos a menudo, afectan más de forma tardía la prótesis articular y son secundarias a siembra hematógena o a inoculación directa. Las manifestaciones pueden ser agudas, con fiebre, dolor y signos inflamatorios locales, en especial en las infecciones por *S. aureus*, estreptococos piógenos y bacilos intestinales. Otras veces, cuando intervienen microorganismos menos virulentos, como estafilococos coagulasa negativos o difteroides, la infección persiste meses o años sin provocar síntomas generales. Estas infecciones inconstantes casi siempre se adquieren al realizar el implante articular y se descubren al valorar un dolor crónico inexplicable o después de tomar una radiografía en que se demuestra la laxitud de la prótesis; la velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva suelen ser altas en esos casos.

El diagnóstico se establece por aspiración de la articulación; hay que evitar a toda costa introducir microorganismos de manera accidental al aspirar. La infección se sospecha cuando en el líquido sinovial se encuentra pleocitosis y predominio de los leucocitos polimorfonucleares, puesto que otros procesos inflamatorios rara vez afectan las prótesis articulares. Por lo general, el cultivo y la tinción de Gram revelan el microorganismo patógeno causal. El baño ultrasónico de la prótesis que se extrae aumenta el rendimiento del cultivo, al parecer, al fragmentar biopelículas bacterianas en la superficie de las prótesis. A veces, cuando los cultivos sistemáticos y los dirigidos al aislamiento de anaerobios son negativos, es necesario emplear medios especiales para cultivar microorganismos patógenos poco frecuentes, como hongos, micobacterias atípicas y *Mycoplasma*.

TRATAMIENTO

Infecciones de articulaciones protésicas

El tratamiento incluye cirugía y dosis altas de antibióticos por vía parenteral, que se administran por 4-6 semanas porque el hueso suele estar afectado. Casi siempre se debe sustituir la prótesis por otra para curar la infección. Lo mejor es implantar la nueva prótesis con unas semanas o meses de retraso, porque durante ese plazo son más frecuentes las recurrencias de la infección. En algunos casos, es imposible el reimplante, y el paciente pierde esa articulación o queda con una fusión articular, o se necesita incluso la amputación. En ocasiones, la infección se puede curar sin eliminar la prótesis cuando los microorganismos infecciosos son estreptococos o neumococos y no hay signos radiográficos de laxitud o desprendimiento de la prótesis. En esos casos, se debe iniciar el tratamiento antibiótico unos días después de comenzar la infección, y hay que efectuar un drenaje articular intensivo por artrotomía o por artroscopia. En ciertos pacientes, cuando el enfermo prefiere evitar la morbilidad vinculada con la extracción y el reimplante de la articulación, una meta razonable es suprimir la infección con antibióticos. Se ha descrito una tasa alta de curación con conservación de la prótesis cuando se proporciona un régimen terapéutico combinado de rifampicina y otro antibiótico por vía oral (p. ej., una quinolona, una penicilina antiestafilocócica o vancomicina) durante 3-6 meses en las personas con infecciones estafilocócicas de la prótesis de corta duración. Se necesitan estudios prospectivos que confirmen la eficacia de este tratamiento, con base en la capacidad de la rifampicina de destruir los microorganismos que se adhieren al material extraño de la prótesis y en la fase de crecimiento estacionario.

PROFILAXIS

Con objeto de evitar las consecuencias desastrosas de la infección, los pacientes elegibles para una prótesis articular se deben seleccionar de manera meticulosa. Las infecciones son frecuentes sobre todo en personas con artritis reumatoide, en quienes han tenido una intervención previa de esa misma articulación y en individuos con entidades patológicas que requieren tratamiento con inmunodepresores. La profilaxis perioperatoria con antibióticos (casi siempre con cefazolina) y las medidas para reducir las contaminaciones durante la cirugía, como el empleo de un flujo laminar, han disminuido las tasas de infección perioperatoria a <1% en muchas instituciones médicas. Después del implante, se toman medidas para evitar o tratar con rapidez las infecciones extraarticulares capaces de generar siembras hematógenas que puedan llegar hasta la prótesis. No se ha demostrado la eficacia de los antibióticos profilácticos en la prevención de las infecciones hematógenas después de manipulaciones dentales; en realidad, los estreptococos viridans y otros microorganismos de la microbiota bucal son causas en extremo poco frecuentes de infección de una prótesis articular. Como consecuencia, la American Dental Association y la American Academy of Orthopaedic Surgeons no recomiendan la profilaxis con antibióticos para la mayor parte de pacientes que han pasado por procedimientos dentales, con reemplazo articular total y se ha establecido que no existen datos convincentes que apoyen su uso. De la misma forma, las directrices publicadas por la American Urological Association y la American Academy of Orthopaedic Surgeons no recomiendan el uso profiláctico de antibióticos para la mayor parte de personas con articulaciones protésicas que se someten a procedimientos urológicos, pero establecen que debe considerarse la profilaxis en ciertas situaciones; por ejemplo, en enfermos que tendrán procedimientos con un riesgo relativamente alto de bacteriemia (en especial en aquellos con inmunodepresión), como litotripsia o cirugía que afecte segmentos del intestino).

AGRADECIMIENTOS

Se agradecen las contribuciones de James H. Maguire y Scott J. Thaler a este capítulo en las ediciones previas de esta obra.

LECTURAS ADICIONALES

BARDIN T: Gonococcal arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 17:201, 2003.

BORZIO R *et al.*: Predictors of septic arthritis in the adult population. Orthopedics 39:e657, 2016.

FRANSSILA R, HEDMAN K: Infection and musculoskeletal conditions: Viral causes of arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 20:1139, 2006.

HARRINGTON JT: Mycobacterial and fungal arthritis. Curr Opin Rheumatol 10:335, 1998.

MEEHAN AM *et al.*: Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. Clin Infect Dis 36:845, 2003.

ZELLER V *et al.*: One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: Results of a large prospective cohort study. J Bone Joint Surg Am 96:e1, 2014.

ZIMMERLI W *et al.*: Prosthetic-joint infections. N Engl J Med 351:145, 2004.

126 Osteomielitis

Werner Zimmerli

La osteomielitis, infección de huesos, es causada por diversos microorganismos que llegan a dichos órganos por vías diferentes. La variante hematógena espontánea aparece a veces en sujetos por lo demás sanos, en tanto que la propagación microbiana local más bien afecta a personas con cuadros primarios (como insuficiencia vascular), o a pacientes en quienes ha habido transgresión de la piel u otras barreras hísticas, con descubrimiento del hueso. Esta última situación es la que se observa típicamente después de operaciones en huesos como la esternotomía o reparaciones ortopédicas.

Las manifestaciones de la osteomielitis son diferentes en niños y en adultos. En los primeros, los microorganismos circulantes se alojan más bien en huesos largos, en tanto que en los segundos, el sitio más afectado es la columna vertebral.

El tratamiento de la osteomielitis depende sobremanera de la participación de algún implante. El fin primordial del tratamiento de ambos tipos de osteomielitis es evitar su avance a la forma crónica mediante el diagnóstico y el tratamiento rápidos. La infección de dispositivos y de articulaciones obliga a utilizar un enfoque multidisciplinario en que se necesita antibioticoterapia, y en muchos casos la extracción quirúrgica del dispositivo. No se ha definido la duración óptima del tratamiento con antibióticos para la mayoría de los tipos de osteomielitis, en investigaciones en humanos; por esa razón las recomendaciones terapéuticas que se harán en este capítulo reflejan sólo opiniones de expertos.

CLASIFICACIÓN

En términos generales, no existe un sistema integral y aceptado de clasificación de la osteomielitis, lo cual se debe más bien al cuadro heterogéneo

Biblioteca Médica Virtual

de su aparición. Especialistas diferentes afrontan ángulos distintos de la osteopatía; sin embargo, muy a menudo los primeros en atender a pacientes con los signos y síntomas iniciales de la osteomielitis son los médicos generales o los internistas; todos ellos deben tener la capacidad de identificar la enfermedad en cualquiera de sus formas. Los pacientes de osteomielitis se clasifican con arreglo a criterios diversos que incluyen patogenia, duración de la infección y sitio de ella, así como presencia o ausencia de material extraño. El sistema de Cierny-Mader, ampliamente usado, clasifica a la osteomielitis con arreglo al sitio anatómico, entidades coexistentes y signos radiográficos, con una estratificación de la osteomielitis de huesos largos para conseguir resultados óptimos con el tratamiento quirúrgico; dicho sistema abarca los factores sistémicos y locales que modifican el estado inmunitario, el metabolismo y la vascularización local.

La osteomielitis puede depender de uno de tres mecanismos: 1) diseminación hematógena; 2) propagación desde un sitio vecino después de operación, y 3) infección secundaria en un marco de insuficiencia vascular o neuropatía coexistente. En forma típica, la osteomielitis hematógena afecta en los adultos la columna vertebral. Sólo en aproximadamente la mitad de los pacientes se detecta un foco primario. Los focos primarios más comunes de infección son el aparato urinario, la piel y partes blandas, la presencia de catéteres intravasculares y el endocardio. La propagación desde un punto de origen vecino, surge después de traumatismos óseos o intervenciones quirúrgicas. La infección de incisiones o heridas que culmina en osteomielitis aparece por lo regular después de intervenciones cardiovasculares en que hay afectación del esternón, las reparaciones ortopédicas tras fractura expuesta o la colocación de prótesis articulares. La osteomielitis que es consecuencia de insuficiencia vascular o neuropatía periférica muy a menudo aparece después de infecciones de piel y partes blandas, progresivamente profundas y crónicas en los pies. La entidad subyacente más frecuente es la diabetes y en ella, si su control es insatisfactorio, el *síndrome de pie diabético* es causado por isquemia de piel, partes blandas y hueso, en combinación con la neuropatía motora, sensitiva y neurovegetativa.

La clasificación de la osteomielitis con base en la duración de la infección, aunque no es tan precisa, es útil porque hay diferencias en el tratamiento de las formas aguda y crónica. En términos generales, la osteomielitis aguda es tratada con los antibióticos solos, pero la antibioticoterapia contra la forma crónica debe combinarse con desbridamiento quirúrgico. La osteomielitis aguda hematógena o por contigüidad evoluciona en un lapso breve, es decir, unos cuantos días o semanas. A diferencia de ella, la osteomielitis subaguda o crónica dura semanas o meses antes de comenzar el tratamiento. Ejemplos típicos de la evolución subaguda son la osteomielitis vertebral por tuberculosis o brucelosis y las infecciones tardías vinculadas con implantes causadas más bien por microorganismos de poca virulencia (estafilococos coagulasa-negativos, *Propionibacterium acnes*). La osteomielitis crónica surge cuando el tratamiento insuficiente culmina en persistencia o recidiva, muy a menudo después de infecciones de esternón, mandíbula o pies.

La clasificación según el sitio distingue entre casos en huesos largos, columna vertebral y huesos periarticulares. Los huesos largos suelen ser afectados después de la siembra hematógena en niños o propagación contigua después de traumatismos o cirugía. El riesgo de osteomielitis vertebral en los adultos se agrava con la edad. La osteomielitis periarticular que complica a la artritis séptica tratada inadecuadamente es común en particular en infecciones periprotésicas articulares.

La osteomielitis en un dispositivo extraño obliga al tratamiento quirúrgico para curarla. Incluso la infección aguda en el implante obliga a seguir un tratamiento antimicrobiano duradero. En consecuencia, asume importancia práctica la identificación de este tipo de enfermedad.

OSTEOMIELITIS VERTEBRAL

PATOGENIA

La osteomielitis vertebral, denominada a veces infección de espacio discal, discitis séptica, espondilodiscitis u osteomielitis espinal, es la manifestación más frecuente de infección hematógena de huesos en los adultos. Las designaciones traducen un proceso patogénico que origina la afectación de vértebras vecinas y el disco intervertebral correspondiente; en adultos, dicho disco es avascular. Los microorganismos invaden a través de arterias segmentarias las láminas terminales vecinas y después se propagan al disco. Otras vías de infección son la siembra retrógrada por los plexos venosos prevertebrales y la inoculación directa durante cirugía de la columna, infiltración epidural o traumatismo. En el entorno de la cirugía de implantes los microorganismos son inoculados durante el método, o si hay deficiente cicatrización de la incisión, en el periodo posoperatorio temprano.

EPIDEMIOLOGÍA

La osteomielitis vertebral afecta con mayor frecuencia a varones que a mujeres (proporción, 1.5:1). Entre 1995 y 2008, la tasa de incidencia aumentó desde 2.2 hasta 5.8 casos/100 000 personas-año. Se advierte un claro incremento que depende del envejecimiento, que va de 0.3 casos/100 000 personas entre <20 años, a 6.5 casos/100 000 personas >70 años. El incremento observado en los casos notificados en los últimos 20 años pudiera reflejar mejoría en el diagnóstico como consecuencia de la mayor disponibilidad de tecnología de MRI. Además, la fracción de casos de osteomielitis vertebral que se vincula con instituciones asistenciales va en aumento como consecuencia del número cada vez mayor de comorbilidades e intervenciones invasivas.

MICROBIOLOGÍA



De modo típico, la osteomielitis vertebral se clasifica en piógena o no piógena, sin embargo, tal diferenciación es arbitraria pues en la categoría de "no piógena" (tuberculosa, por brucelas), la formación macroscópica de pus (necrosis caseosa, abscesos) es muy frecuente. Un esquema más preciso sería clasificar los casos en agudos o subagudos/crónicos. El espectro microbiológico de los casos agudos es similar en zonas diferentes del mundo, pero en el caso de los subagudos/crónicos varía con la región geográfica. La causa de la mayor parte de los casos la constituyen monomicrobianos en sus causas. De los episodios de osteomielitis vertebral aguda, 40-50% son causados por *Staphylococcus aureus*, 12%, por estreptococos y 20% por bacilos gramnegativos, en particular *Escherichia coli* (9%) y *Pseudomonas aeruginosa* (6%). La osteomielitis vertebral subaguda es causada por lo común por especies de *Mycobacterium tuberculosis* o *Brucella* en regiones en que tales microorganismos son endémicos. La osteomielitis por estreptococos viridans también tiene un cuadro inicial subagudo; las infecciones mencionadas muy a menudo surgen en la forma de focos secundarios en pacientes de endocarditis. En la osteomielitis vertebral por especies de *Candida* el diagnóstico suele retrasarse algunas semanas; hay que sospechar dicha causa en usuarios de drogas IV que no utilizan dispositivos estériles. En la osteomielitis espinal por implantes, los estafilococos coagulasa-negativos y *P. acnes* (que en caso de no haber implantes suelen ser considerados como contaminantes) causan típicamente infecciones crónicas de poca intensidad. Como excepción, los estafilococos coagulasa-negativos causan a veces osteomielitis espinal nativa en casos de bacteriemia duradera (p. ej., en sujetos con electrodos infectados de marcapasos o catéteres vasculares implantados que no han sido extraídos prontamente).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas de osteomielitis vertebral son inespecíficos. Sólo alrededor de la mitad de los pacientes termina por mostrar fiebre >38 °C, tal vez porque en ellos se utilizan a menudo analgésicos. La dorsalgia es el principal síntoma inicial (>85% de los casos). El sitio del dolor corresponde al de la infección: la columna cervical en aproximadamente 10%; la clásica o dorsal en 30% y la lumbar en 60% de los pacientes. La excepción sería la afectación a nivel torácico en 55% de los casos de osteomielitis tuberculosa y a nivel lumbar sólo en un tercio de las situaciones; la diferencia depende de la propagación de micobacterias en forma directa por la pleura o ganglios linfáticos de mediastino en la tuberculosis pulmonar.

En alrededor de un tercio de los casos de osteomielitis vertebral se observan déficits neurológicos como radiculopatía, debilidad o hipoestesia. En la osteomielitis vertebral por brucelas es menos frecuente la deficiencia neurológica; en la tuberculosis muestra el doble de frecuencia que en casos de otras causas. Los signos y síntomas neurológicos son causados más bien por abscesos epidurales espinales. Dicha complicación comienza con dorsalgia intensa localizada que evoluciona a dolor radicular, cambios reflejos, anormalidades sensitivas, debilidad motora, disfunción intestinal y vesical y parálisis.

Es importante buscar siempre un foco primario, pero se le identifica tan sólo en la mitad de los casos. De manera global, se identifica endocarditis en ~10% de los pacientes. En la osteomielitis causada por estreptococos viridans la endocarditis es el punto de origen en un 50% de los pacientes.

La osteomielitis espinal por implantes aparece en la forma de infección temprana o tardía. La primera forma se diagnostica en los primeros 30 días después de colocar el implante y el patógeno más frecuente es *S. aureus*. Los signos principales son deficiencia en la curación de la incisión o herida y fiebre. La segunda forma, es decir, de comienzo tardío, se diagnostica después de 30 días de haber practicado la cirugía, y como agentes infectantes típicos están los microorganismos de poca virulencia como estafilococos coagulasa-negativos o *P. acnes*; rara vez hay fiebre. En 25% de los

Biblioteca Médica Virtual

pacientes se advierte un conducto fistuloso. Ante el curso tardío y la ausencia de signos clásicos de infección, para hacer el diagnóstico oportuno se necesita que el explorador tenga una fuerte sospecha del problema.

DIAGNÓSTICO

La leucocitosis y la neutrofilia tienen niveles pequeños de sensibilidad diagnóstica (sólo 65 y 40%, respectivamente). A diferencia de ello, se ha señalado aceleración de la velocidad de eritrosedimentación en 98 y 100% de los casos, respectivamente, o un mayor nivel de proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*); por estas razones ambos estudios son útiles para descartar osteomielitis vertebral. La fracción de los cultivos hemáticos que han generado resultados positivos depende netamente de que el paciente haya recibido antibióticos; en estudios cruzados, la cifra es de 11 a 78%. Ante la cifra pequeña de positividad de cultivos sanguíneos después del tratamiento con antibióticos, será mejor no emprender su administración hasta que se ha corroborado la proliferación microbiana, salvo que exista el síndrome de septicemia. En personas con negatividad de los cultivos hemáticos, se necesita la obtención de material de biopsia por técnica abierta u orientada por CT. El hecho de que la obtención de tejido orientada por CT brinde un resultado negativo, obligará a repetir la toma o a seguir con una biopsia abierta, situación que depende de la experiencia del personal en el centro clínico específico. Es necesario cultivar muestras de hueso en busca de microorganismos aeróbicos, anaeróbicos y hongos, y una fracción de la muestra se enviará para estudio histopatológico. En casos en que hubo un cuadro subagudo-crónico desde el comienzo, antecedentes sugerentes, o se detecta un granuloma durante el análisis histopatológico, habrá que buscar micobacterias y brucelas. Si son negativos los cultivos de sangre y tejidos a pesar de un cuadro histopatológico sugerente, habrá que pensar en la realización de una reacción en cadena de polimerasa de gran amplitud, de las muestras de biopsia o del pus aspirado. La técnica anterior permite detectar patógenos poco comunes como *Tropheryma whipplei*.

Los signos y los síntomas de la osteomielitis son inespecíficos y son muchas las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la dorsalgia con fiebre, e incluyen pielonefritis, pancreatitis y síndromes virales. Además, también hay que pensar en múltiples cuadros no infecciosos de la columna vertebral como fractura osteoporótica, espondilitis seronegativa (espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis reactiva, artritis enteropática) y estenosis raquídea.

Los métodos de imagen son los instrumentos más importantes no sólo para el diagnóstico de osteomielitis vertebral sino también para detectar las complicaciones piógenas y otros cuadros (como metástasis óseas o fracturas por osteoporosis). La radiografía simple es una opción primera razonable para valorar pacientes sin síntomas neurológicos y puede orientar respecto a otras entidades. Las radiografías simples en términos generales no son útiles en la osteomielitis aguda por su poca sensibilidad, pero pueden serlo en casos subagudos o crónicos. El método normativo es la resonancia magnética, que debe realizarse en forma expedita en personas con perturbaciones neurológicas, para así descartar hernia discal o detectar algunas complicaciones piógenas, en forma oportuna. Incluso si los hallazgos patológicos en MRI sugieren osteomielitis vertebral, habrá que pensar en otras entidades, especialmente si los cultivos de sangre son negativos. La entidad alternativa más frecuente es la osteocondrosis erosiva; padecimientos como la necrosis ósea séptica, la espondilodiscitis gotosa y lesiones discovertebrales erosivas (lesiones de Andersson) pueden remedar en forma similar a la osteomielitis vertebral. La CT es menos sensible que la MRI, pero puede ser útil como medio de orientación en la obtención de tejido para biopsia percutánea. En lo futuro, la tomografía con emisión positrónica (PET, *positron-emission tomography*) con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa, que posee un alto grado de precisión diagnóstica, es otro método de imagen al que se puede recurrir si está contraindicada MRI. La PET con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa puede utilizarse en sujetos con implantes y en pacientes en quienes se sospechan varios focos de infección.

CUADRO 126-1 Antibioticoterapia contra la osteomielitis en adultos sin implantes[a]

MICROORGANISMO	ANTIMICROBIANO (DOSIS,[b] VÍA)
Especies de *Staphylococcus*	
Susceptibles a meticilina	Nafcilina u oxacilina[c] (2 g IV c/6 h) ***seguida de*** Rifampicina (300-450 mg VO c/12 h) y además levofloxacina (750 mg VO c/24 h o 500 mg VO c/12 h)
Resistentes a meticilina	Vancomicina[d] (15 mg/kg IV c/12 h) o daptomicina (>6-8 mg/kg IV c/24 h) ***seguida de*** Rifampicina (300-450 mg VO c/12h) ***y además*** Levofloxacina (750 mg VO c/24 h o 500 mg VO c/12 h) o TMP-SMX[e] (un comprimido en dosis doble, VO c/8 h) o ácido fusídico (500 mg VO c/8 h)
Especies de *Streptococcus*	Penicilina G[c] (5 millones de unidades IV c/6 h) o ceftriaxona (2 g IV c/24 h)
Enterobacterias	
Susceptibles a quinolonas	Ciprofloxacina (750 mg VO c/24 h)
Resistentes a quinolonas[f]	Imipenem (500 mg IV c/6 h)
Pseudomonas aeruginosa	Cefepima o ceftazidima (2 g IV c/8 h) y además un aminoglucósido[g] ***o*** Piperacilina-tazobactam (4.5 g IV c/8 h) y además un aminoglucósido[g] durante 2-4 semanas ***seguida de*** Ciprofloxacina[h] (750 mg VO c/12 h)
Anaerobios	Clindamicina (600 mg IV c/6-8 h) durante 2-4 semanas ***seguida de*** Clindamicina[i] (300 mg VO c/6 h)

[a] Salvo que se indique lo contrario, por lo común la duración total del tratamiento con antimicrobianos es de seis semanas. [b] Todas las dosis corresponden a adultos con función renal normal. [c] Si el paciente tiene algún tipo de hipersensibilidad tardía a la penicilina, cabe administrar cefuroxima (1.5 g IV c/6-8 h). Si la persona tiene hipersensibilidad inmediata a la penicilina, en vez de esta última habrá que utilizar vancomicina (1 g IV c/12 h). [d] El nivel mínimo buscado de vancomicina: 15-20 μg/mL. [e] Trimetoprim-sulfametoxazol. El comprimido de doble dosis contiene 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol. [f] Incluye microorganismos aislados que producen β lactamasa de espectro extendido. [g] No se ha corroborado la necesidad de agregar un aminoglucósido. Sin embargo, la adición puede disminuir el riesgo de que aparezca resistencia al β lactámico. [h] La base teórica para comenzar el uso de ciprofloxacina solamente después de tratamiento previo con un β lactámico es un mayor riesgo de que surja resistencia a las quinolonas en presencia de un número abundante de bacterias. [i] Como otra posibilidad se puede utilizar penicilina G (5 millones de unidades IV c/6 h) o ceftriaxona (2 g IV c/24 h) contra anaerobios grampositivos (como *Propionibacterium acnes*), y cabe usar metronidazol (500 mg IV/VO c/8 h) contra anaerobios gramnegativos (como especies de Bacteroides).

c = cada; VO = por vía oral; IV = intravenoso; h = hora.

Fuente: Tomado de W Zimmerli: N Engl J Med 362:1022. 2010. © Massachusetts Medical Society. Reimpreso con autorización.

TRATAMIENTO

Osteomielitis vertebral

Los objetivos del tratamiento de la osteomielitis vertebral son: 1) eliminación de los patógenos; 2) protección contra futuras pérdidas óseas; 3) alivio de la dorsalgia; 4) evitar complicaciones, y 5) estabilización, si es necesaria.

El **cuadro 126-1** resume los regímenes antimicrobianos sugeridos contra infecciones atribuibles a los microorganismos etiológicos más comunes. Para el tratamiento óptimo de este tipo se necesita identificar al agente infectante; por tal razón, en un sujeto sin síndrome de septicemia o infección, no se administrarán los antibióticos hasta que se identifique al patógeno en un cultivo de sangre, biopsia de hueso o del pus aspirado de un cúmulo. Por costumbre, las infecciones de huesos son tratadas, cuando menos inicialmente, por la vía IV. Por desgracia, no se cuenta con datos de investigaciones comparativas importantes, y la preferencia por dicha vía no se basa en pruebas. No se han planteado argumentos satisfactorios para la suposición de que la administración IV sea mejor que la administración bucal si cumple con las condiciones siguientes: 1) espectro óptimo del antibiótico; 2) biodisponibilidad excelente del fármaco oral; 3) estudios clínicos que confirman la eficacia del fármaco oral; 4) función intestinal normal, y 5) ausencia de vómito. Sin embargo, un ciclo breve inicial de administración parenteral con un antibiótico β lactámico puede disminuir el riesgo de que surja resistencia a la fluoroquinolona, en particular si una infección por *P. aeruginosa* se trata con ciprofloxacina, o una infección estafilocócica con la combinación de fluoroquinolona y rifampicina. Las sugerencias anteriores se basan en estudios por observación y en la opinión de expertos. En un estudio controlado, aleatorizado, reciente, se mostró que

Biblioteca Médica Virtual

seis semanas de antibioticoterapia no son inferiores a un periodo de tratamiento durante 12 semanas en pacientes con osteomielitis vertebral piógena. La tasa de curación fue de 90.9% en ambos grupos un año después de la terapia. De este modo, la antibioticoterapia prolongada sólo se requiere para pacientes con abscesos no drenados, y para aquellos con implantes espinales. La eficacia del tratamiento debe ser vigilada en forma regular a través de preguntas en cuanto a signos y síntomas (fiebre, dolor) y valoraciones en busca de signos de inflamación (mayores concentraciones de CRP). La MRI como técnica de vigilancia es adecuada sólo en sujetos con complicaciones piógenas, porque es muy pequeña la correlación entre la curación clínica y la mejoría en las imágenes de MRI.

En términos generales, no se necesita el tratamiento quirúrgico en la osteomielitis vertebral hematógena aguda, sin embargo, siempre es necesaria en infecciones raquídeas vinculadas con implantes. Las infecciones tempranas (las que aparecen antes de 30 días después de estabilización interna) se curan con desbridamiento, conservación del implante y un ciclo de antibioticoterapia durante tres meses **(cuadro 126-2)**. A diferencia de ello, en la infección tardía que ha durado >30 días, se necesita la extracción del implante y un ciclo de seis semanas con antibióticos (cuadro 126-1) con eliminación completa de la infección. Si es imposible extraer los implantes, habrá que emprender después del ciclo inicial de antibióticos IV un tratamiento supresor a largo plazo con fármacos ingeribles. Se desconoce la duración óptima del tratamiento supresor. Sin embargo, si se interrumpe la administración de antibióticos, por ejemplo, durante un año, se necesitará vigilancia clínica y por estudios de laboratorio estrechos (CRP).

COMPLICACIONES

Las complicaciones incluyen dolor persistente, aumento constante de CRP y deficiencias neurológicas persistentes o de aparición reciente. En casos de dolor persistente con signos de inflamación o sin ella, deben buscarse abscesos paravertebrales, epidurales o del psoas **(fig. 126-1)**. Los abscesos

CUADRO 126-2 Antibioticoterapia contra la osteomielitis que surge junto con dispositivos ortopédicos

MICROORGANISMO	ANTIMICROBIANO[a] (DOSIS, VÍA)
Especies de *Staphylococcus*	*Recomendación para la fase inicial del tratamiento (2 semanas sin implante)*
Susceptibles a meticilina	Rifampicina (450 mg VO/IV c/12 h[b]) ***y además*** Nafcilina u oxacilina[c] (2 g IV c/6 h)
Resistente a meticilina	Rifampicina (450 mg VO/IV c/12 h[b]) ***y además*** Vancomicina (15 mg/kg IV c/12 h) *o* daptomicina (6-10 mg/kg IV c/24 h)
Especies de *Staphylococcus*	*Recomendación después de terminar la fase inicial del tratamiento* Rifampicina (450 mg VO c/12 h[b]) ***y además*** Levofloxacina (750 mg VO c/24 h o 500 mg VO c/12 h o ciprofloxacina (750 mg VO c/12 h) o ácido fusídico (500 mg VO c/8 h) o TMP-SMX[d] (1 comprimido de doble dosis VO c/8 h) o minociclina (100 mg VO c/12 h) o linezolida (600 mg VO c/12 h) o clindamicina (1 200-1 350 mg/día VO en 3 o 4 fracciones)
Especies de *Streptococcus*[e]	Penicilina G[c] (18-24 millones de unidades/día IV en 6 fracciones), o ceftriaxona (2 g IV c/24 h) durante 4 semanas ***seguido de*** Amoxicilina (750-1 000 mg VO c/6-8 h) *o* clindamicina (1 200-1 350 mg/día VO en 3 o 4 fracciones)
Especies de *Enterococcus*[1]	
Susceptibles a penicilina	Penicilina G[c] (24 millones de unidades/día IV en 6 fracciones) o ampicilina o amoxicilina[g] (2 g IV c/4-6 h)
Resistentes a penicilina	Vancomicina (15 mg/kg IV c/12 h) *o* daptomicina (6-10 mg/kg IV c/24 h) *o* linezolida (600 mg IV/VO c/12 h)
Enterobacterias	Un β lactámico escogido con base en el perfil de susceptibilidad *in vitro*, durante 2 semanas[h] ***seguido de*** Ciprofloxacina (750 mg VO c/12 h)
Especies de *Enterobacter*[i] y no fermentadores[j] (como *Pseudomonas aeruginosa*)	Cefepima o ceftazidima (2 g IV c/8 h) *o* meropenem (1 g IV c/8 h[k]) durante 2-4 semanas ***seguido de*** Ciprofloxacina (750 mg VO c/12 h)
Especies de *Propionibacterium*	Penicilina G[c] (18-24 millones de unidades/d IV en 6 fracciones) *o* clindamicina (600-900 mg IV c/8 h) durante 2-4 semanas ***seguido de*** Amoxicilina (750-1 000 mg VO c/6-8 h) *o* clindamicina (1 200-1 350 mg/día VO en 3 o 4 fracciones)
Anaerobios gramnegativos (como especies de *Bacteroides*)	Metronidazol (500 mg IV/VO c/8 h)
Bacterias mixtas (sin estafilococos resistentes a meticilina)	Ampicilina-sulbactam (3 g IV c/6 h) *o* amoxicilina-clavulanato (2.2 g IV c/6 h) *o* piperacilina-tazobactam (4.5 g IV c/8 h) *o* imipenem (500 mg IV c/6 h) *o* meropenem (1 g IV c/8 h[k]) durante 2-4 semanas ***seguido de*** Regímenes orales individualizados seleccionados con base en la susceptibilidad a los antimicrobianos

[a] Es importante seleccionar los antimicrobianos con base en la susceptibilidad de los microorganismos in vitro a ellos, las alergias y la intolerancias a fármacos del paciente, las posibles interacciones medicamentosas y las contraindicaciones a fármacos específicos. Todas las dosis recomendadas corresponden a adultos con funciones renal y hepática normales. Consúltese el texto para conocer la duración total del tratamiento con antibióticos. [b] Otras dosis e intervalos de administración con cifras equivalentes de buenos resultados se han publicado. [c] Si el paciente muestra hipersensibilidad tardía a la penicilina, se administra cefazolina (2 g IV c/8 h). Si el paciente tiene hipersensibilidad inmediata a la penicilina, esta última será sustituida por vancomicina (1 g IV c/12 h). [d] Trimetoprim-sulfametoxazol. El comprimido de doble dosis contiene 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol. [e] Es recomendable cuantificar la concentración inhibidora mínima (MIC) de penicilina. [f] Es opcional la combinación con un aminoglucósido porque no se ha probado su superioridad respecto a la monoterapia en caso de infección de prótesis articulares. Cuando se utilizan las combinaciones hay que vigilar en busca de signos de ototoxicidad y nefrotoxicidad por aminoglucósidos; esta última es potenciada por otros fármacos nefrotóxicos (como la vancomicina). [g] En caso de pacientes con hipersensibilidad a la penicilina, consúltense las opciones terapéuticas para enterococos resistentes a penicilina. [h] Se puede administrar ciprofloxacina VO o IV a personas con hipersensibilidad a los β lactámicos. [i] Es importante no administrar ceftriaxona y ceftazidima destinadas a combatir especies de *Enterobacter*, incluso en el caso de aquellas que muestran susceptibilidad en las pruebas de laboratorio, pero puede utilizarse contra no fermentadores. Tampoco se tratarán con cefalosporina alguna de las cepas productoras de β lactamasa de espectro extendido, incluida cefepima. Las infecciones por *Enterobacter* también se tratan con ertapenem (1 g IV c/24 h); sin embargo, dicho antibiótico no es eficaz contra especies de *Pseudomonas* y otros no fermentadores. La adición de un aminoglucósido es opcional. Cabe considerar el uso de dos fármacos activos, con arreglo al cuadro clínico del paciente. [k] La dosis recomendada concuerda con las directrices de la Infectious Diseases Society of America. En Europa se sugiere usar 2 g IV c/8 h contra infecciones por *P. aeruginosa*. En Estados Unidos no se produce la presentación IV.

c = cada; h = horas; VO = vía oral; IV = vía intravenosa.

Fuente: Modificada con autorización de W Zimmerli *et al.*: N Engl Med 351;1645, 2004 © Massachusetts Medical Society.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 126-1 CT de un caso de osteomielitis vertebral aguda (L1/L2) causada por *Staphylococcus aureus* en un varón de 64 años. La febrícula persistió a pesar de la antibioticoterapia IV apropiada. En la tomografía se identificó un absceso del psoas del lado derecho.

epidurales aparecen en 15-20% de los casos; dicha complicación es más frecuente en la porción cervical (30%) que en la lumbar (12%) de la columna. La persistencia del dolor a pesar de que se normalicen las cifras de CRP, denota complicaciones mecánicas como osteonecrosis grave o inestabilidad espinal. En los casos anteriores se necesita la consulta con un cirujano ortopedista experto.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La tasa de incidencia de osteomielitis vertebral aguda es similar en diferentes regiones del mundo. En contraste, la osteomielitis vertebral subaguda/crónica predomina en regiones definidas. Los casos atribuibles a brucelosis predominan en áreas endémicas, como el Oriente Medio, África, Centroamérica y Sudamérica, y el subcontinente indio. La tuberculosis es una causa en especial frecuente en África y Asia (India, Indonesia, China), donde se reportan más de dos tercios de la carga mundial de tuberculosis. Así, se necesitan pruebas diagnósticas específicas en pacientes que viven en estas regiones o que han viajado a ellas.

OSTEOMIELITIS DE HUESOS LARGOS

PATOGENIA

La osteomielitis de huesos largos es consecuencia de siembra hematógena, contaminación exógena durante el traumatismo (fractura abierta) o contaminación perioperatoria durante reparaciones ortopédicas; su cuadro inicial es agudo (días o pocas semanas) o crónico. La infección hematógena en huesos largos de manera típica afecta a niños. La osteomielitis hematógena mal tratada durante la niñez puede llegar a ser una enfermedad crónica. En los adultos, el foco patógeno original y principal es la infección exógena, vinculada con dispositivos de fijación interna. La osteomielitis crónica reaparece después de intervalos asintomáticos incluso >70 años y tales recidivas son muy frecuentes en ancianos que terminaron por mostrar osteomielitis antes de que se contara con antibióticos.

EPIDEMIOLOGÍA

En los adultos, casi todos los casos de osteomielitis de huesos largos son postraumáticos o posquirúrgicos; con menor frecuencia las recidivas tardías surgen de infecciones hematógenas durante la niñez. El riesgo de infección depende del tipo de fractura. Después de una fractura cerrada, la infección en el implante aparece en menos de 1% de los pacientes. A diferencia de ello, después de una fractura abierta, el riesgo de osteomielitis varía de 2 a 30% y la cifra exacta depende de la magnitud del daño hístico durante el traumatismo y el tiempo transcurrido entre la lesión y la admisión a un centro especializado.

MICROBIOLOGÍA

El espectro de microorganismos que originan osteomielitis hematógena de huesos largos no difiere del observado en la osteomielitis vertebral. *S. aureus* es el microorganismo aislado más a menudo en cada tipo de osteomielitis. En casos raros, se identifican en personas que vivieron o viajaron a regiones endémicas, micobacterias u hongos como especies de *Cryptococcus, Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis* o especies de *Coccidioides*. Los cuadros anteriores tienen como factor predisponente a la deficiencia inmunitaria de tipo celular (como en el caso de la infección por VIH o después de trasplante). En orden de frecuencia los estafilococos coagulasa-negativos ocupan el segundo lugar como agentes causativos (después de *S. aureus*) en la osteomielitis de implantes. Después de fracturas abiertas, en forma típica, la osteomielitis por contigüidad en huesos largos es causada por bacilos gramnegativos o una mezcla polimicrobiana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas principales en adultos con osteomielitis hematógena primaria o repetitiva de huesos largos son dolor y febrícula. La infección se manifiesta ocasionalmente en la forma de infección (septicemia) clínica y signos locales de inflamación (eritema e hinchazón). Después de fijación interna la osteomielitis se clasifica en aguda (<3 semanas), tardía (3-10 semanas) o crónica. La variante temprana/aguda en huesos largos se manifiesta en la forma de signos de infección en el sitio operado, como eritema y retraso en la cicatrización de heridas. La infección aguda por el implante también puede aparecer después de siembra hematógena en cualquier momento después del implante de un dispositivo. Entre los síntomas típicos están el dolor de comienzo reciente y signos de infección (sepsis). Las infecciones crónicas por lo común son causadas por microorganismos de baja virulencia y aparecen después de tratamiento ineficaz de infecciones de comienzo temprano. El cuadro inicial puede incluir dolor persistente, signos locales sutiles de inflamación, expulsión intermitente de pus o eritema fluctuante sobre la cicatriz **(fig. 126-2)**.

DIAGNÓSTICO

Las investigaciones diagnósticas en la osteomielitis hematógena de huesos largos son semejantes a las que se realizan en la osteomielitis vertebral. Aumentan la remodelación ósea y la captación del marcador cuando menos 12 meses después de la cirugía, por esa razón, el gammagrama óseo trifásico no es útil en ese intervalo; sin embargo, en recidivas tardías permite el diagnóstico rápido y a bajo costo. Si los resultados son positivos se necesitará tomografía computarizada para estimar la magnitud del tejido inflamado y detectar necrosis ósea (secuestros). La infección por el implante se sospechará en caso de que las cifras de CRP no retornen a límites normales o aumenten después de un decremento inicial. Los datos clínicos y de laboratorio sospechosos obligarán a la exploración quirúrgica y a la obtención de muestras.

En la osteomielitis crónica que tiene >1 año de duración, una opción satisfactoria es la CT de emisión monofotónica además de CT convencional (*single-photon emission CT*, SPECT/CT), sea con leucocitos marcados con di-



FIGURA 126-2 Varón de 42 años que presentó una fractura maleolar seis semanas antes y que tenía dolor persistente e inflamación leve después de reparación ortopédica. La infección fue tratada con antibióticos ingeribles sin cirugía de desbridamiento. Dicho tratamiento insuficiente, acompañado de infección por *Staphylococcus aureus* asociado con implante, se complicó con la aparición de un trayecto fistuloso.

Biblioteca Médica Virtual

fosfonato de metileno con ^{99m}Tc (^{99m}Tc *methylene diphosphonate*, ^{99m}Tc MDP) o con anticuerpos monoclonales antigranulocíticos marcados. Se necesita el desbridamiento quirúrgico por razones diagnósticas (cultivo de material de biopsia, histología) y terapéuticas.

TRATAMIENTO

Osteomielitis en huesos largos

El tratamiento de la infección hematógena aguda en huesos largos es idéntico al que se hace en la osteomielitis vertebral aguda (cuadro 126-1). La duración sugerida de la antibioticoterapia es de cuatro a seis semanas. A diferencia de lo observado con la osteomielitis crónica o en el implante, la infección hematógena aguda no suele necesitar de intervención quirúrgica. Después de la administración IV inicial de los antimicrobianos se emprende el tratamiento a largo plazo con fármacos ingeribles. No se ha definido la duración de la fase inicial del tratamiento IV. El ciclo por esa vía puede durar 2 días si el fármaco posee biodisponibilidad excelente. En caso de recurrencia de osteomielitis crónica, así como en cada tipo de osteomielitis exógena (aguda, crónica, con implante o sin él), se necesita la combinación de desbridamiento quirúrgico, obliteración de espacio muerto y antibioticoterapia por largo tiempo.

Los objetivos terapéuticos en pacientes cuya infección provino de dispositivos de fijación interna son la consolidación de la fractura y medidas para evitar la osteomielitis crónica. Los implantes estables se conservan, salvo en individuos con septicemia incontrolable. En el cuadro 126-2 se incluyen los tratamientos antimicrobianos apropiados. El índice de curación en infecciones estafilocócicas tempranas por implantes tratadas con una fluoroquinolona más rifampicina es >90%. La rifampicina es eficaz contra las biocapas de estafilococos ≤3 semanas de duración. En forma similar, las fluoroquinolonas son activas contra biocapas formadas por bacilos gramnegativos. En tales casos, se sugiere un ciclo inicial de dos semanas de tratamiento IV con un β lactámico para llevar al mínimo el riesgo de que surja resistencia a los medicamentos ingeribles. La duración total del tratamiento es de tres meses y es posible conservar el dispositivo incluso después de interrumpir el uso de los antibióticos. A diferencia de ello, en casos causados por estafilococos resistentes a rifampicina o bacilos gramnegativos resistentes a fluoroquinolonas, hay que extraer el dispositivo después de consolidación de la fractura o de interrumpir el uso de antibióticos. Los pacientes en estos casos son tratados con un antibiótico ingerible (tratamiento de supresión) en la medida en que se necesite conservar el dispositivo implantado.

COMPLICACIONES

La complicación principal de la osteomielitis de huesos largos es la persistencia de la infección y su evolución hasta la forma crónica de la enfermedad; dicho riesgo es especialmente grande después de la fijación interna de una fractura abierta y en pacientes con osteomielitis en el implante tratados sin desbridamiento quirúrgico. En la osteomielitis crónica, los trayectos fistulosos repetitivos causan daños graves a la piel y partes blandas (fig. 126-2). Los pacientes que tienen heridas abiertas de tipo crónico necesitarán una combinación de métodos terapéuticos que incluyan reparación ortopédica y cirugía reconstructiva plástica.

CONSIDERACIONES GLOBALES



En países de Norteamérica y de Europa occidental, la osteomielitis tuberculosa es en extremo rara; ocurre principalmente en personas de edad muy avanzada, en pacientes con infección por VIH, y en inmigrantes que provienen de países endémicos. En contraste, en países donde la prevalencia de tuberculosis es alta (India, Indonesia, China), la osteomielitis tuberculosa debe considerarse de manera sistemática.

INFECCIÓN ARTICULAR PERIPROTÉSICA

PATOGENIA

El material extraño implantado es muy susceptible a infección local, por la inmunodeficiencia alrededor de la prótesis. La infección se produce vía exógena o hematógena. En contadas ocasiones, la propagación vecina desde sitios adyacentes de osteomielitis o infección de partes blandas profundas puede causar infección periprotésica articular (PJI; *periprosthetic joint infection*). El hecho de que los dispositivos extraños estén cubiertos por proteínas del hospedador como la fibronectina, facilita la adherencia de estafilococos y la formación de una biocapa que resiste la fagocitosis.

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de infección, que se manifiesta en los dos primeros años del posoperatorio, varía con la articulación. Es el más pequeño después de artroplastia de cadera y rodilla (0.3-1.5%) y máximo después de reemplazo del tarso y codo (4-10%). El riesgo de PJI hematógena alcanza su máximo en el posoperatorio temprano. Sin embargo, durante toda la vida persiste la siembra hematógena y sobre tal base, casi todos los casos surgen >2 años después de la colocación del implante. La tasa de riesgo para PJI secundaria durante bacteriemia por *S. aureus* es de 30-40%.

MICROBIOLOGÍA

Alrededor de 50-70% de los casos de PJI se origina por estafilococos (*S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativos), 6-10% por estreptococos, 4 a 10% por bacilos gramnegativos, y el resto por varios otros microorganismos. En algunos centros, la fracción de casos de PJI causados por bacilos gramnegativos es mucho más alta por razones desconocidas. Todos los microorganismos pueden causar PJI, incluso hongos y micobacterias. *P. acnes* causa hasta un tercio de los episodios de infección periprotésica del hombro.

CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por costumbre se ha clasificado a la PJI como temprana (<3 meses después del implante), retardada (3-24 meses después de la operación), o tardía (>2 años después de colocación del implante). En el caso de la toma de decisiones terapéuticas (véase adelante), es más útil clasificar las PJI en: 1) hematógenas agudas, con <3 semanas de duración de síntomas; 2) posintervencionistas tempranas, que se manifiestan en término de 30 días de hecha la operación y 3) PJI crónicas, con síntomas que duran >3 semanas.

En forma típica, la PJI exógena aguda se manifiesta inicialmente por signos locales de infección **(fig. 126-3)**. A diferencia de ello, las PJI hematógenas, causadas muy a menudo por *S. aureus*, se caracterizan por dolor de comienzo reciente que inicialmente no se acompaña de signos de inflamación local notables. En casi todos los casos predomina en el cuadro clínico un síndrome de septicemia en evolución. Los signos básicos en PJI crónica son derrame articular, dolor local, aflojamiento del implante y en ocasiones un trayecto fistuloso. La PJI crónica es causada más a menudo por microorganismos de poca virulencia como estafilococos coagulasa-negativos o *P. acnes*. Las infecciones por ellos se caracterizan por manifestaciones inespecíficas como dolor crónico causado por inflamación de poca monta o aflojamiento temprano.

DIAGNÓSTICO

Los estudios hematológicos como la medición de CRP (niveles altos, ≥10 mg/L) y la velocidad de eritrosedimentación (cifras altas, ≥30 mm/h) son sensibles (91-97%) pero inespecíficos (70-78%). El recuento de células en líquido sinovial tiene sensibilidad y especificidad cercanas a 90%, con cifras límites de 1 700 leucocitos/μL en infecciones periprotésicas de la rodilla, y 4 200 lecucocitos/μL en infecciones periprotésicas de la cadera. En el futuro, la α-defensina, un biomarcador que puede probarse en el líquido sinovial, quizá reemplace a los recuentos celulares. Esta prueba es cara, pero es precisa y fácil de efectuar. En la cirugía de desbridamiento, hay que obtener como mínimo tres muestras de tejido (óptimamente seis) para cultivo e histopatología. Si se extrae material de implante (partes modulares, tornillos o la prótesis), la aplicación de ultrasonido a este material seguido



FIGURA 126-3 Infección periprotésica aguda posoperatoria de la cadera izquierda causada por estreptococos del grupo B en una mujer de 68 años de edad.

Biblioteca Médica Virtual

de cultivo, la práctica de métodos moleculares para examinar el líquido de ultrasonido o las dos técnicas en cuestión, permiten detectar los microorganismos en las biocapas.

El gammagrama trifásico de huesos es muy sensible para detectar PJI, pero es inespecífico. Como ya se comentó, dicha técnica no diferencia el remodelamiento de hueso respecto de la infección, por lo que no es útil durante al menos un año después del implante. Por medio de CT y MRI se detectan infecciones de partes blandas, aflojamiento de prótesis y erosión de huesos, pero los artefactos en el estudio de imagen causados por los implantes metálicos limitan su utilidad. Otro método con sensibilidad y especificidad medianas para detectar PJI es PET con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa. Sin embargo, la ^{18}F-FDG-PET/CT aún no es una técnica establecida para el diagnóstico de PJI debido a resultados publicados controvertidos.

TRATAMIENTO

Infección periprotésica articular

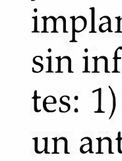
El tratamiento de PJI obliga a seguir una estrategia multidisciplinaria en que participen un cirujano ortopedista experto, un infectólogo, un cirujano reconstructivo plástico y un microbiólogo; por tanto, casi todos los pacientes son referidos a un centro especializado. En términos generales, el objetivo del tratamiento es la curación, es decir, que la articulación sea funcional y sin dolor, con erradicación completa del patógeno o patógenos infectantes; sin embargo, en el caso de pacientes con otros cuadros patológicos coexistentes quizá se prefiera la administración permanente de antimicrobianos con fin supresor. Por norma, no es curativa la administración de antimicrobianos sin intervención operatoria sino totalmente supresora. Se cuenta con cuatro opciones quirúrgicas curativas: desbridamiento y retención del implante; intercambio de implante en una etapa; intercambio del implante en dos etapas, y extracción del implante sin reemplazo del mismo. La retención del implante permite contar con posibilidades satisfactorias de sobrevida sin infección (>80%) solamente si se cumplen las condiciones siguientes: 1) infección aguda; 2) implante estable; 3) patógeno susceptible a un antimicrobiano activo contra la biocapa (véase adelante), y 4) piel y partes blandas en buen estado.

El cuadro 126-2 resume el tratamiento antimicrobiano con especificidad de patógenos contra PJI. Después de la administración inicial IV se continúa el uso de antibióticos ingeribles por largo tiempo. El tratamiento eficaz se define mejor por las infecciones estafilocócicas en el implante. La rifampicina muestra excelente actividad contra las biocapas compuestas de estafilococos susceptibles. Ante el riesgo de que surja rápidamente resistencia, es necesario combinar siempre la rifampicina con otro antibiótico eficaz. Si se tratan las infecciones por gramnegativos con conservación del implante. habrá que utilizar fluoroquinolonas, por su actividad contra biocapas de gramnegativos.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN HEMATÓGENA

Como ha sido mencionado en párrafos anteriores, la siembra hematógena puede tener lugar toda la vida; el riesgo alcanza su máximo durante la bacteriemia por *S. aureus* de un foco distante. En consecuencia, es necesario tratar a brevísimo plazo las infecciones bacterianas corroboradas, en individuos con prótesis articulares. A pesar de ello, según un estudio de casos y testigos, prospectivo y grande, el riesgo de infección en la prótesis de cadera o de rodilla no aumentó después de técnicas odontológicas. En consecuencia, no se necesita profilaxis con antibióticos durante trabajos dentales.

CONSIDERACIONES GLOBALES



La rifampicina y las fluoroquinolonas aún son los únicos fármacos antimicrobianos con buena actividad contra biopelículas estafilocócicas y de gramnegativos, respectivamente. De este modo, en países con tasas altas de resistencia a la rifampicina en estafilococos y/o tasas altas de resistencia a fluoroquinolona en bacilos gramnegativos, el desbridamiento con retención del implante por lo general no produce una buena tasa de curación.

OSTEOMIELITIS DEL ESTERNÓN

PATOGENIA

La osteomielitis del esternón aparece principalmente después de operaciones del esternón (con la penetración de microorganismos exógenos) y más rara vez por la siembra hematógena o la extensión contigua de sitios vecinos de artritis esternocostal. La osteomielitis del esternón exógena después de cirugía abierta en dicho hueso recibe el nombre de *infección de la incisión esternal profunda*. La infección exógena también puede aparecer después de traumatismos leves o fracturas en el esternón y artritis séptica manubrioesternal. La osteomielitis tuberculosa del esternón se manifiesta por lo regular durante la siembra hematógena en niños o en la forma de una infección reactivada en los adultos. Antes de la reactivación a menudo hay algún traumatismo no penetrante. En casos contados, la osteomielitis tuberculosa del esternón es causada por infección continua a partir de un ganglio linfático infectado de la cadena mamaria interna.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de infecciones después de esternotomía varía de 0.5-5%, pero las cifras son todavía mayores en personas con factores de riesgo como diabetes, obesidad, insuficiencia renal crónica, cirugía de urgencia, empleo de ambas arterias mamarias internas y reexploración en busca de hemorragia. El diagnóstico rápido y el tratamiento preciso de la infección de incisiones en el esternón superficiales impide su evolución hasta llegar a la osteomielitis de ese hueso. La osteomielitis hematógena primaria de dicho hueso explica solamente 0.3% de todos los casos de osteomielitis. Entre los factores de riesgo están el uso de drogas IV, infección por VIH, radioterapia, traumatismo no penetrante, reanimación cardiopulmonar (circulación extracorporal), abuso de alcohol, cirrosis hepática y hemoglobinopatía.

MICROBIOLOGÍA

La osteomielitis después de esternotomía suele ser causada por *S. aureus* (10-20% de los casos); estafilococos coagulasa-negativos (40-60%); bacilos gramnegativos (15-25%) o *P. acnes* (2-10%). También intervienen en dicho cuadro las infecciones micóticas causadas por especies de *Candida*. El hecho de que 20% de los casos sean polimicrobianos denota una sobreinfección exógena durante el tratamiento. La osteomielitis del esternón hematógena es causada más a menudo por *S. aureus*. Otros microorganismos intervienen en poblaciones especiales (p. ej., *P. aeruginosa* en usuarios de drogas IV; especies de *Salmonella* en individuos con anemia drepanocítica y *M. tuberculosis* en pacientes que provienen de áreas endémicas que tuvieron tuberculosis en etapas anteriores).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La osteomielitis esternal exógena se manifiesta por fiebre, dolor local más intenso, eritema, secreción de la herida o incisión e inestabilidad del esternón **(fig. 126-4)**. La mediastinitis contigua es una complicación temible que afecta ~10-30% de sujetos con osteomielitis del esternón. La osteomielitis del esternón hematógena se caracteriza por dolor, hinchazón y eritema del hueso. Además, muchos de los pacientes muestran signos y síntomas sistémicos de septicemia.

Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de osteomielitis hematógena del esternón incluyen cuadros inmunológicos que en forma típica tienen como manifestación inicial inflamación sistémica o multifocal del esternón o de las articulaciones esternoclaviculares o esternocostales (como sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis, el llamado conjunto SAPHO [*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*], vasculitis y osteomielitis recidivante multifocal y crónica).

DIAGNÓSTICO

En la osteomielitis del esternón primaria las investigaciones diagnósticas no son muy diferentes de las que se practican en otros tipos del mismo



FIGURA 126-4 Osteomielitis del esternón causada por *Staphylococcus epidermidis* cinco semanas después de esternotomía para realizar una derivación aortocoronaria en un varón de 72 años.

Biblioteca Médica Virtual

cuadro de siembra hematógena (consúltense párrafos anteriores). Si la persona creció en regiones en que es endémica la tuberculosis, hay que realizar investigaciones específicas para identificar infecciones por micobacterias, en particular si la osteomielitis comenzó después de un traumatismo no penetrante del esternón. En el caso de osteomielitis esternal secundaria, el recuento de leucocitos puede ser normal, pero el nivel de CRP es >100 mg/L en casi todos los casos. Asume importancia fundamental la obtención de muestras de tejido para estudios microbiológicos. En la osteomielitis que acompaña a la presencia de alambres en el esternón, intervienen de manera importante microorganismos de poca virulencia como estafilococos coagulasa-negativos. Para diferenciar entre colonización e infección, es importante realizar procedimientos microbiológicos de muestras de por lo menos tres biopsias profundas. Los cultivos de material superficial obtenido con aplicador no son diagnósticos y pueden ser desalentadores. No se han hecho investigaciones que comparen la utilidad de diversas modalidades de imagen ante la sospecha de osteomielitis del esternón primaria. Sin embargo, la resonancia magnética es el método normativo actual para detectar cada tipo de osteomielitis.

TRATAMIENTO

Osteomielitis del esternón

En casos de infección profunda de la esternotomía hay que comenzar inmediatamente la antibioticoterapia después de haber obtenido muestras para análisis microbiológico y así controlar la septicemia clínica. Para proteger una válvula recién colocada en el corazón, las medidas iniciales se orientarán contra los estafilococos y se prestará consideración al perfil de susceptibilidad local. En centros con una elevada prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina se agregarán la vancomicina o la daptomicina a un β lactámico de amplio espectro. Tan pronto los datos de cultivo de sangre, biopsia de planos profundos o de la herida, o ambas técnicas, han confirmado la identidad del patógeno y perfiles de susceptibilidad, se optimizará el tratamiento y se le volverá más selectivo. Los cuadros 126-1 y 126-2 presentan selecciones terapéuticas adecuadas contra los microorganismos identificados más a menudo que causan osteomielitis del esternón, en ausencia y presencia, respectivamente, de un dispositivo implantado. En un estudio reciente por observación de personas con infección esternal profunda por estafilococos, el uso de un régimen que contenía rifampicina permitió anticipar buenos resultados; no se ha definido la duración óptima de la antibioticoterapia. En la osteomielitis esternal aguda sin implantes sólidos, la norma es un ciclo de seis semanas. En personas que tienen todavía alambres en esternón, el tratamiento por lo común se prolonga hasta tres meses (cuadro 126-2). A semejanza de otros tipos de infección ósea tuberculosa, la osteomielitis esternal del mismo tipo se trata durante 6-12 meses.

La osteomielitis esternal primaria por lo común se trata sin operación. A diferencia de ello, en la forma esternal secundaria siempre se necesita desbridamiento, y esta técnica la realizará un grupo de cirujanos expertos, porque a veces se necesita tratar durante la misma intervención mediastinitis, infección de huesos y daño de piel y partes blandas.

PRONÓSTICO

La osteomielitis del esternón primaria conlleva un riesgo mínimo de mortalidad. A diferencia de ello, en la forma secundaria de este trastorno las cifras de mortalidad intrahospitalaria son de 15 a 30% después de operaciones en el esternón.

CONSIDERACIONES GLOBALES



En áreas endémicas, microorganismos como *M. tuberculosis,* especies de *Salmonella* y especies de *Brucella* deben considerarse durante el muestreo para diagnóstico microbiológico.

OSTEOMIELITIS DEL PIE

PATOGENIA

La osteomielitis del pie suele afectar a personas con diabetes, insuficiencia arterial periférica o neuropatía periférica y después de operación en los pies. Las entidades mencionadas a menudo están vinculadas entre sí en particular en diabéticos, con complicaciones tardías. A pesar de ello, la osteomielitis del pie también se observa en individuos con neuropatía periférica aislada y se manifiesta por osteomielitis de implantes en personas sin otros cuadros patológicos, causada por infección profunda de incisiones después de operaciones del pie (operaciones de juanete, artrodesis, artroplastia total del tarso). La osteomielitis del pie se adquiere casi exclusivamente por la vía exógena. Es una complicación de úlceras profundas por presión y deficiente cicatrización de heridas después de cirugía.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de infección del pie en diabéticos es de 30-40 casos/1 000 personas con diabetes, por año. El problema suele comenzar con lesiones de la piel y partes blandas y evoluciona hasta llegar a la osteomielitis, particularmente en individuos con factores de riesgo. Se sabe que 20-60% de las personas con infección de pie diabético tiene osteomielitis confirmada; la osteomielitis dentro de este cuadro agrava el riesgo de amputación. Con el tratamiento adecuado de las infecciones diabéticas del pie en etapa incipiente disminuye la frecuencia de amputación.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de infección en el pie de un diabético son: 1) neuropatía motora, sensitiva y autónoma periférica; 2) deformidades neuroosteoartropáticas (pie de Charcot; **fig. 126-5**); 3) insuficiencia arterial; 4) hiperglucemia no controlada; 5) discapacidades como disminución de la visión, y 6) conducta de inadaptación.

MICROBIOLOGÍA

Es poca la correlación entre los cultivos de muestras y biopsia de hueso, y los practicados en material de la herida obtenida por aplicadores o incluso punciones en partes blandas profundas. En un estudio de 31 pacientes con muestreo simultáneo, la correlación entre cultivos de biopsia con aguja y de biopsia de hueso fue de sólo 24%. La correlación es mayor cuando se aísla *S. aureus* (40-50%) que cuando se identificaron anaerobios (20-35%), bacilos gramnegativos (20-30%) o estafilococos coagulasa-negativos (0-20%). Cuando se consideran únicamente las muestras de biopsia de huesos, los principales patógenos son *S. aureus* (25-40%), anaerobios (5-20%) y diversos bacilos gramnegativos (18-40%). La distribución precisa depende de que el paciente haya sido tratado con antibióticos. Los anaerobios prevalecen particularmente en heridas crónicas. El tratamiento previo impone selección evolutiva, y con ello surge resistencia típica por parte de *P. aeruginosa, S. aureus* resistente a meticilina o enterococos.

DIAGNÓSTICO

En muchos casos es posible diagnosticar sobre bases clínicas la osteomielitis del pie, sin necesidad de métodos de imagen. Muchos clínicos dependen del método de "sonda del pie" que tiene valor predictivo positivo cercano a 90% en poblaciones con una gran probabilidad previa a la prueba; sobre tal base, en un diabético hospitalizado por una úlcera crónica profunda del pie es muy probable el diagnóstico de osteomielitis de dicha zona si es posible tocar directamente el hueso con un instrumento metálico a través de la úlcera. Si la persona tiene poca probabilidad previa a la prueba, se realizará resonancia magnética, por su alto grado de sensibi-



FIGURA 126-5 Artropatía neuropática (pie de Charcot) complicada por osteomielitis crónica del pie en un varón de 78 años con diabetes mellitus complicada por una neuropatía grave.

Biblioteca Médica Virtual

lidad (80-100%) y de especificidad (80-90%). Las radiografías simples poseen sensibilidad sólo de 30-90% y su especificidad está en límites de sólo 50-90%; su práctica se puede considerar para vigilancia de personas con osteomielitis confirmada del pie diabético.

TRATAMIENTO

Osteomielitis del pie

Como fue comentado, es poca la correlación entre los cultivos de hueso y los de material de la herida obtenido por aplicador o punciones. El tratamiento con antibióticos se basará en los datos de cultivos de hueso. Si no se practicó biopsia de hueso, habrá que emprender el tratamiento empírico seleccionado dentro del marco de los agentes infectantes más comunes y el tipo de síndrome clínico. Se ha demostrado que con el desbridamiento de la herida en combinación con un ciclo de cuatro a seis semanas de antibióticos, la amputación se torna innecesaria en 66% de los pacientes. Según las directrices de 2012 de la Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections, es preciso considerar las siguientes estrategias terapéuticas. Si la úlcera del pie muestra infección clínica, habrá que emprender la administración de antimicrobianos sobre bases empíricas para evitar que el cuadro evolucione y llegue a la osteomielitis. Si se cree que es grande el riesgo de que haya ataque de *S. aureus* resistente a meticilina, habrá que escoger un fármaco activo contra tales cepas (como la vancomicina). Si en fecha reciente el paciente no recibió antibióticos, el espectro de los antibióticos escogidos debe incluir la acción contra cocos grampositivos (como clindamicina, ampicilina-sulbactam). Si en los 30 días anteriores la persona recibió antibióticos, el espectro de antibióticos sobre bases empíricas incluirá bacilos gramnegativos (como clindamicina y además una fluoroquinolona). Si el paciente muestra factores de riesgo de infección por *Pseudomonas* (colonización previamente, vivir en un clima cálido, exposición frecuente de los pies al agua), está indicado el tratamiento empírico contra pseudomonas (como piperacilina-tazobactam, cefepima). Si se sospecha osteomielitis sobre bases clínicas (sondar el hueso) o a partir de estudios de imagen (MRI), debe hacerse una biopsia. Si no todo el hueso infectado se extrajo quirúrgicamente, el paciente debe ser tratado durante 4-6 semanas en concordancia con el patógeno o patógenos identificados y su susceptibilidad. En el comienzo el tratamiento se emprende por la vía IV; si el tratamiento más adelante sigue por vía oral depende de la biodisponibilidad de fármacos ingeribles que protejan contra los microorganismos infectantes. Si es imposible extraer hueso desvitalizado, se pensará en el tratamiento por largo tiempo (como mínimo tres meses). En estos casos, la curación de la osteomielitis resulta ser la excepción y a veces se necesitan tratamientos supresores repetitivos.

CONSIDERACIONES GLOBALES

El número de microorganismos multirresistentes que causan infección de pie diabético está aumentando. La prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina es de 5-43% en diversos países. En un estudio de 102 pacientes con infección de pie diabético provenientes de India, 69% de los bacilos gramnegativos produjo β lactamasas de espectro extendido, y 43% de los aislados de *S. aureus* fue resistente a meticilina. Los factores de riesgo para microorganismos resistentes a múltiples fármacos son control inadecuado de la glucemia, duración prolongada de la infección, y úlcera de gran tamaño.

LECTURAS ADICIONALES

CHAN M *et al.*: A retrospective study of deep sternal wound infections: Clinical and microbiological characteristics, treatment, and risk factors for complications. Diag Microbiol Infect Dis 84:261, 2016.

LEW DP, WALDVOGEL FA: Osteomyelitis. Lancet 364:369, 2004.

LIPSKY BA *et al.*: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 54:e132, 2012.

OSMON DR *et al.*: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 56:e1, 2013.

ZIMMERLI W: Vertebral osteomyelitis. N Engl J Med 362:1022, 2010.

127 Infecciones y abscesos intraabdominales

Miriam Baron Barshak; Dennis L. Kasper

Las infecciones intraperitoneales suelen deberse a la rotura de una barrera anatómica normal que puede producirse por diversas causas: cuando el apéndice, un divertículo o una úlcera se perforan; al debilitarse la pared intestinal a causa de isquemia, tumor o inflamación (p. ej., la enfermedad inflamatoria intestinal); o en compañía de un proceso inflamatorio adyacente, como pancreatitis o enfermedad inflamatoria pélvica, cuando las enzimas (en el primer caso) o los microorganismos (en el segundo) escapan a la cavidad abdominal. Cualquiera que sea el incidente desencadenante, una vez desarrollada la inflamación, cuando los microorganismos que en condiciones normales se hallan dentro del intestino u otro órgano penetran en el espacio peritoneal normalmente estéril, se produce un conjunto de acontecimientos previsibles. Las infecciones intraabdominales pasan por dos etapas: la peritonitis y, si el paciente sobrevive a esta etapa sin tratamiento, la formación de abscesos. Los microorganismos que intervienen en cada una de estas etapas determinan la patogenia de la enfermedad.

PERITONITIS

La peritonitis es un trastorno que a menudo pone en riesgo la vida y suele acompañarse de bacteriemia y síndrome septicémico **(cap. 297)**. La cavidad peritoneal es amplia pero está dividida en compartimientos. Las mitades superior e inferior están separadas por el mesocolon transverso; el epiplón mayor se extiende desde el mesocolon transverso y el polo inferior del estómago para delimitar la cavidad peritoneal inferior. El páncreas, duodeno, colon ascendente y colon descendente están situados en el espacio retroperitoneal anterior; los riñones, uréteres y suprarrenales se encuentran en el espacio retroperitoneal posterior. Los órganos restantes, como hígado, estómago, vesícula biliar, bazo, yeyuno, íleon, colon transverso, sigma, ciego y apéndice, se hallan dentro de la cavidad peritoneal; esa cavidad está revestida por una membrana serosa permeable, propiedad que se aprovecha en la diálisis peritoneal **(fig. 127-1)**. Normalmente se encuentra una pequeña cantidad de líquido seroso en el espacio peritoneal, con un contenido de proteínas (principalmente albúmina) <30 g/L y <300 leu-

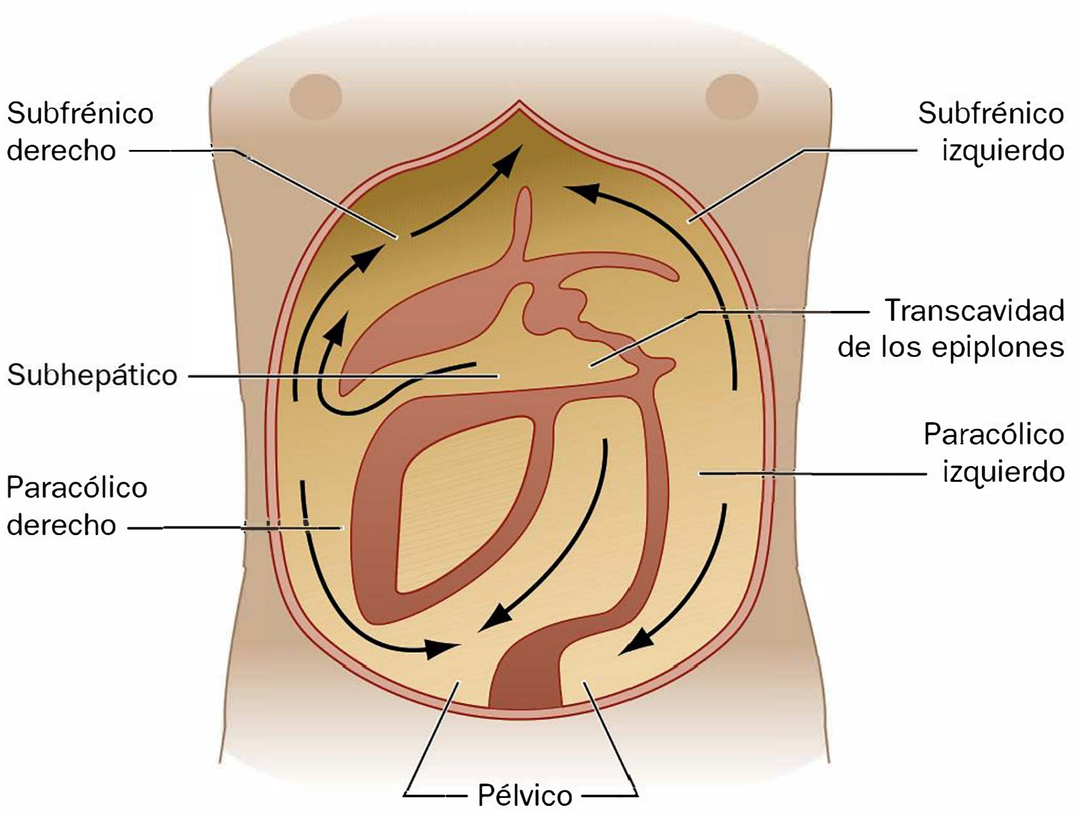


FIGURA 127-1 Esquema de los espacios intraperitoneales, que muestra la circulación de líquido y las posibles zonas de formación de abscesos. En algunos compartimientos se acumula líquido o pus con más frecuencia que en otros; entre ellos se incluye la pelvis (la porción más baja), los espacios subfrénicos en el lado derecho e izquierdo y el saco de Morrison, que es una extensión posterosuperior de los espacios subfrénicos y es la parte más baja del surco paravertebral cuando un paciente está en decúbito. El ligamento falciforme que separa los espacios subfrénicos derecho e izquierdo parece actuar como una barrera a la diseminación de la infección; en consecuencia, es raro encontrar acumulaciones subfrénicas bilaterales. *(Reimpreso con autorización de B Lorber [ed]: Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p. 1.13.)*

Biblioteca Médica Virtual

cocitos (por lo general células mononucleares)/μL. En las infecciones bacterianas, el reclutamiento de leucocitos hacia la cavidad peritoneal infectada consiste en una llegada precoz de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y una fase subsecuente prolongada de migración de células mononucleares. El fenotipo de los leucocitos infiltrados durante la evolución del proceso inflamatorio se encuentra regulado primordialmente por la síntesis de quimiocinas por las células residentes.

PERITONITIS BACTERIANA PRIMARIA (ESPONTÁNEA)

La peritonitis puede ser primaria (sin un origen manifiesto de la contaminación) o secundaria. Son diferentes los microorganismos encontrados y las presentaciones clínicas de estos dos procesos. En el adulto, la peritonitis bacteriana primaria (PBP, *primary bacterial peritonitis*) se relaciona con mayor frecuencia con cirrosis hepática (frecuentemente resultado de alcoholismo); sin embargo, se ha descrito en adultos con enfermedad maligna metastásica, cirrosis posnecrótica, hepatitis crónica activa, hepatitis viral aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, lupus eritematoso diseminado y linfedema, así como en otros pacientes en los que no parece haber una enfermedad subyacente. Aunque la PBP siempre afecta a pacientes con ascitis, por lo general no es un acontecimiento frecuente y se observa en ≤10% de los pacientes cirróticos. No se ha establecido de modo concluyente la causa de la PBP, pero se supone que consiste en una diseminación hematógena de microorganismos que, junto con un hígado enfermo y una circulación portal alterada, provoca una alteración de la función de filtro normal de este órgano. Los microorganismos pueden multiplicarse en el líquido de ascitis, que es un buen medio de cultivo. En el líquido peritoneal se han encontrado las proteínas de la cascada del complemento, y sus valores son menores en cirróticos que en pacientes cuya ascitis se debe a otras causas. En individuos con hepatopatías avanzadas, las propiedades fagocitarias y de opsonización de los neutrófilos también están deterioradas. La cirrosis se asocia con alteraciones de la microbiota intestinal, lo que incluye incremento en la prevalencia de bacterias potencialmente patógenas como enterobacterias. A menudo hay proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado en etapas avanzadas de cirrosis hepática, lo que se ha relacionado con translocación bacteriana patológica y PBP. Los factores que favorecen estos cambios en la cirrosis pueden incluir deficiencias en las defensinas de las células de Paneth, disminución de la motilidad intestinal, disminución de las secreciones pancreatobiliares y enteropatía por hipertensión portal.

La presentación de PBP difiere de la que se observa en la peritonitis secundaria. La manifestación más común es la fiebre, que se observa hasta en 80% de los pacientes. Hay ascitis, pero casi siempre es anterior a la infección. El dolor abdominal y los síntomas de inicio agudo, así como las manifestaciones de irritación peritoneal en la exploración física pueden ser de utilidad diagnóstica, pero la ausencia de estos datos no descarta el diagnóstico, a menudo sutil. Los síntomas generales (como malestar, fatiga o encefalopatía) sin otra causa clara deben hacer sospechar PBP en pacientes susceptibles. Es vital obtener muestras de líquido peritoneal de cualquier paciente con cirrosis, ascitis y fiebre. La presencia >250 PMN/μL establece el diagnóstico de PBP, de acuerdo con lo publicado por Conn. Dicho criterio no se aplica a la peritonitis secundaria (véase más adelante). La microbiología de la PBP también es diferente. Mientras que más a menudo se encuentran bacilos entéricos gramnegativos, como *Escherichia coli*, en ocasiones hay microorganismos grampositivos como estreptococos, enterococos o incluso neumococos. En un desarrollo importante, el uso amplio de quinolonas para la prevención de PBP en subgrupos de alto riesgo, las hospitalizaciones frecuentes y la exposición a antibióticos de amplio espectro han llevado a un cambio en la etiología de las infecciones en pacientes con cirrosis, con mayor frecuencia de bacterias grampositivas y enterobacterias productoras de β lactamasas de espectro amplio en años más recientes. Los factores de riesgo para infecciones multirresistentes incluyen infecciones de origen nosocomial, profilaxis de larga evolución con norfloxacina, infecciones recientes con bacterias multirresistentes y uso reciente de β lactámicos. En la PBP por lo general se aísla un solo microorganismo; menos a menudo se encuentran anaerobios en casos de PBP en comparación con la peritonitis secundaria, en la cual lo común son las infecciones por flora mixta, incluidos anaerobios. De hecho, si se sospecha PBP y se recuperan múltiples microorganismos, incluidos anaerobios, de líquido peritoneal, el diagnóstico debe reconsiderarse y descartar peritonitis secundaria.

El diagnóstico de PBP no es sencillo y depende de descartar fuentes primarias de infección intraabdominal. La CT con medio de contraste es útil para identificar una fuente intraabdominal de infección. Quizá sea difícil recuperar microorganismos de los cultivos de líquido peritoneal, presumiblemente porque la carga de microorganismos es baja; sin embargo, los resultados pueden mejorarse si se colocan 10 mL de líquido peritoneal directamente en la botella de hemocultivo. La bacteriemia suele acompañar a la PBP, razón por la cual deben realizarse hemocultivos simultáneos. Para mejorar los resultados, las muestras para cultivo deben obtenerse antes de la administración de antibióticos. Ningún estudio radiográfico específico es de utilidad para el diagnóstico de PBP. En las radiografías simples de abdomen es de esperarse encontrar ascitis. Deben realizarse radiografías de tórax y abdomen en pacientes con dolor abdominal para descartar la presencia de aire libre, lo que indica perforación (fig. 127-2).



FIGURA 127-2 Neumoperitoneo. El aire libre subdiafragmático en una radiografía torácica en bipedestación sugiere una perforación intestinal y peritonitis concomitante. *(Imagen cortesía del Dr. John Braver; reproducida con autorización.)*

TRATAMIENTO

Peritonitis bacteriana primaria

El tratamiento para PBP se dirige a la bacteria aislada de la sangre o del líquido peritoneal. Las tinciones de Gram de líquido peritoneal a menudo dan resultados negativos en casos de PBP. Por tanto, hasta que se cuente con los resultados de los cultivos, el tratamiento debe tener actividad contra bacilos aerobios gramnegativos y cocos grampositivos. Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima (2 g c/8 h IV), proporcionan una cobertura inicial razonable en pacientes moderadamente enfermos. También son opciones los antibióticos de amplio espectro, como las combinaciones de penicilina/inhibidores de la β lactamasa (p. ej., piperacilina/tazobactam, 3.375 g c/6 h IV para adultos con función renal normal) o ceftriaxona (2 g c/24 h IV). La administración empírica de antibióticos de amplio espectro dirigidos a bacterias gramnegativas resistentes, nosocomiales (p. ej., tratamiento con carbapenem), puede ser apropiada para PBP de origen nosocomial hasta que se disponga de los resultados del cultivo. La administración empírica con actividad contra anaerobios no suele ser necesaria; se ha demostrado un beneficio en la mortalidad de individuos al considerar la albúmina (1.5 g/kg en las 6 h de detección y 1.0 g/kg en el día 3) para pacientes con concentraciones séricas de creatinina ≥1 mg/100 mL, concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo ≥30 mg/100 mL o concentraciones de bilirrubina total ≥4 mg/100 mL, pero no para pacientes que no satisfacen estos criterios. Una vez que se ha identificado el microorganismo, el tratamiento debe dirigirse al patógeno específico. Los pacientes con PBP por lo general responden en 72 h a la antibioticoterapia apropiada. El tratamiento con antibióticos puede administrarse por cinco días, si ocurre mejoría rápida y los hemocultivos son negativos, pero podría ser necesario un ciclo de hasta dos semanas para pacientes con bacteriemia y para aquellos con mejoría lenta. La

Biblioteca Médica Virtual

persistencia de leucocitos en el líquido de ascitis después del tratamiento es indicación para la búsqueda de diagnósticos adicionales.

Prevención • **PREVENCIÓN PRIMARIA** Varios estudios observacionales y metaanálisis han hecho surgir la preocupación de que el tratamiento con inhibidores de ácido gástrico incremente el riesgo de PBP. Ningún estudio prospectivo se ha dirigido a identificar si la interrupción de tales tratamientos puede evitar la PBP. Los β bloqueadores no selectivos pueden impedir la peritonitis bacteriana secundaria. La guía de la American Association for the Study of Liver Diseases de 2012 recomienda la profilaxis antibiótica crónica con el tratamiento descrito en la siguiente sección para pacientes con alto riesgo de PBP, es decir, aquellos con concentraciones de proteínas totales en el líquido de ascitis <1.5 g/100 mL junto con alteración de la función renal (creatinina ≥1.2 mg/100 mL; nitrógeno ureico sanguíneo ≥25 mg/100 mL o sodio sérico ≤130 mg/100 mL) o insuficiencia hepática (calificación de Child-Pugh ≥9 y concentraciones de bilirrubina ≥3 mg/100 mL). Se recomienda profilaxis antibiótica de siete días para pacientes con cirrosis y hemorragia gastrointestinal.

PREVENCIÓN SECUNDARIA La PBP tiene tasas muy elevadas de recurrencia, hasta 70% de los pacientes experimenta recidiva en un año. Se recomienda profilaxis con antibióticos para pacientes con antecedente de PBP, con el fin de reducir la tasa <20% y mejorar la supervivencia a corto plazo. Los tratamientos profilácticos para adultos con funcionamiento renal normal incluyen fluoroquinolonas (ciprofloxacina a dosis de 500 mg cada semana; norfloxacina, 400 mg/día) o trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimido de doble potencia al día); sin embargo, se ha demostrado que la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro en estas situaciones aumenta el riesgo de infecciones estafilocócicas graves.

PERITONITIS SECUNDARIA

La peritonitis secundaria se desarrolla cuando las bacterias contaminan el peritoneo a causa del escape desde una víscera abdominal. Los microorganismos aislados casi siempre forman una flora mixta en la que predominan los bacilos gramnegativos facultativos y los anaerobios, en particular cuando el origen está en el colon. Desde el comienzo de la infección, cuando la respuesta del hospedador se dirige a contener la infección, se encuentra un exudado rico en fibrina y PMN. La mortalidad precoz en este contexto se atribuye a la infección por bacilos gramnegativos y a las potentes endotoxinas que circulan en el torrente sanguíneo **(cap. 297)**. En la sangre a menudo se aíslan bacilos gramnegativos, en particular *E. coli*, pero también es frecuente la bacteriemia por *Bacteroides fragilis*. La gravedad del dolor abdominal y de la evolución clínica depende del proceso causal subyacente. Las especies de microorganismos aislados en el peritoneo varían también con la fuente del proceso inicial y con la flora normalmente existente. La peritonitis secundaria puede deberse en primer lugar a una irritación química o a una contaminación bacteriana; por ejemplo, mientras no exista aclorhidria, una úlcera gástrica perforada verterá al peritoneo un contenido gástrico de pH bajo que producirá irritación química. La flora normal del estómago es igual a la encontrada en la bucofaringe, pero su número es muy inferior, por tanto, el número de bacterias vertidas en una úlcera gástrica o incluso duodenal perforada es insignificante, en comparación con el de un apéndice perforado. La flora normal del colon por debajo del ligamento de Treitz contiene unos 10^{11} microorganismos anaerobios por gramo de heces, pero sólo unos 10^{8} aerobios/g; es decir, las especies anaerobias representan 99.9% de las bacterias **(cap. 459)**. La extravasación del contenido del colon (pH de 7-8) no produce una peritonitis química relevante, pero sí una infección grave, debida a la importante carga bacteriana.

Según el acontecimiento desencadenante, en la peritonitis secundaria pueden encontrarse al principio síntomas locales, por ejemplo, dolor epigástrico en una úlcera gástrica perforada. En la apendicitis **(cap. 324)**, los síntomas iniciales suelen ser vagos y consisten en molestias periumbilicales y náusea, seguidas al cabo de unas horas de dolor más circunscrito a la fosa iliaca derecha. Las localizaciones anatómicas poco habituales del apéndice (incluida la retrocecal) pueden hacer más compleja esta presentación, sin embargo, una vez que la infección se ha diseminado en la cavidad peritoneal, el dolor aumenta, en particular cuando la infección afecta al peritoneo parietal, que está ricamente inervado. Los pacientes permanecen por lo general inmóviles, a menudo con las rodillas flexionadas para impedir la distensión de las fibras que inervan la cavidad peritoneal. La tos y los estornudos, que aumentan la presión dentro de la cavidad peritoneal, van acompañados de un aumento brusco del dolor. Quizá haya dolor circunscrito en el órgano enfermo o infectado donde se ha originado la peritonitis secundaria. En general, la exploración abdominal de los pacientes con peritonitis secundaria muestra anomalías, incluida una intensa defensa voluntaria e involuntaria de la musculatura abdominal anterior. En forma tardía se observa hipersensibilidad, en especial de rebote. Además, quizá haya signos circunscritos en la región de asiento del proceso desencadenante; suele haber fiebre, con una intensa leucocitosis con desviación izquierda de la fórmula leucocitaria hacia las formas inmaduras de los granulocitos.

Aunque es más fácil aislar los microorganismos del líquido peritoneal en la peritonitis secundaria que en la primaria, la punción abdominal rara vez es el procedimiento de elección en la peritonitis secundaria. Se exceptúan los casos originados por traumatismos, en los que puede requerirse descartar precozmente un hemoperitoneo. Se llevan a cabo estudios de urgencia (como CT abdominal) para encontrar el origen de la contaminación peritoneal cuando el paciente se encuentra hemodinámicamente estable; los enfermos inestables requieren intervención quirúrgica sin estudios de imágenes previos. Los resultados de cultivos de muestras de sitios de drenaje no son fiables para definir la causa de infecciones.

TRATAMIENTO

Peritonitis secundaria

El tratamiento de peritonitis secundaria incluye administración temprana de antibióticos, dirigidos en particular a bacilos gramnegativos aerobios, y a anaerobios (véase más adelante). El régimen más apropiado depende de la flora anticipada y del grado de enfermedad. Las infecciones adquiridas en la comunidad asociadas con enfermedad leve a moderada pueden tratarse con muchos fármacos que cubren estos microorganismos, entre ellos combinaciones de penicilina de amplio espectro/inhibidor de la β lactamasa (p. ej., ticarcilina/clavulanato, 3.1 g cada 4-6 horas IV, o piperacilina/tazobactam, 3.375 g cada 6 horas IV) o una combinación de una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacina, 750 mg cada 24 horas IV) o una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 2 g cada 24 horas IV) más metronidazol (500 mg cada 8 horas IV). Los pacientes en unidades de cuidado intensivo y aquellos con infecciones asociadas con el cuidado de la salud deben recibir antibióticos dirigidos a microorganismos gramnegativos más resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, p. ej., imipenem (500 mg cada 6 horas IV), meropenem (1 g cada 8 horas IV), piperacilina/tazobactam en dosis más altas (4.5 g IV cada 6 horas), o combinaciones de fármacos, como la cefepima (2 g IV cada 8 horas) o ceftazidima (2 g IV cada 8 horas) más metronidazol. Hay controversias respecto al papel de los enterococos y de las especies de *Candida* en infecciones mixtas; sin embargo, dado que los regímenes basados en cefalosporina carecen de actividad contra enterococos, puede añadirse ampicilina o vancomicina a estos regímenes para cobertura de enterococos en pacientes muy graves en tanto se dispone de los resultados de los cultivos. Para pacientes que se sabe que están colonizados con enterococos resistentes a ampicilina, resistentes a vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*), debe incluirse un fármaco con actividad contra VRE, como linezolid o daptomicina. La cobertura antimicótica está justificada si hay crecimiento de especies de *Candida* a partir de un sitio estéril. Los pacientes que se sabe que están colonizados con microorganismos gramnegativos altamente resistentes pueden requerir tratamiento con un fármaco más nuevo, como ceftazidima/avibactam o ceftolozano/tazobactam. La peritonitis secundaria por lo general requiere cirugía para corregir el proceso desencadenante de antibióticos para tratar la bacteriemia inicial, con el fin de disminuir la incidencia de formación de abscesos y heridas y evitar la diseminación de la infección a sitios distantes. Aunque rara vez está indicada la cirugía en adultos con PBP, podría salvar la vida en casos de peritonitis secundaria. La proteína C activada (APC, *activated protein C*) humana recombinante se consideró en algún momento para el tratamiento de la septicemia grave por causas que incluían la peritonitis secundaria, pero se retiró del mercado en 2011 después de haberse determinado que el fármaco se asociaba con incremento en el riesgo de hemorragia y que faltaba evidencia de sus efectos beneficiosos. Así, la APC no debe utilizarse para septicemia por choque séptico fuera de estudios clínicos con asignación al azar.

La peritonitis puede ser una complicación de las cirugías abdominales; estas infecciones se acompañan de dolor local o síntomas generales como fiebre, malestar, anorexia y toxicidad. Al igual que una infección hospitalaria, la peritonitis posoperatoria puede ser por microorganismos como estafilococos, componentes de la microflora gramnegativa existente en el hospital y los microorganismos que producen peritonitis bacteriana primaria y peritonitis secundaria, como se describió antes.

Biblioteca Médica Virtual

PERITONITIS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CONTINUA

Existe un tercer tipo de peritonitis que afecta a los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*). A diferencia de las peritonitis primaria y secundaria, causadas por bacterias endógenas, en la peritonitis de los pacientes con CAPD suelen participar los microorganismos de la piel. La patogenia de la infección es similar a la de las infecciones vinculadas a dispositivos intravasculares, en las que los microorganismos cutáneos emigran a lo largo del catéter, que actúa al mismo tiempo como puerta de entrada y cuerpo extraño. En la peritonitis de la CAPD en ocasiones hay infección del lugar de salida o del túnel. Como sucede con la peritonitis primaria, la peritonitis de la CAPD suele deberse a un solo microorganismo, de hecho, la causa más frecuente de interrupción de una CAPD es la peritonitis. La mejoría en el diseño de los equipos, sobre todo en la conexión en Y, ha permitido reducir la incidencia de peritonitis desde un caso cada nueve meses hasta uno cada 24 meses.

La presentación clínica respecto a la frecuencia del dolor difuso y de los signos peritoneales de la peritonitis de la CAPD es similar a la de la peritonitis secundaria. El líquido dializado suele ser turbio y contiene más de 100 leucocitos/μL, de los cuales >50% son neutrófilos. Sin embargo, el número de células depende en parte del tiempo de permanencia. Con base en las guías de la International Society for Peritoneal Dyalisis (2016), para pacientes sometidos a diálisis peritoneal automatizada que se presentan durante los tratamientos nocturnos y para quienes el tiempo de permanencia es mucho más corto en comparación con la CAPD, los médicos deben utilizar el porcentaje de PMN más que el número absoluto de leucocitos para diagnosticar peritonitis. Como el peritoneo normal tiene muy pocos PMN, una proporción >50% es evidencia fuerte de peritonitis incluso si el recuento de leucocitos absolutos no alcanza 100 leucocitos/μL. Mientras tanto, los pacientes sometidos a diálisis peritoneal automatizada sin intercambio de día y con dolor abdominal podrían no tener líquido para extraer, en cuyo caso debe administrarse 1 L de solución de diálisis y permitir un tiempo de permanencia mínimo de 1-2 horas, después drenarlo y examinarlo en busca de turbidez, así como envío para recuento celular diferencial y cultivo. El recuento diferencial (en el caso de tiempo de permanencia corto) puede ser de mayor utilidad que el recuento absoluto de leucocitos. En casos dudosos o en pacientes con síntomas sistémicos o abdominales en quienes el líquido peritoneal tiene aspecto claro, se realiza un segundo intercambio con tiempo de permanencia de al menos 2 horas; el inicio del tratamiento depende del juicio clínico.

Los microorganismos más comunes son especies del género *Staphylococcus*, que contribuyen en cerca de 45% de los casos de una serie. Históricamente, las especies de estafilococos negativos a coagulasa se identificaban con más frecuencia en estas infecciones, pero en tiempos más recientes estas cepas han tenido una frecuencia cada vez menor. *Staphylococcus aureus* es la causa más común en pacientes que son portadores nasales del microorganismo que en quienes no lo son, y este microorganismo es el patógeno más habitual en infecciones evidentes en sitios de salida. También se encuentran bacilos gramnegativos y hongos como especies de *Candida*. Se han encontrado además enterococos resistentes a la vancomicina y *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina. El dato de más de un microorganismo en el cultivo del líquido de diálisis debe llevar a buscar una causa de peritonitis secundaria. Como sucede con las PBP, el cultivo del líquido de diálisis en los frascos de hemocultivo mejora los resultados. Para facilitar el diagnóstico, deben concentrarse varios cientos de mililitros del líquido de diálisis recogido por medio de centrifugación antes del cultivo.

TRATAMIENTO

Peritonitis por CAPD

El tratamiento empírico de la CAPD debe dirigirse contra *S. aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativo y bacilos gramnegativos hasta que se disponga de los resultados de los cultivos. En las guías se sugiere que deben seleccionarse fármacos con base en la experiencia local con microorganismos resistentes. En algunos centros, una cefalosporina de primera generación como la cefazolina (para bacterias grampositivas) y una fluoroquinolona o una cefalosporina de tercera generación como la ceftazidima (para bacterias gramnegativas) son razonables; en zonas con tasas elevadas de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina se utilizará vancomicina en vez de cefazolina, y puede requerirse ampliar la actividad contra gramnegativos (p. ej., con aminoglucósidos, ceftazidima, cefepima o carbapenem). La antibioticoterapia de amplio espectro que incluye vancomicina debe considerarse en particular para pacientes con sepsis o infecciones en el sitio de salida del catéter. La vancomicina también puede utilizarse en tratamientos si el paciente tiene antecedente de colonización o infección con *S. aureus* resistente a meticilina o tiene antecedente de alergia grave a las penicilinas y cefalosporinas. Se administran dosis de carga por vía intraperitoneal; las dosis dependen del método de diálisis y de la función renal del paciente. Los antibióticos pueden administrarse de manera continua (con cada intercambio) o de manera intermitente (p. ej., una vez al día permitiendo que la dosis permanezca en la cavidad peritoneal por al menos 6 horas). Si el paciente tiene enfermedad grave, deben añadirse antibióticos IV en dosis apropiadas para la insuficiencia renal del paciente. La respuesta clínica al tratamiento empírico debe ser rápida; si el paciente no responde después de 48-96 h, deben obtenerse nuevas muestras para recuento celular y cultivos y debe considerarse el retiro del catéter. Para pacientes que carecen de infecciones en el sitio de salida o en el túnel, la duración típica de la antibioticoterapia es de 14 días. Para pacientes con infecciones en el túnel o en el sitio de salida del catéter, debe considerarse el retiro del catéter y podría ser apropiada una duración más prolongada de la antibioticoterapia (hasta 21 días). En infecciones micóticas, el catéter debe retirarse de inmediato.

PERITONITIS TUBERCULOSA

Véase el capítulo 173.

ABSCESOS INTRAABDOMINALES

ABSCESOS INTRAPERITONEALES

Cuando una peritonitis no tratada no provoca una infección manifiesta por gramnegativos o cuando, ocurrida ésta, no sobreviene la muerte, es frecuente que se formen abscesos. En los modelos experimentales se han implantado por vía intraperitoneal mezclas de microorganismos aerobios y anaerobios para provocar la formación de abscesos. Sin un tratamiento dirigido contra los anaerobios, los animales estudiados presentaron abscesos intraabdominales. Al igual que con los pacientes, estos abscesos experimentales pueden diseminarse en la cavidad peritoneal, localizarse en el epiplón o el mesenterio, o formarse incluso en la superficie de una víscera, como el hígado.

Patogenia e inmunidad A menudo hay desacuerdo acerca de si un absceso representa un proceso patológico o una respuesta del hospedador. En cierto sentido, consiste en ambas cosas: aunque un absceso es una infección en la que los microorganismos viables y los PMN se encuentran contenidos en el interior de una cápsula fibrosa, también es un proceso en el que el hospedador encierra a los microbios en el interior de un espacio limitado, con lo que impide una diseminación mayor de la infección. En todo caso, los abscesos producen síntomas importantes y quienes los sufren suelen verse muy enfermos. Los estudios experimentales han ayudado a establecer las células del hospedador que intervienen en la formación del absceso y los factores de virulencia bacteriana causales, sobre todo los de *B. fragilis*; este microorganismo, aunque sólo representa 0.5% de la flora normal del colon, es el anaerobio que se aísla con mayor frecuencia en las infecciones intraabdominales y en los hemocultivos. Por tanto, desde un punto de vista clínico, *B. fragilis* parece poseer una virulencia especial. Además, este microorganismo produce abscesos en modelos de infección intraabdominal en animales, en tanto que otras especies de *Bacteroides* deben actuar de manera sinérgica con otros microorganismos facultativos para provocar la formación de abscesos.

De los diversos factores de virulencia identificados en *B. fragilis*, uno es esencial: el complejo de polisacáridos capsulares (CPC, *capsular polysaccharide complex*) existente en la superficie de la bacteria; el CPC consta de al menos ocho distintos polisacáridos de superficie. El análisis estructural de los polisacáridos del CPC ha demostrado una disposición poco habitual de azúcares de carga opuesta. Los polisacáridos con estas características *anfotéricas*, como el polisacárido A, despiertan una respuesta en la cavidad peritoneal del hospedador que localiza las bacterias en abscesos. Se ha comprobado que *B. fragilis* y el polisacárido A se adhieren a las células mesoteliales primarias *in vitro*; esta adherencia, a su vez, estimula la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*) y de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) por los macrófagos peritoneales. Aunque es característico que los abscesos contengan PMN, el proceso de inducción del absceso depende de la estimulación de los linfocitos T por estos polisacáridos bipolares peculiares (anfotéricas). Los linfocitos CD4+ estimulados secretan citocinas y quimiocinas leucoatrayentes; las vías alternativas del complemen-

Biblioteca Médica Virtual

to y el fibrinógeno participan, del mismo modo, en la formación de abscesos.

Aunque los anticuerpos frente al CPC estimulan la eliminación de *B. fragilis* del torrente sanguíneo, los linfocitos CD4+ son cruciales para la inmunidad frente a los abscesos. Cuando se administra por vía subcutánea, el polisacárido A de *B. fragilis* actúa como inmunomodulador y estimula los linfocitos reguladores TCD4+ a través de un mecanismo dependiente de la interleucina 2 (IL-2) para producir IL-10. La IL-10 regula a la baja la reacción inflamatoria, de manera que evita la formación de abscesos.

Presentación clínica De todos los abscesos intraabdominales, cerca de 74% son intraperitoneales o retroperitoneales y no viscerales. La mayor parte de los abscesos intraperitoneales se debe al derrame del contenido fecal desde un sitio colónico, como un apéndice inflamado. También pueden originarse a consecuencia de otros diversos procesos; suelen tardar semanas en formarse desde el momento en que se presenta la peritonitis y pueden hallarse en diversas localizaciones, desde el epiplón hasta el mesenterio, desde la pelvis al músculo psoas y desde el espacio subfrénico hasta una víscera como el hígado, en el que pueden desarrollarse sobre la superficie o en su interior. Tradicionalmente, los abscesos periapendiculares y diverticulares son frecuentes; los abscesos diverticulares son los que tienen menor probabilidad de romperse. Las infecciones del aparato genital femenino y la pancreatitis son algunos procesos causales frecuentes. Cuando los abscesos se originan en el aparato genital femenino, ya sea por infección primaria (p. ej., absceso tuboovárico) o por una infección extensa de la cavidad pélvica o el peritoneo, *B. fragilis* es el microorganismo que predomina entre los microorganismos aislados, a pesar de que no abunda en la flora vaginal normal. Se encuentra con menos frecuencia, por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria pélvica y en la endometritis sin abscesos. En la pancreatitis con escape de enzimas pancreáticas lesivas, la inflamación es intensa; por tanto, algunos síntomas como la fiebre, la leucocitosis e incluso el dolor abdominal, no permiten distinguir la pancreatitis de ciertas complicaciones como el pseudoquiste pancreático, el absceso pancreático **(cap. 341)** o las acumulaciones intraabdominales de pus. Especialmente en los casos de pancreatitis necrosante, en los que la incidencia de infección pancreática local puede alcanzar 30%, la aspiración con aguja bajo guía de CT se realiza para tomar una muestra del líquido para cultivo. Muchos centros prescriben antibióticos para evitar la infección de los pacientes con pancreatitis necrosante. El imipenem es el fármaco utilizado con mayor frecuencia con este fin, ya que alcanza concentraciones hísticas elevadas en el páncreas, aunque no es el único. Estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo realizados en fechas recientes, no han demostrado beneficios de esta práctica y algunas guías ya no recomiendan los antibióticos profilácticos para pacientes con pancreatitis aguda. Si la aspiración con aguja contiene líquido infectado en el caso de pancreatitis necrosante aguda, el tratamiento con antibióticos es apropiado en combinación con el drenaje quirúrgico o percutáneo del material infectado. Es poco probable que los pseudoquistes infectados que se desarrollan en un momento remoto a la pancreatitis aguda contengan cantidades considerables de tejido necrótico y podrían tratarse con drenaje quirúrgico o a través de un catéter percutáneo, junto con el tratamiento antibiótico apropiado.

Diagnóstico En la actualidad, el diagnóstico de los abscesos intraabdominales es más sencillo gracias al desarrollo de técnicas de exploración. De ellas, la más útil es tal vez la CT abdominal, aunque la ecografía resulte especialmente valiosa para explorar el hipocondrio derecho, los riñones y la pelvis. Los leucocitos marcados con indio y galio permiten localizar los abscesos y pueden resultar útiles para descubrir una acumulación. Como el galio es captado en el intestino, los leucocitos marcados con indio brindan un mejor rendimiento cuando se intenta descubrir abscesos próximos al intestino. Sin embargo, ni el escaneo de leucocitos ni los estudios con galio sirven para establecer el diagnóstico definitivo; ambas técnicas deben ir seguidas de otras exploraciones más específicas, como la CT, cuando se descubre una zona posiblemente anormal. Los abscesos alojados en divertículos o en su contigüidad son especialmente difíciles de diagnosticar con técnicas de exploración. Aunque no debe inyectarse bario cuando se sospeche una perforación libre, en algunas ocasiones, un enema opaco permite detectar un absceso diverticular no diagnosticado con las otras técnicas. Después de una primera exploración negativa, algunas veces una segunda descubre el absceso. Aunque la laparotomía exploradora se ha empleado con menor frecuencia desde el advenimiento de la CT, puede efectuarse en ocasiones si se sospecha con firmeza la presencia de un absceso con bases clínicas.

TRATAMIENTO

Absceso intraperitoneal

En la **figura 127-3** se expone un algoritmo por medio de drenaje percutáneo para el tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales (incluidos los intraperitoneales). El tratamiento de las infecciones intraabdominales incluye tratar el foco de infección inicial, seguido de la administración de antibióticos de amplio espectro activos contra la infección asociada y en aplicar una técnica de drenaje si ya se han formado claramente uno o más abscesos. El tratamiento antibiótico de los abscesos intraabdominales es, en general, tan sólo una medida coadyuvante del drenaje o de la corrección quirúrgica de la lesión o el proceso subyacente. Los resultados de cultivos de muestras de sitios de drenaje no son fiables para definir la causa de infecciones. A diferencia de los abscesos intraabdominales desencadenados por la mayor parte de las infecciones, en los que suele ser inevitable algún tipo de drenaje, los abscesos vinculados a diverticulitis suelen quedar separados localmente después de la rotura del divertículo, por lo que no es necesario drenarlos de manera habitual.

Algunos antibióticos presentan una actividad excelente contra los bacilos aerobios gramnegativos. Como la mortalidad por septicemia intraabdominal tiene relación con la bacteriemia por gramnegativos, el tratamiento empírico de la infección intraabdominal siempre debe abarcar de manera suficiente a los microorganismos gramnegativos aerobios, facultativos y anaerobios. Aun cuando estos últimos no se logren cultivar a partir de las muestras clínicas, debe seguirse con la antibioticoterapia. El tratamiento empírico con antibióticos debe ser el mismo que el que se ha descrito previamente para la peritonitis secundaria. Casi todos los fracasos del tratamiento clínico se deben a falla para drenar el absceso y, así, lograr control de la fuente. La duración apropiada de la antibioticoterapia para abscesos abdominales depende de si la fuente presuntiva de infección intraabdominal se ha controlado; con control adecuado de la fuente, la antibioticoterapia puede limitarse a 4 o 5 días.

ABSCESOS VISCERALES

Abscesos hepáticos El hígado es el órgano que con mayor frecuencia desarrolla abscesos. En un estudio de 540 abscesos intraabdominales, 26% eran viscerales; los abscesos del hígado constituyeron 13% del total, o 48% de todos los abscesos viscerales. Los abscesos hepáticos pueden ser únicos o múltiples; se deben a diseminación hematógena de las bacterias o se forman por extensión local a partir de una infección vecina situada en la cavidad peritoneal. Con anterioridad, la apendicitis acompañada de perforación con la diseminación consecutiva de la infección era la causa más frecuente de los abscesos hepáticos; hoy en día lo son los procesos asociados de las vías biliares. La pileflebitis (trombosis supurativa de la vena porta), procedente en general de una infección de la pelvis, aunque en

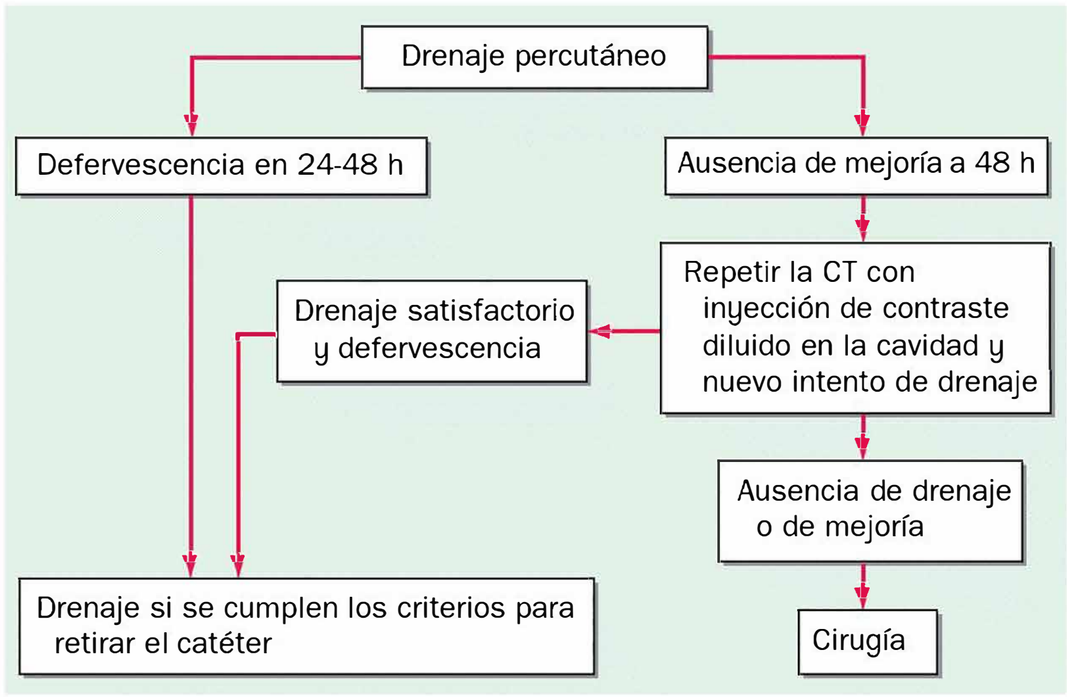


FIGURA 127-3 Algoritmo de tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales por medio de drenaje percutáneo. Debe administrarse al mismo tiempo antibioticoterapia. *(Reimpreso con autorización de B Lorber [ed]: Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p. 1.30, adaptado de OD Rotstein, RL Simmons, en SL Gorbach et al. [eds]: Infectious Diseases, Philadelphia, Saunders, 1992, p. 668.)*

Biblioteca Médica Virtual

ocasiones derivada de una infección de cualquier otra parte de la cavidad peritoneal, supone otra fuente habitual de la siembra bacteriana en el hígado.

La fiebre es el signo inicial más frecuente del absceso hepático. Algunos pacientes, sobre todo los que tienen una colecistopatía activa, muestran signos y síntomas circunscritos en el hipocondrio derecho, como dolor, defensa, hipersensibilidad en punta de alfiler e incluso hipersensibilidad de rebote. También pueden presentarse síntomas inespecíficos, como escalofríos, anorexia, pérdida de peso, náusea y vómito; sin embargo, sólo 50% de los pacientes con abscesos hepáticos tiene hepatomegalia, hipersensibilidad en el hipocondrio derecho o ictericia; por tanto, 50% de los enfermos no tiene signos ni síntomas que dirijan la atención hacia el hígado. La fiebre de origen desconocido (FUO, *fever of unknown origin*) puede ser la única manifestación inicial de un absceso hepático, especialmente entre los ancianos. Las técnicas de exploración diagnóstica del abdomen, en particular las que estudian el hipocondrio derecho, deben formar parte de cualquier estudio complementario de la FUO. El único dato complementario fidedigno es la elevación de la concentración sérica de la fosfatasa alcalina, que se observa en 70% de los pacientes con abscesos hepáticos. Las demás pruebas de función hepática pueden dar resultados normales, pero 50% de los pacientes tiene una bilirrubina sérica alta, mientras que 48% tiene concentraciones altas de aspartato aminotransferasa. Otros datos de laboratorio son leucocitosis en 77% de los pacientes, anemia (por lo común normocítica y normocrómica) en 50% e hipoalbuminemia en 33%. Se encuentra simultáneamente bacteriemia en la tercera parte de los pacientes. Algunas veces se sospecha un absceso hepático por la radiografía de tórax, en especial cuando se observa una elevación reciente del hemidiafragma derecho; otros datos sugestivos son el infiltrado basal derecho y el derrame pleural derecho.

Las técnicas de imagen constituyen los métodos más fidedignos para diagnosticar los abscesos hepáticos. Estas exploraciones son la ecografía, la CT **(fig. 127-4)**, las gammagrafías con leucocitos marcados con indio o con galio, e incluso la resonancia magnética; suele ser necesario recurrir a más de uno de estos estudios.



Los microorganismos que se aíslan de los abscesos hepáticos varían con su origen. Si la infección hepática proviene de las vías biliares, suelen hallarse bacilos aerobios intestinales gramnegativos y enterococos; se ha descrito bien el absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae* en el sudeste asiático desde hace más de 20 años y se ha vuelto un síndrome emergente en Norteamérica y en otras partes del mundo. Esta infección extrahospitalaria se ha relacionado con un fenotipo de *K. pneumoniae* virulento, hipermucoviscoso y con un genotipo específico; el síndrome típico incluye absceso hepático, bacteriemia e infección metastásica. El tratamiento con ampicilina/amoxicilina iniciado en los 30 días previos se ha relacionado con incremento en el riesgo para este síndrome, tal vez por selección de la cepa causal. Salvo en el caso de que se haya practicado una cirugía previa, los abscesos procedentes de infecciones de las vías biliares no suelen deberse a anaerobios. En cambio, en los abscesos hepáticos que se originan en la pelvis o en otras partes de la cavidad peritoneal, es frecuente la flora mixta constituida por especies tanto aerobias como anaerobias; la que se aísla con mayor frecuencia es *B. fragilis*. Al producirse la diseminación hematógena de la infección, suele aislarse sólo un microorganismo; éste puede ser *S. aureus* o una especie de estreptococo como uno del grupo *Streptococcus milleri*. Los abscesos hepáticos pueden originarse también por especies de *Candida*; estos abscesos suelen seguir a la fungemia en los pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer y a menudo se manifiestan cuando vuelven los neutrófilos después de un periodo de neutropenia. Los abscesos hepáticos amebianos no son raros **(cap. 218)**. Las pruebas serológicas amebianas dan resultados positivos >95% de los casos. Además, en años recientes se han utilizado las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa. Resultados negativos de estos estudios ayudan a descartar el diagnóstico.

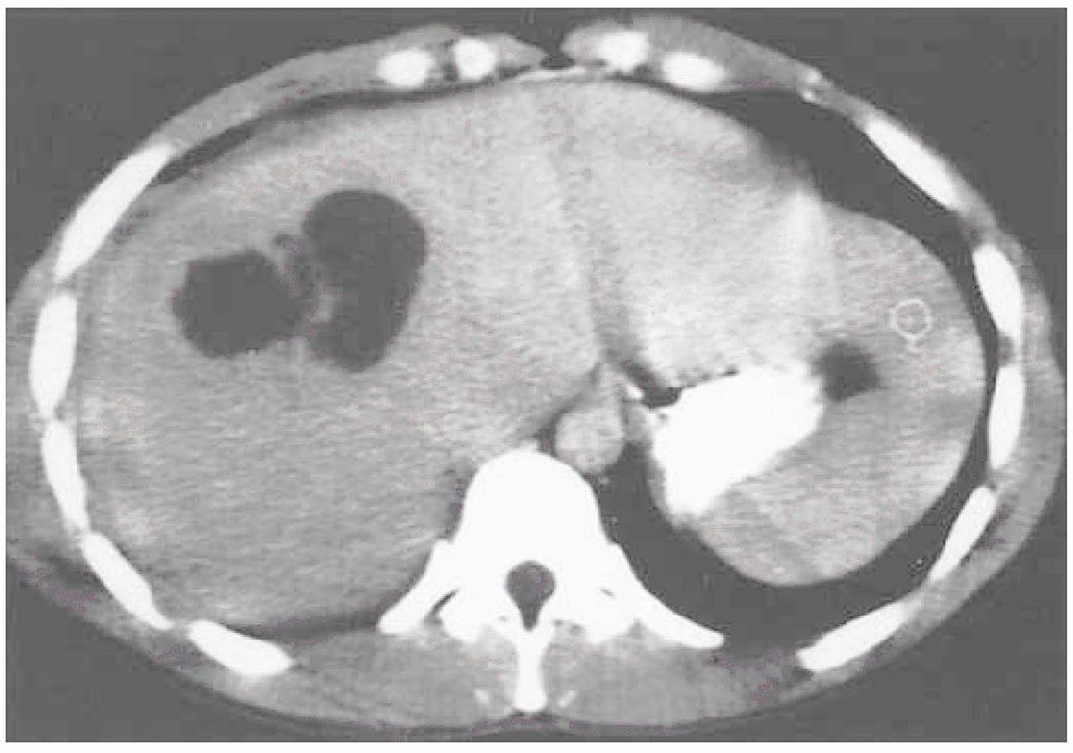


FIGURA 127-4 Absceso hepático multilocular en la CT. Los abscesos múltiples o multiloculares son más frecuentes que los solitarios. *(Reimpreso con autorización a partir de B. Lorber [ed]: Atlas of Infectious Diseases, Vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, fig. 1.22.)*

TRATAMIENTO

Absceso hepático

(Fig. 127-3) El drenaje es la base del tratamiento para los abscesos intraabdominales, incluidos los abscesos hepáticos; el tratamiento puede ser percutáneo (con catéter en "cola de cochino" colocado en el sitio del absceso o tal vez con un dispositivo que realice lavados intermitentes para fragmentar y evacuar los contenidos semisólidos de un absceso hepático) o por medios quirúrgicos. Sin embargo, hay un interés creciente en el tratamiento médico del absceso hepático piógeno aislado. Los fármacos utilizados para el tratamiento empírico incluyen los mismos utilizados para la infección intraabdominal y la peritonitis bacteriana secundaria. Por lo general, los hemocultivos y los aspirados diagnósticos del contenido del absceso deben obtenerse antes del inicio del tratamiento empírico, con ajustes en la selección de antibióticos cuando se cuente con resultados de la tinción de Gram y de los cultivos. Los casos tratados sin drenaje definitivo por lo general requieren tratamientos prolongados de antibioticoterapia. Cuando se compara el drenaje percutáneo con el drenaje quirúrgico abierto, la estancia hospitalaria en promedio para el primer método requiere casi el doble en comparación con el último, aunque en ambos casos se requiere que se resuelva la fiebre y la tasa de mortalidad es similar para ambos procedimientos. La tasa de mortalidad fue significativa pese al tratamiento, con un promedio de 15%. Varios factores predicen la falla del drenaje percutáneo y por tanto pueden favorecer la intervención quirúrgica primaria. Tales factores incluyen la presencia de múltiples abscesos mensurables; contenido viscoso del absceso que tiende a obstruir el catéter; enfermedades asociadas (p. ej., enfermedades de las vías biliares) que requieren cirugía; la presencia de levaduras; comunicación con una vía biliar obstruida sin tratamiento, o la falta de respuesta clínica al drenaje percutáneo en cuatro a siete días.

El tratamiento de los abscesos hepáticos candidósicos a menudo requiere la administración inicial de anfotericina B liposómica (3-5 mg/kg IV a diario) o una equinocandina, con tratamiento subsiguiente a base de fluconazol **(cap. 211)**. En algunos casos se puede utilizar el tratamiento con fluconazol solo (6 mg/kg por día), por ejemplo, en pacientes clínicamente estables cuya cepa infectante es susceptible a este fármaco.

Abscesos esplénicos Son mucho más raros que los hepáticos, su incidencia varía entre 0.14 y 0.7% en varios estudios de necropsia. El cuadro clínico y los microorganismos aislados suelen ser distintos respecto a los de los abscesos hepáticos. El grado de sospecha clínica debe ser alto, ya que en ausencia de tratamiento suele ser mortal. Incluso en la serie publicada más recientemente, 37% de los casos fueron diagnosticados sólo en la necropsia. Aunque los abscesos esplénicos en ocasiones pueden formarse por extensión de una infección por contigüidad o por un traumatismo directo sobre el bazo, es más común que surjan por diseminación hematógena de la infección asociada. De ésta, la más frecuente es la endocarditis bacteriana **(cap. 123)**. También se observan abscesos esplénicos en los pacientes sometidos a tratamiento inmunodepresor intenso (especialmente los que tienen una neoplasia que afecta al bazo) y en personas con hemoglobinopatías u otros procesos hematológicos (sobre todo anemia drepanocítica).

Aunque ~50% de los pacientes con abscesos esplénicos tiene dolor abdominal, éste se localiza en el hipocondrio izquierdo sólo en 50% de ellos. Un 50% de los enfermos presenta esplenomegalia; en general, hay fiebre y leucocitosis asociadas; en una serie reciente, la fiebre duró un promedio de 20 días antes de que se llegara a establecer el diagnóstico. Los datos en el lado izquierdo del tórax pueden consistir en cambios auscultatorios; los

Biblioteca Médica Virtual

radiográficos, en un infiltrado o un derrame pleural izquierdo. La técnica diagnóstica más útil suele ser la CT abdominal. La ecografía puede proporcionar el diagnóstico, pero es menos sensible. También ayudan las gammagrafías hepatoesplénicas o con galio. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en los abscesos esplénicos son las especies de estreptococos, seguidos de *S. aureus*; posiblemente estas prevalencias reflejen la causa de la endocarditis bacteriana asociada. Se ha descrito una frecuencia creciente de aislamientos de microorganismos aerobios gramnegativos en los abscesos esplénicos; estos microorganismos a menudo proceden de focos infecciosos situados en las vías urinarias, vinculados a bacteriemia o de otro punto de la cavidad abdominal. Las especies de *Salmonella* son bastante frecuentes, especialmente en los pacientes con hemoglobinopatía drepanocítica. En las series más numerosas publicadas, las especies de anaerobios sólo son la causa de 5% de los casos, pero la descripción de varios "abscesos estériles" sugiere que tal vez no se emplearon las técnicas ideales para el aislamiento de anaerobios.

TRATAMIENTO

Abscesos esplénicos

Debido a las cifras de mortalidad elevadas de los abscesos esplénicos, la esplenectomía con antibióticos auxiliares tradicionalmente se ha considerado un tratamiento habitual y sigue siendo el mejor enfoque en caso de abscesos complejos multiloculares o abscesos múltiples. Sin embargo, el drenaje percutáneo ha funcionado bien en pequeños abscesos individuales (<3 cm) en algunos estudios y también es de utilidad en pacientes con riesgo quirúrgico elevado. A los sujetos que se someten a esplenectomía se les debe vacunar contra microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*). El factor más importante en el tratamiento satisfactorio de los abscesos esplénicos es el diagnóstico oportuno.

Abscesos renales y perirrenales No son frecuentes. En la serie de Altemeier de 540 abscesos intraabdominales, los primeros sólo representaron cerca de 0.02% de las hospitalizaciones y los segundos, ~0.2%. Antes de la introducción de los antibióticos, casi todos estos abscesos eran de origen hematógeno, por lo general una complicación de una bacteriemia prolongada, y *S. aureus* representaba el microorganismo aislado con mayor frecuencia; por el contrario, ahora, >75% de los abscesos renales y perirrenales se forman a partir de una infección inicial de las vías urinarias. La infección asciende desde la vejiga hasta el riñón, lo que produce pielonefritis antes que un absceso. Las bacterias pueden invadir directamente el parénquima renal, desde la médula hasta la corteza. Los conductos vasculares intrarrenales también pueden favorecer el desplazamiento de los microorganismos. Las zonas con abscesos que se forman dentro del parénquima pueden romperse en el espacio perirrenal. Los riñones y las glándulas suprarrenales están rodeados por una capa de grasa perirrenal que, a su vez, está rodeada por la fascia de Gerota, la cual se extiende hacia arriba hasta el diafragma y hacia abajo hasta la grasa pélvica. Cuando los abscesos se propagan por el espacio perirrenal, pueden fistulizarse a través de la fascia de Gerota y penetrar en el psoas o en los músculos transversos, para alcanzar por delante la cavidad abdominal, por arriba el espacio subdiafragmático o por debajo la pelvis. De los diversos factores de riesgo que se han vinculado a la formación de los abscesos perirrenales, el más importante es la existencia de una nefrolitiasis simultánea con obstrucción del flujo urinario. Entre 20 y 60% de los pacientes con abscesos perirrenales tiene cálculos renales. Otros factores de riesgo conocido son las anomalías anatómicas de las vías urinarias, el antecedente de traumatismo o de intervención urológica y la diabetes mellitus.

Los microorganismos que se hallan con mayor frecuencia en los abscesos renales y perirrenales son *E. coli*, especies de *Proteus* y de *Klebsiella. E. coli*, la especie aerobia que más veces se aísla en la flora del colon, parece tener propiedades singularmente virulentas para las vías urinarias, entre ellas los factores que favorecen la adherencia a las células uroepiteliales. La ureasa de las especies de *Proteus* desdobla la urea y forma así un medio más alcalino y más favorable para la proliferación bacteriana. Suelen encontrarse especies de *Proteus* vinculadas a los grandes cálculos de estruvita formados por la precipitación de sulfato de amonio y magnesio en un medio alcalino; tales cálculos sirven de nido para la infección recidivante de las vías urinarias. Aunque en los abscesos renales y perirrenales suele aislarse una sola especie bacteriana, también pueden encontrarse muchas especies juntas. Si el urocultivo no está contaminado por la flora periuretral y se identifica más de un microorganismo, hay que incluir dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de un absceso renal o perirrenal. Los urocultivos también pueden detectar una flora polimicrobiana en casos de divertículos vesicales.

Las especies de *Candida* son también microorganismos que deben considerarse como la causa de los abscesos renales; este hongo o su género puede invadir el riñón por vía hematógena o ascendiendo desde la vejiga. La obstrucción ureteral por grandes bolas del hongo es característica de esta última vía de infección.

Las manifestaciones de los abscesos renales y perirrenales son inespecíficas. Suele haber dolor abdominal y en el flanco; por lo menos 50% de los pacientes están febriles. El dolor puede irradiarse a la ingle o a la pierna, especialmente cuando la infección se extiende. Es frecuente que el diagnóstico de absceso perirrenal, como sucede con el del absceso esplénico, se establezca con retraso, y la mortalidad de algunas series es considerable, aunque menor que antes. Se debe sospechar seriamente la presencia de abscesos renales o perirrenales en quienes presentan signos y síntomas de pielonefritis y en los que la fiebre persiste al cabo de cuatro a cinco días de tratamiento. Por otra parte, cuando los urocultivos muestran una flora polimicrobiana, cuando se sabe que el paciente tiene litiasis renal y cuando la fiebre y la piuria coinciden con un urocultivo estéril, debe tenerse en cuenta el diagnóstico de absceso renal o perirrenal.

La ecografía del riñón y la CT abdominal son las técnicas diagnósticas más útiles. Si se diagnostica un absceso renal o perirrenal, deberá excluirse la nefrolitiasis, especialmente si un pH urinario alto sugiere la presencia de microorganismos que desdoblan la urea.

TRATAMIENTO

Abscesos perirrenales y renales

Al igual que el de otros abscesos intraabdominales, el tratamiento consiste en drenar el pus y la antibioticoterapia dirigida contra los microorganismos aislados. En el absceso perirrenal, el drenaje percutáneo suele dar buenos resultados.

Abscesos del psoas El músculo psoas es otro sitio en el que se producen abscesos, los que pueden originarse de manera hematógena, por contigüidad al extenderse un proceso infeccioso intraabdominal o pélvico o al hacerlo por este mismo mecanismo desde elementos óseos cercanos (p. ej., cuerpos vertebrales). Es frecuente en los abscesos del psoas la osteomielitis concurrente por extensión desde el hueso hacia el músculo o desde éste hacia el hueso. Cuando era frecuente la enfermedad de Pott, una causa frecuente de absceso del psoas era *Mycobacterium tuberculosis*. En la actualidad, en Estados Unidos suelen aislarse de los abscesos del psoas *S. aureus* o una mezcla de microorganismos intestinales, entre ellos bacilos aerobios y anaerobios gramnegativos. *S. aureus* es el microorganismo más probable de aislar cuando un absceso del psoas se origina por diseminación hematógena o en un foco de osteomielitis; la causa más probable es flora intestinal mixta cuando el absceso tiene un origen intraabdominal o pélvico. Los pacientes con abscesos del psoas suelen tener fiebre, dolor abdominal o dorsal bajo o irradiado hacia la cadera o la rodilla. La CT es la técnica diagnóstica de mayor utilidad.

TRATAMIENTO

Abscesos del psoas

Consiste en drenaje quirúrgico y administración de antibióticos dirigidos contra el microorganismo o microorganismos causales.

Abscesos pancreáticos Véase el capítulo 341.

AGRADECIMIENTO

Se reconocen con gratitud las colaboraciones sustanciales de Dori F. Zaleznik, MD, en este capítulo, en ediciones previas.

LECTURAS ADICIONALES

CONN HO *et al.* (eds): *Spontaneous Bacterial Peritonitis: The Disease, Pathogenesis and Treatment.* New York, Marcel Dekker, 2000.

GOLAN Y: Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: A systematic literature review of current and emerging treatment options. BMC Infect Dis 15:313, 2015.

LI PK *et al.*: ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. Perit Dial Int 36:481, 2016.

Biblioteca Médica Virtual

SAWYER RG *et al.*: Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. N Engl J Med 372:1996, 2015.
SOLOMKIN JS *et al.*: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 50:133, 2010.
TENNER S *et al.*: American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 108:1400, 2013.

128 Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria por bacterias

Richelle C. Charles, Stephen B. Calderwood, Regina C. LaRocque

La enfermedad diarreica aguda es la principal causa de enfermedad en todo el mundo y se asocia con aproximadamente 1.7 millones de defunciones por año. En niños <5 años de edad, la enfermedad diarreica ocupa el segundo lugar sólo después de las infecciones de vías respiratorias bajas como la causa de muerte de origen infeccioso. La morbilidad por diarrea también es significativa. Las infecciones intestinales recurrentes se asocian con retraso físico y mental, emaciación, deficiencias de micronutrientes y desnutrición. En resumen, la enfermedad diarreica es un factor importante para la morbilidad y mortalidad globales.

Un amplio rango de manifestaciones clínicas de los cuadros gastrointestinales agudos corre a la par de la variedad enorme de agentes infecciosos que intervienen, que incluyen virus, bacterias y parásitos patógenos **(cuadro 128-1)**. Este capítulo se ocupa de factores que hacen que los patógenos del tubo digestivo causen enfermedades; revisa mecanismos de defensa del hospedador y define un sistema para la valoración inicial y el tratamiento de personas cuyo cuadro inicial es de diarrea aguda. En otros capítulos se exponen con detalle los datos de microorganismos individuales que causan las enfermedades agudas de ese tipo.

MECANISMOS PATÓGENOS

Los patógenos que actúan en los intestinos han desarrollado tácticas muy diversas para abatir las defensas del hospedador. En el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad clínica asumen gran importancia los conocimientos de los factores de virulencia que utilizan dichos microorganismos.

TAMAÑO DEL INÓCULO

El número de microorganismos que es necesario ingerir para causar enfermedad, varía enormemente con la especie. Por ejemplo, de *Shigella, Escherichia coli* enterohemorrágica, *Giardia lamblia* o *Entamoeba*, basta con 10-100 bacterias o quistes para causar infección, en tanto que hay que ingerir 10^5 a 10^8 *Vibrio cholerae* para causar enfermedad. La dosis infectante de *Salmonella* varía ampliamente con la especie, hospedador o alimento que sirve de vehículo. La capacidad de los microorganismos para doblegar las defensas del hospedador conlleva importantes consecuencias en la transmisión; se pueden diseminar por contacto de una persona a otra: *Shigella, E. coli* enterohemorrágica, *Entamoeba* y *Giardia*, en tanto que en algunas situaciones se necesita que *Salmonella* prolifere en los alimentos varias horas antes de alcanzar una dosis infectante eficaz.

ADHERENCIA

Muchos microorganismos deben adherirse a la mucosa del tubo digestivo como fase inicial en el proceso patógeno; así, los microorganismos que pueden competir con la flora normal de ese órgano, y colonizar la mucosa tienen un factor de ventaja neta en la génesis de la enfermedad. Algunas proteínas específicas de la superficie celular que intervienen en la adherencia de las bacterias a los enterocitos, constituyen determinantes importantes de la virulencia. Por ejemplo, *V. cholerae* se adhiere al borde en cepillo de los enterocitos de intestino delgado por medio de adhesinas específicas de superficie, que incluyen el pelo corregulado por toxina y otros factores accesorios de colonización. *E. coli* enterotoxígena, causante de diarrea acuosa, genera una proteína de adherencia llamada *antígeno del factor de colonización* que es necesario para la colonización de la zona superior del intestino delgado por dicho microorganismo, antes de la producción de la enterotoxina. *E. coli* enteropatógena, agente de diarrea en niños de corta edad, y *E. coli* enterohemorrágica, causativa de colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico-urémico, generan determinantes de virulencia que permiten a tales microorganismos adherirse y borrar el borde en cepillo del epitelio intestinal.

PRODUCCIÓN DE TOXINA

La producción de una o varias exotoxinas es una fase importante en la patogenia de numerosos microorganismos patógenos de tipo entérico. Tales toxinas comprenden las *enterotoxinas*, causales de diarrea acuosa al actuar de manera directa en los mecanismos de secreción de la mucosa intestinal; *citotoxinas,* que causan destrucción de las células de la mucosa y diarrea de origen inflamatorio, y las *neurotoxinas,* que actúan de manera directa en el sistema nervioso central o el periférico.

La enterotoxina prototípica es la del cólera, que es una proteína heterodimérica compuesta de una subunidad A y cinco subunidades B. La primera subunidad contiene la actividad enzimática de la toxina, en tanto que el pentámero de las siguientes subunidades une la holotoxina al receptor de superficie del enterocito, que es el ganglиósido G_{M1}. Una vez que se adhiere la holotoxina, es translocado un fragmento de la subunidad A a través de la membrana de las células eucariotas y de ahí al citoplasma, en donde cataliza la ADP-ribosilación de una GTP unida a proteína y origina activación persistente de la adenilatociclasa. El resultado final es un incremento del AMP cíclico en las células intestinales, lo cual intensifica la secreción de Cl^- y disminuye la absorción de Na^+, que a su vez origina pérdida de líquido y con ello producción de diarrea.

Las cepas enterotoxígenas de *E. coli* pueden producir una proteína llamada *enterotoxina termolábil* (LT, *heat-labile enterotoxin*), similar a la toxina del cólera, y ocasiona diarrea secretora por el mismo mecanismo. Como posibilidad alterna cepas enterotoxígenas de *E. coli* pueden producir *enterotoxina termoestable* (ST, *heat-stable enterotoxin*), y una de sus formas causa diarrea por activación de la guanilatociclasa e incremento del GMP cíclico intracelular. Algunas cepas enterotoxígenas de *E. coli* producen LT y ST por igual.

A diferencia de lo comentado, las citotoxinas bacterianas destruyen células de la mucosa intestinal y ocasionan el síndrome de disentería en que hay expulsión de heces sanguinolentas que contienen células de inflamación. Los patógenos intestinales que producen dichas citotoxinas comprenden *Shigella dysenteriae* tipo 1, *Vibrio parahaemolyticus* y *Clostridium difficile*. Las cepas de *S. dysenteriae* tipo 1 y la cepa productora de Shiga de *E.*

CUADRO 128-1 Patógenos gastrointestinales que causan diarrea aguda

MECANISMO	SITIO	ENFERMEDAD	HALLAZGOS EN HECES	EJEMPLOS DE PATÓGENOS PARTICIPANTES
No inflamatorio (enterotoxina)	Zona proximal del intestino delgado	Diarrea acuosa	No hay leucocitos en heces; incremento leve o nulo en la lactoferrina fecal	*Vibrio cholerae, Escherichia coli* enterotoxígena (LT, ST o ambas), *E. coli* enteroagregativa, *Clostridium perfringens, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Aeromonas hydrophila, Plesiomonas shigelloides,* rotavirus, norovirus, adenovirus entéricos, *Giardia lamblia,* especies de *Cryptosporidium* y de *Cyclospora,* microsporidios
Inflamatorio (invasión o citotoxina)	Colon o porción distal del intestino delgado	Disentería o diarrea de origen inflamatorio	Polimorfonucleares en heces; incremento sustancial en la lactoferrina fecal	Especies de *Shigella* y *Salmonella, Campylobacter jejuni, E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteroinvasora, *Yersinia enterocolitica, Listeria monocytogenes, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium difficile, A. hydrophila, P. shigelloides, Entamoeba histolytica, Klebsiella oxytoca*
Penetrante	Zona distal del intestino delgado	Fiebre intestinal	Mononucleares en heces	*Salmonella typhi, Y. enterocolitica*

LT, enterotoxina termolábil; ST, enterotoxina termoestable.

Biblioteca Médica Virtual

coli producen citotoxinas potentes y se les ha vinculado con brotes de colitis hemorrágica y síndrome hemolítico-urémico.

Las neurotoxinas por lo común son producidas por bacterias fuera del hospedador y por ello causan síntomas poco después de ser ingeridas; entre ellas están las toxinas de estafilococos y de *Bacillus cereus* que actúan en el sistema nervioso central para producir vómito.

INVASIÓN

La disentería surge no sólo de la producción de citotoxinas, sino también de invasión bacteriana y destrucción de las células de la mucosa intestinal. Las infecciones por *Shigella* y *E. coli* enteroinvasora se caracterizan porque los microorganismos invaden las células del epitelio de la mucosa, se multiplican dentro de dicho epitelio y más tarde se propagan a células vecinas. *Salmonella* causa diarrea inflamatoria por invasión de la mucosa intestinal, aunque por lo común no se acompaña de destrucción de enterocitos ni del síndrome clínico florido de la disentería. *Salmonella typhi* y *Yersinia enterocolitica* penetran la mucosa intestinal intacta, se multiplican en el interior de células de las placas de Peyer y los ganglios linfáticos intestinales para diseminarse por la corriente sanguínea y ocasionar fiebre intestinal o entérica, síndrome caracterizado por fiebre, cefalea, bradicardia relativa, dolor abdominal, esplenomegalia y leucopenia.

DEFENSAS DEL HOSPEDADOR

Ante el número impresionante de microorganismos que ingiere con cada alimento, el hospedador normal debe combatir dicha penetración constante de patógenos posibles contra las células intestinales. Estudios de infecciones en individuos con alteraciones de los mecanismos de defensa han ampliado los conocimientos sobre la diversidad de formas en que el hospedador normal se protege de enfermedades.

MICROBIOTA INTESTINAL

El gran número de bacterias que en condiciones normales colonizan el intestino (*microbiota intestinal*) actúan como un importante mecanismo de defensa del hospedador contra la colonización por posibles patógenos entéricos. Los individuos con menos bacterias intestinales como los lactantes, que no han mostrado todavía la colonización normal del intestino, o los pacientes que reciben antibióticos, están expuestos a un riesgo significativamente mayor de infecciones por enteropatógenos. La composición de la flora intestinal tiene la misma importancia que el número de microorganismos presente. Más de 99% de la microbiota normal del colon la componen bacterias anaerobias, y el pH ácido y los ácidos grasos volátiles generados por dichos microorganismos al parecer constituyen factores de importancia decisiva en la resistencia a la colonización.

ÁCIDO GÁSTRICO

El pH ácido del estómago constituye una barrera importante contra patógenos entéricos; según informes en individuos a quienes se han practicado operaciones del estómago o muestran aclorhidria por otras razones, se ha observado una mayor frecuencia de infecciones por *Salmonella, G. lamblia* y diversos helmintos. En forma similar, la neutralización del ácido gástrico con antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de receptores H_2 (práctica frecuente en el tratamiento de sujetos hospitalizados) incrementa en forma similar el peligro de colonización de los intestinos. Además, algunos microorganismos viven después de exponerse a la acidez extrema del entorno gástrico; por ejemplo, los rotavirus son muy estables en el medio ácido.

MOTILIDAD INTESTINAL

El peristaltismo normal constituye el principal mecanismo de eliminación de bacterias, desde la zona proximal del intestino delgado. Si es deficiente (como sería por administración de opiáceos u otros fármacos que impiden la motilidad, anormalidades anatómicas o situaciones de hipomotilidad), aumenta la proliferación bacteriana y la infección del intestino delgado por enteropatógenos. Algunos individuos cuyo tratamiento de la infección por *Shigella* incluye el clorhidrato de difenoxilato junto con atropina muestran fiebre duradera y expulsión de microorganismos al exterior, en tanto que los pacientes que reciben opiáceos contra la gastroenteritis leve por *Salmonella* muestran una frecuencia mayor de bacteriemia que los que no los reciben.

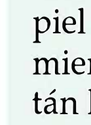
MUCINA INTESTINAL

Una capa compleja de moco, producida por células secretoras especializadas, cubre el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso, y constituye una separación entre la microbiota y el epitelio. El grosor y los constituyentes de esta barrera de moco varían en todo el tracto gastrointestinal. La barrera de moco se recambia con rapidez y comprende glucoproteínas y una gama de moléculas antimicrobianas, e inmunoglobulinas secretadas dirigidas contra antígenos microbianos específicos. Los agentes patógenos entéricos han adquirido por evolución una amplia gama de estrategias para superar esta barrera y, así, alcanzar el epitelio subyacente y causar enfermedad. Por ejemplo, los microorganismos patógenos pueden penetrar en la capa de moco al secretar enzimas para degradar el moco, o por medio de motilidad mediada por flagelos. Algunos microorganismos, como *Shigella,* secretan toxinas que pueden difundirse a través de la capa de moco y alterar el epitelio subyacente. La disminución resultante de la producción de moco permite al microorganismo patógeno llegar a la superficie celular.

INMUNIDAD

Las respuestas inmunitarias de tipo celular y la producción de anticuerpos intervienen de manera importante en la protección contra infecciones intestinales. La inmunidad de tipo humoral contra los enteropatógenos consiste en IgG e IgM sistémicas y también IgA secretora. El sistema inmunitario de la mucosa puede ser la primera línea de defensa contra muchos patógenos gastrointestinales. La unión de antígenos bacterianos a las células M de la superficie luminal en la porción distal del intestino delgado y la presentación ulterior de dichos antígenos al tejido linfoide subepitelial permite la proliferación de linfocitos sensibilizados. Los linfocitos circulan y pueblan todos los tejidos mucosos del organismo en la forma de células plasmáticas secretoras de IgA.

DETERMINANTES GENÉTICOS



Las variaciones genéticas del hospedador influyen en su susceptibilidad a enfermedades diarreicas. Los individuos con el grupo sanguíneo O presentan mayor susceptibilidad a enfermarse por *V. cholerae, Shigella, E. coli* O157 y norovirus. Los polimorfismos en los genes que codifican los mediadores de inflamación han sido vinculados con los resultados de la infección por *E. coli* enteroagregativa, *E. coli* productora de enterotoxina, *Salmonella, C. difficile* y *V. cholerae*.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Diarrea infecciosa o intoxicación alimentaria por bacterias

El diagnóstico de la persona con posible diarrea de origen infeccioso o intoxicación alimentaria por bacterias se incluye en la **figura 128-1**.

ANAMNESIS

Las respuestas a preguntas con gran capacidad de discriminación permiten disminuir a muy breve plazo el número de posibles causas de diarrea, y orientan sobre la necesidad de tratamiento. La figura 128-1 incluye elementos importantes de la anamnesis narrativa.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración de los pacientes en busca de signos de deshidratación aporta información esencial en cuanto a la intensidad del trastorno diarreico y la necesidad de tratamiento rápido. Los signos que denotan deshidratación leve son sed, xerostomía, disminución del sudor axilar y de la diuresis, y cierto adelgazamiento. Entre los signos de deshidratación moderada están la hipotensión ortostática, la gran laxitud de la piel y el hundimiento de los globos oculares (o en los lactantes, hundimiento de la fontanela). Entre los signos de deshidratación intensa están letargia, hiporreflexia, pulso débil, hipotensión y choque franco.

DIAGNÓSTICO

Una vez valorada la gravedad de la enfermedad, el clínico debe diferenciar entre las enfermedades *inflamatorias* y las *no inflamatorias*. Con los datos de la anamnesis y las características epidemiológicas del caso, el clínico podrá valorar a muy breve plazo la necesidad de nuevos intentos para definir una causa específica y también para la intervención terapéutica. Los datos de la anamnesis pueden complementarse con el estudio de una muestra de heces. Los excrementos burdamente sanguinolentos o mucosos sugieren un proceso inflamatorio. El estudio de los leucocitos en las heces (en un preparado de extensión fina de heces en una laminilla a la que se agrega una gota de azul de metileno y la revisión en preparación húmeda) sugiere enfermedad inflamatoria en individuos con diarrea, aunque no hay consenso respecto al valor predictivo de tal estudio. La prueba en busca de lactoferrina fecal, marcadora de leucocitos en heces, es más sensible y se le practica en formatos de aglutinación de látex y la técnica de enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). El cuadro 128-1 cita las causas de diarrea infecciosa aguda, divididas en inflamatorias y no inflamatorias.

Biblioteca Médica Virtual

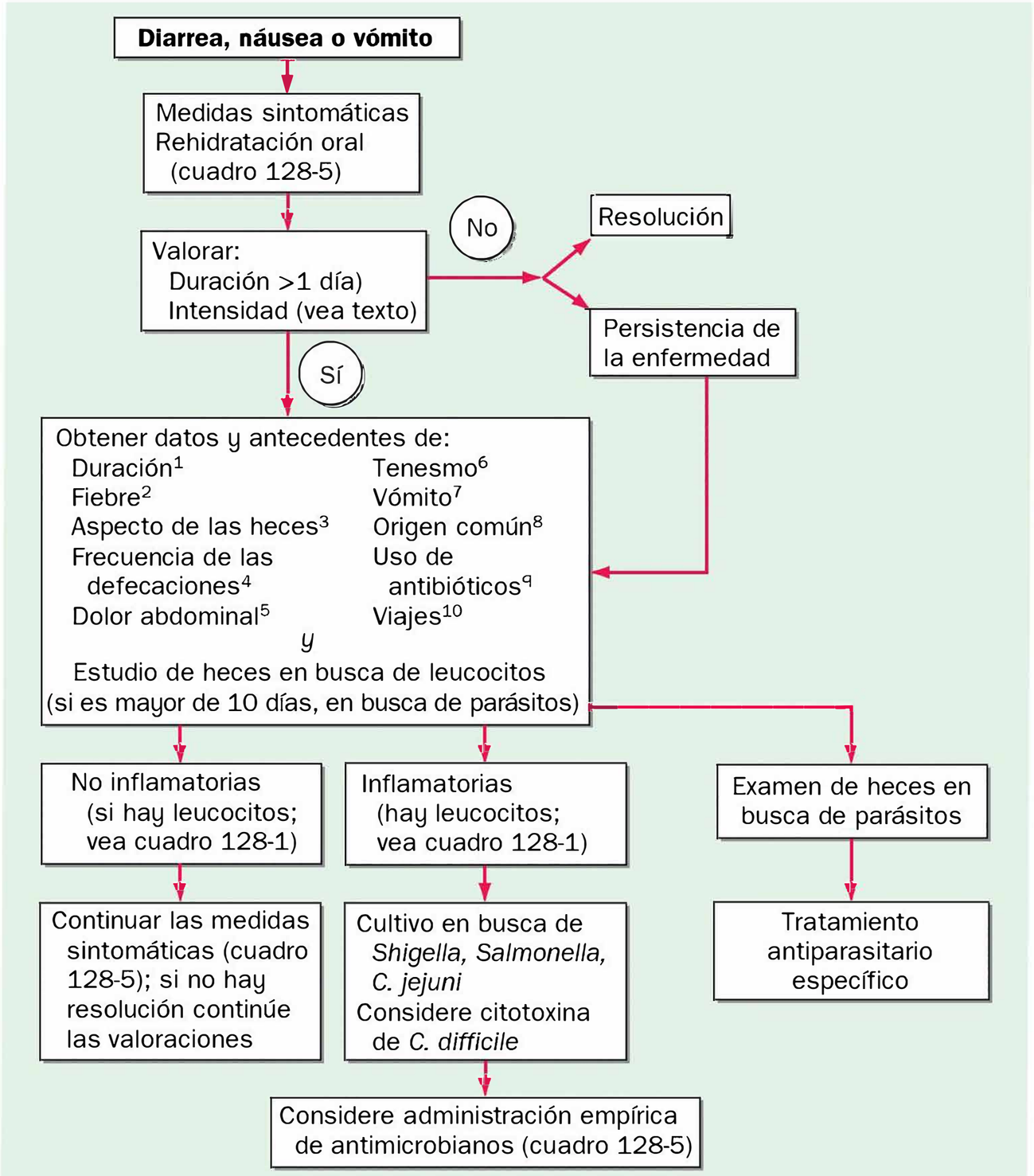


FIGURA 128-1 Algoritmo clínico para el diagnóstico de pacientes de diarrea infecciosa extrahospitalaria o intoxicación alimentaria bacteriana. Explicación de los superíndices: 1. La diarrea que dura más de dos semanas suele definirse como crónica, y en esos casos existe menor posibilidad de que intervengan muchas de las causas de la diarrea aguda y hay que pensar en una gama nueva de causas. 2. La fiebre suele denotar enfermedad invasora, aunque ella y la diarrea también pueden ser consecuencia de infección fuera del tubo digestivo, como en el paludismo. 3. Las heces que contienen sangre o moco denotan úlceras del colon. Las heces sanguinolentas sin leucocitos deben ser motivo de alerta para el personal de laboratorio sobre la posibilidad de infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica productora de la toxina de Shiga. Las heces voluminosas y blanquecinas sugieren un cuadro de intestino delgado que origina malabsorción. Las heces profusas en "agua de arroz" sugieren cólera o un cuadro toxígeno similar. 4. Las deposiciones frecuentes en un periodo particular pudieran ser el primer signo de deshidratación inminente. 5. El dolor abdominal puede ser muy intenso en cuadros inflamatorios como los causados por *Shigella, Campylobacter* y toxinas necrosantes. En casos graves de cólera hay cólicos abdominales dolorosos causados por pérdida de electrólitos. En la giardiosis es frecuente el timpanismo. La aparición de un síndrome similar al de la apendicitis debe ser motivo para practicar inmediatamente un cultivo en busca de *Yersinia enterocolitica* con crioenriquecimiento. 6. El tenesmo (espasmos rectales dolorosos con la urgencia irresistible para defecar pero con poca expulsión de heces), puede ser una de las características de casos de proctitis, como ocurre en la shigelosis o la amebosis. 7. Los vómitos denotan que se trata de una infección aguda (p. ej., un cuadro mediado por toxinas o la intoxicación alimentaria), pero también son notables en diversas enfermedades de ataque general (como el paludismo) y en la obstrucción intestinal. 8. Una forma más eficaz de identificar una fuente común que elaborar una lista de alimentos recién consumidos es interrogar a los pacientes sobre si algunos de sus parientes o conocidos está enfermo. Si es probable que exista un origen común, habrá que estudiar alimentos específicos. Consúltese el texto sobre un comentario de intoxicación alimentaria bacteriana. 9. La antibioticoterapia reciente o el antecedente reciente de tratamiento sugiere diarrea por *Clostridium difficile* **(cap. 129)**. De ser posible, debe detenerse el tratamiento antibiótico y realizar pruebas para toxinas por *C. difficile*. Los antibióticos pueden incrementar el riesgo de estado de portador intestinal crónico después de salmonelosis. 10. Consulte el texto (y el **cap. 119**) respecto a comentarios de la diarrea de los viajeros. *(Con autorización de TS Steiner, RL Guerrant: Principles and syndromes of enteric infection, en Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed GL Mandell et al. [eds.] Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp. 1335-1351; RL Guerrant, DA Bobak: N Engl J Med 325:327, 1991, con autorización.)*

COMPLICACIONES POSDIARREA

Quizá haya complicaciones crónicas después de la resolución de un episodio de diarrea aguda. El médico debe preguntar por enfermedad diarreica previa si se observan las condiciones listadas en el **cuadro 128-2**.

EPIDEMIOLOGÍA

ANTECEDENTES DE VIAJES



De los millones de personas que cada año viajan de países industrializados templados a regiones tropicales de Asia, África y Centroamérica y Sudamérica, 20-50% muestra comienzo repentino de cólicos abdominales, anorexia y diarrea acuosa, la llamada *diarrea del viajero*, que constituye una de las infecciones más comunes causadas por los viajes **(cap. 119)**. El cuadro suele comenzar unos tres días a dos semanas después que llegó el viajero al área con pocos recursos; muchos casos comienzan en los primeros 3-5 días. El cuadro por lo común cede por sí solo y dura 1-5 días. La elevada frecuencia de diarrea entre los viajeros en zonas subdesarrolladas depende de la ingestión de alimento o agua contaminados.

Los microorganismos que causan la diarrea del viajero varían notablemente de un sitio a otro **(cuadro 128-3)**, así como el perfil de resistencia antimicrobiana. En todas las áreas las cepas de *E. coli* enterotoxígenas y enteroagregativas son los microorganismos aislados con mayor frecuencia en personas con el clásico síndrome de diarrea secretora del viajero. La infección por *Campylobacter jejuni* es especialmente frecuente en zonas de Asia.

LOCALIZACIÓN

Las comunidades cerradas y semicerradas, en que se incluyen guarderías, escuelas, asilos y cruceros son entornos importantes para brotes epidémicos de infecciones entéricas. El norovirus, que es muy contagioso y resistente en superficies, es el agente causal más común relacionado con brotes epidémicos de gastroenteritis aguda. Otros microorganismos comunes que

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 128-2 Complicaciones que surgen después de enfermedades diarreicas infecciosas agudas

COMPLICACIÓN	COMENTARIOS
Diarrea crónica (con duración >4 semanas) • Deficiencia de lactasa • Proliferación excesiva de bacterias en intestino delgado • Síndrome de malabsorción (esprúe tropical y celiaco)	Afecta en promedio a 1% de viajeros con diarrea aguda • Los protozoos causan ~1/3 de los casos
Cuadro inicial o exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal	Puede ser desencadenado por la diarrea de los viajeros
Síndrome de colon irritable	Afecta en promedio a 10% de personas con diarrea de los viajeros
Artritis reactiva	Hay mayor posibilidad de que surja después de infección por microorganismos invasores (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*)
Síndrome hemolítico y urémico (anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal)	Aparece después de infección por bacterias productoras de la toxina de Shiga (*Shigella dysenteriae* tipo 1 y *Escherichia coli* enterohemorrágica)
Síndrome de Guillain-Barré	Existe mayor posibilidad de que surja después de infección por *Campylobacter*

a menudo se diseminan por contacto fecal-oral en tales comunidades son *Shigella, C. jejuni* y *Cryptosporidium*. Los rotavirus rara vez causan brotes epidémicos de diarrea en población pediátrica en Estados Unidos, porque la vacunación contra rotavirus se ha recomendado ampliamente desde el 2006. De la misma forma, los hospitales son sitios en los cuales se concentran las infecciones entéricas. La diarrea es una de las manifestaciones más comunes de infección nosocomial. *C. difficile* es la causa predominante de diarrea nosocomial en adultos estadounidenses y los brotes epidémicos de infección por norovirus son comunes en instalaciones de servicios de salud. *Klebsiella oxytoca* se ha mencionado como causa de colitis hemorrágica relacionada con antibióticos. *E. coli* enteropatógena se ha detectado en brotes de diarrea en salas de cuna de recién nacidos. Un tercio de los ancianos en instituciones de cuidado a largo plazo termina por presentar cada año una enfermedad diarreica importante; más de 50% de tales casos son causados por *C. difficile* productora de citotoxina. La administración de antimicrobianos predispone a veces a la aparición de colitis pseudomembranosa al alterar la flora normal del colon y permitir la multiplicación de *C. difficile* **(cap. 129)**.

CUADRO 128-3 Causas de la diarrea de los viajeros

AGENTE ETIOLÓGICO	PORCENTAJE APROXIMADO DE CASOS	COMENTARIOS
Bacterias	**50-75**	
Escherichia coli enterotoxígena	10-45	El agente más importante
E. coli enteroagregativa	5-35	Enteropatógeno de aparición reciente con distribución mundial
Campylobacter jejuni	5-25	Más frecuente en Asia
Shigella	0-15	Causa principal de disentería
Salmonella	0-15	—
Otros	0-5	Incluyen *Aeromonas*, *Plesiomonas* y *Vibrio cholerae*
Virus	**0-20**	
Norovirus	0-10	Aparece en epidemias de cruceros marítimos
Rotavirus	0-5	Particularmente frecuente en niños
Parásitos	**0-10**	
Giardia lamblia	0-5	Afecta a personas en caminatas y campamentos que beben de corrientes de agua dulce
Cryptosporidium	0-5	Resistente al tratamiento de fuentes de agua con cloro
Entamoeba histolytica	<1	—
Cyclospora	<1	—
Otros factores	**0-10**	
Intoxicación aguda por alimentos[a]	0-5	—
No se identificó patógeno alguno	10-50	—

[a] Los agentes etiológicos se citan en el cuadro 128-4.

Fuente: Con autorización de DR Hill *et al.*: The practice of travel medicine: Guidelines by the infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43:1499, 2006.

EDAD

En forma global, casi todos los casos de morbilidad y mortalidad causados por enteropatógenos se observan en niños <5 años de vida. Los lactantes alimentados al seno materno están protegidos del consumo de alimentos y agua contaminados y obtienen moderada protección de los anticuerpos que ella les transmite, pero cuando comienzan a consumir alimentos sólidos aumenta de manera impresionante su riesgo de infección. La exposición al rotavirus es universal, y casi todos los niños han presentado ya su primera infección el primero o segundo año de vida si no han sido vacunados. Los niños de mayor edad y los adultos son infectados más a menudo por norovirus. Otros microorganismos con índices de ataque mucho más altos en niños que en adultos, incluyen las cepas enterotoxígenas, enteropatógenas y enterohemorrágicas de *E. coli*; *Shigella*; *C. jejuni* y *G. lamblia*.

ESTADO INMUNITARIO DEL HOSPEDADOR

Los hospedadores inmunodeficientes muestran un mayor riesgo de diarrea infecciosa aguda o crónica. Las personas con defectos en la inmunidad de tipo celular (incluidos los que tienen sida) presentan un riesgo particularmente grande de enfermedades intestinales invasoras que incluyen salmonelosis, listeriosis y criptosporidiosis. Los individuos con hipogammaglobulinemia están expuestos al riesgo particular de colitis por *C. difficile* y giardiosis. Existe mayor posibilidad de que los pacientes con cáncer presenten infección por *C. difficile*, como consecuencia de la quimioterapia y las hospitalizaciones frecuentes. La diarrea infecciosa es un trastorno que puede ser mortal en hospedadores inmunodeficientes, y entre sus complicaciones están bacteriemia y siembra metastásica de la infección. Además, la deshidratación puede deteriorar la función renal y agravar los efectos tóxicos de los fármacos inmunodepresores.

INTOXICACIÓN ALIMENTARIA BACTERIANA

Si los datos de anamnesis y del estudio de heces señalan que la diarrea no tiene un origen inflamatorio y si hay pruebas de un brote común, las preguntas sobre la ingestión de alimentos específicos y el momento en que comenzó la diarrea después de consumirlos pueden orientar sobre la causa bacteriana del trastorno. El **cuadro 128-4** menciona las causas posibles de intoxicación alimentaria bacteriana.

El cuadro bacteriano causado por una enterotoxina elaborada fuera del hospedador como la generada por *Staphylococcus aureus* o *B. cereus* tiene el periodo más breve de incubación (1-6 horas) y por lo regular dura menos de 12 h. Casi todos los casos de intoxicación alimentaria por estafilococos provienen de la contaminación a partir de portadores humanos infectados. Los estafilococos se multiplican a temperaturas muy diversas; así, si se deja enfriar lentamente al alimento y sigue a la temperatura ambiental después de su cocción, los microorganismos tendrán la oportunidad de formar la enterotoxina. Los brotes después de excursiones campestres en que se sirvieron ensalada de papa, mayonesa y pasteles con crema, han constituido ejemplos clásicos de intoxicación alimentaria por estafilococos. En ellos aparecen a menudo diarrea, náusea, vómito y cólicos abdominales, aunque con menor frecuencia surge fiebre.

B. cereus causa un síndrome con un lapso breve de incubación que constituye la llamada forma *emética*, mediada por una enterotoxina estafilocócica, u otro con un lapso más largo de incubación (ocho a 16 horas), que es la forma *diarreica*, por una enterotoxina que se asemeja a LT de *E. coli*, en que son característicos la diarrea y los cólicos abdominales, pero falta generalmente el vómito. La forma emética de intoxicación alimentaria por *B. cereus* proviene de la ingestión de arroz frito contaminado; el microorganismo frecuentemente se encuentra en el arroz crudo, y sus esporas termorresistentes viven después de la cocción por ebullición. Si el arroz cocido no se refrigera, germinarán las esporas y producirán toxina. Freír el alimento antes de servirlo quizá no destruya la toxina preformada termoestable.

La intoxicación alimentaria por *Clostridium perfringens* tiene un periodo de incubación un poco más largo (8-14 h) y es consecuencia de la supervivencia de esporas termorresistentes en carne de res, aves o leguminosas mal cocidas. Después de la ingestión se genera la toxina en el intestino, lo cual produce cólicos abdominales y diarrea moderadamente intensos; el vómito no es frecuente, al igual que la fiebre. El cuadro cede por sí solo y rara vez dura más de 24 h.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 128-4 Intoxicación alimentaria por bacterias

PERIODO DE INCUBACIÓN Y MICROORGANISMO	SÍNTOMAS	ALIMENTOS COMUNES QUE LA OCASIONAN
1-6 h		
Staphylococcus aureus	Náusea, vómito y diarrea	Ensaladas de jamón, carne de aves, papa o huevos, mayonesa y pasteles con crema
Bacillus cereus	Náusea, vómito y diarrea	Arroz frito
8-16 h		
Clostridium perfringens	Cólicos abdominales, diarrea (pocas veces hay vómito)	Carne de res y aves de corral, leguminosas y salsas espesas
B. cereus	Cólicos abdominales, diarrea (pocas veces hay vómito)	Carnes, verduras, leguminosas secas, cereales
>16 h		
Vibrio cholerae	Diarrea acuosa	Mariscos, agua
Escherichia coli enterotoxígena	Diarrea acuosa	Ensaladas, quesos, carnes y agua
E. coli enterohemorrágica	Diarrea sanguinolenta	Carne molida de res, roast beef, salami, leche cruda, verduras crudas, jugo de manzana
Especies de *Salmonella*	Diarrea de origen inflamatorio	Carne de res y de aves de corral, huevos y productos lácteos
Campylobacter jejuni	Diarrea de origen inflamatorio	Carne de aves de corral, leche cruda
Especies de *Shigella*	Disentería	Ensalada de papas o huevos, lechugas, verduras crudas
Vibrio parahaemolyticus	Disentería	Moluscos, crustáceos

No todas las intoxicaciones alimentarias provienen de bacterias. Entre los agentes no bacterianos que originan la intoxicación con incubación breve está la capsaicina, que aparece en pimientos picantes y toxinas detectadas en peces y mariscos **(cap. 451)**.

VALORACIÓN POR ESTUDIOS DE LABORATORIO

Muchos casos de diarrea de origen no inflamatorio ceden por sí solos o pueden tratarse en forma empírica; en tales situaciones el clínico quizá no necesite identificar una causa específica. Por medio de cultivos corrientes es imposible diferenciar *E. coli* potencialmente patógena respecto de la flora fecal normal y en muchos laboratorios clínicos no se cuenta con métodos para detectar las enterotoxinas. En situaciones en que surge la preocupación y la duda por el cólera, habrá que hacer cultivos de las heces en medios selectivos como el de tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa (TCBS, *thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose*) o agar con telurita-taurocolato-gelatina (TTG, *tellurite-taurocholate-gelatin*). Un método de aglutinación por látex ha hecho que en muchos laboratorios sea práctica la detección rápida de rotavirus en las heces, en tanto que se han creado para la identificación de norovirus una PCR con transcriptasa inversa y enzimoinmunoensayos para antígenos específicos. Las muestras de heces deben ser estudiadas por métodos rápidos basados en inmunofluorescencia o (menos sensibles) estudios microscópicos corrientes en busca de quistes de *Giardia* o *Cryptosporidium* si el clínico tiene la fuerte sospecha de que los microorganismos mencionados participan en el cuadro.

En todo sujeto con fiebre y manifestaciones de enfermedad inflamatoria adquirida fuera de un hospital deben hacerse cultivos de sus heces en busca de *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter*. Es posible detectar de forma selectiva *Salmonella* y *Shigella* con agar de MacConkey, en la forma de colonias que no fermentan la lactosa (incoloras) o pueden ser cultivadas en agar para *Salmonella-Shigella* o en caldo enriquecido con selenita, pues ambos inhiben la proliferación de casi todos los microorganismos, salvo los dos patógenos mencionados. En la valoración de la diarrea de origen nosocomial, debe orientarse el estudio inicialmente a la identificación de *C. difficile*; el cultivo de heces en busca de otros patógenos en dicha situación genera un índice de confirmación muy pequeño y no es rentable. Las toxinas A y B producidas por las cepas patógenas de *C. difficile* se detectan por enzimoinmunoensayos rápidos y pruebas de aglutinación con látex o PCR **(cap. 129)**. El aislamiento de *C. jejuni* obliga a inocular heces recién obtenidas en el medio selectivo de cultivo e incubación a 42 °C en una atmósfera microaerófila. En muchos laboratorios estadounidenses, *E. coli* O157:H7 constituye uno de los patógenos que se aíslan más a menudo de heces francamente sanguinolentas. Las cepas de dicho serotipo enterohemorrágico se identifican en laboratorios especializados por técnicas de serotipificación, pero también pueden identificarse sobre bases presuntivas en laboratorios de hospital en la forma de colonias indolpositivas, fermentadoras de la lactosa, de gérmenes que no fermentan el sorbitol (colonias blancas) en placas de MacConkey con sorbitol. Si el cuadro inicial sugiere la posibilidad de amebosis intestinal, deben analizarse las heces por un método de detección rápida de antígeno o por un estudio microscópico (menos sensible y menos específico). Los métodos de amplificación de ácido nucleico múltiple para la detección de muchos agentes patógenos (virus, bacterias y parásitos) en las heces se están usando cada vez más en laboratorios de microbiología clínica para disminuir el tiempo que transcurre hasta la detección de un agente patógeno. Si bien estas pruebas pueden ser más sensibles y rápidas que los métodos de cultivo estándar, la falta de un aislado microbiano impide la determinación de la sensibilidad a antimicrobianos y la tipificación de cepas por las autoridades de salud pública para detectar brotes de una fuente común y responder a ellos. Por esta razón, los Centers for Disease Control and Prevention sugieren que el diagnóstico de una infección bacteriana entérica mediante un método de amplificación de ácido nucleico vaya seguido por un intento de aislamiento del agente patógeno por medio de cultivo.

TRATAMIENTO

Diarrea infecciosa o intoxicación alimentaria bacteriana

En muchos casos no es necesario el diagnóstico específico o no está disponible para orientar en el tratamiento. El clínico puede utilizar la infor-

CUADRO 128-5 Tratamiento de la diarrea del viajero con base en sus manifestaciones clínicas[a]

SÍNDROME CLÍNICO	TRATAMIENTO SUGERIDO
Diarrea acuosa (heces sin sangre, no hay fiebre) en una o dos deposiciones al día, sin síntomas entéricos molestos	Líquidos ingeribles (solución de rehidratación oral, Pedialyte, Lytren o agua mineral con sabores) y galletas saladas
Diarrea acuosa (heces sin sangre, no hay fiebre), 1 o 2 deposiciones no sólidas por día, con síntomas entéricos molestos	Subsalicilato de bismuto (para adultos): 30 mL o 2 comprimidos (tableta de 262 mg) cada 30 min en un total de 8 dosis o 4 mg de loperamida[b] en el comienzo, para seguir con 2 mg después de expulsión de deposiciones laxas, sin exceder de 8 comprimidos (16 mg) al día (dosis de prescripción) o 4 comprimidos oblongos (8 mg) al día (dosis que se adquieren sin receta); los fármacos se pueden administrar durante 2 días Puede considerarse un fármaco antibacteriano en casos específicos[c]
Disentería (expulsión de excremento sanguinolento) o fiebre (>37.8 °C)	Antibacteriano[c]
Vómito, diarrea mínima	Subsalicilato de bismuto (para adultos; consúltese la dosis en párrafos anteriores)
Diarrea en lactantes (<2 años de edad)	Soluciones y electrólitos (solución de rehidratación oral, Pedialyte, Lytren); continuar la alimentación, en particular con leche materna; obtener atención médica contra la deshidratacion moderada, fiebre que dura más de 24 h, heces sanguinolentas o diarrea que dura varios días

[a] Todos los pacientes deben ingerir líquidos (Pedialyte, Lytren o agua mineral de sabores) y galletas saladas. Si la diarrea se torna moderada o intensa, persiste la fiebre o las heces son sanguinolentas o surge deshidratación, es importante obtener atención médica. [b] Es mejor no usar loperamida en individuos con fiebre o disentería, porque su uso puede prolongar la diarrea en quienes están infectados por *Shigella* u otros microorganismos invasores. [c] Los antibacterianos recomendados y sus dosis son:

Si el nivel de sospecha es bajo para *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas:
Adultos: 1) una fluoroquinolona como ciprofloxacina, 750 mg en dosis única o 500 mg cada 12 h por 3 días; levofloxacina, 500 mg en dosis única o 500 mg una vez cada 24 h por 3 días, o bien, norfloxacina, 800 mg en dosis única o 400 mg cada 12 h por 3 días. 2) Azitromicina, 1 000 mg en dosis única o 500 mg cada 24 h por 3 días. 3) Rifaximina, 200 mg cada 8 h o 400 mg cada 12 h por 3 días (no se recomienda su uso en casos de disentería). *Niños:* azitromicina, 10 mg/kg en el día 1, 5 mg/kg en los días 2 y 3 si persiste la diarrea.

Si se sospecha *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas (p. ej., después de un viaje al sudeste asiático):
Adultos: azitromicina (en la dosis mencionada antes para adultos). *Niños:* igual que para los niños que viajaron a otras regiones (véase antes).

Fuente: Tomado de DR Hill *et al.*: The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43:1499, 2006.

Biblioteca Médica Virtual

mación obtenida de la anamnesis, el estudio de las heces y la valoración de la gravedad de la deshidratación. En el **cuadro 128-5** se incluyen los regímenes empíricos para tratar la diarrea de los viajeros.

El elemento básico del tratamiento es la rehidratación adecuada. El tratamiento del cólera y otros cuadros diarreicos deshidratantes fue revolucionado con la adopción de soluciones de rehidratación oral (ORS, *oral rehydration solution*), cuya eficacia depende del hecho de que la absorción de sodio y agua facilitada por glucosa en el intestino delgado no cambia en presencia de la toxina del cólera. El uso de ORS ha disminuido las cifras de mortalidad por cólera, de >50% (en casos no tratados) a <1%; se han utilizado diversas fórmulas de ORS. Inicialmente los preparados se basaban en el tratamiento de individuos con cólera e incluían una solución que contenía 3.5 g de cloruro de sodio; 2.5 g de bicarbonato de sodio (o 2.9 g de citrato de sodio); 1.5 g de cloruro de potasio y 20 g de glucosa (o 40 g de sacarosa) por litro de agua. La preparación anterior aún se utiliza para tratar el cólera grave, sin embargo, muchas causas de diarrea secretora se acompañan de una pérdida menor de electrólitos que la que ocurre en el cólera; desde 2002 la Organización Mundial de la Salud recomendó una ORS que tuviera "menor osmolaridad y menos cloruro de sodio", que resultó ser mejor tolerada y más eficaz que la ORS clásica. La preparación comentada contiene 2.6 g de cloruro de sodio; 2.9 g de citrato trisódico; 1.5 g de cloruro de potasio, y 13.5 g de glucosa (o 27 g de sacarosa) por litro de agua. Las presentaciones de ORS que contienen arroz o cereal como la fuente de carbohidratos pueden ser todavía más eficaces que las soluciones basadas en glucosa. Los individuos fuertemente deshidratados o en quienes el vómito impide utilizar la terapia oral, deben recibir por vía IV soluciones como la de Ringer con lactato.

Muchas de las formas de la diarrea secretora de viajeros (por lo común causadas por *E. coli* enterotoxígena o enteroagregativa o por *Campylobacter*) pueden ser tratadas eficazmente por medio de rehidratación, subsalicilato de bismuto o agentes antiperistálticos. Los antimicrobianos pueden acortar la duración de la enfermedad desde 3-4 días hasta 24-36 horas, pero pueden asociarse con la adquisición de microorganismos resistentes a múltiples fármacos. No se ha demostrado que los cambios en la alimentación modifiquen la duración de la enfermedad, aunque sigue en debate la eficacia de los probióticos. Muchas personas con un cuadro inicial de disentería (diarrea sanguinolenta y fiebre) deben ser tratadas en forma empírica con un antimicrobiano (como una fluoroquinolona o un macrólido), en el lapso de espera de la llegada de los resultados del análisis microbiológico de las heces. Las personas con shigelosis deben ser tratadas por un lapso de 3-7 días. Los individuos con infección por *Campylobacter* más grave o prolongada suelen beneficiarse también del tratamiento con antimicrobianos. Ante la resistencia cada vez mayor de *Campylobacter* a las fluoroquinolonas, en particular en algunas zonas de Asia, puede optarse por un antibiótico macrólido como la eritromicina o la azitromicina para tratar la infección.

El tratamiento de la salmonelosis debe ajustarse al paciente individual. La administración de antimicrobianos suele prolongar la colonización intestinal con *Salmonella*, razón por la cual los fármacos comentados se reservan para individuos con gran peligro de mostrar complicaciones por la salmonelosis diseminada, como serían niños pequeños, individuos con prótesis, mayores de 50 años y personas inmunodeficientes. Es mejor no administrar los antimicrobianos a personas (en particular niños) con sospecha de infección por *E. coli* enterohemorrágica. Los datos de estudios de laboratorio hechos en cepas de *E. coli* enterohemorrágicas han demostrado que diversos antibióticos inducen la réplica de bacteriófagos lambdoides productores de la toxina de Shiga, lo cual aumenta en grado significativo la producción de dicha toxina por las cepas mencionadas. Datos de estudios en humanos han reforzado los resultados de estudios de laboratorio, y los antibióticos incrementan en 20 tantos el peligro de síndrome hemolítico-urémico e insuficiencia renal durante la infección por *E. coli* enterohemorrágica. Una pista clínica orientadora en el diagnóstico de esta última infección es la aparición de diarrea sanguinolenta, con febrícula o sin ella.

PROFILAXIS

Deben mejorarse las prácticas de higiene para limitar la propagación fecal-oral de patógenos entéricos si se busca disminuir en grado importante la prevalencia de enfermedades diarreicas en países en desarrollo. Los viajeros pueden disminuir el peligro de sufrir diarrea si consumen sólo alimentos recién cocinados y aún calientes; si evitan el consumo de verduras crudas, ensaladas y frutas sin cáscara; si beben sólo agua hervida o tratada y no consumen hielo. Desde el punto de vista histórico, tales restricciones alimentarias son cumplidas por pocos viajeros a destinos turísticos. El subsalicilato de bismuto es un agente barato para evitar la diarrea de los viajeros y sus dosis son de dos comprimidos (525 mg) cuatro veces al día. El tratamiento al parecer es eficaz e inocuo incluso durante tres semanas, pero a veces surgen fenómenos adversos como el oscurecimiento temporal de la lengua y la aparición de zumbidos. Los datos de un metaanálisis sugieren que los probióticos pueden disminuir la posibilidad de que surja diarrea de los viajeros en ~15%. Por lo común no se recomienda, para evitar la diarrea de los viajeros, el uso de antimicrobianos con fines profilácticos, aunque son eficaces, salvo si los viajeros muestran inmunodepresión o alguna otra enfermedad de fondo o primaria que los ubica en una categoría de riesgo alto de morbilidad por infección de tubo digestivo. Si está indicada la profilaxis cabe considerar el uso de la rifaximina, antibiótico no absorbible.

La posibilidad de lograr un impacto importante en la morbilidad y la mortalidad mundiales que ocasionan las enfermedades diarreicas ha sido el punto de partida de intentos decididos para obtener vacunas eficaces contra enteropatógenos bacterianos o virales frecuentes. Se dispone de una vacuna eficaz contra rotavirus. También se cuenta con vacunas contra *S. typhi* y *V. cholerae*, aunque la protección que brindan es incompleta, breve o tiene ambas características. En la actualidad en el comercio no se dispone de una vacuna eficaz contra *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* no tifoídica, norovirus o parásitos intestinales.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Edward T. Ryan, MD, por sus contribuciones importantes a este capítulo en ediciones previas.

LECTURAS ADICIONALES

Goldenberg JZ *et al.*: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev 12:CD004827, 2015.

Guerrant RL *et al.*: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 32:331, 2001.

Kotloff KL *et al.*: Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): A prospective, case-control study. Lancet 382:209, 2013.

Lanata CF *et al.*: Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: A systematic review. PLoS One 8:e72788, 2013.

Steffen R *et al.*: Traveler's diarrhea: A clinical review. JAMA 313:71, 2015.

129 Infección por *Clostridium difficile*, incluida colitis pseudomembranosa

Dale N. Gerding; Stuart Johnson

DEFINICIÓN

La infección por *Clostridium difficile* (CDI, *Clostridium difficile infection*) es una infección del colon que se adquiere muy a menudo con el uso de antimicrobianos y la consiguiente alteración de la microflora normal de ese órgano. La CDI es la enfermedad diarreica de origen hospitalario diagnosticada con mayor frecuencia, y es consecuencia del consumo de esporas de *C. difficile* que vegetan, se multiplican y secretan toxinas que causan diarrea y colitis pseudomembranosa (PMC, *pseudomembranous colitis*) en los casos más graves.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

C. difficile es un bacilo anaerobio obligado, grampositivo, cuyas esporas están dispersas ampliamente en la naturaleza, sobre todo en hospitales e instituciones de salud de cuidados a largo plazo. Aparece con frecuencia en personas internadas en hospitales y asilos (o poco después de haber salido de estas instalaciones), donde el nivel de antimicrobianos es alto y cuyo entorno está contaminado por esporas del microorganismo.

La clindamicina, la ampicilina y las cefalosporinas fueron los primeros antibióticos relacionados con CDI. Las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, en particular cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima y ceftazidima, con frecuencia causan este trastorno; en tanto que las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina) son los fármacos

Biblioteca Médica Virtual

implicados más recientemente en los brotes epidémicos intrahospitalarios. Las combinaciones de penicilinas/inhibidores de la β lactamasa, como ticarcilina/clavulanato y piperacilina/tazobactam, conllevan un riesgo significativamente menor. Sin embargo, se ha encontrado que todos los antibióticos, incluso la vancomicina y el metronidazol (los fármacos que se usan más comúnmente para tratar CDI), conllevan un riesgo de CDI subsiguiente. Algunos casos, especialmente en la comunidad, se reportan en pacientes sin documentación de exposición previa a antibiótico.

C. difficile se adquiere de manera exógena —más a menudo en el hospital o en el hospicio, pero también en el entorno ambulatorio— y es portado en las heces de pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos. La tasa de colonización fecal aumenta en proporción con la duración de la estancia en el hospital, y a menudo es ≥20% entre pacientes adultos hospitalizados durante >2 semanas; en contraste, la tasa es de 1-3% entre residentes de la comunidad. La CDI ahora es la infección asociada con cuidado de la salud más común en Estados Unidos; se estiman 453 000 casos anualmente. La incidencia es más alta entre pacientes del sexo femenino, caucásicos y personas ≥65 años de edad. El número estimado de primeras recurrencias de CDI es de 83 000 y la cifra estimada de muertes asociadas con CDI es de 29 300. La CDI de inicio en la comunidad, sin hospitalización, residencia en hospicio o contacto con cuidado de la salud ambulatorio, reciente, probablemente explica ≤10% de los casos.

Los recién nacidos sanos a menudo son portadores fecales asintomáticos de *C. difficile*, y los lactantes (<1-2 años de edad) se colonizan varias veces con diversas cepas, pero en ellos es muy raro que se manifieste la enfermedad. Las esporas del microorganismo se identifican en superficies ambientales (en las que puede persistir meses) y en las manos del personal del hospital que no realiza una higiene adecuada. Se han atribuido epidemias intrahospitalarias de CDI a una sola cepa de *C. difficile* y a múltiples cepas que coinciden en forma simultánea. Otros factores identificados de riesgo de contraer CDI son senectud, gravedad de la enfermedad, cirugías gastrointestinales, empleo de termómetros rectales electrónicos, alimentación con sonda enteral y administración de antiácidos. Es posible que el uso de inhibidores de la bomba de protones sea un factor de riesgo, pero es probable que el riesgo sea modesto y no hay datos sólidos que impliquen a estos fármacos en los pacientes que ya reciben antibióticos.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Las esporas de *C. difficile* toxígeno son ingeridas, resisten la acción del ácido gástrico, germinan en el intestino delgado y colonizan la parte inferior del tubo digestivo, donde elaboran dos tipos de toxinas: toxina A (una enterotoxina) y toxina B (una citotoxina). Ambas inician fenómenos que culminan en la pérdida de la función de barrera que poseen las células epiteliales, la aparición de diarrea y la formación de pseudomembranas. La toxina A es un factor quimiotáctico potente de neutrófilos y las dos toxinas glucosilan las proteínas de unión de trifosfato de guanosina de la subfamilia Rho que regulan el citoesqueleto de actina. Los datos de estudios que emplean la alteración molecular de los genes de la toxina en mutantes isogénicos sugieren que la toxina B es el factor de virulencia más importante. Si esta posibilidad se confirma, podría explicar la presencia de enfermedad clínica por cepas negativas para la toxina A, mas no para la B. La rotura del citoesqueleto hace que la célula pierda su forma, su adherencia y uniones ocluyentes y, en consecuencia, se produzca fuga de líquido. Una tercera toxina, la toxina binaria CDT, se había encontrado en sólo ~6% de las cepas, pero se presenta en todos los aislados de cepas NAP1/BI/027 identificadas en epidemias (véase más adelante "Consideraciones globales"); esta toxina está relacionada con la toxina iota de *C. perfringens*. Todavía no se define su participación en la patogenia de la enfermedad por *Clostridium difficile*.

Las pseudomembranas de la PMC se confinan a la mucosa del colon y se manifiestan por placas amarillas blanquecinas, de 1-2 mm de diámetro. La mucosa que está entre una y otra placas no tiene signos característicos, pero a medida que la enfermedad progresa, las pseudomembranas se unen hasta formar una placa más grande y confluyen en toda la pared del colon **(fig. 129-1)**. Por lo general se afecta todo el colon, aunque en 10% de los enfermos no hay afectación rectal. En el estudio microscópico, las pseudomembranas muestran un sitio de unión a la mucosa y contienen leucocitos necróticos, fibrina, moco y restos celulares. Se advierte erosión y necrosis del epitelio en zonas focales, con infiltración de la mucosa por neutrófilos.

Antes se pensaba que los pacientes colonizados con *C. difficile* tenían más riesgo de padecer CDI. Sin embargo, en cuatro estudios prospectivos se demostró que las personas colonizadas que no han padecido antes CDI, en realidad tienen menor riesgo de sufrirla, quizá porque muchos de estos pacientes están colonizados por cepas neurotoxigénicas. Se ha propuesto que cuando menos tres factores son fundamentales para la CDI **(fig. 129-2)**.

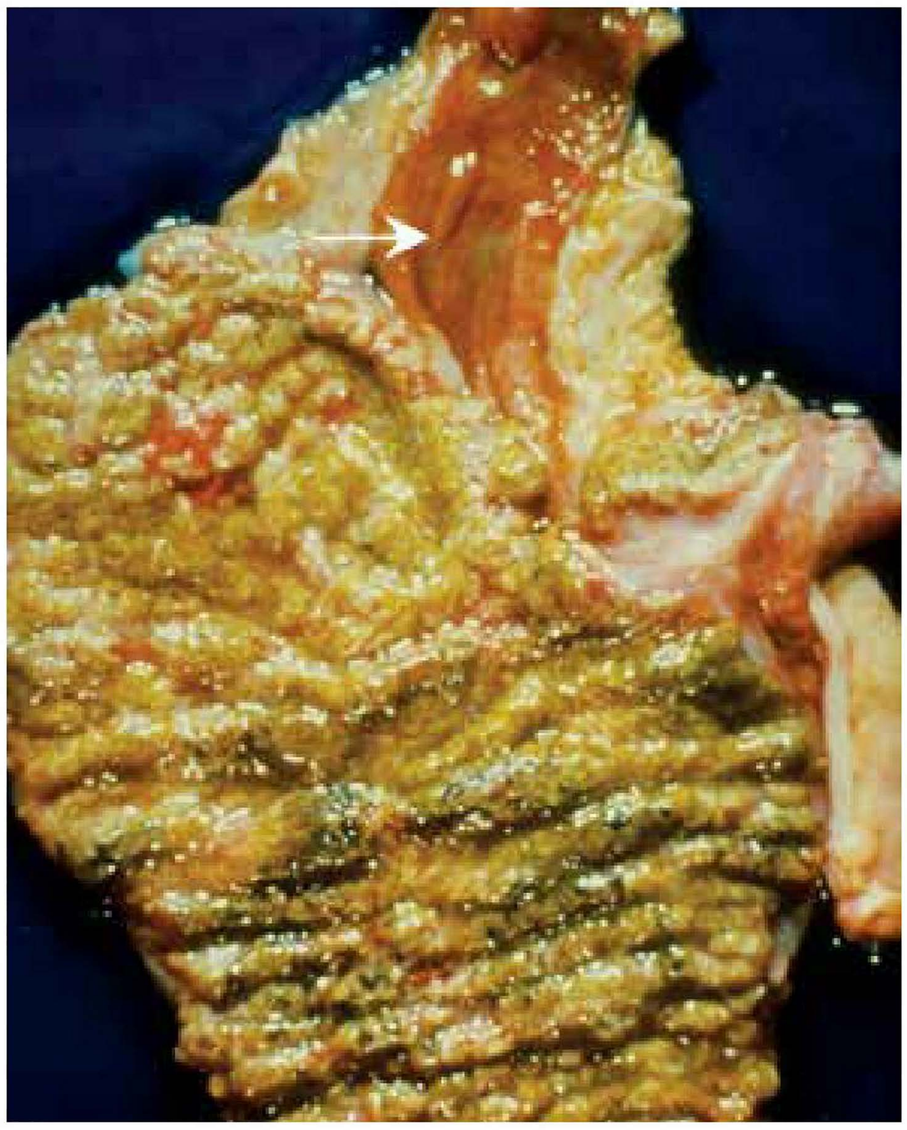


FIGURA 129-1 Pieza de necropsia en la que se observan pseudomembranas confluentes que cubren el ciego de un paciente con colitis pseudomembranosa. Observe que el íleon terminal no está afectado (*flecha*).

El primero es el contacto con antimicrobianos y establece la predisposición a padecer esta infección, muy probablemente por la alteración que sufre la microflora normal del aparato digestivo. El segundo factor es el contacto con *C. difficile* toxígeno. La mayoría de los pacientes no padece CDI después de los primeros dos eventos, por lo que claramente la infección necesita un tercer evento. Las posibilidades comprenden el contacto con una cepa de *C. difficile* especialmente virulenta, el contacto con antimicrobianos que muy probablemente ocasione CDI y una mala respuesta inmunitaria del hospedador. El tercer factor más probable que determina qué personas padecerán diarrea y quiénes permanecerán asintomáticas es la respuesta anamnésica de los anticuerpos IgG séricos a la toxina A de *C. difficile*. Es

Modelo de la patogenia de la enfermedad entérica por *C. difficile*

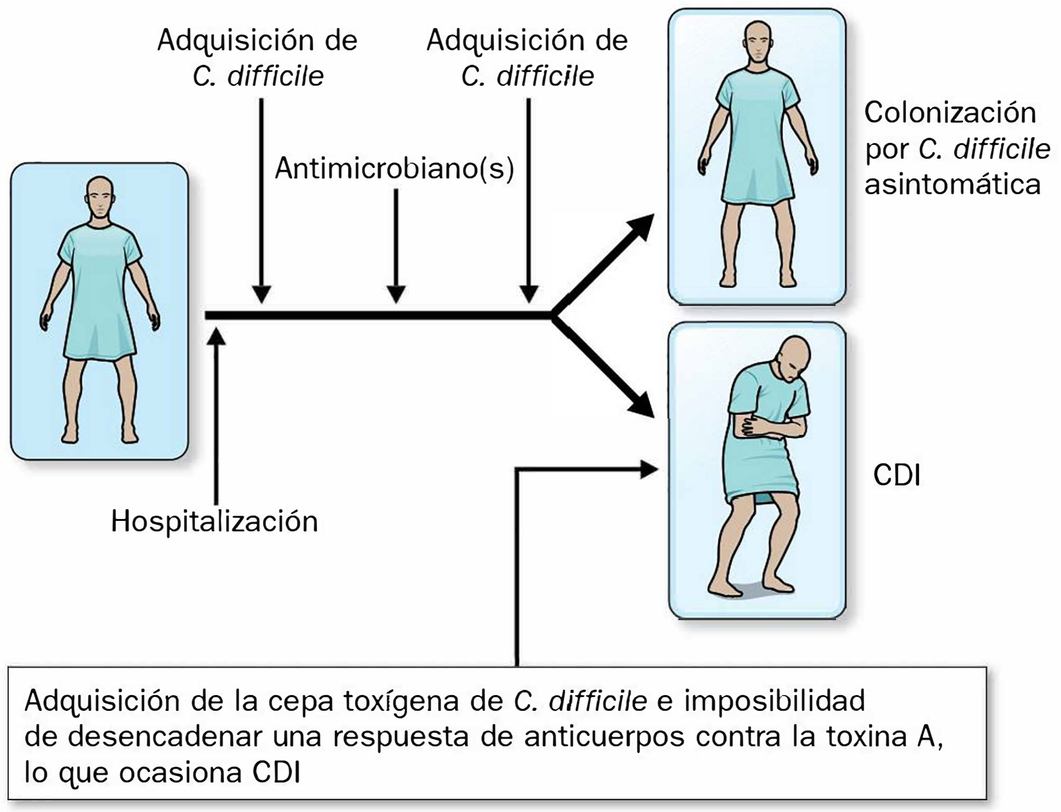


FIGURA 129-2 Modelo de la infección por *Clostridium difficile* (CDI) hospitalaria. Se necesitan por lo menos tres factores para que el microorganismo resulte patógeno: la exposición a antibióticos establece la susceptibilidad a la infección. El paciente, ya vuelto susceptible, se puede contagiar con cepas no toxígenas (no patógenas) o con cepas toxígenas de *C. difficile*, como segundo factor patógeno. Después del contagio de *C. difficile* toxígeno, puede haber colonización asintomática o aparición de CDI, según uno o más factores adicionales, que incluyen una respuesta anamnésica deficiente de la IgG del hospedador a la toxina A de *C. difficile*.

Biblioteca Médica Virtual

muy probable que la mayoría de las personas primero cree anticuerpos contra las toxinas de *C. difficile* durante la colonización asintomática en el primer año de vida o después de padecer una CDI en la infancia; se cree que los lactantes no padecen CDI sintomática porque carecen de los receptores adecuados de la toxina en la mucosa, los cuales se forman después. En la edad adulta, la concentración sérica de anticuerpos IgG contra la toxina A aumenta más en respuesta a la infección en los individuos que se convierten en portadores asintomáticos que en los que padecen la CDI. Para las personas que desarrollan CDI, el incremento en las concentraciones de antitoxina A durante el tratamiento guarda relación con un menor riesgo de recurrencia de la infección. En dos estudios clínicos grandes en los cuales se usaron anticuerpos monoclonales por vía intravenosa contra la toxina A y contra la toxina B, juntos y como agentes únicos además de antibioticoterapia estándar, se mostró que las tasas de CDI recurrente fueron significativamente más bajas con la combinación de anticuerpos y con el anticuerpo contra toxina B, solo, que con placebo más terapia estándar. El anticuerpo contra la toxina A, solo, fue ineficaz.

CONSIDERACIONES GLOBALES



La frecuencia y gravedad de CDI en Estados Unidos, Canadá y Europa se ha incrementado en forma notable desde el año 2000. En 2005 varios hospitales en Montreal, Québec, notificaron una frecuencia cuatro veces mayor que la de referencia de 1997, con una mortalidad atribuida directamente de 6.9% (un aumento respecto del 1.5%). Se cree que mucho del incremento de la incidencia se debe a una cepa epidémica, conocida como toxinotipo III, REA tipo BI, reacción de ribotipo 027 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y NAP1 por campo pulsado y, por eso, en conjunto se denominan NAP1/BI/027, y se han encontrado en Norteamérica, Europa y Asia. En la actualidad se sabe que dos clones de NAP1/BI/027 se originaron en Estados Unidos y Canadá y se propagaron al Reino Unido, Europa y Asia. El microorganismo epidémico se caracteriza por 1) su potencial para producir entre 16 y 23 veces más toxina A y toxina B que las cepas testigo *in vitro*; 2) la presencia de una toxina binaria CDT, y 3) su gran resistencia a las fluoroquinolonas. Se han observado cepas nuevas en diversos brotes y probablemente se seguirán encontrando, incluida una cepa (toxinotipo V, ribotipo 078), observada con frecuencia en animales comestibles que también posee una toxina binaria y ha sido vinculada con un riesgo alto de mortalidad en infecciones en humanos (toxinotipo V, ribotipo 078). En los últimos cinco años, las tasas de CDI en el Reino Unido ha descendido mucho, y la frecuencia de la cepa NAP1/BI/027 en los países de la Unión Europea también ha descendido. De modo similar, la tasa de CDI causada por NAP1/BI/027 está disminuyendo en Estados Unidos, donde datos epidemiológicos recientes emitidos por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) indican que esta cepa ha quedado reemplazada como la cepa asociada con la comunidad, aislada más frecuentemente, por el ribotipo 106/REA grupo DH, que previamente se encontró que es epidémico en el Reino Unido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La diarrea es el signo más frecuente causado por *C. difficile*. Las heces casi nunca muestran sangre y su consistencia va de blanda e informe hasta acuosa o mucosa, con un olor característico. Los signos clínicos y de laboratorio son fiebre en 28% de los casos, dolor abdominal en 22% y leucocitosis en 50%. Cuando el íleo adinámico (identificado en las radiografías en ~20% de los enfermos) interrumpe la expulsión de heces, el diagnóstico de CDI suele pasarse por alto. Un dato que podría orientar hacia la presencia de la infección no sospechada en estos pacientes es la leucocitosis no explicada en que hay ≥15 000 leucocitos/μL. Los enfermos con esta característica están expuestos a un gran peligro de complicaciones de la infección por *C. difficile*, en particular megacolon tóxico y septicemia.

La diarrea por *C. difficile* reaparece después del tratamiento en ~15-30% de los casos y es posible que la cifra vaya en aumento como resultado del NAP1/BI/027. Las recurrencias pueden ser por la misma cepa o reinfecciones por una cepa nueva. La susceptibilidad a la recurrencia de CDI clínica tal vez sea consecuencia de la alteración incesante de la microflora fecal normal causada por el antibiótico utilizado para combatir la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CDI se basa en una combinación de criterios clínicos: 1) diarrea (≥3 evacuaciones no formadas, por 24 h, ≥2 días) sin otra causa identificable, y además 2) detección de la toxina A o B en heces, de *C. difficile* productor de toxina detectado por prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT, *nucleic acid amplification testing*), como reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o cultivo de heces o visualización de las pseudomembranas en el colon. La PMC es una forma más avanzada de CDI y se identifica en la endoscopia sólo en ~50% de sujetos con diarrea que tienen resultados positivos en el cultivo de heces y la cuantificación de toxinas para *C. difficile* **(cuadro 129-1)**. La endoscopia es un método de diagnóstico rápido en pacientes muy graves en quienes se sospecha PMC y un abdomen agudo, pero los resultados negativos no descartan CDI.

Pese a la gran variedad de pruebas disponibles para detectar *C. difficile* y sus toxinas (cuadro 129-1), ninguna de las pruebas tradicionales tiene gran sensibilidad, gran especificidad y un tiempo de entrega corto. La mayor parte de los análisis para toxinas, incluidos los inmunoanálisis enzimáticos, carecen de sensibilidad. Sin embargo, no se recomienda analizar varias muestras de heces fecales adicionales. Las NAAT (incluso PCR) se usan ampliamente con fines diagnósticos, y son tanto rápidas como sensibles; sin embargo, ha surgido preocupación respecto a que la PCR puede detectar colonización con *C. difficile* toxigénico en pacientes que tienen diarrea por una razón que no es CDI. En las pautas en cuanto a CDI europeas para el diagnóstico de CDI se recomienda confirmación de la presencia de toxina en las heces además de PCR o positividad para la glutamato deshidrogenasa. El tratamiento empírico es apropiado si se sospecha fuertemente CDI con base en los datos clínicos, y las pruebas en las heces se retrasan. No se recomiendan las llamadas pruebas de curación después del tratamiento,

CUADRO 129-1 Sensibilidad y especificidad relativas de los métodos diagnósticos en la infección por *Clostridium difficile* (CDI)

TIPO DE PRUEBA	SENSIBILIDAD RELATIVA[a]	ESPECIFICIDAD RELATIVA[a]	COMENTARIO
Cultivo de heces en busca de *C. difficile*	++++	+++	Constituye el método más sensible; su especificidad es de ++++ si se detecta la toxina en la cepa clínica de *C. difficile*; el tiempo de obtención del resultado es muy largo para uso práctico
Identificación de citotoxinas en cultivo celular, en heces	+++	++++	Con los datos clínicos, permite el diagnóstico de CDI; muestra gran especificidad, pero no tiene la misma sensibilidad que el cultivo de heces; el tiempo de obtención del resultado es largo
Inmunoanálisis enzimático para detectar la toxina A o B en heces	++ a +++	+++	Con los datos clínicos, permite el diagnóstico de CDI; es un método rápido, pero no es tan sensible como el cultivo de heces o la medición de citotoxinas en cultivo celular
Enzimoinmunoanálisis para detectar antígeno de *C. difficile* en heces	+++ a ++++	+++	Detecta la deshidrogenasa de glutamato en cepas toxígenas y no toxígenas de *C. difficile* y otros microorganismos en las heces; más sensible y menos específica que el inmunoanálisis enzimático para las toxinas; se requiere confirmación con pruebas para toxina; los resultados se obtienen rápidamente
Amplificación del ácido nucleico para la toxina A y B de *C. difficile* en heces	++++	+++	Detecta *C. difficile* toxígeno en las heces; se usa ampliamente en Estados Unidos para pruebas clínicas; es más sensible que las pruebas de toxina con inmunovaloración enzimática; cuando se implementa, se observa un incremento notorio de los diagnósticos de CDI
Colonoscopia o sigmoidoscopia	+	++++	Altamente específica si se identifican pseudomembranas; no tiene sensibilidad en comparación con otros métodos

[a] Según criterios clínicos y basados en pruebas.
++++, >90%; +++, 71-90%; ++, 51-70%; +, ~50%.

Biblioteca Médica Virtual

excepto para propósitos de estudio epidemiológico. En particular, las pruebas de curación después de tratamiento no se recomiendan porque >50% sigue teniendo el microorganismo y la toxina después que ha cesado la diarrea, y los resultados de la prueba no siempre predicen la reaparición de CDI. Por tanto, estos resultados no deben utilizarse para restringir el ingreso de los pacientes en asilos o centros de cuidados a largo plazo.

TRATAMIENTO

Infección por *Clostridium difficile*

CDI PRIMARIA

Cuando sea posible se recomienda la interrupción de cualquier antimicrobiano como primer paso del tratamiento de CDI. Los estudios iniciales indicaron que 15-23% de los pacientes responde a esta medida simple. No obstante, con el advenimiento de las cepas epidémicas actuales NAP1/BI/027 y su asociación con un deterioro clínico rápido en algunos pacientes, la norma es iniciar de inmediato el tratamiento específico. Las guías terapéuticas generales incluyen hidratación y evitar la administración de fármacos opioides e inhibidores del peristaltismo, los cuales ocultan los síntomas y tal vez empeoran la enfermedad. No obstante, se han utilizado fármacos inhibidores del peristaltismo con seguridad en asociación con tratamiento de vancomicina o metronidazol para la CDI leve a moderada.

El tratamiento recomendable para la CDI consta de vancomicina, fidaxomicina o metronidazol por vía oral. La vancomicina IV es ineficaz para la CDI y la fidaxomicina sólo se encuentra en presentación oral. Dos estudios clínicos grandes en los que se comparó la vancomicina y la fidaxomicina indicaron resolución clínica comparable de la diarrea en ~90% de los pacientes y la tasa de CDI recurrente fue significativamente más baja con la fidaxomicina. Cuando se administra metronidazol IV, se alcanzan concentraciones de fármaco bactericidas fecales durante diarrea aguda; sin embargo, en presencia de íleo adinámico, el tratamiento de CDI con metronidazol IV ha fracasado. En estudios aleatorizados previos, las tasas de respuesta de la diarrea a la terapia con vancomicina o metronidazol por vía oral fueron ≥94%, pero en cuatro estudios de observación se encontró que las tasas de respuesta al metronidazol han disminuido a 62-78%. Además de reportes de estudios de observación, de incrementos de fracasos del metronidazol, en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se demostró la superioridad de la vancomicina sobre el metronidazol para el tratamiento de CDI grave. Además, el estudio controlado aleatorizado más grande de vancomicina *versus* metronidazol mostró que la tasa de curación con vancomicina fue superior a la que se obtuvo con metronidazol (81 *versus* 73%; $p = 0.034$) para todos los pacientes con CDI, independientemente de la gravedad. Si bien el tiempo medio hasta la resolución de la diarrea es de 2-4 días, la respuesta al metronidazol puede ser mucho más lenta. El tratamiento no debe considerarse un fracaso sino hasta que el fármaco se haya administrado durante al menos seis días. Con base en datos para periodos más breves de tratamiento con vancomicina, y los resultados de cuatro estudios clínicos grandes, se recomienda que la vancomicina, la fidaxomicina o el metronidazol se administren durante al menos 10 días. El metronidazol no está aprobado para CDI por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y, a pesar de su costo bajo, es probable que su uso para el tratamiento de CDI decline una vez que los resultados de estudios aleatorizados recientes se incorporen hacia pautas de tratamiento de CDI. Tiene importancia iniciar el tratamiento con vancomicina por vía oral en pacientes que parecen muy graves, en particular si tienen recuento leucocitario alto (>15 000/μL) o una concentración de creatinina que es ≥1.5 veces más alta que el valor premórbido (cuadro 129-2). Se han efectuado estudios aleatorizados pequeños de nitazoxanida, bacitracina, rifaximina y ácido fusídico para el tratamiento de CDI. Estos fármacos no se han estudiado extensamente, no se ha mostrado que sean superiores, o no han recibido aprobación por la FDA para CDI, pero proporcionan alternativas potenciales para la vancomicina y la fidaxomicina.

CDI RECURRENTE

En general, entre 15-30% de los pacientes con un tratamiento satisfactorio sufre alguna recurrencia de CDI, ya sea en forma de recaída causada por el microorganismo original o como reinfección después del tratamiento. La recurrencia de CDI es significativamente más baja en pacientes tratados con fidaxomicina que en los tratados con vancomicina. La vancomicina y el metronidazol se asocian con tasas de recurrencia comparables. Las tasas de recurrencia son más altas entre pacientes ≥65 años de edad, en los que siguen tomando antibióticos mientras están recibiendo tratamiento para CDI, y los que permanecen en el hospital después del episodio inicial de CDI. Los pacientes que presentan una primera recurrencia de CDI tienen una tasa alta de segunda recurrencia (38%). La fidaxomicina es superior a la vancomicina para dis-

CUADRO 129-2 Recomendaciones para el tratamiento de infección por *Clostridium difficile* (CDI)

SITUACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO(S)	COMENTARIOS
Episodio inicial, leve a moderado	Vancomicina por vía oral (125 mg 4 veces al día durante 10 días) ***o*** Fidaxomicina (200 mg 2 veces al día × 10 días) ***o*** Metronidazol por vía oral (500 mg 3 veces al día × 10-14 días)	El metronidazol por vía oral es menos eficaz que las otras opciones, y puede requerir un periodo de tratamiento más prolongado para que se obtenga respuesta. El metronidazol sólo se recomienda si la vancomicina o la fidaxomicina no se encuentra fácilmente accesible.
Episodio inicial, grave	Vancomicina por vía oral (125 mg 4 veces al día durante 10 días) ***o*** Fidaxomicina (200 mg 2 veces al día × 10 días)	Los indicadores de enfermedad grave pueden incluir leucocitosis (≥15 000 leucocitos/μL) y una concentración de creatinina ≥1.5 veces el valor premórbido.
Episodio inicial, fulminante	Vancomicina (500 mg VO o por medio de sonda nasogástrica) más metronidazol (500 mg IV cada 8 horas); ***además, se considera la*** Instilación rectal de vancomicina (500 mg en 100 mL de solución salina normal como un enema de retención cada 6-8 horas)	La CDI fulminante se define como CDI grave con la adición de hipotensión, choque, íleo o megacolon tóxico. Quizá se requiera tratamiento durante >2 semanas, y esto está dictado por la respuesta.
Primera recurrencia	Vancomicina por vía oral (125 mg 4 veces al día × 10 días) ***o*** Vancomicina por vía oral seguida por un régimen con disminución progresiva de la dosis y administración intermitente,[a] ***o*** Fidaxomicina (200 mg 2 veces al día × 10 días)	El tratamiento para el episodio inicial debe considerarse cuando se elige el tratamiento para la primera recurrencia.
Recurrencias múltiples	Tratamiento con vancomicina por vía oral seguido por régimen con disminución progresiva de la dosis y administración intermitente ***o*** Vancomicina (125 mg 4 veces al día × 10 días); después se suspende la vancomicina y se empieza rifaximina (400 mg 2 veces al día × 2 semanas); ***o*** Fidaxomicina (200 mg 2 veces al día × 10 días) ***o*** Trasplante de microbiota fecal (FMT, *fecal microbiota transplantation*)	El FMT se ha comparado con un periodo de tratamiento con vancomicina solo o seguido por un régimen con vancomicina con disminución progresiva de la dosis y administración intermitente. La eficacia verdadera de un FMT único puede ser de sólo 50-60%. Se recomienda que el FMT administrado mediante enema sólo se considere después de antibioticoterapia apropiada para ≥2 episodios de CDI recurrente. Otras opciones para recurrencias múltiples de CDI carecen de datos comparativos adecuados, pero comprenden: Nitazoxanida (500 mg 2 veces al día durante 10 días) ***o*** Vancomicina (125 mg 4 veces al día × 10 días) seguida por fidaxomicina (200 mg al día × 7 dosis, y después cada tercer día × 13 dosis)

[a] Un régimen con vancomicina con disminución progresiva de la dosis y administración intermitente característico después de un periodo de tratamiento de 10 días incluye: 125 mg dos veces al día × 1 semana, y después a diario × 1 semana, y posteriormente cada 2-3 días durante 2-8 semanas.

Biblioteca Médica Virtual

minuir recurrencias adicionales en pacientes que han tenido una recurrencia de CDI (cuadro 129-2). Antes se pensaba que la CDI recurrente era leve, pero ahora se sabe que conlleva un riesgo considerable (11%) de complicaciones graves (choque, megacolon, perforación, colectomía o muerte en los primeros 30 días). No hay tratamiento convencional para las recurrencias múltiples, pero es necesario evitar los regímenes prolongados o repetitivos de metronidazol por la posibilidad de efectos neurotóxicos. Quizá la estrategia más práctica para el tratamiento de los pacientes con recurrencias múltiples es la administración de vancomicina en dosis gradualmente menores o con dosis pulsadas (administración intermitente) cada tercer día durante 2-8 semanas. Otros métodos experimentales son: 1) administración de vancomicina seguida por trasplante de microbiota fecal (FMT, *fecal microbiota transplantation*) por medio de una sonda nasoduodenal, colonoscopia o enema y 2) colonización intencional del paciente con una cepa de *C. difficile* no toxigénica. En la actualidad hay mucho interés por el uso de FMT en pacientes con recurrencias múltiples de CDI, para las cuales parece ser eficaz; sin embargo, la FDA no ha aprobado ninguno de estos métodos bioterapéuticos, incluso FMT, para uso en Estados Unidos. Se siguen reportando los resultados de estudios de FMT controlados, aleatorizados y, como se esperaba, no son tan impresionantes como en estudios de observación. Otras estrategias con antibióticos no aprobadas por la FDA son: 1) tratamiento secuencial con vancomicina (125 mg 4 veces al día durante 10-14 días) seguida por rifaximina (400 mg 2 veces al día durante 14 días), 2) tratamiento con nitazoxanida (500 mg 2 veces al día durante 10 días), y 3) vancomicina (125 mg 4 veces al día durante 10 días) seguida por fidaxomicina (200 mg al día durante 7 días, y después 13 dosis administradas una cada tercer día).

CDI GRAVE COMPLICADA O FULMINANTE

La enfermedad fulminante (grave y que progresa con rapidez) constituye el reto terapéutico más difícil. Muchos pacientes con enfermedad fulminante no tienen diarrea y muestran manifestaciones de abdomen agudo. La CDI grave puede ser causa de septicemia (hipotensión, fiebre, taquicardia, leucocitosis). En el abdomen agudo (con megacolon tóxico o sin él) puede haber signos de obstrucción, íleo, engrosamiento de la pared intestinal y ascitis en la tomografía computarizada de abdomen, y a menudo con leucocitosis en sangre periférica (≥20 000 leucocitos/μL). Exista o no diarrea, es importante incluir la CDI en el diagnóstico diferencial de abdomen agudo, septicemia o megacolon tóxico, sobre todo si el paciente ha recibido antibióticos en los 60 días anteriores. Los mejores métodos diagnósticos en individuos sin diarrea son la sigmoidoscopia o la colonoscopia para observar la PMC y la tomografía computarizada de abdomen.

El tratamiento médico de la CDI fulminante es subóptimo por la dificultad, en caso de existir íleo, de que lleguen la fidaxomicina, el metronidazol o la vancomicina orales a los tejidos del colon (cuadro 129-2). En estudios sin grupo testigo se ha utilizado vancomicina (por sonda nasogástrica o por enema de retención) en combinación con metronidazol IV con cierto éxito, como la tigeciclina IV en estudios no controlados a pequeña escala. La colectomía quirúrgica puede salvar la vida si no hay respuesta al tratamiento médico. Si es posible, realizar colectomía antes que la concentración sérica de lactato llegue a 5 mmol/L. La incidencia de CDI fulminante que requiere colectomía al parecer ha aumentado con la evolución de la epidemia. No obstante, es posible reducir la morbimortalidad de la colectomía si se realiza en su lugar una ileostomía laparoscópica seguida de un lavado de colon con polietilenglicol y solución de vancomicina por la ileostomía.

PRONÓSTICO

La mortalidad atribuida a CDI, que antes era de 0.6-3.5%, ha alcanzado 6.9% en brotes epidémicos recientes y se incrementa en forma progresiva con la edad. La mayoría de los pacientes se recupera, pero son comunes las recurrencias.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Las estrategias para la prevención de CDI son de dos tipos: las dirigidas a evitar la transmisión del microorganismo al paciente y las encaminadas a reducir el riesgo de CDI si se transmite el microorganismo. La transmisión de *C. difficile* en la práctica clínica se ha prevenido con el uso de guantes, la eliminación de los termómetros electrónicos contaminados y el empleo de solución de hipoclorito (blanqueador) para la descontaminación de la habitación de los pacientes. La higiene de manos es fundamental; se recomienda lavado de manos en brotes epidémicos de CDI, porque el alcohol en gel no es esporicida. Los brotes de la enfermedad se han controlado mejor con la restricción de antibióticos específicos, como clindamicina y las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones y las fluoroquinolonas. Los brotes de CDI por cepas resistentes a clindamicina han mostrado resolución rápida cuando se restringió el empleo de este antibiótico. Es probable que algunas estrategias en el futuro consistan en usar anticuerpos monoclonales, vacunas y bioterapias con microorganismos vivos que permitan restablecer la colonización al proteger la microflora.

LECTURAS ADICIONALES

He M *et al.*: Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. Nat Genet 45:109, 2013.

Hota SS *et al.*: Oral vancomycin followed by fecal transplantation versus tapering oral vancomycin treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: An open-label, randomized controlled trial. Clin Infect Dis 64: 265, 2016.

Johnson S *et al.*: Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: Results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis 59:345, 2014.

Lessa FC *et al.*: Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med 372:825, 2015.

Louie TJ *et al.*: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 364:422, 2011.

Magill SS *et al.*: Multistate point–prevalence survey of healthcare-associated infections. N Engl J Med 370:1198, 2014.

McDonald LC *et al.*: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018 (in press).

Polage CR *et al.*: Overdiagnosis of *Clostridium difficile* infection in the molecular test era. JAMA Intern Med 175:1792, 2015.

See I *et al.*: NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 58:1394, 2014.

Wilcox MH *et al.*: Bezlotoxumab for prevention of *Clostridium difficile* infection recurrence. N Engl J Med 376:305, 2017.

130 Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis

Kalpana Gupta; Barbara W. Trautner

La infección de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*) es una entidad clínica común y dolorosa de seres humanos que por fortuna ha ido menguando rápidamente con el tratamiento antibiótico actual. Antes de contar con los antibióticos, las UTI ocasionaban notables complicaciones. Hipócrates, al tratar sobre una enfermedad que al parecer era una cistitis aguda, señaló que podía persistir durante un año antes de mostrar curación o empeorar y afectar los riñones. Cuando en los comienzos del siglo XX se empezaron a utilizar antibióticos para tratar las UTI, éstos fueron relativamente ineficaces y con frecuencia la infección persistía después de tres semanas de tratamiento. La nitrofurantoína, distribuida en el mercado en el decenio de 1950, fue el primer fármaco tolerable y eficaz para tratar las UTI.

La manifestación más habitual de dichas infecciones es la cistitis aguda, la cual es mucho más frecuente en mujeres que en varones; por esto, gran parte de las investigaciones en humanos sobre la enfermedad se ha llevado a cabo en mujeres. Muchos estudios han incorporado a mujeres de campus universitarios o grandes organizaciones de conservación de la salud estadounidenses. Por esa razón, al revisar las publicaciones y las recomendaciones en cuanto a las UTI, es importante que los médicos consideren si los datos de tales estudios son válidos para sus poblaciones de pacientes.

DEFINICIONES

Las UTI pueden ser asintomáticas (infección subclínica) o sintomáticas (enfermedad); por tal razón, el término *UTI* comprende diversas entidades clínicas que incluyen bacteriuria asintomática (ASB, *asymptomatic bacteriuria*), cistitis, prostatitis y pielonefritis. La diferenciación entre UTI sintomática y ASB conlleva consecuencias clínicas importantes. Las dos entidades patológicas denotan la presencia de bacterias en las vías urinarias, casi siempre acompañadas de leucocitos y citocinas inflamatorias en la ori-

Biblioteca Médica Virtual

na. Sin embargo, la ASB se genera sin que surjan síntomas atribuibles a la presencia de bacterias en las vías urinarias y por lo general no necesita tratamiento, en tanto que, de manera más característica, la denominación UTI ha terminado por denotar la entidad sintomática que justifica el uso de antibióticos. Gran parte de las publicaciones sobre UTI, en particular las infecciones por la presencia de una sonda, no diferencian entre UTI y ASB. En este capítulo se usa el término *UTI* para designar a la enfermedad sintomática, *cistitis* para señalar la infección sintomática de la vejiga y *pielonefritis* para nombrar a la infección sintomática de los riñones. La expresión *UTI sin complicaciones* alude a la cistitis o la pielonefritis aguda en mujeres no embarazadas, que se encuentran fuera del hospital sin anomalías anatómicas ni introducción de instrumentos en las vías urinarias; *UTI complicadas* es una expresión que engloba todos los demás tipos de UTI. La expresión *UTI recurrente* no es obligadamente complicada; algunos episodios individuales no muestran complicaciones y se les trata como tales. La infección de vías urinarias por la presencia de una sonda (CAUTI, *catheter associated urinary tract infection*) puede ser sintomática o asintomática.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las UTI, excepto en lactantes y ancianos, surgen con mayor frecuencia en mujeres que en varones. En el periodo neonatal, la incidencia de UTI es un poco mayor en varones que en mujeres, porque los lactantes varones tienen más a menudo anomalías congénitas del aparato urinario. Después de los 50 años de vida, se tornan más comunes en varones los casos de obstrucción por hipertrofia prostática y la incidencia de UTI es casi igual en ambos géneros. Entre los años 1 y 50 de vida, la UTI y su forma recurrente, de modo predominante afectan a las mujeres. La prevalencia de ASB es de ~5% en mujeres de 20-40 años de edad y puede llegar a 40-50% en mujeres y varones de edad avanzada.

Hasta 50-80% de las mujeres en la población general se contagia de una UTI como mínimo, durante su vida y, en muchos casos, se trata de una cistitis sin complicaciones. Entre los factores independientes del riesgo de que surja tal cuadro agudo están el uso reciente de un diafragma con espermicida, coitos frecuentes y antecedentes de UTI. La cistitis tiene relación temporal con costo reciente en una forma relacionada con la frecuencia, con incremento en el riesgo relativo de 1.4 con un episodio, hasta 4.8 con cinco episodios de coito en la semana previa. En posmenopáusicas sanas, entre los factores de riesgo de que se presente UTI están actividad sexual, diabetes mellitus e incontinencia.

Muchos factores que predisponen a las mujeres a padecer cistitis también aumentan el peligro de pielonefritis. Entre los factores vinculados de manera independiente con la pielonefritis en jóvenes sanas están coitos frecuentes, un nuevo compañero sexual, haber tenido una UTI en los 12 meses anteriores, antecedente materno de UTI, diabetes e incontinencia. Los factores de riesgo compartidos de cistitis y pielonefritis no son motivo de sorpresa ya que la pielonefritis de forma típica se origina por el ascenso de bacterias desde la vejiga a la zona superior de las vías urinarias. La pielonefritis surge a veces sin el antecedente sintomático de cistitis.

En promedio, en 20-30% de las mujeres que han tenido un episodio de UTI, se repetirá, es decir, habrá crisis recurrentes. Suele considerarse como recurrencia la reaparición precoz (en un lapso de dos semanas) y no como reinfección, y denota la necesidad de valorar a la persona en busca de un foco secuestrado. En modelos animales de UTI, se ha demostrado la presencia intracelular de microorganismos infectantes en el epitelio vesical, pero no se ha dilucidado la importancia de dicho fenómeno en los seres humanos. El índice de recurrencia varía de 0.3-7.6 infecciones por paciente y por año, con un promedio de 2.6 infecciones por año. No es raro que después de una infección inicial, sigan múltiples recurrencias, lo cual ocasiona una acumulación de episodios. La agrupación de episodios puede guardar relación cronológica con la presencia de un nuevo factor de riesgo o el esfacelo de la capa epitelial externa de la vejiga que tiene función protectora, en reacción a la fijación bacteriana durante la cistitis aguda o quizá por una alteración de la flora normal relacionada con antibióticos. La posibilidad de una recurrencia disminuye conforme transcurre mayor tiempo desde la última infección. En un estudio de casos y grupos testigo en que participaron de modo predominante premenopáusicas caucásicas con UTI recurrentes, se identificó el coito frecuente, el uso de espermicida, un nuevo compañero sexual, haber tenido la primera UTI antes de los 15 años de vida y el antecedente materno de UTI como factores de riesgo independientes de UTI recurrente. Los únicos factores de riesgo conductuales siempre corroborados para la repetición de las UTI incluyeron coitos y uso de espermicida frecuentes. En las posmenopáusicas, los factores vinculados de manera más habitual con UTI recurrentes fueron antecedentes premenopáusicos de UTI y factores anatómicos que afectaban el vaciamiento vesical, como cistoceles, incontinencia urinaria y orina residual.

En mujeres embarazadas, la ASB tiene consecuencias clínicas, y están indicados tanto la detección como el tratamiento de esta entidad patológica. De manera específica, la ASB durante el embarazo causa pielonefritis materna que, a su vez, se relaciona con el parto prematuro. El tratamiento antibiótico de la ASB en embarazadas puede reducir el riesgo de pielonefritis, parto prematuro y recién nacidos con bajo peso.

La mayoría de varones con UTI tiene alguna anomalía funcional o anatómica de las vías urinarias, más a menudo obstrucción de ellas como consecuencia de hipertrofia prostática. Ello equivaldría a decir que no todos los varones con UTI tienen alteraciones detectables de las vías urinarias; este punto es relevante en particular en varones ≤45 años de vida. El hecho de no haber sido circuncidado también conlleva mayor peligro de UTI porque hay mayor posibilidad de que *Escherichia coli* prolifere en el glande y el prepucio y más adelante emigre a las vías urinarias.

Las mujeres diabéticas tienen una tasa 2-3 veces mayor de ASB y de UTI que las mujeres sin diabetes; no hay datos suficientes para establecer una correspondencia en varones. La duración mayor de la diabetes y el uso de insulina en vez de fármacos orales también se acompaña de un riesgo más alto de UTI en la diabética. Otros factores que se presentan en diabéticas y que incrementan el riesgo de UTI son función vesical ineficaz, obstrucción de la corriente de orina y micción incompleta. La deficiente secreción de citocinas también puede contribuir a ASB en diabéticas. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2, *sodium–glucose co-transporter 2*) usados para el tratamiento de la diabetes producen glucosuria y pueden originar pequeños incrementos en el riesgo de UTI.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos patógenos que causan UTI varían con cada síndrome clínico, pero por lo común son bacilos gramnegativos esféricos que migraron a las vías urinarias. Los perfiles de susceptibilidad de dichos microorganismos varían con cada síndrome clínico y zona geográfica. En la cistitis aguda sin complicaciones, en Estados Unidos, los agentes etiológicos son muy predecibles: *E. coli* comprende 75-90% de los gérmenes aislados; *Staphylococcus saprophyticus*, 5-15% de tales microorganismos (se les aísla con frecuencia particular en mujeres más jóvenes) y *Klebsiella, Proteus, Enterococcus* y *Citrobacter*, así como otros microorganismos que comprenden 5-10%. En Europa y Brasil, se identifican agentes etiológicos similares. La gama de microorganismos que originan pielonefritis no complicada es similar y en ella predomina *E. coli*. En el caso de UTI complicadas (p. ej., CAUTI), *E. coli* sigue siendo el microorganismo predominante, pero a menudo se aíslan otros bacilos gramnegativos aerobios, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Acinetobacter* y *Morganella*. Factores menos importantes en UTI complicadas también son las bacterias grampositivas (p. ej., enterococos y *Staphylococcus aureus*) y las levaduras. Los datos sobre el origen y la resistencia suelen obtenerse de encuestas de laboratorios y es necesario situarlos dentro del contexto de que la identificación del microorganismo causal se realiza sólo cuando se envía para cultivo la orina; es decir, de manera típica, cuando se sospecha UTI y pielonefritis complicada. La secuenciación genética del microbioma vesical o de todas las bacterias que pueden identificarse en la vejiga ha demostrado de manera constante que hay más especies bacterianas presentes que las que pueden identificarse mediante métodos de cultivo sistemáticos, tanto en pacientes con síntomas como en casos asintomáticos. Se desconoce la importancia clínica de estos microorganismos no cultivables, pero han puesto en entredicho la suposición de que la vejiga es de modo normal un sitio estéril.

Los datos publicados demuestran un incremento a escala mundial en la resistencia de *E. coli* a antibióticos que pueden utilizarse para combatir UTI. Las encuestas llevadas a cabo en Estados Unidos y Europa de mujeres con cistitis aguda han corroborado límites de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) >20 y >10% de ciprofloxacina en algunas regiones. En infecciones extrahospitalarias, el incremento en la prevalencia de uropatógenos resistentes a múltiples fármacos tiene pocas opciones terapéuticas orales. Las tasas de resistencia varían con cada región y localidad geográfica, con las características de cada enfermo y con el curso del tiempo, por lo que es importante utilizar datos actualizados y locales cuando se seleccione algún tratamiento.

PATOGENIA

Cabe concebir a las vías urinarias como una unidad anatómica unida por una columna continua de orina que va desde la uretra hasta los riñones. En la mayor parte de las UTI, las bacterias conforman la infección al ascender de la uretra a la vejiga. Si el ascenso persiste de los uréteres a los riñones, se tiene la vía por la que se desarrollan muchas de las infecciones del parénquima renal. Sin embargo, la introducción de las bacterias en la ve-

Biblioteca Médica Virtual

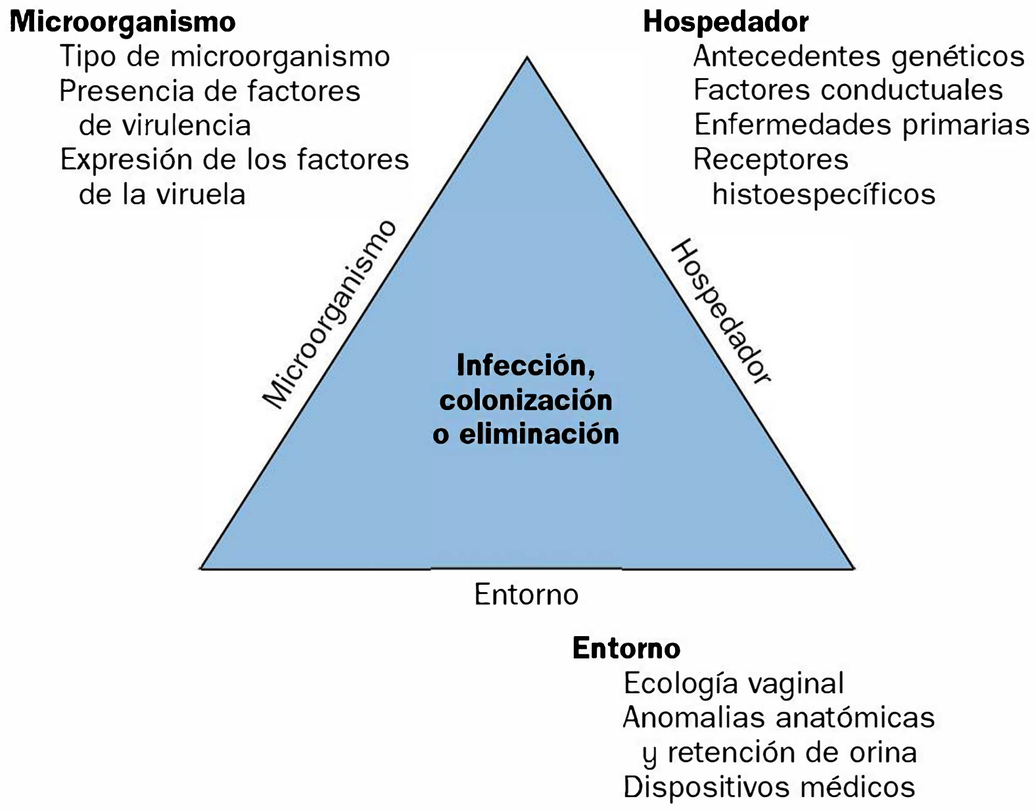


FIGURA 130-1 Patogenia de la infección de vías urinarias. La relación entre el hospedador específico, el microorganismo patógeno y los factores ambientales es la que rige los resultados clínicos.

jiga ocasiona de modo inevitable infección sostenida y sintomática. De la interrelación de elementos, como el hospedador, el agente patógeno y los factores ambientales, depende que se produzca la invasión hística y se presente la infección sintomática (fig. 130-1). Por ejemplo, las bacterias suelen penetrar en la vejiga después del coito, pero los microorganismos se eliminan por la micción normal y los mecanismos de defensa innatos de la vejiga del hospedador. Cualquier cuerpo extraño en las vías urinarias, como una sonda vesical o un cálculo, aporta una superficie inerte para la colonización bacteriana. La micción anormal, cualquier volumen de orina residual importante o ambos factores inducen la infección verdadera. En palabras sencillas, todo elemento que incremente la posibilidad de que las bacterias penetren en la vejiga y la colonicen, incrementa el riesgo de UTI.

Las bacterias también pueden tener acceso a las vías urinarias a través de la sangre, sin embargo, la propagación hematógena causa <2% de las UTI corroboradas y esto suele ser consecuencia de la bacteriemia causada por microorganismos relativamente virulentos, como *Salmonella* y *S. aureus*. Por tal razón, aislar cualquiera de los microorganismos patógenos mencionados en una persona que no tiene colocada una sonda o que no se sometió a instrumentación, justifica la búsqueda de un agente patógeno que viajó por el torrente sanguíneo. Las infecciones hematógenas pueden ocasionar abscesos focales o áreas de pielonefritis dentro del riñón y hacen que los cultivos de orina se tornen positivos. La patogenia de la candiduria tiene como característica propia que en ella es frecuente la propagación hematógena. La presencia de *Candida* en la orina de un sujeto con buena función inmunitaria al que no se le han practicado instrumentaciones en las vías urinarias denota contaminación de genitales o diseminación visceral muy extensa.

Factores ambientales • **ECOLOGÍA VAGINAL** En las mujeres, la ecología vaginal es un factor ambiental importante que modifica el riesgo de UTI. La colonización del orificio vaginal y la zona periuretral por microorganismos de la flora intestinal (casi siempre *E. coli*) es la fase inicial crítica en la patogenia de las UTI. El coito se acompaña de un mayor peligro de colonización de la vagina por *E. coli* y con ello se agrava el peligro de UTI. El nonoxinol-9 es un espermicida tóxico para la microflora vaginal normal y, por ello, su uso conlleva el riesgo mayor de colonización de la vagina y bacteriuria por *E. coli*. En posmenopáusicas, los lactobacilos vaginales que habían predominado se sustituyen por la colonización de bacterias gramnegativas sobre todo. No hay consenso en cuanto al uso de estrógenos tópicos para evitar UTI en posmenopáusicas. Ante los efectos secundarios de la sustitución hormonal sistémica, será mejor no utilizar estrógenos para evitar las UTI.

ANOMALÍAS ANATÓMICAS Y FUNCIONALES Toda situación o trastorno que permita la estasis o la obstrucción predispone a la persona a contraer UTI. Los cuerpos extraños, como los cálculos o las sondas vesicales, aportan una superficie inerte para la colonización bacteriana y la formación de una biocapa persistente. De este modo, factores como el reflujo vesicoureteral, la obstrucción ureteral que es consecuencia de hipertrofia prostática, la vejiga neurógena y la cirugía de desviación urinaria generan un entorno que es adecuado para que surja UTI. En individuos con tales factores, las cepas de *E. coli* sin factores de virulencia típicos urinarios, suelen ser la causa de la infección. La inhibición del peristaltismo ureteral y la hipotonía de uréteres que originan reflujo vesicoureteral son importantes en la patogenia de la pielonefritis en embarazadas. Se piensa que los factores anatómicos y en particular la distancia de la uretra al ano constituyen la razón primaria por la cual predominan las UTI en mujeres jóvenes más que en varones jóvenes.

Factores del hospedador Los antecedentes genéticos del hospedador influyen en la susceptibilidad de cada persona a mostrar UTI recurrentes, por lo menos en mujeres. Un hecho corroborado es la predisposición familiar a mostrar UTI y pielonefritis. Las mujeres con UTI recurrentes muestran mayor posibilidad de generar la primera UTI antes de los 15 años y tener el antecedente materno de dichas infecciones. Un componente de la patogenia subyacente de tal predisposición familiar a la recurrencia de UTI puede ser la colonización vaginal persistente con *E. coli*, incluso durante periodos asintomáticos. Las células de la mucosa vaginal y periuretral de mujeres con UTI recurrentes fijan bacterias uropatógenas con una frecuencia tres veces mayor que las células de la mucosa en las pacientes sin infección recurrente. Las células epiteliales de mujeres que no secretan antígenos de ciertos grupos sanguíneos pueden tener tipos específicos o un número mayor de receptores a los que se liga *E. coli*, todo lo cual facilita la colonización y la invasión. Las mutaciones en los genes de respuesta inmunitarios del hospedador (p. ej., los que codifican los receptores tipo Toll y el receptor de interleucina 8), también han sido vinculadas con UTI y pielonefritis recurrente. Los patrones genéticos que predisponen a la cistitis y la pielonefritis parecen ser distintos.

Factores microbianos Las vías urinarias normales desde el punto de vista anatómico constituyen una barrera potente contra la infección en comparación con una situación de deterioro de las mismas. Así, las cepas de *E. coli* que ocasionan infecciones sintomáticas invasoras de tales vías en hospedadores por lo demás sanos, suelen tener y expresar factores de virulencia genéticos que incluyen adhesinas de superficie que median la unión con receptores específicos en la superficie de las células uroepiteliales. Las adhesinas mejor estudiadas son las fimbrias P, estructuras proteínicas capilariformes que interactúan con un receptor específico sobre las células epiteliales de riñones. (La letra P denota la capacidad de las fimbrias para unirse al antígeno P del grupo sanguíneo, que contiene un residuo D-galactosa-D-galactosa.) Las fimbrias P son importantes en la patogenia de la pielonefritis y la invasión ulterior de microorganismos por la sangre, que provienen de los riñones.

Otra adhesina es el pelo tipo 1 (fimbria), que poseen todas las cepas de *E. coli*, pero que no todas ellas lo expresan. Según expertos, los pelos tipo 1 intervienen de manera decisiva para iniciar la infección vesical por *E. coli;* median la unión a la manosa de la superficie luminal de las células uroepiteliales de la vejiga. Las toxinas, los sistemas de adquisición de metales (hierro), la formación de biopelículas y las cápsulas también pueden contribuir a la capacidad de prosperar de *E. coli* patógena en la vejiga.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Síndromes clínicos

El aspecto más importante por dilucidar cuando se sospecha la presencia de una infección de vías urinarias es la definición del síndrome clínico en la forma de ASB, cistitis sin complicaciones, pielonefritis, prostatitis y UTI con complicaciones. La información obtenida será el elemento que defina la estrategia diagnóstica y terapéutica.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Cabe pensar en ASB como entidad patológica sólo si la persona no tiene manifestaciones locales o sistémicas atribuibles a las vías urinarias. El cuadro clínico inicial es el de un sujeto a quien se le practica un cultivo de orina como método de detección inicial por alguna causa no vinculada con el aparato genitourinario y en quien se descubre bacteriuria. La presencia de signos y síntomas sistémicos, como fiebre, alteraciones del estado mental y leucocitosis dentro del concepto de la positividad de un cultivo de orina, es inespecífica y no justifica el diagnóstico de UTI sintomática, salvo que también haya otras causas que lo hagan factible.

CISTITIS

Las manifestaciones típicas de cistitis son disuria, polaquiuria y urgencia para la micción. También se observan a menudo nicturia, dificultad para la emisión del chorro, molestias suprapúbicas y hematuria macroscópica. En general, el dolor en el flanco o la dorsalgia unilateral suele

Biblioteca Médica Virtual

constituir una indicación de que hay afectación de la zona superior de las vías urinarias. La fiebre también es un signo de infección invasora de los riñones por la próstata.

PIELONEFRITIS

El cuadro clínico inicial de la pielonefritis poco intensa incluye febrícula con lumbalgia o sin ella o dolor en el ángulo costovertebral, en tanto que el trastorno intenso se manifiesta por fiebre alta, escalofríos, náusea, vómito y dolor en el flanco, el dorso o en ambos sitios; por lo general, el comienzo de los síntomas es agudo y quizá no se detecten manifestaciones de cistitis. La fiebre es el elemento principal que permite diferenciar entre la cistitis y la pielonefritis. La fiebre en esta última entidad patológica muestra de manera clásica unas características de "valla de picos", es decir, con picos altos que muestran curación en un lapso de 72 h de haber emprendido el tratamiento. En 20-30% de los casos de pielonefritis, aparece bacteriemia. Los diabéticos tal vez tengan un cuadro clínico inicial de uropatía obstructiva originada por necrosis papilar aguda, en la cual las papilas esfaceladas obstruyen el uréter. La necrosis papilar también se manifiesta en algunos casos de pielonefritis complicada por obstrucción, enfermedad drepanocítica, nefropatía por analgésicos o combinaciones de cualquiera de los padecimientos mencionados. En casos inusuales de necrosis papilar bilateral, el primer signo del trastorno puede ser un incremento rápido en la concentración de creatinina sérica. La pielonefritis *enfisematosa* es una modalidad particularmente intensa de la enfermedad que se acompaña de la producción de gases en tejidos renales y perirrenales y surge casi de manera exclusiva en diabéticos **(fig. 130-2)**. La pielonefritis *xantogranulomatosa* se desarrolla cuando la obstrucción crónica de vías urinarias (a menudo por cálculos en asta de ciervo), junto con una infección crónica, culmina en la destrucción supurada de tejidos renales **(fig. 130-3)**. En el estudio histopatológico, el tejido renal residual suele tener un color amarillento, con infiltración de macrófagos llenos de lípidos. La pielonefritis también se complica con la formación de abscesos dentro del parénquima; es importante sospechar el desarrollo de ese padecimiento si ocurre fiebre incesante, bacteriemia o ambos cuadros a pesar de recibir antibióticos.

PROSTATITIS

La prostatitis comprende las anomalías infecciosas y no infecciosas de la próstata. Las infecciones pueden ser agudas o crónicas, de naturaleza casi siempre bacteriana y son mucho menos comunes que la entidad no infecciosa en *síndromes de dolor pélvico crónico* (conocida en el pasado como prostatitis crónica). El cuadro inicial de la prostatitis bacteriana aguda comprende disuria, polaquiuria y dolor en la zona prostática, pélvica o perineal. Por lo regular se manifiestan fiebre y escalofríos y es frecuente que haya síntomas de obstrucción del cuello vesical. El cuadro clínico inicial de la prostatitis crónica bacteriana es más inconstante porque hay episodios recurrentes de cistitis que se acompaña en ocasiones de dolor pélvico y perineal. En el caso de un varón con un cuadro inicial de cistitis recurrente, habrá que buscar un foco prostático, así como posible retención urinaria.

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS CON COMPLICACIONES

Las UTI complicadas ocurren como un episodio sintomático de cistitis o pielonefritis en un varón o una mujer con predisposición anatómica a la infección, con un cuerpo extraño en las vías urinarias o con factores que predisponen a una respuesta tardía al tratamiento.

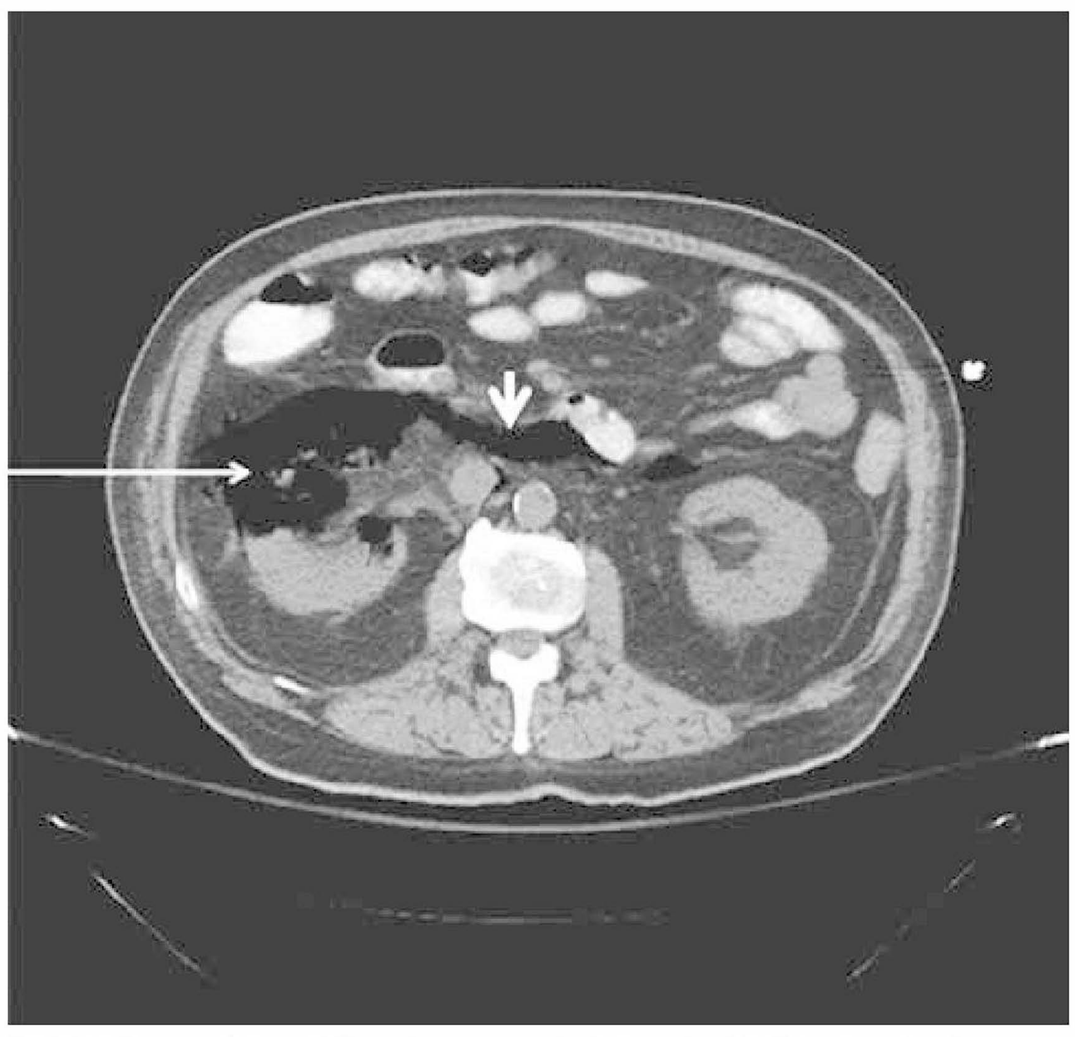
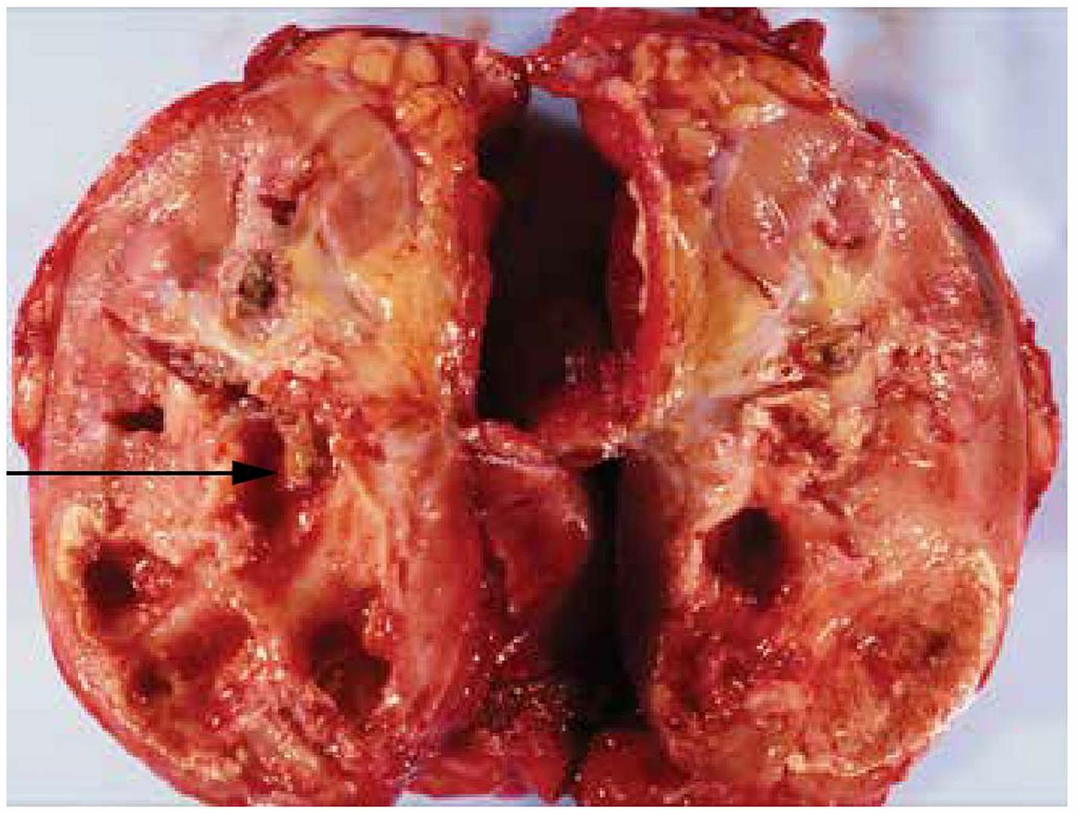
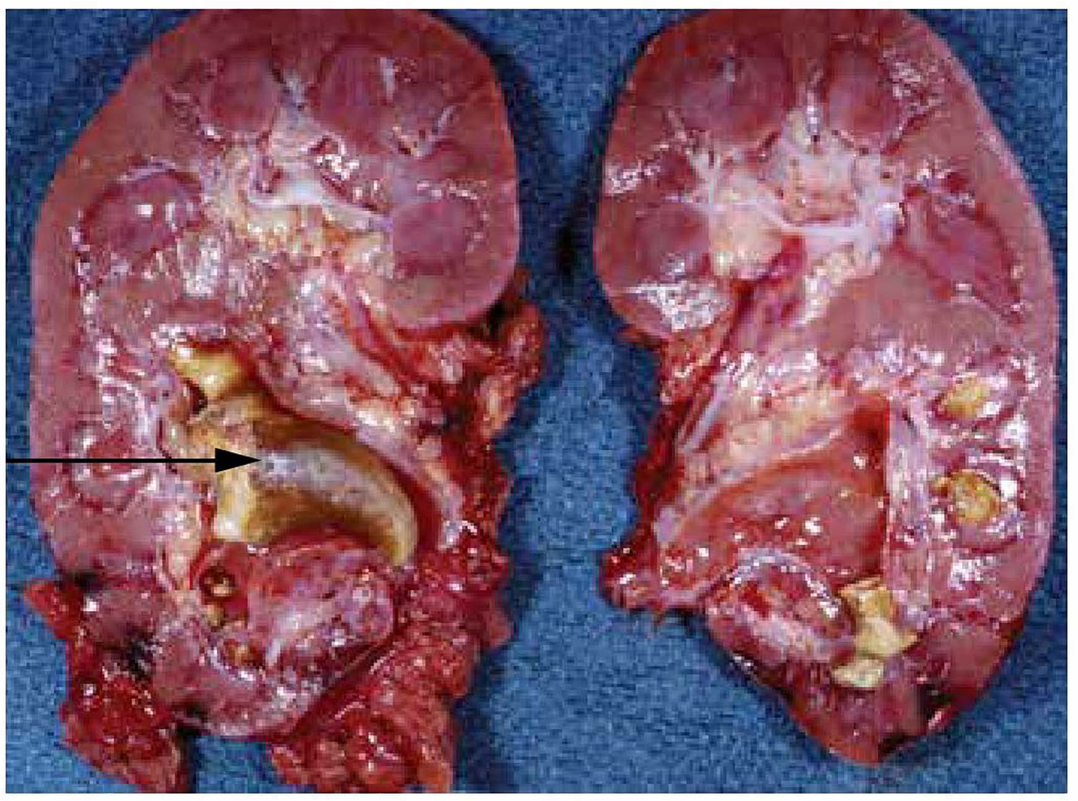


FIGURA 130-2 Pielonefritis enfisematosa. La infección del riñón derecho de un paciente diabético por *Escherichia coli*, un agente uropatógeno anaerobio facultativo y fermentador, destruyó el parénquima renal (*flecha*) y el gas se propagó a través del espacio retroperitoneal (*punta de flecha*).



A



B

FIGURA 130-3 Pielonefritis xantogranulomatosa. *A.* Fotografía en que se advierte la destrucción extensa del parénquima renal por inflamación supurada de vieja fecha. El factor desencadenante fue la obstrucción por parte de un cálculo en asta de ciervo que se extrajo y que dejó una depresión (*flecha*). El efecto de masa de la pielonefritis xantogranulomatosa puede remedar la imagen de un cáncer renal. ***B.*** Gran cálculo en asta de ciervo (*flecha*), que obstruye la pelvis renal y el sistema caliceal. El polo inferior del riñón tiene zonas de hemorragia y necrosis con colapso de áreas corticales. *(Con autorización de Dharam M. Ramnani, MD, Virginia Urology Pathology Laboratory, Richmond, VA.)*

RECURSOS DIAGNÓSTICOS

Anamnesis El diagnóstico de cualquiera de los síndromes de UTI o ASB comienza con la anamnesis detallada **(fig. 130-4)**. Los datos suministrados por el paciente a quien se interroga tienen gran valor predictivo en el caso de la cistitis sin complicaciones. Los resultados de un metaanálisis en que

Biblioteca Médica Virtual

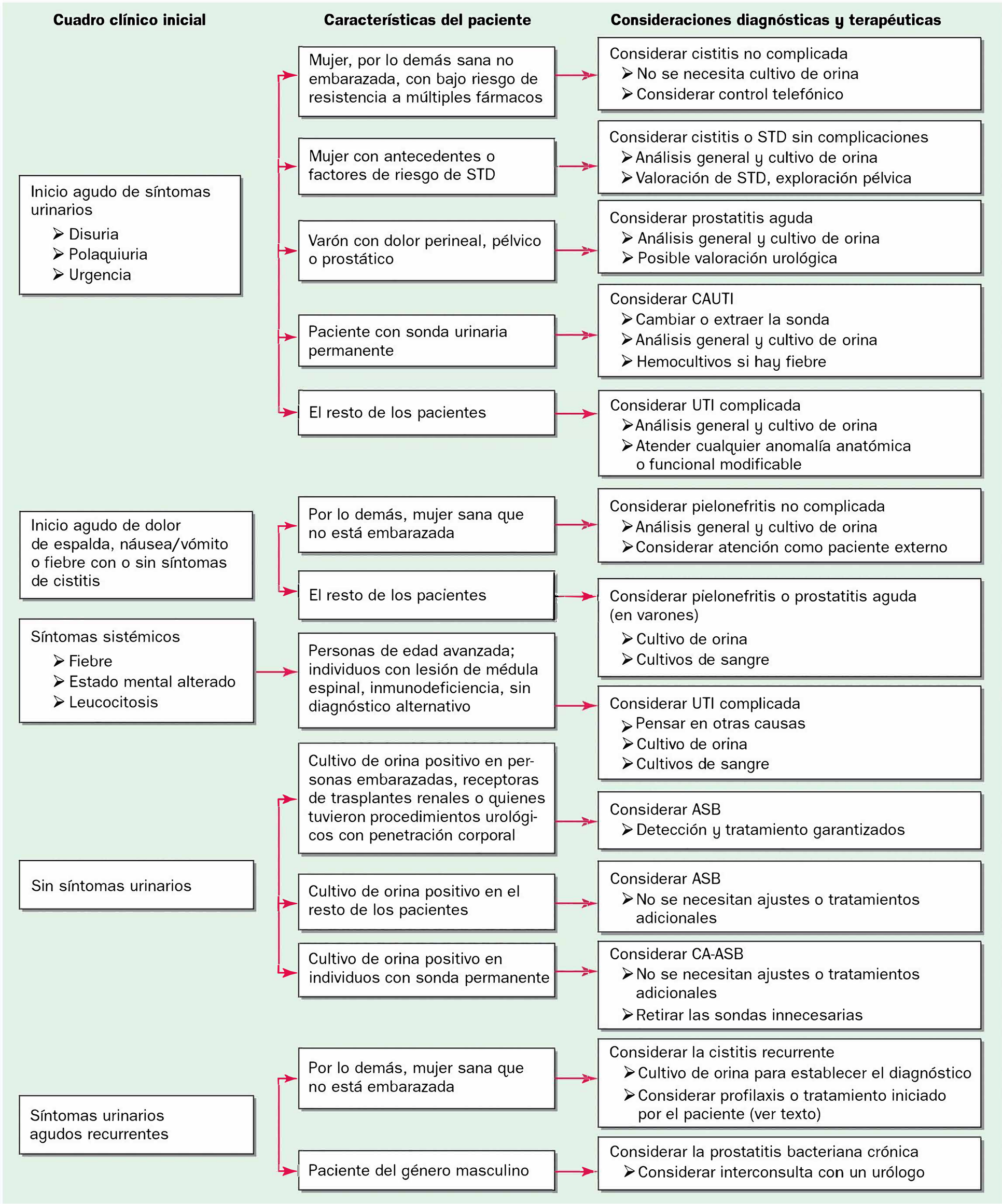


FIGURA 130-4 Estrategia diagnóstica para tratamiento de infección de vías urinarias (UTI). ASB, bacteriuria asintomática; CA-ASB, ASB causada por catéter; CAUTI, UTI causada por catéter; STD, enfermedad de transmisión sexual.

se valoró la probabilidad de UTI aguda con base en los datos de la anamnesis y la exploración física, permitieron concluir que en mujeres cuya manifestación inicial incluía como mínimo un síntoma de UTI (disuria, polaquiuria, hematuria o dorsalgia) y que no tenían factores de complicación, la probabilidad de que fuera cistitis o pielonefritis llegaba a 50%. Las tasas todavía mayores de exactitud en el autodiagnóstico en mujeres con UTI recurrente quizás expliquen los buenos resultados del tratamiento de la cistitis recurrente, iniciado por la propia paciente. Si no hay elementos como secreción vaginal y factores de complicación y están presentes factores de riesgo de UTI, la posibilidad de que exista una infección de vías urinarias se acerca a 90% y no se necesitan pruebas de laboratorio. La combinación de disuria y polaquiuria sin secreción vaginal incrementa a 96% la probabilidad de UTI. No se necesitan más análisis de laboratorio con métodos de tira colorimétrica o cultivo de orina en tales pacientes, antes de emprender el tratamiento definitivo.

Cuando se inicia la anamnesis como instrumento diagnóstico, es importante no olvidar que los estudios incluidos en el metaanálisis mencionado no incluyeron niños, adolescentes, embarazadas, varones ni sujetos con UTI con complicaciones. Un aspecto de preocupación grave es que alguna enfermedad de transmisión sexual (p. ej., la causada por *Chlamydia trachomatis* en particular) haya sido tratada de modo inapropiado como UTI; esa preocupación asume importancia especial en mujeres <25 años de edad. Las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial cuando una paciente presenta como manifestación inicial disuria comprenden cervicitis (por *C. trachomatis, Neisseria gonorrhoeae*), vaginitis (*Candida albicans, Trichomonas vaginalis*), uretritis herpética, cistitis intersticial e irritación va-

Biblioteca Médica Virtual

ginal o vulvar no infecciosa. Las mujeres que tienen varios compañeros sexuales y no usan condones de manera sistemática están expuestas a gran riesgo de presentar UTI y enfermedades de transmisión sexual y por medio de los síntomas no siempre se puede diferenciar entre estos padecimientos.

Método de tira colorimétrica en orina, análisis y cultivo de orina Los instrumentos diagnósticos útiles comprenden la tira colorimétrica para orina y el análisis de dicho líquido y con ambos se puede obtener información directa; asimismo, el cultivo de orina puede confirmar de manera retrospectiva un diagnóstico previo. Es importante conocer los parámetros para revisar la prueba con tira colorimétrica, en la interpretación de sus resultados. Sólo los miembros de la familia de las enterobacterias convierten el nitrato en nitrito y es necesario que éste se acumule de manera suficiente en la orina para que se active el nivel de umbral de la infección. Si la mujer con cistitis aguda recibe líquidos de forma forzada y tiene micciones con frecuencia, habrá menor posibilidad de que las tiras colorimétricas que detecten nitritos generen resultados positivos incluso en caso de haber *E. coli*. El método de la esterasa leucocítica detecta dicha enzima en los leucocitos polimorfonucleares del hospedador en la orina, estén intactas las células mencionadas o con lisis. Muchas revisiones han intentado describir la precisión diagnóstica del método colorimétrico. El nivel inferior para el clínico es que mediante el método colorimétrico en orina se confirme el diagnóstico de cistitis sin complicaciones en un paciente que desde antes de la prueba tenía una probabilidad razonablemente alta de dicha enfermedad. La positividad respecto de los nitritos o la esterasa leucocítica se puede interpretar como resultado positivo. La presencia de sangre en la orina también sugiere el diagnóstico de UTI. Si el método de tira colorimétrica muestra negatividad respecto del nitrito y la esterasa leucocítica, en caso del mismo tipo de paciente, el médico debe pensar en otras causas de los síntomas y reunir orina para cultivo. La tira colorimétrica negativa no es lo bastante sensible para descartar bacteriuria en embarazadas, en quienes es importante detectar todos los episodios de tal padecimiento.

Por medio del estudio microscópico de orina, se identifica piuria en casi todos los casos de cistitis y hematuria en ~30% de los pacientes. En la práctica actual, casi todos los laboratorios de hospital utilizan un sistema automatizado y no el estudio manual microscópico de la orina. Un aparato aspira una fracción de la orina y clasifica las partículas de la misma con base en su tamaño, forma, contraste, dispersión luminosa, volumen y otras propiedades. Los sistemas automatizados en cuestión pueden ser abrumados por el número grande de eritrocitos dismórficos, leucocitos o cristales; en general, el recuento de bacterias es menos preciso que el número de eritrocitos y leucocitos. La recomendación clínica de los autores es que los síntomas y el cuadro clínico inicial deben superar cualquier resultado incongruente que se obtenga del análisis automatizado de la orina.

La detección de bacterias en el cultivo de orina constituye la norma de referencia en el diagnóstico de UTI; por desgracia, no obstante, no se puede contar con los resultados del cultivo antes de 24 h de haber sido atendido el enfermo. La identificación del microorganismo específico (o de varios) obliga a que transcurran 24 h adicionales. Los estudios en mujeres con manifestaciones de cistitis han indicado que el nivel umbral en el número de colonias $>10^2$ bacterias/mL, es más sensible (95%) y específico (85%) que el nivel de umbral de 10^5/mL, para el diagnóstico de cistitis aguda en mujeres. En varones, el nivel mínimo que denota infección al parecer es de 10^3/mL. Las muestras de orina suelen estar contaminadas con la flora microbiana normal de la zona distal de la uretra, la vagina o la piel y tales microorganismos contaminantes proliferan en gran número si se permite que la orina reunida permanezca a temperatura ambiente. En muchas situaciones, el cultivo que incluye especies bacterianas combinadas, está contaminado, salvo en situaciones de sondeo a largo plazo, retención urinaria crónica o la presencia de una fístula entre las vías urinarias y el tubo digestivo o los genitales.

DIAGNÓSTICO

Las estrategias para el diagnóstico se basan en la sospecha de los síndromes clínicos de UTI (fig. 130-4).

Cistitis sin complicaciones en mujeres El tratamiento puede basarse sólo en la anamnesis. Sin embargo, si los síntomas son inespecíficos o es imposible obtener información fidedigna, habrá que realizar una prueba con tira colorimétrica de la orina. La positividad de nitritos o esterasas de leucocitos en una mujer con un síntoma de UTI incrementa la probabilidad de la infección mencionada, de 50 a ~80% y cabe pensar en la realización de un tratamiento empírico sin nuevos análisis. En tal contexto, la negatividad de la prueba con la tira mencionada no descarta UTI y se recomienda practicar los cultivos de orina, la vigilancia clínica muy minuciosa y posiblemente exploración pélvica. Las recomendaciones anteriores se hacen en el entendido de que no están presentes factores propios de UTI complicada, como el embarazo. En mujeres con UTI complicada (p. ej., debido a embarazo, sospecha de resistencia bacteriana o UTI reciente), está indicado un cultivo de orina para dirigir el tratamiento apropiado.

Cistitis en varones Los signos y los síntomas son similares a los observados en mujeres, pero la enfermedad difiere de varias formas importantes en la población masculina. Se recomienda de manera decidida reunir orina para cultivo si un varón tiene manifestaciones de UTI, porque corroborar la presencia de bacteriuria permite diferenciar los síndromes menos frecuentes de prostatitis bacteriana aguda y crónica, de la muy frecuente entidad del dolor pélvico crónico, que no se acompaña de bacteriuria y que, por consiguiente, no mejora con antibacterianos. Los varones con UTI febril suelen mostrar mayor concentración sérica de antígeno prostático específico y también en la ecografía, agrandamiento de la próstata y de las vesículas seminales, signos que denotan afectación de la próstata. En un estudio realizado en 85 varones con UTI febril, los síntomas de retención urinaria, la recurrencia temprana de la UTI, la hematuria en el seguimiento y las dificultades para tener micción fueron predictivos de padecimientos susceptibles de corrección quirúrgica. Los varones sin ninguno de estos síntomas tenían vías urinarias superiores e inferiores normales en el estudio urológico. En general, se deben obtener imágenes (CT o ecografía) en los varones con una primera UTI febril; si el diagnóstico no está claro o si dicha infección es recurrente, es apropiado derivar al paciente a consulta urológica y realizar una valoración adicional, que incluya los cultivos de posibles localizaciones mediante la prueba de Meares-Stamey de 2 o 4 vasos (obtención de orina después del masaje prostático).

Bacteriuria asintomática El diagnóstico de ASB incluye criterios microbiológicos y clínicos. El criterio microbiológico (incluida la bacteriuria asintomática causada por sonda urinaria) es $\geq 10^5$ CFU bacterianas por mililitro de orina. El criterio clínico es la ausencia de signos o síntomas relacionados con la UTI.

TRATAMIENTO

Infecciones del aparato urinario

El tratamiento de las infecciones urinarias abarca una proporción importante del uso de antimicrobianos en la atención fuera del hospital, en el ámbito hospitalario y en los lugares de atención a largo plazo. El uso responsable de antibióticos para esta infección frecuente tiene amplias implicaciones para preservar la efectividad de los antibióticos en el futuro. Ahora bien, el tratamiento antimicrobiano está garantizado para cualquier UTI que sea verdaderamente sintomática. La elección del antimicrobiano, su dosis y la duración del tratamiento dependen del sitio de infección y de la presencia o ausencia de condiciones que la complican. Cada categoría de UTI implica un diferente enfoque basado en el síndrome clínico particular.



Entre los uropatógenos, la resistencia a los antibióticos varía de región a región e impacta en el tratamiento empírico de UTI. *E. coli* ST131 es la secuencia de multi*locus* de tipo predominante encontrado en todo el mundo como la causa de multirresistencia de UTI. Las recomendaciones para el tratamiento deben considerarse en el contexto de los patrones de resistencia locales y las diferencias nacionales respecto a la disponibilidad de algún fármaco. Por ejemplo, fosfomicina y pivmecilinam no están disponibles en todos los países, pero se consideran opciones de primera elección donde se encuentren disponibles, ya que conservan la actividad contra la mayoría de los uropatógenos que producen β lactamasas de amplio espectro. Por tanto, las opciones terapéuticas dependen de la resistencia local, la disponibilidad de los fármacos y factores individuales del paciente, como viajes recientes y uso de antibióticos.

CISTITIS NO COMPLICADA EN MUJERES

Son totalmente previsibles los datos de la especie y la susceptibilidad a antibióticos, de las bacterias que causan cistitis aguda sin complicaciones, razón por la cual muchos episodios de este tipo de trastorno pueden tratarse incluso mediante consulta telefónica (fig. 130-4). Muchas pacientes con otros síndromes de UTI necesitan una valoración diagnóstica más detallada. Al parecer, es poco el riesgo de que surjan complicaciones graves si la consulta y el tratamiento se hacen por teléfono, pero los estudios de algoritmos terapéuticos por vía telefónica casi siempre han incluido mujeres caucásicas por lo demás sanas, que muestran riesgo pequeño de presentar complicaciones de UTI.

Biblioteca Médica Virtual

En 1999, se recomendó el uso del trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) como fármaco de primera elección para tratar UTI sin complicaciones, en las guías publicadas de la Infectious Diseases Society of America. La resistencia a antibióticos entre los microorganismos uropatógenos que han causado la cistitis no complicada ha aumentado desde esa fecha, también es mayor la apreciación de la importancia del daño colateral (como se define más adelante) y se han estudiado fármacos nuevos. Por desgracia, no existe un solo fármaco con las mejores características que permita tratar la cistitis aguda sin complicaciones.

La expresión *daño colateral* denota los efectos ecológicos secundarios del tratamiento con antibióticos, que incluyen la eliminación de la flora normal y el desarrollo de microorganismos farmacorresistentes. La implicación del daño colateral en dicho contexto es que un fármaco que es muy eficaz para tratar UTI no necesariamente es el medicamento óptimo de primera elección, si sus efectos secundarios son muy intensos en la flora normal o es posible que cambien de forma adversa los patrones de resistencia. Entre los fármacos utilizados contra UTI que ejercen efecto mínimo en la flora fecal están pivmecilinam, fosfomicina y nitrofurantoína. A diferencia de ello, el TMP-SMX, las quinolonas y la ampicilina afectan en grado más significativo la flora intestinal; dichos fármacos son en particular aquellos en que se han corroborado niveles cada vez mayores de resistencia.



Elegir de manera juiciosa el inicio del tratamiento con antibióticos y luego seleccionar el fármaco con mayor concentración urinaria durante el periodo más corto posible son factores importantes en los esfuerzos mundiales para frenar el aumento de microorganismos resistentes a los antimicrobianos. Se cuenta con varios regímenes terapéuticos eficaces para la cistitis aguda no complicada en mujeres **(cuadro 130-1)**. Los medicamentos de primera elección bien estudiados incluyen TMP-SMX y nitrofurantoína. Los fármacos de segunda elección abarcan β lactámicos. Se ha acumulado una experiencia cada vez mayor con el uso de fosfomicina para las infecciones urinarias (incluidas las infecciones complicadas), en particular para aquellas causadas por *E. coli* resistente a múltiples fármacos. De acuerdo con un aviso de la Food and Drug Administration (FDA), las fluoroquinolonas no deben administrarse en caso de cistitis no complicada, a menos que no haya alternativas disponibles. Hoy día, el pivmecilinam no está disponible en Estados Unidos o Canadá, pero es un medicamento de uso generalizado en algunos países europeos. Las ventajas y las desventajas de los fármacos específicos se analizan de forma breve a continuación.

De manera tradicional, el TMP-SMX se ha recomendado como tratamiento de primera elección para la cistitis aguda, y sigue siendo apropiado considerar la administración de este medicamento en regiones con tasas de resistencia que no excedan el 20%. En mujeres con UTI recurrente, los cultivos previos pueden usarse como una guía para conocer la susceptibilidad al TMP-SMX, aunque puede presentarse la adquisición pasajera de bacterias resistentes. La resistencia al TMP-SMX conlleva importancia clínica: en pacientes que lo reciben y que tienen microorganismos resistentes, el lapso que media hasta la desaparición de los síntomas es más largo y son mayores las tasas de ineficacia clínica y microbiológica. Los factores individuales del hospedador que son propios del mayor riesgo de UTI causado por una cepa de *E. coli* resistente a TMP-SMX incluyen el uso reciente de dicho fármaco u otro antibiótico y el viaje reciente a una zona en que las tasas de resistencia al TMP-SMX son grandes. El entorno óptimo para el uso de TMP-SMX con bases empíricas incluye UTI sin complicaciones en una mujer que tiene una relación establecida con el médico y que de este modo pueda solicitar una mayor atención en caso de que no mejoren a corto plazo los síntomas.

La resistencia a la nitrofurantoína permanece reducida a pesar de más de 60 años de uso, ya que se requieren varias etapas mutacionales para el desarrollo de la resistencia bacteriana a este fármaco. La nitrofurantoína continúa siendo muy activa contra *E. coli* y la mayoría de las cepas aisladas diferentes a *E. coli*. *Proteus, Pseudomonas, Serratia, Enterobacter* y levaduras son resistentes de forma intrínseca a este medicamento. De modo tradicional la nitrofurantoína se ha prescrito en un régimen de siete días, pero las directrices actuales recomiendan un ciclo de 5 días, que es tan eficaz como un plan de tres días de TMP-SMX para el tratamiento de la cistitis aguda; los ciclos de tres días de nitrofurantoína no se recomiendan para la cistitis aguda; este último fármaco no alcanza concentraciones hísticas importantes y no puede administrarse para tratar la pielonefritis.

Muchas fluoroquinolonas son extraordinariamente eficaces en ciclos cortos contra la cistitis; la excepción es la moxifloxacina, que no alcanza concentraciones adecuadas en la orina. Las fluoroquinolonas más usadas contra UTI incluyen ciprofloxacina y levofloxacina. Los dos aspectos de mayor preocupación que han surgido con las fluoroquinolonas para el tratamiento de la cistitis aguda son la propagación de resistencia a todos estos fármacos dentro de tal categoría y no sólo entre uropatógenos, sino también entre otros microorganismos que causan infecciones más graves y difíciles de tratar, en otros sitios, y sus raros pero potencialmente serios efectos adversos. Por ejemplo, el uso de quinolonas en ciertas poblaciones, que incluyen los adultos >60 años de edad, se ha relacionado con un mayor riesgo de desgarro del tendón de Aquiles. Otros posibles efectos secundarios incluyen neuropatía irreversible. A la luz de estos efectos perjudiciales, la FDA publicó un aviso contra el uso de fluoroquinolonas para tratar la cistitis aguda en pacientes que tienen otras alternativas terapéuticas.

Los productos β lactámicos casi nunca tienen las mismas ventajas y la utilidad que el TMP-SMX o las fluoroquinolonas contra la cistitis aguda. Las concentraciones de erradicación del agente patógeno son menores y, las de recurrencias, mayores con los β lactámicos. La explicación más aceptada es que con ellos no se erradican los microorganismos uropatógenos del reservorio vaginal. Muchas cepas de *E. coli* que son resistentes a TMP-SMX también lo son a amoxicilina y cefalexina; por esta razón, los fármacos mencionados se utilizan sólo en pacientes infectados por cepas susceptibles.

Los analgésicos urinarios son adecuados en algunas situaciones para acelerar la desaparición de la molestia vesical. La fenazopiridina, un analgésico de vías urinarias, se utiliza ampliamente pero a veces causa náusea muy intensa. Se cuenta también con combinaciones de analgésicos y antisépticos urinarios (metenamina, azul de metileno), un fármaco acidificante de la orina (fosfato de sodio) y un antiespasmódico (hiosciamina).

El interés en el uso responsable de antibióticos ha llevado a la exploración de estrategias de antibióticos controlados para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada. Se ha demostrado que tanto el placebo como los analgésicos solos tienen menor eficacia que los antibióticos para eliminar los síntomas y prevenir la pielonefritis. El tratamiento diferido, en el cual una mujer recibe una prescripción de anti-

CUADRO 130-1 Estrategias terapéuticas en la cistitis aguda no complicada

FÁRMACO Y DOSIS	EFICACIA CLÍNICA ESTIMADA (%)	EFICACIA BACTERIANA ESTIMADA (%)[a]	EFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES
Nitrofurantoína, 100 mg c/12 h × 5-7 días	87-95	82-92	Náusea y cefalea
TMP-SMX, un comprimido de doble potencia c/12 h × 3 días	86-100	85-100	Exantema, urticaria, náusea, vómito, anomalías hemáticas
Fosfomicina, saquito de 3 g de dosis única	83-95	78-98	Diarrea, náusea, cefalea
Pivmecilinam, 400 mg c/12 h × 3-7 días	55-82	74-84	Náusea, vómito, diarrea
Fluoroquinolonas, la dosis varía con cada fármaco; régimen de 3 días	81-98	78-96	Náusea, vómito, diarrea, cefalea, somnolencia, insomnio
β lactámicos, la dosis varía con cada fármaco; tratamiento de 5-7 días	79-98	74-98	Diarrea, náusea, vómito, exantema, urticaria

[a] Respuesta microbiana a las medidas de reducción del recuento bacteriano en orina.

Nota: Las tasas de eficacia son promedios o rangos calculados a partir de los datos y los estudios incluidos en las directrices de 2010 de la Infectious Diseases Society of America y la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases para el tratamiento de las UTI no complicadas y la revisión sistemática de *JAMA* de 2014 de las UTI en el entorno extrahospitalario. Los rangos son estimaciones de estudios publicados y pueden variar según el fármaco específico y la tasa de resistencia.

DS, doble resistencia; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Biblioteca Médica Virtual

bióticos pero que la surte sólo si los síntomas no desaparecen en 1 o 2 días, tiene la ventaja potencial de evitar el uso de antibióticos en aquellos que no tienen cistitis o padecen un episodio que se resuelve de forma espontánea. La desventaja es que las mujeres que en realidad tienen cistitis soportan molestias durante un periodo más prolongado y su padecimiento puede evolucionar a pielonefritis. Sin embargo, una medida segura para una utilización más responsable de los antibióticos en la cistitis es administrar el tratamiento en el tiempo correcto; en la práctica, muchos episodios de cistitis aguda reciben medidas terapéuticas durante más tiempo de lo recomendado por las directrices basadas en evidencia.

PIELONEFRITIS

Las personas con pielonefritis tienen una enfermedad con invasión hística, razón por la cual los regímenes terapéuticos elegidos deben conllevar una muy elevada posibilidad de erradicar el microorganismo causal y, a muy corto plazo, alcanzar concentraciones terapéuticas en la sangre. Las grandes cantidades de *E. coli* resistente a TMP-SMX en sujetos con pielonefritis han hecho que las fluoroquinolonas sean los fármacos de primera elección contra la pielonefritis aguda no complicada. El hecho de que se les administre por la boca o por vía parenteral depende de la tolerancia que muestre el sujeto a la administración de fármacos orales. En una investigación con asignación al azar, se demostró que un ciclo de siete días con ciprofloxacina oral (500 mg dos veces al día con una dosis inicial de 400 mg IV o sin ella) mostró gran eficacia como tratamiento inicial de la pielonefritis, en el entorno extrahospitalario. También es eficaz para tratar pielonefritis no complicada aguda la administración de un comprimido de TMP-SMX, de doble potencia, dos veces al día durante 14 días, si se sabe que el agente uropatógeno es susceptible. Cuando se desconoce la susceptibilidad del microorganismo y se utiliza TMP-SMX, se recomienda, como fármaco inicial, la administración IV de 1 g de ceftriaxona. Los β lactámicos orales son menos eficaces que las fluoroquinolonas y deben utilizarse con cautela y vigilancia muy minuciosa. Entre las opciones para utilizar por vía parenteral en casos de pielonefritis no complicada están las fluoroquinolonas, una cefalosporina de amplio espectro con un aminoglucósido o sin él y un carbapenémico. En individuos con antecedentes más complejos, episodios previos de pielonefritis, resistencia antimicrobiana anticipada o manipulaciones recientes de vías urinarias, cabe utilizar combinaciones, como un β lactámico y un inhibidor de la β lactamasa (p. ej., ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam) o carbapenem (imipenem-cilastatina, ertapenem, meropenem); en general, el tratamiento de los pacientes con tales características debe ser orientado por los resultados de los cultivos de orina. Una vez que el individuo ha reaccionado desde el punto de vista clínico y su estado ha mejorado, en vez del tratamiento parenteral se podrá cambiar a la presentación oral de los fármacos.

UTI EN EMBARAZADAS

Fármacos como nitrofurantoína, ampicilina y cefalosporinas, se han considerado relativamente inocuos en el inicio del embarazo. No se han confirmado los datos de un estudio retrospectivo de casos y grupos testigo que sugerían un vínculo entre la nitrofurantoína y las malformaciones congénitas. De manera específica, es mejor no usar sulfonamidas en el primer trimestre (por los posibles efectos teratógenos) y cerca del término del embarazo (ante la posibilidad de que intervengan en la génesis del kernícterus [encefalopatía bilirrubínica]). También es mejor no utilizar fluoroquinolonas, ante sus posibles efectos en el desarrollo del cartílago fetal. La ampicilina y las cefalosporinas se han administrado de manera amplia en el embarazo y son los fármacos más indicados para tratar UTI asintomática o sintomática en ese grupo de pacientes. En general, las mujeres embarazadas con ASB reciben tratamiento durante 4-7 días ante la ausencia de indicios que sustenten el tratamiento de dosis única. En el caso de embarazadas que tienen pielonefritis manifiesta, la norma asistencial es la administración de β lactámicos parenterales, con aminoglucósidos o sin ellos.

UTI EN VARONES

La próstata está afectada en la mayor parte de los casos de UTI febriles en varones, razón por la cual el objetivo en tales pacientes es erradicar la infección en dicha glándula y también en la de la vejiga urinaria. En varones que al parecer tienen UTI sin complicaciones, se recomienda un ciclo de 7-14 días con una fluoroquinolona o TMP-SMX. Si se sospecha la presencia de prostatitis bacteriana aguda, habrá que emprender la administración de antibióticos después de obtener orina y sangre para cultivo. El tratamiento se adapta a los resultados del cultivo de orina y se continúa durante dos a cuatro semanas. En el caso de prostatitis crónica probada por bacterias, suele ser necesario un ciclo de 4-6 semanas a base de antibióticos. Las recurrencias, que son comunes en la prostatitis crónica, obligan a menudo a que el ciclo de tratamiento sea de 12 semanas.

UTI COMPLICADAS

Diferentes de las expuestas en párrafos anteriores, se observan en un grupo heterogéneo de personas con muy diversas anomalías estructurales y funcionales de vías urinarias y riñones. De manera similar, las diferentes bacterias son heterogéneas, así como su susceptibilidad a los antibióticos. Como consecuencia, el tratamiento de esta categoría de UTI debe individualizarse y ser orientado por los resultados de los cultivos de orina. A menudo, el paciente con UTI complicada tendrá datos previos de cultivo de orina que permiten guiar las medidas empíricas, en tanto se cuenta con los resultados del cultivo actual. La pielonefritis xantogranulomatosa se trata con nefrectomía. El drenaje percutáneo se utiliza como medida terapéutica inicial en la pielonefritis enfisematosa y después, según sea necesario, se puede llevar a cabo nefrectomía planeada. La necrosis papilar con obstrucción obliga a alguna intervención que corrija la obstrucción y conserve la función renal.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

El tratamiento de ASB no disminuye la frecuencia de infecciones sintomáticas o complicaciones, excepto en embarazadas, en personas a quienes se practicará una cirugía urológica y tal vez en pacientes neutropénicos y en quienes reciben riñones en trasplante. El tratamiento de ASB en embarazadas y personas a quienes se practicarán métodos urológicos, debe ser orientado por los resultados de cultivos de orina. En las demás poblaciones es mejor no emprender técnicas de detección sistemática de ASB ni su tratamiento. La mayor parte de los casos de bacteriuria por presencia de una sonda es asintomática y no se justifica el uso de antibióticos.

UTI RELACIONADA CON SONDA

Diversas instituciones han planteado guías para tratar CAUTI, que se define por bacteriuria y manifestaciones de vías urinarias en un sujeto con una sonda colocada. Los signos y los síntomas están localizados en las vías urinarias o incluyen manifestaciones de índole general por lo demás no explicadas, como fiebre. La cifra límite aceptada de la bacteriuria respecto a la definición de CAUTI es $\geq 10^3$ CFU/mL, mientras que el límite para la bacteriuria para la ASB es $\geq 10^5$ CFU/mL.

Dado que las sondas proporcionan un conducto para que las bacterias ingresen a la vejiga, la bacteriuria es inevitable con el uso prolongado de sonda. Los signos y síntomas típicos de UTI, que incluyen dolor, urgencia para la micción, disuria, fiebre, leucocitosis periférica y piuria, tienen valor predictivo menor en el diagnóstico de la infección en sujetos con sondas colocadas. Además, la presencia de bacterias en la orina de una persona febril y con una sonda colocada, no necesariamente implica presencia de CAUTI y deben considerarse otras explicaciones de la fiebre.

Las causas de CAUTI son diversas y los resultados de los cultivos de orina son esenciales para orientarse en cuanto a las medidas terapéuticas. Pruebas bastante satisfactorias refuerzan la noción de cambiar la sonda durante el tratamiento de CAUTI. Con ello se busca eliminar los microorganismos dentro de la biocapa que pudieran servir como nido para reinfección. Estudios histopatológicos indican que muchos sujetos que llevan colocadas sondas por tiempo prolongado tienen pielonefritis oculta. En una investigación con asignación al azar hecha en personas con lesión medular a quienes se practicaba sondeo intermitente, se observó que la recurrencia era más frecuente después de tres días de tratamiento que después de 14 días. En general, se recomienda un ciclo de 7-14 días con antibióticos, pero se necesitan más estudios sobre la duración óptima de las medidas terapéuticas.

La mejor estrategia para la prevención de CAUTI es evitar la inserción de sondas innecesarias y retirar las sondas una vez que ya no sean necesarias. Las colaboraciones de mejoramiento de la calidad que atendieron los aspectos técnicos de la prevención de CAUTI (como evitar el sondeo inapropiado) así como las estrategias de comunicación del equipo han demostrado el beneficio de esta estrategia para disminuir las CAUTI tanto en entornos de cuidados intensivos como en la atención a largo plazo. No se ha demostrado que las sondas impregnadas con antimicrobianos de compuestos de plata o nitrofurazona proporcionen eficacia clínica importante en términos de reducción de las tasas de

Biblioteca Médica Virtual

UTI sintomática. Los datos comprobados son insuficientes para recomendar las sondas suprapúbicas y las sondas de preservativos como alternativas a las sondas urinarias permanentes como un medio para prevenir la bacteriuria. Sin embargo, el sondeo intermitente quizá sea preferible al sondeo uretral permanente a largo plazo en ciertas poblaciones (p. ej., personas con lesión de la médula espinal) para evitar complicaciones tanto infecciosas como anatómicas.

CANDIDURIA

El desarrollo de *Candida* en la orina es una complicación cada vez más habitual del sondeo a largo plazo, sobre todo en sujetos atendidos en la unidad de cuidados intensivos, en quienes reciben antibióticos de amplio espectro y en aquellos con diabetes mellitus como enfermedad subyacente. En muchos estudios, se ha encontrado que >50% de las cepas urinarias de *Candida* son especies no *albicans*. La presentación inicial varía de un dato de laboratorio, asintomático, hasta pielonefritis e incluso septicemia. En personas asintomáticas, la candiduria desaparece en más de un tercio de los casos cuando se retira la sonda vesical. El tratamiento de pacientes asintomáticos no parece disminuir la frecuencia de recurrencia de candiduria. Se recomienda el tratamiento para pacientes sintomáticos que tienen cistitis o pielonefritis y para aquellos que se encuentran en alto riesgo de enfermedad diseminada. Los enfermos de alto riesgo incluyen los que tienen neutropenia, aquellos en quienes se practicará manipulación de vías urinarias, quienes son clínicamente inestables y lactantes de bajo peso al nacer. Con 200 a 400 mg de fluconazol cada 24 h por 7-14 días, se alcanzan concentraciones altas en orina y constituye el tratamiento de primera elección contra infecciones de vías urinarias por *Candida*. Los nuevos fármacos azólicos y las equinocandinas, aunque se ha reportado su éxito en la erradicación de *Candida*, se caracterizan por su escasa eliminación por orina, por lo cual no se recomienda su uso. Si hay alguna cepa de *Candida* con altos niveles de resistencia al fluconazol, otras opciones serían flucitosina oral, anfotericina B parenteral o ambas. El lavado de la vejiga con anfotericina B casi nunca se recomienda.

PROFILAXIS DE UTI RECURRENTES EN MUJERES

En mujeres en edad reproductiva, es frecuente la recurrencia de cistitis no complicada y convienen medidas preventivas si la situación de repetición de las UTI interfiere en el modo de vida de la persona. No es absoluta la cifra límite de dos o más episodios sintomáticos al año; las decisiones respecto de intervenciones deben tomar en consideración las preferencias de las pacientes.

Se dispone de tres estrategias profilácticas: tratamiento continuo, después del coito o iniciado por la paciente. La profilaxis continua y la que se lleva a cabo luego del coito suelen realizarse con dosis pequeñas de TMP-SMX, una fluoroquinolona o nitrofurantoína. Los tratamientos son muy ineficaces en el periodo de ingestión activa del antibiótico. De manera típica, se administra el tratamiento profiláctico durante seis meses y se interrumpe y, en este punto, la tasa de UTI recurrente suele volver a su nivel inicial. Si reaparecen las infecciones molestas, habrá que reemprender por un periodo más largo el programa profiláctico. La selección de cepas resistentes en la flora fecal se ha documentado en estudios de mujeres que toman antibióticos profilácticos durante 12 meses.

El tratamiento iniciado por la paciente incluye dotarla de materiales para el cultivo de orina y automedicación con un ciclo de antibióticos para usar ante los primeros síntomas de infección. El cultivo de orina se refrigera y se lleva al consultorio del médico para confirmación del diagnóstico. Cuando hay una relación establecida y fiable de la paciente y su médico, el cultivo de orina se puede omitir en la medida en que los episodios sintomáticos reaccionen totalmente a ciclos cortos de fármacos y no sean seguidos de recurrencia.

La prevención no antimicrobiana está bajo creciente estudio. Los probióticos *Lactobacillus* constituyen un método atractivo para la prevención de UTI, pero hay una escasez de datos para apoyar esta estrategia. Del mismo modo, los estudios de los productos de arándano para la prevención de las UTI han generado resultados mixtos. La dosificación variada y la composición del producto entre los estudios siguen siendo un problema para proporcionar orientación clínica.

PRONÓSTICO

La cistitis es un factor de riesgo para que surja de nuevo esta enfermedad y también la pielonefritis. La ASB es frecuente en ancianos y sujetos con una sonda colocada, pero por sí misma no agrava el riesgo de muerte. Se han estudiado ampliamente las relaciones entre UTI recurrentes, pielonefritis crónica e insuficiencia renal. En caso de no haber anomalías anatómicas como el reflujo, las infecciones recurrentes en niños y adultos no tienen por qué ocasionar pielonefritis crónica, ni insuficiencia renal. Aún más, la infección no interfiere de forma primaria en la génesis de la nefritis intersticial crónica; los factores causales primarios en tal situación son abuso de analgésicos, presencia de obstrucción y reflujo y exposición a toxinas. En presencia de anomalías renales primarias (en particular cálculos obstructivos), la infección como factor secundario puede acelerar el daño del parénquima renal. En sujetos con lesión medular (raquídea), el empleo de una sonda vesical permanente por tiempo prolongado constituye un factor frecuentemente probado de riesgo de cáncer de vejiga. La bacteriuria crónica que ocasiona inflamación persistente constituye una explicación posible de dicha observación.

LECTURAS ADICIONALES

BENT S *et al.*: Does this woman have acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA 287:2701, 2002.

GRIGORYAN L *et al.*: Urinary tract infections in young adults. JAMA 312: 1677, 2014.

GUPTA K *et al.*: International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 52: e103, 2011.

HOOTON TM *et al.*: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 50:625, 2010.

HOOTON TM *et al.*: Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. N Engl J Med 369; 1883, 2013.

NICOLLE LE *et al.*: Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 40:643, 2005.

131 Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico

Jeanne M. Marrazzo; King K. Holmes

CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los adultos del mundo adquiere al menos una infección de transmisión sexual (STI, *sexually transmitted infection*) y en muchos persiste el riesgo de padecer complicaciones. Cada día, por ejemplo, se contraen más de un millón de STI en todo el mundo, lo cual coloca a muchas personas afectadas en riesgo de padecer consecuencias adversas de salud reproductiva y neoplasia. Algunas STI, como la sífilis, la gonorrea, la infección por el VIH, la hepatitis B y el chancro blando, a menudo surgen en redes sexuales sumamente interconectadas que se caracterizan por poseer altas tasas de cambio de pareja o tener múltiples parejas al mismo tiempo. Tales redes, por ejemplo, con frecuencia incluyen personas que practican comercio sexual, varones homosexuales e individuos involucrados en el uso de drogas ilícitas, en especial metanfetamina. Otras STI se distribuyen de manera más uniforme en todas las poblaciones; por ejemplo, las infecciones por clamidia, las infecciones genitales por el virus del papiloma humano (HPV) y el herpes genital pueden propagarse con rapidez incluso en poblaciones de riesgo relativamente bajo. Por último, los recursos tecnológicos modernos basados en la detección de ácido nucleico han acelerado la dilucidación del papel de la transmisión sexual en la propagación de algunos virus, incluidos el virus del Ébola y Zika, y han proporcionado nueva evidencia de transmisión sexual aparente de varias bacterias, incluida *Neisseria meningitidis* del grupo C y microorganismos anaerobios que causan vaginosis bacteriana (BV, *bacterial vaginosis*).

En general, la tasa inicial de diseminación de cualquier STI dentro de una población es producto de tres factores: la tasa de contacto sexual de personas predispuestas con personas que la pueden infectar, la eficacia de la transmisión por exposición y la duración del periodo infeccioso en las personas infectadas. En consecuencia, los esfuerzos para prevenir y controlar las STI se deben encaminar a reducir la tasa de contacto sexual entre los individuos predispuestos y las personas infectadas (p. ej., mediante aseso-

Biblioteca Médica Virtual

ramiento individual y esfuerzos por cambiar las normas de conducta sexual, así como por varias medidas de control de STI que ayudan a reducir la proporción de la población infectada) con el fin de disminuir la duración del periodo contagioso (mediante el diagnóstico oportuno y los tratamientos curativos o supresores) y reducir la eficacia de la transmisión (p. ej. con la promoción del uso del condón y de prácticas sexuales más seguras, el uso de vacunas efectivas y, en fecha más reciente, la circuncisión en el varón).



En todas las sociedades, las STI son una de las enfermedades infecciosas más comunes. En la actualidad, las infecciones que se consideran de transmisión predominantemente sexual o cuyo contagio es con frecuencia por esta vía son por lo menos 40 microorganismos **(cuadro 131-1)**. En los países en vías de desarrollo, donde habita tres cuartas partes de la población mundial y ocurre 90% de las STI, ciertos factores como el crecimiento de la población (sobre todo adolescentes y adultos jóvenes), las migraciones de las zonas rurales a las urbanas, las guerras, los limitados servicios de salud reproductiva para mujeres y la pobreza, aumentan sobremanera la predisposición a padecer las enfermedades resultantes de prácticas sexuales sin protección. En la década de 1990 en China, Rusia, los Estados de la antigua Unión Soviética y Sudáfrica, las estructuras sociales internas experimentaron un cambio muy rápido cuando sus fronteras se abrieron al mundo occidental, lo que desató enormes epidemias nuevas de infección por el VIH y otras STI. A pesar de los adelantos en el suministro de tratamiento antirretroviral de alta eficacia en todo el mundo, el VIH es hoy la primera causa de muerte en algunos países pobres y el HPV y el virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) siguen siendo causas importantes de cáncer cervicouterino y hepatocelular, respectivamente, dos de las neoplasias malignas más frecuentes (y evitables) de los países en desarrollo. Las infecciones por el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) transmitido por vía sexual son la causa de la mayor parte de las úlceras genitales en todo el mundo, así como de una proporción creciente de casos de herpes genital en los países en desarrollo con epidemia de VIH, en los que la retroalimentación positiva entre los contagios del HSV y el VIH permanece sin tratamiento. A pesar de este vínculo congruente, hay varios estudios clínicos con asignación al azar en los que se analizó la eficacia del tratamiento para eliminar HSV tanto en pacientes infectados con VIH, como en los no infectados, que no han demostrado un efecto protector contra la adquisición o transmisión de VIH. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en años recientes ha habido 357 millones de casos nuevos de cuatro STI curables: gonorrea, infección por clamidia, sífilis y tricomoniasis. En los países en desarrollo, hasta 50% de las mujeres en edad de procreación padece BV (de discutible transmisión sexual); estas seis infecciones curables aumentan el riesgo de transmitir o adquirir el VIH.

CUADRO 131-1 Microorganismos transmisibles y transmitidos sexualmente

BACTERIAS	VIRUS	OTROS[a]
Transmitidos entre adultos, principalmente a través del coito		
Neisseria gonorrhoeae *Chlamydia trachomatis* *Treponema pallidum* *Haemophilus ducreyi* *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis* *Ureaplasma urealyticum* *Mycoplasma genitalium*	VIH (tipos 1 y 2) Virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 1 Virus del herpes simple de tipo 2 Virus del papiloma humano (genotipos múltiples) Virus de la hepatitis B[b] Virus del molusco contagioso	*Trichomonas vaginalis* *Pthirus pubis*
Transmisión sexual descrita en forma repetida pero no bien definida o que no es el modo predominante de transmisión		
Mycoplasma hominis *Gardnerella vaginalis* y otras bacterias vaginales *Streptococcus* del grupo B Especies de *Mobiluncus* *Helicobacter cinaedi* *Helicobacter fennelliae* Anaerobios asociados con BV *Leptotrichia/Sneathla* Meningitis por *Neisseria* del grupo C	Citomegalovirus Virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 2 Virus C de la hepatitis Virus D de la hepatitis (?) Virus del herpes simple de tipo 1 Virus del Zika Virus del Ébola (?) Virus de Epstein-Barr Virus de herpes humano tipo 8	*Candida albicans* *Sarcoptes scabiei*
Transmisión por contacto sexual oral-fecal; de importancia decreciente entre varones que tienen relaciones sexuales con varones		
Especies de *Campylobacter*	Virus de la hepatitis A	*Giardia lamblia* *Entamoeba histolytica*

[a] Incluidos protozoarios, ectoparásitos y hongos. [b] Entre pacientes estadounidenses con un factor de riesgo probado, gran parte de las hepatitis por el virus B se transmite por vía sexual.

En Estados Unidos, la prevalencia de anticuerpos contra HSV-2 comenzó a caer a finales del decenio de 1990, en particular entre adolescentes y adultos jóvenes; el descenso presumiblemente se debió a una iniciación sexual más tardía, aumento en el uso de condón y menor incidencia de parejas sexuales múltiples (cuatro o más), como lo documentó el U.S. Youth Behavior Surveillance System. La incidencia anual estimada de infección por HBV también ha disminuido de modo notable desde mediados del decenio de 1980; esta disminución es tal vez atribuible a la administración, ahora generalizada, de la vacuna contra la hepatitis B en la infancia. El HPV genital sigue siendo el microorganismo patógeno de transmisión sexual más común en Estados Unidos, el cual ha infectado a 60% de una cohorte de mujeres, al comienzo con negatividad en las pruebas, y sexualmente activas en un estudio realizado por parte de la universidad del estado de Washington en cinco años, entre 1990 y 2000 (es decir, durante la época previa a la vacunación contra el HPV). La ampliación de la cobertura de la vacuna contra el HPV entre las mujeres jóvenes ya ha generado resultados prometedores en la reducción de la incidencia de la infección, con los tipos de HPV incluidos en las vacunas y de las condiciones relacionadas con estos virus.

En los países industrializados, la transmisión de varias STD al comienzo se frenó gracias al miedo a la infección por VIH a mediados de la década de 1980 y también hacia la mitad del decenio de 2000, junto con intervenciones en el comportamiento generalizadas y la mejoría de la organización de los sistemas de atención para las STI curables. Sin embargo, con el tratamiento antirretrovírico bien tolerado y muy efectivo ahora disponible, el VIH se ha convertido para muchos en una enfermedad crónica que permite una vida normal y una alta calidad de vida. Los índices de gonorrea y sífilis siguen siendo más altos en Estados Unidos que en cualquier otro país industrializado occidental.

En Estados Unidos, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recopilaron los informes de STI desde 1941. La frecuencia máxima notificada de gonorrea alcanzó 468 casos por 100 000 habitantes a mediados de la década de 1970 y disminuyó hasta 98 casos por 100 000 habitantes en 2012. Gracias a la realización de más pruebas y a que hay pruebas más sensibles, la incidencia de infección notificada por *Chlamydia trachomatis* ha ascendido de manera uniforme desde que comenzó su notificación en 1984 y alcanzó un máximo de 457.6 casos/100 000 en 2011. La frecuencia máxima de sífilis primaria y secundaria por 100 000 habitantes fue de 71 casos en 1946, disminuyó con rapidez a 3.9 casos en 1956 y varió de ~10-15 casos a lo largo de 1987 (con un incremento notable de las tasas en varones homosexuales y estadounidenses de raza negra) y luego disminuyó hasta alcanzar un mínimo en 2.1 casos en los años 2000-2001 (con reducción más rápida en heterosexuales estadounidenses de raza negra). Sin embargo, desde 1996, con la introducción de un tratamiento antirretrovírico sumamente activo, la gonorrea, la sífilis y la infección por clamidia han tenido un notable resurgimiento entre los varones homosexuales en América del Norte y Europa, donde se producen brotes de un tipo raro de infección por clamidia (linfogranuloma venéreo [LGV]) que prácticamente habían desaparecido durante la era del sida. En 2014, ~75% de los casos de sífilis primaria y secundaria informados al CDC se encontraba en varones homosexuales. Además, la absorción de emtricitabina/tenofovir oral diaria como profilaxis oral, previa al contacto, contra el contagio con VIH-1 ha aumentado entre los varones homosexuales desde su aprobación inicial para este propósito en 2012 y se ha relacionado con informes de reducción de la frecuencia de uso del preservativo y aumento concomitante de la adquisición de STI. Estos procesos han provocado una gran incidencia de STI, con una creciente infección concomitante por VIH y otros microorganismos patógenos de transmisión sexual (en particular, *Treponema pallidum*, la causa de la sífilis y *Neisseria gonorrhoeae*, el origen de la gonorrea), sobre todo entre los varones homosexuales.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES COMUNES DE LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (STD)

En otros capítulos se revisa el tratamiento de cada STI y se detallan las medidas que deben seguirse ante el diagnóstico de cada infección, pero la mayoría de los pacientes en realidad recibe tratamiento (cuando menos al principio) con base en los signos y síntomas y en los factores de riesgo asociados, incluso en los países industrializados. En el **cuadro 131-2** se listan algunos de los síndromes clínicos que más acompañan a las STD y su causa microbiana. En los párrafos siguientes se explican las estrategias tera-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 131-2 Principales síndromes de las enfermedades de transmisión sexual y causas microbianas de transmisión sexual

SÍNDROME	CAUSAS MICROBIANAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL
Sida	VIH tipos 1 y 2
Cervicitis mucopurulenta	*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* (subespecie *urealyticum*), *Trichomonas vaginalis*, HSV, algunas bacterias anaerobias, *Leptotrichia/Sneathia*
Epididimitis	*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* y (en hombres ancianos o en aquellos que tienen sexo con otros hombres) bacterias coliformes
Infecciones del aparato genital inferior: mujeres	
Cistitis/uretritis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*, HSV
Cervicitis mucopurulenta	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium*
Vulvitis	*Candida albicans*, HSV
Bartolinitis	*C. albicans, T. vaginalis*
Vulvovaginitis	*C. albicans, T. vaginalis*
BV	Bacterias que causan BV (véase el texto)
Enfermedad inflamatoria pélvica aguda	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis,* bacterias vinculadas a la BV, *M. genitalium,* estreptococos del grupo B
Infecundidad	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis,* bacterias vinculadas a la BV
Lesiones ulcerosas de los genitales	HSV-1, HSV-2, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *C. trachomatis* (cepas del LGV), *Klebsiella* (*Calymmatobacterium*) *granulomatis*
Complicaciones del embarazo y puerperio	Varios microorganismos implicados
Infecciones intestinales	
Proctitis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae,* HSV, *T. pallidum*
Proctocolitis o enterocolitis	Especies de *Campylobacter,* especies de *Shigella, Entamoeba histolytica, Helicobacter,* otros microorganismos patógenos intestinales
Enteritis	*Giardia lamblia*
Artritis aguda con infección urogenital o viremia	*N. gonorrhoeae* (p. ej., DGI), *C. trachomatis* (p. ej., síndrome de Reiter), HBV
Verrugas anales y genitales	HPV (30 tipos genitales)
Síndromes de mononucleosis	CMV, VIH, EBV
Hepatitis	Virus de la hepatitis, *T. pallidum*, CMV, EBV
Neoplasias	
Displasias del epitelio escamoso y neoplasias de cuello uterino, ano, vulva, vagina o pene	HPV (ante todo los tipos 16, 18, 31, 45)
Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades orgánicas	HHV-8
Leucemia de linfocitos T	HTLV-1
Carcinoma hepatocelular	HBV
Paraparesia espástica tropical	HTLV-1
Sarna	*Sarcoptes scabiei*
Piojo púbico	*Pthirus pubis*

BV, vaginitis bacteriana; CMV, citomegalovirus; DGI, infección gonocócica diseminada (*disseminated gonococcal infection*); EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); HBV, virus de la hepatitis B; HHV-8, virus del herpes humano de tipo 8 (*human herpesvirus type 8*); HPV, virus del papiloma humano; HSV, virus de herpes simple; HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T humanos (*human T-cell lymphotropic virus*); LGV, linfogranuloma venéreo.

péuticas. **En los capítulos 196 y 197 se describe el tratamiento de las infecciones por retrovirus humanos.**

El primer paso en la conducta diagnóstica y terapéutica de las STD consiste en evaluar el riesgo y luego hacer una valoración clínica, realizar estudios de diagnóstico o detección, administrar el tratamiento y prevenir. La evaluación global del riesgo de STD/VIH orienta la detección e interpretación de los síntomas que sugieran STD, las decisiones sobre estudios de detección selectiva o de tratamientos profilácticos/preventivos, el asesoramiento y las intervenciones destinadas a reducir el riesgo (p. ej., vacunación contra la hepatitis B) y notificación a las parejas de los pacientes con infecciones conocidas, así como modificación conductual del paciente. Un primer paso sencillo en la valoración del riesgo de STD/VIH es tener en cuenta los datos demográficos básicos (es decir, género sexual, edad, estado civil, lugar de residencia). Por ejemplo, las normas nacionales de Estados Unidos recomiendan buscar de manera sistemática infecciones por *C. trachomatis* en todas las mujeres ≤25 años con vida sexual activa. El **cuadro 131-3** muestra 11 preguntas relacionadas con la valoración del riesgo de STD/VIH que los médicos pueden plantear verbalmente o los sistemas de salud pueden adaptar (con respuestas sí/no) a un cuestionario que el propio paciente llena en la consulta. La declaración inicial de intenciones autoriza a abordar temas que tanto médico como paciente pueden percibir como sensibles o socialmente inaceptables.

Después de evaluar el riesgo, se lleva a cabo una valoración clínica (obtención de información sobre los signos y síntomas específicos de STD). Los estudios complementarios para la confirmación (en personas con signos y síntomas) o las pruebas de detección sistemática (para personas sin signos ni síntomas) constan de un estudio microscópico, cultivo, pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) o serología. El tratamiento inicial del síndrome debe abarcar las causas más probables. En determinados casos, los resultados de las pruebas rápidas reducen el espectro de este tratamiento inicial (p. ej., pH del exudado vaginal de mujeres con secreción, una tinción de Gram del exudado uretral en varo-

CUADRO 131-3 Valoración del riesgo de contraer STD y VIH con 11 preguntas

Declaración de intenciones:

Con el fin de proporcionarle la mejor atención actual y conocer su riesgo de contraer determinadas infecciones, es indispensable hablar sobre su comportamiento sexual

Preguntas iniciales:

1) ¿Tiene usted alguna razón para creer que padece una STI? Si es así, ¿qué razón?
2) Para todos los adolescentes <18 años: ¿Ha comenzado a tener ya algún tipo de relación sexual?

Antecedente de STD:

3) ¿Ha tenido usted alguna vez STI o infecciones genitales de algún tipo? Si es así, ¿cuáles?

Preferencias sexuales:

4) ¿Ha tenido relaciones sexuales con varones, mujeres o ambos?

Uso de drogas inyectadas:

5) ¿Se ha inyectado alguna vez drogas? (Si es así, ¿ha compartido alguna vez las agujas o el equipo de inyección?)
6) ¿Ha tenido relaciones sexuales con un varón homosexual o bisexual o con alguien que se haya inyectado drogas?

Características de la(s) pareja(s):

7) ¿Ha tenido su pareja sexual STI? Si es así, ¿cuáles?
8) ¿Su pareja sexual ha tenido otras parejas sexuales durante su relación?

Lista de síntomas de STD:

9) ¿Ha tenido en fecha reciente alguno de estos síntomas?

Varones	Mujeres
a) Secreción de pus (goteo) por el pene b) Úlceras o erupciones genitales	a) Secreción vaginal anormal (aumento de la cantidad, olor anormal, color amarillo anormal) b) Úlceras, erupciones o prurito genital

Actividad sexual en los dos meses anteriores (para pacientes que respondieron "sí" a cualquiera de las preguntas anteriores y con el fin de guiar la exploración y los estudios complementarios):

10) Ahora me gustaría saber qué parte de su cuerpo ha estado expuesta a una STD (p. ej., pene, boca, vagina, ano)

Pregunta sobre el interés en las pruebas de detección sistemática de las STD (para pacientes que respondieron "no" a todas las preguntas anteriores):

11) ¿Quiere usted someterse a pruebas para detectar VIH o cualquier otra STD el día de hoy? (si la respuesta es sí, el médico puede indagar qué tipo de STD y el porqué)

Fuente: Adaptado de JR Curtis, KK Holmes, en KK Holmes *et al.*: Sexually Transmitted Diseases, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

Biblioteca Médica Virtual

nes con secreción, un análisis rápido de reagina plasmática en pacientes con úlceras genitales para investigar sífilis). Una vez iniciado, el tratamiento de las STD prosigue con las "4 C" de la prevención y el control: rastreo de los *contactos* (véase "Prevención y control de las STI", más adelante en este capítulo), garantía de *cumplimiento* terapéutico y *asesoría (counseling)* para reducir los riesgos, al igual que promoción y abastecimiento de *condones* así como entrevistas motivacionales.

De conformidad con las normas actuales, es necesario realizar la detección de infección por VIH-1 en todo adulto cuando menos en una ocasión y con mayor frecuencia cuando tienen riesgo de adquirir la infección.

URETRITIS EN EL VARÓN

La uretritis en el varón genera secreción uretral o disuria, por lo general sin polaquiuria. Algunas de las causas son *Neisseria gonorrhoeae, C. trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, HSV y adenovirus.

Hasta hace poco, *C. trachomatis* causaba entre 30 y 40% de los casos de uretritis no gonocócica (NGU, *nongonococcal urethritis*), en particular en hombres heterosexuales; sin embargo, la proporción de casos por este microorganismo se ha reducido en algunas poblaciones gracias a la eficacia de los programas de lucha contra la infección por clamidia, además de que los ancianos con uretritis no suelen tener infección por clamidia. El HSV y *T. vaginalis* causan unos cuantos casos de NGU en Estados Unidos. En fecha reciente, varios estudios observaron que *M. genitalium* era una causa probable de numerosos casos con resultados negativos para *Chlamydia*. Menos estudios que en el pasado han atribuido esta enfermedad a *Ureaplasma*; estas bacterias se dividen en *U. urealyticum* y *U. parvum*, y unos cuantos estudios sugieren que la primera (pero no la segunda) provoca NGU. Las bacterias coliformes pueden causar uretritis en varones que practican el coito anal. Más recientemente, las bacterias anaerobias que están involucradas de manera característica en BV, en particular especies de *Leptotrichia/Sneathia*, en ocasiones se han relacionado con uretritis en varones heterosexuales. Hoy día, las recomendaciones para el diagnóstico inicial de uretritis en varones incluyen pruebas específicas sólo para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*; aún no se incluye la prueba de *M. genitalium*, aunque una NAAT ahora está disponible en el comercio para esta última.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Uretritis en varones

A continuación se resume la atención del paciente del género masculino con sospecha de uretritis:

1. *Establecer la presencia de uretritis*. En caso de que al exprimir la uretra de atrás hacia adelante no se obtenga una secreción purulenta o mucopurulenta, incluso cuando el paciente no ha orinado durante varias horas o, de preferencia, durante toda la noche, se toma una muestra del tercio anterior de la uretra o de la secreción introduciendo un hisopo pequeño unos 2 o 3 cm en la uretra, para frotis que se somete a tinción de Gram, que generalmente revela ≥2 neutrófilos/1 000 × campo en las zonas que contienen células; en caso de infección gonocócica, el frotis exhibe también diplococos intracelulares gramnegativos. Otro método es examinar el sedimento centrifugado de los primeros 20 o 30 mL de orina (en forma ideal la primera muestra de la mañana) en busca de células inflamatorias ya sea con un microscopio, que revela ≥10 leucocitos por campo de alto poder, o por medio de la prueba de la esterasa leucocítica. Los pacientes con síntomas pero sin datos objetivos de uretritis casi nunca se benefician de ciclos repetidos de antibióticos, y es posible considerar otras causas de tales síntomas.
2. *Buscar complicaciones u otros diagnósticos*. La anamnesis breve acompañada de una exploración física permite excluir la posibilidad de epididimitis y varias complicaciones generalizadas como infección gonocócica diseminada (DGI, *disseminated gonococcal infection*) y artritis reactiva. En el joven sexualmente activo que presenta uretritis el tacto rectal para explorar la próstata rara vez resulta útil, pero en pacientes con disuria sin signos de uretritis y en los varones sin actividad sexual pero con uretritis, se debe realizar un examen prostático, un examen general de orina y urocultivo para descartar la posibilidad de prostatitis o cistitis bacterianas.
3. *Buscar infecciones gonocócicas y por clamidias*. La ausencia de diplococos gramnegativos típicos en el frotis de exudado uretral teñido con Gram que exhibe células inflamatorias justifica un diagnóstico preliminar de NGU, ya que esta prueba tiene 98% de sensibilidad para diagnosticar infección uretral por gonococos. Sin embargo, cada vez más varones con signos o síntomas de uretritis se someten simultáneamente a la búsqueda de infección por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* mediante NAAT múltiples en una muestra de la primera orina de la mañana. La muestra de orina que se somete al análisis comprende los primeros 10-15 mL del chorro, sin que la persona haya orinado en las 2 horas anteriores, siempre que sea posible. Algunas veces el cultivo o las NAAT de *N. gonorrhoeae* son positivos aunque la tinción de Gram resulte negativa; se han descrito algunas cepas de *N. gonorrhoeae* que dan resultados negativos en las tinciones de Gram del exudado hasta en 30% de los casos de uretritis infecciosa. Los resultados de las pruebas de infección gonocócica o por clamidias establecen el pronóstico del paciente (el riesgo de recurrencia de la NGU es mayor cuando no se detectan ni gonococos ni clamidias) y pueden servir como base para las recomendaciones terapéuticas y el tratamiento de las parejas sexuales.
4. *Prescribir tratamiento de inmediato para la uretritis mientras se esperan los resultados de las pruebas*.

TRATAMIENTO

Uretritis en varones

En el **cuadro 131-4** se resume el procedimiento en el varón sexualmente activo con secreción uretral o disuria.

En la práctica, si la tinción de Gram no revela gonococos, se administra tratamiento para uretritis no gonocócica con azitromicina o doxiciclina. Ambas son eficaces. Aunque la azitromicina ha sido más efectiva que la doxiciclina contra la infección por *M. genitalium*, la eficacia de la azitromicina para el tratamiento contra *M. genitalium* está disminuyendo con rapidez. Las alternativas incluyen moxifloxacina y pristinamicina, un antibiótico de la estreptogramina disponible en algunos países. Si se demuestra la presencia de gonococos en la tinción de Gram o si no se realizaron pruebas diagnósticas para excluir gonorrea de manera definitiva, el tratamiento debe constar de una cefalosporina parenteral **(cap. 151)** más azitromicina por VO, principalmente por su actividad aditiva contra *N. gonorrhoeae*, en vista de la posibilidad de re-

CUADRO 131-4 Tratamiento de la secreción uretral en varones

CAUSAS HABITUALES	VALORACIÓN INICIAL HABITUAL
Chlamydia trachomatis	Demostración de secreción uretral o piuria
Neisseria gonorrhoeae	Exclusión de complicaciones locales o sistémicas
Mycoplasma genitalium	Tinción de Gram de la secreción uretral para confirmar uretritis, detectar diplococos gramnegativos
Ureaplasma urealyticum	Prueba para *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*
Trichomonas vaginalis	
Herpesvirus simple	
Tratamiento inicial para pacientes y sus parejas sexuales	
Tratamiento de la gonorrea (a menos que se excluya el diagnóstico): Ceftriaxona, 125 mg IM[a] más azitromicina, 1 g, VO	
Tratamiento de la recurrencia	
Confirmación objetiva de uretritis. Si el paciente se expuso a una nueva pareja sexual no tratada, debe repetirse el tratamiento del paciente y de la pareja sexual. Si el paciente no se expuso de nuevo, debe excluirse la posibilidad de *T. vaginalis*[b] o bien, *M. genitalium*[c] o *Ureaplasma* resistentes a antibióticos y se considera el tratamiento con metronidazol, azitromicina o ambos.	

[a] En Estados Unidos no se recomiendan cefalosporinas ni fluoroquinolonas orales para el tratamiento de gonorrea por la resistencia cada vez más frecuente de *N. gonorrhoeae* a las fluoroquinolonas, en especial (pero no exclusivamente) entre varones que tienen relaciones sexuales con otros varones y porque la sensibilidad de una proporción aún pequeña de gonococos es cada vez menor a la ceftriaxona (fig. 131-1). Para obtener actualizaciones sobre el surgimiento de resistencia antimicrobiana de *N. gonorrhoeae*, consultar la página de los Centers for Disease and Control Prevention (CDC) en http://www.cdc.gov/std.

[b] En los varones, para el diagnóstico de infección por *T. vaginalis* es necesario realizar cultivos, prueba de DNA o amplificación de ácidos nucleicos en una muestra obtenida antes de la primera micción.

[c] *M. genitalium* con frecuencia es resistente a doxiciclina y azitromicina, pero por lo general es sensible a la fluoroquinolona moxifloxacina. Se puede administrar moxifloxacina para el tratamiento de uretritis no gonocócica ni por clamidia que es resistente al tratamiento.

Biblioteca Médica Virtual

sistencia antimicrobiana. La azitromicina también sirve para el tratamiento de *C. trachomatis*, que a menudo genera infecciones concomitantes uretrales en varones con uretritis gonocócica. Lo ideal es buscar gonorrea o infección por clamidia en las parejas sexuales de los pacientes; sin embargo, independientemente de que se sometan a las pruebas de estas infecciones, deben recibir el mismo tratamiento que el caso índice masculino. Cuando la uretritis persiste o recurre después del tratamiento, se repite el régimen inicial en caso de incumplimiento terapéutico o si el paciente tuvo contacto de nuevo con una pareja que no recibió tratamiento. La uretritis más persistente se debe a *M. genitalium*, y se recomiendan pruebas de diagnóstico o tratamiento oportunos, o ambos, para este microorganismo.

Se cuenta con directrices nacionales e internacionales para el tratamiento de la uretritis gonocócica, el cual incluye por lo general ceftriaxona más azitromicina; sin embargo, aún no existe consenso sobre el método terapéutico contra la uretritis que persiste después de tratar y curar la gonorrea. De manera idónea, la estrategia involucraría la realización de pruebas para las posibles causas de la uretritis persistente (p. ej., *M. genitalium*) y la prueba de susceptibilidad antimicrobiana en entornos y poblaciones donde está surgiendo resistencia a los antimicrobianos. Hoy día, hay análisis disponibles que pueden detectar *M. genitalium*, y algunos expertos creen que es hora de integrar tales pruebas en la atención de las STD. Si se detecta *M. genitalium*, la uretritis persistente puede tratarse con azitromicina o moxifloxacina a la luz de los patrones locales de susceptibilidad antimicrobiana.

En varones heterosexuales con una alta probabilidad de haberse expuesto a la tricomoniasis, una muestra obtenida con hisopo intrauretral y una muestra de orina de la primera parte del chorro deben analizarse para detectar *T. vaginalis* (a menudo por medio de cultivo, aunque las NAAT son más sensibles y están aprobadas para el diagnóstico de tricomoniasis en mujeres), y se debe administrar un tratamiento presuntivo con metronidazol o tinidazol (2 g por vía oral en una sola dosis); para los varones homosexuales, la tricomoniasis es poco probable y se justifica la administración de un ciclo de moxifloxacina. Debido a que los varones homosexuales también tienen las tasas de prevalencia más altas de *N. gonorrhoeae* resistente a los antimicrobianos, esta posibilidad, incluso si aparentemente se descarta en el cuadro clínico inicial, debe tenerse en cuenta.

EPIDIDIMITIS

La epididimitis aguda casi siempre es unilateral y se caracteriza por dolor espontáneo, tumefacción y dolor a la palpación del epidídimo, con o sin signos o síntomas de uretritis; esta enfermedad se debe diferenciar de torsión, tumores y traumatismos testiculares. La torsión es una urgencia quirúrgica que es más frecuente durante el segundo o tercer decenio de la vida; se acompaña de dolor agudo y ascenso del testículo en el saco escrotal, rotación del epidídimo de atrás hacia adelante y ausencia de flujo sanguíneo en el estudio. La persistencia de los síntomas después de un ciclo de tratamiento para epididimitis sugiere la posibilidad de un tumor testicular o una enfermedad granulomatosa crónica, como tuberculosis. La epididimitis aguda en los varones <35 años de edad con vida sexual activa es causada, en la mayor parte de los casos, por *C. trachomatis* y, con menos frecuencia, por *N. gonorrhoeae*, y suele acompañarse de uretritis franca o subclínica. La epididimitis aguda de los ancianos o la que se genera tras una manipulación instrumental de las vías urinarias suele deberse a microorganismos patógenos urinarios; estos varones por lo regular no padecen uretritis, pero sí bacteriuria. De manera similar, en los varones homosexuales que han tenido relaciones sexuales por el recto, la epididimitis a menudo es causada por Enterobacteriaceae.

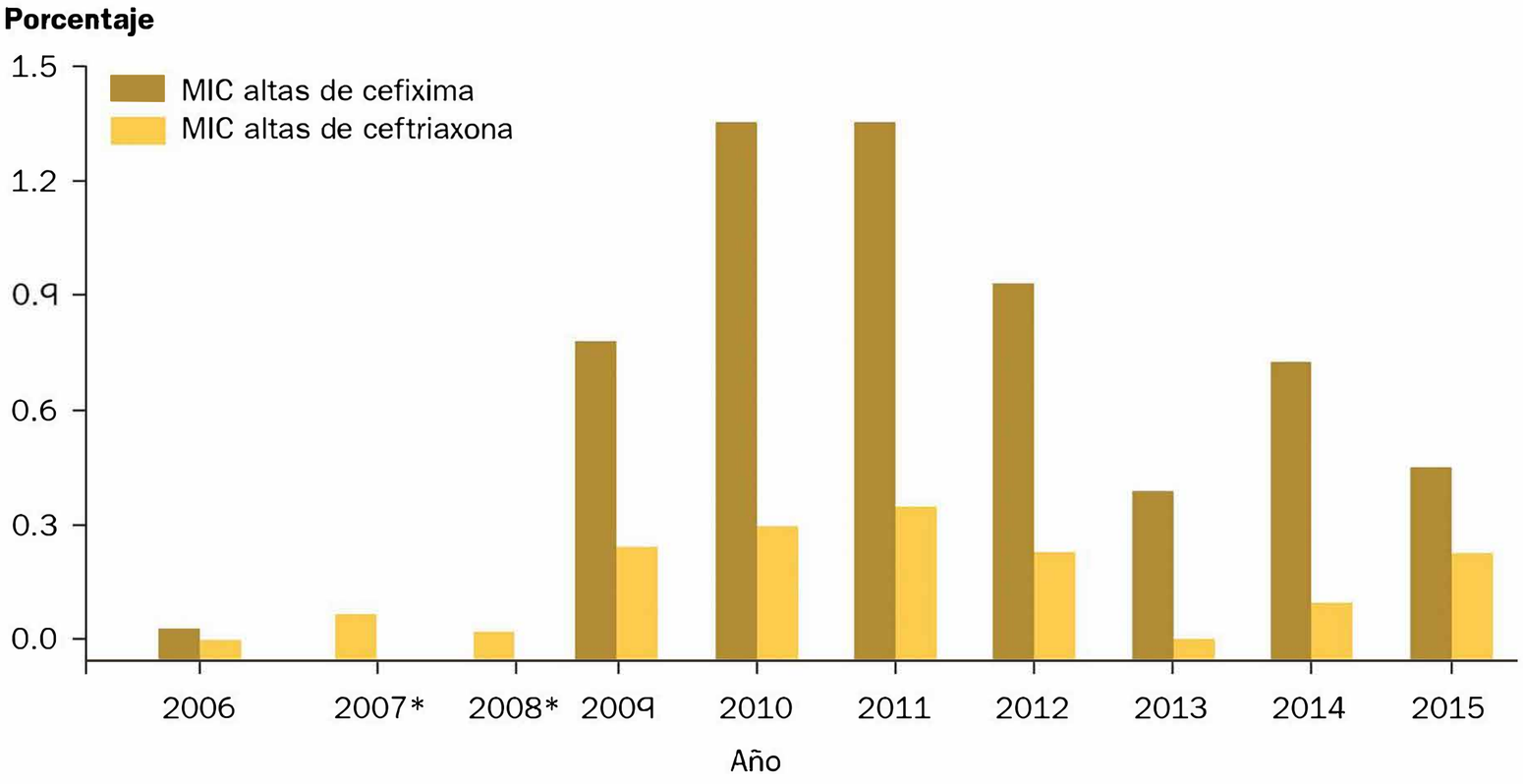
TRATAMIENTO

Epididimitis

La ceftriaxona (dosis única IM de 250 mg) seguida de doxiciclina (100 mg, VO c/12 h durante 10 días) es eficaz contra la epididimitis por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Ya no se recomienda ninguna de las cefalosporinas por VO ni las fluoroquinolonas para el tratamiento de la gonorrea en Estados Unidos por el surgimiento de cepas resistentes de *N. gonorrhoeae*, en especial (pero no en forma exclusiva) entre varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM) **(fig. 131-1)**. Cuando se sospecha una infección con Enterobacteriaceae, la levofloxacina oral (500 mg una vez al día durante 10 días) o la ofloxacina (300 mg dos veces al día durante 10 días) son efectivas para el tratamiento inicial basado en el síndrome de epididimitis; sin embargo, debido a que este régimen es ineficaz contra la infección gonocócica o por clamidia, se debe combinar con un tratamiento eficaz contra la posible infección gonocócica o por clamidia del epidídimo, a menos que se confirme bacteriuria con Enterobacteriaceae.

URETRITIS Y SÍNDROME URETRAL EN LA MUJER

C. trachomatis, N. gonorrhoeae y, en ocasiones, el HSV originan una uretritis sintomática denominada *síndrome uretral* de la mujer, caracterizada por disuria "interna" (por lo general sin sensación de tenesmo ni polaquiuria) y piuria, sin que en la orina sea posible aislar $\geq 10^2$/mL de *Escherichia coli* ni de otros microorganismos. Por lo contrario, la disuria del herpes vulvar o de la vulvovaginitis por *Candida* (y quizá por tricomoniasis) suele describirse como "externa" y la causa es el contacto doloroso de la orina con los labios de la vulva o el introito inflamados o ulcerados. Cuando el cuadro comienza en forma repentina con tenesmo vesical, polaquiuria, hematuria o dolor vesical suprapúbico, se debe descartar cistitis bacteriana. En las mujeres con síntomas de cistitis bacteriana aguda, la presencia de dolor espontáneo, dolor a la palpación del ángulo costovertebral o fiebre sugiere una



*Cepas en las que no se realizaron pruebas para determinar la susceptibilidad a la cefixima en 2007 y 2008.

FIGURA 131-1 Proporción de cepas clínicas de *Neisseria gonorrhoeae* con concentraciones mínimas inhibidoras (MIC, *minimal inhibitory concentrations*) de ceftriaxona (≥0.125 mcg/mL) y cefixima (≥0.25 mcg/mL), Estados Unidos, 2006-2015. (*Tomada de Centers for Disease Control and Prevention: Gonococcal Isolate Surveillance Project [GISP], 2016.)*

Biblioteca Médica Virtual

pielonefritis aguda. **El tratamiento de las infecciones de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*) se describe en el capítulo 130.**

Los signos de vulvovaginitis, acompañados de disuria externa, sugieren una infección vulvar (p. ej., por HSV o *Candida albicans*). Es importante distinguir entre UTI bacterianas en mujeres con disuria pero sin signos de vulvovaginitis y el síndrome uretral, y para ello debe recurrirse a la valoración del riesgo, la evaluación de los patrones de signos y síntomas y a pruebas microbiológicas específicas. En caso de una mujer joven, más de una pareja sexual actual, una nueva pareja en el último mes, una pareja con uretritis o la coexistencia de cervicitis mucopurulenta (véase más adelante), la causa del síndrome uretral es una STI. La presencia de $\geq 10^2$/mL de un solo microorganismo patógeno, como *E. coli* o *Staphylococcus saprophyticus*, en una muestra de orina obtenida correctamente del chorro medio de la micción en una mujer con disuria y piuria, sugiere una probable UTI, en tanto que la piuria con $<10^2$ uropatógenos convencionales por mililitro de orina (piuria "estéril") indica un síndrome uretral agudo por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. Es importante buscar gonorrea y clamidosis con pruebas específicas (p. ej., NAAT de secreciones vaginales obtenidas con hisopo). En las mujeres disúricas con piuria estéril por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*, el tratamiento acertado alivia la disuria. La importancia de *M. genitalium* en el síndrome uretral en las mujeres sigue sin definirse.

INFECCIONES VULVOVAGINALES

Secreción vaginal anormal Si se les pregunta directamente durante la consulta cotidiana, muchas mujeres reconocen arrojar secreción vaginal sin otros signos objetivos de inflamación ni de infección real. Sin embargo, la notificación espontánea de secreción vaginal anormal sugiere la posibilidad de BV o tricomoniasis. Específicamente, uno o ambos cuadros clínicos se acompañan de secreción abundante u olor anormales. La infección cervicouterina por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* no aumenta la cantidad de la secreción ni cambia su olor, pero cuando estos patógenos causan cervicitis, ellos, como *T. vaginalis*, incrementan el número de neutrófilos en el líquido vaginal y le confieren un tono amarillento. Los trastornos vulvares, como el herpes genital o la candidiasis vulvovaginal, causan prurito, sensación urente, irritación, lesiones vulvares, disuria externa (cuando la orina pasa por la vulva inflamada) o dispareunia vulvar.

Algunas infecciones vulvovaginales tienen secuelas graves. La tricomoniasis, la BV y la candidiasis vulvovaginal aumentan el riesgo de adquirir el VIH. La BV facilita la transmisión de VIH de mujeres con sida a sus parejas sexuales de género masculino. La tricomoniasis vaginal y la BV al principio del embarazo pronostican de manera independiente el parto prematuro. Asimismo, la BV conduce a la infección del endometrio y las trompas por bacterias anaerobias. Algunas veces la vaginitis es una manifestación inicial e importante del síndrome de choque séptico, y la candidiasis vulvovaginal crónica o recurrente es más frecuente en mujeres con enfermedades sistémicas, como diabetes mellitus o inmunodepresión por VIH (aunque en la actualidad, en los países desarrollados sólo una proporción pequeña de mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente padece de una enfermedad grave predisponente).

Por tanto, los signos y síntomas vulvovaginales justifican un estudio cuidadoso con una exploración ginecológica, que incluya exploración pélvica y con espéculo, pruebas diagnósticas, y tratamiento específico y congruente según la ubicación anatómica y el tipo de infección. Por desgracia, una encuesta reciente realizada en Estados Unidos indicó que los médicos rara vez solicitan los estudios apropiados para establecer la causa de estos síntomas. Además, el autodiagnóstico de un tipo específico de infección, incluida la candidiasis vulvovaginal, a menudo es incorrecto. El diagnóstico y el tratamiento de los tres tipos más frecuentes de infección vaginal se resumen en el **cuadro 131-5**.

La inspección de la vulva y el perineo revela en ocasiones úlceras o fisuras genitales (su causa más frecuente es la infección por HSV o candidiasis vulvovaginal) o fisuras (secundarias a candidiasis vulvovaginal) sensibles al tacto o una secreción visible en el introito antes de introducir el espéculo (lo que indica BV o una tricomoniasis). La exploración con espéculo permite discernir si la secreción tiene un aspecto realmente anormal y si emana del cuello uterino (mucoide y, si es anormal, amarilla) o procede de la propia vagina (no mucoide, ya que el epitelio vaginal no produce moco). La secreción vaginal anormal es indicación para medir el pH de la secreción, buscar olor a pescado al mezclarla con solución de hidróxido de potasio (KOH) al 10% y buscar determinadas características microscópicas al combinarla con solución salina (tricomonas móviles o "células clave") y solución de KOH al 10% (pseudohifas o hifas que indiquen candidiasis vulvovaginal). Otras pruebas objetivas, descritas más adelante, permiten establecer la causa de la secreción vaginal anormal. La tinción de Gram del fluido vaginal puede usarse para caracterizar las bacterias vaginales con el uso de la escala de Nugent, pero se usa en forma primordial con propósitos de investigación y requiere familiarizarse con los morfotipos y la escala implicados.

TRATAMIENTO

Secreción vaginal

Los patrones terapéuticos de la secreción vaginal anormal varían mucho. En los países en desarrollo, donde las consultas o las farmacias suelen dispensar tratamientos guiados sólo por los síntomas, sin exploración ni pruebas complementarias, el tratamiento oral con metronidazol, en particular en un ciclo de siete días, ofrece una protección razonable contra tricomoniasis y BV, causas frecuentes de secreción vaginal; la administración de metronidazol a las parejas sexuales evita la reinfección de la mujer con tricomonas, aunque no sucede lo mismo en el caso de la BV. Las guías para el manejo de los síntomas promulgadas por la OMS recomiendan prescribir tratamiento para infección del cuello uterino y para tricomoniasis, BV y candidiasis vulvovaginal en mujeres con síntomas de secreción vaginal anormal. Sin embargo, es importante advertir que la mayor parte de las cervicitis por clamidia y gonococo son asintomáticas.

En los países industrializados, los médicos que prescriben tratamiento para la secreción vaginal anormal deben distinguir al menos entre BV y tricomoniasis, ya que el tratamiento óptimo de las pacientes y de sus parejas sexuales difiere en ambos casos.

Tricomoniasis vaginal (Véase también el cap. 224) En forma característica, la tricomoniasis sintomática genera secreción vaginal homogénea, purulenta, amarilla y abundante, acompañada de irritación vulvar, a menudo con inflamación visible del epitelio vaginal y vulvar y petequias en el cuello uterino (llamado cuello uterino en frambuesa, que se visualiza mejor por colposcopia). El pH vaginal (normalmente <4.7) suele aumentar a ≥5.0. En mujeres con signos y síntomas típicos de tricomoniasis, el estudio microscópico de la secreción vaginal mezclada con solución salina exhibe a las tricomonas móviles en gran parte de los casos en los que el cultivo es positivo. Sin embargo, es probable que esta técnica con solución salina detecte sólo la mitad de todos los casos y, especialmente en ausencia de signos y síntomas, suele ser necesario el cultivo o NAAT para identificar al microorganismo. La NAAT para *T. vaginalis* es más sensible que el cultivo. El tratamiento de los enfermos tanto asintomáticos como sintomáticos reduce la tasa de transmisión y previene la aparición ulterior de síntomas.

TRATAMIENTO

Tricomoniasis vaginal

Sólo los nitroimidazoles (p. ej., metronidazol y tinidazol) curan la tricomoniasis en forma consistente. Una sola dosis de 2 g de metronidazol es eficaz y mucho menos costosa que las demás opciones terapéuticas. La semivida del tinidazol es más larga que la del metronidazol, causa menos síntomas gastrointestinales y puede ser útil para el tratamiento de la tricomoniasis que no responde al metronidazol. El tratamiento de las parejas sexuales [que por lo general se proporciona a la paciente para que lo dé a su(s) pareja(s) sexual(es) con la advertencia de evitar el consumo de alcohol en forma simultánea] reduce de manera significativa el riesgo de reinfección, así como el reservorio de ésta, y constituye el tratamiento de referencia. La administración de un gel de metronidazol al 0.75% por vía vaginal no es confiable en la tricomoniasis vaginal. Por tanto, el uso sistémico de metronidazol aún se recomienda durante el embarazo para el tratamiento de la tricomoniasis. En un gran estudio con asignación al azar, la administración de metronidazol contra la tricomoniasis durante el embarazo generó morbilidad perinatal con mayor frecuencia. Sin embargo, la mayoría de los estudios, que incluyen los que hicieron asignación al azar y los que se realizaron con testigos, no ha mostrado efectos adversos por el uso de metronidazol durante el embarazo en partos prematuros o anomalías congénitas.

Vaginosis bacteriana (BV) Antes denominada *vaginitis inespecífica, vaginitis por Haemophilus, vaginitis anaerobia* o *secreción vaginal por Gardnerella*, se trata de un síndrome que se caracteriza por fetidez vaginal y leucorrea leve a moderada; la secreción tiene aspecto homogéneo con escasa

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 131-5 Características diagnósticas y tratamiento de la infección vaginal

CARACTERÍSTICA	EXPLORACIÓN VAGINAL NORMAL	CANDIDIASIS VULVOVAGINAL	VAGINITIS POR TRICOMONAS	VAGINOSIS BACTERIANA
Etiología	Ausencia de infección; predominio de lactobacilos	*Candida albicans*	*Trichomonas vaginalis*	Vinculada a *Gardnerella vaginalis*, diversas bacterias anaerobias/no cultivadas y micoplasmas
Síntomas frecuentes	Ninguno	Prurito vulvar, irritación o ambos	Leucorrea abundante y purulenta; prurito vulvar	Leucorrea maloliente, un poco más abundante
Secreción				
Cantidad	Variable, por lo general escasa	Escasa	Abundante	Moderada
Color[a]	Transparente o blanca	Blanca	Blanca o amarilla	Blanca o gris
Consistencia	No homogénea, floculada	Grumosa; placas adherentes	Homogénea	Viscosidad reducida y homogénea; cubre de manera uniforme las paredes vaginales
Inflamación del epitelio vulvar o vaginal	Ninguna	Eritema del epitelio vaginal y el introito; frecuente dermatitis vulvar, fisuras comunes	Eritema del epitelio vaginal y vulvar; colpitis macular	Ninguna
pH del líquido vaginal[b]	Por lo general ≤4.5	Por lo general ≤4.5	Por lo general >5	Por lo general >4.5
Olor a aminas (pescado) con KOH a 10%	No	No	Puede existir	Sí
Estudio microscópico[c]	Células epiteliales normales; predominio de lactobacilos	Leucocitos, células epiteliales; micelios o pseudomicelios hasta en 80% de las personas con cultivos positivos para *C. albicans* y síntomas típicos	Leucocitos; tricomonas móviles en 80 a 90% de las pacientes sintomáticas, menos frecuentes si no hay síntomas	Célula clave; pocos leucocitos; ningún lactobacilo o sólo algunos superados en número por una profusa flora mixta, en la que casi siempre hay *G. vaginalis* más especies de anaerobios visibles en la tinción de Gram (puntuación de Nugent ≥7)
Otros datos de laboratorio		Cultivo de especies de *Candida*	Cultivo de *T. vaginalis* o NAAT positiva[d]	
Tratamiento habitual	Ninguno	Crema, comprimidos o supositorios de algún azol, por ejemplo, miconazol, 100 mg en óvulo vaginal, o clotrimazol, 100 mg en comprimidos vaginales, una vez al día durante 7 días Fluconazol, 150 mg, VO (una sola dosis)	Metronidazol o tinidazol, 2 g VO (dosis única) Metronidazol, 500 mg, VO, 2 veces al día durante 7 días	Metronidazol, 500 mg VO, 2 veces al día durante 7 días Gel de metronidazol al 0.75%, un aplicador (5 g) por vía intravaginal una vez al día durante 5 días Clindamicina, crema a 2%, un aplicador completo por vía vaginal durante 7 días
Tratamiento habitual de la pareja sexual	Ninguno	Ninguno; tratamiento tópico si se detecta dermatitis por *Candida* del pene	Exploración para STI; tratamiento con metronidazol, 2 g, VO (dosis única)	Ninguno

[a] La mejor forma de establecer el color de la secreción es examinándola contra el fondo blanco de la torunda.

[b] La medición del pH no será válida si hay sangre o si la prueba se realiza en las secreciones endocervicales.

[c] Para detectar hongos, la secreción vaginal se mezcla con KOH a 10% antes de estudiarla bajo el microscopio; para examinar las demás características, la secreción se mezcla con solución salina fisiológica (1:1). La tinción de Gram también es excelente para detectar levaduras (menor valor pronóstico para vulvovaginitis) y pseudomicelios o micelina (mayor valor pronóstico para vulvovaginitis) y para distinguir entre flora normal y flora mixta de la vaginosis bacteriana, pero es menos sensible que el preparado con solución salina para la detección de *T. vaginalis*.

[d] NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico (si se dispone de ella).

viscosidad y cubre de manera uniforme toda la mucosa vaginal. La BV aumenta el riesgo de adquirir otras infecciones genitales, como VIH, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Otros factores de riesgo son el coito vaginal reciente sin protección, parejas sexuales del género femenino y duchas vaginales. Si bien las bacterias que causan BV se han detectado bajo el prepucio de los varones no circuncidados y se ha asociado con uretritis, el tratamiento con metronidazol de las parejas de género masculino no ha reducido la tasa de recurrencias entre las mujeres enfermas.

En mujeres con BV, el cultivo de la secreción vaginal ha demostrado un incremento notable de la prevalencia y concentración de *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis* y varias bacterias anaerobias [p. ej., especies de *Mobiluncus*, *Prevotella* (antes conocida como *Bacteroides*) y algunas especies de *Peptostreptococcus*], así como la ausencia de especies de *Lactobacillus* productores de peróxido de hidrógeno, los cuales constituyen la mayor parte de la flora vaginal y ayudan a proteger contra determinadas infecciones vaginales y cervicouterinas. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de amplio espectro para la amplificación de rDNA 16S en el líquido vaginal, con la subsiguiente identificación de las bacterias específicas por diversos métodos, ha demostrado una mayor e inesperada diversidad bacteriana, que comprende varias especies singulares que no se habían cultivado **(fig. 131-2)** y *Atopobium vaginae*, un microorganismo muy vinculado con la BV que es resistente al metronidazol. Otros géneros recientemente implicados en la vaginosis bacteriana son *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Eggerthella* y *Dialister*.

Por lo general, el diagnóstico clínico de BV se establece con los criterios de Amsel, que comprenden tres de las siguientes anomalías clínicas: 1) signos objetivos de aumento de leucorrea homogénea, 2) secreción va-

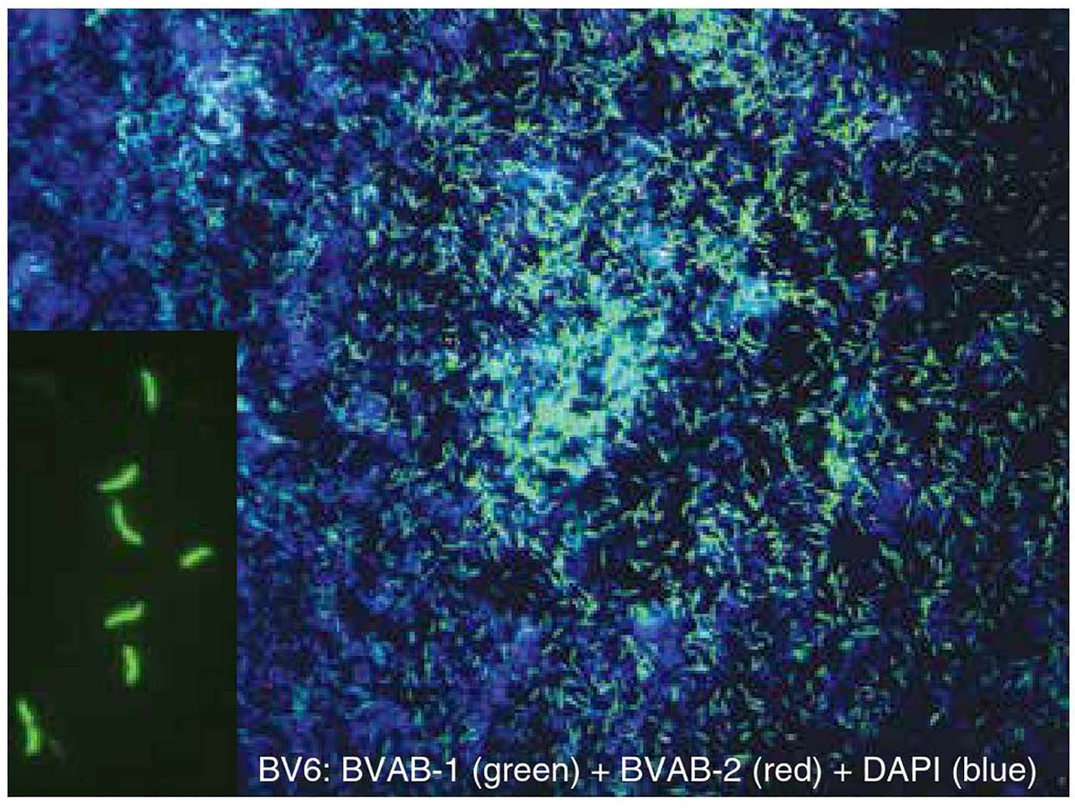


FIGURA 131-2 Amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa de amplio espectro del rDNA 16S del líquido vaginal de una mujer con vaginosis bacteriana (BV) que muestra un campo de hibridación de bacterias con sondas para la bacteria 1 que causa BV ([BVAB-1, *bacterial vaginosis-associated bacterium 1*], visible como un bacilo verde, delgado y curvo) y la bacteria 2 (*en rojo*). El *recuadro* muestra que BVAB-1 tiene forma parecida a *Mobiluncus* (bacilo curvo). *(Reimpreso con autorización de DN Fredricks et al.: N Engl J Med 353:1899, 2005.)*

Biblioteca Médica Virtual

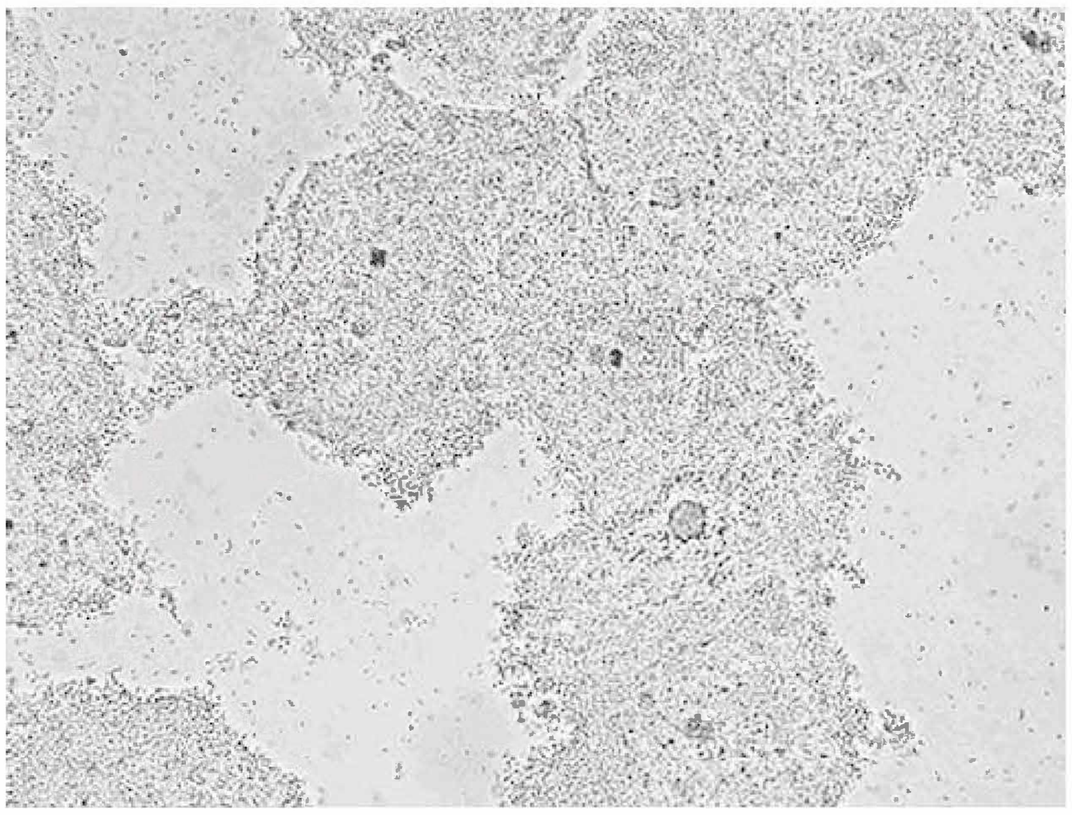


FIGURA 131-3 Preparación en fresco de líquido vaginal que muestra las células clave típicas de una mujer con vaginosis bacteriana. Note los bordes celulares epiteliales oscurecidos y el aspecto granular atribuible a las múltiples bacterias adherentes (×400). *[Fotografía proporcionada por Lorna K. Rabe, reimpresa con autorización de S Hillier et al., en KK Holmes et al. Sexually Transmitted Diseases, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.]*

ginal con pH >4.5, 3) un característico olor a pescado (atribuible a aminas volátiles como la trimetilamina) inmediatamente después de mezclar la secreción vaginal con una solución de KOH al 10% y 4) demostración microscópica de "células clave" (células del epitelio vaginal cubiertas con cocobacilos que les confieren un aspecto granuloso de límites indefinidos) **(fig. 131-3)** en una preparación en fresco de la mezcla de la secreción vaginal con solución salina normal en proporción ~1:1.

TRATAMIENTO

Vaginosis bacteriana (BV)

La dosis habitual de metronidazol oral para el tratamiento de la BV es de 500 mg, c/12 h durante siete días. Una sola dosis de 2 g de metronidazol, como se recomienda en la tricomoniasis, tiene tasas de curación mucho menores en el corto plazo y no debe utilizarse. En Estados Unidos también se ha aprobado el tratamiento intravaginal con crema de clindamicina a 2% [un aplicador completo (5 g contienen 100 mg de fosfato de clindamicina) diariamente durante siete noches] o con gel de metronidazol a 0.75% [un aplicador completo (5 g contienen 37.5 mg de metronidazol) c/12 h durante cinco días] y no origina reacciones adversas sistémicas. La respuesta a los dos tratamientos es similar a la respuesta al metronidazol oral. También están aprobados la clindamicina oral (300 mg c/12 h durante 7 días) y los óvulos de clindamicina (100 g intravaginales al acostarse durante 3 días) y el tinidazol oral (1 g al día por 5 días o 2 g al día por 3 días). Por desgracia, las recurrencias a largo plazo (es decir, varios meses después) son muy frecuentes con el tratamiento tanto oral como intravaginal. Un estudio con asignación al azar que comparó el gel intravaginal que contiene 37.5 mg de metronidazol con un supositorio que contiene 500 mg de metronidazol más nistatina (este último no se comercializa en Estados Unidos), demostró tasas mucho más altas de recurrencia con el régimen de 37.5 mg; esto sugiere que en el tratamiento tópico intravaginal es importante administrar dosis más altas de metronidazol. Las recurrencias disminuyen mucho si se administra dos veces a la semana gel de metronidazol intravaginal supresor.

Los intentos por restituir el número de lactobacilos vaginales que producen peróxido de hidrógeno y quizá mantienen la salud vaginal, no han tenido éxito. Si bien en un estudio con asignación al azar sobre la ingestión de lactobacilos se observó una reducción de las tasas de BV recurrente, este resultado no se ha confirmado ni refutado. En un estudio multicéntrico con asignación al azar realizado en Estados Unidos no se observaron beneficios con la repetición de la inoculación intravaginal de *Lactobacillus* productores de peróxido después del tratamiento de la BV con metronidazol. Por otro lado, un metaanálisis de 18 estudios concluyó que la BV durante el embarazo aumenta de forma considerable el riesgo de parto prematuro y aborto espontáneo. No obstante, la mayor parte de los estudios sobre el tratamiento intravaginal tópico de la BV con clindamicina durante el embarazo no han reducido los desenlaces adversos del embarazo. Hay varios estudios clínicos sobre el tratamiento con metronidazol oral durante el embarazo que han ofrecido resultados no concluyentes, y revisiones recientes han concluido que el tratamiento prenatal de la mujer con BV (incluso en los casos con parto prematuro previo) no reducía el riesgo de parto prematuro. Por consiguiente, la Preventive Services Task Force no recomienda pruebas sistemáticas en busca de BV en embarazadas.

Prurito, ardor o irritación vulvovaginal La candidiasis vulvovaginal produce prurito, sensación urente o irritación vulvar, generalmente sin leucorrea ni fetidez. El herpes genital origina síntomas similares y algunas veces sus lesiones son difíciles de diferenciar de las fisuras causadas por la candidiasis. Los signos de candidiasis vulvovaginal constan de eritema, edema, fisuras y sensibilidad vulvar. Algunas veces la secreción vaginal blanca y escasa adopta la forma de placas similares a las aftas o al queso fresco y se adhieren a la mucosa vaginal. *C. albicans* es el origen de casi todos los casos de candidiasis vulvovaginal sintomática y probablemente proviene de cepas endógenas de *C. albicans* que han colonizado la vagina o el aparato digestivo. El término *candidiasis vulvovaginal complicada* se refiere a los casos que recurren cuatro o más veces por año; son muy graves y la causa son especies de *Candida* no *albicans*; aparecen en mujeres con diabetes resistente, debilidad excesiva, inmunodepresión o embarazo.

Además de concordar con los síntomas clínicos, el diagnóstico de candidiasis vulvovaginal se basa en la presencia de pseudohifas o hifas en el estudio microscópico del líquido vaginal mezclado con solución salina o KOH al 10%, o teñido con tinción de Gram. El estudio microscópico es menos sensible que el cultivo, pero guarda mejor relación con los síntomas. El cultivo se reserva para los casos que no responden a los antimicóticos de primera línea y se lleva a cabo para descartar la presencia de resistencia al imidazol o los azoles (a menudo vinculada con *Candida glabrata*) o antes de empezar el tratamiento antimicótico supresor para los casos recurrentes.

TRATAMIENTO

Prurito, ardor o irritación vulvovaginales

Los síntomas y signos de la candidiasis vulvovaginal justifican su tratamiento, que por lo general consiste en la administración intravaginal de cualquier imidazol (p. ej., miconazol o clotrimazol) durante 3-7 días o una sola dosis de fluconazol VO (cuadro 131-5). La venta sin receta de estos preparados ha reducido el costo de la atención y ha facilitado el tratamiento de muchas mujeres con vulvovaginitis recurrente por levaduras. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que compra estos fármacos no tiene candidiasis vulvovaginal, en tanto que otras padecen infecciones vaginales que necesitan un tratamiento distinto. Por tanto, sólo las mujeres con los síntomas clásicos de prurito vulvar y antecedente de vulvovaginitis por levaduras diagnosticada por un médico experto deben automedicarse. Los ciclos cortos de azoles intravaginales tópicos son eficaces para el tratamiento de candidiasis vulvovaginal no complicada (p. ej., clotrimazol, dos tabletas vaginales de 100 mg al día por tres días o miconazol, un supositorio vaginal de 1 200 mg en una sola dosis). La administración de una sola dosis oral de fluconazol (150 mg) también resulta eficaz y muchas pacientes lo prefieren. Los casos complicados (véase antes) y los que no responden al tratamiento intravaginal convencional o a una sola dosis de antimicrobiano oral casi siempre necesitan un tratamiento prolongado o periódico por vía oral; esta situación se describe de manera extensa en los principios terapéuticos de las STI de 2015 publicados por los CDC (http://www.cdc.gov/std/treatment). No es necesario administrar tratamiento a las parejas sexuales en todos los casos.

Otras causas de secreción vaginal o de vaginitis En la vaginitis ulcerosa vinculada al síndrome de choque tóxico estafilocócico es necesario identificar pronto a *Staphylococcus aureus* en el líquido vaginal con una tinción de Gram y un cultivo. En la vaginitis inflamatoria descamativa, el frotis del líquido vaginal exhibe neutrófilos, una descamación masiva del epitelio vaginal con mayor número de células parabasales y cocos grampositivos; este síndrome puede responder al tratamiento con crema de clindamicina al 2%, a menudo administrada en combinación con esteroides

Biblioteca Médica Virtual

tópicos por varias semanas. Otras causas de vaginitis y de síntomas vulvovaginales son la retención de cuerpos extraños (p. ej., tampones), diafragmas, espermicidas vaginales, productos antisépticos o duchas vaginales, la atrofia del epitelio vaginal después de la menopausia o durante el puerperio con una lactancia prolongada, las reacciones alérgicas a los preservativos de látex, las úlceras vaginales vinculadas por la infección por VIH o el síndrome de Behçet y la vestibulitis.

CERVICITIS MUCOPURULENTA

El término cervicitis mucopurulenta (MPC, *mucopurulent cervicitis*) se refiere a la inflamación del epitelio cilíndrico, el subepitelio del endocérvix y del epitelio cilíndrico contiguo que yace descubierto en posición ectópica en el exocérvix. La MPC en mujeres constituye el "compañero silencioso" de la uretritis en los varones, que es de igual modo común y a menudo causada por los mismos microorganismos (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis, M. genitalium*); sin embargo, la MPC es más difícil de reconocer que la uretritis, dada la naturaleza inespecífica de los síntomas (p. ej., flujo vaginal anormal) y la necesidad de observación mediante exploración pélvica. Como la manifestación más frecuente de estas graves infecciones bacterianas en las mujeres, la MPC puede ser un precursor o un signo de infección del aparato genital superior, también conocida como *enfermedad inflamatoria pélvica* (PID, *pelvic inflammatory disease*; ver más adelante). En mujeres embarazadas, la MPC puede conducir a complicaciones obstétricas. En el pasado, antes de contar con el NAAT, más de un tercio de las muestras cervicovaginales para realizar pruebas con objeto de detectar *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium*, HSV y *T. vaginalis* no reveló una causa identificable de MPC **(fig. 131-4)**. Los estudios más recientes que emplean NAAT para estos microorganismos patógenos aún no han conseguido identificar una etiología microbiológica en casi la mitad de las mujeres con MPC. Las bacterias individuales relacionadas con BV también pueden provocar una reacción inflamatoria en el cuello uterino; por tanto, la BV puede ser una causa de MPC.

El diagnóstico de MPC se basa en la presencia de secreción mucopurulenta amarilla proveniente del cuello uterino o hemorragias endocervicales cuando se frota suavemente, y ectopia cervical edematosa (véase después); estos últimos dos hallazgos son más frecuentes con MPC por clamidia, pero los signos aislados no permiten distinguir entre los microorganismos causales. A diferencia de las endocervicitis por infecciones gonocócicas o por clamidias, la causada por el HSV provoca lesiones ulcerosas en el epitelio escamoso estratificado del exocérvix y el epitelio cilíndrico. El moco del cuello uterino amarillo extraído con una torunda blanca del endocérvix indica la presencia de leucocitos polimorfonucleares (PMN). La tinción de Gram algunas veces confirma su presencia, aunque agrega muy poco al valor diagnóstico de la valoración por medio de los signos cervicales. La presencia ≥20 PMN/1 000 × campo microscópico en las bandas de moco cervical no contaminadas por células epiteliales escamosas vaginales ni por bacterias vaginales indica endocervicitis. La presencia de diplococos gramnegativos intracelulares en un moco endocervical obtenido correctamente es muy específica de gonorrea, aunque su sensibilidad es ≤50%. Por tanto, para el estudio de la MPC también está indicado realizar pruebas específicas y sensibles para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (p. ej. NAAT). Por consiguiente, las NAAT para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* siempre están indicadas en la valoración de MPC, como lo es un análisis cuidadoso del flujo vaginal para las causas de vaginitis que se describieron antes.

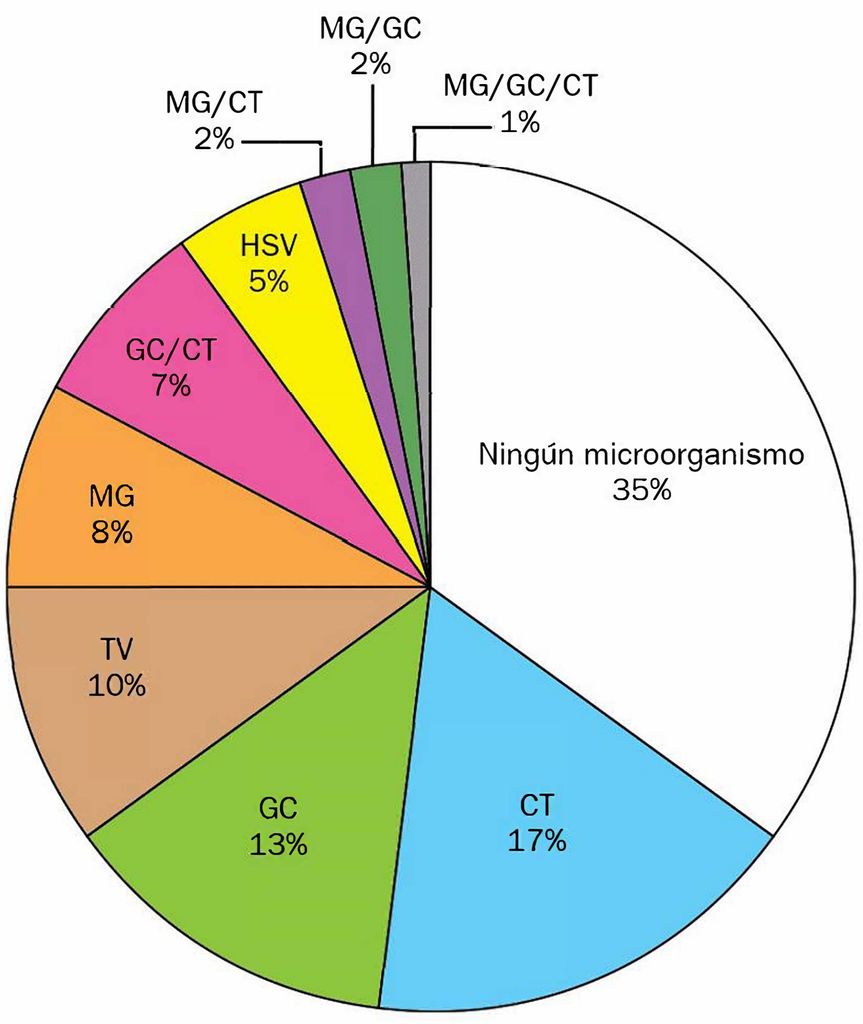


FIGURA 131-4 Microorganismos detectados en pacientes de clínicas dedicadas a las STD en mujeres con cervicitis mucopurulenta (*n* = 167). CT, *Chlamydia trachomatis*; GC, gonococo; MG, *Mycoplasma genitalium*; TV, *Trichomonas vaginalis*; HSV, herpesvirus simple. *(Cortesía de la Dra. Lisa Manhart; con autorización.)*

TRATAMIENTO

Cervicitis mucopurulenta

Entre los criterios anteriores para MPC, ninguno es específico ni pronóstico de infección gonocócica o por *Chlamydia* en algunas situaciones, por lo que las guías de 2015 de los CDC exigen el tratamiento empírico contra MPC en espera de los resultados de las pruebas, en la mayoría de las personas. Este tratamiento provisional con antibióticos activos contra *C. trachomatis* se administra a mujeres con riesgo alto de padecer esta enfermedad de transmisión sexual tan común (factores de riesgo: edad <25 años, múltiples parejas sexuales o parejas sexuales nuevas y relaciones sexuales sin protección), en especial si no es posible asegurar un seguimiento ulterior. Está indicado el tratamiento simultáneo contra gonorrea cuando la prevalencia de la infección es alta en la población respectiva de pacientes (p. ej., adultos jóvenes, clínica con prevalencia alta documentada). En esta situación, el tratamiento consta de una sola dosis eficaz contra gonorrea más el tratamiento contra la infección por *Chlamydia*, como se muestra en el cuadro 131-4 para el tratamiento de la uretritis. En los casos en que la gonorrea es mucho menos frecuente que la infección por clamidia, suele bastar el tratamiento inicial contra clamidia, mientras se reciben los resultados de las pruebas para gonorrea. Las causas y beneficios potenciales del tratamiento para la endocervicitis que no es causada por gonorrea o *Chlamydia* no se han establecido. Aun cuando no se ha definido bien la sensibilidad de *M. genitalium*, este microorganismo con frecuencia persiste después del tratamiento con doxiciclina; por tanto, en la actualidad parece razonable administrar azitromicina para el tratamiento de la posible infección por *M. genitalium* en tales casos. Ahora que se sabe que *M. genitalium* puede ser resistente a la azitromicina, la moxifloxacina representa una opción razonable. Las parejas sexuales de mujeres con MPC deben ser examinadas y recibir un régimen terapéutico similar al elegido para ellas, a menos que los resultados de las pruebas para gonorrea o clamidia sugieran un tratamiento diferente o incluso ningún tratamiento en absoluto.

ECTOPIA CERVICOUTERINA

La ectopia cervicouterina, a menudo llamada erróneamente "erosión cervical", se confunde fácilmente con endocervicitis infecciosa. La ectopia consiste en la presencia de epitelio cilíndrico monoestratificado que se extiende desde el endocérvix y se hace visible sobre el ectocérvix. En la ectopia, el cuello uterino contiene moco transparente o un poco turbio, pero no hay secreción mucopurulenta amarilla. La colposcopia revela un epitelio intacto. Esta peculiaridad es normal en la adolescencia y al principio de la madurez, y retrocede de manera gradual durante el segundo y tercer decenios de la vida, a medida que la metaplasia escamosa sustituye al epitelio cilíndrico ectópico. Los anticonceptivos orales favorecen la persistencia o reaparición de la ectopia en tanto que, al parecer, el tabaquismo acelera la metaplasia escamosa. La cauterización para eliminar la ectopia no está justificada puesto que predispone al cuello uterino a la infección por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o VIH.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

El término *enfermedad inflamatoria pélvica* (PID, *pelvic inflammatory disease*) por lo general se refiere a la infección que asciende del cuello uterino o la vagina al endometrio o las trompas de Falopio. Esta infección en ocasiones se extiende fuera del aparato reproductor hasta originar una peritonitis pélvica, peritonitis generalizada, perihepatitis o un absceso pélvico. Rara vez, en mujeres jóvenes una infección independiente de las STI se extiende en forma secundaria hasta los órganos pélvicos 1) a partir de focos adyacentes de inflamación (p. ej., apendicitis, ileítis regional o diverticulitis)

Biblioteca Médica Virtual

o BV, 2) como consecuencia de una diseminación hematógena (p. ej., tuberculosis o bacteriemia estafilocócica) o 3) como complicación de ciertas enfermedades tropicales (p. ej., esquistosomosis). La infección intrauterina puede ser primaria (espontánea y casi siempre de transmisión sexual) o secundaria a una cirugía invasora intrauterina [p. ej., dilatación y legrado, interrupción del embarazo, inserción de un dispositivo intrauterino (IUD, *intrauterine device*) o histerosalpingografía] o a un parto.

Etiología Los microorganismos que con mayor frecuencia se vinculan con la PID aguda incluyen los agentes causales principales de la endocervicitis (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis* y *M. genitalium*) y los anaerobios que producen BV. En general, con mayor frecuencia *N. gonorrhoeae* genera la PID en lugares donde hay una alta incidencia de gonorrea. *M. genitalium* también se ha relacionado de modo notable con los diagnósticos histopatológicos de endometritis y con salpingitis.

Por otro lado, en Estados Unidos también se han identificado otros microorganismos anaerobios y facultativos (en especial especies de *Prevotella*, peptoestreptococos, *E. coli, Haemophilus influenzae* y estreptococo del grupo B), así como micoplasma genital en diversas proporciones (casi siempre de 25-33%) en muestras de líquido peritoneal obtenidas durante una laparoscopia o de las trompas de Falopio de mujeres con PID. Los obstáculos para definir el microorganismo exacto en cada caso de enfermedad inflamatoria pélvica (sin usar métodos de penetración corporal para la obtención de muestras) repercuten en el tratamiento empírico con antimicrobianos de esta infección.

Epidemiología En Estados Unidos, el número anual estimado de consultas iniciales por PID en mujeres de 15 a 44 años de edad disminuyó de un promedio de 400 000 durante la década de 1980 a 250 000 en 1999 y luego a 51 000 en 2014. Las hospitalizaciones por PID aguda en Estados Unidos también disminuyeron de manera uniforme durante la década de 1980 y al principio de la de 1990, pero permanecieron constantes en casi 70 000 a 100 000 por año desde 1995. Algunos de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad inflamatoria pélvica son la presencia de infección endocervical o BV, el antecedente de salpingitis o de duchas vaginales recientes y la inserción reciente de un dispositivo intrauterino. Hay otros factores yatrógenos que también aumentan el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica, como dilatación y legrado o cesárea, en especial en mujeres con infección endocervical por gonococo o clamidia o con BV. Por lo general, los síntomas de la PID causada por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* comienzan durante el periodo menstrual o poco después; esto sugiere que la menstruación constituye un factor de riesgo en las mujeres con infección endocervical. La inoculación experimental en las trompas de Falopio de primates inferiores demuestra que la exposición repetida a *C. trachomatis* provoca un mayor grado de inflamación y daño hísticos; por tanto, quizá la inmunopatología contribuye a la fisiopatología de la salpingitis por *Chlamydia*. Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales aparentemente tienen un riesgo menor de padecer PID sintomática y la esterilización tubaria reduce el riesgo de salpingitis al prevenir la diseminación intraluminal de la infección en las trompas de Falopio.

Cuadro clínico • **ENDOMETRITIS: SÍNDROME CLÍNICO PATOLÓGICO** En un estudio sobre mujeres con sospecha clínica de PID que se sometieron tanto a biopsia endometrial como a laparoscopia, se observó que las pacientes con endometritis aislada diferían de las mujeres que también tenían salpingitis en que el dolor en los cuadrantes inferiores, los anexos, con la movilización del cuello uterino y el rebote abdominal era mucho menor, al igual que la fiebre y aumento de la proteína C reactiva. Además, en las mujeres con endometritis aislada se observó con mayor frecuencia gonorrea, infección por clamidia y otros factores de riesgo, como duchas vaginales o uso de IUD que en las mujeres que no padecían endometritis ni salpingitis. Por tanto, los factores de riesgo, el cuadro clínico, la prevalencia de infecciones cervicouterinas y el aumento de la proteína C reactiva colocan a las mujeres con endometritis aislada en un lugar intermedio entre las pacientes sin endometritis ni salpingitis y las que padecen salpingitis. Las mujeres con endometritis aislada tienen un riesgo menor de padecer obstrucción tubaria subsiguiente con infecundidad que las que sólo tienen salpingitis.

SALPINGITIS Los síntomas de salpingitis no tuberculosa comienzan con una secreción vaginal amarillenta o fétida por la cervicitis mucopurulenta o la BV y evolucionan gradualmente hasta incluir dolor en la línea media del abdomen y hemorragia vaginal anormal por endometritis; después aparece dolor abdominal y pélvico bilateral a causa de la salpingitis, que se acompaña de náusea, vómito e hipersensibilidad abdominal si ocurre peritonitis.

El dolor abdominal de la salpingitis no tuberculosa suele describirse como dolor sordo. Algunas mujeres no manifiestan dolor o bien éste es atípico, pero durante la exploración física o algún otro tipo de estudio, como una laparoscopia por infecundidad, se observan cambios de inflamación aguda. Cerca de 40% de las mujeres con PID manifiesta una hemorragia uterina anormal antes del dolor o durante el mismo, en 20% hay síntomas de uretritis (disuria) y las mujeres con infección por gonococo o clamidia manifiestan síntomas de proctitis (dolor anorrectal, tenesmo y secreción o hemorragia rectal).

La exploración con espéculo vaginal revela datos de cervicitis mucopurulenta (secreción endocervical amarillenta, endocérvix que sangra con facilidad) en la mayoría de las mujeres con PID gonocócica o por clamidia. La hipersensibilidad al mover el cuello uterino es causada por la distensión de las estructuras que sostienen a los anexos en el lado hacia el que se empuja el cuello uterino. La exploración bimanual revela hipersensibilidad del fondo uterino por endometritis e hipersensibilidad anormal de los anexos por salpingitis, que suele ser bilateral. Cerca de 50% del grupo de mujeres con salpingitis aguda manifiesta edema de los anexos a la palpación, pero la exploración física de los anexos en una paciente con hipersensibilidad no es confiable. Alrededor de un tercio de las pacientes con salpingitis aguda tiene una temperatura inicial >38 °C. En 75% de las mujeres con salpingitis aguda, la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) se acelera y en 60% se observa leucocitosis periférica.

A diferencia de la salpingitis no tuberculosa, la tuberculosis genital es más frecuente en mujeres mayores, muchas de las cuales son posmenopáusicas. Los síntomas principales son hemorragia vaginal anormal, dolor (incluso dismenorrea) e infecundidad; un 25% de estas mujeres tiene un tumor en los anexos. La biopsia endometrial revela granulomas tuberculosos y constituye una muestra ideal para el cultivo.

PERIHEPATITIS Y PERIAPENDICITIS Entre 3 y 10% de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica aguda manifiesta dolor de tipo pleurítico e hipersensibilidad, casi siempre en el cuadrante superior derecho (RUQ, *right upper quadrant*). Los síntomas de perihepatitis aparecen al mismo tiempo o un poco después que los síntomas de PID, y a veces ocultan las molestias de los cuadrantes abdominales inferiores, lo que conduce a un diagnóstico erróneo de colecistitis. Quizá en 5% de los casos de salpingitis aguda, la laparoscopia temprana revela inflamación perihepática que va de edema y eritema de la cápsula hepática a la presencia de un exudado con adherencias fibrinosas entre el peritoneo visceral y el parietal. Cuando el tratamiento se retrasa y la laparoscopia se realiza en etapas más avanzadas, se observan adherencias densas similares a las cuerdas de un violín sobre el hígado; al aplicar tracción a las adherencias surge dolor por el esfuerzo o la posición en el cuadrante superior derecho. La perihepatitis, conocida también como *síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*, se atribuyó durante muchos años a una salpingitis gonocócica, pero en la actualidad se sabe que muchos casos son causados por clamidia. En las pacientes con salpingitis por clamidia, la concentración sérica de anticuerpo microinmunofluorescente contra *C. trachomatis* es mucho más alta cuando existe perihepatitis.

Uno de los signos físicos es la hipersensibilidad en el RUQ, que casi siempre abarca los anexos y conlleva cervicitis, incluso en las pacientes sin síntomas que indiquen salpingitis. Los resultados de las pruebas de función hepática y la ecografía del RUQ son casi siempre normales. La presencia de MPC e hipersensibilidad pélvica en una mujer joven con dolor subagudo de tipo pleurítico en el RUQ del abdomen y una ecografía de vesícula biliar normal sugiere el diagnóstico de perihepatitis.

Se ha observado periapendicitis (serositis del apéndice sin daño de la mucosa intestinal) en ~5% de las pacientes sometidas a apendicectomía por sospecha de apendicitis, pero también puede ocurrir como complicación de una salpingitis gonocócica o por clamidia.

Entre las mujeres con salpingitis, la infección por VIH es cada vez más frecuente conforme aumenta la gravedad de la salpingitis y cuando se forma un absceso tuboovárico que exige hospitalización y drenaje quirúrgico. Sin embargo, entre las mujeres con infección por VIH y salpingitis, la respuesta clínica a los antimicrobianos convencionales (combinados con drenaje del absceso tuboovárico, cuando existe) ha sido satisfactoria.

Diagnóstico En las pacientes con un diagnóstico dudoso no se debe diferir el tratamiento apropiado de la PID; es mejor excederse con el diagnóstico y el tratamiento. Por otro lado, también es indispensable distinguir

Biblioteca Médica Virtual

entre salpingitis y otros trastornos pélvicos, en especial alguna urgencia quirúrgica, como apendicitis o embarazo ectópico.

El único método para identificar de manera definitiva una salpingitis es la laparoscopia, pero no resulta práctico este estudio de rutina para confirmar el diagnóstico. La mayoría de las pacientes con PID aguda se queja de dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen <3 semanas de duración, hipersensibilidad pélvica durante la exploración pélvica bimanual y signos de infección del tercio inferior del aparato genital (es decir, cervicitis mucopurulenta). Cerca de 60% de estas pacientes revela salpingitis en la laparoscopia y quizá entre 10 y 20% padece sólo endometritis. Entre las pacientes con estos datos, la temperatura rectal >38 °C, la presencia de un tumor en los anexos y una ESR >15 mm/h también despiertan la posibilidad de salpingitis, que se ha observado en la laparoscopia de 68% de estas pacientes con uno de estos datos adicionales, 90% de las enfermas con 2 y 96% de las pacientes con 3. No obstante, sólo 17% de las mujeres con salpingitis confirmada por medio de laparoscopia tiene los tres datos adicionales.

En una mujer con dolor e hipersensibilidad pélvica y exceso de PMN (30 por 1 000 × campo microscópico en filamentos de moco del cuello uterino) o con más leucocitos que células epiteliales en el líquido vaginal (en ausencia de vaginitis por tricomonas, que también genera PMN en la secreción vaginal), el valor pronóstico del diagnóstico clínico de PID aguda aumenta, al igual que el inicio simultáneo con la menstruación, el antecedente de hemorragia menstrual anormal reciente, la presencia de un IUD, el antecedente de salpingitis y el contacto sexual con un varón que padece de uretritis. El diagnóstico de apendicitis o de algún otro trastorno intestinal es más probable cuando desde el principio conlleva anorexia, náusea o vómito; el dolor comenzó después del día 14 del ciclo menstrual; o el dolor es unilateral y se circunscribe a los cuadrantes inferiores derecho o izquierdo. Ante la sospecha de PID, se debe realizar un análisis sérico en busca de la fracción β de la gonadotropina coriónica humana; esta prueba es casi siempre positiva cuando existe un embarazo ectópico. De igual forma, la ecografía y la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) permiten identificar un absceso tuboovárico o pélvico. La MRI también puede mostrar un mayor diámetro tubario, líquido intratubario o engrosamiento de la pared tubaria en caso de salpingitis.

La aplicación principal de la laparoscopia en las mujeres con dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen es la exclusión de otros problemas quirúrgicos que no pueden resolverse con imagenología no invasiva. Algunos de los trastornos más frecuentes o graves que se pueden confundir con salpingitis (p. ej., apendicitis aguda, embarazo ectópico, hemorragia del cuerpo lúteo o tumor ovárico) son unilaterales. La presencia de dolor o de un tumor pélvico unilateral, aunque no es incompatible con PID, constituye una indicación poderosa para realizar una laparoscopia, a menos que el cuadro clínico exija una laparotomía. Otras indicaciones frecuentes para realizar una laparoscopia son los signos clínicos atípicos, como ausencia de infección en la parte inferior del aparato genital, la omisión de un periodo menstrual, una prueba de embarazo positiva o la falta de respuesta al tratamiento apropiado. La biopsia endometrial es relativamente sensible y específica para el diagnóstico de endometritis, que se relaciona bastante bien con la presencia de salpingitis.

Las muestras de moco vaginal o endocervical que se obtienen con un hisopo se someten a NAAT en busca de *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Cuando menos, en la secreción vaginal se deben buscar PMN y en las secreciones endocervicales se realiza una tinción de Gram en busca de PMN y diplococos gramnegativos, lo cual indica una infección gonocócica. El diagnóstico clínico de PID que establece un ginecólogo experimentado se confirma con laparoscopia o biopsia endometrial en cerca de 90% de las mujeres que además tienen un cultivo positivo para *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Inclusive en mujeres sin síntomas que indicaran PID aguda y que acudieron a una clínica de STD o clínica ginecológica de Pittsburgh, se observó endometritis fuertemente vinculada a gonorrea endocervical, infección por clamidia o BV; se detectó en 26, 27 y 15% de las mujeres con estos trastornos, respectivamente.

TRATAMIENTO

Enfermedad inflamatoria pélvica

En el **cuadro 131-6** se muestran los regímenes combinados recomendados para el tratamiento ambulatorio o parenteral de PID. Las mujeres con tratamiento ambulatorio deben recibir una combinación de antibióticos de amplio espectro, como ceftriaxona, contra una posible infección gonocócica, seguida de doxiciclina contra la posible infección por *Chlamydia*. También se puede añadir metronidazol para favorecer la actividad contra anaerobios; se debe tener muy en cuenta este agregado cuando hay pruebas de BV. A pesar de que se han realizado muy pocos estudios clínicos con una metodología razonable (en particular con seguimiento prolongado), hay un metaanálisis que sugiere que es conveniente la protección suficiente contra anaerobios.

CUADRO 131-6 Pautas terapéuticas combinadas de los antimicrobianos recomendados para el tratamiento ambulatorio o parenteral de la enfermedad inflamatoria pélvica

TRATAMIENTO AMBULATORIO[a]	TRATAMIENTO PARENTERAL
Ceftriaxona (250 mg IM en una sola dosis) ***más*** Doxiciclina (100 mg VO c/12 h durante 14 días) ***más***[b] Metronidazol (500 mg, VO c/12 h durante 14 días)	Comenzar el tratamiento parenteral con alguno de los esquemas siguientes; continuar el tratamiento parenteral hasta 48 h después de obtener mejoría clínica; después cambiar a tratamiento ambulatorio como se describe en el texto **Pauta A** Cefotetán (2 g IV c/12 h) o cefoxitina (2 g IV c/6 h) ***más*** Doxiciclina (100 mg IV o VO c/12 h) **Pauta B** Clindamicina (900 mg IV c/8 h) ***más*** Gentamicina, dosis de carga de 2 mg/kg IV o IM, más tarde dosis de mantenimiento, 1.5 mg/kg c/8 h

[a] Véase el texto para una descripción de las opciones en la paciente que no tolera las cefalosporinas. [b] Algunos expertos recomiendan añadir metronidazol, en particular si hay vaginosis bacteriana.

Fuente: Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention: MMWR Recomm Rep 59(RR-12):1, 2010.

Las guías de tratamiento contra las STD de los CDC recomiendan la terapéutica empírica contra PID en mujeres jóvenes con vida sexual activa y en otras mujeres con riesgo de padecer esta enfermedad si experimentan dolor pélvico o hipogástrico cuando no es posible identificar otra causa del dolor y si la exploración pélvica muestra uno o más de los siguientes criterios para PID: dolor a la movilización del cuello uterino, hipersensibilidad del útero o hipersensibilidad de los anexos. El tratamiento de la mujer con PID se lleva a cabo de manera ambulatoria o con la paciente hospitalizada. En el estudio multicéntrico *Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health* (PEACH), 831 mujeres con signos y síntomas de leves a moderadamente graves de PID se dividieron al azar en dos grupos: uno fue hospitalizado y recibió cefoxitina y doxiciclina por vía IV y el otro grupo recibió tratamiento ambulatorio con una sola dosis intramuscular (IM) de cefoxitina combinada con doxiciclina por VO. Ambos grupos se sometieron a varios estudios clínicos y microbiológicos tanto de inmediato como a largo plazo. Sin embargo, se debe contemplar la posibilidad de hospitalizar a la paciente cuando 1) el diagnóstico es incierto y no es posible excluir una urgencia quirúrgica, como apendicitis o embarazo ectópico, 2) la paciente está embarazada, 3) existe la sospecha de un absceso pélvico, 4) la gravedad de la paciente o la presencia de náusea y vómito impiden el tratamiento ambulatorio, 5) la paciente padece infección por VIH, 6) la enferma se considera incapaz de seguir o tolerar el tratamiento en forma ambulatoria o 7) la mujer no ha respondido al tratamiento ambulatorio. Varios expertos también prefieren hospitalizar a las adolescentes con PID al principio del tratamiento, aunque las mujeres más jóvenes responden al tratamiento ambulatorio tan bien como las mujeres de mayor edad.

En la actualidad, sólo las cefalosporinas parenterales ofrecen una protección confiable contra el gonococo. Por tanto, el tratamiento oral adecuado de mujeres con intolerancia pronunciada a las cefalosporinas es muy difícil. Cuando las penicilinas constituyen una opción, la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico y doxiciclina demostró una respuesta clínica en el corto plazo en un estudio clínico. Los estudios clínicos realizados fuera de Estados Unidos respaldan la eficacia de la moxifloxacina oral. En este caso, es fundamental llevar a cabo una prueba diagnóstica sensible de gonorrea (lo ideal es un cultivo para comprobar la sensibilidad al antimicrobiano) antes de empezar el tratamiento. En las mujeres cuya PID comprende *N. gonorrhoeae* resistente a quinolona, el tratamiento es incierto, pero quizá valga la pena incluir

Biblioteca Médica Virtual

gentamicina parenteral y azitromicina oral, si bien esta última no ha sido estudiada para este fin.

En pacientes hospitalizadas se han obtenido resultados similares con los dos tratamientos parenterales siguientes (cuadro 131-6) en un estudio multicéntrico con asignación al azar:

1. Doxiciclina más cefotetán o cefoxitina: la administración de estos fármacos es IV cuando menos por 48 h después de observar mejoría clínica y después se administra doxiciclina por VO (100 mg c/12 h) hasta completar 14 días de tratamiento.
2. Clindamicina más gentamicina en pacientes con función renal normal: la administración una vez al día de gentamicina (con combinación de la dosis diaria total en una sola dosis diaria) no ha sido evaluada en PID, pero es eficaz en otras infecciones graves y quizá puede sustituirse. El tratamiento se debe continuar por lo menos 48 h después de observar mejoría clínica y después de administrar doxiciclina por VO (100 mg c/12 h) o clindamicina (450 mg c/6 h) hasta completar 14 días de tratamiento. En los casos de abscesos tuboováricos, la clindamicina en lugar de la doxiciclina para continuar el tratamiento ofrece mejor protección contra infecciones anaerobias.

SEGUIMIENTO

Las pacientes hospitalizadas deben mostrar una mejoría clínica significativa en un plazo de 3-5 días. Las que reciban tratamiento ambulatorio se someterán a una nueva valoración clínica en 72 h. En una encuesta telefónica de seguimiento de mujeres con PID que acudieron a un servicio de urgencias y a las que se prescribió un tratamiento de 10 días con doxiciclina oral, se observó que 28% no cumplió con el tratamiento prescrito y 41% lo interrumpió antes de lo previsto (tras una media de 4.1 días), a menudo por la persistencia de los síntomas, la ausencia de síntomas o los efectos secundarios. Las mujeres que no responden en forma favorable al tratamiento ambulatorio deben ser hospitalizadas para recibir tratamiento parenteral y someterse a más estudios, incluso valorar una posible laparoscopia. También se debe estudiar a la pareja sexual, quien recibirá tratamiento contra gonorrea e infección por *Chlamydia*. Una vez que concluye el tratamiento, si los síntomas reaparecen, la paciente no ha seguido el tratamiento o ha tenido de nuevo contacto con una pareja sexual no tratada, será necesario repetir las pruebas para descartar una infección persistente o recurrente por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*.

CIRUGÍA

La cirugía sólo forma parte necesaria del tratamiento de la salpingitis en caso de infección potencialmente letal (como rotura o amenaza de rotura de un absceso tuboovárico) o para drenar un absceso. Por lo general basta una cirugía conservadora. Suele ser posible drenar los abscesos pélvicos con una colpotomía posterior, y se puede recurrir al lavado peritoneal como tratamiento de una peritonitis generalizada.

Pronóstico Las secuelas tardías comprenden infecundidad por obstrucción tubaria bilateral, embarazo ectópico por cicatrización tubaria sin obstrucción, dolor pélvico crónico y salpingitis recurrente. El riesgo de infecundidad después de una salpingitis por obstrucción tubaria en un estudio grande en Suecia fue de 11% después de un episodio de salpingitis, 23% luego de dos episodios y 54% después de tres o más episodios. En un estudio realizado en la University of Washington se observó que después de PID, el riesgo de embarazo ectópico es siete veces mayor y el de histerectomía es ocho veces mayor.

Prevención En un estudio clínico con grupo testigo y asignación al azar, diseñado para definir si la detección selectiva de infección por clamidia reduce el riesgo de padecer PID ulterior, se observó que las mujeres seleccionadas para someterse a esta detección tuvieron una tasa 56% menor de PID en el siguiente año que las que recibieron la atención habitual sin detección. Esta publicación ayudó a establecer los principios nacionales estadounidenses para la detección de clamidia con base en el riesgo entre mujeres jóvenes, con el fin de reducir la incidencia de PID y la prevalencia de secuelas ulteriores, al tiempo que se reduce la transmisión sexual de *C. trachomatis*. Los CDC y la Preventive Services Task Force de Estados Unidos recomiendan que las mujeres con vida sexual activa ≤25 años de edad, se sometan a una detección sistemática de clamidia genital cada año. No obstante esta recomendación, en muchos centros de atención primaria todavía se realizan pocos estudios de detección.



FIGURA 131-5 Chancroide o chancro blando: úlceras múltiples, dolorosas y en sacabocado con bordes socavados en los labios después de la autoinoculación.

LESIONES ULCEROSAS GENITALES O PERIANALES

Un grupo de STI importantes se caracteriza por la presencia de úlceras genitales y la mayor parte de estas enfermedades aumenta claramente el riesgo de transmisión sexual y propagación de VIH. En un estudio sobre úlceras genitales efectuado en 1996 en 10 de las ciudades de Estados Unidos con las tasas más altas de sífilis primaria, la prueba de PCR en las muestras de las úlceras reveló la presencia de HSV en 62% de los casos, *Treponema pallidum* en 13% y *Haemophilus ducreyi* (la causa del chancroide) en 12-20%. Hoy en día, es probable que el herpes genital ocasione una mayor proporción de úlceras genitales en Estados Unidos y en otros países industrializados.

En Asia y en África hubo un tiempo en que se consideró que el chancro blando **(fig. 131-5)** era el tipo de úlcera genital más frecuente, seguido de la sífilis y, en último término, del herpes genital **(fig. 131-6)**. La lucha por contener el chancro blando y la sífilis, así como el uso extenso de antibióticos de amplio espectro para tratar síndromes relacionados con STI, aunada a la mayor frecuencia de recurrencias o la persistencia del herpes genital atribuible a infección por VIH, son la causa de que los estudios recientes con PCR de las úlceras genitales demuestren



FIGURA 131-6 Herpes genital. Úlcera superficial relativamente leve que se observa típicamente en brotes episódicos. *(Por cortesía de Michael Remington, University of Washington Virology Research Clinic.)*

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 131-7 Linfogranuloma venéreo: linfadenopatía dolorosa muy grande en los ganglios linfáticos femorales e inguinales, separados por una hendidura originada por el ligamento de Poupart. El "signo del surco" no se considera específico de LGV; por ejemplo, algunos linfomas se acompañan de este signo.

claramente que su causa más frecuente es, en algunos países en vías de desarrollo, el herpes genital, el LGV por *C. trachomatis* **(fig. 131-7)** y la donovanosis (granuloma inguinal causado por *Klebsiella granulomatis*; **fig. 168-1**). El LGV prácticamente desapareció de los países industrializados durante los primeros 20 años de la pandemia del VIH, pero se han producido nuevos brotes epidémicos en Europa (incluido el Reino Unido), Estados Unidos y Australia. En estos brotes, el LGV por lo general se circunscribe a la región anal y rectal de varones que tienen relaciones sexuales con varones, no protegidas, a menudo acompañado de VIH o infección por el virus de hepatitis C; la última puede ser una infección aguda adquirida por la misma exposición. Otras causas de úlceras genitales son 1) candidiasis y verrugas genitales traumatizadas, ambas de fácil diagnóstico, 2) las lesiones genitales de una dermatosis generalizada y 3) manifestaciones cutáneas de algunas enfermedades generalizadas, como las úlceras mucocutáneas del síndrome de Stevens-Johnson, o la enfermedad de Behçet; 4) superinfecciones de lesiones que originalmente se adquirieron por vía sexual, como *S. aureus* resistente a la meticilina como complicación de una úlcera genital por HSV-2, y 5) reacciones farmacológicas circunscritas, como las úlceras que se observan en ocasiones con la crema de paromomicina tópica o las preparaciones de ácido bórico.

Diagnóstico Aunque no es posible diagnosticar con certeza la mayor parte de las úlceras genitales sólo por su cuadro clínico, éste sirve, junto con las consideraciones epidemiológicas **(cuadro 131-7)**, como guía para el tratamiento inicial **(cuadro 131-8)**, en tanto se reciben los resultados de los demás estudios. Los médicos deben solicitar un análisis serológico rápido de sífilis en todos los casos de úlcera genital. Para valorar lesiones, excepto las altamente características de infección con HSV (p. ej., aquellas con vesículas herpéticas), pueden ser útiles, aunque no están disponibles hoy en casi ningún país, microscopia de campo oscuro, inmunofluorescencia directa y NAAT para *T. pallidum*. Es importante advertir que 30% de los chancros sifilíticos (que constituyen la úlcera primaria de la sífilis) se acompañan de una serología sifilítica no reactiva. Toda paciente con úlceras genitales debe someterse a una prueba serológica en busca de infección por el VIH.

Las vesículas, pústulas típicas o grupos de úlceras dolorosas precedidos de lesiones vesiculopustulosas indican un herpes genital. Estos cuadros clínicos típicos hacen que la detección del virus sea opcional; sin embargo, muchos pacientes desean confirmar el diagnóstico y, además, la diferenciación entre HSV-1 y HSV-2 repercute en el pronóstico, porque las recurrencias son más frecuentes con este último y es más infeccioso para las parejas sexuales vulnerables.

Las úlceras duras e indoloras con adenopatía inguinal firme y no dolorosa sugieren sífilis primaria. Cuando el primer examen bajo campo oscuro y la prueba serológica rápida de sífilis son negativos al principio o si estas pruebas no están disponibles, se debe administrar tratamiento empírico con base en el riesgo individual. Por ejemplo, puesto que en Estados Unidos va en aumento la frecuencia de sífilis entre los varones homosexuales, la mayoría de los expertos prefiere no diferir el tratamiento contra esta infección mientras se espera a la seroconversión. De igual forma, si la prueba serológica para sífilis se repite una o dos semanas después del tratamiento de una sífilis primaria seronegativa, casi siempre es posible observar seroconversión.

Las úlceras "atípicas" o clínicamente triviales son en ocasiones una manifestación del herpes genital más frecuente que las clásicas lesiones vesiculopustulosas. Por tanto, en estas lesiones también están indicados los estudios específicos del HSV **(cap. 187)**. Los análisis serológicos de anticuerpos séricos específicos contra HSV-2 comercializados en la actualidad en algunos casos resultan negativos, sobre todo en pacientes que acuden al médico poco después del episodio inicial de contagio o cuando la causa de las lesiones es el HSV-1 (como ocurre a menudo hoy en día). Además, una prueba positiva para anticuerpos de HSV-2 no demuestra que las lesiones actuales sean herpéticas, porque cerca de 25% de la población estadounidense (y sin duda una mayor proporción de los individuos con mayor riesgo de padecer otras STI) se torna seropositiva para HSV-2 al comienzo de la edad adulta. Aunque hay en el comercio estadounidense varias pruebas específicas para HSV-2, su especificidad no es de 100% y, por tanto, un resultado positivo en la prueba serológica para HSV-2 sí permite al médico informar al paciente que es probable que haya tenido herpes genital, que debe aprender a identificar los síntomas y que debe evitar las relaciones sexuales durante los periodos de recurrencia. Además, es fre-

CUADRO 131-7 Características clínicas de las úlceras genitales

CARACTERÍSTICA	SÍFILIS	HERPES	CHANCRO BLANDO	LINFOGRANULOMA VENÉREO	DONOVANOSIS
Periodo de incubación	9-90 días	2-7 días	1-14 días	3 días a 6 semanas	1-4 semanas (hasta 6 meses)
Lesiones primarias iniciales	Pápula	Vesícula	Pústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
Número de lesiones	Por lo general una	Múltiples	Por lo general múltiples, pueden reunirse	Por lo general una; a menudo no se detecta pese a la linfadenopatía	Variable
Diámetro	5-15 mm	1-2 mm	Variable	2-10 mm	Variable
Bordes	Bien delimitados, resaltados, redondeados u ovalados	Eritematosos	Indeterminados, anfractuosos, irregulares	Resaltados, redondeados u ovalados	Resaltados, irregulares
Profundidad	Superficiales o profundas	Superficiales	Excavadas	Superficiales o profundas	Alta
Base	Lisa, no purulenta, relativamente avascular	Serosa, eritematosa, avascular	Purulenta, sangra fácilmente	Variable, avascular	Roja y aterciopelada, sangra fácilmente
Induración	Dura	Ausente	Blanda	Ocasionalmente dura	Dura
Dolor	Poco frecuente	Frecuente sensibilidad	Por lo general muy sensible	Variable	Raro
Adenopatías	Duras, no dolorosas, bilaterales	Duras, dolorosas, a menudo bilaterales en el episodio inicial	Dolorosas, pueden supurar, loculadas, por lo general unilaterales	Dolorosas, pueden supurar, loculadas, por lo general unilaterales	Ninguna, pseudobubas

Fuente: Tomado de RM Ballard, en KK Holmes *et al*. (eds.): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed New York, McGraw-Hill, 2008.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 131-8 Tratamiento inicial de úlceras genitales o perianales

Causas habituales
Virus del herpes simple (HSV)
Treponema pallidum (sífilis primaria)
Haemophilus ducreyi (chancro blando)
Análisis inicial habitual
Estudio en campo oscuro (si está disponible), FA directo o PCR para *T. pallidum*
Prueba RPR, VDRL o EIA serológica para sífilis[a]
Cultivo, FA directo, ELISA o PCR para el HSV
Considerar serología específica para HSV-2
En regiones endémicas: PCR o cultivo de *H. ducreyi*
Tratamiento inicial
Sospecha o herpes confirmado (historia o presencia de vesículas):
Tratamiento del herpes genital con aciclovir, vanciclovir o fanciclovir
Sífilis confirmada (campo oscuro, FA o PCR que muestre *T. pallidum*, o RPR reactiva):
Penicilina benzatínica 2.4 millones de U IM una vez al paciente, a parejas seronegativas recientes (es decir, 3 últimos meses) y a todas las parejas seropositivas[b]
Sospecha o chancro blando confirmado (prueba diagnóstica positiva o exclusión de HSV y sífilis con persistencia de la lesión):
Ciprofloxacina (500 mg, VO en una sola dosis) *o*
Ceftriaxona (250 mg, IM, en una sola dosis) *o*
Azitromicina (1 g, VO en una sola dosis)

[a] Cuando los resultados son negativos, pero se sospecha sífilis primaria, se administra tratamiento si está indicado por motivos epidemiológicos y por la evaluación del riesgo sexual; se repite una semana después.

[b] El mismo tratamiento es efectivo en personas con sida y sífilis incipiente.

EIA, enzimoinmunoanálisis; ELISA, enzimoinmunoanálisis de adsorción; FA, anticuerpos fluorescentes; HSV, virus del herpes simple; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

cuente que los sujetos sigan propagando el virus por vía genital y transmitiendo por vía sexual el HSV-2 en ausencia de signos y síntomas de lesiones herpéticas recurrentes, por lo que aquellos con antecedente de herpes genital o con resultados seropositivos para HSV-2 deben contemplar la posibilidad de usar condón o tratamiento antiviral supresor, los que reducen el riesgo de transmitir HSV-2 a sus parejas sexuales.

La presencia de *H. ducreyi* en el cultivo (o por medio de PCR, si se cuenta con ella) es muy útil en las úlceras dolorosas y purulentas, principalmente en las que se acompañan de adenopatías inguinales fluctuantes o eritema en la piel que las cubre, cuando el chancro blando es frecuente en la comunidad o cuando el paciente refiere contacto sexual reciente en una zona endémica (p. ej., en países en desarrollo). Los ganglios linfáticos hipertróficos y fluctuantes se deben aspirar para obtener muestras de cultivo o PCR con el fin de detectar *H. ducreyi* y para someterlos a tinción de Gram y cultivo destinados a descartar otras bacterias patógenas.

Cuando las úlceras genitales persisten después de la evolución natural de un episodio inicial de herpes (2 o 3 semanas), chancro blando o sífilis (hasta 6 semanas) y no ceden con el tratamiento antimicrobiano, está indicada, además de las pruebas habituales para herpes, sífilis y chancro blando, la biopsia para descartar donovanosis, carcinoma y otras dermatosis no venéreas.

TRATAMIENTO

Lesiones ulcerosas genitales o perianales

Por lo general se recomienda tratar de inmediato las úlceras genitales agudas (luego de tomar las muestras necesarias para el diagnóstico) antes de obtener los resultados de los estudios, por varias razones: las pacientes con un episodio inicial o recurrente de herpes genital o anorrectal casi siempre mejoran con el tratamiento antiviral oral inmediato (cap. 187), el tratamiento oportuno de las úlceras genitales de transmisión sexual reduce la transmisión ulterior y algunas pacientes no regresan para conocer los resultados de las pruebas y obtener otro tratamiento. Es muy importante valorar con detalle el perfil de riesgo sexual del paciente y sus antecedentes personales patológicos para establecer el régimen inicial. El enfermo con factores de riesgo que señalan contacto con sífilis (p. ej., un varón que tiene relaciones sexuales con otros varones o con alguien infectado con VIH) debe recibir tratamiento inicial contra sífilis. Debe pensarse en un tratamiento empírico contra el chancro blando si la exposición tuvo lugar en una zona donde esta enfermedad es frecuente o si existe supuración de las adenopatías regionales. Por último, el tratamiento antimicrobiano empírico está indicado cuando las úlceras persisten y el diagnóstico sigue siendo dudoso después de una semana de observación y pese a la lucha por identificar el herpes simple, la sífilis y el chancro blando.

PROCTITIS, PROCTOCOLITIS, ENTEROCOLITIS Y ENTERITIS

La *proctitis* de transmisión sexual se caracteriza por inflamación circunscrita a la mucosa rectal (los 10 o 12 cm más distales) y es resultado de la inoculación rectal directa de los microorganismos patógenos típicos de las STD. Por el contrario, la inflamación que se extiende del recto al colon (*proctocolitis*) y abarca tanto el intestino delgado como el grueso (*enterocolitis*) o sólo el intestino delgado (*enteritis*) puede ser consecuencia de la ingestión de los microorganismos patógenos intestinales típicos por el contacto sexual oral-anal. El dolor anorrectal y la secreción rectal sanguinolenta y mucopurulenta indican una proctitis o una proctocolitis. La primera suele producir tenesmo (con intentos frecuentes de defecación, pero sin diarrea verdadera) y estreñimiento, en tanto que la proctocolitis y la enterocolitis a menudo se acompañan de diarrea verdadera. En las tres enfermedades, la anoscopia revela casi siempre la presencia de exudado mucoso y de una mucosa que tiende a sangrar con facilidad, es decir, una "prueba de limpieza" (*wipe test*) positiva, algunas veces con petequias o úlceras de la mucosa. Es necesario tomar una muestra del exudado para realizar una tinción de Gram y otros estudios microbiológicos. La sigmoidoscopia y la colonoscopia revelan inflamación circunscrita al recto en la proctitis o bien se extiende por lo menos hasta el recto sigmoides en la proctocolitis.

La era del sida trajo consigo un cambio extraordinario del espectro clínico y causal de las infecciones intestinales de los varones homosexuales. El número de casos de STI intestinales agudas descritas antes descendió a medida que las conductas sexuales de alto riesgo de este grupo disminuyeron. Al mismo tiempo, el número de infecciones intestinales oportunistas vinculadas al sida aumentó con rapidez y muchas de ellas se acompañan de síntomas crónicos o recurrentes. Desde entonces, la frecuencia de estas infecciones oportunistas ha descendido porque el tratamiento antirretroviral efectivo abarca cada vez a más personas infectadas por VIH. Dos especies que al principio se aislaron en relación con los síntomas intestinales de los varones homosexuales (ahora conocidas como *Helicobacter cinaedi* y *H. fennelliae*) han sido aisladas también en la sangre de varones con sida y otras personas con inmunodepresión, a menudo asociada a un síndrome de dermatitis multifocal y artritis.

La transmisión de HSV, *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* (incluidas cepas de LGV de *C. trachomatis*) durante el coito anal es la causa de la mayor parte de las proctitis infecciosas en mujeres y en varones que tienen relaciones sexuales con varones. Asimismo, la sífilis tanto primaria como secundaria puede originar lesiones anales o anorrectales, con o sin síntomas. La proctitis gonocócica o por clamidia se ubica tradicionalmente en la mucosa rectal más distal y las criptas anales; es bastante leve en términos clínicos y no se acompaña de manifestaciones generalizadas. Por el contrario, la proctitis primaria por el virus de herpes simple y la proctocolitis por cepas de *C. trachomatis* que originan LGV casi siempre causan dolor anorrectal intenso y a menudo fiebre. En el LGV o la sífilis puede haber úlceras perianales o linfadenopatía inguinal, que suelen ser causadas por HSV. La proctitis herpética primaria se complica en ocasiones con radiculopatías de las raíces sacras, que por lo general se manifiestan en forma de retención urinaria, esfínter anal flácido o estreñimiento. En el LGV, la biopsia rectal revela abscesos, granulomas y células gigantes en las criptas, características similares a las de la enfermedad de Crohn; cuando se observan estos datos, es necesario realizar un cultivo rectal y pruebas serológicas en busca de LGV, que es una infección curable. La sífilis también provoca la formación de granulomas rectales, casi siempre acompañados de infiltración de células plasmáticas y otros mononucleares. La sífilis, el LGV y la infección por HSV que abarcan el recto se acompañan de adenopatía perirrectal que en ocasiones se confunde con cáncer; la sífilis, el LGV, la infección por HSV y el chancroide anal se acompañan de adenopatía inguinal porque los ganglios linfáticos anales drenan en los ganglios linfáticos inguinales.

La inflamación del intestino delgado (enteritis) y la colitis proximal se manifiestan por diarrea y distensión abdominal o dolor tipo cólico sin síntomas anorrectales y con una anoscopia y sigmoidoscopia normales. La enteritis de los varones varones homosexuales no infectados por VIH suele ser causada por *Giardia lamblia*. Las causas más frecuentes de proctocolitis de transmisión sexual son *Campylobacter* o especies de *Shigella*.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis

La proctitis aguda en individuos que practican el coito anorrectal receptivo por lo general se transmite por vía sexual. Estos pacientes se deben someter a una anoscopia para identificar úlceras o vesículas rectales y petequias después de tomar una muestra de la mucosa rectal con un hisopo; para examinar los exudados rectales en busca de PMN y diplococos gramnegativos, y para obtener una muestra del recto con un hisopo para realizar estudios de gonorrea, infección por clamidia, herpes y sífilis. Mientras se obtienen los resultados, los pacientes con proctitis deben recibir tratamiento empírico según el síndrome que presentan, por ejemplo, ceftriaxona (una sola dosis intramuscular de 250 mg para gonorrea) combinada con doxiciclina (100 mg c/12 h VO durante siete días para la posible infección por clamidia) y, además, tratamiento contra herpes o sífilis cuando está indicado. Cuando se sospecha o comprueba proctitis por LGV, el tratamiento recomendable es doxiciclina (100 mg orales c/12 h por 21 días); otra opción es 1 g de azitromicina una vez a la semana durante tres semanas, pero este tratamiento no se ha estudiado lo suficiente.

PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS STI

Para prevenir y contener las STI es necesario lo siguiente:

1. Reducir la tasa promedio de exposición sexual a las STI con la modificación de las conductas sexuales de riesgo y las normas de conducta entre las personas predispuestas o infectadas en todos los grupos de la población. Uno de los cambios indispensables es reducir el número total de parejas sexuales y el número de parejas sexuales simultáneas. El Preventive Services Task Force de Estados Unidos recomienda una asesoría del comportamiento intensiva para todos los adolescentes y adultos sexualmente activos que tienen un mayor riesgo de contraer STI (recomendación de grado B). La entrevista motivacional es una estrategia que ha provocado cambios en el comportamiento, los cuales contribuyen a estos objetivos e incluyen prácticas sexuales más seguras y métodos anticonceptivos más seguros.
2. Reducir el potencial de transmisión fomentando la actividad sexual segura, el uso de condón durante las relaciones sexuales casuales o comerciales, la vacunación contra HBV y HPV, la circuncisión masculina (que reduce el riesgo de infección por VIH, chancro blando y quizá otras STI) y muchos otros métodos (p. ej., la detección y el tratamiento oportunos de otras STI para reducir el potencial de transmisión sexual de VIH). Hay estudios longitudinales que demuestran que el uso perseverante de condón confiere protección significativa tanto a varones como a mujeres contra todas las STI descritas, incluso VIH, HPV y HSV, así como gonorrea e infección por clamidia. Tal vez la única excepción sean las infestaciones por *Pthirus pubis* y *Sarcoptes scabiei*.
3. Acortar el periodo de contagio de las STI mediante la detección oportuna y la administración de tratamiento curativo o supresor de los pacientes y de sus parejas sexuales. La disponibilidad de tratamiento curativo contra la infección por el virus de la hepatitis C y el régimen terapéutico supresor contra la infección por HBV son ejemplos de nuevas oportunidades para acortar la infectividad en las STI más importantes.

La detección y la prevención a menudo se ven obstaculizadas por las restricciones de tiempo y dinero impuestas por los modelos de atención médica y la renuencia de algunos médicos a hacer preguntas respecto de conductas sexuales estigmatizadas. Como muestra la **figura 131-8**, los esfuerzos de los médicos para detectar y tratar las STI dependen en parte de los esfuerzos realizados por la sociedad para educar a los jóvenes sobre la forma de reconocer los síntomas de estas enfermedades, motivar a los que tienen síntomas para que busquen asistencia lo antes posible, informar a las personas en riesgo, pero que no tienen síntomas, sobre las pruebas a las que deben someterse de manera sistemática y poner al alcance una atención apropiada, de alta calidad, accesible y aceptable, sobre todo a los jóvenes indigentes con más probabilidades de adquirir una STI.

ASIGNACIÓN DE RIESGO DE STI

Puesto que muchas personas infectadas no manifiestan síntomas o no los reconocen ni notifican, los médicos deben valorar sistemáticamente el riesgo de STI en sus pacientes adolescentes y adultos jóvenes, lo que sirve de guía para la detección selectiva. Como se señaló antes, las *Preventive Services Task Force Guidelines* de Estados Unidos recomiendan llevar a cabo pruebas sistemáticas para detectar *C. trachomatis* en toda mujer ≤25 años

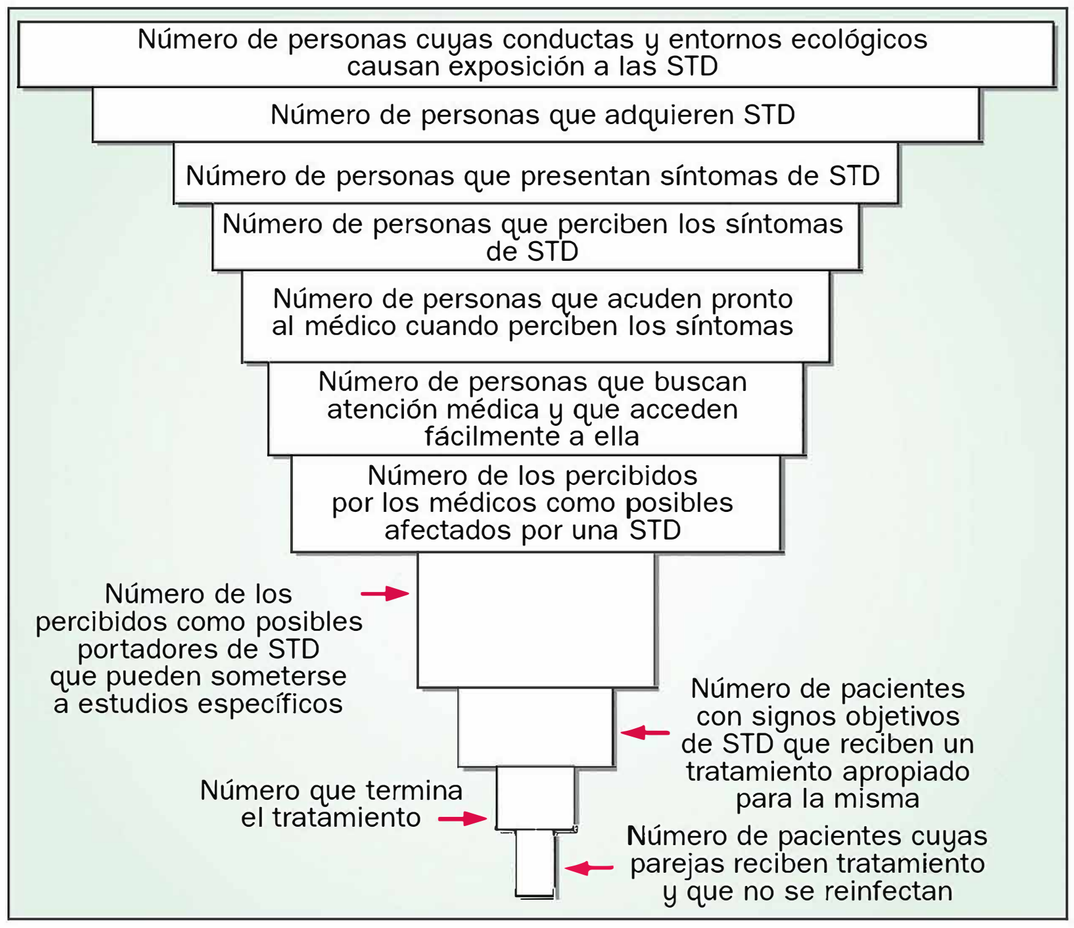


FIGURA 131-8 Puntos de control cruciales para las intervenciones preventivas y clínicas contra las enfermedades de transmisión sexual (STD). *(Adaptado de HT Waller y MA Piot: Bull World Health Organ 41:75, 1969 y 43:1, 1970; y de "Resource allocation model for public health planning-a case study of tuberculosis control", Bull World Health Organ 48[Suppl], 1973.)*

de edad con vida sexual activa que acude a un centro de salud (al menos una vez al año); en las mujeres mayores el estudio se realiza si tienen más de un compañero sexual, han iniciado una nueva relación sexual desde la última vez que fueron estudiadas o tienen diagnóstico de otra STI. En las mujeres de 25-29 años de edad, la infección por clamidia es poco frecuente, pero alcanza una prevalencia de 3-5% en algunos contextos; la información que ofrecen las mujeres de este grupo de edad sobre sus parejas sexuales (si su pareja de sexo masculino ha tenido otra pareja sexual durante su relación) permite identificar a las mujeres con mayor riesgo. En algunas regiones de Estados Unidos, la detección selectiva generalizada de infección cervicouterina por *C. trachomatis* entre mujeres jóvenes redujo de 50-60% su prevalencia. Además, este tipo de estudio protege a las mujeres contra PID. Las pruebas sensibles de amplificación genética en orina permiten ampliar la detección a varones adultos y adolescentes, así como a niñas en quienes la exploración no está programada o es impráctica (p. ej., durante los exámenes que se realizan regularmente antes de participar en actividades deportivas o durante las valoraciones médicas iniciales de las adolescentes). Las muestras vaginales con hisopo, que obtiene el médico durante la exploración ginecológica o la mujer misma, son muy sensibles y específicas para el diagnóstico de infección por clamidia o gonococo; en la actualidad constituye el tipo predilecto de muestra para buscar y diagnosticar estas infecciones.

Si bien en los países industrializados la gonorrea es hoy mucho menos frecuente que la infección por clamidias, todavía está justificado realizar pruebas para diagnosticar *N. gonorrhoeae* en mujeres y adolescentes que acuden a las clínicas de STD y para las adolescentes y mujeres jóvenes sexualmente activas procedentes de regiones con alta prevalencia de la enfermedad. Las NAAT múltiples que combinan la detección de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (y, en fecha más reciente, *T. vaginalis*) en un solo análisis de bajo costo facilitan ahora la prevención y contención de estas infecciones en la población en alto riesgo.

Todo paciente con una STI nueva o con riesgo de padecer una infección transmitida por vía sexual según la evaluación sistemática del riesgo, así como toda embarazada, se debe someter a una prueba serológica en busca de sífilis e infección por VIH y recibir el asesoramiento correspondiente sobre VIH antes y después de la prueba. En varios estudios con asignación al azar se ha demostrado que este tipo de asesoramiento en las pacientes con STI reduce en forma considerable el riesgo de adquirir otra STI; en la actualidad, se debe considerar como parte esencial de la atención de las STI. También están indicadas pruebas serológicas en busca de anticuerpos contra el virus de hepatitis B antes de vacunar a las personas con riesgo, como los varones homosexuales activos y los drogadictos que se aplican drogas inyectadas. Sin embargo, en la mayoría de los jóvenes, es más práctico vacunar contra el HBV sin la detección serológica previa. Es importante reconocer que, si bien la vacuna contra el HBV ha contribuido

Biblioteca Médica Virtual

a reducir en forma considerable la incidencia de esta infección, la mayor parte de los casos nuevos se adquiere por vía sexual. En 2006, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC recomendó lo siguiente: 1) vacunación universal contra hepatitis B para todos los adultos no vacunados en entornos donde una alta proporción de adultos tiene riesgo de contraer HBV (p. ej., clínicas para el tratamiento de STD, entornos en que se realizan pruebas y tratamientos para VIH, clínicas para la prevención y tratamiento de la farmacodependencia, servicios de salud dirigidos a varones usuarios de drogas inyectables que además tienen relaciones sexuales con otros varones y servicios penitenciarios). 2) En otras unidades de atención médica primaria y de especialidad donde los adultos con riesgo de contraer HBV reciben atención, el personal de salud debe informar a todo paciente sobre los beneficios de la vacunación, los factores de riesgo para contraer HBV, y las personas en quienes se recomienda la vacunación; los individuos que deben ser vacunados son los adultos con factores de riesgo para contraer HBV y los adultos que solicitan la protección que confiere esta vacuna. Para fomentar la vacunación en todos los entornos, el personal de salud debe aplicar mecanismos estandarizados que identifiquen a los adultos en quienes se recomiende la vacuna contra hepatitis B, debe administrar la vacuna contra HBV como parte de la atención médica sistemática, no debe exigir que se sepa si hay factores de riesgo para HBV antes de vacunar a los adultos y debe aprovechar los mecanismos de reembolso disponibles para eliminar los obstáculos financieros a la vacunación contra hepatitis B.

En 2007, el ACIP llevó a cabo su primera recomendación para la vacunación sistemática de niñas y mujeres de 9-26 años de edad con la vacuna tetravalente contra el HPV (contra los tipos 6, 11, 16 y 18 de este virus). En 2011, el ACIP recomendó la administración sistemática de la vacuna tetravalente contra el HPV a niños de 11 o 12 años de edad y a varones de 13-21 años de edad que aún no se han vacunado o que no completaron la serie de vacunas de tres dosis; también se recomendó la vacunación contra el HPV en varones de entre 22 y 26 años. Desde ese momento, una vacuna nonavalente contra el HPV ha estado disponible y ha reemplazado en gran medida a las vacunas anteriores. La edad óptima para la vacunación recomendada es de 11-12 años debido al alto riesgo de infección por HPV después de tener la primera relación sexual.

La *notificación a la pareja* consiste en identificar e informar a las parejas sexuales de los pacientes infectados sobre su posible exposición a una STI, realizar la exploración y las pruebas y administrar tratamiento, cuando esté indicado. En un conjunto de 22 informes relativos a la notificación de la pareja durante la década de 1990, los pacientes índice con gonorrea o infección por clamidias mencionaron un promedio de 0.75 a 1.6 parejas, de las cuales entre 25 y 33% padecía una infección; los que tenían sífilis mencionaron de 1.8-6.3 parejas, de las cuales estaban infectadas entre 33 y 50%, y los que tenían infección por VIH mencionaron entre 0.76 y 5.31 parejas, de las cuales 25% estaban infectadas. Las personas que transmiten la infección o que la han contraído en fecha reciente y se encuentran aún en periodo de incubación no suelen tener síntomas o éstos son leves, de manera que sólo acuden al médico cuando se enteran de su exposición. Por tanto, el médico tiene que exhortar a los pacientes a que participen en la notificación a la pareja, tiene que comprobar que las personas expuestas reciben la notificación y tiene que garantizar la confidencialidad a todos los implicados. En Estados Unidos, los servicios de salud locales suelen ofrecer ayuda para la notificación, tratamiento y asesoramiento de la pareja. Al parecer es posible, y al mismo tiempo útil, notificar a los compañeros expuestos dentro del periodo de probable contagio, que es de un mes antes en el caso de gonorrea, 1 o 2 meses para la infección por clamidias y hasta tres meses para la sífilis precoz.

Los pacientes con una STI de nueva aparición siempre tienen un contacto *inicial* que les transmitió la infección; además, pueden tener un contacto *secundario* (*propagado* o *expuesto*) con el que practicaron el sexo después de haber contraído la infección. La identificación y el tratamiento de estos dos tipos de contactos persiguen objetivos distintos. El tratamiento del contacto inicial (a menudo un contacto casual) beneficia a toda la comunidad y evita una mayor transmisión de la enfermedad; el tratamiento de los contactos secundarios de exposición más reciente (los más frecuentes son los cónyuges u otras parejas sexuales estables) previene tanto las complicaciones graves (p. ej., PID) para la pareja, como la reinfección del paciente índice y una mayor propagación de la infección. En una encuesta realizada en una muestra aleatoria de médicos estadounidenses se observó que la mayoría de los pacientes instruidos evita las relaciones sexuales durante el tratamiento, usan condones e informan a sus parejas sexuales después de haberse enterado del diagnóstico de gonorrea, infección por clamidia o sífilis; en algunos casos, los médicos les proporcionaron fármacos para sus parejas; sin embargo, casi no hubo seguimiento en las parejas. En un estudio con asignación al azar se comparó el hecho de que el paciente proporcionara el tratamiento a sus parejas que habían sido expuestas a gonorrea o infección por clamidia con la notificación convencional y la recomendación a las parejas sexuales de que buscaran atención por una STD; el tratamiento suministrado por los mismos pacientes, también conocido como *tratamiento expedido a través de la pareja sexual* (EPT, *expedited partner therapy*) reduce en forma significativa las tasas combinadas de reinfección del paciente índice con *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Las regulaciones que rigen esta estrategia varían de un estado a otro y no están bien definidas, pero las guías terapéuticas para las STD de los CDC del 2015 describen su uso potencial. A la fecha, muchos médicos utilizan el EPT. No en todos los estados es legal, pero este tipo de tratamiento se permite en 39 estados y es potencialmente permisible en otros ocho. (La información actualizada sobre la situación legal del EPT se encuentra disponible en http://www.cdc.gov/std/ept.)

En resumen, los médicos y organismos de salud pública comparten la responsabilidad de la prevención y regulación de las STI. En el actual entorno de cuidados de la salud, la misión de los médicos de atención primaria ha adquirido una importancia creciente, tanto en su prevención como en su diagnóstico y tratamiento, y el resurgimiento de las STI bacterianas, como sífilis y LGV entre los varones que tienen relaciones sexuales con varones (principalmente los que tienen VIH), subraya la necesidad de valorar el riesgo y realizar detección sistemática.

LECTURAS ADICIONALES

Clement ME *et al.*: Treatment of syphilis: A systematic review. JAMA 312: 1905, 2014.

Gottlieb SL *et al.*: The global roadmap for advancing development of vaccines against sexually transmitted infections: Update and next steps. Vaccine 34:2939, 2016.

Johnston C, Corey L: Current concepts for genital herpes simplex virus infection: Diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. Clin Microbiol Rev 29:149, 2016.

Kirkcaldy RD *et al.*: *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance among men who have sex with men and men who have sex exclusively with women: The Gonococcal Isolate Surveillance Project, 2005–2010. Ann Intern Med 158:321, 2013.

Mlisana K *et al.*: Symptomatic vaginal discharge is a poor predictor of sexually transmitted infections and genital tract inflammation in high-risk women in South Africa. J Infect Dis 206:6, 2012.

Newman L *et al.*: Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. PLoS One 10:e0143304, 2015.

Price MJ *et al.*: Risk of pelvic inflammatory disease following *Chlamydia trachomatis* infection: Analysis of prospective studies with a multistate model. Am J Epidemiol 178:484, 2013.

Wandeler G *et al.*: Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: A rapidly evolving epidemic. Clin Infect Dis 55:1408, 2012.

Workowski KA, Bolan GA: Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 64(RR-03):1, 2015.

Zakher B *et al.*: Screening for gonorrhea and *Chlamydia*: A systematic review for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 161:884, 2014.

132 Encefalitis

Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

DEFINICIÓN

La encefalitis se define como una inflamación del cerebro causada por infección, generalmente de origen viral, o por un proceso autoinmunitario primario. Este capítulo se centra en las causas infecciosas de encefalitis; las causas no infecciosas se consideran en otros sitios **(caps. 90, 436 y 437)**. En contraste con la meningitis **(caps. 133 y 134)**, en la cual el proceso infeccioso y la respuesta inflamatoria asociada se limitan en su mayor parte a las meninges, en la encefalitis también hay afección del parénquima cerebral. Muchos pacientes con encefalitis tienen evidencia de meningitis asociada (meningoencefalitis) y, en algunos casos, de afección de la médula espinal o de raíces nerviosas (encefalomielitis, encefalomielorradiculitis).

Biblioteca Médica Virtual

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de la enfermedad febril aguda con signos de afección meníngea, característica de la meningitis, el paciente con encefalitis a menudo presenta confusión, trastornos conductuales o alteración del nivel de conciencia (confusión o alteraciones de la conducta) que va de letargo ligero a coma, e indicios de signos y síntomas neurológicos focales o difusos. Los sujetos con encefalitis pueden tener alucinaciones, agitación, cambios de personalidad, trastornos conductuales y a veces un estado psicótico franco. Las crisis epilépticas generalizadas o focales se dan en muchos pacientes con encefalitis grave. En la encefalitis viral se han descrito casi todos los tipos de alteraciones neurológicas focales, y los signos y síntomas reflejan las regiones afectadas por la infección y la inflamación. Los datos focales más frecuentes son afasia, ataxia, hemiparesia (con reflejos tendinosos hiperactivos y respuestas plantares extensoras), movimientos involuntarios (p. ej., mioclonías, temblores) y afección de pares craneales (p. ej., parálisis oculares, debilidad facial). La afección del eje hipotálamo-hipófisis puede producir trastornos en la regulación de la temperatura, diabetes insípida o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*). A pesar que de manera típica los virus neurotrópicos dañan diferentes regiones del sistema nervioso central (SNC), las variaciones en el cuadro clínico inicial tornan imposible definir con certeza el origen de un caso específico de encefalitis basado tan sólo en los datos clínicos (véase "Diagnóstico diferencial", más adelante).

ETIOLOGÍA

En Estados Unidos cada año se informan casi 20 000 casos de encefalitis, aunque es posible que el número real sea mucho mayor. A pesar de los intentos diagnósticos integrales no se ha podido identificar la causa en la mayor parte de los casos de encefalitis aguda con sospecha de dependencia viral. Cientos de virus son capaces de causar dicha enfermedad, si bien sólo de un subgrupo limitado dependen casi todos los casos en que se identifica una causa específica **(cuadro 132-1)**. Los virus identificados con mayor frecuencia como causantes de casos esporádicos de encefalitis en adultos inmunocompetentes son herpesvirus (HSV, *herpes simplex virus*, de varicela zóster [VZV], de Epstein-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*]). Las epidemias de encefalitis son causadas por arbovirus, que pertenecen a grupos taxonómicos diferentes que incluyen *Alphavirus* (como los virus de la encefalitis equina oriental [EEE, *eastern equine encephalitis*]), los *Flavivirus* (como el virus del Nilo occidental [WNV, *western Nile virus*], el de la encefalitis de San Luis, el de la encefalitis japonesa y el Powassan) y los *Bunyavirus* (como el serogrupo del virus de la encefalitis de California y el virus La-Crosse). Desde la perspectiva histórica, el número mayor de casos de encefalitis por arbovirus en Estados Unidos fue causado por el virus de San Luis y el serogrupo del virus de la encefalitis de California. No obstante, desde 2002, el WNV ha causado la mayor parte de meningitis y encefalitis por arbovirus en dicho país. Se han confirmado 21 405 casos de enfermedad neuroinvasora por WNV (encefalitis, meningitis o mielitis) en el periodo de los años 1995-2016, con 1 877 defunciones. Es importante reconocer que las epidemias de WNV son impredecibles y que han ocurrido casos en toda la porción continental de Estados Unidos. Aparecen constantemente casos nuevos de infecciones de SNC por virus, como lo demuestra el brote reciente de casos de encefalitis en el sureste asiático causados por virus Nipah, un miembro de la familia Paramyxoviridae; meningitis en Europa causados por virus Toscana, un arbovirus que pertenece a la familia Bunyavirus; enfermedades neurológicas en Sudamérica relacionadas con el virus Zika, un flavivirus, y de trastornos neurológicos vinculados con epidemias mayores de virus Chikungunya, un togavirus, en África, India y el sureste asiático. Los parechovirus, que incluyen el parechovirus 3 humano (HPeV3), pertenecen a la familia de los picornavirus y se han reportado como causa de fiebre, septicemia y meningitis en lactantes (menores de tres meses de edad) en Estados Unidos y fuera de dicho país.

CUADRO 132-1 Virus que causan encefalitis aguda en Estados Unidos

COMÚN	MENOS COMÚN
Herpesvirus	Rabia
Citomegalovirus[a]	Virus de la encefalitis equina oriental
Virus del herpes simple 1[b]	Virus Powassan
Virus del herpes simple 2	Citomegalovirus[a]
Herpesvirus humano 6	Virus de la fiebre por garrapata del Colorado
Virus de la varicela-zóster	Parotiditis
Virus de Epstein-Barr	
Virus transmitidos por artrópodos	
Virus La Crosse	
Virus del Nilo occidental[c]	
Virus de la encefalitis de San Luis	
Zika	
Enterovirus	

[a] Hospedador con inmunodepresión. [b] La causa más común de encefalitis esporádica. [c] La causa más común de encefalitis epidémica.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Estudio del LCR El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) debe realizarse en todos los pacientes con presunta encefalitis viral, a no ser que esté contraindicado por la presencia de presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*) muy elevada. De manera ideal, deben obtenerse al menos 20 mL con 5-10 mL de muestra almacenada en congelación para estudios ulteriores, según sea necesario. El perfil característico del LCR es indistinguible del de la meningitis viral, y consiste en pleocitosis linfocítica, elevación ligera de la concentración de proteínas y cifra normal de glucosa. La pleocitosis del LCR (>5 células/μL) se produce en >95% de los pacientes con encefalitis viral probada. En casos raros la pleocitosis está ausente en la primera punción lumbar (LP, *lumbar puncture*), pero se presenta después. Los pacientes gravemente inmunodeprimidos por infección debida a virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), empleo de glucocorticoides u otros inmunodepresores, antineoplásicos o por algunos tumores linforreticulares, a veces no muestran en el LCR una respuesta inflamatoria. Sólo en 10% de los pacientes con encefalitis el recuento celular es >500 células/μL. Las infecciones por ciertos arbovirus (como EEE o la encefalitis de California), por el virus de la parotiditis y por el de la coriomeningitis linfocítica (LCMV, *lymphocytic choriomeningitis virus*) causa a veces recuentos >1 000 células/μL, aunque este grado de pleocitosis debe sugerir la posibilidad de infecciones no virales u otros procesos inflamatorios. En el LCR pueden verse linfocitos atípicos en la infección por el EBV y también, aunque con menor frecuencia, en infecciones por otros virus, como citomegalovirus (CMV), HSV y enterovirus. En la encefalitis por WNV se ha informado incremento del número de células plasmocitoides o de células mononucleares grandes similares a las de Mollaret. La pleocitosis a base de polimorfonucleares se observa en ~45% de sujetos con encefalitis por WNV y también es un signo habitual en la mielorradiculitis por CMV en sujetos inmunodeficientes. Pueden encontrarse cifras elevadas de polimorfonucleares en LCR en estos pacientes con encefalitis por virus EEE, ecovirus 9 y, con menos frecuencia, por otros enterovirus. No obstante, la neutrofilia persistente en el LCR debe ser sospecha de infección bacteriana, leptospirosis, amebosis y procesos no infecciosos como leucoencefalitis hemorrágica aguda. Casi 20% de los pacientes con encefalitis tendrá un número significativo de eritrocitos (>500/μL) en el LCR después de una punción no traumática. La correlación histopatológica de este dato puede incluir una encefalitis hemorrágica como la que se observa con el HSV; sin embargo, la presencia de eritrocitos en LCR ocurre con la misma frecuencia y en cifras similares en pacientes con variantes focales no herpéticas de la infección. Una concentración baja de glucosa en el LCR es muy rara en las encefalitis virales y debe sugerir la posibilidad de meningitis por hongos, tuberculosis, parásitos, leptospiras, sífilis, sarcoidosis o meningitis carcinomatosa. En raros casos de encefalitis por el virus de la parotiditis, LCMV o HSV se presentan concentraciones bajas de glucosa en el LCR.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN LCR

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en LCR se ha tornado el método diagnóstico primario para identificar infecciones del LCR causadas por CMV, EBV, HHV-6 y enterovirus. En casos de infección del SNC por VZV, métodos como PCR en LCR y la detección de IgM específica de virus con la síntesis de anticuerpos intratecales pueden aportar datos importantes para el diagnóstico. La sensibilidad (~96%) y la especificidad (~99%) de la PCR en LCR de HSV son iguales o mayores que las de la biopsia de encéfalo. Es importante reconocer que los resultados de la PCR en LCR para detectar HSV deben ser interpretados tomando en consideración la posibilidad de tal enfermedad en el paciente en estudio, el momento en que se practica la prueba en relación con el comienzo de los síntomas, y el empleo previo de antivirales. Los resultados negativos de la prueba en un sujeto con gran probabilidad de tener encefalitis por HSV con base en datos clínicos y de laboratorio disminuyen significativamente la posibilidad de que se trate en realidad de tal cuadro inflamatorio, pero no lo descartan del todo. Por ejemplo, en pacientes con una probabilidad de 35% antes de la prueba de tener encefalitis por HSV, una PCR para HSV en LCR negativa reduce la probabilidad después de la prueba a ~2%, y para un paciente con probabilidad antes de la prueba de 60%, un resultado

Biblioteca Médica Virtual

negativo reduce la probabilidad después de la prueba a ~6%. En ambas situaciones, una prueba positiva establece el diagnóstico con certeza casi absoluta (98-99%). Hay reportes de resultados negativos iniciales en la PCR para HSV en LCR que se obtuvieron en etapas iniciales (≤72 h) después del inicio de los síntomas y que se tornaron positivos cuando se repitieron 1-3 días después. La frecuencia de resultados positivos en PCR para HSV en LCR en pacientes con encefalitis herpética también disminuye en función de la duración de la enfermedad, y sólo ~20% de los casos permanece positivo después de 14 días o más. Los resultados de la PCR por lo general no se ven afectados por el tratamiento antiviral de una semana o menos de duración. En un estudio, 98% de las muestras de LCR permanecieron positivas para PCR durante la primera semana del tratamiento antiviral, pero el número se redujo a casi 50% después de 8-14 días y a ~21% luego de 15 días de haber iniciado el tratamiento antiviral.

No se han definido con exactitud la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de PCR en LCR para la detección de virus diferentes del herpes simple. La PCR en busca de enterovirus en LCR al parecer tiene sensibilidad y especificidad >95%. La sensibilidad de PCR en EV para EV71 puede ser considerablemente más baja (~30% en algunos reportes). Tampoco se han detectado parechovirus con las técnicas estándar de RT-PCR para EV. No se ha definido la especificidad de la PCR en LCR para detectar EBV. Se ha reportado que la PCR para EBV en LCR se asocia con resultados positivos para otros patógenos y esto puede reflejar la reactivación de infección latente por EBV en los linfocitos que penetran al SNC como consecuencia de una infección no relacionada o de un proceso inflamatorio. En pacientes con infección del SNC por VZV, los estudios de anticuerpos y PCR en LCR deben considerarse complementarios porque los pacientes pueden tener indicios de síntesis intratecal de anticuerpos específicos contra VZV y un resultado negativo de la PCR en LCR. En el caso de infección por WNV, la PCR en LCR puede ser menos sensible que la detección de IgM específica contra WNV en LCR, aunque la PCR no suele ser de utilidad en pacientes con inmunodepresión que no desencadenan una respuesta eficaz de anticuerpos contra WNV.

Las tecnologías de secuenciación paralelas, rápidas, sin sesgo, capaces de identificar genomas infecciosos en el LCR, el encéfalo y otros tejidos, se han mostrado muy promisorias para el diagnóstico rápido de casos "oscuros" de encefalitis y otras infecciones cerebrales.

Cultivo de LCR En términos generales, esta prueba tiene escasa utilidad en el diagnóstico de la encefalitis viral aguda. Tal método puede ser insensible (p. ej., en >95% de sujetos con encefalitis por HSV los cultivos de LCR son negativos, situación que se observa casi en todos los individuos con enfermedad del SNC por EBV) y a menudo se necesita que transcurra mucho tiempo para que modifique en grado significativo el tratamiento inmediato.

Pruebas serológicas y detección de antígenos Para muchos arbovirus, incluso el WNV, las pruebas serológicas aún significan recursos diagnósticos importantes. La determinación de anticuerpos séricos es menos útil para virus con tasas de seroprevalencia altas en la población general, como HSV, VZV, CMV y EBV. Para virus con tasas de seroprevalencia bajas, la infección viral aguda puede diagnosticarse al documentar seroconversión entre sueros de fase aguda y convaleciente (que casi siempre se obtienen después de 2-4 semanas) o al demostrar la presencia de anticuerpos IgM específicos para virus. Para virus con seroprevalencia alta, como el VZV y el HSV, la demostración de síntesis de anticuerpos específicos para virus en el LCR, como se muestra mediante un índice de IgG aumentado, o la presencia de anticuerpos IgM en el LCR puede ser útil y proporcionar evidencia que sugiera una infección del LCR. Lamentablemente, el retraso entre el inicio de la infección y la generación de una respuesta de anticuerpos específica para virus por el hospedador a menudo significa que los datos serológicos son útiles para el establecimiento retrospectivo de un diagnóstico específico, más que para ayudar al diagnóstico o el manejo agudo.

En los pacientes con encefalitis por HSV, en el LCR se han detectado anticuerpos contra las glucoproteínas del HSV y glucoproteínas antigénicas. El mejor momento para la detección de aquellos anticuerpos y de los antígenos es después de la primera semana de enfermedad, lo cual limita la utilidad de estas pruebas para el diagnóstico de la fase aguda. Sin embargo, las pruebas de detección en el LCR de anticuerpos contra el HSV pueden ser útiles en determinados pacientes cuya enfermedad tiene más de una semana de evolución y en quienes la PCR en LCR para el HSV ha sido negativa. En el caso de infección por VZV, las pruebas de anticuerpos en LCR pueden ser positivas cuando por medio de PCR no se detecta DNA del virus, y hay que considerar a uno y otros estudios como complementarios y no como interexcluyentes.

La demostración de anticuerpos de tipo IgM contra WNV es un signo diagnóstico de encefalitis por dicho virus, porque esos anticuerpos no cruzan la barrera hematoencefálica y su presencia en LCR es señal de que hubo síntesis intrarraquídea. El tiempo de recolección de anticuerpos puede ser importante porque la tasa de seropositividad de IgM contra WNV en LCR se incrementa en ~10% por día durante la primera semana después del inicio de la enfermedad, que alcanza ≥80% a los siete días de iniciados los síntomas. Si bien los anticuerpos IgM séricos y en el LCR por lo general sólo persisten algunos meses después de infección aguda, hay excepciones a esta regla, y se ha mostrado que en algunos pacientes la IgM sérica contra el WNV persiste >1 año después de infección aguda.

Imagenología De forma casi invariable se realizan estudios de neuroimagen y a menudo electroencefalograma (EEG) en todo individuo con sospecha de encefalitis. Tales estudios permiten identificar o descartar otros diagnósticos, y diferenciar entre un cuadro encefalítico focal y uno difuso. Los signos focales en personas con encefalitis deben plantear siempre la posibilidad de ataque por HSV. Son ejemplos de ellos: 1) áreas de intensidad de señal aumentada con una imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) ponderada en T2, recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) o ponderada por difusión en las regiones encefálicas frontotemporal, del cíngulo o insulares **(fig. 132-1)**; 2) en la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) aparecen áreas focales de poca absorción, un efecto de masa y mayor contraste, o 3) en el EEG hay picos focales periódicos del lóbulo temporal contra un fondo de actividad lenta o de baja amplitud ("aplanada"). Casi 10% de los pacientes con encefalitis por HSV documentada con PCR tendrá MRI normal, aunque casi 80% tendrá anomalías en el lóbulo temporal y 10% adicional fuera del lóbulo temporal. Estas lesiones suelen ser hiperintensas en imágenes ponderadas en T2. La adición de imágenes FLAIR y ponderadas por difusión a las secuencias de MRI ordinarias mejora la sensibilidad. Los niños con encefalitis por HSV pueden tener perfiles atípicos en las lesiones identificadas en MRI y a menudo se observa afectación de regiones cerebrales fuera de las áreas frontotemporales. La CT es menos sensible que la MRI y sus resultados son normales en 20-35% de los pacientes. En >75% de los casos de encefalitis por HSV corroborados por PCR surgen anormalidades en el EEG; típicamente abarcan los lóbulos temporales, pero a menudo son inespecíficas. Algunos pacientes de encefalitis por HSV tienen un perfil EEG característico que consiste en complejos de ondas agudas, lentas, estereotípicas y periódicas que nacen en uno o ambos lóbulos temporales y se repiten a intervalos regulares de 2-3 segundos. Los complejos periódicos suelen presentarse entre el segundo y el decimoquinto días de la enfermedad y se identifican en 66% de los casos de encefalitis por HSV corroborados en procedimientos histopatológicos.

En casi dos tercios de pacientes con encefalitis por WNV se encuentran anomalías significativas en la MRI, una frecuencia inferior a la de la encefalitis por HSV. Cuando están presentes, las anomalías a menudo incluyen estructuras cerebrales profundas, que comprenden al tálamo, núcleos ba-

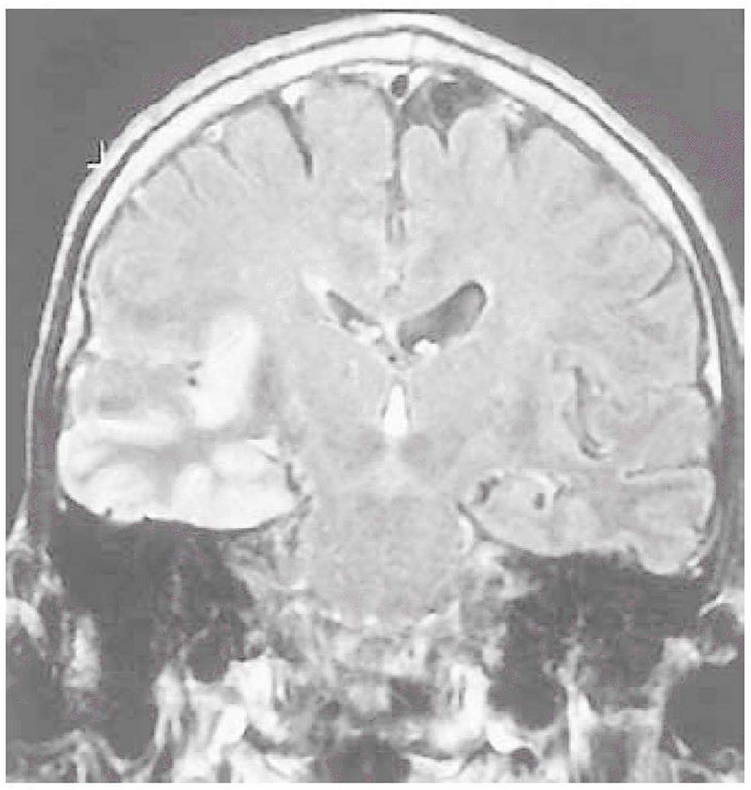


FIGURA 132-1 MRI con recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) de un paciente con encefalitis por virus del herpes simple. Observe el área de señal incrementada en el lóbulo temporal derecho (a la izquierda) que se circunscribe principalmente a la sustancia gris. Este paciente sufre una enfermedad de predominio unilateral; las lesiones bilaterales son más frecuentes, pero pueden ser de intensidad muy asimétrica.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 132-2 Uso de las pruebas diagnósticas en encefalitis

La mejor prueba para encefalitis por WNV es la *prueba de anticuerpos IgM en LCR*. La prevalencia de pruebas positivas de IgM en LCR se incrementa en casi 10% por día después del inicio de la enfermedad y alcanza 70 a 80% hacia el final de la primera semana. Las concentraciones séricas de IgM contra WNV pueden proporcionar indicios de infección reciente por WNV, pero en ausencia de otras manifestaciones no se establece el diagnóstico de enfermedad con neuroinvasión (meningitis, encefalitis, parálisis flácida aguda)
Casi 80% de los pacientes con encefalitis demostrada por HSV tiene anomalías en la MRI que afectan a los lóbulos temporales. Este porcentaje parece incrementarse a >90% cuando también se utilizan las secuencias FLAIR e MRI ponderadas por difusión. La ausencia de lesiones en el lóbulo temporal en la MRI reduce la probabilidad de encefalitis por HSV y hace surgir la sospecha de otras posibilidades diagnósticas
La prueba de *PCR* para *HSV* en *LCR* puede ser negativa en las primeras 72 h a partir del inicio de los síntomas de encefalitis por HSV. Debe valorarse la repetición del estudio en pacientes con un resultado negativo de PCR en etapas iniciales cuando exista una alta sospecha de encefalitis por HSV y no se haya establecido un diagnóstico alternativo
La detección de *síntesis intratecal* (incremento de la razón de anticuerpos en LCR/suero contra HSV corregida para el desdoblamiento que ocurre en la barrera hematoencefálica) de *anticuerpos específicos contra HSV* puede ser de utilidad en el diagnóstico de encefalitis por HSV en pacientes en los cuales sólo se dispone de muestras tardías (más de una semana a partir del inicio) y los estudios de PCR son negativos. Los estudios serológicos en suero solos no son de utilidad para el diagnóstico de encefalitis por HSV por las altas tasas de seroprevalencia en la población general
Los *cultivos virales de LCR* negativos no son de utilidad para excluir el diagnóstico de encefalitis por HSV o EBV
Los anticuerpos *IgM* contra *VZV en LCR* pueden encontrarse en pacientes con PCR para VZV negativa en LCR. Ambas pruebas deben realizarse en pacientes con sospecha de enfermedad del SNC por VZV
Se desconoce la especificidad de la prueba *PCR* para *EBV en LCR* para el diagnóstico de infección del SNC. Puede encontrarse una prueba positiva en pacientes con pleocitosis del LCR por otras causas. La detección de IgM contra EBV en LCR o la síntesis intratecal de anticuerpos contra VCA apoyan el diagnóstico de encefalitis por EBV. Los estudios serológicos compatibles con infección aguda por EBV (p. ej., IgM de VCA, presencia de anticuerpos contra EA pero no contra EBNA) pueden ayudar en el diagnóstico

EA, antígenos tempranos; EBNA, antígeno nuclear asociado con virus de Epstein-Barr; EBV, virus de Epstein-Barr; FLAIR, recuperación de la inversión del líquido atenuado; HSV, virus del herpes simple; IgM, inmunoglobulina M; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRI, imagen por resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central; VCA, anticuerpos de la cápside viral; VZV, virus de la varicela-zóster y WNV, virus del Nilo occidental.

sales y tronco del encéfalo más que la corteza y puede ser aparente sólo en las imágenes FLAIR. Los EEG en pacientes con encefalitis por WNV por lo común muestran reducción generalizada que puede ser más prominente en sentido anterior que en el modelo de las regiones temporales con predominio del tipo circular o con descargas periódicas más características de la encefalitis por HSV. Los pacientes con encefalitis por VZV pueden mostrar áreas multifocales de infarto hemorrágico e isquémico que refleja la tendencia del virus a producir vasculopatía en el SNC más que una verdadera encefalitis. Los adultos con inmunodepresión e infección por CMV a menudo tienen aumento de volumen de los ventrículos con áreas de incremento de la señal T2 en la MRI, delineando los ventrículos con reforzamiento subependimario en las imágenes ponderadas en T1 después de la administración de material de contraste. En el **cuadro 132-2** se resaltan los resultados diagnósticos específicos en encefalitis que pueden ser de utilidad para la toma de decisiones.

Biopsia cerebral En la actualidad, suele reservarse para pacientes en quienes las pruebas de PCR en LCR no arrojan un diagnóstico específico, tienen anomalías focales en la MRI, no tienen evidencia serológica de enfermedad autoinmunitaria, y continúan deteriorándose clínicamente a pesar del tratamiento con aciclovir y de las medidas de mantenimiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La infección por otros microorganismos puede simular encefalitis viral. En estudios de encefalitis por HSV demostrada por biopsia, infecciones comunes que simulan encefalitis viral incluyen micobacterias, hongos, rickettsias, *Listeria*, *Mycoplasma* y otras bacterias (incluida la especie de *Bartonella*). Hay un número creciente de anticuerpos que se han reportado como causantes de encefalitis autoinmunitaria, incluso aquella asociada con anticuerpos contra el receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA), canales del potasio sensibles a voltaje/proteína 1 inactivada del glioma rico en leucina (VGKC/LGI-I), ácido α amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), receptores de ácido γ aminobutírico (GABA), y ácido glutámico descarboxilasa (GAD 65), que puede imitar la encefalitis provocada por infección viral. El diagnóstico casi siempre se realiza mediante detección de los anticuerpos específicos en suero, en LCR o en ambos. En algunos pacientes con encefalitis por HSV se han reportado anticuerpos contra el receptor NMDA, y su presencia no debe excluir poner en práctica las pruebas y el tratamiento apropiados para encefalitis por HSV. Se ha sugerido que la aparición de anticuerpos contra el NMDAR en pacientes con HSV tal vez contribuya a que la recuperación se retrase o que ocurra recaída clínica. La encefalitis autoinmunitaria también puede relacionarse con tipos específicos de cáncer (paraneoplásica) y con anticuerpos onconeuronales (p. ej., anti-Hu, Yo, Ma2, anfifisina, CRMP5, CV2) **(cap. 90)**. Las formas subaguda o crónica de encefalitis pueden ocurrir en asociación con autoanticuerpos contra la tiroglobulina y la tioperoxidasa (encefalopatía de Hashimoto) y con enfermedades por priones.

La infección por la ameba *Naegleria fowleri* puede producir un síndrome agudo (meningoencefalitis amebiana primaria), en tanto que las causadas por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* más a menudo causan meningoencefalitis amebiana granulomatosa subaguda o crónica. *Naegleria* prospera en acumulaciones de agua tibia en que abunda el hierro, como las que corren por drenes, canales y estanques naturales y artificiales al aire libre. De manera típica la infección ha ocurrido en niños inmunocompetentes que nadaron en agua sospechosa. El LCR, a diferencia del perfil típico que se observa en la encefalitis viral, a menudo tiene las características de meningitis bacteriana con pleocitosis a expensas de neutrófilos e hipoglucorraquia. En una preparación húmeda de LCR fresco y tibio se identifican trofozoítos móviles. Se ha identificado un número cada vez mayor de casos de encefalitis amebiana por *Balamuthia mandrillaris*, que remeda la encefalitis viral aguda en niños y adultos con mala función inmunitaria. El microorganismo se ha vinculado con la aparición de encefalitis en personas que reciben órganos en trasplante por un donante con infección no diagnosticada. No se cuenta con un tratamiento eficaz, y el índice de mortalidad se acerca a 100%.

La encefalitis puede ser provocada por el oxiuro del mapache *Baylisascaris procyonis*. Entre los datos que orientan hacia el diagnóstico está el antecedente de exposición a dicho animal y en especial de jugar con tierra (o ingerirla) que puede estar contaminada con sus excrementos. La mayoría de los enfermos son niños y muchos de ellos pueden tener también eosinofilia.

Una vez que se han excluido las causas no virales de encefalitis, el principal esfuerzo diagnóstico debe dirigirse a distinguir el HSV de otros virus que causan encefalitis. La distinción reviste especial importancia porque en casi todos los demás casos el tratamiento es sólo de sostén, mientras que para el HSV se dispone de un tratamiento antiviral específico y eficaz, y su eficacia se potencia cuando se inicia en las primeras fases de la infección. La encefalitis por HSV debe sospecharse en pacientes con signos y síntomas congruentes con encefalitis aguda con manifestaciones clínicas que sugieren afección de las regiones frontotemporales inferomediales del cerebro, incluidas intensas alucinaciones olfatorias y gustativas, anosmia, conductas extrañas o infrecuentes, alteraciones de la personalidad, o trastornos de la memoria. Debería sospecharse siempre una encefalitis por HSV en los pacientes con signos de focalidad en la exploración neurológica, en las pruebas de neuroimagen o en el EEG. En estos pacientes el procedimiento diagnóstico de elección es la PCR en LCR para el HSV. Una PCR positiva en el LCR confirma el diagnóstico, mientras que un resultado negativo reduce en grado significativo las probabilidades de una encefalitis por HSV (véase antes).



La distribución anatómica de las lesiones puede ser un elemento adicional que oriente en el diagnóstico. Las personas con encefalitis progresiva rápida y signos intensos del tronco encefálico, síntomas o anormalidades en las técnicas neuroimagenológicas pueden estar infectados por flavivirus (WNV, virus de las encefalitis de San Luis y japonesa), HSV, enterovirus 71 (EV71), rabia o *L. monocytogenes*. El ataque intenso de órganos de sustancia gris en plano profundo, que incluyen ganglios basales y tálamo, sugiere la posible infección por flavivirus. El cuadro inicial en tales casos incluye trastornos cinéticos notables (temblor, mioclono) o un cuadro similar al de la enfermedad de Parkinson. Las personas con infección por WNV también pueden tener inicialmente una parálisis arrefléxica similar a la de la poliomielitis, al igual que los pacientes infectados por EV71, enterovirus D-68 (EV-D68) y, con menor frecuencia, por otros enterovirus. La parálisis clásica aguda se caracteriza por inicio súbito con debilidad similar a neurona motora inferior con flacidez, y por reflejos débiles o ausentes, así como conservación relativa de la sensibilidad. La erradicación completa de la polio permanece como un reto constante pese a las campañas continuas de eliminación de poliovirus coordinadas por la Organización Mundial de la Salud. Ha habido brotes epidémicos recientes de poliomielitis asociados con cepas vacunales del virus que recuperaron

Biblioteca Médica Virtual

su virulencia a través de mutación o recombinación con los enterovirus silvestres circulantes en la isla La Española, en China, Filipinas y Madagascar.

Los factores epidemiológicos pueden proporcionar indicios importantes para el diagnóstico de meningitis o encefalitis viral. Debe ponerse particular atención a la temporada del año, región geográfica, antecedentes de viajes y posible exposición a arañazos o mordeduras por animales, roedores y garrapatas. La transmisión a través de la mordedura de un perro infectado es una de las causas más frecuentes de rabia en todo el mundo; en contraste, ocurren pocos casos de rabia canina en Estados Unidos, donde el factor de riesgo más común es la exposición a murciélagos, aunque a menudo se carece del antecedente claro de una mordedura o arañazo. La presentación clínica clásica de encefalitis rábica consiste en fiebre, variaciones del estado de conciencia e hiperactividad neurovegetativa. Los intentos de deglutir agua (*hidrofobia*) o la inspiración de aire (*aerofobia*) desencadenan espasmos fóbicos en laringe, faringe, músculos del cuello y diafragma. El cuadro inicial también puede incluir la rabia paralítica, que se caracteriza por parálisis ascendente aguda. La rabia por mordeduras de murciélago tiene una presentación clínica diferente a la de la rabia clásica de mordedura de perro o lobo. Los pacientes inician con déficit neurológico focal, mioclono, convulsiones y alucinaciones; los espasmos fóbicos no son la característica típica. El sujeto con rabia tiene pleocitosis del LCR por linfocitos y puede tener áreas con mayor intensidad de la señal T2 en tronco encefálico, hipocampo e hipotálamo. El diagnóstico por lo común se corrobora al detectar el antígeno del virus de la rabia en tejido encefálico o en las fibras nerviosas que llegan a los folículos pilosos en la nuca. El diagnóstico también se puede corroborar por la amplificación del ácido nucleico viral en LCR y saliva o lágrimas, con la técnica de PCR. Los estudios serológicos suelen ser negativos en suero y LCR la primera semana después de comenzar la infección, lo cual menoscaba su utilidad diagnóstica inmediata. No se cuenta con tratamiento específico y la enfermedad casi siempre es letal, pero quienes sobreviven a ella presentan secuelas neurológicas devastadoras.

En Estados Unidos, las autoridades sanitarias oficiales constituyen una fuente valiosa con respecto al aislamiento de agentes particulares en regiones individuales. En la *US Geological Survey* (USGS) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) pueden encontrarse actualizaciones regulares con respecto al número, tipo y distribución de casos de encefalitis por arbovirus (http://www.cdc.gov y http://diseasemaps.usgs.gov).

TRATAMIENTO

Encefalitis viral

El tratamiento antiviral específico debe iniciarse cuando esté indicado. Las funciones vitales, incluidas la respiración y la presión arterial, deben vigilarse continuamente y apoyarse cuando sea necesario. En los estadios iniciales de la encefalitis, muchos pacientes precisarán asistencia en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento básico y de mantenimiento debe comprender una cuidadosa vigilancia de la ICP; la restricción de líquidos, evitando las soluciones hipotónicas intravenosas, y la reducción de la fiebre. Las crisis epilépticas deben atenderse con los tratamientos antiepilépticos habituales, y tal vez esté indicado el tratamiento preventivo debido a la gran frecuencia con que ocurren las crisis epilépticas en los casos graves de encefalitis. Como todos los pacientes graves e inmovilizados con alteración de la conciencia, los pacientes con encefalitis tienen riesgo de padecer neumonía por aspiración, úlceras por estasis y por decúbito, contracturas, trombosis venosa profunda y sus complicaciones, e infecciones de catéteres y vías intravenosas.

El aciclovir es un fármaco beneficioso contra HSV y habrá que comenzar su administración sobre bases empíricas en personas en quienes se sospecha el ataque de la encefalitis viral, mientras llegan los resultados de los estudios diagnósticos. El tratamiento debería suspenderse en aquellos pacientes en quienes se demuestre ausencia de encefalitis por el HSV, con la posible excepción de los que sufren de encefalitis grave por VZV o EBV. HSV, VZV y EBV codifican una enzima, la cinasa de desoxipirimidina (timidina), que fosforila el aciclovir para producir 5′-monofosfato de aciclovir. Entonces, las enzimas celulares del hospedador fosforilan este compuesto para formar un derivado trifosfato. El trifosfato actúa como antiviral al inhibir la polimerasa de DNA viral y provocar la terminación prematura de las cadenas de DNA virales que se están sintetizando. La especificidad de acción del aciclovir depende del hecho de que las células no infectadas no fosforilan cantidades significativas de aciclovir a 5′-monofosfato de aciclovir. Un segundo nivel de especificidad es determinado por el hecho de que el trifosfato de aciclovir es un inhibidor más potente de la polimerasa de DNA viral que las enzimas análogas de la célula hospedadora.

Los adultos deben recibir una dosis de 10 mg de aciclovir intravenoso/kg de peso c/8 h (dosis diaria total de 30 mg/kg de peso) durante 21 días. La infección del SNC por HSV en neonatos no responde de manera tan adecuada a la administración de aciclovir como la encefalitis por ese mismo virus en adultos; es recomendable que los neonatos con encefalitis por dicha partícula reciban 20 mg de aciclovir/kg de peso c/8 h (60 mg/kg de peso al día como dosis total) durante un mínimo de 21 días.

Antes de su administración intravenosa el aciclovir debe diluirse, hasta una concentración ≤7 mg/mL. (Una persona de 70 kg debe recibir una dosis de 700 mg, que debe diluirse en un volumen de 100 mL.) Cada dosis debe administrarse lentamente durante unos 60 min, y no de forma rápida ni en bolos, para reducir al máximo el riesgo de disfunción renal. Hay que evitar la extravasación y la administración por vía intramuscular o subcutánea. El pH alcalino del aciclovir puede producir inflamación y flebitis local (9%). Es necesario el ajuste de la dosis en aquellos pacientes con trastorno de la filtración glomerular renal. La penetración en el LCR es excelente, con concentración media del fármaco de ~50% de la concentración sérica. Las complicaciones del tratamiento son elevaciones del nitrógeno de la urea sanguínea y de la creatinina (5%), trombocitopenia (6%), toxicosis digestiva (náusea, vómito, diarrea) (7%) y neurotoxicidad (letargo u obnubilación, desorientación, confusión, agitación, alucinaciones, temblor, crisis epilépticas) (1%). La resistencia al aciclovir puede estar mediada por cambios en la cinasa de desoxipirimidina o en la polimerasa del DNA viral. Hasta la fecha, la resistencia al aciclovir no ha supuesto un problema clínico importante en las personas inmunocompetentes; sin embargo, cada vez hay más informes de HSV clínicamente virulentos y resistentes al aciclovir en individuos inmunodeprimidos, incluidos los enfermos con sida.

Los antivirales orales eficaces contra HSV, VZV y EBV, como aciclovir, famciclovir y valaciclovir, no han sido evaluados en el tratamiento de la encefalitis, ni como tratamiento principal o complementario tras completar un ciclo con aciclovir por vía intravenosa. Está en curso un estudio clínico de fase III patrocinado por el National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)/National Institute of Neurological Disorders and Stroke con administración de valaciclovir oral complementario (2 g c/8 h por tres meses) después del tratamiento inicial por 14-21 días con aciclovir parenteral en pacientes con encefalitis por HSV (www.clinicaltrials.gov, identificador NCT00031486). Aunque los análisis se han visto comprometidos por las cifras bajas, no se observaron diferencias en los puntos de valoración a 12 meses, lo que incluyó la escala de calificación de demencia, examen mínimo del estado mental y calificación de la escala de coma de Glasgow en pacientes que recibieron valaciclovir en comparación con aquellos que recibieron placebo. Es poco clara la utilidad del tratamiento adyuvante con glucocorticoides en el tratamiento de infección por HSV y VZV. Modelos experimentales y reportes de caso de encefalitis por HSV sugieren que los glucocorticoides pueden ser eficaces, y en Europa se encuentra en proceso un estudio clínico con asignación al azar (NCT03084783) en el que se compara el aciclovir solo y combinado con dexametasona (10 mg c/6 h por vía intravenosa durante cuatro días) en pacientes con encefalitis por HSV.

Ganciclovir y foscarnet, solos o combinados, a menudo se utilizan en el tratamiento de infecciones del SNC relacionadas con CMV, aunque aún no se ha demostrado su eficacia. El cidofovir (véase más adelante) podría ser un tratamiento alternativo en aquellos pacientes que no han respondido al ganciclovir y al foscarnet, aunque los datos sobre su empleo en las infecciones del SNC causadas por CMV son aún muy escasos.

El ganciclovir es un análogo nucleosídico sintético de la 2′-desoxiguanosina. El fármaco es fosforilado de forma preferente por las cinasas celulares inducidas por el virus. El trifosfato de ganciclovir actúa como un inhibidor competitivo de la polimerasa de DNA de CMV, y su incorporación al DNA viral naciente provoca la terminación prematura de su cadena. Tras su administración IV, las concentraciones del ganciclovir en el LCR suponen 25-70% de las concentraciones simultáneas en plasma. La dosis habitual para el tratamiento de las enfermedades neurológicas graves es de 5 mg/kg c/12 h IV a velocidad constante durante 1 h. El tratamiento de inducción debe ir seguido de un tratamiento de mantenimiento con 5 mg/kg/día durante un periodo indefinido. El tratamiento de inducción debe mantenerse hasta que en el LCR del paciente disminuyan la pleocitosis y el número de copias de DNA del CMV cuantificadas mediante PCR (donde esté disponible). Las dosis deben ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal. Es común que la aparición de granulocitopenia y trombocitopenia (20-25% de los casos tratados) limite el tratamiento, lo que podría obligar a reducir o retirar la medicación. Los efectos digestivos adversos comprenden náusea, vó-

Biblioteca Médica Virtual

mito, diarrea y dolor abdominal, y se producen en ~20% de los pacientes. Algunos pacientes tratados con ganciclovir a causa de retinitis por CMV han presentado desprendimiento de retina, aunque no queda clara la participación que tiene el fármaco. Valganciclovir es un profármaco con biodisponibilidad oral que puede lograr concentraciones séricas elevadas de ganciclovir, aunque los estudios de su eficacia en el tratamiento de infecciones del SNC por CMV es limitada.

El foscarnet es un análogo de pirofosfato que inhibe las polimerasas del DNA viral; se adhiere al sitio de unión del pirofosfato. Después de administrarlo por vía intravenosa, las concentraciones que alcanza en el LCR son de 15-100% de las que simultáneamente tiene en el plasma. La dosis habitual para las enfermedades neurológicas graves relacionadas con el CMV es de 60 mg/kg c/8 h, administrados mediante infusión continua durante 1 h. El tratamiento de inducción durante 14-21 días debe ir seguido de un tratamiento de mantenimiento (60-120 mg/kg/día). El tratamiento de inducción debe prolongarse si en el LCR del paciente no disminuyen la pleocitosis ni el número de copias de DNA del CMV cuantificadas mediante PCR (donde esté disponible). Alrededor de una tercera parte de los pacientes sufre durante el tratamiento una nefropatía, que en la mayoría de los casos es reversible si se suspende el tratamiento. Esta nefropatía suele acompañarse de aumento de la creatinina sérica y de la proteinuria, y es menos frecuente en quienes conservan una hidratación adecuada. Muchos pacientes presentan fatiga y náusea. Alrededor de 15% de los pacientes presentan descenso de calcio, magnesio y potasio séricos, lo que puede asociarse a síntomas de tetania, trastornos del ritmo cardiaco o crisis epilépticas.

El cidofovir es un análogo de nucleótido eficaz en el tratamiento de la retinitis por CMV, y similar o mejor que el ganciclovir en algunos modelos experimentales de encefalitis murina por CMV, aunque los datos sobre su eficacia en las infecciones humanas del SNC por CMV son aún escasos. La dosis IV habitual es de 5 mg/kg una vez por semana durante dos semanas, luego, según la respuesta clínica, dos o más dosis con periodicidad bisemanal. Antes de cada dosis los pacientes deben ser hidratados con solución salina fisiológica (p. ej., 1 L en 1-2 horas) y tratados con probenecid (p. ej., 1 g 3 horas antes del cidofovir y 1 g 2 y 8 horas después). Es frecuente la nefrotoxicosis, en cuyo caso es necesario reducir la dosis del cidofovir.

En algunos casos de encefalitis por virus de la encefalitis de California (LaCrosse) grave se ha comunicado que la ribavirina IV (15-25 mg/kg/día divididos en dosis c/8 h) puede resultar eficaz. La ribavirina también podría ser útil en los raros casos de encefalitis por LCMV o por otros arenavirus, que generalmente afectan a recién nacidos o a niños pequeños, aunque no hay ensayos clínicos que avalen esta indicación. El principal efecto secundario que limita este tratamiento es la hemólisis y la consiguiente anemia.

En la actualidad no se dispone de antivirales específicos de eficacia probada para combatir la encefalitis por WNV. Los pacientes han recibido tratamiento con interferón (IFN) α, ribavirina y una preparación israelí de IVIg que contiene cuantificación elevada de anticuerpos contra WNV (Omr-IgG-am) (www.clinicaltrials.gov, identificador NCT00069316 y 0068055) y anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra la glucoproteína de la envoltura viral (www.clinicaltrials.gov, identificador NCT00927953 y 00515385). Las vacunas quiméricas contra WNV, en las cuales proteínas de la envoltura y de la premembrana se insertan en el trasfondo de otro flavivirus, las vacunas de plásmido de DNA y aquellas de virus inactivado se han probado en estudios clínicos fase I, y se ha encontrado que son tanto seguras como inmunógenas en adultos saludables, pero todavía no se han probado para la prevención de enfermedad en seres humanos (consultar www.clinicaltrials.gov). Se ha encontrado que las vacunas contra WNV tanto quiméricas como inactivadas muertas son seguras y eficaces para prevenir infección por WNV equina, y ya se utilizan vacunas eficaces en seres humanos para la prevención de otras infecciones por flavivirus, entre ellas la encefalitis japonesa y la fiebre amarilla; esto sugiere que los impedimentos importantes para crear una vacuna contra WNV serán la práctica de pruebas de eficacia y las consideraciones comerciales, más que los temas científicos.

SECUELAS

La incidencia y gravedad de las secuelas de los pacientes que sobreviven a una encefalitis viral son muy variables. En el caso de la infección por el virus de EEE, ~80% de los que sobreviven tiene secuelas neurológicas graves. En el otro extremo están las infecciones por EBV, virus de la encefalitis de California y virus de la encefalitis equina venezolana, en las cuales las secuelas son en extremo raras. Por ejemplo, ~5-15% de los niños infectados por el virus de LaCrosse sufre un trastorno epiléptico residual, y 1% hemiparesia residual. A partir de los ensayos del NIAID-Collaborative Antiviral Study Group (CASG) se dispone de información detallada sobre las secuelas de los pacientes que sufren encefalitis por HSV y son tratados con aciclovir. De los 32 pacientes tratados con aciclovir, 26 sobrevivieron (81%). De los 26 que sobrevivieron, 12 (46%) no tuvieron alguna secuela o sólo presentaron secuelas leves, tres (12%) mostraron un deterioro moderado (consiguieron trabajos remunerados pero no rendían como antes) y 11 (42%) experimentaron un deterioro grave (necesitaban tratamiento de apoyo continuo). La incidencia y la gravedad de las secuelas estaban directamente relacionadas con la edad del paciente y el nivel de conciencia en el momento de iniciar el tratamiento. Los pacientes con deterioro neurológico grave (puntuación de coma de Glasgow de 6) en el momento de iniciar el tratamiento murieron o sobrevivieron con secuelas graves. Los pacientes jóvenes (<30 años de edad) con buena función neurológica en el momento de iniciar el tratamiento evolucionaron mucho mejor (100% de supervivencia, 62% sin secuelas o con secuelas leves) comparados con los >30 años (64% de supervivencia, 57% sin secuelas o con secuelas leves). Muchos sujetos con infección por WNV tienen secuelas agudas que incluyen deficiencias de la esfera cognitiva; debilidad; trastornos hipercinéticos o hipocinéticos que comprenden temblor, mioclono y parkinsonismo. En un gran estudio longitudinal del pronóstico en 156 personas con infección por WNV, la media hasta alcanzar la recuperación (definida como la obtención de 95% de la calificación máxima anticipada, en métodos validados específicos) fue de 112-148 días en el caso de la fatiga, 121-175 en el caso de la función física, 131-139 días en relación con el estado de ánimo, y 302-455 días en el renglón de la función psíquica (el intervalo más largo en cada caso que representó pacientes de enfermedad neuroinvasora).

ENCEFALITIS CRÓNICA

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Manifestaciones clínicas y anatomía patológica Como su nombre lo indica, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) es una enfermedad progresiva caracterizada anatomopatológicamente por áreas multifocales de desmielinización de tamaño muy variable y dispersas en todo el encéfalo, salvo la médula espinal y los nervios ópticos. Además de la desmielinización existen alteraciones citológicas características en los astrocitos y oligodendrocitos. Los astrocitos están aumentados de tamaño y contienen un núcleo hipercromático, deformado y de aspecto extraño, y con frecuentes figuras de mitosis. Los oligodendrocitos también están aumentados de tamaño, tienen un núcleo densamente teñido con inclusiones virales formadas por arreglos cristalinos de partículas del virus JC (JCV, *JC virus*). Los pacientes a menudo presentan déficits visuales (45%), por lo común hemianopsia homónima; trastornos mentales (38%) (demencia, confusión, cambios de la personalidad); debilidad, lo que incluye hemiparesia o monoparesia, así como ataxia. Ocurren convulsiones en ~20% de los pacientes, con predominio en aquellos con lesiones que afectan la corteza.

Casi todos los pacientes tienen inmunodepresión asociada o reciben tratamiento inmunomodulador. En series recientes, los trastornos asociados a menudo incluyeron sida (80%), cánceres hematológicos (13%), receptores de trasplante (5%) y enfermedades inflamatorias crónicas (2%). Se calcula que hasta 5% de los pacientes con sida desarrollará PML. Se han encontrado >700 casos de PML en pacientes tratados por esclerosis múltiple y enteropatía inflamatoria con natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el paso de linfocitos al SNC y a la mucosa intestinal al unirse a la integrina α_4. El riesgo general en estos pacientes se ha calculado en ~4.2 casos de PML por 1 000 pacientes tratados, pero el riesgo depende de diversos factores, que incluyen el estado serológico de anticuerpos contra JCV y la magnitud de la respuesta del JCV ante los anticuerpos, uso de tratamiento previo con inmunodepresores y duración del tratamiento con natalizumab. Los pacientes con anticuerpos detectables contra JCV tienen riesgo de desarrollar PML <0.1 casos/1 000 pacientes, mientras que aquellos seropositivos para JCV y que han estado expuestos a tratamiento inmunodepresor previo y han recibido natalizumab >24 meses tienen el riesgo >1.3 casos/100 pacientes tratados. Los casos de PML se han reportado en pacientes que reciben otros anticuerpos monoclonales humanizados con actividad inmunomoduladora, lo que incluye efalizumab y rituximab, aunque los riesgos relativos no se han establecido con claridad. Las características clínicas y diagnósticas básicas parecen ser similares a las de PML asociada con VIH y la asociada con fármacos inmunomoduladores, con excepción del incremento de la probabilidad de incremento

Biblioteca Médica Virtual

periférico de las lesiones de PML en la MRI en los casos que reciben inmunomoduladores. En la PML relacionada con natalizumab los pacientes, casi de manera invariable, desarrollarán empeoramiento clínico y radiográfico de las lesiones con la interrupción del tratamiento, lo que se atribuye al desarrollo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*).

Estudios diagnósticos El diagnóstico de PML con frecuencia se sospecha por MRI, la cual revela lesiones multifocales, asimétricas, coalescentes en la sustancia blanca ubicada cerca de las regiones de los ventrículos, en el centro semioval, en la región parietooccipital y el cerebelo. Estas lesiones tienen incremento en la señal en T2 y en las imágenes FLAIR, y disminución de la señal en imágenes ponderadas en T1. Es clásico que las lesiones de PML por VIH no presenten reforzamiento (90%), pero los pacientes con PML relacionada con fármacos inmunomoduladores tienen reforzamiento periférico anular. Las lesiones de PML no suelen asociarse con edema o efecto de masa. La CT, que es menos sensible que la MRI para el diagnóstico de PML, a menudo muestra ausencia de reforzamiento con hipodensidad en las lesiones de la sustancia blanca.

El LCR suele ser normal, aunque puede encontrarse elevación leve en las concentraciones de proteínas, de IgG o de ambas. Ocurre pleocitosis en <25% de los casos, con predominio de células mononucleares, y rara vez exceden 25 células/μL. La amplificación por PCR del DNA del JCV en LCR se ha tornado una herramienta diagnóstica importante. Un resultado positivo en esta prueba se ha asociado con lesiones típicas en la MRI; en el contexto clínico apropiado es diagnóstica de PML, lo que refleja la especificidad relativamente alta del estudio (92-100%); sin embargo, su sensibilidad es variable. En pacientes negativos para VIH y en pacientes positivos para la infección que no reciben tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, *highly active antiviral therapy*), la sensibilidad se encuentra entre 70-90%. En pacientes sometidos a HAART, la sensibilidad puede ser muy cercana a 60%, lo cual refleja la más baja carga viral de LCR en el JCV en este grupo relativamente más inmunocompetente. Los pacientes con PML asociada con natalizumab tienen variaciones muy grandes de DNA de JCV en el LCR. Algunos pacientes pueden mostrar resultados negativos en las PCR de LCR efectuadas en laboratorios comerciales, donde los umbrales regulares de detección de la valoración son >100 copias de DNA de JCV/μL, pero en laboratorios de referencia donde se usan técnicas altamente sensibles (detección de 10 copias de JCV/μL o menos) presentan resultados positivos. Los estudios con PCR en LCR de JCV indican que los pacientes con bajas cargas de JCV (<100 copias/μL) tienen un pronóstico por lo general mejor que aquellos con cargas virales más elevadas. Los pacientes con estudios negativos de PCR en LCR pueden necesitar biopsia encefálica para el diagnóstico definitivo. En las muestras de biopsia o de necropsia del encéfalo pueden detectarse antígenos y ácido nucleico de JCV por análisis inmunocitoquímico, por medio de hibridación *in situ* o amplificación por PCR.

Los estudios serológicos no han sido de utilidad en el diagnóstico debido al elevado nivel de seroprevalencia, pero pueden contribuir a la estratificación del riesgo en pacientes en quienes se contempla el tratamiento con fármacos inmunomoduladores como el natalizumab.

TRATAMIENTO

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

No se cuenta con un tratamiento eficaz de PML. Hay señalamientos aislados de posibles beneficios con la mirtazapina, antagonista del receptor 5-HT_{2a}, que puede inhibir la unión de JCV a su receptor en los oligodendrocitos. Los datos de estudios retrospectivos no comparativos también han sugerido un efecto beneficioso de la administración de IFN α. No se ha sometido a los dos agentes a estudios clínicos con asignación al azar ni comparativos. Un estudio clínico multicéntrico prospectivo para valorar la eficacia de la mefloquina, un fármaco antipalúdico, no pudo demostrar beneficios. Se demostró que la citarabina, por vías intravenosa, intratecal o ambas, no brindaba beneficio alguno en un estudio con asignación al azar y comparativo en PML por VIH, aunque algunos expertos sugieren que puede tener eficacia terapéutica en situaciones en que la transgresión de la barrera hematoencefálica permite penetración eficiente del LCR. Un estudio comparativo con asignación al azar hecho con cidofovir en PML por VIH tampoco demostró beneficios significativos. Ante el hecho de que la PML aparece casi invariablemente en personas inmunodeficientes, habrá que considerar las intervenciones terapéuticas orientadas a mejorar o restaurar la buena función inmunitaria. Es posible que la demostración más impresionante de lo antes mencionado sea la estabilización de la enfermedad y, en casos raros, la mejoría que surge cuando se fortalece el estado inmunitario de sujetos VIH positivos con sida después de emprender HAART. En pacientes de PML VIH positivos tratados con HAART, la sobrevida anual es de ~50%, aunque 80% de los que sobreviven pueden quedar con graves secuelas neurológicas. Los enfermos de PML VIH positivos con números mayores de linfocitos CD4 (>300/μL) o un número pequeño o no detectable de VIH, tienen un pronóstico mejor que los que tienen menos linfocitos de ese tipo y una carga mayor de partículas virales. Emprender HAART mejora la supervivencia en pacientes de PML VIH positivos, pero la reconstitución inmunitaria concomitante en sujetos con una infección primaria por oportunistas, como PML, también puede causar un síndrome inflamatorio grave de SNC (IRIS) que se acompaña de empeoramiento del cuadro clínico, pleocitosis en LCR y la aparición de nuevas lesiones con mayor contraste en la MRI. Los pacientes que reciben natalizumab u otros anticuerpos inmunomoduladores en quienes se sospecha la presencia de PML, deberán interrumpir de inmediato el tratamiento y eliminar por plasmaféresis los anticuerpos circulantes. A menudo se recurre a la eliminación de fármacos con semivida farmacocinética o biológica prolongada, como el natalizumab, con intercambio de plasma o inmunoadsorción, aunque no se ha establecido en forma definitiva si esto mejora los resultados. Los pacientes deben ser sometidos a vigilancia estrecha en busca de desarrollo de IRIS, que por lo general se trata con glucocorticoides intravenosos, aunque se carece de estudios clínicos con grupo testigo para valorar la eficacia.

PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

La panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, *subacute sclerosing panencephalitis*) es una enfermedad crónica poco común del SNC, con desmielinización progresiva asociada con infección crónica no permisiva del tejido cerebral con virus del sarampión. La frecuencia se calcula en uno por 100 000-500 000 casos de sarampión; se han reportado un promedio de cinco casos por año en Estados Unidos. La incidencia se redujo de manera espectacular por la introducción de la vacuna de sarampión. La mayoría de los pacientes tiene antecedente de infección primaria por sarampión en edades tempranas (dos años de edad), seguido de un intervalo latente de 6-8 años con el desarrollo de trastorno neurológico progresivo. Casi 85% de los pacientes se encuentra entre los 5 y 15 años de edad al momento del diagnóstico. Las manifestaciones iniciales incluyen bajo desempeño escolar y cambios en la personalidad y en el estado de ánimo. No se observan los signos típicos de infección viral del SNC como fiebre y cefalea. Conforme progresa la enfermedad, los pacientes desarrollan deterioro intelectual progresivo, convulsiones focales o generalizadas, mioclono, ataxia y trastornos visuales. En etapas avanzadas de la enfermedad, los pacientes no responden, presentan cuadriparesia y espasticidad con hiperreflexia osteotendinosa y respuesta plantar extensora.

Estudios diagnósticos La MRI es normal en etapas iniciales, aunque conforme progresa la enfermedad se desarrollan áreas de incremento de la señal en T2 en la sustancia blanca del cerebro y en el tronco del encéfalo. El EEG puede mostrar al inicio sólo ondas lentas, inespecíficas, pero con la progresión de la enfermedad el paciente desarrolla un modelo periódico característico con irrupciones de alto voltaje, en espigas, ondas lentas de 3-8 segundos seguidas de periodos de actividad de fondo atenuada ("plana"). El LCR se encuentra acelular con concentraciones normales o ligeramente elevadas de proteínas e incremento notable de las concentraciones de gammaglobulina (>20% de las proteínas totales en el LCR). De forma invariable hay elevación de las concentraciones de anticuerpos contra sarampión en LCR, y a menudo se encuentran anticuerpos oligoclonales contra sarampión. El virus del sarampión puede cultivarse de tejido encefálico con el empleo de técnicas especiales de cocultivo. Puede identificarse el antígeno viral por estudios inmunocitoquímicos y puede detectarse en el genoma viral por hibridación *in situ* o amplificación con PCR.

TRATAMIENTO

Panencefalitis esclerosante subaguda

No se dispone de tratamiento definitivo para SSPE. Se ha informado que la administración de isoprinosina (100 mg/kg de peso al día) sola o combinada con IFN α intratecal o intraventricular prolonga la sobrevida y logra la mejoría clínica en algunos enfermos, pero no se ha probado en estudios clínicos comparativos.

Biblioteca Médica Virtual

PANENCEFALITIS PROGRESIVA POR RUBEOLA

Se trata de un trastorno muy raro que afecta predominantemente a varones con síndrome de rubeola congénita, aunque se han notificado casos aislados después de rubeola de la niñez; después de un periodo de latencia de 8-19 años los pacientes terminan por mostrar deterioro neurológico progresivo. Las manifestaciones son similares a las observadas en la SSPE. En el LCR se observa pleocitosis leve por linfocitos, incremento pequeño del valor de proteínas, aumento extraordinario del de globulina γ y bandas oligoclonales específicas del virus de rubeola. No se cuenta con tratamiento alguno. La prevención universal de la rubeola congénita e infantil por medio del uso de vacuna de virus de la rubeola vivo atenuado podría eliminar la enfermedad.

LECTURAS ADICIONALES

Beckham JD, Tyler KL: Encephalitis, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*, 8th ed, JE Bennett, R Dolin, MJ Blaser (eds). Philadelphia, Elsevier, 2015, pp 1144–1176.

Ramos-Estebanez *et al.*: A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: Is timing critical for safety and efficacy? Antivir Ther 19:133, 2014.

Tunkel AR *et al.*: The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 47: 303, 2008.

Venkatesan A *et al.*: International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the International Encephalitis Consortium. Clin Infect Dis 57:1114, 2013.

Wilson MR *et al.*: Acute West Nile virus meningoencephalitis diagnosed via metagenomic deep sequencing of cerebrospinal fluid in a renal transplant patient. Am J Transplant 17:803, 2017.

133 Meningitis aguda

Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

MENINGITIS BACTERIANAS

DEFINICIÓN

La *meningitis bacteriana* es una infección supurativa aguda localizada dentro del espacio subaracnoideo (SAS, *subarachnoid space*). Se acompaña de una reacción inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que puede producir disminución del nivel de conciencia, convulsiones, aumento de la presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*) y apoplejías. La reacción inflamatoria (*meningoencefalitis*) afecta meninges, SAS y parénquima cerebral.

EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis bacteriana es la variante más frecuente de infección intracraneal purulenta, con incidencia anual en Estados Unidos >2.5 casos por 100 000 habitantes. Los patógenos que más a menudo causan meningitis bacterianas de origen comunitario son *Streptococcus pneumoniae* (~50%), *Neisseria meningitidis* (~25%), estreptococos del grupo B (~15%) y *Listeria monocytogenes* (~10%). *Haemophilus influenzae* de tipo b provoca <10% de los casos de meningitis bacteriana en casi todas las series. *N. meningitidis* es el microorganismo causal de la epidemia recurrente de meningitis cada 8-12 años.

ETIOLOGÍA

S. pneumoniae **(cap. 143)** es el patógeno que más a menudo causa meningitis en adultos mayores de 20 años de edad, y es el microorganismo identificado en casi la mitad de los casos notificados (1.1 por 100 000 personas al año). Existen varios trastornos predisponentes que agravan el peligro de meningitis neumocócica; el más importante es la neumonía por neumococos. Otros factores de riesgo incluyen la coexistencia de sinusitis u otitis media aguda o crónica por neumococos, alcoholismo, diabetes, esplenectomía, hipogammaglobulinemia, deficiencia de complemento y traumatismo craneoencefálico con fractura de la base del cráneo y rinorrea de líquido cefalorraquídeo (LCR). La mortalidad sigue siendo ~20% a pesar del uso de antibióticos.

La incidencia de meningitis causada por *N. meningitidis* **(cap. 150)** ha disminuido mediante la inmunización sistemática de personas de 11-18 años de edad con la vacuna tetravalente glucoconjugada de meningococos (serogrupos A, C, W-135 y Y). La vacuna no contiene el serogrupo B, que causa una tercera parte de los casos de enfermedad por meningococos. La recomendación del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) es que los adolescentes y los adultos jóvenes de 16-23 años de edad pueden recibir la vacuna meningocócica del serogrupo B (MenB). La aparición de petequias o zonas purpúricas en la piel puede ser un signo importante que orienta hacia el diagnóstico de infección por meningococos. En algunos pacientes la enfermedad es fulminante y causa la muerte en término de horas de haber comenzado los síntomas. La infección puede ser iniciada por la colonización nasofaríngea, que origina el estado de portador asintomático o la enfermedad meningocócica invasora. El riesgo de enfermedad invasora después de la colonización nasofaríngea depende tanto de los factores de virulencia bacteriana como de los mecanismos de defensa inmunitaria del hospedador, entre ellos la capacidad de éste de producir anticuerpos antimeningocócicos y de lisar los meningococos, tanto por la vía clásica del complemento como por la alternativa. Las personas que sufren algún déficit de cualesquiera de los componentes del complemento, incluida la properdina, tienen susceptibilidad muy alta a las infecciones meningocócicas.

Los bacilos gramnegativos constituyen una causa cada vez más frecuente de meningitis en individuos con enfermedades crónicas y debilitantes como diabetes, cirrosis o alcoholismo y en aquellos con infecciones crónicas de vías urinarias. La meningitis por gramnegativos también complica intervenciones neuroquirúrgicas, en particular craneotomía y traumatismo craneoencefálico que se acompaña de rinorrea u otorrea de LCR.

La otitis, la mastoiditis y la sinusitis son entidades predisponentes y acompañantes de la meningitis causada por especies de *Streptococci*, anaerobios grammnegativos, *Staphylococcus aureus*, especies de *Haemophilus* y Enterobacteriaceae. La meningitis como complicación de la endocarditis puede ser causada por estreptococos viridans, *S. aureus*, *Streptococcus bovis*, el grupo HACEK (especies de *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) o enterococos.

En épocas pasadas el estreptococo del grupo B o *Streptococcus agalactiae* era el que causaba la meningitis predominante en neonatos, pero se le ha notificado con frecuencia cada vez mayor en personas >50 años de edad, en particular las que tienen algún trastorno primario oculto.

Listeria monocytogenes **(cap. 146)** ha sido una causa cada vez más importante de meningitis en neonatos (menos de un mes de vida), embarazadas, personas >60 años y sujetos inmunodeficientes de todas las edades. La infección se contagia al ingerir alimentos contaminados por *Listeria*. Se han informado casos de listeriosis humana de origen alimentario por la ingestión de ensalada de col, leche, quesos tiernos y algunos tipos de alimentos rápidos que comprenden carnes frías y salchichas crudas.

La frecuencia de meningitis por *H. influenzae* de tipo b (Hib) en niños ha disminuido de manera impresionante desde la aparición de la vacuna conjugada Hib, aunque se han comunicado casos poco frecuentes de meningitis por Hib en niños vacunados. Más a menudo, *H. influenzae* causa meningitis en niños y ancianos no vacunados, y un patógeno cada vez más frecuente es *H. influenzae* no-b.

S. aureus y estafilococos coagulasa negativos **(cap. 142)** son los microorganismos que con mayor frecuencia producen meningitis tras intervenciones neuroquirúrgicas, sobre todo de derivación de una hidrocefalia, o como complicación del uso de reservorios subcutáneos de tipo de Ommaya para la administración de antibioticoterapia intratecal.

FISIOPATOLOGÍA

Las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, colonizan inicialmente la nasofaringe al unirse a las células del epitelio nasofaríngeo. A continuación, las bacterias son transportadas a través de las células epiteliales en vacuolas de pared membranosa hacia el espacio intravascular o invaden este espacio, creando separaciones entre las uniones intercelulares herméticas apicales de las células del epitelio cilíndrico. Una vez que las bacterias tienen acceso al torrente sanguíneo son capaces, gracias a su cápsula de polisacáridos, de eludir la fagocitosis de los neutrófilos y la actividad bactericida de la vía clásica del complemento. Ya en el torrente sanguíneo, las bacterias pueden llegar a los plexos coroideos intraventriculares. La infección de las células epiteliales de los plexos coroideos permite a las bacterias el acceso directo al LCR. Algunas bacterias, como *S. pneumoniae*, pueden adherirse directamente a las células endoteliales de los capilares cerebrales y, después, migrar a través de estas células o entre ellas hasta alcanzar el LCR. Una vez aquí, las

Biblioteca Médica Virtual

bacterias pueden multiplicarse con rapidez debido a la ausencia de defensas inmunitarias eficaces del hospedador. El LCR normal contiene pocos leucocitos y cantidades relativamente pequeñas de proteínas del complemento y de inmunoglobulinas. La escasez de estas dos últimas impide la opsonización eficaz de las bacterias, la cual es un prerrequisito imprescindible para que los neutrófilos las fagociten. La fagocitosis de las bacterias también se ve alterada por la naturaleza líquida del LCR, que es menos propicio para la fagocitosis que un sustrato de tejido sólido.

Un paso fundamental en la patogenia de la meningitis bacteriana es la reacción inflamatoria que la invasión de las bacterias provoca. Muchas de las manifestaciones y complicaciones neurológicas de las meningitis bacterianas son consecuencia de la respuesta inmunitaria contra el patógeno invasor, más que de un daño tisular directo producido por las bacterias. En consecuencia, el daño neurológico puede avanzar incluso después de que el LCR haya sido esterilizado por el tratamiento antibiótico.

La lisis de las bacterias, con la consiguiente liberación en el SAS de componentes de su pared celular, es el primer paso de la inducción de la respuesta inflamatoria y de la formación de un exudado purulento en el SAS **(fig. 133-1)**. Los componentes de la pared celular, como las moléculas de lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas y el ácido teicoico y los peptidoglucanos de *S. pneumoniae*, inducen la inflamación meníngea, lo cual estimula la producción de citocinas y de quimiocinas inflamatorias por la microglia, los astrocitos, los monocitos, las células endoteliales de los microvasos y los leucocitos del LCR. En los modelos experimentales de meningitis las citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) α y la interleucina 1β (IL-1β), aparecen en el LCR al cabo de 1-2 horas tras la inoculación intracisternal de LPS. Esta respuesta de las citocinas va seguida de un rápido aumento de la concentración de proteínas y de leucocitos en el LCR. Los leucocitos y las células hísticas que son estimuladas por el TNF-α y la IL-1β también producen y secretan quimiocinas (citocinas que inducen la migración quimiotáctica de los leucocitos) y otras citocinas proinflamatorias. Además, la bacteriemia y las citocinas inflamatorias inducen la producción de aminoácidos excitadores, de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (radicales de oxígeno libre, óxido nítrico y peroxinitritos), y de otros mediadores que pueden provocar la muerte de las células cerebrales, especialmente en la circunvolución dentada del hipocampo.

Gran parte de la fisiopatología de la meningitis bacteriana es consecuencia directa del aumento de los valores en el LCR de citocinas y quimiocinas. El TNF-α y la IL-1β actúan de manera sinérgica aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que induce la formación de edema vasógeno y la salida de proteínas del suero hacia el SAS (fig. 133-1). El exudado subaracnoideo compuesto de material proteináceo y de leucocitos obstruye el flujo del LCR a través del sistema ventricular y disminuye la capacidad de resorción de las granulaciones aracnoideas en los senos durales, produciendo hidrocefalia tanto obstructiva como comunicante y edema intersticial concomitante.

Las citocinas inflamatorias aumentan la expresión de las selectinas en las células endoteliales de los capilares cerebrales y en los leucocitos, lo que permite a estos últimos adherirse a las células endoteliales vasculares y, posteriormente, migrar hacia el LCR. La adherencia de los leucocitos a las células del endotelio capilar aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, permitiendo la salida de proteínas del plasma hacia el LCR, que se añaden al exudado inflamatorio. La desgranulación de los neutrófilos hace que se liberen metabolitos tóxicos que contribuyen al edema citotóxico y al daño y muerte celulares. Al contrario de lo que se pensaba en un principio, los leucocitos del LCR probablemente contribuyen poco a resolver la infección bacteriana del LCR.

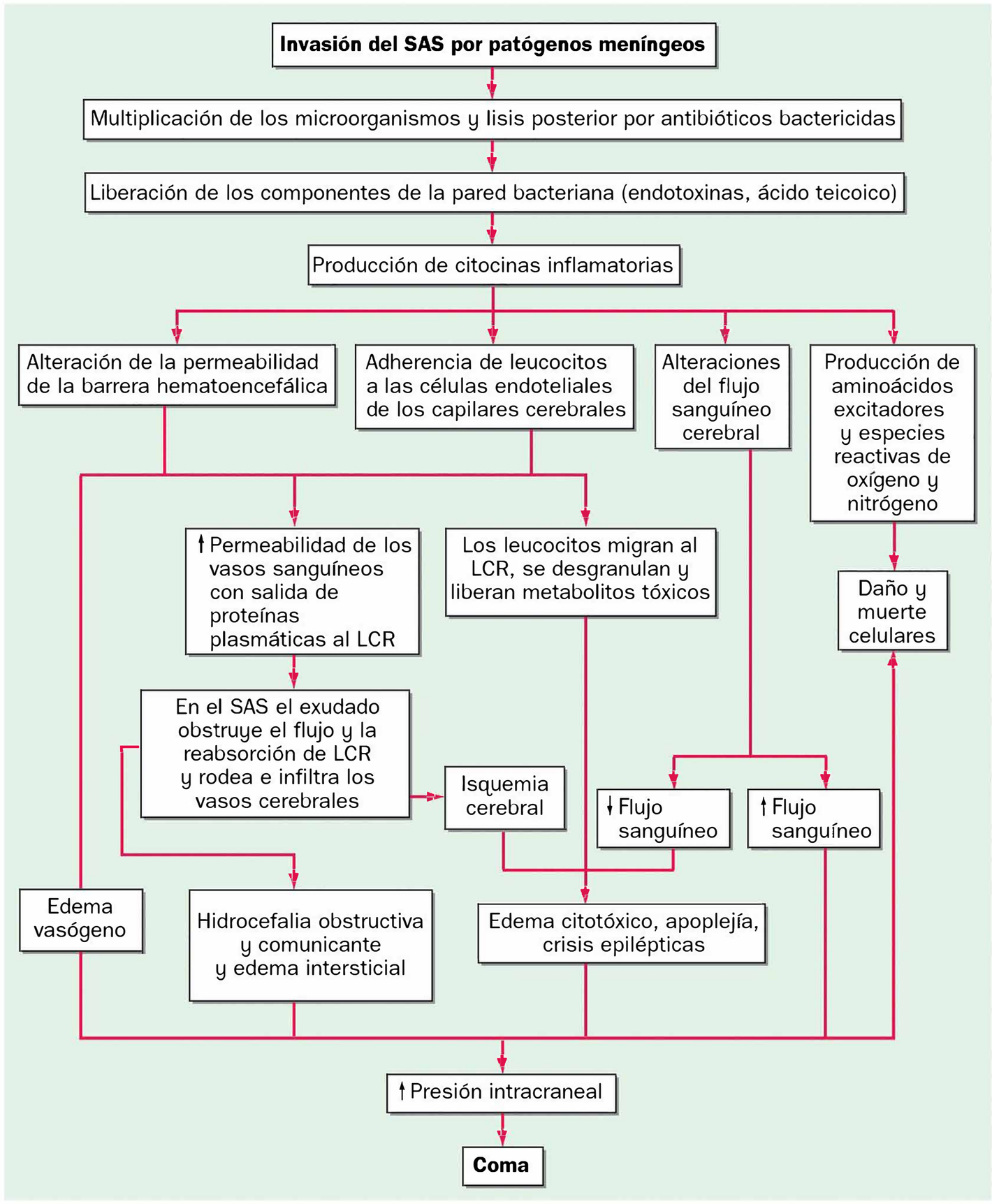


FIGURA 133-1 Fisiopatología de las complicaciones neurológicas de la meningitis bacteriana. LCR, líquido cefalorraquídeo; SAS, espacio subaracnoideo.

En las primeras fases de la meningitis se produce un incremento del flujo sanguíneo cerebral, seguido de decremento de dicho flujo junto con la pérdida de la autorregulación cerebrovascular **(cap. 301)**. También ocurre estrechamiento de las grandes arterias de la base del encéfalo por la presión que ejerce el exudado purulento en el SAS y la infiltración de células inflamatorias en la pared arterial con engrosamiento de la íntima (*vasculitis*), y puede ocasionar isquemia e infarto, obstrucción de ramas de la arteria cerebral media por trombosis, trombosis de los grandes senos venosos del cerebro y tromboflebitis de las venas de la corteza cerebral. La combinación de edemas intersticial, vasógeno y citotóxico hace que aumente la presión intracraneal y conduce a coma. Por lo común, la hernia encefálica es consecuencia de los efectos del edema cerebral, focal o generalizado; también intervienen la hidrocefalia y la trombosis de senos de la duramadre o de venas corticales.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La meningitis puede presentarse como una enfermedad aguda fulminante que avanza con rapidez en pocas horas, o como una infección subaguda que empeora de forma progresiva a lo largo de varios días. La tríada clásica de la meningitis incluye fiebre, cefalea y rigidez de la nuca, pero a veces dicha tríada no aparece. En >75% de los pacientes disminuye el nivel de conciencia, que varía desde el letargo hasta el coma. En casi todos los sujetos con meningitis bacteriana aparecen fiebre y combinaciones de cefalea, rigidez de cuello o alteración del nivel de conciencia. Otras manifestaciones frecuentes son náusea, vómito y fotofobia.

La rigidez de la nuca ("cuello rígido") es el signo patognomónico de irritación meníngea, y ocurre cuando el cuello resiste a la flexión pasiva. Los signos de Kernig y de Brudzinski también son clásicos de la irritación meníngea. El *signo de Kernig* se desencadena con el paciente en posición supina; se le flexiona el muslo sobre el abdomen, con la rodilla flexionada; los intentos por extender la rodilla de manera pasiva provocan dolor cuando hay irritación meníngea. El *signo de Brudzinski* se

Biblioteca Médica Virtual

desencadena con el paciente en posición supina, y es positivo cuando la flexión pasiva del cuello da lugar a flexión espontánea de las caderas y las rodillas. Si bien son pruebas habituales en el examen físico, la sensibilidad y especificidad de los signos de Kernig y de Brudzinski son inciertas. Ambos pueden estar ausentes o reducidos en pacientes de muy corta edad o ancianos, individuos con alteraciones inmunitarias o aquellos con un estado mental gravemente deprimido. La prevalencia alta de enfermedad de la columna cervical en individuos de mayor edad puede dar lugar a resultados positivos falsos en las pruebas para valorar rigidez de la nuca.

Hasta en 20-40% de los pacientes las convulsiones forman parte del cuadro clínico inicial de una meningitis bacteriana. Las convulsiones focales suelen deberse a isquemia o infarto arterial focal, a trombosis hemorrágica de las venas corticales o a edema focal. La actividad convulsiva generalizada y el estado epiléptico pueden ser causados por hiponatremia, anoxia cerebral y, con menor frecuencia, por los efectos tóxicos de antimicrobianos.

El aumento de la ICP es una complicación esperada de las meningitis bacterianas y es, en esta enfermedad, la causa principal de obnubilación y coma. En >90% de los pacientes la presión de abertura del LCR es >180 mm H_2O y en 20% es >400 mm H_2O. Los signos de aumento de la ICP son disminución o deterioro del nivel de conciencia, edema de papila, pupilas dilatadas que reaccionan poco a la luz, parálisis del VI par craneal, posturas de descerebración y reflejo de Cushing (bradicardia, hipertensión y respiraciones irregulares). La complicación más fatídica de la hipertensión intracraneal es la herniación cerebral. La incidencia de herniación en los pacientes con meningitis bacteriana se estima en 1-8% de los casos.

Algunos signos clínicos específicos pueden orientar el diagnóstico de microorganismos individuales y se exponen con mayor detalle en capítulos específicos dedicados a dichos agentes patógenos. El más importante de estos signos es la erupción de la meningococemia, que comienza en la forma de maculopápulas eritematosas difusas que se asemejan al exantema viral, pero las lesiones cutáneas de la meningococemia se transforman rápidamente en petequias. Estas últimas aparecen en tronco y extremidades pélvicas, en las membranas mucosas y las conjuntivas, y a veces en las palmas y las plantas.

DIAGNÓSTICO

Si se sospecha meningitis bacteriana se obtiene de inmediato sangre para cultivo y se inicia la antibioticoterapia empírica auxiliada con dexametasona **(cuadro 133-1)**. El diagnóstico de meningitis bacteriana se hace por estudio del LCR **(cuadro 133-2)**. La decisión de practicar estudios neuroimagenológicos (tomografía computarizada [CT, *computed tomography*] o imagen por resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*]) antes de la punción lumbar (LP, *lumbar puncture*) exige buen juicio clínico. En la persona inmunocompetente sin antecedentes recientes de traumatismo craneoencefálico, que tiene un nivel de conciencia normal y ningún signo de papiledema o de déficits neurológicos focales, una maniobra segura es la LP sin practicar previamente procedimientos de neuroimagen. Si se retrasa la LP para la práctica de los estudios mencionados habrá que emprender antibioticoterapia sobre bases empíricas después de haber practicado los cultivos de sangre. La antibioticoterapia inicial pocas horas antes de la LP no altera de manera significativa el recuento de leucocitos en LCR o la concentración de glucosa en el mismo y es probable que no impida la visualización de microorganismos en la tinción de Gram o la detección de ácido nucleico bacteriano por medio de reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*).

Las alteraciones típicas del LCR en la meningitis bacteriana (cuadro 133-2) son: 1) leucocitosis polimorfonuclear (PMN) (>100 células/µL en 90% de los casos); 2) decremento de la concentración de glucosa (<2.2 mmol/L [<40 mg/100 mL], una tasa de LCR/glucosa sérica <0.4, o ambos factores, en casi 60% de los pacientes); 3) aumento de la concentración de proteínas (>0.45 g/L [>45 mg/100 mL] en 90% de los casos), y 4) aumento de la presión de abertura (>180 mm H_2O en 90% de los casos). Los cultivos bacterianos del LCR son positivos en >80% de los pacientes, y la tinción de Gram del LCR demuestra la presencia de microorganismos en >60% de los casos.

Las concentraciones de glucosa en el LCR <2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL) son anormales, y pueden llegar a verse valores de cero en la meningitis bacteriana. El empleo de la tasa de LCR/glucosa sérica corrige la hiperglucemia que puede imitar un decremento relativo de la concentración de glucosa en el LCR. La concentración de glucosa en el LCR está disminuida cuando la referida tasa es <0.6; cuando es <0.4 es muy sugerente de meningitis bacteriana, aunque puede verse también en otros procesos, como la meningitis micótica, tuberculosa y carcinomatosa. La concentración de glucosa en el LCR tarda de 30 min a varias horas en equilibrarse con el valor en sangre; por este motivo, la administración de 50 mL de glucosa a 50% (D_{50}) antes de la LP, como es práctica habitual en los servicios de urgencia, probablemente no altera en grado significativo la concentración de glucosa en el LCR, a menos que hayan transcurrido varias horas entre la administración de glucosa y la LP.

CUADRO 133-1 Antibióticos utilizados en el tratamiento empírico de meningitis bacteriana e infecciones focales del SNC[a]

INDICACIÓN	ANTIBIÓTICOS
Recién nacidos pretérmino o <1 mes de vida	Ampicilina + cefotaxima
Lactantes de 1-3 meses	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona
Niños inmunocompetentes >3 meses de vida y adultos <55 años	Cefotaxima o ceftriaxona o cefepima + vancomicina
Adultos >55 años y adultos de cualquier edad con alcoholismo u otras enfermedades debilitantes	Ampicilina + cefotaxima, ceftriaxona o cefepima + vancomicina
Meningitis de origen nosocomial, meningitis postraumática o después de cirugía neurológica, pacientes neutropénicos o sujetos con deterioro de la inmunidad de tipo celular	Ampicilina + ceftazidima o meropenem + vancomicina

ANTIMICROBIANO	DOSIS DIARIA TOTAL E INTERVALO ENTRE UNA Y OTRA DOSIS	
	NIÑOS (>1 MES DE VIDA)	ADULTOS
Ampicilina	300 (mg/kg)/día, c/6 h	12 g/día, c/4 h
Cefepima	150 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Cefotaxima	225-300 (mg/kg)/día, c/6 h	12 g/día, c/4 h
Ceftriaxona	100 (mg/kg)/día, c/12 h	4 g/día, c/12 h
Ceftazidima	150 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Gentamicina	7.5 (mg/kg)/día, c/8 h[b]	7.5 (mg/kg)/día, c/8 h
Meropenem	120 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Metronidazol	30 (mg/kg)/día, c/6 h	1 500-2 000 mg/día, c/6 h
Nafcilina	100-200 (mg/kg)/día, c/6 h	9-12 g/día, c/4 h
Penicilina G	400 000 (U/kg)/día, c/4 h	20-24 millones U/día, c/4 h
Vancomicina	45-60 (mg/kg)/día, c/6 h	45-60 (mg/kg) día, c/6-12 h[b]

[a] Todos los antibióticos se administran por vía intravenosa; las dosis señaladas se usan en el supuesto de que la función renal y hepática es normal. [b] Es importante ajustar las dosis con base en las concentraciones máxima y mínima de los antibióticos en suero; la concentración terapéutica de la gentamicina es: máxima: 5-8 µg/mL; mínima <2 µg/mL; la concentración terapéutica de la vancomicina es: máxima: 25-40 µg/mL; mínima: 5-15 µg/mL.

CUADRO 133-2 Anomalías del líquido cefalorraquídeo en la meningitis bacteriana

Presión de abertura	>180 mm H_2O
Número de leucocitos	10-10 000/µL; predominio de neutrófilos
Número de eritrocitos	Ausente en punción no traumática
Concentración de glucosa	<2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL)
LCR/glucosa sérica	<0.4
Concentración de proteína	>0.45 g/L (>45 mg/100 mL)
Tinción de Gram	Positiva en >60%
Cultivo	Positivo en >80%
PCR	Detecta DNA bacteriano
Aglutinación de látex	El estudio puede ser positivo en individuos con meningitis por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* de tipo b, *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B
Lisado de Limulus	Resultado positivo en caso de meningitis por gramnegativos

LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Biblioteca Médica Virtual

Existen varios "paneles de patógenos del LCR" que emplean detonadores bacterianos específicos para detectar ácido nucleico de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Escherichia coli*, *L. monocytogenes*, *H. influenzae* y *S. agalactiae* (estreptococos del grupo B). La prueba de aglutinación con látex (LA, *latex agglutination*) para la detección de antígenos bacterianos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b, estreptococo del grupo B y cepas K1 de *E. coli* en LCR han sido de utilidad para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana, pero han sido sustituidas por los análisis para bacterias en LCR. La prueba de LA en LCR tiene *especificidad* de 95-100% para *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, por lo que una prueba positiva para estos microorganismos es prácticamente diagnóstica de meningitis bacteriana. Sin embargo, la *sensibilidad* de esta prueba en el LCR es sólo de 70-100% para la detección de antígenos de *S. pneumoniae*, y de 33-70% para la detección de antígenos de *N. meningitidis*, por lo que una prueba negativa no excluye una infección por estos agentes. La prueba del lisado de amebocitos de Limulus (cacerola de mar) es una prueba diagnóstica rápida para la detección de endotoxinas de gramnegativos en el LCR, y por ello es útil para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana por gramnegativos. Esta prueba tiene especificidad de 85-100% y sensibilidad cercana a 100%. Es decir, en prácticamente todos los pacientes con meningitis bacterianas por gramnegativos la prueba del lisado de amebocitos de Limulus es positiva, aunque pueden producirse falsos negativos.

En casi todos los sujetos con meningitis bacteriana es necesario practicar estudios de neuroimagen en el curso de su enfermedad. La MRI es preferible a la CT debido a su superioridad para demostrar la presencia de áreas de edema y de isquemia cerebrales. En los pacientes con meningitis bacteriana es frecuente que tras la administración de gadolinio se produzca un refuerzo meníngeo difuso, el cual sin embargo no es diagnóstico de meningitis, pues aparece en toda enfermedad del SNC asociada a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Si existen lesiones cutáneas petequiales deben someterse a biopsia. El exantema de la meningococemia se origina por la siembra dérmica de microorganismos que lesionan el endotelio vascular y la biopsia de la piel puede revelar al microorganismo causante en la tinción de Gram.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La meningoencefalitis viral, y en particular la causada por virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*), puede imitar el cuadro inicial de la meningitis bacteriana (encefalitis). La encefalitis por HSV suele comenzar con cefalea, fiebre, alteración de la conciencia, déficits neurológicos focales (como disfasia, hemiparesia) y convulsiones focales o generalizadas. Los resultados de los estudios con LCR, estudios de neuroimagen y trazos electroencefalográficos (EEG) permiten diferenciar entre la encefalitis por HSV y la meningitis bacteriana. El perfil típico en LCR en caso de infecciones virales del SNC es el de pleocitosis linfocítica con concentración normal de glucosa, a diferencia de la pleocitosis a base de PMN y la hipoglucorraquia característica de la meningitis bacteriana. La PCR para HSV en el LCR tiene una sensibilidad de 96% y especificidad de 99% cuando el LCR se examina 72 h después del inicio de los síntomas, y durante la primera semana de terapia antiviral. En la meningitis bacteriana no complicada no se identifican anormalidades en la MRI (salvo el mayor contraste meníngeo). Por el contrario, en la encefalitis por HSV las imágenes de MRI ponderadas en T2, la recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) y las imágenes por MRI con difusión y reforzamiento, se observan lesiones de gran intensidad en las regiones parietofrontal, anterior y medial del lóbulo temporal en la mayoría de los pacientes en las primeras 48 h a partir del inicio de los síntomas. Algunos pacientes con encefalitis por HSV tienen un modelo periódico distintivo en el EEG.

Las rickettsiosis pueden asemejarse a las meningitis bacterianas **(cap. 182)**. La fiebre moteada o exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*) se transmite por la picadura de una garrapata y es producida por la bacteria *Rickettsia rickettsii*. Esta enfermedad con frecuencia se manifiesta por fiebre alta, postración, mialgias, cefalea, náusea y vómito. La mayoría de los pacientes presenta un exantema característico en las primeras 96 h desde el comienzo de los síntomas. Esta erupción es inicialmente un exantema maculopapular eritematoso, que puede ser difícil de distinguir del que produce la meningococemia. Esta erupción avanza a un exantema petequial, luego a un exantema purpúrico y, si no se trata, a necrosis de la piel o gangrena. El color de las lesiones cambia desde el rojo brillante al rojo muy oscuro y, a continuación, del verde amarillento al negro. La erupción inicia característicamente en las muñecas y los tobillos, para extenderse tanto distal como proximalmente en el transcurso de unas horas, y llega a afectar las palmas y las plantas. El diagnóstico se confirma mediante la tinción con inmunofluorescencia de los especímenes de la biopsia cutánea. Las ehrliquiosis se transmiten por la picadura de la garrapata. Son cocobacilos pequeños, gramnegativos, de los cuales dos especies causan enfermedad en el ser humano. *Anaplasma phagocytophilum* causa ehrliquiosis granulocítica humana (anaplasmosis) y *Ehrlichia chaffeensis* causa ehrliquiosis monocítica humana. Las manifestaciones clínicas y por laboratorio de la infección son similares. Los pacientes presentan fiebre, cefalea, náusea y vómito. Casi 20% de los pacientes tiene lesiones cutáneas maculopapulares o petequiales. En los exámenes de laboratorio hay indicios de leucopenia, trombocitopenia y anemia con elevaciones moderadas en la aminotransferasa de alanina, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa de lactato. Los pacientes con RMSF y aquellos con ehrliquiosis pueden tener alteración del nivel de conciencia que va desde el letargo leve hasta el coma, confusión, signos neurológicos focales, parálisis de los pares craneales, hiperreflexia y convulsiones.

También hay que pensar en la presencia de infecciones focales supuradas del SNC, incluidos el empiema subdural y epidural, y los abscesos encefálicos, en particular cuando se identifican signos neurológicos focales. Se realiza inmediatamente la MRI en todo individuo en quien se sospeche meningitis y que muestre signos focales, para detectar infección intracraneal y buscar áreas acompañantes de infección en los senos o las apófisis mastoides.

Diversos trastornos no infecciosos del SNC pueden parecerse a la meningitis bacteriana. La principal entidad en estos casos es la hemorragia subaracnoidea (SAH, *subarachnoid hemorrhage*; **cap. 301**). Otras posibilidades incluyen meningitis química al romperse el contenido de una neoplasia y pasar al LCR (p. ej., desde un glioma quístico, o un quiste epidermoide o dermoide o un craneofaringioma); meningitis carcinomatosa o linfomatosa; la que ocurre en trastornos inflamatorios como sarcoide, lupus eritematoso generalizado (SLE, *systemic lupus erythematosus*) y enfermedad de Behçet; apoplejía hipofisaria y síndromes uveomeningíticos (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada).

En algunas ocasiones hay que incluir la meningitis de evolución subaguda **(cap. 134)** entre las entidades que integran el diagnóstico diferencial de la meningitis aguda. Sus causas principales incluyen *Mycobacterium tuberculosis* **(cap. 173)**, *Cryptococcus neoformans* **(cap. 210)**, *Histoplasma capsulatum* **(cap. 207)**, *Coccidioides immitis* **(cap. 208)** y *Treponema pallidum* **(cap. 177)**.

TRATAMIENTO

Meningitis bacteriana aguda

ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA

(Cuadro 133-1) La meningitis bacteriana es una urgencia médica. El objetivo es comenzar la antibioticoterapia en los primeros 60 min de la llegada del paciente al servicio de urgencias. En aquellos pacientes en quienes se sospeche una meningitis bacteriana debe comenzarse un tratamiento antimicrobiano empírico antes de conocer los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos del LCR. *S. pneumoniae* **(cap. 141)** y *N. meningitidis* **(cap. 150)** son los microorganismos que con mayor frecuencia producen las meningitis extrahospitalarias. Por el surgimiento de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas, el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana sospechosa de haber sido adquirida extrahospitalariamente en niños y adultos debe incluir una combinación de dexametasona, una cefalosporina de tercera o cuarta generación (p. ej., ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) y vancomicina más aciclovir, porque la encefalitis por HSV es la principal enfermedad que debe incluirse en el diagnóstico diferencial, así como la administración de doxiciclina durante la temporada de garrapatas para tratar infecciones bacterianas transmitidas por dicho artrópodo. La ceftriaxona o cefotaxima proporciona buen espectro para *S. pneumoniae* susceptible, estreptococo del grupo B y *H. influenzae*, así como espectro adecuado para *N. meningitidis*. La cefepima es una cefalosporina de cuarta generación de amplio espectro con actividad *in vitro* similar a la de la cefotaxima o ceftriaxona contra *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* y mayor actividad contra el género *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*. En estudios clínicos se ha demostrado que la cefepima es equivalente a la cefotaxima en el tratamiento de la meningitis neumocócica sensible a penicilina y meningocócica, y se ha utilizado con éxito en algunos pacientes con meningitis por *Enterobacter* y *P. aeruginosa*. Al tratamiento empírico debe añadirse ampicilina para cubrir *L. monocytogenes* en niños menores de tres meses de edad y en personas >55 años o en quienes se sospeche una alteración de la inmunidad celular como consecuencia de enfermedad crónica, trasplante de órgano, embarazo, enfermedad neoplásica o tratamiento inmunodepresor. El metronidazol se agrega

Biblioteca Médica Virtual

al régimen empírico para combatir anaerobios gramnegativos en sujetos con otitis, sinusitis o mastoiditis. En las meningitis nosocomiales, sobre todo en las que se producen tras las intervenciones neuroquirúrgicas, estafilococos y bacterias gramnegativas son los agentes causativos más frecuentes, incluida *P. aeruginosa*. En estos pacientes, el tratamiento empírico debería incluir una combinación de vancomicina y ceftazidima o meropenem. La ceftazidima, la cefepima o el meropenem deben reemplazar a la ceftriaxona o cefotaxima en pacientes neuroquirúrgicos y neutropénicos, debido a que estos últimos no tienen actividad aceptable contra *P. aeruginosa* en el SNC. El meropenem es un carbapenémico muy activo *in vitro* contra *L. monocytogenes*, y también se ha demostrado su eficacia en casos de meningitis causada por *P. aeruginosa*; posee actividad satisfactoria contra neumococos resistentes a penicilina. En la meningitis experimental por neumococos, la actividad del meropenem fue similar a la propia de la ceftriaxona, aunque inferior a la de vancomicina, para esterilizar los cultivos de LCR. No ha sido suficiente el número de pacientes de meningitis bacteriana que se incluyeron en las investigaciones clínicas del meropenem para evaluar definitivamente su eficacia.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ESPECÍFICO

Meningitis meningocócica (cuadro 133-3) Aunque ceftriaxona y cefotaxima proporcionan empíricamente cobertura adecuada contra *N. meningitidis*, la penicilina G continúa siendo el antibiótico más adecuado para la meningitis meningocócica producida por cepas sensibles a este fármaco. Se han identificado cepas de *N. meningitidis* con moderada resistencia a la penicilina y su frecuencia se ha incrementado a escala mundial. Es necesario probar la susceptibilidad a la penicilina y a la ampicilina de las cepas de *N. meningitidis* aisladas en el LCR, y si se encuentra resistencia, la penicilina debe sustituirse por cefotaxima o por ceftriaxona. Para la meningitis meningocócica no complicada basta con siete días de antibioticoterapia intravenosa. El caso inicial y todos los que han mantenido un contacto estrecho con él deberían recibir quimioprofilaxis, con un régimen de dos días de rifampicina (600 mg c/12 h durante dos días en adultos y 10 mg/kg c/12 h por dos días en niños >1 año). No se recomienda el uso de rifampicina en mujeres embarazadas. Como alternativa, los adultos pueden tratarse con una dosis de azitromicina (500 mg) o una dosis intramuscular (IM) de ceftriaxona (250 mg). Se entiende por relación estrecha con el paciente haber tenido contacto con las secreciones bucofaríngeas, sea por besos o por compartir juguetes, bebidas o cigarrillos.

Meningitis neumocócica La terapia antimicrobiana de la meningitis por neumococos comienza con el uso de una cefalosporina (ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) y vancomicina. En el caso de todas las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en LCR se evaluará la sensibilidad a penicilina y cefalosporinas. Una vez que se conocen los resultados del antibiograma, el tratamiento puede modificarse conforme a esos resultados (cuadro 133-3). Para la meningitis por *S. pneumoniae*, se considera que un aislado de dicha bacteria es susceptible a la penicilina con concentraciones inhibidoras mínimas (MIC, *minimal inhibitory concentration*) <0.06 μg/mL y que resisten cuando la MIC es >0.12 μg/mL. Las cepas de *S. pneumoniae* que tienen MIC para las cefalosporinas ≤0.5 μg/mL se consideran sensibles a las cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, cefepima). Se considera que aquellas cepas con MIC de 1 μg/mL tienen resistencia intermedia, y las que tienen una MIC ≥2 μg/mL son consideradas resistentes. En las meningitis por neumococo con MIC para la cefotaxima o la ceftriaxona ≤0.5 μg/mL, el tratamiento con cefotaxima o con ceftriaxona suele ser adecuado. Para MIC >1 μg/mL, el antibiótico que debe emplearse es la vancomicina. La rifampicina puede asociarse a la vancomicina debido a su acción sinérgica, pero no se recomienda su uso en monoterapia porque aparecen resistencias con rapidez.

Para la meningitis neumocócica se aconseja un tratamiento de dos semanas con antibiótico intravenoso.

A fin de confirmar la esterilización del LCR, a los pacientes que sufren una meningitis por *S. pneumoniae* hay que repetirles la punción lumbar cuando hayan transcurrido 24-36 h desde el comienzo del tratamiento antibiótico. Si tras 24-36 h de tratamiento antibiótico el LCR no se ha esterilizado, debe interpretarse como un signo de resistencia al antibiótico. Los pacientes con cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas que no responden al tratamiento intravenoso con vancomicina sola pueden beneficiarse de añadir vancomicina por vía intraventricular. Es preferible la vía de administración intraventricular a la intratecal porque con esta última no siempre se consiguen concentraciones adecuadas de vancomicina en los ventrículos cerebrales.

Meningitis por *Listeria* La meningitis producida por este microorganismo se trata con ampicilina durante al menos tres semanas (cuadro 133-3). Suele añadirse gentamicina (2 mg/kg de dosis de carga seguidos de 7.5 mg/kg/día administrados cada 8 horas y ajustados según los valores séricos y la función renal). La combinación de trimetoprim (10-20 mg/kg/día) y sulfametoxazol (50-100 mg/kg/día) administrados cada 6 horas constituye una alternativa en los pacientes alérgicos a la penicilina.

Meningitis estafilocócica La meningitis por cepas sensibles de *S. aureus* o estafilococos coagulasa negativos se trata con nafcilina (cuadro 133-3). La vancomicina es el fármaco que debe emplearse contra los estafilococos resistentes a la meticilina y para aquellos pacientes alérgicos a la penicilina. En estos sujetos deben hacerse controles del LCR durante el tratamiento. Si después de 48 h de tratamiento con vancomicina intravenosa el LCR no se ha esterilizado, puede añadirse vancomicina intratecal o intraventricular, en una dosis de 20 mg diarios.

Meningitis por bacilos gramnegativos En el tratamiento de este tipo de meningitis resultan igual de eficaces las cefalosporinas de tercera generación —cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima—, con la excepción de la meningitis producida por *P. aeruginosa*, que debe tratarse con ceftazidima, cefepima o meropenem (cuadro 133-3). Para tratar las meningitis por bacilos gramnegativos se recomienda un régimen de tres semanas de antibióticos intravenosos.

CUADRO 133-3 Antibióticos contra infecciones del SNC por bacterias, según cada patógeno[a]

MICROORGANISMOS	ANTIBIÓTICOS
Neisseria meningitidis	
Sensible a penicilina	Penicilina G o ampicilina
Resistente a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Streptococcus pneumoniae	
Sensible a penicilina	Penicilina G
Sensibilidad intermedia a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima
Resistente a penicilina	Ceftriaxona (o cefotaxima o cefepima) + vancomicina
Bacilos gramnegativos (excepto especies de *Pseudomonas*)	Ceftriaxona o cefotaxima
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidima o meropenem
Especies de *Staphylococcus*	
Sensibles a meticilina	Nafcilina
Resistentes a meticilina	Vancomicina
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima
Streptococcus agalactiae	Penicilina G o ampicilina
Bacteroides fragilis	Metronidazol
Especies de *Fusobacterium*	Metronidazol

[a] Las dosis son las indicadas en el cuadro 133-1.

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

La liberación de componentes de la pared celular bacteriana por los antibióticos bactericidas da lugar a la producción de las citocinas inflamatorias IL-1β y TNF-α en el SAS. La dexametasona ejerce su efecto beneficioso inhibiendo la síntesis de IL-1β y de TNF-α a nivel del mRNA, disminuyendo la resistencia a la reabsorción del LCR, y estabilizando la barrera hematoencefálica. El fundamento para administrar dexametasona 20 min antes del tratamiento antibiótico se basa en que inhibe la producción del TNF-α por los macrófagos y la microglia, pero sólo si se administra antes de que estas células sean activadas por las endotoxinas. La dexametasona no altera la producción del TNF-α una vez que ésta ha sido ya inducida. Los resultados de estudios clínicos de tratamiento con dexametasona en meningitis por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* han demostrado su eficacia para disminuir la inflamación meníngea y las secuelas neurológicas, como la incidencia de hipoacusia neurosensitiva.

En una investigación prospectiva hecha en Europa sobre el tratamiento complementario contra la meningitis bacteriana aguda en 301 adultos, se observó que la dexametasona disminuyó el número de resultados desfavorables (15% en comparación con 25%, $p = 0.03$) incluida la muerte (7% en comparación con 15%, $p = 0.04$). Los beneficios fueron más notables en sujetos con meningitis neumocócica. Se administraron 10 mg de dexame-

Biblioteca Médica Virtual

tasona IV 15-20 min antes de la primera dosis de un antimicrobiano y se repitió la misma dosis c/6 h durante cuatro días. Los resultados fueron confirmados en una segunda investigación de dexametasona en adultos con meningitis neumocócica. En circunstancias óptimas la administración de dexametasona debe comenzarse 20 min antes de la primera dosis de antibióticos, o al menos no después de ésta. Es poco probable que se obtenga beneficio significativo si se emprende el uso del corticosteroide luego de 6 horas de haberse iniciado la administración del antimicrobiano. La dexametasona puede disminuir la penetración de vancomicina en el LCR y retrasa la esterilización de éste en modelos experimentales de meningitis por *S. pneumoniae*. Como consecuencia, para asegurar la penetración fiable de la vancomicina al LCR, los niños y adultos se tratan con vancomicina en dosis de 45-60 mg/kg por día. Otra posibilidad es administrar vancomicina por vía intraventricular. En estudios clínicos se ha mostrado que la dexametasona también disminuye las tasas de muerte y de pérdida de la audición, sin efectos adversos en pacientes con meningitis meningocócica.

Uno de los problemas con el uso de dexametasona en adultos con meningitis bacteriana es que en modelos experimentales de la enfermedad la administración de dicho glucocorticoide incrementó el daño de neuronas del hipocampo y disminuyó la capacidad de aprendizaje, situación que no se ha repetido en series clínicas. La eficacia de la dexametasona para evitar secuelas neurológicas difiere con el país en función del ingreso económico de la población. Tres grandes estudios con asignación al azar hechos en países de bajos ingresos (subsaharianos, del sureste asiático) no mostraron beneficio en algunos subgrupos de pacientes. La ineficacia de la dexametasona en tales estudios se atribuyó a que el paciente acudió tardíamente al hospital con la forma más avanzada de la enfermedad, hubo un tratamiento previo con antibióticos, otros factores como desnutrición, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y tratamiento de los pacientes con probable meningitis bacteriana pero no corroborada por métodos microbiológicos. Los resultados de tales estudios clínicos sugieren que los pacientes de la zona subsahariana y los que viven en países de bajos ingresos, que muestran negatividad en la tinción de Gram y el cultivo de LCR, no deben ser tratados con dexametasona.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

El tratamiento urgente de la ICP elevada comprende elevación de la cabeza del paciente 30-45 grados, hiperventilación con intubación ($Paco_2$ 25-30 mm Hg) y manitol. Los pacientes con ICP elevada deben tratarse en una unidad de cuidados intensivos; la medición exacta de la ICP se consigue mejor mediante un sistema intracraneal de control de la presión.

El tratamiento de la ICP elevada se expone con mayor detalle en el capítulo 301.

PRONÓSTICO

Las meningitis producidas por *H. influenzae*, *N. meningitidis* o estreptococos del grupo B tienen mortalidad de 3-7%; las producidas por *L. monocytogenes*, de 15%, y las debidas a *S. pneumoniae*, de 20%. En términos generales, el riesgo de muerte por una meningitis bacteriana aumenta con: 1) disminución del nivel de conciencia en el momento del ingreso hospitalario; 2) aparición de convulsiones en las primeras 24 h del ingreso; 3) signos de hipertensión intracraneal; 4) edad temprana (lactantes) o >50 años; 5) presencia de otros trastornos simultáneos como choque, necesidad de ventilación asistida o ambos factores a la vez, y 6) retraso en el inicio del tratamiento. En algunas series se han considerado como factores predictivos de mayor mortalidad y de peor pronóstico el decremento de la concentración de glucosa en el LCR (<2.2 mmol/L [<40 mg/100 mL]) y un marcado incremento de la concentración de proteínas en el LCR (>3 g/L [>300 mg/100 mL]). Un 25% de los sobrevivientes de una meningitis bacteriana sufre secuelas de grado moderado a grave, aunque la incidencia exacta varía con el agente infeccioso causativo. Las secuelas más frecuentes consisten en disminución de la capacidad intelectual, alteración de la memoria, crisis epilépticas, hipoacusia y mareo, y trastornos de la marcha.

MENINGITIS VIRAL

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con meningitis viral por lo general presentan cefalea, fiebre y signos de irritación meníngea asociados con un perfil inflamatorio del LCR (véase más adelante). La cefalea de la meningitis viral suele ser frontal o retroorbitaria y se le asocia con fotofobia y dolor con el movimiento de los ojos. En la mayor parte de los casos se observa rigidez de nuca, pero ésta puede ser leve y presentarse sólo cerca del límite de la anteflexión del cuello. Las manifestaciones generales incluyen malestar, mialgias, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea o combinaciones de éstos. Los pacientes a menudo tienen letargo leve o somnolencia; sin embargo, en la meningitis viral es poco común la presencia de alteraciones profundas de la conciencia como estupor, coma o confusión notable y sugiere la presencia de encefalitis u otros diagnósticos alternativos. De la misma forma, las convulsiones o signos neurológicos focalizados o síntomas o anomalías de neuroimagen que indican la presencia de afección del parénquima no son típicos de la meningitis viral y sugieren la presencia de encefalitis u otras infecciones del SNC o bien, de procesos inflamatorios.

CUADRO 133-4 Virus que causan meningitis aguda en Estados Unidos

COMÚN	MENOS COMÚN
Enterovirus (virus coxsackie, virus ECHO y enterovirus humano 68-71)	Virus del herpes simple 1
Virus de la varicela zóster	Herpesvirus humano 6
Virus del herpes simple 2	Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr	Virus de la coriomeningitis linfocítica
Virus transmitidos por artrópodos	Parotiditis
VIH	Zika

ETIOLOGÍA

Empleando diversas técnicas diagnósticas, en que se incluye PCR de LCR, cultivo y estudios serológicos, puede encontrarse una causa viral específica en 60-90% de los casos de meningitis viral. Los agentes más importantes son los enterovirus (incluidos los ecovirus y coxsackievirus, además de los enterovirus mencionados), el virus de varicela-zóster (VZV), el HSV (HSV-2 > HSV-1) y arbovirus **(cuadro 133-4)**. Los cultivos del LCR son positivos en 30-70% de los pacientes, dependiendo de la frecuencia del aislamiento de cada agente viral. Alrededor de dos terceras partes de los casos de meningitis aséptica con cultivo negativo tienen causa viral específica que puede identificarse mediante las pruebas de PCR en el LCR (véase más adelante).

EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis viral no es una enfermedad de reporte obligado; sin embargo, se calcula que la incidencia es ~60 000-75 000 casos por año. En climas templados hay un incremento sustancial de los casos durante los meses de verano y la primera parte del otoño, lo que refleja el predominio estacional de las infecciones por enterovirus y arbovirus, con incidencia mensual máxima aproximada de un caso declarado por cada 100 000 habitantes.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Estudio del LCR Ésta es la prueba de laboratorio más importante para el diagnóstico de meningitis. El perfil típico de la meningitis viral consiste en pleocitosis linfocítica, proteínas ligeramente elevadas (0.2-0.8 g/L [20-80 mg/100 mL]), concentración normal de glucosa y presión de abertura normal o ligeramente elevada (100-350 mm H_2O). Los microorganismos *no pueden* verse en las muestras teñidas con técnica de Gram. El recuento total de células en LCR en casos de meningitis viral suele ser de 25-500/μL, aunque en ocasiones se observa recuento celular de varios miles por microlitro, en especial en infecciones ocasionadas por el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV, *lymphocytic choriomeningitis virus*) y por el virus de la parotiditis. Por lo general, los linfocitos son las células predominantes. Rara vez pueden predominar los PMN en las primeras 48 h de la enfermedad, en especial en infecciones ocasionadas por virus ECHO 9, virus del Nilo occidental, encefalitis equina oriental (EEE, *eastern equine encephalitis*) o parotiditis. La pleocitosis por PMN ocurre en 45% de los pacientes con meningitis por WNV y puede persistir por semanas, antes de modificarse a pleocitosis linfocítica. La pleocitosis por PMN sin disminución de las concentraciones de glucosa también puede ser una característica de las infecciones por citomegalovirus (CMV) en individuos con inmunodepresión. Pese a estas excepciones, la presencia de pleocitosis por PMN en el LCR en pacientes con sospecha de meningitis viral en quien no se ha establecido un diagnóstico específico es indicación para considerar diagnósticos alternativos, lo que incluye meningitis bacteriana o infecciones parameníngeas. La concentración de glucosa en LCR suele ser normal en las infecciones virales, aunque puede disminuir en 10 a 30% de los casos por virus de la parotiditis o LCMV. Ocurren casos poco comunes de disminución de las concentraciones de glucosa en líquido cefalorraquídeo en algunos casos de meningitis por virus ECHO, otros enterovirus, HSV-2 y VZV. Como regla, una pleocitosis con predominio de linfocitos y con bajas concentraciones de glucosa sugiere meningitis micótica o tuberculosa, meningoencefalitis por *Listeria* o trastornos no infecciosos (p. ej., sarcoidosis y meningitis neoplásica).

Biblioteca Médica Virtual

Se ha planteado, como estudios que permiten diferenciar entre meningitis viral y bacteriana o como marcadores de tipos específicos de infecciones virales (p. ej., infección por VIH), la realización de métodos que miden en LCR los valores de proteínas, enzimas y mediadores, como proteína C reactiva, ácido láctico, deshidrogenasa láctica, neopterina, quinolinato, IL-1β e IL-6, receptor soluble de IL-2, microglobulina β_2 y TNF, pero no hay certeza de su sensibilidad y especificidad y no se les utiliza ampliamente con fines diagnósticos.

Amplificación del ácido nucleico viral por la reacción en cadena de la polimerasa La amplificación mediante PCR de DNA o RNA específicos de virus obtenidos de LCR se ha vuelto el método más importante para el diagnóstico de infecciones virales en el SNC. En las infecciones de dicho sistema por enterovirus y HSV, la PCR se ha tornado el método diagnóstico más indicado y es sustancialmente más sensible que los cultivos en busca de virus. La PCR del HSV también es un método diagnóstico importante en personas con episodios recurrentes de meningitis "aséptica", muchos de los cuales tienen DNA de HSV amplificables en el LCR, a pesar de la negatividad de los cultivos virales. La PCR de LCR se ha empleado de manera sistemática para el diagnóstico de infecciones virales del SNC causadas por CMV, virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), VZV y virus de herpes humano 6 (HHV-6, *human herpesvirus 6*). Las pruebas de PCR en LCR se encuentran disponibles para el WNV, pero no son tan sensibles como la detección de WNV específica de la IgM en LCR. La PCR también es de utilidad en el diagnóstico de infecciones del SNC causadas por *Mycoplasma pneumoniae* que puede simular meningitis y encefalitis viral. La PCR de lavados faríngeos puede ayudar en el diagnóstico de infecciones del SNC por micoplasma y por enterovirus. La PCR de muestras de heces también puede ayudar en el diagnóstico de infecciones enterovirales (véase más adelante).

Cultivo viral La sensibilidad de los cultivos de LCR para el diagnóstico de meningitis y encefalitis virales, a diferencia de su utilidad en las infecciones bacterianas, por lo general es mala. Además del LCR pueden aislarse virus específicos de faringe, heces, sangre y orina. Los enterovirus y adenovirus pueden encontrarse en las heces; los arbovirus, algunos enterovirus y el LCMV, en la sangre; el virus de la parotiditis y los CMV, en la orina, y los enterovirus, el virus de la parotiditis y los adenovirus, en lavados faríngeos. Durante las infecciones enterovirales, la eliminación del virus en las heces persiste por varias semanas. La presencia de enterovirus en las heces no es diagnóstica y puede ser el resultado de siembra del virus a partir de una infección enteroviral previa, y también puede detectarse en algunos individuos asintomáticos durante epidemias por enterovirus.

Serología El método básico para el diagnóstico serológico de meningitis viral es idéntico al de la encefalitis viral **(véase cap. 132)**. Los estudios serológicos son importantes para el diagnóstico de infección por arbovirus, como WNV; sin embargo, estas pruebas son menos útiles para virus como HSV, VZV, CMV y EBV, que tienen una seroprevalencia alta en la población general.

Las bandas de gammaglobulina oligoclonal en LCR aparecen en asociación con diversas infecciones virales. Los anticuerpos asociados a menudo se dirigen contra proteínas virales. Las bandas oligoclonales ocurren más a menudo en ciertas enfermedades neurológicas no infecciosas (p. ej., esclerosis múltiple) y pueden encontrarse en infecciones no virales (p. ej., neurosífilis, neuroborreliosis de Lyme).

Otros estudios de laboratorio A todos los pacientes con sospecha de meningitis viral se les realiza biometría hemática completa con recuento diferencial, pruebas de función hepática y renal, tasa de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*), proteína C reactiva, y mediciones en suero de electrólitos, glucosa, creatincinasa, aldolasa, amilasa y lipasa. No son necesarios los estudios de neuroimagen (MRI preferible a CT) en pacientes con meningitis viral no complicada, pero deben realizarse en aquellos con alteración del estado de conciencia, convulsiones, signos o síntomas neurológicos focales (véase "Diagnóstico diferencial", a continuación), perfiles atípicos en el análisis del LCR, o tratamientos para inmunodepresiones u otros trastornos de fondo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El aspecto más importante es considerar las enfermedades que pueden confundirse con meningitis viral, lo que incluye: 1) meningitis bacteriana no tratada o con tratamiento parcial; 2) etapas tempranas de meningitis causadas por hongos, micobacterias o *Treponema pallidum* (neurosífilis) en las cuales es común la pleocitosis con predominio de linfocitos, los cultivos pueden crecer con lentitud o ser negativos y podría no haber disminución de las concentraciones de glucosa en LCR en etapas iniciales; 3) meningitis causada por agentes como especies de *Mycoplasma*, *Listeria* o especies de *Brucella*, *Coxiella*, *Leptospira* y *Rickettsia*; 4) infecciones parameníngeas; 5) meningitis neoplásica, y 6) meningitis secundaria a enfermedades inflamatorias no infecciosas, lo que incluye meningitis por hipersensibilidad y autoinmunitaria, SLE y otras enfermedades reumáticas, sarcoidosis, síndrome de Behçet y síndromes con uveomeningitis. Los estudios en niños >28 días de vida sugieren que la presencia de proteínas de LCR >0.5 g/L (sensibilidad de 89% y especificidad de 78%) y concentraciones séricas de procalcitonina >0.5 ng/mL (sensibilidad y especificidad de 89%), constituyeron pistas que orientan hacia la presencia de meningitis bacteriana, a diferencia de la forma "aséptica". Se han elaborado algoritmos clínicos para diferenciar entre la meningitis bacteriana y la aséptica. La llamada *calificación de meningitis bacteriana*, un sistema validado en forma prospectiva, de ese tipo, sugiere que la probabilidad de que exista meningitis bacteriana es ≤0.3% (valor predictivo negativo, 99.7%, con intervalos de confianza de 95%, de 99.6-100%) en niños con pleocitosis de LCR que tienen: 1) negatividad de la tinción de Gram en LCR; 2) <1 000 neutrófilos/μL de LCR; 3) proteína <80 mg/100 mL de LCR; 4) número absoluto de neutrófilos en sangre periférica <10 000 células/μL, y 5) antecedentes o presencia de convulsiones nulos.

CAUSAS VIRALES ESPECÍFICAS

Los enterovirus (EV) constituyen la causa más frecuente de meningitis viral **(cap. 199)** y comprenden >85% de los casos en que es posible identificar una causa específica. Los casos pueden ser esporádicos o surgir en grupos. EV71 ha causado grandes epidemias de enfermedad neurológica fuera de Estados Unidos, particularmente en el sureste asiático; los casos publicados recientemente en pacientes estadounidenses han sido esporádicos. Los enterovirus son la causa más probable de meningitis viral en meses de verano y otoño, en especial en niños (<15 años de edad), aunque ocurre en casos con baja frecuencia alrededor del año de edad. La incidencia de meningitis enteroviral disminuye con la edad, pero algunos brotes epidémicos afectan de manera preferente a niños mayores y adultos. La meningitis fuera del periodo neonatal suele ser benigna. Los pacientes presentan fiebre de inicio súbito, cefalea, rigidez de nuca y a menudo manifestaciones generales como vómito, anorexia, diarrea, tos, faringitis y mialgias. La exploración física debe incluir una búsqueda cuidadosa de estigmas de infección enteroviral, lo que incluye exantema, enfermedad de mano-pie-boca, herpangina, pleurodinia, miopericarditis y conjuntivitis hemorrágica. El perfil del LCR por lo común muestra pleocitosis con predominio de linfocitos (100-1 000 células/μL) con glucosa normal y concentración proteínica normal o ligeramente elevada. No obstante, hasta en 15% de los pacientes, más a menudo lactantes de corta edad que niños de mayor edad o adultos, se ha detectado un número normal de leucocitos en LCR. En casos raros predominan los PMN en las primeras 48 h de la enfermedad. El método diagnóstico más indicado es PCR con transcriptasa inversa en LCR (RT-PCR), el cual muestra sensibilidad (>95%) y especificidad (>100%) altas. La PCR de LCR muestra la máxima sensibilidad si se practica en término de 48 h de haber comenzado los síntomas, con rápida declinación de la sensibilidad después del quinto día del cuadro sintomático. La PCR de lavados faríngeos o de muestras de heces puede ser positiva por varias semanas y un resultado positivo puede apoyar el diagnóstico de infección aguda por enterovirus. La sensibilidad de PCR para enterovirus con el fin de detectar EV71 es baja y podrían necesitarse pruebas específicas. El tratamiento es de sostén y los pacientes por lo general se recuperan sin secuelas. Pueden ocurrir infecciones crónicas y graves en recién nacidos y en individuos con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia.

Las *infecciones por arbovirus* **(cap. 204)** ocurren de manera predominante en el verano y el principio del otoño. Las meningitis por arbovirus deben sospecharse cuando ocurren casos de meningitis y encefalitis en una región geográfica limitada durante el verano o el inicio del otoño. En Estados Unidos las causas más importantes de meningitis y encefalitis por arbovirus son el WNV, el de la encefalitis de San Luis y el grupo de virus de la encefalitis de California. En las epidemias por WNV, las muertes de aves son resultado de infecciones premonitorias de la enfermedad en seres humanos. El antecedente de exposición a la garrapata o bien, viajar o residir en áreas geográficas apropiadas, sugiere la posibilidad de enfermedad viral por mordedura de garrapata del Colorado o infección por el virus de Powassan, aunque las enfermedades no virales transmitidas por garrapata, incluida RMSF y neuroborreliosis de Lyme, pueden presentarse de la misma forma. La meningoencefalitis arboviral por lo común se asocia con pleocitosis del LCR en que hay predominio de linfocitos, concentraciones normales de glucosa y concentraciones normales o ligeramente elevadas de proteínas en LCR. Sin embargo, ~45% de los pacientes con meningitis por WNV tiene neutrófilos en el SNC, la cual puede persistir por una

Biblioteca Médica Virtual

semana o más. La poca frecuencia de la hipoglucorraquia en la infección por WNV, la ausencia de tinciones de Gram positivas y los cultivos negativos ayudan a diferenciar a estos pacientes de los que sufren meningitis bacteriana. El diagnóstico definitivo de meningitis por arbovirus se basa en demostrar la seroconversión en LCR con IgM específica para el virus. La prevalencia de IgM en LCR se incrementa de manera progresiva durante la primera semana después de la infección, alcanzando su máximo en 80% de los pacientes con enfermedad neuroinvasora; como consecuencia, podría ser necesario repetir los estudios cuando existe una elevada sospecha de la enfermedad y los estudios iniciales fueron negativos. Las pruebas de PCR en LCR están disponibles para algunos virus en laboratorios selectos y en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), pero en el caso del WNV, la sensibilidad de la PCR en LCR (~70%) es inferior a los métodos serológicos en el líquido referido. La PCR en LCR con WNV puede ser de utilidad en individuos con inmunodepresión que tienen ausencia o disminución de la respuesta de anticuerpos.

La *meningitis por HSV* **(cap. 187)** se ha identificado con frecuencia cada vez mayor como causa principal de meningitis viral en adultos; en general, es la segunda causa más importante de meningitis viral después de los enterovirus; explica 5% de todos los casos y, sin duda, una frecuencia mayor de los observados en adultos fuera del periodo de verano y otoño o en ambas situaciones, en que son cada vez más frecuentes las infecciones por enterovirus. En adultos, la mayor parte de los casos de meningitis no complicada son causados por HSV-2, mientras que HSV-1 causa 90% de los casos de encefalitis por HSV. Las meningitis por HSV afecta ~25-35% de mujeres y ~10-15% de varones en la fecha de un episodio inicial o primario de herpes genital. En dichos pacientes, 20% sigue una evolución que culmina en ataques repetitivos de meningitis. El diagnóstico de meningitis por HSV suele establecerse con PCR para HSV en LCR porque los cultivos pueden ser negativos, en especial en pacientes con meningitis recurrente. La demostración de síntesis intratecal de anticuerpos específicos contra HSV también puede ser de utilidad en el diagnóstico, aunque las pruebas de anticuerpos son menos sensibles y menos específicas que la PCR y podrían no ser positivas hasta después de la primera semana de infección. El antecedente de lesiones genitales de HSV o su presencia es un indicio diagnóstico importante, pero muchos pacientes con meningitis por HSV no tienen antecedentes y no hay indicios de herpes genital activo al momento de la presentación. La mayor parte de los casos de meningitis recurrente, viral o "aséptica", incluidos los de diagnóstico previo de meningitis de Mollaret, son causados por HSV.

La *meningitis por VZV* debe sospecharse en presencia de varicela o de herpes zóster concurrentes. Sin embargo, es importante reconocer que VZV se identifica cada vez más a menudo como causa importante de meningitis y encefalitis en pacientes sin exantema. La frecuencia del VZV como causa de meningitis es muy variable; oscila entre cifras de apenas 3% y de hasta 20% en diferentes series. El diagnóstico suele basarse en PCR en LCR, aunque la sensibilidad de esta prueba podría no ser tan alta como para otros herpesvirus. Los estudios serológicos con PCR para VZV y el diagnóstico de infección del SNC por VZV pueden establecerse con la demostración de anticuerpos intratecales específicos contra dicho virus, con la presencia de anticuerpos IgM contra VZV en LCR, por cultivos positivos de LCR o por diversas combinaciones de éstos.

Las *infecciones por EBV* también pueden producir meningitis aséptica con o sin mononucleosis infecciosa asociada. La presencia de linfocitos atípicos en LCR o en sangre periférica sugiere infección por EBV, pero a veces se observan en otras infecciones virales. El EBV casi nunca se cultiva en LCR. Los procedimientos serológicos en LCR y suero ayudan a establecer la presencia de infección aguda, la cual se caracteriza por anticuerpos IgM contra la cápside viral (VCA, *viral capsid antibodies*), anticuerpos contra antígenos tempranos (EA, *early antigens*) y la ausencia de anticuerpos contra antígenos nucleares relacionados con EBV (EBNA, *EBV-associated nuclear antigen*). La PCR en LCR es otra prueba diagnóstica, aunque resultados positivos falsos pueden reflejar reactivación viral relacionada con otras infecciones o procesos inflamatorios o la presencia de DNA viral latente en los linfocitos reunidos por otras entidades patológicas inflamatorias.

La *meningitis por VIH* debe sospecharse en todo paciente que acude con meningitis viral sin factores de riesgo conocidos o sospechados para infección por VIH. La meningitis puede ocurrir después de la infección primaria con VIH en 5-10% de los casos, y con menos frecuencia en etapas avanzadas de la enfermedad. En la meningitis por VIH son más comunes las parálisis craneales, sobre todo las que afectan al V, VII u VIII par craneal en comparación con otras infecciones virales. El diagnóstico puede confirmarse con la detección de genoma del VIH en sangre o LCR. La seroconversión puede presentarse de manera tardía y los pacientes con estudio serológico negativo para VIH con sospecha de meningitis por dicho virus, deben ser vigilados en busca de seroconversión tardía. **Para una revisión más amplia de la infección por VIH, véase el capítulo 197.**

El *virus de la parotiditis* **(cap. 202)** debe considerarse cuando la meningitis ocurre a finales de invierno o principios de la primavera, sobre todo en varones (proporción varón:mujer de 3:1). Con el empleo generalizado en Estados Unidos de la vacuna de parotiditis a base de virus vivos atenuados, desde 1967, la incidencia de meningitis parotidítica disminuyó >95%; sin embargo, la parotiditis sigue siendo una fuente de posible infección en personas y poblaciones no vacunadas. Se han descrito casos aislados (10-100:100 000 sujetos vacunados) de meningitis parotidítica por la vacuna, cuyo comienzo típico fue 2 a 4 semanas después de aplicarla. Signos como parotiditis, orquitis, ovaritis, pancreatitis o aumento de la lipasa y amilasa séricas sugieren meningitis parotidítica; sin embargo, el hecho de que no aparezcan no descarta el diagnóstico. En épocas anteriores se calculaba que la meningitis clínica aparecía en 10-30% de sujetos con parotiditis; sin embargo, en un brote reciente en Estados Unidos de aproximadamente 2 600 casos de parotiditis, se identificaron sólo 11 casos de meningitis y ello sugiere que la incidencia de tal complicación pudiera ser menor de lo que se sospechaba. La infección por el virus de la parotiditis confiere inmunidad para toda la vida, de manera que el antecedente de una infección demostrada excluye el diagnóstico. Los pacientes con meningitis tienen pleocitosis en LCR que rebasa 1 000 células/μL en 25% de los casos. Hay predominio de linfocitos en 75%, aunque ocurre neutrofilia en 25% de los casos. Ocurre hipoglucorraquia en 10-30% de los pacientes y su presencia puede ser un indicio para el diagnóstico. El diagnóstico por lo común se establece por el cultivo de virus en LCR o al detectar anticuerpos IgM o con la seroconversión. En algunos laboratorios de diagnóstico e investigación se encuentra disponible la PCR en LCR.

Debe sospecharse *infección por LCMV* **(cap. 204)** cuando ocurre meningitis aséptica a finales del otoño o en invierno y en individuos con antecedente de exposición al ratón casero (*Mus musculus*), roedores de laboratorio o que se tienen como mascotas (p. ej., hámster, ratones, ratas) o a sus desechos. Algunos pacientes tienen manifestaciones asociadas como lesiones cutáneas, infiltrados pulmonares, alopecia, parotiditis, orquitis o miopericarditis. Los indicios de laboratorio para el diagnóstico de LCMV, además de las manifestaciones clínicas mencionadas, pueden incluir la presencia de leucopenia, trombocitopenia o pruebas de función hepática anormales. Algunos casos se manifiestan con pleocitosis notable en LCR (>1 000 células/μL) e hipoglucorraquia (<30%). El diagnóstico se basa en los estudios serológicos o en el cultivo del virus en LCR.

TRATAMIENTO

Meningitis viral aguda

El tratamiento de casi todos los casos de meningitis viral es sobre todo de tipo sintomático e incluye el uso de analgésicos, antipiréticos y antieméticos. Debe vigilarse el estado de líquidos y electrólitos. Los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana deben recibir tratamiento empírico apropiado dependiendo de los resultados del cultivo (véase antes). Podría no ser necesaria la hospitalización en individuos con buena respuesta inmunitaria con supuesta meningitis viral y sin signos o síntomas focales, sin alteración significativa del nivel de conciencia y un perfil clásico en el LCR (pleocitosis con predominio de linfocitos, glucosa normal, tinción de Gram negativa) si puede asegurarse vigilancia médica y domiciliaria apropiada. Es necesario hospitalizar a los pacientes con inmunodepresión, aquellos con alteración significativa del estado de conciencia, con convulsiones o con la presencia de síntomas y signos focales que sugieran la posibilidad de encefalitis o de afección del parénquima cerebral y en quienes tienen perfil atípico del LCR. El aciclovir VO o IV puede ser beneficioso en pacientes con meningitis causada por HSV-1 o HSV-2 y en casos de infección grave por EBV o VZV. Los datos con respecto al tratamiento de meningitis por HSV, EBV y VZV son muy limitados. Los pacientes con enfermedad grave deben recibir aciclovir IV (15-30 mg/kg/día en tres dosis divididas), lo cual puede continuarse con el fármaco VO con aciclovir (800 mg cinco veces al día), famciclovir (500 mg c/8 h) o valaciclovir (1 000 mg c/8 h) para un tratamiento total de 7-14 días. Los pacientes con enfermedad menos grave pueden recibir tratamiento con fármacos VO solos. Los pacientes con meningitis por VIH deben recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad **(cap. 197)**. No existe tratamiento específico de beneficio demostrado para pacientes con encefalitis por arbovirus, lo que incluye aquellas causadas por WNV.

Los pacientes con meningitis viral y una deficiencia de inmunidad humoral conocida (p. ej., agammaglobulinemia ligada al cromosoma

Biblioteca Médica Virtual

X) y que no estén recibiendo gammaglobulina por vía IM o inmunoglobulina intravenosa (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) deben ser tratados con estos productos. En algunos pacientes con meningitis crónica enteroviral que no han respondido al tratamiento con inmunoglobulinas intramusculares o intravenosas se ha intentado la administración intraventricular de inmunoglobulinas mediante un reservorio de Ommaya.

La vacunación es un método eficaz para evitar el desarrollo posterior de meningitis y otras complicaciones neurológicas asociadas a la infección por los virus de polio, parotiditis y sarampión. Se ha aprobado en Estados Unidos el uso de una vacuna de VZV vivos atenuados. Los estudios clínicos indican un índice de eficacia de la vacuna de 70-90%, pero se necesita una dosis de refuerzo después de ~10 años para conservar la inmunidad. En la actualidad se recomienda una vacuna viva atenuada (Zostavax) para la prevención de herpes zóster en adultos >60 años de edad. Pronto debe estar disponible una nueva vacuna de subunidad de herpes zóster (HZ/su) que contiene glucoproteína E de VZV recombinante y un sistema adyuvante, la cual tiene mayor eficacia para prevenir herpes zóster en adultos ≥70 años de edad que la vacuna viva atenuada. Se encuentra disponible la vacuna contra varicela con virus inactivos para individuos que han recibido trasplantes y para otros pacientes que tienen contraindicaciones para la administración de vacunas con virus vivos.

PRONÓSTICO

En adultos, el pronóstico sobre una recuperación completa de la meningitis viral es excelente. Unos cuantos enfermos se quejan de cefalea persistente, leve trastorno mental, incoordinación o astenia generalizada durante semanas o meses. La evolución en lactantes y neonatos (menos de un año de edad) es más incierta; en algunos estudios se ha comunicado la presencia de deterioro intelectual, problemas de aprendizaje, hipoacusia y otras secuelas persistentes.

MENINGITIS SUBAGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los individuos con meningitis subaguda suelen presentar un cuadro persistente que incluye cefalea, rigidez de cuello, febrícula y letargia días o semanas antes de acudir al médico para evaluación; quizá haya anormalidades de pares craneales y sudación nocturna. **Este síndrome se superpone con el de meningitis crónica, que se comenta en detalle en el capítulo 134, pero se incluye aquí porque la infección por microorganismos patógenos meníngeos que causan meningitis subaguda también puede presentarse como meningitis aguda.**

ETIOLOGÍA

Entre los microorganismos causales frecuentes están *M. tuberculosis, C. neoformans, H. capsulatum, C. immitis* y *T. pallidum*. La infección inicial por *M. tuberculosis* se contagia por inhalación de gotas diminutas en aerosol (secas). La meningitis tuberculosa en adultos no tiene un cuadro de evolución agudo por propagación hematógena de los bacilos hasta las meninges; más bien se forman tubérculos pequeños (como semillas de mijo o forma miliar) en el parénquima del encéfalo durante la diseminación hematógena de los bacilos en la infección primaria. Los tubérculos se agrandan y por lo común presentan caseificación. La tendencia de una lesión caseosa a producir meningitis depende de su cercanía al SAS y la rapidez con que se produce la encapsulación fibrosa. Los focos caseosos subependimarios causan meningitis al descargar bacilos y antígenos de tuberculosis en el SAS. Los antígenos micobacterianos originan una reacción inflamatoria intensa que culmina en la producción de exudado espeso que llena las cisternas de la base del cráneo y rodea los pares craneales y grandes vasos en la base del encéfalo.



De manera típica, las micosis se contagian por inhalación de esporas de hongos que viajan en el aire. La infección pulmonar inicial puede ser asintomática o incluir fiebre, tos, producción de esputo y dolor retroesternal. Dicha infección por lo común cede por sí sola. Después de esa fase la micosis pulmonar localizada puede permanecer inactiva en los pulmones hasta que surja una anormalidad en la inmunidad mediada por células que permita la reactivación del hongo y su diseminación al SNC. El patógeno que con mayor frecuencia causa meningitis micótica es *C. neoformans*; el hongo está distribuido a nivel mundial en el suelo y en el excremento de aves. *H. capsulatum* está distribuido en forma endémica en los valles de Ohio y del río Mississippi en la zona central de Estados Unidos y en partes de Centro y Sudamérica. *C. immitis* tiene distribución endémica en las zonas desérticas del suroeste de Estados Unidos, norte de México y Argentina.

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual que tiene como manifestación inicial un chancro indoloro en el sitio de la inoculación. *T. pallidum* invade de forma temprana el SNC en la evolución de la enfermedad. Suele haber ataque de los pares craneales VII y VIII.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las clásicas anormalidades del LCR en la meningitis tuberculosa son: 1) mayor presión de abertura; 2) pleocitosis a base de linfocitos (10-500 células/μL); 3) mayor concentración de proteínas, en el intervalo de 1-5 g/L, y 4) menor concentración de glucosa, en el intervalo de 1.1-2.2 mmol/L (20-40 mg/100 mL). *La combinación de cefalea, rigidez de cuello, fatiga, sudación nocturna y fiebre, todos ellos incesantes, con una pleocitosis a base de linfocitos en LCR y disminución leve de la concentración de glucosa en dicho líquido, hace que sea considerable la posibilidad de que exista meningitis tuberculosa.* El último tubo de líquido obtenido en la punción lumbar es el mejor para realizar frotis en busca de bacilos acidorresistentes (AFB, *acid-fast bacilli*). Si se detecta una película en el LCR o un coágulo a manera de tela de araña en su superficie, se podrá demostrar mejor la presencia de AFB en el frotis del material tomado de una u otro. Los frotis son positivos sólo en 10-40% de los casos de meningitis tuberculosa en adultos. Se necesita el transcurso de 4-8 semanas para identificar el microorganismo en los cultivos de LCR, y éstos son positivos en ~50% de los adultos. El cultivo sigue siendo el método normativo más útil para corroborar el diagnóstico de meningitis tuberculosa. Si se dispone de LCR, se hará PCR para detectar el DNA de *M. tuberculosis*, pero no se han definido su sensibilidad ni su especificidad con el LCR. Para diagnosticar tuberculosis pulmonar, los CDC recomiendan usar los métodos por amplificación de ácido nucleico.

En el LCR las anormalidades características de la meningitis micótica son pleocitosis de mononucleares o linfocitos, mayor concentración de proteínas y menor concentración de glucosa. En el caso de meningitis por *C. immitis* puede haber eosinófilos en el LCR. A menudo se necesitan grandes volúmenes de dicho líquido para identificar el microorganismo en un frotis con tinta china o para que prolifere en cultivo. Si en el LCR estudiado en la punción lumbar en dos ocasiones separadas no se identifica algún microorganismo, habrá que obtener LCR en una punción cervical alta o cisternal.

La identificación del antígeno de polisacárido de criptococo es un método muy sensible y específico para detectar meningitis por dicho microorganismo. El diagnóstico se confirma por la reactividad del antígeno de criptococo en LCR. La detección del antígeno de polisacárido de *Histoplasma* en LCR corrobora el diagnóstico de meningitis micótica, pero no es específica de la inflamación causada por *H. capsulatum*. Puede mostrar un resultado positivo falso en la meningitis por coccidioides. El método de anticuerpos que fijan complemento en LCR tiene especificidad de 100% y sensibilidad de 75% en el caso de meningitis por coccidioides.

El diagnóstico de meningitis sifilítica se confirma cuando algún método treponémico reactivo en suero (anticuerpo treponémico fluorescente de *T. pallidum* adsorbido [FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody, absorption test*] o prueba por microhemaglutinación [MHA-TP, *microhemagglutination-T. pallidum*]) se acompaña de pleocitosis por linfocitos o mononucleares en LCR y mayor concentración de proteína en ese líquido, o cuando la prueba de los laboratorios de investigación de enfermedades venéreas (VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*) en el líquido mencionado es positiva. El FTA-ABS en LCR reactivo no es prueba definitiva de neurosífilis. Esta última puede mostrar un positivo falso por contaminación con sangre. La negatividad de VDRL en LCR no descarta neurosífilis. La negatividad de FTA-ABS o MHA-TP en LCR descarta la posibilidad de neurosífilis.

TRATAMIENTO

Meningitis subaguda

El tratamiento empírico de la meningitis tuberculosa se inicia por la fuerte sospecha del clínico incluso sin que haya apoyo adecuado de técnicas de laboratorio; incluye una combinación de isoniazida (300 mg/día); rifampicina (10 mg/kg/día); pirazinamida (30 mg/kg/día en fracciones), etambutol (15-25 mg/kg/día en fracciones) y piridoxina (50 mg/día). En el momento en que se conozca la sensibilidad de *M. tuberculosis* a antimicrobianos (antibiogramas) se puede interrumpir el uso del etambutol. Si la respuesta clínica es satisfactoria habrá que interrumpir el uso de pirazinamida después de ocho semanas y continuar con isoniazida y rifampicina solas en los 6-12 meses siguientes. Es aceptable un ciclo de seis meses de tratamiento, pero éste debe prolongarse

Biblioteca Médica Virtual

9-12 meses en individuos que tienen resolución inadecuada de los síntomas de meningitis o cuyos cultivos de LCR durante el tratamiento revelan la presencia de micobacterias. En pacientes negativos para VIH con meningitis tuberculosa se recomienda administrar dexametasona; su dosis es de 12-16 mg durante tres semanas y a partir de ese momento debe disminuirse poco a poco en un lapso de tres semanas.

La meningitis causada por *C. neoformans* en pacientes que no han recibido trasplantes y que no tienen infección por VIH es tratada con una fase de inducción a base de anfotericina B (AmB) (0.7 mg/kg/día IV), a la que se agrega flucitosina (100 mg/kg/día, en cuatro fracciones), durante cuatro semanas, como mínimo, y los resultados del cultivo de LCR son negativos después de dos semanas de tratamiento. El tratamiento debe ampliarse a un total de seis semanas en el sujeto con complicaciones neurológicas. Después de la fase de inducción sigue la de consolidación, en la que se administran 400 mg/día de fluconazol durante ocho semanas. Las personas que reciben órganos en trasplante son tratadas con AmB en liposomas (3-4 mg/kg/día) o un complejo lipídico de AmB (ABLC, *AmB lipid complex*) a razón de 5 mg/kg/día, a los que se agrega flucitosina (100 mg/kg/día en cuatro fracciones) durante dos semanas como mínimo, o hasta que el cultivo de LCR sea estéril. Como método de vigilancia se practicarán cultivos de LCR en busca de levaduras para esterilización y no en busca de título de antígeno criptococócico. El tratamiento mencionado es seguido por un ciclo de 8-10 semanas a base de fluconazol (400-800 mg/día [6-12 mg/kg] VO). Si el cultivo de LCR es estéril después de 10 semanas de tratamiento agudo, se disminuye la dosis de fluconazol a 200 mg/día durante 6-12 meses. Los individuos con infección por VIH son tratados con AmB o una presentación de lípidos y además flucitosina durante dos semanas, como mínimo, seguido de fluconazol durante ocho semanas, como mínimo. Los enfermos infectados con VIH pueden necesitar una fase de mantenimiento indefinida a base de fluconazol en dosis de 200 mg/día. La meningitis por *H. capsulatum* se trata con AmB (0.7-1.0 mg/kg/día) por 4-12 semanas. Se recomienda una dosis total de 30 mg/kg. El tratamiento con AmB no se interrumpe hasta que los cultivos de hongos sean estériles. Después de completar un ciclo de AmB se inicia un tratamiento de mantenimiento con itraconazol, 200 mg 2 o 3 veces al día, el cual se inicia y continúa por al menos nueve meses o un año. La meningitis por *C. immitis* se trata con dosis altas de fluconazol (1 000 mg/día) como monoterapia o con AmB intravenosa (0.5-0.7 mg/kg/día) por más de cuatro semanas. Se necesita a veces AmB intratecal (0.25-0.75 mg/día tres veces a la semana) para erradicar la infección. Se recomienda seguir de por vida la administración de fluconazol (200-400 mg/día), para evitar recidivas. En vez de la AmB se puede utilizar AmB liposómica (5 mg/kg/día) o AmB en complejos lípidos (5 mg/kg/día) en personas que tienen o desarrollan disfunción renal significativa. La complicación más frecuente de la meningitis micótica es hidrocefalia, y en quienes la sufren se coloca un dispositivo de derivación de LCR. Cabe utilizar una ventriculostomía hasta que sean estériles los cultivos de LCR en busca de hongos; entonces se sustituye la ventriculostomía por una derivación ventriculoperitoneal.

La meningitis sifilítica se trata con penicilina G acuosa en dosis de 3-4 millones de U por vía intravenosa c/4 h durante 10-14 días. Otro régimen sería aplicar por vía intramuscular diariamente 2.4 millones de U de penicilina G procaínica con 500 mg de probenecid ingerido, cuatro veces al día durante 10-14 días. Después de uno u otro régimen se aplican 2.4 millones de U de penicilina G benzatínica por vía IM una vez por semana durante tres semanas. El criterio actual de buenos resultados del tratamiento es volver a estudiar el LCR. Es importante analizar dicho líquido a intervalos de seis meses durante dos años. Se espera que el número de células se normalice en término de 12 meses y la cuantificación del VDRL disminuya dos diluciones y se revierta a una fase sin reactividad en término de dos años de completar el tratamiento. En caso de que la pleocitosis del LCR no muestre resolución o incluso aumente la cuantificación de VDRL en dicho líquido en dos o más diluciones, se necesita repetir el tratamiento.

LECTURAS ADICIONALES

CUNNINGHAM AI *et al.*: Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med 375:1019, 2016.

HECKENBERG SG *et al.*: Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. Neurology 79:1563, 2012.

ROOS KL *et al.*: Acute bacterial meningitis, in *Infections of the Central Nervous System,* 4th ed. Scheld WM, Whitley RJ, Marra (eds). Philadelphia, Wolters Kluwer Health, 2014, pp 365-419.

134 Meningitis crónica y recurrente

Walter J. Koroshetz, Michael R. Wilson, Avindra Nath

La inflamación crónica de las meninges (piamadre, aracnoides y duramadre) genera una disfunción neurológica pronunciada que a veces es fatal si no se trata de forma adecuada. La meningitis crónica se diagnostica cuando un síndrome neurológico característico se prolonga durante >4 semanas y se acompaña de una reacción inflamatoria persistente del líquido cefalorraquídeo (LCR) (cuenta de leucocitos >5/μL). Las causas son diversas y el tratamiento correcto depende de identificar la etiología de la enfermedad. La mayor parte de los casos de meningitis crónica se origina por cinco categorías de enfermedades: 1) infecciones meníngeas; 2) cáncer; 3) padecimientos inflamatorios autoinmunitarios; 4) meningitis químicas, y 5) infecciones parameníngeas.

FISIOPATOLOGÍA CLÍNICA

Las manifestaciones neurológicas de las meningitis crónicas **(cuadro 134-1)** dependen de la ubicación anatómica de la inflamación y sus consecuencias. Las manifestaciones principales son cefalea persistente, hidrocefalia, neuropatías de los pares craneales, radiculopatías y alteraciones cognitivas o de la personalidad. Dichas manifestaciones se desarrollan aisladas o combinadas. Cuando se combinan significa que el proceso inflamatorio se ha diseminado por las rutas del LCR. En algunos casos, la presencia de una enfermedad generalizada subyacente sugiere que la causa puede ser un agente específico o cierta clase de agentes. El diagnóstico de meningitis crónica se establece cuando el cuadro clínico sugiere al médico que debe examinar el LCR en busca de signos inflamatorios. El LCR se produce en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales, sale a través de agujeros estrechos hacia el espacio subaracnoideo que rodea al encéfalo y la médula espinal, circula alrededor de la base del encéfalo y sobre los hemisferios cerebrales y se resorbe por las vellosidades aracnoideas que se proyectan dentro del seno sagital superior. La circulación del LCR ofrece un camino para la difusión rápida de las infecciones y neoplasias en el encéfalo, la médula espinal y las raíces de los pares craneales y los nervios raquídeos. La propagación desde el espacio subaracnoideo hasta el parénquima cerebral puede ocurrir a través de las cubiertas aracnoideas que rodean a los vasos sanguíneos que penetran en el tejido cerebral (espacios de Virchow-Robin).

Meningitis intracraneal Los procesos inflamatorios estimulan a las fibras nociceptivas de las meninges, lo que provoca cefalalgia o dolor de cuello o espalda. La obstrucción de las rutas del LCR a nivel de los agujeros de comunicación o de las vellosidades aracnoideas genera *hidrocefalia* así como signos y síntomas de hipertensión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*), como cefalea, vómito, apatía o somnolencia, inestabilidad de la marcha, papiledema, pérdida de visión, alteración de la mirada vertical superior o

CUADRO 134-1 Síntomas y signos de meningitis crónica

SÍNTOMAS	SIGNOS
Cefalea crónica	+/– Papiledema
Dolor/rigidez de cuello o espalda	Signos de irritación meníngea de Brudzinski o Kernig
Cambios de la personalidad	Alteraciones del estado psíquico: somnolencia, falta de atención, desorientación, pérdida de la memoria, signos de liberación frontal (reflejos de prensión, de succión; hocicar), perseverancia
Debilidad facial	Parálisis periférica del VII par
Diplopía	Paresia de los pares III, IV y VI
Ceguera	Papiledema, atrofia óptica
Hipoacusia	Parálisis del VIII par
Debilidad de brazos y piernas	Mielopatía o radiculopatía
Adormecimiento de brazos y piernas	Mielopatía o radiculopatía
Incontinencia y retención urinarias	Disfunción del lóbulo frontal (hidrocefalia)
Torpeza de movimientos	Ataxia

Biblioteca Médica Virtual

parálisis del VI par craneal (CN, *cranial nerve*) **(cap. 433)**. Durante una meningitis crónica, las alteraciones cognitivas y del comportamiento pueden ser secundarias al daño vascular debido a la inflamación en torno a los vasos sanguíneos localizados en el espacio subaracnoideo, lo cual conduce a infarto. Los depósitos inflamatorios sembrados por la circulación del LCR son más pronunciados alrededor del tronco del encéfalo y de los pares craneales, principalmente sobre la superficie inferior de los lóbulos frontal y temporal. Estos casos, denominados *meningitis basales*, se manifiestan en forma de neuropatías craneales múltiples con pérdida de visión (CN II), debilidad facial (CN VII), hipoacusia (CN VIII), diplopía (CN III, IV y VI), anomalías sensitivas o motoras de la bucofaringe (CN IX, X y XII), anosmia (CN I) o pérdida de sensibilidad en la cara y debilidad de los maseteros (CN V).

Meningitis raquídea Las raíces nerviosas sensitivas y motoras se pueden dañar cuando atraviesan el espacio subaracnoideo y penetran en las meninges. Estos casos se manifiestan en forma de radiculopatías múltiples con una combinación de dolor radicular, deficiencia sensitiva, debilidad motora y disfunción de esfínteres. En algunos casos la inflamación crónica provoca aglutinación de las raíces nerviosas inferiores y engrosamiento de las meninges, lo cual se denomina paquimeningitis. La inflamación meníngea puede rodear como un anillo y dañar la médula espinal, y provocar así una mielopatía. Los pacientes con lesión progresiva y múltiple de los pares craneales o de las raíces de los nervios raquídeos, o de ambas estructuras a la vez, padecen una meningitis crónica. Las pruebas electrofisiológicas (electromiografía, estudio de las velocidades de la conducción nerviosa y pruebas de respuestas provocadas) pueden ser útiles para establecer si existe lesión de los pares craneales o de los nervios raquídeos.

Manifestaciones generales En algunos pacientes, la confirmación de una enfermedad sistémica ofrece pistas para identificar la causa subyacente de una meningitis crónica. Se debe interrogar sobre los posibles viajes, la actividad sexual y el contacto con microorganismos infecciosos. Las causas infecciosas suelen acompañarse de fiebre, malestar general, anorexia y signos de infección diseminada o circunscrita fuera del sistema nervioso central (SNC). Las causas infecciosas son especialmente importantes en los pacientes inmunodeprimidos, principalmente en aquellos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en quienes una meningitis crónica puede cursar sin cefalea ni fiebre. Los trastornos inflamatorios no infecciosos por lo general producen manifestaciones generales, aunque la meningitis puede ser la primera manifestación. La meningitis carcinomatosa se acompaña o no de signos clínicos de la neoplasia primaria.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Meningitis crónica

La presencia de cefalea crónica, hidrocefalia, neuropatía de los pares craneales, radiculopatía o deterioro cognitivo obliga a considerar la necesidad de una punción lumbar inmediata en busca de signos de inflamación meníngea. Algunas veces, el diagnóstico se establece cuando en un estudio de imágenes (tomografía computarizada [CT, *computed tomography*] o resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*]) reforzado con medio de contraste se detecta fuga de este último en las meninges. El refuerzo meníngeo siempre es preocupante, con excepción del realce de la duramadre después de una punción lumbar, neurocirugía, conmoción cerebral o fuga espontánea de LCR. Una vez que se confirma la meningitis crónica por medio del análisis del LCR, los esfuerzos se encaminan a identificar su causa **(cuadros 134-2 y 134-3)** por medio de: 1) más análisis del LCR; 2) el diagnóstico de una infección diseminada o de una enfermedad inflamatoria no infecciosa subyacente, o 3) la valoración anatomopatológica de una biopsia meníngea.

CUADRO 134-2 Causas infecciosas de meningitis crónicas

MICROORGANISMO CAUSANTE	ANÁLISIS DEL LCR	ANÁLISIS COMPLEMENTARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO	FACTORES DE RIESGO Y MANIFESTACIONES GENERALES
Causas bacterianas frecuentes			
Meningitis supurativa tratada parcialmente	Células mononucleares o mixtas mononucleares/polimorfonucleares	Cultivo y tinción de Gram del LCR; PCR de LCR 16s rRNA	Anamnesis compatible con meningitis bacteriana aguda parcialmente tratada
Infección parameníngea	Células mononucleares o mixtas mononucleares/polimorfonucleares	MRI o CT con medio de contraste para detectar infección parenquimatosa, subdural, epidural o sinusal	Otitis media, infección pleuropulmonar, derivación cardiopulmonar de derecha a izquierda en el absceso cerebral; signos neurológicos focales; dolor a la palpación de cuello, espalda, oído o senos paranasales
Mycobacterium tuberculosis	Células mononucleares, excepto polimorfonucleares al principio de la infección (por lo general leucocitos <500/µL); glucosa reducida, proteínas elevadas en LCR	La prueba cutánea de tuberculina puede ser negativa; análisis de liberación de interferón γ; PCR y cultivo AFB de LCR (esputo, orina, contenido gástrico, si está indicado); identificar el bacilo tuberculoso en la tinción acidorresistente de LCR o en la película de proteína	Antecedente de exposición; tuberculosis previa; inmunodepresión, tratamiento anti-TNF o sida; niños pequeños; fiebre, meningismo, diaforesis nocturna, TB miliar en rayos X o biopsia hepática; enfermedad vascular cerebral por arteritis
Enfermedad de Lyme (síndrome de Bannwarth); *Borrelia burgdorferi*	Células mononucleares; proteínas elevadas	Cuantificación de anticuerpos séricos contra la enfermedad de Lyme; confirmación por inmunotransferencia (los pacientes con sífilis pueden dar resultados positivos falsos)	Antecedente de mordedura o contacto con garrapatas; eritema crónico migratorio, erupción cutánea; artritis, radiculopatía, parálisis de Bell, meningoencefalitis; síndrome similar a la esclerosis múltiple
Sífilis (secundaria o terciaria) *Treponema pallidum*	Células mononucleares; proteínas elevadas	VDRL en LCR; VDRL en suero (o RPR); prueba con fluorescencia de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA) o MHA-TP; el VDRL sérico puede ser negativo en la sífilis terciaria	Antecedente de exposición; las personas VIH-positivas tienen mayor riesgo de padecer una infección agresiva; "demencia"; infarto cerebral por endarteritis
Causas bacterianas poco frecuentes			
Actinomyces	Células polimorfonucleares	Cultivo anaerobio	Absceso parameníngeo o fístula sinusal (foco bucal o dental); neumonitis
Nocardia	Células polimorfonucleares; en ocasiones mononucleares; por lo general glucosa reducida	Su aislamiento tarda varias semanas; tinción acidorresistente semanal	En ocasiones se acompaña de un absceso cerebral
Brucella	Células mononucleares (rara vez polimorfonucleares); proteínas elevadas; por lo general glucosa reducida	Detección de anticuerpos en LCR y suero	Consumo de productos lácteos no pasteurizados; contacto con cabras, ovejas, vacas; fiebre, artralgias, mialgias, osteomielitis vertebral
Enfermedad de Whipple: *Tropheryma whipplei*	Células mononucleares	Biopsia de intestino delgado o ganglio linfático; PCR en LCR para *T. whipplei*; biopsia cerebral y meníngea (con tinción de PAS y análisis con EM)	Diarrea, pérdida de peso, artralgias, fiebre; demencia, ataxia, paresias, oftalmoplejía, mioclonías oculomasticatorias
Causas bacterianas raras			
Leptospirosis (si no se trata, en ocasiones puede durar 3-4 semanas)			

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 134-2 Causas infecciosas de meningitis crónicas (*continuación*)

MICROORGANISMO CAUSANTE	ANÁLISIS DEL LCR	ANÁLISIS COMPLEMENTARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO	FACTORES DE RIESGO Y MANIFESTACIONES GENERALES
Causas micóticas			
Cryptococcus neoformans y variedad *gatti*	Células mononucleares; recuento celular no aumentado en algunos enfermos de sida	Tinta china o montaje en fresco para hongos del LCR (levaduras en fase de gemación); cultivos de sangre y orina; detección de antígenos en LCR	Sida e inmunodepresión; contacto con pichones para *Cryptococcus neoformans*, contacto con madera en descomposición para *C. neoformans* var. *gatti*; afectación de la piel y otros órganos debido a una infección generalizada
Coccidioides immitis	Células mononucleares (algunas veces 10-20% de eosinófilos); con frecuencia glucosa reducida	Detección de anticuerpos en LCR y suero; detección de antígenos en LCR	Antecedente de exposición: sudeste de Estados Unidos, mayor virulencia en razas de piel oscura
Especies de *Candida*	Células polimorfonucleares o mononucleares	Tinción y cultivo de hongos en LCR	Uso de drogas IV; después de una cirugía; tratamiento IV prolongado; candidiasis diseminada; inyección epidural reciente
Histoplasma capsulatum	Células mononucleares; glucosa reducida	Tinción y cultivo de hongos en grandes volúmenes de LCR; detección de antígenos en LCR, suero y orina; detección de anticuerpos en suero y LCR	Antecedentes de exposición: Ohio y valle central del río Mississippi; sida; lesiones de las mucosas
Blastomyces dermatitidis	Células mononucleares	Tinción y cultivo de hongos en LCR; biopsia y cultivo de la piel, lesiones pulmonares; detección de anticuerpos en suero	Región mediooccidental y sudoriental de Estados Unidos; por lo general infección diseminada; abscesos, fístula activa, úlceras
Especies de *Aspergillus*	Células mononucleares o polimorfonucleares	Cultivo de LCR	Sinusitis; granulocitopenia o inmunodepresión
Sporothrix schenckii	Células mononucleares	Detección de anticuerpos en LCR y suero; cultivo de LCR	Inoculación traumática; uso de drogas IV; lesiones cutáneas ulceradas
Causas micóticas raras			
Xylohypha (antes *Cladosporium*) *trichoides* y otros hongos de pared oscura (dematiáceos) como *Curvularia*, *Drechslera*; *Mucor*; y después de aspirar agua, *Pseudallescheria boydii*, infección yatrógena por *Exserohilum rostratum* luego de anestesia epidural			
Causadas por protozoarios			
Toxoplasma gondii	Células mononucleares	Biopsia o respuesta a un tratamiento empírico en el contexto clínico apropiado (incluida la presencia de anticuerpos séricos)	Por lo general con abscesos cerebrales; frecuente en pacientes seropositivos para VIH
Tripanosomosis *Trypanosoma gambiense, T. rhodesiense*	Células mononucleares, proteínas elevadas	IgM en LCR elevada; identificación de tripanosomas en frotis de LCR y sangre	Endémica en África; chancro, linfadenopatía; trastorno del sueño predominante
Causadas por protozoarios raros			
Especies de *Acanthamoeba* producen encefalitis amebiana granulomatosa y meningoencefalitis en individuos inmunodeprimidos y debilitados. *Balamuthia mandrillaris* produce meningoencefalitis crónica en hospederos inmunodeficientes			
Causadas por helmintos			
Cisticercosis (infecciones con quistes de *Taenia solium*)	Células mononucleares; puede haber eosinófilos; la glucosa puede estar reducida	Hemaglutinación indirecta en LCR; inmunoanálisis absorbente en suero	Por lo general con múltiples quistes en las meninges basales e hidrocefalia; quistes cerebrales, calcificaciones musculares
Gnathostoma spinigerum	Eosinófilos, células mononucleares	Eosinofilia periférica	Antecedente de ingestión de pescado crudo; frecuente en Tailandia y Japón; hemorragia subaracnoidea; radiculopatía dolorosa
Angiostrongylus cantonensis	Eosinófilos, células mononucleares	Helmintos (gusanos) en el LCR	Antecedente de ingestión de mariscos crudos; frecuente en regiones tropicales del Pacífico; en general benigna
Baylisascaris procyonis (ascárido del mapache)	Eosinófilos, células mononucleares		Después de la ingestión accidental de huevos de *B. procyonis* en heces de mapache; meningoencefalitis fatal
Causadas por helmintos raras			
Trichinella spiralis (triquinosis); *Fasciola hepatica*, quistes de *Echinococcus*; especies de *Schistosoma*. El primero produce una pleocitosis linfocítica, mientras que los dos siguientes provocan una respuesta eosinófila en el LCR por la presencia de quistes cerebrales (*Echinococcus*) o lesiones granulomatosas cerebrales o medulares			
Causadas por virus			
Parotiditis	Células mononucleares	Anticuerpos en suero	Sin antecedente de parotiditis ni de vacunación; puede producir meningoencefalitis; persiste hasta 3-4 semanas
Coriomeningitis linfocítica	Células mononucleares; puede haber glucosa reducida	Anticuerpos en suero; PCR para LCMV en LCR	Contacto con roedores o sus excrementos; persiste hasta 3-4 semanas
Virus ECHO	Células mononucleares; puede haber glucosa reducida	Aislamiento del virus en el LCR	Hipogammaglobulinemia congénita; antecedente de meningitis recurrente
VIH (síndrome retroviral agudo)	Células mononucleares	PCR para VIH en sangre y LCR	Factores de riesgo para el VIH; erupción cutánea, fiebre, linfadenopatías; linfopenia en sangre periférica; el síndrome persistirá el tiempo suficiente como para ser considerado una "meningitis crónica" o bien, se desarrolla en fases más avanzadas del sida una meningitis crónica debida a VIH
Herpes simple (HSV)	Células mononucleares	PCR para el DNA del HSV, CMV; anticuerpos en LCR contra HSV, EBV	Meningitis recurrente por HSV-2 (rara vez por HSV-1), con frecuencia acompañada de recurrencias genitales; EBV con mielorradiculopatía, CMV con polirradiculopatía

AFB, bacilos acidorresistentes; CMV, citomegalovirus; CT, tomografía computarizada; EBV, virus de Epstein-Barr; ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), enzimoinmunoanálisis de adsorción; EM (*electron microscopy*), microscopio electrónico; FTA (*fluorescent treponemal antibody-absorbed test*), prueba fluorescente de la absorción de anticuerpos antitreponémicos; HSV, virus del herpes simple; LCMV (*lymphocytic choriomeningitis virus*), virus de la coriomeningitis linfocítica; LCR, líquido cefalorraquídeo; MHA-TP (*microhemagglutination assay-T. pallidum*), microhemaglutinación de *Treponema pallidum*; MRI (*magnetic resonance imaging*), imagen por resonancia magnética; PAS (*periodic acid-Schiff*), ácido peryódico de Schiff; PCR (*polymerase chain reaction*), reacción en cadena de la polimerasa; RPR (*rapid plasma reagin test*), prueba rápida de reaginas plasmáticas; TB, tuberculosis; VDRL (*Veneral Disease Research Laboratories*), laboratorios de investigación de enfermedades venéreas.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 134-3 Causas no infecciosas de meningitis crónica

CAUSA	ANÁLISIS DEL LCR	ESTUDIOS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO	FACTORES DE RIESGO Y MANIFESTACIONES GENERALES
Neoplasia maligna	Células mononucleares, proteínas elevadas, glucosa reducida	Estudios citológicos seriados de grandes volúmenes de LCR; estudio del LCR con microscopio polarizante; marcadores de clones linfocíticos; presencia en la mielografía o MRI con medio de contraste de depósitos en las raíces nerviosas o las meninges; biopsia meníngea	Cáncer metastásico de mama, pulmón, estómago o páncreas; melanoma, linfoma, leucemia; gliomatosis meníngea; sarcoma meníngeo; disgerminoma cerebral
Compuestos químicos (pueden provocar meningitis recurrente)	Células mononucleares o PMN; glucosa reducida, proteínas elevadas; xantocromía por hemorragia subaracnoidea durante la semana anterior a su manifestación en forma de "meningitis"	CT o MRI con medio de contraste; angiografía cerebral para detectar aneurisma. Refuerzo y aglutinación de raíces nerviosas de la cauda equina en aracnoiditis/paquimeningitis	Antecedente reciente de inyección en espacio subaracnoideo; antecedente de cefalalgia de comienzo brusco; resección reciente de un neurinoma acústico o de un craneofaringioma; tumor epidermoide cerebral o medular, a veces con fístula de un quiste dermoide; apoplejía hipofisaria
Inflamación primaria			
Sarcoidosis del SNC	Células mononucleares; proteínas elevadas, a menudo glucosa reducida	Concentración sérica y del LCR de la enzima convertidora de angiotensina; biopsia de tejidos extraneurales afectados o de la lesión cerebral o biopsia meníngea	Parálisis de CN, principalmente del VII; disfunción hipotalámica, principalmente diabetes insípida; radiografía de tórax anormal; neuropatía periférica o miopatía
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (meningitis recurrente)	Células mononucleares		Meningoencefalitis recurrente con uveítis, desprendimiento de retina, alopecia, aclaramiento de pestañas y cejas, disacusia, cataratas, glaucoma
Vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso	Células mononucleares, proteínas elevadas	Angiografía; puede requerirse confinar la biopsia meníngea a los vasos pequeños. PCR para VZV en sangre y biopsia de tejido	Demencia subaguda; infartos cerebrales múltiples; herpes oftálmico reciente
Lupus eritematoso sistémico	Células mononucleares o PMN	Anticuerpos anti-DNA, anticuerpos antinucleares	Encefalopatía; crisis epilépticas; apoplejía; mielopatía transversa; erupción cutánea; artritis
Síndrome de Behçet (meningitis recurrente)	Células mononucleares o PMN, proteínas elevadas		Aftas bucales y genitales; iridociclitis; hemorragias retinianas; lesiones patérgicas en el sitio de la punción
Meningitis crónica linfocítica benigna	Células mononucleares		Recuperación en 2-6 meses, diagnóstico por exclusión
Meningitis de Mollaret (meningitis recurrente)	Grandes células endoteliales y PMN en las primeras horas, seguidas de células mononucleares	PCR para herpes; MRI/CT para descartar tumor epidermoide o quiste dural	Meningitis recurrente; hay que descartar HSV-2; casos raros debidos al HSV-1; casos ocasionales vinculados a quistes durales
Hipersensibilidad a fármacos	PMN; algunas veces células mononucleares o eosinófilos	Recuento hemático completo (eosinofilia)	Exposición a antiinflamatorios no esteroideos, sulfonamidas, isoniazida, tolmetina, ciprofloxacina, penicilina, carbamazepina, lamotrigina, inmunoglobulina IV, anticuerpos OKT3, fenazopiridina; mejoría después de suspender el fármaco; recurrencia al repetir la exposición
Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)	Células mononucleares	Radiografía de tórax y de senos; análisis de orina; ANCA en suero	Lesiones sinusales, pulmonares o renales concomitantes; parálisis de CN; lesiones cutáneas, neuropatía periférica
Trastorno inflamatorio de múltiples sistemas de aparición neonatal	Células mononucleares y PMN	Ganancia de función de la mutación en el gen NLRP3 que conduce al aumento de IL-1β	Fiebre recurrente, urticaria, artralgia, hipoacusia neurosensitiva, papiledema, aumento de la ICP
Paquimeningitis hipertrófica relacionada con IgG4	Pleocitosis linfocítica leve en algunos casos; proteína de normal a levemente aumentada; glucosa normal	Concentraciones séricas de IgG4 con frecuencia altas; ESR y proteína C reactiva; la biopsia meníngea muestra fibrosis con apariencia de "remolinos" (estoriforme) con infiltrados linfocíticos, flebitis obliterante y células plasmáticas IgG4+	Cefalea; convulsiones; síntomas focales de la afectación de la duramadre en las estructuras de la médula espinal y las raíces nerviosas, el clivus, periorbitarias, vestibulares y del tallo encefálico. La enfermedad generalizada relacionada con IgG4 puede afectar a varios tejidos, incluidos los del páncreas, la tiroides, los pulmones y el retroperitoneo

Otras: esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, trastornos autoinflamatorios monogénicos y variedades raras de vasculitis (p. ej., síndrome de Cogan)

ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; CN, par craneal; CT, tomografía computarizada; HSV, virus del herpes simple; ICP, presión intracraneal; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRI, imagen por resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, polimorfonucleares.

Existen dos variedades clínicas de meningitis crónica. En la primera, los síntomas son crónicos y persistentes, mientras que la segunda se caracteriza por episodios leves pero recurrentes de la enfermedad. En este último grupo los síntomas, signos y alteraciones inflamatorias del LCR desaparecen entre los episodios ya sea de forma espontánea o como respuesta a tratamiento específico. En dichos pacientes las causas más probables incluyen meningitis de Mollaret, la cual con mayor frecuencia se debe a virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipo 2; meningitis química por la fuga episódica de los componentes de un tumor epidermoide, craneofaringioma o colesteatoma, hacia el LCR; procesos inflamatorios primarios como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Behçet y lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), artritis reumatoide, enfermedad relacionada con IgG4 e hipersensibilidad farmacológica por la administración repetida del producto que provoca el daño.

Los antecedentes epidemiológicos son de gran importancia para el diagnóstico de meningitis crónica, debido a que ofrecen una guía para determinar los análisis de laboratorio. Algunos datos importantes son el antecedente de tuberculosis o de contacto con un caso probable; inyección epidural reciente que pudiera provocar el contagio de meningitis fúngica debida a *Exserohilum rostratum*; viajes previos a zonas donde las infecciones por hongos son endémicas (como, en Estados Unidos, el valle de San Joaquín en California; los estados sudoccidentales para coccidioidomicosis; los del medio oeste para histoplasmosis, y los sudorientales para blastomicosis); viajes a la región mediterránea o consumo de productos importados derivados de leche no pasteurizada (infección por *Brucella*); estancia en regiones endémicas para enfermedad de Lyme; exposición a enfermedades de transmisión sexual (sífilis); exposición de un hospedador inmunodeprimido a pichones y a sus deposiciones (*Cryptococcus neoformans*); exposición en áreas de bosque decadente en la isla Vancouver, Sudáfrica y Australia (*C. neoformans* var. *gatti*); jardinería (*Sporothrix schenkii*); consumo de carne cruda o poco cocida o contacto con gatos domésticos (*Toxoplasma gondii*); residencia en Tailandia o Japón (*Gnathostoma spinigerum*), Latinoamérica (*Paracoccidioides brasiliensis*) o el sur del Pacífico (*Angiostrongylus cantonensis*); residencia rural y contacto con mapaches (*Baylisascaris procyonis*), y residencia en

Biblioteca Médica Virtual

Latinoamérica, las Filipinas, la zona subsahariana de África o el sudeste asiático (*Taenia solium*/cisticercosis).

La presencia de signos cerebrales focales en un paciente con meningitis crónica sugiere la posibilidad de un absceso cerebral, infección parameníngea o infarto; la identificación de un foco posible de infección (otitis supurativa crónica, sinusitis, derivaciones cardiacas pulmonares de derecha a izquierda, infección pleuropulmonar crónica) apoya este diagnóstico. En algunos casos, el diagnóstico se establece al identificar y someter a biopsia ciertas lesiones cutáneas raras (síndrome de Behçet, SLE, criptococosis, blastomicosis, enfermedad de Lyme, esporotricosis, tripanosomosis, drogadicción intravenosa) o adenopatías (linfoma, tuberculosis, sarcoidosis, infección por VIH, sífilis secundaria o enfermedad de Whipple). La exploración oftalmológica detallada revela la presencia de uveítis (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis o linfoma del SNC), queratoconjuntivitis seca (síndrome de Sjögren) o iridociclitis (síndrome de Behçet) y es fundamental valorar una posible pérdida de visión por edema papilar. La presencia de aftas bucales, úlceras genitales e hipopión sugiere síndrome de Behçet. La hepatoesplenomegalia indica linfoma, sarcoidosis, tuberculosis o brucelosis. El herpes genital o en los muslos sugiere infección por HSV-2. Un nódulo en una mama, una lesión pigmentada de aspecto sospechoso o un tumor abdominal sugieren una posible meningitis carcinomatosa.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Una vez establecido el síndrome clínico como una manifestación de meningitis crónica, se debe realizar el análisis correspondiente del LCR. Sin embargo, cuando existe sospecha de ICP, se deben efectuar estudios de imagen del encéfalo antes de recurrir a la punción lumbar. Si la ICP se ha elevado por un tumor o tumefacción patológica, edema cerebral o bloqueo de la salida del LCR a través de los ventrículos (hidrocefalia obstructiva), la punción lumbar puede provocar una hernia encefálica. En la hidrocefalia obstructiva por lo general es necesario drenar directamente el LCR de los ventrículos. En los pacientes con vías despejadas para la circulación del LCR, la ICP se eleva cuando disminuye la resorción del líquido en las vellosidades aracnoideas. En estos pacientes la punción lumbar suele ser inocua e incluso puede ser terapéutica; sin embargo, algunas veces es necesario repetirla o drenar el líquido de manera continua para evitar la muerte relativamente repentina por hipertensión intracraneal. En ciertos casos, sobre todo en presencia de meningitis criptocócica, la hipertensión intracraneal sin crecimiento ventricular es tal que pone en peligro la vida.

La CT y la MRI de cerebro y médula espinal reforzadas con medio de contraste permiten identificar reforzamiento de la imagen de meninges, infecciones parameníngeas (incluido el absceso cerebral), médula espinal (cáncer, inflamación o infección) o depósitos nodulares en las meninges o las raíces nerviosas (neoplasias malignas o sarcoidosis) **(fig. 134-1)**. Los estudios de imagen también son útiles para guiar una biopsia de meninges afectadas.

Los estudios de angiografía pueden identificar evidencia de arteritis cerebral en pacientes con meningitis crónica y apoplejía.

ANÁLISIS DE LCR

La presión del LCR se mide y se envían muestras para cultivos bacteriano, fúngico y por tuberculosis; prueba de laboratorio para búsqueda de enfermedades venéreas (VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*); biometría hemática con diferencial; tinción de Gram, y valoración de glucosa y proteínas. Además, se deben efectuar preparaciones en fresco en busca de hongos y parásitos, preparación en tinta china y cultivos, cultivos para bacterias y hongos de crecimiento difícil, análisis de antígeno criptocócico, búsqueda de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas y citología. Asimismo se solicitan otras pruebas específicas del LCR (cuadros 134-2 y 134-3) o análisis y hemocultivos si están indicados según la anamnesis, la exploración física o los resultados preliminares del LCR (p. ej., meningitis eosinófila, mononuclear o polimorfonuclear). El diagnóstico rápido puede facilitarse al utilizar análisis serológicos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para identificar secuencias de DNA en el LCR que sean específicas de los microorganismos patógenos sospechosos. La PCR del RNA ribosómico 16s (rRNA) se puede usar para detectar una amplia gama de causas bacterianas de la meningitis y tal vez sea útil en particular en la meningitis tratada de modo parcial cuando el rendimiento del cultivo es bajo. Asimismo, los rRNA 18s y 28s pueden ser eficaces para detectar una amplia gama de especies fúngicas. En pacientes con sospecha de micosis, cuando otras pruebas son negativas, los análisis de β glucanos pueden ser un complemento eficaz para establecer el diagnóstico. Con base en los avances en paralelo de la secuenciación a profundidad y la informática, la nueva generación de secuenciación metagenómica objetiva estará disponible de forma amplia y constituirá un método eficaz y poderoso para diagnosticar casos difíciles.

En la mayor parte de las meningitis crónicas (no recurrentes), en el LCR predominan las células mononucleares. Cuando después de tres semanas de enfermedad predominan los neutrófilos, los principales microorganismos patógenos causantes son *Nocardia asteroides*, *Actinomyces israelii*, *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis* (sólo 5-10% de los casos precoces), diversos hongos (*Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, especies de *Aspergillus*, *Pseudallescheria boydii*, *Cladophialophora bantiana*) y causas no infecciosas (SLE, meningitis química exógena). Cuando en el LCR predominan los eosinófilos o su número es limitado en una respuesta celular principalmente mononuclear, el diagnóstico diferencial comprende a las parasitosis (*A. cantonensis*, *G. spinigerum*, *B. procyonis* o *Toxocara canis*, cisticercosis, esquistosomosis, equinococosis, infección por *T. gondii*), micosis (6-20% de eosinófilos con pleocitosis con predominio linfocítico, principalmente en la meningitis por coccidioides), cáncer (linfoma, leucemia, carcinoma metastásico) u otros procesos inflamatorios (sarcoidosis, síndrome hipereosinófilo).

Si en los estudios preliminares no es posible identificar la causa, es necesario ampliar el número de pruebas diagnósticas. Además, en muestras repetidas (≥3) es necesario obtener grandes volúmenes de LCR lumbar para diagnosticar algunas causas infecciosas o neoplásicas de meningitis crónica. Las meningitis linfomatosas o carcinomatosas pueden diagnosticarse por análisis de cortes de bloques de células formados por la centrifugación del sedimento a partir de un gran volumen de LCR. La citometría de flujo para células malignas puede ser de utilidad en pacientes con sospecha de meningitis carcinomatosa. El diagnóstico de meningitis micótica requiere de grandes volúmenes de LCR para cultivar el sedimento. Si no es posible realizar una punción lumbar convencional, se puede obtener LCR cerca de las meninges basales por medio de una punción cervical de la cisterna. La muestra de líquido ventricular puede aparecer estéril en casos de infección activa en el espacio lumbar inferior.

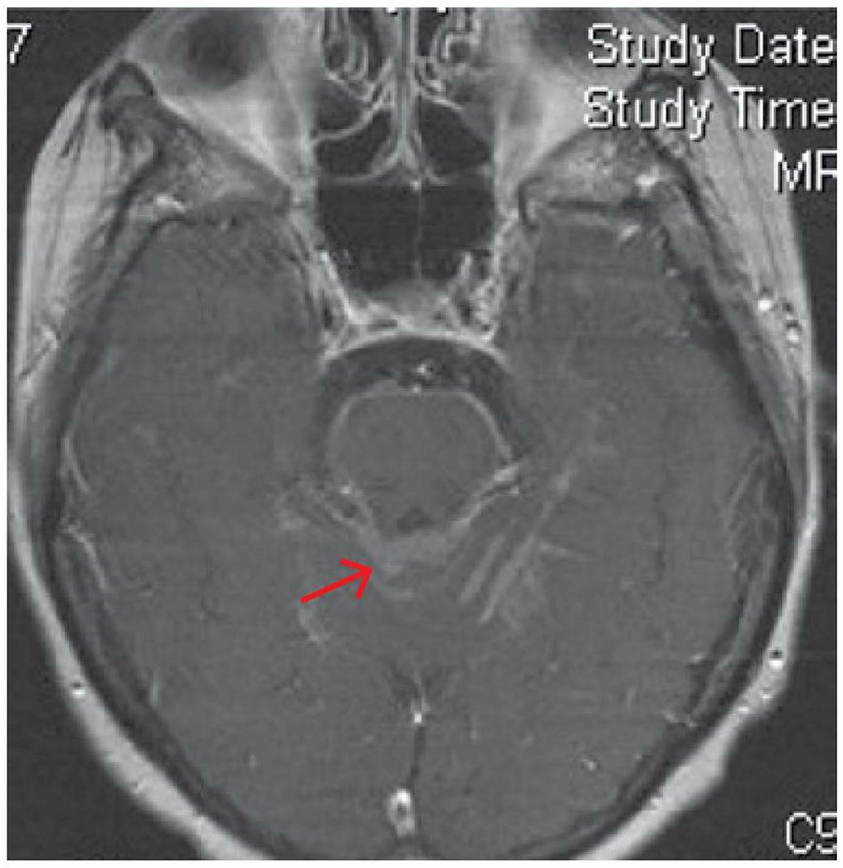
ANÁLISIS DE LABORATORIO

Además de analizar el LCR, se debe hacer lo posible por descubrir la enfermedad subyacente. A menudo conviene realizar una prueba cutánea de tuberculina, radiografías de tórax, examen general de orina y urocultivo, biometría hemática con un diferencial, estudios de las funciones renal y hepática, y concentración sérica de fosfatasa alcalina, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-Ro y anti-La, factor reumatoide y niveles de IgG4. En algunos casos está indicada la búsqueda meticulosa del sitio de infección sistémica. Pueden existir focos de infecciones pulmonares, en particular con enfermedad micótica o tuberculosis; por tanto, puede ser de utilidad una CT o MRI de tórax y el análisis del esputo. Es factible buscar anomalías por broncoscopia o por biopsia transtorácica con aguja. La prueba cutánea de tuberculina se realiza a menudo, aunque tiene especificidad y sensibilidad limitadas para el diagnóstico de enfermedad activa. Si se encuentra disponible, puede llevarse a cabo el estudio de liberación de interferón γ para diagnosticar tuberculosis latente. La biopsia de hígado, médula ósea o ganglio linfático puede ser útil en el diagnóstico de algunos casos de tuberculosis miliar, infección micótica diseminada, sarcoidosis o cáncer metastásico. La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa puede ser de utilidad para identificar sitios sistémicos para biopsia en pacientes con sospecha de meningitis carcinomatosa o sarcoidosis, cuando las otras pruebas no son fiables. Las pruebas genéticas pueden identificar mutaciones que causan trastornos antiinflamatorios monógenos poco frecuentes.

BIOPSIA MENÍNGEA

Si el LCR no es diagnóstico, se debe contemplar la posibilidad de tomar una biopsia meníngea en los pacientes graves que necesitan una descompresión ventricular continua o cuya enfermedad avanza con rapidez. Es preciso coordinar las acciones del cirujano, el anatomopatólogo, el microbiólogo y el citólogo, de tal forma que se obtenga una muestra suficientemente grande y se lleven a cabo los cultivos y estudios histológicos y moleculares correspondientes, incluidos el estudio bajo microscopio electrónico y la prueba de PCR. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia meníngea aumenta si se realiza en las zonas donde

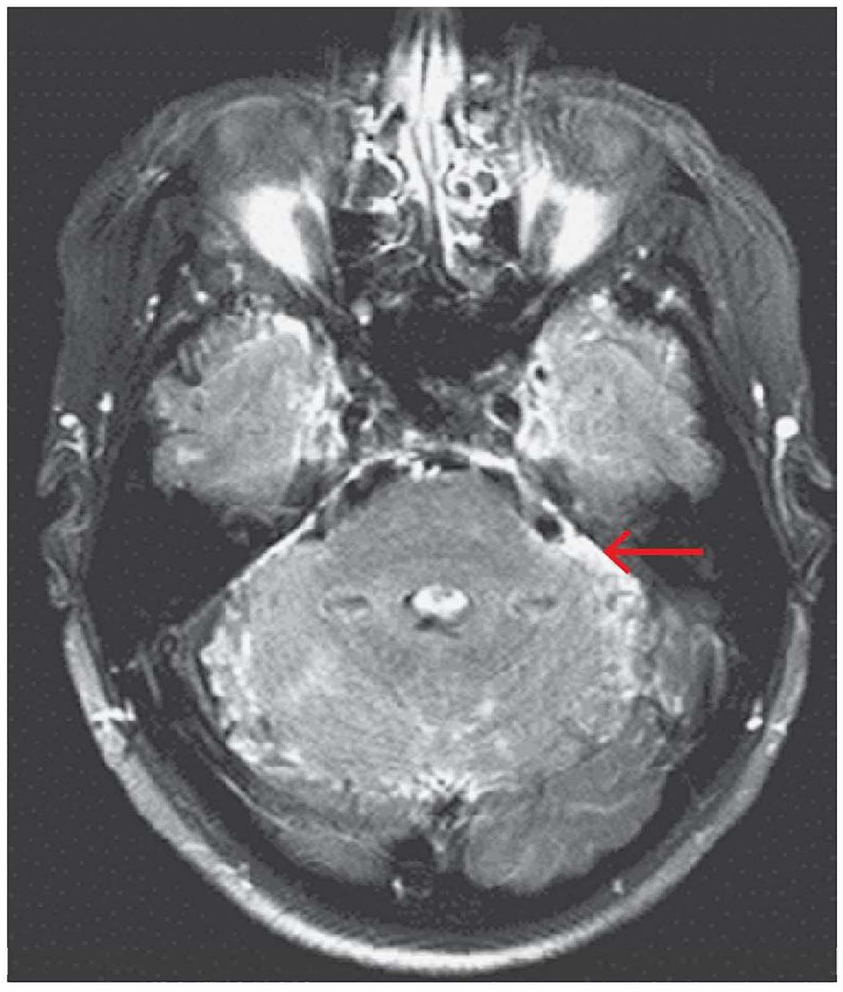
Biblioteca Médica Virtual



A



B



C



D

FIGURA 134-1 Meningitis crónica: se ilustra la imagen reforzada de un área meníngea en la exploración por MRI con contraste. ***A*** y ***B*** son imágenes de un paciente con meningitis crónica por carcinoma. ***C*** y ***D*** corresponden a un sujeto con meningitis crónica debida a infección por *Cryptococcus*. Las *flechas* señalan las áreas más prominentes de inflamación meníngea alrededor del tallo encefálico y los surcos cerebelosos (***A***), el cerebelo (***C***), a lo largo de la médula espinal dorsal (***B***) y la aglutinación de raíces en la cauda equina (***D***).

se aplicó medio de contraste en la MRI o la CT. Con las técnicas actuales de microcirugía es posible tener acceso a la mayor parte de las meninges basales para obtener una biopsia a través de una craneotomía limitada. En una serie, la MRI demostró reforzamiento de la imagen meníngea en 47% de los pacientes que se sometieron a una biopsia meníngea. La biopsia de una región con reforzamiento fue diagnóstica en 80% de los casos, en tanto que la biopsia de las regiones sin reforzamiento sólo fue diagnóstica en 9%, y las causas identificadas con mayor frecuencia fueron sarcoidosis (31%) y adenocarcinoma metastásico (25%). Fuera de Estados Unidos, la tuberculosis es la enfermedad que se diagnostica con más frecuencia.

PROCEDIMIENTO EN UN CASO ENIGMÁTICO

En alrededor de una tercera parte de los casos no es posible identificar la causa pese al análisis exhaustivo del LCR y de otras causas posibles fuera del SNC. Algunos microorganismos que causan meningitis crónica tardan varias semanas en crecer bajo cultivo. En estos casos enigmáticos existen varias opciones, que dependen del grado de deterioro clínico y de la rapidez con que avanza. Si el paciente se encuentra asintomático o si los síntomas son leves y no avanzan, conviene esperar hasta que los cultivos hayan finalizado; por desgracia, en muchos casos el deterioro neurológico es progresivo, lo que exige la instauración rápida de tratamiento. Una opción es la derivación ventriculoperitoneal para aliviar la hidrocefalia, pero se debe tener en cuenta el riesgo que existe de diseminar el proceso inflamatorio desconocido al abdomen.

Tratamiento empírico Es fundamental diagnosticar el origen específico, puesto que existen tratamientos eficaces para muchas de las causas de la meningitis crónica; sin tratamiento, lo más probable es que sufran un daño gradual el SNC, los pares craneales y las raíces nerviosas. Si los intentos diagnósticos fracasan, es necesario empezar con un tratamiento empírico. En general, el tratamiento empírico en Estados Unidos consiste en la administración de antimicobacterianos, anfotericina para las micosis, y esta última o glucocorticoides (o ambos) para las causas inflamatorias no infecciosas. Es importante dirigir el tratamiento empírico de la meningitis linfocítica a la tuberculosis, en particular si la enfermedad se acompaña de bajas concentraciones de glucosa en LCR, porque la enfermedad no tratada puede ser devastadora en el lapso de

Biblioteca Médica Virtual

semanas. El tratamiento prolongado contra el factor de necrosis tumoral y contra los inhibidores de la muerte programada 1 (PD-1, *programmed death-1*) puede causar la reactivación de la tuberculosis de origen bacteriano, en tanto que los pacientes con meningitis crónica deben someterse a tratamiento empírico antifímico si la causa es incierta. En la serie de la Mayo Clinic, el plan terapéutico empírico más útil fue la administración de glucocorticoides en lugar del régimen antifímico. Al proceder con la administración de glucocorticoides empíricos se debe tener precaución siempre que se observe una respuesta transitoria al tratamiento, ya que algunas causas infecciosas (p. ej., tuberculosis y cisticercosis) y no infecciosas (p. ej., linfoma) pueden reaccionar de forma temporal a la monoterapia con glucocorticoides. En un inicio, la meningitis carcinomatosa o linfomatosa es difícil de diagnosticar, pero con el tiempo el diagnóstico se torna evidente.

PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Durante la infección por VIH no es raro observar meningitis crónica. Al principio se desarrollan pleocitosis y algunos signos meníngeos leves, y en ocasiones persiste una meningitis discreta. La toxoplasmosis se manifiesta por lo general en forma de abscesos intracraneales, y también puede acompañarse de meningitis. Otras causas importantes de meningitis crónica en casos de sida son las infecciones por *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Candida* y otros hongos; sífilis y linfoma (fig. 134-1). La toxoplasmosis, criptococosis, nocardiosis y otras micosis constituyen posibilidades importantes en los pacientes inmunodeprimidos sin sida, como sucede en la inmunodepresión farmacológica. Estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer meningitis crónica y los signos meníngeos en ellos son atenuados, de manera que ante cualquier cefalalgia persistente o cambio inexplicable del estado psíquico se debe analizar el LCR.

LECTURAS ADICIONALES

Baldwin K, Whiting C: Chronic meningitis: Simplifying a diagnostic challenge. Curr Neurol Neurosci Rep 16:30, 2016.

Cheng TM *et al.*: Chronic meningitis: The role of meningeal or cortical biopsy. Neurosurgery 34:590, 1994.

Le LT, Spudich SS: HIV-associated neurologic disorders and central nervous system opportunistic infections in HIV. Semin Neurol 36:373, 2016.

Lu LX *et al.*: IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: Clinical features, diagnostic criteria and treatment. JAMA Neurol 71:785, 2014.

Torok ME: Tuberculous meningitis: Advances in diagnosis and treatment. Br Med Bull 113:117, 2015.

135 Absceso cerebral y empiema

Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

ABSCESO CEREBRAL

DEFINICIÓN

El absceso cerebral es una infección supurativa y focal dentro del parénquima encefálico, rodeada típicamente de una cápsula vascularizada. A menudo se utiliza el término *cerebritis* para describir el absceso no encapsulado.

EPIDEMIOLOGÍA



El absceso cerebral bacteriano es una infección intracraneal relativamente rara, con incidencia de ~0.3-1.3 casos por 100 000 personas al año. Entre los trastornos o situaciones predisponentes están otitis media y mastoiditis, sinusitis paranasal, infecciones piógenas del tórax u otros sitios, traumatismo craneoencefálico penetrante o procedimientos neuroquirúrgicos e infecciones dentales. En individuos con buena respuesta inmunitaria, los patógenos más importantes incluyen especies de *Streptococcus* (anaerobios, aerobios y viridans [40%]), enterobacterias (especies de *Proteus*, *E. coli*, especies de *Klebsiella* [25%]), anaerobios (p. ej., especies de *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium* [30%]) y estafilococos (10%). En hospedadores con inmunodeficiencia e inmunodepresión subyacente por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), trasplante de órganos, cáncer o tratamiento inmunodepresor, la mayor parte de los abscesos encefálicos son causados por especies de *Nocardia*, *Toxoplasma gondii*, especies de *Aspergillus*, especies de *Candida* y *C. neoformans*. En América Latina y en inmigrantes que llegan a Estados Unidos de esa región, la causa más frecuente de absceso cerebral es la neurocisticercosis por *Taenia solium*. En India y el lejano Oriente, la infección por micobacterias (tuberculoma) sigue siendo una causa importante de masas patológicas focales en el sistema nervioso central (SNC).

ETIOLOGÍA

Un absceso cerebral puede formarse por: 1) propagación directa desde un foco de infección craneal contiguo, como sinusitis paranasal, otitis media, mastoiditis o infección dental; 2) después de un traumatismo craneal o de una intervención neuroquirúrgica, o 3) como resultado de la diseminación hematógena desde un foco infeccioso distante. Hasta en 25% de los casos no se encuentra algún foco primario de infección (absceso cerebral criptógeno).

Alrededor de un tercio de los abscesos cerebrales tiene como punto de partida otitis media y mastoiditis, a menudo con un colesteatoma acompañante. Los abscesos otógenos predominan en el lóbulo temporal (55-75%) y en el cerebelo (20-30%). En algunas series, hasta 90% de los abscesos en cerebelo son otógenos. Los microorganismos involucrados con mayor frecuencia son estreptococos, especies de *Bacteroides*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* y enterobacterias. Los abscesos que resultan de propagación directa de la infección desde los senos frontales, etmoidales o esfenoidales y los debidos a infecciones en piezas dentales por lo común se localizan en los lóbulos frontales. Un 10% de los abscesos cerebrales está vinculado con sinusitis paranasal, y tal relación es particularmente importante en varones jóvenes en el segundo y tercer decenios de vida. Los patógenos detectados con mayor frecuencia en abscesos cerebrales vinculados con sinusitis paranasal son estreptococos (en particular *Streptococcus milleri*), especies de *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Pseudomonas* y *S. aureus*. Las infecciones de piezas dentales se vinculan con ~2% de abscesos encefálicos, aunque suele sugerirse que muchos abscesos criptógenos de hecho provienen de las infecciones mencionadas. Los patógenos más comunes en tales situaciones son estreptococos, estafilococos y especies de *Bacteroides* y *Fusobacterium*.

Los abscesos hematógenos explican ~25% de los abscesos cerebrales. En mayor medida, los abscesos hematógenos son múltiples, y los abscesos múltiples (50%) a menudo tienen un origen hematógeno. Muestran predilección por el territorio de la arteria cerebral media (en los lóbulos frontal o parietal en su zona posterior). Los abscesos suelen estar situados en la unión de las sustancias gris y blanca, y con frecuencia no tienen una cápsula bien definida. Los aspectos microbiológicos de los abscesos hematógenos dependen de la infección primaria y el sitio en que está. Por ejemplo, los abscesos encefálicos que ocurren como complicación de endocarditis infecciosa por lo común son causados por estreptococos viridans o *S. aureus*. Los abscesos asociados con infecciones pulmonares piógenos, como absceso pulmonar o bronquiectasias suelen ser causados por estreptococos, estafilococos, especies de *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium* o enterobacterias. Los abscesos que aparecen después de traumatismo craneoencefálico penetrante o procedimientos neuroquirúrgicos, a menudo los causa *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*), *S. epidermidis*, enterobacterias, especies de *Pseudomonas* y especies de *Clostridium*. Las enterobacterias y *P. aeruginosa* son causas importantes de absceso asociado con infección urinaria. Las malformaciones congénitas del corazón que ocasionan cortocircuitos de derecha a izquierda como la tetralogía de Fallot, el conducto arterioso persistente y defectos de los tabiques interauricular e interventricular, permiten que las bacterias que viajan en la sangre esquiven el lecho capilar pulmonar y lleguen al encéfalo. Se observan fenómenos similares en el caso de malformaciones arteriovenosas pulmonares. La menor oxigenación arterial y la menor saturación causada por el cortocircuito de derecha a izquierda y la policitemia pueden causar áreas focales de isquemia cerebral y generar así un nido para microorganismos que esquiven la circulación pulmonar para multiplicarse y formar un absceso; en estas situaciones los estreptococos son los patógenos más comunes.

PATOGENIA E HISTOPATOLOGÍA

Los resultados de modelos experimentales de formación de abscesos cerebrales sugieren que en la invasión bacteriana del parénquima encefálico es condición la presencia de isquemia, necrosis o hipoxia en el tejido encefálico. El parénquima cerebral intacto es relativamente resistente a la infección. Una vez que las bacterias establecieron la infección, el absceso cerebral con frecuencia evoluciona a lo largo de diversas etapas, lo que se ve influido por la naturaleza del microorganismo causante y por la respuesta inmunitaria del hospedador. La etapa de inflamación precoz (días 1-3) se caracteriza por la presencia de un infiltrado perivascular de células inflamatorias que rodean un núcleo central de necrosis coagulante. En esta

Biblioteca Médica Virtual

etapa la lesión está rodeada por edema intenso. En la etapa de inflamación tardía (días 4-9), la formación de pus origina el agrandamiento del centro necrótico, que aparece rodeado de un infiltrado inflamatorio de macrófagos y fibroblastos. Se forma progresivamente una delgada cápsula de fibroblastos y de fibras reticulares, y la zona circundante de edema cerebral se diferencia más que en la etapa anterior. La tercera etapa, o de formación de la cápsula (días 10-13), se caracteriza por la formación de una cápsula que se produce más en el lado cortical que en el ventricular de la lesión. Esta etapa se relaciona con la aparición de una cápsula que se refuerza en anillo en las pruebas de neuroimagen. La última etapa, o de formación tardía de la cápsula (día 14 y posteriores), se define por la presencia de un centro necrótico bien formado rodeado por una densa cápsula de colágena. La zona circundante de edema cerebral ha regresado, pero por fuera de la cápsula ocurre una intensa gliosis con abundantes astrocitos reactivos; este proceso gliótico puede contribuir a la aparición de convulsiones como secuela del absceso cerebral.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

De manera típica, el cuadro inicial en un absceso cerebral es el de una lesión patológica intracraneal en expansión, y no el de un trastorno infeccioso. La evolución de signos y síntomas es muy variable y va de horas a semanas o incluso meses, pero la mayoría de los enfermos acude al hospital 11-12 días después de haber comenzado sus síntomas. En menos de la mitad de los casos se advierte la clásica tríada clínica de cefalea, fiebre y déficit neurológico focal. El síntoma más frecuente en individuos con un absceso cerebral es la cefalea, que afecta a >75% de ellos; a menudo se presenta como dolor sordo y constante de la mitad del cráneo o generalizado, y se torna progresivamente más intenso y refractario al tratamiento. Sólo en la mitad de los pacientes hay fiebre en el momento del diagnóstico, pero su ausencia no lo invalida. Un signo inicial en 15-35% de los enfermos es la actividad convulsiva focal o generalizada, de inicio reciente. Parte del cuadro inicial en >60% de los pacientes son los déficits neurológicos focales que incluyen hemiparesia, afasia o defectos campimétricos visuales.

El cuadro inicial de un absceso cerebral depende de su sitio, la naturaleza de la infección primaria (si existe) y el nivel de presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*). La hemiparesia es el signo de localización más frecuente de un absceso en el lóbulo frontal. El cuadro inicial de un absceso en el lóbulo temporal puede ser de perturbaciones del habla (disfasia) o cuadrantanopsia homónima superior. El nistagmo y la ataxia son signos de abscesos cerebelosos. Los trastornos dominantes iniciales en algunos abscesos y en particular los del cerebelo pueden ser algunas manifestaciones de hipertensión intracraneal como papiledema, náusea y vómito, y somnolencia o confusión. No ocurre meningismo, salvo que se haya roto el absceso y su material pase al ventrículo o la infección haya abarcado el espacio subaracnoideo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace con datos de estudios de neuroimagen. La imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) **(fig. 135-1)** es mejor que la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) tanto para demostrar la presencia de abscesos en etapas incipientes (cerebritis), como para detectar los que se sitúan en la fosa posterior. La cerebritis aparece en la MRI como un área de señal de baja intensidad en las imágenes ponderadas en T1, con reforzamiento irregular después de la administración de gadolinio y como un área de intensidad de señal incrementada en las imágenes ponderadas en T2. La cerebritis a menudo no se visualiza en la CT, pero cuando se observa aparece como un área de hipodensidad. En una CT reforzada con medio de contraste un absceso cerebral maduro aparece como un área focal de hipodensidad rodeada por un reforzamiento anular con edema circundante (hipodensidad). En una MRI ponderada en T1 con reforzamiento con medio de contraste los abscesos cerebrales maduros tienen una cápsula rodeada por un centro hipodenso y por un área de edema con hipodensidad. En la MRI ponderada en T2 hay un área central de gran intensidad de pus rodeada por una cápsula de menor intensidad, bien definida, rodeada a su vez por un área hiperintensa de edema. Es importante identificar que el aspecto en la CT y la MRI, en particular de la cápsula, puede alterarse mediante tratamiento con glucocorticoides. La diferenciación entre un absceso cerebral y otras lesiones focales del SNC, como los tumores primarios o metastásicos, se puede facilitar mediante secuencias de imágenes ponderadas por difusión en que los abscesos encefálicos suelen mostrar una señal debido a la difusión restringida de la cavidad del absceso con la señal baja correspondiente en las imágenes de coeficiente de difusión aparente.

El diagnóstico del agente causativo por métodos microbiológicos se hace con mayor certeza por tinción de Gram y cultivo del material del absceso obtenido por aspiración con aguja estereotáctica guiada por CT. Deben solicitarse cultivos tanto para bacterias aerobias y anaerobias como para micobacterias y hongos. Incluso 10% de los pacientes también tendrá positividad en cultivos de sangre. La punción lumbar (LP, *lumbar punction*) no debe realizarse en quienes se ha confirmado la sospecha de infecciones intracraneales focales como abscesos o empiema; el análisis del LCR no aporta dato útil alguno para el diagnóstico o el tratamiento, y la LP incrementa el riesgo de hernia.

Estudios adicionales de laboratorio pueden generar información que oriente el diagnóstico de abscesos encefálicos en individuos con una masa patológica en el SNC. Alrededor de 50% de los pacientes tiene leucocitosis en sangre periférica; 60%, mayor velocidad de eritrosedimentación, y 80%, un nivel mayor de proteína C reactiva. Los hemocultivos son positivos en ~10% de los casos, pero pueden ser positivos en >85% de los pacientes con abscesos por *Listeria*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los cuadros anormales que a veces causan cefalea, fiebre, signos neurológicos focales y actividad convulsiva incluyen absceso cerebral, empiema subdural, meningitis bacteriana y meningoencefalitis viral, trombosis del seno longitudinal superior y encefalomielitis diseminada aguda. De no haber fiebre, la entidad patológica con la cual hay que hacer el diagnóstico diferencial son tumores encefálicos primarios o metástasis al cerebro. Con

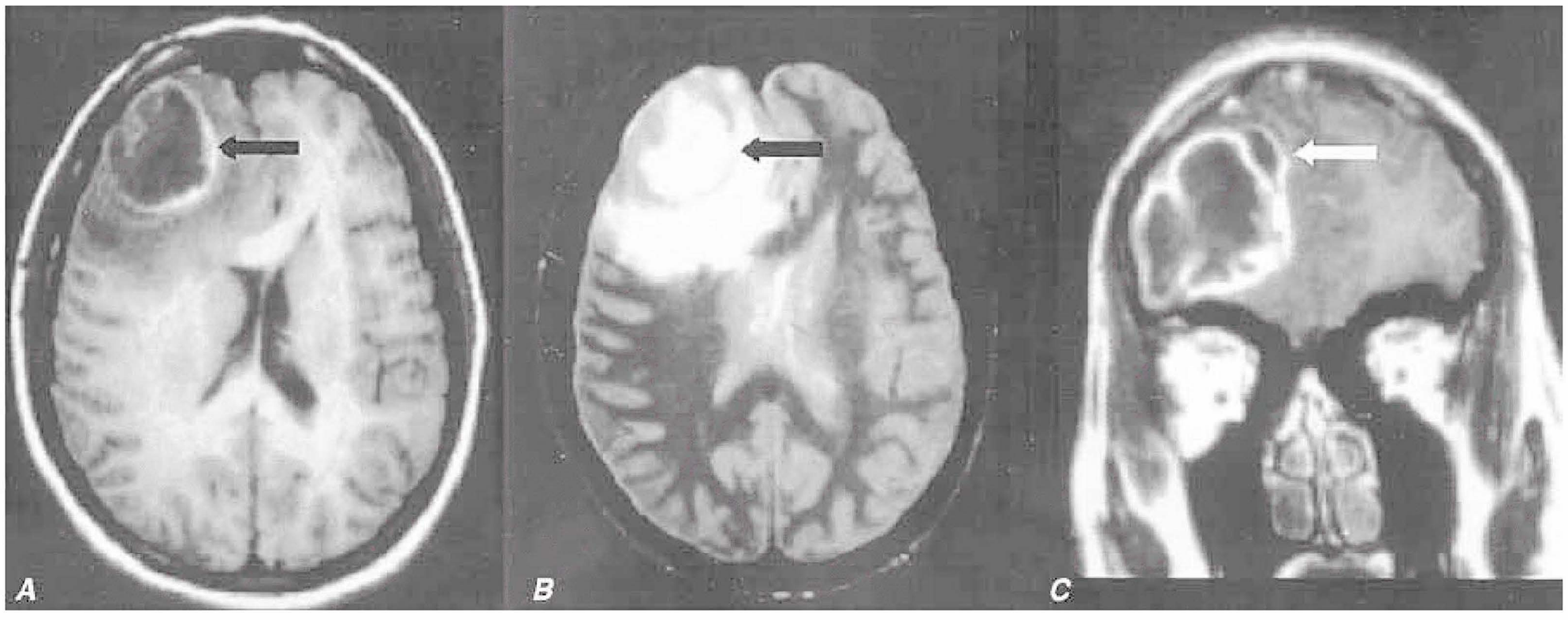


FIGURA 135-1 Absceso cerebral neumocócico. Observe que la pared del absceso aparece hiperintensa en la sección axial en la MRI ponderada en T1 (***A***, *flecha negra*), hipointensa en las imágenes de densidad protónica axial (***B***, *flecha negra*), y se refuerza intensamente tras la administración de gadolinio en la imagen ponderada en T1 de la sección coronal (***C***). El absceso aparece rodeado por una gran cantidad de edema vasógeno y tiene un pequeño absceso "hijo" (***C***, *flecha blanca*). (*Cortesía de Joseph Lurito, MD; con autorización*.)

Biblioteca Médica Virtual

menor frecuencia, el infarto o el hematoma cerebral puede producir una MRI o CT que se asemeja a la del absceso cerebral.

TRATAMIENTO

Absceso cerebral

La terapéutica óptima comprende una combinación de antibióticos parenterales en dosis altas y drenaje neuroquirúrgico. Las medidas empíricas para tratar un absceso cerebral producido por microorganismos de la comunidad en una persona inmunocompetente comprenden de manera típica alguna cefalosporina de tercera o cuarta generación (como cefotaxima o ceftriaxona) y metronidazol **(el cuadro 133-1 incluye las dosis de antibióticos)**. En individuos con traumatismo craneoencefálico penetrante o en quienes se han realizado en fecha reciente métodos neuroquirúrgicos, el tratamiento debe incluir la ceftazidima como cefalosporina de tercera generación, para ampliar la protección contra especies de *Pseudomonas*, y vancomicina para proteger contra estafilococos. La combinación de meropenem y vancomicina también brinda protección satisfactoria en las situaciones mencionadas.

La aspiración y el drenaje del absceso bajo guía estereotáctica son útiles tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. El tratamiento antibiótico empírico puede modificarse según los resultados de la tinción de Gram y del cultivo del contenido del absceso. La resección completa de un absceso bacteriano mediante craneotomía o craniectomía por lo general se reserva para los abscesos multiloculados o para aquellos donde fracasa la aspiración estereotáctica.

El tratamiento médico solo no se considera adecuado para el absceso cerebral, y debe reservarse para aquellos pacientes cuyos abscesos no puedan aspirarse ni drenarse por medios quirúrgicos, para sujetos seleccionados con abscesos pequeños (<2-3 cm) o no encapsulados (cerebritis), y para los enfermos cuyo estado general es tan delicado que no permite una intervención neuroquirúrgica. Todos los pacientes deben recibir un mínimo de 6-8 semanas de tratamiento antibiótico parenteral. Nunca se ha estudiado de manera adecuada la participación, si es que tiene alguna, del tratamiento complementario con antibióticos orales después de haber completado el curso habitual de tratamiento parenteral.

Además del drenaje quirúrgico y la antibioticoterapia, los pacientes deben recibir tratamiento anticonvulsivo profiláctico por el alto riesgo de convulsiones focales o generalizadas (~35%). El tratamiento antiepiléptico se mantiene durante al menos tres meses después de la resolución del absceso; puede tomarse la decisión de suspenderlo en función del resultado del electroencefalograma (EEG). Si éste es anormal habrá que retirar lentamente el tratamiento anticonvulsivo, realizando un seguimiento estrecho del paciente y repitiendo el EEG una vez que la terapéutica se haya suspendido.

No deben administrarse glucocorticoides de manera sistemática a los pacientes con un absceso cerebral. El tratamiento con dexametasona intravenosa (10 mg c/6 h) suele reservarse para individuos que tienen un edema considerable en torno al absceso, con efecto de masa y aumento de la presión intracraneal. Para evitar alguna demora del proceso natural de encapsulamiento del absceso hay que iniciar, en cuanto sea posible, la retirada escalonada de la dexametasona.

Para documentar la resolución del absceso deben realizarse CT o MRI seriales, con frecuencia mensual o bimestral. En el grupo de pacientes que sólo reciben tratamiento antibiótico hay que efectuar estas pruebas con mayor frecuencia (p. ej., cada semana). Después de haber tratado con éxito un absceso cerebral puede persistir durante meses una imagen de ligero refuerzo.

PRONÓSTICO

La mortalidad por absceso cerebral ha disminuido en forma paralela a la creación de mejores técnicas de neuroimagen, la mejoría en los métodos neuroquirúrgicos para aspiración estereotáctica y el desarrollo de antibióticos más eficaces. En las series actuales la cifra típica de mortalidad es <15%. En ≥20% de quienes sobreviven quedan secuelas notables que incluyen convulsiones, debilidad, afasia o deficiencias mentales persistentes.

CAUSAS NO BACTERIANAS DE LESIONES FOCALES INFECCIOSAS DEL SNC

ETIOLOGÍA

La neurocisticercosis es la parasitosis más frecuente del SNC en todo el mundo; se adquiere por la ingestión de alimentos contaminados con huevecillos del verme *T. solium*. La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria causada por *T. gondii* que se adquiere al ingerir carne mal cocida o al manipular heces de gato.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La manifestación más frecuente de la neurocisticercosis la constituyen las convulsiones parciales de comienzo reciente, con generalización secundaria o sin ella. Los cisticercos se pueden desarrollar en el parénquima encefálico y causar convulsiones o déficits neurológicos focales. Si se localizan en los espacios subaracnoideo o ventricular pueden incrementar la ICP al interferir en el flujo de LCR. La presencia de los cisticercos en la columna y en la médula puede simular el cuadro inicial de algunos tumores intrarraquídeos. Si los parásitos se alojan primero en el encéfalo producirán pocos signos de respuesta inflamatoria. Al degenerarse, el quiste del cisticerco desencadena una respuesta inflamatoria que al principio puede traducirse clínicamente en una convulsión. Al final el quiste muere, lo cual puede ocurrir en el curso de años, y el cuadro suele acompañarse de resolución de la respuesta inflamatoria y, a menudo, cesación de las convulsiones.

La toxoplasmosis primaria suele ser asintomática. Sin embargo, en esta fase los parásitos pueden propagarse al SNC, en el que quedan en estado de latencia. La reactivación de la infección en el SNC ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeficientes, en particular en aquellos con infección por VIH. En esta fase el cuadro inicial puede comprender cefaleas, fiebre, convulsiones y déficits neurológicos focales.

DIAGNÓSTICO

Las lesiones de la neurocisticercosis se identifican fácilmente por MRI o CT. Las lesiones que tienen parásitos viables adquieren el aspecto de lesiones quísticas. En la MRI a menudo se observa el escólex. Las lesiones pueden aparecer como áreas de reforzamiento de contraste rodeadas por edema. Un signo muy temprano de muerte del quiste es la presencia de hipointensidad de líquido vesicular en las imágenes ponderadas en T2 cuando se comparan con el LCR. Las calcificaciones del parénquima cerebral son el dato más frecuente e indicativo de que el parásito ya no es viable. Los datos en la MRI comprenden lesiones múltiples en los planos profundos de la sustancia blanca, el tálamo, los ganglios basales y la unión de las sustancias blanca y gris en los hemisferios cerebrales. Si se administra medio de contraste, la mayor parte de las lesiones se tornan más visibles y siguen un perfil anular, nodular u homogéneo y están rodeadas de edema. Al surgir las anormalidades neuroimagenológicas características de esta parasitosis hay que identificar en el suero anticuerpos IgG contra *T. gondii*; en caso de existir, habrá que tratar al paciente.

TRATAMIENTO

Lesiones infecciosas focales del SNC

Se inicia la administración de anticonvulsivos cuando el paciente con neurocisticercosis tiene una convulsión. Hay controversia en torno a la administración o no de antihelmínticos a todos los pacientes; tales recomendaciones están basadas en la etapa de la lesión. Los cisticercos que generan una imagen de lesiones quísticas en el parénquima cerebral con edema periquístico o sin éste o en el espacio subaracnoideo en la convexidad de los hemisferios cerebrales, deben ser tratados con fármacos contra los quistes. La medicación contra los cestodos acelera la destrucción de los parásitos, lo que produce una resolución más rápida de la infestación. En el tratamiento de la neurocisticercosis se utilizan albendazol y praziquantel. Un solo ciclo de albendazol destruye ~85% de los quistes en el parénquima, y un solo ciclo de praziquantel destruye ~75% de ellos. La dosis del albendazol es de 15 mg/kg de peso al día en dos fracciones durante ocho días, en tanto que la de praziquantel es de 50 mg/kg de peso al día durante 15 días, aunque a menudo se citan otros regímenes posológicos. La prednisona o la dexametasona se administran junto con los fármacos contra quistes para tratar la respuesta inflamatoria del hospedador a los parásitos en fase de degeneración. Sólo los quistes en etapas vesicular —en la cual contienen larva viva (se observa escólex en la CT o la MRI)— y coloidal —a medida que la larva se degenera (la lesión está rodeada de edema)— se tratan con terapia cisticida. Algunos expertos, mas no todos, recomiendan el uso de fármacos contra quistes en el caso de lesiones en etapa "granulonodular" (cuando están rodeadas por una zona anular de mayor contraste). Hay aceptación unánime de que no es necesario el uso de antiquísticos en el caso de lesiones calcificadas. La administración de antiepilépticos se puede interrumpir una vez que las CT de vigilancia indican resolución de la lesión. Se recomienda administrar antiepilép-

Biblioteca Médica Virtual

ticos por largo tiempo si persisten las convulsiones después de que cede el edema y se resorbe o calcifica el quiste en degeneración.

La toxoplasmosis del SNC se trata con una combinación de sulfadiazina a razón de 1.5-2.0 g por vía oral cuatro veces al día, y además 100 mg de pirimetamina ingeridos hasta una dosis de saturación, para seguir con 75-100 mg VO diariamente y agregar por la misma vía y en la misma forma 10-15 mg de ácido folínico. Este último se agrega al régimen para evitar la anemia megaloblástica. El tratamiento se continúa hasta que no hay signos de enfermedad activa en los estudios de neuroimagen, lo que suele corroborarse en 1-6 semanas, y después de esa fecha se disminuye la dosis de sulfadiazina a 2-4 g/día y la de pirimetamina a 50 mg/día. Otro esquema terapéutico para pacientes que no toleran la sulfadiazina es la combinación de clindamicina y pirimetamina, pero la de pirimetamina y sulfadiazina es más eficaz.

EMPIEMA SUBDURAL

El empiema subdural (SDE, *subdural empyema*) es un cúmulo de pus entre la duramadre y la aracnoides **(fig. 135-2)**.

EPIDEMIOLOGÍA

El SDE es un trastorno raro que comprende 15-25% de las infecciones supurativas focales del SNC. La sinusitis es el cuadro predisponente más común; suele afectar los senos frontales solos o combinados con los senos etmoidales y maxilares superiores. El empiema que acompaña a la sinusitis ataca en forma predominante a varones jóvenes, lo cual se traduce en diferencias propias de cada sexo en la anatomía y el desarrollo de los senos paranasales. Se ha sugerido que el SDE puede complicar 1-2% de los casos de sinusitis frontal y ser lo suficientemente grave para obligar a la hospitalización. Como consecuencia de este factor epidemiológico se observa que el SDE tiene predilección de alrededor de tres varones por una mujer, y 70% de los casos aparece en el segundo y el tercer decenios de la vida. El SDE también surge como complicación de traumatismo craneoencefálico o neurocirugía. La infección secundaria de un derrame subdural puede resultar en empiema, aunque la infección secundaria de los hematomas es rara si no se practicó algún método neuroquirúrgico.

ETIOLOGÍA

Los patógenos más frecuentes en el SDE vinculado con sinusitis son estreptococos aerobios y anaerobios, estafilococos, enterobacterias y bacterias anaerobias. Los microorganismos causales más frecuentes son estafilococos y bacilos gramnegativos cuando ocurre SDE después de procedimientos neuroquirúrgicos o de traumatismo craneoencefálico. Hasta en una tercera parte de los pacientes el cultivo no permite encontrar microorganismos detectables; ello quizá refleja la dificultad para lograr cultivos adecuados de anaerobios.

FISIOPATOLOGÍA

El SDE que se asocia a la sinusitis se produce como consecuencia de la diseminación retrógrada de la infección de una tromboflebitis séptica de las venas mucosas que drenan los senos o por la propagación al cerebro por contigüidad de la infección de una osteomielitis de la pared posterior del seno frontal o de otros senos. El SDE puede producirse también por la introducción directa de bacterias en el espacio subdural como complicación de una intervención neuroquirúrgica. La evolución del SDE puede ser muy rápida porque el espacio subdural es un amplio compartimiento que ofrece pocas barreras mecánicas a la propagación de la infección. En los pacientes con SDE asociado a sinusitis, la supuración comienza de forma característica en la parte superior y anterior de uno de los hemisferios cerebrales, para extenderse luego en sentido posterior. El SDE a menudo se asocia con otras infecciones intracraneales, como empiema epidural (40%), tromboflebitis cortical (35%) y cerebritis o absceso intracraneal (>25%). El infarto cortical venoso produce necrosis de la corteza cerebral y de la sustancia blanca subyacentes, originando déficits neurológicos focales y convulsiones (véase más adelante).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cuadro inicial típico de SDE incluye fiebre y cefalea cada vez más intensa. La existencia de SDE se debe sospechar siempre en aquella persona con sinusitis diagnosticada que acude al médico con nuevos signos o síntomas del SNC. Aquellos con sinusitis primaria a menudo tienen síntomas vinculados con tal infección. A medida que avanza la infección suelen producirse déficits neurológicos focales, convulsiones y signos de hipertensión intracraneal. La cefalea es el síntoma de presentación más frecuente; al principio se localiza en el lado donde se encuentra la infección subdural, pero luego se vuelve más intensa y generalizada. La hemiparesia o hemiplejía contralateral es el déficit neurológico focal más frecuente y puede producirse por la acción directa del SDE sobre la corteza cerebral o como consecuencia de un infarto venoso. En su inicio, las convulsiones son parciales motoras, pero posteriormente se generalizan. Las convulsiones pueden deberse al efecto irritativo directo del SDE sobre la corteza subyacente o a un infarto venoso (véase antes). Si el SDE no se trata, el efecto de masa cada vez mayor y el aumento de la presión intracraneal provocan pérdida progresiva del conocimiento, que finalmente conduce al coma.

DIAGNÓSTICO

La MRI **(fig. 135-3)** supera a la CT para identificar el SDE y cualquier otra infección intracraneal asociada. La administración de gadolinio facilita el diagnóstico al reforzar el anillo del empiema y diferenciar el empiema respecto del parénquima cerebral subyacente. La MRI craneal es también muy útil para identificar sinusitis, otras infecciones focales del SNC, infartos venosos corticales, edema cerebral y cerebritis. En la CT se puede observar una lesión hipodensa semilunar sobre uno o ambos hemisferios o en la cisura interhemisférica. A menudo la magnitud del efecto de masa en expansión, identificado por desplazamiento de estructuras desde la línea media, compresión ventricular y borramiento de surcos, no guarda proporción con el volumen de la masa del SDE.

Es mejor no estudiar el LCR en individuos en quienes se ha confirmado o se sospecha SDE, porque no aporta datos útiles y su extracción se acompaña del peligro de hernia encefálica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la combinación de cefalea, fiebre, signos neurológicos focales y actividad convulsiva que evoluciona con rapidez hasta alteración del nivel de conocimiento comprende algunas entidades como hematoma subdural, meningitis bacteriana, encefalitis viral, absceso cerebral, trombosis del seno longitudinal superior y encefalomielitis diseminada aguda. Pocas veces se detecta rigidez de la nuca en caso de absceso cerebral y empiema epidural, y si aparece, sugerirá la posibilidad de SDE cuando se acompaña de signos neurológicos focales significativos y fiebre. Las personas con meningitis bacteriana también tienen rigidez de la nuca, pero típicamente no muestran déficits focales de la intensidad observada en el SDE.

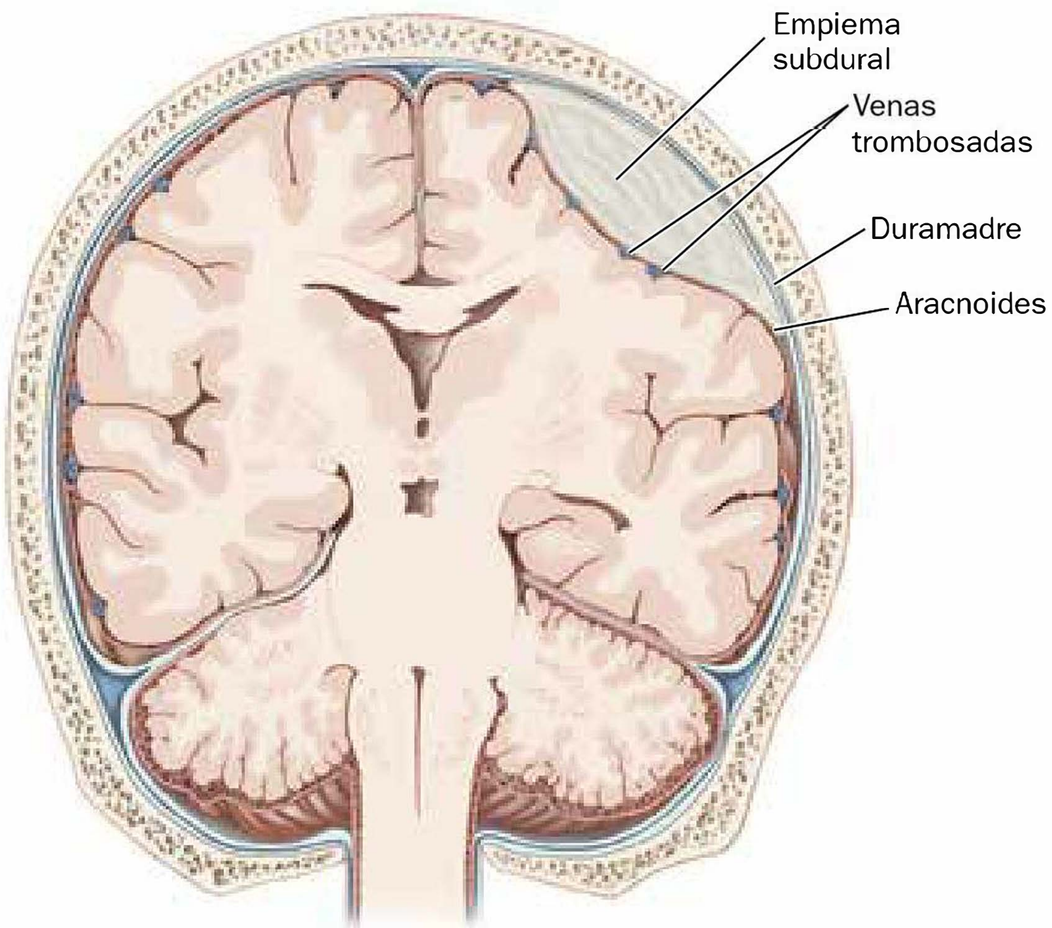


FIGURA 135-2 Empiema subdural.

TRATAMIENTO

Empiema subdural

El SDE es una urgencia médica. La evacuación neuroquirúrgica del empiema, ya sea mediante drenaje a través de un trépano o por craneotomía, es la medida terapéutica definitiva de esta infección. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir la combinación de una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima o ceftriaxona), vancomicina y metronidazol **(véase la dosificación en el cuadro 133-1)**. Las personas con SDE nosocomial pueden mostrar infecciones por especies de *Pseu-*

Biblioteca Médica Virtual

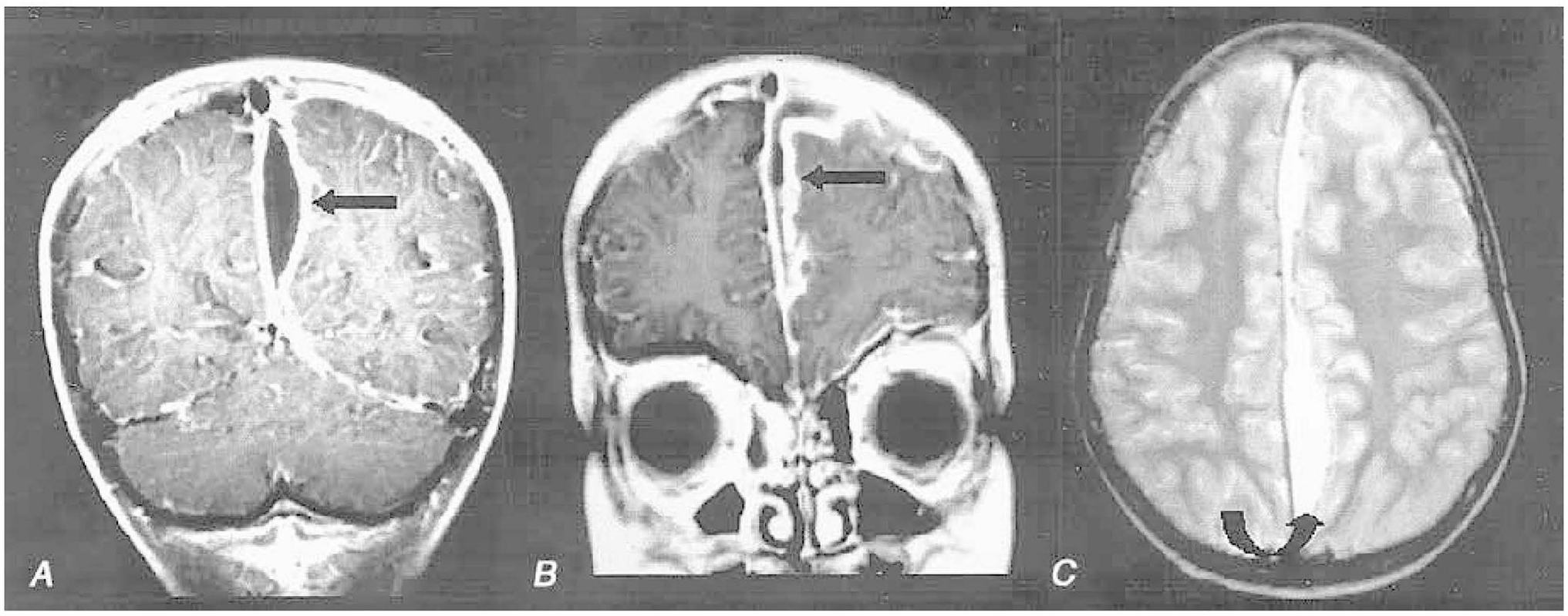


FIGURA 135-3 Empiema subdural. Hay un notable incremento de la duramadre y las leptomeninges (***A*** y ***B***, *flechas rectas*) en toda la cara interna del hemisferio izquierdo. El pus es hipointenso en las imágenes ponderadas en T1 (***A***, ***B***), pero muy hiperintenso en la imagen ponderada con densidad protónica (***C***, *flecha curva*). *(Cortesía de Joseph Lurito, MD; con autorización.)*

domonas o MRSA y deben recibir como medio de protección un carbapenémico (como el meropenem) y vancomicina. Cuando se utiliza meropenem no es necesario el metronidazol para combatir los anaerobios, debe continuar la terapéutica a base de un antibiótico parenteral durante 3-4 semanas, mínimo, después de drenar el SDE. Los individuos que también tienen osteomielitis de huesos craneales necesitan un tratamiento más largo. El diagnóstico específico de los microorganismos etiológicos se lleva a cabo mediante tinción de Gram y cultivo del líquido, que se obtiene mediante trepanación o craneotomía; el tratamiento antibiótico empírico inicial se modifica según estos resultados.

PRONÓSTICO

Algunos factores que influyen en el pronóstico son nivel de conocimiento del paciente en el momento en que llega al hospital, tamaño del empiema y prontitud con que se instaure el tratamiento. Hasta 50% de los casos presenta secuelas neurológicas prolongadas, entre las que se encuentran crisis epilépticas y hemiparesia.

ABSCESO EPIDURAL CRANEAL

El absceso epidural craneal es una infección supurativa que se produce en el espacio virtual que separa la cara interna del cráneo y la duramadre **(fig. 135-4)**.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los abscesos epidurales craneales son menos frecuentes que el absceso cerebral o el SDE y comprenden <2% de las infecciones focales supurativas del SNC. Ocurre un absceso epidural craneal como complicación de una craneotomía o de una fractura craneal compuesta, o como resultado de la propagación de una infección procedente de los senos frontales, el oído medio, la mastoides o la órbita. Un absceso epidural puede formarse contiguo a una zona de osteomielitis, cuando en una craneotomía se infecta la herida o el colgajo óseo, o como consecuencia de la infección directa del espacio epidural. Una infección en el seno frontal, el oído medio, la mastoides o la órbita puede alcanzar el espacio epidural a través de la diseminación retrógrada de la infección desde la tromboflebitis séptica en las venas emisarias que drenan estas áreas o mediante la propagación directa de la infección a través de las áreas de osteomielitis. A diferencia del espacio subdural, el epidural es más virtual que real. En condiciones normales, la duramadre se encuentra íntimamente adherida a la superficie interna del cráneo y la infección debe disecar, a medida que avanza, la duramadre de la superficie del cráneo. En consecuencia, los abscesos epidurales suelen ser más pequeños que los SDE. Los abscesos epidurales craneales, a diferencia de los abscesos cerebrales, rara vez se producen como resultado de la diseminación hematógena de una infección procedente de un foco extracraneal. La microbiología de los abscesos epidurales craneales es similar a la de los SDE (véase antes). Los microorganismos causantes de un absceso epidural que proceden de una sinusitis frontal, una infección del oído medio o una mastoiditis, suelen ser estreptococos y anaerobios. Estafilococos o bacterias gramnegativas son con frecuencia los agentes infecciosos causantes de los abscesos epidurales que ocurren como complicación de una craneotomía o de una fractura craneal compuesta.

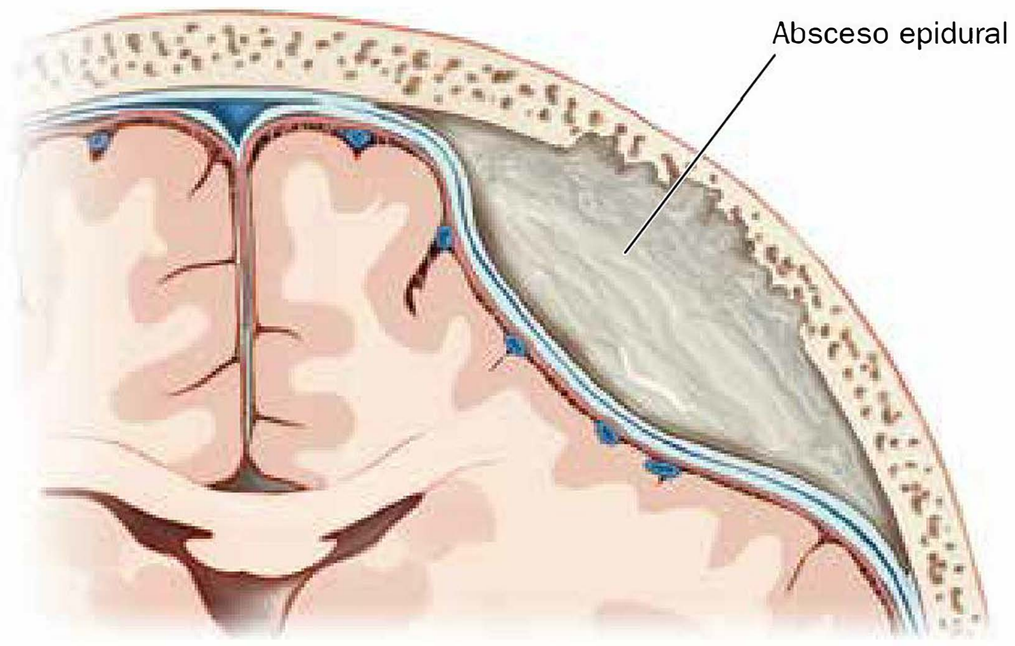


FIGURA 135-4 El absceso epidural craneal consiste en un cúmulo de pus entre la duramadre y la superficie interna del cráneo.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cuadro inicial incluye fiebre (60%), cefalea (40%), rigidez de la nuca (35%), convulsiones (10%) y déficits focales (5%). La aparición de síntomas puede ser insidiosa porque el empiema por lo común aumenta con lentitud de tamaño dentro del espacio anatómico perfectamente circunscrito entre la duramadre y la superficie interna del cráneo. En ~40% de los enfermos se identifica edema periorbitario y tumor de Potts, lo que refleja la osteomielitis subyacente asociada en el hueso frontal. En individuos en quienes se ha practicado una cirugía reciente en el sistema nervioso, invariablemente hay infección de la incisión, pero otros síntomas pueden ser sutiles e incluyen alteración del estado mental (45%), fiebre (35%) y cefalea (20%). También debe sospecharse esa entidad diagnóstica cuando ha habido fiebre y cefalea después de traumatismo craneoencefálico reciente o en un contexto de sinusitis frontal, mastoiditis u otitis media.

DIAGNÓSTICO

La MRI del cráneo con refuerzo de gadolinio es el método más indicado para visualizar un absceso epidural craneal. La sensibilidad de la CT disminuye con la presencia de artefactos de señales que surgen del hueso de la superficie interna del cráneo. La imagen de un empiema epidural en la CT es la de una lesión extraaxial hipodensa de forma semilunar o en lente. En la MRI la imagen del empiema epidural es de un cúmulo de líquido lentiforme o semilunar hiperintenso en comparación con el LCR en las imágenes ponderadas en T2. En las imágenes ponderadas en T1, el cúmulo de líquido puede ser isointenso o hipointenso en comparación con el parénquima cerebral. Después de administrar gadolinio se observa en las imágenes con reforzamiento ponderadas en T1 una intensificación de la duramadre.

Biblioteca Médica Virtual

A diferencia de lo que ocurre en el empiema subdural, pocas veces se observan signos de masa expansiva u otras anormalidades en el parénquima.

TRATAMIENTO

Absceso epidural

Está indicado el drenaje neuroquirúrgico inmediato. El tratamiento antimicrobiano empírico, a la espera de los resultados de la tinción de Gram y del cultivo del material purulento obtenido en la cirugía, debe incluir la combinación de una cefalosporina de tercera generación, vancomicina y metronidazol (véase el **cuadro 133-1**). La ceftriaxona o la cefotaxima se debe sustituir por ceftazidima o meropenem en pacientes neuroquirúrgicos. El metronidazol no es necesario para protección contra anaerobios en pacientes que reciben meropenem. Si se ha identificado el microorganismo debe modificarse, con base en los cultivos, la terapia antimicrobiana. Se continúa el uso de antibióticos durante tres semanas, como mínimo, después del drenaje operatorio. Los pacientes con osteomielitis asociada quizá requieran terapia adicional.

PRONÓSTICO

La mortalidad en las series modernas es <5% y en la mayoría de quienes sobreviven la norma es la recuperación total.

TROMBOFLEBITIS SUPURATIVA

DEFINICIÓN

La tromboflebitis supurativa intracraneal es la trombosis séptica de venas y senos de la corteza encefálica; puede aparecer como complicación de meningitis bacteriana, de SDE, de absceso epidural o de infección de piel de la cara, senos paranasales, oído medio o mastoides.

ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las venas cerebrales y los senos venosos no tienen válvulas; por tanto, la sangre que contienen puede circular en ambos sentidos. El seno longitudinal superior es el seno venoso más grande **(fig. 135-5)**. Recibe sangre de las venas cerebrales frontales, parietales y occipitales superiores, y de las venas diploicas, que se comunican con las venas meníngeas. La meningitis bacteriana es un factor predisponente común de la trombosis séptica del seno longitudinal superior. Las venas diploicas, que drenan en el seno longitudinal superior, proporcionan una vía de diseminación de la infección desde las meninges, sobre todo en los casos en que existe un exudado purulento cerca del seno longitudinal superior. Las infecciones también pueden propagarse al seno longitudinal superior desde un SDE o un absceso epidural próximo. Contribuyen asimismo a que se produzca una trombosis de un seno venoso cerebral la deshidratación por vómito, los estados de hipercoagulabilidad y alteraciones inmunitarias, como la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos circulantes. La trombosis puede extenderse desde un seno a otro, y es frecuente que en las necropsias se encuentren trombos de diferentes edades histológicas en varios senos. La trombosis del seno longitudinal superior suele asociarse con trombosis de las venas corticales superiores y con pequeñas hemorragias parenquimatosas.

El seno longitudinal superior drena en los senos laterales (fig. 135-5). Los senos laterales también reciben drenaje venoso de las pequeñas venas procedentes del oído medio y de las celdas mastoideas. El seno lateral se convierte en el seno sigmoide antes de drenar en la vena yugular interna. La trombosis aséptica del seno lateral-sigmoide puede representar la complicación de una otitis o una mastoiditis aguda o crónica. La infección se propaga desde el aire de las celdas mastoideas hasta el seno lateral a través de las venas emisarias o mediante invasión directa. Los senos cavernosos se sitúan en la base del cráneo, muy por debajo del seno longitudinal superior. Los senos cavernosos reciben sangre de las venas faciales a través de las venas oftálmicas superior e inferior. Las bacterias que pudieran encontrarse en las venas faciales penetran al seno cavernoso a través de dichas venas. Las bacterias de los senos esfenoidales y etmoidales pueden propagarse al seno cavernoso a través de las pequeñas venas emisarias. Los senos esfenoidales y etmoidales son los focos primarios de infección que con mayor frecuencia provocan trombosis séptica del seno cavernoso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La *trombosis séptica del seno longitudinal superior* se manifiesta por cefalea, náusea y vómito, confusión y convulsiones parciales o generalizadas; quizá progrese con rapidez a estupor y coma. Suele ocurrir pérdida de fuerza en las extremidades inferiores con signo de Babinski bilateral o hemiparesia. Cuando la trombosis del seno longitudinal superior surge como complicación de una meningitis bacteriana puede haber rigidez de la nuca y signos de Kernig y Brudzinski.

A través del seno cavernoso pasan el nervio motor ocular común, el nervio patético, el nervio motor ocular externo, las ramas oftálmica y maxilar del nervio trigémino y la arteria carótida interna (véase **fig. 433-4**). Los síntomas de *trombosis séptica del seno cavernoso* son fiebre, cefalea, dolor frontal y retroorbitario y diplopía. Los signos típicos son ptosis, proptosis, quemosis y alteraciones de los movimientos oculares secundarias a la afección de los pares craneales III, IV y VI. Puede detectarse la presencia de hiperestesia de las ramas oftálmica y maxilar del V par craneal, de venas retinianas dilatadas y tortuosas, y de papiledema.

La cefalea y la otalgia son los síntomas más frecuentes de la *trombosis del seno transverso*, que también llega a ocurrir con otitis media, parálisis del VI par craneal y dolor retroorbitario o facial (*síndrome de Gradenigo*). Las trombosis del seno sigmoide y de la vena yugular interna pueden aparecer inicialmente con dolor del cuello.

DIAGNÓSTICO

En la MRI, el diagnóstico de trombosis séptica de los senos venosos lo sugiere la ausencia de vacío de flujo dentro del seno venoso afectado, diagnóstico que se confirma mediante venografía por MRI, angiografía por CT o en la fase venosa de una angiografía cerebral. La presencia de una hemorragia intracerebral sugiere el diagnóstico de tromboflebitis de las venas intracerebrales y meníngeas, aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante angiografía cerebral.

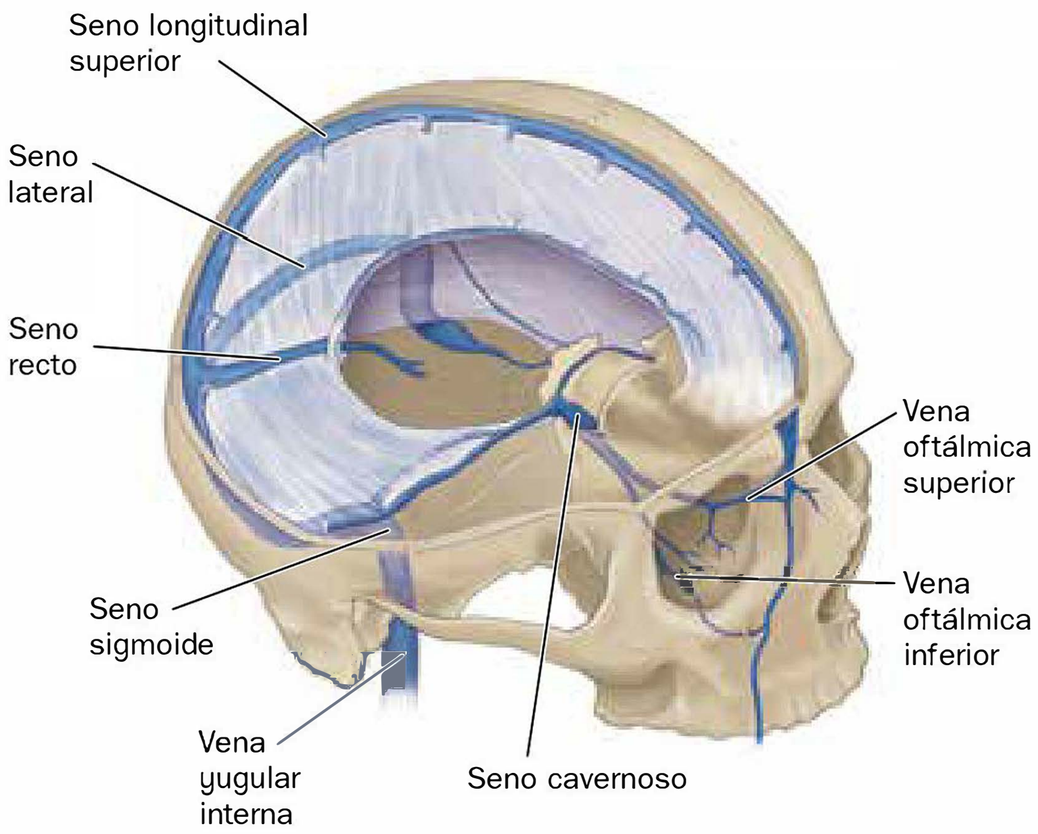


FIGURA 135-5 Anatomía de los senos venosos cerebrales.

TRATAMIENTO

Tromboflebitis supurativa

La trombosis séptica del seno venoso se trata con antibióticos, hidratación y eliminación del tejido y trombos infectados en los casos de trombosis del seno lateral o cavernoso. La elección del tratamiento antibiótico depende de la bacteria causante del proceso predisponente o asociado. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero por lo común se continúa el uso de antibióticos durante seis semanas o hasta que surgen signos radiográficos de resolución de la trombosis. En el caso de trombosis aséptica de un seno venoso y en el tratamiento de la trombosis séptica de las mismas estructuras como complicaciones de meningitis bacteriana en personas que muestran deterioro neurológico progresivo a pesar del uso de antimicrobianos y de soluciones intravenosas, se recomienda usar anticoagulantes como la heparina intravenosa, con ajuste de dosis. La presencia de pequeñas hemorragias intracerebrales por tromboflebitis séptica no constituye una contraindicación absoluta para el tratamiento con heparina. Se han señalado buenos resultados en el tratamiento de la trombosis aséptica de senos venosos con trombectomía operatoria, administración de urocinasa dirigida por catéter y con una combinación del activador de plasminógeno hístico en el interior del trombo (rtPA, *recombinant tissue plasmino-*

Biblioteca Médica Virtual

gen activator) y heparina intravenosa, pero no han surgido suficientes datos para recomendar las modalidades anteriores en caso de trombosis séptica de senos venosos.

LECTURAS ADICIONALES

BAIRD A *et al.*: Evidence-based guideline: Treatment of parenchymal neurocysticerosis. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 80:1424, 2013.

GARCIA HH *et al.*: Clinical symptoms, diagnosis and treatment of neurocysticercosis. Lancet Neurol 13:1202, 2014.

136 Complicaciones infecciosas de las mordeduras

Sandeep S. Jubbal, Florencia Pereyra, Lawrence C. Madoff

La piel es un componente esencial de la inmunidad inespecífica que protege al hospedador de los patógenos del entorno, por tanto, la transgresión de dicha barrera protectora representa una forma de inmunodepresión que predispone al individuo a infecciones. Las mordeduras y los rasguños de animales o humanos inoculan microorganismos que superan la protección que proporciona la piel y penetran en tejidos más profundos y susceptibles del hospedador.

En Estados Unidos se registran cada año millones de mordeduras y heridas por animales. La mayor parte proviene de mascotas, como perros y gatos, grupo del cual se producen >100 millones; se ha notificado que la incidencia anual de las mordeduras de ambos animales es de 300 por 100 000 personas. Otras heridas por mordeduras son consecuencia de encuentros con animales en áreas silvestres o en medios ocupacionales. Muchas de las heridas necesitan un tratamiento mínimo, si acaso, pero en un número considerable se desarrolla una infección que algunas veces es letal. En términos generales, los aspectos microbiológicos de las infecciones de las mordeduras reflejan la flora bucofaríngea del animal agresor, aunque también se introducen microorganismos de la tierra, la piel del animal y la propia víctima, además de las heces de los animales.

MORDEDURAS DE PERRO

En Estados Unidos, >4.7 millones de personas sufren mordeduras de perro y comprenden 80% de las mordeduras de todo tipo de animales; aún más, 15-20% de ellas se infecta. Cada año, 800 000 estadounidenses solicitan atención médica por mordeduras de perros y, de los sujetos lesionados, 386 000 necesitan atención en el servicio de urgencias; cada día hay >1 000 visitas a dicho servicio y de ese grupo mueren ~30 víctimas al año. Casi todas las mordeduras de perro son provocadas y las inflige la mascota de la víctima o un perro conocido; estos episodios ocurren a menudo durante los intentos de impedir una pelea de perros. Hay mayor posibilidad de que los niños, en comparación con los adultos, sean mordidos por caninos, pero la máxima incidencia es de seis mordeduras por 1 000 personas en niños de 5-9 años de edad. En ese grupo existe una frecuencia mayor de varones que de mujeres y la mordedura muy a menudo compromete una extremidad superior. En los niños <4 años, dos tercios de todas las lesiones de este tipo incluyen la cabeza o el cuello. De forma típica, la infección se manifiesta 8-24 horas después de la mordedura en la forma de dolor en el sitio lesionado, con celulitis que se acompaña de secreción purulenta y en ocasiones fétida. Si las piezas dentales del perro penetraron la membrana sinovial o el hueso, aparece artritis séptica y osteomielitis; también llegan a observarse signos sistémicos (como fiebre, linfadenopatía y linfangitis). El cuadro microbiológico de las infecciones en mordeduras de perro es casi siempre mixto y comprende estreptococos β hemolíticos, especies de *Pasteurella* y *Staphylococcus* (incluidos *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*]), *Eikenella corrodens* y *Capnocytophaga canimorsus*. Muchas heridas también son colonizadas por bacterias anaerobias, como *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Prevotella* y especies de *Porphyromonas*.

Gran parte de las infecciones consecutivas a mordeduras de perro se localiza en la zona de la lesión, pero muchos de los microorganismos patógenos son capaces de ocasionar infección sistémica que incluye bacteriemia, meningitis, abscesos cerebrales, endocarditis y corioamnionitis. Dichas infecciones se presentan con mayor facilidad en hospedadores con edema o deterioro del drenaje linfático de la extremidad afectada (p. ej., después de la mordedura del brazo de una mujer sometida a mastectomía) y en individuos inmunodeficientes por acción de fármacos o enfermedades (p. ej., glucocorticoides, lupus eritematoso sistémico, leucemia aguda o cirrosis hepática). Además, las mordeduras y los rasguños de perro pueden causar enfermedades sistémicas, como rabia **(cap. 203)** y tétanos **(cap. 147)**.

La infección por *C. canimorsus* después de mordedura de perro puede provocar septicemia fulminante, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal, en particular en hospedadores que muestran deficiencia de la función hepática, aquellos a quienes se extirpó el bazo o en los que sufren inmunodepresión; se trata de un bacilo gramnegativo difícil de cultivar en casi todos los medios sólidos, pero prolifera en diversos medios líquidos. La bacteria en cuestión se halla algunas veces dentro de los leucocitos polimorfonucleares, tal y como se advierte en las muestras de sangre periférica con tinción de Wright obtenidas de enfermos sépticos. Se ha notificado el desarrollo de tularemia **(cap. 165)** después de mordeduras de perros.

MORDEDURAS DE GATO

Las mordeduras y los arañazos de gato, aunque son menos frecuentes que los de perro, ocasionan infección en más de la mitad de los casos. Los dientes caninos e incisivos de los gatos penetran en planos profundos de los tejidos y por esa razón hay mayor posibilidad de que la mordedura de los felinos origine artritis séptica y osteomielitis, en comparación con los perros; tales problemas pueden surgir en particular cuando las mordeduras finas y profundas se hallan sobre una articulación o junto a ella, sobre todo en la mano. Las mujeres son mordidas por los gatos con mayor frecuencia que los varones y, muy a menudo, las mordeduras lesionan las manos y los brazos. Las mordeduras y los rasguños de los felinos se infectan con facilidad por acción de los microorganismos de la bucofaringe del animal. *Pasteurella multocida*, un patógeno normal de la flora de la boca del gato, es un cocobacilo gramnegativo pequeño que causa la mayor parte de las infecciones por mordedura de gato; sin embargo, a semejanza de las infecciones por mordedura de perro, la microflora de las infecciones en mordedura de gato es casi siempre mixta. Otros microorganismos que producen infección después de mordeduras de felinos son similares a los que ocasionan infecciones por mordeduras de perros.

Los mismos factores de riesgo de infección sistémica después de mordeduras de perro se observan en las de gato. Las infecciones por *Pasteurella* tienden a propagarse con rapidez, muchas veces en término de horas, y provocan inflamación intensa acompañada de secreción purulenta; dicho microorganismo también puede diseminarse por las gotitas de secreciones respiratorias de animales, que producen neumonía o bacteriemia. A semejanza de las mordeduras de perro, las de los gatos pueden transmitir la rabia o el tétanos. La infección por *Bartonella henselae* produce linforreticulosis benigna (enfermedad por arañazo de gato) **(cap. 167)** y es una grave consecuencia tardía de las mordeduras y arañazos de gato. Se ha notificado también tularemia **(cap. 165)** después de mordeduras de gatos. En cuanto a la esporotricosis **(cap. 214)**, en ocasiones se ha vinculado con arañazos o mordeduras de algunos animales, en particular gatos domésticos.

MORDEDURAS DE OTROS ANIMALES

Se ha atribuido el desarrollo de infecciones a las mordeduras de diversas especies animales, y a menudo muchas ocurren como consecuencia de la exposición ocupacional (granjeros, personal de laboratorio o veterinarios) o exposición durante esparcimientos (cazadores y tramperos, personas que acampan en zonas naturales, dueños de mascotas exóticas). En términos generales, la microflora de la mordedura refleja la flora de la boca del animal agresor. Muchos miembros de los felinos, incluidos los gatos monteses, tienen *P. multocida*. Las mordeduras de animales acuáticos, como caimanes o pirañas, pueden contener *Aeromonas hydrophila*. Las mordeduras de tiburón, anguila morena o barracuda, como otras heridas ocurridas en ambiente de agua salada, suelen vincularse con especies marinas de *Vibrio*. Las mordeduras de serpientes venenosas **(cap. 451)** inducen reacciones inflamatorias intensas y necrosis tisular, situaciones que las vuelven vulnerables a infecciones. La flora de la boca de las serpientes incluye innumerables especies de aerobios y anaerobios como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, especies de *Proteus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides fragilis* y especies de *Clostridium*. Las mordeduras de primates no humanos son muy susceptibles de infectarse con patógenos semejantes a los aislados de mordeduras humanas (véase más adelante). Las mordeduras de los monos del "Viejo Mundo" (*Macaca*) pueden transmitir el virus del

Biblioteca Médica Virtual

herpes B (herpesvirus *Macacine* 1, *Herpesvirus simiae*, virus herpético de cercopitécido) que causan infecciones graves del sistema nervioso central de los seres humanos. Se ha informado a menudo la presencia de *Actinobacillus lignieresii* en heridas infectadas en humanos por mordeduras de caballos, cerdos y ovejas. Las mordeduras de focas, morsas y osos polares pueden ocasionar una infección crónica supurativa conocida como *dedo de foca*, probablemente originada por una o más especies de *Mycoplasma* que colonizan a tales animales.



Los roedores pequeños, entre ellos ratas, ratones y gerbos, así como animales que se alimentan de roedores, pueden transmitir *Streptobacillus moniliformis* (un bacilo gramnegativo pleomorfo microaerófilo) o *Spirillum minor* (una espiroqueta); estos microorganismos producen una enfermedad conocida como *fiebre por mordedura de rata*. La mayor parte de los casos en Estados Unidos se debe a estreptobacilos, en tanto que la infección por *Spirillum* se identifica más bien en Asia.

En Estados Unidos, el peligro de sufrir mordeduras por roedores suele ser mayor en personal de laboratorio o personas (en particular, niños) que viven en estancias infestadas por roedores. La fiebre por mordedura de rata se diferencia de la infección aguda por mordedura por su manifestación típica después de la remisión de la lesión inicial. La enfermedad por estreptobacilos tiene un periodo de incubación de 3-10 días. Después de la fiebre, escalofrío, mialgias, cefalea y artralgias migratorias intensas iniciales aparecen maculopápulas que abarcan de manera característica las palmas y las plantas, y pueden ser confluyentes o purpúricas. Entre las complicaciones figuran endocarditis, miocarditis, meningitis, neumonitis y abscesos en muchos órganos. La llamada *fiebre de Haverhill* es una infección por *S. moniliformis* que se origina por el consumo de leche o agua contaminadas y posee manifestaciones similares. La fiebre por mordedura de rata (estreptobacilar) era letal en la era preantibiótica. El diagnóstico diferencial debe incluir fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, enfermedad de Lyme, leptospirosis y sífilis secundaria; el diagnóstico se confirma por observación directa de los microorganismos causales en tejidos o sangre, cultivo de éstos en medios enriquecidos o métodos serológicos a base de aglutininas específicas.

La infección por *Spirillum* (conocida en Japón como *sodoku*) origina dolor e hinchazón violácea en el sitio de la mordedura inicial y se acompaña de linfangitis y linfadenopatía regional, después de un periodo de incubación de 1-4 semanas. La afección sistémica comprende fiebre, escalofrío y cefalea. La lesión original evoluciona y se transforma al final en una escara. La infección se diagnostica por visualización directa de las espiroquetas en sangre o tejidos y por inoculación en animales.

Por último, NO-1 (grupo no oxidativo 1 de los CDC) es una bacteria que aparece en las heridas por mordeduras de perros y gatos. Las infecciones en que se aisló dicha bacteria tienden a manifestarse localmente (en forma de abscesos o celulitis), se les ha reconocido en personas sanas sin enfermedades subyacentes y en algunos casos han evolucionado de la forma localizada a la enfermedad sistémica. Las características fenotípicas de NO-1 son similares a las de la especie de *Acinetobacter* asacarolítico; es decir, NO-1 es negativo a oxidasa-indol y ureasa. Hasta la fecha, todas las cepas identificadas han sido susceptibles a los aminoglucósidos, antibióticos β lactámicos, tetraciclinas, quinolonas y sulfonamidas.

MORDEDURAS DE PERSONAS

Las mordeduras de personas pueden ser autoinfligidas o sufrirlas el personal médico que atiende a enfermos, también son consecuencia de peleas, abuso familiar y actividad sexual. Las mordeduras de este tipo se infectan con mayor frecuencia (~10-15% de las veces) que las secundarias a otros animales. Las infecciones reflejan la diversidad de la microbiota bucal de los humanos, que incluye múltiples especies de bacterias aerobias y anaerobias. Los microorganismos aerobios comunes incluyen *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *E. corrodens* (que es particularmente frecuente en lesiones causadas con el puño cerrado; véase más adelante) y *Haemophilus influenzae*. En la mitad de las infecciones por mordeduras humanas se aíslan especies anaerobias que incluyen *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella*, *Porphyromonas* y especies de *Peptostreptococcus*; muchos de los patógenos citados producen β lactamasa. La flora bucal de sujetos hospitalizados y debilitados suele incluir enterobacterias, además de los microorganismos comunes. Se ha notificado la transmisión a través de mordeduras humanas de los microorganismos patógenos de las hepatitis B y C, infección por virus del herpes simple, sífilis, tuberculosis, actinomicosis y tétanos; desde el punto de vista biológico es posible la transmisión del VIH por medio de mordeduras de personas, aunque es muy poco probable.

Las mordeduras de personas se dividen en lesiones *oclusivas*, infligidas por la mordedura real con los dientes, o lesiones por *puño cerrado* sufridas cuando el puño de una persona golpea la dentadura de otra de tal modo que se provoca un desgarramiento traumático de la mano. Las lesiones por puño cerrado, a veces llamadas "mordedura de pelea", son más frecuentes que las oclusivas y se complican con infecciones especialmente graves por diversas razones. Los espacios profundos de la mano, que incluyen estructuras como huesos, articulaciones y tendones, se inoculan con los microorganismos en el curso de las lesiones. La posición de puño cerrado durante la lesión, seguida por la extensión de la mano, favorece la introducción de bacterias conforme los tendones contaminados se retraen por detrás de la superficie de la piel; aún más, las víctimas suelen buscar atención médica sólo después del desarrollo de una infección franca.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Mordeduras de humanos o animales

Es importante obtener la mayor cantidad de datos en la anamnesis cuidadosa, que incluya el tipo de animal agresor, las características del ataque (provocado o espontáneo) y el tiempo transcurrido desde la lesión. Es esencial solicitar el auxilio de las autoridades locales y regionales de salud pública para determinar si una especie en particular puede tener rabia, localizar y observar al animal agresor o ambas cosas, cuando puede estar indicada la profilaxis antirrábica **(cap. 203)**. La sospecha de daño por mordedura humana exige una anamnesis exhaustiva en relación con abuso familiar o infantil. Deben obtenerse datos detallados de alergias a antibióticos, inmunodepresión, esplenectomía, hepatopatía, mastectomía y antecedente de vacunación. Es preciso revisar con cuidado la herida en busca de manifestaciones de infección, que incluyen rubor, exudado y fetidez. El médico debe valorar el tipo de la herida (punzante, desgarro o arañazo), la profundidad de penetración y la posible afectación de articulaciones, tendones, nervios y huesos. Muchas veces es útil incluir un esquema o una fotografía de la lesión en el expediente clínico. Además, debe realizarse una exploración física general que incluya la valoración de signos vitales y también la identificación de signos de linfangitis, linfadenopatía, lesiones de la piel y limitaciones funcionales. Las lesiones de la mano obligan a consultar al cirujano especializado en esa zona del cuerpo con objeto de reconocer daño de tendones, nervios y músculos. Asimismo, deben obtenerse radiografías en caso de penetración a hueso o presencia de un fragmento dental. Son esenciales el cultivo y la tinción de Gram del material de todas las heridas infectadas y es preciso solicitar cultivos de anaerobios en caso de abscesos, tejido desvitalizado o exudado fétido. Está indicado utilizar un pequeño aplicador para obtener material de cultivo de punciones profundas o desgarros pequeños. Es razonable cultivar muestras de heridas no infectadas, causadas por mordeduras de animales distintos de perros y gatos, dado que en tales casos son menos predecibles los microorganismos patógenos; también es pertinente solicitar el recuento de leucocitos y un hemocultivo si se sospecha infección sistémica.

TRATAMIENTO

Infecciones de heridas por mordedura

TRATAMIENTO DE LA HERIDA

En el caso de las mordeduras, el cierre de la herida es controversial. Algunos autores recomiendan evitar el cierre primario de las heridas infectadas o que pueden infectarse y en su lugar las irrigan profusamente, desbridan el tejido desvitalizado, eliminan los cuerpos extraños y aproximan los bordes de la herida. El cierre primario tardío se realiza tras desaparecer el riesgo de infección. Las heridas pequeñas no infectadas pueden cerrar por segunda intención. Las punciones causadas por mordeduras de gatos deben dejarse tal como están, es decir, sin suturarlas, en virtud de la gran frecuencia con la que se infectan. Por lo general, las heridas faciales se suturan después de la limpieza y el lavado minuciosos, dado que es importante el buen resultado estético de dicha zona, además de que los factores anatómicos como el excelente riego sanguíneo y la ausencia de edema en posición declive reducen el riesgo de infección. En general, las heridas con >12 h de haberse producido (para mordidas en el brazo o la pierna) o con >24 h (para mordeduras en la cara) no deben cerrarse al inicio y quizá requieran antibióticos profilácticos (véase "Antibioticoterapia", a continuación).

ANTIBIOTICOTERAPIA

Infección establecida Es importante administrar antibióticos en todas las infecciones establecidas en mordeduras; los fármacos se indi-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 136-1 Tratamiento de las infecciones por mordeduras de animales y personas

ESPECIE AGRESORA	PATÓGENOS AISLADOS CON MÁS FRECUENCIA	ANTIBIÓTICOS PREFERIDOS[a]	OTROS ANTIBIÓTICOS PARA PACIENTES ALÉRGICOS A LA PENICILINA	PROFILAXIS RECOMENDABLE EN HERIDAS INCIPIENTES NO INFECTADAS	OTRAS CONSIDERACIONES
Perro	*Staphylococcus aureus, Pasteurella multocida*, anaerobios, *Capnocytophaga canimorsus*	Amoxicilina/clavulanato (250-500 mg VO c/8 h) o ampicilina/sulbactam (1.5-3.0 g IV c/6 h)	Clindamicina (150-300 mg VO c/8 h) y además TMP-SMX (1 comprimido DS VO c/12 h) o ciprofloxacina (500 mg VO c/12 h)	Algunas veces[b]	Considerar la profilaxis antirrábica
Gato	*P. multocida, S. aureus*, anaerobios	Amoxicilina/clavulanato o ampicilina/sulbactam (igual que en el apartado anterior)	Clindamicina y además TMP-SMX (igual que en el apartado anterior) o una fluoroquinolona	Por lo general	Considerar la profilaxis antirrábica. Valorar cuidadosamente en busca de penetración en articulaciones/huesos
Ser humano, lesión oclusiva	*Streptococcus viridans, S. aureus, Haemophilus influenzae*, anaerobios	Amoxicilina/clavulanato o ampicilina/sulbactam (igual que en el apartado anterior)	Eritromicina (500 mg VO c 8/h) o una fluoroquinolona	Siempre	
Ser humano, lesión con puño cerrado	Igual que en el caso de la lesión oclusiva, además de *Eikenella corrodens*	Ampicilina/sulbactam igual que en el apartado anterior o imipenem (500 mg c/6 h)	Cefoxitina[c]	Siempre	Explorar en busca de afectación de tendones, nervios o articulaciones
Mono	Igual que en el caso de mordeduras de seres humanos	Igual que en el caso de mordeduras de seres humanos	Igual que en el caso de mordedura de seres humanos	Siempre	En el caso de los macacos, considerar la profilaxis contra virus B, con aciclovir
Serpientes	*Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Proteus, Bacteroides fragilis,* especies de *Clostridium*	Ampicilina/sulbactam, igual que en los apartados anteriores	Clindamicina y además TMP-SMX, igual que en los apartados anteriores o una fluoroquinolona	En ocasiones, en particular con serpientes venenosas	Administrar > antiveneno contra la mordedura de una serpiente venenosa
Roedores	*Streptobacillus moniliformis,* especies de *Leptospira, P. multocida*	Penicilina VK (500 mg VO c/8 h)	Doxiciclina (100 mg VO c/12 h)	Algunas veces	
Animal acuático (cocodrilo, piraña, tiburón, anguila morena, barracuda)	*Aeromonas hydrophila,* especies marinas de *Vibrio* (*Vibrio vulnificus*)	Cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 1 g IV c/24 h) más doxiciclina (100 mg VO c/12 h)	Clindamicina más levofloxacina (750 mg VO c/24 h) más doxiciclina	Siempre	Obtenga una consulta quirúrgica inmediata, debido a que el riesgo de infección necrosante es alto con *Aeromonas* y *Vibrio* spp.

[a] La selección de antibióticos debe basarse en los datos de cultivo, si se cuenta con ellos. Es necesario ajustar las sugerencias en el tratamiento empírico a las circunstancias de cada paciente y las de tipo local. En los sujetos hospitalizados se indican tratamientos intravenosos. Puede utilizarse una sola dosis IV de antibióticos para pacientes que egresan después del tratamiento inicial. [b] Se sugiere el uso de antibióticos con fines profilácticos en caso de heridas graves o extensas, lesiones de la cara o por aplastamiento, cuando hay afectación de huesos o articulaciones y si existen cuadros preexistentes (véase el texto). [c] Puede ser peligroso en individuos con reacciones de hipersensibilidad inmediata a la penicilina.

DS, doble potencia; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; VO, vía oral; IV, vía intravenosa.

can de acuerdo con los patógenos potenciales más frecuentes, según lo indiquen la especie agresora y los resultados de la tinción de Gram y el cultivo **(cuadro 136-1)**. En las mordeduras de perros y gatos los antibióticos deben ser eficaces contra *S. aureus*, especies de *Pasteurella*, *C. canimorsus*, estreptococos y anaerobios de la boca. En el caso de mordeduras por seres humanos es necesario prescribir fármacos activos contra *S. aureus, H. influenzae* y anaerobios de la boca que poseen β lactamasa. Al parecer, la combinación más fiable para protegerse de tales patógenos incluye una penicilina de amplio espectro y un inhibidor de β lactamasa (amoxicilina/ácido clavulánico, ticarcilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam). También proporcionan buena protección las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones (cefuroxima, cefoxitina, cefpodoxima) cuando se administran junto con un medicamento contra anaerobios (clindamicina o metronidazol). Es más difícil seleccionar los antibióticos en el caso de sujetos alérgicos a la penicilina (en particular en quienes la hipersensibilidad inmediata torna peligroso el empleo de cefalosporinas); la elección se basa esencialmente en los datos de los antibiogramas, es decir, sensibilidad *in vitro*, ya que no son adecuados los datos acerca de la eficacia clínica. Al parecer es razonable combinar un antibiótico activo contra cocos grampositivos y anaerobios (como la clindamicina) con trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona, que son activos contra muchos otros patógenos potenciales. Los datos de estudios *in vitro* sugieren que la azitromicina sola basta para obtener protección contra muchos de los patógenos aislados con mayor frecuencia de la herida por mordedura; sin embargo, este fármaco tiene una actividad variable contra *P. multocida*, *E. corrodens* y fusobacterias, por lo cual debe evitarse a menos que no haya otro medicamento disponible. Conforme se torne cada vez más común la presencia de MRSA en grandes grupos de población y sean mayores las pruebas de su transmisión entre personas y sus contactos animales, será necesario considerar el empleo, sobre bases empíricas, de fármacos activos contra MRSA, en situaciones de alto riesgo, mientras se dispone de los resultados de cultivos.

Por lo regular, los antibióticos se administran durante 10-14 días, pero es necesario vigilar con sumo cuidado la respuesta a ellos. Si no hay respuesta es preciso considerar de inmediato otras posibilidades diagnósticas y llevar a cabo la valoración quirúrgica para drenaje o desbridamiento. Las complicaciones como la osteomielitis o la artritis séptica obligan a que el tratamiento sea de larga duración.

El tratamiento de sepsis por *C. canimorsus* exige un ciclo de dos semanas a base de penicilina G por vía intravenosa (2 millones de unidades IV c/4 h) y medidas de mantenimiento. Otros fármacos útiles para el tratamiento de la infección por dicho microorganismo son las cefalosporinas y las fluoroquinolonas. La infección grave por *P. multocida* (como neumonía, septicemia o meningitis) debe tratarse con penicilina G intravenosa; otras sustancias son las cefalosporinas de segunda o tercera generación o la ciprofloxacina.

Las mordeduras de las serpientes venenosas **(cap. 451)** no necesitan algunas veces antibioticoterapia. Con frecuencia es difícil diferenciar entre los signos de infección y el daño hístico causado por venenos, razón por la cual muchos médicos aún recomiendan el tratamiento dirigido contra la flora bucal de la serpiente, es decir, administrar fármacos de amplio espectro como la ceftriaxona (1-2 g IV c/12-24 h) o ampicilina/sulbactam (1.5-3.0 g IV c/6 h).

El dedo de foca mejora al parecer con doxiciclina (100 mg dos veces al día y la duración del tratamiento se determina por la respuesta a éste).

Tratamiento presuntivo o profiláctico Es controversial el uso de antibióticos en individuos atendidos en un momento inmediato, es decir, en un lapso de 8 horas después de la mordedura. En ese momento es posible que la infección sintomática aún no se desarrolle, pero muchas heridas precoces tienen patógenos en su interior y al final se infectarán. Son escasos los estudios de profilaxis con antibióticos en el caso de infecciones de heridas y a menudo han incluido sólo unos cuantos casos en los cuales las heridas se trataron de acuerdo con diversos protocolos. Un metaanálisis con asignación al azar de ocho estudios de antibióticos

Biblioteca Médica Virtual

con fines profilácticos en pacientes mordidos por perros demostró una disminución de la frecuencia de infección de 50% con la profilaxis. Sin embargo, dado que no hay estudios sólidos disponibles en seres humanos muchos médicos deciden tratar las mordeduras, sobre bases empíricas, con antibióticos dirigidos contra la especie del animal agresor, además del sitio, la gravedad y extensión de la mordedura y la existencia de otros cuadros patológicos en el hospedador. Todas las heridas infligidas por seres humanos y monos deben tratarse sobre bases presuntivas, en virtud de la elevada frecuencia de infecciones. Muchas de las mordeduras de gatos, en particular las que lesionan la mano, también deben tratarse. Otros factores que favorecen el tratamiento de las mordeduras incluyen la lesión grave, como en el caso de aplastamiento; posible afectación de huesos o articulaciones; lesión de las manos o la región genital; inmunodeficiencia del hospedador, incluida la causada por hepatopatía o esplenectomía, y mastectomía previa en el lado de la extremidad superior afectada. Por lo general, los antibióticos usados con fines profilácticos se administran por un lapso de 3-5 días.

Profilaxis contra rabia y tétanos La profilaxis antirrábica consiste en la administración pasiva de inmunoglobulina antirrábica (con la dosis máxima posible infiltrada en la herida y alrededor de ella); la inmunización activa con la vacuna antirrábica debe realizarse en coordinación con las autoridades locales y regionales en salud pública, en relación con muchas de las mordeduras y rasguños de animales salvajes (y algunos domésticos) y también en el caso de algunas exposiciones que no corresponden a mordeduras **(cap. 203)**. La rabia es una infección endémica en diversos animales, incluidos perros y gatos en muchas zonas del mundo. En Estados Unidos, aunque la mayoría (90%) de los animales rabiosos que se notifican cada año son salvajes (incluidos mapaches, zorrillos, zorros y murciélagos), casi todas las personas reciben profilaxis contra la rabia debido al contacto cercano con animales domésticos. Además, cada año se informa que hay más gatos que perros rabiosos. Diversas autoridades sanitarias exigen la notificación de todas las mordeduras de animales.

Es necesario aplicar una vacunación antitetánica de refuerzo si la persona fue vacunada de forma primaria, pero no ha recibido una dosis de refuerzo en los últimos cinco años. Los individuos que no completaron la vacunación primaria deben recibir inmunización y también inmunoglobulina antitetánica. La elevación de la zona lesionada es asimismo un componente importante del tratamiento antibiótico. De igual modo, es beneficioso inmovilizar el área infectada y en particular la mano.

Profilaxis contra la hepatitis B El virus de la hepatitis B puede transmitirse por contacto de la piel no intacta con la saliva sin sangre, aunque esto rara vez ocurre. El pilar de la profilaxis posterior a la exposición es la inmunización activa con la vacuna contra la hepatitis B, pero en determinadas circunstancias se recomienda la inmunoglobulina contra la hepatitis B además de la vacuna para mayor protección **(cap. 332)**.

LECTURAS ADICIONALES

ABRAHAMIAN FM, GOLDSTEIN EJC: Microbiology of animal bite wound infections. Clin Microbiol Rev 24:231, 2011.

BROOK I: Management of human and animal bite wounds: An overview. Adv Skin Wound Care 18:197, 2005.

ELLIS R, ELLIS C: Dog and cat bites. Am Fam Phys 90:239, 2014.

FALLOUJI MA: Traumatic love bites. Br J Surg 77:100, 1990.

FLEISHER GR: The management of bite wounds. N Engl J Med 340:138, 1999.

KAISER RM *et al.*: Clinical significance and epidemiology of NO-1, an unusual bacterium associated with dog and cat bites. Emerg Infect Dis 8: 171, 2002.

KULLBERG BJ *et al.*: Purpura fulminans and symmetrical peripheral gangrene caused by *Capnocytophaga canimorsus* (formerly DF-2) septicemia—a complication of dog bite. Medicine (Baltimore) 70:287, 1991.

LOHIYA GS *et al.*: Human bites: Bloodborne pathogen risk and postexposure follow-up algorithm. J Natl Med Assoc 105:92, 2013.

MORGAN M, PALMER J: Dog bites. BMJ 334:413, 2007.

OEHLER RL *et al.*: Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs. Lancet Infect Dis 9:439, 2009.

STEVENS DL *et al.*: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 59:e10, 2014.

WEBER DJ *et al.*: Infections resulting from animal bites. Infect Dis Clin North Am 5:663, 1991.

Sección 3 Síndromes clínicos: infecciones relacionadas con la atención a la salud

137 Infecciones adquiridas en instituciones de salud

Robert A. Weinstein

Cada año, las infecciones relacionadas con la atención a la salud afectan a 1.7 millones de pacientes a un costo de ~10 000-33 000 millones de dólares (USD) y 99 000 vidas en hospitales estadounidenses. Aunque los esfuerzos para reducir los riesgos de infección se dificultan por la cantidad de pacientes inmunodeprimidos, bacterias resistentes a antibióticos e infecciones micóticas graves y virales agregadas, un punto de vista frecuente (a menudo llamado "tolerancia cero") es que casi todas las infecciones relacionadas con la atención a la salud deben evitarse con la aplicación estricta de guías preventivas basadas en evidencia **(cuadro 137-1)**. En realidad, las tasas de la mayor parte de las infecciones relacionadas con dispositivos, que desde siempre han sido los principales factores de riesgo, han caído de manera constante en los últimos años. Por desgracia, ha aumentado al mismo tiempo el número de patógenos resistentes a antibióticos y se calcula que contribuyen a ~23 000 muertes cada año. Este capítulo revisa las infecciones relacionadas con la atención a la salud y con dispositivos médicos, además de las actividades básicas de vigilancia, prevención, control y tratamiento.

ORGANIZACIÓN, RESPONSABILIDADES Y ESCRUTINIO CRECIENTE DE LOS PROGRAMAS PARA INFECCIÓN RELACIONADA CON ATENCIÓN A LA SALUD

Los estándares de la Joint Commission requieren que todos los hospitales acreditados tengan programas activos para la vigilancia, prevención y control de infecciones intrahospitalarias. Las preocupaciones por la seguridad del paciente dieron origen a la legislación federal que impide que los hospitales de Estados Unidos actualicen los cargos de Medicare para pagar costos hospitalarios derivados de al menos 14 acontecimientos intrahospitalarios específicos, incluidas algunas infecciones causadas por los cuidados en los servicios de atención a la salud (www.cms.gov/hospitalacqcond), y que han provocado informes públicos sobre los procesos de atención (p. ej., la administración oportuna y adecuación de la profilaxis antibiótica perioperatoria) y los resultados del paciente (p. ej., tasas de infección de heridas quirúrgicas). Las recomendaciones para garantizar una cultura de seguridad continúan en evolución (p. ej., www.npsf.org/free-from-harm), pero ni el reforzamiento positivo (pago por desempeño) ni el castigo (falta de pago por infecciones prevenibles) parecen tener un efecto importante en las tasas de infección. El efecto de la atención pública puede ser más positivo (https://www.cdc.gov/hai/pdfs/stateplans/factsheets/us.pdf) **(fig. 137-1)**; el U.S. Department of Health and Human Services ha actualizado su plan de acción interinstitucional para prevenir las infecciones relacionadas con la atención a la salud, cuya evaluación de 2014 mostró un buen estado de avance en sus objetivos a lograr para el 2020 **(cuadro 137-2)**.

VIGILANCIA

Por lo regular, los especialistas en prevención de infecciones recopilan datos de los pacientes hospitalizados para detectar infecciones adquiridas en hospitales (definidas como las que no estaban presentes ni en incubación al momento del ingreso). Sin embargo, muchos programas de control de infecciones han reemplazado tanto la supervisión manual de los resultados del laboratorio de microbiología como de la vigilancia "a pie" de la epidemiología en las salas de enfermería, con vigilancia electrónica controlada por algoritmos computarizados de bases de datos hospitalarias (p. ej., catéter vascular o infecciones de heridas quirúrgicas inferidas a partir de datos de microbiología clínica). Tales estrategias proporcionan una vigilancia "de toda la casa", eliminan los prejuicios del observador y muestran el potencial de nuevas técnicas informáticas, como los algoritmos de aprendizaje automático. Aunque la vigilancia de infección en muchos asilos y algunos hospitales de cuidados agudos prolongados (LTACH, *long-term acute-care hospitals*) todavía está en etapa de formación, la participación de estas instituciones en la transmisión de patógenos resistentes a antibióticos hace hincapié en la necesidad de una mayor atención en la vigilancia y el control de infecciones.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 137-1 Fuentes de guías para control de infecciones y supervisión

ORGANIZACIÓN	FUNCIÓN	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	SITIO WEB
Joint Commission	Regulatoria	Hospitales, instituciones de cuidados prolongados	www.jointcommission.org
CAP	Regulatoria	Laboratorios	www.cap.org
OSHA	Regulatoria	Trabajadores	www.osha.gov
CMS	Regulatoria	Proveedores de Medicare/Medicaid	www.cms.hhs.gov
PQRI	Regulatoria y asesoría	Profesionales elegibles	www.cms.hhs.gov/pqri/
HHS Action Plan	Asesoría y plan de acción nacional	Personal de salud y prevención de infecciones	www.health.gov/hcq/prevent-hai.asp; https://health.gov/hcq/pdfs/hai-action-plan-acute-care-hospitals.pdf
CDC			
DHQP	Asesoría	Instalaciones y personal de los servicios de atención a la salud	www.cdc.gov/ncezid/dhqp/
NHSN	Supervisión	Instalaciones y personal de los servicios de atención a la salud	https://www.cdc.gov/nhsn/index.html
HICPAC	Asesoría	Instalaciones y personal de los servicios de atención a la salud	www.cdc.gov/hicpac/
NIOSH	Asesoría	Empleados	www.cdc.gov/niosh/
AHRQ	Asesoría	Amplio (p. ej., personal de los servicios de atención a la salud)	www.ahrq.gov; https://www.ahrq.gov/research/data/hcup/index.html
NQF	Asesoría	Amplio (p. ej., personal de los servicios de atención a la salud)	www.qualityforum.org
National Academies	Asesoría	Amplio (p. ej., personal de los servicios de atención a la salud)	www.nationalacademies.org
Federal Influenza Planning	Asesoría	Instalaciones y personal de los servicios de atención a la salud	www.flu.gov/planning-preparedness/hospital
Trust for America's Health	Asesoría	Amplio (p. ej., personal de los servicios de atención a la salud)	www.healthyamericans.org
PACCARB	Asesoría	Instalaciones y personal de los servicios de atención a la salud	www.hhs.gov/ash/advisory-committees/paccarb
National Action Plan on CARB	Plan de acción	Instalaciones y personal de los servicios de atención a la salud	www.hhs.gov/ash/advisory-committees/paccarb/working-groups/national-action-plan
CSTE	Asesoría y sociedad profesional	Personal de salud pública	www.cste.org
IDSA	Sociedad profesional	Médicos/investigadores de enfermedades infecciosas	www.idsociety.org
SHEA	Sociedad profesional	Epidemiólogos de atención a la salud	www.shea-online.org
HIS	Sociedad profesional	Epidemiólogos de atención a la salud	www.his.org.uk
APIC	Sociedad profesional	Especialistas en prevención de infecciones	www.apic.org
BSAC	Sociedad profesional	Médicos microbiólogos	www.bsac.org.uk
MedQIC	Mejora de calidad	Amplio (p. ej., personal de salud)	www.qualitynet.org
IHI	Mejora de calidad	Amplio (p. ej., personal de salud)	www.ihi.org
Leapfrog Group	Mejora de calidad	Amplio (pagadores, consumidores, empleadores y personal de salud)	www.leapfroggroup.org
NSQIP	Mejora de calidad	Servicios de cirugía	www.facs.org/quality-programs/acs-nsqip

AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; APIC, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; BSAC, British Society for Antimicrobial Chemotherapy; CAP, College of American Pathologists; CARB, combating antibiotic-resistant bacteria; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; CSTE, Council of State and Territorial Epidemiologists; DHQP, Division of Healthcare Quality Promotion; HHS, Health and Human Services; HICPAC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HIS, Hospital Infection Society; IDSA, Infectious Diseases Society of America; IHI, Institute for Healthcare Improvement; IOM, Institute of Medicine; MedQIC, Medicare Quality Improvement Community; NHSN, National Healthcare Safety Network; NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health; NQF, National Quality Forum; NSQIP, National Surgical Quality Improvement Program; OSHA, Occupational Safety & Health Administration; PACCARB, Presidential Advisory Council on Combating Antibiotic-Resistant Bacteria; PQRI, Physician Quality Reporting Initiative; SHEA, Society for Healthcare Epidemiology of America.

Con la noción de que "lo que se mide mejora", ahora la mayoría de estados obliga al reporte público de los procesos preventivos de infecciones relacionadas con la atención a la salud y resultados de los pacientes. Como resultado, en algunos sitios el péndulo de la vigilancia ha regresado al uso de vigilancia "en toda la casa" y muchos estados ahora obligan a los hospitales a usar el sistema de reporte de la National Healthcare Safety Network (NHSN) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para proporcionar definiciones uniformes y facilitar la transmisión de datos. La aplicación creciente del NHSN en los estados para facilitar el reporte público llevó a la participación >20 000 instituciones (~5 000 de los ~5 700 hospitales de atención aguda de Estados Unidos, ~540 LTACH, ~1 340 instituciones de rehabilitación con internamiento, ~6 800 instituciones de diálisis ambulatoria, ~4 800 centros de cirugía ambulatoria y ~1 900 instituciones de cuidados prolongados). Este nivel de participación proporciona una visión nacional de las infecciones relacionadas con instituciones de salud y representa un parteaguas en el acceso potencial a las tasas nacionales de uso y resistencia de antibióticos.

Los resultados de la vigilancia se expresan como tasas calificadas, cuando es posible, por duración del riesgo, sitio de infección, población de pacientes y exposición a factores de riesgo. Para explicar algunas de estas variables, los CDC ahora usan un cociente de infección estandarizado (SIR, *Standardized Infection Ratio*, www.cdc.gov/hai/national-annual-sir/) como parte del reporte de tasas en la NHSN. Los denominadores relevantes para las tasas de infección incluyen el número de pacientes expuestos a un riesgo específico o el número de días de la intervención (p. ej., 1 000 días-paciente con ventilador). Conforme el uso de dispositivos invasivos, como los catéteres vesicales permanentes, disminuye de manera intencional, los denominadores se han vuelto más pequeños, pero el hecho es que los pacientes que aún necesitan estos dispositivos son con frecuencia los que tienen un riesgo intrínseco más alto (numeradores potenciales), y esta situación puede producir un aumento paradójico en las tasas cuando los días con el dispositivo consideran el denominador. Es preciso revisar las tendencias temporales en las tasas, y estas últimas deben compararse con las referencias regionales y nacionales que incorporan el SIR. Las comparaciones entre hospitales aún pueden ser engañosas por la amplia variación en los factores de riesgo y la gravedad de las enfermedades subyacentes. Por lo general, las medidas de procesos (p. ej., observancia de la higiene de manos) no requieren ajuste en el riesgo y las mediciones de mayor morbilidad y costo de los resultados (p. ej., tasas de infección en la herida de cirugía cardiaca) permite identificar a los hospitales con tasas de infección fuera de intervalo (p. ej., en los deciles superiores) para realizar una evaluación más detallada.

Lo que es más importante, el análisis temporal de las tasas de infección en un hospital —por medio de la comparación de periodos similares— puede ayudar a establecer si las medidas de control son exitosas y si deben hacerse mayores esfuerzos enfocados.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 137-1 Avances en el control de infecciones específicas debidas a la atención habitual a la salud en hospitales de cuidados intensivos de Estados Unidos. CAUTI, *catheter-associated urinary tract infection*; CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*; CLABSI, *central line-associated bloodstream infection*; MRSA, *meticilin-resistant Staphylococcus aureus*; SSI, surgical site infection.

BASES EPIDEMIOLÓGICAS Y MEDIDAS GENERALES PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL

Las infecciones hospitalarias siguen patrones epidemiológicos básicos que ayudan a dirigir las estrategias de prevención y control. Los patógenos hospitalarios tienen reservorios, se transmiten por vías predecibles y requieren hospedadores susceptibles. Existen reservorios y fuentes inanimados (p. ej., esporas residuales de *Clostridium difficile* en las superficies que se tocan con frecuencia en las habitaciones de los pacientes) y animados (p. ej., trabajadores de la salud, pacientes y visitantes al hospital infectados o colonizados). Por lo general, el modo de transmisión es por infección cruzada (p. ej. diseminación indirecta de patógenos de un paciente a otro mediante las manos mal lavadas del personal del hospital) o por autoinoculación (p. ej.,

CUADRO 137-2 Resumen del progreso hacia los objetivos nacionales de 2020 para la eliminación de las infecciones relacionadas con la atención a la salud (U.S. Department of Health and Human Services) y valoración intermedia

PARÁMETROS VALORADOS (FUENTE)	OBJETIVO ORIGINAL PARA 2013[a] (a partir de 2009 como datos iniciales)	AVANCE ALCANZADO EN 2014	OBJETIVO PARA 2020 (A PARTIR DE 2015 COMO DATOS INICIALES)
Infecciones de la circulación sanguínea causadas por la línea central (NHSN)	Reducción de 50%	Reducción de 50%	Reducción de 50%
Infecciones del aparato urinario causadas por catéter (NHSN)	Reducción de 25%	Sin cambios	Reducción de 25%
Infecciones causadas por MRSA invasor (NHSN)	Reducción de 50%	Reducción de 36%	Reducción de 50%
Infecciones causadas por MRSA que iniciaron en los hospitales (NHSN)	Reducción de 25%	Reducción de 13%	Reducción de 50%
Infecciones causadas por *Clostridium difficile* (NHSN)	Reducción de 30%	Reducción de 8%	Reducción de 30%
Infecciones en el sitio quirúrgico (NHSN)	Reducción de 25%	Reducción de 18%	Reducción de 30%
Hospitalizaciones por *Clostridium difficile* (HCUP)	Reducción de 30%	Reducción de 18%	Reducción de 30%

[a] Ejemplos de cambios a partir de 2013: las infecciones de la circulación sanguínea causadas por catéter disminuyeron a ~1.7/1 000 días-catéter; las infecciones por *C. difficile* aumentaron a ~11.2 casos/10 000 egresos hospitalarios; las infecciones del aparato urinario causadas por catéter disminuyeron a ~3.1/1 000 catéteres-día, y las infecciones por MRSA invasor de aparición hospitalaria disminuyeron a ~4.5/100 000 personas.

Fuente: Adaptado de www.health.gov/hcq/prevent-hai-measures.asp (accessed January 31, 2017).

HCUP, Agency for Healthcare Research and Quality's Healthcare Cost and Utilization Project; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; NHSN, National Healthcare Safety Network (Centers for Disease Control and Prevention).

Biblioteca Médica Virtual

aspiración pulmonar de la flora bucofaríngea a través de una cánula endotraqueal). En ocasiones, los patógenos (p. ej., estreptococos del grupo A y muchos virus respiratorios) se diseminan de una persona a otra mediante gotitas infecciosas liberadas en forma amplia por medio de tos o estornudos. Mucho menos frecuente, pero a menudo devastadora en términos de riesgo epidémico, es la diseminación aérea verdadera de núcleos de gotitas (como en la varicela intrahospitalaria) o la diseminación mediante una fuente común (p. ej., líquidos IV contaminados). Los factores que aumentan la susceptibilidad del hospedador incluyen diabetes, insuficiencia renal y otros trastornos subyacentes, extremos de la vida, alteraciones en la defensa innata (p. ej., por polimorfismos genéticos; véase **cap. 456**), e intervenciones médico-quirúrgicas y procedimientos que comprometen las defensas del hospedador.

Los programas de control de infecciones en los hospitales deben establecer medidas de control generales y específicas. Dada la prominencia de la infección cruzada, la higiene de manos suele citarse como la medida preventiva más importante. Las tasas de observancia de las recomendaciones de higiene de manos entre los trabajadores de la salud son muy bajas (a menudo <50%). Las razones citadas incluyen inconveniencia, tiempo limitado y daño cutáneo por el lavado frecuente. Los geles de alcohol sin agua son una medida rápida y eficaz, y pueden mejorar las condiciones de las manos porque contienen emolientes y permiten la conservación de los aceites naturales protectores que se eliminarían con el enjuague frecuente. Se recomienda el uso de geles de alcohol para las manos entre el contacto con pacientes para todos los trabajadores de la salud, salvo si hay suciedad evidente en las manos o luego de atender a un paciente que es parte de un brote infeccioso en la institución por *C. difficile*, cuyas esporas resisten al alcohol y requieren remoción mecánica; en estos casos se recomienda el lavado con jabón y agua corriente. Se han desarrollado varios sistemas electrónicos para vigilar la observancia de la higiene de manos en tiempo real y obtener retroalimentación en tiempo real; aunque la estrategia es interesante, aún debe comprobarse si hay mejoras sostenidas en las tasas.

INFECCIONES HOSPITALARIAS Y RELACIONADAS CON DISPOSITIVOS

El porcentaje de infecciones nosocomiales por dispositivos con penetración corporal (25-50%) ha disminuido hacia el límite más bajo de ese rango en los últimos años; este decremento refleja los marcados progresos en el uso y diseño de tales dispositivos. La enseñanza intensiva, la acumulación de intervenciones basadas en evidencias **(cuadro 137-3)** y el uso de listas de verificación para facilitar el apego a directrices han reducido las tasas de infección (cuadro 137-2), en gran medida mediante una asepsia mejorada en el manejo y la extracción temprana de los dispositivos de penetración corporal. Este progreso demuestra tanto la efectividad de los programas de control de infecciones como la necesidad de centrar la vigilancia actual y las intervenciones en el control del otro 50-75% de las infecciones causadas por los cuidados en los servicios de atención a la salud.

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

Las infecciones de las vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*) representan ~14% de las infecciones hospitalarias; hasta 3% de los pacientes con bacteriuria desarrolla bacteriemia. Aunque las UTI contribuyen de forma marginal a la prolongación en la hospitalización y tienen un costo atribuible de apenas 900 dólares (USD), estas infecciones son fuentes para la diseminación de bacterias resistentes a antibióticos. La mayoría de las UTI hospitalarias se relacionan con la instrumentación previa o catéteres vesicales permanentes, lo que genera un riesgo de 3-7% de infección cada día. Por lo general, las UTI son causadas por patógenos que se diseminan al espacio periuretral a partir del perineo o el tubo digestivo del paciente —la patogenia más frecuente en mujeres— o por la contaminación intraluminal de catéteres urinarios, casi siempre por la infección cruzada a través de los cuidadores que irrigan los catéteres o vacían las bolsas de drenaje. En ocasiones, los patógenos provienen de equipo urológico mal desinfectado y rara vez de suministros contaminados.

Un proyecto a nivel nacional en Estados Unidos ha mostrado que, con programas de control organizados, es posible reducir las tasas de UTI asociadas con el uso de catéteres. Se deben vigilar las medidas esenciales de desempeño para evitar las UTI intrahospitalarias (cuadro 137-3). Los médicos deben valorar la necesidad del uso continuado de un catéter vesical permanente para mejorar las tasas de retiro y reducir el riesgo de UTI. Las guías para tratar la retención urinaria posoperatoria (p. ej., con escáneres vesicales) puede limitar el uso o duración de la cateterización. Otras estrategias para evitar las UTI incluyen el uso de antibióticos meatales tópicos, desinfectantes en las bolsas de drenaje y catéteres antiinfecciosos; ninguna de estas tres medidas se considera rutinaria.

CUADRO 137-3 Ejemplos selectos de acciones integradas basadas en evidencia para evitar las infecciones frecuentes y otros eventos adversos relacionados con la atención a la salud[a]

Prevención de infecciones de catéter venoso central
Acciones integradas para inserción del catéter
• Educar al personal sobre la inserción y cuidados del catéter
• Usar clorhexidina para preparar el sitio de inserción
• Usar precauciones de barrera máximas y asepsia durante la inserción del catéter
• Consolidar los suministros para la inserción (p. ej., un carrito o bandeja de inserción)
• Usar una lista de verificación para mejorar la observancia del conjunto de inserción
• Conferir autoridad al personal de enfermería para interrumpir la inserción si no se cumplió con la técnica de asepsia
Acciones integradas para el mantenimiento del catéter
• Limpiar a los pacientes todos los días con clorhexidina
• Mantener los vendajes limpios y secos
• Reforzar la higiene de manos entre los trabajadores de salud
Preguntarse diario: ¿es necesario el catéter? Retirar el catéter cuando no se necesite o no se use
Prevención de eventos relacionados con el ventilador
• Evitar la ventilación mecánica hasta donde sea posible
• Elevar la cabecera de la cama 30-45°
• Descontaminar la bucofaringe con regularidad con clorhexidina (controversial)
• Permitir "vacaciones de la sedación" y valorar diario la disposición para la extubación
• Usar profilaxis contra trombosis venosa profunda (a menos que esté contraindicado)
Prevención de infecciones en sitios quirúrgicos
• Elegir con conocimiento al cirujano
• Administrar antibióticos profilácticos en la hora previa a la operación; suspender antes de 24 h
• Limitar la eliminación del pelo al momento de la operación; usar tijeras o no eliminar el pelo
• Preparar el sitio quirúrgico con clorhexidina-alcohol
Prevención de infecciones de vías urinarias
• Colocar catéteres vesicales sólo cuando haya una necesidad absoluta (p. ej., para aliviar una obstrucción), no sólo por conveniencia del profesional
• Usar equipos y técnica asépticos para colocar el catéter y para la instrumentación de la vía urinaria
• Minimizar la manipulación o abertura de sistemas de drenaje
• Preguntarse diario: ¿es necesario el catéter vesical? Retirarlo si no es preciso
Prevención de transmisión cruzada de patógenos
• Limpiarse las manos con gel a base de alcohol para manos, antes y después de cualquier contacto con pacientes o su ambiente

[a] Consulte en el texto las intervenciones adicionales para la prevención de infecciones relacionadas con dispositivos y procedimientos; en cada una de las acciones integradas se recomienda el uso de listados de procedimientos y educación del personal en cuanto al manejo del instrumental.

Fuente: Adaptado a partir de la información presentada en los sitios de Internet: www.cdc.gov/hicpac/pubs.html; www.cdc.gov/HAI/index.html; www.ihi.org

La irrigación de los catéteres, con o sin antibióticos, en realidad eleva el riesgo de infección. Un catéter condón para los varones sin obstrucción vesical puede ser más aceptable que un catéter permanente y reduce el riesgo de UTI si se le da mantenimiento cuidadoso. La función de los catéteres suprapúbicos para evitar la infección no está bien definida.

El tratamiento de las UTI se basa en los resultados de los urocultivos cuantitativos **(cap. 130)**. Los patógenos más frecuentes son *Escherichia coli*, bacilos gramnegativos hospitalarios, enterococos y *Candida*. El tratamiento de la infección adquirida en una institución amerita varias advertencias. Primera, en pacientes con catéteres vesicales permanentes crónicos, sobre todo los que se encuentran en instituciones de cuidados prolongados, la flora del catéter (microorganismos que viven en incrustaciones en la luz del catéter) pueden diferir de los patógenos reales de las vías urinarias; por tanto, ante la sospecha de UTI en presencia de cateterización crónica (sobre todo en mujeres), es útil reemplazar el catéter vesical y obtener una muestra de orina recién emitida. Segunda, como en todas las infecciones hospitalarias, al momento de iniciar el tratamiento con base en un cultivo positivo es conveniente repetir el cultivo para verificar la persistencia de la infección. Tercera, la frecuencia con la que ocurren las UTI puede conducir a la suposición errónea de que las vías urinarias son la única fuente de infección en un paciente febril hospitalizado. Cuarta, la recuperación de *Staphylo-*

Biblioteca Médica Virtual

coccus aureus en los urocultivos puede deberse a la siembra hematógena y sugiere una infección sistémica oculta. Por último, aunque ahora *Candida* es el patógeno más frecuente en las UTI hospitalarias en pacientes de las unidades de cuidados intensivos, el tratamiento de la candiduria a menudo es infructuoso y sólo se recomienda cuando hay invasión del polo superior o la pared de la vejiga, obstrucción, neutropenia o inmunodepresión.

NEUMONÍA

La neumonía representa ~24% de las infecciones hospitalarias; la neumonía por uso de respirador mecánico (VAP, *ventilator-associated pneumonia*) ocurrió en ~10% de pacientes con ventilador, y estas infecciones se consideran la causa de 12-14 días de hospitalización adicional y ~40 000 dólares (USD) en cuanto a costos adicionales por episodio. La mayoría de los casos de neumonía hospitalaria bacteriana se deben a la aspiración de flora bucofaríngea (y a veces gástrica) endógena o adquirida en el hospital. Las neumonías hospitalarias se han relacionado con más muertes que las infecciones en cualquier otra parte del cuerpo. Sin embargo, las tasas de mortalidad atribuible sugieren que el riesgo de morir por neumonía hospitalaria depende mucho de otros factores, como morbilidad concomitante, tratamiento antibiótico inadecuado y la implicación de patógenos específicos (sobre todo *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter*). La vigilancia y el diagnóstico exacto de la neumonía han sido problemáticos en hospitales porque muchos pacientes, sobre todo los de la ICU, tienen alteraciones en las radiografías torácicas, fiebre y leucocitosis que pueden atribuirse a múltiples causas. Esta incertidumbre diagnóstica ha llevado a preguntas sobre la confiabilidad de los datos de vigilancia y a una nueva perspectiva de la VAP hacia los episodios causados por el respirador (VAE, *ventilator-associated events*), las entidades patológicas y las complicaciones, para lo cual los parámetros fisiológicos que empeoran, como la oxigenación, son valoraciones clave. Los VAE surgen en hasta 5-10% de los pacientes que usan respiradores mecánicos.

Existe un interés creciente en la neumonía causada por los cuidados en los servicio de atención a la salud en pacientes que se encuentran en salas de medicina general y quirúrgica y que no reciben ventilación mecánica. Las neumonías virales, que tienen importancia particular en pacientes pediátricos e inmunodeprimidos, se describen en la sección de virología y en el **capítulo 121**.

Los factores de riesgo para la neumonía hospitalaria incluyen los eventos que aumentan la colonización con patógenos potenciales (p. ej., tratamiento antibiótico previo, circuitos o equipo del respirador contaminados o disminución de la acidez gástrica); los que facilitan la aspiración del contenido bucofaríngeo a las vías respiratorias (p. ej., intubación, nivel de conciencia disminuido o presencia de sonda nasogástrica), y los que reducen los mecanismos de defensa del hospedador en los pulmones y permiten el crecimiento excesivo de los patógenos aspirados (p. ej., EPOC, extremos de la vida o cirugía abdominal superior).

Las medidas de control para la neumonía (cuadro 137-3) se centran en pruebas frecuentes de la disposición para la extubación, lo que puede además reducir los días de permanencia en la ICU; corrección de los factores de riesgo en la atención del paciente (p. ej., minimización de la posición de decúbito dorsal que favorece la aspiración), y cuidados asépticos del equipo del respirador. Aunque hay controversia sobre los beneficios de la descontaminación selectiva de la bucofaringe y el intestino con antibióticos no absorbibles —práctica que no se lleva a cabo en Estados Unidos debido a la preocupación respecto a la resistencia a los antibióticos—, un estudio multicéntrico con distribución al azar efectuado en Alemania demostró menores tasas de mortalidad en la ICU entre pacientes con ventilación mecánica en los que se aplicó la descontaminación bucofaríngea.

Entre las medidas preventivas lógicas que requieren más investigación están la colocación de cánulas endotraqueales que tengan conductos para el drenaje subglótico de secreciones, lo que se relaciona con menores riesgos de infección durante el uso posoperatorio de corto plazo, y la ventilación mecánica sin penetración corporal siempre que sea posible. Resulta notable que el descenso en la tasa de VAP a menudo no disminuye la mortalidad general en la ICU; este hecho sugiere que hay limitaciones para su vigilancia e indica que esta infección es, en ocasiones, un marcador para aquellos pacientes con un riesgo elevado de morir.

Los patógenos que con mayor frecuencia causan neumonía hospitalaria y las opciones terapéuticas se describen en el **capítulo 121**. Se deben resaltar varias consideraciones sobre el diagnóstico y el tratamiento. Primero, los criterios clínicos para el diagnóstico (p. ej., fiebre, leucocitosis, desarrollo de secreciones purulentas, infiltrados radiográficos nuevos o variables y cambios en las necesidades de oxígeno o en los ajustes del ventilador) son muy sensibles, pero relativamente inespecíficos; los cultivos cuantitativos de estas muestras tienen sensibilidad diagnóstica cercana a 80%. Segundo, la neumonía hospitalaria temprana, que se manifiesta en los primeros cuatro días de hospitalización, casi siempre se debe a patógenos adquiridos fuera del hospital, como *Streptococcus pneumoniae* y especies de *Haemophilus*, aunque algunos estudios ponen en duda este hecho. Las neumonías de inicio tardío por lo común son causadas por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, especies de *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* o *Acinetobacter*. Tercero, un estudio multicéntrico sugirió que ocho días es la duración adecuada del tratamiento para la neumonía nosocomial y la disminución de microorganismos patógenos resistentes. Cuarto, una controvertida investigación sobre la neumonía causada por los cuidados en los servicios de atención a la salud sugirió que el tratamiento que toma como base las directrices de las asociaciones profesionales no mejoró los resultados en los pacientes. Por último, en pacientes febriles (sobre todo los que tienen cánula endotraqueal o gástrica introducida por las narinas), deben considerarse la sinusitis bacteriana y la otitis media ocultas.

INFECCIONES DE HERIDA QUIRÚRGICA

Las infecciones de la herida ocurren en 280 000 pacientes o más cada año, representan ~24% de las infecciones hospitalarias, contribuyen con hasta 11 días adicionales de hospitalización posoperatoria y generan costos adicionales de 3 000-29 000 dólares (USD), según el procedimiento quirúrgico y los patógenos presentes. La infección de la herida promedio tiene un periodo de incubación de 5-7 días, mayor que muchas estancias posoperatorias, por tal razón y porque ahora muchos procedimientos se realizan de manera ambulatoria, la incidencia de infecciones de la herida es más difícil de valorar. Por lo general, estas infecciones se producen por flora cutánea o mucosa endógena del paciente o adquirida en el hospital, y a veces se deben a la diseminación aérea de escamas cutáneas del personal del quirófano que se desprenden a la herida. La diseminación aérea verdadera de la infección mediante núcleos de gotitas es rara en los quirófanos, a menos que haya un diseminador (p. ej., de estreptococos del grupo A o estafilococos) entre el personal. En general, los riesgos frecuentes para la infección de la herida posoperatoria se relacionan con la habilidad técnica del cirujano, los trastornos subyacentes (p. ej., diabetes mellitus, obesidad) o la edad avanzada del paciente, y con la programación inapropiada de la profilaxis antibiótica. Los riesgos adicionales incluyen la presencia de drenajes, estancia preoperatoria prolongada en el hospital, rasurado de los sitios quirúrgicos con navaja el día previo al procedimiento, cirugía prolongada e infección en sitios remotos (p. ej., UTI no tratada).

La considerable morbilidad y los costos a nivel mundial generados por estas infecciones han llevado a formular directrices internacionales (http://www.who.int/gpsc/ssi-guidelines/en/), además de los programas nacionales de prevención existentes y las recomendaciones para la conjunción de medidas preventivas (cuadro 137-3). Otras estrategias incluyen la atención a las cuestiones técnicas quirúrgicas (p. ej., evitar los drenajes abiertos o profilácticos), la asepsia en el quirófano y el tratamiento preoperatorio contra la infección activa. Informar los resultados de la vigilancia a los cirujanos se ha vinculado con reducciones en las tasas de infección. Han causado controversia medidas como la administración preoperatoria de mupirocina intranasal a enfermos colonizados por *S. aureus*, los baños antisépticos antes de la cirugía, el oxígeno complementario durante y después de la intervención quirúrgica, así como el control de la glucemia y la temperatura corporal de los pacientes, debido a los resultados contradictorios del estudio, pero hay datos que parecen favorecer estas intervenciones.

El proceso de diagnóstico y tratamiento de las infecciones de heridas comienza con una valoración cuidadosa del sitio quirúrgico. El diagnóstico de infecciones por dispositivos protésicos, como los implantes ortopédicos, quizá sea complicado cuando los microorganismos patógenos están encerrados en las biopelículas adheridas a la prótesis; al respecto han sido más sensibles los cultivos de muestras tratadas con un baño de ondas sonoras de las articulaciones protésicas extraídas.

Los patógenos más frecuentes en las infecciones de heridas posoperatorias son *S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos y bacterias entéricas y anaerobias. En las infecciones posoperatorias de progresión rápida que se manifiestan 24-48 h después del procedimiento quirúrgico, el nivel de sospecha para infección por estreptococo del grupo A o clostridios **(caps. 143 y 149)** debe ser alto. El tratamiento de las infecciones de heridas quirúrgicas requiere drenaje o ablación quirúrgica del material infectado o necrótico y tratamiento antibiótico dirigido contra los patógenos más probables o confirmados por el laboratorio.

INFECCIONES RELACIONADAS CON ACCESO VASCULAR Y LA VIGILANCIA

La bacteriemia relacionada con un dispositivo intravascular causa ~10-15% de las infecciones hospitalarias; los catéteres vasculares centrales (CVC)

Biblioteca Médica Virtual

causan la mayoría de estas infecciones sanguíneas, aunque es probable que los catéteres periféricos sean subestimados como fuente de bacteriemia hospitalaria. Las estimaciones nacionales han indicado que en Estados Unidos ocurren hasta ~72 000 infecciones sanguíneas primarias cada año. Las infecciones causadas por CVC, con tasas de mortalidad de 12-25%, un exceso medio de estancia hospitalaria de siete a 15 días y un costo calculado de 31 000-65 000 dólares (USD) por episodio; un tercio a la mitad de estos episodios ocurrió en las ICU. Sin embargo, las tasas de infección han caído de manera constante (cuadro 137-3) desde la publicación de las guías del Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) en 2002. Con la atención creciente de pacientes graves en la comunidad, son cada vez más frecuentes las infecciones sanguíneas relacionadas con catéteres vasculares contraídas en instituciones ambulatorias. La vigilancia más amplia para detectar infecciones, fuera de las ICU e incluso fuera de los hospitales, es ahora más sistemática.

Las infecciones sanguíneas relacionadas con catéter provienen sobre todo de la microflora cutánea del sitio de inserción, con patógenos que migran fuera de la luz a la punta del catéter, casi siempre durante la semana siguiente a la inserción (este riesgo ha disminuido en gran medida gracias al seguimiento de las guías para la inserción del catéter). Además, la contaminación de los cubos de los CVC o de los puertos de sistemas sin aguja puede causar infección intraluminal por periodos más prolongados, sobre todo con catéteres con manguito o implantados por medios quirúrgicos. Aunque es poco habitual, la contaminación intrínseca (durante el proceso de manufactura) o extrínseca (en la institución de salud) del líquido de infusión es la causa más frecuente de infección sanguínea epidémica relacionada con un dispositivo. Los patógenos aislados con mayor frecuencia en las bacteriemias relacionadas con dispositivos vasculares incluyen estafilococos coagulasa positivos, *S. aureus* (con ≥50% de los resistentes a la meticilina aislados en Estados Unidos), enterococos, bacilos gramnegativos hospitalarios y *Candida*. Muchos patógenos, en particular los estafilococos, producen biopelículas de polisacáridos extracelulares que facilitan la adhesión a catéteres y constituyen un santuario contra los antibióticos.

Ha sido sorprendente que los conjuntos de medidas de control basadas en evidencia (cuadro 137-3) hayan sido eficaces al eliminar casi todas las infecciones causadas por CVC en algunas ICU. En una revisión sistemática impulsada por el problema global de las infecciones originadas por los CVC en las ICU, se demostró que los paquetes de medidas asistenciales de prevención son efectivos en países de bajos y medianos ingresos, así como en naciones de ingresos altos. Las medidas de control adicionales para las infecciones relacionadas con el acceso vascular incluyen el uso de un parche impregnado en clorhexidina en la unión de la piel y el catéter; baño diario de los pacientes de la ICU con clorhexidina; aplicación de vendajes semitransparentes en el sitio de acceso (para facilitar el baño y la inspección del sitio, así como su protección contra las secreciones); omisión del sitio femoral para la cateterización por el mayor riesgo infeccioso (lo más probable es que se relacione con la densidad de flora cutánea); rotación de catéteres periféricos (la cual es una causa de bacteriemia por estafilococos poco reconocida) a un nuevo sitio a intervalos especificados (p. ej., cada 72-96 h) más que como esté clínicamente indicado (ésta es una recomendación clínica controvertida que puede facilitarse con el uso de un equipo de terapia IV), y aplicación de técnica aséptica cuando se coloquen transductores de presión u otros puertos vasculares.

Los problemas no resueltos incluyen la participación de la translocación intestinal, en lugar de los sitios de acceso vascular como causa de la bacteriemia primaria en pacientes inmunocomprometidos y las implicaciones de las definiciones de vigilancia; la mejor frecuencia para la rotación de los sitios de CVC (dado que los cambios de catéter asistidos por un alambre guía en el mismo sitio no reducen, sino incluso pueden elevar el riesgo de infección); los grados relativos de riesgo que implican los catéteres centrales insertados por vía periférica (líneas PICC [*peripherally inserted central catheters*]), y el riesgo-beneficio del uso profiláctico de vancomicina, alcohol u otras soluciones como los "cierres" del catéter (es decir, soluciones antiinfecciosas concentradas instiladas en la luz del catéter) para los pacientes de alto riesgo.

Se sospecha una infección relacionada con un dispositivo vascular con base en la apariencia del sitio de acceso del catéter o la presencia de fiebre o bacteriemia sin otra fuente en pacientes con catéteres vasculares. El diagnóstico se confirma por la recuperación de la misma especie de microorganismo de los cultivos de sangre periférica (de preferencia dos muestras obtenidas de venas periféricas en punciones separadas) y de los cultivos semicuantitativos o cuantitativos de la punta del catéter. Las posibles complicaciones de extraer cultivos del CVC con fines diagnósticos incluyen los resultados positivos falsos (p. ej., debido a la contaminación del conector del catéter) y un mayor riesgo de infección del CVC como resultado de la interrupción de un sistema cerrado.

El tratamiento de la infección relacionada con el acceso vascular se enfoca en el patógeno recuperado de la sangre o el sitio infectado o de ambos. Las consideraciones importantes en el tratamiento son la necesidad de un ecocardiograma (para buscar endocarditis), la duración del tratamiento y la necesidad de retirar los catéteres que pudieran estar infectados. En un reporte, casi una cuarta parte de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* relacionada con catéter intravascular que se estudiaron mediante ecocardiografía transesofágica tenía evidencia de endocarditis; esta forma de valoración puede ser útil para establecer la duración adecuada del tratamiento.

Se publicaron guías de consenso detalladas para el tratamiento de infecciones relacionadas con un catéter intravascular, las cuales recomiendan el retiro del catéter en la mayoría de los casos de bacteriemia o fungemia por CVC. Cuando se intenta salvar un catéter que pudiera estar infectado, algunos médicos usan la técnica del "cierre antibiótico", que puede facilitar la penetración de las biopelículas infectadas, además del tratamiento antimicrobiano sistémico (véase www.idsociety.org/Other_Guidelines/).

TÉCNICAS DE AISLAMIENTO

Las políticas escritas para el aislamiento de pacientes infecciosos son un elemento estándar de los programas para control de infecciones. Los CDC cuentan con guías de aislamiento básico para todos los componentes de la atención a la salud, incluidos hospitales de atención aguda e instituciones ambulatorias o de atención domiciliaria (véase www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf).

Las *precauciones estándar* se destinan a la atención de todos los pacientes en hospitales y su objetivo es reducir el riesgo de transmisión de microorganismos de fuentes identificadas y no identificadas. Estas precauciones incluyen el uso de guantes y el aseo de manos para el contacto potencial con: 1) sangre; 2) todos los demás líquidos, secreciones y excreciones corporales, ya sea que contengan o no sangre visible; 3) piel no intacta, y 4) membranas mucosas. Según los riesgos de exposición, las precauciones estándar también incluyen uso de mascarillas, protección ocular y batas.

Las precauciones para la atención de pacientes con síndromes clínicos potencialmente contagiosos (p. ej., diarrea aguda) o con sospecha o diagnóstico de colonización o infección con patógenos transmisibles se basan en las vías de transmisión probables: *aérea*, *por gotitas* o *por contacto*, para las cuales el personal usa, como mínimo, respiradores N95, mascarilla quirúrgica o guantes y bata, respectivamente. Los conjuntos de precauciones pueden combinarse para enfermedades que tienen más de una vía de transmisión (p. ej., aislamiento de contacto y aérea para la varicela).

Algunos patógenos frecuentes resistentes a antibióticos, en particular los que colonizan el tubo digestivo (p. ej., enterococos resistentes a vancomicina [VRE, *vancomycin-resistant enterococci*] e incluso bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos como las cepas de *K. pneumoniae* y otras Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasa [CRE, *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*]), pueden encontrarse en la piel *intacta* de los pacientes hospitalizados (la "pátina fecal"). Este problema llevó a algunos expertos a recomendar el uso de guantes para todo contacto con pacientes con enfermedades agudas o en unidades de alto riesgo (como las ICU y las LTACH) o en ambos casos, así como el baño a diario con clorhexidina de los pacientes de todas las ICU o LTACH, con el fin de eliminar la capa de bacterias resistentes a antibióticos. El uso de guantes no sustituye a la necesidad de la higiene de manos, porque a veces las manos (hasta en 20% de las interacciones) se contaminan durante el calzado y retiro de los guantes. Para disminuir aún más el riesgo de autocontaminación, algunos miembros del personal evitan usar lazos y manga larga, una práctica comprensible aunque no está respaldada de forma científica como un medio para reducir la propagación de bacterias resistentes.

EPIDEMIAS Y PROBLEMAS EMERGENTES

Es probable que las epidemias constituyan, en total, <5% de las infecciones hospitalarias, pero los grupos reducidos de algunas infecciones que se generan a partir de descuidos breves en la asepsia pueden ser más comunes. La investigación y el control de las epidemias hospitalarias requieren que el personal que controla la infección: 1) desarrolle una definición de caso; 2) confirme que en realidad existe una epidemia (porque las epidemias aparentes pueden no serlo en realidad debido a artefactos de vigilancia o laboratorio); 3) revise las prácticas asépticas y el uso de desinfectante; 4) determine la extensión de la epidemia; 5) realice una investigación epidemiológica para determinar los modos de transmisión; 6) trabaje en conjunto con el personal de microbiología para llevar a cabo el cultivo de las fuentes habituales o del personal portador, según sea adecuado, y para que

Biblioteca Médica Virtual

tipifique los aislados de importancia epidemiológica (por electroforesis de gel de campo pulsado [PFGE, *pulsed-field gel electrophoresis*] o secuencia completa del genoma [WGS, *whole-genome sequence*]), y 7) intensifique la vigilancia para juzgar el efecto de las medidas de control. Por lo general, estas medidas incluyen el refuerzo de las prácticas asépticas habituales e higiene de manos, lo que asegura el aislamiento apropiado de los casos (e instituye el aislamiento de atención de enfermería de la cohorte, en caso necesario), e implementa controles adicionales con base en los hallazgos de la investigación. A continuación se presentan ejemplos de algunos problemas emergentes y epidémicos potenciales.

INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES: GRIPE PANDÉMICA



Las infecciones causadas por el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) causado por coronavirus puso a prueba los sistemas de salud mundiales en 2003 **(cap. 194)**, y en 2012 el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV, *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) surgió como un problema con extensión geográfica más localizada **(cap. 194)**. Respecto al SARS, las medidas básicas para control de infecciones ayudaron a mantener las cifras de casos y muertes mundiales en ~8 000 y ~800, respectivamente. La epidemiología del SARS, diseminado sobre todo en las viviendas una vez que los sujetos estaban enfermos u hospitalizados, contrasta mucho con la de la gripe (influenza) **(cap. 195)**, que a menudo es contagiosa un día antes que aparezcan los síntomas; puede diseminarse con rapidez en la comunidad entre personas no inmunes, e incluso en su variedad estacional mata hasta 35 000 personas cada año en Estados Unidos.

El control de la gripe estacional ha dependido de: 1) el uso de vacunas efectivas, con recomendaciones basadas en evidencia cada vez mayor para vacunación de niños, público general y trabajadores de la salud; 2) uso de fármacos antivirales para el tratamiento temprano y profilaxis como parte del control del brote, sobre todo tanto en pacientes como en instituciones de alto riesgo, como asilos u hospitales, y 3) control de la infección (vigilancia y precauciones contra gotitas respiratorias) en los pacientes sintomáticos. Los controvertidos problemas de control de infecciones han tenido un papel cuestionable en la propagación aérea de la influenza (gripe) y las históricamente embarazosas tasas bajas de vacunación entre el personal de atención a la salud, que han mejorado de modo notable, en parte como resultado de las políticas de vacunación obligatoria en muchos hospitales.

Con el desarrollo de brotes localizados de gripe aviar (debida a H5N1 y otras cepas) en Asia en los últimos años, las preocupaciones sobre la posibilidad de la gripe pandémica condujo a: 1) recomendaciones para higiene respiratoria universal y etiquetado de la tos (en pocas palabras, "cubra su tos"), como se describe y promueve en *Guideline for Isolation Precautions* de los CDC, y para la contención de la fuente (p. ej., uso de mascarillas y separación espacial) para los pacientes ambulatorios con enfermedades potencialmente infecciosas; 2) nuevos exámenes del valor de las intervenciones no farmacológicas en la pandemia de gripe de 1918-1919, como el distanciamiento social (p. ej., cierre de escuelas y locales comunitarios), y 3) debate sobre el nivel de protección respiratoria necesario para los trabajadores de la salud (es decir, si se recomienda el uso de respiradores N95 de alta eficiencia para el aislamiento aéreo, en lugar de las mascarillas quirúrgicas usadas como precaución contra gotitas respiratorias).

En la primavera de 2009, una nueva cepa del virus de la influenza (H1N1 o de gripe porcina) causó la primera pandemia de gripe en cuatro décadas. Los eventos recombinantes que crean nuevas cepas (p. ej., H7N9) continúan poniendo a prueba los esfuerzos mundiales para el control de infecciones y desarrollo de vacunas **(cap. 195)**.

APARICIÓN DE VIRUS PATÓGENOS

La reaparición del virus del Ébola en África occidental ha tenido un efecto mundial en la preparación para el control de la infección y las técnicas de aislamiento, en la conciencia situacional y en el perfeccionamiento de vacunas **(cap. 205)**. El surgimiento de la enfermedad epidémica por el virus del Zika en Brasil y su propagación en Latinoamérica hasta Estados Unidos ha creado una gran amenaza para las mujeres embarazadas y ha agregado a la lista otro posible microorganismo patógeno transmitido por la sangre que requiere análisis de detección en los bancos de sangre **(cap. 204)**.

DIARREA HOSPITALARIA

Las tasas globales de diarrea causada por *C. difficile* **(cap. 129)** se han incrementado, en especial entre los pacientes de edad avanzada en los hospitales de Estados Unidos, durante los últimos años. Este aumento se debe en parte a una nueva cepa más virulenta, la NAP1/BI/027. Hay ~250 000 casos nuevos, con 14 000 muertes de diarrea por *C. difficile* en dicho país cada año. En una encuesta multiestatal de los CDC, *C. difficile* fue el microorganismo patógeno nosocomial más frecuente, el cual originó 12% de las infecciones causadas en los servicios de atención a la salud. El uso de WGS está mejorando la comprensión de las características epidemiológicas de *C. difficile*. Por ahora, las medidas de control incluyen el uso juicioso de todos los antibióticos, en especial los fluoroquinolónicos que se han relacionado con la activación de brotes; mayor sospecha de presentaciones atípicas (p. ej., megacolon tóxico o reacción leucemoide sin diarrea); mejoría de la desinfección de las salas de aislamiento con sustancias esporicidas, como lejía, y diagnóstico, tratamiento y precauciones de contacto expeditos. Para mejorar el diagnóstico, ahora se recomienda el uso de la reacción en cadena de la polimerasa, la cual es más sensible que el enzimoinmunoanálisis, con base en las deposiciones diarreicas, con lo que las tasas de infección se duplicaron de manera artificial (como se ha detectado en aquellos pacientes colonizados, pero no clínicamente infectados, con *C. difficile*) en algunos hospitales. Los datos preliminares sugieren la participación de los probióticos en la prevención de la diarrea por *C. difficile* en pacientes en los que se inicia tratamiento antibiótico. El trasplante fecal ha tenido resultados drásticos en el tratamiento de los casos recurrentes de diarrea por *C. difficile* **(cap. 129)**. Los éxitos con el trasplante fecal y los probióticos llamaron la atención sobre la participación potencial de la manipulación del microbioma intestinal como estrategia más amplia para controlar infecciones (p. ej., eliminar el transporte de bacilos gramnegativos resistentes a los antibióticos).

Los reportes sobre la frecuencia de los brotes de infección por norovirus **(cap. 198)** en instituciones de salud en Estados Unidos y Europa parece continuar en aumento; el virus a menudo se introduce mediante visitantes o miembros del personal enfermos. Debe sospecharse la presencia de este patógeno cuando la náusea y el vómito son rasgos sobresalientes de un síndrome diarreico con cultivos bacterianos negativos. Es probable que las precauciones de contacto deban aumentarse mediante la limpieza agresiva del ambiente (por la persistencia del norovirus en objetos inanimados), prevención de casos secundarios en el personal de limpieza mediante el énfasis en el uso de equipo de protección personal e higiene manual, así como exclusión activa de personal y visitantes enfermos.

VARICELA

Los profesionales para control de infecciones instituyen un plan de investigación y control de varicela siempre que los trabajadores de la salud se exponen a ella **(cap. 188)** o que trabajaron durante las 24 h previas o cuando ya tenían varicela. Por fortuna, la vacunación habitual contra varicela de niños y empleados de los servicios de salud susceptibles ha hecho menos frecuente la diseminación hospitalaria.

MICOBACTERIAS

Las medidas importantes para controlar la tuberculosis pulmonar **(cap. 173)** incluyen identificación, aislamiento y tratamiento tempranos de los casos; identificación de los cuadros clínicos atípicos (p. ej., infiltrados en el lóbulo inferior sin cavitación); uso de habitaciones con presión negativa, escape de 100%, y aislamiento privado, con puertas cerradas y al menos 6-12 cambios de aire por hora; uso de respiradores N95 por parte de los cuidadores que entren a las habitaciones aisladas; posible uso de filtros aéreos de alta eficiencia para partículas o luces ultravioleta para desinfectar el aire o ambos métodos, cuando otros controles de ingeniería son imposibles o poco confiables, y pruebas de seguimiento en el personal susceptible expuesto a pacientes infecciosos antes del aislamiento. Se ha vuelto frecuente el uso de pruebas serológicas, en lugar de pruebas cutáneas, para diagnosticar la tuberculosis latente con la intención de controlar la infección, sobre todo por razones logísticas. Como la tuberculosis de nuevo va en descenso en Estados Unidos, es necesario recordar que el precio de la libertad, en este caso de enfermedades transmisibles, es la vigilancia eterna.

En varios países se ha rastreado un brote sin precedentes de infecciones posoperatorias por *Mycobacterium chimaera* invasor proveniente de dispositivos de calentadores y enfriadores contaminados disponibles en el mercado y que se usan con frecuencia durante la cirugía cardiaca. Una sola compañía fabrica y vende la mayoría de dichos dispositivos que se utilizan a escala mundial. Se están elaborando lineamientos para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención.

INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

La posibilidad de un brote de infección por estreptococo del grupo A **(cap. 143)** debe considerarse cuando existen incluso 1 o 2 casos hospitalarios. La mayoría de los brotes afecta heridas quirúrgicas y se debe a la presencia de un portador asintomático en el quirófano. La investigación puede confun-

Biblioteca Médica Virtual

dirse por la portación en sitios distintos a la faringe, como el recto o la vagina.

INFECCIONES MICÓTICAS

Cuando las áreas polvosas —las cuales son fuente de esporas micóticas— se alteran durante reparaciones o renovaciones en el hospital, las esporas se desplazan en el aire. La inhalación de esporas por parte de pacientes inmunodeprimidos (en particular con neutropenia) genera el riesgo de infección pulmonar y sinusal, así como aspergilosis diseminada **(cap. 212)**. La vigilancia habitual entre los pacientes neutropénicos para detectar infecciones con hongos filamentosos, como *Aspergillus* y *Fusarium*, ayuda a los hospitales a determinar si enfrentan riesgos ambientales. De manera rutinaria, los hospitales deben inspeccionar y limpiar el equipo regulador de aire, revisar todas las renovaciones planificadas con el personal de control infeccioso y luego construir barreras apropiadas, retirar a los pacientes inmunodeprimidos de las zonas de renovación y considerar el uso de filtros de entrada de aire de alta eficiencia para partículas en habitaciones que alojan pacientes con compromiso inmunitario.

En 2012 se reconoció un extenso brote yatrógeno en varios estados de meningitis, infección espinal o paraespinal localizada y artritis causada por *Exserohilum rostratum*; la contaminación se rastreó hasta un producto esteroideo inyectable sin conservadores preparado por una sola farmacia **(cap. 212)**.

Candida auris, un patógeno identificado originariamente en Japón, en 2009, ha surgido a escala global como causa de infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios. Las cepas internacionales tienen relación estrecha con la región, así como con su resistencia a numerosos medicamentos, y es difícil de identificar en los estudios de laboratorio de rutina.

LEGIONELOSIS

La neumonía hospitalaria por *Legionella* **(cap. 154)** por lo general se debe a la contaminación de agua potable o la que se utiliza en fuentes decorativas. Esta enfermedad afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos, en particular a los tratados con glucocorticoides. El riesgo varía mucho dentro y entre distintas regiones geográficas, según la magnitud de la contaminación del agua del hospital y de prácticas específicas de la institución (p. ej., la existencia de fuentes decorativas o el uso inadecuado de agua no estéril en el equipo de terapia respiratoria). Es probable que el diagnóstico de legionelosis deba considerarse con mayor frecuencia de lo que se hace. Si se recupera *Legionella* en los cultivos y la tipificación de los aislados clínicos y ambientales revela alguna correlación, deben instituirse medidas para su erradicación. Una estrategia alternativa es cultivar de manera periódica el agua corriente de los pabellones donde se localizan los pacientes de alto riesgo. Si se identifica esta bacteria, es preciso realizar un esfuerzo concertado para cultivar muestras de todos los pacientes con neumonía intrahospitalaria por este microorganismo y para introducir controles de ingeniería con objeto de reducir o eliminar la transmisión de *Legionella* por agua dentro de la instalación.

BACTERIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS: VIGILANCIA, CONTROL Y MANEJO DE ANTIBIÓTICOS

Las bacterias emergentes resistentes a múltiples fármacos, como CRE, son heraldos de una posible era posantibiótica. El control de la resistencia a los antibióticos depende: de la estrecha vigilancia de laboratorio con detección temprana de problemas; del reforzamiento intensivo de la asepsia habitual; de la implementación de precauciones de barrera para todos los pacientes colonizados o infectados; del uso de cultivos para vigilancia de pacientes a fin de valorar mejor la extensión de la colonización del paciente; del manejo de los antibióticos en humanos y animales para reducir las presiones ecológicas, y del inicio oportuno de una investigación epidemiológica cuando las tasas se elevan. El diagnóstico molecular avanzado (p. ej., mediante PFGE y, en fecha más reciente, con WGS) pueden ayudar a diferenciar un brote causado por una sola cepa (que requiere énfasis en la higiene de manos y una evaluación de las posibles exposiciones a fuentes comunes) de un brote policlonal (que amerita énfasis en la prudencia con los antibióticos y los conjuntos de dispositivos; cuadro 137-3). El surgimiento continuo de microorganismos resistentes a múltiples fármacos sugiere que los esfuerzos de control han sido insuficientes y que se necesitan con urgencia reforzar las estrategias e intervenciones regionales o mundiales (véase www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/ y www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistance-strategy.2013-to-2018/); dicha necesidad se ha destacado por la creación del U.S. Presidential Advisory Council on Combating Antibiotic-Resistant Bacteria y la Declaración de la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) de 2016 (véase https://www.hhs.gov/ash/advisorycommittees/paccarb, http://www.un.org/pga/71/2016/09/21/pressrelease-hl-meeting-on-antimicrobial-resistance/, y www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistance-strategy-2013-to-2018/).

Para facilitar el seguimiento de los problemas de resistencia, el *Antibiotic Resistance Patient Safety Atlas*, un recurso innovador e interactivo disponible en Internet (http://www.cdc.gov/hai/surveillance/ar-patient-safety-atlas.html) de los CDC, permite a los usuarios buscar datos de resistencia a nivel estatal. El European Centre for Disease Prevention and Control también provee información en línea sobre la resistencia (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/EARS-Net/Pages/EARS-Net.aspx).

En la actualidad hay varios problemas de resistencia antibiótica muy preocupantes. Primero, en los últimos 10 años, el surgimiento de *S. aureus* resistente a la meticilina asociado a la comunidad (CA-MRSA, *community-associated methicillin-resistant S. aureus*) ha sido drástico en muchos países; al respecto, hasta 50% de las infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad de algunas ciudades de Estados Unidos se debe a cepas resistentes a antibióticos β lactámicos **(cap. 142)**. La incursión de CA-MRSA en hospitales está bien documentada y ha influido en la vigilancia y control de las infecciones hospitalarias por MRSA.

Segundo, en el surgimiento global de bacilos gramnegativos hospitalarios resistentes a múltiples fármacos, los problemas nuevos incluyen la resistencia mediada por plásmidos a las fluoroquinolonas, resistencia mediada por metalo-β lactamasa a los carbapenémicos, CRE y cepas panresistentes de *Acinetobacter*. La problemática mediada por plásmidos metalo-β lactamasa de Nueva Delhi (NDM, *New Delhi metallo-β-lactamase*) ha tenido mucho éxito en la transmisión entre géneros y se ha convertido con rapidez en una amenaza mundial. Muchos bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos sólo son susceptibles a la colistina, un fármaco que por consiguiente está en una fase de "redescubrimiento", o a fármacos no disponibles. La posible dependencia de la colistina ha aumentado el uso de la prueba de susceptibilidad a este fármaco y el reconocimiento de la resistencia mediada por plásmidos a la colistina en *E. coli*, primero en cepas de China relacionadas con cerdos y ahora en cepas de muchos países, incluido Estados Unidos.

La transmisión de CRE se ha rastreado en una serie de brotes por el contacto con duodenoscopios utilizados en colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. El duodenoscopio es más complejo que otros endoscopios y tiene un "mecanismo elevador" que puede ser difícil de limpiar y desinfectar. En algunos de estos brotes (aunque no en todos), los investigadores identificaron incumplimientos de los protocolos de limpieza aprobados.

Tercero, se ha renovado el reconocimiento de la función de las casas de asistencia, y ahora de los LTACH, en la propagación de bacilos gramnegativos resistentes como el CRE. En algunos LTACH hasta 30-50% de los pacientes puede tener colonias de CRE. La transferencia frecuente de enfermos colonizados o infectados con bacterias resistentes a antibióticos entre los centros de cuidados intensivos y los de estancia prolongada ha propiciado la realización de estudios de la propagación regional de la resistencia a los antibióticos y a la propuesta de intervenciones regionales de control de infecciones (véase www.cdc.gov/vitalsigns/stop-spread).

Cuarto, ha habido un aumento de la propagación en la comunidad de las cepas de *E. coli* que albergan una enzima, la CTX-M, que las hace muy resistentes a los antibióticos β lactámicos. Dado el enfoque de propagación en la comunidad, estas cepas se pueden considerar como una versión gramnegativa de CA-MRSA.

Quinto, como consecuencia de trasladarse al extranjero, en especial a América Latina, Asia y África, los viajeros internacionales pueden convertirse en portadores digestivos de enterobacterias con resistencia múltiple que expresan β lactamasas de amplio espectro (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamases*) y codifican resistencia a muchos antibióticos de uso común. En un estudio, 34% de los viajeros que regresaban de los Países Bajos portaba cepas resistentes recién adquiridas que proliferaron hasta por 6-12 meses, hasta que sus microbiomas digestivos previos al viaje se recuperaron. Aún se desconoce la frecuencia de las consecuencias clínicas (p. ej., la aparición de infecciones urinarias resistentes a antibióticos o la propagación local de cepas resistentes).

Por último, en algunos pacientes se han informado infecciones clínicas con cepas de MRSA que tienen marcada resistencia a la vancomicina por plásmidos derivados de VRE, casi todos en Estados Unidos y la mayoría en Michigan, en presencia de tratamiento prolongado o repetido con vancomicina y colonización por VRE.

El personal colonizado implicado en la transmisión hospitalaria de patógenos resistentes a múltiples fármacos y los pacientes que implican una amenaza debe descontaminarse, según el patógeno y los protocolos de

Biblioteca Médica Virtual

descontaminación disponibles. En unas cuantas ICU se han usado con éxito antibióticos no absorbibles para la descontaminación digestiva de pacientes como una medida temporal para controlar el surgimiento de brotes infecciosos por bacilos gramnegativos. La manipulación del microbioma intestinal de los pacientes puede proporcionar una estrategia más duradera para controlar los brotes de patógenos resistentes a múltiples fármacos que tienen reservorio gastrointestinal.



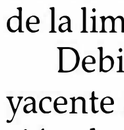
En varios estudios controlados con asignación de grupos al azar de los últimos ~15 años, el control de la fuente (es decir, la eliminación de las pátinas fecales) mediante el baño diario con clorhexidina ha reducido el riesgo de bacteriemia en pacientes de la ICU. Los métodos de "búsqueda y destrucción", es decir, los cultivos para vigilancia activa a fin de detectar y aislar el "iceberg de resistencia" de pacientes colonizados con MRSA, permitió eliminar el MRSA hospitalario en los Países Bajos y Dinamarca. En un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos, el control universal de la fuente con clorhexidina y mupirocina nasal fue significativamente más efectivo para controlar el MRSA que la estrategia de búsqueda y destrucción, y permitió el control de otros patógenos, lo que representó una intervención amplia (horizontal) en lugar de estrecha (vertical) (véase www.ahrq.gov/professionals/systems/hospital_icu_decolonization). Para algunos patógenos como VRE, el reforzamiento de la limpieza ambiental también reduce el riesgo de transmisión cruzada.

Debido a que el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro es subyacente a muchos problemas de resistencia, los programas de administración de antibióticos deben ser obligatorios en los hospitales de cuidados intensivos (véase https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html), y se proponen activamente para su aplicación en centros de atención a largo plazo y para pacientes ambulatorios (véase https://www.cdc.gov/longtermcare/prevention/antibiotic-stewardship.html y https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6506a1.htm). Los lineamientos más importantes son la restricción del uso de fármacos particulares para indicaciones definidas de forma estricta, con objeto de limitar la presión selectiva sobre la flora hospitalaria; el tratamiento con ciclos eficaces más cortos y, cuando el régimen terapéutico de amplio espectro se inicia de manera empírica en pacientes con enfermedad aguda, para disminuir el tratamiento empírico urgente y sustituirlo con el que se basa en los resultados de los cultivos y las pruebas de susceptibilidad.

Desde una perspectiva más amplia, el movimiento *One Health* refiere que muchos estarían advirtiendo sobre la participación central del uso de antimicrobianos en ganadería como un impulsor de la resistencia. Esta preocupación ha generado recomendaciones para eliminar el uso de antibióticos en la promoción del crecimiento y como profilaxis para la alimentación del ganado. Estados Unidos va a la zaga de algunos países europeos en cuanto al control del uso veterinario de medicamentos antimicrobianos.

La clave para entender el éxito de las iniciativas de administración de antibióticos es una mejor vigilancia del uso de éstos entre seres humanos y otros animales a escalas regional y nacional.

BIOTERRORISMO Y OTRAS PREPARACIONES PARA EVENTOS REPENTINOS



El horrendo ataque al World Trade Center en la ciudad de Nueva York el 11 de septiembre de 2001; los envíos postales subsiguientes de esporas de carbunco en Estados Unidos; la explosión de una bomba en el Maratón de Boston en 2013, y las revelaciones constantes de planes y actividades terroristas a nivel global han hecho que el bioterrorismo sea una causa sobresaliente de preocupación para los programas de control infeccioso en los hospitales **(cap. S2)**. Las bases para la preparación hospitalaria incluyen educación, comunicación interna y externa, y conciencia respecto a esta situación. Los CDC proveen información actualizada al respecto (véase www.emergency.cdc.gov/bioterrorism).

ASPECTOS DEL SERVICIO DE SALUD PARA EL EMPLEADO

El servicio de salud para los empleados de una institución es fundamental en el control de infecciones. La atención a los nuevos empleados debe hacer posible obtener los antecedentes de enfermedades contagiosas; buscar indicios de inmunidad a diversas enfermedades (como hepatitis B, varicela, sarampión, parotiditis y rubeola); administrar, según sea necesario, las vacunas contra hepatitis B, sarampión, parotiditis, rubeola, varicela y tos ferina (un paso en especial importante en Estados Unidos, dado el resurgimiento de enfermedades prevenibles por vacunación, como tos ferina, parotiditis y sarampión); aplicar la prueba basal de tuberculosis, y comenzar la enseñanza sobre la responsabilidad personal para el control de infecciones.

El servicio de salud para empleados debe contar con protocolos para tratar con quienes están expuestos a enfermedades contagiosas (p. ej., gripe) y los que tuvieron una exposición percutánea o mucosa a la sangre de pacientes infectados con los virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o de hepatitis B o C. También se necesitan protocolos para tratar a los cuidadores que tienen enfermedades contagiosas comunes (como varicela, infección por estreptococo del grupo A, gripe u otra infección respiratoria o diarrea infecciosa) o padecen problemas de salud pública menos frecuentes, pero muy visibles (como hepatitis B o C crónica o infección con VIH), en cuyo caso hay guías de control de exposición publicadas por los CDC y la Society for Healthcare Epidemiology of America.

LECTURAS ADICIONALES

Allegranzi B *et al.*: New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: An evidence-based global perspective. Lancet Infect Dis 16:e276, 2016.

Allegranzi B *et al.*: New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: An evidence-based global perspective. Lancet Infect Dis 16:e288, 2016.

Magill SS *et al.*: Multistate point-prevalence survey of health care–associated infections. N Engl J Med 370:1198, 2014.

Morency-Potvin P *et al.*: Antimicrobial stewardship: How the microbiology laboratory can right the ship. Clin Microbiol Rev 30:381, 2016.

Saint S *et al.*: A program to prevent catheter-associated urinary tract infection in acute care. N Engl J Med 374:2111, 2016.

Weiner LM *et al.*: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. Infect Control Hosp Epidemiol 37:1288, 2016.

Yokoe DS *et al.*: A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals: 2014 updates. Infect Control Hosp Epidemiol 35:S21, 2014.

138 Infecciones en receptores de trasplante

Robert W. Finberg, Joyce D. Fingeroth

En este capítulo se analizan los aspectos de la infección únicos de pacientes que reciben órganos mediante trasplante. A fin de valorar este tipo de infecciones se debe tener en cuenta tanto al donador como al receptor de las células u órgano trasplantados. Hay dos aspectos de importancia central: 1) es posible que se introduzcan en el receptor microorganismos infectantes (en particular virus, pero también bacterias, hongos y parásitos) del donador, y 2) el tratamiento del receptor con fármacos para prevenir el rechazo puede suprimir las respuestas inmunitarias normales, lo que incrementa en gran medida su susceptibilidad a la infección. Así, lo que podría haber sido una infección latente o asintomática en un donador inmunocompetente o en el receptor antes del tratamiento, podría convertirse en un problema que pone en riesgo la vida una vez que este último se somete a inmunodepresión. La valoración previa al trasplante en cada paciente debe orientarse con base en un análisis tanto de: 1) las infecciones que el receptor ya alberga, puesto que los microorganismos que se encuentran en estado de latencia o silenciosos antes del procedimiento pueden producir alguna enfermedad letal una vez que el paciente recibe tratamiento inmunosupresor, y 2) qué microorganismos tienen probabilidad de transferirse a través del donador, en especial aquellos con los que el receptor no tuvo contacto previo.

VALORACIÓN PREVIA AL TRASPLANTE

DONADOR

Varios microorganismos se han transmitido con el trasplante de órganos. La trasmisión de infecciones que se encontraban latentes u ocultas en términos clínicos en el donador ha dado lugar a la creación de protocolos específicos de detección en el donador. Se deben reportar los resultados de algunas de las pruebas habituales para el banco de sangre, como anticuerpos anti-*Treponema pallidum* (sífilis), *Trypanosoma cruzi*, virus de hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y 2, y virus linfotrófico de linfocitos T humanos (HTLV, *human T-lymphotropic virus*) tipos 1 y 2). También se deben solicitar estudios serológicos para identificar una infección

Biblioteca Médica Virtual

latente con virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipos 1 y 2, virus de varicela zóster (VZV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) y virus de herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV, *Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus*), que se conoce también como virus del herpes humano tipo 8; hepatitis A aguda, e infección por el parásito común *Toxoplasma gondii*. Cuando corresponde, en donadores que han vivido en áreas endémicas se deben buscar parásitos como *Strongyloides stercoralis*, *T. cruzi* y especies de *Schistosoma*. Los médicos que atienden a los posibles donadores de órganos deben examinar sus radiografías de tórax en busca de alguna enfermedad granulomatosa (p. ej., por micobacterias u hongos) y realizar pruebas cutáneas u obtener sangre para llevar a cabo análisis basados en células inmunitarias que detectan infección activa o latente por *Mycobacterium tuberculosis*. También está indicado investigar los hábitos alimenticios del donador (p. ej., consumo de carne o pescado crudos o de productos lácteos sin pasteurizar), sus pasatiempos (p. ej., jardinería o espeleología) y viajes (p. ej., a zonas con hongos endémicos causantes de infecciones como blastomicosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis), que algunas veces obligan a realizar otras pruebas. Varios parásitos inusuales (incluida *Balamuthia mandrillaris*) se han transferido en riñones trasplantados. Los virus diagnosticados de manera poco frecuente, incluidos el de la coriomeningitis linfocítica (LCMV, *lymphocytic choriomeningitis virus*), el del Nilo occidental o los del Zika, del dengue y de la rabia se pueden transferir en los trasplantes de órganos, y es probable que sea difícil diagnosticarlos en los receptores. Si se identifica un parásito inusual o un virus poco frecuente en un receptor de trasplante, se debe notificar de inmediato a la institución a cargo de la donación de órganos y a los cuidadores de los receptores de otros órganos aislados del mismo donador.

Se ha transmitido la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en trasplantes de córnea; sin embargo, no se sabe la medida en que se puede transmitir en la sangre transfundida. Es posible transmitir una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por medio de sangre transfundida sin eliminación de leucocitos, lo que constituye un riesgo teórico para los receptores de trasplantes.

RECEPTOR

Se espera que el receptor sea valorado incluso de manera más exhaustiva que el donador. Otros estudios que se recomiendan para el receptor son la identificación de infecciones virales respiratorias agudas y de patógenos gastrointestinales en el periodo inmediato anterior al trasplante. Una problemática importante es que debido a la disfunción inmunitaria que deriva de la quimioterapia o de alguna enfermedad crónica subyacente, las pruebas serológicas en el receptor podrían generar resultados menos confiables que en condiciones ordinarias.

CÉLULAS U ÓRGANOS DEL DONADOR

La atención cuidadosa a la esterilidad del medio que se utiliza para procesar el órgano del donador, combinada con una valoración microbiológica meticulosa, reduce las tasas de transmisión de bacterias (o, en raras ocasiones, levaduras) que pudieran encontrarse o proliferar en el medio de cultivo del órgano. Se calcula que entre 2 y >20% de los riñones donados se encuentran contaminados con bacterias (en la mayor parte de los casos, por microorganismos que colonizan la piel o crecen en el medio de cultivo del tejido utilizado para bañar el órgano del donador mientras se espera el trasplante). La tasa de contaminación bacteriana informada en las células madre trasplantadas (médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón umbilical) aumenta hasta 17%, pero la mayoría de las veces es ~1%. El uso de columnas de enriquecimiento y procedimientos para el agotamiento de anticuerpos monoclonales genera una incidencia más alta de contaminación. De acuerdo con la situación clínica, en algunos casos se han infundido células contaminadas, por lo regular junto con la administración de agentes antimicrobianos. En una serie de pacientes que recibieron células madre contaminadas, 14% presentó fiebre o bacteriemia, pero ninguno murió. Los resultados de los cultivos realizados en el momento de la crioconservación y en el del descongelamiento ayudaron a orientar el tratamiento del receptor.

INFECCIONES EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) obtenidas de la médula ósea o de la sangre periférica o del cordón para el tratamiento del cáncer, la inmunodeficiencia o la enfermedad autoinmunitaria, está señalado por un estado transitorio de incompetencia inmunitaria completa. De inmediato, tras la quimioterapia para mieloablación y el trasplante, el hospedador no tiene ni células inmunitarias innatas (fagocitos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales) ni células inmunitarias de adaptación (linfocitos T y B), y es en extremo susceptible a infecciones. La reconstitución que sigue al trasplante se ha comparado con la maduración del sistema inmunitario en el recién nacido. No obstante, la analogía no predice del todo las infecciones que se observan en los receptores de trasplante de HSC porque las células madre maduran en un hospedador viejo que ya cuenta con varias infecciones latentes. Cuando se elige entre los diversos métodos actuales para obtener células madre, se debe tener en cuenta su disponibilidad y la necesidad de optimizar las posibilidades de curación de cada receptor. Una estrategia consiste en el trasplante autólogo de HSC, en el cual el donador y el receptor son la misma persona. Después de la quimioterapia, se obtienen células madre y se purgan (*ex vivo*) las poblaciones neoplásicas residuales. El alotrasplante de HSC cuenta con la ventaja de tener un efecto de injerto contra tumor. En este caso, el receptor se ajusta en distintos grados en relación con el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leucocyte antigen*) con un donador que pudiera tener o no vínculo familiar con él. En algunos individuos se utiliza el tratamiento en que se evita la mieloablación (minialotrasplante), que permite que las células del receptor sobrevivan algún tiempo después del trasplante al tiempo que se conserva el efecto de injerto contra tumor y se evita someter al receptor a tratamiento de mieloablación. El trasplante de la sangre del cordón umbilical se utiliza cada vez más en adultos; en general, se necesitan 2 U independientes de sangre del cordón para lograr que los neutrófilos injerten de manera adecuada después del trasplante, aun cuando sólo una de las unidades tenga probabilidades de permitir un injerto a largo plazo. En cada caso, existe un equilibrio distinto entre la toxicidad del tratamiento para acondicionamiento, la necesidad de un efecto máximo de injerto contra tumor, las complicaciones infecciosas a corto y largo plazos, y el riesgo de enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*) aguda o crónica. Las distintas estrategias difieren en función de la velocidad de reconstitución, la línea celular introducida y el riesgo de GVHD (todos los factores que pueden producir distintos efectos sobre el riesgo de infección después del trasplante) **(cuadro 138-1)**. A pesar de estas salvedades, la mayoría de las infecciones se presenta en un plazo predecible después del procedimiento **(cuadro 138-2)**.

INFECCIONES BACTERIANAS

Durante el primer mes después del trasplante de HSC, las complicaciones infecciosas son similares a las que ocurren en pacientes granulocitopénicos que reciben quimioterapia por leucemia aguda **(cap. 70)**. Debido a la duración anticipada de 1-4 semanas de la neutropenia y la alta tasa de infección bacteriana en esta población, muchos centros administran antibióticos profilácticos a los pacientes desde el momento en que inicia el tratamiento para mieloablación. Las quinolonas reducen la incidencia de bacteriemia por gramnegativos en esta población. Las infecciones bacterianas son frecuentes durante los primeros días después del trasplante de HSC. Los microorganismos involucrados son en especial los que se ubican en la piel, las mucosas y los catéteres intravenosos (*Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, estreptococos) o bacterias aerobias que colonizan el intestino (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*). *Bacillus cereus*, si bien infrecuente, se ha ubicado como un patógeno que aparece poco después del trasplante y puede inducir meningitis, que es inusual en estos pacientes. La quimioterapia, el uso de antibióticos de amplio espectro y la reconstitución tardía de la inmunidad humoral colocan a los pacientes con trasplante de HSC en riesgo de diarrea y colitis causada por sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* y producción de toxinas. La reconstitución del intestino con microbiota de donantes ("trasplante fecal") ha tenido éxito en casos resistentes a fármacos **(cap. 129)**.

Transcurridos los primeros días con neutropenia, las infecciones por patógenos intrahospitalarios (p. ej., enterococos resistentes a vancomicina, *Stenotrophomonas maltophilia*, especies de *Acinetobacter* y bacterias gramnegativas productoras de β lactamasa de amplio espectro) y por bacterias filamentosas (p. ej., especies de *Nocardia*) se hacen más habituales. Está indicada la vigilancia, en particular en pacientes con antecedente de tuberculosis activa o latente, incluso si ya recibieron tratamiento adecuado. Entre 90 y 300 días después del trasplante se ha observado una forma de colitis bacteriana entre los receptores de sangre del cordón que responde a determinados antimicrobianos, como metronidazol, y según se ha establecido con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) probada en muestras para biopsia, es posible atribuirla a la bacteria *Bradyrhizobium enterica* (análoga de *B. japonicum*). Los episodios de bacteriemia por microorganismos encapsulados marcan el periodo tardío postrasplante (>6 meses tras la reconstitución de HSC); los pacientes que se someten a esplenectomía y los que tienen hipogammaglobulinemia persistente se encuentran en mayor riesgo.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 138-1 Riesgo de infección según el tipo de trasplante de células madre hematopoyéticas

TIPO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS	ORIGEN DE LAS CÉLULAS MADRE	RIESGO DE INFECCIÓN TEMPRANA: AGOTAMIENTO DE NEUTRÓFILOS	RIESGO DE INFECCIÓN TARDÍA: ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LINFOCITOS T Y B	RIESGO DE INFECCIÓN PERSISTENTE: GVHD E INMUNODEPRESIÓN YATRÓGENA	EFECTO DE INJERTO CONTRA TUMOR
Autólogo	El propio receptor	Riesgo alto; recuperación de neutrófilos en ocasiones prolongada	~1 año	Riesgo mínimo o nulo de GVHD e infección grave de inicio tardío	Nulo (–)
Singénico (gemelo genético)	Gemelo idéntico	Riesgo bajo; 1-2 semanas para la recuperación de neutrófilos	~1 año	Riesgo mínimo de GVHD e infección grave de inicio tardío	+/–
Alogénico de donador relacionado	Hermano	Riesgo bajo; 1-2 semanas para la recuperación de neutrófilos	~1 año	Riesgo mínimo o moderado de GVHD e infección grave de inicio tardío	++
Alogénico de donador relacionado	Hijo/padre (haploidéntico)	Riesgo intermedio; 2-3 semanas para la recuperación de neutrófilos	1-2 años	Riesgo moderado de GVHD e infección grave de inicio tardío	++++
Alogénico de adulto no relacionado	Donador no relacionado	Riesgo intermedio; 2-3 semanas para la recuperación de neutrófilos	1-2 años	Riesgo alto de GVHD e infección grave de inicio tardío	++++
Alogénico no relacionado de sangre de cordón	Unidades de sangre de cordón de donador no relacionado (×2)	Riesgo intermedio a alto; recuperación de neutrófilos en ocasiones prolongada	Prolongada	Riesgo mínimo o moderado de GVHD e infección grave de inicio tardío	++++
Minialoinjerto (sin mieloablación)	Donador (coexistencia transitoria con las células del receptor)	Riesgo bajo; recuento de neutrófilos cercano al normal	1-2+ años	Riesgo variable de GVHD e infección grave de inicio tardío[a]	++++ (pero se desarrolla con lentitud)

[a] De acuerdo con el grado de correspondencia (antígenos de histocompatibilidad principal y secundario), la GVHD puede ser grave o leve, la necesidad de inmunodepresión intensa o mínima, y el riesgo de infecciones tardías graves quizá coincida con el grado de inmunodepresión.
GVHD, enfermedad de injerto contra hospedador.

INFECCIONES MICÓTICAS

Después de la primera semana postrasplante de HSC, las infecciones micóticas se hacen cada vez más frecuentes, en especial entre los pacientes que recibieron antibióticos de amplio espectro. Al igual que en la mayoría de los individuos granulocitopénicos, las infecciones por *Candida* son las más habituales; sin embargo, ante el incremento del uso de fluconazol con fines profilácticos, se han vuelto más frecuentes las infecciones por *Candida albicans* resistente a fluconazol y aquellos hongos con resistencia natural a este medicamento, en particular *Aspergillus* y otros mohos (*Rhizopus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Penicillium*), lo que condujo a algunos centros a sustituir el fluconazol por medicamentos como micafungina, voriconazol, isavuconazol o pozaconazol. La identificación de *Candida auris* como un microorganismo patógeno ha dificultado la profilaxis y el tratamiento de micosis, ya que estos microorganismos a menudo son resistentes a la mayoría de los fármacos antifúngicos. La importancia de la profilaxis antimicótica con estos distintos fármacos, a diferencia del tratamiento empírico en caso de sospecha por un resultado positivo del análisis de β-D-glucano o la prueba del antígeno galactomanano, sigue siendo controvertida **(cap. 70)**. La infección confirmada se debe tratar en forma radical, de preferencia con fármacos que tengan actividad comprobada. En pacientes con GVHD que necesitan ciclos prolongados o indefinidos con glucocorticoides u otros inmunodepresores (p. ej., ciclosporina, tacrolimús [FK506], mofetilo micofenolato, rapamicina [sirolimús], globulina antitimocítica o anticuerpo contra CD52 [alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra linfocitos y monocitos]), hay un riesgo alto de micosis (por lo general, por *Candida* o *Aspergillus*), incluso después de que el trasplante se injerta y se resuelve la neutropenia; estos pacientes también se encuentran en riesgo alto de reactivación de alguna micosis latente (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis) en regiones donde estos hongos son endémicos y tras la participación en actividades como la jardinería o espeleología. El uso prolongado de catéteres venosos centrales para nutrición parenteral (lípidos) aumenta el riesgo de fungemia por *Malazzesia*. Algunos centros administran antimicóticos profilácticos a estos individuos. Debido al riesgo alto y prolongado de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (en especial en personas que reciben tratamiento por neoplasias hemáticas), la mayor parte de los pacientes recibe profilaxis para mantenimiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) que inicia después del injerto y continúa durante un año, por lo menos.

INFECCIONES PARASITARIAS

El régimen que acaba de describirse para el hongo patógeno *Pneumocystis* también puede proteger a los pacientes seropositivos del parásito *T. gondii*, que llega a provocar neumonía, enfermedad visceral (en ocasiones) y lesiones en el sistema nervioso central (SNC) (más frecuentes). Las ventajas de mantener a los receptores de trasplantes de HSC con profilaxis diaria con TMP-SMX durante un año después del procedimiento son que se les aporta cierta protección contra *Listeria monocytogenes* y nocardiosis, así como contra infecciones tardías por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que provienen de la imposibilidad de un sistema inmunitario inmaduro para responder a los antígenos polisacáridos.

Con el aumento de los viajes internacionales, las enfermedades parasitarias que de ordinario se restringían a nichos ambientales específicos pue-

CUADRO 138-2 Fuentes comunes de infección postrasplante de células madre hematopoyéticas

SITIO DE LA INFECCIÓN	PERIODO POSTRASPLANTE		
	TEMPRANO (<1 MES)	INTERMEDIO (1-4 MESES)	TARDÍO (>6 MESES)
Diseminada	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas)	*Candida, Aspergillus,* EBV	Bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*)
Piel y mucosas	HSV	HHV-6	VZV, HPV (verrugas)
Pulmones	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas), *Candida*, *Aspergillus*, otros mohos, HSV	CMV, virus respiratorios estacionales, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*	*Pneumocystis, Nocardia, S. pneumoniae*
Tubo digestivo	*Clostridium difficile*	CMV, adenovirus	EBV, CMV
Riñón		Virus BK, adenovirus	
Encéfalo		HHV-6, *Toxoplasma*	*Toxoplasma*, virus JC (raro)
Médula ósea		CMV, HHV-6	CMV, HHV-6

CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr; HHV-6, virus del herpes humano tipo 6; HPV, virus del papiloma humano; HSV, virus del herpes simple; VZV, virus de varicela-zóster.

Biblioteca Médica Virtual

den implicar un riesgo de reactivación en ciertos pacientes tras el trasplante de HSC. Por ello, en receptores con los antecedentes indicados y que no se habían sometido a detección o tratamiento antes del trasplante o aquellos con exposición reciente, puede justificarse el estudio para descartar infecciones por *Strongyloides*, *Leishmania*, esquistosomas, tripanosomas o distintos parásitos que causan enfermedad diarreica (*Giardia*, *Entamoeba*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*).

INFECCIONES VIRALES

Los receptores de trasplante de HSC son susceptibles a infecciones por distintos virus, entre los que se encuentran los síndromes de infección primaria y reactivación producidos por casi todos los virus del herpes humano **(cuadro 138-3)** y las infecciones agudas causadas por virus que circulan en la comunidad.

Virus del herpes simple Las primeras dos semanas tras el trasplante, gran parte de los pacientes seropositivos a HSV-1 excreta el virus de la orofaringe. La posibilidad de aislar el HSV declina con el tiempo. Se demostró que la administración de aciclovir (o valaciclovir) en forma profiláctica a receptores de trasplante de HSC seropositivos reduce la mucositis y previene la neumonía por HSV (una afectación infrecuente que se refiere casi de manera exclusiva en los receptores de alotrasplante de HSC). Tanto la esofagitis (por lo general por HSV-1) como la enfermedad anogenital (que se debe con frecuencia a HSV-2), pueden prevenirse con la profilaxis con aciclovir. **Para un análisis más detallado véase el capítulo 187.**

Virus de varicela zóster La reactivación del VZV se manifiesta como herpes zóster y puede presentarse en el transcurso del primer mes, no obstante, es más frecuente varios meses después del trasplante. Las tasas de reactivación son ~40% en el caso de los receptores de alotrasplante de HSC y de 25% en los receptores de autotrasplante. El zóster localizado puede diseminarse con rapidez en el paciente con inmunodepresión, por fortuna, la enfermedad diseminada suele controlarse con dosis altas de aciclovir. Debido a la diseminación frecuente de VZV en individuos con lesiones cutáneas, el aciclovir se administra en forma profiláctica en muchos centros para prevenir cuadros graves. Las dosis bajas parecen ser efectivas para prevenir la reactivación de VZV, sin embargo, el aciclovir también puede suprimir el desarrollo de inmunidad específica contra VZV. De esta manera, su uso durante sólo seis meses tras el trasplante no impide que el herpes zóster se desarrolle una vez que el tratamiento se retira. La administración de dosis bajas de aciclovir durante todo un año tras el trasplante resulta efectiva y puede eliminar la mayor parte de los casos de zóster postrasplante. **Para un análisis más detallado véase el capítulo 188.**

CUADRO 138-3 Síndromes que producen los herpesvirus en los receptores de trasplante

VIRUS	ENFERMEDAD POR REACTIVACIÓN
Virus del herpes simple tipo 1	Lesiones orales Lesiones esofágicas Neumonía (principalmente en receptores de trasplante de HSC) Hepatitis (rara)
Virus del herpes simple tipo 2	Lesiones anogenitales Hepatitis (rara)
Virus de varicela-zóster	Herpes zóster (puede diseminarse)
Citomegalovirus	Relacionada con el rechazo del injerto Fiebre y malestar general Insuficiencia de médula ósea Neumonitis Enfermedad gastrointestinal
Virus de Epstein-Barr	Enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B/linfoma Leucoplaquia vellosa oral (rara)
Herpesvirus humano tipo 6	Fiebre Injerto tardío de monocitos/plaquetas Encefalitis (controversial)
Herpesvirus humano tipo 7	Indefinida
Virus relacionado con el sarcoma de Kaposi (herpesvirus humano tipo 8)	Sarcoma de Kaposi Linfoma primario por efusión (raro) Enfermedad de Castleman multicéntrica (rara) Aplasia de médula ósea (rara)

HSC, células madre hematopoyéticas.

Citomegalovirus El inicio de la enfermedad por CMV (neumonía intersticial, supresión de la médula ósea, insuficiencia del trasplante, hepatitis/colitis) suele tener lugar de 30-90 días después del trasplante de HSC, una vez que el recuento de granulocitos es adecuado, pero la reconstitución inmunitaria no ha tenido lugar. La enfermedad por CMV rara vez aparece antes de los 14 días tras el trasplante y podría manifestarse incluso hasta cuatro meses después del procedimiento. Es de máxima preocupación durante el segundo mes posterior al trasplante, en particular en receptores de alotrasplante de HSC. En los casos en que se agotan los linfocitos T en el donador de médula ósea (para prevenir la GVHD o eliminar un tumor de linfocitos T) y en quienes reciben sangre de cordón umbilical, la enfermedad puede manifestarse en forma más temprana. El uso de alemtuzumab para prevenir la GVHD en el trasplante sin mieloablación se relaciona con aumento de la enfermedad por CMV. Los individuos que reciben ganciclovir para profilaxis, tratamiento presintomático o como tratamiento (véase más adelante) pueden padecer infección recurrente por CMV incluso después de cuatro meses del trasplante, porque el tratamiento parece retrasar una respuesta inmunitaria eficaz contra la infección por ese virus. Si bien la enfermedad por CMV puede manifestarse como fiebre aislada, granulocitopenia, trombocitopenia o afectación gastrointestinal, la causa principal de muerte por infección con CMV en el contexto del trasplante de HSC es la neumonía.

Debido al uso estandarizado de productos negativos a CMV o hemoderivados filtrados, la infección primaria por este virus debe constituir un riesgo importante en el alotrasplante sólo cuando el receptor es seropositivo a CMV y el donador es seronegativo. Esta situación es la inversa a la que se observa en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. El CMV se reactiva de reservorios latentes presentes en el receptor al momento en que los linfocitos T del donador (en especial linfocitos T de la sangre del cordón) están muy inmaduros para contener la multiplicación del CMV. Si los linfocitos T del donador no se han encontrado nunca con CMV y el receptor es portador del virus, el paciente tiene el riesgo máximo de padecer una enfermedad grave. En los receptores con CMV también puede reactivarse la enfermedad o surgir sobreinfección por otra cepa del donador, pero las manifestaciones clínicas son menos graves, al parecer por la memoria específica de los linfocitos T del donador para el CMV. La mayoría de los pacientes infectados con CMV que se somete a un trasplante de HSC excretan virus, con o sin datos clínicos. La enfermedad grave por CMV es mucho más frecuente en receptores de alotrasplantes que de autotrasplantes, y en muchas ocasiones se relaciona con GVHD. Además de la neumonía y la supresión de la médula ósea (y, en menos casos, la falla del trasplante), las manifestaciones de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante de HSC son fiebre con o sin artralgias, mialgias, hepatitis y esofagitis. Se desarrollan úlceras por CMV tanto en el tubo digestivo alto como en el bajo, y a veces es difícil distinguir entre la diarrea por GVHD y la que se debe a infección por CMV. El hallazgo de CMV en el hígado de un paciente con GVHD no significa necesariamente que el virus propicie las anomalías de las enzimas hepáticas. Resulta interesante que las manifestaciones oculares y neurológicas de las infecciones por CMV son comunes en pacientes con sida, pero son infrecuentes en individuos que padecen la enfermedad tras el trasplante.

El manejo de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante de HSC consiste en estrategias que se dirigen hacia la profilaxis, el tratamiento presintomático (supresión de la replicación silenciosa) y el tratamiento de la enfermedad. La profilaxis permite una incidencia menor de enfermedad a expensas de tratar a muchos pacientes que de otra manera no necesitarían manejo. Debido a la tasa alta de mortalidad por la neumonía por CMV en estos pacientes y la dificultad para diagnosticar en forma temprana la infección por el virus, en algunos centros se ha utilizado de manera profiláctica el ganciclovir IV o el valganciclovir oral, y se ha demostrado que previene la enfermedad por CMV durante el periodo de vulnerabilidad máxima (desde el momento del injerto hasta el día 120 tras el trasplante). El ganciclovir también previene la reactivación del HSV y reduce el riesgo de aquella del VZV; de esta manera, la profilaxis con aciclovir debe interrumpirse una vez que se administra ganciclovir. El problema primordial de la administración de ganciclovir tiene que ver con sus efectos adversos, entre otros la supresión de la médula ósea relacionada con la dosis (trombocitopenia, leucopenia, anemia y pancitopenia). Debido a que la frecuencia de neumonía por CMV es más baja en los receptores de autotrasplante de HSC (2-7%) que entre receptores de alotrasplante (10-40%), la profilaxis en el primer grupo no se convertirá en la regla en tanto no se cuente con un antiviral oral menos tóxico. Hay varios agentes en investigación.

En la mayor parte de las instituciones se administra tratamiento presintomático del CMV, es decir, se empieza el tratamiento farmacológico

Biblioteca Médica Virtual

sólo después de detectar CMV en sangre con una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification test*). Para reducir la variabilidad entre las pruebas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) diseñó un patrón de referencia internacional para medir la carga de CMV con exámenes basados en NAAT. La estrategia presintomática sustituyó al tratamiento profiláctico por los efectos tóxicos de los fármacos (p. ej., neutropenia y supresión medular) y también sustituyó al tratamiento en todos los trasplantes de HSC seropositivos (receptor, donador o ambos) con antirretrovirales (típicamente ganciclovir). Cuando el resultado es positivo (o aumenta la carga viral), se instituye de inmediato el tratamiento presintomático con ganciclovir. La estrategia presintomática dirigida a pacientes con datos cuantitativos por NAAT de infección por CMV todavía puede conducir a tratamientos innecesarios de muchos individuos con fármacos que tienen efectos adversos, por pruebas de laboratorio que no son altamente predictivas de la enfermedad; sin embargo, la enfermedad invasora, en especial la pulmonar, es difícil de tratar y se acompaña de una mortalidad alta. Una vez que se interrumpe la profilaxis o el tratamiento presintomático, en ocasiones se observan las manifestaciones tardías de la replicación del CMV, pero para entonces el paciente con un trasplante de HSC ya posee una mejor función del injerto y puede combatir mejor la enfermedad. Los receptores de trasplantes de sangre del cordón son muy propensos a padecer la enfermedad causada por integrantes de la familia del virus del herpes humano, incluido el CMV. Con la aplicación del patrón de la OMS para medir la carga de CMV se facilitará la realización de estudios con grupo testigo a gran escala y, así, el establecimiento de las normas óptimas para los distintos subgrupos de pacientes.

La neumonía por CMV en los receptores de trasplante de HSC (a diferencia de lo que ocurre en otras situaciones clínicas) suele tratarse tanto con inmunoglobulina IV (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) como con ganciclovir. En los pacientes que no toleran el ganciclovir, el foscarnet constituye una alternativa útil, aunque podría producir nefrotoxicidad y desequilibrio electrolítico. En quienes no hay tolerancia clínica al ganciclovir ni al foscarnet puede usarse cidofovir; sin embargo, su eficacia aún no está bien definida, y sus efectos secundarios incluyen la nefrotoxicidad. En la actualidad se llevan a cabo estudios clínicos con una forma conjugada de lípido de cidofovir (brincidofovir) que, al parecer, tiene mayor actividad y menor toxicidad que el cidofovir. En una serie pequeña de pacientes, la transfusión de linfocitos T específicos para CMV del donador redujo la carga viral; este resultado sugiere que la inmunoterapia (p. ej., linfocitos T de banco) podría tener aplicación en el tratamiento de esta enfermedad en el futuro. **Para un análisis más detallado véase el capítulo 190.**

Virus del herpes humano tipos 6 y 7 El herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6), que causa la roseola en niños, es un virus del herpes de distribución generalizada que se reactiva (según se determina con PCR cuantitativa en plasma) en ~50% de los receptores de trasplante de HSC entre 2-4 semanas después del procedimiento. La reactivación es más frecuente en individuos que necesitan glucocorticoides para el manejo de la GVHD y entre quienes reciben un segundo trasplante. La reactivación del HHV-6, en especial del tipo B, podría asociarse a injerto tardío de monocitos y plaquetas. La encefalitis límbica que aparece después del trasplante se ha relacionado con la detección de HHV-6 en líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación causal de esta asociación no se encuentra bien definida; en varios casos, la viremia se detectó en el plasma mucho tiempo antes del inicio de la encefalitis. De manera independiente a esto, la mayoría de los pacientes con encefalitis presentaba cargas virales muy altas en el plasma en el momento de la enfermedad neurológica central, y ha sido posible detectar el antígeno viral en los astrocitos del hipocampo. El DNA del HHV-6 en ocasiones se detecta en muestras pulmonares tras el trasplante. Sin embargo, su participación en la neumonitis no queda clara y es frecuente que coexistan otros patógenos. Si bien el HHV-6 es susceptible al foscarnet y al cidofovir (y quizá al ganciclovir) *in vitro*, la eficacia del tratamiento antiviral no se encuentra bien estudiada. Se sabe poco sobre el virus del herpes relacionado HHV-7 o su importancia en la infección posterior al trasplante. **Para un análisis más detallado véase el capítulo 190.**

Virus de Epstein-Barr La infección primaria por EBV puede resultar letal en los pacientes con trasplante de HSC; la reactivación del virus puede generar la enfermedad linfoproliferativa EBV B (EBV-LPD, *EBV-B cell lymphoproliferative disease*), que también puede causar la muerte en quienes reciben fármacos inmunodepresores. La infección latente de los linfocitos B por el EBV desencadena varios fenómenos interesantes en los receptores de trasplantes de HSC. La ablación de la médula ósea que se realiza como parte del procedimiento para trasplante de HSC en ocasiones puede eliminar al EBV latente del hospedador. La infección puede entonces readquirirse de inmediato tras el trasplante mediante transferencia de linfocitos B infectados del donador. En casos aislados, el trasplante derivado de un donador seronegativo puede inducir la curación. Entonces, el receptor se encuentra en riesgo de una segunda infección primaria.

La EBV-LPD puede desarrollarse en los linfocitos B del receptor (si alguno sobrevive a la ablación de la médula ósea), pero es más probable que sea una consecuencia del crecimiento incontrolado de los linfocitos del donador infectados. Hay más probabilidad de que se presenten tanto replicación lítica como latente del EBV durante la inmunodepresión (p. ej., se relacionan con GVHD y el uso de anticuerpos contra linfocitos T). Si bien es menos probable en el trasplante autólogo, la reactivación puede observarse en receptores de autotrasplantes con pérdida de linfocitos T (es decir, pacientes a los que se están administrando anticuerpos contra linfocitos T para el tratamiento de linfoma de este tipo celular con depresión de la médula ósea). La EBV-LPD, que puede manifestarse incluso de 1-3 meses tras el injerto, puede provocar fiebre alta y adenopatía cervical que simulan los síntomas de la mononucleosis infecciosa, aunque se manifiesta con más frecuencia como una tumoración extraganglionar. La incidencia de EBV-LPD entre los receptores de alotrasplante de HSC es 0.6-1%, lo que contrasta con ~5% en los receptores de trasplante renal, y hasta de 20% en aquellos con trasplante cardiaco. En todos los casos, hay una probabilidad mayor de que la EBV-LPD se presente con dosis altas en caso de una inmunodepresión prolongada, en especial la que deriva del uso de anticuerpos contra linfocitos T, glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimús). Otro grupo de alto riesgo son los receptores de sangre del cordón por la función tardía de los linfocitos T. Cuando se administra ganciclovir como tratamiento presintomático de la enfermedad por CMV, puede reducir la replicación lítica del EBV y, por ende, disminuir la reserva de linfocitos B que tienen potencial de infectarse y generar LPD. Hay cada vez más datos que indican que la sustitución de los inhibidores de la calcineurina por inhibidores m-Tor (p. ej., rapamicina) ejerce un bloqueo de la proliferación sobre los linfocitos B infectados por EBV, el cual reduce la posibilidad de que se desarrollen LPD o trastornos proliferativos no relacionados con ésta y asociados a la inmunodepresión vinculada con el trasplante.

La prueba de PCR sirve para vigilar la síntesis de EBV después del trasplante de HSC. Las cargas virales altas o crecientes predicen una probabilidad mayor de desarrollar EBV-LPD y deben inducir a una reducción rápida de la inmunodepresión, así como a la búsqueda de enfermedad ganglionar o extraganglionar. Cuando la reducción del tratamiento inmunodepresor no trae consigo el efecto deseado, la administración de anticuerpos monoclonales contra CD20 (p. ej., rituximab) para el tratamiento de linfomas de linfocitos B que expresan esta proteína de superficie genera respuestas impresionantes, y constituye el tratamiento de primera línea para EBV-LPD positiva a CD20; sin embargo, un resultado del tratamiento es la supresión a largo plazo de las respuestas de anticuerpos nuevas, y las recurrencias son frecuentes. Otros anticuerpos dirigidos contra los linfocitos B, que incluyen aquellos contra CD22, se encuentran en estudio. La participación de los antivirales no está bien definida porque no se ha confirmado que alguno cuente con actividad contra las distintas variantes de la infección latente por EBV. La disminución de la replicación lítica y la producción de viriones en estos pacientes podrían, en teoría, generar una reducción estadística de la frecuencia de la enfermedad latente al disminuir el número de viriones disponibles para causar más infecciones. En informes de caso y estudios pequeños en animales se utilizó el ganciclovir con o sin zidovudina en dosis alta, junto con otros fármacos, con el objetivo de erradicar EBV-LPD y linfomas del SNC, otra complicación del trasplante relacionada con el EBV. Tanto el interferón como el ácido retinoico se usaron en el tratamiento de la EBV-LPD, al igual que la IVIg, pero ningún estudio clínico a gran escala ha estudiado la eficacia de alguno de estos agentes. Hay otros fármacos que se encuentran en evaluación preclínica. Los regímenes quimioterapéuticos estándar se utilizan en caso de que la enfermedad persista tras la reducción de la dosis de inmunodepresores y la administración de anticuerpos. Los linfocitos T específicos contra EBV que genera el donador se han utilizado con fines experimentales para prevenir y tratar la EBV-LPD en receptores de alotrasplantes, y hoy se realizan esfuerzos para incrementar la actividad y especificidad de linfocitos T generados *ex vivo*. **Para un análisis más detallado véase el capítulo 189.**

Virus del herpes humano tipo 8 (KSHV) El KSVH tipo gamma relacionado con el EBV, que guarda relación causal con el sarcoma de Kaposi, el linfoma primario por efusión, y con la enfermedad de Castleman multicéntrica, rara vez produce enfermedad en receptores de trasplante de HSC, si bien se informaron algunos casos de aplasia de médula ósea asociada al virus en el periodo en torno al trasplante. La prevalencia relativamente baja del KSHV en la población y la duración limitada de la supre-

Biblioteca Médica Virtual

sión profunda de linfocitos T después de un trasplante de HSC, constituyen una explicación plausible de la incidencia baja que hoy tiene la enfermedad por KSHV, a diferencia de la observada en receptores de trasplantes de órganos sólidos y en pacientes con infección por VIH. **Para un análisis más detallado véase el capítulo 190.**

Otros virus (distintos a los virus del herpes) El diagnóstico de neumonía en los receptores de trasplante de HSC plantea problemas especiales. Debido a que los pacientes se someten a un tratamiento con múltiples quimioterapéuticos y, en ocasiones, a la radiación, su diagnóstico diferencial debe incluir (además de la neumonía bacteriana y micótica) la neumonitis por CMV, la neumonía viral, la neumonía parasitaria, la hemorragia alveolar difusa y la neumonitis química o asociada a la radiación. Puesto que los hongos y los virus (p. ej., virus de la gripe [influenza] tipos A y B, virus sincitial respiratorio [RSV, *respiratory syncytial virus*], virus de parainfluenza [tipos 1 a 4], adenovirus, enterovirus, bocavirus, metapneumovirus humano, coronavirus y rinovirus [que se detectan cada vez con más frecuencia mediante PCR múltiple]) también pueden inducir neumonía en estas circunstancias, es importante obtener un diagnóstico específico. Los métodos para el diagnóstico comprenden tinción de Gram, cultivo microbiológico, pruebas de antígenos y, cada vez más, PCR de microorganismos patógenos múltiples y espectrometría de masa.

CONSIDERACIONES GLOBALES

M. tuberculosis se ha convertido en una causa poco frecuente de neumonía en los receptores de trasplante de HSC en los países occidentales (produce <0.1-0.2% de los casos), pero es común en Hong Kong (5.5%) y en otros países donde la prevalencia de tuberculosis es alta. El antecedente de exposición en el receptor es un elemento sin duda determinante para la valoración de infecciones postrasplante.

Tanto el RSV como el virus de parainfluenza, en particular el tipo 3, pueden ocasionar neumonía grave o incluso letal en receptores de trasplante de HSC. Las infecciones por estos microorganismos en ocasiones se presentan como epidemias intrahospitalarias desastrosas. El tratamiento con palivizumab o ribavirina en caso de infección por RSV sigue siendo controvertida. También se presenta influenza en receptores de trasplante de HSC, y por lo general refleja la presencia de la infección en la comunidad. La evolución a neumonía es más frecuente cuando la infección ocurre poco después del trasplante y cuando el receptor cursa con linfopenia. Los inhibidores de la neuraminidasa oseltamivir (oral) y zanamivir (en aerosol) actúan contra los virus de influenza tipos A y B, y constituyen una opción terapéutica razonable. En algunos países hay disponibilidad de inhibidores de la neuraminidasa en formulaciones parenterales, como el peramivir (IV), y algunos fármacos orales nuevos siguen en estudio clínico. Una medida preventiva importante es la inmunización de las personas que habitan en la misma casa, los miembros del personal hospitalario y otros contactos frecuentes. Es posible aislar adenovirus en los receptores de trasplante de HSC en tasas que van de 5 a ≥18%. Al igual que la infección por CMV, la infección por adenovirus es más frecuente durante los primeros tres meses después del trasplante y, a menudo, es asintomática, aunque se han publicado casos de neumonía, cistitis/nefritis hemorrágica, gastroenteritis grave con hemorragia e infección diseminada letal, que quizá sean específicas para cada cepa. Actualmente se estudia el tratamiento con linfocitos T de banco específicos contra el virus en infecciones por adenovirus (al igual que para las infecciones por CMV y EBV).

Si bien en ocasiones distintos virus respiratorios pueden causar neumonía e insuficiencia respiratoria graves en los receptores de trasplante de HSC, la infección leve o incluso asintomática podría ser más común. Por ejemplo, si bien los rinovirus y los coronavirus son copatógenos frecuentes en los receptores de trasplante de HSC, se desconoce si contribuyen de manera independiente a alguna infección pulmonar relevante. En la actualidad, es indispensable estudiar más la contribución general de estos virus patógenos de las vías respiratorias a la carga de enfermedad de las vías respiratorias bajas en los receptores de trasplante de HSC. Puede haber infecciones por parvovirus B19 (que se manifiestan como anemia o, en ocasiones, pancitopenia) y las diseminadas por enterovirus (en ocasiones letales). La infección por parvovirus B19 puede tratarse con IVIg **(cap. 192)**.

Los rotavirus constituyen una causa de gastroenteritis en los receptores de trasplante de HSC, pero con mayor frecuencia en niños. El norovirus es una causa frecuente de vómito y diarrea, y los síntomas se prolongan en los receptores de HSC. La concentración urinaria de virus BK (un poliomavirus) es alta en individuos con inmunodepresión profunda. En ellos, la viruria de BK se asocia a cistitis hemorrágica. Al contrario de su frecuencia entre pacientes con una función deficiente de los linfocitos T por sida (4-5%), la leucoencefalopatía multifocal progresiva por el virus análogo JC es relativamente infrecuente entre los receptores de trasplante de HSC **(cap. 133)**. Cuando es trasmitido por mosquitos o trasfusión sanguínea, el virus del Nilo occidental (WNV, *West Nile virus*) puede generar encefalitis y la muerte después de un trasplante de HSC.

INFECCIONES EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Las tasas de morbilidad y mortalidad entre los receptores de trasplante de órgano sólido (SOT, *solid organ transplant*) se reducen con el uso de antibióticos efectivos. Los microorganismos que producen infecciones agudas en los receptores de SOT son distintos de los que infectan a los receptores de trasplante de HSC, porque quienes se someten a la primera intervención no pasan por un periodo de neutropenia. A pesar de esto, puesto que el procedimiento para trasplante implica una cirugía mayor, los receptores de SOT presentan susceptibilidad a infecciones en los sitios de las anastomosis y de las heridas. En comparación con los receptores de trasplantes de HSC, quienes reciben SOT se mantienen en inmunodepresión durante periodos más largos (muchas veces, de manera permanente), así que son susceptibles a muchos de los mismos microorganismos que los pacientes con alteración crónica de la inmunidad mediada por linfocitos T (**cap. 70**, en especial el **cuadro 70-1**). Por otra parte, la incompatibilidad persistente del HLA entre las células inmunitarias del receptor (es decir, linfocitos T efectores) y el órgano del donador (aloinjerto) coloca al órgano en un riesgo alto y permanente de infección.

Durante la fase temprana (<1 mes tras el trasplante; **cuadro 138-4**), las infecciones se deben las más de las veces a bacterias extracelulares (estafilococos, estreptococos, enterococos, *E. coli*, otros microorganismos gramnegativos, incluidos microorganismos intrahospitalarios con amplia resistencia a antibióticos), que muchas veces se originan en la herida quirúrgica o los sitios de la anastomosis. El tipo de trasplante determina en gran medida el espectro de la infección. En las semanas subsecuentes, los efectos secundarios de la administración de fármacos que suprimen la inmunidad mediada por células se hacen evidentes, y pueden adquirirse (o, con más frecuencia, reactivarse) virus, micobacterias, hongos endémicos y parásitos (ya sea que deriven del receptor o del órgano trasplantado). Es frecuente que la infección por CMV represente un problema, en particular durante los primeros seis meses tras el trasplante, y puede manifestarse como enfermedad sistémica grave o como una infección en el órgano trasplantado. La reactivación del HHV-6 (determinada con PCR en plasma) se desarrolla en el transcurso de las primeras 2-4 semanas tras el trasplante y puede relacionarse con fiebre, leucopenia y, en casos muy raros, encefalitis. Los datos sugieren que la replicación del HHV-6 y el HHV-7 podría exacerbar la enfermedad inducida por CMV. El CMV se asocia no sólo a inmunodepresión generalizada, sino también a los síndromes de rechazo relacionados específicos del órgano: glomerulopatía en receptores de trasplante renal, bronquiolitis obliterante en receptores de trasplante pulmonar, vasculopatía en receptores de trasplante cardiaco y síndrome de desaparición de los conductos biliares en receptores de trasplante hepático. Se encuentra bien definida una relación compleja que se desarrolla entre el incremento de la replicación del CMV y la intensificación del rechazo del injerto: la inmunodepresión intensa permite el aumento de la replicación del CMV, que se vincula con rechazo del injerto. Por ello es que la atención se ha centrado mucho en el diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento de la infección por CMV en los receptores de SOT. Se refiere la transmisión temprana de WNV en receptores de trasplante de un órgano donado o transfusión sanguínea; sin embargo, el riesgo de adquirir este virus logró reducirse con los procedimientos de detección. En casos aislados, los virus de la rabia y de la coriomeningitis linfocítica también se han transmitido en estas circunstancias graves; aunque se acompañan de síndromes clínicos particulares, las dos infecciones virales generan encefalitis letal. Puesto que no se llevan a cabo de manera sistemática pruebas para detección de virus inusuales, sólo una valoración atenta del donador potencial puede prevenir el uso de un órgano infectado.

Después de los primeros seis meses tras el trasplante, pueden convertirse en un problema aquellas infecciones características en los pacientes con deficiencias de la inmunidad mediada por células (es decir, infecciones por *Listeria*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, micobacterias, diversos hongos y otros patógenos intracelulares). Los pacientes extranjeros y quienes realizan viajes internacionales podrían experimentar la reactivación de infecciones silenciosas por tripanosoma, *Leishmania*, *Plasmodium*, *Strongyloides* y otros parásitos. La reactivación de la infección latente por *M. tuberculosis*, si bien rara en los países occidentales, es mucho más frecuente en los países en desarrollo; casi siempre la fuente es el receptor, no obstante, es posible que la reactivación y la diseminación se originen en el órgano del donador. Si bien la enfermedad pulmonar sigue siendo la más frecuente, se pueden afectar sitios atípicos y las tasas de mortalidad pueden ser altas

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 138-4 Infecciones frecuentes postrasplante de órgano sólido, según el sitio en que ocurren

SITIO DE LA INFECCIÓN	PERIODO POSTERIOR AL TRASPLANTE		
	TEMPRANO (<1 MES)	INTERMEDIO (1-4 MESES)	TARDÍO (>6 MESES)
Órgano del donador	Infecciones bacterianas y micóticas del injerto, el sitio de la anastomosis y la herida quirúrgica	Infección por CMV	Infección por EBV (puede afectar al aloinjerto)
Sistémica	Bacteriemia y candidemia (que con frecuencia se deben a la colonización del catéter venoso central)	Infección por CMV (fiebre, supresión de la médula ósea)	Infección por CMV, en especial en pacientes que reciben profilaxis temprana tras el trasplante; síndromes de proliferación de EBV (pueden afectar los órganos del donador)
Pulmón	Neumonía bacteriana por aspiración con microorganismos intrahospitalarios predominantes en relación con la intubación y la sedación (riesgo máximo en el trasplante pulmonar)	Infección por *Pneumocystis*; neumonía por CMV (riesgo máximo en el trasplante pulmonar); infección por *Aspergillus* (riesgo máximo en el trasplante pulmonar)	Infección por *Pneumocystis*; neumopatías granulomatosas (nocardias, reactivación de enfermedades por hongos y micobacterias)
Riñón	Infecciones bacterianas y micóticas (*Candida*) (cistitis, pielonefritis) relacionadas con introducción de catéteres por vías urinarias (riesgo máximo en el trasplante renal)	Trasplante renal: infección por virus BK (relacionado con nefropatía); infección por virus JC	Trasplante renal: bacterias (infecciones tardías de vías urinarias, por lo general sin relación con bacteriemia); virus BK (nefropatía, insuficiencia del injerto, vasculopatía generalizada)
Hígado y vías biliares	Colangitis	Hepatitis por CMV	Hepatitis por CMV
Corazón		Infección por *Toxoplasma gondii* (riesgo máximo en el trasplante cardiaco); endocarditis (*Aspergillus* y gramnegativos más comunes que en la población general)	Infección por *T. gondii* (riesgo máximo en el trasplante cardiaco)
Aparato digestivo	Peritonitis, en especial tras el trasplante hepático	Colitis secundaria a infección por *Clostridium difficile* (el riesgo puede persistir)	Colitis secundaria a infección por *C. difficile* (el riesgo puede persistir)
Sistema nervioso central		*Listeria* (meningitis); infección por *T. gondii*; infección por CMV	Meningitis por *Listeria*; meningitis por *Cryptococcus*; absceso por *Nocardia*; PML relacionada con virus JC

CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

(hasta 30%). La vigilancia, la profilaxis o el tratamiento presintomático (si está indicado), así como el diagnóstico y tratamiento rápidos de las infecciones permiten salvar la vida de los receptores de SOT, quienes permanecen inmunodeprimidos, a diferencia de la mayoría de las personas que se someten a trasplante de HSC.

Los receptores de SOT son susceptibles a EBV-LPD incluso desde dos meses después del trasplante y durante muchos años. La prevalencia de esta complicación se incrementa con el uso prolongado de medicamentos potentes para la supresión de linfocitos T. En algunos casos, la disminución del grado de inmunodepresión podría revertir la condición. Entre los pacientes con SOT, aquellos con trasplante de corazón y pulmón (quienes reciben los regímenes inmunodepresores más intensivos) tienen el riesgo más alto de desarrollar EBV-LPD, en particular en los pulmones. Si bien la enfermedad suele originarse por efecto de los linfocitos B del receptor, se han observado varios casos en que las células del donador le dan origen, en particular en el órgano trasplantado. La concentración intensa de los tejidos linfoides que contienen linfocitos B en determinados órganos (p. ej., el tejido linfoide de los bronquios en el pulmón), los factores anatómicos (p. ej., la imposibilidad de que los linfocitos T del hospedador tengan acceso al órgano trasplantado por la alteración de los linfáticos), así como las diferencias en los *loci* principales de histocompatibilidad entre los linfocitos T del hospedador y el órgano (es decir, la falta de migración celular o la carencia de cooperación efectiva entre los linfocitos T, los macrófagos y las células dendríticas) pueden generar una eliminación deficiente de los linfocitos B infectados por el EBV. Algunos receptores de SOT también muestran gran susceptibilidad al sarcoma de Kaposi y, con menos frecuencia, a los trastornos por proliferación de los linfocitos B asociados al KSHV, como el linfoma primario por efusión y la enfermedad de Castleman multicéntrica. El sarcoma de Kaposi es 550-1 000 veces más frecuente en receptores de SOT que en la población general, puede desarrollarse con gran rapidez después del trasplante y también puede surgir en el aloinjerto. Sin embargo, debido a que la seroprevalencia del KSHV es muy baja en los países occidentales, no es frecuente observar sarcoma de Kaposi. Los receptores (o donadores) de Islandia, Medio Oriente, países del Mediterráneo y África tienen más riesgo de padecer la enfermedad. Los datos sugieren que un cambio del régimen inmunodepresor del uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimús) a fármacos con actividad sobre la vía mTor (sirolimús, everolimús) después de la cicatrización adecuada de la herida podría reducir en gran medida la probabilidad de padecer sarcoma de Kaposi, y quizá EBV-LPD y algunas otras neoplasias malignas que siguen al trasplante.

TRASPLANTE RENAL

Véase el cuadro 138-4.

Infecciones tempranas Las bacterias producen con frecuencia infecciones que aparecen en el periodo inmediato posterior al trasplante renal. Es importante la profilaxis antibiótica perioperatoria, y muchos centros administran cefalosporinas para reducir el riesgo de complicaciones posquirúrgicas. Las infecciones de vías urinarias que surgen poco después del trasplante suelen relacionarse con las alteraciones anatómicas debidas a la cirugía. Algunas de estas infecciones tempranas necesitan tratamiento prolongado (p. ej., seis semanas de antibióticos en pielonefritis). Las infecciones de vías urinarias que se presentan >6 meses después del trasplante pueden exigir tratamiento durante periodos más cortos porque al parecer no se relacionan con la tasa alta de pielonefritis o recaída que se observa en las infecciones que aparecen durante los primeros tres meses.

La profilaxis con TMP/SMX durante los primeros 4-6 meses después del trasplante reduce la frecuencia de infecciones en los periodos inicial e intermedio (véase más adelante, cuadros 138-4 y 138-5).

Infecciones en el periodo intermedio Debido a la inmunodepresión persistente, los receptores de trasplante renal presentan predisposición a las infecciones pulmonares que caracterizan a los individuos con deficiencia de linfocitos T (es decir, infecciones por bacterias intracelulares, micobacterias, nocardias, hongos, virus y parásitos). La tasa de mortalidad alta por la infección por *Legionella pneumophila* (cap. 154) condujo al cierre de unidades de trasplante renal en hospitales con legionelosis endémica.

Alrededor de 50% de todos los receptores de trasplante renal que se presentan con fiebre entre 1-4 meses después del trasplante tiene evidencia de enfermedad por CMV; el CMV mismo genera la fiebre en más de dos terceras partes de los casos, de modo que es el patógeno predominante durante este periodo. La infección por CMV (cap. 190) también puede manifestarse con artralgias, mialgias o síntomas orgánicos específicos. Durante este periodo, la infección puede corresponder a un cuadro primario (en el caso de un receptor seronegativo de un riñón obtenido de un donador seropositivo) o corresponder a una reactivación o sobreinfección. Algunos pacientes muestran linfocitosis atípica; sin embargo, a diferencia de los individuos inmunocompetentes, rara vez presentan linfadenopatía o esplenomegalia, por tanto, la sospecha clínica y la confirmación con pruebas de laboratorio son indispensables para el diagnóstico. El síndrome clínico puede acompañarse de supresión de la médula ósea (en especial, leucopenia). El CMV también produce glomerulopatía y se asocia a mayor incidencia de otras infecciones oportunistas. Debido a la frecuencia y la gravedad de la enfermedad, se ha hecho un esfuerzo importante para prevenir y tratar la infección por CMV en los receptores de trasplante renal. Muchos centros utilizaban una preparación de inmunoglobulina enriquecida con anticuerpos contra el CMV, para proteger al grupo de pacientes

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 138-5 Regímenes profilácticos de uso frecuente para reducir el riesgo de infección en receptores de trasplante[a]

FACTOR DE RIESGO	MICROORGANISMO	FÁRMACO PROFILÁCTICO	ESTUDIOS[b]
Viaje hacia o residencia en un área con riesgo reconocido de infección por un hongo endémico	*Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides*	Valorar el uso de triazoles con base en los resultados clínicos y de laboratorio	Radiografía de tórax, pruebas de antígenos, serología
Virus del herpes latentes	HSV, VZV, CMV, EBV	Aciclovir tras trasplante de HSC para prevenir infección o reactivación por HSV y VZV; ganciclovir para prevenir infección por CMV con posible efecto en infecciones de EBV/KSHV (HHV-8)/HHV-6 en algunos entornos	Pruebas serológicas para HSV, VZV, CMV, HHV-6, EBV, KSHV (HHV-8); PCR
Hongos y parásitos latentes	*Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii*	Trimetoprim-sulfametoxazol (o alternativas)	Pruebas serológicas para *Toxoplasma*
Antecedente de exposición a tuberculosis activa o latente	*Mycobacterium tuberculosis*	Isoniazida si se presentó seroconversión en fecha reciente, existe imagen positiva en radiografía de tórax, sin tratamiento previo o todas ellas	Imágenes de tórax; TST, ensayo con base en células o ambos

[a] Para obtener información sobre la infección latente por virus de la hepatitis B o C, véase cap. 334. [b] El estudio serológico, la TST y los ensayos para interferón pueden dar resultados menos confiables tras el trasplante.

CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; HHV, virus del herpes humano; HSC, células madre hematopoyéticas; HSV, virus del herpes simple; KSHV, virus del herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TST, prueba cutánea de tuberculina; VZV, virus de varicela-zóster.

en riesgo más alto de sufrir infección grave (receptores seronegativos de riñones seropositivos). No obstante, con el desarrollo de antivirales orales efectivos, la inmunoglobulina contra CMV ya no se utiliza. El ganciclovir (o valganciclovir) resulta beneficioso cuando la profilaxis está indicada y para el tratamiento de la enfermedad grave por CMV. La disponibilidad de valganciclovir ha permitido que muchos centros recurran a la profilaxis oral para los receptores de trasplantes. La infección por otros herpesvirus puede hacerse evidente en el transcurso de seis meses tras el trasplante o en fecha posterior. Poco después del trasplante, el HSV puede producir lesiones orales o anogenitales que por lo general responden al aciclovir. Las lesiones ulcerosas grandes en el área anogenital pueden desencadenar disfunción vesical y rectal, así como predisponer a la infección bacteriana. El VZV puede producir una infección diseminada letal en receptores de trasplante renal sin inmunidad, pero en los pacientes con inmunidad la reactivación del zóster no suele diseminarse fuera del dermatoma; de esta manera, la infección diseminada por VZV es una complicación menos temida en el trasplante renal que en el de HSC. La reactivación del HHV-6 es posible y (si bien suele ser asintomática) puede ocasionar fiebre, exantema, supresión de la médula ósea o, rara vez, encefalitis.

La enfermedad por EBV es más grave; podría presentarse como una proliferación extraganglionar de linfocitos B, que invaden SNC, nasofaringe, hígado, intestino delgado, corazón y otros órganos, inclusive el riñón trasplantado. La enfermedad se diagnostica por el hallazgo de una tumoración de linfocitos B en proliferación positivos a EBV. La incidencia de EBV-LPD es más alta en pacientes que adquieren la infección por EBV a partir del donador y entre personas que reciben dosis altas de ciclosporina, tacrolimús, glucocorticoides y anticuerpos contra linfocitos T. La enfermedad puede presentar regresión una vez que se recupera la inmunocompetencia. La infección por KSHV puede transmitirse en el riñón del donador y propiciar el desarrollo de sarcoma de Kaposi, no obstante es más frecuente que represente una reactivación de una infección latente en el receptor. Muchas veces el sarcoma de Kaposi se desarrolla en el transcurso de un año tras el trasplante, si bien el intervalo en que puede aparecer es amplio (de 1 mes a ~20 años). Cuando se evitan los inmunodepresores que inhiben la calcineurina hay una incidencia más baja de sarcoma de Kaposi y enfermedad por EBV, e incluso una tasa más baja de replicación del CMV. El uso de rapamicina (sirolimús) conduce de manera independiente a la regresión del sarcoma de Kaposi.

Los poliomavirus BK y JC (poliomavirus humanos tipos 1 y 2) han sido cultivados en la orina de receptores de trasplante renal (al igual que en receptores de trasplante de HSC) cuando hay inmunodepresión profunda. La elevada replicación del virus BK que se determina con PCR en la orina y sangre pronostican el desarrollo de un cuadro patológico, en especial en el paciente con trasplante renal. En raras ocasiones, el virus JC produce una enfermedad similar en el trasplante renal. La excreción urinaria del virus BK y su viremia se relacionan con desarrollo de estenosis ureterales, nefropatía asociada a poliomavirus (1-10% de los receptores de trasplante renal) y, con menos frecuencia, vasculopatía generalizada. La detección oportuna y la reducción temprana de la inmunodepresión son determinantes y pueden disminuir la tasa de pérdida del injerto que se relaciona con la nefropatía asociada al poliomavirus desde 90% hasta 10-30%. Se refieren respuestas terapéuticas con IVIg, quinolonas, leflunomida y cidofovir, pero la eficacia de estos fármacos no se ha verificado en estudios clínicos adecuados. La mayor parte de los centros aborda el problema mediante la reducción de la inmunodepresión, con el objetivo de favorecer la inmunidad del hospedador y disminuir las concentraciones virales. El virus JC se relaciona con casos raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los adenovirus pueden persistir y generar nefritis o cistitis hemorrágicas si se mantiene la inmunodepresión en estos pacientes, pero la enfermedad diseminada, como se observa en los receptores de trasplante de HSC, es mucho menos frecuente.

Los receptores de trasplante renal también se encuentran sujetos a infecciones por otros microorganismos intracelulares. Estos individuos pueden padecer infecciones pulmonares por *Mycobacterium*, *Aspergillus* y especies de *Mucor*, así como por otros patógenos contra los cuales el eje linfocitos T/macrófagos desempeña una función importante. *L. monocytogenes* es una causa frecuente de bacteriemia ≥1 mes después del trasplante renal, y debe tenerse muy en cuenta en los receptores que presentan fiebre y cefalea. Los receptores de trasplante renal pueden padecer bacteriemia por *Salmonella*, que puede inducir infecciones endovasculares y necesitar tratamiento prolongado. Las infecciones pulmonares por *Pneumocystis* son frecuentes, a menos que el paciente reciba profilaxis con TMP-SMX. La nefritis intersticial aguda por TMP/SMX es rara. Sin embargo, algunos grupos recomiendan interrumpir prematuramente la profilaxis, en especial después de un trasplante renal, porque es posible un aumento transitorio de la creatinina (artificial) e hiperpotasemia (manejable). Aunque se necesita una vigilancia más rigurosa, los beneficios de TMP/SMX en los receptores de trasplante renal superan los riesgos; de lo contrario se utiliza algún fármaco profiláctico de segunda línea. La infección por *Nocardia* **(cap. 169)** puede afectar la piel, los huesos y los pulmones o el SNC, donde suele manifestarse a manera de uno o más abscesos cerebrales; por lo general, la nocardiosis se presenta ≥1 mes después del trasplante y puede seguir a algún tratamiento inmunodepresor administrado por un episodio de rechazo. Las manifestaciones pulmonares consisten casi siempre en enfermedad localizada con o sin formación de cavidades, aunque la infección puede diseminarse. El diagnóstico se establece mediante cultivo del microorganismo en el esputo o de algún nódulo. Al igual que con la infección por *P. jirovecii*, la profilaxis con TMP-SMX suele ser eficaz para la prevención de nocardiosis.

La toxoplasmosis puede ocurrir en pacientes seropositivos, pero es menos frecuente que en trasplantes de otros tipos, y casi siempre surge durante los primeros meses tras el trasplante renal; de nuevo, el TMP-SMX ayuda a prevenirla. En áreas endémicas, histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis pueden producir infiltrados pulmonares o enfermedad diseminada.

Infecciones tardías Las infecciones tardías (>6 meses después del trasplante renal) pueden afectar al SNC e incluyen retinitis por CMV y otras manifestaciones centrales de la enfermedad por este virus. Los pacientes (en particular aquellos en quienes la inmunodepresión se intensifica) se encuentran en riesgo de padecer meningitis subaguda secundaria a *Cryptococcus neoformans*. La enfermedad criptocócica puede manifestarse de manera gradual (en ocasiones como infección cutánea antes de que aparezcan datos evidentes en el SNC). La meningitis por *Listeria* puede

Biblioteca Médica Virtual

tener una presentación aguda y exige tratamiento inmediato para evitar su evolución letal. La profilaxis con TMP-SMX puede reducir la frecuencia de infecciones por *Listeria*.

Los pacientes que continúan recibiendo glucocorticoides se encuentran predispuestos a la infección persistente. El "codo del trasplantado" es una infección bacteriana recurrente dentro de y en torno a la articulación del codo, que se piensa es debida a una combinación de una fuerza tensora deficiente en la piel de los pacientes que reciben esteroides y una miopatía proximal inducida por los mismos fármacos, la cual hace que el individuo necesite impulsarse con los codos para ponerse de pie cuando está sentado en una silla. Los cuadros de celulitis (por lo general secundaria a *S. aureus*) dejan de recurrir hasta que se protegen los codos.

Los receptores de trasplante renal son susceptibles a micosis invasivas, como aquellas por *Aspergillus* y *Rhizopus*, que pueden generar lesiones superficiales antes de diseminarse. La infección micobacteriana (en especial la producida por *Mycobacterium marinum*) puede diagnosticarse mediante la exploración de la piel. La infección por *Prototheca wickerhamii* (un alga sin clorofila) se ha diagnosticado mediante biopsia cutánea. Las verrugas producidas por virus del papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*) son una complicación tardía de la inmunodepresión persistente; suelen dar resultados satisfactorios el imiquimod y otras opciones de tratamiento local. El carcinoma de células de Merkel, un tumor cutáneo neuroendocrino raro y de alta malignidad, cuya frecuencia se incrementa cinco veces en ancianos con SOT (sobre todo de riñón), se vincula a un poliomavirus nuevo (poliomavirus de células de Merkel).

Puede resaltarse que si bien la replicación del virus BK y la enfermedad asociada a éste pueden detectarse mucho antes, la mediana para el diagnóstico clínico de la nefropatía asociada al poliomavirus es de ~300 días, lo que le permite calificar como una enfermedad de inicio tardío. Gracias al perfeccionamiento de los métodos de detección (p. ej., citología urinaria, carga de ácidos nucleicos en orina, PCR plasmática) ya se detecta antes la enfermedad (véase "Infecciones del periodo intermedio") y se están instituyendo con mayor rapidez las estrategias presintomáticas (reducción o modificación de la inmunodepresión), porque la eficacia del tratamiento antiviral no se ha establecido.

TRASPLANTE CARDIACO

Infecciones tempranas La infección de la herida esternal y la mediastinitis son complicaciones tempranas del trasplante cardiaco. Es frecuente una evolución indolora, con fiebre o aumento leve del recuento leucocítico, que precede al desarrollo de dolor a la palpación o secreción en el sitio quirúrgico. La sospecha clínica por los datos de inestabilidad del esternón y retraso de la cicatrización permite establecer el diagnóstico. Los microorganismos que residen habitualmente en la piel (p. ej., *S. aureus*, que incluye cepas resistentes a meticilina, y *Staphylococcus epidermidis*), así como microorganismos gramnegativos (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*) y hongos (p. ej., *Candida*) suelen estar involucrados. En casos infrecuentes, la mediastinitis en los receptores de trasplante cardiaco puede deberse a *Mycoplasma hominis* **(cap. 183)**. Puesto que este microorganismo necesita un ambiente anaerobio para proliferar y puede ser difícil de detectar si se utiliza un medio convencional, el laboratorio debe ser notificado de que se sospecha infección por *M. hominis*. La mediastinitis por *M. hominis* puede curarse con una combinación de desbridamiento quirúrgico (tras la cual en ocasiones se necesita colocación de colgajo muscular), y la administración de clindamicina y tetraciclina. Los microorganismos relacionados con la mediastinitis en ocasiones pueden cultivarse en el líquido pericárdico.

Infecciones del periodo intermedio El *T. gondii* **(cap. 223)** que reside en el corazón de un donador seropositivo puede transmitirse a un receptor seronegativo. Por ello es importante llevar a cabo una detección serológica de la infección por *T. gondii* antes y en los meses posteriores al trasplante cardiaco. En ocasiones excepcionales, la enfermedad activa se transmite en el momento del trasplante. La incidencia general de toxoplasmosis es tan alta en el trasplante cardiaco que siempre se justifica cierta profilaxis. Aunque existen alternativas, la combinación que se utiliza con más frecuencia es la de TMP-SMX, que previene la infección por *Pneumocystis*, *Nocardia* y varios patógenos bacterianos más. El CMV también se transmite mediante trasplante cardiaco. *Toxoplasma*, *Nocardia* y *Aspergillus* pueden producir infecciones en el SNC. La meningitis por *L. monocytogenes* debe descartarse en receptores de trasplante cardiaco con fiebre y cefalea.

La infección por CMV se relaciona con un mal desenlace tras el trasplante cardiaco. El virus suele detectarse 1-2 meses después del trasplante, causa signos tempranos y anomalías de laboratorio (por lo general, fiebre, linfocitosis atípica o leucopenia, y trombocitopenia) entre los 2-3 meses, y puede producir enfermedad grave (p. ej., neumonía) entre los 3-4 meses. Una observación interesante es que los receptores seropositivos suelen padecer viremia con más rapidez que los individuos en quienes la infección primaria por CMV es consecuencia del trasplante. Entre 40-70% de las personas sufre enfermedad sintomática por CMV, en la forma de: 1) neumonía por CMV, la afectación que tiene más probabilidades de ser letal; 2) esofagitis y gastritis por CMV, que en ocasiones se acompañan de dolor abdominal con o sin ulceración y hemorragia, y 3) el síndrome por CMV, que consiste en la presencia del virus en la sangre acompañada de fiebre, leucopenia, trombocitopenia y anomalías de las enzimas hepáticas. El ganciclovir es eficaz para el tratamiento de la infección por CMV; la profilaxis con ganciclovir o algunos otros fármacos antivirales, como se describe en relación con el trasplante renal, pueden reducir la incidencia general de la enfermedad relacionada con CMV.

Infecciones tardías La infección por EBV suele presentarse como una proliferación de linfocitos B que simula un linfoma en una fase tardía tras el trasplante cardiaco, en particular en personas que se mantienen con tratamiento inmunodepresor potente. Es posible que un subgrupo de receptores de trasplante de corazón y corazón-pulmón padezca EBV-LPD temprana fulminante (en el transcurso de dos meses). Su tratamiento consiste en reducir la inmunodepresión (de ser posible), administrar glucocorticoides y regímenes que permiten reducir la dosis de los inhibidores de la calcineurina, así como en considerar el tratamiento con anticuerpos contra linfocitos B (rituximab y quizá otros). Los inmunomoduladores y antivirales siguen en estudio. La profilaxis con ganciclovir contra la enfermedad por CMV puede reducir de manera indirecta el riesgo de EBV-LPD al limitar la diseminación del EBV en replicación hacia los linfocitos B que no han tenido contacto previo con el virus. La quimioterapia enérgica es el último recurso, como se analiza en el caso de los receptores de trasplante de HSC. Se ha notificado enfermedad asociada a KSHV, lo que incluye al sarcoma de Kaposi y al linfoma primario por efusión, en pacientes con trasplante cardiaco. La profilaxis de GVHD con sirolimús puede reducir el riesgo tanto de rechazo como de proliferación de las células infectadas por KSHV. El tratamiento antitumoral se analiza en el **capítulo 69**. La profilaxis de la infección por *Pneumocystis* es indispensable en estos pacientes (véase más adelante la sección "Infecciones tardías" del trasplante pulmonar).

TRASPLANTE PULMONAR

Infecciones tempranas No resulta sorprendente que los receptores de trasplante pulmonar estén predispuestos a padecer neumonía. La combinación de isquemia y daño secundario de la mucosa, junto con la desnervación concomitante y la carencia de drenaje linfático, podrían contribuir a la tasa alta de neumonía (66% en una serie). El uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro en dosis altas durante los primeros 3-4 días tras la cirugía puede reducir la incidencia de neumonía. Los patógenos gramnegativos (enterobacterias y especies de *Pseudomonas*) son problemáticos durante las primeras dos semanas tras la cirugía (periodo de vulnerabilidad máxima). La neumonía también puede deberse a *Candida* (incluidas cepas resistentes de *C. auris*), quizá como resultado de la colonización del pulmón del donador, además de *Aspergillus* y *Cryptococcus*. En muchas instituciones se administra profilaxis antimicótica (típicamente fluconazol o anfotericina B liposomal) durante las primeras 1-2 semanas.

La mediastinitis puede ser incluso más frecuente entre los receptores de trasplante pulmonar que entre quienes reciben trasplante cardiaco, y suele aparecer en el transcurso de dos semanas de realizado el procedimiento. En ausencia de profilaxis, la neumonitis por CMV (que puede transmitirse como consecuencia del trasplante) suele aparecer entre dos semanas y tres meses tras la cirugía, y la enfermedad primaria es tardía en comparación con la enfermedad por reactivación.

Infecciones del periodo intermedio La incidencia de infección por CMV, ya sea por reactivación o primaria, es 75-100% si el donador o el receptor son seropositivos para CMV. La enfermedad inducida por este virus tras el trasplante de órganos sólidos parece ser más grave en receptores de trasplantes de pulmón y corazón-pulmón. No está definido si esta gravedad guarda relación con la falta de correspondencia entre los antígenos pulmonares que se presentan y las células inmunitarias del hospedador, o si puede atribuirse a factores distintos de los inmunitarios. Más de la mitad de los receptores de trasplante pulmonar con enfermedad sintomática por CMV presenta neumonía. El tratamiento se complica ante la dificultad para distinguir la imagen radiológica que genera la infección por CMV de la de otras infecciones o la propia del rechazo del órgano. El CMV también puede producir bronquiolitis obliterante en los pulmones trasplantados. La aparición de neumonitis por HSV condujo al uso profiláctico de aciclovir; esta profilaxis también puede reducir la incidencia de en-

Biblioteca Médica Virtual

fermedad por CMV, pero el ganciclovir es más activo contra este virus y también tiene actividad contra HSV. La profilaxis de la infección por CMV con el ganciclovir IV (o, cada vez más, con valganciclovir, la alternativa oral) se recomienda para los receptores de trasplante pulmonar. En la sección relacionada con el trasplante de HSC se abordan los tratamientos antivirales alternativos. Si bien la incidencia general de enfermedad grave se reduce con la profilaxis, puede presentarse enfermedad tardía cuando se interrumpe el fármaco (patrón que se observó cada vez con más frecuencia en los años recientes). Con la recuperación de las complicaciones peritrasplante y, en muchos casos, la disminución de la inmunodepresión, el receptor muchas veces se encuentra en mejores condiciones de combatir la infección tardía.

Infecciones tardías La incidencia de infección por *Pneumocystis* (que puede presentarse con pocos hallazgos clínicos) es alta entre los receptores de trasplante pulmonar y de corazón-pulmón. Hay indicación para administrar alguna forma de profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis* en todos los casos de trasplante de órganos (cuadro 138-5). La profilaxis con TMP-SMX durante 12 meses tras el trasplante puede resultar suficiente para prevenir la enfermedad por *Pneumocystis* en pacientes en quienes la inmunodepresión no se incrementa.

Al igual que en otros receptores de trasplante, la infección por EBV puede producir ya sea un síndrome similar a la mononucleosis o EBV-LPD. La tendencia de los blastos de linfocitos B a presentarse en el pulmón parece ser mayor tras el trasplante pulmonar que después del trasplante de otros órganos, quizá debido a la riqueza de linfocito B que existe en el tejido linfoide de los bronquios. Con la reducción de la inmunodepresión y el cambio de régimen, como se describió en secciones previas, se logra la remisión en algunos casos, pero los inhibidores de mTor, como la rapamicina, contribuyen a los efectos tóxicos pulmonares. La compresión de las vías respiratorias puede ser letal y exige la intervención inmediata. La estrategia para controlar EBV-LPD es similar a la que se describe en otras secciones.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Infecciones tempranas Al igual que en otros tipos de trasplante, las infecciones bacterianas tempranas son un problema importante tras el trasplante hepático. En muchos centros se administran antibióticos de amplio espectro por vía sistémica durante las primeras 24 h o incluso durante más tiempo después del procedimiento, aun en ausencia de infección documentada. Sin embargo, no obstante la profilaxis, las complicaciones infecciosas son frecuentes y guardan relación con la duración del procedimiento quirúrgico y el tipo de drenaje biliar. Una cirugía >12 h se relaciona con aumento de la probabilidad de infección. La micosis es más frecuente en pacientes en quienes se realiza una coledocoyeyunostomía con drenaje del conducto biliar a un asa de yeyuno en Y de Roux que en quienes la bilis se drena por una anastomosis del conducto colédoco del donador con el del receptor. En general, los pacientes que reciben un trasplante hepático tienen una incidencia alta de micosis y estas infecciones (a menudo por *Candida*) en el caso de una coledocoyeyunostomía, se relacionan con un nuevo trasplante, aumento de creatinina, procedimientos prolongados, transfusión >40 unidades de sangre, repetición de la cirugía, uso preoperatorio de glucocorticoides, antibioticoterapia prolongada y colonización micótica dos días antes y tres días después de la cirugía. En varias instituciones se administran antimicóticos profilácticos en este contexto.

La peritonitis y los abscesos intraabdominales son complicaciones frecuentes del trasplante hepático. La peritonitis bacteriana o los abscesos localizados pueden ser producto de fugas biliares. Las fugas tempranas son incluso más frecuentes en los trasplantes de donador vivo. La peritonitis en los receptores de trasplante hepático suele ser polimicrobiana, y muchas veces incluye enterococos, bacterias aerobias gramnegativas, estafilococos, anaerobios, *Candida* y, en ocasiones, otros hongos invasivos. Sólo una tercera parte de los pacientes con abscesos intraabdominales padece bacteriemia. Los abscesos que se forman en el transcurso del primer mes de la cirugía pueden ubicarse no sólo dentro y en torno al hígado, sino en el bazo, el área periférica al colon y la pelvis. El tratamiento incluye la administración de antibiótico y el drenaje, según se necesite. No sorprende que la colitis por *C. difficile* sea otro problema en este contexto **(cap. 129)**.

Infecciones del periodo intermedio El desarrollo de estenosis biliar posquirúrgica predispone a los pacientes a colangitis. La incidencia de estenosis se incrementa en el trasplante hepático con donador vivo. Los receptores de trasplante que desarrollan colangitis pueden presentar picos febriles y escalofríos intensos, pero con frecuencia carecen de los signos y síntomas que caracterizan a la colangitis clásica, como dolor abdominal e ictericia. Si bien dichos hallazgos pueden sugerir un rechazo de injerto, éste de manera característica se acompaña de aumento importante de las enzimas en las pruebas de función hepática. Por el contrario, en la colangitis del receptor de trasplante, los valores en las pruebas de función hepática (con la posible excepción de aquellos de la fosfatasa alcalina) suelen encontrarse dentro del intervalo normal. El diagnóstico definitivo de la colangitis en los receptores de trasplante hepático exige demostrar la agregación de neutrófilos dentro del conducto biliar en los especímenes de biopsia. Por desgracia, los estudios invasivos del árbol biliar (ya sea la colangiografía mediante sonda en T o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) pueden en sí mismas inducir colangitis. Por esta razón muchos médicos recomiendan una antibioticoterapia empírica que proteja contra microorganismos gramnegativos y anaerobios antes de realizar los procedimientos citados, así como la protección antibiótica si se llevan a cabo después.

La reactivación de la hepatitis viral es una complicación frecuente del trasplante hepático **(cap. 332)**. Las infecciones recurrentes por virus de hepatitis B y C, que pudieran ser la indicación para el trasplante, constituyen un problema. Para prevenir la reinfección por el virus de hepatitis B se recomienda la profilaxis con un antiviral óptimo o la combinación de varios fármacos (lamivudina, adefovir, entecavir) junto con inmunoglobulina específica contra el virus; no obstante, la dosis óptima, la vía de administración y la duración del tratamiento son motivo de controversia. En años recientes se ha logrado prevenir en mejor medida la reinfección por el virus de la hepatitis. La causa más frecuente de trasplante hepático en Estados Unidos son las complicaciones de la hepatitis C. En ausencia de tratamiento, todos los pacientes sufren reinfección del injerto con hepatitis C, aunque los lapsos son variables. Estudios recientes con antivíricos de actividad directa han aportado resultados notables tanto en el tratamiento de infecciones existentes antes del trasplante como en la prevención de infecciones después de éste en pacientes con hepatitis C **(cap. 332)**.

Al igual que en otros tipos de trasplante, la reactivación de la enfermedad por virus del herpes es frecuente (cuadro 138-3). Los virus del herpes pueden transmitirse por medio de los órganos del donador. Aunque la hepatitis por CMV afecta a ~4% de los receptores de trasplante hepático, no suele ser tan grave como para que se necesite repetir el procedimiento. Sin la profilaxis, la enfermedad por CMV aparece en la mayor parte de los receptores seronegativos que reciben órganos de donadores positivos a CMV, pero las tasas de mortalidad son más bajas entre los receptores de trasplante hepático que en quienes se someten a trasplante de pulmón o corazón-pulmón. La enfermedad por CMV también se ha relacionado con el síndrome de desaparición de conductos biliares tras el trasplante hepático. Los receptores de trasplante hepático con concentraciones altas de CMV responden al tratamiento con ganciclovir; la profilaxis con formulaciones orales de ganciclovir o valganciclovir disminuye la frecuencia de la enfermedad. Se propone que la reactivación del HHV-6 tiene algo que ver con la fiebre y la leucopenia que se presentan en forma temprana tras el trasplante, no obstante las complicaciones más graves que se describen para el trasplante de HSC son inusuales. El HHV-6 y HHV-7 parecen exacerbar la enfermedad por CMV en esta situación. La EBV-LPD tras el trasplante hepático tiende a afectar al hígado, y esa enfermedad puede tener origen en el donador. Consulte en las secciones previas el análisis sobre las infecciones por EBV en el SOT.

TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Si bien el trasplante de páncreas se realiza las más de las veces al mismo tiempo o a continuación del trasplante renal, quizá sea el único que se realice y llega a complicarse por infecciones bacterianas o por levaduras. La mayor parte de los trasplantes pancreáticos se drena en el intestino, y el resto hacia la vejiga. Se utiliza un manguito de duodeno para la anastomosis que se forma entre el injerto pancreático y el intestino o la vejiga. El drenaje intestinal implica un riesgo de infecciones tempranas intraabdominales y del aloinjerto, por bacterias entéricas y levaduras; tales infecciones inducen la pérdida del injerto. El drenaje vesical genera una tasa más alta de infecciones de vías urinarias y cistitis estéril; sin embargo, la infección suele resolverse con los antimicrobianos apropiados. En ambos procedimientos es común que se utilicen antimicrobianos profilácticos en el momento de la cirugía. La inmunodepresión grave, en especial cuando el paciente recibe un riñón y un páncreas de diferentes donadores, se relaciona con infecciones sistémicas de inicio tardío, tanto virales como micóticas; por eso, muchos centros administran un antimicótico y un antiviral (ganciclovir o algún congénere) para la profilaxis.

Biblioteca Médica Virtual

Los problemas relacionados con la aparición de infección por CMV, EBV-LPD y las infecciones por patógenos oportunistas en individuos que reciben trasplante pancreático son similares a los de receptores de otros tipos de SOT.

TRASPLANTE COMPUESTO DE TEJIDOS

El alotrasplante compuesto de tejidos (CTA, *composite-tissue allotransplantation*) es un campo nuevo en el que se trasplantan varios tipos de tejidos que componen una parte corporal importante; estas partes comprenden las manos, los pies, las piernas, la cara, la tráquea y la pared abdominal. El número de receptores ha sido limitado. Las distintas técnicas y complicaciones infecciosas relacionadas varían, sin embargo, ya se han detectado algunas de las primeras tendencias de las complicaciones infecciosas, porque se necesita una inmunodepresión enérgica y prolongada para evitar el rechazo. Por ejemplo, durante el periodo posoperatorio inmediato las infecciones bacterianas son especialmente frecuentes en los receptores de trasplante de cara. La profilaxis perioperatoria está concebida para combatir los microorganismos que con mayor probabilidad complican cada procedimiento. Al igual que en los receptores de SOT, se han observado infecciones complejas por CMV en diversos CTA, en particular cuando el receptor es seronegativo y el donador es seropositivo. En algunos casos fue necesario administrar inmunoglobulina anti-CMV, además de ganciclovir (como se utiliza en los receptores de trasplante de HSC con neumonía por CMV), para contener la enfermedad, y en varios sujetos apareció resistencia al ganciclovir que obligó a cambiar el tratamiento. Las complicaciones infecciosas por la reactivación de otros miembros de la familia de virus del herpes humano y otros virus latentes también han generado una morbilidad importante, como se describió para los receptores de SOT. Según resultados de los pocos estudios existentes, se administra profilaxis contra CMV, *P. jirovecii*, toxoplasmosis y micosis durante varios meses.

INFECCIONES DIVERSAS EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

Infecciones del catéter intravenoso a permanencia El uso prolongado de catéteres IV para la administración de fármacos, hemoderivados y productos nutricionales es frecuente en distintos tipos de trasplante y conlleva el riesgo de infecciones locales y del torrente sanguíneo. La infección en el sitio de salida suele ser producida por especies de estafilococos. La infección hemática se manifiesta casi siempre una semana después de colocar el catéter o en los pacientes que padecen neutropenia. La cepa que se aísla con mayor frecuencia en la sangre es el estafilococo coagulasa negativo. Si bien la endocarditis infecciosa es infrecuente en los receptores de trasplante de HSC, su frecuencia en los receptores de SOT es hasta de 1%, y esta infección produce una mortalidad alta en esta población. Aunque predominan los estafilococos, los hongos y microorganismos gramnegativos son más comunes que en la población general. **Para un análisis más detallado del diagnóstico diferencial y las alternativas terapéuticas véase el capítulo 70.**

Tuberculosis La incidencia de tuberculosis en el transcurso de 12 meses tras un SOT es mayor que la que se observa después de un trasplante de HSC (0.23-0.79%) y varía mucho en todo el mundo (1.2-15%), lo cual se explica por la prevalencia de la tuberculosis en distintas poblaciones. Las lesiones que sugieren la existencia previa de tuberculosis en la radiografía de tórax, edad avanzada, diabetes, hepatopatía crónica, GVHD e inmunodepresión intensa son factores que pronostican la reactivación de la tuberculosis y el desarrollo de enfermedad diseminada en un hospedador con enfermedad latente; la tuberculosis rara vez se transmite por medio del órgano del donador. A diferencia de la tasa baja de mortalidad en los receptores de trasplante de HSC, entre los pacientes con SOT se notifican tasas de mortalidad hasta de 30%. Está indicada la vigilancia, puesto que la presentación de la enfermedad suele ser extrapulmonar (gastrointestinal, genitourinaria, del SNC, endocrina, musculoesquelética, laríngea) y atípica; en ocasiones se manifiesta como fiebre de origen desconocido. Es fundamental la anamnesis detallada y la valoración directa tanto del receptor como del donador antes del trasplante. Las pruebas cutáneas en el receptor con derivado proteínico purificado no siempre son confiables por la presencia de alguna enfermedad crónica, inmunodepresión o ambas. Quizá en el futuro sean más sensibles los análisis celulares que miden el γ interferón, la producción de citocinas o ambos. Los efectos tóxicos de la isoniazida no han constituido un problema importante, excepto en los casos de trasplante hepático. Por tanto, se debe utilizar una profilaxis adecuada (véanse las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention [CDC] en www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm). Para determinar la necesidad de administrar tratamiento para la enfermedad latente, es necesario tener en cuenta la posibilidad de un resultado falso negativo en las pruebas. En tanto se espera la confirmación definitiva en caso de sospecha de tuberculosis, está indicado administrar un tratamiento intensivo con fármacos múltiples de acuerdo con las guías de los CDC, la Infectious Diseases Society of America y la American Thoracic Society, debido a la alta mortalidad que aqueja a estos pacientes. Las alteraciones del metabolismo farmacológico (p. ej., con la coadministración de rifampicina y algunos inmunodepresores) pueden controlarse con la vigilancia cuidadosa de las concentraciones de los fármacos y un ajuste apropiado de su dosis. Se justifica un seguimiento riguroso de las enzimas hepáticas. La tuberculosis resistente a fármacos es en especial problemática en estos individuos **(cap. 173)**.

Neoplasias relacionadas con virus Además de las neoplasias que se vinculan con la infección por virus γ del herpes (EBV, KSHV) y las verrugas vulgares (HPV), es más posible que se desarrollen otros tumores relacionados con virus o de los que se sospecha tienen relación con éstos en los receptores de trasplante, en particular en quienes necesitan inmunodepresión más prolongada, que en la población general. El intervalo que transcurre para el desarrollo del tumor suele ser >1 año. Los receptores de trasplante padecen neoplasias malignas distintas del melanoma en la piel o los labios que, a diferencia de los cánceres de la piel de formación reciente, se caracterizan por una proporción alta de células epidermoides respecto de las basales. El HPV quizá esté implicado en estas lesiones. En las mujeres que reciben un trasplante son más frecuentes los carcinomas del cuello uterino y la vulva, claramente vinculados con HPV. Asimismo, la frecuencia de carcinoma de células de Merkel asociado a poliomavirus de células de Merkel también es mayor en los receptores de trasplante, pero no se sabe si los receptores con HTLV-1 también tienen mayor riesgo de padecer leucemia. Entre los receptores de trasplante renal las tasas de melanoma se incrementan un poco, y las de cáncer renal y vesical aumentan. Las recomendaciones para tratar estos problemas incluyen la vacunación contra el HPV, un cambio de los inhibidores de la calcineurina a inhibidores de la mTOR (véase antes) y reducir la inmunodepresión al nivel más bajo posible sin rechazo del injerto.

VACUNACIÓN DE RECEPTORES DE TRASPLANTE

(Véase también cap. 118.) Además de la administración de profilaxis antibiótica, los receptores de trasplante deben ser vacunados contra los patógenos a los que son susceptibles **(cuadro 138-6)**. En el caso de los receptores de trasplante de HSC es posible lograr respuestas óptimas sólo cuando se alcanza la reconstitución inmunitaria, sin importar la inmunización previa, tanto del donador, como del receptor. Los receptores de un alotrasplante de HSC deben revacunarse si se desea protegerlos contra los patógenos. La situación es menos clara en el caso de autotrasplante. Los linfocitos T y B en la sangre periférica podrían reconstituir la respuesta inmunitaria si la cantidad que se transfiriere es suficiente. A pesar de esto, los pacientes con cáncer (en particular los que padecen enfermedad de Hodgkin, en quienes la vacunación se ha estudiado en forma detallada) que se están sometiendo a quimioterapia no responden con normalidad a la vacunación, y sus concentraciones de anticuerpos contra los microorganismos infecciosos descienden con más rapidez que en los individuos sanos. Por ende, incluso algunos pacientes inmunodeprimidos que no han recibido trasplante de HSC necesitan refuerzos de vacunas. Si las células de memoria se eliminan de manera específica como parte de un procedimiento de "limpieza" de células madre, es necesario revacunar al paciente con una nueva serie primaria. Están en evaluación los tiempos óptimos para la aplicación de vacunas en distintas poblaciones de trasplante. La inmunización anual de los contactos en el hogar y de otros tipos (que incluyen al personal de atención de la salud) contra la influenza beneficia al paciente porque se previene la diseminación local.

En ausencia de datos convincentes sobre el momento óptimo para la vacunación, resulta razonable administrar las vacunas contra neumococo y conjugada contra *H. influenzae* tipo b, tanto a los receptores de autotrasplante de HSC, como de alotrasplante, a partir de los 12 meses tras el procedimiento. Se recomienda (con base en las guías de los CDC) una serie que incluye tanto la vacuna conjugada contra neumococo con 13 valencias, como la vacuna polisacárida contra neumococos con 23 valencias. Las vacunas contra neumococo y contra *H. influenzae* tipo b son en especial importantes para los pacientes que se sometieron a esplenectomía. La vacuna conjugada polisacárida de *Neisseria meningitidis* también se recomienda. Además, pueden administrarse con estos mismos intervalos (12 meses y, de ser necesario, 24 meses tras el trasplante) las vacunas contra difteria,

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 138-6 Vacunación de los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) o de trasplante de órgano sólido (SOT)

VACUNA	TIPO DE TRASPLANTE	
	HSCT	SOT[a]
Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis	Inmunizar después del trasplante con las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* y contra *N. meningitidis*. La vacuna contra *S. pneumoniae* se administra en dos pasos[b]	Inmunizar antes del trasplante con las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* y contra *N. meningitidis*. La vacuna contra *S. pneumoniae* se administra en dos pasos[b]
Gripe (influenza)	Vacunar durante el otoño. Vacunar a los contactos cercanos	Vacunar durante el otoño. Vacunar a los contactos cercanos
Poliomielitis	Administrar vacuna inactivada	Administrar vacuna inactivada
Sarampión/parotiditis/rubeola	Vacunar 24 meses después del trasplante si no existe GVHD	Inmunizar antes del trasplante
Difteria, tos ferina, tétanos	Revacunar tras el trasplante con serie primaria, DTaP. Vea las recomendaciones de 2013 de IDSA (www.idsociety org/Other_Guidelines/#immunization FortheCompromisedHost)	Vacunar o aplicar refuerzo antes del trasplante con Tdap; administrar refuerzos cada 10 años o según se necesite
Hepatitis B y A	Revacunar después del trasplante. Véanse recomendaciones	Vacunar antes del trasplante
Virus del papiloma humano	Tres dosis para personas de 9-26 años de edad[c]	Tres dosis para personas de 9-26 años de edad[c]

[a] Las inmunizaciones deben administrarse antes de SOT siempre que sea posible. [b] Paso 1: administrar una dosis de vacuna antineumocócica conjugada (vacuna antineumocócica 13-valente, PCV13) a todas las personas elegibles para trasplante. Si un individuo elegible ha recibido en el pasado la vacuna antineumocócica 23-valente (PPSV23) deben haber transcurrido al menos seis meses antes de que se le administre PCV13. Paso 2: administrar una dosis de PPSV23 al menos ocho semanas después de la vacunación con PCV13; seguir con una dosis de refuerzo de PPSV23 cinco años después. Si el paciente ya ha sido vacunado con PPSV23 (es decir, antes de recibir PCV13), deben transcurrir al menos tres años antes de que se proporcione la segunda dosis de PPSV23. [c] La segunda y tercera dosis deben seguir a la primera dosis después de 1-2 meses y 6 meses, respectivamente. Las recomendaciones actuales de los CDC se encuentran en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6549a5.htm. Algunas autoridades recomiendan la vacunación de todos los receptores de trasplante debido al riesgo de nuevos contactos sexuales más adelante en la vida y la posibilidad de replicación del virus del papiloma humano en personas inmunodeprimidas.

Nota: Las recomendaciones de los CDC deben revisarse con regularidad, ya que se cambian con frecuencia al recibir nueva información clínica y nuevas formulaciones de vacunas específicas.

DTaP, toxoides de difteria y tétanos y vacuna acelular contra tos ferina, adsorbidos; GVHD, enfermedad de injerto contra hospedador; Tdap, toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular; IDSA, Infectious Diseases Society of America.

tétanos, tos ferina acelular y poliomielitis inactivada. Algunas autoridades recomiendan una nueva serie primaria contra tétanos, difteria y tos ferina, y la administración de vacuna inactivada contra poliomielitis a partir de 12 meses tras el procedimiento. La anti-HPV, que previene las verrugas genitales y algunas neoplasias específicas, se recomienda hasta los 26 años de edad en adultos jóvenes sanos que no han recibido antes la vacuna o la serie completa. Los receptores de autotrasplante de HSC pueden recibir vacuna de virus vivos de sarampión-parotiditis-rubeola (MMR, *measles/mumps/rubella*) 24 meses después del trasplante, mismo periodo que la mayoría de los receptores de alotrasplante de HSC, siempre y cuando no estén recibiendo tratamiento de mantenimiento con inmunodepresores ni padezcan GVHD. Para la vacuna MMR, el riesgo de transmisión de un contacto doméstico es reducido. En las regiones del mundo donde se aplica la vacuna contra el virus de la polio, sólo se debe utilizar la vacuna con virus muertos. En los casos raros donde tanto el donador como el receptor no han tenido contacto con VZV, y el receptor ya no recibe profilaxis con aciclovir ni ganciclovir, el paciente debe recibir inmunoglobulina contra varicela-zóster hasta 10 días después de haber estado expuesto con una persona con varicela o herpes zóster en alguna zona descubierta del cuerpo; estos pacientes deben evitar el contacto cercano con personas que han sido vacunadas en fecha reciente. En la actualidad no hay una recomendación formal en cuanto a esta vacuna en estos pacientes. Ni los enfermos ni sus contactos domésticos deben recibir la variolovacuna, a menos que hayan tenido contacto con el virus de la viruela. Entre los pacientes con GVHD activa o que reciben dosis altas de mantenimiento de glucocorticoides, es recomendable evitar todas las vacunas de virus vivos.

En el caso de receptores de SOT, la administración de todas las vacunas habituales y las dosis de refuerzo indicadas debe concluirse antes de la inmunodepresión, de ser posible, para incrementar al máximo las respuestas. Para los pacientes que reciben inmunodepresores, la administración de la vacuna neumocócica debe repetirse cada cinco años. No se dispone de información sobre la vacuna contra meningococo, pero quizá resulte razonable administrarla junto con la antineumocócica. La conjugada contra *H. influenzae* es segura y debe ser eficaz en esta población; por esta razón, se recomienda su administración antes del trasplante. Las dosis de refuerzo de esta vacuna no se recomiendan en adultos. Los receptores de SOT que siguen recibiendo inmunodepresores no deben recibir vacunas con virus vivos. Una persona de este grupo que se expone al sarampión debe recibir inmunoglobulina específica. De manera similar, un paciente con inmunodepresión y seronegativo a varicela que entra en contacto con un individuo que la padece debe recibir inmunoglobulina contra varicela-zóster cuanto antes (de forma óptima, en las primeras 96 h, y hasta 10 días después del contacto); cuando esto no es posible, se instituye de inmediato un régimen de 10-14 días con aciclovir. En un número reducido de pacientes, la enfermedad clínica puede aparecer una vez que se interrumpe el tratamiento; por eso está indicada la vigilancia. El reinicio rápido del aciclovir debe limitar los síntomas. Los contactos caseros de los receptores de trasplante pueden recibir la vacuna atenuada contra VZV, pero los individuos vacunados deben evitar el contacto directo con el paciente si aparece algún exantema. En Estados Unidos se autorizó el uso de vacunas con partículas similares a los virus (VLP, *virus-like particles*) para la prevención de la infección por varios de los serotipos de HPV que se encuentran implicados las más de las veces en los carcinomas del cuello uterino y el ano, así como en la formación de verrugas anogenitales y laríngeas. Las vacunas VLP no contienen microorganismos vivos; la recomendación actual de los CDC para individuos inmunodeprimidos es de tres dosis.

Los pacientes con inmunodepresión que viajan pueden beneficiarse con la aplicación de algunas vacunas, mas no todas **(caps. 118 y 119)**. En general, estos sujetos deben recibir cualquier preparación vacunal con microorganismos muertos o inactivados que resulte apropiada de acuerdo con la región que van a visitar; esta recomendación incluye las vacunas contra la encefalitis japonesa, hepatitis A y B, poliomielitis, infección meningocócica y tifoidea. Las vacunas con microorganismos vivos contra tifoidea no se recomiendan en la mayor parte de los pacientes con inmunodepresión, pero puede utilizarse la vacuna inactivada o con polisacárido tifoídico purificado. La vacuna de la fiebre amarilla con virus vivos no debe administrarse, al igual que la vacuna viva contra el cólera. Por otra parte, la inmunización primaria o de refuerzo con la vacuna que contiene proteína purificada de hepatitis B está indicada. La vacuna inactivada contra la hepatitis A también debe administrarse en los casos apropiados **(cap. 118)**. En la actualidad se dispone de una vacuna que provee protección dual contra hepatitis A y B. Si no se administra la vacuna contra hepatitis A, los viajeros deben valorar si deben recibir protección pasiva con inmunoglobulina (la dosis depende de la duración del viaje en la región con riesgo alto).

LECTURAS ADICIONALES

Dantal J, Campone M: Daunting but worthy goal: Reducing the de novo cancer incidence after transplantation. Transplantation 100:2569, 2016.

Danziger-Isakov L *et al.*: Vaccination in solid organ transplantation. Am J Transplant 13(Suppl 4):311, 2013.

Fishman JA: Infection in organ transplantation. Am J Transplant 17:856, 2017.

Lantieri L *et al.*: Face transplant: Long-term follow-up and results of a prospective open study. Lancet 388:1398, 2016.

Schuster MG *et al.*: Infections in hematopoietic cell transplant recipients: Results from the Organ Transplant Infection Project, a multicenter, prospective, cohort study. Open Forum Infect Dis 4:ofx050, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

Sección 4 Tratamiento de enfermedades bacterianas

139 Tratamiento y profilaxis de infecciones bacterianas

David C. Hooper, Erica S. Shenoy, Christy A. Varughese

Los antimicrobianos han repercutido de un modo muy importante en la salud de los seres humanos. Junto con las vacunas, han contribuido a disminuir la mortalidad, prolongar la vida y mejorar la calidad de ésta. No obstante, se distinguen entre los fármacos utilizados en la medicina de seres humanos porque su uso induce la aparición de resistencia de los patógenos que deben combatir, así como la de otros microorganismos "espectadores". De hecho, la historia de los antimicrobianos tiene como motor, en gran medida, la necesidad médica que surge con la aparición de resistencia a cada generación de fármacos. Así que tiene importancia particular el uso cuidadoso y adecuado de estos fármacos, no sólo para optimizar su eficacia y llevar al mínimo sus efectos adversos, sino para aminorar lo más posible el riesgo de resistencia y conservar la utilidad de los fármacos existentes. Si bien este capítulo se centra en los antibióticos, para usar de manera óptima todos los antimicrobianos es indispensable conocer los mecanismos de acción y de resistencia, espectro de actividad, propiedades farmacológicas y perfil de reacciones adversas de cada fármaco. Luego esta información se aplica en el contexto del cuadro inicial, trastornos primarios y aspectos epidemiológicos, para definir el sitio y probable naturaleza de la infección u otras enfermedades, y así elegir el mejor tratamiento. Es importante reunir la información microbiológica para definir con mayor precisión las selecciones terapéuticas con base en el patógeno corroborado, y datos de susceptibilidad siempre que sea posible, y con dicha información también se facilita la selección de tratamiento más particularizado y con ello aminora el riesgo de que surjan bacterias resistentes por selección evolutiva. La duración del tratamiento se determina en función de la naturaleza de la infección y la respuesta del paciente al tratamiento, y en este sentido los estudios clínicos ofrecen información valiosa, cuando se dispone de ellos, a sabiendas de que es menos probable que los ciclos más breves induzcan resistencia que los más prolongados. Este capítulo y el siguiente aportan datos específicos, indispensables para elegir adecuadamente el antibiótico idóneo. Los mecanismos de acción de los antibacterianos se analizan a detalle en este capítulo, en tanto que el **capítulo 140** revisa los mecanismos de resistencia implicados; un resumen de ambos sobre los grupos más comunes se aprecia en el **cuadro 139-1**, y la **figura 139-1** presenta un esquema de los sitios de acción antibiótica.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los sitios en que actúan los antibióticos utilizados en medicina clínica incluyen múltiples componentes esenciales de las estructuras y el metabolismo de las bacterias, y la interacción del fármaco con el sitio "destinatario" de acción origina la inhibición de la proliferación y la réplica bacteriana (*efecto bacteriostático*) o la destrucción de la bacteria (*efecto bactericida*). En términos generales, se han elegido los sitios de acción porque no existen en células de los mamíferos o en su funcionamiento o no son tan diferentes de sus equivalentes bacterianos como para permitir la "destinación" bacteriana selectiva. El tratamiento con bacteriostáticos es eficaz si las defensas del hospedador bastan para contribuir a erradicar el patógeno infectante. En personas con deficiencia de las defensas (p. ej., por neutropenia) o infecciones en sitios en que disminuyen o son escasas las defensas del hospedador (p. ej., meningitis y endocarditis), por lo común se prefieren los bactericidas.

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA

La pared bacteriana, que queda por fuera de la membrana citoplásmica y no tiene equivalente en las células de mamíferos, protege a las bacterias de lisis en un entorno hipoosmótico. La pared es un peptidoglucano con enlaces cruzados, compuesto de un polímero con unidades alternantes de *N*-acetilglucosamina (NAG) y el ácido *N*-acetilmurámico (NAM), péptidos precursores con cuatro aminoácidos ligados a cada NAM y un puente cruzado de péptidos que une péptidos precursores vecinos, para formar una estructura reticular. Algunas fases de la síntesis de peptidoglucanos sirven de sitio de acción de los antibióticos. La inhibición de la síntesis de la pared por lo común origina un efecto bactericida vinculado con la lisis del microorganismo; dicho efecto es consecuencia del bloqueo de la formación de nueva pared, pero también de la acción irrestricta de las enzimas remodeladoras en la pared, llamadas *autolisinas*, que separan al peptidoglucano como parte de la proliferación normal de la pared celular.

En bacterias grampositivas el peptidoglucano constituye la estructura más externa del microorganismo, pero en bacterias gramnegativas, una membrana externa lípida y asimétrica queda por fuera del peptidoglucano y contiene los conductos de difusión llamados *porinas*. Se conoce como *espacio periplásmico* al que está entre el peptidoglucano de la membrana citoplásmica y la membrana más externa. Casi todos los antibióticos penetran en la bacteria gramnegativa a través de los conductos de porina, dado que la membrana externa es una barrera importante a la difusión. La capa de peptidoglucano es más gruesa en las bacterias grampositivas (20-80 nm) que en las gramnegativas (1 nm), pero el propio peptidoglucano constituye tan sólo una barrera limitada de difusión para los antibióticos.

β lactámicos Los β lactámicos, que incluyen penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos, actúan en enzimas transpeptidasas (llamadas también *proteínas de fijación a penicilina* [PBP, *penicillin-binding proteins*]) que intervienen en la etapa de enlaces cruzados de los péptidos precursores. Los inhibidores de las β lactamasas (enzimas que pueden degradar β lactamasas) se utilizan combinados con algunos β lactámicos con el fin de ampliar su espectro de actividad.

Glucopéptidos y lipoglucopéptidos Los glucopéptidos, que incluyen vancomicina y teicoplanina, así como los lipoglucopéptidos, que comprenden la telavancina, dalbavancina y oritavancina, se unen a los dos residuos D-alanina terminales del péptido original, proceso que dificulta la glucosiltransferasa que participa en la polimerización de las unidades NAG-NAM, así como las transpeptidasas. La vancomicina también se une al lípido II intermediario que suministra las subunidades precursoras de la pared celular. La unión adicional de teicoplanina, telavancina, dalbavancina y oritavancina a la membrana citoplásmica bacteriana contribuye a su mayor potencia. Los β lactámicos y los glucopéptidos interactúan con sus objetivos en la región externa de la membrana citoplásmica.

Bacitracina (tópica) y fosfomicina Estos fármacos interrumpen las fases enzimáticas en la generación de precursores peptidoglucanos en el citoplasma.

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS PROTEÍNICA

Casi todos los inhibidores de la síntesis de proteínas en la bacteria actúan en los ribosomas de esta última, cuya diferencia de los ribosomas eucarióticos permite la acción antibacteriana selectiva. Algunos de los inhibidores se ligan a la subunidad ribosómica 30S y otros a la subunidad 50S. Casi todos los fármacos que inhiben la síntesis proteínica son bacteriostáticos y los aminoglucósidos constituyen la excepción porque son bactericidas.

Aminoglucósidos Los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, kanamicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina) se unen de manera irreversible al RNA ribosómico (rRNA) 16S de la subunidad ribosómica 30S, y bloquean la translocación del RNA de transferencia (tRNA) peptidílico del sitio A (aminoacilo) al sitio P (peptidilo) en concentraciones bajas, y ello origina la lectura errónea de los codones del RNA mensajero (mRNA), y por ello permiten la introducción de aminoácidos incorrectos en la cadena peptídica; en concentraciones mayores se bloquea la translocación de la cadena. La captación de aminoglucósidos por el microorganismo depende del gradiente electroquímico a uno y otro lados de la membrana bacteriana. En un medio anaerobio dicho gradiente es pequeño y, en consecuencia, disminuye la captación y la actividad de los aminoglucósidos. La espectinomicina es un antibiótico vinculado al aminociclitol, que también se une a rRNA 16S de la subunidad ribosómica 30S, pero en un sitio diferente. Este fármaco inhibe la translocación de la cadena peptídica en crecimiento, pero no desencadena la lectura errónea del codón, y genera sólo un efecto bacteriostático.

Tetraciclinas y glicilciclinas Las tetraciclinas (doxiciclina, minociclina y tetraciclina) se unen de manera reversible al rRNA 16S de la subunidad ribosómica 30S y bloquean la unión del tRNA aminoacilo al sitio ribosómico A y con ello inhiben la elongación del péptido. El transporte activo de las tetraciclinas al interior de la bacteria, pero no a las de células de mamíferos, contribuye a la selectividad de estos fármacos. La tigeciclina, derivado de la minociclina y la única glicilciclina con que se cuenta, actúa en forma similar a la de las tetraciclinas, pero se distingue por su capacidad de evitar los mecanismos de resistencia más comunes que se oponen a las tetraciclinas.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 139-1 Mecanismos de acción y de resistencia a antibióticos

ANTIBACTERIANOS	SITIO PRINCIPAL DE ACCIÓN	MECANISMO(S) DE ACCIÓN	MECANISMO(S) DE RESISTENCIA
β lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos)	Síntesis de la pared celular	Unión con enzimas de la pared por enlaces cruzados (PBP, transpeptidasas)	1. Inactivación del fármaco por acción de β lactamasas 2. Alteración de los sitios de acción de PBP 3. Menor difusión por los conductos de porina
Glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina, oritavancina)	Síntesis de la pared celular	Bloquean las glucosiltransferasas parietales al unirse a la terminación peptídica precursora D-Ala-D-Ala Teicoplanina, telavancina, dalbavancina y oritavancina afectan la función de la membrana	1. Alteración del sitio efector en D-Ala-D-Ala (D-Ala-D-Lac) 2. Incremento de la unión con el sitio de acción D-Ala-D-Ala en sitios distantes de las enzimas de la síntesis parietal
Bacitracina	Síntesis de la pared celular	Bloquea el portador de lípidos de los precursores de la pared	Expulsión activa del fármaco
Fosfomicina	Síntesis de la pared celular	Bloquea los enlaces del péptido precursor a NAG por acción de la enoiltransferasa	1. Sobreexpresión de la enzima blanco 2. Enzimas farmacomodificadoras
Aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosómica 30S Bloquea la translocación de la cadena peptídica Ocasiona lectura errónea de mRNA	1. Enzimas farmacomodificadoras 2. Metilación en el sitio de unión del ribosoma 3. Disminución de la permeabilidad al sitio blanco por expulsión activa
Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina)	Síntesis de folato	Se une a la subunidad ribosómica 30S Inhibe la elongación del péptido	1. Expulsión activa del fármaco 2. Proteína de protección ribosómica
Trimetoprim	Síntesis de folato	Igual mecanismo que las tetraciclinas	Expulsión activa del fármaco (las bombas son diferentes de las que afectan las tetraciclinas)
Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y cetólidos (telitromicina)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosómica 50S Bloquea la salida de la cadena peptídica	1. Metilación en el sitio de unión con el ribosoma 2. Expulsión activa del fármaco
Lincosamidas (clindamicina)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosómica 50S Bloquea la formación de los enlaces peptídicos	Metilación en el sitio de unión del ribosoma
Estreptograminas (quinupristina, dalfopristina)	Síntesis de proteínas	Igual que los macrólidos	1. Igual que los macrólidos 2. Enzimas farmacomodificadoras
Cloranfenicol	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosómica 50S Bloquea el posicionamiento de tRNA aminoacilo	Enzimas farmacomodificadoras
Oxazolidinonas (linezolida, tedizolida)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosómica 50S Inhibe el inicio de la síntesis de péptidos	1. Altera el sitio de unión de rRNA 2. Metilación del sitio de unión del ribosoma
Mupirocina	Síntesis de proteínas	Bloquea la isoleucina tRNA sintetasa	1. Sintetasa de tRNA con resistencia adquirida (derivación del fármaco) 2. Alteración del sitio de acción nativo de la tRNA sintetasa
Sulfonamidas (sulfadiazina, sulfisoxazol y sulfametoxazol)	Síntesis de folato	Inhibe a la dihidropteroato sintetasa	Resistencia adquirida de la dihidropteroato sintetasa (derivación del fármaco)
Trimetoprim	Síntesis de folato	Inhibe la DHFR	Resistencia adquirida de la DHFR (derivación del fármaco)
Quinolonas (norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina, delafloxacina)	Síntesis de DNA	Inhibe la DNA topoisomerasa IV El complejo de enzima de DNA/fármaco bloquea el aparato de replicación de DNA	1. Altera los sitios de acción de fármacos 2. Expulsión activa 3. Protección de los sitios de actividad del fármaco 4. Enzimas farmacomodificadoras (ciprofloxacina)
Rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina)	Síntesis de RNA	Inhibe la RNA polimerasa	Altera el sitio de acción
Nitrofurantoína	Síntesis de ácido nucleico	Disminuye los derivados farmacológicos que dañan al DNA	Alteración de las enzimas farmacoactivadoras
Metronidazol	Síntesis de ácido nucleico	Reduce los derivados farmacológicos reactivos que dañan al DNA	1. Alteración de la enzima farmacoactivadora 2. Adquisición de enzimas destoxicantes 3. Expulsión activa
Polimixinas (polimixina B y polimixina E [colistina])	Membrana celular	Se liga a LPS y rompe las membranas externa y citoplásmica	Alteración de la carga de la membrana con disminución de la unión de fármacos
Daptomicina	Membrana celular	Produce fuga por los conductos de la membrana y en ella	Alteración de la membrana del microorganismo con disminución de la unión a fármacos

DHFR, dihidrofolato reductasa; LPS, lipopolisacárido; NAG, *N*-acetilglucosamina; PBP, proteína que se une a penicilina.

Macrólidos y cetólidos A diferencia de los aminoglucósidos y las tetraciclinas, los macrólidos (azitromicina, claritromicina y eritromicina) y los cetólidos (telitromicina) se unen al rRNA 23S de la subunidad ribosómica 50S. Estos fármacos bloquean la translocación de la cadena peptídica en crecimiento, al unirse al túnel por el cual la cadena sale del ribosoma.

Lincosamidas La clindamicina es el único lincosamídico de uso clínico. Se liga a rRNA 23S de las subunidad ribosómica 50S e interactúa con los sitios A y P del ribosoma, y con ello bloquea la formación de enlaces peptídicos.

Estreptograminas La única estreptogramina de uso clínico es una combinación de la quinupristina, una estreptogramina del grupo B, y la dalfopristina, una estreptogramina del grupo A. Los dos componentes se unen al rRNA 23S del ribosoma 50S: la dalfopristina se une a los sitios A y P del centro de transferasa peptidílica, y la quinupristina se liga a un sitio que traslapa el sitio de unión del macrólido, con lo cual bloquea la salida del péptido recién formado del ribosoma. La combinación es bactericida, pero las bacterias resistentes a macrólidos presentan resistencia cruzada a la quinupristina y la actividad restante de la dalfopristina sola es únicamente bacteriostática.

Cloranfenicol El cloranfenicol se liga de manera reversible al rRNA 23S de la subunidad 50S en una forma que interfiere con el posicionamiento apropiado del componente aminoacilo del tRNA en el sitio A; este sitio de unión está cerca del que ocupan los macrólidos y las lincosamidas.

Biblioteca Médica Virtual

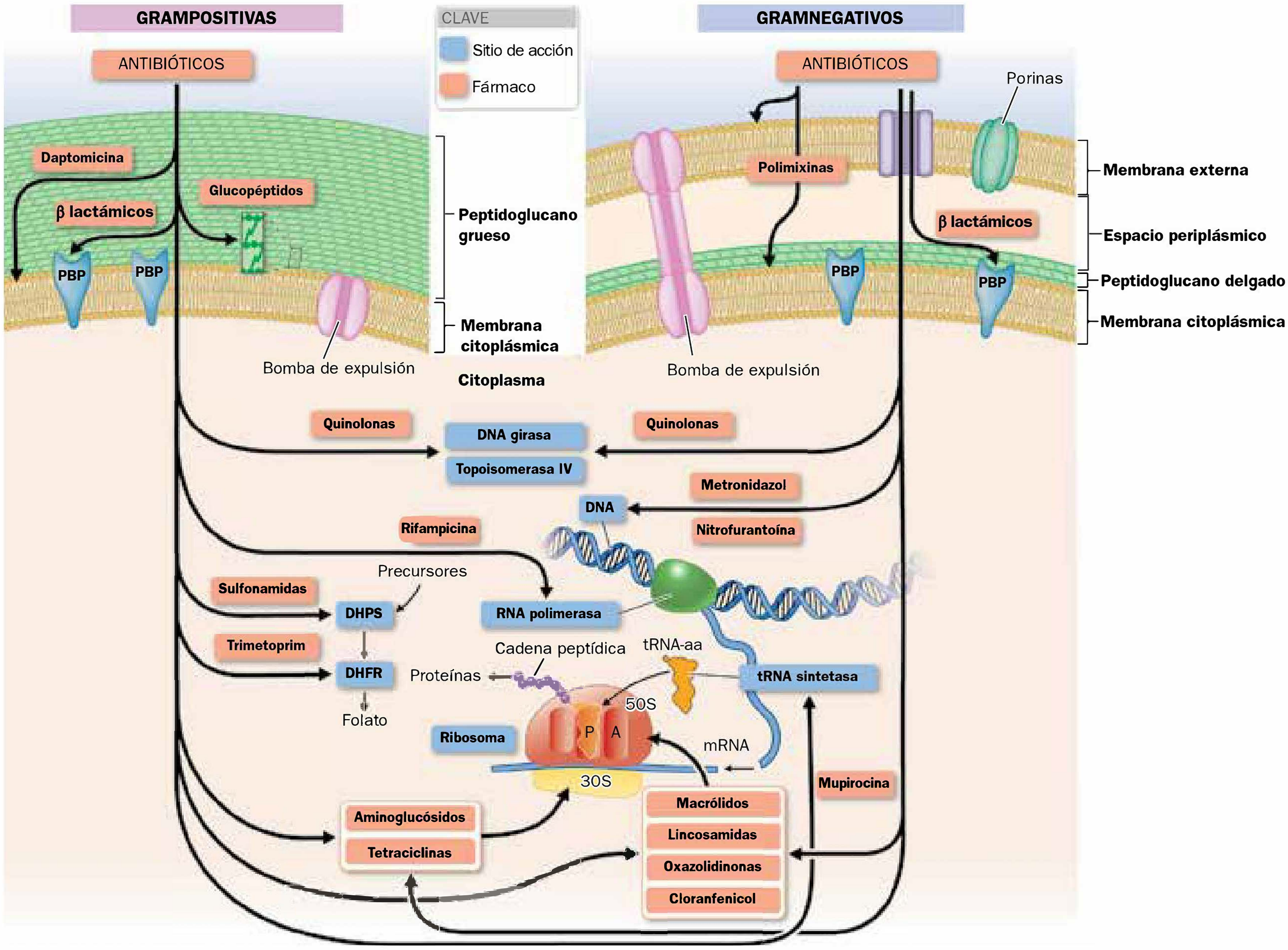


FIGURA 139-1 Sitios de acción de los antibióticos. A, sitio aminoacilo; DHFR, dihidrofolato reductasa; DHPS, dihidropteroato sintetasa; P, sitio peptidílico; PBP, proteína fijadora de penicilina; tRNA-aa, aminoacil tRNA.

Oxazolidinonas Linezolida y tedizolida son las únicas oxazolidinonas de uso clínico. Se unen directamente al sitio A en el rRNA 23S de la subunidad ribosómica 50S y bloquean la unión del tRNA aminoacílico, con lo que inhiben el inicio de la síntesis proteínica.

Mupirocina La mupirocina (ácido pseudomónico) tiene uso tópico. Compite con la isoleucina para unirse a la isoleucil tRNA sintetasa, agota las reservas de tRNA isoleucilo y con ello inhibe la síntesis de proteínas.

INHIBICIÓN DEL METABOLISMO BACTERIANO

Los inhibidores disponibles (antimetabolitos) actúan en la vía de la síntesis del folato que constituye un cofactor en varias de las reacciones de transferencia monocarbónica que interviene en la síntesis de algunos ácidos nucleicos, como pirimidina, timidina y todas la purinas (adenina y guanina), y también algunos aminoácidos (metionina y serina) y la acetilcoenzima A (CoA). Hay dos pasos secuenciales de la síntesis de folato que son sitios de acción. El efecto antibacteriano selectivo proviene de la incapacidad de las células de mamíferos para sintetizar el folato; dependen de fuentes exógenas para obtenerlo. Sin embargo, la actividad antibacteriana puede disminuir en presencia de concentraciones exógenas altas de los productos terminales de la vía del folato (como timidina y purina), que se observan en algunas infecciones y son consecuencia de la destrucción local de leucocitos y tejidos del hospedador.

Sulfonamidas Las sulfonamidas, como sulfadiazina, sulfisoxazol y sulfametoxazol, inhiben la dihidropteroato sintetasa (DHPS), que agrega ácido *p*-aminobenzoico (PABA, *p-aminobenzoic acid*) a la pteridina y producen dihidropteroato. Las sulfonamidas son análogos estructurales de PABA y actúan en forma competitiva como sustratos enzimáticos.

Trimetoprim Las etapas subsiguientes de la síntesis de folato son catalizadas por la dihidrofolato sintasa, que agrega glutamato al dihidropteroato, y la dihidrofolato reductasa (DHFR), que genera el producto final, tetrahidrofolato. El trimetoprim es un análogo estructural de la pteridina e inhibe la DHFR. Se le distribuye como fármaco solo, pero muy a menudo se usa en productos combinados que también contienen sulfametoxazol, y por ello bloquea dos pasos secuenciales de la síntesis de folato.

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS O LA ACTIVIDAD DE DNA Y RNA

Diversos antibióticos actúan en estos procesos.

Quinolonas Comprenden el ácido nalidíxico, que fue el primer fármaco de esta clase, y derivados fluorados más recientes de uso más generalizado (fluoroquinolonas), como norfloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina y delafloxacina. Las quinolonas son compuestos sintéticos que inhiben la síntesis del DNA bacteriano porque interactúan con los complejos del DNA de dos enzimas esenciales, DNA girasa y DNA topoisomerasa IV, que alteran la topología del DNA. Las quinolonas atrapan complejos de enzima/DNA en forma tal que bloquean el desplazamiento del aparato de replicación del DNA y generan roturas letales de doble cadena en el DNA, con lo cual surge actividad bactericida. A pesar de que las células de mamífero poseen también DNA topoisomerasas tipo II relacionadas con la girasa y la topoisomerasa IV, las estructuras de las enzimas de mamíferos son tan distintas de las de las enzimas bacterianas, que las quinolonas tienen una actividad antibacteriana sustancialmente selectiva.

Rifamicinas La rifampicina, la rifabutina y la rifapentina son derivados semisintéticos de la rifamicina B y se unen a la subunidad β de la RNA

Biblioteca Médica Virtual

polimerasa de la bacteria, con lo cual bloquean la elongación del mRNA. Su acción es altamente selectiva en lo que se refiere a las enzimas bacterianas, en comparación con las RNA polimerasas de mamíferos.

Nitrofurantoína La reducción de la nitrofurantoína —un compuesto de nitrofurano— por acción de las enzimas bacterianas, origina derivados muy reactivos que, según se piensa, rompen la cadena del DNA. La nitrofurantoína se utiliza sólo para tratar infecciones de vías urinarias bajas.

Metronidazol Es un nitroimidazol sintético cuya actividad se circunscribe a bacterias anaerobias y algunos protozoos anaerobios. La reducción de subgrupo nitro por el sistema de transporte electrónico en bacterias anaerobias origina intermediarios reactivos que dañan el DNA y ocasionan su actividad bactericida. La nitrofurantoína y el metronidazol poseen actividad antibacteriana selectiva, porque la actividad reductora necesaria para producir derivados activos es producida sólo por enzimas bacterianas y no por otras de mamíferos.

ROTURA DE LA INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA

La integridad de la membrana citoplásmica de la bacteria (y en el caso de las bacterias gramnegativas, la membrana externa) es importante para la viabilidad del microorganismo. Dos fármacos bactericidas tienen sitios de acción en la membrana.

Polimixinas Las polimixinas, incluidas la polimixina B y la E (colistina), son péptidos cíclicos catiónicos que rompen la membrana citoplásmica y la membrana externa (esta última al unirse a lipopolisacárido cuya carga es negativa).

Daptomicina Es un lipopéptido que se une a la membrana citoplásmica de las bacterias grampositivas en presencia de calcio, lo cual genera un conducto por el que salen los iones de potasio citoplásmico y despolarización de la membrana.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

El término *farmacocinética* describe la biotransformación de un fármaco en el organismo, en tanto que *farmacodinámica* describe los factores que determinan la acción del fármaco en el patógeno, en relación con factores farmacocinéticos. Es necesario conocer los principios que rigen estas dos funciones para la selección eficaz de medicamentos, su dosificación y la prevención de efectos tóxicos.

FARMACOCINÉTICA

El proceso de biotransformación de fármacos consiste en cuatro fases principales: absorción, distribución, metabolismo y excreción, que rigen el curso cronológico de las concentraciones séricas del medicamento, y después, las concentraciones en otros tejidos y líquidos corporales.

Absorción Cuando se administra un fármaco por una vía particular, se define la *absorción* como el porcentaje de la dosis que llega a la circulación general. Por ejemplo, la administración intravenosa permite el acceso directo a la circulación sistémica y por lo regular se absorbe 100% del fármaco administrado por dicha vía. El nivel de absorción se torna más importante cuando se utilizan vías que no son las intravenosas (IV), es decir, la oral, intramuscular (IM), subcutánea (SC) y tópica. Se denomina *biodisponibilidad* al porcentaje del fármaco que se absorbe; entre los ejemplos de antibióticos con una gran biodisponibilidad oral están metronidazol, levofloxacina y linezolida. Las vías IV y oral en el caso de fármacos con una gran biodisponibilidad por lo regular logran resultados semejantes. Muchos factores modifican la biodisponibilidad oral del medicamento, incluido el momento del consumo de alimentos en relación con la administración del fármaco, enzimas que metabolizan el medicamento, transportadores de expulsión, solubilidad que depende de la concentración y degradación por ácido. Cuadros primarios como la diarrea o el íleo también afectan el sitio de absorción del fármaco, y en consecuencia, modifican su biodisponibilidad. Algunos medicamentos orales tienen menor biodisponibilidad por el llamado *efecto de primer paso*, proceso por el cual los fármacos son absorbidos en el intestino delgado a través de la circulación porta, para ser transportados en forma directa al hígado para su metabolismo.

Distribución El término *distribución* describe el fenómeno por el cual un fármaco es transferido de manera reversible entre la circulación general y los tejidos. Después de ser absorbido en la circulación sistémica y el compartimiento central (órganos con perfusión abundante), el fármaco también se distribuye en el compartimiento periférico (tejidos con menor riego). El volumen de distribución (Vd) es un parámetro farmacocinético que describe la cantidad de medicamento en el organismo en un momento particular, en relación con la concentración sérica cuantificada. Propiedades como la lipofilia de los fármacos, coeficiente de partición dentro de los diferentes tejidos corporales y unión con proteínas, flujo sanguíneo y pH, también modifican el Vd. Los fármacos con un Vd pequeño se circunscriben a algunas áreas dentro del cuerpo (típicamente, el líquido extracelular), en tanto los que tienen un Vd mayor penetran de forma extensa en tejidos de todo el organismo. Los antibióticos se unen a proteínas séricas, y se describe a un fármaco particular como muy unido o poco unido a proteínas. Sólo el fármaco sin unir (libre) es activo y está disponible para ejercer sus efectos antibióticos. Por ejemplo, la tigeciclina está muy unida a proteínas y tiene también un Vd grande, por lo que las concentraciones séricas de dicho fármaco libre son bajas.

Metabolismo El *metabolismo* es la transformación química que hace el organismo de un medicamento, y tiene lugar en varias áreas; el hígado es el órgano que participa con mayor frecuencia. Los fármacos son metabolizados por enzimas, pero los sistemas enzimáticos tienen una capacidad finita de metabolizar un fármaco que sirva de sustrato. Si el medicamento se administra en una dosis en la cual la concentración no excede la rapidez de metabolismo, entonces el proceso metabólico por lo regular es lineal. Si la dosis rebasa la cantidad que puede metabolizarse, el medicamento puede acumularse y dar origen a posibles efectos tóxicos. Los fármacos son metabolizados por medio de reacciones de fase I o II; en las reacciones de fase I, el medicamento se torna más polar por medio de desalquilación, hidroxilación, oxidación y desaminación. La polaridad facilita la eliminación del fármaco del cuerpo. Las reacciones de fase II, que incluyen glucuronidación, sulfación y acetilación, originan compuestos más grandes y más polares que los originales. Las dos fases por lo común inactivan el fármaco original, pero algunos se tornan más activos. El sistema de enzimas citocromo P450 (CYP) es el encargado de las reacciones de fase I y por lo común se le localiza en el hígado. CYP3A4 es una subfamilia frecuente dentro de dicho sistema, la cual se encarga de la mayor parte del metabolismo del fármaco. Los antibióticos pueden ser sustratos, inhibidores o inductores de la enzima CYP particular. Los inductores, como la rifampicina, aumentan la producción de enzimas CYP y, en consecuencia, incrementan el metabolismo de otros fármacos. Los inhibidores, como quinupristina-dalfopristina, disminuyen la actividad enzimática (o entran en competencia por el sustrato de CYP) y, en consecuencia, aumentan la concentración del medicamento interactuante.

Excreción El término *excreción* describe los mecanismos por los cuales el organismo elimina los fármacos. En este fenómeno pueden intervenir uno o varios mecanismos. La depuración renal es el mecanismo de excreción más común y consiste en la eliminación por medio de filtración glomerular, secreción tubular o difusión pasiva. Algunos productos son eliminados en forma extrarrenal y en este fenómeno interviene el árbol biliar o el intestino. La excreción también modifica la semivida de un fármaco, es decir, el tiempo necesario para que la concentración sanguínea de un medicamento disminuya a la mitad. Esta cifra varía de minutos a días. Se necesitan 5-7 semividas para que el medicamento llegue a un estado de equilibrio dinámico cuando se administran dosis múltiples en un lapso menor que la propia semivida. La semivida y la depuración global de un fármaco se pueden prolongar si hay deterioro del órgano encargado de la depuración. Las personas con deficiencia renal o hepática necesitan ajuste de dosis que tenga en cuenta el retraso de la eliminación y evite efectos tóxicos por acumulación del fármaco. Por ejemplo, el imipenem se depura de manera predominante por medio de filtración glomerular, y en casos de disfunción renal suele aumentarse el intervalo entre una y otra dosis para compensar el incremento de la semivida.

FARMACODINÁMICA

Este término describe la relación entre las concentraciones séricas que determinan la eficacia del fármaco y las que producen sus efectos tóxicos. En cuanto a los antibióticos, la farmacodinámica se centra en el tipo de exposición al medicamento necesaria para lograr el efecto antibacteriano óptimo en relación con la concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibition concentration*), que es la concentración más baja que inhibe el crecimiento de un microorganismo en una situación estandarizada de laboratorio. El efecto antibacteriano por lo regular guarda relación con uno de los parámetros siguientes: 1) proporción de la concentración sérica máxima con MIC ($C_{máx}$/MIC); 2) proporción del área debajo de la curva de concentración/tiempo, con MIC (AUC/MIC), o 3) duración de las concentraciones por arriba de MIC (T > MIC) **(fig. 139-2)**.

En el caso de fármacos cuya acción destructora *depende de la concentración*, como lo denota tal calificativo, cuanto mayor sea la concentración del medicamento, mayor será la extensión y rapidez de destrucción bacteria-

Biblioteca Médica Virtual

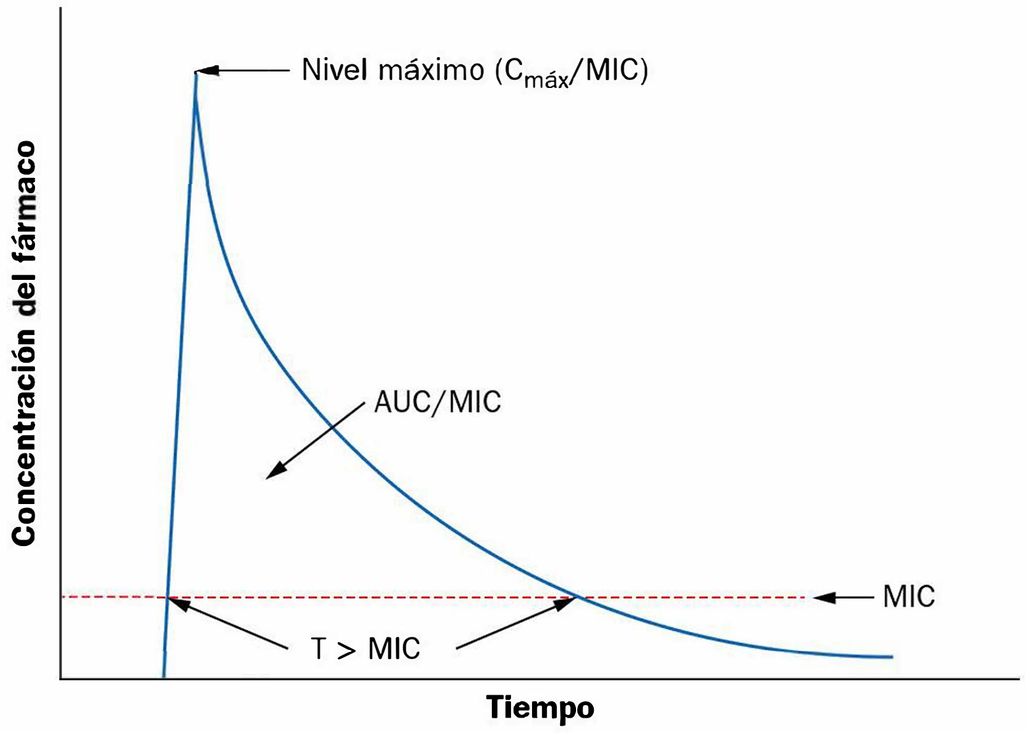


FIGURA 139-2 Modelo farmacocinético y farmacodinámico que predice la eficacia de los antibióticos. AUC, área debajo de la curva de tiempo/concentración. $C_{máx}$, concentración sérica máxima del fármaco; MIC, concentración sérica mínima del fármaco; T > MIC, duración de la concentración del fármaco, por arriba de la MIC.

na. Los aminoglucósidos concuerdan con el modelo $C_{máx}$/MIC de actividad farmacodinámica, y una concentración sérica máxima particular suele ser la meta para lograr la destrucción óptima. Las fluoroquinolonas son ejemplos de antibióticos en los cuales el AUC/MIC es el elemento que permite anticipar su eficacia. Por ejemplo, en investigaciones se ha observado que una proporción del AUC/MIC >30 llevará al máximo la destrucción de *S. pneumoniae* por parte de las fluoroquinolonas. Por el contrario, los fármacos cuya acción destructiva *depende del tiempo* alcanzan un tope en el cual las concentraciones mayores no intensifican el efecto. En vez de ello, estos fármacos son activos contra bacterias sólo cuando la concentración del medicamento rebasa la MIC. La T > MIC permite anticipar la eficacia clínica de todos los β lactámicos. Cuanto mayor sea el tiempo en que la concentración del β lactámico exceda la MIC de un patógeno infectante durante el intervalo entre una y otra dosis, mayor será el efecto destructor en los microorganismos. En lo que se refiere a algunas clases de medicamentos, como los aminoglucósidos, el llamado *efecto posantibiótico* (la nueva proliferación tardía de bacterias supervivientes después de exposición a un antibiótico) es un elemento que respalda la menor frecuencia de las dosis.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La estrategia de la antibioticoterapia depende de factores del hospedador, sitio de infección y perfiles de resistencia local de patógenos sospechados o identificados. Aún más, los tratamientos disponibles pueden alterarse por escasez nacional y local de fármacos, así como por restricciones en el vademécum de especialidades. La vigilancia regular del paciente y la obtención de datos de laboratorio se emprenderán para simplificar la administración de antibióticos de un modo apropiado e investigar la posibilidad de ineficacia terapéutica en caso de que el enfermo no reaccione de manera apropiada.

TRATAMIENTO EMPÍRICO Y DIRIGIDO

Se considera que el tratamiento es *empírico* cuando no se ha identificado el microorganismo causal y las decisiones terapéuticas se basan en la gravedad de la enfermedad, la valoración que hace el médico de los posibles patógenos dentro del marco del síndrome clínico, trastornos médicos del paciente y tratamiento previo, así como factores epidemiológicos importantes. En el caso de personas con enfermedades graves el tratamiento empírico suele asumir la forma de una combinación de antibióticos que brinde protección amplia con diversos fármacos, y con ello se asegura el combate adecuado de posibles patógenos, en tanto se reúnen más datos. El tratamiento *dirigido* se recomienda una vez que se identifica el patógeno, se conoce su perfil de susceptibilidad y se establece la magnitud de la infección. El tratamiento dirigido por lo común permite el uso de antibióticos más particularizados y de espectro más estrecho, en comparación con el tratamiento empírico.

Los datos sobre aspectos epidemiológicos, exposiciones y patrones de susceptibilidad a antibióticos locales permiten orientar el tratamiento empírico. Si este último es conveniente en sentido clínico, se tendrá cuidado de obtener muestras clínicas para análisis microbiológico antes de comenzar la administración de fármacos, y se disminuirán las dosis conforme se obtengan nuevos datos respecto del cuadro clínico del enfermo y los patógenos causales. Disminuir las dosis en tanto se llega al momento del tratamiento dirigido reduce riesgos innecesarios para el paciente y también el peligro de que aparezca resistencia a antibióticos.

SITIO DE INFECCIÓN

El sitio de la infección es un factor importante en la administración de antibióticos, en gran medida por las diferentes capacidades de los medicamentos de penetrar y lograr concentraciones adecuadas en sitios particulares del cuerpo. Por ejemplo, para que sea eficaz en el tratamiento de la meningitis un fármaco debe: 1) tener la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y 2) mostrar actividad contra el patógeno o patógenos pertinentes. La dexametasona, administrada junto con la primera dosis de un antibacteriano o 15-20 min antes de ella, mejora los resultados en pacientes con meningitis bacteriana aguda, pero su uso puede aminorar la penetración de algunos antibióticos, como la vancomicina, en el LCR. En este caso se agrega rifampicina porque la dexametasona no disminuye su penetración. Las infecciones en otros sitios donde los patógenos están protegidos de las defensas normales del hospedador o la penetración del antibacteriano no es óptima, son: osteomielitis, prostatitis, infecciones intraoculares y abscesos. En estos casos se debe tener en cuenta las formas de administración del fármaco (p. ej., inyecciones intravítreas), así como la utilidad de intervenciones para drenar, desbridar o, en todo caso, disminuir las barreras que impiden que el tratamiento antibacteriano sea eficaz.

FACTORES DEL HOSPEDADOR

Deben tenerse en cuenta factores del hospedador, como su función inmunitaria, embarazo, alergias, edad, funciones renal y hepática, interacciones farmacológicas, cuadros coexistentes y exposición laboral o social.

Disfunción inmunitaria Las personas con déficit de la función inmunitaria que aminora su respuesta a la infección bacteriana, por signos como neutropenia, inmunidad deficiente de tipo humoral y ausencia de bazo (quirúrgica o funcional) están expuestas a un mayor riesgo de infección bacteriana grave. El tratamiento de estos pacientes debe ser enérgico y a menudo amplio en las fases tempranas de la infección sospechada, mientras se obtienen los resultados de los estudios microbiológicos. En el caso de pacientes asplénicos, el tratamiento consiste en protección contra microorganismos encapsulados, y en particular *Streptococcus pneumoniae* que puede ocasionar infección letal a muy corto plazo.

Embarazo Ese estado influye en las decisiones del tratamiento antibiótico en dos aspectos. En primer lugar, el embarazo se acompaña de un mayor riesgo de infecciones particulares (p. ej., las causadas por *Listeria*). En segundo lugar, hay que tener en cuenta los posibles riesgos que imponen fármacos específicos al feto. Al igual que con otros medicamentos, no se ha definido la seguridad de la mayor parte de los antibióticos en el embarazo, pero se agrupan en categorías B y C, según las disposiciones de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Los fármacos dentro de las categorías D y X están contraindicados en el embarazo o la lactancia por riesgos comprobados. El **cuadro 139-2** resume los riesgos que conlleva el uso de antibióticos en el embarazo y durante la lactancia.

Alergias Las alergias a antibióticos están dentro de las notificadas con mayor frecuencia, y se deben obtener antecedentes de la forma como ocurrieron, siempre que sea posible, antes de emprender algún tratamiento. La anamnesis detallada en cuanto a alergias puede esclarecer el tipo de reacción que experimentó alguna vez el enfermo y saber si el nuevo contacto con el mismo fármaco u otro similar es recomendable (y en caso de serlo, bajo qué circunstancias). Las más frecuentes son las alergias a las penicilinas. A pesar de que hasta 10% de los pacientes señala alergia a dicho antibiótico, los estudios sugieren que hasta 90% de ellos puede tolerar una penicilina o una cefalosporina. Es importante diferenciar las reacciones adversas **(cuadro 139-3)** de las alergias verdaderas, para hacer una selección apropiada de los antibióticos.

Interacciones farmacológicas A menudo los pacientes reciben otros medicamentos que interactúan con los antibióticos. El **cuadro 139-4** presenta un resumen de las interacciones más comunes, según la clase de antibióticos.

Exposiciones Las exposiciones de tipo laboral y social pueden aportar pistas hacia la identidad de los patógenos posibles. Cuando sea pertinente deben incluirse en la anamnesis preguntas respecto de la exposición a contactos con enfermos, animales, insectos y agua, junto con los sitios de residencia y viajes.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 139-2 Riesgos relacionados con el uso de antibióticos en el embarazo y la lactancia

CATEGORÍA EN EL EMBARAZO[a]	ANTIBACTERIANO	RECOMENDACIÓN EN RELACIÓN CON EL RIESGO FETAL[b]	RECOMENDACIÓN EN RELACIÓN CON EL RIESGO EN LA LACTANCIA[b]
B	Azitromicina	Datos escasos en humanos. Los datos de animales sugieren riesgo bajo	Datos escasos en seres humanos; puede ser compatible
	Cefalosporinas (incluida cefalexina, cefuroxima, cefixima, cefpodoxima, cefotaxima, ceftriaxona)	Compatible	Compatible
	Ceftazidima-avibactam	No hay datos en seres humanos; en estudios en animales no se ha reportado daño fetal	Se excretan pequeñas cantidades de ceftazidima en la leche humana Se ha encontrado que el avibactam es excretado en la leche de ratas; no se han elaborado estudios en humanos al respecto
	Ceftolozán-tazobactam	Compatible	Se desconoce
	Clindamicina	Compatible	Compatible
	Ertapenem	No hay datos en humanos; puede ser compatible	Escasos datos en humanos; puede ser compatible
	Eritromicina	Compatible (excepto para la sal de estolato)	Compatible
	Meropenem y meropenem-vaborbactam	No hay datos en humanos. Los datos en animales sugieren riesgo bajo	No hay datos en humanos; puede ser compatible
	Metronidazol	Los datos en humanos sugieren riesgo bajo	Interrumpir la lactancia durante 12-24 h después de una sola dosis de 2 g. Datos escasos en humanos; posible toxicidad en caso de dosis divididas
	Nitrofurantoína	Los datos en humanos sugieren riesgo en el tercer trimestre	Datos escasos en humanos; puede ser compatible Riesgo más alto en lactantes de menor edad y en quienes tienen deficiencia de G6PD
	Penicilinas (incluidas amoxicilina, ampicilina, cloxaciclina)	Compatible	Compatible
	Quinupristina-dalfopristina	Compatible. El beneficio para la embarazada supera con mucho el riesgo al embrión/feto	No hay datos en humanos; posible toxicidad
	Vancomicina	Compatible	Datos escasos en humanos; puede ser compatible
C	Cloranfenicol	Compatible	Datos escasos en humanos; posible toxicidad
	Fluoroquinolonas	Los datos en humanos sugieren riesgo bajo	Datos escasos en humanos; puede ser compatible
	Claritromicina	Datos escasos en humanos. Los datos en animales sugieren riesgo alto	No hay datos en humanos; puede ser compatible
	Imipenem-cilastatina	Datos escasos en humanos. Los datos en animales sugieren riesgo alto	No hay datos en humanos; puede ser compatible
	Linezolida	Compatible. El beneficio para la embarazada debe superar el riesgo para el embrión/feto	No hay datos en humanos; posible toxicidad
	Telavancina	No hay datos en humanos. Los estudios en animales han indicado datos de teratogenicidad[c]	No hay datos en humanos. Los estudios en animales han señalado datos de teratogenicidad[c]
	Tedizolida	Datos escasos. Los estudios en embriones y fetos de ratones, ratas y conejos han demostrado efectos tóxicos en el desarrollo fetal. Usar sólo si los beneficios superan los riesgos	Se excreta en la leche de ratas; se desconoce su efecto en humanos; usar con precaución
	Dalbavancina	Datos escasos en humanos. En estudios en animales, en dosis altas se retrasa la maduración fetal y se incrementa la cifra de muerte del embrión y las crías. Utilizar sólo si el beneficio supera los riesgos	Se excreta en la leche de animales; se desconoce en humanos; usar con precaución
	Oritavancina	Datos escasos en humanos. Los estudios en ratas y conejas no demostraron daño con 25% de la dosis recomendada para humanos. Usar sólo si el beneficio supera los riesgos	Se excreta en la leche de ratas; se desconoce su efecto en humanos; usar con precaución
C/D	Amikacina	Los datos en humanos sugieren riesgo bajo	Compatible
	Gentamicina	Los datos en humanos sugieren riesgo bajo	Compatible
D	Kanamicina	Los datos en humanos sugieren riesgo	Datos escasos en humanos; puede ser compatible
	Estreptomicina	Los datos en humanos sugieren riesgo	Compatible
	Sulfonamidas	Los datos en humanos sugieren riesgo en el tercer trimestre	Datos escasos en humanos; posible toxicidad. No usar en lactantes prematuros enfermos y con deficiencias ni en aquellos con hiperbilirrubinemia o deficiencia de G6PD
	Tetraciclinas	Contraindicadas en el segundo y tercer trimestres	Compatible
	Tigeciclina	Los datos en humanos sugieren riesgo en el segundo y el tercer trimestres	No hay datos en humanos; posible toxicidad

[a] *Categoría B:* ninguno de los estudios durante la reproducción en animales ha logrado demostrar un riesgo para el feto y no se cuenta con suficientes investigaciones satisfactorias con grupo testigo en embarazadas o los estudios en animales han señalado un efecto adverso, pero los estudios adecuados y con grupo testigo en embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en ninguno de los trimestres. *Categoría C:* los estudios durante la reproducción en animales han demostrado un efecto adverso en el feto y no se cuenta con suficientes estudios satisfactorios con grupo testigo en humanos, pero los posibles beneficios pueden justificar el uso del fármaco en embarazadas a pesar de los riesgos posibles. *Categoría D:* se cuenta con datos positivos de riesgo para el feto humano de acuerdo con datos de reacciones adversas procedentes de investigaciones o del uso en el mercado, o de estudios en humanos, pero los posibles beneficios pueden justificar el uso del fármaco en embarazadas a pesar de los posibles riesgos. [b] Recomendaciones en cuanto al riesgo fetal y la lactancia adaptadas con autorización de GG Briggs *et al*. (eds): Drugs in Pregnancy and Lactation, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011; y US Food and Drug Administration (Drugs@FDA). [c] Se ha establecido un registro para vigilar el desenlace del embarazo en mujeres expuestas a la telavancina. Se insta a los médicos a registrar a sus pacientes embarazadas o éstas pueden registrarse por su propia cuenta en el número telefónico 1-855-633-8479.

G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 139-3 Efectos secundarios frecuentes a los antibióticos

ANTIBIÓTICO(S)	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
β lactámicos	Reacciones de hipersensibilidad	El rango va de erupciones a anafilaxia. La reactividad cruzada entre β lactámicos depende de la estructura química y de la semejanza de cadenas laterales
	Neurotoxicidad	Se describe más a menudo con cefepima e imipenem, pero tal vez sea un efecto propio de la clase. El riesgo aumenta en personas con antecedentes de convulsiones, deficiencia renal y ancianos
	Reacciones neutropénicas/hemáticas	Puede relacionarse con dosis altas y duración prolongada
Vancomicina	Nefrotoxicidad	El riesgo aumenta con concentraciones mínimas de vancomicina >20 μg/mL o la administración concomitante de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. En general, el efecto es reversible
	"Síndrome del hombre rojo"	Se puede tratar con venoclisis más lenta de vancomicina o administración previa de un antihistamínico
Telavancina	Prolongación del intervalo QT	
	Interferencia con las pruebas de coagulación	Puede alterar falsamente INR, PT, aPTT. Se realizan estas pruebas antes de administrar la dosis siguiente de telavancina (cuando los niveles séricos del fármaco están en su punto más bajo)
	Perturbaciones del gusto	
	Nefrotoxicidad	
Oritavancina	Interferencia con las pruebas de coagulación	Pueden alterar falsamente INR, PT, aPTT Se realizan estas pruebas cuando menos 24 h después de administrar la dosis
	Molestias del tubo digestivo	
Dalbavancina	Molestias del tubo digestivo	
Daptomicina	Miopatía	Medir en forma seriada las concentraciones de CPK durante el tratamiento. Se ha señalado rabdomiólisis, pero al parecer es excepcional
	Neumonía eosinófila	
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad	Surge con el uso prolongado; por lo común es reversible
	Ototoxicidad	Puede originar toxicidad vestibular y coclear. La ototoxicidad puede ser irreversible
Fluoroquinolonas	Prolongación de QT_c	Al parecer hay mayor probabilidad de que la moxifloxacina (en comparación con otras quinolonas) manifieste dicho efecto. El riesgo de arritmias se agrava cuando los fármacos se administran de manera concomitante con otros medicamentos que prolongan QT_c
	Tendinitis	El riesgo es mayor en ancianos y personas que reciben esteroides
	Disglucemia	
	Exacerbación de la miastenia grave	
Rifampicina	Hepatotoxicidad	El riesgo es mayor cuando se administra con otros antituberculosos. Cuando se administra sola, las cifras de LFT pueden aumentar de manera transitoria sin causar síntomas
	Color naranja de líquidos corporales	
Tetraciclinas y glicilciclinas	Fotosensibilidad	
	Molestias del tubo digestivo	Incidencia alta de diarrea, náusea o vómito
Macrólidos	Molestias del tubo digestivo	La eritromicina se usa en forma ocasional contra algunos trastornos de la motilidad estomacal
	Prolongación de QT_c	El uso de azitromicina se acompaña de un riesgo mayor de muerte por causas cardiovasculares en personas con un riesgo basal alto
Metronidazol	Neuropatía periférica	Asociada al uso prolongado
Clindamicina	Diarrea y colitis pseudomembranosa	
Linezolida, tedizolida	Mielosupresión	Asociada al uso prolongado
	Neuropatía óptica y periférica	Asociada al uso prolongado
	Acidosis láctica	
TMP-SMX	Reacciones de hipersensibilidad	La alergia por lo común proviene de la fracción sulfonamídica
	Nefrotoxicidad	Surge con dosis altas
	Efectos hemáticos	Asociada al uso prolongado
Nitrofurantoína	Neumonitis y otras reacciones pulmonares	Asociada al uso prolongado
	Neuropatía periférica	Aparece por acumulación de la nitrofurantoína en caso de insuficiencia renal. Es importante no usarla si hay disfunción renal
Fosfomicina	Efectos en tubo digestivo	
Polimixina	Nefrotoxicidad	Surge con dosis altas
	Neurotoxicidad	Se han descrito en detalle bloqueo muscular y debilidad muscular que por lo común son reversibles
Quinupristina- dalfopristina	Artralgias y mialgias	
Cloranfenicol	Supresión de médula ósea	Anemia aplásica o toxicidad hematopoyética

Nota: Todos los antibióticos sistémicos tienen la posibilidad de alterar la flora intestinal e inducir una infección por *Clostridium difficile*.

aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada; CPK, creatina fosfocinasa; INR, Índice internacional normalizado; LFT, pruebas de función hepática; PT, tiempo de protrombina; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Otros factores del hospedador En la elección y programación del tratamiento, algunas de las consideraciones importantes son la edad, las funciones renal y hepática, así como enfermedades concomitantes. Es importante ajustar la dosis de acuerdo con estos factores. En personas con disminución de la absorción por vía oral o en quienes ésta no es confiable se puede preferir la administración IV para asegurar que se alcancen las concentraciones sanguíneas adecuadas del fármaco y que el producto antibacteriano llegue al sitio de infección.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

En casi todas las situaciones clínicas se debe programar la duración del tratamiento, sea empírico o dirigido. Las guías que sintetizan las publica-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 139-4 Interacciones farmacológicas importantes de antibióticos

ANTIBIÓTICO	FÁRMACO(S) INTERACTUANTE(S)	POSIBLE EFECTO Y TRATAMIENTO
Nafcilina	Warfarina, ciclosporina, tacrolimús	Disminuye los niveles de warfarina y ciclosporina por inducción de la fracción CYP3A4. Vigilar concentraciones del fármaco afectado si se administran los dos productos juntos
Ceftriaxona	Soluciones IV que contengan calcio	Está contraindicado su uso concomitante en recién nacidos (<28 días); la combinación puede precipitar en partículas la ceftriaxona-calcio La ceftriaxona y soluciones que contienen calcio se pueden administrar a lactantes >28 días de edad, a condición de que se administren en forma seriada y se purguen perfectamente los catéteres entre una y otra venoclisis
Carbapenémicos	Ácido valproico	Disminución de las concentraciones de ácido valproico. Se deben vigilar las concentraciones de ácido valproico si los fármacos se administran en forma concomitante
Linezolida, tedizolida	Serotonérgicos y adrenérgicos (como SSRI, vasopresores)	Incremento de los niveles de fármacos serotoninérgicos y adrenérgicos. Vigilar en busca de síndrome serotonínico. Dicha interacción farmacológica es menos probable con tedizolida que con linezolida
Quinupristina-dalfopristina	Sustrato de CYP3A4 (como warfarina, ritonavir, ciclosporina, diazepam, verapamilo)	Pueden aumentar las concentraciones del fármaco interactuante
Fluoroquinolonas	Teofilina[a]	Puede originar efectos tóxicos de la teofilina
	Sucralfato; antiácidos que contengan aluminio, calcio o magnesio; sulfato ferroso y multivitaminas que contengan zinc	Puede originar niveles subterapéuticos de la fluoroquinolona. Administrar esta última 2 h antes o 6 h después del fármaco interactuante
	Tizanidina[a]	Puede hacer que aumenten las concentraciones de tizanidina y surjan efectos hipotensivos sedantes. Vigilar la aparición de efectos secundarios si los fármacos se administran en forma concomitante
Rifampicina	Sustratos de CYP3A4 (como warfarina, ritonavir, ciclosporina, diazepam, verapamilo, inhibidores de proteasa, voriconazol)	Puede disminuir las concentraciones del fármaco interactuante. Evitar el uso concomitante, en la medida posible. Si se administran en forma simultánea los medicamentos, medir sus niveles en suero, en la medida posible
	Sustratos de CYP2C19 (como omeprazol y lansoprazol)	
	Sustratos de CYP2C9 (como warfarina, tolbutamida)	
	Sustratos de CYP2C8 (como repaglinida, rosiglitazona)	
	Sustratos de CYP2B6 (como efavirenz)	
	Tratamiento hormonal (como noretindrona)	Puede ocasionar disminución de los niveles de la hormona. Si se administran en forma concomitante anticonceptivos orales y rifampicina, utilizar otra forma de anticoncepción
Tetraciclinas	Antiácidos o fármacos que contengan calcio, magnesio, hierro o aluminio	Puede disminuir la absorción de tetraciclinas. Administrar estas últimas 2 h antes o 6 h después del fármaco interactuante
	Warfarina	Incrementa el efecto de la warfarina. Vigilar los niveles si los fármacos se administran en forma concomitante
Macrólidos[b]	Sustratos de CYP3A4 (como warfarina, ritonavir, ciclosporina, diazepam, verapamilo)	No administrar en forma concomitante, en la medida posible
	Fármacos que prolongan el intervalo QT_c (como fluoroquinolonas, sotalol)	Mayor riesgo de cardiotoxicidad y de arritmias. Medir QT_c en forma seriada
	Inhibidores de proteasa (como ritonavir)	Pueden aumentar las concentraciones de los macrólidos y de los inhibidores de proteasa. No usar en forma concomitante, en la medida posible
	Cimetidina	La cimetidina incrementa las concentraciones de macrólidos
Metronidazol	Etanol	Origina una reacción similar a la del disulfiram. Algunas presentaciones de suspensiones orales (como el ritonavir) pueden incluir etanol
	Warfarina	Incrementa las concentraciones de warfarina. Vigilar INR si los fármacos se administran en forma concomitante
TMP-SMX	Warfarina	Incrementa el efecto de la warfarina. Vigilar las concentraciones si se administran en forma concomitante
	Fenitoína	Incrementa los niveles de fenitoína. Vigilar las concentraciones si se administran en forma concomitante
	Metotrexato	Incrementa los niveles de metotrexato. Vigilar las concentraciones si se administran en forma concomitante
Oritavancina	Sustratos de CYP3A1 (como ciclosporina, warfarina) y CYP2B6 (como aripiprazol) Sustratos de CYP2C19 (como omeprazol) y CYP2C9 (como warfarina)	Pueden aumentar los niveles del fármaco interactuante. No usar en forma concomitante, en la medida posible. Si los dos fármacos se administran juntos, vigilar las concentraciones, en la medida posible

[a] La reacción farmacológica descrita surge sólo con la ciprofloxacina. [b] Claritromicina y eritromicina son inhibidores potentes de CYP3A4; es poca la posibilidad de interacción farmacológica con la azitromicina.

INR, Índice internacional normalizado; SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

ciones disponibles y la opinión de expertos aportan recomendaciones sobre esta duración, con base en el microorganismo infectante, órgano o sistema y factores del paciente. Por ejemplo, la American Heart Association publicó guías avaladas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) respecto del diagnóstico, la administración de antibióticos y el tratamiento de complicaciones de la endocarditis infecciosa. Hay guías semejantes elaboradas por la IDSA respecto de la meningitis bacteriana, infecciones de vías urinarias (incluso si se deben a la presencia de un catéter), infecciones intraabdominales, neumonía y otras infecciones de origen intrahospitalario y extrahospitalario, infecciones de la piel y tejidos suaves, y otras.

INEFICACIA DEL TRATAMIENTO

Si el paciente no reacciona al tratamiento, las investigaciones a menudo deben incluir la obtención de más muestras para estudios microbiológicos

Biblioteca Médica Virtual

y de imagen, según convenga. El hecho de que la persona no responda pudiera ser consecuencia de que el régimen antibacteriano no actuó en el microorganismo causal primario, de que apareció resistencia durante el tratamiento o de que hay un foco de infección en un sitio en el cual el fármaco sistémico prácticamente no penetró. Algunas infecciones también exigen intervenciones quirúrgicas para ser curadas (como el caso de abscesos grandes o mionecrosis). La fiebre por reacciones alérgicas a fármacos en ocasiones complica la valoración de la respuesta del enfermo al tratamiento antibacteriano.

ORIENTACIÓN DE EXPERTOS

Entre algunos sitios de Internet con información y orientación actualizadas se cuentan los siguientes:

- Johns Hopkins ABX Guide (www.hopkins-abxguide.org).
- IDSA Practice Guidelines (http://www.idsociety.org/PracticeGuidelines/).
- Center for Disease Dynamics, Economics and Policy Resistance Map (https://resistancemap.cddep.org).
- Centers for Disease Control and Prevention Antibiotic/Antimicrobial Resistance (www.cdc.gov/drugresistance/).

USO CLÍNICO DE LOS ANTIBIÓTICOS

La aplicación clínica de antibióticos es orientada por el espectro del fármaco y la identidad del patógeno sospechado o identificado. El **cuadro 139-5** lista infecciones contra las cuales antibióticos específicos se encuentran entre los medicamentos de elección, junto con los patógenos correspondientes y datos de susceptibilidad. Las tasas de resistencia de microorganismos específicos son dinámicas, y deben tenerse en cuenta cuando se eligen los antibióticos. Las tasas de resistencia a nivel nacional sirven como referencia, pero el dato de consulta más útil para el médico es el antibioticograma más reciente del laboratorio local que aporta detalles sobre los patrones de resistencia en la localidad, a menudo cada año o cada semestre.

β LACTÁMICOS

La clase de antibióticos β lactámicos consiste en penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. El término *β lactámico* refleja el anillo lactámico tetrámero de los fármacos que constituye su estructura central. Su espectro de actividad se rige por las diferentes cadenas laterales que tienen los fármacos de esta familia. Todos los β lactámicos ejercen efecto bactericida porque inhiben la síntesis de la pared bacteriana. Estos fármacos se clasifican en microbicidas dependientes del tiempo, y en consecuencia, su eficacia clínica se relaciona mejor con la magnitud del intervalo entre una y otra dosis, durante el cual los niveles del fármaco permanecen por arriba de la MIC correspondiente al microorganismo patógeno.

Penicilinas e inhibidores de β lactamasa La penicilina, el primer β lactámico, fue descubierta en 1928 por Alexander Fleming. Las penicilinas naturales, como la G, muestran actividad contra bacterias grampo-

CUADRO 139-5 Indicaciones farmacológicas para infecciones específicas, patógenos causales y tasas de susceptibilidad de muestras

ANTIMICROBIANO(S)	INFECCIONES	PATÓGENOS COMUNES (% SUSCEPTIBLES); RESISTENCIA SEGÚN SE OBSERVA[a]
Penicilina G	Sífilis, pian; leptospirosis, infecciones por estreptococos o por neumococos; actinomicosis; infecciones bucales y periodontales; meningitis por meningococos y meningococemia; endocarditis por estreptococos viridans; mionecrosis por clostridios; tétanos, sudoku (fiebre por mordedura de rata); infecciones por *Pasteurella multocida*; erisipeloide (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)	*Neisseria meningitidis*; estreptococos viridans (69%); *Streptococcus pneumoniae* (96% no meningítica; 68%, meningítica)
Ampicilina, amoxicilina	Salmonelosis; otitis media aguda; meningitis y epiglotitis por *Haemophilus influenzae*; meningitis por *Listeria monocytogenes*; UTI por *Enterococcus faecalis*	*Escherichia coli* (51%); *H. influenzae* (70%); especies de *Salmonella* (85%)
Nafcilina, oxacilina	Bacteriemia y endocarditis por MSSA	*Staphylococcus aureus* (72%); estafilococos coagulasa-negativos (49%)
Piperacilina-tazobactam	Infecciones intraabdominales (por bacilos gramnegativos entéricos facultativos o anaerobios obligados); infecciones causadas por flora mixta (neumonitis por broncoaspiración, úlcera en el pie del diabético), infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*	*P. aeruginosa* (88%)[b]
Cefazolina	UTI por *E. coli*; profilaxis quirúrgica; bacteriemia y endocarditis por MSSA	*E. coli* (82%)
Cefoxitina, cefotetán	Infecciones intraabdominales y enfermedad inflamatoria pélvica	*Bacteroides fragilis* (60%)[c]
Ceftriaxona	Infecciones gonocócicas; meningitis neumocócica; endocarditis por estreptococos viridans; salmonelosis y fiebre tifoidea; infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos entéricos gramnegataivos facultativos diferentes de pseudomonas	*S. pneumoniae* (93%),[d] *E. coli* (91%), *Klebsiella pneumoniae* (89%)
Ceftazidima, cefepima	Infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos gramnegativos facultativos y especies de *Pseudomonas*	*P. aeruginosa* (90%)
Ceftarolina	CAP causada por *S. pneumoniae*, MSSA, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *E. coli*; infecciones agudas bacterianas de piel y estructuras cutáneas causadas por MSSA; MRSA, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*	Casi todos los microorganismos son susceptibles; se han señalado cepas de MRSA con MIC de ceftarolina >4 μg/mL en microorganismos aislados de un solo hospital en Grecia[e]
Ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam	UTI complicadas (ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam) e infecciones intraabdominales complicadas (ceftazidima-avibactam combinado con metronidazol) provocadas por microorganismos gramnegativos resistentes, incluidos pseudomonas y algunos anaerobios	*P. aeruginosa* (84-97%)[f] Enterobacterias MDR, incluidas aquellas resistentes a carbapenem productoras de KPC Sin actividad contra metalo-β lactamasas (como NDM)
Ceftolozán-tazobactam	UTI e infecciones intraabdominales complicadas (combinado con metronidazol) provocadas por microorganismos gramnegativos resistentes, incluidos pseudomonas y algunos anaerobios	*P. aeruginosa* (>86% total; 60-80% en cepas resistentes a ceftazidima y meropenem)[f] Enterobacterias MDR Sin actividad contra microorganismos productores de KPC
Imipenem, meropenem	Infecciones intraabdominales, infecciones causadas por especies de Enterobacter y ESBL que generaron bacilos gramnegativos	*P. aeruginosa* (84%); complejo de *Acinetobacter calcoaceticus-baumanii* (93%) (se ha reportado susceptibilidad a meropenem)
Ertapenem	CAP; UTI complicadas, como pielonefritis; infecciones pélvicas agudas; infecciones intraabdominales complicadas; infecciones complicadas de la piel y estructuras cutáneas que excluyen infecciones del pie diabético acompañado de osteomielitis o causado por *P. aeruginosa*	*Enterobacter cloacae* (88%); *K. pneumoniae* (99%)

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 139-5 Indicaciones farmacológicas para infecciones específicas, patógenos causales y tasas de susceptibilidad de muestras (*continuación*)

ANTIMICROBIANO(S)	INFECCIONES	PATÓGENOS COMUNES (% SUSCEPTIBLES); RESISTENCIA SEGÚN SE OBSERVA[a]
Aztreonam	HAI causadas por bacilos gramnegativos facultativos y pseudomonas en sujetos alérgicos a la penicilina	*P. aeruginosa* (74%)
Vancomicina	Bacteriemia, endocarditis y otros cuadros invasores causados por MRSA; meningitis neumocócica; presentaciones orales contra CDAD	*S. aureus* (100%); *E. faecalis* (96%); *E. faecium* (33%)
Telavancina	Neumonía intrahospitalaria y por el uso del respirador o infecciones de piel y tejidos blandos causadas por MRSA	*S. aureus:* sin reportes
Dalbavancina, oritavancina	Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas	*S. aureus:* reportes muy infrecuentes para dalbavancina,[g] sin reportes para oritavancina
Daptomicina	Infecciones por VRE; bacteriemia de MRSA	*E. faecalis* (99.9%);[h] *E. faecium* (99.7%);[h] *S. aureus* (99.9%)[g]
Gentamicina, tobramicina, amikacina	Combinada con penicilina contra endocarditis por estafilococos, enterococos o estreptococos; combinada con un β lactámico contra bacteriemia por gramnegativos; pielonefritis	*E. coli* (gentamicina, 90%); *P. aeruginosa* (amikacina, 91%; gentamicina, 87%); complejo de *A. calcoaceticus-baumannii* (gentamicina, 94%)
Azitromicina, claritromicina, eritromicina	Infecciones por *Legionella*, *Campylobacter* y *Mycoplasma*; CAP; faringitis por GAS en sujetos alérgicos a la penicilina; angiomatosis bacilar; infecciones del tubo digestivo por *Helicobacter pylori*; infecciones por MAI	*S. pneumoniae* (60%); estreptococos del grupo A (82%); *H. pylori* (75%)i
Clindamicina	Infecciones graves invasoras por GAS (con un β lactámico); infecciones causadas por anaerobios obligados; infecciones originadas por estafilococos susceptibles	*S. aureus* (69%)
Doxiciclina, minociclina	Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica; granuloma inguinal; brucelosis (con estreptomicina); tularemia; muermo; melioidosis; espiroquetosis causadas por *Borrelia* (enfermedad de Lyme y fiebre recurrente; doxiciclina); infecciones causadas por *Vibrio vulnificus*, algunas infecciones por *Aeromonas*; infecciones por *Stenotrophomonas* (minociclina); peste; ehrlichiosis; clamidosis (doxiciclina); infecciones granulomatosas por *Mycobacterium marinum* (minociclina); rickettsiosis; CAP leve; infecciones de piel y tejidos blandos causadas por cocos grampositivos (como infecciones por CA-MRSA); leptospirosis; sífilis y actinomicosis en el paciente alérgico a penicilina	*S. pneumoniae* (68%); *S. aureus* (94%)
Tigeciclina	CAP causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *Legionella pneumophila*; infecciones cutáneas complicadas causadas por *E. coli*; MRSA, MSSA, *S. pyogenes*, *Streptococcus anginosus*, *S. agalactiae*, *B. fragilis*; infecciones intraabdominales complicadas causadas por *E. coli*, *E. faecalis* susceptible a vancomicina, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, especies de *Bacteroides*, *Clostridium perfringens* y especies de *Peptostreptococcus*	Casi todos son susceptibles, aunque hay informes de resistencia en casos por *A. baumannii* y *K. pneumoniae* por concentraciones mínimas
TMP-SMX	UTI extrahospitalaria; infecciones de piel y tejidos blandos por CA-MRSA	*E. coli* (71%); *S. aureus* (95%)
Sulfonamidas	Nocardiosis; lepra (dapsona); toxoplasmosis (sulfadiazinas)	Se desconoce
Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, delafloxacina	CAP (levofloxacina y moxifloxacina); UTI; gastroenteritis bacteriana; infecciones intestinales intrahospitalarias por gramnegativos; infecciones por pseudomonas (ciprofloxacina y levofloxacina); infecciones de la piel y estructuras cutáneas (delafloxacina)	*S. pneumoniae* (99%); *E. coli* (80%); *P. aeruginosa* (ciprofloxacina, 77%); levofloxacina (77%); especies de *Salmonella* (ciprofloxacina, 88%), levofloxacina, 98%)
Rifampicina	Infecciones estafilocócicas por cuerpo extraño en combinación con otros antiestafilocócicos; neumonía por *Legionella*; *Mycobacterium tuberculosis*; infecciones por micobacterias atípicas no tuberculosas; meningitis neumocócica cuando los microorganismos son susceptibles o se retrasa la respuesta	*S. aureus* (99%); aunque con un solo fármaco rápidamente surge resistencia en los estafilococos
Metronidazol	Bacterias gramnegativas anaerobias obligadas (como especies de *Bacteroides*); abscesos en pulmones, encéfalo o abdomen; vaginosis bacteriana; CDAD	En su mayoría, susceptibles; la resistencia es muy infrecuente
Linezolida, tedizolida	VRE; infecciones cutáneas y de tejidos blandos complicadas o no complicadas causadas por MSSA y MRSA; CAP con bacteriemia coexistente; neumonía intrahospitalaria	En su mayoría, susceptibles; a veces se observa resistencia en VRE
Cloranfenicol	HAI por microorganismos grampositivos y gramnegativos resistentes a alternativas estándar (como *Burkholderia*)	Se desconoce
Colistina	HAI por bacilos gramnegativos resistentes a todos los demás fármacos (como *P. aeruginosa*, especies de *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas maltophilia*)	*P. aeruginosa* (informes de casos, brotes)
Quinupristina-dalfopristina	VRE; infecciones complicadas de piel y sus estructuras por MSSA y *S. pyogenes*	*E. faecalis* (<20%);[j] *E. faecium* (>90%)[j]
Mupirocina	Aplicación tópica en fosas nasales para descolonización de *S. aureus*	*S. aureus* (74-100%)[k]
Nitrofurantoína	UTI causadas por la mayoría de los bacilos gramnegativos y algunos microorganismos grampositivos; profilaxis en cistitis recurrente	*E. coli* (95%); *E. faecalis* (99%)
Fosfomicina	UTI causadas por la mayoría de los bacilos gramnegativos y algunos microorganismos grampositivos; profilaxis en cistitis recurrente	Se desconoce

[a] Salvo que se señale lo contrario, las tasas de susceptibilidad se basan en microorganismos aislados en el Massachusetts General Hospital Clinical Microbiology Laboratory reunidos entre enero y diciembre de 2012. Las tasas de la localidad variarán. [b] Center for Disease Dyamic Economics and Policy Resistance Map. Washington DC. [c] JA Karlowsky *et al.*: Antimicrob Agents Chemother 56:1247, 2012. [d] GV Doern *et al.*: Clin Infect Dis 41:139, 2005. [e] RE Mendes *et al.*: J Antimicrob Chemother 67:1321, 2012. [f] D Van Duin, RA Bonomo: Clin Infect Dis 63:234, 2016. [g] SP McCurdy *et al.*: Antimicrob Agents Chemother 59:5007, 2015. [h] HS Sader *et al.:* J Chemother 23:200, 2011. [i] J Torres *et al.*: J Clin Microbiol 39:2677, 2001. [j] WS Oh *et al.*: Antimicrob Agents Chemother 49:5176, 2005. [k] AE Simor *et al.*: Antimicrob Agents Chemother 41:3880, 2007.

CA-MRSA, MRSA de origen extrahospitalario; CAP, neumonía de origen extrahospitalario; CA-UTI, infecciones de las vías urinarias de origen extrahospitalario; CDAD, diarrea por *Clostridium difficile*; ESBL, β lactamasa de amplio espectro; GAS, estreptococo del grupo A; HAI, infección de origen intrahospitalario; KPC, carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae*; MAI, *Mycobacterium avium-intracellulare*; MDR, resistencia a múltiples fármacos; MIC, concentración inhibidora mínima; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MSSA, *S. aureus* susceptible a meticilina; NDM, metalo-β lactamasa de Nueva Delhi; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; UTI, infección de vías urinarias; VRE, *Enterococcus* resistente a vancomicina.

Biblioteca Médica Virtual

sitivas y gramnegativas que no producen β lactamasa, anaerobios y algunos cocos gramnegativos. La penicilina G se utiliza contra infecciones por estreptococos susceptibles a ella y la meningitis por neumococos y meningococos, la endocarditis por enterococos y la sífilis. Las penicilinas antiestafilocócicas que poseen potente actividad contra *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina (MSSA, *methicillin-susceptible S. aureus*) incluyen nafcilina, oxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina. Con las aminopenicilinas, como la ampicilina y la amoxicilina, se obtiene protección adicional, además de la que genera la penicilina contra cocos gramnegativos, como *Haemophilus influenzae*, y algunas enterobacterias, como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella*. Las aminopenicilinas son hidrolizadas por muchas β lactamasas comunes; por lo regular, estos medicamentos se usan para tratar infecciones causadas por especies susceptibles de enterococos y estreptococos. La ampicilina IV se administra casi siempre contra la meningitis y la endocarditis. La amoxicilina oral puede ser una alternativa contra la otitis media e infecciones del aparato respiratorio y del sistema urinario. Las penicilinas contra pseudomonas incluyen la ticarcilina y la piperacilina. Dichos grupos de penicilinas por lo general brindan protección adecuada contra anaerobios; las excepciones son especies de *Bacteroides* (como *Bacteroides fragilis*) que producen β lactamasas y por lo regular son resistentes. La prevalencia cada vez mayor de bacterias productoras de β lactamasa ha obligado al uso cada vez más generalizado de combinaciones de β lactámicos-inhibidores de β lactamasa, como ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato, ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam, ceftolozán-tazobactam, ceftazidima-avibactam y meropenem-vaborbactam. Los propios inhibidores de β lactamasa no poseen actividad antibacteriana (con la excepción de sulbactam, que tiene actividad contra *Acinetobacter baumannii*), pero inhiben típicamente la β lactamasa de *S. aureus* clase A, las β lactamasas de especies de *H. influenzae* y *Bacteroides*, así como diversas β lactamasas codificadas por plásmidos. Dichos fármacos combinados por lo común se utilizan cuando se necesita protección con un espectro más amplio, como en neumonía e infecciones intraabdominales. La piperacilina-tazobactam es un fármaco útil para la protección amplia en sujetos neutropénicos con fiebre. El avibactam y el vaborbactam inhiben un espectro más amplio de β lactamasas, en comparación con los otros inhibidores, incluidas las β lactamasas de amplio espectro (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamases*), las β lactamasas AmpC y algunas carbapenemasas **(cap. 140)**.

Cefalosporinas Comprenden cinco generaciones cuyas características dependen del espectro de su actividad antibacteriana. La primera generación (cefazolina, cefadroxilo y cefalexina) en gran medida posee actividad contra bacterias grampositivas y alguna actividad adicional contra *E. coli*, *P. mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*. Las cefalosporinas de la primera generación se utilizan en general contra infecciones causadas por MSSA y estreptococos (como infecciones de la piel y tejidos blandos). La cefalosporina es un producto de gran aceptación para la profilaxis quirúrgica contra microorganismos de la piel. La segunda generación (cefamandol, cefuroxima, cefaclor, cefprozilo, cefuroxima acetilo, cefoxitina y cefotetán) posee actividad adicional contra *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. La cefoxitina y el cefotetán también tienen actividad potente contra anaerobios. La segunda generación de cefalosporinas se utiliza para tratar neumonía extrahospitalaria, por su actividad contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. También se les utiliza contra otras infecciones leves o moderadas, como otitis media aguda y sinusitis. La tercera generación de cefalosporinas se caracteriza por una potencia todavía mayor contra bacilos gramnegativos, y una disminución de la potencia contra cocos grampositivos. Estas cefalosporinas, que incluyen cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefdinir, cefixima y cefpodoxima, se utilizan contra infecciones causadas por enterobacterias, aunque un problema cada vez más grave es la resistencia de los microorganismos. La ceftriaxona penetra en el LCR y se le utiliza para tratar la meningitis causada por *H. influenzae*, *N. meningitidis* y cepas susceptibles de *S. pneumoniae*. Se administra también para tratar la enfermedad de Lyme en etapa tardía, infecciones por gonococos y endocarditis estreptocócica. Es importante destacar que la ceftazidima es la única cefalosporina de tercera generación que muestra actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, pero no la tiene contra bacterias grampositivas; dicho fármaco se utiliza a menudo contra infecciones pulmonares en casos de fibrosis quística, meningitis posquirúrgica y neutropenia febril. La cuarta generación tiene aplicaciones clínicas similares a las de la tercera generación y puede ofrecer actividad adicional sobre la primera, segunda y tercera generaciones en presencia de ciertas β lactamasas. Estos medicamentos se pueden utilizar en casos de bacteriemia, neutropenia febril e infecciones intraabdominales y del sistema urinario. La ceftarolina, una cefalosporina de quinta generación, difiere de sus congéneres porque tiene actividad adicional contra *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant S aureus*), que es resistente a todos los demás β lactámicos. La actividad contra gramnegativos de la ceftarolina es similar a la de las cefalosporinas de tercera generación, pero no incluye a *P. aeruginosa*. La ceftarolina puede usarse contra neumonías adquiridas en la comunidad y en infecciones cutáneas, y datos nuevos respaldan su uso en infecciones más graves, como la bacteriemia. Las reacciones adversas a la ceftarolina han incluido respuestas de hipersensibilidad y neutropenia. El ceftolozán-tazobactam y la ceftazidima-avibactam son nuevas combinaciones de inhibidores de cefalosporina-β lactamasa con actividad contra bacterias gramnegativas, que incluyen *Pseudomonas* y algunos anaerobios. Ambos fármacos se han estudiado en infecciones intraabdominales complicadas e infecciones complicadas del aparato urinario. Se cree que el ceftolozán-tazobactam es estable frente a muchos microorganismos productores de ESBL debido al componente de tazobactam. La adición de avibactam a la ceftazidima produce un medicamento de combinación con actividad contra los microorganismos productores de AmpC, ESBL y KPC. Estas combinaciones de inhibidores de cefalosporina-β lactamasa pueden tener eficacia clínica en infecciones gramnegativas resistentes a múltiples fármacos.

Carbapenémicos Los carbapenémicos, que incluyen doripenem, imipenem, meropenem y ertapenem, generan la protección más viable contra cepas que contienen ESBL. Todos los carbapenémicos muestran actividad amplia contra cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y anaerobios, y ningún fármaco de este grupo es activo contra MRSA, pero todos muestran actividad contra MSSA, especies de *Streptococcus* y enterobacterias. El ertapenem es el único carbapenémico que tiene escasa actividad contra *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*. El imipenem es activo contra *Enterococcus faecalis* susceptible a penicilina, pero no contra *Enterococcus faecium*. Los carbapenémicos no son activos contra enterobacterias, que contienen carbapenemasas. *Stenotrophomonas maltophilia* y algunas especies de *Bacillus* son intrínsecamente resistentes a los carbapenémicos, a causa de una carbapenemasa que depende de zinc. La adición de vaborbactam al meropenem produce la inhibición de β lactamasas AmpC, ESBL y carbapenemasas de *K. pneumoniae* (KPC, *K. pneumoniae carbapenemases*).

Monobactámicos El único monobactámico es el aztreonam; su actividad se circunscribe a bacterias gramnegativas e incluye *P. aeruginosa* y muchas otras enterobacterias. Dicho fármaco es inactivado por ESBL y carbapenemasas. El uso principal del aztreonam es servir como fármaco alternativo en vez de penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos, en personas con alergia grave a β lactámicos. El aztreonam muestra similitud estructural con la ceftazidima y debe utilizarse con cautela en personas con alergia grave a esta última. Suele utilizarse en neutropenia febril e infecciones intraabdominales.

Reacciones adversas a β lactámicos Se sabe que los fármacos dentro de esta clase tienen algunos efectos adversos. Son comunes los que se observan en el tubo digestivo y en particular la diarrea, pero las reacciones de hipersensibilidad constituyen el efecto adverso más frecuente de estos fármacos. La gravedad de las reacciones va desde erupciones hasta anafilaxia, pero la frecuencia de reacciones anafilácticas verdaderas es sólo de 0.05%. La persona con una reacción acelerada mediada por IgE a un β lactámico aún puede recibir otro fármaco de la misma categoría, pero se debe tener cuidado de elegir uno con una cadena lateral diferente y un mínimo grado de reactividad cruzada. Por ejemplo, las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generaciones y los carbapenémicos presentan muy poca actividad cruzada en sujetos con alergia a la penicilina. El aztreonam es el único β lactámico que no produce reactividad cruzada con el grupo de penicilinas. En casos de alergia grave, la desensibilización al β lactámico indicado (reestimulación graduada) y la vigilancia estricta pueden estar justificadas si las otras opciones con antibióticos no son idóneas.

En ocasiones excepcionales, los β lactámicos producen enfermedad del suero, síndrome de Stevens-Johnson, nefropatías, reacciones hemáticas y neurotoxicidad. Al parecer, la neutropenia está vinculada con dosis altas o con el uso prolongado; dicha complicación y la nefritis intersticial causada por este tipo de fármacos por lo común muestran resolución una vez que se interrumpe su empleo. El imipenem y la cefepima conllevan un mayor riesgo de convulsiones, pero es probable que se trate de un efecto de la clase y guarde relación con dosis altas o dosis que no se ajustan en casos de deficiencia renal.

GLUCOPÉPTIDOS Y LIPOGLUCOPÉPTIDOS

La vancomicina es un antibiótico glucopéptido activo contra estafilococos (incluidos los MRSA y los coagulasa-negativos), estreptococos (incluido *S.*

Biblioteca Médica Virtual

pneumoniae) y enterococos. No presenta actividad contra microorganismos gramnegativos. La vancomicina también es activa contra especies de *Bacillus*, *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes* y anaerobios grampositivos, como *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Clostridium* y especies de *Propionibacterium*; este antibiótico tiene importantes usos clínicos. Se le utiliza contra infecciones graves causadas por MRSA, como la neumonía asociada a los centros de atención de la salud, bacteriemia, osteomielitis y endocarditis. Suele utilizarse contra infecciones de piel y tejidos blandos. La vancomicina oral no se absorbe a nivel sistémico y se le reserva para tratar la infección por *Clostridium difficile*. También constituye una alternativa en el tratamiento de infecciones causadas por MSSA en personas que no toleran los β lactámicos. Un aspecto que genera cada vez más preocupación es la resistencia a la vancomicina. No es inusual identificar cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia (VISA, *vancomycin-intermediate S. aureus*) y enterococos resistentes a vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*). La vancomicina al parecer es un microbicida que depende de la concentración, y la proporción AUC/MIC constituye el elemento que permite anticipar mejor su eficacia (fig. 139-2). Las guías recomiendan alcanzar un nivel mínimo de vancomicina de 15-20 μg/mL en infecciones por MRSA, para conservar la proporción AUC/MIC >400. Cuando los médicos utilizan vancomicina, deben vigilar la aparición de nefrotoxicidad. El riesgo aumenta cuando los niveles mínimos son >20 μg/mL. El riesgo de nefrotoxicidad se agrava con la administración simultánea de otros productos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos. Con las presentaciones iniciales de vancomicina se señalaron casos de ototoxicidad, pero en la actualidad es poco frecuente porque se cuenta con presentaciones más puras; dichos efectos adversos son reversibles cuando se interrumpe el antibiótico. Los médicos deben saber de la posibilidad del "síndrome del hombre rojo", reacción frecuente que se manifiesta con erupción eritematosa o prurito de inicio rápido, en la cabeza, la cara, el cuello y la mitad superior del tronco. Dicha reacción es causada por la liberación de histamina de basófilos y mastocitos, y se le trata con difenhidramina e infusión más lenta de vancomicina.

La telavancina, dalbavancina y oritavancina muestran estructuras similares a las de la vancomicina y se les conoce como *lipoglucopéptidos*; poseen actividad antibacteriana contra *S. aureus* (incluidos MRSA y algunas cepas de VISA y *S. aureus* resistente a vancomicina [VRSA, *vancomycin-resistant S. aureus*]), estreptococos y enterococos. La oritavancina puede tener actividad contra algunas cepas de VRE. Estos lipoglucopéptidos también tienen actividad contra grampositivos anaerobios, salvo *Lactobacillus* y algunas especies de *Clostridium*. Se ha demostrado la eficacia clínica de la telavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos, así como en la neumonía intrahospitalaria, y se ha corroborado la eficacia de la dalbavancina y la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos. El fenotipo de resistencia a la vancomicina puede disminuir la potencia de los tres lipoglucopéptidos, pero la tasa de resistencia a tales fármacos entre *S. aureus* y enterococos aislados ha sido baja. Entre las reacciones adversas de la telavancina están nefrotoxicidad, un regusto metálico y efectos secundarios en tubo digestivo. Los médicos deben saber de antemano la posibilidad de que se produzca prolongación de QT_c en el electrocardiograma, que puede agravar el riesgo de arritmias cuando se administra telavancina junto con otros fármacos que prolongan el QT_c. La telavancina puede interferir en algunas pruebas de coagulación (origina prolongaciones falsas en el tiempo de protrombina). La dalbavancina y la oritavancina tienen perfiles de seguridad similares a los de la vancomicina, con efectos comunes informados, como cefalea y efectos adversos digestivos. Estos glucolipopéptidos deben administrarse con precaución en personas con reacciones de hipersensibilidad a la vancomicina, ya que es factible la aparición de alergia cruzada.

LIPOPÉPTIDOS

La daptomicina es un antibiótico lipopéptido activo contra una gran diversidad de microorganismos grampositivos. Muestra actividad contra estafilococos (incluidos MRSA y estafilococos coagulasa-negativos), estreptococos y enterococos. La daptomicina conserva su actividad contra enterococos que se han tornado resistentes a la vancomicina. Además, es activa contra *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus* y especies de *Clostridium*. El parámetro farmacodinámico de la daptomicina en cuanto a eficacia es su acción microbicida que depende de la concentración. La daptomicina puede utilizarse contra infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemia, endocarditis y osteomielitis. Constituye una alternativa importante contra infecciones por MRSA y otros gérmenes grampositivos cuando es imposible utilizar la vancomicina como tratamiento bactericida. En términos generales, la daptomicina es bien tolerada y su principal efecto tóxico consiste en el incremento de los niveles de creatina fosfocinasa (CPK) y miopatía. Es importante vigilar la CPK durante el tratamiento con daptomicina e interrumpirlo si surgen efectos tóxicos en músculos. Se sabe también de algunos informes de casos de neumonía eosinófila reversible con el uso de daptomicina.

AMINOGLUCÓSIDOS

Son una clase de antibióticos con actividad que depende de su concentración contra la mayoría de los microorganismos gramnegativos. Los más utilizados son gentamicina, tobramicina y amikacina, aunque en algunas circunstancias especiales se administran otros, como estreptomicina, kanamicina, neomicina y paromomicina. Los aminoglucósidos generan un efecto posantibiótico notable que depende de la dosis y consiste en un efecto antibacteriano, por ejemplo, incluso cuando las concentraciones séricas del fármaco son indetectables. El efecto posantibiótico y la acción microbicida que depende de la concentración constituyen el fundamento para ampliar el intervalo entre las dosis de aminoglucósidos, en los cuales se administra una sola dosis más alta al día, en vez de varias dosis más bajas al día. Los aminoglucósidos muestran actividad contra bacilos gramnegativos, como enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*. También intensifican la actividad de fármacos activos contra la pared de los microorganismos, como los β lactámicos o la vancomicina, contra algunas bacterias grampositivas que incluyen estafilococos y enterococos. Este tratamiento combinado se denomina *sinérgico*, porque el efecto de los dos fármacos genera un efecto microbicida mayor del que se esperaría con cada uno de los fármacos solos. La amikacina y la estreptomicina son activas contra *Mycobacterium tuberculosis*, y la primera también lo es contra *Mycobacterium avium-intracellulare*. Los aminoglucósidos no son activos contra anaerobios, *S. maltophilia* o *Burkholderia cepacia*. Los fármacos de esta clase se utilizan en la práctica clínica contra diversas infecciones causadas por microorganismos gramnegativos, como bacteriemia e infecciones de vías urinarias. A menudo se administran solos o en combinación para tratar la infección por *P. aeruginosa*. Cuando se utilizan combinados con otro fármaco que muestre actividad contra la pared del microorganismo, también son importantes la gentamicina y la estreptomicina para erradicar la endocarditis por bacterias grampositivas. Todos los aminoglucósidos pueden originar nefrotoxicidad y ototoxicidad. El riesgo de la primera de esas condiciones no está bien definido, sin embargo, algunos estudios han informado que el efecto puede estar relacionado con la duración de la administración y el empleo concomitante de otros fármacos nefrotóxicos. La nefrotoxicidad por lo común es reversible, pero no lo es la ototoxicidad.

MACRÓLIDOS Y CETÓLIDOS

Los macrólidos (azitromicina, claritromicina y eritromicina) y los cetólidos (telitromicina) son clases de antibióticos que inhiben la síntesis de proteína. En comparación con la eritromicina (el antibiótico más antiguo), la azitromicina y la claritromicina tienen una mejor absorción oral y mayor tolerabilidad. Azitromicina, claritromicina y telitromicina poseen un espectro más amplio de actividad que la eritromicina, que se utiliza con menor frecuencia. Estos fármacos suelen utilizarse en el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias altas y bajas causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y microorganismos atípicos (como *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*); también se usan en la faringitis por estreptococos del grupo A en personas alérgicas a la penicilina, en infecciones por micobacterias no tuberculosas (p. ej., las causadas por *Mycobacterium marinum* y *M. chelonae*), y también en la profilaxis y el tratamiento de infección por *M. avium-intracelullare* en personas infectadas por VIH/sida y en combinación contra la infección por *Helicobacter pylori* y bartonelosis. Las enterobacterias, especies de *Pseudomonas* y de *Acinetobacter* son intrínsecamente resistentes a los macrólidos como consecuencia de la disminución de la permeabilidad de la membrana, aunque la azitromicina es activa contra patógenos gramnegativos que causan diarrea. Los principales efectos adversos de dicha clase de fármacos incluyen náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, prolongación del intervalo QT_c, exacerbación de la miastenia grave y acúfenos. La azitromicina se ha vinculado de manera específica con un mayor riesgo de muerte, en particular en personas con cardiopatías subyacentes, ante el riesgo de prolongación del intervalo QT_c y la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsades des pointes*). La eritromicina, la claritromicina y la telitromicina inhiben las enzimas CYP3A4 hepáticas farmacometabolizadoras y pueden hacer que aumenten las concentraciones de los medicamentos administrados en forma simultánea, que incluyen benzodiacepinas, estatinas, warfarina, ciclosporina y tacrolimús. La azitromicina no inhibe la fracción CYP3A4 y, por consecuencia, no genera interacciones con estos fármacos.

Biblioteca Médica Virtual

CLINDAMICINA

La clindamicina es un antibiótico lincosamídico con acción bacteriostática contra algunos microorganismos, y bactericida contra otros. Se utiliza más a menudo para combatir infecciones bacterianas causadas por anaerobios (como *B. fragilis*, *Clostridium perfringens*, especies de *Fusobacterium*, *Prevotella melaninogenicus* y especies de *Peptostreptococcus*), así como estafilococos y estreptococos susceptibles. La clindamicina se utiliza para tratar infecciones odontológicas, abscesos pulmonares por anaerobios e infecciones de piel y tejidos blandos. Se le combina con bactericidas (penicilinas o vancomicina) para inhibir la síntesis de nuevas toxinas en el tratamiento del síndrome de choque tóxico por estreptococos o estafilococos. Otros usos comprenden erradicar infecciones causadas por *Capnocytophaga canimorsus*, en el tratamiento combinado contra el paludismo y la babesiosis, y como tratamiento de la toxoplasmosis. La biodisponibilidad oral es excelente. Entre las reacciones adversas están náusea, vómito, diarrea, diarrea vinculada con *C. difficile* y colitis pseudomembranosa, erupciones maculopapulosas y, en contadas ocasiones, el síndrome de Stevens-Johnson.

TETRACICLINAS Y GLICILCICLINAS

Las tetraciclinas (doxiciclina, minociclina y tetraciclina) y las glicilciclinas (tigeciclina) inhiben la síntesis de proteínas y son bacteriostáticas. Tienen amplios usos en clínica. Se les emplea para tratar infecciones de piel y tejidos blandos causadas por cocos grampositivos (incluidos MRSA), infecciones por espiroquetas (como la enfermedad de Lyme, sífilis, leptospirosis y fiebre recurrente), rickettsiosis (como la fiebre maculada de las Montañas Rocosas), neumonía atípica, infecciones de transmisión sexual (como la causada por *Chlamydia trachomatis*, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal), infecciones por *Nocardia* y *Actinomyces*, brucelosis, tularemia, enfermedad de Whipple y paludismo. La tigeciclina, el único medicamento aprobado en la clase de las glicilciclinas, es un derivado de la minociclina y está indicada en el tratamiento de infecciones cutáneas y de tejidos blandos complicadas, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en adultos. La tigeciclina tiene actividad contra MRSA, enterococos sensibles a vancomicina, muchas enterobacterias y especies de *Bacteroides*; no tiene actividad contra *P. aeruginosa*. Este medicamento se ha usado en combinación con colistina para el tratamiento de infecciones graves por microorganismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos. Un análisis conjunto de 13 estudios clínicos encontró un riesgo alto de muerte y fracaso del tratamiento entre los pacientes que recibieron tigeciclina sola; como resultado, la FDA ordenó incluir una advertencia dentro de un recuadro negro. Las tetraciclinas también muestran menor absorción si se administran junto con compuestos de calcio y de hierro, incluida la leche, y es importante espaciar las dosis con diferencias de al menos 2 h. Las principales reacciones adversas de las dos clases de fármacos son náusea, vómito, diarrea y fotosensibilidad. Las tetraciclinas se han vinculado con anomalías del crecimiento óseo del feto, y es mejor no administrarlas durante el embarazo ni en niños <8 años.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es un antibiótico cuyos componentes inhiben la síntesis de folato y generan actividad antibacteriana; es un fármaco activo contra bacterias grampositivas, como los estafilococos y los estreptococos, sin embargo, su uso contra MRSA por lo común se limita a infecciones extrahospitalarias y es posible que no sea confiable su actividad contra *Streptococcus pyogenes*. También es activo contra muchas bacterias gramnegativas, que incluyen *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *N. gonorrhoeae* y *S. maltophilia*. El TMP-SMX no es activo contra anaerobios ni contra *P. aeruginosa*. Tiene muchos usos por su amplio espectro de actividad y su gran biodisponibilidad oral. Entre los usos más frecuentes están las infecciones de vías urinarias, de piel y tejidos blandos, y de vías respiratorias. Otra indicación importante es la profilaxis y el tratamiento de infecciones por *Pneumocystis jirovecii* en personas con inmunodepresión. La resistencia a TMP-SMX ha limitado su uso contra muchas enterobacterias. Las tasas de resistencia entre las cepas de *E. coli* aisladas en orina se acerca a 25% en Estados Unidos. Las reacciones adversas más frecuentes de TMP-SMX son los efectos en el tubo digestivo, como náusea, vómito y diarrea. Además, la erupción es una reacción alérgica frecuente e impide a veces el uso ulterior de otras sulfonamidas. Con el empleo prolongado puede surgir leucopenia, trombocitopenia y granulocitopenia. El TMP-SMX también origina nefrotoxicidad, hiperpotasemia e hiponatremia, que son más frecuentes con dosis altas. El TMP-SMX muestra algunas interacciones importantes con otros fármacos (cuadro 139-4), como warfarina, fenitoína y metotrexato.

FLUOROQUINOLONAS

Incluyen fármacos como norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina y delafloxacina. La ciprofloxacina y la levofloxacina son las que muestran el espectro más amplio de actividad contra bacterias gramnegativas, incluida *P. aeruginosa* (similar al que muestran las cefalosporinas de tercera generación). Ante el riesgo de que surja resistencia como un mecanismo de selección evolutiva durante el tratamiento con fluoroquinolonas de infecciones graves por pseudomonas, estos fármacos por lo común se utilizan en combinación con algún β lactámico. La levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina y delafloxacina tienen actividad adicional contra grampositivos, que incluyen *S. pneumoniae* y algunas cepas de MSSA, y se utilizan para tratar la neumonía de origen extrahospitalario. Las cepas de MRSA por lo común son resistentes a todas las fluoroquinolonas, excepto la delafloxacina. La moxifloxacina se usa como un componente de regímenes de segunda línea contra la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Las fluoroquinolonas presentan acción microbicida que depende de su concentración, tienen muy buena absorción oral y su semivida de eliminación por lo común permite la administración 1-2 veces al día. La administración oral conjunta con compuestos que contienen concentraciones altas de aluminio, magnesio o calcio puede disminuir la absorción de las fluoroquinolonas. La penetración de éstas en tejido prostático respalda su uso contra la prostatitis bacteriana; estos fármacos por lo general son bien tolerados, pero pueden ocasionar efectos estimulantes en el SNC, que comprenden convulsiones, neuropatía periférica, disregulación de la glucosa y tendinopatía que se acompaña de rotura del tendón de Aquiles, particularmente en ancianos, personas que han recibido órganos en trasplante y en pacientes que reciben glucocorticoides. Otros efectos potenciales en el tejido conjuntivo incluyen un riesgo aumentado de aneurisma aórtico. Con el uso de quinolonas se ha observado empeoramiento de la miastenia grave. La moxifloxacina origina una prolongación moderada del intervalo QT_c y debe usarse con cautela en sujetos que reciben otros medicamentos que prolongan dicho intervalo.

RIFAMICINAS

Comprenden rifampicina, rifabutina y rifapentina; de este grupo, el producto más usado es la rifampicina. En lo que se refiere a casi todas las demás indicaciones terapéuticas, se emplea en combinación con otros fármacos para disminuir la posibilidad de que surja resistencia de alto nivel contra la rifampicina. Se emplea más bien en el tratamiento de infecciones por micobacterias y específicamente como elemento básico de la combinación contra la infección por *M. tuberculosis* o como medicamento único para tratar infección latente por dicho microorganismo. Además, a menudo se emplea para tratar infecciones por micobacterias no tuberculosas. La rifampicina se utiliza en regímenes por combinación para tratar infecciones estafilocócicas, en particular endocarditis en prótesis valvulares, e infecciones óseas por dispositivos retenidos. Es un componente de las combinaciones contra la brucelosis (con la doxiciclina) y la lepra (con la dapsona contra la lepra tuberculoide y con la dapsona y la clofazimina contra la enfermedad lepromatosa). La rifampicina se puede utilizar sola para profilaxis en individuos en contacto muy cercano con pacientes infectados por *H. influenzae* o con meningitis por *N. meningitidis*. El fármaco tiene una excelente biodisponibilidad oral, que aumenta cuando se ingiere con el estómago vacío. La rifampicina genera varios efectos adversos, que incluyen incremento de los niveles de aminotransferasas (14%), erupciones (1-5%) y trastornos de vías digestivas, como náusea, vómito y diarrea (1-2%). Sus muchas interacciones de importancia clínica con otros medicamentos (cuadro 139-4) obligan a que el médico emprenda una revisión minuciosa de los fármacos que ha recibido el paciente, antes de comenzar el uso de rifampicina, y así valorar la seguridad y la necesidad de vigilancia adicional que incluya los niveles farmacológicos.

METRONIDAZOL

Se utiliza para tratar infecciones bacterianas por anaerobios y también las causadas por protozoos (como amebosis, giardiosis, tricomoniasis). Es el fármaco de elección como componente de esquemas combinados contra abscesos polimicrobianos en los pulmones, el encéfalo o el abdomen, cuyo origen incluye bacterias anaerobias, o contra vaginosis bacteriana, enfermedad inflamatoria pélvica, diarrea leve o moderada por *C. difficile* e infecciones por anaerobios, como las causadas por *Bacteroides*, *Fusobacaterium* y especies de *Prevotella*. Es una alternativa para el tratamiento de diarrea leve a moderada asociada a *C. difficile*. El metronidazol es bactericida contra bacterias anaerobias y muestra capacidad microbicida que depende de su concentración; tiene excelente biodisponibilidad oral y también bue-

Biblioteca Médica Virtual

na penetración hística, que incluye la de la barrera hematoencefálica. La mayor parte de las especies de *Actinomyces*, *Propionibacterium* y *Lactobacillus* son intrínsecamente resistentes al metronidazol. Entre los efectos adversos importantes están náusea, diarrea y un regusto metálico. La ingestión simultánea de bebidas alcohólicas puede ocasionar una reacción similar a la del disulfiram, y por lo general se pide a los pacientes que no las consuman durante el tratamiento. El tratamiento prolongado conlleva el riesgo de leucopenia, neutropenia, neuropatía periférica y efectos tóxicos del SNC, que se manifiestan en la forma de confusión, disartria, ataxia, nistagmo y oftalmoparesias. Por medio del efecto del metronidazol en la enzima farmacometabolizante CYP2C9, su administración simultánea con warfarina puede hacer que disminuya el metabolismo y se intensifiquen los efectos anticoagulantes, lo cual obliga a vigilancia estricta. La administración simultánea de metronidazol y litio puede hacer que aumenten los niveles séricos de este último y surjan toxicidades; la administración simultánea con fenitoína puede ocasionar toxicidad por este compuesto y probablemente el decremento de los niveles de metronidazol.

OXAZOLIDINONAS

La linezolida es un bacteriostático cuyo uso está indicado contra infecciones graves causadas por bacterias grampositivas resistentes, como MRSA y VRE. La resistencia intrínseca de bacterias gramnegativas es mediada fundamentalmente por bombas de expulsión endógenas. La linezolida tiene excelente biodisponibilidad oral. Entre sus reacciones adversas están mielosupresión y neuropatía ocular y periférica, con su administración por largo tiempo. La neuropatía periférica puede ser irreversible. La linezolida es un inhibidor débil y reversible de la monoaminooxidasa y es importante no administrarla junto con simpaticomiméticos ni con alimentos ricos en tiramina. La linezolida se ha vinculado con el síndrome serotonínico si se administra de forma simultánea con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La tedizolida posee propiedades similares a las de la linezolida, pero al ser menores sus dosis quizá surja una menor posibilidad de ocasionar efectos hemáticos y neuropáticos adversos.

NITROFURANTOÍNA

La actividad antibacteriana de la nitrofurantoína es consecuencia de la conversión del fármaco en intermediarios muy reactivos que pueden dañar al DNA y otras macromoléculas. La nitrofurantoína es un bactericida cuya acción depende de su concentración; es activa contra las bacterias grampositivas de diverso tipo, incluidos *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *E. faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, estreptococos del grupo D, estreptococos viridans y corinebacterias, así como contra microorganismos gramnegativos, incluidos *E. coli* y especies de *Enterobacter*, *Neisseria*, *Salmonella* y *Shigella*. La nitrofurantoína se utiliza de manera predominante en el tratamiento de infecciones de vías urinarias, y se le prefiere para combatir estas infecciones en el embarazo; puede utilizarse para evitar cistitis recurrente. En fecha reciente ha surgido interés por usar la nitrofurantoína para tratar las infecciones de vías urinarias causadas por enterobacterias productoras de ESBL, como *E. coli*, aunque se advierte que la frecuencia de resistencia va en aumento en países de América Latina y de Europa. Es importante no administrar el fármaco junto con magnesio, porque disminuye su absorción, y se debe recomendar a los pacientes que ingieran el medicamento con alimentos para mejorar su biodisponibilidad y aminorar el riesgo de efectos adversos, que incluyen náusea, vómito y diarrea. La nitrofurantoína también puede ocasionar fibrosis pulmonar y hepatitis farmacoinducida. El riesgo de reacciones adversas aumenta con la edad, por lo que no se recomienda en ancianos. Las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*) muestran un riesgo grande de anemia hemolítica por nitrofurantoína.

POLIMIXINAS

La colistina y la polimixina B actúan al deteriorar la integridad de la membrana celular bacteriana, y muestran actividad contra patógenos no entéricos, como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, pero no contra *Burkholderia*; estos fármacos también son activos contra muchas de las enterobacterias, con excepciones como *Proteus*, *Providencia* y especies de *Serratia*. No son activos contra bacterias grampositivas. Las polimixinas son bactericidas y se les distribuye en presentaciones IV. El colistimetato es transformado en su forma activa (colistina) en el plasma. Las polimixinas muy a menudo se utilizan contra infecciones por patógenos resistentes a otros antibióticos múltiples, como las de vías urinarias, la neumonía intrahospitalaria y las infecciones hematógenas. Se han utilizado presentaciones nebulizadas para el tratamiento coadyuvante de neumonía resistente, asociada al uso del respirador. El efecto adverso más importante es la nefrotoxicidad reversible que depende de la dosis. La neurotoxicidad, que incluye parestesias, debilidad muscular y confusión, es reversible y menos frecuente que la nefrotoxicidad.

QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

Es miembro de la clase de las estreptograminas y destruye bacterias al inhibir la síntesis proteínica. El espectro antibacteriano de la quinupristina-dalfopristina incluye estafilococos (que comprenden MRSA), estreptococos y *E. faecium* (pero no *E. faecalis*); este fármaco muestra actividad contra especies de *Corynebacterium* y *L. monocytogenes*. La quinupristina-dalfopristina no muestra actividad fidedigna contra microorganismos gramnegativos. Presenta capacidad microbicida que depende de su concentración, y su proporción AUC/MIC permite anticipar su eficacia. El uso clínico predominante de la quinupristina-dalfopristina es contra infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina y otras infecciones bacterianas grampositivas. El fármaco muestra eficacia probada en diversas infecciones, como las de vías urinarias, de huesos y articulaciones, así como bacteriemia. Los efectos adversos que surgen con la administración de quinupristina-dalfopristina comprenden reacciones vinculadas con la venoclisis, artralgias y mialgias; estas dos últimas quizá sean tan graves que obliguen a interrumpir el medicamento. La quinupristina-dalfopristina inhibe la enzima farmacometabolizante CYP3A4 y como consecuencia surgen interacciones farmacológicas (cuadro 139-4).

FOSFOMICINA

La fosfomicina es un ácido fosfónico con propiedades antibióticas, que muestra mayor actividad en entornos ácidos y es excretado en su forma activa en la orina. Por eso, se le utiliza predominantemente para profilaxis y tratamiento de la cistitis no complicada. El producto se administra en una sola dosis de 3 g que origina concentraciones altas en la orina incluso durante 48 h. La fosfomicina es activa contra *S. aureus*, enterococos susceptibles o resistentes a la vancomicina y una gran diversidad de microorganismos gramnegativos, que incluyen *E. coli*, especies de *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*. Es notable que la mayor parte de las enterobacterias productoras de ESBL sean susceptibles a la fosfomicina. *A. baumannii* y especies de *Burkholderia* son resistentes. No se ha observado resistencia a la fosfomicina durante el tratamiento de la cistitis, pero se ha confirmado durante el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio y osteomielitis. Entre los escasos efectos adversos que se han notificado están náusea y diarrea.

CLORANFENICOL

El empleo del cloranfenicol está limitado por sus efectos tóxicos potencialmente graves. Si otros fármacos están contraindicados o son ineficaces, dicho antibiótico constituye una alternativa contra infecciones como la neumonitis causada por bacterias susceptibles, como *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. Se le ha utilizado también para tratar el carbunco, la brucelosis, las infecciones por *Burkholderia*, clamidosis, infecciones por clostridios, ehrlichiosis, rickettsiosis y fiebre tifoidea. Entre las reacciones adversas están anemia aplásica, mielosupresión y el síndrome del recién nacido gris. El cloranfenicol inhibe las enzimas farmacometabolizantes CYP2C19 y CYP3A4, y en consecuencia aumenta los niveles de muchas clases de fármacos.

ESTRATEGIAS PARA PROFILAXIS DE INFECCIONES

Sólo en circunstancias escogidas están indicadas **(cuadro 139-6)** y es importante respaldarlas con datos de estudios bien diseñados o recomendaciones de grupos de expertos. En todos los casos, el riesgo o la gravedad de la infección que se va a evitar deben ser mayores que las consecuencias adversas de los antibióticos, que incluyen la posibilidad de que surja resistencia por un mecanismo de selección evolutiva. Además, el momento y la duración del tratamiento antibacteriano deben escogerse para obtener efecto máximo y contacto mínimo necesario. La profilaxis de infecciones en sitios quirúrgicos se orienta contra bacterias que pueden contaminar la incisión durante la cirugía, que incluyen la flora cutánea del paciente o del personal quirúrgico y el aire del quirófano. La administración del antibacteriano 1 h antes de la incisión quirúrgica es muy eficaz. En caso de intervenciones prolongadas, a veces se necesita repetir la dosis para conservar niveles eficaces en sangre y tejidos hasta que se cierre la incisión. No se recomienda aplicar dosis adicionales una vez que la incisión ha cerrado. En individuos portadores de *S. aureus* en las vías nasales, la descolonización

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 139-6 Profilaxis de infecciones bacterianas en adultos

CONDICIONES	ANTIBIÓTICOS[a]	MOMENTO O DURACIÓN DE LA PROFILAXIS
Quirúrgicas		
Limpias (cardiacas, torácicas, neurológicas, ortopédicas, vasculares o plásticas)	Cefazolina (vancomicina,[b] clindamicina)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas
Limpias (oftálmicas)	Neomicina-polimixina B-gramicidina tópicas; moxifloxacina tópica	Cada 5-15 min en un total de 5 dosis inmediatamente antes de la cirugía
Limpias-contaminadas (cabeza y cuello)	Cefazolina + metronidazol, ampicilina-sulbactam[c] (clindamicina)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas
Limpias-contaminadas (histerectomía, intervenciones gastroduodenales, biliares, intestino delgado sin obstrucción, urológicas)	Cefazolina, ampicilina-sulbactam[c] (clindamicina + aminoglucósido, aztreonam o una fluoroquinolona)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas
Limpias-contaminadas (colorrectal, apendicectomía)	Cefazolina + metronidazol, ampicilina-sulbactam,[c] ertapenem (clindamicina + aminoglucósido, aztreonam o una fluoroquinolona)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas
Contaminadas (víscera hueca rota)	Régimen terapéutico dirigido contra anaerobios y bacterias gramnegativas (como ceftriaxona + metronidazol)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas; continuar 3-5 días después del procedimiento
Contaminadas (heridas traumáticas)	Régimen terapéutico: cefazolina (clindamicina ± aminoglucósido, aztreonam o una fluoroquinolona)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas; continuar 3-5 días después del procedimiento
No quirúrgica		
Dentales, bucales o procedimientos en vías respiratorias altas en pacientes con lesiones cardiacas de alto riesgo (prótesis valvulares, defectos congénitos de corazón, endocarditis previa)	Amoxicilina VO, ampicilina IM (clindamicina VO, IV)	Fármacos orales, 1 h antes del procedimiento; la inyección se aplica 30 min antes del procedimiento
Infecciones cutáneas recurrentes por *S. aureus*[d]	Mupirocina[e]	Aplicación intranasal durante 5 días
Celulitis recurrente por rotura linfática[d]	Penicilina benzatínica IM cada mes; penicilina o eritromicina oral 2 veces al día	No definida
Cistitis recurrente en mujeres[d]	Nitrofurantoína, TMP-SMX, fluoroquinolona	Después del coito o 3 veces a la semana durante 1 año
Mordeduras	Amoxicilina-clavulanato (doxiciclina, moxifloxacina)	3-5 días
Peritonitis bacteriana espontánea recurrente en pacientes cirróticos[d]	Fluoroquinolona[f]	No definida
Meningitis recurrente por neumococos en individuos con fugas de LCR o un defecto inmunitario humoral[d]	Penicilina	No definida
Exposición a un paciente con meningitis meningocócica	Rifampicina, ciprofloxacina	2 días (rifampicina); 1 sola dosis (ciprofloxacina)
Neutropenia de riesgo alto (ANC <100/μL durante >7 días)[d]	Levofloxacina o ciprofloxacina[f]	Hasta resolución de la neutropenia o que la fiebre obligue a administrar otros antibióticos

[a] Los regímenes entre paréntesis constituyen alternativas en sujetos alérgicos a los β lactámicos. [b] Puede administrarse vancomicina junto con una cefazolina en personas que se sabe que han sido colonizadas con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. [c] También se puede considerar el uso de cefoxitima o cefotetán. [d] No se considera en forma sistemática para todos los pacientes, pero es una alternativa aceptable entre otras estrategias. [e] Por lo común, junto con baños con un antiséptico cutáneo que contenga clorhexidina. [f] La selección de la profilaxis con fluoroquinolonas debe compararse con el riesgo de aparición de resistencia.

ANC, recuento absoluto de neutrófilos; LCR, líquido cefalorraquídeo; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

preoperatoria con mupirocina nasal aminora la frecuencia de infecciones por *S. aureus* en el sitio quirúrgico, y por lo regular se recomienda en caso de técnicas de alto riesgo, como la cirugía cardiaca y el implante ortopédico de dispositivos protésicos. En el caso de técnicas odontológicas, antes de cualquier método se administran antibióticos para evitar la bacteriemia transitoria y la siembra de microorganismos de algunas lesiones cardiacas de alto riesgo. La profilaxis también se utiliza en entornos no quirúrgicos en algunos pacientes que tienen infecciones recurrentes o están en peligro de infecciones graves o de una exposición específica (como el contacto cercano con una persona con meningitis meningocócica). La extensión de la profilaxis después del periodo de riesgo de infección (24 h en caso de cirugía) no aumenta los beneficios y puede incrementar el riesgo de resistencia por selección evolutiva o enfermedad por *C. difficile*.

ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Nunca ha sido mayor la necesidad de administrar los antimicrobianos de un modo racional que en esta época en que se observa una prevalencia cada vez mayor de bacterias resistentes a múltiples fármacos y un uso tan desacertado de los antimicrobianos **(cap. 140)**. El término *administración antimicrobiana* describe la práctica de fomentar la selección del fármaco apropiado, su dosis, vía y duración del tratamiento. Los programas de fiscalización de antimicrobianos llevan a la práctica diversas estrategias para: 1) mejorar la atención del paciente por medio del uso de antimicrobianos adecuados, 2) disminuir la aparición de resistencia en el paciente y en las poblaciones, 3) aminorar la incidencia de efectos adversos y 4) reducir costos.

Las infecciones causadas por patógenos resistentes ocasionan morbilidad y mortalidad importantes, y también mayores costos de atención. Los programas de fiscalización de antimicrobianos típicamente son multidisciplinarios y suelen incluir a infectólogos, farmacéuticos clínicos (a menudo con preparación especial en infectología), microbiólogos clínicos, expertos en sistemas de información, especialistas en prevención y erradicación de infecciones y epidemiólogos. Estos equipos aplican diversas técnicas para alcanzar los objetivos del programa.

Las estrategias establecidas de los programas de administración de antimicrobianos incluyen: 1) auditoría prospectiva del uso de antimicrobianos, con intervención y retroalimentación; 2) restricción de recetarios, y 3) preautorización. *La auditoría y la retroalimentación prospectiva* por lo común son tarea del infectólogo o de un farmacólogo. En este proceso se revisa en forma periódica que las recetas de antimicrobianos de amplio espectro (como los carbapenémicos) o productos para los que pueden existir más opciones de relación costo-efectividad (como daptomicina y ceftazidima-avibactam) sean apropiadas. En casos en que se usan los antimicrobianos, pero no existe una indicación apropiada, el personal del programa de administración interviene y recomienda otra opción al grupo primario que atiende al paciente; dicho proceso ha logrado buenos resultados en varios estudios casi experimentales y con ello ha disminuido el uso de antibióticos de amplio espectro y también el de reacciones adversas, como el caso de infección por *C. difficile*. La *restricción de recetarios* consiste en incluir un grupo reducido de antimicrobianos en los recetarios del hospital para restringir su uso indiscriminado en caso de no haber un beneficio demostrable. Dicha restricción sirve al mismo tiempo para disminuir costos. La

Biblioteca Médica Virtual

preautorización es la práctica de exigir a los médicos que obtengan una autorización antes de utilizar antimicrobianos particulares. En Estados Unidos, la autorización se puede obtener por vía electrónica con el programa *Computerized Provider Order Entry* (CPOE), después de cumplir con criterios específicos de empleo o de comunicarse con un infectólogo designado por el programa de administración. Tales estrategias han permitido que disminuya el número de casos de infección por *C. difficile* y también que mejoren los perfiles de susceptibilidad a fármacos.

Las estrategias adicionales que se utilizan en situaciones específicas de la atención a la salud incluyen directrices y vías, optimación de la dosis, cambio de la vía parenteral a la vía oral, periodo de espera sin antibióticos y disminución del tratamiento. También se recomienda el registro de la indicación para la cual se prescribe cada antimicrobiano. La administración de antibióticos es un área en evolución y un ámbito de investigación cada vez más activa destinada a identificar los mejores procedimientos. La IDSA, en colaboración con otras organizaciones profesionales, ha publicado guías para la elaboración de programas institucionales de administración de antimicrobianos (www.idsociety.org/Antimicrobial_Agents/).

LECTURAS ADICIONALES

Barlam TF *et al.*: Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 62:e51, 2016.

Bratzler DW *et al.*: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Surg Infect (Larchmt) 14:73, 2013.

Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 26:1, 1998.

Grayson ML *et al.* (eds): *Kucers' The Use of Antibiotics. A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic and Antiviral Drugs*, 6th ed. London, Hodder Arnold, 2010.

Infectious Diseases Society of America: Practice guidelines by organ system. Available at http://www.idsociety.org/Organ_System/. Accessed February 21, 2017.

Jeffries MN *et al.*: Consequences of avoiding β-lactams in patients with β-lactam allergies. J Allergy Clin Immunol 137:1148, 2016.

Labreche MJ *et al.*: Recent updates on the role of pharmacokinetics-pharmacodynamics in antimicrobial susceptibility testing as applied to clinical practice. Clin Infect Dis 61:1446, 2015.

Thomas Z *et al.*: A multicenter evaluation of prolonged empiric antibiotic therapy in adult ICUs in the United States. Crit Care Med 43:2527, 2015.

140 Resistencia bacteriana a fármacos antimicrobianos

David C. Hooper

DEFINICIÓN DE RESISTENCIA

La acción de los fármacos antimicrobianos en un rango de blancos (objetivos) dentro de la célula bacteriana puede resultar en la inhibición del crecimiento o en la destrucción de dicha célula **(cap. 139)**. A la reducción o pérdida del efecto antibacteriano de un fármaco se le denomina *resistencia*, y las propiedades o alteraciones de la bacteria que provocan actividad antimicrobiana reducida se denominan *mecanismos de resistencia*. Las bacterias pueden ser resistentes a antimicrobianos únicos o múltiples, como se detalla en las secciones siguientes. La frecuencia y magnitud de la resistencia se evalúan a menudo en los laboratorios de microbiología clínica mediante la medición de la concentración más baja del fármaco que inhibe el crecimiento de una bacteria (concentración inhibitoria mínima [MIC, *minimal inhibitory concentration*]) con un inóculo y condiciones de crecimiento estandarizados. La interpretación general de los valores de MIC es que representan susceptibilidad bacteriana, susceptibilidad intermedia o resistencia; dicha interpretación se basa en las correlaciones de los valores de MIC con la farmacocinética y la llegada de un medicamento al sitio de infección en el cuerpo, así como con los datos de los ensayos clínicos. De esa forma, el resultado del laboratorio clínico de "susceptible" para una bacteria predice una posible respuesta clínica a un fármaco antimicrobiano dosificado de manera adecuada para un paciente infectado con ese organismo, mientras que un resultado de "resistente" predice una respuesta clínica mala o nula a ese fármaco. Por lo general, los valores de MIC para categorizar las bacterias como susceptibles, intermedias o resistentes son desarrollados por grupos reguladores y asesores, y para ello suelen basarse en la distribución de los valores de MIC de un gran lote de aislados bacterianos clínicos recientes. Los estudios de investigación sobre los mecanismos y la epidemiología de la resistencia pueden, en algunos casos, utilizar definiciones de resistencia diferentes y menos rígidas, basadas en la determinación de un aumento reproducible en un valor de MIC en relación con otro de referencia, independiente de los puntos de corte clínicos.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las bacterias usan una amplia variedad de mecanismos para bloquear o eludir la actividad de los fármacos antibacterianos (**cuadro 140-1** y **fig. 140-1**). Aunque son innumerables, de forma general estos mecanismos se agrupan en tres categorías: 1) alteración o anulación de los blancos que muestran unión reducida del fármaco, 2) acceso alterado del fármaco a su objetivo mediante reducciones en la captación o aumentos en la eliminación activa y 3) modificación del fármaco que reduce su actividad; estos mecanismos son el resultado de mutaciones en los genes cromosómicos bacterianos que se producen de forma espontánea durante la replicación del DNA o la adquisición de nuevos genes mediante la transferencia de DNA de otras bacterias o la captación exógena de éste. Los nuevos genes se adquieren con mayor frecuencia en plásmidos autorreplicantes u otros elementos de DNA transferidos de otras bacterias, sin embargo, algunas bacterias, como *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae*, también pueden absorber fragmentos de DNA ambiental de especies bacterianas relacionadas y recombinarlo en sus propios cromosomas, proceso llamado *transformación*. No pocas veces, las bacterias resistentes tienen combinaciones de mecanismos de resistencia dentro de una categoría o entre categorías, y muchos plásmidos contienen más de un gen de resistencia. Por tanto, la adquisición del plásmido en sí misma puede, en muchos casos, conferir resistencia a múltiples fármacos antibacterianos. La resistencia a múltiples antibióticos sin relación estructural también puede ocurrir por mutaciones que causan una mayor expresión de ciertas bombas de eflujo bacterianas, algunas de las cuales tienen amplios perfiles de sustrato.

Muchos medicamentos antibacterianos derivan de productos naturales de especies microbianas ambientales. Algunos genes que codifican resistencia a estos medicamentos se originan en el organismo productor para protegerlo de su producto y luego se movilizan a plásmidos que se diseminan a otros organismos. También es posible que las bacterias supervivientes no productoras en el entorno natural expuesto desarrollen resistencia bajo presión de selección que se agrega al reservorio de mecanismos de resistencia. La exposición a fármacos antibacterianos, ya sea en la naturaleza o durante el uso humano o animal, da como resultado la selección de cepas resistentes dentro de una población bacteriana susceptible. En algunos casos, los mecanismos de resistencia pueden conferir desventajas que hacen que el crecimiento bacteriano o la capacidad de supervivencia sean inferiores a los de las cepas susceptibles. Sin embargo, en varios ejemplos, los defectos de aptitud a menudo se mitigan a lo largo del tiempo mediante mecanismos mutacionales compensadores que hacen a las bacterias tanto resistentes como aptas y, por tanto, más propensas a persistir en un reservorio incluso en ausencia de presiones de selección antimicrobiana. A continuación se presentan las principales clases de fármacos antimicrobianos en uso clínico actual y los mecanismos más importantes de resistencia que se encuentran en las infecciones clínicas.

β lactámicos Es la clase más grande de antibióticos; inhiben la síntesis de pared celular bacteriana al unirse a transpeptidasas de la pared celular, enzimas de uniones cruzadas que también se llaman proteínas de unión a penicilina (PBP, *penicillin-binding proteins*); las PBP son blancos exclusivos de las bacterias y no tienen contraparte mamífera. El mecanismo más común de resistencia a los β lactámicos, en particular en bacterias gramnegativas, es su degradación por β lactamasas, enzimas que descomponen el anillo β lactámico central y destruyen la actividad del fármaco. Las β lactamasas difieren en el espectro de los β lactámicos que pueden degradar. Algunas β lactamasas están codificadas en el cromosoma bacteriano, y su actividad contribuye al perfil de susceptibilidad de una especie en particular. Las β lactamasas codificadas desde el punto de vista cromosómico se pueden producir en cantidades variables y afectan el grado de resistencia. En algunos casos, la expresión enzimática es inducida fisiológicamente por la exposición a ciertos β lactámicos; en otros, la expresión de la enzima puede volverse constante o constitutiva por mutaciones en los genes que codifican los reguladores de la expresión de un gen de β lactamasa. Otras están codificadas por genes en plásmidos adquiridos y por lo común se expresan

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 140-1 Mecanismos más comunes de resistencia a los antibióticos

FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS	OBJETIVO PRINCIPAL	MECANISMO(S) DE ACCIÓN	MECANISMO(S) DE RESISTENCIA
β lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos)	Síntesis de la pared celular	Unión a enzimas de unión cruzada de pared celular (PBP, transpeptidasas)	1. Inactivación del fármaco por β lactamasas 2. Objetivos PBP alterados 3. Difusión reducida por los conductos de porina
Glucopéptidos y lipoglucopéptidos (vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina, oritavancina)	Síntesis de la pared celular	Bloqueo de glucosiltransferasas de la pared celular por unión de péptidos madre terminales D-Ala-D-Ala La teicoplanina, telavancina, dalbavancina y oritavancina afectan la función de la membrana	1. Objetivo D-Ala-D-Ala alterado (D-Ala-D-Lac) 2. Aumento de unión del objetivo D-Ala-D-Ala en sitios distantes de las enzimas que sintetizan la pared celular
Bacitracina	Síntesis de la pared celular	Bloquea el portador lípido de precursores de la pared celular	Eflujo del fármaco activo
Fosfomicina	Síntesis de la pared celular	Bloquea la unión del péptido madre a NAG por la enoiltransferasa	1. Sobreexpresión de la enzima objetivo 2. Enzimas modificadoras de fármacos
Aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina)	Síntesis de proteínas	Se une a subunidad ribosomal 30S Bloquea la translocación de la cadena de péptidos Causa mala lectura del mRNA	1. Enzimas modificadoras de fármacos 2. Metilación en el sitio de unión del ribosoma 3. Permeación disminuida al objetivo por eflujo activo
Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosomal 30S Inhibe la elongación de péptidos	1. Eflujo activo del fármaco 2. Proteínas protectoras del ribosoma
Tigeciclina	Síntesis de proteínas	Igual que las tetraciclinas	Eflujo activo del fármaco (bombas diferentes de las que afectan las tetraciclinas)
Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y telitromicina (cetólido)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosomal 50S Bloquea la salida de la cadena de péptidos	1. Metilación en el sitio de unión de los ribosomas 2. Eflujo activo del fármaco
Lincosamidas (clindamicina)	Síntesis de proteínas	Se une a subunidad ribosomal 50S Bloquea la formación de enlaces en péptidos	Metilación en el sitio de unión de los ribosomas
Estreptograminas (quinupristina, dalfopristina)	Síntesis de proteínas	Igual que los macrólidos	1. Igual que los macrólidos 2. Enzimas modificadoras del fármaco
Cloranfenicol	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosomal 50S Bloquea el posicionamiento de aminoacil tRNA	Enzimas modificadoras del fármaco
Oxazolidinonas (linezolida, tedizolida)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosomal 50S Inhibe el inicio de la síntesis de péptidos	1. Sitio de unión de rRNA alterado 2. Metilación del sitio de unión del ribosoma
Mupirocina	Síntesis de proteínas	Bloquea la isoleucil tRNA sintetasa	1. Sintetasa adquirida resistente a tRNA (desviación del fármaco) 2. Objetivo alterado de sintetasa nativa tRNA
Sulfonamidas (sulfadiazina, sulfisoxazol y sulfametoxazol)	Síntesis de folatos	Inhibe la dihidropteroato sintetasa	Sintetasa dihidropteroato adquirida resistente (desviación del fármaco)
Trimetoprim	Síntesis de folatos	Inhibe la dihidrofolato reductasa	Resistencia adquirida de la dihidrofolato reductasa (desviación del fármaco)
Quinolonas (norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina, delafloxacina)	Síntesis de DNA	Inhibe la girasa DNA y la DNA topoisomerasa IV Complejo enzima-DNA-fármaco; bloquea el aparato de replicación del DNA	1. Objetivo(s) alterado(s) 2. Eflujo activo 3. Protección del objetivo del fármaco 4. Enzimas modificadoras del fármaco (ciprofloxacina)
Rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina)	Síntesis de RNA	Inhibe la RNA polimerasa	Objetivo alterado
Nitrofurantoína	Síntesis de ácidos nucleicos	Reduce los derivados reactivos del fármaco que dañan el DNA	Enzimas activadoras del fármaco alteradas
Metronidazol	Síntesis de ácidos nucleicos	Reduce los derivados reactivos del fármaco que dañan el DNA	1. Enzimas activadoras del fármaco alteradas 2. Enzimas destoxificantes adquiridas 3. Eflujo activo
Polimixinas (polimixina B y polimixina E [colistina])	Membrana celular	Une LPS y daña las membranas citoplásmica y externa	Carga alterada de la membrana celular con unión reducida del fármaco
Daptomicina	Membrana celular	Produce fugas de los canales de membrana y de membrana	Carga alterada de la membrana celular con unión reducida del fármaco

LPS, lipopolisacárido; NAG, *N*-acetilglucosamina; PBP, proteína de unión a penicilina.

de forma constitutiva. Los perfiles de resistencia debidos a los plásmidos pueden estar presentes en algunas cepas de una especie, pero no en otras, de acuerdo con los plásmidos que la cepa haya adquirido. En las bacterias grampositivas, las β lactamasas se secretan en el ambiente extracelular, mientras que en las gramnegativas estas enzimas se secretan en el espacio periplásmico entre las membranas citoplásmica y externa, un espacio limitado que permite la presencia de altas concentraciones de β lactamasa. En consecuencia, en bacterias gramnegativas el acceso de los β lactámicos tanto a sus PBP objetivos como a β lactamasas requiere difusión a través de la membrana externa, en general por los canales de difusión porina. Las reducciones en los canales de difusión de la membrana externa debido a la mutación pueden aumentar aún más la eficiencia de degradación de la β lactamasa sobre las β lactámicos: la difusión lenta actúa junto con las altas concentraciones de enzimas en el espacio periplásmico para realzar la degradación y resistencia al fármaco.

La mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* producen β lactamasa codificada por un plásmido que degrada la penicilina, pero no a las penicilinas semisintéticas, como oxacilina y nafcilina. La mayor diversidad entre las β lactamasas, sin embargo, se encuentra en bacterias gramnegativas. Las β lactamasas codificadas por plásmidos identificadas primero, así co-

Biblioteca Médica Virtual

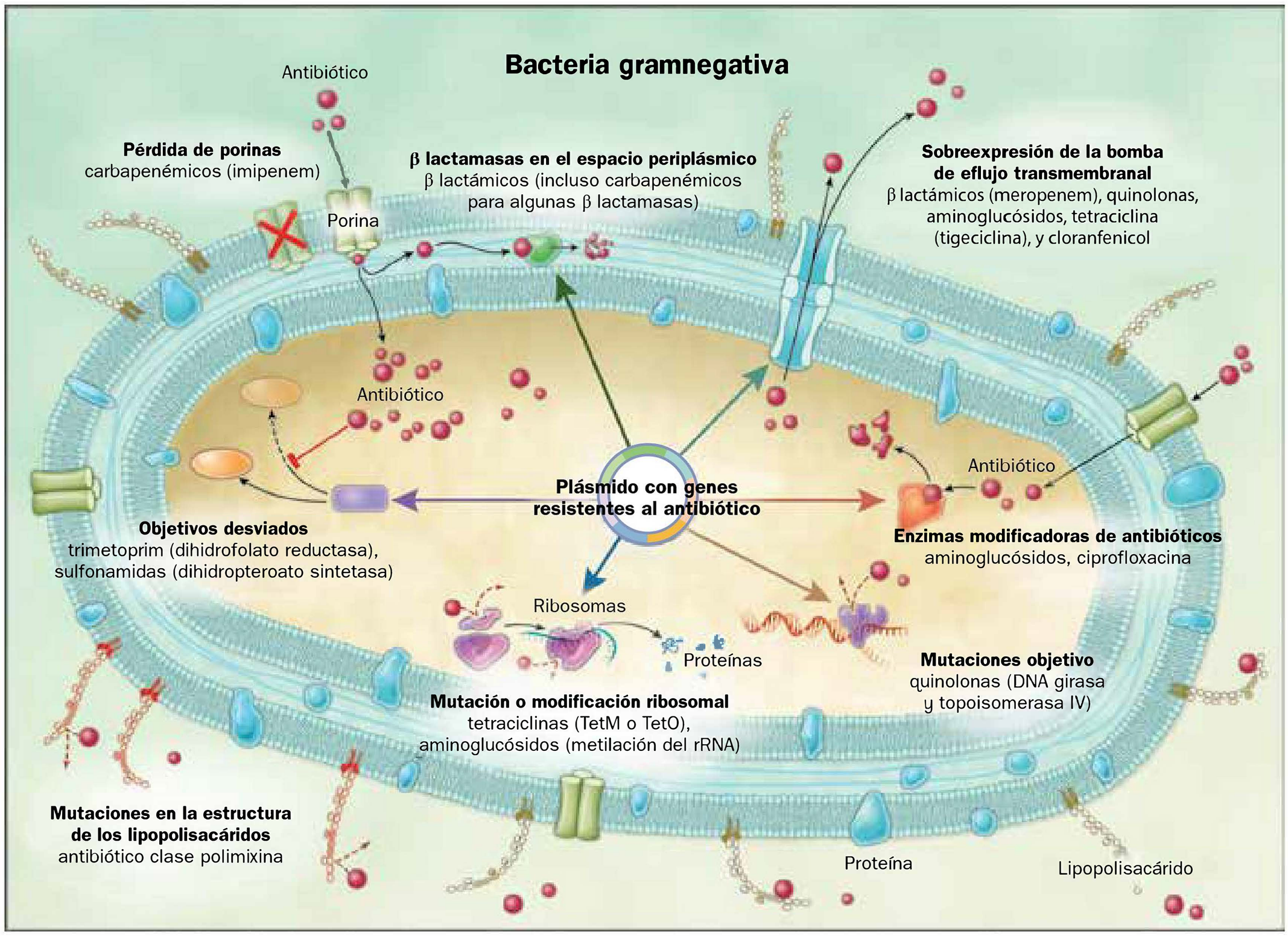


FIGURA 140-1 Mecanismos de resistencia a fármacos antibacterianos; se ilustra una bacteria gramnegativa. Mecanismos similares se encuentran en bacterias grampositivas, pero su falta de membrana externa hace que las β lactamasas se excreten fuera de la célula, en lugar de en el espacio periplásmico entre las membranas interna y externa, y reduce la eficiencia de las bombas de eflujo porque los medicamentos exportados pueden reingresar a la célula después de cruzar una sola membrana, en lugar de las dos membranas en bacterias gramnegativas. Las esferas rojas indican antibióticos. *(De Peleg AY, Hooper DC: Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med 362:1084, 2010. © 2010 Massachusetts Medical Society. Reproducido con autorización.)*

mo las más comunes, pueden inactivar todas las penicilinas y la mayoría de las cefalosporinas de generaciones tempranas. Han surgido múltiples variantes de β lactamasa de espectro extendido (ESBL, *extended-spectrum β-lactamase*) de estas primeras enzimas, cuyo uso ahora está ampliamente diseminado. Estas ESBL pueden degradar las cefalosporinas de última generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el monobactámico aztreonam, y también a la monobactamo aztreonam, y algunas también degradan la cefepima, una cefalosporina de cuarta generación. Los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) por lo general no se degradan con las ESBL, pero se han observado β lactamasas adicionales, llamadas *carbapenemasas*, que degradan los carbapenémicos y la mayoría, si no todos, los β lactámicos, y su prevalencia sigue en aumento. En Estados Unidos, el uso de las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* (KPC, *Klebsiella pneumoniae carbapenemases*), que se encuentran por lo general en cepas de *Escherichia coli* y *K. pneumoniae*, es más frecuente, pero las metalo-β lactamasas de Nueva Delhi (NDM carbapenemasas), que se encontraron inicialmente en India, han aparecido en varias áreas de Estados Unidos, como ha ocurrido con OXA-48, un grupo carbapenemasa OXA. En algunos casos, altos niveles de expresión de una ESLB o una enzima AmpC (véase más adelante), junto con difusión reducida de los canales porina, también puede dar como resultado resistencia a los carbapenémicos. En *Pseudomonas aeruginosa* puede ocurrir resistencia a los carbapenémicos por mutaciones que causan reducción en la difusión del canal OprD para el imipenem o aumento de la expresión de las bombas de eflujo que pueden eliminar el meropenem de la célula bacteriana.

La β lactamasa cromosómica de *K. pneumoniae* degrada de preferencia las penicilinas, pero no las cefalosporinas. Por el contrario, la β lactamasa cromosómica de *Enterobacter* y géneros relacionados, AmpC, puede degradar casi todas las cefalosporinas, pero suele expresarse sólo en cantidades pequeñas. Las mutaciones en los genes reguladores que provocan una mayor producción de AmpC confieren resistencia total a las penicilinas y cefalosporinas; las excepciones son cefoxitina y cefepima, que son relativamente estables a AmpC. Sin embargo, puede desarrollarse resistencia a la cefepima a través de los efectos combinados del aumento de la producción de AmpC y la difusión disminuida de los canales porina. Los genes que codifican AmpC también se han encontrado en plásmidos, pero son menos frecuentes que los ESBL codificados por plásmidos.

Los inhibidores de β lactamasas, como clavulanato, sulbactam, tazobactam, avibactam y vaborbactam, se han desarrollado y combinado con amoxicilina y ticarcilina (clavulanato), ampicilina (sulbactam), piperacilina y ceftolozán (tazobactam), ceftazidima (avibactam) o meropenem (vaborbactam). Estos inhibidores tienen poca o ninguna actividad antibacteriana propia, pero inhiben las β lactamasas mediadas por plásmidos, incluidas las ESBL. Sólo avibactam y vaborbactam inhiben las enzimas AmpC y algunas carbapenemasas (KPC, pero no metalocarbapenemasas, como NDM).

La resistencia a los β lactámicos también se produce por alteraciones en las enzimas transpeptidasas (PBP) de los fármacos implicadas en las uniones cruzadas de la estructura de peptidoglucano de la pared celular bacteriana. En *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis* la resistencia a la penicilina se produce por recombinación del DNA transformado de especies relacionadas que da como resultado mosaicismo de PBP con menor afinidad por la penicilina. En *N. gonorrhoeae*, la combinación de expresión aumentada de la bomba de eflujo y mutación de porina también causa resistencia a la penicilina. En los estafilococos, la resistencia a la meticilina y otros β lactámicos se produce por la adquisición del gen *mec*, que codifica PBP2a con afinidad reducida por el fármaco. PBP2a es un objetivo de derivación que puede funcionar en presencia de β lactámicos y su efecto deriva en otras PBP. La ceftarolina es el único β lactámico que tiene

Biblioteca Médica Virtual

afinidad por PBP2a y, por tanto, es activo contra las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina. Sin embargo, quizá ocurra resistencia a la ceftarolina por mutaciones en el gen que codifica PBP2a, lo que reduce su afinidad por el fármaco.

Glucopéptidos y lipoglucopéptidos Los glucopéptidos y lipoglucopéptidos inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse a los dos aminoácidos terminales de la D-alanina en los péptidos madre peptidoglucanos de la pared celular, los cuales están implicados en los enlaces cruzados del peptidoglucano. Al hacerlo, estos fármacos bloquean las enzimas transpeptidasa de enlaces cruzados y las glucosiltransferasas necesarias para la síntesis de la pared celular. La resistencia a la vancomicina en los enterococos se debe a la adquisición de un conjunto de genes *van* que dan como resultado: 1) la producción de D-alanina-D-lactato (en lugar de la normal D-alanina-D-alanina) al final del péptido madre peptidoglucano y 2) la reducción de los péptidos existentes terminados en D-alanina-D-alanina. La vancomicina une D-alanina-D-lactato con afinidad 1 000 veces menor que la D-alanina-D-alanina. Los genes *van* originados en los organismos que producen vancomicina de forma natural y que se movilizaron y reorganizaron en elementos genéticos móviles de transposones y en plásmidos, pueden transferirse entre enterococos. En casos raros, los casetes del gen *van* se transfieren de enterococos a *S. aureus*, con la consecuente generación de resistencia completa a vancomicina. En *S. aureus*, la resistencia intermedia a la vancomicina es más común que la total y se debe a un mecanismo diferente que resulta de una serie de varias mutaciones cromosómicas que conducen a una pared celular engrosada y con malos enlaces. Esta pared celular modificada contiene péptidos madre adicionales D-alanina-D-alanina que unen vancomicina en un sitio distante de la membrana celular, adyacente al cual se sintetiza nuevo peptidoglucano y donde la unión de vancomicina bloquea las enzimas transpeptidasa y transglucosilasa. Por tanto, la unión de la vancomicina a estas terminales distantes impide su acceso a los sitios de unión proximales que da como resultado la inhibición de la síntesis de peptidoglucanos. Ese fenotipo de resistencia intermedia se reconoció por primera vez en pacientes que recibieron ciclos prolongados de vancomicina que crearon una oportunidad para la selección de las mutaciones múltiples necesarias para producir la pared celular modificada. Debido a los costos de energía de una pared celular engrosada, este fenotipo de resistencia intermedia puede ser inestable, y las cepas vuelven a la susceptibilidad en ausencia de la presión de selección de vancomicina. La susceptibilidad a telavancina, dalbavancina y oritavancina también se reduce en cepas que presentan resistencia o susceptibilidad intermedia a la vancomicina, aunque en algunos casos los fármacos permanecen activos lo suficiente como para que las cepas aún puedan clasificarse como susceptibles sobre la base de los criterios estándar de interpretación del laboratorio clínico.

Aminoglucósidos Los aminoglucósidos son una de varias clases de antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica bacteriana 30S o 50S (ambas difieren de las subunidades ribosómicas eucariotas), con la consiguiente actividad antibacteriana selectiva. Los aminoglucósidos se unen a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. El mecanismo más común de resistencia en bacterias gramnegativas se debe a la adquisición de genes plasmídicos que codifican enzimas transferasas que modifican los aminoglucósidos mediante la adición de grupos acetilo, adenilo o fosfato; estos grupos añadidos disminuyen la afinidad de unión de los medicamentos a su sitio blanco ribosomal. Las transferasas difieren en los aminoglucósidos a los cuales modifican, y la resistencia a la amikacina ocurre con menos frecuencia que aquélla a la gentamicina o la tobramicina por estos mecanismos. Otro mecanismo recientemente encontrado de resistencia mediada por plásmidos se debe a las enzimas metilasa que pueden metilar el sitio de unión a los aminoglucósidos en el RNA ribosómico 16S de la subunidad ribosómica 30S y reducir la unión del fármaco a su objetivo ribosómico, lo que resulta en resistencia a todos los aminoglucósidos. Para la estreptomicina, una sola mutación de la proteína ribosomal también puede causar resistencia. En *P. aeruginosa*, la resistencia puede ocurrir a través de mutaciones en genes reguladores que causan expresión aumentada de la bomba de efusión cromosómicamente codificada MexXY, que reduce la concentración intracelular del fármaco.

Tetraciclinas y glicilciclinas Estos antibióticos se unen al RNA del ribosoma 16S de la subunidad ribosomal 30S en un sitio distinto del lugar de unión de los aminoglucósidos e inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas. Para las tetraciclinas, la resistencia es mediada a menudo por plásmidos y atribuible a las bombas de eflujo activas, que por lo general son específicas para las tetraciclinas, o de las proteínas que protegen al ribosoma de la acción de la tetraciclina. Varias bombas de efusión de amplio espectro codificadas cromosómicamente también pueden incluir tetraciclinas entre sus sustratos, y las mutaciones reguladoras que causan la sobreexpresión de la bomba pueden conferir resistencia a tetraciclina junto a otros fármacos. La resistencia a la glicilciclina tigeciclina, que no se ve afectada por los mecanismos de resistencia habituales de la tetraciclina, puede ocurrir por mutaciones que causan la sobreexpresión de algunas bombas de efusión de amplio espectro, en particular en especies de *Proteus*. La modificación de la tetraciclina codificada por plásmidos como un mecanismo de resistencia se ha descrito en especies de *Bacteroides*, pero es poco frecuente.

Macrólidos, cetólidos, lincosamidas y estreptograminas Tales antibióticos también son inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas, en este caso por su unión al RNA 23S de la subunidad ribosómica 50S; por lo general son activos contra bacterias grampositivas. La resistencia a los macrólidos, clindamicina y quinupristina se debe casi siempre a metilasas Erm adquiridas que modifican y reducen el sitio de unión del fármaco en el ribosoma. La resistencia a la quinupristina mediante este mecanismo hace que la combinación quinupristina-dalfopristina sea bacteriostática en lugar de bactericida. Telitromicina, un cetólido relacionado estructuralmente con los macrólidos, tiene un sitio de unión adicional en el ribosoma y permanece activo en presencia de algunas metilasas. La expresión genética de la metilasa puede inducirse por exposición a la mayoría de los macrólidos, pero por lo general no a los cetólidos (p. ej., telitromicina); sin embargo, las cepas bacterianas que expresan constitutivamente genes de metilasa pueden mostrar resistencia tanto a macrólidos como a cetólidos. Los genes adquiridos que codifican las bombas de eflujo activo también pueden contribuir a la resistencia a los macrólidos en los estreptococos, y a la resistencia a los macrólidos, clindamicina y dalfopristina en los estafilococos. Las enzimas adquiridas por plásmidos y modificadoras de fármacos en los estafilococos también pueden causar resistencia a quinupristina y dalfopristina. La resistencia a los macrólidos debida a las mutaciones del rRNA 23S en el sitio de unión del fármaco es poco frecuente en estafilococos y estreptococos debido a las múltiples copias de los genes de rRNA en los cromosomas de estas especies; dicha resistencia puede ocurrir con mayor frecuencia, sin embargo, en micobacterias, *Helicobacter pylori* y especies de *Treponema*, que tienen sólo 1 o 2 copias cromosómicas de estos genes. Entre las bacterias gramnegativas, muchas de las cuales no son susceptibles a los macrólidos actuales debido a la permeabilidad inadecuada del fármaco, se han descrito algunas cepas con genes adquiridos de enzimas modificadoras de macrólidos.

Cloranfenicol Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse al rRNA 23S de la subunidad 50S en un sitio que se superpone al de la unión a macrólidos. Se usa poco en medicina humana debido a su toxicidad infrecuente, pero potencialmente grave, en la médula ósea. La resistencia se debe con mayor frecuencia a acetiltransferasas modificadoras del fármaco codificadas por plásmidos que se han encontrado tanto en bacterias grampositivas como gramnegativas, y cuya expresión puede ser inducida por la exposición al fármaco. Entre los estafilococos se ha encontrado que algunas cepas resistentes tienen una metilasa ribosómica codificada por plásmidos que confiere resistencia al cloranfenicol, clindamicina y oxazolidinonas. Como es el caso de los macrólidos, las mutaciones ribosómicas que causan resistencia al cloranfenicol son poco frecuentes debido a las múltiples copias de genes de rRNA en la mayoría de los patógenos humanos. Se han encontrado bombas de eflujo codificadas por plásmidos que afectan de manera específica al cloranfenicol en bacterias gramnegativas, y se han encontrado otras bombas que afectan al cloranfenicol y oxazolidinonas en bacterias grampositivas.

Oxazolidinonas Linezolida y tedizolida son los únicos miembros de esta clase de antimicrobianos en uso clínico, y ambos son activos sólo contra bacterias grampositivas; la falta de actividad suficiente en las bacterias gramnegativas es el resultado de la capacidad de las bombas de eflujo nativas para limitar el acceso de los fármacos a sus objetivos citoplásmicos en los ribosomas. Las oxazolidinonas se dirigen al ribosoma bacteriano e inhiben la síntesis de proteínas al unirse al rRNA 23S de la subunidad 50S en un sitio distinto que se superpone al sitio de unión al cloranfenicol. La resistencia se ha visto en los enterococos con mayor frecuencia que en los estafilococos y, en ambos organismos, suele deberse a mutaciones en copias múltiples de los genes rRNA 23S que reducen la unión al ribosoma. Un gen metilasa ribosomal adquirido por plásmidos que permite la alteración ribosomal en un sitio que confiere resistencia a la linezolida y cloranfenicol también se ha encontrado en algunas cepas de *S. aureus* y estafilo-

Biblioteca Médica Virtual

cocos negativos a coagulasa, pero aún no está muy extendido. Se describió una bomba de eflujo activa codificada por plásmidos que confiere resistencia a las oxazolidinonas (linezolida y tedizolida) y cloranfenicol en aislados de animales y un pequeño número de aislados humanos de *Enterococcus faecalis*.

Mupirocina Se usa sólo en formulaciones tópicas, la mayoría de las veces para eliminar el portador nasal de *S. aureus*. Se dirige a la leucil-tRNA sintetasa bacteriana e inhibe la síntesis de proteínas. La resistencia se produce por mutación en la leucil-tRNA sintetasa (resistencia de bajo nivel) o por la adquisición de una tRNA sintetasa con resistencia codificada por un plásmido (resistencia de alto nivel), que desvía la inhibición de un fármaco de la sintetasa nativa sensible.

Sulfonamidas y trimetoprim Ambos fármacos inhiben la ruta de biosíntesis de folato en diferentes pasos. Las sulfonamidas tienen estructura similar a la del ácido *para*-aminobenzoico (PABA, para-*aminobenzoic acid*) e inhiben de forma competitiva la dihidropteroato sintetasa, que en una etapa temprana de la vía usa PABA para sintetizar dihidropteroato, un precursor del dihidrofolato. El trimetoprim inhibe la dihidrofolato reductasa en un paso posterior en la vía que genera tetrahidrofolato. El uso clínico más frecuente de los inhibidores de la vía del folato consiste en la combinación de sulfametoxazol y trimetoprim; en ocasiones, sin embargo, el trimetoprim o varias sulfonamidas se usan de manera individual. La resistencia a estos dos antimetabolitos puede ser consecuencia de una mutación en sus enzimas blanco o puede deberse a genes adquiridos por plásmidos que codifican enzimas resistentes que evitan la inhibición de las enzimas nativas sensibles: una dihidropteroato sintetasa resistente en el caso de las sulfonamidas y una dihidrofolato reductasa resistente en el caso de trimetoprim. Aunque la resistencia a la combinación de sulfametoxazol y trimetoprim requiere que la cepa bacteriana tenga mecanismos de resistencia para ambos fármacos, esto no es infrecuente. La resistencia debida al eflujo del fármaco o a su modificación no ha sido problemática ni para las sulfonamidas ni para el trimetoprim.

Quinolonas Son inhibidoras sintéticas de la síntesis del DNA bacteriano. Se unen a dos enzimas necesarias para la síntesis de DNA: DNA girasa y DNA topoisomerasa IV. Además de inhibir las funciones catalíticas de las enzimas de alterar la topología del DNA, estabilizan los complejos enzima-DNA que forman una barrera para la replicación del DNA y son precursoras de rupturas letales del DNA de doble cadena. Aunque las enzimas de topoisomerasa relacionadas están implicadas en la síntesis de DNA de mamíferos, las enzimas de mamíferos y bacterias son lo suficientemente diferentes entre sí para que las quinolonas tengan actividad selectiva contra las bacterias. La resistencia suele deberse a mutaciones cromosómicas que alteran las enzimas blanco DNA girasa y DNA topoisomerasa IV, con la consiguiente reducción de la unión al fármaco, o por mutaciones que aumentan la expresión de bombas de efusión nativas de amplio espectro para las cuales las quinolonas (entre otros compuestos) son sustratos. Además, tres tipos de genes adquiridos pueden conferir susceptibilidad reducida o resistencia de bajo nivel al proteger las enzimas blanco, modificar algunas quinolonas (en específico ciprofloxacina y norfloxacina) para reducir su actividad, o generar flujos de salida de las quinolonas. Estos genes se encuentran por lo general en plásmidos de resistencia a múltiples fármacos que se han diseminado por todo el mundo. Su presencia puede promover niveles más altos de resistencia a las quinolonas al mejorar la selección de las mutaciones en genes cromosómicos blanco con la exposición a quinolonas, y luego puede vincular la resistencia a las quinolonas con la resistencia a otros fármacos que están codificados en el mismo plásmido.

Rifampicina y rifabutina Los antimicrobianos de la clase rifamicina se dirigen a la RNA polimerasa bacteriana y de ese modo inhiben la transcripción del RNA mensajero y la expresión génica. Su actividad se limita por lo general a bacterias grampositivas porque las bombas de eflujo nativas en la mayoría de las bacterias gramnegativas reduce el acceso del fármaco a las enzimas citoplásmicas blanco. Las mutaciones individuales en la subunidad β de la RNA polimerasa constituyen el principal mecanismo de resistencia adquirida a la rifampicina, que es de alto nivel. Por tanto, la rifampicina y otras rifamicinas se usan para el tratamiento de infecciones sólo en combinación con otros medicamentos antibacterianos, con el fin de reducir la probabilidad de selección de resistencia de alto nivel.

Metronidazol El metronidazol es absorbido de forma activa por la mayoría de las bacterias anaerobias y luego se convierte en derivados de fármacos reactivos que dañan inespecíficamente las proteínas citoplásmicas y los ácidos nucleicos, por tanto, el metronidazol carece de un objetivo celular específico. La resistencia adquirida al metronidazol en las especies de *Bacteroides* es rara. Dicha resistencia se ha informado en cepas que carecen de la nitrorreductasa activadora endógena o que adquirieron genes *nim* responsables de la reducción adicional de intermediarios nitrosos que dañan el DNA y producen un derivado inactivo. El flujo de salida activo y los mecanismos mejorados de reparación del DNA también se han vinculado con la resistencia.

Nitrofurantoína Se usa únicamente para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias inferiores debido a que las concentraciones adecuadas del fármaco se encuentran sólo en la orina. Su mecanismo de acción no se conoce por completo, pero se cree que involucra la generación de moléculas reactivas derivadas (como ocurre con el metronidazol) que dañan el DNA y los ribosomas. La resistencia en *E. coli* puede surgir a través de una serie de mutaciones que disminuyen de forma progresiva la actividad de la nitrorreductasa requerida para generar metabolitos activos de nitrofurano. El crecimiento de estos mutantes también se encuentra alterado; este deterioro podría explicar la ocurrencia poco frecuente de resistencia con el uso clínico de nitrofurantoína.

Polimixinas Debido a la resistencia a múltiples fármacos en bacterias gramnegativas, la colistina y la polimixina B se utilizan cada vez más para tratar infecciones por Enterobacteriaceae resistentes, *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*. Las polimixinas son moléculas de péptidos cíclicos catiónicos que se unen a lipopolisacáridos con carga negativa en la membrana bacteriana gramnegativa externa, con la consiguiente alteración y permeabilización de la estructura de membrana externa y citoplásmica; en consecuencia, las polimixinas son bactericidas. La resistencia es hasta ahora poco común, pero puede surgir durante el tratamiento debido a mutaciones que causan reducciones en la carga negativa de la superficie de la célula bacteriana gramnegativa, lo que reduce la unión de la colistina con carga positiva. También se ha encontrado recientemente que la resistencia a la colistina mediada por plásmidos se debe al gen *mcr-1*, que codifica una fosfoetanolamina transferasa que también reduce la carga negativa en la superficie celular. Las bacterias entéricas que contienen *mcr-1* ya han sido identificadas en Asia, Europa y Estados Unidos.

Daptomicina La daptomicina es activa contra bacterias grampositivas e interactúa con la membrana citoplásmica y la altera de una manera dependiente del calcio, lo cual resulta en actividad bactericida. Los mecanismos de resistencia son complejos e implican mutaciones en varios genes que pueden alterar la carga y la estructura de la membrana celular y reducir la unión al fármaco. La resistencia es relativamente infrecuente, pero ha surgido en algunas cepas de *S. aureus* con susceptibilidad intermedia en pacientes tratados con el fármaco y no expuestos a daptomicina. En algunas cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina, la resistencia a la daptomicina se ha relacionado con la susceptibilidad adquirida a los β lactámicos; las combinaciones de daptomicina con nafcilina o ceftarolina han tenido éxito para el tratamiento de pacientes infectados con cepas resistentes cuando la daptomicina sola o en combinación con otros fármacos ha fallado. El mecanismo de este efecto aún no está claro, pero puede implicar alteraciones en la carga de la superficie y mayor unión de daptomicina en presencia de β lactámicos. La resistencia a la daptomicina también ha sido reportada en enterococos.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA Y REDUCCIÓN DE SU APARICIÓN

La resistencia a múltiples fármacos en las infecciones bacterianas humanas ha aumentado en general en los últimos años, lo que limita la cantidad de antibióticos que pueden usarse para tratar algunas infecciones; sin embargo, la prevalencia de resistencia a diversos antimicrobianos entre los patógenos humanos puede variar mucho en diferentes áreas geográficas e incluso en diferentes instituciones en la misma área. Por tanto, los datos locales específicos sobre la aparición de varios tipos de resistencia son un componente importante en la elección de antimicrobianos para el tratamiento empírico de la infección hasta que se identifique el patógeno responsable y su susceptibilidad específica esté determinada por el laboratorio de microbiología clínica. El ajuste rápido del antimicrobiano elegido inicialmente en función de las especies y datos de susceptibilidad a la mejor terapia dirigida es igualmente importante. Tales principios enfatizan la importancia de obtener muestras apropiadas para cultivo u otras modalidades de diagnóstico y pruebas de susceptibilidad, siempre que sea posible, antes de la administración de antimicrobianos. También destacan la

Biblioteca Médica Virtual

importancia de los métodos de diagnóstico rápidos y sensibles y la pronta comunicación de sus resultados a los médicos para informar las mejores opciones de antimicrobianos.

La prevalencia de resistencia en general puede estar afectada por varios factores: 1) tamaño de reservorios de resistencia en la población de pacientes; 2) la presión por el uso de antimicrobianos que favorecen cepas resistentes sobre las susceptibles, y 3) el grado por el cual la resistencia es amplificada por la transmisión de cepas resistentes a los pacientes, de su medio ambiente u otras personas, ya sea de manera directa o indirecta, por las manos contaminadas de los trabajadores al cuidado de la salud al seguir de forma inadecuada las prácticas de control de infecciones, como la higiene de manos y otras. La probabilidad de que un paciente individual esté infectado con un patógeno resistente también se ve afectada por sus antecedentes. Los estudios han demostrado que el tratamiento previo con antibióticos, las infecciones con patógenos resistentes y las hospitalizaciones previas aumentan esta probabilidad.

Dichos factores enfatizan la importancia del uso apropiado de los antimicrobianos (en particular, no utilizarlos en condiciones clínicas en las que no son necesarios), el empleo de los ciclos más cortos de terapia suficientes para un resultado clínico exitoso, y la aplicación de programas de administración de antimicrobianos **(cap. 139)**, así como prácticas de control de infecciones cuidadosas y consistentes de atención a corto y largo plazos. Los fármacos antimicrobianos son distintos entre las diferentes clases en la medicina humana, ya que, a pesar de su claro valor clínico cuando se usan de forma adecuada, la extensión de su uso puede comprometer su utilidad futura debido a la resistencia. La notable capacidad de los patógenos para adquirirla es inherente a su biología y enfatiza la necesidad de que los médicos e instituciones presten atención especial a los factores que pueden controlarse mediante el uso antimicrobiano juicioso y prácticas rigurosas de control y prevención de infecciones.

En todo el mundo se hacen esfuerzos para abordar los problemas causados por la resistencia. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimaron recientemente que en Estados Unidos ocurren >2 millones de infecciones bacterianas resistentes cada año, con 23 000 muertes, y se han identificado patógenos particularmente resistentes que son motivo de gran preocupación debido a sus efectos generales sobre la salud pública **(cuadro 140-2)**. Las bacterias entéricas (como *E. coli*, *K. pneumoniae* y especies de *Enterobacter*) que son resistentes a carbapenémicos se incluyen en la categoría "urgente" debido a su creciente presencia en todo el mundo y porque a menudo son altamente resistentes a múltiples fármacos, con pocos o ningún antimicrobiano activo disponible para el tratamiento. La *N. gonorrhoeae* resistente también está incluida en esta categoría debido a la facilidad con que puede contagiarse de persona a persona y porque ahora hay pocos agentes activos disponibles. Son comunes otras clases resistentes y también afectan la atención clínica, a menudo requieren el uso de alternativas a los medicamentos de primera elección y pueden ser menos efectivas y peor toleradas. Para abordar los problemas planteados por la resistencia, los CDC han enfatizado un conjunto de cuatro acciones: 1) *prevención de infecciones y de propagación*: estos esfuerzos se centran en la implementación de actividades basadas en evidencias para reducir los riesgos y la incidencia de infecciones relacionadas con dispositivos en general y en la mejora del cumplimiento de prácticas de control de infecciones que impiden la transmisión de patógenos resistentes de una persona a otra, como la higiene de manos y las precauciones de aislamiento en la atención médica y los entornos de atención a largo plazo; 2) *seguimiento de patrones de resistencia*: los esfuerzos apuntan a aumentar la notificación y el intercambio de la aparición de resistencia para mejorar los datos epidemiológicos e informar la selección de las intervenciones preventivas; 3) *mejorar el uso de los antimicrobianos existentes*: se requieren programas de administración de antimicrobianos con componentes específicos para rastrear su uso y educar a los médicos sobre su empleo apropiado, y los CDC han implementado esfuerzos para reducir el uso inadecuado en entornos ambulatorios, con particular atención a las enfermedades de las vías respiratorias superiores que a menudo no requieren antimicrobianos debido a sus causas virales autolimitantes habituales; 4) *desarrollo de nuevos antimicrobianos y pruebas diagnósticas*: el Congreso y la Food and Drug Administration (FDA) han desarrollado recientemente incentivos y mejores vías regulatorias para la aprobación de medicamentos que las compañías farmacéuticas pueden utilizar para el desarrollo de antimicrobianos que aborden específicamente los patógenos resistentes. Tanto pequeñas como grandes compañías han emprendido esfuerzos en esta área. También están en desarrollo nuevas tecnologías para la detección rápida de resistencia y susceptibilidad a fin de facilitar la elección temprana y apropiada de antimicrobianos en la evolución de la enfermedad, lo que aporta una herramienta importante para estos programas.

CUADRO 140-2 Amenaza de resistencia a los antibióticos en Estados Unidos, 2013

CATEGORÍA DE LA AMENAZA	MICROORGANISMOS
Urgente	*Clostridium difficile*
	Enterobacteriáceas resistentes a los carbapenémicos
	Neisseria gonorrhoeae resistente a medicamentos
Seria	*Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos
	Campylobacter resistente a medicamentos
	Enterobacteriáceas productoras de β lactamasa de espectro amplio
	Enterococos resistentes a vancomicina
	Pseudomonas aeruginosa multirresistente
	Salmonella no tifoidea resistente a medicamentos
	Salmonella typhi resistente a medicamentos
	Shigella resistente a medicamentos
	Staphylococcus aureus resistente a la meticilina
	Streptococcus pneumoniae resistente a medicamentos
	Mycobacterium tuberculosis resistente a medicamentos
Preocupante	*S. aureus* resistente a la vancomicina
	Streptococcus del grupo A resistente a la eritromicina
	Streptococcus del grupo B resistente a la clindamicina

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention.

LECTURAS ADICIONALES

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available at www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf. Accessed June 26, 2017.

FRENCH GL: Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections, in *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 4th ed. GC Mayhall (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012, pp 1297-1310.

RICE LB: Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β-lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. Mayo Clin Proc 87: 198, 2012.

SILVER LL, BUSH K (eds): *Antibiotics and Antibiotic Resistance*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2016. 404 pp.

Sección 5 Enfermedades causadas por bacterias grampositivas

141 Infecciones neumocócicas

David Goldblatt, Catherine L. O'Brien

A finales del siglo XIX, tanto Louis Pasteur, en Francia, como George Sternberg, médico del ejército estadounidense, observaron por primera vez pares de micrococos en la sangre de conejos a los que se había inyectado saliva humana. En esa época se desconocía la importancia de estos micrococos en las enfermedades de los humanos. Para 1886, cuando el microorganismo se denominó "neumococo" y *Diplococcus pneumoniae*, numerosos investigadores independientes ya lo habían aislado y se conocía muy bien su contribución como causa de neumonía. En la década de 1930, la neumonía ocupaba la tercera causa de muerte en Estados Unidos (después de

Biblioteca Médica Virtual

las cardiopatías y el cáncer) y causaba cerca de 7% de las muertes tanto en ese país como en Europa. Si bien la neumonía era causada por diversos microorganismos, la neumonía lobar (un patrón por lo general producido por el neumococo) constituyó alrededor de 50% de las muertes por neumonía en 1929 en Estados Unidos. En 1974, este microorganismo se clasificó de nuevo con el nombre de *Streptococcus pneumoniae.*

MICROBIOLOGÍA

Microorganismo causal El neumococo es una bacteria esférica, grampositiva, del género *Streptococcus*. Dentro de este género, la división celular se lleva a cabo en un solo eje y las bacterias crecen y forman cadenas de pares (de ahí el nombre *Streptococcus,* del griego *streptos,* que significa torcido, y *coccus*, mora). Se conocen cuando menos 22 especies de estreptococo que se subdividen en grupos según sus propiedades hemolíticas. *S. pneumoniae* pertenece al grupo hemolítico α, que produce de manera característica una coloración verdosa en el agar sangre al reducir el hierro de la hemoglobina **(fig. 141-1)**. Estas bacterias son difíciles de cultivar y crecen mejor en CO_2 al 5%, pero necesitan una fuente de catalasa (p. ej., sangre) para crecer en las placas de agar, donde forman colonias mucoides (uniformes/brillantes). Los neumococos capsulados generan colonias con una superficie áspera. A diferencia de otros estreptococos α hemolíticos, su crecimiento se inhibe en presencia de optoquina (clorhidrato de etilhidrocupreína) y son solubles en bilis.

Al igual que otras bacterias grampositivas, los neumococos poseen una membrana celular bajo la pared celular, que a su vez está cubierta por una cápsula de polisacárido. Los neumococos se dividen en serogrupos o serotipos con base en la estructura del polisacárido capsular, que se distingue con antisueros policlonales de conejo; las cápsulas se hinchan en presencia de un antisuero específico (reacción de Quellung). Los serotipos descubiertos en fechas más recientes, 6C, 6D, 6F, 6G, 6H, 11E, 20A y 20B se han identificado con anticuerpos monoclonales y por métodos serológicos, genéticos y bioquímicos. Los 93 serotipos reconocidos en la actualidad se clasifican en 21 serogrupos, y cada uno contiene de 2-5 serotipos con cápsulas muy relacionadas. En ausencia de anticuerpos específicos para tipo, la cápsula protege a las bacterias de la fagocitosis por parte de las células hospedadoras, y es sin duda el determinante más importante de la virulencia neumocócica. En ocasiones, las variantes no encapsuladas se identifican en casos de enfermedad neumocócica invasora; sin embargo, cuando se valora su genotipo, éste contiene genes capsulares. Por tanto, es probable que esos microorganismos estuvieran encapsulados *in vivo* y dejaran de producir cápsulas durante los pases de laboratorio de las cepas patógenas.



FIGURA 141-1 Neumococos creciendo en agar sangre que exhiben hemólisis α y sensibilidad a la optoquina (zona alrededor del disco de optoquina). *Recuadro:* tinción de Gram que muestra los diplococos grampositivos. *(Fotografías por cortesía de Paul Turner, University of Oxford, United Kingdom.)*

Factores de virulencia Dentro del citoplasma, la membrana y la pared celulares, se han identificado numerosas moléculas que contribuyen a la patogenia y virulencia del neumococo **(fig. 141-2)**. Estas proteínas a menudo participan en interacciones directas con los tejidos del hospedador, o bien ocultando la superficie bacteriana de los mecanismos de defensa del hospedador. La neumolisina es una citotoxina secretada que al parecer tiene como resultado la citólisis de las células y tejidos, y LytA fomenta la patogenia. Muchas proteínas de la pared celular interfieren en la vía del complemento, con lo que inhiben su depósito e impiden la lisis u opsonofagocitosis. El inhibidor H neumocócico (Hic) impide la formación de convertasa C3, en tanto que la proteína C de la superficie neumocócica (PspC), también conocida como proteína A de unión a colina (CbpA), fija factor H, y al parecer acelera la degradación de C3. PspA y CbpA inhiben el depósito de C3b o lo degradan. Las numerosas proteínas neumocócicas que se cree participan en la adhesión son: la ubicua sialidasa (neuraminidasa) fija a la superficie, NanA, que fragmenta ácido siálico en las células y proteínas del hospedador, y la adhesina A de la superficie neumocócica (PsaA). Es probable que las vellosidades identificadas en fecha reciente con el microscopio electrónico también participen en la unión a las células. Algunos de los antígenos mencionados constituyen candidatos potenciales para elaborar vacunas (véase "Prevención", más adelante). Hoy día se reconoce bien que los neumococos producen biopelículas y es probable que esto sea un mecanismo importante que ayude a la supervivencia de estos microorganismos en el sistema respiratorio superior y contribuya a las manifestaciones locales de la enfermedad, como la otitis media.

Si bien la cápsula que rodea a la pared celular de *S. pneumoniae* constituye la base para clasificar a esta bacteria en serotipos, quizá el comportamiento y potencial patógeno de cada serotipo también guarde relación con el origen genético de la cepa, por tanto, es muy importante la tipificación molecular. Al principio se utilizaban técnicas como la electroforesis en gel de campo pulsado para establecer la afinidad genética, pero estas técnicas han sido sustituidas por la secuencia de genes de mantenimiento para definir un clon (tipificación de secuencias multi*locus*) (MLST, *multilocus sequence typing*). Para *S. pneumoniae* se obtienen las secuencias en cada uno de los *locus aroE, gdh, gki, recP, spi, xpt* y *ddl,* y se comparan con los alelos conocidos en ese *locus*. Las secuencias idénticas a las de un alelo conocido reciben el mismo número de alelo, y las que difieren de cualquier otro alelo conocido (incluso en un solo sitio de nucleótidos) reciben un número nuevo. Hay programas informáticos para asignar alelos en cada *locus* en la página de Internet de MLST neumocócicas (pubmlst.org/spneumoniae/) que generan el perfil alélico de cada cepa aislada y su secuencia ulterior. Gracias al advenimiento de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento y bajo costo, pronto la secuencia del genoma completo reemplazará a la MLST. En 2001 se secuenció el primer genoma neumocócico (una cepa de serotipo 4 conocida como TIGR4), y hasta la fecha se han secuenciado más de 10 000 cepas de neumococos. El genoma del neumococo tiene ~2.2 millones de pares de bases que contienen 2 236 regiones codificadas predichas. El análisis de la secuencia del genoma ha proporcionado importantes contribuciones a la comprensión de la biología y la diversidad de este microorganismo.

EPIDEMIOLOGÍA

(Véase también "Salud mundial".) Las infecciones neumocócicas siguen siendo una causa global importante de morbilidad y mortalidad, sobre todo entre niños y ancianos. Los cambios rápidos y drásticos en la epidemiología de esta enfermedad durante los últimos 15 años en diversos países desarrollados animaron la aprobación y aplicación sistemática de la vacuna conjugada de polisacárido-proteína contra el neumococo (PCV, *polysaccharide-protein conjugate vaccine*) durante la infancia. Gracias a la introducción de la PCV en los países en desarrollo y de ingresos medios, es probable que ocurran más cambios profundos en la ecología del neumococo y la epidemiología de las enfermedades que causan. La carga de la enfermedad y la distribución de los serotipos en la época de la PCV estaban influidas no sólo por la reducción de la enfermedad causada por los serotipos incluidos en la PCV, sino también por el reemplazo de serotipos como resultado de los decrementos de los serotipos de las vacunas, las tendencias seculares concomitantes en las cepas neumocócicas no relacionadas con el uso de vacunas, el efecto del uso de antibióticos en el hábitat ecológico de la cepa neumocócica y los atributos del sistema de vigilancia que pueden afectar el análisis de las características epidemiológicas de las cepas y las enfermedades neumocócicas.

Distribución de los serotipos No todos los serotipos neumocócicos tienen la misma probabilidad de causar enfermedad; las distribuciones observadas de los serotipos varían según la categoría de edad, el síndrome

Biblioteca Médica Virtual

FIGURA 141-2 Esquema de la superficie celular del neumococo en el que se resaltan sus antígenos clave y funciones.

FIGURA 141-3 Metaanálisis de la información existente sobre los serotipos, ajustada según la incidencia de la enfermedad en cada región. La línea roja muestra la incidencia acumulada, que se indica en el eje Y del lado derecho. *(Fuente: Global Serotype Project Report for the Pneumococcal Advance Market Commitment Target ProductProfile; disponible en www.gavi.org/library/gavi-documents/amc/tpp-codebook/.)*

Biblioteca Médica Virtual

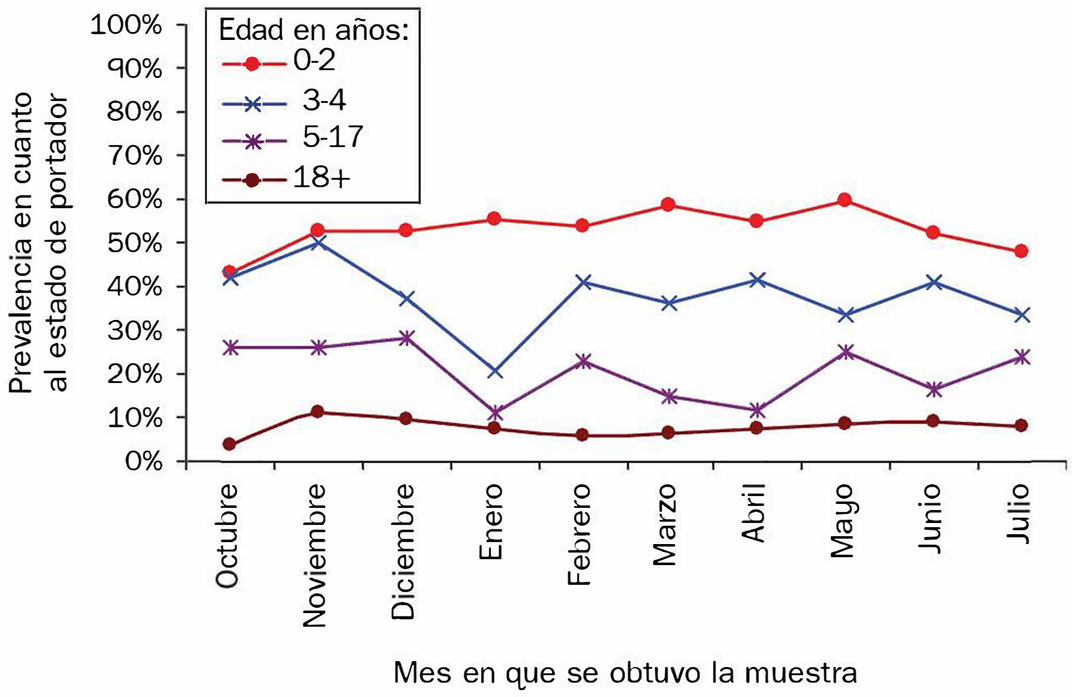


FIGURA 141-4 Prevalencia de los portadores neumocócicos en adultos y niños que habitan en el Reino Unido sometidos a frotis nasofaríngeo mensuales durante 10 meses (sin tendencia estacional; *t*, tendencia de la prueba >0.05). *(Información adaptada de D Goldblatt et al.: J Infect Dis 192-387, 2005.)*

que origina la enfermedad y la geografía. Las diferencias geográficas pueden estar motivadas por variaciones en la prevalencia relativa de los síndromes causantes de enfermedad más que por las verdaderas diferencias de distribución de serotipos, ya que algunos de ellos son fuentes más comunes de algunos síndromes que otros (p. ej., neumonía y meningitis). La mayoría de los datos sobre la distribución de serotipos proviene de la enfermedad neumocócica invasora (IPD, *invasive pneumococcal disease*, definida como infección de un sitio que normalmente es estéril) pediátrica; hay menos información sobre las distribuciones de serotipos mundiales o regionales para la enfermedad en adultos. En la época previa al uso de PCV, de 5-7 serotipos causaban menos de 60% de casos de IPD entre niños menores de 5 años en la mayor parte del mundo; siete serotipos (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F) constituyeron ~60% de estos casos en todo el mundo, pero en una región determinada estos siete serotipos pueden no clasificarse como las cepas de la enfermedad más frecuentes **(fig. 141-3)**. Ciertos serotipos (p. ej., 1 y 5) no sólo tienden a generar infección en las regiones con mayor carga de la enfermedad, sino que también originan ondas de infección en las zonas con menor carga (p. ej., Europa) o brotes (p. ej., en cuarteles; meningitis en el África subsahariana). La variedad más amplia de serotipos patógenos en los adultos que en los niños se vuelve evidente cuando se compara la protección de las vacunas existentes contra serotipos múltiples en diversos grupos de edad. Por ejemplo, los datos de Estados Unidos para 2013-2014 sobre los serotipos causantes de la IPD indicaron que una vacuna de polisacáridos que contiene 23 serotipos (PPSV23) incluiría los serotipos que causan 59% de los casos entre los niños menores de cinco años, 70% de los casos entre 18-64 años, y 57% de quienes tienen 65 años o más.

Portadores nasofaríngeos El neumococo se aloja de manera intermitente en la nasofaringe del ser humano sano y se transmite a través de gotitas respiratorias. En los niños, la ecología nasofaríngea neumocócica varía según la región geográfica, nivel socioeconómico, clima, grado de hacinamiento y sobre todo la intensidad del contacto con otros niños; los niños que asisten a guarderías tienen mayores tasas de colonización. En los países desarrollados, los niños constituyen los principales vectores para la transmisión del neumococo. Durante el primer año de edad, cerca de 50% de los niños ha tenido cuando menos un episodio de colonización neumocócica. La información sobre la prevalencia transversal demuestra que entre 20 y 50% de los niños menores de 5 años y entre 5 y 15% de los adultos jóvenes y maduros son portadores de neumococo; la **figura 141-4** muestra la información principal del Reino Unido. La información sobre la colonización entre los ancianos sanos es escasa. En los países en desarrollo, el neumococo se adquiere mucho antes, algunas veces en los primeros días después del nacimiento, y casi todos los lactantes han tenido cuando menos un episodio de colonización a los 2 meses de edad. Los estudios transversales demuestran que hasta los 5 años, entre 70 y 90% de los niños es portador de *S. pneumoniae* en la nasofaringe, y una proporción considerable de adultos (algunas veces >40%) también se encuentra colonizada; este hecho constituye una fuente importante de transmisión y es probable que repercuta en la dinámica de la transmisión en la comunidad.

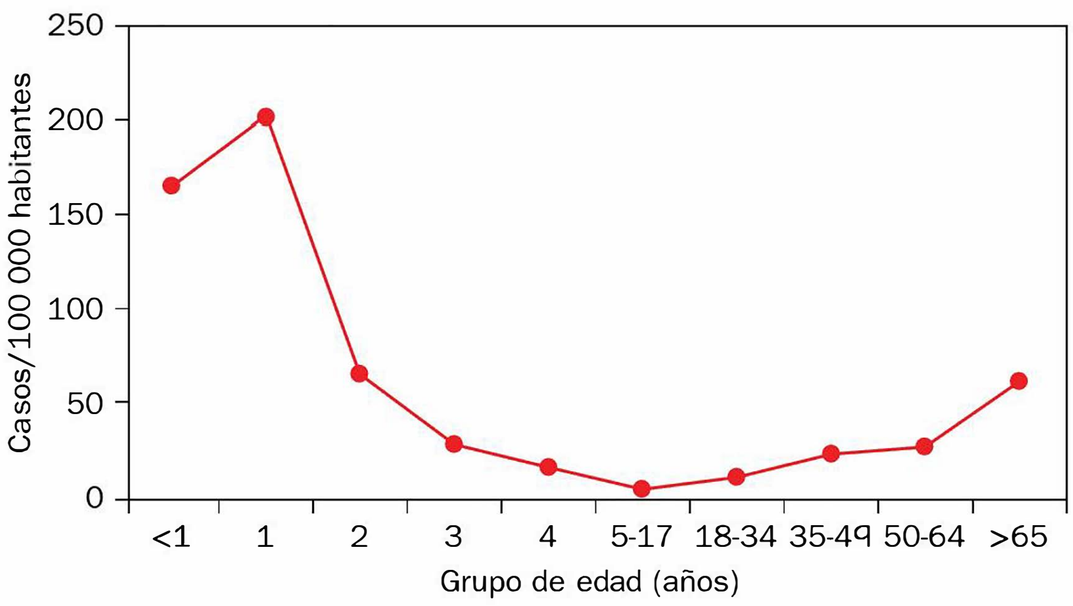


FIGURA 141-5 Tasas de la enfermedad neumocócica invasora antes de la introducción de la vacuna conjugada neumocócica, según grupos de edad: Estados Unidos, 1998. *(Fuente: CDC, Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infectious Program Network, 2000. Información adaptada de MMWR 49[RR-9],2000.)*

Enfermedad invasora y neumonía La IPD empieza cuando *S. pneumoniae* invade la circulación y se disemina hacia otros órganos o alcanza en forma directa el líquido cefalorraquídeo (LCR) por extensión local. La neumonía es secundaria a la aspiración del neumococo, pero sólo entre 10 a 30% de los casos de neumonía neumocócica se asocia con hemocultivos positivos (y, por tanto, contribuye a la carga ponderada de IPD). Las grandes variaciones en las tasas de IPD con la edad quedan de manifiesto en los datos de Estados Unidos de 1998-1999, periodo previo a la introducción de la PCV. Las tasas de IPD eran más altas entre los niños <2 años y los adultos de 65 años o más (188 y 60 casos por 100 000 habitantes, respectivamente; **fig. 141-5**). A partir de la introducción de la PCV, las tasas de IPD entre lactantes y niños en Estados Unidos han descendido >75% gracias a la eliminación casi completa de la IPD causada por el serotipo de la vacuna. Se ha observado una repercusión similar de la PCV sobre las tasas de IPD causada por serotipo de la vacuna en los países donde la PCV se ha introducido como parte del esquema pediátrico de vacunación. Sin embargo, los cambios en la tasa de IPD por un serotipo distinto al de la vacuna en los diversos países han sido heterogéneos; la interpretación de esta heterogeneidad es un tema complejo. En Estados Unidos, Canadá y Australia, las tasas de IPD por un serotipo distinto al de la vacuna han aumentado, pero este incremento en general es minúsculo frente a la reducción considerable de la IPD causada por el serotipo de la vacuna. Por el contrario, en otros ambientes (p. ej., entre las comunidades indígenas de Alaska y en el Reino Unido), la reducción de IPD causada por el serotipo de la vacuna ha sido contrarrestada por el incremento notable en las tasas de neumocócica por serotipos distintos a los de la vacuna. La heterogeneidad de los hallazgos se explica por la presencia de una enfermedad sustituta como resultado de la influencia de la vacuna, el cambio en la investigación de los casos clínicos, las tendencias de largo plazo independientes de la aplicación de PCV, la influencia de los antibióticos que seleccionan microorganismos resistentes, los cambios en los sistemas para vigilar o informar, la rapidez de introducción y la inclusión de una campaña para ponerse al corriente. Una revisión sistemática reciente concluyó que el reemplazo del serotipo en IPD ocurre después del uso de PCV7, pero la magnitud de este fenómeno es pequeña en relación con la reducción de la enfermedad por los serotipos de la vacuna. Además, el serotipo 19A ha causado gran parte de la enfermedad por reemplazo. En contraste con los cambios observados después de la implementación de PCV7, los serotipos de reemplazo son más diversos, y un serotipo único no es dominante con productos de PCV de valencia expandida (es decir, PCV10 y PCV13, el último de los cuales incluye el serotipo 19A). A pesar de algún reemplazo serológico en la enfermedad, el efecto neto de PCV es reducir la tasa de enfermedad neumocócica tanto en el grupo de edad destinado para la vacunación como en los grupos de edad no vacunados.

El síndrome neumocócico grave más frecuente es la neumonía, que plantea una serie de dificultades especiales en términos clínicos y de salud pública. La mayor parte de los casos de neumonía neumocócica no se acompaña de bacteriemia, y en ellos es difícil obtener un diagnóstico causal definitivo. Como resultado, los cálculos de la carga de la enfermedad se centran sobre todo en las tasas de IPD y no incluyen la parte principal de la carga de una enfermedad neumocócica grave. Entre los niños, los estudios clínicos de la PCV elaborados para recopilar información sobre la eficacia en los resultados basados en el síndrome (p. ej., neumonía confirmada por medio de radiografías, neumonía clínica) han revelado la carga de la neu-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 141-1 Grupos de enfermedades que aumentan el riesgo de padecer infección neumocócica

GRUPO DE RIESGO	EJEMPLOS
Asplenia o disfunción esplénica	Drepanocitosis, celiaquía
Neumopatía crónica	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, fibrosis quística, fibrosis pulmonar intersticial, neumoconiosis, displasia broncopulmonar, riesgo de aspiración, enfermedad neuromuscular (p. ej., parálisis cerebral), asma pronunciada
Cardiopatía crónica	Cardiopatía isquémica, cardiopatías congénitas, hipertensión con complicaciones cardiacas, insuficiencia cardiaca congestiva crónica
Nefropatía crónica	Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, trasplante renal
Hepatopatía crónica	Cirrosis, atresia biliar, hepatitis crónica
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus que requiere de insulina o hipoglucemiantes orales
Inmunodeficiencia/inmunodepresión	VIH, inmunodeficiencia variable común, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer generalizado, quimioterapia, trasplante de médula ósea u órganos, tratamiento con glucocorticoides sistémicos >1 mes en dosis ≥20 mg/día (niños ≥1 mg/kg/día)
Implantes cocleares	...
Fugas de líquido cefalorraquídeo	...
Varias	Lactantes y ancianos; hospitalizaciones previas; alcoholismo; desnutrición; tabaquismo; asistencia a guarderías diurnas; habitan en cuarteles, cárceles, albergues para indigentes

Nota: Los grupos para los que el Advisory Committee on Immunization Practices recomienda vacunar contra el neumococo aparecen en www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/

monía neumocócica con cultivo negativo. Estos estudios han proporcionado los medios para inferir que sólo ~5 a 20% de los casos de neumonía neumocócica producen bacteriemia. Una investigación importante con testigos y asignación al azar de PCV entre los ancianos en los Países Bajos (el estudio de Capita) ha revelado la pequeña fracción de pacientes adultos con neumonía neumocócica que también tienen bacteriemia. El uso de muestras de esputo de alta calidad y, en el caso de adultos con una baja probabilidad de colonización de enfermedad ausente, la detección de antígeno urinario contribuyen al diagnóstico de neumonía neumocócica no bacteriémica. Además, continúan los indicios de que los episodios de neumonía neumocócica a menudo son resultado de la coinfección por virus u otras bacterias patógenas. Por tanto, un caso de neumonía que se genera de una infección pulmonar con un solo microorganismo patógeno tal vez sea un acontecimiento poco común; más bien, es probable que la mayoría de los casos de neumonía sea resultado de la infección concomitante secuencial o contemporánea de un hospedero con múltiples microorganismos patógenos, a menudo tanto virus como bacterias.

La mortalidad de la neumonía neumocócica y la IPD varía con la edad, la enfermedad de fondo y la rapidez con que se obtiene atención médica. Además, la tasa de letalidad de la neumonía neumocócica varía según la magnitud de la enfermedad cuando se manifiesta (y no según la presencia de bacteriemia durante el episodio de neumonía) y con la edad del paciente (<5% entre pacientes hospitalizados de 18-44 años y >12% entre las personas de 65 años o mayores, incluso con tratamiento adecuado y oportuno). Es importante señalar que la probabilidad de morir durante las primeras 24 h de hospitalización no cambió de manera considerable con la introducción de antibióticos; esta observación sorprendente subraya el hecho de que la fisiopatología de la neumonía neumocócica grave entre los adultos refleja una secuencia de acontecimientos que avanza con rapidez, y que a menudo se despliega no obstante la administración de antibióticos. El tratamiento en una unidad de cuidados intensivos ofrece apoyo decisivo al paciente durante el periodo agudo, con una mortalidad menor, mientras que los antibióticos se dirigen a la infección subyacente.

La frecuencia de la enfermedad neumocócica varía con la época del año, y es mayor durante los meses fríos que en los climas templados; con el género (es más frecuente en varones que en mujeres); y con el grupo de riesgo, donde los factores comprenden otras enfermedades de fondo, tipos de conducta (p. ej., fumar) y grupo étnico. En algunas poblaciones de indígenas estadounidenses (incluyendo los de Alaska) y estadounidenses de raza negra, la frecuencia es mayor que en la población general; es posible que contribuyan el nivel socioeconómico y la prevalencia de otros factores de riesgo de enfermedad neumocócica. El **cuadro 141-1** lista las enfermedades que aumentan el riesgo de padecer una infección neumocócica. Se sabe que afloran brotes de esta enfermedad en situaciones de hacinamiento con personas propensas, como las guarderías infantiles, cuarteles militares y asilos de ancianos. Además, hay una relación clara entre una infección viral del aparato respiratorio (sobre todo gripe, pero no exclusivamente) y el riesgo de una infección neumocócica secundaria. Cada vez se conoce mejor la contribución de la neumonía neumocócica a la morbilidad y mortalidad de la gripe tanto estacional como pandémica.



Resistencia a antibióticos La poca sensibilidad del neumococo a la penicilina se descubrió en 1967, pero no fue sino hasta la década de 1990 que esta sensibilidad reducida se consideró un problema importante tanto clínico como de salud pública, con mayor prevalencia de cepas neumocócicas resistentes a una sola o varias clases de antibióticos y una magnitud absoluta en aumento de concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentrations*). En la actualidad se observan cepas con sensibilidad reducida a la penicilina G, cefotaxima, ceftriaxona, macrólidos y otros antibióticos en todo el mundo, y componen una proporción considerable de las cepas patógenas en muchas regiones, sobre todo en niños. Todavía no se observa resistencia a la vancomicina entre las cepas clínicas de neumococo. Es evidente que la resistencia a los antimicrobianos se relaciona con un subgrupo de serotipos, muchos de los cuales originan un número desproporcionado de enfermedades entre los niños. Los fenotipos de resistencia se basan en diversos acontecimientos mutacionales y fenómenos de transferencia génica interespecies e intraespecies que varios tipos de elementos genéticos móviles llevan a cabo, con la consiguiente diseminación de clones resistentes exitosos. El círculo vicioso formado por el contacto con antibióticos, selección de microorganismos resistentes en la nasofaringe y transmisión de éstos hacia la comunidad con la generación de infecciones difíciles de tratar y mayor contacto con antibióticos, se ha logrado interrumpir gracias a la introducción y aplicación sistemática de PCV. Más adelante, en la sección sobre Tratamiento, se describen las consecuencias clínicas de la farmacorresistencia neumocócica.

PATOGENIA

El neumococo coloniza la nasofaringe del humano desde una edad temprana; la colonización por lo general es asintomática, pero hay datos que relacionan la adquisición del microorganismo con algunos síntomas respiratorios leves, sobre todo en los muy jóvenes. Las bacterias sobreviven en la nasofaringe protegidas por diversos factores, incluyendo su cápsula bacteriana y la formación de una biopelícula. Desde la nasofaringe, las bacterias se extienden por la circulación hasta sitios lejanos (p. ej., encéfalo, articulaciones, huesos, cavidad peritoneal) o de manera local hacia las mucosas, donde originan otitis media o neumonía. En algunos casos raros de fractura de base de cráneo, el microorganismo se disemina en forma directa de la nasofaringe al sistema nervioso central (SNC), si bien la mayor parte de los casos de meningitis neumocócica es secundaria a diseminación hematógena. El neumococo no es una bacteria estática; en lugar de ello, modifica su apariencia de cápsula para adaptarse al entorno externo. En la nasofaringe, el neumococo disminuye su manifestación capsular, con lo cual evita los mecanismos inmunitarios protectores que reconocen a la cápsula; el fenotipo en el cultivo se observa como colonias rugosas. Tras la invasión luego de atravesar el epitelio, el neumococo aumenta su expresión capsular, con lo cual transforma el aspecto de las colonias a una apariencia más lisa en el cultivo, un cambio que ilustra la naturaleza dinámica del microorganismo en respuesta al entorno local. El neumococo es patógeno en casi cualquier órgano o parte del cuerpo, pero las enfermedades más frecuentes son otitis media, neumonía, bacteriemia y meningitis; si bien la colonización es frecuente, la enfermedad es más rara. El neumococo sobrevive en la nasofaringe dentro del moco secretado por las células epiteliales y en una biopelícula que crean, donde evaden los factores inmunitarios locales como leucocitos y complemento. El moco mismo forma parte de los mecanismos locales de defensa y la circulación del moco (impulsada en parte por los cilios en lo que se conoce como *escalador mucociliar*) elimina en forma mecánica al neumococo. Muchos episodios de colonización son de corta duración, pero los estudios longitudinales en adultos y niños revelan una colonización persistente con determinado serotipo durante varios meses. Esta colonización al final provoca la formación de IgG sérica específica contra la cápsula, y al parecer contribuye mediando

Biblioteca Médica Virtual

la eliminación de bacterias desde la nasofaringe. Los anticuerpos IgG contra la pared celular expuesta o las proteínas secretadas también aparecen en la circulación con la edad o después de la colonización; la función biológica de estos anticuerpos se conoce poco. El contagio reciente con un serotipo nuevo es más probable que se acompañe de invasión ulterior, al parecer por la ausencia de inmunidad específica. Las infecciones virales intercurrentes aumentan la predisposición del hospedador a sufrir colonización neumocócica y, cuando esta infección daña la mucosa nasofaríngea, el individuo colonizado sufre una enfermedad neumocócica. Se cree que la producción circunscrita de citocinas después de una infección viral aumenta los factores de adhesión en el epitelio respiratorio, lo que permite que el neumococo se adhiera a través de diversas moléculas de adhesina, incluidas PsaA, PspA, CbpA, PspC, Hyl, neumolisina y neuraminidasas (fig. 141-2). La adhesión combinada con la inflamación inducida por ciertos factores neumocócicos, como peptidoglucanos y ácidos teicoicos, permiten la invasión. La patología que acompaña a la infección neumocócica es secundaria a la inflamación inducida por diversos factores derivados de la bacteria. Los ácidos teicoicos y peptidoglucanos que se derivan de la pared celular inducen diversas citocinas, como las citocinas proinflamatorias interleucina (IL-)1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor)* y activan el complemento por medio de la vía alterna. De esta manera, se atraen polimorfonucleares y se inicia una respuesta inflamatoria intensa. La neumolisina también es importante en la patología local porque induce la producción de citocinas proinflamatorias en los monocitos de la zona.

La cápsula neumocócica, que consiste en polisacáridos con propiedades antifagocíticas (es decir, la capacidad de resistir el depósito del complemento en ausencia de anticuerpos específicos para el tipo), desempeña una función importante en la patogenia. Si bien muchas variedades capsulares son patógenas para los humanos, determinados tipos se aíslan con más frecuencia en las zonas infectadas. No se conoce la razón por la que ciertos serotipos dominan sobre otros en la IPD, como se muestra en la figura 141-3.

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HOSPEDADOR

Inmunidad innata Como ya se describió, el epitelio respiratorio íntegro y una serie de factores inmunitarios inespecíficos o innatos del hospedador (p. ej., moco, función esplénica, complemento, neutrófilos y macrófagos) constituyen la primera línea de la defensa contra el neumococo. Hay factores físicos, como el reflejo de la tos y el escalador mucociliar, que son importantes para eliminar bacterias de los pulmones. También los factores inmunitarios son fundamentales: la proteína C reactiva se une a la fosforilcolina en la pared celular del neumococo e induce la activación del complemento y la eliminación de la bacteria; el receptor 2 tipo Toll (TLR2, *toll-like receptor 2*) reconoce tanto al ácido lipoteicoico neumocócico como al peptidoglucano de la pared celular; y en los modelos animales, la ausencia de TLR2 en el hospedador tiene como resultado una infección más grave y una eliminación deficiente de la colonización nasofaríngea. Al parecer, TLR4 es necesario para el efecto proinflamatorio de la neumolisina en los macrófagos. La importancia de identificar el TLR resalta en las descripciones de una deficiencia hereditaria de cinasa 4 humana asociada al receptor de IL-1 (IRAK-4) que se manifiesta por una predisposición exagerada a padecer infecciones bacterianas, incluida *S. pneumoniae.* IRAK-4 es indispensable para el funcionamiento normal de diversos TLR. Otros factores que interfieren en estos mecanismos inespecíficos (p. ej., virosis, fibrosis quística, bronquiectasias, deficiencia de complemento y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) predisponen a padecer neumonía neumocócica. Los pacientes sin bazo o con una función esplénica anormal (p. ej., con drepanocitosis) tienen mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica muy grave.

Inmunidad adquirida La inmunidad adquirida inducida por el contacto después de la colonización o a través de antígenos de reacciones cruzadas depende en gran parte de la formación de anticuerpos IgG séricos específicos contra el polisacárido capsular del neumococo. Casi todos los polisacáridos son antígenos independientes de los linfocitos T; los linfocitos B pueden elaborar anticuerpos contra dichos antígenos sin la ayuda de los linfocitos T. Sin embargo, en los niños de 1 a 2 años o menores, estas respuestas son aún inmaduras; este retraso de la ontogenie de la IgG anticapsular específica en los niños pequeños aumenta su predisposición a sufrir infecciones neumocócicas (fig. 141-5). El riesgo excesivo de padecer infecciones neumocócicas en ausencia de inmunoglobulina sérica (p. ej., en el caso de agammaglobulinemia) subraya la importancia del anticuerpo anticapsular en la protección contra esta enfermedad. Desde el punto de vista químico, la cápsula de cada serotipo es distinta, aunque para algunos serotipos la distinción química de otro tipo puede ser menor; por tanto, la inmunidad tiende a ser específica del serotipo, aunque existe cierta inmunidad cruzada; por ejemplo, los anticuerpos inducidos por la vacuna conjugada contra el serotipo 6B previenen la infección por el serotipo 6A. Sin embargo, la protección cruzada contra los diversos serotipos de cada serogrupo no es universal; por ejemplo, los anticuerpos contra el serotipo 19F no confieren protección contra la infección causada por el serotipo 19A. Los anticuerpos contra las proteínas neumocócicas de la superficie o secretadas (como neumolisina PsaA y PspA) también aparecen en la circulación a medida que aumenta la edad del hospedador, pero se desconoce su importancia funcional. La información obtenida en modelos de murino sugiere que los linfocitos T CD4+ previenen la colonización y la enfermedad neumocócica, y datos experimentales obtenidos de humanos sugieren que los linfocitos T CD4+ que segregan IL-17 son relevantes.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Infecciones neumocócicas

La enfermedad neumocócica carece de un cuadro patognomónico; la mayoría de los pacientes manifiesta síndromes (p. ej., neumonía, meningitis, septicemia). *S. pneumoniae* infecta cualquier tejido del organismo y la gravedad con que se manifiesta va de leve y remisión espontánea a muy grave. El diagnóstico diferencial de los síndromes clínicos más frecuentes como neumonía, otitis media, fiebre de origen desconocido y meningitis debe incluir la infección neumocócica. En pocos casos de infección neumocócica se establece un diagnóstico microbiológico, y por lo general (sobre todo en caso de neumonía y otitis media) es imposible obtener líquido del sitio de la infección para establecer el diagnóstico causal; la infección de líquidos corporales distantes del sitio de la infección (p. ej., sangre en el caso de la neumonía) se presenta sólo en una minoría de casos verdaderos de infección por neumococos. Está indicado un tratamiento empírico que comprende farmacoterapia específica contra *S. pneumoniae.*



Se han utilizado diversos algoritmos para valorar y tratar a niños enfermos tanto en los países subdesarrollados como en otras circunstancias donde no siempre es posible que un médico valore al paciente. No existen tales algoritmos para el tratamiento de los adultos con sospecha de enfermedad. Los niños que presentan signos que generan un riesgo mayor de enfermedad grave, como incapacidad para ingerir bebidas, convulsiones, letargo y desnutrición pronunciada, se clasifican dentro del grupo grave y, sin necesidad de una valoración ulterior, reciben antibióticos y se envían de inmediato a un hospital para su diagnóstico y tratamiento. Los niños que manifiestan tos y taquipnea (esta última se define según las características específicas para la edad) se clasifican dentro de la categoría correspondiente según la presencia o ausencia de retracción de la pared torácica inferior, y se tratan en la forma apropiada sólo con antibióticos o con antibióticos y hospitalización. Los niños con tos sin taquipnea se clasifican dentro del grupo con enfermedad respiratoria sin neumonía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad neumocócica dependen del sitio donde se ubica la infección y la duración de la misma. Los síndromes clínicos se clasifican como no invasor (p. ej., otitis media) o invasor (neumonía bacteriémica, meningitis) en función de si un sitio normalmente estéril está infectado. La patogenia de la enfermedad no invasora consiste en la diseminación contigua desde la nasofaringe o la piel; la enfermedad invasora implica la infección de un líquido corporal que por lo general se encuentra estéril o sigue a la bacteriemia. Independientemente del mecanismo, todas las infecciones neumocócicas se generan de la adquisición nasofaríngea del microorganismo.

Neumonía La neumonía es el síndrome neumocócico grave más frecuente y se considera invasor cuando se acompaña de un hemocultivo positivo. Aún es debatible si debe clasificarse la neumonía neumocócica no bacteriémica como invasora o no invasora.

La neumonía neumocócica se manifiesta en ocasiones como una infección extrahospitalaria leve, y en otras como una enfermedad peligrosa que exige intubación y cuidados intensivos.

CUADRO INICIAL El cuadro clínico de la neumonía neumocócica no permite distinguirla de la neumonía por otra causa. En ciertos casos, la neumonía

Biblioteca Médica Virtual

se diagnostica con una infección de vías respiratorias superiores y se caracteriza por el inicio repentino de tos y disnea acompañadas de fiebre, escalofríos y mialgias. La tos inicial no es purulenta, pero después se torna productiva, purulenta y algunas veces teñida de sangre. Algunos pacientes describen dolor pleurítico, punzante y disnea considerable, lo que indica extensión hasta la pleura parietal. Entre los ancianos, el cuadro clínico es menos específico y se acompaña de confusión o malestar general, pero sin fiebre ni tos. En estos casos es importante tener un alto índice de sospecha, porque si no se trata de inmediato, la infección se agrava, avanza con rapidez y el anciano puede morir.

EXPLORACIÓN FÍSICA Los signos de la neumonía neumocócica en los adultos comprenden taquipnea (>30 respiraciones/min), taquicardia, hipotensión en los pacientes más graves y fiebre en casi todos los casos (con excepción de los ancianos). Los signos respiratorios son variados y comprenden matidez a la percusión en las áreas del tórax con consolidación, estertores en la auscultación, expansión reducida antiálgica del tórax en algunos casos, respiración bronquial en otros, frote pleural en algunos pacientes y cianosis cuando se acompaña de hipoxemia pronunciada. En los lactantes con neumonía grave a menudo se observa retracción de la pared torácica y aleteo nasal. Algunos signos no respiratorios son dolor en la parte superior del abdomen cuando se extiende hasta la pleura diafragmática y alteraciones mentales, sobre todo confusión en los ancianos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Comprende diversas cardiopatías como infarto del miocardio e insuficiencia cardiaca con edema pulmonar atípico, enfermedades pulmonares como atelectasias y neumonía por virus patógenos, micoplasmas, *Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Legionella* o, en pacientes con sida u otros tipos de inmunodepresión, *Pneumocystis.* Cuando se acompaña de síntomas abdominales, el diagnóstico diferencial incluye colecistitis, apendicitis, úlcera péptica perforada y absceso subfrénico. Es fundamental en estos casos no olvidar la neumonía neumocócica (enfermedad fuera del abdomen) dentro del diagnóstico diferencial.

DIAGNÓSTICO Algunos expertos recomiendan prescribir tratamiento a los casos de neumonía extrahospitalaria leve y sin complicaciones, sin necesidad de establecer la causa microbiológica, porque esta información no suele modificar el tratamiento médico. Es importante hacer lo posible por identificar la causa cuando es más grave o no se ha establecido el diagnóstico con claridad. El mejor estudio para establecer el diagnóstico es el estudio histopatológico del tejido pulmonar. En su lugar, la presencia de infiltrado en la radiografía de tórax confirma el diagnóstico de neumonía, sin embargo, también hay casos de neumonía sin evidencia radiográfica. Algunas veces el infiltrado no se observa al principio o cuando existe deshidratación; una vez que el paciente se rehidrata el infiltrado aparece. El aspecto radiográfico de la neumonía neumocócica es variado; por lo general se caracteriza por consolidación lobar o segmentaria **(fig. 141-6)**, pero algunas veces es en forma de placas; en cerca de 30% de los casos abarca varios lóbulos. En ocasiones, la consolidación se acompaña de un pequeño derrame pleural o empiema en los casos complicados. En los niños se observa "neumonía redonda", que es una consolidación esférica y su causa es neumocócica. La neumonía redonda es rara en los adultos. *S. pneumoniae* no es la única causa de estas lesiones; es importante descartar otras causas, como cáncer.

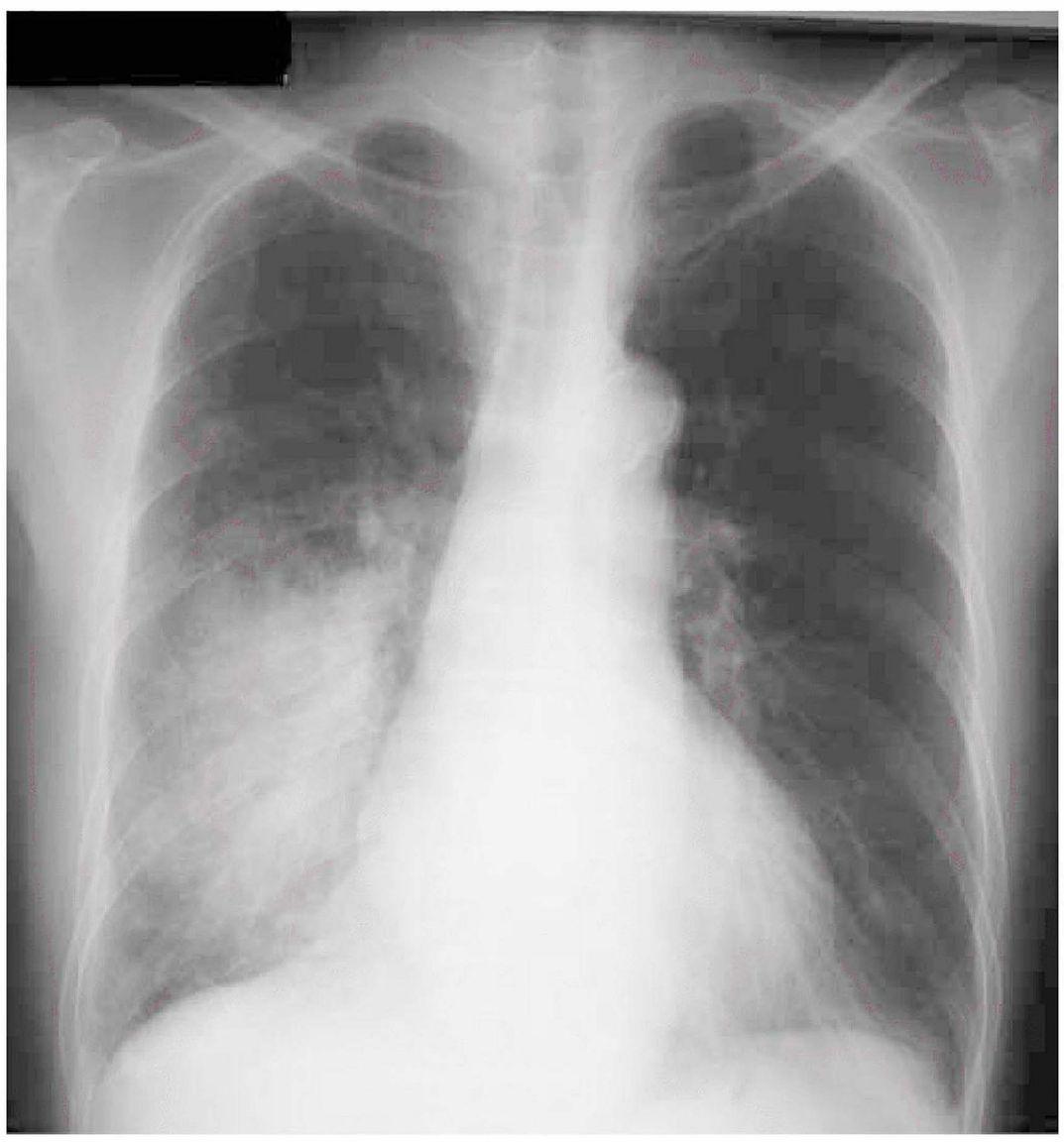


FIGURA 141-6 Radiografía de tórax que muestra neumonía lobar clásica en el lóbulo inferior derecho del pulmón de un anciano.

La sangre extraída de pacientes con sospecha de neumonía neumocócica puede usarse para pruebas diagnósticas de apoyo o definitivas. Los hemocultivos son positivos para los neumococos en una minoría (menos de 30%) de los casos de neumonía neumocócica, como lo demuestran estudios clínicos con vacunas, que proporcionan un método independiente para revelar la contribución del neumococo a los casos de neumonía. Algunos hallazgos inespecíficos son leucocitosis polimorfonuclear (más de 15 000/μL en la mayor parte de los casos y hasta 40 000/μL en algunos); leucopenia en <10% (signo de pronóstico sombrío asociado con un desenlace letal) y pruebas de función hepática elevadas (p. ej., hiperbilirrubinemia tanto conjugada como no conjugada). En 20-30% de los pacientes se acompaña de anemia, hipoalbuminemia, hiponatremia y creatinina sérica alta.

Las pruebas del antígeno neumocócico urinario han facilitado el diagnóstico etiológico, pero la aplicación de los resultados es confusa por el hecho de que la colonización nasofaríngea con el neumococo, en ausencia de enfermedad, también da como resultado una prueba positiva. En adultos, por consiguiente, una prueba de antígeno urinario neumocócica positiva tiene un alto valor predictivo para adjudicar la causa de la neumonía porque la prevalencia de la colonización nasofaríngea neumocócica es relativamente baja. En las comunidades, en especial las de países de bajos ingresos, donde las tasas de colonización entre los adultos son altas, los análisis de antígenos urinarios quizá sean menos eficaces. El mismo problema se aplica a los niños, en quienes esta prueba casi nunca informa la participación etiológica porque las tasas de colonización son altas. Un avance reciente es la creación de estudios cuantitativos de detección de antígeno urinario específicos de serotipo; su aplicación en adultos y niños es prometedora, sobre todo en la detección de serotipos que rara vez se identifican en portadores asintomáticos (p. ej., serotipo 1), incluso entre los niños.

La mayor parte de los casos de neumonía neumocócica se diagnostica con tinción de Gram y con un cultivo de esputo. La utilidad de la muestra del esputo guarda una relación directa con su calidad y los antibióticos que haya recibido el paciente.

COMPLICACIONES La complicación circunscrita más frecuente de la neumonía neumocócica es el empiema, que se observa en <5% de los casos; esta posibilidad se sospecha cuando el líquido acumulado en el espacio pleural se acompaña de fiebre y leucocitosis (incluso febrícula) después de 4-5 días de haber administrado la antibioticoterapia correcta para la neumonía neumocócica. Los derrames paraneumónicos son más frecuentes que el empiema y constituyen una respuesta inflamatoria a la neumonía que se resuelve en forma espontánea. El líquido pleural con pus franca, bacterias (que se detectan por medio de un examen microscópico) o un pH ≤7.1, indican empiema y exige drenaje intensivo y completo, casi siempre por medio de una cánula.

Meningitis En términos clínicos, la meningitis neumocócica se manifiesta como una infección piógena idéntica a la meningitis por otras causas bacterianas. Algunas veces la meningitis constituye el síndrome neumocócico primario y otras es una complicación de otras enfermedades, como fractura de cráneo, otitis media, bacteriemia o mastoiditis. Ahora que se aplica con frecuencia la vacuna contra *H. influenzae* tipo B, las causas bacterianas más frecuentes de meningitis en niños y adultos son *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis.* Las meningitis piógenas, incluyendo las causadas por *S. pneumoniae*, se acompañan de una serie de signos clínicos como cefalea intensa, generalizada y gradual, fiebre y náuseas, además de manifestaciones inespecíficas del SNC, como rigidez cervical, fotofobia, convulsiones y confusión. Los signos comprenden aspecto séptico, estado de vigilia anormal, bradicardia e hipertensión, que indican hipertensión intracraneal. Una pequeña proporción de adultos exhibe el signo de Kernig o Brudzinski o bien parálisis de algún par craneal (principalmente III y VI).

Biblioteca Médica Virtual

A fin de establecer el diagnóstico definitivo de meningitis neumocócica se examina el LCR en busca de: 1) evidencia de turbidez (inspección visual); 2) proteínas altas, leucocitosis y glucosa reducida (cuantitativa), y 3) identificación específica del microorganismo causal (cultivo con tinción de Gram, antígeno o PCR). El hemocultivo positivo para *S. pneumoniae* combinado con el cuadro clínico de meningitis también se considera concluyente. Como se vio en la sección de neumonía, entre los adultos, la detección de antígeno neumocócico en orina se considera altamente específico por la baja prevalencia de colonización nasofaríngea en este grupo de edad.

La mortalidad por meningitis neumocócica se acerca a 20%. Hasta 50% de los pacientes que sobrevive manifiesta complicaciones agudas o crónicas, como hipoacusia, hidrocefalia y retraso mental en los niños, y edema cerebral difuso, hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia, complicaciones vasculares cerebrales e hipoacusia en los adultos.

Otros síndromes invasores *S. pneumoniae* origina otros síndromes invasores casi en cualquier región del cuerpo; estos síndromes comprenden bacteriemia primaria sin otros sitios de infección (bacteriemia sin punto de origen; bacteriemia oculta), osteomielitis, artritis séptica, endocarditis, pericarditis y peritonitis. La estrategia diagnóstica básica es obtener líquido del sitio de la infección con técnica estéril y examinarlo con tinción de Gram, cultivo y, en caso necesario, análisis de antígeno capsular o PCR. La enfermedad neumocócica invasora en ocasiones se complica con síndrome hemolítico urémico.

Síndromes no invasores Los principales síndromes no invasores producidos por *S. pneumoniae* son sinusitis y otitis media, esta última es el síndrome neumocócico más frecuente, y los niños pequeños a menudo la contraen. Las manifestaciones comprenden dolor intenso repentino, fiebre, hipoacusia y acúfenos, casi siempre junto con una infección reciente de vías respiratorias altas. Los signos incluyen membrana timpánica enrojecida, edematosa y a menudo abultada con movimiento reducido en la insuflación o timpanografía. La hiperemia de la membrana timpánica no basta para establecer el diagnóstico de otitis media.

La sinusitis neumocócica es otra complicación de las infecciones de vías respiratorias altas y se acompaña de dolor facial, congestión, fiebre y, con frecuencia, tos nocturna persistente. A fin de establecer el diagnóstico definitivo se aspira y cultiva el material que se extrae de los senos paranasales; sin embargo, casi siempre se instituye un tratamiento empírico después de aplicar una serie de criterios diagnósticos estrictos.

TRATAMIENTO

Infecciones neumocócicas

Desde siempre, la actividad de la penicilina contra el neumococo convirtió a la penicilina G en el fármaco de elección para la enfermedad causada por microorganismos sensibles, incluida la neumonía extrahospitalaria. Para las cepas sensibles, la penicilina G sigue siendo el fármaco más utilizado, en dosis diarias que van de 50 000 U/kg para infecciones menores a 300 000 U/kg para meningitis. También se utilizan otros β lactámicos parenterales, como ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona y cefuroxima, contra las cepas sensibles a la penicilina, pero no ofrecen mayores ventajas que la penicilina. En los pacientes con alergia a la penicilina se utilizan macrólidos y cefalosporinas. Los antibióticos del tipo de la clindamicina, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol exhiben cierta actividad contra el neumococo, pero con frecuencia se observa farmacorresistencia a estos fármacos en distintas partes del mundo.

Los neumococos resistentes a la penicilina se describieron por primera vez a mediados de la década de 1960, y para entonces ya se habían informado algunos casos resistentes a la tetraciclina y macrólidos. Las cepas resistentes a múltiples fármacos se describieron por primera vez en la década de 1970, pero no fue sino hasta la de 1990 que la farmacorresistencia neumocócica alcanzó proporciones pandémicas. La aplicación de antibióticos selecciona neumococos resistentes, y en la actualidad se observan cepas resistentes a los β lactámicos y a fármacos múltiples en todo el mundo. También se han descrito cepas resistentes a macrólidos y fluoroquinolonas.

La base molecular de la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* es una modificación de los genes de la proteína de unión a la penicilina (PBP, *penicillin-binding protein*) o bien la transformación y transferencia horizontal de DNA procedente de cepas estreptocócicas análogas; dicha alteración de la PBP da por resultado menor afinidad por las penicilinas. En función de las PBP específicas y del número de PBP alteradas, la magnitud de la resistencia varía de intermedia a pronunciada. Durante muchos años, las MIC han definido la magnitud de la sensibilidad: sensible, ≤0.06 μg/mL; intermedia, 0.12-1.0 μg/mL, y resistente ≥2.0 μg/mL; sin embargo, los resultados *in vitro* casi nunca pronosticaban la respuesta de un paciente al tratamiento de otras neumonías neumocócicas, a excepción de la meningitis. Las recomendaciones se basan en los valores críticos establecidos en 2008 por el Clinical and Laboratory Standards Institute. Para el tratamiento intravenoso de las meningitis cuando menos con 24 millones de unidades diarias divididas en ocho dosis, el valor crítico sigue siendo ≤0.06 μg/mL y una MIC ≥0.12 μg/mL indica resistencia. Para el tratamiento IV de las infecciones no meníngeas con 12 millones de unidades diarias divididas en seis dosis, estos valores son ≤2 μg/mL para microorganismos sensibles, 4 μg/mL para microorganismos intermedios, y ≥8 μg/mL para microorganismos resistentes; se recomienda administrar entre 18 y 24 millones de unidades por día para las cepas con MIC intermedias. Los valores críticos originales siguen siendo los mismos para el tratamiento oral de las infecciones no meníngeas con penicilina V.

Las guías para la antibioticoterapia se deben basar en parte en los patrones locales de resistencia, pero las guías de diversas organizaciones nacionales en numerosos países (p. ej., la Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society, la British Thoracic Society y la European Respiratory Society) establecieron sus posturas con base en la evidencia. Las siguientes guías para el tratamiento de cada síndrome séptico se basan en los que recomienda la American Academy of Pediatrics y que fueron publicadas en el *Red Book* de 2015.

MENINGITIS POR *S. PNEUMONIAE* PRESUNTO O COMPROBADO

Como resultado de la prevalencia cada vez mayor del neumococo resistente, el tratamiento de primera línea para los lactantes de un mes de edad o mayores, es una combinación de vancomicina (adultos, 30-60 mg/kg/día; lactantes y niños, 60 mg/kg/día) con cefotaxima (adultos, 8-12 g/día divididos en 4-6 dosis; niños, 225-300 mg/kg/día en 1-2 dosis) o bien ceftriaxona (adultos, 4 g/día en 1-2 dosis; niños, 100 mg/kg/día en 1-2 dosis). En caso de hipersensibilidad a los β lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), la cefotaxima o ceftriaxona se sustituyen por rifampicina (adultos, 600 mg/día; niños, 20 mg/día en 1-2 dosis). Cuando el microorganismo no es sensible a la penicilina y aún no se dispone de información sobre la sensibilidad a las cefalosporinas, se obtiene una punción lumbar después de 48 h si el paciente no mejora, empeora o cuando se ha administrado dexametasona y está dificultando la valoración clínica. Una vez que se obtiene información sobre la sensibilidad a los antibióticos, se hace la modificación correspondiente en el tratamiento. Cuando la cepa aislada es sensible a la penicilina, se interrumpe la vancomicina y se sustituye por penicilina, o bien se continúa con el tratamiento a base de cefotaxima o ceftriaxona; cuando la cepa aislada exhibe resistencia a la penicilina pero es sensible a las cefalosporinas, se interrumpe la vancomicina y se continúa con cefotaxima o ceftriaxona. Cuando la cepa aislada exhibe resistencia a la penicilina y no es sensible a la cefotaxima y ceftriaxona, se administran vancomicina y dosis altas de cefotaxima o ceftriaxona; puede agregarse rifampicina también cuando la cepa aislada es sensible y el paciente empeora, cuando el LCR permanece positivo para bacterias o cuando la MIC de la cefalosporina en cuestión contra la cepa es muy alta. Algunos médicos recomiendan administrar glucocorticoides en los niños >6 meses, pero esta recomendación sigue siendo motivo de controversia y no constituye el tratamiento tradicional. Los glucocorticoides reducen en forma considerable la mortalidad, la hipoacusia acentuada y las secuelas neurológicas en los adultos, por lo que se administran en los pacientes con meningitis bacteriana extrahospitalaria. Cuando se administra dexametasona en adultos o niños, se combina con la primera dosis del antibiótico.

INFECCIONES INVASORAS (EXCEPTO MENINGITIS)

En el niño antes sano con una infección que no es grave, se administra uno de los antibióticos recomendados en las dosis siguientes: penicilina G, 250 000-400 000 U/kg/día (en dosis divididas con 4-6 h de diferencia), cefotaxima, 75-100 mg/día (en dosis con 8 h de diferencia); o ceftriaxona, 50-75 mg/día (en dosis con 12-24 h de diferencia). En los niños graves, como aquellos con miocarditis o neumonía multilobular con hipoxia o hipotensión, se agrega vancomicina cuando es probable que la cepa sea resistente a los β lactámicos, y se confirma su actividad cuando se obtiene la información sobre sensibilidad. Si el microorganis-

Biblioteca Médica Virtual

mo es resistente a los β lactámicos, el tratamiento se modifica según la respuesta clínica y la sensibilidad a otros antibióticos. En los niños con hipersensibilidad pronunciada a estos medicamentos, se administra clindamicina o vancomicina como fármaco de primera línea, pero la vancomicina se debe suspender cuando se demuestra que el microorganismo es sensible a otros antibióticos que no sean β lactámicos.

La amoxicilina (1 g c/8 h) es eficaz como tratamiento ambulatorio en casi todos los casos de neumonía neumocócica; ni las cefalosporinas ni las quinolonas, que son mucho más costosas, ofrecen más ventajas que la amoxicilina. En Estados Unidos, la levofloxacina (500-750 mg/día en una sola dosis) y moxifloxacina (400 mg/día en una sola dosis) también son eficaces, con excepción de los pacientes que provienen de poblaciones cerradas donde estos fármacos se utilizan de manera generalizada o que han recibido un tratamiento reciente con una quinolona. La clindamicina (600-1 200 mg/día c/6 h) es eficaz en 90% de los casos, y la azitromicina (500 mg el primer día, seguido de 250-500 mg/día) o la claritromicina (500-750 mg/día en una sola dosis) en 80% de los casos. Se han demostrado fracasos terapéuticos que tienen como resultado bacteriemia a causa de cepas resistentes a los macrólidos en los enfermos que reciben azitromicina en forma empírica. Como ya se mencionó, las tasas de resistencia a estos antibióticos es relativamente baja en algunos países, y mucho mayor en otros; la mejor opción en todo el mundo sigue siendo una dosis alta de amoxicilina.

Se desconoce la duración ideal del tratamiento de la neumonía neumocócica, pero se prolonga cuando menos durante 5 días una vez que el paciente permanece afebril. Cuando hay un segundo foco de infección (p. ej., empiema o artritis séptica) el tratamiento se prolonga aún más.

OTITIS MEDIA AGUDA

Se recomienda administrar amoxicilina (80-90 mg/kg/día) a los niños con otitis media aguda, con excepción de los casos en los que se recomienda la observación y el tratamiento sintomático sin antibióticos. Estas situaciones comprenden los casos menos graves, los diagnósticos inciertos en los niños de 6 meses a 2 años de edad, y los casos menos graves (aunque el diagnóstico parezca certero) en los niños mayores de 2 años. No se ha establecido en forma concluyente la duración ideal del tratamiento, pero se recomienda un régimen de 10 días en niños pequeños y niños graves de cualquier edad. Para los mayores de 6 años con una infección leve o moderada, basta un régimen de 5-7 días. Ante la ausencia de respuesta, se revalora entre 48 y 72 h después. Si se confirma una otitis aguda y no se ha instituido el tratamiento con antibióticos, se administra de inmediato amoxicilina; si la antibioticoterapia fracasa se indica un cambio. En el paciente que no responde a los antibióticos de segunda línea, se lleva a cabo una miringotomía o timpanocentesis para obtener muestras para cultivo.

Tales recomendaciones también se aplican para el tratamiento de la sinusitis. La American Academy of Pediatrics y la American Academy of Familia Phycisians han publicado información detallada sobre el tratamiento ulterior de estas enfermedades en los niños.

PREVENCIÓN

Las medidas para prevenir las enfermedades neumocócicas comprenden la vacuna contra *S. pneumoniae* y virus de la gripe, control de las enfermedades concomitantes que aumentan el riesgo, y prevención del uso excesivo de antibióticos, que aumenta la resistencia neumocócica.

Vacunas con polisacárido capsular La vacuna 23 valente de polisacárido neumocócico (PPSV23) contiene 25 μg de cada polisacárido capsular, y se utiliza desde 1983. Las recomendaciones para su aplicación varían según el país. El *Advisory Committee on Immunization Practices* recomienda aplicar PPSV23 a todas las personas de 65 años o mayores, y de 2-64 años con alguna otra enfermedad que aumente el riesgo de padecer o agravar un trastorno neumocócico (cuadro 141-1; véase también www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/). El comité actualizó en fechas recientes recomendaciones para incluir el uso combinado de PPSV23 y una vacuna del conjugado en individuos con riesgo (véase "Vacunas conjugadas de polisacárido-proteína", más adelante). Asimismo, se recomienda revacunar 5 años después de la primera dosis a los niños mayores de 2 años con algún otro padecimiento, pero no en forma sistemática a aquellos cuya única indicación es que tienen más de 65 años. La PPSV23 no induce una respuesta anamnésica y la concentración de anticuerpos disminuye con el tiempo, por lo que es importante revacunar a los individuos con enfermedades que provocan inmunodepresión. La inquietud en relación con la revacunación gira en torno a la inocuidad (es decir, reacciones locales) y la inducción de una respuesta inmunitaria reducida. Se desconocen tanto la importancia clínica como la base biológica de la respuesta atenuada, pero, dado que existe la posibilidad de que ocurra, no se recomienda aplicar más de una revacunación.

La eficacia de la PPSV23 contra la enfermedad neumocócica invasora, neumonía neumocócica, neumonía por cualquier otra causa y muerte, es motivo de controversia, y las observaciones son variables. Los metaanálisis múltiples publicados sobre la eficacia de la PPSV a menudo llegan a conclusiones opuestas respecto a cada enfermedad. En general, los estudios de observación citan mayor eficacia que los estudios clínicos comparativos. El consenso es que la PPSV es eficaz contra la enfermedad neumocócica invasora, pero menos eficaz o ineficaz contra la neumonía neumocócica no bacteriémica; sin embargo, los resultados de algunos estudios clínicos publicados, estudios de observación y metaanálisis, contradicen este punto de vista. Por lo general, es menos eficaz en los ancianos e inmunodeprimidos cuya enfermedad se acompaña de una respuesta atenuada de los anticuerpos contra las vacunas que en las poblaciones más jóvenes y sanas. Cuando la PPV es eficaz, se calcula que la protección después de una sola dosis de vacuna dura alrededor de 5 años.

Es indiscutible que se necesitan vacunas neumocócicas perfeccionadas en los adultos. Incluso en el contexto de los programas de vacunación de lactantes (que indirectamente protege a los adultos contra las cepas del serotipo contenido en la vacuna), la enfermedad producida por los serotipos que no contiene la vacuna sigue constituyendo una carga considerable entre los adultos.

Vacunas conjugadas de polisacárido-proteína La respuesta de los lactantes y niños pequeños a la PPSV, que contiene antígenos independientes de los linfocitos T, es reducida, por tanto, se diseñó otra clase de vacunas antineumocócicas, las PCV, para esta población. El primer producto fue una PCV-7 valente, aprobada en el año 2000 en Estados Unidos, para 2017 ya había disponibles dos productos de PCV, con los serotipos 10 y 13, respectivamente; estos serotipos son causas importantes de enfermedad neumocócica invasora y farmacorresistencia entre los niños pequeños. Los estudios clínicos comparativos con asignación al azar demuestran que las PCV son eficaces contra la enfermedad neumocócica invasora causada por el serotipo que contiene la vacuna, y además contra la neumonía, otitis media, colonización nasofaríngea y mortalidad por todas las causas. La Organización Mundial de la Salud recomienda las PCV como parte de la vacunación sistemática infantil en todo el mundo, sobre todo en los países con mortalidad infantil alta.

Estados Unidos fue el primer país en introducir la PCV (en 2000) y, por tanto, tiene una experiencia más prolongada sobre sus efectos en la comunidad. La introducción de la PCV redujo >90% la enfermedad neumocócica invasora por el serotipo contenido en la vacuna en la población total **(fig. 141-7)**. Este descenso se ha observado no sólo en los grupos de edad que han sido vacunados, sino también en los adultos, y se atribuye a la eliminación nasofaríngea casi completa del serotipo de la vacuna en los lactantes vacunados, lo que reduce su diseminación hacia los adultos. Esa protección de los miembros de la comunidad que no han sido vacunados a través de la vacunación de un subgrupo de la comunidad se denomina *efecto indirecto*. Se ha observado cierto incremento en la colonización y, por tanto, de la enfermedad por cepas de serotipos distintos a los contenidos en la vacuna (es decir, colonización y enfermedad sustitutas), pero por lo general la colonización es mínima, sobre todo en relación con el descenso de la enfermedad neumocócica invasora por el serotipo de la vacuna (véase "Epidemiología", antes). Las cepas del serotipo de la vacuna son más farmacorresistentes que los serotipos no contenidos en la vacuna, por lo que la PCV también ha reducido en forma sorprendente la proporción y el número absoluto de enfermedades neumocócicas farmacorresistentes. Las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices para la aplicación de las vacunas conjugadas aparece en hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html. En fecha reciente se demostró que la PCV previene la infección neumocócica en los adultos con sida. En Estados Unidos se recomienda la administración de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 para todos los niños y adultos con inmunodepresión. La PCV13 también es eficaz para prevenir la neumonía neumocócica del serotipo de la vacuna en adultos sanos mayores de 65 años y se recomienda su uso sistemático en ese grupo de edad (seguido de una dosis de PPSV23) (www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6337a4.htm); este cambio reciente de normas se revisará en 2018 a la luz de las transformaciones continuas y rápidas en la epidemiología del neumococo con el uso generalizado de PCV13 en lactantes.

Biblioteca Médica Virtual

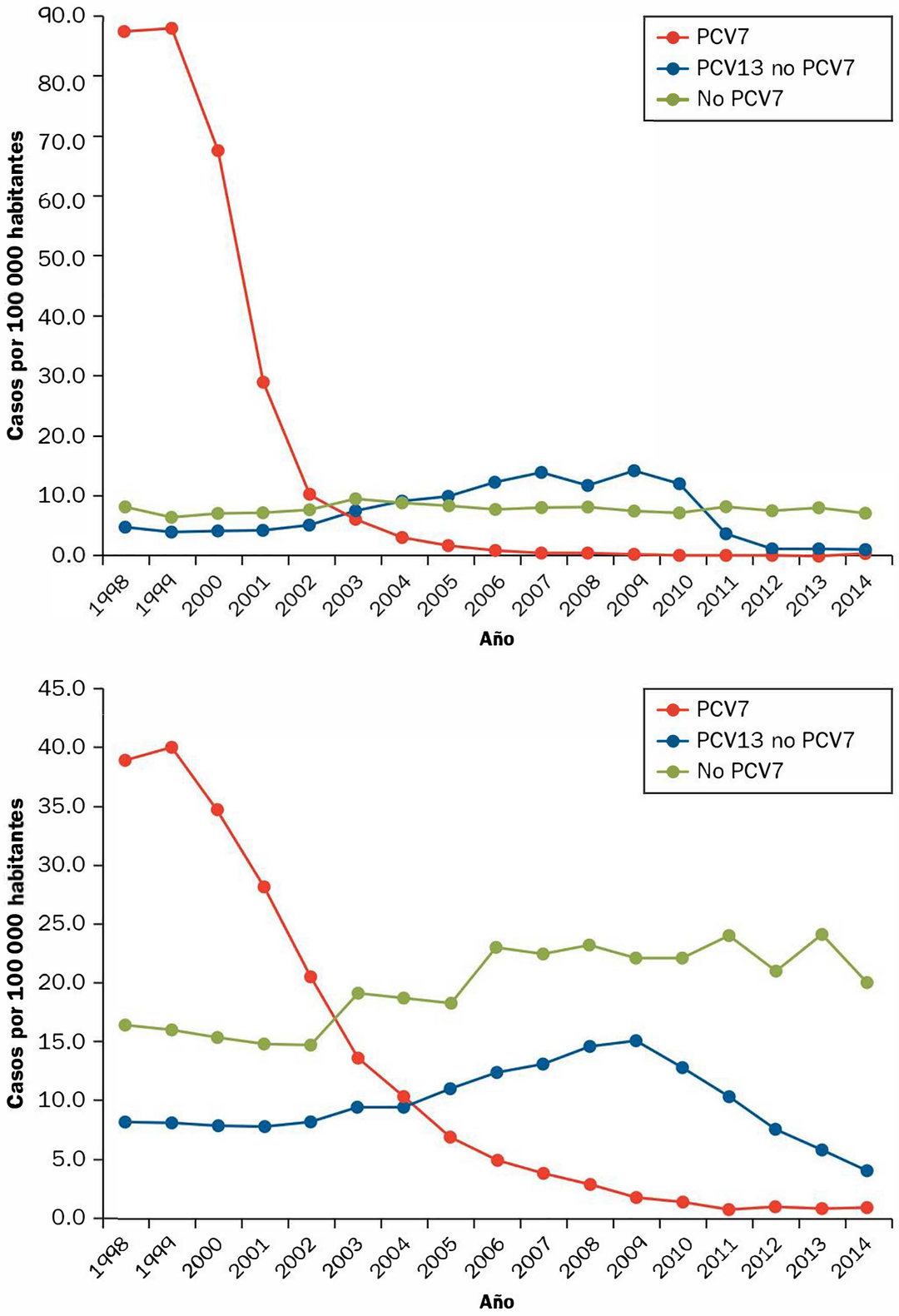


FIGURA 141-7 Cambios en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora, según el grupo de serotipo, entre niños <5 años de edad (*arriba*) y adultos ≥65 años (*abajo*), 1998-2014. Vacuna de conjugado neumocócico heptavalente (PCV7) que se introdujo en Estados Unidos para la administración sistemática a lactantes y niños pequeños durante la segunda mitad de la década de 2000, mientras que en el año 2010 se introdujo la vacuna PCV13. Los serotipos de PCV7 incluyen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, así como los serotipos de reacción cruzada 6A. Los serotipos de PCV13 incluyen los de la vacuna PCV7, 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. *(Reimpreso con autorización T. Pilishvili, de Dr. M. Moore, Centers for Disease Control and Prevention.)*

Otras estrategias de prevención También es posible prevenir la enfermedad neumocócica si se evitan las enfermedades predisponentes. Algunas de las medidas más importantes son la vacuna contra gripe, el tratamiento y regulación óptimos de la diabetes, sida, cardiopatías y neuropatías. Por último, otra estrategia para prevenir la enfermedad neumocócica es reducir el mal uso de los antibióticos, porque la resistencia a los antimicrobianos perpetúa en forma directa e indirecta la transmisión del microorganismo y la enfermedad extrahospitalaria.

SALUD MUNDIAL

Se estima que las infecciones neumocócicas causan ~330 000 muertes al año en todo el mundo entre los niños de 1-59 meses de edad, que conforman 11% de los 3.2 millones de muertes por todas las causas en este grupo de edad en 2015. Las estimaciones confiables de casos y fallecimientos de adultos en todo el mundo son más difíciles de establecer debido a los datos limitados de regiones del mundo donde tiene lugar la mayoría de las enfermedades. Las tasas de enfermedad y mortalidad neumocócicas varían de modo sustancial según los entornos geográficos, con las tasas más altas en naciones específicas del África subsahariana y del sur de Asia, donde son frecuentes los factores de riesgo (que incluyen infección por VIH, lactancia materna deficiente de lactantes y niños, desnutrición, enfermedad de células falciformes y el acceso limitado a la atención médica). Los serotipos que causan enfermedad muestran cierta heterogeneidad a través de los entornos geográficos, pero un pequeño número de serotipos explica la preponderancia de la enfermedad en ausencia de vacunación; como consecuencia, los programas de vacunación y el perfeccionamiento de vacunas son relevantes a escala mundial. Los decrementos de las enfermedades por infecciones neumocócicas se basan en la prevención mediante la inclusión de vacunas antineumocócicas en los programas de inmunización infantil, la valoración oportuna y el tratamiento apropiado de las personas infectadas, así como la reducción de los factores de riesgo. La disponibilidad de vacunas para la prevención en adultos, en particular entre las personas de edad avanzada, hoy día está restringida a los países de altos ingresos, y prácticamente no se cuenta con ellas en los países de bajos ingresos donde está la mayoría de los casos.

LECTURAS ADICIONALES

Krone CL *et al.*: Immunosenescence and pneumococcal disease: An imbalance in host–pathogen interactions. Lancet Respir Med 2:141, 2014.

Mackenzie GA *et al.*: Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: A population-based surveillance study. Lancet Infect Dis 16:703, 2016.

Moore MR *et al.*: Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: A matched case-control study. Lancet Respir Med 4:399, 2016.

Van Der Poll T, Opal SM: Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. Lancet 374:1543, 2009.

World Health Organization: Pneumococcal vaccines: WHO position paper—2012. Wkly Epidemiol Rec 87:129, 2012.

PÁGINAS ELECTRÓNICAS

American Academy of Pediatrics RED BOOK: The report of the Committee on Infectious Diseases: aapredbook.aappublications.org

Pneumococcal Regional Serotype Distribution for Pneumococcal AMC TPP: www.gavialliance.org/library/documents/amc/tpp-codebook/

142 Infecciones estafilocócicas

Franklin D. Lowy

Staphylococcus aureus, la más virulenta de las muy diversas especies de estafilococos, ha demostrado su versatilidad al seguir siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de los innumerables antibióticos antiestafilocócicos eficaces para combatirlo. Es un patógeno pluripotente que causa enfermedad por mecanismos tanto mediados como no mediados por toxinas; a él se deben infecciones hospitalarias y extrahospitalarias que van de procesos relativamente menores de la piel y tejidos blandos, a trastornos generalizados que pueden ser letales.

Los "otros" estafilococos, llamados en conjunto *coagulasa negativos* (CoNS, *coagulase-negative staphylococci*), son mucho menos virulentos que *S. aureus*, aunque siguen siendo patógenos importantes en ciertas situaciones, como en infecciones asociadas con dispositivos protésicos.

MICROBIOLOGÍA Y TAXONOMÍA

Los estafilococos, los cocos grampositivos de la familia Micrococcaceae, forman racimos semejantes a uvas en la tinción de Gram (fig. 142-1); estos microorganismos (de alrededor de 1 μm de diámetro) son positivos para catalasa (a diferencia de las especies de estreptococos), no móviles, aerobios y anaerobios facultativos. Tienen la capacidad de prolongar la supervivencia en superficies del entorno y en condiciones diversas. Algunas especies tienen una variedad de hospedadores relativamente amplia, incluyendo mamíferos y aves, en tanto que en otras la variedad es bastante reducida, se limita a 1-2 animales muy relacionados.

Hay >30 especies estafilocócicas patógenas; en general, para identificar las especies con mayor importancia clínica se utiliza una serie de pruebas bioquímicas. Se dispone de sistemas diagnósticos automatizados, estuches para caracterización bioquímica y análisis de DNA que permiten distinguir las especies. Con pocas excepciones, *S. aureus* se distingue de otras especies de estafilococos porque produce coagulasa, una enzima de superficie que convierte fibrinógeno en fibrina. Estuches de látex elaborados para detectar proteína A y factor aglutinante, también distinguen *S. aureus* de otras

Biblioteca Médica Virtual

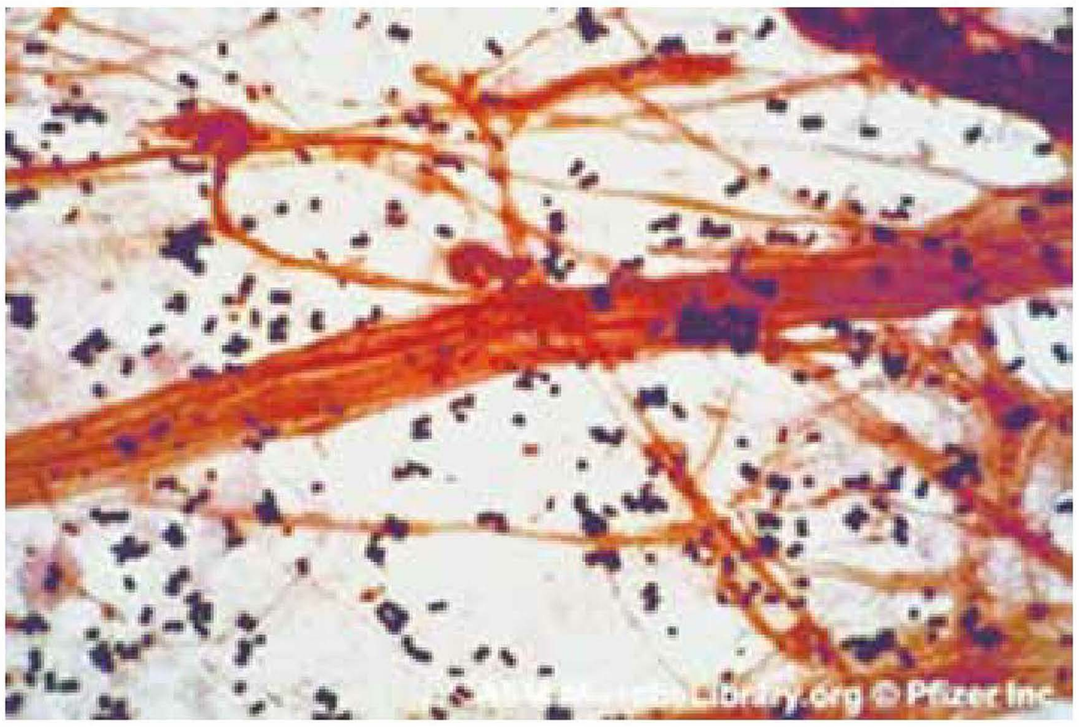


FIGURA 142-1 Tinción de Gram de *S. aureus* en una muestra de esputo. *(Tomada de ASM MicrobeLibrary.org. © Pfizer, Inc.)*

especies de estafilococos. *S. aureus* fermenta manitol, posee proteína A y produce DNAsa. En las placas de agar-sangre, *S. aureus* tiende a formar colonias β hemolíticas doradas; por lo contrario, los CoNS producen colonias pequeñas no hemolíticas de color blanco. Cada vez se usan más los métodos de secuenciación (p. ej., 16S rRNA) para identificar las distintas especies de estafilococos. Los métodos más nuevos, como la espectrometría de masas de desorción/ionización mediante láser, asistida por una matriz acoplada a un analizador de tiempo de vuelo (MALDI-TOF, *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*), se utilizan cada vez más para la especiación estafilocócica en algunos laboratorios de microbiología clínica.

Establecer si las diversas cepas provenientes de distintos enfermos son iguales o diferentes es importante para investigar si un determinado brote nosocomial tuvo un mismo lugar de origen (p. ej., un instrumento médico contaminado). Cada vez se utilizan más para este fin los métodos de tipificación molecular, como la electroforesis en gel de campo pulsado y las técnicas basadas en secuencias (p. ej., tipificación de la proteína A estafilocócica [Spa]). En fecha más reciente, la secuenciación del genoma completo ha mejorado las posibilidades de discernir entre los aislados clínicos.

INFECCIONES POR *S. AUREUS*

EPIDEMIOLOGÍA

S. aureus es un microorganismo comensal y un patógeno oportunista. Cerca de 20-40% de las personas sanas está colonizado con esta bacteria, y en un porcentaje más pequeño (alrededor de 10%) la colonización es persistente con la misma cepa. La tasa de colonización aumenta entre los diabéticos dependientes de insulina, las personas infectadas con VIH, quienes se someten a hemodiálisis, los consumidores de drogas inyectadas y las personas con daño cutáneo. La región anterior de las narinas y la bucofaringe son sitios frecuentes de colonización en el humano, aunque la piel (sobre todo si está dañada), vagina, axilas y perineo, también pueden estar colonizados; estos sitios sirven como reservorios potenciales para futuras infecciones.

La mayoría de las personas que presentan infecciones por *S. aureus* se infecta con una cepa que ya es parte de su propia microbiota de comensales. Las lesiones cutáneas o de las mucosas permiten que este microorganismo inicie la infección. La transmisión de *S. aureus* de persona a persona también tiene lugar, con mayor frecuencia por contacto personal directo con un sitio del cuerpo colonizado. También se ha informado sobre la propagación de estafilococos en aerosoles de secreciones respiratorias o nasales de individuos con abundantes colonias.

Algunas enfermedades aumentan el riesgo de adquirir infecciones por *S. aureus*; por ejemplo, en la diabetes se combina el incremento de la tasa de colonización por *S. aureus* y el uso de insulina inyectable con la posibilidad de una función deficiente de los leucocitos. Los individuos con defectos cualitativos o cuantitativos congénitos o adquiridos de los polimorfonucleares (PMN), tienen mayor riesgo de padecer infecciones por *S. aureus*; este grupo comprende a los pacientes neutropénicos (p. ej., quienes reciben quimioterapia), con enfermedades granulomatosas crónicas y con síndromes de Job (síndrome de hiperinmunoglobulina E autosómico dominante) o Chédiak-Higashi. Otros grupos con riesgo son los que padecen anomalías cutáneas o tienen prótesis.

S. aureus es una causa principal de infecciones adquiridas en hospitales **(cap. 138)**. Es la causa más frecuente de infecciones en heridas quirúrgicas y la segunda de bacteriemia, sólo después de CoNS; estos aislados casi siempre son resistentes a múltiples antibióticos, por lo que las opciones terapéuticas son limitadas. A nivel extrahospitalario, *S. aureus* sigue siendo una causa importante de infecciones cutáneas y de tejidos blandos, de infecciones respiratorias y (en las personas que consumen drogas inyectables) de endocarditis infecciosa. El uso cada vez mayor de tratamientos administrados por infusión intravenosa en el hogar también tiene riesgo de infecciones estafilocócicas adquiridas fuera del hospital.



En los últimos 30 años ha habido un cambio drástico en la epidemiología de las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant* S. aureus). Además de su importancia como patógeno intrahospitalario, el MRSA se ha convertido en un patógeno extrahospitalario. Se han reportado muchos brotes de infecciones por MRSA extrahospitalario (CA-MRSA) tanto en instituciones rurales como urbanas en regiones muy separadas entre sí en todo el mundo. Esa tendencia en parte obedece al aumento notable de colonias de MRSA que se encuentra en el ambiente de diferentes partes del mundo. Se han producido brotes de infecciones por CA-MRSA en grupos tan diversos como niños, prisioneros, deportistas, nativos americanos y usuarios de drogas. Los factores de riesgo comunes a estos brotes incluyen malas condiciones higiénicas, contacto cercano con personas infectadas, material contaminado y lesiones cutáneas. En algunas regiones geográficas del mundo, las infecciones se han originado de una sola cepa de CA-MRSA, mientras que la causa de otras ha sido una variedad de cepas de CA-MRSA. En Estados Unidos, la clona predominante es la cepa USA300 (definida por electroforesis en gel con campos pulsátiles). Si bien la mayor parte de las infecciones causadas por estas cepas afectaron la piel y el tejido blando, en 5-10% de los casos la infección fue invasiva y se puso en peligro la vida. Las cepas de CA-MRSA también producen cada vez más infecciones hospitalarias. Un hecho preocupante es la aparente capacidad mejorada de CA-MRSA para enfermar a personas inmunocomprometidas.

PATOGENIA

Conceptos generales *S. aureus* es un patógeno piógeno conocido por su capacidad de formar abscesos en los focos de infección tanto locales como metastásicos. Dicha respuesta patológica clásica a *S. aureus* define el contexto dentro del que evolucionará la infección. Las bacterias de este tipo desencadenan una reacción inflamatoria que se caracteriza al principio por una respuesta intensa de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y una infiltración ulterior de macrófagos y fibroblastos. Si la respuesta celular del hospedador (incluyendo el depósito de fibrina y colágena) no frena la infección, ésta se propaga a los tejidos vecinos o al torrente sanguíneo.

En la enfermedad por estafilococos mediada por toxinas no siempre surge una infección clínica; por ejemplo, una vez que la enterotoxina estable al calor forma parte de algún alimento, puede surgir una intoxicación alimentaria por estafilococos en ausencia de bacterias viables. En el síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*) por estafilococos bastan condiciones que permitan la síntesis de la toxina en los sitios de colonización (p. ej., la presencia de un tampón superabsorbente) para que surja la enfermedad clínica.



Genoma de *S. aureus* Los genomas completos de las cepas de *S. aureus* son secuenciados fácilmente. Entre los datos más interesantes están los siguientes: 1) se advierte un alto grado de semejanza en cuanto a secuencias de nucleótidos entre las distintas cepas; 2) se obtiene mucha información genética gracias a la transferencia horizontal de otras especies bacterianas, y 3) *S. aureus* contiene diversos islotes de "patogenicidad" o "genómicos" característicos; se trata de elementos genéticos móviles que contienen cúmulos de genes de enterotoxinas y exotoxinas o determinantes de resistencia antimicrobiana. Entre los genes de estos islotes figuran los que portan *mecA*, el gen encargado de la resistencia a la meticilina; los islotes que contienen esta resistencia reciben el nombre de *cromosomas en casete estafilocócicos* (SCC*mec*, *staphylococcal cassette chromosomes*) y su tamaño varía entre 20-60 kb. Hasta la fecha, se han identificado ocho casetes de esta clase. Entre los tipos más comunes de SCC*mec*, están los tipos 1-3 que corresponden a las cepas hospitalarias de MRSA, y los 4-6 a las cepas epidémicas MRSA extrahospitalario (CA-MRSA, *community acquired MRSA*).



Unas pocas clonas de MRSA han sido la causa de la mayor parte de las infecciones extrahospitalarias y hospitalarias en todo el mundo. La comparación de estas cepas con las observadas en brotes epidémicos previos (p. ej., las cepas de fago 80/81 de la década de 1950) ha revelado que se ha preservado la secuencia de nucleótidos en el trans-

Biblioteca Médica Virtual

curso del tiempo. Tal observación sugiere que estas cepas poseen determinantes que facilitan su supervivencia y propagación.



Regulación de la expresión génica de la virulencia En las enfermedades mediadas y no mediadas por toxinas de *S. aureus*, la expresión de los determinantes de virulencia propios de la infección depende de un conjunto de genes reguladores (como el regulador génico accesorio [*agr*], *accessory gene regulator* y el regulador estafilocócico [*sar*, *staphylococcal accessory regulator*]) que controlan de manera coordinada la expresión de los genes de virulencia. El gen regulador *agr* forma parte de una vía de transducción de señales por detección de quórum que capta y reacciona al número de bacterias. Las proteínas de superficie del estafilococo se sintetizan durante la fase de crecimiento exponencial de la bacteria *in vitro*. En cambio, durante la fase de proliferación posexponencial se liberan muchas proteínas secretadas, como la toxina α, las enterotoxinas y diferentes enzimas, en respuesta a la transcripción de la molécula efectora de *agr*, RNAIII.

Se ha planteado la hipótesis de que dichos genes reguladores tendrían una función similar *in vivo*; para lograr la invasión se necesita la expresión secuencial de los elementos bacterianos mencionados. Se requieren adhesinas bacterianas para iniciar la colonización de las superficies hísticas del hospedador. La liberación posterior de varias enzimas le permite a la colonia obtener elementos nutricionales y a las bacterias propagarse a los tejidos vecinos. En estudios con cepas mutantes que tenían inactivados estos genes reguladores se advirtió una menor virulencia en algunos modelos animales de infección por *S. aureus*.

Patogenia de la infección invasora por *S. aureus* Los estafilococos son microorganismos oportunistas; para que invadan al hospedador y causen infección se necesitan algunos de los factores siguientes o todos ellos: inoculación y colonización local de las superficies hísticas, alteración de las barreras mucosas o cutáneas, establecimiento de la infección localizada, invasión, evasión de la respuesta del hospedador y propagación metastásica. Las cepas colonizantes o transferidas de una persona a otra se inoculan en la piel lesionada, las heridas o la corriente sanguínea. Son frecuentes las recurrencias de infecciones por *S. aureus*, al parecer por la capacidad que tienen estos patógenos de sobrevivir, de persistir en estado inactivo en diversos tejidos y luego de causar infecciones por recrudescencia, cuando surgen situaciones idóneas para tal fin.

COLONIZACIÓN DE SUPERFICIES CORPORALES POR *S. AUREUS* Las fosas nasales anteriores son el principal sitio de colonización estafilocócica en el ser humano. Al parecer, la colonización implica la adhesión de *S. aureus* a las células epiteliales queratinizadas de la parte anterior de las fosas nasales. Otros factores que contribuyen a la colonización son la influencia de otra microflora nasal residente y su densidad bacteriana, factores que tienen que ver con el hospedador y lesión de la mucosa nasal (p. ej., la que resulta del uso de drogas por inhalación). Hay otros sitios colonizados del cuerpo, como la piel dañada, la región inguinal y la orofaringe, que pueden ser reservorios muy importantes para las cepas CA-MRSA.

INOCULACIÓN Y COLONIZACIÓN DE LOS TEJIDOS Los estafilococos pueden penetrar en los tejidos a raíz de excoriaciones leves (p. ej., piquetes de mosquitos), de la administración de fármacos como la insulina o por la colocación de una vía intravenosa (IV). Una vez dentro del sitio hístico, las bacterias se replican y colonizan las superficies de los tejidos del hospedador. Intervienen de manera importante como mediadores de la adhesión a distintos focos los miembros de una familia de proteínas de superficie de *S. aureus* con semejanza estructural, denominados componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMM, *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*). Los MSCRAMM, como la proteína de unión de la fibronectina, el factor aglutinante y la proteína de unión de la colágena, permiten a las bacterias colonizar diferentes hospedadores de superficies hísticas; estas proteínas contribuyen a la patogenia de infecciones invasoras como endocarditis y artritis septicémica, facilitando la adhesión de *S. aureus* a las superficies en que están al descubierto la fibronectina, el fibrinógeno o la colágena.

Aunque se conoce a los CoNS por su capacidad de elaborar biocapas y colonizar prótesis, *S. aureus* también posee los genes encargados de la formación de biocapas, el *locus* de adhesión intercelular (*ica*). La unión a tales dispositivos tiene lugar de un modo gradual y comprende la adhesión de los estafilococos a los constituyentes del suero que recubren la superficie de la prótesis y la elaboración posterior de la biocapa; por eso, *S. aureus es una causa frecuente de infecciones* de las prótesis biomédicas.

INVASIÓN Después de la colonización, los estafilococos se replican en el foco inicial de la infección y elaboran enzimas, que incluyen proteasas serinas, hialuronidasas, termonucleasas y lipasas, que facilitan la supervivencia bacteriana y se propagan en forma local por las superficies hísticas. Las lipasas también pueden facilitar la supervivencia en las zonas con abundantes lípidos, como los folículos pilosos, donde suelen comenzar las infecciones por *S. aureus*. También parece que los MSCRAMM tienen una función importante en la capacidad de *S. aureus* de provocar enfermedad en otros tejidos.

Los cuadros generalizados pueden ser consecuencia de infecciones circunscritas o sistémicas. La pared celular estafilocócica, que consta de unidades alternas de ácido *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina en combinación con un componente adicional de la pared, que es el ácido lipoteicoico, puede desencadenar una reacción inflamatoria, incluyendo el síndrome séptico. La toxina estafilocócica α es crucial. Forma poros en diversas células eucariotas y también puede iniciar una respuesta inflamatoria con datos que sugieren septicemia. La toxina de *S. aureus* leucocidina Panton-Valentine es citolítica contra PMN, macrófagos y monocitos. Desde el punto de vista epidemiológico, las cepas que elaboran esta toxina se han relacionado con infecciones cutáneas y más graves causadas por cepas de CA-MRSA.

EVASIÓN DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA DEL HOSPEDADOR Los estafilococos tienen múltiples estrategias de evasión inmunitaria que son determinantes para su sobrevivencia; tienen una microcápsula polisacárida antifagocítica. La mayor parte de las infecciones humanas se deben a los tipos capsulares 5 y 8. La cápsula iónica bipolar (con carga positiva y negativa) tiene una función determinante para inducir el desarrollo de un absceso. La proteína A, un MSCRAMM característico de *S. aureus*, actúa como receptor de Fc. Se unen a la porción Fc de las IgG subclases 1, 2 y 4, lo que impide la opsonofagocitosis por los PMN. Tanto la proteína inhibidora de la quimiotaxis de los estafilococos ([CHIPS, *chemotaxis inhibitory protein of staphylococci*], una proteína secretada) como la proteína de adhesión extracelular ([EAP, *extracelular adherence protein*], una proteína de superficie) interfieren en la migración de los PMN a los sitios de infección.

Otro mecanismo por el que *S. aureus* evade la respuesta del hospedador es su capacidad de supervivencia intracelular. Los fagocitos profesionales y no profesionales son capaces de internalizar los estafilococos (ingerirlos y que queden en su interior). La internalización de estafilococos por las células endoteliales crea un santuario que protege a las bacterias contra las defensas del hospedador; este fenómeno parece ser especialmente relevante para los hepatocitos de Kupffer durante las bacteriemias estafilocócicas. El entorno intracelular facilita la expresión fenotípica de variantes de *S. aureus* formadoras de colonias pequeñas. Las variantes de colonias pequeñas se encuentran en pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano (p. ej., con aminoglucósidos) y en los que tienen fibrosis quística u osteomielitis. Tales variantes constituyen otro mecanismo de supervivencia estafilocócica a largo plazo capaz de aumentar la posibilidad de recurrencia; por último, *S. aureus* sobrevive dentro de los PMN y puede aprovecharlos para propagarse y sembrar otros tejidos.

PATOGENIA DE LAS INFECCIONES POR MRSA EXTRAHOSPITALARIO Se han identificado determinados factores de virulencia que contribuyen a la patogenia de las infecciones por CA-MRSA. Hay una relación epidemiológica cercana entre el gen para leucocidina de Panton-Valentine y las infecciones de la piel y tejidos blandos, así como con infecciones invasoras, como neumonía necrosante. Otros factores determinantes que intervienen en la patogenia de estas infecciones son el elemento móvil catabólico de arginina (ACME, *arginine catabolic mobile element*), un grupo de genes singulares que facilitan la evasión de los mecanismos de la defensa del hospedador; las modulinas solubles en fenol, una familia de péptidos citolíticos; y la toxina α.

Respuesta del hospedador a la infección por *S. aureus* Dicha respuesta es el alistamiento de PMN; estas células son atraídas a sitios de infección por componentes bacterianos, como los péptidos formilados o el peptidoglucano, así como por el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) de las citocinas y las interleucinas (IL) 1 y 6, las cuales son liberadas por macrófagos activados y células endoteliales.

Si bien la mayoría de las personas tiene anticuerpos antiestafilocócicos, se desconoce si sus niveles son cualitativa o cuantitativamente suficientes para proteger de la infección. Los anticuerpos anticapsulares y anti-MSCRAMM facilitan la opsonización *in vitro* y han demostrado ser capaces de proteger contra la infección en varios modelos animales. No han logrado prevenir las infecciones estafilocócicas en estudios clínicos.

Patogenia de la enfermedad mediada por toxinas *S. aureus* produce tres tipos de toxinas: citotoxinas (descritas en párrafos anteriores); superantígenos, son toxinas pirógenas; y toxinas exfoliativas. Tanto los datos

Biblioteca Médica Virtual

epidemiológicos como los obtenidos de animales sugieren que los anticuerpos antitoxinas protegen de la enfermedad en el TSS, la intoxicación alimentaria por estafilococos y el síndrome estafilocócico de dermatitis exfoliativa (SSSS, *staphylococcal scalded skin syndrome*). El cuadro patológico surge después de la síntesis y absorción de la toxina, y cuando ésta inicia la respuesta del hospedador.

ENTEROTOXINA Y TOXINA 1 DEL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO Los superantígenos toxínicos de acción pirógena son una familia de proteínas de tamaño molecular pequeño, con estructuras semejantes, que originan dos enfermedades: TSS e intoxicación alimentaria. El primero es consecuencia de la facultad que tienen las enterotoxinas y la toxina 1 del síndrome de choque tóxico (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin 1*) de actuar como mitógenos en los linfocitos T. En el proceso normal de presentación de antígenos, éstos se procesan al principio en el interior de la célula y, después, los péptidos son presentados en el surco del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de clase II, lo que desencadena una respuesta medida en los linfocitos T. Por el contrario, las enterotoxinas se unen de manera directa a la región invariable del MHC (por fuera del surco mencionado). Después, las enterotoxinas se unen a los receptores del linfocito T a través de la cadena vβ, lo que da lugar a una drástica sobreexpansión de los clones de linfocitos T (hasta 20% de la población total de linfocitos T). La consecuencia de dicha expansión celular es una "tormenta de citocinas", en la que se liberan mediadores de la inflamación como el interferón (IFN) γ, las interleucinas 1 y 6, y los factores de necrosis tumoral α y β (TNF-α y TNF-β). El resultado es un cuadro multisistémico en el que aparece una constelación de signos y síntomas, como mialgias, fiebre, erupciones e hipotensión. Estos datos son similares a los que aparecen en el choque endotoxínico; sin embargo, los mecanismos patógenos son diferentes. La liberación de endotoxina procedente del aparato digestivo podría intensificar por sinergismo los efectos de la toxina.

Otra región de la molécula de enterotoxina ocasiona los síntomas de intoxicación alimentaria. Las enterotoxinas son termoestables y sobreviven en entornos que destruirían a las bacterias. El cuadro patológico aparece por la ingestión de la toxina preformada y, en consecuencia, el periodo de incubación es breve (1-6 h). La toxina estimula el nervio neumogástrico y el centro del vómito en el encéfalo; también parece estimular la actividad peristáltica del intestino.

TOXINAS EXFOLIATIVAS Y SSSS Estas toxinas causan el síndrome exfoliativo estafilocócico, más común en recién nacidos. Las toxinas que ocasionan enfermedad en los seres humanos se han dividido en dos serotipos: ETA y ETB. Estas toxinas son serina proteasas, que dividen las cadherinas en la capa superficial de la piel, lo que desencadena la exfoliación. El resultado es la dehiscencia de la epidermis a nivel de la granulosa, fenómeno que origina la descamación superficial de la piel típica de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por *S. aureus* pueden diagnosticarse con facilidad por medio de la tinción de Gram (fig. 142-1) y por el examen microscópico del contenido del absceso o del tejido infectado. El cultivo sistemático del material infectado suele generar resultados positivos, y los cultivos de sangre a veces son positivos incluso cuando la infección se localiza en zonas extravasculares. *S. aureus* es raro en un cultivo contaminante. Para el diagnóstico rápido de la infección se han aplicado métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Ahora se cuenta con varias pruebas que se aplican en el sitio de atención a fin de detectar a los pacientes colonizados con MRSA. Sigue siendo un gran problema diagnóstico dilucidar si las personas con bacteriemia corroborada por *S. aureus* también tienen endocarditis infecciosa o algún foco metastásico infeccioso. De manera invariable, los hemocultivos positivos sugieren una infección endovascular del tipo de la endocarditis (véase "Bacteriemia, septicemia y endocarditis infecciosa", más adelante).

SÍNDROMES CLÍNICOS

(Cuadro 142-1)

Infecciones de piel y tejidos blandos *S. aureus* origina infecciones cutáneas de diversa índole, muchas de las cuales son causadas por estreptococo del grupo A o (con menos frecuencia) por otras especies de estreptococo. Entre los factores predisponentes más comunes están las dermatosis, daños de la piel (como el causado por picaduras de insectos o traumatismos menores), inyecciones (como en el caso de la diabetes o el consumo de drogas inyectables) y la falta de aseo personal. Estas infecciones se caracterizan por la formación de vesículas pustulosas que suelen comenzar en los folículos pilosos y se propagan a los tejidos vecinos. La *foliculitis* es una infección superficial que afecta el folículo piloso en la que hay una zona central de purulencia (pus) rodeada de induración y eritema. Los *forúnculos* son lesiones más extensas y dolorosas que suelen aparecer en las regiones pilosas y húmedas del cuerpo, y se extienden desde el folículo piloso hasta transformarse en un absceso verdadero con una zona de purulencia central. El *ántrax* se sitúa con mayor frecuencia en la parte inferior del cuello y es todavía más doloroso y grave porque surge de la coalescencia de otras lesiones que abarcan la capa más profunda del tejido subcutáneo. En términos generales, los forúnculos y el ántrax se identifican con facilidad porque de ellos mana pus al oprimirlos o en forma espontánea. Otras infecciones cutáneas por *S. aureus* son el impétigo y la celulitis. *S. aureus* es una de las causas más frecuentes de infección de heridas quirúrgicas.

En 1-3% de las madres lactantes surge mastitis. El cuadro infeccioso, que suele aparecer a las 2-3 semanas después del parto, se caracteriza por manifestaciones que van desde celulitis, hasta formación de abscesos. En los casos más graves surgen signos de tipo general, como fiebre y escalofríos.

Infecciones de tejidos musculoesqueléticos *S. aureus* es uno de los microorganismos que más origina infecciones óseas (por diseminación hematógena y también por propagación de un tejido blando vecino). En los niños, la *osteomielitis hematógena* afecta muy a menudo los huesos largos. El cuadro inicial consiste en fiebre y dolor óseo o intolerancia a soportar pesos. Aumenta el número de leucocitos y la velocidad de eritrosedimentación. Los cultivos de sangre son positivos en 50% de los casos. Casi siempre resultan diagnósticos los cultivos y el estudio histopatológico de muestras óseas.

CUADRO 142-1 Enfermedades causadas por *Staphylococcus aureus*

Infecciones de piel y tejidos blandos
Foliculitis
Furúnculo, ántrax
Celulitis
Impétigo
Mastitis
Infecciones de incisiones quirúrgicas
Infecciones musculoesqueléticas
Artritis séptica
Osteomielitis (hematógena o a causa de propagación por contigüidad)
Piomiositis
Abscesos del psoas
Infecciones de vías respiratorias
Neumonía por respiradores u hospitalaria
Émbolos pulmonares sépticos
Neumonía posviral (como gripe)
Empiema
Bacteriemia y sus complicaciones
Septicemia, choque séptico
Focos metastásicos de infección (en riñones, articulaciones, huesos, pulmones)
Endocarditis infecciosa
Endocarditis infecciosa
Por drogas inyectables
En válvulas originales
En prótesis valvulares
Hospitalaria
Infecciones en dispositivos (como catéteres intravasculares o prótesis articulares)
Enfermedades mediadas por toxinas
Síndrome de choque tóxico
Intoxicación alimentaria
Síndrome exfoliativo estafilocócico
Infecciones invasoras extrahospitalarias por *S. aureus* resistente a meticilina
Fascitis necrosante
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
Neumonía necrosante
Púrpura fulminante

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 142-2 Osteomielitis vertebral por *S. aureus* que afecta el disco torácico situado entre T9 y T10. La resonancia magnética sagital después de administrar medio de contraste en la columna vertebral, demuestra destrucción del espacio intervertebral T9-T10 con refuerzo (*flecha larga*). Se observa roce en la médula dorsal y una acumulación epidural que se extiende desde T9 hasta T11 (*flechas cortas*).

En los adultos, la osteomielitis hematógena que afecta los huesos largos es menos frecuente. Sin embargo, uno de los cuadros clínicos iniciales más comunes es la *osteomielitis vertebral*. Este trastorno suele observarse en personas con endocarditis, sometidas a hemodiálisis, diabéticos y en adictos a drogas inyectables. Las infecciones de las vértebras pueden aparecer con dorsalgia intensa y fiebre, pero su presentación también es menos grave, con dorsalgia crónica y febrícula. *S. aureus* es el patógeno que más causa abscesos epidurales, complicación que puede originar una afectación neurológica. La persona se queja de dificultad para orinar o caminar, y de dolor radicular, además de los síntomas propios de la osteomielitis. La intervención quirúrgica en estos casos suele constituir una urgencia médica.

Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) es la modalidad de imagen más confiable para ayudar a establecer el diagnóstico de osteomielitis **(fig. 142-2)**. Las radiografías sistemáticas constituyen un primer paso apropiado, pero los datos pueden ser normales hasta 14 días después de la aparición de los síntomas. Si es imposible realizar una MRI, la CT es una alternativa aceptable.

Las infecciones óseas originadas por la propagación desde tejidos vecinos tienden a surgir de infecciones de tejidos blandos, como en el caso de las úlceras diabéticas o vasculares, operaciones y traumatismos. El hecho de que el hueso quede al descubierto, haya una fístula húmeda, no cicatrice la lesión o que de ella emane en forma ininterrumpida algún tipo de secreción, sugiere afectación del hueso subyacente, lo cual se diagnostica mediante el cultivo óseo y el examen histopatológico (que revela, p. ej., datos de infiltración de PMN). La contaminación del material de cultivo por microorganismos de los tejidos vecinos dificulta el diagnóstico de osteomielitis cuando no se ha logrado la confirmación con métodos histopatológicos. Las muestras obtenidas durante la cirugía son más confiables. A veces es difícil distinguir con radiografías entre osteomielitis e infección de tejidos blandos suprayacentes con osteítis subyacente.

Tanto en niños como en adultos, *S. aureus* es la causa más frecuente de *artritis séptica* en articulaciones nativas. La infección evoluciona con rapidez y puede acompañarse de destrucción articular extensa si no se trata. El cuadro se presenta con fiebre, hinchazón articular y dolor intenso al mover la articulación afectada. El líquido aspirado de la articulación es turbio, tiene >50 000 PMN/μL y presenta cocos grampositivos en cúmulos en el estudio con tinción de Gram (fig. 142-1). En los adultos, la artritis puede deberse a traumatismos, operaciones o diseminación hematógena. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son rodillas, hombros, caderas e interfalángicas. El cuadro suele comenzar en articulaciones que ya estaban dañadas por artrosis o artritis reumatoide. También se observan infecciones yatrógenas secundarias a aspiraciones o a la inyección de fármacos en la articulación. En dichas situaciones se siente mayor dolor e hinchazón en la articulación afectada, junto con fiebre.

La *piomiositis* es una infección rara del músculo estriado que se presenta sobre todo en climas tropicales, pero también ocurre en pacientes inmunodeprimidos o infectados con VIH. Es de suponer la aparición de una bacteriemia oculta. La piomiositis se manifiesta con fiebre, edema y dolor superpuesto al músculo afectado. La aspiración de líquido del tejido afectado revela pus. Si bien un antecedente de traumatismo guarda relación con la infección, no se ha esclarecido bien su patogenia.

Infecciones de vías respiratorias Cuando son causadas por *S. aureus* se observan en algunas situaciones clínicas precisas. *S. aureus* es la causa de infecciones graves en recién nacidos y lactantes, y se manifiestan al principio por disnea, fiebre e insuficiencia respiratoria. En las radiografías de tórax se advierten neumatoceles (cavidades de pared delgada y contornos filamentosos). El neumotórax y el empiema son complicaciones conocidas.

En los adultos, las infecciones pulmonares hospitalarias por *S. aureus* surgen en pacientes intubados que se atienden en unidades de cuidados intensivos. Los individuos con colonización nasal tienen más riesgo de sufrirlas. El cuadro inicial es similar al que se observa en las infecciones pulmonares causadas por bacterias de otro tipo. Los pacientes generan volúmenes crecientes de esputo purulento y terminan por mostrar un cuadro disneico con fiebre y nuevos infiltrados pulmonares. Distinguir la neumonía bacteriana de las otras causas de insuficiencia respiratoria o nuevos infiltrados pulmonares en los enfermos en estado crítico es difícil y depende de una serie de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio.

Las infecciones extrahospitalarias de vías respiratorias causadas por *S. aureus* surgen después de cuadros virales (a menudo gripe [influenza]). Las manifestaciones iniciales son fiebre, generación de esputo sanguinolento y presencia de neumatoceles en 50% de los campos pulmonares o de múltiples infiltrados pulmonares irregulares. El diagnóstico se establece con tinción de Gram y cultivo del esputo. Los cultivos de sangre, a pesar de ser útiles, por lo regular no arrojan resultados positivos.

Bacteriemia, septicemia y endocarditis infecciosa La bacteriemia por *S. aureus* puede complicarse con cuadros como septicemia, endocarditis, vasculitis o siembra metastásica (acumulaciones de pus o supuración en tejidos de otras localizaciones). Entre los tejidos afectados con mayor frecuencia están los huesos, las articulaciones, los riñones y los pulmones; se calcula que la frecuencia de siembras metastásicas durante la bacteriemia llega incluso a 31%. La incidencia de complicaciones aumenta con la bacteriemia.

Es difícil identificar estas complicaciones sólo con métodos de diagnóstico clínico y pruebas de laboratorio. Entre los trastornos coexistentes que aparecen junto con la bacteriemia por *S. aureus* y agravan el riesgo de complicaciones están la diabetes, infección por VIH e insuficiencia renal. Otros factores del hospedador que implican mayor riesgo de complicaciones son el cuadro inicial con bacteriemia por *S. aureus* de origen extrahospitalario (excepto en los consumidores de drogas inyectables), ausencia de algún foco primario identificable y uso de dispositivos protésicos u otro material.

En términos clínicos, la septicemia por *S. aureus* se manifiesta de un modo semejante al de las septicemias por otras bacterias; por lo regular se observa la secuencia de cambios hemodinámicos ya descrita (que comienza con alcalosis respiratoria y manifestaciones clínicas como hipotensión y fiebre). El diagnóstico microbiológico se corrobora con los resultados positivos de los cultivos de sangre.

La incidencia global de endocarditis por *S. aureus* ha aumentado en los últimos 20 años; ahora es la principal causa de endocarditis en todo el mundo y conforma 25-35% de los casos. El incremento se debe, por lo menos en parte, al mayor uso de dispositivos intravasculares. Los estudios que utilizaron ecocardiografía transesofágica encontraron una incidencia de endocarditis de ~25% entre los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* causada por un catéter intravascular. Otros factores que conllevan más riesgo de endocarditis son el uso de drogas inyectables, hemodiálisis, portación de dispositivos protésicos intravasculares e inmunodepresión. Los pacientes con dispositivos cardiacos implantables (p. ej., marcapasos permanentes) tienen mayor riesgo de endocarditis o infecciones relacionadas con tales dispositivos. Pese a la disponibilidad de antibióticos eficaces, las tasas de mortalidad siguen fluctuando entre 20 y 40%, lo cual depende tanto del hospedador como de las características de la infección. Las complicaciones de la endocarditis por *S. aureus* son insuficiencia vascular cardiaca, émbolos periféricos, siembras metastásicas y afectación del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., aneurismas micóticos, apoplejías embólicas).

La endocarditis por *S. aureus* se observa en cuatro situaciones clínicas: 1) endocarditis de las cavidades derechas del corazón, relacionada con consumo de drogas inyectables; 2) endocarditis de las válvulas originales de las cavidades izquierdas; 3) endocarditis de las prótesis valvulares, y 4) endocarditis hospitalaria. En cada una de estas situaciones, el diagnóstico se

Biblioteca Médica Virtual

confirma por los antecedentes del paciente y cuando se identifican los estigmas clínicos que sugieren endocarditis. Estos signos son manifestaciones cardiacas, como soplos nuevos o cambiantes en las válvulas del corazón; manifestaciones cutáneas de la endocarditis, como lesiones vasculíticas, nódulos de Osler o lesiones de Janeway; manifestaciones de la enfermedad embólica, y antecedentes que sugieran riesgo de bacteriemia por *S. aureus*. En caso de que no se identifique la antibioticoterapia previa, casi siempre son positivos los cultivos de sangre. La ecocardiografía transtorácica, si bien es menos sensible que la transesofágica, necesita menos penetración corporal y señala la presencia de vegetaciones valvulares. En la actualidad se utilizan los criterios de Duke **(cuadro 123-3)** para ayudar a establecer la probabilidad de este diagnóstico.

La endocarditis aguda derecha de la válvula tricúspide por *S. aureus* suele observarse en los adictos a drogas inyectables. El cuadro clásico inicial consiste en fiebre alta, aspecto clínico de intoxicación, dolor pleurítico y generación de esputo purulento (a veces sanguinolento). Las radiografías de tórax muestran datos indicativos de embolias pulmonares sépticas (lesiones circulares pequeñas y periféricas que con el tiempo pueden mostrar cavidades) **(fig. 142-3)**. Un alto porcentaje de personas afectadas carece de antecedentes de valvulopatías. En el comienzo de la enfermedad, el individuo puede mostrar sólo fiebre, sin signos cardiovasculares o de cualquier otra localización; como consecuencia, resulta esencial para el diagnóstico un índice alto de sospecha clínica.

Las personas con antecedentes de daño de válvulas cardiacas muestran al principio una endocarditis que afecta la válvula natural izquierda y que comprende la válvula afectada con anterioridad. Estos enfermos tienden a ser de mayor edad que quienes presentan endocarditis del lado derecho, su pronóstico es peor y la incidencia de complicaciones es mayor (émbolos periféricos, descompensación cardiaca y siembra metastásica).

S. aureus es uno de los patógenos que con mayor frecuencia origina endocarditis en las prótesis valvulares. La infección causada por este microorganismo es especialmente fulminante en el posoperatorio temprano, y conlleva una tasa alta de mortalidad. En casi todos los casos, las medidas médicas no son suficientes por sí solas y es urgente sustituir la válvula. Los enfermos tienden a presentar insuficiencia valvular o abscesos de miocardio que nacen de la región del implante valvular.

La mayor frecuencia de endocarditis hospitalaria (15-30% de los casos, según el estudio) refleja en parte el uso cada vez más frecuente de dispositivos intravasculares. La endocarditis causada por ellos se debe a *S. aureus*; los pacientes están en estado crítico, reciben antibióticos por otras indicaciones y tienen otros cuadros coexistentes, por lo que muy a menudo se pasa por alto el diagnóstico.

Infecciones relacionadas con dispositivos protésicos *S. aureus* contribuye con una gran proporción de las infecciones relacionadas con dispositivos protésicos. Estas infecciones a menudo afectan catéteres intravasculares, válvulas protésicas, dispositivos ortopédicos, catéteres peritoneales o intraventriculares, dispositivos de asistencia ventricular izquierda e injertos vasculares. A diferencia de la presentación menos activa de las infecciones por estafilococos coagulasa negativos, las infecciones por *S. aureus* relacionadas con el dispositivo a menudo se presentan de manera más aguda, y hay manifestaciones locales y generales y tienden a progresar más rápido; estas últimas también tienden a evolucionar con más rapidez. Es frecuente encontrar un absceso en el sitio del dispositivo. La activación de estos abscesos y la obtención de hemocultivos son componentes importantes para establecer el diagnóstico. Las infecciones por *S. aureus* tienden a presentarse poco después de la implantación, a menos que el dispositivo se utilice para acceso (p. ej., catéter intravascular o de hemodiálisis). En el último caso pueden aparecer infecciones en cualquier momento. Al igual que en la mayor parte de las infecciones por dispositivos protésicos, el tratamiento satisfactorio por lo general consiste en retirar el dispositivo. Si se deja colocado será un nido potencial para infecciones persistentes o recurrentes.

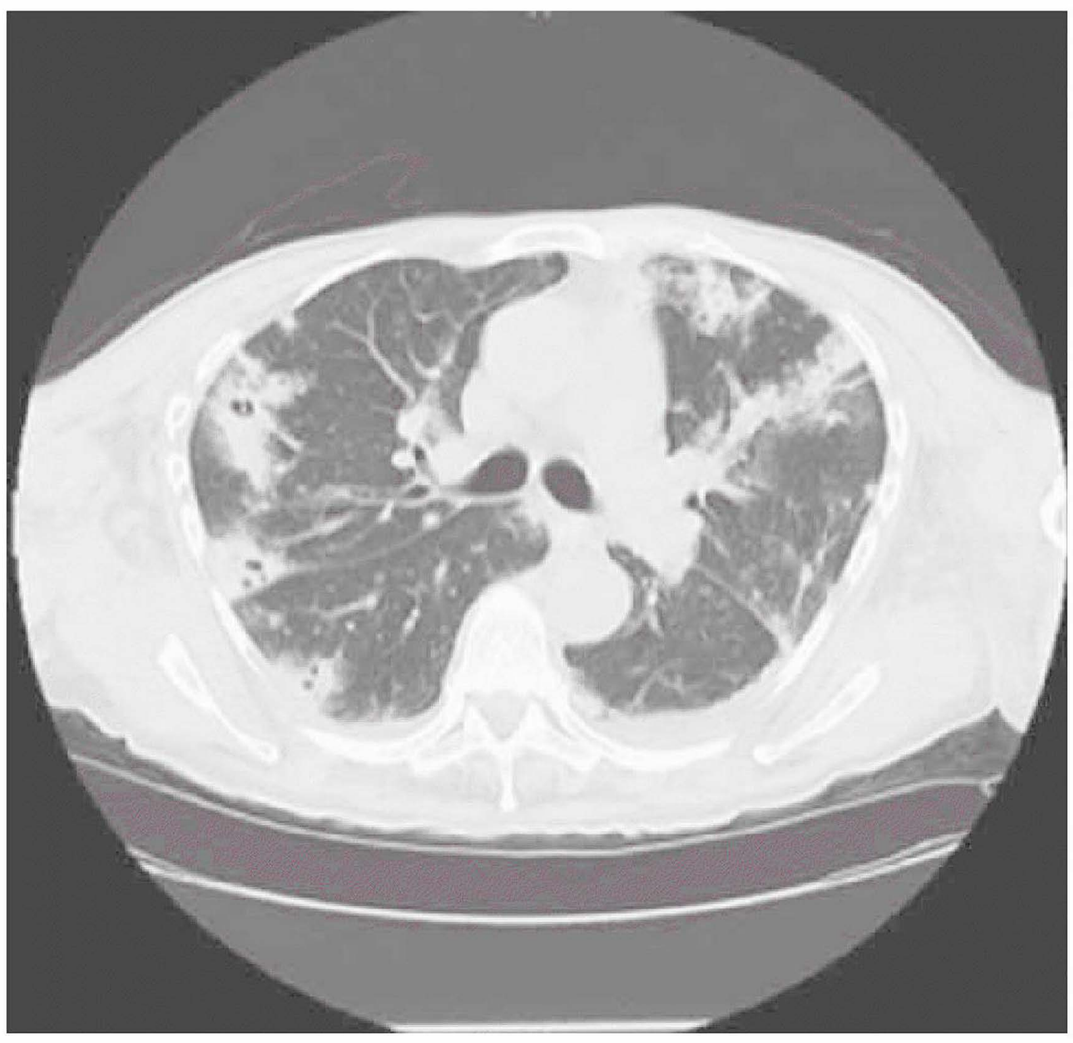


FIGURA 142-3 CT que ilustra embolia pulmonar séptica en un paciente con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Infecciones de vías urinarias Las infecciones de vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*) pocas veces son causadas por *S. aureus*. Su presencia en la orina sugiere diseminación hematógena. Las infecciones ascendentes por ese microorganismo suelen ser consecuencia de la manipulación instrumental del aparato genitourinario.

Infecciones relacionadas con MRSA extrahospitalario Si bien la piel y los tejidos blandos constituyen las ubicaciones más comunes de la infección por CA-MRSA, entre 5 y 10% de estas infecciones es invasiva e incluso llega a ser letal. Algunos ejemplos son fascitis necrosante, neumonía necrosante y septicemia con síndrome de Waterhouse-Friderichsen o púrpura fulminante, que casi nunca se relacionan con *S. aureus* antes de la aparición de CA-MRSA. Estas infecciones potencialmente letales reflejan la mayor virulencia de las cepas de CA-MRSA.

Enfermedades mediadas por toxinas • **INTOXICACIÓN ALIMENTARIA** *S. aureus* constituye una de las principales causas de brotes de infección de origen alimentario en Estados Unidos; en estos casos, si el microorganismo patógeno es *S. aureus*, proviene de la inoculación de una cepa toxígena en los alimentos por manipuladores colonizados. La toxina queda después incluida en productos que favorecen su proliferación, como natillas, ensaladas de papa o carnes preparadas. Aunque se destruya la bacteria por calentamiento, la toxina termoestable se conserva. La enfermedad comienza en forma rápida y sus manifestaciones surgen en 1-6 h después de la ingestión del alimento contaminado. El cuadro se caracteriza por náuseas y vómito, aunque también pueden surgir diarrea, hipotensión y deshidratación. Entre las entidades que se incluyen en el diagnóstico diferencial está la diarrea por otras causas, en particular la causada por toxinas similares (como las elaboradas por *Bacillus cereus*). La rapidez del comienzo, ausencia de fiebre y la naturaleza epidémica del cuadro inicial, deben considerarse sospecha de esta entidad. Los síntomas por lo común se resuelven en 8-10 h. Para confirmar el diagnóstico se demuestra la presencia de bacterias o de la enterotoxina en el alimento al que se atribuye el brote. El tratamiento incluye sólo medidas de sostén.

SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO El TSS (*toxic shock syndrome*) despertó la atención a principios de la década de 1980 en Estados Unidos, donde se detectó un gran brote en mujeres jóvenes, por lo demás sanas, en periodo de menstruación. Las investigaciones epidemiológicas señalaron que tales casos guardaban una relación importante con la menstruación y con el uso de un tampón muy absorbente que se había comercializado en fecha reciente. Estudios ulteriores demostraron la participación de la TSST-1 en la enfermedad. Al retirarse el tampón del comercio disminuyó con rapidez la incidencia de la enfermedad; sin embargo, siguen notificándose casos menstruales y no menstruales. Los casos no menstruales se observan con frecuencia en pacientes con infecciones quirúrgicas o heridas posparto, en especial cuando se aplica apósito y vendaje en la herida.

El cuadro clínico inicial es semejante en las formas menstrual y no menstrual del TSS; no es necesaria una infección clínica previa por *S. aureus*. El TSS es consecuencia de la elaboración de una enterotoxina o de TSST-1, una toxina parecida a la enterotoxina y con estructura similar. Más de 90% de los casos menstruales son causados por TSST-1, en tanto que un alto porcentaje de los no menstruales se debe a enterotoxinas (como enterotoxina B). El TSS comienza con síntomas inespecíficos, similares a los del resfriado. En la variedad menstrual, el cuadro comienza 2-3 días después del inicio de la menstruación con fiebre, hipotensión y eritrodermia de intensidad variable. Es frecuente la afectación de las mucosas (p. ej., hiperemia conjuntival). La enfermedad puede evolucionar con rapidez hacia sín-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 142-2 Definición de caso del síndrome de choque tóxico por *Staphylococcus aureus*

Criterios clínicos

Una enfermedad con las siguientes manifestaciones clínicas:

- Fiebre: temperatura ≥38.9 °C
- Exantema: eritrodermia macular difusa
- Descamación: 1-2 semanas después del inicio del exantema
- Hipotensión: presión arterial sistólica ≤90 mm Hg para adultos o por debajo del quinto percentil, por edad, para niños menores de 16 años
- Participación de múltiples sistemas (≥3 de los siguientes sistemas de órganos):
  - Digestivo: vómito o diarrea al inicio de la enfermedad
  - Muscular: mialgia intensa o concentración de creatina fosfocinasa de al menos dos veces el ULN
  - Mucosas: hiperemia vaginal, bucofaríngea o de la conjuntiva
  - Renal: nitrógeno ureico en sangre o concentración de creatinina de al menos dos veces el límite superior de referencia para el laboratorio o sedimento urinario con piuria (≥5 leucocitos por campo de alta potencia) en ausencia de infección del aparato urinario
  - Hepático: concentración total de bilirrubina o aminotransferasa de al menos dos veces el ULN para el laboratorio
  - Hematológico: recuento de plaquetas $<10^5/\mu L$
  - Sistema nervioso central: desorientación o alteraciones en el estado de conciencia, sin signos neurológicos focales en ausencia de fiebre e hipotensión

Criterios de laboratorio

Resultados negativos en las siguientes pruebas, si se obtienen:

- Cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo para otro microorganismo patógeno
- Pruebas serológicas para la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, leptospirosis o sarampión

Clasificación de caso

Probable: un caso que cumple los criterios de laboratorio y en el que se satisfacen 4 de los 5 criterios clínicos

Confirmado: un caso que cumple con los criterios de laboratorio y en el que se satisfacen los 5 criterios clínicos, incluida la descamación (a menos que el paciente muera antes de esta última)

[a] Los hemocultivos pueden ser positivos para *S. aureus*.

ULN, límite superior normal (*upper limit of normal*).

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/toxic-shock-syndrome-other-than-streptococcal/case-definition/2011/).

tomas como vómito, diarrea, confusión, mialgias y dolor abdominal, que reflejan la naturaleza multisistémica del problema y la afectación del hígado, riñones, aparato digestivo, SNC o varios de estos órganos. En la convalecencia, que tiene lugar 1-2 semanas después de comenzar la enfermedad, se descama la piel. Las pruebas de laboratorio muestran hiperazoemia, leucocitosis, hipoalbuminemia, trombocitopenia y anomalías de la función hepática.

El diagnóstico del TSS depende aún de la identificación de un conjunto de signos y manifestaciones, más que de un dato específico, y de que no se cuente con pruebas que denoten la presencia de otras enfermedades normalmente incluidas en el diagnóstico diferencial **(cuadro 142-2)**. Otras entidades que deben considerarse son los efectos tóxicos de las drogas, exantemas virales, fiebre exantemática, septicemia y enfermedad de Kawasaki. El trastorno afecta sólo a las personas que no generan anticuerpos contra la TSST-1. El cuadro puede reaparecer si no hay síntesis de anticuerpos después de la enfermedad.

SÍNDROME ESTAFILOCÓCICO DE DERMATITIS EXFOLIATIVA El SSSS (*staphylococcal scalded-skin syndrome*) suele afectar a recién nacidos y niños. El trastorno varía desde la formación de ampollas circunscritas, hasta la exfoliación de gran parte de la superficie cutánea. La piel suele ser frágil, duele a la palpación y presenta ampollas de paredes finas llenas de líquido. Se rompen con una presión suave, quedando al descubierto las capas subyacentes; en general, el trastorno afecta las mucosas. En la infección más generalizada hay síntomas de carácter general, como fiebre, letargo e irritabilidad con inapetencia. En los casos más extensos se pierden cantidades importantes de líquido. La enfermedad suele surgir después de una infección localizada en alguno de los diversos sitios posibles. La SSSS es menos frecuente en adultos, pero puede aparecer después de infecciones causadas por cepas toxígenas exfoliativas.

INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS COAGULASA NEGATIVOS

Aunque considerablemente menos virulentas que *S. aureus*, los CoNS se encuentran entre las causas más comunes de infecciones de dispositivo protésico, incluida la endocarditis. Cada vez más, éstas también constituyen una causa de endocarditis de válvula nativa e infecciones que amenazan la vida en recién nacidos y en pacientes neutropénicos. Alrededor de la mitad de las especies identificadas de CoNS se han relacionado con infecciones en seres humanos. De estas especies, *S. epidermidis* ha sido el patógeno más común en el ser humano; este integrante de la flora humana aparece en la piel (donde representa la especie bacteriana más abundante) y también en la bucofaringe y la vagina. *Staphylococcus saprophyticus*, una especie resistente a novobiocina, es un patógeno presente en infecciones de vías urinarias.

PATOGENIA

S. epidermidis, entre los CoNS, es la especie que más se asocia a infecciones de los dispositivos protésicos. La infección es un fenómeno bifásico en el que primero se produce la adhesión al dispositivo y después su colonización. *S. epidermidis* está adaptado para colonizar dichos dispositivos gracias a su capacidad de elaborar el polisacárido extracelular (glucocálix o sedimento) que facilita la formación de una biocapa protectora en la superficie del dispositivo.

El material protésico implantado está recubierto de constituyentes hísticos o del suero del hospedador, como fibrinógeno o fibronectina. Estas moléculas actúan como ligandos capaces de tender puentes de unión y de facilitar la adhesión de la bacteria a la superficie del dispositivo. Una serie de proteínas de superficie, como autolisina (AtlE), proteína de unión a fibrinógeno y proteína relacionada con la acumulación (AAP, *accumulation-associated protein*), son importantes en la adhesión a las superficies modificadas o no modificadas de prótesis. El polisacárido adhesina intercelular facilita la colonización estafilocócica subsiguiente y la acumulación en la superficie del dispositivo. En *S. epidermidis*, los genes *ica* se encuentran en cepas relacionadas con infecciones por dispositivos con más frecuencia que en las cepas relacionadas con la colonización de superficies de mucosas. La biopelícula, al parecer, hace las veces de una barrera que protege las bacterias de los mecanismos de defensa del hospedador y también de los antibióticos, y a la vez proporciona un medio adecuado para la maduración y supervivencia de la bacteria.

Otras dos especies de CoNS, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus schleiferi*, originan infecciones más graves (endocarditis en válvulas originales y osteomielitis) que otros estafilococos coagulasa negativos. No se tiene explicación de esta virulencia mayor, aunque las dos especies parecen compartir con *S. aureus* más determinantes de virulencia (p. ej., el factor de agrupación y la lipasa) que otros CoNS.

La capacidad de *S. saprophyticus* de causar UTI en mujeres jóvenes parece asociarse con mayor capacidad de adherirse a las células uroepiteliales. La hemaglutinina-adhesina de 160 kDa pudiera contribuir a esta afinidad.

DIAGNÓSTICO

No es difícil detectar estafilococos coagulasa negativos en los focos de infección o en la corriente sanguínea con los métodos de cultivo microbiológicos comunes, pero la interpretación de los resultados suele ser problemática; estos microorganismos aparecen en gran cantidad en la piel, por lo que a menudo contaminan los cultivos. Se ha calculado que sólo 10-20% de los cultivos de sangre en que se identifican CoNS refleja una bacteriemia verdadera, surgen problemas similares con los cultivos de material procedente de otros sitios. Entre los datos clínicos que sugieren una bacteriemia verdadera están la fiebre, los signos de infección local (p. ej., eritema o drenaje purulento en el sitio del catéter IV), la leucocitosis y los signos sistémicos de septicemia. Entre los resultados de laboratorio que sugieren una bacteriemia verdadera están los múltiples cultivos aislados positivos para la misma cepa (es decir, la misma especie con el mismo antibiotiocograma o con una huella de DNA muy similar), la proliferación de la cepa en el plazo de 48 h y la proliferación de las bacterias en recipientes para aerobios y anaerobios.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Los CoNS pueden originar infecciones de diversa índole en las prótesis de válvulas cardiacas y articulares, injertos vasculares, dispositivos intravasculares y derivaciones en el SNC. En todas las situaciones anteriores el cuadro clínico inicial es semejante. Los signos de la infección circunscrita suelen ser sutiles, la evolución de la enfermedad es lenta y los signos sistémicos escasos. A veces se advierten signos de infección, como drenaje

Biblioteca Médica Virtual

purulento, dolor en el sitio afectado o aflojamiento de la prótesis implantada. Es frecuente la fiebre, aunque no siempre aparece, y a veces hay leucocitosis leve. En ocasiones se incrementan los reactivos de la fase aguda, la velocidad de eritrosedimentación y la concentración de proteína C reactiva.

Como se señaló, las infecciones que no se generan por dispositivos protésicos incluyen endocarditis con válvula nativa debida a CoNS, que constituye alrededor de 5% de los casos. Las infecciones en lactantes prematuros y pacientes neutropénicos a menudo se relacionan con la necesidad de dispositivos intravasculares. *S. lugdunensis* parece ser un microorganismo patógeno más agresivo en esas situaciones, ya que causa mayor mortalidad y destrucción valvular rápida con formación de abscesos.

TRATAMIENTO

Infecciones estafilocócicas

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

El control de la fuente (p. ej., la incisión y el exudado de acumulaciones supurativas o la extracción de dispositivos protésicos infectados), junto con la instauración rápida del tratamiento antimicrobiano apropiado, son esenciales para el plan terapéutico de todas las infecciones estafilocócicas. El surgimiento de MRSA en el ambiente externo ha incrementado la importancia de cultivar todas las acumulaciones para determinar la susceptibilidad antimicrobiana.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

El régimen terapéutico contra la bacteriemia por *S. aureus* suele prolongarse (4-6 semanas) debido al alto riesgo de complicaciones (p. ej., endocarditis, diseminación de los focos de infección). Entre los datos relacionados con bacteriemias complicadas se encuentran: 1) hemocultivos con positividad persistente 96 h después de la institución del tratamiento; 2) adquisición de la infección en el entorno externo; 3) intento fallido para eliminar o drenar con rapidez un foco de infección identificado (p. ej., un catéter intravascular), y 4) presencia de infecciones profundas. Los pacientes con bacteriemias no complicadas casi siempre se identifican por tener un foco de infección que puede eliminarse, respuesta pronta al tratamiento antimicrobiano (es decir, sin fiebre o hemocultivos positivos después de 3-4 días), sin indicios de focos de infección diseminados y sin prótesis implantadas. En estas infecciones, es posible administrar un plan terapéutico de corta duración (dos semanas), por lo regular, la ecocardiografía transesofágica es necesaria para descartar la endocarditis porque ni los datos clínicos ni los de laboratorio pueden detectar con fiabilidad la afectación cardiaca. También está indicada una investigación radiográfica exhaustiva para identificar posibles acumulaciones diseminadas. Todos los sitios corporales sintomáticos deben valorarse de forma cuidadosa.

SELECCIÓN DE ANTIMICROBIANOS

La selección de antimicrobianos para tratar infecciones estafilocócicas coagulasa positivas y coagulasa negativas a menudo es problemática debido a la prevalencia de cepas resistentes a múltiples fármacos y la ausencia de estudios clínicos comparativos. Se ha incrementado la resistencia estafilocócica a la mayor parte de las familias de antibióticos, como los β lactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y (en menor medida) glucopéptidos. Esta tendencia fue mucho más manifiesta en el caso de los CoNS: >80% de las cepas aisladas en hospitales son resistentes a la meticilina, y estas cepas de MRSA también son, en su mayor parte, resistentes al resto de los antibióticos. En vista de que la selección de los antimicrobianos para tratar la infección por *S. aureus* es semejante a la que se hace en las infecciones por CoNS, se exponen juntas las opciones terapéuticas contra dichos patógenos y se resumen en el **cuadro 142-3**.

Como los plásmidos que contienen la enzima penicilinasa están muy diseminados, son pocas las cepas de estafilococos (≤5%) que siguen siendo sensibles a la penicilina. Las cepas resistentes a penicilina se tratan con penicilinas semisintéticas resistentes a la penicilinasa (SPRP, *semisynthetic penicillinase-resistant penicillins*), como la oxacilina o la nafcilina. En la actualidad se usa poco la meticilina, que fue la primera de las SPRP. Otros fármacos que pueden administrarse en estas infecciones son las cefalosporinas; las de segunda y tercera generación no brindan ninguna ventaja terapéutica en comparación con las de primera generación en el tratamiento de las infecciones por estafilococos, y algunas cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftazidima) tienen una actividad considerablemente menor. Los carbapenémicos también tienen una excelente actividad contra *S. aureus* sensible a la meticilina, pero no contra los MRSA. Los carbapenémicos poseen una actividad excelente contra *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA, *methicillin-sensitive* S. aureus), pero no contra MRSA.

Un año después de introducirse la meticilina ya se había informado el aislamiento de un MRSA. Desde esa fecha, la prevalencia del microorganismo se ha incrementado de manera constante. En muchos hospitales, 40-50% de las cepas de *S. aureus* ahora son resistentes a meticilina, y este fenómeno denota resistencia a todas las SPRP y también a todas las cefalosporinas (excepto ceftarolina). La resistencia a la meticilina se explica por la aparición de una nueva proteína de unión a la penicilina (PBP2a, *penicillin-binding protein 2a*); esta proteína es sintetizada por el gen *mecA*, que forma parte de un gran elemento genético móvil (una isla de patogenicidad o genómica), el llamado cromosoma en casete estafilocócico (SCCmec). Se ha planteado la hipótesis de que la adquisición de dicho material genético sea consecuencia de la transferencia horizontal desde una especie afín de estafilococos, como *S. sciuri*. La expresión fenotípica de la resistencia a la meticilina puede ser constitutiva (expresada en todos los microorganismos de una población) o heterogénea (expresada por una parte del total de la población de microorganismos celulares). La detección de la resistencia a meticilina se ve reforzada por el crecimiento de los cultivos a temperaturas reducidas (≤35 °C durante 24 h) y con mayores concentraciones de sal en el medio. Las técnicas de cultivo se reemplazan cada vez más por métodos basados en PCR u otros (p. ej., aglutinación de látex) que permiten la detección rápida de la resistencia a la meticilina.

La vancomicina o la daptomicina se recomiendan como los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones invasoras por MRSA. La susceptibilidad de MRSA a la vancomicina ha disminuido en muchas áreas del mundo. Es importante señalar que la vancomicina es menos eficaz que las SPRP para el tratamiento de infecciones causadas por cepas susceptibles a la meticilina. En pacientes con antecedentes de alergias graves a los β lactámicos, las alternativas a las SPRP para el tratamiento de infecciones invasoras deben usarse sólo después de una cuidadosa consideración. La desensibilización a los β lactámicos sigue siendo una alternativa contra infecciones letales.

Han surgido tres tipos de resistencia estafilocócica a la vancomicina. 1) La concentración mínima inhibidora (MIC, *minimal inhibitory concentration*; una medida de susceptibilidad *in vitro*) "progresiva" se refiere al aumento sostenido en las MIC de vancomicina que se ha detectado en diversas áreas geográficas. Los estudios sugieren que la morbilidad y la mortalidad aumentan en las infecciones que causan las cepas de *S. aureus* con MIC de vancomicina ≥1.5 μg/mL. 2) En 1997 se señaló la aparición en Japón de una cepa de *S. aureus* con menor sensibilidad a la vancomicina (VISA, *vancomycin intermediate* S. aureus). Después se notificó el surgimiento de otras cepas de VISA; todas eran resistentes a meticilina y otros antimicrobianos. Al parecer, las cepas VISA evolucionaron (bajo la presión selectiva de la exposición a la vancomicina) a partir de cepas sensibles a vancomicina pero heterogéneas, y una proporción pequeña de la población bacteriana expresó el fenotipo de la resistencia. No se ha identificado el mecanismo de resistencia propio de los VISA, pero parece consistir en una anomalía de la pared celular. La vancomicina queda atrapada en los enlaces cruzados anormales entre peptidoglucanos y no puede llegar al sitio donde actúa normalmente. Los genes reguladores que participan en el metabolismo de la pared celular parecen desempeñar una función importante en este tipo de resistencia. 3) En 2002 se publicó la identificación de la primera cepa clínica de *S. aureus* resistente a la vancomicina (VRSA, *vancomycin-resistant* S. aureus). La resistencia de esta cepa clínica y de otras notificadas después se debía a la presencia de *vanA*, el gen encargado de la expresión de la resistencia a vancomicina en los enterococos. Dicha observación sugirió que la resistencia se adquiría por transferencia conyugal horizontal a partir de una cepa de *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina. Varios enfermos presentaban MRSA y también enterococos resistentes a vancomicina en los cultivos de material obtenido de los focos de infección. Del gen *vanA* depende la síntesis del dipéptido D-Ala-D-Lac en vez de D-Ala-D-Ala. La vancomicina no puede unirse al péptido alterado. Mientras que las cepas clínicas con MIC ≥1.5 μg/mL han sido relativamente comunes en algunas áreas, las cepas clínicas de VISA y VRSA siguen siendo poco frecuentes.

La daptomicina, un nuevo bactericida parenteral con actividad antiestafilocócica, está autorizada para el tratamiento de las bacteriemias (incluyendo endocarditis de las cavidades derechas del corazón) e infecciones cutáneas complicadas. No es eficaz en las infecciones respiratorias. Este fármaco tiene un mecanismo de acción único: destruye la

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 142-3 Antibioticoterapia para infecciones estafilocócicas[a]

SENSIBILIDAD/ RESISTENCIA DE LA CEPA	FÁRMACO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA(S)	COMENTARIOS
Terapia parenteral para infecciones graves			
Sensible a penicilina	Penicilina G (14 mL/4 h)	Nafcilina u oxacilina (2 g c/4 h), cefazolina (2 g c/8 h), vancomicina (15-20 mg/kg c/8 h[b])	Menos de 5% de las cepas son sensibles a la penicilina. El laboratorio de microbiología clínica debe verificar que las cepas no produzcan lactamasa.
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina (2 g cada 4 h)	Cefazolina (2 g c/8 h[b]), vancomicina (15-20 mg/kg c/8-12 h[b])	Los pacientes con alergia a la penicilina pueden tratarse con una cefalosporina si la alergia no implica una reacción anafiláctica o acelerada. La desensibilización a β lactámicos está indicada en algunos casos de infección grave en la que se necesita actividad bactericida máxima (p. ej., endocarditis de válvula protésica[c]). La β lactamasa tipo A hidroliza en forma rápida la cefazolina y reduce su eficacia en la endocarditis. La vancomicina es menos eficaz que los β lactámicos.
Resistente a meticilina	Vancomicina (15-20 mg/kg c/8-12 h[b]), daptomicina (6-10 mg/kg IV c/24 h[b,c]) para bacteriemia, endocarditis e infecciones de la piel no complicadas	Linezolida (600 mg c/12 h, VO o IV) o ceftarolina (600 mg IV c/8-12 h), telavancina (7.5-10 mg/kg IV c/24 h),[b] TMP-SMX (5 mg [basado en TMP]/kg IV c/8-12 h)[f] Los fármacos más nuevos incluyen tedizolida (200 mg c/24 h, IV o VO), oritavancina (dosis única de 1 200 mg) y dalbavancina (dosis única de 1 500 mg). Estos medicamentos están aprobados sólo para el tratamiento de infecciones cutáneas y de tejidos blandos[g]	Se necesitan pruebas de sensibilidad antes de elegir un fármaco alternativo. La eficacia del tratamiento adyuvante no está bien establecida en muchas situaciones. Linezolida, ceftarolina y telavancina tienen actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de VISA y VRSA. Véase nota al pie para el tratamiento de la endocarditis con válvula protésica.[c]
Resistente a meticilina con resistencia intermedia o completa a vancomicina[e]	Daptomicina (6-10 mg/kg c/24 h[b,d]) para bacteriemia, endocarditis e infecciones cutáneas complicadas	Igual que para cepas resistentes a la meticilina; verificar susceptibilidades a antibiótico *o* Ceftarolina (600 mg IV c/8-12 h) Los fármacos nuevos incluyen tedizolida (200 mg una vez al día, IV o por VO), oritavancina (dosis única de 1 200 mg) y dalbavancina (dosis única de 1 500 mg). Estos medicamentos están aprobados sólo para el tratamiento de infecciones cutáneas y de tejidos blandos	Igual que para las cepas resistentes a la meticilina; verificar susceptibilidades a antibióticos. Ceftarolina se usa tanto sola como en combinación con daptomicina.
Todavía se desconoce (es decir, tratamiento empírico)	Daptomicina (6-10 mg/kg c/24 h[b,d]) para bacteriemia, endocarditis e infecciones cutáneas complicadas	—	El tratamiento empírico se administra cuando se desconoce la susceptibilidad de la cepa. Se recomienda la vancomicina con o sin un β lactámico contra las infecciones por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad o en el hospital debido a la mayor frecuencia de cepas resistentes a la meticilina en el entorno externo. Si las cepas clínicas con una MIC alta de vancomicina (≥1.5 μg/mL) son frecuentes en la comunidad, quizá sea preferible la daptomicina.
Tratamiento oral de las infecciones de piel y tejidos blandos			
Sensible a la meticilina	Dicloxacilina (500 mg/6 h), cefalexina (500 mg/6 h) o cefadroxil (1 g c/12 h)	Minociclina o doxiciclina (100 mg/12 h[b]), TMP-SMX (1 o 2 tabletas/12 h), clindamicina (300-450 mg/kg c/8 h), linezolida (600 mg VO c/12 h), tedizolida (220 mg VO, c/24 h)	Es importante conocer la sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas en cada región geográfica. Todas las secreciones se deben cultivar.
Resistente a la meticilina	Clindamicina (300 a 450 mg/kg c/8 h), TMP-SMX (1-2 tabletas/12 h), minociclina o doxiciclina (100 mg, c/12 h[b]), linezolida (600 mg, c/12 h) o tedizolida (200 mg una vez al dia)	Mismas alternativas como en "Fármaco de elección"	Es importante conocer la sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas en cada región geográfica. Deben drenarse todas las acumulaciones y cultivarse el exudado.

[a] Las dosis recomendadas son para adultos con funciones renal y hepática normales.

[b] La dosis debe ajustarse en pacientes con depuración de creatinina reducida.

[c] Para el tratamiento de la endocarditis con válvula protésica, se recomienda la adición de gentamicina (1 mg/kg c/8 h) y rifampicina (300 mg VO c/8 h), con ajuste de la dosis de gentamicina si se reduce la tasa de depuración de creatinina.

[d] La daptomicina no puede usarse para el tratamiento de la neumonía.

[e] Se han notificado infecciones clínicas por cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina.

[f] El TMP-SMX puede ser menos eficaz que la vancomicina.

[g] Se dispone de datos limitados sobre la eficacia de dalbavancina, oritavancina y tedizolida para el tratamiento de infecciones invasoras.

ds, doble resistencia; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; VISA, *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina; VRSA, *S. aureus* resistente a vancomicina.

Fuente: Modificado de C Liu *et al.*: Clin Infect Dis 52:285, 2011; DL Stevens *et al.*: Clin Infect Dis 59:148, 2014; DL Stevens *et al.*: Med Lett Drugs Ther 56:39, 2014; and LM Baddour *et al.*: Circulation 132:1435, 2015.

Biblioteca Médica Virtual

membrana citoplásmica. Se ha notificado la resistencia estafilocócica a la daptomicina, la cual a veces surge durante el tratamiento. La resistencia puede surgir durante el tratamiento; los pacientes que recibieron previamente vancomicina pueden tener valores altos de MIC de daptomicina. Los enfermos deben controlarse mediante rabdomiólisis con medición de creatinfosfocinasa y por neumonía eosinofílica.

La linezolida (la primera oxazolidinona) es bacteriostática frente a los estafilococos, se tolera bien y tiene la ventaja de que su biodisponibilidad es similar después de su administración oral o parenteral. No se han comunicado resistencias cruzadas con otros inhibidores de la síntesis de proteínas. Los casos de resistencia a dicho fármaco han sido escasos, aunque se ha reportado, como mínimo, una cepa clínica resistente. Sin embargo, se ha notificado resistencia a la linezolida. Los efectos secundarios más graves de la linezolida son trombocitopenia y casos excepcionales de acidosis láctica, neutropenia y de neuropatía periférica; tales reacciones tienden a aparecer después de un curso terapéutico relativamente prolongado.

La tedizolida, una segunda oxazolidinona lanzada en 2014, está disponible en formulaciones tanto orales como parenterales; tiene actividad *in vitro* mejorada contra bacterias grampositivas resistentes a antibióticos, que incluyen estafilococos. La tedizolida se administra una vez al día y los datos sobre su eficacia para el tratamiento de infecciones profundas son limitados.

La ceftarolina es una cefalosporina de quinta generación con actividad bactericida contra MRSA (incluidas las cepas con susceptibilidad reducida a vancomicina y daptomicina). En general, se tolera bien y está aprobada para su uso en neumonías nosocomiales y contra las SSTI.

La telavancina es un derivado lipoglucopéptido parenteral de la vancomicina aprobado para el tratamiento de las SSTI complicadas y neumonías nosocomiales. El medicamento tiene dos destinos: la pared celular y la membrana celular; permanece activo contra las cepas de VISA. Debido a su posible nefrotoxicidad, la telavancina debe evitarse en pacientes con enfermedad renal.

El antibiótico parenteral estreptogramínico llamado quinupristina-dalfopristina, muestra actividad bactericida contra todos los estafilococos, incluyendo las cepas de VISA. Este medicamento, aunque se usa con poca frecuencia debido a su toxicidad (reacciones a la infusión), se ha usado con éxito para tratar infecciones graves por MRSA. En casos de resistencia a la eritromicina o la clindamicina, la quinupristina-dalfopristina es bacteriostática contra los estafilococos.

La dalbavancina y la oritavancina son lipoglucopéptidos de acción prolongada que se administran por vía parenteral, los cuales se han utilizado para tratar las SSTI complicadas. Debido a su larga vida media puede administrarse cada semana. Ambas se han usado en regímenes de dosis única para el tratamiento de SSTI. Los datos relativos a su uso para el tratamiento de infecciones estafilocócicas invasoras son limitados.

Las quinolonas muestran una actividad *in vitro* razonable contra dichos microorganismos, pero ha aumentado poco a poco la frecuencia con que surge la resistencia a las fluoroquinolonas, en particular entre los microorganismos resistentes a la meticilina. De interés particular entre las MRSA es la posible aparición de resistencia a las quinolonas durante el tratamiento. Por tanto, las quinolonas no se recomiendan para infecciones por MRSA. La resistencia a estos fármacos es más bien un fenómeno cromosómico y se debe a mutaciones en los genes de la topoisomerasa IV o la girasa del DNA, aunque podrían contribuir también las bombas de eflujo plurifarmacológicas. Las nuevas quinolonas tienen mayor actividad *in vitro* contra los estafilococos, pero no se sabe si ello se podría traducir en una intensificación de la actividad *in vivo*.

La tigeciclina, un análogo de la minociclina de amplio espectro, tiene actividad bacteriostática contra MRSA y está aprobada para su uso en SSTI, así como infecciones intraabdominales causadas por *S. aureus*. No se recomienda para el tratamiento de infecciones invasoras. Otros antibióticos más antiguos, como la minociclina, la doxiciclina, la clindamicina y el trimetoprim-sulfametoxazol, se han administrado con éxito para tratar infecciones por MRSA.

Las combinaciones de medicamentos antiestafilocócicos se han utilizado para potenciar la actividad bactericida en el tratamiento de infecciones profundas, acortar la duración del plan terapéutico (p. ej., para la endocarditis del hemicardio derecho) o para optimizar el tratamiento empírico cuando la susceptibilidad de la cepa clínica a la meticilina aún se desconoce (p. ej., al usar un β lactámico más vancomicina). Entre los antimicrobianos adicionales que se administran con frecuencia se encuentran la rifampicina, la gentamicina o el ácido fusídico (no disponible en Estados Unidos). Hasta la fecha, los estudios clínicos no han documentado un beneficio terapéutico de estas combinaciones diferentes; informes recientes han aumentado la preocupación sobre la posible nefrotoxicidad de la gentamicina y las reacciones adversas a la rifampicina y las interacciones con este último fármaco. Como resultado, el uso sistemático de gentamicina en combinación con β lactámicos u otros antimicrobianos ya no se recomienda para el tratamiento de la endocarditis con válvula nativa. La rifampicina se sigue utilizando para el tratamiento de infecciones relacionadas con dispositivos protésicos y contra la osteomielitis.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA SITUACIONES ESPECÍFICAS

Tratamiento empírico Por lo general, se indica la cobertura empírica contra MRSA. La adición de un β lactámico a la vancomicina proporciona un régimen terapéutico inicial más eficaz, en caso de que la cepa clínica sea susceptible a la meticilina y pueda ofrecer una sinergia en las infecciones por SARM. En este momento, continúa siendo incierto si la daptomicina es preferible cuando las MIC altas de vancomicina (>1.5 μg/mL) son frecuentes en un lugar específico.

Tratamiento de rescate A veces se necesita este tipo de tratamiento contra las infecciones por *S. aureus* complicadas cuando la bacteriemia persiste (es decir, durante más de 3-4 días) a pesar de régimen terapéutico apropiado. Hay escasos indicios de alta calidad que sirven como guía para el tratamiento de rescate. La combinación de daptomicina o vancomicina con un antibiótico β lactámico (p. ej., ceftarolina) se ha utilizado con éxito para tratar pacientes con bacteriemia por MRSA persistente, incluso aquellos con cepas clínicas que muestran susceptibilidad reducida a estos antimicrobianos. Esta combinación parece mejorar la actividad bactericida de la daptomicina al reducir la carga bacteriana de la superficie celular y, por tanto, permitir mayor unión de la daptomicina. Para la vancomicina, la combinación puede permitir una unión más estratégica al sitio donde se dirige con un espesor reducido de la pared celular. Otras combinaciones han incluido trimetoprim-sulfametoxazol o rifampina combinados con daptomicina. La linezolida o la ceftarolina también se han administrado como fármacos alternativos solos.

Endocarditis La endocarditis por *S. aureus* suele ser una infección aguda que pone en peligro la vida, por consiguiente, la obtención rápida de sangre para realizar cultivos debe ser seguida por la administración inmediata de tratamiento antimicrobiano empírico. Para la endocarditis con válvula nativa se recomienda el tratamiento con un β lactámico. Si se aísla una cepa de MRSA, está indicada la vancomicina (15-20 mg/kg cada 8-12 h, administrada en dosis iguales hasta un total de 2 g, con la dosis ajustada en caso de enfermedad renal) o daptomicina (6-10 mg/kg cada 24 h). La dosis de vancomicina debe ajustarse con base en las concentraciones mínimas de fármaco, por lo general, los pacientes se tratan durante 6 semanas. Para la endocarditis con válvula protésica, a menudo es necesaria la cirugía además del régimen terapéutico con antibióticos. La combinación de un β lactámico o, si la cepa clínica es resistente a éstos, se recomienda vancomicina o daptomicina, con un aminoglucósido (gentamicina, 1 mg/kg IV cada 8 h) durante 2 semanas y rifampicina (300 mg por vía oral o IV cada 8 h) durante 6 semanas o más.

Infecciones óseas y articulares Para la osteomielitis hematógena o la artritis séptica en niños, es adecuado un ciclo terapéutico de cuatro semanas, en adultos el tratamiento es más prolongado. En las modalidades crónicas de la osteomielitis es necesario el desbridamiento quirúrgico en combinación con el tratamiento antimicrobiano. Para las infecciones articulares, un componente crucial del plan terapéutico es la aspiración repetida o la artroscopia de la articulación afectada para evitar el daño de los leucocitos. La combinación de rifampicina con ciprofloxacina se ha utilizado con éxito para tratar o suprimir infecciones de las articulaciones protésicas, en especial cuando el dispositivo no se puede extraer. La eficacia de esta combinación quizá signifique mayor actividad contra los estafilococos en las biopelículas, así como la consecución de concentraciones intracelulares efectivas.

Infecciones cutáneas y de tejidos blandos El aumento de SSTI causado por CA-MRSA ha llamado la atención sobre la necesidad de iniciar un tratamiento empírico apropiado; muchas de estas infecciones responden a la incisión y drenaje solos sin antibióticos. Los antibióticos se seleccionan según los datos locales de susceptibilidad; se han usado varios fármacos orales para tratar estas infecciones, que incluyen clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina, linezolida y tedizoli-

Biblioteca Médica Virtual

da. El régimen terapéutico parenteral sólo se administra contra infecciones más complicadas.

Síndrome de choque tóxico El tratamiento de apoyo con la reversión de la hipotensión es el pilar del plan terapéutico contra el TSS. Tanto los líquidos como los presores pueden ser necesarios. Los taponamientos u otro material de vendaje deben retirarse con rapidez. Algunos investigadores recomiendan el tratamiento con una combinación de clindamicina y una penicilina semisintética o (si la cepa clínica es resistente a la meticilina) vancomicina. Se recomienda la clindamicina porque, como inhibidor de la síntesis de proteínas, reduce la síntesis de toxinas *in vitro*; la linezolida también parece ser eficaz. Se indica una penicilina semisintética o un glucopéptido para eliminar cualquier posible foco de infección y erradicar el estado de portador persistente que podría aumentar la probabilidad de una enfermedad recurrente. Informes anecdóticos documentan el uso exitoso de inmunoglobulina IV para tratar el TSS. Los glucocorticoides no se recomiendan para el tratamiento de esta enfermedad.

Otras enfermedades mediadas por toxinas El tratamiento para la intoxicación alimentaria por estafilococos es de apoyo; para SSSS, el plan terapéutico antiestafilocócico se dirige al sitio primario de la infección.

PREVENCIÓN

A fin de prevenir infecciones por *S. aureus* en el entorno hospitalario hay que lavarse las manos y prestar atención a los métodos más apropiados de aislamiento. Por medio de estudios cuidadosos de detección de portadores de MRSA y prácticas de aislamiento estrictas, algunos países escandinavos han logrado resultados extraordinariamente satisfactorios a la hora de evitar la introducción y diseminación del MRSA en los hospitales.

Las estrategias para eliminar la colonización, en las que se utilizan técnicas universales y enfocadas con fármacos tópicos (p. ej., mupirocina) para eliminar la colonización nasal y clorhexidina para eliminar la colonización cutánea con *S. aureus*, han tenido éxito en algunas instalaciones (p. ej., unidades de cuidados intensivos) en las que el riesgo de infección es alto. Un análisis de estudios clínicos sugiere que también puede reducirse la incidencia de infecciones posoperatorias entre personas con colonización nasal de *S. aureus*.

El "envoltorio" (que consiste en una serie de intervenciones médicas en una secuencia de varios pasos prescritos) ha reducido el número de infecciones hospitalarias por diversos procedimientos, como la introducción de catéteres IV, donde el estafilococo es uno de los principales microorganismos patógenos **(cuadro 137-3)**. Se han investigado diversas estrategias de vacunación para prevenir las infecciones por *S. aureus*, tanto activas (p. ej., vacuna a base de un conjugado de polisacárido de proteínas capsulares) como pasivas (p. ej., anticuerpo contra el factor de aglomeración), sin embargo, ninguna ha tenido éxito para fines profilácticos ni terapéuticos en los estudios clínicos.

Las estrategias para prevenir infecciones recurrentes por *S. aureus* en la comunidad han tenido buenos resultados limitados. Se han estudiado la descolonización con mupirocina intranasal y los lavados con clorhexidina del individuo infectado, y la descolonización adicional de quienes comparten la casa combinada con la limpieza ambiental de superficies y artículos personales. Para personas con una extensa enfermedad cutánea e infecciones recurrentes, el uso de baños de lejía (p. ej., media taza de cloro en una bañera llena hasta un cuarto de su capacidad) puede ser útil.

LECTURAS ADICIONALES

BECKER K *et al.*: Coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 27: 870, 2014.

DELEO FR *et al.*: Community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 375:1557, 2010.

HOWDEN BP *et al.*: Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: Resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. Clin Microbiol Rev 23:99, 2010.

KNOX J *et al.*: *Staphylococcus aureus* infections: Transmission within households and the community. Trends Microbiol 23:437, 2015.

KULLAR R *et al.*: When sepsis persists: A review of MRSA bacteraemia salvage therapy. J Antimicrob Chemother 71:576, 2016.

MILLER L *et al.*: Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. N Engl J Med 372:1093, 2015.

TONG SY *et al.*: *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev 28:603, 2015.

143 Infecciones estreptocócicas

Michael R. Wessels

La microflora humana normal que coloniza las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias se compone de muchas variedades de estreptococos; algunas de estas especies suponen causas importantes de enfermedad para las personas. El estreptococo del grupo A ([GAS, *group A Streptococcus*], *Streptococcus pyogenes*) es el microorganismo causal de la faringitis estreptocócica, una de las infecciones bacterianas más frecuentes de los niños en edad escolar, y de dos síndromes posinfecciosos: fiebre reumática aguda (ARF, *acute rheumatic fever*) y glomerulonefritis posestreptocócica (PSGN, *poststreptococcal glomerulonephritis*). El estreptococo del grupo B ([GBS, *group B Streptococcus*] o *S. agalactiae*), es la principal causa de septicemia y meningitis bacterianas de los recién nacidos, y una de las más importantes de endometritis y fiebre de las parturientas. Los estreptococos *viridans* son los causantes más comunes de endocarditis bacteriana. Los enterococos, que tienen una morfología similar a la de los estreptococos, se consideran un género independiente con base en los estudios de homología del DNA. Por tanto, las especies que antes se denominaban *S. faecalis* y *S. faecium* ahora se llaman *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, respectivamente. **Los enterococos se describen en el capítulo 144.**

Los estreptococos son bacterias grampositivas esféricas u ovoideas que, de modo característico, forman cadenas cuando crecen en medios líquidos. La mayor parte de los estreptococos que causa infecciones humanas son anaerobios facultativos, aunque se conocen algunos anaerobios estrictos. Los estreptococos son patógenos de cultivo muy exigente, que precisan medios enriquecidos para crecer en el laboratorio. Los médicos y microbiólogos clínicos suelen identificarlos según cualquiera de los diversos sistemas de clasificación, como el perfil de hemólisis, el grupo de Lancefield, el nombre de la especie o un nombre común o trivial. Muchos de los estreptococos asociados a infecciones del ser humano producen una zona de hemólisis completa (β) alrededor de la colonia bacteriana cuando se cultiva en agar con sangre. Los estreptococos β hemolíticos que forman colonias grandes (≥0.5 mm) en agar sangre se clasifican según el sistema de Lancefield, una ordenación serológica basada en la reacción de antisueros específicos con antígenos hidrocarbonados de la pared celular bacteriana. Salvo raras excepciones, todos los microorganismos encuadrados en los grupos A, B, C y G de Lancefield son β hemolíticos, y cada uno se vincula con patrones característicos de infección humana. Otros estreptococos originan una zona de hemólisis parcial (α) que a menudo confiere una tonalidad verdosa al agar. La identificación posterior de estos estreptococos α hemolíticos se basa en las pruebas bioquímicas; se conocen, entre otros, *S. pneumoniae* **(cap. 141)**, causa importante de neumonía, meningitis y otras infecciones, y diversas especies de estreptococos denominadas en conjunto estreptococos *viridans*, que forman parte de la microflora bucal normal y constituyen importantes microorganismos causales de la endocarditis bacteriana subaguda. Por último, hay algunos estreptococos que no producen hemólisis; este modelo se denomina a veces *hemólisis gamma*. Entre los estreptococos clasificados serológicamente dentro del grupo D, los enterococos se consideran un género independiente **(cap. 144)**. La clasificación de los principales grupos de estreptococos que causan infecciones en el ser humano se resume en el **cuadro 143-1**.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

El grupo A de Lancefield consta de una sola especie de *S. pyogenes*; como indica su nombre, este microorganismo se vincula con diversas infecciones supurativas. Además, los GAS pueden desencadenar los síndromes posinfecciosos de la ARF (asociada en forma exclusiva a la infección por *S. pyogenes*; **cap. 352**) y la PSGN **(cap. 308)**.



En todo el mundo, las infecciones por estreptococos del grupo A y sus secuelas posinfecciosas (en especial fiebre reumática aguda y cardiopatía reumática) contribuyen a unos 500 000 decesos por año. Si bien los datos son incompletos, se considera que las frecuencias de todas las formas de infección por estreptococos del grupo A y de cardiopatía reumática son 10 veces más altas en países de escasos recursos que en los países desarrollados **(fig. 143-1)**.

PATOGENIA

Los GAS elaboran distintos componentes de la superficie celular y productos extracelulares importantes tanto para la patogenia de la infección

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 143-1 Clasificación de los estreptococos

GRUPO DE LANCEFIELD	ESPECIES REPRESENTATIVAS	MODELO HEMOLÍTICO	INFECCIONES TÍPICAS
A	*S. pyogenes*	β	Faringitis, impétigo, celulitis, fiebre escarlatina
B	*S. agalactiae*	β	Septicemia neonatal y meningitis, infección puerperal, infecciones de vías urinarias, infección de ulcera diabética, endocarditis
C, G	*S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis*	β	Celulitis, bacteriemia, endocarditis
D	Enterococos:[a] *E. faecalis*, *E. faecium*	Por lo general no hemolítico	Infección de vías urinarias, bacteriemia intrahospitalaria, endocarditis
	No enterococos: *S. gallalyticus* (antes *S. bovis*)	Por lo general no hemolítico	Bacteriemia, endocarditis
Variable o no agrupable	Estreptococos *viridans*: *S. sanguis*, *S. mitis*	α	Endocarditis, absceso dental, absceso cerebral
	Grupo *intermedius* o *milleri*: *S. intermedius, S. anginosus, S. constellatus*	Variable	Absceso cerebral, absceso visceral
	Estreptococos anaerobios:[b] *Peptostreptococcus magnus*	Por lo general no hemolítico	Sinusitis, neumonía, empiema, absceso cerebral, absceso hepático

[a] **Véase capítulo 144.** [b] **Véase capítulo 172.**

como para la respuesta inmunitaria del ser humano. La pared celular contiene un antígeno polisacarídico que se libera si se trata el microorganismo con ácido. La reacción de estos extractos ácidos con el antisuero específico del grupo A constituye la base para la clasificación definitiva de una cepa estreptocócica como *S. pyogenes*. La principal proteína de superficie de los GAS es la proteína M, que es la base para la serotipificación de las cepas con antisueros específicos. Las moléculas de la proteína M son estructuras fibrilares ancladas en la pared celular del microorganismo que se proyectan en forma de pelo hacia el exterior de la superficie celular. La secuencia aminoácida del extremo distal o aminoterminal de la molécula de la proteína M es bastante cambiante y explica la variación antigénica de los distintos tipos de proteína M, en tanto las regiones más proximales están relativamente conservadas. Se ha creado una nueva técnica para asignar el tipo M a las cepas estreptocócicas del grupo A que se basa en la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar la región variable del gen de la proteína M. El análisis secuencial del DNA del segmento génico amplificado se puede comparar con una base amplia de datos (creada en los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]) para la asignación del tipo *emm*. El uso de la escritura *emm* ha aumentado el número de tipos de *emm* identificados a más de 200; con este método se evita la necesidad de tipificar los sueros, técnica disponible sólo en algunos laboratorios de referencia. La presencia de proteína M en una cepa estreptocócica del grupo A guarda relación con su capacidad para resistir la destrucción fagocítica en la sangre humana fresca; parece que este fenómeno obedece, por lo menos en parte, a la unión del fibrinógeno plasmático a las moléculas de proteína M sobre la superficie estreptocócica, que dificulta la activación y el depósito de fragmentos opsónicos del complemento en la célula bacteriana. Esta resistencia a la fagocitosis se supera con anticuerpos específicos de la proteína M, por lo que las personas que portan anticuerpos contra un tipo determinado de proteína M debido a una infección previa quedan protegidos frente a las infecciones posteriores por microorganismos del mismo tipo M, pero no de otros tipos.

Los GAS también elaboran, en diversos grados, una cápsula de polisacárido compuesta de ácido hialurónico. Si bien la mayoría de las cepas clínicas de GAS producen una cápsula de ácido hialurónico, las cepas de M tipo 4 o 22 carecen de cápsula, al igual que algunas cepas de M tipo 89. El hecho de que las cepas acapsulares se relacionen con faringitis e infección invasora implica que la cápsula no es esencial para la virulencia. La producción de grandes cantidades de cápsulas de ácido hialurónico por la acción de determinadas cepas confiere un aspecto mucoide característico a las colonias bacterianas. El polisacárido capsular también interviene en la protección de los microorganismos y evita su ingestión y destrucción fagocíticas. A diferencia de lo que sucede con la proteína M, la cápsula del ácido hialurónico es un inmunógeno débil, y los anticuerpos antihialuronato no son importantes para la inmunidad protectora; es probable que este hecho obedezca a la estructura idéntica del ácido hialurónico de los estreptococos y del de los tejidos conjuntivos de los mamíferos. El polisacárido capsular también toma parte en la colonización de la faringe por los GAS al unirse a CD44, una proteína de unión al ácido hialurónico que se expresa en las células epiteliales de la faringe del humano.

Los GAS producen un amplio número de productos extracelulares esenciales para la toxicidad local y general, y para la propagación de la in-

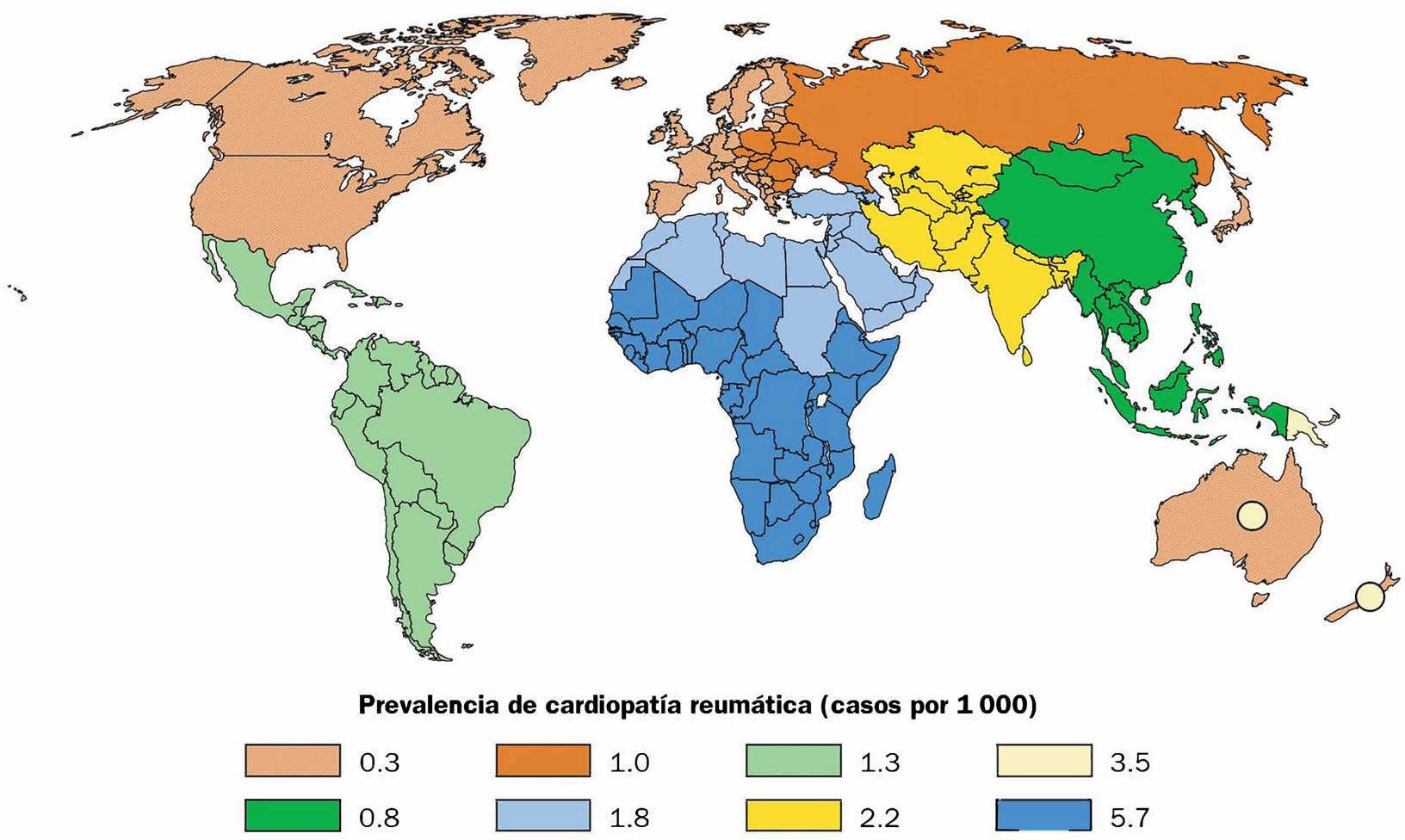


FIGURA 143-1 Prevalencia de la cardiopatía reumática en niños de 5 a 14 años de edad. Los *círculos* en Australia y en Nueva Zelanda representan poblaciones indígenas (y también habitantes de las Islas del Pacifico en Nueva Zelanda). *(Reproducida de JR Carapetis et al.: Lancet Infect Dis 5:685, 2005, con autorización.)*

Biblioteca Médica Virtual

fección en los tejidos. Estos productos comprenden las estreptolisinas S y O, toxinas que lesionan las membranas celulares y explican la hemólisis producida por los microorganismos; la estreptocinasa; las desoxirribonucleasas; la proteasa y las exotoxinas pirógenas A, B y C. Estas últimas, denominadas antes toxinas eritrógenas, ocasionan el exantema de la escarlatina. Desde mediados de 1980, las cepas pirógenas y productoras de exotoxina de los GAS se han relacionado con infecciones invasoras de una gravedad inusitada, como fascitis necrosante y un síndrome general denominado síndrome de choque tóxico estreptocócico (TSS, *toxic shock syndrome*). Hay diversos productos extracelulares que estimulan respuestas específicas de los anticuerpos de gran utilidad para el serodiagnóstico de las infecciones estreptocócicas recientes. Las pruebas de anticuerpos para estreptolisina O y DNasa B se emplean ante todo para detectar una infección estreptocócica previa cuando se sospecha de ARF o glomerulonefritis posestreptocócica (PSGN, *poststreptococcal glomerulonephritis*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Faringitis Aunque afecta a pacientes de todas las edades, la faringitis por GAS es una de las infecciones bacterianas infantiles más comunes y compone 20-40% de los casos de faringitis exudativa en niños, aunque es rara antes de los tres años. Entre los más pequeños, la infección estreptocócica se manifiesta por un síndrome de fiebre, malestar general y linfadenopatía sin faringitis exudativa. La infección se contrae por el contacto con una persona que porte el microorganismo. Las gotitas respiratorias constituyen el mecanismo habitual de diseminación, aunque también se han descrito otras vías, como los brotes propagados en los alimentos; el periodo de incubación dura 1-4 días. Los síntomas comprenden dolor de faringe, fiebre y escalofríos, malestar general y, en ocasiones, molestias abdominales y vómito, ante todo en los niños. Tanto los síntomas como los signos son variables y oscilan entre una molestia leve de la faringe acompañada de signos físicos mínimos, hasta fiebre alta y dolor intenso de faringe asociados a eritema y tumefacción de la mucosa faríngea y la presencia de exudado purulento en la pared posterior de la faringe y los pilares amigdalinos. Cuando la faringitis es exudativa se detectan también adenopatías cervicales, dolorosas con la palpación.

El diagnóstico diferencial de la faringitis estreptocócica comprende otras muchas causas bacterianas y virales de faringitis **(cuadro 143-2)**. No parece probable que obedezca a una infección estreptocócica cuando hay síntomas y signos que indiquen una infección viral (conjuntivitis, rinitis alérgica, tos, ronquera o lesiones ulcerosas leves de la mucosa bucal o faríngea). Debido a la variedad de presentaciones clínicas de la faringitis estreptocócica y al amplio número de microorganismos que pueden producir un cuadro clínico idéntico, el diagnóstico basado tan sólo en pruebas clínicas no resulta fiable. El cultivo faríngeo aún constituye el método de diagnóstico fundamental. El cultivo de una muestra faríngea extraída de manera correcta (frotando en forma enérgica ambos pilares amigdalinos con una torunda estéril) y procesada en forma adecuada, es el método más sensible y específico disponible para establecer un diagnóstico definitivo. Los equipos de diagnóstico rápido que emplean la aglutinación con látex o el enzimoinmunoanálisis de las muestras del exudado complementan el cultivo. Si bien las cifras precisas relativas a la sensibilidad y especificidad varían en los distintos estudios, los equipos de diagnóstico rápido suelen tener una especificidad >95%; por eso, un resultado positivo permite establecer de manera fiable el diagnóstico definitivo y no resulta necesario efectuar un cultivo faríngeo. No obstante, en vista de que las pruebas de diagnóstico rápido son menos sensibles que el cultivo faríngeo (sensibilidad relativa entre 55-90% según los estudios comparativos), los resultados negativos deben confirmarse con un cultivo faríngeo.

CUADRO 143-2 Causas infecciosas de faringitis aguda

MICROORGANISMO	SÍNDROME CLÍNICO RELACIONADO
Virus	
Rinovirus	Resfriado común
Coronavirus	Resfriado común
Adenovirus	Fiebre faringoconjuntival
Virus de gripe (influenza)	Gripe
Virus de parainfluenza	Resfriado, laringitis
Virus coxsackie	Herpangina, enfermedad de mano-pie-boca
Virus del herpes simple	Gingivoestomatitis (infección primaria)
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa
Citomegalovirus	Síndrome similar a la mononucleosis
VIH	Síndrome de infección aguda (primaria)
Bacterias	
Estreptococo del grupo A	Faringitis, fiebre escarlatina
Estreptococo del grupo C o G	Faringitis
Anaerobios mixtos	Angina de Vincent
Arcanobacterium haemolyticum	Faringitis, eritema escarlatiniforme
Neisseria gonorrhoeae	Faringitis
Treponema pallidum	Sífilis secundaria
Francisella tularensis	Tularemia faríngea
Corynebacterium diphtheriae	Difteria
Yersinia enterocolitica	Faringitis, enterocolitis
Yersinia pestis	Peste
Clamidia	
Chlamydia pneumoniae	Bronquitis, neumonía
Chlamydia psittaci	Psitacosis
Micoplasmas	
Mycoplasma pneumoniae	Bronquitis, neumonía

TRATAMIENTO

Faringitis por estreptococos del grupo A (GAS)

Si la faringitis estreptocócica no complicada sigue su curso, los síntomas remiten en 3-5 días. El tratamiento apenas acorta la evolución y se administra ante todo para evitar las complicaciones supurativas y la ARF. Para prevenir ARF, hay que erradicar el microorganismo de la faringe y no sólo resolver los síntomas, y se necesita farmacoterapia con penicilina durante 10 días **(cuadro 143-3)**. En caso de alergia a la penicilina, siempre y cuando la naturaleza de la alergia no sea una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia o urticaria) o alguna otra manifestación con potencial letal (p. ej., eritema grave y fiebre), se utiliza una cefalosporina de primera generación como cefalexina o cefadroxilo.



Otras posibilidades son eritromicina y azitromicina; esta última es más costosa, pero su tolerabilidad gastrointestinal es mejor, se administra una sola vez al día y basta con un régimen terapéutico de cinco días. En las cepas clínicas de varios países, como España, Italia, Finlandia, Japón y Corea, se observa resistencia a la eritromicina y otros macrólidos; quizá este fenómeno es resultado del uso indiscriminado de tal clase de antimicrobianos. En las regiones donde la tasa de resistencia es >5-10% se deben evitar los macrólidos, a menos que se conozcan los resultados de la prueba de sensibilidad.

CUADRO 143-3 Tratamiento de las infecciones por estreptococo del grupo A

INFECCIÓN	TRATAMIENTO[a]
Faringitis	Penicilina G benzatínica, 1.2 mU IM; *o* penicilina V, 250 mg VO cada 8 h o 500 mg VO c/12 h × 10 días (Niños <27 kg; penicilina G benzatínica, 600 000 U IM o penicilina V, 250 mg VO c/8-12 h × 10 días)
Impétigo	Igual que la faringitis
Erisipela y celulitis	Grave: penicilina G, 1-2 mU IV c/4 h Leve a moderada: penicilina procaínica, 1.2 mU IM c/12 h
Fascitis y miositis necrosante	Desbridamiento quirúrgico; *más* penicilina G 2-4 mU IV c/4 h; *más* clindamicina[b] 600-900 mg c/8 h
Neumonía y empiema	Penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h; más drenaje del empiema
Síndrome de choque séptico estreptocócico	Penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h; *más* clindamicina,[b] 600-900 mg cada 8 h; más inmunoglobulina intravenosa,[b] 2 g/kg en dosis única

[a] Alergia a la penicilina: en caso de alergia a la penicilina, siempre y cuando la alergia no sea una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia o urticaria) o alguna otra manifestación que ponga en peligro la vida (p. ej., eritema grave y fiebre), la penicilina se sustituye por una cefalosporina de primera generación, como cefalexina o cefadroxilo. Otras opciones para el tratamiento oral son eritromicina (10 mg/kg VO c/6 h hasta un máximo de 250 mg por dosis) y azitromicina (régimen de 5 días en dosis de 12 mg/kg 1 vez al día, hasta un máximo de 500 mg por día). La vancomicina constituye otra opción para el tratamiento parenteral. [b] Eficacia no comprobada, pero recomendada por varios expertos. Véase el texto para su descripción.

Biblioteca Médica Virtual

Ya no se recomienda de manera sistemática practicar un cultivo de seguimiento después del tratamiento, aunque está justificado en algunos casos, como en los pacientes o familias con infecciones estreptocócicas frecuentes o en las situaciones con riesgo alto de ARF (p. ej., cuando se han descrito casos extrahospitalarios recientes de ARF).

COMPLICACIONES Las complicaciones supurativas de la faringitis estreptocócica son poco frecuentes desde que se extendió el uso de los antibióticos para tratar la mayor parte de los casos sintomáticos. Las complicaciones obedecen a la diseminación de la infección de la mucosa faríngea a los tejidos más profundos por la extensión directa o por vía hematógena o linfática; comprenden linfadenitis cervical, absceso periamigdalino o retrofaríngeo, sinusitis, otitis media, meningitis, bacteriemia, endocarditis y neumonía. Se deben descartar complicaciones locales, como formación de abscesos en el espacio periamigdalino o parafaríngeo, en pacientes con síntomas excepcionalmente graves, prolongados o con dolor local aunado a fiebre alta y postración. Dos complicaciones no supurativas son ARF **(cap. 351)** y PSGN **(cap. 308)**, que se consideran resultado de las respuestas inmunitarias a la infección estreptocócica. Se ha demostrado que el tratamiento de la faringitis estreptocócica con penicilina reduce la probabilidad de ARF, pero no de PSGN.

FRACASO DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA Y ESTADO DE PORTADOR ASINTOMÁTICO En los cultivos de seguimiento se ha comprobado que hasta 20% de los habitantes de determinadas poblaciones presenta colonización faríngea asintomática por GAS. No se ha publicado ninguna guía definitiva sobre el tratamiento de estos portadores asintomáticos o de las personas asintomáticas que vuelven a obtener un cultivo faríngeo positivo tras recibir un ciclo completo de tratamiento de la faringitis sintomática. Una estrategia razonable consiste en administrar un solo ciclo de 10 días de penicilina para tratar la faringitis sintomática y, si persisten los cultivos positivos, no aplicar ningún otro tratamiento, salvo que reaparezcan los síntomas. Según los estudios sobre la evolución natural de la condición de portador y de la infección estreptocócica, el riesgo de llegar a sufrir ARF y transmitir la infección a otras personas es mucho menor entre los portadores asintomáticos que entre los pacientes con faringitis sintomática; por consiguiente, casi nunca está justificado recurrir a medidas demasiado enérgicas para erradicar el estado de portador, salvo si el portador asintomático supone una fuente de infección para los demás. Los brotes de infección transmitida por los alimentos y de infección puerperal hospitalaria se han atribuido a portadores asintomáticos que quizá alberguen los microorganismos en faringe, vagina, ano o piel.

TRATAMIENTO

Colonización faríngea asintomática con GAS

Cuando un portador transmite la infección a otros, debe buscarse erradicar su estado de portador; hay pocos datos sobre cuál es el mejor esquema para eliminar GAS después que el tratamiento con penicilina sola no ha resultado eficaz. Los regímenes informados para tener una eficacia mayor a la de la penicilina sola para la erradicación del estado de portador incluyen: 1) una cefalosporina de primera generación, como cefalexina (30 mg/kg, 500 mg máximo) dos veces al día durante 10 días, o 2) clindamicina oral (7 mg/kg; 300 mg máximo) tres veces al día por 10 días. Un ciclo de 10 días de vancomicina oral (250 mg cuatro veces al día) y rifampicina (600 mg dos veces al día) ha erradicado la colonización rectal.

Escarlatina La escarlatina es una infección estreptocócica, a menudo una faringitis, acompañada de un exantema característico **(fig. 143-2)**. El exantema aparece por los efectos de una de las diversas toxinas denominadas *exotoxinas pirógenas estreptocócicas*, que antes recibían el nombre de *toxinas eritrógenas* o *de la escarlatina*. Antes se creía que la escarlatina reflejaba la infección de una persona que carecía de inmunidad específica por una cepa de GAS productora de toxinas. La sensibilidad a la escarlatina guardaba relación con los resultados de la prueba de Dick. Una pequeña cantidad de toxina eritrógena inyectada por vía intradérmica producía eritema local en las personas sensibles y no provocaba ninguna reacción en las que tenían inmunidad específica; sin embargo, según los estudios posteriores, la aparición de escarlatina refleja una reacción de hipersensibilidad tras una exposición previa a la toxina. Por razones poco claras, la escarlatina se ha vuelto menos frecuente en los últimos años, aunque recién se han generado grandes brotes en China y Reino Unido. Los síntomas de la escarlatina son los mismos que los de la faringitis sola. El exantema casi siempre aparece el primer o segundo día de la enfermedad en la parte superior del tronco y se extiende hasta las extremidades, aunque respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies. El exantema está formado por pápulas minúsculas que confieren a la piel un tacto característico de "papel de lija". Los signos asociados consisten en palidez peribucal, "lengua en frambuesa" (aumento de tamaño de las papilas en una lengua cubierta que más tarde se descarna) y acentuación del exantema en los pliegues cutáneos (*líneas de Pastia*). El exantema remite en seis a nueve días, y poco después las palmas de las manos y las plantas de los pies se descaman. El diagnóstico diferencial de la escarlatina comprende otras causas de fiebre y exantema generalizado, como sarampión y otros exantemas virales, enfermedad de Kawasaki, TSS y reacciones alérgicas generales (p. ej., erupciones por fármacos).



FIGURA 143-2 Exantema de la escarlatina. El eritema finamente punteado ha confluido (escarlatiniforme); en ocasiones aparecen petequias con configuración lineal en el exantema de los pliegues corporales (líneas de Pastia). *(De Fitzpatrick, Johnson, Wolff: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 4th ed., New York, McGraw-Hill, 2001, con autorización.)*

Infecciones de la piel y tejidos blandos Los GAS (y en ocasiones otras especies estreptocócicas) provocan distintas infecciones que afectan la piel, tejidos blandos, músculos y fascias. Diversos síndromes clínicos que se reconocen por los tejidos afectados ofrecen una clasificación útil de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, pero no todos los casos caben con exactitud en una sola categoría. Se recomienda utilizar los síndromes clásicos como guías generales a la hora de pronosticar el grado de afectación hística de un paciente concreto, la posible evolución clínica y las probabilidades de tener que practicar una intervención quirúrgica o de aplicar medidas intensivas.

IMPÉTIGO (PIODERMIA) El impétigo es una infección superficial de la piel causada principalmente por GAS y, en ocasiones, por otros estreptococos o por *Staphylococcus aureus*. El impétigo afecta ante todo a los niños pequeños, suele producirse durante los meses cálidos y es más común en los países semitropicales o tropicales que en las regiones más frías; la infección es más frecuente en los niños que viven en ambientes insalubres. En los estudios prospectivos se ha comprobado que la colonización de la piel intacta por los GAS precede a la infección clínica. Un traumatismo leve, como un arañazo o la picadura de un insecto, basta para inocular los microorganismos en la piel, por consiguiente, la mejor forma de evitar el impétigo consiste en mantener una higiene adecuada. Las zonas que suelen resultar afectadas son la cara (en particular alrededor de la nariz y de la boca) y las extremidades inferiores, aunque también se detectan lesiones en otras partes del cuerpo. Cada lesión comienza como un grupo de pápulas rojas que pronto se convierten en vesículas y pústulas que se rompen y se funden formando las características costras con forma de panal **(fig. 143-3)**. En general, las lesiones son indoloras y los pacientes no parecen enfermos. La fiebre no es una de las características del impétigo y, si aparece, indica que la infección se ha extendido a los tejidos profundos o que

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 143-3 El impétigo contagioso es una infección superficial causada por estreptococo o *Staphylococcus aureus* que consiste en costras color miel y erosiones eritematosas serosas. Algunas veces conlleva lesiones ampollosas. *(Cortesía de Mary Spraker, MD., con autorización.)*



FIGURA 143-4 La erisipela es una infección estreptocócica de la capa superficial de la dermis y se compone de placas calientes bien circunscritas, eritematosas y edematosas.

hay otro diagnóstico. La presentación clásica del impétigo plantea pocas dificultades diagnósticas. En los cultivos de las lesiones impetiginosas se obtienen a menudo *S. aureus* y GAS; en casi todos los casos, al principio se aíslan estreptococos y después aparecen estafilococos, al parecer como microflora colonizadora secundaria. Antes, la penicilina casi siempre resultaba eficaz contra estas infecciones, sin embargo, la frecuencia cada vez mayor de fracasos del tratamiento con este fármaco indica que las cepas de *S. aureus* se han convertido en una causa más destacada de impétigo. El *impétigo ampolloso* provocado por *S. aureus* se distingue de las infecciones estreptocócicas típicas por la presencia de lesiones ampollosas más extensas que se rompen y originan costras similares al papel en vez de las gruesas costras de color ámbar características del impétigo estreptocócico. Otras lesiones cutáneas que llegan a confundirse con el impétigo comprenden las de tipo herpético, tanto el herpes simple bucolabial, como la varicela o el herpes zóster. En general, las lesiones herpéticas se distinguen por la presencia de vesículas agrupadas más diferenciadas y por los resultados positivos de la prueba de Tzanck. En los casos más difíciles se detectan GAS en los cultivos del líquido vesicular, cuando se trata de impétigo, y *virus del herpes* si la infección es herpética.

TRATAMIENTO

Impétigo estreptocócico

El tratamiento del impétigo estreptocócico es el mismo que el de la faringitis estreptocócica; si se tiene en cuenta que *S. aureus* se ha convertido en una causa relativamente frecuente de impétigo, los regímenes empíricos deben cubrir la acción de los estreptococos y de *S. aureus*. Por ejemplo, se puede administrar dicloxacilina o cefalexina en dosis de 250 mg 4 veces al día durante 10 días; también resulta eficaz la pomada de mupirocina por vía tópica. El cultivo está indicado para descartar la posibilidad de *S. aureus* resistente a la meticilina, sobre todo cuando la respuesta al tratamiento empírico es insatisfactoria. La ARF no constituye una secuela de las infecciones cutáneas estreptocócicas, aunque en ocasiones aparece PSGN tras una infección cutánea o faríngea. Se desconoce la razón de esta diferencia, aunque una hipótesis propone que la respuesta inmunitaria necesaria para la aparición de ARF tiene lugar sólo tras la infección de la mucosa faríngea. Asimismo, los tipos de proteína M vinculados con las cepas de los GAS que provocan faringitis difieren por lo general de los que se asocian a las lesiones cutáneas; así pues, las cepas que ocasionan faringitis pueden resultar reumatógenas, pero no las cepas relacionadas con las infecciones cutáneas.

CELULITIS La inoculación de microorganismos en la piel ocasiona una infección de la piel y los tejidos subcutáneos, llamada también *celulitis*; la vía de acceso, que a menudo no es evidente, puede ser una herida traumática o quirúrgica, la picadura de un insecto o cualquier otra herida cutánea. Una de las formas de la celulitis estreptocócica, la *erisipela*, se caracteriza por la tonalidad roja oscura de la piel afectada, que forma una meseta muy bien delimitada por la piel normal circundante **(fig. 143-4)**. La lesión es cálida al tacto, a veces resulta dolorosa con la palpación y presenta un aspecto brillante y tumefacto. La piel tiene una textura de *piel de naranja* que se atribuye a la afectación de los vasos linfáticos superficiales; a veces se forman vesículas o ampollas superficiales, en general 2 o 3 días después; lo habitual es que la lesión aparezca en algunas horas y se vincula con fiebre y escalofríos. La erisipela suele afectar a determinadas regiones: la zona malar del rostro (se extiende sobre el puente de la nariz o a la región malar contralateral) y las extremidades inferiores. Después del primer episodio, son frecuentes las recidivas en el mismo sitio, a veces varios años después. Los casos clásicos de erisipela, caracterizados por los rasgos anteriores, obedecen casi siempre a los estreptococos β hemolíticos, a menudo del grupo A y, en ocasiones, del grupo C o G; sin embargo, el aspecto de la celulitis estreptocócica por lo general no es lo bastante distintivo como para permitir un diagnóstico específico basado en las pruebas clínicas. El área anatómica en ocasiones no es típica de la erisipela, la lesión tiene un color menos intenso de lo habitual y se funde con la piel circundante y el paciente no luce muy enfermo. En estos casos, es prudente ampliar el espectro de los antimicrobianos empíricos e incluir algunos que actúen sobre patógenos, en especial *S. aureus*, que puedan provocar celulitis. Se debe sospechar una infección estafilocócica si la celulitis rodea una herida o una úlcera.

La celulitis estreptocócica aparece en las regiones que han sufrido una alteración del drenaje linfático normal: lugares afectados por un episodio previo de celulitis, el brazo homolateral a una mastectomía y a la disección del ganglio linfático axilar, una extremidad inferior que haya sufrido trombosis venosa profunda o linfedema crónico o después de la extracción de la vena safena para una derivación aortocoronaria. El microorganismo puede penetrar por una rotura de la barrera dérmica situada a cierta distancia del sitio en el que aparecerá la celulitis clínica. Por ejemplo, algunos pacientes con episodios recidivantes de celulitis de las piernas secundaria a la extracción de la vena safena sólo dejarán de sufrir recurrencias si se trata la tiña del pie homolateral a la extremidad afectada, es decir, las fisuras cutáneas por las que hayan accedido los estreptococos que produjeron la infección en una localización más proximal a la lesión previa. La celulitis estreptocócica llega a afectar heridas quirúrgicas recientes. Los GAS figuran entre los pocos patógenos bacterianos que pueden producir signos de infección y celulitis circundante de una herida en las 24 h posteriores a la intervención. Estas infecciones de heridas suelen incluir un exudado leve y se propagan con rapidez, en forma de celulitis de la piel y los tejidos subcutáneos o como una infección de los tejidos más profundos (véase más adelante). La infección de una herida o la celulitis circunscrita provocada por estreptococos también puede asociarse a *linfangitis*, que se manifiesta por la presencia de estrías rojas que se extienden en sentido proximal por los vasos linfáticos superficiales desde el foco infeccioso.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Celulitis estreptocócica

Véanse el cuadro 143-3 y el **capítulo 124**.

INFECCIONES PROFUNDAS DE TEJIDOS BLANDOS La *fascitis necrosante*, denominada también *gangrena por estreptococos hemolíticos*, se define como una infección de las fascias superficiales o profundas que recubren los músculos de una extremidad o del tronco. La fuente de la infección puede ser la piel (los microorganismos se introducen en el tejido debido a un traumatismo, en ocasiones trivial) o la microflora intestinal; en este caso, los patógenos se liberan durante una intervención quirúrgica abdominal o de una fuente intestinal oculta, como un absceso diverticular o del apéndice. El lugar de la inoculación quizá no sea evidente y, a menudo, se encuentra a cierta distancia del sitio de afectación clínica; por ejemplo, la introducción de microbios por un traumatismo leve de la mano puede asociarse a la infección clínica de los tejidos que recubren el hombro o el tórax. En los casos relacionados con la microflora intestinal, la infección suele ser polimicrobiana y estar provocada por una mezcla de bacterias anaerobias (como *Bacteroides fragilis* o estreptococos anaerobios) y por microorganismos facultativos (en general, bacilos gramnegativos). Los casos que no guardan relación con la contaminación por microorganismos intestinales son causados a menudo por GAS, solos o combinados con otros patógenos (casi siempre, *S. aureus*). En general, los GAS participan en alrededor de 60% de los casos de fascitis necrosante. El inicio de los síntomas suele ser bastante agudo y está caracterizado por dolor intenso en el lugar afectado, malestar general, fiebre, escalofríos y postración general. En la exploración física, en especial al principio del proceso, no se observa ningún dato sorprendente, sólo eritema mínimo de la piel; el dolor y la sensibilidad con la palpación suelen ser intensos. En cambio, cuando la celulitis es más superficial, el aspecto de la piel parece más anómalo, en tanto que el dolor espontáneo y con la palpación tiene carácter leve o moderado. A medida que avanza la infección (a menudo en cuestión de horas), la intensidad y la magnitud de los síntomas se agravan, las lesiones cutáneas se tornan más evidentes y aparecen un eritema oscuro o moteado y edema. El dolor importante con la palpación de la zona afectada evoluciona hasta la anestesia, y la propagación del proceso inflamatorio produce el infarto de los nervios cutáneos.

Aunque la miositis está causada casi siempre por una infección por *S. aureus*, los GAS ocasionan a veces abscesos de los músculos estriados (*miositis estreptocócica*) sin apenas afectar las fascias circundantes ni la piel de la superficie. La presentación suele ser subaguda, aunque también se ha descrito una forma fulminante asociada a intoxicación general, bacteriemia y una tasa de mortalidad alta. La forma fulminante refleja la misma enfermedad subyacente observada en la fascitis necrosante, aunque en este caso el proceso inflamatorio necrosante se extiende hasta los propios músculos y no se circunscribe a las capas fasciales.

TRATAMIENTO

Infecciones profundas de tejidos blandos

Si se sospecha la presencia de fascitis necrosante, está indicada una exploración quirúrgica temprana con fines diagnósticos y terapéuticos. La cirugía revela necrosis y la presencia de líquido inflamatorio en las fascias (por encima y entre los músculos), aunque no se detecta afectación de los propios músculos. El proceso se extiende a menudo fuera de la zona afectada y se precisa desbridamiento. El drenaje y el desbridamiento son básicos para tratar la fascitis necrosante; la antibioticoterapia constituye un medio coadyuvante de utilidad (cuadro 143-3), pero la cirugía puede salvar la vida del paciente. El tratamiento de la miositis estreptocócica consiste en el drenaje quirúrgico (casi siempre mediante procedimiento abierto que permita valorar la magnitud de la infección y garantice un desbridamiento apropiado de los tejidos afectados) y la administración de dosis altas de penicilina (cuadro 143-3).

Neumonía y empiema Los GAS en ocasiones provocan neumonía, por lo general, en personas que antes eran sanas. Los síntomas aparecen súbita o gradualmente, y consisten en dolor torácico pleurítico, fiebre, escalofríos y disnea. Casi siempre se observa tos, aunque no es un rasgo destacado y un 50% de los pacientes con neumonía por GAS sufre un derrame pleural asociado. A diferencia de lo que sucede con los derrames paraneumónicos estériles característicos de la neumonía neumocócica, los que complican la neumonía estreptocócica casi siempre se infectan. Al principio de la enfermedad se detecta en la radiografía de tórax líquido del empiema, cuyo tamaño aumenta con rapidez. Esas acumulaciones pleurales deben drenarse, ya que tienden a enclaustrarse pronto, lo que se traduce en una reacción fibrótica crónica que debe eliminarse mediante toracotomía.

Bacteriemia, septicemia puerperal y síndrome del choque tóxico estreptocócico En los adultos, la bacteriemia por GAS suele vincularse con infección local identificable, mientras que los niños pueden tener bacteriemia sin una infección focal relacionada. La bacteriemia sin una fuente identificada plantea la posibilidad de endocarditis, un absceso oculto u osteomielitis. Hay varias infecciones focales secundarias a la bacteriemia estreptocócica, como endocarditis, meningitis, artritis séptica, osteomielitis, peritonitis y abscesos viscerales. Los GAS provocan complicaciones infecciosas del parto, a menudo, endometritis y bacteriemia asociada. Antes del descubrimiento de los antibióticos, la septicemia puerperal obedecía a los GAS, pero en la actualidad está causada con mayor frecuencia por los GBS. Distintos brotes hospitalarios de infección puerperal provocada por GAS se han atribuido a un portador asintomático, a menudo una persona presente en el parto. El microorganismo puede alojarse en la piel, faringe, ano o vagina.

Al final de la década de 1980 comenzaron a describirse casos de infección por GAS vinculados a choque y a insuficiencia de múltiples órganos; este síndrome se denominaba *síndrome de choque tóxico* (TSS, *toxic shock syndrome*) *estreptocócico* porque compartía algunas características con el TSS estafilocócico. En 1993 se definió el caso de TSS estreptocócico **(cuadro 143-4)**. Las características generales de la enfermedad comprenden fiebre, hipotensión, deterioro renal y síndrome disneico. Se han reportado distintos tipos de exantema, aunque sólo aparecen en raras ocasiones. Las anomalías de laboratorio consisten en una desviación notable a la izquierda del recuento leucocítico, en el que se detectan muchos granulocitos inmaduros; hipocalcemia, hipoalbuminemia y trombocitopenia, que a menudo se agrava al segundo o tercer día de enfermedad. A diferencia de lo que sucede con los enfermos con TSS estafilocócico, la mayoría de los pacientes con síndrome estreptocócico sufre bacteriemia. La infección asociada con más frecuencia es la de los tejidos blandos (fascitis necrosante, miositis o celulitis), aunque se han descrito otras muchas de tipo local, como neumonía, peritonitis, osteomielitis y miometritis. El TSS estreptocócico se vincula con una tasa de mortalidad ≥30% y casi todos los fallecimientos son secundarios a choque e insuficiencia respiratoria. Debido a esta evolución, de avance rápido y letal, es esencial reconocer este síndrome cuanto antes. Se aplicarán medidas enérgicas de sostén (consistentes en sustitución de líquidos, administración de vasotensores y ventilación mecánica), además de antimicrobianos; en los casos asociados a fascitis necrosante se efectuará un desbridamiento quirúrgico. Se ignora la razón exacta por la que determinados pacientes sufren este síndrome fulminante, aunque en los primeros estudios de las cepas estreptocócicas aisladas de estos enfermos se demostró un vínculo muy cercano con la síntesis de exotoxina pirógena A. Esta relación ha sido fluctuante en las series sucesivas de casos. La exotoxina pirógena A y otras exotoxinas estreptocócicas actúan como superantígenos para desencadenar la liberación de citocinas inflamatorias proce-

CUADRO 143-4 Definición de caso propuesta para el síndrome de choque tóxico estreptocócico[a]

I. Aislamiento de estreptococos del grupo A *(Streptococcus pyogenes)*
   - A. De un sitio normalmente estéril
   - B. De un sitio no estéril

II. Signos clínicos de gravedad
   - A. Hipotensión y
   - B. ≥2 de los siguientes signos
     1. Disfunción renal
     2. Coagulopatía
     3. Disfunción hepática
     4. Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
     5. Un exantema macular eritematoso generalizado que puede descamarse
     6. Necrosis de tejidos blandos, que incluye fascitis necrosante o miositis; o gangrena

[a] Una enfermedad que cumple con los criterios IA, IIA y IIIB se define como un caso definitivo. Una enfermedad que cumple con los criterios IB, IIA y IIB se define como un caso probable si no se identifica alguna otra causa de la enfermedad.

Fuente: Con modificaciones, de Working Group on Severe *Streptococcal infections*: JAMA 269:390, 1993.

Biblioteca Médica Virtual

dentes de los linfocitos T. La fiebre, el choque y la disfunción orgánica en el TSS estreptocócico quizá reflejen, por lo menos en parte, los efectos sistémicos de la liberación de citocinas mediadas por superantígenos.

TRATAMIENTO

Síndrome de choque tóxico estreptocócico

En vista de la posible función de las exotoxinas o de otras toxinas estreptocócicas en el TSS estreptocócico, algunas autoridades recomiendan tratar a los pacientes afectados con clindamicina (cuadro 143-3), ya que gracias a su acción directa sobre la síntesis proteínica interrumpe pronto la producción de toxinas con mayor eficacia que la penicilina, fármaco que actúa en la pared celular. Esa recomendación está respaldada por estudios de un modelo experimental de miositis estreptocócica, en el que los ratones tratados con clindamicina presentaron una tasa de supervivencia más alta que los que recibieron penicilina. No se cuenta con datos semejantes sobre el tratamiento de las infecciones humanas, aunque los análisis retrospectivos sugieren que el resultado mejora cuando los pacientes con una infección invasora de los tejidos blandos reciben clindamicina en lugar de algún antibiótico que actúa en la pared celular. Aunque la resistencia a la clindamicina es rara entre los GAS (<2% en las cepas aisladas en Estados Unidos), en Finlandia se han documentado tasas de resistencia tan altas como 23%. Si se administra clindamicina como tratamiento inicial a un paciente en estado crítico, debe aplicarse también penicilina hasta que se conozca la sensibilidad antibiótica de la cepa estreptocócica. Se ha propuesto la administración de inmunoglobulina IV como tratamiento coadyuvante del choque tóxico estreptocócico (cuadro 143-3); es probable que los preparados a base de mezclas de inmunoglobulina contengan anticuerpos capaces de neutralizar los efectos de las toxinas estreptocócicas. En algunos informes aislados se han comunicado respuestas clínicas favorables a la inmunoglobulina IV, pero aún no se han practicado ensayos controlados con esta modalidad terapéutica.

PREVENCIÓN

No se dispone comercialmente de alguna vacuna contra estreptococos del grupo A. Una formulación que consta de péptidos recombinantes que contienen epítopos de tipos de proteína 26 M se analiza en ensayos en fases I y II en voluntarios. Los primeros resultados indican que la vacuna es bien tolerada y desencadena respuestas de anticuerpo de tipo específico. Las vacunas con una región conservada de proteína M o una mezcla de otros antígenos de proteínas GAS conservadas se encuentran en las primeras fases de producción.

Los contactos domésticos de individuos con infección por GAS invasores (p. ej., bacteriemia, fascitis necrosante o TSS estreptocócico) corren más riesgo de infección invasora que la población general. Se ha detectado la colonización faríngea asintomática con GAS hasta en 25% de las personas que han estado más de 4 h en contacto con un caso índice. Los CDC no recomiendan la profilaxis antibiótica de forma sistemática para los contactos de pacientes con enfermedad invasora, porque tal estrategia (de ser eficaz) requeriría el tratamiento de cientos de contactos para prevenir un solo caso. Cabe considerar profilaxis en contactos de casos inusualmente graves o en individuos bajo mayor riesgo de infección invasora.

ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G

Los estreptococos de los grupos C y G son bacterias β hemolíticas que en ocasiones producen infecciones humanas similares a las ocasionadas por los GAS. Las cepas que forman colonias pequeñas en agar con sangre (<0.5 mm) pertenecen al grupo de *Streptococcus milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus*) (véase "Estreptococos *viridans*" más adelante). En la actualidad, los estreptococos del grupo C y G de colonias grandes de origen humano se consideran una sola especie, *S. dysgalactiae,* subespecie *equisimilis*; se les ha relacionado con faringitis, celulitis e infecciones de los tejidos blandos, neumonía, bacteriemia, endocarditis y artritis séptica. Asimismo, se ha reportado septicemia puerperal, meningitis, absceso epidural, absceso intraabdominal, infección de vías urinarias y septicemia neonatal. La bacteriemia estreptocócica por estreptococos del grupo C o del G a menudo afecta a pacientes con enfermedades crónicas y, cuando no hay una infección local evidente, es probable que reflejen endocarditis. La artritis séptica, que a veces afecta a múltiples articulaciones, complica la endocarditis o se desarrolla sin ella. Especies estreptocócicas distintivas del grupo C de Lancefield producen infecciones en animales domesticados, sobre todo caballos y ganado vacuno; algunas infecciones humanas se adquieren por el contacto con animales o el consumo de leche no pasteurizada. Tales microorganismos zoonóticos incluyen *S. equi* subespecie *zooepidemicus* y *S. equi* subespecie *equi*.

TRATAMIENTO

Infección por estreptococos de los grupos C y G

La penicilina es el fármaco preferente para el tratamiento de las infecciones por estreptococos de los grupos C y G. La antibioticoterapia es la misma que para aquellos pacientes con síndromes similares provocados por GAS (cuadro 143-3). Se debe administrar penicilina IV (2-4 mU c/4 h) a los individuos con bacteriemia o artritis séptica. Todos los estreptococos de los grupos C y G son sensibles a este fármaco, y casi todos se inhiben *in vitro* con concentraciones ≤0.03 μg/mL. Algunas cepas muestran tolerancia: aunque son inhibidas con concentraciones reducidas de penicilina, sólo se destruyen con cifras mucho más altas. Se ignora la importancia clínica de la tolerancia. Dada la escasa respuesta clínica de algunos pacientes a la penicilina sola, algunos autores recomiendan añadir gentamicina (1 mg/kg c/8 h para los pacientes con función renal normal) para el tratamiento de la endocarditis o de la artritis séptica causada por estreptococos de los grupos C y G; no obstante, no se ha demostrado que el tratamiento combinado resulte superior a la penicilina sola. Los enfermos con infecciones articulares precisan a menudo aspiraciones repetidas o drenaje abierto y desbridamiento; la respuesta al tratamiento es lenta, en especial la de los individuos debilitados y la de los que presentan afectación de más de una articulación. La infección de las prótesis articulares casi siempre exige la extracción de la prótesis además de la administración de antibióticos.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B

En un primer momento, los estreptococos del grupo B de Lancefield se identificaron como una causa de mastitis vacuna, pero desde entonces se han reconocido como una de las principales causas de septicemia y meningitis de los niños recién nacidos. Los GBS son también causa frecuente de fiebre durante el parto y, en ocasiones, provocan infecciones graves que no guardan relación con el embarazo en personas adultas. Desde la instauración generalizada de la detección prenatal sistemática de GBS en la década de 1990, la frecuencia de infecciones neonatales por 1 000 nacidos vivos, ha descendido de 2-3 casos hasta alrededor de 0.6 casos. Durante el mismo periodo se ha vuelto más común la infección por GBS en adultos con enfermedades crónicas subyacentes; en la actualidad los adultos constituyen una porción más importante de las infecciones por GBS invasoras que los recién nacidos. El grupo B de Lancefield consta de una sola especie, *S. agalactiae*, identificada de manera definitiva con antisuero específico contra el antígeno del carbohidrato del grupo B relacionado con la pared celular. Una cepa estreptocócica se puede clasificar de modo provisional dentro del grupo B por las pruebas bioquímicas, como hidrólisis del hipurato sódico (resultados positivos en 99% de las cepas), hidrólisis de agar con esculina y bilis (99-100% negativos), la sensibilidad a la bacitracina (resistencia en 92% de las cepas) y la producción de factor CAMP (resultados positivos en 98-100%). El factor CAMP es una fosfolipasa sintetizada por los GBS que se traduce en hemólisis sinérgica con la lisina β producida por determinadas cepas de *S. aureus*. Su presencia se demuestra por la extensión cruzada de la cepa analizada y de otra cepa estafilocócica adecuada en una placa de agar con sangre. Los GBS que causan infecciones humanas están encapsulados por uno de nueve polisacáridos antigénicamente distintos. El polisacárido capsular es un factor de virulencia importante. Los anticuerpos contra el polisacárido capsular confieren protección contra los GBS del mismo tipo subcapsular (pero no cuando es diferente).

INFECCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS

Hay dos tipos generales de infección por GBS que afectan a los lactantes, y se definen por la edad del paciente en el momento de su aparición. Las *infecciones de inicio temprano* tienen lugar en la primera semana de vida y comienzan a una mediana de edad de 20 h. Un 50% de estos lactantes presentan signos de enfermedad por GBS cuando nacen. La infección se contrae durante el parto, o momentos antes, de los microorganismos que colonizan el aparato genital materno; según los estudios de seguimiento, 5-40% de las mujeres porta GBS en la vagina o el recto. Un 50% de los niños nacidos por vía vaginal de madres portadoras resultan colonizados, aunque sólo 1-2% llega a sufrir una infección con manifestaciones clínicas. El parto prematuro y los factores de riesgo materno (parto prolongado,

Biblioteca Médica Virtual

complicaciones obstétricas y fiebre materna) constituyen otros factores. La presentación de la infección de inicio temprano coincide con la de otras formas de septicemia neonatal. Los datos típicos comprenden apnea, letargo e hipotensión. Casi todos los lactantes con enfermedad de inicio temprano sufren además bacteriemia, entre la tercera parte y la mitad presentan neumonía o síndrome apneico y otra tercera parte tiene meningitis.

Las *infecciones de inicio tardío* afectan a los lactantes de entre una semana y tres meses de edad, y aparecen a una edad promedio de 3-4 semanas. El microorganismo infeccioso se adquiere durante el parto (como sucede en las infecciones de inicio temprano) o después, por el contacto con la madre o con el personal de la sala de recién nacidos que estén colonizados o por otra fuente. La meningitis es la manifestación más frecuente y en casi todos los casos se vincula con una cepa de tipo III capsular. Los lactantes presentan fiebre, letargo o irritabilidad, comen mal y sufren crisis convulsivas. Los otros tipos de infección de inicio tardío comprenden bacteriemia sin una causa identificada, osteomielitis, artritis séptica y celulitis facial vinculada a adenitis submandibular o preauricular.

TRATAMIENTO

Infección por estreptococos del grupo B en recién nacidos

La penicilina constituye el tratamiento preferente de todas las infecciones por GBS; por lo general se administra un tratamiento empírico de amplio espectro para tratar la posible septicemia bacteriana, formado por ampicilina y gentamicina, hasta disponer de los resultados del cultivo. Cuando se detectan GBS, muchos pediatras siguen administrando gentamicina junto con ampicilina o penicilina durante algunos días hasta observar una mejoría clínica. Los lactantes con bacteriemia o con infección de tejidos blandos deben recibir penicilina, 200 000 U/kg por día en dosis divididas. Para la meningitis, los lactantes ≤7 días deben recibir 250 000-400 000 U/kg/día divididas en tres dosis; y los lactantes >7 entre 450 000-500 000 U/kg/día divididas en cuatro dosis. La meningitis se trata durante, al menos, 14 días por el riesgo de recidiva si se administran ciclos más breves.

Prevención La incidencia de infecciones por estreptococos del grupo B es excepcionalmente alta en los lactantes nacidos de mujeres con factores de riesgo: parto prematuro, rotura prematura de membranas (>24 h antes del parto), parto prolongado, fiebre o corioamnionitis. La fuente habitual de los microorganismos que infectan a los recién nacidos es la vía del parto, por lo que se ha intentado prevenir las infecciones por estreptococos del grupo B con la identificación de las madres portadoras de alto riesgo y la administración de distintas formas de antibiótico o inmunoprofilaxis. La administración profiláctica de ampicilina o penicilina a estas pacientes durante el parto ha reducido el riesgo de infección en los recién nacidos. Este método se ha visto entorpecido por las dificultades logísticas que plantea la identificación de las mujeres colonizadas antes del parto, dado que los resultados de los cultivos vaginales efectuados al comienzo del embarazo no sirven para predecir la condición de portadora en el parto. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan realizar detecciones sistemáticas de colonización anogenital en las mujeres en las semanas 35-37 de embarazo, y obtener una muestra con hisopo del tercio inferior de la vagina y la región anorrectal para someterla a cultivo. En las mujeres con un cultivo positivo y en las que han dado a luz antes a un lactante con una infección por estreptococo del grupo B o con antecedente de bacteriuria por GBS durante el embarazo, se recomienda quimioprofilaxis durante el parto. Las mujeres cuyo resultado del cultivo se desconoce y que comienzan con trabajo de parto prematuro (<37 semanas), rompimiento prolongado de membranas (>18 h) o fiebre durante el parto, o que tienen una prueba de amplificación de ácidos nucleicos para GBS positiva durante el parto, también deben recibir quimioprofilaxis durante el parto. El esquema recomendado para esta quimioprofilaxis consta de 5 millones de U de penicilina G seguidos de 2.5 millones de U c/4 h hasta el parto. Otra opción en las mujeres con antecedente de alergia a la penicilina que no tienen riesgo de padecer anafilaxis es la cefazolina. En las mujeres con antecedente de hipersensibilidad inmediata se puede administrar clindamicina o eritromicina, pero sólo si se ha demostrado que las cepas clínicas son sensibles. Cuando no hay pruebas de sensibilidad o bien éstas indican resistencia, se administra vancomicina.

El tratamiento de todas las gestantes colonizadas o con factores de riesgo de infección neonatal se traducirá en una exposición de >30% de las embarazadas y los recién nacidos a los antibióticos, lo que implica un riesgo de reacciones alérgicas y de desarrollo de microorganismos resistentes. Aunque todavía se encuentra en fase de desarrollo, la vacuna contra los GBS ofrecerá una mejor solución en el futuro. La transmisión de anticuerpos maternos a través de la placenta induce títulos protectores en el recién nacido, por lo que se intenta crear una vacuna contra los GBS que pueda administrarse a las mujeres en edad de procreación antes o durante el embarazo. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en fase 1 con vacunas conjugadas con proteínas del polisacárido capsular de los GBS indican que una vacuna conjugada y polivalente resultaría inocua y muy inmunógena.

INFECCIÓN DE LOS ADULTOS

La mayor parte de las infecciones por GBS de los adultos guarda relación con el embarazo y el parto. La fiebre durante el parto (la manifestación más común) se acompaña a veces de síntomas y signos de endometritis o corioamnionitis (distensión abdominal y dolor del útero o los anexos con la palpación); tanto los hemocultivos como los exudados vaginales suelen ser positivos. La bacteriemia a menudo es transitoria, pero a veces ocasiona meningitis o endocarditis. Las infecciones de los adultos que no guardan relación con el periodo puerperal afectan casi siempre a personas ancianas o con alguna enfermedad crónica de base, como diabetes mellitus o neoplasia maligna. Entre las infecciones descritas con cierta frecuencia en los adultos están la celulitis y la infección de tejidos blandos (incluidas las úlceras cutáneas diabéticas infectadas), la infección urinaria, la neumonía, la endocarditis y la artritis séptica; se han descrito también meningitis, osteomielitis y abscesos intraabdominales o pélvicos. Las recaídas o las recurrencias de infección invasora semanas a meses después de un primer episodio infeccioso se han documentado en cerca de 4% de los casos.

TRATAMIENTO

Infección por estreptococos del grupo B en adultos

Los GBS son menos sensibles a la penicilina que los GAS y exigen dosis un poco más altas. Los adultos con infecciones circunscritas graves (neumonía, pielonefritis, absceso) deben recibir dosis de alrededor de 12 millones de U de penicilina G al día, en tanto que aquellos con endocarditis o meningitis deben tratarse con 18-24 millones de U al día en dosis divididas. La vancomicina constituye una alternativa aceptable para las personas alérgicas a la penicilina.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO D NO ENTEROCÓCICOS

Los principales estreptococos no entéricos del grupo D que causan infecciones en humanos antes se consideraban una sola especie, *Streptococcus bovis*. Los microorganismos incluidos en *S. bovis* se han reclasificado en dos especies, cada una de las cuales tiene dos subespecies: *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus*, *S. gallolyticus* subespecie *pasteurianus*, *Streptococcus infantarius* subespecie *infantarius* y *S. infantarius* subespecie *coli*. La endocarditis causada por estos microorganismos a menudo se asocia a neoplasias del tubo digestivo (más a menudo carcinoma o pólipos del colon), pero también se informa en asociación a otras lesiones intestinales. Cuando se buscan lesiones gastrointestinales ocultas de manera cuidadosa, se observan anomalías en >60% de los pacientes con endocarditis por S. *gallolyticus* o *S. infantarius*. A diferencia de los enterococos, los *Streptococcus* no enterococos del grupo D, como estos microorganismos, se destruyen con seguridad con penicilina como único fármaco, y la penicilina es el fármaco preferido para las infecciones que causan.

VIRIDANS Y OTROS ESTREPTOCOCOS

ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS*

Comprenden muy diversas especies de estreptococos hemolíticos α y constituyen un grupo heterogéneo de microorganismos que son causales importantes de la endocarditis bacteriana **(cap. 123)**. Hay diversas especies de estreptococos *viridans*, como *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. sanguis* y *S. mutans*, que forman parte de la microflora normal de la boca, donde viven muy cerca de los dientes y las encías. Algunas especies contribuyen a la aparición de las caries dentales.

Gemella morbillorum, antes conocida como *Streptococcus morbillorum*, se ha ubicado en un género aparte, junto con *Gemella haemolysans*, con base en los estudios de relatividad genética. Estas especies son similares a los

Biblioteca Médica Virtual

estreptococos *viridans* en lo referente al hábitat en el hospedador humano y las infecciones que producen.

La bacteriemia transitoria por estreptococos *viridans* producida por masticación, cepillado dental, uso de seda dental y otras fuentes de traumatismo leve, además de la adhesión a las superficies biológicas, explican por qué estos microorganismos causan endocarditis **(fig. 123-1)**. También se aíslan estreptococos *viridans*, que a menudo forman parte de una microflora mixta, de regiones de sinusitis, absceso cerebral y absceso hepático.

La bacteriemia por estreptococos *viridans* afecta con relativa frecuencia a los pacientes neutropénicos, en especial después de un trasplante de médula ósea o después de recibir dosis altas de quimioterapia antineoplásica. Algunos de estos individuos sufren un síndrome septicémico con fiebre alta y choque. Los factores de riesgo para la bacteriemia por estreptococos *viridans* comprenden la quimioterapia con dosis altas de citarabina, el tratamiento previo con trimetoprim-sulfametoxazol o con una fluoroquinolona, la administración de antiácidos o antagonistas de la histamina y la presencia de mucositis y neutropenia profunda.

El grupo de *S. milleri* (denominado también grupo de *S. intermedius* o *S. anginosus*) consta de tres especies que provocan enfermedades en humanos: *S. intermedius*, *S. anginosus* y *Streptococcus constellatus*. Tales microorganismos se clasifican a menudo como estreptococos *viridans*, aunque difieren de las demás clases en su perfil hemolítico (pueden ser α o β hemolíticos, o bien no hemolíticos) y por las enfermedades que provocan. Este grupo causa a menudo infecciones supurativas, en especial abscesos del cerebro y de las vísceras abdominales, e infecciones relacionadas con la cavidad bucal o el aparato respiratorio, como absceso periamigdalino, absceso pulmonar y empiema.

TRATAMIENTO

Infección por estreptococos *viridans*

Las colonias de microorganismos aisladas de los pacientes neutropénicos con bacteriemia suelen ser resistentes a la penicilina por lo que, en principio, deben recibir tratamiento con vancomicina hasta disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad. Los estreptococos *viridans* aislados en otras situaciones clínicas a menudo son sensibles a la penicilina. Las pruebas de susceptibilidad se deben realizar para guiar el tratamiento de infecciones graves.

■ *ABIOTROPHIA* SP Y *GRANULICATELLA* SP (VARIANTES NUTRICIONALES DE LOS ESTREPTOCOCOS)

Algunas cepas aisladas y cultivadas de la sangre de pacientes con endocarditis no crecen cuando se subcultivan en medios sólidos; estas *variantes nutricionales de los estreptococos* necesitan complementos de tiol o formas activas de vitamina B_6 (piridoxal o piridoxamina) para crecer en el laboratorio; se agrupan, en general, con los estreptococos *viridans* porque causan tipos similares de infecciones. No obstante, según las comparaciones de la secuencia de RNA 16S ribosómico se han clasificado de nuevo dos géneros independientes: *Abiotrophia*, con una sola especie (*Abiotrophia defectivus*), y *Granulicatella*, con tres especias que causan infección en humanos (*G. adjacens, G. para-adjacens* y *G. elegans*).

TRATAMIENTO

Infección por variantes nutricionales de estreptococos

Los fracasos terapéuticos y las recurrencias parecen más frecuentes en los casos de endocarditis provocada por las variantes nutricionales de los estreptococos que por los estreptococos *viridans* habituales. Ésa es la razón por la cual se recomienda añadir gentamicina (1 mg/kg c/8 h para los pacientes con función renal normal) al régimen de penicilina administrado para tratar la endocarditis debida a estos patógenos.

■ OTROS ESTREPTOCOCOS

Streptococcus suis es un patógeno importante del cerdo y se ha notificado que causa meningitis en humanos, a menudo en quienes trabajan con estos animales. *S. suis* es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en Vietnam y ha sido la fuente de brotes en China. Las cepas de *S. suis* relacionadas con las infecciones humanas han reaccionado en general con el suero R de tipificación de Lancefield y a veces también con el de tipo D. Las cepas pueden ser α o β hemolíticas, y son sensibles a la penicilina. *Streptococcus iniae*, un patógeno de los peces, se ha vinculado con infecciones de personas que han manipulado peces vivos o muertos en fecha reciente. La celulitis de la mano supone la forma más común de infección humana, aunque también se han descrito bacteriemia y endocarditis. Los *estreptococos anaerobios*, o *peptoestreptococos*, forman parte de la microflora normal de la boca, el intestino y la vagina. **Las infecciones provocadas por los estreptococos anaerobios se consideran en el capítulo 172.**

■ LECTURAS ADICIONALES

Bisno AL, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996.

Bruckner L, Gigliotti F: Viridans group streptococcal infections among children with cancer and the importance of emerging antibiotic resistance. Semin Pediatr Infect Dis 17:153, 2006.

Gerber MA *et al.*: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 119:1541, 2009.

Gibbs RS *et al.*: Perinatal infections due to group B streptococci. Obstet Gynecol 104:1062, 2004.

Phares CR *et al.*: Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. JAMA 299:2056, 2008.

144 Infecciones enterocócicas

Cesar A. Arias, Barbara E. Murray

Desde hace más de 100 años, los enterococos fueron identificados como posibles patógenos de humanos, pero sólo en años recientes adquirieron importancia como causa de infecciones hospitalarias. La capacidad de tales microorganismos de sobrevivir y diseminarse en el entorno hospitalario y adquirir los factores determinantes de resistencia a antibióticos, complican el tratamiento de algunas de las infecciones en sujetos en estado crítico. Los enterococos se mencionaron por primera vez en la literatura francesa en 1899; el "*entérocoque*" se encontró en el aparato digestivo humano; la primera descripción patológica de una infección enterocócica data del mismo año. Una cepa clínica de un paciente que murió como consecuencia de una endocarditis, se denominó inicialmente *Micrococcus zymogenes*, más tarde se le nombró *Streptococcus faecalis* de la subespecie *zymogenes*, y ahora se clasificaría como *Enterococcus faecalis*. La capacidad de esta cepa para causar enfermedad grave en conejos y ratones ilustra su posible letalidad en los entornos apropiados.

■ MICROBIOLOGÍA Y TAXONOMÍA

Los enterococos son microorganismos grampositivos; en muestras clínicas se observan como células individuales, diplococos o cadenas cortas **(fig. 144-1)**, aunque se observan cadenas largas en algunas cepas. Los enterococos se clasificaron originalmente como estreptococos porque los microorganismos de los dos géneros comparten muchas características morfológicas y fenotípicas, incluyendo una reacción a catalasa casi siempre negativa. Sólo los estudios de hibridación de DNA y la posterior secuenciación del rRNA 16S demostraron con certeza que los enterococos deberían agruparse como un género distinto de los estreptococos. No obstante, a diferencia de la mayoría de los estreptococos, los enterococos hidrolizan la esculina en presencia de sales biliares a 40%, y crecen a grandes concentraciones de sal (p. ej., 6.5%) y a altas temperaturas (46 °C). Por lo regular, el laboratorio clínico informa que los enterococos no son hemolíticos por su incapacidad de lisar los eritrocitos ovinos o bovinos utilizados con frecuencia en las placas de agar; sin embargo, algunas cepas de *E. faecalis* destruyen los eritro-

Biblioteca Médica Virtual

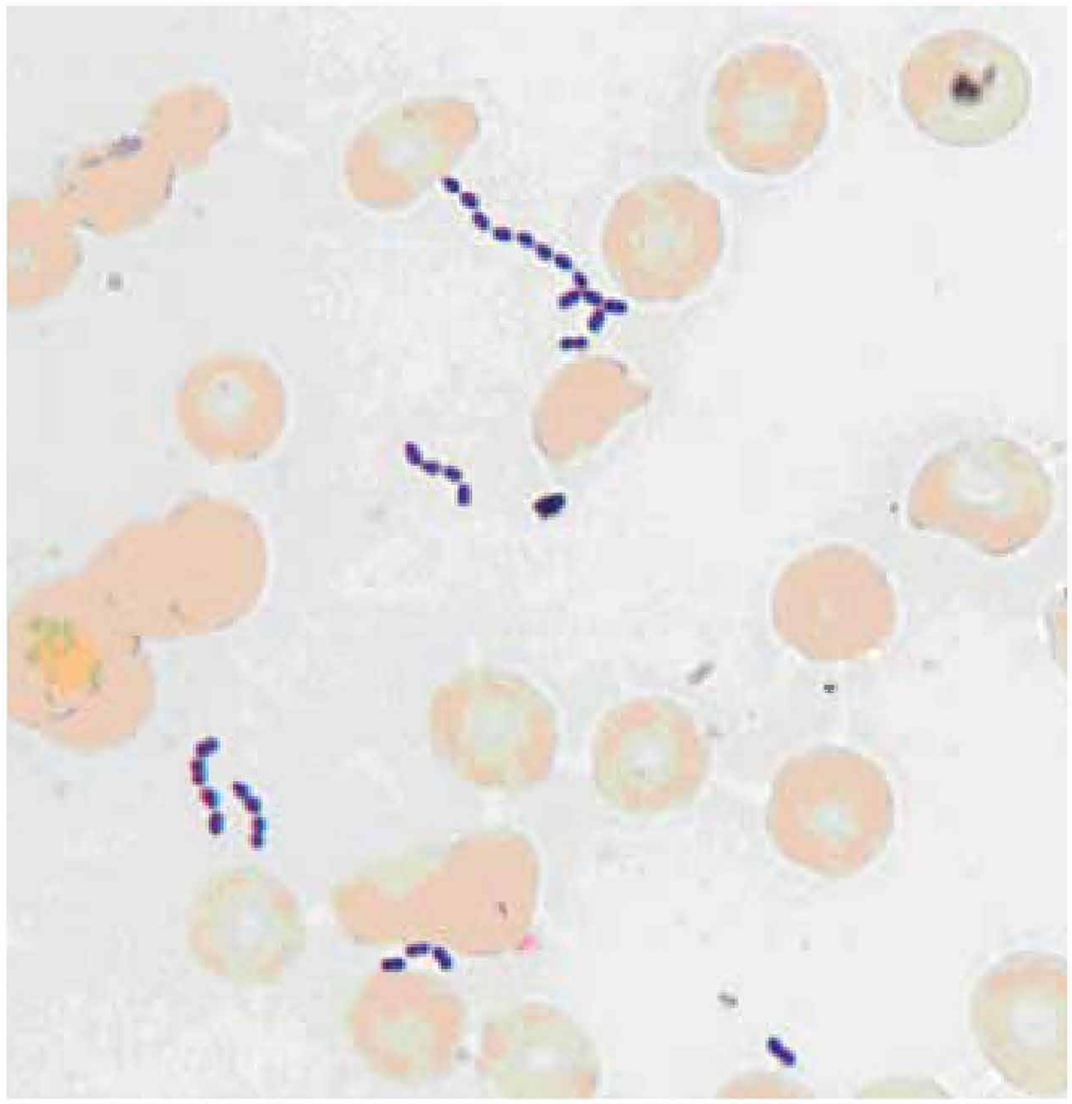


FIGURA 144-1 Tinción de Gram del cultivo de sangre de un paciente con bacteriemia por enterococos. Las células bacterianas ovales grampositivas están dispuestas a semejanza de diplococos y cadenas cortas. *(Cortesía de Autrey Wanger, P.)*

citos de personas, caballos y conejos. La mayoría de las especies de enterococos con relevancia clínica hidroliza la pirrolidonil-β-naftilamida (PYR); esta característica es útil para diferenciar enterococos de microorganismos del grupo *Streptococcus gallolyticus* (conocido en el pasado como *S. bovis*), que incluye *S. gallolyticus*, *S. pasteurianus* y *S. infantarius*, y de especies de *Leuconostoc*. Se han aislado al menos 18 especies de enterococos de infecciones humanas, pero la abrumadora mayoría de los casos es causada por dos especies, *E. faecalis* y *E. faecium*. Las especies aisladas con menor frecuencia son *E. gallinarum*, *E. durans*, *E. hirae* y *E. avium*.

PATOGENIA

Los enterococos son habitantes normales del intestino grueso de los humanos adultos, aunque por lo general constituyen menos de 1% de la microbiota intestinal cultivable. En el huésped humano sano, los enterococos son simbiontes típicos que coexisten con otras bacterias digestivas; de hecho, la utilidad de ciertas cepas de enterococos como probióticos en el tratamiento de la diarrea sugiere su posible papel en la preservación del equilibrio homeostático del intestino. Uno de los factores más importantes que interrumpe este equilibrio y favorece el aumento de la colonización gastrointestinal por los enterococos es la administración de antimicrobianos, ya que los enterococos son resistentes de manera intrínseca a una variedad de antibacterianos de uso común. En particular, los antibióticos que se excretan en la bilis y tienen actividad de amplio espectro (p. ej., algunas cefalosporinas que se dirigen contra anaerobios y bacterias gramnegativas), casi siempre se relacionan con la recuperación de un mayor número de enterococos de las heces. En ausencia de antibióticos, las estirpes de *E. faecium* asociadas con el hospital parecen estar menos adaptadas para la supervivencia en el tubo digestivo que las cepas comensales de *E. faecium*. Sin embargo, con los antimicrobianos, la mayor colonización por cepas de *E. faecium* en los hospitales parece deberse no sólo al simple relleno de un "nicho biológico" después de la erradicación de los componentes de la microbiota que compiten, sino también (al menos en ratones) a la supresión (mediante la reducción de la microflora gramnegativa con antibióticos) de importantes señales inmunitarias (p. ej., por la lectina RegIIIγ) que contribuyen al control de los recuentos de enterococos en el intestino humano normal. Varios estudios han demostrado que un nivel más alto de colonización gastrointestinal es un factor crítico en la patogenia de las infecciones por enterococos, sin embargo, los mecanismos mediante los cuales éstos colonizan con éxito el intestino y obtienen acceso a los vasos linfáticos o sanguíneos, no se conocen por completo. Datos recientes sugieren que los enterococos resistentes a la vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*) ocupan distintos nichos biológicos dentro de la luz del colon que satisfacen sus necesidades metabólicas *in vivo*. Otro factor que contribuye a la supervivencia del enterococo en el tubo digestivo es la producción de bacteriocinas (moléculas que matan bacterias competidoras). De hecho, las cepas de *E. faecalis* que albergan plásmidos productores de feromonas que codifican para las bacteriocinas son capaces de competir con los enterococos que carecen de tales plásmidos. Además, la transferencia *in vivo* de dichos plásmidos se produce por conjugación, lo cual mejora la supervivencia de los receptores.

Se han creado algunos modelos de vertebrados, gusanos e insectos para estudiar la importancia de posibles determinantes patógenos de *E. faecalis* y *E. faecium*. Tres grupos principales de factores pueden incrementar la capacidad de los enterococos para colonizar el tubo digestivo y causar enfermedad. El primer grupo, los llamados *factores secretados por enterococos*, son moléculas liberadas al exterior de la bacteria que contribuyen al proceso de la infección. De ellas, las mejor estudiadas son la hemolisina/citolisina enterocócica y dos proteasas de enterococos (gelatinasa y serina proteasa); esta citolisina es una toxina heterodimérica producida por algunas cepas de *E. faecalis* capaz de causar lisis de los eritrocitos humanos y también de polimorfonucleares y macrófagos. Las proteasas serina proteasa y la gelatinasa de *E. faecalis* median la virulencia por varios mecanismos, entre ellos, la degradación de los tejidos del hospedador y la modificación de componentes esenciales del sistema inmunitario. Los mutantes que carecen de los genes que corresponden a tales proteínas, están muy atenuados en peritonitis, endocarditis y endoftalmitis experimentales.

El segundo grupo de factores de virulencia, los *componentes superficiales de enterococos*, incluye adhesinas que contribuyen a la unión bacteriana con moléculas de matriz extracelulares en el hospedador humano. Se han definido algunas moléculas de la superficie de los enterococos y al parecer intervienen en la patogenia de las infecciones que ellos causan. Entre las adhesinas identificadas está la sustancia de agregación de *E. faecalis* que media la unión de células bacterianas entre sí y con ello facilita el intercambio conjugativo de plásmidos. Algunos datos indican que la *sustancia de agregación* y la citolisina enterocócica actúan en forma sinérgica para incrementar el potencial de virulencia de cepas de *E. faecalis* en la endocarditis experimental. La adhesina, una proteína de superficie de colágeno, de *E. faecalis* (Ace) y su homólogo *E. faecium* (Acm), son componentes superficiales microbianos que se adhieren a las moléculas de la matriz (MSCRAMMS, *microbial surface components adhering to matrix molecules*); éstos reconocen las moléculas de la matriz adhesiva involucradas en la unión bacteriana a las proteínas del hospedador, como colágeno, fibronectina y fibrinógeno. Tanto Ace como Acm son importantes en la patogenia de la endocarditis experimental. Se ha demostrado que los pelos de bacterias grampositivas constituyen mediadores importantes de la unión a los tejidos del hospedador y su invasión, y se le consideran posibles sitios donde podrían actuar productos inmunoterápicos. *E. faecalis* y *E. faecium* tienen pelos superficiales. Los mutantes de *E. faecalis* sin pelos muestran atenuación en la endocarditis e infecciones de vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*), de tipo experimental. Otras proteínas de superficie que comparten homología estructural con MSCRAMM, que al parecer intervienen en la unión de enterococos al hospedador y también en la virulencia, son las proteínas de superficie enterocócica de *E. faecalis* Esp y su homólogo *E. faecium* (Esp_{fm}), la segunda adhesina de colágeno de *E. faecium* (Scm), las proteínas de superficie de *E. faecium* (Fms), SgrA (que se une a los componentes de la lámina basal), y EcbA (que se une al colágeno de tipo V). Otros componentes de superficie, al parecer relacionados con la patogenicidad, son la proteína Elr (una proteína de la familia WxL) y los polisacáridos que, según expertos, interfieren en la fagocitosis del microorganismo por células inmunitarias del hospedador. Algunas cepas *E. faecalis* parecen tener al menos tres clases diferentes de polisacáridos capsulares; algunos de estos últimos intervienen en la virulencia y podrían ser moléculas donde puedan actuar productos inmunoterápicos. Los ácidos teicoicos en la superficie del enterococo parecen ser inmunógenos y los anticuerpos contra estas moléculas son protectores en algunos modelos animales.

El tercer grupo de factores de virulencia no se ha caracterizado bien, pero incluye proteína de estrés Gls24 de *E. faecalis*, que se ha relacionado con la resistencia de los enterococos a las sales biliares, y al parecer es importante en la patogenia de la endocarditis, y los plásmidos que contienen hyl_{Efm} de *E. faecium*, transferibles de una cepa a otra y que incrementan la colonización por dichos microorganismos. En el modelo murino de peritonitis, la adquisición de los plásmidos aumentó la letalidad de una cepa comensal de *E. faecium* y mejoró la localización del uroepitelio. Se ha identificado un gen que codifica un regulador de la atención oxidativa (AsrR) como un factor importante de virulencia de *E. faecium*.

Biblioteca Médica Virtual

La posibilidad de obtener secuencias de genomas bacterianos ha permitido conocer mejor la diversidad bacteriana, la evolución, la patogenia y los mecanismos de resistencia a los antibióticos. Hasta la fecha, se encuentran disponibles las secuencias genómicas de más de 1 000 cepas de enterococos, y algunas han sido registradas. El análisis de secuencia ha demostrado que la diversidad genética de los enterococos tiene relación en gran parte con la adquisición de DNA exógeno y la movilización de grandes regiones cromosómicas, lo que ocasiona la recombinación de genomas "nucleares". Además, los análisis indican que *E. faecium* posee un *genoma accesorio* maleable que incorpora un contenido sustancial de elementos exógenos, incluyendo DNA de fagos. De hecho, los clados de *E. faecium* relacionados con flora hospitalaria que contienen muchas cepas asociadas a brotes epidémicos corresponden a la línea celular genética predominante que circula en los hospitales de todo el mundo. Este clado parece evolucionar con rapidez; una comparación genómica sugiere que esta línea surgió hace 75-80 años (momento que coincide con la introducción de antimicrobianos) y que evolucionó, quizá continuamente, de las cepas animales y no de aislados de comensales de seres humanos. Una separación genómica inicial en el interior de *E. faecium* parece haber ocurrido hace casi 3 000 años, en forma simultánea con la urbanización y domesticación de animales; esta información genómica ofrece nuevos indicios sobre la evolución de los enterococos de microorganismos comensales a patógenos hospitalarios importantes.

EPIDEMIOLOGÍA

Según *The National Healthcare Safety Network*, de los Centers of Disease Control and Prevention, los enterococos constituyen los microorganismos que ocupan el segundo lugar en frecuencia (después de los estafilococos), de los cuales son aislados de infecciones de origen hospitalario en Estados Unidos. *E. faecalis* sigue siendo la especie predominante recuperada de las infecciones mencionadas, pero el aislamiento de *E. faecium* ha aumentado en forma sustancial en los últimos 15-20 años. En la actualidad, *E. faecium* muestra casi la misma frecuencia de *E. faecalis* como microorganismo causal de infecciones hospitalarias. Este dato es importante porque *E. faecium* es el enterococo más resistente y de difícil tratamiento; de hecho, >80% de las cepas *E. faecium* recuperadas en hospitales estadounidenses son resistentes a la vancomicina, y >90% lo son a la ampicilina (el β lactámico más eficaz contra enterocos). Es menos frecuente la resistencia a vancomicina y ampicilina que muestran cepas de *E. faecalis*.

Se ha estudiado en forma exhaustiva la dinámica de la transmisión y diseminación de enterococos en el ambiente hospitalario, con interés particular en los enterococos resistentes a vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*). Los datos de los estudios han indicado que la colonización del tubo digestivo por VRE es una etapa de gran trascendencia en la evolución natural de la enfermedad por dichos microorganismos, y que una proporción importante de pacientes colonizados por VRE lo siguen estando por lapsos prolongados (a veces >1 año) y muestran mayor propensión a presentar enfermedad por *Enterococcus* (como bacteriemia). Los factores más importantes relacionados con la colonización y persistencia de VRE en los intestinos son hospitalización duradera; ciclos largos de antibioticoterapia; hospitalización en instalaciones de asistencia a largo plazo; unidades quirúrgicas o unidades de cuidados intensivos; trasplante de órganos; insuficiencia renal (sobre todo en personas sometidas a hemodiálisis) o diabetes; fluctuaciones altas en la escala *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) y proximidad física a individuos infectados o colonizados con VRE o sus habitaciones. Una vez que el paciente queda colonizado por VRE, intervienen varios factores fundamentales en la diseminación de los microorganismos en el entorno hospitalario. El VRE sobrevive a la exposición al calor y a algunos desinfectantes, y se identifica en innumerables fómites en el hospital, como barandales de camas, equipo médico, perillas de puerta, guantes, teléfonos y tableros de computadoras. Por eso, el personal dedicado a la atención de la salud desempeña una función decisiva en la transmisión de enterococos de un paciente a otro, y las medidas para controlar y desterrar infecciones son de máxima trascendencia para romper el círculo vicioso de transmisión. En dos metaanálisis se observó que la infección por VRE agrava el peligro de muerte, sin importar el estado clínico del sujeto, en comparación con los individuos infectados por una cepa de enterococos susceptible a glucopéptidos.

La epidemiología de la enfermedad por enterococos y la aparición de VRE, han seguido tendencias un poco distintas en otras partes del mundo a las observadas en Estados Unidos. En Europa, la aparición de VRE a mediados de la década de 1980 se identificó en cepas aisladas de animales y de personas sanas, y no en sujetos hospitalizados; su presencia se atribuyó al uso de la avoparcina, glucopéptido usado como estimulante del crecimiento en alimentos para animales; tal vínculo hizo que la Unión Europea prohibiera en 1996 el uso de dicho compuesto en la industria de la ganadería. Sin embargo, después de una disminución inicial del aislamiento de VRE de animales y humanos, ha aumentado poco a poco en algunos países europeos la prevalencia de infecciones por VRE hospitalarios, con importantes diferencias regionales. Por ejemplo, las tasas de resistencia a vancomicina en cepas clínicas de *E. faecium* en Europa alcanza su máximo en Grecia, el Reino Unido y Portugal (10-30%), en tanto que las cifras en países de la Península Escandinava y los Países Bajos es <1%; tales diferencias se han atribuido en parte a la aplicación de normas estrictas de "busca y destruye" de control de infecciones en lugares como los Países Bajos; las normas han hecho que disminuyan mucho la frecuencia de cepas de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) y de VRE. A pesar de las diferencias regionales, las cifras de VRE siguen siendo menores en gran parte de Europa que en Estados Unidos. No se conocen las razones de esa diferencia, aunque se ha planteado que podría deberse al mayor consumo humano de antibióticos entre los estadounidenses. Las tasas de resistencia de los enterococos a la vancomicina en algunos países de América Latina también son más bajas (cerca de 4%) que las de Estados Unidos; por lo contrario, en Asia, las tasas de resistencia de los enterococos a la vancomicina al parecer son similares a las observados en hospitales estadounidenses.

Como ya se mencionó, los análisis genómicos de *E. faecium* resistente a vancomicina en diferentes partes del mundo sugieren que el surgimiento y diseminación de estos microorganismos en el entorno hospitalario de todo el mundo se debe al éxito de los linajes genéticos relacionados con el hospital, los cuales adquirieron los genes que causan la resistencia a vancomicina, así como determinantes de resistencia a otros antibióticos.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Infecciones de vías urinarias y prostatitis Los enterococos son microorganismos causales muy conocidos de infecciones de vías urinarias de origen hospitalario, que constituyen las infecciones más frecuentes causadas por ellos **(cap. 130)**. Las UTI enterocócicas suelen deberse a sondas permanentes, instrumentación y anomalías anatómicas del aparato genitourinario, y a menudo es muy difícil diferenciar entre la infección verdadera y la colonización (sobre todo en personas que durante largo tiempo tienen colocadas sondas permanentes). La presencia de leucocitos en la orina, junto con manifestaciones generales (como fiebre), o signos y síntomas locales de infección no explicable, y la posibilidad de cultivos en orina ($\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias [CFU]/mL), sugieren el diagnóstico. Además, las UTI enterocócicas aparecen en individuos crítica o crónicamente enfermos cuyas otras enfermedades coexistentes pueden dificultar el diagnóstico. En muchos casos basta la extracción de la sonda permanente, sin necesidad de administrar antimicrobianos específicos. En ocasiones excepcionales, las infecciones de vías urinarias causadas por enterococos pueden seguir una evolución compleja, con la aparición de pielonefritis y absceso perirrenal, que pueden ser la puerta para que penetren los microorganismos a la corriente sanguínea (véase más adelante). Los enterococos también originan prostatitis crónica, sobre todo en hombres cuyas vías urinarias han sido manipuladas por métodos quirúrgicos o endoscópicos. Estas infecciones son difíciles de combatir porque los fármacos más potentes contra los enterococos (como aminopenicilinas y glucopéptidos) casi no penetran en el tejido prostático. La infección prostática crónica puede provocar bacteriemia repetitiva por enterococos.

Bacteriemia y endocarditis La bacteriemia sin endocarditis es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad por enterococos. Los catéteres intravasculares y otros dispositivos son los que ocasionan estos episodios bacteriémicos **(cap. 137)**. Otras fuentes conocidas de bacteriemia por enterococos son las vías hepatobiliares y gastrointestinales, focos pélvicos e intraabdominales y, con menor frecuencia, infecciones de heridas e incisiones, UTI e infecciones óseas. En Estados Unidos, los enterococos ocupan el segundo lugar (después de los estafilococos coagulasa-negativos) como microorganismos causales de bacteriemia vinculada con catéteres en vasos centrales. En general, los pacientes con bacteriemia por enterococo tienen enfermedades asociadas y han permanecido en el hospital por periodos prolongados; a menudo han recibido varios ciclos de antibióticos. Varios estudios indican que cuando se aísla *E. faecium* en la sangre, los desenlaces pueden ser peores y las tasas de mortalidad más altas que cuando se aíslan otras especies de enterococos; este hallazgo puede relacionarse con la prevalencia más alta de resistencia a vancomicina y ampicilina en *E. faecium* que en otras especies de enterococos, con la consecuente reducción de las opciones terapéuticas. En algunos casos (por lo

Biblioteca Médica Virtual

común cuando el tubo digestivo es el lugar de origen), la bacteriemia por enterococos puede ser polimicrobiana y, al mismo tiempo, se aíslan microorganismos gramnegativos. Además, se han corroborado algunos casos en los que la bacteriemia por enterococos apareció dentro del marco del síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* en individuos inmunodeprimidos.

Los enterococos son causa importante de endocarditis extrahospitalaria y la vinculada con la atención de la salud, ocupa el segundo lugar después de los estafilococos como causa de las infecciones de este último origen. La supuesta fuente inicial de bacteriemia que conduce a endocarditis son el aparato digestivo o el genitourinario, por ejemplo, individuos con neoplasias y padecimientos inflamatorios del intestino o que fueron sometidos a procedimientos en los que se manipularon estas vías. Los sujetos afectados tienden a ser varones y ancianos que tienen otras enfermedades debilitantes y cardiopatías. Los trastornos pueden afectar prótesis valvulares y válvulas originales; las estructuras afectadas son las válvulas mitral y aórtica. La endocarditis extrahospitalaria (causada por *E. faecalis*) también se observa en personas sin factores manifiestos de riesgo ni anomalías cardiacas; también se ha descrito la endocarditis en mujeres en edad de procreación. El cuadro crítico inicial de la endocarditis por enterococos sigue una evolución subaguda, con fiebre, pérdida de peso, malestar generalizado y un soplo cardiaco; en un reducido número de enfermos aparecen las muestras típicas de la endocarditis (petequias, nódulos de Osler y manchas de Roth). Dentro de las manifestaciones atípicas están artralgias y signos y síntomas de metástasis (abscesos en bazo, hipo, dolor en el flanco izquierdo, derrame pleural y espondilodiscitis). Las complicaciones embólicas son variables y afectan el encéfalo. La insuficiencia cardiaca constituye una complicación común de la endocarditis enterocócica, y la sustitución valvular puede ser de suma importancia para curar la infección, en particular si proviene de microorganismos resistentes a múltiples fármacos o cuando hay complicaciones graves. Se ha propuesto un sistema de puntuación clínica reciente (designada como NOVA) para ayudar a diferenciar la bacteriemia enterocócica de la endocarditis verdadera. El tratamiento dura 4-6 semanas y se pueden administrar ciclos más prolongados si se trata de cepas resistentes a múltiples fármacos, en caso de que no se practique la sustitución valvular.

Meningitis La meningitis por enterococos es una enfermedad poco común (comprende sólo ~4% de los casos de meningitis), que se relaciona con intervenciones neuroquirúrgicas y cuadros como derivaciones, traumatismos del sistema nervioso central (SNC) y fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR). En algunas situaciones, por lo común en sujetos con un cuadro debilitante como enfermedad cardiovascular o cardiopatía congénita, insuficiencia renal crónica, neoplasias malignas, o que recibieron tratamiento inmunodepresor o tienen VIH/sida, se observa supuesta siembra hematógena de las meninges en infecciones como endocarditis o bacteriemia. Son frecuentes la fiebre y los cambios en el estado psíquico, mientras que no lo son tanto los signos meníngeos manifiestos. Los signos en LCR son compatibles con infección bacteriana, es decir, pleocitosis con predominio de polimorfonucleares (~500 células/μL), mayor nivel de proteínas (por lo común >100 mg/100 mL) y disminución de la concentración de glucosa (alrededor de 28 mg/100 mL). En ~50% de los casos, la tinción de Gram genera un resultado positivo, con una tasa alta de identificación de microorganismos en cultivos de LCR; las especies aisladas con mayor frecuencia son *E. faecalis* y *E. faecium.* Entre las complicaciones están la hidrocefalia, abscesos cerebrales y apoplejía. Como ya se mencionó para la bacteriemia, también se ha documentado el vínculo con hiperinfección por *Strongyloides.*

Infecciones intraabdominales, pélvicas y de tejidos blandos Los enterococos son parte de la microbiota comensal del aparato digestivo, y producen peritonitis espontánea en cirróticos y en sujetos a quienes se practica diálisis peritoneal ambulatoria por largo tiempo **(cap. 127)**; estos microorganismos suelen detectarse (casi siempre junto con otras bacterias que incluyen especies gramnegativas intestinales y anaerobios) en muestras clínicas de material obtenido del interior del abdomen y del aparato genital femenino. Se considera que la presencia de enterococos en infecciones intraabdominales tiene poca importancia clínica. Algunos estudios han indicado que la participación de dichos microorganismos en las infecciones intraabdominales, de origen extrahospitalario y que afectan a personas antes sanas, es de poca magnitud, porque la cirugía y los antimicrobianos de amplio espectro que no actúan contra los enterococos bastan para tratar dichas infecciones en forma satisfactoria. Sin embargo, en décadas recientes, los enterococos han ocupado un lugar prominente como causa de infecciones intraabdominales en sujetos hospitalizados, por la aparición y propagación de la resistencia a vancomicina entre enterococos y por el aumento de las tasas de infecciones hospitalarias causadas por cepas de *E. faecium* resistentes a múltiples fármacos. En la actualidad, varios estudios han confirmado la ineficacia terapéutica ocasionada por los enterococos, con cifras mayores de complicaciones posoperatorias y muerte entre pacientes con infecciones intraabdominales. Por ello se recomienda la administración de fármacos contra enterococos en la peritonitis hospitalaria en sujetos inmunodeprimidos o en estado muy grave, que han permanecido largo tiempo en el hospital, han sido sometidos a múltiples procedimientos, tienen septicemia y cúmulos anormales persistentes en el abdomen, o poseen factores de riesgo de endocarditis (como prótesis valvulares y del corazón o daño de ese órgano). Por lo contrario, el tratamiento de enterococos en el primer episodio de infecciones intraabdominales de origen extrahospitalario y que afectan a sujetos que habían estado sanos y no tenían factores importantes de riesgo de endocarditis, al parecer no es beneficioso.

Los enterococos son aislados en infecciones de tejidos blandos **(cap. 124)**, en particular las que comprenden heridas quirúrgicas **(cap. 137)**. De hecho, ocupan el tercer lugar en frecuencia como microorganismos causantes de infecciones hospitalarias en sitios operados, y la especie más aislada es *E. faecalis.* Es motivo de debate la importancia clínica de los enterococos en algunas de estas infecciones (como el caso de las infecciones intraabdominales); es muy difícil distinguir entre colonización e infección verdadera, aunque en algunos casos se han identificado y recuperado enterococos de abscesos de pulmones, hígado y piel. El pie diabético y las úlceras por decúbito suelen estar colonizados por enterococos y pueden servir de puerta de entrada de infecciones óseas.

Otras infecciones Los enterococos son causas bien identificadas de infecciones en recién nacidos, que incluyen septicemia (más bien de comienzo tardío), bacteriemia, meningitis, neumonía e infecciones de vías urinarias; se han confirmado brotes de septicemia por enterococos en unidades de recién nacidos. Entre los factores de riesgo de que surja enfermedad por enterococos en los recién nacidos están prematurez, bajo peso al nacer, dispositivos permanentes y cirugía abdominal. También se ha descrito a los enterococos como microorganismos causales de infecciones de huesos y articulaciones, como osteomielitis vertebral, casi siempre en personas que tienen enfermedades primarias como diabetes o endocarditis. En forma similar, se han aislado los enterococos en infecciones óseas en sujetos sometidos a artroplastia o reconstrucción de fracturas, con colocación de elementos protésicos. Estos microorganismos producen una biocapa que tal vez altere la eficacia de los fármacos antienterocócicos que, de otro modo, serían activos contra ellos; por esa razón es muy difícil tratar las infecciones en que interviene material extraño y, a veces, es necesario extraer los elementos protésicos para erradicarlas. Se han descrito algunos casos aislados de neumonía, abscesos pulmonares y empiema espontáneo por enterococos.

TRATAMIENTO

Infecciones por enterococos

PRINCIPIOS GENERALES

Los enterococos son intrínsecamente resistentes o tolerantes a algunos antimicrobianos (se define la *tolerancia* como el hecho de que concentraciones del fármaco 32 veces mayores que la concentración inhibidora mínima [MIC, *minimal inhibitory concentration*] no destruyen los microorganismos). El uso de un solo antibiótico β lactámico contra endocarditis (al cual muchos enterococos son tolerantes) ha generado resultados desalentadores, y al final del tratamiento las tasas de curación son bajas. Sin embargo, la adición de un aminoglucósido a un fármaco con actividad en la pared del microorganismo (un β lactámico o un glucopéptido) incrementa las tasas de curación y erradica al elemento patógeno; aún más, dicha combinación es sinérgica y bactericida *in vitro.* Durante muchas décadas, la norma para tratar las infecciones endovasculares por enterococos fue administrar combinaciones de un fármaco con actividad en la pared y un aminoglucósido; dicho efecto sinérgico se explica, cuando menos en parte, por la mayor penetración del aminoglucósido en la bacteria, tal vez porque el β lactámico o el glucopéptido alteran sus paredes. A pesar de ello, cada vez es más difícil la actividad bactericida sinérgica en el tratamiento de algunas infecciones enterocócicas graves —particularmente los causadas por *E. faecium*— por la aparición de resistencia a casi todos los antibióticos disponibles para tal objetivo.

Biblioteca Médica Virtual

El tratamiento de la infección por *E. faecalis* difiere en forma sustancial del que se administra en la infección por *E. faecium* **(cuadros 144-1 y 144-2)**, sobre todo por diferencias en los perfiles de resistencia (véase más adelante); por ejemplo, en *E. faecalis* no es frecuente la resistencia a la ampicilina y la vancomicina, en tanto que los dos antibióticos sólo en contadas ocasiones son útiles contra las cepas comunes de *E. faecium.* Como consecuencia de las dificultades y las limitaciones terapéuticas que impone la aparición de resistencia a fármacos, a veces debe pensarse en la sustitución valvular en el tratamiento de la endocarditis causada por enterococos resistentes a múltiples fármacos. Las infecciones menos graves guardan relación con la presencia de catéteres intravasculares permanentes, y la extracción de los mismos aumenta la posibilidad de erradicar los enterococos con un subsiguiente ciclo breve de antimicrobianos apropiados.

CUADRO 144-1 Regímenes sugeridos para el tratamiento de las infecciones causadas por *Enterococcus faecalis*

SÍNDROME CLÍNICO	OPCIONES TERAPÉUTICAS SUGERIDAS
Infecciones endovasculares (incluyendo endocarditis)	• Ampicilina[b] (12 g/día en dosis divididas c/4 h o en goteo continuo), o penicilina (18-30 millones de unidades por día vía IV, en dosis divididas c/4 h o en goteo continuo) más un aminoglucósido[c] • Ampicilina[b] (12 g/día vía IV en dosis divididas c/4 h) más ceftriaxona (2 g vía IV c/12 h) • Vancomicina[d] (15 mg/kg vía IV por dosis) más un aminoglucósidoc o ceftriaxona • Daptomicina[e] en dosis altas ± otro fármaco activo[f] • Ampicilina[b] más imipenem
Bacteriemia no endovascular[g]	• Ampicilina (12 g/día vía IV en dosis divididas c/4 h), o penicilina (18 millones de unidades/día vía IV en dosis divididas c/4 h) ± un aminoglucósidos o ceftriaxona • Vancomicina[d] (15 mg/kg vía IV por dosis) • Daptomicina[e] en dosis altas ± otro fármaco activo[f] • Linezolida (600 mg vía IV o VO c/12 h)
Meningitis	• Ampicilina (20-24 g/día vía IV en dosis divididas c/4 h) o penicilina (24 millones de unidades/día vía IV en dosis divididas c/4 h más un aminoglucósido[c,h] y considerar si se agrega ceftriaxona (2 g IV c/12h) • Vancomicina (500-750 mg vía IV c/6 h)[d] más un aminoglucósido[c] o rifampicina • Linezolida • Daptomicina[e] en dosis altas (más daptomicina intratecal) ± otro fármaco activo[f]
Infecciones de vías urinarias (no complicadas)	• Fosfomicina (3 g VO, una dosis)[i] • Ampicilina (500 mg vía IV o VO c/6 h) • Nitrofurantoína (100 mg VO c/6 h)

[a] Las preferencias de los autores se subrayan para cada categoría; muchos de los regímenes se encuentran "fuera de lo indicado".

[b] En pocos casos pueden encontrarse cepas productoras de β lactamasa. Debido a que estas cepas clínicas no se detectan mediante la medición convencional de la concentración inhibidora mínima, se recomiendan pruebas adicionales (p. ej., el disco de nitrocefina) para cepas clínicas de endocarditis. Se sugiere la administración de ampicilina/sulbactam (12-24 g/día).

[c] Sólo si el microorganismo no presenta resistencia de alto nivel (HLR, *high-level resistance*) a los aminoglucósidos. Esta prueba la realiza el laboratorio de microbiología clínica sólo para gentamicina o estreptomicina (crecimiento de enterococos en agar que contiene gentamicina [500 μg/mL] o estreptomicina [2 000 μg/mL]). Si la HLR está documentada, el aminoglucósido no actuará de forma sinérgica con el otro medicamento en la combinación, sin embargo, la HLR a uno de estos aminoglucósidos no indica resistencia al otro fármaco (como se informa de modo individual). La HLR a gentamicina implica falta de sinergia con tobramicina y con amikacina. La gentamicina (1-1.5 mg/kg IV cada 8 h) y la estreptomicina (15 mg/kg/día por vía IV/vía IM en dos dosis divididas) son los únicos dos aminoglucósidos recomendados.

[d] La vancomicina se recomienda sólo como una alternativa a los β lactámicos en casos de alergia o toxicidad más la inhabilidad de desensibilizar. Se deben determinar las concentraciones LCR en la meningitis. Se han reportado cepas de *E. faecalis* resistentes a la vancomicina.

[e] Considere dosis de 10-12 mg/kg una vez al día si se usa combinado, y 10-12 mg/kg/día si se administra solo. Se recomienda vigilar las concentraciones de creatina fosfocinasa durante el tratamiento completo debido a la posible rabdomiólisis.

[f] Los medicamentos con posible actividad pueden incluir un aminoglucósido (si no se detecta HLR), ampicilina, ceftarolina, tigeciclina o una fluoroquinolona (que, si la cepa clínica es susceptible, puede verse favorecido en la meningitis). La presencia de mutaciones en *liaFSR* parece aumentar la susceptibilidad a ampicilina y ceftarolina, y las combinaciones de daptomicina con estos compuestos son bactericidas *in vitro* contra tales cepas.

[g] En casos específicos de bacteriemia causada por catéter, la eliminación de éste y un tratamiento breve (~5-7 días) tal vez sea suficiente. Un único hemocultivo positivo que se relacione con catéter en un paciente por lo demás sano, quizá no necesite tratamiento después de su extracción. Las personas con alto riesgo de infecciones endovasculares o con enfermedad grave pueden beneficiarse del tratamiento de combinación sinérgica. Algunas autoridades han sugerido la adición de un plan terapéutico intratecal o intraventricular con gentamicina (2-10 mg/día) si el microorganismo no muestra HLR, o con vancomicina (10-20 mg/día) cuando la cepa clínica es susceptible.

[h] Es posible considerar la adición de rifampicina sistémica (un buen fármaco que penetra en el CSF). La combinación de ampicilina y ceftriaxona puede generar un beneficio clínico (por analogía con la endocarditis), pero no se han reportado casos tratados con esta combinación; sin embargo, los autores administrarían esta combinación.

[i] Aprobado por la Food and Drug Administration sólo contra las infecciones del aparato urinario no complicadas y causadas por *E. faecalis* susceptible a la vancomicina.

CUADRO 144-2 Regímenes sugeridos para el tratamiento de las infecciones causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y ampicilina

SÍNDROME CLÍNICO	OPCIONES TERAPÉUTICAS SUGERIDAS[a]
Infecciones endovasculares (incluyendo la endocarditis)	• Dosis altas de daptomicinab más otro fármaco[c] ± un aminoglucósido[d] • Linezolida (600 mg vía IV cada 12 h) • Ampicilina en dosis altas (si MIC ≤64 mg/mL) ± un aminoglucósido • Ampicilina más imipenen (si la ampicilina MIC es ≤32 μg/mL • Q/D[e] (22.5 mg/kg/día en dosis divididas c/8 h) ± otro fármaco activo[f]
Bacteriemia no endovascular[g]	• Dosis altas de daptomicina[b] ± otro fármaco[c] ± un aminoglucósido[d] • Linezolida (600 mg IV c/12 h) • Q/D (22.5 mg/kg/día en dosis divididas c/8 h) ± otro fármaco activo[f]
Meningitis	• Linezolida (600 mg vía IV c/12 h) ± otro fármaco activo que penetre el LCR[h] • Daptomicina[b] en dosis altas (más daptomicina intraventricular) ± otro fármaco activo que penetre el LCR[h,j] • Q/D (22.5 mg/kg/día en dosis divididas c/8 h más Q/D intraventricular)i ± otro fármaco activo[h]
Infecciones de vías urinarias	• Fosfomicina (3 g VO en una sola dosis)[k] • Nitrofurantoína (100 mg VO c/6 h) • Ampicilina o amoxicilina (2 g, vía IV/VO c/4-6 h)[l]

[a] Las preferencias de los autores están subrayadas para cada categoría; muchos de estos regímenes están "fuera de lo indicado".

[b] Se sugiere daptomicina en dosis de 10-12 mg/kg una vez al día ("fuera de lo indicado"). Se recomienda una vigilancia estrecha de las concentraciones de creatina fosfocinasa durante todo el tratamiento debido a una posible rabdomiólisis.

[c] Los fármacos con posible actividad pueden incluir ampicilina o ceftarolina (incluso si la cepa infectante es resistente *in vitro*) o tigeciclina. Se ha observado una sinergia *in vitro* de daptomicina con ampicilina o ceftarolina contra algunas cepas clínicas que más adelante se tornan no susceptibles a la daptomicina durante el tratamiento. El sinergismo de daptomicina y β lactámicos se relaciona con mutaciones en liaFSR. Considere el tratamiento de combinación si la concentración mínima inhibidora (MIC, *minimal inhibitory concentration*) de daptomicina es ≥3 μg/mL.

[d] Sólo si el microorganismo no muestra una gran resistencia a los aminoglucósidos (consulte la nota *c* en el pie del cuadro 144-1).

[e] La quinupristina-dalfopristina (Q/D) perdió la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para la endocarditis debido a los VRE.

[f] Los medicamentos que pueden ser útiles en combinación con Q/D (si la cepa clínica es susceptible a cada fármaco) incluyen doxiciclina con rifampicina (un caso notificado) o fluoroquinolonas (un caso notificado).

[g] En enfermos seleccionados con bacteriemia causada por catéter, la extracción de este último y un tratamiento breve (~5-7 días) pueden ser suficientes. Un único hemocultivo positivo que probablemente se relacione con un catéter en un paciente por lo demás sano, quizá no requiera tratamiento después de la extracción del catéter.

[h] Las fluoroquinolonas (p. ej., moxifloxacina) y la rifampicina (si la cepa clínica es susceptible a cada fármaco) alcanzan concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo.

[i] La Q/D intratecal (1-5 mg/día) se ha utilizado en combinación con un régimen sistémico de Q/D en la meningitis. Si se elige Q/D se sugiere la administración simultánea de tratamiento tanto sistémico como intratecal.

[j] Gentamicina intratecal (2-10 mg/día) si no se detecta resistencia de alto nivel. La daptomicina intraventricular se ha utilizado en dos casos de meningitis.

[k] Aprobado por la FDA sólo contra infecciones no complicadas del aparato urinario causadas por *E. faecalis* susceptible a la vancomicina.

[l] Las concentraciones de amoxicilina y ampicilina en la orina son muy superiores a las del suero y quizá puedan ser eficaces incluso contra cepas clínicas con valores altos de MIC. Se recomiendan dosis de hasta 12 g/día para cepas clínicas con MIC ≥64 μg/mL.

SELECCIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Entre los β lactámicos, los más activos son las aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) y las ureidopenicilinas (como las piperacilinas);

Biblioteca Médica Virtual

le siguen en grado de actividad la penicilina G y el imipenem. Contra *E. faecium* se ha sugerido una combinación de ampicilina en dosis altas (hasta 30 g/día) más un aminoglucósido, incluso contra cepas resistentes a ampicilina si la MIC es ≤64 μg/mL, ya que una concentración plasmática de ampicilina mayor que este valor se puede conseguir con altas dosis. La gentamicina y la estreptomicina son los únicos dos aminoglucósidos recomendados para el tratamiento sinérgico en infecciones enterocócicas graves. No se recomienda la administración de amikacina; la tobramicina nunca se debe utilizar en el tratamiento de la infección por *E. faecium* ni la monoterapia con aminoglucósidos. La vancomicina constituye una alternativa a los β lactámicos para el tratamiento de las infecciones por *E. faecalis*, pero es menos eficaz contra *E. faecium* porque la resistencia es frecuente.

La administración de aminoglucósido-ampicilina contra infecciones por *E. faecalis* se ha vuelto cada vez más problemático debido a la toxicidad en pacientes con padecimientos agudos y al aumento de las tasas de resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos. Se realizó un estudio observacional, sin asignación al azar, comparativo, que abarca una cohorte multicéntrica en 17 hospitales españoles y un hospital italiano; los resultados indicaron que un ciclo de seis semanas de ampicilina más ceftriaxona es tan eficaz como la ampicilina más gentamicina en el tratamiento de la endocarditis por *E. faecalis*, con menor riesgo de intoxicación. Por tanto, este régimen debe considerarse en personas con riesgo de intoxicación por aminoglucósidos y ahora se recomienda como tratamiento de primera elección.

La linezolida es el único medicamento aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de infecciones por VRE (cuadro 144-2) (se retiró una aprobación previa para quinupristina-dalfopristina). La linezolida no es bactericida, y su uso en infecciones endovasculares graves ha generado resultados mixtos; por tanto, se recomienda sólo como una alternativa a otros medicamentos contra tales infecciones. Además, puede causar intoxicaciones importantes (trombocitopenia, neuropatía periférica y neuritis óptica) cuando se usa en regímenes administrados durante más de dos semanas. No obstante, la linezolida en ocasiones desempeña una función en el tratamiento de la meningitis enterocócica y otras infecciones del SNC, aunque los datos clínicos son limitados.

El lipopéptido daptomicina es un antibiótico bactericida con potente actividad *in vitro* contra todos los enterococos. Aunque la daptomicina no está aprobada por la FDA para el tratamiento de las infecciones por VRE o *E. faecium*, se ha utilizado sola (en altas dosis) o combinada con otros medicamentos (ampicilina, ceftarolina y tigeciclina) con éxito aparente contra infecciones por enterococos resistentes a múltiples fármacos (cuadros 144-1 y 144-2). Las principales reacciones adversas a la daptomicina son las concentraciones altas de creatina fosfocinasa y la neumonitis eosinofílica (no frecuente). La daptomicina es ineficaz contra las infecciones pulmonares porque la sustancia tensoactiva pulmonar inhibe su actividad antibacteriana.

La tigeciclina del fármaco glicilciclina es activa *in vitro* contra todos los enterococos, sin importar la susceptibilidad a la vancomicina de las cepas clínicas; sin embargo, su uso como monoterapia contra infecciones enterocócicas endovasculares o graves no se recomienda debido a las bajas concentraciones sanguíneas que puede alcanzar.

La telavancina, un lipoglucopéptido aprobado por la FDA para el tratamiento de la piel y las infecciones de tejidos blandos, así como la neumonía causada en el hospital, es activa contra los enterococos susceptibles a la vancomicina, pero no contra el VRE. La oritavancina, un nuevo glucopéptido con actividad contra el VRE, se ha aprobado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos causadas por microorganismos susceptibles, incluido *E. faecalis* susceptible a la vancomicina. Las MIC de la oritavancina contra el VRE son bajas, y este compuesto puede ser un fármaco prometedor para el tratamiento del VRE en el futuro.

Por último, la tedizolida, una nueva oxazolidinona ahora disponible para uso clínico, está aprobada sólo para el tratamiento de las infecciones por *E. faecalis*. La tedizolida es más potente que la linezolida *in vitro* contra cepas de VRE; sin embargo, su función en infecciones graves por VRE aún no se ha determinado.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia a los fármacos β lactámicos se sigue observando con poca frecuencia en *E. faecalis*, pero es característica de *E. faecium*. El mecanismo de resistencia a la ampicilina en este último se relaciona con una proteína de unión a la penicilina (PBP, *penicillin-binding protein*) denominada PBP5, que es el objetivo de los antibióticos β lactámicos. La PBP5 muestra baja afinidad por la ampicilina, y puede sintetizar la pared celular en presencia de este antibiótico, incluso cuando se inhiben otras PBP. La versión de esta proteína encontrada en cepas resistentes a ampicilina relacionadas con hospitales tiene múltiples diferencias de aminoácidos que disminuyen aún más la afinidad de PBP5 por la ampicilina; estos cambios o hiperproducción de PBP5 son los dos mecanismos más frecuentes de resistencia a ampicilina de alto nivel (p. ej., MIC, >32 μg/mL) en cepas clínicas.

La vancomicina es el antibiótico glucopéptido que inhibe la síntesis de peptidoglucanos de la pared en enterococos susceptibles, y se ha usado de manera generalizada contra infecciones por enterococos en la práctica clínica cuando los β lactámicos no pueden utilizarse por factores como resistencia, alergia o reacciones adversas; dicho efecto es mediado por la unión del antibiótico a precursores de peptidoglucano (UDP-MurNAc-pentapéptidos) al salir del citoplasma bacteriano. La interacción de la vancomicina con el peptidoglucano es específica y comprende los dos últimos residuos de D-alanina del precursor. Los dos primeros VRE aislados fueron identificados en 1986 y desde esa fecha la resistencia a la vancomicina (en particular de *E. faecium*) ha aumentado en forma considerable en todo el mundo. El mecanismo comprende la sustitución del último residuo D-alanínico de los precursores de peptidoglucano por D-lactato o D-serina, con la aparición de resistencia de alto y bajo nivel, respectivamente. Se advierte notable heterogeneidad de una cepa a otra, pero la sustitución de una u otra disminuyen de manera sustancial la afinidad de la vancomicina por el peptidoglucano; con la sustitución de D-lactato la MIC aumenta incluso en 1 000 veces. Los microorganismos resistentes a la vancomicina también generan enzimas que destruyen los precursores con terminaciones de D-alanina-D-alanina, y ello anula la posibilidad de contar con más sitios de unión para la vancomicina.

La resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (de los cuales la gentamicina y la estreptomicina han sido los dos únicos estudiados en laboratorios clínicos) anula la sinergia observada entre los fármacos con actividad en la pared celular y el aminoglucósido; este importante fenotipo se busca de manera sistemática en el laboratorio clínico en cepas de infecciones graves (cuadros 144-1 y 144-2). Los genes que codifican las enzimas modificadoras de aminoglucósidos casi siempre son la causa de la resistencia de alto nivel a estos compuestos, y están ampliamente diseminados entre los enterococos, lo cual disminuye las alternativas para el tratamiento de infecciones enterocócicas graves.

Hoy día, la resistencia a la daptomicina de *E. faecalis* y *E. faecium* está bien documentada y parece relacionarse con la activación de la respuesta a la sobrecarga fisiológica de la membrana celular que, en los enterococos, está regulada principalmente por un sistema de tres componentes denominado LiaFSR, aunque también se han implicado otros sistemas. Además, participan los cambios en las enzimas que hacen posible el metabolismo de los fosfolípidos. Lo más importante es que la activación del sistema LiaFSR conduce a la tolerancia a la daptomicina y a aumentos menores en las MIC, por tanto, las cepas clínicas con MIC de 3-4 μg/mL (cerca del punto de corte de 4 μg/mL) deben considerarse potencialmente resistentes, y pensar en tratamientos alternativos (como combinaciones de daptomicina con β lactámicos; véase antes).

Por lo general, la resistencia a la linezolida se debe a mutaciones en los genes del 23S rRNA o a la presencia de una rRNA metilasa (designada como *cfr*). Un nuevo gen transferible (*optrA*) que codifica una bomba putativa de descarga se ha implicado en la resistencia a la linezolida en cepas de enterococos de origen humano y animal.

Se ha documentado la resistencia a la tigeciclina y parece relacionarse con los cambios en la proteína ribosómica S10.

LECTURAS ADICIONALES

Bouza E *et al.*: The NOVA score: A proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. Clin Infect Dis 60:528, 2015.

Brandl K *et al.*: Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. Nature 455:804, 2008.

Kommineni S *et al.*: Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian gastrointestinal tract. Nature 29:719, 2015.

Lebreton F *et al.*: Emergence of epidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* from animal and commensal strains. MBio 20:e00534, 2013.

Miller WR *et al.*: Vancomycin-resistant enterococci: Therapeutic challenges in the 21st century. Infect Dis Clin North Am 30:415, 2016.

Biblioteca Médica Virtual

145 Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias

William R. Bishai,
John R. Murphy

DIFTERIA

Es una infección nasofaríngea y cutánea causada por *Corynebacterium diphtheriae*. Las cepas toxígenas de *C. diphtheriae* producen una toxina proteínica que ocasiona toxicidad generalizada, miocarditis y polineuropatía. La toxina se asocia a la formación de pseudomembranas en la faringe durante la difteria respiratoria. Las cepas toxígenas causan con mayor frecuencia difteria faríngea, pero por lo general las cepas no toxígenas provocan enfermedad cutánea.

ETIOLOGÍA

C. diphtheriae es un bacilo grampositivo sin cápsula, no móvil, que no forma esporas. Klebs lo identificó por primera vez al microscopio en 1883 y un año más tarde Löffler lo aisló en cultivo puro en el laboratorio de Robert Koch. La bacteria tiene una apariencia bacilar característica con forma de mazo, y por lo general crea cúmulos de líneas paralelas, o *empalizadas*, conocidas como "caracteres chinos". Los medios de laboratorio específicos recomendados para cultivar *C. diphtheriae* se basan en telurita, colistina o ácido nalidíxico para el aislamiento selectivo de otros microbios faríngeos autóctonos. *C. diphtheriae* puede ser de fenotipo no toxígeno (tox^-) y toxígeno (tox^+). Uchida y Pappenheimer demostraron que el corinebacterófago β tiene un gen estructural *tox* que codifica la toxina diftérica y que una familia de corinebacteriófagos muy cercana es la causante de la conversión toxígena del fenotipo tox^- al tox^+ de *C. diphtheriae*. Además, ya se demostró que ocurre una conversión lisogénica del fenotipo no toxígeno al toxígeno *in situ*. El crecimiento de las cepas toxígenas de *C. diphtheriae* en condiciones con limitación de hierro permite la expresión óptima de la toxina diftérica, y se cree que es un mecanismo patógeno durante la infección humana. Con menos frecuencia, la enfermedad similar a la difteria puede ser causada por *Corynebacterium ulcerans* y *Corynebacterium pseudotuberculosis*, que expresan la misma toxina y se consideran miembros del grupo *C. diphtheriae* (véase más adelante).

EPIDEMIOLOGÍA



Mientras en muchas regiones se ha controlado la difteria en años recientes mediante la vacunación efectiva, ha habido brotes esporádicos en Estados Unidos y Europa; esta enfermedad todavía es frecuente en el Caribe, Latinoamérica e India, donde no se refuerzan los programas de inmunización masiva. Han ocurrido grandes epidemias en los países independientes que formaban parte de la antigua Unión Soviética. Recién se notificaron brotes adicionales en África y Asia. En las regiones templadas, la difteria respiratoria se presenta todo el año, pero es más frecuente durante los meses de invierno.

C. diphtheriae se transmite a través de aerosoles, sobre todo durante el contacto cercano con una persona infectada. No hay reservorios importantes además de los humanos. El periodo de incubación para la difteria respiratoria es de 2-5 días; sin embargo, la enfermedad puede iniciarse hasta 10 días después de la exposición. Antes de que se iniciara la época de la vacunación, la mayoría de los niños mayores de 10 años tenían inmunidad contra *C. diphtheriae*; los lactantes estaban protegidos por los anticuerpos IgG maternos, pero se tornaban susceptibles después de ~6 meses de edad; por eso, la enfermedad afecta sobre todo a niños y adultos jóvenes no inmunizados.

El desarrollo de la antitoxina diftérica en 1898 por von Behring y de la vacuna con toxoide diftérico por Ramon en 1924, permitió la eliminación casi total de la difteria en los países occidentales. La tasa de incidencia anual en Estados Unidos alcanzó su punto máximo en 1921, con 206 000 casos (191 por 100 000) y 15 520 muertes; en contraste, desde 1980, la cifra anual en dicho país ha sido <5 casos por 100 000, con sólo 2 casos informados desde 2004 hasta 2015. Sin embargo, persisten focos de diseminación en América del Norte, y grupos o individuos que no aceptan la vacunación permanecen en riesgo. La inmunidad inducida por la vacunación durante la infancia disminuye de forma gradual en la edad adulta. Se calcula que 30% de los varones de 60-69 años tienen concentraciones de antitoxina por debajo del nivel protector. Además de la edad avanzada y la falta de vacunación, los factores de riesgo para el surgimiento de brotes epidémicos son alcoholismo, nivel socioeconómico bajo, condiciones de hacinamiento y origen étnico nativo americano. En Seattle, Washington, hubo un brote epidémico entre 1972 y 1982 de 1 100 casos, los cuales se manifestaron sobre todo en forma de enfermedad cutánea. Durante la década de 1990, en la antigua Unión Soviética, una epidemia de difteria mucho más grande incluyó más de 140 000 casos y más de 4 000 muertes; en su punto máximo en 1995, se informaron más de 50 412 casos. Las cepas toxígenas de *C. diphtheriae* relacionadas con el clon del complejo ET8 se vincularon con este brote. A partir de 1998, esta epidemia se controló mediante programas de vacunación masiva, y entre 2000 y 2009, la incidencia de difteria disminuyó a más de 95%, y los países con alta carga, como Letonia, informaron menos de 10 casos. Durante la epidemia, la tasa de incidencia fue alta entre las personas de 16-50 años. La epidemia se atribuyó a múltiples factores, como inestabilidad socioeconómica, migración, programas de salud pública en deterioro, contraindicaciones innecesarias para la vacunación, formulaciones de vacunas de dosis bajas, carencias de vacunas y antitoxinas, retraso en la implementación de la vacunación y del tratamiento en respuesta a la aparición de casos, desconfianza pública y falta de conciencia.

Desde 2010 se siguen informando brotes importantes de difteria y fallecimientos relacionados con este padecimiento en muchos países en desarrollo, como República Dominicana, Nigeria, India, Laos, Tailandia, Indonesia y Brasil. Las estadísticas recopiladas por la Organización Mundial de la Salud indican que se notificaron 7 321 casos en 2014, pero es probable que muchos más no se notificaran. Aunque 86% de la población mundial se ha vacunado de manera adecuada, sólo 28% de los países han vacunado con éxito a más de 80% de las personas en todos los distritos.

La difteria cutánea casi siempre es una infección secundaria que sigue a una lesión cutánea primaria causada por traumatismo, alergia o autoinmunidad. Las cepas aisladas de pacientes con enfermedad cutánea carecen del gen *tox*, por lo que no expresan la toxina diftérica. En las regiones tropicales, la difteria cutánea es más frecuente que la respiratoria. A diferencia de la enfermedad respiratoria, la difteria cutánea no es un trastorno que deba informarse de manera obligatoria en Estados Unidos. Las cepas no toxígenas de *C. diphtheriae* también se han relacionado con faringitis en Europa, lo cual ha causado brotes entre varones homosexuales y consumidores de drogas IV.

PATOGENIA Y RESPUESTA INMUNITARIA

La toxina de la difteria, producida por cepas toxígenas de *C. diphtheriae*, es el factor de virulencia primario en la enfermedad clínica. La toxina se sintetiza en forma de precursor; se libera como una proteína de una sola cadena formada por 535 aminoácidos; y en especies sensibles (p. ej., cobayos y humanos, pero no ratones o ratas), tiene una LD_{50} cercana a 100 ng/kg. La toxina se produce en la lesión pseudomembranosa y alcanza el torrente sanguíneo, a través del cual se distribuye a todos los aparatos y sistemas. Una vez unida a su receptor en la superficie celular (un precursor similar al factor de crecimiento epidérmico que se une a la heparina), la toxina se interioriza por un proceso de endocitosis mediada por receptores y penetra al citosol proveniente de un compartimiento endosómico precoz acidificado. *In vitro*, la toxina puede separarse en dos cadenas después de la digestión con proteasas de serina: un fragmento A de la terminal N y un fragmento B de la terminal C. La entrada del fragmento A en el citosol de las células eucariotas ocasiona la inhibición irreversible de la síntesis de proteínas por ribosilación del ADP dependiente del NAD^+ del factor 2 de elongación; el resultado final es la muerte celular.

En 1926, Ramon, en el Instituto Pasteur, observó que si se agregaba formol a la toxina diftérica se producía toxoide diftérico, que no era tóxico pero propiciaba una respuesta inmunitaria mayor. Estudios posteriores demostraron que la vacunación con toxoide diftérico desencadenaba la producción de anticuerpos que neutralizaban la toxina y evitaban la mayor parte de las manifestaciones clínicas de la difteria. En el decenio de 1930 se inició la vacunación colectiva de niños y adultos susceptibles en Estados Unidos y Europa.

Los individuos con concentraciones de antitoxina >0.01 U/mL tienen menor riesgo de contraer difteria. En las poblaciones donde la mayoría tiene concentraciones protectoras de antitoxina, disminuye la tasa de transportación de cepas toxígenas de *C. diphtheriae* y se reduce el riesgo general de difteria en las personas susceptibles. Sin embargo, aquellos con concentraciones no protectoras pueden contraer difteria durante un viaje o con la exposición a individuos que en fechas recientes regresaron de regiones donde la enfermedad es endémica.

Biblioteca Médica Virtual

Las manifestaciones histopatológicas características de la difteria son úlceras mucosas con pseudomembranas constituidas por una banda interna de fibrina y una banda luminal de neutrófilos. Al inicio es blanquecina y presenta adhesión firme, mientras que en la difteria avanzada, las pseudomembranas adquieren color grisáceo e incluso verdoso o negruzco a medida que progresa la necrosis. Las úlceras de la mucosa son consecuencia de la necrosis del epitelio inducida por toxinas, acompañada de edema, hiperemia y congestión vascular de la base submucosa; se desarrolla un exudado fibrinopurulento que se transforma en pseudomembrana. Las úlceras y pseudomembranas en la difteria respiratoria grave pueden extenderse de la faringe a las vías respiratorias de mediano calibre. La expansión y el desprendimiento de las membranas pueden ocasionar la obstrucción letal de las vías respiratorias.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Difteria

Si bien la difteria es poco común en Estados Unidos y en otros países desarrollados, debe sospecharse el diagnóstico en pacientes con faringitis grave, en particular cuando se acompaña de disfagia, afectación respiratoria o signos de enfermedad sistémica (como miocarditis o debilidad generalizada). Las causas principales de faringitis suelen ser virus respiratorios [rinovirus, virus de la gripe (influenza), parainfluenza, coronavirus y adenovirus en ~25% de los casos], estreptococos del grupo A (15-30%), estreptococos del grupo C (~5%), bacterias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* (15-20% en algunas series) y otros virus como el del herpes simple (~4%) y el de Epstein-Barr (<1% en mononucleosis infecciosa). Causas menos frecuentes son la infección aguda por VIH, gonorrea, fusobacterias (p. ej., síndrome de Lemierre) y la candidosis bucal causada por *Candida albicans* o por otros hongos del género *Candida*. La presencia de pseudomembranas faríngeas o de un exudado extenso permite suponer un diagnóstico de difteria **(fig. 145-1)**.

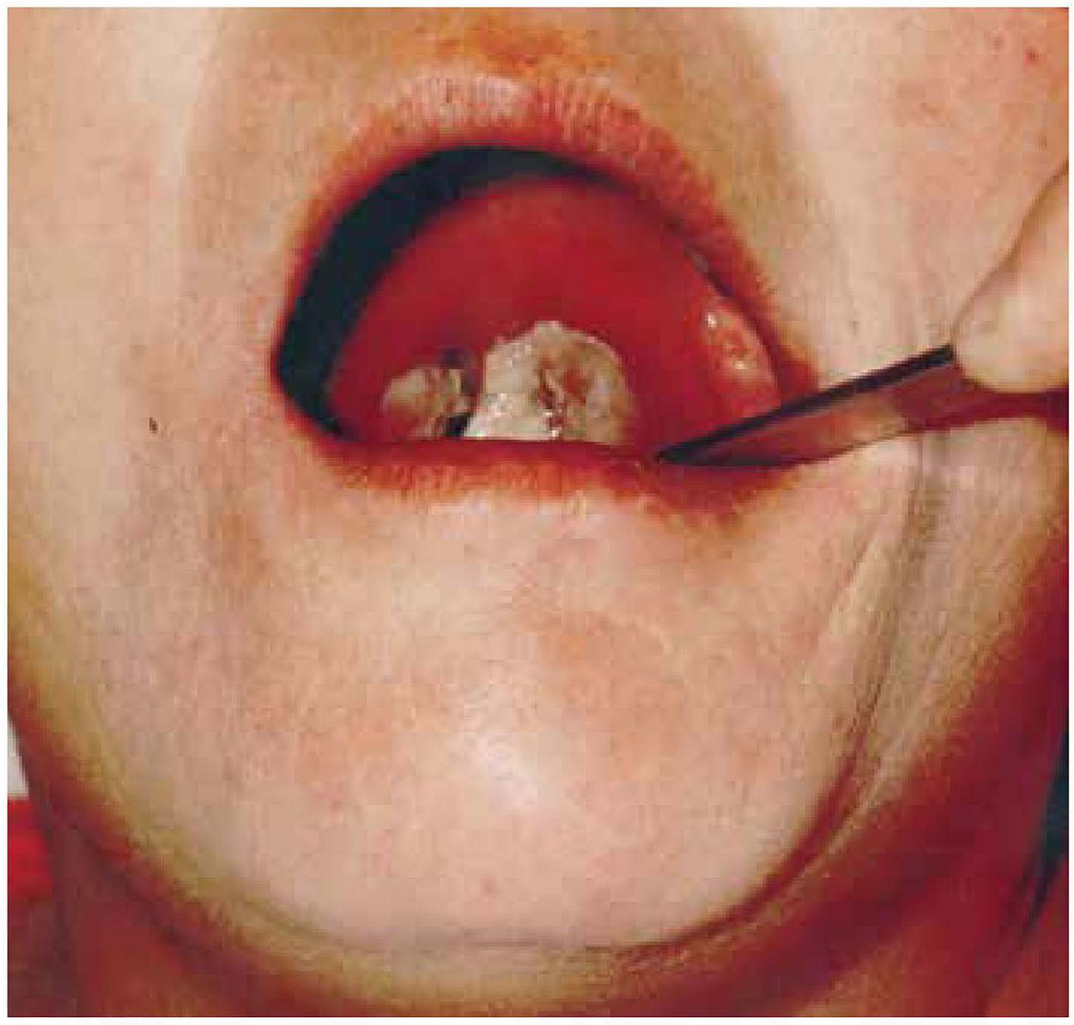


FIGURA 145-1 Difteria respiratoria por *C. diphtheriae* toxígena que produce faringitis exudativa en una mujer de 47 años de edad con edema de cuello y seudomembranas que se extienden desde la úvula hasta la pared de la faringe. La seudomembrana blanquecina característica se presenta por la necrosis del epitelio respiratorio mediada por la toxina diftérica, lo que produce un exudado fibrinoso; el edema submucoso reduce todavía más el diámetro de la vía respiratoria. La faringitis es de inicio agudo y puede ocurrir obstrucción por las seudomembranas en casos graves. El cultivo de fragmentos de seudomembrana o el cultivo del exudado de las seudomembranas en medios selectivos de Löffler o con telurita revela la presencia de *C. diphtheriae. (Fotografía de P. Strebel, MD, con autorización. De Kadirova et al.: J Infect Dis 181:S110, 2000. Con autorización de Oxford University Press.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Difteria respiratoria El diagnóstico clínico se basa en un grupo de manifestaciones que incluyen faringitis, lesiones pseudomembranosas adherentes en amígdalas, faringe o cavidad nasal y febrícula. Para establecer el diagnóstico es necesario el aislamiento de *C. diphtheriae* o de un microorganismo grampositivo compatible en el estudio histopatológico. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reconocen la difteria respiratoria *confirmada* (demostrada con exámenes de laboratorio o contactos relacionados con un caso confirmado por cultivo) y la difteria respiratoria *probable* (con manifestaciones clínicas compatibles pero sin pruebas de laboratorio ni asociación epidemiológica). Los portadores se definen como individuos con cultivos positivos para *C. diphtheriae,* con síntomas o sin ellos, pero que carecen de pseudomembranas. La mayoría de los pacientes busca atención médica por las manifestaciones iniciales de faringitis y fiebre. En ocasiones, las manifestaciones iniciales incluyen debilidad, disfagia, cefalea y cambios en el tono de voz. El edema de cuello y la disnea se observan en casos más avanzados y se acompañan de un mal pronóstico.

Las manifestaciones sistémicas de difteria se originan de los efectos de la toxina diftérica e incluyen debilidad como consecuencia de la neurotoxicidad y arritmias cardiacas o insuficiencia cardiaca congestiva por miocarditis. Las lesiones pseudomembranosas se localizan más en la región faringoamigdalina; con menos frecuencia, las lesiones se detectan en la laringe, narinas, tráquea o bronquios. Las pseudomembranas extensas se asocian con enfermedad grave y mal pronóstico. En algunos pacientes surge edema masivo de las amígdalas y difteria "con cuello de toro" como consecuencia del edema masivo de las regiones submandibular y paratraqueal, y que además se caracteriza por mal aliento, disfonía y respiración ruidosa. La seudomembrana diftérica es grisácea o blanquecina, y está muy bien circunscrita. A diferencia de las lesiones exudativas relacionadas con la faringitis estreptocócica, las seudomembranas en la difteria se encuentran adheridas con firmeza a los tejidos subyacentes. Los intentos de desplazar la membrana pueden causar hemorragia. La disfonía hace pensar en difteria laríngea, en cuyo caso la laringoscopia puede ser de utilidad diagnóstica.

Difteria cutánea Es una dermatosis variable que se caracteriza por lesiones ulcerosas en sacabocados con desprendimiento necrótico o formación de seudomembranas **(fig. 145-2)**. Para el diagnóstico es necesario cultivar *C. diphtheriae* de las lesiones, que se presentan más en las extremidades, cabeza y tórax.

Infecciones causadas por especies no diftéricas de *Corynebacterium* y por *C. diphtheriae* no toxígena Las especies no diftéricas de *Corynebacterium* y los géneros relacionados (descritos más adelante), así como las cepas no toxígenas de *C. diphtheriae,* se han identificado en el torrente sanguíneo y en infecciones respiratorias, a menudo en personas inmunodeprimidas o con enfermedad respiratoria crónica. Estos microorganismos pueden producir manifestaciones de enfermedad y no deben considerarse sólo como colonizadores.



FIGURA 145-2 Difteria cutánea por *C. diphtheriae* no toxígena en las extremidades inferiores. *(Tomada de los Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Image Library [phil].#1941.)*

Biblioteca Médica Virtual

Otras manifestaciones clínicas En muy pocas ocasiones, *C. diphtheriae* provoca endocarditis y artritis séptica, más a menudo en individuos con factores de riesgo preexistentes como valvulopatía cardiaca, consumo de drogas intravenosas o cirrosis.

COMPLICACIONES

La obstrucción de las vías respiratorias constituye un primer riesgo significativo en los pacientes con difteria avanzada. Las seudomembranas pueden desprenderse y obstruir la vía respiratoria, o bien avanzar hacia la laringe o al árbol traqueobronquial. Los niños son propensos a la obstrucción por el pequeño calibre de sus vías respiratorias.

La polineuropatía y la miocarditis son manifestaciones tóxicas tardías de la difteria. Durante el brote epidémico en la República de Kirguiz en 1999, se observó miocarditis en 22% y neuropatía en 5% de 676 de los pacientes hospitalizados. La tasa de mortalidad fue de 7% en los enfermos con miocarditis, a diferencia de 2% en aquellos sin manifestaciones miocárdicas; la mediana de tiempo hasta la muerte en pacientes hospitalizados fue de 4.5 días. La miocarditis casi siempre se asocia con arritmias y con miocardiopatía dilatada.

La polineuropatía se desarrolla 3-5 semanas después del inicio de la difteria y tiene una evolución lenta indolente; sin embargo, es posible que los pacientes desarrollen alteraciones neurológicas graves y prolongadas. Por lo general, los trastornos ocurren en boca y cuello, con entumecimiento lingual o facial, además de disfonía, disfagia y parestesias de nervios craneales. Los signos más graves incluyen debilidad de los músculos respiratorios y abdominales, y paresia de las extremidades. También hay manifestaciones sensitivas y la ataxia sensitiva. La disfunción de nervios craneales casi siempre precede a las alteraciones del tronco y las extremidades por la proximidad al sitio de infección. La disfunción autonómica también se acompaña de polineuropatía, y puede causar hipotensión, por lo común, la polineuropatía es reversible en personas que sobreviven a la fase aguda.

Otras complicaciones de la difteria incluyen neumonía, insuficiencia renal, encefalitis, infarto cerebral, embolia pulmonar y enfermedad del suero por el tratamiento con antitoxina.

DIAGNÓSTICO

El diagnostico de difteria se basa en los signos y síntomas clínicos, más la confirmación del laboratorio. La difteria respiratoria debe sospecharse en individuos con faringitis, exudado faríngeo y fiebre; otros síntomas son disfonía, estridor o parálisis del paladar. La presencia de seudomembranas obliga a pensar en la posibilidad diagnostica de difteria. Una vez que se establece el diagnostico, debe administrarse la antitoxina diftérica lo antes posible.

El diagnóstico de laboratorio se basa en el cultivo de *C. diphtheriae* o *C. ulcerans* toxígena del sitio de la infección o en lesiones locales con datos histopatológicos característicos. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* es un microorganismo no toxígeno que es componente habitual de la flora faríngea normal y no conlleva ningún riesgo significativo. Deben enviarse muestras faríngeas al laboratorio para cultivo con la anotación de que se sospecha una posible difteria. Esta información sugiere el cultivo en medios selectivos especiales con la realización subsiguiente de pruebas bioquímicas para diferenciar *C. diphtheriae* de otras corinebacterias comensales nasofaríngeas. Todas las colonias aisladas en el laboratorio de *C. diphtheriae*, incluidas las cepas no toxígenas, deben enviarse a los CDC.

Para el diagnostico de difteria cutánea es necesaria la confirmación del laboratorio porque las lesiones no son características y son indistinguibles en términos clínicos de otras dermatosis. En ocasiones, las úlceras diftéricas tienen aspecto de sacabocados (fig. 145-2). Los enfermos en los cuales se identifica difteria cutánea deben someterse a cultivo nasofaríngeo en busca de *C. diphtheriae*. Los medios de cultivo para difteria cutánea son los mismos que se utilizan para la enfermedad respiratoria: medios selectivos de Löffler o Tinsdale, además de medios no selectivos como agar con sangre. Como ya se mencionó, la difteria respiratoria es una enfermedad de notificación obligatoria en Estados Unidos, pero no la difteria cutánea.

TRATAMIENTO

Difteria

ANTITOXINA DIFTÉRICA

La administración rápida de antitoxina diftérica es fundamental en el tratamiento de la difteria respiratoria. La antitoxina diftérica (antisuero equino) es eficaz para reducir la extensión de la enfermedad local, así como para disminuir el riesgo de complicaciones como miocarditis y neuropatía. El inicio rápido del tratamiento con antitoxina se ha asociado también a la reducción significativa del riesgo de mortalidad. La antitoxina diftérica no puede neutralizar la toxina unida a las células, por lo que es fundamental el inicio rápido. Este producto, que ya no está disponible en el comercio en Estados Unidos, puede obtenerse en el Emergency Operations Center de los CDC llamando al 770-488- 7100 (sitio de internet: *www.cdc.gov/diphtheria/dat.html*) después de comunicarse con el departamento de salud del país. El protocolo actual para el uso de antitoxina diftérica implica una dosis de prueba para descartar hipersensibilidad inmediata. Los pacientes que manifiestan hipersensibilidad requieren desensibilización antes de recibir una dosis terapéutica completa de antitoxina.

Dado que el suministro mundial de toxina equina contra la difteria es limitado, se está creando un anticuerpo monoclonal humano con el potencial de proporcionar una alternativa más segura que el tratamiento con antitoxina equina.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Deben administrarse antibióticos en el tratamiento de la difteria, sobre todo para evitar la transmisión a otros contactos susceptibles. Los antibióticos también impiden la producción adicional de la toxina y reducen la gravedad de la infección local. Las opciones recomendadas para el tratamiento de individuos con difteria respiratoria son las siguientes:

- Penicilina G procaínica en dosis de 600 000 U (para niños, 12 500-25 000 U/kg) por vía IM c/12 h hasta que el paciente pueda deglutir con comodidad, después de lo cual se administra penicilina V oral en dosis de 125-250 mg c/6 h hasta completar un ciclo de 14 días.
- Eritromicina en dosis de 500 mg IV c/6 h (en niños se administran 40-50 mg/kg/día IV en 2-4 dosis divididas) hasta que el paciente pueda deglutir con comodidad, después de lo cual se administran 500 mg VO c/6 h hasta completar un ciclo de 14 días.

En un estudio clínico realizado en Vietnam se observó que la penicilina se asociaba con una resolución mucho más rápida de la fiebre y menores tasas de resistencia bacteriana que la eritromicina; no obstante, las recidivas fueron más frecuentes con la penicilina. El tratamiento con eritromicina se dirige a la síntesis de proteínas y, por tanto, ofrece los supuestos beneficios de interrumpir la síntesis de toxinas con mayor rapidez que los β lactámicos que actúan sobre la pared celular. Otros fármacos alternativos para los individuos alérgicos a la penicilina o que no pueden tomar eritromicina son la rifampicina y la clindamicina. Otros antibióticos en los que es razonable pensar que incluyen claritromicina, azitromicina, linezolida y vancomicina, aunque no se han estudiado en comparación con los fármacos citados antes.

Debe documentarse la erradicación de *C. diphtheriae* al menos un día después de que se haya concluido el tratamiento antibiótico; se recomienda repetir el cultivo dos semanas después. En los casos en los cuales no se erradica el microorganismo después de un ciclo de 14 días de eritromicina o penicilina, se recomienda un ciclo adicional de 10 días seguido de un nuevo cultivo. Existen cepas de *C. diphtheriae* resistentes a los fármacos, y varios informes describen cepas resistentes a múltiples medicamentos, sobre todo en el sureste de Asia. Debe considerarse la resistencia farmacológica cuando fallan los esfuerzos por erradicar al patógeno.

La difteria cutánea debe tratarse como ya se describió para la enfermedad respiratoria. Los individuos infectados con cepas toxígenas deben recibir antitoxina; es importante tratar la causa subyacente de las dermatosis además de la sobreinfección con *C. diphtheriae*.

A los enfermos que se recuperan de difteria respiratoria o cutánea se les miden las concentraciones de antitoxina. Si se administró antitoxina diftérica, esta prueba debe realizarse seis meses después. Los individuos que se recuperan de difteria respiratoria o cutánea deben recibir la vacuna apropiada para asegurar el desarrollo de anticuerpos protectores.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Los pacientes en los cuales se sospeche difteria deben hospitalizarse en cuartos aislados con vigilancia rigurosa de la función cardiaca y respiratoria. Se recomienda la realización de estudios diagnósticos de la función cardiaca para valorar la posibilidad de miocarditis. En los sujetos

Biblioteca Médica Virtual

con pseudomembranas extensas se recomienda la valoración por parte de un anestesiólogo o un otorrinolaringólogo debido a la posibilidad de que se necesite intubación o traqueostomía. En algunas situaciones, las seudomembranas pueden extirparse por medios quirúrgicos. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides reduzca el riesgo de miocarditis o polineuropatía.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad por difteria es de 5-10%, pero puede acercarse a 20% entre los niños menores de cinco años, y los adultos mayores de 40. La difteria seudomembranosa letal casi siempre tiene lugar en pacientes con valores de anticuerpos no protectores y en personas sin inmunización. Las seudomembranas diftéricas letales por lo general se observan en pacientes con concentraciones no protectoras de anticuerpos y en individuos no vacunados. Las seudomembranas quizá aumenten de tamaño después de que se detectaron por primera vez. Los factores de riesgo de muerte incluyen difteria con cuello de toro, miocarditis con taquicardia ventricular, fibrilación auricular, bloqueo cardiaco completo, edad >60 años o <6 meses, alcoholismo, seudomembranas extensas y afectación laríngea, traqueal o bronquial. Otro factor pronóstico importante de resultados adversos es el intervalo entre el desarrollo de la enfermedad local y la administración de la antitoxina. La difteria cutánea tiene una tasa baja de mortalidad y rara vez se asocia a miocarditis o neuropatía periférica.

PREVENCIÓN

Vacunación Las campañas permanentes de vacunación de niños con la administración de los refuerzos apropiados en los adultos han dado lugar a una incidencia bastante baja de difteria en la mayor parte de los países desarrollados. A la fecha, debe administrarse de forma simultánea la vacuna de toxoide diftérico en combinación con toxoide tetánico (con o sin la vacuna acelular contra la tos ferina). DTaP (toxoides de difteria y tétanos con vacuna acelular contra tos ferina [*diphtheria, tetanus, acellular pertussis*]) es la vacuna recomendada hasta la fecha para niños de seis años; DTaP sustituyó a DTP (toxoides diftérico y tetánico y vacuna de células completas contra la tos ferina [*diphtheria, tetanus and pertussis*]) a partir de 1997. Tdap es un toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna acelular contra la tos ferina formulada para adolescentes y adultos. El uso de Tdap está autorizado en Estados Unidos desde 2005, y se recomienda para niños de siete años o mayores y para adultos. Se recomienda que todos los adultos (>19 años) reciban una dosis única de Tdap si no la habían recibido antes, sin importar el intervalo desde la última dosis de Td (toxoides tetánico y diftérico en dosis reducida, adsorbidos). La vacunación con Tdap es prioritaria para los trabajadores de salud, embarazadas, adultos que anticipan contacto con lactantes y adultos no vacunados antes contra la tos ferina. Los adultos que recibieron la vacuna acelular contra tos ferina deben continuar los refuerzos con Td cada 10 años. **El esquema de vacunación se detalla en el capítulo 118.**

Profilaxis de los contactos Los contactos cercanos de pacientes con difteria deben realizarse un cultivo faríngeo para establecer si son portadores. Después de la obtención de una muestra para cultivo faríngeo se valora el inicio de profilaxis antibiótica para todos los contactos cercanos, aun para aquellos con cultivos negativos. Las opciones son ciclos de tratamiento por 7-10 días con eritromicina oral o una dosis intramuscular de penicilina G benzatínica (1.2 millones de U para ≥6 años o 600 000 U para niños <6 años).

Los contactos de enfermos con difteria en quienes se desconoce el estado de vacunación, deben recibir una vacuna apropiada que contenga toxoide diftérico. Tdap (más que Td) se recomienda hoy en día como vacuna de refuerzo para adultos que no han recibido una vacuna que contenga tos ferina acelular. Los portadores de *C. diphtheriae* extrahospitalaria deben tratarse y vacunarse una vez que han sido identificados.

OTRAS INFECCIONES POR CORINEBACTERIAS Y *RHODOCOCCUS*

Las corinebacterias no diftéricas, denominadas *difteroides* o *corineformes*, a menudo se consideran colonizadores o contaminantes; sin embargo, se han vinculado con enfermedad invasora, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Estos microorganismos se han aislado del torrente sanguíneo, en especial cuando hay infección por catéter, endocarditis, infección de válvula protésica, meningitis, absceso cerebral, osteomielitis y peritonitis. Los factores de riesgo incluyen catéteres intravenosos o sondas peritoneales permanentes y derivaciones neuroquirúrgicas. Los pacientes infectados con estos microorganismos padecen inmunodepresión o tienen enfermedades médicas concomitantes de importancia. Las modalidades corineformes no periféricas constituyen una acumulación de bacterias que pertenecen a un grupo taxonómico del género *Corynebacterium* con base en sus nucleótidos característicos de rDNA 16S. A pesar de las marcas compartidas de rDNA, estos aislados son muy diversos; por ejemplo, su contenido de guanina-citosina varía desde 45 hasta 70%. Varias corinebacterias no diftéricas, incluidas *Corynebacterium jeikeium* y *Corynebacterium urealyticum,* son resistentes a múltiples antibióticos. *Rhodococcus equi* se relaciona con neumonía necrosante e infección granulomatosa, sobre todo en personas inmunodeprimidas.

MICROBIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Estos microorganismos son bacilos no acidorresistentes, positivos para catalasa, aerobios o anaerobios facultativos. La morfología de sus colonias en agar sangre varía mucho; algunas especies son pequeñas y hemolíticas α (similar a lactobacilos), en tanto que otras forman colonias grandes blanquecinas (similares a las levaduras). Muchas corinebacterias no diftéricas necesitan medios de cultivo especiales (p. ej., Löffler, Tinsdale o con telurita). Estas idiosincrasias para el cultivo dieron lugar a una clasificación taxonómica compleja de los microorganismos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los humanos son los reservorios naturales para varias corinebacterias no diftéricas, como *C. xerosis, C. pseudodiphtheriticum, C. striatum, C. minutissimum, C. jeikeium, C. urealyticum* y *Arcanobacterium haemolyticum*. Los reservorios animales transportan *Arcanobacterium pyogenes, C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis*. La tierra es el reservorio natural para *R. equi*.

C. pseudodiphtheriticum es parte de la flora normal de la faringe y piel de los humanos. *C. xerosis* se encuentra en la piel, nasofaringe y conjuntiva; *C. auris* en el conducto auditivo externo y *C. striatum* en las narinas y en la piel. *C. jeikeium* y *C. urealyticum* se encuentran en axila, ingle y perineo, en particular en pacientes hospitalizados. *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* se han asociado al consumo de leche cruda obtenida de ganado infectado.

C. ulcerans Estos microorganismos causan enfermedad similar a la difteria y producen toxina diftérica y toxina dermonecrótica. *C. ulcerans* es comensal en caballos y ganado, y se le ha aislado de la leche de vaca. A diferencia de la difteria, esta infección se considera una zoonosis, y los casos se han rastreado hasta el contacto con animales portadores, incluidos perros y cerdos. *C. ulcerans* causa faringitis exudativa, principalmente durante los meses de verano, en las zonas rurales y entre los individuos expuestos a los animales. El tratamiento con antitoxina y antibióticos debe iniciarse cuando se identifique *C. ulcerans,* y es indispensable iniciar la investigación de contactos (con cultivos faríngeos para establecer necesidad de profilaxis antibiótica y vacunación con el toxoide diftérico apropiado para los contactos no inmunizados). Los microorganismos crecen en medios de cultivo de Löffler, Tinsdale o con telurita, así como en medio de agar con sangre. Además de la faringitis exudativa, se ha notificado enfermedad cutánea por *C. ulcerans*; dicha bacteria es susceptible a varios antibióticos. La eritromicina y los macrólidos parecen ser los fármacos de primera línea.

***C. pseudotuberculosis* (ovina)** La infección causada por *C. pseudotuberculosis* es rara y se informa sobre todo en Australia; este microorganismo causa linfadenitis granulomatosa supurativa y un síndrome de neumonía eosinofílica entre individuos que manejan ovejas; también se ha relacionado con el contacto con caballos, ganado, cabras, ciervos y leche cruda. El microorganismo es un agente patógeno veterinario importante que causa linfadenitis supurativa, abscesos y neumonía, pero rara vez causa enfermedad en humanos. La extirpación quirúrgica de los ganglios linfáticos afectados debe realizarse cuando sea factible, y se ha informado un tratamiento exitoso con eritromicina o tetraciclina. Algunas cepas expresan toxina diftérica y producen una enfermedad similar a la difteria, que debe tratarse con antitoxina.

***C. jeikeium* (Grupo JK)** Descrita en un principio en hospitales estadounidenses, *C. jeikeium* se informó después en Europa. Luego de un estudio de 1976 sobre enfermedades causadas por corinebacterias no diftéricas, el grupo JK de los CDC surgió como patógeno oportunista im-

Biblioteca Médica Virtual

portante entre pacientes neutropénicos e infectados con VIH. Ahora este organismo ya se designa como una especie separada. *C. jeikeium* forma pequeñas colonias grises a blancas, brillantes, no hemolíticas en el agar con sangre; carece de ureasa y nitrato reductasa, y no fermenta la mayoría de los carbohidratos. El síndrome predominante relacionado con *C. jeikeium* es la septicemia, a veces relacionado con neumonía, endocarditis, meningitis, osteomielitis o absceso epidural. Los factores de riesgo para infección por *C. jeikeium* incluyen cánceres hematológicos, neutropenia por enfermedades concomitantes, hospitalización prolongada, exposición a múltiples antibióticos y maceración cutánea. Hay pruebas de que *C. jeikeium* es parte de la flora normal de las regiones inguinal, axilar, genital y perirrectal de pacientes hospitalizados.

Cuando ya existen colonias, se selecciona el tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. Los microorganismos aparecen como formas cocobacilares grampositivas que se asemejan ligeramente a los estreptococos. *C. jeikeium* es resistente a la mayoría de las clases de antibióticos, excepto a las oxazolidinonas (p. ej., linezolida) y a los glucopéptidos (p. ej., vancomicina). El régimen terapéutico eficaz abarca la eliminación de la fuente infecciosa, ya sea un catéter, una prótesis articular o una válvula protésica. Se han realizado esfuerzos para prevenir la infección por *C. jeikeium* con una estricta aplicación de protocolos de control de infecciones para pacientes de alto riesgo, en particular en unidades de cuidados intensivos.

***Corynebacterium urealyticum* (Grupo D2)** En 1972, *C. urealyticum* fue identificado como una corinebacteria no diftérica, positiva para ureasa y que causa infecciones oportunistas como septicemia e infección de vías urinarias. Dicho microorganismo parece ser la causa de varios síndromes urinarios graves conocidos como *cistitis alcalina con depósito*: una infección vesical inflamatoria crónica asociada al depósito de fosfato de amonio magnésico en la superficie y paredes de las lesiones ulcerosas en la vejiga. Además, *C. urealyticum* se ha vinculado con neumonía, peritonitis, endocarditis, osteomielitis e infección de heridas. Es similar a *C. jeikeium* por su resistencia a la mayor parte de los antibióticos, excepto a las oxazolidinonas y glucopéptidos. La vancomicina se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones graves.

***C. minutissimum* (eritrasma)** El *eritrasma* es una infección cutánea que produce placas intertriginosas rojizas-parduscas, maculares, con descamación y prurito. Las manifestaciones dermatológicas bajo la lámpara de Wood son de aspecto coraliforme rojizo fluorescente. *C. minutissimum* parece ser una causa frecuente de eritrasma, aunque hay evidencia de causas polimicrobianas en ciertas circunstancias. Además, este microbio fluorescente se ha asociado a bacteriemia en enfermos con cánceres hematológicos. El eritrasma responde a la eritromicina, claritromicina, clindamicina o ácido fusídico tópicos, aunque las infecciones más graves llegan a necesitar tratamiento oral con macrólidos.

Otras infecciones por corinebacterias no diftéricas *C. xerosis* es un comensal de los humanos que se encuentra en la conjuntiva, nasofaringe y piel; este microorganismo no toxígeno en ocasiones se ha identificado como origen de infección invasora en individuos recién operados o con inmunodepresión y en aquellos que reciben prótesis articulares. *C. striatum* se encuentra en las narinas y en la piel, la cara y la porción superior del torso de individuos sanos; este microorganismo no toxígeno se ha vinculado con infecciones oportunistas invasoras en individuos con enfermedades graves o inmunodepresión. *C. amycolatum* es una nueva especie aislada de la piel humana y se identifica con base en la secuencia característica del RNA ribosómico 16S, en asociación con infecciones oportunistas. *C. glucuronolyticum* es una nueva especie no lipófila que causa infecciones de vías urinarias en varones, como prostatitis y uretritis. Estas infecciones pueden tratarse con éxito con diversos antibióticos entre los que se encuentran los β lactámicos, la rifampicina, los aminoglucósidos o la vancomicina; sin embargo, el microorganismo parece ser resistente a las fluoroquinolonas, los macrólidos y las tetraciclinas. *C. imitans* se ha identificado en la región oriental de Europa como una causa no toxígena de faringitis. *C. auris* se ha aislado de niños con otitis media y es susceptible a las fluoroquinolonas, la rifampicina, la tetraciclina y la vancomicina, pero es resistente a la penicilina G y tiene susceptibilidad variable a los macrólidos. *C. pseudodiphtheriticum* (*C. hofmannii*) es un componente no toxígeno de la flora humana normal. Con muy poca frecuencia se han identificado infecciones en humanos (en particular endocarditis en válvulas originales o protésicas y neumonía invasora). Aunque *C. pseudodiphtheriticum* puede aislarse de la nasofaringe de individuos con posible difteria, es parte de la flora normal y no produce toxina diftérica. *C. propinquum* tiene relación cercana con *C. pseudodiphtheriticum* y es parte del grupo ANF-3 de los CDC y se ha aislado en muestras obtenidas del aparato respiratorio y de la sangre. La subespecie *lipophilum* de *C. afermentans* pertenece al grupo ANF-1 de los CDC y se ha aislado de la sangre y abscesos en humanos. *C. accolens* ha sido aislada del drenaje de las heridas, los cultivos faríngeos y el esputo, y por lo general se identifica como un microorganismo estafilococo satélite; se le ha vinculado con endocarditis. *C. bovis* es un comensal en animales que no se ha identificado con claridad como causa de enfermedad en humanos. *C. aquaticum* es un microorganismo relacionado con el agua que en ocasiones se le ha aislado de individuos que utilizan dispositivos médicos (p. ej., diálisis peritoneal ambulatoria crónica o accesos venosos).

Rhodococcus El género *Rhodococcus* tiene relación filogenética con las corinebacterias; estos cocobacilos grampositivos se han asociado a infecciones similares a la tuberculosis en humanos con enfermedades granulomatosas. El mejor conocido es *R. equi*, pero se han identificado otras especies, como *R.* (*Gordonia*) *bronchialis, R.* (*Tsukamurella*) *aurantiacus, R. luteus, R. erythropolis, R. rhodochrous* y *R. rubropertinctus.*

R. equi se ha identificado como causa de neumonía en caballos desde el decenio de 1920; provoca infecciones relacionadas en ganado, ovejas y cerdos. *R. equi* se encuentra en la tierra como microbio ambiental. El microorganismo varía en longitud; tiene aspecto esférico, largo, curvado, en forma de bastón y produce colonias mucoides grandes e irregulares. *R. equi* no fermenta carbohidratos ni produce licuefacción de la gelatina y a menudo es acidorresistente. Como patógeno intracelular de los macrófagos, *R. equi* causa necrosis granulomatosa y caseificación; se ha identificado el microorganismo más a menudo en infecciones pulmonares, pero también se han notificado infecciones del encéfalo, los huesos y la piel. Con mayor frecuencia la enfermedad por *R. equi* se manifiesta como neumonía nodular cavitaria del lóbulo superior, una manifestación similar a la observada en la tuberculosis o la nocardiosis. La mayoría de los pacientes sufre inmunodepresión, a menudo por VIH; se han identificado lesiones nodulares subcutáneas. Debe sospecharse afectación por *R. equi* en todo paciente que manifiesta un síndrome similar a tuberculosis.

La infección por *R. equi* se trata de forma satisfactoria con antibióticos que penetran al interior de la célula, como los macrólidos, la clindamicina, la rifampicina y trimetoprim-sulfametoxazol. No son de utilidad los antibióticos β lactámicos. El microorganismo siempre es susceptible a la vancomicina, que se considera el fármaco de elección.

Otros géneros relacionados • ***ACTINOMYCES PYOGENES*** Se conoce bien a este microorganismo patógeno del ganado, ovejas y cerdos, que produce úlceras estacionales en las piernas en seres humanos de las regiones rurales de Tailandia. Se han notificado unos cuantos casos de septicemia, endocarditis, artritis séptica, neumonía, meningitis y empiema en personas. El microorganismo es susceptible a los β lactámicos, las tetraciclinas, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas.

ARCANOBACTERIUM HAEMOLYTICUM Este microorganismo se identificó como causa de infecciones de heridas en soldados estadounidenses en el Pacífico Sur durante la Segunda Guerra Mundial. Parece ser un comensal de la nasofaringe y la piel humanas, pero se ha implicado como causa de faringitis y de úlceras cutáneas crónicas. A diferencia de la faringitis mucho más frecuente causada por *Streptococcus pyogenes*, la faringitis por *A. haemolyticum* se vincula con exantema escarlatiniforme en el tronco y la porción proximal de las extremidades en casi 50% de los casos; esta enfermedad en ocasiones se confunde con el síndrome de choque tóxico. Debido a que la faringitis por *A. haemolyticum* afecta sobre todo a adolescentes, se ha propuesto que el síndrome de exantema-faringitis quizá constituya una enfermedad simultánea o una sinergia con EBV o con infecciones secundarias oportunistas que complica la infección con el virus de Epstein-Barr. Se ha informado que *A. haemolyticum* causa bacteriemias, infección de tejidos blandos, osteomielitis y neumonía cavitaria, sobre todo con el antecedente de diabetes mellitus. El microorganismo es susceptible a los β lactámicos, los macrólidos, las fluoroquinolonas, la clindamicina, la vancomicina y la doxiciclina. Se ha notificado resistencia a la penicilina.

LECTURAS ADICIONALES

KADIROVA R *et al.*: Clinical characteristics and management of 676 hospitalized diphtheria cases, Kyrgyz Republic, 1995. J Infect Dis 181(Suppl 1):S110, 2000.

Biblioteca Médica Virtual

KIM R, REBOLI AC: Other coryneform bacteria and *Rhodococcus,* in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. JE Bennett *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015, pp 2373-2382.

MACGREGOR RR: *Corynebacterium diphtheriae* (diphtheria), in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed. JE Bennett *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015, pp 2366-2372.

MOORE LS *et al.*: *Corynebacterium ulcerans* cutaneous diphtheria. Lancet Infect Dis 15:1100, 2015.

SMITH HL *et al.*: Potency of a human monoclonal antibody to diphtheria toxin relative to equine diphtheria anti-toxin in a guinea pig intoxication model. Virulence 7:660, 2016.

146 Infecciones por *Listeria monocytogenes*

Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

Listeria monocytogenes es un microorganismo de origen alimentario que puede causar infecciones graves, sobre todo en embarazadas e individuos inmunodeprimidos; es una bacteria ambiental saprófita y ubicua, que también es patógena intracelular para una amplia variedad de hospedadores. Es probable que el ser humano sea un hospedador accidental de este microorganismo. *L. monocytogenes* es de interés no sólo para el médico, sino también para los investigadores en ciencias básicas como un modelo de microorganismo patógeno intracelular utilizado para el estudio de los mecanismos básicos de la patogenia microbiana y la inmunidad del hospedador.

MICROBIOLOGÍA

L. monocytogenes es un bacilo grampositivo facultativo anaerobio, no formador de esporas, que se desarrolla a muy diversas temperaturas, incluidas las de refrigeración; es móvil durante el crecimiento a temperaturas bajas pero lo es mucho menos a 37 °C. La gran mayoría de los casos de listeriosis en seres humanos tiene su origen en los serotipos 1/2a, 1/2b y 4. *L. monocytogenes* es débilmente β-hemolítico en agar con sangre y (según se describe más adelante) su β-hemolisina es un factor esencial que determina su patogenicidad.

PATOGENIA

Las infecciones con *L. monocytogenes* se presentan tras el consumo de alimentos contaminados con la bacteria en altas concentraciones. La conversión del saprófito ambiental a un microorganismo patógeno implica una regulación coordinada de los factores bacterianos que determinan la patogenia y que median el acceso a las células, el crecimiento intracelular y la diseminación intercelular. Muchos de los mecanismos patógenos del microorganismo pueden analizarse de forma experimental en modelos de infección en cultivos de tejido **(fig. 146-1)**. Al igual que otros microorganismos patógenos entéricos, *L. monocytogenes* induce su propia interiorización por las células que normalmente no son fagocíticas. Su entrada en las células tiene la mediación de las proteínas de superficie del hospedador clasificadas como internalinas. La entrada que media la internalina es importante para cruzar las barreras intestinal, hematoencefálica y fetoplacentaria, aunque apenas se comienza a investigar de qué manera *L. monocytogenes* se desplaza desde el intestino hasta el encéfalo o el feto. En una hembra embarazada de cobayo se demostró que *L. monocytogenes* se trasladaba desde los órganos maternos hasta la placenta; sin embargo, resultó sorprendente que también lo hiciera de nueva cuenta de la placenta a los órganos maternos. Estos datos coinciden con un modelo en el que el aborto puede considerarse como una medida de defensa del hospedador para eliminar un nido infeccioso.

Un factor esencial que determina la patogenia de *L. monocytogenes* es su β-hemolisina, la listeriolisina O (LLO, *listeriolisin O*). La LLO es una citolisina formadora de poros y dependiente del colesterol. (Las citolisinas relacionadas son estreptolisina O, neumolisina y perfringolisina O, todas producidas por patógenos extracelulares.) La LLO es el principal mediador de la rotura de la membrana fagosómica que se forma después de la fagocitosis de *L. monocytogenes*. Es probable que la LLO actúe al insertarse en un fagosoma acidificante, lo que impide la maduración de la vesícula. Además, la LLO actúa como poro de traslocación para una o las dos fosfolipasas de *L. monocytogenes*, que también contribuyen a la lisis de las vacuolas al bloquear la autofagia del hospedador celular. La síntesis y actividad de LLO están controladas en múltiples niveles para asegurar que su actividad lítica se limite a las vacuolas ácidas y no afecte el citosol. Las mutaciones en LLO que influyen en su síntesis, semivida citosólica o pH óptimo producen toxicidad prematura en las células infectadas. Existe una relación inversa entre la toxicidad y la virulencia; es decir, cuanto más citotóxica sea la cepa, menos virulenta es en los animales. Esta relación podría parecer paradójica, pero dado que es un patógeno intracelular, *L. monocytogenes* se beneficia si deja intacta a la célula hospedadora.

Poco después de la exposición al citosol de la célula de mamífero, *L. monocytogenes* produce otra proteína de superficie, ActA, que media la nucleación de los filamentos de actina del hospedador para impulsar las bacterias hacia el interior de las células y entre ellas. ActA se asemeja a las proteínas del hospedador de la familia de las proteínas del síndrome de Wiskott-Aldrich al favorecer las propiedades de nucleación de la actina del complejo Arp2/3. Por consiguiente, *L. monocytogenes* entra en el citosol de casi cualquier célula eucariótica o extracto celular y puede aprovechar un sistema de motilidad conservado y esencial a base de actina. Otros microorganismos patógenos tan diversos, como determinadas especies de los géneros *Shigella*, *Mycobacterium*, *Rickettsia* y especies de *Burkholderia*, utilizan un mecanismo patógeno relacionado que permite la diseminación intercelular sin la exposición al medio extracelular.

RESPUESTA INMUNITARIA

Se han estudiado de forma exhaustiva en ratones las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas a *L. monocytogenes*. Poco después de la inyección IV, la mayor parte de las bacterias se encuentra en los macrófagos del hígado, y algunos microorganismos en las células dendríticas y los macrófagos esplénicos. Las listerias que sobreviven a la actividad bactericida de los macrófagos infectados en un inicio proliferan en el citosol y se diseminan de una célula a otra. *L. monocytogenes* desencadena una respuesta inmunitaria innata de tres vías: una vía dependiente de MyD88 que genera citocinas inflamatorias; una vía STING/IRF3 que desencadena el monofosfato cíclico de di-adenosina secretado por la bacteria y que induce una respuesta de interferón tipo I, y una activación del inflamasoma de baja intensidad que activa el DNA de la bacteriólisis ocasional. Los neutrófilos son decisivos para las defensas del hospedador durante las primeras 24 h de la infección, en tanto que después es vital la afluencia de macrófagos activados procedentes de la médula ósea. Los ratones que sobreviven a la infección subletal depuran a los microorganismos al cabo de una semana, con la inmunidad estéril consecutiva. Los estudios en ratones con bloqueo

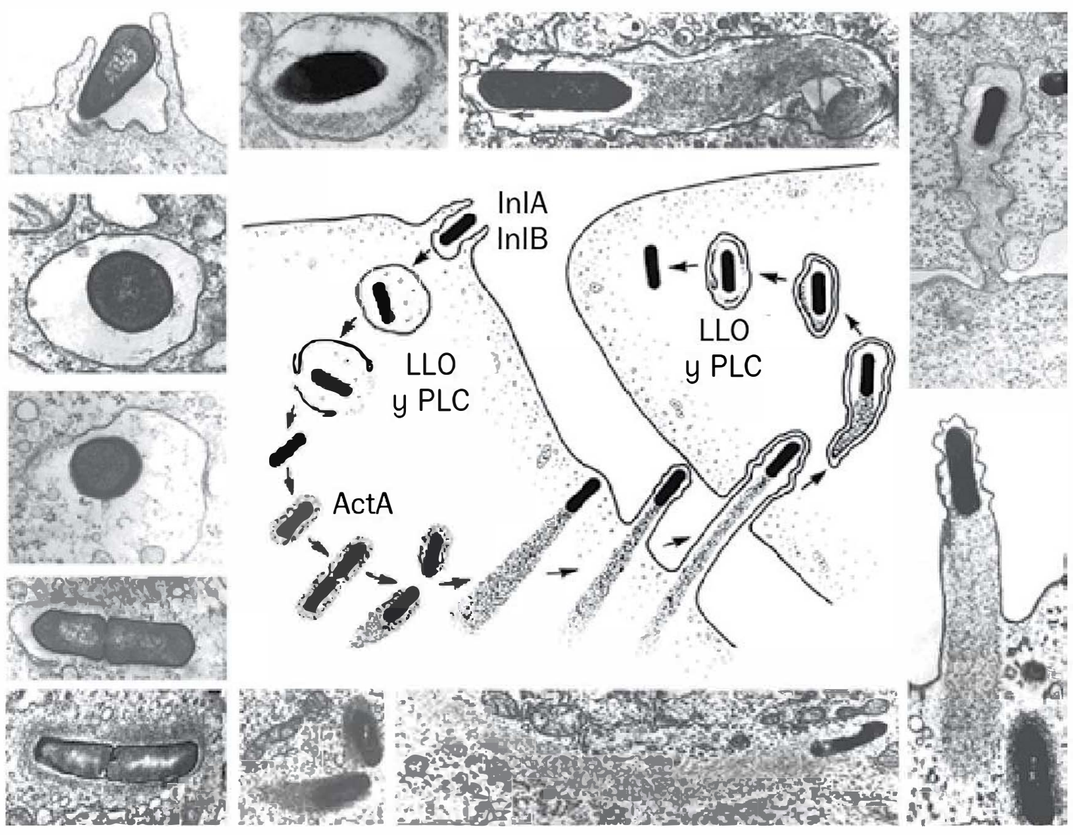


FIGURA 146-1 Etapas del ciclo de vida intracelular de *Listeria monocytogenes*. El esquema central ilustra la entrada a la célula, el escape de una vacuola, la nucleación de actina, la motilidad a expensas de la actina y la propagación intercelular. Alrededor del esquema se encuentran microfotografías electrónicas representativas de las cuales se derivó. ActA, proteína de superficie que media la nucleación de los filamentos de actina del hospedador para impulsar las bacterias hacia el interior de las células y entre ellas; LLO, listeriolisina O; PLC, fosfolipasas C (*phospholipases C*); Inl, internalina. Véase el texto para más detalles. *(Adaptada con autorización de LG Tilney y DA Portnoy. J Cell Biol 109;1597, 1989. © Rockefeller University Press.)*

Biblioteca Médica Virtual

génico han contribuido de manera decisiva a separar las funciones que tienen las quimiocinas y las citocinas durante la infección. Por ejemplo, el interferón γ, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y CCR2 son esenciales para controlar la infección. Aunque la inmunidad innata es suficiente para controlar la infección, la respuesta inmunitaria adquirida es indispensable para lograr la inmunidad estéril. La respuesta inmunitaria está mediada por células; los anticuerpos no poseen una función mensurable. Las células efectoras clave son linfocitos T citotóxicos (CD8+) que reconocen y destruyen a las células infectadas; los fagocitos activados circulantes destruyen a las bacterias extracelulares resultantes de este proceso.

Una marca distintiva del modelo de *L. monocytogenes* es que las vacunas con bacterias muertas no producen inmunidad protectora. La explicación de esta observación tan importante es multifactorial y comprende la generación de citocinas apropiadas y la distribución en compartimientos de las proteínas bacterianas para el procesamiento y la presentación de antígenos. Como el organismo tiene la capacidad para inducir una respuesta inmunitaria sólida mediada por células, se diseñaron cepas atenuadas que expresan antígenos ajenos que se hallan en estudios clínicos como vacunas terapéuticas para el cáncer.

EPIDEMIOLOGÍA

Por lo general, *L. monocytogenes* entra al cuerpo por el tubo digestivo en los alimentos. La listeriosis casi siempre es esporádica, aunque existen epidemias. No hay evidencia epidemiológica ni clínica que sustente la transmisión entre personas (además de la transmisión vertical de madre a feto) o la infección transmitida por el agua. Según sean su supervivencia y multiplicación a temperaturas de refrigeración, *L. monocytogenes* se encuentra a menudo en alimentos procesados y no procesados de origen animal y vegetal, sobre todo quesos suaves, embutidos, salchichas, leche y ensaladas frías; las frutas y los vegetales frescos también pueden transmitir el microorganismo. Como los suministros de alimentos están cada vez más centralizados y los hospedadores sanos toleran bien al microorganismo, es probable que los brotes no sean evidentes de inmediato.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de listeriosis se superponen en grado considerable a los de otras enfermedades infecciosas. Para el diagnóstico oportuno es necesario considerar la enfermedad en grupos con riesgo: embarazadas, ancianos, recién nacidos, individuos inmunodeprimidos por trasplante de órgano, neoplasia maligna o tratamiento con antagonistas del TNF o glucocorticoides, y pacientes con diversos trastornos médicos crónicos, entre ellos alcoholismo, diabetes, nefropatías, enfermedades reumatológicas y hepáticas. La meningitis en los ancianos (sobre todo con afectación del parénquima cerebral o absceso cerebral subcortical) obliga a considerar la infección y el tratamiento por *L. monocytogenes*. La listeriosis afecta en ocasiones a individuos sanos y jóvenes y a mujeres no embarazadas. Los pacientes infectados con VIH corren riesgo de contraer la infección; sin embargo, la listeriosis al parecer se evita mediante la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) dirigida a otras infecciones relacionadas con el sida. Por lo regular, el diagnóstico se establece mediante hemocultivo, líquido cefalorraquídeo (LCR) o líquido amniótico. *L. monocytogenes* puede confundirse con "difteroides" o neumococos en LCR sometido a tinción de Gram o bien su reacción a esta tinción puede ser variable y confundirse con especies del género *Haemophilus*. Se han descrito diagnósticos con reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), pero no se encuentran ampliamente disponibles y los estudios serológicos no son de utilidad clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *Listeria* producen diversos síndromes clínicos, de los cuales los más frecuentes son meningitis y septicemia.

Gastroenteritis La gastroenteritis por *Listeria* sobreviene de manera característica al cabo de 48 h tras la ingestión de un inóculo grande de bacterias en alimentos contaminados. *L. monocytogenes* no se investiga ni se detecta en coprocultivos sistemáticos, pero su participación debe considerarse en brotes epidémicos cuando los cultivos de otros microorganismos patógenos probables resulten negativos. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre, diarrea, cefalea y síntomas generales. El brote epidémico más importante que se ha notificado tuvo lugar en un sistema escolar italiano y afectó a 1 566 individuos; cerca de 20% de los pacientes se hospitalizó, pero sólo una persona tuvo un hemocultivo positivo. Para la enfermedad gastrointestinal aislada no es necesaria la antibioticoterapia. Los estudios de vigilancia demuestran que 0.1-5% de los adultos asintomáticos sanos tendrá coprocultivos positivos para el microorganismo.

Bacteriemia La septicemia por *L. monocytogenes* se manifiesta por fiebre, escalofrío y mialgias y artralgias, y no puede distinguirse de la septicemia por otros microorganismos. Los síntomas meníngeos, los datos neurológicos focales o los cambios en el estado mental sugieren el diagnóstico. La bacteriemia se documenta en 70-90% de los pacientes cancerosos con listeriosis. Una enfermedad pseudogripal inespecífica que se acompaña de fiebre es un cuadro clínico común en las embarazadas. Una punción lumbar suele ser prudente, aunque no necesaria, en embarazadas sin síntomas del sistema nervioso central (SNC).

Meningitis *L. monocytogenes* produce alrededor de 5-10% de los casos de meningitis bacteriana extrahospitalaria en adultos estadounidenses. Se han notificado tasas de mortalidad de 15-26% y al parecer no se han modificado con el tiempo. Este diagnóstico se considera en todos los ancianos o adultos con enfermedad crónica que tienen meningitis "aséptica". La presentación es subaguda (la enfermedad se desarrolla en el transcurso de varios días) con más frecuencia que en la meningitis por otras causas bacterianas, y son menos comunes la rigidez de nuca y los signos meníngeos. La fotofobia es poco frecuente. En algunas, pero no en todas las series, son comunes los datos focales y las convulsiones. Las características de LCR en la meningitis listeriógena muy a menudo muestran recuentos leucocíticos de 100-5 000/μL (raras veces más altos); 75% de los pacientes tiene recuentos leucocíticos <1 000/μL, por lo general con un predominio de neutrófilos más moderado que en otras meningitis bacterianas. Las concentraciones bajas de glucosa y los resultados positivos en la tinción de Gram se encuentran en alrededor de 30-40% de los casos. Algunas veces hay hidrocefalia.

Meningoencefalitis e infección focal del SNC *L. monocytogenes* puede invadir de forma directa el parénquima cerebral y producir cerebritis o absceso focal. Cerca del 10% de los casos de infección del SNC corresponde a abscesos macroscópicos debidos a la diseminación bacteriémica; los pacientes afectados tienen con frecuencia hemocultivos positivos. Puede haber una meningitis concomitante, pero el LCR muestra un aspecto normal. En ocasiones, los abscesos se diagnostican de forma errónea como tumores metastásicos o primarios y, muy pocas veces, se desarrollan en el cerebelo y la médula espinal. La invasión del tronco del encéfalo origina una romboencefalitis grave característica, casi siempre en ancianos por lo demás sanos (aunque existen muchas otras causas infecciosas y no infecciosas de este síndrome). La presentación puede ser bifásica, con un pródromo de fiebre y cefalea seguido de declinación neurológica y hallazgos focales. La evolución subaguda y las anomalías mínimas en los datos del LCR pueden retrasar el diagnóstico, el cual se sugiere con las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) que muestran lesiones con anillo intensificado después de la administración de gadolinio como medio de contraste. Un patrón de múltiples abscesos cerebrales a lo largo de los tractos de fibras de materia blanca puede representar una diseminación intraaxonal y sugerir el diagnóstico. La MRI es superior a la tomografía computarizada para el diagnóstico de estas infecciones.

Infección durante el embarazo e infección neonatal La listeriosis en el embarazo es una infección grave e importante que puede causar aborto (espontáneo) y óbito. El cuadro clínico habitual es una enfermedad febril aguda o subaguda inespecífica con mialgias, artralgias, dorsalgia y cefalea. Las embarazadas con listeriosis suelen sufrir bacteriemia. Este síndrome es motivo para obtener hemocultivos, sobre todo cuando no hay otra explicación razonable. La afectación del SNC es rara en mujeres embarazadas. El parto prematuro es una complicación frecuente y el diagnóstico se establece sólo en el periodo posparto. Una proporción de 70-90% de los fetos de mujeres infectadas puede infectarse. El tratamiento preparto de las mujeres bacteriémicas eleva las posibilidades de que nazca un lactante sano. Por lo general, las mujeres tienen una buena evolución después del parto: son muy raros los fallecimientos maternos, incluso si el diagnóstico se establece en una etapa tardía del embarazo o en el puerperio. Las tasas de mortalidad global para los fetos infectados en útero se aproximan al 50% en algunas series; entre los recién nacidos vivos tratados con antibióticos, las tasas de mortalidad son mucho más bajas (casi 20%). La *granulomatosis infantiséptica* es una infección fetal fulminante por listeria que se acompaña de microabscesos miliares y granulomas, muy a menudo en piel, hígado y bazo. La infección neonatal menos grave adquirida *in utero* se presenta durante el parto. Es típico que la enfermedad neonatal de "instauración tardía" sobrevenga en promedio 10 a 30 días después del parto. Las madres de lactantes con enfermedad de aparición tardía no se enferman. Se presupone que la profilaxis antibiótica durante el periparto

Biblioteca Médica Virtual

contra el estreptococo del grupo B ha reducido la frecuencia de listeriosis neonatal.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Listeria monocytogenes*

ANTIBIÓTICOS

Ningún estudio clínico ha comparado distintos antibióticos para el tratamiento de infecciones por *L. monocytogenes*. Los datos obtenidos de estudios realizados *in vitro* y en animales, así como los datos de observaciones clínicas indican que la ampicilina es el fármaco de elección, aunque la penicilina también tiene actividad intensa. Los adultos deben recibir ampicilina IV en dosis altas (2 g c/6 h) y muchos expertos recomiendan la adición de gentamicina para obtener un efecto sinérgico (1.0-1.7 mg/kg c/8 h). Los estudios retrospectivos sin grupos testigo no son concluyentes, pero un estudio sugiere que la gentamicina podría ser inútil. El TMP-SMX por vía IV es la mejor alternativa para personas alérgicas a la penicilina (15-20 mg de TMP/kg al día en dosis divididas c/6-8 h). Las dosis recomendadas combaten la infección del SNC y la bacteriemia (véase la duración más adelante); las dosis deben reducirse en personas con insuficiencia renal. Un estudio pequeño sin asignación al azar respalda una combinación de ampicilina y TMP-SMX. Los informes de casos confirman los buenos resultados de la vancomicina, imipenem, meropenem, linezolida, tetraciclina y macrólidos, aunque también hay informes de fracaso clínico o desarrollo de enfermedad con algunos de estos fármacos. No se ha demostrado que ninguno de estos fármacos sea mejor que la ampicilina. Aunque no se ha estudiado de manera rigurosa, la adición de dexametasona no ha generado mayores beneficios en las infecciones del SNC. Se ha buscado resistencia adquirida a los antibióticos, pero no se ha encontrado en grandes muestras de cepas. Las cefalosporinas *no* son eficaces y no deben usarse. Los recién nacidos deben recibir ampicilina y gentamicina en dosis basadas en su peso.

DURACIÓN

La duración del tratamiento depende del síndrome: dos semanas para bacteriemia, tres para meningitis, seis a ocho para absceso cerebral o encefalitis, y cuatro a seis para endocarditis, tanto en recién nacidos como en adultos. La enfermedad neonatal de inicio inmediato puede ser más grave y debe tratarse durante más de dos semanas.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Muchas personas diagnosticadas y tratadas pronto se recuperan por completo, pero las secuelas neurológicas permanentes son frecuentes en pacientes con absceso cerebral o rombencefalitis. Hay informes de endocarditis e infecciones focales viscerales; oculares; en los espacios pleural, peritoneal y pericárdico; en huesos y articulaciones protésicas y naturales y en injertos endovasculares. De 100 recién nacidos vivos tratados en una serie, 60% se recuperó, 24% murió y 13% presentó complicaciones de largo plazo, neurológicas o de otro tipo.

PREVENCIÓN

Las personas sanas deben seguir las precauciones regulares para evitar la infección derivada de los alimentos: cocción completa de las carnes, lavado de legumbres frescas, limpieza cuidadosa de utensilios y evitar productos lácteos no pasteurizados. Además, los individuos con riesgo de listeriosis, incluidas las embarazadas, deben evitar los quesos blandos (los quesos duros y el yogur no son un problema) y deben evitarse o recalentarse de forma meticulosa los alimentos listos para su consumo y precocinados y embutidos. Las mujeres sanas que se expusieron a alimentos retirados del mercado por posible contaminación con listeria deben recibir asesoría y mantenerse en observación.

LECTURAS ADICIONALES

Bakardjiev AI *et al.*: Pathogens and the placental fortress. Curr Opin Microbiol 15:36, 2012.

Freitag NE *et al.*: *Listeria monocytogenes*–from saprophyte to intracellular pathogen. Nat Rev Microbiol 9:623, 2009.

Lamont RF *et al.*: Listeriosis in human pregnancy: A systematic review. J Perinat Med 39:227, 2011.

Le DT *et al.*: Clinical development of *Listeria monocytogenes*–based immunotherapies. Semin Oncol 39:311, 2012.

Pamer ER: Immune responses to *Listeria monocytogenes*. Nat Rev Immunol 4:812, 2004.

147 Tétanos

C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen

El tétanos es una enfermedad aguda manifestada por espasmo del músculo estriado y disfunción del sistema nervioso autónomo. Se debe a una potente neurotoxina generada por la bacteria *Clostridium tetani* y puede prevenirse por completo con la vacunación. *C. tetani* se encuentra en todo el mundo y en general el tétanos se presenta en zonas donde la tasa de vacunación es baja. En los países desarrollados, la enfermedad se observa de modo ocasional en personas con vacunación incompleta. En cualquier situación, el tétanos establecido es una enfermedad grave con tasa de mortalidad elevada.

DEFINICIÓN

Se diagnostica con base en el cuadro clínico (algunas veces el diagnóstico se sustenta en los datos de laboratorio que confirman la presencia de *C. tetani*; véase "Diagnóstico" más adelante) y a menudo las definiciones del caso facilitan las valoraciones clínica y epidemiológica. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) definen el tétanos como "el inicio agudo de hipertonía o espasmos musculares generalizados sin otra causa médica evidente". La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el tétanos *neonatal* como "una enfermedad que ocurre en un lactante que tiene capacidad normal para succionar y llorar en los primeros dos días de edad, pero que pierde esta capacidad entre los días tres y 28 de edad, se vuelve rígido y experimenta espasmos". Debido a la presentación peculiar del tétanos neonatal, los antecedentes casi siempre permiten la clasificación exacta de la enfermedad con un alto grado de probabilidad. La OMS define el tétanos *materno* como el que surge durante el embarazo o en las seis semanas siguientes a su término (ya sea por parto, aborto espontáneo o inducido).

ETIOLOGÍA

C. tetani es un bacilo anaerobio grampositivo y formador de esporas, las cuales son muy resistentes y pueden sobrevivir en ambientes de todo el mundo. Las esporas resisten la ebullición y muchos desinfectantes. Además, las esporas y los bacilos de *C. tetani* sobreviven en los sistemas digestivos de muchos animales y es frecuente el estado de portador fecal. Las esporas o las bacterias entran al organismo a través de abrasiones, heridas o (en el caso de los recién nacidos) el muñón umbilical. Una vez que se encuentran en un ambiente anaerobio adecuado, las bacterias crecen, se multiplican y liberan la toxina tetánica, una exotoxina que entra al sistema nervioso y produce la enfermedad. Se necesitan concentraciones muy bajas de esta muy potente toxina para causar la enfermedad (dosis humana letal mínima, 2.5 ng/kg).

En 20-30% de los casos de tétanos no se identifica una herida de entrada. Las abrasiones superficiales en las extremidades son los sitios de infección más frecuentes en los adultos. Las infecciones más profundas (p. ej., atribuidas a fractura abierta, aborto inducido o inyección de drogas) inducen un cuadro más grave con peor pronóstico. En los recién nacidos, la infección del muñón umbilical puede ser consecuencia de la atención inadecuada del cordón umbilical; por ejemplo, en algunas culturas el cordón se corta con pasto o se aplica estiércol animal al muñón. La circuncisión o la perforación de las orejas también puede ocasionar tétanos neonatal.

EPIDEMIOLOGÍA



El tétanos es una enfermedad poco común en los países desarrollados. En Estados Unidos se han registrado dos casos de tétanos neonatal desde 1989. En 2013 se notificó al sistema nacional de vigilancia de ese país un total de 26 casos de tétanos. La mayor parte de ellos se debió a vacunación incompleta o nula. En este mismo país, en 50% de las veces se conocía el estado vacunal de los individuos notificados entre los años 1972 y 2009; de éstos, sólo 16% tuvo tres o más dosis de toxoide tetánico.

Las personas >60 años de edad se encuentran en mayor riesgo del trastorno porque las concentraciones de anticuerpos disminuyen con el paso del tiempo. Casi una tercera parte de los casos recientes en Estados Unidos ocurrió en individuos >65 años. Los consumidores de drogas inyectadas, en particular aquellos que se inyectan heroína por vía subcutánea ("con marcas en la piel"), se consideran ahora un grupo de alto riesgo (15% de los casos en el periodo de 2001 a 2008). En el año 2004 se verificó un brote epidémico de tétanos en el Reino Unido, donde se habían informado con anterioridad tasas bajas entre consumidores de drogas. Las razones

Biblioteca Médica Virtual

de este brote epidémico no son claras aún, pero parecen incluir una combinación de contaminación de la heroína, inyección subcutánea de ésta y vacunación incompleta. Desde entonces sólo se han comunicado en esa nación algunos casos esporádicos.

La frecuencia global de tétanos entre niños mayores y adultos se desconoce, puesto que pocos países cuentan con un buen sistema de vigilancia.

PATOGENIA

La secuencia genómica de *C. tetani* ha posibilitado la identificación de varias exotoxinas y factores de virulencia. Sólo las bacterias que producen la toxina tetánica (tetanoespasmina) pueden causar tétanos. Aunque en estrecha relación con la toxina botulínica en estructura y mecanismo de acción, la toxina tetánica sufre transporte retrógrado hacia el sistema nervioso central y por tanto produce efectos clínicos diferentes de los que inflige la toxina botulínica, que permanece en la unión neuromuscular.

La toxina llega por transporte axónico hasta los núcleos motores de los pares craneales o las astas anteriores de la médula espinal. La toxina se produce como una sola proteína de 150 kDa que se divide para dar origen a las cadenas pesada (100 kDa) y ligera (50 kDa), unidas por un enlace disulfuro y fuerzas no covalentes. El extremo carboxilo de la cadena pesada se une a componentes específicos de la membrana en las terminaciones nerviosas presinápticas motoras α; la evidencia sugiere que se une con los polisialogangliósidos y las proteínas de la membrana. Esta unión hace posible la interiorización y captación de la toxina en los nervios. Una vez dentro de la neurona, la toxina entra a una vía de transporte retrógrado, por la que se desplaza en sentido proximal hacia el cuerpo neuronal en lo que parece ser un proceso muy específico. A diferencia de otros componentes del contenido endosómico que se acidifican después de la interiorización, la toxina tetánica se desplaza en un ambiente con pH neutro regulado en forma cuidadosa que impide el cambio de conformación inducido por la acidificación y que derivaría en la expulsión de la cadena ligera hacia el citosol circundante.

La siguiente etapa del tránsito de la toxina no se conoce tan bien, pero en ella la toxina tetánica elude los procesos de degradación lisosómica normales y se traslada a través de la sinapsis hasta las terminaciones de las interneuronas inhibidoras presinápticas GABA-érgicas. Ahí, la cadena ligera, que es una endopeptidasa dependiente de zinc, se desdobla a la proteína 2 relacionada con la vesícula (VAMP2, *vesicle-associated membrane protein 2*) (también conocida como *sinaptobrevina*). Esta molécula es necesaria para la unión presináptica y liberación del neurotransmisor; en consecuencia, la toxina tetánica impide la liberación de neurotransmisor y bloquea la descarga de la interneurona inhibidora. El resultado es la actividad descontrolada del sistema nervioso motor. Una actividad similar en el sistema autónomo explica las manifestaciones características de espasmo del músculo estriado y el trastorno del sistema autónomo. El aumento de la concentración de catecolaminas circulantes en el tétanos grave guarda relación con las complicaciones cardiovasculares.

Se sabe relativamente poco acerca de los procesos de recuperación del tétanos. La recuperación puede tomar varias semanas. La germinación de nervios periféricos forma parte de la recuperación del botulismo y es probable que haya brotes similares en el sistema nervioso central (SNC) en el tétanos. Otros datos sugieren que el mecanismo de la recuperación consiste en la degradación de la toxina.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Tétanos

Las manifestaciones clínicas sólo aparecen después que la toxina llega a los nervios inhibidores presinápticos. Una vez que estos efectos son evidentes, es muy poco lo que puede hacerse para modificar la evolución de la enfermedad. No debe retrasarse el tratamiento en espera de los resultados de las pruebas de laboratorio. Las medidas terapéuticas se centran en neutralizar el resto de las toxinas liberadas y mantener las funciones vitales hasta que se desvanezcan los efectos de la toxina. El interés reciente se ha centrado en la administración intratecal de antitoxina para neutralizar la toxina dentro del SNC y limitar la progresión de la enfermedad (véase "Tratamiento" más adelante).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tétanos produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas que se dividen en generalizadas (incluida la enfermedad neonatal) y locales. En la forma casi siempre leve del tétanos local sólo se afectan áreas aisladas del cuerpo y se observan pequeñas regiones de espasmo muscular local. Si los pares craneales están afectados en el tétanos cefálico localizado es posible que haya espasmo de los músculos faríngeos o laríngeos, lo que produce aspiración u obstrucción de la vía respiratoria y el pronóstico puede ser sombrío. En la evolución típica del tétanos generalizado **(fig. 147-1)**, los músculos de la cara y la mandíbula a menudo se afectan primero, tal vez por las distancias más cortas que debe recorrer la toxina por los nervios motores para alcanzar las terminaciones presinápticas. De manera característica, los recién nacidos muestran incapacidad para la succión.

La rapidez con la que se desarrolla el tétanos es un factor importante para valorar el pronóstico. El periodo de incubación (tiempo transcurrido entre la herida y el primer síntoma) y el periodo de inicio (tiempo entre el primer síntoma y el primer espasmo generalizado) tienen una trascendencia particular; los periodos más cortos se relacionan con peores pronósti-

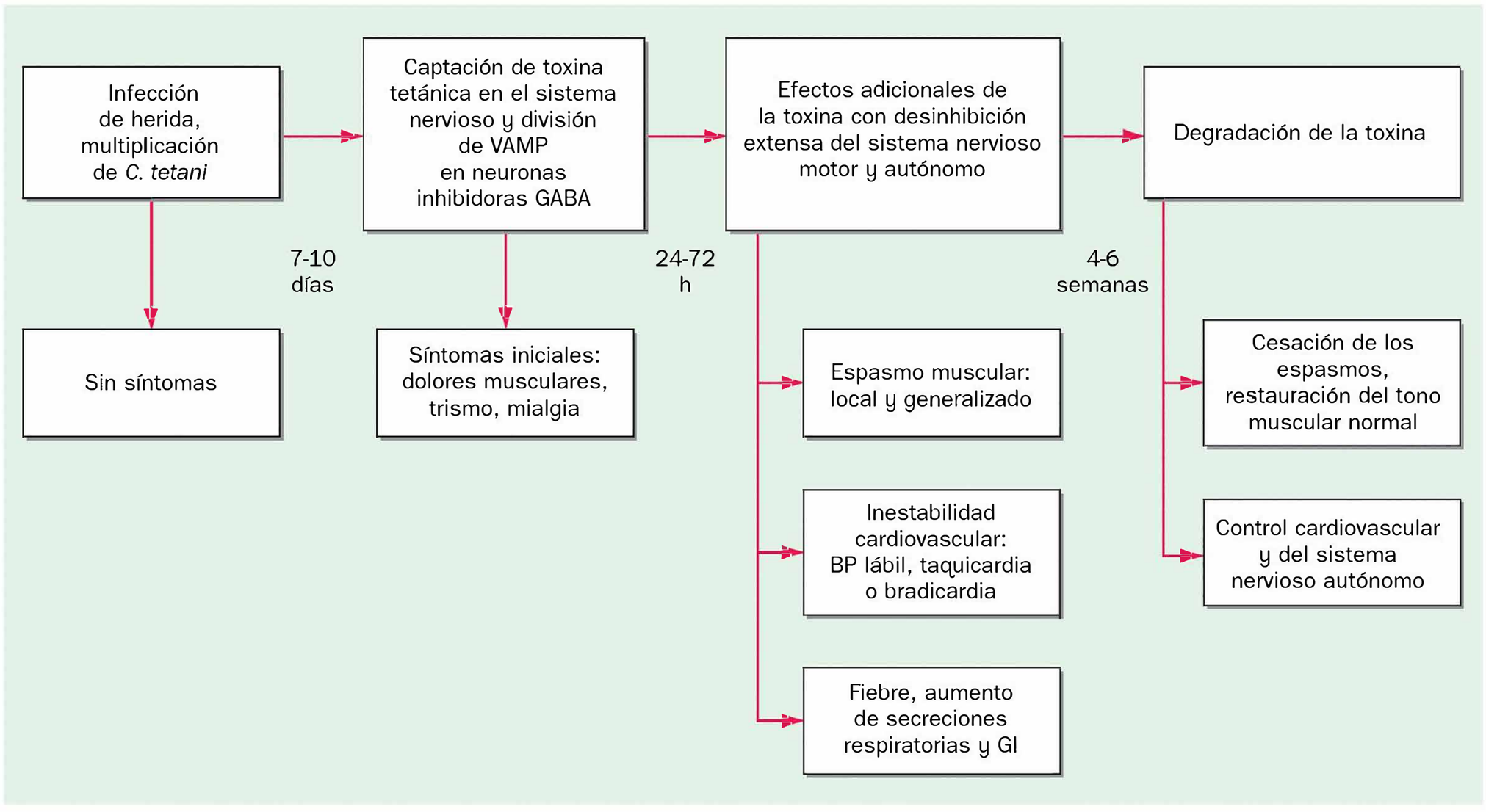


FIGURA 147-1 Progresión clínica y patológica del tétanos. BP, presión arterial; GABA, ácido γ-aminobutírico; GI, gastrointestinal; VAMP, proteína de membrana relacionada con vesícula (sinaptobrevina).

Biblioteca Médica Virtual

cos. En el tétanos neonatal, mientras menor edad tenga el lactante cuando aparecen los síntomas más sombrío es el pronóstico.

Los síntomas iniciales más comunes son trismo (mandíbula trabada), dolor y rigidez musculares, lumbalgia y disfagia. En los recién nacidos, la dificultad para alimentarse es la forma habitual de presentación. A medida que avanza la enfermedad, aparece el espasmo muscular. El espasmo muscular generalizado puede ser muy doloroso. Muchas veces se afectan los músculos laríngeos en etapas tempranas, incluso en forma aislada. Éste es un fenómeno que pone en peligro la vida, ya que puede ocasionar obstrucción completa de la vía respiratoria. El espasmo de los músculos respiratorios provoca insuficiencia respiratoria. Sin apoyo ventilatorio, la insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente de muerte en el tétanos. Hay informes de espasmos lo bastante intensos para producir arrancamientos tendinosos y fracturas por aplastamiento, si bien es raro.

El trastorno del sistema nervioso autónomo alcanza su punto máximo durante la segunda semana del tétanos grave, y la muerte por episodios cardiovasculares se convierte en el riesgo principal. La presión arterial casi siempre es inestable, con rápidas fluctuaciones de alta a baja acompañadas de taquicardia. También son posibles episodios de bradicardia y bloqueo cardiaco. El daño del sistema nervioso autónomo se demuestra por estasis gastrointestinal, sudoración, aumento de secreciones traqueales e insuficiencia renal aguda (muchas veces de gasto alto).

DIAGNÓSTICO

Éste se basa en las manifestaciones clínicas. Como se indicó ya, el tratamiento no debe retrasarse mientras se realizan los estudios de laboratorio. El cultivo de *C. tetani* de una herida proporciona evidencia para el diagnóstico. También se miden las concentraciones de inmunoglobulina G antitetánica en suero antes de la administración de la antitoxina o la inmunoglobulina. Las concentraciones séricas >0.1 UI/mL (según el estudio ELISA común) parecen ser protectoras y no apoyan el diagnóstico de tétanos. Si las concentraciones se encuentran por debajo de esta cifra, puede ser de utilidad un bioanálisis para toxina tetánica en suero, aunque un resultado negativo no descarta el diagnóstico y este análisis no suele llevarse a cabo. También se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de toxina tetánica, pero se desconoce su sensibilidad.

Los escasos trastornos que simulan el tétanos generalizado son intoxicación por estricnina y reacciones distónicas a los fármacos antidopaminérgicos. Por lo general, la rigidez muscular abdominal es continua en el tétanos, pero episódica en los dos últimos trastornos. El tétanos cefálico puede confundirse con otras causas de trismo, como la infección bucofaríngea. La hipocalcemia y meningoencefalitis se incluyen en el diagnóstico diferencial del tétanos neonatal.

TRATAMIENTO

Tétanos

Si es posible, debe identificarse la herida de entrada, se limpia y se desbrida el material necrótico para retirar los focos anaerobios de infección, lo que impide una mayor producción de toxina. El metronidazol (400 mg por vía rectal o 500 mg IV c/6 h por siete días) es el antibiótico preferible. Una alternativa es la penicilina (100 000-200 000 UI/kg al día), aunque en teoría este fármaco puede exacerbar los espasmos y en un estudio se lo vinculó con mayor mortalidad. La imposibilidad de eliminar los reservorios con infección activa puede derivar en tétanos recurrente o prolongado.

Debe administrarse antitoxina en forma temprana para intentar desactivar cualquier toxina tetánica circulante e impedir su captación en el sistema nervioso. Existen dos preparaciones: inmunoglobulina tetánica (TIG, *tetanus immune globulin*) humana y antitoxina equina. La TIG es la preparación de elección, ya que es menos probable que induzca reacciones anafilácticas. El tratamiento recomendado consiste en 3 000-5 000 UI de TIG en dosis única por vía intramuscular, una porción de la cual debe inyectarse alrededor de la herida. La antitoxina de origen equino se encuentra disponible de forma amplia y se utiliza en países con bajos recursos; después de realizar pruebas de hipersensibilidad se prescribe en dosis de 10 000-20 000 U por vía intramuscular, en dosis única o dosis divididas. Algunas pruebas indican que la administración intratecal de TIG suprime la progresión de la enfermedad y produce mejores resultados. Los informes de un estudio importante se han apoyado en un metaanálisis de protocolos que incluyeron a adultos y recién nacidos; se utilizó TIG en dosis de 50-1 500 UI por vía intratecal.

Los espasmos se controlan con sedación profunda mediante benzodiacepinas. Con frecuencia se emplean clorpromazina y fenobarbital en todo el mundo y se ha usado sulfato de magnesio IV como relajante muscular. Un problema importante con todas estas medidas es que las dosis necesarias para controlar los espasmos también provocan depresión respiratoria; por tanto, en instituciones con pocos recursos y sin respiradores mecánicos es difícil controlar los espasmos y mantener al mismo tiempo la ventilación adecuada; la insuficiencia respiratoria es causa frecuente de muerte. En sitios con equipo para ventilación, los espasmos graves se controlan mejor con una combinación de sedantes o magnesio y bloqueadores neuromusculares no despolarizantes de acción relativamente corta y sin efecto cardiovascular, cuya dosis pueda ajustarse según sea la intensidad del espasmo. También se han empleado con buenos resultados infusiones de propofol para controlar los espasmos y producir sedación.

Es importante establecer una vía respiratoria segura desde el inicio en el tétanos grave. Lo ideal es que los pacientes se atiendan en ambientes tranquilos y silenciosos porque la luz y el ruido pueden desencadenar espasmos. Las secreciones traqueales aumentan y la disfagia por la afectación faríngea combinada con hiperactividad de los músculos laríngeos dificulta la intubación endotraqueal. Los enfermos quizá necesiten apoyo ventilatorio por algunas semanas. Por consiguiente, la traqueostomía es el método habitual para asegurar la vía respiratoria en el tétanos grave.

La inestabilidad cardiovascular en el tétanos grave es muy difícil de tratar. Puede haber fluctuaciones rápidas de la presión arterial y la frecuencia cardiaca. La inestabilidad cardiovascular mejora si se intensifica la sedación con sulfato de magnesio IV (concentración plasmática de 2-4 mmol/L o al modificar la dosis contra la desaparición del reflejo rotuliano), morfina, fentanilo u otros sedantes. Además, es posible que se necesiten fármacos con efecto específico en el sistema cardiovascular (p. ej., esmolol, antagonistas de los conductos del calcio e inotrópicos). Son preferibles los fármacos de acción corta que permiten el ajuste rápido de la dosis; debe tenerse cuidado especial con los β-antagonistas de acción prolongada, ya que su empleo se acompaña de paro cardiaco relacionado con hipotensión.

Las complicaciones del tratamiento son frecuentes e incluyen tromboflebitis vinculada con la inyección de diazepam, neumonía relacionada con el respirador, infecciones de catéter central y septicemia. En algunos centros es habitual la profilaxis contra trombosis venosa profunda y tromboembolia.

La recuperación del tétanos puede tardar 4-6 semanas. Los pacientes deben recibir un curso primario de inmunización, dado que la toxina tetánica tiene poco efecto inmunógeno y la reacción inmunitaria después de la infección natural es insuficiente.

PRONÓSTICO

El desarrollo rápido del tétanos se relaciona con enfermedad más grave y peor pronóstico; es importante observar el momento de inicio y la duración del periodo de incubación. Los modelos más complejos basados en datos de adultos han revelado otros factores pronósticos importantes **(cuadro 147-1)**. Pocos estudios han evaluado de manera formal los resultados de largo plazo del tétanos. Sin embargo, en general se acepta que la recuperación casi siempre es completa, a menos que los periodos de hipoventilación fueran prolongados o surjan otras complicaciones. Los estudios de niños y recién nacidos sugieren una elevada frecuencia de secuelas neurológicas. Los neonatos tienen mayor riesgo de padecer trastornos del aprendizaje, problemas de conducta, parálisis cerebral e hipoacusia.

CUADRO 147-1 Factores relacionados con un mal pronóstico en el tétanos

TÉTANOS EN ADULTOS	TÉTANOS NEONATAL
Edad >70 años	Edad menor, parto prematuro
Periodo de incubación <7 días	Periodo de incubación <6 días
Periodo corto entre el primer síntoma y la hospitalización	Retraso de la hospitalización
Sitio de entrada puerperal, IV, posquirúrgico, sitio de entrada de una quemadura	Uso de pasto para cortar el cordón
Periodo de inicio[a] <48 h	Peso bajo al nacer
Frecuencia cardiaca >140 latidos/min[b]	Fiebre al hospitalizarse
Presión arterial sistólica >140 mm Hg[b]	
Enfermedad o espasmos graves[b]	
Temperatura >38.5 °C[b]	

[a] Tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el primer espasmo generalizado. [b] Al momento del ingreso al hospital.

Biblioteca Médica Virtual

PREVENCIÓN

El tétanos se previene con la atención adecuada de las heridas y la inmunización (cap. 118). En los recién nacidos es esencial seguir prácticas seguras y que el parto tenga lugar en condiciones higiénicas, con atención adecuada del cordón, además de la vacunación materna. Los lineamientos de la OMS para la vacunación contra el tétanos incluyen un curso primario de tres dosis en la lactancia; refuerzos a los cuatro a siete y 12-15 años de edad y un refuerzo en la edad adulta. En Estados Unidos, los CDC sugieren una dosis más a los 15-18 meses y refuerzos cada 10 años. Los esquemas de vacunación recomiendan un curso primario de tres dosis a intervalos de cuatro semanas, seguido de dos refuerzos a intervalos de seis meses. Para personas que recibieron un curso primario completo en la infancia, pero ningún refuerzo adicional, se recomiendan dos dosis con al menos cuatro semanas de diferencia.

Las recomendaciones regulares de la OMS para la prevención del tétanos materno y neonatal indican la aplicación de dos dosis de toxoide tetánico, con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre ambas, a las embarazadas no inmunizadas. Sin embargo, en áreas de alto riesgo se ha tenido éxito con una medida más intensiva, que consiste en que todas las mujeres en edad reproductiva reciban un curso primario, junto con educación acerca de la forma de tener un parto sin riesgo y las prácticas posnatales.

Las personas que sufren heridas proclives al tétanos deben inmunizarse si su estado de vacunación es incompleto o no se conoce, o si recibieron el último refuerzo >10 años antes. Los pacientes con heridas no clasificadas como limpias o menores también deben recibir la inmunización pasiva con TIG. Se recomienda que el toxoide tetánico se administre en combinación con toxoide diftérico en una preparación, con o sin vacuna acelular para tos ferina: DTaP para niños <7 años de edad, Td para niños de 7-9 años y Tdap para niños >9 años y en adultos.



Al inicio del decenio de 1980, el tétanos causó más de un millón de defunciones por año, lo que representó casi 5% de las muertes maternas y 14% de todas las muertes neonatales. En el año 1989, la asamblea de la Organización Mundial de la Salud adoptó una resolución para eliminar el tétanos neonatal para el año 2000; se definió la eliminación como <1 caso/1 000 nacidos vivos en cada distrito en cada país. Para el año 1999 la eliminación ya se había logrado en 57 países y la fecha límite se amplió hasta el año 2005 con el objetivo adicional de eliminar el tétanos materno (tétanos desarrollado durante el embarazo o en las seis semanas siguientes al parto). La ratificación de los Objetivos de Desarrollo para el Milenio, en particular el objetivo 4 (lograr una reducción de dos terceras partes en la tasa de mortalidad en niños menores de cinco años de edad para el año 2015) ha centrado la atención en reducir las muertes por enfermedades prevenibles por vacunación, en particular en las primeras cuatro semanas de vida.

Como la vacunación reduce la incidencia de tétanos neonatal en casi 94%, la vacunación de mujeres embarazadas con dos dosis de toxoide tetánico con un intervalo de al menos cuatro semanas ha sido el método principal para la eliminación del tétanos materno y neonatal. En algunas regiones se vacuna a todas las mujeres en edad fecunda como un mecanismo para incrementar la cobertura de vacunación. Además, se han dirigido programas educativos para mejorar la higiene durante el parto, una intervención que reduce por sí misma las muertes por tétanos neonatal hasta en 40%.

Los últimos datos disponibles muestran que existe un progreso significativo: en los años recientes 40 países han eliminado el tétanos materno y el neonatal, incluidos China, India e Indonesia. En todo el mundo, las muertes por tétanos neonatal se redujeron 94% entre los años 1990 y 2014; en este último año, 82% de los recién nacidos se protegió de la enfermedad por vacunación materna aunque se considera que ocurrieron 49 000 muertes por tétanos neonatal, sobre todo en África y sureste de Asia. Pese a este éxito relativo, deben continuarse los programas de vacunación, ya que no se obtiene efecto sobre la inmunidad en la población general contra el tétanos y *C. tetani* mientras exista contaminación de la tierra y heces con *C. tetani*.

La tasa de cobertura con vacunación primaria en la infancia (tres dosis de DTP) es de 84%, pero se desconoce la tasa de los refuerzos ulteriores necesarios para la protección de largo plazo. No existen iniciativas dedicadas a la salud pública y las continuas publicaciones sobre series grandes de casos en la investigación médica sugieren que el tétanos es todavía una pesada carga para la salud pública.

LECTURAS ADICIONALES

Borrow R *et al.*: The immunological basis for immunization series. Module 3: Tetanus update 2006. Edited by Vaccines and Biologicals Immunization. World Health Organization, 2006.

Patel JC, Mehta BC: Tetanus: Study of 8,697 cases. Indian J Med Sci 53: 393, 1999.

Rodrigo C *et al.*: Pharmacological management of tetanus: An evidence-based review. Crit Care 18:217, 2014.

Thwaites CL *et al.*: Predicting the clinical outcome of tetanus: The Tetanus Severity Score. Trop Med Int Health 11:279, 2006.

Thwaites CL *et al.*: Maternal and neonatal tetanus. Lancet 385:362, 2014.

SITIOS EN LÍNEA

Centers for Disease Control and Prevention: Pink Book. Tetanus. 1997. www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf.

Health Protection Agency: Tetanus: Information for health professionals. 2013. www.gov.uk/government/publications/tetanus-advice-for-health-professionals.

World Health Organization: Maternal and neonatal tetanus (MNT) elimination. www.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en/.

148 Botulismo

Agam K. Rao,
Susan Maslanka

Este trastorno, reconocido al menos desde el siglo XVIII, es una enfermedad neuroparalítica secundaria a la toxina botulínica, una de las sustancias más tóxicas conocidas. Si al principio se creía que era efecto sólo del consumo de esta toxina en alimentos contaminados (botulismo alimentario), en la actualidad se reconocen en todo el mundo tres formas adicionales causadas por la producción *in situ* de toxinas después de la germinación de esporas, ya sea en una herida o en el intestino: botulismo de las heridas, botulismo del lactante y botulismo por colonización intestinal en el adulto. Además de presentarse en estas formas naturales reconocidas de la enfermedad, se han notificado síntomas de botulismo en pacientes que recibieron inyecciones de toxina botulínica con fines estéticos o terapéuticos (botulismo yatrógeno). Además, se ha observado botulismo después de la inhalación de toxina botulínica en laboratorios. Todas las formas de botulismo se manifiestan como síndromes clínicos relativamente distintos, con parálisis simétrica de los pares craneales seguida de parálisis flácida bilateral descendente de los músculos estriados, que puede progresar a insuficiencia respiratoria y muerte. Los pacientes que tienen contacto con el mismo alimento contaminado padecen una constelación variable de parálisis de los pares craneales y la gravedad de la enfermedad también es diversa. Algunos casos se han diagnosticado mal o sospechado muy tarde durante una estancia hospitalaria. Las bases del tratamiento son los cuidados intensivos meticulosos y la administración de antitoxina al principio de la evolución clínica mientras se descartan otros diagnósticos. Para tener un resultado favorable es fundamental sospechar el botulismo e instituir tratamiento empírico.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se ha confirmado la existencia de siete serotipos serológicos diferentes de la toxina botulínica (A a G). Cuatro especies reconocidas de clostridios la producen: *Clostridium botulinum* y las raras cepas de *Clostridium argentinense*, *Clostridium baratii* y *Clostridium butyricum*. Todos son microorganismos grampositivos anaerobios formadores de esporas. Las esporas sobreviven a condiciones ambientales y procedimientos habituales de cocción. Sin embargo, la producción de toxinas requiere una rara combinación de condiciones de almacenamiento del producto: entorno anaerobio, pH >4.5, bajas concentraciones de sal y azúcar, y temperaturas >3 °C. Aunque se consumen con frecuencia, las esporas no germinan casi nunca ni producen toxinas en el intestino de los adultos.

El *botulismo trasmitido por alimentos* se presenta por el consumo de alimentos contaminados con toxina botulínica; en la enfermedad no se han identificado factores específicos del hospedador. La toxina que origina la germinación de esporas de *C. botulinum* causa el *botulismo de las heridas*. El *botulismo del lactante* es consecuencia de la toxina que producen *in situ* los clostridios toxigénicos que colonizan el intestino de niños menores de un año de edad. La colonización parece ocurrir porque la microbiota intestinal

Biblioteca Médica Virtual

normal no se ha establecido por completo; esta teoría se sustenta en estudios en animales. El *botulismo por colonización intestinal del adulto* es una forma muy infrecuente y mal comprendida, con similitudes patológicas con el botulismo del lactante, pero desarrollada en los adultos; por lo general, los pacientes tienen anomalías anatómicas o funcionales del intestino o han recibido en fecha reciente antibióticos que pueden propiciar que los clostridios productores de toxinas compitan con mayor éxito con la microbiota intestinal normal. Pese al tratamiento con antitoxina, se pueden observar recurrencias por producción intraluminal intermitente de la toxina en pacientes con botulismo por colonización intestinal en el adulto. Si bien las recidivas constituyen una preocupación teórica en el botulismo por una herida, no se ha notificado ningún caso.

Cualquiera que sea la forma en que ocurra la exposición, la neurotoxina botulínica penetra el sistema vascular y se moviliza a través de los nervios colinérgicos periféricos, incluidas las uniones neuromusculares, terminales nerviosas parasimpáticas posganglionares y ganglios periféricos. La toxina botulínica es una proteína endopeptidasa de zinc con peso aproximado de 150 kDa, que consiste en una cadena pesada de 100 kDa y una ligera de 50 kDa. Los pasos en la actividad de la neurotoxina incluyen: 1) unión de la cadena pesada a las terminales nerviosas, 2) internalización en vesículas endocíticas, 3) translocación de la cadena ligera al citosol y 4) desdoblamiento específico para serotipos de cadena ligera de una de varias proteínas que intervienen en la liberación del neurotransmisor acetilcolina. La inhibición de la liberación de acetilcolina por cualquiera de los siete serotipos de toxina provoca parálisis flácida característica.

Se ha demostrado que todos los serotipos de la toxina botulínica causan botulismo en primates no humanos. Cada año se informan casos en personas relacionados con los serotipos A, B, E y F. El serotipo A produce el síndrome más grave, con la mayor proporción de pacientes que requieren respirador mecánico. El serotipo B parece causar una enfermedad más leve. El serotipo E, más a menudo relacionado con alimentos de origen acuático (p. ej., pescado no eviscerado o aceite de foca), produce un síndrome de gravedad variable. Los casos raros de enfermedad secundarios al serotipo F de la toxina se caracterizan por la rápida progresión a cuadriplejía e insuficiencia respiratoria, pero también por una recuperación relativamente rápida. Estudios recientes han demostrado que al menos algunos serotipos pueden diferenciarse en subtipos a través de secuencias genéticas de neuroxinas; sin embargo, se desconoce el efecto de estas diferencias en los subtipos en la enfermedad clínica.

EPIDEMIOLOGÍA



El botulismo ocurre en todo el mundo, pero el número de casos observados varía entre los países y las regiones. Estas variaciones son consecutivas no sólo a diferencias reales de frecuencia, sino también a la deficiente notificación como resultado de 1) el conocimiento limitado del cuadro clínico del que depende el diagnóstico; 2) la falta de laboratorios especializados que confirmen el botulismo; 3) los requisitos distintos para que los médicos notifiquen ciertas enfermedades a las dependencias de salud pública, y 4) la falta de un seguimiento formal del botulismo dentro de un país. No existe un sistema universal de vigilancia que permita conocer la frecuencia mundial del botulismo. Sin embargo, 30 países participan en la actualidad en el informe voluntario de casos de botulismo en la Unión Europea a través de un sistema de vigilancia establecido que incluye definiciones de caso estandarizadas similares a las utilizadas en Estados Unidos y Canadá. Algunos países (p. ej., Estados Unidos, Canadá, Argentina y Japón) mantienen una vigilancia independiente del botulismo y otros (p. ej., Etiopía) no tienen vigilancia del trastorno.

Botulismo transmitido por alimentos Entre 1899 y 2014 se notificaron en Estados Unidos 1 246 casos de botulismo transmitido por alimentos (casos aislados o brotes epidémicos); de 1990 a 2014 se informó una mediana de 20 casos por año. En la mayor parte (cerca de 80%) intervinieron hortalizas o animales acuáticos/pescados, por lo general de alimentos conservados en el hogar (enlatados, envasados en frascos). Las comunidades nativas de Estados Unidos (Alaska) y Canadá tienen una elevada incidencia de botulismo transmitido por alimentos por las prácticas tradicionales de preparación de alimentos; 85% de todos los casos en Canadá ocurre en comunidades nativas. Los brotes epidémicos se integran casi siempre con tres o cuatro casos; no obstante, un brote epidémico relacionado con un restaurante en 1977 afectó a 59 personas. En todo el mundo, la incidencia más elevada se registró en Georgia y Armenia en el sur del Cáucaso, donde la enfermedad también se vincula con prácticas caseras de enlatado. Los brotes epidémicos en Asia se atribuyen al consumo de pescado conservado en el hogar o productos vegetales como tofu y brotes de bambú. En regiones de Europa, incluidos Polonia, Francia y Alemania, la enfermedad se relaciona a menudo con carnes conservadas en el hogar, como jamón o salchichas. Desde 1950, los productos comerciales rara vez han sido causa de casos de botulismo en Estados Unidos; las más de las veces, el botulismo en productos comerciales se atribuye a errores del consumidor en el almacenamiento o la cocción. Pese a ello ocurren deficiencias del fabricante. En el año 2007 se produjo botulismo en ocho personas en Estados Unidos que consumieron salchichas en salsa de chile enlatadas para su venta comercial. Las autoridades reguladoras descubrieron deficiencias significativas que incluyeron 91 productos diferentes y llevaron al retiro de 111 millones de latas de alimento de los anaqueles. También se ha demostrado que no existen barreras suficientes para la producción de toxina en diversos alimentos comerciales no enlatados. En 2006, seis casos de botulismo en Estados Unidos y Canadá se atribuyeron al jugo de zanahoria comercializado y distribuido de forma internacional; se cree que la causa fue la refrigeración deficiente ante la falta de barreras contra la producción de toxina botulínica.

Botulismo de heridas Este tipo de botulismo se diagnosticó por primera vez en 1951 al revisar el expediente médico de una herida accidental infligida en 1943. Entre 1943 y 2011 se notificaron 491 casos de botulismo de heridas en Estados Unidos; 97% de los casos informados después de 1990 se vinculó con el consumo de drogas inyectables. A principios de la década de 2000 surgió en Europa el botulismo de heridas por consumo de drogas inyectables y se han publicado varios conjuntos de casos. El paciente típico en Estados Unidos es un residente de 30-50 años del oeste con antecedentes largos de consumo de drogas inyectables, de manera específica heroína de alquitrán negro. Algunos casos de botulismo de heridas son resultado de la contaminación de una herida traumática con esporas de *C. botulinum*. Esta categoría de botulismo se ha notificado después de las lesiones sufridas en accidentes de tránsito.

Botulismo del lactante En todo el mundo se han informado más de 4 400 casos de botulismo del lactante (80% de ellos en Estados Unidos) porque esta forma de enfermedad se reconoció por primera vez en 1976; cada año se informan en Estados Unidos casi 80-100 casos (la mayor parte por los serotipos A y B).

Botulismo por colonización intestinal del adulto Esta forma de botulismo es difícil de confirmar porque se comprende mal y no existen guías claras disponibles para ayudar a diferenciarla de otros casos de botulismo en el adulto. Muchas veces, estos casos se originan por *C. baratii* de tipo F, pero también se han identificado casos por *C. botulinum* de tipo A y *C. butyricum* de tipo E. El botulismo observado después de una operación abdominal o tras la administración de antibióticos se ha considerado en ocasiones como botulismo por colonización intestinal del adulto.

Botulismo yatrógeno La parálisis de gravedad variable aparece después de la inyección de productos de toxina botulínica con licencia para el tratamiento de enfermedades relacionadas con hipertonicidad de grupos musculares grandes. Si bien algunos pacientes tuvieron síntomas consistentes con botulismo, no hubo casos confirmados por el laboratorio. La inyección de dosis aprobadas de productos autorizados con fines estéticos no se ha relacionado con botulismo. Sin embargo, se detectaron cuatro casos de botulismo confirmado por laboratorio por la inyección ilegal de toxina autorizada para investigación y utilizada con fines estéticos en instituciones médicas estadounidenses en el año 2004.

Botulismo por inhalación El botulismo por inhalación no ocurre de manera natural. En Alemania se informó un caso de botulismo por la exposición a través de inhalación de toxina botulínica en un incidente de laboratorio.

Botulismo intencional Organizaciones gubernamentales y terroristas han utilizado la toxina botulínica como "arma". Un ataque podría utilizar la distribución en aerosoles de la toxina o la contaminación de alimentos o bebidas, desde la manipulación en pequeña escala hasta la manipulación de alimentos de amplia distribución. Un acontecimiento antinatural puede ser un número excesivo de enfermos, una relación insólita entre pacientes (p. ej., la visita al mismo edificio), el contacto con alimentos que no suelen vincularse con botulismo o la presencia de serotipos atípicos de la toxina (p. ej., los que no se relacionan casi nunca con la enfermedad).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome clínico característico del botulismo consiste en la parálisis simétrica de los pares craneales seguida de parálisis flácida descendente bilateral de músculos voluntarios que progresa a la insuficiencia respiratoria y muerte. El periodo de incubación por el consumo de alimentos contaminados hasta el inicio de los síntomas en el botulismo transmitido por

Biblioteca Médica Virtual

alimentos suele ser de 8-36 h, pero puede ser hasta de 10 de días y depende de la dosis. El periodo de incubación de 4-17 días se ha documentado en el caso del botulismo de las heridas relacionado con lesiones accidentales. Sin embargo, es difícil el cálculo en casos que incluyen la inyección de drogas porque la mayor parte de esos pacientes se inyecta varias veces al día. De la misma forma, no se ha establecido el periodo de incubación para el botulismo del lactante, pero el hecho de que la enfermedad afecte a recién nacidos menores de tres días de edad sugiere que el intervalo es muy corto.

Las deficiencias de los pares craneales incluyen algunos de los siguientes datos: diplopía, disartria, disfonía, ptosis, oftalmoplejía, parálisis facial y alteración del reflejo nauseoso **(fig. 148-1)**. Puede haber depresión de los reflejos pupilares y en ocasiones se observan pupilas fijas o dilatadas. Son comunes los síntomas del sistema nervioso autónomo, mareo, xerostomía y en ocasiones faringodinia. La disfagia ocasiona acumulación de secreciones y necesidad de succionar pese a la xerostomía. Muchas veces se observa estreñimiento por íleo paralítico en los primeros días de la enfermedad y también es frecuente la retención urinaria. Los pacientes permanecen afebriles, alertas y orientados, pero la presencia ocasional de disartria, ptosis y paresias ha llevado al médico a confundir los datos con alteraciones mentales (fig. 148-1). Asimismo, al principio o final del padecimiento, algunos pacientes experimentan insuficiencia respiratoria por parálisis del diafragma y los músculos accesorios de la respiración o por colapso faríngeo secundario a parálisis de los pares craneales. Dada la parálisis de los músculos esqueléticos, algunos pacientes con insuficiencia respiratoria aparentan placidez e indiferencia incluso cuando se encuentran cerca del paro respiratorio.

La debilidad es descendente, a menudo con rapidez, desde la cabeza y con afectación del cuello, brazos, tórax y extremidades inferiores; en ocasiones, la debilidad es asimétrica. Los reflejos osteotendinosos profundos pueden ser normales o bien desaparecer de manera progresiva. Las parestesias, aunque infrecuentes, se han informado. La ataxia, que se ha registrado algunas veces, se manifiesta no en su forma cerebelosa sino como trastornos de la marcha debido a debilidad o problemas visuales. La ausencia inicial de parálisis de pares craneales después del desarrollo de otros síntomas neurológicos hace que el botulismo sea muy poco probable. La náusea, vómito y dolor abdominal pueden preceder o seguir al inicio de la parálisis en el botulismo transmitido por alimentos. Los lactantes con botulismo se presentan por lo general con disminución de la capacidad para succionar y deglutir, estreñimiento, debilidad de la voz, ptosis, pupilas con lenta respuesta, hipotonía, reacción pupilar lenta y disminución del tono del cuello; como los adultos, la enfermedad puede progresar a la flacidez generalizada y compromiso respiratorio.

Incluso cuando están intubados, los pacientes pueden responder a preguntas al mover los dedos de manos o pies, a menos que éstos estén afectados por la parálisis. Para la mejoría clínica es necesario que se formen terminaciones nerviosas nuevas, lo que toma varias semanas o meses. Muchos pacientes necesitan rehabilitación ambulatoria y en algunos perdura un déficit residual. Por lo general, la muerte en el botulismo no tratado se debe a obstrucción de las vías respiratorias por parálisis de los músculos faríngeos y por volumen circulante inadecuado debido a la parálisis de los músculos accesorios de la articulación y el diafragma. La muerte también puede ser consecuencia de infecciones nosocomiales y otras secuelas de la parálisis de largo plazo, hospitalización prolongada y uso de respiradores mecánicos.

El antecedente de preparación de alimentos enlatados en el hogar puede facilitar el diagnóstico. Los pacientes con botulismo por heridas pueden tener o no un absceso o una herida identificables. El antecedente de consumo de drogas intravenosas o la presencia de marcas de punción puede suscitar la sospecha del diagnóstico. En un gran número de casos no se identifica ninguna señal epidemiológica cuando la enfermedad se manifiesta en clínica.

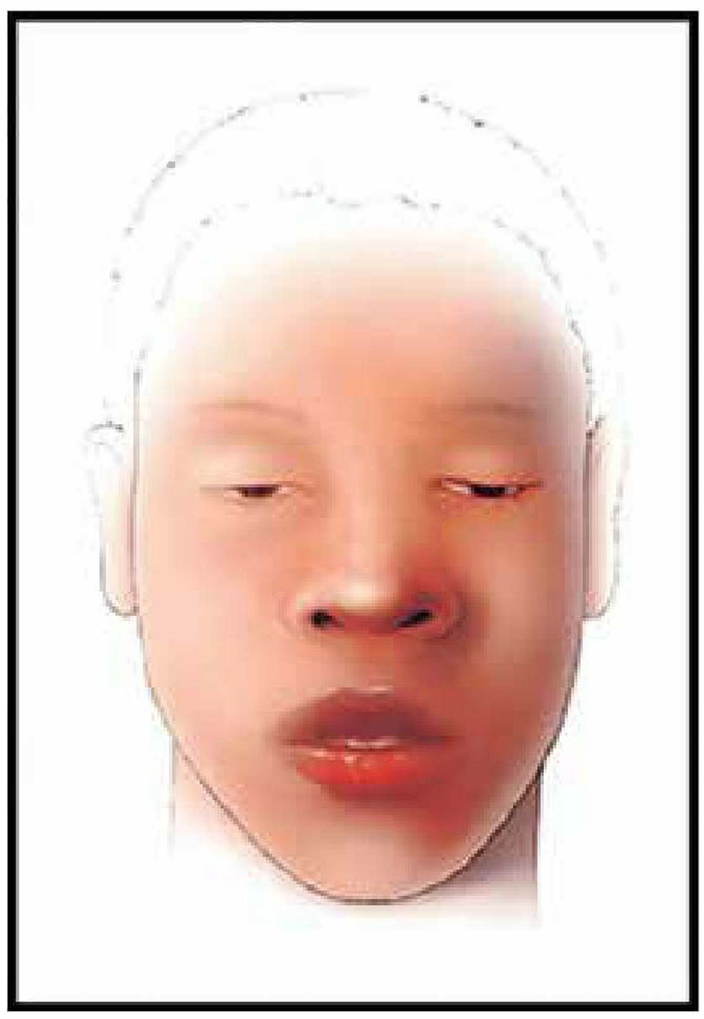


FIGURA 148-1 Representación de un adulto con botulismo leve. Este paciente muestra ptosis y parálisis facial que se manifiesta en forma de letargia y facies inexpresiva. La persona se encuentra por completo alerta. *(Ilustrador, James K. Archer; reimpreso de Sobel J: Clin Infect Dis 41:1170, 2005.)*

DIAGNÓSTICO

El botulismo se diagnostica sobre todo por el cuadro clínico y se confirma con análisis que sólo se realizan en laboratorios especializados en salud pública. Incluso cuando se trata de un brote en el que varias personas se atienden en la misma institución, el diagnóstico puede ser difícil; los pacientes incluidos en un conjunto de casos manifiestan distintos déficits en pares craneales, manifestaciones principales, magnitud de la enfermedad y signos y síntomas. Algunos padecen insuficiencia respiratoria como dato principal y los signos y síntomas neurológicos no siempre se reconocen de inmediato. La aparición de dos o más casos simultáneos con síntomas consistentes con botulismo es esencialmente patognomónica, ya que otras enfermedades simulan botulismo pero no surgen en conjuntos. Puesto que esta enfermedad es rara, pocos médicos en Estados Unidos han tenido la oportunidad de atenderla, lo que contribuye al retraso de su diagnóstico.

Para instituir las medidas de salud pública es fundamental obtener los antecedentes alimentarios de los últimos 10 días antes del inicio de la enfermedad, en particular en las 48 h previas. Se deben obtener los nombres de los contactos que compartieron quizá los alimentos antes de que la enfermedad avance a la insuficiencia respiratoria. Es importante interrogar de modo específico sobre el consumo de alimentos mal enlatados en el hogar, alimentos en conserva elaborados en casa o alimentos importados, así como productos que necesitan refrigeración y que permanecieron a temperatura ambiente en contenedores o bolsas de plástico selladas. El antecedente de consumo reciente de alimentos enlatados en el hogar eleva en grado considerable la probabilidad de botulismo transmitido por los alimentos.

La comprobación de los antecedentes conductuales del paciente relacionados con el consumo de drogas intravenosas y el tratamiento de una herida traumática es fundamental para el diagnóstico de botulismo de heridas, a menos que exista una lesión accidental evidente. La información obtenida de los cuidadores, que incluye el inicio de los síntomas, es fundamental para el diagnóstico del botulismo del lactante. Un antecedente reciente de cirugía abdominal o administración de antibióticos puede ser importante para el diagnóstico de botulismo por colonización intestinal del adulto.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las enfermedades consideradas con más frecuencia en el diagnóstico diferencial del botulismo del adulto incluyen el síndrome de Guillain-Barré (GBS, *Guillain-Barré syndrome*), miastenia grave, síndromes de apoplejía, síndrome de Eaton-Lambert y parálisis por garrapata. Posibilidades más remotas incluyen envenenamiento con tetrodotoxina o por mariscos, difteria y tétanos. Algunas veces el botulismo se confunde con otras enfermedades si no se realiza una exploración neurológica adecuada, en especial cuando el paciente manifiesta síntomas que no sugieren de inmediato una enfermedad neurológica (p. ej., síntomas respiratorios). La anamnesis y exploración física meticulosa pueden descartar de manera eficaz diagnósticos alternativos, pero el estudio diagnóstico no debe retrasar el tratamiento con antitoxina botulínica.

El GBS es una polineuropatía desmielinizante autoinmunitaria infrecuente que a menudo se desarrolla después de infecciones agudas y se presenta más veces como parálisis ascendente. Los brotes epidémicos son raros. En ocasiones, los casos de GBS se manifiestan con la variante de Miller Fisher, que es una parálisis descendente, cuya tríada característica consiste en oftalmoplejía, ataxia y arreflexia y que se confunde con facilidad con la parálisis descendente inicial del botulismo. Las concentraciones

Biblioteca Médica Virtual

de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se elevan en casos de GBS; por el contrario, los resultados en el análisis del LCR son casi siempre normales en el caso del botulismo, aunque se han registrado elevaciones marginales de las concentraciones de proteínas en LCR. En manos experimentadas, la electromiografía permite distinguir el GBS del botulismo, pero está limitada por la pericia técnica e interpretativa. Algunas veces, la prueba con edrofonio es útil para distinguir al botulismo (las más de las veces con resultado negativo) de la miastenia grave (por lo general con resultado positivo), pero se han obtenido resultados positivos en casos de botulismo. En la mayor parte de los accidentes cerebrovasculares, la exploración física revela parálisis unilateral y signos de neurona motora superior. Las imágenes cerebrales revelan la rara apoplejía basilar que ocasiona parálisis bulbar bilateral. El síndrome de Eaton-Lambert se manifiesta por lo regular como debilidad en la porción proximal de las extremidades de pacientes debilitados por cáncer. La parálisis por garrapata es una enfermedad flácida infrecuente, que se asemeja al botulismo y se origina por neurotoxinas de ciertas garrapatas.

PRUEBAS DE LABORATORIO ESPECÍFICAS PARA BOTULISMO

El botulismo se confirma en laboratorios públicos especializados por la demostración de toxinas en muestras clínicas (p. ej., suero, heces, aspirado gástrico, muestras de agua de enema estéril) o en muestras de alimentos consumidos. El aislamiento de clostridios productores de toxinas de heces también proporciona evidencia de botulismo. Los cultivos de heridas con crecimiento de los microorganismos sugieren el diagnóstico en casos sintomáticos. El método universal para confirmar el botulismo es el bioanálisis murino; no existe prueba alguna en hospitales ni otros laboratorios clínicos (p. ej., hemocultivo u otra prueba diagnóstica independiente del cultivo) que permita detectar la toxina botulínica o *C. botulinum*. Se debe solicitar orientación específica a los laboratorios respecto de la obtención de las muestras porque los requerimientos varían con la forma de botulismo sospechada. Cuanto antes se obtengan las muestras clínicas en el curso de la enfermedad, más probable es hallar resultados positivos para poder confirmar la enfermedad. Las muestras clínicas obtenidas en etapas iniciales de la hospitalización deben enviarse para realizar pruebas; los resultados de toxinas pueden ser negativos si las muestras se obtuvieron >7 días después del inicio de los síntomas pero han sido positivas semanas luego del inicio del padecimiento en exposiciones a la toxina de alto grado. Dada la elevada potencia de la toxina botulínica, las concentraciones séricas de la toxina por debajo del umbral de detección del laboratorio pueden producir la enfermedad en pacientes cuya pruebas produce un resultado negativo; por tanto, un resultado negativo no descarta el diagnóstico. Las nuevas pruebas de laboratorio para botulismo se hallan en etapa experimental. El análisis habitual de sangre y los estudios radiológicos no son de utilidad para el diagnóstico de botulismo.

TRATAMIENTO

Botulismo

La base del tratamiento para el botulismo es el cuidado intensivo meticuloso y la administración inmediata de antitoxina botulínica. Como la antitoxina es más beneficiosa en etapas iniciales de la evolución clínica de la enfermedad, debe administrarse tan pronto como se sospeche botulismo y antes de que concluya el estudio diagnóstico para otras enfermedades. Las personas de todas las edades en quienes se sospeche botulismo deben hospitalizarse de inmediato, de forma tal que pueda detectarse la insuficiencia respiratoria (la causa habitual de muerte) y ofrecerse tratamiento oportuno. La capacidad vital debe vigilarse con frecuencia y debe administrarse respiración mecánica en cuanto sea necesario. La antitoxina botulínica puede limitar la progresión de la enfermedad porque neutraliza las moléculas de las toxinas en la circulación que no se han unido a las terminales nerviosas. Sin embargo, la antitoxina no corrige la parálisis existente, la cual puede tardar semanas para mejorar. En Estados Unidos están disponibles dos antitoxinas autorizadas: la antitoxina heptavalente® (BAT; Emergent Biosolutions, Rockville, MN) para el botulismo es un producto heptavalente de origen equino (A a G) de tipo enzimático para el tratamiento de todas las formas de botulismo del adulto y casos en lactantes que no incluyen a los serotipos A y B; y la inmunoglobulina intravenosa para el botulismo (BabyBIG®; California Department of Public Health, Sacramento, CA), un producto derivado del suero de seres humanos para el tratamiento del botulismo del lactante causado sólo por los serotipos A y B. La antitoxina también se encuentra disponible en algunos países. Debe evitarse la administración de aminoglucósidos y otros fármacos que bloquean la unión neuromuscular porque pueden empeorar el botulismo.

En el botulismo de las heridas, éstas y los abscesos sospechosos deben limpiarse, desbridarse y drenarse con rapidez. Es poco clara la utilidad de la penicilina y el metronidazol en el tratamiento de descolonización. Se ha propuesto la hipótesis de que los antibióticos pueden incrementar la toxina botulínica circulante por destrucción de las bacterias.

No hay transmisión del botulismo de persona a persona. Las precauciones universales son la única medida de control de la infección necesaria durante la hospitalización. Los pacientes con botulismo pueden adquirir infecciones hospitalarias, trombosis venosa profunda y otras enfermedades que padecen las personas hospitalizadas que permanecen inmóviles durante un tiempo prolongado.

NOTIFICACIÓN, CONSULTA CON EXPERTOS Y SUMINISTRO DE ANTITOXINA

Cada caso de botulismo es una urgencia de salud pública. Algunos países mantienen reservas de antitoxina para respuesta inmediata, mientras que otros deben obtenerla de otros países o fabricantes comerciales cuando aparecen brotes epidémicos.

En Estados Unidos, los médicos deben informar cada caso sospechoso, cualquiera que sea la variante, de forma emergente al departamento de salud estatal. Las áreas de salud estatal pueden poner en contacto al médico con el servicio de consulta para botulismo que funciona 24 h al día, siete días a la semana a través de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a través del *Emergency Operations Centers* de los CDC (en Estados Unidos, en el número telefónico 770-488-7100) o en los servicios locales disponibles. Existen revisiones constantes del botulismo y debe determinarse si es probable que el caso corresponda a botulismo. Si está indicado, el médico consultante debe coordinar la confirmación por laboratorio en instalaciones apropiadas para realización de la prueba y facilitar el suministro de antitoxina para todos los casos de adultos y lactantes, no incluidos los serotipos A y B. En Estados Unidos, la antitoxina botulínica para casos en adultos se encuentra disponible de manera exclusiva a través de los CDC. En ese mismo país, los médicos que sospechen casos de botulismo del lactante deben establecer contacto con el *California Department of Public Health Infant Botulism Treatment and Prevention Program* (510-231-7600), el cual proporciona asesoría las 24 h del día y distribuye antitoxina para el tratamiento del botulismo del lactante en Estados Unidos. Con excepción de los casos que afectan a lactantes que residen en California, las pruebas de laboratorio debe autorizarlas el departamento de salud estatal donde esté ubicado el niño o bien los CDC.

PREVENCIÓN

No existe profilaxis o vacuna autorizada para el botulismo. En los últimos años han cambiado las instrucciones y el equipo necesario para el enlatado en el hogar. Deben seguirse las instrucciones actualizadas para el enlatado a partir de fuentes fiables (p. ej., en Estados Unidos, el *Department of Agriculture* o la *Food and Drug Administration*) para asegurar que los alimentos sean inocuos. Los alimentos procesados deben almacenarse de manera apropiada y calentarse de forma correcta antes de su consumo. Como es posible la presencia de esporas, no debe darse miel a lactantes (<12 meses de edad). Debe evitarse la inyección de drogas ilegales. Todas las heridas deben limpiarse de manera meticulosa para eliminar posible contaminación con esporas bacterianas.

LECTURAS ADICIONALES

ANGULO FJ *et al.*: A large outbreak of botulism: The hazardous baked potato. J Infect Dis 178:172, 1998.

HUGHES JM *et al.*: Clinical features of types A and B food-borne botulism. Ann Intern Med 95:442, 1981.

MCCARTY CL *et al.*: Large outbreak of botulism associated with a church potluck meal—Ohio, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 64:802, 2015.

MCCROSKEY LM, HATHEWAY CL: Laboratory findings in four cases of adult botulism suggest colonization of the intestinal tract. J Clin Microbiol 26: 1052, 1988.

MORSE DL *et al.*: Garlic-in-oil associated botulism: Episode leads to product modification. Am J Public Health 80:1372, 1990.

SHAPIRO RL *et al.*: Botulism in the United States: A clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 129:221, 1998.

SOBEL J *et al.*: Foodborne botulism in the United States, 1990–2000. Emerg Infect Dis 10:1606, 2004.

Biblioteca Médica Virtual

St Louis ME *et al.*: Botulism from chopped garlic: Delayed recognition of a major outbreak. Ann Intern Med 108:363, 1988.
Werner SB *et al.*: Wound botulism in California, 1951-1998: Recent epidemic in heroin injectors. Clin Infect Dis 31:1018, 2000.
Woodruff BA *et al.*: Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States, 1975-1988. J Infect Dis 166: 1281, 1992.

149 Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios

Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens

El género *Clostridium* comprende más de 60 especies que pueden ser comensales de la microflora intestinal o causar infecciones diversas en seres humanos y animales por la producción de innumerables exotoxinas proteináceas. Por ejemplo, *C. tetani* y *C. botulinum* ocasionan enfermedades clínicas específicas porque elaboran toxinas aisladas, pero muy potentes. Por el contrario, *C. perfringens* y *C. septicum* originan infecciones necrosantes devastadoras atribuibles a múltiples toxinas, entre ellas proteasas, fosfolipasas y citotoxinas bacterianas.

ETIOLOGÍA

Las células vegetativas de las especies de *Clostridium* son pleomorfas, baciliformes y dispuestas de modo individual o en cadenas cortas **(fig. 149-1)**; las células poseen extremos redondeados o algunas veces puntiagudos. Aunque la tinción de los clostridios es grampositiva en las etapas iniciales de su crecimiento, al parecer se torna gramnegativa o variable más adelante en el ciclo o en muestras de tejido infectado. Casi todas las cepas son móviles mediante flagelos peritricosos; *C. septicum* prolifera en medios sólidos. Entre las especies inmóviles figuran *C. perfringens*, *C. ramosum* y *C. innocuum.* Casi todas las especies son anaerobios obligados, si bien varía en gran medida la tolerancia de los clostridios al oxígeno; algunas especies como *C. septicum* y *C. tertium* proliferan, pero no liberan esporas en un medio aéreo.

Los clostridios producen más toxinas proteínicas que cualquier otro género bacteriano y se han identificado >25 toxinas de este género que son letales para los ratones, por ejemplo neurotoxinas, enterotoxinas, citotoxinas, colagenasas, permeasas, toxinas necrosantes, lipasas, lecitinasas, hemolisinas, proteinasas, hialuronidasas, DNasas, ADP-ribosiltransferasas y neuraminidasas. Algunas de las toxinas más potentes conocidas son la neurotoxina botulínica y la tetánica; las dosis letales son 0.2-10 ng/kg para los seres humanos. La toxina ε, una proteína de 33-kDa producida por *C. perfringens* de tipos B y D, provoca edema y hemorragia en el encéfalo, corazón, médula espinal y riñones de animales. Se la considera la más letal de las toxinas de los clostridios, con capacidad de usarse en ataques bioterroristas. Se conocen las secuencias genómicas de algunos clostridios patógenos y de ellas puede inferirse una visión integral para entender los factores de virulencia que participan en la patogenia de estos microorganismos.

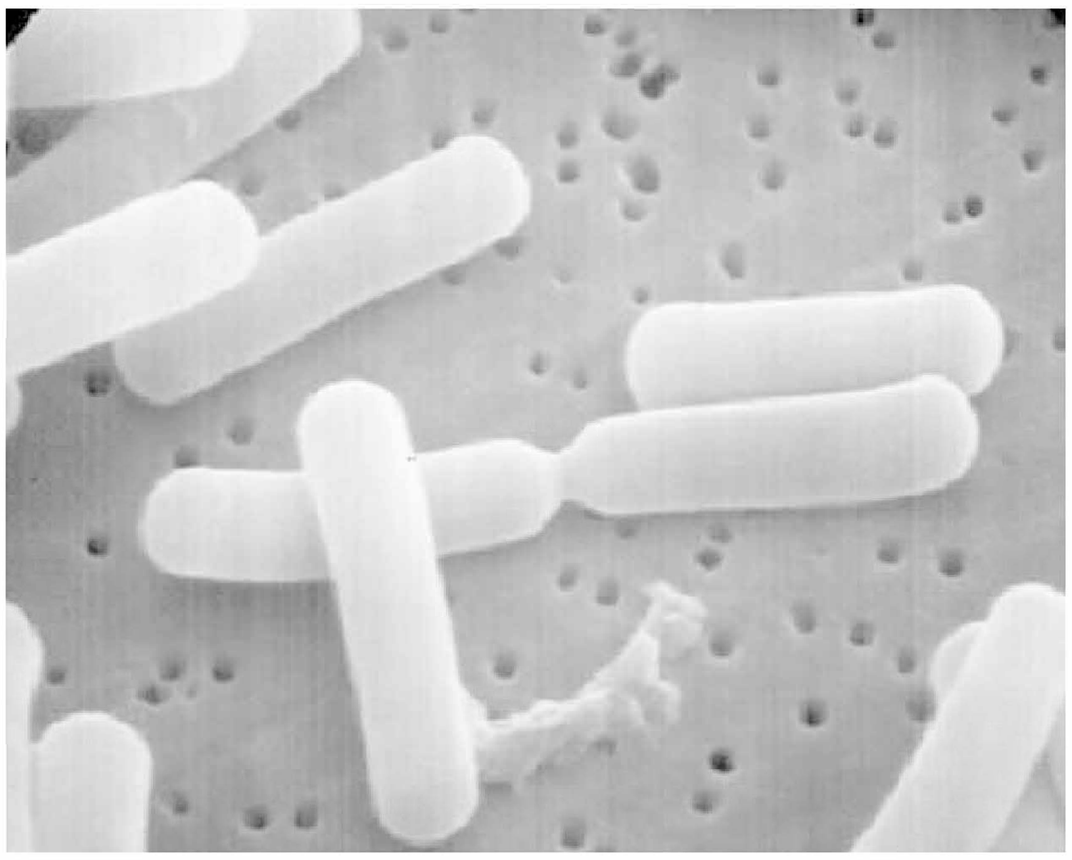


FIGURA 149-1 Micrografía electrónica de rastreo de *C. perfringens*.

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

La distribución de *Clostridium* sp. es amplia en la naturaleza; forman endosporas que se encuentran a menudo en la tierra, heces, aguas negras y sedimentos marinos. Los aspectos ecológicos de *C. perfringens* en la tierra dependen en gran medida del grado y duración de la crianza de animales en un sitio particular y repercuten de manera notoria en la incidencia de gangrena gaseosa por contaminación de las heridas de guerra con tierra. Por ejemplo, la incidencia de gangrena gaseosa por clostridios es mayor en las zonas agrícolas de Europa que en el desierto del Sahara en África. De forma similar, la incidencia del tétanos y el botulismo de origen alimentario guarda una relación cercana con la presencia de esporas de clostridios en la tierra, agua y muchos alimentos. Los clostridios se hallan en gran número en la microbiota endógena de las vías intestinales de seres humanos y animales, el aparato genital femenino y la mucosa de la boca. Hay que destacar que no todos los clostridios comensales son toxígenos.

Las infecciones por clostridios son todavía un grave problema de salud pública en todo el mundo. En países en desarrollo es frecuente detectar intoxicación por alimentos, enterocolitis necrosante y gangrena gaseosa porque segmentos grandes de la población son pobres y su acceso a los servicios de salud pública es escaso o nulo. Dichas infecciones aún son prevalentes en países desarrollados. La gangrena gaseosa suele aparecer después de infligir heridas por arma blanca o proyectil o luego de accidentes vehiculares, o como complicación de cirugías o carcinoma gastrointestinal. Algunas infecciones por clostridios han surgido como una verdadera amenaza sanitaria entre consumidores de drogas intravenosas y mujeres en trabajo de parto o aborto. En términos históricos, la gangrena gaseosa por clostridios ha sido una de las plagas más devastadoras. La situación política global establece otro escenario posible en el que se encuentran las víctimas de guerra o terrorismo, con lesiones extensas que pueden originar gangrena gaseosa. Por tanto existe una necesidad imperiosa de crear nuevas medidas para evitar o atenuar la evolución de infecciones por estos patógenos en civiles y personal militar. La vacunación contra exotoxinas importantes en la patogenia ofrece enorme beneficio a las naciones en desarrollo y puede utilizarse de manera inocua en poblaciones en peligro, como los ancianos, diabéticos que necesitan cirugía de extremidades inferiores por traumatismo o deficiencia circulatoria, o personas sometidas a intervenciones intestinales. Además, una globulina hiperinmunitaria es un elemento muy útil para la profilaxis en víctimas de lesiones traumáticas agudas o para detener la propagación de la infección en individuos con gangrena gaseosa confirmada.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Las infecciones letales por clostridios varían, desde intoxicaciones (como la de tipo alimentario o el tétanos) hasta enteritis necrosante/colitis, bacteriemia, mionecrosis y síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*). **El tétanos y el botulismo se revisan en los capítulos 147 y 148, respectivamente. La colitis por *C. difficile* se expone en el capítulo 129.**

CONTAMINACIÓN DE HERIDAS POR CLOSTRIDIOS

Se ha informado que 30-80% de las heridas traumáticas abiertas están contaminadas por especies de clostridios. Si no hay tejido desvitalizado, estos microorganismos no siempre causan infección. En lesiones por traumatismo se aíslan con igual frecuencia clostridios de heridas supuradas o bien cicatrizadas. Por tal razón, el diagnóstico y el tratamiento de la infección por clostridios debe basarse en signos y síntomas clínicos y no sólo en datos bacteriológicos.

INFECCIONES POLIMICROBIANAS POR CLOSTRIDIOS

Algunas especies de clostridios pueden ocasionar infecciones polimicrobianas en las que también intervienen patógenos propios de la flora endógena. En estas infecciones, los clostridios coexisten con anaerobios no esporógenos y microorganismos facultativos o aerobios. Los clostridios intervienen algunas veces en trastornos como infecciones de cabeza y cuello, conjuntivitis, abscesos cerebrales, sinusitis, otitis, neumonía por bron-

Biblioteca Médica Virtual

coaspiración, abscesos pulmonares, empiema pleural, colecistitis, artritis séptica e infecciones de huesos; tales trastornos suelen acompañarse de inflamación local intensa, pero no muestran los signos generales característicos, como toxicidad y rápida evolución identificadas en otras infecciones por clostridios. Además, se aíslan clostridios en cerca de 66% de las infecciones intraabdominales en las que se altera la integridad de la mucosa del tubo digestivo o el aparato respiratorio. En este contexto, las especies más aisladas son *C. ramosum*, *C. perfringens* y *C. bifermentans*. Su presencia no siempre conduce a un resultado adverso. Se han aislado clostridios de infecciones supuradas del aparato genital femenino (como abscesos ováricos o pélvicos) y la vesícula biliar enferma. La especie aislada con mayor frecuencia es *C. perfringens,* pero no siempre se observa gangrena; sin embargo, la formación de gas en las vías biliares puede provocar colecistitis enfisematosa, en particular en diabéticos. *C. perfringens,* junto con microbios aerobios y anaerobios, puede causar fascitis necrosante de tipo I o gangrena de Fournier letales.

El tratamiento de las infecciones por la combinación de anaerobios y aerobios en el abdomen, perineo o aparato genital femenino debe basarse en los resultados de la tinción de Gram, cultivo y antibioticogramas. El tratamiento empírico razonable comprende ampicilina sola o en combinación con sulbactam, junto con clindamicina o metronidazol **(cuadro 149-1)**. Se necesita una protección más amplia contra gramnegativos si en fecha reciente el paciente estuvo hospitalizado o recibió antibióticos. Tal protección se puede obtener al sustituir la ampicilina por ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/sulbactam o un antibiótico penémico o agregar una fluoroquinolona o aminoglucósido al tratamiento. Debe instituirse tratamiento empírico por 10-14 días o hasta que mejore el estado clínico.

INFECCIONES INTESTINALES POR CLOSTRIDIOS

C. perfringens de tipo A es una de las bacterias que ocasiona con mayor frecuencia trastornos de origen alimentario en Estados Unidos y Canadá. En general, los alimentos nocivos comprenden carnes y sus derivados mal cocidos (como salsas de carne) en que germinen esporas residuales y proliferen durante el enfriamiento lento o el recalentamiento insuficiente. La enfermedad surge por el consumo de alimentos que contienen como mínimo ~10^8 formas vegetativas viables, que liberan esporas en el entorno alcalino del intestino delgado y producen la enterotoxina de *C. perfringens* en el proceso. La diarrea que aparece en 7-30 h tras consumir el alimento contaminado es casi siempre poco intensa y cede por sí sola; sin embargo, en personas de corta edad, ancianos e individuos inmunodeprimidos, los síntomas son más graves y en ocasiones letales. Es posible que *C. perfringens* productor de enterotoxina sea el microorganismo causal de la diarrea persistente en ancianos que viven en asilos e instituciones terciarios y se considera también que causa la diarrea vinculada con el consumo de antibióticos sin colitis pseudomembranosa.



Las cepas de *C. perfringens* que dan lugar a la intoxicación alimentaria poseen el gen *(cpe)* que codifica a la enterotoxina y que actúa al formar poros en las membranas de las células del hospedador. Las cepas de *C. perfringens* aisladas en enfermedades distintas de las alimentarias, como las que ocasionan diarrea por antibióticos y las esporádicas, portan *cpe* en un plásmido que puede transmitirse a otras cepas. Se han descrito algunos métodos para detectar la enterotoxina de *C. perfringens* en las heces, como los cultivos celulares cuantitativos (células Vero), el enzimoinmunoanálisis de adsorción, la aglutinación con látex de fase inversa y la amplificación de *cpe* en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction)*. Cada uno de estos métodos tiene sus ventajas y limitaciones.



La *enteritis necrosante* (gangrena gaseosa intestinal) es una enfermedad fulminante que se caracteriza por necrosis intensa de la mucosa y la pared intestinales. Se observa de manera esporádica en adultos o en la forma de epidemias que incluyen a personas de todas las edades. Este trastorno se origina por una cepa de *C. perfringens* de tipo C, que produce las toxinas α y β; la toxina β se halla en un plásmido y es la que posee actividad patógena. Dicha infección letal provoca necrosis isquémica del yeyuno. En el decenio de 1960 se observó en Papúa Nueva Guinea que la enteritis necrosante (llamada en lengua local *pigbel*) constituyó la causa más frecuente de muerte en niños y se vinculó con celebraciones en las que se servía carne de cerdo y se presentó de manera esporádica y en brotes. La vacunación intramuscular contra la toxina β redujo la incidencia de la enfermedad en dicho país, aunque el trastorno aún es común. También se ha identificado la enteritis necrosante en Estados Unidos, Reino Unido, Alemania (donde se la conoce como *darmbrand*) y otras naciones desarrolladas; afecta de manera específica a adultos desnutridos o con diabetes, hepatopatía alcohólica o neutropenia.

La *enterocolitis necrosante*, que se asemeja a la enteritis necrosante pero se relaciona con *C. perfringens* de tipo A, se ha detectado en Estados Unidos en adultos previamente sanos. También es una enfermedad gastrointestinal grave de los lactantes de bajo peso al nacer (prematuros) hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Las causas y la patogenia de esta enfermedad han sido un enigma por más de 40 años. Las similitudes entre la enterocolitis y la enteritis necrosantes incluyen el patrón de la necrosis del intestino delgado con compromiso de la submucosa, la mucosa y la muscular; la presencia de gas que diseca los planos hísticos, y la magnitud de la inflamación. Por el contrario, la enteritis necrosante afecta más a menudo al yeyuno, en tanto que la enterocolitis compromete al íleon y con frecuencia la válvula ileocecal. Las dos anomalías pueden presentar en un principio quistes gaseosos intestinales, si bien este signo es más frecuente en la enterocolitis necrosante. Es probable que el gas, que contiene hidrógeno, metano y dióxido de carbono, provenga de las actividades fermentadoras de bacterias intestinales, como los clostridios. Los datos epidemiológicos confirman la notoria participación de *C. perfringens* u otros microorganismos productores de gas (como *C. neonatale,* otros clostridios o especies de *Klebsiella*) en la patogenia de la enterocolitis necrosante.

Todo individuo con sospecha de una infección intestinal por clostridios debe someterse a aspiración nasogástrica y recibir soluciones intravenosas (IV). Se administra pirantel VO con los intestinos inactivos mediante ayuno. Se administra benzilpenicilina (1 millón de unidades) IV c/4 h y

CUADRO 149-1 Tratamiento de las infecciones por clostridios

TRASTORNO	TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS	ALERGIA A LA PENICILINA	TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO/NOTAS
Contaminación de heridas	Ninguna	—	El tratamiento debe basarse en los signos y síntomas clínicos, como se menciona más adelante y no sólo en los datos bacteriológicos.
Infecciones polimicrobianas por anaerobios en que participan clostridios (como las situadas en la pared abdominal o aparato genital femenino)	Ampicilina (2 g IV c/4 h) ***y además*** Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h) ***y además*** Ciprofloxacina (400 mg IV c/6-8 h)	Vancomicina (1 g IV c/12 h) ***y además*** Metronidazol (500 mg IV c/6 h) ***y además*** Ciprofloxacina (400 mg IV c/6-8 h)	Deben instituirse medidas terapéuticas empíricas. El tratamiento se basa en los resultados de la tinción de Gram y cultivos y los antibioticogramas, en caso de practicarse. Si es conveniente, se amplía la protección contra gramnegativos (véase el texto).
Septicemia por clostridios	Penicilina, 3-4 mU IV c/4-6 h ***y además*** Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Clindamicina sola ***o*** Metronidazol (véase antes) ***o*** Vancomicina (véase antes)	La bacteriemia transitoria sin signos de toxicidad sistémica puede tener escasa importancia clínica.
Gangrena gaseosa[a]	Penicilina G (4 mU por vía IV c/4-6 h) ***y además*** Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Cefoxitina (2 g IV c/6 h) ***y además*** Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Asume importancia extrema la exploración quirúrgica como técnica de urgencia y el desbridamiento integral. Cabe pensar en el uso del oxígeno hiperbárico después de practicar la cirugía y la antibioticoterapia.

[a] *C. tertium* es resistente a la penicilina, cefalosporinas y clindamicina. Antibióticos apropiados para la infección por *C. tertium* son la vancomicina (1 g c/12 h IV) o el metronidazol (500 mg c/8 h IV).

Biblioteca Médica Virtual

se identifican las complicaciones que obliguen a una intervención quirúrgica. Los individuos con casos poco intensos se recuperan sin intervención quirúrgica. No obstante, ante indicaciones para operar (gas en la cavidad abdominal, ausencia de ruidos intestinales, dolor a la palpación por rebote y rigidez de la pared abdominal), la cifra de mortalidad es de 35-100%. Los resultados insatisfactorios dependen en parte de la perforación de los intestinos.

La enteritis necrosante es todavía un trastorno frecuente en Papúa Nueva Guinea, por lo que exige atención el empleo de la vacuna con toxoide β de *C. perfringens* de tipo C en áreas locales. El trastorno puede evitarse con dos dosis de la vacuna aplicada con una diferencia de 3-4 meses.

BACTERIEMIA POR CLOSTRIDIOS

Algunas especies de clostridios son causa importante de infecciones en el torrente sanguíneo. Los estudios epidemiológicos moleculares de la bacteriemia por anaerobios han identificado a *C. perfringens* y *C. tertium* como las dos especies aisladas con mayor frecuencia y producen hasta 79 y 5%, respectivamente, de las bacteriemias por clostridios. En ocasiones surge bacteriemia por *C. perfringens* en ausencia de infección identificable en otro sitio. Si se acompaña de mionecrosis, la bacteriemia tiene un pronóstico grave.

C. septicum también causa con frecuencia bacteriemia; sólo en raras ocasiones se detecta esta especie en las heces de personas sanas, pero puede identificarse en el apéndice normal. Más de la mitad de los individuos en quienes se identifica dicho microorganismo en los hemocultivos tiene alguna anomalía del aparato digestivo (como diverticulitis) o alguna neoplasia maligna oculta subyacente (como el carcinoma del colon). Además, se ha observado un vínculo de importancia clínica entre la bacteriemia por *C. septicum* y la neutropenia de cualquier origen (de manera más específica con la enterocolitis neutropénica que afecta al íleon terminal o el ciego). En personas con diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular aterosclerótica grave o mionecrosis por anaerobios (gangrena gaseosa) se puede identificar bacteriemia por *C. septicum*. Este mismo microorganismo se ha aislado del torrente sanguíneo de cirróticos, además de *C. perfringens*, *C. bifermentans* y otros clostridios. Las infecciones de la circulación sanguínea por *C. sordellii* y *C. perfringens* se han vinculado con TSS.

La infección del torrente sanguíneo por *C. tertium*, sola o en combinación con *C. septicum* o *C. perfringens*, se detecta a veces en individuos con alguna enfermedad primaria grave, una neoplasia maligna o pancreatitis aguda, con o sin enterocolitis neutropénica; no se ha estudiado de manera sistemática su frecuencia. Puede resultar difícil la identificación y el tratamiento de *C. tertium*; puede captar tinciones para gramnegativos; es aerotolerante y resistente al metronidazol, clindamicina y cefalosporinas.

También causan bacteriemia otros clostridios del grupo *C. clostridioforme* (incluidos *C. clostridioforme*, *C. hathewayi* y *C. bolteae*).

Nunca se insistirá demasiado en la importancia clínica de identificar la bacteriemia por clostridios, en particular la secundaria a *C. septicum*, e instituir el tratamiento apropiado de inmediato (cuadro 149-1). En general, las personas con el trastorno están muy graves y la infección puede emitir metástasis a sitios anatómicos distantes, lo que ocasiona mionecrosis espontánea (véase la sección siguiente). No se dispone de otros métodos para identificar estas cepas, como PCR u otras técnicas diagnósticas rápidas. Hasta el momento, los hemocultivos en busca de anaerobios y la interpretación de la tinción de Gram son aún los mejores estudios.

INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS POR CLOSTRIDIOS

Las especies histotóxicas de clostridios, como *C. perfringens*, *C. histolyticum*, *C. septicum*, *C. novyi* y *C. sordellii*, originan infecciones necrosantes devastadoras de la piel y tejidos blandos. Estas infecciones se atribuyen en parte a la elaboración de proteasas, fosfolipasas y citotoxinas por las bacterias. Las infecciones necrosantes de tejidos blandos por clostridios evolucionan con rapidez y se caracterizan por destrucción tisular grave, presencia de gas en los tejidos y choque; a menudo culminan con la muerte. Entre las características más notorias en la mayoría de los enfermos figuran dolor intenso, crepitación, induración intensa que evoluciona con rapidez hasta el esfacelo de la piel, ampollas violáceas y taquicardia evidente.

Mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa) • **GANGRENA GASEOSA POSTRAUMÁTICA** La mionecrosis por *C. perfringens* es una de las infecciones por grampositivos más fulminantes en los seres humanos. Incluso con la antibioticoterapia y el tratamiento oportunos en la unidad de cuidados intensivos, la destrucción de los tejidos evoluciona en muy corto plazo. La gangrena gaseosa se acompaña de bacteriemia, hipotensión e insuficiencia de múltiples órganos; sin tratamiento siempre es letal. La gangrena gaseosa constituye una urgencia verdadera y obliga a practicar desbridamiento quirúrgico de inmediato.

Para la aparición de la gangrena gaseosa se necesita un entorno anaerobio y contaminación de la herida con esporas o microorganismos vegetativos. Los tejidos desvitalizados, los cuerpos extraños y la isquemia reducen el oxígeno local e inducen la proliferación excesiva de formas vegetativas y esporas. De ese modo, las situaciones que predisponen a la gangrena gaseosa postraumática incluyen daños por aplastamiento, desgarro de arterias de grueso o mediano calibre y fracturas abiertas de huesos largos, contaminadas con tierra o fragmentos de ropa que contengan las esporas bacterianas. La gangrena gaseosa de la pared abdominal y en los flancos se desarrolla después de lesiones penetrantes, por ejemplo por arma blanca o proyectiles, que bastan para alterar la integridad intestinal y con ello permitir la fuga del contenido intestinal a los tejidos blandos. La proximidad con las fuentes fecales de las bacterias constituye un factor de peligro después de cirugía de la articulación coxofemoral, inyecciones de adrenalina en los glúteos o amputación de la extremidad pélvica por alguna vasculopatía isquémica. En el decenio pasado se describió en Estados Unidos y el norte de Europa gangrena gaseosa de la piel causada por *C. perfringens, C. novyi* y *C. sordellii* en personas que se inyectaban alquitrán negro (heroína) de forma subcutánea.

El periodo de incubación de la gangrena gaseosa postraumática puede ser incluso de 6 h, aunque por lo regular es <4 días. La infección se caracteriza por dolor muy intenso de comienzo repentino en la zona afectada y el desarrollo rápido de una herida fétida de la cual mana una secreción serosanguinolenta fluida que emite burbujas de gas. Después del edema intenso y la induración surgen ampollas cutáneas que contienen un líquido azuloso o castaño. Más adelante dicho tejido se licua y esfacela. El borde entre los tejidos sanos y los necróticos avanza varias pulgadas por hora a pesar de la antibioticoterapia apropiada y la única intervención que puede salvar la vida es la amputación radical. El choque y la insuficiencia de órganos acompañan casi siempre a la gangrena gaseosa y, cuando los individuos muestran bacteriemia, la tasa de mortalidad es >50%.

No es difícil diagnosticar gangrena gaseosa postraumática porque la infección comienza por lo regular en el sitio de un traumatismo grave, se acompaña de gas en los tejidos y su evolución es rápida. Casi siempre aporta datos definitivos la tinción de Gram del líquido de drenaje o fragmentos de tejido para biopsia y ahí se identifican grandes bacilos grampositivos o variables, ausencia de células propias de la inflamación y necrosis muy amplia de tejidos blandos.

GANGRENA GASEOSA ESPONTÁNEA (NO TRAUMÁTICA) Las más de las veces, la gangrena gaseosa espontánea es resultado de la diseminación hematógena hacia el músculo sano de clostridios histotóxicos, en particular *C. perfringens*, *C. septicum*, *C. novyi* y de modo ocasional *C. tertium*, provenientes de un punto de entrada en el aparato digestivo (como en el cáncer de colon, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, enterocolitis necrosante, cecitis, ileítis distal o después de una cirugía del aparato digestivo, incluida la polipectomía por colonoscopia). Estos cuadros patológicos del tubo digestivo posibilitan la penetración de bacterias en el torrente sanguíneo y por tanto *C. septicum* aerotolerante puede proliferar en tejidos sanos. Los individuos que logran vivir después de la bacteriemia o la gangrena espontánea por *C. septicum* deben someterse a estudios diagnósticos intensivos para descartar alguna alteración del aparato digestivo.

Otros factores más del hospedador que predisponen a la gangrena son leucemia, trastornos linfoproliferativos, tratamiento antineoplásico, radioterapia y sida. La neutropenia cíclica congénita o adquirida también posee un vínculo estrecho con una mayor incidencia de gangrena gaseosa espontánea por *C. septicum*; en estos casos, muchas veces surge enterocolitis necrosante, tiflitis o ileítis distal, sobre todo en niños.

La primera manifestación de la gangrena gaseosa espontánea puede ser la confusión, seguida de dolor muy intenso de comienzo repentino, sin traumatismo. Estos signos, junto con la fiebre, obligan a sospechar la posibilidad de gangrena gaseosa espontánea. Sin embargo, debido a que no se reconoce un sitio evidente de penetración, a menudo se retrasa el diagnóstico preciso o se pasa por alto. La infección se caracteriza por destrucción tisular de evolución rápida, con gas demostrable en los tejidos **(fig. 149-2)**. Se intensifica la hinchazón y aparecen ampollas llenas de un líquido claro, turbio, hemorrágico o purpúreo. La piel contigua tiene color violáceo, lo cual puede reflejar deterioro de los vasos como consecuencia de la difusión de las toxinas bacterianas en tejidos circundantes. Hay compromiso de tejido sano y evolución rápida hasta el choque y la falla de múltiples órganos. Las cifras de mortalidad en esta situación son de 67-100% en adultos, en niños de 59% y la mayor parte de los fallecimientos ocurre en término de 24 h tras el inicio del trastorno.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 149-2 **Radiografía de un paciente con gangrena gaseosa espontánea por *C. septicum*** en que se identifica gas en el brazo y el hombro afectados.

HISTOPATOGENIA DE LA GANGRENA GASEOSA En la gangrena gaseosa postraumática, los microorganismos se introducen en el tejido desvitalizado. Es importante saber que, en el caso de *C. perfringens* y *C. novyi*, el traumatismo debe bastar para interrumpir el suministro de sangre y crear así un entorno anaerobio óptimo para la proliferación de las dos especies. Tales situaciones no son estrictamente necesarias para que proliferen especies más aerotolerantes, como *C. septicum* y *C. tertium*, que pueden penetrar en tejidos sanos provenientes de lesiones del aparato digestivo. Una vez dentro del nicho apropiado, los microorganismos proliferan en ese sitio y elaboran exotoxinas.

Las principales toxinas extracelulares de *C. perfringens* que intervienen en la génesis de la gangrena gaseosa son las toxinas α y θ. También se ha comunicado que la toxina α actúa como factor mayor de virulencia de *C. perfringens* y es una hemolisina letal que posee actividad de fosfolipasa C y esfingomielinasa: la inmunización de ratones con el dominio terminal C de la toxina α protege contra la inoculación letal con *C. perfringens* y las cepas mutantes isogénicas con deficiencia de dicha toxina *C. perfringens* no son letales en el modelo murino de gangrena gaseosa. En fecha reciente se elaboró un anticuerpo recombinante monocatenario contra la toxina α que posee gran eficacia preventiva y terapéutica en ratones.

En modelos experimentales se ha demostrado que el dolor intenso, la evolución rápida, la destrucción tisular extensa y la ausencia de neutrófilos en la gangrena gaseosa por *C. perfringens* se atribuyen de forma notable a la oclusión de vasos sanguíneos por agregados heterotípicos de plaquetas y neutrófilos que induce la toxina α. La formación de dichos agregados, que toma unos minutos, tiene la mediación en gran medida de la capacidad de la toxina α para activar a la molécula gpIIb/IIIa de adhesión plaquetaria **(fig. 149-3)**. Se infiere así que los inhibidores de la glucoproteína plaquetaria, como eptifibatida o abciximab, podrían conservar el flujo sanguíneo a los tejidos.

La toxina θ de *C. perfringens* (*perfringolisina*) es miembro de la familia de citolisinas activadas por tiol, conocidas como citolisinas dependientes de colesterol, entre ellas la estreptolisina O de *Streptococcus* del grupo A, la neumolisina de *Streptococcus pneumoniae* y otras toxinas más. Las citolisinas dependientes de colesterol se unen en la forma de oligómeros al colesterol en las membranas celulares del hospedador. Estas toxinas, en concentraciones grandes, forman poros anulares que culminan en la lisis de las células. La toxina θ en concentraciones sublíticas hiperactiva a los fagocitos y las células del endotelio vascular.

El colapso cardiovascular y la insuficiencia de órganos terminales se desarrollan de forma tardía en la evolución de la gangrena gaseosa por *C. perfringens* y se atribuyen en gran parte a los efectos directos e indirectos

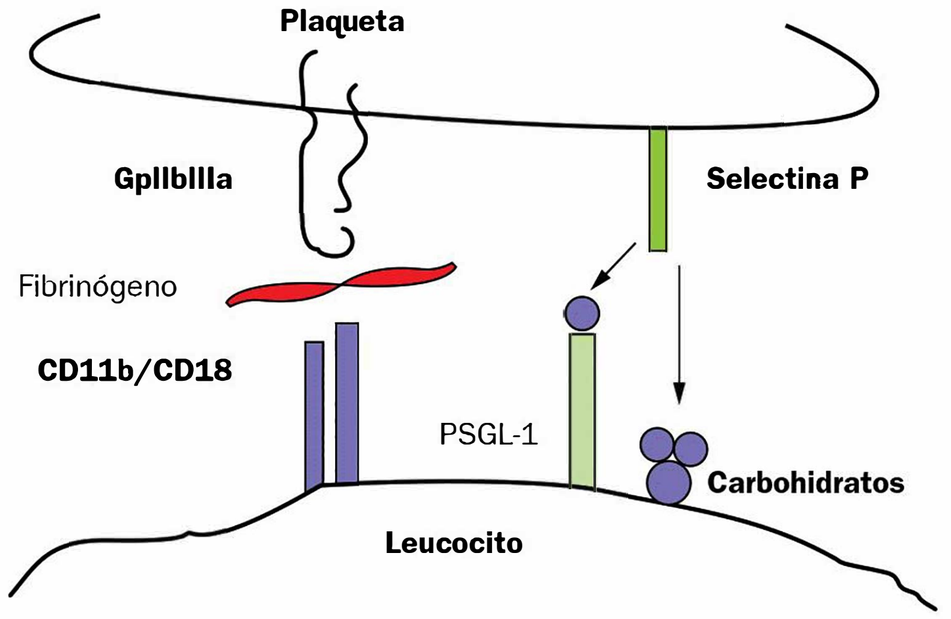


FIGURA 149-3 **Esquema de los mecanismos moleculares de los agregados de plaquetas/neutrófilos inducidos por la toxina α de *C. perfringens*.** Los agregados homotípicos de plaquetas (no se incluyen en el esquema) y los heterotípicos de plaquetas y leucocitos provienen de la activación del receptor gpIIb/IIIa de fibrinógeno plaquetario inducida por toxina α y el incremento del número de moléculas de CD11b/CD18 leucocíticas. La unión del fibrinógeno (*rojo*) establece la conexión entre las moléculas de adhesión en células contiguas. Se ha demostrado la participación auxiliar del incremento de moléculas de selectina P plaquetaria inducido por toxina α y su unión al ligando 1 de glucoproteína de selectina P leucocítica (PSGL-1), u otros carbohidratos de superficie de leucocitos.

de las toxinas α y θ. En modelos experimentales, la toxina θ reduce mucho la resistencia vascular sistémica, pero incrementa el gasto cardiaco (el llamado "choque caliente"), lo cual sucede tal vez por medio de la inducción de mediadores endógenos (como prostaciclina o el factor activador plaquetario) que ocasionan vasodilatación. Este efecto es semejante al observado en la septicemia por gramnegativos. Por el contrario, la toxina α suprime de manera directa la contractilidad del miocardio; como consecuencia, se desarrolla hipotensión profunda por disminución repentina del gasto cardiaco. No se conocen en detalle las intervenciones de otros mediadores endógenos como las citocinas (p. ej., el factor de necrosis tumoral o las interleucinas 1 y 6) y los vasodilatadores (p. ej., la bradicinina).

C. septicum libera tres toxinas principales: toxina α (con actividad letal, hemolítica y necrosante); toxina β (DNasa); toxina γ (hialuronidasa), así como una proteasa y una neuraminidasa. A diferencia de la toxina α de *C. perfringens,* la toxina de *C. septicum* no posee actividad de fosfolipasa. No se han dilucidado del todo los mecanismos por los cuales sucede esto, pero es posible que cada una de estas toxinas contribuya de forma poco común e individual a la gangrena gaseosa por *C. septicum.*

TRATAMIENTO

Gangrena gaseosa

Ante la sospecha de que el paciente tenga gangrena gaseosa (postraumática o espontánea), debe realizarse de inmediato la revisión quirúrgica del sitio infectado. Es de suma importancia el estudio directo de frotis de los tejidos afectados con tinción de Gram. Los signos histológicos característicos de la gangrena gaseosa por clostridios comprenden destrucción extensa de tejidos, escasos leucocitos en los tejidos infectados, junto con acumulación de éstos en vasos contiguos **(fig. 149-4)**, y la presencia de microorganismos baciliformes grampositivos (con o sin esporas). Son de gran utilidad la CT y la MRI para identificar si la infección está localizada o se ha propagado a planos aponeuróticos; el estudio del material para biopsia obtenido por aspiración con aguja o sacabocado permite establecer el diagnóstico etiológico cuando menos en 20% de los casos. Sin embargo, dichas técnicas no sustituyen a la exploración quirúrgica, la tinción de Gram o el estudio histopatológico. Si se sospecha gangrena gaseosa espontánea se solicitan hemocultivos, ya que horas antes de las manifestaciones cutáneas se produce la bacteriemia.

En personas con manifestaciones de gangrena gaseosa por clostridios es de importancia principal el desbridamiento quirúrgico como técnica de urgencia. Es importante extirpar de forma extensa todo el tejido desvitalizado hasta llegar a los músculos y la piel viables y sanos, para eliminar así medios y entornos que favorezcan la proliferación ininterrumpida de los microorganismos anaerobios. Es importante retrasar 5-6 días el cierre de heridas traumáticas o fracturas compuestas, hasta confirmar que no hay infección en esos sitios.

Biblioteca Médica Virtual

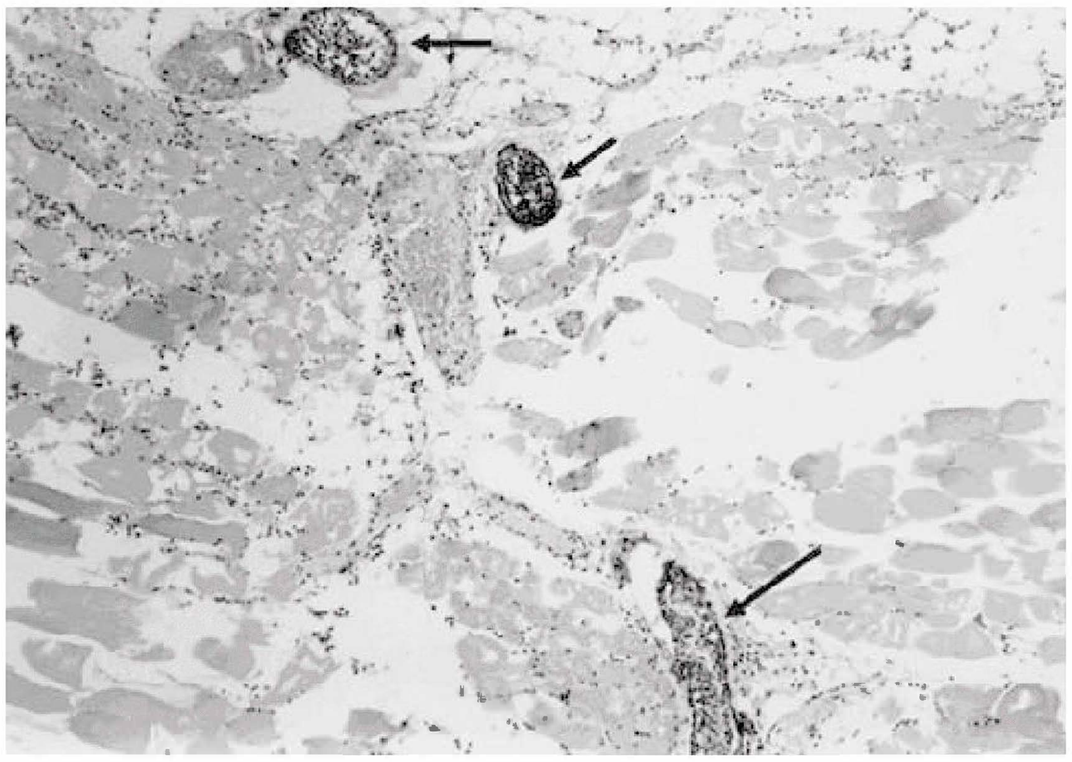


FIGURA 149-4 Imagen histopatológica de la gangrena gaseosa experimental por *C. perfringens* en que se advierte extensa necrosis muscular, escasos leucocitos en tejidos infectados y acumulación de ellos en vasos contiguos *(flecha).* La imagen depende de los efectos de las toxinas α y θ en miocitos, plaquetas y células endoteliales.

A excepción de la infección por *C. tertium* (véase más adelante), el tratamiento de la gangrena gaseosa postraumática o espontánea por medio de antibióticos (cuadro 149-1) consiste en la administración de penicilina y clindamicina durante 10-14 días. La primera se recomienda con base en los datos de sensibilidad *in vitro*; la segunda se utiliza por su mayor eficacia en comparación con la penicilina en modelos animales de gangrena gaseosa por *C. perfringens* y por los datos de algunos informes clínicos. No se han realizado estudios clínicos comparativos de la eficacia de los dos fármacos en seres humanos. En el paciente alérgico a la penicilina puede administrarse clindamicina sola. Es probable que la eficacia probada de esta última se deba a su capacidad de inhibir la producción de toxinas proteínicas de las bacterias, el hecho de no ser sensible a la magnitud de la carga de bacterias o la etapa de proliferación bacteriana, y su capacidad de modular la respuesta inmunitaria del hospedador.

C. tertium es resistente a la penicilina, cefalosporinas y clindamicina. La antibioticoterapia contra la infección por *C. tertium* consiste en 1 g de vancomicina c/12 h por vía IV, o 500 mg de metronidazol c/8 h por vía IV.

No hay consenso acerca de la utilidad del tratamiento complementario con oxígeno hiperbárico (HBO, *hyperbaric oxygen*) contra la gangrena gaseosa. Estudios científicos básicos sugieren que el HBO inhibe la proliferación de *C. perfringens*, pero no la de *C. septicum* más aerotolerante. El músculo lacerado y la sangre anulan la capacidad bactericida de HBO *in vitro*. Innumerables estudios en animales han demostrado escasa eficacia del HBO solo, en tanto que se obtienen beneficios notables con los antibióticos solos, en particular los que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas. Agregar HBO al tratamiento terapéutico ofrece un beneficio adicional moderado, pero sólo si antes de administrar el HBO se practica la cirugía y se instituye antibioticoterapia.

En conclusión, la gangrena gaseosa es una infección de evolución rápida cuyo desenlace depende de su identificación inmediata, la intervención quirúrgica como técnica de urgencia y la administración oportuna de antibióticos que suprimen la producción de toxinas. Es probable que la gangrena gaseosa acompañada de bacteriemia constituya una etapa ulterior de la enfermedad y conlleve el peor de los pronósticos. El desbridamiento quirúrgico como técnica de urgencia es decisivo para asegurar la supervivencia y es importante no retrasarlo por la práctica de métodos auxiliares, como CT o MRI o el traslado a unidades de HBO. Algunos centros traumatológicos que poseen unidades de HBO cuentan con experiencia particular en el tratamiento de estas infecciones devastadoras, pero es importante comparar con enorme cuidado la proximidad y la rapidez de traslado del paciente con la necesidad de efectuar todo de forma apresurada.

PRONÓSTICO DE LA GANGRENA GASEOSA El pronóstico es más favorable cuando la infección afecta una extremidad y no el tronco o vísceras, dado que en estas últimas es más difícil el desbridamiento quirúrgico. Hay más posibilidades de que la gangrena gaseosa evolucione y llegue al choque y la muerte en individuos que también tienen bacteriemia y hemólisis intravascular. Las cifras de mortalidad alcanzan su máximo en pacientes en estado de choque para la fecha del diagnóstico; dichas cifras son relativamente altas en personas con gangrena gaseosa espontánea, en especial la consecutiva a *C. septicum.* Los individuos que sobreviven a la gangrena gaseosa necesitan múltiples desbridamientos y tienen largos periodos de hospitalización y rehabilitación.

PREVENCIÓN DE LA GANGRENA GASEOSA El desbridamiento inicial intensivo de tejido desvitalizado reduce el riesgo de gangrena gaseosa en heridas profundas contaminadas. Las intervenciones que deben evitarse incluyen la aplicación prolongada de torniquetes y el cierre quirúrgico de heridas traumáticas; los individuos con fracturas compuestas están expuestos a un notable riesgo de desarrollar gangrena gaseosa si se cierra su lesión por medios quirúrgicos. La vacunación contra la toxina α protege contra la gangrena gaseosa por *C. perfringens* en animales de experimentación, pero no se ha investigado en seres humanos. Además, como se mencionó ya, una globulina hiperinmunitaria constituiría un adelanto notable en la profilaxis en víctimas de lesión traumática aguda, o para atenuar la propagación de la infección en individuos con gangrena gaseosa confirmada.

Síndrome de choque tóxico

Después de operaciones en el aparato genital femenino, parto o aborto (espontáneo o provocado, quirúrgico o médico), surge algunas veces infección del endometrio por clostridios, en particular *C. sordellii* que, una vez confirmada, evoluciona con rapidez y llega a TSS y la muerte. Entre las manifestaciones generales destacan edema, derrames, leucocitosis profunda y hemoconcentración, presentando con rapidez hipotensión e insuficiencia de múltiples órganos. Entre las características de la infección por *C. sordellii* figuran el incremento del hematócrito a 75-80%, leucocitosis de 50 000-200 000 leucocitos/μL, con un desplazamiento de la imagen leucocítica a la izquierda. Es posible que el dolor no constituya un signo notable y casi nunca hay fiebre. En una serie, 18% de 45 casos de infección por *C. sordellii* se produjo con el parto normal; en 11% hubo un aborto médico inducido y en 0.4% aborto espontáneo; la tasa de morbilidad fue de 100% en estos grupos. De las infecciones en esta serie que no dependieron de métodos ginecológicos ni del parto, 22% se produjo en consumidores de drogas intravenosas y 50% de estos pacientes falleció. Otras infecciones se desarrollaron después de traumatismos o cirugías (42%), la mayor parte en personas sanas, y 53% de estos pacientes murió. De manera global, la tasa de mortalidad fue de 69% (31 de 45 pacientes). De los individuos que murieron, 85% falleció en término de 2-6 días de la infección inicial o después de los procedimientos. También se ha descrito una endometritis necrosante espontánea por *C. bifermentans* que es rápidamente mortal y se acompaña de choque tóxico, reacción leucemoide y fuga capilar.

El diagnóstico oportuno de infecciones por *C. sordellii* es difícil por varias causas. En primer lugar es pequeña la prevalencia de las infecciones de este tipo. En segundo lugar, los síntomas iniciales son inespecíficos y muy desorientadores. En los comienzos de la evolución, la enfermedad se asemeja a muy diversos trastornos infecciosos, incluidos síndromes virales. Ante estos síntomas indefinidos y la ausencia de fiebre, el médico casi nunca solicita otros estudios diagnósticos complementarios. Puesto que no hay signos locales de infección ni fiebre, el diagnóstico oportuno de la infección de *C. sordellii* constituye un grave problema en pacientes que desarrollan al final infección profunda después del parto, aborto terapéutico, cirugías en zonas del tubo digestivo o traumatismos. En estos individuos se realizan a menudo estudios en busca de embolización pulmonar, hemorragia de tubo digestivo, pielonefritis o colecistitis. Por desgracia, el retraso del diagnóstico en estas situaciones agrava el peligro de muerte y, como ocurre en muchas de las infecciones necrosantes de tejidos blandos, los individuos muestran hipotensión con manifestaciones de disfunción de órganos cuando se manifiestan los signos y síntomas locales. Por el contrario, es más fácil sospechar la presencia de la infección en consumidores de drogas intravenosas que acuden por primera vez al médico con hinchazón local, dolor y rubor en los sitios de la inyección, y es posible que la identificación oportuna del problema favorezca una menor mortalidad en dicho grupo.

Los médicos deben sospechar una infección por *C. sordellii* en pacientes que acuden a consulta 2-7 días después de lesionarse, someterse a cirugía, inyectarse drogas, o tras un parto o aborto, con manifestación de dolor, náusea, vómito y diarrea, pero sin fiebre. Son escasos los datos en cuanto al tratamiento apropiado de las infecciones por *C. sordellii.* En realidad, el intervalo que media entre el comienzo de los síntomas y la muerte suele ser tan corto que es muy poco el tiempo para instituir el tratamiento antibiótico sobre bases empíricas. Los hemocultivos y material aspirado de la herida en busca de anaerobios son lentos y laboriosos, y muchos laboratorios de hospital no practican de manera sistemática los antibioti-

Biblioteca Médica Virtual

cogramas propios de los anaerobios. Los datos de antibioticogramas realizados en estudios anteriores sugirieron que *C. sordellii*, a semejanza de muchos clostridios, es susceptible a la acción de antibióticos β lactámicos, clindamicina, tetraciclina y cloranfenicol, pero resistentes a aminoglucósidos y sulfonamidas. Es posible que los antibióticos que suprimen la síntesis de toxinas (como la clindamicina) sirvan como complementos terapéuticos porque son eficaces en infecciones necrosantes por otros microorganismos grampositivos toxígenos.

Infecciones de la piel y tejidos blandos por otros clostridios La *celulitis crepitante* (denominada también *celulitis por anaerobios*) afecta sobre todo a diabéticos y lesiona de manera característica tejidos subcutáneos o retroperitoneales, en tanto que deja indemnes los músculos y las aponeurosis. Esta infección evoluciona algunas veces hasta llegar a una enfermedad sistémica fulminante.

Entre consumidores de drogas intravenosas se han corroborado casos de infección por *C. histolyticum*, con celulitis, formación de abscesos o endocarditis. Se ha descrito endoftalmitis por *C. sordellii* y *C. perfringens*. También se ha aislado a menudo *C. ramosum* de muestras clínicas que incluyen sangre y tejidos intraabdominales y tejidos blandos. Las bacterias mencionadas pueden ser resistentes a la clindamicina y a múltiples cefalosporinas.

LECTURAS ADICIONALES

ALDAPE MJ *et al.*: *Clostridium sordellii* infection: Epidemiology, clinical findings, and current perspectives on diagnosis and treatment. Clin Infect Dis 43:1436, 2006.

BODEY GP *et al.*: Clostridial bacteremia in cancer patients. A 12-year experience. Cancer 67:1928, 1991.

BOS J *et al.*: Fatal necrotizing colitis following a foodborne outbreak of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* type A infection. Clin Infect Dis 40: e78, 2005.

BRYANT AE *et al.*: Clostridial gas gangrene II: Phospholipase C–induced activation of platelet gpIIb/IIIa mediates vascular occlusion and myonecrosis in *C. perfringens* gas gangrene. J Infect Dis 182:808, 2000.

OBLADEN M: Necrotizing enterocolitis—150 years of fruitless search for the cause. Neonatology 96:203, 2009.

SAYEED S *et al.*: Beta toxin is essential for the intestinal virulence of *Clostridium perfringens* type C disease isolate CN3685 in a rabbit ileal loop model. Mol Microbiol 67:15, 2008.

SMITH LDS, WILLIAMS BL: *The Pathogenic Anaerobic Bacteria*, 3rd ed. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1984.

STEVENS DL *et al.*: *Clostridium*, in *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed, JH Jorgensen *et al.* (eds). Washington, DC, ASM Press, 2015, pp 940-966.

STEVENS DL *et al.*: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 59:e10, 2014.

WANG C *et al.*: Hyperbaric oxygen for treating wounds: A systematic review of the literature. Arch Surg 138:272, 2003.

Sección 6 Enfermedades causadas por bacterias gramnegativas

150 Infecciones por meningococos

Andrew J. Pollard

DEFINICIÓN

La infección por *Neisseria meningitidis* se manifiesta con frecuencia por la colonización asintomática de la nasofaringe en adolescentes y adultos sanos. Rara vez se desarrolla la enfermedad invasiva, por lo general con meningitis bacteriana o septicemia meningocócica. Este cuadro clínico también puede deberse a bacteriemia oculta, neumonía, artritis séptica, conjuntivitis y meningococcemia crónica.

ETIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA

Neisseria meningitidis es un diplococo aerobio gramnegativo que coloniza sólo a los seres humanos y causa enfermedad después de transmitirse a una persona susceptible. Se han identificado algunos microorganismos similares que incluyen *N. gonorrhoeae* patógena y los comensales *N. lactamica, N. flavescens, N. mucosa, N. sicca* y *N. subflava*. *N. meningitidis* es un microorganismo catalasa y oxidasa positivo, que utiliza la glucosa y la maltosa para producir ácido.

CUADRO 150-1 Estructura de la cápsula de polisacárido de los meningococos patógenos más frecuentes

SEROGRUPO DEL MENINGOCOCO	ESTRUCTURA QUÍMICA DE OLIGOSACÁRIDOS	EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ACTUAL
A	Fosfato de 2-acetamido-2-desoxi-D-manopiranosil	Enfermedad epidémica sobre todo en países del África subsahariana; casos esporádicos a escala mundial
B	Ácido -2,8-*N*-acetilneuramínico	Casos esporádicos a escala mundial; propensión a causar enfermedad hiperendémica
C	Ácido -2,9-O-acetilneuramínico	Brotes pequeños y enfermedad esporádica
Y	Ácido 4-*O*-α-D-glucopiranosil-*N*-acetilneuramínico	Enfermedad esporádica y brotes pequeños ocasionales en sitios de confinamiento
W	Ácido 4-*O*-α-D-galactopiranosil-*N*-acetilneuramínico	Enfermedad esporádica; brotes de enfermedad que dependen de reuniones masivas; epidemias en países del África subsahariana
X	(α1→4) *N*-acetil-D-glucosamina-1-fosfato	Casos esporádicos y grandes brotes en el cinturón de meningitis de África

Los meningococos que provocan la enfermedad invasiva casi siempre tienen una cápsula compuesta de polisacáridos y es la naturaleza antigénica de ésta la que determina un serogrupo del meningococo **(cuadro 150-1)**. En total se han reconocido 12 serogrupos (A-C, X-Z, 29E, W, H-J y L), pero la mayor parte de los casos del trastorno invasivo se debe a seis serogrupos: A, B, C, X, Y y W (antes W135). A menudo se considera al grupo D como el 13° grupo capsular, pero en fecha reciente se ha identificado como una variante no encapsulada del grupo C. Estudios en portadores han aislado meningococos acapsulares de la nasofaringe y la ausencia de cápsula es casi siempre efecto de una variación fásica de expresión de la cápsula, pero 16% de las cepas aisladas carece de los genes de síntesis y ensamblado de la cápsula. Dichos meningococos "acapsulares" y los que expresan cápsulas, distintos de A, B, C, X, Y y W, rara vez producen enfermedad invasiva y es más común identificarlos en la nasofaringe de portadores asintomáticos.

Debajo de la cápsula, el meningococo está rodeado de una membrana de fosfolípido externa que contiene lipopolisacárido (LPS, *lipopolysaccharide*, endotoxina) y múltiples proteínas de la membrana externa **(figs. 150-1 y 150-2)**. El serotipo (PorB) y el serosubtipo (PorA) del microorganismo se definen por la variabilidad antigénica de las porinas expresadas en la membrana externa; las diferencias estructurales de los lipopolisacáridos son las que establecen el inmunotipo. Los métodos serológicos para tipificar los meningococos están restringidos por la limitada disponibilidad de reactivos serológicos que pueden diferenciar entre las proteínas superficiales extraordinariamente variables de cada microorganismo. Cuando está disponible, la definición de las secuencias del gen del antígeno, con una técnica selectiva ultrarrápida, sustituye a los métodos serológicos para la tipificación de los meningococos. En internet (www.neisseria.org) existe una gran base de datos de las secuencias del gen de antígenos relacionados con las proteínas de membrana externa PorA, PorB, FetA, Opa y la proteína de unión al factor H. El número de proteínas especializadas reguladas por hierro que se hallan en la membrana externa del meningococo (p. ej., proteínas FetA y de unión a transferrina) resalta la importancia que tiene el hierro proveniente del ser humano para los patógenos. Una fina pared de peptidoglucano separa la membrana externa de la citoplásmica.

La estructura de las poblaciones de meningococos que participan en la propagación local y global se ha estudiado por medio de electroforesis enzimática de múltiples *locus* (MLEE, *multilocus enzyme electrophoresis*), que identifica las cepas con base en las diferencias de la movilidad electroforética de las enzimas citoplásmicas. Sin embargo, dicha técnica se ha sustituido en gran parte con la llamada tipificación de secuencias de múltiples *locus* (MLST, *multilocus sequence typing*) en la que los meningococos se definen de acuerdo con los tipos de secuencias asignados

Biblioteca Médica Virtual

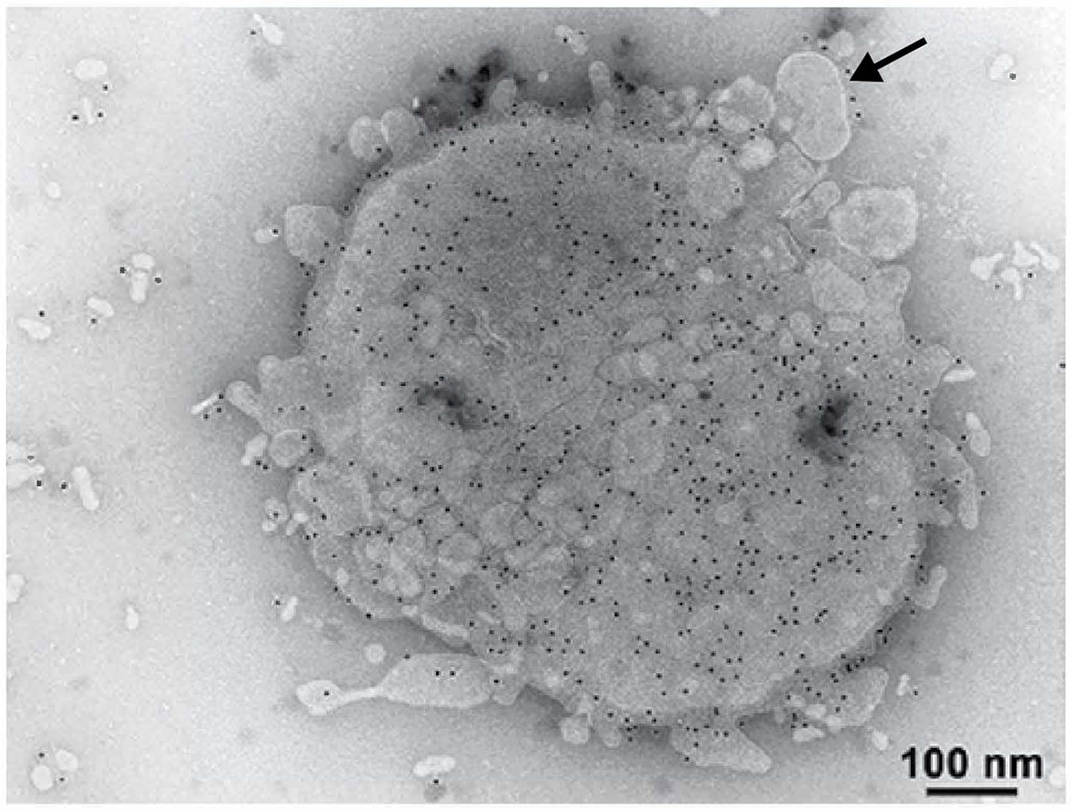


FIGURA 150-1 Micrografía electrónica de *Neisseria meningitidis*. Los puntos negros corresponden a anticuerpos policlonales marcados con oro que se unen a proteínas de opacidad superficial. Se identifican vesículas de la membrana externa, en fase de liberación desde la superficie de la bacteria (*véase la flecha*). *(Por cortesía de D. Ferguson, Oxford University.)*

según sean la secuencia o las sucesiones de fragmentos internos de siete genes de acción interna. La base de datos de la MLST de acceso directo incluye más de 12 000 tipos de secuencias singulares (http://pubmlst.org/neisseria/). Se ha reconocido un número limitado de "linajes" hiperinvasivos de *N. meningitidis* y son los que causan la mayor parte de los casos de enfermedad invasiva por dicho microorganismo en el ámbito mundial. Los linajes hiperinvasivos se relacionan con varios grupos capsulares. La estabilidad genética que muestran estos clones de meningococos durante decenios y en el curso de la propagación geográfica amplia indica que están perfectamente adaptados al entorno nasofaríngeo del hospedador y a la transmisión eficaz. En los últimos 15 años varios laboratorios han instituido la MLST como el método principal para la genotipificación del meningococo, pero la definición de las secuencias del genoma completo sustituirá con toda seguridad a este método; en la biblioteca nacional del Reino Unido ya existen casi 3 153 genomas (www.meningitis.org/genome-library).

El genoma de los meningococos del grupo B tiene más de dos megabases de longitud e incluye 2 158 regiones codificadoras. Muchos genes muestran variación de fase que permite controlar su expresión; es posible que tal capacidad sea importante en la adaptación del meningococo al entorno del hospedador y la capacidad que tienen de evadir la respuesta inmunitaria. Los meningococos obtienen DNA de su entorno y también adquieren nuevos genes (incluido el operón capsular), de tal manera que se observa el *cambio de cápsula* de un serogrupo a otro.

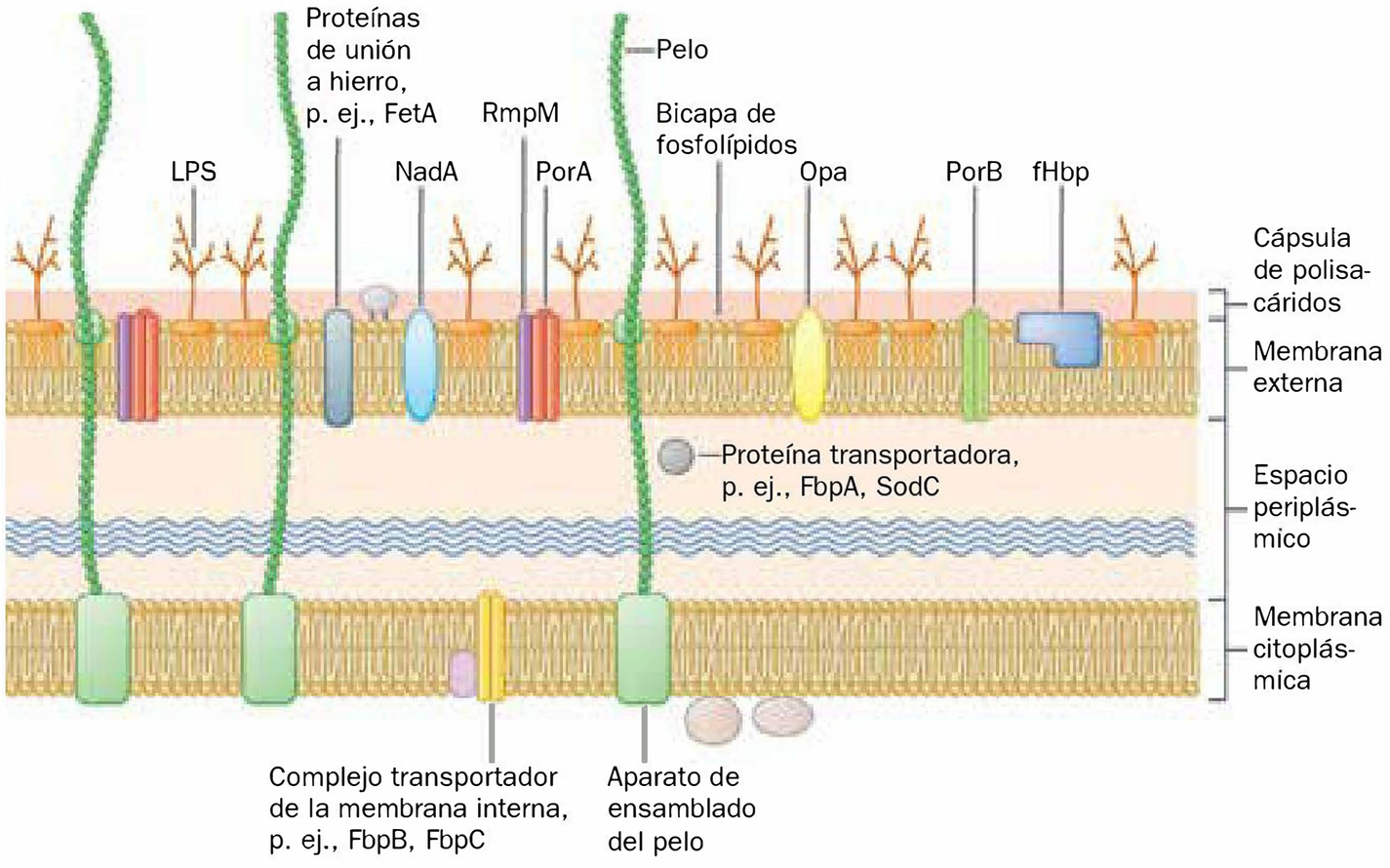


FIGURA 150-2 Corte a través de estructuras superficiales de *Neisseria meningitidis*. LPS, lipopolisacárido. *(Con autorización de Sadarangani M, Pollard AJ: Lancet Infect Dis 10:112, 2010.)*

EPIDEMIOLOGÍA

Características de la enfermedad Es posible que hasta 500 000 casos de enfermedad meningocócica ocurran cada año a escala mundial y fallece alrededor de 10% de las personas afectadas. La enfermedad posee algunas características particulares: es epidémica, en brotes (grupos pequeños de casos), hiperendémica y esporádica o endémica.

Las epidemias han continuado desde las descripciones originales de la enfermedad meningocócica y afectan en particular al llamado cinturón meningítico del África subsahariana; pueden notificarse en una estación decenas a centenas de millares de casos (secundarios sobre todo al serogrupo A, pero también a los serogrupos W y X) y las tasas pueden llegar a 1 000 casos por 100 000 personas. Las epidemias por el serogrupo A se presentaron en Europa y Estados Unidos después de la Primera y la Segunda Guerras Mundiales y en los últimos 30 años se han confirmado brotes por este serogrupo en Nueva Zelanda, China, Nepal, Mongolia, India, Pakistán, Polonia y Rusia. Sin embargo, 81% de los casos notificados en el cinturón de meningitis se debió en 2014 a meningococos de polisacáridos capsulares del serogrupo W y aparecieron después de una campaña de vacunación para contener los brotes del meningococo de polisacáridos capsulares del serogrupo A.

Cuando es posible que la transmisión sea mayor, por ejemplo en comunidades semicerradas, como escuelas, instituciones de enseñanza superior, universidades, centros de entrenamiento militar y campamentos de refugiados, aparecen los grupos de casos. En fecha reciente, estos grupos mostraron un vínculo neto con un clon particular (secuencia de tipo 11) que está relacionado de manera predominante con la cápsula del serogrupo C o W, aunque se describió primero en relación con el serogrupo B. Los conglomerados de meningitis capsular por el grupo W vinculados con la peregrinación Hajj en los años 2000/2001 llevaron a exigir la vacunación obligada contra el meningococo al viajar a Arabia Saudita. Se sabe que ≥10 casos por 100 000 personas se presentan en brotes extrahospitalarios más amplios y prolongados (enfermedad hiperendémica) por clones solos de meningococos del serogrupo B. Las regiones afectadas en los últimos 10 años comprenden la zona noroeste de la Costa del Pacífico en Estados Unidos, Nueva Zelanda (las dos islas) y la provincia de Normandía en Francia.

Hoy en día, un número considerable de países muestra sobre todo casos esporádicos (0.3-5 casos por 100 000 personas), en el que participan muy diversos clones patógenos y casi nunca se define un nexo epidemiológico entre un caso y otro. El índice de enfermedad y la distribución de las cepas de meningococos varían en regiones diferentes del mundo y también en un sitio con el paso del tiempo. Por ejemplo, en Estados Unidos este índice por meningococos se redujo de 1.2 casos por 100 000 personas en 1997 a <0.15 casos por 100 000 personas en 2012 **(fig. 150-3)**. En este país, la enfermedad meningocócica era efecto predominante de los serogrupos B y C; sin embargo, en el decenio de 1990 surgió el serogrupo Y, que en 2007 superó en frecuencia al serogrupo C **(fig. 150-4)**. En contraste, los índices de enfermedad en Inglaterra y Gales aumentaron a más de 5 casos por 100 000 individuos en la década de 1990 porque se incrementaron los casos secundarios al clon ST11 del serogrupo C. Como consecuencia de un programa de vacunación masiva contra el serogrupo C en 1999, casi todos los casos del Reino Unido se han atribuido al serogrupo B (fig. 150-4). En el último decenio, la mayor parte de los países industrializados ha experimentado un descenso general de las infecciones por meningococos; este decremento es secundario a la vacunación contra meningococo del serogrupo C en Europa, Canadá y Australia y a los programas de vacunación en adolescentes contra los serogrupos A, C, Y y W en Estados Unidos. Sin embargo, existen otros factores, como cambios en la inmunidad de las poblaciones y clones de meningococos prevalentes (quizá la explicación de la naturaleza cíclica del índice de infecciones por meningococo), así como la reducción del tabaquismo y el contacto pasivo con el humo del tabaco (al prohibir fumar en edificios y espacios públicos) en los países ricos, que tal vez también han contribuido a la disminución de casos. En fecha reciente surgió en Sudamérica un clon hiperinvasivo ST11 con cápsula W que se ha propagado hasta el

Biblioteca Médica Virtual

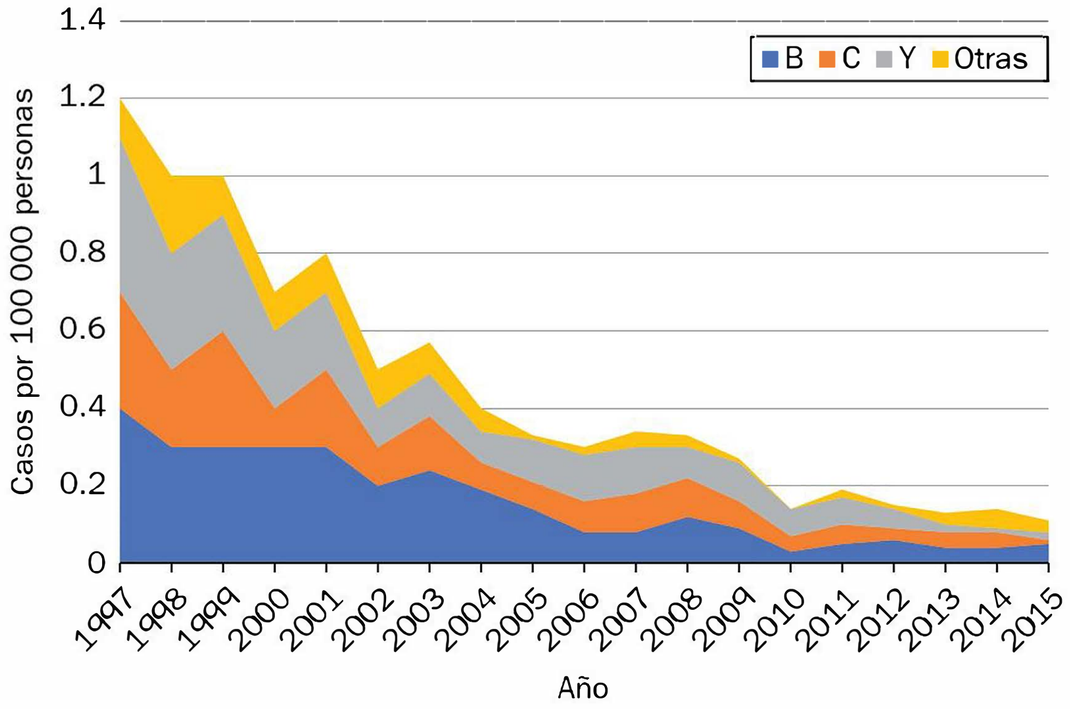


FIGURA 150-3 Enfermedad por meningococos en Estados Unidos en años sucesivos. ABC, núcleos de bacterias activadas. *(Adaptado de ABC Surveillance data, Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov.)*

Reino Unido y también se ha observado en otros países de Europa y Australia; este patógeno ha provocado un incremento considerable del número de casos por meningococo de polisacárido capsular del serogrupo W. También se ha reconocido un mayor número de casos por meningococo de polisacárido capsular del serogrupo Y en diversos países de Europa, Canadá y Sudáfrica.

Factores relacionados con el riesgo y la susceptibilidad a la enfermedad El principal factor determinante de la susceptibilidad a padecer la enfermedad es la edad; la incidencia máxima se sitúa en el primer año de vida **(fig. 150-5)**. La susceptibilidad de las personas de muy corta edad es quizá consecuencia de la falta de inmunidad adaptativa específica, a lo cual se suma el contacto muy cercano con individuos colonizados, incluidos los progenitores. Los lactantes, en comparación con otros grupos de edad, son al parecer particularmente susceptibles a la infección por el serogrupo B: >30% de los casos por este serogrupo en Estados Unidos ocurre durante el primer año de vida. En los comienzos del decenio de 1990, las medianas de edad de personas con enfermedad por los serogrupos B, C, Y y W fueron 6, 17, 24 y 33 años, respectivamente, en Norteamérica.

Después de los primeros años de la infancia se identifica un segundo punto máximo de la afección en adolescentes y adultos jóvenes (15-25 años de vida) en Europa y Estados Unidos; se presupone que dicho punto máximo depende de comportamientos sociales y exposiciones ambientales en ese grupo de edad, como se expone más adelante. En la actualidad casi todos los casos de infección por *N. meningitidis* en países desarrollados son esporádicos y la rareza del padecimiento sugiere que puede ser determinante la susceptibilidad de cada persona. Es probable que diversos factores contribuyan a la susceptibilidad individual, los cuales incluyen la constitución genética del hospedador, el entorno y el contacto con un portador o un enfermo.

El vínculo genético mejor documentado de la enfermedad por meningococos es la deficiencia de complemento, sobre todo de sus componentes terminales (C5-9), properdina o factor D; esta deficiencia agrava el riesgo de enfermedad hasta 600 veces y puede culminar en episodios repetitivos. En apariencia, los componentes del complemento son importantes para la actividad bactericida del suero, considerada como el principal mecanismo de inmunidad contra la enfermedad meningocócica invasiva. Sin embargo, algunas investigaciones han mostrado que la deficiencia del complemento se desarrolla sólo en una proporción muy pequeña de personas con entidad patológica por meningococos (0.3%). Por el contrario, tiene deficiencia de complemento 7-20% de las personas cuya enfermedad se debe a serogrupos menos frecuentes, como W, X, Y, Z y 29E. Sólo en raras ocasiones existe al parecer un vínculo entre la deficiencia de complemento y el desarrollo de la enfermedad por el serogrupo B. Es importante buscar esta deficiencia en individuos que sufren recurrencia del padecimiento por meningococos, en particular el que no es efecto del serogrupo B, lo cual se lleva a cabo al medir la actividad total del complemento hemolítico. Hay escasas pruebas de que el hipoesplenismo (por medio de la disminución de la capacidad fagocítica) y la hipogammaglobulinemia (por la ausencia de anticuerpos específicos) agraven el riesgo de enfermedad por meningococos. Estudios genéticos han revelado vínculos diversos con la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad, como la deficiencia de complemento y lectina de unión a manosa, los polimorfismos de un solo nucleótido en el receptor tipo Toll 4 (TLR, *Toll-like receptor*) y el factor H de complemento, además de variantes de los receptores γ de Fc.

Los factores que elevan la posibilidad de que las personas susceptibles se contagien de *N. meningitidis* por las vías respiratorias también agravan el riesgo de desarrollar enfermedad meningocócica. El contagio se realiza por el contacto muy cercano con portadores como resultado de hacinamiento (p. ej., en medios socioeconómicos muy pobres, campamentos de refugiados y peregrinaciones como la festividad Hajj a la Meca y durante la residencia en un dormitorio universitario por alumnos de primer año) y algunos comportamientos sociales (p. ej., frecuentar bares y clubes nocturnos, besos). Los casos secundarios aparecen algunas veces en personas en contacto muy cercano con el caso inicial (p. ej., miembros del círculo familiar y personas que besan al individuo infectado); el riesgo de estos contactos puede llegar a 1 000 veces respecto del índice general o basal en la población. Los factores que dañan el epitelio nasofaríngeo también agra-

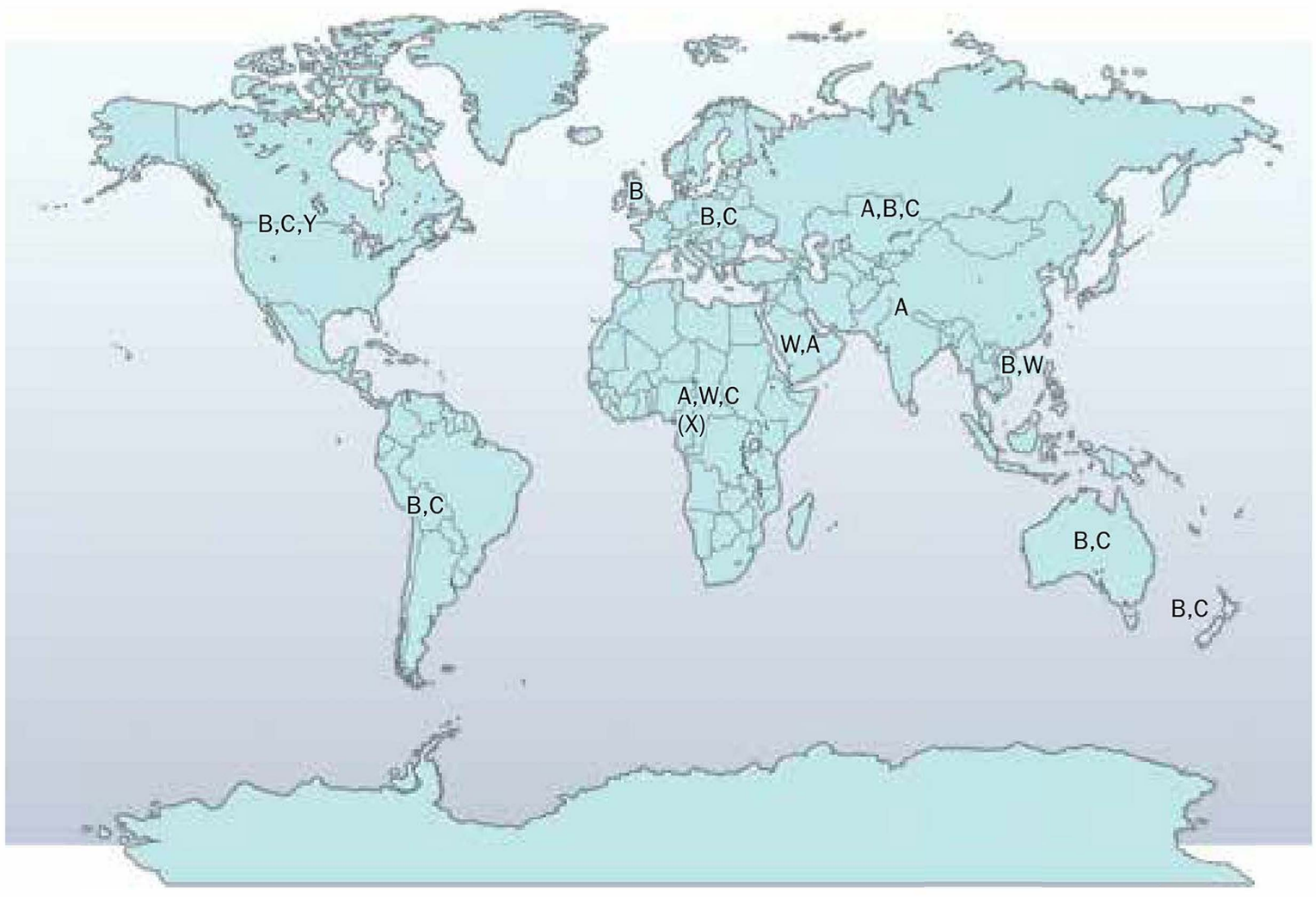


FIGURA 150-4 Distribución global de los serogrupos de meningococos, 1999-2009.

Biblioteca Médica Virtual

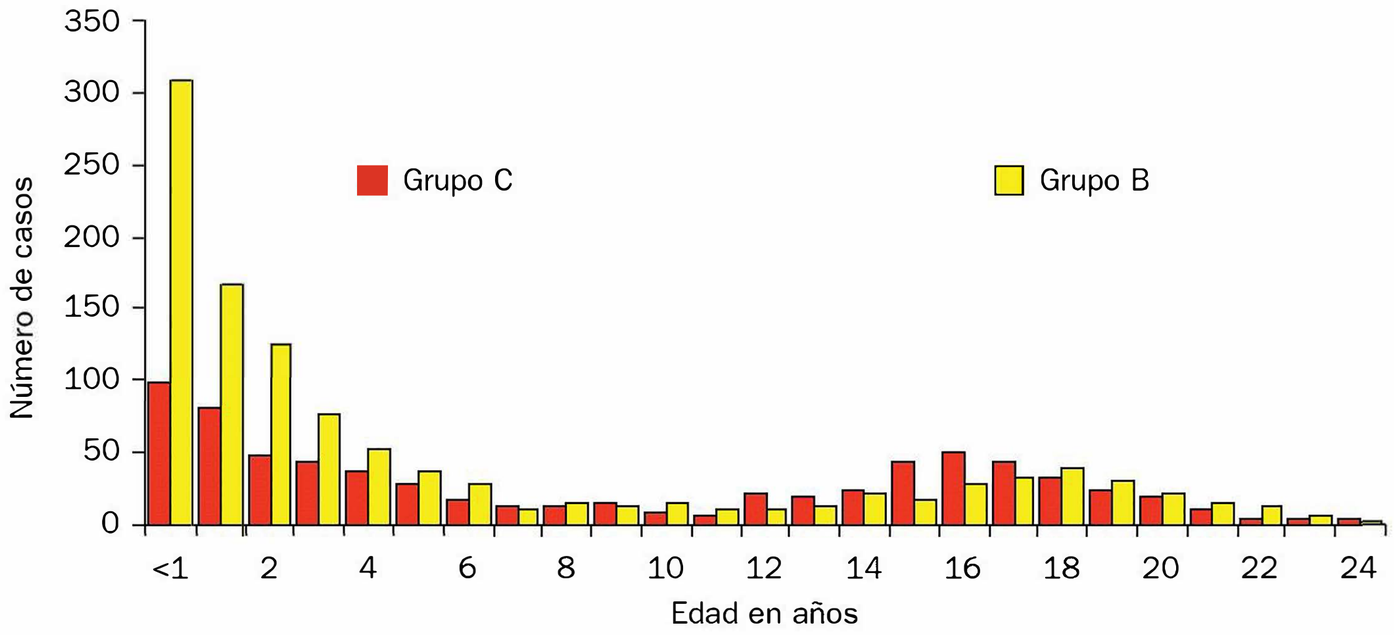


FIGURA 150-5 Distribución por edades de la enfermedad meningocócica por los serogrupos B y C en Inglaterra y Gales, 1998/1999. *(Con autorización de Health Protection Agency, UK; www.hpa.org.uk.)*

van el peligro de colonización por *N. meningitidis* y enfermedad invasiva. Entre dichos factores, los más importantes son el tabaquismo (cigarrillos) (razón de probabilidades, 4.1) y el tabaquismo pasivo por inhalación del humo de cigarrillos. Además, con la enfermedad meningocócica también se han vinculado infecciones virales recientes de vías respiratorias; infección por *Mycoplasma* y el invierno o estaciones secas; todos estos factores probablemente incrementan la expresión de las moléculas de adherencia en la nasofaringe y con ello intensifican la adhesión del meningococo o facilitan la invasión de la corriente sanguínea por este microorganismo.

PATOGENIA

N. meningitidis ha evolucionado como colonizador eficaz de la nasofaringe del ser humano y se han descrito tasas de infección asintomática >25% en algunas series de adolescentes y adultos jóvenes, así como residentes de comunidades muy pobladas. Los estudios de prevalencia puntual refieren tasas muy diferentes de estado de portador en cuanto a tipos distintos de meningococos; dicha variación sugiere que algunos tipos pueden adaptarse a un lapso corto de "portador" con transmisión frecuente, para conservar la población de microorganismos, en tanto que otros pueden transmitirse con menor eficiencia, pero pueden superar tal desventaja al colonizar por tiempo prolongado. A pesar de las grandes tasas de portadores entre adolescentes y adultos jóvenes, sólo ~10% de los adultos es portador de meningococos; es muy inusual la colonización en los niños de escasa edad. Muchos de los mismos factores que agravan el riesgo de padecer enfermedad por meningococos también aumentan el peligro de desarrollar el estado de portador. La colonización de la nasofaringe comprende una serie de interacciones de adhesinas meningocócicas (p. ej., las proteínas Opa y los pelos), con sus ligandos en la mucosa epitelial. *N. meningitidis* produce una proteasa de IgA1 que posiblemente reduzca la interrupción de la colonización por parte de la inmunoglobulina A de la mucosa.

Debe considerarse que la colonización es el estado normal de la infección meningocócica y el mayor peligro de invasión constituye la consecuencia desafortunada (para el hospedador y el microorganismo) de adaptaciones de linajes de meningococos hiperinvasivos. La cápsula del microorganismo es un factor importante de virulencia y, cuando falta, el meningococo rara vez causa enfermedad invasiva. La cápsula opone resistencia a la fagocitosis y quizá sea importante para impedir la desecación durante la transmisión entre hospedadores. Es probable que la diversidad antigénica de las estructuras superficiales y la capacidad para variar los grados de expresión hayan evolucionado como factores importantes para la conservación de poblaciones de meningococos en el interior de hospedadores individuales y entre unos y otros.

Sólo en infrecuentes ocasiones el microorganismo invade la sangre a través de la mucosa, casi siempre en días luego del contagio con una cepa invasiva, por parte de una persona susceptible. Sólo se han confirmado casos ocasionales de colonización prolongada antes de la invasión. Una vez que el meningococo alcanza el torrente sanguíneo, su proliferación puede detenerse si el individuo posee inmunidad parcial, aunque la bacteriemia puede diseminar el microorganismo en otro sitio, como las meninges o las articulaciones. Otra posibilidad corresponde a la persistencia ocasional de la colonización irrestricta, con lo cual se desarrollan números grandes de bacterias en la circulación. En la fase de proliferación, los meningococos liberan vesículas de la membrana externa (fig. 150-1), que contienen proteínas de dicha membrana y endotoxina (LPS); esta última se fija a CD14 unido a células, en colaboración con TLR4 para desencadenar una cascada inflamatoria, con la liberación de grandes cantidades de diversos mediadores que incluyen al factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor-α*), el receptor soluble de TNF, la interleucina (IL) 1, antagonista del receptor de IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-10, el antagonista del receptor de IL-1, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor*) y el factor inhibidor de la leucemia. La endotoxina soluble ligada a CD14 funciona como mediadora de la activación endotelial. La gravedad de la enfermedad por meningococos depende de las concentraciones que muestre la endotoxina en la sangre y la magnitud de la respuesta inflamatoria. Esta última es efecto en cierta medida de los polimorfismos de los genes de la respuesta inflamatoria (y sus inhibidores); la liberación de la cascada inflamatoria anticipa el desarrollo de la septicemia por meningococos (meningococcemia). La lesión del endotelio es un elemento fundamental para la presentación de muchos signos clínicos de la meningococcemia, incluidos mayor permeabilidad vascular, cambios patológicos en el tono vascular, pérdida de la tromborresistencia, coagulación intravascular y disfunción del miocardio. La lesión del endotelio hace que se intensifique la permeabilidad vascular (atribuida a la pérdida de los glucosaminoglucanos y las proteínas de dicha capa) y, en consecuencia, que surja proteinuria manifiesta. La fuga de líquidos y electrólitos a los tejidos desde los capilares ("síndrome de fuga capilar") causa hipovolemia, así como edema hístico y pulmonar. La compensación inicial produce vasoconstricción y taquicardia, aunque al final reduce el gasto cardiaco. Con soluciones se puede restaurar el volumen circulante, pero no desaparece el edema tisular y, en los pulmones, el punto final puede ser la insuficiencia respiratoria.

En algunos pacientes con enfermedad meningocócica se desarrolla trombosis intravascular (causada por activación de las vías procoagulantes, acompañada por un incremento de la concentración del factor tisular en el endotelio) y, como resultado, se presenta púrpura fulminante e infarto de zonas de la piel o incluso de todas las extremidades. Al mismo tiempo, disminuyen las vías anticoagulantes múltiples por la pérdida de los receptores de trombomodulina y proteína C endoteliales y menores concentraciones de antitrombina III, proteínas C y S e inhibidor de la vía del factor tisular. También hay deficiencia profunda de la trombólisis en la septicemia por meningococos por la liberación de grandes cantidades de PAI-1.

Al parecer, el estado de choque en la septicemia por meningococos se atribuye a una combinación de factores que incluyen hipovolemia, la cual es consecuencia del síndrome de fuga capilar, a su vez efecto del daño endotelial, así como depresión del miocardio desencadenada por factores como hipovolemia, hipoxia, trastornos metabólicos (p. ej., hipocalcemia) y citocinas (p. ej., IL-6). La disminución de la perfusión a los tejidos como resultado de trombosis intravascular, vasoconstricción, edema tisular y menor gasto cardiaco en la septicemia meningocócica causa notable disfunción de órganos, incluidos daño renal y, en etapas ulteriores, reducción del estado de conciencia por afectación del sistema nervioso central (SNC).

Las bacterias que llegan a las meninges inducen una respuesta inflamatoria local, con liberación de diversas citocinas semejantes a las que se identifican en la septicemia que, desde el punto de vista clínico, asume la forma inicial de meningitis y al parecer es el factor que determina la gravedad del daño neuronal. La lesión local del endotelio puede ocasionar edema cerebral y, en algunos casos, hipertensión intracraneal de rápido inicio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha señalado ya que la forma más común de infección por *N. meningitidis* es el transporte asintomático del microorganismo en la nasofaringe. A pesar de que la infección se localiza en las vías respiratorias superiores, rara vez se señala el desarrollo de faringitis por meningococos; no obstante, es frecuente que antes de la aparición de la enfermedad invasiva surjan síntomas de las vías respiratorias superiores. Se desconoce si estas manifestaciones provienen de la infección viral anterior (que tal vez induzca el contagio con el meningococo) o del propio contagio del microorganismo. Una vez adquirido este último, las personas susceptibles terminan por presentar manifestaciones de la enfermedad en 1-10 días (casi siempre <4 días, aunque se ha confirmado colonización en 11 semanas).

Junto con la diversidad de manifestaciones iniciales de la enfermedad por meningococos, los síndromes clínicos más frecuentes son meningitis y septicemia secundarias a dichos microorganismos. En casos fulminantes, el individuo puede fallecer luego de horas tras la aparición de los primeros síntomas. También se detecta bacteriemia oculta, que sin tratamiento evoluciona en 66% de los casos hasta la infección focal, la cual incluye

Biblioteca Médica Virtual

meningitis o septicemia. El cuadro clínico inicial de la enfermedad por meningococos puede ser neumonía, artritis u osteomielitis piógena, pericarditis purulenta, endoftalmitis, conjuntivitis, peritonitis primaria o, de modo ocasional, uretritis. Tal vez porque es difícil diagnosticar la neumonía por neumococos, casi nunca se notifica, pero se vincula con los serogrupos Y, W y Z y al parecer afecta con mayor frecuencia a personas >10 años.

Exantemas En >80% de las personas con enfermedad por meningococos se presenta un exantema que no palidece al tacto (petequial o purpúrico); sin embargo, dicho exantema no se reconoce en los comienzos de la enfermedad. El exantema de la infección por meningococos casi siempre palidece de forma inicial (máculas, maculopápulas o urticaria) y es idéntico a muchos de los exantemas virales comunes, pero se torna petequial o evidentemente purpúrico unas horas después del comienzo. En los casos más graves surgen grandes lesiones purpúricas (púrpura fulminante; **fig. A1-41**). Algunos pacientes (incluidos los que tienen septicemia abrumadora) tal vez no muestren exantema. El exantema petequial y la fiebre son signos importantes de la enfermedad por meningococos, pero <10% de los niños (en algunas situaciones clínicas, <1% de los pacientes) con este cuadro clínico inicial tienen enfermedad por meningococos. Muchos de los individuos cuyas primeras manifestaciones corresponden a un exantema petequial o purpúrico desarrollan una infección viral **(cuadro 150-2)**. Las lesiones de la piel muestran necrosis endotelial muy amplia y oclusión de vasos finos de la dermis y los tejidos subcutáneos y un infiltrado de neutrófilos.

Meningitis El inicio de la meningitis meningocócica incluye manifestaciones inespecíficas, como fiebre, vómito e irritabilidad (sobre todo en lactantes y preescolares) y es prácticamente idéntica a otras formas de meningitis bacteriana, salvo que se acompañe de exantemas petequiales o purpúricos, como se observa en 66% de los pacientes. En raras ocasiones, algunos niños de poca edad refieren cefalea, pero es más frecuente en etapas ulteriores de la infancia y en la vida adulta. Ante cefalea, las manifestaciones siguientes, con fiebre o antecedente de ella, sugieren meningitis bacteriana: rigidez del cuello, fotofobia, disminución del estado de conciencia, convulsiones o estado epiléptico y signos neurológicos focales. Los signos típicos de meningitis, como rigidez de cuello y fotofobia, no se desarrollan en lactantes y preescolares con meningitis bacteriana, quienes desarrollan por lo general fiebre e irritabilidad y muestran una fontanela abombada.

En tanto que 30-50% de los pacientes presentan sólo el síndrome de meningitis, hasta 40% de los enfermos de meningitis también tiene como signos iniciales algunos datos de septicemia. La mayor parte de las muertes por meningitis meningocócica sola (es decir, no incluida la septicemia), se acompañan de hipertensión intracraneal cuya manifestación inicial es la atenuación del estado de conciencia, bradicardia e hipertensión relativas, signos neurológicos focales, posturas anormales y signos de afectación del tronco encefálico, es decir, pupilas desiguales, midriáticas o con escasa reactividad; movimiento anormal de los ojos y respuestas corneales disminuidas **(cap. 300)**.

Septicemia La septicemia meningocócica sola comprende hasta 20% de los casos de enfermedad por meningococos. El trastorno puede evolucionar desde síntomas iniciales inespecíficos hasta el fallecimiento en cuestión de horas. Sus tasas de mortalidad infantil han sido elevadas (25-40%), pero el tratamiento intensivo (se revisa más adelante) puede reducir dicha cifra a <10%. Los primeros síntomas son inespecíficos y sugieren el desarrollo de un cuadro clínico similar al de la gripe (influenza), con fiebre, cefalea y mialgias acompañadas de vómito y dolor abdominal. Como se describió, si se presenta exantema éste quizá tenga el aspecto de un cuadro viral al principio de la evolución, hasta que surgen petequias o lesiones purpúricas. En casos graves aparece púrpura fulminante **(fig. A1-41)** en que hay múltiples lesiones purpúricas de gran tamaño y signos de isquemia periférica. Las encuestas de enfermos han indicado que pueden sobresalir algunos signos, como dolor de extremidades, palidez (incluidas zonas con máculas y cianosis) y frialdad de manos y pies. El estado de choque se distingue por taquicardia, perfusión periférica deficiente, taquipnea y oliguria. La disminución del riego cerebral produce confusión, agitación y un decremento del estado de conciencia. Con el estado de choque progresivo hay insuficiencia de múltiples órganos; la hipotensión es un signo tardío en niños, quienes presentan con mayor frecuencia el estado de choque compensado (taquicardia, perfusión periférica deficiente y presión arterial normal). El peor cuadro incluye ausencia de meningismo, hipotensión, escasa edad, coma, temperatura relativamente baja (<38 °C), leucopenia y trombocitopenia. Las hemorragias espontáneas (pulmonares, del tubo digestivo o cerebrales) pueden ser consecuencia del agotamiento de los factores de coagulación y trombocitopenia.

Meningococcemia crónica Esta entidad patológica, que rara vez se identifica, tiene como signos iniciales episodios repetidos de petequias **(fig. A1-42)**, acompañados de fiebre, artralgias, signos de artritis y esplenomegalia; si este trastorno no se trata, algunas veces evoluciona a septicemia meningocócica aguda. En la forma recurrente, la bacteriemia desaparece de manera característica sin tratamiento, pero luego reaparece. En el diagnóstico diferencial deben considerarse endocarditis bacteriana, fiebre reumática aguda, púrpura de Henoch-Schönlein, mononucleosis infecciosa, infección gonocócica diseminada y vasculitis por complejos inmunitarios. El trastorno se ha atribuido a deficiencias del complemento en algunos casos y al tratamiento inadecuado con sulfonamidas en otros.



En un estudio de los Países Bajos se observó que 50% de las cepas aisladas a partir de pacientes con meningococcemia crónica mostraba lípido A subacetilado (parte de la superficie de la molécula de superficie LPS) por una mutación en el gen *lpxL1*, lo que atenuaba de forma considerable la respuesta inflamatoria a la endotoxina.

Enfermedad posmeningocócica reactiva En una fracción pequeña de enfermos, cuatro a 10 días después de comenzar la enfermedad meningocócica surge una enfermedad por complejos inmunitarios cuyas manifestaciones incluyen maculopápulas o exantema vasculítico (2% de los casos), artritis (hasta 8% de los casos), iritis (1%), pericarditis y poliserositis acompañada de fiebre o ambas. Los complejos inmunitarios están formados por un antígeno polisacárido de meningococos y originan la reserva de inmunoglobulinas y complemento, con un infiltrado inflamatorio. Los signos anteriores muestran curación espontánea sin dejar secuelas. Es importante identificar el trastorno porque la fiebre y el exantema de inicio reciente pueden suscitar preocupación de recurrencia de la enfermedad meningocócica y, con ello, prolongar de manera innecesaria el tratamiento antibiótico.

DIAGNÓSTICO

A semejanza de otras infecciones bacterianas invasivas, en la enfermedad meningocócica ocurre aumento del recuento de leucocitos (WBC, *white blood cell*) y las cifras de los marcadores de inflamación (p. ej., las concentraciones de proteína C reactiva y procalcitonina o de la velocidad de eritrosedimentación). Los valores pueden ser normales o encontrarse en límites bajos si la enfermedad evoluciona con rapidez, pero el hecho de no detectar tales incrementos no descarta el diagnóstico. Sin embargo, en presencia de fiebre y petequias, los aumentos sugieren enfermedad meningocócica. En individuos con septicemia meningocócica grave, los datos habituales de las pruebas de laboratorio son hipoglucemia, acidosis, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, anemia y coagulopatía.

La enfermedad meningocócica suele diagnosticarse de acuerdo con sus manifestaciones clínicas, pero ante la sospecha de meningitis meningocócica o meningococcemia es necesario enviar sangre de manera sistemática para llevar a cabo cultivo y con ello confirmar el diagnóstico y facilitar los estudios de salud pública; los hemocultivos son positivos hasta en 75% de los casos. Es importante no usar medios para cultivo que contengan sulfonato de polianetol sódico, dado que pueden impedir la proliferación de los meningococos. La viabilidad de los microorganismos decrece si hay retrasos en el transporte de la muestra hasta el laboratorio de microbiología para cultivo o para inoculación de las muestras en líquido cefalorraquídeo (LCR). En países en que se recomienda el tratamiento antibiótico contra la enfermedad meningocócica antes de la hospitalización, la mayor parte de

CUADRO 150-2 Causas frecuentes de petequias o púrpura

Enterovirus
Virus de gripe y otros virus respiratorios
Virus de sarampión
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Parvovirus
Deficiencia de proteína C o S (incluida la deficiencia de proteína S después de varicela)
Trastornos plaquetarios (p. ej., púrpura trombocitopénica idiopática; efectos de fármacos; infiltración de médula ósea)
Púrpura de Henoch-Schönlein; enfermedades del tejido conjuntivo; traumatismos (incluidas lesiones no accidentales en niños)
Septicemia por neumococos, estreptococos, estafilococos o bacterias gramnegativas

Biblioteca Médica Virtual

los casos sospechosos desde el punto de vista clínico muestra resultados negativos en los cultivos. La tasa de confirmación diagnóstica aumenta >40% en el análisis de muestras de sangre completa por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de tiempo real y sus resultados pueden conservar su positividad varios días después de administrar antibióticos. En consecuencia, en el Reino Unido se identifica por PCR más de 50% de los casos sospechosos desde el punto de vista clínico hoy en día.

Salvo que existan contraindicaciones (hipertensión intracraneal, estado de choque no corregido, trastornos de la coagulación, trombocitopenia, insuficiencia respiratoria, infección local, convulsiones persistentes), es preciso practicar la punción lumbar para identificar y confirmar el origen de la meningitis meningocócica sospechada, cuyo cuadro inicial puede ser idéntico al de la meningitis por otras bacterias. Algunos especialistas han recomendado practicar tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) del cerebro antes de la punción lumbar porque existe el peligro de hernia cerebral en individuos con hipertensión intracraneal. Sin embargo, no es inusual que la CT sea normal en presencia de hipertensión intracraneal en la meningitis meningocócica y la decisión de practicar la punción debe sustentarse en datos clínicos. Los signos de meningitis meningocócica en LCR (aumento de la concentración de proteínas y del recuento de leucocitos, así como disminución de la concentración de glucosa) son idénticos a los observados en otros tipos de meningitis bacteriana, a menos que se identifique un diplococo gramnegativo (la tinción de Gram tiene una susceptibilidad hasta de 80% para identificar meningitis por meningococos). Es necesario enviar el LCR para efectuar cultivo (sensibilidad, 90%) y, si está disponible, análisis de PCR. La aglutinación de látex es ineficaz para la detección del antígeno de LCR y, en la medida de lo posible, es mejor sustituirla por un diagnóstico molecular.

En general es preferible no practicar punción lumbar en la septicemia meningocócica porque la adopción de la posición adecuada para su realización puede reducir los valores críticos de la circulación del enfermo en el contexto del estado de choque hipovolémico. La punción diferida quizá sea útil aun si el diagnóstico no es esclarecedor, en particular si se cuenta con tecnología molecular.

En otros tipos de infección focal, el diagnóstico se puede facilitar con la práctica de cultivo y el análisis de líquidos corporales normalmente estériles, como el sinovial, por la PCR. Algunos clínicos recomiendan cultivar el material de raspado o aspiración de lesiones cutáneas, pero dichos métodos no mejoran la tasa de confirmación diagnóstica en comparación con la combinación del hemocultivo y el análisis por medio de PCR. El estudio del antígeno en orina tampoco es sensible y no se han investigado con detenimiento las pruebas serológicas en caso de infección por meningococos. *N. meningitidis* es componente de la flora normal de la nasofaringe en seres humanos, razón por la cual la identificación de dicho microorganismo en el material de faringe obtenido por aplicador carece de utilidad diagnóstica, aunque las cepas identificadas en la nasofaringe en un posible caso constituyen quizá la causa de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Infecciones meningocócicas

La muerte por enfermedad meningocócica suele relacionarse con algunos trastornos, como choque hipovolémico (meningococcemia) y algunas veces hipertensión intracraneal (meningitis meningocócica). Por consiguiente, el tratamiento debe orientarse a la corrección de los problemas clínicos urgentes además de la antibioticoterapia específica. El retraso de la identificación de la enfermedad meningocócica o las alteraciones funcionales que la acompañan, junto con medidas inadecuadas del tratamiento de urgencia, culminan en pronósticos letales. La enfermedad es infrecuente, razón por la cual se han elaborado protocolos para el tratamiento de urgencia (véase www.meningitis.org).

La permeabilidad de las vías respiratorias (libre tránsito de aire) puede deteriorarse si decrece el estado de conciencia como consecuencia del estado de choque (perfusión cerebral deficiente) o si se eleva la presión intracraneal; esta situación obliga a efectuar intervenciones. En la meningococcemia se necesita oxigenoterapia o intubación endotraqueal programada en caso de edema u oligohemia pulmonares (que se manifiestan de modo inicial por hipoxia). En pacientes en estado de choque, para conservar el gasto cardiaco se necesita en ocasiones la reanimación crítica con líquidos (con sustitución del volumen circulante varias veces en casos graves) y el uso de inotrópicos como medida de apoyo. Si, a pesar de la administración de soluciones a razón de 40 mL/kg, persiste el choque, es considerable el riesgo de edema pulmonar y se recomienda la intubación programada para mejorar la oxigenación y atenuar el trabajo respiratorio. Es indispensable prever o corregir el desarrollo de trastornos metabólicos, como hipoglucemia, acidosis, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, anemia y coagulopatía. Al surgir la hipertensión intracraneal, las medidas terapéuticas incluyen supresión del estado de choque coexistente y medidas neurológicas críticas para conservar la perfusión cerebral.

El tratamiento antibiótico empírico, ante un caso sospechado de enfermedad por meningococos, incluye una cefalosporina de tercera generación, como la ceftriaxona (75-100 mg/kg/día [máximo, 4 g/día] en una o dos fracciones por vía IV) o cefotaxima (200 mg/kg/día [máximo, 8 g/día] en cuatro fracciones por vía IV) para proteger contra otras bacterias que pueden ser resistentes a la penicilina y que ocasionen un síndrome clínico idéntico. Una menor susceptibilidad de los meningococos a la penicilina (concentración inhibidora mínima de 0.12-1.0 μg/mL) se ha registrado en todas partes, aunque es inusual en la mayor parte de los aislados.

Por consenso se acepta que el tratamiento de la meningitis y la septicemia por meningococos debe durar siete días, aunque quizá tenga igual eficacia el de 3-5 días. Aún más, se han obtenido resultados en situaciones de escasos recursos, con una sola dosis de ceftriaxona o una suspensión oleosa de cloranfenicol. No se dispone de datos que establezcan la duración del tratamiento de la infección meningocócica en otros focos (p. ej., neumonía, artritis); se continúa el tratamiento antibiótico hasta que desaparecen los signos de infección, clínicos y de los análisis de laboratorio. Los cultivos casi siempre son estériles en las primeras 24 h después de instituido el tratamiento con el antibiótico adecuado.

Subsiste la controversia respecto del uso de glucocorticoides como complemento contra la meningitis meningocócica, dado que no se han publicado estudios importantes que posean la suficiente fuerza para confirmar su eficacia real. En un gran estudio conducido en adultos se identificó una tendencia benéfica, pero en la práctica clínica la decisión de utilizar dichos compuestos suele anteceder al diagnóstico definitivo. En la septicemia meningocócica no se recomienda la utilización de dosis terapéuticas de los glucocorticoides, pero muchos especialistas en medicina intensiva recomiendan dosis de sustitución de ellos en pacientes en estado de choque resistente, que depende de una menor reactividad de las glándulas suprarrenales.

Se han instituido otras medidas terapéuticas complementarias contra la enfermedad por meningococos, pero pocas han sido objeto de estudios en seres humanos y hoy en día no puede recomendarse alguna de ellas. Un anticuerpo contra lipopolisacárido (HA1A) no logró conferir un beneficio demostrable. En una investigación que no tuvo la suficiente fuerza para demostrar un efecto en las tasas de mortalidad se probó una proteína con mayor permeabilidad-acción bactericida (no disponible en la actualidad) obtenida por bioingeniería; sin embargo, se reconocieron tendencias a la disminución de las tasas de mortalidad en individuos que recibieron la infusión completa y dicho grupo mostró un número menor de amputaciones, así como de transfusiones de hemoderivados y una mejoría notable en los resultados funcionales. Las concentraciones de la proteína C decrecen en la enfermedad por meningococos, razón por la cual se ha pensado en usar la proteína C activada, desde que se demostró un beneficio en la supervivencia en investigaciones sobre septicemia en adultos; empero, no se obtuvo beneficio en los estudios de septicemia en niños (de importancia particular en la enfermedad por meningococos) y se identificó un riesgo posible de complicaciones hemorrágicas con el uso de la proteína C activada.

El síndrome inflamatorio por complejos inmunitarios después de infección por meningococos se ha tratado con antiinflamatorios no esteroideos, hasta que se logra la curación espontánea.

COMPLICACIONES

Alrededor de 10% de los pacientes con enfermedad meningocócica fallece a pesar de contar con antibióticos y otras intervenciones intensivas médicas. La complicación más frecuente (10% de los casos) es la cicatriz después de necrosis de las lesiones purpúricas de la piel, en las cuales es necesario en ocasiones colocar injertos cutáneos. Las extremidades inferiores son las afectadas con mayor frecuencia y le siguen las superiores, el tronco y la cara. En promedio, hay afectación de 13% de la superficie cutánea. Se necesitan las amputaciones en 1-2% de quienes sobreviven después de enfermedad meningocócica por la pérdida de viabilidad hística luego de isquemia periférica o síndromes compartimentales. Salvo que exista infección local, debe diferirse la amputación para permitir que surja un límite

Biblioteca Médica Virtual

entre el tejido viable y el inviable. En promedio, 5% de los individuos con enfermedad meningocócica presenta hipoacusia y 7% tiene complicaciones neurológicas. En una investigación, 21% de los sobrevivientes señaló dolor y en un análisis reciente de infecciones por meningococo del serogrupo B (estudio MOSAIC) se observaron alteraciones psicológicas hasta en 25% de los sobrevivientes. En algunos estudios, la tasa de complicaciones fue mayor en la enfermedad por el serogrupo C (casi siempre vinculada con el clon ST11) en comparación con la enfermedad por el serogrupo B. En personas con choque hipovolémico grave, tal vez disminuya la perfusión renal y es frecuente la insuficiencia prerrenal, pero rara vez se necesitan métodos de depuración extrarrenales de forma permanente.

Algunos estudios han generado datos que sugieren resultados psicosociales secundarios después de enfermedad por meningococos por deterioro de la calidad de vida, menor autoestima y desarrollo neurológico más deficiente, incluidas mayores tasas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad y necesidades educativas especiales. En otros estudios no se han obtenido datos de tales resultados.

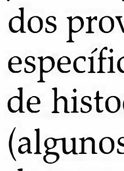
PRONÓSTICO

Se han elaborado algunos sistemas de cuantificación pronóstica para identificar a los pacientes con enfermedad meningocócica que tienen menos posibilidades de sobrevivir. Entre los factores que conllevan un diagnóstico más insatisfactorio figuran el estado de choque; preescolares, ancianos y adolescencia; coma; púrpura fulminante; coagulación intravascular diseminada; trombocitopenia; leucopenia; ausencia de meningitis; acidosis metabólica; concentraciones plasmáticas menores de antitrombina y proteínas S y C; mayores valores sanguíneos de PAI-1 y decremento de la velocidad de eritrosedimentación o la concentración de proteína C reactiva. Es probable que el mejor sistema funcional de cuantificación estudiado hasta la fecha sea el *Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score* (GMSPS) y puede ser útil en clínica para valorar la gravedad de la enfermedad por dichos patógenos. Sin embargo, los sistemas cuantitativos no orientan al clínico hacia intervenciones específicas y el aspecto prioritario en el tratamiento debe ser la identificación del deterioro de la ventilación, la respiración o la circulación y realizar intervenciones directas y urgentes. Muchos enfermos mejoran a corto plazo con antibióticos apropiados y medidas de apoyo. Hay mayor posibilidad de que la meningococcemia fulminante culmine en muerte o isquemia con pérdida de la piel en comparación con la meningitis; el tratamiento óptimo de urgencia puede reducir las tasas de mortalidad entre los enfermos afectados con mayor gravedad.

PROFILAXIS

Las tasas de mortalidad en individuos con enfermedad por meningococos aún son elevadas a pesar de que han mejorado los métodos de cuidados intensivos y, en consecuencia, la vacunación es la única medida racional de prevención poblacional. Los casos secundarios son frecuentes entre contactos del círculo familiar y entre quienes se besan y, en estas situaciones, se recomienda la profilaxis secundaria con tratamiento antibiótico (véase más adelante).

Vacunas de polisacáridos Desde el decenio de 1960 se ha utilizado el polisacárido capsular meningocócico purificado para elaborar vacunas. Se dispone de vacunas con dicha sustancia en la modalidad bivalente (serogrupos A y C) o tetravalente (serogrupos A, C, Y y W), las cuales tienen 50 µg de cada polisacárido por dosis. Hasta en 40% de los vacunados pueden surgir reacciones locales (eritema, induración y dolor al tacto), pero sólo de modo ocasional se notifican efectos secundarios graves (incluidas convulsiones de origen febril en niños de escasa edad). En adultos, las vacunas son inmunógenas, pero la inmunidad es al parecer relativamente corta (con concentraciones de anticuerpos por arriba de la línea basal sólo 2-10 años) y las dosis de refuerzo no inducen un nuevo incremento de la concentración de ellos. Por tal razón se ha señalado de manera amplia un estado de hiporreactividad inmunitaria después de dosis de refuerzo con vacunas de polisacárido simple. Las unidades repetitivas de estas vacunas establecen enlaces cruzados con los receptores de linfocitos B para inducir a los linfocitos B de memoria a transformarse en plasmacitos y producir anticuerpos. Los polisacáridos son antígenos que no dependen de linfocitos T y por ello no se producen linfocitos B de memoria después de la vacunación y la reserva linfocítica se agota de tal modo que son pocas las células con especificidad de polisacáridos disponibles para reaccionar a alguna nueva dosis de vacuna **(fig. 150-6)**. Se desconoce la importancia clínica de la hiporreactividad. En general, las vacunas de polisacárido simples no son inmunógenas en la primera infancia, quizá porque participan linfocitos B de zonas marginales en las respuestas de polisacáridos y la maduración de la zona marginal del bazo se completa después de los 18 meses y hasta los dos años de vida. La eficacia del componente del serogrupo C meningocócico es >90% en adultos jóvenes; no se cuenta con datos de eficacia del serogrupo Y y de los polisacáridos W correspondientes a este grupo de edad.



Los polisacáridos de meningococos del grupo A tienen como carácter excepcional su eficacia para evitar la enfermedad en todas las edades. Se ha logrado una tasa de eficacia protectora >95% con dos dosis, con una diferencia de 2-3 meses en niños de 3-18 meses de edad o una sola dosis administrada a niños de mayor edad o adultos. La vacuna se ha utilizado ampliamente para erradicar la enfermedad meningocócica en el llamado cinturón de meningitis en África. La duración de la protección al parecer es sólo de 3-5 años. Las vacunas de polisacáridos simples se han sustituido en gran parte por vacunas conjugadas de proteínas y polisacáridos.

No se cuenta con una vacuna de polisacáridos simples del serogrupo B meningocócico porque el ácido α-2,8-*N*-acetilneuramínico se expresa en la superficie de las células nerviosas del feto, al grado de que el polisacárido B se percibe como "autóctono" y, en consecuencia, no es inmunógeno en los seres humanos.

Vacunas de conjugados La escasa inmunogenicidad de las vacunas de polisacáridos simples en los lactantes se ha superado por medio de la conjugación química de los polisacáridos con una proteína portadora (CRM_{197} o toxoides tetánico o diftérico). Se han elaborado conjugados que contienen el polisacárido del serogrupo C monovalente y vacunas tetravalentes con polisacáridos A, C, Y y W, y también vacunas que incluyen los antígenos en diversas combinaciones (p. ej., conjugados tetánicos con polisacáridos de los serogrupos C o Y con polisacárido del tipo b de *Haemophilus influenzae*). Después de la vacunación se presupone que los péptidos provenientes de la proteína transportadora se presentan a linfocitos T específicos para péptido, en relación con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC, *major histocompatibility complex*) (algunos datos recientes sugieren que el péptido de la proteína transportadora en realidad puede presentarse junto con un oligosacárido y MHCII) por los linfocitos B específicos de polisacárido; el resultado es una respuesta inmunitaria que depende del linfocito T, la cual posibilita la generación de anticuerpos y de un conjunto más amplio de linfocitos B de memoria. A diferencia de las respuestas a las dosis de refuerzo de vacunas con polisacáridos simples, las respuestas a las dosis de refuerzo de vacunas de conjugados poseen las características de las respuestas de memoria. Por tal razón, las vacunas de conjugados han superado la hiporreactividad inducida por polisacáridos simples al reponer la reserva común de linfocitos de memoria. La capacidad de generar reacciones, propias de las vacunas de conjugados, es similar a la que poseen las vacunas de polisacáridos simples.



En el Reino Unido, en 1999 se utilizó por primera vez y de forma amplia la vacuna elaborada con conjugado del serogrupo C de meningococos (MenC, *serogroup C meningococcal conjugate vaccine*) después de un incremento de la tasa de enfermedad por el serogrupo C. Se instituyó una campaña de vacunación masiva que abarcó a todas las personas <19 años de edad y el número de casos del serogrupo C confirmados por laboratorio fluctuó entre 955 en 1998-1999 y tan sólo 29 en 2011-2012. La eficacia del programa de vacunación se atribuyó a la protección directa de las personas vacunadas (inmunizadas) y a la disminución de la transmisión del microorganismo en la población, como consecuencia de la reducción de las tasas de colonización entre los inmunizados (inmunidad gregaria). Los datos sobre inmunogenicidad y eficacia han indicado que la protección es corta cuando la vacuna se aplica en la primera infancia; por tal razón se necesitan dosis de refuerzo para conservar la inmunidad poblacional. A diferencia de ello, al parecer es duradera la inmunidad después de aplicar una dosis de vacuna en la adolescencia.

En el 2005 se recomendó por primera vez la aplicación de la primera vacuna meningocócica cuadrivalente conjugada que contenía polisacáridos de los serogrupos A, C, Y y W conjugados con toxoide diftérico en niños mayores de 11 años de edad en Estados Unidos y en personas de 2-55 años de edad en Canadá. En la actualidad, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomienda aplicar estas vacunas en forma sistemática a personas de 11-18 años de edad, con un refuerzo tres años después; en individuos >16 años de edad se aplica una sola dosis. Estas vacunas también se recomiendan para personas con un riesgo elevado de dos meses a 55 años de edad (véase www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6324a2.htm).

Al principio, el cálculo de la cobertura de la vacunación fue reducido, pero la información actual en Estados Unidos sugiere un índice de eficacia de 82% en el primer año después de la vacunación que desciende a 59% a los tres a seis años después. La información limitada proveniente del sistema estadounidense de notificación de sucesos adversos de las vacunas (*U.S. Vaccine Adverse Events Reporting System*) indica que quizá aumenta

Biblioteca Médica Virtual

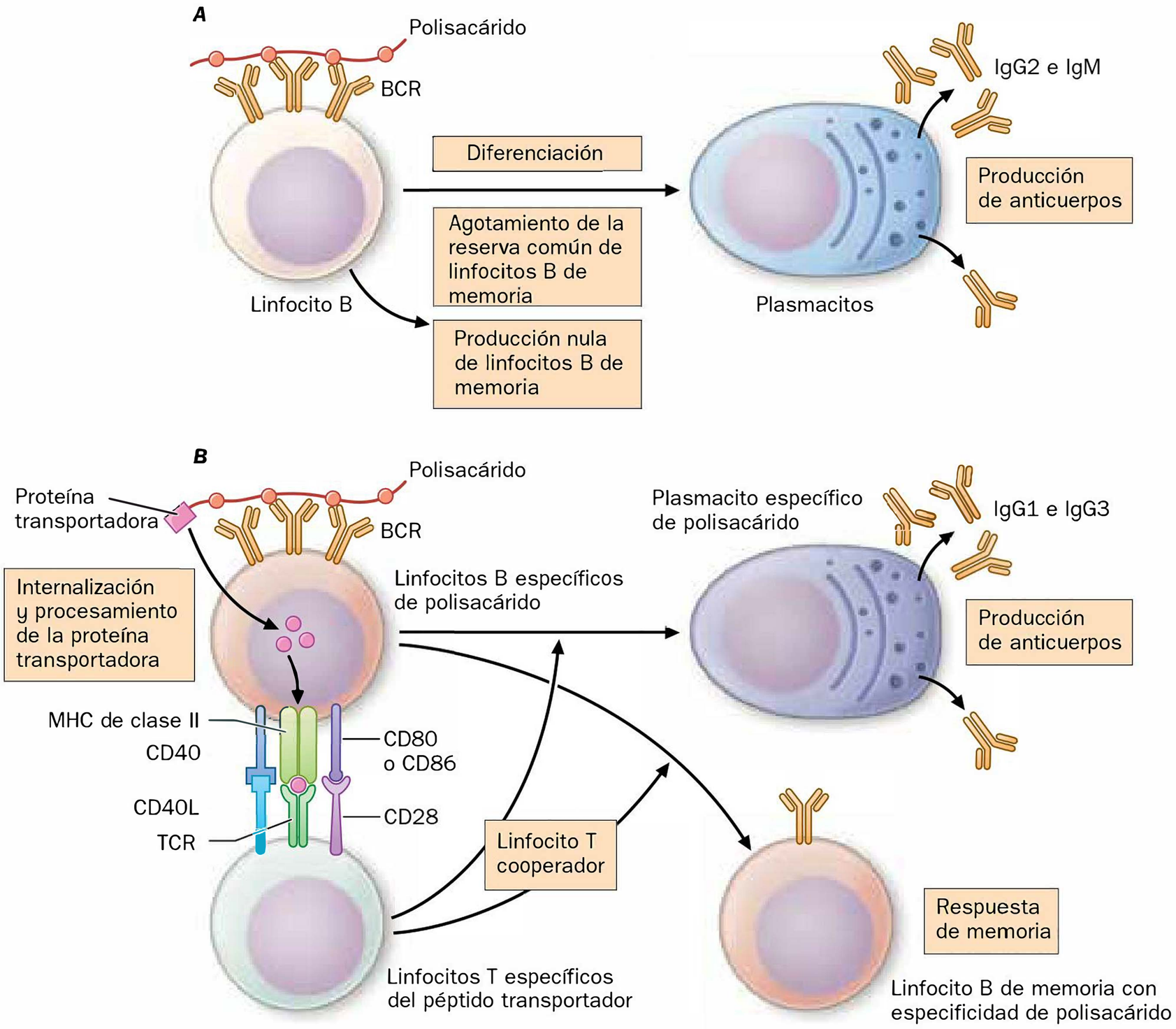


FIGURA 150-6 ***A.*** Los polisacáridos de bacterias encapsuladas que provocan enfermedad en niños de escasa edad estimulan a los linfocitos B por enlaces cruzados con el receptor del linfocito B al inducir la producción de inmunoglobulina. No se producen linfocitos B de memoria y puede agotarse la reserva de estas células por este proceso, al grado de que se atenúan las respuestas inmunitarias ulteriores. ***B.*** La proteína transportadora obtenida de vacunas de conjugados de proteína y polisacárido se procesa por el linfocito B específico de polisacárido y los péptidos se presentan a los linfocitos T específicos del péptido transportador con la generación ulterior de plasmacitos y linfocitos B de memoria. MHC, complejo principal de histocompatibilidad; TCR, receptor de linfocitos T. *(Con autorización de AJ Pollard et al.: Nat Rev Immunol 9:213, 2009.)*

un poco el riesgo a corto plazo del síndrome de Guillain-Barré después de aplicar la vacuna conjugada contra difteria; sin embargo, la investigación ulterior no ha confirmado este hallazgo. En varios países existen ahora vacunas cuadrivalentes conjugadas con tétanos o CRM_{197} como proteínas portadoras y se utilizan para grupos con riesgo elevado en programas sistemáticos para preescolares y adolescentes.

En el año 2010 se autorizó la aplicación de una vacuna monovalente de polisacárido capsular del serogrupo A, elaborada en India, que se distribuyó en los países del cinturón de meningitis del África subsahariana para realizar una campaña de vacunación en masa. Existe evidencia sólida que demuestra que esta vacuna ha sido muy efectiva para contener la epidémica meningocócica en esta región y evidencia limitada de una reducción >90% de la enfermedad en las poblaciones vacunadas. No obstante, aún persiste la enfermedad por meningococo de polisacáridos capsulares de los grupos C, X y W y se hallan bajo diseño vacunas de nueva generación con mayor cobertura.

Vacunas elaboradas con antígenos subcapsulares La ausencia de inmunogenicidad de la cápsula del serogrupo B ha llevado a elaborar vacunas con una base de antígenos subcapsulares. Se han investigado diversos componentes superficiales en estudios de fase inicial en seres humanos. Las vesículas de la membrana externa (OMV, *outer-membrane vesicles*) contienen proteínas de esa membrana, así como fosfolípidos y lipopolisacáridos, los cuales pueden extraerse de cultivos de *N. meningitidis* al tratarlos con un detergente **(fig. 150-7)**. Las OMV preparadas con esa técnica se utilizaron en estudios de eficacia con una cepa de un brote en Noruega y redujeron 53% la incidencia de enfermedad por el grupo B en escolares de 14-16 años de edad. De forma similar, se ha comunicado que las vacunas de tipo OMV elaboradas a base de cepas de brotes locales en Cuba y Nueva Zelanda han generado tasas de eficacia >70%. Dichas vacunas inducen al parecer respuestas inmunitarias específicas de las cepas y sólo hay una protección cruzada escasa; por tal razón, aquéllas son más idóneas para usar en brotes clonales (como los ocurridos en Cuba y Nueva Zelanda, así como en otros brotes en Noruega y la provincia de Normandía en Francia).

Se han valorado algunas proteínas purificadas de superficie en estudios clínicos de fase 1, pero su obtención cesó por su variabilidad o escasa inmunogenicidad (p. ej., proteínas de unión a transferrina, proteína A de superficie de *Neisseria*). Se han identificado otras vacunas posibles desde que se estableció la secuencia del genoma de los meningococos. La vacuna combinada 4CMenB, que comprende a la vacuna de OMV de Nueva Zelanda y tres proteínas recombinantes (adhesina A de *Neisseria*, proteína de unión del factor H y antígeno de unión a heparina de *Neisseria*) es inmunógena desde la lactancia y su aplicación se ha autorizado en Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia. Esta vacuna se ha administrado con éxito aparente para contener varios brotes universitarios en Estados Unidos y en un brote comunitario en una región de Quebec, Canadá. La vacuna 4CMenB posee un perfil de inocuidad aceptable en el que predomina la fiebre en los lactantes y dolor en el sitio de la inyección en los niños y adultos. Esta vacuna también se ha usado en otros países para vacunar a grupos con riesgo elevado. En septiembre de 2015 se recomendó aplicar la 4CMenB en el Reino Unido a todo habitante nacido a partir de mayo de 2015; en un análisis preliminar se observó un índice de eficacia de 82.9% (intervalo de confianza al 95%, 24.1-95.2) contra todas las cepas capsulares del grupo B en los lactantes que recibieron dos o más dosis, con una reducción de 50% del número de casos anticipados al comparar con la tendencia en otros grupos de edad. Puesto que esta enfermedad es tan rara, la rentabilidad de las vacunas de polisacárido capsular del serogrupo B en los programas de vacunación infantil, evaluadas con base en umbrales convencionales, es limítrofe. En los lactantes no hay casi nunca colonización por meningococo con polisacárido capsular del grupo B, por lo que cualquier repercusión en la carga total de una población del microorganismo que

Biblioteca Médica Virtual

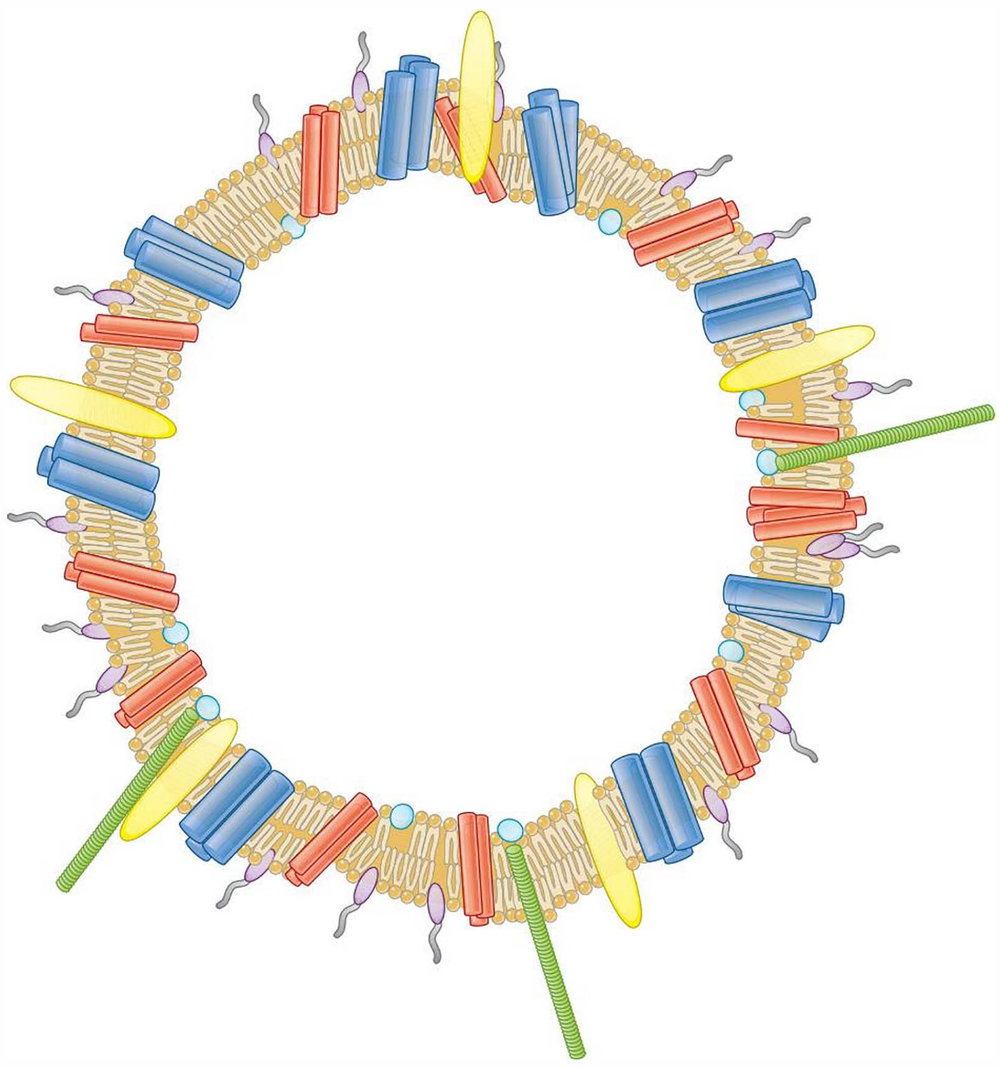


FIGURA 150-7 Ilustración de la vesícula de la membrana externa del meningococo que tiene las estructuras de esta membrana.

alojan es pequeña. Por tanto, es poco probable que un programa de vacunación infantil agregue utilidad al inducir inmunidad colectiva. Los índices de portadores de polisacárido capsular grupo B son mayores entre los adolescentes y adultos jóvenes. Los estudios que calculan el efecto potencial de 4CMenB sobre los portadores adolescentes de meningococo con polisacárido capsular del serogrupo B indican que probablemente tenga cierta repercusión. Sin embargo, puesto que estos estudios carecen de potencia, no se sabe si la vacuna tendrá efectos colectivos considerables y sostenidos en este grupo de edad para sustentar su administración sistemática y extendida.

Existe una vacuna inmunógena basada en dos variantes de la lipoproteína de unión del factor H (fHbp2) para adolescentes que ya se aprobó en Estados Unidos y Europa. Esta vacuna es inmunógena contra cepas indicadoras representativas e induce una elevación del cuádruple de la concentración bactericida de anticuerpos en 50-92% de las personas. El compuesto fHbp2 tiene un perfil de inocuidad aceptable y los síntomas principales son dolor en el sitio de la inyección, fatiga y cefalea. Esta vacuna se puede utilizar con gran variedad de vacunas que se administran en forma sistemática durante la adolescencia, incluidas Tdap (tétanos, difteria y tos ferina acelular), virus del papiloma humano y MenACWY. También se ha empleado para contener brotes de enfermedades meningocócicas en instituciones educativas en Estados Unidos, pero aún no existen estudios formales sobre su eficacia.

Ambas vacunas de polisacárido capsular del serogrupo B se han aprobado en Estados Unidos para personas de 10-25 años de edad. Además, la ACIP recomienda administrarlas a personas con riesgo elevado de padecer enfermedad por meningococo con polisacárido capsular del serogrupo B. La 4CMenB se administra en dos dosis (con diferencia de 1-2 meses) y la fHbp2 en tres dosis en un programa de 0/1/6 meses.

TRATAMIENTO DE CONTACTOS

Los contactos cercanos (del círculo familiar y quienes se besan) de personas con enfermedad por meningococos están expuestos a un mayor peligro (1 000 veces mayor que la tasa correspondiente a la población general) de presentar enfermedad secundaria; el caso secundario se desarrolla después, hasta en 3% de los casos esporádicos. Alrededor de 20% de los casos secundarios en realidad son coprimarios, es decir, surgen poco después del caso primario en el que se presupone ocurrió la transmisión o el contagio de la misma tercera persona. La tasa de casos secundarios alcanza su máximo durante la semana que sigue al cuadro inicial del primer caso. El riesgo decrece rápidamente, pero persiste por arriba de la cifra basal incluso hasta un año después del caso inicial; 30% de los casos secundarios se desarrolla en la primera semana, 20% en la segunda y el resto en las seis semanas subsiguientes en su mayor parte. En brotes de enfermedad por meningococos se ha recurrido a la profilaxis masiva; pese a ello, son escasos los datos que refuerzan la intervención poblacional y han surgido dudas graves en relación con efectos secundarios y desarrollo de resistencia. Por estas razones, la profilaxis suele circunscribirse a: 1) personas en riesgo máximo que tengan relación íntima, contactos del círculo familiar del caso original o individuos que poseen ambas características, y 2) personal de atención a la salud que ha estado expuesto de manera directa a secreciones de vías respiratorias. En casi ningún caso se ofrece profilaxis a miembros de comunidades más amplias (p. ej., escuelas o instituciones de educación superior).



El objetivo de la profilaxis es erradicar la colonización de contactos muy cercanos que tienen la cepa que causó la enfermedad invasiva en el caso inicial. Es necesario instituir la profilaxis en todos los contactos de forma simultánea para evitar la nueva colonización por parte de meningococos transmitidos de contactos no tratados y también debe utilizarse tan pronto como sea posible para combatir la enfermedad incipiente en casos secundarios. Si el paciente inicial recibe antibióticos que no eliminan con certeza la colonización (p. ej., penicilina), debe recibir un fármaco profiláctico al final del tratamiento para evitar la recurrencia o la transmisión repetida. Aunque la rifampicina se ha administrado y estudiado de modo muy amplio, no es el medicamento óptimo porque no erradica el estado de portador en 15-20% de los casos, las cifras de efectos secundarios con ella han sido grandes, no hay cumplimiento de órdenes médicas porque se necesitan cuatro dosis y se han notificado casos de resistencia nueva. La ceftriaxona en una sola inyección IM o IV es muy eficaz (97%) para la erradicación del estado de portador y se puede utilizar en personas de cualquier edad y embarazadas. En ocasiones se ha señalado menor susceptibilidad de las cepas a dicho antibiótico. En algunos países se prefiere la ciprofloxacina o la ofloxacina; estos fármacos son muy eficaces y pueden administrarse por VO, pero no se recomienda su utilización en embarazadas. En Estados Unidos, Europa y Asia se ha notificado resistencia de algunos meningococos a las fluoroquinolonas.

En la enfermedad confirmada por serogrupos A, B, C, Y o W se programa la vacunación a los contactos (de preferencia con la vacuna a base de conjugados MenACWY o la vacuna MenB, según sea apropiado) además de la profilaxis farmacológica para lograr protección más allá de la duración del tratamiento antibiótico. La vacunación masiva se ha utilizado con buenos resultados para erradicar la enfermedad durante brotes en comunidades cerradas (establecimientos educativos y militares) y también durante epidemias en comunidades abiertas.

LECTURAS ADICIONALES

Christensen H *et al.*: Meningococcal carriage by age: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 10:853, 2010.

Cohn AC *et al.*: Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 62(RR-2):1, 2013.

Gossger N *et al.*: Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: A randomized controlled trial. JAMA 307:573, 2012.

Jafri RZ *et al.*: Global epidemiology of invasive meningococcal disease. Popul Health Metr 11:17, 2013.

Pollard AJ *et al.*: Maintaining protection against invasive bacteria with protein–polysaccharide conjugate vaccines. Nat Rev Immunol 9:213, 2009.

Read RC *et al.*: Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: An observer-blind, phase 3 randomized clinical trial. Lancet 384: 2123, 2014.

Vieusseux M: Memoire sur le maladie qui a regne a Geneva au printemps de 1805. J Med Clin Pharm 11:163, 1805.

151 Infecciones gonocócicas

Sanjay Ram, Peter A. Rice

DEFINICIÓN

La gonorrea es una infección de transmisión sexual (STI, *sexually transmitted infection*) del epitelio que suele manifestarse como cervicitis, uretritis, proctitis y conjuntivitis. Si no se tratan, las infecciones de estas zonas pueden ocasionar complicaciones locales, como endometritis, salpingitis, abs-

Biblioteca Médica Virtual

ceso tuboovárico, bartolinitis, peritonitis y perihepatitis en la mujer; periuretritis y epididimitis en el varón y conjuntivitis gonocócica en el recién nacido. La gonococemia diseminada es un fenómeno infrecuente, cuyas manifestaciones comprenden lesiones cutáneas, tenosinovitis, artritis y, en casos raros, endocarditis o meningitis.

MICROBIOLOGÍA

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo gramnegativo, no móvil, que no forma esporas y crece aislado o en pares (es decir, en forma de monococo y diplococo, de manera respectiva). Es un agente patógeno exclusivo de seres humanos y posee en promedio tres copias de genoma por unidad cócica; esta poliploidía permite un alto nivel de variaciones antigénicas y de supervivencia del microorganismo en un hospedador. Los gonococos, como todas las restantes especies de *Neisseria*, son oxidasa positivos. Se diferencian de otras *Neisserias* por su capacidad de crecer en medios selectivos y de utilizar glucosa, pero no maltosa, sacarosa o lactosa.

EPIDEMIOLOGÍA



La incidencia de la gonorrea ha disminuido de manera significativa en Estados Unidos, pero en 2016 todavía había unos 450 000 nuevos casos confirmados (aumento del 46% desde 2011). La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en 2014 hubo unos 80 millones de casos en todo el mundo, de manera que la gonorrea continúa siendo un problema importante de salud pública mundial, es una causa importante de morbilidad en los países en desarrollo y puede desempeñar una función facilitadora de la transmisión del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH).

La gonorrea afecta de manera predominante a los miembros jóvenes de las poblaciones urbanas, no caucásicos, solteros y con menor nivel educativo. Probablemente el número de casos informados constituye 50% de la cifra real; la discrepancia es consecuencia de muchos casos no informados, de la automedicación por parte del paciente y de los tratamientos inespecíficos sin confirmar el diagnóstico por cultivo. El número de casos informados de gonorrea en Estados Unidos aumentó de aproximadamente 250 000 a principios del decenio de 1960 a 1.01 millones en 1978. El máximo de incidencia de gonorrea registrado en los tiempos modernos se observó en 1975, con 468 casos por 100 000 habitantes en Estados Unidos. Este máximo se atribuyó a la interacción de unas cuantas variables, como la mejoría en la precisión diagnóstica y los cambios de hábitos en el empleo de anticonceptivos y en la conducta sexual. La continuación del declive de la incidencia global de la gonorrea en Estados Unidos puede ser reflejo de una mayor utilización del preservativo a causa del esfuerzo de salud pública realizado para disminuir la transmisión del VIH en los últimos 25 años. No obstante, en 2016, en ese país se notificó un total de 146 casos por 100 000 habitantes, lo que representa un incremento de 19% en un año; esta cifra es la más elevada en los países industrializados. Al mismo tiempo, en Estados Unidos y otros países la resistencia antimicrobiana está en aumento, lo que ha obligado a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) a considerar a *N. gonorrhoeae* farmacorresistente como una de las tres amenazas más urgentes de su tipo. A la fecha, la tasa de infección en Estados Unidos es más alta en mujeres de 15 a 24 años de edad y en varones de 20 a 29 años; más de 70% de los casos notificados ocurre en los dos grupos antes mencionados. La distribución étnica muestra máximas tasas en estadounidenses de raza negra y mínimas en personas de ascendencia asiática.

La incidencia de gonorrea es mayor en países en desarrollo que en naciones industrializadas. Es difícil establecer en los países pobres la incidencia exacta de cualquier STI por la limitada vigilancia y por criterios diagnósticos variables. En Namibia y Australia se ha observado una frecuencia excesiva de gonorrea en las poblaciones aborígenes. Estudios en África han demostrado con claridad que las enfermedades de transmisión sexual no ulcerosas, como gonorrea (además de las STI que producen úlceras) son un factor de riesgo independiente para la transmisión de VIH **(cap. 197)**.

La gonorrea se transmite con más eficacia de los varones a las mujeres que a la inversa. La tasa de transmisión a la mujer tras un único contacto sexual sin protección con un varón infectado va de 50-70%. La gonorrea bucofaríngea se da en alrededor de 20% de las mujeres que ejercen la felación con parejas infectadas. La transmisión en cualquiera de las dos direcciones con la estimulación vulvobucal es inusual.

En cualquier población, hay una minoría de individuos que tienen una alta tasa de nuevas parejas. Estos "miembros de grupo nuclear" o "transmisores de alta frecuencia" son vitales para mantener la transmisión de las STI en la población. Otro instrumento de conservación de la gonorrea en la población es el gran número de individuos infectados asintomáticos o con síntomas leves a los que no se concede importancia. Estas personas, a diferencia de las sintomáticas, no interrumpen la actividad sexual, por lo cual continúan la transmisión. Esta situación subraya la importancia de rastrear los contactos y del tratamiento empírico de las parejas sexuales de los casos iniciales.

PATOGENIA, INMUNOLOGÍA Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Proteínas de la membrana externa

• **FIMBRIAS (PILI)** Los aislamientos clínicos recientes de *N. gonorrhoeae* forman al principio colonias con fimbrias distinguibles en el agar translúcido. La expresión de las fimbrias se desactiva pronto en el subcultivo no seleccionado a causa de reordenamientos de los genes de las fimbrias. Este cambio es la base para la variación genética de los gonococos. Las cepas con fimbrias se adhieren mejor a las células derivadas de las superficies mucosas humanas y son más virulentas en modelos de cultivo de órganos y en experimentos de inoculación en seres humanos en comparación con las variantes que carecen de ellas. En un modelo de explante de trompa de Falopio, las fimbrias median el anclaje de los gonococos a las células no ciliadas del epitelio cilíndrico. Este suceso inicia la fagocitosis de los gonococos y el transporte a través de estas células a los espacios intercelulares próximos a la membrana basal o directamente a los tejidos subepiteliales. Las fimbrias son también fundamentales para la competencia genética y la transformación de *N. gonorrhoeae*, que permite la transferencia horizontal *in vivo* de material genético entre diferentes estirpes de gonococos.

PROTEÍNA RELACIONADA CON OPACIDAD Otra proteína importante de la superficie gonocócica en la adherencia a las células epiteliales es la proteína relacionada con opacidad (Opa, denominada anteriormente proteína II). La Opa contribuye a la adherencia intergonocócica, determinante del carácter opaco de las colonias de gonococos en el agar translúcido y de la adherencia del microorganismo a diversas células eucariotas, entre ellas, los leucocitos polimorfonucleares (PMN, *polymorphonuclear neutrophils [leukocytes]*). Ciertas variantes de Opa promueven la invasión de células epiteliales y este efecto se ha relacionado con la capacidad de Opa de unirse a vitronectina, glucosaminoglucanos y a varios miembros de la familia de receptores de la molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario (CEACAM, *carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule*). El gonococo que se une a CEACAM5 evita la exfoliación epitelial e interfiere con la eliminación de las bacterias. Las proteínas Opa de *N. gonorrhoeae* que enlazan CEACAM1, la cual se expresa en los linfocitos T primarios CD4+, suprimen la activación y la proliferación de estos linfocitos. Ciertas proteínas Opa pueden enlazar a CEACAM3, que se expresa en los neutrófilos, lo que conduce a fagocitosis no opsónica, es decir fagocitosis independiente de anticuerpos y complemento, y aniquilación de bacterias.

PORINA Denominada en el pasado proteína I, es la proteína más abundante de la superficie gonocócica. Las moléculas de porina existen en forma de trímeros que proporcionan conductos acuosos aniónicos a través de la membrana externa, por lo demás hidrófoba. La porina muestra una variación antigénica estable entre cepas y forma la base de la serotipificación gonocócica. Se han identificado dos serotipos principales: las cepas PorB.1A se vinculan con frecuencia con infección gonocócica diseminada (DGI, *disseminated gonococcal infection*), mientras que las cepas PorB.1B suelen provocar sólo infecciones genitales circunscritas. Las cepas de la DGI son, en general, resistentes a la acción bactericida del suero humano normal, no desencadenan una reacción inflamatoria local importante y, por tanto, tal vez no originen síntomas genitales. Estas características quizá se encuentren relacionadas con la habilidad de las cepas PorB.1A de unirse a moléculas reguladoras del complemento en el sentido de la regulación a la baja cuya consecuencia es mitigar la reacción inflamatoria. La porina puede trasladarse a la membrana citoplásmica de las células del hospedador, un proceso que podría iniciar la endocitosis y la invasión gonocócica.

OTRAS PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA EXTERNA Otra proteína importante de la membrana externa es la H.8, una lipoproteína que abunda en la superficie de todas las cepas de gonococo y que constituye un objetivo excelente para las pruebas de diagnóstico basadas en anticuerpos. Las proteínas de unión de transferrina (Tbp1 y Tbp2) y la proteína de unión de lactoferrina son necesarias para obtener el hierro de la transferrina y la lactoferrina *in vivo*. Se ha demostrado que la transferrina y el hierro aumentan la adherencia de *N. gonorrhoeae* privado de hierro a las células endometriales del ser humano. *N. gonorrhoeae* produce la proteasa IgA1 y quizá lo protege de la acción de la IgA de la mucosa.

Lipooligosacárido

El LOS (*lipooligosaccharide*) gonocócico consta de lípido A y de un núcleo de oligosacárido que carece de la cadena lateral antigénica de repeticiones de O-carbohidrato que se ve en otras bacterias

Biblioteca Médica Virtual

gramnegativas (cap. 116). El LOS gonocócico posee una actividad notable de endotoxina y contribuye a los efectos citotóxicos locales del modelo de trompa de Falopio. Los carbohidratos del núcleo del LOS experimentan una gran variación antigénica en diferentes condiciones de crecimiento; esta variación es reflejo de la regulación genética y la expresión de genes de glucotransferasa que dirigen la estructura hidrocarbonada del LOS. Estas variantes fenotípicas pueden afectar las interacciones de *N. gonorrhoeae* con elementos del sistema inmunitario humoral (anticuerpos y complemento) y también pueden influir en la unión directa de los microorganismos a fagocitos facultativos y no facultativos (células epiteliales). Por ejemplo, los gonococos sialilados en sus sitios LOS inhiben la vía clásica del complemento al reducir la unión de IgG y además unen al factor H del complemento, inhibiendo también la vía alternativa. Además, la sialilación de LOS reduce la asociación no opsónica gobernada por Opa con los neutrófilos e inhibe la explosión oxidativa en los PMN. El residuo terminal de lactosamina del LOS carente de ácido siálico se une a un receptor de asialoglucoproteína de las células epiteliales masculinas lo que facilita la unión y la posterior invasión gonocócica de estas células. Además, las estructuras con oligosacáridos LOS modulan las respuestas inmunitarias del hospedador. Por ejemplo, el monosacárido terminal expresado por LOS dispone cuál de los receptores de lectina tipo C en las células dendríticas es el destinatario de las bacterias. A su vez, cada receptor de lectina tipo C contribuye al tipo de respuesta que produce, ya sea T_H1 o T_H2; esta última respuesta es menos favorable para eliminar la infección gonocócica.

Factores del hospedador Además de las estructuras gonocócicas que interactúan con las células epiteliales, los factores del hospedador parecen ser importantes en la mediación de la entrada de los gonococos en las células no fagocíticas. La activación de la fosfolipasa C específica de fosfatidilcolina y de una esfingomielinasa ácida por *N. gonorrhoeae*, cuyo resultado es la liberación de diacilglicerol y ceramida, es un requisito esencial para la entrada de *N. gonorrhoeae* en las células epiteliales. La acumulación de ceramida en el interior de las células origina la apoptosis, que puede quebrar la integridad epitelial y facilitar la entrada de gonococos en el tejido subepitelial. La liberación de factores quimiotácticos por efecto de la activación del complemento contribuye a la inflamación, al igual que el efecto tóxico del LOS, que provoca la liberación de citocinas inflamatorias.

La mejor forma de ilustrar la importancia de la inmunidad humoral en la defensa del hospedador contra las infecciones por *Neisseria* es la predisposición de las personas con déficit de componentes terminales del complemento (C5 a C9) a sufrir infecciones gonocócicas bacteriémicas recurrentes y meningitis y meningococemia recidivante. La porina gonocócica induce respuestas proliferativas de linfocitos T en personas con afectación gonocócica genitourinaria. En sujetos con enfermedad gonocócica de las mucosas, se observa un aumento importante de los linfocitos T CD4+ productores de interleucina (IL) 4 y de linfocitos T CD8+. Una parte de estos linfocitos que muestran una respuesta T_H2 específica de porina podría dirigirse a las superficies mucosas y participar en la protección inmunitaria contra la enfermedad. Se cuenta con pocos datos que indiquen de manera clara que una infección gonocócica previa genere inmunidad protectora, aunque los anticuerpos bactericidas y opsonofagocíticos contra porina y LOS podrían brindar una protección parcial. Por otra parte, las mujeres infectadas con altas concentraciones de anticuerpos contra otra proteína de la membrana externa, Rmp (proteína modificable por reducción [*reduction modifiable protein*], denominada en el pasado como proteína III), son especialmente propensas a la reinfección gonocócica, porque los anticuerpos antiRmp bloquean el efecto de los anticuerpos bactericidas contra porina y LOS. La Rmp muestra, si acaso, poca variación antigénica entre una y otra cepas; por tanto, los anticuerpos antiRmp pueden ser antagonistas potenciales de la destrucción de todos los gonococos mediada por anticuerpos. El mecanismo antagónico no ha sido caracterizado del todo, pero los anticuerpos antiRmp inhiben en forma no competitiva la unión de anticuerpos contra porina y LOS debido a la proximidad de tales estructuras en la membrana externa gonocócica. En varones voluntarios sin antecedentes de gonorrea, el efecto neto de estos sucesos puede influir en la evolución de los desafíos de la infección experimental por *N. gonorrhoeae*. Como la Rmp posee una estrecha homología con la OmpA de las enterobacterias y las proteínas de clase 4 meningocócicas, es posible que estos anticuerpos antagónicos sean una consecuencia de la exposición previa a proteínas de estas especies con reactividad cruzada y también pueden desempeñar una función en la primera infección por *N. gonorrhoeae*.

Resistencia del gonococo a los antibióticos No es de extrañar que *N. gonorrhoeae*, con su notable capacidad de alterar su estructura antigénica y adaptarse a los cambios en el microambiente, haya adquirido resistencia a varios antibióticos. Los primeros fármacos eficaces contra la gonorrea fueron las sulfonamidas, las cuales se introdujeron en el decenio de 1930 y que se tornaron ineficaces en el mismo lapso. Más tarde, se utilizó penicilina como fármaco preferente en el tratamiento de la gonorrea. Hacia 1965, 42% de las cepas clínicas de gonococo ya había generado cierta resistencia a la penicilina G. Más tarde, surgió resistencia a causa de la producción de penicilinasa.



El gonococo adquirió resistencia contra los antibióticos, ya sea por mutaciones cromosómicas o al adquirir factores R (plásmidos). Se han descrito dos tipos de mutaciones cromosómicas. En el primero, que es específico de cada fármaco, hay una mutación de un solo paso que origina una gran resistencia. La segunda variedad comprende mutaciones en varios *loci* cromosómicos que se combinan para definir tanto el grado como el modelo de resistencia. La primera vez que se observaron cepas con mutaciones en genes cromosómicos fue a fines del decenio de 1950. En el año 2007, se encontraron mutaciones cromosómicas para resistencia a penicilinas, tetraciclina o ambas en cerca de 16% de las cepas analizadas en Estados Unidos.

Las cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasas (PPNG, *Penicillinase-producing* N. gonorrhoeae) que portan plásmidos con el determinante β-lactamasa tuvieron rápida diseminación mundial al inicio del decenio de 1980. Las cepas de *N. gonorrhoeae* con resistencia a las tetraciclinas (TRNG, *tetracycline resistance* N. gonorrhoeae) pueden movilizar algunos plásmidos de lactamasas beta y presentarse en conjunto PPNG y TRNG, en ocasiones con algunas cepas que muestran resistencia mediada por cromosomas (CMRNG, *chromosomally mediated resistance* N. gonorrhoeae). Penicilina, ampicilina y tetraciclina ya no son confiables como tratamiento de la gonorrea y no deben utilizarse.



También se recomendaba utilizar tratamientos con quinolonas en la gonorrea; las fluoroquinolonas tienen la ventaja de su actividad contra clamidia cuando se administran durante 7 días. No obstante, *N. gonorrhoeae* resistente a quinolonas (QRNG, *quinolone resistant* N. gonorrhoeae) apareció poco después de que estos fármacos se utilizaron por primera vez para el tratamiento de la gonorrea; QRNG es en particular común en islas del Pacífico (incluida Hawái) y Asia, donde en ciertas áreas todas las cepas de gonococo son resistentes a las quinolonas. A la fecha, QRNG es también común en zonas de Europa y del Medio Oriente. En Estados Unidos, este microorganismo se ha identificado en regiones del Medio Oeste y del este, así como en estados de la costa del Pacífico, donde se observaron por primera vez las cepas resistentes. Como mecanismo de la resistencia a las fluoroquinolonas se han implicado alteraciones en la DNA girasa y en la topoisomerasa IV.

Se ha notificado resistencia a la espectinomicina, la cual con anterioridad se utilizaba como medicamento alternativo. Este fármaco ya no suele vincularse con resistencia a otros antibióticos y, por tanto, se puede utilizar para cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a múltiples antibióticos. No obstante, los brotes epidémicos por cepas resistentes a la espectinomicina se han documentado en Corea e Inglaterra, donde el fármaco se utilizó como tratamiento de primera elección para la gonorrea.

Las cefalosporinas de tercera generación siguen siendo eficaces como tratamiento en una sola dosis de la gonorrea, pero es preocupante el hecho de haber aislado recientemente cepas altamente resistentes a la ceftriaxona (concentraciones inhibidoras mínimas [MIC] de 2 μg/mL) en Japón y otros países de Europa. Si bien las MIC de la ceftriaxona contra ciertas cepas son hasta de 0.015 a 0.125 μg/mL (mayores que las MIC de 0.0001 a 0.008 μg/mL para las cepas susceptibles), esta concentración se encuentra en exceso en la sangre, la uretra y el cuello uterino cuando se administra la dosis parenteral recomendada de ceftriaxona. Las MIC ascendentes de cefixima oral (que era la cefalosporina de tercera generación más recomendada como alternativa) contra *N. gonorrhoeae*, aunadas a su potencial reducido para alcanzar una concentración más elevada que las MIC en sangre, uretra, cuello uterino y especialmente faringe, han provocado la eliminación de la cefixima de la lista de fármacos de primera línea para el tratamiento de la gonorrea no complicada. Las cepas de *N. gonorrhoeae* con susceptibilidad reducida a la ceftriaxona y cefixima (llamadas *cepas con resistencia intermedia a la cefalosporina*) contienen mutaciones en: 1) un alelo *penA*, principal determinante de la resistencia y codifica una proteína 2 de unión de penicilina (PBP 2, *penicillin-binding protein 2*), cuya secuencia difiere hasta en 60 a 70 aminoácidos de la PBP 2 tipo silvestre; 2) el gen regulador transferible múltiple de resistencia (*mtrR*, *m*ultiple *t*ransferable *r*esistance *r*egulator) que tiene como resultado el mayor flujo de fármaco a través de la bomba de expulsión MtrCDE, y 3) *penB*, que reduce el ingreso del fármaco a través de PorB.

La resistencia a la azitromicina es resultado de las alteraciones que provoca en la diana de unión ribosomal y —al igual que con las cefalosporinas—

Biblioteca Médica Virtual

la expresión excesiva y mínima de los sistemas de ingreso y expulsión. La resistencia combinada a las cefalosporinas y azitromicina contribuye al fracaso del tratamiento doble que se recomienda actualmente para la gonorrea con estos dos fármacos. De hecho, se han notificado fracasos terapéuticos a causa de microorganismos resistentes a estos medicamentos en dos hombres heterosexuales infectados que recibieron este tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección gonocócica en varones La uretritis aguda es la manifestación clínica más frecuente de la gonorrea en los varones. El periodo de incubación habitual después de la exposición es de 2-7 días, aunque el intervalo puede ser mayor y algunos varones permanecen asintomáticos. Las cepas de serotipo PorB.1A tienden a causar mayor proporción de casos de uretritis leve y asintomática que las cepas PorB.1B. La secreción uretral y la disuria, por lo general sin polaquiuria o urgencia urinaria, son los principales síntomas. La secreción al inicio es escasa y mucoide y más tarde se torna profusa y purulenta en uno o dos días. La tinción de Gram de la secreción uretral puede revelar polimorfonucleares, así como monococos y diplococos intracelulares gramnegativos **(fig. 151-1)**. Las manifestaciones clínicas de la uretritis gonocócica suelen ser más intensas y evidentes que las de la uretritis no gonocócica, causada por *Chlamydia trachomatis* **(cap. 184)**; sin embargo, son frecuentes las excepciones y a menudo resulta imposible distinguirlas sólo con base en el cuadro clínico. Hoy en día, la mayor parte de los casos de uretritis que ocurren en Estados Unidos no se origina por *N. gonorrhoeae* ni por *C. trachomatis*. Aunque la causa puede corresponder a muchos otros microorganismos, por lo general es imposible identificar alguno específico. Algunos clones de *Neisseria meningitidis*, el segundo miembro de la especie patógena de *Neisseria*, se han vinculado con uretritis en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (MSM, *men who have sex with men*) en Europa y en hombres heterosexuales en las regiones sur y medio occidental de Estados Unidos.

La mayoría de los varones sintomáticos solicita tratamiento y deja de ser infeccioso. El resto de los varones, quienes en gran medida se encuentran asintomáticos, aumentan en número a lo largo del tiempo y en cualquier momento constituyen cerca de 66% de los varones infectados. Este grupo, junto con los varones que están incubando el agente patógeno (que liberan el microorganismo, pero están asintomáticos) sirven como fuente de propagación de la infección. Antes de la era antibiótica, los síntomas de la uretritis persistían durante unas 8 semanas. En el presente, la epididimitis es una complicación infrecuente y la prostatitis gonocócica es rara, si es que ocurre alguna vez. Otras complicaciones locales de la uretritis gonocócica fuera de lo común son el edema del pene por linfangitis o tromboflebitis dorsal, la infiltración submucosa inflamatoria "blanda" de la pared uretral, el absceso o las fístulas periuretrales, la inflamación o el absceso de la glándula de Cowper y la vesiculitis seminal. En varones no circuncidados, quizá surja una balanitis.

Infecciones gonocócicas en mujeres • CERVICITIS GONOCÓCICA La cervicitis mucopurulenta es el diagnóstico de STI más frecuente en las mujeres estadounidenses y puede deberse a *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* y otros microorganismos, entre ellos *Mycoplasma genitalium* **(cap. 183)**. La cervicitis puede coexistir con vaginitis por *Candida* o tricomonas. *N. gonorrhoeae* infecta sobre todo el epitelio cilíndrico del orificio del cuello uterino. En ocasiones, se infectan las glándulas de Bartholin.

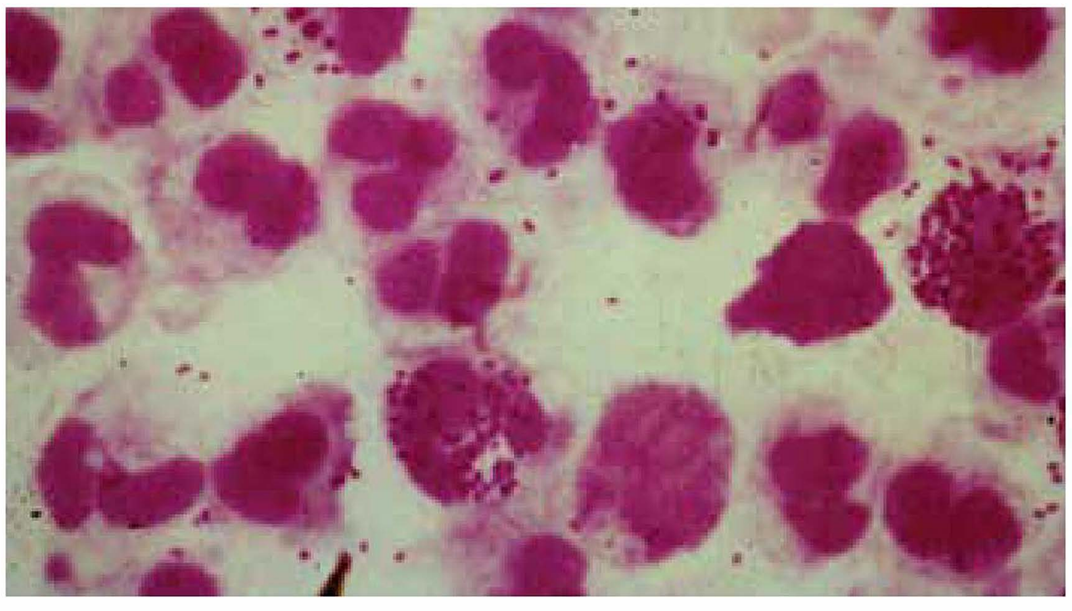


FIGURA 151-1 Tinción de Gram de secreción uretral de un varón con gonorrea en el cual se observan gonococos y diplococos intracelulares gramnegativos. *(Tomada de la Public Health Agency of Canada.)*

Las mujeres infectadas por *N. gonorrhoeae* suelen presentar síntomas. No obstante, aquellas que permanecen asintomáticas o que sólo tienen síntomas leves pueden tardar en pedir atención médica. Estos síntomas menores comprenden secreción escasa de la vagina que proviene del cuello uterino inflamado (no por vaginitis o vaginosis) y disuria (a menudo sin urgencia ni frecuencia) acompañadas de uretritis gonocócica. Aunque el periodo de incubación de la gonorrea sigue siendo menos definido en las mujeres que en los varones, suelen desarrollarse síntomas en el transcurso de los 10 días siguientes a la infección y son más agudos e intensos que en el caso de la cervicitis por clamidia.

La exploración física puede revelar una secreción mucopurulenta (mucopus) que sale del orificio del cuello uterino o bien un cuello uterino enrojecido (inflamado) incluso en ausencia de síntomas. Como la tinción de Gram carece de susceptibilidad para el diagnóstico de gonorrea en las mujeres, las muestras deben enviarse para cultivo o un análisis sin cultivo (véase "Diagnóstico de laboratorio" más adelante). La ectopia del cuello uterino edematosa y friable, así como la hemorragia endocervical inducida al pasar suavemente el hisopo, son más frecuentes en la infección por clamidia. La infección gonocócica puede extenderse a los tejidos profundos para producir dispareunia, dolor hipogástrico o dolor lumbar. En tales casos, es imperativo considerar el diagnóstico de enfermedad inflamatoria pélvica (PID, *pelvic inflammatory disease*) e iniciar tratamiento para el padecimiento **(caps. 131 y 184)**.

Se puede recuperar *N. gonorrhoeae* de la uretra o del recto de las mujeres con cervicitis, pero rara vez son los únicos lugares infectados. En la paciente, la uretritis puede producir síntomas de disuria interna, que a menudo se atribuyen a "cistitis". La presencia de piuria en ausencia de bacteriuria en una tinción de Gram de orina no centrifugada, acompañada de urocultivos en los cuales no se produce crecimiento $>10^2$ colonias de bacterias, como suele suceder en las infecciones urinarias, indica la posibilidad de uretritis por *C. trachomatis*. En este contexto, también puede haber infección uretral por *N. gonorrhoeae*, pero en este caso los cultivos uretrales suelen ser positivos.

VAGINITIS GONOCÓCICA La mucosa vaginal de las mujeres sanas está revestida de un epitelio escamoso estratificado que no suele infectarse por *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, puede darse una vaginitis gonocócica en anestrogénicas (p. ej., prepubescentes y posmenopáusicas), en quienes las capas de epitelio escamoso estratificado vaginal se adelgazan hasta el nivel basal, vulnerable a la infección por *N. gonorrhoeae*. Esta intensa inflamación de la vagina determina que la exploración física (con espéculo y tacto bimanual) resulte extremadamente dolorosa. La mucosa vaginal está roja y edematosa y existe una profusa secreción purulenta. La vaginitis gonocócica se acompaña muchas veces de infección de la uretra y de las glándulas de Skene y de Bartholin. También puede haber erosión inflamatoria del cuello uterino o absceso de los quistes de Naboth. La cervicitis coexistente puede producir pus en el orificio endocervical.

Gonorrea anorrectal Como la anatomía femenina permite la propagación del exudado del cuello uterino al recto, a veces se recupera *N. gonorrhoeae* del recto de mujeres con cervicitis gonocócica sin complicaciones. Sólo 5% de las mujeres con gonorrea presenta infección circunscrita exclusivamente al recto. Estas pacientes suelen estar asintomáticas, pero en ocasiones presentan proctitis aguda que se manifiesta por dolor o prurito anorrectal, tenesmo, secreción rectal purulenta y hemorragia rectal. La frecuencia de infección gonocócica, incluida la afectación del recto, descendió ≥90% en MSM en la totalidad de Estados Unidos a principios del decenio de 1980, pero a lo largo de la década de 1990 se observó un resurgimiento de gonorrea en los varones homosexuales en varias ciudades. Los aislados de gonococo del recto en MSM tienden a ser más resistentes a los antibióticos que los gonococos aislados de otros sitios. Los gonococos aislados con una mutación en *mtrR* o en la región promotora del gen que codifica este represor de transcripción, generan mayor resistencia a los antibióticos hidrófobos, como ácidos biliares y ácidos grasos en las heces fecales, por lo cual son más frecuentes en los MSM. Esta situación ha podido ser causa de la mayor frecuencia de fracasos terapéuticos de la gonorrea rectal con los tratamientos anteriores con penicilina o tetraciclinas.

Gonorrea faríngea Ésta suele ser leve o asintomática, aunque en ocasiones se produce faringitis sintomática con linfadenitis del cuello uterino. La forma de contagio es la exposición sexual bucogenital y la felación es más eficaz en la propagación que la estimulación vulvobucal. En ciertas poblaciones de adolescentes de sexo femenino en Estados Unidos, la gonorrea faríngea es tan frecuente como la gonorrea genital. La mayor parte de los casos se cura de manera espontánea y es rara la transmisión desde

Biblioteca Médica Virtual

la faringe a los contactos sexuales. La infección faríngea casi siempre coexiste con infección genital. El exudado faríngeo debe sembrarse de manera directa sobre medios selectivos para gonococos. La colonización faríngea con *Neisseria meningitidis* debe diferenciarse de otras especies de *Neisseria*.

Gonorrea ocular en adultos Esta entidad patológica en un adulto suele ser resultado de la autoinoculación de *N. gonorrhoeae* a partir de una zona genital infectada. Como sucede en la infección genital, aquélla puede manifestarse como un cuadro clínico grave o, en ocasiones, leve o asintomático. La variabilidad de las manifestaciones tal vez obedezca a diferencias en la capacidad de la cepa infecciosa de desencadenar una reacción inflamatoria. La infección llega a provocar un llamativo edema palpebral, intensa hiperemia y quemosis, así como una profusa secreción purulenta. La conjuntiva inflamada de forma masiva puede cubrir la córnea y el limbo. En ocasiones, las enzimas líticas de los PMN que infiltran pueden provocar úlceras corneales y, rara vez, perforación.

La detección y el tratamiento inmediatos de este trastorno tienen una importancia capital. La tinción de Gram y el cultivo de la secreción purulenta establecen el diagnóstico. También se deben realizar cultivos genitales.

Gonorrea en embarazadas, recién nacidos y niños En el embarazo, la gonorrea puede tener graves consecuencias para la madre y el lactante. La identificación de una gonorrea en las fases iniciales de la gestación además identifica una población de riesgo para otras STI, en especial de infección por *Chlamydia*, sífilis y tricomonosis. El riesgo de salpingitis y PID (trastornos relacionados con altas tasas de muerte fetal) es más elevado durante el primer trimestre. La infección faríngea, que más a menudo es asintomática, puede ser más común durante el embarazo por la modificación de las prácticas sexuales. Complicaciones frecuentes de la infección gonocócica materna al término del embarazo incluyen rotura prolongada de membranas, parto prematuro, corioamnionitis, funiculitis (infección del muñón del cordón umbilical) y septicemia en el lactante (con detección de *N. gonorrhoeae* en el aspirado gástrico del recién nacido durante el parto). Otros microorganismos y situaciones, como *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *C. trachomatis* y vaginosis bacteriana, se han relacionado con complicaciones similares.

La modalidad más habitual de gonorrea en los lactantes es la oftalmía neonatal, consecuencia de la exposición a las secreciones infectadas del cuello uterino durante el parto. La instilación en los ojos del recién nacido de un fármaco profiláctico (p. ej., gotas de nitrato de plata al 1% o colirios con eritromicina o tetraciclina) evita la oftalmía neonatal, pero no resulta eficaz para tratarla, para lo cual son necesarios antibióticos por vía sistémica. Las manifestaciones clínicas son agudas y comienzan a los 2-5 días del nacimiento. Una conjuntivitis inespecífica inicial con una secreción serosanguinolenta va seguida de un edema tenso de los dos párpados, quemosis y secreción purulenta, espesa y profusa. Las úlceras corneales pueden provocar nébulas o, en caso de perforación, sinequias anteriores, estafiloma anterior, panoftalmitis y ceguera. Las infecciones descritas en otros sitios de las mucosas en lactantes, como la vaginitis, la rinitis y la infección anorrectal, pueden evolucionar sin síntomas. Se ha demostrado colonización faríngea en 35% de los lactantes con conjuntivitis gonocócica y, en esos casos, la tos es la manifestación más destacada. La artritis séptica (véase más adelante) es la manifestación más frecuente de la infección gonocócica general (infección gonocócica diseminada [DGI, *disseminated gonococcal infection*]) en el recién nacido. El inicio suele ser a los 3-21 días de vida y es frecuente la afectación poliarticular. En casos infrecuentes, se producen septicemia, meningitis y neumonía.

Cualquier STI en niños, una vez superado el periodo neonatal, supone la posibilidad de abuso sexual. La manifestación más frecuente de infección gonocócica en pediatría, pasada la lactancia, es la vulvovaginitis gonocócica. Las infecciones anorrectales y faríngeas son habituales y a menudo asintomáticas en estos niños. En ciertos casos están afectados la uretra, las glándulas de Bartholin o de Skene y el aparato genital superior. En todos los niños con infección gonocócica, se debe valorar la posibilidad de infección por clamidias, sífilis y posiblemente VIH.

Artritis gonocócica La artritis gonocócica (DGI) es consecuencia de la bacteriemia por gonococo. En el decenio de 1970, este tipo de artritis ocurría en casi 0.5-3% de las personas con una infección gonocócica de las mucosas sin tratamiento. La frecuencia reducida actual puede atribuirse probablemente al descenso en la prevalencia de ciertas cepas particulares que suelen diseminarse. Las cepas de la artritis gonocócica son resistentes a la acción bactericida del suero humano y no suelen suscitar inflamación en la región genital, quizá por la producción limitada de factores quimiotácticos. Las cepas recuperadas de casos de DGI en el decenio de 1970 a menudo provenían del serotipo PorB.1A, eran muy susceptibles a la penicilina y tenían requerimientos especiales de crecimiento (entre otros, arginina, hipoxantina y uracilo) que hacían que el microorganismo tuviera crecimiento lento y fuera más difícil de aislar.

La menstruación es un factor de riesgo de diseminación y cerca de 66% de los casos de DGI se da en mujeres. En casi 50% de los casos femeninos de DGI, los síntomas empiezan en el transcurso de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación. La falta de complemento, en especial de los componentes que participan en el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana (C5 a C9), predisponen a la bacteriemia por *Neisserias* y, en las personas con más de un episodio de DGI, se debe realizar una prueba de detección de la actividad de complemento hemolítico total.

Las manifestaciones clínicas de la artritis gonocócica se han clasificado en dos fases: una fase bacteriémica, menos frecuente hoy en día, y otra circunscrita a las articulaciones, con artritis supurativa. El avance no suele ser manifiesto. Los pacientes en fase bacteriémica tienen una temperatura más alta y la fiebre suele acompañarse de escalofríos. También es frecuente el dolor articular que a menudo conlleva tenosinovitis y lesiones cutáneas. La poliartralgia afecta casi siempre las rodillas, los codos y las articulaciones más distales; por lo general, elude los huesos de la cabeza y el tronco. Las lesiones cutáneas se presentan en cerca de 75% de los pacientes y se caracterizan por pápulas y pústulas, a menudo con un componente hemorrágico **(figs. 151-2 y A1-43)**. Se han descrito otras manifestaciones de dermatitis no infecciosa, como lesiones nodulares, urticaria y eritema multiforme. Por lo general, estas lesiones se observan en las extremidades; su número varía entre cinco y 40. El diagnóstico diferencial de la etapa de bacteriemia de DGI incluye artritis reactiva, artritis reumatoide aguda, sarcoidosis, eritema nodoso, artritis farmacoinducida e infecciones virales (p. ej., hepatitis B e infección aguda por VIH). La distribución de los síntomas articulares en la artritis reactiva difiere de la que se observa en la DGI **(fig. 151-3)**, al igual que las manifestaciones cutáneas y genitales **(cap. 355)**.

La artritis supurativa afecta una o dos articulaciones, más a menudo (en frecuencia decreciente) rodillas, muñecas, tobillos y codos; en ocasiones, se afectan otras articulaciones. En la mayoría de los pacientes con artritis séptica gonocócica, no hay antecedente de poliartralgias o lesiones cutáneas previas; en ausencia de infección genital sintomática, esta enfermedad es indistinguible de la artritis séptica causada por otros microorganismos patógenos. El diagnóstico diferencial de la artritis aguda en adultos jóvenes se describe en el **capítulo 125**. A veces, la artritis séptica se complica con osteomielitis de las articulaciones pequeñas de las manos.

La endocarditis gonocócica, aunque inusual en el presente, era relativamente frecuente en la época preantibiótica y fue la causa de 25% de los casos publicados de endocarditis. Otra complicación fuera de lo común de la DGI es la meningitis.

Infección gonocócica en personas infectadas por VIH La relación entre la gonorrea y la adquisición del VIH se ha demostrado en varios estudios bien controlados, sobre todo en Kenia y Zaire. Las STI no ulcerativas facilitan tres a cinco veces la transmisión del VIH; la transmisión de células inmunitarias infectadas con este virus y el aumento de la eliminación de virus en personas con uretritis o cervicitis pueden contribuir **(cap. 197)**. Se ha detectado VIH mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) con mayor frecuencia en el eyaculado de varones VIH positivos con uretritis gonocócica que en los varones VIH positivos con uretritis no gonocócica. Los resultados positivos de la PCR disminuyen a la mitad después de un tratamiento apropiado de la uretritis. La gonorrea no sólo facilita la transmisión del VIH, también puede aumentar el riesgo del sujeto de contraer la infección. Se ha propuesto que el mecanismo de este último hecho es un aumento relevante de linfocitos T CD4+ y de células dendríticas que se pueden infectar por VIH en las secreciones endocervicales de las mujeres con STI no ulcerativas, comparadas con las que sufren STI ulcerativas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Se puede obtener un diagnóstico rápido de infección gonocócica en los varones mediante la tinción de Gram del exudado uretral (fig. 151-1). La detección de diplococos gramnegativos intracelulares suele ser muy específica y sensible en el diagnóstico de la uretritis gonocócica en varones sintomáticos, pero su sensibilidad para el diagnóstico de la cervicitis gonocócica sólo es alrededor de 50%. Las muestras se deben obtener con torundas de dacrón o de rayón. Parte de la muestra se inocula en una placa de medio de Thayer-Martin modificado u otro medio selectivo de cultivo. Es

Biblioteca Médica Virtual

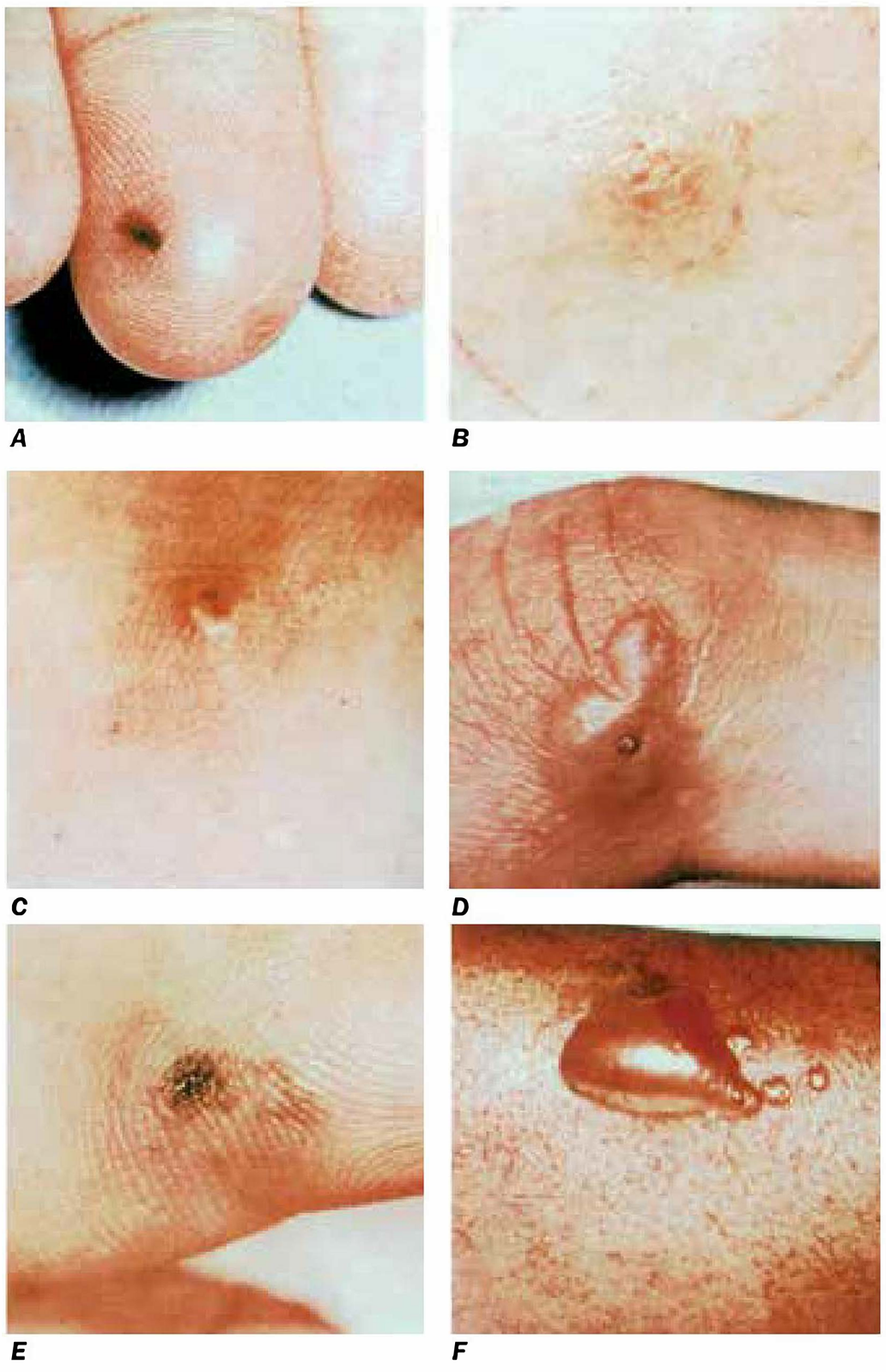


FIGURA 151-2 Lesiones cutáneas características en pacientes con bacteriemia gonocócica demostrada. Se observan lesiones en varias etapas de evolución. ***A.*** Petequia precoz en el dedo. ***B.*** Lesión papulosa inicial de 7 mm de diámetro en la extremidad inferior. ***C.*** Pústula con costra central a consecuencia de una lesión petequial incipiente. ***D.*** Lesión pustulosa en el dedo. ***E.*** Lesión madura con necrosis central (zona negruzca) con base hemorrágica. ***F.*** Ampolla en la superficie tibial anterior. *(Con autorización de KK Holmes et al.: Disseminated gonococcal infection. Ann Intern Med 74:979, 1971.)*

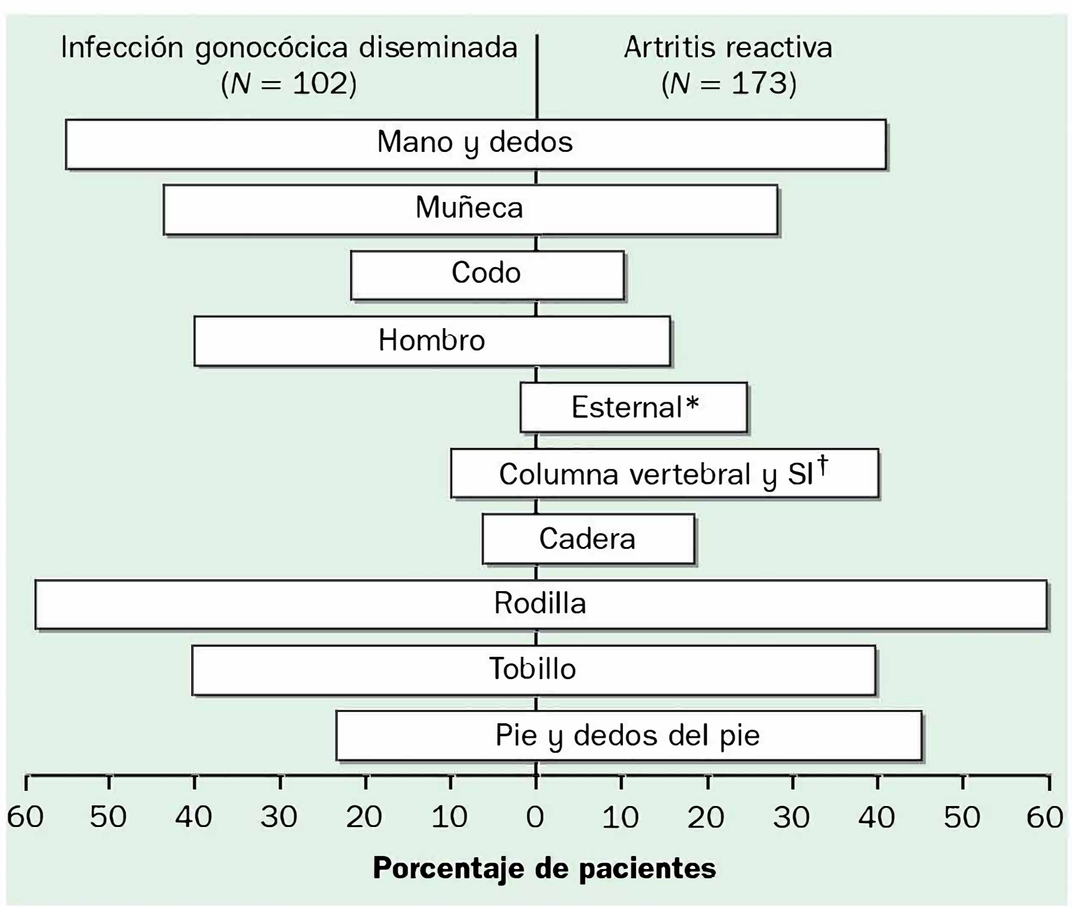


FIGURA 151-3 Distribución de las articulaciones con artritis en 102 pacientes con infección gonocócica diseminada y 173 enfermos con artritis reactiva. *Incluye las articulaciones esternoclaviculares. †SI, articulación sacroiliaca.

importante procesar de inmediato todas las muestras, porque los gonococos no soportan la desecación. Si las placas no se pueden incubar de inmediato, se pueden mantener de manera segura durante varias horas a temperatura ambiental en recipientes de extinción de bujía antes de la incubación. Si la muestra se ha de procesar en 6 h o menos, su transporte se facilita con el empleo de sistemas de transporte de torundas no nutritivos, como el medio de Stuart o de Amies. Para periodos más prolongados (p. ej., cuando se deben remitir por correo las muestras para cultivo) se pueden emplear medios de cultivo con producción autónoma de CO_2 (como los sistemas JEMBEC o Gono-Pak). También se deben obtener muestras para el diagnóstico de infección por clamidias **(cap. 184)**.

En la tinción de Gram del área endocervical, con frecuencia se observan PMN y su número excesivo (≥30 PMN por campo en cinco campos microscópicos de inmersión en aceite a 1 000×) confirma la presencia de un exudado inflamatorio. Por desgracia, la presencia o la ausencia de diplococos gramnegativos intracelulares en los frotis del cuello uterino no establece con precisión qué pacientes padecen gonorrea y el diagnóstico en estas circunstancias se debe hacer por medio de un cultivo o algún otro método apropiado de diagnóstico que no requiera cultivo. La sensibilidad de un único cultivo del área endocervical es cerca de 80 a 90%. Si hay antecedentes de sexo anal, se debe cultivar una extensión de la pared rectal (no contaminada con heces). Es imposible establecer un diagnóstico de presunción de gonorrea basado en la presencia de diplococos gramnegativos en el exudado faríngeo, porque otras especies de *Neisseria* forman parte de la microbiota normal.

Actualmente existen varias pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*), incluidos el COBAS AMPLICOR de Roche, el Aptima Combo 2 de Gen-Probe y el BD ProbeTec ET, en plataformas tanto automatizadas como semi-automatizadas y son las pruebas diagnósticas más utilizadas para la gonorrea. Estas pruebas también detectan *C. trachomatis* y son más sensibles que el cultivo tanto para *N. gonorrhoeae* como para *C. trachomatis*. Las pruebas de Gen-Probe y BD ofrecen la ventaja de analizar las muestras de orina con una sensibilidad similar o mayor a la que se obtiene cuando se estudian muestras uretrales o de cuello uterino por medio de otros análisis, excepto NAAT o cultivo, respectivamente. Una desventaja de los análisis no basados en cultivo es que no puede recuperarse *N. gonorrhoeae* para cultivo a partir de los sistemas de transporte. Así, si se necesita una prueba de confirmación con cultivo y realización de pruebas formales de susceptibilidad a antibióticos, éstas no podrán llevarse a cabo.

En vista de los problemas legales, el método que se prefiere utilizar para el diagnóstico de infección gonocócica en niños es el cultivo habitual. La presencia de dos NAAT positivas, cada una con una secuencia distinta de ácidos nucleicos como objetivo, pueden sustituirse con un cultivo de muestras del cuello uterino o la uretra como prueba legal de infección en niños. Si bien la U.S. Food and Drug Administration no ha aprobado las pruebas sin cultivo para demostrar infección por gonococo en muestras obtenidas de faringe y recto de niños infectados, se prefiere utilizar las NAAT de estos sitios para fines de diagnóstico en los adultos que sufrieron abuso sexual, especialmente si las NAAT se han valorado en un laboratorio local y resultaron superiores. Los cultivos se deben tomar de la faringe y el ano de niñas y niños, la uretra de niños y la vagina de niñas; los especímenes del cuello uterino no se recomiendan para niñas prepúberes. Para los niños con secreción uretral, basta con una muestra de la secreción del meato urinario para el cultivo. Las supuestas colonias de *N. gonorrhoeae* deben identificarse de manera definitiva por lo menos a través de dos procedimientos independientes.

En los casos en los que se sospecha DGI, es indispensable obtener hemocultivos. El empleo de tubos de hemocultivo Isolator puede aumentar el rendimiento. La probabilidad de positividad del hemocultivo disminuye pasadas las primeras 48 h de enfermedad. El líquido sinovial se debe inocular en caldo de hemocultivo y sembrar en agar achocolatado, en lugar de hacerlo en medio selectivo, porque es improbable que este líquido esté contaminado con bacterias comensales. Es infrecuente recuperar gonococos de derrames articulares iniciales que contienen <20 000 leucocitos/μL, pero se pueden recuperar de derrames que contengan >80 000 leucocitos/μL. Es raro hallar el agente patógeno en la sangre y el líquido sinovial del mismo paciente.

TRATAMIENTO

Infecciones gonocócicas

El fracaso terapéutico puede conducir a la transmisión continua y al surgimiento de resistencia a los antibióticos. La importancia de un trata-

Biblioteca Médica Virtual

miento adecuado con un régimen que el paciente pueda cumplir no ha de pasarse por alto. Así, se han creado tratamientos terapéuticos de dosis única con alta eficacia para infecciones gonocócicas no complicadas. Las guías de tratamiento actualizadas a 2015 para las infecciones gonocócicas publicadas por los CDC se resumen en el **cuadro 151-1**. Las MIC ascendentes de cefixima en el mundo han provocado que los CDC las suspendan como fármaco de primera línea para el tratamiento de la gonorrea no complicada. El tratamiento recomendado es la cefalosporina de tercera generación ceftriaxona combinada con azitromicina; el tratamiento con doble fármaco de la gonorrea reduce la velocidad con la que aparece resistencia a cualquiera de estos fármacos. La azitromicina, que también es útil para la uretritis no gonocócica, se prefiere en lugar de la doxiciclina por su actividad superior contra la gonorrea y su administración tan sencilla. Las recomendaciones para esta última incluyen también a los pacientes con VIH y sin él.

CUADRO 151-1 Tratamiento recomendado para infecciones gonocócicas: adaptado de las guías de 2015 de los CDC

DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN[a]
Infección gonocócica no complicada de cuello uterino, uretra, faringe[b] o recto	
Tratamiento de primera elección	Ceftriaxona (250 mg IM, dosis única) ***más*** Azitromicina (1 g VO, dosis única)
Tratamientos alternativos[c]	Cefixima (400 mg VO, dosis única) *o* Ceftizoxima (500 mg IM, dosis única) *o* Cefotaxima (500 mg IM, dosis única) *o* Espectinomicina (2 g IM, dosis única)[d, e] *o* Cefotetán (1 g IM, dosis única) más probenecid (1 g VO, dosis única)[d] *o* Cefoxitina (2 g IM, dosis única) más probenecid (1 g VO dosis única)[d] ***más*** Azitromicina (1 g VO, dosis única)
Epididimitis	**Cap. 131**
Enfermedad inflamatoria pélvica	**Cap. 131**
Conjuntivitis gonocócica en adultos	Ceftriaxona (1 g IM, dosis única)[f]
Oftalmía neonatal[g]	Ceftriaxona (25-50 mg/kg IV, dosis única, no exceder 125 mg)
Infección gonocócica diseminada[h]	
Tratamiento inicial[i]	
Paciente que tolera los fármacos β lactámicos	Ceftriaxona (1 g IM o IV c/24 h; tratamiento recomendado) *o* cefotaxima (1 g IV c/8 h) *o* ceftizoxima (1 g IV c/8 h)
Paciente alérgico a los fármacos β lactámicos	Espectinomicina (2 g IM c/12 h)[d]
Continuación del tratamiento	Cefixima (400 mg VO c/12 h)
Meningitis o endocarditis	Véase texto[j]

[a] Es raro observar un fracaso terapéutico verdadero pero cuando existe se debe llevar a cabo una valoración de reinfección, infección por una cepa farmacorresistente u otro diagnóstico.

[b] La ceftriaxona y azitromicina son los únicos fármacos recomendados para el tratamiento de la infección faríngea.

[c] Véase el texto para el seguimiento de las personas infectadas que reciben otros tratamientos.

[d] La espectinomicina, cefotetán y cefoxitina, que son fármacos alternativos, en la actualidad no se consiguen en Estados Unidos o son difíciles de conseguir.

[e] La espectinomicina no siempre es efectiva para el tratamiento de la gonorrea faríngea.

[f] Más lavado del ojo infectado con solución fisiológica (una sola vez).

[g] Los tratamientos profilácticos se describen en el texto.

[h] Está indicado hospitalizar al paciente cuando el diagnóstico es incierto, cuando padece artritis franca con un derrame o cuando se duda sobre el cumplimiento terapéutico.

[i] Los regímenes iniciales deben incluir también azitromicina (una sola dosis de 1 g VO) y se prolongan durante 24 a 48 h después de la mejoría clínica y posteriormente se puede cambiar por un fármaco de administración por vía oral (p. ej., cefixima) cuando es posible demostrar la sensibilidad antibiótica por medio del cultivo del microorganismo causal. Si no es posible aislar un microorganismo y el diagnóstico es certero, el tratamiento con ceftriaxona se prolonga cuando menos durante una semana. [j] Está indicado hospitalizar al paciente para descartar meningitis o endocarditis que se sospechan.

En la actualidad, el tratamiento principal de la infección por gonococos en uretra, cuello uterino, recto o faringe es una sola dosis intramuscular de la cefalosporina de tercera generación ceftriaxona y una sola dosis de azitromicina por vía oral y casi siempre tiene como resultado la curación efectiva. En Estados Unidos ya no se recomiendan los regímenes con quinolonas como tratamiento de primera línea por la resistencia tan extendida. En un estudio clínico multicéntrico reciente sobre tratamiento de la gonorrea no complicada en Estados Unidos, se observó una eficacia ≥99.5% con dos tratamientos combinados: 1) gemifloxacina (320 mg, en una sola dosis VO) con azitromicina (2 g en una sola dosis VO); o 2) azitromicina (2 g en una sola dosis VO) con gentamicina (una sola dosis IM de 240 mg o, en personas que pesan ≤45 kg, 5 mg/kg). Sin embargo, actualmente no se recomienda ninguno de estos regímenes como tratamiento de primera línea.

Es frecuente la infección simultánea por *C. trachomatis*, por lo que el tratamiento de la gonorrea con ceftriaxona y una sola dosis de 1 g de azitromicina es efectivo contra clamidia. Sin embargo, con una sola dosis de 1 g de azitromicina el índice de curación de las infecciones gonocócicas es inaceptable (93%), por lo cual no se debe usar. Una dosis única de azitromicina de 2 g, principalmente la presentación de microesferas de liberación prolongada, aporta azitromicina a la parte baja del aparato digestivo, lo cual mejora su tolerancia. La azitromicina es útil contra las cepas susceptibles, pero este medicamento es costoso, causa molestias digestivas y no se recomienda como tratamiento sistemático ni de primera elección de la gonorrea. También se ha utilizado espectinomicina en las infecciones gonocócicas no complicadas en personas alérgicas a la penicilina fuera de Estados Unidos, pero actualmente no está disponible en ese país. Es importante señalar que la eficacia limitada de la espectinomicina en el tratamiento de las infecciones faríngeas reduce su utilidad en las poblaciones con una frecuencia elevada de esta infección, como sucede entre los MSM.

Los pacientes con infecciones no complicadas que reciben ceftriaxona no necesitan volver a hacerse pruebas para confirmar la curación; sin embargo, se deben realizar cultivos para *N. gonorrhoeae* si persisten los síntomas después del tratamiento con las guías indicadas y, en cualquier gonococo que se aísla, se ha de estudiar la susceptibilidad a los antibióticos. Las personas que reciben otro tratamiento, deben volver para realizar una prueba de curación en el sitio anatómico infectado. La mejor prueba es un cultivo. Sin embargo, cuando no es posible realizar el cultivo y la NAAT es positiva, se debe hacer lo posible por realizar otro cultivo para confirmar. Los cultivos positivos para comprobar la curación se someten a pruebas de sensibilidad antibiótica. El índice de reinfección por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* es elevado en los siguientes 6 meses, por lo que se recomienda repetir la prueba 3 meses después del tratamiento.

La faringitis gonocócica sintomática es más difícil de erradicar que la infección genital. Las personas que no toleran ceftriaxona o en quienes están contraindicadas las quinolonas se pueden tratar con espectinomicina, si está disponible, pero este fármaco obtiene una tasa de curación ≤52%. En quienes se administra espectinomicina, se obtiene una muestra faríngea para cultivo 3-5 días después del tratamiento, como prueba de curación. Puede utilizarse una dosis única de 2 g de azitromicina en regiones donde hay baja tasa de resistencia a la azitromicina.

Los tratamientos de la epididimitis y de las PID gonocócicas se analizan en el **capítulo 131**. Las infecciones gonocócicas oculares de niños y adultos se deben tratar con una dosis única de ceftriaxona combinada con la irrigación de las conjuntivas con solución salina (ambas realizadas pronto) y se debe llevar a cabo una valoración oftalmológica cuidadosa en los pacientes, que incluya una exploración con lámpara de hendidura.

La DGI tal vez necesite dosis mayores y durante más tiempo (cuadro 151-1). Está indicada la hospitalización si el diagnóstico plantea dudas, si el paciente tiene enfermedad articular circunscrita que requiere aspiración o si no es fiable respecto del cumplimiento terapéutico. Sólo de forma ocasional es necesario el drenaje abierto (p. ej., en infecciones de la cadera que pueden resultar difíciles de drenar por vía percutánea). Para aliviar el dolor y apremiar la mejoría de las articulaciones afectadas, cabe emplear antiinflamatorios no esteroideos.

La meningitis y la endocarditis gonocócicas se deben tratar en el hospital con ceftriaxona por vía intravenosa en dosis altas (1 o 2 g c/12 a 24 h); el tratamiento debe prolongarse durante 10 a 14 días en el caso

Biblioteca Médica Virtual

de la meningitis y por lo menos 4 semanas en la endocarditis. En todas las personas que sufren más de un episodio de DGI, se debe estudiar la posible existencia de una falta de complemento.

PROFILAXIS Y CONTROL

Los preservativos, si se emplean de manera adecuada, confieren una protección eficaz contra la transmisión y la adquisición de gonorrea, así como de otras infecciones transmitidas desde las superficies mucosas genitales o hacia ellas. Los espermicidas que se emplean con el diafragma o las esponjas del cuello uterino que contienen nonoxinol-9 ofrecen cierta protección contra la gonorrea y las infecciones por clamidias. Sin embargo, la utilización frecuente de preparados que contienen nonoxinol-9 conlleva trastornos de la mucosa que, de manera paradójica, pueden facilitar el riesgo de infección por VIH en caso de exposición. Se debe aleccionar a todos los pacientes a que envíen a sus parejas sexuales para valoración y tratamiento. En todos los contactos sexuales de las personas con gonorrea, es indispensable estudiar y tratar las infecciones por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* si el contacto con el paciente se produjo <60 días antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico de la infección en el enfermo. Si el último contacto sexual del paciente tuvo lugar >60 días antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico, es necesario tratar a su pareja sexual más reciente. Los fármacos suministrados por la pareja sexual o la emisión de prescripciones para obtener medicamentos para tratar la gonorrea y la clamidiosis, disminuyen la probabilidad de reinfección (o recurrencia) en sujetos infectados. En estados donde lo permite la ley, este método es una opción para el tratamiento de las parejas sexuales. Se debe inducir a los afectados a la abstinencia sexual hasta terminar las medidas terapéuticas y que desaparezcan los síntomas tanto en ellos como en los contactos. Es necesario hacer hincapié en la prevención mediante educación para la salud, la asesoría individual y la modificación de conductas, en particular el uso de preservativos. Es importante ofrecer a las personas con vida sexual activa, en especial a los adolescentes, una prueba para detectar STI. En varones, la presencia de NAAT en orina o una muestra uretral sirve para la detección. Prevenir la propagación de la gonorrea puede ayudar a reducir la transmisión del VIH. Aún no se cuenta con una vacuna eficaz contra la gonorrea, pero se están probando inmunizaciones experimentales.

LECTURAS ADICIONALES

Bolan GA *et al.*: The emerging threat of untreatable gonococcal infection. N Engl J Med 366:485, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2015. Morb Mortal Wkly Rep 64(RR3):1, 2015 (www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm).

Golden MR *et al.*: Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infections. N Engl J Med 352:676, 2005.

Rice PA: Gonococcal arthritis (disseminated gonococcal infection). Infect Dis Clin North Am 19:853, 2005.

Unemo M, Shafer WM: Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: Past, evolution, and future. Clin Microbiol Rev 27:587, 2014.

Wetzler LM *et al.*: Summary and recommendations from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) workshop on "Gonorrhea Vaccines: the Way Forward." Clin Vaccine Immunol 23:656, 2016.

152 Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella*

Timothy F. Murphy

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

MICROBIOLOGÍA

Haemophilus influenzae se identificó por vez primera en 1892 por Pfeiffer, quien llegó a la conclusión errónea que esta bacteria era la causa de la gripe (influenza). Este microorganismo es pequeño (1 × 0.3 μm), gramnegativo, de forma variable; por ello, se describe con frecuencia como cocobacilo pleomorfo. En las muestras clínicas, como la del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la de esputo, a menudo *H. influenzae* capta muy poco la safranina como colorante y por ello no se identifica con facilidad.

Haemophilus influenzae crece en medios aerobios y anaerobios. Su crecimiento aerobio requiere dos factores: hemina (factor X) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (factor V). Estos requisitos se utilizan en el laboratorio clínico para identificar la bacteria. Debe tenerse cuidado al distinguir *H. influenzae* de *H. haemolyticus*, un comensal del aparato respiratorio cuyas necesidades de crecimiento son idénticas. De manera clásica, se ha distinguido *H. haemolyticus* de *H. influenzae* por la hemólisis causada por *H. haemolyticus* en agar de sangre de caballo. Sin embargo, una proporción importante de las cepas de *H. haemolyticus* recientemente se han reconocido como no hemolíticas. El análisis de varios marcadores genotípicos y fenotípicos, incluidos las secuencias ribosómicas 16S, la dismutasa de superóxido, la proteína P6 de membrana exterior, la proteína D y la fuculosa cinasa, es un método fiable para distinguir estas dos especies.

Se han descrito seis serotipos principales de *H. influenzae*, designados por las letras *a* hasta *f*, con base en las cápsulas de polisacárido diferentes desde el punto de vista antigénico. Además, algunas cepas carecen de cápsula de polisacárido y se denominan cepas *no tipificables*. Las cepas tipo b y las no tipificables son las que presentan mayor relevancia clínica **(cuadro 152-1)**, aunque también pueden causar enfermedad otras cepas encapsuladas diferentes de las del tipo b. *H. influenzae* fue el primer microorganismo de vida independiente cuyo genoma se secuenció en su totalidad.

La cápsula de tipo b característica desde el punto de vista antigénico es un polímero lineal constituido por fosfato de ribosil-ribitol. Las cepas de *H. influenzae* tipo b (Hib) afectan principalmente a lactantes y niños menores de 6 años de edad. Las cepas no tipificables son de modo fundamental patógenas de las mucosas, aunque en ocasiones causan enfermedad invasora.

CUADRO 152-1 Características de las cepas no tipificables y de tipo b de *Haemophilus influenzae*

CARACTERÍSTICA	CEPAS TIPO B	CEPAS NO TIPIFICABLES
Cápsula	Fosfato de ribosilo-ribitol	No encapsuladas
Patogenia	Infección invasora por diseminación hematógena	Infecciones de las mucosas por diseminación contigua
Manifestaciones clínicas	Meningitis e infección invasora en lactantes y niños con un esquema incompleto de vacunación	Otitis media en lactantes y niños; infección de las vías respiratorias bajas en adultos con bronquitis crónica
Evolución	Básicamente clonal	Diversas desde el punto de vista genético
Vacuna	Vacunas conjugadas altamente eficaces	En investigación

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Haemopilus influenzae es un patógeno exclusivamente humano; se transmite por pequeñas gotas de saliva a través del aire o por contacto directo con secreciones o fómites. La colonización por *H. influenzae* no tipificable es un proceso dinámico; se adquieren nuevas cepas y otras se sustituyen de manera periódica.

El uso tan extendido de vacunas a base de conjugado de Hib en países desarrollados ha generado una reducción notable en la frecuencia de colonización nasofaríngea con Hib y de infección por este microorganismo **(fig. 152-1)**. La infección invasora por Hib ocurre a escala mundial de manera predominante en niños no inmunizados y en aquellos que no han completado la serie primaria de inmunización. De los 194 países que son miembros de la Organización Mundial de la Salud, 99% ha introducido la vacuna conjugada de Hib, pero gran número de los niños en el mundo no ha sido vacunado. Algunos grupos tienen mayor frecuencia de enfermedad invasora por Hib, en comparación con la población general, e incluyen niños estadounidenses de raza negra, niños aborígenes australianos y estadounidenses nativos. Hasta la fecha no se ha explicado dicho incremento en la frecuencia, pero algunos factores que pueden ser importantes incluyen la edad al momento de exposición a la bacteria, la situación socioeconómica y las diferencias genéticas.

PATOGENIA

Las cepas de Hib causan enfermedad sistémica por invasión y propagación hematógena a partir de las vías respiratorias hasta sitios distantes, como

Biblioteca Médica Virtual

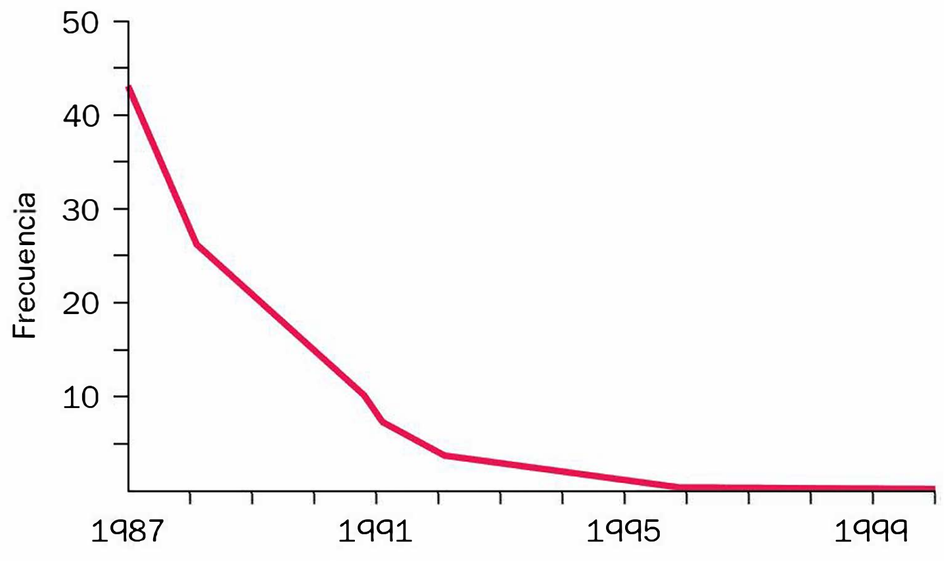


FIGURA 152-1 Frecuencia estimada (tasa por 100 000) de la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b, en niños menores de 5 años de edad: 1987-2000. Desde el año 2000, se han notificado menos de 40 casos por año. *(Datos tomados de los Centers for Disease Control and Prevention.)*

las meninges, los huesos y las articulaciones. La cápsula de polisacárido tipo b es un factor importante en la virulencia que influye en la capacidad de la bacteria para no opsonizarse y ocasionar enfermedad de tipo general.

Las cepas no tipificables originan enfermedad por invasión local de superficies mucosas. Se desarrolla otitis media cuando la bacteria llega al oído medio a través de la trompa de Eustaquio. Los adultos con bronquitis crónica muestran recurrencias de infección en vías respiratorias bajas por cepas no tipificables. Además, la colonización persistente por *H. influenzae* no tipificable de las vías respiratorias bajas de adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), contribuye a la inflamación de dichas vías, signo característico de la enfermedad. Las cepas no tipificables que causan infección en adultos con EPOC difieren en su potencial patógeno y el contenido del genoma de otras que originan otitis media. En el oído medio, las cepas no tipificables forman biopelículas. Éstas son más resistentes a más mecanismos de eliminación del hospedador y a los antibióticos, a diferencia de las bacterias planctónicas; además provocan otitis media crónica y recidivante. Es poca la frecuencia de enfermedad invasora causada por las cepas no tipificables. Las cepas que generan enfermedad invasora muestran diversidad genética y fenotípica.

RESPUESTA INMUNITARIA

Los anticuerpos frente a la cápsula son importantes como mecanismo de protección ante la infección por cepas de Hib. La concentración de anticuerpos séricos (adquiridos de la madre) frente al polisacárido capsular, que es un polímero de fosfato de ribosa de polirribitol (PRP, *polyribitol ribose phosphate*), disminuye desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad; en ausencia de vacunación, esta concentración sigue siendo baja hasta aproximadamente los 2 o 3 años de vida. La edad a la que se observa el nivel más bajo de anticuerpos coincide con la de máxima frecuencia de la enfermedad tipo b. Los anticuerpos frente al PRP aparecen más tarde debido en parte a la exposición a Hib, o debido a antígenos de reacción cruzada. La enfermedad sistémica por Hib es infrecuente después de los 6 años de edad a causa de la presencia de anticuerpos protectores. Se han elaborado vacunas en las que el PRP está conjugado con moléculas proteínicas transportadoras; hoy en día, estas vacunas se utilizan con mucha frecuencia. Ellas generan una respuesta de anticuerpos frente al PRP en los lactantes y son eficaces para evitar las infecciones invasoras en lactantes y niños.

Debido a que las cepas no tipificables carecen de cápsula, la respuesta inmunitaria frente a la infección está dirigida contra antígenos no capsulares. Éstos han generado un interés considerable como objetivos de la respuesta inmunitaria humana y como posibles componentes de vacunas. La respuesta inmunitaria del ser humano a las cepas no tipificables parece ser específica de cada cepa, lo cual explica en parte la tendencia que muestran éstas a producir otitis media recidivante y exacerbaciones periódicas de bronquitis crónica en hospedadores con inmunodepresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hib La manifestación más grave de la infección por Hib es la *meningitis* **(cap. 133)**, que afecta de modo predominante a niños menores de 2 años de edad. Las manifestaciones clínicas de la meningitis producida por Hib son similares a las de la meningitis por cualquier otra bacteria patógena. Las características de inicio más frecuentes son la fiebre y las alteraciones funcionales del SNC. La rigidez de nuca puede ser evidente o estar ausente. La complicación más habitual es el derrame subdural que se debe sospechar cuando, a pesar de dos o tres días de tratamiento antibiótico apropiado, el lactante presenta convulsiones, hemiparesia o embotamiento sostenido. La mortalidad global por meningitis causada por Hib es de casi 5% y la tasa de morbilidad es elevada. Hasta 6% de los pacientes que sobreviven presenta sordera sensorial permanente y casi 25% queda con alguna discapacidad relevante. Cuando se incluyen las discapacidades más leves, hasta 50% de los pacientes que sobreviven presenta algún tipo de secuela neurológica, como hipoacusia parcial y retraso en el desarrollo del lenguaje.

La *epiglotitis* **(cap. 31)** es una infección potencialmente fatal que conlleva celulitis de la epiglotis y los tejidos supraglóticos y que puede causar obstrucción de las vías respiratorias altas. Sus características epidemiológicas típicas son el desarrollo en un grupo de mayor edad (2-7 años) en comparación con otras infecciones por Hib y su inexistencia en los indios navajos y esquimales de Alaska. El cuadro clínico de laringitis y fiebre evoluciona pronto hacia disfagia, babeo y obstrucción de las vías respiratorias. También ocurre epiglotitis en adultos.

La *celulitis* **(cap. 124)** por Hib afecta a niños pequeños. La localización más frecuente es la cabeza o el cuello y las zonas afectadas adquieren en ocasiones una coloración azul rojiza característica. La mayoría de los pacientes presenta bacteriemia y 10% muestra un foco adicional de infección.

El Hib causa *neumonía* en los lactantes. La infección es clínicamente indistinguible de otros tipos de neumonía bacteriana (p. ej., neumonía neumocócica) excepto por el hecho de que tiene mayor tendencia a afectar la pleura. Algunos otros procesos invasores menos frecuentes pueden generar manifestaciones clínicas importantes de la infección por Hib en niños. Entre aquellos se encuentran osteomielitis, artritis séptica, pericarditis, celulitis orbitaria, endoftalmitis, infección del aparato urinario, abscesos y bacteriemia sin foco identificable.

Las cepas encapsuladas tipo no B de *H. influenzae* (tipos a, c, d, e y f) son causa rara de infección invasora manifestada principalmente por bacteriemia y neumonía. En las poblaciones indígenas de Norteamérica cada vez se observan con más frecuencia infecciones por *H. influenzae* tipo a. La mayor parte de las infecciones por cepas no encapsuladas que no son tipo b se observa cuando existe algún trastorno de fondo.

***Haemophilus influenzae* no tipificable** Esta es la bacteria que con mayor frecuencia origina las exacerbaciones de EPOC; tales exacerbaciones se caracterizan por incremento de la tos, producción de esputo y disnea. Surge febrícula y, en las radiografías de tórax, no se identifican infiltrados. Las cepas no tipificables también causan neumonía bacteriana de origen extrahospitalario en los adultos, en particular en pacientes de EPOC o sida. El cuadro clínico de la neumonía por *H. influenzae* es similar al que generan otros tipos de neumonía bacteriana, incluida la causada por neumococos.

Haemophilus influenzae no tipificable es una de las tres causas más frecuentes de otitis media en niños (las otras dos son *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*) **(cap. 31)**. Los lactantes tienen fiebre y están irritables, en tanto que los niños de mayor edad señalan dolor en el oído. Antes de la otitis media, surgen síntomas de infección de las vías respiratorias altas por virus. El diagnóstico se hace por otoscopia neumática. En lo que toca al diagnóstico etiológico, a pesar de no buscarlo de modo sistemático, se puede corroborar por timpanocentesis y cultivo del líquido del oído medio. Los signos clínicos que surgen en la otitis media por *H. influenzae* comprenden el antecedente de episodios repetitivos, ineficacia del tratamiento, conjuntivitis concomitante, otitis media bilateral y, en fecha reciente, tratamiento con antibióticos. El empleo cada vez mayor de vacunas hechas con conjugado del polisacárido de neumococos en lactantes ha generado un aumento relativo de la proporción de casos de otitis media causados por *H. influenzae*.

Haemophilus influenzae no tipificable también ocasiona infección puerperal y es causa importante de bacteriemia neonatal. Estas cepas no tipificables, con semejanza esencial a *H. haemolyticus*, tienden a ser del biotipo IV y originan enfermedad invasora después de colonizar el aparato genital de la mujer.

Haemophilus influenzae no tipificable causa sinusitis **(cap. 31)** en adultos y niños. Además, la bacteria es una fuente menos frecuente de algunas infecciones invasoras; éstas comprenden empiema, epiglotitis del adulto, pericarditis, celulitis, artritis séptica, osteomielitis, endocarditis, colecistitis, infecciones intraabdominales, infecciones del aparato urinario, mastoiditis, infección de un injerto de aorta y bacteriemia sin un foco detectable. Muchas de las infecciones invasoras por *H. influenzae* en países donde se usan ampliamente vacunas de Hib se generan sobre todo por cepas no tipificables; no existe evidencia convincente que demuestre mayor frecuencia de infección por *H. influenzae* no tipificable como resultado de las vacunas de Hib. Es importante la vigilancia constante. Muchos pacientes

Biblioteca Médica Virtual

con bacteriemia por *H. influenzae* tienen otro problema de fondo, como infección por el VIH, enfermedad cardiopulmonar, alcoholismo o cáncer.

DIAGNÓSTICO

El método más fiable para establecer el diagnóstico de infección por Hib es la recuperación del microorganismo en cultivo. La presencia de cocobacilos gramnegativos en muestras de LCR teñidas con Gram es un indicio fuerte de meningitis por Hib. La obtención del microorganismo en el LCR confirma el diagnóstico. Los cultivos de otros líquidos corporales normalmente estériles, como la sangre, el líquido articular, el líquido pleural, el líquido pericárdico y el derrame subdural, confirman otras infecciones.

La detección de PRP constituye un método auxiliar del cultivo para el diagnóstico rápido de meningitis por Hib. Las pruebas de inmunoelectroforesis, aglutinación del látex, coaglutinación e enzimoinmunoanálisis de adsorción son eficaces para detectar PRP. Estos análisis son de particular utilidad cuando los pacientes han recibido previamente tratamiento antibiótico y, por tanto, es probable que presenten cultivos negativos.

H. influenzae no tipificable es básicamente un patógeno de mucosas, razón por la cual forma parte de la flora mixta; así, resulta muy difícil el diagnóstico etiológico. Un fuerte argumento a favor de la infección por *H. influenzae* no tipificable es el predominio de cocobacilos gramnegativos entre abundantes leucocitos polimorfonucleares en una muestra de esputo teñida con Gram procedente de un paciente con sospecha de neumonía. Aunque en una pequeña proporción de enfermos con neumonía por *H. influenzae* no tipificable se puede detectar bacteriemia, la mayoría de estos individuos presenta hemocultivos negativos.

El diagnóstico de otitis media se realiza por la detección de líquido en el oído medio mediante otoscopia neumática. El diagnóstico etiológico requiere la timpanocentesis, pero no se realiza de manera sistemática. También es necesario un procedimiento con penetración corporal para identificar la causa de la sinusitis; por tanto, el tratamiento suele ser empírico una vez que se sospecha el diagnóstico por los síntomas clínicos y los datos en las radiografías sinusales.

TRATAMIENTO

Haemophilus influenzae

El tratamiento inicial en la meningitis por Hib coniste en una cefalosporina, como ceftriaxona o cefotaxima. En niños, la dosis de ceftriaxona es de 75 a 100 mg/kg diarios en dos dosis c/12 h. La dosis pediátrica de cefotaxima es de 200 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis c/6 h. En el adulto son 2 g c/12 h en el caso de la ceftriaxona y 2 g cada 4 a 6 h con la cefotaxima. Otra opción terapéutica para el tratamiento inicial es la ampicilina (200 a 300 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis) más cloranfenicol (75 a 100 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis). El tratamiento se debe continuar durante un total de 1 a 2 semanas.

La administración de glucocorticoides a los pacientes con meningitis por Hib reduce la frecuencia de secuelas neurológicas. El mecanismo más probable es la reducción de la inflamación inducida por mediadores de la inflamación de la pared bacteriana cuando los microorganismos se destruyen por acción de los antibióticos. La dexametasona (0.6 mg/kg/día IV, en cuatro dosis divididas, durante 2 días) se recomienda para el tratamiento de la meningitis por Hib en niños mayores de 2 meses de edad.

Las infecciones invasoras distintas de la meningitis se deben tratar con los mismos antibióticos. En la epiglotitis, la dosis de ceftriaxona es de 50 mg/kg/día y la de cefotaxima de 150 mg/kg/día, fraccionada en tres dosis, una cada 8 h. La epiglotitis constituye una urgencia médica en la que es absolutamente imprescindible mantener la permeabilidad de la vía respiratoria. La duración del tratamiento está determinada por la respuesta clínica. Suele ser apropiado un ciclo de 1 a 2 semanas.

Muchas infecciones producidas por cepas no tipificables de *H. influenzae*, como la otitis media, la sinusitis y las exacerbaciones de EPOC, pueden tratarse con antibióticos por VO. Aproximadamente 20 a 35% de las cepas no tipificables produce β lactamasa (la proporción exacta depende de la ubicación geográfica) y éstas son resistentes a la ampicilina. Algunos fármacos poseen excelente actividad contra *H. influenzae* no tipificable e incluyen amoxicilina-ácido clavulánico, algunas cefalosporinas de espectro extendido y los macrólidos azitromicina y claritromicina. Las fluoroquinolonas tienen gran actividad contra *H. influenzae* y son útiles en adultos con exacerbaciones de EPOC. Sin embargo, en el presente no se recomiendan dichos antibióticos para tratar a los niños o a las embarazadas debido a sus posibles efectos sobre el cartílago articular.

Además de la producción de β lactamasas, se ha detectado la alteración de proteínas fijadoras de penicilina (un segundo mecanismo de resistencia a la ampicilina) en cepas de *H. influenzae*. Aunque son inusuales en Estados Unidos, estas cepas resistentes a la ampicilina negativas para lactamasa beta son comunes en Japón y su prevalencia ha aumentado en Europa. En muchas regiones del mundo cada vez se observa con más frecuencia resistencia a los macrólidos. Será importante la vigilancia constante de los modelos de sensibilidad antimicrobiana evolutivos de *H. influenzae*.

PROFILAXIS

Vacunación (Véase también el cap. 118.) En Estados Unidos, se ha aprobado el uso de tres vacunas a base de conjugados que impiden las infecciones invasoras por Hib en lactantes y niños. Además de inducir la producción de anticuerpos protectores, las vacunas en cuestión impiden la enfermedad al disminuir las tasas de colonización faríngea por Hib. El empleo generalizado de vacunas conjugadas ha reducido de modo considerable la frecuencia de infección por Hib en países desarrollados. Aun cuando la producción de las vacunas de Hib sea costosa, la vacunación es rentable. La *Global Alliance for Vaccines and Immunizations* ha reconocido el uso insuficiente de vacunas conjugadas de Hib.

Se ha reducido la prevalencia de la enfermedad en los países en desarrollo que han implementado la vacunación sistemática (p. ej., en Gambia y Chile). Un obstáculo importante para la vacunación más generalizada es la falta de datos sobre las características epidemiológicas y la prevalencia de la infección por Hib en muchos países en desarrollo.

Todos los niños deben inmunizarse con una vacuna conjugada contra Hib; la primera dosis de ésta ha de administrarse hacia los 2 meses de edad, el resto de la primera serie entre los 2 y 6 meses y una dosis de refuerzo a los 12 a 15 meses de edad. Las recomendaciones específicas presentan variaciones según las diferentes vacunas conjugadas. El lector debe remitirse a las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics (**cap. 118** y www.cispimmunize.org).

Hoy en día, no se dispone de vacunas para la profilaxis de la enfermedad causada por *H. influenzae* no tipificable. Sin embargo, una vacuna que contiene proteína D, una proteína superficial de *H. influenzae* conjugada con polisacáridos de neumococo está aprobada en otros países y se utiliza ampliamente a través del mundo. La vacuna ha demostrado eficacia parcial para evitar la otitis media por *H. influenzae* en varios estudios clínicos. Se prevé que se conseguirán mayores adelantos en la obtención de vacunas contra *H. influenzae* no tipificable.

Quimioprofilaxis El riesgo de enfermedad secundaria es mayor del habitual en los contactos en el hogar de pacientes con infección por Hib. Por tanto, todos los niños y adultos (con excepción de las embarazadas) que tengan contacto con un caso inicial y al menos un contacto inmunizado de forma incompleta <4 años de edad, deben recibir profilaxis con rifampicina oral. Cuando se han producido dos casos o más de enfermedad invasora por Hib, en un lapso de 60 días, en una guardería a la que acuden niños con vacunación incompleta, está indicado administrar rifampicina a todos los niños y al personal, como se ha descrito para los contactos domésticos. La quimioprofilaxis no está indicada en las guarderías ni en las personas que tienen contacto con un caso inicial aislado. Se remite al lector a las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics.

HAEMOPHILUS DUCREYI

Este microorganismo causa chancroide **(cap. 131)**, una enfermedad de transmisión sexual caracterizada por úlceras genitales y linfadenitis inguinal. Además de ser una causa de morbilidad en sí mismo, el chancroide se vincula con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debido a su participación en la ulceración genital en la transmisión de VIH. El chancroide acentúa la eficacia de la transmisión y el grado de susceptibilidad a la infección por el VIH. *H. ducreyi* también es conocido como causa importante de úlceras cutáneas no transmitidas por contacto sexual.

MICROBIOLOGÍA

Haemophilus ducreyi es una bacteria gramnegativa de tipo cocobacilo altamente trofoespecífica, cuyo crecimiento y proliferación necesita del factor X (hemina). A la luz de tal exigencia, dicha bacteria se ha clasificado dentro del género *Haemophilus*, pero la homología con el DNA y los estudios quimiotaxonómicos han identificado de manera probada diferencias

Biblioteca Médica Virtual

sustanciales entre *H. ducreyi* y otras especies de *Haemophilus*. Es posible que en el futuro se haga una reclasificación taxonómica del microorganismo, pero se necesitan más estudios al respecto. Las úlceras contienen de forma predominante linfocitos T. El que los pacientes que hayan tenido un chancroide puedan mostrar infecciones repetitivas, denota que la infección no confirió protección.

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA



En Estados Unidos y el resto del mundo, la prevalencia de chancroide ha disminuido. Sin embargo, los datos de prevalencia se deben interpretar con cautela por la dificultad para establecer el diagnóstico. Al parecer esta infección es más frecuente en los países en desarrollo. La transmisión es básicamente heterosexual y los casos en hombres superan a los de mujeres en proporción de 3:1 a 25:1 durante los brotes. El contacto con trabajadores sexuales y el uso de drogas ilícitas está muy vinculado a esta enfermedad.

En el Pacífico sur y África *H. ducreyi* ha surgido como causa importante de úlceras cutáneas. Las cepas que generan úlceras cutáneas poseen secuencias genómicas casi idénticas a las de las cepas clase I (de dos clases relacionadas) de *H. ducreyi* que generan úlceras genitales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La infección se adquiere por la rotura del epitelio durante el contacto sexual con una persona infectada. Tras un periodo de incubación de 4 a 7 días, se presenta la lesión inicial, que consiste en una pápula rodeada por eritema. A los 2 a 3 días, la pápula se convierte en una pústula que se rompe de manera espontánea y da lugar a una úlcera bien circunscrita que casi nunca presenta induración **(fig. 152-2)**. Las úlceras son dolorosas y sangran fácilmente; la piel adyacente muestra inflamación escasa o nula. Alrededor de 50% de los pacientes presenta linfadenopatía inguinal hipersensible que con frecuencia genera fluctuación y se rompe de forma espontánea. Por lo general, los pacientes buscan atención médica después de 1 a 3 semanas de síntomas dolorosos.

La presentación del chancroide casi nunca incluye todas las características clínicas clásicas y, en ocasiones, éstas son atípicas. Las úlceras múltiples pueden confluir y formar úlceras gigantes. Las úlceras suelen aparecer y después desaparecer, con linfadenitis inguinal (fig. 152-2) y supuración al cabo de una a tres semanas; el cuadro clínico se puede confundir con el propio del linfogranuloma venéreo **(cap. 184)**. Las úlceras múltiples de menor tamaño pueden imitar una foliculitis. Otras consideraciones en el diagnóstico diferencial son las infecciones que conllevan ulceración genital, como la sífilis primaria, el condiloma plano de la sífilis secundaria, el herpes genital y la donovanosis. En casos infrecuentes, las lesiones del chancroide se infectan de modo secundario por bacterias y el resultado es una inflamación muy extendida.



FIGURA 152-2 Chancroide con las úlceras penianas características y adenitis (buba) inguinal izquierda relacionada.

Las úlceras cutáneas por *H. ducreyi* que no se transmiten por contacto sexual son similares a las de la frambesia causada por la subespecie *pertenue* de *Treponema pallidum*, que es endémica en las regiones donde se observan las úlceras por *H. ducreyi*. Estas últimas tienden a formar menos tejido de granulación central que las de la frambesia y menos bordes indurados, pero sus cuadros clínicos se superponen considerablemente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de chancroide suele ser impreciso y siempre se debe intentar la confirmación analítica en los casos de sospecha. El diagnóstico preciso del chancroide se realiza mediante el cultivo de *H. ducreyi* a partir de la lesión, o de una muestra que se aspira de un ganglio linfático supurante. El microorganismo es difícil de cultivar, por lo que es necesario utilizar medios selectivos y complementarios. No existe de manera comercial un análisis de reacción en cadena de la polimerasa para *H. ducreyi;* estas pruebas se llevan a cabo en laboratorios clínicos certificados por la *Clinical Laboratory Improvement Amendment* (CLIA) (laboratorios clínicos que han diseñado sus propios análisis).

El diagnóstico probable de chancroide se establece cuando se satisfacen los criterios siguientes: 1) una o más úlceras genitales dolorosas; 2) no hay evidencia de infección por *Treponema pallidum* en el análisis de campo oscuro del exudado de una úlcera o por pruebas serológicas negativas para sífilis que se realizan cuando menos 7 días después de que aparece la úlcera; 3) el cuadro clínico típico de chancroide, y 4) una prueba negativa para virus de herpes simple en el exudado de la úlcera.

La prueba serológica para sífilis no permite distinguir entre úlceras cutáneas por *H. ducreyi* o por frambesia. En varios estudios clínicos se ha utilizado un análisis con PCR para establecer que la causa es *H. ducreyi*, pero, como ya se mencionó, este análisis no existe en el comercio.

TRATAMIENTO

Haemophilus ducreyi

Los tratamientos terapéuticos recomendados por los Centers for Disease Control and Prevention comprenden: 1) azitromicina en una sola dosis VO de 1 g; 2) ceftriaxona (250 mg IM en una sola dosis); 3) ciprofloxacina (500 mg oral dos veces al día durante 3 días), y 4) eritromicina base (500 mg VO tres veces al día durante 7 días). Las cepas aisladas de pacientes que no responden de inmediato al tratamiento se deben someter a pruebas de resistencia antimicrobiana. En los sujetos con infección por el VIH, la curación es lenta y a veces se requiere un esquema de tratamiento más prolongado. El fracaso terapéutico en los individuos seropositivos para VIH refleja con frecuencia una infección concomitante, en particular por virus del herpes simple. Los contactos de los pacientes con chancroide se deben identificar y administrarles tratamiento a pesar de no manifestar síntomas, siempre y cuando hayan tenido relaciones sexuales con el paciente durante los 10 días previos al inicio de los síntomas.

MORAXELLA CATARRHALIS

MICROBIOLOGÍA

M. catarrhalis es un diplococo gramnegativo no encapsulado, cuyo nicho ecológico son las vías respiratorias de seres humanos. Al principio, se le dio el nombre de *Micrococcus catarrhalis*, pero en 1970 se cambió a *Neisseria catarrhalis* por semejanzas fenotípicas con especies comensales de *Neisseria*. Con base en análisis más rigurosos de las afinidades genéticas, actualmente el nombre aceptado de manera global para estas especies es *Moraxella catarrhalis*.

EPIDEMIOLOGÍA



Durante la infancia es frecuente encontrar colonización nasofaríngea por *M. catarrhalis*, que alcanza un índice de 33-100% dependiendo de la ubicación geográfica. Probablemente varios factores contribuyen a estas variaciones geográficas, incluidas la situación de vivienda, el uso de guarderías, la higiene, el tabaquismo en la casa y la genética de la población. La prevalencia de la colonización disminuye de manera constante con la edad.

En algunos países, el empleo generalizado de vacunas elaboradas de conjugados neumocócicos ha alterado las características de la colonización nasofaríngea en poblaciones originales residentes. Se ha observado un incremento relativo de la colonización por serotipos del neumococo que no están en la vacuna, *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*. Los cam-

Biblioteca Médica Virtual

bios anteriores en los perfiles de colonización posiblemente alteren la distribución de agentes patógenos en la otitis media y la sinusitis en niños.

PATOGENIA

M. catarrhalis causa infecciones respiratorias por diseminación contigua desde el sitio que coloniza en las vías respiratorias altas. A menudo una infección viral de las vías respiratorias altas induce la otitis media. En las exacerbaciones de la EPOC, la adquisición de cepas nuevas es fundamental para la patogenia. Las cepas exhiben una diversidad genética considerable y diferencias en cuanto a sus propiedades de virulencia.

La expresión de algunas moléculas de adhesina con especificidades diversas, por algunos receptores de las células del hospedador, traduce la importancia de la adherencia a la superficie del epitelio de vías respiratorias en la patogenia de la infección. *M. catarrhalis* invade múltiples tipos celulares. Al estar dentro de las células de tejidos linfoides, se convierte en un reservorio potencial, para su persistencia en las vías respiratorias del ser humano. Al igual que muchas bacterias gramnegativas, *M.catarrhalis* desprende vesículas hacia el ambiente circundante. Éstas se fagocitan por las células hospedadoras y controlan diversos mecanismos de virulencia, incluidos la inducción de la inflamación y el suministro de lactamasa beta, que promueve la supervivencia de los microorganismos patógenos concomitantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En niños, *M. catarrhalis* causa de manera predominante infecciones de mucosas cuando la bacteria emigra de la nasofaringe al oído medio o los senos paranasales **(cap. 31)**. El fenómeno inductor de la otitis media y la sinusitis suele ser una infección viral previa. De forma global, los cultivos del líquido de oído medio obtenido por timpanocentesis señalan que *M. catarrhalis* causa 15-20% de los casos de otitis media aguda; esta modalidad de la enfermedad causada por dicho microorganismo o por *H. influenzae* no tipificable, es menos grave desde el punto de vista clínico que la otitis media originada por *S. pneumoniae*, pues presenta una fiebre menos intensa y menor prevalencia de abombamiento y rubor de la membrana del tímpano. Sin embargo, muchos puntos comunes hacen imposible anticipar el origen del problema en un niño individual, con base sólo en el cuadro clínico.

Una proporción pequeña de infecciones de las vías respiratorias altas por virus se complica por sinusitis bacteriana. Los cultivos del material sinusal aspirado por punción indican que *M. catarrhalis* es la fuente de cerca de 20% de los casos de sinusitis bacteriana aguda en niños y de una proporción menor en adultos.

M. catarrhalis es una causa frecuente de exacerbaciones en adultos con EPOC. No se le ha concedido importancia a esta bacteria en el entorno clínico porque desde hace mucho se le consideró una comensal y porque con facilidad se le confunde con especies comensales de *Neisseria* en cultivos de secreciones de vías respiratorias (véase más adelante en "Diagnóstico"). Algunas pautas independientes de pruebas han definido que *M. catarrhalis* es un agente patógeno en caso de EPOC; aquellas incluyen: 1) demostración de la presencia de *M. catarrhalis* en vías respiratorias bajas durante las exacerbaciones; 2) vínculo de la exacerbación con la colonización por nuevas cepas; 3) incremento del número de marcadores inflamatorios vinculados con *M. catarrhalis*, y 4) desarrollo de respuestas inmunitarias específicas después de la infección. *M. catarrhalis* ocupa el segundo lugar en frecuencia como bacteria que causa exacerbaciones de EPOC (después de *H. influenzae*), como lo demuestran los datos de un estudio prospectivo de 10 años. En la **figura 152-3**, se señala la distribución de colonizaciones por nuevas cepas. No se incluyen los casos en que no se presentan tales microorganismos en cultivo (negativos) y otros en los que con anterioridad se aisló dicho agente patógeno. Con la aplicación de criterios clínicos rigurosos para definir el origen de las exacerbaciones (cultivos positivos y cultivos negativos), se supo que cerca de 10% de todas las exacerbaciones en el mismo estudio se produjeron por *M. catarrhalis*. El cuadro clínico de una exacerbación por dicho microorganismo es semejante al observado en las exacerbaciones por otras bacterias patógenas que incluyen *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. Los síntomas más notables son tos con mayor producción de esputo, esputo purulento y disnea, en comparación con los síntomas iniciales.

La neumonía por *M. catarrhalis* afecta a personas de edad avanzada, en particular dentro del marco de enfermedad cardiopulmonar subyacente, pero es poco frecuente. Son raras las infecciones invasoras, como bacteriemia, endocarditis, meningitis neonatal y artritis séptica.

DIAGNÓSTICO

Es necesaria la timpanocentesis para el diagnóstico etiológico de la otitis media, pero dicha técnica no se realiza de modo habitual. Por esta razón, el tratamiento de dicha infección suele ser empírico. De forma similar, para el diagnóstico causal de la sinusitis se necesita una técnica con penetración corporal que no suele practicar el clínico. El aislamiento de *M. catarrhalis* de una muestra de esputo expectorado de un adulto que presenta los síntomas clínicos de una exacerbación, sugiere que *M. catarrhalis* es la causa, pero no confirma el diagnóstico.

En los cultivos, las colonias de *M. catarrhalis* tienen semejanza a las *Neisserias* comensales que son parte de la microbiota de las vías respiratorias altas. Como se mencionó, la dificultad para diferenciar entre las colonias de *M. catarrhalis* y las colonias de *Neisseria* en cultivos de secreciones de vías respiratorias, explica en parte el hecho de que este último microorganismo ha sido subestimado como un agente patógeno. A diferencia de estas especies de *Neisseria*, las colonias de *M. catarrhalis* se deslizan a través de la superficie de agar sin perder su forma (el "signo de disco de goma en el hockey sobre hielo"). Además, después de 48 h de proliferación, las colonias de *M. catarrhalis* adquieren un color rosa y tienden a ser de mayor tamaño que las de *Neisseria*. Por medio de diversos métodos bioquímicos, se puede diferenciar entre *M. catarrhalis* y *Neisseria*. De manera comercial, se obtienen los estuches con los cuales se realizan dichas reacciones bioquímicas.

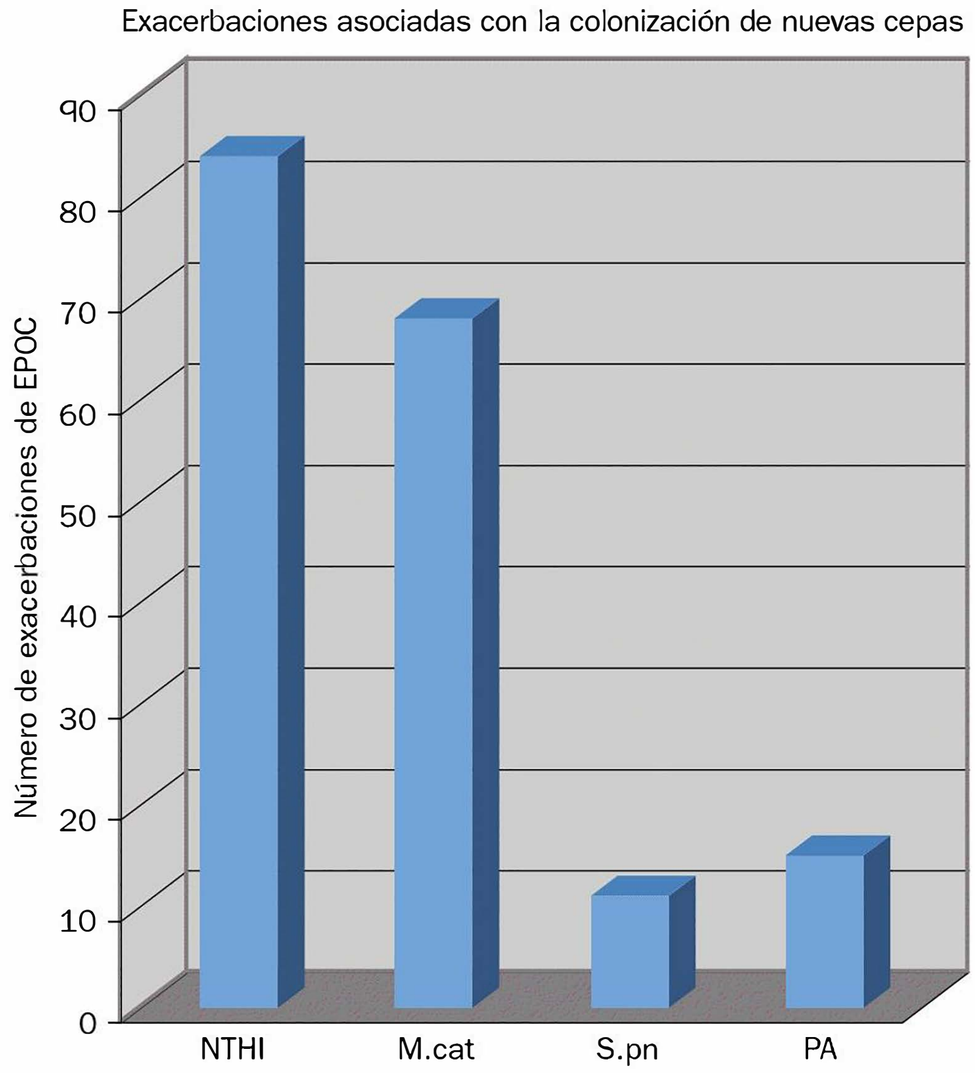


FIGURA 152-3 Resultados acumulativos de un estudio prospectivo (1994-2004) de infección bacteriana en sujetos con EPOC, en el cual se conoce el origen de las exacerbaciones. La tasa de exacerbaciones en el esquema señala la colonización de una nueva cepa de forma simultánea con los síntomas clínicos de la exacerbación. NTHI, *H. influenzae*; M. cat, *M. catarrhalis*; S. pn, *Streptococcus pneumoniae*; PA, *Pseudomonas aeruginosa. (Con autorización de TF Murphy, GI Parameswaran: Clin Infect Dis 49:124 © 2009 Infectious Diseases Society of America.)*

TRATAMIENTO

Moraxella catarrhalis

Entre las décadas de 1970 y 1980, *M. catarrhalis* adquirió rápidamente β lactamasas; desde entonces, los perfiles de sensibilidad antimicrobiana han permanecido relativamente estables y >90% de las cepas produce ahora dicha enzima y éstas son resistentes a la amoxicilina. La otitis media en niños y las exacerbaciones de EPOC en adultos casi siempre se tratan con bases empíricas mediante antibióticos que son activos contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Muchas cepas de este último microorganismo son sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de espectro extendido, macrólidos nuevos (azitromicina, claritromicina), trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas. Sin embargo, las publicaciones más recientes de varios centros en Asia muestran una resistencia considerable a los macrólidos y fluoroquinolonas, lo que indica que está surgiendo resistencia. Será fundamental seguir vigilando los patrones de sensibilidad antimicrobiana mundiales de *M. catarrhalis*.

Biblioteca Médica Virtual

LECTURAS ADICIONALES

DUELL BL *et al.*: Host–pathogen interactions of nontypeable *Haemophilus influenzae:* From commensal to pathogen. FEBS Lett 590:3840 2016.

GONZÁLEZ-BEIRAS C *et al.*: Epidemiology of *Haemophilus ducreyi* infections. Emerg Infect Dis 22:1, 2016.

MURPHY TF: Vaccines for nontypeable *Haemophilus influenzae*: The future is now. Clin Vaccine Immunol 5:459, 2015.

MURPHY TF, Parameswaran GI: *Moraxella catarrhalis,* a human respiratory tract pathogen. Clin Infect Dis 49:124, 2009.

SU YC *et al.*: *Moraxella catarrhalis*: From interactions with the host immune system to vaccine development. Future Microbiol 7:1073, 2012.

153 Infecciones causadas por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

EL GRUPO HACEK

Los organismos HACEK son un grupo de bacterias gramnegativas de cultivo difícil y crecimiento lento que requiere una atmósfera de dióxido de carbono. Estos microorganismos no crecen en los medios que se utilizan habitualmente para las bacterias entéricas (p. ej., agar de MacConkey). Las especies que pertenecen a este grupo incluyen varias del género *Haemophilus, Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*), *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*. En condiciones normales, las bacterias HACEK residen en la cavidad bucal y se les relaciona con infecciones locales de la boca. También se sabe que causan infecciones sistémicas graves, por lo general endocarditis bacteriana, que puede desarrollarse en válvulas protésicas o naturales **(cap. 123)**. La bacteriemia por el grupo HACEK es altamente predictiva de una endocarditis infecciosa de fondo (con un valor predictivo positivo global de 60%). Sin embargo, esta relación varía considerablemente según el organismo. Por ejemplo, en un estudio, se diagnosticó endocarditis infecciosa en 100% de los pacientes con bacteriemia por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* pero no en los pacientes con bacteriemia por *Eikenella.*

En una serie extensa, 0.8 a 6% de los casos de endocarditis infecciosa se atribuyen a organismos HACEK, por lo general a especies *Aggregatibacter, Haemophilus* y *Cardiobacterium hominis*. La infección invasora casi siempre ocurre en pacientes con antecedente de cardiopatía valvular o válvulas protésicas, a menudo con antecedente de un procedimiento dental o infección rinofaríngea reciente. Las válvulas afectadas con mayor frecuencia son la aórtica y la mitral. La evolución clínica de la endocarditis por HACEK tiende a ser subaguda, en particular con *Aggregatibacter* o *Cardiobacterium*. Sin embargo, la endocarditis por *K. kingae* muchas veces tiene un cuadro clínico más agresivo. A diferencia de la que no incluye estos microorganismos, la endocarditis por HACEK se observa en pacientes más jóvenes y se relaciona más a menudo con manifestaciones embólicas, vasculares e inmunitarias. Es frecuente la embolización generalizada. La prevalencia general de embolia mayor relacionada con endocarditis HACEK varía entre 28 y 71% en distintas series. En la ecocardiografía se observan vegetaciones valvulares hasta en 85% de los pacientes. Las especies de *Aggregatibacter* y *Haemophilus* producen vegetaciones en la válvula mitral con mayor frecuencia; *Cardiobacterium* se relaciona con vegetaciones valvulares aórticas.

Debe alertarse al laboratorio de microbiología cuando se consideren organismos HACEK. Sin embargo, la mayoría de los cultivos que generarán un organismo HACEK se vuelven positivos en la primera semana, sobre todo con los sistemas de cultivo mejorado, como BACTEC. Los estudios no han demostrado que la incubación prolongada aumente la recuperación en el laboratorio de cepas aisladas de HACEK con importancia clínica. Además, las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) como la amplificación génica del rRNA 16S, facilitan el diagnóstico de las infecciones por el grupo HACEK en sangre o válvulas cardiacas como la espectrometría de masas con ionización por desorción con láser asistida por matriz-tiempo de vuelo (MALDI-TOF, *matrix assisted laser desorption ionization-time of flight*) realizada de manera directa en las colonias del agar, aumentan la precisión y velocidad del diagnóstico de las infecciones por HACEK.

Por el lento crecimiento de estos microorganismos, las pruebas de antibióticos pueden ser difíciles y es posible que no se detecte la producción de lactamasa β. La resistencia es más frecuente en *Haemophilus* sp. y *Aggregatibacter*. La metodología del Etest aumenta la precisión en las pruebas de sensibilidad. En estudios recientes, tanto la ceftriaxona como la levofloxacina han mostrado actividad contra todas las cepas aisladas. El pronóstico general de la endocarditis por HACEK tanto en válvulas naturales como prótesis es excelente, mucho mejor que el de la endocarditis por patógenos distintos a HACEK.

***Haemophilus* sp.** *Haemophilus parainfluenzae* es la especie que se aísla más a menudo en los casos de endocarditis HACEK. De los pacientes con dicho trastorno por *Haemophilus* sp., 60% ha estado enfermo menos de dos meses antes de su valoración, y 19-50% desarrolla insuficiencia cardiaca congestiva. En las series antiguas se informaban tasas de mortalidad de hasta 30-50%, pero los estudios más recientes documentan tasas de mortalidad <5%. *H. parainfluenzae* se ha aislado en otras infecciones, como meningitis; absceso cerebral, dental, pélvico y hepático; neumonía; infección urinaria, y septicemia.

***Aggregatibacter* sp.** Las *Aggregatibacter* sp. que con mayor frecuencia causan endocarditis infecciosa son *A. actinomycetemcomitans, A.* (antes *Haemophilus*) *aphrophilus* y *A. paraphrophilus*. *Aggregatibacter* causa endocarditis de válvulas protésicas más a menudo que *Haemophilus* sp. *A. actinomycetemcomitans* puede aislarse de infecciones del tejido blando y abscesos en relación con *Actinomyces israelii*. Por lo general, los pacientes que desarrollan endocarditis por *Aggregatibacter* tienen enfermedad periodontal o se sometieron poco antes a procedimientos dentales en presencia de algún daño valvular cardiaco subyacente. La enfermedad es insidiosa; es probable que los sujetos estén enfermos varios meses antes del diagnóstico. Las complicaciones frecuentes incluyen fenómenos embólicos, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal.

A. actinomycetemcomitans se ha aislado de pacientes con absceso cerebral, meningitis, endoftalmitis, parotitis, osteomielitis, infección urinaria, neumonía y empiema, entre otras infecciones, mientras que *A. aphrophilus* a menudo se relaciona con infecciones óseas y articulares y es una causa importante de abscesos cerebrales. En una serie, *A. aphrophilus* se aisló a partir de abscesos cerebrales en 10% de los casos, frecuencia que es desproporcionada a su obtención a partir de la flora bucal. Esta especie también se ha descrito como causa de abscesos en otros órganos y sistemas.

Cardiobacterium hominis Con frecuencia produce endocarditis principalmente en personas con cardiopatía valvular subyacente o con válvulas protésicas. Esta bacteria afecta con mayor frecuencia la válvula aórtica. Muchos pacientes tienen signos y síntomas de infección prolongada antes del diagnóstico, con evidencia de embolización arterial, vasculitis, apoplejías, glomerulonefritis por complejos inmunitarios o artritis al momento de la valoración inicial. Las complicaciones frecuentes son embolización, aneurismas micóticos e insuficiencia cardiaca congestiva. Ya se describió una segunda especie en casos de endocarditis: *C. valvarum*.

Eikenella corrodens *E. corrodens* se recupera por lo general de sitios infectados junto con otras especies bacterianas. Las fuentes clínicas de *E. corrodens* incluyen sitios de mordeduras humanas (lesiones con el puño cerrado), endocarditis, infecciones de tejido blando, osteomielitis, infecciones en la cabeza y cuello, infecciones respiratorias, corioamnionitis, infecciones ginecológicas relacionadas con dispositivos intrauterinos, meningitis, abscesos cerebrales y abscesos viscerales. Esta bacteria es la causa menos frecuente de endocarditis HACEK.

Kingella kingae Más de 50% de los casos de infección por *K. kingae* corresponde a infecciones óseas y articulares. La mayor parte de las infecciones restantes corresponde a endocarditis infecciosa, bacteriemia y meningitis. Las infecciones invasivas por *K. kingae* con bacteriemia se relacionan con infecciones en las vías respiratorias superiores y estomatitis en 80% de los casos. Las tasas de colonización bucofaríngea con esta bacteria son más altas en los primeros 3 años de edad (se detecta en casi 10% de los niños), lo que coincide con una mayor frecuencia de infecciones esqueléticas por este organismo y otras infecciones invasivas por este microorganismo desde los 6 meses hasta los 4 años de edad. *K. kingae* se puede trasmitir entre niños y ha sido la causa de varios brotes entre niños pequeños. La bacte-

Biblioteca Médica Virtual

riemia por *K. kingae* puede manifestarse con exantema petequial similar al que se observa en la septicemia por *Neisseria meningitidis*.

Gracias a la mejora en la metodología microbiológica y los métodos moleculares, como la PCR en tiempo real, el aislamiento de *K. kingae* es cada vez más frecuente. La inoculación de muestras clínicas (p. ej., líquido sinovial) en frascos de cultivo aeróbico en sangre aumenta la recuperación de este organismo. Los análisis por PCR del líquido articular permiten identificar *K. kingae* en casos con cultivos negativos. Algunos estudios actuales demuestran que *K. kingae* rebasa a *Staphylococcus aureus* como causa principal de artritis séptica y osteomielitis en niños.

A diferencia de las otras infecciones con *K. kingae*, la endocarditis ocurre en niños mayores y adultos. La mayoría de los pacientes tiene valvulopatía preexistente. La incidencia de complicaciones es alta, incluyen embolia arterial, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia tricuspídea e insuficiencia cardiaca congestiva con colapso cardiovascular.

TRATAMIENTO

Endocarditis HACEK

(Cuadro 153-1) La ceftriaxona (2 g/día) es el tratamiento de primera línea para la endocarditis HACEK. Los datos sobre el uso de levofloxacina (750 mg/día) para el trastorno mencionado aún son limitados, pero este fármaco puede considerarse una alternativa para el tratamiento de pacientes intolerantes a los β lactámicos. Hay que señalar que *Eikenella* es resistente a clindamicina, metronidazol y aminoglucósidos.

La endocarditis de válvulas naturales debe tratarse con antibióticos por 4 semanas, mientras que la endocarditis de válvula protésica requiere 6 semanas de tratamiento. Parece que las tasas de curación de la endocarditis HACEK de válvulas protésicas son elevadas. A diferencia de la endocarditis de válvula protésica causada por otras bacterias gramnegativas, la endocarditis HACEK a menudo se cura con el tratamiento antibiótico solo; o sea, sin intervención quirúrgica.

OTRAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS DE CRECIMIENTO LENTO

***Capnocytophaga* sp.** Al igual que los organismos HACEK este género de cocobacilos gramnegativos fusiformes de difícil cultivo es anaerobio facultativo y requiere una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono para su crecimiento óptimo. Las especies de *Capnocytophaga* tales como *C. ochracea, C. gingivalis, C. haemolytica* y *C. sputigena* forman parte de la flora bucal; la mayor parte de las infecciones son contiguas a la bucofaringe (p. ej., enfermedad periodontal, infecciones respiratorias, abscesos cervicales y endoftalmitis). Estas bacterias se han relacionado con la septicemia en hospedadores inmunodeprimidos, en especial en pacientes neutropénicos con ulceraciones orales, meningitis, endocarditis, celulitis, osteomielitis y artritis séptica. Estas especies se han aislado también a partir de muchos otros sitios, casi siempre como parte de una infección polimicrobiana. *Capnocytophaga* posee una gran prevalencia de resistencia a los β lactámicos y macrólidos; la cavidad bucal sirve como reservorio para los genes de resistencia a estos fármacos.

C. canimorsus y *C. cynodegmi* son endógenos del hocico canino **(cap. 136)**. Los pacientes infectados con estas especies con frecuencia tienen antecedente de mordeduras de perro o gato o de exposición sin rasguños ni mordeduras. La asplenia, tratamiento glucocorticoide y abuso de alcohol son factores predisponentes que pueden relacionarse con septicemia grave, choque y coagulopatía intravascular diseminada. Por lo general, los pacientes tienen un exantema petequial que puede evolucionar de lesiones purpúricas a gangrena.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Capnocytophaga*

(Cuadro 153-1) Debido a la síntesis creciente de β lactamasa, hoy en día se recomienda un derivado de la penicilina más un inhibidor de la β lactamasa, como ampicilina con sulbactam (1.5-3.0 g de ampicilina c/6 h) para el tratamiento empírico de infecciones causadas por especies *Capnocytophaga*. Si se sabe que el aislado es susceptible, las infecciones con *C. canimorsus* deben tratarse con penicilina (12-18 millones de unidades c/4 h). *Capnocytophaga* también es sensible a clindamicina (600-900 mg c/6-8 h) y cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona (2 g cada 12 a 24 h). Este régimen o el de ampicilina-sulbactam debe administrarse de manera profiláctica a los pacientes asplénicos que sufrieron lesiones por mordedura de perro.

Pasteurella multocida Es un cocobacilo gramnegativo con tinción bipolar que coloniza las vías respiratorias y el tubo digestivo de animales domésticos; las tasas de colonización bucofaríngea son de 70 a 90% en gatos, y de 50 a 65% en perros. *P. multocida* puede transmitirse a los humanos mediante mordeduras o rasguños, a través de las vías respiratorias por el contacto con polvo contaminado o gotitas infecciosas, o por depósito del organismo en las superficies cutáneas o mucosas lesionadas durante la lamida. La mayoría de las infecciones humanas se localizan en piel y tejido blando; casi dos tercios de estas infecciones son provocadas por gatos. Las personas en extremos de edad o con enfermedades subyacentes graves (p. ej., cirrosis, diabetes) tienen mayor riesgo de manifestaciones sistémicas, que incluyen meningitis, peritonitis, osteomielitis, artritis séptica, endocarditis, choque séptico, y púrpura fulminante y es más probable que no exista evidencia de mordedura de un animal. Pero también se han informado casos en personas sanas de todas las edades. Si se inhala, *P. multocida* puede causar infección respiratoria aguda, sobre todo en personas con sinusitis y patología pulmonar de fondo.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Pasteurella multocida*

(Cuadro 153-1) *P. multocida* es sensible a penicilina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, tetraciclinas y fluoroquinolonas. Hay informes de cepas productoras de β lactamasa.

CUADRO 153-1 Tratamiento de infecciones causadas por organismos del grupo HACEK y otros microorganismos gramnegativos de crecimiento lento

MICROORGANISMOS	TRATAMIENTO PREFERIDO	FÁRMACOS ALTERNATIVOS	COMENTARIOS
Haemophilus sp. *Aggregatibacter* sp. *Cardiobacterium hominis* spp. *Eikenella corrodens* *Kingella kingae*	Ceftriaxona (2 g/día)	Ampicilina/sulbactam (3 g de ampicilina c/6 h) Levofloxacina (750 mg/día)	Hay informes de resistencia a ampicilina/sulbactam de *Haemophilus* y *Aggregatibacter* sp. Los datos sobre el uso de levofloxacina en el tratamiento de la endocarditis son limitados. No se recomiendan las fluoroquinolonas para pacientes <18 años de edad. Pueden usarse penicilina (16-18 millones de unidades c/4 h) o ampicilina (2 g c/4 h) si la bacteria es sensible. Sin embargo, por el crecimiento lento de las bacterias HACEK, la prueba con antibióticos puede ser difícil y es factible que no se detecte la producción de lactamasa.
Capnocytophaga sp.	Ampicilina/sulbactam (1.5-3 g de ampicilina c/6 h)	Ceftriaxona (2 g diarios c/12 o 24 h)	Penicilina (12 a 18 millones de U c/4 h) cuando se sabe que la cepa aislada es sensible.
Pasteurella multocida	Ampicilina/sulbactam (1.5-3 g de ampicilina c/6 h)	Ceftriaxona (1-2 g diarios c/12 o 24 h)	Se debe utilizar penicilina cuando se sabe que la cepa aislada es sensible. *P. multocida* también es sensible a las tetraciclinas y fluoroquinolonas.

Biblioteca Médica Virtual

Achromobacter xylosoxidans *Achromobacter* (antes *Alcaligenes*) *xylosoxidans* es un organismo aerobio gramnegativo no fermentador que probablemente sea parte de la flora intestinal endógena, también se ha aislado de diversas fuentes acuáticas, como agua de pozo, soluciones IV y humidificadores. Los hospedadores inmunocomprometidos, incluidos los que tienen cáncer y neutropenia posterior a quimioterapia, cirrosis, insuficiencia renal crónica y fibrosis quística, tienen mayor riesgo. Se han atribuido brotes intrahospitalarios y pseudobrotes de infección por *A. xylosoxidans* a líquidos contaminados, y la enfermedad clínica se relaciona con aislados de muchos sitios, incluso sangre (a menudo en presencia de dispositivos intravasculares). La bacteriemia por *A. xylosoxidans* adquirida en la comunidad casi siempre ocurre en presencia de neumonía. En el 20% de los casos existen lesiones cutáneas metastásicas. La tasa de mortalidad publicada es de hasta 67%, cifra similar a las tasas en otras neumonías bacteriémicas por gramnegativos.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Achromobacter xylosoxidans*

(Cuadro 153-2) El tratamiento se guía con las pruebas de sensibilidad *in vitro* de todos los aislados clínicos relevantes; es frecuente la resistencia a múltiples fármacos. Los fármacos con mayor actividad son carbapenémicos, tigeciclina y colistina.

***Aeromonas* sp.** Éstas son bacterias gramnegativas anaerobias facultativas. Las infecciones por *Aeromonas* se deben con mayor frecuencia a *A. hydrophila, A. caviae, A. veronii* y *A. dhakensis*. *Aeromonas* prolifera en agua potable, agua dulce y en el suelo. Aún se revisa si es causa de gastroenteritis bacteriana; es frecuente la colonización asintomática del intestino con esta bacteria y no se ha documentado ningún brote de diarrea vinculado desde el punto de vista clónico. Sin embargo, está demostrado que algunos casos raros de síndrome hemolítico urémico posterior a diarrea sanguinolenta son secundarios a la presencia de *Aeromonas*. *Aeromonas* produce septicemia y bacteriemia en lactantes con múltiples problemas médicos y en sujetos inmunocomprometidos, sobre todo los que tienen cáncer o enfermedad hepatobiliar, incluyendo cirrosis. *A. caviae* causa bacteriemia relacionada con atención médica. Las infecciones comunitarias comprenden bacteriemia, peritonitis bacteriana espontánea, infecciones de las vías biliares e infecciones de los tejidos blandos y la piel. Las infecciones graves de los tejidos blandos como la fascitis necrosante son más frecuentes en Taiwán que en los países occidentales; el microorganismo patógeno que con mayor frecuencia se vinculó con infecciones de la piel y los tejidos blandos después del tsunami en Tailandia fue *Aeromonas*. La infección y septicemia por *Aeromonas* pueden ocurrir en pacientes traumatológicos (incluido el traumatismo grave con mionecrosis), pacientes con heridas contaminadas con agua de mar y en sujetos quemados expuestos a este género bacteriano por contaminación ambiental (agua dulce o tierra) de sus lesiones. Las tasas de mortalidad publicadas van desde 25% entre los adultos inmunocomprometidos con septicemia hasta >90% en pacientes con necrosis muscular. Los pacientes con bacteriemia por *A. dhakensis* tienen una mortalidad a 14 días mayor que aquellos cuya bacteriemia se atribuye a otras especies. *Aeromonas* produce ectima gangrenoso (vesículas hemorrágicas rodeadas por un borde de eritema con necrosis y ulceración centrales **[fig. A1-34]**), lesiones semejantes a las de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Este organismo causa infecciones intrahospitalarias relacionadas con catéteres, incisiones quirúrgicas o el uso de sanguijuelas. Otras manifestaciones incluyen fascitis necrosante, meningitis, peritonitis, neumonía e infecciones oculares.

CUADRO 153-2 Opciones terapéuticas para algunas otras bacterias gramnegativas[a]

MICROORGANISMO	OPCIONES TERAPÉUTICAS
Achromobacter xylosoxidans	Carbapenémicos, tigeciclina, colistina
Aeromonas sp.	Fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3a. y 4a. generaciones, carbapenémicos, aminoglucósidos
Elizabethkingia/ Chryseobacterium spp.	Fluoroquinolonas, minociclina, tigeciclina, piperacilina/ tazobactam
Rhizobium radiobacter	Fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3a. y 4a. generación, carbapenémicos
Shewanella sp.	Fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3a. y 4a. generaciones, lactámicos/inhibidores de lactamasa, carbapenémicos, aminoglucósidos
Chromobacterium violaceum	Carbapenémicos, fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol

[a] El tratamiento se basa en las pruebas de sensibilidad *in vitro*; entre estos microorganismos la multirresistencia es común.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Aeromonas*

(Cuadro 153-2) Por lo general, *Aeromonas* sp. son sensibles a las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina en dosis de 500 mg c/12 h VO o 400 mg c/12 h IV), cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, carbapenémicos y aminoglucósidos, pero hay resistencia descrita a todos estos fármacos. Como *Aeromonas* puede sintetizar diversas β lactamasas, incluso carbapenemasas, deben usarse las pruebas de sensibilidad para guiar el tratamiento. La profilaxis antibiótica (p. ej., con ciprofloxacina) está indicada cuando se usan sanguijuelas medicinales.

***Elizabethkingia/Chryseobacterium* sp.** *Elizabethkingia meningoseptica* (antes llamada *Chryseobacterium meningosepticum*), un bacilo gramnegativo aerobio no fermentativo, que no es de crecimiento lento es una causa relevante de infecciones intrahospitalarias, incluidos brotes por líquidos contaminados (p. ej., sumideros, desinfectantes y antibióticos en aerosol contaminados) e infecciones esporádicas causadas por dispositivos permanentes, sondas de alimentación y otros catéteres relacionados con líquidos. Los brotes por este microorganismo han persistido hasta que se realiza una limpieza extensa de las superficies ambientales y el equipo. La mayoría de los reportes publicados provienen de Taiwán. La infección intrahospitalaria por *E. meningoseptica* casi siempre afecta a recién nacidos o personas con inmunosupresión subyacente (p. ej., por neoplasias malignas o diabetes) o pacientes expuestos a antibióticos en cuidados intensivos. Hay informes de *E. meningoseptica* como causa de meningitis (sobre todo en recién nacidos), neumonía, septicemia, endocarditis, bacteriemia, infecciones de los ojos y de tejidos blandos.

Chryseobacterium indologenes produce bacteriemia, septicemia y neumonía, casi siempre en pacientes inmunodeprimidos con dispositivos permanentes. En algunas publicaciones la mortalidad alcanza hasta 50%; no se sabe si el pronóstico sombrío es secundario a las comorbilidades de fondo o al fenotipo multirresistente de este microorganismo.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Elizabethkingia/Chryseobacterium*

(Cuadro 153-2) Estos organismos a menudo son sensibles a fluoroquinolonas, minociclina, tigeciclina y rifampicina. Pueden ser sensibles a combinaciones de β lactámico inhibidor de β lactamasa, como piperacilina/tazobactam, aunque puede sintetizar β lactamasas de espectro ampliado y β metalolactamasas. La prueba de sensibilidad *in vitro* a menudo indica actividad de los fármacos utilizados contra las bacterias grampositivas (p. ej., vancomicina), pero no se sabe si estos medicamentos son confiables en la clínica. Para que el tratamiento tenga éxito, muchas veces es necesario administrar un tratamiento combinado. Se deben realizar pruebas de sensibilidad para elegir los mejores fármacos.

ORGANISMOS DIVERSOS

Rhizobium (antes *Agrobacterium*) *radiobacter* por lo general se relaciona con infecciones en presencia de dispositivos médicos, como un catéter intravascular, prótesis articular y válvulas protésicas, así como peritonitis causada por catéteres para diálisis. También se han descrito casos de endoftalmitis después de cirugía para catarata. La mayoría de las infecciones por *R. radiobacter* ocurre en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo individuos con neoplasias malignas o infectados con VIH. Por lo general, las cepas son sensibles a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, y carbapenémicos (cuadro 153-2).

Biblioteca Médica Virtual

Las *Shewanella* sp. son microorganismos gramnegativos universales no fermentativos encontrados en el agua de mar y los ambientes marinos. En el ser humano, los patógenos principales son *S. putrefaciens* y *S. algae;* la especie más virulenta suele ser *S. algae.* Las especies de *Shewanella* causan infecciones de la piel y tejidos blandos que van desde impétigo hasta fascitis necrosante. Los pacientes tienen contacto con el microorganismo a través de mordeduras, heridas abiertas o tejido desvitalizado con agua marina, animales marinos, mariscos frescos o al consumir agua de mar o mariscos crudos o poco cocidos, en especial crustáceos. Las especies de *Shewanella* también producen úlceras crónicas de las extremidades inferiores, osteomielitis, colangitis, neumonía, bacteriemia, septicemia y potencialmente otitis media crónica. Es posible la evolución fulminante en presencia de cirrosis, diabetes mellitus, neoplasia maligna u otras enfermedades subyacentes graves. En una serie de casos de Martinica, 13% de las infecciones resultó ser mortal. Las bacterias a menudo son sensibles a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, β lactámicos/inhibidores de β lactamasa, carbapenémicos y aminoglucósidos (cuadro 153-2).

Chromobacterium violaceum es un microorganismo anaerobio facultativo encontrado en la tierra y el agua en las regiones tropicales y subtropicales. Después del contacto, produce una infección grave y a menudo mortal e infecciones de los tejidos blandos de las extremidades. Es causa de infecciones que ponen en peligro la vida, con septicemia grave y abscesos metastásicos, y predomina en pacientes con alguna enfermedad de fondo, sobre todo en niños con disfunción de los neutrófilos (p. ej., aquellos con una enfermedad granulomatosa crónica). *C. violaceum* suele ser multirresistente. Por lo general se utilizan carbapenémicos en forma empírica. También son activas las fluoroquinolonas y el trimetoprim-sulfametoxazol (cuadro 153-2).

Ochrobactrum anthropi causa infecciones relacionadas con catéteres venosos centrales en hospedadores inmunodeprimidos; se han descrito otras infecciones invasivas. *Pseudomonas* (antiguamente, *Flavimonas*) *oryzihabitans* produce infecciones hematógenas asociadas al catéter en pacientes inmunodeprimidos. *Sphingobacterium* es una causa rara de infección en el ser humano con inmunodepresión. Puede colonizar los sistemas de distribución de agua de los hospitales, el equipo que se utiliza en las vías respiratorias y los instrumentos de laboratorio. Asimismo, las especies de *Ralstonia* contaminan los suministros de agua, incluidos los sistemas hídricos de los hospitales. Se han descrito casos de bacteriemia, osteomielitis, neumonía y meningitis. Otras bacterias implicadas en infecciones humanas incluyen *Weeksella* sp.; varios grupos de CDC, como Ve-1 y Ve-2; y *Oligella urethralis*. Se recomienda al lector consultar textos especializados y referencias para obtener una mejor guía sobre estos organismos.

LECTURAS ADICIONALES

Chambers ST *et al.*: HACEK infective endocarditis: Characteristics and outcomes from a large multi-national cohort. PLoS ONE 8: e63181, 2013.

Jean SS *et al.*: *Elizabethkingia meningoseptica*: An important emerging pathogen causing healthcare-associated infections. J Hosp Infect 86:244, 2014.

Norskov-Lauritsen N: Classification, identification, and clinical significance of *Haemophilus* and *Aggregatibacter* species with host specificity for humans. Clin Microbiol Rev 27:214, 2014.

Vignier N *et al.*: Human infections with *Shewanella putrefaciens* and *S. algae*: Report of 16 cases in Martinique and review of the literature. Am J Trop Med Hyg 89:151, 2013.

Wu CJ *et al.*: Clinical implications of species identification in monomicrobial *Aeromonas* bacteriemia. PLoS One 10:e0117821, 2015.

154 Infección por *Legionella*

Victor L. Yu, M. Luisa Pedro-Botet, Yusen E. Lin

El término *legionelosis* se refiere a los dos síndromes clínicos causados por las bacterias del género *Legionella*. La *fiebre de Pontiac* es un proceso agudo, febril y de evolución limitada que se ha relacionado, desde el punto de vista serológico, con especies de *Legionella*, mientras que la *enfermedad de los legionarios* es el término que designa a la neumonía producida por estas especies. La enfermedad de los legionarios fue identificada inicialmente en 1976, cuando se produjo un brote de neumonía en un hotel de Filadelfia en el que se celebraba una reunión de la *American Legion*.

MICROBIOLOGÍA

La familia *Legionellaceae* comprende más de 50 especies con más de 70 serogrupos. *Legionella pneumophila* causa 80-90% de las infecciones en el ser humano e incluye por lo menos 16 serogrupos; los serogrupos 1, 4 y 6 son los implicados con mayor frecuencia en las infecciones del ser humano. Hasta el momento, además de *L. pneumophila,* se han vinculado otras 18 especies con infecciones en el ser humano, entre las cuales las más frecuentes son *L. micdadei* (agente de la neumonía de Pittsburgh), *L. bozemanii, L. dumoffii* y *L. longebeachae*. Los miembros de la familia Legionellaceae son bacilos aerobios, finos y gramnegativos que no crecen en los medios microbiológicos habituales. El medio que se utiliza para el crecimiento de *Legionella* es agar taponado con carbón y extracto de levadura (BCYE, *buffered charcoal yeast extract*).

ECOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Los hábitats naturales de *L. pneumophila* son las grandes masas de agua que incluyen lagos y corrientes. Se ha sugerido que las tierras comerciales son el reservorio de infecciones por *L. longbeachae* en Australia y Nueva Zelanda. Las legionelas sobreviven en muy diversos medios externos; por ejemplo, viven años en muestras de agua refrigerada. Los cúmulos naturales de agua contienen sólo un escaso número de legionelas; sin embargo, una vez que ellas penetran en reservorios acuáticos construidos por seres humanos (p. ej., los sistemas de agua potable), se multiplican y proliferan. Los factores conocidos que intensifican la colonización y la amplificación de *Legionella* incluyen temperaturas tibias (25-42 °C) y la presencia de sarro y sedimento. *L. pneumophila* puede formar microcolonias dentro de biopelículas; su erradicación de los sistemas de agua potable requiere desinfectantes que puedan penetrar la biopelícula. Factores como la presencia de microorganismos simbióticos como algas, amebas, protozoos ciliados y otras bacterias acuícolas inducen la proliferación de legionelas. Los microorganismos en cuestión invaden y se multiplican dentro de protozoos de vida libre.



La lluvia abundante y las inundaciones provocan la entrada de gran número de *Legionella* en los sistemas de distribución del agua, provocando un aumento de los casos. El cambio de clima puede ser un factor en el aumento aparente en la incidencia de la enfermedad del legionario en todo el mundo.

Los edificios grandes de más de tres pisos muchas veces están colonizados por *Legionella.* Algunos casos esporádicos de enfermedad de los legionarios de origen extrahospitalario han sido vinculados con la colonización de hoteles, oficinas, fábrica e incluso casas privadas. Los sistemas de agua potable en hospitales e instalaciones de atención extendida se han relacionado también con enfermedad de los legionarios vinculada con los servicios de atención a la salud.

En cambio, se han sobreestimado las torres de enfriamiento y los condensadores por evaporación como fuentes de *Legionella* causantes de enfermedad en humanos. Las investigaciones tempranas que achacaron el problema a las torres mencionadas se hicieron antes de que se supiera que el microorganismo también podía existir en agua potable. En muchos brotes atribuidos a las torres de enfriamiento, siguieron apareciendo casos de enfermedad de los legionarios a pesar de haber desinfectado las torres; el origen real fue el agua potable. Nunca se cumplieron los postulados de Koch en el caso de brotes vinculados con las torres de enfriamiento tal como se corroboró en el caso de la enfermedad mencionada adquirida en hospitales. Sin embargo, en ocasiones se han identificado dichas torres en brotes de origen extrahospitalario, incluidos los que ocurrieron en Murcia, España y en el Bronx, Nueva York. Como se mencionó, las infecciones por *L. longbeachae* se han vinculado con la tierra "encapsulada", pero no se ha dilucidado el mecanismo de transmisión.

Hay múltiples mecanismos de transmisión de *Legionella* al ser humano, entre los cuales están la dispersión de aerosoles, la aspiración y la inhalación directa hacia los pulmones durante las manipulaciones del aparato respiratorio. Hoy en día, se sabe que la aspiración es un mecanismo de transmisión predominante, pero no se ha esclarecido si *Legionella* entra a los pulmones mediante la colonización bucofaríngea o directamente por beber agua contaminada. Se ha demostrado la colonización bucofaríngea en pacientes sometidos a trasplante. También existe una relación entre las sondas nasogástricas y la enfermedad de los legionarios hospitalaria; la microaspiración de agua contaminada se consideró la posible forma de transmisión. La intervención quirúrgica con anestesia general es un factor de riesgo conocido, compatible con aspiración. Un dato apremiante es la incidencia notificada de 30% de enfermedad de legionarios en el posoperatorio

Biblioteca Médica Virtual

en individuos en quienes se practicó intervención quirúrgica de cabeza y cuello en un hospital con abasto de agua contaminada; en tales casos, una de las secuelas identificadas fue la aspiración. Los pacientes con enfermedad de los legionarios adquirida en el medio hospitalario fueron objeto de intubación endotraqueal con una frecuencia bastante mayor y una duración también muy alta en comparación con lo que corresponde a aquellos con neumonía hospitalaria de otras causas.

La aerosolización de *Legionella* por aparatos o máquinas que utilizan agua corriente, como tinas de hidromasaje, nebulizadores y humidificadores, ha originado casos de enfermedad de los legionarios. Un nebulizador ultrasónico de agua, en la sección de producción de un almacén de comestibles, se consideró como origen de un brote extrahospitalario. La fiebre de Pontiac se ha relacionado con aerosoles de maquinaria que contiene agua, torres de refrigeración, sistemas de aire acondicionado y piscinas de hidromasaje que contienen *Legionella*.

EPIDEMIOLOGÍA

Neumonía extrahospitalaria La incidencia de enfermedad de los legionarios depende del grado de contaminación del depósito de agua, las características inmunitarias de las personas expuestas al depósito, la intensidad de exposición y la disponibilidad de pruebas analíticas especializadas para realizar el diagnóstico. *Legionella* es una causa subestimada de neumonía adquirida en la comunidad; con base en un estudio en múltiples hospitales de neumonía extrahospitalaria en Ohio, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) calcularon que sólo se diagnostica 3% de los casos de enfermedad del legionario adquirida de esta manera. En varios estudios de observación sobre neumonía extrahospitalaria se advirtió que la enfermedad de los legionarios pasa desapercibida a menos que se realicen pruebas para el diagnóstico de *Legionella* en todos los pacientes con neumonía; en España, Alemania y Taiwán, estos estudios tuvieron como resultado un mayor número de casos detectados en Europa y Asia.

Neumonía hospitalaria *Legionella* causa del 10-50% de los casos de neumonía hospitalaria cuando el sistema de agua del hospital se encuentra colonizado por este microorganismo. La frecuencia de enfermedad de los legionarios hospitalaria depende del grado de contaminación del agua potable, que se define por el índice de resultados positivos en los puntos distales donde se obtiene agua; por el contrario, el uso de criterios cuantitativos sobre el número de unidades formadoras de colonias por mililitro carece de utilidad.

El cultivo proactivo del sistema de distribución de agua de los hospitales ha mejorado la detección de enfermedad de los legionarios, permitiendo al mismo tiempo el diagnóstico precoz y administración oportuna de antibióticos. Durante los primeros años después de ser reconocida, la enfermedad de los legionarios se diagnosticó principalmente en Estados Unidos. Conforme se utilizaron más ampliamente los métodos para el diagnóstico (en especial, la prueba del antígeno urinario) se diagnosticaron casos en hospitales en todo el mundo.

Algunos factores de riesgo vinculados a la enfermedad de los legionarios son tabaquismo, neumopatía crónica, edad avanzada, hospitalización previa con baja 10 días antes de iniciados los síntomas de neumonía e inmunodepresión. Las circunstancias inmunodepresoras que predisponen a padecer enfermedad de los legionarios son trasplantes y tratamiento con glucocorticoides o antagonistas del factor α de necrosis tumoral. Sin embargo, en un gran estudio prospectivo de neumonía comunitaria, 28% de los pacientes con enfermedad de los legionarios no poseía ninguno de estos factores de riesgo clásicos. Actualmente se están diagnosticando casos hospitalarios en recién nacidos y niños inmunodeprimidos.

Neumonía en receptores de trasplantes Al parecer los receptores de trasplantes tienen un riesgo excesivamente elevado de padecer neumonía por *Legionella*. Este riesgo quizá es secundario a un sesgo diagnóstico, dado el gran número de estudios que se realizan en busca de microorganismos patógenos oportunistas, además de la inmunosupresión tan prolongada a la que son sometidos estos pacientes. La enfermedad de los legionarios casi siempre aparece 3 meses después del trasplante. En esta población se observa con mayor frecuencia una cavitación en la radiografía de tórax y su mortalidad es mayor.

Fiebre de Pontiac Ésta constituye epidemias. Su gran índice de ataque (>90%) refleja su transmisión por vía aérea.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Legionella penetra a los pulmones por aspiración o inhalación directa. La adherencia a las células del hospedador es mediada por las fimbrias de tipo IV de las bacterias; por proteínas propias del estado de choque térmico, una importante proteína del exterior de la membrana, así como el complemento. Debido a que los microorganismos poseen fimbrias que median la adherencia a células del epitelio de las vías respiratorias, situaciones que dificultan la "limpieza" mucociliar, las cuales incluyen fumar cigarrillos, enfermedades pulmonares o alcoholismo, predisponen a la enfermedad de los legionarios.

Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas intervienen netamente en las defensas del hospedador. Los receptores tipo Toll median el reconocimiento de *L. pneumophila* por parte de los macrófagos alveolares e inducen el reclutamiento temprano de neutrófilos en el sitio de la infección. Después de la fagocitosis, *L. pneumophila* escapa de la destrucción intracelular al inhibir la fusión del fagosoma y el lisosoma. Aunque muchas legionelas son destruidas, algunas proliferan en el medio intracelular hasta que se rompen las células; las bacterias luego son fagocitadas de nuevo por fagocitos recién alistados y comienza de nuevo el ciclo. La contribución de los neutrófilos a la inmunidad parece ser mínima: los pacientes con neutropenia no muestran predisposición a la enfermedad de los legionarios. Aunque *L. pneumophila* es sensible *in vitro* a los sistemas microbiológicos dependientes del oxígeno, resiste la destrucción por parte de los neutrófilos. El sistema inmunitario humoral es activo frente a *Legionella*. Los anticuerpos IgM e IgG con especificidad de tipo se detectan a las pocas semanas de la infección. *In vitro*, los anticuerpos facilitan la destrucción de los microorganismos por parte de los fagocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos alveolares). Los animales inmunizados generan una respuesta específica de anticuerpos con resistencia luego de la inoculación de *Legionella*. Sin embargo, los anticuerpos no incrementan la lisis inducida por el complemento ni tampoco inhiben la multiplicación intracelular en los fagocitos.

Se ha determinado la secuencia del genoma de *L. pneumophila*. Se considera que una amplia gama de transportadores de membrana dentro del genoma optimiza la utilización de nutrimentos en el agua y el suelo. Algunas cepas de *L. pneumophila* son claramente más virulentas que otras, aunque todavía no se conocen con precisión los factores que median la virulencia. Por ejemplo, aunque muchas cepas pueden colonizar los sistemas de distribución de agua, sólo unas pocas causan enfermedad en los pacientes expuestos a agua contaminada. Por lo menos un epítopo de superficie de *L. pneumophila* serogrupo 1 se vincula con la virulencia. Asimismo, tal vinculación se ha atribuido al anticuerpo monoclonal subtipo mAb2. *L. pneumophila* serogrupo 6 está implicada con mayor frecuencia en la enfermedad de los legionarios de origen nosocomial y se relaciona con una evolución poco favorable.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Fiebre de Pontiac Es un padecimiento agudo que cede de forma espontánea, de tipo gripal, que tiene un periodo de incubación de 24 a 48 h. En la fiebre de Pontiac, no se produce neumonía. Los síntomas más frecuentes son malestar, fatiga y mialgias, que se observan en 97% de los casos. La fiebre (por lo regular con escalofríos) aparece en 80 a 90% de los pacientes, mientras que en 80% se produce cefalea. Otros síntomas (que se observan en <50% de los casos) son artralgias, náusea, tos, dolor abdominal y diarrea. En ocasiones, se detecta una ligera leucocitosis con predominio de neutrófilos. Después de unos días, el paciente se recupera del todo y no se necesita el tratamiento farmacológico. Unos cuantos enfermos experimentan lasitud durante semanas después de recuperarse. El diagnóstico se confirma mediante seroconversión de anticuerpos. Se han publicado casos de fiebre de Pontiac por *L. longbeachae* en individuos que tienen contacto con tierra para maceta.

Enfermedad de los legionarios (neumonía) Este trastorno suele incluirse en el diagnóstico diferencial de la "neumonía atípica", junto con las infecciones producidas por *Chlamydia pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii* y algunos virus. Las similitudes clínicas entre estos tipos de neumonía incluyen tos no productiva e incidencia baja de eliminación de esputo purulento desde el punto de vista macroscópico. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de los legionarios suelen ser más graves que las de la mayor parte de las neumonías "atípicas" y su evolución y pronóstico son más parecidos a los de la neumonía neumocócica bacteriémica que a los de la neumonía producida por otros agentes patógenos "atípicos". Los pacientes con enfermedad de los legionarios adquirida en el medio extrahospitalario tienen una probabilidad bastante mayor, comparados con aquellos con neumonía de otras causas, de ser internados en una unidad de cuidados intensivos tras el inicio del cuadro.

El periodo de incubación de la enfermedad de los legionarios suele ser de 2 a 10 días, si bien se han documentado periodos de incubación más

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 154-1 Datos clínicos que sugieren enfermedad de los legionarios

Diarrea
Fiebre alta (>40 °C)
Abundantes neutrófilos con ausencia de microorganismos en la tinción de Gram de las secreciones respiratorias
Hiponatremia (concentración sérica de sodio <131 mg/100 mL)
Ausencia de respuesta frente a β lactámicos (penicilinas o cefalosporinas) y antimicrobianos aminoglucósidos
Aparición de la enfermedad en un contexto en el que se sabe que el sistema de aporte de agua está contaminado por *Legionella*
Inicio de los síntomas durante los 10 primeros días tras el alta hospitalaria (la legionelosis hospitalaria se manifiesta después del egreso o la transferencia)

prolongados. La fiebre es casi siempre universal. En un estudio de observación, 20% de los pacientes mostró temperatura mayor de 40 °C. Los signos y síntomas van desde tos leve con febrícula hasta estupor con infiltrados pulmonares diseminados y falla de órganos múltiples. La tos leve de la enfermedad de los legionarios es ligeramente productiva. A veces el esputo se tiñe de sangre. Otras veces el dolor torácico, ya sea pleurítico o no pleurítico, es intenso y, combinado con hemoptisis, muchas veces provoca el diagnóstico erróneo de embolia pulmonar. Entre 33-50% de los pacientes manifiesta disnea. Las molestias digestivas son pronunciadas; entre 10-20% de los pacientes se queja de dolor abdominal, náusea y vómito. Entre 25-50% manifiesta diarrea (líquida en lugar de hemática). Las anomalías neurológicas más frecuentes son confusión o cambios mentales; sin embargo, los numerosos síntomas neurológicos van desde cefalea y letargia hasta encefalopatía. Al principio de la enfermedad los síntomas son inespecíficos: malestar general, fatiga, anorexia y cefalea. Las mialgias y artralgias son poco frecuentes pero pronunciadas en unos cuantos pacientes. Es raro observar síntomas de las vías respiratorias superiores, incluida coriza.

La bradicardia relativa se ha exagerado como hallazgo diagnóstico útil; se observa principalmente en ancianos con neumonía pronunciada. Al principio se detectan estertores en la exploración de tórax y conforme la enfermedad avanza se advierten datos de consolidación. La exploración abdominal revela hipersensibilidad generalizada o circunscrita.

El cuadro clínico que se considera clásico de legionelosis **(cuadro 154-1)** sugiere el diagnóstico, pero se ha demostrado en estudios prospectivos y comparativos que estos datos suelen ser inespecíficos y que la legionelosis en realidad es idéntica a la neumonía por otras causas. En una revisión de 13 estudios de neumonía extrahospitalaria, los datos clínicos más frecuentes en la legionelosis fueron diarrea, signos neurológicos (incluso confusión) y temperatura >39 °C. Asimismo se observó hiponatremia, valores elevados en las pruebas de función hepática y hematuria, con mayor frecuencia en la legionelosis. Otras anomalías de laboratorio son incremento de la creatina fosfocinasa, hipofosfatemia, elevación de la creatinina sérica y proteinuria.

Los casos esporádicos de legionelosis al parecer son más graves que los que surgen en brotes o los adquiridos en nosocomios, quizá porque el diagnóstico no es inmediato y se torna tardío. Los resultados del estudio alemán CAPNETZ indicaron que entre los casos de neumonía por *Legionella* de origen extrahospitalario, hubo igual frecuencia de enfermos ambulatorios en comparación con los que necesitaron hospitalización.

Legionelosis extrapulmonar Debido a que la puerta de entrada para *Legionella* es el pulmón en casi todos los casos, las manifestaciones extrapulmonares se deben casi siempre a la diseminación sanguínea del microorganismo desde el pulmón. *Legionella* ha sido identificada en ganglios linfáticos, bazo, hígado y riñones en casos de legionelosis estudiados mediante necropsia. Se ha observado sinusitis, peritonitis, pielonefritis, infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, artritis séptica y pancreatitis principalmente en pacientes con inmunodepresión. La secuela más grave, que es la disfunción neurológica, es rara pero debilitante. Las deficiencias neurológicas más frecuentes a largo plazo, ataxia y dificultades para el lenguaje, son resultado de la disfunción cerebelosa.

Puede haber anomalías cardiacas sin neumonía; el agua contaminada con *Legionella* puede entrar por el sitio de una inyección IV, una sonda torácica o herida quirúrgica, con la siembra subsiguiente en una válvula prostética, el miocardio o el pericardio.

Radiografía torácica Casi todos los sujetos con enfermedad de los legionarios presentan alteraciones en la radiografía del tórax, en la cual se pueden observar infiltrados pulmonares en el momento de la presentación clínica. En algunos casos de enfermedad nosocomial, la fiebre y los síntomas del aparato respiratorio preceden a la aparición de los infiltrados en la radiografía torácica. Los signos radiográficos son inespecíficos. Es evidente el derrame pleural en 28 a 63% de los enfermos al ingreso. En los pacientes inmunodeprimidos, en particular en quienes reciben tratamiento con glucocorticoides, se visualizan imágenes nodulares opacas redondeadas muy características; estas lesiones quizá se extiendan y se caviten **(fig. 154-1)**. Asimismo, pueden aparecer abscesos pulmonares en personas con inmunodepresión. Es frecuente la progresión de los infiltrados y el derrame pleural en una radiografía torácica, a pesar del tratamiento antibiótico adecuado en la primera semana, y la mejoría radiográfica se retrasa varios días respecto a la mejoría clínica. La desaparición completa de los infiltrados radiográficos requiere 1 a 4 meses. La tomografía computarizada (CT) es más sensible que la radiografía de tórax, muchas veces exhibe una enfermedad más extensa y se debe realizar cuando la fiebre persiste durante el tratamiento con antibióticos supuestamente efectivos **(fig. 154-2)**.

DIAGNÓSTICO

Ante las manifestaciones clínicas inespecíficas de la enfermedad de los legionarios y las altas tasas de mortalidad cuando no es tratada, se recomienda practicar pruebas para identificar *Legionella*, en particular la búsqueda del antígeno del microorganismo en orina, en todo paciente con neumonía extrahospitalaria, incluidos aquellos con neumonía de tipo ambulatorio y niños hospitalizados. Es importante realizar cultivos en busca de *Legionella* de la forma más amplia porque con la prueba de antígeno en orina se diagnostica sólo el serotipo 1 de *L. pneumophila*. En los hospitales donde se haya corroborado la colonización del agua potable por *Legionella*, deben practicarse cultivos de manera sistemática en busca de dicho microorganismo

Para el diagnóstico de la enfermedad de los legionarios, se necesitan pruebas microbiológicas especiales **(cuadro 154-2)**. La susceptibilidad de las muestras obtenidas por broncoscopio es semejante a la de las muestras



FIGURA 154-1 Datos de la radiografía de tórax en un varón de 52 años que presentó neumonía y que más tarde recibió el diagnóstico de enfermedad de los legionarios. El paciente era un fumador con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y miocardiopatía alcohólica; había sido tratado con glucocorticoides. La tinción con anticuerpo fluorescente directo (DFA, *direct fluorescent antibody*) y el cultivo de esputo permitieron identificar *L. pneumophila*. ***Izquierda*** (***L***, *left*): radiografía previa al padecimiento actual en la que se observa cardiomegalia de larga evolución. ***Centro*** (***C***): radiografía en el momento del ingreso, en la cual se observan zonas nuevas de opacificación redondeadas. ***Derecha*** (***R***, *right*): radiografía tomada 3 días después del ingreso, durante el tratamiento con eritromicina.

Biblioteca Médica Virtual

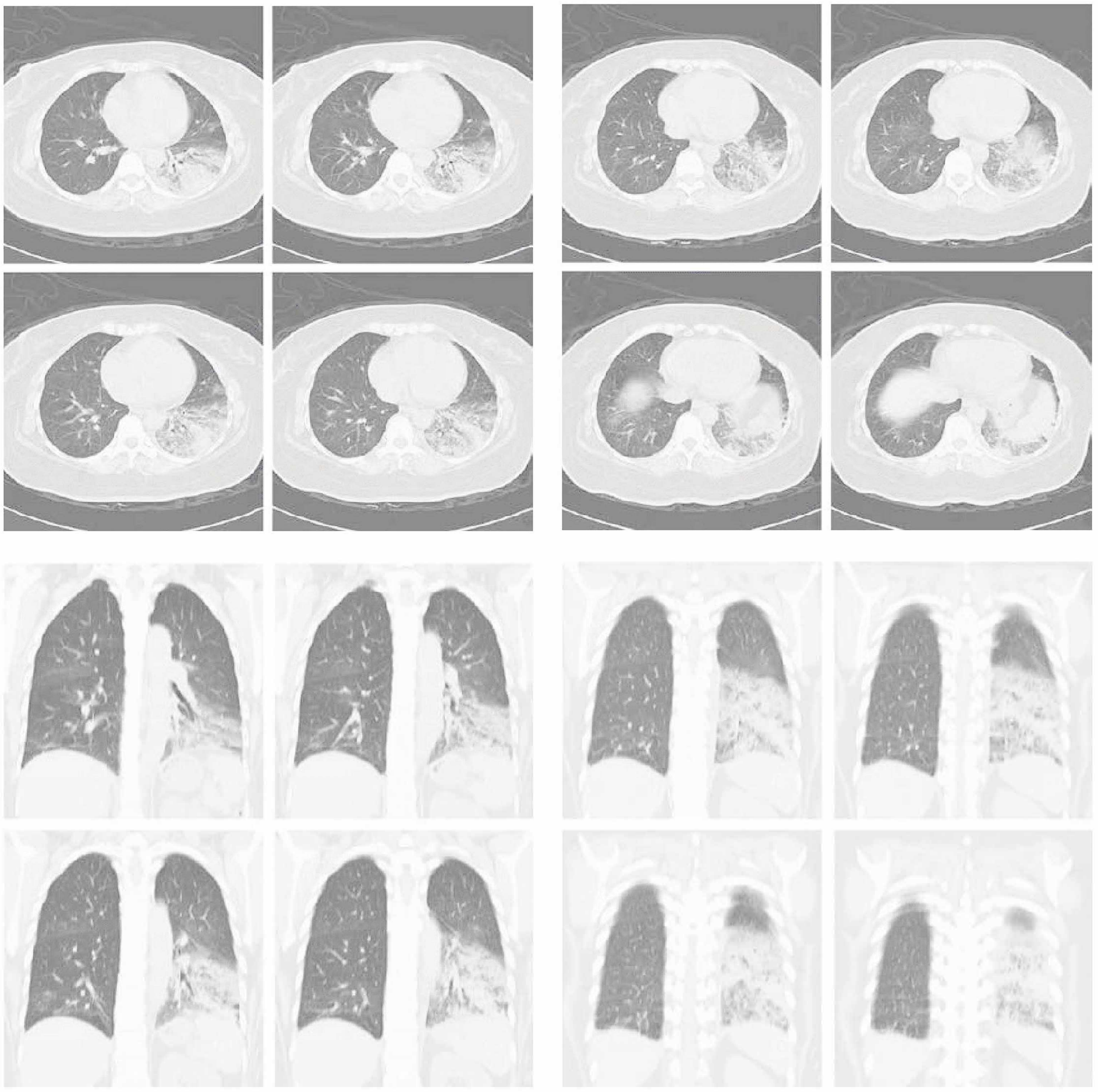


FIGURA 154-2 CT de una mujer de 49 años de edad sin ninguna enfermedad de fondo que manifestó neumonía extrahospitalaria. La CT reveló infiltrados multilobares, algunos de los cuales no eran tan prominentes en la radiografía de tórax. El cultivo del esputo de la paciente y el agua de su hogar demostró *Legionella pneumophila* del serogrupo 1. *(Imágenes por cortesía del Dr. Wen-Chien Ko, National Cheng Kung University Hospital, Tainán, Taiwán.)*

de esputo en lo que toca al cultivo en medios selectivos; si no se dispone de esputo, en las muestras obtenidas por broncoscopia se puede identificar el microorganismo. El líquido de lavado broncoalveolar genera tasas mayores de identificación del microorganismo que las muestras del lavado bronquial. Si se detecta derrame pleural, habrá que efectuar toracocentesis y valorar dicho líquido por medio de la tinción con anticuerpos fluorescentes directos (DFA, *direct fluorescent antibody*), cultivos y el método en busca de antígenos diseñado para utilizar en la orina.

CUADRO 154-2 Utilidad de las pruebas de laboratorio especiales para el diagnóstico de la enfermedad de los legionarios

PRUEBA	SUSCEPTIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Cultivo		
Esputo[a]	80	100
Aspirado transtraqueal	90	100
Tinción con DFA del esputo	50-70	96-99
Prueba de antígeno en orina[b]	70	100
Serología de anticuerpos[c]	40-60	96-99

[a] Varios medios selectivos con colorantes. [b] Confiable sólo para *L. pneumophila* serogrupo 1. [c] Análisis de IgG e IgM en suero de fase tanto aguda como convaleciente. Una sola concentración ≥1:256 se considera presuncional, mientras que una elevación cuatro veces mayor entre las fases aguda y convaleciente se considera definitiva. La concentración alcanza su punto máximo a los 3 meses.

Tinción En ocasiones, la tinción de Gram del material procedente de sitios normalmente estériles, como el líquido pleural o el tejido pulmonar, sugiere el diagnóstico. La tinción de Gram del esputo para detectar *Legionella* revela de modo normal gran cantidad de leucocitos, pero no de microorganismos. Cuando se pueden observar, los agentes patógenos aparecen como bacilos pequeños, pleomórficos, gramnegativos y tenues. Los microorganismos de *L. micdadei* se pueden hallar como bacilos acidorresistentes débiles o parciales en las muestras clínicas.

La prueba con DFA es rápida y específica, pero tiene una susceptibilidad menor que el cultivo debido a que es necesaria una gran concentración de microorganismos para su observación microscópica. Esta prueba resulta positiva con mayor frecuencia en las fases avanzadas de la enfermedad que en los estadios iniciales.

Cultivo El método "estándar de referencia" para el diagnóstico de la infección por *Legionella* es el aislamiento del organismo en las secreciones respiratorias, aunque se requiere cultivo por 3-5 días y a veces hasta por 2 semanas para las especies distintas a *pneumophila*. Los antimicrobianos agregados al medio de cultivo suprimen la proliferación de la flora "competitiva" de sitios no estériles y, por medio de colorantes, se advierte el color de las colonias, el cual es un dato útil para la identificación. Para

Biblioteca Médica Virtual

obtener susceptibilidad máxima, se necesita usar múltiples medios selectivos de BCYE. Cuando las placas de cultivo presentan un crecimiento excesivo de otra microflora, el tratamiento previo de la muestra con ácido o calor puede incrementar en sumo grado la posibilidad de alcanzar el diagnóstico. *L. pneumophila* se aísla a menudo a partir de esputo que no es purulento ni desde el punto de vista macroscópico ni microscópico; el esputo que contiene más de 25 células epiteliales por campo de gran aumento (un dato que de manera característica sugiere contaminación) todavía puede resultar útil para la demostración de *L. pneumophila*.

Detección de anticuerpos Es necesario realizar pruebas de anticuerpos en suero de la fase aguda y de convalecencia. Si la concentración se cuadruplica, el resultado es positivo; para encontrar una respuesta de anticuerpos, deben transcurrir unas 12 semanas. Un solo título de 1:128 en un paciente con neumonía constituye evidencia circunstancial de enfermedad del legionario; un solo título de 1:256 representa evidencia presuntiva. La especificidad de la serología para especies de *Legionella* distintas a *L. pneumophila* es incierta; existe reactividad cruzada entre especies de *Legionella* y algunos bacilos gramnegativos. La serología positiva sirve como criterio para el diagnóstico de la fiebre de Pontiac. Aunque las pruebas serológicas tienen limitaciones, todavía son útiles para confirmar la enfermedad del legionario cuando es imposible aislar el organismo, y puede servir como prueba confirmadora. La serología también es útil para investigaciones epidemiológicas retrospectivas y determinaciones de seroprevalencia general.

Antígeno urinario La detección del antígeno soluble de *Legionella* en la orina, que es mucho más fácil de recolectar que el esputo, es una prueba de costo relativamente bajo y fácil de realizar. El antígeno urinario puede detectarse poco después de la aparición de los síntomas y hasta 10 meses después, incluso durante el tratamiento antibiótico. La especificidad de la prueba es de 95-100% y su sensibilidad varía del 70 al 90%. Su limitación es que sólo es confiable para *L. pneumophila* serogrupo 1, que causa ~80% de las infecciones por *Legionella*. Incluso en 22% de las muestras de orina obtenidas de individuos cuya enfermedad se corroboró por medio de datos de cultivo, se han detectado reactividad cruzada con otros serogrupos de *L. pneumophila* y otras especies de *Legionella*.

Métodos moleculares La detección por ácidos nucleicos de *Legionella* tiene ventajas sobre la serología y los cultivos por su sensibilidad y velocidad. La detección del DNA mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en aparatos de ciclos térmicos convencionales y en tiempo real es muy específica (casi del 100%) y sensible. La sensibilidad de la detección de DNA puede ser superior a la del cultivo en los casos más leves de enfermedad del legionario. Por medio de la tinción para anticuerpos fluorescentes directos, se identifican diversas especies de *Legionella*. En el comercio es posible conseguir tinciones para anticuerpos policlonales y monoclonales. La procalcitonina se puede utilizar como indicador de la gravedad de la enfermedad en los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos. La respuesta clínica a los antibióticos también se puede vigilar por medio de la concentración de procalcitonina.

TRATAMIENTO

Infección por *Legionella*

Éste es un patógeno intracelular, razón por la cual la probabilidad de eficacia de los antimicrobianos que alcanzan grandes concentraciones dentro de las células, es mayor. En el **cuadro 154-3**, se enumeran las dosificaciones de diversos fármacos que se utilizan en el tratamiento de la infección por *Legionella*.

Los macrólidos (sobre todo la azitromicina) y las quinolonas (en particular levofloxacina y ciprofloxacina) son los antibióticos de elección y son efectivos como monoterapia. Si se comparan con la eritromicina, los macrólidos tienen mejor actividad *in vitro*, mayor actividad intracelular y alcanzan una concentración más grande en las secreciones respiratorias y el tejido pulmonar y tienen menos efectos adversos. Las quinolonas son los antimicrobianos que se prefieren para los receptores de trasplantes, ya que tanto los macrólidos como la rifampicina tienen interacciones farmacológicas con la ciclosporina y el tacrolimús. Los estudios retrospectivos no comparativos han demostrado que las complicaciones de la neumonía son menos frecuentes y la respuesta clínica es más rápida en pacientes que reciben quinolonas en comparación con aquellos que reciben macrólidos.

Fármacos que constituyen otra opción comprenden la tetraciclina y sus análogos, doxiciclina y minociclina. La tigeciclina es activa *in vitro*,

CUADRO 154-3 Tratamiento farmacológico para la infección por *Legionella*

ANTIMICROBIANO	POSOLOGÍA[a]
Macrólidos	
Azitromicina	500 mg[b] VO o IV[c] c/24 h
Claritromicina	500 mg VO o IV[c] c/12 h
Quinolonas	
Levofloxacina	750 mg IV c/24 h 500 mg[b] VO c/24 h
Ciprofloxacina	400 mg IV c/8 h 750 mg VO c/12 h
Moxifloxacina	400 mg[b] VO c/24 h
Cetólido	
Telitromicina	800 mg VO c/24 h
Tetraciclinas	
Doxiciclina	100 mg[b] VO o IV c/12 h
Minociclina	100 mg[b] VO o IV c/12 h
Tetraciclina	500 mg VO o IV c/6 h
Tigeciclina	100 mg IV en carga, luego 50 mg IV c/12 h
Otras	
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg IV c/8 h
Rifampicina[d]	160/800 mg VO c/12 h 300-600 mg VO o IV c/12 h

[a] Las dosificaciones se derivan de la experiencia clínica. [b] Los autores recomiendan duplicar la primera dosis. [c] La formulación intravenosa (IV) no está disponible en algunos países. [d] La rifampicina debe usarse sólo combinada con un macrólido o una quinolona y la duración del tratamiento debe limitarse a 3-5 días.

pero es muy poca la experiencia acumulada en seres humanos. Informes aislados han descrito buenos resultados y fracasos con trimetoprim-sulfametoxazol, imipenem y clindamicina.

Para los pacientes graves, los autores usan regímenes combinados de azitromicina, una quinolona y/o rifampicina. Este tratamiento es empírico y no lo apoya ningún estudio comparativo. La rifampicina es altamente activa *in vitro* y en modelos celulares. Sus efectos adversos se reducen limitando la duración del tratamiento a 3 a 5 días.

El tratamiento antibiótico inicial debe administrarse por vía IV porque los síntomas gastrointestinales son frecuentes en la enfermedad del legionario. La respuesta clínica casi siempre se observa en los primeros 3 a 5 días, después de lo cual se puede cambiar a la vía oral. La duración total del tratamiento en el hospedador inmunocompetente es de 10 a 14 días. En los pacientes con inmunodepresión se utiliza un régimen más prolongado (3 semanas). En cuanto a la azitromicina, cuya vida media es prolongada, basta un régimen de 5 a 10 días.

En la fiebre de Pontiac, se administra sólo tratamiento paliativo, no antimicrobiano.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad de la enfermedad de los legionarios varían con el padecimiento subyacente del enfermo y su gravedad, su situación inmunitaria, la gravedad de la neumonía y el momento de administración de los antimicrobianos apropiados. Las tasas de mortalidad son máximas (80%) en inmunodeprimidos que no reciben tratamiento antimicrobiano apropiado al principio de la enfermedad. Con un tratamiento antibiótico apropiado y las pautas recomendadas, la mortalidad en los sujetos sin trastornos inmunitarios con enfermedad de los legionarios extrahospitalaria varía entre 3-11%; sin tratamiento, puede elevarse a 31%. En un estudio en el cual se mantuvo bajo observación a los sobrevivientes de un brote extrahospitalario de legionelosis, se advirtió fatiga, síntomas neurológicos y debilidad en 63-75% de los pacientes 17 meses después de recibir el tratamiento.

PROFILAXIS

Como medida profiláctica de la enfermedad de los legionarios nosocomial, se recomienda realizar cultivos sistemáticos ambientales del suministro de agua del hospital. En toda Europa, en Taiwán y en algunos estados de Estados Unidos, se han adoptado lineamientos que obligan a esta estrategia

Biblioteca Médica Virtual

proactiva. Los cultivos positivos del suministro de agua obligan a la utilización de pruebas de laboratorio especializadas (sobre todo cultivo en medios selectivos y la prueba de antígeno urinario) en pacientes con neumonía intrahospitalaria. Se ha usado un límite de 30% para la presencia de *Legionella* en agua de múltiples sitios en un hospital para justificar un alto índice de sospecha y considerar el tratamiento empírico para legionelosis. Cuando excede este punto, se realizan pruebas diagnósticas en busca de *Legionella* en los casos de neumonía hospitalaria y se contempla la posibilidad de llevar a cabo las medidas necesarias para eliminar al microorganismo del sistema de distribución de agua. Los criterios cuantitativos en determinado sitio de este sistema de distribución (unidades formadoras de colonias [CFU]/mL) son poco confiables y poco constantes como para poder pronosticar la enfermedad.

Los estudios han demostrado que ni el alto grado de limpieza en la salida del sistema de distribución de agua ni la aplicación sistemática de medidas de mantenimiento reducen la frecuencia o intensidad de la contaminación por *Legionella.* Por tanto, las normas de ingeniería y construcción, aunque se mencionan casi siempre como medidas preventivas, repercuten muy poco en la presencia de este microorganismo.

Los cultivos ambientales para *Legionella* de agua corriente, agua caliente recirculante y tanques donde se almacena agua revelan el origen de la infección hospitalaria. Una medida preventiva para los casos hospitalarios de enfermedad de los legionarios es desinfectar el sistema de agua potable, puesto que es el reservorio de *Legionella*. En las regiones geográficas donde el clima es semitropical, muchas veces los circuitos de agua fría se encuentran colonizados por *Legionella.*

Un método confiable para erradicar a *Legionella* en hospitales en todo el mundo es la ionización con cobre-plata. A diferencia de lo que sucede con la eficacia de la descontaminación con dióxido de cloro y cloración, la de la ionización no se modifica por la temperatura elevada del agua. Los sistemas de ionización son fáciles de instalar y los iones son inodoros y con efectos adversos mínimos. En una revisión completa de 10 estudios publicados se concluyó que la ionización con cobre-plata es efectiva para contener a *Legionella* siempre y cuando se vigile la concentración de iones. Cuando el origen de un brote es la colonización del agua fría por *Legionella*, el dióxido de cloro y la tocilcloramida ofrecen varias ventajas. El dióxido de cloro, a menudo la opción más barata, penetra mejor en las biopelículas y es menos corrosivo que el cloro. Su desventaja principal es la necesidad de mantener un residuo efectivo en todo el sistema de agua potable, especialmente en el de agua caliente. La erradicación de *Legionella* por medio de dióxido de cloro tarda varios meses, que es un inconveniente en caso de un brote. La monocloramina es una estrategia prometedora para la desinfección. Ya no se recomienda la hipercloración por ser cara, con efectos carcinógenos, consecuencias corrosivas en las tuberías y eficacia poco confiable.

Una opción económica y efectiva en las regiones de alto riesgo son los filtros desechables (0.2 μm) colocados en ciertos puntos (p. ej., en la UCI y las unidades de trasplantes). Estos filtros se utilizan en situaciones de brotes y durante un periodo limitado.

Otros métodos que son ineficaces y caros pero que se mencionan con frecuencia son la eliminación del estancamiento ("piernas muertas") en el sistema de distribución de agua y la sustitución o desinfección/limpieza de las salidas distales. Es importante que alguna persona especializada en control de infecciones supervise la selección de la técnica utilizada para desinfectar y aplique criterios basados en evidencia cuando hacen su elección. La responsabilidad principal para seleccionar y vigilar las medidas utilizadas para eliminar y contener a *Legionella* no debe recaer en los administradores de los hospitales.

LECTURAS ADICIONALES

Barker KA *et al.*: A review of guidelines for the primary prevention of legionellosis in long-term care facilities. J Am Med Dir Assoc 6:832, 2015.

Borella P *et al.*: Hospital-acquired *Legionella* infections: An update on the procedures for controlling environmental contamination. Ann Ig 28:98, 2016.

Lin YSE *et al.*: Controlling *Legionella* in hospital drinking water: An evidence-based review of disinfection methods. Infect Control Hosp Epidemiol 32:166, 2011.

Mercante JW, Winchell JM: Current and emerging *Legionella* diagnostics for laboratory and outbreak investigations. Clin Microbiol Rev 28:95, 2015.

155 Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella*

Karina A. Top, Scott A. Halperin

La tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias causada por *Bordetella pertussis*. La denominación *tos ferina*, que significa "tos violenta", denota de manera adecuada el signo más constante y destacado de la enfermedad. El sonido inspiratorio emitido al final de un paroxismo de tos se denomina "gallo (canto de gallo)"; sin embargo, esta característica es variable, infrecuente en lactantes de 6 meses de edad o menos y a menudo falta en niños mayores y adultos. El nombre chino de la tos ferina es "la tos de los 100 días", que indica con precisión la evolución clínica de la enfermedad. Después de que Bordet y Gengou identificaron a *B. pertussis*, en 1906, se produjeron vacunas durante las dos décadas siguientes.

MICROBIOLOGÍA

De las 10 especies identificadas del género *Bordetella*, sólo cuatro tienen importancia médica. *B. pertussis* infecta sólo al ser humano y es la *Bordetella* más importante que ocasiona enfermedad en las personas. *B. parapertussis* genera una entidad patológica del ser humano que es similar a la tos ferina, pero que suele ser más leve; se han documentado infecciones concomitantes con *B. parapertussis* y *B. pertussis*. Gracias al perfeccionamiento de la tecnología diagnóstica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) se ha observado que hasta 20% de los pacientes con un síndrome similar a tos ferina padece infección por *B. holmessi,* que antes se consideraba una causa rara de bacteriemia. *Bordetella bronchiseptica* es un microorganismo patógeno importante de animales domésticos que origina tos en los perros, rinitis atrófica y neumonía en los cerdos, así como neumonía en los gatos. De forma ocasional se han notificado infecciones respiratorias y oportunistas por *B. bronchiseptica* en seres humanos. *B. petrii*, *B. hinzii* y *B. ansorpii* se han aislado de pacientes con inmunodepresión.



Las especies de *Bordetella* son bacilos aerobios gramnegativos pleomórficos que comparten características genotípicas. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son las especies más similares, pero difieren en que la segunda no expresa el gen que codifica la toxina de la tos ferina; *B. pertussis* es un microorganismo de crecimiento lento y exigente para el cultivo, que requiere un medio selectivo y que forma pequeñas colonias brillantes bifurcadas. Las colonias sospechosas se identifican de manera provisional como *B. pertussis* con la prueba de anticuerpo fluorescente directo o mediante la aglutinación con antisuero específico de especie. *B. pertussis* se diferencia de las demás especies de *Bordetella* por sus características bioquímicas y de motilidad.

Bordetella pertussis produce una variedad amplia de toxinas y productos biológicamente activos de importancia en su patogenia y en la inmunidad. La mayor parte de estos factores de virulencia se encuentra bajo el control de un único *locus* genético que regula su producción, lo cual va seguido de modulación antigénica y variación de fase. Aunque estos procesos ocurren tanto *in vitro* como *in vivo*, se ignora su importancia en la biopatología del microorganismo; tales procesos quizá desempeñen una función en la persistencia intracelular y en la propagación de una persona a otra. El factor de virulencia más importante del microorganismo es la toxina de la tos ferina, compuesta de una subunidad fijadora, el oligómero B, así como un protómero A activo en términos enzimáticos que genera una ADP-ribosilación de una proteína reguladora de unión a nucleótidos de guanina (proteína G) en las células objetivo, cuya consecuencia son diversos efectos biológicos. La toxina de la tos ferina posee una importante actividad mitógena, afecta la circulación de los linfocitos y actúa como adhesina para la fijación bacteriana a las células ciliadas del epitelio respiratorio. Otros factores de virulencia y adhesinas de importancia son la *hemaglutinina filamentosa*, un componente de la pared celular, así como la *pertactina*, una proteína de la membrana externa. Las *fimbrias* son apéndices bacterianos que también participan en la fijación bacteriana y constituyen los principales antígenos contra los que se dirigen los anticuerpos aglutinantes. Estos últimos han sido, históricamente, el método fundamental de serotipificación de las cepas de *B. pertussis*. Otros factores de virulencia son la citotoxina traqueal, que daña el epitelio respiratorio; la toxina de la ciclasa de adenilato, que altera la función de las células inmunitarias del hospedador; la toxina dermonecrótica, que puede contribuir al daño de la mu-

Biblioteca Médica Virtual

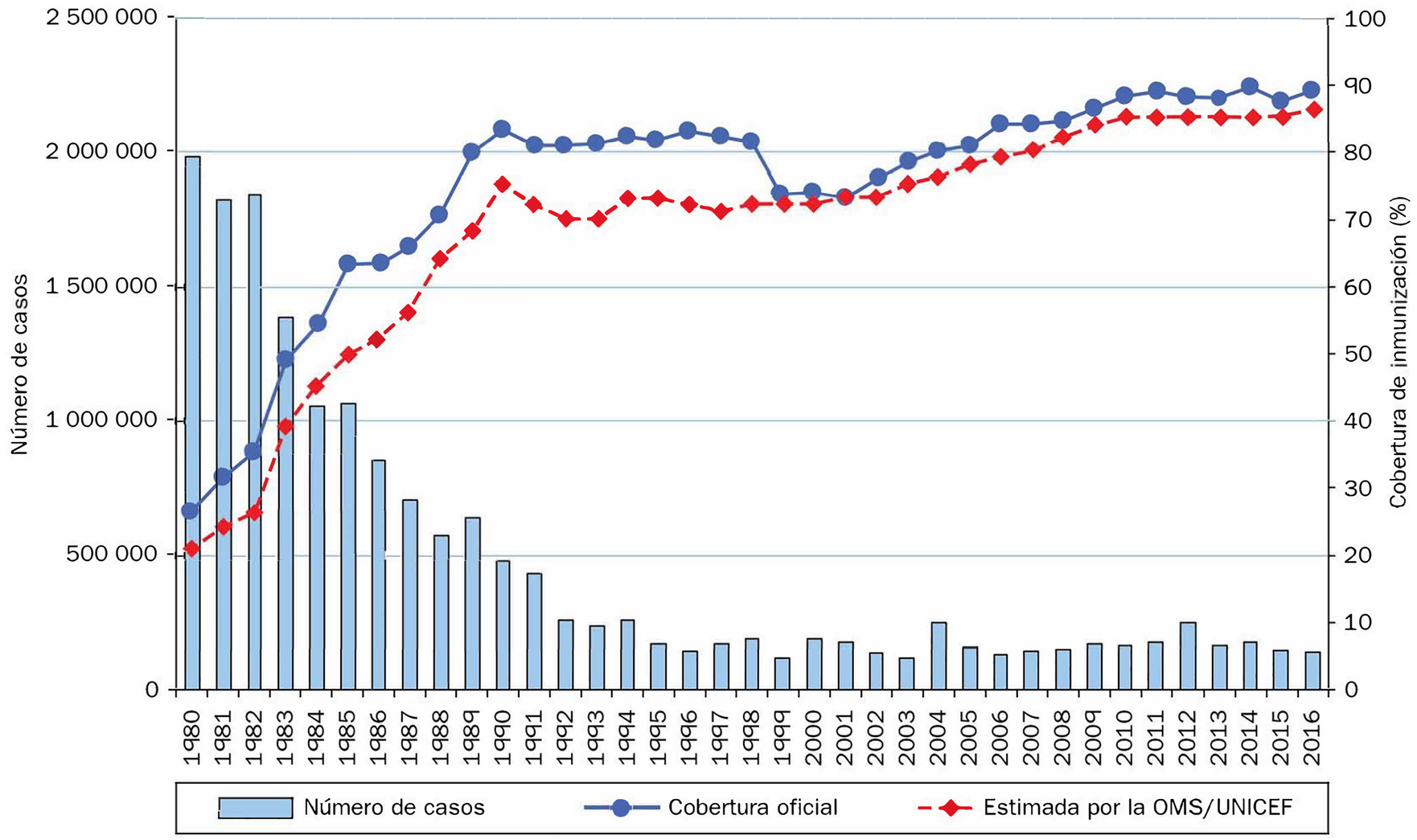


FIGURA 155-1 Incidencia mundial anual publicada de tos ferina y tasa de cobertura con DTP3 (vacuna con toxoide diftérico, toxoide tetánico y tos ferina; 3 dosis), 1980-2016. *(© World Health Organization, 2017. Derechos reservados. Tomado de http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis_coverage.jpg?ua=1. Fuente: WHO/IVB database, 2017. Con acceso el 8 de enero de 2018.)*

cosa respiratoria, así como el lipooligosacárido, de propiedades análogas a las de otras endotoxinas bacterianas gramnegativas .

EPIDEMIOLOGÍA

La tos ferina es una infección muy contagiosa, con tasas de afectación de 80-100% en contactos domésticos no vacunados y de 20% en los hogares de poblaciones bien inmunizadas. La infección se distribuye por todo el mundo y se producen brotes cíclicos cada 3 a 5 años (un patrón que ha persistido a pesar de la vacunación generalizada). La tos ferina se presenta mensualmente, aunque en Norteamérica la actividad alcanza su máximo en otoño e invierno.

En los países en vías de desarrollo, la tos ferina sigue siendo una causa importante de morbilidad y defunciones en lactantes. La incidencia comunicada de esta enfermedad en todo el mundo ha disminuido gracias a una mejor protección con vacunas **(fig. 155-1)**. Sin embargo, las tasas de protección todavía son <60% en muchas naciones en desarrollo; la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 90% de la prevalencia de la tos ferina ocurre en los países en vías de desarrollo. Además, como se informa más sobre las inmunizaciones que sobre la aparición de la enfermedad, hay una subestimación sustancial de la prevalencia global de la tos ferina. La OMS calcula que hubo 63 000 muertes de niños <5 años de edad por esta enfermedad en 2013.

Antes de la puesta en marcha de programas amplios de inmunización en países desarrollados, la tos ferina era una de las causas infecciosas más frecuentes de morbilidad y muerte. En Estados Unidos, antes de la década de 1940 se informaban entre 115 000 y 270 000 casos de esta enfermedad cada año, con un promedio anual de 150 casos por 100 000 habitantes. Con la inmunización infantil universal, el número de casos notificados se redujo un promedio >95% y las tasas de mortalidad disminuyeron aún más. Sólo se comunicaron 1 010 casos de tos ferina en 1976 **(fig. 155-2)**. Después de ese decremento histórico, las tasas de la infección aumentaron en forma lenta. En los últimos años se han notificado epidemias de tos ferina cada vez con más frecuencia en varios países desarrollados, incluidos Australia, el Reino Unido y Estados Unidos. En Estados Unidos se observaron brotes extendidos de tos ferina en los años 2005, 2010, 2012 y 2014 con una magnitud que no se veía desde hace 40 o 50 años (>40 000 casos notificados en 2012).

Aunque se considera una enfermedad de la infancia, la tos ferina puede afectar a personas de todas las edades y se identifica cada vez más a menudo como causa de tos prolongada en adolescentes y adultos. En poblaciones no inmunizadas, la incidencia llega a su nivel máximo durante la edad preescolar y más de la mitad de los niños presenta la enfermedad antes de llegar a la etapa adulta. En poblaciones con inmunización intensa, como las de Norteamérica, la incidencia máxima se observa entre los lactantes <1 año de edad que no han concluido la serie de inmunización primaria de tres dosis. A finales de la década de 1990 aumentó la frecuencia de tos ferina entre adolescentes y adultos, lo que provocó la aplicación de refuerzos en adolescentes en Norteamérica en el año 2006. La carga de la enfermedad entre adolescentes ha empezado a disminuir, pero en fecha reciente los niños de 7 a 10 años de edad se han convertido en un grupo de alto riesgo. En los grandes brotes de 2010 y 2012 la frecuencia de tos ferina en niños de 10 años de edad, la mayoría de los cuales está vacunado, fue tan alta como la de los lactantes <6 meses de edad. Los adultos componen una menor proporción de los casos notificados de tos ferina que los niños y adolescentes, pero esta diferencia quizá se debe a que no se diagnostica ni notifica lo suficiente. Algunos estudios sobre cuadros clínicos de tos prolongada sugieren que la tos ferina puede ser la causa de 12 a 30% de los casos de tos en adultos que no mejoran en el transcurso de 2 semanas. En un estudio sobre la eficacia de la vacuna acelular contra tos ferina en adolescentes y adultos, la incidencia de ésta en el grupo que recibió placebo fue de 3.7 a 4.5 casos por 1 000 personas por año. Si bien en este estudio prospectivo de cohortes se obtuvo un cálculo inferior al de los estudios sobre enfermedades acompañadas de tos, sus resultados de todas formas corresponden a 600 000 a 800 000 casos de tos ferina en adultos por año en Estados Unidos.

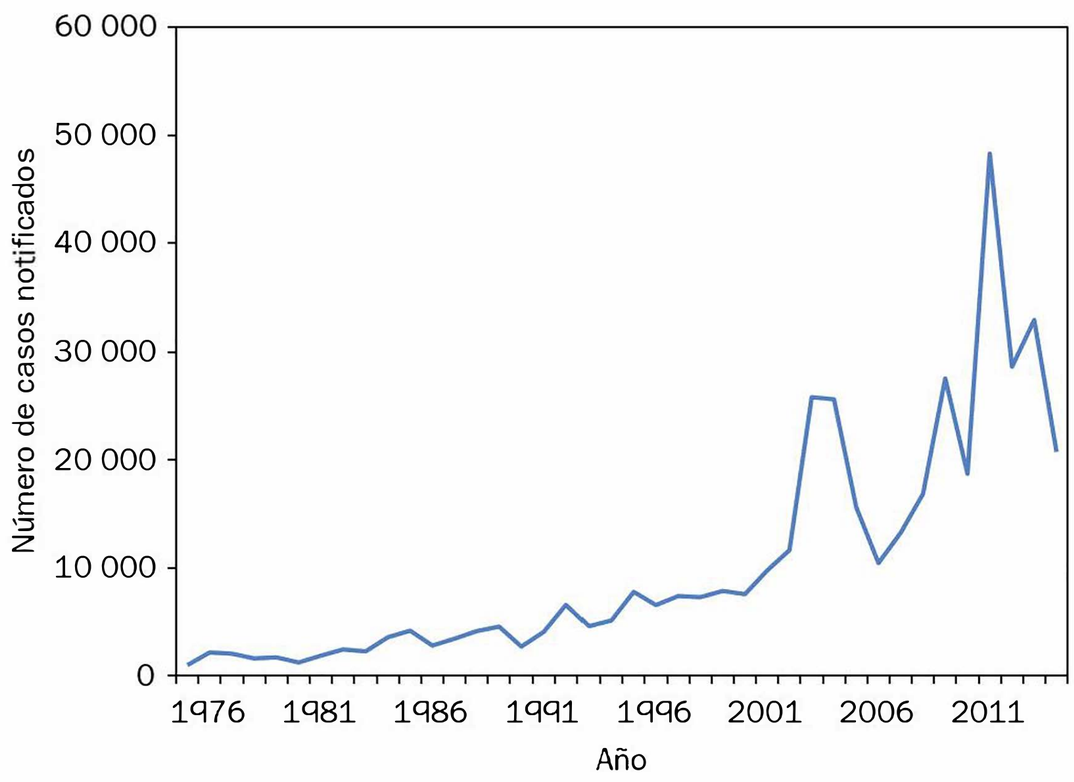


FIGURA 155-2 Casos notificados de tos ferina por año en Estados Unidos, 1976-2015. *(Tomado de Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/pertussis/survreporting/cases-by-year.html. Con acceso el 8 de enero de 2018.)*

Biblioteca Médica Virtual

Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad graves se limitan prácticamente a los lactantes. De igual forma, en Estados Unidos entre 1993 y 2004, todas las muertes por tos ferina y 86% de las hospitalizaciones por esta causa fueron en lactantes ≤3 meses de edad. Aunque los niños en edad escolar son la fuente de infección en la mayor parte de los hogares, los adultos constituyen la fuente probable de infección en lactantes de alto riesgo y pueden actuar como reservorio de la infección entre los años de epidemia.

PATOGENIA

La infección por *B. pertussis* se inicia por la unión del microorganismo a las células epiteliales ciliadas de la nasofaringe. La fijación está mediada por las adhesinas superficiales (p. ej., pertactina y hemaglutinina filamentosa), que se unen a proteínas de la superficie celular de la familia de la integrina, probablemente en conjunción con la toxina de la tos ferina. No se ha esclarecido por completo la contribución de las fimbrias en la adhesión o el mantenimiento de la infección. En el lugar de fijación, el microorganismo se multiplica, con generación de otras toxinas diversas que dañan localmente la mucosa (citotoxina traqueal, toxina dermonecrótica). *B. pertussis* altera las defensas del hospedador mediante la toxina de la tos ferina y la toxina de la adenilato-ciclasa. Se presenta invasión celular local, con persistencia intracelular de la bacteria; sin embargo, no se produce la diseminación generalizada. Las manifestaciones sistémicas (linfocitosis) son el resultado de los efectos de las toxinas.

Se conoce mal la patogenia de las manifestaciones clínicas de la tos ferina. Se desconoce qué produce la tos paroxística que constituye la característica fundamental de esta enfermedad. Se ha propuesto que la toxina de la tos ferina tiene una participación esencial. Quienes defienden este punto de vista señalan la eficacia de la prevención de los síntomas clínicos con una vacuna que contenga sólo toxoide de tos ferina. Los detractores argumentan que la toxina de la tos ferina no es el factor clave, porque también se produce tos paroxística en pacientes infectados por *B. parapertussis*, que no genera esta toxina. Se piensa que los procesos neurológicos observados en la tos ferina, como las convulsiones y la encefalopatía, son consecuencia de la hipoxia por los paroxismos de tos o la apnea, más que el efecto de productos bacterianos específicos. La neumonía por *B. pertussis*, la cual se da hasta en 10% de los lactantes con tos ferina, suele ser una infección primaria bilateral difusa. En niños mayores y en adultos con tos ferina, la neumonía se debe con frecuencia a infección bacteriana secundaria por estreptococos o estafilococos. Las muertes por tos ferina en lactantes pequeños a menudo se acompañan de gran leucocitosis e hipertensión pulmonar.

INMUNIDAD

En la tos ferina, se piensa que son importantes tanto la inmunidad humoral como la celular. Los anticuerpos contra la toxina de dicha enfermedad, contra la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias son protectores en modelos animales. En los estudios iniciales con vacunas antitosferínicas de células enteras, se observó relación de las aglutininas antitosferínicas con la protección. No se han identificado los correlativos serológicos de la protección que confieren las vacunas de la tos ferina acelulares, aunque en los estudios de eficacia de dos vacunas acelulares, la mejor correlación con la protección la mostraban los anticuerpos contra la pertactina y las fimbrias y, en menor medida, contra la toxina de la tos ferina. La duración de la inmunidad después de la vacunación contra la tos ferina con células enteras es breve y es poca la inmunidad que queda al cabo de 10 o 12 años. Los estudios recientes demuestran que la inmunidad disminuye pronto, es decir, en los primeros 2 a 4 años después de aplicar la quinta dosis de la vacuna acelular antipertusis, en niños que recibieron la vacuna para su esquema primario durante la infancia. Esta información sugiere que quizá es necesario aplicar refuerzos antes de cada 10 años, como se pensaba antes. Aunque se pensaba que la inmunidad después de la infección natural podía durar toda la vida, la evidencia serológica y epidemiológica demuestra que no es así y que los episodios subsiguientes de tos ferina clínica se previenen con la infección subclínica intermitente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tos ferina es una enfermedad tusígena prolongada con manifestaciones clínicas que varían con la edad **(cuadro 155-1)**. Aunque no es rara en adolescentes y adultos, la tos ferina clásica muy a menudo se presenta en niños preescolares y en edad escolar. Transcurrido un periodo de incubación que dura entre 7 y 10 días, surge un cuadro clínico que no se diferencia del resfriado común y que se caracteriza por coriza, lagrimeo, tos leve, febrícula y malestar. Al cabo de 1 o 2 semanas, esta *fase catarral* evoluciona a la *fase paroxística*: la tos se hace más frecuente y espasmódica con accesos repetidos de cinco a 10 golpes de tos, a veces en el transcurso de una única espiración. Es frecuente el vómito después de la tos y, en ocasiones, se expele un tapón de moco al final de un episodio. Los accesos pueden terminar con un "gallo" audible, que se produce en la inspiración rápida, con la glotis cerrada, al final del paroxismo. En el transcurso del espasmo, puede producirse una impresionante distensión de las venas del cuello, ojos saltones, protrusión lingual y cianosis. Los paroxismos se pueden desencadenar por el ruido, al comer o por el contacto físico. Entre los episodios el aspecto del paciente es normal, pero se hace evidente una fatiga creciente. La frecuencia de los paroxismos es muy variable, desde varios por hora hasta cinco a 10 en todo el día. Los episodios empeoran a menudo por la noche y pueden trastornar el sueño. La mayor parte de las complicaciones se produce durante la fase paroxística. La fiebre es infrecuente y sugiere la existencia de sobreinfección bacteriana.

CUADRO 155-1 Características clínicas de la tos ferina, por grupo de edad y situación diagnóstica

CARACTERÍSTICA	PORCENTAJE DE PACIENTES		
	ADOLESCENTES Y ADULTOS		
	CON CONFIRMACIÓN DE LABORATORIO	SIN CONFIRMACIÓN DE LABORATORIO	NIÑOS
Tos	95-100	95-100	95-100
Prolongada	60-80	60-80	60-95
Paroxística	60-90	50-90	80-95
Que trastorna el sueño	50-80	50-80	90-100
"Gallo"	10-40	5-30	40-80
Vómito tras la tos	20-50	5-30	80-90

Transcurridas 2 a 4 semanas, los episodios de tos se tornan menos frecuentes e intensos y esta variación anuncia el comienzo de la *fase de convalecencia*. Esta fase puede durar de 1 a 3 meses y se caracteriza por la desaparición gradual de los episodios de tos. Durante 6 meses a 1 año, las infecciones virales intercurrentes se pueden asociar con el recrudecimiento de la tos paroxística.

No todos los sujetos que presentan tos ferina tienen la enfermedad clásica. Las manifestaciones clínicas en los adolescentes y los adultos son con mayor frecuencia atípicas. En un estudio alemán de tos ferina en adultos, más de dos tercios tenía tos paroxística y más de un tercio emitía el gallo. La enfermedad del adulto en Norteamérica difiere de esta experiencia: la tos puede ser intensa y prolongada, pero con menor frecuencia es paroxística y el gallo es infrecuente. El vómito con la tos es el mejor parámetro de predicción de tos ferina en la tos prolongada del adulto. Otras características que predicen la enfermedad son la tos por la noche, episodios de sudación entre paroxismos y la exposición a otros sujetos con un trastorno tusígeno prolongado.

COMPLICACIONES

La tos ferina conlleva a menudo complicaciones, más frecuentes en lactantes que en niños mayores y adultos. A causa del aumento de la presión intratorácica que ocasionan los accesos de tos intensa, pueden producirse hemorragias subconjuntivales, hernias abdominales e inguinales, neumotórax y petequias en la cara y el tronco. Es posible la pérdida de peso por la disminución del aporte calórico. También hay informes de incontinencia urinaria, fractura costal, aneurisma de la arteria carótida y síncope por tos en adolescentes y adultos con tos ferina. En una serie de más de 1 100 niños <2 años de edad hospitalizados por tos ferina, 27.1% tuvo apnea, 9.4% neumonía, 2.6% convulsiones y 0.4% encefalopatía; 10 niños (0.9%) fallecieron. La neumonía tiene una frecuencia <5% entre adolescentes y adultos y aumenta después de los 50 años de edad. A diferencia de la neumonía primaria por *B. pertussis* en lactantes, la neumonía de adolescentes y adultos suele deberse a una infección secundaria por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*.

DIAGNÓSTICO

Si se observan los síntomas clásicos de tos ferina, el diagnóstico no resulta difícil. Sin embargo, sobre todo en niños mayores y adultos, no es fácil diferenciar las infecciones por *B. pertussis* y *B. parapertussis* de otras infecciones respiratorias mediante el cuadro clínico. Por tanto, habría que procurar obtener la confirmación del laboratorio en todos los casos. La linfocitosis (recuento absoluto de linfocitos >10^8 a 10^9/L) es frecuente en niños pequeños (en los cuales aquélla es inusual en otras infecciones), pero no en adolescentes o adultos. El cultivo de las secreciones nasofaríngeas sigue

Biblioteca Médica Virtual

siendo la norma estándar para el diagnóstico, si bien la detección de DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) está sustituyendo al cultivo en muchos laboratorios debido a su mayor sensibilidad y en virtud de que los resultados se obtienen con más rapidez. La técnica correcta de la PCR debe incluir cebadores para distinguir entre *B. pertussis, B. parapertussis* y *B. holmesii.* La mejor muestra se obtiene mediante aspiración nasofaríngea, en la cual un catéter de plástico flexible fino adaptado a una jeringa de 10 mL se introduce en la nasofaringe y se retira mientras se aplica succión con suavidad. Puesto que *B. pertussis* es muy sensible a la sequedad, las secreciones para cultivo habrán de inocularse sin demora en el medio apropiado (de Bordet-Gengou o de Regan-Lowe) o se irrigará el catéter con una solución salina amortiguada con fosfato para cultivo/o para PCR o para ambos. Una alternativa al aspirado es un frotis nasofaríngeo con dacrón o rayón; de nuevo, la inoculación de las placas de cultivo debe ser inmediata o se utilizará un medio de transporte apropiado (p. ej., medio de carbón activado de Regan-Lowe). Los resultados de la PCR pueden obtenerse al cabo de algunas horas; los cultivos se vuelven positivos hacia el día cinco de la incubación. Es posible diferenciar *B. pertussis* y *B. parapertussis* mediante la aglutinación con antisueros específicos o con inmunofluorescencia directa.

Los cultivos nasofaríngeos en pacientes con tos ferina no tratada permanecen positivos durante una media de 3 semanas después que comienza la enfermedad; estos cultivos se tornan negativos a los 5 días de instaurar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se desconoce la duración de una PCR positiva en la tos ferina no tratada o después del tratamiento, pero sobrepasa a la de los cultivos positivos. Puesto que gran parte del periodo durante el cual el microorganismo puede obtenerse de la nasofaringe se encuentra en la fase catarral, cuando no se sospecha la causa de la infección, sólo hay una pequeña ventana de oportunidad para el diagnóstico demostrado mediante cultivo. Los cultivos de lactantes y niños pequeños son positivos con más frecuencia que los de niños de mayor edad y adultos; esta diferencia refleja la presentación más rápida del primer grupo de edad para recibir atención médica. Aunque en algunos laboratorios quizá se cuente todavía con las pruebas de anticuerpo fluorescente directo para el análisis directo de las secreciones nasofaríngeas, no se deben emplear por su baja sensibilidad y especificidad. Se conocen informes de pseudoepidemias de tos ferina debido a resultados falsos positivos en la PCR. La mejor estandarización de la metodología para PCR tal vez resuelva este problema.

Ante las dificultades para el diagnóstico de laboratorio de la tos ferina en adolescentes y adultos, así como en cualquier paciente que haya tenido síntomas más de 4 semanas, hoy se presta cada vez más atención al diagnóstico serológico. Se han perfeccionado enzimoinmunoanálisis que detectan anticuerpos IgA e IgG contra la toxina de la tos ferina, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias, y se está valorando su reproducibilidad. Los aumentos de dos a cuatro veces en el anticuerpo sugieren tos ferina, aunque por la existencia de cierto grado de reactividad cruzada entre algunos antígenos (como la hemaglutinina filamentosa y la pertactina) en las diferentes especies de *Bordetella* se hace difícil depender para el diagnóstico de la seroconversión de un solo tipo de anticuerpo. La presentación tardía en busca de atención médica y la inmunización previa complican también el diagnóstico serológico, porque la primera muestra obtenida puede ser de hecho una muestra de la convalecencia. Los criterios para el diagnóstico serológico basado en la comparación de resultados de una sola muestra de suero con los valores establecidos de la población tienen cada vez más aceptación y es probable que la cuantificación serológica de anticuerpos contra la toxina tosferínica se convierta en un recurso estandarizado difundido y accesible para fines diagnósticos, sobre todo en brotes y vigilancia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un niño que se presenta con tos paroxística, vómito posterior a la tos y el "gallo" típico es probable que tenga una infección por *B. pertussis* o *B. parapertussis*; la linfocitosis aumenta la probabilidad de que la causa sea *B. pertussis*. Se han aislado virus, como el sincitial respiratorio y adenovirus en pacientes con tos ferina clínica, pero es probable que correspondan a una infección concomitante.

En adolescentes y adultos que a menudo no tienen tos paroxística o el "gallo" característico, el diagnóstico diferencial de la enfermedad prolongada con tos es más amplio. Debe sospecharse tos ferina cuando cualquier paciente con tos no mejora en 14 días, en presencia de tos paroxística de cualquier duración, tos seguida de vómito (en adolescentes y adultos) o cualquier síntoma respiratorio después del contacto con un caso de tos ferina confirmado por laboratorio. Otras causas que deben considerarse son infecciones por *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*, adenovirus, virus de la gripe y otros virus respiratorios. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), la presencia de enfermedad reactiva de las vías respiratorias y enfermedad por reflujo gastroesofágico son causas no infecciosas bien descritas de tos prolongada en adultos.

TRATAMIENTO

Tos ferina

ANTIBIÓTICOS

La finalidad de la antibioticoterapia es erradicar la bacteria infectante de la nasofaringe; el tratamiento no modifica mayormente la evolución clínica, a menos que se administre al principio de la fase catarral. Los macrólidos son el fármaco de elección contra la tos ferina **(cuadro 155-2)**; se ha informado sobre cepas de *B. pertussis* resistentes a los macrólidos, pero son infrecuentes. En las personas alérgicas a los macrólidos, la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol constituye una buena opción.

TRATAMIENTO DE SOSTÉN

Los lactantes pequeños sufren las mayores tasas de complicaciones y de mortalidad por tos ferina; por ello, se debe ingresar en el hospital a la mayoría de los lactantes y niños mayores con enfermedad grave. Un ambiente tranquilo puede disminuir la estimulación capaz de desencadenar los paroxismos. Algunos han propugnado el empleo de agonistas β-adrenérgicos o glucocorticoides o ambos, pero su eficacia no está demostrada. Los antitusígenos no resultan eficaces y no tienen cabida en el tratamiento de la tos ferina.

MEDIDAS DE CONTROL DE LA INFECCIÓN

Los pacientes ingresados en el hospital deben mantenerse en aislamiento respiratorio y deben seguirse las precauciones apropiadas contra la propagación de microorganismos patógenos por grandes gotitas respiratorias. Se debe mantener el aislamiento durante 5 días después del inicio del tratamiento con macrólidos o durante 3 semanas (es decir, hasta que los cultivos nasofaríngeos sean sistemáticamente negativos) en aquellos individuos que no toleran el tratamiento antimicrobiano.

PROFILAXIS

Quimioprofilaxis Como el riesgo de transmisión de *B. pertussis* en los hogares es alto, se recomienda en general quimioprofilaxis para los contactos domésticos de los casos de tos ferina. Aunque no está demostrada su eficacia, varios estudios epidemiológicos de brotes de tos ferina en centros y en la comunidad apoyan el empleo de la quimioprofilaxis. En el único estudio con asignación al azar controlado con placebo, el estolato de eritromicina (en dosis de 50 mg/kg/día repartidos en tres dosis; dosis máxima, 1 g/día) resultó eficaz para disminuir la incidencia de tos ferina confirmada desde el punto de vista bacteriológico de 67%; sin embargo, no hubo disminución en la incidencia de los casos clínicos de enfermedad. A pesar

CUADRO 155-2 Antibioticoterapia para la tos ferina

FÁRMACO	DOSIS DIARIA EN ADULTOS	FRECUENCIA	DURACIÓN (DÍAS)	COMENTARIOS
Estolato de eritromicina	1-2 g	Cada 8 h	7-14	Efectos secundarios gastrointestinales frecuentes
Claritromicina	500 mg	Cada 12 h	7	—
Azitromicina	500 mg el primer día, 1 250 mg después	Una vez al día	5	—
Trimetoprim-sulfametoxazol	160 mg de trimetoprim, 800 mg de sulfametoxazol	Cada 12 h	14	Para pacientes alérgicos a los macrólidos; la información sobre su eficacia es limitada

Biblioteca Médica Virtual

de estos resultados decepcionantes, muchas autoridades todavía recomiendan la quimioprofilaxis, sobre todo en viviendas en las que habitan personas con alto riesgo de enfermedad grave (niños <1 año de edad, embarazadas). No se dispone de datos sobre la utilización de los macrólidos más recientes en la quimioprofilaxis, pero estos fármacos suelen administrarse debido a su mayor tolerancia y eficacia.

Inmunización (Cap. 118) La clave de la prevención de la tos ferina es la inmunización activa. Después de 1940, la vacuna contra la tos ferina se utilizó de manera generalizada en Norteamérica; después, el número de casos notificados de tos ferina descendió en >90%. La vacuna anti-tos ferina de células enteras se prepara por medio del calentamiento, desactivación química y purificación de *B. pertussis* completos. No obstante su eficacia (promedio 85%; intervalo para los distintos productos de 30-100%), las vacunas contra la tos ferina de células enteras tienen efectos adversos, tanto frecuentes (fiebre; dolor en el sitio de la inyección, eritema y edema; irritabilidad), como raros (convulsiones febriles, episodios hipotónicos e hiporreactividad). Las supuestas relaciones entre la vacuna contra la tos ferina de células enteras y la encefalopatía, el síndrome de muerte súbita del lactante y el autismo, aunque no se han demostrado, han generado un activo grupo de presión contra la inmunización. La creación de las vacunas acelulares contra la tos ferina, que son eficaces pero que generan menos reacciones, ha aliviado de modo notable las preocupaciones respecto de la inclusión de la vacuna contra la tos ferina en el calendario de vacunación infantil.

Si bien se ha creado una amplia variedad de vacunas acelulares de la tos ferina, sólo algunas todavía se comercializan de manera general; todas contienen toxoide de *B. pertussis* y hemaglutinina filamentosa. Una vacuna de *B. pertussis* acelular también contiene pertactina, en tanto que otra porta pertactina y dos tipos de fimbrias. En vista de los análisis de los estudios de eficacia de fase 3, las vacunas de *B. pertussis* acelulares multicomponentes son más eficaces que las vacunas de uno o dos componentes. Sin embargo, los estudios epidemiológicos en países que usan vacunas acelulares para tos ferina con uno o dos componentes demostraron alta efectividad de la vacuna contra la enfermedad. Está demostrado que las formulaciones de vacunas acelulares de tos ferina para adultos son seguras, inmunógenas y eficaces en estudios clínicos con adolescentes y adultos; ya se recomiendan para la inmunización habitual en estos grupos en varios países.



Aunque en el mundo todavía se utilizan vacunas de células enteras de manera generalizada, para la vacunación infantil se administran sólo vacunas antitosferínicas acelulares en gran parte de los países desarrollados. En vista de la evidencia de desvanecimiento temprano de la inmunidad entre los niños que recibieron la vacuna acelular contra tos ferina en la lactancia, el *WHO Strategic Advisory Group of Experts* (SAGE) ahora recomienda usar vacuna de tos ferina con células completas para la serie de inmunización infantil primaria. En países que usan vacunas antitosferínicas acelulares en la lactancia, se recomiendan inmunizaciones de refuerzo en niños mayores, adolescentes y adultos para prevenir la tos ferina en lactantes de alto riesgo. En Norteamérica, estas vacunas se administran en una serie primaria de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, con una más de refuerzo entre las edades de 15 y 18 meses y una complementaria entre los 4 y 6 años de edad. En ese país, los adolescentes (11 a 18 años de edad) deben recibir una dosis de la formulación de la vacuna para difteria-tétanos-tos ferina acelular en la consulta médica previa a la adolescencia, y todos los adultos no vacunados deben recibir una sola dosis de esta vacuna combinada. Además, en varios países, incluidos Estados Unidos y el Reino Unido, se recomienda que todos los trabajadores de la salud de esos países se vacunen contra tos ferina, así como las mujeres durante cada embarazo para incrementar la transferencia pasiva de anticuerpos maternos al feto. En un estudio del Reino Unido, la inmunización de mujeres embarazadas ≥7 días antes del parto tuvo efectividad del 91-93% para prevenir la tos ferina en lactantes ≤3 meses de edad. La vacunación contra la tos ferina entre adolescentes estadounidenses fue de 84.6% en el año 2012, y la cobertura entre las embarazadas va en aumento (de 12.7% en 2010 a 41.7% en 2013 en una cohorte de mujeres con seguros médicos privados). Pero entre los adultos sigue siendo baja (14.2% en el año 2012). Probablemente, si mejora la cobertura de vacunación entre adultos sea posible regular mejor la tos ferina en el espectro de edades, con protección colateral de los lactantes que son demasiado pequeños como para ser vacunados. Sin embargo, a la larga será necesario crear vacunas más efectivas con protección más prolongada para contener esta enfermedad.

LECTURAS ADICIONALES

De Serres G *et al.*: Morbidity of pertussis in adolescents and adults. J Infect Dis 182:174, 2000.

Kilgore PE *et al.*: Pertussis: Microbiology, disease, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev 29:449, 2016.

Klein NP *et al.*: Waning Tdap effectiveness in adolescents. Pediatrics 137: e20153326, 2016.

Skoff TH: Sources of infant pertussis infection in the United States. Pediatrics 136:635, 2015.

World Health Organization: Pertussis vaccines: WHO position paper—August 2015. Wkly Epidemiol Rec 90:433, 2015.

156 Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos

Thomas A. Russo, James R. Johnson

CARACTERÍSTICAS Y PRINCIPIOS GENERALES

La era posantibiótica ha empezado. Para la mayoría de las personas, ésta es la primera vez en su vida que quizá no exista un tratamiento efectivo para una infección bacteriana. Las Enterobacteriaceae están a la vanguardia de esta crisis de salud pública en evolución. Por ejemplo, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideraron a las Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos como representantes de una amenaza "urgente" y "de prioridad uno, crítica", respectivamente. Las Enterobacteriaceae son la causa de un porcentaje significativo de las muertes atribuidas a las bacterias resistentes, cuyo número se calcula en 23 000 y 25 000 cada año en Estados Unidos y la Unión Europea, respectivamente, con cifras 3-5 veces más altas (*per cápita*) en los países con ingresos bajos e intermedios (p. ej. Tailandia). Estos patógenos producen una amplia variedad de infecciones en diversos sitios anatómicos, sea en individuos sanos o inmunocomprometidos. Por tanto, es necesario tener un conocimiento preciso de los cuadros clínicos y las opciones terapéuticas apropiadas para obtener los resultados óptimos. *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Morganella, Providencia, Cronobacter* y *Edwardsiella* son bacilos entéricos gramnegativos que forman parte de la familia de las enterobacterias. *Salmonella, Shigella* y *Yersinia* también forman parte de esta familia y se revisan en los **capítulos 160, 161 y 166**, respectivamente.

EPIDEMIOLOGÍA



E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Morganella, Providencia, Cronobacter y *Edwardsiella* son componentes de la microflora colónica normal de animales y seres humanos, y de la flora de diversos hábitats ambientales, como las instituciones de cuidados de largo plazo (LTCF, *long-term care facilities*) y hospitales. Como resultado, salvo por ciertos tipos microorganismo de *E. coli* enteropatógena, estos géneros son patógenos globales. La incidencia de infección por estas bacterias se halla en aumento por la combinación de una población que envejece y el incremento de la resistencia antibiótica. En los humanos sanos, *E. coli* es la especie predominante de bacilos gramnegativos (GNB, *gramnegative bacilli*) en la flora colónica; *Klebsiella* y *Proteus* son menos prevalentes. Los GNB (en particular *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus*) sólo colonizan de manera transitoria la bucofaringe y la piel de personas sanas. En cambio, en las LTCF y los hospitales diversos GNB emergen como los microbios predominantes en las superficies mucosas y cutáneas, sobre todo en relación con el uso de antibióticos, enfermedad grave y estancia prolongada. Las LTCF se han convertido en un importante reservorio de GNB resistentes. Esta colonización puede derivar en infecciones subsiguientes; por ejemplo, la colonización bucofaríngea puede causar neumonía y la colónica/perineal infección de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*). Como dato interesante, la ampicilina o amoxicilina se ha relacionado con un mayor riesgo de infección posterior por la variante hipervirulenta de *Klebsiella pneumoniae* en Taiwán; esta relación sugiere que los cambios en la cantidad o prevalencia de las bacterias colonizadoras pueden tener una influencia notoria en el riesgo de infección. La infección por *Serratia* y *Enterobacter* puede adquirirse por diversas infusiones (p. ej., fármacos, hemoderivados).

Biblioteca Médica Virtual

Las infecciones por *Edwardsiella* se contraen por exposición a ambientes de agua dulce y marinos y son más frecuentes en el sureste de Asia.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Los GNB entéricos tienen una membrana externa extracitoplásmica consistente en una bicapa lipídica con proteínas, lipoproteínas y polisacáridos relacionados (cápsula, lipopolisacárido). La membrana externa se halla en contacto con el ambiente externo, incluido el hospedador humano. Diversos componentes de la membrana externa son determinantes para la patogenia (p. ej., la cápsula) y la resistencia antibiótica (p. ej., permeabilidad de la barrera, bombas de salida). Además, los productos secretados tienen un papel importante en la infección del hospedador (p. ej., moléculas de adquisición de hierro) y la supervivencia en el nicho ambiental y la colonización (p. ej., sistemas de secreción tipo VI).

PATOGENIA

Se requieren múltiples factores de virulencia bacteriana para la patogenia de los GNB causantes de enfermedad. Los genes de virulencia especializados definen a los patógenos y les permite infectar al hospedador de manera eficiente. Los hospedadores y sus patógenos conocidos se han adaptado durante su historia evolutiva. Con el tiempo, durante el "juego de estrategia" entre el hospedador y el patógeno, han surgido mecanismos diversos y redundantes en ambas partes **(cuadro 156-1)**.

A continuación se explican los mecanismos patógenos intestinales (diarreógenos). Casi todos los miembros de la familia Enterobacteriaceae que causan infecciones extraintestinales son patógenos extracelulares, por lo que comparten ciertos rasgos patogénicos. Los principales elementos de la defensa del hospedador contra las enterobacterias, cualquiera que sea la especie, son las inmunidades innata (incluidas las barreras cutánea y mucosa intactas, la privación de nutrientes y las actividades del complemento, péptidos antimicrobianos y fagocitos especializados) y humoral. La susceptibilidad y la gravedad de la infección aumentan en caso de disfunción o deficiencia de estos componentes en los individuos. En cambio, los rasgos de virulencia de *E. coli* enteropatógena, como las cepas distintivas que pueden causar diarrea, son diferentes a los de *E. coli* patógena extraintestinal (ExPEC, *extraintestinal pathogenic E. coli*) y otros GNB que causan infecciones fuera del intestino. Esta distinción refleja las diferencias por sitio específico en los ambientes del hospedador y los mecanismos de defensa.

Una cepa determinada casi siempre tiene múltiples adhesinas para unirse con diversas células del hospedador (p. ej., en *E. coli*, fimbrias tipo 1, S y F1C; pelos P). La adquisición de nutrientes (p. ej., de hierro a través de los sideróforos) requiere muchos genes necesarios, pero no suficientes, para la patogenia. La capacidad para resistir la actividad bactericida del complemento y los fagocitos en ausencia de anticuerpos (p. ej., la conferida por la cápsula o el antígeno O de lipopolisacárido) es uno de los rasgos que definen a un patógeno extracelular. El daño hístico (p. ej., mediado por hemolisina en el caso de *E. coli*) facilita la diseminación en el hospedador. Sin duda, muchos genes de virulencia importantes aún no se han identificado **(cap. 116)**.

La capacidad para producir choque séptico es otra característica de estos géneros. Los GNB son los causantes más frecuentes de este síndrome que puede ser letal. Los modelos moleculares relacionados con microorganismos patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular pattern molecules*; p. ej., la fracción lipídica A del lipopolisacárido) inducen una respuesta proinflamatoria en el hospedador mediante receptores de reconocimiento de patrón (p. ej., receptores tipo Toll o para lectina tipo C) que activan a las vías de señalización de defensa del hospedador; si esta respuesta es excesiva, produce estado de choque **(cap. 297)**. El daño bacteriano directo al tejido del hospedador (p. ej., por toxinas) o el daño colateral por la reacción del hospedador pueden inducir la liberación de modelos moleculares relacionados con la lesión (p. ej., HMGB1) que propagan la respuesta proinflamatoria nociva del hospedador.

Existen muchas variantes antigénicas (serotipos) en la mayor parte de los géneros de GNB. Por ejemplo, *E. coli* tiene más de 150 antígenos específicos O (somáticos) y más de 80 antígenos capsulares y antígenos 53 H (flagelares). Esta variabilidad antigénica que permite evadir al sistema inmunitario y desarrollar la infección recurrente por distintas cepas de la misma especie ha impedido el desarrollo de una vacuna **(cap. 118)**.

CUADRO 156-1 Interacciones de *Escherichia coli* patógena extraintestinal con el hospedador humano: un paradigma para patógenos bacterianos gramnegativos extracelulares extraintestinales

OBJETIVO BACTERIANO	OBSTÁCULO DEL HOSPEDADOR	SOLUCIÓN BACTERIANA
Adhesión extraintestinal	Flujo de orina, cubierta mucociliar	Múltiples adhesinas (p. ej., fimbrias tipos 1, S y F1C, pelos P)
Obtención de nutrientes para el crecimiento	Secuestro de nutrientes (p. ej., por almacenamiento intracelular de hierro y eliminación extracelular mediante lactoferrina y transferrina)	Lisis celular (p. ej., hemolisina), múltiples mecanismos para competir por hierro (p. ej., sideróforos) y otros nutrientes
Evitación inicial de la actividad bactericida del hospedador	Complemento, células fagocíticas, péptidos antibióticos	Polisacárido capsular, lipopolisacárido
Diseminación (en el hospedador y entre hospedadores)	Barreras tisulares intactas	Daño hístico irritante que aumenta la excreción (p. ej., toxinas como hemolisina), invasión del endotelio cerebral
Evitación tardía de la actividad bactericida del hospedador	Inmunidad adquirida (p. ej., anticuerpos específicos), tratamiento con antibióticos	Entrada a la célula, adquisición de resistencia antimicrobiana

SÍNDROMES INFECCIOSOS

De acuerdo con el hospedador y el patógeno, los GNB pueden infectar casi cualquier *órgano* o cavidad corporal. *E. coli* puede causar infección intestinal o extraintestinal, según sea el tipo patológico particular, y *Edwardsiella tarda* puede producir infección intestinal y extraintestinal. *Klebsiella* ocasiona sobre todo infecciones extraintestinales, aunque una variante de *Klebsiella oxytoca* productora de toxina se relaciona con colitis hemorrágica.

E. coli y en menor medida *Klebsiella* causan la mayoría de las infecciones extraintestinales por GNB. Estas especies (para *K. pneumoniae*, sobre todo su variante hipervirulenta) son los patógenos más virulentos en este grupo; dicha virulencia se demuestra por su capacidad para causar infecciones graves en personas sanas y ambulatorias que viven en su comunidad. Sin embargo, los otros géneros de GNB también son importantes, en especial entre los residentes de LTCF y pacientes hospitalizados, en gran medida por la resistencia antimicrobiana intrínseca o adquirida de estos organismos, y el número creciente de personas con defensas disminuidas. La tasa de mortalidad es sustancial con muchas infecciones por GNB y se relaciona con la gravedad de la enfermedad. La neumonía, septicemia y choque séptico (de cualquier origen) representan problemas especiales y se han relacionado con una mortalidad de 20-60%.

DIAGNÓSTICO

El aislamiento de GNB de sitios estériles casi siempre indica infección, mientras que su aislamiento de sitios no estériles, en particular de heridas abiertas en tejido blando y las vías respiratorias, requiere un cuadro clínico consistente para distinguir entre la colonización y la infección. Los laboratorios de microbiología clínica incorporan cada vez más las nuevas metodologías moleculares (p. ej., espectrometría de masas con desorción/ionización mediante láser asistida por matriz con un analizador de tiempo de vuelo y la reacción en cadena de la polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*]) para aumentar la sensibilidad, exactitud y rapidez del informe en la identificación de patógenos y genes de resistencia (p. ej., *bla*KPC, NDM, OXA, CTX). Esta información puede usarse para aumentar la oportunidad del inicio y la selección exacta del tratamiento antibiótico empírico, lo que mejora los resultados.

TRATAMIENTO

Infecciones por bacilos entéricos gramnegativos

(Cap. 139) La evidencia indica que el inicio de la antibioticoterapia empírica apropiada en una etapa temprana de las infecciones por GNB (sobre todo infecciones graves) mejora los resultados. La prevalencia siempre creciente de GNB resistentes a múltiples fármacos y muy resistentes a fármacos (XDR, *extensively drug-resistant*); la discrepancia entre las tasas de resistencia publicadas (histó-

Biblioteca Médica Virtual

ricas) y actuales; y las variaciones por especies, localización geográfica, uso regional de antibióticos y sitio del hospital (p. ej., unidad de cuidados intensivos [ICU, *intensive care unit*] o pabellones) obligan a conocer los patrones emergentes de resistencia antimicrobiana para elegir el tratamiento empírico apropiado. Los factores que predicen la resistencia del aislado incluyen el uso reciente de antibióticos, una relación con la atención médica (p. ej., hospitalización reciente o en curso, diálisis, residencia en una LTCF) o viajes internacionales (p. ej., a Asia, Latinoamérica, África, sur de Europa). Es casi seguro que las tasas de resistencia se elevarán con el tiempo y es probable que sean mayores que las mostradas aquí cuando se publique este capítulo. Los datos de 2008-2014 de la *U.S. National Healthcare Safety Network* indican que la prevalencia del fenotipo con β-lactamasa de espectro extendido (ESBL, *extended-spectrum β-lactamase*) entre aislados de Enterobacteriaceae varió según la instalación de salud; es decir, 16% en las de atención de corto plazo, 38.6% para las de atención de largo plazo y 10.7% para las instalaciones de internamiento para rehabilitación, y lo mismo sucede con la resistencia a carbapenémicos (2.8, 12 y 1.9%, respectivamente). Las tasas globales de ESBL para aislados de Enterobacteriaceae de pacientes hospitalizados son semejantes en Norteamérica, Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda, y fueron más altas en Latinoamérica, Europa oriental y Asia. Quizá todavía más preocupante sea el aislamiento publicado de Enterobacteriaceae con resistencia a carbapenémicos (mediada en especial por la β-metalolactamasa de Nueva Delhi [NDM]) en pacientes ambulatorios sin factores de riesgo conocidos.

Para los pacientes bien seleccionados, mientras se esperan los resultados de susceptibilidad, quizá sea prudente usar dos fármacos con actividad potencial, si se presupone que al menos uno tendrá actividad contra el patógeno del paciente. Si se inició un régimen de amplio espectro, es indispensable cambiar al fármaco más adecuado de espectro más estrecho cuando esté disponible la información sobre la susceptibilidad antibiótica. Esta gestión responsable de los antibióticos enlentece el ciclo de selección siempre ascendente de bacterias cada vez más resistentes; disminuye la probabilidad de infección por *Clostridium difficile*; reduce los costos, y maximiza la longevidad útil de los antibióticos disponibles. De igual manera, es importante evitar el tratamiento de pacientes colonizados, pero no infectados (p. ej., que tienen un cultivo de esputo positivo sin evidencia de neumonía o un urocultivo positivo sin manifestaciones clínicas de UTI).

En la actualidad, los fármacos con actividad más confiable contra los GNB entéricos son los carbapenémicos (p. ej., meropenem), el aminoglucósido amikacina, la cefalosporina de cuarta generación cefepima, las combinaciones de inhibidor β lactámico piperacilina-tazobactam, ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam; y las polimixinas (p. ej., colistina o polimixina B). Sin embargo, hay que señalar que *Proteus, Serratia, Morganella* y *Providencia* tienen resistencia intrínseca a las polimixinas. El número de antibióticos eficaces contra ciertas enterobacterias va en descenso y existen GNB en verdad resistentes a todo. Por tanto, deben usarse de manera prudente los antibióticos disponibles.

Las β-lactamasas, que inactivan a los β lactámicos, son los mediadores más importantes de la resistencia de los GNB a estos fármacos. Aunque la disminución de la permeabilidad o la expulsión activa de los β lactámicos es menos frecuente, pueden ocurrir solas o combinadas con la resistencia mediada por la β-lactamasa.

Los GNB entéricos expresan a menudo β-*lactamasas de amplio espectro* (p. ej., TEM, SHV), que median la resistencia a muchas penicilinas y cefalosporinas de primera generación. La acción de estas enzimas se impide con los inhibidores de la β-lactamasa (p. ej., clavulanato, sulbactam, tazobactam, avibactam). En su forma nativa, por lo general no hidrolizan a las cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, ni las cefamicinas (p. ej., cefoxitina). No obstante, las variantes moleculares de TEM y SHV que tienen sustituciones de aminoácidos en ciertas posiciones críticas del péptido poseen tal capacidad hidrolítica, por lo que se refieren como ESBL, como se explica más adelante.



Las ESBL (p. ej., CTX-M, SHV, TEM) son enzimas de amplio espectro modificadas que confieren resistencia a los mismos fármacos, además de las cefalosporinas de tercera generación, aztreonam y, en algunos casos, a cefalosporinas de cuarta generación, además de los fármacos hidrolizados por β-lactamasas de amplio espectro. Los GNB que expresan ESBL también pueden tener mutaciones en la porina que reducen la captación de cefalosporinas y las combinaciones de β lactámico con inhibidor de β-lactamasa y carbapenémicos, lo que reduce más la susceptibilidad a estos β lactámicos. La prevalencia de producción de ESBL adquirida, en particular de las enzimas de tipo CTX-M, va en aumento entre los GNB de todo el mundo, en gran medida por la presencia de los genes correspondientes en grandes plásmidos transferibles, con resistencia relacionada a las fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), aminoglucósidos, tetraciclinas y (en fecha más reciente) fosfomicina,

Hasta ahora, las ESBL son más prevalentes en *K. pneumoniae, K. oxytoca* y *E. coli*, pero estas enzimas también se encuentran (y es probable que pasen inadvertidas) en todas las enterobacterias. En la actualidad, la prevalencia regional general de GNB productores de ESBL es China > Europa oriental > otras partes de Asia > Latinoamérica y África > Europa occidental, Estados Unidos, Canadá y Australia. Los viajes internacionales a regiones con alta prevalencia elevan la probabilidad de colonización con estas cepas.

Al principio, los GNB productores de ESBL se describieron en hospitales (ICU > pabellones) y en LTCF, donde había brotes relacionados con el uso difundido de cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, en los últimos 10 años la incidencia de UTI debido a *E. coli* productor de la ESBL CTX-M se incrementó en todo el mundo (incluido Estados Unidos) entre las mujeres sanas ambulatorias sin exposición a atención médica o antibióticos. El uso de antibióticos en los animales de consumo humano también ha incidido en el aumento de las ESBL.

Los carbapenémicos son los β lactámicos con actividad más confiable contra las cepas que expresan ESBL. La experiencia clínica con las alternativas es más limitada, pero para los organismos susceptibles a piperacilina-tazobactam (concentración mínima inhibitoria ≤4 μg/mL), esta combinación en dosis de 4.5 g cada 6 h puede ofrecer una alternativa para ahorrar un carbapenémico, como ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam.

La función de la tigeciclina no es clara, a pesar de su excelente actividad *in vitro*; *Proteus, Morganella* y *Providencia* tienen resistencia inherente y las concentraciones alcanzables en suero y orina son bajas. Por tanto, debe tenerse cuidado, sobre todo en infecciones graves, hasta que se tengan más datos clínicos.

Las alternativas orales para el tratamiento de cepas que expresan ESBL son limitadas. La fosfomicina y la nitrofurantoína (para *E. coli*) y quizá el pivmecilinam (no disponible en Estados Unidos) son los fármacos con actividad más confiable.

Cuando se induce o se elimina la represión de las *β-lactamasas AmpC* hasta grados altos de expresión, confieren resistencia a los mismos sustratos que las ESBL más las cefamicinas (p. ej., cefoxitina y cefotetán). Los genes que codifican a estas enzimas se localizan en los cromosomas, por lo que no tienen la resistencia vinculada con las fluoroquinolonas, TMP-SMX, aminoglucósidos y tetraciclinas que es común con las ESBL. Tales enzimas representan un problema para el médico: es posible que se desarrolle resistencia durante el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, lo que conduce al fracaso clínico, en especial en el caso de bacteriemia.

Aunque las β-lactamasas AmpC cromosómicas se encuentran en casi todos los miembros de la familia de las enterobacterias, el riesgo de inducción clínicamente relevante de grados altos de expresión o selección de los mutantes no reprimidos durante el tratamiento con cefalosporinas es mayor con *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter aerogenes*, menor con *Serratia marcescens* y *Citrobacter freundii*, y más bajo con *Providencia* y *Morganella morganii*. Además, algunas cepas raras de *E. coli, K. pneumoniae* y otras enterobacterias han adquirido plásmidos que contienen genes inducibles de β-lactamasa AmpC.

Para las cepas que expresan AmpC, los carbapenémicos son una opción terapéutica apropiada. Ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam poseen actividad *in vitro*, pero los datos clínicos son limitados. La cefalosporina de cuarta generación cefepima puede ser una opción adecuada si puede descartarse la presencia concomitante de una ESBL (una tarea que por ahora excede la capacidad de la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica) y se logra el control de la fuente. Otras alternativas para ahorrar carbapenémicos, si los aislados son susceptibles *in vitro*, son las fluoroquinolonas, piperacilina-tazobactam, TMP-SMX, tigeciclina y aminoglucósidos, aunque hay pocos datos clínicos.



Las carbapenemasas (p. ej., clase A {carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* [KPC]}), clase B (NDM, β-metalolactamasa codificada por el integrón Verona [VIM] y β-metalolactamasa imipenemasa [IMP]) y clase D [OXA-48]) confieren resistencia a los mismos fármacos que las ESBL y también a las cefamicinas y carbapenémicos. Como sucede con las ESBL, las carbapenemasas casi siempre están codificadas en grandes plásmidos transferibles, que a menudo producen resistencia vinculada a las fluoroquinolonas, TMP-SMX, tetraciclinas y

Biblioteca Médica Virtual

aminoglucósidos. La diseminación mediada por transposón (p. ej., TN4401 para KPC) también es importante. Por desgracia, las enterobacterias productoras de carbapenemasa son cada vez más frecuentes, sobre todo en Asia. La portación intestinal asintomática puede facilitar la diseminación.

La producción de carbapenemasa de esa familia de bacterias es más frecuente en *K. pneumoniae* y de manera secundaria en *E. coli*, pero se ha descrito casi en todos los miembros de la familia. La resistencia a los carbapenémicos también puede ocurrir en ausencia de producción de carbapenemasa, mediada por la síntesis de una β-lactamasa AmpC o ESBL junto con modificaciones en la permeabilidad/salida. La resistencia a cualquier carbapenémico obliga a realizar pruebas genotípicas o fenotípicas para descartar la producción de carbapenemasa, si están disponibles; la excepción a esta regla es la resistencia aislada a imipenem en *M. morganii, Proteus* y *Providencia*, que tienen una baja resistencia intrínseca. Aunque la prueba de Hodge modificada se usa de forma amplia para la confirmación fenotípica de la producción de carbapenemasa, sus limitaciones incluyen resultados positivos falsos con especies de *Enterobacter* y resultados negativos falsos con NDM.

Para el tratamiento de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, la tigeciclina y la colistina son los fármacos parenterales con actividad *in vitro* más confiables. Sin embargo, como la tigeciclina sólo alcanza concentraciones séricas y urinarias bajas, es preciso tener precaución al usarla para tratar la bacteriemia y quizá la infección de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*), aunque unos cuantos informes de casos describen cierto éxito con la tigeciclina para la UTI. La colistina tiene potencial nefrotóxico y neurotóxico. El surgimiento reciente del gen de resistencia a la colistina *mcr-1* en un plásmido estable transferible causa preocupación extrema, ya que hoy en día las polimixinas (polimixinas B y E [colistina]) constituyen una última línea de defensa contra cepas que producen metalocarbapenemasas (p. ej., NDM-1). Además, en un estudio reciente, 13% de los aislados de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos fue resistente también a la colistina de manera independiente de *mcr-1*.

Ceftazidima-avibactam tiene actividad *in vitro* contra las carbapenemasas de serina (p. ej., KPC, OXA-48), pero no contra las metalocarbapenemasas (p. ej., NDM, VIM, IMP). Sin embargo, datos clínicos escasos de un estudio retrospectivo no controlado de ceftazidima-avibactam para el tratamiento de la infección con Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos demostró eficacia subóptima y desarrollo de resistencia en 8% de la cohorte. Es factible que los aminoglucósidos tengan cierta utilidad en el tratamiento combinado, si tienen actividad *in vitro*. La fosfomicina a menudo tiene actividad *in vitro*, pero los datos clínicos son limitados. Además, es posible que se desarrolle resistencia con la monoterapia y el aumento de su uso; se ha descrito resistencia mediada por plásmidos (por *fosA3*) (lo que causa preocupación sobre la diseminación rápida), la resistencia suele ser más prevalente entre las cepas XDR, es posible que no se disponga de pruebas de susceptibilidad y no existe una formulación parenteral en Estados Unidos. Aztreonam tiene actividad contra las metalocarbapenemasas problemáticas, pero lo hidrolizan las ESBL y las β-lactamasas AmpC, que coexisten muchas veces en las cepas XDR. Los estudios en curso valoran el aztreonam más avibactam, una combinación promisoria para el tratamiento de cepas resistentes a todos los fármacos.

La resistencia extensa a los compuestos disponibles puede dejar al médico con pocas o ninguna opción terapéutica ideal. Sin embargo, el uso de un régimen que tome en cuenta el sitio de infección, las concentraciones farmacológicas alcanzables en ese sitio (p. ej., las concentraciones más altas de muchos fármacos en la orina) y los factores farmacodinámicos (p. ej., infusión prolongada de compuestos β lactámicos para mantener las concentraciones farmacológicas por arriba de la concentración mínima inhibitoria) pueden elevar la probabilidad de un resultado exitoso. De igual manera, los datos de observación sugieren que la terapéutica combinada puede ser provechosa contra Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos; hay estudios aleatorizados controlados en progreso.

La resistencia a las fluoroquinolonas casi siempre se debe a la protección o alteraciones en los sitios objetivo en la DNA girasa y la topoisomerasa IV, con o sin disminución de la permeabilidad y salida activa. La resistencia a la fluoroquinolona es cada vez más prevalente entre los GNB y se relaciona con resistencia a otras clases de fármacos; por ejemplo, 20-80% de los GNB entéricos productores de ESBL también es resistente a las fluoroquinolonas. En la actualidad, las fluoroquinolonas deben considerarse poco confiables como tratamiento empírico para las infecciones por GNB en pacientes graves.

En esta era de resistencia antibiótica creciente es crucial el cultivo local del sitio de infección antes de iniciar el antibiótico y en los pacientes con enfermedad sistémica grave deben obtenerse muestras para hemocultivo. La resistencia antibiótica no siempre se identifica con las pruebas *in vitro*; por tanto, es importante valorar la respuesta clínica al tratamiento. Además, como se explicó ya, la resistencia puede surgir durante el tratamiento por la inducción o la eliminación estable de la represión de las β-lactamasas AmpC. Asimismo, muchas veces son necesarios el drenaje de abscesos, la resección de tejido necrótico y la eliminación de cuerpos extraños infectados, la denominada algunas veces fuente de control, para lograr la curación.

Los GNB intervienen con frecuencia en las infecciones polimicrobianas, en las que se desconoce la participación de cada patógeno individual **(cap. 172)**. Aunque algunos GNB son más patógenos que otros, casi siempre es prudente, de ser posible, instituir un tratamiento con actividad contra todos los GNB identificados, ya que cada uno tiene potencial patógeno por sí mismo. Por último, para pacientes tratados al principio con un régimen empírico de amplio espectro, el esquema debe reducirse lo más pronto posible, una vez que se tengan los resultados de susceptibilidad y se obtenga respuesta al tratamiento.

PREVENCIÓN

(Cap. 137) Ciertas medidas son fáciles de aplicar para reducir el riesgo de infección. Deben adoptarse programas de regulación de antibióticos para facilitar el logro de este objetivo, que reducirá el desarrollo de resistencia. El personal de salud debe observar los protocolos de higiene de manos y la limpieza/desinfección de objetos que entran en contacto con los pacientes (p. ej., estetoscopios y manguitos para medir la presión sanguínea). Se omite el uso de dispositivos permanentes (p. ej., catéteres urinarios e intravasculares) y, cuando son necesarios, su colocación se realiza acorde con un protocolo apropiado. De igual manera, deben aplicarse protocolos para valorar cada día el uso y el retiro a la brevedad posible. De ser factible, deben evitarse los frascos ámpula con múltiples dosis. La aplicación oral de clorhexidina reduce la incidencia de neumonía entre los pacientes con ventilador. Cada vez más datos respaldan la descolonización universal (p. ej., baño con clorhexidina) para prevenir la infección en los pacientes de la ICU. La amenaza a la salud pública de las Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos ha generado recomendaciones adicionales, sobre todo para enterobacterias productoras de carbapenemasa, que son una preocupación aún mayor. Estas recomendaciones incluyen precauciones de contacto para pacientes colonizados o infectados con Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos; notificación a la instalación receptora de las instalaciones para transferir a un paciente colonizado o infectado con estos organismos; y limpieza ambiental diaria. Quizá también sean apropiadas la detección de los contactos y la vigilancia activa para identificar estas bacterias.

INFECCIONES POR *ESCHERICHIA COLI*



Las cepas de *E. coli* comparten un genoma central de casi 2 000 genes. En cambio, la capacidad de una cepa para causar infecciones y la naturaleza de tales infecciones se definen por los genes auxiliares que codifican a diversos factores de virulencia (es decir, no centrales, no esenciales). La composición del genoma accesorio de *E. coli* es fluida y se halla en proceso, como lo demostró la reciente evolución de la toxina Shiga productora de *E. coli* enteroagregante.

CEPAS COMENSALES

Por lo general, las variantes comensales de *E. coli* que constituyen la mayor parte de la microbiota intestinal facultativa normal en la mayoría de los humanos confieren beneficios al hospedador (p. ej., resistencia a la colonización con organismos patógenos). Estas cepas casi siempre carecen de los rasgos de virulencia especializados que permiten a las cepas de *E. coli* patógenas extraintestinales e intestinales generar enfermedad fuera y dentro del intestino, respectivamente. Sin embargo, incluso las cepas comensales de *E. coli* pueden participar en infecciones extraintestinales en presencia de algún factor agravante, como un cuerpo extraño (p. ej., un catéter urinario), compromiso del hospedador (p. ej., anomalías anatómicas locales o funcionales, como la obstrucción urinaria o biliar, o el compromiso inmunitario sistémico) o cuando el inóculo es grande o contiene una mezcla de especies bacterianas (p. ej., contaminación fecal de la cavidad peritoneal).

Biblioteca Médica Virtual

CEPAS PATÓGENAS EXTRAINTESTINALES



Las cepas ExPEC son los GNB entéricos que causan con mayor frecuencia infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad y relacionadas con la atención médica. La propensión emergente de estas cepas para adquirir nuevos mecanismos de resistencia antibiótica (p. ej., ESBL y producción de carbapenemasa) ha dificultado el tratamiento de la infección por ExPEC. Se reconoce que varios grupos clonales ExPEC (p. ej., ST131, ST95, ST69 y ST73) se han diseminado por todo el mundo. Se presupone que los mecanismos que explican el éxito epidemiológico de estos linajes diseminados incluyen una condición biológica superior y la adquisición de resistencia antimicrobiana, como lo demuestran los miembros de ST131 subclona *H*30-Rx, que son resistentes a las fluoroquinolonas y casi siempre expresan la ESBL CTX-M-15. Los reservorios y las vías de transmisión son un área activa de estudio, pero son más probables las vías entre humanos, de alimento a humano (p. ej., cerdo, pavo y pollo) y quizá del ambiente al hombre.

Como *E. coli* comensal (pero a diferencia de *E. coli* enteropatógena), las cepas ExPEC se encuentran a menudo en la microbiota intestinal de personas sanas y no causan gastroenteritis. La entrada desde su sitio de colonización (p. ej., colon, vagina o bucofaringe) hacia un sitio extraintestinal estéril en condiciones normales (p. ej., vía urinaria, cavidad peritoneal o pulmones) es el paso que limita la rapidez de la infección. Las cepas ExPEC adquirieron genes que codifican a diversos factores de virulencia extraintestinal y permiten a las bacterias producir infecciones fuera del tubo digestivo en hospedadores normales y comprometidos (cuadro 156-1). Estos genes de virulencia definen a ExPEC y en su mayoría son distintos de los que permiten a las cepas enteropatógenas causar enfermedad diarreica **(cuadro 156-2)**. Todos los grupos de edad, todos los tipos de hospedadores y casi todos los órganos y sitios anatómicos pueden enfermar de gravedad o morir cuando se infectan con ExPEC. Incluso los hospedadores antes sanos pueden enfermarse de gravedad o morir cuando se infectan con ExPEC. Sin embargo, los resultados adversos son más frecuentes entre los hospedadores con enfermedades concomitantes y defensas anormales. La diversidad y el efecto médico y económico de las infecciones por ExPEC son evidentes si se consideran los siguientes síndromes específicos.

Síndromes infecciosos extraintestinales

• INFECCIÓN URINARIA Las vías urinarias son el sitio que ExPEC infecta con mayor frecuencia. Es una infección en extremo frecuente entre pacientes ambulatorios, la UTI causa el 1% de las consultas ambulatorias en Estados Unidos y ocupa el segundo sitio después de la infección de vías respiratorias inferiores entre las infecciones que exigen hospitalización. Es mejor considerar las UTI por síndrome clínico (p. ej., cistitis, pielonefritis y UTI relacionadas con catéter) y en el contexto de los hospedadores específicos (p. ej., mujeres premenopáusicas, hospedadores comprometidos; **cap. 130**). *E. coli* es el patógeno individual más frecuente en todas las combinaciones de síndromes de UTI/grupo de hospedadores. Cada año, en Estados Unidos esta bacteria causa 80-90% de un cálculo de 6-8 millones de episodios de cistitis en mujeres premenopáusicas ambulatorias con vías urinarias anatómica y funcionalmente normales (esto es, cistitis no complicada). Además, 20% de las mujeres con un episodio inicial de cistitis experimenta recurrencias frecuentes.

La cistitis no complicada, el síndrome más frecuente de UTI aguda, se caracteriza por disuria, polaquiuria y dolor suprapúbico. La fiebre y el dolor en la espalda sugieren progresión a pielonefritis. Incluso con el tratamiento adecuado de la pielonefritis, la fiebre puede tardar 5 a 7 días en resolverse del todo. La fiebre persistente o ascendente y las tasas altas de neutrófilos obligan a valorar en busca de un absceso intrarrenal o perinéfrico, u obstrucción. El daño al parénquima renal y la pérdida de la función renal durante la pielonefritis ocurren sobre todo en la obstrucción urinaria, que puede ser preexistente, o raras veces aparece como fenómeno nuevo en pacientes diabéticos que desarrollan necrosis papilar renal como resultado de la infección renal. Las mujeres embarazadas tienen un riesgo alto inusual de desarrollar pielonefritis, que puede afectar el resultado del embarazo. Por tanto, la norma indica la detección prenatal y el tratamiento de la bacteriuria asintomática. La infección prostática (prostatitis), una posible complicación de la UTI en varones, puede presentarse en forma aguda (intensa) o crónica (cistitis recurrente). La pielonefritis aguda, prostatitis aguda y otras enfermedades sistémicas debidas a la UTI pueden designarse en conjunto como *infección urinaria*, *UTI febril* o *UTI sistémica*. El diagnóstico y tratamiento de la UTI, como se revisa en el **capítulo 130**, debe ajustarse al individuo; la naturaleza y sitio de la infección, y los patrones locales de susceptibilidad antibacteriana.

INFECCIÓN ABDOMINAL Y PÉLVICA El abdomen/pelvis es el segundo sitio más frecuente de infección extraintestinal por *E. coli*. En esta región se desarrolla una amplia variedad de síndromes clínicos que incluyen peritonitis aguda secundaria a contaminación fecal, peritonitis bacteriana espontánea, peritonitis relacionada con diálisis, diverticulitis, apendicitis, abscesos intraperitoneales o viscerales (hepático, pancreático, esplénico), pseudoquistes pancreáticos infectados y colangitis o colecistitis séptica. En las infecciones intraabdominales, *E. coli* puede aislarse sola o, como sucede a menudo, en combinación con otros miembros facultativos o anaerobios de la flora intestinal o ambos **(cap. 127)**.

NEUMONÍA Por lo general, *E. coli* no se considera causa de neumonía **(cap. 121)**. En realidad, los GNB entéricos sólo producen 1-3% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad, en parte porque estos organismos sólo colonizan de manera transitoria la bucofaringe en una minoría de las personas sanas. Sin embargo, las tasas de colonización oral con *E. coli* y otros GNB aumentan con la gravedad de la enfermedad y el uso de antibióticos. Sin embargo, las tasas de colonización oral con *E. coli* y otros GNB se incrementan con la gravedad de la enfermedad y el uso de antibióticos. Por consiguiente, los GNB son la causa más frecuente de neumonía en-

CUADRO 156-2 *E. coli* patógena intestinal

TIPO PATOLÓGICO	EPIDEMIOLOGÍA	SÍNDROME CLÍNICO[a]	RASGO MOLECULAR DEFINITORIO	ELEMENTO GENÉTICO CAUSANTE[b]
STEC/EHEC/ST-EAEC	Alimento, agua, persona-persona; todas las edades, países industrializados	Colitis hemorrágica, síndrome hemolítico urémico	Toxina Shiga	Bacteriófago codificante de Stx1 semejante a λ o Stx2
ETEC	Alimento, agua; niños pequeños y viajeros a países en desarrollo	Diarrea del viajero	Enterotoxinas termoestables y termolábiles, factores de colonización	Plásmidos de virulencia
EPEC	Persona-persona; niños pequeños y recién nacidos en países en desarrollo	Diarrea acuosa, diarrea persistente	Adherencia localizada, lesión por adhesión y borramiento en el epitelio intestinal	Isla de patogenicidad por plásmido de factor de adherencia EPEC (*locus* para borramiento de enterocito)
EIEC	Alimentos, agua; niños de países en desarrollo y los viajeros en esos países	Diarrea acuosa, disentería ocasional	Invasión de células epiteliales colónicas, multiplicación intracelular, diseminación de una célula a otra	Múltiples genes contenidos sobre todo en un plásmido grande de virulencia
EAEC	¿Alimentos, agua? Niños de países en desarrollo y los viajeros en ellos; todas las edades, países industrializados	Diarrea del viajero, diarrea aguda, diarrea persistente	Adherencia agregante/difusa, factores de virulencia regulados por AggR	Genes de adherencia y toxina cromosómicos o de plásmidos

EAEC, *E. coli* enteroagregante; EHEC, *E. coli* enterohemorrágica; EIEC, *E. coli* enteroinvasiva; EPEC, *E. coli* enteropatógena; ETEC, *E. coli* enterotoxigénica; ST-EAEC, *E. coli* enteroagregante productora de toxina Shiga; STEC, *E. coli* productora de toxina Shiga.

[a] Síndromes típicos; véase el texto para los detalles sobre el espectro de enfermedad.

[b] La patogenia implica múltiples genes, incluidos otros además de los listados.

Biblioteca Médica Virtual

tre los residentes de LTCF y la neumonía intrahospitalaria (60-70%) **(cap. 137)**, sobre todo entre pacientes sometidos a cirugía y los internados en la ICU (p. ej., neumonía relacionada con ventilador).

La infección pulmonar casi siempre se adquiere por una aspiración de pequeño volumen, aunque en ocasiones ocurre por diseminación hematógena, en cuyo caso puede haber infiltrados nodulares multifocales. Es frecuente la necrosis hística, quizá por citotoxinas bacterianas. A pesar de la variación institucional significativa, *E. coli* casi siempre es el tercero o cuarto GNB aislado más frecuente en la neumonía intrahospitalaria y produce 5-8% de los episodios en los estudios estadounidenses y europeos. Al margen del hospedador, la neumonía por ExPEC es una enfermedad grave, con tasas de mortalidad neta y atribuible de 20-60% y 10-20%, respectivamente.

MENINGITIS **(Cap. 133)** *E. coli* es una de las dos principales causas de meningitis neonatal; la otra es el estreptococo del grupo B. La mayoría de las cepas de *E. coli* que causan meningitis neonatal tiene el antígeno capsular K1 y proviene de un número limitado de grupos clonales relacionados con meningitis. Con frecuencia hay ventriculomegalia. Después del primer mes de edad, la meningitis por *E. coli* es poco común, ocurre sobre todo en caso de interrupción quirúrgica o traumática de las meninges o cirrosis hepática. En pacientes con cirrosis que desarrollan meningitis es probable que las meninges estén contaminadas como resultado de la eliminación hepática deficiente de la bacteriemia en la vena porta.

CELULITIS/INFECCIÓN MUSCULOESQUELÉTICA *E. coli* contribuye a menudo a infecciones de úlceras por decúbito y algunas veces a infecciones de úlceras y heridas de la extremidad inferior en pacientes diabéticos y otros con compromiso neurovascular. Es posible la osteomielitis secundaria a la diseminación contigua en este contexto. También produce celulitis o infecciones en sitios de quemaduras y heridas quirúrgicas (representa casi 10% de las infecciones en sitios quirúrgicos), en especial cuando la infección surge cerca del perineo. La osteomielitis de origen hematógeno, sobre todo en los cuerpos y discos vertebrales, se debe a *E. coli* con mayor frecuencia de lo previsto; esta bacteria causa hasta 10% de los casos en algunas series **(cap. 126)**. En ocasiones produce infección relacionada con dispositivos ortopédicos o artritis séptica y rara vez miositis hematógena. La miositis o fascitis en el muslo por *E. coli* obliga a valorar en busca de una fuente abdominal con diseminación contigua.

INFECCIÓN ENDOVASCULAR A pesar de ser una de las causas más frecuentes de bacteriemia, *E. coli* rara vez se instala en las válvulas cardiacas naturales. Cuando esto ocurre, casi siempre se debe a valvulopatía previa. Las infecciones por *E. coli* de los aneurismas, la vena porta (*pileflebitis*) y los injertos vasculares son muy infrecuentes.

INFECCIONES DIVERSAS *E. coli* puede infectar a casi cualquier órgano y sitio anatómico. Algunas veces ocasiona mediastinitis posoperatoria o sinusitis complicada y de modo infrecuente endoftalmitis, ectima gangrenoso o absceso cerebral.

BACTERIEMIA La bacteriemia por *E. coli* puede derivarse de una infección primaria en cualquier sitio extraintestinal. Además, la bacteriemia primaria por *E. coli* puede ser resultado de dispositivos intravasculares percutáneos o biopsia prostática transrectal, así como del aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal presente en los recién nacidos y en casos de neutropenia, mucositis por quimioterapia, traumatismo y quemaduras. Una cantidad semejante de casos de bacteriemia por *E. coli* se origina en la comunidad y en instituciones de salud. El aislamiento de *E. coli* en sangre casi siempre tiene relevancia clínica y por lo general se acompaña de síndrome séptico (disfunción de al menos un órgano o sistema como efecto de la septicemia) o choque séptico **(cap. 297)**.

La vía urinaria es la fuente más frecuente de la bacteriemia por *E. coli* y representa casi la mitad a dos tercios de los episodios. La bacteriemia originada en las vías urinarias es muy común en pacientes con pielonefritis, obstrucción de vías urinarias o instrumentación urinaria en presencia de orina infectada. El abdomen es el segundo origen más frecuente y causa ~25% de los episodios. Aunque la obstrucción biliar (cálculos, tumor) y la interrupción intestinal franca, que son casi siempre evidentes, son la causa de muchos de estos casos, algunas fuentes abdominales (p. ej., abscesos) son asintomáticos y es necesario identificarlos en estudios de imágenes (p. ej., CT). Por tanto, y en especial por la elevada prevalencia de bacteriuria asintomática entre los ancianos y las personas con alteraciones funcionales, el médico debe ser cauteloso para considerar las vías urinarias como el origen de la bacteriemia por *E. coli* en ausencia de signos y síntomas característicos de UTI. Las infecciones de tejido blando, hueso, pulmones y catéteres intravasculares son otras fuentes de la bacteriemia por *E. coli*.

Diagnóstico Las cepas de *E. coli* que causan infecciones extraintestinales casi siempre crecen en medios aeróbicos y anaeróbicos antes de 24 h en medios diagnósticos comunes y son fáciles de identificar en el laboratorio de microbiología clínica con base en los criterios bioquímicos habituales. Más del 90% de las cepas ExPEC son fermentadores rápidos de la lactosa y son positivos al indol.

TRATAMIENTO

Infecciones extraintestinales por *E. coli*

Antes, la mayoría de los aislados de *E. coli* era muy susceptible a una amplia variedad de antibióticos. Por desgracia ya no es así. Aunque existen diferencias geográficas, la prevalencia de resistencia es >20% para ampicilina, amoxicilina-clavulanato, cefazolina, TMP-SMX y fluoroquinolonas, incluso en las infecciones adquiridas en la comunidad. Esta resistencia impide el uso empírico de estos fármacos para infecciones graves. Un viaje fuera de Estados Unidos, la exposición previa a un antibiótico o a una situación de atención médica elevan la probabilidad de resistencia. Por fortuna, más del 90% de los aislados que causan cistitis no complicada conserva la susceptibilidad a nitrofurantoína y fosfomicina.

Las cepas productoras de ESBL son cada vez más prevalentes (8-60%), con la mayor prevalencia en Europa oriental, Asia e instituciones de salud. Una cantidad creciente de informes describe UTI adquiridas en la comunidad por cepas de *E. coli* productoras de la ESBL CTX-M. Los datos sugieren que la adquisición de cepas productoras de CTX-M y resistentes a fluoroquinolona podría ser efecto del consumo de productos de carne roja de animales tratados con cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones y fluoroquinolonas. Las opciones terapéuticas orales para estas cepas son escasas; sin embargo, los limitados datos clínicos e *in vitro* indican que para la cistitis, la fosfomicina, pivmecilinam y nitrofurantoína parecen ser opciones útiles. En general, los carbapenémicos, amikacina, piperacilina-tazobactam, ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam son los fármacos con mayor actividad predecible. Las cepas productoras de carbapenemasa también han aumentado, pero las prevalencias en la mayor parte de los sitios es <5%. La tigeciclina y las polimixinas, con o sin un segundo fármaco, son la opción más frecuente contra estos aislados tan resistentes; sin embargo, el gen de resistencia a la polimixina *mcr-1* ya se ha descrito en *E. coli* y su presencia atenúa la confiabilidad futura en las polimixinas. Ceftazidima-avibactam tiene actividad *in vitro* contra cepas que producen serina carbapenemasas, como KPC, pero no contra aquellas que elaboran metaloenzimas, como NDM-1, aunque los datos clínicos son escasos.

Dicha resistencia antimicrobiana en evolución, motivo de gran preocupación, no sólo exige el uso de fármacos de amplio espectro, sino también del fármaco de espectro estrecho más apropiado siempre que sea posible y la omisión del tratamiento en los pacientes colonizados, pero no infectados.

CEPAS ENTEROPATÓGENAS

Tipos patológicos Ciertas cepas de *E. coli* pueden causar diarrea. **(Otros patógenos intestinales relevantes se describen en los caps. 128, 129 y 160-163.)** Al menos en países industrializados, las cepas enteropatógenas de *E. coli* rara vez se encuentran en la flora fecal de personas sanas; aparecen como patógenos obligados. Estas cepas desarrollan una capacidad especial para causar enteritis, enterocolitis y colitis cuando un hospedador no expuesto antes las ingiere en cantidades suficientes. Existen al menos cinco tipos patógenos distintos de *E. coli* enteropatógena: 1) *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC, *Shiga toxin-producing E. coli*), que incluye los subgrupos de *E. coli* enterohemorrágica (EHEC, *enterohemorrhagic E. coli*) y la recién evolucionada *E. coli* enteroagregante productora de toxina Shiga (ST-EAEC, *Shiga toxin-producing enteroaggregative E. coli*); 2) *E. coli* enterotoxigénica (ETEC, *enterotoxigenic E. coli*); 3) *E. coli* enteropatógena (EPEC, *enteropathogenic E. coli*); 4) *E. coli* enteroinvasiva (EIEC, *enteroinvasive E. coli*), y 5) *E. coli* enteroagregante (EAEC, *enteroaggregative E. coli*). La *E. coli* con adherencia difusa (DAEC, *diffusely adherent E. coli*) y *E. coli* separadora celular son otros tipos patógenos putativos. Por último, una variante

Biblioteca Médica Virtual

llamada *E. coli* invasiva adherente se ha vinculado con la enfermedad de Crohn (aunque aún no se demuestra una relación causal), pero no produce enfermedad diarreica.

La transmisión ocurre sobre todo por alimento y agua contaminados por ETEC, STEC/EHEC/ST-EAEC, EIEC y EAEC, mientras que la diseminación de una persona a otra (directa o indirecta) es la principal vía de transmisión para EPEC y una vía secundaria para STEC/EHEC/ST-EAEC. La acidez gástrica confiere cierta protección contra la infección; por tanto, las personas con disminución del ácido gástrico son muy susceptibles. Los humanos son el principal reservorio (salvo por STEC/EHEC, cuyos principales portadores son los bovinos); la variedad de hospedadores parece depender de los factores de adhesión específicos de la especie. Aunque existe cierta superposición, cada patógeno tiene una combinación casi única de rasgos de virulencia que da lugar a un mecanismo patógeno intestinal distintivo (cuadro 156-2). En su mayoría, estas cepas son incapaces de causar enfermedad fuera del intestino. Mientras que la enfermedad por STEC/EHEC/ST-EAEC ocurre sobre todo en países de ingresos altos, la enfermedad por ETEC, EPEC y EIEC surge en particular en los de ingresos bajos e intermedios de Asia, África y Latinoamérica; la enfermedad por EAEC es global.

E. COLI ENTEROAGREGANTE PRODUCTORA DE TOXINA SHIGA Las cepas STEC/EHEC/ST-EAEC constituyen un grupo emergente de patógenos que causan colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*). En contraste con otros tipos patógenos, STEC/EHEC/ST-EAEC causa infecciones más a menudo en países industrializados que en las regiones en desarrollo. Varios brotes grandes producidos por consumo de vegetales crudos (p. ej., lechuga, espinaca, germinados) y carne de res poco cocida recibieron mucha atención en los medios de comunicación. Además, un grave brote en 2011, sobre todo en Alemania, incluyó una cepa EAEC que adquirió un fago codificante de la toxina Shiga, lo que generó un nuevo genotipo, ST-EAEC (O104:H4). Esta cepa se transmitió a los casos primarios a través de semillas de fenogreco germinadas, con la posterior transmisión entre personas, lo que causó >4 000 casos y 54 muertes.

Las cepas STEC son la cuarta causa más frecuente informada de diarrea bacteriana en Estados Unidos (después de *Campylobacter, Salmonella* y *Shigella*). En este grupo de organismos, O157:H7 es el serotipo más prominente, si bien muchos otros serotipos también se han relacionado con estos síndromes, incluidos O6, O26, O45, O55, O91, O103, O111, O113, O121 y O145. Los animales rumiantes domesticados, en particular el ganado bovino y los terneros jóvenes, son el principal reservorio de STEC/EHEC. La carne de res molida o suavizada con métodos mecánicos, la fuente alimentaria más frecuente de cepas de STEC/EHEC, se contamina a menudo durante el proceso. Además, el estiércol del ganado u otros animales (incluso en forma de fertilizante) puede contaminar a los vegetales (papas, lechuga, espinaca, brotes, frutas caídas, nueces, fresas) y el deslave fecal de estas fuentes puede contaminar los sistemas acuíferos. Los productos lácteos y los zoológicos de animales de granja son otras fuentes de infección.

Se calcula que $<10^2$ unidades formadoras de colonias (CFU, *colony-forming units*) de STEC/EHEC/ST-EAEC pueden causar enfermedad. Por tanto, no sólo la contaminación ligera de alimentos o el ambiente (p. ej., en el agua deglutida mientras se nada) causa enfermedad, sino que la transmisión entre personas (p. ej., en guarderías e instituciones) es una vía importante de diseminación secundaria. También existen infecciones relacionadas con el laboratorio. La enfermedad por este grupo de patógenos adopta la forma de brotes y casos esporádicos, con una incidencia máxima en el verano.



Para STEC/EHEC/ST-EAEC, la síntesis de toxina Shiga (Stx2a-g o Stx1a,c,d) es un factor crítico para el origen de la enfermedad clínica, como lo demostró el brote de 2011 por ST-EAEC. El gen *stx* se encuentra en los profagos integrados en los cromosomas y puede haber varias combinaciones de tipos y subtipos de *stx* en una cepa determinada. Las cepas de *Shigella dysenteriae* que producen la toxina Shiga relacionada Stx también pueden provocar colitis hemorrágica y HUS. Stx2 (en particular Stx2a,c,d) parece más importante que Stx1 para el desarrollo de HUS. Todas las toxinas Shiga estudiadas hasta ahora son multímeros que incluyen una subunidad A con actividad enzimática y cinco subunidades B idénticas que median la unión con las globosil ceramidas, que son glucolípidos relacionados con la membrana expresados en ciertas células del hospedador. Como en el ricino, la subunidad A divide una adenina del 28S rRNA de las células hospedadoras, lo que inhibe de manera irreversible la función ribosómica (es decir, la síntesis de proteínas) y puede conducir a la apoptosis.

Se requieren propiedades adicionales, como la tolerancia al ácido y la adherencia a la célula epitelial, para alcanzar la capacidad patógena total de las cepas STEC. La mayoría de los aislados causantes de enfermedad tiene un *locus* cromosómico para el borramiento del enterocito (LEE, *locus for enterocyte effacement*). Esta isla de patogenicidad se describió por primera vez en las cepas EPEC y contiene genes que median la adherencia a las células epiteliales intestinales y un sistema que trastoca las células hospedadoras mediante el desplazamiento de proteínas bacterianas (sistema de secreción tipo III). Las cepas EHEC conforman un subgrupo de STEC que tienen stx_1 o stx_2, además de LEE. En cambio, la cepa de ST-EAEC del brote del 2011 carecía de LEE y sin embargo se relacionó con el desarrollo de HUS en un porcentaje de pacientes (22%) mayor al promedio histórico para los brotes de STEC/EHEC (2-8%). Los datos respaldan el papel esencial de los factores de virulencia relacionados con EAEC de la cepa del 2011 (p. ej., fimbrias AAF/I, serina proteasas SigA, SepA) para la adherencia, inflamación intensa y rotura de la barrera epitelial intestinal, que a su vez aumentó el desplazamiento sistémico de Stx2a.

Después de la exposición a STEC/EHEC/ST-EAEC, la colonización del colon y quizá del íleon produce síntomas después de un periodo de incubación de 3 a 4 días. El edema colónico y una diarrea secretoria no sanguinolenta inicial pueden convertirse en el síndrome de diarrea sanguinolenta (identificada en la anamnesis o la exploración). Son comunes el dolor abdominal intenso y la presencia de leucocitos en las heces (70% de los casos), pero no la fiebre. La ausencia de fiebre puede llevar a considerar de manera errónea un trastorno no infeccioso (p. ej., intususcepción y enfermedad intestinal inflamatoria o isquémica). En ocasiones, las infecciones por *C. difficile, K. oxytoca* (véase "Infecciones por *Klebsiella*" más adelante), *Campylobacter* y *Salmonella* se manifiestan de manera similar. La enfermedad por STEC/EHEC casi siempre se autolimita y dura 5-10 días.

Una complicación infrecuente, pero temida, de la infección con cepas de STEC/EHEC es el HUS, que ocurre 2-14 días después de la diarrea, por lo general en pacientes muy jóvenes o ancianos. Las características distintivas de la infección por ST-EAEC, a diferencia de la enfermedad típica por STEC/EHEC, incluyen una mayor incidencia entre los adultos, sobre todo en mujeres jóvenes. Se calcula que >50% de todos los casos de HUS en Estados Unidos en adultos y 90% de los casos pediátricos se deben a STEC/EHEC. El desplazamiento sistémico de las toxinas Shiga media esta complicación. Los eritrocitos pueden servir como portadores de Stx hacia las células endoteliales situadas en los vasos pequeños de los riñones y el cerebro. El desarrollo subsiguiente de microangiopatía trombótica (quizá con efectos directos de la toxina en diversas células no endoteliales) origina a menudo cierta combinación de fiebre, trombocitopenia, insuficiencia renal y encefalopatía. La activación del complemento mediada por Stx también puede participar en el desarrollo de HUS. Aunque la tasa de mortalidad con el apoyo de diálisis es <10%, es probable que persista la disfunción renal y neurológica residual.



E. COLI ENTEROTOXIGÉNICA ETEC es una causa principal de diarrea endémica en países de ingresos bajos e intermedios; se calcula que ésta es la causa de 800 millones de casos al año. Después del destete, los niños de estas regiones experimentan con frecuencia episodios de infección por ETEC durante los primeros 3 años de edad. La incidencia de la infección disminuye con la edad, un patrón que se relaciona con el desarrollo de inmunidad mucosa a los factores de colonización (es decir, adhesinas). En países industrializados, la infección casi siempre es posterior a un viaje a zonas endémicas, aunque ocurren brotes ocasionales transmitidos por alimentos.

ETEC es el causante más frecuente de la diarrea del viajero, con 25-75% de los casos. La incidencia de la infección puede reducirse con la evitación prudente de los líquidos y alimentos potencialmente contaminados, en particular alimentos poco cocidos, con cáscara o no refrigerados **(cap. 119)**. La infección por ETEC es infrecuente en Estados Unidos, pero se han registrado brotes secundarios al consumo de alimentos importados de zonas endémicas. Se necesita un inóculo grande (10^6-10^8 CFU) para producir enfermedad, que casi siempre se manifiesta después de un periodo de incubación de 12-72 h.

Después de la adhesión de ETEC mediante los factores de colonización (p. ej., CFA/I, CS), la enfermedad está mediada sobre todo por una toxina termolábil (LT) y una toxina termoestable (STa). La enfermedad es de menor intensidad con cepas que sólo producen LT. Tanto LT como STa producen secreción neta de líquido por la activación de la adenilato ciclasa o la guanilato ciclasa C (STa) en el yeyuno y el íleon. El resultado es diarrea acuosa acompañada de cólicos.

LT consiste en una subunidad A y una B, con estructura y función similares respecto de la toxina del cólera. La unión sólida de la subunidad B

Biblioteca Médica Virtual

con el ganglиósido GM_1 en las células del epitelio intestinal induce el desplazamiento intracelular de la subunidad A, que funciona como ADP-ribosiltransferasa. La STa madura es un péptido de 18 o 19 aminoácidos secretados que produce un aumento de la concentración intracelular de GMP cíclico. Se producen cambios histopatológicos en el intestino delgado que siempre están ausentes en la infección por ETEC; hay moco, sangre y células inflamatorias en las heces, y fiebre.

El espectro de la enfermedad por ETEC varía desde un trastorno leve hasta un síndrome semejante al cólera que pone en peligro la vida. Aunque los síntomas casi siempre se autolimitan (por lo regular duran 3 a 5 días), la infección puede causar morbilidad significativa y la muerte (>250 000 muertes al año, en especial por hipovolemia grave) cuando el acceso a la atención médica o los líquidos adecuados para rehidratación son limitados, y cuando afecta a niños pequeños o desnutridos.



***E. COLI* ENTEROPATÓGENA** La EPEC causa enfermedad sobre todo en niños pequeños, incluidos los recién nacidos. EPEC fue el primer tipo patológico de *E. coli* reconocido como agente de enfermedad diarreica y fue la causa de brotes de diarrea infantil (incluidos algunos en cuneros de hospitales) en países industrializados entre las décadas de 1940 y 1950. En la actualidad, la infección por EPEC es causa rara de diarrea en los países desarrollados, pero es origen relevante de diarrea (esporádica y epidémica), a menudo acompañada de vómito y fiebre, en los lactantes de países en desarrollo. La lactancia reduce la incidencia de esta infección. Es posible la diseminación rápida entre personas.

Con la colonización del intestino delgado, los síntomas se desarrollan después de un breve periodo de incubación (1-2 días). La adherencia localizada inicial mediante pelos dispuestos en grupos conduce al borramiento característico de las microvellosidades con formación de pedestales parecidos a copas, ricos en actina, mediada por factores del LEE. La patogenia de la diarrea es un proceso complejo y regulado en el que la modulación celular del hospedador tiene una función importante mediante un sistema de secreción de tipo III. Las cepas que carecen de pelos formadores de grupos se clasifican como EPEC atípicas (aEPEC); cada vez más datos sustentan la participación de estas cepas como patógenos intestinales en todos los grupos de edad y entre las personas infectadas con VIH. Las heces diarreicas contienen muchas veces moco, pero no sangre. Aunque la diarrea por EPEC casi siempre se limita por sí sola (dura 5-15 días), puede persistir por semanas.



***E. COLI* ENTEROINVASIVA** EIEC, una causa relativamente infrecuente de diarrea, se identifica raras veces en Estados Unidos, si bien se han descrito algunos brotes relacionados con alimentos. En los países de ingresos bajos e intermedios, la enfermedad esporádica aparece pocas veces en niños y viajeros.

La cepa EIEC comparte muchas características genéticas y clínicas con *Shigella* y ambas evolucionaron de un ancestro común. Los dos son patógenos intracelulares con virulencia mediada por la presencia de factores específicos y la pérdida o desactivación de otros factores (genes antivirulencia), lo que al parecer ocurrió durante la transición de estos organismos de un estilo de vida extracelular a uno intracelular.

La colonización e invasión de la mucosa colónica, seguida por la multiplicación ahí y la diseminación de una célula a otra (en parte por el sistema de secreción de tipo III), conduce al desarrollo de colitis inflamatoria. Sin embargo, a diferencia de *Shigella*, EIEC sólo causa enfermedad con un inóculo grande (10^8-10^{10} CFU) y es menos virulenta; las más de las veces causa sólo diarrea acuosa leve y se resuelve en forma espontánea (7-10 días). Por lo general, el inicio sigue a un periodo de incubación de 1-3 días. En ocasiones, EIEC puede provocar un síndrome semejante a la shigelosis (disentería) caracterizado por fiebre, dolor abdominal, tenesmo y heces escasas que contienen moco, sangre y células inflamatorias.



***E. COLI* ENTEROAGREGANTE Y CON ADHERENCIA DIFUSA** La cepa EAEC se ha descrito sobre todo en países en desarrollo y niños pequeños. Sin embargo, estudios recientes indican que puede ser una causa relativamente frecuente de diarrea en todos los grupos de edad en países industrializados. EAEC también se identifica cada vez más como causa relevante de diarrea del viajero. Está muy adaptada a los humanos, el reservorio probable. Se requiere un inóculo grande para la infección, que casi siempre se manifiesta por diarrea acuosa, a veces persistente, en personas sanas, desnutridas o infectadas con VIH.

In vitro, las bacterias muestran un patrón de adherencia difuso o en "ladrillos apilados" a las células epiteliales del intestino delgado. Los factores de virulencia que parecen necesarios para producir enfermedad los regula en parte el activador de la transcripción AggR. La patogenia de la enfermedad por EAEC inicia con la adherencia intestinal, resultado de la estimulación de la producción epitelial de moco y la formación de una biopelícula bacteriana, esta última mediada por las fimbrias (AAF/I-III) y quizá por la mucinasa Pic y la dispersina. Luego se produce inflamación, lo cual causa exfoliación de las células epiteliales, así como secreción intestinal mediada por las enterotoxinas Pet, EAST-1, ShET1 y HlyE.

Algunas cepas de DAEC son capaces de causar diarrea, sobre todo en niños de 2 a 6 años de edad en algunos países en desarrollo, y es posible que produzca diarrea del viajero. Es factible que las adhesinas Afa/Dr contribuyan a la patogenia de estas infecciones.

Diagnóstico La diarrea por infección aguda puede clasificarse como no inflamatoria (casi siempre viral) e inflamatoria (por lo regular bacteriana); esta última se reconoce por la presencia de sangre o moco en las heces o una prueba positiva para leucocitos fecales o lactoferrina (cap. 128). ETEC, EPEC y DAEC producen diarrea no inflamatoria. El diagnóstico de estas infecciones requiere pruebas especializadas (p. ej., pruebas de PCR para genes específicos del tipo patógeno) que no siempre están disponibles y rara vez se necesitan porque las enfermedades se autolimitan. ETEC causa la mayoría de los casos de diarrea no inflamatoria del viajero y EAEC los menos. Casi nunca es necesario un diagnóstico definitivo (como se revisa más adelante). Si la diarrea persiste >10 días a pesar del tratamiento, deben buscarse *Giardia* o *Cryptosporidium* (o, en pacientes inmunodeprimidos, otros patógenos). La infección por EIEC, causa rara de diarrea inflamatoria en Estados Unidos, también requiere pruebas especializadas.

Los CDC recomiendan ahora que en todos los pacientes con diarrea adquirida en la comunidad, inflamatoria o no, se busque infección por STEC/EHEC/ST-EAEC mediante cultivo simultáneo (importante para la detección y control de un brote) y prueba para detección de toxina Shiga o sus genes relacionados. Las razones para ello es que no siempre hay diarrea sanguinolenta y la identificación de leucocitos fecales no tiene una sensibilidad óptima para el diagnóstico de la infección por STEC/EHEC/ST-EAEC. El uso de ambas pruebas aumenta la tasa de identificación de la infección sobre las tasas obtenidas con cualquiera de esas pruebas sola.

STEC/EHEC O157 puede identificarse mediante cultivo, al seleccionar las cepas de *E. coli* que no fermentan el sorbitol, con serotipificación subsiguiente y prueba para toxina Shiga. No existen medios selectivos o de detección para el cultivo de cepas distintas de O157 de STEC/EHEC/ST-EAEC. La detección de toxinas Shiga o sus genes mediante pruebas de enzimoinmunoabsorción del DNA y de citotoxicidad ofrece las ventajas de la rapidez más el reconocimiento de cepas de STEC/EHEC/ST-EAEC distintas de O157. Los especímenes positivos para la toxina, pero con cultivo negativo para O157, deben enviarse al laboratorio de salud pública local o estatal para pruebas especializadas.

TRATAMIENTO

Infecciones intestinales por *E. coli*

La base del tratamiento para todos los síndromes diarreicos es la hidratación y los electrólitos, lo cual es muy importante para la infección por STEC/EHEC/ST-EAEC porque la reposición apropiada del volumen reduce el daño renal y mejora el resultado.

En general, se desalienta el uso de antibióticos para evitar la diarrea del viajero, sobre todo en vista de las tasas elevadas de resistencia antibiótica. Sin embargo, en algunos pacientes (p. ej., los que no pueden sufragar una enfermedad breve o están predispuestos a la infección), es razonable el uso de rifaximina, que no se absorbe y es bien tolerada.

Cuando no hay moco ni sangre en las heces, el tratamiento temprano de la diarrea del viajero iniciado por el paciente con una fluoroquinolona o azitromicina acorta la duración de la enfermedad y la loperamida detiene los síntomas en unas cuantas horas. Aunque la disentería por EIEC se limita por sí sola, el tratamiento acelera la resolución de los síntomas, en particular en los casos graves. En cambio, debe evitarse la antibioticoterapia en la infección por STEC/EHEC/ST-EAEC (cuya presencia se sospecha por la diarrea sanguinolenta sin fiebre) porque los antibióticos aumentan la incidencia de HUS (quizá porque incrementan la síntesis y liberación de Stx). Aún no se dilucida la participación de la plasmaféresis y la inhibición de C5 (eculizumab) en el tratamiento del HUS.

Biblioteca Médica Virtual

INFECCIONES POR *KLEBSIELLA*

Desde el punto de vista médico, *K. pneumoniae* es la principal especie de *Klebsiella* y causa infecciones adquiridas en la comunidad, las LTCF y el hospital. *K. oxytoca* es en especial un patógeno en las LTCF y los hospitales. *Klebsiella* sp. son muy abundantes en el ambiente y colonizan las superficies mucosas de los mamíferos. En los humanos sanos, la prevalencia de colonización con *K. pneumoniae* es de 5-35% en el colon y 1-5% en la bucofaringe; por lo general, la piel se coloniza sólo de manera transitoria.

La mayoría de las infecciones por *Klebsiella* en países occidentales se debe a la "típica" *K. pneumoniae* (cKP) y ocurre en hospitales y LTCF. Los síndromes clínicos comunes de cKP son neumonía, UTI, infección abdominal, infección de dispositivo intravascular, infección de sitio quirúrgico, infección de tejido blando y bacteriemia subsiguiente. Las cepas de cKP han ganado notoriedad porque su propensión a adquirir determinantes de resistencia antibiótica dificulta su tratamiento. El grupo clonal ST258, muchos miembros del cual producen KPC, está en proceso de diseminarse por el mundo. La propagación de cepas productoras de NMD-1 a partir de la India a causa del turismo médico ha captado la atención de médicos y la prensa.

Además, en fecha reciente surgieron cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae* (hvKP) con diferencias fenotípicas y clínicas de cKP, reconocidas de forma inicial en Taiwán en 1986. Aunque se han registrado infecciones por hvKP en todo el mundo y en todos los grupos étnicos, la mayor parte se informa en individuos de etnias asiáticas, sobre todo de la zona de Asia-Pacífico pero también de otros sitios. Esta concentración de casos lleva a preguntarse si existe una distribución geográfica específica de la bacteria o si la causa es una mayor susceptibilidad de los hospedadores asiáticos, en particular los diabéticos. A diferencia de la situación común del vínculo con la atención médica para las infecciones por cKP en Occidente, hvKP provoca infecciones graves que ponen en peligro un órgano o la vida en personas jóvenes sanas de la comunidad, y puede diseminarse como metástasis desde los sitios de infección primaria a los ojos, sistema nervioso central y pulmones.

Al principio, la infección por hvKP se caracterizaba y distinguía de las infecciones habituales por cKP por 1) manifestación como absceso hepático piógeno adquirido en la comunidad **(fig. 156-1, *arriba*)**; 2) presencia en pacientes sin antecedente de enfermedad hepatobiliar; y 3) propensión a la diseminación metastásica a sitios distantes (11-80% de los casos). En fecha más reciente, esta variante se reconoció como la causa de diversos abscesos/infecciones extrahepáticos graves adquiridos en la comunidad en ausencia de compromiso hepático, como neumonía, meningitis, endoftalmitis **(fig. 156-1, *en medio*)**, absceso esplénico y fascitis necrosante. Los sobrevivientes sufren a menudo morbilidad catastrófica, como la pérdida de la visión o secuelas neurológicas.

K. pneumoniae, subespecie *rhinoscleromatis*, es el agente causal del rinoescleroma, una infección granulomatosa de la vía mucosa respiratoria superior que evoluciona con lentitud (durante meses o años) y causa necrosis y obstrucción ocasional de la cavidad nasal. *K. pneumoniae,* subespecie *ozaenae*, se ha referido como causa de rinitis atrófica crónica y rara vez de enfermedad invasiva en hospedadores comprometidos. *K.* (*Calymmatobacterium*) *granulomatis* se transmite por contacto sexual y es el agente causal del granuloma inguinal (donovanosis), que produce úlceras genitales crónicas **(cap. 168)**. Estas especies de *Klebsiella* casi siempre se aíslan de pacientes en climas tropicales y tienen un genoma distinto de cKP y hvKP.







FIGURA 156-1 Nueva variante hipervirulenta de *K. pneumoniae* (hvKP). *Superior:* CT abdominal de un varón vietnamita de 24 años de edad sano con anterioridad que muestra un absceso hepático primario (*flecha roja*) con diseminación metastásica al bazo (*flecha negra*). *(Por cortesía de los doctores Chiu-Bin Hsaio y Diana Pomakova.)* ***En medio:*** un varón chino de 33 años de edad previamente sano que desarrolló endoftalmitis. *(Tomado de Virulence 4:2, 1-12 Feb. 15, 2013.)* ***Inferior:*** las cepas hvKP tienen un fenotipo hipermucoviscoso (que no siempre equivale a un fenotipo mucoide). Se muestra una prueba de cuerda positiva. Sin embargo, esta prueba no tiene la sensibilidad o especificidad óptimas. Se requiere un marcador más sensible y específico.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Neumonía Aunque cKP sólo produce un pequeño porcentaje de casos de neumonía adquirida en la comunidad en países occidentales **(cap. 121)**, cKP y *K. oxytoca* son causas habituales de neumonía entre los residentes de LTCF y pacientes hospitalizados por el aumento de las tasas de colonización bucofaríngea. La ventilación mecánica es un factor de riesgo importante. En Asia y Sudáfrica, la neumonía por hvKP adquirida en la comunidad es cada vez más frecuente y a menudo ocurre en pacientes jóvenes sin enfermedades subyacentes. *Klebsiella* también es causa común de neumonía en niños con desnutrición grave en países en desarrollo.

Como en todas las neumonías por GNB entéricos, son típicas la producción de esputo purulento y la evidencia de enfermedad respiratoria. La forma con infección más temprana y menos extensa es más frecuente ahora que la descrita como típica con infiltrados lobulares y fisuras abultadas y esputo en jalea de grosella. La infección pulmonar por hvKP que se dise-

Biblioteca Médica Virtual

minó desde otros sitios (p. ej., de un absceso hepático) casi siempre incluye densidades nodulares bilaterales, más a menudo en los lóbulos inferiores. La progresión de la enfermedad puede incluir necrosis pulmonar, derrame pleural y empiema.

UTI cKP causa sólo 1-2% de los episodios de infección urinaria entre adultos por lo demás sanos, pero 5-17% de los episodios de UTI en individuos con anomalías anatómicas y funcionales de las vías urinarias, incluidas las infecciones relacionadas con catéteres urinarios permanentes. La UTI por hvKP se manifiesta más veces como absceso renal o prostático por diseminación bacteriémica y menos como infección ascendente desde la uretra y la vejiga.

Infección abdominal cKP origina un espectro de infecciones abdominales similares a las producidas por *E. coli*, pero es menos frecuente que aislarla en estos casos. hvKP es causa frecuente de absceso hepático piógeno monobacteriano adquirido; en la comunidad y en el área Asia-Pacífico se ha recuperado con frecuencia cada vez mayor durante los últimos 20 años en sustitución de *E. coli* como el patógeno más ordinario en este síndrome. hvKP se describe cada vez más a menudo como causa de peritonitis bacteriana espontánea y absceso esplénico.

Otras infecciones La celulitis e infección del tejido blando mediada por cKP y *K. oxytoca* afectan por lo general al tejido desvitalizado (p. ej., úlceras por decúbito y diabéticas, sitios de quemaduras) y a pacientes inmunodeprimidos. Los causantes de casos ocasionales de osteomielitis contigua a una infección de tejidos blandos, miositis no tropical y meningitis (tanto en el periodo neonatal como después de neurocirugía) son cKP y *K. oxytoca*. En cambio, hvKP se ha convertido en una causa frecuente de fascitis necrosante monobacteriana adquirida en la comunidad; meningitis y endoftalmitis (fig. 156-1, *en medio*), y abscesos en el cerebro y espacios subdural y epidural en todo el mundo, pero sobre todo en la cuenca Asia-Pacífico. Las cepas de *K. oxytoca* productoras de citotoxina se han referido como causa de colitis hemorrágica relacionada con antibióticos no provocada por *C. difficile.*

Bacteriemia La infección por *Klebsiella* en cualquier sitio produce bacteriemia; las infecciones de las vías urinarias, respiratorias y abdominales (en especial el absceso hepático) representan 15-30% cada una de los episodios de bacteriemia. Las infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares representan otro 5-15% y las infecciones en sitios quirúrgicos y diversas comprenden el resto. *Klebsiella* produce septicemia en recién nacidos y bacteriemia en pacientes neutropénicos. Como los GNB entéricos en general, *Klebsiella* rara vez causa endocarditis o infección endovascular.

DIAGNÓSTICO

Klebsiella es fácil de aislar e identificar en el laboratorio; casi siempre fermenta la lactosa, aunque las subespecies *rhinoscleromatis* y *ozaenae* no son fermentadoras y son negativas para el indol. Por lo general, hvKP tiene un fenotipo hipermucoviscoso **(fig. 156-1, *inferior*)**, aunque la sensibilidad y especificidad de esta prueba no están definidas y es probable que no sean óptimas. Es conveniente una mejor prueba diagnóstica para hvKP.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Klebsiella*

cKP y *K. oxytoca* tienen perfiles semejantes de resistencia antibiótica. Estas especies tienen resistencia intrínseca a la ampicilina y la ticarcilina; y la nitrofurantoína ejerce actividad consistente contra ellas. La prevalencia de la resistencia a amoxicilina-clavulanato, fluoroquinolonas y TMP-SMX suele ser >20%. La resistencia creciente está mediada sobre todo por ESBL codificadas por plásmidos (6-70%) y carbapenemasas (1-18%), con las prevalencias más altas en Europa oriental y Asia, así como entre los aislados relacionados con la atención médica. Además, se han obtenido aislados de cKP que producen ESBL CTX-M de pacientes ambulatorios sin contacto reciente con la atención médica. El tratamiento oral para la infección por *Klebsiella* productora de ESBL es más difícil que el de la infección por *E. coli* por la escasa actividad de la nitrofurantoína, la menor actividad (y quizá menor eficacia) de la fosfomicina y los limitados datos sobre pivmecilinam. El tratamiento empírico de las infecciones graves por cKP y *K. oxytoxa* con amikacina o un carbapenémico puede ser conveniente, según los patrones locales de susceptibilidad y los factores de riesgo del paciente específico.

Sin embargo, es predecible que el uso de carbapenémicos justificado por la ESBL haya seleccionado cepas de cKP y *K. oxytoca* que expresan carbapenemasas. Las opciones terapéuticas limitadas para la *Klebsiella* resistente a carbapenémicos son similares a las descritas para *E. coli*. La tigeciclina, las polimixinas (p. ej., colistina) y la ceftazidima-avibactam son los fármacos con mayor actividad *in vitro.* Sin embargo, ceftazidima-avibactam no tiene actividad contra las metalocarbapenemasas (p. ej., NDM) y ya surgió la resistencia a las polimixinas (p. ej., resistencia a la colistina mediada por *mcr-1*). Ya se describió una infección letal debida a un aislado panresistente de *K. pneumoniae* en Estados Unidos. A menudo se instituye tratamiento combinado en estas situaciones y se recomienda la consulta con los especialistas.

INFECCIONES POR *PROTEUS*

Las especies de *Proteus* son parte de la flora colónica de una amplia variedad de mamíferos, aves, peces y reptiles. La capacidad de estos bacilos gramnegativos para generar histamina a partir del pescado contaminado los incluye en la patogenia de la intoxicación escombroidea (causada por pescado) **(cap. 451)**.

Proteus mirabilis causa 90% de las infecciones por *Proteus* ocurridas en la comunidad, LTCF y hospitales. *P. vulgaris* y *P. penneris* se relacionan sobre todo con infecciones adquiridas en LTCF u hospitales. *P. mirabilis* coloniza a los humanos sanos (prevalencia, 50%) mientras que *P. vulgaris* y *P. penneri* se aíslan en especial de personas con enfermedades subyacentes. Las vías urinarias son por mucho el sitio más frecuente de infección por *Proteus*; las adhesinas, flagelos, proteasa IgA-IgG, sistemas de adquisición de hierro y ureasa son los principales factores conocidos de virulencia urinaria. Es menos frecuente que *Proteus* infecte otros sitios extraintestinales.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

UTI *P. mirabilis* produce sólo 1-2% de las UTI en mujeres sanas y las especies de *Proteus* en conjunto causan apenas 5% de las UTI hospitalarias. Sin embargo, este género bacteriano es la causa de 10-15% de los casos de UTI complicada, en particular las relacionadas con cateterización; en realidad, entre los aislados de UTI de pacientes con catéteres crónicos, la prevalencia de *Proteus* es de 20-45%. Esta elevada prevalencia se debe en parte a la síntesis bacteriana de ureasa, que hidroliza la urea hasta amoniaco y alcaliniza la orina. A su vez, la alcalinización de la orina induce la precipitación de compuestos orgánicos e inorgánicos, que contribuyen a la formación de cristales de estruvita y carbonato-apatita; desarrollo de biopelículas en los catéteres; y formación de cálculos. *Proteus* se relaciona con cálculos y biopelículas; cuando esto ocurre, casi nunca puede erradicarse sin la eliminación de los cálculos o el catéter. Con el tiempo, es posible que se formen cálculos en astas de ciervo dentro de la pelvis renal, con obstrucción e insuficiencia renal. Por tanto, las muestras urinarias con alcalinidad inexplicable deben cultivarse en busca de *Proteus* (u otro organismo que divida la urea) y la identificación de estas bacterias en la orina obliga a considerar la búsqueda de litiasis.

Otras infecciones *Proteus* puede causar neumonía (sobre todo en residentes de LTCF o pacientes hospitalizados), sinusitis hospitalaria, abscesos intraabdominales, infección de vías biliares, infección del sitio quirúrgico, infección de tejidos blandos (en particular úlceras por decúbito y diabética) y osteomielitis (casi siempre contigua); en casos raros produce miositis no tropical. Además, algunas veces *Proteus* produce meningitis neonatal y el ombligo es una fuente frecuente; esta enfermedad se complica muchas veces por un absceso cerebral. También es causa de absceso cerebral originado en el oído.

Bacteriemia La mayoría de los episodios de bacteriemia por *Proteus* surge en las vías urinarias; sin embargo, cualquiera de los sitios menos frecuentes de infección, así como los dispositivos intravasculares, son fuentes potenciales. La infección endovascular es rara, pero cuando hay endocarditis puede ser persistente y destructiva. Las especies de *Proteus* son los causantes ocasionales de septicemia en recién nacidos y de bacteriemia en pacientes neutropénicos.

Biblioteca Médica Virtual

DIAGNÓSTICO

Estos patógenos se aíslan e identifican con facilidad en el laboratorio. Casi todas las cepas son negativas a lactosa, producen H_2S y tienen motilidad pululante característica en las placas de agar. *P. mirabilis* y *P. penneri* son negativos al indol, en tanto que *P. vulgaris* es positivo. La incapacidad para producir ornitina descarboxilasa distingue a *P. penneri* de *P. mirabilis*.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Proteus*

La resistencia intrínseca de *P. mirabilis* a las tetraciclinas, cefazolina, nitrofurantoína, polimixinas y tigeciclina vuelve problemático el tratamiento de XDR. Es frecuente la resistencia adquirida a la ampicilina (intervalo de prevalencia, 15-60%), fluoroquinolonas (11-55%) y TMP-SMX (20-50%). La ampicilina-sulbactam tiende a ser más activa, con prevalencias de resistencia de 6-18%. En Estados Unidos y Canadá, la prevalencia de producción de ESBL por parte de *P. mirabilis* se mantiene baja (casi siempre <5%). Sin embargo, se han informado tasas hasta de 60% en Asia. Además, se han recuperado aislados de *P. mirabilis* que sintetizan la ESBL CTX-M de pacientes ambulatorios sin contacto reciente con instituciones de salud (véase la sección sobre el tratamiento de las infecciones extraintestinales por *E. coli* para conocer el tratamiento). *P. vulgaris* y *P. penneri* tienen un perfil de resistencia más amplio que *P. mirabilis* y la inducción o selección de variantes con pérdida estable de la represión de la β-lactamasa AmpC cromosómica pueden ocurrir con los aislados de *P. vulgaris*. Para los pacientes graves, los carbapenémicos, las cefalosporinas de cuarta generación (p. ej., cefepima), ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam y amikacina tienen excelente actividad contra *Proteus* spp. (90-100% de los aislados es susceptible).

INFECCIONES POR *ENTEROBACTER* Y *CRONOBACTER*

E. cloacae y *E. aerogenes* son causa de la mayoría de las infecciones por *Enterobacter* (65-75% y 15-25%, respectivamente); *Cronobacter sakazakii, Cronobacter malonaticus* (antes *Enterobacter sakazakii*) y *Enterobacter gergoviae* se aíslan con menor frecuencia (1% cada uno). *Enterobacter* sp. producen sobre todo infecciones relacionadas con la atención médica. Estas bacterias tienen alta prevalencia en alimentos, fuentes ambientales (incluido el equipo de las instituciones de salud) y diversos animales.

Pocos humanos sanos están colonizados, pero el porcentaje aumenta de manera significativa con la residencia en LTCF y la hospitalización. Aunque la colonización es un preámbulo importante para la infección, también existe la introducción directa a través de catéteres IV (p. ej., líquidos IV o monitores de presión contaminados). Las especies de *Enterobacter* han desarrollado extensa resistencia a antibióticos y es probable que esto haya contribuido al surgimiento de estos organismos como patógenos intrahospitalarios relevantes. Las personas que recibieron tratamiento antibiótico antes, con alguna enfermedad concomitante y que están internados en la ICU, tienen el riesgo más alto de infección. *Enterobacter* genera un espectro de infecciones extraintestinales similar al descrito para otros GNB.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Los síndromes más frecuentes que se pueden observar son neumonía, UTI (en especial la relacionada con catéter), infecciones vinculadas con dispositivos intravasculares, sitio quirúrgico y abdominal (en particular posoperatoria o relacionada con dispositivos como endoprótesis biliares). Son menos frecuentes la sinusitis hospitalaria, meningitis relacionada con procedimientos quirúrgicos (incluido el uso de monitores de presión intracraneal), osteomielitis y endoftalmitis posterior a cirugía ocular. Los recién nacidos (en especial los de bajo peso al nacer) se hallan en riesgo de infección por *C. sakazakii,* incluidas bacteriemia neonatal, enterocolitis necrosante y meningitis (que a menudo se complica por absceso cerebral o ventriculitis); se ha referido la fórmula infantil contaminada como fuente de tales infecciones. La OMS recomienda que para reducir el número inicial de bacterias, la fórmula infantil en polvo debe reconstituirse con agua caliente (>70 °C) y para limitar la multiplicación de las bacterias residuales la fórmula reconstituida debe conservarse a <5 °C o minimizar su tiempo de almacenamiento.

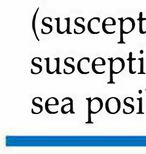
La bacteriemia por *Enterobacter* puede ser resultado de la infección en cualquier sitio anatómico. En la bacteriemia de origen desconocido deben considerarse la contaminación de líquidos o fármacos IV, componentes sanguíneos o derivados de plasma, líquidos para irrigación de catéteres, monitores de presión y equipo para diálisis, sobre todo en caso de un brote. *Enterobacter* también causa bacteriemia en individuos neutropénicos. La endocarditis por *Enterobacter* es rara, ocurre en especial con el consumo de drogas ilegales IV o en presencia de válvulas protésicas.

DIAGNÓSTICO

Enterobacter se aísla e identifica con facilidad en el laboratorio. La mayoría de las cepas es positiva para lactosa y negativa para indol.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Enterobacter*



Existe resistencia antibiótica significativa entre las cepas de *Enterobacter*. La ampicilina, ampicilina-sulbactam y las cefalosporinas de primera y segunda generaciones tienen poca o nula actividad. El uso difundido de cefalosporinas de tercera generación puede inducir o seleccionar variantes con pérdida estable de la represión de la β-lactamasa AmpC, lo que confiere resistencia a estos fármacos y a los monobactámicos (p. ej., aztreonam) y, en muchos casos, a las combinaciones de β lactámico/inhibidor de β-lactamasa. Es posible que la resistencia surja durante el tratamiento; en un estudio, este fenómeno se documentó en 20% de los aislados clínicos. La resistencia nueva debe considerarse cuando hay deterioro clínico después de la mejoría inicial y las cefalosporinas de tercera generación deben evitarse en el tratamiento de infecciones graves por *Enterobacter.*

La cefepima es estable en presencia de β-lactamasas AmpC, por lo que es una opción adecuada para las infecciones por *Enterobacter,* siempre que no haya también ESBL. La detección de ESBL en *Enterobacter* es difícil por la presencia de la β-lactamasa AmpC; no obstante, su prevalencia (sobre todo en *E. cloacae*) es variable en todo el mundo, aunque va en ascenso y ahora es de 5-50% en general. Este incremento se demuestra en los datos de 2014 de la *National Healthcare Safety Network,* que documentó resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones en 36.1% de los aislados de *Enterobacter* en Estados Unidos. La prevalencia de resistencia ha variado de 15 a 40% para piperacilina-tazobactam y de 5% a 15% para colistina; es más variable, aunque casi siempre mayor para las fluoroquinolonas. Por fortuna, los carbapenémicos, ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, amikacina y tigeciclina conservan una actividad excelente (susceptibilidad de 90-99%). Una vez que se disponga de los datos de susceptibilidad, es crucial reducir el régimen antibiótico siempre que sea posible.

INFECCIONES POR *SERRATIA*



S. marcescens produce la mayoría (>90%) de las infecciones por *Serratia,* con otras especies que se aíslan sólo en ocasiones. Este género de bacterias se encuentra sobre todo en el ambiente (incluidas las instituciones de salud), en particular en los sitios húmedos; se ha aislado de diversos animales, insectos y plantas, pero los humanos sanos rara vez están colonizados. En las LTCF y hospitales, los reservorios de las bacterias incluyen las manos y uñas de las manos del personal de salud, alimentos, leche (en las unidades neonatales), vertederos, equipo o dispositivos médicos de otro tipo, soluciones IV o fármacos parenterales (en particular los provenientes de farmacias que los preparan), jeringas precargadas y los viales de medicamentos con accesos múltiples (p. ej., heparina, solución salina), hemoderivados (p. ej., plaquetas), jabones y lociones para manos, soluciones para irrigación e incluso desinfectantes.

La infección se produce por inoculación directa (p. ej., por un líquido IV contaminado, fármacos o drogas recreativas inyectados) o por colonización (en particular de la vía respiratoria). Es más frecuente la infección esporádica, pero también existen epidemias (a menudo por cepas resistentes a múltiples fármacos en ICU de adultos y neonatales) y brotes por una fuente común. La higiene, los estándares para preparación de medicamentos, la técnica estéril y los programas de control de infecciones son medidas críticas para prevenir la infección.

Biblioteca Médica Virtual

El espectro de infecciones extraintestinales causadas por *Serratia* es similar al de otros GNB. Las especies de este género casi siempre se consideran agentes causales de infección relacionada con atención médica y representan 1-3% de todas las infecciones hospitalarias. Sin embargo, los estudios de vigilancia de laboratorio poblacionales en Canadá y Australia demostraron que las infecciones adquiridas en la comunidad son más frecuentes de lo que se pensaba. *Serratia* también es uno de los patógenos relacionados con enfermedad granulomatosa crónica.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Las vías respiratorias, vías urinarias, dispositivos intravasculares, ojos (queratitis por lente de contacto y otras infecciones oculares), heridas quirúrgicas y torrente sanguíneo (por infusiones contaminadas) son los sitios más frecuentes de infección por *Serratia;* los primeros cinco son las fuentes más frecuentes de bacteriemia por estas bacterias. Las infecciones de tejido blando (incluidas miositis, fascitis, mastitis), osteomielitis, infección abdominal y de vías biliares (posterior a procedimientos) y la artritis séptica (sobre todo por inyecciones intraarticulares) son menos frecuentes. *Serratia* sp. son causa frecuente de meningitis neonatal o posoperatoria y bacteriemia en pacientes neutropénicos. La endocarditis es rara.

DIAGNÓSTICO

Las bacterias del género *Serratia* se cultivan e identifican con facilidad en el laboratorio y por lo general son negativas para lactosa e indol. La pigmentación roja de algunas cepas de *S. marcescens* y *Serratia rubidaea* puede producir hallazgos clínicos distintivos (p. ej., leche materna o hipopión rosados, pseudohemoptisis).

TRATAMIENTO

Infecciones por *Serratia*

La mayor parte de las cepas de *Serratia* (>80%) es resistente a ampicilina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, cefalosporinas de primera generación, cefamicinas, nitrofurantoína y colistina. La inducción o selección de variantes con pérdida estable de la represión de las β-lactamasas AmpC cromosómicas pueden ocurrir durante el tratamiento. En Estados Unidos y el resto del mundo, la prevalencia de aislados productores de ESBL es en general baja (<5%), pero se han informado tasas de 20-30% en Asia y Latinoamérica. La adquisición de genes codificantes de carbapenemasa es poco común, pero va en aumento. Para los pacientes graves, los carbapenémicos, amikacina, ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam tienen la actividad más confiable (>90% es susceptible).

INFECCIONES POR *CITROBACTER*

Citrobacter freundii y *Citrobacter koseri* producen la mayoría de las infecciones humanas por este género bacteriano, que tiene similitudes epidemiológicas y clínicas con *Enterobacter*. A menudo existen especies de *Citrobacter* en el agua, alimentos, suelo y ciertos animales. *Citrobacter* es parte de la flora fecal normal en una minoría de humanos sanos, pero las tasas de colonización son más altas en las LTCF y hospitales, instituciones en las que ocurren casi todas las infecciones por *Citrobacter*. Las bacterias de este género causan 1-2% de las infecciones intrahospitalarias. Por lo general, los hospedadores afectados están inmunodeprimidos o tienen enfermedades concomitantes o rotura de la piel o barreras mucosas. *Citrobacter* causa infecciones extraintestinales similares a las descritas para otros GNB.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Hasta 40-50% de las infecciones por *Citrobacter* ocurre en las vías urinarias. Los sitios afectados con menor frecuencia incluyen las vías biliares (sobre todo en presencia de cálculos u obstrucción), vías respiratorias, sitios quirúrgicos, tejidos blandos (p. ej., úlceras por presión), peritoneo y dispositivos intravasculares. La osteomielitis (casi siempre de un foco contiguo), infección del sistema nervioso central del adulto (por neurocirugía u otra causa de alteración meníngea) y miositis son raras. *Citrobacter* (en particular *C. koseri*) también causa 1-2% de las meningitis neonatales, 50-80% de las cuales se complica por un absceso cerebral. Además, los informes de casos en adultos sugieren que la infección por *C. koseri* tiende a formar abscesos. Por lo regular, la bacteriemia se debe a UTI, infección biliar o abdominal, o infección de un dispositivo intravascular. En ocasiones, *Citrobacter* provoca bacteriemia en pacientes neutropénicos. La endocarditis y las infecciones endovasculares son raras.

DIAGNÓSTICO

Las especies de *Citrobacter* son fáciles de aislar e identificar; 35-50% de los aislados es positivo para lactosa y 100% es negativo para oxidasa. *C. freundii* es negativo a indol, mientras que *C. koseri* es positivo.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Citrobacter*

C. freundii es más resistente a antibióticos que *C. koseri*. Más del 90% de los aislados es resistente a ampicilina y cefalosporinas de primera y segunda generaciones, y >50% de las cepas es resistente a ampicilina-sulbactam. Las especies de *Citrobacter* (salvo *C. koseri*) tienen β-lactamasas AmpC; durante el tratamiento pueden ocurrir inducción o selección de variantes con pérdida estable de la represión. La prevalencia de resistencia suele variar entre 15-35% para las cefalosporinas de tercera generación, de 5-15% para piperacilina-tazobactam y fluoroquinolonas, y de 5-20% para TMP-SMX. La prevalencia de aislados productores de ESBL es <5%. Los carbapenémicos, amikacina, cefepima, tigeciclina, ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, fosfomicina y colistina tienen mayor actividad; es susceptible >90% de las cepas.

INFECCIONES POR *MORGANELLA* Y *PROVIDENCIA*

M. morganii, P. stuartii y, con menor frecuencia, *P. rettgeri* son miembros de sus géneros respectivos que causan infecciones en el humano. Las relaciones epidemiológicas, propiedades patógenas y manifestaciones clínicas de estas bacterias se asemejan a las de *Proteus* sp. Sin embargo, *Morganella* y *Providencia* son más frecuentes entre los residentes de LTCF; en menor medida afectan a pacientes hospitalizados, sobre todo por el uso crónico de un catéter urinario. En instituciones donde la administración de polimixinas y tigeciclina es amplia, estos organismos pueden volverse cada vez más frecuentes por su resistencia intrínseca a estos fármacos.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Estas especies son patógenos urinarios y causan UTI casi siempre vinculadas con la cateterización prolongada (>30 por día). Tales infecciones generan a menudo una biopelícula e incrustaciones en el catéter (a veces lo obstruyen), o inducen el desarrollo de cálculos de estruvita en la vejiga o riñones (en ocasiones con obstrucción renal y sirven como focos para recidivas). *Morganella* también se aísla muchas veces de infecciones por mordedura de serpiente.

Otros síndromes infecciosos menos frecuentes incluyen infecciones del sitio quirúrgico, tejidos blandos (en especial de úlceras por decúbito o diabéticas), sitios con quemaduras, neumonía (en particular vinculada con ventilador), dispositivo intravascular e intraabdominal. Raras veces ocurren también infecciones extraintestinales descritas para los GNB. La bacteriemia es infrecuente; cualquier sitio infectado puede servir como fuente, pero las vías urinarias representan la mayoría de los casos, las siguientes fuentes en frecuencia son los sitios quirúrgicos, tejidos blandos, hígado y vías biliares.

DIAGNÓSTICO

M. morganii y *Providencia* son fáciles de aislar e identificar. Casi todos los aislados son negativos para lactosa y positivos para indol.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Morganella* y *Providencia*

Morganella y *Providencia* pueden ser muy resistentes a los antibióticos. La mayoría de los aislados es resistente a ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefalosporinas de primera generación, nitrofurantoína, fosfomicina, tigeciclina y polimixinas; el tratamiento de las cepas XDR es en particular difícil. El inhibidor de β-lactamasa

Biblioteca Médica Virtual

tazobactam aumenta la susceptibilidad a los β lactámicos, pero el sulbactam y el ácido clavulánico no. *Morganella* y *Providencia* tienen β-lactamasas AmpC inducibles; es posible que durante el tratamiento haya inducción o selección de mutantes con pérdida estable de la represión. La prevalencia de resistencia suele variar entre 10-30% para las cefalosporinas de tercera generación, de 10-40% para las fluoroquinolonas y de 20-40% para TMP-SMX; la prevalencia es más variable para piperacilina-tazobactam. La prevalencia de aislados productores de ESBL es <5%. Los carbapenémicos, amikacina y cefepima, ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam son los fármacos con mayor actividad (>90% de los aislados es susceptible). La eliminación de un catéter colonizado o un cálculo es crucial para erradicar la UTI.

INFECCIONES POR *EDWARDSIELLA*

E. tarda es el único miembro del género *Edwardsiella* que se vincula con enfermedad humana. Esta bacteria se encuentra sobre todo en ambientes de agua dulce y marinos, y en las especies animales acuáticas relacionadas. El contagio humano ocurre durante la interacción con estos reservorios y la ingestión de animales acuáticos poco cocidos. La infección por *E. tarda* es rara en Estados Unidos, donde la adquisición ocurre en especial en la costa del Golfo de México; los casos publicados recientes provienen sobre todo de Asia. Este patógeno produce manifestaciones clínicas similares a las de *Salmonella* (como patógeno intestinal, **cap. 160**), *Vibrio vulnificus* (como patógeno extraintestinal, **cap. 163**) y *Aeromonas hydrophila* (como patógeno intestinal y extraintestinal, **cap. 153**).

SÍNDROMES INFECCIOSOS

La gastroenteritis es el principal síndrome infeccioso (50-80% de las infecciones). La manifestación más frecuente es la diarrea acuosa autolimitada, pero también produce colitis grave. La infección extraintestinal más frecuente es la de heridas por inoculación directa, a menudo relacionada con lesiones en agua dulce, marina o causadas por serpientes. Otros síndromes infecciosos se deben a la invasión del tubo digestivo y la bacteriemia subsiguiente. La mayoría de los hospedadores afectados tiene enfermedades concomitantes (p. ej., trastorno hepatobiliar, sobrecarga de hierro, cáncer o diabetes mellitus). Un síndrome con bacteriemia primaria, a veces complicado con meningitis, conlleva una mortalidad por casos del 40%. También produce abscesos viscerales (sobre todo hepático) e intraperitoneales. Se han descrito casos de endocarditis y empiema.

DIAGNÓSTICO

Aunque *E. tarda* puede aislarse e identificarse con facilidad, la mayoría de los laboratorios no busca esta bacteria de manera habitual en muestras fecales. Un rasgo bioquímico característico es la producción de sulfuro de hidrógeno.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Edwardsiella*

E. tarda es susceptible a la mayoría de los antibióticos adecuados contra GNB. Por lo general, la gastroenteritis se autolimita, pero el tratamiento con fluoroquinolonas acelera la resolución. En presencia de infección grave, las elecciones más seguras mientras se esperan los datos de susceptibilidad son las fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, carbapenémicos y amikacina, solos o combinados.

INFECCIONES POR GÉNEROS DIVERSOS

En ocasiones se aíslan bacterias de las especies de *Hafnia, Kluyvera, Cedecea, Pantoea, Ewingella, Leclercia, Raoultella,* y *Photorhabdus* en diversas muestras clínicas, como sangre, esputo, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido articular, bilis y muestras de heridas. Estas bacterias son raras y casi siempre producen infección en hospedadores comprometidos, en caso de un procedimiento invasivo o en presencia de un cuerpo extraño. Las cefalosporinasas de *Kluyvera* se han considerado como antecesoras de las ESBL CTX-M. *Kluyvera* y *Raoultella* pueden producir carbapenemasas.

LECTURAS ADICIONALES

Boisen N *et al.*: Shiga toxin 2a and enteroaggregative *Escherichia coli*—A deadly combination. Gut Microbes 6:272, 2015.

Chen L *et al.*: Notes from the field: Pan-resistant New Delhi metallo-beta-lactamase–producing *Klebsiella pneumoniae*—Washoe County, Nevada, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 66:33, 2017.

Croxen MA *et al.*: Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 26:822, 2013.

Dale AP, Woodford N: Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC): Disease, carriage and clones. J Infect 71:615, 2015.

Holy O, Forsythe S: *Cronobacter spp.* as emerging causes of healthcare-associated infection. J Hosp Infect 86:169, 2014.

Khatri A *et al.*: Community-acquired pyelonephritis in pregnancy caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 59:4375, 2015.

Lim C *et al.*: Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. Elife Sep 6:5, 2016. PMCID: PMC 5030096.

Shields RK *et al.*: Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Clin Infect Dis 63:1615, 2016.

Shon AS *et al.*: Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: A new and dangerous breed. Virulence 4:107, 2013.

Tamma PD, Rodriguez-Bano J: The use of noncarbapenem β-lactams for the treatment of extended-spectrum β-lactamase infections. Clin Infect Dis 64:942, 2017.

157 Infecciones por *Acinetobacter*

Rossana Rosa, L. Silvia Munoz-Price

DEFINICIÓN

Las bacterias del género *Acinetobacter* fueron descritas por primera vez en 1911; las nombraron *Micrococcus calcoaceticus*. Después, el género cambió de nombre muchas veces; desde 1950 se conoce como *Acinetobacter*. Este grupo lo integran cocobacilos gramnegativos, oxidasa-negativos, no móviles, no fermentadores, fáciles de recuperar en medios de cultivo estándar. La diferenciación entre *Acinetobacter* sp. con base sólo en las características fenotípicas es muy difícil. Casi siempre se necesitan métodos moleculares, como la espectrometría de masas con ionización/desorción por láser asistida por matriz acoplada con un analizador de tiempo de vuelo (MALDI-TOF-MS, *matrix-assisted laser desorption-ionization-time-of-flight mass spectrometry*) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en tiempo real para identificar *Acinetobacter baumannii*, la especie de este género que tiene mayor relevancia clínica.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

En condiciones naturales, *Acinetobacter* sp. se encuentran en el agua y el suelo; también se han recuperado de frutas y verduras. En los seres humanos, *Acinetobacter* puede encontrarse en la piel, las vías respiratorias y el tubo digestivo. *A. baumannii* puede sobrevivir la desecación ambiental por semanas; esta característica es importante para el control de infecciones, ya que permite al organismo persistir en el ambiente y equipo hospitalario.

Acinetobacter siempre se había considerado un patógeno de climas cálidos y húmedos. No obstante, en años recientes los brotes hospitalarios causados por *A. baumannii* se han informado en todo el mundo, incluso en climas templados. En Estados Unidos, los CDC calculan que hay 12 000 infecciones por *Acinetobacter* cada año, 7 300 de las cuales se deben a cepas resistentes a múltiples fármacos, con 500 muertes atribuidas. Se sospecha que el aumento en el número de infecciones con *A. baumannii* se debe a la rápida diseminación de ciertos linajes con rasgos genéticos distintivos; de los tres linajes clonales internacionales (ICL, *international clonal lineages*), ICL I y ICL II son resistentes a múltiples fármacos. El predominio de estos linajes todavía es inexplicable, aunque se propuso que esta estructura poblacional es resultado de dos oleadas de

Biblioteca Médica Virtual

expansión. La primera siguió a un cuello de botella (quizá vinculado con un nicho ecológico restringido) que ocurrió en el pasado distante. La segunda continúa y está impulsada por la rápida expansión de un número limitado de clonas resistentes a múltiples fármacos.



El análisis del pangenoma de *A. baumannii* (suma de los genomas central y prescindible) demostró que su organización se caracteriza por un pequeño genoma central y un extenso genoma accesorio o prescindible. Esta organización refleja la gran plasticidad de *A. baumannii*, que le permite adquirir material genético exógeno. Con pocas excepciones, las funciones génicas relacionadas con la virulencia se encuentran en el genoma central; esta observación sugiere una función limitada para la adquisición de nuevos rasgos de virulencia en la reciente expansión intrahospitalaria de clonas de *A. baumannii*. Los genes relacionados con la resistencia a los antimicrobianos se encuentran tanto en el genoma central como en el accesorio. En el genoma accesorio, estos genes se han encontrado en islas extranjeras, a menudo flanqueados por secuencias de integrasas, transposasas o de inserción. Este patrón sugiere la posible adquisición por transferencia génica horizontal de otras cepas de *Acinetobacter*, incluso de distintas especies bacterianas presentes en el ambiente inmediato. Se postuló la hipótesis de que la adquisición de estos genes de resistencia antimicrobiana condujo a la expansión rápida reciente de linajes clonales muy homogéneos, cuya principal diferencia de *A. baumannii* no clonal parece ser su resistencia antimicrobiana.

Infecciones relacionadas con la atención médica Las infecciones causadas por *A. baumannii* ocurren a menudo en pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*). Los factores de riesgo para la colonización e infección con este patógeno incluyen residencia en un asilo, estancia prolongada en la ICU, cateterización venosa central, traqueostomía, respiración mecánica, alimentación enteral y tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y carbapenémicos. La adquisición de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos es más frecuente entre los pacientes expuestos a estos fármacos. La diseminación de *A. baumannii* entre distintas regiones se facilita por el desplazamiento de los pacientes entre los sistemas de atención médica y por el continuo de atención a la salud. Dentro del hospital, la diseminación ambiental de *A. baumannii* se produce por la higiene manual inadecuada entre los trabajadores médicos que atienden a los pacientes colonizados o infectados y por la contaminación del equipo hospitalario, como el de terapia respiratoria y ventilación. El aire que rodea al enfermo también puede participar en la colonización ambiental con *A. baumannii*, sobre todo en áreas del hospital sin barreras entre los pacientes y con un número insuficiente de intercambios del aire.

Las cepas de *A. baumannii* identificadas en los brotes hospitalarios suelen ser resistentes a más clases de antibióticos que las cepas de la comunidad. La prevalencia de colonización con *A. baumannii* al momento del ingreso o durante la estancia en un hospital de atención aguda por un tiempo prolongado (LTACH, *long-term acute-care hospital*) o en un asilo es variable y depende de la microbiota regional. Se han descrito brotes de *A. baumannii* en hospitales de atención aguda y LTACH que "comparten" pacientes en Ohio, Michigan, Illinois e Indiana.

Infecciones extrahospitalarias En Australia y Asia se han descrito infecciones por *Acinetobacter* adquiridas fuera del hospital. Hay pocos informes sobre casos en regiones con clima templado; los pocos casos han ocurrido durante los meses cálidos y húmedos. Los factores de riesgo para la neumonía extrahospitalaria debida a este organismo incluyen antecedente de alcoholismo, diabetes mellitus, tabaquismo y neumopatía crónica.

Infecciones relacionadas con una zona de guerra Las infecciones causadas por *Acinetobacter* en zonas de guerra incluyen infecciones de piel y tejido blando relacionadas con lesiones traumáticas e infecciones del torrente sanguíneo. Las investigaciones de brotes infecciosos por *A. baumannii* entre personal militar que regresa de Irak y Afganistán sugirieron la adquisición de esta bacteria en hospitales de campaña y no la colonización de la piel antes de una lesión. Esta creencia se respalda con el descubrimiento de aislados de *A. baumannii* con características genéticas similares en superficies inanimadas en hospitales de campaña y en pacientes.

Medicina de desastres *A. baumannii* está relacionado con infecciones entre víctimas de traumatismos durante tsunamis, terremotos y ataques terroristas. Los tipos de infecciones más frecuentes en estas circunstancias son en lesiones de tejidos blandos, aunque también hay informes de infecciones sanguíneas y neumonía. Además, se han descrito brotes de infección por *A. baumannii* en ICU que atienden víctimas de desastres.

PATOGENIA

Los mecanismos de patogenia y virulencia de *Acinetobacter* sp. no se han aclarado por completo. Sin embargo, *A. baumannii* parece tener mayor potencial de virulencia que otras especies de este género, como demuestra su capacidad para crecer a 37 °C y resistir la captación por parte de macrófagos.

La colonización inicial con *A. baumannii* del hospedador y el ambiente se facilita por la capacidad del organismo para adherirse a las superficies y células humanas, y para crear biopelículas. La capacidad para formar una biopelícula tiene relación fenotípica con la síntesis de exopolisacárido y fimbrias. Una molécula sensible al quórum codificada por el gen *abaI* autoinductor de sintasa se implicó en la formación de biopelícula de *A. baumannii* en superficies no biológicas. Parece que las porinas de la membrana externa median la apoptosis celular. *A. baumannii* puede sobrevivir en ambientes hostiles dentro del hospedador y sobre superficies inanimadas mediante la modificación de la estructura de su lípido A, con descenso consecuente en la susceptibilidad a antibióticos y péptidos antimicrobianos, así como un aumento de la supervivencia en caso de desecación.

Acinetobacter sp. producen una cápsula extracelular que protege las bacterias de amenazas externas, incluida la destrucción mediada por complemento. Los estudios en modelos de ratón mostraron que las especies de *Acinetobacter* pueden aumentar la producción de su cápsula en presencia de concentraciones de antibiótico menores a las inhibidoras, una capacidad que conduce a una mayor resistencia a la destrucción mediada por el complemento y a un fenotipo hipervirulento.

La fosfolipasa C y la fosfolipasa D se identificaron como factores de virulencia en *A. baumannii*. Estas enzimas tienen efectos citotóxicos en las células epiteliales y facilitan su invasión.

Los sistemas de adquisición de hierro también son mecanismos de virulencia importantes para *A. baumannii*. Mediante la secreción de sideróforos (compuestos de unión con ion férrico con masa molecular baja), *A. baumannii* puede crecer a pesar de la deficiencia de hierro en el ambiente circundante (p. ej., el hospedador humano).

Se han identificado varios sistemas secretores de proteína en *A. baumannii*. El descrito en fecha reciente es un sistema de secreción tipo II. El sustrato de este sistema, la lipasa LipA, es necesario para el crecimiento en un medio que contenga lípidos como única fuente de carbono. Los mutantes sin los genes para el sistema de secreción tipo II o su sustrato tienen crecimiento *in vivo* defectuoso en un modelo murino neutropénico de bacteriemia. *A. baumannii* también tiene un sistema de secreción tipo VI cuya función principal parece ser secretar toxinas antibacterianas que destruyen bacterias competidoras, incluidas otras cepas de la misma especie.

Ya se caracterizó un sistema autotransportador tipo V en *A. baumannii*. En un modelo sistémico murino de infección por *Acinetobacter*, el autotransportador trimérico de *Acinetobacter* media la formación y mantenimiento de una biopelícula; la adherencia a componentes de la matriz extracelular como colágeno I, II y IV, y la virulencia.

Las vesículas de la membrana externa (OMV, *outer-membrane vesicles*) desempeñan una función especial en la secreción de proteínas. Muchas cepas de *A. baumannii* secretan OMV que contienen varios factores de virulencia, como la proteína A de la membrana externa (OmpA, *outer-membrane protein A*), proteasas y fosfolipasas. Las proteínas de membrana en las OMV inducen una potente respuesta inmunitaria innata. Varios estudios mostraron que las OMV de *A. baumannii* pueden usarse como vacuna acelular para el control efectivo de las infecciones por *A. baumannii*.

Las cepas hospitalarias de *A. baumannii* pueden desplegar múltiples mecanismos de resistencia, incluidas alteraciones en las porinas y bombas de salida, y expresión de β-lactamasas. En particular, las especies de *Acinetobacter* pueden reducir la expresión de porinas, lo que dificulta el paso de antibióticos β lactámicos al espacio periplásmico. Estas especies pueden tener una expresión excesiva de bombas bacterianas de expulsión y disminuyen la concentración de antibióticos β lactámicos en el espacio periplásmico. Las bombas de expulsión también extraen de manera activa las quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, desinfectantes y tigeciclina. Las especies de *Acinetobacter* tienen cefalosporinasas codificadas en sus cromosomas y son capaces de adquirir β-lactamasas, incluidas serina- y metalo β-lactamasas. Las β-lactamasas AmpC son β-lactamasas clase C intrínsecas a todas las cepas de *A. baumannii*. Aunque estas enzimas se expresan en concentraciones bajas y no son inducibles, la adición de la secuencia de inserción *ISAba1* junto al gen de AmpC aumenta la producción de β-lactamasa, lo que produce resistencia a las cefalosporinas.

La resistencia a carbapenémicos de las especies de *Acinetobacter* está más relacionada con el surgimiento de oxacilinasas del grupo 2d de clase D Ambler, algunas de las cuales son intrínsecas y cromosómicas (p. ej., semejante a OXA-51), mientras que otras son adquiridas y se encuentran

Biblioteca Médica Virtual

en plásmidos o se codifican en cromosomas (p. ej., semejante a OXA-23, 24 [semejante a 33, semejante a 40], semejante a 58, semejante a 143 y semejante a 235).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neumonía *A. baumannii* es una causa notoria de neumonía hospitalaria, más frecuente entre pacientes que requieren respiración mecánica prolongada. El inicio de la enfermedad tiende a ser más tardío que en la causada por otros bacilos gramnegativos; sin embargo, las manifestaciones clínicas de la neumonía hospitalaria o relacionada con el ventilador causada por *A. baumannii* son similares a los de la causada por otros patógenos nosocomiales. Por tanto, los indicadores más frecuentes de infección incluyen fiebre y aumento en la producción de esputo. En la mayoría de los casos, el resultado positivo en los cultivos de vías respiratorias representan un desafío para el médico, ya que la colonización con *A. baumannii* es un factor de riesgo para la infección misma. Los datos radiográficos son inespecíficos y pueden incluir consolidación lobular y derrames pleurales, pero es raro encontrar cavitación. Las tasas de mortalidad neta relacionadas con la neumonía hospitalaria por *A. baumannii* informadas son de hasta 65%. Sin embargo, como estas infecciones ocurren en pacientes débiles, su mortalidad atribuible ha sido difícil de establecer.

La neumonía extrahospitalaria causada por *A. baumannii* es una enfermedad relativamente rara. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, síntomas respiratorios intensos y disfunción multiorgánica. Los pacientes a menudo tienen tos con producción de esputo purulento, disnea y dolor torácico. Por lo general, los estudios de imagen muestran consolidación lobular. Las tasas de mortalidad por este proceso son >50%.

Infecciones del torrente sanguíneo Las infecciones sanguíneas por *A. baumannii* son más frecuentes entre pacientes de la ICU y casi siempre ocurren en presencia de un catéter venoso central o como complicación de la neumonía hospitalaria o relacionada con el ventilador. Hay informes de crecimiento polimicrobiano en 20-36% de los episodios de bacteriemia. La fiebre es el signo más frecuente de infección (se desarrolla en >95% de los casos); la presentación con choque séptico y coagulopatía intravascular diseminada se describe hasta en 25 y 30% de los pacientes, de forma respectiva. Las infecciones sanguíneas con *A. baumannii* a menudo generan mayores costos de hospitalización y estancias más prolongadas en la ICU. Las tasas de mortalidad neta por esta infección son de hasta 40%; no obstante, las tasas pueden llegar al 70% de las infecciones por aislados resistentes a los carbapenémicos. En pacientes con infecciones causadas por cepas con resistencia extrema a los fármacos, se cree que los malos resultados se deben a los retrasos en el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado.

Infecciones de la piel y tejido blando Se han descrito especies de *Acinetobacter* como parte de la microbiota cutánea, aunque la mayoría de los organismos de este género que colonizan la piel no se relaciona con infecciones hospitalarias. Es difícil distinguir entre la infección y la colonización de una herida. Las heridas por proyectil de arma de fuego y la presencia de dispositivos ortopédicos de fijación externa son frecuentes entre los pacientes con infecciones por *A. baumannii* en la piel y el tejido blando relacionadas con traumatismos en combate. El informe de una serie de casos de ocho pacientes del ejército estadounidense describió el cuadro clínico de las infecciones con evolución de una apariencia edematosa en *piel de naranja* a una apariencia de lija con vesículas y luego a un proceso necrosante con ampollas hemorrágicas. Otra serie de casos también incluyó fascitis necrosante. *A. baumannii* es un patógeno importante en las unidades para quemados de todo el mundo. Las quemaduras grandes proporcionan las condiciones ideales para esta bacteria y facilitan la transmisión de un paciente a otro. La presencia de *A. baumannii* en las heridas contribuye al retraso en la cicatrización y a la pérdida de injertos. Además, la colonización de una herida es un factor de riesgo para las infecciones sanguíneas entre los pacientes con quemaduras extensas.

Hay informes de infecciones por *A. baumannii* secundarias al traumatismo de tejidos blandos en caso de desastres naturales, como tsunamis y terremotos. La implicación es que *A. baumannii* debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las infecciones del tejido blando después de la exposición a ambientes tropicales y subtropicales.

Infecciones de vías urinarias *A. baumannii* es una causa poco frecuente de infecciones urinarias. La mayoría de los casos informados es de infecciones relacionadas con un catéter, reflejo de la capacidad de *A. baumannii* para formar biopelículas en estos dispositivos. Se han publicado unos cuantos reportes de infecciones extrahospitalarias en presencia de nefrolitiasis y después de trasplante renal.

Meningitis Hay informes de infecciones del sistema nervioso central (SNC) con *A. baumannii* en el contexto de brotes, lesiones traumáticas, procedimientos neuroquirúrgicos y drenajes ventriculares externos. Una serie de casos describió un exantema petequial hasta en 30% de los pacientes. Es posible que las especies de *Acinetobacter* tengan apariencia similar a *Neisseria meningitidis* en la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo; ambos se ven como cocos gramnegativos en pares.

Otras infecciones diversas Hay informes de unos cuantos casos de queratitis por *A. baumannii* relacionada con el uso de lentes de contacto. También se han descrito casos de endocarditis nativa y con válvula prostética.

TRATAMIENTO

Infecciones por Acinetobacter

El tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter* es difícil porque esta bacteria puede desarrollar resistencia a la mayoría de los antibióticos disponibles. Por tanto, la elección del tratamiento empírico debe basarse en la epidemiología local y en el estado de colonización del paciente. El tratamiento definitivo debe determinarse con pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Las opciones antibióticas para el tratamiento de las infecciones causadas por *A. baumannii* se presentan en el **cuadro 157-1**.

Acinetobacter sp. tienen β-lactamasas intrínsecas que desactivan las cefalosporinas de primera y segunda generaciones. Mediante la adquisición de β-lactamasas de espectro extendido, los organismos también pueden volverse resistentes a cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones. No obstante, cuando el aislado es susceptible, los β lactámicos son los fármacos de elección para tratar infecciones por *A. baumannii*. Entre los inhibidores de β-lactamasa, el sulbactam tiene actividad contra *A. baumannii* y es tan efectivo como los carbapenémicos y las polimixinas.

Los carbapenémicos han sido los fármacos de elección para tratar infecciones invasivas o adquiridas en el hospital. Por desgracia, los datos de la vigilancia en hospitales de Estados Unidos muestran que hasta 50% de los aislados de *A. baumannii* recuperados en las ICU son resistentes a carbapenémicos; las tasas de resistencia son incluso más altas en todo el mundo.

Los aminoglucósidos tienen poca utilidad contra *A. baumannii* por la toxicidad y falta de penetración pulmonar. Las formulaciones inhaladas de tobramicina se han usado con éxito variable.

Las polimixinas son detergentes catiónicos que cayeron en desuso debido a la toxicidad renal y neurológica. *In vitro* son los agentes más activos contra *A. baumannii* resistente a carbapenémicos. La colistina se ha usado en formulaciones intravenosas e inhaladas, aunque aún no se corrobora la dosis óptima.

La tigeciclina es una glicilciclina con actividad clínica contra *A. baumannii*. Sólo alcanza concentraciones séricas bajas, por lo que no puede usarse para infecciones sanguíneas. La susceptibilidad de los aislados es variable, sobre todo en caso de un brote; se ha informado del surgimiento de resistencia durante el tratamiento.

La minociclina es una tetraciclina con efecto bacteriostático en *A. baumannii*. Se han notado actividad sinérgica y bactericida cuando la minociclina se usa combinada con colistina o un carbapenémico.

La fosfomicina es un inhibidor de la síntesis de peptidoglucano que no tiene actividad directa contra *A. baumannii*, pero se ha observado que es sinérgico *in vitro* en combinación con colistina o sulbactam. Los datos clínicos muestran tasas más altas de curación microbiológica, pero no diferencias en la respuesta clínica, con combinaciones de fosfomicina y colistina.

Los datos *in vitro* que favorecen el tratamiento combinado con colistina en muchos regímenes diferentes que incluyen un carbapenémico (imipenem, meropenem), rifampicina, minociclina, ceftazidima, azitromicina, doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazol o ampicilina-sulbactam. Sin embargo, los datos clínicos no muestran que tal combinación terapéutica sea superior a la colistina sola.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Las infecciones causadas por *A. baumannii* se acompañan de tasas elevadas de mortalidad. Se cree que los factores que contribuyen a la mortalidad más alta incluyen la gravedad de la enfermedad subyacente y la resistencia farmacológica de la cepa infectante.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 157-1 Opciones terapéuticas para las infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a múltiples fármacos

ANTIBIÓTICO	POSOLOGÍA[a]	COMENTARIOS
Sulbactam	3-9 g/día (9-27 g/día si se administra combinada con ampicilina)	No disponible como fármaco individual en muchos países (incluido Estados Unidos)
Meropenem	2 g c/8 h	Se ha usado en infusión prolongada (3-4 h); datos limitados
Imipenem	500 mg c/6 h	Se ha usado en infusión prolongada (3-4 h); datos limitados
Colistina	Dosis de impregnación de 5 mg/kg, seguida de 2.5-5.0 mg/kg al día de colistina base dividida en 2-4 dosis	Se desconoce el régimen posológico óptimo La formulación inhalada se ha usado como tratamiento adjunto en infecciones pulmonares
Polimixina B	1.5-3 mg/kg c/12 h	
Tigeciclina	Dosis de impregnación de 100 mg seguida de 50 mg c/12 h	Las concentraciones séricas bajas y su actividad bacteriostática limitan su uso en la bacteriemia
Minociclina	100 mg c/12 h	Se ha usado una dosis de impregnación de 200 mg IV
Amikacina	15 mg/kg c/día	Se ha usado la formulación inhalada de tobramicina como tratamiento adjunto en infecciones pulmonares
Rifampicina	600 mg c/día o 600 mg c/12 h	Uso en tratamiento combinado
Fosfomicina	4 g c/12 h VO	Uso en tratamiento combinado Formulación IV no disponible en Estados Unidos

[a] Todos los fármacos deben administrarse por vía IV, a menos que se indique lo contrario.

CONTROL Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN

Acinetobacter sp. son capaces de sobrevivir en las superficies del hospital por periodos prolongados. En el ambiente hospitalario, *A. baumannii* se relaciona con el establecimiento de una *pátina fecal*; este término se refiere a una cubierta de organismos entéricos que pueden cubrir la piel de pacientes colonizados y extenderse a su ambiente circundante. Las concentraciones de organismos entéricos son más altas en el recto del paciente colonizado; la diseminación ocurre con un patrón concéntrico semejante a una diana que cubre el cuerpo del paciente y el ambiente circundante. Las áreas con contactos frecuentes en las habitaciones de pacientes colonizados con *A. baumannii* tienen mayor probabilidad de contaminación. Las manos, guantes y batas de los trabajadores de la salud pueden contaminarse después de entrar a la habitación de un enfermo colonizado con *A. baumannii* **(fig. 157-1)**.

Los brotes causados por *A. baumannii* a menudo son monoclonales u oligoclonales. Una fuente de infección se identifica en casi 50% de los brotes. Estas fuentes incluyen el equipo de terapia respiratoria, las manos de los trabajadores de la salud, humidificadores junto a la cama, baños de agua tibia, agua destilada preparada en el hospital, cómodos, urinales, solución salina heparinizada, colchones, transductores de presión reutilizables en los catéteres arteriales y líquidos usados para lavado a presión de heridas.

El control de los brotes por *Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos inicia con la detección temprana y la prevención subsiguiente de la diseminación infecciosa en la instalación y medidas para impedir que se establezca una cepa endémica. Es importante identificar la cepa del brote y diferenciarla de cepas ajenas al mismo para poder enfocar mejor las actividades para control de la infección. Por lo general, la cepa se identifica con sistemas de tipificación de fenotipos (biotipificación) o por determinación de patrones de susceptibilidad antimicrobiana. Los sistemas de tipificación molecular han acompañado a la era de la epidemiología molecular que permite la identificación más precisa de cepas de brotes mediante técnicas como la ribotipificación, la electroforesis en gel con campos de pulsos, PCR basada en secuencias repetitivas y pruebas de secuencias de *locus* múltiples.

Durante los brotes, la introducción simultánea de múltiples medidas ("en paquete") dificulta la valoración del impacto de cada medida individual. Estas intervenciones incluyen la limpieza a profundidad del ambiente general, vigilancia activa, aislamiento del contacto de los pacientes colonizados o infectados, agrupamiento en cohortes del personal médico, reforzamiento de la observancia de la higiene manual por parte de los trabajadores de la salud y uso de dispositivos asépticos para el cuidado médico.

La colonización con *A. baumannii* es un factor predictivo fuerte de infección clínica posterior por esta bacteria. La exposición a carbapenémicos es un factor de riesgo para la adquisición inicial de este patógeno; por tanto, son fundamentales los esfuerzos para evitar el uso innecesario de

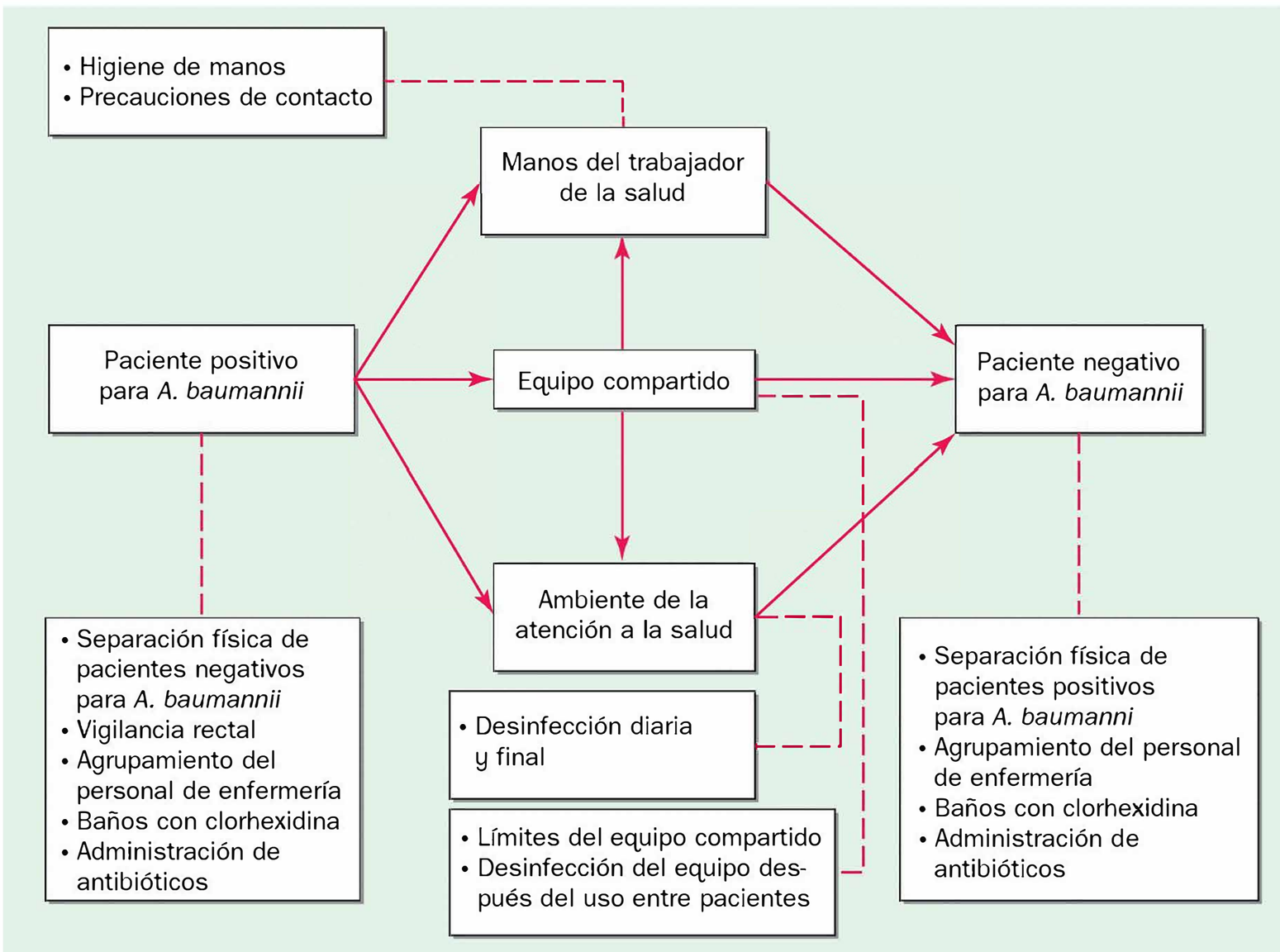


FIGURA 157-1 Estrategias para evitar la diseminación de *Acinetobacter baumannii* en centros médicos.

Biblioteca Médica Virtual

antibióticos a fin de evitar la colonización con *A. baumannii* de pacientes y el establecimiento del organismo en las instalaciones médicas.

LECTURAS ADICIONALES

Adams-Haduch JM *et al.*: Molecular epidemiology of carbapenem-nonsusceptible *Acinetobacter baumannii* in the United States. J Clin Microbiol 49:3849, 2011.

Antunes LC *et al.*: *Acinetobacter baumannii:* evolution of a global pathogen. Pathog Dis 71:292, 2014.

Dexter C *et al.*: Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: Clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. Expert Rev Anti Infect Ther 13:567, 2015.

Garnacho-Montero J: Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii:* Bacteremia. Expert Rev Anti Infect Ther 13:769, 2015.

Lee CR *et al.*: Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. Front Cell Infect Microbiol 7:55, 2017.

Munoz-Price LS: Controlling multi-drug resistant gram-negative bacilli in your hospital: A transformational journey. J Hosp Infect 89:254, 2015.

Munoz-Price LS, Weinstein RA: *Acinetobacter* infection. N Engl J Med 358: 1271, 2008.

Peleg AY *et al.*: *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 21:538, 2008.

Tal-Jasper R *et al.*: Clinical and epidemiological significance of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* infections. Antimicrob Agents Chemother 60:3127, 2016.

Wong D *et al.*: Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: A century of challenges. Clin Microbiol Rev 30:409, 2017.

158 Infecciones por *Helicobacter pylori*

John C. Atherton, Martin J. Blaser

Cerca del 50% de la población humana del planeta presenta colonización del estómago por *Helicobacter pylori*, esencialmente durante toda la vida, a menos que se erradique con antibioticoterapia. Esta colonización constituye el factor principal de riesgo de que surjan úlceras pépticas **(cap. 317)** y también adenocarcinoma gástrico y tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) gástrica **(cap. 76)**. El tratamiento contra *H. pylori* ha revolucionado la atención de la enfermedad ulcerosa péptica y, en muchos casos, ha permitido la curación permanente; éste también constituye una estrategia de primera elección en sujetos con linfoma MALT gástrico de baja malignidad; no brinda beneficio en la erradicación del adenocarcinoma gástrico, pero en alguna medida ayuda a evitar la colonización por dicho microorganismo y, con ello, evitar neoplasias gástricas y úlceras pépticas. Por el contrario, cada vez hay más evidencias que indican que la colonización permanente por *H. pylori* puede brindar alguna protección contra complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*), incluido el adenocarcinoma gastroesofágico. Las investigaciones recientes se han centrado en dilucidar si la colonización por *H. pylori* también constituye un factor de riesgo de que surjan algunas enfermedades extragástricas y si protege contra algunos trastornos médicos de aparición reciente, como asma de inicio en la infancia y otros trastornos alérgicos y metabólicos.

ETIOLOGÍA

H. pylori Es un bacilo gramnegativo que de forma natural ha colonizado a los seres humanos por al menos 100 000 años y probablemente durante toda su evolución. Vive en el moco gástrico, con una proporción pequeña de las bacterias adheridas a la mucosa y tal vez un número todavía menor de ellas que penetran en las células o en la mucosa; su distribución nunca es sistémica. Su forma espiral y sus flagelos hacen que *H. pylori* sea móvil en el entorno mucoso. El microorganismo posee algunos mecanismos de resistencia al ácido, en particular una ureasa altamente expresada que cataliza la hidrólisis de la urea para generar amoniaco amortiguador. *H. pylori* es microaerófilo (es decir, necesita concentraciones bajas de oxígeno), su proliferación es lenta y necesita medios complejos para proliferar *in vitro*.

Otras especies de *Helicobacter* Una proporción muy pequeña de infecciones gástricas por *Helicobacter* es causada por especies distintas de *H. pylori*, tal vez adquiridas como zoonosis. No se sabe si dichas helicobacterias gástricas diferentes de *pylori* se relacionan con inflamación de grado bajo y en ocasiones con enfermedad. En hospedadores inmunodeprimidos, algunas especies de *Helicobacter* extragástricas (intestinales) originan enfermedad con manifestaciones clínicas similares a las de las infecciones por *Campylobacter*; la información sobre dichas especies se incluye en el **capítulo 162**.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia y factores de riesgo La prevalencia de *H. pylori* en adultos es <30% en la mayor parte de Estados Unidos y otros países desarrollados, en comparación con >80% en muchas naciones en desarrollo. En dicho país, la prevalencia varía con la edad: hasta 50% de personas de 60 años, alrededor del 20% de personas de 30 años y <10% de niños muestran colonización. *H. pylori* suele contagiarse en la infancia. La asociación a la edad se debe, sobre todo, a un efecto de cohortes natales por el cual los individuos que en la actualidad tienen 60 años de edad se colonizaban con mayor frecuencia cuando eran niños que los niños de hoy. Muy pocas veces la adquisición o la pérdida espontánea de *H. pylori* sucede en la vida adulta. El contagio durante la infancia explica por qué los principales factores de riesgo de adquirir la infección son marcadores de hacinamiento y privación social durante la niñez.

Transmisión Los seres humanos constituyen el único reservorio importante de *H. pylori*. Los niños pueden contagiarse con esta bacteria de los progenitores (muy a menudo de la madre) o de otros niños. Lo primero es más frecuente en los países desarrollados y lo segundo en los países subdesarrollados. No se sabe si la transmisión se genera por las vías fecal-bucal o bucal-bucal, pero es fácil identificar *H. pylori* del cultivo del material vomitado y del que es expulsado por reflujo gastroesofágico; la identificación es menos fácil si se cultivan las heces.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y PATOGENIA

La colonización por *H. pylori* induce *gastritis superficial crónica*, una respuesta hística en el estómago que consiste en infiltración de la mucosa por mononucleares y polimorfonucleares (el término *gastritis* debe usarse de manera específica para describir características histológicas; se ha utilizado también para describir imágenes endoscópicas e incluso síntomas que no guardan relación con los signos microscópicos o ni siquiera con la presencia de *H. pylori*). Si bien este microorganismo puede mostrar adaptaciones numerosas que impiden la estimulación excesiva del sistema inmunitario, la colonización se acompaña de una respuesta inmunitaria local y sistémica persistente e importante, que incluye la producción de anticuerpos locales y sistémicos, así como respuestas mediadas por células. Sin embargo, estas respuestas no bastan para eliminar la bacteria. Esta depuración ineficaz parece deberse en parte a que *H. pylori* menoscaba los elementos del sistema inmunitario, situación que permite su persistencia.

Muchas de las personas colonizadas por *H. pylori* no padecen secuelas clínicas. El hecho de que algunas presenten enfermedad evidente en tanto que otras no lo hacen depende de una combinación de factores: diferencias de las cepas bacterianas, susceptibilidad del hospedador a la enfermedad y factores del entorno.

Factores de virulencia bacteriana Algunos factores de virulencia de *H. pylori* son más comunes entre cepas que generan enfermedad que en aquellas que no la producen. La isla *cag* es un grupo de genes que codifican un sistema de secreción bacteriana tipo IV. A través de este sistema, la proteína efectora CagA es translocada hacia las células epiteliales, donde se transforma por fosforilación e induce transducción de señales en las células del hospedador; el resultado son cambios proliferativos, citoesqueléticos e inflamatorios en la célula. La proteína en la punta del aparato secretor, CagL, se adhiere a las integrinas en la superficie celular, con la transducción ulterior de señales. Por último, los componentes solubles del peptidoglucano de la pared celular penetran en la

Biblioteca Médica Virtual

célula, gobernados por el mismo sistema secretor. Estos componentes son reconocidos por el receptor bacteriano intracelular Nod1, que estimula una respuesta proinflamatoria de citocinas que tiene como resultado mayor respuesta hística. La presencia de cepas con *cag* aumenta el riesgo de padecer úlcera péptica o adenocarcinoma gástrico. Otro factor importante de virulencia es la citotoxina vacuolizante VacA, que forma poros en las membranas celulares. VacA es polimórfica y la presencia de formas más activas también incrementa el riesgo de padecer cáncer gástrico. Otros factores bacterianos que aumentan el riesgo son las adhesinas, como BabA (que se adhiere a los antígenos del grupo sanguíneo en las células epiteliales).

Factores del hospedador genético y ambientales Los determinantes mejor definidos de enfermedad en el hospedador son los polimorfismos genéticos que conducen a una mayor activación de la respuesta inmunitaria innata, como los polimorfismos en los genes de citocina o los que codifican las proteínas de reconocimiento bacteriano, como los receptores tipo Toll. Por ejemplo, las personas colonizadas con polimorfismos en el gen de interleucina 1 (IL) que origina la producción de grandes cantidades de dicha citocina en reacción a la infección por *H. pylori* están expuestas a mayor peligro de presentar adenocarcinoma gástrico. Además, los cofactores ambientales son importantes en la patogenia. El tabaquismo agrava los peligros de úlceras duodenales y de neoplasias malignas en personas que tienen *H. pylori.* Los alimentos en conserva y los que tienen mucha sal aumentan el riesgo de cáncer, en tanto que las dietas con abundantes antioxidantes y vitamina C son protectoras.

Distribución de la gastritis y riesgo de enfermedad diferencial El patrón de la respuesta hística gástrica guarda relación con el riesgo de enfermedad: la gastritis que se presenta de manera predominante en el antro guarda una relación muy cercana con úlceras duodenales, en tanto que la pangastritis quizá sea el antecedente de úlceras y adenocarcinoma gástricos. Es probable que dicha diferencia explique el hecho de que los pacientes con úlceras duodenales no tengan gran riesgo de padecer adenocarcinoma gástrico en etapas ulteriores de la vida, a pesar de estar colonizados por *H. pylori.*

PATOGENIA DE LA ULCERACIÓN DUODENAL Ahora se conoce mejor la forma en que la colonización del estómago origina úlceras duodenales. Las respuestas hísticas del antro gástrico inducidas por *H. pylori* disminuyen el número de linfocitos D que producen somatostatina. Esta última sustancia inhibe la liberación de gastrina y, por tal razón, las concentraciones de gastrina son mayores que en las personas sin *H. pylori*, y estas concentraciones más altas hacen que aumente la secreción de ácido estimulada por alimentos, en el cuerpo gástrico. No hay certeza de la forma en que el cuadro anterior agrava el riesgo de úlcera duodenal, pero la mayor secreción de ácido puede contribuir a la formación de metaplasia gástrica, que puede ser protectora y que se observa en el duodeno de individuos con úlcera duodenal. La metaplasia gástrica en el duodeno puede ser colonizada por *H. pylori* y luego inflamarse y ulcerarse.

PATOGENIA DE LA ULCERACIÓN GÁSTRICA Y ADENOCARCINOMA GÁSTRICO No se conocen en detalle las patogenias de las úlceras gástricas ni del adenocarcinoma gástrico, a pesar de que ambos trastornos tienen como antecedente concomitante la gastritis que predomina en el cuerpo o en todo el estómago. Aún suceden los cambios hormonales descritos, pero la inflamación del cuerpo gástrico denota que produce menos ácido (hipoclorhidria), a pesar de la hipergastrinemia. Por lo regular, las úlceras gástricas aparecen en la unión de la mucosa antral y la del cuerpo del estómago, y dicha región muestra inflamación parcial. El cáncer gástrico quizá surge por daño progresivo del DNA y la supervivencia de clones de células epiteliales anómalas. Según expertos, el daño del DNA proviene principalmente de especies de oxígeno reactivas y de nitrógeno que son producidas por células de inflamación, y tal vez en relación con las demás bacterias que sobreviven en el estómago hipoclorhídrico. Análisis longitudinales de muestras de biopsia gástrica, obtenidas con diferencias de años del mismo paciente, indican que el tipo *intestinal* común del adenocarcinoma gástrico presenta cambios graduales que van desde la gastritis sencilla hasta la atrofia gástrica, la metaplasia de tipo entérico y la displasia. Un segundo tipo *difuso* de adenocarcinoma gástrico observado más a menudo en pacientes jóvenes puede surgir de manera directa de la sola gastritis crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En esencia, todas las personas colonizadas por *H. pylori* tienen gastritis histológica, pero sólo entre 10 a 15% termina por mostrar enfermedades asociadas, como úlcera péptica, adenocarcinoma o linfoma gástricos **(fig. 158-1)**. A pesar de que las tasas de colonización por *H. pylori* son similares, la frecuencia de estas enfermedades entre las mujeres es <50% de la de los varones.



Enfermedad ulcerosa péptica En todo el mundo, cerca del 70% de las úlceras duodenales y del 50% de las úlceras gástricas tienen que ver con la colonización por *H. pylori* **(cap. 317)**. Sin embargo, en particular, va en aumento la proporción de úlceras causadas por ácido acetilsalicílico y por antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), y en muchos países desarrollados estos fármacos han sobrepasado a *H. pylori* como causa de úlcera gástrica. Las principales evidencias que respaldan la participación de *H. pylori* en la formación de úlceras son: 1) la presencia del microorganismo constituye un factor de riesgo para que aparezcan las úlceras; 2) las úlceras no inducidas por NSAID rara vez aparecen en caso de no haber *H. pylori;* 3) la erradicación de *H. pylori* anula virtualmente la recurrencia de úlceras en el largo plazo, y 4) la infección experimental por *H. pylori* de los jerbos origina úlceras gástricas.

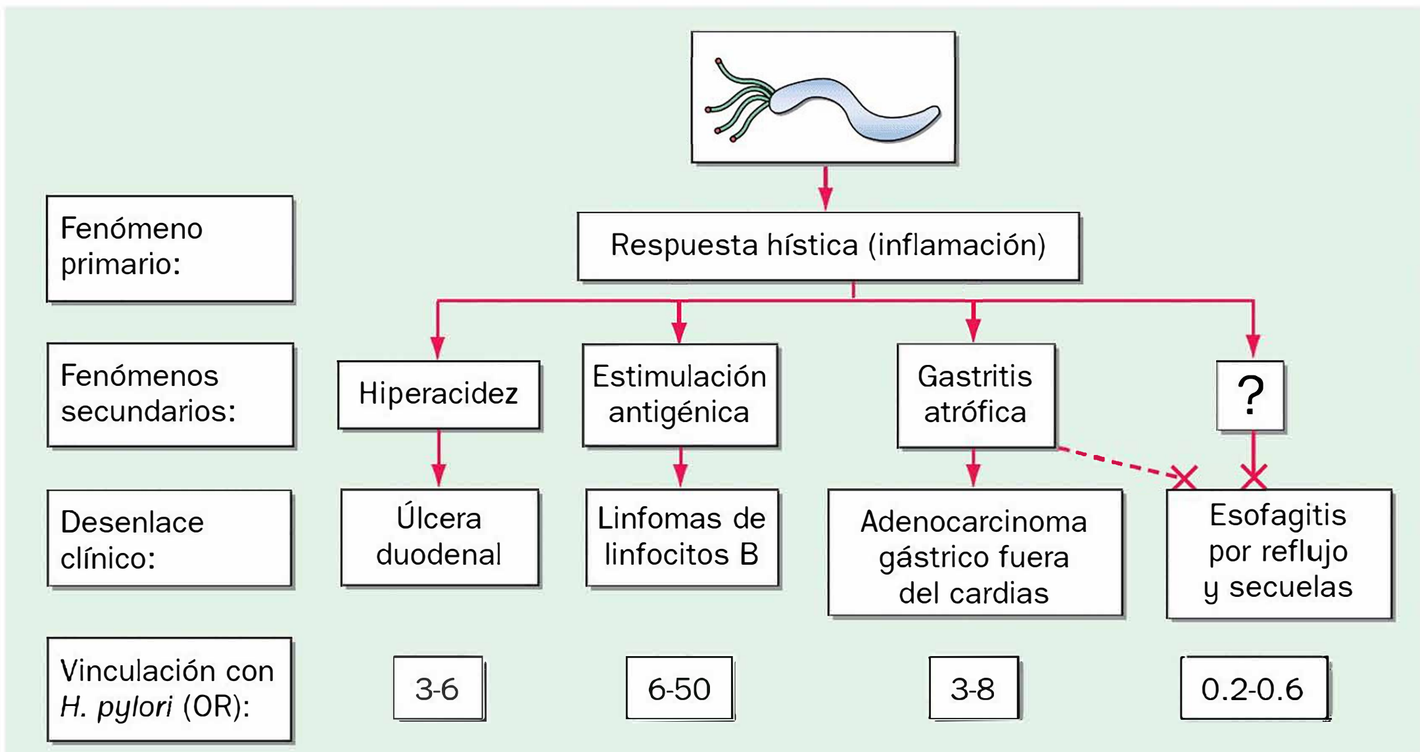


FIGURA 158-1 Esquema de las relaciones entre la colonización por *Helicobacter pylori* y enfermedades del tubo digestivo alto. Casi todas las personas colonizadas por *H. pylori* terminan por mostrar una respuesta de hospedador, que en general ha sido calificada como *gastritis crónica*. La naturaleza de la interacción del hospedador con la población bacteriana particular determina el desenlace clínico. La colonización por *H. pylori* aumenta el riesgo permanente de enfermedad ulcerosa péptica, cáncer fuera del cardias gástrico y linfoma gástrico no Hodgkin de linfocitos B (razón de oportunidad relativa [OR] para todos >3). A diferencia de ello, un cúmulo cada vez mayor de evidencias indica que la colonización por *H. pylori* (en particular con las cepas que tienen *cagA*$^+$) protege de adenocarcinoma esofágico (y, en ocasiones, del cardias gástrico, zona afín) y de lesiones premalignas, como el esófago de Barrett (OR, <1). Si bien en países en desarrollo está disminuyendo la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica (casos que no provienen del uso de antiinflamatorios no esteroideos) y del cáncer fuera del cardias gástrico, la incidencia de adenocarcinoma esofágico está aumentando. *(Adaptado de MJ Blaser: Hyphothesis: The changing relationships of* Helicobacter pylori *and humans: Implications for health and disease, J. Infect Dis 179;1523,1999, con autorización.)*

Biblioteca Médica Virtual

Adenocarcinoma y linfoma gástricos Estudios prospectivos anidados de casos con grupo testigo indicaron que la colonización por *H. pylori* constituye un factor de riesgo de adenocarcinomas de la zona distal gástrica (fuera del cardias) **(cap. 76)**. La infección experimental de largo plazo de los jerbos también puede ocasionar adenocarcinoma gástrico. Además, *H. pylori* puede inducir linfoma gástrico primario, si bien tal trastorno es mucho menos frecuente. Muchos linfomas de linfocitos B gástricos de baja malignidad dependen de *H. pylori* para su crecimiento y proliferación, y estos tumores sufren regresión ya sea completa o parcial después de erradicar *H. pylori.* Sin embargo, exigen vigilancia cuidadosa de corto y largo plazos; cualquiera que no esté limitado a la mucosa superficial (y en realidad algunos lo están) ameritan quimioterapia adicional.

Dispepsia funcional Muchos sujetos tienen manifestaciones del tubo digestivo alto, pero en la endoscopia los resultados son normales (la llamada dispepsia funcional o no ulcerosa; **cap. 317**). La presencia de *H. pylori* es frecuente, por lo cual estos pacientes serán colonizados por el microorganismo. La erradicación de *H. pylori* permite la curación sintomática con un poco más frecuencia del 15% que el placebo. No se sabe si estos enfermos tendrán úlceras pépticas en fase de remisión al momento de la endoscopia o si un subgrupo pequeño de individuos con dispepsia funcional "verdadera" reaccionará al tratamiento de *H. pylori.* De cualquier manera, como la dispepsia disfuncional a menudo es persistente y difícil de tratar, la mayoría de los lineamientos recomienda erradicación de *H. pylori* en estos pacientes. Si se sigue esta recomendación, es importante reconocer que sólo un pequeño subgrupo de las personas tratadas se beneficiará.

Protección contra enfermedad péptica esofágica, incluido el adenocarcinoma esofágico Se ha prestado mucho interés en la posible participación protectora de *H. pylori* contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) **(cap. 316)**, el esófago de Barrett **(cap. 316)** y el adenocarcinoma esofágico y el cardias gástrico **(cap. 76)**. Las principales pruebas en este sentido son: 1) que se advierte una relación cronológica entre el descenso de la prevalencia de colonización gástrica por *H. pylori* y el aumento de la incidencia de estos padecimientos; 2) que en muchos estudios, la prevalencia de colonización por *H. pylori* (en particular cepas proinflamatorias *cagA*$^+$) es mucho menor en personas con dichas enfermedades esofágicas que en sujetos testigo, y 3) que en los estudios prospectivos anidados (véase antes), la presencia de *H. pylori* es inversamente proporcional a estas neoplasias malignas. El mecanismo que explica dicho efecto protector al parecer consiste en la hipoclorhidria inducida por *H. pylori.* En vista de que cada uno de los síntomas de GERD puede disminuir, empeorar o no cambiar después del tratamiento contra *H. pylori,* la preocupación respecto de GERD no debe modificar las decisiones de tratamiento de *H. pylori,* cuando existe tal indicación.

Otros trastornos Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la participación de *H. pylori* en otros cuadros patológicos gástricos. Tal vez predisponga a algunos enfermos a la ferropenia por la pérdida oculta de sangre o la hipoclorhidria y la menor absorción de hierro. Además, algunas anomalías fuera del tubo digestivo se han vinculado con la colonización por *H. pylori*, aunque la evidencia es menos contundente. Algunos estudios pequeños del tratamiento de *H. pylori* en la púrpura trombocitopénica idiopática han descrito siempre mejoría en el recuento plaquetario e incluso su normalización. Entre los vínculos que pueden ser importantes, aunque más controvertidos, están los que guarda con la cardiopatía isquémica y la apoplejía. Sin embargo, el peso de estas últimas relaciones disminuye si se tienen en cuenta los factores de confusión, y muchas autoridades consideran que tales relaciones no son causales. Cada vez hay más estudios que muestran una relación inversa de *H. pylori que posee cagA*$^+$ con asma infantil, rinitis alérgica primaveral y trastornos atópicos. Se ha demostrado que estas relaciones son causales en los modelos animales, pero en el ser humano no se ha estudiado ni la relación causal ni la magnitud de cualquier efecto.

DIAGNÓSTICO

Los métodos para identificar *H. pylori* se dividen en dos grupos: los que necesitan de la endoscopia del tubo digestivo alto y los métodos que pueden realizarse en la clínica **(cuadro 158-1)**.

Pruebas con endoscopia Los estudios endoscópicos casi nunca se practican en la fase inicial del tratamiento de jóvenes con dispepsia simple, pero suelen realizarse para descartar neoplasias malignas en pacientes y establecer un diagnóstico positivo en personas de mayor edad o con síntomas "alarmantes". En caso de realizar la endoscopia, el método de biopsia más cómodo es la prueba de ureasa en la muestra, que consiste en colocar una pieza de tejido antral grande o dos pequeñas en un gel que contiene urea y un indicador. La presencia de ureasa proveniente de *H. pylori* altera el pH y con ello se produce un cambio colorimétrico, por lo regular en minutos, aunque quizá se necesiten hasta 24 h. El análisis histológico de las muestras de biopsia en busca de *H. pylori* también es exacto, a condición de que se use una tinción especial (p. ej., Giemsa modificado o argéntico), que permita la visualización óptima del microorganismo. Si se obtienen muestras tanto del antro como del cuerpo gástricos para análisis histopatológico, entonces se obtiene información adicional, como el grado y el patrón de la inflamación, y la presencia de atrofia, metaplasia o displasia. El cultivo microbiológico es muy específico, pero a veces es insensible, dada la dificultad de aislar a *H. pylori.* Una vez identificado el microorganismo en el cultivo, puede confirmarse su identidad por su aspecto típico con la tinción de Gram y sus reacciones positivas de oxidasa, catalasa y ureasa. Además, es posible determinar la susceptibilidad del microorganismo a los antibióticos, información que tal vez tenga utilidad clínica en casos difíciles. Las muestras de biopsia ocasionales que contienen *Helicobacter* gástrico que no es *pylori* y que son menos frecuentes, arrojan sólo resultados débilmente positivos en la prueba de ureasa en material de biopsia. La identificación positiva de estas bacterias exige la visualización de las formas espirales apretadas y largas en los cortes histológicos; no pueden cultivarse con facilidad.

CUADRO 158-1 Pruebas más usadas para detectar *Helicobacter pylori*

PRUEBA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Pruebas con base en la obtención de material de biopsia por endoscopia		
Método de ureasa en material de biopsia	Rápido y sencillo	Algunos métodos comerciales no son totalmente sensibles antes de 24 h
Análisis histopatológico	Puede aportar información histopatológica adicional	Su susceptibilidad depende de la experiencia del operador y del uso de tinciones especiales
Cultivo	Permite identificar la susceptibilidad a antibióticos	La sensibilidad depende de la experiencia del operador
No invasivas		
Pruebas serológicas	Métodos baratos y cómodos; no sufren modificaciones con el uso reciente de antibióticos o de inhibidores de bomba de protones, en el mismo grado que las mostradas por los análisis de aliento y heces	No pueden usarse para vigilar el éxito del tratamiento; los resultados con algunos equipos comerciales no son exactos y muchos son menos exactos que los obtenidos con la prueba de urea en el aliento
Prueba de urea marcada con ^{13}C en el aliento	Método más barato y sencillo que la endoscopia; es útil para vigilancia después del tratamiento	Obliga a ayuno por parte del paciente; no es tan cómodo como los métodos que utilizan sangre o heces
Prueba de antígeno en heces	Barata y cómoda; útil para vigilancia después del tratamiento; puede ser eficaz en niños	Las pruebas de antígeno en heces son desagradables para personas de algunas culturas

Pruebas no invasivas Los métodos no invasivos para identificar *H. pylori* son la norma, cuando no es necesario descartar cáncer gástrico con endoscopia. La prueba mejor establecida (y muy precisa) es la de *urea en el aliento*. En este estudio sencillo, la persona bebe una solución de urea marcada con un isótopo no radiactivo (^{13}C) y después sopla en el interior de un tubo. De existir ureasa de *H. pylori,* la urea es hidrolizada y se detecta en las muestras de aliento del dióxido de carbono marcado. Es más cómoda la búsqueda de *antígenos en heces*, la cual constituye otra técnica sencilla y que puede ser menos costosa que la de urea en el aliento, pero a algunos pacientes les disgusta obtener la muestra fecal. Los métodos más sencillos para conocer el estado de *H. pylori* son las *técnicas serológicas* que miden concentraciones específicas de IgG en el suero por medio de una técnica de enzimoinmunoanálisis de adsorción o inmunotransferencia. La mejor de dichas pruebas tiene la misma exactitud que otros métodos diagnósticos, pero muchos análisis comerciales (en particular los de realización rápida en el consultorio) no tienen tanta precisión.

Pruebas para valorar los resultados del tratamiento Los métodos de identificación de urea en el aliento, del antígeno en heces y las biopsias pueden utilizarse en conjunto para valorar los buenos resultados del tratamiento **(fig. 158-2)**. Sin embargo, dado que dichos estudios dependen de la carga de *H. pylori,* su empleo <4 semanas después del tratamiento puede generar resultados negativos falsos. La supresión temprana de la carga

Biblioteca Médica Virtual

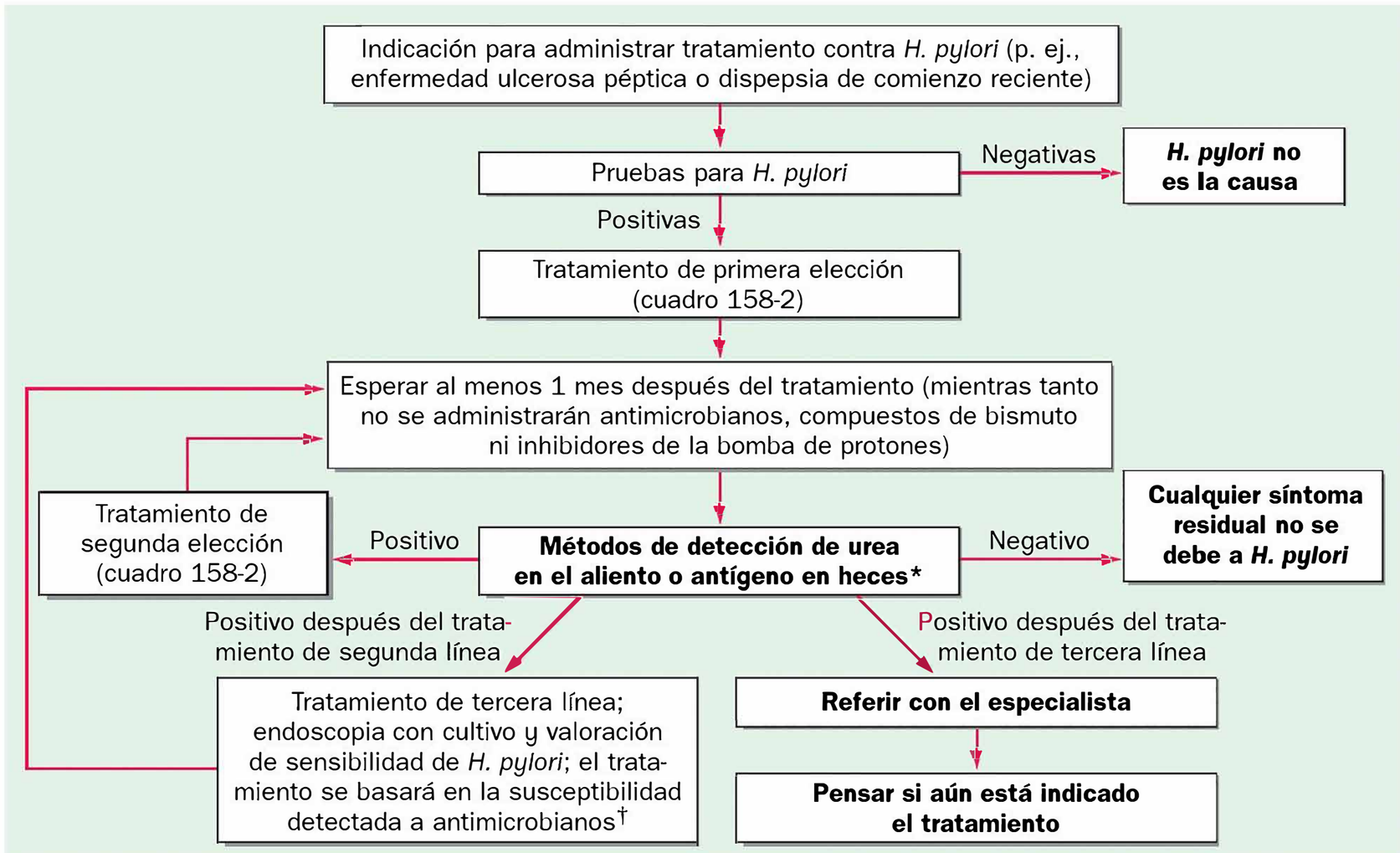


FIGURA 158-2 Algoritmo para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. * Hay que observar que puede usarse la prueba de urea en el aliento o la prueba de antígeno fecal en este algoritmo. En ocasiones se usa una prueba basada en endoscopia y biopsia, en lugar de cualquiera de estas pruebas, en el seguimiento posterior al tratamiento. La principal indicación para estas pruebas invasivas es la úlcera gástrica; en este caso, a diferencia de la úlcera duodenal, es importante verificar la cicatrización y descartar un adenocarcinoma gástrico subyacente. Sin embargo, incluso en esta situación, las personas que se someten a endoscopia pueden recibir tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones, lo que impide la prueba de *H. pylori*. Por tanto, aún se necesita una prueba de urea en el aliento o una prueba de antígeno fecal un tiempo apropiado después del final del tratamiento para establecer si el tratamiento fue satisfactorio (véase el texto). † En algunos centros utilizan regímenes empíricos de tercera línea, de los cuales se han descrito varios.

bacteriana puede conducir a resultados negativos falsos, ya que la nueva proliferación del microorganismo puede resultar en su detección semanas después. Por la misma razón, estas pruebas no producen resultados fiables si se realizan luego de 4 semanas de tratamiento intercurrente con antibióticos o compuestos de bismuto o después de 2 semanas de haber interrumpido la administración de un inhibidor de bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitor).* En la valoración de los resultados del tratamiento casi siempre se prefieren métodos sin penetración corporal. Sin embargo, después de úlceras gástricas habrá que repetir la endoscopia para asegurar la curación y descartar carcinoma gástrico, con la obtención de nuevas muestras para análisis histopatológico; si los PPI se interrumpieron al menos 2 semanas y no se han administrado antibióticos ni compuestos de bismuto durante al menos 4 semanas, hay una oportunidad de valorar el éxito terapéutico con pruebas basadas en la biopsia. Las pruebas serológicas no sirven para vigilar los buenos resultados del tratamiento, dado que la disminución gradual del título de anticuerpos específicos de *H. pylori* es muy lenta como para tener utilidad práctica.

TRATAMIENTO

Infección por *Helicobacter pylori*

INDICACIONES

Las indicaciones más irrefutables para iniciar el tratamiento son la presencia de úlceras duodenales o gástricas por *H. pylori* o un linfoma gástrico de linfocitos B de baja malignidad. Tanto si la úlcera es activa como si no, es necesario erradicar *H. pylori* en personas con enfermedad ulcerosa corroborada, para disminuir la posibilidad de recurrencia (fig. 158-2). Las guías recomiendan administrar tratamiento contra *H. pylori* en la dispepsia funcional cuando el paciente pertenece al 10% de los que se benefician con este tipo de farmacoterapia (sin importar los efectos de placebo). Otras guías también recomiendan tratar las enfermedades que no se sabe en forma definitiva si responden a la erradicación de *H. pylori,* incluida la púrpura trombocitopénica idiopática, deficiencia de vitamina B_{12} y anemia ferropénica, cuando se han excluido otras causas. Para las personas con antecedentes familiares importantes de cáncer gástrico es razonable administrar tratamiento para erradicar a *H. pylori* con la esperanza de reducir el riesgo de cáncer, pero su utilidad no se ha comprobado. Para los pacientes ancianos con dispepsia en la comunidad o los que tienen síntomas de "alarma" (p. ej., pérdida de peso) relacionados con la dispepsia, está indicada la endoscopia gastrointestinal alta para establecer un diagnóstico y hacer pruebas para *H. pylori*; la decisión de erradicar el microorganismo puede basarse en la indicación. Por lo general, la endoscopia se considera innecesaria para pacientes jóvenes con dispepsia en la comunidad y sin síntomas de alarma (el límite preciso de edad depende de las guías locales). Si la prevalencia en la comunidad de *H. pylori* es menor de ~20%, tales pacientes se tratan con un curso corto de supresión del ácido con un PPI. Si estas personas no responden o recaen cuando se interrumpe el tratamiento, o si la prevalencia de *H. pylori* en la comunidad es >20%, todas las guías nacionales recomiendan una estrategia de pruebas no invasivas para *H. pylori* con erradicación, en caso de confirmar su presencia. Esta estrategia beneficiará a los pacientes con úlceras pépticas y al 10% de los que tienen dispepsia funcional que responde a la erradicación de *H. pylori*, pero la mayoría de los pacientes recibirá tratamiento innecesario. En la actualidad no se recomienda la detección comunitaria generalizada de *H. pylori* ni el tratamiento como profilaxis primaria contra cáncer gástrico y úlceras pépticas en la mayor parte de los países, principalmente porque se desconoce la magnitud con que disminuye el riesgo de padecer cáncer. En varios estudios se ha observado una reducción moderada del riesgo de cáncer después del tratamiento, pero el periodo de seguimiento aún es bastante corto y la magnitud del efecto en las distintas poblaciones se desconoce. Otras razones para no tratar *H. pylori* en poblaciones asintomáticas son: 1) los efectos secundarios adversos de los regímenes con múltiples antibióticos (que son frecuentes y pueden ser muy graves en algunos casos); 2) resistencia a antibióticos que puede surgir en *H. pylori* u otras bacterias transportadas de manera accidental; 3) la ansiedad que surge en personas por lo demás sanas, en particular si no se tienen buenos resultados con el tratamiento, y 4) la existencia de un subgrupo de sujetos que terminarán por mostrar síntomas de GERD después del tratamiento, aunque en muchos casos las medidas terapéuticas contra *H. pylori* no modifican los síntomas ni la gravedad de la GERD. Pese a que no hay estrategias para la detección, muchos médicos prescriben tratamiento contra *H. pylori* cuando conocen su existencia (en especial en niños y adultos jóvenes), no obstante la ausencia de síntomas. La explicación es que reduce la preocupación del paciente y quizá el riesgo futuro de padecer cáncer gástrico, y que cualquier reducción del riesgo probablemente es mayor en los pacientes jóvenes. Sin embargo, esta práctica no ofrece ningún beneficio potencial ante la colonización por *H. pylori.*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 158-2 Regímenes terapéuticos recomendados contra *Helicobacter pylori*

RÉGIMEN[a] (DURACIÓN)	FÁRMACO 1	FÁRMACO 2	FÁRMACO 3	FÁRMACO 4
Régimen 1: OCM (14 días)[b]	Omeprazol (20 mg c/12 h[c])	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Metronidazol (500 mg c/12 h)	—
Régimen 2: OCA (14 días)[b]	Omeprazol (20 mg c/12 h[c])	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Amoxicilina (1 g c/12 h)	—
Régimen 3: OBTM (14 días)[d]	Omeprazol[b] (20 mg c/12 h[c])	Subsalicilato de bismuto (2 comp. c/6 h)	Clorhidrato de tetraciclina (500 mg c/6 h)	Metronidazol (500 mg c/8 h)
Régimen 4: concomitante (14 días)[e]	Omeprazol[b] (20 mg c/12 h[c])	Amoxicilina (1 g c/12 h)	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Tinidazol (500 mg c/12 h[f])
Régimen 5: OAL (10 días)[g]	Omeprazol (20 mg c/12 h[c])	Amoxicilina (1 g c/12 h)	Levofloxacina (500 mg c/12 h)	—

[a] Los regímenes recomendados de primera línea en la mayor parte del mundo se encuentran en **negritas**. [b] Este régimen se utiliza sólo para poblaciones donde la prevalencia de cepas resistentes a claritromicina es <20%. En la práctica, esta restricción limita el intervalo apropiado del régimen básicamente al norte de Europa. [c] Muchos expertos y algunas guías recomiendan duplicar la dosis de omeprazol, porque en los estudios clínicos se demostró que es mayor la eficacia con algunas combinaciones de antibióticos. El omeprazol se puede sustituir con cualquier inhibidor de bomba de protones en una dosis equivalente. Debido a la prevalencia de metabolizadores extensos de PPI entre las poblaciones caucásicas, muchas autoridades recomiendan esomeprazol (40 mg c/12 h) o rabeprazol (20 mg c/12 h), en particular para los regímenes 4 y 5. [d] La información que apoya este régimen proviene principalmente de Europa y se basa en el uso de subcitrato de bismuto (1 comprimido diariamente) y metronidazol (400 mg c/8 h). Este es el régimen de primera línea recomendado en la mayor parte de los países y es el régimen de segunda línea más recomendado en el norte de Europa. [e] Este régimen puede utilizarse como alternativa del régimen 3. [f] El metronidazol (500 mg c/12 h) puede utilizarse como alternativa. [g] Este régimen se utiliza como tratamiento de segunda línea en muchos países (en especial donde se administra tratamiento cuádruple o concomitante como régimen de primera línea) y como de tercera línea en otros. Puede ser menos efectivo donde las tasas de uso de fluoroquinolona son altas, y es más probable que sea ineficaz si hay un antecedente personal de uso de fluoroquinolonas para el tratamiento previo de otras infecciones.

En general, pese a la actividad clínica tan extendida en esta área, la mayor parte de los tratamientos en los portadores asintomáticos de *H. pylori* se administra sin una base firme de evidencia.

REGÍMENES

Aunque *H. pylori* es susceptible a antibióticos de muy diverso tipo *in vitro*, con la monoterapia no se obtienen buenos resultados, tal vez porque no hay un aporte suficiente del antibiótico hasta el nicho de colonización. La ineficacia de la monoterapia ha originado que se elaboren regímenes con múltiples fármacos. Los regímenes actuales consisten en un inhibidor de la bomba de protones (PPI) o dos o tres antimicrobianos administrados durante 10 a 14 días **(cuadro 158-2)**. Los regímenes óptimos varían en distintas partes del mundo, según las tasas conocidas de resistencia primaria a antibióticos en la mayor parte de las cepas de *H. pylori* en una localidad particular. Por esta razón, las guías sobre los regímenes óptimos para erradicar *H. pylori* en países particulares están en evolución, y los médicos deben referirse a la guía local más actualizada.



Los dos factores más importantes para que se obtengan buenos resultados con el tratamiento de *H. pylori* son el cumplimiento riguroso del régimen terapéutico por parte del paciente y la administración de fármacos a los cuales la cepa de *H. pylori* del paciente no haya adquirido resistencia. La ineficacia terapéutica después de lapsos pequeños de incumplimiento es frecuente y suele culminar en resistencia adquirida. Para destacar la importancia de que la persona cumpla con el tratamiento, se le entregarán instrucciones por escrito y también explicaciones de los efectos secundarios menores del régimen. La resistencia gradual de *H. pylori* a la claritromicina, quinolonas y, en menor grado, al metronidazol despierta cada vez más preocupación. En la mayor parte del mundo (con la excepción principal del noroeste de Europa), la tasa de resistencia primaria a la claritromicina es lo bastante alta para que los regímenes que incluyen claritromicina más otro antibiótico a menudo fallen; los regímenes con claritromicina y dos antibióticos más todavía son una opción, ya que es probable que los otros dos fármacos erradiquen al *H. pylori*, incluso si la cepa es resistente a la claritromicina. Cuando se sabe que un paciente estuvo expuesto, incluso en forma distante, a la claritromicina o una fluoroquinolona, estos antibióticos casi siempre deben evitarse. La resistencia a la amoxicilina o a la tetraciclina es inusual, incluso si estos antibióticos se han administrado antes, y la resistencia al metronidazol es sólo parcial; por tanto, no es necesario evitar el uso de estos antibióticos, ya sea que se hayan prescrito antes o no. Lo ideal sería la valoración de la susceptibilidad antibiótica antes del tratamiento, pero no suele hacerse porque son necesarias la endoscopia y biopsia mucosa a fin de obtener *H. pylori* para el cultivo, y porque la mayor parte de los laboratorios de microbiología no tiene experiencia en el cultivo de *H. pylori*. Cuando el tratamiento inicial contra *H. pylori* es ineficaz, es común el retratamiento empírico con otro esquema farmacológico (cuadro 158-2). Lo ideal es que la tercera estrategia abarque endoscopia, obtención de material de biopsia y cultivo, además del tratamiento basado en la sensibilidad corroborada a antibióticos. Sin embargo, a menudo se administran tratamientos empíricos de tercera línea.

Las helicobacterias gástricas que no son *pylori* se tratan de la misma manera que el *H. pylori*. No obstante, en ausencia de estudios clínicos no se sabe si el desenlace positivo siempre representa un tratamiento satisfactorio o si a veces es secundario a la eliminación natural de la bacteria.

PROFILAXIS



El estado de portador de *H. pylori* tiene extraordinaria importancia en la salud pública de países desarrollados, en los cuales se le vincula con enfermedad ulcerosa péptica y adenocarcinoma gástrico, y en los países en desarrollo, en que el adenocarcinoma gástrico quizá sea una causa todavía más frecuente de muerte por cáncer en etapa ulterior de la vida. Si se piensa en la profilaxis masiva, el método más obvio sería la vacunación: la vacunación experimental en animales ha generado resultados promisorios, y el primer estudio en seres humanos publicado muestra cierta eficacia. Hay más estudios en proceso. Sin embargo, ante el hecho de que *H. pylori* ha mostrado una evolución paralela con su hospedador humano en el curso de milenios, pueden tener costos clínicos y biológicos. Por ejemplo, la ausencia permanente de *H. pylori* es un factor de peligro de que surjan complicaciones de GERD, las cuales incluyen el adenocarcinoma esofágico. Los autores han planteado de manera teórica que la desaparición de *H. pylori* podría acompañarse de mayor riesgo de aparición de enfermedades de otro tipo que reflejen aspectos del modo de vida actual de países occidentales, como asma de inicio en la niñez y alergia.

LECTURAS ADICIONALES

Amieva M, Peek RM: Pathobiology of *Helicobacter pylori*–induced gastric cancer. Gastroenterology 150:64, 2016.

Arnold IC *et al.*: *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. J Clin Invest 121:3088, 2011.

Atherton JC, Blaser MJ: Co-adaptation of *Helicobacter pylori* and humans: Ancient history and modern implications. J Clin Invest 119:2475, 2009.

Chen Y, Blaser MJ: Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergies. Arch Intern Med 167:821, 2007.

Chen Y *et al.*: Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES II study. Gut 62:1262, 2013.

Chow WH *et al.*: An inverse relation between *cagA*+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Cancer Res 58:588, 1998.

Ford AC *et al.*: *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 348:g3174, 2014.

Linz B *et al.*: An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. Nature 445:915, 2007.

Maixner F *et al.*: The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman. Science 351:162, 2016.

Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1:1311, 1984.

Plummer M *et al.*: Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. Int J Cancer 136:487, 2015.

Biblioteca Médica Virtual

159 Infecciones por *Pseudomonas*, *Burkholderia* y *Stenotrophomonas* sp.

Reuben Ramphal

Las bacterias del género *Pseudomonas* son un grupo heterogéneo de bacterias gramnegativas que tienen en común la incapacidad para fermentar lactosa. En el pasado, clasificados dentro del género *Pseudomonas*, los miembros de este grupo se han asignado ahora a tres géneros importantes desde el punto de vista médico (*Pseudomonas, Burkholderia* y *Stenotrophomonas*), cuyos comportamientos biológicos comprenden similitudes y diferencias notorias, con repertorios genéticos que difieren en muchos aspectos. La patogenicidad de la mayor parte de las *Pseudomonas* depende del oportunismo; las excepciones son los microorganismos que causan melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*) y muermo (*Burkholderia mallei*), los cuales se consideran agentes patógenos primarios.

Pseudomonas aeruginosa, el microorganismo patógeno principal de este grupo, es causa de numerosas infecciones en los pacientes hospitalizados y personas con fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*; **cap. 285**). Es probable que la quimioterapia con citotóxicos, el respirador artificial y los antibióticos de amplio espectro favorezcan la colonización e infección de números incrementados de pacientes hospitalizados e infectados por este microorganismo. Otros miembros del género *Pseudomonas* (*Pseudomonas putida, Pseudomonas fluorescens* y *Pseudomonas stutzeri*) infectan a seres humanos con poca frecuencia.

El género *Burkholderia* abarca más de 40 especies, de las cuales *Burkholderia cepacia* se encuentra con mayor frecuencia en los países occidentales. Al igual que *P. aeruginosa, B. cepacia* es un agente patógeno nosocomial y produce infección en individuos con CF. Los otros miembros de importancia médica de este género incluyen *B. pseudomallei* y *B. mallei*, los cuales provocan melioidosis y muermo, respectivamente.

El género *Stenotrophomonas* contiene una especie de importancia médica, *Stenotrophomonas maltophilia* (antes clasificada en el género *Pseudomonas* y *Xanthomonas*). Este microorganismo es un oportunista estricto que "prolifera" en situaciones en las que se emplean antibióticos de amplio espectro.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

EPIDEMIOLOGÍA

P. aeruginosa se encuentra sobre todo en ambientes húmedos. La tierra, plantas, vegetales, agua corriente y agua superficial pueden actuar como reservorio para este microorganismo, el cual tiene necesidades nutricionales simples. Dada la ubicuidad de *P. aeruginosa*, es obvio que el simple contacto con el patógeno no es suficiente para la colonización o la infección. Las observaciones clínicas o experimentales sugieren que la infección por *P. aeruginosa* ocurre a menudo de forma simultánea con disminución de las defensas del hospedador, traumatismos de la mucosa, alteraciones fisiológicas y supresión de la flora normal por el uso de antibióticos. Por tanto, no es de sorprender que la mayor parte de las infecciones por *P. aeruginosa* aparezca en unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care units*), donde convergen con frecuencia estos factores. De forma inicial, el microorganismo se adquiere del ambiente, pero también es posible la diseminación de paciente a paciente en el entorno hospitalario y el ámbito familiar.

Con anterioridad se creyó que los pacientes quemados eran en particular susceptibles a *P. aeruginosa*. Por ejemplo, entre 1959 y 1963, la causa principal de muerte en 60% de los individuos quemados en el *Army Institute of Surgical Research* de Estados Unidos era la infección de las quemaduras por *Pseudomonas*. Por razones que se desconocen, la infección por *P. aeruginosa* en las quemaduras ya no constituye un problema tan importante como lo fue durante los decenios de 1950 y 1960. Asimismo, en la década de 1960, *P. aeruginosa* era un microorganismo patógeno frecuente en los pacientes que recibían quimioterapia con citotóxicos en numerosas instituciones de Estados Unidos, pero luego su importancia se redujo. Pese a este decremento, *P. aeruginosa* es todavía uno de los patógenos más temidos en esta población por la mortalidad tan elevada que se le atribuye.



En algunas regiones de Asia y Latinoamérica, *P. aeruginosa* es aun la causa más frecuente de bacteriemia por gramnegativos en los sujetos con neutropenia.

A diferencia de la tendencia para pacientes quemados e individuos neutropénicos en Estados Unidos, la incidencia de esta infección en personas con CF no ha cambiado. *P. aeruginosa* es el factor que contribuye con mayor frecuencia a la insuficiencia respiratoria en casos de CF y produce la mayor parte de las muertes en este grupo de enfermos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo móvil que se cultiva con facilidad y crece en la mayor parte de los medios de cultivo comunes, los cuales incluyen agar-sangre y agar de MacConkey. La identificación de este microorganismo es fácil en el laboratorio en el cultivo primario por la producción de un pigmento que le confiere un color amarillento verdoso o incluso azulado. Las colonias tienen un aspecto "metálico brillante" y un olor a frutas típico. Las dos características bioquímicas que permiten su identificación son la incapacidad para fermentar lactosa en el agar de MacConkey y la reacción positiva en la prueba de oxidasa. Casi todas las cepas se identifican con base en estas características de laboratorio, de sencilla detección, incluso antes de realizar pruebas bioquímicas amplias. Algunas cepas aisladas de los pacientes con CF se identifican sin problema por su aspecto mucoide, originado por la producción de grandes cantidades de exopolisacárido mucoide o alginato.

PATOGENIA

Descubrir los mecanismos subyacentes a la producción de la enfermedad por *P. aeruginosa* ha demostrado su dificultad. De las bacterias gramnegativas comunes, ninguna otra especie genera un número tan grande de posibles factores de virulencia **(cuadro 159-1)**. Este microorganismo rara vez inicia un proceso infeccioso en ausencia de lesión o trastorno del hospedador. Se ha observado que unos cuantos de estos posibles factores de virulencia participan en la enfermedad en seres humanos. Pese a su variación metabólica y posesión de múltiples factores de colonización, *P. aeruginosa* tiene una ventaja no competitiva sobre otras bacterias entéricas en el tubo digestivo; no es habitante normal del tubo digestivo humano pese a la exposición ambiental continua del hospedador al microorganismo.

Propiedades de virulencia que contribuyen a las infecciones agudas por *P. aeruginosa* • **MOTILIDAD Y COLONIZACIÓN** Una creencia general de la patogenia bacteriana es que la mayor parte de las bacterias se adhiere a las superficies o coloniza un nicho del hospedador para inducir la enfermedad. Casi todos los microorganismos patógenos examinados hasta ahora poseen factores de adherencia llamados *adhesinas*. *P. aeruginosa* no es la excepción. Entre sus numerosas adhesinas se encuentran sus vellosidades, que muestran propiedades adherentes para una gran variedad de células y se fijan mejor a las superficies celulares dañadas. En el flagelo del microorganismo, la molécula de flagelina se adhiere a las células y la capucha flagelar lo hace al moco una vez que reconoce las cadenas de glucano. Otras adhesinas de *P. aeruginosa* incluyen la capa externa de lipopolisacáridos (LPS), la cual se une al regulador de conductancia transmembra de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) y ayuda a la internalización del microorganismo y la cubierta de alginato de las cepas mucoides, lo cual favorece la adhesión a las células y las mucinas. Además, las proteínas y las lectinas de la membrana tal vez actúan como factores de colonización. La deleción de ciertas adhesinas no es suficiente para eliminar la capacidad de *P. aeruginosa* de colonizar superficies. En algunos modelos animales, la motilidad es importante para invadir al hospedador a través de las mucosas, pero las cepas inmóviles no siempre son avirulentas.

EVASIÓN DE LAS DEFENSAS DEL HOSPEDADOR La transición de la colonización bacteriana a la enfermedad exige que un número sustancial de bacte-

CUADRO 159-1 Posibles factores de virulencia para *Pseudomonas aeruginosa*

SUSTANCIA/ORGANELO	FUNCIÓN	VIRULENCIA DE LA ENFERMEDAD EN ANIMALES
Vellosidades	Adhesión a las células	?
Flagelos	Adhesión, motilidad, inflamación	Sí
Lipopolisacáridos	Actividad antifagocítica, inflamación	Sí
Sistema de secreción tipo III	Actividad tóxica (ExoU, ExoS)	Sí
Sistema de secreción tipo II	Actividad tóxica	Sí
Proteasas	Actividad proteolítica	?
Fosfolipasas	Citotoxicidad	?
Exotoxina A	Citotoxicidad	?

Biblioteca Médica Virtual

rias evada las defensas del hospedador seguida de invasión. *P. aeruginosa* parece estar bien preparada para la evasión. Las bacterias adheridas inyectan cuatro toxinas conocidas (ExoS o ExoU, ExoT y ExoY) a través de un sistema de secreción tipo III que hace posible que las bacterias eludan a las células fagocíticas, ya sea por citotoxicidad o inhibición de la fagocitosis. Los estudios clínicos sugieren que la tasa de mortalidad es mayor entre los pacientes infectados con cepas que secretan la toxina ExoU. El sistema de secreción tipo II en conjunto secreta toxinas que matan a animales y algunas, como la exotoxina A, tienen la capacidad de destruir células fagocíticas. Muchas de las proteasas secretadas por este sistema degradan moléculas efectoras del hospedador, como citocinas y quimiocinas, que se liberan como respuesta a la infección.

LESIÓN HÍSTICA Entre las bacterias gramnegativas, *P. aeruginosa* es la que produce quizá el mayor número de sustancias que son nocivas para las células y que por tanto lesionan los tejidos. Las toxinas secretadas por su sistema tipo III dañan los tejidos. No obstante, para su distribución es necesario que el microorganismo se fije a las células. Por consiguiente, los efectos de estas toxinas probablemente son locales o bien dependen de la presencia de gran cantidad de bacterias. Por otro lado, una serie de toxinas que pueden difundirse, generadas por el sistema de secreción tipo II del patógeno, actúa con libertad donde tienen contacto con las células. Algunos de los posibles efectores son exotoxina A, cuatro proteasas distintas y cuando menos dos fosfolipasas; además de estas toxinas, *P. aeruginosa* produce ramnolípidos, piocianina y ácido hidrociánico, que también tienen la capacidad de afectar al hospedador.

COMPONENTES INFLAMATORIOS Los componentes inflamatorios de *P. aeruginosa*, es decir, las respuestas inflamatorias contra el lípido A de los LPS y la flagelina, reguladas por el sistema de receptores tipo peaje (TLR, *Toll-like receptor*), sobre todo TLR4 y TLR5, constituyen quizá el factor principal que produce la enfermedad. Si bien estas reacciones inflamatorias son necesarias para una defensa eficaz contra dicho microorganismo (esto es, en su ausencia los animales se encuentran sin defensa contra la infección), las respuestas excesivas originan tal vez la enfermedad. Cuando una infección por *P. aeruginosa* se acompaña de síndrome y choque sépticos, quizá éstos son resultado de la respuesta del hospedador a una o ambas sustancias, pero el daño pulmonar que infligen las toxinas de *Pseudomonas* también originan síndromes sépticos, tal vez al provocar muerte celular y liberación de componentes celulares (p. ej., proteínas del choque térmico) que activan a los TLR o algún otro sistema proinflamatorio.

Infecciones crónicas por *P. aeruginosa* La infección crónica por este microorganismo ocurre sobre todo en pulmones en casos de enfermedad pulmonar estructural. El ejemplo común es la fibrosis quística, pero otros casos incluyen bronquiectasias y panbronquiolitis crónica recurrente, una enfermedad que se observa en Japón y en algunas islas del Pacífico. La característica distintiva de la enfermedad es la alteración de la eliminación mucociliar que produce acumulación de moco en los pulmones. Existe un probable factor común que favorece la colonización por *P. aeruginosa* en estas enfermedades pulmonares: quizá la adherencia de *P. aeruginosa* al moco, un fenómeno que no se observa en la mayor parte de las restantes bacterias gramnegativas, la capacidad de *P. aeruginosa* para evadir las defensas del hospedador en el moco, o ambas. Además, esta bacteria parece cambiar en formas que le permiten prolongar su supervivencia en los pulmones sin un resultado letal temprano para el hospedador. Las cepas que se encuentran en pacientes con fibrosis quística muestran producción mínima de factores de virulencia. Algunas cepas pierden incluso su capacidad para producir vellosidades y flagelos y la mayor parte se torna sensible al complemento por la pérdida de la cadena lateral O de las moléculas de LPS. Además, la mayoría de las cepas encontradas en pacientes con CF producen un exceso de exopolisacárido mucoide. Esto puede afectar la respuesta del hospedador y ello posibilita que el microorganismo sobreviva en el moco. También se cree que *P. aeruginosa* pierde su capacidad para secretar toxinas inyectables durante su proliferación en el moco. Aunque se presupone que esta capa de alginato contribuye a la supervivencia del patógeno, no es indispensable puesto que las cepas sin mucoide también predominan durante periodos prolongados. En resumen, quizá la virulencia en las infecciones crónicas está regulada sobre todo por la respuesta inflamatoria atenuada del hospedador, que daña los pulmones a lo largo de varios decenios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

P. aeruginosa causa infecciones prácticamente en cualquier parte del organismo, pero tiene proclividad marcada por los pulmones. Las infecciones más frecuentes en los pacientes hospitalizados se describen a continuación.

Bacteriemia Se han notificado tasas de mortalidad general >50% en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*. Como consecuencia, ésta es una enfermedad muy temida, contra la cual se ha intentado el uso de múltiples antibióticos en el tratamiento. Publicaciones recientes informan tasas de mortalidad de 28-44% y la cifra precisa depende de cuán adecuadas sean las medidas terapéuticas y la gravedad de la enfermedad subyacente. Con anterioridad, el paciente con bacteriemia por *P. aeruginosa* casi siempre tenía neutropenia o una quemadura. Sin embargo, hoy en día una pequeña proporción de sujetos en estas categorías tiene infecciones con bacteriemia por *P. aeruginosa*; más a menudo, ésta se observa en personas internadas en la unidad de cuidados intensivos.

Las manifestaciones clínicas de bacteriemia por *P. aeruginosa* rara vez difieren de las que se observan en la septicemia en general **(cap. 297)**. Por lo regular, los individuos tienen fiebre, pero aquellos con enfermedad grave pueden encontrarse en estado de choque o incluso con hipotermia. El único punto de diferenciación entre esta entidad patológica y la septicemia por bacterias gramnegativas de otras causas corresponda quizá a las lesiones cutáneas distintivas (ectima gangrenoso) de la infección por *Pseudomonas*, la que ocurre casi de forma exclusiva en personas con neutropenia marcada y sujetos con sida. Estas lesiones pequeñas o grandes, dolorosas, eritematosas y maculopapulares tienen bordes irregulares; al inicio son rosadas y más tarde se oscurecen hasta adquirir un color purpúrico y, por último, se tornan negruzcas y necróticas **(fig. 159-1)**. Los estudios histopatológicos indican que las lesiones son efecto de invasión vascular, a menudo con abundantes bacterias. Aunque lesiones similares pueden aparecer en la aspergilosis y la mucormicosis, su aparición sugiere bacteriemia por *P. aeruginosa* como el diagnóstico más probable.

TRATAMIENTO

Bacteriemia por *P. aeruginosa*

(Cuadro 159-2) El tratamiento antimicrobiano de la bacteriemia por *P. aeruginosa* ha sido tema de controversia. Antes de 1971, el pronóstico de la bacteriemia por *Pseudomonas* en pacientes con neutropenia febril tratados con los fármacos disponibles (gentamicina y polimixinas) era malo. Sin embargo, el tratamiento con carbenicilina, con o sin un aminoglucósido, mejoró en grado considerable los resultados. De modo concurrente, varios estudios retrospectivos sugirieron que el uso de dos fármacos que tenían propiedades sinérgicas contra agentes patógenos gramnegativos *in vitro* producía mejores resultados en pacientes con neutropenia. Por consiguiente, el tratamiento combinado se volvió la norma de atención, primero para la bacteriemia por *P. aeruginosa* en personas con neutropenia febril y más tarde para todas las infecciones por esta bacteria, ya sea que tuvieran o no neutropenia.

Con la introducción de nuevos fármacos con actividad contra *Pseudomonas*, varios de los estudios valoraron el tratamiento combinado y la monoterapia para bacteriemia por *Pseudomonas*. La mayoría de los expertos favorece el tratamiento combinado, pero los estudios observacionales indican que un β lactámico moderno con actividad contra *Pseudomonas*, del cual se identifica susceptibilidad a través de cultivos, es tan eficaz como el tratamiento combinado. En individuos con riesgo más elevado de muerte temprana por bacteriemia por *P. aeruginosa* (p. ej., enfermos con fiebre y neutropenia), la monoterapia empírica contra *Pseudomonas* parece ser tan eficaz como el tratamiento empírico combinado con base en los lineamientos prácticos de la Infectious Diseases Society of America. Una conclusión firme es que la monoterapia con un aminoglucósido no es óptima.



Hay centros hospitalarios y países donde las tasas de susceptibilidad de *P. aeruginosa* a los antibióticos de primera elección es <80%. Cuando un paciente séptico con alta probabilidad de



FIGURA 159-1 Ectima gangrenoso en un paciente neutropénico 3 días después del inicio del padecimiento.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 159-2 Antibioticoterapia de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y especies relacionadas

INFECCIÓN	ANTIBIÓTICOS Y DOSIFICACIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES
Bacteriemia		
Hospedador sin neutropenia	Monoterapia: Ceftazidima (2 g c/8 h IV) *o* cefepima (2 g c/12 h IV) Tratamiento combinado: Piperacilina/tazobactam (3.375 g c/4 h IV) *o* imipenem (500 mg c/6 h IV) *o* meropenem (1 g c/8 h IV) o doripenem (500 mg c/8 h IV) ***Opcional:*** Amikacina (7.5 mg/kg c/12 h o 15 mg/kg c/24 h IV)	Añadir un aminoglucósido para pacientes en estado de choque y en regiones u hospitales donde las tasas de resistencia a los β lactámicos primarios sean elevadas. La tobramicina puede utilizarse en lugar de la amikacina (con base en la susceptibilidad). La duración del tratamiento en los pacientes neutropénicos es de 7 días. Estos pacientes deben recibir tratamiento hasta que desaparece la neutropenia.
Hospedador con neutropenia	Cefepima (2 g c/8 h IV) *o* todos los demás (con excepción de doripenem) a las dosis señaladas	
Endocarditis	Regímenes antibióticos similares a los de la bacteriemia por 6 a 8 semanas	Es habitual la resistencia durante el tratamiento. Es necesaria la intervención quirúrgica en casos de recurrencia.
Neumonía	Fármacos y dosificación similares a los de la bacteriemia, excepto porque los carbapenémicos disponibles no deben ser los fármacos primarios por las altas tasas de resistencia durante el tratamiento	Las guías terapéuticas de la IDSA recomiendan la adición de un aminoglucósido o ciprofloxacina. La duración del tratamiento es de 7 días
Infección ósea, otitis externa maligna	Cefepima o ceftazidima en las mismas dosis usadas para bacteriemia; los aminoglucósidos no son un componente necesario del tratamiento; puede emplearse ciprofloxacina (500 a 750 mg c/12 h VO)	La duración del tratamiento varía con el fármaco utilizado (p. ej., 6 semanas para β lactámicos; al menos 3 meses para tratamiento oral excepto para osteomielitis por heridas por punción, en las cuales la duración del tratamiento debe ser de 2 a 4 semanas)
Infección del SNC	Ceftazidima o cefepima (2 g c/8 h IV) *o* meropenem (1 g c/8 h IV)	Los abscesos o infecciones en otros espacios cerrados pueden necesitar drenaje. La duración del tratamiento es ≥2 semanas.
Infección ocular		
Queratitis/úlcera	Tratamiento tópico con colirios de tobramicina/ciprofloxacina/levofloxacina	Se utilizan preparaciones en la mayor concentración disponible o preparaciones elaboradas por la farmacia. El tratamiento se prolonga durante 2 semanas o hasta que se resuelven las lesiones oculares, lo que dure menos.
Endoftalmitis	Ceftazidima o cefepima en las mismas dosis usadas para la infección del SNC ***más*** Tratamiento tópico	
Infección de vías urinarias	Ciprofloxacina (500 mg c/12 h VO) *o* levofloxacina (750 mg c/24 h) *o* cualquier aminoglucósido (dosis total diaria una vez al día)	Pueden ocurrir recurrencias si hay obstrucción o cuerpo extraño. La duración del tratamiento de la UTI complicada es de 7 a 10 días (hasta 2 meses para pielonefritis).
Infección por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos	Ceftazidima/avibactam (2.5 g c/8 h IV durante 2 h) *o* ceftolozano/tazobactam (1.5 g c/8 h) *o* colistina (100 mg c/12 h IV por el periodo más breve posible para obtener respuesta clínica)	Se pueden requerir dosis mayores de cetolozano/tazobactam en neumonías. Las dosis utilizadas de colistina han variado. Es necesario el ajuste de la dosis de colistina en casos de insuficiencia renal. La colistina inhalada puede añadirse en casos de neumonía (100 mg c/12 h)
Infección por *Burkholderia cepacia*	Meropenem (1 g c/8 h IV) *o* TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV) por 14 días	Se ha incrementado la resistencia a ambos fármacos. No deben usarse en combinación por posible antagonismo.
Melioidosis *(B. pseudomallei)*, muermo *(B. mallei)*	Ceftazidima (2 g c/6 h) o meropenem (1 g c/8 h) o imipenem (500 mg c/6 h) por dos semanas ***seguido de*** TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h VO) por tres meses	
Infección por *Stenotrophomonas maltophilia*	TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV) *más* ticarcilina/clavulanato (3.1 g c/4 h IV) por 14 días	Se ha incrementado la resistencia a todos los fármacos. La levofloxacina o tigeciclina quizá sean una alternativa, pero hay poca experiencia clínica publicada con estos fármacos.

IDSA, Infectious Diseases Society of America; TMP-SMX, trimetoprim con sulfametoxazol.

infección por *P. aeruginosa* se encuentra en esta situación, debe iniciarse el tratamiento empírico combinado hasta que se identifique el agente patógeno y se obtengan datos de susceptibilidad. Por tanto, el uso de uno o dos fármacos es materia de preferencias individuales. Los estudios más recientes indican que la administración prolongada de β lactámicos en solución como cefepima o piperacilina-tazobactam o meropenem tiene mejores resultados en la bacteriemia por *Pseudomonas* y quizá también en la neumonía por *Pseudomonas*.

Neumonía aguda De todas las infecciones causadas por *P. aeruginosa,* las respiratorias son las más comunes. El microorganismo aparece en primero o segundo lugar en la mayor parte de las listas de causas de neumonía por uso del respirador mecánico (VAP, *ventilator-associated pneumonia*). Sin embargo, gran parte del debate se centra en la participación actual de *P. aeruginosa* en la VAP. Muchos de los datos relevantes se basan en cultivos de esputo o aspirados a través de la sonda endotraqueal y pueden expresar colonización no patógena del árbol bronquial, formación de biocapa sobre el tubo endotraqueal o una simple traqueobronquitis.

Los informes previos de neumonía por *P. aeruginosa* describían los casos de personas con un síndrome clínico agudo con fiebre, escalofrío, tos y neumonía necrosante que no se diferenciaba de otras neumonías por bacterias gramnegativas. Las descripciones anteriores refieren infecciones fulminantes. Las radiografías torácicas mostraban neumonía bilateral, a menudo con densidades nodulares, con o sin formación de cavidades. Estas manifestaciones clínicas son muy raras hoy en día. Lo habitual es que el paciente utilice un respirador, tenga un infiltrado de progresión lenta y esté colonizado quizá por *P. aeruginosa* por varios días. Algunos casos progresan con rapidez en 48 a 72 h, pero hay excepciones. Casi nunca se observan densidades nodulares. Sin embargo, los infiltrados pueden evolucionar a la necrosis. Se ha hallado neumonía necrosante en población extrahospitalaria (p. ej., luego de inhalar agua de bañera contaminada con *P. aeruginosa*). El paciente típico tiene fiebre, leucocitosis y esputo purulento y la radiografía torácica muestra infiltrado nuevo o expansión del infiltrado preexistente. La tinción de Gram del esputo muestra predominio de leucocitos PMN en combinación con cultivos positivos para *P. aeruginosa* en situaciones clínicas que sugieren el diagnóstico de neumonía por *P. aeruginosa*. No se sabe si un procedimiento con penetración (p. ej., lavado broncoalveolar u obtención de una muestra con cepillo de las vías respiratorias distales) es mejor que la aspiración traqueal para obtener muestras para cultivo pulmonar a fin de demostrar la presencia de neumonía por *P. aeruginosa* y evitar de esta manera el uso excesivo de antibióticos.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Neumonía aguda

(Cuadro 159-2) Los resultados del tratamiento de la neumonía por *P. aeruginosa* no son satisfactorios. Las publicaciones sugieren una tasa de mortalidad de 40-80%, pero no se sabe cuántas de estas muertes pueden atribuirse a la enfermedad de fondo. Los fármacos de elección contra la neumonía por *P. aeruginosa* son similares a los que se administran en caso de bacteriemia. El principal es algún β lactámico potente contra *Pseudomonas*. Cuando se han utilizado aminoglucósidos de forma aislada, la tasa de malos resultados ha sido elevada, quizá debido a su penetración reducida en las vías respiratorias y su fijación a las secreciones de éstas. No obstante, para el tratamiento de pacientes con alto riesgo de morir, algunos expertos sugieren la combinación de un β lactámico y una fluoroquinolona contra *Pseudomonas* o un aminoglucósido. Como respecto a la duración del tratamiento, los lineamientos recientes de la IDSA/*American Thoracic Society* (ATS) recomiendan 7 días de tratamiento para la neumonía adquirida en el hospital o VAP, incluso si el organismo causal es *P. aeruginosa*.



Infecciones crónicas del aparato respiratorio *P. aeruginosa* causa infecciones crónicas de las vías respiratorias en presencia de diversas enfermedades o situaciones predisponentes, en particular CF en la población caucásica **(cap. 285)**. En algunas poblaciones asiáticas con bronquiolitis crónica o difusa, enfermedad de causa desconocida, se observa una colonización crónica desde la infancia. *P. aeruginosa* es uno de los microorganismos que coloniza los bronquios dañados en la bronquiectasia, enfermedad secundaria a causas múltiples en las que las anomalías estructurales profundas de las vías respiratorias tienen como resultado estasis del moco.

TRATAMIENTO

Infecciones crónicas de las vías respiratorias

Aún se desconoce el mejor tratamiento de la infección crónica pulmonar por *P. aeruginosa*. En términos clínicos, los pacientes responden al tratamiento contra *Pseudomonas*, pero rara vez se erradica el patógeno. Es poco probable la eliminación y por tanto el objetivo del tratamiento para la infección crónica es controlar la inflamación aguda. Los regímenes utilizados son similares a los de la neumonía, pero casi siempre se añade un aminoglucósido porque es común la resistencia en la enfermedad crónica. Sin embargo, quizá sea más apropiado recurrir a una preparación de aminoglucósidos inhalados a fin de maximizar las concentraciones farmacológicas en las vías respiratorias.

Infecciones endovasculares Se observa endocarditis infecciosa por *P. aeruginosa* en consumidores de fármacos intravenosos con valvulopatía concomitante. También se han notificado casos de endocarditis de válvulas protésicas. Los sitios de lesión valvular previa por inyección de materiales extraños, como talco o fibras, probablemente actúen como nido para la fijación de bacterias a las válvulas cardiacas. Las manifestaciones de endocarditis por *P. aeruginosa* simulan otras modalidades de endocarditis aguda en quienes consumen fármacos intravenosos, con la excepción de que la enfermedad tiene evolución más lenta que la endocarditis por *Staphylococcus aureus*. En la mayor parte de los casos, el padecimiento afecta las cavidades derechas del corazón, pero no es rara la afectación de las cavidades izquierdas y la enfermedad de múltiples válvulas. La fiebre es una manifestación común, al igual que el compromiso pulmonar (por la producción de émbolos sépticos a los pulmones). Por consiguiente, los pacientes también pueden experimentar dolor torácico y hemoptisis. La afectación de las cavidades izquierdas del corazón puede conducir a signos clínicos de insuficiencia cardiaca, embolia generalizada y cardiopatía local con abscesos en el seno de Valsalva y trastornos de la conducción. Las manifestaciones cutáneas son poco habituales en esta enfermedad y no se observa ectima gangrenoso. El diagnóstico se basa en hemocultivos positivos aunados a signos clínicos de endocarditis.

TRATAMIENTO

Infecciones endovasculares

(Cuadro 159-2) Se acostumbra utilizar una combinación sinergista de antibióticos para el tratamiento de la endocarditis por *P. aeruginosa*, en virtud de la aparición de resistencia durante el tratamiento con un fármaco β lactámico con actividad contra *Pseudomonas*. No se ha dilucidado cuál es la combinación terapéutica preferible, dado que se han informado malos resultados terapéuticos con todas las combinaciones. Los casos de endocarditis por *P. aeruginosa* que presentan recurrencia o fracaso terapéutico a menudo son efecto de microorganismos resistentes y pueden necesitar tratamiento quirúrgico. Otras consideraciones para la sustitución valvular son similares a las observadas en otras modalidades de endocarditis **(cap. 123)**.

Infección ósea y articular *P. aeruginosa* es una causa infrecuente de infecciones óseas y articulares. Sin embargo, se ha documentado que la bacteriemia o la endocarditis por *Pseudomonas* originada por la inyección de fármacos ilegales contaminada pueden ocasionar osteomielitis vertebral y artritis esternoclavicular. La presentación clínica de osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* es de evolución más lenta que la osteomielitis estafilocócica. La duración de los síntomas en consumidores de fármacos intravenosos con osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* varía de semanas a meses. No siempre hay fiebre, pero cuando se presenta suele ser febrícula. Tal vez haya dolor leve a la palpación en el sitio afectado. Los hemocultivos suelen ser negativos a menos que haya endocarditis simultánea. La velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) se encuentra por lo regular elevada. También se ha notificado osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* en personas de edad avanzada a partir de una infección de vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*). Las más de las veces, la infección afecta el área lumbosacra porque comparten el drenaje venoso (plexo de Batson), la columna lumbosacra y la pelvis. La artritis séptica esternoclavicular por *P. aeruginosa* se observa casi de manera exclusiva en consumidores de fármacos intravenosos. La enfermedad puede ocurrir con o sin endocarditis y casi nunca se encuentra el sitio de infección primaria. Las radiografías simples muestran afectación ósea o articular. Por lo regular, el tratamiento para estas modalidades de la enfermedad tiene buenos resultados.

La osteomielitis del pie por *Pseudomonas* aparece más a menudo después de heridas por punción a través de las sandalias y afecta con mayor frecuencia a niños. La manifestación principal es el dolor en el pie, en ocasiones con celulitis superficial alrededor del sitio de punción y dolor con la palpación profunda de la herida. Puede haber afección de múltiples huesos o articulaciones. Casi nunca hay manifestaciones generalizadas y los hemocultivos suelen ser negativos. Las radiografías pueden ser anormales, pero la gammagrafía ósea es positiva con frecuencia, al igual que la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). La aspiración con aguja confirma el diagnóstico. Se recomienda la intervención quirúrgica temprana con exploración del trayecto de punción y desbridamiento del hueso y el cartílago afectados, además del tratamiento antimicrobiano.

Infecciones del sistema nervioso central (SNC) Son raras las infecciones del SNC por *P. aeruginosa*. La afectación del SNC casi siempre es consecuencia de procedimientos quirúrgicos o traumatismo cefálico. El trastorno observado más a menudo es la meningitis posoperatoria o postraumática. Algunas veces, la infección subdural o epidural es consecuencia de la contaminación de estas áreas. También se ha descrito enfermedad embólica secundaria a endocarditis en consumidores de fármacos intravenosos y produce abscesos cerebrales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis por *P. aeruginosa* no difiere del que se encuentra en otras meningitis piógenas de cualquier causa.

TRATAMIENTO

Infecciones del sistema nervioso central

(Cuadro 159-2) Es difícil el tratamiento de la meningitis por *Pseudomonas*; se ha publicado poca información. Sin embargo, se aplican los principios generales para el tratamiento de la meningitis, lo cual incluye la necesidad de dosis altas de antimicrobianos bactericidas para lograr concentraciones farmacológicas elevadas en el LCR. El fármaco con el que más experiencia se tiene en la mayor parte de las publicaciones para la meningitis por *P. aeruginosa* es la ceftazidima, pero otros fármacos β lactámicos con actividad contra *Pseudomonas* alcanzan altas concentraciones en LCR, como cefepima, piperacilina/tazobactam y meropenem, los cuales también se han utilizado con buenos resultados. Otras modalidades de infección del SNC por *P. aeruginosa*, como absceso encefálico y empiema epidural y subdural, por lo general son indicación para drenaje quirúrgico además del tratamiento antimicrobiano.

Biblioteca Médica Virtual

Infecciones oculares Estas infecciones por *P. aeruginosa* ocurren sobre todo como consecuencia de la inoculación directa a los tejidos durante traumatismos o por lesiones superficiales por lentes de contacto. La queratitis y las úlceras corneales son los tipos más comunes de enfermedad ocular y muchas veces se asocian con la utilización de lentes de contacto (en especial con las de uso prolongado). La queratitis puede evolucionar con lentitud o rapidez, pero la descripción habitual es la de una enfermedad que progresa durante 48 h para afectar la totalidad de la córnea, con opacificación y, en ocasiones, perforación. La queratitis por *P. aeruginosa* debe considerarse como una urgencia porque evoluciona con rapidez hasta la ceguera. La endoftalmitis por *P. aeruginosa* consecutiva a bacteriemia es la infección ocular más devastadora por esta bacteria. La enfermedad es fulminante con dolor intenso, quemosis, disminución de la agudeza visual, uveítis anterior, afectación del vítreo y panoftalmitis.

TRATAMIENTO

Infecciones oculares

(Cuadro 159-2) El tratamiento regular para la queratitis consiste en la administración de antibióticos tópicos; el de la endoftalmitis incluye el uso de antibióticos locales y sistémicos en dosis altas (para lograr concentraciones elevadas del fármaco en el ojo) y la vitrectomía.

Infecciones óticas Las infecciones óticas por *P. aeruginosa* varían desde las modalidades leves, como el oído de nadador, hasta infecciones graves que ponen en riesgo la vida con secuelas neurológicas. El oído de nadador es habitual en niños y consiste en la infección de la piel macerada del conducto auditivo externo. La mayor parte de los casos desaparece con el tratamiento, pero algunos pacientes desarrollan secreción crónica. El oído de nadador se trata con antibióticos tópicos (soluciones óticas). La forma más grave de infección por *Pseudomonas* que afecta el oído ha recibido varios nombres: dos de estas denominaciones, *otitis externa maligna* y *otitis externa necrosante*, se utilizan hoy en día para la misma entidad patológica. El padecimiento se describió de manera original en pacientes diabéticos de edad avanzada, en quienes aún ocurre la mayor parte de los casos. Sin embargo, se ha descrito en individuos con sida y personas de edad avanzada sin diabetes o inmunodepresión subyacentes. Los síntomas habituales de presentación son disminución de la agudeza auditiva y otalgia, que puede ser intensa e incapacitante. Por lo general hay dolor en el pabellón auricular y en el conducto auditivo externo. Éste casi siempre muestra signos de inflamación, con tejido de granulación y exudado. El dolor a la palpación por delante del trago del pabellón auricular puede extenderse hasta la articulación temporomandibular y la apófisis mastoides. Pocos pacientes tienen síntomas generalizados. En quienes se establece el diagnóstico en etapas avanzadas se puede manifestar parálisis de los pares craneales o aun trombosis del seno cavernoso venoso. Hay elevación de la ESR (≥100 mm/h). El diagnóstico se establece con bases clínicas en casos graves; no obstante, el método ideal para el diagnóstico de otitis externa por *P. aeruginosa* es una gammagrafía ósea con tecnecio-99. En diabéticos, una gammagrafía positiva es evidencia para el diagnóstico preliminar y esto constituye indicación para biopsia o tratamiento empírico inmediato.

TRATAMIENTO

Infecciones óticas

(Cuadro 159-2) La infección del cartílago auricular se complica algunas veces con afección de la porción petrosa del hueso temporal y por tanto los individuos con otitis externa maligna (necrosante) se tratan como si padecieran osteomielitis.

Infecciones de vías urinarias Las infecciones de vías urinarias por *P. aeruginosa* casi siempre ocurren como complicación de un cuerpo extraño en dichas vías, obstrucción del aparato genitourinario, o bien instrumentación o intervención quirúrgica de las vías urinarias. Pese a ello, tal infección secundaria a *P. aeruginosa* se ha descrito en pacientes pediátricos ambulatorios sin cálculos u obstrucción evidente.

TRATAMIENTO

Infecciones de vías urinarias

(Cuadro 159-2) La mayor parte de las infecciones de vías urinarias por *P. aeruginosa* se considera complicada y debe tratarse por periodos más prolongados que la cistitis no complicada. En general, es suficiente un ciclo terapéutico de 7 a 10 días, el cual se prolonga hasta 2 semanas en casos de pielonefritis. Se retiran los catéteres urinarios, las endoprótesis o los cálculos para evitar recurrencias, las cuales son comunes y pueden deberse a resistencia, aunque también a otros factores, como cuerpos extraños u obstrucción continua.

Infecciones de piel y tejidos blandos Además del pioderma gangrenoso en los pacientes neutropénicos, se han descrito foliculitis y otras lesiones papulares o vesiculares por *P. aeruginosa* que se denominan en conjunto *dermatitis.* Múltiples brotes epidémicos se han vinculado con el uso de piscinas, baños públicos y tinas de hidromasaje. Para evitar los brotes epidémicos, debe controlarse la proliferación de *P. aeruginosa* en el hogar y en sitios de recreo con la cloración apropiada del agua. La mayor parte de los casos de foliculitis por uso de bañeras calientes se resuelve de forma espontánea y sólo es necesario evitar la exposición al agua contaminada.



Las infecciones del espacio interdigital entre el primero y el segundo dedos del pie ocurren más a menudo en regiones tropicales y se conocen como "síndrome de uña verde"; este trastorno es resultado de una paroniquia por *P. aeruginosa* que aparece como consecuencia de la inmersión frecuente de las manos en el agua. En este último trastorno, la coloración verdosa se produce por la difusión de piocianina en el lecho ungueal. *P. aeruginosa* es una causa notable de infecciones en quemaduras en ciertas partes del mundo. El tratamiento es mejor si la atención de las quemaduras queda a cargo de especialistas.



Infecciones en pacientes con neutropenia febril En estos pacientes, *P. aeruginosa* ha sido de manera histórica el microorganismo sobre el cual se enfoca en esencia el tratamiento. En países occidentales, estas infecciones son menos habituales hoy en día, pero su importancia no ha disminuido por las tasas de mortalidad persistentemente elevadas. En otras partes del mundo, *P. aeruginosa* es todavía un problema importante en casos de neutropenia febril y origina una gran proporción de infecciones en personas con neutropenia febril en comparación con cualquier otro microorganismo. Por ejemplo, *P. aeruginosa* causó casi 28% de las infecciones documentadas en 499 pacientes neutropénicos en un estudio del subcontinente de la India y 31% de estas infecciones en otro estudio. En un estudio grande de infecciones en enfermos con leucemia realizado en Japón, *P. aeruginosa* fue la causa documentada con mayor frecuencia de infección bacteriana. En un estudio efectuado en Norteamérica, el norte de Europa y Australia, la incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* en personas con neutropenia febril fue muy variable. En una revisión de 97 informes publicados entre 1987 y 1994, la incidencia notificada fue de 1 a 2.5% en sujetos con neutropenia febril que recibieron tratamiento empírico y de 5 a 12% entre individuos con infección documentada con estudios microbiológicos. Los síndromes clínicos encontrados con mayor frecuencia incluyeron bacteriemia, neumonía e infecciones de tejidos blandos que se manifestaron sobre todo en forma de ectima gangrenoso.

TRATAMIENTO

Infecciones en pacientes con neutropenia febril

(Cuadro 159-2) En comparación con las tasas observadas hace tres décadas, en muchos estudios se han informado mejores tasas de respuesta al tratamiento antimicrobiano. Un estudio de 127 pacientes demostró una reducción de las tasas de mortalidad de 71 a 25% con la introducción de la ceftazidima y el imipenem. Los neutrófilos constituyen el mecanismo de defensa normal del hospedador en contra de los microorganismos y se encuentran ausentes en pacientes con neutropenia febril; por tanto, deben utilizarse dosis máximas de antibióticos β lactámicos con actividad contra *Pseudomonas* para el tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa* en estas situaciones.

Infecciones en pacientes con sida Las infecciones hospitalarias y extrahospitalarias por *P. aeruginosa* se informaron en individuos con sida antes del advenimiento del tratamiento antirretroviral. Desde la introducción de los inhibidores de la proteasa, las infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con sida han sido menos frecuentes, pero aún ocurren, sobre todo en forma de sinusitis. Las manifestaciones clínicas de infección por *Pseudomonas* (en especial, neumonía y bacteriemia) en pacientes con sida se caracterizan porque, si bien la enfermedad no parece tan grave, la infec-

Biblioteca Médica Virtual

ción puede ser letal. Los individuos con bacteriemia pueden tener fébrícula y ectima gangrenoso. La neumonía con o sin bacteriemia es quizás el tipo más común de infección por *P. aeruginosa* en enfermos con sida. Las personas con sida y neumonía por *P. aeruginosa* muestran signos y síntomas clínicos típicos de neumonía como fiebre, tos productiva y dolor torácico. La infección puede ser lobular o multilobular y no muestra predisposición por una ubicación en particular. La característica más notable es la elevada frecuencia de enfermedad cavitaria.

TRATAMIENTO

Infecciones en pacientes con sida

El tratamiento para estas enfermedades en pacientes con sida no difiere del instituido en otros individuos. No obstante, la recurrencia es la regla, a menos que el recuento de células T CD4+ se incremente hasta >50/μL o se administre tratamiento antimicrobiano supresor. En un intento por lograr la curación y evitar las recurrencias, las medidas terapéuticas tienden a ser más prolongadas que en un paciente con buena respuesta inmunitaria.

Infección gastrointestinal Se ha descrito un síndrome poco comprendido causado por *P. aeruginosa* en el Lejano Oriente, se le llamó *fiebre de Shanghái* y *enterocolitis por Pseudomonas*. Este síndrome ocurre en niños pequeños, su presencia en adultos parece ser rara. La fiebre de Shanghái se manifiesta como una enfermedad entérica grave, septicemia con enfermedad invasiva y complicaciones, mientras que la enterocolitis por *Pseudomonas* se caracteriza por fiebre prolongada con diarrea sanguinolenta o mucoide que simula enterocolitis bacteriana. La tasa de mortalidad varía entre 23 y 89%; hay ectima gangrenosa en >50% de los casos. La identificación temprana del tratamiento ha derivado un descenso de la tasa de mortalidad. Existe una incidencia superior al promedio del gen *exoU* entre los aislados de *Pseudomonas* de pacientes con este síndrome.

Infecciones resistentes a múltiples fármacos (Cuadro 159-2) *P. aeruginosa* se caracteriza por su resistencia a los antibióticos. Durante tres decenios se redujo al mínimo la importancia de la resistencia por el rápido desarrollo de fármacos potentes con actividad contra *Pseudomonas*. Sin embargo, la situación ha cambiado en fechas recientes con la selección de cepas a escala mundial que portan determinantes que median la resistencia a β lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Los médicos utilizan fármacos, como colistina y polimixina B, los cuales se desecharon hace algunos decenios. Estas alternativas para el tratamiento de *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos se utilizaron hace tiempo en pacientes con fibrosis quística, quienes recibían colistina (polimixina E) IV y en aerosol pese a su toxicidad renal. Los resultados clínicos de las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos y que han recibido tratamiento con colistina o polimixina B son difíciles de valorar con base en informes de casos, en especial porque se han empleado múltiples compuestos para el tratamiento de estas infecciones. Aunque los reportes iniciales describían una eficacia marginal y nefrotoxicidad y neurotoxicidad graves, los reportes recientes han sido más alentadores, conforme los médicos aprenden cómo deben administrarse estos fármacos. El ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam son adiciones bienvenidas en la lucha contra cepas de *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, ya que ambos medicamentos tienen actividad contra >50-80% de estas cepas *in vitro*. Sin embargo, por ahora hay pocos datos clínicos que muestren eficacia *in vivo* contra cepas resistentes a múltiples fármacos. Es probable que el uso de estos compuestos se limite a ciertos nichos por las restricciones en costos. Una advertencia es que se trata de β lactámicos y *P. aeruginosa* tiene una capacidad notable para evadir esta clase de antibióticos.

ESPECIES DE *BURKHOLDERIA*

BURKHOLDERIA CEPACIA

Esta bacteria ha ganado notoriedad porque produce un síndrome rápidamente letal de insuficiencia respiratoria y septicemia (síndrome cepácico) en pacientes con fibrosis quística. Con anterioridad se lo había reconocido como un agente patógeno nosocomial resistente a antibióticos (antes designado como *P. cepacia*) en pacientes internados en la ICU. Los sujetos con enfermedades granulomatosas crónicas también tienen predisposición a la neumopatía por *B. cepacia*. El microorganismo ha sido reclasificado en nueve subgrupos y sólo algunos de éstos son comunes en la fibrosis quística. *B. cepacia* es un microorganismo ambiental que habita en entornos húmedos y se encuentra en la rizosfera. Este microorganismo posee factores de virulencia numerosos, los cuales intervienen en las enfermedades, así como factores de colonización que le permiten fijarse al moco pulmonar (capacidad que explica la predilección de *B. cepacia* por los pulmones en la fibrosis quística). *B. cepacia* secreta elastasa y posee componentes de un sistema de secreción de toxinas inyectables como el de *P. aeruginosa*; sus LPS son de los más potentes para precipitar la reacción inflamatoria en los pulmones. Quizá la inflamación constituye la causa principal de la enfermedad pulmonar que se observa en el síndrome cepácico. Además de infectar los pulmones en la CF, *B. cepacia* coloniza las vías respiratorias durante el tratamiento con antibióticos de amplio espectro y constituye una causa de VAP, infecciones por catéteres e infecciones de heridas.

TRATAMIENTO

Infecciones por *B. cepacia*

Esta bacteria tiene resistencia intrínseca a muchos antimicrobianos. En consecuencia, el tratamiento debe ajustarse con base a la susceptibilidad a dichos fármacos. El TMP-SMX, el meropenem y la doxiciclina son los fármacos más eficaces *in vitro* y pueden iniciarse como compuestos de primera elección (cuadro 159-2). Algunas cepas son susceptibles a las ureidopenicilinas de tercera generación, cefalosporinas avanzadas y fluoroquinolonas; estos fármacos pueden utilizarse contra microorganismos susceptibles. El tratamiento combinado para infección pulmonar grave (p. ej., en casos de fibrosis quística) sugiere la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos; no obstante, la combinación de meropenem y TMP-SMX quizá tenga efectos antagónicos. Durante el tratamiento se ha comunicado resistencia a todos los fármacos empleados.

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI

Es el microorganismo causal de la melioidosis, una enfermedad de seres humanos y animales que aparece de forma casi exclusiva en el sureste asiático y el norte de Australia, con casos ocasionales en países como India y China. El microorganismo puede aislarse de individuos que regresan de estas regiones endémicas y de personal militar que ha estado asignado a regiones endémicas. Los síntomas de la enfermedad pueden aparecer en etapas tardías por la capacidad del microorganismo para precipitar infecciones latentes. *B. pseudomallei* se encuentra en tierra y agua. Los seres humanos y los animales se infectan por inoculación, inhalación o ingestión; sólo en raras ocasiones el microorganismo se transmite de persona a persona. Los seres humanos no sufren colonización sin infección. Entre las bacterias del grupo de *Pseudomonas*, *B. pseudomallei* es tal vez la más virulenta. La afectación del hospedador no es un requisito esencial para la enfermedad, aunque muchos pacientes tienen trastornos subyacentes comunes (p. ej., diabetes o insuficiencia renal). *B. pseudomallei* es un microorganismo intracelular facultativo cuya replicación en PMN y macrófagos puede facilitarse por la posesión de una cápsula de polisacáridos. El microorganismo también tiene elementos del sistema de secreción tipo III que participan en la supervivencia intracelular. Durante la infección hay una respuesta inflamatoria abundante cuya participación en la enfermedad es poco clara.

B. pseudomallei produce una amplia gama de enfermedades, desde infección asintomática hasta abscesos, neumonía y enfermedad diseminada. Es una causa importante de neumonía extrahospitalaria letal y septicemia en áreas endémicas, con notificaciones de tasas de mortalidad en Tailandia hasta de 44%. Las infecciones pulmonares agudas son la modalidad más frecuente de melioidosis. La neumonía puede ser asintomática (con radiografías torácicas que muestran infiltrados sobre todo en los lóbulos superiores) o tal vez se manifieste en la forma de enfermedad necrosante grave. Asimismo, *B. pseudomallei* origina infecciones pulmonares crónicas con manifestaciones generalizadas que simulan tuberculosis, como tos crónica, fiebre, hemoptisis, diaforesis nocturna y enfermedad pulmonar cavitaria.

Además de la neumonía, la otra forma principal de enfermedad por este microorganismo es ulceración cutánea con linfangitis concomitante y linfadenopatía regional. La diseminación a partir de pulmones o piel, que se documentan más a menudo en individuos debilitados, puede dar origen a modalidades septicémicas de melioidosis que se acompañan de altas tasas de mortalidad.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Infecciones por *B. pseudomallei*

Este patógeno es susceptible a penicilinas y cefalosporinas avanzadas, así como a carbapenem (cuadro 159-2). El tratamiento se divide en dos etapas: una fase intensiva terapéutica de 2 semanas con ceftazidima o un carbapenem, seguida por al menos 12 semanas de TMP-SMX oral para erradicar el microorganismo y evitar las recurrencias. La identificación de esta bacteria como posible microorganismo causal de una guerra biológica ha estimulado el interés en la creación de una vacuna.

BURKHOLDERIA MALLEI



Es causante de la enfermedad equina del muermo en África, Asia y Sudamérica. El microorganismo se erradicó de Europa y Norteamérica hace varios decenios. El último caso detectado en Estados Unidos se registró en el año 2001 en un trabajador de un laboratorio; el caso previo de infección por *B. mallei* en ese país se identificó en 1949. A diferencia de los otros microorganismos revisados en este capítulo, *B. mallei* no es un agente patógeno que se encuentre en el entorno y no persiste fuera de sus hospedadores equinos. Como consecuencia, la infección por esta bacteria es un riesgo ocupacional para criadores de caballos, carniceros de caballos y veterinarios de las áreas del mundo donde aún existe la infección. La cápsula de polisacáridos es un determinante crítico de la virulencia; se cree que los diabéticos son en particular susceptibles a la infección por este microorganismo. El microorganismo se transmite de los animales a los seres humanos por inoculación a través de la piel, donde genera infección local con nódulos y linfadenitis. Es habitual la linfadenopatía regional. Las secreciones respiratorias de caballos infectados son sumamente contagiosas y la inhalación produce signos clínicos típicos de neumonía, pero también puede causar enfermedad febril aguda con ulceración de la tráquea. El microorganismo puede diseminarse a partir de la piel o pulmones para originar septicemia. Las modalidades septicémicas con frecuencia se asocian con estado de choque y tasas elevadas de mortalidad. Asimismo, la infección quizás entre en una fase crónica y se manifiesta en la forma de abscesos diseminados. La infección por *B. mallei* puede aparecer uno o dos días después de la inhalación o tal vez no sea evidente por meses (en la enfermedad cutánea).

TRATAMIENTO

Infecciones por *B. mallei*

La susceptibilidad de esta bacteria a los antibióticos es similar a la de *B. pseudomallei*; además, el microorganismo es susceptible a los nuevos macrólidos, como azitromicina y claritromicina. Esta infección debe tratarse con los mismos fármacos y el mismo tiempo que la melioidosis.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

Éste es el único patógeno potencial para seres humanos entre el género de los microorganismos ubicuos que se encuentran en la rizosfera (la tierra que rodea a las raíces de las plantas). Es un microorganismo oportunista que se adquiere del entorno, pero tiene más limitaciones que *P. aeruginosa* en su capacidad para colonizar a pacientes o provocar infecciones. La inmunodepresión no es suficiente para permitir estos episodios; se necesitan trastornos mayores de la flora humana para el establecimiento de *S. maltophilia*. Como consecuencia, la mayor parte de los casos de infecciones en seres humanos aparece después del tratamiento antimicrobiano de muy amplio espectro con cefalosporinas avanzadas y carbapenem, los cuales erradican la flora normal y otros patógenos. La notable capacidad de *S. maltophilia* para resistir prácticamente todas las clases de antibióticos se atribuye a la posesión de bombas para favorecer la eliminación de antibióticos y de dos lactamasas β (L1 y L2) que median la resistencia a los β lactámicos, lo cual incluye a los carbapenem. Por fortuna, la virulencia de *S. maltophilia* parece ser limitada. Algunas cepas presentan proteasa de serina, pero tal vez la virulencia sea consecuencia de la reacción inflamatoria del hospedador a los componentes del microorganismo, como LPS y flagelina. *S. maltophilia* se encuentra con mayor frecuencia en las vías respiratorias de pacientes con respirador mecánico, en el cual es difícil a menudo establecer la diferencia entre microorganismo colonizador y agente patógeno. No obstante, *S. maltophilia* causa neumonía y bacteriemia en tales pacientes y estas infecciones conducen a estado de choque séptico. También es habitual la infección relacionada con catéteres venosos centrales (con o sin bacteriemia), la cual se ha notificado más a menudo en personas con cáncer. *S. maltophilia* es una fuente infrecuente de ectima gangrenoso en sujetos neutropénicos. Se ha aislado en casi 5% de pacientes con fibrosis quística, pero al parecer no es un patógeno notable en estas situaciones.

TRATAMIENTO

Infecciones por *S. maltophilia*

La resistencia intrínseca del microorganismo a la mayor parte de los antibióticos hace difícil su tratamiento. Los antibióticos a los cuales es susceptible más a menudo (aunque no de manera uniforme) son trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX), ticarcilina con clavulanato y levofloxacina y tigeciclina (cuadro 159-2). Como consecuencia, se recomienda la combinación de TMP-SMX con ticarcilina y clavulanato para el tratamiento inicial, pendiente de las pruebas de susceptibilidad. Deben retirarse los catéteres para el tratamiento de la bacteriemia con el fin de acelerar la curación y evitar las recurrencias. El tratamiento de VAP por *S. maltophilia* es mucho más difícil que la bacteriemia y con frecuencia se generan resistencias durante las medidas terapéuticas.

LECTURAS ADICIONALES

Bauer KA *et al.*: Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. Antimicrob Agents Chemother 57:2907, 2013.

Bowers DR *et al.*: Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 157:1270, 2013.

Brooke JS: *Stenotrophomonas maltophilia*: An emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 25:2, 2012.

Cattaneo C *et al.*: *P. aeruginosa* bloodstream infections among hematological patients: An old or new question? Ann Hematol 91:1299, 2012.

Chuang C-H *et al.*: Shanghai fever: A distinct *Pseudomonas aeruginosa* enteric disease. Gut 63:736, 2014.

Kalil AC *et al.*: Executive summary: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 63:575, 2016.

Peña C *et al.*: Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. Clin Infect Dis 60:539, 2015.

Van Zandt KE *et al.*: Glanders: An overview of infections in humans. Orphanet J Rare Dis 8:131, 2013.

160 Salmonelosis

David A. Pegues
Samuel I. Miller

Las bacterias del género *Salmonella* están muy adaptadas para proliferar tanto en seres humanos como en animales y causan una amplia variedad de enfermedades. Los tipos serológicos *S. typhi* y *S. paratyphi* proliferan de manera exclusiva en hospedadores (hospederos) humanos, en quienes causan fiebre entérica (tifoidea). El resto de los serotipos, denominados *Salmonella* no tifoidea o NTS (*nontyphoidal Salmonella*), colonizan el tubo digestivo de un gran número mamíferos, reptiles, aves e insectos. Más de 200 de estos serotipos son patógenos para el ser humano, causan gastroenteritis y, en ocasiones, infecciones circunscritas, bacteriemia o ambas.

ETIOLOGÍA

El género *Salmonella*, que incluye innumerables bacilos gramnegativos dentro de la familia de enterobacterias, está compuesto de dos especies: *S. bongori* y *S. enterica*, con seis subespecies. La subespecie I de *S. enterica* comprende casi todos los serotipos que son patógenos para el ser humano. Los miembros de las siete subespecies *Salmonella* se clasifican en >2 500

Biblioteca Médica Virtual

serotipos (serovariedades). Con fines de simplicidad, los serotipos de *Salmonella* (la mayor parte de los cuales recibe el nombre de la ciudad donde se identificó) se utilizan a menudo como la denominación de la especie. Por ejemplo, el nombre taxonómico completo *S. enterica*, subespecie *enterica*, serotipo *Typhimurium* se abrevia en *Salmonella* serotipo *Typhimurium* o sencillamente *S. typhimurium*. La serotipificación se basa en el antígeno O somático (componentes lipopolisacáridos de la pared celular), el antígeno de superficie Vi (limitado a *S. typhi* y *S. paratyphi* C) y al antígeno flagelar H.

Las salmonelas son bacilos anaerobios facultativos gramnegativos no formadores de esporas que miden 2 a 3 μm por 0.4 a 0.6 μm. La identificación inicial en el laboratorio clínico se basa en las características de crecimiento. Al igual que otras enterobacterias, las salmonelas producen ácido con la fermentación de la glucosa, reducen los nitratos y no generan citocromo oxidasa. Además, todas las bacterias del género *Salmonella*, con excepción de *S. gallinarum-pullorum*, son móviles gracias a flagelos peritricosos y todas, excepto *S. typhi*, producen gas (H_2S) con la fermentación de azúcares. Es notorio que sólo 1% de las colonias aisladas fermente lactosa; debe tenerse en mente estas formas poco comunes que fermentan lactosa para detectarlas en clínica.

La serotipificación de todos los antígenos de superficie puede servir para la identificación formal, pero la mayor parte de los laboratorios realiza unas cuantas reacciones de aglutinación simple que definen los serogrupos específicos del antígeno O, designados A, B, C_1, C_2, D y E. Las cepas de estos seis serogrupos causan casi 99% de las infecciones por *Salmonella* en seres humanos y en animales de sangre caliente. En investigaciones epidemiológicas, para diferenciar cepas de *Salmonella* de un serotipo común, se aplican métodos de tipificación molecular que incluyen la electroforesis en gel de campo pulsado, el análisis de repetición conjuntamente con el número variable de *locus* múltiples, y la secuencia del genoma completo.

PATOGENIA

Todas las infecciones por *Salmonella* comienzan con la ingestión de los microorganismos, muy a menudo en alimentos o agua contaminados. La dosis contagiosa varía de 200 unidades formadoras de colonias (CFU) hasta 10^6 CFU y la dosis que se ingiere constituye un factor importante para el periodo de incubación y la magnitud de la enfermedad. Factores como los que disminuyen la acidez estomacal (tener <12 meses de vida, ingestión de antiácidos o enfermedad aclorhídrica) o la integridad intestinal (enfermedad intestinal inflamatoria, intervención quirúrgica previa de tubo digestivo o alteración de la flora intestinal por administración de antibióticos) incrementan la susceptibilidad a la infección por dichos microorganismos.

Una vez que *S. typhi* y *S. paratyphi* llegan al intestino delgado, penetran en la capa mucosa y atraviesan la capa intestinal, a través de las células fagocíticas de los micropliegues (M) que están dentro de las placas de Peyer. Las salmonelas estimulan la formación de "festones" en la membrana de células epiteliales normalmente no fagocíticas. Dichos festones alcanzan y engloban bacterias adherentes dentro de grandes vesículas, en un fenómeno denominado *endocitosis mediada por bacterias*, que depende de la llegada directa de proteínas de *Salmonella* al citoplasma de células epiteliales gracias a un sistema especializado de secreción bacteriana (*secreción de tipo III*). Esas proteínas bacterianas son las que median las alteraciones en el citoesqueleto de actina que son indispensables para la captación de *Salmonella*.

Después de cruzar la capa epitelial del intestino delgado, los macrófagos fagocitan *S. typhi* y *S. paratyphi*, que causan la fiebre tifoidea. Estas salmonelas sobreviven al entorno antimicrobiano de los macrófagos porque perciben las señales ambientales que desencadenan las alteraciones en los sistemas de regulación de las bacterias fagocitadas. Por ejemplo, PhoP/PhoQ (el sistema de regulación mejor identificado) desencadena la alteración de la membrana externa al aumentar la síntesis y el transporte de diferentes proteínas de la membrana externa, de lipopolisacáridos y glicerofosfolípidos, de forma que la superficie bacteriana alterada puede tolerar la acción microbicida y alterar potencialmente la señalización de la célula hospedera. Además, las salmonelas codifican un segundo sistema de secreción tipo III que de forma directa suministra proteínas bacterianas a través de la membrana de los fagosomas hacia el citoplasma de los macrófagos. Este sistema de secreción sirve para remodelar las vacuolas que contienen a *Salmonella*, lo cual favorece la supervivencia y la replicación bacterianas.

Una vez fagocitadas, las salmonelas tifoideas se diseminan por todo el organismo dentro de los macrófagos a través del sistema linfático y colonizan los tejidos reticuloendoteliales (hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea). En esta fase inicial de incubación, los enfermos tienen escasos síntomas o están asintomáticos. Los signos y los síntomas incluyen fiebre y dolor abdominal, tal vez como consecuencia de la secreción de citocinas por parte de los macrófagos y de las células epiteliales en respuesta a los productos bacterianos, que son reconocidos por los receptores del sistema inmunitario innato cuando se ha replicado un número importante de microorganismos. Con el paso del tiempo, es probable que la hepatoesplenomegalia se relacione con el reclutamiento de células mononucleares y el desarrollo de la respuesta inmunitaria adquirida de tipo celular, específica para la colonización por *S. typhi*. El reclutamiento de más células mononucleares y linfocitos en las placas de Peyer durante varias semanas después de la colonización-infección iniciales, puede aumentar de manera notable el tamaño de las placas de Peyer y la necrosis de la misma, lo cual quizás esté mediado por productos bacterianos que favorecen la muerte celular y la respuesta inflamatoria.

En el caso de *S. typhi*, muchas cepas producen una toxina, que probablemente contribuye a los síntomas sistémicos, así como a los estados neuropsiquiátricos que pueden observarse en la enfermedad tifoidea grave. A diferencia de la fiebre entérica, que se caracteriza por infiltración de mononucleares en la mucosa del intestino delgado, la gastroenteritis por *Salmonella* no tifoidea se caracteriza por la infiltración masiva de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en la mucosa del colon y del intestino delgado. Esta respuesta parece depender de la inducción de la interleucina (IL) 8, un factor quimiotáctico potente para neutrófilos, que se secreta en las células intestinales como consecuencia de la colonización por *Salmonella* no tifoidea y de la translocación de proteínas bacterianas en el citoplasma del hospedador (hospedero). La granulación y la liberación de sustancias tóxicas por los neutrófilos pueden lesionar la mucosa del intestino y causar diarrea de origen inflamatorio, que se observa en la gastroenteritis no tifoidea. Otro factor importante para la persistencia de *Salmonella* no tifoidea en el intestino y la capacidad del microorganismo para competir con la flora endógena es su potencial para utilizar al compuesto que contiene azufre tetrationato para el metabolismo en un ambiente microaerofílico. En presencia de inflamación intestinal, se genera tetrationato a partir del tiosulfato producido por las células epiteliales gracias a la producción de especies reactivas de oxígeno por las células inflamatorias.

FIEBRE ENTÉRICA (TIFOIDEA)

Es una enfermedad sistémica caracterizada por fiebre y dolor abdominal y producida por la diseminación de *S. typhi* o *S. paratyphi*. Al principio se denominó *fiebre tifoidea* por su similitud clínica con el tifus. Sin embargo, a principios del siglo XIX, la fiebre tifoidea se definió como una enfermedad singular desde el punto de vista anatomopatológico y que se distingue por la hipertrofia de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos. Dada la localización anatómica de la infección, en 1869 se propuso el término *fiebre entérica* para distinguir la fiebre tifoidea del tifus. Sin embargo, hoy en día se utilizan ambos términos de manera indistinta.

EPIDEMIOLOGÍA



A diferencia de otros serotipos de *Salmonella*, los microorganismos causales de la fiebre entérica (*S. typhi* y *S. paratyphi*, serotipos A, B y C) no tienen otros hospedadores conocidos aparte del ser humano. Con mayor frecuencia, la transmisión a través del agua o los alimentos es consecuencia de la contaminación fecal por individuos enfermos o portadores asintomáticos crónicos. Se ha descrito la transmisión sexual entre varones. El personal de salud en ocasiones adquiere fiebre entérica después de estar en contacto con pacientes infectados o durante el procesamiento de muestras clínicas y cultivos.

Con el perfeccionamiento de las técnicas de manejo de los alimentos y del tratamiento del agua y el drenaje, la fiebre tifoidea es poco frecuente en las naciones desarrolladas. Sin embargo, se calcula que en todo el mundo hay 21-27 millones de casos de fiebre entérica, con 200 000 a 600 000 muertes cada año. La incidencia es más alta (>100 casos por 100 000 habitantes por año) en la región sur central y sureste de Asia y moderada (10 a 100 casos por 100 000 habitantes) en el resto del continente asiático, África, Latinoamérica y Oceanía (con excepción de Australia y Nueva Zelanda); y más baja en otras partes del mundo **(fig. 160-1)**. La alta incidencia de fiebre entérica se correlaciona con malos sistemas de salud y la falta de acceso a agua potable. En las regiones endémicas, esta entidad patológica es más común en las zonas urbanas que en las rurales y en niños y adolescentes. Los factores de riesgo incluyen agua o alimentos contaminados, inundaciones, bebidas y alimentos adquiridos en la vía pública, frutas y verduras crudas cultivadas en campos fertilizados con aguas negras, contactos caseros enfermos, manos sucias y falta de acceso a retretes, así como datos de infección previa por *Helicobacter pylori* (una concomitancia que tal vez se relacione con la reducción crónica de la acidez gástrica). Se calcula que surge un caso de fiebre paratifoidea por cada cuatro casos de fiebre

Biblioteca Médica Virtual

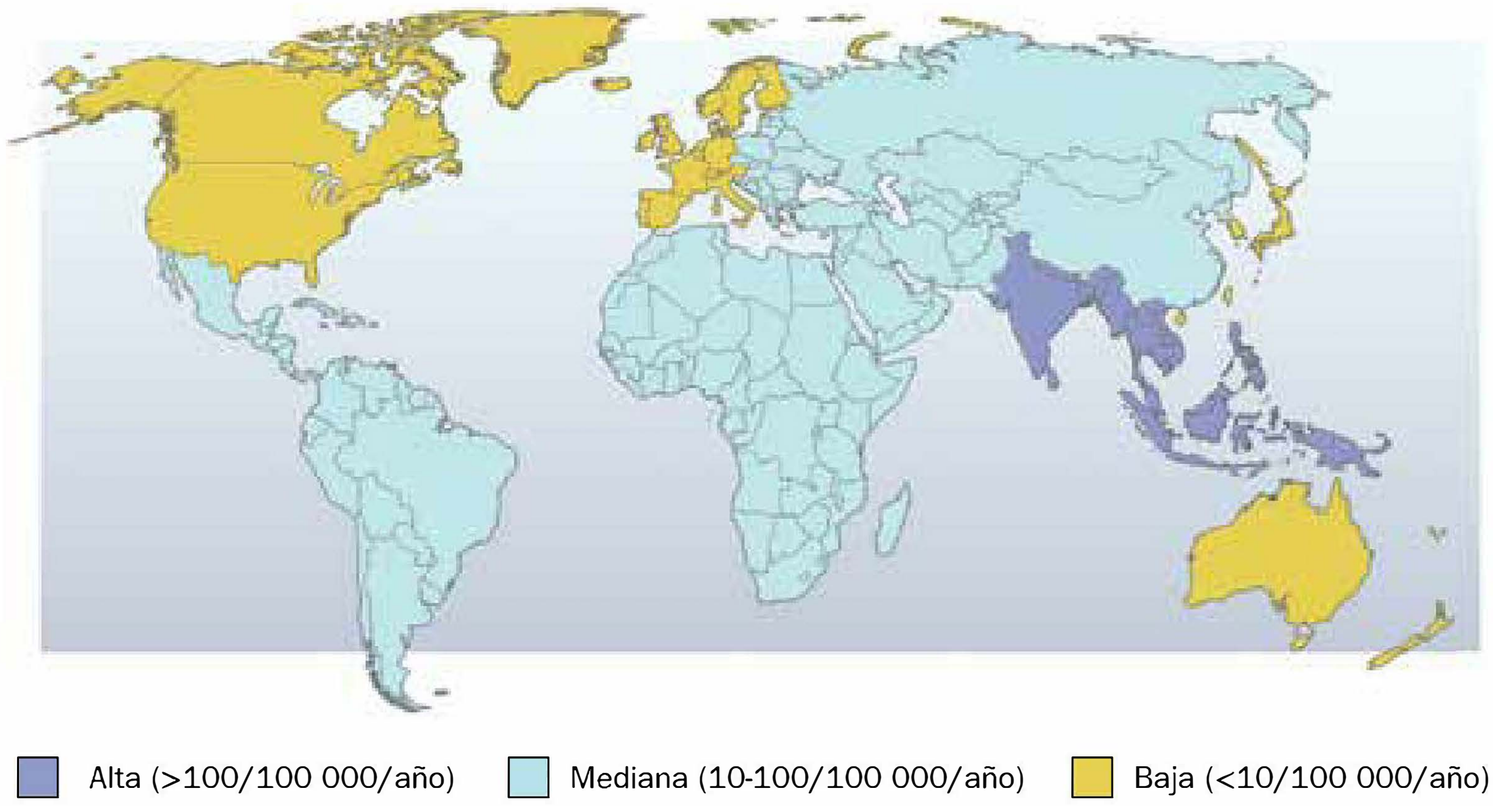


FIGURA 160-1 Incidencia anual de fiebre entérica (tifoidea) por 100 000 personas. *(Con autorización de Crump JA et al.: The global burden of typhoid fever. World Health Organ 82:346,2004.)*

entérica, pero al parecer va en aumento la incidencia de infección por *S. paratyphi* A, sobre todo en India; tal incremento quizá es consecuencia de la vacunación contra *S. typhi*.

En la década de 1980, en China y en el sureste asiático, aparecieron cepas de *S. typhi* resistentes a múltiples fármacos (MDR, *multidrug-resistant*) y se han diseminado de manera amplia; éstas contienen plásmidos que codifican la resistencia al cloranfenicol, la ampicilina y el trimetoprim, antibióticos usados desde hace mucho para el tratamiento de la fiebre intestinal o entérica. Con el empleo cada vez mayor de las fluoroquinolonas para combatir la fiebre entérica por MDR, en la década de 1990 surgieron cepas de *S. typhi* y *S. paratyphi* con menor susceptibilidad a la ciprofloxacina (concentración inhibidora mínima [MIC, *minimal inhibitory concentration*] de 0.125 a 1 μg/mL) o resistencia a ella (MIC, ≥1 μg/mL) en el subcontinente indio, extendido por migración al sur de Asia y, recientemente, países del África subsahariana, del este y del sur. Estas cepas representan el clon H58, que se relaciona cada vez más con fallas terapéuticas con una quinolona. Por medio del estudio de cepas en busca de resistencia a quinolonas de primera generación, como el ácido nalidíxico, se detectan muchas de las cepas (no todas) con menor susceptibilidad a ciprofloxacina y ya no se recomienda. Recientemente surgieron cepas de *S. typhi* y *S. paratyphi* que producen lactamasas β de amplio espectro, principalmente en la India y Nepal.

En Estados Unidos se notifican cerca de 300 casos anuales de tifoidea y 150 casos de fiebre paratifoidea. De los 3 499 casos de fiebre entérica por *S. typhi* notificados a los CDC, entre 1999 y 2010, 82% se relacionó con un viaje internacional reciente, más a menudo a India, Pakistán y Bangladesh, y ocurrió sobre todo en adultos jóvenes a maduros. Sólo 6% de los viajeros diagnosticados con fiebre entérica había recibido la vacuna contra *S. typhi*. En general, 15% de los pacientes aislados recientes de *S. typhi* en Estados Unidos era resistente a la ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), mientras que 60% de los pacientes aislados mostraba DSC. La infección con *S. typhi* DSC se relacionó con un viaje al subcontinente indio. Durante este periodo, 18% de los casos informados de fiebre tifoidea en Estados Unidos se adquirieron en ese mismo país, y estos casos se debieron con menor frecuencia a cepas MDR o DSC que los vinculados con un viaje. La mayoría de los casos de fiebre entérica contraída en Estados Unidos es esporádica, aunque todavía ocurren brotes relacionados con alimentos contaminados y portadores crónicos no identificados hasta entonces.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El término *fiebre entérica* o *intestinal* es equívoco porque son variables los signos característicos de la enfermedad (fiebre y dolor abdominal). La fiebre se ha corroborado como signo inicial en >75% de los casos, pero el dolor abdominal es señalado sólo en 30-40% de ellos. Por tal razón, se necesita que el médico tenga alto grado de sospecha de que existe esta enfermedad sistémica letal cuando el cuadro clínico inicial de una persona es fiebre y hay antecedente de viaje reciente a un país en desarrollo.

El periodo de incubación de *S. typhi* es de 10 a 14 días, pero varía de 3 a 21 días, según el tamaño del inóculo y el estado general e inmunitario del hospedador. El síntoma más prominente es la fiebre prolongada (38.8 a 40.5 °C), que puede continuar hasta por 4 semanas si no se administra tratamiento. Se cree que *S. paratyphi* A causa una enfermedad más leve que *S. typhi*, con predominio de los síntomas del tubo digestivo. No obstante, en un estudio prospectivo de 669 casos consecutivos de fiebre entérica en Katmandú, Nepal, se observó que las infecciones no se diferenciaban con bases clínicas. En esta serie, los síntomas notificados en la valoración inicial fueron cefalea (80%), escalofrío (35-45%), tos (30%), diaforesis (20-25%), mialgias (20%), malestar (10%) y artralgias (2-4%). Los síntomas del tubo digestivo incluyeron anorexia (55%), dolor abdominal (30-40%), náusea (18-24%), vómito (18%) y diarrea (22-28%) con mayor frecuencia que el estreñimiento (13-16%). Los datos en la exploración física incluyeron lengua saburral (51- 56%), esplenomegalia (5-6%) y dolor abdominal a la palpación (4-5%).

Algunos de los primeros signos físicos de la fiebre entérica son exantemas ("roséola tifoidea", 30%); hepatoesplenomegalia (3 a 6%), epistaxis y bradicardia relativa en el punto más alto de la fiebre (<50%). La roséola tifoidea **(fig. 160-2; fig. A1-9)** consiste en lesiones cutáneas maculopapulares, leves, de color salmón y que desaparecen con la presión, ubicadas sobre todo en el tronco y el tórax. La lesión cutánea es evidente en casi 30% de los pacientes al final de la primera semana y se resuelve sin dejar huellas después de 2 a 5 días. Los enfermos pueden tener dos o tres grupos de lesiones y es posible cultivar *Salmonella* de las biopsias por sacabocados de dichas lesiones. La lesión cutánea suele ser leve, lo cual dificulta su detección en individuos de piel oscura.

La aparición de enfermedad grave (que ocurre en casi 10 a 15% de los pacientes) depende de factores del hospedador (inmunodepresión, tratamiento antiácido, exposición anterior y vacunación), virulencia de las cepas y tamaño del inóculo, así como de la elección del tratamiento antibió-



FIGURA 160-2 "Roséola tifoidea", que constituye el exantema de la fiebre entérica por *S. typhi* o *S. paratyphi*.

Biblioteca Médica Virtual

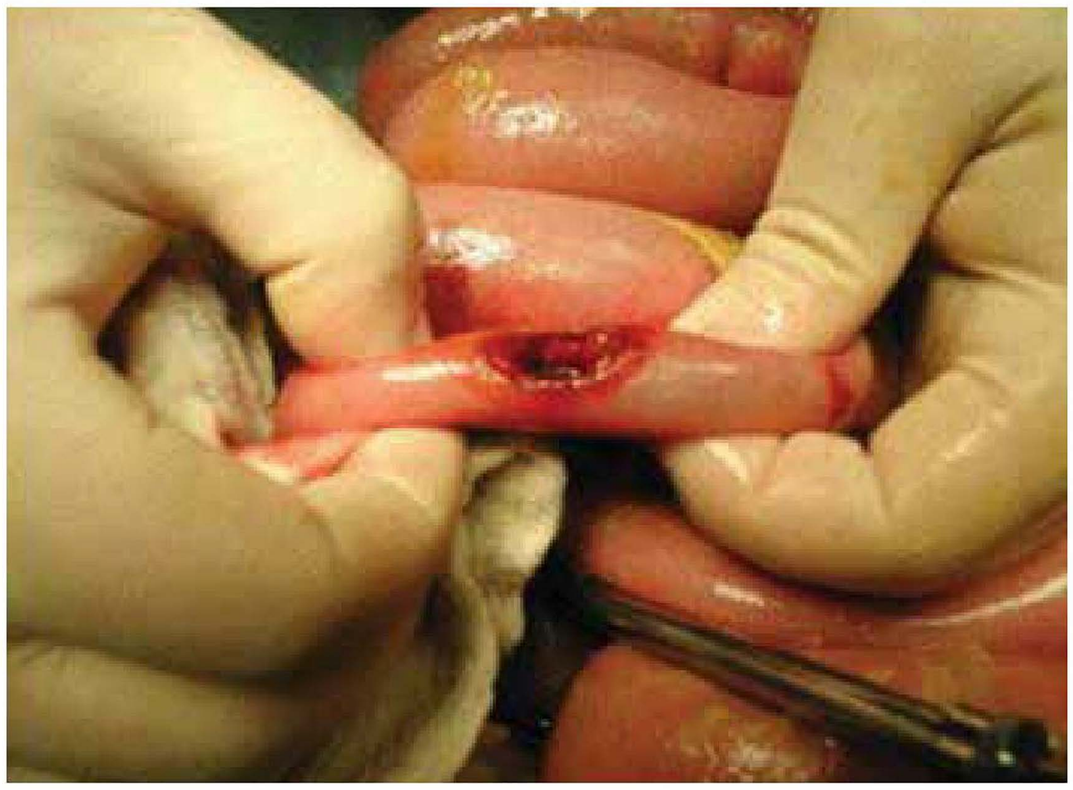


FIGURA 160-3 Perforación ileal típica de la infección por *Salmonella typhi*. *(Tomado de JM Saxe, R Cropsey: Is operative management effective in treatment of perforated typhoid? Am J Surg 189:342, 2005.)*

tico. La hemorragia de tubo digestivo (10-20%) y la perforación intestinal (1-3%) con mayor frecuencia ocurren en la tercera y cuarta semanas de la enfermedad y son consecuencia de hiperplasia, ulceración y necrosis de las placas de Peyer ileocecales en el sitio inicial de infiltración por *Salmonella* **(fig. 160-3)**. Ambas complicaciones ponen en riesgo la vida y necesitan la administración inmediata de líquidos parenterales y la intervención quirúrgica, con la administración de antibióticos de amplio espectro para peritonitis polimicrobiana **(cap. 127)** y tratamiento de la hemorragia del tubo digestivo, lo cual incluye la resección intestinal. Puede haber manifestaciones neurológicas en 2-40% de los pacientes, como meningitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis y síntomas neuropsiquiátricos (conocidos como coma con vigilia), que corresponden a tirar de las ropas de cama o de objetos imaginarios.

Complicaciones poco frecuentes cuya incidencia se reduce con la antibioticoterapia oportuna incluyen coagulación intravascular diseminada, síndrome hematofagocítico, pancreatitis, absceso y granulomas hepáticos y esplénicos, endocarditis, pericarditis, miocarditis, orquitis, hepatitis, glomerulonefritis, pielonefritis y síndrome hemolítico-urémico, neumonía grave, artritis, osteomielitis y parotiditis. Hasta 10% de los pacientes sufre recurrencias leves, por lo general 2 a 3 semanas después de la desaparición de la fiebre y en relación con el mismo tipo de cepa y perfil de susceptibilidad.

Hasta 10% de los individuos con fiebre entérica que no recibieron tratamiento, elimina *S. typhi* en heces hasta por 3 meses y 2-5% desarrolla estado de portador crónico asintomático, con diseminación de *S. typhi* en heces u orina por >1 año. El estado de portador crónico es más frecuente en mujeres, lactantes y personas con enfermedades de los conductos biliares o infección vesical concomitante con *Schistosoma haematobium*. *S. typhi* y otras salmonelas están adaptadas para sobrevivir en el ambiente vesicular mediante la formación de biopelículas en los cálculos biliares y la invasión de las células epiteliales vesiculares. La portación crónica se relaciona con un mayor riesgo de cáncer vesicular, que es mucho más frecuente en zonas en las que *S. typhi* es común, como el subcontinente indio.

DIAGNÓSTICO

El cuadro inicial de la fiebre entérica suele aportar pocos datos, lo que obliga al clínico a tenerla en cuenta cuando atiende a cualquier viajero febril que regrese de un país en desarrollo, en particular el subcontinente indio, las Filipinas o países de Latinoamérica. Otras entidades patológicas que deben considerarse en el diagnóstico de dicha población de pacientes son paludismo, hepatitis, enteritis bacteriana, dengue, rickettsiosis, leptospirosis, absceso hepático amebiano e infección aguda por VIH **(cap. 119)**. Además del cultivo positivo, no existe una prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la fiebre entérica. Entre 15-25% de los casos muestra leucopenia y neutropenia. La leucocitosis es más frecuente en los niños en los primeros 10 días de la enfermedad y en casos complicados con perforación intestinal o infección secundaria. Otros datos inespecíficos de laboratorio incluyen alteración moderada de las pruebas de función hepática y de las concentraciones de enzimas musculares.

El diagnóstico definitivo de fiebre tifoidea requiere el aislamiento de *S. typhi* o de *S. paratyphi* en sangre, médula ósea u otros sitios estériles, "ro-

séola tifoidea", heces o secreciones del tubo digestivo. La susceptibilidad del cultivo de sangre es sólo de 40 a 80%, tal vez por la gran frecuencia del uso de antibióticos en áreas endémicas y la reducida concentración de *S. typhi* (p. ej., <15 microorganismos/mL) que aparece de manera típica en sangre. Casi la totalidad de *S. typhi* en sangre está presente en la fracción de mononucleares/plaquetas, razón por la cual la centrifugación de sangre y el cultivo de la capa leucocítica acortan de modo sustancial el lapso que media hasta el aislamiento del microorganismo, pero no mejoran la susceptibilidad.

La susceptibilidad del cultivo de médula ósea es >80% y, a diferencia de lo observado con el hemocultivo, su tasa de confirmación diagnóstica no disminuye más de 5 días a partir de la antibioticoterapia previa. El cultivo de secreciones del tubo digestivo (que se obtienen mejor con la prueba de la cuerda duodenal, no invasiva) puede generar resultados positivos pese a que el cultivo de médula ósea muestre resultados negativos. En el caso de cultivar sangre, médula ósea y secreciones intestinales, la tasa de confirmación diagnóstica es de 90%. En la tercera semana de la infección en sujetos no tratados, quizá se tornen positivos los cultivos de heces, en tanto en la primera semana son negativos en 60-70% de los pacientes.

Se cuenta con algunos métodos serológicos, como la clásica prueba de Widal para detectar "aglutininas febriles"; y pruebas rápidas para detectar anticuerpos contra las proteínas de la membrana exterior o antígeno O:9 para detectar *S. typhi* en los países desarrollados. Ya existen pruebas más sensibles de amplificación de antígenos y ácidos nucleicos para detectar *S. typhi* y *S. paratyphi* en sangre, pero no existen en el comercio y siguen siendo imprácticas en muchas regiones donde la fiebre entérica es endémica.

TRATAMIENTO

Fiebre entérica (tifoidea)

La antibioticoterapia adecuada y oportuna evita las complicaciones graves de la fiebre tifoidea y redunda en tasas de mortalidad <1%. La elección inicial de antibióticos depende de la susceptibilidad de las cepas de *S. typhi* y *S. paratyphi* en el área de residencia o del viaje **(cuadro 160-1)**. Para el tratamiento de fiebre entérica susceptible a fármacos, las fluoroquinolonas son los fármacos más eficaces, con tasas de curación cercanas a 98% y de recurrencias y estados de portador crónico <2%. La experiencia es más amplia con ciproflo-

CUADRO 160-1 Antibioticoterapia de la fiebre entérica en adultos

INDICACIÓN	FÁRMACO	DOSIS (VÍA DE ADMINISTRACIÓN)	DURACIÓN, DÍAS
Tratamiento empírico			
	Ceftriaxona[a]	2 g/d (IV)	10-14
	Azitromicina[b]	1 g/d (VO)	5
Sensible			
Tratamiento óptimo	Ciprofloxacina[c]	500 mg c/12 h (VO) *o* 400 mg c/12 h (IV)	5-7
	Azitromicina	1 g/d (VO)	5
Tratamiento alternativo	Amoxicilina	1 g c/8 h (VO) o 2 g c/6 h (IV)	14
	Cloranfenicol	25 mg/kg c/8 h (VO *o* IV)	14-21
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg c/12 h (VO)	7-14
Multirresistente			
Tratamiento óptimo	Ceftriaxona[a]	2 g/d (IV)	10-14
	Azitromicina	1 g/d (VO)	5
Tratamiento alternativo	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (VO) *o* 400 mg c/12 h (IV)	5-14
Resistente a quinolonas			
Tratamiento óptimo	Ceftriaxona	2 g/d (IV)	10-14
	Azitromicina	1 g/d (VO)	5
Tratamiento alternativo	Dosis elevadas de ciprofloxacina	750 mg c/12 h (VO) *o* 400 mg c/8 h (IV)	10-14

[a] U otra cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima, 2 g c/8 h IV; o cefixima, 400 mg c/12 h VO). [b] O 1 g en el día 1 seguido de 500 mg/d VO por 6 días. [c] U ofloxacina, 400 mg c/12 h VO por 2 a 5 días.

Biblioteca Médica Virtual

xacina. El tratamiento con ofloxacina por ciclos cortos tiene éxito similar contra las infecciones causadas por cepas susceptibles a quinolonas. Sin embargo, la elevada prevalencia de *S. typhi* DSC y resistente a ciprofloxacina, y de *S. paratyphi* en el subcontinente indio, en Nepal y en algunos sitios de África sugiere que las fluoroquinolonas ya no deben usarse en el tratamiento empírico de la fiebre tifoidea en estas regiones. Los pacientes infectados con cepas DSC de *S. typhi* o *S. paratyphi* en el subcontinente indio, Nepal y en algunos sitios de África sugieren que las fluoroquinolonas ya no deben usarse para el tratamiento empírico de la fiebre tifoidea en estas regiones. Las personas infectadas con cepas DSC de *S. typhi* o *S. paratyphi* deben tratarse con ceftriaxona o azitromicina. Como alternativa pueden usarse dosis altas de ciprofloxacina (750 mg c/12 h por 10-14 días) para tratar las cepas DSC, pero no debe usarse para tratar la fiebre tifoidea resistente a ciprofloxacina (MIC ≥1 μg/mL) por las elevadas tasas de falla.

La ceftriaxona, la cefotaxima y la cefixima VO son eficaces para tratar la fiebre entérica MDR, incluida la causada por cepas DCS y resistentes a fluoroquinolonas. Con tales fármacos, la fiebre desaparece en casi 1 semana y los índices de ineficacia son de 5 a 10%, los de estado de portador fecal <3% y de recurrencias, de 3 a 6%. La azitromicina VO logra que la fiebre entre en fase de defervescencia en 4 a 6 días y las tasas de recurrencia y estado de portador en heces en la convalecencia sean <3%. Contra las cepas DCS, la azitromicina logra cifras menores de ineficacia terapéutica y lapsos más breves de hospitalización en comparación con las fluoroquinolonas. Pese a que las cefalosporinas de primera y segunda generaciones y también los aminoglucósidos son eficaces en la destrucción de *Salmonella in vitro*, no son eficaces en el tratamiento de infecciones clínicas.

Muchos enfermos de fiebre entérica sin complicaciones pueden ser tratados en el hogar con antibióticos y antipiréticos orales. Los individuos en quienes persisten el vómito, diarrea, distensión abdominal o todos estos signos juntos, deben hospitalizarse y recibir tratamiento de sostén y también alguna cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona parenteral, según el perfil de susceptibilidad. Las medidas terapéuticas deben continuarse por al menos 10 o 5 días después de que la fiebre desaparece.

En un estudio doble ciego, prospectivo, con asignación al azar, en sujetos en estado muy grave con fiebre entérica (p. ej., los que estaban en estado de choque y con hiporreflexia) en Indonesia, al inicio de la década de 1980, la administración de dexametasona (dosis inicial de 3 mg/kg de peso seguida de ocho dosis de 1 mg/kg c/6 h), junto con cloranfenicol, causó una tasa de mortalidad mucho menor en comparación con el uso del cloranfenicol solo (10% frente a 55%). Este estudio no se repitió en la "era posterior al cloranfenicol", pero la fiebre entérica sigue siendo una de las pocas indicaciones para el tratamiento con glucocorticoides en caso de infección bacteriana aguda.

Los individuos que desarrollan estado de portador crónico (2 a 5%) pueden tratarse por cuatro semanas con un antibiótico oral apropiado. El tratamiento oral con amoxicilina, TMP-SMX, ciprofloxacina o norfloxacina tiene una eficacia cercana a 80% para erradicar el estado de portador crónico en microorganismos susceptibles. Sin embargo, en casos de anomalía anatómica (p. ej., cálculos renales o biliares), la erradicación a menudo precisa de tratamiento antibiótico y de corrección quirúrgica.

PREVENCIÓN Y CONTROL

En teoría, es posible eliminar las salmonelas que causan la fiebre entérica porque las bacterias sólo sobreviven en los hospedadores humanos y se propagan con los alimentos y el agua contaminados. Sin embargo, dada la gran frecuencia de la enfermedad en los países en desarrollo que carecen de buenas instalaciones para la eliminación de las aguas residuales y para el tratamiento del agua, este objetivo no es realista hoy en día. Se debe aconsejar a las personas que viajan a países en desarrollo tener cuidado con los alimentos y el agua que ingieren y que consideren la vacunación contra *S. typhi*.

Se dispone de dos vacunas comerciales para tifoidea: 1) Ty21a, una vacuna oral de *S. typhi* atenuado (que se administra en los días 1, 3, 5 y 7, con refuerzos cada 5 años) y 2) Vi CPS, una vacuna parenteral constituida por polisacárido Vi purificado de la cápsula bacteriana (que se administra en una dosis con un refuerzo cada 2 años). La vacuna antigua, parenteral, elaborada con bacterias enteras de tifoidea-paratifoidea A y B ya no está autorizada, sobre todo por sus notables efectos secundarios, en especial fiebre. Una vacuna de células enteras destruidas con acetona se encuentra disponible sólo para uso del ejército estadounidense. La edad mínima para la vacunación es de 6 años para Ty21a y 2 años para Vi CPS. En un metaanálisis reciente de vacunas para prevenir la fiebre tifoidea en las poblaciones de ciertas regiones endémicas, la eficacia acumulada fue de 58% para Ty21a a 2 años y de 55% para Vi CPS a 3 años. La información sobre las vacunas contra tifoidea en los turistas es limitada, pero la evidencia sugiere que su eficacia es moderada (80%) en la población local de las regiones endémicas. A la fecha, no se ha autorizado una vacuna contra la fiebre paratifoidea.

La vacuna Vi CPS causa mala respuesta inmunitaria en niños <5 años de edad porque depende de la actividad de los linfocitos T. Con una vacuna creada en fechas recientes, Vi-rEPA, Vi se une a una proteína recombinante no tóxica que es idéntica a la exotoxina de *Pseudomonas aeruginosa* A. En niños de 2 a 4 años de edad, dos inyecciones de Vi-rEPA inducen respuestas más notables de linfocitos T y mayores concentraciones de anticuerpos IgG séricos contra Vi en comparación con Vi CPS en niños de 5 a 14 años. En un estudio con dos dosis, realizado en niños de 2 a 5 años de edad en Vietnam, Vi-rEPA tuvo una eficacia de 91% a 27 meses y de 89% a 46 meses, además de ser bien tolerada. Esta vacuna no se encuentra a la venta en Estados Unidos. Se está trabajando para mejorar la inmunogenicidad y reducir el número de dosis de vacunas orales de virus vivos atenuados.

No es obligatoria la aplicación de la vacuna contra tifoidea en viajes internacionales, pero es recomendable para personas que viajan a áreas en que existe un riesgo moderado o grande de exposición a *S. typhi*, en particular en aquellas cuyo destino es el sureste asiático y otras regiones en desarrollo de Asia, África, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica y que se expondrán al consumo de alimentos y bebidas que pueden estar contaminados. Es indispensable pensar en la aplicación de la vacuna contra la tifoidea incluso en personas cuyo plan de viaje es <2 semanas a áreas de alto riesgo. Además, debe vacunarse el personal que se desempeña en laboratorios y que manipula *S. typhi*, así como los contactos en el hogar de portadores identificados de *S. typhi*. La eficacia protectora de la vacuna puede ser rebasada por un inóculo de grandes proporciones, como suele ocurrir en las exposiciones a alimentos contaminados; por tal razón, la vacunación es un complemento, pero no sustituye la conducta de no consumir alimentos y bebidas de alto riesgo. No se recomienda la vacunación para adultos que residen en áreas endémicas de fiebre entérica o para tratar personas que pueden estar expuestas en un brote de origen comunitario.

La fiebre entérica es una enfermedad de notificación obligatoria en Estados Unidos. Cada departamento de salud posee sus propios lineamientos para permitir volver a sus labores a las personas enfermas o que manipulan alimentos colonizados o el personal de atención a la salud. El sistema de notificación permite a los departamentos de atención a la salud identificar a los posibles pacientes infectantes y tratar a los portadores crónicos para evitar brotes más amplios y frecuentes. Además, dado que 1 a 4% de individuos con infección por *S. typhi* se vuelve portador crónico, es importante vigilar a los pacientes, en especial a los que atienden niños y los manipuladores de alimentos, en busca del estado de portador crónico y así combatir tal problema cuando sea conveniente.

SALMONELOSIS NO TIFOIDEA

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo, la NTS causa ~93 millones de infecciones entéricas y 155 000 muertes cada año. En Estados Unidos, la NTS causa ~12 millones de enfermedades cada año y la incidencia ha permanecido casi sin cambios durante las últimas dos décadas. En 2014, la incidencia de infección por NTS en Estados Unidos fue de 14.5 casos por 100 000 habitantes, la tasa más alta entre los 10 patógenos entéricos transmitidos por alimentos que se mantienen bajo vigilancia activa. Cuatro serotipos causaron más de la mitad de las infecciones en ese país: Enteritidis (21%), Typhimurium (12%), Newport (11%) y Javiana (10%). La incidencia de salmonelosis no tifoidea es más alta durante la temporada de lluvias en climas tropicales y en los meses fríos en climas templados, lo cual coincide con la aparición de brotes epidémicos transmitidos a través de los alimentos. Las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con salmonelosis no tifoidea es mayor en personas de edad avanzada, lactantes o individuos con inmunodepresión, como los sujetos con hemoglobinopatías, infección por VIH o infecciones que bloquean el sistema reticuloendotelial (p. ej., bartonelosis, paludismo, esquistosomosis e histoplasmosis). La NTS causa una mayoría significativa de las enfermedades y hospitalizaciones relacionadas con los brotes transmitidos por alimentos en múltiples estados de Estados Unidos.

A diferencia de *S. typhi* y *S. paratyphi*, cuyo único reservorio son los seres humanos, la salmonelosis no tifoidea puede adquirirse de múltiples reservorios animales. La transmisión se relaciona más a menudo con productos animales, en especial huevos, pollo, carne mal cocida y alimentos

Biblioteca Médica Virtual

lácteos, así como desechos animales contaminados, y contacto con animales o sus ambientes.

Las infecciones por *S. enteritidis* relacionadas con huevo de gallina surgieron como la principal causa de transmisión de la enfermedad durante los decenios de 1980 y 1990. La infección por S. *enteritidis* de los ovarios y tejido de la porción superior del oviducto de gallinas causa contaminación del contenido del huevo antes de la formación del cascarón. La infección se disemina a los huevos de las gallinas que se alimentan de forma grupal y a través del contacto con roedores y estiércol. El número de brotes por *S. enteritidis* y la proporción atribuible a los alimentos con huevo se han mantenido en descenso desde mediados de la década de 1990; estos declives han coincidido con las intervenciones en las industrias productoras de huevo y las de servicios de alimentos. A pesar de estos esfuerzos de control, aún existen brotes de infección por *S. enteritidis* relacionados con el huevo. En 2010, un brote nacional de infección por *S. enteritidis* causó más de 1 900 enfermedades informadas y la recuperación de 500 millones de huevos. La transmisión a través de huevo contaminado puede prevenirse con la cocción del huevo hasta que la yema se solidifique y con la pasteurización de los productos de huevo. Sin embargo, una encuesta en 2010 encontró que 44% de los sujetos que respondieron había consumido huevos poco cocidos o líquidos en los 12 meses anteriores, lo que sugiere que el cumplimiento de las prácticas de preparación alimentaria segura aún no se logra en los hogares.

En los últimos 10 años en Europa (y en menor medida en Estados Unidos) surgieron cepas no tifoideas relacionadas con *S. typhimurium* y se llamaron serotipo 4,5,12:i:-. Estas cepas son genéticamente idénticas a las cepas del serotipo *typhimurium*, pero una mutación en los genes *fljA* y *fljB* que codifican uno de los antígenos flagelares produce un serotipo distinto que carece del antígeno de fase 2 flagelar. En Europa, estas cepas se han relacionado con cerdos y sus productos, y se desconoce la razón de su surgimiento.

La centralización del procesamiento de alimentos y la distribución generalizada de los mismos ha contribuido al incremento de la incidencia de salmonelosis no tifoidea en los países en desarrollo. Alimentos elaborados a los que se ha podido atribuir recientes brotes de *Salmonella* incluyen los preparados con crema de maní (cacahuete); productos lácteos, que comprenden fórmulas para lactantes y algunos alimentos procesados, como cereal empacado para desayuno (rápido), salsas, comidas preparadas y congeladas y bocadillos. Se han vinculado grandes brotes epidémicos con productos frescos, como brotes de alfalfa, melón, mango, papaya y tomates; estos artículos pueden contaminarse con el estiércol o el agua en un solo sitio y luego ser distribuidos de forma amplia.

Se calcula que 6% de las infecciones esporádicas por *Salmonella* en Estados Unidos puede atribuirse al contacto con reptiles y anfibios, en especial iguanas, serpientes, tortugas y lagartos. La infección por *Salmonella* relacionada con reptiles muy a menudo ocasiona hospitalización y afecta con más frecuencia a lactantes en comparación con otras infecciones por *Salmonella*. Otras mascotas, como erizos africanos, serpientes, aves, roedores, polluelos, patos, perros y gatos también son fuentes potenciales de salmonelosis no tifoidea.



El incremento de la resistencia a los antibióticos en el caso de la NTS es un problema global que se ha vinculado con el uso generalizado de antibióticos en animales para alimentación y en especial en alimento para animales. Al inicio del decenio de 1990, surgió en todo el mundo una cepa de *S. typhimurium*, un fago de tipo 104 (DT104), que se caracteriza por resistencia a cinco o más antibióticos (ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas y tetraciclinas; ACSSuT tipo R). En el 2014 se notificó resistencia cuando menos a ACSSuT en 3.1% de las cepas aisladas de salmonella no tifoidea, incluido 14.5% de cepas aisladas de *S. typhimurium.* El contagio se relacionó con la exposición a animales enfermos de granja y a diversos productos de carne como carne de res molida, cruda o mal cocida. Las cepas DT104, a pesar de que quizá no fueron más virulentas que las cepas de *S. typhimurium* susceptibles, conllevan un mayor riesgo de infección del torrente sanguíneo (septicemia) y de hospitalización. Están surgiendo, sobre todo en Inglaterra, cepas DT104 resistentes a NAR y a trimetoprim.

Ante el problema de una mayor resistencia a los antibióticos habituales, como la ampicilina y el TMP-SMX, han surgido las cefalosporinas y las fluoroquinolonas de espectro extendido como los fármacos más indicados para tratar las infecciones por NTS MDR. En 2014, fueron resistentes a la ceftriaxona 2.4% de todas las cepas NTS. Se detectaron muchas de las cepas resistentes a ceftriaxona en niños <18 años de vida y en quienes la ceftriaxona es el antibiótico más indicado para tratar la infección por NTS invasora. Estas cepas contienen plásmidos que codifican β lactamasas AmpC que quizá se adquirieron por transferencia genética horizontal de cepas de *Escherichia coli* en alimentos elaborados con productos animales, un suceso vinculado con el uso generalizado de ceftiofur, una cefalosporina de uso veterinario. En fecha más reciente, se ha informado sobre cepas NTS resistentes a la carbapenemasa en Europa, el norte de África y el sur de Asia.

En la década pasada surgieron cepas de NTS DSC (MIC, 0.125-0.5 μg/mL), que se han relacionado con respuesta tardía y falla terapéutica. En 2014, 4.3% de los aislados de NTS en Estados Unidos tuvieron susceptibilidad reducida o resistencia a la ciprofloxacina (MIC ≥1 μg/mL) y el porcentaje es mayor en Europa (~6%). Estas cepas poseen diversos mecanismos de resistencia, incluidas mutaciones aisladas y múltiples en los genes de DNAgirasa, *gyr*A y *gyr*B y factores que determinan la resistencia a la quinolona codificados por el plásmido que no siempre son detectados por la prueba de sensibilidad al ácido nalidíxico. En 2012, el U.S. Clinical Laboratory Standards Institute propuso utilizar un valor umbral menor para la sensibilidad a la ciprofloxacina (≥0.06 μg/mL) en *Salmonella* sp., a fin de resolver este problema. Actualmente, puesto que las pruebas comerciales no contienen concentraciones de ciprofloxacina lo suficientemente reducidas como para permitir utilizar estos valores umbrales, los laboratorios deben establecer la MIC de ciprofloxacina por medio de la prueba Etest u otra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gastroenteritis La infección con NTS a menudo ocasiona gastroenteritis que es indistinguible de la causada por otros microorganismos entéricos. Aparecen náusea, vómito y diarrea 6 a 48 h después del consumo de alimentos o agua contaminados. Los pacientes a menudo experimentan dolor abdominal tipo cólico y fiebre (38 a 39 °C). Las heces suelen ser diarreicas, no sanguinolentas y con un volumen moderado. Sin embargo, puede haber evacuaciones acuosas voluminosas, hemorrágicas o con síntomas disentéricos. Rara vez la NTS causa trastornos que simulan apendicitis o enfermedad intestinal inflamatoria.

La gastroenteritis causada por NTS suele curar de forma espontánea. La diarrea desaparece en 3 a 7 días y la fiebre en 72 h. Los cultivos de heces son positivos por 4 a 5 semanas después de la infección y, en casos poco comunes, de estado de portador crónico (<1%) por más de 1 año. Hay descripciones de infección persistente por NTS y diarrea recurrente en una pequeña fracción de pacientes; se relacionaron con mutaciones en el hospedador (hospedero) de nucleótidos individuales de reguladores clave de la virulencia. Para la gastroenteritis aguda por NTS casi nunca se recomienda la antibioticoterapia ya que puede prolongar el estado de portador fecal. Los recién nacidos, los enfermos de edad avanzada y las personas con inmunodepresión (p. ej., receptores de trasplante, personas infectadas con VIH) son en especial susceptibles a la deshidratación y la diseminación; en ocasiones, es indispensable la hospitalización y la administración de antibióticos. En un estudio reciente publicado en España, la gastroenteritis aguda por NTS se relacionó con el incremento de tres veces del riesgo de dispepsia y síndrome de colon irritable al año.

Bacteriemia e infecciones endovasculares Hasta en 8% de los individuos con gastroenteritis por NTS ocurre bacteriemia; de éstos, 5-10% padece infecciones localizadas. La bacteriemia y las infecciones metastásicas son más frecuentes con *S. choleraesuis* y *S. dublin* y en lactantes, ancianos e individuos con inmunodepresión, en particular aquellos con infección por VIH. Debe pensarse en infecciones endovasculares por NTS en caso de bacteriemia grave, en especial con valvulopatía cardiaca preexistente, vasculopatía ateroesclerótica, injertos vasculares protésicos o aneurisma aórtico. Se sospecha arteritis en ancianos con antecedentes de fiebre prolongada que presentan dolor de espalda, torácico o abdominal precedido de una gastroenteritis. La endocarditis y la arteritis son poco frecuentes (<1% de los casos), pero en ocasiones causan complicaciones que pueden llegar a ser letales, como perforación valvular, pericarditis, aneurismas micóticos, rotura de aneurisma, fístula aortoentérica y osteomielitis vertebral.



En algunas zonas de África subsahariana, NTS está entre las causas más frecuentes de bacteriemia en niños. La bacteriemia por NTS en estos niños no se acompaña de diarrea y se ha relacionado con estado nutricional deficiente, paludismo e infección por VIH. Las cepas causantes forman un clado específico el cual tiene una reducción del genoma; también tienen menor resistencia al estrés oxidante y por nitrógeno, y perdieron la capacidad para producir catalasa y una flavohemoglobina implicadas en estos procesos.

Infecciones circunscritas • **INFECCIONES INTRAABDOMINALES** Las infecciones intraabdominales por salmonelosis no tifoidea son poco frecuentes y por lo general se manifiestan como absceso hepático o esplénico o como colecistitis. Los factores de riesgo incluyen anomalías de la anatomía hepatobiliar (p. ej., cálculos biliares), cáncer abdominal y enferme-

Biblioteca Médica Virtual

dad de células falciformes (en especial con absceso esplénico). La erradicación de la infección a menudo requiere corrección quirúrgica de las anomalías y drenaje percutáneo de los abscesos.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) La meningitis por NTS surge más a menudo en lactantes de 1 a 4 meses de vida. A menudo produce secuelas graves (convulsiones, hidrocefalia, infarto cerebral y retraso mental) con fallecimiento hasta en 60% de los casos. Otras infecciones poco frecuentes del SNC incluyen ventriculitis, empiema subdural y absceso cerebral.

INFECCIONES PULMONARES Las infecciones pulmonares por salmonelosis no tifoidea por lo general se manifiestan como neumonía lobular y las complicaciones incluyen absceso pulmonar, empiema y formación de fístula broncopleural. La mayor parte de los casos sucede en pacientes con cáncer pulmonar, enfermedad pulmonar estructural, enfermedad de células falciformes o uso de glucocorticoides.

INFECCIONES DEL APARATO GENITOURINARIO Las infecciones urinarias causadas por salmonelosis no tifoidea se manifiestan como cistitis o pielonefritis. Los factores de riesgo incluyen cáncer, cálculos urinarios, anomalías estructurales, infección por VIH y trasplante renal. Las infecciones genitales por NTS son poco frecuentes e incluyen abscesos ováricos y testiculares, prostatitis y epididimitis; al igual que otras infecciones focales, también pueden complicarse con la formación de abscesos.

INFECCIONES ÓSEAS, ARTICULARES Y DE TEJIDOS BLANDOS La osteomielitis por *Salmonella* afecta ante todo el fémur, la tibia, el húmero o las vértebras lumbares y suele aparecer vinculada con la enfermedad de células falciformes, las hemoglobinopatías o los trastornos óseos previos (p. ej., fracturas). Se recomienda la antibioticoterapia prolongada para disminuir la incidencia de recurrencias y de osteomielitis crónica. La artritis séptica surge en la misma población de pacientes que la osteomielitis y suele afectar las articulaciones de la rodilla, la cadera o el hombro. La gastroenteritis por NTS puede desencadenar una artritis reactiva que se observa ante todo en las personas con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. En muy pocas ocasiones, la NTS provoca infecciones de los tejidos blandos, por lo general en zonas que han sufrido un traumatismo local en pacientes inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por NTS se basa en el aislamiento de microorganismos de heces frescas o de sangre o de otro tejido corporal que casi siempre es estéril. Todas las salmonelas aisladas en los laboratorios clínicos deben enviarse a los departamentos de salud pública local para que se realicen las pruebas de serotipificación. Se realizan hemocultivos en todos los enfermos con fiebre prolongada o recurrente. Se sospecha infección endovascular si existe bacteriemia grave (>50% en tres o más cultivos positivos). La ecocardiografía, la CT y la gammagrafía con leucocitos marcados con indio permiten identificar la infección circunscrita. Cuando se sospecha otra infección circunscrita, es conveniente realizar cultivos de líquido articular, líquido cefalorraquídeo o del drenaje de abscesos, según lo indiquen los datos clínicos.

TRATAMIENTO

Salmonelosis no tifoidea

Los antibióticos no deben administrarse de forma habitual para el tratamiento de gastroenteritis no complicada por NTS. Los síntomas casi siempre desaparecen de manera espontánea y la duración de la fiebre y la diarrea no disminuye de modo notable con la antibioticoterapia. Además, esta última ha generado tasas mayores de recurrencia, un estado de portador del tubo digestivo duradero y efectos farmacológicos adversos. La deshidratación consecutiva a la diarrea se debe tratar con reposición de líquidos y electrólitos.

Es necesario pensar en la administración profiláctica de antibióticos **(cuadro 160-2)** en el caso de pacientes con alto riesgo de sufrir NTS invasora, como los recién nacidos (tal vez hasta de 3 meses de edad); las personas >50 años de edad con sospecha de ateroesclerosis y los pacientes con inmunodepresión, anomalías endovasculares o de las válvulas cardiacas o con enfermedad articular notable. El tratamiento consiste en un antibiótico VO o IV administrado por 48 a 72 h o hasta que el paciente permanezca afebril. Algunos individuos con inmunodepresión necesitan tratamiento hasta por 7 a 14 días. Menos de 1% de las personas que presenta estado de portador crónico de NTS debe recibir tratamiento antibiótico por periodos prolongados, como se describió antes para el estado de portador crónico por *S. typhi*.

CUADRO 160-2 Antibioticoterapia para infecciones por *Salmonella* no tifoidea en adultos

INDICACIÓN	FÁRMACO	DOSIFICACIÓN (VÍA DE ADMINISTRACIÓN)	DURACIÓN, DÍAS
Tratamiento preventivo[a]			
	Ciprofloxacina[b]	500 mg c/12 h (VO)	2-3
Gastroenteritis grave[c]			
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (VO) *o* 400 mg c/12 h (IV)	3-7
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg c/12 h (VO)	
	Amoxicilina	1 g c/8 h (VO)	
	Ceftriaxona	1-2 g/día (IV)	
Bacteriemia			
	Ceftriaxona[d]	2 g/día (IV)	7-14
	Ciprofloxacina	400 mg c/12 h (IV) y luego 500 mg VO c/12 h	
Endocarditis o arteritis			
	Ceftriaxona	2 g/día (IV)	42
	Ciprofloxacina	400 mg c/8 h (IV), luego 750 mg c/12 h (VO)	
	Ampicilina	2 g c/4 h (IV)	
Meningitis			
	Ceftriaxona	2 g c/12 h (IV)	14-21
	Ampicilina	2 g c/4 h (IV)	
Otras infecciones localizadas			
	Ceftriaxona	2 g/día (IV)	14-28
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (VO) *o* 400 mg c/12 h (IV)	
	Ampicilina	2 g c/6 h (IV)	

[a] Considérese su uso en recién nacidos, personas >50 años de edad con posible vasculopatía ateroesclerótica y en pacientes con inmunodepresión, injertos endovasculares o prótesis articulares. [b] U ofloxacina, 400 mg c/12 h (VO). [c] Considérese de forma individual para pacientes con diarrea grave y fiebre alta que requieren hospitalización. [d] O cefotaxima, 2 g c/8 h (IV).

Debido a que ha aumentado la prevalencia de resistencia a los antibióticos, el tratamiento empírico para la NTS que pone en riesgo la vida o para la infección focal o la bacteriemia por NTS debe incluir cefalosporinas de tercera generación o una fluoroquinolona (cuadro 160-2). Si la bacteriemia es leve (<50% de hemocultivos positivos), el paciente debe recibir tratamiento por 7 a 14 días. Las personas con infección por VIH/sida y bacteriemia por NTS deben recibir antibióticos por vía IV por 1 a 2 semanas, para seguir con una fluoroquinolona VO, por 4 semanas. Los pacientes que sufran recurrencias de infecciones después de este régimen deben recibir tratamiento supresor a largo plazo con una fluoroquinolona o TMP-SMX, según lo indique la susceptibilidad bacteriana.

Si el enfermo tiene endocarditis o arteritis, está indicado el tratamiento por 6 semanas con un β lactámico IV (como ceftriaxona o ampicilina). La administración de ciprofloxacina intravenosa seguida de un tratamiento prolongado oral es una opción. Se recomienda la resección quirúrgica oportuna de aneurismas infectados u otros sitios endovasculares infectados. Los pacientes con injertos vasculares protésicos infectados que no pueden ser sometidos a resección, pueden mantenerse con buenos resultados mediante tratamiento de supresión oral crónico. En el caso de infecciones extraintestinales no vasculares, un ciclo de antibióticos por 2 a 4 semanas (lo que depende del sitio de la infección) suele ser la medida terapéutica recomendada. En la osteomielitis crónica, los abscesos o las infecciones urinarias o hepatobiliares vinculados con anomalías anatómicas, quizá sea necesaria la resección quirúrgica o el drenaje, además del tratamiento antibiótico prolongado para la erradicación de la infección.

PROFILAXIS Y CONTROL

Pese a los amplios esfuerzos para evitar o reducir la contaminación bacteriana de los productos alimenticios derivados de animales y para ofrecer mejor información sobre la seguridad de los alimentos y capacitación en el

Biblioteca Médica Virtual

manejo de los mismos, la disminución reciente de la incidencia de NTS en Estados Unidos ha sido poca en comparación con otros patógenos transmitidos por alimentos. Es probable que esta observación refleje la compleja epidemiología de NTS. Para elaborar las estrategias eficaces que permitan reducir el riesgo, es indispensable vigilar cada paso en la producción de alimentos, desde el manejo de los productos animales crudos hasta la preparación de los alimentos terminados. Los alimentos contaminados pueden volverse seguros mediante la pasteurización, la radiación o el cocimiento apropiado. Todos los casos de infección por NTS deben notificarse a los departamentos de salud pública local, porque el rastreo y la vigilancia de estos casos permitirá identificar la fuente de infección y ayudar a las autoridades de salud a evitar brotes epidémicos grandes. Por último, el uso prudente de antibióticos tanto en seres humanos como en animales es necesario para limitar el surgimiento de *Salmonella* resistente a múltiples fármacos.

LECTURAS ADICIONALES

Andrews JR, Ryan ET: Diagnostics for invasive *Salmonella* infections: Current challenges and future directions. Vaccine 33(Suppl 3):C8, 2015.

Anwar E *et al.*: Vaccines for preventing typhoid fever. Cochrane Database Syst Rev CD001261:2014.

Ao TT *et al.*: Global burden of invasive nontyphoidal *Salmonella* disease, 2010. Emerg Infect Dis 21:941, 2015.

Crump JA *et al.*: Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. Clin Microbiol Rev 28:90, 2015.

Wain J *et al.*: Typhoid fever. Lancet 385:1136, 2015.

161 Shigelosis

Philippe J. Sansonetti, Jean Bergounioux

El descubrimiento de *Shigella* como microorganismo causal de la disentería, un síndrome clínico caracterizado por fiebre, cólicos y defecaciones frecuentes de poco volumen, sanguinolentas y mucopurulentas, se atribuye al microbiólogo japonés Kiyoshi Shiga, quien en el año 1897 aisló el bacilo de Shiga (conocido hoy en día como *Shigella dysenteriae* tipo 1) de las defecaciones de pacientes durante una epidemia prolongada y devastadora de disentería. *Shigella* no puede diferenciarse de *Escherichia coli* con la hibridación de DNA y constituye una especie distinta sólo en términos históricos y clínicos.

DEFINICIÓN

Shigella es una bacteria gramnegativa que no forma esporas y que, a diferencia de *E. coli*, no es móvil y tampoco produce gases de azúcares, no genera descarboxilato de lisina ni hidroliza la arginina. Algunos serotipos producen indol y cepas ocasionales utilizan acetato de sodio. *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei* (serogrupos A, B, C y D, respectivamente) pueden diferenciarse por sus características bioquímicas y serológicas.

La secuencia del genoma de *E. coli* K12, *S. flexneri* 2a, *S. sonnei*, *S. dysenteriae* tipo 1 y *S. boydii* han revelado que estas especies tienen cerca de 93% de los mismos genes. Las tres "firmas" genómicas principales que distinguen a *Shigella* son: 1) un plásmido de virulencia de 215 kb que porta la mayor parte de los genes necesarios para la patogenicidad (en particular su capacidad invasora); 2) falta o alteración de las secuencias genómicas que codifican productos (p. ej., lisina descarboxilasa) que, si se expresan, reducirían la patogenicidad, y 3) en *S. dysenteriae* tipo 1, la presencia de genes que codifican la toxina Shiga, la cual es una citotoxina potente.

EPIDEMIOLOGÍA

El tubo digestivo del ser humano constituye el mayor reservorio de *Shigella*, que también se encuentra, aunque con poca frecuencia, en los primates superiores. La excreción de shigelas alcanza su máximo en la fase aguda de la enfermedad, por lo que las bacterias son transmitidas con mayor eficacia por la vía fecal-oral a través del estado de portador manual; sin embargo, algunos brotes epidémicos provienen de la transmisión alimentaria o hídrica. En zonas pobres, las moscas transmiten *Shigella*. El gran potencial infeccioso de *Shigella* se refleja en el inóculo tan pequeño que se necesita para provocar una infección experimental en voluntarios (100 unidades formadoras de colonias [CFU, *colony-forming units*]), en las tasas de afectación tan altas en los brotes en guarderías (33-73%) y en la tasas tan altas de casos secundarios entre familiares de los niños enfermos (26-33%). La shigelosis también se transmite por vía sexual.

A lo largo de la historia, ha habido epidemias de shigelosis en situaciones de hacinamiento e insalubridad, por ejemplo, entre soldados en campañas, habitantes de ciudades sitiadas, grupos en peregrinación y refugiados en campos. La epidemia sigue un patrón cíclico en regiones como el subcontinente indio y el África subsahariana. Estas epidemias devastadoras, que son causadas en su mayor parte por *S. dysenteriae* tipo 1, se caracterizan por tasas altas de afectación y de mortalidad. Por ejemplo, en Bangladesh una epidemia originada por *S. dysenteriae* tipo 1 se vinculó con un aumento de 42% en la mortalidad de niños entre 1 y 4 años de edad. Aparte de estas epidemias, la shigelosis es más bien una enfermedad endémica: 99% de los casos aparece en países en desarrollo y las prevalencias máximas se observan en muchas regiones muy pobres, con poca higiene personal y general. Las cepas de *S. flexneri* predominan en regiones menos desarrolladas, en tanto *S. sonnei* prevalece más en los países con economías emergentes y en naciones industrializadas.

Prevalencia en países en desarrollo En una revisión publicada bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calculó que el número anual total de casos en 1966-1997 fue de 165 millones y, de ese total, 69% ocurrió en niños <5 años de edad. En esta revisión, se calculó que el número total de fallecimientos fue de entre 500 000 y 1.1 millones. Datos más recientes (2000 a 2004) de seis países asiáticos señalan que, no obstante que la incidencia de shigelosis ha permanecido estable, han disminuido mucho las tasas de mortalidad de la enfermedad, tal vez por el mejoramiento del estado nutricional. Sin embargo, el uso generalizado y esencialmente no controlado de antibióticos, que probablemente también ha contribuido a la disminución de las tasas de mortalidad, ha aumentado la aparición de cepas de *Shigella* resistentes a múltiples fármacos. Un estudio prospectivo de casos y testigos compatibles realizado en 2013 con niños <5 años de edad subrayó la importancia de *Shigella* como causa de enfermedades diarreicas en países en desarrollo. La *Shigella* está entre los cuatro patógenos principales relacionados con enfermedad diarreica moderada a grave, y en la actualidad es el primero entre niños de 12 a 59 meses de edad. Estos casos graves a moderados representan un aumento de 8.5 veces en la incidencia de mortalidad respecto de la mortalidad promedio de las enfermedades diarreicas. Los autores del estudio concluyen que *Shigella* sigue siendo un patógeno muy importante al que deben dirigirse los programas de salud.

Una complicación de la shigelosis que suele pasarse por alto es el deterioro nutricional a corto y largo plazos de los niños infectados en áreas endémicas. En combinación con la anorexia, la enteropatía exudativa ocasionada por abrasiones en la mucosa contribuye al deterioro rápido del estado nutricional del paciente. Por eso, la shigelosis es un factor que contribuye de manera importante al retraso del crecimiento en niños de países en desarrollo.

La shigelosis endémica alcanza su máxima incidencia en la población infantil; es muy poco frecuente en adultos jóvenes y de mediana edad, tal vez por la inmunidad adquirida de modo natural. La incidencia aumenta de nuevo en los ancianos.

Prevalencia en países industrializados En poblaciones de niños, surgen brotes locales cuando no se cumplen las normas de higiene adecuadas y adaptadas en instituciones grupales, como guarderías e instituciones para personas con retraso mental. Tanto en adultos como en niños se observan casos esporádicos en viajeros que regresan de áreas endémicas, y a veces surgen brotes inusuales de magnitud variable por agua o alimentos infectados.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

La infección por *Shigella* se presenta de manera esencial por contaminación oral, mediante la transmisión directa fecal-oral, pues el microorganismo casi no está adaptado para vivir en el entorno. La resistencia a condiciones de pH bajo permite que la bacteria sobreviva al paso de la barrera gástrica, una capacidad que puede explicar que sea suficiente un inóculo tan pequeño (de apenas 100 CFU) para causar la infección.

La diarrea acuosa que suele preceder al síndrome disentérico se atribuye a la secreción activa y a una reabsorción anormal de agua, un efecto secretor al nivel del yeyuno que se describió en monos Rhesus infectados

Biblioteca Médica Virtual

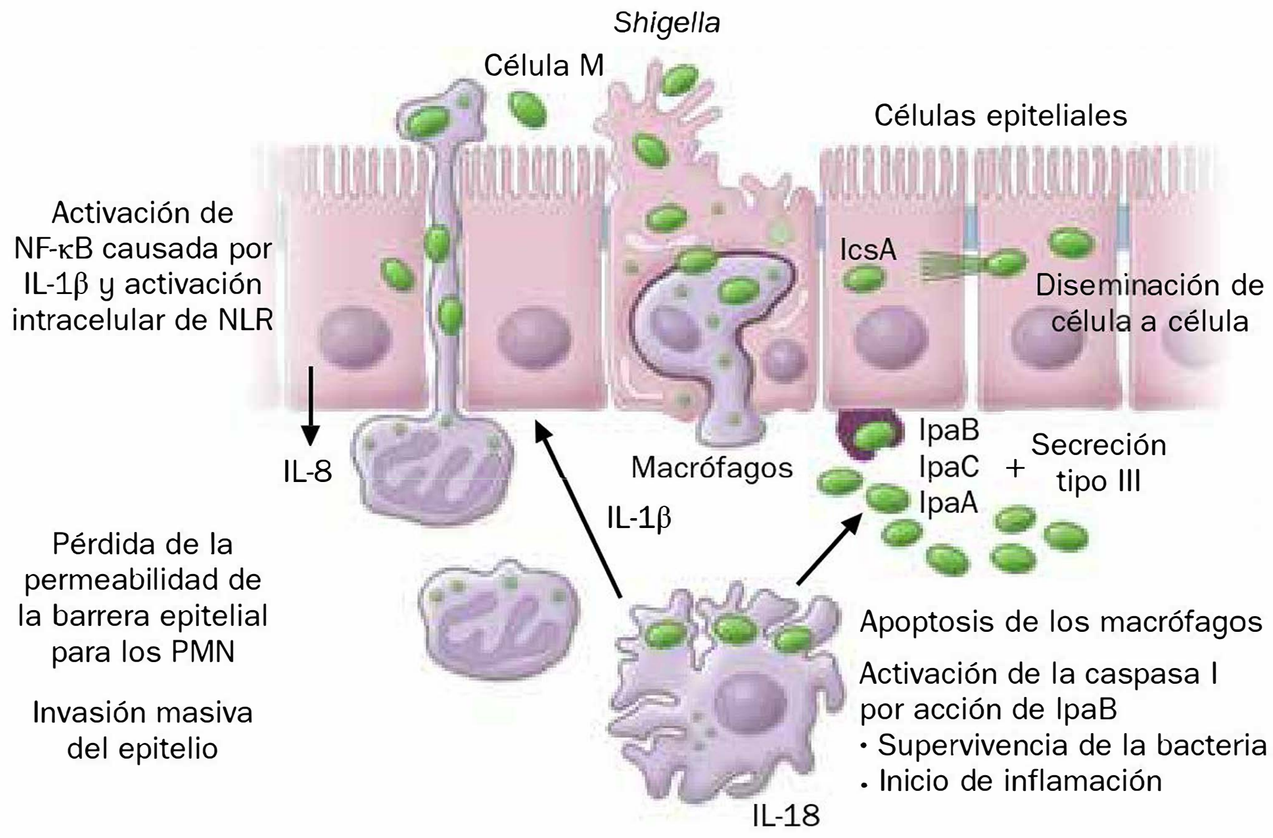


FIGURA 161-1 Estrategia de invasión de *Shigella flexneri*. IL, interleucina; NF-κB, factor nuclear κB; NLR, receptor similar a NOD; PMN, leucocitos polimorfonucleares.

de forma experimental. Esto tal vez es consecuencia de la acción combinada de una enterotoxina (ShET-1) y la inflamación de la mucosa. El síndrome disentérico, que se manifiesta con defecaciones sanguinolentas y mucopurulentas, refleja la invasión de la mucosa.

La patogenia de *Shigella* está determinada de modo esencial por la gran virulencia de un plásmido de 214 kb que incluye cerca de 100 genes, de los cuales 25 codifican un sistema de secreción tipo III que se inserta en la membrana de la célula del hospedador y permite que los efectores transiten del citoplasma bacteriano al citoplasma celular **(fig. 161-1)**. Por tanto, las bacterias pueden invadir las células del epitelio intestinal porque inducen su propia captación después de cruzar por primera vez la barrera epitelial a través de las células M (las células epiteliales especializadas de translocación en el epitelio folicular que recubre los ganglios linfáticos de la mucosa). El microorganismo induce la apoptosis de los macrófagos subepiteliales residentes. Una vez en el interior del citoplasma de las células del epitelio intestinal, los efectores de *Shigella* desencadenan las modificaciones citoesqueléticas necesarias para dirigir la captación del microorganismo en el interior de las células epiteliales. Luego, las vacuolas que contienen *Shigella* se destruyen con rapidez y liberan la bacteria al interior del citosol.

Después, la *Shigella* intracelular aprovecha los componentes del citoesqueleto para desplazarse al interior de la célula infectada; cuando el microorganismo en movimiento y la membrana de la célula hospedadora entran en contacto, se forman protrusiones celulares que son incluidas en las células vecinas. Esta serie de fenómenos permite la propagación de una bacteria a otra.

Las citocinas liberadas por el número creciente de células epiteliales intestinales infectadas atraen un mayor número de células inmunitarias (en particular leucocitos polimorfonucleares [PMN]) al sitio de la infección, con lo cual se desestabiliza la barrera epitelial, aumenta la inflamación y se produce la colitis aguda que caracteriza a la shigelosis. Hay evidencias que indican que algunos de los efectores inyectados del sistema de secreción tipo III pueden controlar la extensión de la inflamación, lo que facilita la supervivencia de la bacteria.

La toxina de Shiga generada por *S. dysenteriae* tipo 1 agrava la enfermedad; dicha toxina pertenece a un grupo de toxinas proteínicas A1-B5, cuya subunidad B se une al receptor globotriaosilceramida en la superficie de la célula efectora y cuya subunidad catalítica A es internalizada por endocitosis mediada por el receptor, la cual interactúa con la maquinaria subcelular para inhibir la síntesis proteínica al expresar actividad de *N*-glucosidasa de RNA en el RNA 28S ribosómico. Tal proceso culmina en la inhibición de la unión de amino-acilo-tRNA a la subunidad ribosómica 60S y, de este modo, una anulación general de la biosíntesis de proteína de la célula. Las toxinas de Shiga son translocadas del intestino a la circulación. Después de la unión entre las toxinas y las células efectoras en el riñón, las alteraciones fisiopatológicas pueden ocasionar el síndrome hemolítico-urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome;* véase adelante).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico inicial y la gravedad de la shigelosis dependen en cierta medida del serotipo infectante, pero todavía en mayor grado, de la edad y el estado inmunitario y nutricional del hospedador. La pobreza y la falta de higiene guardan una relación esencial con el número y la gravedad de episodios diarreicos, en especial en niños <5 años que ya no lactan.

En general, la shigelosis evoluciona en cuatro fases: incubación, diarrea acuosa, disentería y fase posinfecciosa. El periodo de incubación suele durar 1 a 4 días, pero puede prolongarse hasta a 8 días. Entre sus manifestaciones características iniciales están fiebre transitoria, diarrea acuosa que desaparece por sí sola, malestar general y anorexia. Los signos y los síntomas pueden ir de molestias abdominales leves a cólicos intensos, diarrea, fiebre, vómito y tenesmo. Las manifestaciones casi siempre son más graves en los niños, en quienes se alcanzan temperaturas de 40 a 41 °C y anorexia más profunda, así como diarrea acuosa. Esta fase inicial puede constituir la única manifestación clínica de la shigelosis, en particular en países desarrollados. Por lo demás, en cuestión de horas o días surge la disentería, la cual se caracteriza por excreción ininterrumpida de cantidades pequeñas de heces mucopurulentas y sanguinolentas, con mayor tenesmo y cólicos abdominales. En esta fase, *Shigella* produce colitis aguda que afecta sobre todo la zona distal del colon y el recto. A diferencia de muchos síndromes diarreicos, los disentéricos rara vez se manifiestan con deshidratación como signo predominante. En la endoscopia, se advierte que la mucosa está edematosa y hemorrágica, con úlceras y posiblemente exudados suprayacentes que parecen pseudomembranas. La magnitud de las lesiones guarda relación con el número y la frecuencia de defecaciones y con el grado de pérdida proteínica por mecanismos exudativos. Casi todos los episodios desaparecen por sí solos y se resuelven sin tratamiento en una semana. Con las medidas terapéuticas apropiadas, la persona se recupera en un plazo de días o 1 semana, sin ninguna secuela.

Las complicaciones agudas y letales se identifican sobre todo en niños <5 años de edad (en particular en los desnutridos) y en ancianos. Los factores de riesgo de muerte en un paciente clínicamente grave son diarrea no sanguinolenta, deshidratación moderada a grave, bacteriemia, ausencia de fiebre, dolor abdominal a la palpación y prolapso rectal. Las complicaciones principales son intestinales de manera predominante (p. ej., megacolon tóxico, perforaciones intestinales, prolapso rectal) o metabólicas (p. ej., hipoglucemia, hiponatremia, deshidratación). La bacteriemia es poco común y se le ha señalado más a menudo en personas con desnutrición muy grave o infección por VIH. Pueden surgir alteraciones del estado de conciencia, como convulsiones, delirio y coma, sobre todo en niños <5 años de edad y conllevan mal pronóstico; la fiebre y las anomalías metabólicas graves son más a menudo las causas principales de alteración de la conciencia, que la meningitis o el síndrome de Ekiri (encefalopatía tóxica que se acompaña de posturas anómalas, edema cerebral y degeneración grasa de vísceras), notificado en particular en niños japoneses. Rara vez se informan neumonía, vaginitis o queratoconjuntivitis por *Shigella*. En ausencia de desnutrición importante, las manifestaciones clínicas graves y muy poco habituales, como meningitis, quizá se deban a defectos genéticos en las funciones inmunitarias innatas (p. ej., deficiencia de la cinasa 4 vinculada con el receptor de interleucina 1 [IRAK-4]) y a veces obligan a la investigación genética.

Dos complicaciones de particular importancia son el megacolon tóxico y el HUS. El primero es consecuencia de inflamación grave que se extiende

Biblioteca Médica Virtual

a la capa de músculo de fibra lisa del colon y que origina parálisis y dilatación. El cuadro clínico inicial es de distensión y dolor a la palpación en el abdomen, con signos de peritonitis circunscrita o generalizada o sin ellos. En la radiografía de abdomen, lo habitual es observar dilatación intensa del colon transverso (las zonas máximas de distensión se encuentran en los segmentos ascendente y descendente); el signo de la huella digital (fóvea) es causado por edema inflamatorio de la mucosa y pérdida del perfil normal de haustras, acompañado de pseudopólipos que a menudo llegan al interior del intestino. Otro dato ocasional es la neumatosis coli. En caso de perforación, se advertirán signos radiográficos de neumoperitoneo. Se deben investigar los factores predisponentes (p. ej., hipopotasemia y uso de opioides, anticolinérgicos, loperamida, semillas de *Psyllium* y antidepresivos).

La toxina de Shiga producida por *S. dysenteriae* tipo 1 se ha vinculado con HUS en países en desarrollo, pero rara vez en naciones industrializadas, donde predomina *E. coli* enterohemorrágica (EHEC, *enterohemorrhagic E. coli*) como microorganismo causal del síndrome. El HUS es una complicación temprana que a menudo surge después de varios días de diarrea. En la exploración física se encuentra palidez, astenia, irritabilidad y, en algunos casos, hemorragia nasal, gingivorragia, oliguria y edema progresivo. El HUS es una anemia hemolítica no inmunitaria (negativa en la prueba de Coombs) definida por una tríada diagnóstica: anemia hemolítica microangiopática (concentraciones de hemoglobina por lo general <80 g/L [<8 g/100 mL]), trombocitopenia (moderada a grave; por lo general, recuento plaquetario <60 000/μL) e insuficiencia renal aguda por trombosis de los capilares glomerulares (con aumento importante de la creatinina). La anemia es grave, con eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en sangre periférica, concentraciones altas de lactato deshidrogenasa y hemoglobina circulante libre y aumento del recuento de reticulocitos. Ocurre insuficiencia renal aguda en 55 a 70% de los casos; sin embargo, la función renal se recupera en la mayoría de los pacientes (hasta 70% en varias series). Junto con el síndrome hemolítico-urémico, en ocasiones se observa reacción leucemoide con recuentos de leucocitos de 50 000/μL.

La complicación inmunitaria posinfecciosa conocida como *artritis reactiva* puede aparecer semanas o meses después de la shigelosis, en especial en pacientes con expresión de antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Cerca del 3% de personas infectadas por *S. flexneri* más tarde presenta el síndrome, con artritis, inflamación de ojos y uretritis, cuadro que a veces dura meses o años y que evoluciona hasta artritis crónica difícil de tratar. Surge artropatía posinfecciosa sólo después de infección por *S. flexneri* y no después de infección por otros serotipos de *Shigella*.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico diferencial en personas con síndrome disentérico depende de los contextos clínico y ambiental. En áreas en desarrollo, deben tenerse en mente las diarreas infecciosas causadas por otras bacterias patógenas invasoras (*Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*) o parásitos (*Entamoeba histolytica*). Sólo el análisis bacteriológico y parasitológico de las heces permite verdaderamente distinguir entre esos microorganismos patógenos. Debe pensarse en enfermedad intestinal inflamatoria, como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa **(cap. 319)** en personas de países industrializados. A pesar de la similitud de los síntomas, la anamnesis permite distinguir entre shigelosis, que suele aparecer después de un viaje reciente a un área donde es endémica esta infección, y estos otros trastornos

En la parasitosis por *E. histolytica*, el análisis microscópico de heces muestra la presencia de trofozoítos que fagocitan eritrocitos con muy pocos PMN, en tanto que las infecciones bacterianas enteroinvasoras (en particular shigelosis) se caracterizan por recuentos altos de PMN en cada campo microscópico. Como la shigelosis a menudo se manifiesta sólo con diarrea acuosa, es indispensable tratar siempre de aislar *Shigella.*

El método ideal para el diagnóstico de infección por *Shigella* es el aislamiento y la identificación del microorganismo patógeno en las heces. Una de las principales dificultades, en particular en áreas endémicas donde no es fácil contar con estudios de laboratorio, es la fragilidad de *Shigella*, y es común su desaparición durante el transporte, en especial con los cambios rápidos de temperatura y pH. En ausencia de un medio enriquecido fiable, puede utilizarse un medio de Cary-Blair o uno salino amortiguado con glicerol, pero es esencial la inoculación rápida a un medio de aislamiento. La probabilidad de aislamiento es mayor si la muestra se obtiene de heces que contienen una proporción más alta de material sanguinolento o mucopurulento. Pueden utilizarse muestras en fresco con hisopo porque ofrecen la tasa de éxito más alta para el aislamiento durante la fase aguda de la enfermedad. Los cultivos son positivos en <5% de los casos y deben realizarse sólo cuando un paciente presenta manifestaciones clínicas de septicemia grave.

Además del procesamiento rápido, el uso de varios medios de cultivo aumenta la probabilidad de lograr el aislamiento: un medio no selectivo, como agar de lactosa con púrpura de bromocresol; un medio de baja selectividad, como el agar de MacConkey o con eosina-azul de metileno, así como un medio de alta selectividad, como el agar de Hektoen, *Salmonella-Shigella* o agar de xilosalisina-desoxicolato. Después de la incubación en estos medios de cultivo por 12 a 18 h a 37 °C, aparece el crecimiento de *Shigella* en forma de colonias que no fermentan lactosa, que miden 0.5 a 1 mm de diámetro y que tienen superficie convexa, translúcida y lisa. Las colonias sospechosas obtenidas en medios no selectivos o de baja selectividad pueden cultivarse una vez más en medios de alta selectividad antes de realizar la identificación específica, o puede llevarse a cabo la identificación directa por medio de sistemas comerciales estándar con base en cuatro características principales: positividad para glucosa (por lo general, sin producción de gas), negatividad para lactosa, negatividad para H_2S y falta de motilidad. Después, los cuatro grupos de *Shigella* (A-D) pueden diferenciarse por otras características. Este método añade tiempo y dificultades al proceso de identificación; sin embargo, después del diagnóstico provisional, deben considerarse los métodos serológicos (p. ej., aglutinación en portaobjetos con antisueros específicos para el grupo y después para el tipo). Es posible obtener con facilidad antisueros con especificidad de grupo; por lo contrario, ante el gran número de serotipos y subserotipos, pocas veces se cuenta con antisueros con especificidad de tipo y son más costosos; por ello, éstos son del dominio de los laboratorios especializados.

TRATAMIENTO

Shigelosis

SUSCEPTIBILIDAD DE *SHIGELLA* A ANTIBIÓTICOS

La shigelosis, por ser una enfermedad enteroinvasora, obliga a administrar antibióticos. Sin embargo, desde mediados de la década de 1960, un factor predominante en las decisiones terapéuticas ha sido la resistencia cada vez mayor a múltiples fármacos. Las tasas de resistencia dependen mucho de las áreas geográficas. A la resistencia a múltiples fármacos, contribuyen la propagación clonal de cepas particulares y la transferencia horizontal de determinantes de resistencia, en particular a través de plásmidos y transposones. El estado global actual, es decir, tasas altas de resistencia a los clásicos antibióticos de primera elección, como amoxicilina, ha hecho que se cambie rápidamente al uso de quinolonas, como ácido nalidíxico. Sin embargo, también surgió resistencia a la primera generación de quinolonas y se propagó rápido como consecuencia de mutaciones cromosómicas que afectan la DNAgirasa y la topoisomerasa IV; dicha resistencia obligó a utilizar quinolonas de últimas generaciones como antibióticos de primera elección en muchas áreas. Por ejemplo, en una revisión de la historia de la resistencia a antibióticos de *Shigella* en India, se observó que después de haber introducido a finales de la década de 1980, la segunda generación de quinolonas, como norfloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina, mostró gran eficacia en el tratamiento de shigelosis, incluidos casos por cepas de *S. dysenteriae* tipo 1 resistentes a múltiples fármacos. Sin embargo, las investigaciones de brotes subsiguientes en India y Bangladesh detectaron resistencia a la norfloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina en 5% de los aislados. La incidencia de resistencia a múltiples fármacos recuerda el uso generalizado y sin control de los antibióticos y obliga a utilizar de manera racional fármacos eficaces.

ANTIBIOTICOTERAPIA CONTRA SHIGELOSIS (CUADRO 161-1)

Es fácil la transmisión de *Shigella*, por lo que las recomendaciones actuales en salud pública en Estados Unidos indican que todos los pacientes deben tratarse con antibióticos. Se recomienda la ciprofloxacina como primera elección. Se han probado otros fármacos y han sido eficaces, como ceftriaxona, azitromicina, pivmecilinam y algunas quinolonas de quinta generación. Las infecciones causadas por microorganismos diferentes de *Shigella dysenteriae* en personas con buena respuesta inmunitaria, son tratadas de manera sistemática con un ciclo de antibióticos durante 3 días, pero se recomienda que las infecciones por *S. dysenteriae* tipo 1 sean tratadas durante 5 días y que las infecciones por *Shigella* en pacientes inmunodeprimidos reciban tratamiento durante 7 a 10 días.

Las medidas terapéuticas para la shigelosis deben adaptarse al contexto clínico, en el entendido de que los pacientes más débiles son los niños <5 años de vida, que constituyen 66% de todos los casos en el mundo. Hay pocos datos sobre el uso de quinolonas en pacientes pediátricos, pero una indicación muy bien identifica-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 161-1 Antibióticos recomendados para el tratamiento de la shigelosis

	ESQUEMA DE TRATAMIENTO		
ANTIMICROBIANO	**EN NIÑOS**	**EN ADULTOS**	**LIMITACIONES**
Primera elección			
Ciprofloxacina	15 mg/kg	500 mg	
	c/12 h por 3 días, VO		
Segunda elección			
Pivmecilinam	20 mg/kg	100 mg	Costo
	c/6 h por 5 días, VO		No hay preparación pediátrica Administración frecuente Surge resistencia
Ceftriaxona	50-100 mg/kg	–	Eficacia no validada Se administra por inyección
	Una vez al día por vía intramuscular por 2-5 días		
Azitromicina	6-20 mg/kg	1-1.5 g	Costo
	Una vez al día por 1-5 días, VO		Eficacia no validada Concentración inhibidora mínima cercana a la concentración sérica Surge resistencia con rapidez y diseminación a otras bacterias

Fuente: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Guidelines for the control of shigellosis, including epidermics due to *Shigella dysenteriae* type 1 (www.who.int/cholera/publications/shigellosis/en/).

da para usarlas es la disentería inducida por *Shigella*. La semivida de la ciprofloxacina es mayor en lactantes que en personas de más edad; en general, la dosis recomendada para niños es de 30 mg/kg de peso al día en dos fracciones. Los adultos que viven en áreas con normas estrictas de higiene, es muy probable que tengan una enfermedad más breve y leve, en tanto que los lactantes en áreas endémicas presentarán disentería grave y, a veces, letal. En el primer entorno, el tratamiento será mínimo y a menudo se obtienen las pruebas bacteriológicas de la infección después de la desaparición de los síntomas; en el segundo entorno, casi siempre se necesita tratamiento con antimicrobianos y medidas más radicales, que tal vez incluyan reanimación.

REHIDRATACIÓN Y NUTRICIÓN

La infección por *Shigella* rara vez causa deshidratación importante. Son pocos los casos que exigen rehidratación intensiva (en particular en países industrializados). En naciones en desarrollo, la desnutrición es el principal indicador de muerte por diarrea, lo cual resalta la importancia de la nutrición al comienzo del tratamiento. La rehidratación debe llevarse a cabo por VO, a menos que el paciente se encuentre en coma o en estado de choque. Debido a que ha mejorado la eficacia de la solución de rehidratación oral de baja osmolaridad (en especial para niños con diarrea aguda no relacionada con cólera) ha hecho que la OMS y el UNICEF recomienden solución estándar con 245 mOsm/L (sodio, 75 mmol/L; cloruro, 65 mmol/L; glucosa [anhidra] 75 mmol/L; potasio, 20 mmol/L; citrato, 10 mmol/L). En la shigelosis, puede afectarse de modo variable el transporte acoplado de sodio con glucosa, pero la forma más fácil y eficaz de rehidratación, en particular en casos graves, la constituye la rehidratación oral.

Es importante iniciar la nutrición lo antes posible, una vez que se completa el ciclo de rehidratación inicial. La reanudación temprana del consumo de alimentos es segura, se tolera bien y brinda beneficios clínicos. El consumo de leche materna disminuye las pérdidas por diarrea y la necesidad de rehidratación oral en lactantes, por lo que habrá que continuarla de no haber contraindicaciones (p. ej., infección por VIH en la madre).

TRATAMIENTO INESPECÍFICO SINTOMÁTICO

Se ha dicho que los fármacos antimotilidad intervienen en la prolongación de la fiebre en voluntarios con shigelosis. Se sospecha que estos fármacos agravan el riesgo de megacolon tóxico y, según expertos, han sido el origen de HUS en niños infectados por cepas de EHEC. Por razones de seguridad, las personas con diarrea sanguinolenta no deben consumir estos medicamentos.

TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES

No hay consenso con respecto al mejor tratamiento del megacolon tóxico. El paciente debe ser valorado con frecuencia tanto por el médico como por el cirujano. La anemia, la deshidratación y el déficit de electrólitos (en particular, la hipopotasemia) pueden agravar la atonía colónica y deben tratarse de forma activa. La aspiración nasogástrica ayuda a descomprimir el colon. No se ha demostrado que la nutrición parenteral sea beneficiosa. La fiebre que persiste >48 a 72 h hace surgir la posibilidad de perforación o absceso localizado. Muchos estudios recomiendan la colectomía si persiste la distensión colónica >48 a 72 h. Sin embargo, algunos médicos recomiendan continuar con el tratamiento médico hasta por 7 días si parece haber mejoría clínica pese a la persistencia del megacolon sin manifestaciones de perforación. La perforación intestinal, ya sea aislada o como complicación del megacolon tóxico, es indicación de tratamiento quirúrgico y medidas médicas intensivas.

Es necesario tratar lo antes posible el prolapso rectal. Con guantes quirúrgicos o compresas de agua tibia, y el paciente en posición genupectoral, el médico reduce el recto prolapsado con suavidad a su sitio. Si es evidente el edema de la mucosa rectal (lo que hace difícil la reducción), puede iniciarse tratamiento osmótico con una compresa impregnada con solución tibia saturada de sulfato de magnesio. A menudo hay recurrencias del prolapso rectal, pero por lo general se cura cuando se resuelve la disentería.

El síndrome hemolítico-urémico debe tratarse con restricción de agua, lo cual incluye la interrupción de la solución de rehidratación oral y de alimentos ricos en potasio. Suele ser necesaria la hemofiltración.

PREVENCIÓN

Se recomienda lavarse las manos después de la defecación o de manejar heces de niños y antes de preparar los alimentos. Medidas que limitan la propagación de la infección durante brotes epidémicos de *Shigella* son la descontaminación de heces (p. ej., con hipoclorito de sodio), junto con un protocolo de limpieza por parte del personal médico y de los pacientes. Lo ideal es que los enfermos tengan cultivos negativos de heces antes de considerar curada la infección. Las recurrencias son poco comunes si se aplican de manera correcta las medidas terapéuticas y preventivas.

Si bien se han producido varias vacunas atenuadas orales y parenterales y se encuentran en estudios clínicos, a la fecha no hay una vacuna contra la shigelosis. Dado el rápido progreso de la resistencia a los antibióticos, se necesita con urgencia una vacuna contra *Shigella*.

LECTURAS ADICIONALES

Anderson M *et al.*: *Shigella* diversity and changing landscape: Insights for the 21st century. Front Cell Infect Microbiol 6:45, 2016.

Bennish ML, Wojtyniak BJ: Mortality due to shigellosis: Community and hospital data. Rev Infect Dis 13(Suppl 4):S245, 1991.

Cossart P, Sansonetti PJ: Bacterial invasion: The paradigms of enteroinvasive pathogens. Science 304:242, 2004.

Kotloff KL *et al.*: Global burden of *Shigella* infections: Implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull World Health Organ 77:651, 1999.

Kotloff KL *et al.*: Overview of live vaccine strategies against *Shigella*, in *New Generation Vaccines*, 3rd ed, MM Levine *et al.* (eds). London, Informa Healthcare, 2004, pp 723-735.

Kotloff KL *et al.*: Burden and aetiology of diarrhoeal diseases in infants and young children in developing countries (The Global Enteric Multicenter Study, GEMS): A prospective case-control study. Lancet 382:35, 2013.

Mani S *et al.*: Status of vaccine research and development for *Shigella*. Vaccine 34:2887, 2016.

Niyogi SK: Shigellosis. J Microbiol 43:133, 2005.

Phalipon A, Sansonetti PJ: *Shigella*'s ways of manipulating the host intestinal innate and adaptive immune system: A tool box for survival? Immunol Cell Biol 85:119, 2007.

Traa BS *et al.*: Antibiotics for the treatment of dysentery in children. Int J Epidemiol 39(Suppl 1):i70, 2010.

World Health Organization: Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Available from www.who.int/cholera/publications/shigellosis/en/

Biblioteca Médica Virtual

162 Infecciones por *Campylobacter* y microorganismos relacionados

Beth D. Kirkpatrick, Martin J. Blaser

DEFINICIÓN

Las bacterias del género *Campylobacter* y de los relacionados *Arcobacter* y *Helicobacter* **(cap. 158)** son la causa de diversos trastornos inflamatorios. Aunque en general se trata de enfermedades diarreicas agudas, estos microorganismos pueden causar infección en casi cualquier parte del cuerpo, en particular en los hospedadores inmunodeprimidos; estas infecciones pueden tener secuelas no supurativas tardías. La denominación *Campylobacter* proviene de la palabra griega "bacilo curvo" y se refiere a la forma del microorganismo, parecida a la de un vibrión.

ETIOLOGÍA

Campylobacter es un bacilo gramnegativo curvo, móvil, no esporulador. Originalmente denominado *Vibrio fetus*, estos bacilos se volvieron a clasificar en un género nuevo en 1973, al comprobarse sus diferencias con otros vibriones. Desde entonces, se han identificado más de 20 especies. En la actualidad, estas especies se dividen en tres géneros: *Campylobacter, Arcobacter* y *Helicobacter*. No todas las especies son patógenas para el ser humano. Los microorganismos patógenos humanos se dividen en dos grandes grupos: los que producen de manera fundamental diarrea y los que generan infección extraintestinal. El principal microorganismo patógeno diarreico es *Campylobacter jejuni*, que causa 80-90% de todos los casos de enfermedad identificada originados por *Campylobacter* y géneros afines. Otros microorganismos que causan enfermedad diarreica son *C. coli, C. upsaliensis, C. lari, C. hyointestinalis, C. fetus, A. butzleri, A. cryaerophilus, H. cinaedi* y *H. fennelliae*. Las dos especies de *Helicobacter* que causan enfermedad diarreica, *H. cinaedi* y *H. fennelliae*, son microorganismos intestinales, más que gástricos; en cuanto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad que generan, estas bacterias son más parecidas a *Campylobacter* que a *H. pylori* **(cap. 158)** y, por tanto, se incluyen en este capítulo. Se desconoce la importancia patógena de *C. concisus, C. ureolyticus, C. troglodytis* y *C. pyloridis*. Se ha descrito una nueva subespecie, *C. fetus*, subespecie *testudinium*, sobre todo en pacientes asiáticos; su gran similitud con cepas aisladas de reptiles sugiere un origen alimentario.

La especie principal que ocasiona enfermedad extraintestinal es *C. fetus*. Sin embargo, también cualesquiera de los microorganismos que originan diarrea y que se han señalado, puede causar infección sistémica o circunscrita, en particular en sujetos con inmunodepresión. Estos microorganismos microaerófilos, que no son aerobios ni anaerobios estrictos, están adaptados para sobrevivir en la capa del moco gastrointestinal. Este capítulo se centra en *C. jejuni* y *C. fetus*, que son los principales microorganismos patógenos y prototipos de sus respectivos grupos; las características esenciales de la infección se muestran por especie (excepto *C. jejuni*, descrito más adelante en este capítulo) en el **cuadro 162-1**.

EPIDEMIOLOGÍA

El *Campylobacter* se detecta en el aparato digestivo de muchos animales utilizados en la producción de alimentos (pollos, ganado bovino, ovino y porcino) y animales domésticos (aves, perros y gatos). En general, estos microorganismos no producen enfermedad en los hospedadores animales. En la mayoría de los casos, *Campylobacter* se transmite al ser humano a través de alimentos crudos o mal cocidos o por el contacto directo con animales infectados. En Estados Unidos y otros países desarrollados, el consumo de aves de corral contaminadas y mal cocidas es el medio más frecuente de transmisión de la infección (30-70% de los casos). Otros modos incluyen la ingestión de leche cruda (no pasteurizada) o agua no potable; contacto con mascotas infectadas; viaje a países en vías de desarrollo (*Campylobacter* es una de las principales causas de diarrea del viajero; **caps. 119 y 128**); contacto sexual oral-anal; contaminación cruzada de cualquiera de estas fuentes, y en ocasiones, contacto con un caso inicial que presenta incontinencia fecal.

Las infecciones por *Campylobacter* son frecuentes. En Estados Unidos, la vigilancia activa de las infecciones transmitidas por alimentos calcula que la incidencia de enfermedad diarreica causada por *Campylobacter* es de 11.8 casos por 100 000 habitantes, similar a la de *Salmonella* y mayor que la de *Shigella*. Las infecciones ocurren durante todo el año, pero en particular en el verano y al principio del otoño. Se afectan personas de todas las edades; sin embargo, la tasa de morbilidad de *C. jejuni* es mayor entre los niños pequeños y los adultos jóvenes, en tanto que la de *C. fetus* es más alta en los extremos de edad. Las infecciones sistémicas por *C. fetus* (y otras *Campylobacter* sp.) son más comunes en los hospedadores inmunodeprimidos. Entre los individuos con mayor riesgo están los enfermos de sida, hipogammaglobulinemia, neoplasias, enfermedad hepática, diabetes mellitus y ateroesclerosis generalizada, además de recién nacidos y embarazadas. No obstante, al parecer las mujeres sanas no embarazadas

CUADRO 162-1 Manifestaciones clínicas de la infección por *Campylobacter* "atípico" y especies relacionadas causantes de enfermedad en el ser humano

ESPECIES	MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES	MANIFESTACIONES CLÍNICAS MENOS FRECUENTES	INFORMACIÓN ADICIONAL
Campylobacter coli	Fiebre, diarrea, dolor abdominal	Bacteriemia[a]	Indistinguible de *C. jejuni* en términos clínicos
Campylobacter fetus	Bacteriemia,[a] septicemia, meningitis, infecciones vasculares	Diarrea, fiebre recurrente	No suele aislarse de medios con cefalotina ni incubarse a 42 °C
Campylobacter upsaliensis	Diarrea líquida, febrícula, dolor abdominal	Bacteriemia, abscesos	Difícil de aislar debido a la susceptibilidad a cefalotina
Campylobacter lari	Dolor abdominal, diarrea	Colitis, apendicitis	Las gaviotas están contaminadas con frecuencia; se transmite al ser humano en el agua contaminada
Campylobacter hyointestinalis	Diarrea líquida o sanguinolenta, vómito, dolor abdominal	Bacteriemia	Causa enteritis proliferativa en los cerdos
Helicobacter fennelliae	Diarrea crónica leve, cólicos, proctitis	Bacteriemia[a]	Se trata mejor con fluoroquinolonas
Helicobacter cinaedi	Diarrea crónica leve, calambres abdominales, proctitis	Bacteriemia[a]	Se trata mejor con fluoroquinolonas; identificado en hámsters sanos
Campylobacter jejuni subespecie *doylei*	Diarrea	Gastritis crónica, bacteriemia[b]	Función incierta como microorganismo patógeno humano
Arcobacter cryaerophilus	Diarrea	Bacteriemia	Se cultiva en condiciones aerobias
Arcobacter butzleri	Fiebre, diarrea, dolor abdominal, náusea	Bacteriemia, apendicitis	Se cultiva en condiciones aerobias; enzoótico en primates no humanos
Campylobacter sputorum	Abscesos pulmonares, perianales, inguinales y axilares; diarrea	Bacteriemia	Tres biovariedades importantes en la práctica clínica: *sputorum*, *fecalis* y *paraureolyticus*

[a] En personas inmunodeprimidas, en especial con infección por VIH. [b] En niños.

Fuente: Adaptado de BM Allos, MJ Blaser: Clin Infec Dis 20:1092, 1995.

Biblioteca Médica Virtual

a veces desarrollan bacteriemia transitoria por *Campylobacter* como parte de una enfermedad gastrointestinal (0.1 a 1% de los casos).

Por lo contrario, en muchos países en desarrollo, las infecciones por *C. jejuni* son de carácter hiperendémico, con una incidencia máxima entre los niños <2 años de edad. Según estudios prospectivos grandes en países con ingresos bajos a intermedios, las infecciones por *Campylobacter*, incluso cuando son asintomáticas, se relacionan con interrupción del crecimiento (retraso del mismo). Las tasas de infección disminuyen con la edad, al igual que el cociente enfermedad:infección.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y PATOGENIA



Muchas infecciones por *C. jejuni* son subclínicas, sobre todo en hospedadores que residen en países en desarrollo, que han tenido ya múltiples infecciones, por lo cual son parcialmente inmunes. La mayor parte de las infecciones sintomáticas aparecen en 2 a 4 días (límites, 1 a 7 días) de exposición al microorganismo. La lesión hística se localiza en el yeyuno, íleon y colon. La biopsia muestra una reacción inflamatoria aguda inespecífica con neutrófilos, monocitos y eosinófilos en la lámina propia, así como lesión del epitelio, que comprende pérdida de la capa de moco, degeneración glandular y abscesos en las criptas. Los datos de la biopsia pueden ser consistentes con la enfermedad de Crohn o con la colitis ulcerosa, pero estas enfermedades inflamatorias crónicas "idiopáticas" no deben diagnosticarse, a menos que se haya descartado la colitis infecciosa, *en particular* la causada por las especies de *Campylobacter*.

Los componentes de la inmunidad protectora contra *Campylobacter* en los seres humanos no se conocen por completo. La gran frecuencia de infección por *C. jejuni*, su gravedad y las recurrencias en los enfermos con hipogammaglobulinemia indican que los anticuerpos son importantes porque confieren inmunidad protectora. La experiencia en los estudios de campo y los modelos de infección experimental en seres humanos sugieren que la protección inmunitaria puede ser corta o incompleta en ausencia de exposición continua. La patogenia de la infección se desconoce. Al parecer, la movilidad y la adherencia de la bacteria a los tejidos del hospedador favorecen la enfermedad, pero las enterotoxinas y las citotoxinas clásicas (como la toxina distensora citoletal) no parecen ser importantes en la lesión hística ni en la producción de la enfermedad. Se han observado estos microorganismos en el interior del epitelio, si bien en concentraciones bajas. La documentación de respuesta hística significativa y, en ocasiones, bacteriemia por *C. jejuni*, sugiere que la invasión hística es de importancia clínica; los estudios *in vitro* son compatibles con esta característica patogénica.

La patogenia de las infecciones por *C. fetus* se conoce con más exactitud. Casi todas las poblaciones aisladas clínicas de *C. fetus* poseen una estructura de tipo capsular proteinácea (capa S) que otorga al microorganismo resistencia a la destrucción mediada por el complemento y a la opsonización. Como consecuencia, *C. fetus* puede producir bacteriemia y colonizar focos anatómicos distintos del tubo intestinal. La capacidad de este microorganismo para cambiar las proteínas de la capa S expresadas, fenómeno que origina la variabilidad antigénica, puede contribuir a la cronicidad y a la alta tasa de recurrencias de estas infecciones en los hospedadores inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cuadros clínicos de infecciones por *Campylobacter* y las especies afines *Arcobacter* y *Helicobacter* intestinal tienen aspectos muy semejantes. Es posible considerar a *C. jejuni* como el prototipo y ello se debe en parte a que es, con mucho, el microorganismo patógeno intestinal más frecuente dentro del grupo. Entre 12 y 48 h antes del inicio de los síntomas diarreicos, aparece un síndrome prodrómico con fiebre, cefalea, mialgias y malestar general. Los síntomas más comunes de la fase intestinal comprenden diarrea, dolor abdominal y fiebre. La intensidad de la diarrea varía desde abundantes evacuaciones líquidas hasta heces sanguinolentas evidentes (casi 10% de los casos en los adultos); la mayoría de los pacientes que solicitan atención médica tiene ≥10 evacuaciones intestinales el peor día del curso de la enfermedad. El dolor abdominal suele ser espasmódico y a veces constituye el síntoma cardinal. El dolor suele ser generalizado, pero también puede circunscribirse; la infección por *C. jejuni* produce a veces una pseudoapendicitis. La fiebre constituye en ocasiones la única manifestación inicial de la infección por *C. jejuni*, con lo que puede simular las primeras etapas de la fiebre tifoidea. Algunos niños pequeños con fiebre sufren crisis convulsivas. La enteritis por *Campylobacter* suele ser un proceso que desaparece de forma espontánea, pero los síntomas persisten durante >1 semana en 10-20% de los enfermos que solicitan atención médica; surgen recurrencias en 5-10% de los enfermos no tratados. Los estudios de epidemias con una fuente común señalan que muy a menudo se producen enfermedades de poca gravedad o incluso infecciones asintomáticas.

C. fetus causa enfermedad diarreica similar a la de *C. jejuni*, en especial en hospedadores sanos. Este microorganismo también genera diarrea intermitente o dolor abdominal inespecífico sin signos circunscritos. Las secuelas son inusuales y el pronóstico favorable. *C. fetus* también origina una enfermedad general recurrente y prolongada (con fiebre, escalofrío y mialgias) sin un foco primario evidente; esta manifestación es en especial frecuente en hospedadores inmunodeprimidos. La colonización secundaria de un órgano (meninges, encéfalo, huesos, aparato urinario o tejidos blandos) complica la evolución clínica, la cual puede ser fulminante. Las infecciones por *C. fetus* muestran tropismo vascular; se han descrito endocarditis, aneurismas micóticos y tromboflebitis séptica. A menudo, la infección durante el embarazo culmina en la muerte del feto. Una variedad de *Campylobacter* y *H. cinaedi* puede causar celulitis recidivante con fiebre y bacteriemia en los hospedadores inmunodeprimidos.

COMPLICACIONES

Excepto en infecciones por *C. fetus*, la bacteriemia es inusual; aparece sobre todo en los hospedadores inmunodeprimidos y en los extremos de la edad. Se han descrito tres patrones de infección extraintestinal: 1) bacteriemia transitoria en un hospedador normal con enteritis (el pronóstico es favorable y no se necesita tratamiento específico); 2) bacteriemia sostenida o infección circunscrita en un hospedador normal (la bacteriemia se origina en la enteritis y el paciente responde de manera adecuada al tratamiento antimicrobiano), y 3) bacteriemia sostenida o infección focal en un hospedador inmunodeprimido. La enteritis no siempre es evidente desde el punto de vista clínico. Es necesario un tratamiento antimicrobiano, probablemente prolongado, para suprimir o curar la infección.

Las infecciones por *Campylobacter, Arcobacter* y *Helicobacter* intestinal en pacientes con sida o hipogammaglobulinemia pueden ser graves, persistentes y extraintestinales; la recidiva después de la interrupción del tratamiento es común. Los enfermos con hipogammaglobulinemia pueden generar osteomielitis y exantema similar a erisipela o celulitis.

Las complicaciones supurativas locales de la infección incluyen colecistitis, pancreatitis y cistitis; las del tipo distante comprenden meningitis, endocarditis, artritis, peritonitis, celulitis y aborto séptico. Todas estas complicaciones son poco habituales, excepto en individuos con inmunodepresión. A veces, la hepatitis, la nefritis intersticial y el síndrome hemolítico-urémico complican la infección aguda. Las dos secuelas posinfecciosas más frecuentes son la artritis reactiva y el síndrome de Guillain-Barré. Se ha informado de artritis reactiva hasta en 2.5% de los casos, aunque los síntomas reumatológicos inespecíficos son más frecuentes (alrededor de 10%). La artritis reactiva puede desarrollarse varias semanas después de la infección, sobre todo en personas con el fenotipo HLA-B27. Las rodillas son las articulaciones afectadas con mayor frecuencia, pero también es común el compromiso de los tobillos, muñecas y pequeñas articulaciones de las manos, con un promedio de 3.2 articulaciones afectadas. Es poco frecuente que el síndrome de Guillain-Barré o su variante de Miller Fisher (polineuropatía craneal) aparezca después de infecciones por *Campylobacter* (en uno de cada 1 000 a 2 000 casos) o de ciertos serotipos de *C. jejuni* (como O19) en uno de cada 100 a 200 casos. Pese a la baja frecuencia de esta complicación, se calcula que las infecciones por *Campylobacter*, por su alta incidencia, pueden desencadenar 20-40% de todos los casos de síndrome de Guillain-Barré. La presencia de lipopolisacáridos sialilados en cepas de *C. yeyuni* es una forma de simulación molecular que favorece el reconocimiento autoinmunitario de las moléculas sialiladas en la superficie celular de los axones. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (*enfermedad de cadena α*), una modalidad de linfoma que se origina en el tejido linfoide de la mucosa del intestino delgado, se ha vinculado con *C. jejuni*; el tratamiento antimicrobiano produce mejoría clínica notable.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con enteritis por *Campylobacter*, el recuento de leucocitos periféricos refleja la gravedad del proceso inflamatorio. Además, las heces contienen leucocitos o eritrocitos en casi todos los pacientes infectados que solicitan atención médica en Estados Unidos. Los frotis fecales se deben analizar con tinción de Gram o de Wright en todos los casos sospechosos. Cuando se sospeche un diagnóstico de enteritis por *Campylobacter* por los datos de diarrea inflamatoria (fiebre, leucocitos fecales), el médico puede solicitar al laboratorio que intente la observación directa de los microorganismos con su característica forma vibrioide mediante análisis microscópico directo de las heces con tinción de Gram o que utilice microscopio de contraste de fases o de campo oscuro para observar la carac-

Biblioteca Médica Virtual

terística movilidad en "saeta" de este microorganismo. La confirmación del diagnóstico de la infección por *Campylobacter* se basa en el aislamiento de la bacteria en los cultivos de heces, sangre u otra ubicación. Deben utilizarse medios específicos para *Campylobacter* cuando se cultiven heces de todos los pacientes que presenten diarrea inflamatoria o sanguinolenta. Como todas las especies de *Campylobacter* son difíciles de cultivar, no pueden aislarse si no se utilizan medios de cultivo selectivos u otro tipo de técnicas selectivas. La falta de aislamiento de *Campylobacter* en el cultivo fecal no descarta su presencia. Aunque el cultivo se mantiene como el estándar de referencia para el diagnóstico, las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en tiempo real específica por especies parece más sensible que el cultivo; aunque las técnicas de PCR pueden detectar bacterias no viables, ahora se usan con frecuencia para diagnosticar la infección por *Campylobacter* y otras bacterias entéricas en laboratorios de microbiología clínica. En Estados Unidos, la detección de estos organismos en las heces casi siempre implica infección activa o reciente. En cambio, *Campylobacter sputorum* y otros microorganismos relacionados que se encuentran en la cavidad bucal son comensales que muy pocas veces tienen importancia patógena. Debido a los niveles bajos de actividad metabólica del *Campylobacter* en los medios habituales de cultivo de sangre, es difícil detectar bacteriemia por dicho microorganismo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas de la enteritis por *Campylobacter* no son lo bastante específicos como para diferenciar esta enfermedad de la producida por *Salmonella, Shigella* o *Yersinia*, entre otros microorganismos patógenos. La combinación de fiebre y leucocitos o eritrocitos en las heces indica diarrea inflamatoria; el diagnóstico definitivo depende del cultivo o de la demostración de los microorganismos característicos en los frotis fecales teñidos. De modo similar, la enfermedad extraintestinal por *Campylobacter* se diagnostica también por el cultivo. La infección por dicho microorganismo debe sospecharse en todos los casos de aborto séptico y en la infección por *C. fetus* en pacientes con tromboflebitis séptica. Es importante recordar lo siguiente: 1) la enteritis por *Campylobacter* puede imitar una colitis ulcerosa o una enfermedad de Crohn; 2) la enteritis por *Campylobacter* es mucho más frecuente que cualquiera de estos dos últimos trastornos (sobre todo en los adultos jóvenes) y 3) la biopsia a veces no permite distinguir estas entidades patológicas. Por eso, el diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria no debe establecerse hasta descartar una infección por *Campylobacter*, sobre todo en personas con antecedentes de viajes al extranjero, contacto intenso con animales, inmunodeficiencia o prácticas que supongan un gran riesgo de contagio.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Campylobacter*

La administración de líquidos y electrólitos es una parte central del tratamiento de las enfermedades diarreicas (cap. 128). No todos los pacientes con enteritis por *Campylobacter* obtienen un beneficio evidente con el tratamiento antimicrobiano específico. Las indicaciones de tratamiento comprenden fiebre alta, diarrea sanguinolenta, diarrea intensa, persistencia de ésta durante >1 semana y empeoramiento de los síntomas. El régimen de elección es un curso de 3 días de azitromicina (500 mg c/24 h). También puede usarse un régimen de 1 día de azitromicina (1 g administrado en dos tabletas de 500 mg). Los regímenes alternativos para adultos consisten en fluoroquinolonas: ciprofloxacina (500 mg VO c/12 h por 3 días) o levofloxacina (750 mg c/24 h por 3 días). Sin embargo, la resistencia a esta clase de fármacos y a las tetraciclinas es sustancial; cerca del 27% de los aislados humanos de *Campylobacter* en Estados Unidos en 2014 era resistente a ciprofloxacina. Como la resistencia a los macrólidos suele ser mucho menos común (<10%), estos fármacos son los preferidos para el tratamiento empírico. Los pacientes infectados con cepas resistentes a antibióticos se encuentran en alto riesgo de un desenlace adverso. No se recomienda la administración de antiperistálticos, ya que pueden prolongar la duración de los síntomas, además se han vinculado con megacolon tóxico y casos de muerte. Hay que señalar que *C. jejuni* y *C. coli* son resistentes a trimetoprim y antibióticos β lactámicos, incluidas la penicilina y la mayoría de las cefalosporinas.

Para pacientes con trastornos inmunosupresores y enteritis no complicada por *C. jejuni*, la duración del tratamiento debe prolongarse de 7 a 14 días. Para infecciones sistémicas, el tratamiento con un carbapenémico (imipenem, 500 mg IV c/6 h, o meropenem 1-2 g IV c/8 h) debe iniciarse de forma empírica; siempre deben realizarse pruebas de susceptibilidad. En caso de enfermedad potencialmente mortal, puede agregarse gentamicina (1.0-1.7 mg/kg IV c/8 h después de una dosis inicial de 1.5-2 mg/kg). En ausencia de compromiso endovascular, el tratamiento para infecciones sistémicas debe administrarse durante 7 a 14 días. En los hospedadores inmunodeprimidos con infección sistémica por *C. fetus* y en los pacientes con infecciones endovasculares, suele ser necesario un tratamiento prolongado (de hasta 4 semanas). Para infecciones recidivantes en hospedadores con inmunodepresión, a veces es necesario el tratamiento profiláctico de por vida.

PRONÓSTICO

Casi todos los individuos se recuperan por completo de la enteritis por *Campylobacter*, ya sea de manera espontánea o con el tratamiento antimicrobiano. Las pocas muertes notificadas tal vez se deban a hipovolemia. Como se indicó antes, algunos pacientes padecen artritis reactiva o síndrome de Guillain-Barré o sus variantes. La infección sistémica por *C. fetus* es mortal con mucho mayor frecuencia que la debida a especies relacionadas; esta mortalidad más alta refleja en parte las características de la población afectada. El pronóstico depende de la rapidez con la que se inicie el tratamiento. Los hospedadores sanos suelen sobrevivir sin ninguna secuela a las infecciones por *C. fetus*. A menudo, los hospedadores con inmunodepresión tienen infecciones recurrentes o potencialmente mortales por diversas bacterias del género *Campylobacter*.

LECTURAS ADICIONALES

Amour C *et al.*: Epidemiology and impact of *Campylobacter* infection in children in 8 low-resource settings: Results from the MAL-ED Study. Clin Infect Dis 63:1171, 2016.

Man SM: The clinical importance of emerging *Campylobacter* species. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 8:669, 2011.

Marder EP *et al.*: Incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food and the effect of increasing use of culture-independent diagnostic tests on surveillance—Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. sites, 2013-2016. Morb Mortal Wkly Rep 66:397, 2017.

Riddle MS *et al.*: ACG clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. Am J Gastroenterol 111: 602, 2016.

Ternhag A *et al.*: A meta-analysis of the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. Clin Infect Dis 44:696, 2007.

163 Cólera y otras vibriosis

Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan

Los miembros del género *Vibrio* producen diversos síndromes infecciosos importantes. El cólera es un clásico entre ellos; es una enfermedad diarreica devastadora causada por *V. cholerae*, microorganismo causal de siete pandemias mundiales y con una repercusión relevante en los últimos dos siglos. El cólera epidémico aún constituye un problema grave de salud pública en países en desarrollo. Otras vibriosis causadas por especies alternativas del género *Vibrio* incluyen síndromes de diarrea, infección de tejidos blandos o septicemia primaria. Todas las *Vibrio* sp. son bacilos gramnegativos curvos con uno o más flagelos, muy móviles, anaerobios facultativos. En la naturaleza, suelen residir en las desembocaduras de los ríos y en las bahías con salinidad moderada de sus aguas. Estos microorganismos proliferan durante los meses de verano, cuando la temperatura del agua es >20 °C. Como es de esperar, la frecuencia de las enfermedades que producen también aumenta en los meses cálidos.

CÓLERA

DEFINICIÓN

Ésta es una enfermedad diarreica aguda que, en cuestión de horas, puede producir una deshidratación profunda y rápida, potencialmente letal. Ade-

Biblioteca Médica Virtual

más, el *cólera grave* (la variedad más intensa) es una enfermedad temible, sobre todo cuando se manifiesta de manera epidémica. Por fortuna, la reposición inmediata y radical de líquidos; las medidas de apoyo reducen la alta mortalidad descrita de manera tradicional en esta enfermedad. En ocasiones, el término *cólera* se ha aplicado a cualquier cuadro diarreico secretor, con deshidratación grave, de origen infeccioso o no, pero hoy en día se refiere precisamente a la enfermedad causada por *V. cholerae* serogrupo O1 u O139, es decir, los que pueden causar epidemias.

MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

V. cholerae sp. se subdividen en más de 200 serogrupos con base en los determinantes de carbohidratos, que poseen sus antígenos O lipopolisacáridos (LPS, *lipopolysaccharide*). Aunque algunos serogrupos no-O1 de *V. cholerae* (cepas que no se aglutinan en el antisuero contra el antígeno del grupo O1) han causado brotes esporádicos de diarrea, hasta el surgimiento del serogrupo O139 en 1992 (véase más adelante), el serogrupo 01 era la única causa del cólera epidémico. Se han definido dos biotipos de *V. cholerae* O1, el clásico y el El Tor, cada uno subdividido en dos tipos serológicos (serotipos), llamados *Inaba* y *Ogawa*.

El hábitat natural de *V. cholerae* es el agua salada de la costa y los estuarios salobres, donde el microorganismo vive en estrecha vinculación con el plancton. *V. cholerae* también habita en el agua dulce en presencia de nutrientes suficientes y calor. Los seres humanos se infectan de forma accidental, pero una vez ocurrida la infección, pueden actuar como vehículos de diseminación de la enfermedad. La ingestión de agua contaminada por las heces humanas infectadas constituye la vía más común de adquisición de *V. cholerae*. El consumo de alimentos contaminados también contribuye a su propagación. No se conoce ningún reservorio animal. La dosis infecciosa es relativamente alta, pero disminuye mucho en sujetos con hipoclorhidria y en los que utilizan antiácidos o cuando el pH gástrico es neutralizado por alimentos. En regiones endémicas, el cólera es por lo regular una enfermedad pediátrica, pero cuando se ha introducido a una población, afecta a niños y adultos por igual. En zonas endémicas, el número de casos de la enfermedad suele llegar a su máximo en las "estaciones de cólera", los cuales surgen al haber temperaturas altas, precipitación pluvial abundante e inundaciones, pero el cólera aparece durante todo el año. Por razones no explicadas, el pertenecer al grupo sanguíneo ABO influye de modo notable en la susceptibilidad a padecer cólera; las personas con el tipo O están expuestas al máximo riesgo de enfermedad grave, si se infectan, en tanto que el riesgo de menor grado lo muestran quienes tienen el tipo AB.

El cólera es una enfermedad nativa del delta del río Ganges en el subcontinente indio. Desde 1817 se han identificado siete pandemias; la última (la primera fue causada por el biotipo El Tor) comenzó en 1961 en Indonesia y se propagó por toda Asia conforme *V. cholerae* El Tor desplazó al biotipo clásico epidémico que se consideraba la causa de las seis pandemias previas. Al inicio de la década de 1970, el cólera por el biotipo El Tor irrumpió en África y ocasionó graves epidemias antes de transformarse en un problema endémico persistente. En la actualidad, >40% de los casos de cólera informados cada año a la Organización Mundial de la Salud (OMS) proviene de África, >35% de Asia y >20% de América **(fig. 163-1)**, pero la magnitud y distribución reales del cólera se desconocen porque el diagnóstico a menudo es sindromático y porque muchos países con cólera endémico no reportan esta enfermedad a la OMS. Es posible que cada año se produzcan >2 a 3 millones de casos de cólera (de los cuales, 200 000 son informados a la OMS); de esos, más de 50 000 a 100 000 culminan en fallecimientos anuales (de los cuales, <2 000 son notificados a dicha organización).

Después de que por más de un siglo no se identificaron casos de cólera en Latinoamérica, en 1991 surgió la pandemia que incluyó Centroamérica y Sudamérica. Al inicio atacó de modo rápido y abrumador a millones de personas, pero luego disminuyó de forma notable en dichas regiones. En 2010 hubo un brote serio de cólera en Haití, país sin antecedentes de esta enfermedad. Varias líneas de evidencia indican que el cólera probablemente fue introducido a Haití por las fuerzas de seguridad de las Naciones Unidas provenientes de Asia, lo que sugiere que quizá los portadores asintomáticos de *V. cholerae* son importantes para la transmisión a través de grandes distancias. Hasta la fecha, este brote ha enfermado a más de 800 000 personas, lo que ha resultado en miles de muertes. La historia reciente del cólera se caracteriza por este tipo de brotes graves, principalmente entre los individuos de escasos recursos o las poblaciones desplazadas. A menudo son precipitadas por la guerra u otras circunstancias que provocan la disminución de las medidas de salud pública. Ha ocurrido así en los campos de refugiados ruandeses establecidos en 1994 alrededor de Goma, Zaire; en 2008-2009 en Zimbabue; en 2005 en Sudán del Sur y la República Democrática del Congo, y en 2017 en Yemen.

A lo largo de la costa del golfo estadounidense de Lousiana y Texas se han observado algunas infecciones endémicas esporádicas por cepas O1 *V. cholerae* ligadas a las cepas de la séptima pandemia. Estas infecciones se relacionan con el consumo de mariscos locales contaminados. En ocasiones se han observado algunos casos en regiones lejanas de Estados Unidos de la costa del Golfo vinculadas con mariscos transportados en barco.

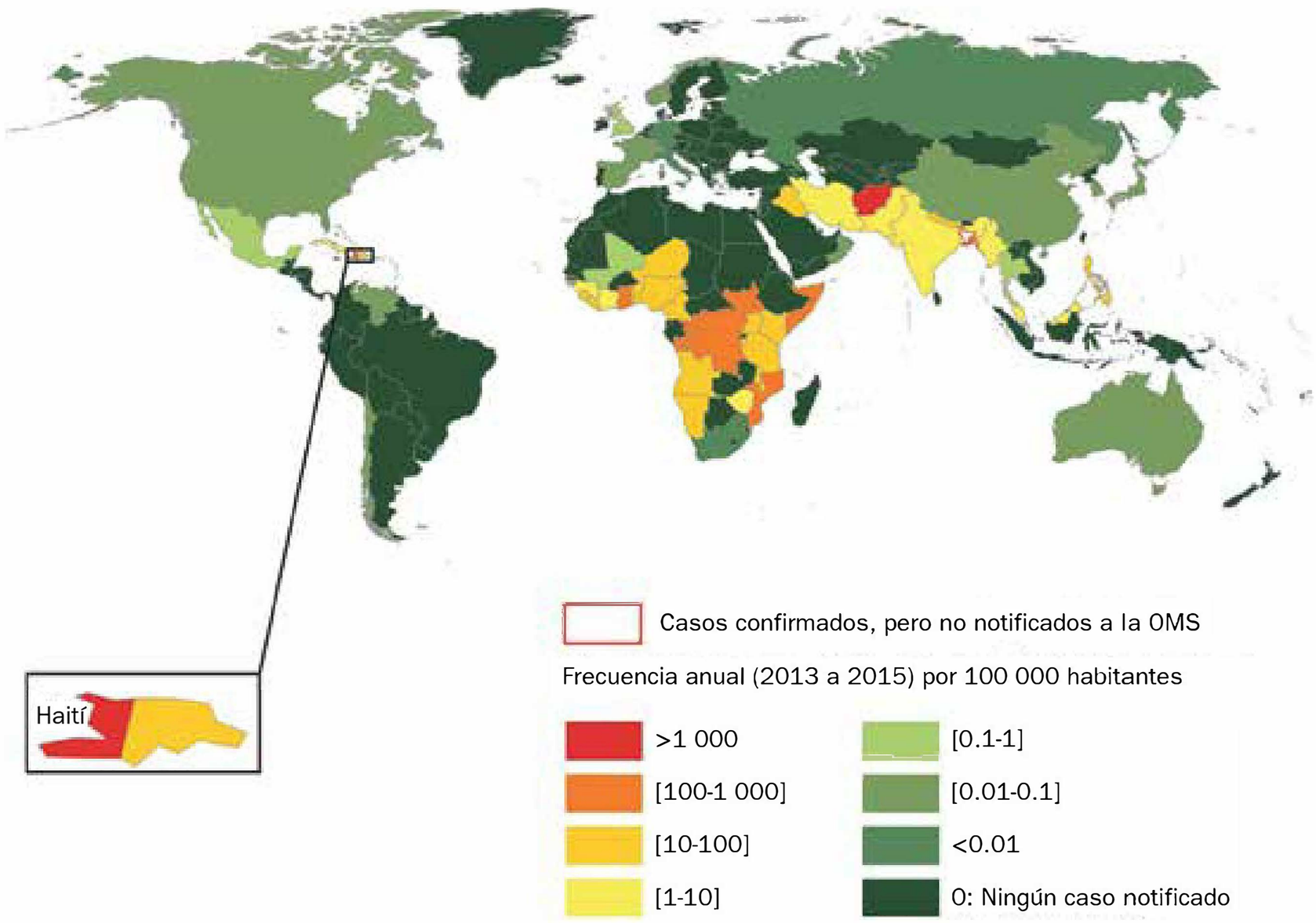


FIGURA 163-1 Distribución mundial del cólera en 2013-2015. OMS, Organización Mundial de la Salud. *(Con autorización y por cortesía de los doctores M. y R. Piarroux, Université de la Méditerranée, Francia; mapa generado con Philcarto [http://philcarto.free.fr].)*

Biblioteca Médica Virtual

En octubre de 1992, en la región sureste de la India, un nuevo serogrupo O139 causó un brote a gran escala. Dicho microorganismo, al parecer, deriva de El Tor O1, pero posee LPS diferente y una cápsula de polisacárido con antígeno O, relacionado desde el punto de vista inmunitario. (Los microorganismos O1 no están encapsulados.) Después de propagarse al principio en 11 países de Asia, de nuevo *V. cholerae* O139 ha sido sustituido en gran medida por cepas de O1. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad generadas por *V. cholerae* O139 son idénticas a las del cólera por O1. Sin embargo, la inmunidad contra una variedad no protege contra los efectos de la otra.

PATOGENIA

En el análisis final, el cólera es una enfermedad mediada por toxinas. La diarrea líquida característica, es producida por la toxina del cólera, potente enterotoxina proteínica elaborada por el vibrión homónimo en el intestino delgado. La fimbria corregulada por toxina (TCP, *toxin-coregulated pilus*) tiene tal denominación porque su síntesis es modulada en paralelo a la de la toxina del cólera y es esencial para que dicho vibrión sobreviva y se multiplique (colonice) en el intestino delgado. La toxina del cólera, la TCP y otros factores de virulencia son regulados de manera coordinada por ToxR, proteína que modula la expresión de los genes que codifican los factores de virulencia en respuesta a señales del entorno, por medio de una cascada de proteínas reguladoras. Otros procesos moduladores más, que incluyen respuestas bacterianas al número de bacterias (población) (fenómeno conocido como *percepción del quórum*) controlan la virulencia de *V. cholerae.*

Una vez establecido en el intestino delgado del ser humano, el vibrión genera la toxina del cólera, la cual consiste en la fracción monomérica enzimática (subunidad A) y la fracción de unión pentamérica (subunidad B). Esta última se une al ganglióside GM_1, un receptor glucolipídico de la superficie de las células epiteliales para la toxina; esta unión hace posible la liberación de la subunidad A al citosol. La subunidad A activada (A_1) transfiere de una manera irreversible la ADP-ribosa desde el dinucleótido de nicotinamida y adenina a la proteína específica de esta subunidad, que es el componente regulador de la adenilato ciclasa unida a la trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*). La proteína G ribosilada por difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*) regula al alza la actividad de la ciclasa de adenilato; el resultado es la acumulación intracelular de concentraciones elevadas de monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico. Por su parte, el AMP cíclico inhibe el sistema de entrada de sodio de las células de las vellosidades y activa el sistema de salida de cloruro en las células de las criptas, lo cual determina la acumulación de cloruro sódico dentro de la luz intestinal. Como el agua se mueve pasivamente para mantener la osmolalidad, un líquido isotónico se acumula en la luz del intestino. Cuando el volumen de dicho líquido supera la capacidad de resorción del resto del intestino, se produce una diarrea líquida. Si no se sustituyen de manera suficiente los líquidos y los electrólitos perdidos, se instaura el estado de choque (a causa de la deshidratación tan profunda) y la acidosis (por la pérdida de bicarbonato). Aunque la alteración de la vía de la adenilato ciclasa es el mecanismo principal por el que la toxina del cólera causa la secreción excesiva de líquido, esta toxina también intensifica la secreción intestinal a través de las prostaglandinas y los receptores neurales para histamina.

El genoma de *V. cholerae* comprende dos cromosomas circulares. La transferencia génica lateral ha intervenido de manera decisiva en la evolución de *V. cholerae* epidémico. Los genes que codifican la toxina de cólera (*ctxAB*) forman parte del genoma de un bacteriófago denominado CTXΦ. El receptor de este fago sobre la superficie de *V. cholerae* es el TCP, factor esencial para la colonización entérica. Como *ctxAB* forma parte de un elemento genético móvil (CTXΦ), la transferencia horizontal del fago puede ser la causa de la aparición de nuevos serogrupos toxígenos de *V. cholerae*. Muchos de los otros genes importantes para la patogenia de *V. cholerae*, incluidos los que codifican la biosíntesis de TCP y los factores accesorios de colonización, además de los que regulan la expresión del gen de virulencia, se aglomeran en la isla de patogenia de *V. cholerae*. En otras bacterias patógenas, también se observan agrupamientos similares de genes de la virulencia. Parece que estas islas de patogenicidad se adquieren a través de una transferencia génica horizontal. *V. cholerae* O139 probablemente proviene de la cepa EL Tor O1 que adquirió los genes para la síntesis del antígeno O139 por transferencia génica horizontal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas infectadas por *V. cholerae* O1 u O139 muestran manifestaciones clínicas muy diversas. Algunas no tienen síntomas o presentan sólo diarrea leve; otras tienen como cuadro clínico inicial diarrea explosiva y mortal, que comienza de forma repentina (*cholera gravis*). No se conoce en detalle la explicación de los signos y los síntomas tan diversos, pero incluyen el nivel de inmunidad preexistente, el tipo de sangre y el estado nutricional. En la persona no inmune, después de un periodo de incubación de 24 a 48 h, la enfermedad comienza de modo característico con diarrea líquida e indolora de inicio repentino, que puede tornarse abundante en muy corto plazo. Los sujetos suelen vomitar. En los casos más graves, el volumen fecal supera 250 mL/kg en las primeras 24 h. Si no se sustituyen los líquidos y los electrólitos, el enfermo sufre un choque hipovolémico y fallece. En general, no ocurre fiebre. Los calambres originados por los trastornos electrolíticos son frecuentes. Las heces tienen una apariencia característica: un líquido no biliar, gris, un poco turbio con partículas de moco, sin sangre y con mal olor, pero benigno. Se ha aplicado el apodo de heces en "agua de arroz" por su semejanza con el agua en la que se ha lavado este grano **(fig. 163-2)**. Los síntomas clínicos son paralelos a la reducción de volumen: cuando la pérdida alcanza <5% del peso corporal normal, aparece sed; si la pérdida es de 5 a 10%, se observa hipotensión postural, debilidad, taquicardia y disminución de la turgencia cutánea; a >10%, se observa oliguria, pulsos débiles o ausentes, hundimiento de los globos oculares (y en los lactantes de las fontanelas), fruncimiento de la piel ("piel de lavanderas"), somnolencia y coma. Las complicaciones derivan de manera exclusiva de los efectos de la pérdida de volumen y electrólitos y comprenden, entre otros, insuficiencia renal consecutiva a necrosis tubular aguda. Por tanto, las complicaciones se evitan con la administración de líquidos y electrólitos, con lo cual se limita el proceso, que desaparece en unos pocos días.

Los datos de laboratorio suelen revelar una elevación del hematócrito (por hemoconcentración) en enfermos sin anemia, leucocitosis neutrofílica leve, incrementos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina compatibles con hiperazoemia prerrenal; concentraciones de sodio, potasio y cloruro normales; bicarbonato reducido de modo considerable (<15 mmol/L) y una elevación del desequilibrio aniónico (por aumento simultáneo de lactato, proteínas y fosfatos del suero). El pH en sangre arterial suele ser bajo (alrededor de 7.2).

DIAGNÓSTICO

Se sospecha cólera cuando un paciente ≥5 años de edad presenta diarrea líquida aguda en una región donde prevalece esta enfermedad o cuando tiene deshidratación pronunciada o muere por una diarrea líquida aguda, incluso en una región donde no hay cólera. La sospecha clínica de cólera se confirma al identificar *V. cholerae* en las heces; no obstante, se solicita de forma específica la búsqueda de este microorganismo. En manos expertas, se puede detectar de modo directo con el microscopio de campo oscuro en las preparaciones en fresco de heces recientes; es posible precisar el serotipo por inmovilización con antisueros específicos. El aislamiento



FIGURA 163-2 Heces en "agua de arroz" en el cólera. Se identifica el moco flotante y el aspecto grisáceo acuoso. *(Con autorización y por cortesía del Dr. A. S. G. Faruque, Internacional Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka.)*

Biblioteca Médica Virtual

del microorganismo en el laboratorio necesita la utilización de un medio selectivo como el de agar taurocolato-telurita-gelatina (TTG, *taurocholate-tellurite-gelatin*) o agar con tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa (TCBS, *thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose*). Si se prevé que las maniobras de preparación serán muy lentas y tardías, cabe utilizar el medio de transporte Carey-Blair, el medio enriquecido con agua peptonada-alcalinos o ambos tipos de medios. En áreas endémicas, a menudo no es necesaria la confirmación ni la caracterización bioquímica, si bien esto es útil en sitios en que *V. cholerae* es un microorganismo poco común. Los métodos bioquímicos y microbiológicos corrientes para estudio de enterobacterias bastan para identificar *V. cholerae*. Todos los vibriones son oxidasa positivos. En la actualidad, están disponibles tiras para detección de antígeno del cólera, para utilizar en el campo o en sitios sin instalaciones de laboratorio.

TRATAMIENTO

Cólera

La persona muere de cólera por choque hipovolémico; por tanto es indispensable proporcionar tratamiento con líquidos y otras medidas de apoyo. Con base en el nivel de deshidratación **(cuadro 163-1)** y en la edad y el peso del enfermo, tiene prioridad recuperar con rapidez la euvolemia y, a partir de ese momento, conservar la hidratación adecuada para sustituir las pérdidas de líquidos constantes **(cuadro 163-2)**. La administración de soluciones de rehidratación oral (ORS, *oral rehydration solution*) aprovecha los mecanismos del transporte conjunto de hexosa-Na^+ para desplazar el sodio ionizado a través de la mucosa intestinal junto con una molécula de transporte activo, como la de glucosa (o galactosa). Al Na^+ le siguen el Cl^- y el agua. Dicho mecanismo de transporte permanece intacto incluso en la fase en que es activa la toxina del cólera. Es posible elaborar ORS al agregar agua potable a bolsitas preempacadas que contengan sales y azúcar o al agregar media cucharadita cafetera de sal de mesa y seis cucharadas soperas de azúcar de caña a 1 L de agua potable. Se debe fomentar el consumo de potasio en plátanos o agua de coco verde. Se cuenta con diversas presentaciones de ORS y, hoy en día, la OMS recomienda ORS de "baja osmolaridad" para tratar a personas con diarrea deshidratante por cualquier causa **(cuadro 163-3)**. Si es posible contar con ORS a base de arroz, se considera que es mejor que la ORS corriente en el tratamiento del cólera. En personas que no pueden ingerir líquidos, es posible administrar ORS a través de una sonda nasogástrica; sin embargo, el tratamiento óptimo de sujetos con deshidratación profunda incluye proporcionar soluciones y electrólitos por vía intravenosa (IV). En este grupo es frecuente que haya acidosis profunda (pH <7.2); la solución de Ringer con lactato es la más indicada entre los productos comerciales **(cuadro 163-4)**. Es importante utilizar dicha solución y agregar complementos de potasio, de preferencia por vía oral. El déficit total de líquidos en personas con deshidratación profunda (>10% del peso corporal) puede ser sustituido de forma segura en las primeras 3 a 4 h de tratamiento y, de esa cantidad, la mitad se sustituye en la primera hora. Con frecuencia ocurren calambres musculares y tetania transitorios. Luego, en general se prosigue con el tratamiento oral, en el cual se intenta aportar igual cantidad de líquidos que los excretados. Sin embargo, los enfermos con diarrea abundante continua quizá requieran tratamiento intravenoso prolongado para compensar las pérdidas de líquido por el tubo digestivo. Puede ocurrir hipopotasemia grave, pero ésta responde a los complementos de potasio intravenosos o ingeridos. Cuando no existe un equipo apropiado para vigilar la evolución del enfermo, la rehidratación oral y la administración de complementos de potasio orales resultan más seguros que el tratamiento intravenoso.

Aunque no es necesario para la curación, el uso de antibióticos a los que el microorganismo sea sensible reduce la duración y el volumen de las pérdidas hídricas, además de apresurar la eliminación de patógenos por las heces. Por tanto, se administran antibióticos complementarios a los pacientes con deshidratación moderada o notable por cólera. En muchas regiones los fármacos de elección son los macrólidos como eritromicina (adultos, 250 mg VO c/6 h por 3 días; niños, 12.5 mg/kg/dosis c/6 h por 3 días) o azitromicina (adultos, 1 g VO en dosis única; niños, 20 mg/kg VO una sola dosis). La resistencia gradual a las tetraciclinas es mundial; no obstante, en las regiones donde se confirma la sensibilidad, se pueden utilizar tetraciclinas (adultos sin embarazo, 500 mg VO c/6 h durante 3 días; niños >8 años de edad, 12.5/kg/dosis c/6 h durante 3 días) o doxiciclina (adultos sin embarazo 300 mg VO dosis única; niños >8 años dosis única de 4 a 6 mg/kg de peso). También

CUADRO 163-1 Valoración del grado de deshidratación en enfermos de cólera

GRADO DE DESHIDRATACIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Ninguno o leve, pero presencia de diarrea	Sed en algunos casos; <5% de pérdida del peso corporal total
Moderado	Sed, hipotensión postural, debilidad, taquicardia, disminución de la turgencia cutánea, sequedad de boca y lengua, no hay lágrimas: 5-10% de pérdida del peso corporal total
Grave	Sujeto inconsciente, con letargia o "laxitud"; pulso débil o ausencia del mismo; imposibilidad de beber; ojos hundidos en las órbitas (y en los lactantes, fontanelas hundidas); >10% de pérdida del peso corporal total

CUADRO 163-2 Tratamiento del cólera, con base en el grado de deshidratación[a]

GRADO DE DESHIDRATACIÓN Y EDAD DEL PACIENTE (PESO)	TRATAMIENTO[b]
Ninguno o leve, pero hay diarrea[c]	
<2 años	Un cuarto a media taza (50 a 100 mL) de ORS hasta un máximo de 0.5 L/día
2-9 años	Media a 1 taza (100 a 200 mL) de ORS, hasta un máximo de 1 L/día
≥10 años	Todo el volumen de ORS que se desee hasta un máximo de 2 L/día
Moderado[c,d]	
<4 meses (<5 kg)	200-400 mL de ORS
4-11 meses (5 a <8 kg)	400-600 mL de ORS
12-23 meses (8 a <11 kg)	600-800 mL de ORS
2-4 años (11 a <16 kg)	800-1 200 mL de ORS
5-14 años (16 a <30 kg)	1 200-2 200 mL de ORS
≥15 años (≥30 kg)	2 200-4 000 mL de ORS
Grave[c]	
Todas las edades y todos los pesos	Sustitución de líquidos IV con solución de Ringer con lactato (o, si no está disponible, con solución fisiológica). Administrar 100 mL/kg durante las primeras 3 h (o las primeras 6 h en niños <12 meses de edad). Iniciar con rapidez y luego reducir la velocidad. Administrar un total de 200 mL/kg en las primeras 24 h. Continuar hasta que el paciente despierte, pueda ingerir soluciones por vía oral y el pulso ya no se encuentre débil

[a] Adaptado de la OMS: primeros pasos para manejar un brote de diarrea aguda. Global Task Force on Cholera Control, 2009 (actualizado en 2010; www.who.int/cholera/publications/firststeps/en/).
[b] Continuar la alimentación normal durante el tratamiento.
[c] Revalorar con regularidad; vigilar el volumen de las evacuaciones y el vómito.
[d] Los volúmenes de ORS mencionados se deben administrar en las primeras 4 h.
ORS, solución para rehidratación oral.

CUADRO 163-3 Composición de la solución para hidratación oral (ORS) con menor osmolaridad de la OMS[a,b]

CONSTITUTIVO	CONCENTRACIÓN, MMOL/L
Na^+	75
K^+	20
Cl^-	65
Citrato[c]	10
Glucosa	75
Osmolaridad total	245

[a] Contiene (por sobre para agregar a 1 L de agua potable): NaCl, 2.6 g; $Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$, 2.9 g; KCl, 1.5 g y glucosa (anhidra), 13.5 g.
[b] Si no se cuenta con ORS preempacado, se puede recurrir a otro preparado casero sencillo al combinar 3.5 g (media cucharadita cafetera) de cloruro de sodio con 50 g de cereal precocido de arroz o 50 g o seis cucharadas soperas de azúcar corriente (sacarosa) en 1 L de agua potable. En ese caso, habrá que aportar por separado el potasio (es decir, el que se encuentra en el jugo de naranja o el agua de coco verde).
[c] Citrato, 10 mmol/L, que proporciona 30 mmol/L de HCO_3.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 163-4 Composición electrolítica de las heces del cólera y la solución de rehidratación intravenosa

SUSTANCIA	CONCENTRACIÓN, MMOL/L			
	NA^+	K^+	CL^-	BASE
Heces				
Adulto	135	15	100	45
Niño	100	25	90	30
Ringer con lactato	130	4[a]	109	28

[a] Se requieren complementos de potasio, de preferencia por VO, para compensar las pérdidas habituales de potasio en las heces.

se ha notificado de una resistencia mayor a las fluoroquinolonas, pero en las áreas donde se confirma que el microorganismo es sensible se puede utilizar alguna fluoroquinolona como ciprofloxacina (adultos, 500 mg c/12 h por 3 días; niños, 15 mg/kg c/ 12 h por 3 días). La administración oral de zinc complementario se relaciona con un menor volumen y gravedad de la diarrea en niños pequeños, incluidos aquellos con cólera. Los niños <6 meses de edad con cólera deben ser tratados con 10 mg de zinc diario durante 10 días; los niños de 6 a <60 meses, con 20 mg de zinc oral diario durante 10 días.

PROFILAXIS

El abastecimiento de agua limpia, las instalaciones sanitarias higiénicas para la eliminación de las heces, la mejoría del estado de nutrición y las normas de higiene en la preparación y conservación de alimentos en el hogar podrían reducir de forma considerable la incidencia del cólera. Además, se deben tomar las precauciones necesarias para evitar la diseminación del cólera desde personas infectadas y potencialmente asintomáticas de regiones endémicas a regiones no endémicas del mundo (como probablemente fue el caso del brote en Haití; véase antes Microbiología y epidemiología).

En las últimas décadas, gran parte de los esfuerzos se ha destinado a desarrollar una vacuna eficaz contra el cólera, con especial atención a las cepas para la vacuna oral. En un esfuerzo para mejorar al máximo la respuesta de la mucosa, se crearon dos tipos de vacunas orales: unas con virus muertos y otras con virus vivos atenuados. Actualmente la OMS preautorizó dos vacunas orales contra el cólera a base de virus muertos; se encuentran disponibles en todo el mundo. BivWC (Shanchol™; Shantha Biotechnics, Hyderabad, India) contiene varios biotipos y serotipos de *V. cholerae* O1 y *V. cholerae* O139 sin la subunidad B complementaria de la toxina del cólera. En Corea del Sur se produce una vacuna relacionada (Euvichol™; Eubiologics, Seúl). WC-rBS (Dukoral®; Valneva, Lyon, Francia) contiene varios biotipos y serotipos de *V. cholerae* O1 complementados con 1 mg de la subunidad B de la toxina del cólera recombinante por dosis. Estas vacunas se administran en dos o tres dosis a intervalos de 14 días. Confieren una protección aproximada de 60-85% los primeros meses. Se recomienda administrar refuerzos de WC-rBS 2 años después en las personas ≥6 años de edad y 6 meses después en los niños de 2 a 5 años de edad. Para la BivWC, creada en fecha reciente, no existen recomendaciones en cuanto a los refuerzos. No obstante, la BivWC confirió casi 60% de protección a 5 años entre los receptores de todas las edades en un estudio llevado a cabo en Calcuta, India; en los niños ≤5 años de edad, la protección fue de 40%. Los modelos pronostican inmunidad en masa considerable cuando la cobertura de la vacunación es >50%. Se han administrado vacunas con microorganismos muertos sin peligro en poblaciones con un índice elevado de VIH.

También están en desarrollo vacunas orales con virus vivos atenuados de *V. cholerae* O1. Estas cepas tienen en común la ausencia de genes que codifican la toxina del cólera. Una de estas vacunas, CVD 103-HgR (Vaxchora™; PaxVax, Redwood City, CA), fue aprobada en 2016 por la U.S. Food and Drug Administration para uso en viajeros a regiones endémicas para el cólera. La vacuna tuvo eficacia del 90 y 80% contra el cólera grave después de la infección experimental en voluntarios estadounidenses 10 y 90 días después de la vacunación, de forma respectiva. Vaxchora está aprobada para uso en adultos entre 18 a 64 años de edad; por ahora no hay recomendaciones sobre el momento o la necesidad de vacunaciones de refuerzo. En otra vacuna con microorganismos vivos atenuados se prepararon cepas con *V. cholerae* El Tor y O139 y se probaron en estudios con voluntarios. Una ventaja de las vacunas vivas atenuadas contra el cólera es que pueden inducir protección después de una sola dosis oral; la evaluación de regímenes de dosis única de vacunas orales muertas para el cólera está en proceso. Asimismo, se están elaborando vacunas conjugadas y de subunidades contra el cólera. Al reconocer que quizá transcurran décadas antes de que las poblaciones con mayor riesgo de padecer cólera gocen de una higiene adecuada y un sistema seguro de distribución de agua, la OMS recomienda incorporar vacuna anti-cólera a las demás estrategias y ha establecido un centro de acopio internacional de vacuna contra el cólera a base de microorganismos muertos, para ayudar durante los brotes. Se liberó un millón de dosis de la vacuna oral a base de microorganismos muertos de cólera de esta reserva para su uso en Haití después del huracán Matthew en 2016. Desde su introducción en 2017, se han liberado más de cinco millones de dosis de vacuna contra el cólera de la reserva mundial.

OTRAS ESPECIES DE VIBRIONES

El género *Vibrio* incluye algunos patógenos para el ser humano que no causan cólera. Los vibriones no coléricos, que abundan en aguas costeras de todo el mundo, pueden alcanzar un número importante en los tejidos de moluscos que se alimentan por medio de filtros. Como resultado, los seres humanos se infectan a menudo después de ingerir agua de mar o crustáceos crudos o mal cocidos **(cuadro 163-5)**. En cultivos en agar de sangre o medio de MacConkey, es posible identificar a muchos de los vibriones no coléricos, ya que ambos contienen suficiente cloruro de sodio como para favorecer la proliferación de estas especies halófilas. En el laboratorio de microbiología, es posible diferenciar especies de los vibriones mencionados por medio de métodos bioquímicos corrientes. De tales microorganismos, los más importantes son *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus*.

Los dos grandes tipos de síndromes que ocasionan las especies de vibriones analizadas antes son las enfermedades del tubo digestivo (causadas por *V. parahaemolyticus*, *V. cholerae* no O1/O139, *V. mimicus*, *V. fluvialis*, *V. hollisae* y *V. furnissii*) e infecciones de tejidos blandos (originadas por *V. vulnificus*, *V. alginolyticus* y *V. damselae*). *Vibrio vulnificus* también causa septicemia primaria en algunos individuos inmunodeprimidos.

ESPECIES RELACIONADAS PREDOMINANTEMENTE CON TRASTORNOS DEL TUBO DIGESTIVO

V. parahaemolyticus Diseminado en ambientes marinos, el *V. parahaemolyticus* halofílico es la principal causa bacteriana de enteritis por alimentos marinos en todo el mundo. En un principio, se pensó que dicha especie intervino en la enteritis en Japón en 1953 y, según un estudio, originó 24% de los casos notificados, tasa que tal vez provino de la ingestión de mariscos crudos en tal país. En Estados Unidos, los brotes de un origen común de diarrea causados por tal microorganismo fueron atribuidos al consumo de mariscos mal cocidos o con manipulación

CUADRO 163-5 Características de algunos vibrios que no producen cólera

MICROORGANISMO	VEHÍCULO O ACTIVIDAD	HOSPEDADOR EN RIESGO	SÍNDROME
V. parahaemolyticus	Marisco, agua de mar	Normal	Gastroenteritis
	Agua de mar	Normal	Infección de heridas
V. cholerae no O1/O139	Marisco, viajes	Normal	Gastroenteritis
	Agua de mar	Normal	Infección de heridas, otitis media
V. vulnificus	Marisco	Inmunodeprimida[a]	Septicemia, celulitis secundaria
	Agua de mar	Normal, Inmunodeprimida[a]	Infección de heridas, celulitis
V. alginolyticus	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, celulitis, otitis
	Agua de mar	Quemaduras, hospedadores inmunodeprimidos	Septicemia

[a] En particular, hepatopatía o hemocromatosis.

Fuente: **Cuadro 161-3** en Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition.

Biblioteca Médica Virtual

inadecuada o de otros alimentos contaminados con agua de mar. Desde mediados de la década de 1990, la incidencia de infecciones por *V. parahaemolyticus* ha aumentado en varios países, incluido Estados Unidos. Dicho incremento se puede explicar por la afección con serotipos O3:K6, O4:K68 y O1:K no tipificable, que están vinculados genéticamente entre sí. La enteropatogenia de *V. parahaemolyticus* está vinculada con su capacidad para causar hemólisis en agar de Wagatsuma (es decir, el *fenómeno de Kanagawa*) mediante una hemolisina directa termoestable (Vp-TDH). El mecanismo por el cual dicho microorganismo causa diarrea no se ha definido, pero la secuencia genómica de *V. parahaemolyticus* contiene dos sistemas de secreción de tipo III, que inyectan de manera directa proteínas bacterianas tóxicas en las células del hospedador. Es necesaria la actividad de uno de estos sistemas de secreción para la colonización intestinal y la virulencia en modelos animales. Se considera a *V. parahaemolyticus* como una posible causa en todos los casos de diarrea que se pueden relacionar, desde el punto de vista epidemiológico, con el consumo de mariscos o con el mar en sí. Es posible que la incidencia de infección por *V. parahaemolyticus* en Estados Unidos vaya en aumento; esta especie representa casi la mitad de todas las cepas aisladas de *Vibrio* informados en ese país en 2014.

Las infecciones por *V. parahaemolyticus* causan dos trastornos entéricos diferentes en su cuadro clínico inicial. El más común de éstos (que comprende casi todos los casos en Estados Unidos) se caracteriza por diarrea líquida, cólicos abdominales, náusea y vómito; en casi 25% de los pacientes se acompaña también de fiebre y escalofríos. Después de un periodo de incubación de 4 h a 4 días, aparecen los síntomas, los cuales persisten 3 días en promedio. La disentería, que es el cuadro inicial menos frecuente, se caracteriza por cólicos abdominales intensos, náusea, vómito y expulsión de heces con sangre o moco. *V. parahaemolyticus* también produce casos raros de infección de heridas y otitis, así como de otros casos de septicemia todavía más inusuales.

Muchos de los cuadros clínicos de los trastornos del tubo digestivo vinculados con *V. parahaemolyticus*, sin importar su manifestación inicial, desaparecen por sí solos. Es importante recalcar la reposición de líquidos. La función de los antibióticos es incierta, pero quizá son benéficos en los casos moderados o graves. Por lo general, se usan doxiciclina, fluoroquinolonas, macrólidos o cefalosporinas de tercera generación. Son muy infrecuentes las muertes de personas inmunocompetentes. Las infecciones graves surgen cuando hay enfermedades primarias, incluida diabetes, hepatopatía preexistente, estados de sobrecarga de hierro e inmunodepresión.

***V. cholerae* no O1/O139 (no colérico)** Los microorganismos de *V. cholerae* que no son O1/O139, heterogéneos, no se distinguen de *V. cholerae* O1 o O139 por análisis bioquímicos sistemáticos, pero tampoco muestran aglutinación con el antisuero O1 u O139. Las cepas que no son O1/O139 han ocasionado varios brotes de gastroenteritis de origen alimentario que han sido estudiados en detalle y han originado casos esporádicos de otitis media, infección de heridas y bacteriemia; las cepas de *V. cholerae* que no son del subtipo O1/O139 no causan epidemias de cólera. A semejanza de otros vibriones, *V. cholerae* no O1/O139 está distribuido ampliamente en los ambientes marinos. En muchas de estas situaciones, los casos identificados en Estados Unidos se han vinculado con el consumo de ostras (ostiones) crudas o con un viaje reciente. El amplio espectro clínico de la enfermedad diarreica causada por tales microorganismos quizá proviene de sus atributos de virulencia heterogénea propia del grupo.

En Estados Unidos, casi 50% de todos los microorganismos *V. cholerae* no O1/O139 aislados proviene de muestras de heces. El periodo habitual de incubación en caso de gastroenteritis por tales microorganismos es <2 días y el cuadro clínico dura de 2 a 7 días. El individuo puede tener abundantes defecaciones líquidas o quizá las heces se encuentren parcialmente formadas, tal vez sean menos voluminosas y muestren sangre o moco. La diarrea causa deshidratación grave. Muchos sujetos presentan cólicos abdominales, náusea, vómito y fiebre. A semejanza de los enfermos de cólera, los individuos gravemente deshidratados deben recibir soluciones orales o intravenosas; no se ha definido la utilidad de los antimicrobianos.

Las infecciones extraintestinales por *V. cholerae* no O1/O139 casi siempre aparecen después de la exposición a agua de mar, sea por motivos laborales o recreativos. Cerca de 10% de *V. cholerae* no O1/O139 aislados proviene de personas con infección de heridas o incisiones; 10%, de casos de otitis media y 20% de quienes padecen bacteriemia (la cual tiene particular tendencia a aparecer en individuos con hepatopatías). Las infecciones extraintestinales deben tratarse con antimicrobianos. Son escasos los datos para orientar la antibioticoterapia y sus dosis, pero muchas de las cepas son sensibles *in vitro* a tetraciclinas, ciprofloxacina y cefalosporinas de tercera generación.

ESPECIES QUE CAUSAN PREDOMINANTEMENTE INFECCIÓN DE TEJIDOS BLANDOS O BACTERIEMIA (Cap. 124)

V. vulnificus La infección por este microorganismo es inusual, pero es la causa más común de infecciones graves por *Vibrio* en Estados Unidos. A semejanza de muchos vibriones, este agente patógeno prolifera en los meses cálidos del verano y para multiplicarse necesita un entorno salino. En ese país, las infecciones en seres humanos suelen aparecer en los estados costeros entre mayo y octubre; afectan con mayor frecuencia a varones >40 años de edad. Se ha vinculado de manera inequívoca a *V. vulnificus* con dos síndromes diferentes: septicemia primaria, que suele afectar a individuos con alguna hepatopatía primaria, así como infección primaria de heridas e incisiones que por lo común ataca a individuos sin alguna enfermedad primaria (en latín *vulnificus* significa que "causa heridas.") Algunos autores han sugerido que *V. vulnificus* también causa gastroenteritis, independiente de otras manifestaciones clínicas. Este microorganismo posee diversos atributos de virulencia que incluyen una cápsula que le confiere resistencia a la fagocitosis y a la actividad bactericida del suero humano, así como una citolisina. La virulencia del microorganismo, que se mide como 50% de la dosis mortal en ratones, aumenta considerablemente en casos de sobrecarga de hierro; esta observación es compatible con la propensión que tiene *V. vulnificus* de infectar a las personas con hemocromatosis.

La septicemia primaria suele aparecer en individuos cirróticos o con hemocromatosis. Sin embargo, la bacteriemia por *V. vulnificus* también puede afectar a personas con trastornos hematopoyéticos o insuficiencia renal crónica; a aquellas que utilizan fármacos inmunodepresores o consumen bebidas alcohólicas o (en casos raros) a individuos sin alguna enfermedad primaria identificada. Después de un periodo medio de incubación de 16 h, aparecen malestar generalizado, escalofríos, fiebre y postración. Se ha observado que 33% de los pacientes termina por mostrar hipotensión, que se manifiesta desde el ingreso hospitalario. En casi todos los sujetos, aparecen manifestaciones cutáneas (por lo común 36 h a partir del comienzo) y abarcan, de manera característica, las extremidades (las inferiores con mayor frecuencia que las superiores). En una secuela habitual, después de las zonas eritematosas, aparecen equimosis, vesículas y ampollas. De hecho, la presencia de septicemia y lesiones ampollares hemorrágicas en la piel sugiere la identidad de la enfermedad en situaciones apropiadas. A veces se identifican necrosis y esfacelo. En las pruebas de laboratorio, se identifica leucopenia con mayor frecuencia que leucocitosis, trombocitopenia y mayores concentraciones de productos de degradación de fibrina. Ha sido posible cultivar *V. vulnificus* de la sangre o de lesiones cutáneas. La tasa de mortalidad se acerca a 50%; muchos de los individuos mueren por la septicemia no controlada **(cap. 297)**. Por tal razón, es esencial el tratamiento inmediato, que debe incluir antibioticoterapia empírica, desbridamiento intensivo y medidas de apoyo general. *V. vulnificus* es sensible *in vitro* a diversos antibióticos, incluidas tetraciclinas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Los datos obtenidos de modelos animales sugieren que para combatir la septicemia por *V. vulnificus* se utiliza una fluoroquinolona o la combinación de tetraciclina y una cefalosporina de tercera generación.

V. vulnificus relacionado con infección de tejidos blandos puede infectar heridas o incisiones recientes o anteriores que se pongan en contacto con agua marina; es posible que el individuo haya tenido (o no) alguna enfermedad primaria. Después de un lapso de incubación corto (4 h a 4 días; en promedio, 12 h) inicia la enfermedad, con signos como hinchazón, eritema y, en muchos pacientes, dolor intenso alrededor de la herida. Después de esos signos y síntomas aparece celulitis, que se propaga pronto y a veces se acompaña de lesiones vesiculosas, ampollares o necróticas. Pocas veces hay siembra metastásica de la infección. Muchos de los enfermos tienen fiebre y leucocitosis. Se puede cultivar *V. vulnificus* de las lesiones de piel y en ocasiones de la sangre. Ocurre curación con la antibioticoterapia y desbridamiento inmediatos.

V. alginolyticus Se identificó por primera vez como agente patógeno humano en 1973; en la actualidad se sabe que provoca infecciones ocasionales en heridas, oídos y ojos. Es el vibrión con mayor tolerancia a la sal, ya que puede crecer en concentraciones salinas >10%. Casi todas las cepas clínicas proceden de heridas sobreinfectadas, posiblemente por contaminación en la playa. La gravedad de la infección es variable, pero el proceso no suele ser grave y responde de manera adecuada a los antimicrobianos y el drenado. Se han descrito algunos casos de otitis externa, otitis media o conjuntivitis. El tratamiento con tetraciclina suele ser eficaz. *V. alginolyticus* constituye una causa inusual de bacteriemia en el hospedador inmunodeprimido.

Biblioteca Médica Virtual

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen las valiosas contribuciones de los doctores Robert Deresiewicz y Gerald T. Keusch, coautores de este capítulo en las ediciones previas de esta obra.

LECTURAS ADICIONALES

CLEMENS JD *et al.*: Cholera. Lancet 390:1539, 2017.

KAUFFMAN RC *et al.*: Single-cell analysis of the plasmablast response to *Vibrio cholerae* demonstrates expansion of cross-reactive memory B cells. MBio 7:e02021, 2016.

QADRI F *et al.*: Feasibility and effectiveness of oral cholera vaccine in an urban endemic setting in Bangladesh: A cluster randomised open-label trial. Lancet 386:1362, 2015.

QADRI F *et al.*: Efficacy of a single-dose, inactivated oral cholera vaccine in Bangladesh. N Engl J Med 374:1723, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Cholera, 2016. Wkly Epidemiol Rec 92:521, 2017.

164 Brucelosis

Nicholas J. Beeching

DEFINICIÓN

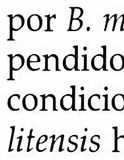
La brucelosis es una zoonosis bacteriana transmitida en forma directa o indirecta a los humanos, desde animales infectados, casi siempre rumiantes y porcinos domesticados. El término coloquial para la enfermedad es *fiebre ondulante* por su carácter remitente. Por lo común, el cuadro inicial incluye fiebre aguda, pero sus manifestaciones clínicas varían de forma amplia y a veces no se observan los signos definitivos que orientan el diagnóstico; por tanto, se establece con los estudios bacteriológicos o serológicos.

ETIOLOGÍA

Al parecer, la brucelosis humana era efecto de cepas de *Brucella*, género bacteriano que abarca una sola especie (*B. melitensis*), según algunas bases genéticas, con diversas variantes biológicas que reflejaban las preferencias particulares del hospedador. Esta hipótesis perdió sustento por las detalladas diferencias en la estructura cromosómica y preferencias del hospedador. En la actualidad, la clasificación habitual en diversas especies se favorece por esas diferencias y porque tal esquema clasificatorio refleja los perfiles epidemiológicos de la infección. El sistema de nomenclatura reconoce a *B. melitensis* como la causa más frecuente de la enfermedad sintomática en personas y proviene en forma preferente de ovejas, cabras y camellos; *B. abortus* se transmite casi siempre por ganado vacuno o bisontes; *B. suis* es un microorganismo procedente de cerdos, aunque hay una variante enzoótica en renos y caribúes y otra más en roedores, y *B. canis* se adquiere más a menudo de perros. *B. ovis*, que causa enfermedad reproductiva en ovejas, no se ha vinculado de manera clara con enfermedad humana, si bien se han informado algunas infecciones humanas raras con *B. neotomae*, que se encuentra en roedores del desierto. En fecha reciente se identificaron en mamíferos marinos dos especies nuevas: *B. ceti* y *B. pinnipedialis*, incluidos focas y delfines. Se ha descrito cuando menos un caso de enfermedad humana por una de las especies anteriores, adquirida en el laboratorio, y también se han comunicado algunas situaciones manifiestas de infección natural de personas. Dado que las infecciones de mamíferos marinos están al parecer muy difundidas, es posible que se identifiquen más casos de infección zoonótica en seres humanos. Otras especies de reciente notificación son *B. microti* (aislada de ratones de campo), *B. papionis* (babuinos), *B. vulpis* (zorros) y *B. inopinata* (de una paciente con implante mamario). Se han descrito otras cepas nuevas más en diversas especies, como ranas, murciélagos y varios roedores, y es probable que el género se expanda más en los próximos años. Aún más, se ha podido advertir que *Brucella* guarda una gran semejanza con el género *Ochrobactrum* que incluye bacterias del entorno que en ocasiones se vinculan con infecciones por oportunistas. Los estudios basados en genómica comienzan a dilucidar la vía evolutiva desde bacterias libres que viven en la tierra hasta patógenos intracelulares altamente adaptables al ser humano.

Todas las brucelas son bacilos o cocobacilos pequeños, gramnegativos, sin cápsula y no esporulados; proliferan en forma aerobia en un medio a base de peptona incubados a 37 °C; la proliferación de algunas especies mejora al agregar CO_2. *In vivo* las brucelas se comportan como parásitos intracelulares facultativos. Son sensibles a la luz solar, la radiación ionizante y el calor moderado; la ebullición y la pasteurización las destruyen, pero son resistentes a la congelación y la desecación. Su resistencia a esta última las torna estables en aerosol, lo cual facilita la transmisión a través del aire. Los microorganismos sobreviven hasta 2 meses en quesos blandos elaborados con leche de cabras u ovejas, cuando menos durante 6 semanas en la tierra seca contaminada con orina infectada, secreción vaginal o tejidos placentarios o fetales, y al menos 6 meses en tierra húmeda o estiércol líquido conservado en un entorno oscuro y frío. Muchos de los desinfectantes comunes utilizados en condiciones óptimas destruyen a las brucelas con facilidad, pero es posible que se tornen más resistentes cuando se hallan a bajas temperaturas o en presencia de una contaminación orgánica intensa.

EPIDEMIOLOGÍA



La brucelosis es una zoonosis cuya aparición y control guardan estrecha relación con su prevalencia en animales domesticados. Salvo en los pocos países en que se ha erradicado del reservorio animal, está distribuida en todo el mundo. Se desconoce la prevalencia global real de la brucelosis de humanos debido a la imprecisión del diagnóstico y la inadecuación de los sistemas de notificación y vigilancia en muchos países. En fecha reciente se ha reconocido más la elevada incidencia de brucelosis en India y zonas de China, y de las importaciones a países de Oceanía como Fiyi, y de Asia, como Tailandia y Vietnam. En Europa, la incidencia de brucelosis en un país particular guarda relación inversa con el producto interno bruto y, en zonas desarrolladas y en las de menores recursos, la brucelosis de humanos se vincula con la pobreza rural y el acceso inadecuado a los sistemas de asistencia médica. La ineficacia de los programas de erradicación en veterinaria causada por razones de conflicto o económicas contribuye aún más a la aparición y reaparición de la enfermedad, como se observa a menudo en algunos países del este del Mediterráneo.

Incluso en zonas con recursos adecuados, la incidencia real de brucelosis en animales domesticados puede ser 10-20 veces mayor que la cifra publicada. La brucelosis bovina ha sido objeto de programas de control en muchas partes del mundo y se ha erradicado del ganado de gran parte del norte de Europa, Australia, Nueva Zelanda y Canadá, entre otros países. Su incidencia ha disminuido en escasa medida en Estados Unidos y muchos de los países del occidente de Europa, con un cuadro heterogéneo en otras zonas del mundo. Diversos intentos no han erradicado la infección por *B. melitensis* de poblaciones de ovejas y cabras; tales intentos han dependido en gran medida de programas de vacunación que fluctúan con las condiciones económicas y políticas. En algunos países (como Israel), *B. melitensis* ha producido algunos brotes graves en el ganado bovino y sus infecciones son un problema grave de salud pública en países del Mediterráneo, en las zonas occidental y central y sur de Asia y en partes de África y América del Sur y Central. Las infecciones con *B. abortus* son frecuentes en las comunidades ganaderas de países africanos, como Kenia y Uganda.

La brucelosis en personas se vincula casi siempre con el contacto ocupacional o doméstico con animales infectados o sus productos. Entre los individuos expuestos a la infección figuran los granjeros, ovejeros, cuidadores de cabras, veterinarios y empleados en rastros y plantas de preparación de carne. Los cazadores de cerdos salvajes tienen riesgo de infección con *B. suis* en varios países, incluido Australia. Los miembros de la familia de personas que intervienen en la cría de animales también pueden estar en peligro, aunque en tales casos suele ser difícil diferenciar una infección transmitida por alimentos de la contaminación ambiental. También se encuentran en riesgo los trabajadores de laboratorio que manipulan cultivos o muestras infectadas. Por lo regular, los viajeros y los residentes urbanos se contagian de la infección al consumir alimentos contaminados. En países que han erradicado la enfermedad, los casos nuevos más bien se adquieren en otro país. Las fuentes a las que más a menudo se atribuye la infección son los productos lácteos, en particular quesos frescos o blandos, leche no pasteurizada y helados; en circunstancias excepcionales también el microorganismo puede transmitirse por carne cruda y médula ósea. Se han señalado infecciones adquiridas por tratamientos estéticos que utilizan materiales de origen fetal. La transmisión entre personas o por sangre o tejidos donados es muy rara. La brucelosis es una infección intracelular crónica, no hay evidencia de una mayor prevalencia o intensidad de ésta en pacientes portadores de inmunodeficiencia asociada al VIH y de otra etiología.

Biblioteca Médica Virtual

La brucelosis puede adquirirse por ingestión, inhalación o exposición de mucosas o vía percutánea. La inyección accidental o la ingestión de vacunas de cepas vivas de *B. abortus* (S19 y RB51) y *B. melitensis* (Rev 1) han causado la enfermedad. En términos históricos, *B. melitensis* y *B. suis* se han utilizado como armas biológicas en algunos países y podrían explotarse en intentos de bioterrorismo **(cap. S2)**. Debe considerarse esta posibilidad en caso de brotes inexplicables y repentinos.

INMUNIDAD Y PATOGENIA

La exposición a las brucelas desencadena reacciones inmunitarias celulares y humorales. Se presupone que los mecanismos de inmunidad protectora contra la brucelosis de personas son similares a los documentados en animales de laboratorio, pero deben interpretarse con cautela las generalizaciones. La virulencia, la fase y la especie de la cepa infectante influyen en la respuesta a la infección y sus resultados. Se han identificado diferencias entre *B. abortus* y *B. suis* en los mecanismos de penetración celular y más adelante en su "localización" por compartimientos y fenómenos preparatorios. Los anticuerpos inducen la eliminación de brucelas extracelulares por su acción bactericida y al facilitar la fagocitosis por los fagocitos polimorfonucleares y mononucleares; sin embargo, los anticuerpos solos no erradican la infección. Los microorganismos fagocitados por macrófagos y otras células establecen infecciones intracelulares persistentes. La célula fundamental es el macrófago y los mecanismos bacterianos para suprimir la destrucción intracelular y la apoptosis producen grandes poblaciones intracelulares. Los granulocitos neutrófilos y los monocitos fagocitan de modo activo a las bacterias opsonizadas; en tales células y otras más, la fijación inicial ocurre por medio de receptores específicos que incluye Fc, C3, fibronectina y proteínas de unión con manosa. Sólo las bacterias opsonizadas inducen la intensificación súbita del metabolismo oxidativo en el interior de los fagocitos. Las bacterias no opsonizadas se internan a través de receptores similares, pero con mucha menor eficiencia. Las cepas lisas se incorporan a células del hospedador por medio de balsas lipídicas. En dicho proceso intervienen el lipopolisacárido liso (LPS, *smooth lipopolysaccharide*), el glucano β-cíclico y tal vez una proteína de fijación/invasión (Ia1B). El factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor α*) se produce al inicio de la infección, estimula a los linfocitos citotóxicos y activa a los macrófagos que destruyen a las brucelas intracelulares (tal vez por medio de la producción de oxígeno reactivo e intermediarios nitrogenados) y puede eliminar la infección. Sin embargo, las brucelas virulentas suprimen la respuesta de TNF-α y el control de la infección en dicha situación depende de la activación de macrófagos y la respuesta del interferón γ (IFN-γ). Las citocinas como la interleucina (IL) 12 inducen la producción de IFN-γ que activa la respuesta de tipo T_H1 y estimula a los macrófagos. Las citocinas inflamatorias, incluidas IL-4, IL-6 e IL-10, disminuyen la respuesta protectora. Tal y como ocurre en otros tipos de infección intracelular, la multiplicación inicial de brucelas sucede al parecer dentro de las células de los ganglios linfáticos que reciben linfa del punto de entrada. La propagación hematógena ulterior puede producir una infección crónica localizada casi en cualquier sitio, aunque los sitios más frecuentes son el sistema reticuloendotelial, los tejidos musculoesqueléticos y el aparato genitourinario. En la brucelosis aparecen respuestas inflamatorias aguda y crónica, y la respuesta tisular local puede abarcar la formación de granuloma con o sin necrosis y caseificación. También pueden aparecer abscesos, en particular en la infección crónica localizada.

No se ha definido la totalidad de los factores determinantes de la patogenia de la enfermedad por *Brucella* ni tampoco se conocen por completo los mecanismos que explican las manifestaciones de la brucelosis. Este microorganismo es "furtivo" y su forma de supervivencia se basa en varios procesos que evitan la precipitación de respuestas inmunitarias innatas y le permiten vivir dentro de los monocitos. Estos procesos incluyen evasión de la destrucción intracelular mediante la restricción de la fusión de las vacuolas que contienen *Brucella* dependiente del sistema de secreción tipo IV con los compartimientos lisosómicos; inhibición de la apoptosis de las células mononucleares infectadas; y prevención de la maduración de células dendríticas, presentación de antígeno y activación de linfocitos T indiferenciados. Los LPS lisos de *Brucella*, que poseen una inusual composición de cadena O y lípidos centrales, tienen actividad endotóxica relativamente pequeña e intervienen en la pirogenicidad y la resistencia a la fagocitosis y la destrucción por suero en un hospedador no inmune. Además, se presupone que los LPS intervienen para suprimir la fusión del fagosoma-lisosoma y desviar las bacterias internadas para colocarlas dentro de vacuolas situadas en el retículo endoplásmico, sitio en el que ocurre la replicación intracelular. No se han aislado exotoxinas específicas, pero se ha identificado un sistema de secreción de tipo IV (VirB) que regula la supervivencia intracelular y la localización celular. En *B. abortus* el sistema se activa por vía extracelular, pero en *B. suis* por pH bajo sólo durante la proliferación intracelular. En tal situación, las brucelas originan proteínas estables en ácido, que facilitan la supervivencia de los patógenos dentro de los fagosomas y pueden intensificar su resistencia a intermediarios de oxígeno reactivo. Se ha inferido la participación de un sistema de secreción de tipo III con base en estructuras flageladas modificadas, aunque esto no se ha confirmado. Las brucelas virulentas son resistentes a las defensinas y producen un subtipo de superóxido dismutasa de Cu-Zn que acentúa su resistencia a los intermediarios de oxígeno reactivo. Una proteína similar a la hemolisina puede inducir la liberación de brucelas desde células infectadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi de modo invariable, la brucelosis ocasiona fiebre que puede acompañarse de sudoración profusa, en particular por la noche. En zonas endémicas es difícil a veces diferenciar la enfermedad de otras causas de fiebre. Sin embargo, dos manifestaciones identificadas en el siglo XIX permiten distinguir la brucelosis de otras fiebres tropicales, como la tifoidea y el paludismo: 1) sin tratamiento, la fiebre de la brucelosis muestra un perfil ondulatorio que persiste por semanas antes del inicio de un periodo afebril seguido de recaída; 2) en casi la mitad de los pacientes la fiebre de la brucelosis se acompaña de síntomas y signos musculoesqueléticos.

Los síndromes clínicos causados por las diferentes especies son similares, aunque *B. melitensis* tiende a mostrar un cuadro inicial más agudo y grave, y *B. suis* lo hace con inducción de abscesos focales. El comienzo de las infecciones por *B. abortus* puede ser más insidioso y hay mayor posibilidad de que el cuadro se torne crónico. Se ha informado que las infecciones por *B. canis* se manifiestan a menudo por síntomas agudos del aparato digestivo.

El periodo de incubación varía de 1 semana a varios meses y el inicio de la fiebre y de otras manifestaciones puede ser repentino o insidioso. Además de la fiebre y la sudoración, hay propensión cada vez más intensa a la apatía y la fatiga; el paciente está inapetente y adelgaza y presenta cuadros inespecíficos, como mialgias, cefalea y escalofrío. En forma global, el cuadro inicial de la brucelosis adopta uno de tres perfiles: enfermedad febril semejante a la tifoidea pero menos intensa; fiebre y monoartritis aguda, típicamente de la cadera o la rodilla en un niño de corta edad; y fiebre, sufrimiento intenso y dorsalgia baja o lumbalgia en el varón anciano. En una zona endémica (p. ej., gran parte del Oriente Medio), la persona con fiebre y dificultad para la locomoción dentro de la clínica se considera un paciente de brucelosis mientras no se demuestre lo contrario.

Los indicios diagnósticos observados en la anamnesis incluyen viaje a un área endémica, uso de un laboratorio de microbiología diagnóstica, consumo de productos lácteos no pasteurizados (incluidos quesos frescos o blandos), contacto con animales, inoculación accidental con vacunas elaboradas con *Brucella* y empleadas en veterinaria y, en un entorno endémico, antecedente de enfermedad similar en los familiares (se documenta en casi la mitad de los casos). En la mayor parte de los enfermos se identifican signos focales y los más comunes son dolor musculoesquelético y signos físicos en el esqueleto periférico y el axil (~40% de los casos). La osteomielitis más a menudo afecta las vértebras lumbares y torácicas inferiores, en comparación con las cervicales o torácicas altas. Las articulaciones individuales más comprometidas por artritis séptica son las rodillas, caderas, las sacroiliacas, el hombro y la esternoclavicular; el patrón puede ser de monoartritis o poliartritis. La osteomielitis también puede acompañar a la artritis séptica.

Además de las causas habituales de osteomielitis vertebral o artritis séptica, el diagnóstico diferencial incluye la tuberculosis; este aspecto influye en la conducta terapéutica y el pronóstico, dado que algunos de los antibióticos administrados para tratar la brucelosis también se usan para combatir la tuberculosis. La artritis séptica en la brucelosis evoluciona lentamente y comienza con pequeñas erosiones pericapsulares; en las vértebras, los primeros signos son erosiones anteriores del platillo vertebral superior con afectación final y esclerosis de toda la vértebra. Al final surgen osteofitos anteriores, pero la destrucción vertebral o la compresión de la médula espinal son raras y por lo regular sugieren tuberculosis **(cuadro 164-1)**.

Otros sistemas pueden afectarse en una forma similar a la fiebre tifoidea. Casi 25% de los pacientes tiene tos seca; en la radiografía de tórax son escasos los cambios visibles, aunque a veces se observan neumonía, empiema, adenopatía intratorácica o absceso pulmonar. En tales casos rara vez son positivos los cultivos de esputo o derrame pleural y reaccionan de modo satisfactorio al tratamiento regular de la brucelosis. Se ha observado que 25% de los pacientes tiene hepatoesplenomegalia y 10-20% linfadenopatía notable; el diagnóstico diferencial incluye un cuadro similar al de

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 164-1 Estudios radiográficos de la columna: diferenciación entre brucelosis y tuberculosis

	BRUCELOSIS	TUBERCULOSIS
Sitio	Lumbar y otros	Dorsolumbar
Vértebras	Múltiples o contiguas	Contiguas
Inflamación de discos	Tardía	Temprana
Cuerpo	Intacto hasta fase tardía	La morfología se pierde desde fase temprana
Compresión del conducto raquídeo	Rara	Frecuente
Epifisitis	Anterosuperior (signo de Pom)	General: regiones superior e inferior del disco, central, subperióstica
Osteofitos	Anterolateral (pico de loro)	Infrecuente
Deformidad	Pocas veces hay deformidad cuneiforme	Cuña anterior, giba
Recuperación	Esclerosis de todo el cuerpo vertebral	Variable
Absceso paravertebral	Pequeños y localizados	Comunes y pérdida discreta; apófisis transversas
Absceso en psoas	Rara	Muy probable

la mononucleosis infecciosa, como el que causa el virus de Epstein-Barr, *Toxoplasma*, citomegalovirus, VIH o *Mycobacterium tuberculosis*. Hasta 10% de los varones tiene epididimoorquitis aguda, que es necesario diferenciar del cuadro después de parotiditis y de problemas quirúrgicos como la torsión testicular. También aparecen prostatitis, inflamación de las vesículas seminales, salpingitis y pielonefritis. Se observa una incidencia mayor de pérdida fetal en las embarazadas infectadas, aunque no se han descrito casos de teratogenia y la tendencia al aborto espontáneo es menos acusada en mujeres que en animales de granja.

La afectación del sistema nervioso es frecuente, con depresión y letargia cuya intensidad tal vez no reconozca por completo el paciente o el médico hasta después de tratamiento. Una proporción pequeña de los pacientes desarrolla meningoencefalitis linfocítica semejante a la tuberculosis del SNC, la leptospirosis atípica o cuadros no infecciosos y pueden complicarse con abscesos intracerebrales, diversas lesiones de pares craneales o rotura de aneurismas micóticos.

La endocarditis se observa en casi 1% de los casos, las más de las veces con afectación de la válvula aórtica (natural o protésica). Los abscesos metastásicos o la inflamación pueden aparecer en cualquier sitio del cuerpo y las zonas afectadas en particular son la mama de la mujer y la glándula tiroides. Son raras las maculopápulas inespecíficas y otras manifestaciones cutáneas, y pocas veces las percibe el paciente, incluso en caso de aparecer.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de la brucelosis no es característico y por esa razón el diagnóstico debe basarse en el antecedente de posible exposición, un cuadro inicial consistente con el de la enfermedad, y hallazgos de laboratorio. Los resultados de los procedimientos bioquímicos comunes están por lo regular dentro de límites normales, aunque en ocasiones se elevan las concentraciones séricas de enzimas hepáticas y bilirrubina. El recuento de leucocitos en sangre periférica es casi siempre normal o menor, con linfocitosis relativa. Se puede documentar la existencia de anemia poco intensa. Aparecen trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada con mayores valores de productos de degradación del fibrinógeno. Por lo regular son normales la tasa de eritrosedimentación y la concentración de proteína C reactiva, pero pueden aumentar.

En los líquidos corporales como el cefalorraquídeo (LCR) o el sinovial, la linfocitosis y las menores concentraciones de glucosa son la norma. No se pueden utilizar los mayores valores de adenosina desaminasa en LCR para diferenciar la meningitis tuberculosa porque también pueden aparecer en la brucelosis. Las muestras de tejido de biopsia, como ganglios linfáticos o hígado, pueden asimismo indicar granulomas no caseosos sin bacilos resistentes al ácido/alcohol. Los signos radiológicos de osteopatías parecen de modo tardío y son mucho más sutiles que los de la tuberculosis o la artritis séptica de otras causas, y hay menor destrucción de hueso y articulación. La gammagrafía con radionúclidos es más sensible que las radiografías simples y suministran resultados positivos incluso después de obtener buenos resultados con el tratamiento.

La identificación de brucelas aisladas de sangre, LCR, médula ósea o líquido sinovial o de aspiración hística o muestras de biopsia es definitiva y se obtienen buenos resultados en 50-70% de los casos con los intentos de aislamiento. Es importante incubar cultivos por duplicado hasta por 6 semanas (en aire y con 10% de CO_2, respectivamente). La concentración y la lisis de células de la capa leucocítica antes del cultivo pueden incrementar la tasa de aislamiento. Los cultivos en los sistemas modernos no radiométricos o de señalización similar (como Bactec) muestran casi siempre positividad en 7-10 días y es importante conservarlos durante 3 semanas, como mínimo, antes de declarar los resultados como negativos. Todos los cultivos deben manipularse bajo protección adecuada para patógenos peligrosos. Se pueden identificar de forma errónea especies de *Brucella* y tomarlas por *Agrobacterium, Ochrobactrum* o *Psychrobacter* (*Moraxella*) *phenylpyruvicus* mediante tiras de identificación en galería que suelen utilizarse en el laboratorio diagnóstico. En fecha reciente ha surgido como un instrumento poderoso para la identificación bacteriana la ionización por láser asistida por una matriz en tiempo de vuelo con espectrometría (MALDI-TOF MS, *matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight spectrometry*). La relativa homogeneidad de las especies típicas de *Brucella* dificulta la identificación más allá del género con las técnicas habituales, aunque las mejoras adicionales podrían facilitar la diferenciación entre especies, sobre todo en laboratorios de referencia. La utilidad de esta técnica en la práctica diagnóstica dependerá de depuraciones adicionales. Mientras tanto, los autores conocen casos en que los microorganismos aislados en cultivo de sangre no se han identificado de forma adecuada mediante MALDI-TOF MS.

Es muy probable que la reacción en cadena de la polimerasa realizada en sangre periférica detecte bacteriemia, anticipe recaídas y descarte la brucelosis crónica; además, puede ser más sensible y rápida que el cultivo de sangre y no conlleva los peligros biológicos de los cultivos. En la actualidad son muy empleadas las técnicas de amplificación de ácido nucleico, si bien no se ha adoptado ninguna estandarizada. Técnicas sensibles y específicas son los cebadores de la región espaciadora entre los genes que codifican a los RNA ribosómicos 16S y 23S (*rrs-rrl*); diversos genes que codifican a la proteína de la membrana externa y la secuencia de inserción *IS711,* así como la proteína BCSP31. Las muestras más útiles para análisis son sangre y otros tejidos.

La exploración serológica suministra a menudo los únicos datos de laboratorio positivos en la brucelosis. En la infección aguda, los anticuerpos IgM aparecen de forma temprana y luego surgen IgG e IgA. Todos estos anticuerpos están activos en las pruebas de aglutinación, ya sea que se realicen por métodos de tubo, placa o microaglutinación. La mayor parte de los enfermos revela aglutininas detectables en esta fase. Conforme evoluciona la enfermedad, disminuyen las concentraciones de IgM y cambian la avidez y la distribución de las subclases IgG e IgA. El resultado es una reducción o desaparición de los títulos de aglutinina. Sin embargo, es posible identificar los anticuerpos por medio de otras técnicas, entre ellas la de fijación de complemento, el método de antiglobulina de Coombs y la de ELISA. No existe una cifra precisa en cuanto a títulos diagnósticos; más bien deben interpretarse los resultados de la serología dentro del marco de los antecedentes de exposición y el cuadro inicial. En zonas endémicas o ante una posible exposición ocupacional se consideran como cifras diagnósticas los títulos de aglutinina de 1:320-1:640 o mayores; en áreas no endémicas es significativo el título ≥1:160. La repetición de la prueba luego de 2-4 semanas puede demostrar un título en aumento.

En la mayoría de los centros, la prueba de aglutinación regular (o pruebas derivadas como la de microaglutinación) todavía es la base para el diagnóstico serológico. Algunos investigadores confían en la prueba de rosa de Bengala, que sólo tiene una validación parcial para uso diagnóstico humano. Las técnicas de tiras colorimétricas a base de IgM antibrucela son útiles para diagnosticar infección aguda, pero son menos sensibles para infecciones con síntomas de varios meses. En el contexto endémico, >90% de los enfermos con bacteriemia aguda muestra títulos corrientes de aglutinación al menos de 1:320. En algunos centros se utilizan otros estudios de detección sistemática inicial.

El anticuerpo contra la cadena O LPS de *Brucella* (antígeno dominante) se reconoce por casi todos los métodos comunes que utilizan *B. abortus* como antígeno. Dado que *B. abortus* sufre reacción cruzada con *B. melitensis* y *B. suis,* no hay ventaja alguna en repetir las pruebas con tales antígenos. También se observan reacciones cruzadas con las cadenas O de otras

Biblioteca Médica Virtual

bacterias gramnegativas, incluidas *Yersinia enterocolitica* O:9, *Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis,* grupo N de *Salmonella enterica, Stenotrophomonas maltophilia* y *Vibrio cholerae*. Las reacciones cruzadas no surgen con los antígenos de superficie de las cepas rugosas de *Brucella* como *B. canis* o *B. ovis;* los métodos serológicos para estas especies de nomenclatura deben utilizar un antígeno preparado de cualquiera de los dos microorganismos. La vacuna elaborada con la cepa viva RB51 de *B. abortus* no induce respuestas de anticuerpos en métodos serológicos que usan antígenos lisos, un hecho que debe considerarse si se utilizan métodos serológicos para identificar o vigilar la evolución de infecciones en personas expuestas de modo accidental a la vacuna.

TRATAMIENTO

Brucelosis

Los objetivos generales de la antibioticoterapia incluyen tratar y aliviar los síntomas de la infección actual y evitar la recidiva. Los cuadros focales iniciales pueden exigir intervenciones específicas, además de antibioticoterapia prolongada y adaptada. Además, debe descartarse siempre la posibilidad de tuberculosis o, para evitar la resistencia microbiana, adaptar el tratamiento para excluir fármacos específicamente activos contra la tuberculosis (p. ej., rifampicina usada sola), o incluir un régimen antituberculoso completo.

La experiencia temprana con la estreptomicina como fármaco único indicó que la recurrencia era frecuente y por tanto la combinación de éste con tetraciclina se adoptó como norma de administración; aún es la combinación más eficaz, pero cabe recurrir a alternativas que dependen de normas locales o nacionales en cuanto al uso de la rifampicina para tratar infecciones no micobacterianas. En el caso de algunos antimicrobianos que son activos *in vivo*, la eficacia casi siempre puede conocerse antes por medio de métodos *in vitro*. Sin embargo, innumerables cepas de *Brucella* muestran sensibilidad *in vitro* a diversos antimicrobianos que carecen de eficacia terapéutica, incluidas las combinaciones de β lactámicos. Aún más, no ha cesado la controversia en cuanto al uso de las fluoroquinolonas, a pesar de su satisfactoria actividad *in vitro* y penetración leucocítica de casi todos los fármacos de esta clase. El pH intravacuolar bajo es tal vez un factor que interviene en la escasa actividad de estos fármacos.

En adultos con brucelosis no focal aguda (duración <1 mes) se necesita un ciclo de tratamiento por 6 semanas que incorpore como mínimo dos antibióticos. La enfermedad compleja o focal obliga a instituir tratamiento ≥3 meses; la observancia de éste es un factor importante y el incumplimiento la explicación de casi todos los casos de ineficacia terapéutica; tal situación rara vez es efecto de la aparición de resistencia a fármacos, aunque en un centro se notificó una resistencia cada vez mayor a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Existe buena evidencia retrospectiva de que un ciclo de 3 semanas de dos fármacos es tan efectivo como uno de 6 semanas para tratar y evitar recidivas en niños, pero esto no se ha probado en estudios prospectivos.

La norma de referencia para el tratamiento de la brucelosis en adultos es la aplicación intramuscular de estreptomicina (0.75-1 g diario por 14-21 días), junto con doxiciclina (100 mg c/12 h por 6 semanas). En estudios clínicos y observacionales, 5-10% de los casos después de este tratamiento experimenta recidiva. El régimen alternativo común (la recomendación actual de la OMS) incluye rifampicina (600-900 mg/día) más doxiciclina (100 mg c/12 h por 6 semanas). En estudios, el índice de recidiva/ineficacia es ~10%, pero aumenta a >20% en muchas situaciones distintas de la investigación, tal vez porque las concentraciones de doxiciclina decrecen y aumenta la eliminación por la administración concomitante de rifampicina. Los pacientes que no pueden tolerar o recibir tetraciclinas (niños, embarazadas) pueden recibir dosis altas de TMP-SMX (2-3 tabletas de dosis regulares dos veces al día para adultos según sea el peso).

Diversas evidencias sustentan el uso de un aminoglucósido como la gentamicina (5-6 mg/kg de peso al día por al menos 2 semanas) en vez de estreptomicina. Ciclos más breves se acompañan de mayor ineficacia en adultos. Un ciclo de 5 a 7 días a base de gentamicina y otro ciclo de 3 semanas con TMP-SMX pueden ser adecuados para niños con enfermedad no complicada, pero aún se necesitan estudios prospectivos para apoyar esta recomendación. La experiencia temprana con una fluoroquinolona como fármaco único fue desalentadora, aunque sugirió que la ofloxacina o la ciprofloxacina, administradas junto con rifampicina por seis semanas, podían ser una alternativa aceptable en lugar de otros regímenes de 6 semanas para adultos. Un metaanálisis importante no confirmó el uso de las fluoroquinolonas como fármacos de primera línea y un grupo de expertos por consenso (Ioánina) no recomendó su uso, salvo en el marco de estudios clínicos bien diseñados. Sin embargo, un metaanálisis más reciente aportó pruebas en favor de la eficacia de estos fármacos; se necesita un estudio prospectivo con fuerza adecuada para resolver su utilidad en combinaciones regulares. El régimen con tres fármacos (doxiciclina y rifampicina combinadas con un ciclo inicial de un aminoglucósido) fue mejor que los regímenes con dos fármacos en un metaanálisis. Se debe considerar el régimen de tres fármacos en todo individuo con enfermedad complicada y para pacientes en quienes constituye quizá un problema el cumplimiento terapéutico.

La enfermedad neurológica significativa por especies de *Brucella* necesita tratamiento prolongado (p. ej., 3-6 meses) casi siempre con un complemento de ceftriaxona, además del esquema regular. La endocarditis por *Brucella* se trata cuando menos con tres fármacos (un aminoglucósido, una tetraciclina y rifampicina) y muchos expertos agregan ceftriaxona o una fluoroquinolona o ambas para atenuar la necesidad del reemplazo valvular. Por lo general, el tratamiento se realiza por al menos 4-6 meses y suele ser difícil definir los puntos finales clínicos para interrumpir su empleo. En la mayor parte de los casos de infección de prótesis valvulares cardiacas y articulares aún se necesita la cirugía.

No hay pruebas para orientar la profilaxis después del contacto con *Brucella* spp. (p. ej., en el laboratorio), inmunización inadvertida con vacuna de microorganismos vivos para animales o exposición a brucelas dispersadas de forma deliberada. Casi todas las autoridades han recomendado administrar la combinación de rifampicina y doxiciclina por 3 semanas después de exposición de bajo riesgo (p. ej., en un accidente no especificado de laboratorio), y durante 6 semanas luego de una exposición grave a material en aerosol o inyectado. Pese a ello, estos regímenes apenas son tolerados y pueden sustituirse con doxiciclina sola durante el mismo lapso. (La monoterapia es la recomendación regular en el Reino Unido, pero no en Estados Unidos.) Es importante omitir la rifampicina después de exposición a la cepa vacunal RB51 que es resistente a ella, pero sensible a la doxiciclina. Después de exposición grave a la brucelosis se recomienda consultar a expertos en el caso de mujeres embarazadas (o que pueden estarlo).

PRONÓSTICO Y VIGILANCIA

La recurrencia se observa hasta en 30% de personas que no cumplen los planes terapéuticos. Es necesaria una vigilancia clínica en circunstancias óptimas hasta por 2 años para detectar las recaídas que responden a un ciclo prolongado del mismo tratamiento original. El bienestar general y el peso corporal son guías más útiles que los datos serológicos en cuanto a la ausencia de recaídas. Las concentraciones de anticuerpo IgG detectado por el método de aglutinación común y sus variantes pueden permanecer en límites diagnósticos por >2 años después de un tratamiento logrado. Por lo regular, los títulos de fijación de complemento descienden a la normalidad en un año tras la curación. La inmunidad no es sólida y es posible la reinfección de los pacientes después de exposiciones repetidas. Menos de 1% de los enfermos fallece de brucelosis. Si los resultados son letales, la muerte sobreviene por afectación del corazón y rara vez por enfermedad neurológica grave. Pese a la baja tasa de mortalidad, la recuperación desde la brucelosis es lenta y la enfermedad puede causar larga inactividad con efectos domésticos y económicos.

La existencia de un estado crónico y prolongado de la brucelosis después de tratamiento satisfactorio aún es controversial. La valoración de pacientes en quienes se considera dicho estado (a menudo individuos con exposición laboral a brucelas) incluye exclusión cuidadosa de simulación, síndromes de fatiga crónica inespecífica y otras causas de hiperhidrosis, como abuso de bebidas alcohólicas y obesidad. En el futuro, la disposición de técnicas más sensibles para detectar antígeno o DNA de *Brucella* permitirá identificar a los pacientes con infección activa.

PROFILAXIS

En algunos países se han utilizado vacunas elaboradas con cepas vivas atenuadas de *Brucella* como las cepas 19BA o 104M de *B. abortus* para proteger a las poblaciones de alto riesgo, pero su eficacia es breve y se observa una gran reactividad. Se han elaborado vacunas con subunidades, pero su utilidad no es precisa y no se recomiendan. Se han conducido estudios en este punto por el interés en la biodefensa **(cap. S2)** y al final quizá se obtengan nuevos productos. El elemento básico de la prevención en veterinaria es el compromiso nacional para identificar y sacrificar rebaños/conjuntos

Biblioteca Médica Virtual

infectados (con compensación para propietarios); control de desplazamientos de animales e inmunización activa de éstos. Estas medidas casi siempre bastan para erradicar la enfermedad en humanos. En ausencia de ellas es necesaria la pasteurización de todos los productos lácteos antes de su consumo para evitar la transmisión no ocupacional de animal/humano. Todos los casos de brucelosis en animales y personas deben notificarse a las autoridades de salud pública.

Agradecimiento

Michael J. Corbel fue coautor de este capítulo en varias ediciones previas. El autor agradece a Adrian M. Whatmore por la revisión del manuscrito. El Dr. Beeching recibió apoyo parcial de la National Institute for Health Research Health Protection Research Unit (NIHR HPRU) in Emerging and Zoonotic Infections, una sociedad entre la University of Liverpool, la Liverpool School of Tropical Medicine y la Public Health England (PHE). Las nociones expresadas son las del autor y no necesariamente las de la NHS, el NIHR, el Department of Health o la Public Health England.

LECTURAS ADICIONALES

Beeching NJ *et al.*: Brucellosis. BMJ Best Practice, 2017. Available at http://us.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/911.html

Centers for Disease Control and Prevention: Brucellosis. Available at https://www.cdc.gov/brucellosis/resources/index.html

Dean AS *et al.*: Clinical manifestations of human brucellosis: A systematic review and metaanalysis. PLoS Negl Trop Dis 6:e1929, 2012.

Norman FF *et al.*: Imported brucellosis: A case series and literature review. Travel Med Infect Dis 14:182, 2016.

Yousefi-Nooraie R *et al.*: Antibiotics for treating human brucellosis. Cochrane Database Syst Rev 10:CD007179, 2012.

165 Tularemia

Jeannine M. Petersen, Paul S. Mead

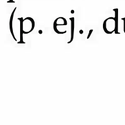
DEFINICIÓN

La tularemia es una enfermedad zoonótica causada por la bacteria *Francisella tularensis*. La infección humana es rara, pero diseminada y puede poner en peligro la vida. Las fuentes de infección humana incluyen mordeduras de artrópodos, aerosoles agrícolas, alimento o agua contaminados y contacto con tejidos de animales infectados. El diagnóstico clínico de la tularemia puede ser difícil, ya que las manifestaciones de la enfermedad son diversas, con hasta seis síndromes clínicos distintivos. El pronóstico es favorable cuando el tratamiento antimicrobiano se inicia pronto; sin embargo, las complicaciones son frecuentes si el tratamiento se retrasa.

ETIOLOGÍA

F. tularensis es un pequeño (0.2 × 0.2-0.7 μm) cocobacilo gramnegativo aeróbico, no móvil, no formador de esporas. Esta bacteria depende de la invasión de células hospedadoras *in vivo* para multiplicarse y causar enfermedad. Desde el punto de vista genético, no tiene una relación cercana con otros patógenos humanos conocidos. *F. tularensis* puede entrar al cuerpo humano a través de la piel, mucosas o vías respiratorias. La dosis infecciosa es baja, la inhalación de 25 o menos organismos es suficiente para causar enfermedad. *F. tularensis* se desarrolló como arma biológica y en la actualidad se clasifica como agente selecto de nivel 1 **(cap. S2)**. Dos subespecies de *F. tularensis*, la subespecie *tularensis* (a partir de este momento llamada tipo A) y la subespecie *holarctica* (desde aquí denominada como tipo B) causan tularemia humana en Estados Unidos.

EPIDEMIOLOGÍA



La tularemia ocurre en todo el hemisferio norte. La notificación de la enfermedad es obligatoria en Estados Unidos y se han informado casos en todos los estados de ese país, salvo en Hawái **(fig. 165-1)**. Los estados situados en las regiones central sur y el medio oeste, en particular Arkansas, Kansas, Misuri y Oklahoma, registran un número desproporcionado de casos. A pesar de un descenso sustancial durante la parte intermedia del siglo XX, la cifra de casos en Estados Unidos se ha mantenido relativamente estable desde 1970 **(fig. 165-2)**. Durante el periodo de 10 años de 2006 a 2015, se informaron entre 93 y 314 casos cada año (147 casos en promedio). El año 2015 marcó un aumento sustancial de los casos en Colorado, Wyoming, Dakota del Sur y Nebraska, con más de 100 casos informados entre los residentes de esos cuatro estados. La incidencia fue mayor en Wyoming (35.8 casos por 1 millón de habitantes), mucho más alta que el promedio nacional de un caso por millón de habitantes en 2015.

En la naturaleza, *F. tularensis* se mantiene en hospedadores artrópodos y animales. La bacteria se transmite entre hospedadores animales por la mordedura de artrópodos o por exposición directa a materiales contaminados en el ambiente. *F. tularensis* puede infectar y causar enfermedad a una variedad muy amplia de animales, se ha aislado en más de 100 especies, incluidos animales domésticos (gatos y perros). Sin embargo, se considera que los lagomorfos (liebres silvestres y conejos de cola de algodón), roedores terrestres (campañoles y ratones de campo), roedores acuáticos (ratas almizcleras y castores) y las garrapatas tienen un papel muy significativo en la propagación del organismo en la naturaleza.

Los humanos se infectan de manera incidental por varias vías de exposición: por la piel, boca, pulmones u ojos **(cuadro 165-1)**. Lo más frecuente es que *F. tularensis* entre a través de la piel por la mordedura de una garrapata o tábano, o durante la manipulación de animales silvestres infectados (p. ej., durante la caza o el despellejamiento). Los gatos domésticos pueden

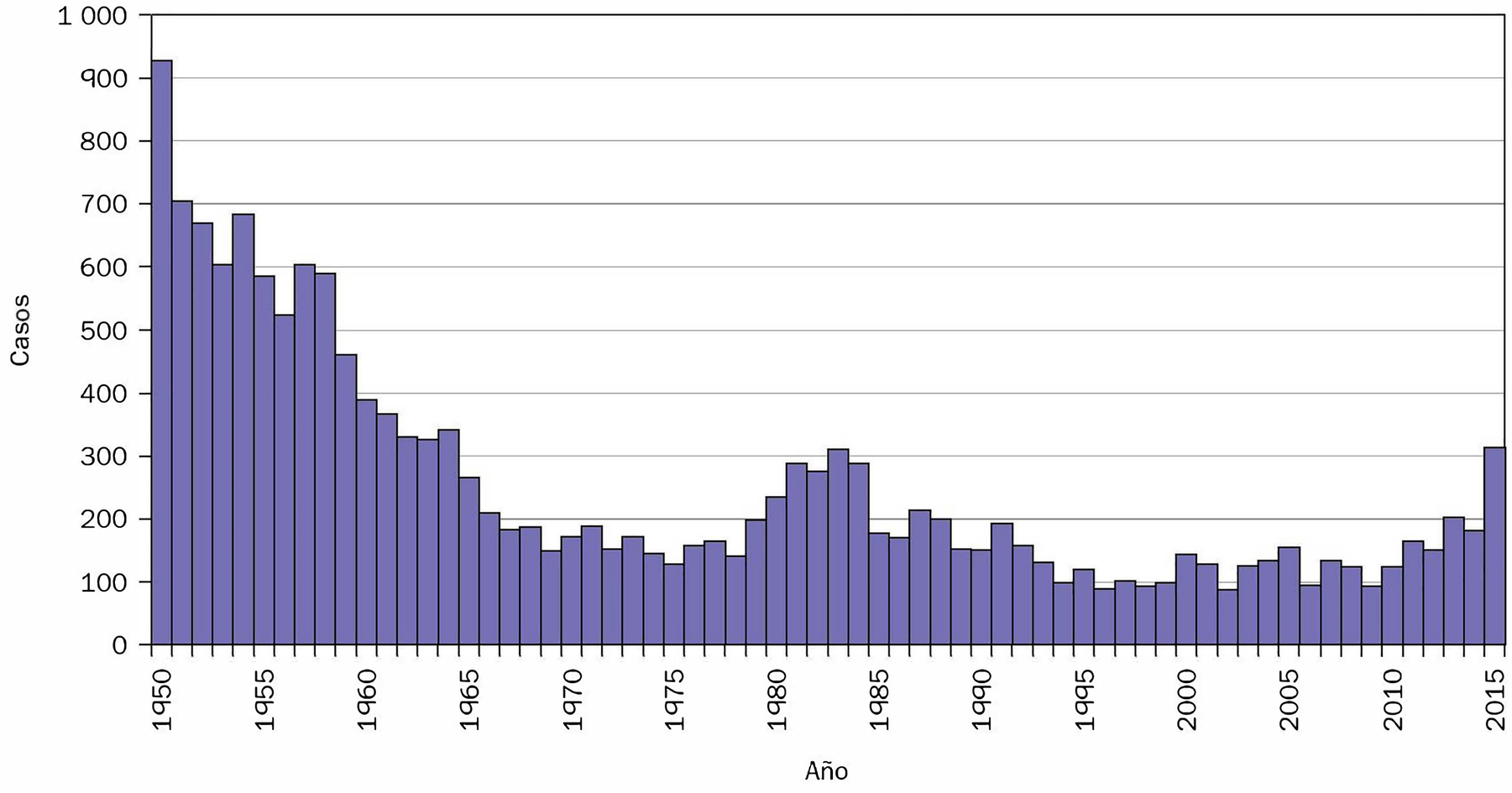


FIGURA 165-1 **Casos anuales de tularemia informados en Estados Unidos,** 1950-2015.

Biblioteca Médica Virtual

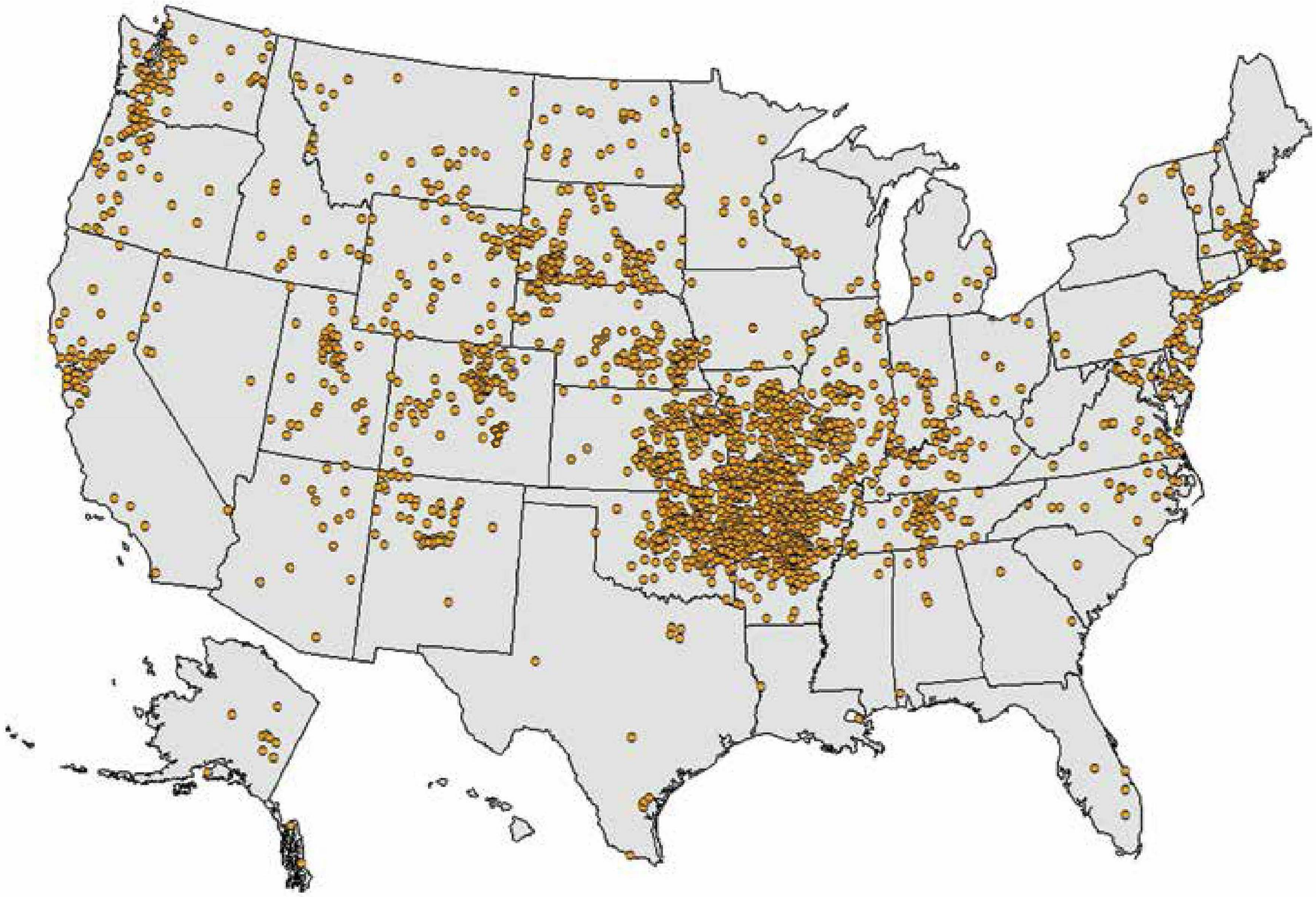


FIGURA 165-2 Mapa que presenta los casos de tularemia informados en Estados Unidos en 2000-2015. Se graficó un punto al azar en el condado de residencia de cada caso informado.

transmitir la bacteria mediante una mordedura. El organismo puede ingerirse por el consumo de carne infectada mal cocida de animales silvestres o al beber agua no tratada y contaminada por animales infectados. Puede entrar en forma directa a los pulmones a partir de aerosoles o polvos contaminados durante las actividades agrícolas o de paisajismo, sobre todo cuando se poda por encima de animales o cadáveres infectados. Algunos casos raros ocurren por inoculación directa de materiales contaminados en las mucosas del ojo. No hay informes de transmisión directa entre personas de *F. tularensis*. Como con otras enfermedades zoonóticas, el riesgo de infección se asocia con actividades a la intemperie y ocupacionales. Los cazadores, especialistas en vida silvestre, excursionistas, campistas, veterinarios y otros con exposición a animales o artrópodos tienen mayor riesgo de infección. Los laboratoristas que manipulan cultivos de *F. tularensis* sin usar equipo de protección personal, como gabinetes de seguridad biológica y respiradores N-95, también tienen un riesgo aumentado debido a la elevada concentración de organismos que manipulan y a la baja dosis infecciosa por inhalación.

Los casos de tularemia son más frecuentes en los meses templados de mayo a septiembre. Las infecciones causadas por mordeduras de garrapatas (especies de *Dermacentor* y *Amblyomma*) o moscas del venado (especies de *Chrysops*) infectadas ocurren durante estos meses, mientras que la enfermedad por manipulación de animales y caza puede desarrollarse en

CUADRO 165-1 Manifestaciones clínicas de tularemia

FORMA CLÍNICA	VÍA DE ENTRADA	FUENTE(S) DE TRANSMISIÓN	SÍNTOMAS[a]	DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS
Ulceroglandular/glandular	Piel	Mordedura de garrapata o mosca del venado; manipulación de animales infectados	Fiebre, linfadenopatía regional, con (ulceroglandular) o sin úlcera en el sitio de entrada	Enfermedad por arañazo de gato, linfadenitis estreptocócica o estafilocócica, peste bubónica, linfoma
Bucofaríngea	Boca	Ingestión de alimento contaminado (piezas de caza mal cocidas) o agua no tratada contaminada por animales infectados	Fiebre, dolor faríngeo, adenopatía cervical unilateral intensa, faringitis (que puede ser exudativa)	Infección estreptocócica, mononucleosis infecciosa, infección adenoviral
Oculoglandular	Ojos	Inoculación directa de materiales contaminados en la conjuntiva	Fiebre, conjuntivitis unilateral con secreción mucopurulenta, inflamación palpebral, linfadenopatía regional	Enfermedad por arañazo de gato
Neumónica/respiratoria[b]	Pulmones	Inhalación de aerosoles o polvos agrícolas contaminados	Fiebre, tos seca paroxística, dolor pleurítico o retroesternal y disnea	Neumonía por micoplasma, neumonía por clamidia, enfermedad del legionario, neumocistosis, histoplasmosis, tuberculosis, fiebre Q

[a] Todas las formas clínicas también pueden tener escalofrío, cefalea, malestar, fatiga, mialgias y artralgia.

[b] La neumonía también es una complicación secundaria de otras formas clínicas de tularemia en la que la bacteria se disemina a los pulmones después de la replicación inicial en el sitio de entrada.

Biblioteca Médica Virtual

cualquier época del año. Las principales fuentes animales de infección son el conejo de cola de algodón (especies de *Sylvilagus*), liebres silvestres y roedores (ratas almizcleras, castores, campañoles). Por lo general, los casos humanos son esporádicos y dispersos; los brotes son raros. La tularemia es más frecuente en varones que en mujeres. Las personas sanas de todas las edades son susceptibles, con mayor incidencia informada entre los niños <10 años y varones de edad madura. En los niños, la cabeza y el cuello son a menudo los sitios primarios de infección; las úlceras y ganglios linfáticos crecidos pueden ser más evidentes en estos sitios. La incidencia de tularemia es casi 10 veces mayor entre algunas poblaciones de nativos norteamericanos, quizá por sus tasas más altas de exposición.

La gravedad de la enfermedad clínica depende de la cepa infectante, la vía de exposición y la duración del retraso hasta la administración del tratamiento efectivo. Las infecciones causadas por cepas de *F. tularensis* tipo A suelen ser más graves que las causadas por cepas tipo B. Aunque estas dos subespecies causan tularemia en todo Estados Unidos, las infecciones por el tipo B parecen predominar en la región noroeste de la costa del Pacífico y en tributarios del Misisipi, mientras que las infecciones por el tipo A prevalecen en la costa del Atlántico y en los estados del sur central. La virulencia y la distribución geográfica difieren entre las cepas de tipo A; subpoblaciones de la cepa localizadas en el este de Estados Unidos se asocian con enfermedad más grave.

CONSIDERACIONES GLOBALES



La distribución del tipo A de *F. tularensis* se limita a Norteamérica. En contraste, las cepas del tipo B tienen una distribución amplia en todo el hemisferio norte. *F. tularensis* tipo B, asociada con zarigüeyas, también se identificó en fecha reciente en Australia. Entre las cepas tipo B euroasiáticas, una subpoblación presenta resistencia natural a la eritromicina, mientras que las cepas tipo B originarias de Estados Unidos siempre son susceptibles a este antibiótico. En Suecia, la picadura de mosquitos es la principal vía de infección. Esta vía de transmisión se informa en ocasiones también en otras áreas del norte y el centro de Europa, pero no hay evidencia de transmisión de *F. tularensis* por mosquito en Norteamérica. Los casos de tularemia transmitidos por agua ocurren sobre todo en regiones del mundo donde no hay sistemas de agua municipal clorada, y el agua es una fuente de infección infrecuente en Estados Unidos. Una tercera subespecie de *F. tularensis*, la subespecie *mediasiatica*, se localiza en regiones del centro de Asia, donde se ha descrito en animales y garrapatas.

PATOGENIA

F. tularensis es un patógeno intracelular obligado que entra y se replica dentro del citoplasma de varias células hospedadoras, entre otras, los macrófagos, células dendríticas y neutrófilos polimorfonucleares. Al ingresar al cuerpo humano, la bacteria se multiplica en el sitio de inoculación, produce una úlcera cutánea después de entrar a la piel o destruye los tejidos bronquiales después de la inhalación; luego se disemina a los ganglios linfáticos locales. Después puede haber diseminación sistémica, las células infectadas se dispersan al hígado, bazo y pulmones del hospedador. La replicación descontrolada de *F. tularensis* causa muerte celular, daño tisular sustancial y daño a órganos vitales.

La capacidad de *F. tularensis* para sobrevivir y replicarse dentro de las células hospedadoras es esencial para el desarrollo de la tularemia. La bacteria no produce toxinas. Al evadir la identificación del sistema inmunitario innato, el patógeno puede entrar y proliferar dentro de las células hospedadoras. El lipopolisacárido atípico de *F. tularensis* tiene un papel clave en este proceso, su endotoxicidad es baja, por lo que no estimula la inmunidad innata del hospedador. El crecimiento bacteriano rápido dentro de las células del hospedador, seguida de la muerte celular, desencadena una reacción inflamatoria sistémica que rebasa al sistema de defensa del hospedador y culmina en una lesión tisular extensa.

La infiltración de células inflamatorias y varios grados de necrosis son los rasgos histopatológicos distintivos del compromiso de los ganglios linfáticos. En las etapas iniciales de la enfermedad, los ganglios linfáticos se caracterizan por hiperplasia folicular e infiltración de células inflamatorias, mientras que más tarde en la enfermedad se detectan lesiones granulomatosas con áreas de necrosis caseosa focal, que pueden parecerse a nódulos tuberculosos (forma granulomatosa). Los hallazgos histopatológicos en tejidos de necropsias incluyen granulomas y microabscesos en el hígado, y focos piogranulomatosos, a menudo con necrosis central, en el bazo y los pulmones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones primarias de la tularemia varían según la vía de entrada, que puede ser la piel (ulceroglandular, glandular), el ojo (oculoglandular), la boca (bucofaríngea) o los pulmones (neumónica o respiratoria) (cuadro 165-1). La enfermedad sistémica puede desarrollarse después de la infección por cualquier vía de entrada. El periodo de incubación de la tularemia suele ser entre 3 a 7 días (con un intervalo de 1-14 días). El inicio súbito con fiebre de hasta 41 °C es característico en todas las formas de tularemia. Todas las formas clínicas de la enfermedad pueden acompañarse también de escalofrío, cefalea, malestar, fatiga, mialgias y artralgias. La química sanguínea tiene poco valor para el diagnóstico, ya que no es frecuente que la infección se asocie con cambios distintivos. El recuento de leucocitos puede ser normal o elevado y la cuenta diferencial casi siempre muestra un aumento relativo de células mononucleares. Puede haber un ligero aumento en las concentraciones de proteína C reactiva y enzimas hepáticas.

Tularemia ulceroglandular/glandular La forma clínica informada con más frecuencia es la tularemia ulceroglandular, que sigue a una mordedura de garrapata o inoculación directa de la bacteria en la piel mediante la manipulación o la mordedura de un animal infectado. Al principio se forma una pequeña pápula en el sitio de entrada del organismo al inicio o poco después del inicio de la fiebre, y evoluciona a una úlcera acompañada de adenopatía linfática regional dolorosa en uno o más ganglios linfáticos adyacentes. En ~30% de los casos de tularemia ulceroglandular, hay manifestaciones cutáneas que incluyen exantema papular o maculopapular y eritema nodoso. Los síntomas de la tularemia glandular son similares a los de la forma ulceroglandular, pero sin una úlcera. En ambas formas hay supuración de los ganglios linfáticos hasta en 40% de los casos, si existiera un retraso mayor de 2 semanas en la administración de un antibiótico efectivo. Los niños desarrollan más a menudo la enfermedad glandular, quizá por la mayor frecuencia de la cabeza y cuello como sitios primarios de infección en este grupo de edad; en estos sitios es fácil que las úlceras pasen inadvertidas o que se resuelvan para cuando se diagnostica la tularemia.

Tularemia bucofaríngea y oculoglandular La infección bucofaríngea ocurre después de la ingestión de *F. tularensis* en agua contaminada o carne de caza mal cocinada, a veces después de la inhalación de la bacteria. Los pacientes se presentan con fiebre, dolor faríngeo, adenopatía cervical intensa (por lo general unilateral) y faringitis, la cual puede ser exudativa o acompañada de una pequeña úlcera. La tularemia oculoglandular se debe a la entrada del organismo al ojo, ya sea por contacto del saco conjuntival con los dedos contaminados o por exposición a aerosoles infecciosos. El paciente suele presentarse con fiebre, conjuntivitis unilateral con secreción mucopurulenta, inflamación palpebral y úlceras o pústulas en la conjuntiva palpebral. Los ganglios linfáticos preauriculares, submandibulares o cervicales están crecidos, rojos y dolorosos. En ambas formas clínicas puede haber supuración de los ganglios linfáticos si el tratamiento se retrasa.

Tularemia neumónica La tularemia neumónica primaria se desarrolla por inhalación directa de *F. tularensis* y es la forma más grave de la enfermedad. La neumonía también es una complicación secundaria de otras formas clínicas de tularemia, en las que el organismo se disemina a los pulmones después de su replicación inicial en el sitio de entrada. Los síntomas incluyen tos seca paroxística, dolor pleurítico o retroesternal y disnea. Los hallazgos radiográficos incluyen infiltrados lobulares y multilobulares, abscesos pulmonares y adenopatía hiliar. Existen derrames pleurales en casi 20-30% de los casos y parecen exudativos.

Tularemia tifoídica La *tularemia tifoídica* es un término que se usó en un principio para designar a los pacientes con infecciones sistémicas en las que se desconocía la vía de entrada al cuerpo. Esta designación proviene de la época en que la ingestión y la inhalación no se reconocían como vías de exposición a *F. tularensis*. El término ya no es vigente y pocas veces se usa.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Tularemia

Como con muchas otras enfermedades raras, la falta de consideración del diagnóstico es el mayor obstáculo para identificar la enfermedad e iniciar el tratamiento apropiado. La anamnesis cuidadosa que revela una exposición reciente a garrapatas o moscas picadoras, actividad de cacería o contacto con secreciones de animales domésticos (p. ej., mordeduras de gatos, lameduras de perros en la cara) sugiere el diagnóstico.

Biblioteca Médica Virtual

La exposición a aerosoles agrícolas (o sea, durante la poda o la manipulación de heno) siempre debe llevar a considerar el diagnóstico en pacientes con compromiso neumónico. Los casos humanos a menudo ocurren en una epizootia en la que el paciente o un familiar notan una mortalidad excesiva entre conejos o roedores.

El diagnóstico diferencial de la tularemia es amplio y refleja las diversas formas clínicas de la infección (cuadro 165-1). En personas con tularemia glandular o ulceroglandular, los diagnósticos alternativos incluyen fiebre por arañazo de gato, linfadenitis estreptocócica o estafilocócica, peste bubónica, carbunco cutáneo, esporotricosis, linfoma, toxoplasmosis, infección micobacteriana, tifo por garrapata e infecciones virales como el panadizo herpético o la infección por poxvirus. El compromiso inguinal obliga a considerar el linfogranuloma venéreo, chancro y chancroide. La tularemia bucofaríngea puede confundirse con estomatitis, faringitis y adenitis cervical por otras causas bacterianas y virales, incluidas mononucleosis infecciosa, infección estreptocócica, infección adenoviral, infección micobacteriana y difteria. La tularemia neumónica puede ser grave, pero casi siempre sigue el patrón de la neumonía atípica adquirida en la comunidad con producción escasa de esputo y causas que incluyen neumonía por micoplasma y clamidia, enfermedad del legionario, fiebre Q, peste neumónica secundaria, neumocistosis, histoplasmosis y tuberculosis. El derrame pleural exudativo es frecuente y los cultivos del líquido pleural ayudan a confirmar el diagnóstico. Los casos indolentes que se presentan con pérdida de peso, transpiración nocturna y adenopatía hiliar se han confundido con una neoplasia maligna. Los trastornos que se parecen a la tularemia tifoídica incluyen endocarditis bacteriana, infección diseminada por micobacterias u hongos, fiebre tifoidea, brucelosis, listeriosis, fiebre Q y septicemia por otras causas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La confirmación de los casos de tularemia se basa en la recuperación de un aislado de una muestra clínica o del aumento en el título de anticuerpos entre muestras de suero pareadas de la fase aguda y la fase de convalecencia. La muestra ideal para la prueba diagnóstica depende de la forma clínica de la enfermedad, la duración de la misma y el antecedente de tratamiento. La serología es valiosa para diagnosticar todas las formas de tularemia, aunque tiene utilidad limitada en la enfermedad aguda porque las respuestas inmunitarias del hospedador a *F. tularensis* casi nunca son detectables hasta casi 10 días después del inicio de la enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico de tularemia puede hacerse en las pruebas serológicas con muestras de la fase convaleciente, ya que las características de difícil cultivo y lento crecimiento de la bacteria reducen la probabilidad de recuperarla de las muestras clínicas. El principal método de prueba serológica es una prueba de aglutinación (microaglutinación o en tubo), que detecta las inmunoglobulinas totales contra *F. tularensis*.

Para aislar las bacterias vivas en cultivo es necesario obtener muestras clínicas antes del tratamiento antibiótico. Los especímenes apropiados para cultivo son secreciones respiratorias, en particular líquido pleural o líquido de lavado/aspirado bronquial (enfermedad neumónica); exudados de lesiones visibles o zonas afectadas (enfermedad ulceroglandular y oculoglandular); aspirados o muestras de biopsia de ganglios linfáticos o lesiones (enfermedad ulceroglandular, glandular, oculoglandular y bucofaríngea); y sangre (todas las formas clínicas). *F. tularensis* crece en condiciones aeróbicas y requiere un medio enriquecido con cisteína para su crecimiento óptimo. Los medios relevantes disponibles en laboratorios clínicos incluyen extracto de levadura con carbono amortiguado, medio de Thayer-Martin y agares de chocolate. Para el crecimiento de cultivos sanguíneos pueden ser útiles los sistemas automáticos, con la advertencia de que los resultados a menudo son negativos. Si se sospecha que la causa de la enfermedad es *F. tularensis*, debe advertirse al laboratorio para que los cultivos puedan incubarse por 7 a 10 días a fin de maximizar la probabilidad de recuperar la bacteria. La notificación al laboratorio sobre la sospecha de tularemia con base en el cuadro clínico también es crucial para minimizar el riesgo para el personal del laboratorio debido a la exposición a aerosoles durante la manipulación de cultivos con altas concentraciones de organismos. Debido a la rareza de esta bacteria, a menudo no es fácil identificarla cuando se cultiva. Con la tinción de Gram se ve como un cocobacilo gramnegativo diminuto con contratinción débil con safranina. Las pruebas específicas para *F. tularensis* disponibles incluyen la prueba de fluorescencia directa (detección de antígeno) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*).

Es posible la identificación errónea de *F. tularensis*, sobre todo cuando no se sospecha la tularemia. Los sistemas de identificación bioquímica automática comercial no son ideales para la clasificación de *F. tularensis* debido al crecimiento lento y la falta de reactividad bioquímica de la bacteria. Algunos métodos moleculares pueden clasificar de manera errónea *Francisella novicida* como *F. tularensis* por el alto grado de relación genética entre los dos organismos. En contraste con *F. Tularensis, F. novicida* es un patógeno oportunista, causa enfermedad sobre todo en pacientes con un trastorno subyacente. Los resultados de las pruebas diagnósticas deben interpretarse junto con los síntomas y antecedentes de exposición del paciente.

TRATAMIENTO

Tularemia

Los fármacos aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la tularemia incluyen estreptomicina, doxiciclina y tetraciclina. Entre éstos, la estreptomicina es el fármaco de elección con base en la experiencia y las menores tasas de recidiva. Sin embargo, como la estreptomicina es difícil de obtener, a menudo se usa gentamicina como alternativa aceptable. Los aminoglucósidos se recomiendan para el tratamiento de los casos graves de tularemia; la principal desventaja de su uso es la posible toxicidad ótica y renal. La dosis de estreptomicina es de 1 g por vía intramuscular (IM) dos veces al día para adultos y 15 mg/kg dos veces al día (hasta una dosis máxima de 2 g) para niños; el fármaco se administra por 10 días. La gentamicina se administra por vía intravenosa (IV) a los adultos en una dosis inicial de 1.5-2 mg/kg, seguida de 1-1.7 mg/kg por vía IV o IM c/8 h o 5-7 mg/kg IV c/24 h por 10 a 14 días, según la naturaleza y gravedad de la infección.

Si los aminoglucósidos están contraindicados o no están disponibles, las tetraciclinas son alternativas a la estreptomicina y la gentamicina. La falla terapéutica primaria y la recurrencia ocurren más a menudo con las tetraciclinas debido a su mecanismo de acción bacteriostático; por tanto, estos fármacos se recomiendan sólo para casos leves de tularemia. Las tetraciclinas deben administrarse al menos por 14 días. Para los adultos, la dosis de doxiciclina es de 100 mg VO dos veces al día, la de tetraciclina es de 500 mg VO cada 6 h.

La ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas no están aprobadas por la FDA para el tratamiento de la tularemia. No obstante, han sido eficaces para esta indicación en series de casos publicadas, son bactericidas, son efectivas en concentraciones bajas *in vitro* y tienen una penetración tisular razonable. Los lineamientos de la Infectious Diseases Society of America para el tratamiento de infecciones de la piel y tejido blando por *F. tularensis* recomiendan tratamiento con levofloxacina oral (500 mg al día) o ciprofloxacina (750 mg c/12 h) durante al menos 12 días para los casos leves o moderados.

El Working Group on Civilian Biodefense desarrolló recomendaciones terapéuticas basadas en consenso en caso que la tularemia se use como arma biológica. Para la profilaxis posterior a la exposición, la doxiciclina y la ciprofloxacina son las opciones preferidas y se administran por 14 días. Los adultos y niños con peso >45 kg toman 100 mg de doxiciclina por vía oral dos veces al día; los niños con peso <45 kg toman 2.2 mg/kg VO dos veces al día. Las dosis orales de ciprofloxacina en adultos y niños son de 500 mg y 15 mg/kg dos veces al día, respectivamente.

Los antibióticos β lactámicos no son efectivos para tratar la tularemia porque las cepas de *F. tularensis* producen β lactamasas. Aunque el β lactámico de tercera generación ceftriaxona tiene actividad contra *F. tularensis in vitro*, no se usa para el tratamiento de la tularemia porque son frecuentes las fallas terapéuticas. De igual manera, no se usan los macrólidos para tratar esta enfermedad porque algunas cepas tipo B euroasiáticas de la bacteria tienen resistencia natural a esta clase de antibióticos.



Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de aislados de *F. tularensis* en todo el mundo indican una susceptibilidad uniforme a los antibióticos usados para tratar la tularemia, incluidos aminoglucósidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas. La resistencia natural a los antibióticos usados para el tratamiento de la tularemia nunca se ha demostrado en *F. tularensis*.

PRONÓSTICO

Los casos diagnosticados poco después del inicio de la enfermedad responden con rapidez al tratamiento adecuado y por lo general la fiebre cede en 24 a 72 h. Los factores relacionados con un mal pronóstico incluyen la falta

Biblioteca Médica Virtual

de tratamiento efectivo oportuno, alguna enfermedad subyacente, la vía de infección y el tipo de cepa infectante. Antes del advenimiento de los antibióticos efectivos se informaban tasas de mortalidad >60% para los casos neumónicos primarios producidos por inhalación directa de cepas de *F. tularensis* tipo A. Entre las infecciones por el tipo A en Estados Unidos, las ocurridas en la costa del Atlántico y en regiones del este del país se relacionan con las tasas más altas de mortalidad. En Eurasia, donde sólo el tipo B de *F. tularensis* causa tularemia, los casos letales son en extremo raros, con o sin tratamiento antibiótico. En general, la tasa de mortalidad anticipada en Estados Unidos entre los pacientes con tratamiento apropiado se calcula en <1% en general y <5% en pacientes con tularemia neumónica.

COMPLICACIONES

Por lo general, las complicaciones de la tularemia se deben al retraso en el inicio del tratamiento. Este retraso puede ser causado por falta de solicitud de atención médica hasta etapas avanzadas de la enfermedad, a la falta de sospecha clínica de tularemia o al tratamiento con antibióticos inefectivos contra *F. tularensis*. La revisión de notas clínicas de 87 casos de tularemia en Misuri (uno de los cuatro estados que representan ~50% de los casos en Estados Unidos) en 2000-2007 encontró que la enfermedad no se sospechó en más de la mitad de los casos hasta el aislamiento incidental de *F. tularensis*.

La complicación informada con mayor frecuencia es la supuración de ganglios linfáticos infectados que amerita drenaje quirúrgico. Otras complicaciones incluyen abscesos hepáticos, hepatitis, insuficiencia renal, rabdomiólisis, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y empiema loculado que requiere descorticación quirúrgica. La meningitis es una complicación rara que puede producirse por bacteriemia no tratada, con sólo 20 casos informados en la bibliografía médica; en dos casos, se documentaron microabscesos y lesiones cerebrales. Otras complicaciones raras son endocarditis, pericarditis e infección de articulaciones prostéticas. Hay informes de edema corneal y glaucoma como complicaciones de la tularemia oculoglandular.

FALLAS TERAPÉUTICAS

Las recaídas son más frecuentes con el uso de antibióticos bacteriostáticos por periodos cortos. La duración del tratamiento con un fármaco bacteriostático debe ser suficiente para permitir que el hospedador desarrolle respuesta inmunitaria bactericida mediada por células contra *F. tularensis*, que casi siempre tarda 2 semanas. La falta de respuesta a los antibióticos es más probable cuando el inicio del tratamiento se retrasa después del inicio de los síntomas. La penetración y acumulación tisular antibiótica deficiente, sobre todo en el ambiente intracelular donde *F. tularensis* se multiplica, también puede afectar la eficacia del tratamiento. La supuración de ganglios linfáticos, que no responde a todas las clases de antibióticos, ocurre cuando la enfermedad progresa sin que se inicie un tratamiento efectivo; esta falta de respuesta a antibióticos por lo demás efectivos no se debe a resistencia. Para el tratamiento de estos casos, a menudo son necesarias la incisión con drenaje quirúrgico o la extirpación para lograr la curación clínica. Como se indicó antes, nunca se ha demostrado la falla terapéutica debida a la resistencia de *F. tularensis* a los antibióticos recomendados.

PREVENCIÓN

Los métodos más eficaces para evitar la tularemia se basan en la fuente probable de infección. El uso de repelentes de insectos (20-30% de N,N-dietil-meta-toluamida [DEET]) y el uso de pantalones largos, mangas largas y calcetines largos reduce el riesgo de mordeduras de garrapatas y moscas del venado. La exposición a artrópodos puede reducirse aún más si se usa ropa tratada con permetrina. Si se encuentran garrapatas adheridas al cuerpo, deben retirarse pronto con pinzas. Durante la manipulación de animales que pudieran estar infectados (cadáveres, piezas de caza), deben usarse guantes para evitar la invasión bacteriana a través de cortes o abrasiones en las manos. La carne de las piezas de caza debe cocinarse bien antes de comerla, con cuidado para evitar la contaminación cruzada con la carne no cocida. La exclusión de roedores de los suministros de alimento y agua, y la cloración del agua para beber reducen el riesgo de ingestión. Para limitar el riesgo de inhalación de aerosoles infecciosos, no debe podarse sobre animales enfermos o muertos y el área debe revisarse en busca de cadáveres antes de podar. El uso de mascarillas durante la poda y otras actividades de paisajismo también reduce el riesgo de inhalación de bacterias, pero esta medida no se ha estudiado. Para disminuir el riesgo de infecciones adquiridas en el laboratorio, debe notificarse al personal del laboratorio siempre que se sospeche la tularemia. Para el tratamiento de pacientes con tularemia, las precauciones infecciosas estándar hospitalarias se consideran suficientes, ya que no se ha documentado la transmisión directa entre personas. Los cuerpos de pacientes que mueren por tularemia deben manipularse con las precauciones estándar. Deben evitarse los procedimientos de la necropsia con probabilidad de generar aerosoles o gotitas. Por ahora no existe una vacuna contra *F. tularensis*.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: Tularemia—United States, 2001-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 62:963, 2013.

Dennis DT *et al.*: Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management. JAMA 285:2763, 2001.

Fachinger P *et al.*: Pulmonary tularaemia: All that looks like cancer is not necessarily cancer—Case report of four consecutive cases. BMC Pulm Med 15:27, 2015.

Stevens DL *et al.*: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 59:e10, 2014.

Thomas LD, Schaffner W: Tularemia pneumonia. Infect Dis Clin North Am 24:43, 2010.

Weber IB *et al.*: Clinical recognition and management of tularemia in Missouri: A retrospective records review of 121 cases. Clin Infect Dis 55: 1283, 2012.

166 Peste y otras yersiniosis

Michael B. Prentice

PESTE

La peste es una zoonosis sistémica causada por *Yersinia pestis;* afecta de manera predominante roedores pequeños en áreas rurales de África, Asia y América y suele transmitirse a los seres humanos por un artrópodo vector (pulga). Con menor frecuencia, la infección es consecuencia del contacto con tejidos animales o gotitas de vías respiratorias. La peste es una enfermedad febril aguda que puede tratarse con antibióticos, pero las tasas de mortalidad son elevadas en individuos no tratados. Los estudios de DNA ancestral confirmaron que tanto la Muerte Negra del siglo XIV como la Peste de Justiniano del siglo VI en Europa se debieron a una infección por *Y. pestis*. El cuadro clínico inicial puede asumir las modalidades bubónica, septicémica o neumónica de la enfermedad. En el público en general hay preocupación por la propagación epidémica de la peste por la vía respiratoria, pero ésta no es la más usual en la transmisión del padecimiento y se cuenta con medidas de erradicación de la infección, establecidas contra la peste de tipo respiratorio. Sin embargo, el número de fallecimientos que surgen con la peste y la capacidad de infección a través del aparato respiratorio indican que *Y. pestis* posee las características adecuadas para usarse en ataques bioterroristas **(cap. S2)**. Como consecuencia, se han emprendido medidas para restringir el acceso al microorganismo, que incluyen leyes que rigen los métodos diagnósticos y de investigación en algunos países (p. ej., Estados Unidos).

ETIOLOGÍA

El género *Yersinia* comprende bacterias gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae (proteobacterias γ). Las evidencias taxonómicas abrumadoras indican que las cepas de *Y. pestis* constituyen un grupo clonal dentro de *Y. pseudotuberculosis* y sugieren una evolución reciente de este último microorganismo (patógeno entérico de mamíferos, el cual se propaga por la vía fecal-oral y que, como consecuencia, tiene un fenotipo totalmente diferente al de *Y. pestis*). Al intentar su proliferación *in vivo* o a 37 °C, *Y. pestis* forma una cápsula amorfa, compuesta de una proteína específica de plásmido, de las fimbrias, Caf (o franjas) o el antígeno de fracción 1 (F1), que constituye un marcador inmunodiagnóstico de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Por lo regular, la peste entre los seres humanos es consecuencia de un brote en alguna población de roedores hospedadores (epizootia). La muerte masiva entre los roedores que son hospedadores primarios obliga a las pulgas a buscar nuevos hospedadores y, como consecuencia, surge la infección imprevista de otros mamíferos. La causa desencadenante de una epizootia quizá provenga en definitiva de factores climáticos o ambienta-

Biblioteca Médica Virtual

les de otro tipo. El reservorio de *Y. pestis* que ocasiona la peste enzoótica, en focos endémicos naturales entre una y otra epizootias (es decir, en un sitio y un momento en que el microorganismo puede ser difícil de detectar en roedores o pulgas), es tema de investigación incesante y posiblemente no sea el mismo en todas las regiones. El cuadro enzoótico-epizoótico tal vez sea consecuencia de las interacciones dinámicas complejas de los hospedadores roedores que muestran diferentes susceptibilidades a la peste, así como de pulgas vectoras diferentes; como otra posibilidad, quizá sea importante el reservorio ambiental.

CARACTERÍSTICAS GLOBALES

En general, las áreas enzoóticas de la peste son regiones poco pobladas de Asia, África y América **(fig. 166-1)**. Entre enero de 2010 y diciembre de 2015 la Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*, WHO) registró 3 248 casos de peste, con una tasa de letalidad por caso del 18%; estas cifras se basaron en casos notificados según las regulaciones sanitarias internacionales y los datos de los programas de vigilancia nacional y las publicaciones. Más de 96% de estos casos se observaron en África. La mayoría de los casos se informó en la isla de Madagascar, que además experimentó en 2017 un brote de más de 2 300 casos (76% neumónica), con una tasa de letalidad por caso de 8.6%. El descenso en los reportes de la República Democrática del Congo (DRC) podría reflejar el conflicto continuo en ese país que afecta la vigilancia, y no a un descenso real. En el último decenio se han identificado casos de peste neumónica en la República Democrática del Congo, Uganda, Algeria, Madagascar, China y Perú.

La peste se introdujo en Estados Unidos a través del puerto de San Francisco en 1900 como parte de la Tercera Pandemia, que se propagó a todo el mundo desde Hong Kong. Hoy en día, el trastorno es enzoótico en la zona occidental del continente desde la porción suroeste de Canadá hasta México. Casi todos los casos de seres humanos en Estados Unidos se registran en dos regiones: "Cuatro Rincones" (el ángulo de unión de Nuevo México, Arizona, Colorado y Utah), en particular la zona septentrional de Nuevo México y de Arizona y la zona meridional de Colorado, así como el lejano oeste en California, la región meridional de Oregon y occidental de Nevada (http://www.cdc.gov/plague/maps/index.html). De 1990 a 2015 en Estados Unidos, se detectaron 185 casos de peste con una mediana de siete casos al año. Casi todos los casos se produjeron entre mayo y octubre, es decir, el lapso del año en que las personas están al aire libre y abundan los roedores y sus pulgas. Muy a menudo la infección se propaga por medio de la picadura de pulgas en entornos peridomésticos; también puede ocurrir por manipular pequeños mamíferos vivos o muertos (p. ej., conejos, liebres y perrillos de pradera) o carnívoros salvajes (p. ej., gatos salvajes, coyotes y pumas). Los perros y los gatos pueden llevar pulgas infectadas al hogar y los gatos y perros infectados pueden transmitir de manera directa la peste a los seres humanos por la vía respiratoria. En 2014, un brote de peste neumónica no letal en Colorado afectó a las personas expuestas a un perro infectado, con posible transmisión entre humanos en un caso. El caso más reciente de transmisión entre personas en Estados Unidos antes de esto ocurrió en el brote de peste neumónica de 1924 en Los Ángeles.

La peste puede surgir en áreas con higiene deficiente e infestaciones por ratas, en particular aquellas donde se distribuyen ampliamente *Rattus rattus* y la rata parda *R. norvegicus* (que sirve como modelo de peste en el laboratorio). La erradicación de ratas en almacenes e instalaciones de embarque se ha identificado como un factor importante para evitar la propagación de la enfermedad, desde los comienzos del siglo XX y se ha incorporado a las *International Health Regulations* de la OMS vigentes. Los roedores en zonas urbanas se contagian de los animales silvestres y la proximidad de los primeros con los seres humanos incrementa el peligro de transmisión. La pulga oriental *Xenopsylla cheopis* constituye el vector más eficaz para transmitir la enfermedad entre las ratas y, como etapa siguiente, a las personas, en Asia, África y Sudamérica.

La peste bubónica a escala mundial constituye la modalidad predominante notificada (80 a 95% de los casos sospechados), con tasas de mortalidad de 10 a 20%. Esta tasa es mayor (22%) en una fracción pequeña de pacientes (10 a 20%), que presentan peste septicémica primaria (es decir, septicemia sistémica por *Y. pestis* sin bubones; véase más adelante "Manifestaciones clínicas") y la tasa es todavía más elevada en el caso de la peste pulmonar primaria. Esta última suele ser la menos frecuente de las principales presentaciones de la peste, pero como en el brote de 2017 en Madagascar, en ocasiones es predominante. Se informan tasas de mortalidad de 50% o más para la peste pulmonar primaria con el tratamiento antibiótico tardío en pequeñas series de casos en la bibliografía antigua. Se han indicado brotes aislados de peste faríngea después de consumir carne cruda o mal cocida de camello o cabra.

En total, 744 (82%) de los 913 casos de peste con características clínicas documentadas (de 1 006 casos informados en total) en Estados Unidos de 1900 a 2012 fueron enfermedad bubónica, 87 (10%) enfermedad septicémica y 74 (8%) enfermedad neumónica; seis casos (1%) fueron faríngeos. El 16% de los casos fue letal en la era posantibiótica, desde 1942 en adelante, comparado con 66% en el periodo de 1900 a 1941.

PATOGENIA

Como se describió, los datos de orden genético sugieren que *Y. pestis* es un clon proveniente de *Y. pseudotuberculosis*, agente patógeno entérico, en los últimos 9 000 a 20 000 años de evolución. El cambio de infección de la vía fecal-oral a un ciclo de vida bifásico, en que alternan el parasitismo de artrópodos y hospedadores mamíferos, fue seguido por la adquisición de dos plásmidos (pFra y pPst) y la desactivación de muy pocos genes de *Y. pseudotuberculosis* combinada con las propiedades preexistentes del ancestro de *Y. pseudotuberculosis* (p. ej., la presencia de un tercer plásmido, pYV y la capacidad para causar septicemia). En la parte de su ciclo vital en la que parasita al artrópodo, *Y. pestis* se multiplica y forma agregados incrustados en la biopelícula del intestino medio de la pulga cuando se alimenta de sangre que contiene bacterias. En algunas pulgas, las bacterias incrustadas en la biopelícula finalmente llenan el proventrículo (válvula que conecta al esófago con el intestino medio) y bloquea la alimentación normal a base de sangre. Las pulgas tanto "bloqueadas" como las que contienen masas de *Y. pestis* incrustadas en la biopelícula sin generar un bloqueo completo, inoculan a *Y. pestis* en el sitio de la mordedura.

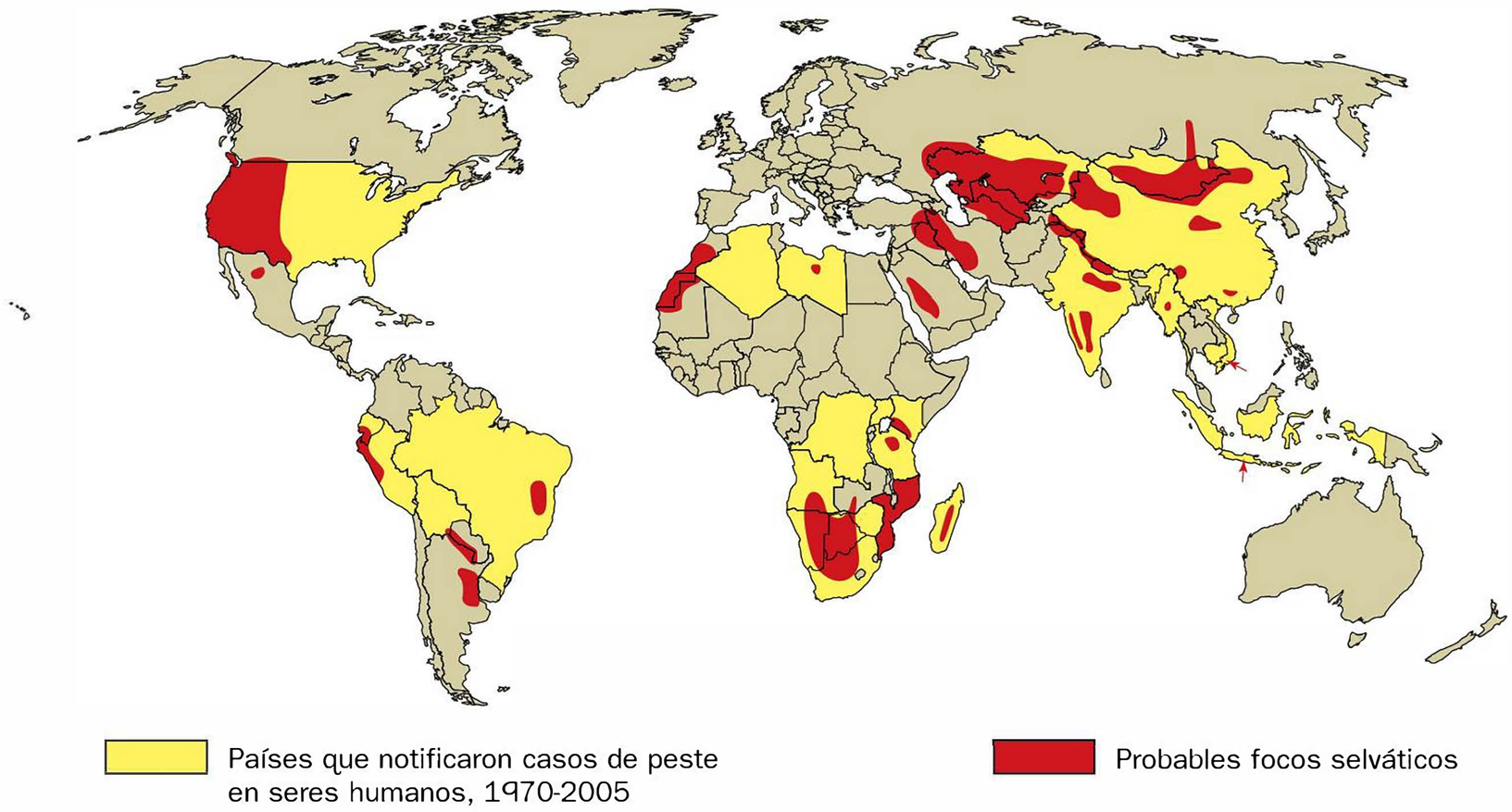


FIGURA 166-1 Distribución global aproximada de *Yersinia pestis*. *(Datos reunidos por OMS, CDC y países afiliados. Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. AS Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

Biblioteca Médica Virtual

Para que *Y. pestis* pueda colonizar y multiplicarse en la pulga, necesita fosfolipasa D codificada por el gen *ymt* en el plásmido pFra y para la síntesis de la biopelícula se necesita el *locus* cromosómico *hms* que comparte con *Y. pseudotuberculosis*. Sin embargo, en *Y. pestis* se desactivan tres genes de *Y. pseudotuberculosis* que inhiben la formación de la biopelícula o fomentan su degradación, además de la ureasa, que tiene efectos nocivos agudos sobre el aparato digestivo de la pulga. El bloqueo transcurre a lo largo de varios días o semanas después de la infección inicial de la pulga, seguido de la muerte del insecto. Además, muchas pulgas vectores (incluida *X. cheopis*) pueden transmitir la peste durante la fase incipiente en la que no existe bloqueo hasta 1 semana después de la alimentación, pero se necesitan 10 pulgas en este estado para infectar a un hospedador mamífero (transmisión en masa).

Y. pestis se disemina del sitio de inoculación en el mamífero hospedador en un proceso que depende inicialmente de Pla, activador de plasminógeno, codificado por el plásmido pPst pequeño; dicha proteasa de superficie activa el plasminógeno de mamíferos, degrada el complemento y se adhiere a la laminina, componente de matriz extracelular. Pla es esencial para la virulencia de nivel alto de *Y. pestis* en los ratones que reciben en inyección subcutánea o intradérmica un inóculo (sucedáneos de las picaduras de pulga, en el laboratorio) y para que surja y se desarrolle la peste neumónica primaria. Cuando en modelos murinos se utiliza la inoculación real con picaduras de pulga, la proteína formadora de cápsula de franjas (fimbrias) (Ca1 o fracción 1; antígeno F1) codificada en pFra incrementa la eficacia de la transmisión y se necesita el activador de plasminógeno para que se formen los bubones. Los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas participan en la respuesta inmunitaria innata a *Y. pestis* transmitida por la pulga. La bacteria es captada por los macrófagos, pero evita su destrucción por autofagia; también puede sobrevivir y replicarse en los neutrófilos. Las bacterias se transportan con rapidez a los ganglios linfáticos regionales. *Y. pestis* cambia a una fase de replicación extracelular con expresión plena de sus sistemas antifagocíticos: el aparato de secreción de tipo III y sus efectores codificados por pYV y también por la cápsula F1. Estos factores previenen la captación en los neutrófilos y los efectores de secreción tipo III también bloquean la extrusión del DNA microbicida por parte de los neutrófilos y activan la muerte celular apoptósica. La producción excesiva del sustrato de secreción de tipo III y la proteína de translocación LcrV ejercen un efecto antiinflamatorio, con aplacamiento de las respuestas inmunitarias del hospedador. De modo similar, el polisacárido de *Y. pestis* se modifica para llevar al mínimo la estimulación del receptor tipo Toll 4 del hospedador y, con ello, disminuye las respuestas inflamatorias protectoras del hospedador durante la infección periférica y prolonga la supervivencia del hospedador con bacteriemia de grado alto (efecto que probablemente intensifica la transmisión ulterior del agente patógeno por medio de la picadura de pulga).

La replicación de *Y. pestis* en un ganglio linfático regional hace que éste aumente de volumen, lo cual abarcará la región periganglionar, situación conocida como *bubón*. En el análisis histológico, se advierte que el ganglio está hemorrágico o necrótico, con trombosis de vasos sanguíneos y que las células linfoides y la estructura normal han sido sustituidas por gran número de bacterias y fibrina. Los tejidos periganglionares están inflamados y también contienen gran número de bacterias en un exudado gelatinoso serosanguinolento.

La propagación ininterrumpida por medio de los vasos linfáticos a ganglios vecinos genera bubones primarios de segundo orden. La infección inicialmente queda confinada a los ganglios regionales infectados, aunque se detecta a veces bacteriemia transitoria. Al evolucionar el padecimiento, la propagación a través de los linfáticos eferentes hasta el conducto torácico genera bacteriemia de grado alto. La diseminación hematógena a bazo, hígado y bubones secundarios constituye la siguiente fase y, más adelante, ahí surge septicemia no controlada, choque endotóxico y coagulación intravascular diseminada que culmina en la muerte. En algunos enfermos, la fase septicémica mencionada se produce sin que se desarrollen previamente bubones netos ni enfermedad pulmonar (peste septicémica). La diseminación hematógena a los pulmones ocasiona neumonía secundaria por peste y, en el comienzo, hay un mayor número de bacterias en el plano intersticial que en los espacios aéreos (el cuadro contrario se observa en la neumonía primaria por peste). A veces se observa propagación hematógena a otros órganos, incluidas las meninges.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Peste bubónica Después de un periodo de incubación de 2 a 6 días, la peste bubónica comienza de manera repentina y tal situación se caracteriza por fiebre (>38 °C), malestar general, mialgias, mareos y dolor cada vez más intenso por la linfadenitis progresiva en ganglios regionales cerca de la picadura de la pulga o de otro sitio de inoculación. La linfadenitis se manifiesta por ganglios hinchados, tensos y dolorosos al tacto (bubones) que cuando se palpan presentan una consistencia coriácea con un centro duro. En términos generales, se detecta un bubón doloroso y eritematoso y, a su alrededor, edema periganglionar. El bubón más a menudo se sitúa en la ingle aunque puede también ser también crural, axilar **(fig. 166-2)**, cervical o submaxilar, según el sitio de la picadura. Tal vez surja dolor abdominal por ataque a ganglios del interior del vientre, sin otros signos visibles. Hay mayor posibilidad de que el cuadro clínico inicial en niños sean bubones cervicales o axilares.

Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial comprenden linfadenopatía focal aguda de otras causas, como la que depende de infección estreptocócica o estafilocócica, tularemia, linforreticulosis benigna, tifus por garrapatas, mononucleosis infecciosa o filariosis linfática. Las infecciones mencionadas no evolucionan con la misma rapidez que la peste ni son tan dolorosas y se acompañan de celulitis visible o linfangitis ascendente (estos dos últimos signos no se observan en la peste).

Sin tratamiento, se produce la diseminación de *Y. pestis* y causa un cuadro clínico grave que incluye neumonía (peste secundaria neumónica) y meningitis. La peste recién mencionada puede ser fuente de transmisión de infecciones respiratorias de una persona a otra por la tos productiva (infección por gotitas infectantes), con el desarrollo y evolución ulteriores de neumonía primaria por peste. El tratamiento apropiado de la peste bubónica permite la desaparición de la fiebre en un lapso de 2 a 5 días, aunque no disminuyen de volumen los bubones durante más de 1 semana de tratamiento inicial y pueden mostrar fluctuación.

Peste septicémica primaria El cuadro inicial de un reducido número de infecciones por *Y. pestis* (10 a 25%) es el de septicemia por gramnegativos (hipotensión, estado de choque) sin linfadenopatía previa. La peste septicémica afecta a todos los grupos de edad, pero están expuestos a un mayor riesgo de tenerla personas mayores de 40 años de edad. Algunas enfermedades crónicas predisponen a la peste septicémica: en el año 2009 en Estados Unidos, se presentó un caso de infección letal adquirida en el laboratorio por una cepa de *Y. pestis* que se manifestó como peste septicémica en un investigador de 60 años de edad con diabetes y hemocromatosis no diagnosticada. Estas enfermedades también aumentan el riesgo de septicemia por otras especies patógenas de *Yersinia*. El término *peste septicémica* puede ser desorientador porque muchos enfermos con bubones tienen, en alguna fase de la enfermedad, bacteriemia detectable con signos sistémicos de septicemia o sin ellos. Sin embargo, en experimentos de laboratorio, la enfermedad septicémica sin cambios histológicos en los ganglios linfáticos se detecta en un pequeño número de ratones infectados por medio de picaduras de pulgas.



FIGURA 166-2 Persona enferma de peste en la región sudoccidental de Estados Unidos con un bubón en la axila izquierda y una úlcera y una escara poco comunes por peste en el sitio de la picadura infectante de pulga. *(Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. AS Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

Biblioteca Médica Virtual

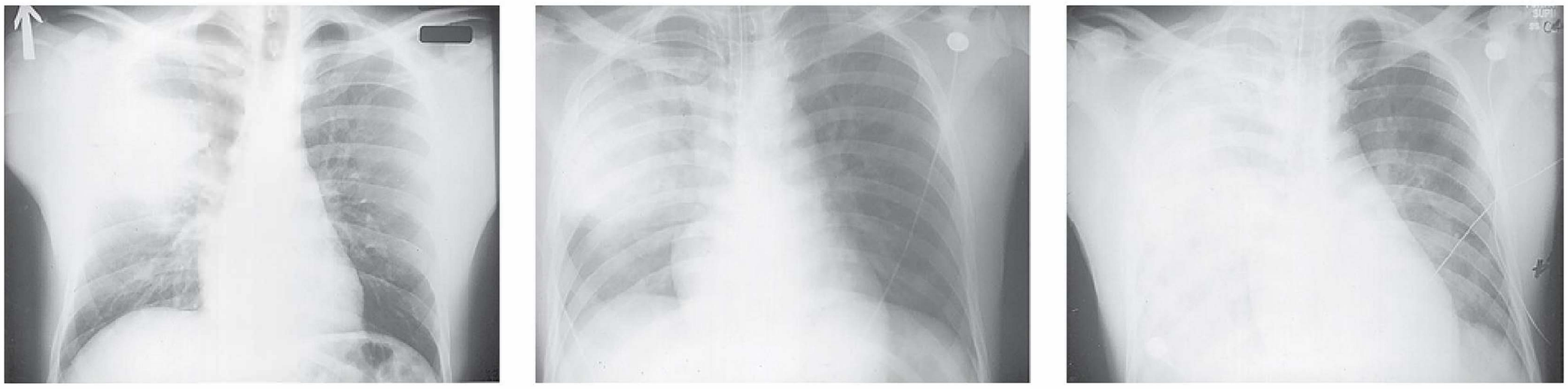


FIGURA 166-3 Serie de radiografías de tórax de un paciente con neumonía letal primaria por peste. ***Izquierda:*** radiografía posteroanterior con sujeto erecto, obtenida al ingresar en el servicio de urgencias de un hospital, en el tercer día de la enfermedad. Se observa consolidación segmentaria del lóbulo superior derecho. ***Centro:*** radiografía anteroposterior obtenida con equipo portátil 8 h después del internamiento. Se identifica extensión de la neumonía a los lóbulos medio e inferior derecho. ***Derecha:*** radiografía anteroposterior obtenida con equipo portátil 13 h después de la hospitalización (el enfermo tenía manifestaciones clínicas del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto). Se identifica la infiltración difusa en todo el pulmón derecho e infiltración irregular en la mitad inferior del pulmón izquierdo. Más adelante surgió una cavidad en el sitio de consolidación inicial del lóbulo superior derecho. *(Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. AS Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

Peste neumónica La peste neumónica primaria es consecuencia de la inhalación de bacterias infectantes en gotitas expulsadas por otra persona o por un animal con la neumonía primaria o secundaria por peste. El síndrome muestra un lapso de incubación corto que va de unas horas a 2 a 3 días (límites de 1 a 7 días) y se caracteriza por un cuadro clínico de comienzo repentino que incluye fiebre, cefalea, mialgias, debilidad, náusea, vómito y mareos. De forma típica, después de 24 h se presentan signos de vías respiratorias, como tos, disnea, dolor de tórax y producción de esputo con hemoptisis. En ocasiones, se observa la evolución de la neumonitis segmentaria inicial a la forma de neumonía lobular y después a la afectación de ambos pulmones **(fig. 166-3)**. Un aspecto que ha despertado gran interés en salud pública ha sido la posible liberación de *Y. pestis* en aerosol en un ataque bioterrorista que se manifieste por un brote de peste neumónica primaria en zonas no endémicas o en el entorno urbano en que pocas veces surge la peste. La peste neumónica secundaria es consecuencia de la bacteriemia presente en 10 a 15% de individuos con peste bubónica. En las radiografías de tórax, se identifican infiltrados alveolares bilaterales y es típica la neumonitis intersticial difusa con producción escasa de esputo.

Meningitis La peste meníngea es poco común y se observa en ≤6% de los casos de peste notificados en Estados Unidos. De manera típica, el cuadro clínico que incluye cefalea y fiebre, se desarrolla más de 1 semana después de comenzar la peste bubónica o septicémica y quizá se deba al tratamiento subóptimo con antibióticos (retraso en las medidas terapéuticas, administración de penicilina o tetraciclina en dosis baja) y bubones cervicales o axilares.

Faringitis La faringitis sintomática por peste puede presentarse después de consumir carne contaminada de un animal que murió por peste o que tuvo contacto con personas o animales con peste neumónica. El trastorno se asemeja a la amigdalitis, a un absceso periamigdalino y a la linfadenopatía cervical. En personas que han estado en contacto cercano con enfermos de peste neumónica, tal vez surja también el estado de portador asintomático de *Y. pestis* en faringe.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Ante el problema de la escasez de laboratorios clínicos en regiones en que surge con mayor frecuencia la infección por *Y. pestis* en seres humanos y ante la posible importancia de aislar el microorganismo en áreas no endémicas en una zona en que durante muchos años no se detectó caso alguno de peste en seres humanos, la OMS recomienda un diagnóstico provisional inicial, seguido de confirmación con datos por un laboratorio especializado **(cuadro 166-1)**. Estados Unidos cuenta con instalaciones integrales diagnósticas a escala nacional de la peste desde que se estableció en 1999 la llamada *Laboratory Response Network* (LRN; https://emergency.cdc.gov/lrn/index.asp) federal para detectar el uso posible de agentes patógenos de bioterrorismo, incluida *Y. pestis*. Los laboratorios habituales de microbiología clínica para el diagnóstico que se incluyen en dicha red y que actúan como vigilantes, usan protocolos mixtos de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y de la American Society for Microbiology para identificar cepas sospechosas de *Y. pestis* y enviar las muestras a laboratorios de la LRN especializados para la práctica de estudios confirmatorios (http: //www.asm.org/index.php/guidelines/sentinel-guidelines). Se ha designado a *Y. pestis* como un "agente selecto Tier 1", cubierto por la llamada *Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act* de 2002 y órdenes ejecutivas subsecuentes. Las condiciones de dicha acta, la *Patriot Act* de 2001, y las órdenes ejecutivas relacionadas son válidas para todos los laboratorios estadounidenses y personas que trabajan con *Y. pestis*. Los CDC aportan información sobre los detalles de las normas aplicables.

Las especies de *Yersinia* son cocobacilos gramnegativos (bacilos cortos con extremos redondeados) de 1 a 3 μm de longitud y de 0.5 a 0.8 μm de

CUADRO 166-1 Definiciones de casos de peste por parte de la OMS

Caso sospechoso

Cuadro clínico inicial compatible

y

Signos epidemiológicos congruentes como la exposición a animales o seres humanos infectados, signos de picaduras de pulga o ambos factores, vivir o viajar a un foco endémico reconocido en los últimos 10 días

Caso presunto

Cumplir con la definición del caso sospechoso

además

Un supuesto foco nuevo o que vuelve a surgir: ≥2 de los siguientes estudios, positivos

- Microscopia: cocobacilos gramnegativos en material del bubón, la sangre o el esputo; imagen bipolar con tinción de Wayson o Wright-Giemsa
- Detección del antígeno F1 en material aspirado del bubón, en sangre o esputo
- Un solo estudio serológico en que se detecta anti-F1 sin manifestaciones de infección o inmunización previas contra *Y. pestis*
- Detección de *Y. pestis* en material de aspiración del bubón, en sangre o esputo, por empleo de PCR

Foco endémico identificado: ≥1 de las siguientes pruebas, positivas

- Signos microscópicos de cocobacilos gramnegativos o bipolares (tinción de Wayson o Wright-Giemsa) de material obtenido del bubón, la sangre o la muestra de esputo
- Una sola serología con identificación de anti-F1 sin pruebas de infección o inmunización previas contra la peste
- Antígeno F1 detectado en material de aspiración del bubón, la sangre o el esputo

Caso confirmado

Cumplir con las condiciones que definen un caso sospechoso

además

- Identificación de una cepa de una muestra clínica, como *Y. pestis* (morfología de las colonias y positividad de 2 de los 4 estudios siguientes: lisis de fagos de cultivos entre 20-25 °C y 37 °C; detección del antígeno F1; PCR; perfil bioquímico de *Y. pestis*)

o

- Incremento al cuádruple en la concentración de anticuerpos anti-F1 en pares de muestras de suero

o

- En áreas endémicas en que no se practican otros estudios confirmatorios, una prueba diagnóstica rápida positiva con inmunocromatografía para detectar el antígeno F1

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: Interregional Meeting on Prevention and Control of Plague, Antananarivo, Madagascar, 7-11 Abril 2006 (www.who.int/entity/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_2008_3w.pdf).

Biblioteca Médica Virtual

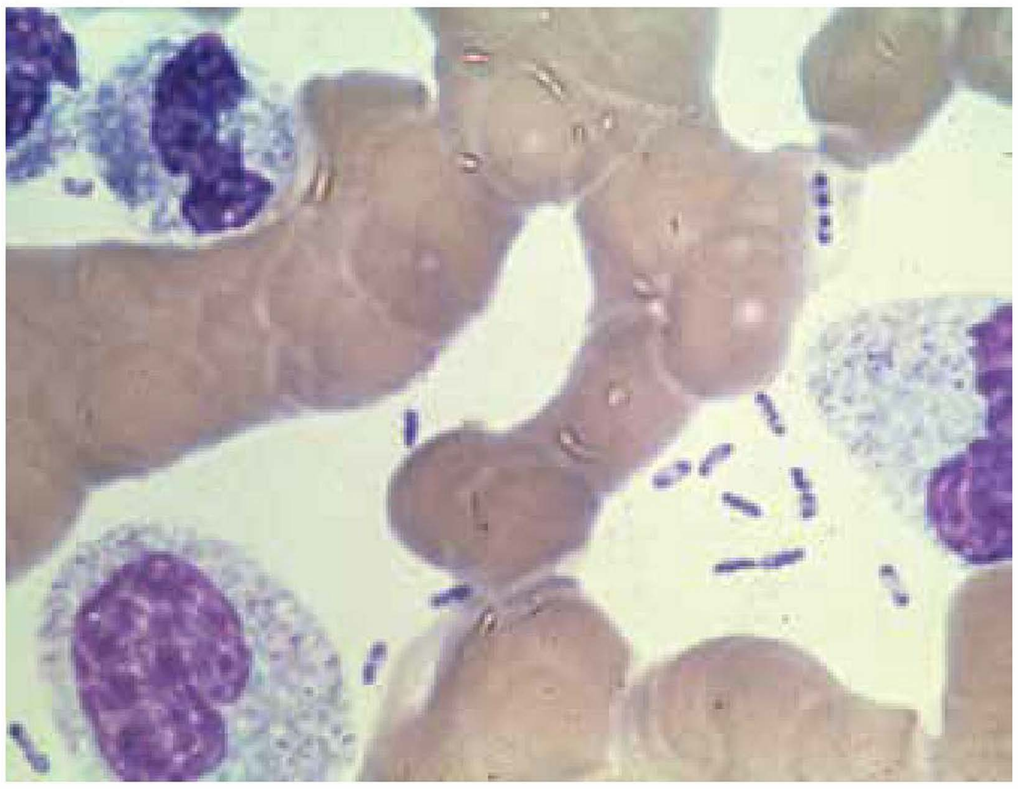


FIGURA 166-4 Frotis de sangre periférica en una persona con septicemia letal por peste y estado de choque. Se observan las imágenes características de *Yersinia pestis* con captación bipolar de la tinción (tinción de Wright e inmersión en aceite). *(Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. AS Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

diámetro. El aspecto de *Y. pestis* en particular es bipolar (una imagen similar a la de un "alfiler de seguridad cerrado") y es pleomorfo cuando se le tiñe con un colorante policromático (Wayson o Wright-Giemsa; **fig. 166-4**). La inmovilidad de *Y. pestis* la distingue de otras especies de *Yersinia* que son móviles a 25 °C y no móviles a 37 °C. El medio de transporte (p. ej., el de Cary-Blair) conserva la viabilidad del microorganismo en caso de que se retrase el traslado.

Las muestras adecuadas para el diagnóstico de peste bubónica, neumónica o septicémica son el material de aspiración de un bubón, el líquido de lavado broncoalveolar o el esputo, y la sangre, respectivamente. Asimismo, es posible confirmar el diagnóstico con los datos de cultivo de muestras *post mortem* de órganos, estudiadas por medio de biopsia. Para aspirar el bubón, se inyecta en el ganglio hinchado 1 mL de solución salina normal estéril bajo anestesia local y se aspira una cantidad pequeña de líquido (por lo común, sanguinolento). La OMS publicó una guía provisional sobre cómo aspirar bubones y recolectar esputo de pacientes con sospecha de peste neumónica (http://www.who.int/csr/disease/plague/collecting-pus-samples.PDF?ua=1; http://www.who.int/csr/disease/plague/collecting-sputum-samples .PDF?ua=1). La tinción de Gram de dichas muestras puede detectar la presencia de bacilos gramnegativos, los cuales son bipolares después de efectuar la tinción con colorantes de Wayson o Wright-Giemsa. Las bacterias en cuestión se pueden identificar en frotis directos de sangre en casos de peste septicémica (fig. 166-4); el dato anterior denota que circulan cantidades notablemente grandes de bacterias, lo cual conlleva un mal pronóstico.

Y. pestis prolifera en agar nutritivo y otros medios habituales de laboratorio, pero forma colonias de menor tamaño que las de otras enterobacterias. Las muestras deben inocularse en medios con abundantes nutrientes, como el agar con sangre de carnero (SBA, *sheep blood agar*), en caldos con muchos nutrientes, como el de infusión de cerebro-corazón y en medios de agar selectivos, como el de MacConkey o de azul de metileno-eosina (EMB, *eosin methylene blue*). El agar CIN (cefsulodina, triclosán y novobiocina) específico de *Yersinia* quizá sea útil para el cultivo de muestras contaminadas, como las de esputo. La sangre debe cultivarse en un sistema estándar de cultivo. La temperatura óptima para proliferación es <37 °C (25 a 29 °C), que permite detectar las colonias solamente en SBA a las 24 h. La proliferación más lenta se produce a 37 °C. *Y. pestis* es un microorganismo oxidasa negativo, catalasa positivo, urea negativo, indol negativo y lactosa negativo. Con los sistemas automatizados de identificación bioquímica es fácil confundir a *Y. pestis*, con *Y. pseudotuberculosis* u otros géneros bacterianos.

Los métodos en laboratorios especializados para la identificación definitiva de cepas incluyen inmunofluorescencia directa para detectar antígeno F1; reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) específica, en la cual se pretende encontrar de manera particular elementos como el antígeno F1, el gen de pesticina y el gen del activador de plasminógeno, así como la lisis de bacteriófago específico. La PCR se aplica a muestras para diagnóstico y también la inmunofluorescencia directa al antígeno F1 (sintetizada en grandes cantidades por *Y. pestis*), por microscopia de laminilla. En Madagascar, se ha creado una tira inmunocromatográfica para detección del antígeno F1 por medio de anticuerpos monoclonales y muestras clínicas. Este método es efectivo tanto en el laboratorio como en la cabecera del paciente y en la actualidad se utiliza ampliamente en los países endémicos. Existe también una prueba similar con una tira reactiva para antígeno Pla que quizá se pueda utilizar para detectar cepas virulentas silvestres o manipuladas sin F1. Recientemente se han descrito muchos otros equipos para establecer un diagnóstico rápido de posibles microorganismos utilizados en bioterrorismo, incluida *Y. pestis*, pero ninguno se utiliza ampliamente para la identificación en laboratorios primarios o de referencia y la FDA ha aprobado sólo uno (PCR en tiempo real de campo para diversos microorganismos que se pueden utilizar en un ataque bioterrorista). Se ha acumulado información detallada filogeográfica de la secuencia del DNA basada en la obtención de cultivos para rastrear la evolución de la peste, y este sistema quizá se pueda adaptar en el futuro para establecer la epidemiología clínica de la peste en tiempo real.

Al no contar con otros métodos positivos de diagnóstico en el laboratorio, se puede elaborar un diagnóstico serológico retrospectivo con base en las concentraciones crecientes de anticuerpos hemaglutinantes de antígeno F1. También se cuenta con enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) para detectar anticuerpos de tipo IgG e IgM contra el antígeno F1.

En general, hay incremento del recuento leucocítico (WBC, *white blood cell*) que a veces llega a ser de 10 000 a 20 000/μL en la peste, con abundancia de neutrófilos y un desplazamiento de la imagen a la izquierda (innumerables neutrófilos inmaduros); sin embargo, en algunos casos, el WBC es normal o surge leucopenia. Los WBC a veces son muy grandes, en particular en niños (>100 000/μL). Las concentraciones de productos de degradación de fibrinógeno aumentan en la mayoría de los pacientes, pero el recuento plaquetario suele ser normal o subnormal. Sin embargo, en una minoría importante de pacientes se observa coagulación intravascular diseminada, con plaquetopenia, prolongación de los tiempos de protrombina, disminución de la concentración de fibrinógeno y mayor cantidad de los productos de degradación de este último elemento.

TRATAMIENTO

Peste

Las guías para el tratamiento de la peste se incluyen en el **cuadro 166-2**. Se recomienda un curso de 10-14 días de tratamiento antibiótico (o un curso continuado hasta 2 días después de que ceda la fiebre). Desde el punto de vista histórico, la estreptomicina ha sido el tratamiento parenteral más indicado contra la peste y en Estados Unidos ha recibido aprobación para tal indicación por parte de la FDA. La gentamicina, a pesar de que la FDA no la ha aprobado para uso en la peste, ha sido inocua y eficaz en estudios clínicos en Tanzania y en Madagascar, así como en algunos casos retrospectivos de revisión en Estados Unidos. Ante el perfil de efectos secundarios y la disponibilidad limitada de la estreptomicina, en vez de ella algunos expertos recomiendan ahora la gentamicina. La FDA aprobó la levofloxacina, moxifloxacina y ciprofloxacina para la profilaxis y tratamiento de la peste (incluidas las formas septicémica y neumónica) con un enfoque regulatorio basado sólo en estudios en animales, conocido como la Regla Animal. La levofloxacina es más eficaz que la ciprofloxacina para la profilaxis posterior a la exposición de carbunco por inhalación en modelos animales y también recibió la aprobación de la FDA para esta indicación **(cap. S2)**; por tanto, es un fármaco adecuado para la prevención contra dos enfermedades en posibles exposiciones por bioterrorismo.



En los países de escasos recursos con peste se utiliza el cloranfenicol por vía general, pero esta medida es menos frecuente en países desarrollados por sus efectos secundarios. Las tetraciclinas también son efectivas y se administran por vía oral pero no se recomiendan en niños menores de 7 años de edad por la coloración dental. La doxiciclina es la tetraciclina de elección; con una dosis de 100 mg cada 12 h fue tan efectiva como la gentamicina IM (2.5 mg/kg c/12 h) es un estudio clínico de Tanzania. Hay evidencia reciente de que la doxiciclina no causa tinción dental en niños, ya que se une con el calcio con menor facilidad que otras tetraciclinas.

Y. pestis es sensible a los fármacos β lactámicos *in vitro* y esta categoría de fármacos ha sido eficaz contra la peste en algunos modelos animales, pero la respuesta a las penicilinas ha sido inadecuada en algunos casos clínicos; por todo lo expuesto, en general no se recomienda el uso de los β lactámicos y los macrólidos como fármacos de primera elec-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 166-2 Guías para el tratamiento de la peste

FÁRMACO	DOSIS DIARIA	INTERVALO EN HORAS	VÍA
Gentamicina			
Adulto	5 mg/kg[a]	24	IM/IV
	5 mg/kg	8[b]	IM/IV
Niños	5 mg/kg[a]	24	IM/IV
	7.5 mg/kg	8[c]	IM/IV
Estreptomicina			
Adultos	2 g	12	IM
Niños	30 mg/kg	12	IM
Levofloxacina			
Adulto y niños >50 kg	500 mg	24	VO/IV
Niños <50 kg y ≥6 meses	16 mg/kg (sin exceder 250 mg/dosis)	12	VO/IV
Ciprofloxacina			
Adulto	1 000-1 500 mg	12	VO
	800-1 200 mg	8-12	IV
Niños	40 mg/kg (máximo, 500 mg/dosis)	12	VO
	30 mg/kg (máximo, 400 mg/dosis)	12	IV
Moxifloxacina			
Adulto	400 mg	24	VO/IV
Doxiciclina			
Adulto y niño ≥45 kg	200 mg	12 o 24	VO/IV
Niño <45 kg	4.4 mg/kg (máximo, 100 mg/dosis)	12	VO/IV
Tetraciclina			
Adulto	2 g	6	VO/IV
Niños >8 años	25-50 mg/kg	6	VO/IV
Cloranfenicol			
Adulto	100 mg/kg	6	VO/IV
Niños >2 año	100 mg/kg (máximo, 4 g)	6	VO/IV

[a] Es necesario hacer ajustes en las dosis en enfermos con disminución de la función renal. No existen datos publicados de estudios de la administración de gentamicina una vez al día como tratamiento de la peste en adultos o niños, pero el tratamiento mencionado es eficaz en casos de septicemia por otros gramnegativos y ha producido buenos resultados en un brote creciente de peste neumónica en la República Democrática del Congo. Los neonatos incluso de una semana de vida y los prematuros deben recibir 2.5 mg/kg de peso por vía IV dos veces al día. [b] Una dosis de impregnación de 2 mg/kg seguida por 1.7 mg/kg 3 veces al día, reducida. [c] 2.5 mg/kg 3 veces al día.

Fuente: TV Inglesby *et al.*: Plague as a biological weapon: Medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA 283:2281, 2000; y https://www.cdc.gov/plague/healthcare/clinicians.html.

ción. El cloranfenicol, solo o en combinaciones, se recomienda contra algunas complicaciones focales de la peste (p. ej., meningitis, endoftalmitis o miocarditis), porque penetra de modo adecuado a los tejidos. Las fluoroquinolonas que han sido eficaces *in vitro* y en modelos animales, se recomiendan en las guías contra la peste neumónica causada por posibles actos de bioterrorismo y se le utiliza cada vez más en el tratamiento.

PROFILAXIS

En zonas endémicas, la erradicación de la peste en seres humanos se basa en la disminución de la posibilidad de ser picado por pulgas infectadas o quedar expuesto a gotitas infectadas provenientes de personas o animales con peste neumónica. En Estados Unidos, algunos de los principales factores de riesgo de la infección son vivir en áreas rurales y tener actividad al aire libre en estados de la zona occidental en que surgen epizootias. Para valorar los posibles riesgos a los seres humanos en áreas específicas, de forma regular se realizan revisiones de vigilancias en busca de infección por *Y. pestis* en animales hospedadores y vectores, y también en respuesta a muertes de animales observadas. Las medidas de protección personal incluyen evitar áreas donde se han identificado y difundido zonas de epizootia de la peste (p. ej., por medio de signos precautorios o el cierre de campamentos). Es importante que el público en general no manipule animales enfermos o muertos. Los cazadores y los zoólogos deben usar guantes cuando manipulen cadáveres de animales salvajes en áreas endémicas. Son apropiadas medidas generales para evitar la picadura de pulgas de roedores durante actividades al aire libre y éstas incluyen el empleo de repelentes de insectos, insecticidas y uso de ropas protectoras. Son recomendables las medidas generales para disminuir el contacto peridoméstico y laboral de personas con roedores e incluyen edificios a prueba de ellos y depósitos para desperdicios de alimentos, así como eliminación de los posibles hábitat de los roedores (p. ej., pilas de madera y de basura). Una forma eficaz de llevar al mínimo el contacto de seres humanos con la peste si se identifica alguna epizootia en unas zonas vecinas a las de habitación de personas, es el control de las pulgas de roedores salvajes con tratamiento a base de insecticidas. Cualquier intento de disminuir el número de roedores debe ser antecedido por supresión de las pulgas para aminorar la migración de estos insectos a las personas hospedadoras. Una vacuna oral con la subunidad F1-V que utiliza virus de viruela de mapache (RNC) como vector (vacuna de peste selvática) produce protección parcial contra la peste cuando se administra a perritos de la pradera silvestres en estudios de campo y en el futuro podría ser una forma de reducir el riesgo de exposición humana a *Y. pestis*.

Los pacientes en los que se sospecha peste neumónica deben tratarse en aislamiento (con presión negativa, si está disponible), con precauciones para gotitas respiratorias hasta que se descarte la neumonía o hasta que se haya administrado tratamiento antibiótico efectivo por 48 h. La revisión de las publicaciones antes de contar con antibióticos sugiere que el principal riesgo infectante lo tenían los enfermos en las fases finales de la enfermedad, dado que expulsaban a través de la tos abundante esputo con sangre visible o pus, o ambos. En tales circunstancias, las mascarillas de algodón y gasa brindaban protección. Es probable que las mascarillas quirúrgicas actuales con capacidad protectora de barrera contra gotitas respiratorias, incluidas grandes partículas respiratorias, sean protectoras, pero el diagnóstico diferencial de fiebre y hemoptisis en áreas endémicas para peste incluye infecciones transmitidas por aerosol, como la tuberculosis. Además, la guía de la WHO recomienda que el equipo protector personal para procedimientos que pueden generar aerosoles (p. ej., recolección de muestras respiratorias de pacientes con peste sospechada o confirmada) incluya una mascarilla facial N95 con prueba de ajuste, bata, guantes y un escudo facial o gafas.

Profilaxis antibiótica La profilaxis antibiótica por unos siete días después de exposición es recomendable luego de contactos muy cercanos en el círculo familiar, hospitales u otros muy íntimos con personas con peste neumónica no tratada. (Se define al *contacto cercano* como aquel que se tiene con un paciente a una distancia <2 m). En los estudios de la infección trasmitida por aerosol en animales, la levofloxacina y ciprofloxacina están relacionadas con una mayor supervivencia que la doxiciclina **(cuadro 166-3)**.

Vacunación Los estudios con vacunas contra la peste en modelos animales, indican que con los anticuerpos neutralizantes se obtiene protección contra la exposición, pero es de importancia decisiva la inmunidad mediada por células para la protección del hospedador y la eliminación de *Y. pestis*. Fue necesario usar múltiples dosis de una vacuna elaborada con microorganismos completos muertos, la cual originó reacciones locales y sistémicas notables, pero no la protección contra la peste neumónica; en la actualidad, no está diponible en Estados Unidos. En algunos países de la antigua Unión Soviética y China, se tiene todavía una vacuna elaborada con microorganismos vivos atenuados de la cepa EV76, pero sus efectos secundarios son considerables. Las vacunas más próximas a la acreditación son de subunidades que comprenden F1 recombinante (rF1) y diversas proteínas V recombinantes (rV) producidas en *Escherichia coli*, que se combinan como proteína de fusión o mezcla, se purifican y adsorben con hidróxido de aluminio para su inyección. Esta combinación ha protegido a los ratones y diversos primates no humanos en modelos de laboratorio de peste bubónica y ha sido valorada en dos estudios clínicos de fase 2. Es muy poco probable que se realicen estudios de campo sobre la eficacia antes de la acreditación por las consideraciones éticas especiales de los estudios clínicos comparativos de peste en seres humanos. En Estados Unidos, la FDA está preparada para valorar las vacunas contra la peste que se utilizarán en seres humanos bajo la *Animal Rule*, aplicando datos de eficacia y otros resultados de estudios en animales, análisis de anticuerpos y otros análisis de inmunidad en receptores de la vacuna destinada para los seres humanos (www.fda.gov/emergencypreparedness/counterterrorism/medicalcountermeasures /mcmregulatoryscience/ucm391604.htm). Se ha demostrado que las cepas vivas y atenuadas de *Y. pseudotuberculosis* y *Salmonella* que expresan antígenos específicos de *Y. pestis* protegen a los modelos de animales de laboratorio de la peste bubónica y neumónica, y quizá se pueden

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 166-3 Guías para la profilaxis de la peste

FÁRMACO	DOSIS DIARIA	INTERVALO EN HORAS	VÍA
Doxiciclina			
Adulto	200 mg	12 o 24	VO
Niños ≥8 años	Si pesa ≥45 kg, administrar la dosis de adulto	12	VO
	Si pesa ≤45 kg, administrar 2.2 mg/kg VO c/12 h (máximo, 200 mg/día)	12	VO
Tetraciclina			
Adulto	1-2 g	6 o 12	VO
Niños ≥ 8 años	25-50 mg/kg	6 o 12	VO
Levofloxacina			
Adulto y niño >50 kg	500 mg	24	VO
Niños <50 kg y ≥6 meses	16 mg/kg (sin exceder 250 mg/dosis)	12	VO
Ciprofloxacina			
Adulto	1 g	12	VO
Niños	40 mg/kg	12	VO

Fuente: TV Inglesby *et al.*: Plague as a biological weapon: Medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA 283:2281, 2000; FDA Drug Product Label Reference ID:3382318; https://www.cdc.gov /plague/healthcare/clinicians.html; www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020634s065,020635s071,021721s032lbl.pdf

administrar por vía oral. Se encuentran en investigación muchos otros mecanismos para suministrar antígenos de *Y. pestis*. Asimismo se estudian otros antígenos distintos de F1 y V que se puedan agregar a las vacunas de subunidades. El interés por la exploración de los antígenos anteriores se ha renovado por: 1) la recuperación de cepas de *Y. pestis* F1 negativas de fuentes naturales y 2) la observación de que no se necesite el antígeno F1 para la virulencia en modelos de peste neumónica en primates.

YERSINIOSIS

La *yersiniosis* es una infección zoonótica con una especie de *Yersinia* enteropatógena, casi siempre *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis*. Los hospedadores usuales de los microorganismos son los cerdos y otros animales domésticos y salvajes; por lo regular, los seres humanos se infectan por la vía oral y se producen brotes a partir de alimentos contaminados. La yersiniosis es más frecuente en niños y en climas más templados. El cuadro clínico inicial incluye dolor abdominal y a veces diarrea (la cual quizá no se desarrolle en 50% de los casos). Por lo general, la afectación por *Y. enterocolitica* ocasiona sobre todo ileítis terminal y el trastorno por *Y. pseudotuberculosis* origina adenitis mesentérica, pero los dos microorganismos pueden ocasionar adenitis mesentérica y síntomas de dolor espontáneo a la palpación abdominal, los cuales pueden culminar en un cuadro clínico de pseudoapendicitis con extirpación quirúrgica del apéndice sano. El diagnóstico se basa en el cultivo del microorganismo o el estudio del suero del convaleciente. Hay una predisposición especial por parte de *Y. pseudotuberculosis* y otras cepas poco comunes de *Y. enterocolitica* a ocasionar infección sistémica, la cual también se desarrolla con mayor frecuencia en diabéticos o personas con sobrecarga de hierro. La septicemia sistémica se trata con antibióticos, pero la artropatía posinfecciosa casi no mejora con ellos. En la actualidad, se conocen otras 14 especies de *Yersinia* pero todas ellas carecen del plásmido de virulencia pYV común a *Y. pestis, Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica* y por lo general se consideran microorganismos oportunistas en el ser humano (*Y. aldovae, Y. aleksiciae, Y. bercovieri, Y. entomophaga, Y. frederiksenii, Y. intermedia, Y. kristensenii, Y. massiliensis, Y. mollaretii, Y. nurmii, Y. pekkanenii, Y. rohdei, Y. similis* y *Y. ruckeri*). La filogenia molecular muestra que *Y. enterocolitica* tiene una relación más distante con *Y. pseudotuberculosis* que estas otras especies de *Yersinia*, y es probable que el plásmido de virulencia similar que comparten haya sido adquirido en forma independiente por al menos una de las dos, ya que las especies divergieron.

EPIDEMIOLOGÍA

Y. enterocolitica Este microorganismo se distribuye a nivel mundial y se ha aislado en muy diversos animales salvajes y domésticos, así como en muestras del entorno, incluidas las de alimentos y agua. *In vitro, Y. enterocolitica* es resistente a la depredación por el protozoario *Acanthamoeba castellanii* y puede sobrevivir dentro de éste, lo que sugiere un método posible de persistencia ambiental. Las cepas se diferencian por combinaciones de reacciones químicas (biovar) y por serogrupos. Muchas de las infecciones en seres humanos se originan por los serogrupos O:3, O:9 y O:5,27 y hay un número cada vez menor de infecciones por O:8 en Estados Unidos. Se han informado algunas infecciones por O:8, antes limitadas a Norteamérica, en Europa y Japón en años recientes, y las infecciones por O:8 causaron un alto porcentaje de los casos de yersiniosis en Polonia en 2008-2011, con un declive subsiguiente. La yersiniosis, causada de preferencia por *Y. enterocolitica* ocupa el tercer lugar en frecuencia entre las zoonosis informadas en Europa; muchos de los señalamientos provienen del norte de ese continente, en particular, Alemania y países escandinavos. La incidencia alcanza su máximo en niños y existe mayor posibilidad de que el cuadro clínico inicial en menores de 4 años de edad sea diarrea, en comparación con los niños de mayor edad. El dolor abdominal con adenitis mesentérica e ileítis terminal son más notables en niños de mayor edad y en adultos. Hay mayor posibilidad de que surja septicemia en sujetos con padecimientos preexistentes, como diabetes mellitus, hepatopatías, cualquier trastorno en que intervenga la sobrecarga de hierro (incluidas talasemia y hemocromatosis), edad avanzada, cánceres e infección por VIH/sida. Como ocurre en la enteritis causada por otras bacterias, las complicaciones ulteriores a la infección, como la artritis reactiva, surgen sobre todo en personas con HLA-B27 positivo. El eritema nodoso **(fig. A1-39)** después de la infección por *Yersinia* no se asocia con HLA-B27 y es más frecuente entre mujeres que entre varones.

El consumo o la preparación de productos crudos de cerdo (como las vísceras o las tripas) u otros productos preparados del mismo animal guarda una relación bastante sólida con la infección, ante el elevado porcentaje de cerdos que porta las cepas de *Y. enterocolitica* patógena. Algunos brotes de infección por dicho microorganismo se han asociado con el consumo de leche (pasteurizada, no pasteurizada o con sabor de chocolate) y algunos alimentos contaminados con agua de manantial. En unos cuantos casos, se sospecha transmisión de una persona a otra (p. ej., los brotes nosocomiales y los de tipo familiar), pero hay menor posibilidad de que intervenga *Y. enterocolitica* en comparación con otras causas de infección del tubo digestivo, como *Salmonella.* Los datos de un estudio multivariado señalan que el contacto con animales de compañía constituye un factor de riesgo de infección por *Y. enterocolitica* en niños suecos y se ha señalado una colonización de grado pequeño de perros y gatos por *Y. enterocolitica.* Ha sido difícil erradicar la septicemia por transfusiones, causada por *Y. enterocolitica,* aunque desde hace cerca de 30 años se le ha identificado como un problema raro aunque a menudo letal.

Y. pseudotuberculosis Las notificaciones de *Y. pseudotuberculosis* como causa de enfermedad en seres humanos son mucho menos frecuentes que en el caso de *Y. enterocolitica*; asimismo, hay mayor posibilidad de que la infección por dicho microorganismo se manifieste inicialmente por fiebre y dolor abdominal, causados por linfadenitis mesentérica. *Y. pseudotuberculosis* está presente en mamíferos salvajes (roedores, conejos y venados), aves y cerdos domésticos. Aunque los brotes suelen ser raros, en años recientes han ocurrido varios en Finlandia relacionados con el consumo de lechuga, zanahorias crudas o leche no pasteurizada. Siempre ha sido habitual diferenciar las cepas por reacciones bioquímicas combinadas (biovar) y serogrupo. La tipificación de la secuencia en *locus* múltiples y otra tipificación fenotípica revelaron que algunas cepas asignadas antes a *Y. pseudotuberculosis* pertenecen a las especies muy relacionadas, pero distintivas, llamadas ahora *Yersinia wautersii* (patógena) y *Yersinia similis* (no patógena).

PATOGENIA

La vía usual de infección es la oral. Los estudios con *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* en modelos animales sugieren que después de la replicación inicial en el intestino delgado, los microorganismos invaden las placas de Peyer en la zona distal del íleon y para ello se valen de las células M, con una propagación anterógrada hasta llegar a los ganglios linfáticos mesentéricos. Después de la infección por vía oral, tal vez haya afectaciones hepática y esplénica. La imagen histológica característica de la invasión de *Yersinia* enteropatógena en los tejidos del hospedador es de microabscesos extracelulares rodeados por una lesión granulomatosa epitelioide.

Los experimentos llevados a cabo por medio de la infección bucal de ratones con *Y. enterocolitica* marcada indicaron que sólo una fracción muy pequeña de las bacterias en el intestino invaden los tejidos. Las bacterias individuales forman clonas de un conjunto inoculado por la boca para originar los microabscesos en la placa de Peyer y el hospedador confina la invasión de las placas de Peyer ya infectadas. Al parecer no es adecuado un modelo antiguo que planteaba la propagación bacteriana progresiva desde

Biblioteca Médica Virtual

las placas de Peyer y los ganglios mesentéricos, hasta el hígado y el bazo: la propagación de *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica* al hígado y al bazo de ratones, se produce de manera independiente de la colonización de ganglios regionales e incluso en ratones que no poseen las placas mencionadas.



Para que ocurra la invasión, se necesita la expresión de algunas adhesinas que no provienen de las franjas, como la invasina (Inv) y, en el caso de *Y. pseudotuberculosis,* la adhesina A (YadA) de la *Yersinia*. Inv interactúa de forma directa con las integrinas β_1, que se expresan en las superficies apicales de las células M, pero no en los enterocitos. YadA de *Y. pseudotuberculosis* interactúa con proteínas de la matriz extracelular como la colágena y la fibronectina para facilitar la asociación con la integrina de células del hospedador y la invasión. YadA de *Y. enterocolitica* no posee la región N-terminal crucial y se une a la colágena y la laminina, pero no a la fibronectina y no permite la invasión. Inv se codifica de manera cromosómica, en tanto que YadA se codifica en el plásmido de virulencia pYV. YadA participa en la obtención de resistencia sérica al unirse a reguladores de complemento del hospedador, como el factor H y la proteína de unión C4. Otro gen cromosómico, *ail* (unión y *locus* de invasión), codifica la proteína extracelular Ail, que también confiere resistencia sérica al unirse a tales reguladores del complemento.

YadA, al unirse a las superficies de las células del hospedador, permite que actúe en las células efectoras inmunitarias del sistema de secreción de tipo III codificado por el plásmido pYV (inyectisoma). Como consecuencia, se altera la respuesta inmunitaria innata del hospedador; en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas del hospedador, se inyectan las toxinas (proteínas externas de *Yersinia* o Yops), lo cual afecta las vías de transducción de señales y origina que disminuya la fagocitosis y quede inhibida la producción de las especies del oxígeno reactivas por parte de los neutrófilos, lo cual induce la apoptosis de los macrófagos. Otros factores que intervienen en la enfermedad invasora incluyen la *Yersinia*bactina (Ybt), un sideróforo sintetizado por algunas cepas de *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica,* al igual que otras enterobacterias. La *Yersinia*bactina permite que las bacterias obtengan hierro de la lactoferrina saturada durante la infección y disminuye la producción de las especies del oxígeno reactivo por células efectoras de la inmunidad innata, con lo cual aminora la destrucción de bacterias. *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis* elaboran otros sideróforos además de *Yersinia*bactina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación inicial señalada con mayor frecuencia en caso de infección por *Y. enterocolitica* patógena es la diarrea que desaparece por sí sola, en especial en niños menores de 4 años de edad, que integran el grupo de mayor magnitud en casi todas las series de casos. En las heces diarreicas, se puede detectar sangre. Hay mayor posibilidad de que los niños de mayor edad, en comparación con los de menor edad, así como los adultos tengan como manifestación inicial dolor abdominal ubicado en la fosa iliaca derecha, situación que a veces termina en laparotomía por una supuesta apendicitis (pseudoapendicitis). La apendicectomía no está indicada en caso de infección por *Yersinia* que origina pseudoapendicitis. Por medio de endoscopia y ecografía, se observa engrosamiento de la zona terminal del íleon y el ciego, con lesiones elevadas redondas u ovales que pueden quedar sobre las placas de Peyer. Hay agrandamiento de los ganglios linfáticos mesentéricos. En la endoscopia, se advierten úlceras de la mucosa. Entre las complicaciones del tubo digestivo están apendicitis granulomatosa, un cuadro inflamatorio crónico que ataca el apéndice y que causa ≤2% de los casos de apendicitis; en la minoría de los casos, participa *Yersinia.* La infección por *Y. enterocolitica* puede asumir inicialmente la forma de faringitis aguda, con otros síntomas del tubo digestivo o sin ellos. Se ha señalado faringitis letal por *Y. enterocolitica.* Después de la bacteriemia por *Y. enterocolitica,* puede surgir un aneurisma micótico y también una infección focal (absceso) en otros sitios y compartimientos corporales (hígado, bazo, riñones, huesos, meninges y endocardio).



En todos los grupos de edad, hay mayor posibilidad de que la afectación por *Y. pseudotuberculosis* asuma la modalidad inicial de dolor abdominal y fiebre, mas no diarrea. Cepas que se detectan en el este de Rusia, asociadas con la fiebre escarlatiniforme del Lejano Oriente, producen una toxina superantigénica (mitógeno de *Y. pseudotuberculosis* [YPM, Y. pseudotuberculosis *mitogen*]), una enfermedad de niños que incluye exantema con descamación, artralgias y estado de choque tóxico. Se ha identificado una enfermedad similar en Japón (fiebre Izumi) y en Corea. Se han detectado semejanzas con la enfermedad de Kawasaki que es la vasculitis sistémica aguda de tipo idiopático en niños. Se observa un vínculo epidemiológico entre la exposición de las poblaciones a *Y. pseudotuberculosis* superantígeno positiva y una mayor incidencia de la enfermedad de Kawasaki.

La septicemia por *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis* es una enfermedad grave que incluye fiebre y leucocitosis, a menudo sin signos circunscritos, que se acompaña en grado notable de padecimientos predisponentes, como diabetes mellitus, hepatopatías y sobrecarga de hierro. La hemocromatosis combina algunos de los factores de riesgo mencionados. La administración de quelantes de hierro, como la desferrioxamina que aporta hierro que puede obtener *Yersinia* (lo cual ejerce el efecto inhibidor de la función de neutrófilos), puede ocasionar septicemia por *Yersinia* en pacientes con sobrecarga de hierro, que tal vez por lo demás tengan una infección leve del tubo digestivo. La infección por VIH/sida se ha asociado con septicemia por *Y. pseudotuberculosis.* El fenómeno poco común de septicemia postransfusional depende de la capacidad de *Y. enterocolitica* para multiplicarse a temperatura de refrigeración (psicotrofia). De forma típica, la unidad para transfusión fue almacenada por más de 20 días y se piensa que una escasa concentración de *Yersinia*s de un donante aparentemente sano con bacteriemia subclínica, mostró amplificación hasta alcanzar cifras muy grandes por proliferación dentro del recipiente a ≤4 °C y, como consecuencia, el desarrollo de estado de choque séptico después de la transfusión. No se ha creado un método para evitar este hecho muy raro (con límites de un caso en 500 000, a un caso en varios millones de unidades de sangre o hemoderivados transfundidos, en países como Estados Unidos y Francia), sin restricción inaceptable en el aporte y el abasto de sangre.

FENÓMENOS POSINFECCIOSOS

Al igual que ocurre con otras infecciones entéricas invasoras (salmonelosis, shigelosis), surge artritis reactiva (artritis de múltiples articulaciones que se desarrolla y evoluciona en 2 a 4 semanas luego de la infección precedente), como consecuencia de la actividad autoinmunitaria desencadenada por el depósito de componentes bacterianos (no bacterias viables) en las articulaciones, en combinación con la respuesta inmunitaria a las bacterias invasoras. La mayor parte de sujetos afectados por artritis reactiva causada por *Yersinia* son HLA-B27 positivos. En el caso de la artritis reactiva asociada con *Yersinia,* puede surgir miocarditis y anomalías en el segmento ST electrocardiográfico. Muchos de los casos por *Yersinia* se desarrollan después de la infección por *Y. enterocolitica* (quizá porque es más habitual que la infección por otras especies), pero en Finlandia se ha corroborado con certeza el desarrollo de artritis reactiva, asociada con *Y. pseudotuberculosis,* país donde las infecciones esporádicas y de brotes por *Y. pseudotuberculosis* han sido más frecuentes que en otras naciones. De las personas infectadas e identificadas en un brote por *Y. pseudotuberculosis* serotipo O:3 en el país mencionado, 12% terminó por mostrar artritis reactiva de articulaciones pequeñas de manos y pies, rodillas, tobillos y hombros, que duraron más de 6 meses en muchos casos. Surge eritema nodoso después de la infección por *Yersinia* (con mayor frecuencia en mujeres) sin signo alguno de unión con HLA-B27 **(fig. A1-39)**.

Se ha identificado una asociación de muchos años entre los anticuerpos antitiroideos y los que surgen contra *Yersinia.* En el decenio de 1970, se identificaron por primera vez anticuerpos provenientes de una infección previa por *Y. enterocolitica* en la enfermedad de Graves y mayores concentraciones del anticuerpo antitiroideo en individuos con anticuerpos contra *Y. enterocolitica.* Esta última tiene un sitio de unión con la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*), reconocido por los anticuerpos anti-TSH provenientes de individuos con la enfermedad de Graves. En algunas series de dichos enfermos, pero no en otros, se han detectado mayores concentraciones de anticuerpos contra *Y. enterocolitica* completa y también contra Yops. En un estudio danés de gemelos, no se identificaron pruebas de una asociación entre la infección asintomática por *Yersinia* (que se manifestara por concentraciones de anticuerpos contra Yop) y anticuerpos antitiroideos en sujetos eutiroideos, en tanto que en otro estudio del mismo origen efectuado en gemelos con enfermedad de Graves o sin ella, se advirtió que con dicha enfermedad se asociaban concentraciones de anticuerpos contra Yop. No hay certeza de que la reactividad cruzada mencionada sea un factor importante entre las causas de la enfermedad de Graves.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Se pueden utilizar los métodos habituales de cultivo en el laboratorio para aislar *Yersinia* enteropatógena de muestras estériles, incluidos sangre y líquido cefalorraquídeo. La base de muchos esquemas para aislar *Yersinia* de heces u otras muestras no estériles corresponde al cultivo en medios selectivos específicos (agar CIN), con o sin enriquecimiento previo en caldo o solución salina amortiguada con fosfato (o sin enriquecimiento) a 4 o 16 °C. En algunos laboratorios, por medio de alguna solicitud, se practican cultivos específicos, fuera de áreas de alta incidencia identificadas. Los sistemas de espectrometría de masas con desorción-ionización por láser

Biblioteca Médica Virtual

asistida por matriz con tiempo de vuelo (MALDI-TOF) permiten establecer la especie de aislados de *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*. Es factible aislar de cultivos de heces de sujetos asintomáticos, en particular después de crioenriquecimiento, cepas de *Y. enterocolitica* sin plásmidos de virulencia. Las cepas casi siempre muestran diferencias en su biotipo (de manera característica, la biovariedad 1a) de otras que poseen plásmidos de virulencia; a pesar de que algunas al parecer poseen patogenicidad en modelos murinos y todas son patógenas en el modelo de insecto, las cepas sin plásmidos de virulencia no se aceptan comúnmente como agentes patógenos de seres humanos. Ante la frecuencia con la cual se pierde el plásmido de virulencia en subcultivos de laboratorio, por lo regular se necesita la identificación bioquímica combinada (con biotipificación según un esquema habitual) y la identificación serológica, para interpretar la importancia de una cepa de *Y. enterocolitica* obtenida de un sitio no estéril. Casi todas las cepas de *Y. enterocolitica* patógena aisladas hoy día de los seres humanos pertenecen al serogrupo O:3/biovariedad 4 o al serogrupo O:9/biovariedad 2; el perfil anterior vale en Estados Unidos, donde predominaban las cepas biovariedad 1b/serogrupo O:8. Varios estuches para PCR múltiple en tiempo real aprobados por la FDA y con marca CE ahora incluyen *Y. enterocolitica* como uno de los patógenos detectables en heces humanas; no se declaran los blancos precisos de la prueba. La *International Organization for Standardization* cuenta con un estándar para la detección por PCR de *Y. enterocolitica* patógena y *Y. pseudotuberculosis* en muestras de alimentos.

Los títulos de anticuerpos por aglutinación o ELISA contra tipos específicos de antígeno O se usan para el diagnóstico retrospectivo de las infecciones por *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*. Los anticuerpos de tipo IgA e IgG persisten en sujetos con artritis reactiva. Las reacciones serológicas cruzadas entre el serogrupo O:9 de *Y. enterocolitica* y *Brucella* dependen de la semejanza de sus estructuras de tipo lipopolisacárido. Se necesitan múltiples biocuantificaciones para abarcar incluso los serogrupos predominantes (*Y. enterocolitica* O:3, O:5, 27 y O:9; *Y. pseudotuberculosis* O:1a, O:1b y O:3), aunque las técnicas anteriores casi siempre se practican sólo en laboratorios especializados. En algunos laboratorios, también se utilizan los métodos ELISA y Western para anticuerpos contra Yops, que se expresan por cepas patógenas de *Y. enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*; gran parte de la positividad de tales técnicas posiblemente depende de la infección previa con *Y. enterocolitica.*

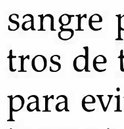
TRATAMIENTO

Yersiniosis

Muchos de los casos de diarrea causados por *Yersinia* enteropatógena se curan por sí solos. Datos de estudios en seres humanos no confirman la utilidad de los antibióticos para tratar a adultos o niños con diarrea por *Y. enterocolitica*. En general, se necesitan dichos antibióticos en el caso de infecciones de orden general con bacteriemia o infecciones focales fuera del tubo digestivo. Los lactantes menores de 3 meses de vida con infección corroborada por *Y. enterocolitica* pueden necesitar antibióticos, ante la posibilidad mayor de que en dicho grupo de edad surja bacteriemia. Las cepas de *Y. enterocolitica* casi siempre expresan β lactamasas. Ante la rareza relativa de la infección sistémica por *Y. enterocolitica,* no se cuenta con datos de estudios en personas para orientar en la selección de antibióticos o que sugieran las dosis y la duración óptimas del tratamiento. Con base en una serie retrospectiva y de datos de antibiogramas (sensibilidad *in vitro*), la administración de una fluoroquinolona es eficaz contra la bacteriemia en adultos; por ejemplo, se proporciona ciprofloxacina en una dosis típica de 500 mg c/12 h, VO o 400 mg c/12 h IV durante 2 semanas, como mínimo (por más tiempo si los hemocultivos persisten positivos). Una alternativa es una cefalosporina de tercera generación; por ejemplo, cefotaxima (dosis típica, 6-8 g/día dividida en tres o cuatro tomas) o ceftriaxona. En niños, son eficaces las cefalosporinas de la tercera generación; por ejemplo, la cefotaxima se administra en niños de 1 mes de vida o mayores con una dosis típica de 75 a 100 mg/kg/día en tres o cuatro fracciones, con incrementos hasta llegar a 150 a 200 mg/kg/día en casos graves (dosis máxima 8 a 10 g). En algunas series de casos, han sido poco eficaces la amoxicilina y la combinación de amoxicilina con clavulanato. *In vitro* son activos trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina e imipenem. Las cepas de *Y. pseudotuberculosis* no expresan lactamasa β, pero son intrínsecamente resistentes a la polimixina. La infección de seres humanos por *Y. pseudotuberculosis* es menos frecuente que la originada por *Y. enterocolitica*; por esa razón, se dispone de menores datos al respecto; sin embargo, los estudios en ratones sugieren que la ampicilina es ineficaz. Es necesario utilizar fármacos semejantes a los usados contra *Y. enterocolitica* y los mejores resultados se han obtenido con una quinolona.

En algunos estudios de tratamiento de prueba contra artritis reactiva (con una gran fracción de casos por *Yersinia*), se observó que la administración de ciprofloxacina oral administrada durante 90 días no modificaba los resultados. En una investigación, se administró el mismo tratamiento específicamente contra la artritis reactiva causada por *Y. enterocolitica* y se advirtió que si bien no se modificaban los resultados finales, surgía una tendencia a una remisión más rápida de los síntomas en el grupo tratado. Los estudios de vigilancia llevados a cabo 4 a 7 años después del tratamiento antibiótico inicial contra la artritis reactiva (sobre todo después de infecciones por *Salmonella* y *Yersinia*) demostraron eficacia en la prevención de artritis crónica en sujetos HLA-B27 positivos. Un estudio mostró que la administración de azitromicina no modificaba los resultados en la artritis reactiva; este estudio incluyó casos que, en opinión de los autores, surgieron después de la yersiniosis, aunque no se señaló estratificación de los mismos.

PROFILAXIS Y CONTROL



Las medidas actuales de control son similares a las utilizadas contra otros microorganismos patógenos entéricos, como *Salmonella* y *Campylobacter*, que colonizan el intestino de animales comestibles. El objetivo es hacer que la manipulación y la preparación de alimentos sean inocuas. Ninguna vacuna es eficaz para evitar la colonización entérica de animales que sirven de alimento, por parte de *Yersinia* enteropatógena. Es importante no consumir alimentos elaborados con carne cruda de cerdo (costumbre muy difundida de Alemania y Bélgica), porque es imposible eliminar la contaminación por cepas de *Yersinia* enteropatógena que se presenta prácticamente en todos los cerdos. No es recomendable exponer a los lactantes a intestinos crudos de cerdo durante la preparación doméstica de tripas fritas o preparadas. La modificación de las técnicas de rastros en países de la península escandinava, a partir del decenio de 1990, incluyó la extracción de los intestinos de cerdo en bolsas de plástico cerradas; con ello, disminuyeron los niveles de contaminación de la carne de los cadáveres por *Y. enterocolitica*, pero no se eliminó del todo. Ya se establecieron piaras de cerdos experimentales libres de *Y. enterocolitica* patógena O:3 (y también de *Salmonella, Campylobacter, Toxoplasma* y *Trichinella*) mediante crianza selectiva en Noruega, pero todavía son raras. En la industria alimentaria, se necesita vigilancia ante la posibilidad de que surjan grandes brotes incluso si unas pocas *Yersinia*s enteropatógenas contaminan alimentos listos para consumo, cuya conservación segura se basa en su refrigeración antes del consumo.

Ha sido imposible erradicar el fenómeno inusual de contaminación de sangre para transfusión. Sin embargo, en la actualidad, en muchos centros de transfusión, se practica la leucodepleción de la sangre sobre todo para evitar reacciones no hemolíticas febriles postransfusionales y la aloinmunización contra antígenos HLA. Tal medida disminuirá pero no eliminará el peligro de contaminación de la sangre por *Yersinia*.

En algunos países, es obligatoria la notificación de la yersiniosis.

LECTURAS ADICIONALES

Peste

Achtman M: How old are bacterial pathogens? Proc Biol Sci B 283:pii: 20160990, 2016.

Atkinson S, Williams P: *Yersinia* virulence factors—A sophisticated arsenal for combating host defences. F1000Res 5:pii:F1000 Faculty Rev-1370, 2016.

Bertherat E: Plague around the world, 2010-2015. Wkly Epidemiol Rec 91:89, 2016.

Hinnebusch BJ *et al.*: Ecological opportunity, evolution, and the emergence of flea-borne plague. Infect Immun 84:1932, 2016.

Kool JL: Risk of person-to-person transmission of pneumonic plague. Clin Infect Dis 40:1166, 2005.

Kugeler KJ *et al.*: Epidemiology of human plague in the United States, 1900-2012. Emerg Infect Dis 21:16, 2015.

Riddell SW *et al.*: Sentinel level clinical laboratory guidelines for suspected agents of bioterrorism and emerging infectious diseases: *Yersinia pestis*. Available from *https://www.asm.org/images/PSAB/LRN/Ypestis316.pdf*. Accessed January 5, 2018.

Runfola JK *et al.*: Outbreak of human pneumonic plague with dog-to-human and possible human-to-human transmission—Colorado, June-July 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 64:429, 2015.

Verma SK, Tuteja U: Plague vaccine development: Current research and future trends. Front Immunol 7:602, 2016.

Yersiniosis

Reuter S *et al.*: Parallel evolution of pathogenicity within the genus *Yersinia*. Proc Natl Acad Sci USA 111:6768, 2014.

Biblioteca Médica Virtual

167 Infecciones por *Bartonella*, incluida la enfermedad por arañazo de gato

Michael Giladi, Moshe Ephros

Bartonella es una bacteria gramnegativa de proliferación lenta, intracelular facultativa y trofoespecífica que causa diversas enfermedades en los seres humanos; este género incluye cerca de 40 especies propias o subespecies y, de ellas, al menos 16 se han reconocido como patógenos confirmados o posibles de seres humanos; las identificadas más a menudo son *B. bacilliformis*, *B. quintana* y *B. henselae* **(cuadro 167-1)**. Casi todas las especies de *Bartonella* se han adaptado plenamente a la supervivencia en mamíferos específicos de tipo doméstico o salvaje. La infección prolongada en el interior de los eritrocitos de estos animales crea un nicho donde las bacterias se encuentran protegidas de los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos que sirven como reservorio para las infecciones en seres humanos. De manera característica, la *Bartonella* evade el sistema inmunitario del hospedador por modificación de sus factores de virulencia (p. ej., lipopolisacáridos o flagelos) y por atenuación de la respuesta inmunitaria. Las excepciones a la regla son *B. bacilliformis* y *B. quintana,* que no son zoonóticas. Suelen participar artrópodos vectores. El aislamiento y la identificación de *Bartonella* es una tarea difícil y exigen técnicas especiales. El cuadro clínico inicial suele depender de la especie infectante y del estado inmunitario de la persona infectada. Las bacterias de este género son susceptibles a la acción de innumerables antibióticos *in vitro*; sin embargo, las respuestas de seres humanos al tratamiento y los estudios en modelos animales sugieren que las concentraciones inhibidoras mínimas de muchos antibióticos casi no guardan relación con la eficacia *in vivo* de los fármacos en sujetos con bartonelosis.

ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO (CSD)

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La CSD (*cat-scratch disease*) es un padecimiento que suele desaparecer por sí solo y tiene dos cuadros clínicos iniciales de tipo general. La *típica* es la más común y se caracteriza por linfadenopatía regional subaguda; la otra variedad es la *atípica*, que es la denominación general de innumerables manifestaciones extraganglionares que afectan a varios órganos. El principal microorganismo etiológico de la CSD es *B. henselae*. Hay casos ocasionales que se han asociado a *Afipia felis* y otras especies de *Bartonella.*

EPIDEMIOLOGÍA



La CSD se manifiesta en todo el mundo y lo hace de preferencia en climas cálidos y húmedos. En climas templados, la incidencia alcanza el máximo durante el otoño y el invierno; en los trópicos se presenta durante todo el año. La frecuencia de afectación en adultos es casi igual a la de niños. Rara vez hay agrupamiento intrafamiliar y no se ha observado transmisión de una persona a otra. Al parecer, los gatos sanos son el principal reservorio de *B. henselae*; las pulgas del gato (*Ctenocephalides felis*) quizá sean las que transmiten el microorganismo de un gato a otro. Por lo regular, después de contacto con gatos (en particular los de corta edad) suele presentarse la CSD, pero se ha dicho que otros animales, como los perros, pueden ser reservorios, en casos aislados. En Estados Unidos, la incidencia calculada de la enfermedad es de 4 a 10 casos por 100 000 personas. Alrededor del 5-10% de los pacientes es hospitalizado.

PATOGENIA

La inoculación de *B. henselae*, tal vez por la vía de heces de pulgas contaminadas, suele ser consecuencia del rasguño o la mordedura de un gato. También puede haber infección de membranas mucosas o conjuntivas por gotitas o saliva de lameduras. Con el drenaje linfático a uno o más ganglios regionales en hospedadores con buena función inmunitaria, una respuesta T_H1 puede ocasionar linfadenitis granulomatosa necrosante. Las células dendríticas, y las quimiocinas que generan, intervienen en la respuesta inflamatoria del hospedador y en la formación de granuloma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICO

De las personas con CSD, 85-90% tiene la enfermedad *típica*. En el sitio de inoculación surge la lesión primaria, que es una pápula o una pústula eritematosa indolora y pequeña (0.3 a 1.0 cm) en un lapso de días a 2 semanas, en cerca de 33-66% de los enfermos **(fig. 167-1*A, B*)**. Después del contacto con el gato, se presenta la linfadenopatía en 1 a 3 semanas o más. Los ganglios afectados aumentan de tamaño y suelen ser dolorosos; en ocasiones, tienen eritema en el plano superior, y en 10 a 15% de los casos, supuración **(fig. 167-1*C, D* y *E*)**. Muy a menudo se observa afectación de los ganglios axilares y epitrocleares, y le siguen en frecuencia los de la cabeza y el cuello y, por último, los ganglios inguinales y femorales. Cerca del 50% de los enfermos tiene fiebre, malestar general y anorexia. Una proporción

CUADRO 167-1 Bacterias del género *Bartonella* patógenas para el ser humano o con sospecha de serlo

ESPECIES DE *BARTONELLA*[a]	ENFERMEDAD(ES)[b]	RESERVORIO-HOSPEDADOR[c]	ARTRÓPODO VECTOR
B. henselae	Enfermedad por arañazo de gato, angiomatosis y peliosis bacilar, bacteriemia, endocarditis	Gatos y otros felinos	Pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*): vinculado con transmisión de un gato a otro, pero no de un gato a un ser humano
B. quintana	Fiebre quintana, bacteriemia crónica, angiomatosis bacilar, endocarditis	Seres humanos	Piojos del cuerpo del ser humano (*Pediculus humanus corporis*)
B. bacilliformis	Enfermedad de Carrión	Seres humanos	Moscas de arena (*Lutzomyia verrucarum*)
B. elizabethae	Endocarditis	Ratas y perros	Se desconoce
B. grahamii[d]	Linfadenopatía	Ratones y ratas de campo	Pulgas
Subespecies de *B. vinsonii, arupensis*	Endocarditis, afección febril	Ratones, perros	Garrapatas
Subespecies de *B. vinsonii, berkhofii*	Endocarditis	Perros domésticos, coyotes y zorros grises	Garrapatas
B. washoensis	Miocarditis, meningitis	Ardillas y posiblemente otros roedores	Pulgas
B. alsatica	Endocarditis, linfadenitis	Conejos	Pulgas
B. koehlerae	Endocarditis	Gatos	Se desconoce
B. clarridgeiae	Posiblemente enfermedad por arañazo de gato	Gatos	Se desconoce
B. rochalimae	Bacteriemia, fiebre, esplenomegalia	Se desconoce	Posiblemente pulgas
B. tamiae	Bacteriemia, fiebre, mialgias, exantemas	Se desconoce	Se desconoce
Candidatus B. melophagi	Diversas manifestaciones clínicas	Ovejas	Garrapatas de ovejas
B. ancashensis	Verruga peruana	Se desconoce	Se desconoce
Candidatus B. mayotimonensis[e]	Endocarditis	Murciélagos	Se desconoce

[a] Existen muchas otras especies de *Bartonella*, pero no se reconocen como patógenas para el ser humano. [b] Se aislaron especies de *Bartonella* relacionadas con animales (*B. henselae*, *B. doshiae*, *B. schoenbuchensis* y *B. tribocorum*) de la sangre de personas que informaron mordeduras de garrapatas y síntomas crónicos, como fatiga y mialgia. El DNA de *B. henselae*, *B. vinsonii* subespecie *berkhoffii*, *B. koehlerae* o *B. melophagi*, o la infección concurrente con más de una especie de *Bartonella*, se detectó por PCR en muestras sanguíneas de pacientes con exposición extensa a artrópodos y animales y que presentaron síndromes neurológicos o neurocognitivos crónicos. Es necesario establecer la relación causal entre bacteriemia y estos patógenos, mordeduras de garrapatas y las manifestaciones clínicas. [c] Los animales se encuentran implicados cuando existe evidencia que sustenta su infección con bacterias del género *Bartonella*. Se carece de datos que sustenten la transmisión de animales a seres humanos. [d] La retinitis también puede asociarse a *B. grahamii*. [e] *Candidatus* es un estado taxonómico para bacterias que no pueden describirse con suficiente detalle para indicar el establecimiento de una nueva categoría taxonómica, o no pueden cultivarse o propagarse a través de medios de cultivo. La relación filogenética de estas bacterias se ha determinado por medio de amplificación génica y análisis de secuencias.

Biblioteca Médica Virtual



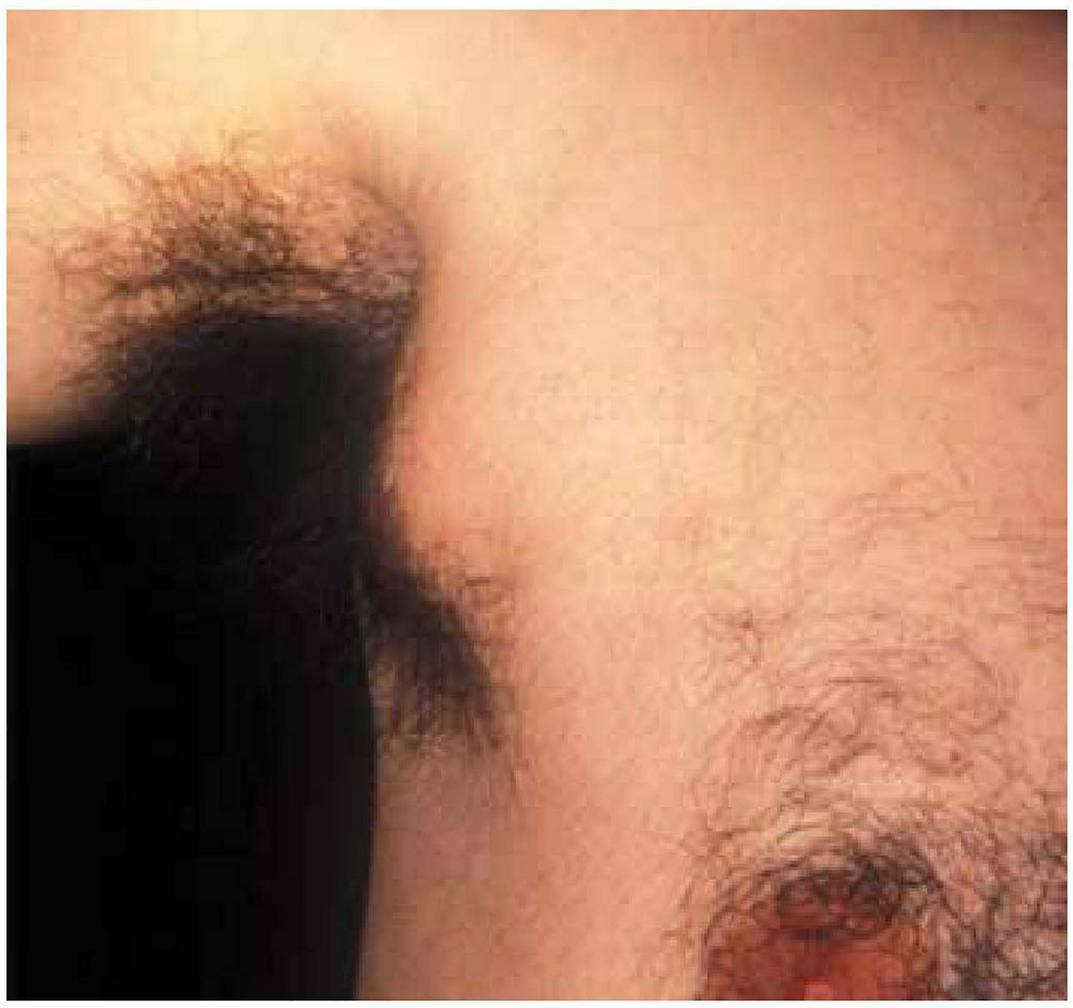
A



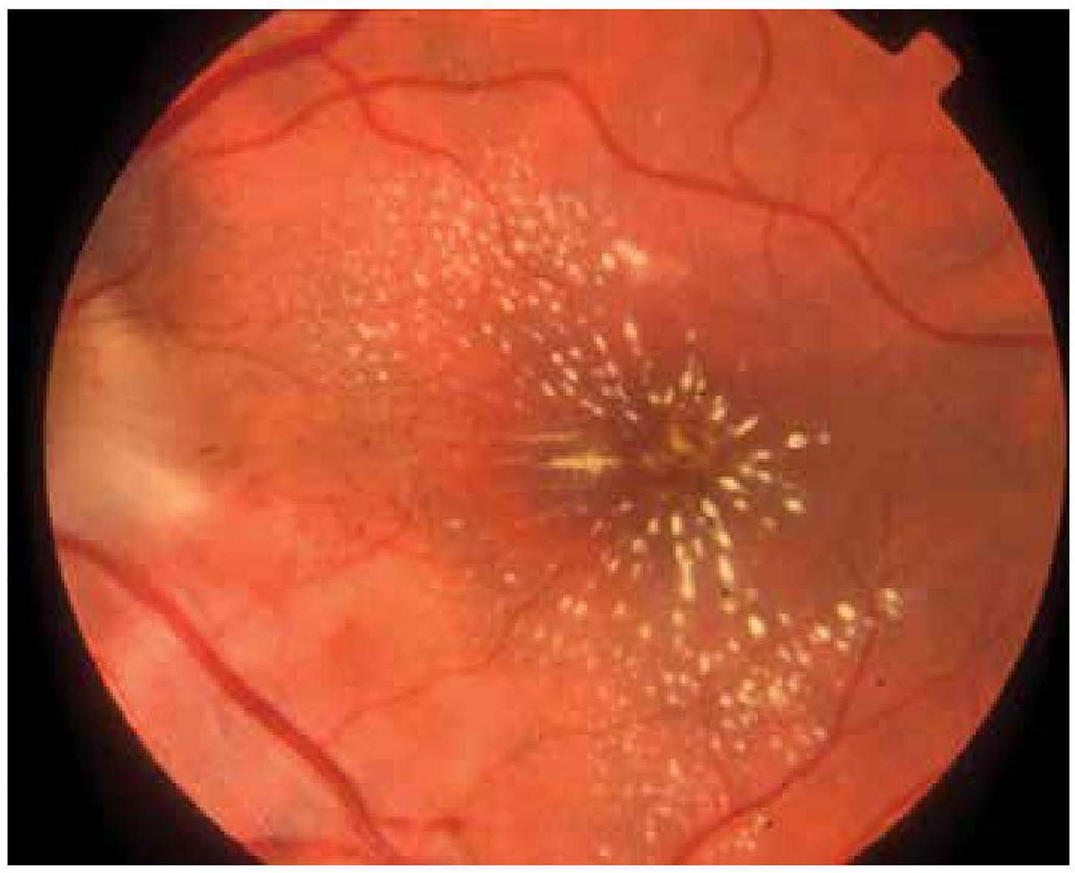
B



D



C



F



E

FIGURA 167-1 Manifestaciones de la enfermedad por arañazo de gato. ***A.*** Lesión primaria por inoculación. Dos semanas después, surgió linfadenitis axilar y epitroclear. ***B.*** Lesión primaria por inoculación. La linfadenitis submentoniana surgió 10 días después. ***C.*** Linfadenopatía axilar de 2 semanas de duración. La piel suprayacente tiene aspecto normal. ***D.*** Linfadenopatía cervical, de 6 semanas de duración. La piel que cubre los ganglios está enrojecida. Se aspiró pus espeso inodoro (12 mL). ***E.*** Linfadenopatía preauricular. ***F.*** Neurorretinitis del ojo izquierdo. Se destacan el papiledema y los exudados maculares en estrella ("estrella macular").

Biblioteca Médica Virtual

menor presenta pérdida de peso y sudores nocturnos que simulan las manifestaciones iniciales de un linfoma. Suele haber febrícula, pero en raras ocasiones la fiebre llega a ser ≥39 °C. Su curación es lenta y necesita semanas (para la fiebre, el dolor y los signos y síntomas acompañantes) a meses (para que los ganglios recuperen su volumen original).

En 10-15% de los pacientes, la forma *atípica* de CSD se manifiesta por un cuadro clínico extraganglionar o complicado, con la ausencia o la presencia de linfadenopatía. La enfermedad atípica comprende el síndrome oculoglandular de Parinaud (conjuntivitis granulomatosa con linfadenitis preauricular ipsolateral; fig. 167-1*E*); hepatitis/esplenitis granulomatosa, neurorretinitis (con un cuadro inicial frecuente de deterioro unilateral de la visión; **fig. 167-1*F***) y otras manifestaciones oftalmológicas. Además, se advierten signos de afectación del sistema nervioso (encefalopatía, convulsiones, mielitis, radiculitis, cerebelitis, parálisis de nervio facial o de otros pares craneales o nervios periféricos), fiebre de origen desconocido (FUO, *fever of unknown origin),* mialgias debilitantes, artritis o artralgias (que afectan más bien a mujeres >20 años de edad), osteomielitis (que incluye enfermedad multifocal), tendinitis, neuralgia y manifestaciones dermatológicas (incluido eritema nodoso **[fig. A1-39]**, a veces con una artropatía acompañante). Hay otras manifestaciones y síndromes que también se han asociado a CSD (neumonitis, derrame pleural, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura de Henoch-Schönlein, eritema multiforme **[fig. A1-24]**, hipercalcemia, glomerulonefritis y miocarditis). En ancianos (>60 años de edad), casi nunca surge linfadenopatía, pero son más comunes la encefalitis y la FUO que en los sujetos de menor edad. En personas con buena respuesta inmunitaria, la CSD, ya sea típica o atípica, casi siempre se resuelve sin tratamiento y sin secuelas, aunque algunas de las manifestaciones oftalmológicas a veces pueden causar pérdida moderada a grave de la visión. La norma es la inmunidad permanente.

DIAGNÓSTICO

Los resultados de los análisis habituales de laboratorio casi siempre son normales o inespecíficos. El cuadro histopatológico inicial consiste en hiperplasia linfoide y más adelante granulomas estrellados, con necrosis, microabscesos que coalescen y, a veces, células gigantes multinucleadas, manifestaciones que a pesar de ser inespecíficas, reducen el diagnóstico diferencial. Los métodos de laboratorio más usados para el diagnóstico son los serológicos (inmunofluorescencia o enzimoinmunoanálisis), cuya sensibilidad y especificidad son variables. El diagnóstico serológico de la CSD a menudo se basa en la presencia de IgG sola (es decir, en la ausencia de IgM), y la seroconversión puede tomar algunas semanas; estos dos factores pueden plantear dificultades en la interpretación de los resultados serológicos. Otros métodos tienen poca sensibilidad (cultivo, tinción argéntica de Warthin-Starry) o poca especificidad (citología, histopatología), o bien, casi no se dispone de ellos en los laboratorios diagnósticos habituales (reacción en cadena de polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*], inmunohistoquímica). La PCR de tejido de ganglios linfáticos, pus o la lesión primaria por inoculación, es una técnica muy sensible y específica; es especialmente útil para el diagnóstico definitivo y rápido de sujetos seronegativos. La PCR de un espécimen de biopsia de ganglio linfático puede ser menos sensible, quizá por un error en la obtención de la muestra.

CUADRO 167-2 Antibioticoterapia contra enfermedades causadas por *Bartonella* en adultos

ENFERMEDAD	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO
Enfermedad por arañazo de gato típica	No está indicado de manera habitual; en personas con linfadenopatía extensa, pensar en azitromicina (500 mg VO en el primer día para seguir con 250 mg VO c/24 h durante 4 días)
Neurorretinitis de la enfermedad por arañazo de gato	El valor de los antibióticos sistémicos es motivo de controversia, sobre todo cuando no hay afectación importante de la agudeza visual. Para los casos más graves se usa doxiciclina (100 mg VO c/12 h) más rifampicina (300 mg VO c/12 h) por 4 a 6 semanas. Considerar la adición de glucocorticoides sistémicos
Otras manifestaciones atípicas de la enfermedad por arañazo de gato[a]	Igual que el caso de la retinitis; la duración del tratamiento debe individualizarse para cada enfermo
Fiebre quintana o bacteriemia crónica por *B. quintana*	Gentamicina (3 mg/kg IV c/24 h por 14 días) y además doxiciclina (200 mg VO c/24 h o 100 mg VO c/12 h por 6 semanas)
Sospecha de endocarditis por *Bartonella*	Gentamicina[b] (1 mg/kg IV c/8 h por ≥14 días) y además doxiciclina (100 mg VO/IV c/12 h por 6 semanas[c]) y además ceftriaxona (2 g IV c/24 h por 6 semanas)
Endocarditis por *Bartonella* confirmada	Igual que en el caso de sospecha de endocarditis por *Bartonella*, pero sin ceftriaxona
Angiomatosis bacilar	Eritromicina[d] (500 mg VO c/6 h durante 3 meses) *o* Doxiciclina (100 mg VO c/12 h durante 3 meses)
Peliosis bacilar	Eritromicina[d] (500 mg VO c/6 h durante 4 meses) *o* Doxiciclina (100 mg VO c/12 h durante 4 meses)
Enfermedad de Carrión	
Fiebre de Oroya	Cloranfenicol (500 mg VO/IV c/6 h por 14 días) y además otro antibiótico (es preferible un β lactámico) *o* Ciprofloxacina (500 mg VO c/12 h por 10 días)
Verruga peruana	Rifampicina (10 mg/kg VO c/24 h, hasta un máximo de 600 mg, durante 14 días) *o* Estreptomicina (15 a 20 mg/kg IM c/24 h durante 10 días)

[a] No se cuenta con datos sobre la eficacia del tratamiento contra la encefalitis y la CSD hepatoesplénica. Es razonable emprender un tratamiento semejante al que se realiza contra la retinitis. [b] Algunos expertos recomiendan gentamicina en dosis de 3 mg/kg IV c/24 h. Si dicho antibiótico está contraindicado, puede agregarse rifampicina (300 mg VO c/12 h) a la doxiciclina en el caso de endocarditis corroborada por *Bartonella*. [c] Algunos expertos recomiendan prolongar el tratamiento con doxiciclina oral durante 3 a 6 meses. [d] Otros macrólidos probablemente sean eficaces y pueden utilizarse en lugar de la eritromicina o la doxiciclina.

Fuente: Se incluyen las recomendaciones modificadas de JM Rolain *et al.*: Antimicrob Agents Chemother 48:1921, 2004.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Enfermedad por arañazo de gato

Un antecedente de contacto con un gato, una lesión primaria por inoculación y linfadenopatía regional, en particular linfadenopatía axilar/epitroclear, son muy sugestivos de CSD. El diagnóstico adquiere mayor verosimilitud por la evolución clínica característica y los resultados confirmatorios de las pruebas de laboratorio. Por el contrario, si los sueros de fase aguda y de convalecencia son negativos (como ocurre en 10 a 20% de personas con CSD), cuando no se produce la regresión espontánea en el tamaño del ganglio linfático y en particular si persisten síntomas generales, habrá que descartar la presencia de un cáncer. También hay que pensar en linfadenitis piógena, infección por micobacterias, brucelosis, sífilis, tularemia, peste, toxoplasmosis, esporotricosis e histoplasmosis. Si se sospecha con bases clínicas la presencia de CSD en un sujeto seronegativo, quizá sea conveniente la aspiración con aguja fina, y la PCR puede confirmar el diagnóstico. Si los datos no corroboran la presencia de CSD, se prefiere biopsia de ganglio linfático en vez de aspiración con aguja fina. La biopsia inmediata es importante para establecer un diagnóstico específico en sujetos seronegativos con CSD que tienen linfadenopatía y complicaciones graves (p. ej., encefalitis o neurorretinitis).

TRATAMIENTO

Enfermedad por arañazo de gato

(Cuadro 167-2). El tratamiento se basa sólo en datos mínimos. Habrá que drenar ganglios supurados mediante aspiración con una aguja gruesa y no por incisión y drenaje, para evitar que se formen fístulas crónicas. Es indispensable tratar siempre a los sujetos inmunodeprimidos con antibióticos de acción sistémica.

PREVENCIÓN

Las opciones para personas con inmunodepresión y para las que tienen alguna valvulopatía cardiaca consisten en evitar el contacto con los gatos (en particular los de corta edad) y erradicar las pulgas.

FIEBRE QUINTANA Y BACTERIEMIA CRÓNICA

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La fiebre quintana, llamada también *de cinco días* o *de las trincheras,* es un cuadro febril causado por *B. quintana.* Se describió por primera vez como epidemia en las trincheras de la Primera Guerra Mundial; sin embargo, hay estudios paleomicrobiológicos recientes que aportaron evidencia de que *B. quintana* ha causado infección humana desde hace 4 000 años. A esta

Biblioteca Médica Virtual

infección que resurgió en fecha reciente como bacteriemia crónica, más a menudo en personas indigentes, también se le conoce como *fiebre urbana* o *de trinchera contemporánea.*

EPIDEMIOLOGÍA



Además de las epidemias ocurridas durante la Primera y la Segunda Guerras Mundiales, en diversas regiones del mundo se han notificado brotes esporádicos de la fiebre quintana. Se ha reconocido que el piojo corporal de seres humanos es el vector, por lo que es el único reservorio identificado. Después de un lapso de varias décadas en que casi desapareció la fiebre quintana, se notificaron de forma esporádica, en particular en Estados Unidos y Francia, grupos pequeños de casos de bacteriemia crónica por *B. quintana* en sujetos indigentes no infectados por VIH. Se identificó que el alcoholismo y la infestación por piojos eran factores de riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de 15 a 25 días (límites, 3 a 38 días). La fiebre "clásica" como fue descrita en 1919, varía desde un cuadro febril de poca intensidad, hasta una enfermedad repetitiva, duradera y debilitante. El cuadro clínico puede comenzar de manera repentina o ser antecedido por un pródromo de días. La fiebre suele ser periódica y dura 4 a 5 días, con intervalos de cinco días entre un episodio y otro (límites, 3 a 8 días). Otras manifestaciones son cefalea, dorsalgia y dolor de extremidades, hiperhidrosis, escalofríos, mialgias, artralgias, esplenomegalia o maculopápulas en casos ocasionales y, en otros más, rigidez de nuca. Sin tratamiento, la enfermedad suele durar 4 a 6 semanas. Muy pocos pacientes mueren. El espectro clínico de la bacteriemia por *B. quintana* en personas indigentes varía de una infección asintomática a un cuadro febril con cefalea, dolor intenso de extremidades inferiores y trombocitopenia. A veces surge endocarditis.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico definitivo se necesita aislar *B. quintana* en hemocultivos. En algunos pacientes, estos últimos son positivos varias semanas. En personas con fiebre quintana aguda suelen aparecer concentraciones importantes de anticuerpos contra *Bartonella,* en tanto que pueden ser seronegativos los sujetos con bacteriemia crónica por ese mismo microorganismo. Es indispensable buscar endocarditis en pacientes con concentraciones altas de anticuerpos tipo IgG. En epidemias, habrá que diferenciar la fiebre quintana del tifus epidémico por piojos y la fiebre recurrente, que surgen en situaciones similares y que comparten innumerables características.

TRATAMIENTO

Bacteriemia por *B. quintana*

(Cuadro 167-2). En un pequeño estudio con asignación al azar, en que los grupos testigo recibieron placebo, con participación de personas indigentes que tenían bacteriemia por *B. quintana,* el tratamiento con gentamicina y doxiciclina fue mejor que la administración de placebo para erradicar la bacteriemia. El tratamiento de dicha manifestación es importante, incluso en casos leves, para prevenir la endocarditis. No hay certeza de cuál es el tratamiento óptimo para la fiebre quintana sin bacteriemia corroborada.

ENDOCARDITIS POR *BARTONELLA*

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA



Los microorganismos patógenos más frecuentes en la endocarditis con resultados negativos en los cultivos **(cap. 123)** son *Coxiella burnetii* **(cap. 182)** y *Bartonella.* Por ejemplo, en Francia se identificó *Bartonella* como microorganismo causal en 28% de 348 enfermos cuya endocarditis mostraba resultados negativos en los cultivos. Sin embargo, la prevalencia del trastorno varía con el sitio geográfico y el entorno epidemiológico. Además de las especies *B. quintana* y *B. henselae* (las dos especies de *Bartonella* más comunes que intervienen en la endocarditis, en que la frecuencia de la primera es mayor que la segunda), según informes, otras especies de *Bartonella* han causado casos esporádicos (cuadro 167-1).

EPIDEMIOLOGÍA



La endocarditis por *Bartonella* se ha registrado en todo el mundo. La mayoría de los pacientes son adultos, y más son varones que mujeres. Entre los factores de riesgo que acompañan a la endocarditis por *B. quintana* están indigencia, alcoholismo e infestación de piojos corporales; sin embargo, las personas sin factores de riesgo también han mostrado endocarditis por *Bartonella*; la endocarditis por *B. henselae* se asocia a la exposición a gatos. Muchos de los casos comprenden válvulas naturales más que prótesis; la válvula aórtica explica alrededor del 60% de los casos. Las personas con endocarditis por *B. henselae* casi siempre tienen una valvulopatía preexistente, en tanto que *B. quintana* suele infectar válvulas sanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Éstas suelen ser características de la endocarditis subaguda de cualquier origen. Sin embargo, un número importante de enfermos muestra un cuadro clínico prolongado, inconstante, con fiebre mínima o incluso sin ella y también con síntomas poco intensos e inespecíficos que duran semanas o meses, antes de confirmar el diagnóstico. En la ecocardiografía inicial, quizá no se identifiquen vegetaciones. La enfermedad intensa y aguda es inusual.

DIAGNÓSTICO

Sólo en cerca del 25% de los casos se identifican los microorganismos en los hemocultivos, incluso con técnicas especiales (centrifugación con lisis o tubos que contienen ácido etilendiaminotetraacético [EDTA]), sobre todo los causados por *B. quintana* y, sólo en contadas ocasiones, en los originados por *B. henselae.* Se necesita incubación prolongada de los cultivos (hasta 6 semanas). Los estudios serológicos, como inmunofluorescencia o enzimoinmunoanálisis, suelen mostrar concentraciones altas de anticuerpos IgG contra *Bartonella.* Por la antigenicidad cruzada, los estudios serológicos no distinguen entre *B. quintana* y *B. henselae*; también puede haber concentraciones bajas, por reactividad cruzada con otros microorganismos patógenos, como *C. burnetii* y *Chlamydia.* La identificación de la especie de *Bartonella* casi siempre se realiza con la aplicación de métodos de PCR y secuenciación de DNA al tejido valvular.

TRATAMIENTO

Endocarditis por *Bartonella*

(Cuadro 167-2). En los pacientes que presenten endocarditis con cultivos negativos y se sospeche que la causa es *Bartonella,* el tratamiento consiste en gentamicina, doxiciclina y ceftriaxona; la función principal de esta última es tratar de modo adecuado otras causas posibles de endocarditis con cultivos negativos, incluidos integrantes del grupo HACEK **(cap. 153)**. Una vez confirmado el diagnóstico de endocarditis por *Bartonella,* se interrumpe la ceftriaxona. En el tratamiento deben incluirse durante 2 semanas o más los aminogluclósidos, los únicos antibióticos con acción bactericida contra *Bartonella.* Las indicaciones para realizar cirugía valvular son iguales a las que se siguen en la endocarditis subaguda por otros microorganismos patógenos; sin embargo, es alta la proporción de sujetos a quienes debe realizarse intervención quirúrgica (cerca del 60%), tal vez como consecuencia del diagnóstico tardío.

ANGIOMATOSIS Y PELIOSIS BACILARES

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La angiomatosis bacilar (llamada a veces *angiomatosis epitelioide bacilar* o *angiomatosis epitelioide*) es una enfermedad de personas con inmunodepresión grave, es causada por *B. henselae* o *B. quintana,* y se caracteriza por lesiones proliferativas neovasculares de la piel y de otros órganos. Las dos especies originan lesiones cutáneas; sólo *B. henselae* causa lesiones hepatoesplénicas, en tanto que *B. quintana* muy a menudo produce anomalías subcutáneas y líticas óseas. La peliosis bacilar es un trastorno angioproliferativo muy similar causado por *B. henselae* y que afecta de modo predominante el hígado (peliosis hepatis) y también el bazo y los ganglios linfáticos. Esta peliosis se caracteriza por estructuras quísticas llenas de sangre, que van desde microscópicas hasta algunas con un diámetro de varios milímetros.

EPIDEMIOLOGÍA

La angiomatosis y la peliosis bacilares se presentan de manera predominante en personas infectadas por VIH **(cap. 197)** cuyo recuento de linfocitos T CD4+ es <100 células/μL, pero también afecta a otros pacientes con inmunodepresión y, en casos raros, incluso a individuos con buena respuesta inmunitaria. La incidencia ha disminuido desde la introducción del tratamiento antirretroviral efectivo y la administración habitual de rifabutina y macrólidos para prevenir la infección por el complejo *Mycobacterium avium* en pacientes con sida. El contacto con gatos o pulgas de gatos aumenta el riesgo de infección por *B. henselae.* Entre los factores de riesgo para que

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 167-2 Lesión nodular de la angiomatosis bacilar con úlcera superficial en una persona con sida e inmunodeficiencia avanzada. *(Reimpresa con autorización de DH Spach and E Darby; Bartonella Infections, Including Cat-Scratch Disease, en Harrison´s Principles of Internal Medicine, 17th ed, AF Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p 989.)*

surja la infección por *B. quintana* están la pobreza, la indigencia y la infestación por piojos corporales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico inicial de la angiomatosis bacilar consiste muy a menudo en una o más lesiones cutáneas indoloras, de color bronceado, rojo o violeta. También se observan masas o nódulos subcutáneos, placas superficiales ulceradas **(fig. 167-2)** y neoformaciones verrugosas. Las formas nodulares se asemejan a las observadas en micosis o infecciones por micobacterias. Los nódulos subcutáneos a menudo son dolorosos al tacto. Las lesiones óseas dolorosas, que suelen abarcar huesos largos, pueden hallarse debajo de las anomalías cutáneas y a veces surgen en su ausencia. En ocasiones excepcionales, la angiomatosis bacilar afecta otros órganos. Por lo regular, los enfermos muestran síntomas generales que incluyen fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, anorexia, pérdida de peso y sudoración nocturna. En la afectación ósea, casi siempre se identifican lesiones líticas en los estudios radiográficos, y el gammagrama con tecnecio indica captación focal del radionúclido. El diagnóstico diferencial de la angiomatosis bacilar cutánea incluye el sarcoma de Kaposi, el granuloma piógeno, los tumores subcutáneos y la verruga peruana. En la peliosis bacilar, por lo general se detectan áreas hipodensas hepáticas en los estudios de imagen. En personas con inmunodeficiencia avanzada, *B. henselae* y *B. quintana* son causas importantes de fiebre de origen desconocido. A veces se observa bacteriemia intermitente con hemocultivos positivos, con endocarditis o sin ella.

HISTOPATOLOGÍA

La angiomatosis bacilar consiste en proliferaciones lobulillares de vasos finos, por acción del agrandamiento de células endoteliales intercaladas con infiltrados mixtos de neutrófilos y linfocitos, con predominio de los primeros. En el estudio histológico de los órganos afectados de peliosis bacilar, se identifican lesiones quísticas pequeñas llenas de sangre, revestidas de modo parcial de células endoteliales de varios milímetros de diámetro. Las lesiones pelióticas están rodeadas de estroma fibromixoide que contiene células de inflamación, capilares dilatados y cúmulos de material granuloso. Con la tinción argéntica de Warthin-Starry, en la angiomatosis y la peliosis bacilares se identifican acumulaciones de bacilos. Los cultivos casi siempre son negativos.

DIAGNÓSTICO

La angiomatosis y la peliosis bacilares se diagnostican con base en estudios histológicos. Los hemocultivos pueden ser positivos.

TRATAMIENTO

Angiomatosis y peliosis bacilares

(Cuadro 167-2). Se recomienda, para los dos padecimientos, la administración prolongada de un macrólido o de doxiciclina.

PREVENCIÓN

Entre las estrategias razonables para personas infectadas por VIH están erradicar la infestación por pulgas de gato y evitar sus arañazos (para evitar *B. henselae)* y eludir y tratar la infestación de piojos corporales (para prevenir el ataque de *B. quintana*). No se recomienda la profilaxis primaria, pero en sujetos infectados por VIH que tienen angiomatosis o peliosis bacilares está indicado el tratamiento supresor con un macrólido o la doxiciclina hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ sea >200 células/μL. A veces, la recurrencia obliga al tratamiento supresor permanente en casos individuales.

ENFERMEDAD DE CARRIÓN (FIEBRE DE OROYA Y VERRUGA PERUANA)

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Ésta es una enfermedad bifásica causada por *B. bacilliformis.* La modalidad sistémica, bacteriémica inicial es la llamada *fiebre de Oroya*, y la manifestación tardía por exantema es la v*erruga peruana.*

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN

La infección es endémica en los valles andinos geográficamente restringidos de Perú, Ecuador y Colombia (~500 a 3 200 m sobre el nivel del mar). Se observan epidemias esporádicas. El trastorno es transmitido por la mosca flebótoma de la arena *Lutzomyia verrucarum*. Los seres humanos constituyen el único reservorio identificado de *B. bacilliformis.* Las medidas para erradicar la mosca vectora (insecticidas) y también las de protección personal (repelentes, marcos con malla de alambre, mosquiteros) pueden disminuir el riesgo de infección.

PATOGENIA

Después de la inoculación por la mosca de la arena, las bacterias penetran en el endotelio de vasos sanguíneos y proliferan; también pueden llegar al sistema reticuloendotelial y a algunos órganos. Al entrar de nuevo *B. bacilliformis* en los vasos sanguíneos, invade los eritrocitos, se duplica en su interior y termina por destruirlos; como consecuencia, hay hemólisis masiva y anemia grave repentina. La trombosis microvascular culmina en isquemia de órgano terminal. Los pacientes que sobreviven a veces muestran lesiones hemangiomatosas cutáneas que se caracterizan por la presencia de diversas células de inflamación y proliferación endotelial, así como por la presencia de *B. bacilliformis*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de 3 semanas (límites de 2 a 14 semanas). Al principio, la fiebre de Oroya corresponde a un trastorno febril, bacteriémico e inespecífico sin anemia, o el de anemia hemolítica grave y aguda con hepatomegalia e ictericia de comienzo rápido que culmina en colapso vascular y obnubilación. También pueden observarse mialgias, artralgias, linfadenopatía y dolor abdominal. La temperatura aumenta, pero no demasiado y la fiebre alta sugiere a veces una infección intercurrente. También se sabe de infecciones asintomáticas subclínicas. En el caso de la verruga peruana, semanas o meses después del cuadro general o incluso sin antecedentes sugerentes, pueden presentarse lesiones vasculares cutáneas similares a hemangiomas, rojas, de diversos tamaños. Estas lesiones persisten durante meses hasta 1 año. También puede haber lesiones de la mucosa e internas.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DEL PACIENTE

El trastorno sistémico (con anemia o sin ella) o la aparición de lesiones cutáneas en una persona que retornó de un área endémica plantea la posibilidad de infección por *B. bacilliformis*. También se advierten anemia profunda con reticulocitosis exuberante y, a veces, trombocitopenia. En la enfermedad sistémica, los frotis de sangre con tinción de Giemsa muestran los típicos bacilos dentro de eritrocitos, y los cultivos de sangre y médula ósea son positivos. Los estudios serológicos pueden ser útiles. En ocasiones se necesita la biopsia para confirmar el diagnóstico de verruga peruana. El diagnóstico diferencial incluye toda la variedad de enfermedades febriles de índole general, coendémicas (p. ej., fiebre tifoidea, paludismo o brucelosis), así como otras que generan lesiones de vasos cutáneos (p. ej., hemangiomas, angiomatosis bacilar y sarcoma de Kaposi).

TRATAMIENTO

Enfermedad de Carrión

(Cuadro 167-2). Por lo regular, la antibioticoterapia contra la infección sistémica por *B. bacilliformis* logra la defervescencia rápida. A menudo

Biblioteca Médica Virtual

se necesitan otros antibióticos contra la infección intercurrente (en particular salmonelosis). A veces se necesita transfusión de sangre. Casi nunca se requiere tratamiento de la verruga peruana, aunque tal vez sea necesario extirpar grandes lesiones o aquellas que interfieran con algunas funciones. Los individuos con numerosas lesiones, en particular las que han persistido sólo lapsos breves, pueden responder bien a la antibioticoterapia.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Se ha informado que las tasas de mortalidad por la fiebre de Oroya, sin tratamiento, pueden llegar a ser de 40%, pero con medidas terapéuticas quizá sean mucho menores (cerca de 10%). A menudo se observan complicaciones, como infección bacteriana sobreañadida y manifestaciones neurológicas y cardiacas. El edema masivo generalizado (anasarca) y las petequias tienen mal pronóstico. Por lo regular, la inmunidad residual es permanente.

LECTURAS ADICIONALES

Fournier PE *et al.*: Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis: A study of 48 patients. Medicine (Baltimore) 80:245, 2001.

Gandhi TN *et al.*: *Bartonella* including cat scratch disease, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed, GL Mandell *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015, pp 2649-63.

Harms A, Dehio C: Intruders below the radar: Molecular pathogenesis of *Bartonella* spp. Clin Microbiol Rev 25:42, 2012.

Koehler JE *et al.*: Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med 337:1876, 1997.

Maguina C *et al.*: Bartonellosis (Carrión's disease) in the modern era. Clin Infect Dis 33:772, 2001.

Rolain JM *et al.*: Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. Antimicrob Agents Chemother 48:1921, 2004.

168 Donovanosis

Nigel O'Farrell

Es una infección bacteriana progresiva, crónica que habitualmente involucra a la región genital. Por lo general, el trastorno se considera una infección de transmisión sexual de baja infecciosidad. Esta infección se ha conocido con muchos otros nombres, el más común *granuloma inguinale*.

ETIOLOGÍA

El agente causal se ha reclasificado como *Klebsiella granulomatis comb nov* con base en el análisis filogenético, aunque hay una discusión abierta acerca de esta decisión. Algunas autoridades consideran más apropiada la nomenclatura original (*Calymmatobacterium granulomatis*) al tomar en cuenta el análisis de secuencias de genes 16s rRNA.

La donovanosis se describió por primera vez en Calcuta en 1882 y Charles Donovan identificó el organismo causal en Madrás en 1905. Él identificó los cuerpos característicos de Donovan, que miden 1.5 × 0.7 µm, en los macrófagos y en el estrato de Malpighi. El organismo no se reprodujo en cultivo hasta mediados de la década de 1990, cuando se informó su aislamiento en monocitos de sangre periférica y en líneas de células epiteliales humanas.

EPIDEMIOLOGÍA



Tiene una distribución geográfica inusual que incluye Papúa-Nueva Guinea, zonas del sur de África, India, el Caribe, Guyana Francesa, Brasil y comunidades aborígenes en Australia. En este último país, la donovanosis se ha eliminado casi en su totalidad mediante un programa continuo respaldado por un fuerte compromiso político y con recursos en el primer nivel de atención de la salud. A pesar de que pocos casos se notifican en la actualidad en Estados Unidos, la donovanosis fue prevalente en algún momento en dicho país, con 5 000 a 10 000 casos registrados en 1947. La epidemia más grande registrada fue en la Guinea Holandesa, donde se identificaron 10 000 casos en una población de 15 000 (del pueblo Marind-anim) entre 1922 y 1952.

La donovanosis se asocia con mala higiene y es más usual en grupos socioeconómicos bajos que en aquellos que están mucho mejor, con una frecuencia mayor en varones que en mujeres. La infección en las parejas sexuales de los casos iniciales ocurre sólo de manera parcial. La donovanosis es un factor de riesgo para infección por VIH **(cap. 197)**.

De manera global, su incidencia disminuyó de modo significativo en fecha reciente. Esta disminución probablemente refleja una mejor atención en el tratamiento efectivo de las úlceras genitales debido a su función para facilitar la transmisión de VIH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La lesión inicia como una pápula o nódulo subcutáneo que se ulcera después de traumatismo. El periodo de incubación es incierto, pero las infecciones experimentales en humanos indican una duración cercana a 50 días. Se han descrito cuatro tipos de lesiones: 1) la clásica lesión ulcerogranulomatosa **(fig. 168-1)**, una úlcera roja carnosa que sangra fácilmente al contacto; 2) una úlcera hipertrófica o verrucosa con un borde irregular elevado; 3) una úlcera de olor desagradable, necrótica, que ocasiona destrucción tisular, y 4) una lesión esclerótica o cicatricial con tejido fibroso y cicatrizado.

Los genitales están afectados en el 90% de los pacientes y la región inguinal en el 10%. Los sitios de infección más comunes son el prepucio, surco coronal, frenillo y glande en los varones, y los labios menores y la horquilla en las mujeres. Las lesiones del cuello uterino pueden asemejarse al carcinoma de dicha zona. En varones, las lesiones se asocian con la ausencia de circuncisión. La linfadenitis es infrecuente. Las lesiones extragenitales se presentan en el 6% de los casos y pueden involucrar los labios, encías, mejillas, paladar, faringe, laringe y tórax. Se ha observado diseminación hematógena con afectación hepática y ósea. Durante el embarazo, las lesiones tienden a desarrollarse más rápidamente y responden con más lentitud al tratamiento. La poliartritis y la osteomielitis son complicaciones infrecuentes. En lactantes recién nacidos, la donovanosis puede estar presente con infección de oído. Los casos en niños se han atribuido a sentarse en el regazo de adultos infectados. Como la incidencia de donovanosis ha disminuido, el número de informes de casos inusuales parece incrementarse.

Las complicaciones incluyen cambios neoplásicos, pseudoelefantiasis y estenosis de la uretra, vagina o ano.

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico clínico de donovanosis realizado por un médico experimentado con base en la apariencia de la lesión, por lo general tiene un valor predictivo positivo elevado. El diagnóstico se confirma por la identificación microscópica de cuerpos de Donovan **(fig. 168-2)** en frotis de tejido. La preparación de un frotis de buena calidad es importante. Si se sospecha donovanosis sobre bases clínicas, la tinción de los cuerpos de Donovan debe tomarse antes de que se obtengan las muestras con hisopos con el fin de valorarse para otras causas de úlceras genitales, de tal manera que suficiente material se obtenga de la úlcera. Se debe de enrollar un hisopo firmemente sobre una úlcera previamente limpiada con un hisopo seco para remover los detritos. Las tinciones se pueden examinar en un marco clíni-



FIGURA 168-1 Lesión peniana ulcerogranulomatosa de donovanosis, con algunas características hipertróficas.

Biblioteca Médica Virtual

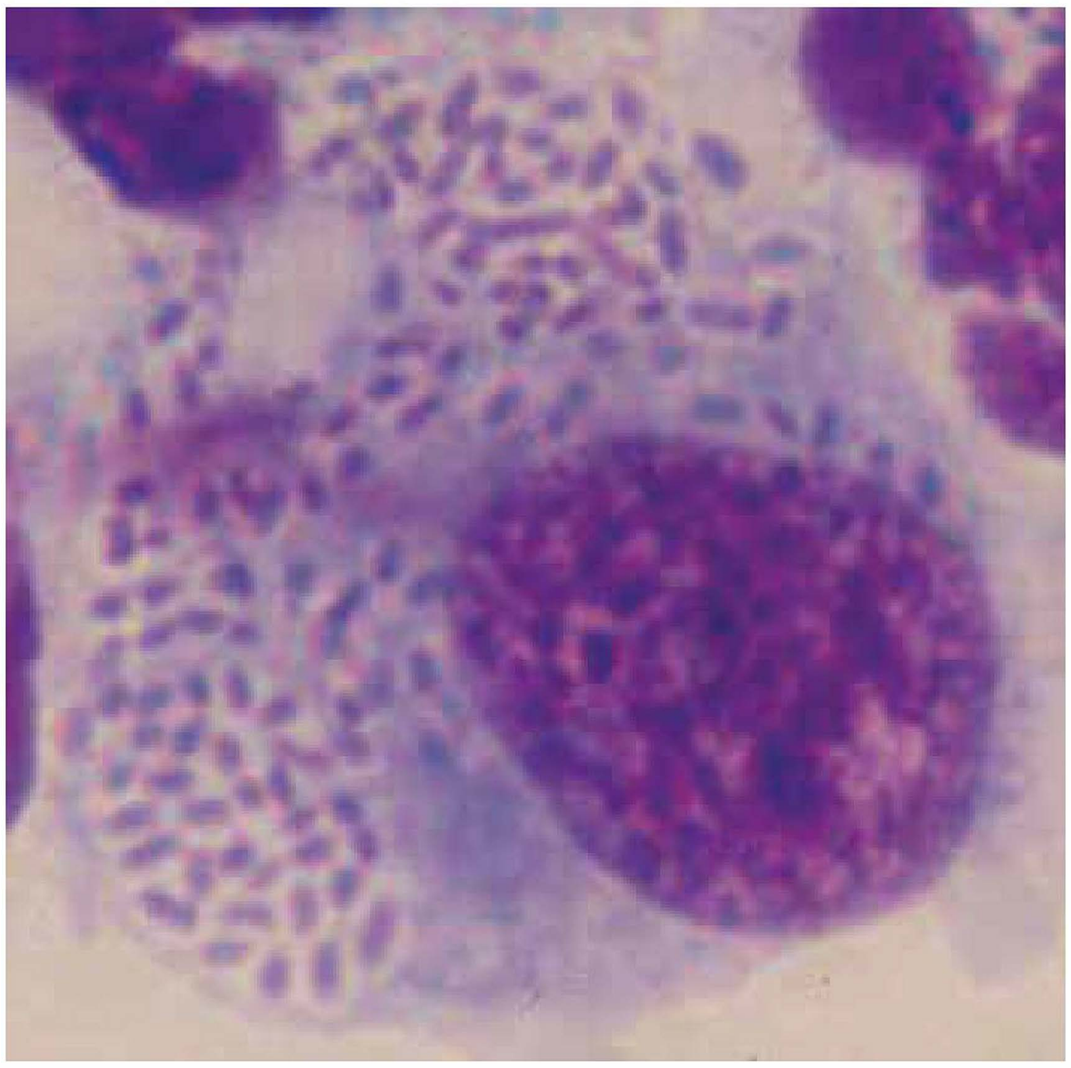


FIGURA 168-2 Célula Pund teñida mediante técnica rápida de Giemsa. Se observan numerosos cuerpos de Donovan.

co mediante microscopia directa con una tinción rápida de Giemsa o Wright. De manera alterna, se puede usar una pieza de tejido de granulación triturada y extendida entre dos portaobjetos. Los cuerpos de Donovan se pueden observar en células mononucleares (Pund) grandes como quistes intracitoplasmáticos gramnegativos llenos con cuerpos fuertemente teñidos que pueden tener una apariencia de clavija de seguridad. Estos quistes finalmente se rompen y liberan los organismos infecciosos. Los cambios histológicos comprenden inflamación crónica con infiltración de células plasmáticas y neutrófilos. Los cambios epiteliales incluyen ulceración, microabscesos y elongación de las redes de cresta.

Una prueba diagnóstica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) se basa en la observación de que dos únicos cambios de base en el gen *phoE* eliminan los sitios de restricción de Hae111, y permiten la diferenciación de *K. granulomatis comb nov* a partir de especies relacionadas de *Klebsiella*. En la actualidad, se puede utilizar un análisis de PCR con un sistema de detección colorimétrica en los laboratorios de diagnóstico habituales. Se ha desarrollado una PCR múltiple para úlceras genitales que incluye a *K. granulomatis*. Las pruebas serológicas son poco específicas y no se utilizan en la actualidad.

El diagnóstico diferencial de donovanosis incluye al chancro sifilítico primario, la sífilis secundaria (condilomata lata), chancroide, linfogranuloma venéreo, herpes genital, neoplasias y amebosis. Las infecciones mixtas son frecuentes. Se debe distinguir el aspecto histológico del observado en el rinoescleroma, leishmaniosis e histoplasmosis.

TRATAMIENTO

Donovanosis

Muchos pacientes con donovanosis se presentan bastante tarde con ulceración extensa. Ellos pueden sentirse avergonzados y tener baja autoestima relacionada con su enfermedad. Es importante tranquilizarlos y plantearles que tienen una condición tratable, así como la necesidad de administrar antibióticos y vigilarlos en intervalos adecuados (véase más adelante). Es recomendable el tratamiento epidemiológico de las parejas sexuales y la asesoría para mejorar la higiene genital.

En el **cuadro 168-1** se presentan los esquemas de fármacos recomendados para donovanosis. Se puede añadir gentamicina si la respuesta es baja. La ceftriaxona, el cloranfenicol y la norfloxacina también son efectivos. Los pacientes tratados durante 14 días se deben vigilar hasta que las lesiones hayan sanado completamente. Aquellos tratados con azitromicina probablemente no necesiten tal seguimiento riguroso.

La cirugía puede estar indicada para lesiones muy avanzadas.

CUADRO 168-1 Antibióticos efectivos para el tratamiento de donovanosis

ANTIBIÓTICO	DOSIS ORAL
Azitromicina	1 g en el día 1, después 500 mg diarios por 7 días o 1 g cada semana por 4 semanas
Trimetoprim-sulfametoxazol	960 mg dos veces al día por 14 días
Doxiciclina	100 mg dos veces al día por 14 días
Eritromicina	500 mg cuatro veces al día por 14 días (en embarazadas)
Tetraciclina	500 mg cuatro veces al día por 14 días

CONTROL Y PREVENCIÓN

La donovanosis es probablemente la causa de ulceración genital más fácilmente identificable en la clínica. En la actualidad, la donovanosis está limitada a pocas zonas específicas y su erradicación global es una posibilidad real.

LECTURAS ADICIONALES

O'Farrell N: Donovanosis, in *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. KK Holmes *et al.* (eds). McGraw-Hill, 2008, pp 701-708.

Rajam RV, Rangiah PN: Donovanosis (granuloma inguinale, granuloma venereum). Monogr Ser World Health Organ 24:1, 1954.

Sehgal VN, Prasad AL: Donovanosis. Current concepts. Int J Dermatol 5:8, 1986.

Sección 7 Otras infecciones bacterianas

169 Nocardiosis

Gregory A. Filice

La nocardiosis es resultado de la infección por bacterias del género *Nocardia*, género de actinomicetos aerobios saprófitos comunes en todo el mundo, residen en el suelo, donde contribuyen a la degradación de la materia orgánica. Las nocardias muestran inactividad relativa en las pruebas bioquímicas ordinarias y la identificación de su especie es difícil. A partir del año 2000, las técnicas filogenéticas moleculares han permitido identificar más de 100 especies de *Nocardia*, en especial con base en las secuencias genéticas para el rRNA de la subunidad 16S, muchas de las cuales intervienen en la enfermedad del ser humano.

En el pasado, la mayor parte de los aislados asociados con neumonía y enfermedad generalizada se han identificado bioquímicamente como *Nocardia asteroides*, pero el linaje de estas cepas es confuso; hoy en día es claro que las enfermedades en seres humanos se asocian con diferentes especies de esta bacteria. Se conocen nueve especies o complejos de especies que se asocian con más frecuencia con la enfermedad en el ser humano **(cuadro 169-1)**. La mayor parte de las modalidades de la enfermedad generalizada se debe a *N. cyriacigeorgica*, *N. farcinica*, *N. pseudobrasiliensis* y a especies de los complejos *N. transvalensis* y *N. nova*. *Nocardia brasiliensis* suele asociarse con la enfermedad que se limita a la piel. El actinomicetoma (una enfermedad indolente de progresión lenta en la piel y los tejidos subcutáneos caracterizada por abultamientos nodulares y zonas de drenaje) suele relacionarse con *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum*, cepas del complejo *N. transvalensis* u otros actinomicetos. *N. asteroides* rara vez se asocia con esta enfermedad en el ser humano. Sin embargo, la mayoría de los laboratorios clínicos carece de capacidad para identificar a las especies aisladas de manera precisa y podría tan sólo notificarlas como *N. asteroides* o *Nocardia*.

EPIDEMIOLOGÍA

La nocardiosis pulmonar y/o generalizada tiene presencia mundial. La incidencia anual se encuentra calculada para tres regiones (Norteamérica, Europa y Australia) y corresponde a ~0.375 casos por 100 000 personas y puede estar en aumento. La frecuencia de cada especie tiene variaciones geográficas; por ejemplo, las infecciones por *N. asiatica* y *N. beijingensis* son más frecuentes en los casos observados en Asia oriental. Sin embargo, es difícil establecer con precision la prevalencia de cada especie puesto que no es obligatorio notificar las nocardiosis y la mayor parte de las publicaciones consta de reportes o series de casos.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 169-1 *Nocardia* sp. que se relacionan con mayor frecuencia con enfermedad en el ser humano y sus patrones de sensibilidad *in vitro*

BACTERIAS	SENSIBILIDAD A[a]	RESISTENCIA A[b]
N. abscessus	Amikacina, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, ceftriaxona, gentamicina, linezolida, minociclina, tigeciclina, tobramicina, TMP-SMX	Ciprofloxacina, claritromicina (v), imipenem (v), moxifloxacina
Complejo *N. brevicatena/paucivorans* (*N. brevicatena, N. paucivorans, N. carnea,* otros)	Amikacina, ampicilina, ceftriaxona, ciprofloxacina, claritromicina (v), gentamicina, imipenem, linezolida, minociclina (v), moxifloxacina, tigeciclina, tobramicina, TMP-SMX	Amoxicilina/ácido clavulánico (v)
Complejo *N. nova* (*N. nova, N. veterana, N. africana, N. kruczakiae, N. elegans,* otros)	Amikacina, ampicilina (v), ceftriaxona (v), claritromicina, gentamicina (v), imipenem, linezolida, tigeciclina (v), TMP-SMX	Amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina, minociclina, tobramicina
Complejo *N. transvalensis* (*N. blackloc-kiae, N. wallacei,* otros)	Ceftriaxona (v), ciprofloxacina (v), linezolida, moxifloxacina, TMP-SMX (v)	Amikacina (v), amoxicilina/ácido clavulánico (v), ampicilina, claritromicina, gentamicina, imipenem, minociclina (v), tobramicina
N. farcinica	Amikacina, amoxicilina/ácido clavulánico (v), linezolida, moxifloxacina (v), TMP-SMX	Ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, claritromicina, eritromicina, gentamicina, tobramicina
N. cyriacigeorgica	Amikacina, ceftriaxona, gentamicina, linezolida, tigeciclina, tobramicina, TMP-SMX	Amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, ciprofloxacina, claritromicina, imipenem (v), minociclina, moxifloxacina
N. brasiliensis	Amikacina, amoxicilina/ácido clavulánico, linezolida, tigeciclina, tobramicina, TMP-SMX	Ampicilina, ceftriaxona (v), ciprofloxacina, claritromicina, imipenem, minociclina (v), moxifloxacina
N. pseudobrasiliensis	Amikacina (v), ciprofloxacina, claritromicina, linezolida, tobramicina, TMP-SMX (v)	Amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, imipenem, minociclina
Complejo *N. otitisdiscaviarium*	Amikacina, gentamicina (v), linezolida, tobramicina, TMP-SMX	Amoxicilina/ácido clavulánico, ceftriaxona, ciprofloxacina, claritrocimina, imipenem, minociclina (v), moxifloxacina (v)

[a] Entre 85 y 100% de las cepas aisladas es sensible a menos que el nombre del fármaco vaya seguido de una (v), en cuyo caso sólo 50-84% es sensible. [b] Entre 0 y 15% de las cepas aisladas es sensible a menos que el nombre del fármaco vaya seguido de una (v), en cuyo caso sólo 16-49% es sensible.

TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; v, variable.

Fuente: Adaptado de diversas fuentes.

Los casos de actinomicetoma se detectan sobre todo en regiones tropicales y subtropicales, en especial en Sudán, México, e India. El factor de riesgo más importante es el contacto frecuente con la tierra o la materia vegetal, en particular en los agricultores.

La enfermedad es más frecuente en adultos que en niños y se presenta más en varones que en mujeres. Casi todos los casos son esporádicos, pero algunos brotes se han asociado con contaminación del entorno hospitalario, procedimientos cosméticos y consumo de drogas ilícitas parenterales. No se ha corroborado la propagación de una persona a otra y tampoco se ha dilucidado si el ataque sigue un patrón estacional. En las regiones del mundo donde la tuberculosis es relativamente frecuente se diagnostica nocardiosis en 1-5% de los pacientes con sospecha de tuberculosis y es posible observar ambas enfermedades en el mismo paciente.

La mayor parte de los casos de enfermedad pulmonar o diseminada afecta a personas con alteraciones del sistema inmunitario. Casi todos tienen deficiencia de la inmunidad mediada por células, en especial del tipo asociado con el linfoma, el trasplante, el tratamiento con glucocorticoides o sida. La incidencia es de ~140 tantos más alta en pacientes con sida y ~340 tantos mayor en receptores de trasplante de médula ósea en comparación con la población general. En el sida, la nocardiosis suele afectar a personas con un recuento de linfocitos T CD4+ <250/μL. La nocardiosis también se ha asociado con proteinosis alveolar pulmonar, tuberculosis y otros trastornos micobacterianos, enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de interleucina 12 y tratamiento con anticuerpos monoclonales para el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). En todo niño con nocardiosis y sin alguna causa conocida de inmunosupresión, habrá que efectuar pruebas para determinar si es adecuado el estallido fagocítico respiratorio. Muchos casos han sido asociados con los inmunomoduladores más modernos, al principio con inhibidores del factor de necrosis tumoral y luego con una variedad mucho mayor de estos fármacos. *Nocardia* se aísla con frecuencia en las secreciones del aparato respiratorio de los pacientes con fibrosis quística y puede estar asociada con el deterioro de la función pulmonar, pero esta asociación no se ha establecido de manera convincente.

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

Se piensa que la neumonía y la enfermedad diseminada siguen a la inhalación de micelios bacterianos fragmentados. La característica histológica típica de la nocardiosis es un absceso intensamente infiltrado con neutrófilos y necrosis notoria. Suele haber un tejido de granulación que rodea la lesión y es inusual encontrar fibrosis o encapsulación.

El actinomicetoma se caracteriza por una inflamación supurativa con formación de trayectos fistulosos. En ocasiones, en las preparaciones histológicas se observan gránulos (microcolonias compuestas de densas masas de filamentos bacterianos que se extienden radialmente desde un núcleo central). A menudo, éstos se encuentran en las secreciones liberadas de las lesiones de actinomicetoma, pero prácticamente nunca en las de las lesiones de otras formas de nocardiosis.

Las nocardias han desarrollado diversas propiedades que les permiten sobrevivir en el interior de los fagocitos, que incluyen neutralización de los oxidantes, impedimento de la fusión de lisosomas y fagosomas, así como de la acidificación de estos últimos. Los neutrófilos fagocitan a los microorganismos y limitan su crecimiento, pero no pueden eliminarlos de modo eficaz. Las nocardias estimulan la producción de GM-CSF en los fagocitos *in vitro* y recientemente se han observado casos de nocardiosis en varios pacientes con autoanticuerpos anti-GM-CSF. También se han observado anticuerpos anti-GM-CSF en la mayoría de los pacientes con proteinosis alveolar y al parecer son fundamentales en la patogenia de esta enfermedad. Estos anticuerpos explicarían la asociación duradera entre la nocardiosis y la proteinosis alveolar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedades de las vías respiratorias La neumonía, la modalidad más frecuente de nocardiosis en el sistema respiratorio, de manera típica es subaguda; por lo general, los síntomas han estado presentes durante días o semanas al momento de la presentación. En los pacientes inmunodeprimidos, el comienzo puede ser más agudo. La tos es importante y produce pequeñas cantidades de esputo denso y purulento, pero no maloliente. Son frecuentes la fiebre, la anorexia, la pérdida de peso y el malestar general, en tanto que la disnea, el dolor pleural y la hemoptisis son más inusuales. Suelen generarse remisiones y exacerbaciones a lo largo de varias semanas. Los patrones radiográficos son variables, pero ciertos datos son muy característicos de la neumonía por nocardia. Los infiltrados muestran tamaños distintos y son de manera característica densos. Son frecuentes los nódulos solitarios o múltiples **(figs. 169-1 y 169-2)**, que en ocasiones sugieren la existencia de tumores o metástasis. Los infiltrados y los nódulos tienden a cavitarse (fig. 169-2). El empiema se detecta en 25% de los casos.

La nocardiosis puede propagarse directamente desde los pulmones hasta los tejidos adyacentes. Se han descrito casos de pericarditis, mediastinitis y síndrome de la vena cava superior. La laringitis, la traqueítis y la bronquitis por *Nocardia* son mucho menos frecuentes que la neumonía por *Nocardia*. En las vías respiratorias principales, la enfermedad a menudo se presenta como una tumoración nodular o granulomatosa. En ocasiones, las nocardias se aíslan a partir de las secreciones respiratorias de personas que no presentan enfermedad aparente por el microorganismo, por lo general individuos que presentan anomalías subyacentes en pulmones o vías respiratorias.

Enfermedad extrapulmonar En casi 50% de los casos de nocardiosis pulmonar, la enfermedad se encuentra también fuera de los pulmones. En 20% de los casos de nocardiosis generalizada, la neumopatía no es aparente. El lugar de diseminación más habitual es el encéfalo. Otras ubicaciones comunes son piel y estructuras de sostén, riñones, huesos, músculos y ojos, aunque prácticamente cualquier órgano puede verse afectado. Se informa de peritonitis en pacientes que son objeto de diálisis peritoneal. Se han aislado nocardias de la sangre en algunos casos de neumonía, enfermedad diseminada o infección de catéter venoso central. La endocarditis por

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 169-1 Neumonía por *Nocardia*. Se observa un infiltrado denso con posible cavitación y varios nódulos en el pulmón derecho.



FIGURA 169-3 Abscesos originados por *Nocardia* en el lóbulo occipital derecho.

Nocardia casi nunca se presenta y puede afectar las válvulas naturales o las protésicas.

La manifestación típica de la diseminación extrapulmonar es un absceso subagudo. Una proporción pequeña de los abscesos no situados en los pulmones ni en el sistema nervioso central (SNC) forman fístulas, por las cuales se excretan cantidades escasas de pus. En las infecciones del SNC, los abscesos cerebrales suelen ser supratentoriales, así como multiloculados y quizá sean únicos o múltiples **(fig. 169-3)**. Se han publicado casos en la fosa posterior y médula espinal, pero son menos frecuentes. Los abscesos cerebrales tienden a avanzar hacia los ventrículos o hacia el espacio subaracnoideo. Los síntomas y los signos son algo menos intensos en comparación con los de los abscesos cerebrales originados por otras bacterias. Es raro encontrar meningitis y este proceso suele deberse a la diseminación a partir de un foco encefálico cercano. No es fácil aislar al microorganismo en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Enfermedad consecutiva a la inoculación transcutánea La infección que sigue a la inoculación transcutánea suele adoptar una de las tres modalidades siguientes: celulitis, síndrome linfocutáneo o actinomicetoma.

La *celulitis* suele comenzar de 1 a 3 semanas después de que aparezca una lesión cutánea reconocida, con frecuencia una herida contaminada con tierra. En un plazo de días o semanas, se produce una celulitis subaguda con dolor, tumefacción, eritema y calor. Las lesiones suelen ser firmes y no fluctuantes. El proceso puede progresar y afectar músculos, tendones, huesos y articulaciones subyacentes. La diseminación es inusual. *N. brasiliensis* y el complejo *N. otitidiscaviarum* son los más habituales en los casos de celulitis.

En la *enfermedad linfocutánea*, se observa una lesión clásica de tipo piodermia en el lugar de la inoculación, con ulceración central y una secreción purulenta o de color miel. A lo largo de los vasos linfáticos que drenan la lesión primaria, a menudo se desarrollan nódulos subcutáneos. La mayor parte de los casos de síndrome linfocutáneo se asocia con *N. brasiliensis.* Otros agentes patógenos generan una enfermedad similar, de manera relevante *Sporothrix schenckii* (esporotricosis, **cap. 214**) y *Mycobacterium marinum* **(cap. 175)**.

El *actinomicetoma* suele comenzar con una tumefacción nodular, a veces en el lugar de un traumatismo local. Es frecuente que las lesiones **(fig. 169-4*A*)** se presenten en los pies o en las manos, pero pueden presentarse en la parte posterior del cuello, la región superior de la espalda, la cabeza u otros lugares. Los nódulos terminan por romperse, dando lugar a una fístula a la que de manera típica pronto siguen otras. Las fístulas tienden a abrirse y cerrarse, con formación de nuevas a medida que curan las anteriores. La secreción es serosa o purulenta, puede ser sanguinolenta y suele contener gránulos blancos de 0.1 a 2 mm, formados por masas de micelios **(fig. 169-4*C* y *D*)**. Las lesiones se propagan con lentitud a lo largo de los planos aponeuróticos y alteran zonas adyacentes de la piel, el tejido subcutáneo y el hueso. Con el paso de meses o años, quizá se generen extensas deformaciones del área dañada. Las lesiones observadas en los tejidos blandos son sólo ligeramente dolorosas, en tanto que las de los huesos o las articulaciones lo son más **(fig. 169-4*B*)**. Los síntomas generales son mínimos o faltan por completo. Es inusual que la infección se disemine a partir de un actinomicetoma y las lesiones de las manos y los pies sólo suelen originar una discapacidad local. Las lesiones de la cabeza, el cuello y el tronco pueden progresar de manera circunscrita, con alteración de los órganos profundos e incapacidades graves o incluso la muerte.

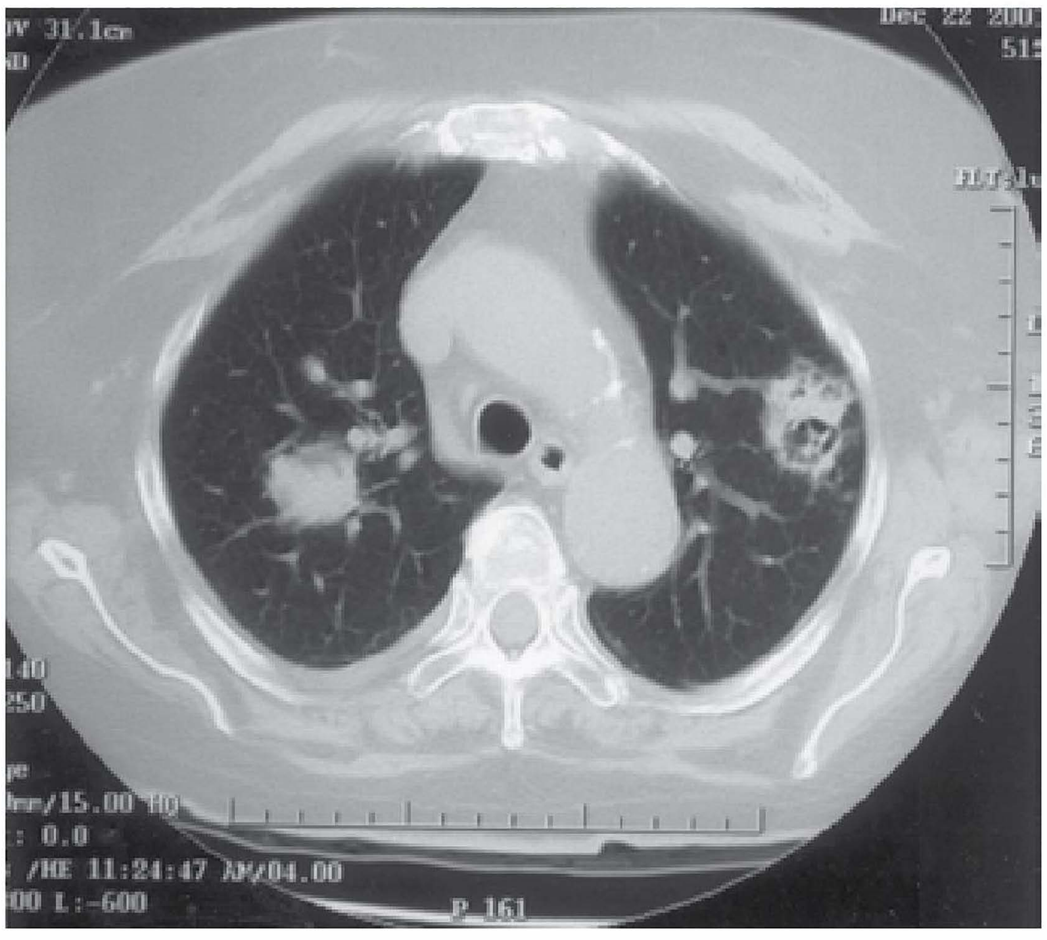


FIGURA 169-2 Neumonía por *Nocardia*. Un estudio de tomografía computarizada muestra nódulos bilaterales, con formación de una cavidad en el nódulo del pulmón izquierdo.

Infecciones oculares *Nocardia* sp. son causas infrecuentes de queratitis subaguda, por lo general consecutiva a traumatismo ocular. La endoftalmitis por *Nocardia* puede presentarse después de intervenciones quirúrgicas oculares. En una serie, las nocardias contribuyeron a más de 50% de los casos de endoftalmitis confirmados mediante cultivo después de cirugías por catarata. La endoftalmitis también surge durante la enfermedad diseminada. Se ha informado infección por *Nocardia* de las glándulas lagrimales.

Biblioteca Médica Virtual

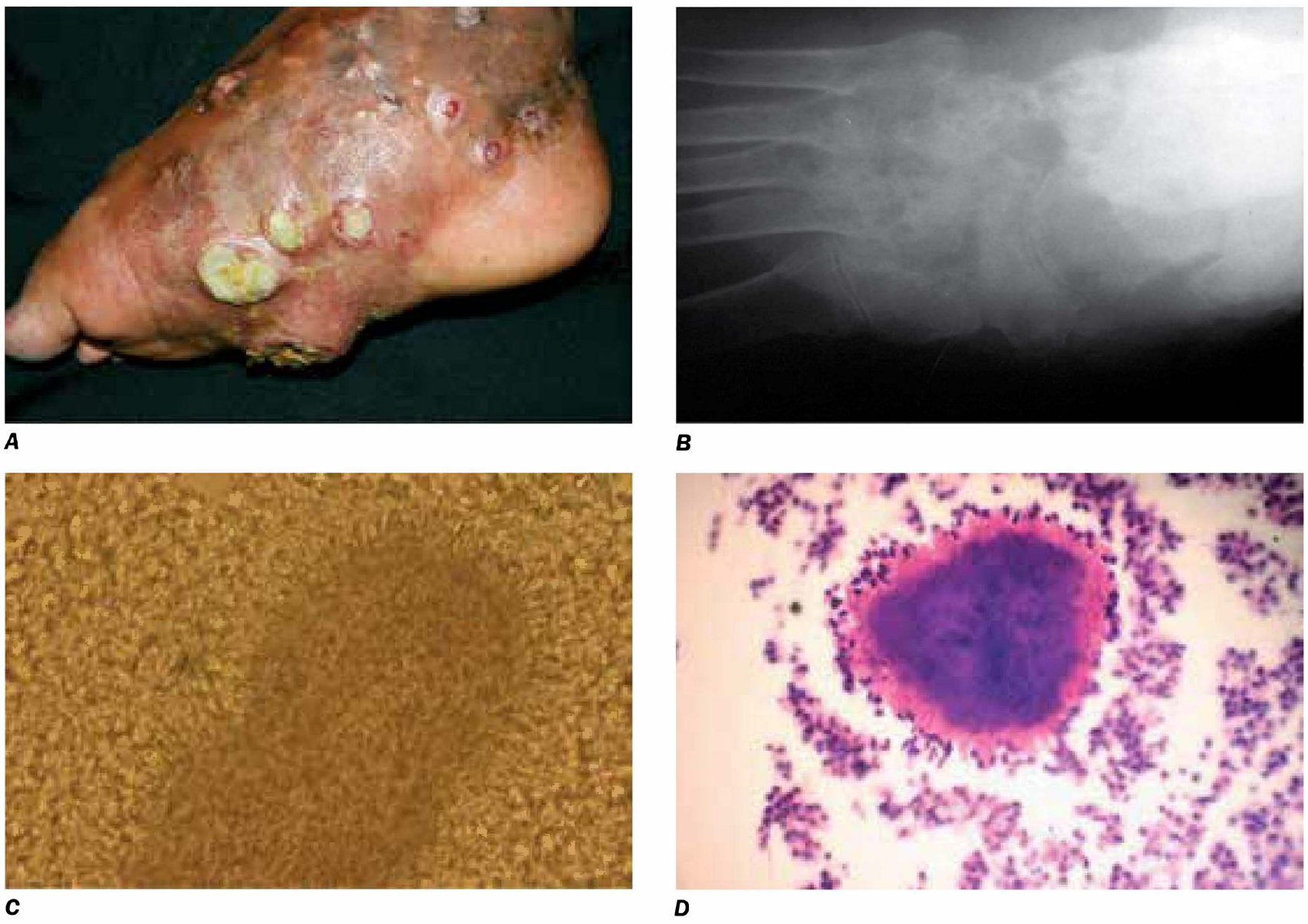


FIGURA 169-4 Micetoma por *Nocardia brasiliensis*. *A.* Senos secretantes y lesiones blanquecinas gigantes con secreción seropurulenta. ***B.*** Radiografía del pie que muestra aumento notable del tamaño de tejidos blandos y lesiones osteolíticas. ***C.*** Microscopia directa de lesiones teñidas con solución de yodo Lugol (×40). ***D.*** Tinción con ácido peryódico de Schiff de una biopsia de piel (×40). *(Imagen proporcionada por Roberto Arenas y Mahreen Ameen, St. John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Trust, London, UK. Reimpreso con autorización de R Arenas, M Ameen: Lancet Infect Dis 10:66, 2010, con autorización de Elsevier.)*

DIAGNÓSTICO

El primer paso para el diagnóstico de la nocardiosis es el estudio del esputo o del pus, con búsqueda de filamentos grampositivos con forma de rosario, ramificados y curvos de 1 µm de diámetro y hasta 50 µm de longitud (fig. 169-5). La mayor parte de las nocardias es acidorresistente en el frotis directo si se utiliza un ácido débil para la decoloración (p. ej., los métodos de Kinyoun modificado, Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco). El microorganismo suele teñirse con las técnicas de plata. La recuperación del microorganismo a partir de muestras que contienen flora mixta puede ser más propicia si se utilizan medios selectivos (agar colistina-ácido nalidíxico, agar modificado de Thayer-Martin o agar amortiguado carbón-extracto de levadura). Las nocardias crecen bien en la mayor parte de los medios para hongos y micobacterias, pero los procedimientos que se utilizan para descontaminar las muestras para el cultivo de micobacterias pueden matar a las nocardias, de manera que no deben utilizarse cuando se sospecha la existencia de estos microorganismos.

Las nocardias crecen con lentitud relativa; tal vez las colonias requieran hasta 2 semanas para aparecer y no desarrollen su aspecto característico (blancas, amarillas o naranjas, con micelios aéreos y micelios de sustrato con ramificaciones dicotómicas delicadas) hasta por 4 semanas. Varios sistemas para hemocultivo permiten el crecimiento de las nocardias; no obstante, éstas quizá no se detecten por 2 semanas. El crecimiento de las nocardias es tan diferente del que muestran otros agentes patógenos frecuentes que debe alertarse al laboratorio acerca de la sospecha de nocardiosis con el objetivo de incrementar al máximo la probabilidad de aislamiento.

En la neumonía por *Nocardia,* los frotis suelen ser negativos. A menos que sea posible establecer el diagnóstico en estos casos al obtener muestras de lesiones de otras zonas más accesibles, suele ser necesario el uso de broncoscopia o de aspiración pulmonar. Para valorar la posibilidad de diseminación en los pacientes con neumonía por *Nocardia*, se efectúa una anamnesis cuidadosa y se lleva a cabo una exploración física meticulosa. Los síntomas o los signos sospechosos deben investigarse con pruebas diagnósticas. Muchos expertos recomiendan realizar un estudio mediante técnicas de imagen en todos los casos de enfermedad pulmonar o diseminada. Cuando esté clínicamente indicado, se deben concentrar y cultivar el LCR o la orina. El actinomicetoma, el eumicetoma (casos en que están implicados hongos; cap. 214) y la botriomicosis (casos en que participan cocos o bacilos, muchas veces *Staphylococcus aureus*) son difíciles de distinguir desde la perspectiva clínica, pero pueden diferenciarse con facilidad mediante pruebas microbiológicas o biopsia. Deben buscarse gránulos en cualquier secreción. Las partículas sospechosas se lavan con solución salina, se analizan con microscopio y se cultivan. En el caso del actinomicetoma, los gránulos suelen ser blancos, amarillo pálido, rosas o rojos. Si se les observa en el microscopio, están conformados por masas apretadas de filamentos finos (0.5 a 1 µm de diámetro transversal) que irradian hacia el exterior a partir de un núcleo central (fig. 169-5). Los gránulos del eumicetoma son blancos, amarillos, pardos, negros o verdes. Mediante microscopia, se observan como masas de filamentos más anchos (2 a 5 µm de diámetro transversal), contenidos en una matriz. Los gránulos de la botriomicosis se observan como cúmulos poco condensados de cocos o bacilos. Los microorganismos también pueden observarse en la secreción de la he-

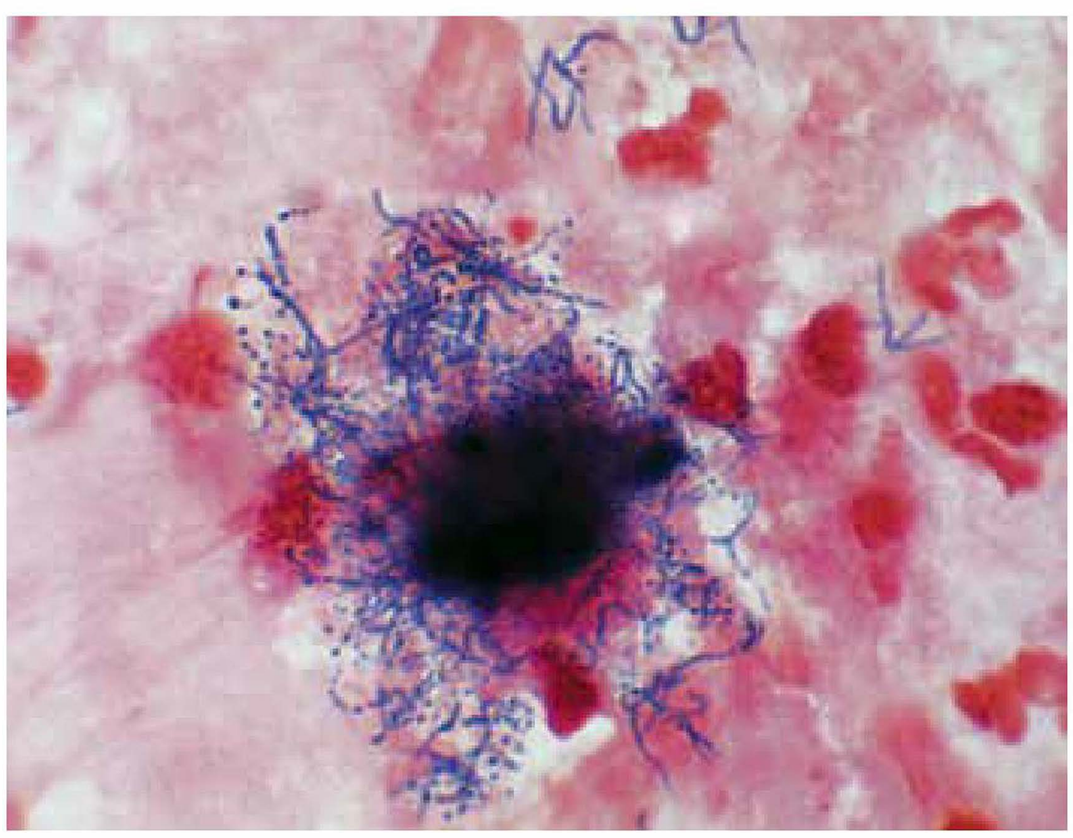


FIGURA 169-5 Esputo con tinción de Gram obtenido de un paciente con neumonía por *Nocardia. (Imagen proporcionada por Charles Cartwright y Susan Nelson, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN.)*

Biblioteca Médica Virtual

rida o en muestras histológicas. La opción más confiable para diferenciar los distintos microorganismos asociados con el micetoma es el cultivo.

En ocasiones, el hecho de encontrar nocardias en el esputo indica proliferación, infección transitoria o contaminación. En casos típicos de colonización del tracto respiratorio, las muestras con tinción de Gram son negativas y los cultivos sólo son positivos de modo intermitente. Un cultivo positivo del esputo en un paciente inmunodeprimido suele reflejar enfermedad. Cuando se aíslan nocardias del esputo de un paciente inmunocompetente sin enfermedad evidente por nocardias, el enfermo debe ser objeto de observación cuidadosa sin tratamiento. En general, debe administrarse antibioticoterapia a quienes presenten un defecto de inmunidad que aumente el riesgo de presentar nocardiosis.

Las especies se identifican de manera definitiva por medio de técnicas moleculares. En algunas comparaciones recientes, los resultados fueron similares para identificar las especies utilizando pruebas moleculares y espectrometría de masas por desorción/ionización mediante láser asistida por matriz/tiempo de vuelo (MALDI-TOF, *matrix-assisted laser desorption/ionization/time-of-flight*). La MALDI-TOF resulta más práctica para los laboratorios clínicos y se ha popularizado en los laboratorios de los países ricos.

Puesto que la nocardiosis es rara, la información sobre la relación existente entre los resultados de las pruebas de sensibilidad para distintos fármacos y los resultados clínicos en los pacientes tratados con estos medicamentos es bastante escasa. Es fundamental una vigilancia clínica estrecha y muchas veces es necesario consultar con algún médico con experiencia en el campo. La sensibilidad a los antimicrobianos *in vitro* se establece con una prueba de dilución en caldo aprobada por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Al parecer, la sensibilidad utilizando los métodos radiométricos Etest y BACTEC se correlaciona bien con la que se obtiene con la microdilución en caldo. Nocardia crece más lentamente que la mayor parte de las demás bacterias importantes en la clínica y tiende a formar grumos en suspensión, por lo que es difícil identificar unos criterios de valoración confiables en las pruebas de sensibilidad; por consiguiente, es necesario tener experiencia para que los resultados sean confiables. Cuando se logra identificar con precisión una cepa aislada, es posible establecer su sensibilidad a los antimicrobianos con mayor precisión.

En países con pocos recursos, la definición de la especie utilizando métodos moleculares o MALDI-TOF no resulta práctica. Por consiguiente, el tratamiento de la nocardiosis muchas veces se instituye sin conocer en forma definitiva la especie ni los resultados de la sensibilidad antimicrobiana. Por lo general, el tratamiento con fármacos efectivos contra la mayor parte de las cepas aisladas suele ser satisfactorio. En los casos graves o los que no responden de inmediato al tratamiento antimicrobiano se deben enviar cepas aisladas a un laboratorio con experiencia en *Nocardia* para que se les identifique y realicen pruebas de sensibilidad siempre que sea posible.

TRATAMIENTO

Nocardiosis

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) son los fármacos de elección en la nocardiosis **(cuadros** 169-1 y **169-2)**. Las tasas publicadas de sensibilidad al TMP-SMX varían ampliamente y existe controversia en torno a la confiabilidad de las sulfonamidas para el tratamiento. No obstante, las respuestas clínicas al tratamiento adecuado con sulfonamidas son casi siempre satisfactorias en todo el mundo. Al principio, se administra TMP a razón de 10 a 20 mg/kg y SMX a dosis de 50 a 100 mg/kg/día fraccionados en dos dosis. Más tarde, las dosis diarias se disminuyen a un mínimo de 5 mg/kg y 25 mg/kg, respectivamente. En personas con alergias a las sulfonamidas, la desensibilización por lo general permite continuar el tratamiento con estos fármacos eficaces y poco costosos.

La experiencia clínica con otros fármacos orales es limitada. La minociclina (100 a 200 mg c/12 h) es eficaz con frecuencia; por lo general, otras tetraciclinas son menos útiles. La linezolida tiene actividad contra todas las especies pero los efectos secundarios de este fármaco son comunes y limitantes en muchos pacientes después de 2-3 semanas. La amoxicilina (875 mg) combinada con ácido clavulánico (125 mg) administrada dos veces al día, es eficaz en algunos casos pero debe evitarse en personas que padecen enfermedad por cepas del complejo *N. nova*, en las cuales el clavulanato induce la producción de lactamasas β. Entre las quinolonas, la moxifloxacina y la gemifloxacina parecen ser más activas.

La amikacina, el fármaco parenteral de actividad mejor establecida excepto en los casos que incluyen al complejo *N. transvalensis*, se administra en dosis de 5 a 7.5 mg/kg c/12 h o 15 mg/kg c/24 h. Deben vigilarse las concentraciones en suero del medicamento durante el tratamiento prolongado en los pacientes con disminución de la función renal y en las personas de edad avanzada. Ceftriaxona e imipenem suelen ser eficaces, excepto en los casos que se señalan en el cuadro 169-1. La tigeciclina parece ser activa *in vitro* contra algunas especies, pero no se refiere experiencia clínica relevante.

Los pacientes con enfermedad grave se tratan al inicio con una combinación que incluya TMP-SMX, amikacina y ceftriaxona o imipenem. Suele observarse mejoría clínica después de 1 o 2 semanas de tratamiento, pero quizá se requiera más tiempo, en especial cuando el SNC está afectado por la enfermedad. Una vez que se obtiene mejoría clínica definitiva, las medidas terapéuticas pueden continuarse con un solo fármaco, por lo general, TMP-SMX. Algunos expertos utilizan dos o más fármacos durante todo el ciclo terapéutico en ciertos individuos, pero se desconoce si el uso de varios medicamentos es mejor que el de uno solo; la administración de fármacos adicionales aumenta el riesgo de toxicidad. En pacientes con nocardiosis que requieren tratamiento inmunodepresor por alguna anomalía subyacente o la prevención de un rechazo de trasplante, debe continuarse dicho tratamiento.

El uso de SMX y TMP en poblaciones de riesgo alto para evitar la enfermedad por *Pneumocystis* o las infecciones de vías urinarias parece reducir, mas no eliminar, el riesgo de nocardiosis. La incidencia de nocardiosis es tan baja que no se recomienda la profilaxis si el único objetivo es impedir la enfermedad.

El tratamiento quirúrgico del padecimiento por *Nocardia* es similar al de otras entidades patológicas bacterianas. Los abscesos cerebrales habrán de aspirarse, drenarse o extirparse si el diagnóstico no es definitivo, si el absceso es grande y accesible o si no responde a la quimioterapia. Los abscesos pequeños y los inaccesibles o situados en regiones vitales se tratan de manera farmacológica. En estos casos, la mejoría clínica debe ser evidente en un plazo de 1 a 2 semanas. Deben repetirse los estudios de diagnóstico por imagen para comprobar la involución de las lesiones, si bien esta regresión en las imágenes suele observarse después de la mejoría clínica.

El tratamiento antibiótico suele bastar para los actinomicetomas por *Nocardia*. En caso de enfermedad profunda o extensa, el drenaje o la extirpación de los tejidos muy afectados facilitará su cicatrización, pero es necesario conservar la estructura y la función siempre que ello sea posible. La queratitis se trata mediante la aplicación tópica de una sulfonamida o gotas de amikacina más una sulfonamida, o algún fármaco alternativo que se proporcione por vía oral.

Dado que las infecciones por *Nocardia* tienden a recurrir (sobre todo en el paciente con enfermedad granulomatosa), se deben proporcionar ciclos prolongados de antibióticos (cuadro 169-2). Cuando la enfermedad es especialmente extensa o la respuesta al tratamiento es lenta, deben superarse las recomendaciones mostradas en el cuadro 169-1.

Con el tratamiento apropiado, la tasa de mortalidad por nocardiosis pulmonar o diseminada fuera del SNC debe ser <5%. La enfermedad en el SNC conlleva la tasa de mortalidad más alta. Debe realizarse una meticulosa vigilancia de los pacientes durante por lo menos 6 meses tras la finalización del tratamiento.

CUADRO 169-2 Duración del tratamiento de la nocardiosis

ENFERMEDAD	DURACIÓN
Pulmonar o general	
Defensas del huésped intactas	6-12 meses
Defensas del huésped deficientes	12 meses[a]
Afectación del SNC	12 meses[b]
Celulitis, síndrome linfocutáneo	2 meses
Osteomielitis, artritis, laringitis, sinusitis	4 meses
Actinomicetoma	6-12 meses después de la curación clínica
Queratitis	Tópico: hasta que la curación sea evidente General: hasta 2-4 meses después de la curación manifiesta

[a] En algunos pacientes con sida y recuento de linfocitos T CD4+ <200 células/μL o con enfermedad granulomatosa crónica, el tratamiento de la enfermedad pulmonar o generalizada debe continuarse de manera indefinida. [b] Si se ha resecado toda la afección evidente del sistema nervioso central (SNC), la duración del tratamiento puede reducirse a 6 meses.

Biblioteca Médica Virtual

LECTURAS ADICIONALES

AMEEN M, ARENAS R: Developments in the management of mycetomas. Clin Exp Dermatol 34:1, 2009.

BUCKWALTER SP *et al.*: Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of *Mycobacterium* species, *Nocardia* species, and other aerobic actinomycetes. J Clin Microbiol 54:376, 2016.

FAHAL A *et al.*: A new model for management of mycetoma in the Sudan. PLoS Negl Trop Dis 8:e3271, 2014.

LARRUSKAIN J *et al.*: Susceptibility of 186 *Nocardia* sp. isolates to 20 antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 55:2995, 2011.

McTAGGART LR *et al.*: Antimicrobial susceptibility among clinical *Nocardia* species identified by multilocus sequence analysis. Antimicrob Agents Chemother 59:269, 2015.

MEI-ZAHAV M *et al.*: The spectrum of *Nocardia* lung disease in cystic fibrosis. Pediatr Infect Dis J 34:909, 2015.

ROSEN LB *et al.*: *Nocardia*-induced granulocyte macrophage colony-stimulating factor is neutralized by autoantibodies in disseminated/extrapulmonary nocardiosis. Clin Infect Dis 60:1017, 2015.

SCHLABERG R *et al.*: Susceptibility profiles of *Nocardia* isolates based on current taxonomy. Antimicrob Agents Chemother 58:795, 2014.

WANG HK *et al.*: Clinical characteristics, microbiology, and outcomes for patients with lung and disseminated nocardiosis in a tertiary hospital. J Formos Med Assoc 114:742, 2015.

ZIJLSTRA EE *et al.*: Mycetoma: A unique neglected tropical disease. Lancet Infect Dis 16:100, 2016.

170 Actinomicosis

Thomas A. Russo

La actinomicosis es poco común y la mayoría de los médicos tiene poca experiencia con su cuadro clínico. Tampoco es habitual la identificación de los microorganismos causales del orden Actinomycetales en el laboratorio. Por tanto, las actinomicosis constituyen un reto de diagnóstico, incluso para el médico experimentado. No obstante, esta infección suele curarse con tratamiento médico. Así, el hecho de conocer el espectro completo de síndromes clínicos ayuda a acelerar el diagnóstico y tratamiento reduciendo al mínimo las cirugías innecesarias y la morbimortalidad.

La actinomicosis es una infección insidiosa y lentamente progresiva causada por bacterias anaerobias o microaerófilas, en especial del género *Actinomyces,* que colonizan la boca, colon y vagina. La desintegración de las mucosas genera infección casi en cualquier sitio del cuerpo. El crecimiento *in vivo* de los actinomicetos provoca la formación de grumos característicos conocidos como *granos* o *gránulos de azufre.* Los cuadros clínicos de actinomicosis son numerosos. La actinomicosis era frecuente en la era preantibiótica, pero ha disminuido mucho, lo mismo que su diagnóstico oportuno. Se dice que la actinomicosis es la enfermedad que se diagnostica de manera incorrecta con más frecuencia y la que más pasan por alto los médicos experimentados.

Los tres cuadros clínicos "clásicos" que obligan a descartar de inmediato esta infección incluyen 1) la combinación de cronicidad, progresión a través de las fronteras hísticas y rasgos tumorales (que simulan cáncer, con el que se confunde a menudo); 2) formación de fístulas, que muchas veces desaparecen espontáneamente pero recurren, y 3) infección resistente o recurrente después de un tratamiento terapéutico corto, puesto que para curar una actinomicosis establecida el tratamiento debe ser prolongado.

ETIOLOGÍA

La actinomicosis suele originarse por *A. israelii, A. naeslundii, A. odontolyticus, A. viscosus, A. meyeri* y *A. gerencseriae*. Es probable que casi todas las infecciones actinomicóticas (y tal vez todas) sean polimicrobianas. A menudo se identifican junto con los actinomicetos en diversas combinaciones, *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens,* enterobacterias y bacterias del género *Fusobacterium, Bacteroides, Capnocytophaga, Staphylococcus* y *Streptococcus,* según el sitio de la infección. No hay certeza del grado en que contribuyen las demás especies mencionadas en la patogenia de la actinomicosis.

La definición de las secuencias del gen de rRNA 16S comparativas ha permitido identificar la lista cada vez más grande de especies de *Actinomyces* y reclasificar algunos actinomicetos en otros géneros. Hasta el momento se han reconocido 47 especies y dos subespecies (www.bacterio.cict.fr./a/actinomyces.html), de las cuales 25 especies causan enfermedad en el ser humano. *A. europaeus, A. neuii, A. radingae, A. graevenitzii, A. turicensis, A. cardiffensis, A. urogenitalis, A. hongkongensis, A. georgiae, A. massiliensis, A. timonensis* y *A. funkei,* así como dos especies antiguas de *Actinomyces —Trueperella* (*Arcanobacterium*) *pyogenes* y *Trueperella* (*Arcanobacterium*) *bernardiae—* así como *Propionibacterium propionicum* son causas adicionales de actinomicosis humana, aunque no siempre tienen la presentación "clásica".

EPIDEMIOLOGÍA

La actinomicosis no está circunscrita geográficamente y ataca a personas de cualquier edad, aunque muestra una incidencia máxima en los decenios intermedios de la vida. Los varones tienen una incidencia de presentación tres veces mayor que las mujeres, tal vez por la deficiente higiene dental, los traumatismos más frecuentes o ambos factores. La mayor higiene dental y la institución del tratamiento antibiótico antes de la manifestación franca de la actinomicosis probablemente han contribuido a su menor frecuencia desde el advenimiento de los antibióticos. Las personas que no solicitan o no tienen acceso a los servicios asistenciales, las mujeres que tienen colocado un dispositivo anticonceptivo intrauterino (IUCD, *intrauterine contraceptive device*) por tiempo prolongado (consúltese "Actinomicosis pélvica" más adelante) y las que reciben bisfosfonatos con propósitos terapéuticos (consúltese más adelante "Actinomicosis bucocervicofacial") probablemente son quienes están expuestas a mayor riesgo de padecer la actinomicosis.

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

Los agentes causales de la actinomicosis son miembros de la flora normal de la boca y a menudo se les cultiva también de los bronquios, el tubo digestivo y el aparato genital femenino. La fase crítica en la génesis y la evolución de la enfermedad es la transgresión de la barrera mucosa. Después de ella puede haber infección local. Una vez establecida, la actinomicosis se propaga de zonas contiguas de manera lenta y transgrede planos hísticos. Al inicio, surge inflamación aguda en el sitio de la infección, pero el signo definitorio de la enfermedad es la característica fase no perceptible crónica que se manifiesta por lesiones que suelen tener el aspecto de induraciones únicas o múltiples. Aparece una zona de necrosis central que contiene neutrófilos y gránulos de azufre y es un signo prácticamente diagnóstico. De forma típica, se han descrito las paredes fibróticas de la masa como "leñosas". Los factores causales bacterianos, del hospedador o de ambos, no se han identificado. Con el transcurso del tiempo, pueden formarse trayectos fistulosos a la piel, órganos vecinos o huesos. En casos raros, se produce la "siembra" hematógena a distancia, pero es poco común la diseminación linfática con linfadenopatía concomitante. Como se mencionó, estas características peculiares de la actinomicosis son semejantes a las del cáncer, con el que se le confunde con frecuencia.

Los cuerpos extraños al parecer facilitan la infección y tal vínculo suele comprender a menudo los IUCD. En algunos informes, se ha descrito una relación de la actinomicosis con la infección por VIH; los trasplantes; inmunodeficiencia variable común; enfermedades granulomatosas crónicas; el tratamiento a base de infliximab, glucocorticoides o bisfosfonatos o la radioterapia y la quimioterapia. Las infecciones ulceradas de la mucosa (p. ej., las causadas por virus de herpes simple o el citomegalovirus) pueden facilitar el desarrollo y la evolución de la actinomicosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Actinomicosis bucocervicofacial La actinomicosis se presenta con mayor frecuencia en la boca, el cuello o la cara, a menudo en la forma de hinchazón de partes blandas, abscesos o una masa anormal que de modo habitual se diagnostica incorrectamente como una neoplasia. Un factor desencadenante frecuente son las enfermedades o procedimientos dentales. Por lo regular, afecta el ángulo del maxilar inferior, pero hay que pensar en la posibilidad de actinomicosis ante cualquier masa patológica o infección recurrente de la cabeza o el cuello **(cap. 31)**. Los factores contribuyentes reconocidos comprenden la mayor incidencia de infección actinomicótica de los maxilares inferior y superior **(fig. 170-1)**, la radioterapia, y en particular la administración de bisfosfonatos. Asimismo, quizá surgen otitis, sinusitis y canaliculitis (más a menudo causadas por *Propionibacterium propionicum*). Es variable el dolor, fiebre y leucocitosis. Entre las secuelas posibles están la extensión a las zonas contiguas en el cráneo, la columna cervical o el tórax.

Biblioteca Médica Virtual

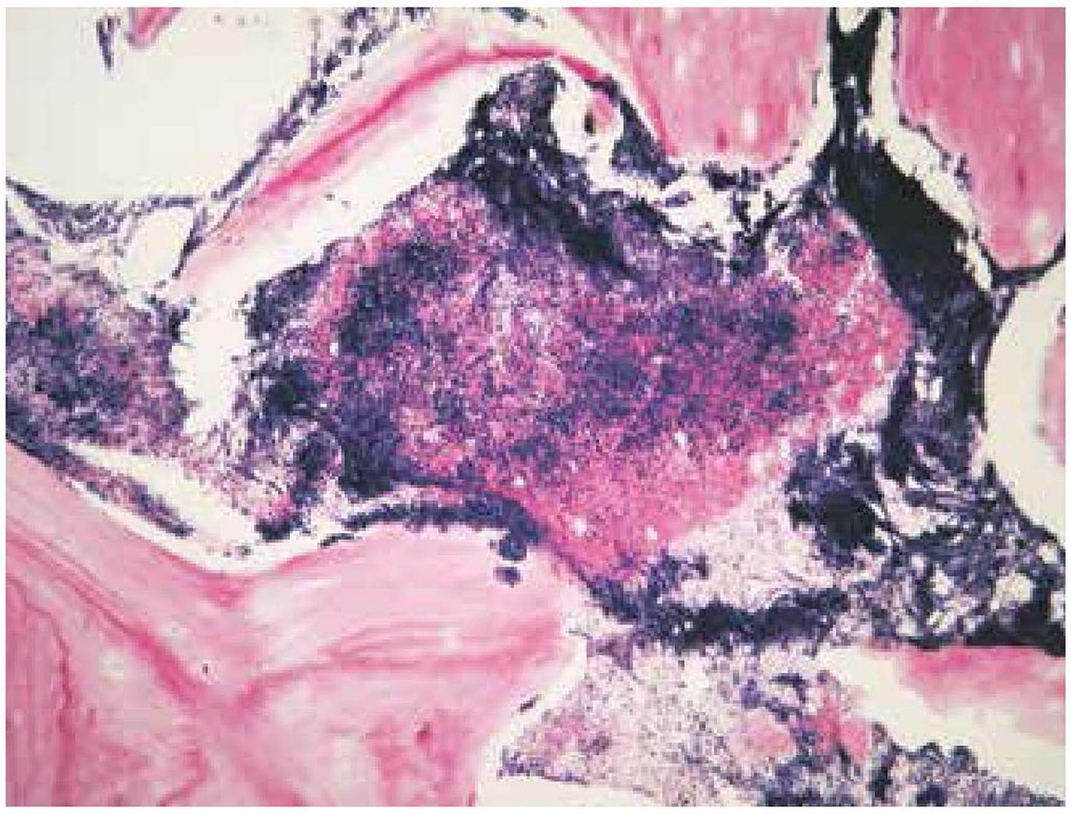
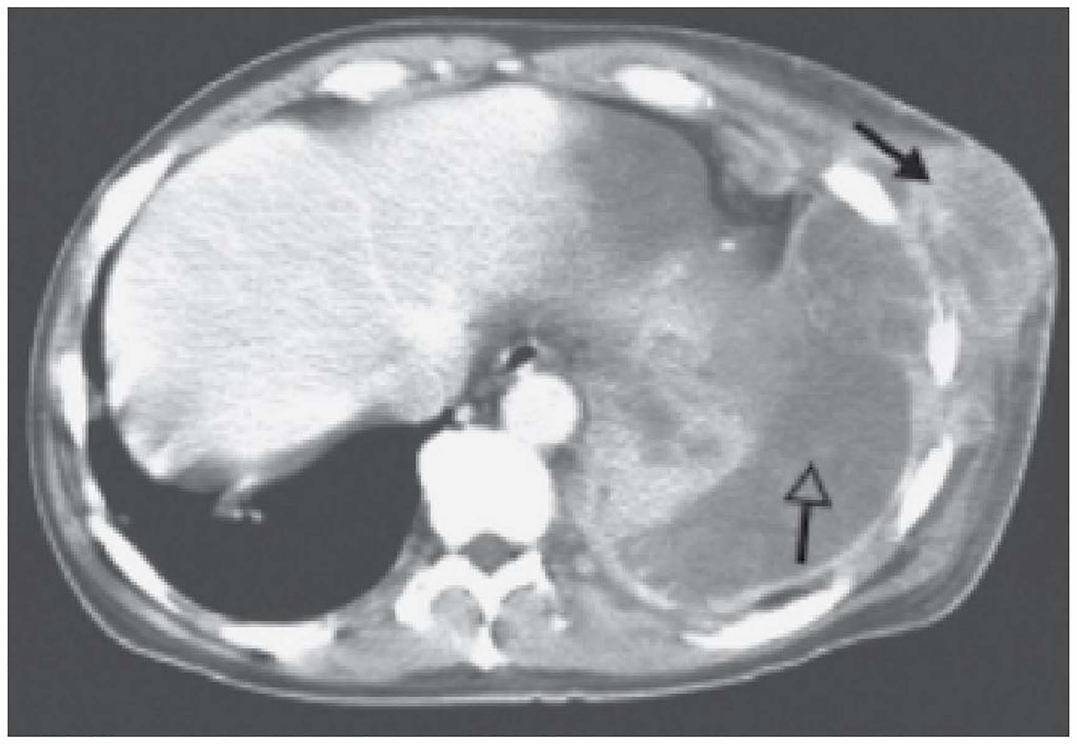


FIGURA 170-1 Osteomielitis maxilar superior con el uso de bisfosfonatos, causada por *A. viscosus*. Dentro del hueso se identifican gránulos de azufre. *(Con autorización de NH Naik and TA Russo: Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: The role of Actinomyces. Clin Infect Dis 49:1729, 2009. © 2009 Oxford University Press.)*



A



B

FIGURA 170-2 Actinomicosis torácica. *A.* Masa en la pared de tórax por extensión de la infección pulmonar. ***B.*** La infección pulmonar se complica con la presencia de empiema (*flecha abierta*) y la extensión a la pared del tórax (*flecha cerrada*). *(Por cortesía de Dr. C. B. Hsiao, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, State University of New York at Buffalo.)*

Actinomicosis del tórax Ésta puede propiciar aspiración de material extraño, suele seguir una evolución progresiva e inconstante y afecta el parénquima pulmonar, el espacio pleural o ambos sitios. A menudo surgen dolor torácico, fiebre y pérdida de peso. Si aparece tos, es productiva en grados variables. El signo radiográfico común es el de una tumoración patológica o de neumonías. En la CT, se identifican áreas centrales de baja atenuación e intensificación con un borde anular. Puede presentarse enfermedad cavitada. Más de 50% de los casos comprende engrosamiento pleural, derrame o empiema **(fig. 170-2)**. En pocas ocasiones se desarrollan nódulos pulmonares o lesiones endobronquiales. Algunas de las lesiones sugestivas de actinomicosis son las que cruzan las fisuras o la pleura; se extienden hasta el mediastino, el hueso contiguo o la pared torácica (*empyema necessitatis*); o bien se acompañan de un trayecto fistuloso. En caso de no surgir tales signos, la actinomicosis torácica suele interpretarse de manera errónea como una neoplasia o como neumonía de causas más comunes.

La infección mediastínica es poco habitual y suele surgir de la extensión torácica, pero rara vez se produce por perforación del esófago, traumatismo o extensión a cabeza, cuello o abdomen. Las estructuras intramediastínicas y el corazón pueden resultar afectados en combinaciones diversas y, como consecuencia, los cuadros iniciales posibles también son heterogéneos. Se han descrito endocarditis primaria (en la cual *A. neuii* se ha notificado cada vez más), infección esofágica y enfermedad aislada de la mama.

Actinomicosis abdominal Conlleva grandes dificultades para el diagnóstico. Pueden transcurrir meses o años desde el hecho desencadenante (p. ej., apendicitis, diverticulitis, úlcera péptica, derrame de bilis o cálculos vesiculares durante la colecistectomía por laparoscopia, perforación por cuerpo extraño, cirugía intestinal o ascenso en caso de enfermedad pélvica, por la presencia de IUCD) hasta la identificación clínica. Dado el flujo del líquido peritoneal, la extensión directa de la enfermedad primaria o ambos factores, puede haber afectación de cualquier órgano, región o espacio del abdomen. El cuadro clínico inicial suele ser de un absceso, una masa o una lesión mixta que suele quedar fijada al tejido subyacente y que se le considera de manera errónea como un tumor. En la CT, el contraste muy a menudo es heterogéneo y hay engrosamiento de algún asa intestinal vecina. Pueden aparecer trayectos fistulosos a la pared abdominal, región perianal o entre el intestino y otros órganos y remedar enfermedad intestinal inflamatoria **(cap. 319)**. La enfermedad recurrente o la existencia de una herida o una fístula que no curan sugieren la presencia de actinomicosis.

La infección hepática suele manifestarse en el comienzo por uno o más abscesos o tumores **(fig. 170-3)**. La enfermedad aislada probablemente surge por siembra hematógena de focos crípticos. Los estudios de imagen y percutáneos han mejorado el diagnóstico y el tratamiento.

La actinomicosis puede afectar cualquier nivel del aparato genitourinario. La nefropatía suele asumir la forma inicialmente de pielonefritis o abscesos renales y perirrenales o las tres entidades patológicas. La alteración de la vejiga, causada por la extensión de la enfermedad pélvica, suele obstruir los uréteres o crear fístulas en intestinos, piel o útero. Se puede detectar *Actinomyces* en orina por medio de tinciones y cultivos apropiados.

Actinomicosis pélvica Ocurre más a menudo por la presencia de un IUD, pero también se relaciona con otros cuerpos extraños, como una malla quirúrgica. Cuando el dispositivo está colocado o se extrajo en fecha reciente, los síntomas pélvicos deben hacer que el médico piense en actinomicosis. El riesgo, a pesar de no haber sido cuantificado, al parecer es pequeño. La enfermedad rara vez se presenta cuando el dispositivo ha estado colocado menos de un año, pero aumenta con el paso del tiempo. Los síntomas de modo típico son inconstantes y los más frecuentes son fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y hemorragia o secreción anormal por la vagina. La etapa incipiente de la enfermedad (con frecuencia endometritis) suele evolucionar y llegar a la forma de masas pélvicas o a un absceso tuboovárico **(fig. 170-4)**. Por desgracia, dado que el diagnóstico se hace de forma tardía, para la fecha en que se identifica el trastorno surgió ya la "pelvis congelada" que se parece a un cáncer o la endometriosis, que muchas veces ocasiona una cirugía innecesaria. A veces se eleva también la concentración de CA-125, lo que contribuye al diagnóstico erróneo. A diferencia del cáncer y la tuberculosis, la actinomicosis pélvica rara vez se acompaña de ascitis y linfadenopatía.

La identificación de microorganismos de tipo *Actinomyces* (ALO, *Actinomyces-like organisms*) en muestras teñidas con colorante de Papanicolaou, observado, en promedio, en 7% de las mujeres que utilizan IUCD tienen escaso valor predictivo positivo. La detección de ALO en una paciente asintomática obliga a orientarla y vigilarla, aunque no es necesario extraer el IUD a menos que se haya aprobado otro método anticonceptivo. Por esa razón, mientras no se cuente con más datos cuantitativos, es prudente extraer el IUCD en caso de surgir síntomas que no puedan explicarse por él, independientemente de que se hayan detectado ALO; si se descarta enfer-

Biblioteca Médica Virtual

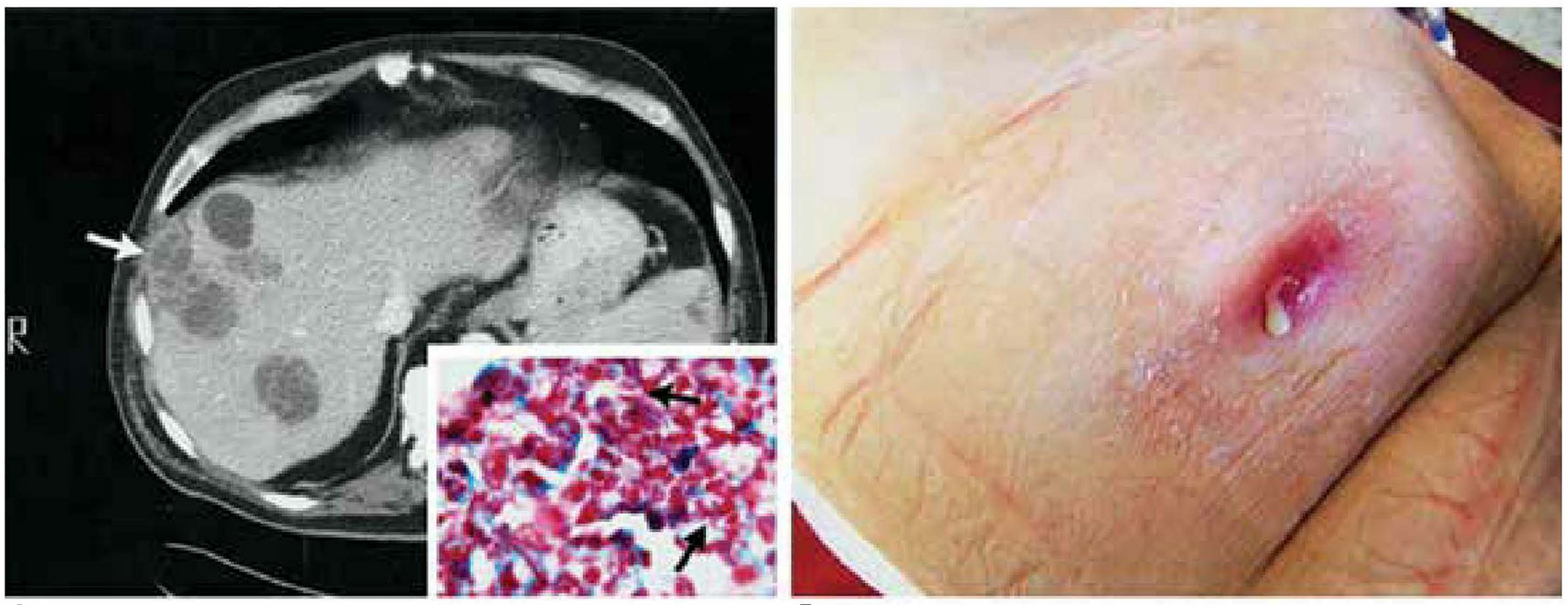


FIGURA 170-3 Actinomicosis de hígado y bazo. *A.* Tomograma computarizado en que se identifican múltiples abscesos hepáticos y una pequeña lesión en el bazo, por *A. israelii.* La flecha señala la extensión por fuera del hígado. *Cuadrito inserto*: tinción de Gram del líquido del absceso, en que se identifican microorganismos baciliformes grampositivos filamentosos con cuentas. ***B.*** Formación ulterior de un trayecto fistuloso. *(Con autorización de Saad M: Actinomyces hepatic abscess with cutaneous fistula. N Engl J Med 353:e16, 2005. © 2005 Massachusetts Medical Society. Derechos reservados)*

medad avanzada, se inicia un ciclo de tratamiento empírico por 14 días por una posible endometritis incipiente.

Actinomicosis del SNC Ésta es inusual. Los abscesos cerebrales únicos o múltiples son más frecuentes. Las personas con telangiectasias hemorrágicas hereditarias tienen mayor riesgo de padecer un absceso cerebral con *Actinomyces* como principal microorganismo causal. El absceso casi siempre se manifiesta en la CT en la forma de una lesión anular de mayor contraste, con una pared gruesa que puede ser irregular o nodular. Se han descrito también signos en la perfusión con orientación mediante resonancia magnética y espectroscopia, así como meningitis, infecciones epidural o del espacio subdural y el síndrome del seno cavernoso.

Actinomicosis musculoesquelética y de partes blandas Por lo común, la infección actinomicótica de huesos proviene de una infección de partes blandas vecinas, pero puede depender de traumatismo (p. ej., fractura del maxilar inferior), inyecciones, cirugía, osteorradionecrosis por bisfosfonatos (circunscrita a los maxilares inferior y superior) o propagación hematógena. Dada la evolución lenta de la enfermedad, se observan de manera concomitante la formación de hueso nuevo y la destrucción de hueso. La infección de alguna extremidad es poco frecuente y suele ser consecuencia de un traumatismo. El actinomicetoma se forma a lo largo de varios meses o años con tejido de granulación y características tumorales. Se ubica con más frecuencia en el pie. La enfermedad ataca piel, tejido subcutáneo, músculos y hueso, en varias combinaciones. A menudo aparecen trayectos fistulosos en la piel.



FIGURA 170-4 Tomograma computarizado en que se observa actinomicosis pélvica que surgió por la presencia de un dispositivo intrauterino anticonceptivo. El dispositivo está rodeado por fibrosis endometrial (*fecha negra*); también se identifica la fibrosis paraendometrial (*punta de flecha triangular abierta*) y una zona de supuración (*flecha abierta*).

Actinomicosis diseminada La diseminación hematógena desde cualquier sitio casi siempre origina afectación de múltiples órganos. *A. meyeri* es el más común. Los órganos atacados con mayor frecuencia son los pulmones y el hígado y el desarrollo inicial de nódulos múltiples semeja un cáncer diseminado. El cuadro clínico de inicio puede ser sorprendentemente leve, ante la extensión de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Rara vez se considera el diagnóstico de actinomicosis. Con gran frecuencia, el patólogo, después de la cirugía extensa, es quien menciona por primera vez su existencia. El tratamiento médico solo suele bastar para obtener curación; por ello, el gran problema del clínico es pensar en la posibilidad de actinomicosis, diagnosticarla con la menor invasión posible y evitar la intervención quirúrgica innecesaria. En párrafos anteriores, se señalan los cuadros clínicos y radiográficos iniciales que sugieren actinomicosis. Como aspecto importante, se ha demostrado hipermetabolismo por medio de CT por emisión de positrones con [^{18}]F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) en la enfermedad actinomicosa. La aspiración y la obtención de tejido para biopsia (con guía mediante CT o ecografía, o sin ellas) se han utilizado con buenos resultados para obtener material clínico para el diagnóstico, aunque a veces se necesita intervención quirúrgica. Por lo general, el diagnóstico se confirma mediante la identificación microscópica de los gránulos de azufre (en la forma de una matriz *in vivo* de bacterias, fosfato de calcio y material del hospedador) en medio de pus o de tejido, que aumenta al examinar otras muestras histopatológicas y utilizando laminillas con carga positiva para aumentar la adherencia; éste es el método más utilizado para el diagnóstico. A veces, los gránulos se detectan a simple vista al salir de las fístulas húmedas o del pus. Estos constituyen una característica definitoria de la actinomicosis, pero también se desarrollan en el micetoma **(caps. 169 y 224)** y la botriomicosis (infección bacteriana supurada crónica de partes blandas o, rara vez, tejido visceral que incluye cúmulos de bacterias que recuerdan gránulos). Estas entidades se pueden diferenciar con facilidad de la actinomicosis mediante estudios histopatológicos y microbiológicos apropiados. La identificación microbiológica de los actinomicetos suele impedirse debido a la administración previa de antibióticos o al hecho de no haber realizado cultivos microbiológicos apropiados. Para la máxima confirmación diagnóstica, es indispensable evitar el uso de antibióticos, incluso una sola dosis de ellos. El aislamiento primario suele tardar 5 a 7 días, pero quizá necesite incluso 2 a 4 semanas. No se utilizan de manera sistemática métodos como la amplificación y la secuenciación del gen de rRNA 16S, pero se han aplicado con buenos resultados para mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica. La espectrometría de masas por desorción/ionización mediante láser asistida por matriz/tiempo de vuelo (MALDI-TOF, *matrix-assisted laser desorption/ionization/time-of-flight*) también es prometedora, pero aún se están perfeccionando las bases de datos. Los actinomicetos son componentes de la flora normal de la boca y de las vías genitales, por lo que su identificación en caso de no haber gránulos de azufre en el esputo, material de lavado bronquial y secreciones cervicovaginales, asume mínima importancia.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Actinomicosis

Las decisiones del tratamiento se basan en la experiencia colectiva de los últimos 70 años. Es necesario el tratamiento prolongado con dosis grandes de antibióticos; en el **cuadro 170-1** se enumeran los antibióticos idóneos y los que se consideran poco confiables. Es posible que la necesidad de tratamiento intensivo dependa de la escasa penetración de las masas de pared gruesa por parte de fármacos, cuya presencia es frecuente en dicha infección, los gránulos de azufre mismo o ambos factores, que pudieran representar una biocapa. El tratamiento debe individualizarse, pero una guía razonable en caso de infecciones graves y enfermedad voluminosa es la administración IV de 18 a 24 millones de unidades de penicilina todos los días durante 2 a 6 semanas, a la que seguirá el suministro oral de penicilina o amoxicilina (duración total, 6 a 12 meses). En los pacientes con alergia a la penicilina las tetraciclinas, ceftriaxona o carbapenems son alternativas razonables. La enfermedad menos extensa, en particular la que afecta la región bucocervicofacial o el hecho de aislar *Actinomyces* en ausencia de los cambios hísticos típicos de actinomicosis puede curarse con un ciclo más corto. Si el tratamiento se prolonga más allá de la desaparición de la enfermedad mensurable, se llevará al mínimo el peligro de recurrencia, que constituye un signo característico de la infección; en general, la CT y la MRI son las técnicas más sensibles y objetivas para alcanzar dicho objetivo. Otra estrategia similar es razonable en el caso de sujetos con deficiencias del sistema inmunitario, aunque se han descrito casos de enfermedad resistente en individuos infectados por VIH. A pesar de que no se ha dilucidado la función que desempeñan los microorganismos "compañeros" en la actinomicosis, muchos de ellos son patógenos por derecho propio y es razonable emprender un régimen que los combata, durante el tratamiento inicial. El hecho de aislar *Actinomyces* en los hemocultivos en ausencia de una infección definida representa en ocasiones contaminación o bacteriemia transitoria secundaria a la colonización de una mucosa, en cuyo caso no es necesario administrar tratamiento.

En algunos informes, aún se recomienda la combinación de tratamientos médico y quirúrgico. Sin embargo, un conjunto cada vez mayor de publicaciones se inclina por un intento inicial de curación con el solo tratamiento médico, incluso en casos de enfermedad extensa. Para vigilar la respuesta a dicha medida terapéutica, habrá que utilizar CT y MRI. En casi todos los casos es posible no efectuar cirugía o utilizar un método menos extenso; tal criterio es útil en particular para conservar órganos de suma importancia, como la vejiga o el aparato reproductor femenino en edad de procreación. En el caso de un absceso definido, una técnica razonable sería el drenaje percutáneo en combinación con medidas médicas. Si está afectado un sitio de gran importancia (p. ej., el espacio epidural o el SNC), si hay hemoptisis abundante o si fracasa el tratamiento médico, la siguiente opción es la cirugía. En ausencia de información suficiente, una estrategia razonable es combinar antibioticoterapia prolongada y resección, cuando menos del hueso necrótico para valorar osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos (BRONJ, *bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*).

CUADRO 170-1 Antibióticos apropiados e inapropiados contra la actinomicosis[a]

CATEGORÍA	FÁRMACO
Experiencia clínica con buenos resultados y extensa[b]	Penicilina: 3-4 millones de unidades IV c/4 h[c,d] Amoxicilina: 500 mg VO c/6 h Eritromicina: 500-1 000 mg IV c/6 h o 500 mg VO c/6 h[c] Tetraciclina: 500 mg VO c/6 h Doxiciclina: 100 mg IV o VO c/12 h Minoxiclina: 100 mg IV o VO c/12 h Clindamicina: 900 mg IV c/8 h o 300-450 mg VO c/6 h[c]
Experiencia clínica con buenos resultados ocasionales	Ceftriaxona[d] Ceftizoxima Imipenem-cilastatina Piperacilina-tazobactam
Fármacos que es mejor no utilizar	Metronidazol Aminoglucósidos Oxacilina, dicloxacilina Cefalexina Fluoroquinolonas
Fármacos supuestamente eficaces con base en su actividad *in vitro*	Vancomicina Linezolida Quinupristina-dalfopristina Rifampicina Ertapenem[d] Tigeciclina[d] Azitromicina[d]

[a] A veces se necesita protección adicional contra bacterias "compañeras" concomitantes. [b] No se han realizado valoraciones comparativas. La dosis y la duración obligan a individualización de acuerdo con el hospedador, el sitio y la extensión de la infección. Por regla general, en caso de infecciones graves o enfermedad voluminosa se necesita una dosis máxima del antibiótico por vía parenteral durante 2 a 6 semanas, seguida del tratamiento oral con una duración total de 6 a 12 meses, en tanto que a veces basta un ciclo más corto en el caso de enfermedad menos extensa, en particular en la región bucocervicofacial. Si así conviene, se recomienda la vigilancia seriada con CT o MRI para conocer los resultados del tratamiento. [c] La información más reciente de estudios *in vitro* demuestra resistencia hasta en 33% de las cepas aisladas. [d] Se puede considerar el uso de dicho fármaco en el tratamiento parenteral en el hogar; la penicilina requiere bomba de infusión continua.

LECTURAS ADICIONALES

Barberis C *et al.*: Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Actinomyces* and related genera reveals an unusual clindamycin resistance among *Actinomyces urogenitalis* strains. J Glob Antimicrob Resist 8:115, 2017.

Bonnefond S *et al.*: Clinical features of actinomycosis: A retrospective, multicenter study of 28 cases of miscellaneous presentations. Medicine 95: e3923, 2016.

Heo SH *et al.*: Imaging of actinomycosis in various organs: A comprehensive review. Radiographics 34:19, 2014.

Jeffery-Smith A *et al.*: Is the presence of *Actinomyces* spp. in blood culture always significant? J Clin Microbiol 54:1137, 2016.

Kononen E, Wade WG: *Actinomyces* and related organisms in human infections. Clin Microbiol Rev 28:419, 2015.

Lo Muzio L *et al.*: The contribution of histopathological examination to the diagnosis of cervico-facial actinomycosis: A retrospective analysis of 68 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 33:1915, 2014.

171 Enfermedad de Whipple

Thomas A. Russo

La enfermedad de Whipple, que describió por primera vez George Whipple en 1907, es una infección crónica secundaria a *Tropheryma whipplei*. Por lo general transcurren varios años desde la aparición de los síntomas hasta la identificación de la enfermedad debido a su rareza, sus variadas manifestaciones que simulan otros padecimientos y a la necesidad de realizar estudios diagnósticos inusuales. Se consideró infección desde hace muchos años por su respuesta al tratamiento antibiótico en el decenio de 1950 y la identificación de bacilos en biopsias de intestino delgado por medio de microscopio electrónico en el decenio de 1960. Esta hipótesis se confirmó al final por medio de la amplificación y estudio de las secuencias de un amplicón parcial de 16S rRNA obtenido mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de tejido duodenal en 1991. El cultivo ulterior de *T. whipplei* permitió establecer la secuencia del genoma completo y diseñar otras pruebas diagnósticas. La creación de pruebas basadas en PCR ha ampliado los conocimientos sobre la epidemiología y síndromes clínicos atribuidos a *T. whipplei*. El contacto con *T. whipplei,* que al parecer es mucho más frecuente de lo previsto, origina un estado de portador asintomático, una enfermedad aguda o una infección crónica. Esta última (enfermedad de Whipple) es rara después del contacto. La enfermedad "típica" de Whipple se manifiesta de manera variable por una combinación de artralgias/artritis, pérdida de peso, diarrea crónica, dolor abdominal y fiebre. Su presencia en otros sitios es variable; los más frecuentes son el sistema nervioso y el corazón. Cada vez se menciona

Biblioteca Médica Virtual

con más frecuencia una infección aguda y una enfermedad crónica de varios órganos en ausencia de molestias intestinales (véase "Infección aislada" más adelante). Sin tratamiento, la enfermedad de Whipple es a menudo letal y el diagnóstico tardío provoca daño irreparable a diversos órganos (p. ej., SNC), por lo que es necesario reconocer los contextos clínicos en los que deben preverse la posibilidad de esta enfermedad y las medidas correctas para establecer el diagnóstico.

MICROORGANISMO CAUSAL



T. whipplei es un bacilo débilmente grampositivo. Las secuencias de su genoma revelan que el microorganismo tiene un cromosoma pequeño (<1 Mb) con ausencia total o parcial de varias vías biosintéticas. Este dato concuerda con un patógeno intracelular dependiente del hospedador o uno que requiere un ambiente extracelular nutricional rico. Es uno de los microorganismos patógenos para el hombre de crecimiento más lento, con un intervalo de duplicación de 18 días. El esquema de genotipificación basado en una región variable ha demostrado >100 genotipos (GT) hasta la fecha. Al parecer, todos los GT pueden ocasionar síndromes clínicos similares.

EPIDEMIOLOGÍA



La enfermedad de Whipple es rara, pero desde el advenimiento de las pruebas diagnósticas basadas en PCR se ha diagnosticado cada vez con más frecuencia. Se observa en cualquier región del mundo y se calcula que su frecuencia aproximada es de 1-3 casos por cada millón de habitantes. Los estudios de seroprevalencia indican que cerca de 50% de los europeos occidentales y casi 75% de los africanos de la zona rural de Senegal han tenido contacto con *T. whipplei.* Se ha observado que los varones caucásicos de edad madura tienen cierta inclinación por la enfermedad crónica. Los varones padecen la infección con una frecuencia entre cinco y ocho veces mayor que las mujeres de la misma edad. El ser humano es el único hospedador conocido. Hasta la fecha no se ha demostrado un reservorio animal ni ambiental definido. Sin embargo, este microorganismo se ha identificado por medio de PCR en el agua del drenaje y las heces fecales humanas. Los individuos que trabajan en contacto directo con el drenaje tienen más probabilidades de sufrir una colonización asintomática que los grupos testigo, patrón que sugiere diseminación fecal-oral. El índice de detección por medio de PCR fecal de 38% entre miembros familiares de portadores o pacientes infectados confirma la transmisión oral-oral o fecal-oral, aunque tampoco se puede excluir la posibilidad de exposición ambiental común. Además, la neumonía aguda por *T. whipplei* en los niños hace posible que se transmita por aerosoles o vía aérea.

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La tasa de exposición a *T. whipplei*, definida por la seroprevalencia, es mucho mayor que la tasa de enfermedad crónica (0.00001%), por lo que se presupone que las personas con infección crónica padecen una anormalidad sutil de las defensas del hospedador. Es probable que los alelos HLA DRB1*13 y DQB1*06 se vinculen con mayor riesgo de padecer la infección. La infección crónica tiene como resultado un estado general de inmunodepresión caracterizado por una respuesta atenuada de linfocitos T_H1, mayor producción de citocinas antiinflamatorias, mayor actividad de linfocitos T reguladores, polarización M2 de macrófagos con menor actividad antimicrobiana y apoptosis resultante, y producción disminuida de linfocitos T específicos contra *T. whipplei.* El tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides o el tratamiento con factor de necrosis tumoral α (anti-TNF-α) aceleran al parecer el avance de la enfermedad y quizá favorecen la infección en las personas colonizadas. En fecha reciente se ha observado a individuos con infección por VIH y una concentración de secuencias de *T. whipplei* en el líquido de lavado bronquioalveolar (BALF, *bronchoalveolar lavage fluid*) mucho mayor que en las personas sin esta infección, una concentración que decrece con el tratamiento antirretroviral. Existe en apariencia una respuesta humoral débil, quizá secundaria a la glucosilación bacteriana en los pacientes con la variedad crónica, que distingue a los individuos que eliminan al bacilo de los portadores asintomáticos. Se desconoce la importancia relativa que tiene el antecedente genético del hospedador frente a la modulación de la respuesta del hospedador por *T. whipplei* para el comienzo de la infección crónica.

T. whipplei tiene un tropismo por las células mieloides, a las que invade y evita su aniquilación. Un hallazgo característico y muy frecuente es la infiltración del tejido infectado por numerosos macrófagos espumosos que contienen cuerpos de inclusión teñidos con ácido peryódico de Schiff (PAS) (representan a las bacterias fagocitadas). A medida que la enfermedad avanza, se observan atrofia de las vellosidades, linfangiectasia, hiperplasia de las criptas y apoptosis de las células epiteliales superficiales en el intestino delgado, con diarrea secundaria a la absorción deficiente y mayor salida de agua y solutos. Cuando se extiende hasta el tejido linfático o hepático se forman granulomas no caseificados que simulan sarcoidosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Colonización/portador asintomático Los estudios que utilizan en particular PCR han detectado secuencia de *T. whipplei* en heces fecales, saliva, tejido duodenal y (rara vez) sangre en ausencia de síntomas. Todavía no se definen los índices de prevalencia, pero en los países de Europa occidental es más frecuente detectarla en saliva (0.2%) que en heces fecales (1-11%) y al parecer ocurre exclusivamente en las personas que son portadoras fecales al mismo tiempo. La prevalencia del portador fecal es mayor entre los individuos que tienen contacto con aguas residuales o drenaje (12-26%) y entre niños que viven en el África tropical y Asia (20-48%). Una persona que trabajaba en un drenaje fue portadora de la misma cepa durante 7 años. Es raro que el estado de portador avance a enfermedad crónica. Las cargas bacterianas son menores en el portador asintomático que en los pacientes con la enfermedad activa.

Infección aguda *T. whipplei* se ha considerado causa de gastroenteritis aguda en niños. También se detectó por medio de PCR en la sangre de 4.6% de los pacientes febriles (75% de los cuales era menor de 15 años de edad) de dos poblaciones rurales en Senegal, frente a 0.25% de los testigos sanos. Además, *T. whipplei* se ha referido como causa de neumonía aguda. Estos datos sugieren que la adquisición primaria tiene como resultado una infección pulmonar o intestinal sintomática o un síndrome febril, que quizá es mucho más frecuente de lo que se pensaba.

Infección crónica • **ENFERMEDAD "TÍPICA" DE WHIPPLE** La llamada enfermedad típica de Whipple fue el primer síndrome clínico reconocido; con posterioridad se identificó a *T. whipplei.* Esta infección crónica se caracteriza por lesiones duodenales y yeyunales o ambas, que se forman a lo largo de varios años. En la mayor parte de los casos, la fase inicial se manifiesta por artritis intermitente y, en ocasiones, crónica y destructiva, migratoria, con oligoartralgias o poliartralgias y seronegativa, casi siempre con compromiso de las rodillas, muñecas y tobillos. También se han descrito espondilitis, sacroileítis, discitis e infección de prótesis de cadera. Algunas veces, los síntomas articulares se acompañan de fiebre intermitente, mialgias y nódulos cutáneos. Los resultados de las pruebas para reconocer artritis reumatoide y anticuerpos antinucleares suelen ser negativos. Esta fase inicial se confunde a menudo con alguna enfermedad reumatológica y, en promedio, persiste durante 7-8 años antes de la aparición de síntomas digestivos. El tratamiento de la supuesta artritis inflamatoria con inmunosupresores (p. ej., glucocorticoides, anti-TNF-α) acelera el avance de la enfermedad; por tanto, vale la pena empezar la detección sistemática de la enfermedad de Whipple antes de instituir el tratamiento con inmunosupresores, según sea el contexto clínico. Por otro lado, la administración de antibióticos para otra indicación reduce los síntomas y esta situación también debe llevar a considerar enfermedad de Whipple. En la mayoría de los casos, los síntomas intestinales se caracterizan por diarrea con pérdida de peso y algunas veces fiebre y dolor abdominal. Con menos frecuencia se acompaña de sangre oculta en heces fecales, hepatoesplenomegalia (10-15%) y ascitis (10%). También es posible detectar anemia e hipereosinofilia. El dato más frecuente en la CT de abdomen es la presencia de linfadenopatía mesentérica y retroperitoneal o ambas (casi siempre suscitan preocupación por la posibilidad de un linfoma). Si se observa en la endoscopia o videocápsula una mucosa pálida, amarillenta, pilosa, con eritema o úlceras después de la primera porción del duodeno se debe sospechar enfermedad de Whipple **(fig. 171-1)**. Cuando la endoscopia con biopsia duodenal no establece el diagnóstico, el estudio con videocápsula ayuda a identificar lesiones más distales para obtener una biopsia ulterior. La infección simultánea por *Giardia lamblia,* que se identifica de modo ocasional, genera confusión en el diagnóstico. La fase intestinal también se confunde con enfermedad de Crohn o celiaquía. Además de las lesiones reumatológicas y de la porción proximal del intestino observadas en la enfermedad típica de Whipple, se reconocen manifestaciones neurológicas (6-63%), cardiacas (17-55%), pulmonares (10-50%), linfáticas (10-55%), oculares (5-10%), dermatológicas (5-30%) y (en casos raros) en otros sitios de forma variable.

Enfermedad neurológica La enfermedad del SNC, definida por medio de la detección con PCR de *T. whipplei* en el líquido cefalorraquídeo (LCR), se

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 171-1 Vista endoscópica de la mucosa yeyunal que muestra mucosa engrosada granular y puntos blancos por los conductos lácteos. *(Con autorización de J Bures et al.: Whipple's disease: Our own experience and review of the literature. Gastroenterol Res Pract, 2013. http://dx.doi.org/10.1155/2013/478349.)*

observa en ~50% de los pacientes, muchos de los cuales se encuentran asintomáticos. Las manifestaciones neurológicas son variadas y conllevan un pronóstico sombrío. Las más frecuentes son cambios cognitivos que degeneran en demencia, alteraciones de la personalidad, cambios del estado de ánimo, manifestaciones hipotalámicas (p. ej., poliuria/polidipsia, alteraciones del ciclo del sueño) y oftalmoplejía supranuclear. Además de esta última, los signos neurooftalmológicos de la enfermedad de Whipple comprenden parálisis supranuclear de la mirada (casi siempre vertical), mioarritmia oculomasticatoria y oculofacial (muy sugestiva de enfermedad de Whipple), nistagmo y neuritis retrobulbar. También se han descrito cuadros neurológicos focales (que dependen de la ubicación de la lesión), convulsiones, ataxia, meningitis, encefalitis, hidrocefalia, mielopatía, mioclono, movimientos coreiformes y polineuropatía distal. Cuando esta enfermedad abarca el SNC se presentan secuelas neurológicas y la mortalidad es considerable.

La MRI puede ser normal. Las lesiones que se identifican (solitarias o múltiples) son casi siempre hiperintensas en T2 y en recuperación de inversión atenuada por líquido y se resaltan con gadolinio. Aparecen en cualquier sitio y la naturaleza de las lesiones es variable (p. ej., nodulares, infiltrantes, tumoriformes). Si bien los hallazgos imagenológicos son innumerables y no diagnósticos, con frecuencia se observan en el lóbulo temporal medial, mesencéfalo, hipotálamo y tálamo. La PET de ^{18}F-fluorodesoxiglucosa revela una mayor captación. El análisis del LCR puede ser normal; a menudo se observa leucocitosis (por lo general con predominio de linfocitos) y proteínas elevadas. También se han publicado casos de glucosa reducida en el LCR.

Enfermedad cardiaca La endocarditis, que se diagnostica cada vez más en la enfermedad de Whipple, se manifiesta en forma de infección con cultivo negativo e insuficiencia cardiaca congestiva, o ambas; rara vez se acompaña de hipotensión. Otras veces se observan episodios embólicos o diversas arritmias. No suele haber fiebre y rara vez se satisfacen los criterios clínicos de Duke. La ecocardiografía revela vegetaciones sólo en 50-75% de los casos. Daña a cualquier válvula, sola o combinada; las más frecuentes son la aórtica y la mitral. En unos cuantos casos existe una valvulopatía previa, aunque se ha descrito la infección de algunas bioprótesis. Puede acompañarse o no de lesión mural, miocárdica o pericárdica sola o combinada con daño valvular. La pericarditis constrictiva es infrecuente. Rara vez se establece el diagnóstico de cardiopatía antes de la operación.

Enfermedad pulmonar Se observa una combinación de daño intersticial, nódulos, infiltrados parenquimatosos y derrame pleural. También se ha publicado que tiene cierta relación con hipertensión pulmonar. La importancia de la secuencia dominante de *T. whipplei* en el BALF de las personas con infección clínica por VIH o en un caso de neumopatía intersticial se desconoce, pero se sugiere cautela cuando se diagnostica una neumonía "aislada" tan sólo con base en la secuencia.

Enfermedad linfática La infección intestinal se acompaña con frecuencia de linfadenopatía mesentérica y retroperitoneal, y algunas veces la infección pulmonar se vincula con adenopatía mediastínica. La adenopatía periférica es menos común.

Enfermedad ocular (no neurooftálmica) La lesión ocular más frecuente es la uveítis y casi siempre se manifiesta por cambios en la vista o presencia de "motas". La uveítis puede ser anterior (cámara anterior), intermedia (humor vítreo) o posterior (retina/coroides) o una combinación. El tratamiento con glucocorticoides aislados muchas veces empeora la uveítis y revela la enfermedad extraocular. Asimismo, el uso de glucocorticoides locales o por vía general después de la operación ocular precipita en ocasiones una infección ocular, quizá como resultado de una enfermedad asintomática o subclínica. También se han informado casos de queratitis, queratopatía cristalina y neuritis óptica. En muchos de estos pacientes se establece el diagnóstico erróneo de sarcoidosis o enfermedad de Behçet antes de identificar la enfermedad de Whipple.

Enfermedad dermatológica La presencia de hiperpigmentación cutánea, en particular en las áreas expuestas a la luz en ausencia de disfunción suprarrenal, sugiere la posibilidad de enfermedad de Whipple. Se han descrito muchas otras manifestaciones cutáneas, incluidas lesiones maculares eritematosas, púrpura no trombocitopénica, nódulos subcutáneos e hiperqueratosis.

Otras regiones Se han descrito lesiones en tiroides, riñones, testículos, epidídimo, vesícula biliar, músculo esquelético y médula ósea. En realidad, casi cualquier órgano puede dañarse en la enfermedad común de Whipple y la frecuencia, las combinaciones y los signos y síntomas son variables. Por tanto, ante cualquier enfermedad multisistémica crónica se debe descartar la posibilidad de dicha enfermedad. Pese a su rareza, la combinación de un trastorno reumatológico y uno intestinal con pérdida de peso, con y sin manifestaciones neurológicas y cardiacas, eleva el grado de sospecha.

INFECCIÓN AISLADA Esta enfermedad se ha definido como infección en ausencia de síntomas intestinales, aunque algunas biopsias de intestino delgado revelan un resultado positivo con PCR en esta circunstancia. El término "infección aislada" es incorrecto, puesto que se identifican con frecuencia varias zonas fuera del intestino infectadas por *T. whipplei.* La infección en las mismas zonas extraintestinales (una o varias) que acompaña de manera variable a la enfermedad típica de Whipple también se manifiesta como "infección aislada". De igual forma, muchas veces aparece infección intestinal más adelante. Las más comunes son endocarditis, daño neurológico, uveítis, manifestaciones reumatológicas y lesión pulmonar. Los signos y síntomas son similares a los descritos en la infección de estas regiones por *T. whipplei* en la enfermedad común de Whipple. Las técnicas más avanzadas con PCR harán posible diagnosticar cada vez con mayor frecuencia la infección por *T. whipplei* sin una lesión intestinal concomitante (el mejor ejemplo es la endocarditis).

REINFECCIÓN/ENFERMEDAD RECURRENTE/SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA Si un defecto inmunitario subyacente predispone a padecer una infección crónica, entonces el paciente puede encontrarse en riesgo de sufrir una reinfección por contacto laboral o con algún miembro de la familia que padece colonización asintomática. Esta presuposición se sustenta en un caso de recidiva al parecer secundario a un genotipo distinto.

Aún no se definen por completo los mejores tratamientos e intervalos terapéuticos. Sin embargo, puede haber recaídas cuando el tratamiento se basa tan sólo en tetraciclina o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) por vía oral, en especial ante una lesión oculta o manifiesta del SNC. Se han descrito recaídas o reinfecciones varios años o decenios después del tratamiento inicial.

Al igual que en los pacientes tratados por VIH o una infección micobacteriana, se ha descrito el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) hasta en 17% de los pacientes tratados por infección por *T. whipplei.* El tratamiento inmunosupresor previo eleva la probabilidad de IRIS, en el cual la inflamación recurre después de una respuesta clínica inicial al tratamiento y de la pérdida de detección con PCR de *T. whipplei.* Las manifestaciones comprenden fiebre, artritis, lesiones cutáneas, nódulos subcutáneos, pleuritis, uveítis e inflamación orbitaria y periorbitaria; algunos casos han sido letales.

Biblioteca Médica Virtual

DIAGNÓSTICO

La sospecha de infección por *T. whipplei* y la práctica de las pruebas adecuadas son esenciales para establecer el diagnóstico que podría pasar inadvertido. Los estudios serológicos tienen poca utilidad, puesto que los pacientes con infección activa oponen una respuesta deficiente de IgM/IgG contra *T. whipplei* y el resultado positivo casi siempre refleja el contacto previo con la bacteria y su eliminación. El cuadro clínico determina en parte cuáles son las muestras que facilitan con mayor probabilidad el diagnóstico. En presencia (y quizá ausencia) de síntomas digestivos, se debe obtener una biopsia duodenal posbulbar aunque también es frecuente un aspecto macroscópico normal. Como regla general, el rendimiento diagnóstico es mayor para muestras de tejido respecto de líquidos corporales. En caso de enfermedad común de Whipple, la biopsia de piel de aspecto normal permite detectar *T. whipplei* y sirve como método de penetración mínima para establecer el diagnóstico. Vale la pena obtener LCR en ausencia de síntomas del SNC, pero se debe prever la posibilidad de hacerlo puesto que el SNC es el punto más frecuente para las recidivas y por tanto la información que se obtiene al analizar el LCR permite diseñar el régimen terapéutico y su duración.

El diagnóstico de la enfermedad típica de Whipple se basaba de forma original en los hallazgos histológicos en las biopsias intestinales y esta técnica es aún importante. Se observa infiltración de la lámina propia con macrófagos que contienen cuerpos de inclusión que se tiñen con PAS y son resistentes a la diastasa. Sin embargo, la PAS es inespecífica y arroja resultados positivos con micobacterias (que se diferencian con tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo), *Rhodococcus equi, Bacillus cereus* y especies de *Corynebacterium* e *Histoplasma*. *T. whipplei* se puede identificar con las tinciones de plata y Brown-Brenn (débilmente positiva) o naranja de acridina; no se tiñe con calcoflúor. Para confirmar el diagnóstico es posible teñir otros tejidos o líquidos (p. ej., aspiración ocular) para buscar cuerpos de inclusión que se tiñen con PAS en los macrófagos. La sensibilidad de la identificación de estos cuerpos de inclusión en la enfermedad de Whipple disminuye con el tratamiento con anti-TNF-α. Se puede usar el microscopio electrónico para identificar la pared celular trilaminar de *T. whipplei*.

La creación y aplicación de pruebas basadas en PCR ha incrementado de modo considerable la sensibilidad y especificidad de la identificación de *T. whipplei.* La PCR se aplica en tejidos enfermos (con mayor sensibilidad por el tejido que no se ha fijado con formalina que su contraparte) y diversos líquidos corporales (p. ej., LCR, humor acuoso o vítreo; líquido articular, pericárdico o pleural; BALF; sangre; heces fecales). En ciertos contextos clínicos se ha utilizado un análisis genérico de rRNA 16S bacteriano combinado con secuencias de amplicón para reconocer e identificar la secuencia de *T. whipplei.* La descripción de la secuencia genómica de *T. whipplei* ha permitido diseñar y contar con análisis más sensibles y específicos basados en PCR. Para interpretar un estudio basado en PCR es necesario tomar en consideración ciertas limitaciones como los resultados positivos falsos por la contaminación de la muestra o los negativos falsos por la carga de microorganismos, la calidad de la muestra y la extracción inadecuada de DNA. Del mismo modo que cualquier estudio diagnóstico, es fundamental considerar la probabilidad antes del estudio para la interpretación.

Siempre que esté disponible, la inmunohistoquímica tiene mayor sensibilidad y especificidad que la tinción de PAS y puede llevarse a cabo en tejido fijado. También se ha cultivado *T. whipplei* en sangre, LCR, líquido sinovial, BALF, tejido valvular, tejido duodenal, musculoesquelético y ganglios linfáticos, pero no resulta práctico puesto que el resultado positivo tarda varios meses.

La detección histológica o citológica de *T. whipplei* es menos sensible y específica que la PCR, pero el resultado positivo refuerza el diagnóstico en el contexto clínico correspondiente y es definitivo cuando se combina con otras pruebas más específicas (p. ej., PCR, inmunohistoquímica).

TRATAMIENTO

Enfermedad de Whipple

La información sobre el tratamiento es nueva y aún persisten interrogantes sobre el mejor régimen y su duración óptima, lo que depende del sitio de la infección (p. ej., SNC y válvulas cardiacas). El tratamiento correcto casi siempre tiene como resultado una respuesta clínica rápida y en ocasiones sorprendente (p. ej., en el caso de las manifestaciones del SNC), pero la erradicación requiere un tratamiento prolongado. La capacidad para mantener una respuesta duradera ha sido más desafiante por las recaídas y la predisposición del hospedador a padecer reinfecciones.

Las tasas de recidiva, sobre todo del daño al SNC, eran inaceptables con la monoterapia a base de tetraciclina o TMP-SMX por vía oral. Los datos de las secuencias indican ahora que el TMP es inactivo contra *T. whipplei* por la ausencia de dihidrofolato reductasa y existe la posibilidad de resistencia al SMX y a la sulfadiazina. Sin embargo, se realizó un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo de 40 pacientes que recibieron ceftriaxona (2 g IV c/24 h) o meropenem (1 g IV c/8 h) durante 2 semanas, seguido de TMP-SMX VO (160/800 mg) cada 12 h durante 1 año. La eficacia de estos tratamientos fue espectacular. El único caso en el que el tratamiento falló (un paciente con una infección asintomática del SNC que no se erradicó con ninguno de estos tratamientos) se curó al final con minociclina y cloroquina VO (250 mg c/24 h después de una dosis inicial). En otro estudio clínico de seguimiento, la eficacia resultó ser similar con un tratamiento a base de ceftriaxona (2 g IV c/24 h) durante 2 semanas seguidos de TMP-SMX durante 3 meses. Un problema de estos estudios clínicos fue que las dosis del SNC, y quizá también la duración del tratamiento con ceftriaxona y meropenem, fueron subóptimas. Por el contrario, en una serie retrospectiva pequeña, el resultado fue mejor en los pacientes que recibieron doxiciclina oral (100 mg c/12 h) e hidroxicloroquina (200 mg c/8 h para elevar el pH del fagosoma y aumentar la actividad del fármaco *in vitro*) que en los pacientes que recibieron TMP-SMX inicial. En la actualidad se conduce un estudio clínico aleatorizado para comparar el régimen a base de doxiciclina oral/hidroxicloroquina con el de TMP/SMX y quizá permita resolver estas discrepancias. Hasta no obtener más información, es conveniente, cuando menos en las infecciones asintomáticas/sintomáticas del SNC o las infecciones cardiacas, administrar la mejor dosis para el SNC de ceftriaxona IV (2 g c/12 h) o meropenem (2 g c/8 h) 2-4 semanas y luego administrar doxiciclina o minociclina por VO con hidroxicloroquina o cloroquina cuando menos durante 1 año, siempre y cuando el paciente lo tolere. A pesar de que no existe información sobre la aplicación de la PCR para guiar el tratamiento, parece razonable continuar la detección de *T. whipplei* por medio de PCR, en particular en el LCR, como guía para prolongar el tratamiento y quizá considerar otro tratamiento. La información sobre la infección aislada y ciertos aspectos del tratamiento específico para cada ubicación es todavía más limitada. Existen publicaciones empíricas que describen el tratamiento satisfactorio de la uveítis con TMP-SMX oral con o sin rifampicina, mientras que la tetraciclina aislada ha tenido como resultado varias recaídas. Aunque se ha publicado la administración de tratamiento intraocular complementario, la información hasta el momento actual es confusa. En caso de endocarditis con disfunción valvular significativa o un absceso del miocardio es necesario recurrir a la operación; no obstante, el diagnóstico oportuno permite la curación sólo con tratamiento médico. Aunque la información sobre el tratamiento de la infección por un cuerpo extraño es prácticamente inexistente, el tratamiento médico de la infección de una prótesis de cadera al parecer fue exitoso; sin embargo, el seguimiento fue limitado.

Se ha descrito el desarrollo de reacción de Jarisch-Herxheimer en las primeras 24 h después de instituido el tratamiento pero su resolución ha sido rápida. Cuando se demuestra la presencia de IRIS es útil agregar glucocorticoides y en los casos que no responden a los esteroides se ha utilizado talidomida.

Si bien no existe información alguna, se ha propuesto el tratamiento inmunosupresor con doxiciclina después de completar el esquema inicial de por vida para prevenir una recaída o reinfección tardías. Al margen del tratamiento terapéutico seleccionado, es importante hacer lo posible para garantizar el cumplimiento y llevar a cabo un seguimiento estrecho para detectar cualquier recidiva (o quizá reinfección), que pueda ocurrir varios años después de la curación aparente para optimizar las posibilidades de un buen resultado.

LECTURAS ADICIONALES

Balasa M *et al.*: Clinical and neuropathological variability in clinically isolated central nervous system Whipple's disease. Brain Pathol 24:230, 2014.

Compain C *et al.*: Central nervous system involvement in Whipple disease: Clinical study of 18 patients and long-term follow-up. Medicine 92:324, 2013.

Damaraju D *et al.*: Clinical problem-solving: A surprising cause of chronic cough. N Engl J Med 373:561, 2015.

Epple HJ *et al.*: Architectural and functional alterations of the small intestinal mucosa in classical Whipple's disease. Mucosal Immunol 10:1542, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

GARCIA-ALVAREZ L *et al.*: *Tropheryma whipplei* endocarditis in Spain: Case reports of 17 prospective cases. Medicine 95:e4058, 2016.
GUNTHER U *et al.*: Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: Clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. Medicine 94:e714, 2015.
LAGIER JC *et al.*: Treatment of classic Whipple's disease: From in vitro results to clinical outcome. J Antimicrob Chemother 69:219, 2014.
LAGIER JC *et al.*: Acute infections caused by *Tropheryma whipplei*. Future Microbiol 12:247, 2017.
MEUNIER M *et al.*: Rheumatic and musculoskeletal features of Whipple disease: A report of 29 cases. J Rheumatol 40:2061, 2013.
WATANUKI S *et al.*: Sutton's Law: Keep going where the money is. J Gen Intern Med 30:1711, 2015.

172 Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos

Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

Los anaerobios comprenden la clase principal de bacterias de la microbiota humana normal que habita en las mucosas y predomina en muchas infecciones, especialmente las que se originan en las mucosas. Estos microorganismos por lo general causan enfermedades como resultado de la desintegración de las barreras mucosas y la fuga de microbiota hacia zonas que normalmente son estériles. Las infecciones que resultan de dicha contaminación son casi siempre polimicrobianas y comprenden bacterias tanto aerobias como anaerobias. Sin embargo, en muchos casos las dificultades para manipular muestras donde quizá son importantes los anaerobios y los retos técnicos para cultivar e identificar a estos microorganismos en los laboratorios de microbiología clínica muchas veces dejan todavía sin comprobar la etiología anaeróbica de un proceso infeccioso. Por tanto, para seleccionar las herramientas microbiológicas adecuadas para identificar a los microorganismos en las muestras clínicas y elegir el tratamiento correcto, incluidos antibióticos y drenaje quirúrgico o desbridamiento del sitio infectado, es fundamental conocer los tipos de infecciones donde los anaerobios participan. En este capítulo se describen las infecciones por bacterias anaerobias distintas a las infecciones y síndromes por *Clostridium*, que se describen en otro sitio **(caps. 129 y 149)**.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Los organismos anaerobios fueron identificados por primera vez por Antonie van Leeuwenhoek en 1680, casi un siglo antes de que se descubriera el oxígeno mismo. Leeuwenhoek colocó medio de cultivo (polvo de pimienta triturada y agua de lluvia limpia) en dos tubos de vidrio, uno abierto al aire ambiental y el otro sellado, que incubó por varios días. Aunque no esperaba observar nada en el tubo sellado, se sorprendió al encontrar "animálculos" en ambos tubos. Notó que estas bacterias en el tubo sellado eran "más grandes que la clase más grande" en el tubo dejado abierto al aire. No fue sino hasta mediados o finales del siglo XIX que Pasteur y otros confirmaron los hallazgos de Leeuwenhoek. Sin embargo, estos principios descritos por Leeuwenhoek explican la patogenia básica de las infecciones anaeróbicas: el desarrollo de un ambiente anaeróbico en un espacio cerrado se debe al consumo de oxígeno por parte de los organismos aerobios y permite el crecimiento excesivo de organismos anaerobios.

DIFERENCIAS ENTRE ORGANISMOS ANAEROBIOS Y AEROBIOS

Las bacterias pueden clasificarse como *anaerobios obligados* (mueren en presencia ≥0.5% de oxígeno), *organismos aerotolerantes* (toleran la presencia de oxígeno, pero no pueden usarlo para crecer) y los *anaerobios facultativos* (pueden crecer en presencia o ausencia de oxígeno). La mayor parte de los anaerobios de importancia, tales como *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica* y *Fusobacterium nucleatum*, tienen tolerancia relativa al ambiente aerobio. Estos organismos contrastan con los *aerobios obligados*, que requieren altas concentraciones de oxígeno para crecer, y *organismos microaerófilos*, a los que dañan las concentraciones atmosféricas de oxígeno (~21%), pero requieren concentraciones bajas de oxígeno (casi siempre 2-10%) para crecer. Dado que el oxígeno molecular puede reducir el superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que son dañinos para las células, la capacidad de tolerar la presencia de oxígeno se debe en parte a la expresión de superóxido dismutasa y catalasa. La variación en organismos anaerobios que toleran desde <0.5% hasta 8% de O_2 puede reflejar la cantidad de estas enzimas que producen.

Además, los organismos aerobios y anaerobios difieren en su metabolismo energético. La respiración celular requiere el establecimiento de un gradiente electroquímico a través de la membrana, lo que produce un potencial eléctrico (a menudo relacionado con el gradiente de protones) a través de la membrana. En la respiración aeróbica, los electrones se trasladan por una cadena de transporte electrónico, con oxígeno como aceptor final. Los organismos anaerobios pueden metabolizar la energía por respiración anaeróbica o por fermentación. Dado que el aceptor final de electrones en la respiración anaeróbica (p. ej., sulfato, nitrato, dióxido de carbono o fumarato) no tiene tanta capacidad oxidante como el oxígeno, esta vía es menos eficiente que la respiración aeróbica y produce menos ATP por molécula de glucosa. En contraste, la fermentación no usa un gradiente electroquímico, sino que libera energía de una molécula orgánica (p. ej., piruvato y sus derivados) a través de fosforilación del sustrato, por lo que es un proceso menos eficiente que la respiración aeróbica o anaeróbica; en comparación, la fermentación genera ~5% de la energía liberada por la respiración aeróbica. Por estas razones, los anaerobios facultativos utilizan oxígeno de manera preferente, si está disponible; en situaciones con oxígeno limitado, los organismos usarán la respiración anaeróbica, en lugar de procesos de fermentación, si es posible.

ANAEROBIOS DE LA MICROBIOTA HUMANA

La mayor parte de las superficies mucocutáneas en el ser humano alberga una flora abundante compuesta de bacterias aerobias y anaerobias. Estas superficies se encuentran dominadas por bacterias anaerobias, que con frecuencia constituyen entre 99 y 99.9% de la flora cultivable y varían en concentración desde 10^3/mL en la nariz hasta 10^{12}/mL en los raspados gingivales y del colon **(cuadro 172-1)**. Es interesante observar que los anaerobios viven en muchas áreas del cuerpo que se encuentran expuestas al aire: piel, nariz, boca y faringe. Se cree que los anaerobios viven en las porciones de estos sitios que se encuentran relativamente protegidas del oxígeno, como las fisuras gingivales, o que tienen un ambiente anaerobio local conferido por organismos aerobios vecinos (p. ej., superficies dentales). La capacidad para cultivar estos organismos es cada vez mejor y con

CUADRO 172-1 Microbiota humana anaerobia: generalidades

SITIO ANATÓMICO	NÚMERO TOTAL DE BACTERIAS[a]	RAZÓN DE BACTERIAS AEROBIAS/ ANAEROBIAS	PATÓGENOS POTENCIALES
Nariz	10^3-10^4	2:1	*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp.
Cavidad bucal			
Saliva	10^8-10^9	10:1	*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella melaninogenica*, grupo de *Prevotella oralis*, grupo de *Bacteroides ureolyticus*, especies de *Peptostreptococcus*
Superficie de los dientes	10^{10}-10^{11}	1:1	
Hendiduras gingivales	10^{11}-10^{12}	10^3:1	
Tubo digestivo			
Estómago	0-10^5	1:1	*Bacteroides* sp. (principalmente miembros del grupo de *B. fragilis*), especies de *Prevotella, Clostridium* y de *Peptostreptococcus*
Yeyuno/íleon	10^4-10^7	1:1	
Íleon terminal y colon	10^{11}-10^{12}	10^3:1	
Aparato reproductor femenino	10^7-10^9	10:1	Especies de *Peptostreptococcus* y de *Bacteroides, Prevotella bivia*
Piel	10^4-10^6	100:1	*Cutibacterium acnes*

[a] Por gramo o mililitro.

Biblioteca Médica Virtual

atención estricta a las condiciones anaeróbicas, puede cultivarse más del 80% de los recuentos microscópicos en muestras fecales. Sin embargo, las técnicas independientes del cultivo (p. ej., secuenciación del gen del rDNA 16S) muestran que las especies bacterianas poco abundantes, pero con una diversidad abrumadora, presentes en la microbiota aún no se cultivan. Varios proyectos, incluido el *Human Microbiome Project* fundado por los U.S. National Institutes of Health y el *MetaHIT* patrocinado por la Comisión Europea, cuya finalidad es clasificar la microbiota normal de las personas sanas, demostraron la presencia >10 000 especies bacterianas diferentes en el microbioma humano completo. Tan sólo el intestino humano aloja >1 000 especies bacterianas, con 100-200 especies en cada individuo determinado.

El reservorio principal de las bacterias anaerobias es la porción inferior del tubo digestivo, aunque también hay cantidades considerables de estos organismos en la boca, piel y aparato genital femenino (cuadro 172-1). En la cavidad bucal, la proporción entre bacterias anaerobias y aerobias varía de 1:1 en la superficie de un diente a 1 000:1 en las fisuras gingivales. Gran parte de la microbiota anaerobia bucal natural corresponde a especies de *Prevotella* y *Porphyromonas.* Les siguen en cantidad *Fusobacterium* y *Bacteroides* (grupo no-*B. fragilis*). En el estómago y la parte superior del intestino delgado sanos no existe una cantidad considerable de bacterias anaerobias. En la porción distal del íleon, la microbiota empieza a asemejarse a la del colon, donde la proporción entre especies anaerobias y aerobias es alta (~1 000:1). Los anaerobios principales en el intestino humano pertenecen a los fila Bacteroidetes y Firmicutes e incluyen varias bacterias del género de *Prevotella* y *Bacteroides* (p. ej., miembros del grupo *B. fragilis* como *B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. ovatus, B. vulgatus, B. uniformis* y *Parabacteroides distasonis*) así como diversas especies de *Clostridium, Peptoestreptococcus, Blautia,* y *Fusobacterium*. En el aparato genital femenino, existen cerca de 10^9 microorganismos por mL de secreciones, con una proporción de anaerobios a aerobios de 10:1. Los principales anaerobios en el aparato genital femenino son especies de *Prevotella, Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium* y especies anerobias de *Lactobacillus.* La microbiota de la piel contiene también anaerobios, principalmente *Cutibacterium acnes* (que antes era *Propionibacterium acnes* y se considerará una de las especies de *Propionibacterium* en el resto de este capítulo) y, en menor número, otras especies de propionibacterias y peptoestreptococos.

ANAEROBIOS Y SALUD HUMANA

Diversas bacterias comensales anaerobias se mencionan como mediadores cruciales de las funciones fisiológicas, metabólicas e inmunológicas del hospedador mamífero. La microbiota intestinal es fundamental para fermentar los carbohidratos de la dieta en productos que son más útiles para el hospedador, de entre los cuales los polisacáridos son la fuente biológica de energía más abundante. De los organismos encontrados en el intestino, *Bacteroides* sp. expresan la mayor variedad de enzimas degradadoras de polisacáridos, que aportan nutrientes importantes para el hospedador y otros organismos comensales. Por ejemplo, *B. thetaiotaomicron* expresa 172 glucosilo hidrolasas. Asimismo, la microbiota intestinal anaerobia elabora productos secretados que fomentan la salud del ser humano (p. ej., vitamina K y ácidos biliares útiles en la absorción de grasas y la regulación del colesterol).

Una de las funciones más importantes de los anaerobios como componentes de la microbiota normal del colon es fomentar la resistencia a la colonización; la presencia de bacterias comensales interfiere de forma efectiva con la colonización por especies bacterianas potencialmente patógenas por medio de la reducción de oxígeno y nutrientes, la producción de enzimas y productos terminales tóxicos, y la modulación de la respuesta inmunitaria innata intestinal del hospedador. Por ejemplo, la microbiota intestinal normal tiene un papel importante en la protección contra las infecciones entéricas, incluidas las causadas por *Salmonella enterica* serotipo *Typhimurium* y *Clostridium difficile*.

La microbiota anaerobia intestinal también tiene propiedades inmunomoduladoras que ayudan a regular el sistema inmunitario. El primer ejemplo de esta función se demostró con *B. fragilis,* que puede balancear las funciones efectoras de las células T en el sistema inmunitario periférico e inducir células T reguladoras colónicas mediante la expresión de polisacárido A (PSA). Además, *B. fragilis* expresa un glucoesfingolípido que regula el número de linfocitos T citolíticos naturales invariantes colónicos. Existen muchos ejemplos de anaerobios comensales que modulan distintos aspectos del sistema inmunitario intestinal y extraintestinal; todo, desde células T efectoras específicas hasta células dendríticas y péptidos antimicrobianos.

Sin duda, la microbiota intestinal confiere numerosos beneficios y su disregulación participa en la patogenia de diversas enfermedades que se caracterizan por inflamación y respuestas inmunitarias aberrantes, como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma y diabetes tipo 1. Además, la microbiota intestinal se ha asociado con la obesidad y el síndrome metabólico. En otra parte **(cap. 459)** se presenta una descripción más completa de la intersección entre la microbiota y la salud humanos.

ETIOLOGÍA

Se han identificado >10 000 especies de bacterias (la gran mayoría anaerobias) como componentes de la microbiota humana y cada persona está colonizada por cientos de estas especies. Las infecciones por anaerobios se producen cuando se altera la relación armoniosa entre el hospedador y su microbiota. Cualquier sitio del organismo es susceptible a las infecciones con estos microorganismos naturales si se introducen a un tejido por lo demás estéril, a través de la alteración de una barrera mucosa (p. ej., perforación intestinal, isquemia, cirugía) o por inoculación directa de organismos en el tejido (p. ej., heridas por mordeduras, traumatismos). Los puntos colonizados por anaerobios contienen especies numerosas de bacterias, por lo que las infecciones derivadas son con frecuencia polimicrobianas, que comprenden especies múltiples de anaerobios combinados con microorganismos facultativos o microaeróflos que actúan de forma sinérgica, o ambos.

A pesar del conjunto complejo de bacterias en la microbiota normal, se aíslan relativamente pocos géneros en las infecciones humanas **(fig. 172-1)**. Aunque los organismos específicos identificados varían con el sitio y la fuente de infección, los agentes etiológicos suelen reflejar la microbiota vecina. Por ejemplo, los organismos que forman parte normal de la flora bucal y rinofaríngea (p. ej., *P. melanogenica, Fusobacterium necrophorum, F. nucleatum, Peptostreptococcus* sp., *Porphyromonas gingivalis, Porphyromona asaccharolytica* y *Actinomyces* sp.) pueden causar enfermedad en zonas contiguas, como infecciones odontógenas, infecciones en el espacio perifaríngeo, sinusitis crónica e infecciones pleuropulmonares. En las infecciones genitales femeninas, los organismos que son colonizadores normales de la vagina (p. ej., *Prevotella bivia* y *Prevotella disiens*) son los aislados más frecuentes. *Escherichia coli* y *B. fragilis,* ambos componentes de la microbiota intestinal, son los aislados más frecuentes en los abscesos intraabdominales. En realidad, el grupo de *B. fragilis,* que abarca 28 especies e incluye *B. thetaiotaomicron, B. vulgatus, B. uniformis* y *B. ovatus,* contiene los organismos anaerobios aislados con mayor frecuencia en infecciones clínicas.

Es útil considerar las causas de las infecciones anaerobias no sólo respecto a su localización anatómica, sino también en cuanto a sus características microbiológicas. Aunque muchos bacilos gramnegativos anaerobios causan enfermedad (p. ej., especies de *Prevotella, Bacteroides, Fusobacterium* y *Porphyromonas*), las especies de *Veillonella,* que son parte de la microbiota bucal e intestinal, están entre los pocos cocos gramnegativos anaerobios que se han implicado en la enfermedad humana. De igual manera, los peptostreptococos (p. ej., *P. micros, P. asaccharolyticus* y *P. anaerobius*) y *Finegoldia magnus* (antes llamada *Peptostreptococcus magnus* y que se considerará parte de los peptostreptococos el resto de este capítulo) son los principales cocos grampositivos anaerobios con potencial patogénico. Las especies de *Clostridium* son los principales bacilos grampositivos anaerobios formadores de esporas que causan enfermedad humana **(cap. 149)**. Pocas veces, los bacilos anaerobios grampositivos no formadores de esporas causan infección; los ejemplos relevantes son *P. acnes,* un componente de la flora cutánea y causa de infecciones por cuerpos extraños, y las especies de *Actinomyces*.

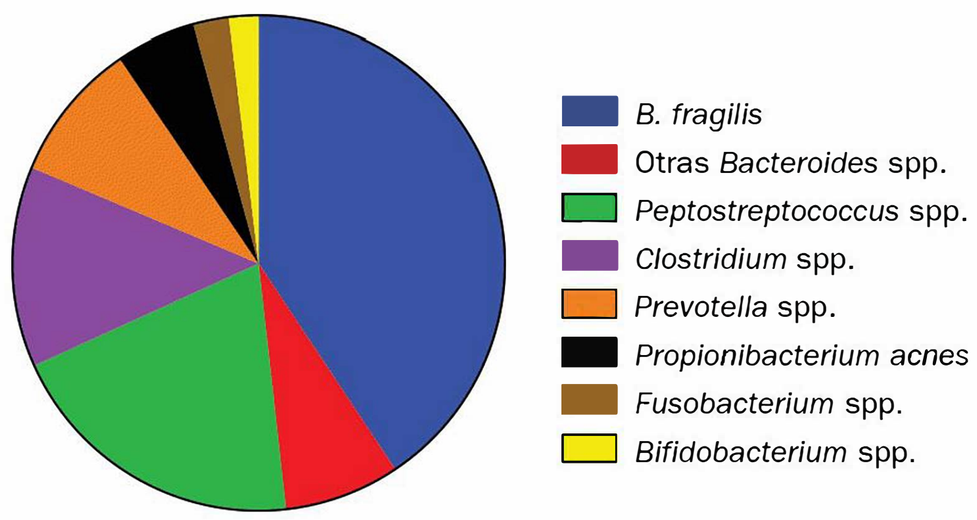


FIGURA 172-1 Distribución de todos los organismos anaerobios identificados en un solo hospital durante un periodo de 7 años. *(Datos de Y Park et al.: Clinical features and prognostic factors of anaerobic infections: A 7-year retrospective study. Korean J Intern Med 24:13, 2009.)*

Biblioteca Médica Virtual

PATOGENIA

Antes que nada, las infecciones por anaerobios requieren un ambiente anaeróbico con bajo potencial de oxidación-reducción. En algunas circunstancias, este ambiente puede generarse en forma directa, como en la isquemia tisular, traumatismo, cirugía o perforación visceral. En muchas otras situaciones, la infección es polimicrobiana y los organismos facultativos mantienen un potencial bajo de oxidación-reducción en el microambiente local que permite la propagación de anaerobios obligados. Una vez que se establece el ambiente apropiado, los organismos aún deben contender con las defensas inmunitarias del hospedador. Como los organismos aerobios, los anaerobios expresan múltiples factores de virulencia que ayudan a evadir las defensas del hospedador, pueden formar abscesos como medida protectora y pueden actuar en forma sinérgica con otras bacterias para persistir mejor en el hospedador.

Los factores de virulencia relacionados con los anaerobios de manera característica confieren la capacidad de evadir las defensas del hospedador, de adherirse a las superficies celulares, de producir toxinas, enzimas o ambas, o de expresar estructuras de superficie tales como los polisacáridos capsulares y lipopolisacáridos que contribuyen al potencial patógeno. Para que se establezca la infección es importante la capacidad de adherencia de los microorganismos a los tejidos del hospedador. Algunas especies bucales se adhieren al epitelio de la cavidad bucal. *P. gingivalis* es una cepa que a menudo se identifica en la enfermedad periodontal y posee fimbrias que facilitan su fijación. En la placa supragingival, muchos anaerobios bucales pueden unirse en forma directa a bacterias aerobias (p. ej., *Streptococcus* spp.) que se adhieren a la superficie dental. *F. nucleatum* es un ejemplo notable de estos colonizadores secundarios: expresa receptores a los que casi todas las bacterias bucales pueden unirse y sirve como puente importante entre los colonizadores primarios y las capas subsiguientes de bacterias. *B. fragilis* sintetiza pelos, fimbrias y hemaglutininas que ayudan a la adhesión a las superficies celulares en el intestino.

Las bacterias anaerobias producen varias exoproteínas que pueden intensificar su virulencia. *P. gingivalis* sintetiza una colagenasa que incrementa la destrucción tisular. Las exotoxinas producidas por las especies de *Clostridium,* incluidas la toxina botulínica, toxina tetánica, toxinas A y B de *C. difficile* y cinco toxinas producidas por *Clostridium perfringens* forman parte de las toxinas bacterianas más virulentas en los estudios sobre mortalidad en ratones. Las bacterias anaerobias gramnegativas como *B. fragilis*, *P. gingivalis* y *Prevotella intermedia* tienen moléculas de lípido A (endotoxinas) que son entre 100 y 1 000 veces menos potentes desde el punto de vista biológico que las endotoxinas de las bacterias aerobias gramnegativas; estas diferencias pueden relacionarse con variaciones en el estado de acilación, la longitud de los ácidos grasos y el número de grupos fosfato. Esta inactividad biológica relativa explica la menor frecuencia de coagulación intravascular diseminada y púrpura en la bacteriemia por gramnegativos anaerobios que en la bacteriemia por bacilos facultativos y aerobios gramnegativos. Una excepción es el lipopolisacárido de *Fusobacterium*, que constituye la causa de la gravedad del síndrome de Lemierre (véase "Complicaciones de las infecciones por anaerobios de cabeza y cuello", más adelante).

El factor de virulencia estudiado de manera más amplia de los anaerobios que no forman esporas es el complejo capsular de polisacáridos de *B. fragilis*. Este microorganismo es singular entre los anaerobios por su potencial para virulencia durante la proliferación en sitios que suelen ser estériles. Aunque constituye sólo 0.5 a 1% de la microbiota colónica normal, *B. fragilis* es el anaerobio aislado con mayor frecuencia en las infecciones intraabdominales y bacteriemia. En un modelo animal de septicemia intraabdominal, se identificó al polisacárido capsular como el principal factor de virulencia de *B. fragilis;* este polímero tiene una función importante y específica en la inducción de abscesos. En una serie de estudios biológicos y moleculares detallados sobre este factor de virulencia, se observó que *B. fragilis* produce cuando menos ocho polisacáridos capsulares, número mucho mayor que el publicado para cualquier otra bacteria encapsulada. *B. fragilis* exhibe polisacáridos de superficie definidos ya sea solos o combinados regulando la expresión de estas cápsulas a manera de encendido y apagado por medio de la inversión reversible de segmentos del DNA dentro de los promotores de los operones que contienen los genes necesarios para la síntesis de polisacáridos. El análisis estructural de dos de estos polisacáridos, PSA y PSB, reveló que cada polímero consta de unidades repetitivas con grupos de aminoácidos libres con carga positiva y negativa. Esta característica estructural es rara entre los polisacáridos bacterianos y el potencial de PSA, y en menor grado de PSB, para inducir abscesos en animales depende de esta forma de carga zwiteriónica. La inducción de abscesos intraabdominales guarda relación con la capacidad de PSA de estimular la liberación de citocinas, en especial de interleucina (IL) 8, IL-17 y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*) por las células peritoneales residentes a través de mecanismos dependientes del receptor tipo Toll 2. La liberación de citocinas y quimiocinas da lugar a quimiotaxis de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) al peritoneo, donde se adhieren a las células mesoteliales inducidas por el TNF-α para estimular su expresión de la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*). Los PMN adheridos a las células que expresan ICAM-1 probablemente representen el nido en el que se origina el absceso. El PSA también activa los linfocitos T para que produzcan ciertas citocinas, que incluyen a la IL-17 y al interferón γ, necesarios para la formación de abscesos.

Estos factores de virulencia no sólo promueven la persistencia de la bacteria anaerobia que los produce, también ayudan a la supervivencia de organismos presentes y genera sinergias bacterianas. En la clínica, estas sinergias se demuestran por el hecho de que las infecciones anaerobias casi siempre incluyen tres a seis organismos distintos. Los ejemplos de esta patogenia sinérgica incluyen la creación de un ambiente favorable para el crecimiento (p. ej., establecimiento y mantenimiento de un ambiente anaerobio por parte de los organismos facultativos), inhibición de las defensas del hospedador (p. ej., producción de ácidos grasos de cadena corta y ácido succínico que inhiben la capacidad de los fagocitos para eliminar bacterias facultativas), provisión de los factores de crecimiento necesarios para otros organismos (p. ej., los difteroides bucales producen vitamina K, que *P. melaninogenica* necesita) y la generación de daño tisular que favorece la diseminación de la infección. De este modo, los facultativos y los anaerobios obligados potencian de manera sinérgica la formación de abscesos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos

En la valoración de pacientes con posibles infecciones por bacterias anaerobias se deben considerar varios puntos.

1. Los microorganismos que colonizan sitios en mucosas son comensales; muy pocos causan enfermedad. Cuando estos microorganismos causan una enfermedad, a menudo ocurre a proximidad de la mucosa que colonizan.
2. Para que los anaerobios produzcan una infección hística deben extenderse más allá de las barreras normales de las mucosas.
3. Es necesario que se den las condiciones que favorecen la propagación de estas bacterias, en particular un descenso importante de la capacidad de oxidorreducción. Entre esas condiciones se presentan las regiones traumatizadas, las zonas de destrucción hística o con deterioro del riego sanguíneo y necrosis.
4. Con frecuencia, existe una abundante y compleja microflora infecciosa. Por ejemplo, en el mismo foco de supuración se pueden aislar >10 tipos diferentes de microorganismos.
5. Los anaerobios se encuentran sobre todo en las cavidades con abscesos o en los tejidos con necrosis. El dato de un absceso en un enfermo en el que los cultivos habituales no logran aislar microorganismos es un dato esencial para sospechar que ese absceso contiene bacterias anaerobias. Es frecuente que los frotis de este "pus estéril" muestren gran abundancia de bacterias en la tinción de Gram. Aunque algunos microorganismos facultativos, como *Staphylococcus aureus*, son asimismo capaces de producir abscesos, los abscesos viscerales o de los tejidos profundos deben hacer pensar en la posibilidad de una infección por anaerobios.
6. En las infecciones de tejidos profundos por anaerobios en muchos casos se encuentra gas, pero su presencia no es diagnóstica porque también puede producirse por bacterias aerobias.
7. Si bien una infección o la secreción de olor pútrido se considera diagnóstico de infección por anaerobios, esta manifestación suele presentarse en etapas avanzadas de la evolución y se presenta en sólo 30 a 50% de los casos.
8. Algunas especies (el mejor ejemplo es el grupo de *B. fragilis*) requieren un tratamiento específico. No obstante, muchas de estas infecciones sinérgicas se pueden curar con antibióticos que actúan contra algunos, aunque no todos, los microorganismos causales. El tratamiento antibiótico, combinado con desbridamiento y drenaje, interrumpe las relaciones de interdependencia que mantienen las

Biblioteca Médica Virtual

bacterias, y algunas de las especies que son resistentes al antibiótico no sobreviven sin los demás microorganismos coinfecciosos.

9. En los enfermos con infecciones por anaerobios puras suelen ser raras las manifestaciones de septicemia grave y coagulación intravascular diseminada.

EPIDEMIOLOGÍA

Las dificultades para obtener cultivos apropiados, la contaminación de estos cultivos por la microbiota normal y la falta de técnicas de cultivo fidedignas y de fácil ejecución han hecho que no se disponga de datos exactos sobre la incidencia o la prevalencia de las infecciones por anaerobios. Sin embargo, las infecciones anaerobias son frecuentes, los anaerobios representan 7-8% y 13-15% de las bacterias aisladas de pacientes hospitalizados y ambulatorios, respectivamente. La bacteriemia y las infecciones de tejidos blandos son los tipos más frecuentes de infección anaerobia **(fig. 172-2)**. Por lo general, las bacterias anaerobias representan <1% de todos los casos de bacteriemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque los anaerobios pueden infectar cualquier parte del cuerpo, hay ciertos hallazgos clínicos y características frecuentes. Incluyen formación de abscesos, purulencia pútrida (por los productos intermediarios de los ácidos grasos), tromboflebitis séptica, necrosis tisular y falta de respuesta clínica a los antibióticos de amplio espectro que carecen de actividad contra anaerobios.

Infecciones por anaerobios en boca, cabeza y cuello Las bacterias anaerobias con frecuencia participan en infecciones de boca, cabeza y cuello **(cap. 31)**. Los aislados predominantes son componentes de la microbiota normal de las vías respiratorias altas, sobre todo especies de *Prevotella*, *P. asaccharolytica*, especies de *Fusobacterium*, peptoestreptococos y estreptococos microaerófilos.

INFECCIONES BUCOFACIALES Las infecciones bucales más frecuentes son odontógena e incluyen caries dental y enfermedad periodontal (gingivitis y periodontitis). Mientras que la caries dental casi siempre se manifiesta con dolor, sensibilidad y cambio en el color del diente, la enfermedad periodontal incluye inflamación de las encías y el tejido subyacente. En sus formas más graves, la periodontitis puede causar dificultad para masticar, dientes flojos y a veces, pérdida de piezas dentales. Las infecciones bucofaciales graves casi siempre son consecuencia de la infección dental y el proceso puede diseminarse del diente a distintas áreas anatómicas que presentan la menor resistencia, lo que causa infecciones periapicales, periodontales o pericoronales. Si se rompe por completo la superficie dental, puede haber una infección endodóntica (pulpitis). En etapas avanzadas de la pulpitis, el diente suele ser muy sensible al calor, pero los estímulos fríos producen alivio. Sin tratamiento, la pulpitis puede evolucionar hasta invadir el hueso alveolar y generar un absceso periapical. Los abscesos, en particular los que afectan los segundos y terceros molares, a veces se extienden a los espacios submandibular, sublingual y submentoniano (*angina de Ludwig*). Esta infección causa inflamación local intensa de los tejidos con dolor, trismo y desplazamiento superior y posterior de la lengua. La inflamación submandibular del cuello y la obstrucción por la lengua afectan la deglución y causan obstrucción respiratoria. En algunos casos, la traqueotomía salva la vida.

Desde el punto de vista microbiológico, la caries dental inicia con la unión de *Streptococcus mutans* y *Streptococcus sanguis* a la superficie dental, con la colonización subsiguiente con anaerobios. En contraste, la periodontitis suele asociarse con *P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Treponema denticola.* Las especies de *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Peptostreptococcus* y *Bacteroides* (distintas a *B. fragilis*) son los organismos aislados más a menudo en los abscesos periapicales.

GINGIVITIS ULCEROSA NECROSANTE AGUDA La gingivitis puede convertirse en una infección necrosante (*boca de trinchera*, *estomatitis de Vincent*) **(cap. 31)**. El comienzo de la enfermedad suele ser repentino y se asocia con encías sensibles y sangrantes, halitosis y mal sabor de boca. La mucosa gingival, sobre todo las papilas interdentarias, se ulceran y pueden estar cubiertas por una "pseudomembrana" blanco-amarillenta o grisácea fácil de desprender con una presión ligera. Los pacientes desarrollan enfermedad sistémica, con fiebre, linfadenopatía cervical y leucocitosis. En ocasiones, la infección se extiende a la faringe, lo que causa dolor faríngeo extremo y aliento fétido; además los pilares faríngeos se encuentran inflamados, rojos, ulcerados y cubiertos con una pseudomembrana. Se han implicado bacterias de los géneros *Prevotella*, *Treponema* y *Fusobacterium.*



En algunos casos, la gingivitis necrosante aguda evoluciona con rapidez a noma (*cancrum oris*), una infección gangrenosa que destruye los tejidos blandos y duros de la cavidad bucal. El noma es más frecuente en niños pequeños (1-4 años de edad) con disfunción inmunitaria debida a desnutrición e infecciones endémicas (en particular sarampión). Esta infección ocurre en todo el mundo, pero es más frecuente en África subsahariana, donde la incidencia es de 1-7 casos por 1 000 niños. Aunque la patogenia no se comprende del todo, se cree que la infección con *F. necrophorum* y *P. intermedia* son los impulsores clave de la enfermedad. Sin tratamiento, la tasa de mortalidad es del 70 al 90%.

INFECCIONES DEL ESPACIO PERIFARÍNGEO Estas infecciones se originan por la diseminación de microorganismos de las vías respiratorias altas a espacios potenciales formados por planos aponeuróticos de la cabeza y cuello. La causa suele ser polimicrobiana y está constituida por microbiota normal de la mucosa del sitio en que se originó la infección.

El absceso periamigdalino es la infección perifaríngea más frecuente y es complicación de la amigdalitis aguda. Acorde con su asociación con la amigdalitis, afecta más a menudo a los adolescentes. Los pacientes presentan dolor faríngeo, disfagia, inflamación periamigdalina, voz apagada y desviación de la úvula al lado contrario. El cultivo del material del absceso casi siempre muestra estreptococos del grupo A junto con anaerobios obligados (p. ej., especies de *Bacteroides*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus*) **(cap. 31)**. Por lo general, los abscesos retrofaríngeos ocurren en niños de 2 a 4 años, aunque pueden formarse a cualquier edad. Aunque la infección supurativa de los ganglios linfáticos retrofaríngeos antecede a estos abscesos en los niños, la ingestión de un cuerpo extraño o un traumatismo local son los factores desencadenantes más frecuentes en los adultos. El cuadro clínico comparte muchas características con los abscesos periamigdalinos, pero la dificultad para extender el cuello y la tortícolis son más frecuentes en el absceso retrofaríngeo. Los agentes etiológicos son los mismos que en los abscesos periamigdalinos, aunque algunas bacterias aerobias adicionales también participan (p. ej., *S. aureus*, estreptococos viridans).

SINUSITIS Y OTITIS Se ha implicado a las bacterias anaerobias en la sinusitis crónica, pero tienen una escasa participación en la sinusitis aguda. Se han realizado muchos estudios sobre la microbiología de la sinusitis crónica; en promedio, se han encontrado bacterias anaerobias en dos tercios de los pacientes, muchos estudios demuestran su presencia en >90% de los enfermos. Las bacterias anaerobias representan ~40% de todas las bacterias cultivadas, y las aisladas con mayor frecuencia son especies de *Peptostreptococcus*, *Prevotella* y *Porphyromonas*. *S. aureus* y las Enterobacteriaceae son los aerobios recuperados más a menudo en la sinusitis crónica. Se han aislado bacterias anaerobias en ~60% de los casos de otitis media supurativa crónica en niños, pero no participan en la otitis media aguda.

COMPLICACIONES DE LAS INFECCIONES POR ANAEROBIOS DE CABEZA Y CUELLO La extensión directa de estas infecciones puede causar otras ma-

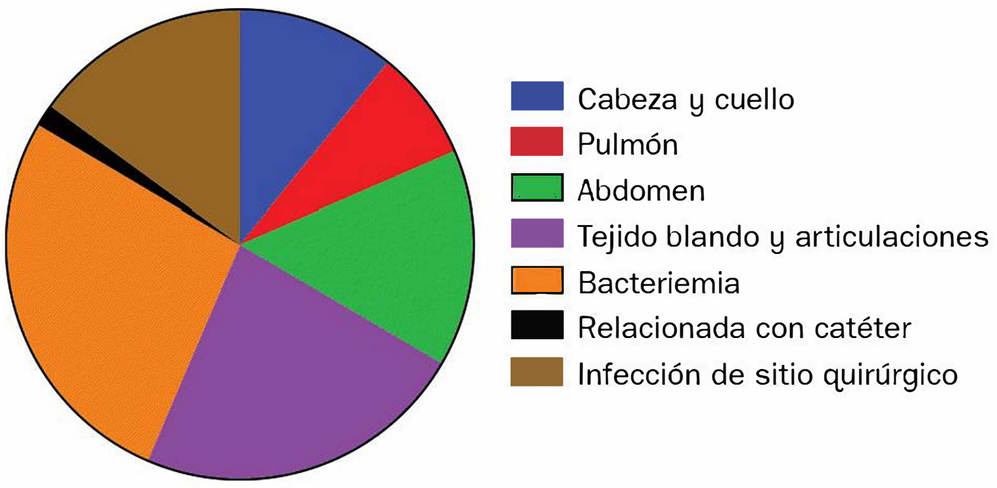


FIGURA 172-2 Distribución de los tipos de infección de los que se cultivaron organismos anaerobios en un solo hospital durante un periodo de 7 años. Las infecciones de cabeza y cuello incluyeron sinusitis, otitis media y absceso retrofaríngeo; las infecciones abdominales incluyeron absceso hepático, infección de vías biliares, obstrucción intestinal y absceso intraabdominal; las infecciones relacionadas con un catéter incluyeron las vinculadas con catéteres de diálisis peritoneal y derivaciones ventriculoperitoneales. *(Datos de Y Park et al.: Clinical features and prognostic factors of anaerobic infections: A 7-year retrospective study. Korean J Intern Med 24:13, 2009.)*

Biblioteca Médica Virtual

nifestaciones de enfermedad. La diseminación craneal de estas infecciones puede originar una osteomielitis del cráneo o de la mandíbula o infecciones intracraneales, como abscesos cerebrales o empiema subdural. La propagación en sentido caudal puede ocasionar mediastinitis o infecciones pleuropulmonares. También pueden producirse complicaciones hematógenas a partir de infecciones de cabeza y cuello por anaerobios. La bacteriemia, que a veces es polimicrobiana, puede ocasionar una endocarditis u otras infecciones a distancia. El síndrome de Lemierre **(cap. 31)**, que en general es ocasionado por *F. necrophorum*, consiste en la infección bucofaríngea aguda con tromboflebitis séptica secundaria de la vena yugular interna y émbolos sépticos frecuentes, más a menudo al pulmón. Esta infección por lo común inicia con una faringitis, seguida de invasión local en el espacio faríngeo lateral con la tromboflebitis resultante de la vena yugular interna.

Infecciones del SNC Las infecciones de este sistema asociadas con bacterias anaerobias son absceso cerebral, absceso epidural y empiema subdural, en los que se recuperan anaerobios hasta en 30, 20 y 10% de los casos, respectivamente. La frecuencia con la que se recuperan anaerobios depende en gran medida de la razón primaria de la infección. Por ejemplo, los abscesos cerebrales suelen deberse a diseminación hematógena, diseminación contigua, traumatismo cefálico penetrante o intervención quirúrgica reciente. Las bacterias anaerobias se asocian más a menudo con abscesos cerebrales secundarios a la diseminación contigua (desde infecciones óticas, dentales y sinusales) y los patógenos recuperados son los mismos que en las infecciones antecedentes. Los estreptococos facultativos o microaerófilos y los coliformes a menudo son parte de una flora infectante mixta en los abscesos cerebrales. La localización de los abscesos también puede aportar información sobre los patógenos. Los abscesos en el lóbulo frontal (con frecuencia relacionados con sinusitis) se deben a anaerobios, estreptococos y estafilococos; los abscesos del lóbulo temporal y del cerebelo a menudo se relacionan con la microbiota bucal y patógenos del oído medio.

Los anaerobios obligados rara vez causan meningitis. Sólo se identificó un anaerobio obligado en un estudio fundamental de 188 aislados de meningitis bacteriana, y un estudio de vigilancia nacional de Estados Unidos con 18 642 de tales aislados recolectados entre 1977 y 1981 encontró sólo cinco anaerobios obligados. Esta baja incidencia puede obedecer en parte al hecho de que muchos laboratorios de microbiología clínica no cultivan el líquido cefalorraquídeo (LCR) de manera rutinaria en busca de anaerobios.

Infecciones pleuropulmonares Los pulmones experimentan una siembra constante de la microbiota bucal por la microaspiración subclínica que suele ocurrir en todas las personas. Aunque el pulmón es el sitio de intercambio de oxígeno y por tanto, es un ambiente en extremo aeróbico, los organismos más abundantes en las vías respiratorias inferiores (según la valoración de métodos sin cultivo) incluyen anaerobios como especies de *Prevotella* y *Veillonella*, con presencia abundante también de estreptococos microaerófilos (p. ej., el grupo *Streptococcus milleri*). En pacientes con eliminación bacteriana disminuida (por reducción de la tos, transporte mucociliar disfuncional o intoxicación alcohólica) o con tasas elevadas de aspiración (por trastornos neurológicos, alteración de la conciencia o disfunción de la deglución), estas bacterias anaerobias pueden establecer una infección y causar neumonía por aspiración, absceso pulmonar o empiema. Estas infecciones anaeróbicas evolucionan de manera indolente, lo que sirve como indicio clínico que las distingue de trastornos por otras causas (p. ej., neumonitis química, neumonía neumocócica) que a menudo tienen una evolución más aguda.

NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN La neumonía por aspiración bacteriana debe distinguirse de otros síndromes clínicos asociados a aspiración que no son de origen bacteriano. Hay un síndrome debido a la aspiración de alimento o, raras veces de un cuerpo extraño. La obstrucción de las vías respiratorias mayores suele causar dificultad para respirar, atelectasias e inflamación inespecífica moderada. El tratamiento consiste en la extracción del cuerpo extraño. El segundo síndrome de aspiración se relaciona con la neumonitis química causada por la inhalación o aspiración de irritantes alveolares. Quizá la causa más frecuente de neumonitis química es el *síndrome de Mendelson*, que se debe a la regurgitación y aspiración de jugos gástricos ácidos. Con gran rapidez se produce inflamación pulmonar, con destrucción del revestimiento alveolar y trasudación de líquido hacia el espacio alveolar. Es característico el desarrollo de este síndrome 4-6 h después de la anestesia, cuando el reflejo nauseoso está deprimido. El enfermo presenta taquipnea, taquicardia e hipoxia, sin fiebre con frecuencia. Puede haber leucocitosis y la radiografía de tórax suele pasar pronto de la normalidad a la opacidad bilateral completa en un plazo de 8 a 24 h. La producción de esputo es mínima. Los signos y los síntomas pulmonares pueden resolverse pronto con el tratamiento sintomático o producir una insuficiencia respiratoria en cuestión de días, debido en parte al edema pulmonar. No está indicado el tratamiento con antibióticos, excepto si sobreviene una infección bacteriana.

A diferencia de estos síndromes, la neumonía bacteriana por broncoaspiración se desarrolla a lo largo de varios días o semanas, y no en unas cuantas horas. La patogenia incluye alguna combinación de aumento en la cantidad de bacterias, intensificación de la virulencia de los organismos aspirados y posible daño de las vías respiratorias por la aspiración de jugo gástrico. Por lo general, los pacientes refieren fiebre, malestar y producción de esputo. En algunos pacientes, la pérdida de peso y anemia reflejan un proceso más crónico. Por lo general, los antecedentes del paciente revelan factores predisponentes para la broncoaspiración, como consumo excesivo de alcohol o alteración neurológica por un accidente vascular cerebral previo. En la exploración a menudo se encuentra evidencia de enfermedad dental grave, aunque no está claro si esta relación se vincula con un aumento en el número de microbios bucales o con la presencia de organismos más virulentos. El esputo de forma característica no es fétido, a menos que el proceso haya durado al menos 1 semana. Las radiografías torácicas muestran consolidación en los segmentos pulmonares dependientes: en los segmentos basilares de los lóbulos inferiores si el paciente aspiró mientras estaba en posición vertical, o en el segmento posterior del lóbulo superior (casi siempre del lado derecho, ya que el bronquio principal de ese lado tiene una orientación más vertical) o en el segmento superior del lóbulo inferior si el paciente aspiró cuando estaba en posición supina.

En la tinción de Gram del esputo se hace evidente la presencia de flora bacteriana mixta con abundantes PMN. El esputo expectorado es poco fiable para los cultivos por anaerobios por la inevitable contaminación con microbiota bucal normal. Pueden obtenerse muestras fiables para cultivo a través de broncoaspiración transtraqueal o transtorácica, técnicas que rara vez se utilizan en la actualidad. El cultivo de muestras obtenidas con cepillo protegido o con líquido de lavado broncoalveolar obtenido por broncoscopia es tema de controversia, los datos más recientes sugieren que estas técnicas pueden usarse sin contaminación bucofaríngea y permiten recuperar bacterias anaerobias de las vías respiratorias inferiores si se dirigen a un sitio específico. Se requiere más investigación para comparar estas técnicas con los estándares de referencia previos.

ABSCESOS PULMONARES POR ANAEROBIOS **(Cap. 122)** Se producen a causa de una infección pulmonar subaguda por anaerobios. En general, el síndrome clínico consiste en el antecedente de signos y síntomas generales, como malestar, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos y esputo fétido, que pueden durar 1 a 3 semanas antes de la hospitalización. Es característico que los individuos que presentan abscesos pulmonares tengan antecedente de infección dental. Las cavidades con abscesos pueden ser únicas o múltiples y suelen localizarse en segmentos pulmonares dependientes **(fig. 172-3)**. El diagnóstico diferencial de los abscesos pulmonares incluye neumonía (también neumonía necrosante), un derrame pleural purulento con fístula broncopleural y neumatocele. Hay que señalar que la infección con algunos organismos aerobios, en particular *S. aureus*, pueden convertirse en absceso pulmonar sin un componente anaerobio. En cerca del 90% de los casos se identifica un anaerobio, casi siempre tres a seis aislados por muestra, si se pone mucha atención a la manipulación y al procesamiento de la muestra del absceso. Los aislados más frecuentes incluyen especies de peptostreptococos, *Prevotella* y *Porphyromonas*, y *F. nucleatum*. Un hallazgo importante es que ~90% de los cultivos también revela la presencia de bacterias aerobias, como *S. aureus, Streptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae*. Consistente con la idea de que los anaerobios contribuyen a la enfermedad, con frecuencia no hay mejoría clínica hasta que el paciente recibe un régimen antibiótico con cobertura de anaerobios.

EMPIEMA El empiema es manifestación de una infección pulmonar por anaerobios de larga evolución y se manifiesta por la presencia de material purulento espeso en el espacio pleural, a menudo asociado con una fístula broncopleural. Otra posibilidad es que una infección subdiafragmática se extienda al espacio pleural y cause un empiema. El cuadro clínico se parece al de otras infecciones pulmonares anaerobias e incluye esputo fétido, dolor torácico pleurítico y sensibilidad marcada de la pared torácica. Esta enfermedad debe distinguirse de un derrame paraneumónico derivado de causas más frecuentes de neumonía (p. ej., *S. pneumoniae*). En este último

Biblioteca Médica Virtual

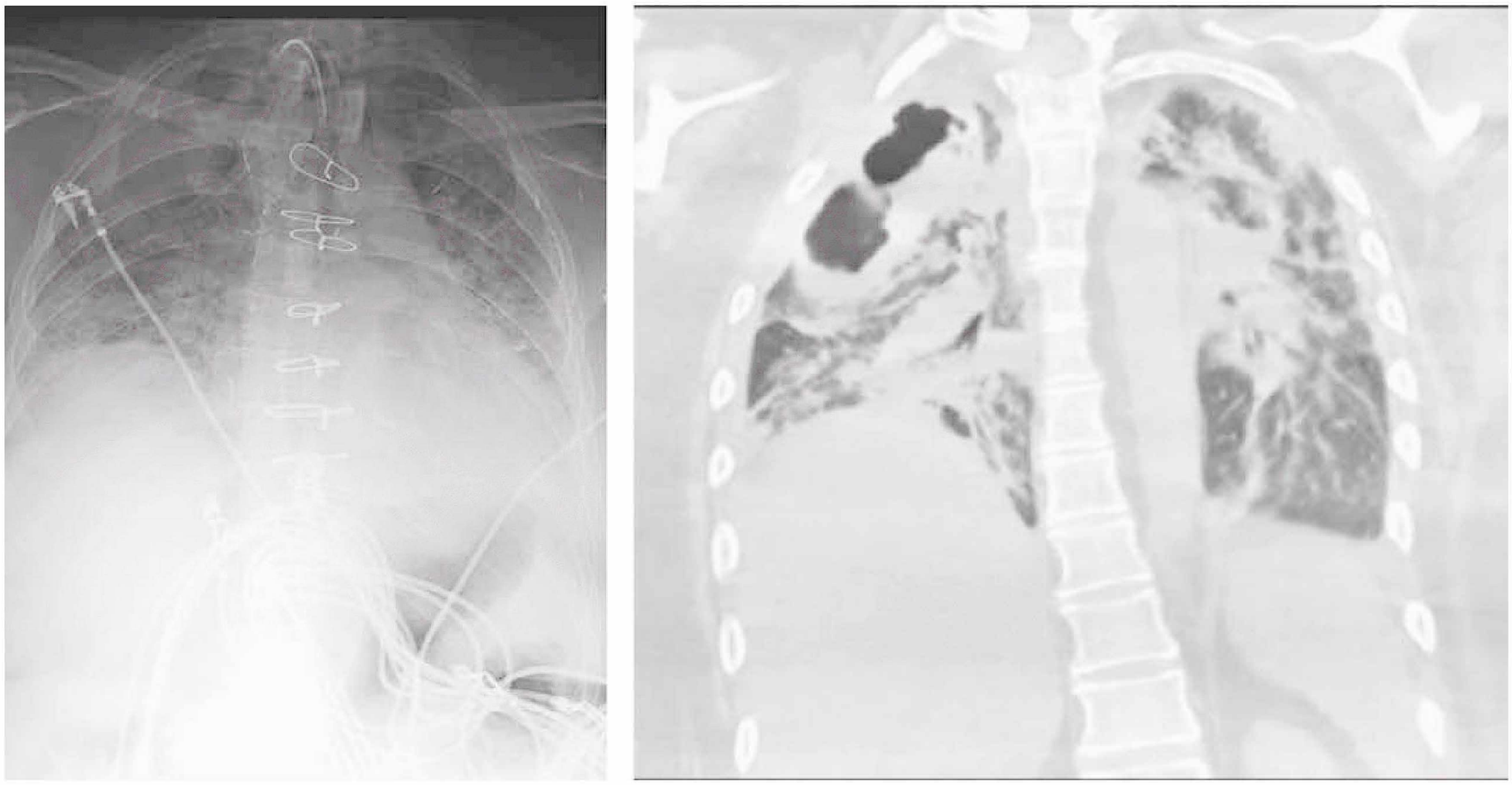


FIGURA 172-3 Radiografía torácica (*izquierda*) e imagen por CT (*derecha*) de un absceso pulmonar. El paciente tuvo broncoaspiración en posición supina y desarrolló un absceso en el segmento posterior del lóbulo superior derecho. Los cultivos tenían tratamiento previo y sólo tuvieron crecimiento de *Klebsiella pneumoniae*. *(Imágenes proporcionadas por Gita N. Mody, MD, MPH, Division of Thoracic Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

caso, el líquido es un exudado acuoso con una cuenta promedio de leucocitos ~5 000 células/mL, concentración de deshidrogenasa láctica >200 IU/L y pH ~7.4. En contraste, el empiema se caracteriza por pus espeso y fétido con una cifra promedio de leucocitos ~55 000 células/mL, deshidrogenasa láctica >1 000 IU/L y pH <7.2, además de loculaciones y una película pleural gruesa en las imágenes. Son necesarios el drenaje y a veces la descorticación de la pleura visceral y parietal. La defervescencia, el retorno a la sensación de bienestar y la resolución del proceso pueden tardar varios meses, sobre todo sin intervención quirúrgica.

Infecciones intraabdominales La interrupción de la mucosa intestinal (p. ej., por traumatismo, perforación intestinal o neoplasia maligna) permite que los elementos de la microbiota entren al peritoneo que en condiciones normales es estéril. Por consiguiente, los organismos infectantes reflejan la microbiota de la región intestinal afectada. Por ejemplo, la recuperación de especies de *Candida* en las infecciones intraabdominales obliga a evaluar el estómago y el intestino delgado proximal en busca de una perforación. Además, un estudio de los pacientes con apendicitis perforada y gangrenosa demostró que todas las muestras incluían *E. coli* y miembros del grupo *B. fragilis*; en >50% de las muestras también se recuperaron peptostreptococos y *Bilophila wadsworthia*, componentes adicionales de la microbiota del apéndice y el colon. Resulta notable que algunos estudios identificaron un promedio de 10 especies bacterianas distintas, con proporción anaerobios-aerobios de ~3:1. Como existen >1 000 especies bacterianas en la microbiota del colon, el dominio de un repertorio tan limitado de géneros y especies bacterianos recuperados en infecciones intraabdominales refleja una combinación de dos factores: la mayor propensión de estos organismos a causar abscesos intraabdominales y la dificultad que enfrentan los laboratorios de microbiología clínica para cultivar los diversos organismos presentes en estas muestras. **El capítulo 127 presenta una revisión completa de las infecciones intraabdominales.**

La enterocolitis neutropénica (tiflitis) implica engrosamiento de la pared intestinal (casi siempre >4 mm) en presencia de neutropenia, dolor abdominal y fiebre. Este trastorno afecta más a menudo el ciego y puede extenderse al íleon terminal y a la parte proximal del colon, aunque puede afectar cualquier región intestinal. Por lo general, la tiflitis ocurre 1 o 2 semanas después de la neutropenia inducida por quimioterapia para neoplasias hematológicas o, con menor frecuencia, cánceres sólidos, pero puede ocurrir con cualquier causa de neutropenia. Se cree que al menos 5% de los adultos hospitalizados por neoplasias malignas desarrolla tiflitis, aunque es probable que esta cifra esté subestimada. Aunque la localización más frecuente de dolor y sensibilidad abdominal es el cuadrante inferior derecho, estos síntomas están ausentes casi en la mitad de los casos; además, algunos enfermos, en particular los que toman glucocorticoides, no tienen dolor abdominal alguno. Dado el debilitamiento de la pared intestinal y la neutropenia asociada, a menudo existe bacteriemia por uno o más organismos relacionados con la microbiota del segmento intestinal afectado. Los pacientes que desarrollan bacteriemia por *Clostridium septicum* suelen tener una enfermedad más grave y la identificación de esta bacteria tiene un marcado vínculo con la presencia de neoplasias malignas, sobre todo cáncer colónico. El tratamiento médico con reposo intestinal, descompresión intestinal y antibiótico de amplio espectro suele tener éxito, aunque la intervención quirúrgica puede ser necesaria en casos de hemorragia intestinal persistente, necrosis intestinal o deterioro clínico sugestivo de un proceso intestinal activo.

Infecciones pélvicas Los anaerobios se identifican con frecuencia en la enfermedad pélvica inflamatoria, absceso pélvico, endometritis, abscesos tuboováricos, aborto séptico e infecciones de heridas quirúrgicas o posparto. Aunque con frecuencia estas infecciones son mixtas, con participación de anaerobios y coliformes, las infecciones por anaerobios puras, sin coliformes ni otras especies de bacterias facultativas, son más frecuentes en las infecciones pélvicas que en las intraabdominales. Los principales patógenos anaerobios en los abscesos pélvicos son *P. bivia, P. disiens* y el grupo *B. fragilis*, aunque también pueden participar muchos otros anaerobios. **En el capítulo 131 se presenta una revisión completa sobre la enfermedad inflamatoria pélvica.**

Las bacterias anaerobias se consideran factores que contribuyen a la causa de la vaginosis bacteriana. Este síndrome de origen desconocido se caracteriza por descargas fétidas profusas y un cambio en la ecología bacteriana que resulta de la sustitución de la microbiota normal dominada por *Lactobacillus* por un sobrecrecimiento de especies bacterianas anaerobias. Las técnicas basadas en cultivos independientes han identificado muchos organismos, como *Gardnerella vaginalis*, peptoestreptococos, micoplasmas genitales y especies de *Prevotella*, especies de *Mobiluncus, Atopobium, Leptotrichia, Megasphaera* y *Eggerthella*. Esta amplia variedad de bacterias implicadas puede reflejar las diferencias en el espectro general de enfermedad en la vaginosis bacteriana y una respuesta fisiológica compartida a estos diferentes organismos.

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos Como ocurre con otros sitios anatómicos, las lesiones de la piel y tejidos blandos por trau-

Biblioteca Médica Virtual

matismo, isquemia o cirugía crean un ambiente propicio para las infecciones anaerobias. Las bacterias infectantes se introducen en forma directa (p. ej., heridas relacionadas con cirugía abdominal, úlceras por presión o mordeduras humanas) o se originan en regiones contiguas, como abscesos cutáneos, abscesos rectales o infecciones de las glándulas sudoríparas axilares (*hidradenitis supurativa*). A menudo se cultivan anaerobios en las úlceras de los pies de pacientes diabéticos. Los sitios más frecuentes de celulitis por anaerobios incluyen el cuello, tronco, ingle (incluidos los genitales) y piernas. Las infecciones de los tejidos blandos profundos asociadas con bacterias anaerobias son gangrena gaseosa, celulitis sinérgica (progresiva y necrosante), fascitis necrosante y miositis **(caps. 124 y 149)**.

La gangrena gaseosa (celulitis crepitante) por lo general se debe a *C. perfringens*, aunque también se han implicado otras especies de clostridios. Esta infección incluye formación abundante de gas en el tejido, lo que causa crepitación y una secreción acuosa, oscura, a veces maloliente. La gangrena gaseosa típica casi siempre se manifiesta con fiebre y sensibilidad alrededor de la lesión, y puede diseminarse con rapidez; en contraste, hay formas más indolentes de celulitis anaeróbicas que incluyen cierta formación de gas, pero a menudo carecen de fiebre o dolor local intenso, y pueden extenderse en cuestión de días, no de minutos.

La gangrena sinérgica de bacterias anaerobias (*gangrena de Meleney*) se caracteriza por una zona de dolor intensísimo, enrojecimiento e inflamación, seguidos de ulceración. Conforme la úlcera crece, se rodea de un anillo violáceo que se desvanece en un borde edematoso rosado. Si no se trata pronto, la úlcera crece más y pueden formarse nuevas úlceras distantes. Los síntomas se limitan a dolor, no es típico que haya fiebre. A menudo se encuentran peptoestreptococos y estreptococos microaerófilos en el borde de avanzada de las lesiones, y es posible aislar *S. aureus* y especies de *Proteus* de la úlcera. El tratamiento incluye resección quirúrgica del tejido necrótico y administración de antimicrobianos. En cambio, la celulitis necrosante sinérgica afecta la fascia profunda y ocurre cerca del punto de entrada bacteriana. Son frecuentes el dolor, fiebre y síntomas sistémicos. Si esta forma de celulitis afecta el escroto, perineo y pared abdominal anterior, se conoce como *gangrena de Fournier*. Los principales organismos identificados son *S. aureus,* el grupo de *B. fragilis*, especies de *Peptostreptococcus, Clostridium, Fusobacterium* y miembros de la familia Enterobacteriaceae.

La *fascitis necrosante* es una enfermedad destructiva de rápida diseminación que afecta las aponeurosis, y que por lo general se atribuye al estreptococo del grupo A **(cap. 143)**, pero que también puede ser una infección mixta con anaerobios y aerobios. La fascitis necrosante polimicrobiana difiere de la fascitis necrosante estereotípica por estreptococos del grupo A en que las lesiones eritematosas, inflamadas, sensibles iniciales evolucionan en 3-5 días (no en 1-3 días), con la rotura consecuente de la piel y la gangrena cutánea. Son frecuentes la fiebre, gas subcutáneo, desarrollo de anestesia (a menudo antes de la interrupción de la piel) y una secreción fétida. En ocasiones, los hallazgos clínicos particulares sugieren el agente causal: la linfadenopatía regional sugiere el grupo *B. fragilis*; la necrosis y la gangrena sugieren especies de *Clostridium*, peptoestreptococos, el grupo de *B. fragilis* y Enterobacteriaceae; las lesiones ampollares sugieren Enterobacteriaceae; un olor fétido sugiere especies de *Bacteroides* y *Clostridium*; y la presencia de gas subcutáneo sugiere peptoestreptococos, especies de *Clostridium* y el grupo *B. fragilis*. Además, las infecciones diabéticas a menudo se asocian con *Bacteroides* sp., Enterobacteriaceae y *S. aureus,* y las infecciones relacionadas con traumatismos, con *Clostridium* sp.

Aunque *S. aureus* es la causa típica de miositis, los anaerobios, en particular *C. perfringens*, a menudo se recuperan de pacientes con miositis piógena. En la mionecrosis estreptocócica anaeróbica, a menudo se identifican peptoestreptococos junto con estreptococos del grupo A o *S. aureus*. Por lo general, los pacientes se presentan con fiebre, dolor muscular, fatiga y elevación de la creatinina cinasa, sugestiva de inflamación muscular.

Infecciones óseas y articulares Una revisión integral de bibliografía mundial sobre infecciones óseas anaeróbicas incluyó >650 casos y en casi 400 de ellos la causa fue *Actinomyces* sp.; los cocos anaerobios y las especies de *Bacteroides, Fusobacterium* y *Clostridium* fueron las que se identificaron más a menudo en los casos restantes. El compromiso mandibular por actinomicetos fue la forma más frecuente de infección ósea, la mandíbula estuvo afectada cuatro veces más a menudo que la maxila. Con frecuencia, en los pacientes con actinomicosis cervicofacial **(cap. 170)** se describe una "mandíbula con grumos" por la inflamación prominente del tejido blando que a menudo se confunde con una neoplasia maligna o enfermedad granulomatosa. Estas infecciones pueden ser crónicas, incluir la formación de trayectos fistulosos, cruzar los límites del tejido normal y a veces requieren tratamiento antibiótico prolongado para prevenir la recaída. Las vértebras son el segundo sitio más frecuente de la infección por *Actinomyces*; el compromiso del tórax, abdomen o pelvis es mucho menos frecuente.

La osteomielitis por anaerobios distintos a *Actinomyces* sp. suele desarrollarse por extensión de una infección adyacente (p. ej., de tejido blando, senos paranasales u oído medio). Algunos ejemplos son las úlceras del pie diabético y las úlceras de decúbito que se complican con osteomielitis mixta por aerobios y anaerobios **(cap. 126)**. La siembra hematógena de anaerobios en el hueso es infrecuente y se cree que ocurre en menos del 10% de los casos. Los sitios más frecuentes de osteomielitis por anaerobios son la cabeza (cráneo y mandíbula) y las extremidades. Se han aislado fusobacterias en cultivos puros de infecciones de la mastoides, mandíbula y maxila. Hay informes de especies de *Clostridium* como patógenos anaerobios en casos de osteomielitis de los huesos largos después de un traumatismo. Los cocos anaerobios y microaerófilos se aíslan más a menudo en infecciones del cráneo o mastoides; por lo general, estos organismos están presentes en cultivos mixtos.

A diferencia de lo que sucede en la osteomielitis por anaerobios, la artritis por anaerobios **(cap. 125)** es infrecuente, casi siempre se aísla una sola cepa y la mayoría de los casos es secundaria a diseminación hematógena. Aunque las especies de *Fusobacterium* representaban casi un tercio de los casos en la era preantibiótica, *P. acnes*, los peptoestreptococos y *B. fragilis* ahora están entre las causas más frecuentes de artritis séptica por anaerobios. Los peptoestreptococos y *P. acnes* suelen relacionarse con articulaciones prostéticas, *Fusobacterium* spp. predominan en las articulaciones esternoclavicular y sacroiliaca, y la artritis por clostridios es muy frecuente después de un traumatismo. Como causa frecuente de bacteriemia, *B. fragilis* es causa común de la artritis séptica por anaerobios; no obstante, la artritis ocurre en menos del 5% de los pacientes con bacteriemia por *B. fragilis*.

Bacteriemia *B. fragilis* es el anaerobio aislado más a menudo en los hemocultivos. Aunque la frecuencia de cultivos positivos parecía ir en descenso en la década de 1980, la evidencia más reciente sugiere que la tasa va en aumento y que este incremento podría relacionarse con los cambios demográficos, con más pacientes ancianos, inmunodeprimidos o que reciben medicamentos que alteran la barrera mucosa (p. ej., quimioterapia). La fuente más frecuente de la bacteriemia es un absceso en el abdomen, aparato genital femenino o tejido blando. En un hospital estadounidense grande de tercer nivel, 0.8% de todos los hemocultivos positivos mostró un bacilo gramnegativo anaerobio, 0.5% generó *B. fragilis*. Un estudio similar en Francia reveló que 0.6% de todos los hemocultivos positivos producían un organismo anaerobio; 60% de estos aislados era alguna especie de *Bacteroides* y 22% era una especie de *Clostridium*. También se recuperan especies de *Peptostreptococcus* y *Fusobacterium* con significativa frecuencia.

Una vez identificado el microorganismo en la sangre, por lo general es posible deducir la puerta de entrada al torrente sanguíneo y el problema subyacente que condujo a la invasión de la sangre, al conocer su lugar de residencia habitual. Por ejemplo, la bacteriemia mixta por anaerobios, incluido *B. fragilis*, indica una afección del colon con interrupción de la mucosa por neoplasias, diverticulitis u otras lesiones inflamatorias. Las manifestaciones iniciales dependen de la vía de entrada y reflejan el trastorno localizado. Aunque las manifestaciones clínicas de la bacteriemia por *B. fragilis* (p. ej., temblores, fiebre agitada) son similares a las de la bacteriemia por aerobios gramnegativos, la incidencia de choque séptico es menor con *B. fragilis*. Es probable que esto se deba a las discrepancias en los efectos inmunoestimulantes de las distintas estructuras de las endotoxinas.

En todos los casos, el aislamiento de un miembro del grupo *B. fragilis* en la sangre indica una infección subyacente asociada con una tasa de mortalidad del 60% sin tratamiento. Se ha sugerido que la tasa de mortalidad depende en parte de la especie aislada (*B. thetaiotaomicron* > *P. distasonis* > *B. fragilis*), pero no está claro si las diferencias en las tasas de mortalidad se relacionan con discrepancias intrínsecas en la virulencia de estas bacterias, en sus perfiles de susceptibilidad antimicrobiana o a la respuesta inmunitaria del hospedador. Las tasas de letalidad por caso parecen aumentar con la edad del paciente (con tasas informadas superiores a 66% en los pacientes mayores de 60 años), con los aislamientos polimicrobianos en el torrente sanguíneo y con la imposibilidad de extirpar el foco de infección por vía quirúrgica.

Endocarditis **(Cap. 123)** Aunque los anaerobios gramnegativos sólo en raras ocasiones producen endocarditis, su participación se relaciona con tasas de mortalidad significativas (21-43%). Los miembros del grupo

Biblioteca Médica Virtual

B. fragilis son los anaerobios gramnegativos identificados con mayor frecuencia en la endocarditis. Es probable que los estreptococos anaerobios, que a menudo se clasifican en forma incorrecta, sean los causantes de esta enfermedad con mayor frecuencia de lo que se cree. En comparación con la endocarditis bacteriana por aerobios, la causada por especies de *Bacteroides* tiene menor probabilidad de tener un antecedente de enfermedad cardiovascular y mayor de implicar complicaciones tromboembólicas.

DIAGNÓSTICO

Hay tres pasos decisivos en el diagnóstico de la infección por anaerobios: 1) obtención correcta de las muestras; 2) traslado rápido de las mismas al laboratorio de microbiología, preferentemente en medios para anaerobios, y 3) manipulación adecuada de las muestras en el laboratorio. La toma de muestras debe realizarse meticulosamente en los focos infectados, y así evitar la contaminación con microbiota normal. Las muestras de sitios conocidos por tener múltiples anaerobios (p. ej., boca, nariz, vagina, heces) no deberán aceptarse para cultivo de anaerobios, porque la presencia de microbiota normal complicará la interpretación de los resultados de manera clínicamente significativa. En contraste, las muestras apropiadas para cultivo por anaerobios incluyen líquidos corporales estériles como sangre, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo (LCR) y aspirados o biopsias de sitios que son estériles en condiciones normales. Como regla general, se prefieren muestras de líquidos o tejidos; si es preciso usar muestras de exudado, deben usarse sistemas especiales para anaerobios a fin de ayudar a mantener la persistencia de los anaerobios. Deben obtenerse muestras líquidas en una jeringa sin aire que luego se tapa, se inyecta en frascos para transporte anaerobio o se trasladan con rapidez al laboratorio de microbiología clínica para su cultivo inmediato.

La dificultad y el tiempo que se tarda en aislar las bacterias anaerobias con frecuencia obligan a basar el diagnóstico de estas infecciones en los signos presuntivos. Como se mencionó antes, las infecciones anaeróbicas a veces se sospechan por factores clínicos específicos, como el origen en un sitio con microbiota rica en anaerobios (p. ej., intestino, bucofaringe), la presencia de un absceso, compromiso de sitios con bajo potencial de oxidación-reducción (p. ej., tejidos necróticos avasculares), fetidez y la presencia de gas en los tejidos. Ninguna de estas características es patognomónica o indispensable para el diagnóstico de una infección anaeróbica, pero son indicios que es útil mantener presentes cuando se construye el diagnóstico diferencial.

Si los cultivos de zonas claramente infectadas o purulentos resultan negativos, o crecen nada más estreptococos o una sola especie aerobia (como *E. coli*), y la tinción de Gram sólo muestra una población bacteriana mixta, debe sospecharse la participación de anaerobios; la implicación es que los anaerobios no crecieron por algún error del transporte o de las técnicas de cultivo. Es importante recordar que el tratamiento antibiótico previo reduce la capacidad de crecimiento en cultivo de las bacterias. El hecho de que un individuo no mejore con antibióticos que no son activos contra los anaerobios, como los aminoglucósidos y, en algunas circunstancias, la penicilina, las cefalosporinas y las tetraciclinas, indica la posibilidad de una infección por anaerobios.

TRATAMIENTO

Infecciones por anaerobios

El tratamiento exitoso de las infecciones por anaerobios requiere la administración de la combinación apropiada de antibióticos, resección quirúrgica, desbridamiento de los tejidos desvitalizados y drenaje de cualquier absceso grande. Cualquier desintegración de las barreras de las mucosas debe cerrarse para prevenir la infección en curso.

ANTIBIOTICOTERAPIA Y RESISTENCIA

Los antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones por anaerobios deben poseer actividad contra microorganismos tanto aerobios como anaerobios puesto que muchas de estas infecciones son mixtas. Casi siempre es posible seleccionar el tratamiento empírico con base en el sitio de la infección (que proporciona información sobre la especie causal probable), la gravedad de la infección y el conocimiento de los patrones de resistencia antimicrobiana. Otros factores que influyen en la selección de los antibióticos incluyen la necesidad de penetración en ciertos órganos **(cap. 139)**. Como con todas las infecciones, la máxima general es usar los menos fármacos de amplio espectro posibles a fin de minimizar el efecto en la microbiota normal y el desarrollo de resistencia.

Debido al crecimiento lento de muchos anaerobios; la falta de métodos de prueba estandarizados y de estándares de relevancia clínica para la resistencia; y los resultados en general buenos obtenidos con el tratamiento empírico, el papel de las pruebas de susceptibilidad antibiótica de estos organismos ha sido limitado en la mayoría de los laboratorios de microbiología. En lugar de eso, los aislados se envían a laboratorios de referencia para las pruebas de susceptibilidad cuando una infección es grave (p. ej., absceso cerebral, meningitis, infección articular), cuando es resistente o requiere tratamiento prolongado (p. ej., osteomielitis, infección de articulación prostética, endocarditis). Estas pruebas deben considerarse cuando un paciente no responde al tratamiento antibiótico como se esperaba; hay reportes de anaerobios resistentes a múltiples fármacos. La prueba de susceptibilidad antibiótica también ayuda a vigilar la actividad de los nuevos fármacos y a registrar los patrones de resistencia actuales entre los patógenos anaerobios.



La necesidad de pruebas de susceptibilidad de los organismos anaerobios se resalta por las tasas crecientes de resistencia antimicrobiana, las diferencias geográficas e institucionales en los perfiles de susceptibilidad, antibiogramas de especies particulares y la posibilidad de peores resultados clínicos cuando se usan antibióticos inefectivos. Estas diferencias impiden hacer generalizaciones sobre el tratamiento antibiótico para las infecciones anaeróbicas. Por ejemplo, las tasas de resistencia a piperacilina-tazobactam se han mantenido bajas (≤1%) para todas las especies de *Bacteroides* en Estados Unidos, pero los aislados de *B. thetaiotaomicron* en Corea tienen una tasa de resistencia mucho mayor (17%). La clindamicina era efectiva contra miembros del grupo *B. fragilis*, pero las tasas de resistencia han aumentado a 30-43% en Estados Unidos y son >80% en algunas partes del mundo. Además, el metronidazol es efectivo contra muchos anaerobios diferentes y se consideraba el fármaco de primera línea para muchas infecciones anaerobias en todo el mundo, pero en una población de pacientes colombianos con periodontitis refractaria, 45% de los aislados de *Fusobacterium* y 25% de las cepas de *Prevotella* y *Porphyromonas* eran resistentes al metronidazol. Este hallazgo resalta la importancia de conocer el antibiograma local y de la valoración de los perfiles de susceptibilidad en la enfermedad refractaria.

Tratamiento empírico No todo aerobio aislado debe cubrirse de manera específica con el régimen antibiótico. Dado que las infecciones por anaerobios casi siempre son polimicrobianas, que el cultivo y la identificación de anaerobios son difíciles (es decir, no todos los organismos pueden recuperarse) y que las bacterias a menudo dependen de otras para su persistencia, la resolución clínica de la infección a menudo se logra con antibióticos empíricos dirigidos contra el conjunto de los organismos recuperados. Los antibióticos que no tienen actividad útil contra los anaerobios incluyen aminoglucósidos, monobactámicos y trimetoprim-sulfametoxazol. Con la advertencia de que los perfiles de susceptibilidad pueden cambiar con el tiempo y la geografía, los antibióticos de uso común como régimen empírico contra bacterias anaerobias incluyen metronidazol, combinaciones de β lactámico/inhibidor de lactamasa β, clindamicina, carbapenémicos y cloranfenicol **(cuadro 172-2)**.



El metronidazol tiene actividad contra anaerobios gramnegativos, incluidos casi todos los aislados de *Bacteroides* spp. y bacterias grampositivas formadoras de esporas, como *C. difficile* **(cap. 129)** y otras especies de clostridios. Dada la susceptibilidad intrínsecamente baja, el metronidazol no es confiable contra organismos grampositivos no formadores de esporas, como *Actinomyces, Propionibacterium, Lactobacillus, Bifidobacterium, Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. Hay que señalar que se han identificado unos cuantos aislados de *Bacteroides* resistentes al metronidazol en Estados Unidos, y las tasas de esta resistencia han ido en aumento en Europa. Además, es probable que la tasa de resistencia al metronidazol se haya subestimado mucho en algunos países (p. ej., Reino Unido) que usan la susceptibilidad al metronidazol para discriminar entre los anaerobios obligados y facultativos (con los anaerobios obligados definidos por su susceptibilidad). Aunque la mayoría de los aislados resistentes al metronidazol se identifica en pacientes que se han expuesto al fármaco, también se han encontrado bacterias resistentes en personas que no han recibido antes metronidazol.

Más del 90% de los aislados clínicos del grupo de *B. fragilis* produce β lactamasas con actividad predominante contra cefalosporinas y que tienen actividad intensa, están relacionadas con la célula y se producen en forma constitutiva. Por tanto, se presume que los integrantes del

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 172-2 Tratamiento antimicrobiano con actividad contra los anaerobios frecuentes

ANTIBIÓTICO(S)	ADVERTENCIAS
Metronidazol	Este fármaco no es clínicamente confiable contra anaerobios grampositivos no formadores de esporas (p. ej., *Actinomyces* sp., *Propionibacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp.)
Combinaciones de β lactámico/inhibidor de β lactamasa (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam)	Las tasas de resistencia van en aumento en algunos anaerobios gramnegativos. Las combinaciones nuevas de cefalosporina/lactamasa β tienen actividad limitada contra anaerobios
Clindamicina	Las tasas de resistencia van en aumento *Bacteroides* sp.
Carbapenémicos (meropenem, imipenem, ertapenem, doripenem)	Las tasas de resistencia actuales son muy bajas (<5%), aunque se han identificado algunas cepas productoras de carbapenemasa
Cloranfenicol	Se han registrado algunas fallas clínicas, incluso cuando el aislado resulta susceptible en las pruebas *in vitro*

grupo de *B. fragilis* son resistentes a la penicilina y la ampicilina, pero es probable que conserven la susceptibilidad a las penicilinas de espectro extendido, en particular combinadas con un inhibidor de la β lactamasa (p. ej., ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam). Las tasas de resistencia a la ampicilina-sulbactam van en aumento, sobre todo en *P. distasonis*, que tiene una tasa de resistencia publicada de 21% en Estados Unidos. Como la producción de lactamasa β no es frecuente entre las especies *Clostridium*, estos regímenes combinados suelen ser efectivos. Hay que señalar que las nuevas cefalosporinas/inhibidores de β lactamasa (p. ej., ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam) tienen actividad limitada contra anaerobios.

La clindamicina tiene actividad contra muchos anaerobios. Sin embargo, las tasas de resistencia a la clindamicina entre las especies de *Bacteroides* aumentaron en Estados Unidos, de 7% en 1981 a 35% en 2008-2009. La resistencia a la clindamicina entre los anaerobios gramnegativos no *Bacteroides* es mucho menos frecuente (<10%). Algunas especies de *Clostridium* son resistentes a la clindamicina, aunque *C. perfringens* no suele serlo.

Los carbapenémicos (ertapenem, doripenem, meropenem e imipenem) son activos contra los anaerobios, menos del 5% de las cepas de *Bacteroides* es resistente. Hay poca diferencia entre las tasas de resistencia de especies particulares y de los carbapenémicos, imipenem casi siempre tiene la menor tasa de resistencia. Aunque la β lactamasa producida por la mayoría de las *Bacteroides* sp. es incapaz de desactivar los carbapenémicos, hay informes de algunas cepas raras de *B. fragilis* que producen una carbapenemasa.

La resistencia al cloranfenicol es rara entre las *Bacteroides* sp. Los sondeos nacionales en Estados Unidos no han identificado organismos resistentes, aunque sí algunos aislados con concentraciones inhibidoras mínimas (MIC, *minimal inhibitory concentrations*) elevadas (16 μg/mL). Aunque el cloranfenicol tiene excelente actividad *in vitro* contra todos los anaerobios relevantes en la clínica, se han documentado algunas fallas terapéuticas. Por tanto, este fármaco es menos preferible si se dispone de otros compuestos activos.

Otros antibióticos con actividad más variable contra los anaerobios incluyen las fluoroquinolonas y la tigeciclina. Aunque muchas fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina) tienen actividad razonable contra anaerobios distintos a *Bacteroides* spp., estos fármacos tienen poca actividad contra el grupo *B. fragilis*. Las tasas de resistencia a la moxifloxacina son relativamente altas (39-83%) entre los aislados de *Bacteroides* obtenidos en Estados Unidos, pero son mucho menores entre los de *B. fragilis* y *B. thetaiotaomicron* recolectados en Corea (8 y 2%, respectivamente) o en Taiwán (8 y 15%, respectivamente). La tigeciclina tiene actividad contra la mayoría de las bacterias anaerobias, aunque las MIC son un poco mayores para los clostridios. La eficacia de la tigeciclina para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas es comparable a la del imipenem, por lo que se recomienda como monoterapia para estas infecciones.

Infecciones de lugares específicos En el contexto clínico, es preciso ajustar los tratamientos específicos y la duración al foco de infección inicial; se refiere al lector a los capítulos específicos sobre las infecciones en sitios particulares para conocer las recomendaciones. En general, las infecciones anaeróbicas a menudo se clasifican por su origen arriba o debajo del diafragma. Esta distinción tiene utilidad clínica, ya que los patógenos predominantes, y por tanto los regímenes antibióticos empíricos, difieren entre estas dos categorías de infección.

Las infecciones que ocurren por arriba del nivel del diafragma suelen corresponder a microbiota bucodental, que incluye *Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium* y *Bacteroides* sp. distintas al grupo de *B. fragilis*, junto con estreptococos (aerobios y microaerófilos). Por consiguiente, los regímenes antibióticos deben cubrir bacterias aerobias y anaerobias. Dado que >70% de estas infecciones incluyen un organismo productor de β lactamasa, los fármacos β lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) son malas opciones en monoterapia. Los regímenes recomendados incluyen clindamicina, una combinación de β lactámico con un inhibidor de la lactamasa β, o metronidazol con un fármaco activo contra estreptococos microaerófilos y aerobios (p. ej., penicilina).

Las infecciones por anaerobios que se originan por debajo del diafragma (p. ej., infecciones colónicas e intraabdominales) deben tratarse específicamente con fármacos contra actividad de las especies de *Bacteroides,* incluido *B. fragilis.* Los fármacos adecuados en monoterapia para este fin son cefoxitina, moxifloxacina, una combinación de β lactámicos/inhibidor de β lactamasa, o un carbapenem. Otra opción es el tratamiento con dos fármacos, uno activo contra anaerobios y el otro contra coliformes (p. ej., metronidazol con una cefalosporina o una quinolona). Además, si el médico sospecha microorganismos facultativos grampositivos como enterococos, el tratamiento terapéutico debe incluir ampicilina o vancomicina. En el pasado, se consideraba que la clindamicina y el cefotetán eran opciones aceptables para las infecciones intraabdominales por anaerobios, pero ya no se utilizan por la frecuencia cada vez mayor de resistencia en el grupo de *B. fragilis.* La ampicilina/sulbactam tampoco se recomienda por el gran índice de resistencia entre las cepas extrahospitalarias de *E. coli*, más que por la resistencia de las bacterias anaerobias.

Las infecciones del SNC por organismos anaerobios pueden tratarse con metronidazol, un carbapenémico, cloranfenicol o, si sólo se trata de anaerobios grampositivos, con penicilina. La clindamicina y la cefoxitina tienen poca penetración al LCR y no deben usarse. Los casos de osteomielitis por anaerobios en los que se aísla una microbiota mixta de una muestra de biopsia ósea deben tratarse con un régimen con actividad contra aerobios y anaerobios, ya que algunos microorganismos que a menudo se consideran como contaminantes (p. ej., *P. acnes*) podrían tener un papel causal. Cuando se identifica un microorganismo anaerobio como el principal o el único agente infeccioso en una articulación, la duración del tratamiento debe ser similar a la utilizada para la artritis causada por bacterias aerobias **(cap. 125)**.

Aunque no todos los anaerobios requieren cobertura con un tratamiento dirigido al patógeno específico en la mayoría de las infecciones polimicrobianas, varios estudios de bacteriemia por *Bacteroides* demostraron con claridad que los pacientes tratados con un régimen efectivo tienen menores tasas de mortalidad y esterilización más rápida de los hemocultivos que los que reciben un tratamiento inefectivo.

FRACASO DEL TRATAMIENTO

Las infecciones por anaerobios que no responden al tratamiento o recaen deben valorarse de nuevo. Las causas posibles incluyen un foco infeccioso no controlado (p. ej., una fuga continua del intestino al peritoneo), infección agregada con un nuevo organismo y la falla del antibiótico. Las imágenes adicionales pueden ser útiles para decidir si está indicado el drenaje quirúrgico o el desbridamiento. La recolección de muestras adicionales para cultivo ayuda a detectar la presencia de un organismo resistente a los fármacos usados. Debe considerarse con seriedad la obtención de los perfiles de susceptibilidad de los aislados.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a Ronit Cohen-Poradosu por sus contribuciones a este capítulo en ediciones previas.

LECTURAS ADICIONALES

BROOK I: Antimicrobial therapy of anaerobic infections. J Chemother 28: 143, 2016.

Biblioteca Médica Virtual

1236 CITRON DM, APPELBAUM PC: How far should a clinical laboratory go in identifying anaerobic isolates, and who should pay? Clin Infect Dis 16(Suppl 4):S435, 1993.

FINEGOLD SM: Anaerobes: Problems and controversies in bacteriology, infections, and susceptibility testing. Rev Infect Dis 12(Suppl 2):S223, 1990.

STYRT B, GORBACH SL: Recent developments in the understanding of the pathogenesis and treatment of anaerobic infections (2). N Engl J Med 321:240, 1989.

WEXLER HM: *Bacteroides*: The good, the bad, and the nitty-gritty. Clin Microbiol Rev 20:593, 2007.

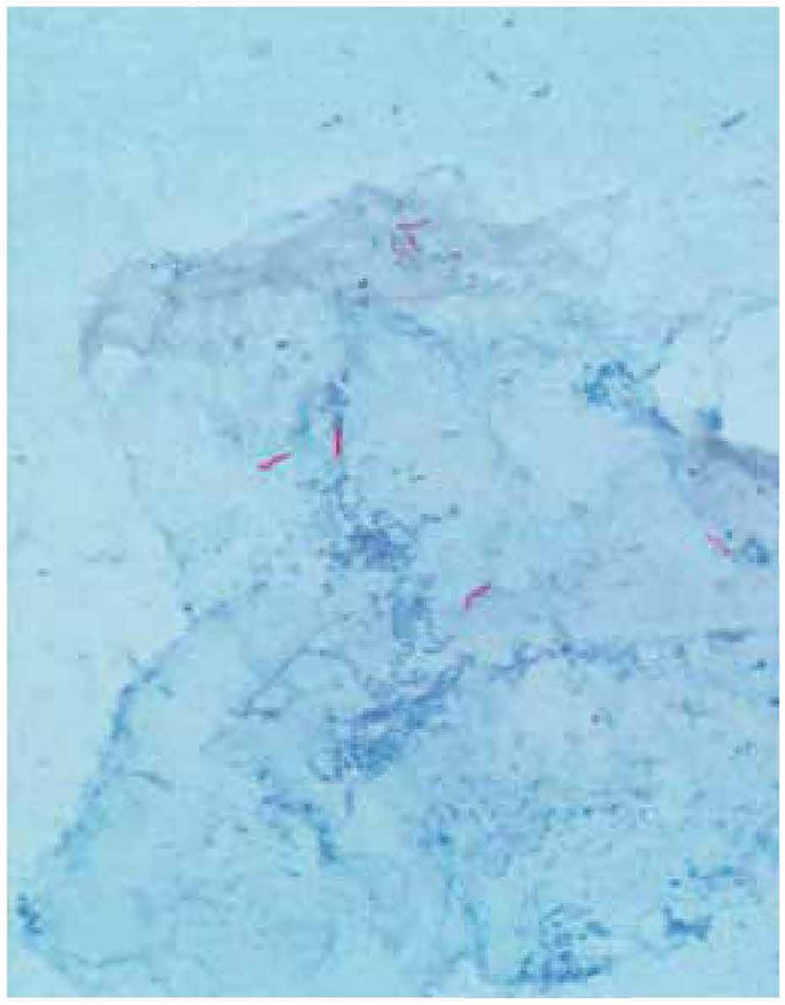


FIGURA 173-1 Frotis de bacilo acidorresistente que muestra bacilos de ***M. tuberculosis***. *(Por cortesía de CDC, Atlanta.)*

Sección 8 Enfermedades por micobacterias

173 Tuberculosis

Mario C. Raviglione

La tuberculosis (TB) se origina por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*; es una de las enfermedades conocidas más antiguas de los seres humanos y una causa principal de muerte en todo el mundo. Los estudios genómicos poblacionales recientes sugieren que *M. tuberculosis* pudo haber aparecido hace aproximadamente 70 000 años en África, para diseminarse luego junto con los seres humanos modernos, con expansión mundial durante el Neolítico conforme la densidad poblacional aumentaba. Es probable que los progenitores de *M. tuberculosis* afectaran a los prehomínidos. Por lo general, la enfermedad afecta los pulmones, aunque hasta en un tercio de los casos hay compromiso de otros órganos. La TB por cepas susceptibles a fármacos es curable en casi todos los casos. Sin tratamiento, la enfermedad puede ser letal en 5 años en 50-65% de los casos. Por lo general, la transmisión ocurre mediante la diseminación aérea de núcleos de gotitas producidas por los pacientes con TB pulmonar infecciosa.

ETIOLOGÍA

Las micobacterias pertenecen a la familia Mycobacteriaceae y al orden Actinomycetales. De las especies patógenas que forman parte del complejo de *M. tuberculosis*, que comprenden ocho distintos grupos, el agente más importante y frecuente de enfermedad en seres humanos es *M. tuberculosis* (*sensu stricto*). Un organismo muy relacionado aislado en casos del oeste, centro y este de África es *M. africanum.* El complejo incluye algunos miembros zoonóticos, como *M. bovis* (bacilo tuberculoso bovino que de forma característica es resistente a pirazinamida, en alguna ocasión una causa importante de tuberculosis transmitida por leche no pasteurizada, y a la fecha causante de casi 150 000 casos humanos en todo el mundo, la mitad de ellos en África) y *M. caprae* (relacionado con *M. bovis*). Además, hay informes raros de otros organismos que causan TB, incluyen *M. pinnipedii* (un bacilo que afecta focas y leones marinos en el hemisferio sur y que en fecha reciente se ha aislado en seres humanos), *M. mungi* (aislada de mangostas en el sur de África), *M. orygis* (descrita recientemente en órixes y otros bóvidos en África y Asia, y una causa potencial de infección en humanos), *M. microti* (el bacilo del "campañol", un microorganismo poco virulento). Por último, *M. canetti* (rara vez aislado en el este africano, productor de colonias lisas en medios sólidos; tiene una relación estrecha con su supuesto progenitor). No se conoce un reservorio ambiental para ninguno de estos organismos.

M. tuberculosis es una bacteria aerobia fina, no formadora de esporas, bacilar, que mide 0.5 por 3 μm. Las micobacterias, incluida la cepa mencionada, suelen no captar la tinción de Gram (son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ácido; esta propiedad los clasifica como bacilos acidorresistentes (AFB [*acid-fast bacilli*]; **fig. 173-1**). Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y otros lípidos. Hay otros microorganismos distintos de las micobacterias que son también acidorresistentes, como las especies de *Nocardia* y *Rhodococcus, Legionella micdadei*, y los protozoarios *Isospora* y *Cryptosporidium.* En la pared celular de las micobacterias, los lípidos (p. ej., los ácidos micólicos) están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes. Esta estructura es causa de la escasa permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestra la mayor parte de los antibióticos contra este microorganismo. Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomanano, interviene en la patogenia de la interacción agente patógeno-hospedador y favorece la supervivencia de *M. tuberculosis* al interior de los macrófagos.

La secuencia genómica completa de *M. tuberculosis* comprende 4.4 millones de pares de bases, 4 043 genes que codifican 3 993 proteínas y 50 genes que codifican RNA; tiene un alto contenido en guanina más citosina (65.6%) que indica un comportamiento aerobio. Una gran proporción de los genes se dedica a producir enzimas que intervienen en el metabolismo de la pared celular. Existe una variabilidad genética sustancial entre las cepas de distintas partes del mundo.

EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2016 se informaron a la OMS más de 6.3 millones de nuevos casos de TB (todas las formas, pulmonar y extrapulmonar); 95% de los casos se registraron en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, por la insuficiente detección de casos y la notificación incompleta, los casos informados constituyen sólo dos tercios. La OMS calcula que en 2016 ocurrieron alrededor de 10.4 millones (intervalo, 8.8 a 12.2 millones) de nuevos casos de TB en todo el mundo, 95% de los cuales ocurrió en países en vías de desarrollo en el continente asiático (6.5 millones), África (2.6 millones), el Medio Oriente (0.77 millones) y Latinoamérica (0.26 millones). Siete países incluyeron el 64% de todos los casos nuevos: India, Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Nigeria y Sudáfrica. Dos tercios de los casos suelen ocurrir en varones y 1.04 millones de niños enferman cada año. Se estima, que ocurrieron 1.7 millones de fallecimientos por TB (intervalo, 1.5 a 1.8 millones), incluidos 0.37 millones en personas que también tenían infección por VIH, ocurridos en 2016, y 96% de ellas pertenecía a países en desarrollo. Las estimaciones de las tasas de incidencia de TB (por 100 000 habitantes) y la cifra de muertes relacionadas con la enfermedad en el año 2016 se presentan en las **figuras 173-2 y 173-3**, de manera respectiva. Durante los últimos años del decenio de 1980 y a inicios del decenio de 1990, las cifras de casos informados de TB se incrementaron en los países industrializados. Estos incrementos estuvieron relacionados en gran medida con la inmigración desde países con alta prevalencia de TB; infección con VIH; problemas sociales como incremento de la pobreza urbana, número de indigentes y consumidores de drogas, así como la desaparición de los servicios para atención de la TB. Durante los últimos años se han reducido las cifras de casos informados, y se ha iniciado su reducción o estabilización

Biblioteca Médica Virtual

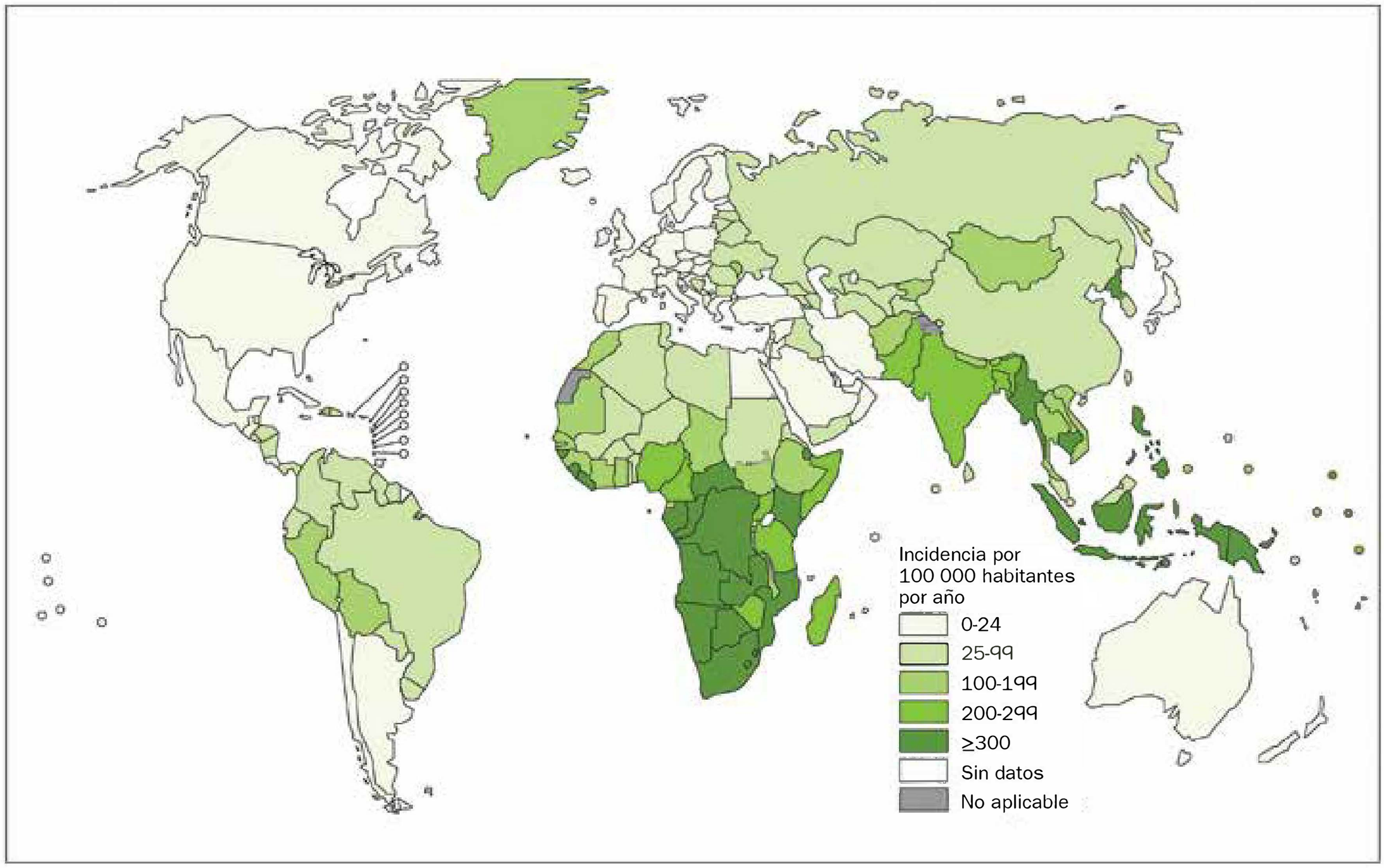


FIGURA 173-2 Tasas estimadas de incidencia de tuberculosis (por 100 000 personas) en 2016. Las designaciones utilizadas y la presentación del material del mapa no denotan opinión alguna de parte de la OMS en lo que se refiere al estado legal de ningún país, territorio, ciudad o sector, ni sobre sus autoridades ni en cuanto a la delimitación por fronteras o límites. Las *líneas punteadas y blancas* en los mapas representan la posición aproximada de las fronteras, si bien no hay aceptación unánime al respecto. *(Por cortesía de Global TB Programme, OMS; con autorización.)*

en naciones industrializadas. En Estados Unidos, con la implantación de programas más estrictos para el control de la TB, disminuyeron las cifras observadas en 1993 y se han mantenido hasta 2015, cuando las cifras aumentaron respecto al año anterior por primera vez en más de 20 años; durante este año se informaron a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 9 557 casos de TB (3.0 por 100 000 habitantes). Sin embargo, en 2016 se notó un ligero descenso respecto a 2015 en la incidencia (2.9 casos/100 000 habitantes) y el número de casos (9 287).

En Estados Unidos, la TB es poco frecuente entre los adultos jóvenes de origen europeo, que sólo rara vez han estado expuestos durante los últimos decenios a la infección por *M. tuberculosis*. A diferencia de ello, dado que en el pasado existía un gran peligro de transmisión, la infección latente por *M. tuberculosis* (LTBI, *latent tuberculosis infection*) es relativamente alta en sujetos caucásicos ancianos. En general, los adultos ≥65 años tienen la mayor incidencia (4.8 casos/100 000 individuos en 2016) y los niños <14 años la más baja (0.7 casos/100 000 sujetos). Las personas de raza negra representan la mayor proporción de casos (36%; 1 062 casos en 2016) entre las personas nacidas en Estados Unidos. En ese país, la TB también es una enfermedad de los adultos infectados por VIH, de la población nacida en el extranjero (68.5% de todos los casos en 2016) y de las poblaciones en desventaja o marginadas. En 2016, de los 6 307 casos informados entre personas nacidas en el extranjero, 31% ocurrió en individuos procedentes de América y 47% en aquellos nacidos en Asia. En general, las tasas más altas por persona se alcanzaron entre los estadounidenses de origen asiático (18 casos por 100 000 habitantes). En total, 493 muertes se debieron a TB en Estados Unidos en 2015. En 2015, en Canadá se informaron 1 639 casos de TB (4.6 casos/100 000 habitantes); 71% (1 169) de ellos en personas nacidas en el extranjero y 17% (470 casos) en miembros de pueblos aborígenes canadienses, cuya tasa por persona es desproporcionadamente alta (17.1 casos/100 000 habitantes), con un pico máximo en el territorio Nuvanut de 119 casos/100 000 habitantes, una tasa similar a la de muchos países muy endémicos. De igual manera, en Europa la TB ha surgido como un problema importante de salud pública, sobre todo como resultado de casos entre inmigrantes de países con alta incidencia y entre las poblaciones marginadas, a menudo en grandes centros urbanos, como Londres; en 2015, 39.4% de todos los casos informados del Reino Unido ocurrió en Londres, y la tasa por persona (26 casos/100 000 habitantes) fue similar a la de algunos países de ingresos intermedios. En la mayoría de los países de Europa occidental hay más casos anuales entre las personas nacidas en el extranjero que en las nativas.

Datos recientes sobre tendencias globales señalan que para 2015 la incidencia de la enfermedad era estable o disminuía en muchas regiones; tal tendencia comenzó en 2000 y al parecer persiste, con una disminución promedio anual 1.5% en todo el mundo; dicha disminución mundial proviene más bien de disminución en países subsaharianos de África, en los cuales la incidencia aumentó progresivamente desde el decenio de 1980 como consecuencia de la epidemia de VIH y la precariedad de sistemas y servicios sanitarios. En el este de Europa, la incidencia aumentó durante el decenio de 1990, por el deterioro de la situación socioeconómica y de la infraestructura sanitaria; sin embargo, después de alcanzar un punto máximo en 2001, la cifra ha disminuido poco a poco.

De los 10.4 millones de casos nuevos estimados en 2016, 10% (1.03 millones) coexistieron con VIH y 74% de estos últimos se presentaron en África. Se calcula que 0.37 millones de fallecimientos por TB que surgieron junto con VIH, se produjeron en 2016. Aún más, aparecieron 500 000 casos calculados de TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB, *multidrug-resistant TB*), una forma de la enfermedad causada por bacilos resistentes por lo menos a isoniazida y rifampicina, y 100 000 casos más de TB resistente a rifampicina (RR-TB, *rifampin-resistant TB*), que también requiere tratamiento para MDR-TB (intervalo de ambas formas juntas 540 000-660 000), ocurridos en 2016. Sólo 25% de dichos casos se diagnosticó porque muchas instituciones de diversas zonas del mundo no realizan cultivos en el laboratorio ni métodos de valoración de la susceptibilidad a fármacos. Como consecuencia, 240 000 personas murieron de MDR/RR-TB en 2016. Los estados independientes de la antigua Unión Soviética han señalado los índices más altos de MDR-TB en casos nuevos (hasta 35% en algunas zonas de Rusia y Bielorrusia). En general, 47% de todos los casos MDR-TB se localiza en China, India, la Federación Rusa, Pakistán y Ucrania. Desde 2006, 117 países, incluido Estados Unidos, notificaron casos de TB ampliamente resistente a fármacos (XDR-TB), situación en que además de MDR-TB sur-

Biblioteca Médica Virtual

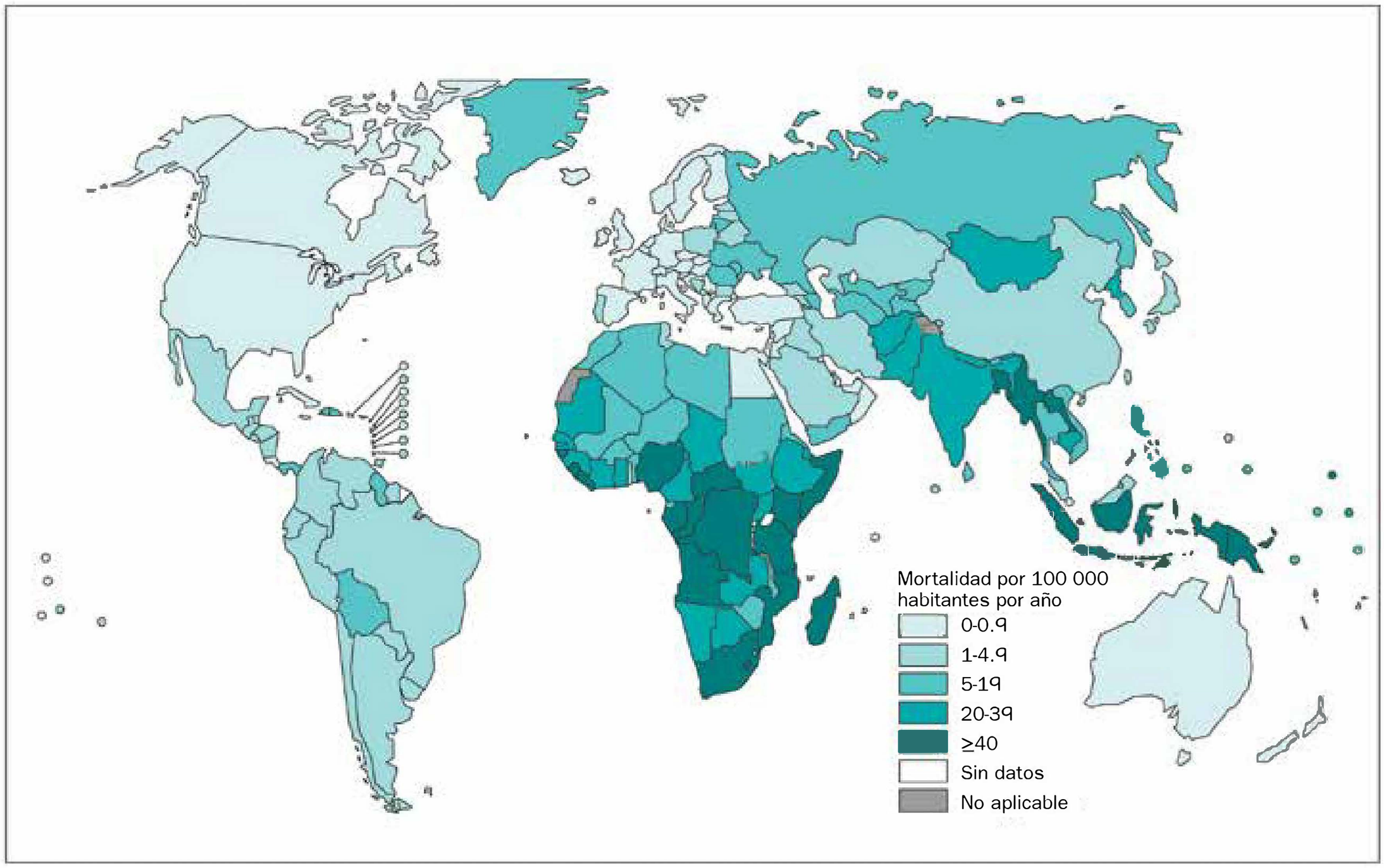


FIGURA 173-3 Número estimado de fallecimientos por tuberculosis, excepto las muertes relacionadas con tuberculosis en personas infectadas con VIH en 2016. *(Véase también el pie de la fig. 173-2. Por cortesía de Global TB Programme, OMS; con autorización.)*

ge resistencia adicional a muchos de los antituberculosos potentes de segunda línea (fluoroquinolonas y, como mínimo, uno de los fármacos inyectables como amikacina, kanamicina y capreomicina). Hasta 9.5% de los casos de MDR-TB en todo el mundo en realidad pueden ser XDR-TB, pero casi todos los casos de XDR-TB permanecen sin diagnóstico porque no hay métodos confiables para probar la susceptibilidad farmacológica y la capacidad del laboratorio es limitada. A últimas fechas se informaron unos cuantos casos que se consideraron resistentes a todos los fármacos anti-TB. Sin embargo, esta información debe interpretarse con cautela porque la prueba de susceptibilidad para varios fármacos de segunda línea no es exacta ni reproducible.

DE LA EXPOSICIÓN A LA INFECCIÓN

M. tuberculosis se transmite casi siempre desde un paciente con TB pulmonar contagiosa a otras personas por medio de las gotitas respiratorias que la tos, el estornudo o la fonación convierten en un aerosol. Estas gotas diminutas se secan pronto; las menores (<5 a 10 μm de diámetro) pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas y alcanzar las vías respiratorias terminales al ser inhaladas. Con cada golpe de tos se pueden expulsar nada menos que 3 000 gotitas contagiosas. Es poco común la transmisión del bacilo tuberculoso por vías como la piel o la placenta, y no tienen significancia epidemiológica. El riesgo de transmisión y adquisición subsiguiente de infección por *M. tuberculosis* depende sobre todo de factores exógenos. Las probabilidades de entrar en contacto con un caso de TB, la duración e intimidad de ese contacto, el grado de contagiosidad y el ambiente que se comparte con la persona enferma son, todos ellos, factores importantes para la probabilidad de transmisión. En varios estudios sobre la intimidad de los contactos se ha demostrado claramente que los pacientes tuberculosos cuyos esputos contienen AFB visibles con el microscopio (casos positivos a la muestra de esputo) son los que más influyen en la propagación de la infección. Estos pacientes suelen padecer una TB pulmonar cavitaria, o una TB laríngea (con menor frecuencia) y eliminan esputos que contienen 10^5 a 10^7 AFB/mL. Los individuos con resultado negativo del frotis de esputo y resultado positivo del cultivo son menos infectantes, aunque de ellos haya provenido incluso 20% del contagio, según algunos estudios de Estados Unidos, y son esencialmente no infectantes los que muestran TB pulmonar y TB extrapulmonar con cultivos negativos. Las personas con infección por VIH y TB tienen menos probabilidad de tener cavitaciones, y por tanto pueden ser menos infectantes que las personas sin infección simultánea por VIH. Uno de los factores más importantes para la transmisión de los bacilos tuberculosos es el hacinamiento en espacios mal ventilados, porque se intensifica el contacto con el enfermo. La virulencia del organismo transmitido también es un factor importante para que se establezca la infección.

Debido al retraso en acudir al médico y en el establecimiento del diagnóstico, se calcula que en lugares con alta prevalencia, cada caso de AFB-positivo habrá contagiado a 20 personas (o 3-10 personas por año) antes de que se haya diagnosticado TB en el caso inicial.

DE LA INFECCIÓN A LA ENFERMEDAD

A diferencia de lo que ocurre con el riesgo de adquirir la infección por *M. tuberculosis*, el riesgo de enfermar después de infectarse depende sobre todo de factores endógenos, como las defensas innatas inmunológicas y no inmunológicas y la eficacia funcional de la inmunidad celular (CMI, *cell-mediated immunity*). La enfermedad clínica que se desarrolla poco después de la infección se clasifica como *tuberculosis primaria* y es común en niños en los primeros años de vida y en individuos inmunodeprimidos. Ésta puede ser grave y diseminada, pero por lo general no se asocia con alta contagiosidad. Cuando la infección se adquiere en etapas avanzadas de la vida, es mayor la probabilidad de que el sistema inmunitario maduro contenga la infección, al menos de forma temporal. Sin embargo, el bacilo inactivo puede persistir por años antes de reactivarse y producir *tuberculosis secundaria* (o *posprimaria*) que, a causa de la formación frecuente de cavitación, es más infecciosa que la enfermedad primaria. En general, se calcula que incluso 10% de las personas infectadas terminará por mostrar TB activa en algún momento de su vida, y la mitad de ese grupo lo hará en los primeros 18 meses después de la infección. El riesgo es mucho más elevado en personas infectadas con VIH. La reinfección de un individuo previamente infectado, que es común en áreas con altas tasas de TB, también puede favorecer el desarrollo de la enfermedad. En el punto más álgido del resurgimiento de la TB en Estados Unidos a principios del decenio de 1990, la tipificación y comparación moleculares de las cepas de *M.*

Biblioteca Médica Virtual

tuberculosis sugirieron que casi 33% de los casos de TB activa en algunas comunidades suburbanas era consecuencia de transmisión reciente, más que de reactivación de infecciones latentes. Otro factor importante que influye en el riesgo de enfermar después de la infección es la edad. Entre las personas infectadas, la incidencia de la TB es máxima al final de la adolescencia y comienzos de la edad adulta; las razones de esto no se conocen bien. En las mujeres se observa una incidencia máxima entre los 25 y 34 años de edad. En este grupo de edad, la incidencia es mayor en las mujeres que en los varones, pero a edades más avanzadas, ocurre lo contrario. El riesgo de enfermedad puede ser mayor en los ancianos debido posiblemente al deterioro de la inmunidad y a la coexistencia de otras enfermedades.

Hay varias enfermedades y procesos que favorecen el desarrollo de una TB activa **(cuadro 173-1)**. En términos absolutos, el factor de riesgo más importante es sin duda la infección simultánea por VIH, que suprime la CMI. El riesgo de que una infección latente por *M. tuberculosis* se convierta en un proceso activo depende directamente del grado de inmunodepresión del paciente. En un estudio de individuos infectados por VIH con positividad a la prueba cutánea de tuberculina (TST, *tuberculin skin test*) ese riesgo osciló entre 2.6 y 13.3 casos por 100 personas-año, y aumentó al disminuir el número de linfocitos T CD4+.

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Los estudios que se realizaron en varios países antes de la introducción de la quimioterapia demostraron claramente que la TB no tratada suele ser letal. Alrededor de 33% de los pacientes fallecía en el primer año tras el diagnóstico, y la mitad en los 5 años posteriores al mismo. Los pacientes con frotis del esputo positivo tuvieron una mortalidad a 5 años de 65%. Cerca de 60% de quienes sobrevivían a los 5 años consiguió una remisión espontánea, pero los demás seguían expulsando bacilos tuberculosos. Si los pacientes se someten a quimioterapia eficaz, oportuna y adecuada, tienen gran posibilidad de curar. Sin embargo, a pesar de que disminuye la tasa de mortalidad, el uso inapropiado de antituberculosos también origina un gran número de casos infecciosos crónicos, a menudo con bacilos farmacorresistentes.

PATOGENIA E INMUNIDAD

INFECCIÓN E INVASIÓN DE MACRÓFAGOS

La interacción de *M. tuberculosis* con el hospedador humano comienza cuando las gotitas infecciosas de los pacientes contagiosos son inhaladas por alguna persona. La mayor parte de los bacilos queda atrapada en las vías respiratorias altas y se expulsan por el barrido ciliar de las células de la mucosa, pero una parte de ellos (por lo general <10%), llega hasta los alvéolos, un ambiente inmunorregulador singular. Ahí, los macrófagos alveolares que no han sido activados (macrófagos prototípicos activados de forma alternativa) fagocitan a los bacilos. La unión de las micobacterias con los macrófagos es consecuencia en gran medida de la fijación de la pared celular bacteriana con diversas moléculas de superficie de los macrófagos, lo que incluye receptores de complemento, receptores de manosa, receptores de inmunoglobulina G Fcγ y receptores depuradores tipo A. Es probable que los surfactantes también participen en la fase temprana de interacción entre el hospedador y el patógeno, y la proteína surfactante D puede prevenir la fagocitosis. La fagocitosis se favorece por la activación del complemento, lo que ocasiona opsonización de los bacilos con productos de la activación de C3 como C3b y C3bi. (Los bacilos son resistentes a la lisis mediada por el complemento.) La unión de ciertos receptores, como el de manosa, regula los fenómenos posteriores a la fagocitosis, como la fusión del fagosoma con el lisosoma, y la producción de citocina inflamatoria. Después de la formación de un fagosoma, la supervivencia de *M. tuberculosis* en su interior parece depender de la reducción de la acidificación por la falta de acumulación de protones vesiculares de trifosfatasa de adenosina. Probablemente se genere una serie de eventos complejos por acción de la pared celular bacteriana con glucolípidos de lipoarabinomanano (ManLAM), ManLAM inhibe el aumento intracelular de Ca^{2+}; de este modo, se altera la vía de Ca^{2+}/calmodulina (que culmina en la fusión fagosoma-lisosoma) y los bacilos pueden sobrevivir dentro de los fagosomas mediante el bloqueo de la fusión. Se ha observado que el fagosoma de *M. tuberculosis* inhibe la producción de fosfatidilinositol 3-fosfato (PI3P). En circunstancias normales, PI3P asigna los fagosomas para selección de membrana y maduración incluida la formación del fagolisosoma, que destruye la bacteria. Los factores bacterianos también bloquean la defensa del hospedador mediante la autofagia, y en la cual la célula secuestra al fagosoma dentro de una vesícula de doble membrana (*autofagosoma*), destinada a fusionarse con los lisosomas. Si los bacilos logran detener la maduración del fagosoma, se comenzará la replicación y al final el macrófago se romperá y liberará los bacilos de su interior. Este proceso está mediado por el sistema de secreción ESX-1, codificado por genes incluidos en la región de diferencia 1 (ED1). Como paso siguiente se agregan otros fagocitos no infectados para perpetuar el ciclo de infección, al ingerir macrófagos en fase terminal y su contenido bacilar, y así terminar por ser infectados con lo que se expandirá la infección.

CUADRO 173-1 Factores de riesgo de tuberculosis activa en personas infectadas por bacilos de la tuberculosis

FACTOR	RIESGOS RELATIVOS Y POSIBILIDADES[a]
Infección reciente (<1 año)	12.9
Lesiones fibróticas (que curaron espontáneamente)	2-20
Otros trastornos coexistentes y causas yatrógenas	
Infección por VIH	21 a >30
Silicosis	30
Insuficiencia renal crónica o hemodiálisis	10-25
Diabetes	2-4
Consumo de drogas intravenosas	10-30
Consumo excesivo de alcohol	3
Tratamiento inmunosupresor	10
Inhibidores del factor de necrosis tumoral α	4-5
Gastrectomía	2-5
Derivación yeyunoileal	30-60
Periodo ulterior al trasplante (renal o cardiaco)	20-70
Tabaquismo	2-3
Desnutrición y gran pérdida de peso	2

[a] Infección antigua = 1.

VIRULENCIA DE LOS BACILOS TUBERCULOSOS



M. tuberculosis debe considerarse un complejo formado por una multitud de cepas que difieren en virulencia y son capaces de producir diversas manifestaciones de enfermedad. Desde que en 1998 se conoció el genoma de *M. tuberculosis*, se han generado grandes cúmulos de mutantes y se han identificado muchos genes bacterianos que contribuyen a la virulencia de la micobacteria en cuestión. Se han definido perfiles diferentes de defectos de virulencia en algunos modelos animales, predominantemente ratones, pero también cobayos, conejos y primates no humanos. El gen *katG* codifica la enzima catalasa/peroxidasa que protege de la agresión oxidativa necesaria para la activación de la isoniazida y la consecuente actividad bactericida. La región de la diferencia 1 (RD1, *region of difference 1*), es un *locus* de 9.5 kb que codifica dos antígenos proteínicos pequeños fundamentales (antígeno secretor precoz 6 (ESAT-6, *early secretory antigen-6*), y proteína de filtrado en cultivo 10 (CFP-10, *culture filtrate protein 10*), y también el supuesto aparato de secreción que puede facilitar su expulsión. Se ha demostrado que la ausencia de dicho *locus* en la cepa *E. bovis* de la vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG) constituye un elemento fundamental para la atenuación de la mutación. Una observación reciente hecha en *M. marinum*, cuya validez debe confirmarse en *M. tuberculosis*, señaló que la mutación en el *locus* de virulencia RD1 que codifica el sistema de secreción ESX1, altera la capacidad de macrófagos apoptósicos de incorporar células no infectadas para limitar más la infección. Los resultados incluyen menor replicación y la formación de menos granulomas nuevos. Estas observaciones en *M. marinum* son similares en parte a los fenómenos vinculados con la virulencia de *M. tuberculosis*; sin embargo, aunque ESX-1 es necesario, es probable que sea insuficiente para explicar la virulencia y quizá participen otros mecanismos. Los mutantes que no tienen las enzimas fundamentales para la biosíntesis bacteriana se tornan auxotróficos para el sustrato faltante y por lo regular son totalmente incapaces de proliferar en animales; esto comprende los mutantes *leuCD* y *panCD*, que necesitan leucina y ácido pantoténico, de manera respectiva. El gen *icl1* de la isocitrato liasa codifica una fase decisiva en la vía colateral de glioxilato que facilita la proliferación bacteriana en sustratos de ácidos grasos; el gen mencionado es necesario para la persistencia duradera de la

Biblioteca Médica Virtual

infección por *M. tuberculosis* en ratones con TB crónica. Los mutantes de *M. tuberculosis* en los genes reguladores, como el factor C sigma y el factor H sigma (*sigC* y *sigH*), se vinculan con la proliferación bacteriana normal en ratones pero no desencadenan alteraciones histológicas plenas. Por último, tal parece que la proteína CarD de la micobacteria (expresada por el gen *carD*), es esencial para el control de la transcripción de rRNA necesaria para la replicación y persistencia en las células del hospedador. Al desaparecer, la micobacteria queda expuesta a la agresión oxidativa, inanición, daño de DNA y al final es sensible a destruirse por diversos mutágenos y mecanismos de defensa del hospedador.

RESISTENCIA INNATA A LA INFECCIÓN



Varias observaciones sugieren que los factores genéticos participan en la resistencia innata no inmunitaria a la infección por *M. tuberculosis* y al desarrollo de la enfermedad. La existencia de esta resistencia, que es de naturaleza poligénica, se sugiere por los diferentes grados de susceptibilidad a la TB en diferentes poblaciones. Este mecanismo de eliminación del patógeno puede acompañarse de resultados negativos en la TST y las pruebas de liberación de interferón γ (IFN-γ) (IGRA, *IFN-γ release assays*). En ratones, un gen denominado *Nramp1* (proteína 1 de macrófagos asociada a la resistencia natural [*natural resistance-associated macrophage protein 1*]) desempeñó la función reguladora en la resistencia/susceptibilidad a las micobacterias. El homólogo humano NRAMP1, ubicado en el cromosoma 2q, puede participar en el establecimiento de la susceptibilidad a la TB, como lo sugiere un estudio realizado en individuos originarios de África occidental. Estudios recientes de genética murina identificaron un nuevo gen de resistencia del hospedador, *ipr1*, codificado dentro del *locus sst1*; el gen mencionado codifica una proteína nuclear inducible por interferón (IFN) que interactúa con otras proteínas nucleares en los macrófagos preparados con interferones o infectados por *M. tuberculosis*. Además, el polimorfismo en múltiples genes, como aquellos que codifican alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex antigen*), interferón gamma (IFN-γ), factor de crecimiento de linfocitos T β (TGF-β, *T cell growth factor-beta*), interleucina (IL) 10, proteína fijadora de manosa, receptor de IFN-γ, receptor tipo Toll (TLR, *Toll-like receptor*) 2, receptor de vitamina D e IL-1 se han asociado con susceptibilidad a la tuberculosis.

RESPUESTA DEL HOSPEDADOR, FORMACIÓN DE GRANULOMAS Y "LATENCIA"

En la etapa inicial de la interacción hospedador-bacteria, antes del inicio de una respuesta de CMI adquirida, *M. tuberculosis* se disemina por los vasos linfáticos, se dispersa a otras zonas de los pulmones y otros órganos, e inicia un periodo de proliferación intensivo dentro de los macrófagos no estimulados ni expuestos; se atraen más macrófagos no expuestos al granuloma inicial. Todavía no se aclara cómo el bacilo ingresa al parénquima, es posible que infecte las células epiteliales en forma directa o que migre mediante los macrófagos infectados a través del epitelio. Luego, las células dendríticas o monocitos infectados empiezan a transportar bacilos al sistema linfático. Los estudios sugieren que *M. tuberculosis* utiliza un mecanismo de virulencia específico para trastocar las señales celulares del hospedador e inducir una respuesta proinflamatoria inicial que estimule la expansión del granuloma y la proliferación bacteriana durante esta fase incipiente decisiva. Los datos de un estudio reciente hecho en peces cebra infectados por *M. marinum* han definido el mecanismo molecular posible por el cual las micobacterias inducen la formación de granuloma. La proteína micobacteriana ESAT-6 induce la secreción de la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP9, *matrix metalloproteinase 9*) por parte de las células epiteliales cercanas que están en contacto con los macrófagos infectados. A su vez, dicha enzima estimula la incorporación de macrófagos indiferenciados, con lo que se induce la maduración del granuloma y la proliferación bacteriana. La perturbación de la función de MMP9 hace que disminuya la proliferación bacteriana. Los datos de otro estudio han indicado que el fagosoma dentro de los macrófagos del hospedador secreta AMP cíclico derivado de *M. tuberculosis*, y con ello trastoca las vías de transducción de señales de las células, y estimula un incremento en la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), más la incorporación de células proinflamatorias. Al final, las quimiotaxinas y los productos bacterianos liberados durante los ciclos repetidos de lisis celular e infección de macrófagos nuevos permiten a las células dendríticas tener acceso a los bacilos. Dichas células migran a los ganglios linfáticos regionales y presentan los antígenos micobacterianos a los linfocitos T. En ese momento inicia el desarrollo de la CMI y de la inmunidad humoral. Estas etapas iniciales de la infección suelen ser asintomáticas.

Después de 2 a 4 semanas de infección, se desarrollan dos respuestas del hospedador a *M. tuberculosis*: respuesta inmunitaria celular con activación de macrófagos y una respuesta que produce lesión a los tejidos. La *respuesta de activación de los macrófagos* es un fenómeno mediado por los linfocitos T que produce la activación de macrófagos capaces de destruir y digerir a los bacilos tuberculosos. La *respuesta de lesión a los tejidos* es consecuencia de la hipersensibilidad tardía (DTH, *delayed-type hypersensitivity*) a varios antígenos bacilares; destruye macrófagos inactivados que contienen múltiples bacilos pero que también causa necrosis caseosa de los tejidos afectados (véase más adelante). Ambas respuestas pueden inhibir el crecimiento de las micobacterias, pero su equilibrio determina la forma en que se desarrollará más tarde la TB. Con el desarrollo de la inmunidad específica y la acumulación de grandes cantidades de macrófagos activados en el sitio de la lesión primaria, se forman lesiones granulomatosas (tubérculos). Estas lesiones son acumulaciones de linfocitos y macrófagos activados que evolucionan a células epitelioides y células gigantes. Al inicio, esta respuesta de daño a los tejidos puede limitar el crecimiento de las micobacterias en el interior de los macrófagos. Como se comentó antes, esta respuesta, mediada por diversos productos bacterianos, no sólo destruye los macrófagos sino que también produce necrosis sólida en el centro del tubérculo. Aunque *M. tuberculosis* puede sobrevivir, su crecimiento se inhibe en el interior del entorno necrótico por la baja presión de oxígeno y el pH ácido. En este punto, algunas lesiones pueden cicatrizar por fibrosis, con la calcificación subsiguiente, en tanto que ocurren inflamación y necrosis en otras lesiones. Algunas observaciones han rebatido el criterio tradicional de que cualquier encuentro entre las micobacterias y los macrófagos culmina en infección crónica. Es posible que a veces surja como consecuencia una respuesta inmunitaria capaz de erradicar la infección incipiente, por ejemplo, de mutaciones discapacitantes en los genomas micobacterianos que tornan ineficaz su replicación. Los granulomas individuales que se forman durante esta fase de la infección varían en tamaño y composición celular; algunos contienen la diseminación de las micobacterias, pero otros no. La LTBI sobreviene como resultado de este balance dinámico entre los microorganismos y el hospedador. Según los avances recientes, es posible que *latencia* no sea un término adecuado porque los bacilos permanecen activos durante esta etapa "latente", y forman biopelículas en áreas necróticas dentro de las cuales se ocultan por un tiempo. Por tanto, es probable que el término *persistente* sea más exacto para indicar el comportamiento de los bacilos durante esta fase. Es importante reconocer que la infección latente y la enfermedad no representan un estado binario, sino un continuo en el que al final la infección se desplaza en sentido de la contención total o la enfermedad. La capacidad para predecir, mediante biomarcadores sistémicos, cuáles personas infectadas evolucionarán a la enfermedad tendría un valor inmenso para diseñar intervenciones profilácticas a escala.

RESPUESTA DE ACTIVACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

La CMI en esta primera fase es esencial. En la mayoría de las personas infectadas, los macrófagos locales se activan cuando los antígenos bacilares procesados por los macrófagos estimulan a los linfocitos T para que liberen diversas linfocinas. Los macrófagos activados se acumulan al rodear el centro de la lesión y neutralizan eficazmente los bacilos tuberculosos sin provocar más destrucción hística. En el centro de la lesión, el material necrótico se asemeja al queso blando (*necrosis caseosa*), fenómeno también observado en otras enfermedades, como las neoplasias. Aunque haya curación, hay bacilos viables que permanecen en estado latente dentro de los macrófagos o del material necrótico durante muchos años. Estas lesiones "curadas" del parénquima pulmonar y de los ganglios linfáticos hiliares pueden calcificarse más adelante.

HIPERSENSIBILIDAD TARDÍA

En una menor parte de casos, la respuesta de activación de macrófagos es débil y la proliferación micobacteriana sólo puede inhibirse si se intensifica la reacción de DTH, que provoca destrucción hística pulmonar. En ese caso, la lesión tiende a aumentar de tamaño y a extenderse cada vez más al tejido circundante. En el centro de la lesión, el material caseoso se licua. Se produce entonces la invasión y destrucción de las paredes bronquiales y de los vasos sanguíneos, seguido de la formación de cavitación. El material caseoso licuado, abundante en bacilos, se expulsa a través de los bronquios. En la cavidad, el bacilo tuberculoso se multiplica, se derrama hacia las vías respiratorias y se elimina hacia el medio a través de maniobras espiratorias como la tos y al hablar. En las fases tempranas de la infección, por lo general los macrófagos transportan a los bacilos a los ganglios linfáticos

Biblioteca Médica Virtual

regionales, y a partir de ellos pueden penetrar en el retorno venoso central; de las venas regresan de nuevo a los pulmones y también se pueden diseminar más allá de los vasos pulmonares a todo el organismo por medio de la circulación general. Las lesiones resultantes pueden evolucionar de la misma forma que las pulmonares, aunque gran parte tiene tendencia a curar. En los niños pequeños, con escasa inmunidad natural, la diseminación hematógena puede acabar en una TB miliar letal o en una meningitis tuberculosa.

PARTICIPACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS Y MONOCITOS

Mientras que la CMI confiere protección parcial contra *M. tuberculosis*, la inmunidad humoral desempeña una función menos definida en la protección (aunque hay pruebas de la existencia de anticuerpos para lipoarabinomanano, los cuales pueden evitar la diseminación de la infección en niños). En el caso de la CMI, son esenciales dos tipos de células: macrófagos, que realizan la fagocitosis directa de los bacilos tuberculosos, y los linfocitos T (sobre todo los linfocitos T CD4+), los cuales inducen protección a través de la producción de citocinas, en especial IFN-γ. Después de la infección con *M. tuberculosis*, los macrófagos alveolares secretan varias citocinas causantes de numerosos hechos (p. ej., la formación de granulomas) así como efectos sistémicos (p. ej., fiebre y pérdida de peso). Sin embargo, los macrófagos alveolares activados pueden ser muy susceptibles al crecimiento de *M. tuberculosis* en la etapa inicial debido a su actividad proinflamatoria y bactericida más limitada, lo que se debe en parte a que están bañados con factor tensoactivo. Los monocitos y macrófagos nuevos atraídos al sitio son componentes clave de la respuesta inmunitaria. Su mecanismo primario probablemente está relacionado con la producción de óxido nítrico, el cual posee actividad antimicobacteriana e incrementa la síntesis de citocinas como TNF-α e IL-1, que a su vez regulan la liberación de intermediarios reactivos de nitrógeno. Además, los macrófagos pueden sufrir apoptosis, un mecanismo de defensa que evita la liberación de citocinas y de bacilos a través de su secuestro en las células que sufren apoptosis. Investigaciones recientes también describen la participación de neutrófilos en la respuesta del hospedador, aunque todavía se desconocen el momento de su aparición y su eficacia.

PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

Los macrófagos alveolares, monocitos y células dendríticas también son decisivos en el procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T, sobre todo linfocitos T CD4+ y CD8+; el resultado es activación y proliferación de linfocitos T CD4+, los cuales son de gran importancia para la defensa del hospedador contra *M. tuberculosis*. Los defectos cuantitativos y cualitativos en los linfocitos T CD4+ explican la incapacidad de los individuos infectados con VIH para contener la proliferación micobacteriana. Los linfocitos T CD4+ activados pueden diferenciarse en células T_H1 y T_H2 productoras de citocinas. Las células T_H1 producen IFN-γ, un activador de los macrófagos y monocitos, e IL-2. Las células T_H2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y también pueden favorecer la inmunidad humoral. La interrelación de diversas citocinas y su regulación cruzada determinan la respuesta del hospedador. La participación de las citocinas en la promoción de la destrucción intracelular de micobacterias no se ha dilucidado por completo. El IFN-γ puede inducir la generación de intermediarios reactivos de nitrógeno y regula los genes que participan en los efectos bactericidas. El TNF-α también parece ser importante. Aunque los mecanismos precisos son complejos y aún no se aclaran del todo, se sugirió un modelo que prevé una situación ideal para el TNF-α entre la activación excesiva, con la agravación consecuente de las reacciones inmunopatológicas, y la activación insuficiente, con la falta consecuente de contención, en el control de la infección por TB. Observaciones realizadas originalmente en ratones transgénicos con bloqueo génico, y en fechas más recientes en humanos, sugieren que otros subgrupos de linfocitos T, en especial los linfocitos T CD8+, pueden tener una función importante. Los linfocitos T CD8+ se han asociado con actividades protectoras por medio de respuestas citotóxicas y destrucción de las células infectadas, así como por la producción de IFN-γ y TNF-α. Por último, los linfocitos citolíticos naturales actúan como correguladores de las actividades líticas de los linfocitos T CD8+, lo que hace pensar que los linfocitos T γδ participan cada vez más en respuestas protectoras en seres humanos.

LÍPIDOS Y PROTEÍNAS MICOBACTERIANOS

Los lípidos se han involucrado en la identificación micobacteriana por el sistema inmunitario innato, y se ha demostrado que las lipoproteínas (como la lipoproteína de 19 kDa) desencadenan señales potentes a través de receptores tipo Toll (TLR) presentes en las células dendríticas sanguíneas. *M. tuberculosis* posee varias proteínas antigénicas. Algunas se encuentran presentes en el citoplasma y en la pared celular; otras se secretan. Esta última es la más importante en desencadenar la respuesta de linfocitos T, lo que se ha sugerido por experimentos que documentan la aparición de inmunidad protectora en animales después de la vacunación con micobacterias vivas secretoras de proteínas. Entre los antígenos que pueden participar en la función protectora se encuentran un antígeno de 30 kDa (o 85B) y ESAT-6. La inmunidad protectora probablemente es el resultado de la reactividad a muchos antígenos micobacterianos distintos. Estos antígenos se incorporan en vacunas de nuevo diseño en varias plataformas.

PRUEBA DE REACTIVIDAD CUTÁNEA

Coincidente con la aparición de inmunidad, se desarrolla DTH a *M. tuberculosis*. Esta reactividad es la base para las TST, que se utilizan para detectar la infección por *M. tuberculosis* en individuos asintomáticos. Los mecanismos celulares que participan en esta reactividad para TST tienen relación sobre todo con linfocitos T CD4+ previamente sensibilizados, los cuales son atraídos al sitio de la piel donde se realiza la prueba. Allí proliferan y producen citocinas. Mientras la DTH se asocia con inmunidad protectora (las personas con resultados positivos en la TST son menos susceptibles a nuevas infecciones por *M. tuberculosis* que las personas con respuesta negativa), esto no significa protección contra reactivación. De hecho, los casos de TB activa a menudo se acompañan de reacciones cutáneas fuertemente positivas. También hay evidencia de reinfección con nuevas cepas de *M. tuberculosis* en pacientes tratados con anterioridad por enfermedad activa. Esta evidencia resalta el hecho de que la TB previa, latente o activa, quizá no confiera una completa inmunidad protectora.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tuberculosis suele dividirse en pulmonar, extrapulmonar o ambas. Según varios factores vinculados con distintas poblaciones y cepas bacterianas, la TB extrapulmonar puede ocurrir en 10-40% de los pacientes. Más aún, hasta 66% de los pacientes infectados por el VIH y que enferman de TB pueden padecer una enfermedad pulmonar y extrapulmonar, o sólo extrapulmonar.

TUBERCULOSIS PULMONAR

La TB pulmonar, se ha clasificado usualmente, como primaria o posprimaria (del adulto o secundaria); la diferenciación anterior ha sido rebatida por conocimientos moleculares obtenidos de áreas en que la TB es endémica y que denotan que un gran porcentaje de casos de la forma pulmonar del adulto es consecuencia de infección reciente (primaria o una forma de reinfección), y no es producto de reactivación.

Enfermedad primaria La tuberculosis pulmonar primaria se presenta poco después de la infección inicial por bacilos de TB. Puede ser asintomática o tener en sus inicios fiebre y a veces dolor torácico pleurítico. En áreas con altas tasas de transmisión de TB, esta forma de enfermedad a menudo se observa en niños. Como la mayor parte del aire inspirado se distribuye en las zonas media e inferior de los pulmones, estas áreas pulmonares a menudo se afectan con TB primaria. Después de la infección inicial (*foco de Ghon*) suele presentarse una lesión periférica que conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales transitorias que pueden pasar inadvertidas en la radiografía de tórax **(fig. 173-4)**. Algunos pacientes muestran eritema nodoso en las piernas **(fig. A1-39)** o conjuntivitis flictenular. En la mayor parte de los casos, la lesión cura de manera espontánea y se manifiesta sólo en la forma de un pequeño nódulo calcificado. También es frecuente la reacción de la pleura que cubre a un foco subpleural. El foco de Ghon, con reacción pleural suprayacente o sin ella, engrosamiento y linfadenopatía regional, es conocido como *complejo de Ghon*.

En lactantes con inmadurez de la respuesta inmunitaria celular y en personas con deterioro de la inmunidad (por desnutrición o infectadas por VIH), la TB pulmonar primaria puede evolucionar a muy corto plazo y transformarse en enfermedad clínica. La lesión inicial se agranda y puede evolucionar de distintas maneras. En 66% de los casos, se presenta derrame pleural por penetración en el espacio pleural de los bacilos procedentes de un foco subpleural adyacente. En los casos graves, la lesión primaria aumenta pronto de tamaño, presenta necrosis en su parte central y forma cavitación (*tuberculosis primaria progresiva*). En lactantes, la TB casi siempre conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales que se presentan tras la propagación de los bacilos desde el parénquima pulmonar a los vasos linfáticos. Las adenomegalias pueden comprimir bronquios, y causar su obs-

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 173-4 Radiografía torácica que muestra crecimiento ganglionar hiliar derecho con infiltración del tejido pulmonar circundante en un niño con tuberculosis primaria. *(Por cortesía del Prof. Robert Gie, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, South Africa; con autorización.)*

trucción total con colapso distal, o su obstrucción parcial, con el desarrollo de sibilancias de vías respiratorias de grueso calibre, o un efecto de válvula esférica con hiperinflación segmentaria/lobular. Los ganglios linfáticos también pueden romperse y vaciar su contenido en la vía respiratoria, y surgir así neumonía, que suele incluir áreas de necrosis y cavitación en sentido distal a la obstrucción. En cualquier segmento/lóbulo dañado por neumonía caseosa progresiva puede surgir bronquiectasia **(cap. 284)**. La diseminación hematógena oculta suele desarrollarse después de la infección primaria. Sin embargo, en caso de que no se produzca una respuesta inmunitaria adquirida suficiente que contenga la infección, puede haber enfermedad diseminada o miliar **(fig. 173-5)**. En múltiples órganos se producen pequeñas lesiones granulomatosas que pueden ocasionar enfermedad localmente progresiva o culminar en meningitis tuberculosa; este es un problema de gran trascendencia en niños de muy corta edad y en sujetos con deficiencia inmunitaria (como los que tienen infección por VIH).



FIGURA 173-5 Radiografía de tórax en que se observan infiltrados miliares bilaterales (del tamaño de una semilla de mijo) en un niño. *(Por cortesía del Prof. Robert Gie, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, South Africa; con autorización.)*



FIGURA 173-6 Radiografía de tórax que muestra infiltrado en el lóbulo superior derecho y cavidades con niveles hidroaéreos en un paciente con tuberculosis activa. *(Por cortesía del Dr. Andrea Gori, Department of Infectious Diseases, S. Paolo University Hospital Milán, Italia; con autorización.)*

Enfermedad posprimaria o del adulto También conocida como *tuberculosis secundaria* o *por reactivación* y probablemente el término más preciso sea *tuberculosis del adulto* porque puede ser consecuencia de la reactivación endógena de una infección latente distal o de otra reciente (infección primaria, o reinfección). Por lo común está localizada en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores, en donde la presión media de oxígeno que es sustancialmente mayor (en comparación con la de zonas más bajas) facilita la proliferación de micobacterias. Muy a menudo hay afectación de los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. El grado de afectación parenquimatosa varía mucho, desde pequeños infiltrados hasta un proceso cavitario extenso. Al formarse las cavitaciones, su contenido necrótico y licuado acaba pasando a las vías respiratorias, y se disemina por vía broncógena dando lugar a lesiones parenquimatosas satélite que también pueden acabar cavitándose **(figs. 173-6 y 173-7)**. Cuando, debido a la confluencia de varias lesiones, se afecta masivamente un segmento o lóbulo pulmonar, el resultado es una neumonía caseosa. Si bien



FIGURA 173-7 CT que muestra una gran cavidad en el pulmón derecho de un paciente con tuberculosis activa. *(Cortesía de la Dra. Elisa Busi Rizzi, National Institute for Infectious Diseases, Spallanzani Hospital, Roma, Italia; con autorización.)*

Biblioteca Médica Virtual

se señala que hasta 33% de los pacientes con TB pulmonar grave fallece pocos meses después del comienzo (lo que se conocía en el pasado como "consunción galopante"), otros experimentan un proceso de remisión espontánea o siguen una evolución crónica cada vez más debilitante ("consunción" o *tisis*). En esas circunstancias, algunas lesiones pulmonares se vuelven fibrosas y más tarde pueden calcificarse, pero las cavitaciones persisten en otras zonas de los pulmones. Los individuos que padecen estas formas crónicas siguen expulsando bacilos tuberculosos al exterior. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con desaparición de la fiebre, disminución de la tos, aumento de peso y mejoría y bienestar general en varias semanas.

En las primeras fases evolutivas de la enfermedad, las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e insidiosas; consisten sobre todo en fiebre y sudores nocturnos por la desaparición de la misma, pérdida de peso, anorexia, malestar general y debilidad. Sin embargo, incluso en 90% de los casos, al final surge tos, que en el comienzo no es productiva y se circunscribe a la mañana, y más tarde se acompaña de la expulsión de esputo purulento a veces con estrías sanguinolentas. En 20-30% de los enfermos ocurre hemoptisis y si es masiva, puede ser consecuencia de la erosión de un vaso sanguíneo en la pared de una cavitación. En ocasiones, se desarrolla hemoptisis por la rotura de un vaso dilatado en una cavitación (*aneurisma de Rasmussen*) o por la formación de un aspergiloma en una cavitación antigua. En los pacientes con lesiones parenquimatosas subpleurales o enfermedad pleural puede haber dolor torácico pleurítico. Las formas extensas de la enfermedad producen disnea y, en ocasiones, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto (ARDS, *adult respiratory distress syndrome*). Los signos físicos son poco útiles en la TB pulmonar. Muchos pacientes no tienen cambios detectables en la exploración del tórax; en otros se oyen estertores inspiratorios en las zonas afectadas, especialmente después de toser. En ocasiones pueden oírse roncus originados por la obstrucción parcial de los bronquios, y el clásico soplo anfórico en las zonas con cavidades grandes. Entre los síntomas generales están la fiebre en 80% de los casos, a menudo ligera e intermitente, y la consunción. Sin embargo, la ausencia de fiebre no excluye TB. En algunos casos se desarrollan palidez e hipocratismo digital. Las manifestaciones hematológicas más comunes son anemia leve, leucocitosis y trombocitosis, con mínimo incremento de la velocidad de eritrosedimentación, del valor de proteína C reactiva o de ambos elementos. Ninguna de las manifestaciones anteriores es compatible ni suficientemente precisa para fines diagnósticos. También se ha descrito hiponatremia por síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Fuera del pulmón, los sitios donde se localiza la TB, por orden de frecuencia incluyen ganglios linfáticos, pleura, aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio. No obstante, prácticamente todos los órganos y aparatos pueden resultar afectados. Dada la diseminación hematógena en los individuos infectados por el VIH, la TB extrapulmonar es más frecuente hoy en día que tiempo atrás en entornos de alta prevalencia de VIH.

Tuberculosis de ganglios linfáticos (linfadenitis tuberculosa) La afectación de ganglios linfáticos es en particular frecuente en sujetos infectados por VIH y en niños, y constituye el cuadro inicial más frecuente de TB extrapulmonar en sujetos VIH-seronegativos y en los infectados por VIH (35% en términos generales y >40% de los casos en Estados Unidos, según datos de una serie reciente) **(fig. 173-8)**. En Estados Unidos, los niños y las mujeres (sobre todo si no son de origen caucásico) parecen particularmente vulnerables. La linfadenitis tuberculosa, que en la actualidad se produce con mayor frecuencia por *M. tuberculosis,* alguna vez se originó esencialmente por *M. bovis*. El ataque ganglionar tuberculoso tiene como manifestación inicial la adenomegalia indolora, con mayor frecuencia los ganglios cervicales y supraclaviculares (trastorno conocido en la historia con el nombre de e*scrófula*). En los comienzos de la enfermedad, los ganglios linfáticos por lo común están perfectamente definidos, pero terminan por formar una masa confluyente no dolorosa al tacto con el paso del tiempo y pueden originar un trayecto fistuloso, del que mana material caseoso. En <50% de los pacientes hay también neumopatía y son poco comunes los síntomas de orden general, salvo en sujetos infectados por VIH. El diagnóstico se confirma por una biopsia de aspiración con aguja fina (que permite la confirmación diagnóstica incluso en 80% de los casos), o de la biopsia por escisión quirúrgica. La confirmación bacteriológica se logra en la mayor parte de los casos, y se identifican de manera típica lesiones granulomatosas con bacilos acidorresistentes visibles o sin ellos y los cultivos



FIGURA 173-8 **Linfadenitis tuberculosa que afecta los ganglios linfáticos cervicales** de un niño de 2 años de edad de Malawi. *(Por cortesía del Prof. S. Graham, Centre for International Child Health, University of Melbourne, Australia; con autorización.)*

muestran positividad en 70-80% de los casos. En sujetos infectados por VIH los granulomas no están satisfactoriamente organizados y a menudo faltan del todo, pero el número de bacterias es mucho mayor que en sujetos VIH-seronegativos, en que hay índices de confirmación diagnóstica mayores, gracias a la microscopia y al cultivo. El diagnóstico diferencial incluye diversos trastornos infecciosos, enfermedades neoplásicas como linfomas o carcinomas metastásicos y trastornos poco comunes como las enfermedades de Kikuchi (linfadenitis histiocítica necrosante), de Kimura y de Castleman.

Tuberculosis pleural La afectación de la pleura se observa en casi 20% de casos extrapulmonares en Estados Unidos y otros países. El derrame pleural aislado suele reflejar infección primaria reciente y la acumulación de líquido en el espacio pleural constituye una respuesta de hipersensibilidad a antígenos micobacterianos. La enfermedad pleural también puede ser consecuencia de propagación en el parénquima contiguo, como ocurre en muchos casos de pleuritis que acompaña a la enfermedad posprimaria. Dependiendo de la extensión de la reactividad, el derrame puede ser pequeño, permanecer inadvertido y resolverse de forma espontánea o puede tener un tamaño suficiente para causar síntomas como fiebre, dolor pleurítico y disnea. Los datos de la exploración física son los propios de derrame pleural: matidez a la percusión y ausencia de ruidos respiratorios. La radiografía torácica revela derrame y hasta en 33% de los casos, también muestra lesión parenquimatosa. Es necesaria la toracocentesis para establecer la naturaleza del derrame y para diferenciarlo de las manifestaciones de otros trastornos. El líquido es de color pajizo y en ocasiones hemorrágico; es un exudado con concentraciones de proteínas >50% en comparación con el suero (por lo común alrededor de 4 a 6 g/100 mL), concentración de glucosa normal o baja, pH de casi 7.3 (en ocasiones <7.2) y leucocitos detectables (por lo general 500 a 6 000/μL). Los neutrófilos pueden predominar en las etapas iniciales, en tanto que las células mononucleares aparecen en etapas tardías. Las células mesoteliales suelen estar ausentes o se encuentran en cifras bajas. Se observan AFB en el frotis directo en casos raros, pero los cultivos pueden ser negativos falsos para *M. tuberculosis*; los cultivos positivos son más comunes en casos de enfermedad posprimaria. La determinación de las concentraciones pleurales de adenosina desaminasa (ADA, *adenosine deaminase*) es una prueba de detección útil; se excluye prácticamente el diagnóstico de TB si las concentraciones son muy bajas. La lisozima también se presenta en el derrame pleural. Puede ser útil en el diagnostico medir el IFN-γ de manera directa o por medio de la estimulación de linfocitos T sensibilizados con antígenos micobacterianos. La biopsia con aguja de la pleura a menudo es necesaria para el diagnóstico y revela granulomas o cultivos positivos hasta en 80% de los casos. La biopsia pleural puede tener resultado positivo en cerca de 75% de los casos cuando se usa la amplificación de ácido nucleico automática en tiempo real (la prueba MTB/RIF; véase "Tecnología para amplificación de ácido nucleico", más adelante), aunque no se recomienda el uso de líquido pleural en esta prueba porque su sensibilidad es baja. Esta forma de TB pleural responde bien a la quimioterapia y puede resolverse de forma espontánea. La administración simul-

Biblioteca Médica Virtual

tánea de glucocorticoides puede acortar la duración de la fiebre, del dolor torácico o tener ambos efectos, pero no tiene beneficio corroborado.

El empiema tuberculoso es una complicación menos frecuente en la TB pulmonar. Suele ser consecuencia de la rotura de una cavitación, con derrame de grandes cantidades de microorganismos hacia la cavidad pleural. Este proceso puede crear una fístula broncopleural, con aire evidente en la cavidad pleural. Una radiografía torácica muestra hidroneumotórax con un nivel hidroaéreo. El líquido pleural es purulento y viscoso, y contiene grandes cantidades de linfocitos. La tinción para bacilos acidorresistentes y los cultivos para micobacterias a menudo son positivos. Suele ser necesario el drenaje quirúrgico además de la quimioterapia antibiótica. El empiema tuberculoso puede producir fibrosis pleural grave y neumopatía restrictiva. En ocasiones es necesaria la eliminación de la pleura visceral engrosada (decorticación) para mejorar la función pulmonar.

Tuberculosis de las vías respiratorias altas Estas formas de TB casi siempre son una complicación de la TB pulmonar cavitada avanzada y pueden afectar a la laringe, la faringe y la epiglotis. Los síntomas consisten en ronquera, disfonía y disfagia, además de tos y expectoración crónicas. Los signos dependen de la localización, es posible observar úlceras en la laringoscopia. El esputo suele contener AFB, pero a veces se necesita biopsia para confirmar el diagnóstico. El carcinoma laríngeo puede causar manifestaciones parecidas, pero no suele producir dolores.

Tuberculosis genitourinaria Constituye 10-15% de todos los casos de TB extrapulmonar en Estados Unidos y en cualquier lado, y puede afectar cualquier parte del aparato genitourinario. Predominan los síntomas locales e incluso en 75% de los pacientes se detectan anormalidades en las radiografías de tórax que sugieren alguna neumopatía previa o concomitante. Las manifestaciones urinarias más comunes incluyen polaquiuria, disuria, nicturia, hematuria y dolor abdominal o del flanco. Sin embargo, los pacientes pueden cursar asintomáticos y la enfermedad se descubre sólo después de que se han desarrollado lesiones destructoras de los riñones. El análisis de orina indica resultados anormales en 90% de los casos, con piuria y hematuria. La documentación de piuria con cultivos negativos en una orina ácida hace surgir la sospecha de TB. La pielografía IV, la CT o la MRI del abdomen **(fig. 173-9)** pueden mostrar deformidades y obstrucciones; las calcificaciones y estenosis ureterales son datos sugestivos de la enfermedad. Se obtiene un diagnóstico seguro en cerca de 90% de los casos al cultivar tres muestras de la primera orina de la mañana. Las estenosis ureterales intensas pueden producir hidronefrosis y lesiones renales. La tuberculosis genital se diagnostica con mayor frecuencia en las mujeres que en los varones. En ellas afecta trompas de Falopio y endometrio, lo que puede causar esterilidad, dolores pélvicos y trastornos menstruales. Para establecer el diagnóstico se necesitan biopsias o el cultivo de muestras obtenidas por dilatación y legrado. En varones, la TB afecta preferentemente al epidídimo, donde induce la formación de una tumoración ligeramente dolorosa que puede abrirse y drenar a través de una fístula; también suele haber orquitis y prostatitis. En casi 50% de los casos de TB genitourinaria hay también lesiones de las vías urinarias. La TB genitourinaria responde bien a la quimioterapia.

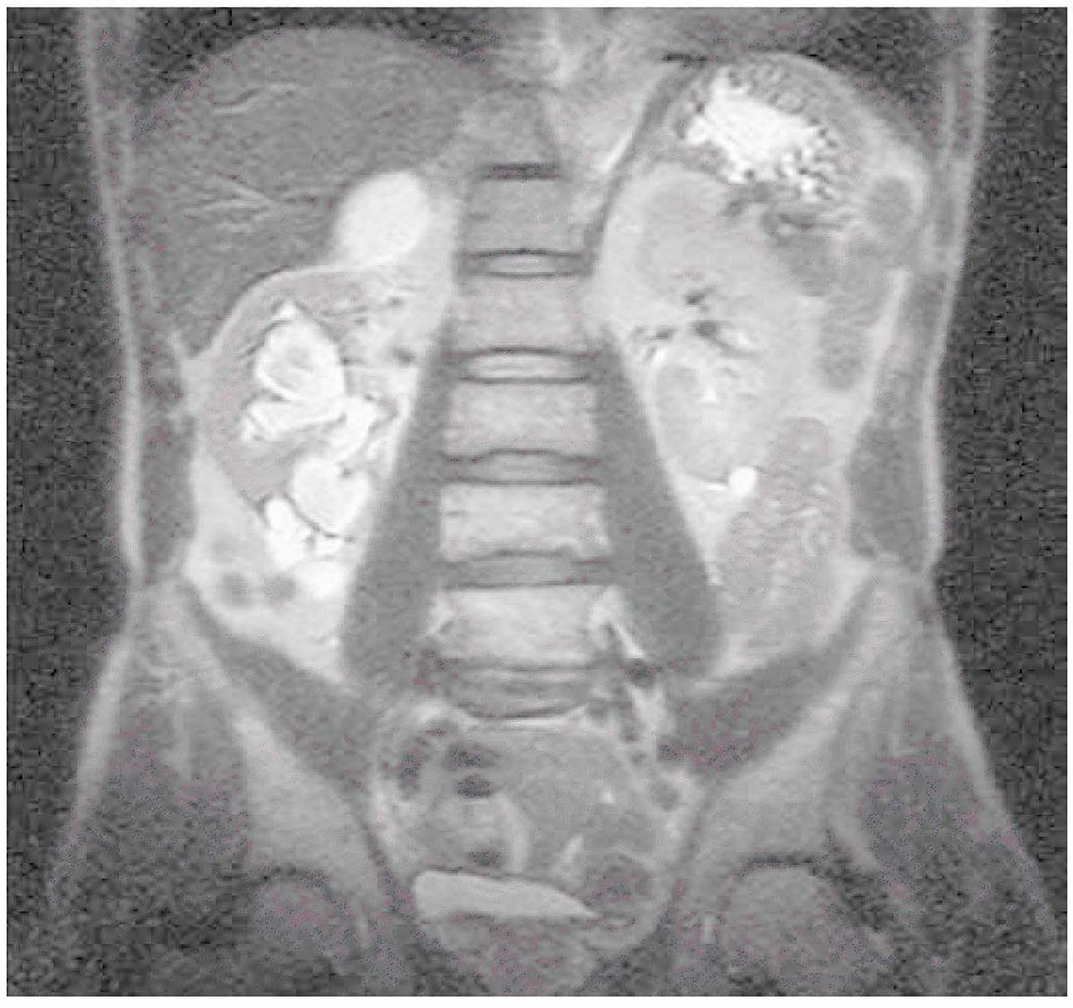


FIGURA 173-9 MRI de tuberculosis renal confirmada por cultivo. MRI coronal en T2: los cortes coronales muestran varias lesiones renales en la corteza y los tejidos medulares del riñón derecho. *(Por cortesía del Dr. Alberto Matteelli, Department of Infectious Diseases, University of Brescia, Italia; con autorización.)*



FIGURA 173-10 CT que muestra destrucción del pedículo derecho de la décima vertebra torácica, por enfermedad de Pott. La paciente, de 70 años y de origen asiático, tuvo como cuadro inicial dorsalgia y pérdida de peso, y en la biopsia se corroboró la presencia de tuberculosis. *(Por cortesía de Charles L. Daley, M.D., University of California, San Francisco; con autorización.)*

Tuberculosis osteoarticular En Estados Unidos, la TB de huesos y articulaciones es causa de casi 10% de los casos de enfermedad extrapulmonar. La patogenia de la TB osteoarticular guarda relación con la reactivación de focos hematógenos o con una diseminación procedente de los ganglios linfáticos paravertebrales próximos. Las articulaciones que soportan peso son las afectadas con mayor frecuencia (columna vertebral en 40% de los casos, cadera en 13% y rodillas en 10%). La TB vertebral (enfermedad de Pott o espondilitis tuberculosa; **fig. 173-10**) a menudo afecta dos o más cuerpos vertebrales adyacentes. La porción superior de la columna vertebral torácica es el sitio afectado más a menudo con TB vertebral en niños, mientras que en adultos suele afectarse la porción inferior de la columna torácica y la porción superior de la lumbar. Desde la porción anterosuperior o ángulo inferior del cuerpo vertebral, la lesión alcanza con lentitud los cuerpos adyacentes, y más tarde afecta los discos intervertebrales. Con la enfermedad avanzada, el colapso de los cuerpos vertebrales produce cifosis (*giba*). También puede formarse un absceso paravertebral "frío". En la porción superior de la columna vertebral, este absceso puede penetrar hacia la pared torácica, y se manifiesta en forma de una tumoración de tejidos blandos; en la porción inferior de la columna vertebral puede alcanzar el ligamento inguinal o manifestarse como absceso del psoas. La CT o la MRI revelan las lesiones características y sugieren su causa. El diagnóstico diferencial incluye tumores y otras infecciones. La osteomielitis piógena, en particular, afecta a los discos en etapa muy precoz y produce esclerosis rápida. La aspiración del absceso o la biopsia ósea confirma el origen tuberculoso, porque los cultivos suelen ser positivos y los resultados histológicos son muy típicos. Una complicación catastrófica de la enfermedad de Pott es la paraplejía, que suele ser consecuencia de un absceso o lesión que comprime la médula espinal. La paraparesia por un gran absceso es una urgencia médica y requiere drenaje inmediato. La TB de cadera suele afectar la cabeza del fémur y produce dolor; la TB de la rodilla produce dolor e hinchazón. Si la enfermedad no se reconoce puede haber destrucción articular. Para el diagnóstico es necesario el análisis de líquido sinovial, el cual adquiere un aspecto viscoso con altas concentraciones de proteínas y recuentos variables de células. El cultivo de líquido sinovial es positivo en un alto porcentaje de los casos, pero puede ser necesaria la biopsia sinovial y el cultivo de tejidos para establecer el diagnóstico. La TB ósea responde a la quimioterapia antibiótica, pero en los casos graves podría requerir cirugía.

Meningitis tuberculosa y tuberculoma La tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) representa cerca de 5% de los casos de TB extra-

Biblioteca Médica Virtual

pulmonar en Estados Unidos. Es más frecuente en niños pequeños, pero también afecta a los adultos, en particular a los infectados por el VIH. La meningitis tuberculosa se debe a una diseminación hematógena de la TB pulmonar primaria o posprimaria, o a la rotura de un tubérculo subependimario hacia el espacio subaracnoideo. En más de 50% de los casos en la radiografía de tórax se observan signos de una antigua lesión tuberculosa pulmonar o un patrón miliar. La enfermedad a menudo se manifiesta como cefalea leve y cambios ligeros en el estado mental después de un periodo prodrómico de semanas con febrícula, malestar general, anorexia e irritabilidad. Si no se reconoce, la TB meníngea puede evolucionar a un cuadro agudo con cefalea intensa, confusión, letargo, alteración del sensorio y rigidez de cuello. Por lo común, la enfermedad evoluciona a lo largo de 1 o 2 semanas, una evolución más prolongada que en la meningitis bacteriana. La afectación meníngea es intensa en la base del cerebro, y por ello signos frecuentes son las paresias de pares craneales (los nervios ópticos en particular), y la afectación de arteriales cerebrales puede ocasionar isquemia focal. La evolución final es hacia el coma, con hidrocefalia e hipertensión intracraneal.

La punción lumbar es la base para el diagnóstico. En general, el examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) revela cifras elevadas de leucocitos (hasta 1 000/μL), por lo general con predominio de linfocitos, pero en ocasiones con predominio de neutrófilos en etapas iniciales; contenido de proteínas de 1 a 8 g/L (100 a 800 mg/100 mL), y concentraciones bajas de glucosa. Sin embargo, cualesquiera de estos tres parámetros puede encontrarse en cifras normales. Pocas veces se observan AFB en el frotis directo del sedimento del LCR, pero las punciones lumbares repetidas incrementan los resultados. El cultivo de LCR es diagnóstico hasta en 80% de los casos y es aún el método ideal para el diagnóstico. La amplificación de ácido nucleico automática en tiempo real (la prueba MTB/RIF) tiene una sensibilidad de hasta 80% y es la opción diagnóstica inicial de elección. El tratamiento debe iniciarse de inmediato al recibir el resultado de MTB/RIF. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico de TB y requiere mayor estudio diagnóstico. Los estudios de imagen (CT y MRI) pueden mostrar hidrocefalia con reforzamiento anormal de las cisternas basales o del epéndimo. Si no se establece el diagnóstico, la meningitis tuberculosa es letal. Responde a la quimioterapia antibiótica; sin embargo, se documentan secuelas neurológicas hasta en 25% de los casos tratados, en la mayor parte de los cuales hubo retraso en el diagnóstico. Los estudios clínicos han demostrado que los pacientes que reciben glucocorticoides de forma simultánea con los antituberculosos pueden experimentar una resolución más rápida de las anomalías del LCR y de la hipertensión intracraneal, lo que genera menores tasas de mortalidad o de discapacidad grave y recaída. En un estudio, la administración de dexametasona mejoró de manera significativa la posibilidad de supervivencia en personas >14 años de edad, pero no redujo la frecuencia de secuelas neurológicas. El esquema de dexametasona era 1) 0.4 mg/kg IV al día con reducción de 0.1 mg/kg a la semana hasta la cuarta semana, en la que se administraba 0.1 mg/kg al día; seguido de 2) 4 mg/día VO con reducción en 1 mg por semana hasta la cuarta semana, en la que se administraba 1 mg al día. Ahora, la OMS recomienda usar el tratamiento glucocorticoide adyuvante, reducido en forma gradual durante 6-8 semanas, en la TB del sistema nervioso central.

El tuberculoma es una forma poco frecuente de la TB del SNC, que consiste en la formación de una o más lesiones ocupantes de espacio, las cuales suelen manifestarse por convulsiones y signos neurológicos focales. La CT o la MRI muestran lesiones anulares con refuerzo del contraste, pero para confirmar el diagnóstico es necesaria la biopsia.

Tuberculosis gastrointestinal Es poco común y constituye 3.5% de los casos extrapulmonares de TB en Estados Unidos. Participan varios mecanismos fisiopatológicos: deglución del esputo con diseminación directa, diseminación hematógena (sobre todo en regiones subdesarrolladas) por consumo de leche de vacas enfermas de TB bovina. Puede afectarse cualquier porción del tubo digestivo, pero el íleon terminal y el ciego son los sitios afectados con mayor frecuencia. Manifestaciones comunes al momento de presentación incluyen dolor abdominal (en ocasiones similar al de apendicitis aguda) y distensión, obstrucción intestinal, hematoquecia y tumoración abdominal palpable. También son comunes fiebre, pérdida de peso, anorexia y diaforesis nocturna. Con la afectación de la pared intestinal, las ulceraciones y fístulas pueden simular enfermedad de Crohn; el diagnóstico diferencial suele ser difícil. La presencia de fístulas anales obliga a descartar inmediatamente una TB rectal. Como la mayor parte de las veces es necesaria la cirugía, el diagnóstico se puede confirmar al realizar un estudio histológico y cultivar las muestras obtenidas en la cirugía.

La peritonitis tuberculosa se presenta después de una siembra directa de bacilos tuberculosos procedentes de ganglios linfáticos rotos y de los órganos intraabdominales (p. ej., TB genital en mujeres) o bien a causa de una diseminación hematógena. La peritonitis tuberculosa debe sospecharse en presencia de dolores abdominales inespecíficos, fiebre y ascitis. El diagnóstico se complica si coexiste cirrosis **(cap. 335)**. En la peritonitis tuberculosa, la paracentesis da salida a un líquido exudativo, rico en proteínas y con leucocitosis, donde abundan los linfocitos, aunque en ocasiones predominan los neutrófilos. Pocas veces se descubren AFB en los frotis y los cultivos; el cultivo de un gran volumen de líquido ascítico puede aumentar el número de casos positivos, pero muchas veces se necesita una biopsia peritoneal (la mejor manera de obtener la muestra es por laparoscopia) para confirmar el diagnóstico.

Tuberculosis pericárdica (pericarditis tuberculosa) Es causada por extensión directa desde ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares o por propagación hematógena, es una enfermedad de ancianos en países con una prevalencia baja de TB. Sin embargo, se presenta a menudo en sujetos infectados por VIH. En algunas series, las tasas de mortalidad llegan hasta 40%. El comienzo puede ser subagudo, pero también suele manifestarse de forma aguda con fiebre, dolor sordo retroesternal y frote pericárdico. En muchos casos acaba apareciendo un derrame que, en último término, puede causar los síntomas y signos cardiovasculares de un taponamiento cardiaco **(cap. 265)**. En presencia de derrame, cabe sospechar TB si el paciente pertenece a poblaciones de alto riesgo (individuos infectados con VIH, personas originarias de países con alta prevalencia); si hay evidencia de TB previa en otros órganos o si la ecocardiografía, CT o MRI muestran derrame y engrosamiento del espacio pericárdico. Puede obtenerse el diagnóstico definitivo mediante pericardiocentesis bajo guía ecocardiográfica. El líquido pericárdico se envía para estudio bioquímico, citológico y microbiológico. El derrame es de naturaleza exudativa, con cifras elevadas de linfocitos y monocitos. Es frecuente el derrame hemorrágico. Rara vez es positivo el examen directo del frotis del líquido. El cultivo de líquido pericárdico revela *M. tuberculosis* hasta en 66% de los casos, en tanto que la biopsia pericárdica tiene resultados más elevados. Concentraciones elevadas de ADA, lisozima e IFN-γ también sugieren causa tuberculosa.

Sin tratamiento, la TB pericárdica suele ser letal. Incluso con tratamiento pueden desarrollarse complicaciones, como pericarditis constrictiva crónica con engrosamiento del pericardio, fibrosis y en ocasiones calcificación pericárdica, que a veces se detecta en una radiografía de tórax. Los datos de revisiones sistemáticas y de metaanálisis muestran una tendencia hacia el beneficio con el tratamiento glucocorticoide con respecto a la muerte y la pericarditis constrictiva. Sin embargo, el estudio más grande y más reciente, el estudio IMPI, no pudo demostrar tal beneficio. De los pacientes incluidos en este estudio, 67% estaba infectado con VIH y sólo una fracción recibía tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral treatment*). Un análisis complementario entre las personas sin VIH mostró un pequeño beneficio en la mortalidad, igual que otro estudio pequeño en personas infectadas con VIH. Hoy en día, la OMS recomienda que puede usarse un régimen glucocorticoide adyuvante inicial en pacientes con pericarditis tuberculosa. Por otra parte, los lineamientos de 2016 de la American Thoracic Society (ATS), los CDC y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) sugieren no administrar glucocorticoides en forma habitual.

La miocarditis tuberculosa es un trastorno extraordinariamente raro, causado por extensión directa desde el pericardio o por diseminación linfática retrógrada desde ganglios linfáticos mediastínicos. Por lo común es mortal y se le diagnostica en la necropsia.

Tuberculosis miliar o diseminada Consiste en una diseminación hematógena de bacilos tuberculosos. En niños la causa por lo común es una infección primaria reciente, pero en los adultos puede ser secundaria tanto a una infección reciente como a la reactivación de focos diseminados antiguos. Las lesiones suelen consistir en granulomas amarillentos de 1 o 2 mm de diámetro que son similares a las semillas de mijo (de ahí el término *miliar*, acuñado por los anatomopatólogos del siglo XIX). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variadas, dependiendo de la localización predominante. En la mayor parte de los casos los primeros síntomas son fiebre, sudores nocturnos, anorexia, debilidad y pérdida de peso. A veces hay tos y otros síntomas respiratorios originados por la participación pulmonar, y también puede haber molestias abdominales. En la exploración física se encuentran hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías. En 30% de los casos el examen ocular puede descubrir tubérculos en las coroides que son patognomónicos de la TB miliar. Hay meningismo en menos de 10% de los casos.

Es necesario sospechar siempre de este proceso para diagnosticar la tuberculosis miliar. A menudo, en la radiografía de tórax (fig 173-5) se observa

Biblioteca Médica Virtual

un dibujo reticulonodular miliar (más fácilmente visible en las radiografías poco penetradas), pero en las primeras fases del proceso y en los pacientes infectados por el VIH quizá no se encuentre ninguna alteración radiográfica inicial. Otros signos radiológicos consisten en infiltrados extensos; infiltración intersticial (sobre todo en los pacientes infectados por VIH), y derrames pleurales. El frotis del esputo es negativo en la mayor parte de los casos. Puede haber varias alteraciones hemáticas, como anemia con leucopenia, linfopenia, leucocitosis por neutrófilos y reacciones leucemoides, así como policitemia. Se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada. En los pacientes con afectación hepática intensa hay concentraciones altas de fosfatasa alcalina y de otras pruebas funcionales hepáticas. La TST puede ser negativa hasta en cerca de 50% de los casos, pero durante la quimioterapia antituberculosa puede recuperarse la reactividad. Lo más probable es que el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial confirmen bacteriológicamente el diagnóstico; además, en muchos pacientes se encuentran granulomas en las muestras de biopsia del hígado o de la médula ósea. Si no se diagnostica, la TB miliar es fatal; pero con tratamiento temprano apropiado se consigue la curación. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides sea eficaz.

Una forma poco frecuente de presentarse la enfermedad en los ancianos es la *tuberculosis miliar críptica,* que tiene una evolución crónica caracterizada por febrícula intermitente, anemia y, en último término, afectación meníngea que precede a la muerte. Muy rara vez se observa también una forma septicémica aguda, la *tuberculosis miliar no reactiva,* que se debe a diseminación hematógena masiva de bacilos tuberculosos. En esta forma, que lleva pronto a la muerte, es frecuente la pancitopenia. En la necropsia se descubren múltiples lesiones necróticas pero sin la formación de granulomas ("no reactiva").

Formas extrapulmonares menos frecuentes La tuberculosis puede producir coriorretinitis, uveítis, panoftalmitis y conjuntivitis flictenular dolorosa por reacción de hipersensibilidad. La otitis tuberculosa es rara y produce hipoacusia, otorrea y perforación del tímpano. La TB nasofaríngea puede simular granulomatosis con poliangeítis. Las manifestaciones cutáneas de la TB comprenden la infección primaria debida a inoculación directa, abscesos, úlceras crónicas, escrofulodermia, lupus vulgar (una enfermedad quemante con nódulos, placas y fisuras), lesiones miliares y eritema nodoso. La mastitis tuberculosa es consecuencia de la propagación retrógrada por linfáticos, a menudo desde los ganglios axilares. La TB suprarrenal es un signo de enfermedad avanzada que provoca síntomas de insuficiencia suprarrenal. Por último, la TB congénita consiste en la infección del feto por el paso de los bacilos tuberculosos a través de la placenta o por la deglución de líquido amniótico contaminado. Es una enfermedad rara que afecta al hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y otros órganos.

Complicaciones postuberculosas La TB puede causar daño pulmonar persistente en pacientes cuya infección se consideraba curada, según el cuadro clínico. La disfunción pulmonar crónica, las bronquiectasias, los aspergilomas y la aspergilosis pulmonar crónica (CPA, *chronic pulmonary aspergillosis*) se relacionan con la TB. La CPA se manifiesta como un aspergiloma simple (bola micótica) o como aspergilosis cavitaria crónica. Los estudios iniciales revelaron que, sobre todo en presencia de grandes cavidades residuales, *Aspergillus fumigatus* puede colonizar la lesión y producir síntomas como daño respiratorio, hemoptisis, fatiga persistente y pérdida de peso, lo que a menudo conduce al diagnóstico erróneo de recurrencia tuberculosa. La detección de precipitinas de *Aspergillus* (IgG) en la sangre sugiere CPA, al igual que las alteraciones radiográficas, como engrosamiento de las paredes de las cavidades o la presencia de una bola micótica dentro de la cavidad. El tratamiento es difícil. Los estudios preliminares recientes sobre el uso de itraconazol durante ≥6 meses indican mejoría o estabilización en 60-75% de las manifestaciones radiológicas y clínicas. La extirpación quirúrgica de las lesiones es riesgosa, salvo en el aspergiloma.

TB relacionada con VIH **(Cap. 197)** La TB es una de las enfermedades más frecuentes entre las personas infectadas con VIH en todo el mundo y una de las causas principales de muerte en esa población; en particular, se calcula que produce el 20-25% de todas las muertes relacionadas con VIH (cerca de 390 000 muertes por año). En ciertas zonas urbanas de algunos países africanos, la tasa de infección por VIH entre los pacientes con TB llega al 70 u 80%. Una persona con TST positiva que contrae la infección por VIH tiene un riesgo anual de 3 a 13% de desarrollar TB activa, el riesgo exacto depende del grado de inmunosupresión cuando inicia la observación. La infección tuberculosa nueva adquirida por una persona con VIH puede evolucionar a enfermedad activa en cuestión de semanas, en lugar de meses o años. La TB puede presentarse en cualquier etapa de la infección por VIH y su forma de presentación varía según la etapa. Cuando sólo hay compromiso parcial de la CMI, la TB pulmonar se manifiesta de manera típica (figs. 173-6 y 173-7), con infiltrados lobulares superiores y cavitación, sin linfadenopatía significativa ni derrame pleural. En las etapas avanzadas de la infección por VIH, cuando la cifra de linfocitos T CD4+ es <200/μL, es más frecuente un patrón semejante a TB primaria con infiltrados intersticiales difusos y sutiles, poca o ninguna cavitación, derrame pleural y linfadenopatía intratorácica. Sin embargo, estas formas son cada vez menos frecuentes por el uso difundido del tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral treatment*). En general, es menos frecuente que los frotis de esputo sean positivos entre los pacientes con TB e infección por VIH que entre los no infectados por el virus; por tanto, el diagnóstico de TB puede ser difícil, sobre todo en vista de los diversos trastornos pulmonares relacionados con VIH que simulan TB. La TB extrapulmonar es frecuente entre las personas infectadas con VIH. En varias series, la TB extrapulmonar, sola o relacionada con la enfermedad pulmonar, se documentó en 40 a 60% de todas las personas infectadas también con VIH. Las formas más frecuentes son linfática, diseminada, pleural y pericárdica. También son frecuentes la micobacteriemia y la meningitis, sobre todo en la enfermedad avanzada por VIH. El diagnóstico de TB en pacientes infectados con VIH puede ser complicado, no sólo por la mayor frecuencia de resultados negativos en el frotis de esputo (hasta 40% en los casos pulmonares demostrados por cultivo), sino también por los signos radiográficos atípicos, la falta de formación de un granuloma típico en las etapas avanzadas y por la TST negativa. La prueba MTB/RIF es la herramienta diagnóstica inicial de elección y el tratamiento debe iniciarse con base en un resultado positivo porque el retraso terapéutico puede ser letal. Un resultado negativo en MTB/RIF no descarta el diagnóstico de TB y el cultivo se mantiene como la prueba de referencia. El cultivo se mantiene como el estándar de referencia. La valoración reciente de una prueba basada en la detección del antígeno lipoarabinomanano micobacteriano en la orina ha tenido resultados favorables para ayudar a la detección de TB en personas con VIH (véase "Otras técnicas diagnósticas", más adelante).

La administración de ART se relaciona con exacerbaciones de síntomas y signos sistémicos (linfadenopatía) o respiratorios, y de las manifestaciones de laboratorio o radiográficas de TB (llamado *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* [IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*]) o *enfermedad por reconstitución inmunitaria TB* (TB-IRD) en cerca de 10% de los pacientes con TB y VIH. Por lo general, el IRIS se desarrolla 1 a 3 meses después de iniciar el ART, es más frecuente entre pacientes con inmunosupresión avanzada y TB extrapulmonar. El "IRIS revelador" también puede desarrollarse al iniciar el ART en pacientes con TB subclínica no diagnosticada. Mientras más pronto se inicie el ART y más baja sea la cifra de linfocitos T CD4+, mayor será el riesgo de IRIS. La muerte por IRIS es infrecuente, ocurre sobre todo en pacientes con un riesgo elevado de mortalidad preexistente. La patogenia supuesta del IRIS consiste en una respuesta inmunitaria inducida por antígenos liberados cuando los bacilos mueren durante el tratamiento efectivo acompañado de una mejoría temporal en la función inmunitaria. No hay una prueba diagnóstica para el IRIS, su confirmación depende mucho de las definiciones de casos que incorporan datos clínicos y de laboratorio; se han sugerido diversas definiciones de caso. La mayor prioridad es el tratamiento de un posible caso de IRIS para asegurar que el síndrome clínico no representa una falla del tratamiento antituberculoso o el desarrollo de otra infección. Las reacciones paradójicas leves pueden tratarse con medidas sintomáticas y no agravan los resultados del tratamiento para TB. Sin embargo, el IRIS puede causar complicaciones neurológicas graves o la muerte en pacientes con TB del sistema nervioso central. Por tanto, el ART no debe iniciarse durante las primeras 8 semanas del tratamiento para TB en pacientes con meningitis tuberculosa. Los glucocorticoides se han usado para las reacciones más graves y un curso de 4 semanas de prednisolona en dosis baja (1.5 mg/kg al día por 2 semanas y la mitad de esa dosis durante las 2 semanas restantes) reduce la necesidad de hospitalización y procedimientos terapéuticos, además de acelerar la resolución de los síntomas. Esto se refleja en las calificaciones de desempeño de Karnofsky, valoraciones de calidad de vida, respuesta radiográfica y concentraciones de proteína C reactiva. Es probable que la efectividad de los glucocorticoides para aliviar los síntomas de IRIS se deba a la reducción de las concentraciones de citocinas proinflamatorias, ya que estos fármacos disminuyen las cifras de IL-6, IL-10, IL-12p40, TNF-α, IFN-γ y proteína 10 inducible por IFN-γ (IP-10). Las recomendaciones para profilaxis y tratamiento de la tuberculosis en personas infectadas por VIH se describen más adelante.

Biblioteca Médica Virtual

DIAGNÓSTICO

Es esencial mantener siempre un alto índice de sospecha sobre esta enfermedad. El diagnóstico no es difícil en pacientes de alto riesgo, que presentan síntomas típicos y una radiografía torácica típica que muestra infiltrados en un lóbulo superior con cavidades (fig. 173-6). En cambio, el proceso puede pasar inadvertido en un anciano que habita en un asilo, o en un adolescente que presenta un infiltrado focal. Muchas veces el diagnóstico se sospecha cuando se encuentra una radiografía de tórax anormal en un paciente que se está valorando a causa de síntomas respiratorios. Si no hay algún otro proceso o complicación que favorezca la inmunodepresión, en la radiografía de tórax pueden encontrarse los signos característicos: infiltrados y cavitación de los lóbulos superiores (fig. 173-6). Cuanto más tiempo transcurre entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, más probable es el signo de enfermedad cavitaria. En cambio, los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, pueden tener signos "atípicos" en la radiografía de tórax, por ejemplo, infiltrados en los campos inferiores sin formación de cavidades.

Las diversas opciones para el diagnóstico de TB requieren sobre todo una red de laboratorios bien organizada con una distribución apropiada de tareas en distintos niveles del sistema de salud. En los sitios periféricos y en comunidades, las tareas principales son la detección y referencia, aparte de la valoración clínica y radiográfica. En un nivel secundario (p. ej., un hospital de distrito en una localización de alta incidencia), puede adoptarse tecnología adicional, incluido el cultivo rápido y las pruebas de susceptibilidad farmacológica que pueden realizarse mediante microscopia de AFB en sitios en los que no se han introducido aún nuevas herramientas, y tecnología de amplificación automática de ácido nucleico (prueba MTB/RIF, que también permite la detección de resistencia farmacológica) o ambos. En el tercer nivel se requiere tecnología adicional, incluidas pruebas moleculares, cultivo rápido y DST.

TECNOLOGÍA PARA AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO

Desde hace pocos años se cuenta con varios sistemas de prueba basados en la amplificación de ácido nucleico y ahora son las pruebas diagnósticas preferidas de primera línea. Estas pruebas sustituyen cada vez más a la microscopia de frotis, ya que aseguran la confirmación rápida de todos los tipos de TB. Un sistema que permite el diagnóstico rápido de TB con especificidad y sensibilidad altas (cercanas a las del cultivo líquido) es la tecnología automática de amplificación de ácido nucleico en tiempo real conocida como prueba MTB/RIF. Esta técnica permite detectar al mismo tiempo TB y resistencia a la rifampicina en <2 h; sus requerimientos de seguridad biológica y entrenamiento son mínimos. Por tanto, puede situarse en instalaciones de laboratorio no convencionales, siempre que pueda asegurarse la energía eléctrica estable e ininterrumpida. La OMS recomienda su uso en todo el mundo como prueba diagnóstica inicial en adultos y niños con sospecha de TB activa. Dada la elevada sensibilidad de la prueba, la OMS también recomienda su uso como prueba diagnóstica inicial en personas con VIH en las que se sospecha TB. De igual manera, Xpert MTB/RIF debe ser la primera prueba que se aplique al LCR de pacientes en los que se sospecha meningitis tuberculosa, así como prueba sustituta (de preferencia a la microscopia convencional, cultivo e histopatología) para algunos especímenes no respiratorios (que se obtienen por lavado gástrico, aspiración con aguja fina o biopsia pleural o de otro tipo) en pacientes en los que se sospecha TB extrapulmonar. La sensibilidad de esta prueba es del 98% entre casos positivos para AFB y alrededor de 70% entre las muestras AFB-negativas. En fecha reciente, la nueva prueba Xpert® MTB/RIF Ultra (Ultra), que usa la plataforma diagnóstica GenXpert®, fue valorada por la OMS como no inferior a la prueba Xpert MTB/RIF. En general, su sensibilidad es 5% más alta, con los mayores incrementos entre los casos negativos en el frotis y positivos en el cultivo (+17%) y entre las personas con VIH (+12%). Sin embargo, debido a su mayor sensibilidad, el nuevo cartucho Ultra también detecta bacilos no viables y por consiguiente, su especificidad es 3.2% menor que la prueba original. En esta nueva prueba, es necesario evaluar las "llamadas traza" (es decir, el "ruido" producido por la detección de bacilos no viables o fragmentos de bacilos) con base en las consideraciones de riesgo/beneficio. Por ejemplo, las llamadas traza en especímenes de pacientes infectados con VIH, niños y personas con TB extrapulmonar deben considerarse positivos verdaderos, dado el alto riesgo de morbilidad grave y muerte prematura, mientras que en otros casos ameritan pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico de TB y prevenir un tratamiento excesivo. Entre los pacientes con antecedente reciente de TB, las llamadas traza pueden ser un resultado positivo falso. La exactitud en la detección de resistencia a la rifampicina mediante Ultra es similar a la de la prueba Xpert MTB/RIF.

Otra prueba molecular introducida en fecha reciente para la detección de *M. tuberculosis* se basa en la tecnología de amplificación isotérmica mediada por asa (LAMP, *loop-mediated isothermal amplification*) independiente de la temperatura que amplifica el DNA, es relativamente fácil de usar y se interpreta mediante una presentación visual. La nueva prueba TB-LAMP (LoopampTM *M. tuberculosis* complex detection kit; Eiken Chemical Company, Japón) requiere infraestructura de laboratorio mínima y tiene pocos requerimientos de bioseguridad. Puede usarse como reemplazo para la microscopia de frotis de esputo para el diagnóstico de la TB pulmonar en el adulto y como prueba de seguimiento a la microscopia de frotis para la investigación adicional de especímenes negativos en el frotis de adultos con sospecha de TB pulmonar. La prueba TB-LAMP no debe sustituir a las pruebas moleculares rápidas que detectan TB y resistencia a la rifampicina, y su utilidad en personas con VIH en las que se sospecha TB aún no está clara.

EXAMEN MICROSCÓPICO DE LOS AFB

Muchas veces el diagnóstico se plantea por vez primera ante el dato de AFB en un frotis realizado con una muestra de esputo o de tejido (p. ej., la biopsia de un ganglio linfático) obtenido con fines diagnósticos. Aunque es rápida y poco costosa, la microscopia en busca de AFB tiene baja sensibilidad (40 a 60%) en casos de TB pulmonar confirmados por cultivo. A pesar de todo, el método tradicional (estudio microscópico de muestras teñidas con los colorantes de Ziehl-Neelsen de fucsina básica) sigue siendo satisfactorio, aunque es lento. Los laboratorios más modernos procesan grandes cantidades de muestras diagnósticas, utilizan tinción con auramina-rodamina y microscopia de fluorescencia; esta técnica es más sensible que el método de Ziehl-Neelsen. Sin embargo, es costosa porque requiere fuentes lumínicas de vapor de mercurio de costo elevado y un cuarto oscuro. Ahora, la OMS recomienda microscopios de fluorescencia menos costosos con diodos emisores de luz (LED) como el microscopio de elección. Son tanto o más sensibles que los microscopios de fluorescencia habituales. Como resultado, los microscopios ópticos convencionales y de fluorescencia se han sustituido con esta tecnología más reciente, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Para pacientes con sospecha de TB pulmonar, se recomienda enviar al laboratorio una o dos muestras de esputo, de preferencia recolectadas temprano en la mañana, para frotis de AFB y cultivo de micobacterias. Si se obtiene tejido, es crucial que la parte destinada al cultivo no se coloque en formaldehído. El uso de microscopia AFB para examinar orina o líquido de lavado gástrico se limita por la presencia de micobacterias comensales que pueden generar resultados positivos falsos.

CULTIVO MICOBACTERIANO

El diagnóstico definitivo depende del aislamiento e identificación de *M. tuberculosis* en una muestra clínica o la identificación de secuencias específicas del DNA en una prueba con amplificación de ácido nucleico. La OMS recomienda los sistemas comerciales de cultivo líquido, como el tubo indicador de crecimiento micobacteriano (MGIT, *mycobacterial growth indicator tube*) (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) como el estándar de referencia para el cultivo. El sistema MGIT utiliza una tecnología usada a menudo, el tubo indicador de crecimiento micobacteriano que emplea un compuesto fluorescente sensible a la presencia de oxígeno disuelto en el medio líquido. La aparición de fluorescencia detectada por tecnología fluorométrica indica crecimiento activo de micobacterias. Por lo general, los cultivos en MGIT se vuelven positivos después de un periodo de 10 días a 2-3 semanas; los tubos se leen cada semana hasta la octava semana de incubación antes de declarar el resultado como negativo. Las muestras pueden inocularse en huevo o medio de agar (p. ej., Löwenstein-Jensen o Middlebrook 7H10 o 7H11) e incubado a 37 °C (bajo CO_2 al 5% para el medio de Middlebrook). Como la mayoría de las especies de micobacterias, incluida *M. tuberculosis*, tiene crecimiento lento, se requieren 4 a 8 semanas para detectar crecimiento. Aunque *M. tuberculosis* puede identificarse con base en el tiempo de crecimiento y pigmentación y morfología de las colonias, se han usado diversas pruebas bioquímicas para determinar la especie de los aislados micobacterianos. En los laboratorios modernos bien equipados, el cultivo en líquido para aislamiento e identificación de especies mediante métodos moleculares o cromatografía en líquidos de alta presión de ácidos micólicos sustituyeron al aislamiento en medio sólido e identificación por pruebas bioquímicas. La prueba de flujo lateral inmunocromatográfico rápido basada en la detección del antígeno MTP64 tiene un costo bajo y también puede usarse para identificación de especies del complejo *M. tuberculosis* en aislados de cultivo. Estos nuevos métodos, que también se introducen en países con bajos ingresos, reducen el tiempo necesario para la confirmación bacteriológica de TB a 2 o 3 semanas.

Biblioteca Médica Virtual

PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD FARMACOLÓGICA

La OMS considera la DST universal como el estándar de atención actual para todos los pacientes con TB y debe consistir en DST al menos a rifampicina para todos los aislados iniciales de *M. tuberculosis*, ya que la resistencia a la rifampicina es un excelente sustituto para la MDR-TB. La prueba de susceptibilidad es muy importante, sobre todo si se identifican una o más causas de riesgo para resistencia farmacológica, si el paciente no responde al tratamiento inicial o si recae después de completar el tratamiento (véase adelante "Falla terapéutica y recidiva"). Además, la prueba de susceptibilidad ampliada para los fármacos antituberculosos de segunda línea (en particular las fluoroquinolonas y los fármacos inyectables) es obligatoria cuando se encuentra MDR-TB para guiar la selección de los regímenes terapéuticos apropiados. La prueba de susceptibilidad puede realizarse de manera directa (con la muestra clínica) o indirecta (con cultivos micobacterianos) en medio sólido o líquido. Los resultados se obtienen en poco tiempo por prueba de susceptibilidad directa en medio líquido, con un tiempo promedio de reporte de tres semanas. Con la prueba indirecta en medio sólido, es posible que no se tengan resultados por ≥8 semanas. Ya se desarrollaron métodos genotípicos muy confiables para la identificación rápida de mutaciones genéticas en regiones génicas relacionadas con la resistencia a rifampicina (como las de *rpo*B) e isoniazida (como las de *kat*G e *inh*A) y se implementan para la detección de pacientes con alto riesgo de TB resistente a fármacos. Aparte de la prueba MTB/RIF, que como se mencionó antes, detecta la resistencia a rifampicina, las más usuales son las pruebas con sondas de línea molecular. Aparte de las pruebas Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra que, como ya se mencionó, detectan la resistencia a la rifampicina, las pruebas más usuales son las de sonda de línea molecular. Después de la extracción de DNA de los aislados de *M. tuberculosis* o de muestras clínicas, las regiones de los genes de resistencia se amplifican mediante PCR, se etiquetan y los híbridos de los productos de PCR con la sonda se detectan mediante colorimetría. Esta prueba revela la presencia de *M. tuberculosis* y de mutaciones en las regiones génicas de resistencia. Dada la rapidez y exactitud de las pruebas con sonda de línea disponibles en el comercio, la OMS recomienda que se utilicen (en lugar de las pruebas basadas en cultivo fenotípico) para detectar resistencia a la isoniazida y la rifampicina cuando los pacientes tienen especímenes positivos en frotis de esputo o un aislado en cultivo de *M. tuberculosis*. Estas recomendaciones no eliminan la necesidad de pruebas convencionales basadas en cultivos para identificar la resistencia a otros fármacos y para vigilar el surgimiento de resistencia farmacológica adicional. Se desarrolló una estrategia similar para los fármacos antituberculosis de segunda línea, como las fluoroquinolonas y los compuestos inyectables kanamicina, amikacina y capreomicina. Por tanto, ahora la OMS recomienda las pruebas de sonda lineal de segunda opción (en lugar de la DST basada en cultivo fenotípico) como la investigación inicial para la detección rápida de resistencia a las fluoroquinolonas o los fármacos inyectables de segunda línea en aislados de pacientes con RR-TB o MDR-TB confirmada. Como con las pruebas de sonda lineal de primera opción, estas recomendaciones no eliminan la necesidad de pruebas convencionales de cultivo fenotípico para identificar la resistencia a otros fármacos y vigilar el surgimiento de resistencia adicional. Por último, unos cuantos métodos no comerciales de bajo costo para cultivo y pruebas de susceptibilidad farmacológica (p. ej., susceptibilidad farmacológica observada al microscopio o MODS [*microscopically observed drug susceptibility]* pruebas de nitrato reductasa y pruebas con indicador colorimétrico por redox) pueden ser útiles en instituciones con recursos limitados. Su empleo se limita a los laboratorios nacionales de referencia, con efectividad comprobada y control de calidad externo adecuado, como una solución provisional mientras se introduce la tecnología genotípica o de cultivo en líquido.

TÉCNICAS RADIOGRÁFICAS

La CXR es una técnica de imagen rápida que se ha usado siempre como método primario para detectar TB pulmonar; su sensibilidad es alta, pero su especificidad es baja. Aunque la TB a menudo se presenta con patrones típicos muy sugestivos de la enfermedad, algunas anormalidades observadas en la TB también se encuentran en varios trastornos pulmonares más. Como se señaló anteriormente, la TB pulmonar se sospecha al principio por los signos anormales visibles en la radiografía de tórax de un paciente que presenta síntomas respiratorios. La presencia de lesiones sugestivas de TB obliga a realizar pruebas bacteriológicas en todos los casos, sin excepción. El cuadro "clásico" es el de enfermedad de lóbulo superior con infiltrados y cavidades (fig. 173-6), pero puede detectarse prácticamente cualquier imagen radiográfica que va desde la de una radiografía normal, la de un nódulo pulmonar solitario, hasta infiltrados alveolares difusos en un sujeto con síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto. En la época actual en que abundan los casos de VIH/SIDA, ninguna imagen radiográfica se puede considerar como patognomónica, aunque la CXR ayuda a diagnosticar o a descartar la TB antes de iniciar el tratamiento de la infección latente. La CXR también es útil como prueba de detección que se usa antes de las pruebas moleculares rápidas (Xpert MTB/RIF y pruebas de sonda lineal) para mejorar su valor predictivo. La tecnología de CXR digital, que permite presentar imágenes en un formato digital en una pantalla de computadora en lugar de una placa radiográfica, ofrece varias ventajas: el tiempo del procedimiento se reduce, los costos de procesamiento son menores, la imagen es de mejor calidad y hace posible la asistencia por telemedicina, incluida la detección e interpretación asistida por computadora de los hallazgos. Sin embargo, una revisión sistemática reciente de los estudios con software de detección asistida por computadora que analiza las imágenes digitales para detectar anormalidades compatibles con TB concluyó que la exactitud diagnóstica de esta tecnología todavía es limitada.

La CT (fig. 173-7) puede ser útil en la interpretación de datos dudosos en la radiografía torácica simple y puede ser de utilidad en el diagnóstico de algunas formas de TB extrapulmonar (por ejemplo, enfermedad de Pott [fig. 173-10]). Un estudio reciente mostró la capacidad de la tomografía por emisión de positrones combinada con la CT para la detección de enfermedad subclínica que podría evolucionar a la TB manifiesta en personas con VIH. La MRI es útil en el diagnóstico de TB intracraneal.

OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Cuando se sospecha TB pulmonar pueden emplearse otras técnicas diagnósticas. La nebulización ultrasónica de una solución salina hipertónica que es inhalada por el paciente favorece la expectoración de los pacientes que no expectoran espontáneamente. A menudo, los pacientes con signos radiográficos anormales compatibles con otras enfermedades (p. ej., carcinoma broncógeno) deben someterse a una broncoscopia de fibra óptica (fibrobroncoscopia) acompañada de cepillado bronquial y endobronquial o de una biopsia transbronquial de la lesión sospechosa. También puede efectuarse el lavado broncoalveolar del segmento pulmonar donde se encuentra la lesión. En todos los casos resulta esencial enviar las muestras para buscar los AFB en los frotis, cultivar las micobacterias y realizar pruebas moleculares con el estudio MTB/RIF. Para diagnosticar la TB pulmonar en los niños, que a menudo no expectoran, muchas veces se recurre a obtener muestras del lavado gástrico extraído por la mañana, de donde pueden obtenerse cultivos positivos y resultados del estudio MTB/RIF.

Las técnicas diagnósticas invasivas están indicadas en los pacientes con presunta TB extrapulmonar. Además de tomar muestras de los sitios afectados (p. ej., LCR en la meningitis tuberculosa, líquido pleural y biopsia pleural en las formas de TB pleural), muchos casos de TB diseminada (miliar) se diagnostican mediante biopsia y cultivo hístico del hígado y de la médula ósea, en particular en los pacientes infectados por el VIH, en quienes también se observa un gran número de hemocultivos positivos. En algunos casos, los cultivos o resultados del estudio MTB/RIF serán negativos, y el diagnóstico de TB deberá apoyarse en pruebas epidemiológicas firmes (p. ej., el antecedente de un contacto cercano con un paciente contagioso) y una respuesta al tratamiento clínica y radiográfica consistente. En Estados Unidos y otros países industrializados, donde la incidencia de TB es baja, algunos pacientes con pocos signos radiográficos y un esputo AFB-positivo están infectados por micobacterias no tuberculosas, en especial por el complejo de *M. avium* (MAC, M. avium *complex*) o por *M. kansasii* **(cap. 175)**. Los factores que apoyan el diagnóstico de un proceso debido a micobacterias no tuberculosas son la ausencia de factores de riesgo para la TB y una enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente.

Los pacientes con TB vinculada al VIH plantean varios problemas diagnósticos (véase adelante "Tuberculosis asociada a VIH"). Es más, los pacientes infectados por el VIH con AFB y cultivo del esputo positivos pueden tener una radiografía de tórax normal. La prueba MTB/RIF es la herramienta diagnóstica preferida en esta población de pacientes por su sencillez de uso y su sensibilidad en casi 60-70% entre casos negativos en AFB, pero con cultivos positivos, y de 97-98% entre los casos positivos para AFB. Con el advenimiento de ART, ha disminuido mucho la frecuencia de enfermedad por complejo de *M. avium* diseminada, que pueda confundirse con TB. Una prueba basada en la detección del antígeno lipoarabinomanano micobacteriano en la orina surgió como una posible prueba útil en el punto de atención para TB en personas infectadas con VIH y cifras bajas de linfocitos T CD4+. La prueba de lipoarabinomanano urinario por flujo lateral puede realizarse en forma manual y leerse a simple vista. Después

Biblioteca Médica Virtual

de una revisión sistemática de la evidencia, la OMS recomienda usar esta prueba para ayudar al diagnóstico de TB en adultos con VIH que tengan signos y síntomas de TB y una cifra de linfocitos T CD4+ ≤100 células/μL o en pacientes con VIH graves, al margen de la cifra de linfocitos T CD4+ o con una cifra desconocida. La OMS también recomienda que mientras se espera información sobre los avances de pruebas tecnológicas prometedoras recientes, no debe usarse esta prueba para el diagnóstico de TB ni como prueba de detección de TB en ninguna otra clase de pacientes.

PRUEBAS SEROLÓGICAS Y OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA TUBERCULOSIS ACTIVA

Varias pruebas serológicas que se basan en la detección de anticuerpos contra diversos antígenos micobacterianos fueron valoradas con cuidado por la OMS y no se consideraron útiles como auxiliares diagnósticos por su sensibilidad y especificidad bajas, y su escasa reproducibilidad. Después de una valoración rigurosa de las pruebas, la OMS emitió una recomendación "negativa" en 2011 para evitar el abuso de ellas en el sector privado de muchos países con recursos limitados. Se encuentran en investigación varios métodos dirigidos a la detección de antígenos micobacterianos en muestras diagnósticas, pero a la fecha se ven limitados por su baja sensibilidad. La medición de las concentraciones de ADA e IFN-γ en líquido pleural pueden ser útiles como pruebas complementarias en el diagnóstico de TB pleural; la utilidad de esta prueba para el diagnóstico de otras formas de TB extrapulmonar es poco clara (p. ej., pericárdica, peritoneal, meníngea).

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN LATENTE POR *M. TUBERCULOSIS*

Hoy en día existen dos pruebas para la identificación de personas con LTBI: la TST y las IGRA. Las dos tienen limitaciones, sobre todo en situaciones o poblaciones con alta prevalencia de TB y VIH.

Prueba cutánea de tuberculina En 1891, Robert Koch descubrió que los componentes de *M. tuberculosis* en un medio de cultivo concentrado (que más tarde se denominó "tuberculina antigua") eran capaces de desencadenar una reacción cutánea cuando se inyectaban por vía subcutánea a pacientes con TB. En 1932, Seibert y Munday purificaron este producto por precipitación con sulfato de amonio para producir una fracción de proteínas activas conocida como *derivado proteínico purificado de tuberculina* (PPD, *purified protein derivative*). En 1941, Seibert y Glenn desarrollaron el PPD-S, que se eligió como estándar internacional. Más tarde, la OMS y el UNICEF patrocinaron la producción a gran escala de un lote maestro de PPD (RT23) y estuvo disponible para uso general. La mayor limitación del PPD es su falta de especificidad para las especies micobacterianas, que se debe a la gran cantidad de proteínas en este producto que se conservan en gran medida en las varias especies incluidas. Además, la utilidad del PPD se ve limitada por la subjetividad de la interpretación de la reacción cutánea, por el deterioro del producto y por variaciones entre uno y otro lotes.

La prueba cutánea con tuberculina PPD (TST, *test with tuberculin*) es la más usual para la detección de LTBI. Es probable que mida la respuesta a una estimulación antigénica de los linfocitos T residentes en la piel, más que una respuesta de los linfocitos T de memoria recirculantes. La prueba tiene valor limitado para el diagnóstico de TB activa por su sensibilidad y especificidad relativamente bajas, así como su incapacidad para discriminar entre LTBI y la enfermedad activa. Las reacciones negativas falsas son frecuentes en pacientes inmunodeprimidos y en los que tienen TB abrumadora. Las reacciones positivas falsas pueden ser resultado de infecciones con micobacterias no tuberculosas **(cap. 175)** y de la vacunación con BCG. La TST repetida puede producir reacciones grandes por refuerzo o conversión verdadera. El "fenómeno de refuerzo" es una conversión falsa de la TST causada por el refuerzo de la reactividad de la TST subsiguiente 1 a 5 semanas después de la prueba inicial. Es difícil distinguir entre el refuerzo y la conversión verdadera, pero es importante hacerlo, con base en consideraciones clínicas y epidemiológicas. Por ejemplo, es probable la conversión verdadera después de la vacunación con BCG en una persona con TST negativa previa o en un contacto cercano de un paciente infeccioso.

Análisis de liberación de IFN-γ Se encuentran disponibles de manera comercial dos análisis *in vitro* que miden la liberación de IFN-γ por los linfocitos T en respuesta a la estimulación con antígenos específicos para TB, ESAT-6 y CFP-10, se introdujeron a principios de la década de 2000. T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido) es un análisis de inmunotransferencia enzimática (ELISpot) y QuantiFERON-TB Gold® (Qiagen, GMBH, Hilden, Alemania) es un enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) que se realiza en sangre entera para la medición de IFN-γ. El método llamado QuantiFERON-TB Gold In Tube, que facilita la obtención de sangre y la incubación inicial, también contiene otro antígeno específico, TB7.7. Es probable que estas pruebas midan la respuesta de los linfocitos T de memoria circulantes, parte normal de un reservorio en el bazo, médula ósea y ganglios linfáticos, ante los bacilos persistentes que producen señales antigénicas.

En instituciones o poblaciones con baja incidencia de TB y VIH, ya se informó que las pruebas de liberación de IFN-γ (IGRA) son más específicas que la TST como resultado de la reactividad cruzada por la vacunación con BCG y la sensibilización por micobacterias no tuberculosas. Sin embargo, estudios recientes sugieren que las IGRA quizá no funcionen bien en pruebas en serie (p. ej., entre los trabajadores de la salud) y que la interpretación de los resultados de la prueba dependen de los valores límite usados para definir la positividad. Las ventajas potenciales de las IGRA incluyen conveniencia logística, la necesidad de menos visitas del paciente para completar la prueba y la ausencia de mediciones subjetivas, como la induración cutánea. Sin embargo, estas pruebas requieren la extracción de sangre y su envío inmediato posterior al laboratorio. Las IGRA también requieren que la prueba sea realizada por técnicos con entrenamiento especial en un laboratorio. Estos requerimientos imponen dificultades similares a las que se enfrentan con la TST, incluidas la necesidad de una cadena fría y variaciones de un lote a otro. Debido a la mayor especificidad y otras ventajas potenciales, en general las IGRA ya sustituyeron a la TST para el diagnóstico de LTBI en instituciones de baja incidencia e ingresos elevados. Sin embargo, en sitios y grupos poblacionales con alta incidencia de TB y VIH, la evidencia del desempeño y utilidad de las IGRA es limitada y no concluyente, y las consideraciones del costo pueden limitar su uso difundido por ahora.

Se han publicado guías estadounidenses para utilizar IGRA para pruebas de LTBI. En Estados Unidos se prefiere realizar IGRA en lugar de TST en la mayoría de los sujetos mayores de 5 años que se someten a detección de LTBI. Sin embargo, en sujetos con gran riesgo de evolucionar a TB activa (como las personas infectadas por VIH), se pueden usar una u otra (o ambas) pruebas, para llevar la sensibilidad a nivel óptimo. Ante la escasez de datos sobre el método IGRA en niños, en Estados Unidos se prefiere TST, y no LTBI para niños menores de 5 años. En Canadá y algunos países europeos se recomienda seguir una estrategia bifásica para personas con positividad en TST, es decir, después de TST inicial, se practica IGRA. Sin embargo, una TST puede reforzar una respuesta de IGRA si el intervalo entre una y otra es mayor a 3 días.

En conclusión, aunque tanto la TST como las IGRA son útiles como auxiliares diagnósticos, son pruebas imperfectas para LTBI. Aunque pueden identificar a las personas con infección latente, tienen valor predictivo bajo para identificar a los individuos con el riesgo más alto de progresión hacia la enfermedad, no pueden diferenciar entre la TB activa y la LTBI, no pueden distinguir las infecciones nuevas de las reinfecciones, y su sensibilidad es baja en pacientes inmunodeprimidos.

TRATAMIENTO

Tuberculosis

Los dos objetivos del tratamiento de la tuberculosis son: 1) evitar la morbilidad y la muerte al curar a los enfermos de TB y al mismo tiempo evitar que surja resistencia a fármacos y 2) interrumpir la transmisión al lograr que los pacientes no sean infectantes. La farmacoterapia de la TB pudo iniciarse cuando se descubrió la estreptomicina, en 1943. Los ensayos clínicos con asignación al azar indicaron claramente que la administración de estreptomicina a los pacientes con TB crónica disminuía la mortalidad y en la mayor parte de los casos lograba la curación. Sin embargo, esta monoterapia iba seguida muchas veces de la aparición de resistencia a la estreptomicina y del consiguiente fracaso terapéutico. Con la introducción del ácido paraaminosalicílico (PAS, *para-aminosalicylic acid*) y la isoniazida en la práctica clínica en los comienzos del decenio de 1950, se tornó un axioma que para curar la TB se necesitaba la administración concomitante de por lo menos dos fármacos, a los cuales el microorganismo fuese susceptible. Más tarde, los primeros ensayos clínicos demostraron que era preciso un tratamiento de larga duración (es decir, de 12 a 24 meses) para evitar las recidivas.

Biblioteca Médica Virtual

Con la introducción de la rifampicina a comienzos de 1970 se inició la época de una quimioterapia eficaz de corta duración (<12 meses). El descubrimiento de que la pirazinamida, utilizada por primera vez en 1950, aumentaba la potencia de las pautas de isoniazida-rifampicina dio paso al ciclo terapéutico habitual de 6 meses con estos tres fármacos. La estreptomicina se agregó como el cuarto fármaco sobre todo para prevenir el surgimiento de resistencia farmacológica. Estos cuatro compuestos (con sustitución final de la estreptomicina por etambutol) aún forman la base del régimen terapéutico óptimo para la TB susceptible a la rifampicina. El surgimiento de TB resistente a fármacos en la década de 1990 impulsó los intentos para estandarizar la estrategia terapéutica de esta enfermedad, sobre todo con base en la opinión de expertos. Este fenómeno también estimuló la investigación y el desarrollo de nuevos antituberculosos en los últimos 15 años. En 2013 y 2014, respectivamente, la bedaquilina y delamanida, los dos primeros fármacos en desarrollarse específicamente para la TB durante casi medio siglo, recibieron la aprobación condicional de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y otras autoridades reguladoras de medicamentos. La aprobación se basó en los resultados de estudios clínicos fase 2b en los que los fármacos se agregaron al régimen de 18 a 24 meses recomendado por la OMS para MDR-TB. La bedaquilina y la delamanida se usan cada vez más para el tratamiento de la MDR-TB en condiciones específicas.

FÁRMACOS

Cuatro fármacos principales se consideran los agentes de primera línea para el tratamiento de la TB: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. El cuadro 173-2 presenta las dosis recomendadas actuales en adultos y niños. Algunos estudios han sugerido una mayor efectividad cuando isoniazida, rifampicina y pirazinamida se administran en dosis más altas; por tanto, si estos hallazgos se confirman, es probable que las dosis se revisen en el futuro. Estos fármacos se absorben bien después de la administración oral, con concentraciones séricas máximas a las 2-4 horas y eliminación casi completa en 24 horas. La isoniazida y rifampicina, dos fármacos antituberculosos importantes, se recomiendan con base en su actividad bactericida (es decir, su capacidad para reducir con rapidez el número de organismos viables y volver no infecciosos a los pacientes). Los cuatro fármacos se recomiendan por su actividad esterilizadora (o sea, su capacidad para esterilizar los tejidos afectados, medida en términos de la capacidad para prevenir recaídas) y el menor riesgo de selección de bacilos mutantes resistentes a los fármacos cuando éstos se usan en combinación. También se dispone de dos rifamicinas más, rifapentina y rifabutina. Sin embargo, tienen un grado alto de resistencia cruzada con rifampicina. Para obtener una descripción detallada de los fármacos usados para el tratamiento de TB, véase el **capítulo 176**.

Debido al menor grado de efectividad y tolerabilidad, varias clases de fármacos de segunda línea se usan sólo para el tratamiento de pacientes con TB resistente a fármacos. Estos compuestos se clasificaban antes de varias formas para facilitar una estrategia estandarizada para su uso. En la guía más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el tratamiento de MDR-TB, se agruparon en tres categorías escalonadas con el fin de diseñar regímenes más individualizados de 18 a 20 meses de duración. Los fármacos del grupo A incluyen tres clases de medicamentos orales: las fluoroquinolonas levofloxacina y moxifloxacina; la oxazolidinona linezolida; y la diarilquinolina recién introducida, la bedaquilina, que fue aprobada por la FDA a finales de 2012. Los fármacos del grupo B incluyen dos compuestos orales más: clofazimina y cicloserina (o su análogo terizidona). Los fármacos del grupo C incluyen el nitroimidazol delamanida; imipenem-cilastatina o meropenem; los aminoglucósidos inyectables amikacina y estreptomicina (esta última era antes un fármaco de primera línea, pero ahora rara vez se usa para la TB resistente a fármacos porque los niveles de resistencia mundial son altos y es más tóxica que otros fármacos de la misma clase); etionamida o protionamida y PAS. Además, los fármacos antituberculosos de primera línea etambutol y pirazinamida (ambos incluidos en el grupo C), así como las dosis altas de isoniazida (sólo para el régimen corto; véase más adelante) se usan para el tratamiento de la MDR-TB. La información sobre los fármacos usados en el tratamiento de TB resistente a fármacos (incluidas las dosis) se encuentra en el siguiente manual de la OMS: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf. La información reciente del estudio clínico fase 3 con delamanida (a la que la European Medicines Agency [EMA] otorgó la aprobación acelerada a finales de 2013) agregada a un régimen optimizado prolongado de la OMS muestra que el éxito terapéutico no es diferente al obtenido con la adición de placebo. Aún está por valorarse la utilidad a futuro de la delamanida como fármaco sustituto en el tratamiento de la MDR-TB. El nuevo esquema de clasificación excluye al aminoglucósido inyectable de segunda línea kanamicina y al polipéptido capreomicina. Ya no se recomienda la amitiozona, que se relaciona con reacciones cutáneas graves y a veces letales, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes infectados con VIH. Por último, la amoxicilina con ácido clavulánico se recomienda sólo como adjunto a los carbapenémicos.

CUADRO 173-2 Dosis recomendada[a] para el tratamiento inicial de la tuberculosis en adultos y niños

FÁRMACO	DOSIS DIARIA	
	ADULTO	PEDIÁTRICA
Isoniazida	5 mg/kg, máx. 300 mg	10 (7-15) mg/kg, máx. 300 mg
Rifampicina	10 mg/kg, máx. 600 mg	15 (10-20) mg/kg, máx. 600 mg
Pirazinamida	25 mg/kg, máx. 2 g	35 (30-40) mg/kg
Etambutol[b]	15 mg/kg	20 (15-25) mg/kg

[a] La duración del tratamiento con fármacos individuales varía según el esquema, como se detalla en el cuadro 173-3.

[b] En ciertas instituciones, la estreptomicina (15 mg/kg al día, con dosis máxima de 1 g, o 25-30 mg/kg tres veces a la semana con dosis máxima de 1.5 g) puede sustituir al etambutol en la fase inicial del tratamiento. Sin embargo, la estreptomicina casi nunca se considera ya un fármaco de primera línea.

Fuente: Con base en las recomendaciones de la American Thoracic Society, la Infectious Diseases Society of America, y los Centers for Disease Control and Prevention y de la Organización Mundial de la Salud.

REGÍMENES

Los regímenes cortos estándar se dividen en los que tienen una fase inicial o bactericida, y otra fase de continuación o fase esterilizante. En la fase inicial se destruye la mayor parte de los bacilos tuberculosos, hay resolución de los síntomas y el paciente se torna no infeccioso. La fase de continuación es necesaria para eliminar las micobacterias persistentes y evitar recidivas.

El tratamiento terapéutico más indicado contra casi todas las formas de TB en adultos y niños consiste en una fase inicial (o intensiva) con duración de 2 meses en la que se administran isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de continuación (4 meses) con el uso de isoniazida y rifampicina **(cuadro 173-3)**. Este tratamiento puede curar la TB en más de 90% de los pacientes. En los niños, es posible tratar casi todas las formas sin etambutol con seguridad, en la fase intensiva, en ausencia de infección por VIH o sospecha de resistencia a la isoniazida. El tratamiento debe administrarse todos los días durante todo el curso. Las revisiones sistemáticas demostraron que el uso de un régimen intermitente con tres tomas a la semana en la fase intensiva se relaciona con un mayor riesgo de falla terapéutica, recaída y desarrollo de resistencia farmacológica. Además, un régimen con tres tomas al día en la fase de continuación sólo se ha relacionado con mayores tasas de falla y recaída, mientras que el régimen con dos tomas a la semana en la fase de continuación aumentó el riesgo de desarrollo de resistencia farmacológica, además de las tasas de falla y recaída. Por tanto, ahora la OMS recomienda administrar a diario el tratamiento para TB en todos los casos. Aunque las guías de 2016 de la ATS, los CDC y la IDSA recomiendan la administración diaria de los fármacos, incluyen una provisión para el uso de regímenes intermitentes supervisados con tres dosis a la semana en los pacientes no infectados con VIH y con bajo riesgo de recaída (es decir, con TB pulmonar causada por organismos susceptibles a los fármacos, que al inicio del tratamiento no es cavitaria y/o con frotis del esputo negativo). Estas guías sugieren que un régimen de 4 meses consistente en isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol puede ser adecuado para el tratamiento de adultos sin VIH con frotis de esputo negativo y TB pulmonar con cultivo negativo (o sea, TB paucibacilar).

Una fase de continuación con rifapentina e isoniazida una vez a la semana es efectiva en pacientes seronegativos para VIH sin cavitación en la CXR. Sin embargo, en general este régimen debe usarse con mucha cautela. En los enfermos con TB pulmonar cavitaria y conversión tardía del cultivo de esputo (o sea, los que tienen cultivo positivo todavía a los 2 meses) debe realizarse de inmediato una prueba para TB

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 173-3 Esquemas terapéuticos antituberculosos recomendados

INDICACIÓN	FASE INICIAL		FASE DE CONTINUACIÓN	
	DURACIÓN, MESES	FÁRMACOS	DURACIÓN, MESES	FÁRMACOS
Casos nuevos con frotis o cultivo positivos	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c]
Casos nuevos con cultivo negativo	2	HRZE[a]	4	HR[a,d]
Embarazo	2	HRE[e]	7	HR
Recidivas y tratamiento por omisión (en espera de pruebas de susceptibilidad)[f]	← Ajustado según la prueba de susceptibilidad farmacológica →			
Fallas[f]	← Ajustado según la prueba de susceptibilidad farmacológica →			
Resistencia (o intolerancia) a H	Todo el curso (6)	RZEQ		
Resistencia (o intolerancia) a R	← Igual que para MDR-TB, véase abajo →			
MDR-TB (resistencia al menos a H + R)	← Véase fig. 173-4 y cuadro 173-5 →			
XDR-TB	← Véase cuadro 173-4 →			
Intolerancia a Z	2	HRE	7	HR

[a] Todos los fármacos pueden administrarse diario.

[b] Puede usarse estreptomicina en lugar de etambutol, pero ya no se considera un fármaco de primera línea.

[c] Un estudio clínico mostró que los pacientes negativos para VIH con tuberculosis pulmonar no cavitaria que tienen frotis de esputo negativos para AFB después de la fase inicial del tratamiento pueden recibir rifapentina/isoniazida una vez a la semana en la fase de continuación. Sin embargo, este régimen se usa rara vez.

[d] La American Thoracic Society, los Centers for Disease Control and Prevention y la Infectious Diseases Society of America sugieren que puede usarse una fase de continuación de 2 meses en pacientes seronegativos para VIH con TB con frotis de esputo y cultivo negativos.

[e] Es probable que el tratamiento de 6 meses con pirazinamida pueda usarse de manera segura durante el embarazo y se recomienda por la OMS y la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Si no se incluye pirazinamida en el esquema terapéutico inicial, la duración mínima del tratamiento es de 9 meses.

[f] La disponibilidad de métodos moleculares rápidos para identificar la resistencia farmacológica permite iniciar un régimen apropiado al inicio del tratamiento.

E, etambutol; H, isoniazida; MDR-TB, tuberculosis resistente a múltiples fármacos; Q, un antibiótico quinolona; R, rifampicina; OMS, Organización Mundial de la Salud; XDR-TB, tuberculosis con resistencia farmacológica extensa; Z, pirazinamida.

resistente a fármacos y hay que considerar un cambio de tratamiento. Un curso terapéutico completo no debe incluir interrupciones de más de 4 semanas. En algunos países en vías de desarrollo con capacidad limitada para asegurar la observancia terapéutica, antes se usaba un régimen en la fase de continuación con isoniazida y etambutol diarios por 6 meses. Este régimen tiene una relación clara con una tasa más alta de recaída, falla terapéutica y muerte, sobre todo entre pacientes conVIH, y la OMS ya no lo recomienda. En la última década se realizaron varios estudios que intentaron reducir la duración del tratamiento a 4 meses con el uso de fluoroquinolonas (con moxifloxacina en lugar de etambutol o isoniazida, o gatifloxacina en lugar de etambutol). El principal hallazgo fue que los regímenes más cortos (4 meses) que contienen fluoroquinolona se relacionan con tasas mucho más altas de recaída a los 18 meses que el régimen estándar de 6 meses que contiene rifampicina. Además, los estudios no mostraron una reducción de los efectos adversos con el régimen que incluía fluoroquinolona ni diferencia en las tasas de mortalidad por cualquier causa y relacionada con TB. Por tanto, no se recomienda acortar el esquema terapéutico a 4 meses mediante el uso de fluoroquinolonas. Los regímenes alternativos para pacientes con intolerancia farmacológica o reacciones adversas se listan en el cuadro 173-3. Aunque, no son comunes los efectos colaterales graves que obligan a suspender cualquiera de los fármacos de primera línea y a usar estos regímenes alternativos. Para evitar la neuropatía por isoniazida, debe agregarse piridoxina (10 a 25 mg/día) al tratamiento que se administra a personas con riesgo alto de hipovitaminosis B_6 (p. ej., alcohólicos; sujetos desnutridos; embarazadas o mujeres en periodo de lactancia; y pacientes con trastornos como insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus e infección por VIH, que también se relaciona con neuropatía).

ATENCIÓN Y APOYO AL PACIENTE

La falla en el apego terapéutico es uno de los impedimentos principales para la curación. Además, es probable que los bacilos tuberculosos que alojan los pacientes que no cumplen por completo el régimen prescrito se vuelvan resistentes a los fármacos a los que se exponen de manera irregular. El cumplimiento de éste puede verse perturbado por factores tanto del paciente como del personal de salud. Entre los primeros están la incredulidad de que la enfermedad justifica el costo de la observancia; la coexistencia de otros trastornos médicos (en particular el consumo de alcohol o de estupefacientes); la falta de una red de apoyo social y la pobreza, miedo al estigma y discriminación relacionados con la TB, ligada al desempleo y la indigencia. Entre los factores propios de los prestadores de servicios que mejoran el cumplimiento terapéutico están el apoyo, la enseñanza y el aliento brindado a los pacientes y el ofrecimiento de horarios cómodos para la atención clínica.

Existen diversas intervenciones para aumentar la probabilidad de completar el curso terapéutico de varios meses de duración. Primero, un paquete de intervenciones de apoyo social que son complementarias y no excluyentes entre sí; consisten en recursos y servicios educativos, psicológicos y materiales que permiten a las personas con TB salvar los obstáculos para cumplir con el tratamiento. Deben proporcionarse educación en la salud y asesoría sobre la gravedad de la enfermedad y sus soluciones, y sobre la importancia de la observancia terapéutica hasta la curación a todos los pacientes al inicio y durante el tratamiento para TB. El apoyo psicológico (o sea, sesiones de terapia o grupos de apoyo) puede ser muy relevante en el contexto del estigma y discriminación que a menudo afecta a las personas con TB y a sus familias. El apoyo material (p. ej., alimentos o apoyo financiero en forma de comidas, canastas de alimentos, suplementos alimentarios, cupones para alimentos, subsidios para transporte, subsidio para vivienda, incentivos de vivienda o bonos financieros) reduce los costos indirectos en los que incurren los pacientes o sus cuidadores para acceder a los servicios de salud y mitiga las consecuencias de la pérdida de ingresos derivada de la enfermedad.

Segundo, es primordial organizar los servicios de salud para cubrir las necesidades y expectativas razonables de los pacientes. Los componentes de los servicios de salud óptimos incluyen una localización geográfica adecuada, un programa que responda a las necesidades de los pacientes, canales funcionales de comunicación entre los pacientes y sus profesionales de salud (p. ej., un sistema de mensajes cortos telefónicos, capacidad para llamadas de audio/video, visitas domiciliarias o laborales) y personal dispuesto y competente para atender a personas con TB, resolver sus preocupaciones y fundamentar sobre estándares éticos sólidos la atención que proporcionan.

Tercero, es crucial ofrecer al paciente una opción adecuada para la administración del tratamiento que minimice la probabilidad de mal apego terapéutico. Por lo general, tales opciones incluyen el tratamiento autoadministrado sin supervisión, tratamiento observado directamente en persona (DOT, *directly observed therapy*) y DOT no diario (p. ej., supervisión no de cada dosis, pero sí semanal o unas cuantas veces por semana) en un sitio acordado por el paciente y el profesional de salud, con delegación de la responsabilidad supervisora a una persona

Biblioteca Médica Virtual

calificada. La supervisión directa de la observancia es crucial en vista de la falta de herramientas para predecir con exactitud la observancia con el tratamiento autoadministrado y de la importancia de la TB en la salud pública. La OMS, junto con la ATS, los CDC y la IDSA, señala que lo ideal es que todos los pacientes tengan supervisión directa del tratamiento, en particular durante la fase inicial, con apoyo social apropiado basado en una estrategia centrada en el paciente, como se describió antes. En varios países, el personal que supervisa el tratamiento casi siempre está disponible a través de programas de control de TB de los departamentos de salud pública local, a menudo incluye miembros de la comunidad aceptados por el paciente y que reciben el entrenamiento y educación apropiados de los trabajadores de salud para realizar el papel de supervisor. Está demostrado que la supervisión directa con apoyo social aumenta en forma significativa la proporción de pacientes que completan el tratamiento en todas las instituciones y reduce la probabilidad de falla terapéutica, recaída e incumplimiento. En general, se recomienda el DOT en la comunidad o en casa sobre el DOT en una institución o el tratamiento no supervisado; se recomienda el DOT administrado por proveedores legos entrenados o trabajadores de la salud sobre el DOT administrado por familiares. En fecha reciente, una comparación de tratamiento observado por video con DOT en persona mostró resultados similares. El tratamiento observado por video puede reemplazar al DOT cuando el acceso a Internet es bueno y se cuenta con tecnología de comunicación por video (p. ej., teléfonos inteligentes, tabletas, computadoras). El sistema puede ser organizado y operado en forma adecuada por profesionales de salud y pacientes. Otras herramientas digitales para la salud facilitan la vigilancia del cumplimiento, como los monitores digitales de medicamentos; estos monitores registran cuando se abre la caja del fármaco, con opciones para emitir señales audibles o un mensaje corto para recordar a los pacientes que tomen el medicamento. Estas herramientas se personalizan a las necesidades y preferencias del paciente individual y del profesional.

Además de las medidas mencionadas para favorecer la observancia, se recomienda la entrega de productos combinados en dosis fijas que reducen el número de tabletas que el paciente debe deglutir, en lugar de formulaciones separadas de los fármacos. Existen productos combinados con dosis fijas (p. ej., isoniazida/rifampicina, isoniazida/rifampicina/pirazinamida e isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol. Las combinaciones en dosis fijas aumentan la satisfacción del paciente y son muy recomendables para minimizar la probabilidad de errores en la prescripción y de desarrollo de resistencia farmacológica como resultado de la monoterapia si un fármaco está agotado o si el paciente prefiere un medicamento sobre otros. Además, estas combinaciones facilitan la gestión programática de la procuración y suministro. Antes, en algunas formulaciones de estos productos combinados, la biodisponibilidad de la rifampicina era inferior a la estándar. Las autoridades regulatorias estrictas deben asegurar que los productos combinados son de buena calidad. Sin embargo, este tipo de aseguramiento de calidad no siempre opera en los países con ingresos bajos. Los médicos que prescriben deben estar conscientes de este problema potencial.

VIGILANCIA DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y DE TOXICIDAD FARMACOLÓGICA

La valoración bacteriológica mediante sistemas de cultivo líquido comerciales (o cuando no se cuenta aún con la capacidad para el cultivo líquido, mediante microscopia del frotis) es esencial para vigilar la respuesta al tratamiento de la TB. Además, debe pesarse al paciente con regularidad y ajustar la dosis farmacológica ante cualquier cambio ponderal significativo. En los pacientes con enfermedad pulmonar debe hacerse una valoración mensual del esputo hasta que los cultivos sean negativos para permitir la detección oportuna de la falla terapéutica. Con el régimen estándar de primera línea de 6 meses, más del 80% de los pacientes tiene cultivos de esputo negativo al final del segundo mes de tratamiento. Para el final del tercer mes, el esputo de todos los pacientes debe ser negativo. En algunos casos, sobre todo aquellos con enfermedad cavitaria extensa y grandes cantidades de microorganismos, la conversión del frotis AFB puede retrasarse respecto a la conversión del cultivo. Se supone que este fenómeno se debe a la expectoración y visualización microscópica de bacilos muertos. Por tanto, conforme aumenta la capacidad, la microscopia del frotis debe abandonarse en forma gradual como herramienta de vigilancia en favor del cultivo líquido. Como se indicó antes, los pacientes con enfermedad cavitaria en los que la conversión del cultivo de esputo no se logra en 2 meses, requieren pruebas inmediatas para resistencia farmacológica. Cuando los cultivos de esputo de un paciente se mantienen positivos luego de 3 meses o más, es probable que haya la falla terapéutica y resistencia farmacológica o inobservancia del tratamiento, y las pruebas de resistencia farmacológica deben guiar la elección de la mejor alternativa terapéutica (véase más adelante). Hay que obtener una muestra de esputo al final del tratamiento para documentar la curación. Si los cultivos micobacterianos aún no están disponibles, debe realizarse la vigilancia mediante frotis de AFB a los 2, 5 y 6 meses. La vigilancia bacteriológica de los pacientes con TB extrapulmonar es más difícil y a menudo, imposible. En estos casos, la respuesta terapéutica debe valorarse con los datos clínicos y radiográficos.

La vigilancia de la respuesta al tratamiento farmacológico mediante tecnología de amplificación de ácido nucleico, como la prueba Xpert MTB/RIF, no es adecuada porque estas pruebas pueden tener resultados positivos en presencia de bacilos no viables. Tampoco se recomiendan las radiografías en serie porque los cambios radiográficos pueden retrasarse con respecto a la respuesta bacteriológica y no son muy sensibles. Después de completar el tratamiento, no se recomienda el examen de esputo ni la radiografía torácica para el seguimiento sistemático. Sin embargo, una radiografía torácica obtenida al final del tratamiento puede tener utilidad comparativa, en caso que el paciente desarrolle síntomas de TB recidivante meses o años después. Es preciso instruir a los pacientes para que acudan pronto a una valoración médica en caso que se presenten tales síntomas.

Durante el tratamiento, se vigila el posible desarrollo de efectos secundarios originados por los fármacos. La reacción secundaria más importante es la hepatitis. Los pacientes deben conocer en detalle los síntomas de la hepatitis inducida por los fármacos (p. ej., orina oscura, pérdida de apetito), y siempre que se presenten esos síntomas hay que aconsejarles interrumpir el tratamiento de inmediato y acudir a su médico. Aunque no se aconseja sistemáticamente la vigilancia bioquímica, todos los pacientes adultos deben tener unos valores basales de las pruebas funcionales hepáticas (p. ej., análisis de las aminotransferasas hepáticas y de la bilirrubina sérica). Los pacientes mayores, los que tienen antecedente de hepatopatía (especialmente hepatitis C) y los que consumen alcohol a diario deben estar vigilados de modo estricto (es decir, cada mes), con determinaciones repetidas de las aminotransferasas durante la primera fase del tratamiento. Hasta 20% de los pacientes experimenta ligeras elevaciones de la aspartato aminotransferasa (hasta el triple del límite superior normal) sin síntomas asociados ni consecuencia alguna. El tratamiento debe interrumpirse en los pacientes con síntomas de hepatitis y en los que tienen elevaciones intensas (cinco o seis veces lo normal) de la aspartato aminotransferasa, para volver a administrar los fármacos, uno a uno, después de que la función hepática se haya normalizado. Las reacciones de hipersensibilidad suelen obligar a suspender todos los fármacos y a probar nuevamente su tolerancia para descubrir al medicamento causante. Puesto que hay muchos esquemas terapéuticos, no suele ser necesario desensibilizar al paciente (aunque se puede hacer). La hiperuricemia y las artralgias causadas por la pirazinamida en general se pueden tratar con ácido acetilsalicílico; sin embargo, la pirazinamida debe suspenderse si se desarrolla artritis gotosa. Los pacientes que presentan trombocitopenia autoinmunitaria secundaria al tratamiento con rifampicina no deben tomar ese fármaco en lo sucesivo. Igualmente, la presencia de neuritis óptica debida al etambutol es un signo que obliga a interrumpir definitivamente los fármacos correspondientes. Otras manifestaciones frecuentes de intolerancia a los fármacos, como el prurito y las molestias digestivas, se pueden tratar como de costumbre sin necesidad de interrumpir el tratamiento. La farmacoterapia de segunda línea para la TB resistente se acompaña de diversas reacciones farmacológicas adversas que son más frecuentes y graves que en pacientes tratados con regímenes de primera línea para TB (véase adelante). La probabilidad de interacciones entre los fármacos también es mayor cuando se usan los regímenes de segunda línea.

FRACASOS TERAPÉUTICOS Y RECIDIVAS

Como ya se ha señalado, se debe sospechar fracaso terapéutico cuando los cultivos (o los frotis de esputo cuando no se cuenta con cultivos) se mantienen positivos después de 3 meses de tratamiento. Para tratar a tales personas, es obligatorio repetir de manera urgente la prueba del aislado actual (o evaluarlo por primera vez si por alguna razón no se realizó una prueba de susceptibilidad molecular al inicio del tratamiento) a fin de conocer la susceptibilidad a los fármacos de primera línea y si se detecta resistencia a rifampicina, también la susceptibilidad a los

Biblioteca Médica Virtual

de segunda línea. La estrategia terapéutica debe comenzar con pruebas moleculares para valorar la resistencia al menos a la rifampicina e isoniazida. Como se espera que los resultados se obtengan en unos cuantos días, los cambios en el régimen deben posponerse hasta entonces. Sin embargo, si la situación clínica del paciente se deteriora de forma rápida, quizá convenga realizar un primer cambio de tratamiento. En este último caso se añade siempre, por norma, más de un fármaco al esquema que ha fracasado; de preferencia dos o tres juntos al régimen fallido; en la práctica, está indicado iniciar un régimen empírico para MDR-TB (véase "TB resistente a fármacos" más adelante). El paciente puede seguir tomando isoniazida y rifampicina junto con los nuevos fármacos hasta que se obtengan los resultados de las pruebas de sensibilidad.

En las personas que muestran recidiva después de que, al parecer, se obtuvieron buenos resultados con el tratamiento (recidivas), son menores las posibilidades de que tengan cepas farmacorresistentes, que los pacientes en que ha sido ineficaz el tratamiento. La resistencia adquirida es infrecuente entre las cepas de pacientes en los que la recaída sigue a la culminación adecuada de un régimen estándar de 6 meses. La decisión terapéutica depende de una valoración general del riesgo de resistencia farmacológica, la gravedad del caso y los resultados de las pruebas rápidas de susceptibilidad. Los individuos en quienes el tratamiento fue ineficaz o con recurrencia con una alta probabilidad de MDR-TB, deben recibir un esquema terapéutico que incluya fármacos de segunda línea con base en sus antecedentes de tratamiento antituberculoso y los perfiles de resistencia a medicamentos en esa población (cuadro 173-3). Una vez que se cuente con los resultados de los estudios de susceptibilidad a fármacos, habrá que hacer ajustes en el esquema medicamentoso con base en tales datos.

TB RESISTENTE A FÁRMACOS

Las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos individuales surgen por mutaciones puntuales espontáneas en el genoma micobacteriano que ocurren con tasas bajas, pero predecibles (10^{-7}-10^{-10} para los fármacos clave). La resistencia a la rifampicina se relaciona con mutaciones en el gen *rpoB* en 95% de los casos, la resistencia a isoniazida con mutaciones sobre todo en el gen *katG* (50-95% de los casos) y la región promotora del gen *inhA* (hasta 45%), la resistencias a pirazinamida en el gen *pncA* (hasta 98%) y al etambutol en el gen *embB* (50-65%), la resistencia a las fluoroquinolonas en los genes *gyrA-gyrB* (75-95%) y a los aminoglucósidos sobre todo en el gen *rrs* (hasta 80%); la mutación C-12T es la más frecuente en la región promotora *eis*, relacionada con resistencia a aminoglucósidos, sobre todo en países de Europa Oriental. Como no hay resistencia cruzada entre las clases de fármacos de uso frecuente, la probabilidad de que una cepa sea resistente a dos clases farmacológicas es el producto de las probabilidades de resistencia a cada clase y por tanto, es baja. El desarrollo de TB resistente a fármacos casi siempre ocurre después de la monoterapia; es decir, la falla del médico para prescribir al menos dos fármacos a los que los bacilos tuberculosos sean susceptibles; de que el paciente absorba o tome en forma adecuada el tratamiento prescrito; o de la biodisponibilidad de fármacos o preparaciones de mala calidad (p. ej., debido a la trituración de las tabletas). La TB resistente a fármacos puede ser primaria o adquirida. En la resistencia farmacológica primaria, el paciente está infectado desde el principio con una cepa resistente a fármacos. La resistencia adquirida se desarrolla en la cepa infectante durante el tratamiento. En Norteamérica, Europa Occidental, la mayor parte de Latinoamérica y estados del Golfo Pérsico, las tasas de resistencia primaria suelen ser bajas y la resistencia a la isoniazida es la más frecuente. Aunque en Estados Unidos las tasas de resistencia primaria a isoniazida se han mantenido estables en casi 7-8%, la tasa de MDR-TB primaria ha disminuido de 2.5% en 1993 a <1% desde 2000. Como se describió antes, la MDR-TB es un problema cada vez más grave en algunas regiones, sobre todo en los países de la antigua Unión Soviética y algunos países de Asia **(fig. 173-11)**. Aún más grave es la presencia de cepas MDR que también son resistentes a los fármacos de segunda línea adicionales usados en el tratamiento. Éstas incluyen cepas XDR-TB, que por definición son resistentes a cualquiera de las fluoroquinolonas y a cualquier agente inyectable de segunda línea. La creación de resistencia a fármacos puede prevenirse con el cumplimiento de los principios de tratamiento sólido: inclusión de al menos dos fárma-

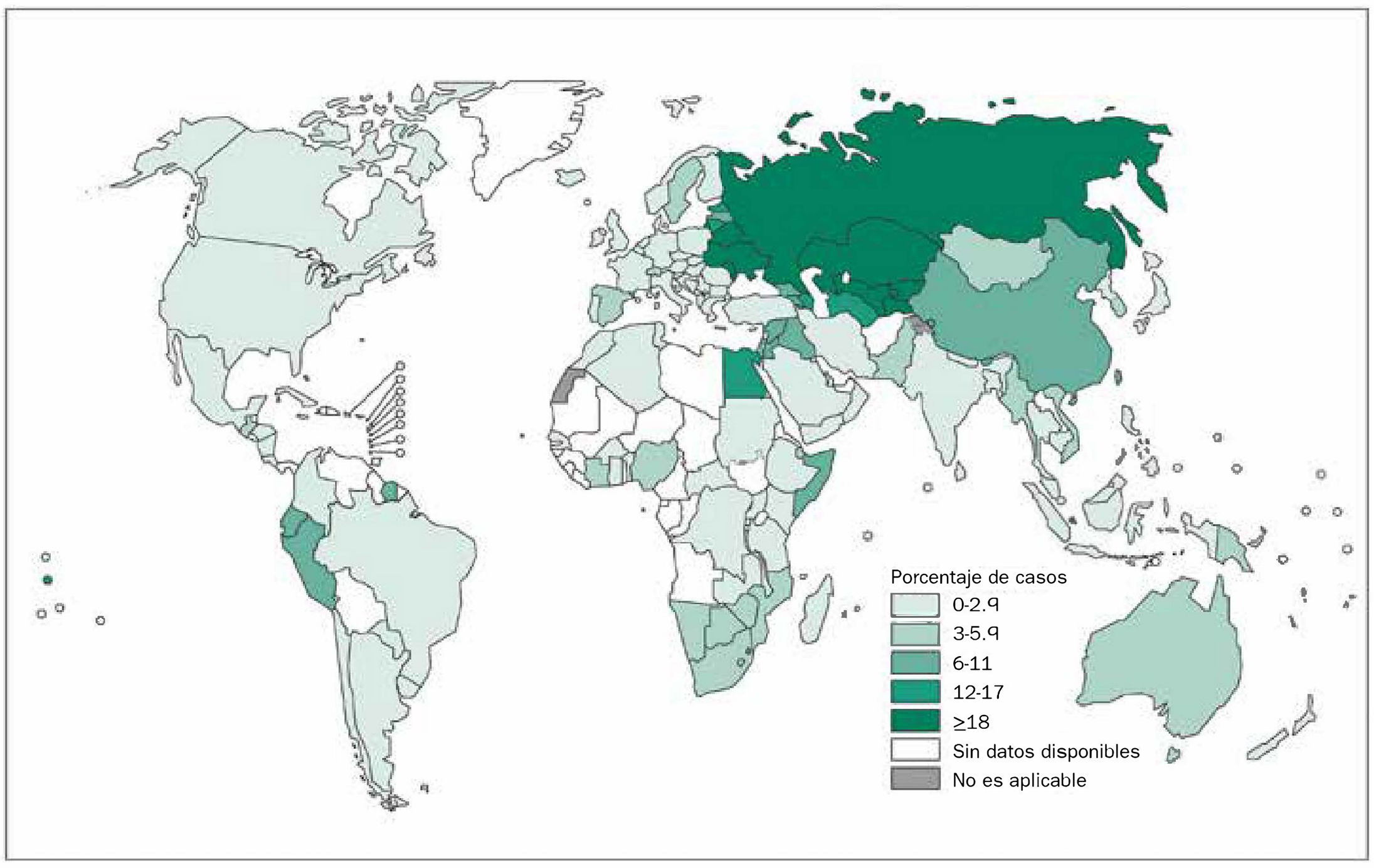


FIGURA 173-11 Porcentaje de nuevos casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos/rifampicina en todos los países encuestados por la OMS/*Global Drug Resistance Surveillance Project* durante el periodo 1994 a 2016. Las cifras se basan en el año más reciente para el que se informaron datos, lo cual varía de un país a otro. Los datos informados antes de 2002 no se muestran. *(Véase también el pie de la figura 173-2. Por cortesía del Global TB Programme, OMS; con autorización.)*

Biblioteca Médica Virtual

cos bactericidas de calidad asegurada a los que el microorganismo sea susceptible; uso de regímenes combinados efectivos; supervisión del tratamiento con apoyo al paciente y verificación de que los pacientes completen el ciclo terapéutico prescrito. El uso de productos en combinación con dosis fijas puede prevenir el uso selectivo de medicamentos y por tanto, quizá pueda proteger contra el desarrollo de resistencia farmacológica. La transmisión de cepas resistentes a fármacos puede prevenirse con la implementación de medidas para control de infección respiratoria (véase más adelante) y con la detección temprana de personas con TB activa, seguida del inicio inmediato del tratamiento con un régimen efectivo.

TB resistente a isoniazida Para el tratamiento de pacientes con enfermedad resistente a isoniazida se recomienda una combinación de rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina por 6 meses. Este régimen que contiene fluoroquinolona no debe usarse hasta que se haya descartado la resistencia a rifampicina mediante una prueba diagnóstica confiable, a fin de evitar el tratamiento inadvertido de MDR-TB con un régimen inapropiado. Lo ideal es que también se realice una prueba de laboratorio de susceptibilidad para las fluoroquinolonas y pirazinamida. Si la fluoroquinolona está contraindicada por intolerancia o resistencia, el paciente puede recibir un régimen de 6 meses de rifampicina, etambutol y pirazinamida. Es probable que la isoniazida no contribuya al resultado exitoso en estos regímenes, pero puede conservarse (también para facilitar el tratamiento con la formulación con dosis fijas de los cuatro fármacos). Es improbable que otros fármacos, como los aminoglucósidos inyectables, tengan un sitio en el tratamiento de la mayoría de los casos de TB resistentes a isoniazida. Sin embargo, pueden considerarse en presencia de resistencia adicional (p. ej., a pirazinamida o etambutol) o de intolerancia farmacológica.

RR-TB, MDR-TB y XDR-TB La MDR-TB, en la que los bacilos son resistentes (al menos) a isoniazida y rifampicina, es más difícil de tratar que la enfermedad causada por organismos susceptibles a fármacos porque estos dos bactericidas son los agentes de primera línea más potentes disponibles y porque no es infrecuente que también haya resistencia relacionada a otros fármacos de primera línea (p. ej., etambutol). El tratamiento para RR-TB y MDR-TB siempre ha sido tema de gran debate por su complejidad, larga duración, toxicidad y eficacia limitada, así como por el costo de la mayor parte de los fármacos de segunda línea y por la falta de estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo para respaldar las combinaciones. Hasta hace poco, las recomendaciones se basaban sobre todo en evidencia de baja calidad de estudios de observación y en el consenso de los expertos sobre la mejor práctica. Los avances recientes, incluida la acumulación de conjuntos de datos individuales de pacientes tratados en todo el mundo y la publicación de hallazgos de dos estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo (el estudio STREAM Etapa 1 que compara un régimen más corto de 9 meses para MDR-TB con el régimen previo de la OMS y el estudio 213 fase 3 de Otsuka 213 que compara la adición del nuevo fármaco delamanida al régimen previo optimizado de la OMS con la adición de placebo), condujo a la actualización a mediados de 2018 en la guía de la OMS para el tratamiento de MDR-TB y todos los demás casos de RR-TB en los que la resistencia a la isoniazida está ausente o se desconoce. Las recomendaciones fueron informadas sobre todo mediante un metaanálisis de los datos agrupados de los estudios más recientes.

Con base en esta revisión reciente y la revisión subsiguiente a las recomendaciones previas, ahora la OMS recomienda dos estrategias: 1) un régimen más largo de 18-20 meses de duración, consistente en una combinación óptima de fármacos orales elegidos según un enfoque racional derivado de la información más reciente; y 2) en pacientes elegibles, un régimen estandarizado más corto de 9-12 meses de duración. Aunque es probable que cualquier recomendación cambie con los nuevos datos que surjan en el futuro próximo, el régimen más largo es la opción preferida en la actualidad, ya que se administra por vía oral y tiene menor probabilidad de falla terapéutica o recaída que el régimen más corto, si se completa según lo recomendado. Sin embargo, es necesario que los pacientes estén bien informados y bajo vigilancia estrecha, ya que la intolerancia farmacológica y los efectos colaterales se mantienen como preocupaciones sustanciales y este régimen es dos veces más prolongado que el régimen corto, con un riesgo mayor consecuente de interrupción terapéutica.

Régimen largo para MDR-TB En pacientes con MDR/RR-TB, en particular aquellos cuyas cepas infectantes tienen resistencia adicional conocida o supuesta (p. ej., resistencia a fluoroquinolonas, los fármacos inyectables o ambos [XDR-TB]), o que por alguna otra razón no califican para un régimen corto (véase más adelante), se recomienda un régimen más largo. El **cuadro 173-4** muestra el agrupamiento de fármacos que recomienda la OMS hoy en día y la estrategia para diseñar un régimen más largo para niños. El nuevo régimen, compuesto en lo posible sólo por fármacos del grupo A y el grupo B, tiene diferencias importantes con los recomendados antes. Se fomenta el uso de bedaquilina y linezolida, junto con una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina), siempre que sea posible en todos los pacientes. La clofazimina y la cicloserina (grupo B) son las dos opciones preferidas para agregar a los medicamentos del grupo A. Los fármacos del grupo C pueden sustituir a los de los grupos A y B que no pueden usarse y la elección debe basarse en las pruebas de susceptibilidad farmacológica, niveles de resistencia farmacológica en la población, antecedentes de uso previo de estos fármacos en el paciente y la posible intolerancia o toxicidad. Los compuestos inyectables (p. ej., amikacina, estreptomicina y los carbapenémicos) tienen una prioridad menor; la implicación es que un régimen completamente oral es la primera elección y la opción más deseable para la mayoría de los pacientes. La kanamicina y la capreomicina se retiraron de la lista de fármacos potenciales, ambos se relacionan con mayor riesgo de falla y recaída en los regímenes más largos en los que se usaron. Se recomienda un ciclo terapéutico de al menos 18-20 meses, pero la duración depende de la respuesta del paciente. Las consideraciones importantes cuando se trata a pacientes con MDR-TB incluyen la seguridad y efectividad de la bedaquilina por más de 6 meses, que por ahora se desconocen. Cuando este fármaco se administró además de un régimen optimizado para MDR-TB durante las primeras 24 semanas, aceleró la conversión del esputo en estudios clínicos fase 2B. Tampoco está clara la duración ideal del uso de linezolida, que es muy efectiva cuando se administra durante al menos 6 meses, aunque también causa toxicidad con mucha frecuencia (p. ej., neuropatía periférica y óptica y supresión de la médula ósea). Otras consideraciones se refieren al uso de pirazinamida y de los aminoglucósidos amikacina y estreptomicina, que ahora se limita a casos con susceptibilidad comprobada a esos compuestos.

El papel de la delamanida en el tratamiento de MDR-TB aún está por valorarse, aunque como se indicó antes, los datos del estudio clínico fase 3 con este compuesto como adición al régimen más largo recomendado antes por la OMS no mostraron una tasa más alta de éxito terapéutico con respecto al régimen de fondo más placebo. Además, la evidencia sobre la seguridad y efectividad de delamanida administrada por más de 6 meses todavía está incompleta. La información sobre el uso simultáneo de delamanida y bedaquilina todavía es insuficiente para una recomendación; por tanto, es prudente limitar el uso de esta combinación a estudios clínicos o a situaciones en las que no hay otra opción disponible.

Régimen más corto para MDR-TB Los resultados del estudio STREAM Etapa 1 mostraron que, en pacientes elegibles, la eficacia del régimen estandarizado de 9 a 12 meses es similar a la del régimen recomendado antes por OMS de 18 a 24 meses. Estos hallazgos son consistentes con los datos de estudios de observación, aunque el riesgo de falla o recaída puede ser mayor que para los regímenes más prolongados que incluyen fármacos más potentes, como bedaquilina y linezolida. Por tanto, en el contexto de un programa que ya usa el régimen estandarizado más corto para MDR-TB con buenos resultados y tiene todos los fármacos disponibles y cuando es posible vigilar la toxicidad farmacológica, aún puede ofrecerse a los pacientes con MDR o RR-TB un régimen más corto estandarizado de siete fármacos para la MDR-TB que se administra por 9-12 meses. Los criterios usados para definir a los pacientes elegibles se listan en el **cuadro 173-5**. A los adultos y niños elegibles para el régimen más corto aún puede dárseles la opción de un nuevo régimen más largo, si existe un apoyo adecuado para el cumplimiento de la duración completa. Con el régimen más largo, la probabilidad de curación-recaída puede aumentarse y la administración es completamente oral. El régimen más corto recomendado consiste en 4-6 meses de amikacina (en lugar de kanamicina), moxifloxacina, clofazimina, protionamida (o etionamida), pirazinamida, isoniazida en dosis alta (10-15 mg/kg al día) y etambutol, seguidos por 5 meses de moxifloxacina, clofazimina, pirazinamida y etambutol. Como con cualquier régimen antituberculoso, el riesgo de generar resistencia adicional es alto si el régimen se usa en forma incorrecta. Además, dada la falta de evidencia, no deben hacerse variaciones al régimen más corto estandarizado mediante el reemplazo de cualquiera de los siete fárma-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 173-4 Grupos de fármacos recomendados para usar en regímenes prolongados para MDR-TB y estrategia para el diseño de un régimen más prolongado para adultos y niños

GRUPO	FÁRMACO
Grupo A: Fármacos que deben priorizarse e incluirse en todos los regímenes, a menos que no puedan usarse	Levofloxacina *o* moxifloxacina Bedaquilina Linezolida
Grupo B: Fármacos que se agregan en todos los regímenes, a menos que no puedan usarse	Clofazimina Cicloserina *o* terizidona
Grupo C: Fármacos que se usan para completar el régimen y cuando los fármacos de los grupos A y B no pueden usarse	Etambutol Delamanida Pirazinamida Imipenem-cilastatina o meropenem Amikacina (*o* estreptomicina) Etionamida *o* protionamida Ácido *p*-aminosalicílico

Fuente: Adaptado a partir de la World Health Organization, 2018.

cos (p. ej., el fármaco inyectable amikacina con bedaquilina u otros compuestos orales), excepto como parte de un estudio.

Como en las recomendaciones pasadas, debe obtenerse el consentimiento informado de los pacientes tratados con todos los regímenes para MDR-TB y se recomienda la vigilancia activa de la seguridad de los fármacos para TB. Los pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT (bedaquilina, delamanida, clofazimina y fluoroquinolonas) deben mantenerse bajo vigilancia estrecha, con electrocardiografía al inicio del tratamiento y repetida durante éste; los pacientes con intervalo QTc >500 ms o antecedente de arritmias ventriculares no deben recibir estos compuestos. Las personas que toman amikacina deben someterse a audiometría periódica para detectar cualquier pérdida auditiva en forma temprana. Los incentivos y otras formas de apoyo pueden alentar a los pacientes a no interrumpir su tratamiento.

Los pacientes con patrones complejos de MDR-TB y aquellos con XDR-TB (N.B., una definición que podría cambiar en el futuro, dadas las nuevas recomendaciones de la OMS que redujeron a los compuestos inyectables a un papel secundario en el tratamiento) tienen menos opciones terapéuticas y un peor pronóstico. Sin embargo, el nuevo régimen más largo ofrece más opciones para un régimen tolerable con efectividad y tolerancia razonables. El diseño de los regímenes para patrones complejos de MDR-TB sigue los mismos principios descritos en el cuadro 173-4, con selección de los compuestos con efectividad y tolerancia probable. Los estudios de observación mostraron que el tratamiento intensivo de los pacientes con XDR-TB, con pruebas tempranas de susceptibilidad farmacológica, que usan una combinación racional de al menos cinco fármacos efectivos, observancia estricta con tratamiento bajo observación directa, vigilancia bacteriológica mensual y apoyo intensivo al paciente, pueden aumentar la probabilidad de curación y prevención de la muerte, aparte de interrumpir la transmisión. Para personas con enfermedad localizada y reserva pulmonar suficiente, la lobectomía o la resección en cuña pueden considerarse como parte del tratamiento. Un nuevo régimen compuesto por bedaquilina, el compuesto nitroimidazol pretomanida y linezolida (BPaL) está en valoración por parte de la Global Alliance for TB Drug Development en Sudáfrica en pacientes con XDR-TB, así como en pacientes con MDR-TB que no toleran el tratamiento o que tuvieron falla terapéutica. La tasa de curación ha estado entre 85 y 90% después de un ciclo terapéutico de 6 meses. Si los resultados finales para la cohorte completa de pacientes (disponible a mediados de 2019) confirman la tasa actual de éxito, este régimen prometedor puede volverse una opción terapéutica importante en el futuro. Otro régimen que evalúa la Global Alliance está compuesto por bedaquilina, pretomanida, moxifloxacina y pirazinamida (BPaMZ). En un estudio fase 2B, los pacientes con MDR-TB tuvieron cultivos negativos luego de 8 semanas de tratamiento, tres veces más rápido que los pacientes con TB sensible a fármacos tratados con el régimen estándar. El régimen BPaMZ está en estudio para MDR-TB y para TB susceptible a fármacos con la finalidad de reducir la duración del tratamiento a 6 y 4 meses, respectivamente. Los resultados se esperan en 2021.

Como el tratamiento de la MDR-TB y otras formas complejas de MDR-TB se complica por factores sociales y médicos, lo ideal es que la atención de los pacientes graves se realice en centros especializados o en su defecto, en el contexto de programas con recursos y capacidad adecuados, incluido el apoyo comunitario. Cuando los pacientes se encuentran en condiciones estables, debe priorizarse el tratamiento y el cuidado ambulatorios en una instalación de salud descentralizada, ya que esta estrategia puede aumentar el éxito terapéutico y reducir la pérdida en el seguimiento. Sin embargo, este enfoque no debe descartar la hospitalización cuando sea necesaria. Las medidas para control de infección respiratoria deben aplicarse en todo momento. Como parte de un enfoque centrado en el paciente, los cuidados paliativos y del final de la vida deben ser una prioridad cuando se agotan todas las opciones terapéuticas recomendadas.

TB RELACIONADA CON VIH

Varios estudios observacionales y estudios con grupos testigo y asignación al azar mostraron que el tratamiento de la TB relacionada con VIH con antituberculosos y ART simultáneo se relaciona con un descenso significativo en el riesgo de muerte y fenómenos relacionados con el sida. La evidencia de estudios con grupos testigo y asignación al azar muestra que el inicio oportuno del ART durante el tratamiento antituberculoso se relaciona con una reducción de 34 a 68% en las tasas de mortalidad, con resultados buenos sobre todo en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ <50/μL. Por tanto, el objetivo principal en el tratamiento de la TB asociada con VIH es iniciar el régimen antituberculoso y de inmediato considerar el inicio o continuación del ART. Todos los pacientes con TB y VIH, cualquiera que sea su conteo de linfocitos T CD4+, son candidatos para ART y lo ideal es iniciarlo en cuanto sea posible después del diagnóstico de TB y en las primeras 8 semanas del tratamiento antituberculoso. Sin embargo, el ART debe iniciarse en las primeras 2 semanas del tratamiento para TB en cuanto la cifra de linfocitos T CD4+ sea <50/μL. En general, el tratamiento diario estándar de 6 meses tiene la misma efectividad en pacientes con o sin VIH en la TB susceptible a fármacos. Como en cualquier otro paciente con TB, no deben usarse regímenes intermitentes en personas infectadas con VIH. En cuanto a cualquier otro adulto con VIH **(cap. 197)**, el ART de primera línea para pacientes con TB debe consistir en dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) más un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI, *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor*) o un inhibidor de la integrasa. Aunque las modalidades terapéuticas para TB son similares a las de pacientes sin VIH, los efectos farmacológicos secundarios pueden ser más intensos en pacientes con VIH. Al respecto, deben hacerse tres consideraciones importantes: una mayor frecuencia de reacciones paradójicas; interacciones entre los componentes del ART y las rifamicinas; y desarrollo de resistencia a rifampicina con el tratamiento intermitente. El IRIS (exacerbación de síntomas y signos de la TB) ya se describió antes. La rifampicina, un potente inductor de enzimas del sistema citocromo P450, reduce la concentración sérica de muchos inhibidores de la proteasa de VIH y algunos NNRTI, fármacos esenciales en el ART. En tales casos, la rifabutina, que tiene mucho menor actividad enzimática, se ha usado en lugar de la rifampicina. Sin embargo, todavía se valoran los ajustes en las dosis de rifabutina y los inhibidores de la proteasa. Varios estudios clínicos encontraron que los pacientes con TB relacionada con VIH con inmunosupresión avanzada (p. ej., cifra de linfocitos T CD4+ <100/μL) tienden a la falla terapéutica y la recidiva con microorganismos resistentes a la rifampicina cuando se tratan con tratamientos "muy intermitentes" (o sea, una o dos veces a la semana) que incluyen rifampicina. Por consiguiente, se recomienda que todos los pacientes con TB infectados con VIH reciban sólo un esquema terapéutico con rifampicina si se administra a diario. Como las recomendaciones se actualizan con frecuencia se aconseja consultar los siguientes sitios: www.who.int/hiv, www. who.int/tb, www.cdc.gov/hiv y www.cdc.gov/tb

SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

Aunque los estudios clínicos comparativos de tratamiento para TB extrapulmonar son limitados, la evidencia disponible indica que la mayoría de las formas de enfermedad puede tratarse con el tratamiento de 6 meses recomendado para pacientes con enfermedad pulmonar. Para la meningitis tuberculosa, la ATS, los CDC y la IDSA recomiendan extender la fase de continuación por 7-10 meses. La OMS y la American Academy of Pediatrics recomiendan que los niños con TB ósea y ar-

Biblioteca Médica Virtual

ticular, meningitis tuberculosa o TB miliar reciban hasta 12 meses de tratamiento. La terapéutica antituberculosa puede complicarse por trastornos médicos subyacentes que ameriten consideración especial. Por lo regular, los pacientes con insuficiencia renal crónica no deben recibir aminoglucósidos, y sólo deben tratarse con etambutol si puede vigilarse la concentración sérica del fármaco. La isoniazida, rifampicina y pirazinamida pueden administrarse en las dosis usuales en la insuficiencia renal leve a moderada, pero las dosis de isoniazida y pirazinamida deben reducirse en todos los pacientes con insuficiencia renal grave, salvo los que se mantienen con hemodiálisis. Los sujetos con enfermedad hepática representan un problema especial por la hepatotoxicidad de isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Aquellos con insuficiencia hepática grave pueden tratarse con etambutol, estreptomicina y quizá otro fármaco (p. ej., una fluoroquinolona); si es necesario, la isoniazida y rifampicina pueden administrarse bajo supervisión estrecha. No debe usarse pirazinamida en pacientes con insuficiencia hepática. La silicotuberculosis amerita extensión de al menos 2 meses en el tratamiento.

El tratamiento de elección para embarazadas (cuadro 173-3) es de 9 meses con isoniazida y rifampicina complementadas con etambutol durante los primeros 2 meses. Aunque la OMS recomienda el uso habitual de pirazinamida para embarazadas, este fármaco no se recomienda en Estados Unidos porque no hay datos suficientes que documenten su inocuidad en el embarazo. La estreptomicina está contraindicada porque causa daño del VIII par craneal en el feto. El tratamiento para TB no es contraindicación para amamantar; la mayoría de los fármacos administrados se encuentran en pequeñas cantidades en la leche materna, aunque en concentraciones demasiado bajas para tener cualquier beneficio terapéutico o profiláctico para el lactante.

Los U.S. CDC Regional Training and Medical Consultation Centers (www.cdc.gov/tb/education/rtmc/) reciben consultas sobre casos de difícil tratamiento.

PREVENCIÓN

La mejor forma de evitar la TB es diagnosticar y aislar rápidamente los casos infecciosos y emprender el tratamiento apropiado hasta que los pacientes sean calificados como no infectantes (por lo común 2 a 4 semanas después de comenzar el tratamiento apropiado) y se considere que la enfermedad ya curó. Otras estrategias consisten en la vacunación con BCG y el tratamiento de la infección tuberculosa latente en los individuos muy proclives a avanzar hasta la enfermedad activa.

VACUNACIÓN CON BCG

La BCG se obtuvo de una cepa atenuada de *M. bovis* y se administró por primera vez al ser humano en 1921. En todo el mundo se dispone de diversas vacunas BCG; todas se derivan de la cepa original, pero las vacunas varían en eficacia, que va desde 80% hasta prácticamente cero en estudios clínicos con asignación al azar y comparados con placebo. En los recientes estudios observacionales (estudios de casos y grupos testigo, de cohortes históricas y transversales) se ha encontrado una gama igualmente amplia de eficacia en las regiones donde los lactantes se vacunan al nacer. Estos estudios y un metaanálisis también han demostrado que, con la vacunación, los lactantes y los niños pequeños quedan muy protegidos frente a las formas relativamente graves de la TB, como la meningitis tuberculosa y la TB miliar. La vacuna BCG es inocua y rara vez causa complicaciones graves. La respuesta hística local comienza 2 o 3 semanas después de la vacunación, con formación de cicatrices y curación en un plazo de 3 meses. En 1 a 10% de las personas vacunadas se presentan efectos secundarios; el más frecuente una úlcera en el sitio de la vacunación y una linfadenitis regional. Las cepas de las vacuna han producido osteomielitis casi una vez por cada millón de dosis, aproximadamente. La infección diseminada ("BCGitis") y la muerte debida a la BCG han ocurrido en uno a 10 casos por cada 10 millones de dosis administradas, aunque estos problemas han afectado casi exclusivamente a las personas con deficiencia inmunitaria, como los niños con el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o los adultos infectados por el VIH. Tras la vacunación con BCG se produce positividad a la prueba de TST, que tiende a desvanecerse con el tiempo. La positividad o el tamaño de las reacciones cutáneas a la TST que se observan después de la vacunación no permiten prever el grado de protección conseguida.

En los países con gran prevalencia de TB se aconseja la vacunación sistemática con BCG al nacer. Sin embargo, en Estados Unidos y otros países de altos ingresos, dado el escaso riesgo de transmisión de la TB y el carácter inseguro de la protección conferida por la BCG, nunca se ha recomendado su empleo generalizado. Los adultos y niños infectados con VIH no deben recibir la vacuna BCG. Tampoco deben recibirla los lactantes de quienes se desconoce su estado en relación con VIH, pero que tienen signos y síntomas compatibles con la infección por dicho virus o que nacieron de madres infectadas.

En el último decenio, se renovaron los esfuerzos de investigación y desarrollo para una nueva vacuna de TB y se han desarrollado y evaluado varios prospectos. La vacuna MVA-85A (una vacuna con virus de la viruela modificado como vector que expresa el antígeno 85A de *M. tuberculosis* inmunodominante), desarrollada en la University of Oxford, fue la primera vacuna en ser probada en un estudio fase 2B para prueba de concepto en lactantes de Sudáfrica. El objetivo era evaluar la eficacia de un nuevo prospecto de vacuna preventiva de la TB contra la TB clínica o la infección con *M. tuberculosis*. Los resultados se publicaron a principios de 2013: MVA-85A fue bien tolerada y tuvo un efecto inmunógeno modesto, pero no otorgó protección significativa contra la TB clínica o la infección con *M. tuberculosis*.

Apenas en 2017, había 12 prospectos de vacuna en varias etapas de estudios clínicos. Incluían células completas, células completas micobacterianas o lisados, vacunas con vector viral y otras con proteína recombinante adyuvante. Deben enfrentarse varias dificultades en el desarrollo de una vacuna contra TB. Por ejemplo, la falta de modelos animales predictivos y correlaciones de protección hacen que los estudios sean prolongados y costosos. Además, la decisión sobre si un prospecto de vacuna debe desarrollarse para prevenir una infección (antes de la exposición) o para prevenir la reactivación (posterior a la exposición) sin una comprensión exacta de su mecanismo de acción, es compleja. Por tanto, no es probable la introducción de una nueva vacuna a gran escala en un futuro cercano. Este paso necesitará una inversión intensificada y mucho mayor en investigación y desarrollo.

TRATAMIENTO

Infección tuberculosa latente

Se calcula que 1 700 millones de personas, más de la cuarta parte de la población humana, han sido infectadas con *M. tuberculosis*. Aunque sólo una pequeña fracción de estas infecciones evoluciona a la enfermedad activa, continuará el surgimiento de casos activos nuevos de esta reserva de personas con infección "latente". Desafortunadamente, por ahora no hay una prueba diagnóstica que sea el estándar de referencia que pueda confirmar la infección real (a diferencia de la memoria inmunitaria de la exposición previa) o que prediga cuáles individuos con LTBI desarrollarán TB activa. Pueden identificarse por TST o IGRA en las personas de los grupos de alto riesgo. Para la prueba cutánea se inyectan cinco unidades de tuberculina de PPD estabilizado con polisorbato por vía intradérmica en la superficie anterior del antebrazo (método de Mantoux). No se recomiendan las pruebas con punciones múltiples. Las reacciones se leen 48 a 72 h después como el diámetro (en milímetros) de induración, no se considera el diámetro del eritema. En algunas personas, la reactividad de la TST se desvanece con el tiempo, pero puede retirarse con una segunda prueba aplicada 1 semana o más después de la primera (o sea, prueba en dos pasos). Para personas que se someten de manera periódica a la prueba, como los trabajadores de salud e individuos que ingresan a instituciones de cuidados prolongados, la prueba inicial de dos pasos puede impedir la clasificación errónea subsiguiente de los que tienen reacciones reforzadas como si hubieran experimentado una conversión. El límite para una TST positiva (y por tanto, para tratamiento) se relaciona con la probabilidad de que la reacción representa una infección verdadera y con la probabilidad de que si el sujeto en verdad está infectado, desarrolle TB. El **cuadro 173-6** muestra un límite posible para el grupo con riesgo. Por tanto, las reacciones positivas en personas con VIH, con contactos cercanos recientes y casos infecciosos, receptores de trasplantes, personas sin tratamiento previo cuya radiografía muestre lesiones fibróticas consistentes con TB antigua e individuos que reciben fármacos inmunosupresores se definen como un área de induración $\geq$5 mm de diámetro. Se usa un límite de 10 mm para definir las reacciones positivas en la mayoría de las demás personas con riesgo. Para sujetos con riesgo muy bajo de desarrollar TB en caso de estar infectados se usa un límite de 15 mm. (Salvo con fines de contratación, cuando se anticipa una detección longitudinal, la TST no está indicada en estas personas de bajo riesgo.) Una IGRA positiva se basa en las recomendaciones del fabricante. Sin

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 173-5 Criterios para ofrecer el régimen más corto estandarizado a pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos o resistente a rifampicina (MDR/RR) Tuberculosis

- Ausencia confirmada de resistencia o falta de sospecha de inefectividad de un fármaco del régimen más corto para MDR-TB (excepto la resistencia a isoniazida)
- Ausencia de antecedente de exposición a uno o más fármacos de segunda línea usados en el régimen corto para MDR-TB por >1 mes (a menos que se confirme la susceptibilidad a estos fármacos de segunda línea)
- Ausencia de intolerancia a fármacos del régimen corto para MDR-TB o riesgo de toxicidad (p. ej., interacciones farmacológicas)
- Ausencia de embarazo
- Ausencia de TB diseminada, meníngea o del sistema nervioso central
- Ausencia de evidencia de enfermedad extrapulmonar en una persona infectada con HIV
- Disponibilidad de todos los fármacos del régimen corto para MDR-TB.

Fuente: Adaptado a partir de la World Health Organization, 2018.

embargo, la buena práctica clínica requiere la inclusión de los factores epidemiológicos y clínicos como guía para decidir si se implementa tratamiento para LTBI y para descartar de manera definitiva la TB activa antes de iniciar la quimioprofilaxis. La OMS recomienda las pruebas sistemáticas y el tratamiento de LTBI en los siguientes grupos de alto riesgo: personas con VIH; contactos adultos y pediátricos de pacientes con TB pulmonar infecciosa; pacientes que se preparan para trasplante orgánico o hematológico; pacientes con silicosis; personas que inician tratamiento anti-TNF, y enfermos que se someten a diálisis. Las pruebas sistemáticas y el tratamiento para LTBI también deben considerarse en prisioneros, inmigrantes de países con alta prevalencia de TB, personas indigentes y consumidores de drogas ilegales.

Algunas personas con TST e IGRA negativas también son candidatas al tratamiento. Una vez que la valoración clínica apropiada descarta la TB activa, los lactantes y niños que entran en contacto con casos infecciosos deben tratarse para supuesta LTBI. Los sujetos infectados con VIH que se expusieron a un paciente con TB infecciosa deben recibir tratamiento, sin importar el resultado de la TST. Cualquier persona con VIH que sea prospecto para tratamiento de LTBI debe valorarse con cuidado para descartar la TB activa, en cuyo caso necesitaría tratamiento completo. El uso de un algoritmo clínico basado en cuatro síntomas (tos activa, fiebre, pérdida de peso y transpiración nocturna) ayuda a definir cuál paciente con VIH amerita tratamiento para LTBI. La ausencia de los cuatro síntomas tiende a descartar la TB activa. La presencia de alguno de esos síntomas amerita una búsqueda adicional de TB activa antes de iniciar el tratamiento para LTBI. Aunque la realización de la TST es prudente, no es indispensable debido a las dificultades logísticas en las personas con VIH en localizaciones con alta incidencia de TB y bajos recursos.

Entre las personas que viven con VIH y reciben ART, la conversión de la TST de negativa a positiva puede ocurrir durante los primeros meses de tratamiento. Las conversiones (de negativa a positiva) y las reversiones (de positiva a negativa) son más frecuentes en las IGRA que en las TST entre los trabajadores de la salud que se practican pruebas en serie en Estados Unidos.

El objetivo del tratamiento de personas con LTBI seleccionadas es evitar la enfermedad activa. Los posibles prospectos para el tratamiento de LTBI se listan en el cuadro 173-6. Esta intervención (*farmacoterapia preventiva* o *quimioprofilaxis*) se basa en los resultados de un gran número de estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo en los que se demuestra que un curso de 6-9 meses de isoniazida reduce hasta en 90% el riesgo de TB activa en personas infectadas. El análisis de los datos disponibles indicó que la duración óptima del tratamiento con este fármaco era ~9 meses. En ausencia de reinfección, se cree que el efecto protector es de por vida. Los estudios clínicos mostraron que la isoniazida reduce las tasas de TB entre personas con TST positiva e infección por VIH. Los estudios en pacientes con VIH también demostraron la efectividad de cursos terapéuticos más cortos basados en rifampicina. Pueden usarse varios regímenes para tratar la LTBI (cuadro

CUADRO 173-6 Tamaño de la reacción a la tuberculina y tratamiento de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*

GRUPO DE RIESGO	TAMAÑO DE LA REACCIÓN A TUBERCULINA, MM
Personas infectadas con VIH	≥5
Contactos recientes de un paciente con TB	≥5[a]
Receptores de trasplante	≥5
Personas con lesiones fibróticas consistentes con TB antigua o radiografía torácica	≥5
Personas inmunodeprimidas; p. ej., por uso de glucocorticoides o inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa	≥5
Personas con trastornos médicos de alto riesgo[b]	≥5
Inmigrantes recientes (≤5 años) de países con alta prevalencia	≥10
Consumidores de drogas intravenosas	≥10
Personal de laboratorio micobacteriológico; residentes y empleados de instituciones congregadas de alto riesgo[c]	≥10
Niños <5 años de edad, niños y adolescentes expuestos a adultos de las categorías de alto riesgo	≥10
Personas con bajo riesgo[d]	≥15

[a] Los contactos negativos a tuberculina, en particular los niños, deben recibir profilaxis durante 2 a 3 meses después del final del contacto y deben someterse a TST repetidas. Los que tienen resultados negativos persistentes deben suspender la profilaxis. Los contactos infectados con VIH deben recibir un curso terapéutico completo, cualquiera que sea el resultado de la TST.

[b] Estos trastornos incluyen silicosis y nefropatía en etapa terminal tratada con hemodiálisis.

[c] Estas instituciones incluyen correccionales, asilos, refugios para indigentes y hospitales, así como otras instituciones de salud.

[d] Excepto para fines de contratación, en los que se anticipa la detección longitudinal con TST, ésta no se indica para personas de bajo riesgo. La decisión de omitir el tratamiento debe basarse en el riesgo y beneficio individuales.

Fuente: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention: TB elimination – treatment options for latent tuberculosis infection (2011). Disponible en http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintestresults.pdf

CUADRO 173-7 Regímenes recomendados y dosis farmacológicas para el tratamiento de la infección latente por *M. tuberculosis*[a]

RÉGIMEN	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS
Isoniazida sola por 6 o 9 meses	Adultos: 5 mg/kg (máx., 300 mg) por día Niños: 10 mg/kg por día	Lesión hepática inducida por fármaco, náusea, vómito, dolor abdominal, exantema, neuropatía periférica, mareo, somnolencia, convulsión
Rifampicina sola por 3-4 meses	Adultos: 10 mg/kg por día Niños: 10 mg/kg (máx.: <45 kg, 450 mg; >45 kg, 600 mg) por día	Síndrome gripal, exantema, lesión hepática inducida por fármaco, anorexia, náusea, dolor abdominal, neutropenia, trombocitopenia, reacciones renales (p. ej., necrosis tubular aguda y nefritis intersticial
Isoniazida más rifampicina por 3-4 meses	Igual al anterior	Igual al anterior
Rifapentina más isoniazida por 3 meses	Adultos y niños: Isoniazida: 15 mg/kg (900 mg) cada semana Rifapentina: 15-30 mg/ kg (900 mg) cada semana	Reacciones de hipersensibilidad, exantema petequial, lesión hepática inducida por fármacos Anorexia, náusea, dolor abdominal Reacciones hipotensivas

[a] Véase el texto para obtener una descripción completa de la evidencia y las limitaciones de estos regímenes.

Fuente: Organización Mundial de la Salud.

Biblioteca Médica Virtual

173-7). El más usual se basa en isoniazida sola en dosis diaria de 5 mg/kg (hasta 300 mg/día) durante 9 meses. Con base en los análisis de rentabilidad y las preocupaciones sobre la factibilidad, hoy en día la OMS recomienda un periodo terapéutico de 6 meses. La isoniazida puede administrarse de manera intermitente (dos veces a la semana) en dosis de 15 mg/kg (hasta 900 mg), pero sólo como tratamiento observado de manera directa. Un tratamiento alternativo para adultos es rifampicina diaria durante 3 a 4 meses. En algunos países (p. ej., Reino Unido) se usa un tratamiento de 3 a 4 meses de isoniazida y rifampicina diarias, tanto en niños como en adultos sin infección por VIH. Un esquema recomendado antes de 2 meses con rifampicina y pirazinamida se relaciona con hepatotoxicidad grave, incluso letal, y ahora no suele recomendarse. Los tratamientos con rifampicina deben considerarse para personas con probabilidad de estar infectados con una cepa resistente a isoniazida. Un estudio clínico reciente mostró que un tratamiento de isoniazida (900 mg) y rifapentina (900 mg) administradas una vez a la semana por 12 semanas es tan efectivo como el tratamiento estándar de isoniazida por 9 meses. Este esquema se relacionó con un porcentaje más alto de culminación (82 frente a 69%) y menor hepatotoxicidad (0.4 frente a 2.7%) que la isoniazida sola, aunque la tasa de suspensión permanente por algún evento secundario fue más alta (4.9 frente a 3.7%).

En la actualidad, el tratamiento con isoniazida y rifapentina no se recomienda para niños menores de 2 años de edad, y embarazadas. La rifampicina y la rifapentina están contraindicadas en sujetos infectados con VIH que reciben inhibidores de la proteasa y la mayoría de los NNRTI. (El efavirenz es el fármaco más inocuo de esta clase de antirretrovirales para administración simultánea con una rifamicina.) Los estudios clínicos para valorar la eficacia de la administración prolongada de isoniazida (o sea, durante al menos 3 años) a personas con VIH en situaciones con alta transmisión de TB mostraron que este esquema terapéutico es más efectivo que uno de isoniazida por 9 meses, por lo que se recomienda en tales circunstancias. No debe administrarse isoniazida a personas con enfermedad hepática activa. A todas los individuos con riesgo alto de hepatotoxicidad (p. ej., los que abusan del alcohol a diario o tienen antecedente de enfermedad hepática) se les debe realizar una valoración inicial y luego mensual de la función hepática. Todos los pacientes deben informarse con cuidado acerca de la hepatitis y se les instruye para suspender de inmediato el uso del fármaco en caso de presentar algún síntoma. Además, durante todo el tratamiento debe verse y cuestionarse a los pacientes cada mes acerca de reacciones secundarias; no se debe entregar un suministro para más de 1 mes en cada visita.

El tratamiento de LTBI en las personas con probabilidad de estar infectadas con una cepa resistente a múltiples fármacos es difícil porque ningún tratamiento se ha valorado en estudios clínicos. Una alternativa es la observación estrecha para detectar signos iniciales de enfermedad. Sin embargo, en algunos contactos domésticos de alto riesgo de pacientes con MDR-TB (p. ej., niños, receptores de tratamiento inmunosupresor), puede considerarse el tratamiento preventivo con base en la valoración individualizada del riesgo y los criterios clínicos. Cuando no hay evidencia de eficacia de ningún régimen, los factores importantes en la decisión terapéutica incluyen la intensidad de la exposición, la certeza sobre un caso fuente, la información sobre el patrón de resistencia farmacológica del caso índice y los posibles efectos adversos. La selección del fármaco debe basarse en el perfil de susceptibilidad farmacológica del caso índice. Es necesario confirmar la infección con pruebas para LTBI.

A veces es más difícil asegurar el cumplimiento cuando se tratan pacientes con LTBI que con TB activa. Si los familiares de los casos activos están en tratamiento, la observancia y la vigilancia pueden ser más sencillas. Cuando es posible, el tratamiento supervisado aumenta la probabilidad de que se complete. Como en los casos activos, también puede ser útil la entrega de incentivos. Por ahora, ninguna evidencia muestra que el tratamiento de la LTBI conduzca al desarrollo significativo de resistencia farmacológica. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento para LTBI, es obligatorio descartar con cuidado la TB activa para prevenir el desarrollo de resistencia.

PRINCIPIOS PARA EL CONTROL DE LA TB

La mayor prioridad en cualquier programa de control de TB es la detección oportuna de casos y el suministro de un curso corto de tratamiento farmacológico a todos los pacientes con TB en las condiciones apropiadas para cada caso, incluido el tratamiento bajo observación directa y con apoyo social. Además, se recomienda la detección de grupos de alto riesgo, incluidos inmigrantes de países con alta prevalencia, trabajadores migratorios, prisioneros, indigentes, drogadictos y personas seropositivas para VIH. Las personas con alto riesgo y TST o IGRA positivas deben tratarse para LTBI como se indicó antes. La investigación de contactos es un componente importante del control eficiente de la TB. En Estados Unidos y otros países se ha dado mucha atención a la transmisión de la TB (sobre todo en presencia de infección por VIH) en instituciones como hospitales, refugios para indigentes y prisiones. Las medidas para limitar esta transmisión incluyen aislamiento respiratorio de personas con sospecha de TB hasta que se compruebe que no son infecciosas (al menos por frotis AFB de esputo negativo), ventilación apropiada en habitaciones de pacientes con TB infecciosa, uso de radiación ultravioleta en áreas con mayor riesgo de transmisión de TB y detección periódica del personal que puede entrar en contacto con casos confirmados o sospechosos de TB. Antes, para identificar casos se recomendaban las pruebas radiográficas, en particular las realizadas con equipo portátil e imágenes en miniatura. Sin embargo, ahora la prevalencia de TB en países industrializados es lo bastante baja para que la "radiografía miniatura en masa" no sea rentable.

En países con prevalencia alta, la mayoría de los programas para control de TB han hecho un progreso notable para reducir la morbilidad y mortalidad desde mediados del decenio de 1990 mediante la adopción e implementación de la estrategia promovida por la OMS. Se calcula que entre 2000 y 2016 se salvó un estimado de 52.5 millones de vidas. Los elementos esenciales de la atención y control adecuados de la TB se establecieron a mediados de los años 1990 y consisten en intervenciones bien definidas que fueron la base de la "estrategia DOTS": detección temprana de casos mediante pruebas bacteriológicas de calidad asegurada; administración de tratamiento farmacológico estandarizado con curso corto, supervisión directa para asegurar la observancia terapéutica y el apoyo al paciente; un suministro de calidad comprobada, y sistemas efectivos de gestión de fármacos; y un sistema de vigilancia y valoración, con medición de impacto (incluida la valoración de resultados terapéuticos; p. ej., curación, culminación del tratamiento sin prueba bacteriológica de curación, muerte, falla terapéutica e incumplimiento en todos los casos registrados y notificados, así como medición del impacto de los métodos de control en los indicadores típicos de TB, como mortalidad, incidencia, prevalencia y resistencia farmacológica.

En 2006, la OMS indicó que aunque estos elementos esenciales se mantienen como los componentes fundamentales de cualquier estrategia de control, deben tomarse medidas adicionales para llegar a los objetivos de control de TB internacional. Estos pasos incluyeron solución de la TB relacionada con VIH y MDR-TB con medidas adicionales; operación en armonía con los servicios de salud generales; participación de todos los profesionales de salud, además de los proveedores públicos; empoderamiento de las personas con TB y sus comunidades; y activación y promoción de la investigación. Los International Standards for Tuberculosis Care basados en evidencia, enfocados en el diagnóstico, tratamiento y responsabilidades de salud pública, se introdujeron para su adopción difundida entre las sociedades médicas y profesionales, instituciones académicas y todos los médicos del mundo.

La atención y control de la TB relacionada con VIH son muy difíciles en los países en desarrollo porque las intervenciones existentes requieren la colaboración entre los programas de VIH/sida y de TB, además de los servicios estándar. Aunque los programas de TB deben realizar pruebas para VIH a todos los pacientes para proporcionar acceso a la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol contra las infecciones comunes y ART. Los programas de VIH/sida deben realizar detecciones periódicas a las personas infectadas con este virus para identificar la TB activa, proporcionar tratamiento para LTBI y asegurar el control de la infección en situaciones en que las personas viven con VIH.

La detección oportuna y activa de casos se considera una intervención importante, no sólo entre personas con VIH/sida, sino también en otras poblaciones vulnerables, ya que reduce la transmisión en una comunidad y proporciona una atención efectiva temprana. Están indicadas medidas adicionales para el tratamiento de la MDR-TB, RR-TB y otras formas de TB resistente a fármacos; incluyen incrementos en la capacidad de los laboratorios para realizar DST rápidas y asegurar la vigilancia de la resistencia farmacológica; disponibilidad de los regímenes farmacológicos recomendados para RR/MDR-TB, con calidad asegurada de los fármacos; y medidas de control de la infección en todas las instituciones en las que pueden congregarse pacientes con formas resistentes de TB. En la nueva era de los United Nations Sustainable Development Goals (2016-2030), la estrategia para el control y atención de la TB necesita evolucionar aún más, abarcar múltiples sectores y volverse holística. Ahora es esencial la participación más allá de los programas específicos e incluso del sector salud. Por tan-

Biblioteca Médica Virtual

to, se diseñó la estrategia "Terminar la TB" de la OMS, que se basa en tres pilares para la era desde 2016 de esfuerzos intensos por parte de gobiernos y programas nacionales en todo el mundo y una multitud de asociados dentro y fuera del sector salud: 1) atención y prevención integral y centrada en el paciente; 2) políticas y sistemas de apoyo audaces, y 3) investigación intensificada e innovación. El primer pilar incorpora todas las innovaciones tecnológicas, como las técnicas para diagnóstico temprano (incluida la prueba universal de susceptibilidad farmacológica y la detección sistemática en los grupos de alto riesgo identificados, específicos por localización); esquemas terapéuticos bien diseñados para todas las formas de TB; tratamiento apropiado de la TB relacionada con VIH y otras enfermedades concomitantes, y tratamiento profiláctico de las personas con alto riesgo. El segundo pilar es fundamental y por lo general está más allá de los programas enfocados, depende de las políticas establecidas por las autoridades de salud y gubernamentales de más alto nivel: disponibilidad de recursos humanos y financieros adecuados y bien identificados; participación de organizaciones de la sociedad civil y todos los proveedores públicos y privados relevantes para facilitar la atención y prevención de todos los pacientes; una política de cobertura universal de salud (que junto con la protección social, implica el evitar gastos catastróficos generados por la TB entre los pobres); marcos regulatorios para la notificación de casos, registro vital, calidad y uso racional de medicamentos y control de infección; mecanismos de protección social como parte de estrategias para el alivio de pobreza; e intervenciones en los determinantes mayores de la TB. Por último, el tercer pilar de la nueva estrategia subraya la intensificación de la participación en la investigación y desarrollo de nuevas herramientas e intervenciones, así como la optimización de la implementación y adopción rápida de nuevas herramientas en países endémicos. Al final, aparte de las intervenciones específicas de atención clínica específica y de control descritas en este capítulo, al final la eliminación de la TB necesitará el control y atenuación de la multitud de factores de riesgo (p. ej., VIH, tabaquismo, abuso de alcohol y diabetes) y determinantes socioeconómicos (p. ej., pobreza extrema, condiciones de vida inadecuadas y vivienda deficiente, desnutrición y contaminación del aire en interiores) con políticas bien implementadas en el sector salud y otros sectores vinculados con el desarrollo y bienestar humano.

LECTURAS ADICIONALES

Falzon D *et al.*: World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur Respir J 49:1602308, 2017.

Getahun H *et al.*: Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. N Engl J Med 372:2127, 2015.

Nahid P *et al.*: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 63:853, 2016.

Pai M *et al.*: Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers 2:16076, 2016.

Tameris MD *et al.*: Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: A randomized, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet 381:1021, 2013.

Uplekar M *et al.*: WHO's new end TB strategy. Lancet 385:1799, 2015.

PÁGINAS ELECTRÓNICAS

World Health Organization: Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva, WHO, 2014. Available from http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/. Accessed December 12, 2017.

World Health Organization: Global tuberculosis report 2017. Geneva, WHO, 2017. Available from http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accessed December 12, 2017.

World Health Organization: Treatment of tuberculosis. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. Geneva, WHO, 2017. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf?ua=1. Accessed December 12, 2017.

174 Lepra

Robert H. Gelber

La lepra, descrita por primera vez en los antiguos textos indios del siglo VI a.C., es una enfermedad infecciosa crónica no letal debida a *Mycobacterium leprae*, cuyas manifestaciones clínicas se localizan principalmente en la piel, el sistema nervioso periférico, las vías respiratorias altas, los ojos y los testículos. El peculiar tropismo de *M. leprae* por los nervios periféricos (desde los grandes troncos nerviosos hasta las fibras cutáneas microscópicas) y ciertos estados de reacción inmunitaria, son los principales factores causales de la morbilidad de la lepra. La tendencia de la enfermedad no tratada a producir deformidades características y la idea común de casi todas las culturas de que la enfermedad se contagia de persona a persona han marcado históricamente a la lepra con un fuerte estigma social. Hoy en día, con el diagnóstico precoz y la antibioticoterapia adecuada y eficaz, los pacientes pueden disfrutar de una vida productiva en la sociedad y se puede evitar gran parte de las deformidades y demás manifestaciones visibles.

ETIOLOGÍA

M. leprae es un bacilo intracelular estricto (de 0.3 a 1 µm de ancho y 1 a 8 µm de longitud) que está confinado a seres humanos, armadillos de determinados lugares, así como musgo esfagnáceo. El microorganismo es acidorresistente, indistinguible de otras micobacterias en el análisis microscópico y en condiciones ideales se detecta en cortes de tejido mediante una tinción de Fite modificada. Se identificó variabilidad entre cepas de este microorganismo. *M. leprae* no produce toxinas identificadas y se ha adaptado de manera adecuada para penetrar y residir dentro de los macrófagos, si bien puede vivir meses fuera del cuerpo. Los pacientes no tratados sólo albergan cerca de 1% de los organismos viables de *M. leprae*. El índice morfológico (MI, *morfologic index*), una medida del número de bacilos acidorresistentes (AFB, *acid-fast bacilli*) que se tiñen intensamente en las muestras de raspado de la piel, guarda relación con esa viabilidad. El índice bacteriológico (BI, *bacteriologic index*), una medida logarítmica de la densidad de *M. leprae* en la dermis, puede ser de 4+ a 6+ en los pacientes no tratados y desciende una unidad por año de tratamiento eficaz; la velocidad de ese descenso no depende de la potencia relativa del tratamiento antibiótico. Una elevación del BI o del MI debe propiciar la sospecha de una recidiva y si el paciente está en tratamiento, quizá sea un dato de resistencia farmacológica. La resistencia a fármacos se puede confirmar o descartar en el modelo murino de lepra y se corrobora la resistencia a la dapsona y la rifampicina por la identificación de genes mutantes. Sin embargo, está muy limitada la disponibilidad de tales métodos.



Como resultado de la evolución reductiva, casi la mitad del genoma de *M. leprae* contiene genes no funcionales; sólo 1 605 genes codifican proteínas y 1 439 genes se comparten con *Mycobacterium tuberculosis*. En cambio, *M. tuberculosis* utiliza 91% de su genoma para codificar 4 000 proteínas. Entre los genes perdidos de *M. leprae* están los que intervienen en las vías catabólica y respiratoria; en sistemas de transporte y en la síntesis de purina, metionina y glutamina y regulación de nitrógeno. El genoma de *M. leprae* aporta una base teórica metabólica de su existencia intracelular estricta y la dependencia que tiene de apoyos bioquímicos del hospedador, lo cual podría servir de modelo para objetivos para el desarrollo de fármacos y, al final, una vía para cultivos. El observar la variabilidad entre las cepas de *M. leprae* aisladas ha representado una herramienta poderosa con la cual abordar de nuevo la epidemiología y biopatología del microorganismo y determinar si la recaída representa reactivación o recidiva de la infección. La pared celular del complejo de la bacteria contiene gran cantidad de glucolípidos fenólicos (PGL-1, *phenolic glycolipid*) específicos de *M. leprae*, los cuales se detectan en estudios serológicos. El trisacárido singular de *M. leprae* se une a la lámina basal de las células de Schwann; esta interacción probablemente es relevante respecto al hecho de que *M. leprae* es la única bacteria que invade nervios periféricos.

M. leprae fue la primera bacteria que se asoció etiológicamente a una enfermedad humana, pero sigue siendo una de las pocas especies bacterianas que aún no han podido cultivarse en medios artificiales ni en cultivos de tejidos. Gracias a la multiplicación de *M. leprae* en la almohadilla plantar del ratón (aunque con dificultades y con un tiempo de duplicación de unas 2 semanas) se dispone de una herramienta para valorar a los antibióticos, supervisar los estudios clínicos y seleccionar las vacunas. Aunque parecen prometedores varios métodos *in vitro* para valorar la viabilidad de los organismos, son muchas veces menos sensibles que el modelo de ratón

Biblioteca Médica Virtual

para detectar *M. leprae* viables. *M. leprae* crece mejor en los tejidos corporales más fríos (piel, nervios periféricos, cámara anterior del ojo, vías respiratorias altas y testículos) y respeta las zonas más calientes de la piel (axilas, ingle, piel cabelluda y línea media de la espalda).

Otra especie micobacteriana distintiva y recién descubierta, *M. lepromatosis*, es genéticamente similar a *M. leprae* y evolucionó a partir de un ancestro micobacteriano común. *M. lepromatosis* se ha identificado en el tejido de un pequeño número de pacientes con lepra en México con lepromatosis difusa/fenómeno de Lucio (véase más adelante) y en pacientes aislados con lepra de Singapur y Canadá. De seis pacientes mexicanos estudiados, cuatro estaban infectados con *M. leprae* y dos con *M. lepromatosis*. Como algunos pacientes con lepra nueva alojan ambas especies, no está claro si este segundo organismo es en realidad un agente causal de la lepra. Por fortuna, como *M. leprae*, *M. lepromatosis* casi siempre es sensible a dapsona, rifampicina y fluoroquinolonas.

EPIDEMIOLOGÍA



Demografía La lepra es una enfermedad casi exclusiva de los países en vías de desarrollo que afecta a zonas de Asia, África, Latinoamérica y el Pacífico. África tiene la mayor prevalencia, pero la mayor parte de los casos se produce en Asia. Más de 80% de los casos de todo el mundo se presentan en unos pocos países: India, China, Myanmar, Indonesia, Brasil, Nigeria, Madagascar y Nepal. Dentro de las zonas endémicas, la lepra se distribuye de modo muy irregular: hay regiones de gran prevalencia que limitan con otras donde hay pocos o ningún caso. En Brasil, la mayor parte de los casos se da en la cuenca del Amazonas y dos estados occidentales, mientras que la lepra en México está confinada sobre todo a la costa del Pacífico. A excepción de los casos importados, en Estados Unidos, Canadá y el noroeste de Europa prácticamente no hay lepra. En Estados Unidos hay unos 4 000 leprosos y cada año se declaran 100 a 200 casos nuevos, la mayor parte de ellos en California, Texas, Nueva York y Hawái, que afectan a los inmigrantes de México, del sudeste asiático, las Filipinas y del Caribe.



La genómica comparativa de los polimorfismos de un solo nucleótido apoya la posibilidad de que existen cuatro cepas distintas, las cuales se originaron en África oriental o Asia central. Una mutación se difundió a Europa y ulteriormente experimentó dos mutaciones diferentes que luego se propagaron a África occidental y América.

Es difícil determinar la prevalencia mundial de la lepra, ya que muchos lugares con una alta prevalencia carecen de infraestructuras médicas o sanitarias suficientes. Se calculan cifras que varían entre 0.6 a 8 millones de individuos afectados. La cifra menor abarca únicamente a las personas que no han terminado de cumplir el tratamiento antineoplásico, excluidos aquellos que pueden estar lesionados física o psicológicamente por la lepra y que aún pueden recaer o presentar ciertas reacciones inmunitarias; la cifra mayor incluye a los pacientes que probablemente ya están curados y a muchos que no tienen deformidades ni incapacidades derivadas de la lepra. Si bien son debatibles las cifras sobre la prevalencia mundial de la lepra, la frecuencia de la enfermedad no está descendiendo; se estiman unos 500 000 casos nuevos cada año.

La lepra se vincula con la pobreza y la vida rural. No parece asociarse al sida, quizá por el periodo prolongado de incubación de esta enfermedad. La mayoría de las personas parece gozar de inmunidad natural frente a la lepra y no presentan manifestaciones de la misma después de exponerse al contagio. La incidencia es máxima durante el segundo y tercer decenios de la vida.



La forma más grave, la lepra lepromatosa, es dos veces más frecuente en los varones que en las mujeres y es raro observarla en los niños. La frecuencia de las formas polares de la lepra en diferentes países ha variado ampliamente, lo cual quizá se deba en parte a mecanismos genéticos; algunas relaciones y vínculos con el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) se han detectado en ambas formas polares de la lepra (véase más adelante). Aún más, las variaciones en los genes inmunorreguladores se acompañan de mayor susceptibilidad a la lepra, en particular la forma multibacilar. En India y África, 90% de los casos es tuberculoide; en el sureste asiático, 50% es tuberculoide y 50% lepromatoso y en México, 90% es lepromatoso. (Las definiciones de los tipos de la enfermedad pueden verse en el **cuadro 174-1** y en "Espectro clínico, histológico e inmunitario", más adelante.)

Transmisión La vía de transmisión de la lepra sigue siendo dudosa y puede ser variada. Se ha pensado que la infección por gotitas nasales, el contacto con el suelo infectado, e incluso los insectos vectores son los principales mecanismos. Los aerosoles que contienen *M. leprae* pueden provocar la infección en los ratones inmunodeprimidos y el estornudo de un paciente lepromatoso no tratado puede contener $>10^{10}$ AFB. Además, se han encontrado anticuerpos IgA anti-*M. leprae*, así como los genes de este microorganismo (demostrables por la reacción en cadena de polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*]) en las fosas nasales de los individuos que residen en las zonas endémicas y en 19% de las personas contagiadas en el medio laboral por los pacientes lepromatosos. Hay varias pruebas que apoyan el contagio de la lepra a través del suelo: 1) en las zonas endémicas, como la India, la lepra es una enfermedad rural, no de las zonas urbanas. 2) En las zonas endémicas se han detectado productos de *M. leprae* en el suelo. 3) La lepra se puede transmitir por inoculación cutánea directa (p. ej., por un tatuaje) y las localizaciones habituales de la lepra en los niños son las nalgas y los muslos, lo que sugiere que la enfermedad se puede transmitir por microinoculación desde el suelo infectado. Los indicios sobre el contagio de la lepra por insectos vectores comprenden la demostración de que las chinches y los mosquitos próximos a una leprosería por lo general albergan *M. leprae* y que los mosquitos infectados experimentalmente pueden transmitir la infección a los ratones. En fecha reciente se descubrió que las ardillas rojas de la Isla de Brownsea, Inglaterra, a menudo están infectadas con una cepa de *M. leprae* que circuló en pacientes con lepra

CUADRO 174-1 Espectro clínico, bacteriológico, patológico e inmunológico de la lepra

MANIFESTACIONES	LEPRA TUBERCULOIDE (TT, BT)	LEPRA LIMÍTROFE (BB-BL)	LEPRA LEPROMATOSA (LL)
Lesiones cutáneas	Sólo una o algunas máculas o pápulas asimétricas anulares bien definidas o placas con una tendencia a bordes elevados y limpios	Intermedia entre las lesiones tipo BT y LL; placas mal definidas con un borde definido ocasional; escasas o múltiples	Nódulos y placas simétricas, con bordes mal definidos, múltiples e infiltrados o infiltración difusa; pápulas semejantes a xantomas o dermatofibromas; facies leonina y alopecia de cejas
Lesiones neurológicas	Lesiones cutáneas con anestesia en la etapa inicial; lesiones de nervios contiguos a veces aumentados de tamaño, los abscesos neurales son más comunes en la BT	Lesiones cutáneas hipoestésicas o anestésicas; parálisis de focos nerviosos, en ocasiones simétricas	La hipoestesia es un signo tardío; las parálisis de nervio son variables; es común la anestesia de extremidades, acral, distal y simétrica
Bacilos acidorresistentes (BI[a])	0-1+	3-5+	4-6+
Linfocitos	2+	1+	0-1+
Diferenciación de macrófagos	Epitelioide	Epitelioide en BB; por lo general indiferenciada, pero puede tener cambios espumosos en BL	El cambio espumoso es la regla; puede ser indiferenciada en las lesiones incipientes
Células gigantes de Langerhans	1-3+	—	—
Prueba cutánea de lepromina	+++	—	—
Prueba de transformación de linfocito	Por lo general positiva	1-10%	1-2%
Cociente de linfocitos T CD4+/CD8+ en lesiones	1.2	BB: NT; BL: 0.48	0.50
Anticuerpos PGL-1 contra *M. leprae*	60%	85%	95%

[a] Véase texto.

BB, limítrofe-leve; BL, lepromatosa limítrofe; BT, tuberculoide limítrofe; TT, tuberculoide polar; LL, lepromatosa polar; BI, índice bacteriológico; NT, no probado (*not tested*); PGL-1, glucolípido fenólico 1.

Biblioteca Médica Virtual

en la Inglaterra medieval. Además, se descubrió que algunas ardillas rojas de Inglaterra, Escocia e Irlanda están infectadas con *M lepromatosis*. Estas dos especies de micobacterias se han encontrado en ardillas rojas con enfermedad manifiesta y en animales que parecían sanos. No está claro cuál es el papel, si acaso lo tienen, de estas zoonosis en la propagación de la lepra humana. Por lo general, el contacto piel con piel no se considera una vía de transmisión importante.

En los países endémicos, aproximadamente 50% de los pacientes leprosos tiene una historia de contacto íntimo con una persona infectada (con frecuencia un familiar o una persona que convive en la misma casa) pero, por razones desconocidas, ese tipo de contagio sólo se produce en 10% de los leprosos en los lugares no endémicos. Es más, el contacto doméstico con un caso de lepra lepromatosa lleva consigo un riesgo aproximado de adquirir la enfermedad de casi 10% en las zonas endémicas y de sólo 1% en los lugares no endémicos. El contacto con un caso de lepra tuberculoide implica un riesgo muy bajo. Los médicos y las enfermeras que tratan a los leprosos y los que asisten a estos pacientes no están expuestos a contraer la lepra.

En términos generales, los estudios como la repetición en tándem de nucleótidos cortos de número variable en múltiples *locus* (VNTR, *multilocus variable-number short-nucleotide tandem-repeat*) han demostrado enorme variabilidad entre una cepa y otra y se han obtenido resultados muy semejantes e incluso idénticos a los de VNTR, con cepas de un número escaso de familias con múltiples casos. Aún más, los resultados de VNTR han sido semejantes en el caso de cepas dentro de algunas zonas geográficas y diferentes en cepas de otras zonas. Los datos anteriores sugieren que los análisis genómicos pueden ser útiles en el futuro para definir los perfiles de transmisión de *M. leprae*.

M. leprae causa enfermedad preferentemente en seres humanos. Sin embargo, en Texas y Louisiana, 15% de los armadillos de nueve bandas están infectados y el contacto con ellos ha ocasionado enfermedad en algunas personas; después de la inoculación intravenosa de *M. leprae* vivos, los armadillos mostraron infección diseminada.

ESPECTRO CLÍNICO, HISTOLÓGICO E INMUNITARIO

El periodo de incubación que precede a las manifestaciones clínicas de la enfermedad varía desde 2 hasta 40 años, aunque por lo común dura de 5 a 7 años. Es probable que dicho periodo de incubación prolongado sea consecuencia, cuando menos en parte, del lapso de duplicación extraordinariamente largo de *M. leprae* (14 días en los ratones en comparación con tiempos de duplicación *in vitro* de 1 día y 20 min en el caso de *M. tuberculosis* y *Escherichia coli*, respectivamente). La lepra abarca un conjunto de manifestaciones clínicas que ofrecen una equivalencia bacteriológica, patológica e inmunitaria. Sus variedades, que son la forma tuberculoide polar (TT), la tuberculoide limítrofe (BT, *borderline tuberculoid*), la forma semilimítrofe (BB, *mid-borderline*) que se encuentra muy pocas veces, la forma lepromatosa limítrofe (BL, *borderline lepromatous*) y la lepra lepromatosa polar (LL), se vinculan con una evolución que va de máculas y placas asimétricas localizadas hasta manifestaciones cutáneas simétricas generalizadas nodulares e induradas, un volumen creciente de bacterias y pérdida de la inmunidad celular frente a *M. leprae* (cuadro 174-1). La diferenciación de las características dermopatológicas incluye el número de linfocitos, células gigantes y AFB y también la naturaleza de la diferenciación de células epitelioides. El lugar que ocupa la persona dentro del espectro clínico es el elemento que rige en gran medida el pronóstico, las complicaciones, los estados reactivos y la intensidad del tratamiento antibiótico necesario.

Lepra tuberculoide En el extremo menos grave del espectro patológico está la lepra tuberculoide, que incluye la enfermedad TT y BT. En términos generales, dichas formas de lepra originan síntomas limitados a la piel y nervios periféricos. La lepra TT /BT es la forma más común de enfermedad encontrada en India y TT en África, pero se encuentra prácticamente ausente en el sudeste asiático, donde es frecuente la lepra BT.

Las lesiones cutáneas en la lepra tuberculoide consisten en una o pocas máculas o placas hipopigmentadas **(fig. 174-1)** perfectamente demarcadas e hipoestésicas; con bordes eritematosos o elevados y que no tienen los elementos normales de la piel (glándulas sudoríparas y folículos pilosos), razón por la cual la zona está seca, escamosa y anhidrótica. En términos generales, no se detectan AFB o su número es pequeño. Los individuos con lepra tuberculoide pueden tener engrosamiento asimétrico de uno o más nervios periféricos. Por tal razón, las únicas enfermedades de seres humanos que conllevan hipertrofia de nervios periféricos son la lepra y algunas neuropatías hereditarias raras. Cualquier nervio periférico puede mostrar engrosamiento (incluidos los nervios interdigitales y supraclaviculares), pero los más afectados son el cubital, el retroauricular, el nervio safeno interno y el tibial posterior y su ataque conlleva hipoestesia y miopatías.



FIGURA 174-1 Lepra tuberculoide (TT): una mácula anestésica bien definida, hipopigmentada con anhidrosis y un margen granuloso elevado (*cabeza de flecha*).

En la lepra tuberculoide, los linfocitos T desgarran el perineuro y puede haber signos de destrucción de las células de Schwann y de los axones, lo cual resulta en fibrosis del epineuro, con sustitución del endoneuro por granulomas epiteliales y, en ocasiones, en necrosis caseosa. Esta invasión y destrucción de los nervios de la dermis por los linfocitos T es patognomónica de la lepra.

Los linfocitos circulantes de pacientes con lepra tuberculoide reconocen con facilidad a *M. leprae* y sus proteínas constitutivas, los pacientes tienen pruebas cutáneas para la lepromina que son positivas (véase más adelante "Diagnóstico") y, en virtud de una distribución de citocina tipo 1 en los tejidos tuberculoides, la activación potente de los linfocitos T y de los macrófagos produce una infección circunscrita. En los tejidos de la lepra tuberculoide predominan en una proporción 2:1 los linfocitos T CD4+ colaboradores sobre los CD8+. En los tejidos con lesiones tuberculoides abunda el mRNA de la familia T_H1 de las citocinas proinflamatorias: interleucina (IL) 2, interferón gamma (IFN-γ), e IL-12; en cambio, escasea el mRNA de las IL-4, IL-5 e IL-10.

Lepra lepromatosa El cuadro inicial de esta forma de lepra incluye la distribución simétrica de nódulos cutáneos **(fig. 174-2)**, placas elevadas o infiltración dérmica difusa, que si ocurre en el rostro origina la *facies leonina*. Entre las manifestaciones tardías están la pérdida de las cejas (al principio solamente los bordes externos) y las pestañas, lóbulos de los péndulos de la oreja y piel seca y escamosa, particularmente en los pies. En la lepra LL abundan los bacilos en la piel (llegan a ser hasta 10^9/g), donde a menudo están en grandes cúmulos (*globos*) y en los nervios periféricos, en los que al principio invaden las células de Schwann, de lo cual surge una



FIGURA 174-2 Lepra lepromatosa (LL): lesiones nodulares avanzadas.

Biblioteca Médica Virtual

mielinización degenerativa espumosa y degeneración axónica y más tarde de tipo walleriano. Además, abundan los bacilos en la sangre circulante y en todos los aparatos y sistemas, excepto en los pulmones y el sistema nervioso central. No obstante, los individuos no tienen fiebre ni manifestaciones de disfunciones graves de órganos y sistemas.

Hay una forma de lepra lepromatosa, denominada *lepromatosis difusa*, que se observa casi exclusivamente en el oeste de México y el Caribe y que cursa sin lesiones visibles en la piel, pero con una evidente infiltración y engrosamiento difuso de la dermis.

En la lepra lepromatosa, la lesión que produce engrosamiento de los nervios tiende a la simetría a causa de una verdadera invasión por los bacilos; son lesiones más graduales pero acaban siendo más extensas que las de la lepra tuberculoide. En los pacientes con lepra LL, la neuropatía periférica que afecta a las extremidades es acral, distal y simétrica y tiende a producir un engrosamiento simétrico de los troncos nerviosos. También puede haber síntomas y signos secundarios a la afectación de las vías respiratorias altas, de la cámara anterior del ojo y de los testículos.

En los pacientes con LL sin tratar, los linfocitos por lo común no reconocen a *M. leprae* ni a sus proteínas constitutivas y las pruebas cutáneas de la lepromina son negativas (véase "Diagnóstico", más adelante). Esta pérdida de la inmunidad celular, con su función protectora, parece ser específica de los antígenos de *M. leprae*, ya que los pacientes no suelen ser vulnerables a las infecciones oportunistas, al cáncer, ni al sida y conservan la hipersensibilidad tardía frente a *Candida*, *Trichophyton*, parotiditis, toxoide tetánico e incluso frente al derivado proteínico purificado de la tuberculina. A veces, la anergia específica para *M. leprae* es reversible cuando se administra una quimioterapia eficaz. En los tejidos con LL, los linfocitos T CD8+ y CD4+ se encuentran en una proporción 2:1. En los pacientes con lepra LL se detecta un predominio de respuesta T_H2 e hiperglobulinemia y los tejidos con LL muestran un perfil de citocinas T_H2, que es rico en el mRNA de las IL-4, IL-5 e IL-10 y escaso en el de IL-2, IFN-γ e IL-12. Al parecer, las citocinas actúan en la lepra mediando una respuesta hística protectora, ya que al inyectar IFN-γ o IL-2 en las lesiones lepromatosas hay pérdida de los AFB y se observa transformación histológica de las lesiones hacia la forma tuberculoide. Los macrófagos de los pacientes con lepra lepromatosa parecen estar funcionalmente íntegros; los monocitos circulantes conservan su función microbicida y su reactividad normal al IFN-γ.

Estados reactivos Las reacciones leprosas abarcan varios cuadros inflamatorios, por lo común mediados por mecanismos inmunitarios y que originan una considerable morbilidad. Algunas de estas reacciones anteceden al diagnóstico y la instauración del tratamiento antibiótico eficaz; de hecho, a estas reacciones se debe que el paciente busque atención médica y se establezca el diagnóstico. Se presentan otras reacciones después del inicio del tratamiento farmacológico apropiado; estas reacciones pueden ocasionar que los pacientes perciban el empeoramiento del trastorno y pierdan confianza en el tratamiento convencional. Sólo si el médico advierte a los pacientes leprosos sobre la posibilidad de estas reacciones y describe sus manifestaciones podrá tratarles sin perder credibilidad.

REACCIONES LEPROSAS TIPO 1 (REACCIONES DE REDUCCIÓN Y DE REVERSIÓN) Ocurren en casi la mitad de los pacientes con formas limítrofes de lepra pero no en aquellos con enfermedad lepromatosa pura. Las reacciones se caracterizan porque en el seno de las máculas, las pápulas y las placas preexistentes se presentan los signos clásicos de la inflamación y se acompañan en ocasiones por nuevas lesiones cutáneas, neuritis y, con menos frecuencia, fiebre, casi siempre ligera. El tronco nervioso que más veces se afecta en estos casos es el nervio cubital a nivel del codo, que puede ser doloroso y muy sensible al contacto o a la presión. Si un paciente con los nervios afectados no se trata de inmediato con glucocorticoides (véase más adelante), puede resultar una lesión nerviosa irreversible en 24 h. La manifestación más considerable es el pie caído que se produce por la lesión del nervio safeno interno.

Cuando las reacciones leprosas tipo 1 se presentan antes de emprender el tratamiento se denominan *reacciones de degradación* y el proceso desde el punto de vista histológico se aproxima más a la forma lepromatosa; en cambio, cuando esas reacciones se producen después de emprender el tratamiento antibiótico apropiado se denominan *reacciones de inversión* y el proceso se acerca más a la forma tuberculoide. Es frecuente que las reacciones de inversión se desarrollen en los primeros meses o años tras el comienzo del tratamiento, pero también pueden hacerlo varios años después.

El cambio microscópico más característico de las lesiones leprosas tipo 1 es el edema, que se diagnostica principalmente por el cuadro clínico. Las reacciones de inversión se identifican por un perfil de citocinas tipo T_H1, junto con la afluencia de linfocitos CD4+ colaboradores y de concentraciones altas de IFN-γ y de IL-2. Además, las reacciones tipo 1 contienen gran número de linfocitos T portadores de receptores γ/δ, una característica exclusiva de la lepra.



FIGURA 174-3 Lesiones cutáneas moderadamente graves de eritema nodular leproso (ENL), algunas con formación de pústulas y ulceración.

REACCIONES LEPROSAS TIPO 2: ERITEMA NODULAR LEPROSO El eritema nodular leproso (ENL, *erythema nodosum leprosum*) **(fig. 174-3)** ocurre exclusivamente en pacientes cercanos al extremo lepromatoso de la gama de trastornos que constituyen la lepra (BL-LL) y afecta a casi 50% de este grupo. El ENL puede manifestarse antes del diagnóstico y de emprender el tratamiento de la lepra (a veces es lo que permite sospechar el diagnóstico de la enfermedad), pero en 90% de los casos se produce al iniciar la quimioterapia antibiótica específica, por lo general en los dos primeros años. Los signos más frecuentes del ENL son brotes de pápulas eritematosas y dolorosas que desaparecen espontáneamente en pocos días o semanas pero que pueden recidivar; malestar general y fiebre, que puede ser intensa. Sin embargo, también suelen desarrollarse otros síntomas, como neuritis, linfadenitis, uveítis, orquitis y glomerulonefritis y a veces hay anemia, leucocitosis y alteraciones de las pruebas de la función hepática, con elevación especial de las concentraciones de las aminotransferasas. Cada paciente puede tener un solo brote de ENL, o bien manifestaciones recidivantes crónicas de éste. Los brotes pueden ser leves, o graves y generalizados; en raras ocasiones el ENL provoca la muerte. En la biopsia cutánea de las pápulas del ENL se encuentran signos de vasculitis o de paniculitis, a veces con abundantes linfocitos, pero también es característica la presencia de leucocitos polimorfonucleares.

Se ha comprobado que en el ENL existen concentraciones elevadas del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) circulante, el cual, puede desempeñar una función esencial en la biopatología de este síndrome. Se supone que el ENL se produce por el depósito de complejos inmunitarios, dado su perfil de citocinas T_H2 y las grandes concentraciones de IL-6 e IL-8. Sin embargo, se sospecha que pueden existir otros mecanismos, porque el tejido del ENL contiene antígeno del grupo HLA-DR de las células epidérmicas (que está considerado como un marcador de las reacciones de hipersensibilidad tardía) y unos niveles altos de IL-2 y de IFN-γ, como suelen observarse en la forma lepromatosa polar.

FENÓMENO DE LUCIO Esta rara reacción se observa exclusivamente en los pacientes del Caribe y México que padecen la forma lepromatosa denominada lepromatosis difusa, en particular si no están tratados. Los pacientes afectados por esta reacción presentan brotes repetidos de grandes lesiones ulcerosas de bordes muy bien delimitados, situados particularmente en los miembros inferiores, pero que pueden generalizarse, en cuyo caso es frecuente que causen la muerte debido a las infecciones secundarias y de la bacteriemia séptica subsiguiente. Histológicamente, las lesiones se caracterizan por necrosis isquémica de la epidermis y la dermis superficial, con intensa parasitación por AFB de las células endoteliales y por una proliferación endotelial con formación de trombos en los vasos más gruesos de la capa más profunda de la dermis. Quizá la reacción de Lucio, lo mismo que el ENL, depende de la formación de complejos inmunitarios.

Complicaciones • **EXTREMIDADES** Las complicaciones que se presentan en las extremidades de los pacientes leprosos son secundarias principalmente a la neuropatía que provoca insensibili-

Biblioteca Médica Virtual

dad y miopatía. La insensibilidad afecta al tacto discriminatorio, al dolor y a los receptores del calor, pero en general respeta la sensibilidad vibratoria y postural. El nervio más afectado es el cubital a nivel del codo, cuya lesión produce retracción (en garra) de los dedos cuarto y quinto con atrofia de los músculos interóseos dorsales de la mano afectada y pérdida de la sensibilidad en esos territorios. En la lepra, la lesión del nervio mediano dificulta el movimiento de oposición del pulgar y el agarre, mientras que la afectación del nervio radial, aunque es rara en la lepra, produce caída de la muñeca. Un intercambio de tendones a veces permite recuperar la función de la mano, pero esta cirugía no debe realizarse hasta 6 meses después de comenzar el tratamiento antibiótico y que hayan finalizado los episodios de neuritis aguda.

Las úlceras plantares, en particular a nivel de las cabezas de los metatarsianos, son quizá la complicación más frecuente de la neuropatía leprosa. El tratamiento obliga a desbridamiento cuidadoso; administración de antibióticos apropiados; evitar el apoyo del peso corporal hasta que curen las úlceras y después emprender progresivamente la ambulación, así como el uso de calzado especial para evitar las recidivas.

El pie caído que resulta de la parálisis del nervio safeno interno debe tratarse con una ortesis no metálica simple dentro del zapato, o corrección quirúrgica por transferencia de tendones. A pesar de ser una entidad poco común, la articulación de Charcot y en particular la de pies y tobillos, puede ser consecuencia de la lepra.

La pérdida de la punta de los dedos en la lepra es consecuencia de la insensibilidad, los traumatismos, las infecciones secundarias y, en los pacientes lepromatosos, de un proceso osteolítico que todavía no se conoce por completo y que a veces es intenso. En los últimos tiempos ha disminuido la frecuencia y gravedad de las amputaciones de los dedos gracias a una protección eficaz de las extremidades al cocinar y trabajar y a la instauración inmediata del tratamiento de la lepra.

NARIZ En la lepra lepromatosa, la invasión de la mucosa nasal por los bacilos puede producir congestión nasal crónica y epistaxis. Las gotas nasales de solución salina pueden aliviar estos síntomas. Además, la lepra LL no tratada durante mucho tiempo es capaz de destruir el cartílago nasal con la consiguiente deformidad de la nariz (en silla de montar) o con anosmia (más frecuente en la época preantibiótica que ahora). Las cirugías de reconstrucción de la nariz pueden aliviar estos importantes defectos estéticos.

OJO Debido a la parálisis de los pares craneales, la lepra puede producir lagoftalmía e insensibilidad corneal que pueden complicarse con infecciones y traumatismos secundarios y (si no se tratan) con el desarrollo de úlceras y opacidades corneales. Los pacientes pueden protegerse de estas consecuencias con colirios durante el día y con pomadas por la noche. Además, en la lepra LL, la cámara anterior del ojo está invadida de bacilos y el ENL puede causar una uveítis con las consiguientes cataratas y glaucoma. De ahí que la lepra sea una causa importante de ceguera en los países en vías de desarrollo. La exploración con la lámpara de hendidura suele descubrir una imagen de "córnea en rosario", que está integrada por globos de *M. leprae*.

TESTÍCULOS *M. leprae* invade los testículos, mientras que el ENL puede producir orquitis. Por eso, los varones con lepra lepromatosa suelen tener trastornos importantes de la función testicular, acompañados de elevación de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante, disminución de la testosterona y aspermia o hipospermia en 85% de los pacientes con LL, pero sólo en 25% de los casos de BL. Los pacientes con LL pueden acabar padeciendo impotencia y esterilidad. La impotencia a veces responde al tratamiento complementario con testosterona.

AMILOIDOSIS La amiloidosis secundaria es una complicación de la lepra LL y del ENL que en la época de los antibióticos se observa con escasa frecuencia. Esta complicación puede causar alteraciones de la función hepática y, en particular, de la función renal.

ABSCESOS DE LOS NERVIOS Los pacientes con distintas formas de la lepra, pero sobre todo los que padecen la forma BT, pueden presentar abscesos de los nervios (en particular del cubital) junto con un aspecto celulítico de la piel adyacente. En esos casos, el nervio afectado está hinchado y es sumamente doloroso. Los glucocorticoides pueden reducir los signos inflamatorios, pero se necesita una descompresión quirúrgica rápida para evitar las secuelas irreversibles.

DIAGNÓSTICO

La lepra se manifiesta principalmente por lesiones cutáneas y por una histopatología característica de la piel. Por tanto, la enfermedad debe sospecharse cuando un paciente que habita en una zona endémica presenta lesiones cutáneas sugestivas o una neuropatía periférica; el diagnóstico se debe confirmar histológicamente. En la lepra tuberculoide hay que someter a biopsia las zonas lesionadas (de preferencia su borde de avance) porque en la piel de aspecto normal no se encuentran datos patológicos anormales. En la lepra lepromatosa, los mejores sitios para hacer biopsia son los nódulos, las placas y las zonas induradas, pero el análisis histológico de la piel macroscópicamente normal también suele tener valor diagnóstico. La lepra lepromatosa se acompaña de hiperglobulinemia difusa, de lo cual pueden resultar estudios serológicos positivos falsos (p. ej., VDRL [*Venereal Disease Research Laboratory*], artritis reumatoide y anticuerpos antinucleares) y en consecuencia ocasionar confusión diagnóstica. En ocasiones, las lesiones tuberculoides pueden 1) no parecer atípicas, 2) no ser hipoestésicas y 3) no contener granulomas sino sólo unos infiltrados linfocíticos inespecíficos. En esos casos, se considera que dos de las tres características citadas son suficientes para establecer el diagnóstico. Es preferible diagnosticar de lepra a un paciente sin esta enfermedad, que dejar sin tratar a un paciente leproso.

En 95% de los pacientes con lepra lepromatosa no tratada se encuentran anticuerpos IgM contra el PGL-1; los niveles disminuyen cuando se aplica un tratamiento eficaz. Ahora bien, en la lepra tuberculoide (la forma que más dudas diagnósticas plantea dada la ausencia de AFB), sólo 60% de los pacientes tiene una concentración importante de anticuerpos anti-PGL-1; es más, en las zonas de lepra endémica, los individuos expuestos a ese riesgo pero sin lepra clínica pueden tener anticuerpos contra el PGL-1. Por eso, la serología del PGL-1 tiene poco valor diagnóstico en la lepra tuberculoide. Para obtener una prueba cutánea se han utilizado como antígeno *M. leprae* muertos por calor (lepromina). En general, los pacientes con lepra tuberculoide reaccionan a la lepromina pero también se obtiene una reacción positiva en las personas sin lepra y es negativa en los pacientes con lepra lepromatosa; por consiguiente, no tiene mucho valor diagnóstico. Por desgracia, aunque la PCR de la piel para detectar a *M. leprae* es positiva en las formas LL y BL de la lepra, resulta negativa en 50% de los casos de lepra tuberculoide y tampoco es de mucha ayuda diagnóstica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de lesiones que semejan a la lepra incluye sarcoidosis, leishmaniosis, lupus vulgar, dermatofibroma, histiocitoma, linfoma, sífilis, frambesia, granuloma anular y otros trastornos diversos que producen hipopigmentación (principalmente pitiriasis alba, tiña y vitiligo). La sarcoidosis puede producir inflamación perineural, pero la formación de verdaderos granulomas en los nervios de la dermis es patognomónica de la lepra. En la lepra lepromatosa, las muestras del esputo pueden estar repletas de AFB, un dato que podría atribuirse de forma errónea a una tuberculosis pulmonar.

TRATAMIENTO

Lepra

ANTIBIOTICOTERAPIA

Fármacos activos Los fármacos de uso establecido son la dapsona (50 a 100 mg/día), la clofazimina (50 a 100 mg/día, 100 mg tres veces por semana o 300 mg al mes) y la rifampicina (600 mg/día o al mes; véase "Tratamientos de elección" más adelante). Sólo la rifampicina es bactericida. Las sulfonas (antagonistas de los folatos), la más antigua de las cuales es la dapsona, fueron los primeros antibióticos que mostraron eficacia frente a la lepra y siguen siendo el pilar del tratamiento. Cuando se administran sulfonas, las lesiones cutáneas desaparecen y disminuye el número de bacilos viables de la piel. Aunque su acción es principalmente bacteriostática, la monoterapia con dapsona sólo produce 2.5% de recidivas originadas por resistencia. Cuando la monoterapia con dapsona se suspendió en pacientes con enfermedad lepromatosa tratados por ≥18 años que habían tenido frotis negativos por varios años, empezaron a ocurrir recaídas en el primer año después de la interrupción del tratamiento y se produjeron en casi 1% cada año después durante los siguientes 9 años (total, 10%). La dapsona es en general inocua y económica. Las personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que se tratan con dapsona pueden sufrir un cuadro de hemólisis grave y quienes no tienen ese déficit también muestran una supervivencia abreviada de los eritrocitos y un descenso de la hemoglobina de 1 g/100 mL en promedio. En ocasiones, el empleo de la dapsona está limitado por el desarrollo de dermatitis alérgica y, con menor frecuencia, por el síndrome de las sulfonas (que consiste en fiebre alta, anemia, dermatitis exfoliativa y un cuadro hemático del tipo de la mo-

Biblioteca Médica Virtual

nonucleosis). Cuando se ha incluido rifampicina en regímenes limitados para tratar la lepra multibacilar (incluido el tratamiento con fármacos múltiples de la Organización Mundial de la Salud [OMS]), varios estudios documentaron tasas de recaída de doble dígito, muy frecuente sobre todo en pacientes con BI alta. Las recaídas después de la suspensión de regímenes que incluyen rifampicina (a diferencia de las ocurridas después de suspender la dapsona en monoterapia) casi siempre empiezan sólo después de 6 años y más a menudo después de 10 años. Conviene recordar que la rifampicina induce a las enzimas microsómicas, lo cual obliga a aumentar la dosis de ciertos fármacos, como los glucocorticoides y los anticonceptivos orales. A menudo, la clofazimina produce una coloración roja oscura de la piel que resulta estéticamente inaceptable para los pacientes leprosos de piel clara, porque al colorearse en particular las zonas cutáneas que tienen lesiones, el proceso se manifiesta claramente a los ojos de los demás miembros de la comunidad.

Otros antibióticos activos contra *M. leprae* en los animales y en las dosis que por lo común se utilizan en los estudios clínicos, son la etionamida/protionamida; los aminoglucósidos estreptomicina, kanamicina y amikacina (pero no la gentamicina ni la tobramicina); la minociclina; la claritromicina y algunas fluoroquinolonas, en particular la ofloxacina. Después de la rifampicina, los fármacos más bactericidas contra *M. leprae* parecen ser la minociclina, la claritromicina y la ofloxacina, pero estos fármacos no se han usado ampliamente en las campañas contra la lepra. En fecha más reciente se ha advertido que la rifapentina y la moxifloxacina han sido especialmente potentes contra *M. leprae* en ratones. En un estudio de lepra lepromatosa en seres humanos se obtuvieron resultados profundamente bactericidas con el moxifloxacino, cuya potencia fue igual a la de la rifampicina.

Tratamientos de elección Es necesario individualizar el tratamiento antibiótico de la lepra con base en la forma clínica/patológica de la enfermedad. La lepra tuberculoide, que origina un escaso número de bacterias y con una respuesta defensiva de la inmunidad celular, es la forma más fácil de tratar y puede curarse con seguridad con un ciclo de quimioterapia de duración limitada. En cambio, la lepra lepromatosa, que puede tener un volumen de bacilos mucho mayor que cualquier otra enfermedad bacteriana humana y en la que no existe un repertorio de linfocitos T defensivos, exige un tratamiento antibiótico prolongado o incluso de por vida. Por eso es importante identificar con mucho cuidado las distintas formas de la lepra antes de emprender tratamiento alguno.

Una estrategia razonada para el tratamiento de la lepra tiene varios factores de confusión:

1. Aun sin tratamiento, la lepra TT puede curarse espontáneamente y la monoterapia prolongada con dapsona por lo general consigue la curación.
2. En la forma tuberculoide no suelen encontrarse bacilos en la piel antes del tratamiento, por lo cual no existe un parámetro objetivo del éxito terapéutico. Además, aunque el tratamiento sea suficiente, las lesiones de la lepra TT y, en particular de la lepra BT, se resuelven de manera mínima o lo hacen de manera incompleta, en tanto que las recidivas pueden ser difíciles de distinguir de las reacciones leprosas tardías tipo 1.
3. Los pacientes con lepra LL a menudo alojan *M. leprae* viables "persistentes" que son la fuente de recaída si se suspende el tratamiento. Como la lepra puede recaer muchos años después de suspender el tratamiento antibiótico, se recomienda el seguimiento prolongado después de completar el tratamiento para prevenir la discapacidad y deformidad adicionales.
4. La resistencia primaria a la dapsona es sumamente rara y por lo general se aconseja un tratamiento con varios fármacos (al menos en la lepra lepromatosa), pero hay pocos datos apoyados en los animales de experimentación y en los estudios clínicos que ayuden a elegir la combinación más idónea de fármacos para tratar la lepra, la mejor dosificación y la duración óptima del tratamiento.

En 1982, la OMS hizo observaciones sobre la quimioterapia para las campañas de lucha contra la lepra. Otros aspectos que complicaron el problema fueron la escasez de recursos para curar la lepra en las mismas zonas donde la enfermedad es más prevalente, así como la insatisfacción y el desaliento que sentían los pacientes y los gestores de las campañas cuando anteriormente se les había exigido un tratamiento que para muchos leprosos debía durar toda la vida. Por primera vez, la OMS trazó las líneas de un tratamiento de duración restringida para todas las formas de lepra y dado el costo prohibitivo de la administración diaria de rifampicina en los países en vías de desarrollo, se aconsejó una dosis mensual dentro de una pauta terapéutica de varios medicamentos combinados. Los regímenes terapéuticos de la OMS se diseñaron de manera específica como programas de control en los que la implementación de un régimen finito para todas las formas de lepra redujera de manera sustancial la carga operativa de la atención para la lepra; no se declaró que estos regímenes fueran óptimos en sitios que contaran con más recursos considerables. En los años posteriores se han aplicado en todo el mundo estas recomendaciones de la OMS. La OMS distingue con fines terapéuticos a los pacientes *paucibacilares* y *multibacilares.* Al principio, los pacientes sin AFB demostrable en la dermis se asignaron al grupo paucibacilar (BI <2) y los que tenían AFB (BI >2) se consideraron multibacilares. La OMS aconseja que los adultos paucibacilares se traten con 100 mg/día de dapsona y con 600 mg de rifampicina mensuales (bajo supervisión) durante 6 meses **(cuadro 174-2)**. En individuos con la lepra paucibacilar y lesión única, otra opción que recomienda la OMS consiste en administrar una sola dosis de rifampicina (600 mg), ofloxacina (400 mg) y minociclina (100 mg). Los adultos multibacilares deben tratarse con 100 mg de dapsona más 50 mg de clofazimina diarios (sin supervisión) y con 600 mg de rifampicina más 300 mg de clofazimina mensuales (con supervisión). Al principio, la OMS recomendaba que los pacientes lepromatosos se trataran durante 2 años o hasta que los frotis fueran negativos (por lo general unos 5 años). En los años posteriores, la OMS obligó a hacer varias modificaciones en su recomendación terapéutica original con múltiples fármacos, sobre todo en relación con los criterios de clasificación de la lepra y la duración del tratamiento (véase "Campaña de eliminación de la lepra: modificaciones del régimen farmacológico múltiple y sus consecuencias", más adelante).

Algunos factores han llevado a varias autoridades a cuestionar las recomendaciones de la OMS y a inclinarse por una estrategia más intensiva. Entre esos factores destacan (en el caso de enfermos multibacilares) un alto índice (doble dígito) de recidivas en tres sitios (que alcanzan 20 a 40% en un sitio, una cifra directamente relacionada con la cantidad inicial de bacterias) y, en el caso de sujetos con la forma paucibacilar, actividad lesional demostrable durante años en la mitad completa de los enfermos, una vez terminado el tratamiento. La estrategia más intensiva (cuadro 174-2) señala que debe tratarse la lepra tuberculoide con dapsona (100 mg/día) durante 5 años y la lepromatosa, con rifampicina (600 mg/día) durante 3 años y con dapsona (100 mg/día) durante toda la vida.

Cuando el tratamiento antibiótico resulta eficaz, dejan de producirse lesiones cutáneas nuevas y lo mismo sucede con los signos y síntomas de la neuropatía periférica. Los nódulos y las placas de la lepra lepromatosa se aplanan visiblemente en 1 o 2 meses y desaparecen en uno o unos pocos años, mientras que las lesiones cutáneas tuberculoides pueden desaparecer, mejorar, o persistir con cambios apenas perceptibles. La neuropatía periférica de la lepra puede mejorar algo en los primeros meses del tratamiento, pero pocas veces lo hace de manera relevante.

Aunque dos de los tres fármacos recomendados (dapsona y clofazimina) son sólo bacteriostáticos contra *M. leprae* y otros fármacos bactericidas se han identificado desde que la OMS publicó sus recomendaciones, no se han iniciado estudios significativos que utilicen los nuevos fármacos alternativos disponibles en tratamientos de nuevo diseño. An-

CUADRO 174-2 Antibióticos recomendados para el tratamiento de la lepra de los adultos

FORMA DE LEPRA	TRATAMIENTOS MÁS INTENSIVO	TRATAMIENTO ACONSEJADO POR LA OMS (1982)
Tuberculoide (paucibacilar)	Dapsona (100 mg/día) durante 5 años	Dapsona (100 mg/día, sin supervisión) *más* rifampicina (600 mg/mes, con supervisión), por 6 meses
Lepromatosa (multibacilar)	Rifampicina (600 mg/día) durante 3 años *más* dapsona (100 mg/día) por tiempo indefinido	Dapsona (100 mg/día) *más* clofazimina (50 mg/día), sin supervisión y rifampicina (600 mg) *más* clofazimina (300 mg) mensuales (con supervisión) por 1 a 2 años

Nota: Véanse en el texto los comentarios y la comparación entre las recomendaciones de la OMS y el tratamiento más intensivo, así como un régimen alternativo de la OMS para lepra paucibacilar con una sola lesión.

Biblioteca Médica Virtual

te los datos recientes de que la moxifloxacina, a semejanza de la rifampicina, es profundamente bactericida en leprosos y que es posible la farmacoterapia corta contra tuberculosis sólo cuando se utilizan dos o más fármacos bactericidas, al parecer es promisorio el tratamiento de moxifloxacina/rifampicina incluidas minociclina o claritromicina (ambas más potentes que la dapsona o la clofazimina); habría que probar una capacidad curativa más fiable con dicho régimen en comparación con el tratamiento con múltiples fármacos recomendado por la OMS contra la lepra lepromatosa y así acortar notablemente la duración del tratamiento.

CAMPAÑA DE ELIMINACIÓN DE LA LEPRA: MODIFICACIONES DEL RÉGIMEN FARMACOLÓGICO MÚLTIPLE Y SUS CONSECUENCIAS

La resolución de la World health Assembly de 1991 propuso "eliminar la lepra como problema de salud pública" en todos los países para el año 2000, con el éxito definido como <1 en 10 000 personas con lepra sin haber completado un curso terapéutico con múltiples fármacos. Cuando fue evidente que la eliminación de la lepra no se lograría en ese marco temporal, se hicieron varios cambios a las recomendaciones de tratamiento farmacológico múltiple de la OMS para simplificar el diagnóstico y tratamiento de la lepra; facilitar los requerimientos operativos para los programas de control y facilitar el logro del objetivo de eliminación:

1. La duración del tratamiento de la lepra multibacilar se redujo de 2 años a 1 año en 1995 y a sólo 6 meses en 2002. Ninguna de estas duraciones estaba respaldada con estudios clínicos anteriores y no se había demostrado con seguimiento prolongado que alguna produjera una curación confiable. Sin embargo, esta reducción en la duración del tratamiento para la lepra multibacilar tuvo el efecto de reducir a un cuarto el número de casos multibacilares, para los fines de la eliminación.
2. La recomendación terapéutica para enfermedad multibacilar se cambió primero para que fuera obligatorio el tratamiento para cualquier paciente con frotis cutáneo positivo. Para 1995, las biopsias cutáneas e incluso los frotis cutáneos ya no se recomendaban para el diagnóstico y clasificación de la lepra. Para fines terapéuticos, la clasificación debía hacerse sólo con base en datos clínicos: más de cinco lesiones cutáneas anestésicas o nervios crecidos debía considerarse multibacilar; con menos lesiones, paucibacilar. Desafortunadamente, esta clasificación condujo al tratamiento insuficiente para algunos pacientes y al tratamiento excesivo para otros. Aunque la lepra a menudo puede diagnosticarse sólo con datos clínicos, no es infrecuente que se confunda con otros trastornos dermatológicos y en muchas ocasiones el diagnóstico permanece incierto incluso para los especialistas experimentados. Los frotis y biopsias cutáneos a menudo aclaran el diagnóstico de lepra e identifican a los pacientes más proclives a la recaída después de completar el tratamiento. Con el abandono de estas pruebas, el diagnóstico de la lepra se ha afectado mucho.
3. La OMS recomendó la integración de la lepra en los servicios de salud generales. En la mayor parte de los países en los que la lepra es endémica, esos servicios ya están rebasados y el prospecto de que los pacientes con lepra reciban una atención óptima es muy improbable. En países endémicos, la educación médica a menudo ignora la lepra. Por tanto, en los servicios de salud general un diagnóstico de lepra a menudo se retrasa o pasa inadvertido; como consecuencia, en todo el mundo han aumentado la discapacidad y deformidad por lepra.
4. Ahora la OMS promueve el "tratamiento farmacológico múltiple acompañado", que permite que un paciente con diagnóstico reciente, si es acompañado por una persona que le ofrecerá asistencia y alentará la observancia terapéutica, reciba el conjunto completo del régimen para la lepra al momento del diagnóstico; después, el paciente ya no se cuenta como un caso y a menudo tiene derecho a recibir más servicios para la lepra. El tratamiento farmacológico múltiple acompañado eliminó por completo el tratamiento bajo observación directa, una piedra angular del tratamiento efectivo para la tuberculosis, del régimen terapéutico para la lepra. Como en todas las enfermedades crónicas, incluida la tuberculosis, la observancia del tratamiento contra la lepra siempre ha resultado poco confiable. La observancia se mejoraba antes en cierta medida con el componente mensual bajo observación directa del régimen para lepra de la OMS.
5. Ahora la OMS alienta el "tratamiento farmacológico múltiple uniforme", en el que todos los pacientes con lepra reciben los mismos 6 meses de tratamiento que antes se reservaban para los casos multibacilares. Esta duración del tratamiento (o incluso más prolongado) para los casos multibacilares no ha sido confiable para prevenir la recaída. Además, los pacientes cuyos casos se clasificaban antes como paucibacilares reciben clofazimina, un fármaco cuyo uso no es necesario y a menudo resulta inaceptable por problemas cosméticos y psicosociales, lo que marca a los pacientes con un diagnóstico de lepra.
6. Desde 1995, la OMS anunció que ya no recomendaba el seguimiento del paciente después de completar el tratamiento farmacológico múltiple. Por tanto, es seguro que no se informen todas las recaídas que existen y su efecto no se considera.
7. Un producto colateral de la campaña de eliminación y la percepción pública de que la eliminación de la lepra está próxima es la disminución sustancial del patrocinio para la atención de los pacientes y la investigación. Se está retirando una generación de leprólogos de edad avanzada, las instituciones especializadas en lepra están desapareciendo y la inscripción de profesionales para formar carrera como médicos especializados e investigadores en lepra ha disminuido de manera sustancial. Como consecuencia, la investigación sobre la lepra ya casi se ha abandonado. En particular, aunque existen prospectos reales para mejorar la quimioterapia contra la lepra y valorar nuevos antimicrobianos tanto en ratones como en estudios clínicos, en la década pasada casi no se han iniciado tales esfuerzos. Además, los laboratorios que trabajan con cojinetes de ratón requeridos para este trabajo en todo el mundo son pocos y carecen de la capacidad para vigilar tales esfuerzos.

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES

Tipo 1 Éstas se tratan mejor con glucocorticoides como prednisona, en dosis iniciales de 40 a 60 mg/día. Al ceder la inflamación es posible disminuir poco a poco la dosis de dicho fármaco, pero la corticoterapia debe continuarse durante un mínimo de 3 a 6 meses, porque de otra manera surgen recidivas. Ante los muchos efectos tóxicos de la corticoterapia prolongada, las indicaciones para emprenderla se limitan estrictamente a las lesiones cuya inflamación intensa conlleva el peligro de úlceras; lesiones en sitios estéticamente importantes, como la cara y casos en que existe neuritis. Es necesario tolerar las reacciones leves o moderadas de la lepra que no satisfacen tales criterios y no emprender la glucocorticoterapia. La talidomida es ineficaz contra las reacciones tipo 1; la clofazimina (200 a 300 mg/día) genera beneficios cuestionables pero, como sea, no tiene la misma eficacia que los glucocorticoides.

Tipo 2 El tratamiento de ENL debe individualizarse. Si el trastorno es leve (sin fiebre ni ataque de otros órganos y en que ocasionalmente surgen brotes de sólo unas cuantas pápulas en la piel), puede tratarse con antipiréticos solos. Sin embargo, en caso de que surjan muchas lesiones de la piel, fiebre, malestar general y ataque de otros tejidos, suelen ser eficaces los ciclos cortos (1 a 2 semanas) a base de glucocorticoides (al principio 40 a 60 mg/día). Con tratamiento o sin él, las pápulas inflamadas individuales persisten por más de 1 semana. Los buenos resultados del tratamiento se definen por la interrupción en la formación y evolución de las lesiones de la piel y la desaparición de otros signos y síntomas de índole general. Si a pesar de dos ciclos de corticoterapia el ENL da indicios de reaparecer y persistir, habrá que emprender el uso de talidomida (100 a 300 mg por las noches) en una dosis que dependerá de la intensidad inicial de la reacción. Incluso una sola dosis de talidomida administrada al principio del embarazo puede ocasionar graves defectos congénitos, incluida la focomelia, razón por la cual el empleo de dicho fármaco en Estados Unidos para tratar a mujeres en edad reproductiva está estrictamente regulado y obliga a contar con un consentimiento informado, pruebas previas para detectar embarazo y el mantenimiento de medidas estrictas de control natal. No se conocen en detalle los mecanismos del impresionante efecto que ejerce la talidomida contra el ENL, pero la eficacia de este medicamento quizá pueda atribuirse a que disminuye los niveles de TNF y la síntesis de IgM y retarda la migración de leucocitos polimorfonucleares. Una vez controlada la reacción, son eficaces dosis menores de talidomida (50 a 200 mg por la noche) para evitar recidivas de ENL. La clofazimina en dosis altas (300 mg por la noche) ha tenido alguna eficacia contra ENL, pero su empleo permite sólo una disminución pequeña en la dosis de glucocorticoides necesaria para controlar el ENL.

Biblioteca Médica Virtual

Fenómeno de Lucio Los glucocorticoides y la talidomida no son eficaces contra dicho síndrome. Conviene el cuidado óptimo de las heridas y el tratamiento contra la bacteriemia. Las úlceras tienden a volverse crónicas y cicatrizan con enorme lentitud. En casos graves ha sido útil la exanguinotransfusión.

PROFILAXIS Y CONTROL

Tratamiento con múltiples fármacos y eliminación de la lepra

Entre 2000 y 2006, la tasa de detección de casos de lepra anuales en todo el mundo disminuyó de 700 000 a 280 000. Se calcula que tan sólo la India representa 60% de la carga de lepra mundial y avanza con lentitud para alcanzar el objetivo de eliminación, por lo que se instituyeron políticas operativas adicionales:

1. La lepra con una sola lesión, que representa un tercio de los casos de la enfermedad en la India, ya no se clasificó como lepra.
2. Un caso de lepra ya no se contó si era diagnosticada por el médico tratante, pero no verificada (como se requería) por parte de los administradores del programa al nivel distrital o estatal; las personas que estaban bajo presión para producir mejores estadísticas.
3. Se desalentó el hallazgo activo de casos, que había sido extenso y exitoso en India. Debido al estigma de la lepra, a menudo no se hace el reporte personal.

Entre 2000 y 2006, en India la tasa anual de detección de casos de lepra descendió de 560 000 a 140 000 y la "eliminación" se logró en 2004. Sin embargo, como el periodo de incubación de la lepra en la gran mayoría de los casos es de 5 a 7 años o más y como la mayoría de los casos nuevos informados en 2006 ya se estaban incubando en 2000, la declaración del descenso drástico en la incidencia de lepra y, como consecuencia, del tratamiento farmacológico múltiple, es irracional, tanto en la India como en el mundo. Por el contrario, millones de casos quedaron sin diagnóstico y sin tratamiento, mientras que se ha documentado el aumento de los casos nuevos de lepra, discapacidad y deformidad.

Vacunación Se ha comprobado que la vacunación al nacer con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) confiere una protección inconstante frente a la lepra, que varía entre 80% de eficacia y una ineficacia total. Si se añaden *M. leprae* muertos por el calor a la BCG no aumenta la eficacia de esta vacuna. Como las micobacterias completas contienen gran cantidad de lípidos y carbohidratos que, según se ha comprobado *in vitro*, deprimen la función inmunitaria de los linfocitos y los macrófagos, es posible que las proteínas de *M. leprae* sean mejores que las vacunas. Los datos que se han obtenido en un modelo de ratones apoyan esta posibilidad.

Quimioprofilaxis La quimioprofilaxis con dapsona puede disminuir el número de casos de lepra tuberculoide, pero no de lepra lepromatosa, por lo cual tampoco se recomienda su uso ni siquiera para los contagios domésticos. Además, la dosis única de rifampicina es de eficacia dudosa.

Aislamiento Al parecer, el contagio de la lepra exige un contacto doméstico íntimo y prolongado, razón por la cual no es necesario aislar a los pacientes hospitalizados.

LEPRA: LA SITUACIÓN ACTUAL

En gran parte del siglo XX, algunas organizaciones no gubernamentales, en particular misioneros cristianos, proporcionaron infraestructura médica para atender y tratar a los leprosos (la envidia de aquellos que tienen otras prioridades médicas en los países en desarrollo). Una vez que el público percibió que era factible la erradicación casi total de la lepra, los recursos para la atención de los enfermos se redirigieron con gran rapidez y la responsabilidad del cuidado del paciente se delegó a servicios de salud nacionales inexistentes o sobrecargados y a profesionales asistenciales sin los medios ni las capacidades necesarias para diagnosticar y clasificar la enfermedad y emprender medidas especializadas (en particular en casos de neuritis reactiva). Además, después de completar el tratamiento, cuando ya no se considera que un paciente represente un caso, la mitad de todos los pacientes manifiesta aún actividad de la enfermedad por años; las tasas de recaída (al menos en los pacientes multibacilares) son inaceptables; las discapacidades y deformidades continúan descontroladas y el estigma social de la enfermedad persiste. Por tanto, los requisitos para un resultado saludable quedan cada vez más inconclusos.

LECTURAS ADICIONALES

Gelber RH *et al.*: The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2-years of WHO-MDT is not low. Int J Lepr Other Mycobact Dis 72:493, 2004.

Gelber RH, Grosset J: The chemotherapy of leprosy: An interpretive history. Lepr Rev 83:221, 2012.

Pardillo FE *et al.*: Powerful bactericidal activity of moxifloxacin in human leprosy. Antimicrob Agents Chemother 52:3113, 2008.

Ridley DS, Jopling WH: Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis 34:255, 1964.

Smith WC *et al.*: The missing millions: A threat to the elimination of leprosy. PLoS Negl Trop Dis 9:e0003658, 2015.

175 Infecciones por micobacterias no tuberculosas

Steven M. Holland

Los términos micobacterias no tuberculosas (NTM, *nontuberculous mycobacteria*), micobacterias atípicas, micobacterias distintas de las tuberculosas y micobacterias ambientales denotan los microorganismos diferentes de *Mycobacterium tuberculosis,* sus parientes cercanos (*M. bovis, M. caprae, M. africanum, M. pinnipedii, M. canetti*) y *M. leprae*. El número de especies de NTM identificadas va en aumento y así seguirá, gracias al empleo de la tipificación de secuencias de DNA para definir la especie. El número de especies identificadas rebasa las 170. Las NTM son muy adaptables y habitan en entornos hostiles, que incluyen solventes industriales.

EPIDEMIOLOGÍA

Las micobacterias no tuberculosas abundan en la tierra y el agua. Algunos microorganismos específicos tienen nichos "recurrentes", como sería el caso de *M. simiae* en algunos acuíferos; *M. fortuitum* en aguas de pedicure y *M. immunogenum* en líquidos para trabajar metales. Muchas micobacterias de esta índole causan enfermedad en seres humanos sólo en raras ocasiones, salvo que se deteriore o disminuya algún elemento de las defensas del hospedador, como en la bronquiectasia, o que haya transgresión, como por inoculación (como en liposucción, traumatismo o cirugía cardiaca). Hay pocos casos de transmisión de NTM de una persona a otra, lo cual ocurre casi de modo exclusivo en la fibrosis quística. Las infecciones por NTM son notificadas muy pocas veces a las instituciones de salud y a veces es difícil identificarlas, por lo que no se cuenta con datos fiables sobre su incidencia y prevalencia. La enfermedad diseminada denota disfunción inmunitaria importante (como en la infección por VIH avanzada), en tanto que la neumopatía, que es mucho más frecuente, guarda una relación cercana con defectos del epitelio pulmonar, pero no con inmunodeficiencia general.

En Estados Unidos, durante muchos años la incidencia y la prevalencia de infección pulmonar por NTM, casi siempre asociada con bronquiectasia **(cap. 284)**, se han incrementado varias veces, en comparación con las cifras correspondientes a la tuberculosis, y las tasas de la primera van en aumento en ancianos, mientras que las tasas de tuberculosis continúan en descenso. En personas con fibrosis quística que a menudo tienen bronquiectasia, las tasas de infección clínica por NTM van de 3 a 15%, con cifras todavía mayores en ancianos. Es posible identificar NTM en el esputo de muchas personas, pero es de suma importancia diferenciar entre la enfermedad activa y el comensalismo de algunos microorganismos. En Estados Unidos, la American Thoracic Society ha elaborado un esquema que puede ayudar a establecer el diagnóstico apropiado de infección pulmonar causada por NTM y se usa de manera generalizada. La mayor parte de los casos de enfermedad por micobacterias no tuberculosas en Norteamérica es causada por *M. kansasii*, componentes del complejo de *M. avium* (MAC; *M. avium complex*) y por *M. abscessus*.



En Europa, Asia y Australia, la distribución de NTM en piezas clínicas es muy similar a la que se encuentra en Norteamérica, las que se encuentran con más frecuencia son bacterias del género de MAC y microorganismos de proliferación rápida como *M. abscessus*. En el norte de Europa destacan en particular *M. xenopi* y *M. malmoense*. *M. ulcerans* ocasiona la peculiar entidad clínica denominada úlcera de Buruli, que se observa en todas las zonas tropicales, en particular en el oeste de

Biblioteca Médica Virtual

África. *M. marinum* es causa frecuente de infecciones de piel y tendones en regiones costeras y en personas en contacto con tanques de peces o albercas.

Es difícil determinar la verdadera epidemiología internacional de infecciones causadas por NTM, porque el aislamiento de estos microorganismos no suele notificarse y muy a menudo no se definen las especies de *M. tuberculosis* o NTM. Esto último representa un problema especialmente importante durante el tratamiento de la tuberculosis cuando los frotis positivos para bacilos acidorresistentes se consideran evidencia de falla del tratamiento. La posibilidad de identificar y asignar cada vez con más facilidad la especie de dichos microorganismos ya tiene un efecto sustancial en la descripción de la epidemiología internacional dinámica de la tuberculosis y las infecciones por NTM.

BIOPATOLOGÍA

La exposición a NTM en esencia es universal, pero la enfermedad es rara; ante tal situación cabe suponer que deben ser potentes las defensas normales del hospedador contra dichos gérmenes y que personas por lo demás sanas en las que aparece enfermedad grave muy probablemente tienen factores de susceptibilidad específicos que permiten que NTM se establezcan, se multipliquen y causen enfermedad. Con el advenimiento de la infección por VIH, se reconoció que los linfocitos T CD4+ constituían células efectoras decisivas contra NTM; la aparición y propagación de enfermedad por MAC diseminada guardó una relación cercana con la disminución del número de los linfocitos T CD4+. También se ha dicho que esta disminución interviene en la infección por MAC diseminada en sujetos con linfocitopenia T CD4+ idiopática. Los inhibidores potentes del factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor α*), como infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab y etanercept, neutralizan dicha citocina que es muy importante, con la inhibición consecuente del desarrollo de un granuloma. El resultado ocasional es la infección micobacteriana o micótica muy grave; tales asociaciones señalan que TNF-α es un elemento crucial en el control micobacteriano. Sin embargo, en casos en que no se encuentran estos factores de riesgo, gran parte de las bases genéticas de la susceptibilidad a la infección diseminada por NTM lo explican las mutaciones específicas en la síntesis de interferón-γ (IFN-γ)/interleucina 12 (IL-12), y en las vías de respuesta.



Lo característico es que las micobacterias sean fagocitadas por macrófagos que reaccionen con la producción de IL-12, heterodímero compuesto de las fracciones IL-12p35 e IL-12p40 que en conjunto integran IL-12p70. IL-12 activa a los linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales, por medio de la unión con su receptor (compuesto de IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2/IL-23R) con fosforilación resultante de STAT4. La estimulación de STAT4 por parte de IL-12 hace que se secrete IFN-γ, lo cual activa a neutrófilos y macrófagos para producir oxidantes reactivos, intensificar la expresión del complejo de histocompatibilidad mayor y los receptores Fc y concentrar en el interior de la célula a algunos antibióticos. El envío de señales de IFN-γ por medio de su receptor (compuesto de IFN-γR1 y de IFN-γR2) origina fosforilación de STAT1 que a su vez regula los genes que reaccionan a IFN-γ, como los que codifican IL-12 y TNF-α. Este último envía señales por su propio receptor mediante un complejo anterógrado que contiene al modulador esencial del factor nuclear κB (NFκB) (NEMO). En consecuencia, el asa de retroalimentación positiva entre IFN-γ e IL-12/IL-23 activa la respuesta inmunitaria ante las micobacterias y otros cuadros de infección intracelular. Estos genes son de importancia decisiva en la vía del control de micobacterias: se han identificado mutaciones mendelianas específicas en *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *GATA2*, *ISG15*, *IRF8*, *IL-12A*, *IL-12RB1*, *IL-12RB2*, *CYBB* (que codifica la proteína $gp91^{phox}$ de la NADPH oxidasa) y en *IKBKG* (que codifica a NEMO) **(fig. 175-1)**. A pesar de la identificación de genes asociados con la enfermedad diseminada sólo 70% de los casos de infecciones diseminadas de tipo micobacteriano no tuberculoso que no están relacionadas con la infección por VIH tiene un origen genético; la deducción es que quedan por identificar más genes de susceptibilidad a micobacterias y vías correspondientes.

A diferencia de los genes y mecanismos identificados, que intervienen en la infección por micobacterias no tuberculosas diseminadas, el cuadro primario mejor identificado de infección pulmonar por NTM es la bronquiectasia **(cap. 284)**. Muchas de las formas perfectamente definidas de la bronquiectasia, como fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, síndrome de hiper-IgE con deficiencia de STAT3 y bronquiectasia idiopática, tienen vínculos importantes con la infección por micobacterias no tuberculosas. No se conoce el mecanismo exacto por el cual la bronquiectasia predispone a afectación local y destructiva, pero no a la de tipo general o sistémico.

A diferencia de la infección diseminada o pulmonar, el llamado "pulmón por bañeras calientes" representa hipersensibilidad de dichos órganos a NTM, muy a menudo microorganismos MAC que proliferan en bañeras calientes poco cloradas, a menudo en espacios cerrados.

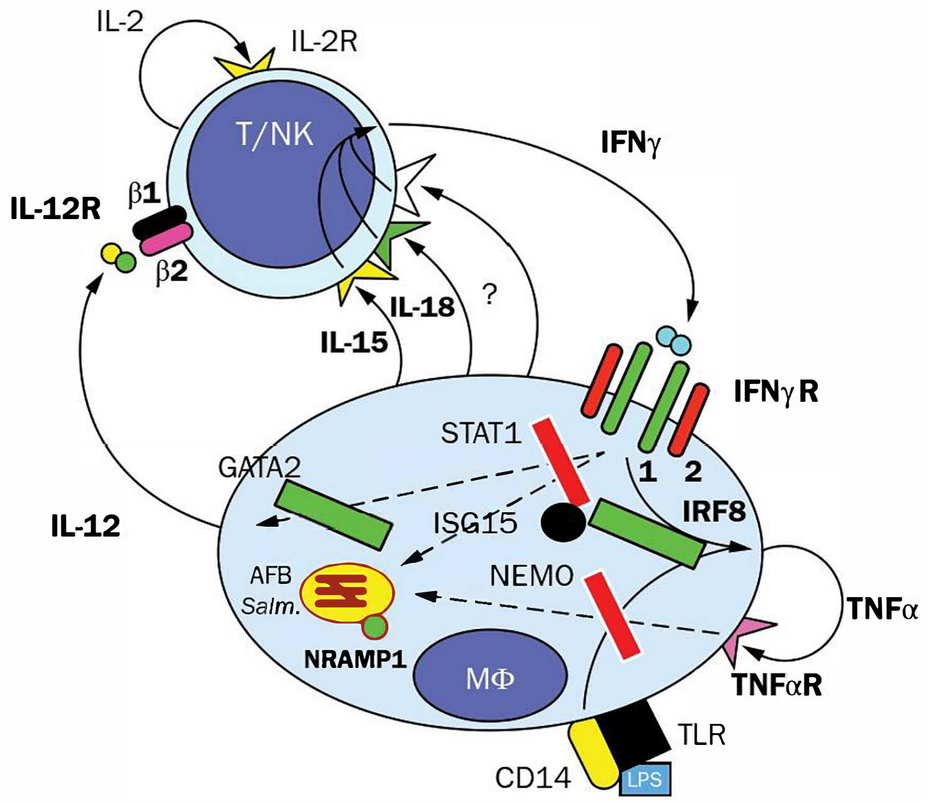


FIGURA 175-1 Interacciones de citocinas de macrófagos infectados (MΦ) con linfocitos T y citolíticos naturales (NK). La infección de los macrófagos con micobacterias (AFB) induce la liberación de interleucina 12 heterodimérica (IL-12), misma que actúa en su complejo de receptor (IL-12R) y surge como consecuencia, activación de STAT4 y producción del interferón-γ homodimérico (IFN-γ). El IFN-γ actúa por medio de su receptor para activar STAT1, estimular la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y destruir microorganismos intracelulares, como micobacterias, salmonelas y algunos hongos. El TNFα homotrimérico actúa por medio de su receptor y necesita el modulador esencial del factor nuclear κB (NEMO) para activar al factor nuclear κB, que también contribuye a la destrucción de bacterias intracelulares. La participación de IFNγ y TNFα hace que aumente el número de moléculas de IL-12. Los anticuerpos que bloquean TNF-α actúan al bloquear al ligando (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) o al aportar un receptor soluble (etanercept). Las mutaciones en *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*, *IL12RB2*, *STAT1*, *GATA2*, *ISG15*, *IRF8*, *CYBB* e *IKBKG* (NEMO), se han asociado con una predisposición a padecer infecciones por micobacterias. Otras citocinas como IL-15 e IL-18 contribuyen también a la producción de IFNγ. El envío de señales a través del complejo formado por el receptor similar a Toll (TLR) y por CD14 también incrementa la producción de TNFα. LPS, lipopolisacárido; NRAMP1, proteína natural del macrófago asociada con resistencia 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad diseminada Las infecciones por MAC o *M. kansasii* diseminadas, en sujetos con infección por VIH avanzada son poco frecuentes en Norteamérica, gracias a la profilaxis antimicobacteriana eficaz y al mejoramiento del tratamiento de la infección por VIH. En la época en que era común dicha enfermedad por micobacterias, el sitio de penetración era el intestino, y de ahí se propagaba a la médula ósea y al torrente sanguíneo. Como dato sorprendente, son muy raras en pacientes infectados por VIH las infecciones diseminadas causadas por NTM de proliferación rápida (como *M. abscessus, M. fortuitum*), incluso en los que están en etapa muy avanzada de la infección por dicho virus. Estos microorganismos tienen baja virulencia intrínseca y se diseminan sólo cuando hay deficiencia inmunitaria; por eso, la enfermedad diseminada suele ser indolente y progresiva en el curso de semanas o meses. Las manifestaciones típicas de malestar general, fiebre y pérdida de peso suelen acompañarse de organomegalia, linfadenopatía y anemia. Se necesitan cultivos o tinciones especiales para identificar los microorganismos, por lo que el elemento determinante para el diagnóstico es la sospecha de infección por NTM. Los cultivos de sangre pueden ser negativos, pero en forma característica, los órganos afectados pueden tener un número importante de los microorganismos, a veces con una respuesta granulomatosa muy deteriorada.



En el niño, la afectación diseminada (p.ej., la afectación de dos o más órganos), sin una causa yatrógena de fondo debe obligar al médico a investigar la vía de IFN-γ/IL-12. De manera típica, las mutaciones recesivas en *IFNGR1* e *IFNGR2* ocasionan infección grave por NTM. Por lo contrario, las mutaciones dominantes negativas de *IFNGR1* que originan acumulación excesiva de un receptor mutante defectuoso y que interfieren en la superficie celular, inhiben el envío normal de señales de IFN-γ, todo lo cual culmina en osteomielitis por micobacterias no tuberculosas. Las mutaciones dominantes negativas en STAT1 y las mutaciones recesivas en

Biblioteca Médica Virtual

IL-12RB1 tienen fenotipos variables congruentes con sus capacidades residuales de síntesis y respuesta de IFN-γ. Es importante buscar en los varones que tienen infecciones diseminadas por micobacterias no tuberculosas junto con dientes cónicos, en clavija o anodoncia y un perfil anormal del cabello, defectos en la vía que activa NFκB por medio de NEMO (*IKBKG*). Estos pacientes tienen también defectos en las inmunoglobulinas. Los pacientes con mielodisplasia y enfermedad micobacteriana deben someterse a estudios en busca de deficiencia de GATA2. Un grupo de pacientes identificado en fecha reciente a menudo presentó infecciones diseminadas causadas por NTM de proliferación rápida (predominantemente por *M. abscessus*), y también otras infecciones por oportunistas, que muestran títulos altos de autoanticuerpos neutralizantes contra IFN-γ. Hasta el momento, este síndrome ha sido notificado más a menudo en mujeres del este asiático.

Los catéteres IV pueden infectarse con NTM, lo que suele suceder por contacto con agua contaminada. En ocasiones *M. abscessus* y *M. fortuitum* infectan catéteres profundos permanentes y también las soluciones utilizadas en cirugía oftalmológica, inyecciones subcutáneas y anestésicos locales. Es importante retirar los catéteres infectados.

Neumopatía Es, con mucho, la forma más frecuente de infección por micobacterias no tuberculosas en Norteamérica y en el resto del mundo industrializado. En Norteamérica, las tasas de enfermedad pulmonar por NTM rebasan por mucho las tasas de tuberculosis. El cuadro inicial habitual consiste en la necesidad de "aclarar" la garganta, tos molesta, y fatiga progresiva, todo ello durante meses o años. Los pacientes a menudo han acudido múltiples veces a médicos y han recibido tratamiento sintomático o transitorio antes de que se entrevea el diagnóstico y se envíen muestras para practicar tinciones y cultivos en busca de micobacterias. No todos los pacientes generan esputo y por esa razón se necesita a veces broncoscopia para el diagnóstico. El típico retraso entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico es de unos 5 años en ancianas. Entre los factores predisponentes están neumopatías de fondo, como bronquiectasia **(cap. 284)**, neumoconiosis **(cap. 283)**, enfermedad pulmonar obstructiva crónica **(cap. 286)**, discinesia ciliar primaria **(cap. 284)**, deficiencia de antitripsina α_1 **(cap. 286)** y fibrosis quística **(cap. 285)**. A menudo coexisten la bronquiectasia y la infección por micobacterias no tuberculosas y evolucionan en forma sucesiva. Esta situación complica la identificación de la causa en un caso índice particular, pero sin duda la bronquiectasia constituye uno de los factores predisponentes de mayor importancia, que es exacerbada por la infección.

Los componentes del MAC son las causas más frecuentes de infección micobacteriana pulmonar no tuberculosa en Norteamérica, pero las tasas de frecuencia varían un poco en cada región. La infección por estos gérmenes muy a menudo aparece en el sexto o séptimo decenio de la vida en mujeres que durante meses o años han tenido tos y fatiga intermitentes y persistentes, con generación de esputo (o sin ella) o dolor torácico. El conjunto de manifestaciones de la enfermedad pulmonar causada por NTM en una mujer alta y delgada que pudiera tener algunas anomalías de la pared torácica suele denominarse síndrome de Lady Windermere, en recuerdo del personaje del mismo nombre, de la obra de Óscar Wilde. De hecho, la infección pulmonar por MAC afecta más a mujeres blancas ancianas que no fuman que a los varones, y comienza cerca de los 60 años de edad. Las pacientes tienden a ser más altas y delgadas que las personas de la población general y en ellas se advierten con gran frecuencia escoliosis, prolapso de la válvula mitral y anomalías torácicas. Si bien los fumadores varones con enfermedad cavitada del lóbulo superior tienden a mostrar la misma cepa única de MAC por tiempo indefinido, las mujeres no fumadoras con bronquiectasia nodular tienden a mostrar algunas cepas de MAC, simultáneamente, que cambian durante la evolución de su enfermedad.

M. kansasii origina un síndrome clínico que se asemeja decididamente a la tuberculosis y que consiste en hemoptisis, dolor torácico y neumopatía cavitada. Las NTM de proliferación rápida, como *M. abscessus*, se han asociado con problemas de la motilidad esofágica como acalasia. Los individuos con proteinosis alveolar pulmonar presentan con facilidad infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas y al mismo tiempo *Nocardia*; el mecanismo básico puede ser la inhibición de la función de macrófagos alveolares causada por los autoanticuerpos contra el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos que aparecen en dichos enfermos.

Ganglios linfáticos cervicales La forma más frecuente de infección por micobacterias no tuberculosas en niños pequeños en Norteamérica es la linfadenopatía cervical aislada, causada muy a menudo por microorganismos MAC, pero también por otras NTM. El abultamiento cervical se muestra firme y con poco dolor, y son escasos los signos de índole general. Entre las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial de la adenopatía indolora están neoplasias malignas, por lo que se establece el diagnóstico inadvertidamente de muchos niños con infección por NTM en el estudio histopatológico (biopsia); es posible que no se hayan solicitado cultivos y tinciones especiales porque entre las entidades que se consideraron en el diagnóstico diferencial no ocupan los primeros lugares las enfermedades por micobacterias. Las fístulas locales por lo regular muestran resolución completa con la extirpación, la antibioticoterapia o ambos métodos. De igual manera, por lo regular se plantea equivocadamente que la entidad de infección micobacteriana no tuberculosa intratorácica aislada en niños que tal vez se relacione con infección de ganglios cervicales, es cáncer. En las infecciones cervicales aisladas o en las intratorácicas aisladas causadas por NTM, no se han identificado niños con defectos inmunitarios subyacentes, ni los niños afectados padecen después infecciones por otros microorganismos oportunistas.

Enfermedad de piel y tejidos blandos La afectación cutánea por NTM obliga a que haya una solución de continuidad en la piel para que por ella se introduzcan las bacterias. Hay mayor posibilidad de que surja infección por *M. fortuitum* en el agua que se usa en los baños de pedicuros si antes de que se realice tal maniobra se produjo alguna abrasión cutánea (p. ej., durante el rasurado de la pierna). Los brotes de infección de la piel suelen ser causados por NTM de proliferación rápida (en particular *M. abscessus, M. fortuitum* y *M. chelonae*), que penetran por la contaminación de la piel con instrumentos quirúrgicos (en particular, en la cirugía estética), inyecciones u otras técnicas. En general, estas infecciones se acompañan de nódulos subcutáneos eritematosos y dolorosos que drenan, sin que exista fiebre o síntomas generales concomitantes.

M. marinum vive en muchas fuentes de agua y puede llegar a los seres humanos en tanques de cría de peces, albercas, percebes o escamas de peces; de manera característica dicho microorganismo causa pápulas o úlceras ("granuloma del tanque de peces"), pero la infección evoluciona hasta llegar a tendinitis con disminución importante de la destreza manual. Las lesiones aparecen días o semanas después de la inoculación de los microorganismos patógenos por un pequeño traumatismo (como durante la limpieza de botes o la manipulación de peces). Los nódulos dolorosos al tacto causados por *M. marinum* tienden a avanzar en sentido ascendente en el brazo siguiendo un patrón que también se observa en *Sporothrix schenckii* (*propagación esporotricoide*). La típica afectación del tendón del carpo puede ser la primera manifestación detectable y a veces es el motivo por el cual se hace exploración quirúrgica o inyección de esteroides. El médico debe sospechar fuertemente la posibilidad de infecciones por *M. marinum* y asegurar que las muestras adecuadas obtenidas durante los procedimientos se enviaron para cultivo.



M. ulcerans, patógeno de la piel que se detecta en el agua aparece más bien en zonas tropicales, en particular las de África. La infección aparece después de traumatismos de la piel o picaduras de insectos por las cuales penetra agua contaminada. Las lesiones cutáneas típicamente son indoloras, son úlceras limpias que se esfacelan y que también pueden acompañarse de osteomielitis. La toxina micolactona es la que ocasiona la moderada respuesta inflamatoria del hospedador y las úlceras indoloras.

DIAGNÓSTICO

Es posible detectar NTM en frotis de esputo u otros líquidos corporales en busca de bacilos acidorresistentes o frotis con fluorocromo. Si el número de microorganismos es grande, el aspecto es de collares de bacilos grampositivos, pero tal signo no es fiable. (Por el contrario, las nocardias pueden tener el aspecto de bacterias grampositivas y con cuentas, pero filamentosas.) Una vez más, el requisito y el elemento más sensible del diagnóstico de cualquier enfermedad por micobacterias es pensar en incluirlas en el diagnóstico diferencial. En casi todos los laboratorios se realizan por separado, y no como parte de los estudios bacteriológicos sistemáticos, la preparación de la muestra, la tinción y el cultivo en busca de micobacterias; por eso, muchas infecciones no son diagnosticadas porque el médico no solicitó que se practicara la prueba apropiada. Además, las micobacterias necesitan medios de cultivo en sangre independientes. Las NTM se pueden diferenciar, de manera general, en las formas de proliferación rápida (<7 días) y proliferación lenta (≥7 días). En forma típica, *M. tuberculosis* necesita 2 semanas o más para proliferar, por lo que muchos laboratorios sólo transmiten los resultados del cultivo hasta que han transcurrido 6 semanas. Las nuevas técnicas con medios líquidos de cultivo permiten el aislamiento más rápido de micobacterias de las muestras que con los medios tradicionales. Entre las especies que se detectan con mayor facilidad en incubación a 30 °C están *M. marinum, M. haemophilum* y *M. ulcerans*. Para *M. haemophilum* es preferible agregar al medio de cultivo hierro o

Biblioteca Médica Virtual

sangre, en tanto que *M. genavense* necesita un complemento de micobactina J, que se agrega al medio. Para ayudar a clasificar a las NTM se utiliza la formación bacteriana del pigmento en un medio luminoso (*fotocromogenicidad*) o en la oscuridad (*escotocromogenicidad*) o el hecho de que no se forme el pigmento por la bacteria (*no cromogenicidad*). A diferencia de NTM, el aspecto de las colonias de *M. tuberculosis* tiene color beige, son ásperas, secas y planas. Los esquemas de identificación actuales utilizan con bastante certeza elementos como composición bioquímica, ácidos nucleicos o integración de la pared de la micobacteria, y para ello se valen de la cromatografía en líquido de alto rendimiento o la espectrometría de masas, para definir la especie. Con la disminución extraordinaria del número de casos de tuberculosis en Estados Unidos en las últimas décadas, la NTM se ha tornado la micobacteria aislada más a menudo en seres humanos en Norteamérica. Sin embargo, no todas las cepas de NTM aisladas y en particular en el pulmón, son patógenas ni necesitan tratamiento. La identificación de un microorganismo en la sangre o en una muestra de un órgano para biopsia, en una situación clínica compatible, confirma el diagnóstico, pero la American Thoracic Society recomienda establecer el diagnóstico de infección pulmonar por NTM sólo cuando se demuestra claramente la enfermedad, es decir, en una situación clínica y radiográfica apropiada (nódulos, bronquiectasia, cavidades) y que repetidas veces se aísle NTM del esputo expectorado o se le identifique en muestras obtenidas por broncoscopia o biopsia. Ante el gran número de especies de NTM y la importancia del diagnóstico exacto para emprender el tratamiento apropiado, lo ideal es identificar la especie de dichos microorganismos.

El derivado proteínico purificado (PPD, *purified protein derivative*) de la tuberculina se aplica por vía intradérmica para desencadenar la respuesta de los linfocitos T de memoria a los antígenos de las micobacterias. Otros nombres de la prueba son: prueba cutánea de tuberculina, y prueba de Mantoux. Por desgracia, la respuesta inmunitaria cutánea a dichas proteínas filtradas y obtenidas de bacilos tuberculosos no permite distinguir con exactitud entre la infección por NTM y la causada por *M. tuberculosis*. Puede haber superposición e innumerables coincidencias entre las reacciones intermedias (en promedio, 10 mm) al PPD en la tuberculosis latente y en las infecciones por micobacterias no tuberculosas, por lo que la disminución progresiva de los casos de tuberculosis activa en Estados Unidos significa que probablemente NTM constituye la causa de una cifra cada vez mayor de casos de reactividad a PPD. Además, el *bacilo de Calmette-Guérin* (BCG) puede originar algún grado de reactividad cruzada y ello impone problemas de interpretación en el caso de pacientes a los que se ha aplicado la vacuna BCG. La base de las pruebas de liberación de interferón-γ (IGRA; *IFN-γ-release assays*) son las cuantificaciones de la elaboración de IFN-γ en respuestas a las proteínas ESAT6 y CFP10 que son relativamente específicas de tuberculosis. Las cuantificaciones mencionadas se realizan en sangre entera o en membranas. Es importante destacar que *M. marinum*, *M. kansasii* y *M. szulgai* también tienen ESAT6 y CFP10 y pueden ocasionar reacciones positivas falsas en IGRA. A pesar de la reactividad cruzada con NTM, las reacciones grandes al PPD (>15 mm) muy a menudo denotan la presencia de tuberculosis.

Identificar NTM en muestras de sangre es una prueba clara de enfermedad. Las micobacterias de proliferación rápida pueden multiplicarse en los medios habituales de cultivo con sangre, pero las de proliferación lenta no lo hacen; de este modo, es indispensable sospechar el diagnóstico y utilizar los recipientes correctos para los cultivos. Aislar NTM de una muestra de biopsia constituye una prueba de peso de que existe infección, pero se conocen casos de contaminación en el laboratorio. Identificar los microorganismos en los cortes teñidos de material de biopsia confirma la autenticidad del cultivo. Algunas NTM necesitan temperaturas menores de incubación (*M. genavense*) o aditivos especiales (*M. haemophilum*) para proliferar. Algunas NTM (como *M. tilburgii*) no pueden ser cultivadas pero es posible identificarlas con técnicas moleculares en las muestras clínicas.

La imagen radiográfica de la enfermedad por micobacterias no tuberculosas en los pulmones depende del trastorno primario o de fondo, de la gravedad de la infección y del estudio de imagen que se utilice. El hecho de contar con CT y su empleo cada vez más frecuente ha permitido identificar los cambios característicos que casi siempre se observan en las infecciones por micobacterias no tuberculosas, como el perfil de "árbol floreciendo" de la inflamación bronquiolar **(fig. 175-2)**. En la CT de tórax suele identificarse afectación de los lóbulos superior y medio derecho, pero es difícil detectar tal situación en la radiografía simple. En la enfermedad avanzada a menudo se advierte bronquiectasia grave con formación de cavitación. Genera confusión el aislamiento de NTM de las muestras de vías respiratorias. *M. gordonae* suele recuperarse de dichas muestras, pero por lo regular no se le identifica en los frotis, y casi nunca constituye un microorganismo patógeno. Los individuos con bronquiectasia a veces tienen NTM, obtenidas en el cultivo del esputo, pero no detectadas en el frotis. La American Thoracic Society ha elaborado guías para el diagnóstico de infección por MAC, *M. abscessus* y *M. kansasii*. Para considerar como positivo el diagnóstico se necesita que prolifere NTM en dos de tres muestras de esputo, sin importar los hallazgos del frotis; positividad de una muestra alveolar obtenida por broncoscopio, sin importar los hallazgos del frotis; o un resultado histopatológico de la biopsia del parénquima pulmonar con inflamación granulomatosa o micobacterias en el corte, y NTM en el cultivo. Los lineamientos anteriores posiblemente sean válidos también en el caso de otras NTM.

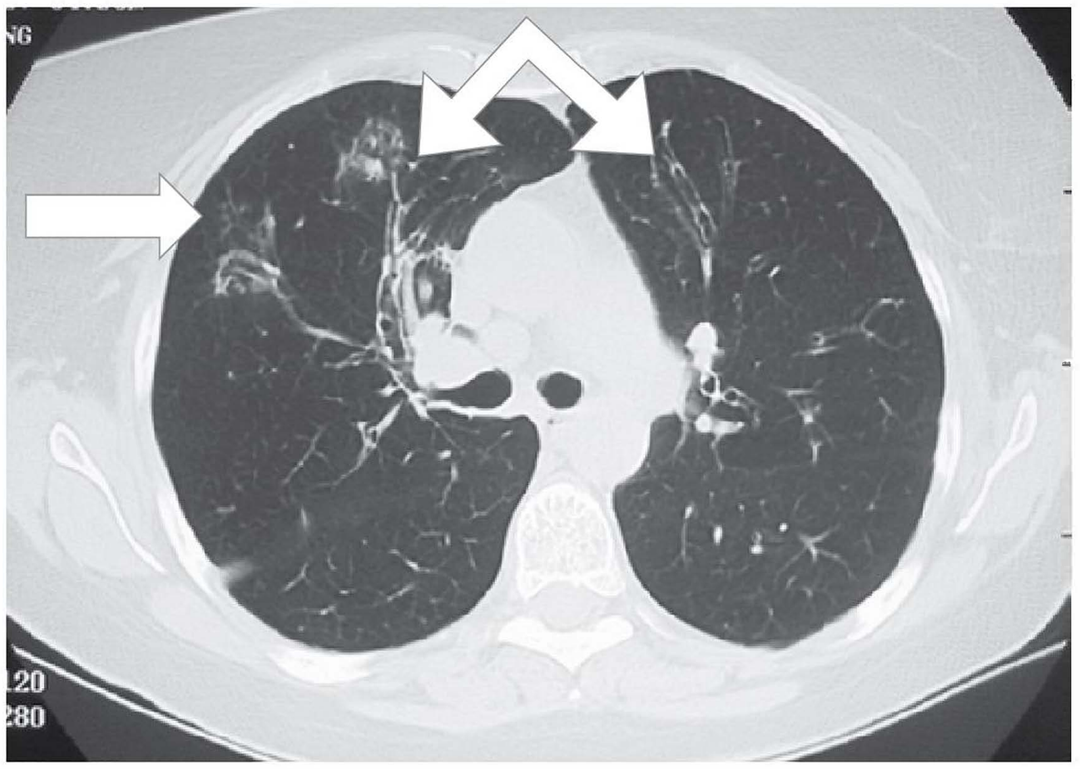


FIGURA 175-2 CT de tórax en una persona con infección pulmonar por MAC. Las *flechas* señalan el perfil en "árbol floreciendo" de la inflamación bronquiolar (zona periférica del pulmón derecho) y bronquiectasia (centro de los pulmones derecho e izquierdo).

Muchos laboratorios utilizan sondas de DNA para identificar *M. tuberculosis*, MAC, *M. gordonae* y *M. kansasii*, pero la definición de la especie de NTM permite seleccionar los antimicobacterianos que se usarán en el tratamiento. Es conveniente practicar sólo pruebas en busca de la susceptibilidad de MAC a la claritromicina y de *M. kansasii*, a la rifampicina; son pocos los datos que respaldan otros métodos *in vitro* para valorar la susceptibilidad, por más atractivos que parezcan. Los MAC aislados que no han sido expuestos a macrólidos casi siempre son susceptibles a ellos. En el caso de NTM que ha persistido después de un ciclo de antimicrobianos, suele valorarse su susceptibilidad a antibióticos, pero no se ha sabido de la utilidad y el significado de tales pruebas.

PREVENCIÓN

La prevención de la enfermedad por MAC en sujetos infectados por VIH comienza cuando el número de linfocitos T CD4+ disminuye a <50 células/μL. Son eficaces fármacos como azitromicina (1 200 mg a la semana); claritromicina (1 000 mg al día), o rifabutina (300 mg al día). No se ha validado en estudios prospectivos la profilaxis con macrólidos en individuos con inmunodeficiencia que son susceptibles a las NTM (p. ej., los que tienen defectos en el eje IFN-γ/IL-12) pero sería prudente hacerlo.

TRATAMIENTO

Micobacterias no tuberculosas

Las micobacterias de esta categoría causan infecciones crónicas que evolucionan relativamente lento, en un lapso de semanas o años. Por eso, rara vez se necesita tratamiento de urgencia, antes de que el diagnóstico sea irrefutable y se identifique la especie infectante. El tratamiento de cuadros por NTM es complejo, a menudo se tolera poco y puede ser tóxico. Al igual que se observa en la tuberculosis, la monoterapia inadecuada casi siempre se acompaña de la aparición de resistencia a antimicrobianos y recurrencia de la infección.

La infección por MAC obliga a menudo a usar múltiples fármacos, y el esquema básico incluye un macrólido (claritromicina o azitromicina); etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabutina). En el caso de enfermedad diseminada causada por micobacterias no tuberculosas en enfermos infectados de VIH, el empleo de las rifamicinas impone problemas especiales que son las interacciones de dichos fármacos con los inhibidores de proteasa. En el caso de la enfermedad pulmonar por

Biblioteca Médica Virtual

MAC, se han obtenido buenos resultados con la administración de un macrólido, una rifamicina y etambutol, tres veces por semana. El tratamiento se continúa por lo regular durante 12 meses después de conversión de los cultivos; lo habitual es que un ciclo dure al menos 18 meses. Otros fármacos que son activos contra microorganismos MAC incluyen aminoglucósidos, fluoroquinolonas y clofazimina por vía IV y por aerosol. En los ancianos, la rifabutina ocasiona toxicidad importante. Sin embargo, sólo con pocos esfuerzos, muchos de los pacientes toleran sin problemas casi todos los regímenes con antimicobacterianos. Algunos se inclinan por la extirpación de las lesiones cavitadas o de los segmentos con bronquiectasia grave, en particular los que tienen infecciones resistentes a macrólidos. Los buenos resultados del tratamiento para las infecciones pulmonares por MAC dependen de que sean nodulares o cavitadas y de que estén en etapa temprana o avanzada, y varían de 20 a 80%.

La enfermedad pulmonar por *M. kansasii* es semejante a la tuberculosis en muchos aspectos y se le trata eficazmente con isoniazida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y etambutol (15 mg/kg al día). Otros fármacos con un nivel de actividad muy grande contra *M. kansasii* son claritromicina, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. El tratamiento debe continuar hasta que los cultivos son negativos durante por lo menos 1 año. En casi todos los casos se cura con facilidad la infección por dicha micobacteria. La linfadenopatía voluminosa, intensa necrosante por *M. kansasii*, sobre todo en el mediastino, tiene una relación marcada con deficiencia de GATA2.

Las micobacterias de proliferación rápida plantean problemas terapéuticos especiales. La enfermedad extrapulmonar en un hospedador con buena función inmunitaria suele provenir de inoculación (p. ej., por operaciones, inyecciones o traumatismos), o de infección de catéteres y se le trata satisfactoriamente con un macrólido u otro fármaco (la selección del mismo se basa en la susceptibilidad *in vitro*) junto con la eliminación del foco patógeno. A diferencia de ello, la neumopatía, en particular la causada por *M. abscessus,* es muy difícil de curar. Los ciclos repetidos de tratamiento suelen ser eficaces para disminuir el número de microorganismos infectantes y los síntomas. En el tratamiento por lo regular se incluye a un macrólido junto con un agente de administración IV como amikacina, un carbapenémico, cefoxitina o tigeciclina. Otros fármacos orales (que se utilizan según las pruebas de susceptibilidad *in vitro* y la tolerancia), comprenden fluoroquinolonas, doxiciclina y linezolida. Las infecciones por micobacterias no tuberculosas son crónicas, por lo que se tendrá gran cuidado en el empleo a largo plazo de medicamentos neurotóxicos, como linezolida y etambutol. En dichos casos se ha sugerido usar la piridoxina con fin profiláctico. Es difícil anticipar la duración del tratamiento contra la neumopatía por *M. abscessus*, dado que en muchos casos son trastornos crónicos y necesitan régimen terapéutico intermitente. Se recomienda decididamente consultar con un experto y que él se encargue del tratamiento.

Una vez identificada, la infección por *M. marinum* reacciona de manera excelente a los antimicrobianos y cura con relativa facilidad con cualquier combinación de un macrólido, etambutol y rifamicina. El tratamiento debe continuarse durante 1 a 2 meses después de que mostró resolución clínica el trastorno aislado de los tejidos blandos; la afectación de tendones y huesos obliga a usar ciclos más largos, a la luz de la evolución clínica. Otros fármacos activos contra *M. marinum*, comprenden sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina y minociclina.

El tratamiento de las otras NTM no se ha definido con tanta certeza, pero suelen ser eficaces los macrólidos y los aminoglucósidos, con la adición de otros fármacos, según estén indicados. Sería muy conveniente consultar con un experto en infecciones difíciles o poco comunes causadas por NTM.

PRONÓSTICO

El pronóstico de estas infecciones depende en gran medida del cuadro subyacente (p. ej., un defecto en la vía de IFN-γ/IL-12; fibrosis quística) y varía desde la recuperación hasta la muerte. Si no se da tratamiento o es inadecuado, los síntomas y los signos pueden ser debilitantes e incluyen tos persistente, fiebre, anorexia y destrucción intensa de tejido pulmonar. Por lo general, con el tratamiento los pacientes recuperan su potencia y su energía. Se desconoce la duración óptima del tratamiento cuando persisten NTM en el esputo, pero en tal situación, el manejo puede ser prolongado. En general, para las inmunodeficiencias subyacentes graves, se recomienda el trasplante de células madre hematopoyéticas, y puede ser útil para la resolución de la enfermedad micobacteriana grave.

CONSIDERACIONES GLOBALES



En muchos países la tuberculosis pulmonar se diagnostica sólo con el frotis, que también es el método utilizado para la vigilancia de la respuesta al tratamiento y recaídas. Sin embargo, el examen de micobacterias del paciente afectado muestra una proporción significativa de cepas que en realidad corresponden a NTM. En términos generales, a medida que disminuye la tasa de tuberculosis, la proporción de frotis positivos ocasionados por NTM se incrementa. Los adelantos en la especiación permitirá diferenciar la tuberculosis de las infecciones micobacterianas no tuberculosas y, por tanto, se modificarán las tasas de supuesta recaída y resistencia, lo que permitirá administrar un tratamiento más dirigido y más apropiado.

LECTURAS ADICIONALES

Aksamit TR *et al.*: Adult patients with bronchiectasis: A first look at the US Bronchiectasis Research Registry. Chest 151:982, 2017.

Browne SK *et al.*: Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med 367:725, 2012.

Fleshner M *et al.*: Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. Int J Tuberc Lung Dis 20:582, 2016.

Holland SM *et al.*: Case 28-2017. A 13-month-old girl with pneumonia and a 33-year-old woman with hip pain. N Engl J Med 377:1077, 2017.

Kim RD *et al.*: Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: Prospective study of a distinct preexisting syndrome. Am J Respir Crit Care Med 178:1066, 2008.

Lovell JP *et al.*: Mediastinal and disseminated *Mycobacterium kansasii* disease in GATA2 deficiency. Ann Am Thorac Soc 13:2169, 2016.

Olivier KN *et al.*: Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. Ann Am Thorac Soc 11:30, 2014.

Spinner MA *et al.*: GATA2 deficiency: A protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. Blood 123:809, 2014.

Szymanski EP *et al.*: Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. A multisystem, multigenic disease. Am J Respir Crit Care Med 192:618, 2015.

Wu UI, Holland SM: Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. Lancet Infect Dis 15:968, 2015.

176 Antimicobacterianos

Divya Reddy, Max R. O'Donnell

Los fármacos utilizados para el tratamiento de las infecciones micobacterianas, como tuberculosis (TB), lepra e infecciones por micobacterias no tuberculosas (NTM, *nontuberculous mycobacteria*), se administran en regímenes múltiples por periodos prolongados. Hasta ahora se han identificado >160 especies de micobacterias, muchas de las cuales no causan enfermedad en seres humanos. Aunque la incidencia de la enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* ha disminuido en Estados Unidos, la tuberculosis (TB) se mantiene como una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en países en desarrollo, sobre todo en África subsahariana, donde prevalece la epidemia por VIH. La farmacoterapia eficaz no es lo único necesario; sin una infraestructura bien organizada para el diagnóstico y tratamiento de la TB, se obstaculizan mucho los esfuerzos terapéuticos y de control **(caps. 460 y 462)**. Las infecciones con NTM han ganado relevancia clínica en Estados Unidos y otros países desarrollados. Estos microorganismos más bien ambientales a menudo infectan a personas inmunodeprimidas o con neumopatía estructural.

TUBERCULOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

El caso humano más antiguo registrado de TB data de hace 9 000 años. Las antiguas modalidades terapéuticas, como la sangría, se sustituyeron por regímenes en sanatorios a finales del siglo XIX. El descubrimiento de la estreptomicina en 1943 inició la era del tratamiento antibiótico de la TB. En las décadas siguientes, el descubrimiento de más fármacos y el uso de regímenes múltiples permitieron el acortamiento progresivo del curso terapéutico, de años a sólo 6 meses para la TB susceptible a fármacos. La infección TB latente (LTBI, *latent tuberculous infection*) y la TB activa se diagnostican mediante la anamnesis, exploración física, radiografías, prueba cutánea con

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 176-1 Regímenes para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en adultos

RÉGIMEN	ESQUEMA	DURACIÓN	COMENTARIOS
Isoniazida	300 mg/día (5 mg/kg) Alternativa: 900 mg 2 veces por semana (15 mg/kg)	9 meses (aceptable de 6 meses)	Complementos con piridoxina (25 a 50 mg/día). Los regímenes con dos tomas a la semana requieren tratamiento bajo observación directa.
Rifampicina	600 mg/día (10 mg/kg)	4 meses	Se necesitan estudios más amplios de eficacia.
Isoniazida más rifampicina	300 mg/d (5 mg/kg) más 600 mg/d (10 mg/kg)	3 meses	Se necesitan estudios más amplios de eficacia.
Isoniazida más rifampicina	900 mg (15 mg/kg) c/semana + 900 mg (para >50 kg de peso) c/semana	3 meses	Se recomienda el tratamiento bajo observación directa para el régimen con una toma a la semana. Este régimen puede complementarse con piridoxina (25 a 50 mg/día).

Fuentes: D. Menzies *et al.*: Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: A randomized trial. Ann Intern Med 149:689, 2008; American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 167:603, 2003; T Sterling *et al.*: Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med; 365:2155, 2011.

tuberculina, pruebas de liberación de interferón γ, tinción acidorresistente, cultivos micobacterianos y nuevos diagnósticos moleculares. La LTBI se trata con isoniazida (administrada de manera ideal todos los días o dos veces por semana durante 9 meses), rifampicina (todos los días por 4 meses) o isoniazida más rifapentina (cada semana por 3 meses) **(cuadro 176-1)**.

Para la tuberculosis activa o sospechada, las pruebas diagnósticas y el inicio del tratamiento dependen de factores clínicos, como la infección concurrente con VIH, duración de los síntomas, aspecto radiográfico y preocupaciones de salud pública por la transmisión de tuberculosis. Para tratar esta enfermedad se utilizan regímenes con múltiples fármacos **(cuadro 176-2)**. Se inicia con una fase intensiva consistente en cuatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) por 2 meses, seguida de una fase de continuación con isoniazida y rifampicina 4 meses, para una duración total de 6 meses. Esta fase se prolonga a 7 meses (para una duración total de 9 meses) si no se completa el curso de 2 meses de pirazinamida o en pacientes con tuberculosis pulmonar cavitaria o si los cultivos de esputo se mantienen positivos después de 2 meses de tratamiento (conversión tardía de cultivo).

El tratamiento de TB en personas infectadas también con VIH plantea dificultades significativas, aunque se ha logrado bastante progreso. Para mejorar la supervivencia, en la actualidad se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*) en pacientes con VIH infectados también con *M. tuberculosis* en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento para TB (excepto meningitis TB), si el recuento de linfocitos T CD4+ es ≤50/μL, y a las 8 a 12 semanas del tratamiento para TB si el recuento de linfocitos T CD4+ es ≥50/μL. Las interacciones de la rifampicina con inhibidores de la proteasa o los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa son significativas, exigen vigilancia rigurosa y ajustes en la dosis. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) en la TB puede aparecer tan sólo una semana después de iniciar el ART y se manifiesta por una agravación paradójica o descubrimiento de una infección TB existente. El tratamiento conservador consiste en la administración continua de ART y fármacos para TB. Sin embargo, hay informes anecdóticos de tratamiento del IRIS grave o debilitante con dosis variables de glucocorticoides. El tratamiento intermitente en pacientes infectados también con VIH y *M. tuberculosis* se relaciona con concentraciones plasmáticas bajas

CUADRO 176-2 Estrategia simplificada para el tratamiento de la TB activa en adultos

CULTIVO POSITIVO	FASE INTENSIVA	FASE DE CONTINUACIÓN	EXTENSIÓN DEL TRATAMIENTO TOTAL
Cultivo positivo, susceptible a fármacos	HRZE por 2 meses, diario[a] o 3 veces a la semana (con ajuste de dosis)	HR por 4 meses, a diario o 5 días/semana, *o* HR por 4 meses, 3 veces a la semana[b] (con ajuste de dosis)	Hasta 7 meses, si no se completan 2 meses de Z, si el paciente está infectado con VIH y no recibe tratamiento antirretroviral, o si la conversión del cultivo se prolonga y hay cavitación evidente en la radiografía[c]
Cultivo negativo	HRZE por 2 meses	HR por 2 meses, diario o 2 o 3 veces por semana[d]	Hasta 4 meses, si el paciente está infectado con VIH
Extrapulmonar, susceptible a fármacos	HRZE por 2 meses	HR por 4-7 meses, a diario o 5 días/semana[e]	Hasta 10 meses en la meningitis TB. Algunos recomiendan 7 meses para TB ósea/articular
Resistente a H	QRZE[f] (o, menos a menudo, RZES) por 6 meses	…	Conversión del cultivo prolongada, o evidencia de cavitación en la radiografía torácica
Resistente a R	HZEQ[f] (IA[g]) por 2 meses	HEQ(S) por 10-16 meses	Conversión del cultivo prolongada, respuesta tardía
Resistente a HR[h]	ZEQ[f] (IA[g]) ±fármacos alternativos[i] por 18-24 meses	…	Conversión del cultivo prolongada

[a] Es preferible el tratamiento diario; sin embargo, puede considerarse el tratamiento tres veces a la semana en la fase intensiva (con o sin tratamiento diario inicial por 2 semanas) en pacientes que no están infectados con VIH y tienen bajo riesgo de recaída (es decir, en la tuberculosis pulmonar causada por microorganismos susceptibles a fármacos que al inicio del tratamiento no es cavitaria o tiene frotis negativo).

[b] Usar el régimen con cautela en personas con VIH y en aquellos con enfermedad cavitaria, ya que las dosis omitidas pueden derivar en fracaso terapéutico, recaída y resistencia farmacológica adquirida.

[c] La conversión del cultivo es prolongada si ocurre después de 2 meses.

[d] No se recomiendan los regímenes terapéuticos con dos tomas a la semana en pacientes infectados con VIH y en aquellos con enfermedad pulmonar cavitaria con sospecha de TB.

[e] El régimen terapéutico estándar diario por 6 meses para TB se considera adecuado para muchas formas de TB extrapulmonar, incluida la miliar. Para meningitis tuberculosa, se recomienda la adición de glucocorticoides.

[f] Las fluoroquinolonas preferidas son levofloxacina y moxifloxacina. La gatifloxacina se relaciona con alteración de la glucemia, pero puede ser una alternativa aceptable. En general, la ofloxacina y la ciprofloxacina deben evitarse debido a la resistencia.

[g] Fármacos inyectables: estreptomicina, amikacina, kanamicina y capreomicina.

[h] TB resistente a múltiples fármacos debe ser tratada por o en consulta con un experto en TB. Debe considerarse el tratamiento quirúrgico.

[i] Fármacos alternativos: cicloserina, etionamida, ácido para-aminosalicílico, claritromicina, linezolida y amoxicilina-clavulanato.

E, etambutol; H, isoniazida; IA, fármaco inyectable; Q, fluoroquinolona; R, rifampicina, S, estreptomicina; Z, pirazinamida.

Fuentes: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 2016; 63:e147, 2016; C Mitnick *et al.*: Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 359:563, 2008; World Health Organization 2011 update: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/index.html).

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 176-3 Vigilancia y gestión clínica del tratamiento de tuberculosis en adultos[a]

FÁRMACO	VALORACIÓN	CONDUCTA
Tratamiento para LTBI		
Con factores de riesgo hepáticos,[b] revisar ALT y bilirrubina basales. Si la ALT es ≥3 × ULN o la bilirrubina total es >2 × ULN, diferir el tratamiento y valorar de nuevo.		
Isoniazida	Determinar si existen factores de riesgo hepáticos. De ser así, medir valores basales y periódicos de ALT y bilirrubina	Si la ALT es 5 × ULN (o 3 × ULN con síntomas)[c] o la bilirrubina llega a causar ictericia (casi siempre >2 × ULN), interrumpir el tratamiento. Cuando se normalicen los valores, considerar un fármaco alternativo.
Rifampicina	Igual que el anterior	Igual que el anterior.
Tratamiento de TB		
Revisar valores basales de ALT, bilirrubina, plaquetas, creatinina y panel de hepatitis en todos los pacientes. Si hay factores de riesgo hepáticos, verificar la ALT y la bilirrubina cada mes.		
Isoniazida	Si la ALT es >5 × ULN (o >3 × ULN con síntomas de hepatitis)[c]	Investigar antecedente de consumo de alcohol y consumo concomitante de drogas. En la mayoría de los casos, interrumpir isoniazida, pirazinamida, rifampicina y otros fármacos hepatotóxicos. Considerar otros fármacos. Obtener serología de hepatitis. Repetir la exposición: cuando se normalicen las enzimas hepáticas, pueden reiniciarse rifampicina e isoniazida de manera secuencial. Si no recurre la hepatotoxicidad, la pirazinamida no se reanuda en muchos casos. Se han usado protocolos alternativos para repetir la exposición.
Rifampicina	Si el aumento principal es de bilirrubina y fosfatasa alcalina, lo más probable es que se deba a rifampicina	Interrumpir la rifampicina si la bilirrubina total llega a niveles de ictericia (casi siempre >2 × ULN). Puede intentarse la reintroducción; si no se tolera, puede sustituirse por fluoroquinolona.
Etambutol	Descenso en la agudeza visual o visión del color, o aparición en la revisión mensual	Suspender el etambutol y repetir el examen ocular. La neuropatía periférica puede ser precursora de la toxicidad ocular; si esto ocurre, considerar repetir el examen ocular.
Pirazinamida	Si la ALT es >5 × ULN (o >3 × ULN con síntomas)[c]	Igual que para isoniazida.
Fluoroquinolona	Si se descubre prolongación de QT de manera incidental en el ECG	La prolongación asintomática de QTc obliga a considerar la interrupción de los fármacos que prolongan el intervalo QT y a la vigilancia rigurosa, según la situación clínica y la magnitud de la prolongación. La prolongación sintomática de QTc (p. ej., palpitaciones o arritmias) obliga a interrumpir los fármacos.
Aminoglucósido	Resultados anormales en la audiometría, BUN, creatinina o electrólitos en la valoración inicial o en la revisión mensual	Interrumpir el aminoglucósido si no es MDR-TB. Verificar con audiometría y al menos BUN y creatinina cada mes. Valorar la función renal, corregir electrólitos o solicitar consulta ENT, según sea apropiado.

[a] Todos los regímenes exigen vigilancia clínica mensual.

[b] Factores de riesgo hepáticos: consumo crónico de alcohol, hepatitis viral, hepatopatía preexistente, embarazo o 3 meses posparto, fármacos hepatotóxicos.

[c] Las manifestaciones relevantes son náusea, dolor abdominal, ictericia o fatiga inexplicable.

ALT, alanina aminotransferasa; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; ECG, electrocardiograma; ENT, otorrinolaringología; LTBI, infección tuberculosa latente; MDR-TB, tuberculosis resistente a múltiples fármacos; QTc, intervalo QT corregido; ULN, límite normal superior.

Fuentes: JJ Saukkonen *et al.*: An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 174:935, 2006; American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 167:603, 2003.

de varios fármacos clave para TB y con tasas más altas de fracaso terapéutico o recaída; por tanto, no se recomienda el tratamiento intermitente dos veces por semana para TB en pacientes también infectados con VIH.

El cumplimiento terapéutico es crucial para lograr la curación con el tratamiento antimicobacteriano. Además del tratamiento bajo observación directa (DOT, *directly observed therapy*) por personal capacitado, ya sea en la clínica o en casa, también se recomiendan intervenciones para administración de casos, como educación/asesoría del paciente, visitas de campo/domiciliarias y recordatorios al enfermo, para mejorar el cumplimiento terapéutico. El uso de tecnologías móviles para la salud, como el DOT por video, mensajes de texto y pastilleros electrónicos de última generación, dan esperanza para favorecer la observancia antituberculosa. Además, en la TB susceptible a fármacos se recomienda la entrega mensual de los fármacos contra TB a todos los pacientes porque es esencial la vigilancia clínica mensual para detectar hepatotoxicidad. La vigilancia clínica incluye al menos valoración mensual en busca de síntomas (náusea, vómito, molestia abdominal y fatiga inexplicable) y signos (ictericia, orina oscura, heces claras, prurito difuso) de hepatotoxicidad, aunque estos últimos signos son manifestaciones tardías **(cuadro 176-3)**. La presencia de estos síntomas y signos obliga a la interrupción provisional de fármacos con potencial hepatotóxico; la interrupción al inicio de los síntomas de hepatitis reduce el riesgo de progresión a hepatitis letal. Durante el tratamiento también están indicadas las pruebas bioquímicas en los sujetos con riesgo de hepatotoxicidad, por lo menos de alanina aminotransferasa y bilirrubina total (cuadro 176-3). Para personas con TB activa, se recomiendan los cultivos micobacterianos mensuales de esputo hasta que sea seguro que los microorganismos se eliminaron y el paciente respondió al tratamiento, o hasta que ya no haya esputo disponible para cultivo.

Si no hay una mejoría clínica significativa o las condiciones del paciente se deterioran durante el tratamiento, las posibilidades incluyen fracaso terapéutico por inobservancia, absorción deficiente de fármacos o el desarrollo de resistencia. En personas infectadas con VIH y *M. tuberculosis*, también debe considerarse el IRIS, que es un diagnóstico de exclusión. Las pruebas de susceptibilidad farmacológica deben repetirse en ese momento. Si se documenta o se sospecha resistencia, deben agregarse por lo menos dos fármacos eficaces a los que el microorganismo aislado sea susceptible o que el paciente no haya tomado ya.

La TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB, *multidrug-resistant TB*) se define como la enfermedad causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina, los más eficaces de los fármacos de primera línea contra TB. El riesgo de MDR-TB aumenta en pacientes de regiones geográficas con incidencia ≥5% de MDR-TB y en pacientes tratados antes para TB. Los tratamientos para MDR-TB casi siempre incluyen una fluoroquinolona de última generación y un compuesto inyectable de segunda línea (como capreomicina, amikacina o kanamicina). Se recomiendan regímenes con al menos cinco fármacos para la MDR-TB. Se utilizan regímenes estandarizados y optimizados/personalizados en todo el mundo. El tratamiento de la MDR-TB deben iniciarlo y vigilarlo médicos con experiencia en TB resistente a fármacos.

En 2016, la Organización Mundial de la Salud hizo la recomendación provisional de usar un régimen basado en el "régimen Bangladesh" para tratar a pacientes específicos con MDR-TB **(cuadro 176-4)**. A diferencia de un régimen terapéutico convencional para MDR-TB, cuya duración es de 18 a 20 meses según la respuesta del paciente, el nuevo régimen Bangladesh dura 9 a 12 meses. Los pacientes excluidos de este curso corto son los que ya tuvieron un tratamiento anterior para MDR-TB, personas con TB extrapulmonar y aquellas con resistencia fenotípica o genotípica a pirazinamida, fluoroquinolonas o fármacos inyectables de segunda línea. Este régimen consiste en una fase intensiva con siete fármacos (kanamicina, protionamida, isoniazida, una fluoroquinolona, etambutol, pirazinamida y clofazimina) y una fase de continuación de cuatro fármacos (una fluoroquinolona, etambutol, pirazinamida y clofazimina). Una serie de estudios

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 176-4 "Régimen de Bangladesh" para el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos

FASE TERAPÉUTICA	FÁRMACOS[a]	COMENTARIOS
Fase intensiva	Isoniazida Etambutol Pirazinamida Fluoroquinolona[b] Kanamicina Protionamida Clofazimina	Todos los pacientes se hospitalizan durante la fase intensiva, que se continúa al menos 4 meses o hasta la conversión del esputo, o hasta que se declare el fracaso del tratamiento bacteriológico.
Fase de continuación	Fluoroquinolona Etambutol Pirazinamida Clofazimina	Los pacientes se vigilan de manera rigurosa en forma ambulatoria y se administra tratamiento bajo observación directa. La fase de continuación se administra por un total de 5 meses.

[a] Las dosis farmacológicas diarias se basan en el peso del paciente.

[b] Ofloxacina y gatifloxacina son las fluoroquinolonas más estudiadas en este régimen. Los regímenes basados en ofloxacina parecen aumentar la prevalencia de resistencia a ofloxacina con el tiempo, de 0 a 10%. Este efecto no se observó con los regímenes de gatifloxacina. Sin embargo, la gatifloxacina se retiró del mercado por la incidencia alta de alteraciones en la glucemia. Por tanto, en la actualidad se prefiere una fluoroquinolona de generación posterior, como la moxifloxacina.

Fuentes: A Van Deun *et al.*: Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 182:684, 2010; KJ Augn *et al.*: Successful "9-month Bangladesh regimen" for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. Int J Tuberc Lung Dis 18:1180, 2014; R Moodley, TR Godec: Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: The STREAM trials. Eur Respir Rev 25:29, 2016.

de cohorte en Bangladesh mostró resultados favorables hasta en 90% de los casos de MDR-TB tratados. La resistencia marcada a las fluoroquinolonas, sobre todo en presencia de resistencia inicial a pirazinamida, fue el factor de riesgo más importante para un resultado terapéutico desfavorable en estas cohortes. Está en marcha un estudio multicéntrico con asignación al azar y grupo testigo en sitios de Sudáfrica, Etiopía, Vietnam y Mongolia que busca conocer la seguridad y eficacia de un régimen de Bangladesh con moxifloxacina en presencia de diversas prevalencias de VIH y resistencia farmacológica.

La tuberculosis ampliamente resistente a fármacos (XDR-TB) se define como la MDR-TB con resistencia adicional a cualquier fluoroquinolona y al menos a uno de los fármacos inyectables de segunda línea. El tratamiento de XDR-TB se individualiza con base en el fenotipo completo y, si es posible, en la prueba de susceptibilidad antibiótica genotípica. La farmacoterapia para MDR-TB o XDR-TB se diseña con la aportación de médicos experimentados que deben continuar el tratamiento de la enfermedad.

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA

La siguiente revisión de cada fármaco antituberculoso se centra en el tratamiento de la TB en adultos, a menos que se indique lo contrario. Varios compuestos se encuentran en investigación activa en este periodo actual importante de desarrollo farmacológico para el tratamiento de la TB.

Isoniazida Es un fármaco crucial para el tratamiento de la TB y la LTBI. Tiene excelente actividad bactericida contra *M. tuberculosis* intracelular y contra bacterias extracelulares en división activa. Este fármaco es bacteriostático contra microorganismos de división lenta. En el tratamiento de la LTBI, la isoniazida se considera un fármaco de primera línea porque casi siempre es bien tolerado, tiene eficacia establecida y su costo es bajo. En esta situación, se toma todos los días o de manera intermitente (o sea, dos veces por semana) como DOT durante 9 meses. El curso de 9 meses es más eficaz que el de 6 meses (75-90% frente a ≤65%), pero no es probable que la extensión del tratamiento a 12 meses aporte más protección. Un curso de 6 meses de isoniazida diaria o intermitente se considera un tratamiento de segunda línea, pero aceptable. Un extenso estudio reciente abierto, multicéntrico, con asignación al azar y grupo testigo mostró que el DOT semanal con isoniazida y rifapentina durante 3 meses no fue inferior a la isoniazida diaria por 9 meses, y alcanzó una tasa de culminación terapéutica más alta que el régimen con un solo fármaco.

Para el tratamiento de la TB, la isoniazida se administra combinada con otros fármacos para asegurar la destrucción de *M. tuberculosis* con división activa y de los microorganismos "más persistentes" de crecimiento lento. A menos que la bacteria sea resistente, el régimen estándar consiste en isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida (cuadro 176-2). A menudo, la isoniazida se administra junto con 25 a 50 mg de piridoxina al día para evitar la neuropatía periférica causada por el fármaco.

MECANISMO DE ACCIÓN La isoniazida es un profármaco activado por la KatG catalasa-peroxidasa micobacteriana; se acopla con el dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH, *nicotinamide adenine dinucleotide*). El complejo acilo isonicotínico-NADH resultante bloquea la cetoenoil-reductasa micobacteriana conocida como InhA, se une con su sustrato e inhibe la ácido graso sintasa, y al final, la síntesis del ácido micólico. Los ácidos micólicos son componentes esenciales de la pared celular micobacteriana. La activación de KatG mediante isoniazida también induce la liberación de radicales libres que tienen actividad antimicobacteriana, incluido el óxido nítrico.

Las concentraciones inhibidoras mínimas (MIC, *minimal inhibitory concentrations*) de isoniazida para las cepas susceptibles de tipo nativo (no tratadas) son <0.1 μg/mL para *M. tuberculosis* y 0.5 a 2 μg/mL para *Mycobacterium kansasii*.

FARMACOLOGÍA La isoniazida es la hidrazida del ácido isonicotínico, una pequeña molécula hidrosoluble. La dosis diaria oral habitual de 300 mg para el adulto produce una concentración sérica máxima de 3 a 5 μg/mL 30 min a 2 h después de la ingestión, mucho mayor a la MIC de muchas cepas susceptibles de *M. tuberculosis*. Tanto las preparaciones orales como las intramusculares (IM) de isoniazida alcanzan concentraciones efectivas en el organismo, aunque los antiácidos y las comidas ricas en carbohidratos pueden interferir en la absorción por vía oral. La isoniazida se difunde bien por todo el cuerpo, alcanza concentraciones terapéuticas en las cavidades y líquidos corporales, con concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) semejantes a las del suero.

La isoniazida se metaboliza en el hígado por acetilación mediante la *N*-acetiltransferasa 2 (NAT2) y por hidrólisis. Hay fenotipos de acetilación rápida y lenta; las personas con acetilación rápida tienen concentraciones séricas más bajas de isoniazida, en tanto aquellas con acetilación lenta tienen concentraciones más altas y experimentan más efectos tóxicos. Las concentraciones satisfactorias de isoniazida se alcanzan en la mayoría de los sujetos homocigóticos con acetilación rápida NAT2 cuando se administra una dosis de 6 mg/kg, y en la mayoría de los homocigóticos con acetilación lenta con sólo 3 mg/kg. La genotipificación se usa cada vez más para caracterizar las respuestas farmacogenómicas relacionadas con isoniazida.

Las interacciones de isoniazida con otros fármacos se deben sobre todo a su inhibición del sistema citocromo P450. Entre los fármacos que tienen interacciones importantes con la isoniazida están la warfarina, carbamazepina, benzodiacepinas, acetaminofeno, clopidogrel, maraviroc, dronedarona, salmeterol, tamoxifeno, eplerenona y difenilhidantoinato.

ADMINISTRACIÓN La dosis diaria recomendada para el tratamiento de TB en Estados Unidos es 5 mg/kg en adultos y 10 a 20 mg/kg en niños, con una dosis máxima diaria de 300 mg en ambos casos. Para el tratamiento intermitente en adultos (casi siempre dos veces por semana), la dosis es 15 mg/kg, con una dosis diaria máxima de 900 mg. La isoniazida no necesita ajuste de la dosis para personas con nefropatía. Cuando se usa el régimen para LTBI de 12 dosis semanales por 3 meses, la dosis de isoniazida es de 15 mg/kg, con una dosis máxima diaria de 900 mg, y se administra junto con rifapentina.

RESISTENCIA Si bien junto con la rifampicina la isoniazida es la base del tratamiento para TB, casi 7% de las cepas aisladas clínicas de *M. tuberculosis* en Estados Unidos es resistente. Las tasas de resistencia primaria a la isoniazida entre pacientes no tratados son mucho mayores en muchas poblaciones nacidas fuera de Estados Unidos. Se han descubierto cinco vías distintas de resistencia a la isoniazida. Casi todas las cepas tienen cambios de aminoácido en el gen de la catalasa-peroxidasa (*katG*) o el gen de la cetoenoilreductasa micobacteriana (*inhA*). Con menor frecuencia, las alteraciones en *kasA*, el gen de una enzima implicada en la elongación del ácido micólico, y la pérdida de la actividad de la NADH deshidrogenasa 2 confieren resistencia a la isoniazida. En 20-30% de las cepas aisladas de *M. tuberculosis* resistentes a isoniazida, el aumento en la expresión de los genes de bombas de expulsión, como *efpA, mmpL7, mmr, p55* y el gen semejante a Tap *Rv1258c*, se han implicado como mecanismo básico a la resistencia.

EFECTOS SECUNDARIOS Aunque por lo general la isoniazida se tolera bien, la lesión hepática inducida por fármacos y la neuropatía periférica son efec-

Biblioteca Médica Virtual

tos adversos importantes. La isoniazida puede causar aumento transitorio asintomático de la aminotransferasa (a menudo llamada *adaptación hepática*) hasta en 20% de los casos. Otras reacciones adversas son exantema (2%), fiebre (1.2%), anemia, acné, síntomas artríticos, un síndrome semejante al lupus eritematoso sistémico, atrofia óptica, convulsiones y síntomas psiquiátricos. La hepatitis sintomática ocurre en <0.1% de las personas tratadas con isoniazida sola para LTBI, y la hepatitis fulminante con insuficiencia hepática ocurre en <0.01%. La hepatitis relacionada con isoniazida es idiosincrática, pero su incidencia aumenta con la edad, con el consumo diario de alcohol y en las mujeres en los primeros 3 meses después del parto.

En pacientes con trastornos hepáticos o infección por VIH, en las pacientes embarazadas o en los 3 meses siguientes al parto, o en sujetos con antecedente de hepatopatía (p. ej., hepatitis B o C, hepatitis alcohólica o cirrosis), que consumen alcohol con regularidad, con múltiples problemas médicos o con otros factores de riesgo para la hepatopatía crónica, deben sopesarse los riesgos y beneficios del tratamiento para LTBI. Si se opta por el tratamiento, deben medirse las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) en la valoración inicial. Las pruebas de ALT basales sistemáticas basadas sólo en la edad >35 años son opcionales y dependen de preocupaciones respecto de cada paciente. Está indicada la vigilancia bioquímica mensual durante el tratamiento con isoniazida para personas con resultados anormales en las pruebas de función hepática iniciales, incluidos los grupos mencionados. Las guías recomiendan interrumpir la isoniazida en presencia de síntomas de hepatitis o ictericia y una cifra de ALT tres veces mayor al límite superior normal, o en ausencia de síntomas con ALT cinco veces superior al límite normal (cuadro 176-3).

La neuropatía periférica relacionada con isoniazida se observa hasta en 2% de los pacientes tratados con 5 mg/kg. Parece que la isoniazida interfiere en el metabolismo de la piridoxina (vitamina B_6). El riesgo de neurotoxicidad por isoniazida es mayor en pacientes con trastornos preexistentes que también tienen riesgo de neuropatía, como infección por VIH; en enfermos con diabetes mellitus, abuso de alcohol o desnutrición; y para los que reciben al mismo tiempo otros fármacos potencialmente neuropáticos, como estavudina. En estos casos debe administrarse piridoxina profiláctica (25 a 50 mg/día).

Rifampicina Es un derivado semisintético de *Amycolaptopsis rifamycinica* (antes llamado *Streptomyces mediterranei*). Es el fármaco antimicobacteriano más activo disponible y la base del tratamiento de primera línea para la TB. Se introdujo en 1968 y al final permitió un drástico acortamiento del curso terapéutico para la TB. La rifampicina tiene actividad esterilizadora y bactericida contra los microorganismos *M. tuberculosis* en división o no. También tiene actividad contra otros microorganismos diversos, como algunas bacterias grampositivas y gramnegativas, *Legionella*, *M. kansasii* y *M. marinum*.

La rifampicina, administrada 4 meses, también es una alternativa a la isoniazida para el tratamiento de la LTBI, aunque los datos sobre la eficacia aún son escasos. Un curso de 3 meses de rifampicina sola tiene eficacia similar a un curso de 6 meses de isoniazida. Aunque la eficacia del régimen de 4 meses de rifampicina está en estudio, la comparación de este esquema con 1 de 9 meses de isoniazida en estudios con asignación al azar de seguridad y tolerabilidad sugiere menos efectos adversos, incluida la toxicidad hepática; menos interrupciones terapéuticas; mayor tasa de culminación; y mayor rentabilidad.

MECANISMO DE ACCIÓN La rifampicina tiene actividad bactericida intracelular y extracelular. Como otras rifamicinas, la rifampicina se une de manera específica con la RNA polimerasa micobacteriana dependiente de DNA, lo que bloquea la síntesis de RNA. Las cepas susceptibles de *M. tuberculosis*, así como *M. kansasii* y *M. marinum* se inhiben con concentraciones de 1 μg/mL de rifampicina.

FARMACOLOGÍA La rifampicina es una molécula macrocíclica compleja liposoluble que se absorbe con facilidad después de su administración oral. Alcanza concentraciones séricas de 10 a 20 μg/mL 2.5 h después de la dosis oral habitual de 10 mg/kg del adulto (administrada sin alimento). La semivida de la rifampicina es de 1.5 a 5 h; se distribuye bien en todos los tejidos del cuerpo, incluido el LCR. Confiere un color anaranjado rojizo a los líquidos corporales, como la orina, saliva, esputo y lágrimas, un efecto que ofrece una manera sencilla de valorar el cumplimiento terapéutico. La rifampicina se excreta sobre todo por la bilis y entra a la circulación enterohepática; <30% de una dosis se excreta por vía renal.

Como inductor potente del sistema citocromo P450 hepático, la rifampicina puede reducir la semivida de algunos fármacos, como la digoxina, warfarina, difenilhidantoinato, prednisona, ciclosporina, metadona, anticonceptivos orales, claritromicina, antimicóticos tipo azol, quinidina, antirretrovirales inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los CDC emitieron guías para el control de las interacciones farmacológicas durante el tratamiento de la infección concurrente por VIH y *M. tuberculosis* (www.cdc.gov/tb/).

ADMINISTRACIÓN La dosis diaria de rifampicina es 10 mg/kg para adultos y 10 a 20 mg/kg para niños, con un máximo de 600 mg al día en ambos casos. El fármaco se administra una vez al día, dos veces a la semana o tres veces a la semana. No son necesarios los ajustes en la dosis o la frecuencia en pacientes con insuficiencia renal.

RESISTENCIA La resistencia a la rifampicina de *M. tuberculosis, Mycobacterium leprae* y otros microorganismos es consecuencia de mutaciones puntuales espontáneas, muchas con cambio de aminoácido, en una región central del gen bacteriano que codifica la subunidad β de la RNA polimerasa (*rpoB*). La RNA polimerasa alterada de esta manera ya no se somete a la inhibición con rifampicina. Casi todas las NTM de crecimiento rápido y lento tienen resistencia intrínseca a rifampicina, cuyo mecanismo aún se desconoce.

EFECTOS ADVERSOS Los episodios adversos de la rifampicina son infrecuentes y por lo general, leves. La hepatotoxicidad causada por rifampicina sola es infrecuente en ausencia de hepatopatía preexistente y a menudo consiste en hiperbilirrubinemia aislada, en lugar de aumento de la aminotransferasa. Otras reacciones adversas son exantema, prurito, síntomas gastrointestinales y pancitopenia. Raras veces hay una reacción de hipersensibilidad con el tratamiento intermitente, que se manifiesta con fiebre, escalofrío, malestar, exantema y en algunos casos, insuficiencia renal y hepática.

Etambutol Es un antimicobacteriano bacteriostático sintetizado por primera vez en 1961. Componente del régimen estándar de primera línea, tiene efecto sinérgico con otros fármacos del régimen y casi siempre es bien tolerado. Las especies susceptibles son *M. tuberculosis*, *M. marinum*, *M. kansasii* y microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* (MAC). Sin embargo, entre los fármacos de primera línea, el etambutol es el menos potente contra *M. tuberculosis*. Este fármaco también se usa combinado con otros en la fase de continuación del tratamiento, cuando los pacientes no toleran la isoniazida o la rifampicina, o cuando están infectados por microorganismos resistentes a alguno de estos fármacos.

MECANISMO DE ACCIÓN El etambutol es bacteriostático contra *M. tuberculosis*. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de las arabinosiltransferasas participantes en la síntesis de la pared celular, lo que quizá inhiba la formación de arabinogalactano y lipoarabinomanano. La MIC de etambutol en cepas susceptibles de *M. tuberculosis* es 0.5 a 2 μg/mL.

FARMACOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Entre 75-80% de una sola dosis de etambutol se absorbe 2 a 4 h después de la administración. La concentración sérica alcanza su nivel máximo en 2 a 4 μg/mL después de una dosis estándar diaria del adulto de 15 mg/kg. El etambutol se distribuye bien en todo el cuerpo, salvo en el LCR; se necesita una dosis de 25 mg/kg para alcanzar una concentración en el LCR semejante a la del suero. Para el tratamiento intermitente, la dosis es de 25 a 35 mg/kg tres veces por semana. En personas con insuficiencia renal deben reducirse la dosis y la frecuencia a fin de evitar la toxicidad.

EFECTOS ADVERSOS Por lo general, el etambutol es bien tolerado y no tiene interacciones significativas con otros fármacos. La neuritis óptica es el efecto adverso más grave que se ha informado; casi siempre se manifiesta por disminución de la agudeza visual, escotoma central y pérdida de la capacidad para ver el color verde (o con menor frecuencia, el rojo). Se desconoce la causa de la neuritis, pero es posible que sea un efecto del etambutol en las células amacrinas y bipolares de la retina. Los síntomas casi siempre aparecen varios meses después de iniciar el tratamiento, pero hay descripciones de toxicidad ocular poco después de iniciar el etambutol. El riesgo de toxicidad ocular depende de la dosis, ocurre en 1-5% de los pacientes y aumenta en caso de insuficiencia renal. No se recomienda el uso habitual de etambutol en niños pequeños porque es difícil la vigilancia para detectar complicaciones visuales. Si se sospecha TB resistente a fármacos, el etambutol puede servir para el tratamiento pediátrico.

Todas las personas que inician un régimen con etambutol deben someterse a un examen basal de la agudeza visual, campos visuales y visión del color, además del fondo de ojo. La agudeza visual y la visión de color de-

Biblioteca Médica Virtual

ben vigilarse cada mes o con menor frecuencia, según sea necesario. La interrupción del etambutol como respuesta a los síntomas tempranos de toxicidad ocular casi siempre permite la reversión de la deficiencia en varios meses. La recuperación completa de la función visual puede tardar hasta 1 año. En los ancianos y en pacientes con síntomas que no se detectan pronto, los defectos pueden ser permanentes. Algunos expertos piensan que la complementación con hidroxicobalamina (vitamina B_{12}) es conveniente en pacientes con toxicidad ocular por etambutol. Otros efectos adversos de este fármaco son raros. En muy pocos casos se observa neuropatía sensitiva periférica.

RESISTENCIA La resistencia al etambutol de *M. tuberculosis* y NTM se relaciona sobre todo con mutaciones de aminoácido en el gen *embB*, que codifica la arabinosiltransferasa. Se han observado mutaciones en cepas resistentes en el codón 306 en 50-70% de los casos. Las mutaciones en *embB*306 pueden producir un aumento significativo de la MIC de etambutol, lo que genera resistencia clínica.

Pirazinamida Este fármaco es un análogo de la nicotinamida y un bactericida importante usado en la fase inicial del tratamiento para TB. Su administración en los primeros 2 meses de tratamiento con rifampicina e isoniazida permite acortar el régimen de 9 a 6 meses, y reduce las tasas de recidiva.

MECANISMO DE ACCIÓN La actividad antimicobacteriana de la pirazinamida se limita a *M. tuberculosis*. El fármaco tiene más actividad contra microorganismos que se replican con lentitud que contra los de replicación activa. La pirazinamida es un profármaco que se convierte en su forma activa, el ácido pirazinoico (POA, *pyrazinoic acid*) por efecto de la pirimidasa micobacteriana. Sólo tiene actividad en ambientes ácidos (pH <6.0), como el que prevalece dentro de los fagocitos y en los granulomas. Se desconoce el mecanismo de acción exacto del POA, pero es probable que la ácido graso sintasa sea su objetivo principal en *M. tuberculosis*. Las cepas susceptibles de *M. tuberculosis* se inhiben con concentraciones de pirazinamida de 16 a 50 μg/mL a un pH de 5.5.

FARMACOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN La pirazinamida se absorbe bien después de la administración oral, con concentraciones séricas máximas de 20 a 60 μg/mL 1 a 2 h después de la ingestión de la dosis diaria recomendada para el adulto de 15 a 30 mg/kg (máximo, 2 g/día). Se distribuye bien en varios compartimientos corporales, incluido el LCR, y es un componente importante del tratamiento para meningitis tuberculosa. La semivida sérica del fármaco es de 9 a 11 h, si la función renal y hepática es normal. La pirazinamida se metaboliza en el hígado a POA, 5-hidroxipirazinamida y 5-hidroxi-POA. Una proporción alta de pirazinamida y sus metabolitos (alrededor de 70%) se excretan en la orina. La dosis debe ajustarse según la función renal en personas con depuración de creatinina reducida.

EFECTOS ADVERSOS Con las dosis más altas que se usaban antes, se observaba hepatotoxicidad hasta en 15% de las personas tratadas con pirazinamida. Sin embargo, con las dosis recomendadas en la actualidad, la hepatotoxicidad es menos frecuente cuando este fármaco se administra con isoniazida y rifampicina durante el tratamiento de TB. La edad avanzada, la hepatopatía activa, la infección por VIH y la concentración baja de albúmina aumentan el riesgo de hepatotoxicidad. Ya no se recomienda la pirazinamida con rifampicina para el tratamiento de LTBI por las tasas inaceptables de hepatotoxicidad y muerte en estas circunstancias. La hiperuricemia es un efecto adverso frecuente del tratamiento con pirazinamida que casi siempre puede controlarse de manera conservadora. La gota clínica es rara.

Aunque las organizaciones internacionales de TB recomiendan la pirazinamida para uso habitual durante el embarazo, en Estados Unidos no se recomienda porque los datos sobre su potencial teratógeno son insuficientes.

RESISTENCIA La base de la resistencia de la pirazinamida en *M. tuberculosis* es una mutación en el gen *pncA* que codifica la pirazinamidasa, la enzima que convierte el profármaco en POA activo. La resistencia a pirazinamida se relaciona con la pérdida de la actividad pirazinamidasa, lo que impide la conversión de pirazinamida en POA. Entre los aislados de *M. tuberculosis* resistentes a pirazinamida, 72-98% tiene mutaciones en *pncA*. Los métodos convencionales para valorar la susceptibilidad a la pirazinamida pueden tener resultados positivos o negativos falsos porque el ambiente muy ácido que se necesita para que el fármaco se active también inhibe el crecimiento de *M. tuberculosis*. Hay cierta controversia sobre la relevancia clínica de la resistencia *in vitro* a la pirazinamida.

OTROS FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

Rifabutina Es un derivado semisintético de la rifamicina S e inhibe la RNA polimerasa dependiente de DNA. La rifabutina se recomienda en lugar de rifampicina para el tratamiento de personas infectadas también con VIH que toman inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, en particular nevirapina. Un estudio reciente en India mostró mejores resultados terapéuticos contra TB en personas infectadas también con VIH que recibieron rifabutina más atazanavir/ritonavir diario que en los tratados con rifabutina más atazanavir/ritonavir tres veces a la semana. El efecto de la rifabutina en la inducción de enzimas hepáticas es menos pronunciado que el de la rifampicina. Los inhibidores de la proteasa pueden producir aumentos significativos de la concentración de rifabutina por inhibición del metabolismo hepático. La rifabutina tiene más actividad *in vitro* que la rifampicina contra los microorganismos del MAC y otras NTM, pero no se ha confirmado su superioridad clínica.

FARMACOLOGÍA Como la rifampicina, la rifabutina es lipófila y se absorbe con rapidez después de su administración oral; alcanza su concentración clínica máxima 2 a 4 h después de la ingestión. La rifabutina se distribuye mejor en tejidos y alcanza concentraciones cinco a 10 veces mayores que las plasmáticas. A diferencia de la rifampicina, la rifabutina y sus metabolitos se eliminan de manera parcial mediante el sistema microsómico hepático. La eliminación lenta de la rifabutina determina su semivida sérica media de 45 h, mucho más que la semivida de 3 a 5 h de la rifampicina. La claritromicina (pero no la azitromicina) y el fluconazol parecen aumentar la concentración de rifabutina por inhibición del metabolismo hepático.

EFECTOS ADVERSOS Los más frecuentes son gastrointestinales; otras reacciones son exantema, cefalea, astenia, dolor torácico, mialgia e insomnio. Los efectos adversos menos frecuentes son fiebre, escalofrío, un síndrome semejante a gripe, uveítis anterior, hepatitis, diarrea relacionada con *Clostridium difficile*, un síndrome de polimialgia difusa y coloración amarilla de la piel ("pseudoictericia"). Las anomalías de laboratorio incluyen neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y aumento de la concentración de enzimas hepáticas. Cerca del 72% de los pacientes con efectos adversos causados por rifampicina puede completar el tratamiento para TB con rifabutina. Un estudio reciente en India mostró mejores resultados terapéuticos contra TB en pacientes infectados también con VIH que recibieron rifabutina más atazanavir/ritonavir diario, que en los que recibieron rifabutina más atazanavir/ritonavir tres veces a la semana.

RESISTENCIA Como sucede con la resistencia a la rifampicina, la de rifabutina está mediada por algunas mutaciones en *rpoB*.

Rifapentina La rifapentina es una ciclopentil rifamicina semisintética que comparte el mecanismo de acción con la rifampicina. La rifapentina es lipófila y tiene semivida prolongada que permite la administración una o dos veces por semana. Por tanto, este fármaco es objeto de una intensa investigación clínica encaminada a determinar la dosis y frecuencia óptimas de administración. En la actualidad, la rifapentina es una alternativa a la rifampicina para la fase de continuación del tratamiento de la TB pulmonar no cavitaria susceptible a fármacos en pacientes seronegativos para VIH que tienen frotis negativos de esputo al completar la fase terapéutica inicial. Cuando se administra en estas circunstancias específicas, rifapentina (10 mg/kg, hasta 600 mg) se administra una vez a la semana con isoniazida. Debido a las tasas más altas de recaída, este régimen no se recomienda para personas con infección concurrente por TB y VIH. Además, no está aprobada para niños <12 años de edad. En un estudio fase 2, la sustitución de la rifampicina por rifapentina diaria produjo tasas más altas de esterilización del esputo después de 2 meses de tratamiento intensivo. Las dosis más altas de rifapentina (20 mg/kg frente a 10 mg/kg) tuvieron mejores resultados, y fueron seguras y bien toleradas. Los regímenes que contienen dosis altas de rifapentina están en evaluación para ver si pueden acortar el curso terapéutico de la TB a <6 meses.

Un extenso estudio con asignación al azar y grupo testigo demostró en fecha reciente que para la TB latente, un régimen de 12 dosis (3 meses) de DOT semanal con una dosis de isoniazida basada en el peso y rifapentina no era inferior a la administración diaria de isoniazida por 9 meses. Aunque la tasa de interrupción permanente del fármaco por eventos adversos fue más alta con rifapentina/isoniazida, en dicho estudio este régimen tuvo una tasa de culminación terapéutica más alta que la isoniazida diaria. La eficacia de este régimen combinado en personas infectadas con VIH que no reciben ART y en niños <12 años de edad está en estudio. Un estudio reciente con asignación al azar y grupo testigo de personas infectadas tam-

Biblioteca Médica Virtual

bién con VIH que no recibían ART mostró que la administración cada semana de rifapentina/isoniazida, o cada 2 semanas de rifampicina/isoniazida por 12 semanas, o el uso continuo de isoniazida, no era superior a un curso de 6 meses de isoniazida. El régimen no se recomienda para embarazadas, personas con reacciones de hipersensibilidad a la isoniazida o rifampicina, o sujetos infectados con VIH que toman ART.

FARMACOLOGÍA La absorción de rifapentina mejora cuando el fármaco se toma con alimento. Después de la administración oral, rifapentina alcanza su concentración sérica máxima en 5 a 6 h y logra el estado estable en 10 días. La semivida de rifapentina y su metabolito activo, 25-desacetil rifapentina, es ~13 h. La dosis administrada se excreta por vía hepática (70%).

EFECTOS SECUNDARIOS Los efectos de la rifapentina son similares al de otras rifamicinas. La rifapentina es teratógena en modelos animales y está relativamente contraindicada en el embarazo.

RESISTENCIA La resistencia a la rifapentina está mediada por mutaciones en *rpoB*. Las mutaciones que causan resistencia a la rifampicina también la generan contra rifapentina.

Estreptomicina La estreptomicina fue el primer antimicobacteriano usado en el tratamiento de la TB. Se obtiene de *Streptomyces griseus* y es bactericida contra microorganismos *M. tuberculosis* en división, pero sólo tiene poco efecto bactericida temprano. Este fármaco se administra sólo por vías IM e intravenosa (IV). En países desarrollados, la estreptomicina se usa poco por su toxicidad, la inconveniencia de las inyecciones y la resistencia farmacológica. Sin embargo, en países en vías de desarrollo la estreptomicina se usa por su bajo costo.

MECANISMO DE ACCIÓN La estreptomicina inhibe la síntesis proteínica al unirse con un sitio en el ribosoma micobacteriano 30S.

FARMACOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN La concentración sérica de estreptomicina alcanza su nivel máximo de 25 a 45 μg/mL después de una dosis de 1 g. Este fármaco penetra poco en el LCR y alcanza concentraciones que sólo son el 20% de la sérica. La dosis diaria habitual (por vía IM todos los días o 5 días de la semana) es 15 mg/kg en los adultos y 20 a 40 mg/kg en niños, con un máximo de 1 g/día en ambos casos. Para personas ≥60 años de edad se recomienda una dosis diaria de 10 mg/kg, con un máximo de 750 mg al día. Como la estreptomicina se elimina de manera casi exclusiva por vía renal, debe evitarse su empleo en personas con daño renal o administrarse con cautela, con dosis más bajas y menos frecuentes.

EFECTOS SECUNDARIOS Las reacciones adversas de la estreptomicina son frecuentes (10-20% de los pacientes). La ototoxicidad (sobre todo vestibular), neuropatía y toxicidad renal son las formas más frecuentes y las más graves. La toxicidad renal, casi siempre manifestada como insuficiencia renal oligúrica, es menos frecuente con estreptomicina que con otros aminoglucósidos de uso habitual, como la gentamicina. Las manifestaciones de toxicidad vestibular son pérdida del equilibrio, vértigo y tinnitus. Los pacientes tratados con estreptomicina deben vigilarse en forma cercana para detectar tales efectos, con audiometría en la valoración inicial y luego cada mes.

RESISTENCIA Las mutaciones espontáneas que confieren resistencia a la estreptomicina son relativamente frecuentes y ocurren en uno de cada 10^6 microorganismos. En los dos tercios de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a estreptomicina con alto nivel de resistencia, se han identificado mutaciones en alguno de dos genes: un gen del rRNA 16S (*rrs*) o el gen que codifica la proteína ribosómica S12 (*rpsL*). Se cree que ambos blancos participan en la unión de la estreptomicina con el ribosoma. Sin embargo, la resistencia leve, que se observa en casi un tercio de las cepas resistentes, no se relaciona con una mutación de resistencia. En fecha reciente se identificó un gen (*gidB*) que confiere resistencia leve a la estreptomicina. Las cepas de *M. tuberculosis* resistente a estreptomicina casi nunca tienen resistencia cruzada a capreomicina o amikacina. La estreptomicina no se usa en el tratamiento de la MDR-TB ni de XDR-TB por 1) la prevalencia alta de resistencia a la estreptomicina entre las cepas resistentes a isoniazida, y 2) por la falta de confiabilidad de la prueba de susceptibilidad al fármaco.

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LÍNEA

Están indicados para el tratamiento de la TB resistente a fármacos, para pacientes intolerantes o alérgicos a los medicamentos de primera línea o cuando no se cuenta con fármacos complementarios de primera línea.

Fluoroquinolonas Las fluoroquinolonas inhiben la DNA girasa micobacteriana y la topoisomerasa IV, lo que impide la replicación y la síntesis de proteínas, y son bactericidas. También se investiga su capacidad para acortar el curso terapéutico para TB. Un solo estudio con asignación al azar mostró que un régimen diario de moxifloxacina, rifampicina, pirazinamida y etambutol por 2 meses seguido de 1 200 mg de rifapentina más 400 mg de moxifloxacina una vez a la semana por 4 meses como fase de continuación se acompañaba de una tasa de recaídas similar a la documentada con el régimen estándar de 6 meses administrado todos los días en pacientes con TB sensible a fármacos. La gatifloxacina cayó en desuso por la alteración importante de la glucemia. La ciprofloxacina y la ofloxacina ya no se recomiendan para la TB por su escasa eficacia. A pesar de la resistencia documentada a las fluoroquinolonas de primera generación (p. ej., ofloxacina y ciprofloxacina), el uso de una fluoroquinolona de última generación en pacientes con XDR-TB se relaciona con resultados favorables. Las fluoroquinolonas también se consideran una alternativa segura para personas que padecen efectos secundarios limitantes del tratamiento con los fármacos de primera línea. La levofloxacina y moxifloxacina han sido eficaces en el tratamiento de la MDR-TB. La dosis óptima de levofloxacina para esta indicación es tema de estudio activo, pero a menudo se usan dosis de al menos 750 mg.

Las fluoroquinolonas se absorben bien cuando se administran por vía oral, alcanzan concentraciones séricas altas y se distribuyen bien en todos los tejidos y líquidos corporales. Su absorción disminuye con la ingestión concurrente de productos con cationes multivalentes, como los antiácidos. Los efectos secundarios son infrecuentes (0.5-10% de los pacientes) e incluyen intolerancia gastrointestinal, exantemas, mareo y cefalea. Muchos estudios de los efectos secundarios de la fluoroquinolona se han basado en la administración por poco tiempo en infecciones bacterianas, pero ahora, los estudios muestran la seguridad relativa y tolerabilidad de las fluoroquinolonas administradas por meses durante el tratamiento de la TB en adultos. Aunque su capacidad para prolongar el intervalo QTc, causa de arritmias cardiacas, es motivo de preocupación con las fluoroquinolonas, muy pocas veces se interrumpe el tratamiento por dicho efecto adverso. Cada vez hay más interés en el uso de las fluoroquinolonas en niños, que antes se habían evitado por los riesgos de rotura tendinosa y daño al cartílago, pero los beneficios del tratamiento en la TB resistente a fármacos rebasan los riesgos.

Múltiples cursos de tratamiento empírico con una fluoroquinolona para supuesta neumonía extrahospitalaria se asociaron a retraso del diagnóstico de TB pulmonar activa y aumentó la resistencia de *M. tuberculosis* a las fluoroquinolonas. Las mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa (*gyrA* y *gyrB*) están implicadas en la mayoría de los casos, aunque no en todos, de resistencia clínica a las fluoroquinolonas.

Fármacos inyectables • **CAPREOMICINA** Es un antibiótico peptídico cíclico derivado de *Streptomyces capreolus* y es un fármaco importante de segunda línea en el tratamiento de la MDR-TB y la XDR-TB. La capreomicina se administra por vía IM; hay una preparación inhalable en estudio. Se administra una dosis de 15 mg/kg al día, cinco a siete veces por semana (dosis diaria máxima, 1 g) y produce una concentración plasmática máxima de 20 a 40 μg/mL. La dosis puede reducirse a 1 g dos o tres veces por semana 2 a 4 meses después que los cultivos micobacterianos se vuelvan negativos. Para personas ≥60 años de edad, la dosis debe reducirse a 10 mg/kg al día (dosis diaria máxima, 750 mg). En pacientes con insuficiencia renal, el fármaco debe administrarse de manera intermitente y en menor dosis (12 a 15 mg/kg dos o tres veces por semana). Se recomienda una duración mínima de 3 meses para el tratamiento de la MDR-TB. Se cree que la penetración de la capreomicina en el LCR es deficiente.

El mecanismo de acción de la capreomicina no se comprende bien, pero implica interferencia con el ribosoma micobacteriano e inhibición de la síntesis de proteínas. La resistencia a capreomicina se relaciona con mutaciones que desactivan la metilasa ribosómica (*tlyA*) o que codifican genes para la subunidad ribosómica 16S (*rrs*). La resistencia cruzada a kanamicina y amikacina es frecuente con mutaciones *rrs*, pero no siempre con las de *tylA*. La mutación *rrs* A1401G ahora se considera un factor pronóstico importante de resistencia cruzada entre los tres fármacos inyectables de segunda línea: capreomicina, kanamicina y amikacina.

Los efectos secundarios de la capreomicina son relativamente frecuentes. Hay informes de hipopotasemia e hipomagnesemia importantes, así como de toxicidad ótica y renal.

AMIKACINA Y KANAMICINA Son aminoglucósidos que se unen con la subunidad ribosómica 16S y así ejercen su actividad antimicobacteriana. El espectro de la actividad antibiótica de amikacina y kanamicina incluye *M.*

Biblioteca Médica Virtual

tuberculosis, varias especies NTM y bacterias aeróbicas gramnegativas y grampositivas. Aunque la amikacina tiene actividad alta contra *M. tuberculosis*, sólo se usa pocas veces por sus efectos secundarios importantes. La dosis diaria usual para el adulto de amikacina y kanamicina es 15 a 30 mg/kg por vía IM o IV (dosis máxima diaria, 1 g), con reducción a 10 mg/kg en personas ≥60 años de edad. Para pacientes con insuficiencia renal es preciso reducir la dosis y la frecuencia (12 a 15 mg/kg dos o tres veces por semana). La resistencia micobacteriana se debe a mutaciones en los genes que codifican el gen del RNA ribosómico 16S. Es frecuente la resistencia cruzada entre kanamicina, amikacina y capreomicina. Las cepas aisladas resistentes a estreptomicina a menudo son susceptibles a amikacina o kanamicina. Los efectos adversos de la amikacina son ototoxicidad (hasta en 10% de los casos, con disfunción auditiva más a menudo que la vestibular), nefrotoxicidad y neurotoxicidad. La kanamicina tiene un perfil de efectos secundarios similar, pero se considera que las reacciones adversas son menos frecuentes y graves.

Otros fármacos de segunda línea • **ETIONAMIDA** Es un derivado del ácido isonicotínico. Su mecanismo de acción es por inhibición del producto del gen *inhA*, la proteína portadora de enoil-acil (acp) reductasa, que participa en la síntesis del ácido micólico. La etionamida es bacteriostática contra los microorganismos *M. tuberculosis* con actividad metabólica y algunas NTM. Se utiliza en el tratamiento de la TB resistente a fármacos, pero su uso está limitado por las reacciones gastrointestinales graves (como dolor abdominal, náusea y vómito), además de efectos secundarios neurológicos centrales y periféricos considerables, hepatitis reversible (en casi 5% de los casos), reacciones de hipersensibilidad e hipotiroidismo. La etionamida debe tomarse con alimento para reducir los efectos gastrointestinales, y con piridoxina (50 a 100 mg/día) para disminuir los efectos secundarios neuropáticos.

CICLOSERINA Es un análogo del aminoácido D-alanina e impide la síntesis de la pared celular. Inhibe la acción de enzimas, incluida la alanina racemasa, que participan en la síntesis de peptidoglucanos. La cicloserina tiene actividad contra diversas bacterias, incluida *M. tuberculosis*. Los mecanismos de resistencia micobacteriana no se comprenden bien, pero la expresión excesiva de alanina racemasa puede conferir resistencia en *Mycobacterium smegmatis*. La cicloserina se absorbe bien después de la administración oral y se distribuye de manera amplia en los líquidos corporales, incluido el LCR. La dosis usual para el adulto es 250 mg dos o tres veces al día. Los posibles efectos secundarios graves son convulsiones y psicosis (con suicidio en algunos casos), neuropatía periférica, cefalea, somnolencia y reacciones alérgicas. La concentración farmacológica se vigila para lograr la dosis óptima y reducir el riesgo de efectos secundarios, sobre todo en personas con insuficiencia renal. La cicloserina debe administrarse como DOT sólo con cautela y con el apoyo de médicos experimentados en TB a los pacientes con epilepsia, abuso activo de alcohol, insuficiencia renal grave o antecedente de depresión o psicosis.

ÁCIDO PARA-AMINOSALICÍLICO (PAS, ácido 4-amino-salicílico) es un fármaco oral que se usa en el tratamiento de la MDR-TB y XDR-TB. Su actividad bacteriostática se debe a la inhibición de la síntesis de folato y la captación de hierro. El PAS tiene relativamente poca actividad como fármaco antituberculoso. Los efectos secundarios son náusea intensa, vómito y diarrea. Puede causar hemólisis en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El fármaco debe tomarse con alimentos ácidos para mejorar su absorción. Los gránulos de PAS con cubierta entérica (4 g por VO c/8 h) parecen más tolerables que otras formulaciones y producen concentraciones terapéuticas sanguíneas más altas. El PAS tiene semivida corta (1 h) y 80% se excreta en la orina.

CLOFAZIMINA Es un pigmento de riminofenazina liposoluble usado sobre todo en el tratamiento de la lepra en todo el mundo. En la actualidad gana popularidad para tratar la MDR-TB y XDR-TB por su bajo costo y actividad intracelular y extracelular. Al aumentar las especies reactivas de oxígeno y desestabilizar la membrana, la clofazimina puede inducir la muerte de microorganismos persistentes de *M. tuberculosis* tolerantes a antibióticos. Además de su actividad antimicrobiana, este compuesto tiene otras propiedades farmacológicas; por ejemplo, antiinflamatoria, prooxidativa e inmunofarmacológica. La clofazimina tiene semivida de casi 70 días en los seres humanos y se alcanzan las concentraciones promedio en estado de equilibrio en alrededor de 1 mes. El consumo de comidas grasosas mejora sus ritmos variables y bajos de absorción (45-62%). Los efectos secundarios frecuentes incluyen intolerancia gastrointestinal y coloración anaranjada pardusca reversible de la piel, líquidos corporales y secreciones. En pacientes con hepatopatía grave es necesario ajustar la dosis. La clofazimina se estudia como parte de un régimen desarrollado en Bangladesh (cuadro 176-4) con la intención de acortar el curso terapéutico para MDR-TB. Un metaanálisis reciente sugiere que la inclusión de clofazimina en un régimen múltiple para el tratamiento de MDR-TB se relaciona con un resultado favorable. Están en estudio análogos nuevos con mejor farmacocinética y otras formulaciones de clofazimina (liposómica, nanosuspensión, inhalable).

NUEVOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Oxazolidinonas La linezolida es una oxazolidinona que se usa sobre todo para tratar infecciones bacterianas grampositivas resistentes a fármacos. Sin embargo, este compuesto tiene actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis* y NTM. Varias series de casos sugieren que linezolida puede ayudar a eliminar micobacterias con relativa rapidez cuando se incluyen en un régimen terapéutico para casos complejos de MDR-TB y XDR-TB. El mecanismo de acción de la linezolida es la interrupción de la síntesis de proteínas al unirse con el ribosoma 50S bacteriano. La biodisponibilidad de la linezolida es casi del 100% después de la administración oral, con penetración adecuada en tejidos y líquidos, incluido el LCR. Hay informes de resistencia clínica a la linezolida, y por lo general se relaciona con mutaciones en el rRNA 23S y en dos proteínas ribosómicas, L3 (*rpl*C) y L4 (*rpl*D). Los efectos adversos son neuropatía óptica y periférica, pancitopenia y acidosis láctica, y por lo general se asocian a dosis más altas. La linezolida es un inhibidor débil de la monoaminooxidasa y puede relacionarse con síndrome por serotonina cuando se administra junto con fármacos serotoninérgicos (sobre todo antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Se ha demostrado que en casi 80% de los pacientes con MDR-TB o XDR-TB se obtienen resultados satisfactorios con regímenes antituberculosos individualizados que contengan linezolida, basados en pruebas de sensibilidad farmacológica. La sustitución de etambutol con linezolida por 2 a 4 semanas durante la fase intensiva del tratamiento de la TB susceptible a fármacos está en evaluación para confirmar si es posible la conversión más rápida del esputo y un régimen terapéutico más breve. Para el tratamiento de MDR-TB, linezolida casi siempre se administra en dosis de 600 mg (o menos en algunos casos) una vez al día, lo cual parece eficaz. Una sola dosis diaria se relaciona con menos eventos adversos que la administración dos veces al día.

PNU 100480 y AZD 5847 son versiones modificadas de oxazolidinonas e inhibidores de la síntesis de proteínas; están en estudios fase 1 y parecen ser más eficaces que linezolida contra *M. tuberculosis*. Sin embargo, se necesitan más investigaciones sobre los perfiles de efectos adversos de estos compuestos en comparación con el de linezolida.

Amoxicilina-clavulanato y carbapenémicos Los compuestos β lactámicos son muy ineficaces contra *M. tuberculosis* por la resistencia que les confiere una β lactamasa clase A de tipo hidrolizante. Como en teoría el clavulanato inhibe la β lactamasa, la combinación amoxicilina-clavulanato se ha usado en el tratamiento de MDR-TB, aunque en comparación es un fármaco débil. Los carbapenémicos son malos sustratos para las β lactamasas clase A que tiene *M. tuberculosis*. Por tanto, meropenem e imipenem tienen actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis* y hay reportes anecdóticos de su empleo en el tratamiento de MDR-TB y XDR-TB. No obstante, la necesidad de administrar los carbapenémicos por vía IV y la falta de información sobre sus efectos secundarios a largo plazo han limitado su uso sólo a algunos casos graves. Un nuevo fármaco, faropenem, tiene biodisponibilidad alta por VO, es más resistente a la hidrólisis de las β lactamasas y causa menos reacciones adversas. Está en evaluación combinado con linezolida y moxifloxacina como tratamiento de primera línea para la TB resistente a fármacos y la susceptible a fármacos en niños.

Diarilquinolinas La bedaquilina (TMC207 o R2078910) es una nueva diarilquinolina con un mecanismo de acción novedoso: inhibición de la bomba de protones de la ATP sintetasa de las micobacterias. TMC207 es bactericida para cepas susceptibles a fármacos y MDR de *M. tuberculosis*. Hay informes de resistencia y se debe a mutaciones puntuales en el gen *atpE* que codifica la subunidad c de la ATP sintetasa. Un estudio clínico fase 2, con asignación al azar y grupo testigo en personas con MDR-TB demostró una mejoría importante en las tasas de conversión del cultivo a 2 meses, así como reducción de la resistencia adquirida a los fármacos concomitantes. Este compuesto se metaboliza mediante el citocromo hepático CYP3A4. La rifampicina reduce 50% los niveles de bedaquilina, y los inhibidores de la proteasa también tienen interacción importante con este fármaco. Como efavirenz induce CYP3A4, despiertan preocupación las con-

Biblioteca Médica Virtual

centraciones más bajas de bedaquilina con la administración conjunta. En un estudio de tratamiento simultáneo con bedaquilina y efavirenz en voluntarios sanos, la concentración de bedaquilina se redujo sólo en 20%; sin embargo, en un estudio con modelo de administración crónica simultánea de estos dos fármacos, la disminución de la concentración de bedaquilina se calculó en 50%, lo que llevó a muchos programas nacionales de TB a evitar la administración de efavirenz junto con bedaquilina.

La biodisponibilidad oral de TMC207 parece excelente. La dosis es 400 mg/día durante las primeras 2 semanas y luego 200 mg tres veces por semana. La semivida de eliminación es prolongada (>14 días). Una sola dosis de este compuesto puede inhibir el crecimiento de *M. tuberculosis* hasta por 1 semana mediante una combinación de semivida plasmática prolongada, penetración hística importante y semivida prolongada en el tejido. La bedaquilina agregada a un régimen de fondo mejoró la tasa de conversión del cultivo de esputo de 2 meses en estudios multicéntricos, con asignación al azar y grupo testigo con placebo, y estos resultados condujeron a la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Sin embargo, en un estudio se observó una tasa de mortalidad más alta en el grupo con bedaquilina que en el testigo (11.4 frente a 2.5%); el resultado fue una advertencia con "recuadro negro" de la FDA, que también incluyó la prolongación del intervalo QT. Los CDC hicieron una recomendación provisional para el uso de bedaquilina durante 24 semanas en adultos con MDR-TB pulmonar confirmada por laboratorio cuando no puede administrarse otro tratamiento eficaz.

Nitroimidazoles Los profármacos delamanida (OPC-67683) y PA 824 son derivados nuevos del nitro-dihidro imidazol que se activan por las nitrorreductasas dependientes de flavina específicas de *M. tuberculosis*, cuya actividad antimicobacteriana es atribuible a la inhibición de la biosíntesis de ácido micólico. Estos fármacos se encuentran en estudios clínicos fase 2 y parecen prometedores para acortar el régimen terapéutico por su actividad contra micobacterias susceptibles y resistentes a fármacos que no están en replicación. En un estudio clínico con asignación al azar, multinacional, con grupo testigo, se mostró que la delamanida mejora mucho la tasa de conversión de cultivos a los 2 meses. Hubo prolongación del intervalo QT con una frecuencia mucho mayor en pacientes tratados con delamanida, pero no se informaron eventos clínicos importantes.

Diaminas SQ109, un análogo del etambutol con un farmacóforo 1,2-diamina, es la más prometedora de las diaminas para el tratamiento de la TB. Se activa por enzimas del citocromo micobacteriano e inhibe la síntesis de la pared celular de las micobacterias por un mecanismo desconocido. Tiene una elevada capacidad para unirse con las proteínas hísticas y su semivida en seres humanos es muy prolongada (alrededor de 61 h). Los estudios *in vitro* demostraron que SQ109 tiene MIC bajas contra las cepas susceptibles y resistentes de *M. tuberculosis*, además de un efecto sinérgico cuando se administra con isoniazida y rifampicina. El fármaco se encuentra en estudios clínicos para el tratamiento de la TB.

Pirroles LL3858, un derivado pirrólico, ingresó a estudios clínicos que examinan su utilidad en el tratamiento de TB susceptible y resistente a fármacos. Se desconoce su mecanismo de acción. Sin embargo, como tiene actividad contra cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los fármacos antituberculosos disponibles, se cree que su sitio terapéutico difiere del de fármacos usados en la actualidad.

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Se han identificado >150 especies de NTM. Sólo una minoría de estos microorganismos ambientales, que se encuentran en la tierra y el agua, son patógenos humanos importantes. Las NTM causan enfermedad extensa, sobre todo en personas con enfermedad pulmonar preexistente o inmunodepresión, aunque también pueden ocasionar enfermedad nodular o bronquiectásica en sujetos que por lo demás parecen sanos. Las infecciones diseminadas con NTM son frecuentes en personas inmunodeprimidas. Las NTM también son causas importantes de infecciones de la piel y tejidos blandos en situaciones quirúrgicas. Las dos clases principales de NTM son las especies de crecimiento lento y las de crecimiento rápido; los subcultivos de estas últimas crecen en 1 semana. Las características del crecimiento de las NTM tienen repercusiones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas. La velocidad de crecimiento puede ofrecer información preliminar útil en un contexto clínico específico, ya que es mucho más probable que el crecimiento en 2 o 3 semanas indique una NTM, no *M. tuberculosis.* Cuando crecen NTM en los cultivos, es preciso distinguir entre la colonización y la enfermedad activa para optimizar el riesgo y beneficio del tratamiento prolongado con múltiples fármacos. Según las recomendaciones de la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America, para establecer el diagnóstico de enfermedad pulmonar por NTM se necesitan manifestaciones clínicas importantes o evidencia radiográfica de enfermedad progresiva que indique infección por NTM, además de resultados reproducibles en el cultivo de esputo o un solo cultivo positivo. El aislamiento de NTM en sangre o de un sitio extrapulmonar con apariencia infecciosa, como el tejido blando o el hueso, casi siempre indica infección diseminada o local por NTM **(cap. 175)**. El tratamiento de la enfermedad por NTM es prolongado y exige múltiples fármacos. Los efectos secundarios de los regímenes usados son frecuentes, y a menudo se usa el tratamiento intermitente para mitigarlos. Los esquemas terapéuticos dependen de la especie de NTM, la extensión o tipo de enfermedad y, en cierta medida, de los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS PARA NTM ESPECÍFICAS

Micobacterias de crecimiento lento Éstas pueden dividirse en tres categorías con base en sus capacidades para producir pigmento y, si lo producen, en su necesidad de luz para hacerlo. Los *fotocromógenos*, incluidos *M. marinum* y *M. kansasii*, pueden producir pigmento naranja amarillento sólo cuando se exponen a la luz. Los *escotocromógenos*, incluida *Mycobacterium gordonae* y *M. scrofulaceum*, pueden producir pigmento sin importar la exposición a la luz. Los microorganismos MAC y *Mycobacterium ulcerans* son *no cromógenos*; es decir, no pueden producir pigmento independientemente de su exposición a la luz.

COMPLEJO *M. AVIUM* Entre las NTM, los microorganismos MAC son la causa más frecuente de enfermedad humana. En los hospedadores inmunocompetentes, por lo general las especies de MAC se encuentran muy a menudo en presencia de neumopatía subyacente importante, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o bronquiectasias. Para pacientes con enfermedad pulmonar nodular o bronquiectásica por MAC, se administra un régimen inicial consistente en claritromicina o azitromicina, rifampicina o rifabutina (esta última se prefiere para personas con VIH que reciben ART), y el etambutol se administra tres veces por semana. Se recomienda un régimen diario con estos tres fármacos, con consideración de amikacina o estreptomicina en la fase terapéutica inicial, para pacientes con enfermedad pulmonar fibrocavitaria por MAC o enfermedad nodular/bronquiectásica grave. Se recomienda la prueba inicial habitual para resistencia a macrólidos, al igual que la prueba a los 6 meses en caso que el régimen fracase (o sea, con cultivos positivos persistentes para NTM).

En personas inmunodeprimidas, la infección diseminada por MAC casi siempre se trata con claritromicina, etambutol y rifabutina. La azitromicina puede sustituirse en personas intolerantes a la claritromicina. La amikacina y las fluoroquinolonas se usan a menudo en regímenes de salvamento. El tratamiento de la infección por MAC diseminada en pacientes con sida puede durar toda la vida si no se logra la reconstitución inmunitaria. Se recomienda el tratamiento durante al menos 12 meses después de la conversión del cultivo, y al menos 6 meses de reconstitución inmunitaria efectiva con ART (recuento de linfocitos T CD4+ >100/μL).

Debe considerarse la resección quirúrgica en personas con infección localizada en un pulmón, función pulmonar suficiente para tolerar la resección pulmonar, escasa respuesta al tratamiento médico o que padecen enfermedad por MAC resistente a macrólidos.

M. KANSASII Es la segunda NTM más frecuente causante de enfermedad humana. También es la segunda causa más frecuente de neumopatía por NTM en Estados Unidos, donde por lo general se informa en la región sureste. La infección por esta micobacteria puede tratarse con isoniazida, rifampicina y etambutol; el régimen se continúa por 18 meses o por al menos 12 meses después de la conversión del cultivo. La American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America recomiendan la prueba de susceptibilidad habitual sólo para rifampicina. La resistencia a isoniazida y etambutol puede adquirirse durante el tratamiento, pero por lo general se acompaña también de resistencia a la rifampicina. La infección por *M. kansasii* resistente a rifampicina se trata con un régimen de tres fármacos de segunda línea, como claritromicina, etambutol, rifabutina, ciprofloxacina, amikacina, trimetoprim-sulfametoxazol y estreptomicina después de la prueba de susceptibilidad farmacológica.

M. MARINUM Es una NTM que se encuentra en agua salada y dulce, incluso en las piscinas y peceras. Es causa de infecciones localizadas en el tejido blando que pueden ameritar tratamiento quirúrgico. Los regímenes combinados incluyen claritromicina y etambutol o rifampicina. Otros fárma-

Biblioteca Médica Virtual

cos con actividad contra *M. marinum* son doxiciclina, minociclina y trimetoprim-sulfametoxazol. Se recomienda la prueba de susceptibilidad sólo si el esputo se mantiene positivo después de 3 meses de tratamiento apropiado.

Micobacterias de crecimiento rápido Las micobacterias de crecimiento rápido causantes de enfermedad humana son *Mycobacterium abscessus, Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae*. El tratamiento para estas micobacterias es complejo y debe emprenderse con la aportación de médicos experimentados. Se recomienda la prueba de resistencia a macrólidos. Es importante señalar que las pruebas de resistencia a macrólidos en micobacterias de crecimiento rápido es engañosa, porque un gen *erm* inducible puede conferir resistencia *in vivo* a macrólidos de las cepas que son susceptibles *in vitro*.

M. abscesus es el tercer patógeno NTM más frecuente en Estados Unidos. Es endémico en los estados del sureste entre Texas y Florida. Produce infecciones de la piel, tejido blando y hueso, casi siempre después de un traumatismo accidental o cirugía. Este microorganismo parece tener preferencia por infecciones pulmonares en mujeres caucásicas no fumadoras >60 años sin neumopatía preexistente. Las cepas aisladas de *M. abscesus* suelen ser resistentes a los regímenes antituberculosos estándar. Por lo general, las infecciones de piel y tejidos blandos se tratan al menos 4 meses con un macrólido (claritromicina o azitromicina) y un fármaco parenteral como amikacina, cefoxitina o imipenem. Las infecciones óseas se tratan al menos 6 meses. Este régimen puede usarse para tratar infecciones pulmonares, pero a menudo es infructuoso por los efectos adversos y tóxicos de los fármacos. Se recomienda un régimen combinado con fármacos parenterales basado en la prueba de susceptibilidad farmacológica *in vitro*. Debe considerarse la resección quirúrgica en todos los pacientes con reserva pulmonar suficiente y con una infección localizada.

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE NTM

Claritromicina La claritromicina es un antibiótico macrólido con amplia actividad contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, así como NTM. Este fármaco tiene actividad contra microorganismos MAC y muchas otras especies de NTM e inhibe la síntesis de proteínas al unirse con la subunidad ribosómica micobacteriana 50S. Es probable que la resistencia de NTM a los macrólidos se deba a la expresión excesiva del gen *ermB*, con la metilación consecuente del sitio de unión. La claritromicina se absorbe bien por vía oral y se distribuye de manera adecuada en los tejidos. Se elimina por vía hepática y renal; la dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal. La claritromicina es un sustrato del citocromo 3A4, y lo inhibe, y no debe administrarse con cisaprida, pimozida o terfenadina porque pueden causar arritmias cardiacas. Muchos fármacos interactúan con la claritromicina a través de la vía metabólica CYP3A4. La rifampicina reduce la concentración de claritromicina; por el contrario, la concentración de rifampicina aumenta con la claritromicina. Sin embargo, no parece que esta interacción tenga mucha importancia clínica.

Para personas con infección nodular/bronquiectásica por MAC, la dosis de claritromicina es de 500 mg administrada por la mañana y la noche tres veces a la semana. Para el tratamiento de la infección fibrocavitaria o nodular/bronquiectásica grave por MAC, la dosis es de 500 a 1 000 mg todos los días. La infección diseminada por MAC se trata con 1 000 mg al día. La claritromicina se usa en regímenes combinados que casi siempre incluyen etambutol y una rifamicina para evitar el desarrollo de la resistencia al macrólido. Los efectos adversos incluyen intolerancia gastrointestinal frecuente, hepatotoxicidad, cefalea, exantema y casos raros de hipoglucemia. La claritromicina está contraindicada durante el embarazo por su teratogenicidad en modelos animales.

Azitromicina Es un derivado de la eritromicina. Aunque desde el punto de vista técnico es un azálido y no un macrólido, actúa de manera similar a los macrólidos e inhibe la síntesis de proteínas mediante la unión con la subunidad ribosómica 50S. La resistencia a azitromicina casi siempre se acompaña de resistencia cruzada a la claritromicina. La azitromicina se absorbe bien por vía oral, con penetración hística adecuada y semivida prolongada (alrededor de 48 h). La dosis habitual para el tratamiento de la infección por MAC es de 250 mg/día o 500 mg tres veces por semana. La azitromicina se usa en combinación con otros fármacos para evitar el desarrollo de resistencia. Para la profilaxis contra la infección diseminada por MAC en personas inmunodeprimidas se administra una dosis de 1 200 mg una vez por semana. Como la azitromicina no la metaboliza el citocromo P450, interactúa con pocos fármacos. No es necesario ajustar la dosis con base en la función renal.

Cefoxitina Es una cefalosporina parenteral de segunda generación con actividad contra las NTM de crecimiento rápido, en particular *M. abscessus* y *M. chelonae*. Su mecanismo de acción contra NTM se desconoce, pero es posible que implique desactivación de las enzimas participantes en la síntesis de la pared celular. Se usan dosis altas en el tratamiento de NTM: 200 mg/kg IV tres o cuatro veces al día, con una dosis diaria máxima de 12 g. La semivida de la cefoxitina es de casi 1 h, y su depuración principal es por vía renal, por lo que es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal. Los efectos adversos son poco frecuentes, pero incluyen manifestaciones gastrointestinales, exantema, eosinofilia, fiebre y neutropenia.

Fármacos nuevos En la actualidad hay tres clases nuevas de fármacos, las oxazolidinonas, las glicilciclinas y los cetólidos, en evaluación para su posible uso en el tratamiento de infecciones por NTM, sobre todo las causadas por *M. abscessus*. Cerca del 50% de las cepas aisladas de *M. abscessus* tienen cierto grado de susceptibilidad *in vitro* a la linezolida, una oxazolidinona. La tigeciclina, que es una glicilciclina y un derivado de la tetraciclina, y la telitromicina, un cetólido, también parecen tener actividad *in vitro* contra esta micobacteria. Sin embargo, estos fármacos no se han evaluado en la clínica en pacientes.

Además, algunos fármacos antituberculosos, como la clofazimina y la bedaquilina, están en evaluación como alternativas para el tratamiento de infecciones por NTM resistentes. En particular, la clofazimina parece tener actividad sinérgica con amikacina, bedaquilina o tigeciclina. La amikacina inhalada tiene un efecto sintomático y microbiológico positivo, pero su toxicidad todavía es un problema. Todavía se desconoce la función exacta de estos fármacos en el tratamiento de las infecciones por NTM resistentes. El tratamiento supresor con fármacos parenterales u orales periódicos para limitar la progresión de la enfermedad y controlar los síntomas puede ser una alternativa adecuada al tratamiento curativo.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de las infecciones micobacterianas exige regímenes múltiples que a menudo tienen efectos secundarios importantes que reducen la tolerabilidad. La duración prolongada del tratamiento ha mejorado mucho los resultados con respecto a los obtenidos hace décadas, pero se necesitan fármacos y regímenes que acorten el curso terapéutico y limiten los efectos adversos e interacciones farmacológicas.

LECTURAS ADICIONALES

Griffith DE *et al.*: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 175:367, 2007.

Nahid P *et al.*: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 63:e147, 2016.

Pontali E *et al.*: Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic and critical analysis of the evidence. Eur Respir J 47:394, 2016.

Sección 9 Enfermedades causadas por espiroquetas

177 Sífilis

Sheila A. Lukehart

DEFINICIÓN

La sífilis es una infección crónica generalizada causada por *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*, la cual suele transmitirse por vía sexual y se caracteriza por episodios de actividad separados por periodos de latencia. Después de un periodo de incubación de 2 a 6 semanas aparece una lesión primaria, a menudo acompañada de linfadenopatía regional, que desaparece sin tratamiento. La fase de bacteriemia secundaria, que por lo general

Biblioteca Médica Virtual

se vincula con lesiones mucocutáneas diseminadas y linfadenopatías generalizadas, va seguida de una fase latente de infección subclínica que dura años o décadas. Es posible que se presente afectación del sistema nervioso central (SNC) en una fase temprana de la infección, que puede ser sintomática o asintomática. En la era previa a los antibióticos, cerca de 33% de los pacientes sin tratamiento avanzaba a la fase terciaria, caracterizada por lesiones mucocutáneas, musculoesqueléticas o parenquimatosas destructivas y progresivas, aortitis o manifestaciones tardías del SNC.

ETIOLOGÍA

La familia Spirochaetales comprende cuatro géneros que son patógenos para el ser humano y para algunos animales: *Leptospira*, que induce leptospirosis **(cap. 179)**; *Borrelia*, que causa la fiebre recurrente y la enfermedad de Lyme **(caps. 180 y 181)**; *Brachyspira*, que origina infecciones intestinales y *Treponema*, que ocasiona las enfermedades llamadas treponematosis **(véase también cap. 178)**. Entre las especies de *Treponema* se encuentran *T. pallidum* subespecie *pallidum*, causante de la sífilis venérea; *T. pallidum* subespecie *pertenue*, que produce el pián o frambesia; *T. pallidum* subespecie *endemicum*, que ocasiona el bejel o la sífilis endémica y *T. carateum*, que es el microorganismo causal de la pinta. Hasta fecha reciente, las subespecies se diferenciaban de manera predominante por los síndromes clínicos que generaban. Ahora los investigadores identificaron firmas moleculares que permiten distinguir las tres subespecies de *T. pallidum* con métodos sin cultivo, basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), pero en algunas cepas otras firmas de secuencias cruzan los limites de las subespecies. Otras especies de *Treponema* observadas en la boca, la mucosa de genitales y el tubo digestivo de seres humanos se han vinculado con enfermedades (p. ej., periodontitis), pero no hay certeza de que sean microorganismos etiológicos primarios.

Treponema pallidum subespecie *pallidum* (en todo el texto que sigue se menciona sólo como *T. pallidum*), el cual es una espiroqueta fina cuyo cuerpo celular está circundado por una membrana citoplásmica trilaminar, una capa delicada de peptidoglucanos que le confiere rigidez estructural, así como una membrana exterior con abundantes lípidos que contiene una cantidad relativamente pequeña de proteínas integrales de membrana. El microorganismo se desplaza gracias a endoflagelos que lo rodean en forma espiral en el espacio periplásmico.



Treponema pallidum no puede cultivarse *in vitro*. La secuenciación del genoma reveló muy pocas capacidades metabólicas porque no tiene los genes necesarios para la síntesis *de novo* de muchos aminoácidos, nucleótidos o lípidos. Además, tampoco posee los genes que codifican las enzimas del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. El microorganismo contiene numerosos genes compensadores que se prevé que codifiquen transportadores de aminoácidos, hidratos de carbono y lípidos. Asimismo, gracias al análisis del genoma y a otros estudios, se descubrió que hay una familia de genes (*tpr*), formada por 12 integrantes, que tiene semejanzas con los antígenos variables de la membrana externa de otras espiroquetas. Un miembro, TprK, tiene regiones variables (V) circunscritas que genera modificaciones antigénicas en el curso de la infección, quizá como un mecanismo de evasión inmunitaria.

El único hospedador natural de *T. pallidum* es el ser humano. *T. pallidum* puede infectar a innumerables animales, pero sólo los seres humanos, los simios superiores y unas cuantas especies de laboratorio presentan de manera regular lesiones sifilíticas. Se utilizan conejos para propagar cepas virulentas de *T. pallidum* y sirven como el modelo animal que mejor refleja la enfermedad y la inmunopatología de los seres humanos.

TRANSMISIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Casi todos los casos de sífilis se adquieren por contacto sexual con personas portadoras de lesiones contagiosas (es decir, chancro, placas mucosas, exantemas cutáneos o condilomas planos **[fig. A1-20]**). Es menos frecuente el contagio por contactos no venéreos o transfusión de sangre contaminada, así como infección intrauterina o trasplante de órgano.

SÍFILIS EN ESTADOS UNIDOS

Con el advenimiento de la penicilina en la década de 1940, el número total de casos de sífilis notificados al año en Estados Unidos descendió hasta apenas 31 575 casos en el año 2000, reducción de 95% desde 1943, con <6 000 casos de sífilis contagiosa primaria y secundaria (esta última es mejor indicador de la actividad de la enfermedad que los casos totales de sífilis). Desde el año 2000, el número de casos de sífilis infecciosa primaria y secundaria (un indicador más preciso de la actividad de la enfermedad) se cuadruplicó y en 2015 se notificaron 23 872 casos **(fig. 177-1)**. Cerca del 70% de estos casos fue en varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM, *men who have sex with men*), casi 50% de los cuales padecía

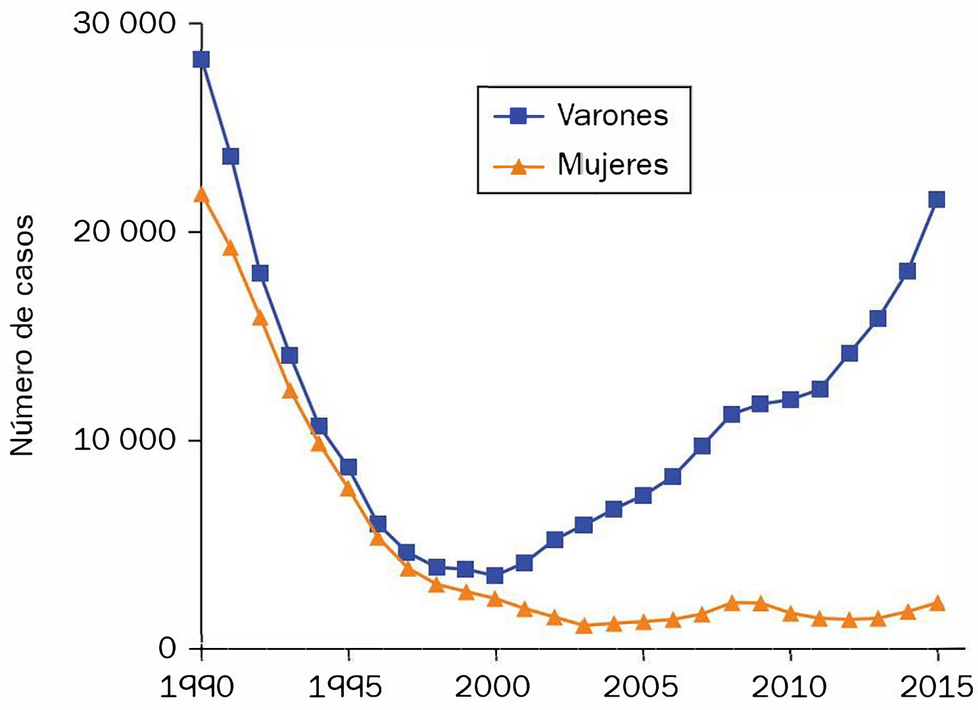


FIGURA 177-1 Sífilis primaria y secundaria en Estados Unidos, 1990-2015, por género. *(Datos de los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]).*

infección concomitante con VIH (dependiendo de la ubicación geográfica). De 2014 a 2015, los casos primarios y secundarios también aumentaron entre todos los varones (19%) y entre mujeres (25%), y se observaron aumentos en todas las regiones geográficas de Estados Unidos. La incidencia de sífilis congénita es casi paralela a la de sífilis infecciosa en mujeres. En 2015 se informaron 487 casos en lactantes <1 año, un incremento de 36% en los últimos 5 años.

Con el tiempo, las poblaciones con mayor riesgo de adquirir sífilis han cambiado y hubo brotes entre MSM antes del VIH a fines de la década de 1970 y principios de 1980, y los hay también en la actualidad. Se ha especulado que el aumento reciente de sífilis y otras enfermedades de transmisión sexual en MSM se debe al sexo sin protección entre personas con VIH y a que se abandonaron las restricciones por la alta eficacia del tratamiento antirretroviral. La epidemia que alcanzó su punto máximo en 1990 afectó de modo predominante a varones y mujeres heterosexuales estadounidenses de raza negra y se produjo más bien en áreas urbanas, en las cuales la sífilis infecciosa guardó relación importante con el intercambio de favores sexuales por crack cocaína. La frecuencia de sífilis primaria y secundaria entre estadounidenses de raza negra aumentó 3.5 veces entre los años 2003 y 2015, y la tasa (21.4 por 100 000 habitantes) sigue siendo mayor que la observada en otros grupos raciales/étnicos, aunque se han notado aumentos recientes en todos los grupos raciales/étnicos.

De las personas señaladas como contactos sexuales de personas con sífilis infecciosa, muchos contactos de ese tipo ya habrán manifestado signos de sífilis cuando sean atendidos por primera vez y cerca del 30% de los contactos asintomáticos revisados en el transcurso de 30 días de la exposición en realidad se encuentra en un lapso de incubación de la enfermedad y luego presentará sífilis infecciosa si no recibe tratamiento. Así, la identificación y el tratamiento de todas las parejas sexuales con exposición reciente siguen siendo aspectos importantes para el control de la sífilis.

SÍFILIS GLOBAL



La sífilis sigue siendo un grave problema de salud en todo el mundo y el número de casos de infección nueva se calcula cada año en 11 millones. Las regiones más afectadas son los países subsaharianos de África, Sudamérica, China y el sudeste de Asia. En la última década, la frecuencia de distribución en China llegó a 30 por 100 000 y en muchos países de Europa se habla de una mayor frecuencia de sífilis contagiosa entre los MSM. En el mundo, se calcula que hay 1.4 millones de casos de sífilis entre embarazadas, con 500 000 desenlaces adversos del embarazo cada año.

EVOLUCIÓN NATURAL Y PATOGENIA DE LA SÍFILIS NO TRATADA

Treponema pallidum penetra rápidamente en las mucosas íntegras o las erosiones microscópicas de la piel y, en pocas horas, entra en los vasos linfáticos y en la sangre y produce una infección generalizada con focos metastásicos alejados antes de que aparezca la lesión primaria. La sangre de un paciente con sífilis temprana o en fase de incubación es contagiosa. Se calcula que el tiempo de reproducción *in vivo* de *T. pallidum* durante la fase activa de la sífilis temprana es de casi 30 h y el periodo de incubación de la sífilis es inversamente proporcional al número de microorganismos inoculados. Se ha calculado que la dosis infectante (50%) para inoculación

Biblioteca Médica Virtual

intradérmica en seres humanos es de 57 microorganismos y la concentración de treponemas por lo común llega a 10^7/g de tejido antes de que surja la lesión clínica. La mediana de incubación en los seres humanos (cerca de 21 días) sugiere que para que aparezca una enfermedad adquirida por mecanismos naturales se necesita que el inóculo tenga entre 500 y 1 000 microorganismos infecciosos; el periodo de incubación rara vez excede de 6 semanas.

La lesión primaria aparece en el sitio de inoculación, persiste 4 a 6 semanas y después cura de manera espontánea. En el análisis histopatológico, se observa infiltración perivascular, en particular con linfocitos T CD4+ y CD8+, plasmocitos y macrófagos, con proliferación del endotelio capilar y obliteración de vasos finos. La infiltración por células muestra un perfil de citocinas de tipo linfocitos T colaboradores (T_H1, *helper T*), el cual es compatible con la activación de macrófagos. La fagocitosis de microorganismos opsonizados por macrófagos activados al final los destruye, con lo cual el chancro muestra involución espontánea.

Las manifestaciones parenquimatosas, generales y mucocutáneas generalizadas de sífilis secundaria aparecen entre 6 y 8 semanas después de que cicatriza el chancro, pero en ocasiones, las manifestaciones primarias y secundarias se superponen. Por el contrario, algunos pacientes entran en la fase de latencia sin siquiera advertir sus lesiones secundarias. Los signos histopatológicos de las lesiones cutáneas maculopapulosas del periodo secundario incluyen hiperqueratosis de la epidermis, proliferación capilar con tumefacción endotelial en la dermis superficial y afluencia de leucocitos polimorfonucleares en las papilas dérmicas, en tanto que en la dermis profunda hay infiltración perivascular por linfocitos T CD8+ y CD4+, macrófagos y células plasmáticas. Los microorganismos se encuentran en muchos tejidos, incluidos el humor acuoso del ojo y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La invasión a muchos tejidos, incluido el SNC, por *T. pallidum* se produce en las primeras semanas o meses de la infección y hasta 40% de los pacientes muestra alteraciones de la composición del LCR durante el periodo secundario. Las manifestaciones clínicas de hepatitis y de glomerulonefritis inducida por inmunocomplejos son raras, pero bien conocidas durante la sífilis secundaria; las pruebas de función hepática pueden ser anormales hasta en 25% de los pacientes con sífilis temprana. Se observan linfadenopatías generalizadas no dolorosas en 85% de los pacientes con sífilis secundaria. Algunas veces el aspecto paradójico de las manifestaciones secundarias no obstante la gran concentración de anticuerpos (incluidos anticuerpos inmovilizantes) contra *T. pallidum* es resultado de la evasión inmunitaria por variaciones antigénicas o cambios en la expresión de los antígenos de superficie. Las lesiones secundarias remiten en 2 a 6 semanas y después la infección pasa por una fase latente que sólo se detecta con las pruebas serológicas. Antes de que existieran los antibióticos, 25% de los pacientes no tratados experimentaba por lo menos una recurrencia de las lesiones mucocutáneas generalizadas o circunscritas, casi siempre durante el primer año. Por eso era de máxima importancia identificar y explorar a las parejas sexuales de los pacientes que padecían sífilis <1 año de duración.

Como ya se mencionó, cerca del 33% de los pacientes con sífilis latente sin tratamiento progresaba a sífilis terciaria en la época anterior a los antibióticos, cuando los tipos más frecuentes de sífilis terciaria eran gomas (lesión granulomatosa casi siempre benigna); sífilis cardiovascular (por lo general de los *vasa vasorum* de la aorta ascendente, con la formación resultante de un aneurisma); y neurosífilis sintomática tardía (tabes dorsal y paresias). En la actualidad, en los países occidentales el tratamiento específico de la sífilis temprana y latente y el tratamiento casual (es decir, el tratamiento con antibióticos por otra enfermedad, pero que también son activos contra *Treponema*) prácticamente han eliminado la sífilis terciaria. Sin embargo, todavía es posible demostrar lesiones asintomáticas del SNC hasta en 40% de las personas con sífilis temprana y 25% de los pacientes con sífilis latente; además, en China se han notificado casos de paresias generales y tabes dorsal. Se desconocen los factores que favorecen la aparición y el empeoramiento progresivo de la sífilis terciaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

SÍFILIS PRIMARIA

El chancro primario típico suele comenzar con una sola pápula indolora que pronto se erosiona y endurece, cuyo borde así como la base de la úlcera luego adquieren una consistencia cartilaginosa, muy característica a la palpación. Se observan lesiones primarias múltiples en una minoría de pacientes. En varones heterosexuales, el chancro suele ubicarse en el pene **(fig. 177-2; véase también fig. A1-17)**, en tanto en los varones homosexuales podría encontrarse en el conducto anal, el recto, la boca o los genitales externos. En algunos MSM se ha identificado el sexo oral como fuente de



FIGURA 177-2 Sífilis primaria con un chancro firme no doloroso al tacto.

la infección. En las mujeres, las localizaciones más frecuentes son el cuello uterino y los labios vulvares. Por consiguiente, la sífilis primaria pasa inadvertida con mayor frecuencia en las mujeres y los varones homosexuales que en los varones heterosexuales.

Las lesiones primarias atípicas son comunes. En voluntarios no inmunes, un inóculo grande produce una lesión ulcerosa cuyo análisis en campo oscuro resulta positivo, pero en los individuos con antecedentes de sífilis ese mismo inóculo puede generar una pequeña pápula que resulta negativa en el estudio sobre campo oscuro, una infección latente asintomática pero seropositiva o una ausencia completa de respuesta. Los inóculos pequeños pueden originar sólo una lesión papulosa, incluso en las personas no inmunes. Por tanto, la sífilis debe sospecharse siempre que se valora una lesión genital atípica, aunque sea negativa en el análisis en campo oscuro y por banal que sea. Entre las lesiones de los genitales que deben distinguirse con mayor frecuencia de las de la sífilis primaria, están las causadas por el virus del herpes simple **(cap. 187)**, chancroide **(cap. 152)**, traumatismos y donovanosis **(cap. 168)**. La lesión sifilítica primaria por lo general se acompaña de linfadenopatías regionales (casi siempre inguinales) que aparecen en la primera semana tras el comienzo de la infección. Los ganglios son indoloros, de consistencia firme y no supuran. Estas linfadenopatías inguinales son bilaterales y pueden aparecer tanto en el chancro anal como en el chancro de los genitales externos. El chancro se cura casi siempre en 4 a 6 semanas (límites de 2 a 12 semanas), pero las linfadenopatías pueden persistir meses.

SÍFILIS SECUNDARIA

Entre las manifestaciones múltiples de la sífilis secundaria suelen contarse lesiones mucocutáneas o cutáneas y linfadenopatía generalizada no dolorosa. El chancro primario en fase de cicatrización puede persistir incluso en 15% de los enfermos y a menudo las fases se traslapan en individuos que también tienen infección por VIH, en comparación con quienes no la tienen. El exantema cutáneo consiste en lesiones maculosas, papulosas, papuloescamosas y, a veces, pustulosas llamadas sifílides; con frecuencia coexisten varias lesiones de distinta morfología. El exantema puede ser muy leve y alrededor del 25% de los pacientes con un exantema visible de sífilis secundaria puede ignorar la existencia de estas lesiones cutáneas. Las lesiones iniciales incluyen máculas de color rojo pálido o rosa, circunscritas y no pruriginosas repartidas en el tronco y la zona proximal de las extremidades, que evolucionan a lesiones papulosas distribuidas de manera extensa, las cuales a menudo afectan palmas de las manos y plantas de los pies **(fig. 177-3; véanse también figs. A1-18 y A1-19)**. En ocasiones excepcionales surgen lesiones necróticas graves (*lues maligna*); se detectan con más frecuencia en individuos con infección por VIH. La alteración de los

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 177-3 Sífilis secundaria. ***Izquierda*****:** exantema maculopapular en el tórax. ***Centro*****:** pápulas en la palma de la mano. ***Derecha*****:** pápulas en la planta del pie. *(Cortesía de Jill McKenzie y Christina Marra.)*

folículos pilosos puede originar alopecia irregular en la piel cabelluda, los párpados o la barba incluso en 5% de los casos.

En áreas intertriginosas calientes y húmedas (por lo común en la zona perianal, la vulva y el escroto) las pápulas se pueden agrandar hasta originar lesiones amplias, húmedas, de color rosa o gris blanquecinas muy infectantes (*condilomas planos* **[fig. A1-20]**) en 10% de las personas con sífilis secundaria. Las erosiones de la mucosa superficial (*placas mucosas*) aparecen en 10 a 15% de los enfermos y casi siempre lo hacen en la mucosa de la boca o los genitales **(fig. A1-21)**. La típica placa mucosa es una erosión indolora de color gris plateado, con la periferia roja.

Los síntomas generales que pueden preceder o acompañar a la sífilis secundaria son: dolor faríngeo (15-30%), fiebre (5-8%), pérdida de peso (2-20%), malestar general (25%), anorexia (2-10%), cefalea (10%) y meningismo (5%). Sólo en 1 a 2% de los casos se observa *meningitis aguda*, pero hasta en 40% de los pacientes se detecta aumento del recuento celular, así como de la concentración de proteínas en el LCR y, en 30% de los casos de sífilis primaria y secundaria, se aísla *T. pallidum* en dicho líquido; este último dato muchas veces, aunque no siempre, se vincula con otras alteraciones del LCR. Los hallazgos oculares relacionados con la sífilis secundaria (o de etapa posterior/desconocida) incluyen anormalidades pupilares y neuritis óptica, además de la iritis o uveítis típica. El diagnóstico de sífilis ocular a menudo se considera en pacientes afectados sólo después de la falta de respuesta al tratamiento esteroide tópico. Hay reportes de uveítis anterior en 5-10% de los pacientes con sífilis secundaria y se ha demostrado la presencia de *T. pallidum* en el humor acuoso de tales pacientes. Sin el diagnóstico y tratamiento oportunos, puede causar ceguera. La publicación reciente de varios reportes de sífilis ocular recuerda a los médicos que deben preguntar sobre manifestaciones neurológicas en todas las etapas de la sífilis. En un estudio retrospectivo reciente, 7.9% de los pacientes con sífilis informó cambios recientes en la visión o la audición cuando se les preguntó al respecto, y más de la mitad que informó tales cambios tuvo hallazgos anormales en el LCR u oftalmológicos consistentes con sífilis.

Las complicaciones menos frecuentes de la sífilis secundaria comprenden hepatitis, nefropatía, lesiones gastrointestinales (gastritis hipertrófica, placas de proctitis o una tumoración rectosigmoidea), artritis y periostitis. La afectación del hígado es más frecuente en la sífilis; si bien por lo general se mantienen asintomáticos, hasta 25% de los enfermos puede tener anomalías en las pruebas de función hepática. Quizá se observe *hepatitis sifilítica* evidente. La *afectación renal* suele deberse al depósito de complejos inmunitarios y desencadena proteinuria vinculada con un síndrome nefrótico agudo. A semejanza de lo que ocurre con la sífilis primaria, las manifestaciones de la sífilis secundaria muestran involución espontánea en 1 a 6 meses.

SÍFILIS LATENTE

Este diagnóstico se establece en una persona sin tratamiento cuando las pruebas serológicas son positivas, con resultados normales en el análisis del líquido cefalorraquídeo y ninguna manifestación clínica de esta enfermedad. El proceso suele sospecharse por los antecedentes de lesiones de la sífilis primaria o secundaria, por el antecedente de una exposición a la sífilis o por el nacimiento de un neonato afectado de sífilis congénita. La duración de la infección latente, que determina la selección del tratamiento apropiado, se puede averiguar cuando existe una prueba serológica anterior que dio un resultado negativo o si se conocen las fechas de aparición de las lesiones o del contacto sospechoso. La sífilis *latente temprana* se limita al primer año después de la infección, en tanto que la modalidad *tardía*, persiste ≥1 año (o un lapso desconocido). *Treponema pallidum* puede aparecer de forma intermitente en la sangre durante la fase de latencia y, en la embarazada, la enfermedad puede infectar al feto. Además, se ha transmitido la espiroqueta y contagiado la enfermedad por transfusiones de sangre u órganos donados de individuos con sífilis latente. Se pensaba que la forma latente tardía sin tratamiento tendría tres desenlaces posibles: 1) infección permanente y persistente; 2) aparición de sífilis tardía, o 3) curación espontánea con reversión de los resultados de las pruebas serológicas a negativos. Sin embargo, se sabe ahora que rara vez, si acaso, las pruebas basadas en anticuerpos contra treponema más sensibles se tornan negativas, sin tratamiento. Hoy en día, es muy inusual la evolución hasta la forma clínica tardía, pero hay duda en cuanto a la curación espontánea de la enfermedad.

AFECTACIÓN DEL SNC

De modo tradicional, se ha considerado que la neurosífilis es una manifestación tardía de la sífilis, lo cual constituye un concepto inexacto. La sífilis del SNC sigue un proceso que abarca desde la invasión temprana (por lo común las primeras semanas o meses de la infección), hasta una afectación asintomática que dura meses o años y, en algunos casos, hasta el surgimiento de manifestaciones neurológicas tempranas o tardías.

Neurosífilis asintomática El diagnóstico se establece en personas sin síntomas ni signos del sistema nervioso, pero con anomalías del LCR, como pleocitosis de mononucleares, aumento de las concentraciones de proteínas o reactividad del LCR en la prueba *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL). Pueden demostrarse anomalías en el LCR hasta en 40% de los casos de sífilis primaria o secundaria y en 25% de los pacientes con sífilis latente. Se ha aislado *T. pallidum* con la inoculación de LCR en conejos hasta de 30% de pacientes con sífilis primaria o secundaria, pero con menos frecuencia mediante la inoculación de LCR de pacientes con sífilis latente. La presencia de *T. pallidum* en el LCR suele relacionarse con otras anomalías del mismo; no obstante, es posible obtener microorganismos de LCR por lo demás normal. Si bien las implicaciones en cuanto al pronóstico de estos datos en la sífilis temprana son inciertas, tal vez sea apropiado concluir que incluso los pacientes con sífilis temprana que presentan este tipo de datos cursan de hecho con neurosífilis asintomática y deben ser tratados en consecuencia; este tratamiento es en particular importante en individuos con coinfección por VIH. Antes del advenimiento de la penicilina, el riesgo de padecer neurosífilis clínica entre las personas asintomáticas que no recibían tratamiento era más o menos proporcional a la intensidad de los cambios del LCR, con una probabilidad acumulada de evolución a neurosífilis clínica cercana al 20% durante los primeros 10 años, pero que se incrementaba con el transcurso del tiempo. La mayoría de los expertos coincide en que la neurosífilis es más frecuente en personas con infección por VIH, en tanto es probable que los individuos sin trastornos inmunitarios, con sífilis latente, que no reciben tratamiento y con un análisis normal del LCR corran un riesgo muy bajo de padecer neurosífilis de forma subsiguiente. En varios estudios recientes, la neurosífilis se relacionó con un título de reagina plasmática rápida ≥1:32, de manera independiente al estadio clínico o a la coexistencia de infección por VIH.

Neurosífilis sintomática Las principales categorías clínicas de la neurosífilis sintomática son la sífilis meníngea, la meningovascular y la parenquimatosa. Esta última comprende parálisis general y tabes dorsal. El inicio de los síntomas suele tener lugar <1 año después de la infección en el caso de la sífilis meníngea, hasta 10 años después de adquirida la infección en la sífilis meningovascular, cerca de 20 años en el caso de la parálisis general y entre 25 y 30 años en la tabes dorsal. La neurosífilis es sintomática con mayor frecuencia en los pacientes con infección simultánea por VIH, principalmente cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es bajo. Además, la evidencia más reciente sugiere que la sífilis agrava el deterioro cognitivo que se observa en personas con VIH y que este efecto persiste incluso después del tratamiento de la sífilis.

La *sífilis meníngea* puede manifestarse por cefalea, náusea, vómito, rigidez de nuca, afectación de pares craneales, convulsiones y cambios en el estado psíquico. El cuadro clínico anterior coincide cronológicamente con la etapa secundaria o aparece después de ella. Las personas que se presentan por uveítis, iritis o hipoacusia con frecuencia padecen sífilis meníngea, pero estos datos clínicos también pueden observarse en individuos con LCR normal.

La *sífilis meningovascular* corresponde a un cuadro clínico de meningitis aunada a vasculitis que afecta vasos de pequeño, mediano o grueso calibre.

Biblioteca Médica Virtual

La manifestación más frecuente es un estado de choque por afectación de la arteria cerebral media en un adulto relativamente joven; sin embargo, a diferencia de los estados de choque habituales de origen trombótico o embólico que son de comienzo súbito, es frecuente que la sífilis meningovascular se manifieste después de unos pródromos de encefalitis subaguda (con cefalea, vértigo, insomnio y trastornos psicológicos) que van seguidos gradualmente de un síndrome vascular progresivo.

Las manifestaciones de la *parálisis general* indican la existencia de una lesión parenquimatosa extensa y corresponden mnemotécnicamente a la palabra inglesa *paresis*: *p*ersonalidad, *a*fectos, *r*eflejos (exaltados), *e*ye (ojo en español; p. ej., pupilas de Argyll-Robertson), *s*ensorio (ilusiones, ideas delirantes, alucinaciones), *i*ntelecto (disminución de la memoria reciente y de la capacidad de orientación, cálculo, juicio y razonamiento) y *speech* (el habla, en español). La *tabes dorsal* produce los signos y los síntomas correspondientes a la desmielinización de los cordones posteriores, las raíces y los ganglios dorsales. Los síntomas consisten en ataxia de la marcha con ampliación de la base de sustentación y caída del pie, parestesias, trastornos vesicales, impotencia, arreflexia y pérdida de sensibilidad a la posición, el dolor profundo y la temperatura. Las pupilas de Argyll-Robertson, pequeñas e irregulares, que es un signo propio de tabes y la parálisis general, conservan la reacción a la acomodación, pero no al estímulo de la luz. En la tabes también es frecuente la *atrofia óptica*.

OTRAS MANIFESTACIONES DE LA SÍFILIS TARDÍA

La enfermedad inflamatoria de evolución lenta que culmina con signos de sífilis terciaria comienza al inicio de la infección, aunque quizá no se manifieste clínicamente durante años o décadas. La aortitis sifilítica temprana se hace evidente poco después de que desaparecen las lesiones secundarias y es probable que años antes los tejidos hayan quedado infectados con treponemas que desencadenaron la aparición de gomas.

Sífilis cardiovascular Las manifestaciones cardiovasculares que suelen aparecer 10 a 40 años después de la infección, son atribuibles a la endarteritis obliterante de los *vasa vasorum* que se encargan de llevar sangre a los grandes vasos. Ha sido posible detectar el DNA de *T. pallidum* mediante PCR en el tejido aórtico. La afectación cardiovascular da origen a aortitis no complicada, insuficiencia aórtica, aneurisma sacular (casi siempre en la aorta ascendente) o estenosis en los orificios coronarios. Antes de existir los antibióticos, las complicaciones cardiovasculares aparecían en cerca del 10% de los individuos con sífilis tardía no tratada. Hoy en día, en países desarrollados rara vez se identifica esta forma de sífilis tardía.

Sífilis benigna tardía (gomas) Las gomas suelen ser lesiones solitarias muy pequeñas o de varios centímetros de diámetro. En el estudio histopatológico, se observa inflamación granulomatosa con una zona necrótica central por endarteritis obliterante. Ha sido posible identificarlo por medio de PCR o aislarlo en estas lesiones, al tiempo que el tratamiento con penicilina permite su eliminación rápida, lo cual confirma que el treponema estimuló la inflamación. Entre los sitios más habituales están la piel y el esqueleto; sin embargo, puede afectar cualquier órgano (incluso el encéfalo). Las gomas cutáneas originan lesiones nodulares o ulcerosas indoloras, inconstantes e induradas que se asemejan a otros cuadros granulomatosos crónicos. Las gomas en esqueleto a menudo afectan huesos largos, aunque pueden hacerlo en cualquier hueso o cartílago. Las gomas en las vías respiratorias altas pueden perforar el tabique nasal o el paladar.

SÍFILIS CONGÉNITA

La transmisión de *T. pallidum* de una mujer sifilítica al feto a través de la placenta puede producirse en cualquier momento del embarazo, pero las lesiones de la sífilis congénita aparecen por lo general pasado el cuarto mes de la gestación, cuando el feto comienza a generar inmunidad. Esta cronología sugiere que la patogenia de la sífilis congénita, al igual que la del adulto, depende más de la respuesta inmunitaria del hospedador que del efecto tóxico directo de *T. pallidum*. Se calcula que el riesgo de infección del feto de una madre con sífilis temprana no tratada se acerca a 75-95% y que desciende alrededor de 35% en las madres con sífilis >2 años de duración. El tratamiento adecuado de la mujer antes de la decimosexta semana de embarazo debe prevenir el daño fetal y el tratamiento de la madre antes del tercer trimestre debe ser suficiente para el producto infectado. Las infecciones maternas no tratadas tal vez causen la pérdida fetal hasta en 40% de los casos (con mayor frecuencia de mortinatos, que de abortos, porque las lesiones fetales son tardías), prematurez, muerte neonatal o sífilis congénita si el lactante sobrevive. La sífilis congénita fulminante es la única que se manifiesta clínicamente en el momento del parto, cuando el lactante nace vivo y su pronóstico es muy desfavorable. El problema clínico más frecuente es el del lactante con aspecto sano que nace de una madre con pruebas serológicas positivas.



Se considera que las pruebas serológicas sistemáticas realizadas al comienzo del embarazo son útiles y rentables en casi todas las poblaciones, incluso en zonas con escasa prevalencia de sífilis prenatal. Se han creado pruebas de cabecera con tecnología sencilla que se están aplicando de manera generalizada para facilitar las pruebas prenatales en lugares de bajos recursos. En todo el mundo, en los últimos 5 a 8 años ha habido una reducción del 38% en la sífilis materna y un descenso del 39% en la sífilis congénita. Sin embargo, el progreso ha sido desigual, los mayores avances se han logrado en Tailandia, Cuba, varios países bálticos e India, pero las cifras se mantienen altas en África y China. La falta periódica de disponibilidad de penicilina impide el tratamiento de las mujeres seropositivas. La integración de programas para prevenir la sífilis congénita con los programas para prevenir la transmisión materna de VIH sería muy rentable, pero se dificulta por las restricciones a los fondos dirigidos al VIH. Debe realizarse la detección en la primera visita prenatal de las mujeres embarazadas. Si la prevalencia de sífilis es alta o si la paciente tiene riesgo alto de reinfección, las pruebas serológicas de la sífilis deben repetirse en el tercer trimestre y en el momento del parto. Es indispensable distinguir entre sífilis congénita neonatal y otras infecciones congénitas generalizadas, como rubeola, infección por citomegalovirus o herpes simple y toxoplasmosis, así como eritroblastosis fetal.

Las manifestaciones de la sífilis congénita son manifestaciones tempranas, que aparecen en los dos primeros años de la vida (a menudo entre las 2 y las 10 semanas de vida) o más tarde (después de los 2 años). Las primeras manifestaciones de la sífilis congénita son rinitis o "coriza" (23%), lesiones mucocutáneas (35 a 41%), cambios óseos (61%) que incluyen periostitis detectable con estudios radiográficos de huesos largos, hepatoesplenomegalia (50%), linfadenopatía (32%), anemia (34%), ictericia (30%), trombocitopenia y leucocitosis. En 22% de los recién nacidos infectados, se puede detectar invasión del SNC por *T. pallidum*. La muerte neonatal es causada por hemorragia pulmonar, infección bacteriana secundaria o hepatitis grave. La sífilis congénita tardía (no tratada después de los 2 años de edad) es subclínica en 60% de los casos; el espectro clínico en el resto de los pacientes puede incluir queratitis intersticial (que aparece entre los 5 y los 25 años de edad), hipoacusia del par VIII y artropatía recurrente. En la época preantimicrobiana se observaba neurosífilis en 25% de los pacientes con sífilis congénita tardía sin tratamiento. La periostitis gomosa aparece entre los 5 y los 20 años de edad e igual que en la sífilis endémica no venérea, tiende a originar lesiones destructivas del paladar y del tabique nasal. Los estigmas clásicos comprenden *dientes de Hutchinson* (incisivos superiores centrales muy espaciados con una muesca en el centro y en forma de clavija); los molares en "mora" (molares del sexto año con múltiples cúspides mal desarrolladas); el puente nasal en "silla de montar" y las tibias en sable.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

DEMOSTRACIÓN DEL MICROORGANISMO

No se puede detectar *T. pallidum* con cultivos. Antes se utilizaba la microscopia de campo oscuro y la tinción con anticuerpos inmunofluorescentes para identificar esta espiroqueta en muestras de lesiones húmedas, como chancros o condilomas planos. Hoy en día, casi no se practican estas pruebas fuera de los laboratorios de investigación. Se han creado estudios más sensibles de PCR, pero no se encuentran en el comercio, no obstante algunos laboratorios llevan a cabo pruebas internas de PCR.

Treponema pallidum puede identificarse en los tejidos con las tinciones argénticas apropiadas, pero hay que interpretar con cautela los resultados porque suelen surgir artefactos similares a *T. pallidum*. Los treponemas en los tejidos se pueden demostrar con mayor certeza en los laboratorios de investigación por medio de PCR o métodos de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica en los que se utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales específicos contra *T. pallidum*. El DNA de *T. pallidum* se ha detectado por PCR en exudados de lesiones, muestras de tejido, LCR, líquido ocular, orina y exudados bucofaríngeos.

PRUEBAS SEROLÓGICAS DE LA SÍFILIS

Pruebas treponémicas y lipídicas Hay dos clases de pruebas serológicas para investigar la sífilis: treponémicas y lipoídicas (llamadas no treponémicas). Ambas son positivas en las personas que presentan cualquier infección causada por treponemas, como pian, pinta y sífilis endémica.

Las pruebas más usadas para identificar sífilis por medio de anticuerpos no treponémicos son la reagina plasmática rápida (RPR, *rapid plasma reagin*) y el VDRL, que cuantifican la concentración de IgG e IgM contra un complejo antigénico de cardiolipina-lecitina y colesterol. La prueba RPR es más fácil de usar y se realiza con suero o plasma no calentado; es el método

Biblioteca Médica Virtual

de elección para el diagnóstico serológico rápido en el entorno clínico. La VDRL sigue siendo la norma para el estudio del LCR y es mejor que RPR para este propósito. Las pruebas RPR y VDRL se recomiendan para la detección inicial o para la cuantificación de los anticuerpos séricos. El título obtenido manifiesta la actividad de la enfermedad, aumenta durante la evolución de la sífilis temprana y a menudo rebasa la concentración de 1:32 en la sífilis secundaria, y desciende después sin tratamiento. Posterior al tratamiento de la sífilis temprana, una reducción persistente de cuatro diluciones o más (p. ej., una disminución de 1:32 a 1:8) se considera una respuesta adecuada. Los títulos de VDRL no tienen correspondencia directa con los de RPR y es necesario emplear como prueba única la cuantificación seriada (como para la respuesta al tratamiento).

Las pruebas treponémicas cuantifican los anticuerpos con antígenos nativos o recombinantes de *T. pallidum* y entre ellas se encuentran la prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody-absorbed*) y la aglutinación de partículas de *T. pallidum* (TPPA, *T. pallidum particle agglutination*), ambas más sensibles para la sífilis primaria que las pruebas lipoídicas. Cuando se utilizan para confirmar resultados positivos con estudios no treponémicos, los métodos treponémicos tienen un valor predictivo positivo muy alto para el diagnóstico de la enfermedad.

También se crearon inmunoanálisis enzimáticos o de quimioluminiscencia (EIA/CIA) para *Treponema* basados en gran medida en la reactividad a antígenos recombinantes y ahora se usan de manera generalizada en laboratorios grandes como estudios de detección. Sin embargo, en el entorno de la detección primaria, estos métodos originan resultados positivos falsos incluso en 1-2% de los sujetos estudiados, y la tasa es mayor con las pruebas EIA/CIA. Un alto porcentaje de sueros reactivos por EIA/CIA no son reactivos en las pruebas lipídicas. Tales sueros deben examinarse en la prueba TPPA, que incluye distintos antígenos y una plataforma diferente. Si la prueba TPPA resulta negativa, es improbable que el paciente tenga sífilis; si es reactiva, es probable la sífilis vigente o pasada. Las pruebas inmunocromatográficas rápidas descritas para la detección prenatal en instituciones con recursos limitados no son accesibles en Estados Unidos.

Tanto las pruebas no treponémicas como las treponémicas pueden generar resultados negativos en la sífilis primaria temprana, si bien las segundas son un tanto más sensibles (85-90%) durante esta fase que las primeras (cerca del 80%). Todas las pruebas son reactivas en la sífilis secundaria (<1% de los pacientes con títulos altos tiene alguna prueba no treponémica sin reactividad o con reactividad débil con el suero sin dilución, aunque muestra reactividad con el suero diluido: el *fenómeno de prozona*). La sensibilidad y los títulos del VDRL y la RPR podrían declinar en personas con sífilis latente o tardía, pero las pruebas treponémicas retienen su sensibilidad en estas fases. Ya sea que los títulos de la prueba no treponémica disminuyan o la prueba pierda su reactividad tras el tratamiento de la sífilis temprana, las pruebas treponémicas muchas veces conservan su reactividad luego del tratamiento y no permiten determinar el estado de infección en sujetos con sífilis previa.

Para fines prácticos, la mayoría de los médicos deben conocer tres usos de los estudios serológicos de sífilis recomendados por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): 1) detección inicial o diagnóstico (RPR o VDRL); 2) medición cuantitativa de anticuerpos para evaluar la actividad de la sífilis clínica o vigilar la respuesta al tratamiento (RPR o VDRL), y 3) confirmación del diagnóstico de sífilis en individuos con reactividad a las pruebas RPR o VDRL (FTA-ABS, TPPA, EIA/CIA). Los estudios no demostraron la utilidad de las pruebas de IgM en adultos con sífilis. En tanto los títulos de IgM parecen declinar tras el tratamiento, la presencia o la ausencia de IgM específica no guarda relación cercana con la infección por *T. pallidum*. Además, no se recomienda ninguna de las pruebas de IgM disponibles en el comercio para la valoración de recién nacidos con sospecha de sífilis congénita.

Métodos serológicos con resultados positivos falsos para sífilis

Los antígenos lípidos de los métodos no treponémicos son similares a los observados en los tejidos humanos y estas pruebas pueden ser reactivas, es decir, generar resultados positivos (por lo común, con títulos ≤1:8) en personas sin infección treponémica. En los individuos en quienes se realiza detección de sífilis por factores de riesgo altos, sospecha clínica o antecedente de exposición, cerca del 1% de los estudios reactivos correspondió a pruebas positivas falsas. Las pruebas VDRL y RPR modernas son muy específicas y las reacciones positivas falsas se limitan en gran medida a sujetos con cuadros autoinmunitarios o consumo de fármacos inyectables. La prevalencia de resultados positivos falsos aumenta con la edad. En un sujeto en que la prueba no treponémica fue positiva falsa, se descarta la sífilis mediante un método treponémico no reactivo.

Con las pruebas treponémicas puede haber reacciones positivas falsas, en especial con las nuevas EIA/CIA, que son muy sensibles. Cuando se realiza la detección en una población donde la prevalencia de sífilis es baja, muchas veces el número de reacciones positivas falsas supera a las positivas verdaderas, lo que conduce a tratamientos innecesarios. Por tanto, la detección con pruebas lipídicas es muy recomendable

VALORACIÓN DE LA NEUROSÍFILIS

La afectación del SNC se detecta con el examen de pleocitosis del LCR (>5 leucocitos/μL), el aumento en la concentración de proteínas (>45 mg/100 mL) o la reactividad en la prueba VDRL. El incremento del recuento celular y la concentración de proteínas en el LCR no son específicos de la neurosífilis y pueden generar confusión con la coinfección por VIH. Debido a que la pleocitosis en el LCR también puede deberse a VIH, algunos estudios sugieren un valor de corte de leucocitos en el LCR de 20 células/μL para el diagnóstico de neurosífilis en pacientes con coinfección por VIH y sífilis. La prueba de VDRL en el LCR es muy específica y, si muestra reactividad, se considera diagnóstica de neurosífilis; a pesar de esto, la prueba es insensible y puede carecer de reactividad incluso en personas con neurosífilis sintomática. La prueba RPR no debe sustituirse por la prueba VDRL para el examen del LCR. La prueba de FTA-ABS en el LCR es reactiva con mucho más frecuencia que el VDRL en todas las fases de la sífilis, pero su reactividad tal vez corresponda a la transferencia pasiva del anticuerpo sérico al LCR. A pesar de esto, una prueba de FTA-ABS sin reactividad en el LCR puede servir para descartar neurosífilis asintomática. Se ha demostrado la conveniencia de medir CXCL13 en el LCR para distinguir entre neurosífilis y anomalías del LCR relacionadas con VIH.

Es evidente que todos los pacientes con infección por *T. pallidum* que muestran signos o síntomas que indican afectación neurológica (p. ej., meningitis, hipoacusia) u oftálmica (p. ej., uveítis, iritis) deben someterse a análisis del LCR, sin importar la fase de la enfermedad. La atención apropiada de los individuos asintomáticos no está tan bien definida. La punción lumbar en todos los pacientes asintomáticos que no han recibido tratamiento por sífilis resulta impráctica e innecesaria. Debido a que el tratamiento estándar con penicilina G benzatínica no permite la obtención de concentraciones treponemicidas del fármaco en el LCR, es importante identificar a las personas con más riesgo de padecer o generar neurosífilis para que se les administre el tratamiento apropiado. Se ha obtenido *T. pallidum* viable del LCR de varios pacientes (con y sin VIH simultáneo) después de administrar penicilina G benzatínica para sífilis temprana. Gracias a estudios prospectivos a gran escala, se cuenta ahora con guías basadas en la evidencia para determinar cuáles pacientes con sífilis podrían beneficiarse más del análisis del LCR en búsqueda de datos de neurosífilis. De manera específica, los sujetos con títulos de RPR ≥1:32 se encuentran en riesgo más alto de padecer neurosífilis (11 veces más en personas con infección por VIH y seis veces más en individuos sin tal infección), al igual que los pacientes con infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4+ ≤350 células/μL. En las personas con sífilis terciaria activa y aquellas con sospecha de falla terapéutica también debe realizarse una prueba en el LCR.

VALORACIÓN DE LA SÍFILIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Como las personas con mayor riesgo para contraer sífilis son también las más expuestas a adquirir la infección por VIH, es frecuente que ambas infecciones coexistan en el mismo paciente. Hay pruebas de que la sífilis y otras enfermedades causantes de úlceras genitales pueden ser factores de riesgo importantes para adquirir y transmitir la infección por VIH. Algunas manifestaciones de la sífilis pueden alterarse en los pacientes con una infección simultánea por VIH y muchas de las recurrencias neurológicas después del tratamiento habitual se han informado en estos pacientes.

En toda persona con infección por VIH recién diagnosticada se realiza detección de sífilis y, a la inversa, se investiga infección por este virus en todo sujeto con sífilis recién diagnosticada. Algunos autores, convencidos por los informes que indican la persistencia de *T. pallidum* en el LCR de los sujetos infectados por VIH después del tratamiento habitual de la sífilis temprana, recomiendan analizar el LCR en busca de indicios de neurosífilis en todos los pacientes con ambas infecciones, sea cual fuere el periodo clínico de la sífilis, y administrar tratamiento de la neurosífilis si el LCR presenta anomalías. Otros, con base en su propia experiencia clínica, consideran que las medidas terapéuticas estándar (sin análisis del LCR) son suficientes en todos los casos de sífilis temprana en los pacientes con infección por VIH y sin manifestaciones neurológicas. Como ya se describió, la concentración de RPR y el recuento de linfocitos T CD4+ permiten identificar a los pacientes con mayor riesgo de padecer neurosífilis para realizar una punción lumbar, aunque incluso con estos criterios algunos casos de

Biblioteca Médica Virtual

neurosífilis se pasarán por alto. Es importante llevar a cabo pruebas serológicas tras el tratamiento en todos los pacientes con sífilis, en particular los afectados también por VIH.

TRATAMIENTO

Sífilis

TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS ADQUIRIDA

Las guías de los CDC para 2015 en cuanto al tratamiento de la sífilis se resumen en el **cuadro 177-1** y se exponen más adelante. El mejor fármaco para todos los periodos de la sífilis es la penicilina G que, en concentraciones bajas, destruye a *T. pallidum*, aunque se necesita un lapso prolongado de contacto con el antibiótico debido a la lentitud con que se multiplica este microorganismo. La eficacia de la penicilina contra la sífilis permanece intacta después de 70 años, y no hay datos de resistencia de *T. pallidum* a la penicilina. Otros antibióticos eficaces en la sífilis son las tetraciclinas y las cefalosporinas. Los aminoglucósidos y la espectinomicina inhiben *T. pallidum* sólo en dosis muy altas, y ni las sulfonamidas ni las quinolonas los inactivan. La azitromicina ha sido muy promisoria como fármaco oral contra *T. pallidum*; sin embargo, las cepas que alojan mutaciones del rDNA 23S que confieren resistencia a macrólidos están muy extendidas; estas cepas constituyen >80-90% de los aislamientos recientes en grandes ciudades de Estados Unidos, Europa y China, mientras que las tasas de mutación en 23S son mucho menores en algunos otros sitios. En resumen, la prevalencia de cepas resistentes varía mucho con la región geográfica y no se recomienda el tratamiento sistemático de la sífilis con azitromicina. Siempre que se administra azitromicina como tratamiento de la sífilis es necesario vigilar al paciente de manera rigurosa.

Pacientes con sífilis temprana y sus contactos La penicilina G benzatínica es el fármaco más utilizado para esta modalidad de sífilis. También son recomendables medidas preventivas en sujetos que han estado expuestos en los 90 días anteriores a sífilis infectante. *Los regímenes recomendados para profilaxis son iguales a los que se indican para la sífilis temprana.* La penicilina G benzatínica cura >95% de los casos de sífilis temprana; no obstante, puede haber recurrencia clínica después del tratamiento, en particular en individuos con infección concomitante por VIH. Debido a que el riesgo de recurrencia neurológica quizá sea mayor en pacientes con infección por VIH, se recomienda el análisis del LCR en los sujetos seropositivos al virus y con sífilis en cualquier fase, sobre todo aquellos con un título de RPR en suero ≥1:32 o un recuento de linfocitos T CD4+ ≤350 células/μL. Debe administrarse un tratamiento apropiado contra la neurosífilis si hay alguna evidencia de infección del SNC.

CUADRO 177-1 Recomendaciones para el tratamiento de la sífilis[a]

ETAPA DE LA SÍFILIS	PACIENTES SIN ALERGIA A LA PENICILINA	PACIENTES CON ALERGIA CONFIRMADA A LA PENICILINA
Primaria, secundaria o temprana latente	*LCR normal o no analizado:* penicilina G benzatínica (dosis única de 2.4 mU por vía IM) LCR anormal: tratar como neurosífilis	*LCR normal o no analizado:* clorhidrato de tetraciclina (500 mg VO cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg VO dos veces al día) por 2 semanas LCR anormal: tratar como neurosífilis
Tardía latente (o latente de duración no conocida), cardiovascular o terciaria benigna	*LCR normal o no analizado:* penicilina G benzatínica (2.4 mU IM, cada semana durante 3 semanas) *LCR anormal:* tratar como neurosífilis	*CR normal y paciente sin infección por VIH:* clorhidrato de tetraciclina (500 mg VO c/6 h) o doxiciclina (100 mg VO c/12 h) por 4 semanas *LCR normal y paciente con infección por VIH:* desensibilización y tratamiento con penicilina si no es posible asegurar el cumplimiento terapéutico *LCR anormal:* tratar como neurosífilis
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	Penicilina G cristalina acuosa (18-24 mU/día IV, con la administración de 3-4 mU c/4 h o infusión continua IV) por 10-14 días *o* Penicilina G procaínica acuosa (2.4 mU/día IM) y, además, probenecid VO (500 mg c/6 h), ambos por 10-14 días	Desensibilización y tratamiento con penicilina
Sífilis en el embarazo	Según la etapa clínica	Desensibilización y tratamiento con penicilina

[a] Véanse las indicaciones para el análisis del LCR en el texto.

LCR, líquido cefalorraquídeo; mU, millón de unidades.

Fuente: Adaptado de las guías de 2015 para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual de los Centers for Disease Control and Prevention.

Sífilis latente tardía o de duración indeterminada Cuando el LCR es normal o no se analizó, el tratamiento recomendado consiste en penicilina G benzatínica (7.2 millones de unidades en total; cuadro 177-1). Si se identifican anomalías en el LCR, habrá que instituir medidas terapéuticas contra neurosífilis.

Sífilis terciaria Se examina el LCR; si éste es normal, el tratamiento recomendado es penicilina G benzatínica (7.2 millones de unidades en total; cuadro 177-1). En caso de observar anomalías en el LCR, se administrará tratamiento para la neurosífilis. La respuesta clínica al tratamiento de la sífilis terciaria benigna suele ser impresionante. Sin embargo, los resultados de las medidas terapéuticas contra sífilis cardiovascular no son notables porque los antibióticos no revierten la aparición del aneurisma ni de la insuficiencia aórticos.

Sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina Si el paciente es alérgico a la penicilina, se recomienda un ciclo de dos semanas (sífilis temprana) o cuatro semanas (sífilis tardía o latente tardía) con doxiciclina o tetraciclina (cuadro 177-1). Estos regímenes al parecer son eficaces en la sífilis temprana, pero no se han probado en sífilis tardía ni latente tardía, además de que puede haber problemas con el cumplimiento del tratamiento. Unos cuantos estudios sugieren que la administración intramuscular (IM) o intravenosa (IV) de 1 g/día de ceftriaxona por 8 o 10 días es eficaz contra la sífilis temprana. Estos regímenes que no incluyen penicilina no se han evaluado con detenimiento en sujetos infectados por VIH y hay que utilizarlos con cautela. Si no hay seguridad de que se cumplirá el tratamiento y la consultas de vigilancia, habrá que desensibilizar a todo individuo infectado por VIH y alérgico a penicilina y que tiene la forma latente tardía o tardía de la sífilis y después administrarle penicilina.

Neurosífilis La penicilina G benzatínica, incluso en dosis altas, no produce concentraciones detectables del fármaco en LCR y será mejor no utilizarlas para tratar la neurosífilis. El episodio neurológico asintomático puede reaparecer después de usar penicilina benzatínica y el riesgo de recurrencia quizá sea mayor en individuos infectados con VIH. Tanto los pacientes con neurosífilis sintomática como asintomática deben recibir tratamiento con penicilina acuosa (cuadro 177-1). Al parecer, con la administración por vía IV de las dosis recomendadas de penicilina cristalina G acuosa o IM de penicilina G procaínica acuosa más probenecid oral, se puede asegurar la aparición de concentraciones treponemicidas del fármaco en el LCR. La respuesta clínica a la penicilina en la sífilis meníngea es impresionante, pero el tratamiento de la neurosífilis en que existe daño del parénquima, quizá sólo detenga la evolución de la enfermedad. No hay datos que sugieran que el tratamiento adicional (p. ej., penicilina G benzatínica durante 3 semanas) sea benéfico tras el tratamiento de la neurosífilis.

El uso de antibióticos distintos a la penicilina G para el tratamiento de neurosífilis no se ha estudiado, no obstante, datos muy limitados sugieren que la ceftriaxona quizá sea una opción. En individuos con alergia a la penicilina demostrada con pruebas cutáneas, se recomiendan la desensibilización y el uso de penicilina.

Tratamiento de la sífilis en el embarazo En la primera visita prenatal, toda embarazada debe someterse a una prueba no treponémica, misma que habrá de repetirse en el tercer trimestre y en el parto en toda paciente con riesgo alto de exposición. En la embarazada no tratada en quien se sospeche sífilis, resulta esencial la valoración expedita y el comienzo de un tratamiento acorde a la fase de la enfermedad. Habrá que indicar por anticipado a la mujer el riesgo de una reacción de Jarisch-Herxheimer, que puede traer consigo contracciones uterinas prematuras leves que en ocasiones excepcionales culminan en parto prematuro.

La penicilina es el único fármaco recomendado contra la sífilis en el embarazo. Si la paciente tiene alergia corroborada, habrá que efec-

Biblioteca Médica Virtual

tuar desensibilización y administrar penicilina según las guías terapéuticas de los CDC del 2015. Después del tratamiento, hay que repetir cada mes una prueba no treponémica cuantitativa durante todo el embarazo para valorar la eficacia terapéutica. Las mujeres tratadas cuyos títulos se incrementan cuatro veces o no se reducen a la cuarta parte durante un periodo de 3 meses, deben recibir un nuevo tratamiento.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS CONGÉNITA

Los recién nacidos (infectados o no) de una madre con pruebas serológicas reactivas, por sí solos pueden mostrar reactividad a ellas, debido a la transferencia transplacentaria del anticuerpo IgG de la madre. En el lactante asintomático nacido de una mujer que fue tratada de modo adecuado con penicilina durante el primero o segundo trimestre del embarazo, se pueden practicar cada mes estudios cuantitativos no treponémicos para evaluar la disminución apropiada de los títulos de anticuerpos. Los títulos crecientes o persistentes denotan infección y el lactante debe recibir tratamiento. La detección de anticuerpo IgM en fase neonatal puede ser útil, pero hoy en día no se recomienda ningún método comercial.

El lactante debe ser tratado desde su nacimiento en las situaciones siguientes: si se desconoce la situación terapéutica de la mujer seropositiva; si ella recibió tratamiento insuficiente o fármacos no penicilínicos; si se le aplicó tratamiento con penicilina en el tercer trimestre o si es difícil vigilar de modo seriado al niño. El LCR debe estudiarse para obtener valores de referencia antes del tratamiento. La penicilina es el único fármaco recomendado para tratar la sífilis en lactantes. En las guías de 2015 de los CDC se incluyen recomendaciones específicas para tratar a lactantes y niños de mayor edad.

REACCIÓN DE JARISCH-HERXHEIMER

Al comenzar el tratamiento contra la sífilis puede surgir una reacción impresionante, aunque por lo regular benigna, que comprende fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas, taquicardia, taquipnea, aumento del recuento de neutrófilos circulantes y vasodilatación con hipotensión leve. Se cree que esta reacción es una respuesta a las lipoproteínas liberadas por *T. pallidum* en fase de muerte. La reacción de Jarisch-Herxheimer aparece en cerca del 50% de los pacientes con sífilis primaria, en 90% de los que tienen la enfermedad secundaria y en una proporción menor de aquellos con enfermedad en etapa ulterior. El cuadro clínico se reduce en un lapso de 12 a 24 h. El eritema y el edema de las lesiones mucocutáneas se acentúan en los sujetos con sífilis secundaria. Es necesario advertir a los pacientes sobre la posible aparición de estas molestias y que pueden tratarse de manera sintomática. Para atender esta respuesta, que es leve y transitoria, no se necesitan esteroides.

VIGILANCIA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La eficacia de las medidas terapéuticas debe valorarse por medios clínicos, al tiempo que se vigila que el título determinado mediante VDRL o RPR disminuya a la cuarta parte (p. ej., de 1:32 a 1:8). Los individuos con sífilis primaria o secundaria deben valorarse 6 y 12 meses después de recibir tratamiento, y las personas con sífilis latente a los 6, 12 y 24 meses. Se recomienda una revisión clínica y serológica más frecuente (3, 6, 9, 12 y 24 meses) en aquellos con infección concomitante por VIH, sin importar la fase en que se encuentre la sífilis.

Después del tratamiento correcto de la sífilis primaria o secundaria seropositiva, en su primer episodio, disminuyen poco a poco los títulos de VDRL o RPR y se vuelven negativos a los 12 meses en 40-75% de los casos primarios seropositivos y en 20-40% de los casos secundarios. Los individuos con infección por VIH o antecedente de algún cuadro previo de sífilis tienen menos probabilidad de perder la reactividad en las pruebas de VDRL o RPR. La velocidad de decremento de los títulos serológicos parece ser menor y los fracasos terapéuticos definidos con la serología son más frecuentes en pacientes con infección por VIH que entre quienes no la presentan. Sin embargo, es posible que el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca estas diferencias. Hay que pensar en repetir el tratamiento si las respuestas serológicas no son adecuadas o si persisten o reaparecen los signos clínicos. Es difícil diferenciar el fracaso terapéutico de una reinfección, por lo que es indispensable estudiar el LCR y administrar tratamiento de la neurosífilis si hay anomalías; pero si éste es normal, se administran medidas contra la sífilis latente tardía. Una minoría de pacientes que recibe tratamiento por sífilis temprana experimenta un aumento de la concentración de una dilución en los primeros 14 días después del tratamiento; sin embargo, este aumento no repercute en el resultado serológico a los 6 meses del tratamiento. A menudo los individuos con sífilis latente tardía al inicio tienen títulos bajos de VDRL o RPR y algunos no tienen la disminución cuádruple después de recibir penicilina. En estos pacientes no está justificado repetir el tratamiento, salvo que aumente el título o aparezcan signos y síntomas de sífilis. Las pruebas treponémicas pueden seguir siendo positivas a pesar de tratar la sífilis seropositiva, por lo que estos estudios no sirven para vigilar la respuesta al tratamiento.

La actividad de la neurosífilis (sintomática o asintomática) guarda una mejor relación con la pleocitosis en el LCR y tal variable constituye el índice más sensible de respuesta al tratamiento. El análisis del LCR debe repetirse cada 6 meses hasta que el recuento celular sea normal. La pleocitosis en el LCR disminuye a valores normales después de 3 a 12 meses en personas tratadas de manera adecuada que no tengan infección por VIH. La persistencia de pleocitosis leve en personas infectadas por VIH quizá se deba a la presencia de éste en el LCR; a veces es difícil distinguir entre esta situación y la ineficacia terapéutica. Los niveles altos de proteínas en el LCR disminuyen con más lentitud y el título de VDRL en dicho líquido disminuye poco a poco en el transcurso de varios años. En personas tratadas por neurosífilis, una reducción a la cuarta parte del título de RPR en suero guarda una relación positiva con la desaparición de las anomalías del LCR; esta relación es más fuerte en personas sin infección por VIH y en quienes sí la presentan, pero reciben tratamiento antirretroviral eficaz.

INMUNIDAD A LA SÍFILIS

La rapidez de la aparición y la evolución de la resistencia adquirida a *T. pallidum* después de infección natural o experimental depende de la magnitud del estímulo antigénico, el cual a su vez obedece al tamaño del inóculo infectante (cantidad de microorganismos) y la duración de la infección antes del tratamiento. Se considera que tanto la reacción humoral como la celular tienen importancia central para la aparición de inmunidad y para la cicatrización de las lesiones tempranas. La infiltración celular, sobre todo por linfocitos T y macrófagos, produce un ambiente de citocinas dominado por el interferón γ que es compatible con la eliminación de microorganismos por parte de los macrófagos activados. Los anticuerpos específicos intensifican la fagocitosis. Algunos datos recientes revelan variación antigénica de la proteína TprK, que quizá permita contribuir al desarrollo de las etapas posteriores de la sífilis, la persistencia de la infección y determine cierta susceptibilidad a la reinfección por otra cepa. Estudios comparativos del genoma detectaron algunas variaciones de secuencia entre las cepas de *T. pallidum*, lo que condujo al desarrollo de métodos de tipificación usados para examinar los brotes de sífilis. El trabajo reciente demostró que la inmunización con la proteína de la membrana externa Tp0751 reduce de manera significativa la diseminación de *T. pallidum* durante la infección por sífilis en un modelo animal. Los estudios de vacunas con éste y otros antígenos están en proceso.

LECTURAS ADICIONALES

Cameron CE, Lukehart SA: Current status of syphilis vaccine development: Need, challenges, prospects. Vaccine 32:1602, 2014.

Centers for Disease Control and Prevention: Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 60:133, 2011.

Dombrowski JC *et al.*: Prevalence estimates of complicated syphilis. Sex Transm Dis 42:702, 2015.

Hook EW III: Syphilis. Lancet 389:1550, 2017.

Workowski KA, Bolan GA: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 64:34, 2015.

178 Treponematosis endémicas

Sheila A. Lukehart

Las treponematosis endémicas son enfermedades crónicas que se transmiten por contacto directo, casi siempre durante la infancia y como la sífilis, pueden causar manifestaciones tardías graves años después de la infección inicial. Estas enfermedades se producen a causa de organismos muy relacionados con *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, el agente etioló-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 178-1 Comparación de treponemas y enfermedades relacionadas

CARACTERÍSTICA	SÍFILIS VENÉREA	FRAMBESIA	SÍFILIS ENDÉMICA	PINTA
Organismo	*T. pallidum* subespecie *pallidum*	*T. pallidum* subespecie *pertenue*	*T. pallidum* subespecie *endemicum*	*T. carateum*
Modos de transmisión comunes	Sexual, transplacentaria	Piel a piel	Boca a boca o por utensilios compartidos para comer y beber	Piel a piel
Edad usual de contagio	Madurez sexual o intrauterina	Infancia temprana	Infancia temprana	Infancia tardía
Lesión primaria	Úlcera cutánea (chancro)	Papiloma, a menudo ulcerativo	Pápula mucosa, rara vez vista	Pápula no ulcerada, con satélites, pruriginosa
Localización frecuente	Genital, oral, anal	Extremidades	Bucal	Extremidades, cara
Lesiones secundarias	Exantema y lesiones mucocutáneas, condilomas planos	Lesiones papuloescamosas o lesiones ulcerativas; cutáneas, condilomas planos, osteoperiostitis	Lesiones mucocutáneas (parche mucoso, pápula dividida, condilomas planos), osteoperiostitis	Píntides, pigmentadas, pruriginosas
Recidivas infecciosas	~25%	Frecuentes	Desconocidas	Desconocidas
Complicaciones tardías	Gomas, compromiso cardiovascular y del sistema nervioso central[a]	Gomas destructivos de la piel, hueso, cartílago	Gomas destructivos de la piel, hueso, cartílago	Máculas acrómicas, discrómicas, no destructivas

[a] Algunos investigadores postularon el compromiso del sistema nervioso central y la infección congénita en las treponematosis endémicas (véase el texto).

gico de la sífilis venérea **(cap. 177)**. La frambesia, la pinta y la sífilis endémica (bejel) se distinguen de la sífilis venérea por su modo de transmisión, edad de contagio, distribución geográfica y manifestaciones clínicas. Sin embargo, existe cierta superposición de los factores de cada una. El "conocimiento" (que hay en Estados Unidos) sobre las treponematosis endémicas se basa en observaciones realizadas por trabajadores de la salud que han visitado zonas endémicas. Excepto por programas piloto recientes de administración farmacológica masiva (MDA, *mass drug administration*) para la frambesia, no se han realizado estudios bien diseñados sobre la evolución natural, diagnóstico o tratamiento de estas infecciones. Las infecciones treponémicas se comparan en el **cuadro 178-1**.

EPIDEMIOLOGÍA

Por lo general, la frambesia prolifera en las zonas tropicales húmedas de varias regiones **(fig. 178-1)**, la sífilis endémica se encuentra sobre todo en climas áridos de África occidental y el Medio Oriente y la pinta se localiza en focos templados en América. Por lo general, estas infecciones se limitan a áreas rurales de países en desarrollo y se observan en los países desarrollados sólo entre los inmigrantes recientes de regiones endémicas.

En la campaña masiva de erradicación patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1952 a 1969, se examinaron más de 160 millones de personas en África, Asia y Sudamérica en busca de infecciones treponémicas y se trataron más de 50 millones de casos, contactos y personas con infecciones latentes. Esta campaña redujo la prevalencia de frambesia activa >20% a <1% en muchas áreas. En décadas recientes, la falta de vigilancia enfocada y la desviación de recursos han permitido el resurgimiento documentado de estas infecciones en algunas regiones. La estimación mundial más reciente de la OMS (1995) sugirió que hay 460 000 nuevos casos por año (sobre todo de frambesia) y una prevalencia de 2.5 millones de personas infectadas. En 2010-2013 se informó un total de 256 000 casos, sobre todo en países en los que hay estudios en curso en-

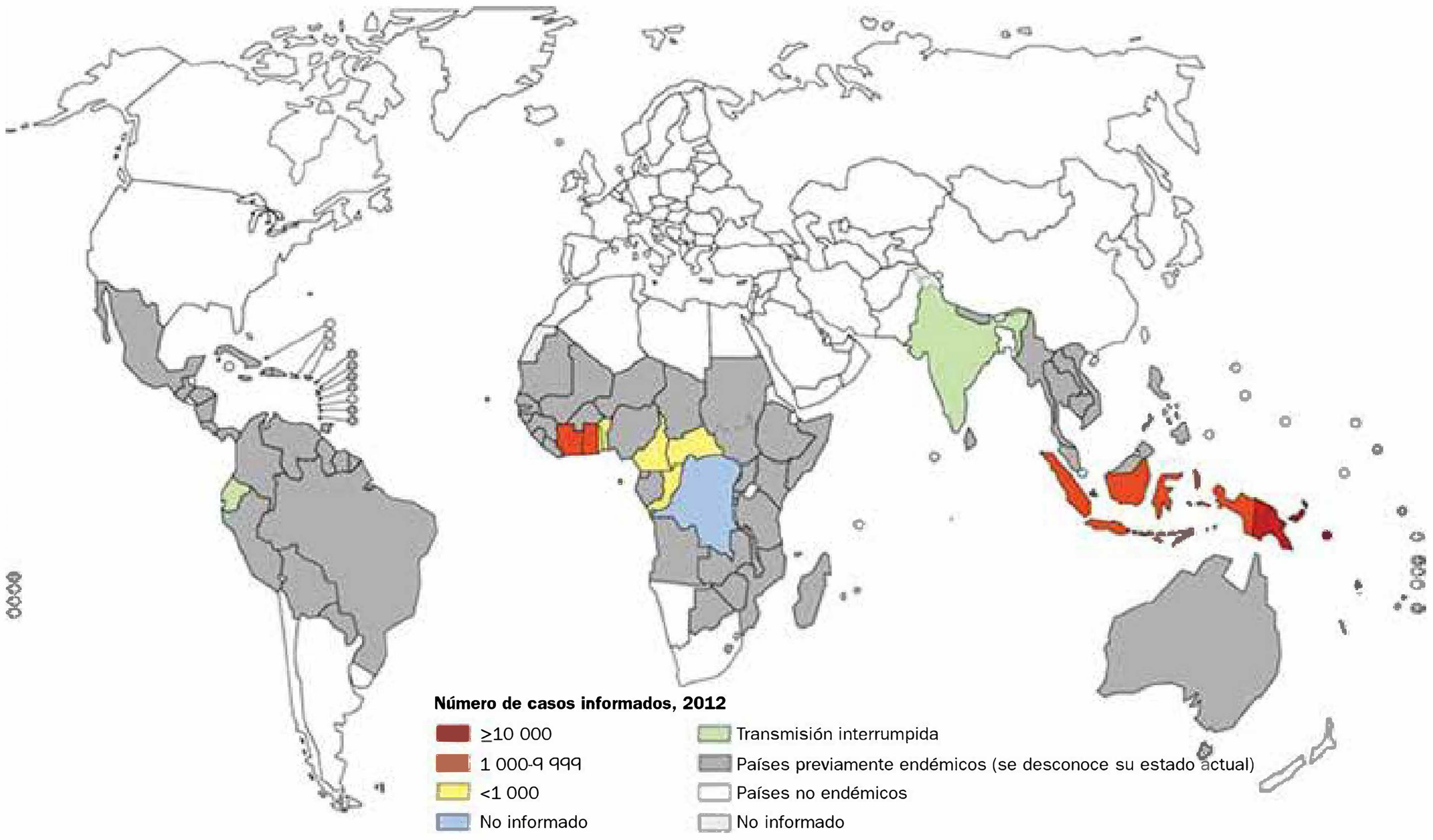


FIGURA 178-1 Distribución geográfica de las treponematosis endémicas en 2012. *(Reimpresa con autorización de la Organización Mundial de la Salud; http://www.who.int/yaws/epidemiology/Yaws_ map_2012.png?ua=1.)*

Biblioteca Médica Virtual

focados en la detección y tratamiento de la frambesia. Las zonas con resurgimiento reciente de la morbilidad incluyen el oeste de África (Costa de Marfil, Ghana, Togo, Benín), la República Centroafricana, Nigeria y las zonas rurales de la República Democrática del Congo. Se calcula que la prevalencia de la sífilis endémica es >10% en algunas regiones del norte de Ghana, Mali, Niger, Burkina Faso y Senegal, aunque los datos son escasos. En Asia y Oceanía, los reportes sugestivos de brotes activos de frambesia en Indonesia, Papúa-Nueva Guinea, las Islas Salomón, Timor Oriental y Vanuatu. India revisó de manera activa su enfoque sobre el control de la frambesia en 1996, alcanzó un estado con cero casos en 2003 y declaró su eliminación en 2006. En América, se cree que persisten focos de frambesia en Haití y otras islas del Caribe, Perú, Colombia, Ecuador, Brasil, Guyana y Surinam, aunque no hay datos recientes. La pinta se limita a Centroamérica y el norte de Sudamérica, donde es raro encontrarla y sólo en pueblos muy remotos. La evidencia de enfermedades semejantes a frambesia y venéreas, con reactividad serológica para treponemas, en gorilas y babuinos salvajes en África occidental y oriental, dio origen a la especulación de que podría haber un reservorio animal para la frambesia. Se han identificado organismos muy relacionados con *T. pallidum* de subespecie *pertenue*, de lesiones de babuinos afectados.

MICROBIOLOGÍA

Los agentes causales de las treponematosis endémicas se listan en el cuadro 178-1. Estos organismos poco estudiados tienen morfología idéntica a *T. pallidum* subespecie *pallidum* (el agente de la sífilis venérea) y hasta ahora no se han identificado diferencias antigénicas definitivas entre ellos. Existe una controversia acerca de si los treponemas patógenos en realidad son organismos separados, ya que la secuenciación genómica indica que los treponemas de la frambesia y la sífilis son 99.8% idénticos. Tres de los cuatro organismos se clasifican como subespecies de *T. pallidum*; la cuarta (*T. carateum*) se mantiene como especie separada sólo porque no se han tenido organismos para su estudio genético. Con base en el análisis del pequeño número de cepas disponibles en la actualidad, se identificaron las firmas moleculares, valoradas por polimorfismo en la longitud del fragmento de restricción y secuenciación génica, que permiten diferenciar las subespecies de *T. pallidum*. Aún no se confirma si estas diferencias genéticas se relacionan con características clínicas distintivas de estas enfermedades. La secuenciación del genoma completo de una cepa no clasificada de *Treponema* (Fribourg-Blanc) aislada de un babuino en 1966 y que puede causar infección experimental en humanos, muestra un grado muy alto de homología con las cepas disponibles de *T. pallidum* subespecie *pertenue*. Esta observación es consistente con un reporte previo de que la cepa Fribourg-Blanc puede causar infección experimental en humanos. Los análisis genómicos recientes de muestras adicionales de primates no humanos indican una relación genética muy cercana con aislados conocidos de frambesia, pero persiste la incertidumbre sobre la importancia del reservorio primate no humano para la infección humana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todas las infecciones treponémicas, incluida la sífilis, son crónicas y se caracterizan por etapas de enfermedad bien definidas, con una lesión primaria localizada, lesiones secundarias diseminadas, periodos de latencia y posibles lesiones tardías. Las etapas primaria y secundaria se superponen más a menudo en la frambesia y la sífilis endémica que en la sífilis venérea y las manifestaciones tardías de la pinta son muy leves en comparación con las lesiones destructivas de las otras treponematosis. Hoy en día se prefiere dividir la evolución clínica de las treponematosis endémicas en etapas "temprana" y "tardía".

Las principales distinciones clínicas que se hacen entre la sífilis venérea y las infecciones no venéreas son la falta aparente de transmisión congénita y de compromiso del sistema nervioso central (SNC) en las infecciones no venéreas. No se sabe si estas diferencias son del todo precisas. Debido a la estrecha relación genética entre los organismos, existen pocas razones biológicas para pensar que *T. pallidum* subespecie *endemicum* y *T. pallidum* subespecie *pertenue* son incapaces de cruzar la barrera hematoencefálica o de invadir la placenta. Estos organismos son como *T. pallidum* subespecie *pallidum*, ya que es obvio que se diseminan desde el sitio de infección inicial y pueden persistir por décadas. La falta de infección congénita reconocida puede deberse al hecho de que las infecciones en la infancia a menudo llegan a una fase latente (baja carga bacteriana) antes que las niñas alcancen la madurez sexual. Es posible que el compromiso neurológico pase inadvertido por la falta de personal médico entrenado en las regiones endémicas, el retraso de muchos años entre la infección y las posibles manifestaciones del SNC o una baja tasa de enfermedad sintomática del SNC. Cierta evidencia publicada respalda la transmisión congénita, así como el compromiso cardiovascular, oftálmico y del SNC en la frambesia y la sífilis endémica. Aunque los estudios publicados son pequeños, han fracasado en controlar otras causas de alteraciones del SNC y en algunos casos no incluyen confirmación serológica, sería erróneo aceptar sin cuestionamientos la creencia tan repetida de que estos organismos no producen estas manifestaciones.

Frambesia También conocida como *pian* o *buba*; la frambesia se caracteriza por el desarrollo de una o varias lesiones primarias ("frambesia madre") seguidas de múltiples lesiones cutáneas diseminadas. Todas las lesiones cutáneas tempranas son infecciosas y pueden persistir por muchos meses; las recaídas cutáneas son frecuentes en los primeros 5 años. Las manifestaciones tardías, que afectan a casi 10% de las personas infectadas, son destructivas y comprometen la piel, hueso y articulaciones.

La infección se transmite por contacto directo con las lesiones infecciosas, a menudo durante el juego o al dormir en grupo y puede intensificarse por la interrupción de la barrera cutánea, como las picaduras de insectos o abrasiones. Aunque se ha detectado DNA de *T. pallidum* subespecie *pertenue* en moscas y fómites de regiones endémicas, aún no hay evidencia convincente de transmisión de la infección por estos medios. Después de 3 a 4 semanas en promedio, la primera lesión comienza como una pápula, casi siempre en una extremidad y luego crece (sobre todo en el clima cálido y húmedo) hasta convertirse en una lesión papilomatosa "semejante a una frambuesa" (de ahí el nombre de frambesia) **(fig. 178-2*A*)**. De manera notable, datos recientes indican que un alto porcentaje de lesiones ulcerativas en las regiones endémicas para frambesia contienen *Haemophilus ducreyi*, ya sea como único agente etiológico o combinado con *T. pallidum* subespecie *pertenue*. (También se ha detectado DNA de *H. ducreyi* en moscas y fómites, como se describió antes para *T. pallidum* subespecie *pertenue*.) Se desarrolla linfadenopatía regional y la lesión casi siempre cura en 6 meses; se cree que la diseminación ocurre durante las primeras semanas de infección. Al mismo tiempo o después de la lesión primaria aparece una erupción secundaria generalizada **(fig. 178-2*B*)**, acompañada de linfadenopatía general; la lesión puede adquirir varias formas (macular,



A ***B*** ***C***

FIGURA 178-2 Manifestaciones clínicas de la frambesia temprana. *A.* Úlcera primaria. ***B.*** Papilomas secundarios. ***C.*** Periostitis y polidactilitis. *(Fotografías tomadas durante un estudio de eliminación de frambesia en Papúa-Nueva Guinea y publicadas con autorización del Dr. Oriol Mitjà.)*

Biblioteca Médica Virtual



A ***B***

FIGURA 178-3 Manifestaciones clínicas de sífilis endémica y pinta. ***A,*** parches mucosos de la sífilis endémica temprana. ***B***, máculas pigmentadas de la pinta. *(Fotografías reimpresas con autorización a partir del Handbook of Endemic Treponematoses, PL Perine et al., Geneva, World Health Organization, Color Plates 54, 60; 1984.)*

papular o papilomatosa) y puede desarrollar una infección secundaria por otras bacterias, incluida *H. ducreyi*. Las lesiones papilomatosas dolorosas en las plantas producen una marcha parecida a la de un cangrejo ("frambesia de cangrejo") y la periostitis puede causar dolor óseo nocturno y polidactilitis **(fig. 178-2*C*)**. La frambesia tardía se manifiesta por gomas en la piel y huesos largos; hiperqueratosis de palmas y plantas; osteítis y periostitis; e hidrartrosis. Las lesiones gomatosas tardías suelen ser extensas. La destrucción de la nariz, maxilar, paladar y faringe se denomina *gangosa* y es similar a las lesiones destructivas de la lepra y la leishmaniosis.

Sífilis endémica Las lesiones tempranas de ésta (*bejel, siti, dichuchwa, njovera, skerljevo*) se localizan sobre todo en las superficies mucocutáneas y mucosas. Se supone que la infección se transmite por contacto directo, mediante besos, por masticación previa del alimento o al compartir utensilios para comer o beber. Se ha sugerido la participación de los insectos en la transmisión, pero no está comprobada. La lesión inicial, por lo general una pápula intraoral, a menudo pasa inadvertida y va seguida de parches mucosos **(fig. 178-3*A*)** en la mucosa oral y lesiones mucocutáneas parecidas a los condilomas planos de la sífilis secundaria. Esta erupción puede durar meses, incluso años y es fácil demostrar la presencia de treponemas en las lesiones tempranas. Son frecuentes la periostitis y linfadenopatía regional. Después de un periodo de latencia variable, pueden aparecer las manifestaciones tardías, que incluyen gomas óseas y cutáneas. Las gomas destructivas, la osteítis y la *gangosa* son más frecuentes en la sífilis endémica que en la frambesia.

Pinta La pinta (*mal del pinto, carate, azul, purupuru*) es la más benigna de las infecciones treponémicas. Esta enfermedad tiene tres etapas que se caracterizan por cambios marcados en el color de la piel **(fig. 178-3*B*)**, pero no parece causar lesiones destructivas ni afectar otros tejidos aparte de la piel. Por lo general, la pápula inicial se localiza en las extremidades o la cara y es pruriginosa. Después de uno a muchos meses de infección aparecen numerosas lesiones secundarias diseminadas (*píntides*). Al principio, estas lesiones son rojas, pero adquieren una pigmentación profunda y al final toman un color azul pizarra oscuro. Las lesiones secundarias son infecciosas y muy pruriginosas y pueden persistir por años. Las lesiones pigmentadas tardías se llaman *máculas discrómicas* y contienen treponemas. Con el tiempo, la mayor parte de las lesiones pigmentadas muestran grados variables de despigmentación, se vuelven pardas y al final, blancas, lo que da a la piel una apariencia moteada. Las lesiones blancas acrómicas son características de la etapa tardía.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la treponematosis endémica se basa en las manifestaciones clínicas y, cuando están disponibles, en el examen microscópico en campo oscuro y las pruebas serológicas. Las mismas pruebas serológicas que se usan para la sífilis venérea **(cap. 177)** se vuelven reactivas durante todas las infecciones treponémicas. Aunque se han estudiado varias moléculas para el diagnóstico serológico específico, hasta ahora no hay una prueba de anticuerpos que permita discriminar entre las distintas infecciones. Las infecciones treponémicas no venéreas deben considerarse en la valoración de un resultado reactivo en la serología para sífilis en una persona que emigró de una zona endémica. Pueden usarse pruebas sensibles de PCR para confirmar la infección treponémica e identificar el agente etiológico en laboratorios de investigación.

TRATAMIENTO

Treponematosis endémicas

El tratamiento actual recomendado por la OMS para pacientes y sus contactos incluye azitromicina (30 mg/kg hasta un máximo de 2 g) o penicilina G benzatínica (1.2 millones de unidades IM para adultos; 600 000 unidades para niños <10 años de edad). La dosis recomendada de penicilina benzatínica es la mitad de la recomendada para la sífilis venérea temprana y no se han realizado estudios controlados de la eficacia. No hay evidencia definitiva de resistencia a la penicilina, aunque hay informes de lesiones recidivantes después del tratamiento con penicilina en Papúa-Nueva Guinea.

Este hallazgo proporcionó al programa revitalizado de la OMS para erradicación de la frambesa un régimen mucho más fácil de usar para el tratamiento masivo. Aunque son frecuentes las mutaciones de resistencia a macrólidos en las cepas circulantes de *T. pallidum* subespecie *pallidum* en muchas partes del mundo, el análisis de un número limitado de muestras de frambesia de Papúa-Nueva Guinea no aportó evidencia de mutaciones de resistencia a antibióticos macrólidos, incluida azitromicina, en un número muy pequeño de pacientes. Es esencial la vigilancia adicional. Datos limitados sugieren la eficacia de la tetraciclina para tratar la frambesia, pero no hay datos acerca de las otras treponematosis endémicas. Sólo con base en la experiencia con la sífilis venérea, se cree que la doxiciclina o la tetraciclina (en dosis apropiadas para sífilis, **cap. 177**) son alternativas, además de la azitromicina, para pacientes alérgicos a la penicilina. Es posible que haya una reacción de Jarisch-Herxheimer **(cap. 177)** después del tratamiento de las treponematosis endémicas. Los títulos serológicos no treponémicos (en la prueba en portaobjetos *Venereal Disease Research Laboratory* [VDRL] o la prueba rápida de reagina plasmática (*rapid plasma reagin,* RPR) casi siempre descienden después del tratamiento efectivo, pero es posible que los pacientes no se vuelvan seronegativos.

CONTROL

Alentada por la eliminación exitosa de la frambesia en India y por la disponibilidad de un fármaco oral barato en dosis única para el tratamiento, en 2012 la OMS renovó sus esfuerzos para erradicar la frambesia del mundo para 2020. Existe un gran entusiasmo, se han realizado varios programas piloto de MDA y esta estrategia se ha extendido a otras regiones. Es precisa cierta cautela: 1) los estudios piloto indican que debe alcanzarse un nivel muy alto de cobertura con la MDA y el modelo matemático sugiere que podrían requerirse múltiples rondas de MDA. El tratamiento debe ir seguido por detección cuidadosa de casos y tratamiento dirigido de los casos y los contactos. 2) Acecha el espectro de la resistencia creciente a la azitromicina y es factible que sólo haya una ventana temporal durante la cual los países puedan usar azitromicina con éxito para erradicar la frambesia antes que la resistencia comience a aparecer en las bacterias causantes. La resistencia antibiótica es una preocupación particular si se requieren múltiples rondas de MDA. Debido a las campañas terapéuticas masivas en proceso con dosis menores de azitromicina contra el tracoma, a menudo en poblaciones que también tienen riesgo de frambesia, es probable que se desarrolle resistencia a los macrólidos en algún momento. 3) Por último, es necesario valorar el posible reservorio animal, sobre todo en África. La eliminación de la frambesia necesitará la implementación rápida y el incremento de una cobertura farmacológica de alto nivel en áreas endémicas y la vigilancia continua y cuidadosa de los centros de salud será esencial para el éxito de este esfuerzo oportuno e importante.

LECTURAS ADICIONALES

GIACANI L, LUKEHART SA: The endemic treponematoses. Clin Microbiol Rev 27:89, 2014.

MARKS M *et al.*: Mathematical modeling of programmatic requirements for yaws eradication. Emerg Infect Dis 23:22, 2017.

MITJÀ O *et al.*: Mass treatment with single-dose azithromycin for yaws. N Engl J Med 372:703, 2015.

Biblioteca Médica Virtual

179 Leptospirosis

Jiři F.P. Wagenaar, Marga G. A. Goris

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica de importancia mundial cuyo evidente resurgimiento se ilustra en los brotes recientes en todos los continentes. La enfermedad se debe a especies de *Leptospira* y se caracteriza por una amplia variedad de manifestaciones clínicas, desde la infección asintomática hasta presentación fulminante y letal. En su forma leve, la leptospirosis puede manifestarse con síntomas inespecíficos, como fiebre, cefalea y mialgia. La leptospirosis grave, caracterizada por ictericia, disfunción renal y diátesis hemorrágica, a menudo se denomina *síndrome de Weil*. Con o sin ictericia, la hemorragia pulmonar grave se reconoce cada vez más como una forma de presentación de la enfermedad grave.

ETIOLOGÍA

Las bacterias del género *Leptospira* son espiroquetas del orden Spirochaetales y la familia Leptospiraceae. Antes, *Leptospira* incluía dos especies: *L. interrogans* patógena y *L. biflexa*, de vida libre, ahora llamadas *L. interrogans* sensu lato y *L. biflexa* sensu lato, respectivamente. En la actualidad se han descrito 22 especies de *Leptospira* de estado patógeno (10 especies), intermedio (5 especies) y no patógenas (7 especies) con base en el análisis filogenético y de virulencia **(fig. 179-1)**. Ya se publicaron las secuencias genómicas de cinco especies *Leptospira* (*L. biflexa, L. interrogans, L. santarosai, L. borgpetersenii* y *L. licerasiae*) y no hay duda que la disponibilidad de las secuencias genómicas de una amplia variedad de cepas *Leptospira* permitirá comprender mejor la patogenia de la leptospirosis. Sin embargo, la clasificación por diferencias serológicas es la más útil para fines clínicos, diagnósticos y epidemiológicos. Las especies patógenas de *Leptospira* se dividen en serotipos según su composición antigénica. Más de 250 serotipos conforman los 26 serogrupos.

Las leptospiras son microorganismos helicoidales, delgados, con gran movilidad, con extremos en gancho y dos flagelos periplásmicos, con extrusiones polares de la membrana citoplásmica que permiten la movilidad **(fig. 179-2)**. Estos microorganismos miden 6-20 µm de largo y cerca de 0.1 µm de ancho; captan poco la tinción, pero pueden verse al microscopio en campo oscuro y después de la tinción de tejidos por impregnación con plata. Las leptospiras necesitan medios y condiciones especiales para proliferar; pueden pasar semanas o meses para que los cultivos se vuelvan positivos.

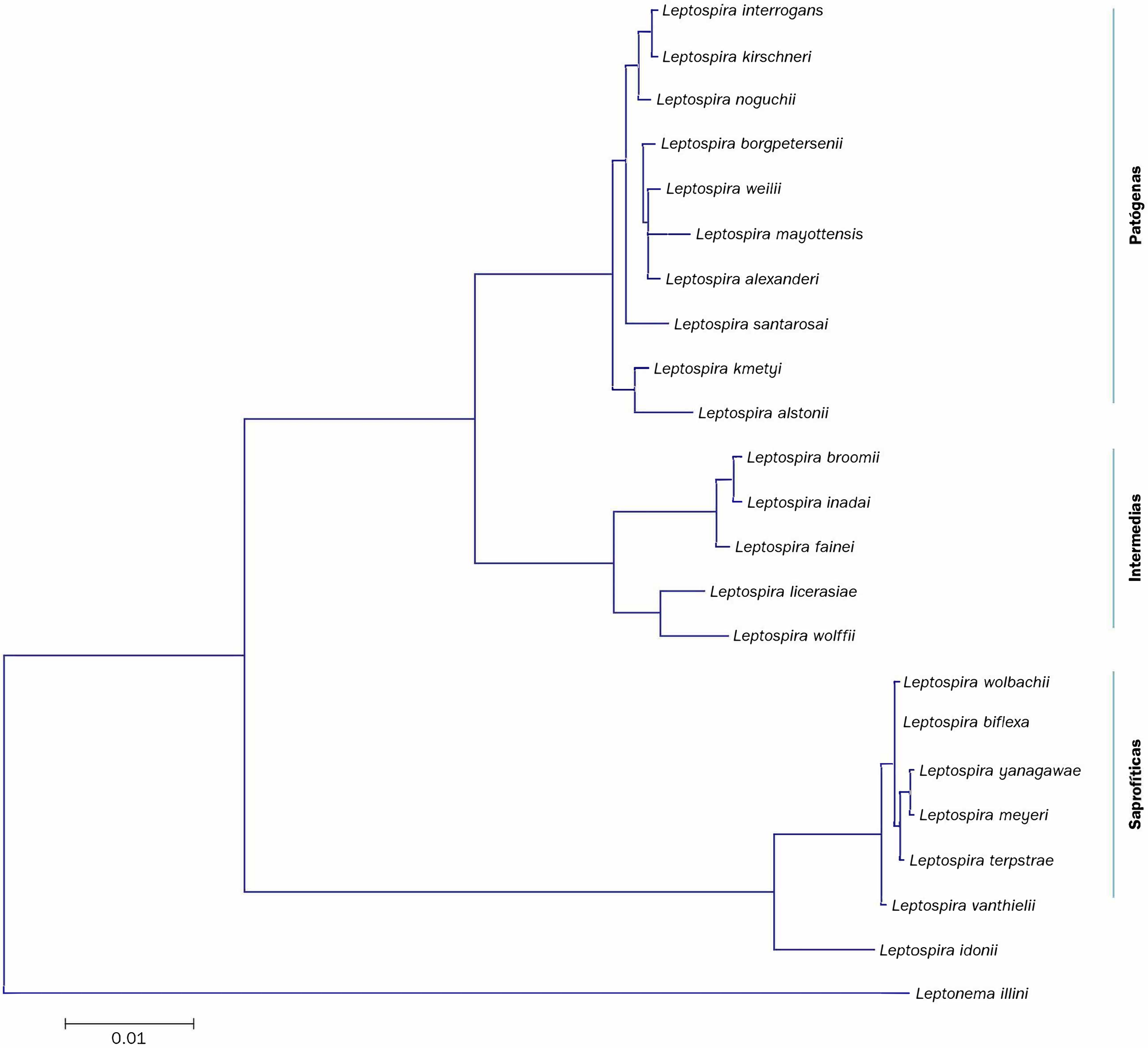


FIGURA 179-1 Diferenciación de especies de *Leptospira* patógenas, intermedias y no patógenas (saprofíticas) por análisis filogenético molecular con base en el gen *rrs*. La barra de escala marcada 0.01 indica la tasa de sustituciones de nucleótidos por par de bases. *(Figura preparada y proporcionada por el Dr. A. Ahmed, Leptospirosis Reference Center, Academic Medical Center, Medical Microbiology, Amsterdam, The Netherlands.)*

Biblioteca Médica Virtual

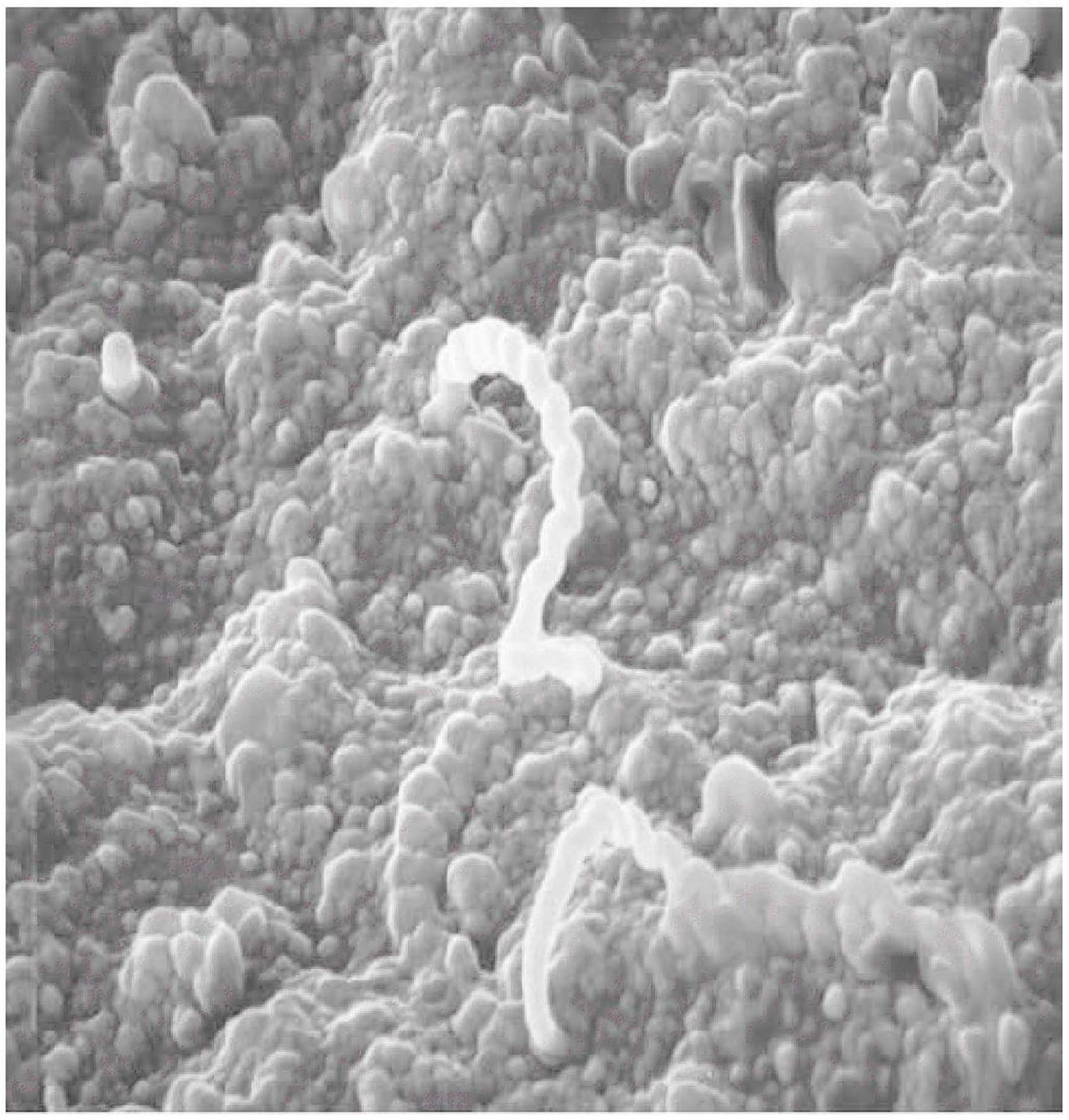


FIGURA 179-2 Imagen al microscopio electrónico de transmisión de *Leptospira interrogans* que invade tejido conjuntival equino. *(Imagen por cortesía de Dr. JE Nally, National Animal Disease Center, U.S. Department of Agriculture, Ames, IA.)*

EPIDEMIOLOGÍA

La leptospirosis tiene distribución mundial, pero es más frecuente en las zonas tropicales y subtropicales porque el clima y las malas condiciones de higiene favorecen la supervivencia y distribución del patógeno. En muchos países, la leptospirosis es un problema subestimado. La mayoría de los casos ocurre en varones, con una incidencia máxima en el verano y otoño en ambos hemisferios, norte y sur, y durante la estación lluviosa en los trópicos.

Poco a poco han empezado a surgir datos confiables sobre la mortalidad y morbilidad por leptospirosis. La información actual sobre la leptospirosis humana mundial varía, pero indica que cada año ocurren cerca de un millón de casos graves, con una tasa media de mortalidad por casos cercana al 10%.

Como zoonosis, la leptospirosis afecta casi a todas las especies de mamíferos y genera una carga veterinaria significativa. Los roedores, en particular las ratas, son el reservorio más importante, aunque este microorganismo también puede alojarse en otros mamíferos, así como en animales domésticos y de granja. Las leptospiras establecen una relación simbiótica con su hospedador y pueden persistir en el aparato urogenital por años. Algunos serotipos tienen una relación general con animales particulares; por ejemplo, Icterohaemorrhagiae y Copenhageni con las ratas, Grippotyphosa con ratones de campo, Hardjo con el ganado, Canicola con perros y Pomona con cerdos, aunque pueden encontrarse también en otros animales.

La leptospirosis se manifiesta como enfermedad endémica y también como epidémica. La transmisión de las leptospiras puede producirse por contacto directo con orina, sangre o tejido de un animal infectado o, más a menudo, por exposición a la contaminación ambiental. La afirmación de que la transmisión entre seres humanos es muy rara se pone en duda por los hallazgos recientes sobre hacinamientos en viviendas, colonización renal asintomática y excreción prolongada de leptospiras. (Estos dos últimos mecanismos implican fuentes de infección humana no reconocidas.) Como estos microorganismos pueden sobrevivir muchos meses en un ambiente húmedo, el agua es un vehículo importante en su transmisión. Las epidemias de leptospiras no se comprenden bien. Los brotes pueden producirse por exposición al agua anegada contaminada con orina de animales infectados, como se ha informado en varios países. Sin embargo, también es cierto que los brotes pueden ocurrir sin inundaciones y a menudo existen inundaciones sin brotes.

La gran mayoría de las infecciones con *Leptospira* no enferma a los seres humanos o sólo les produce una enfermedad leve. Un pequeño porcentaje de infecciones (cerca del 1%) tiene complicaciones graves que pueden ser letales. Se desconoce la proporción de casos de leptospirosis que son leves porque los pacientes no buscan atención médica, no tienen acceso a la misma o porque los síntomas inespecíficos se interpretan como una enfermedad semejante a influenza. Es seguro que los casos informados representan una subestimación del total. Ciertas actividades laborales tienen un riesgo alto particular, como los veterinarios, trabajadores agrícolas, trabajadores del drenaje, empleados de mataderos y los que trabajan la industria pesquera. Algunos factores de riesgo son el contacto directo o indirecto con animales, incluida la exposición al agua y tierra contaminadas con orina animal. También se ha identificado la leptospirosis en las zonas urbanas y suburbanas deterioradas en las que crecen las poblaciones de ratas.

La exposición recreativa y el contacto con animales domésticos son fuentes importantes de leptospirosis. Las actividades recreativas en agua dulce, como el canotaje, *windsurf*, natación y esquí acuático, ponen a las personas en riesgo de infección. Varios brotes han aparecido después de eventos deportivos. Por ejemplo, hubo un brote en 1998 entre los deportistas después de un triatlón en Springfield, Illinois. La ingestión de uno o más tragos de agua lacustre durante el segmento de natación del triatlón fue un factor de riesgo prominente para la enfermedad. Es probable que las lluvias intensas que precedieron al evento, junto con el deslave agrícola, hayan aumentado la magnitud de la contaminación por leptospira en el agua del lago. En otro brote, 42% de los participantes contrajo leptospirosis durante la carrera de resistencia multideportiva Eco-Challenge-Sabah de 2000 en la región malasia de Borneo. Se demostró que la natación en el río Segama era un factor de riesgo independiente.

Además, la leptospirosis es una enfermedad de viajeros. Un alto porcentaje de los pacientes adquiere la infección durante un viaje a países tropicales, casi siempre durante actividades de aventura como canotaje en rápidos, caminatas por la selva y recorridos en cavernas. Hay informes de transmisión por accidentes de laboratorio, pero son raros. Los nuevos datos indican que la leptospirosis puede desarrollarse después de la inmersión imprevista en agua contaminada (p. ej., en accidente automovilístico) con mayor frecuencia de lo que se pensaba, también puede ser resultado de una mordedura animal.

PATOGENIA

La transmisión ocurre a través de cortaduras, abrasiones cutáneas o por las mucosas, en particular la conjuntival y bucal. Después de su ingreso, los microorganismos proliferan, cruzan barreras hísticas y se diseminan por vía hematógena a todos los órganos (*fase leptospirémica*). Durante este periodo inicial de incubación, las leptospiras pueden aislarse de la sangre **(fig. 179-3)**. Las bacterias son capaces de sobrevivir en el hospedador no inmune: evaden la destrucción mediada por el complemento mediante la unión del factor H en su superficie, un potente inhibidor del sistema del complemento. Además, las leptospiras patógenas resisten la ingestión y destrucción por neutrófilos, monocitos y macrófagos. Durante la fase inmunitaria, la aparición de anticuerpos coincide con la desaparición de las leptospiras de la sangre. Sin embargo, las bacterias persisten en varios órganos, como hígado, pulmones, riñones, corazón y cerebro. Los hallazgos de la necropsia ilustran la afectación de múltiples sistemas orgánicos en la enfermedad grave. El examen patológico renal muestra daño tubular y nefritis intersticial. Las lesiones tubulares agudas evolucionan hasta el edema intersticial y necrosis tubular aguda. Hay nefritis grave en los pacientes que sobreviven lo suficiente para padecerla, y parece ser una respuesta secundaria al daño epitelial agudo. La pérdida de la regulación de la expresión de varios transportadores de la nefrona, contribuye a la pérdida tubular de potasio, hipopotasemia y poliuria. El examen histopatológico del hígado muestra necrosis focal (casi nunca se encuentra necrosis hepatocelular diseminada), focos de inflamación y oclusión de los canalículos biliares. También se ha documentado apoptosis de los hepatocitos. El trabajo experimental mostró infiltración de leptospiras en el espacio de Disse y migración entre los hepatocitos, con desprendimiento de las uniones intercelulares y rotura de los canalículos biliares, lo que causa fuga de bilis. Se observan petequias y hemorragias en corazón, pulmones **(fig. 179-4)**, riñones (y suprarrenales), páncreas, hígado, tubo digestivo (incluso en la grasa retroperitoneal, mesenterio y epiplón), músculos, próstata, testículos y encéfalo (hemorragia subaracnoidea). Varios estudios muestran una relación entre la hemorragia y trombocitopenia. Aunque no se han aclarado los mecanismos subyacentes de la trombocitopenia, es probable que el consumo de plaquetas tenga una participación importante. Puede haber coagulopatía de consumo, con aumento de los marcadores de la activación de la coagulación (complejos trombina-antitrombina, fragmentos 1 y 2 de protrombina, dímero D), descenso de los marcadores anticoagulantes (antitrombina, proteína C) y

Biblioteca Médica Virtual

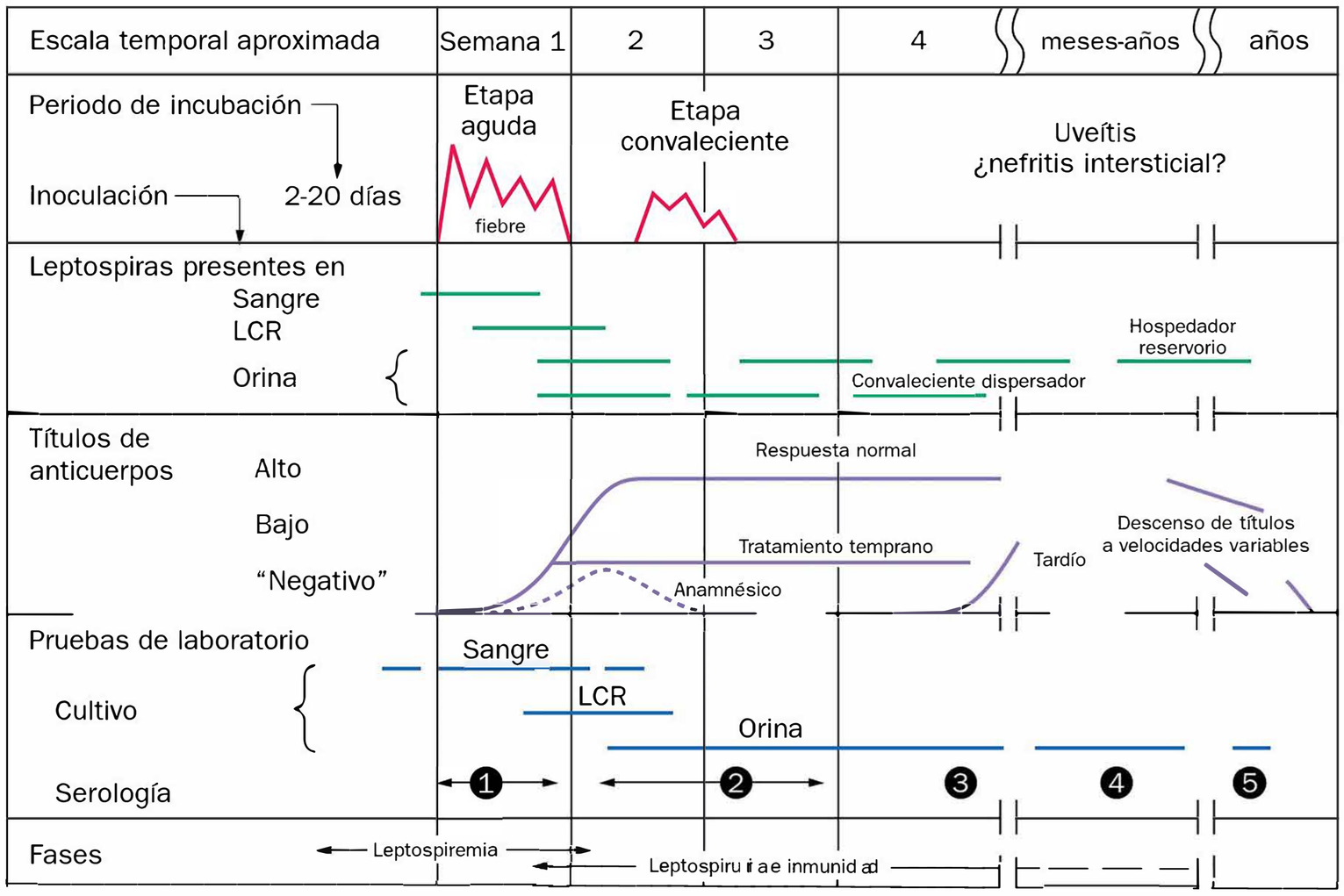


FIGURA 179-3 Naturaleza bifásica de la leptospirosis e investigaciones relevantes en distintas etapas de la enfermedad. *Nótese que ya se documentó un periodo de incubación de hasta un mes.* Los especímenes 1 y 2 para serología son muestras de suero en la fase aguda; la muestra 3 es una muestra sérica de la fase convaleciente que podría facilitar la detección de una respuesta inmunitaria tardía; los especímenes 4 y 5 son muestras séricas de seguimiento que proporcionan información epidemiológica, como el presunto serogrupo infectante. LCR, líquido cefalorraquídeo. *(Reimpreso según la adaptación de PN Levett: Clin Microbiol Rev 14:296, 2001 [de LH Turner: Leptospirosis, BMJ 1:231, 1969] con autorización de la American Society for Microbiology y el BMJ Publishing Group.)*

actividad fibrinolítica alterada. Se ha documentado coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) en varios estudios. La concentración plasmática alta de selectina E soluble y factor de von Willebrand en individuos con leptospirosis refleja la activación de las células endoteliales. Los modelos experimentales muestran que las leptospiras patógenas o sus proteínas son capaces de activar las células endoteliales *in vitro* y de alterar la función de barrera de estas células, lo que favorece la diseminación. Las plaquetas se agregan en el endotelio activado en los pulmones humanos, en tanto que el examen histológico revela edema de las células endoteliales activadas, pero sin evidencia de vasculitis o necrosis. Se ha demostrado el depósito de inmunoglobulina y complemento en el tejido pulmonar afectado por hemorragia pulmonar.

Las especies de *Leptospira* tienen una estructura típica con pared celular y doble membrana que alojan diversas proteínas relacionadas con la membrana, incluido un número alto inusual de lipoproteínas. La capa de peptidoglucano se localiza cerca de la membrana citoplásmica. El lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa tiene una estructura inusual con una potencia endotóxica relativamente baja. Las leptospiras patógenas contienen diversos genes que codifican proteínas participantes en la motilidad, en la adhesión celular hística y en la invasión que representan factores de virulencia potenciales. Muchas de éstas son proteínas de la membrana externa (OMP, *outer-membrane proteins*) expuestas en la superficie. Hasta ahora, el único factor de virulencia de las leptospiras que satisface los postulados moleculares de Koch es *loa22*, que codifica una proteína expuesta en la superficie con función desconocida. Sin embargo, el gen no se limita a las especies patógenas de *Leptospira*.

La inmunidad contra *Leptospira* depende de la producción de anticuerpos circulantes contra LPS específicos de un serotipo. No se sabe si otros antígenos tienen una función importante en la inmunidad humoral protectora. Además, es posible que la inmunidad no esté limitada a las respuestas de anticuerpos; ya se demostró la participación del receptor 2 semejante a *Toll* (TLR2, *Toll-like receptor 2*) de la inmunidad innata y las vías de activación de TLR4 para controlar la infección, mientras que en el ganado vacunado una respuesta inmunitaria mediada por células se relaciona con la protección. En un trabajo reciente se estudió el transcriptoma sanguíneo completo de pacientes de Brasil con leptospirosis grave (13 que sobrevivieron y 3 que murieron). En los casos letales, la expresión de las quimiocinas y el péptido antimicrobiano catelicidina estaban disminuidos, mientras que la transcripción de las vías de citocinas proinflamatorias era más abundante. Estudios previos también resaltaron la relación entre una respuesta inmunitaria proinflamatoria exagerada y la muerte. Además, el estudio reciente aportó evidencia de que los pacientes que mueren por leptospirosis no establecen una respuesta inmunitaria humoral adecuada contra las leptospiras.

Es probable que varias proteínas expuestas en la superficie medien las interacciones entre leptospira y la célula hospedadora, y estas proteínas son posibles opciones para componentes de vacunas. Aunque los estudios de modelos animales muestran que varias OMP relacionadas con virulencia putativa tienen distintos grados de eficacia de vacuna, no está claro si tales proteínas inducen grados aceptables de inmunidad esterilizadora.

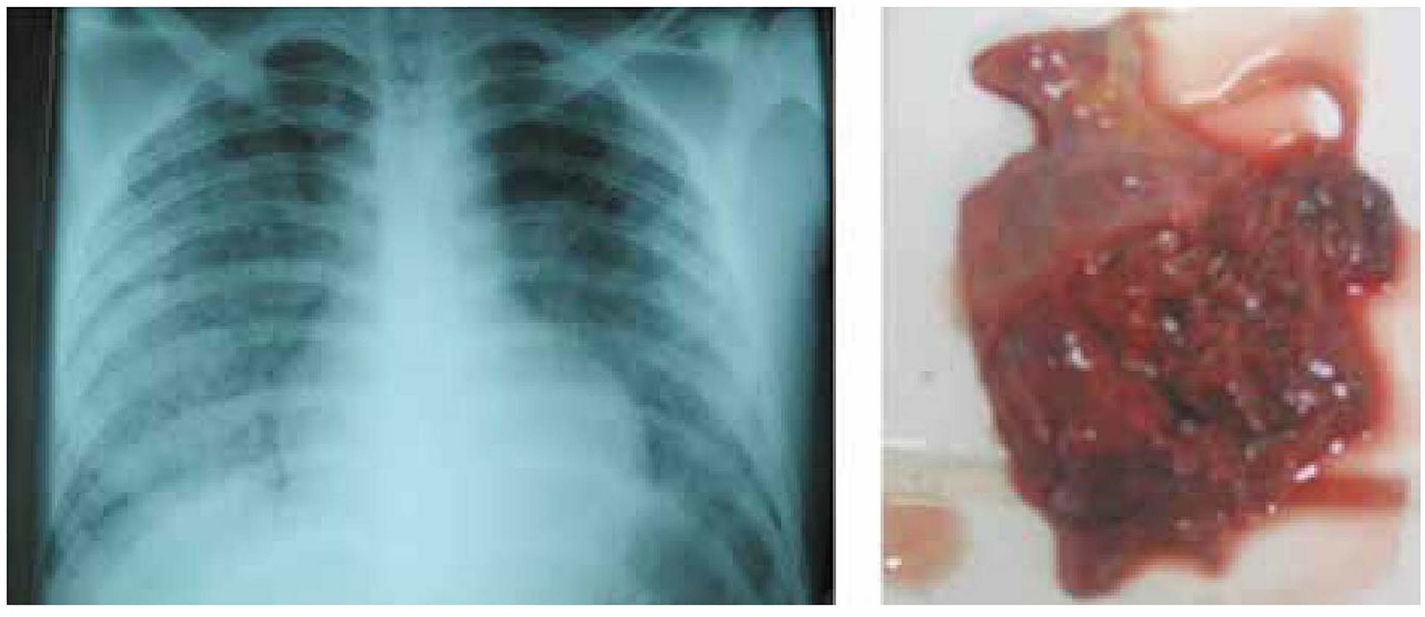


FIGURA 179-4 Hemorragia pulmonar grave en la leptospirosis. ***Ilustración izquierda:*** radiografía torácica. ***Ilustración derecha:*** aspecto macroscópico del lóbulo pulmonar inferior derecho en una necropsia. Este paciente, un niño de 15 años de edad de la ciudad de Iquitos, en la amazonia peruana, murió varios días después de la aparición de una enfermedad aguda, ictericia y hemoptisis. El hemocultivo produjo *Leptospira interrogans* serotipo Copenhageni/Icterohaemorrhagiae. *(Adaptada con autorización de E Segura et al.: Clin Infect Dis 40:343, 2005. © 2005 por Infectious Diseases Society of America.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la leptospirosis es una enfermedad que puede ser letal, con hemorragia y falla de múltiples órganos como manifestaciones clínicas distintivas, se cree que la mayoría de los casos es relativamente leve y se manifiesta por inicio súbito de una enfermedad febril. El periodo de incubación habitual es de 1 a 2 semanas, pero varía entre 1 y 30

Biblioteca Médica Virtual

días. (La figura 179-3 indica un intervalo un poco distinto, pero ya se documentó un periodo de incubación de hasta 1 mes.) La leptospirosis por lo general se describe como bifásica. La *fase leptospirémica* aguda se caracteriza por fiebre entre 3 a 10 días, durante los cuales el microorganismo puede cultivarse de la sangre y se detecta por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction).* Durante la *fase inmunitaria*, la resolución de los síntomas puede coincidir con la aparición de anticuerpos y es posible cultivar las leptospiras en orina. La diferencia entre la primera y la segunda fases no siempre es clara; los casos más leves no siempre incluyen la segunda fase, y la enfermedad grave puede ser monofásica y fulminante. La idea de que distintos sindromes clínicos se relacionan con serogrupos tipos específicos ha sido rechazada ya que algunos serogrupos virales tienden a causar una presentación más grave de la enfermedad, que otros.

Leptospirosis leve La mayoría de los pacientes es asintomática o sólo padece una enfermedad leve y no busca atención médica. Con frecuencia se encuentra evidencia serológica de una infección pasada no evidente en personas expuestas, pero que no se enfermaron. Por lo general, la leptospirosis sintomática leve se manifiesta como una enfermedad semejante a la gripe de inicio súbito con fiebre, escalofrío, cefalea, náusea, vómito, dolor abdominal, sufusión conjuntival (enrojecimiento sin exudado) y mialgia. El dolor muscular es intenso y afecta en particular las pantorrillas, espalda y abdomen. La cefalea es intensa, localizada en la región frontal o retroorbitaria (semejante a la del dengue), a veces acompañada de fotofobia. Es posible que haya meningitis aséptica, más frecuente en niños que en adultos. Aunque la *Leptospira* puede cultivarse del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la fase temprana, la mayoría de los casos tiene una evolución benigna con respecto al sistema nervioso central; los síntomas desaparecen en unos cuantos días, aunque pueden persistir por semanas.

La exploración física puede incluir cualesquiera de los hallazgos siguientes, ninguno de los cuales es patognomónico de leptospirosis: fiebre, sufusión conjuntival, inyección faríngea, sensibilidad muscular, linfadenopatía, exantema, meningismo, hepatomegalia y esplenomegalia. Si existe, el exantema a menudo es transitorio; puede ser macular, maculopapular, eritematoso o hemorrágico (petequial o equimótico), y puede diagnosticarse de manera errónea como tifo de los arbustos o una infección viral. La auscultación pulmonar puede revelar estertores y puede haber ictericia leve.

La evolución natural de la leptospirosis leve casi siempre conduce a la resolución espontánea en 7 a 10 días, aunque se han documentado síntomas persistentes. En ausencia de un diagnóstico clínico y tratamiento antimicrobiano, la tasa de mortalidad de la leptospirosis leve es baja.

Leptospirosis grave Aunque es probable que el inicio de la leptospirosis grave sea semejante al de la forma leve, la enfermedad grave a menudo evoluciona con rapidez y se acompaña de una mortalidad que varía de 1-50%. Las tasas de mortalidad más altas se relacionan con edad >40 años, alteración del estado mental, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria, hipotensión y arritmias. El cuadro clínico típico, a menudo llamado *síndrome de Weil*, consiste en la tríada de hemorragia, ictericia y nefropatía aguda.

Los pacientes mueren por choque séptico con falla de múltiples órganos y complicaciones hemorrágicas graves, que por lo general afectan los pulmones (hemorragia pulmonar), tubo digestivo (melena, hemoptisis), aparato urogenital (hematuria) y piel (petequias, equimosis y hemorragia en los sitios de punción venosa). La hemorragia pulmonar (con o sin ictericia) ahora se reconoce como un problema de salud pública extendido, se manifiesta con tos, dolor torácico, dificultad respiratoria y hemoptisis que puede no ser evidente hasta que el paciente está intubado.

La ictericia se observa en 5-10% de todos los pacientes con leptospirosis; puede ser intensa y dar un tono anaranjado a la piel, pero casi nunca se relaciona con necrosis hepática fulminante. La exploración física puede revelar crecimiento y sensibilidad hepáticos.

La nefropatía aguda es frecuente en la enfermedad grave, se presenta después de varios días de enfermedad y puede ser oligúrica o no oligúrica. Las alteraciones electrolíticas típicas incluyen hipopotasemia e hiponatremia. La pérdida de magnesio en la orina es un fenómeno único de la nefropatía por leptospiras. La hipotensión se relaciona con necrosis tubular aguda, oliguria o anuria; exige reanimación con líquidos y a veces tratamiento vasopresor. La hemodiálisis puede salvar la vida; por lo general la función renal se normaliza en los sobrevivientes.

En la leptospirosis grave, el estado mental alterado puede ser reflejo de meningitis por leptospira. El diagnóstico de ésta puede ser difícil, ya que puede haber ausencia de ictericia o de otros signos diagnósticos característicos de la leptospirosis grave. Sin el tratamiento antibiótico apropiado, se informa una tasa de mortalidad de 13%; en contraste, entre los pacientes tratados con antibióticos, la tasa de mortalidad es del 2%. Se describen secuelas neurológicas descritas hasta meses después de la enfermedad aguda.

Otros síndromes consisten en pancreatitis (necrosante), colecistitis, afectación del músculo esquelético, rabdomiólisis (con aumento moderado de la creatina cinasa sérica). La afectación cardiaca a menudo se refleja en el electrocardiograma como cambios inespecíficos en ST y la onda T. Las alteraciones de la repolarización y las arritmias se consideran factores de pronóstico adverso. Hay descripciones de miocarditis. Las complicaciones hematológicas raras incluyen hemólisis, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico.

Los síntomas de largo plazo después de la leptospirosis grave son fatiga, mialgia, malestar y cefalea, y pueden persistir por años. Una secuela *reconocida* de la leptospirosis es la uveítis autoinmunitaria, la cual puede volverse crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la leptospirosis debe basarse en un antecedente de exposición pertinente combinado con cualquiera de las manifestaciones diversas de la enfermedad. Los viajeros que regresan de zonas endémicas casi siempre tienen antecedente de actividades recreativas en agua dulce u otro contacto mucoso o percutáneo con aguas superficiales o suelos contaminados. Entre los sujetos que no hicieron un viaje, debe explorarse algún antecedente de contacto recreativo con agua y riesgos laborales, que incluye el contacto directo o indirecto con animales (véase "Epidemiología", antes).

Si bien los hallazgos bioquímicos, hematológicos y urinarios en la leptospirosis aguda son inespecíficos, ciertos patrones pueden sugerir el diagnóstico. Los resultados de laboratorio casi siempre muestran signos de una infección bacteriana, incluida leucocitosis con desviación a la izquierda y aumento de los marcadores de inflamación (proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación). La trombocitopenia (recuento plaquetario $\leq 100 \times 10^9$/L) es frecuente y se relaciona con hemorragia e insuficiencia renal. En la enfermedad grave puede haber signos de activación de la coagulación, que van desde anomalías limítrofes hasta trastornos graves compatibles con DIC, definida por los criterios internacionales. La leptospirosis siempre afecta los riñones. Los hallazgos relacionados van de cambios en el sedimento urinario (leucocitos, eritrocitos y cilindros hialinos o granulares) y proteinuria ligera en la enfermedad leve, a insuficiencia renal e hiperazoemia en la forma grave. La insuficiencia renal hipopotasémica no oligúrica (véase "Manifestaciones clínicas", antes) es característica de la leptospirosis temprana. La concentración de bilirrubina sérica puede ser alta, pero el incremento de aminotransferasa y fosfatasa alcalina casi siempre es moderado. Aunque no son frecuentes los síntomas clínicos de pancreatitis, la concentración de amilasa a menudo es alta. Cuando aparecen síntomas de meningitis aséptica, el examen del LCR muestra pleocitosis, que va de unas cuantas células a >1 000 células/μL, con predominio de linfocitos; hay informes del predominio de polimorfonucleares. Es posible que este fenómeno se relacione con el momento de la punción lumbar: se cree que las células polimorfonucleares se encuentran en la enfermedad temprana y más tarde son sustituidas por linfocitos. Aunque las concentraciones de proteína y glucosa en el LCR suelen ser normales, la de proteína puede estar un poco elevada.

En la leptospirosis grave, las anomalías pulmonares radiográficas son más frecuentes de lo que podría esperarse con base en la exploración física (fig. 179-4). El hallazgo radiográfico más frecuente es un patrón alveolar bilateral en parches que corresponde a hemorragia alveolar dispersa. Estas alteraciones afectan sobre todo los lóbulos inferiores. Otros hallazgos incluyen densidades pleurales (representan zonas hemorrágicas) y atenuación difusa en vidrio despulido, típica del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*).

El diagnóstico definitivo de la leptospirosis se basa en el aislamiento de la bacteria, en un resultado positivo en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) o en la seroconversión o aumento del título de anticuerpo. En casos con evidencia clínica sólida de infección, se necesita un solo título de 1:200 a 1:800 (depende de que el caso ocurra en una zona poco endémica o muy endémica) en la prueba de aglutinación microscópica (MAT, *microscopic agglutination test*). Lo preferible es detectar un aumento de cuatro veces o más en el título entre las muestras séricas en la fase aguda y la convaleciente. Por lo general, los anticuerpos no alcanzan cifras detectables hasta la segunda semana de la enfermedad. La respuesta de anticuerpos puede alterarse con el tratamiento antibiótico temprano.

Los procedimientos serológicos estándar son la MAT, que emplea una batería de cepas vivas de leptospira, y el enzimoinmunoanálisis de adsor-

Biblioteca Médica Virtual

ción (ELISA, *enzime-linked immunosorbent assay*), que emplea un antígeno muy reactivo. Por lo general, la MAT está disponible sólo en laboratorios especializados; se usa para determinar el título de anticuerpos y para la identificación tentativa del serogrupo de leptospira implicado, y cuando se cuenta con información epidemiológica de fondo, el serotipo específico. Este punto subraya la importancia de las pruebas para los antígenos representativos de los serotipos prevalentes en el área geográfica particular. Sin embargo, las reacciones cruzadas son frecuentes, por lo que la identificación definitiva del serotipo o serogrupo infectante no es posible sin aislar el microorganismo causal. Como las pruebas serológicas carecen de sensibilidad en la fase aguda temprana de la enfermedad (hasta el día cinco), no sirve de base para decidir de manera oportuna el inicio del tratamiento.

Además de MAT y ELISA, ya se crearon varias pruebas rápidas con valor diagnóstico y algunas están disponibles en el comercio. Estas pruebas rápidas aplican sobre todo metodología de flujo lateral, aglutinación (de látex) o ELISA, y son bastante sensibles y específicas, aunque los resultados publicados en la bibliografía varían, quizá como consecuencia de las diferencias en la interpretación de la prueba, riesgos de (re)exposición, distribución de serotipos y el uso de paneles séricos con sesgos. Estos métodos no necesitan cultivo ni instalaciones para MAT y son útiles en instituciones que carecen de infraestructura médica sólida. Las metodologías de PCR, en particular la PCR en tiempo real, se implementan cada vez más. En comparación con la serología, la PCR ofrece una gran ventaja: la capacidad para confirmar el diagnóstico de leptospirosis con un alto grado de exactitud durante los primeros 5 días de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la leptospirosis es amplio, y es reflejo de las manifestaciones clínicas diversas de la enfermedad. Aunque la transmisión de la leptospirosis es más frecuente en regiones tropicales y subtropicales, la ausencia del antecedente de un viaje no descarta el diagnóstico. Cuando predominan la fiebre, cefalea y mialgia, deben considerarse la gripe y otras infecciones virales menos frecuentes (p. ej., dengue y Chikungunya). El paludismo, fiebre tifoidea, ehrlichiosis, hepatitis viral e infección aguda por VIH pueden simular las etapas iniciales de la leptospirosis y es importante identificarlas. Las enfermedades por rickettsias, infecciones hantavirales (fiebre hemorrágica con síndrome renal o síndrome cardiopulmonar por hantavirus) y el dengue comparten características epidemiológicas y clínicas de la leptospirosis. Hay informes de infecciones dobles. En vista de esto, es recomendable realizar pruebas serológicas para hantavirus, rickettsias y virus del dengue cuando se sospecha leptospirosis. En caso de hemorragia, deben considerarse la fiebre hemorrágica del dengue y otras fiebres hemorrágicas virales, como la infección por hantavirus, fiebre amarilla, fiebre del valle del Rift, infecciones por filovirus y fiebre de Lassa.

TRATAMIENTO

Leptospirosis

La leptospirosis grave debe tratarse con penicilina IV **(cuadro 179-1)** en cuanto se considere el diagnóstico. Las leptospiras son muy susceptibles a una amplia variedad de antibióticos, incluidos los β lactámicos, cefalosporinas, aminoglucósidos y macrólidos, pero no son susceptibles a la vancomicina, rifampicina, metronidazol y cloranfenicol. La intervención temprana permite prevenir o reducir la gravedad de la falla orgánica mayor. Aunque los estudios que apoyan el tratamiento antibiótico han tenido resultados contradictorios, los estudios clínicos son difíciles de realizar en instituciones en las que a menudo los pacientes solicitan atención en las etapas avanzadas de la enfermedad. Es menos probable que los antibióticos beneficien a los individuos que ya han padecido de daño orgánico. Dos estudios abiertos con asignación al azar que compararon la penicilina con cefotaxima parenteral, ceftriaxona parenteral y doxiciclina no mostraron diferencias significativas entre los antibióticos en cuanto a complicaciones y riesgo de muerte. Por tanto, la ceftriaxona, cefotaxima o doxiciclina son una alternativa satisfactoria a la penicilina para el tratamiento de la leptospirosis grave. La prueba de susceptibilidad antimicrobiana no es una práctica habitual en casos individuales de leptospirosis; sin embargo, hasta ahora no se ha informado resistencia antibiótica en aislados de pacientes o del ambiente.

En los casos leves se recomienda el tratamiento VO con doxiciclina, azitromicina, ampicilina o amoxicilina. En regiones que también son endémicas para las enfermedades por rickettsias, los fármacos de elección son doxiciclina y azitromicina. Raras veces se desarrolla una reacción de Jarisch-Herxheimer horas después de iniciar el tratamiento antimicrobiano.

La atención intensiva de apoyo para la leptospirosis es esencial y puede salvar la vida. Los pacientes con disfunción renal no oligúrica necesitan reanimación intensiva con líquidos y electrólitos para prevenir la deshidratación y la insuficiencia renal oligúrica. Debe iniciarse la diálisis peritoneal o hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal oligúrica. Está demostrado que el inicio rápido de la hemodiálisis reduce el riesgo de muerte y casi siempre se necesita sólo por periodos cortos. Es probable que los pacientes con hemorragia pulmonar tengan reducción de la distensibilidad pulmonar (como en el ARDS) y se beneficien con la ventilación mecánica con volúmenes de ventilación pulmonar bajos para evitar las presiones ventilatorias altas. La evidencia sobre el uso de glucocorticoides y desmopresina como tratamiento adjunto para la afectación pulmonar en la leptospirosis grave es contradictoria.

CUADRO 179-1 Tratamiento y quimioprofilaxis de leptospirosis en adultos[a]

INDICACIÓN	RÉGIMEN
Tratamiento	
Leptospirosis leve	Doxiciclina[b] (100 mg VO c/12 h) *o* Amoxicilina (500 mg VO c/8 h) *o* Ampicilina (500 mg VO c/8 h)
Leptospirosis moderada/grave	Penicilina (1.5 millones de unidades IV o IM c/6 h) *o* Ceftriaxona (2 g/día IV) *o* Cefotaxima (1 g IV c/6 h) *o* Doxiciclina[b] (dosis de impregnación 200 mg IV, luego 100 mg IV c/12 h)
Quimioprofilaxis	
	Doxiciclina[b] (200 mg VO una c/semana) *o* Azitromicina (250 mg VO 1 o 2 veces a la semana)

[a] Todos los regímenes se administran 7 días.

[b] La doxiciclina no debe administrarse a pacientes embarazadas o niños.

[c] La eficacia de la profilaxis con doxiciclina en situaciones endémicas o epidémicas aún no está clara. Los experimentos en modelos animales y un modelo de rentabilidad indican que la azitromicina tiene varias características que podrían hacerla eficaz como tratamiento y profilaxis.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con leptospirosis se recupera. Sin embargo, puede haber síntomas posteriores a la enfermedad, en particular los semejantes a la depresión, que persisten años después de la enfermedad aguda. Las tasas de mortalidad son más altas entre pacientes ancianos y los que tienen la forma grave de la enfermedad (hemorragia pulmonar, síndrome de Weil). La leptospirosis durante el embarazo conlleva tasas altas de mortalidad fetal. El seguimiento de largo plazo de los pacientes con insuficiencia renal y disfunción hepática documenta una recuperación adecuada de las funciones renal y hepática.

PREVENCIÓN

Las personas que pueden exponerse a *Leptospira* por su ocupación o su participación en actividades recreativas en agua dulce deben estar informadas de los riesgos. Las medidas para controlar la leptospirosis consisten en evitar la exposición a orina y tejidos de animales infectados con el uso de gafas, calzado y equipo protectores. Deben considerarse estrategias dirigidas al control de roedores.



En general, se dispone de vacunas para ganado y animales de compañía y debe fomentarse su empleo. La vacuna veterinaria usada en una zona determinada debe contener los serotipos conocidos en esa área. Por desgracia, algunos animales vacunados excretan leptospiras en la orina. En algunos países europeos y asiáticos se ha vacunado a seres humanos contra el serotipo específico prevalente en una región, y esta medida ha sido efectiva. Aunque se publicó un estudio a gran escala de vacunación humana en Cuba, no pueden inferirse conclusiones sobre la eficacia y reacciones adversas debido a los detalles insuficientes sobre el diseño del estudio. La eficacia de la quimioprofilaxis con doxiciclina (200

Biblioteca Médica Virtual

mg una vez a la semana) o azitromicina (en embarazadas y niños) está en discusión, pero la administración enfocada antes y después de la exposición está indicada en casos de exposición corta bien definida (cuadro 179-1).

Reconocimiento

Los autores agradecen a Rudy A. Hartseerl por su importante contribución a este capítulo en la edición previa de este libro.

LECTURAS ADICIONALES

Adler B: Vaccines against leptospirosis. Curr Top Microbiol Immunol 387: 251, 2015.

Arean VM: The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). Am J Pathol 40:393, 1962.

Costa F *et al.*: Global morbidity and mortality of leptospirosis: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis 9:e0003898, 2015.

Goris MG *et al.*: Prospective evaluation of three rapid diagnostic tests for diagnosis of human leptospirosis. PLoS Negl Trop Dis 7:e2290, 2013.

Goris MG *et al.*: Towards the burden of human leptospirosis: Duration of acute illness and occurrence of post-leptospirosis symptoms of patients in the Netherlands. PLoS One 8:e76549, 2013.

Haake DA, Levett PN: Leptospirosis in humans. Curr Top Microbiol Immunol 387:65, 2015.

Picardeau M: Virulence of the zoonotic agent of leptospirosis: Still terra incognita? Nat Rev Microbiol 15:297, 2017.

180 Borreliosis

Alan G. Barbour

La borreliosis o fiebre recurrente es la infección por cualquiera de las espiroquetas de la especie *Borrelia*. Desde la antigua Grecia los médicos distinguían entre la fiebre recurrente y otros cuadros febriles por sus signos iniciales característicos: dos episodios de fiebre o más separados por periodos variables de bienestar. En el siglo XIX la fiebre recurrente constituyó una de las primeras enfermedades en ser asociada con un microbio específico, gracias a un hallazgo característico de laboratorio: la presencia de gran número de espiroquetas del género *Borrelia* en la sangre.

El hospedador reacciona con una inflamación sistémica que origina cuadros que van de un síndrome similar a gripe, a septicemia. Otras manifestaciones son las consecuencias de la afectación del sistema nervioso central (SNC) y coagulopatías. La variación antigénica de las proteínas de superficie de las espiroquetas explica la infección con su evolución recurrente. La inmunidad adquirida surge después de la aparición seriada de anticuerpos contra cada una de las variantes que surgen durante la infección. El tratamiento con antibióticos permite la cura rápida, aunque con el peligro de que aparezca una reacción de Jarisch-Herxheimer moderada o grave.

La fiebre recurrente transmitida por piojos (LBRF, *louse-borne relapsing fever)* causó grandes epidemias en el siglo XX y actualmente se observa en el noreste de África y entre los migrantes de esa región. Sin embargo, hoy día muchos de los casos de dicha fiebre son transmitidos por garrapatas. En la mayor parte de los continentes se observan algunos casos esporádicos y pequeños brotes de distribución focal, principalmente en África y Asia central. En América del Norte la mayor parte de los informes de fiebre recurrente ha provenido de la zona occidental de Estados Unidos y de Canadá. A pesar de ello, el descubrimiento reciente de que otra especie en el grupo de fiebre recurrente origina enfermedad en seres humanos con la misma distribución geográfica que la enfermedad de Lyme **(cap. 181)** ha confundido las diferenciaciones epidemiológicas entre los dos tipos principales de borreliosis.

ETIOLOGÍA

Se observaron originalmente en la sangre de personas con fiebre recurrente en la década de 1880 (www.youtube.com/watch?v=VxDPV2lBd9U) finos filamentos microscópicos ondulados que se desplazaban en una dirección para después asumir la forma espiral y desplazarse en sentido contrario. Tales microorganismos fueron clasificados como espiroquetas y agrupados en varias bacterias del género *Borrelia.* Fue apenas en la década de 1960 en que se aislaron los microorganismos en cultivo puro. El medio novedoso de cultivo poseía abundantes ingredientes que iban de sencillos (como *N*-acetilglucosamina), a más complejos (como suero). La escasa capacidad de biosíntesis de las borrelias se explica porque su genoma tiene un contenido que equivale a 25% del de *Escherichia coli*.

A semejanza de otras espiroquetas, las borrelias en forma ondulada tienen dos membranas: la anterior que está adosada con mayor laxitud que en otras bacterias de doble membrana como *E. coli*. En consecuencia, los microorganismos fijos con membranas dañadas pueden asumir formas muy diversas en los frotis y las preparaciones histológicas. Los flagelos de las espiroquetas se disponen entre las dos membranas y no en la superficie del microorganismo. A pesar de que en lo que se refiere a sus propiedades de tinción son técnicamente gramnegativas, las borrelias de 10 a 20 µm de longitud con diámetro de 0.2 a 0.3 µm son demasiado finas como para ser detectadas por el microscopio de campo brillante.

EPIDEMIOLOGÍA

Las *Borrelia* sp. que ocasionan borreliosis (fiebre recurrente) muestran distribuciones geográficas circunscritas y precisas **(cuadro 180-1)**. La excepción es *Borrelia recurrentis*, que constituye también la única especie transmitida por insectos. La LBRF suele ser transmitida por el piojo corporal (*Pediculus humanus corporis*), del que los seres humanos constituyen el reservorio. El contagio no se produce con la propia picadura, sino cuando el portador frota las heces del insecto en el sitio de la picadura con sus dedos en respuesta a la irritación, o por la inoculación de heces en las conjuntivas o en una herida abierta. La transmisión de LBRF se limita a Etiopía y países vecinos, pero antes la enfermedad tenía una distribución global y subsiste esa posibilidad. En casos de hambruna, migración de refugiados y guerras, surgen las circunstancias idóneas para que se produzcan epidemias con miles de casos de LBRF. La LBRF se puede transmitir en campos de migrantes lejos de sus países natales.

Todas las demás especies identificadas de microorganismos de borreliosis son transportadas por garrapatas y en la mayor parte de los casos por las garrapatas blandas del género *Ornithodoros* **(fig. 180-1)**. En muchos de los continentes aparece la borreliosis por picadura de garrapata (TBRF, *tick-borne relapsing fever*), pero no se le identifica en entornos tropicales, de desierto bajo, ártico o alpinos, o en ellos es rara. En casi todas las especies, el reservorio de la infección son los mamíferos de tamaño pequeño o mediano, por lo común roedores, pero a veces cerdos y otros animales domésticos que viven en hábitat de seres humanos o en sus alrededores. Sin embargo, una especie, *Borrelia duttonii,* en países subsaharianos de África se conserva en gran medida por transmisión de garrapatas entre hospedadores humanos. En América del Norte, la TBRF se observa en la forma de casos aislados o pequeños grupos a través de la exposición transitoria de personas a edificios o cavernas infestadas en zonas menos pobladas en que los roedores reservorios tienen sus nidos. Las dos especies de *Borrelia* principales que están distribuidas en América del Norte son *Borrelia hermsii* (en la zona occidental montañosa) y *Borrelia turicatae* (en la región suboc-

CUADRO 180-1 Fiebre recurrente por *Borrelia* sp. por región geográfica, vectores y reservorio primario

ESPECIE	REGIONES	ARTRÓPODOS VECTORES	RESERVORIO PRIMARIO
B. crocidurae	África	*O. sonrai* (garrapatas blandas)	Mamíferos
B. duttonii	África	*O. moubata*	Seres humanos
B. hermsii	Norteamérica	*O. hermsii*	Mamíferos
B. hispanica	Europa, Norteamérica	*O. erraticus*	Mamíferos
B. mazzottii	Mexico, América Central	*O. talaje*	Mamíferos
B. miyamotoi	Eurasia, Norte de América	Especies de *Ixodes* (garrapatas duras)	Mamíferos
B. persica	Eurasia	*O. tholozani*	Mamíferos
B. recurrentis	África, global[a]	*Pediculus humanus corporis* (piojo del cuerpo)	Seres humanos
B. turicatae	América del Norte	*O. turicata*	Mamíferos
B. venezuelensis	América Central y del Sur	*O. rudis*	Mamíferos

[a] La transmisión se limita actualmente a Etiopía y países vecinos, pero la infección por *B. recurrentis* tuvo antes una distribución global y subsiste dicha posibilidad.

Biblioteca Médica Virtual

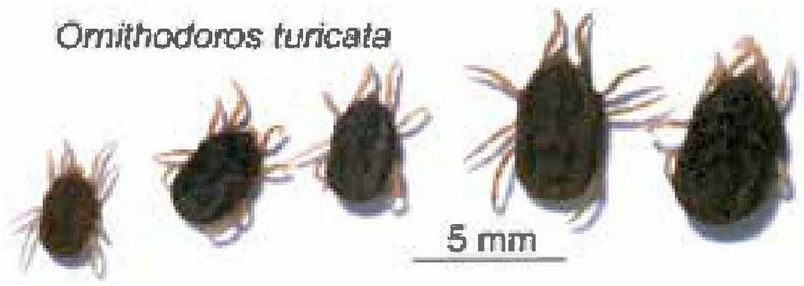


FIGURA 180-1 Garrapatas blandas ***Ornithodoros turicata*** en diferentes edades.

cidental y sur/central). Las garrapatas suaves vectoras se alimentan típicamente durante 30 min pero no más, por lo común sin que la víctima se percate mientras está dormida. La transmisión transovárica de una generación de garrapatas a la siguiente denota que el riesgo de infección puede persistir en zonas mucho después de que se han erradicado los mamíferos reservorios a los que se achaca el trastorno.

Borrelia miyamotoi, un patógeno recién identificado, pertenece a la clase de especies de fiebre recurrente, pero es transmitida a los seres humanos desde otros mamíferos por garrapatas duras (como *Ixodes scapularis* en la zona oriental de Estados Unidos), que también transmite la enfermedad de Lyme, babesiosis, anaplasmosis, ehrlichiosis y la encefalitis por arbovirus. De manera similar a *Borreliella* (*Borrelia burgdorferi* (cap. 181), *B. miyamotoi* se adquiere a través del contacto con garrapatas en regiones boscosas y cubiertas por arbustos durante las actividades recreativas, el trabajo o las actividades al aire libre cerca de casa. En personas que residen en zonas en que coexisten *B. miyamotoi* y *B. burgdorferi*, la prevalencia de anticuerpos contra la primera es cercana a un tercio de la de la segunda. A diferencia de lo que sucede con *B. burgdorferi*, la transmisión de *B. miyamotoi* al hospedador empieza poco después de que la garrapata comienza a alimentarse.

PATOGENIA E INMUNIDAD

A diferencia de las espiroquetas de LBRF, las transmitidas por la TBRF penetran en el cuerpo en la saliva de la garrapata desde que comienza a succionar. A partir del inóculo de unas cuantas espiroquetas, éstas proliferan en la sangre y su número se duplica cada 6 h hasta llegar a 10^6-10^7/mL o más. Las especies de *Borrelia* son patógenos extracelulares; su presencia en el interior de las células posiblemente representa la muerte de la bacteria después de la fagocitosis. La unión de las espiroquetas con los eritrocitos culmina en la agregación de estos últimos, su secuestro en el bazo y el hígado, y la aparición de hepatoesplenomegalia y anemia. Es probable que alguna hemopatía sea la consecuencia de la trombocitopenia, menor producción hepática de factores de coagulación, o bloqueo de vasos finos por cúmulos de espiroquetas, eritrocitos y plaquetas, o ambas situaciones. Algunas especies son neurotrópicas y a menudo penetran en el encéfalo, donde están amparadas relativamente de los mecanismos inmunitarios del hospedador. Las espiroquetas de la borreliosis cruzan la barrera maternofetal y dañan e inflaman la placenta, lo cual origina retraso del crecimiento intrauterino e infección congénita.

Las especies de *Borrelia* no tienen exotoxinas potentes ni una endotoxina de lipopolisacárido, pero poseen abundantes lipoproteínas cuyo reconocimiento y unión por parte de los receptores tipo Toll en las células del hospedador puede ocasionar cuadros proinflamatorios similares a las de una endotoxemia, con mayores concentraciones del factor α de la necrosis tumoral, e interleucinas 6 y 8.

Los anticuerpos IgM que son específicos de la lipoproteína de superficie que define el serotipo aparecen después de unos cuantos días de la infección y pronto alcanzan una concentración que origina lisis de las bacterias en la sangre, por su acción bactericida directa o por opsonización. La liberación de grandes cantidades de lipoproteínas y otros productos bacterianos en las bacterias en fase de muerte provoca una "crisis", durante la cual aumenta la temperatura, hay hipotensión y surgen otros signos de choque. Aparece un fenómeno similar en algunos pacientes poco después de comenzar la antibioticoterapia, y se caracteriza por el empeoramiento repentino del trastorno, situación llamada *reacción de Jarisch-Herxheimer*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La borreliosis se manifiesta en un principio por fiebre de inicio repentino. Los periodos febriles se caracterizan por alternar con lapsos afebriles intermedios de unos cuantos días; esta distribución se produce cuando menos dos veces. La temperatura del paciente es ≥39 °C y puede llegar a 43 °C. El primer episodio febril suele terminar en una crisis que dura de 15 a 30 min y comprende escalofríos, nuevo aumento de la temperatura, aceleración del pulso y aumento de presión arterial. Después de la fase de crisis surge diaforesis profusa, disminución de la temperatura e hipotensión, que por lo regular persiste varias horas. En la LBRF el primer episodio de fiebre no es remitente durante 3 a 6 días, y poco después aparece un solo episodio de menor intensidad. En TBRF, surgen múltiples periodos febriles que duran 1 a 3 días cada uno. En ambas formas, el intervalo entre las crisis febriles va de 4 a 14 días, a veces con síntomas de malestar general y fatiga.

Los síntomas que acompañan a las fiebres suelen ser inespecíficos. El primer episodio febril y los siguientes pueden acompañarse de cefalea, rigidez del cuello, artralgia, mialgia y náusea. La esplenomegalia y la hepatomegalia causan dolor abdominal. Durante la LBRF es frecuente que surja tos no productiva, y en combinación con la fiebre y las mialgias, dicha situación puede sugerir la presencia de influenza. Durante la TBRF a veces surge el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

En la exploración física la persona puede mostrar delirio o apatía. Puede haber piojos corporales en las ropas del paciente o signos de picaduras por insectos en el cuerpo. En regiones en que priva la infección por *B. miyamotoi*, en la piel se detecta incrustada una garrapata dura. Son frecuentes durante la LBRF epistaxis, petequias y equimosis, pero no en la TBRF. La esplenomegalia o el dolor del bazo a la palpación son frecuentes en ambas formas de borreliosis. La mayoría de los pacientes de LBRF y cerca del 10% de enfermos con TBRF muestra hepatomegalia discernible.

Los signos neurológicos de localización son más frecuentes en la TBRF que en la LBRF. En América del Norte, la infección por *B. turicatae* genera manifestaciones neurológicas con más frecuencia que la infección por *B. hermsii*. La meningoencefalitis origina a veces hemiplejia o afasia residuales. Surgen en ocasiones mielitis y radiculopatía. Las formas más frecuentes de neuritis craneal son parálisis de Bell unilateral o bilateral e hipoacusia por afectación de los pares craneales VII u VIII, y aparecen típicamente en el segundo o tercer episodio febril, pero no en el primero. Las deficiencias visuales por iridociclitis o panoftalmitis en uno o ambos lados pueden ser permanentes. En la LBRF, se piensa que las manifestaciones neurológicas, como alteraciones del estado psíquico o cuello rígido, son consecuencia de la inflamación sistémica, y no de la invasión directa del sistema nervioso.

La miocarditis al parecer es frecuente con las dos formas de borreliosis y causa algunas muertes. Muy a menudo, dicho signo se manifiesta por ritmos de galope en la auscultación del corazón, prolongación del intervalo QTc y cardiomegalia y edema pulmonar en la radiografía de tórax.

Los estudios de laboratorio muestran resultados inespecíficos. Es frecuente que haya anemia normocítica leve o moderada, pero no surgen hemólisis franca ni hemoglobinuria. El número de leucocitos suele estar en límites normales o hay moderada leucocitosis y la leucopenia aparece durante la crisis. El número de plaquetas disminuye a <50 000 células/μL. Aparecen a veces signos de hepatitis en los estudios de laboratorio y hay mayores concentraciones en suero de bilirrubina no conjugada y aminotransferasas; a veces hay prolongación moderada de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) está indicado en casos en que se sospeche borreliosis con signos de meningitis o meningoencefalitis. La presencia de pleocitosis a base de mononucleares e incremento moderado o leve de proteína justifica la antibioticoterapia intravenosa en casos de TBRF.

Las manifestaciones y la evolución de la infección por *B. miyamotoi* no se han definido por completo. El cuadro clínico más frecuente consta de fiebre sin síntomas respiratorios que comienza entre 1 y 2 semanas después de la mordedura de la garrapata y recurre una o dos veces en algunos casos. Se ha hospitalizado a pacientes con diagnóstico presuncional de septicemia indiferenciada. En el adulto con inmunodepresión se han corroborado meningoencefalitis con espiroquetas en LCR.

DIAGNÓSTICO

Se debe pensar en la posibilidad de fiebre recurrente en el paciente con el patrón febril característico y el antecedente de contacto reciente —por ejemplo, en las 1-2 semanas previas al inicio de la enfermedad— con piojos del cuerpo, garrapatas de cuerpo blando o especies de *Ixodes* o garrapatas de cuerpo duro en las regiones geográficas con transmisión documentada, actual o antigua. Ante la longevidad de las garrapatas y la transmisión transovárica del patógeno en ellas, es posible que se diagnostique algún caso de borreliosis años después del último caso notificado en la localidad.

El elemento básico para el diagnóstico por medio de estudios de laboratorio sigue siendo el mismo de hace 100 años: detección directa de las espiroquetas con el estudio microscópico de la sangre. El recuento diferencial manual de leucocitos por tinción de Wright o Giemsa suele revelar la presencia de espiroquetas en frotis finos si su concentración es ≥10^5/mL y se exploran algunos de los campos con inmersión en aceite **(fig. 180-2)**. El momento preferido para obtener una muestra de sangre se sitúa entre el

Biblioteca Médica Virtual

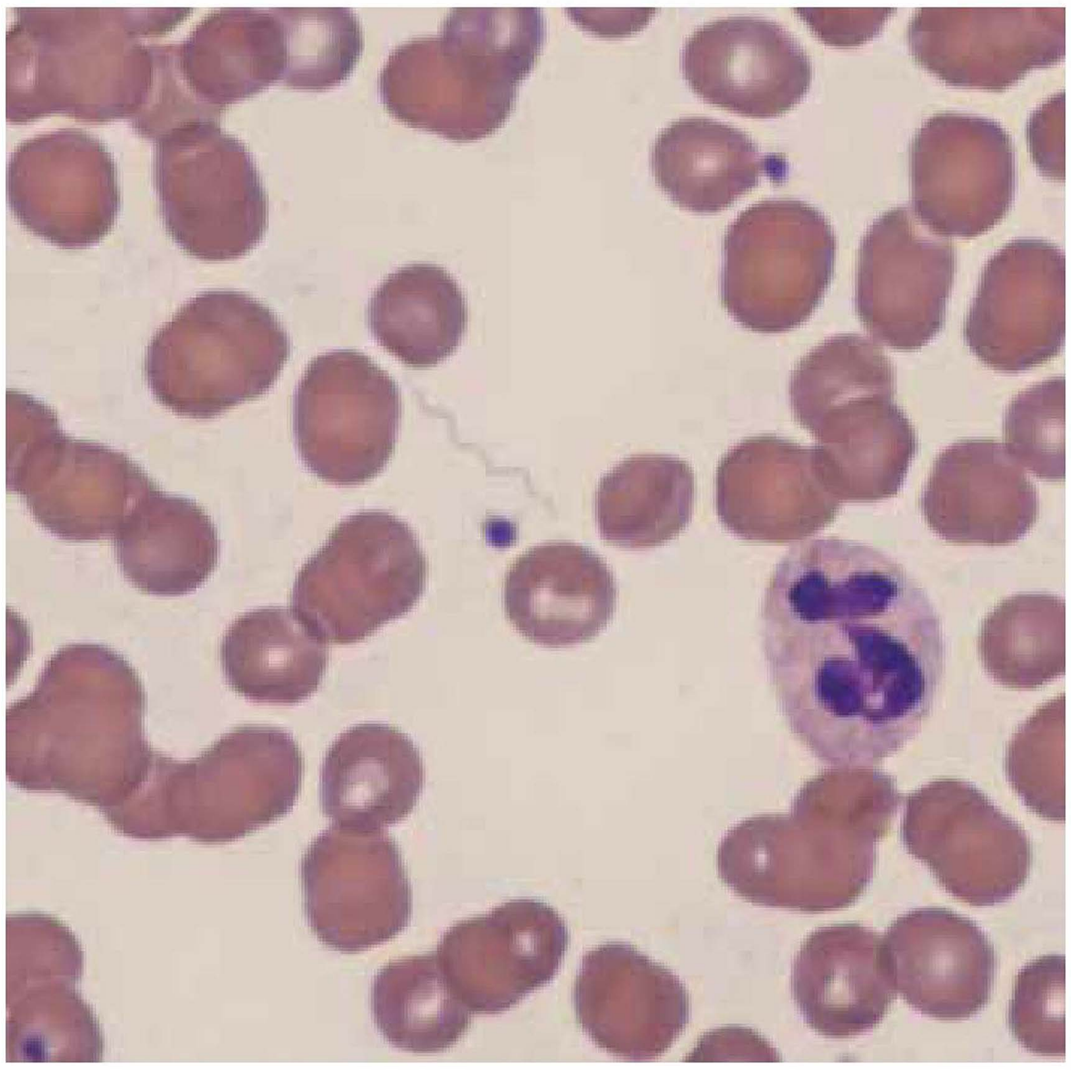


FIGURA 180-2 Microfotografía de espiroquetas de borreliosis por picadura de garrapatas (*Borrelia turicatae*), en un frotis fino de sangre con tinción de Wright-Giemsa. Se incluyen en la figura polimorfonucleares y dos plaquetas.

comienzo de la fiebre y su punto máximo. Pueden revelarse menores concentraciones de espiroquetas en un frotis de gota gruesa de sangre teñida directamente con naranja de acridina y después explorada con microscopio por fluorescencia o tratada con ácido acético al 0.5% antes de utilizar la tinción de Giemsa o Wright. Un método que puede usarse en vez del frotis fijo de sangre es el frotis húmedo de sangre con anticoagulante mezclado con solución salina y examinado por medio del microscopio con contraste de fase o campo oscuro en busca de espiroquetas móviles.

Se utilizan con frecuencia cada vez mayor para revisar un extracto de sangre o LCR, la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polimerase chain reaction*) y técnicas similares con amplificación de DNA. El uso de PCR puede indicar la presencia de espiroquetas entre uno y otro episodios febriles porque ya hay variantes de escape en la población cuando se neutraliza la primera oleada de bacterias.

El cultivo de sangre o de LCR en el caldo de Barbour-Stoenner-Kelly es una opción para aislar especies de *Borrelia*. Sin embargo, son pocos los laboratorios que realizan tal técnica. Otra opción para las bacterias de *Borrelia* transmitidas por garrapatas, pero no para *B. recurrentis*, es inocular sangre o LCR en ratones con inmunodeficiencia examinando la sangre del animal unos cuantos días después.

Son pocas las opciones para la confirmación serológica de la infección. Casi todas las pruebas que se consiguen en el comercio o de laboratorios especializados se basan en microorganismos completos de una sola especie de *Borrelia*. Dichos procedimientos posiblemente no detecten las principales variantes antigénicas a las cuales el paciente reacciona principalmente o pueden generar resultados positivos falsos a causa de anticuerpos contra antígenos en reacciones cruzadas, provenientes de bacterias similares, incluida *B. burgdorferi*. El análisis más prometedor se basa en GlpQ, proteína antigénica que poseen todas las especies de *Borrelia* que causan fiebre recurrente (incluida *B. miyamotoi*) mas no de cualquier especie que causa enfermedad de Lyme.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dependiendo de los antecedentes del paciente en cuanto a exposición residencial, laboral, durante viajes y recreativa, el diagnóstico diferencial de la fiebre recurrente comprende una o más de las siguientes infecciones que se caracterizan por periodicidad en el patrón de la fiebre o por un solo periodo prolongado de fiebre con síntomas generales inespecíficos: fiebre por garrapatas de Colorado (que, junto con el dengue, muchas veces se acompaña de fiebre con evolución en "silla de montar"); rickettsiosis exantemática, ehrlichiosis, anaplasmosis y otras rickettsiosis; infección por arbovirus transmitido por garrapatas; fiebre por mordedura de rata, y babesiosis en Norteamérica, Europa, Rusia y el noreste de Asia. En diversas zonas del continente americano, de Asia y en gran parte de África, hay que considerar la posibilidad de que intervengan paludismo, fiebre tifoidea, tifus y otras rickettsiosis, dengue, brucelosis y leptospirosis. La borreliosis puede complicarse por paludismo, tifus, fiebre tifoidea o enfermedad de Lyme.

TRATAMIENTO

Borreliosis

Las penicilinas y las tetraciclinas han sido los antibióticos más indicados contra la borreliosis desde hace varias décadas. En segundo lugar está la eritromicina, desde hace mucho tiempo. No hay datos de que haya surgido resistencia adquirida contra tales antibióticos. Las especies de *Borrelia* también son susceptibles a muchas de las cefalosporinas y al cloranfenicol, pero se ha acumulado menor experiencia clínica con tales fármacos. Las borrelias son relativamente resistentes a la rifampicina, las sulfonamidas, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos. En término de horas de haber aplicado la primera dosis de un antibiótico eficaz no se detectan ya en la sangre las espiroquetas.

Basta una sola dosis de antibiótico para tratar la LBRF **(fig. 180-3)**. La tasa de recurrencia después de tratamiento con antibiótico es ≤5%. En el caso de adultos es eficaz una sola dosis de tetraciclina oral (500 mg), doxiciclina oral (200 mg) o penicilina G procaínica intramuscular (400 000 a 800 000 unidades). Las dosis correspondientes para niños son tetraciclina oral, 12.5 mg/kg de peso, doxiciclina oral 5 mg/kg de peso y por vía intramuscular penicilina G procaínica, 200 000 a 400 000 unidades. Si un paciente adulto muestra estupor o náusea, la dosis IV es de 250 a 500 mg. La tetraciclina está contraindicada en embarazadas y mujeres en lactación y en niños <9 años de edad; para personas en estos grupos que son alérgicas a la penicilina, una alternativa es la eritromicina oral (500 mg en el caso de adultos y 12.5 mg/kg en los niños). Las tetraciclinas apenas si son mejores que la penicilina G en cuanto al lapso que media entre la desaparición de la fiebre y la tasa de recurrencia.

Los señalamientos aislados acumulados del tratamiento de TBRF indican una tasa de recurrencia ≥20% después de una sola dosis de fármacos; esta tasa alta de recurrencia posiblemente se debe a la mayor propensión de las especies transmitidas por garrapatas y no de *B. recurrentis* para invadir el SNC, a partir del cual invaden de nuevo la corriente sanguínea después que disminuyen las concentraciones del antibiótico. Por eso, se recomiendan múltiples dosis de ese fármaco. El tratamiento preferido en adultos es un ciclo de 10 días de tetraciclina (500 mg o 12.5 mg/kg, VO c/6 h), o doxiciclina (100 mg dos veces al día). Si están contraindicadas las tetraciclinas, la alternativa sería eritromicina (500 mg o 12.5 mg/kg, VO c/6 h) durante 10 días. Si se admi-

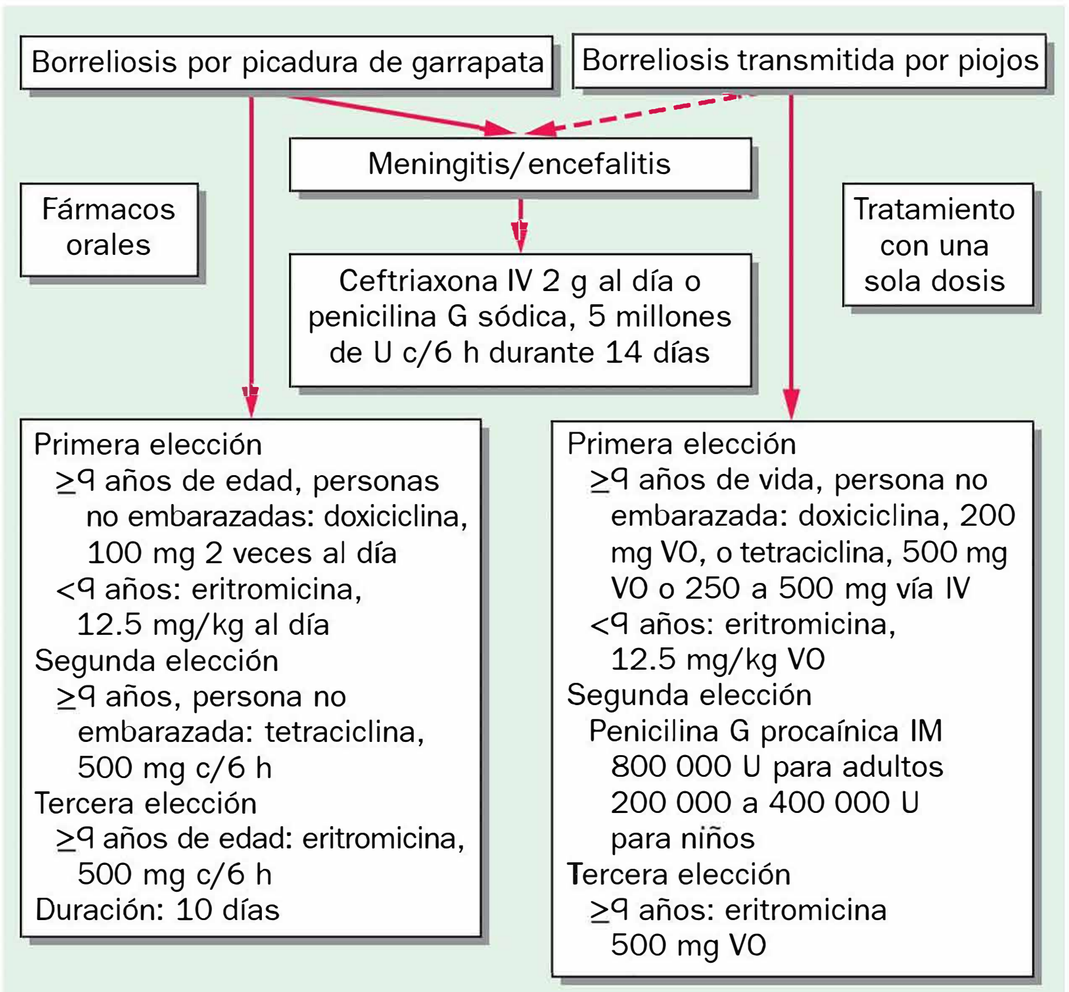


FIGURA 180-3 Algoritmo para tratar la borreliosis. Si no se sabe si la persona tiene borreliosis por picadura de garrapata o por piojos, habrá que tratarla como si fuera de garrapata. La *línea punteada* indica que es poco común la invasión del sistema nervioso central en la borreliosis transmitida por piojos.

Biblioteca Médica Virtual

nistra un antibiótico β lactámico se le aplicará por vía IV y no por VO, en particular si se confirma o sospecha la afectación del SNC. Para los adultos, el régimen consta de penicilina G (5 millones de unidades IV cada 6 h) o ceftriaxona (2 g IV diarios) durante 10 a 14 días. Cuando los recursos son limitados y no existe sospecha de daño del SNC, se utiliza alguna penicilina VO dividida en varias dosis (p. ej., penicilina V potásica o penicilina VK a razón de 500 mg o 12.5 mg/kg cada 8 h) por 10 días.

Es escasa la experiencia con el tratamiento de infecciones por *B. miyamotoi*, porque quizá dicho microorganismo posee las mismas susceptibilidades a antibióticos que otras especies de *Borrelia*. Mientras se conoce mejor la eficacia del tratamiento, para determinar las medidas contra la infección por *B. miyamotoi* se pueden seguir las guías para la enfermedad de Lyme (incluida la administración parenteral contra la afectación del SNC) porque puede ser difícil descartar una infección intercurrente.

La reacción de Jarish-Herxheimer durante el tratamiento de la fiebre recurrente puede ser grave e incluso culminar en la muerte, si no se siguen precauciones para la vigilancia minuciosa ni se ofrece apoyo cardiovascular y volumétrico según se necesite. La sensación de frío, la fiebre y la hipotensión aparecen 2 a 3 h después de haber comenzado el tratamiento con antibióticos. La incidencia de esta reacción se acerca al 80% en la LBRF y 50% en la TBRF. La penicilina y la tetraciclina desencadenan reacción de Jarish-Herxheimer.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad sin tratamiento para LBRF y TBRF es de 10-70% y 4-10%, respectivamente, y depende en gran parte de otros problemas concomitantes como desnutrición, deshidratación o paludismo. Es más frecuente que la persona fallezca de borreliosis no tratada durante el primer episodio de fiebre. Con la antibioticoterapia expedita, la tasa de mortalidad es de 2-5% en el caso de LBRF y <2% en el de TBRF. Los signos que denotan un mal pronóstico incluyen coexistencia de paludismo, tifus o tifoidea; embarazo; estupor o coma en la hospitalización; hemorragia difusa, función hepática deficiente, miocarditis y bronconeumonía. La tasa de mortalidad por reacción de Jarish-Herxheimer en casos de LBRF, si no se realiza vigilancia adecuada ni medidas de reanimación, es cercana a 5%. Algunos pacientes han sobrevivido la crisis o la reacción sólo para fallecer en forma repentina después ese mismo día o el día siguiente. La borreliosis durante el embarazo a menudo culmina en aborto o muerte fetal, pero no se han señalado malformaciones congénitas. Si bien las espiroquetas en ocasiones persisten en el SNC u otro sitio secuestradas una vez que se resuelve la bacteriemia, la discapacidad crónica por infección persistente no ha sido atribuida a fiebre recurrente, incluida infección por *B. miyamotoi.* Al parecer, en personas que residen en áreas endémicas surge inmunidad parcial contra la reinfección.

PREVENCIÓN

No se cuenta con ninguna vacuna contra LBRF ni TBRF. La estrategia fundamental para la prevención es disminuir la exposición a piojos y garrapatas. La LBRF puede ser evitada si se mejora la higiene personal, se disminuye el hacinamiento, si hay un mayor acceso a instalaciones de lavado y baños y se usan determinados plaguicidas. Las ropas infestadas constituyen un factor importante para perpetuar a los piojos del cuerpo. El riesgo de TBRF disminuye con la construcción de casas con suelos de concreto o planchas selladas y sin techos de palma o paredes de barro. Las cabañas de troncos conllevan un riesgo particular en América del Norte cuando los roedores fabrican su nido en el techo o debajo de la casa o el porche. Los edificios infestados por garrapatas *Ornithodoros* se tratan con pesticidas y luego se protegen contra roedores. Las personas que residen en un entorno de alto riesgo no deben dormir en el suelo, y hay que alejar los lechos de la pared. Con una exposición a TBRF, el tratamiento después de ella con doxiciclina (200 mg en el día uno, seguido de 100 mg/día durante 4 días) fue eficaz para evitar la infección, en un estudio con grupo testigo.

LECTURAS ADICIONALES

Barbour AG: Relapsing fever, in *Tick-Borne Diseases of Humans*, JL Goodman *et al.* (eds). Washington, DC, ASM Press, 2005, p 268.

Cadavid D, Barbour AG: Neuroborreliosis during relapsing fever: Review of the clinical manifestations, pathology, and treatment of infections in humans and experimental animals. Clin Infect Dis 26:151, 1998.

Colin de Verdiere N *et al.*: Tickborne relapsing fever caused by *Borrelia persica*, Uzbekistan and Tajikistan. Emerg Infect Dis 17:1325, 2011.

Dworkin MS *et al.*: Tick-borne relapsing fever in North America. Med Clin North Am 86:417, 2002.

Guerrier G, Doherty T: Comparison of antibiotic regimens for treating louse-borne relapsing fever: A meta-analysis. Trans R Soc Trop Med Hyg 105:483, 2011.

Krause PJ *et al.*: *Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans. Clin Microbiol Infect 21:631, 2015.

Lucchini A *et al.*: Louseborne relapsing fever among East African refugees, Italy, 2015. Emerg Infect Dis 22:298, 2016.

Moran-Gilad J *et al.*: Postexposure prophylaxis of tick-borne relapsing fever: Lessons learned from recent outbreaks in Israel. Vector Borne Zoonotic Dis 13:791, 2013.

Nordstrand A *et al.*: Tickborne relapsing fever diagnosis obscured by malaria, Togo. Emerg Infect Dis 3:117, 2007.

Southern P, Sanford J: Relapsing fever: A clinical and microbiological review. Medicine (Baltimore) 48:129, 1969.

181 Borreliosis de Lyme

Allen C. Steere

DEFINICIÓN

La borreliosis de Lyme es causada por una espiroqueta, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmitida por las garrapatas del complejo *Ixodes ricinus*. La infección suele comenzar con un eritema migratorio (EM, *erythema migrans*; etapa 1, infección circunscrita) una lesión cutánea en expansión característica. Tras varios días o semanas, la espiroqueta puede diseminarse por vía hematógena a muchos lugares (estadio 2, infección diseminada). Las posibles manifestaciones de la infección diseminada comprenden lesiones cutáneas anulares, meningitis, neuritis craneal o periférica, carditis, bloqueo del nódulo auriculoventricular o dolor musculoesquelético migratorio. Meses o años después, casi siempre posteriores a periodos de infección latente, puede aparecer una artritis intermitente o crónica, encefalopatía o polineuropatía crónica o acrodermatitis (estadio 3, infección persistente). La mayoría de los enfermos presenta los síntomas iniciales de la enfermedad durante el verano, pero la infección no produce síntomas hasta que alcanza el estadio 2 o 3.

La enfermedad de Lyme se reconoció como una entidad patológica independiente en 1976, después de observar a un grupo de niños de la población de Lyme, Connecticut, que en ese momento se creía tenían artritis reumatoide juvenil. Pronto se observó que era una enfermedad generalizada que afectaba sobre todo la piel, el sistema nervioso, el corazón y las articulaciones. Estudios epidemiológicos en sujetos con EM han atribuido a algunas garrapatas del género *Ixodes* la función de vectores de la enfermedad. Al inicio del siglo XX se describió el EM en Europa; se atribuyó a las mordeduras de las garrapatas *I. ricinus*. En 1982, una espiroqueta desconocida, la ahora llamada *Borrelia burgdorferi*, se aisló de garrapatas *Ixodes scapularis* y después en seres humanos con enfermedad de Lyme. El padecimiento ahora se denomina enfermedad o borreliosis de Lyme.

ETIOLOGÍA



Borrelia burgdorferi, el microorganismo causal de la enfermedad de Lyme, es una bacteria microaerófila específica. Su genoma es muy pequeño (alrededor de 1.5 Mb) y está conformado por un cromosoma lineal muy peculiar de 950 kb, a la vez que por 17 a 21 plásmidos lineales y circulares. El aspecto más notable del genoma de *B. burgdorferi* es que incluye secuencias con más de 100 lipoproteínas identificadas o previstas, lo cual constituye un número mayor que en cualquier otro microorganismo. La espiroqueta tiene pocas proteínas con actividad biosintética y depende de su hospedador para satisfacer gran parte de sus necesidades nutricionales. No posee secuencias de toxinas reconocibles.



Hoy en día, se conoce en conjunto como *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* en sentido general) a unas 20 especies de *Borrelia* muy relacionadas entre sí. La borreliosis de Lyme, infección de seres humanos, es originada de manera predominante por tres genoespecies patógenas: *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi* en sentido estricto, que se le llamará a partir de este momento, *B. burgdorferi*), *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii. B. burgdorferi* es la única causa de la infección en Estados Unidos; las tres genoespecies se identifican en Europa y las últimas dos en Asia.

Las cepas de *B. burgdorferi* se subdividen según diversos esquemas de tipificación: uno basado en las variaciones de secuencia de la proteína

Biblioteca Médica Virtual

de la superficie externa C (OspC), otro en las diferencias en la región espaciadora intergénica entre el 16S-23S rRNA (RST o IGS) y una tercera llamada *tipificación de secuencias multilocus*. Con estos sistemas de tipificación, resulta evidente que las cepas de *B. burgdorferi* difieren en cuanto a patogenicidad. Al parecer las cepas de tipo OspC tipo A (RST1) son particularmente virulentas e intervinieron en la aparición de la forma epidémica de la enfermedad de Lyme en la zona noreste de Estados Unidos a finales del siglo XX.

EPIDEMIOLOGÍA



Las 20 genoespecies conocidas de *B. burgdorferi sensu lato* viven en la naturaleza en ciclos enzoóticos, observados en 14 especies de garrapatas que son parte del complejo *I. ricinus*. *Ixodes scapularis* **(fig. 452-1)** es el principal vector en la región nororiental de Estados Unidos, de Maine a Georgia, y en los estados del Medio Oeste, como Wisconsin, Minnesota y Michigan. *I. pacificus* es el vector en los estados occidentales, como California y Oregón. La enfermedad se transmite en toda Europa (desde Gran Bretaña hasta la península escandinava y los países de la porción europea de Rusia) donde *I. ricinus* es el vector; en la región asiática de Rusia, China y Japón, el vector es *I. persulcatus*. Estas garrapatas también transmiten otros microorganismos. En Estados Unidos, *I. scapularis* también transmite *Babesia microti*; *Anaplasma phagocytophilum;* especies Wisconsin de *Erlichia; Borrelia miyamotoi* y, en raras ocasiones, el virus de la encefalitis de Powassan (virus de la garrapata de venado) (véase "Diagnóstico diferencial", más adelante). En Europa y Asia, *I. ricinus* e *I. persulcatus* transmiten la encefalitis por garrapatas.

Las garrapatas del complejo *I. ricinus* pasan por las fases de larva, ninfa y adulta; en cada una de ellas necesitan sangre para alimentarse. El riesgo de infección en una zona particular depende del número de garrapatas en el entorno, así como de sus hábitos de alimentación y de los animales que las hospedan, que han evolucionado de manera diferente en cada región. El ratón de patas blancas y algunos otros roedores son los hospedadores preferidos de las larvas inmaduras y las ninfas de las garrapatas *I. scapularis* en el noreste de Estados Unidos. Es fundamental que la garrapata se alimente del mismo hospedador en estos dos estadios inmaduros, porque el ciclo vital de la espiroqueta depende de la transmisión horizontal: al comienzo del verano pasa de las ninfas infectadas a los ratones y al final del mismo de los ratones infectados a las larvas, que luego mudan y se transforman en ninfas infectadas que reinician el ciclo al año siguiente. La diminuta ninfa de la garrapata es la principal fuente de transmisión de la enfermedad en el ser humano durante los primeros meses del verano. El venado cola blanca, que no participa en el ciclo de vida de la espiroqueta, es el hospedador favorito de la fase adulta de *I. scapularis* y al parecer resulta determinante para la supervivencia de la garrapata.

En la actualidad, la enfermedad de Lyme constituye la infección más frecuente en Estados Unidos y Europa propagada por un vector. Desde que los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) comenzaron la vigilancia en 1982, el número de casos en Estados Unidos se incrementó de manera notable. En la actualidad, se notifican >30 000 casos nuevos cada verano, pero es probable que el número real se acerque a más de 300 000 anuales. En Europa, la frecuencia notificada de la enfermedad es más alta en la zona central del continente y en la península escandinava.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Borrelia burgdorferi, para conservar su ciclo enzoótico complejo, debe adaptarse a dos entornos muy diferentes: la garrapata y el mamífero hospedador. La espiroqueta expresa la proteína A de superficie externa (OspA, *outer-surface protein A*) en el intestino medio de la garrapata, en tanto que la OspC presenta regulación positiva al tiempo que el microorganismo se desplaza hacia la glándula salival del artrópodo. En ese sitio, la OspC se une a una proteína de la glándula salival del insecto (Salp15), indispensable para infectar al mamífero hospedador. La garrapata suele permanecer adherida durante 24 h, como mínimo, para que sea posible la transmisión de *B. burgdorferi*.

Después de ser inyectada en la piel del ser humano, la espiroqueta modera la OspC y aumenta la lipoproteína VlsE. Esta proteína experimenta variaciones antigénicas extensas, que son necesarias para que la espiroqueta sobreviva. Después de varios días o semanas, *B. burgdorferi* emigra hacia la parte externa de la piel y produce EM; a veces, se disemina por vía hematógena o en los ganglios linfáticos hacia otros órganos. Los únicos factores conocidos de virulencia de este microorganismo son las proteínas de superficie, que permiten a la espiroqueta unirse a proteínas, integrinas, glucosaminoglucanos o glucoproteínas del mamífero. Por ejemplo, la propagación por la piel y otras matrices hísticas se facilita por la unión de plasminógeno humano y sus activadores a la superficie de la espiroqueta. Algunas especies de *Borrelia* se ligan a proteínas de superficie que adquieren regulador de complemento (FHL-1/reconectina o factor H), que ayudan a proteger a la espiroqueta de la lisis mediada por el complemento. La diseminación del microorganismo por la sangre se facilita al unirse al receptor de fibrinógeno sobre plaquetas activadas ($\alpha_{IIb}\beta_3$) y al receptor de la vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) en las células del endotelio. Como su nombre lo indica, las proteínas A y B de unión a la decorina de la espiroqueta se unen a esa sustancia, un glucosaminoglucano ubicado en las fibrillas de colágena; esta unión quizás explique por qué el microorganismo suele estar alineado con estas fibrillas en la matriz extracelular en el corazón, el sistema nervioso o las articulaciones.

Para controlar y erradicar a *B. burgdorferi*, el hospedador activa sus respuestas inmunitarias innata y adaptativa, con lo cual la espiroqueta es destruida por macrófagos y por mediación de anticuerpos. Como parte de la respuesta inmunitaria innata, el complemento puede causar lisis de la espiroqueta en la piel. Las células en los sitios lesionados liberan citocinas proinflamatorias potentes, como interleucina 6, factor α de necrosis tumoral, interleucina 1β e interferón γ. Los pacientes que son homocigotos para un polimorfismo de receptor 1 tipo Toll (1805GG), principalmente cuando la infección es causada por cepas RST1 altamente inflamatorias de *B. burgdorferi,* tienen una concentración excesiva de citocinas proinflamatorias. La finalidad de esta respuesta inmunitaria adaptativa al parecer es la producción de anticuerpos específicos que opsonizan a la espiroqueta (un paso necesario para su destrucción óptima). Los estudios realizados con matrices proteínicas que expresaban cerca de 1 200 proteínas de *B. burgdorferi* detectaron respuestas mediadas por anticuerpos contra un total de 120 proteínas de la espiroqueta (en particular, las lipoproteínas de la parte externa de la superficie) en una población de pacientes con artritis de Lyme. La exploración histológica de todos los tejidos afectados revela infiltración por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, con algún grado de daño vascular (incluida vasculitis leve u oclusión con hipervascularidad). Estos datos sugieren que la espiroqueta quizás estuvo presente en el interior de los vasos sanguíneos o en torno a ellos.

En la infección enzoótica, las espiroquetas *B. burgdorferi* deben sobrevivir esta agresión inmunitaria sólo durante los meses del verano y antes de regresar a las larvas de garrapata para reiniciar el ciclo al año siguiente. Por el contrario, la infección del ser humano constituye un evento terminal para la espiroqueta. En el transcurso de meses o años, los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos (incluso sin tratamiento antibiótico) controlan en gran medida la infección diseminada y los síntomas sistémicos desaparecen. A pesar de esto, si no se administra un tratamiento antibiótico, las espiroquetas podrían sobrevivir en nichos circunscritos durante varios años más. Por ejemplo, en Estados Unidos la infección por *B. burgdorferi* puede provocar artritis persistente o, en casos aislados, encefalopatía leve o polineuropatía. Por eso, al parecer los mecanismos inmunitarios a la larga logran erradicar casi por completo *B. burgdorferi* de ciertos nichos, como articulaciones o sistema nervioso; los síntomas desaparecen en la mayoría de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección temprana: fase 1 (infección localizada) Ante la pequeñez de las ninfas de las garrapatas ixódidas, muchos enfermos no recuerdan las mordeduras previas. Después de un periodo de incubación de 3 a 32 días, suele observarse el eritema migratorio en el sitio de mordedura de la garrapata, que suele aparecer como una mácula o pápula roja que se extiende poco a poco hasta formar una lesión anular grande **(fig. 181-1)**. Al tiempo que el diámetro de la lesión aumenta, suele generar un borde externo rojo vivo con palidez central parcial. A veces, el centro de las lesiones se vuelve intensamente eritematoso e indurado, vesiculoso o necrótico. Otras veces, la lesión expansiva conserva un color rojo intenso uniforme; se observan varios anillos rojos por dentro del más externo o la zona central se vuelve azulada antes de que desaparezca la lesión. Aunque el EM puede aparecer en cualquier lugar, se ubica con más frecuencia en muslos, ingles y axilas. La lesión se palpa caliente, pero suele ser indolora. Hasta 20% de los pacientes carece de esta manifestación cutánea característica.

Infección temprana: fase 2 (infección diseminada) En Estados Unidos, *B. burgdorferi* suele propagarse por vía hematógena a diversos sitios, en el transcurso de días o semanas de haber comenzado el EM. En estos casos, los individuos presentan con frecuencia lesiones cutáneas anulares secundarias que tienen un aspecto similar al de la lesión inicial. La afectación cutánea a menudo se acompaña de cefalalgia intensa, rigidez leve del cuello, fiebre, escalofríos, dolor musculoesquelético migratorio, artralgias, profundo malestar general y fatiga. Manifestaciones menos frecuentes son linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, hepatitis, dolor

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 181-1 Lesión clásica del eritema migratorio (9 cm de diámetro) cerca de la axila derecha. En el centro, la lesión tiene aclaramiento parcial, un borde externo rojo vivo y centro en diana. *(Con autorización y por cortesía de Vijay K. Sikand, MD.)*

faríngeo, tos seca, conjuntivitis, iritis o edema testicular. Excepto la fatiga y el letargo, que suelen ser constantes, los signos y los síntomas tempranos de la enfermedad de Lyme son intermitentes y cambiantes. Estos síntomas suelen mejorar o desaparecer en varias semanas, incluso en pacientes no tratados. En cerca del 15% de los casos, la infección se manifiesta por estos síntomas sistémicos inespecíficos.

En la enfermedad de Lyme, los síntomas que sugieren irritación meníngea pueden aparecer en una fase incipiente cuando hay EM, pero no suelen acompañarse de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) ni de déficit neurológico objetivo. Varias semanas o meses después, cerca del 15% de los enfermos presenta alteraciones neurológicas importantes, como meningitis, signos leves de encefalitis, neuritis de los pares craneales (como parálisis facial bilateral), radiculoneuropatía sensitiva o motora, neuropatía periférica, mononeuritis múltiple, ataxia cerebelosa o mielitis, de manera aislada o en diversas combinaciones. En los niños quizá se observe afectación del nervio óptico por la inflamación o la hipertensión intracraneal, lo cual culmina a veces en ceguera. En Estados Unidos el cuadro clínico habitual consiste en síntomas fluctuantes de meningitis acompañados de parálisis facial y radiculoneuropatía periférica. En el LCR, suele haber pleocitosis linfocitaria (cerca de 100 células/μL), que con frecuencia coincide con aumento de proteínas y glucosa normal o con reducción leve. En Europa y Asia, el primer signo neurológico es de forma característica el dolor radicular, al que sigue la aparición de pleocitosis en el LCR (denominado meningopolineuritis o *síndrome de Bannwarth*), aunque no suele haber signos meníngeos o encefalíticos. Esas anomalías neurológicas tempranas suelen desaparecer por completo en meses, pero en casos raros se presenta después alguna neuropatía crónica.

Unas semanas después del comienzo de la enfermedad, cerca del 8% de los enfermos desarrolla un trastorno cardiaco. La alteración más frecuente consiste en distintos grados de bloqueo auriculoventricular (de primer grado, de Wenckebach o bloqueo cardiaco completo). Algunos enfermos tienen una afectación cardiaca más difusa, con cambios electrocardiográficos de miopericarditis aguda, trastornos de la función del ventrículo izquierdo en la gammagrafía isotópica o, rara vez, cardiomegalia o pancarditis mortal. El deterioro cardiaco persiste por unas cuantas semanas en la mayoría de los casos, pero en los pacientes sin tratamiento muchas veces recurre. En Europa, se han observado casos de miocardiopatía crónica causada por *B. burgdorferi.*

En esta fase es frecuente el dolor musculoesquelético. Lo típico es el carácter migratorio del dolor en articulaciones, tendones, bolsas serosas, músculos o huesos, por lo general sin edema articular, que dura horas o días en una o dos ubicaciones al mismo tiempo.

Infección tardía: fase 3 (infección persistente) En Estados Unidos, meses después del comienzo de la infección, cerca del 60% de los pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico presenta una artritis notable. Los síntomas típicos los constituyen episodios intermitentes de artritis oligoarticular de grandes articulaciones (en particular las rodillas) que duran semanas o meses en una misma articulación. También pueden afectarse unas pocas articulaciones pequeñas o sitios periarticulares, en especial durante los primeros episodios. El número de enfermos con crisis recurrentes disminuye cada año. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de personas, la afectación de las grandes articulaciones, casi siempre una o ambas rodillas, se torna crónica y puede producir erosiones del cartílago y del hueso.

El recuento de leucocitos en el líquido articular varía entre 500 y 110 000/μL (en promedio, 25 000/μL); la mayor parte son leucocitos polimorfonucleares. Las pruebas del factor reumatoide o los anticuerpos antinucleares suelen ser negativas. La biopsia sinovial muestra depósitos de fibrina, hipertrofia de vellosidades, proliferación vascular, lesiones microangiopáticas y una densa infiltración por linfocitos y células plasmáticas.

Si bien la mayoría de los pacientes con artritis de Lyme responde bastante bien a los antibióticos, un porcentaje pequeño en el noreste de Estados Unidos padece artritis persistente (*resistente a antibióticos*) durante varios meses o incluso años después de haber recibido antibióticos por VO e IV durante 2 o 3 meses. Casi todas estas personas al principio fueron infectados por cepas RST1 de *B. burgdorferi*, pero no se cree que esta complicación sea resultado de una infección persistente. Los resultados de los cultivos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para *B. burgdorferi* en tejido sinovial obtenido después de administrar antibióticos han sido negativos. Lo más probable es que la autoinmunidad inducida por la infección o los antígenos retenidos de la espiroqueta repercutan en este resultado. La artritis resistente a antibióticos se acompaña de una frecuencia más alta de ciertas moléculas de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (sobre todo HLA-DRBI*0401 o *0101); el polimorfismo 1805GG del receptor 1 tipo Toll, que provoca una concentración excesiva de citocinas y quimiocinas en las articulaciones dañadas; y menor frecuencia de linfocitos reguladores T FoxP3+ en el líquido sinovial, relacionado con una artritis posterapéutica más prolongada. Se han identificado cuatro autoantígenos; éstos son estructuras en que se manifiestan las respuestas de los linfocitos T y B en pacientes con la enfermedad de Lyme, sobre todo los que tienen artritis resistente a antibióticos: factor de crecimiento de células endoteliales, metaloproteinasa-10 de matriz, apolipoproteína B-100 y anexina A2. Sin embargo, es posible que múltiples autoantígenos de la espiroqueta u otros que todavía se desconocen repercutan en la artritis resistente a los antibióticos.

La afectación neurológica crónica, aunque menos frecuente, también puede manifestarse meses o años después de iniciada la infección, a veces después de largos periodos de infección latente. La forma más habitual de alteración crónica del sistema nervioso central (SNC) es la encefalopatía leve que afecta la memoria, el estado de ánimo o el sueño, en tanto la variante más común de neuropatía periférica es la polineuropatía axónica manifestada por parestesias distales o dolor radicular. Con frecuencia los pacientes con encefalopatía tienen datos de disfunción de la memoria en las pruebas neuropsicológicas y resultados anormales en los análisis del LCR. El estudio electromiográfico por lo general muestra alteraciones extensas de los segmentos nerviosos proximales y distales en los casos de polineuropatía. La encefalomielitis o leucoencefalitis, una rara manifestación de la borreliosis de Lyme vinculada en especial con la infección por *B. garinii* en Europa, es un trastorno neurológico grave que puede ocasionar paraparesia espástica, disfunción vesical por lesión de la motoneurona superior y, raras veces, lesiones en la sustancia blanca periventricular.

La *acrodermatitis crónica atrófica*, que es la manifestación cutánea tardía de la enfermedad, se relaciona sobre todo con la infección por *B. afzelii* en Europa y Asia. Se observa con frecuencia especial en mujeres ancianas. Las lesiones cutáneas, por lo general localizadas en la superficie acral de la extremidad superior o la inferior, comienzan de manera inconstante con un cambio de coloración (rojizo-violáceo); se tornan escleróticas o atróficas con el paso de los años.

Las características básicas de la borreliosis de Lyme son semejantes en todo el mundo, pero se han detectado variaciones regionales, que predominan entre la enfermedad que aparece en Estados Unidos, causada de manera exclusiva por *B. burgdorferi* y la variante de Europa, que se debe en especial a *B. afzelii* y *B. garinii*. Con cada una de las especies de *Borrelia,* la infección suele comenzar con el EM. No obstante, las cepas de *B. burgdorferi* suelen diseminarse con amplitud en el este de Estados Unidos; son una especie con potencial singular para la inducción de artritis y puede inducir enfermedad resistente a antibióticos. De modo típico, *B. garinii* muestra una diseminación menos amplia, pero manifiesta gran neurotropismo y puede originar encefalomielitis por *Borrelia.* Muchas veces, *B. afzelii* sólo infecta la piel, pero puede persistir en la misma y provocar diferentes dermatoborreliosis, incluida la acrodermatitis crónica atrófica.

Síndrome posterior a la enfermedad de Lyme (enfermedad de Lyme crónica) A pesar de la resolución de las manifestaciones objetivas de la infección con la antibioticoterapia, cerca del 10% de los pacientes (aunque los porcentajes publicados varían mucho) se queja de dolor subjetivo, manifestaciones neurocognitivas o fatiga. Estos síntomas suelen

Biblioteca Médica Virtual

mejorar y desaparecer en el transcurso de varios meses, pero en ocasiones duran años. En el extremo del espectro, los síntomas se asemejan o son idénticos al síndrome de fatiga crónica **(cap. 442)** y la fibromialgia **(cap. 366)**. En comparación con los síntomas de la enfermedad de Lyme activa, los que se presentan después tienden a ser más generalizados o discapacitantes. Éstos incluyen fatiga intensa, cefalea grave, dolor musculoesquelético difuso, dolor a la palpación de puntos simétricos múltiples con ubicación característica, dolor y rigidez de muchas articulaciones, parestesias difusas, dificultad para la concentración y trastornos del sueño. Los pacientes con este trastorno carecen de inflamación articular, cuentan con resultados normales en las pruebas neurológicas y quizá padezcan ansiedad y depresión. En cambio, las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme, incluida la artritis, encefalopatía y neuropatía, suelen vincularse con síntomas sistémicos mínimos. Hoy en día no hay evidencia que indique que los síntomas subjetivos persistentes tras los ciclos terapéuticos antibióticos recomendados se deban a una infección activa.

CUADRO 181-1 Algoritmo para la elección de pruebas y el tratamiento de la enfermedad de Lyme

PROBABILIDAD PREVIA A LA PRUEBA	EJEMPLO	RECOMENDACIÓN
Alta	Personas con eritema migratorio	Tratamiento empírico con antibióticos sin pruebas serológicas
Intermedia	Pacientes con artritis oligoarticular	Pruebas serológicas y tratamiento con antibióticos si los resultados son positivos
Baja	Personas con síntomas inespecíficos (mialgias, artralgias, fatiga)	No se necesitan análisis serológicos ni tratamiento con antibióticos

Fuente: Adaptado de las recomendaciones del American College of Physicians. (Con autorización de G Nichol *et al.*: Ann Intern Med 128:37, 1998.)

DIAGNÓSTICO

La identificación de *B. burgdorferi* en el cultivo con medio de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) permite el diagnóstico definitivo; este método se ha utilizado sólo en estudios de investigación. Además, con escasas excepciones, los cultivos han sido positivos sólo en una fase temprana de la enfermedad (en particular en muestras de biopsia de lesiones cutáneas del EM, con menos frecuencia en muestras de plasma y, en ocasiones, en las de LCR). En etapa posterior de la infección, la prueba de PCR es mucho mejor que el cultivo, para detectar el DNA de *B. burgdorferi* en el líquido sinovial (en la enfermedad de Lyme, la PCR tiene su principal aplicación). El DNA de *B. burgdorferi* muchas veces persiste varias semanas después de aniquilar a las espiroquetas con antibióticos, por lo que la detección de DNA de la espiroqueta en el líquido articular no constituye un signo riguroso de infección articular activa en la enfermedad de Lyme y no se puede utilizar de forma confiable para determinar el éxito del tratamiento con antibióticos. La sensibilidad de la PCR en el LCR de los pacientes con neuroborreliosis es mucho menor que en el líquido articular. Con los métodos actuales la PCR tiene escasa utilidad en la detección del DNA de *B. burgdorferi* en muestras de sangre y orina, aunque es un área de investigación activa. Un posible inconveniente es la necesidad de controlar con gran cuidado el procedimiento para evitar la contaminación.

Debido a los problemas que plantea la detección directa de *B. burgdorferi*, la enfermedad de Lyme suele diagnosticarse por medio de la identificación de un cuadro clínico característico, con confirmación serológica. Los estudios serológicos pueden producir resultados negativos las primeras semanas de la infección, pero casi todos los pacientes presentarán una respuesta positiva de anticuerpos contra *B. burgdorferi* después de ese lapso, en la fecha en que se use un esquema de dos pruebas de inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). La limitación que tienen los métodos serológicos es que no permiten distinguir con claridad entre la infección activa y la inactiva. Después de la antibioticoterapia, la cantidad de anticuerpos disminuirá, pero no cambiarán mucho los resultados de la inmunotransferencia, método no cuantitativo. Por tanto, en pacientes con antecedente de enfermedad de Lyme, en particular los que evolucionaron hasta las etapas tardías, con frecuencia la seropositividad persiste varios años, incluso después de administrar una antibioticoterapia adecuada. Además, cerca del 10% de individuos es seropositivo a causa de una infección asintomática. Si después aparece otra enfermedad, la prueba positiva para la enfermedad de Lyme puede originar confusión diagnóstica. De acuerdo con un algoritmo publicado por el American College of Physicians **(cuadro 181-1)**, se recomienda usar los métodos serológicos para detección de la enfermedad de Lyme sólo en pacientes que tienen por lo menos una probabilidad intermedia de padecerla antes de la prueba, como quienes además padecen artritis oligoarticular. El método no debe utilizarse como técnica de detección en personas con síndromes de dolor o fatiga. En ellas, la probabilidad de que un resultado serológico sea positivo falso es mayor que la posibilidad de obtener un resultado positivo verdadero.

En lo que se refiere al análisis serológico de la enfermedad de Lyme en Estados Unidos, los CDC recomiendan seguir una estrategia bifásica, en la cual en primer lugar las muestras se someten a una prueba ELISA para después aplicar la técnica de inmunotransferencia (*Western blot*) en caso de que los resultados sean dudosos o positivos. Durante las primeras semanas de la infección, se deben valorar las respuestas de anticuerpos IgM e IgG contra la espiroqueta, de preferencia en muestras de suero de las fases aguda y de convalecencia. Se ha observado que del 20-30% de los pacientes presentará una respuesta positiva detectable en las muestras obtenidas en la fase aguda (por lo común, una respuesta positiva a base de IgM); 70 a 80% presentará una respuesta positiva durante la convalecencia (2 a 4 semanas más tarde). Luego de 4 a 8 semanas de la infección, periodo tras el cual casi todos los individuos con enfermedad activa de Lyme tienen infección diseminada, son muy altas la sensibilidad y la especificidad de la respuesta de IgG contra las espiroquetas (en el rango de 99%), según se ha establecido mediante la estrategia dual con ELISA y técnica de inmunotransferencia. En ese momento y más adelante, suele bastar una sola prueba (casi siempre para detectar IgG). En personas que han estado enfermas >2 meses, un resultado positivo de la sola prueba de IgM posiblemente constituya un resultado positivo falso, por lo cual no debe utilizarse para respaldar el diagnóstico.

Según los criterios actuales adoptados por los CDC, se considera que el método de inmunotransferencia de IgM es positivo si aparecen dos de las tres bandas siguientes: 23, 39 y 41 kDa. Sin embargo, incluso la combinación de dos de estas bandas podría representar un resultado positivo falso. El uso o la interpretación inadecuado de la inmunotransferencia para IgM han influido para el diagnóstico incorrecto de la enfermedad de Lyme en pacientes con otras anomalías. Se considera positiva una prueba de inmunotransferencia de IgG si aparecen cinco de las 10 bandas siguientes: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 y 93 kDa. En los casos de Europa, no hay un solo conjunto de criterios para interpretar los datos de inmunotransferencia que genere niveles altos de sensibilidad y especificidad en todos los países.

Una metodología nueva y prometedora, particularmente para valorar la respuesta de anticuerpos durante las primeras semanas de la infección, es el método doble en que se utilizan dos técnicas de ELISA y no una sola de ellas, además del método de inmunotransferencia. Uno de los métodos citados usa ELISA con homogeneizador ecográfico y *B. burgdorferi* íntegro, seguido de ELISA a base de IgG con el péptido VlsE C6. Este procedimiento, con el que se obtiene un resultado positivo o negativo, mejora la sensibilidad durante las primeras semanas de la infección sin mengua de la especificidad. En casos más complejos, es útil aún medir las especificidades de anticuerpos contra múltiples proteínas de espiroquetas, como se hace con la técnica de inmunotransferencia. En fecha reciente, se han creado técnicas de inmunotransferencia en línea u otras plataformas con complejos de anticuerpos en vez de las técnicas de inmunotransferencia. Con ellas es posible una interpretación más objetiva; con algunas plataformas se pueden obtener datos cuantitativos y respuestas de anticuerpos a muchas proteínas de espiroquetas. Después del tratamiento satisfactorio con antibióticos, la concentración de anticuerpos disminuye de forma lenta, pero las respuestas (incluida la del péptido VlsE C6) persisten durante varios años. Asimismo, la respuesta de la IgG e IgM también perdura varios años después del tratamiento. Por tanto, incluso una respuesta positiva de IgM no se puede interpretar como confirmación de una infección reciente o reinfección, a menos que el cuadro clínico corresponda.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El EM clásico es un exantema de expansión lenta, muchas veces con lesiones que presentan aclaramiento central. Cuando la lesión se extiende poco, puede ser una pápula roja generada por una mordedura no infectada de la garrapata. Si la lesión se extiende con rapidez, quizá sea la manifestación de una celulitis (p. ej., celulitis estreptocócica) o una reacción alérgica, tal vez por la saliva de la garrapata. En pacientes con lesiones anulares secundarias, se puede considerar la posibilidad de un eritema multiforme, pero la infección por *B. burgdorferi* no suele acompañarse de lesiones mucosas ampollosas ni de afectación de palmas de las manos o plantas de los pies. En el este de Estados Unidos, puede aparecer una lesión cutánea similar al EM, que en ocasiones conlleva síntomas generalizados leves,

Biblioteca Médica Virtual

en casos de mordedura por la garrapata *Amblyomma americanum*. Sin embargo, no se ha identificado la causa de esta enfermedad exantematosa vinculada con garrapatas del sur (STARI, *Southern tick-associated rash illness*). Esta garrapata también transmite *Erlichia chaffeensis*, una rickettsia **(cap. 182)**.

Como se mencionó antes, la garrapata *I. scapularis* en Estados Unidos puede transmitir además de *B. burgdorferi*, *B. microti*, parásito eritrocítico que causa la babesiosis **(cap. 220)**; *A. phagocytophilum*, agente de la anaplasmosis granulocitotrópica humana **(cap. 182)**; *B. miyamotoi*, espiroqueta de la fiebre recurrente **(cap. 180)**; *B. mayonii* y especies de *Ehrlichia* de Wisconsin, especie de identificación reciente distribuida en la zona alta del Medio Oeste de Estados Unidos; o menos frecuente, el virus Powassan de la encefalitis (virus de la garrapata del venado, muy afín al virus de la encefalitis europea transmitida por garrapata) **(cap. 204)**. Si bien la babesiosis y la anaplasmosis suelen ser asintomáticas, la infección por cualquiera de estos microorganismos puede ocasionar síntomas generalizados inespecíficos, sobre todo en jóvenes o ancianos; en caso de coexistencia de las infecciones, puede haber síntomas más graves o persistentes que en el individuo con un solo microorganismo infectante. Las biometrías hemáticas habituales pueden aportar datos en cuanto a la presencia de infección concomitante con *Anaplasma* o *Babesia*. La anaplasmosis puede ocasionar leucopenia o trombocitopenia y la babesiosis quizás origine trombocitopenia o, en casos graves, anemia hemolítica. La respuesta serológica de tipo IgM puede confundir el diagnóstico. Por ejemplo, *A. phagocytophilum* tal vez desencadene una respuesta de IgM positiva contra *B. burgdorferi*. La frecuencia de infecciones coexistentes en estudios diferentes ha sido variable. En una investigación prospectiva, 4% de los sujetos con EM mostró signos de infección concomitante.

La parálisis facial causada por *B. burgdorferi* que aparece al principio de la fase diseminada de la infección (con frecuencia en julio, agosto o septiembre), por lo general se identifica por acompañarse de EM. Sin embargo, en casos aislados, la parálisis sin el eritema quizá sea la manifestación inicial de la enfermedad de Lyme. En esos casos, las respuestas de IgM e IgG a la espiroqueta suelen ser positivas. Los microorganismos infecciosos que con más frecuencia originan la parálisis facial son el virus del herpes tipo 1 (parálisis de Bell; **cap. 187**) y el virus de varicela-zóster (síndrome de Ramsay Hunt; **cap. 188**).

En etapa posterior de la infección, la artritis oligoarticular de Lyme se asemeja más bien a la espondiloartropatía periférica del adulto o a la forma oligoarticular de la artritis idiopática juvenil en un niño. Por lo regular, las personas con artritis de Lyme muestran las respuestas máximas de anticuerpos IgG que se observan en esta borreliosis y son reactivas a muchas proteínas de la espiroqueta.

El problema diagnóstico más frecuente es confundir la enfermedad tardía de Lyme con el síndrome de fatiga crónica **(cap. 442)** o la fibromialgia **(cap. 366)**. Este problema se complica porque un pequeño porcentaje de enfermos experimenta estos síndromes de dolor o fatiga crónicos a la par de la enfermedad de Lyme o poco tiempo después. Por otra parte, surgió una tendencia contraria que adscribe los síndromes de dolor y fatiga a la enfermedad de Lyme crónica cuando existe poca o nula evidencia de infección por *B. burgdorferi*. En estos casos, el término *enfermedad de Lyme crónica*, que se equipara a la infección crónica por *B. burgdorferi*, es erróneo y no se justifica el uso de antibioticoterapia prolongada, que conlleva riesgos y es costosa.

TRATAMIENTO

Borreliosis de Lyme

ANTIBIOTICOTERAPIA

Como lo ilustra el algoritmo de la **figura 181-2**, las diferentes manifestaciones de la enfermedad de Lyme suelen responder a antibióticos VO, excepto las alteraciones neurológicas y el bloqueo cardiaco auriculoventricular de tercer grado que, por lo general, se tratan con antibióticos IV, y la artritis resistente al tratamiento oral. Para la fase inicial de la enfermedad de Lyme, la doxiciclina resulta eficaz en varones y en mujeres no embarazadas. *A. phagocytophilum*, *B. miyamotoi* y *B. mayonii* son transmitidas por la misma garrapata que propaga el agente de la enfermedad de Lyme. La amoxicilina, la axetilcefuroxima y la eritromicina o sus congéneres constituyen alternativas de segunda, tercera o cuarta elección, respectivamente. En los niños, la amoxicilina resulta eficaz (no más de 2 g/día); en casos de alergia a la penicilina, puede darse axetilcefuroxima o eritromicina. A diferencia de las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, las de la primera, como la cefalexina, son ineficaces. En el caso de personas con infección limitada a la piel, casi siempre basta un ciclo de 14 días de tratamiento; en cambio, en individuos con infección diseminada se recomienda que el ciclo sea de 21 días. Cerca del 15% de los pacientes presenta una reacción similar a la de Jarisch-Herxheimer en las primeras 24 h del tratamiento. En estudios multicéntricos, >90% de individuos cuya enfermedad de Lyme en fase temprana fue tratada con estos regímenes, tuvo resultados satisfactorios. Algunos individuos indicaron síntomas después del tratamiento, pero rara vez hubo pruebas objetivas de persistencia o recurrencia de la infección y casi nunca fue necesario iniciar de nuevo el tratamiento.

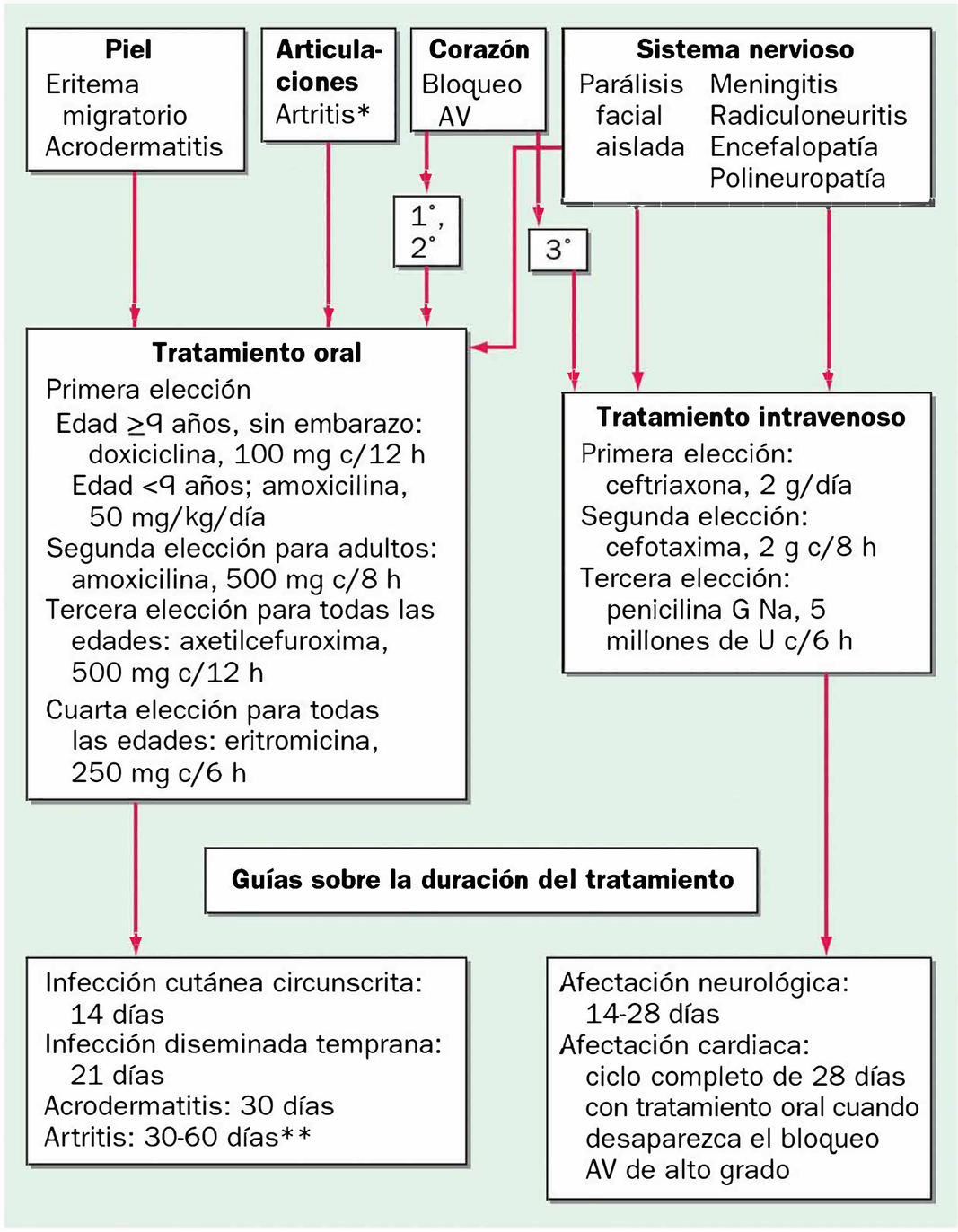


FIGURA 181-2 Algoritmo para tratar las diversas manifestaciones tempranas o tardías de la borreliosis de Lyme. AV, auriculoventricular. * En la artritis, se debe intentar primero el tratamiento oral; cuando no hay respuesta, se administra tratamiento por vía IV. ** En el caso de la artritis de Lyme, también es eficaz la ceftriaxona IV (2 g c/24 h durante 14 a 28 días); es necesaria para pacientes que no reaccionan a la presentación oral. No obstante, en comparación con el fármaco oral, la vía IV es menos cómoda en su administración, tiene más reacciones adversas, además de ser más costosa.

Como tratamiento inicial de la artritis de Lyme en individuos que no tienen simultáneamente afectación neurológica, se recomienda doxiciclina o amoxicilina durante 30 días. En sujetos con artritis que no mejora con los antibióticos orales, conviene administrar un tratamiento con ceftriaxona IV durante 28 días. En los pacientes con artritis cuya inflamación articular persiste durante varios meses o incluso años después de recibir antibióticos VO o IV, quizá tenga resultado el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, antirreumáticos modificadores de la enfermedad o sinovectomía.

En el caso de las anomalías neurológicas objetivas, en Estados Unidos suele utilizarse la administración parenteral de antibióticos. La ceftriaxona intravenosa, administrada por 14 a 28 días, se utiliza con mayor frecuencia con este propósito, aunque la cefotaxima IV o la penicilina G IV administradas durante ese mismo lapso también pueden ser eficaces. En Europa, se obtienen resultados similares con la doxiciclina oral y los antibióticos IV para el tratamiento de la neuroborreliosis aguda. A pesar de que en Estados Unidos no se han realizado estudios sistemáticos, en la actualidad se usa la doxiciclina oral para tratar a pacientes con alteraciones neurológicas menos graves, como la parálisis facial sola o la meningitis de Lyme no complicada. En los pacientes con bloqueo auriculoventricular de alto grado o un intervalo PR >0.3 s,

Biblioteca Médica Virtual

se recomienda el tratamiento IV por lo menos en parte de la evolución, y vigilancia cardiaca, pero no es necesario colocar un marcapasos permanente.

No hay certeza sobre la conveniencia de tratar la infección asintomática ni sobre la forma de hacerlo, pero los individuos con este tipo de infección con frecuencia reciben un ciclo de antibioticoterapia por VO. Al parecer, pocas veces o nunca ocurre transmisión maternofetal de *B. burgdorferi*, por lo que se recomienda aplicar en la embarazada el tratamiento estándar contra las manifestaciones de la enfermedad. Después del tratamiento con los regímenes recomendados, en ninguna serie grande de enfermos se ha corroborado persistencia prolongada de *B. burgdorferi*. Por eso, no existe indicación para utilizar ciclos repetitivos múltiples de antibioticoterapia para tratar la enfermedad de Lyme; no obstante, en algún momento, un paciente tal vez requiera un segundo ciclo antibiótico.

ENFERMEDAD DE LYME CRÓNICA

Después de administrar el tratamiento apropiado, un porcentaje pequeño de enfermos continúa manifestando síntomas subjetivos, en particular dolor musculoesquelético, dificultades neurocognitivas o fatiga. Esta entidad patológica se ha denominado *enfermedad de Lyme crónica* o *síndrome posenfermedad de Lyme* y es un padecimiento discapacitante semejante al síndrome de fatiga crónica o la fibromialgia. En Estados Unidos y Europa, cinco estudios doble ciego en que el grupo testigo recibió placebo no demostraron beneficio alguno de la antibioticoterapia extendida en tales pacientes. Por ejemplo, en un gran estudio, un grupo de personas con el síndrome posenfermedad de Lyme recibió ceftriaxona IV durante 30 días, seguida de doxiciclina por VO durante 60 días; asimismo, otro grupo recibió preparados IV y placebo oral por el mismo lapso. No se identificaron diferencias relevantes entre los grupos en cuanto al número de pacientes que señalaron reducción, empeoramiento o ningún cambio en los síntomas. El mejor tratamiento para estos individuos consiste en alivio de síntomas en vez de ciclos largos de antibióticos.

PROFILAXIS TRAS UNA MORDEDURA DE GARRAPATA

El riesgo de infección por *B. burgdorferi* después de una mordedura corroborada de garrapata es tan bajo, que no está indicada de forma sistemática la profilaxis con antibióticos. Sin embargo, si se detecta una ninfa de *I. scapularis* ingurgitada y adherida o si se prevé que será difícil la vigilancia, se puede administrar una sola dosis de 200 mg de doxiciclina, con la cual se evita de manera eficaz la enfermedad de Lyme si se administra en las siguientes 72 h de ocurrida la mordedura.

PRONÓSTICO

La respuesta a las medidas terapéuticas es mejor al inicio de la enfermedad. El tratamiento de la borreliosis de Lyme en una fase tardía del trastorno también es útil, pero la convalecencia en este caso quizá sea más prolongada. Por último, la mayoría de los pacientes alcanza la recuperación completa sin secuelas.

INFECCIÓN RECURRENTE

Puede surgir tras un episodio de EM cuando los pacientes recibieron tratamiento con antibióticos. En estos casos, la respuesta inmunitaria no es suficiente para proteger contra una nueva infección. Sin embargo, los pacientes que presentan una respuesta inmunitaria suficiente frente a la espiroqueta durante un periodo de varios meses (como los que padecen artritis de Lyme) mantienen una inmunidad con carácter protector durante varios años y no vuelven a adquirir la infección.

PREVENCIÓN

Algunas medidas protectoras para prevenir la enfermedad de Lyme son evitar las zonas infestadas por garrapatas, usar repelentes y acaricidas, hacer revisiones en busca de los artrópodos y modificar los entornos que rodean las zonas residenciales o que están en su interior. Se contaba con una vacuna contra la enfermedad, pero el fabricante dejó de producirla. Otra compañía planea probar una vacuna similar en Estados Unidos y Europa. No obstante, hoy en día no está disponible alguna vacuna para evitar dicha infección.

LECTURAS ADICIONALES

Arvikar SL, Steere AC: Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. Infect Dis Clin North Am 29:269, 2015.

Branda JA *et al.*: Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. Clin Infect Dis 53:541, 2011.

Klempner MS *et al.*: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 345:85, 2001.

Li X *et al.*: Burden and viability of *Borrelia burgdorferi* in skin or joints of patients with erythema migrans or Lyme arthritis. Arthritis Rheum 63: 2238, 2011.

Oschmann P *et al.*: Stages and syndromes of neuroborreliosis. J Neurol 245:262, 1998.

Steere AC: Lyme disease. N Engl J Med 345:115, 2001.

Steere AC *et al.*: Prospective study of serologic tests for Lyme disease. Clin Infect Dis 47:188, 2008.

Steere AC *et al.*: Lyme borreliosis. Nat Rev Dis Primers 2:16090, 2016.

Wormser GP *et al.*: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43:1089, 2006.

Sección 10 Enfermedades causadas por rickettsias, micoplasmas y clamidias

182 Rickettsiosis

David H. Walker, J. Stephen Dumler, Lucas S. Blanton, Thomas Marrie

Las rickettsias constituyen un grupo heterogéneo de cocobacilos y bacilos gramnegativos cortos pequeños, intracelulares obligados, y de ellos muchos son transmitidos por vectores como garrapatas, ácaros, pulgas o piojos. Salvo el tifus transmitido por piojos, los seres humanos son hospedadores accidentales. Las rickettsias, *Coxiella burnetii, Rickettsia prowazekii* y *R. typhi* tienen la capacidad perfectamente corroborada de vivir largo tiempo fuera del reservorio o del vector y ser en extremo infectantes: basta inhalar una sola *Coxiella* para originar neumonía. Entre las amenazas del bioterrorismo están la posibilidad de ocasionar enfermedades graves y muy infecciosas después de inhalar microorganismos como *R. prowazekii, R. rickettsii, R. typhi, R. conorii* y *C. burnetii* **(cap. S2)**.

Las infecciones clínicas con rickettsias pueden clasificarse según 1) la taxonomía y diversas características microbianas de los agentes, que pertenecen a siete géneros (*Rickettsia, Orientia, Ehrlichia, Anaplasma, Neorickettsia, "Candidatus* Neoehrlichia", y *Coxiella*); 2) epidemiología, o 3) manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de todas las presentaciones agudas son similares en los primeros 5 días: fiebre, cefalea y mialgias con o sin náusea, vómito y tos. Al evolucionar el trastorno, las manifestaciones varían de una enfermedad a otra e incluyen la aparición de máculas, maculopápulas o vesículas, escaras, neumonitis y meningoencefalitis. Dados los múltiples agentes etiológicos con distintos mecanismos de transmisión, distribuciones geográficas y manifestaciones de la enfermedad, la consideración de las rickettsiosis como una sola entidad presenta dificultades complejas **(cuadro 182-1)**.

Confirmar el diagnóstico etiológico de la rickettsiosis es tarea muy difícil en la etapa aguda y para establecer el diagnóstico definitivo es indispensable el estudio de muestras pareadas durante la convalecencia. La sospecha clínica seria se basa en datos epidemiológicos, antecedentes de exposición a vectores o animales reservorios, viaje a sitios endémicos, manifestaciones clínicas (que a veces consisten en erupción o escara) y datos característicos de laboratorio (como trombocitopenia, recuentos normales o bajos de leucocitos, mayor concentración de enzimas hepáticas e hiponatremia). La sospecha anterior debe obligar a iniciar de inmediato el tratamiento empírico. La doxiciclina es el fármaco de elección para casi todas estas infecciones. Sólo *C. burnetii* origina enfermedad crónica como hecho corroborado. Otro microorganismo, *R. prowazekii* origina la enfermedad de Brill-Zinsser por recrudecimiento, cuando la infección latente se reactiva años después de que mostró resolución el episodio agudo.

Las rickettsiosis en que predomina la fiebre pueden mostrar resolución sin seguir adelante en su evolución. Sin embargo, después de manifestaciones iniciales inespecíficas, los trastornos pueden seguir una o varias de las

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 182-1 Características de algunas rickettsiosis

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	TRANSMISIÓN	LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA	PERIODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	DURACIÓN (DÍAS)	ERUPCIÓN (%)	ESCARA (%)	LINFADENOPATÍA[a]
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	Picadura de garrapata: *Dermacentor andersoni* *D. variabilis*	Estados Unidos	2-14	10-20	90	<1	+
		Amblyomma cajennense, A. aureolatum	América Central/ del Sur					
		Rhipicephalus sanguineus	México, Brasil, Estados Unidos					
Fiebre exantemática del Mediterráneo	*R. conorii*	Picadura de garrapata: *R. sanguineus, R. pumilio*	Sur de Europa; África, Medio Oriente, Asia central	5-7	7-14	97	50	+
Fiebre por picadura de garrapata africana	*R. africae*	Picadura de garrapata: *A. hebraeum*, *A. variegatum*	África subsahariana, Indias Occidentales	4-10	4-19	50	90	+++
Rickettsiosis macular	*R. parkeri*	Mordedura de garrapata: *A. maculatum, A. triste, A. tigrinum*	Estados Unidos, América del Sur	2-10	6-16	88	94	++
Fiebre por garrapata de la costa del Pacífico	*Rickettsia* 364D	Mordedura de garrapata: *D. occidentalis*	Estados Unidos	3-9	5-14	14	100	+++
Rickettsiosis pustulosa	*R. akari*	Picadura de ácaro: *Liponyssoides sanguineus*	Estados Unidos, Ucrania, Turquía, México, Croacia	10-17	3-11	100	90	+++
Linfadenopatía inducida por garrapatas	*R. slovaca*	Mordedura de garrapata: *D. marginatus, D. reticularis*	Europa	7-9	17-180	5	100	++++
Fiebre exantemática transmitida por pulgas	*R. felis*	Pulgas (no se ha determinado el mecanismo): *Ctenocephalides felis*	Mundial	8-16	8-16	80	15	—
Tifus epidémico	*R. prowazekii*	Heces de piojos: *Pediculus humanus corporis*, pulgas y piojos de ardillas voladoras o recrudescencia	Mundial	7-14	10-18	80	Ninguna	—
Tifus murino	*R. typhi*	Heces de pulga: *Xenopsylla cheopis*, *C. felis*, otras	Mundial	8-16	9-18	80	Ninguna	—
Ehrlichiosis monocitotrópica humana	*Ehrlichia chaffeensis*	Mordedura de garrapata: *A. americanum, D. variabilis*	Estados Unidos	1-21	3-21	26	Ninguna	++
Ehrlichiosis tipo ewingii	*E. ewingii*	Mordedura de garrapata: *A. americanum*	Estados Unidos	1-21	4-21	0	Ninguna	
Ehrlichiosis sin nombre	*E. muris eauclairensis*	Mordedura de garrapata: *Ixodes scapularis*	Estados Unidos	Desconocido	3-14	12	Ninguna	
Anaplasmosis granulocitotrópica humana	*Anaplasma phagocytophilum*	Picadura de garrapata: *I. scapularis, I. ricinus, I. pacificus, I. persulcatus*	Estados Unidos, Europa, Asia	4-8	3-14	Raro	Ninguna	—
Enfermedad sin nombre	*A. capra*	*I. persulcatus*	Noreste de China	Desconocido	11-21	17	9	+
Neoerliquiosis	"Candidatus Neoehrlichia mikurensis"	Mordedura de garrapata: *I. ricinus, I. persulcatus, Haemaphysalis concinna*	Europa, China	≥8	11-75	10	Ninguna	
Fiebre de tsutsugamushi (fiebre fluvial japonesa)	*Orientia tsutsugamushi*	Mordedura de ácaros: *Leptotrombidium deliense* y otros	Asia, Australia, Islas del Pacífico y del Océano Índico	9-18	6-21	50	35	+++
Fiebre Q	*Coxiella burnetii*	Inhalación de aerosoles de material del parto infectado (cabras, ovejas, ganado, gatos, otros), ingestión de leche o productos lácteos infectados	Mundial, excepto Nueva Zelanda, la Antártida	3-30	5-57	<1	Ninguna	—

[a] ++++, grave; +++, intenso; ++, moderado; +, presente en una pequeña fracción de pacientes; —, no constituye un signo sobresaliente.

siguientes evoluciones clínicas: 1) aparición de máculas o maculopápulas; 2) aparición de una escara en el sitio en que la garrapata o ácaro extrajo sangre; 3) aparición de exantema vesiculoso (a menudo en la rickettsiosis pustulosa y la fiebre por garrapatas africanas); 4) aparición de neumonitis con opacidades en la radiografía de tórax, estertores o ambos signos [fiebre Q y casos graves de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*), fiebre exantemática del Mediterráneo (MSF, *Mediterranean spotted fever*), tifus por piojos, ehrlichiosis monocitotrópica humana (HME, *human monocytotropic ehrlichiosis*), anaplasmosis granulocitotrópica humana (HGA, *human granulocytotropic anaplasmosis*), tsutsugamushi (fiebre fluvial japonesa) y tifus murino]; 5) aparición de meningoencefalitis [fiebre por piojos y casos graves de RMSF, fiebre fluvial japonesa, HME, tifus murino, MSF y en raras ocasiones fiebre Q], y 6) hipotensión progresiva y falla de múltiples órganos como se observa en la septicemia o síndrome de choque tóxico (RMSF, MSF, tifus por garrapatas, tifus murino, fiebre fluvial japonesa, HME y HGA, y la neoehrlichiosis).

Biblioteca Médica Virtual

Los datos epidemiológicos que hacen sospechar la transmisión de un patógeno particular son: 1) exposición ambiental a garrapatas, pulgas o ácaros durante la estación de actividad de la especie vectora de la enfermedad en la región geográfica apropiada (fiebre exantemática y rickettsiosis tipo tifus, fiebre fluvial japonesa, erhlichiosis y anaplasmosis); 2) viajar a una región geográfica endémica o vivir en ella, durante el periodo de incubación (cuadro 182-1); 3) haber estado en contacto con rumiantes, gatas y perras durante el parto (fiebre Q); 4) exposición a ardillas voladoras (infección por *R. prowazekii*), y 5) antecedente de tifus por piojos (tifus recrudescente).

Algunos datos de laboratorio como trombocitopenia (en particular, en fiebre exantemática, rickettsiosis tipo tifus, ehrlichiosis, anaplasmosis y fiebre fluvial japonesa), recuentos normales o bajos de leucocitos, incrementos leves o moderados de aminotransferasas hepáticas séricas e hiponatremia, sugieren algunos mecanismos fisiopatológicos comunes.

Para la aplicación de estos principios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio habrá que considerar la posibilidad del diagnóstico de rickettsiosis y conocer las enfermedades específicas.

RICKETTSIOSIS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS, ÁCAROS, PIOJOS Y PULGAS

Estas enfermedades, causadas por microorganismos de los géneros *Rickettsia* y *Orientia* de la familia Rickettsiaceae, son consecuencia de la infección endotelial y una mayor permeabilidad vascular. Las especies patógenas de rickettsias tienen relación muy cercana, genomas pequeños (como resultado de la evolución reductiva que eliminó genes para la biosíntesis de moléculas disponibles dentro de la célula) y por costumbre se les separa en grupos causantes del tifus y de la fiebre exantemática, con base en sus antígenos lipopolisacáridos. Algunas enfermedades y los microorganismos que las causan (como *R. africae, R. parkeri* y *R. sibirica*), son muy semejantes al grado que no necesitan descripciones separadas. En realidad, las similitudes entre la MSF (*R. conorii* [todas las cepas] y *R. massiliae*), el tifo por garrapata del norte de Asia (*R. sibirica*), la fiebre exantemática japonesa (*R. japonica*) y la fiebre exantemática de la Isla Flinders (*R. honei*) rebasan por mucho sus variaciones menores. Las Rickettsiaceae que originan infecciones letales, en orden descendente de mortalidad, son: *R. rickettsii* (RMSF), *R. prowazekii* (tifus transmitido por piojos), *Orientia tsutsugamushi* (fiebre tsutsugamushi), *R.conorii* (MSF), *R. typhi* (tifus murino) y, en raras ocasiones, otros microorganismos que originan fiebres exantemáticas (SFG, *spotted fever-group*). Algunos agentes (p. ej., *R. parkeri, R. africae, Rickettsia* 364D, *R. akari, R. slovaca, R. honei, R. felis, R. massiliae, R. helvetica, R. heilongjiangensis, R. aeschlimannii* y *R. monacensis*) nunca se han documentado como causa de una enfermedad letal. Las rickettsias SFG más prevalentes en Estados Unidos, *R. amblyommatis*, se ha asociado de manera circunstancial con la seroconversión asintomática en la mayoría de las personas y con enfermedad de resolución espontánea en otras.

FIEBRE EXANTEMÁTICA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS (RMSF)

Epidemiología Esta enfermedad se identifica en 47 estados (prevalencia máxima en los estados de la zona sur central y sur oriental de Estados Unidos) y también en Canadá, México, América Central y del Sur. La infección se transmite por *Dermacentor variabilis*, la garrapata canina americana en los dos tercios orientales de Estados Unidos y California; por *D. andersoni*, la garrapata de la madera de las Montañas Rocosas, en el oeste de Estados Unidos; por *Rhipicephalus sanguineus*, la garrapata canina parda, en México, Arizona y quizá en Brasil; y por *Amblyomma sculptum, A. mixtum, A. patinoi, A. cajennense, A. tonelliae* y *A. aureolatum* en Centroamérica y Sudamérica. Mantenida sobre todo por la transmisión transovárica de una generación de garrapatas a la siguiente, *R. rickettsii* puede adquirirse mediante garrapatas no infectadas a través de la ingestión de sangre de pequeños mamíferos con rickettsiosis o al alimentarse junto a una garrapata infectada.

Las personas adultas se infectan durante la estación en que proliferan las garrapatas (en el hemisferio norte, de abril a septiembre), aunque algunos casos aparecen en invierno. La mortalidad era de 20-25% antes de contar con antibióticos; en la actualidad es de casi 3-5% y se debe más bien al retraso en el diagnóstico y el tratamiento. Es probable que el reporte reciente de una tasa relativamente baja de mortalidad (0.4%) sea un artefacto relacionado con la abundancia de especies de rickettsia SFG menos patógena y a un porcentaje bajo de casos con diagnóstico confirmado. En realidad, los coeficientes de letalidad por caso informados en los casos confirmados en Estados Unidos y partes de Arizona, en las que *R. rickettsii* es la única especie SFG infectante, son del 9 y 10%, respectivamente. El coeficiente de letalidad por caso es más alto entre los niños (<10 años de edad) y en las últimas décadas de la vida (>70 años).

Patogenia *Rickettsia rickettsii* es inoculada en la dermis junto con las secreciones de las glándulas salivales de la garrapata, después ≥6 h de succionar sangre. Las rickettsias se diseminan por vía linfohematógena a todo el cuerpo e infectan innumerables focos de células endoteliales contiguas. El periodo de incubación, que depende del inóculo, es de cerca de 1 semana (límites, 2 a 14 días). Las lesiones fundamentales de tejidos y órganos no son la trombosis oclusiva ni la necrosis isquémica. Más bien se incrementa la permeabilidad vascular y, como consecuencia, ocurren edema, hipovolemia e isquemia. El consumo de plaquetas origina trombocitopenia en 32-52% de los pacientes, pero rara vez aparece coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) con hipofibrinogenemia. La activación de las plaquetas, la generación de trombina y la activación del sistema fibrinolítico parecen ser respuestas fisiológicas homeostáticas a la lesión endotelial mediante tapones hemostáticos no oclusivos.

Manifestaciones clínicas Al inicio de la enfermedad, cuando la persona acude por primera vez al médico, es difícil diferenciar RMSF de muchas enfermedades virales que se resuelven en forma espontánea. Los síntomas más comunes en los primeros 3 días son fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, náusea, vómito y anorexia. El estado del individuo se agrava cada vez más a medida que avanza la infección y el daño vascular. En una serie grande, sólo se estableció un diagnóstico de presunción de RMSF en una fase temprana de la evolución clínica en una tercera parte de los pacientes, que recibieron tratamiento ambulatorio apropiado. En el tercer nivel de atención muy a menudo se identifica la RMSF sólo cuando han aparecido manifestaciones tardías graves, al final de la primera semana o en la segunda semana en individuos que no recibieron tratamiento apropiado, no retornaron de inmediato al médico o al hospital o no ingresaron a una unidad de cuidados intensivos.



FIGURA 182-1 ***Arriba:*** lesiones petequiales de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas en piernas y plantas de los pies de un paciente joven y antes sano. ***Abajo:*** acercamiento de lesiones del mismo paciente. *(Fotografías por cortesía de la Dra. Lindsey Baden; con autorización.)*

Biblioteca Médica Virtual

La naturaleza progresiva de la infección se manifiesta claramente en la piel. Las erupciones se identifican sólo en 14% de los pacientes en el primer día de la enfermedad y sólo en 49% en las primeras 72 h. Las máculas (1 a 5 mm) aparecen primero en las muñecas y los tobillos, y luego abarcan el resto de las extremidades y el tronco. Más adelante, el daño más grave en los vasos origina hemorragia franca en el centro de la maculopápula y así surge una petequia que no desaparece al ser comprimida **(fig. 182-1)**. A veces esta secuencia de fenómenos se retrasa o se interrumpe con el tratamiento eficaz. Sin embargo, la erupción es una manifestación variable y surge en el sexto día o después en 20% de los casos, o no aparece en lo absoluto en 9 a 16% de los enfermos. Las petequias se identifican en 41 a 59% de los pacientes y aparecen en el sexto día o después de él en 74% de los casos que incluyen erupción. La afectación de las palmas de las manos y las plantas de los pies, a menudo considerada como signo de importancia diagnóstica, por lo general surge en una fecha relativamente ulterior (después del quinto día en 43% de los casos) o no surge en 18 a 64% de los pacientes.

La hipovolemia origina hiperazoemia prerrenal y, en 17% de los casos, hipotensión. La infección de la microcirculación pulmonar ocasiona edema pulmonar no cardiógeno; 12% de los enfermos tiene afectación grave de vías respiratorias, y 8% necesita respiración mecánica. La afectación del corazón que se manifiesta en la forma de disritmias se observa en 7 a 16% de los casos.

Además de la insuficiencia respiratoria, el ataque al sistema nervioso central (SNC) es el otro factor determinante del desenlace de la RMSF. La encefalitis, cuyas manifestaciones iniciales son confusión o letargo, se observa en 26-28% de los enfermos. La encefalitis progresivamente grave, que se manifiesta por estupor o delirio, se identifica en 21 a 26% de los casos, en la forma de ataxia en 18%, coma en 10% y convulsiones en 8% de los enfermos. Se han señalado innumerables deficiencias neurológicas focales. La meningoencefalitis origina pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en 34-38% de los individuos; por lo general se observan entre 10 y 100 células/μL con predominio de mononucleares, aunque en algunas ocasiones hay >100 células/μL con predominio de polimorfonucleares. La concentración de proteínas en el LCR aumenta en 30-35% de los casos, pero la concentración de glucosa suele ser normal.

La insuficiencia renal, que suele ser reversible con la rehidratación, es causada por necrosis tubular aguda en casos graves con choque. El daño hepático en que hay incremento de las concentraciones séricas de aminotransferasa (38% de los casos) se debe a la necrosis focal de hepatocitos individuales, sin insuficiencia hepática. La ictericia se reconoce en 9% de los casos y la mayor concentración de bilirrubina sérica en 18 a 30% de los pacientes.

La hemorragia letal es rara. Aparece anemia en 30% de los pacientes y es grave en 11% de ellos, como para realizar transfusiones. La sangre se detecta en las heces o el vómito de 10% de los pacientes y algunas personas mueren después de una hemorragia masiva de tubo digestivo alto.

Otros datos característicos en estudios de laboratorio clínico son concentraciones plasmáticas más altas de proteínas de la respuesta de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina y otras), hipoalbuminemia e hiponatremia (en 56% de los casos), por la secreción apropiada de hormona antidiurética en reacción al estado hipovolémico. La miositis se observa sólo ocasionalmente, acompañada de aumentos pronunciados de las concentraciones de creatina cinasa sérica, con rabdomionecrosis multifocal. La afectación de los ojos consiste en conjuntivitis en 30% de los casos e ingurgitación de vena retiniana, hemorragias en llama, oclusión arterial y papiledema con presión normal de LCR en otros más.

Los enfermos no tratados suelen fallecer 8 a 15 días después del inicio de su enfermedad. Una variante infrecuente, la RMSF fulminante, induce la muerte en el transcurso de 5 días de su inicio. Este cuadro fulminante se observa con más frecuencia en varones de raza negra con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*) y se puede vincular con un efecto indefinido de la hemólisis sobre la infección causada por la rickettsia. Si bien las personas que sobreviven a la RMSF por lo general recuperan el estado de salud previo, después de un cuadro grave pueden quedar secuelas permanentes, como deficiencias neurológicas y gangrena que obliga a amputar alguna extremidad.

Diagnóstico El diagnóstico de RMSF en su fase aguda es más difícil de lo que se piensa. El factor epidemiológico más importante es el antecedente de exposición a un entorno que puede estar infestado de garrapatas, en un término de 14 días antes de que comenzara la enfermedad y en una estación en que haya posible actividad de los artrópodos. Sin embargo, sólo 60% de los enfermos recuerda haber sido mordido por una garrapata en el periodo de incubación.

El diagnóstico diferencial en las primeras manifestaciones clínicas de RMSF (fiebre, cefalea y mialgia sin erupción), incluye gripe, infección por enterovirus, mononucleosis infecciosa, hepatitis viral, leptospirosis, fiebre tifoidea, septicemia bacteriana por gramnegativos o grampositivos, HME, HGA, tifus murino, tifus selvático causado por ardillas voladoras y rickettsiosis exantémica. La náusea, vómito y dolor abdominal pueden sugerir enterocolitis; la hipersensibilidad abdominal como signo sobresaliente, a veces ha hecho que se practique laparotomía exploradora. La afectación del SNC puede confundirse con meningoencefalitis bacteriana o viral. La tos, los signos pulmonares y las opacidades en las radiografías de tórax pueden hacer que el médico piense en bronquitis o neumonía como entidades diagnósticas.

Durante los primeros 3 días de la enfermedad, sólo 3% de los enfermos presenta la tríada clásica de fiebre, erupción y el antecedente de exposición a garrapatas. Cuando aparece la erupción hay que pensar en la posibilidad de RMSF como diagnóstico. Sin embargo, muchas enfermedades consideradas en el diagnóstico diferencial también se manifiestan al principio con exantema, como rubeola, sarampión, meningococemia, infección gonocócica diseminada, sífilis secundaria, síndrome de choque tóxico, hipersensibilidad a fármacos, la púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica, el síndrome de Kawasaki y la vasculitis por complejos inmunitarios. Por lo contrario, cualquier persona en un área endémica con diagnóstico provisional de alguna de estas enfermedades puede tener en realidad RMSF. Por eso, si se sospecha una infección viral durante la estación en que prevalece la RMSF en un área endémica, no se olvidará jamás que la RMSF puede simular esa enfermedad al inicio de su evolución; si la enfermedad empeora en las siguientes 48 h del inicio, es necesario que el médico valore de nuevo al paciente.

El procedimiento serológico más común para confirmar el diagnóstico en la clínica es la inmunofluorescencia indirecta. Sólo después de 7 a 10 días desde el comienzo, se detecta la cuantificación diagnóstica ≥64. La sensibilidad y la especificidad de la inmunofluorescencia indirecta para IgG son de 89-100% y 99-100%, respectivamente. La detección de IgM no es más sensible en la enfermedad temprana y está sujeta a reactividad cruzada inespecífica. Es importante saber que los estudios serológicos para identificar RMSF suelen ser negativos cuando la persona acude por primera vez al médico y que el tratamiento no debe diferirse mientras se aguardan los resultados serológicos positivos.

El único estudio diagnóstico que es útil en la fase aguda es el estudio inmunohistológico de una muestra de piel obtenida de una lesión eruptiva por *R. rickettsii.* El estudio de un fragmento de 3 mm de piel obtenida por técnica de sacabocado, de la lesión, muestra sensibilidad de 70% y especificidad de 100%. La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del DNA de *R. rickettsii* en sangre periférica no tiene la sensibilidad suficiente. Si bien las rickettsias están en grandes cantidades en los focos muy infectados de células endoteliales, hay relativamente pocas en la circulación. El cultivo de las rickettsias por técnicas celulares es factible pero rara vez se realiza por problemas de bioseguridad. El incremento drástico reciente de la incidencia notificada de RMSF guarda relación con el uso de serología de cuantificación única mediante el enzimoinmunoanálisis con reacción cruzada para el grupo de la fiebre exantemática. Sólo en pocos casos es posible identificar la relación causal específica de *R. rickettsii.* En la actualidad, muchas personas con fiebre pero sin RMSF tienen anticuerpos con reacciones cruzadas, quizá por el contacto previo con *R. amblyommii,* rickettsia del grupo que causa fiebre exantemática y que es muy dominante.

TRATAMIENTO

Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas

El fármaco de elección para tratar a niños y adultos con RMSF es doxiciclina. Ante la gravedad de la enfermedad, se considera la administración empírica inmediata de este antibiótico en toda persona con un cuadro clínico congruente con el entorno epidemiológico apropiado. La doxiciclina se administra VO (o en presencia de coma o vómito, por vía IV), en dosis de 100 mg/día cada 12 h. Si se sospecha RMSF en niños, se pueden administrar incluso cinco ciclos de doxiciclina con riesgo mínimo de que deje manchas en los dientes. En pacientes alérgicos a la doxiciclina, debe considerarse la desensibilización. Otros regímenes incluyen tetraciclina oral (500 mg cada 6 h). El empleo de cloranfenicol, un fármaco menos efectivo, sólo se recomienda en embarazadas. Aunque está disponible en gran parte del mundo, el cloranfenicol es difícil de obtener en Estados Unidos; cuando no está disponible, debe usarse doxiciclina. Existe poca evidencia que apoye la presencia de fenómenos adversos relacionados con la tetraciclina en madres (hepatotoxicidad)

Biblioteca Médica Virtual

y fetos (tinción de los dientes temporales y teratogenia) que reciben doxiciclina. El fármaco contra las rickettsias debe administrarse hasta la desaparición de la fiebre y la mejoría clínica, casi siempre 3 a 5 días después de la defervescencia. Los antibióticos β lactámicos, eritromicina y aminoglucósidos carecen de actividad en el tratamiento de RMSF y los fármacos que contienen sulfas se asocian a más desenlaces adversos que la ausencia absoluta de tratamiento. Es escasa la experiencia clínica con fluoroquinolonas, claritromicina y azitromicina y por ello no son recomendables. Las personas con la forma muy grave de la enfermedad deben ser tratadas en unidades de cuidados intensivos y se administrarán con cuidado los líquidos para lograr perfusión hística óptima sin desencadenar edema pulmonar no cardiógeno. En algunos individuos muy graves, la hipoxemia obliga a la intubación y la respiración mecánica; la insuficiencia renal aguda oligúrica o anúrica exige el uso de hemodiálisis; en las convulsiones son necesarios los anticonvulsivos; la anemia o la hemorragia grave se tratan de inmediato con transfusiones de concentrado de eritrocitos o en el caso de la hemorragia con trombocitopenia profunda, habrá que transfundir plaquetas.

Prevención Evitar la mordedura de garrapatas es la única estrategia preventiva. El riesgo de infección disminuye con el uso de ropas protectoras y con repelentes de garrapatas, con la revisión del cuerpo una o dos veces al día y con el retiro de los artrópodos antes de que inoculen rickettsias. La doxiciclina profiláctica para la mordedura de garrapata no ayuda a evitar RMSF.

FIEBRE EXANTEMÁTICA DEL MEDITERRÁNEO (FIEBRE BOUTONNEUSE), FIEBRE POR MORDEDURA DE GARRAPATA AFRICANA Y OTRAS FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS



Epidemiología y manifestaciones clínicas *Rickettsia conorii* prevalece en el sur de Europa, en África y la zona sur occidental y sur central de Rusia. Algunos nombres regionales del trastorno originado por este microorganismo son fiebre exantemática mediterránea, tifus por garrapatas de Kenia o de la India y fiebre exantemática israelí y de Astrakán. El trastorno se caracteriza por fiebre alta, erupción y, en muchos sitios geográficos, por una escara en el sitio de inoculación (*tâche noire*) en que la garrapata succionó sangre, la cual aparece antes del inicio de la fiebre. Se observa una variante grave de la enfermedad (con mortalidad de 50%) en diabéticos, alcohólicos o personas con insuficiencia cardiaca.

La fiebre por picadura de garrapata africana causada por *R. africae* se observa en zonas rurales de países subsaharianos y en islas del Caribe y es transmitida por las garrapatas *Amblyomma hebraeum* y *A. variegatum.* El periodo promedio de incubación es de 4 a 10 días. La enfermedad leve consiste en cefalea, fiebre, una escara y linfadenopatía regional. Las garrapatas del género *Amblyomma* (una alta proporción está infectada con *R. africae*) suelen alimentarse en grupos y como consecuencia surgen múltiples escaras. La erupción puede ser vesiculosa, escasa o definitivamente no aparecer. Durante los viajes turísticos a países subsaharianos de África, la fiebre por garrapata africana es la rickettsiosis importada más a menudo a Europa y América del Norte. La enfermedad maculosa, un trastorno similar causado por la especie relacionada *R. parkeri*, es transmitida por *A. maculatum* y se encuentra en un porcentaje bajo de las garrapatas *A. americanum* en Estados Unidos. También se transmite mediante *A. triste* en Sudamérica y Arizona, así como por *A. tigrinum* en Sudamérica.

R. japonica origina la fiebre exantemática japonesa que también aparece en Corea y China. Los microorganismos *R. sibirica* y *R. heilongjiangensis* producen enfermedades similares en el norte de Asia. El tifus por garrapata de Queensland, causado por *R. australis*, es transmitido por *Ixodes holocyclus*. La fiebre exantemática de la Isla Flinders, que toma su nombre de este sitio geográfico, aparece también en otras partes de Tasmania, en Australia continental y en Asia; es causada por *R. honei.* En Europa, los enfermos infectados por *R. slovaca* después de la picadura invernal de *Dermacentor* muestran una enfermedad afebril con una escara (por lo general en la piel cabelluda) y linfadenopatía regional dolorosa.

Diagnóstico El diagnóstico de las fiebres exantemáticas transmitidas por garrapatas se basa en signos clínicos y epidemiológicos, y se confirma con los datos serológicos y de inmunohistoquímica de la presencia de rickettsias en muestras de piel (para biopsia), aislamiento de los microorganismos en cultivo celular, o PCR del fragmento de piel para biopsia o de muestra de sangre. El diagnóstico serológico detecta anticuerpos contra antígenos que comparten la mayor parte de las rickettsias del grupo de la fiebre exantemática, lo que retrasa la identificación de la especie causal. En un área endémica, se pensará en un posible diagnóstico de fiebres exantemáticas por rickettsias en pacientes con fiebre, erupción o alguna lesión cutánea que consista en un área necrótica oscura o una costra rodeada de eritema.

TRATAMIENTO

Fiebres exantemáticas transmitidas por garrapatas

Los fármacos efectivos son doxiciclina (100 mg dos veces al día por VO durante 1 a 5 días) y cloranfenicol (500 mg VO cada 6 h por 7 a 10 días). Las embarazadas pueden recibir josamicina (3 g/día VO por 5 días). Es importante no extrapolar los datos de la eficacia del tratamiento con claritromicina o azitromicina de niños con enfermedad leve a adultos o a pacientes con la forma moderada o grave de la enfermedad.

RICKETTSIOSIS EXANTEMÁTICA

R. akari infecta a ratones y sus ácaros (*Liponyssoides sanguineus*), lo que perpetúa los microorganismos por transmisión transovárica.



Epidemiología La rickettsiosis exantemática se identifica sobre todo en la ciudad de Nueva York, pero se han localizado casos en otras urbes y zonas rurales de Estados Unidos y Ucrania, Croacia, México y Turquía. La investigación de escaras en las que se sospecha la presencia de carbunco cutáneo producido por actos de bioterrorismo reveló que la rickettsiosis exantemática aparece con mayor frecuencia de la que se pensaba.

Manifestaciones clínicas Se forma una pápula en el sitio de la picadura y succión del ácaro, surge una vesícula central y después se transforma en una escara de una costra negra e indolora de 1 a 2.5 cm de diámetro, rodeada de un eritema **(fig. 182-2)**. El crecimiento de los ganglios regionales en los que drena la escara sugiere propagación linfógena inicial. Después de un periodo de incubación de 10 a 17 días en el cual no se percibe la escara ni la linfadenopatía regional, el inicio se caracteriza por malestar general, escalofrío, fiebre, cefalea y mialgia. Entre 2 y 6 días después del comienzo, surgen máculas que evolucionan en forma seriada y se transforman en pápulas, vesículas y costras que curan sin dejar cicatriz **(fig. 182-3)**. En algunos casos, el exantema sigue siendo maculoso o maculopapuloso. Algunos enfermos presentan náusea, vómito, dolor abdominal, tos, conjuntivitis o fotofobia. Sin tratamiento, la fiebre dura entre 6 y 10 días.

Diagnóstico y tratamiento Los datos clínicos, epidemiológicos, y serológicos en la convalecencia establecen el diagnóstico de una rickettsiosis SFG que pocas veces se investiga más. La doxiciclina es el fármaco de elección.

FIEBRE EXANTEMÁTICA TRANSMITIDA POR PULGAS



Hay una rickettsiosis de aparición reciente en todo el mundo que es causada por *R. felis*. Es perpetuada por mecanismos transováricos dentro del territorio geográfico de la pulga felina *Ctenocephalides felis* y se ha dicho que la infección muestra gravedad moderada, con



FIGURA 182-2 Escara en el sitio de mordedura del ácaro en una persona con rickettsiosis exantemática. *(Con autorización de A Krusell et al.: Emerg Infect Dis 8:727,2002. Fotografía utilizada con permiso del Dr. Kenneth Kaye.)*

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 182-3 ***Arriba:*** lesiones papulovesiculosas en el tronco del paciente de rickettsiosis exantemática de la figura 182-2. ***Abajo:*** acercamiento de lesiones del mismo paciente. *(Con autorización de A Krusell et al.: Emerg Infect Dis 8:727, 2002. Fotografías utilizadas con autorización del Dr. Kenneth Kaye.)*

fiebre, exantema, cefalea y síntomas del SNC, gastrointestinales y pulmonares.

TIFUS EPIDÉMICO (TRANSMITIDO POR PIOJOS)

Epidemiología El piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus corporis*) reside en ropas de personas desaseadas y por lo general en zonas frías pobres. Los piojos se contagian de *R. prowazekii* cuando ingieren sangre de un individuo rickettsiémico. Las rickettsias se multiplican en las células epiteliales del intestino medio del piojo y son expulsadas con las heces del vector. El piojo infectado deja a la persona febril y deposita sus heces infectadas en el siguiente hospedador, en el momento en que succiona sangre, el individuo se autoinocula los microorganismos por rascado. El artrópodo termina por morir a causa de las rickettsias y por ello no transmite *R. prowazekii* a sus descendientes.

El tifus endémico asola regiones azotadas por guerras y desastres. En 1997 en Burundi un brote afectó a 100 000 personas en campamentos de refugiados. En 1998 se produjo un pequeño foco en Rusia; se han señalado casos esporádicos en Argelia y han surgido brotes frecuentes en Perú y Ruanda. Las ardillas voladoras de la zona oriental (*Glaucomys volans*) y sus piojos y pulgas perpetúan *R. prowazekii* en un ciclo zoonótico.

La *enfermedad de Brill-Zinsser* es un padecimiento recrudescente que surge años después del tifus epidémico agudo, quizá como consecuencia de deterioro de la inmunidad. *R. prowazekii* permanece latente durante años; su reactivación origina casos esporádicos de la enfermedad en poblaciones sin piojos o epidemias en poblaciones infestadas por estos parásitos. Está documentada la recrudescencia después del tifo relacionado con la ardilla voladora.

Las rickettsias podrían ser microorganismos que se usen en ataques de bioterrorismo **(cap. S2)**. La infección por las especies *R. prowazekii* y *R. rickettsii* origina índices altos de letalidad. Los dos microorganismos ocasionan enfermedades difíciles de diagnosticar y son altamente infectantes cuando se inhalan en aerosoles. En el laboratorio se han creado microorganismos resistentes a tetraciclinas o cloranfenicol.

Manifestaciones clínicas Después de un periodo de incubación de 1 o 2 semanas, la enfermedad comienza en forma repentina, con signos como postración, cefalea intensa y fiebre que rápidamente llega a 38.8 o 40.0 °C. La tos es notable y afecta a 70% de los pacientes. Las mialgias suelen ser intensas. La erupción comienza en la mitad superior del tronco, por lo general al quinto día para después generalizarse y abarcar todo el cuerpo, excepto la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Al inicio, el exantema es maculoso; sin tratamiento se torna maculopapuloso, petequial y confluyente. La erupción a menudo no se identifica en la piel de personas de raza negra; 60% de sujetos africanos tiene tifus epidémico sin exantema. Es frecuente que haya fotofobia con hiperemia conjuntival y dolor ocular importantes. La lengua puede estar seca, parda y saburral. A menudo hay confusión y coma. En casos graves a veces aparecen necrosis cutánea y gangrena de los dedos de la mano, así como neumonía intersticial. Sin tratamiento, la enfermedad culmina en la muerte entre 7-40% de los casos y el desenlace depende en forma predominante del estado del hospedador. Los individuos con infecciones no tratadas presentan insuficiencia renal y afectación de múltiples órganos, en que suelen destacar las manifestaciones neurológicas. En general, 12% de los individuos con tifus epidémico tiene afectación neurológica. La infección que se asocia con las ardillas voladoras de Estados Unidos es más leve; no se sabe si esta enfermedad menos grave se explica por factores del hospedador (mejor salud) o virulencia atenuada.

Diagnóstico y tratamiento El tifus epidémico a veces es diagnosticado en forma errónea y se le designa como fiebre tifoidea en países tropicales **(cap. 160)**. En los sitios donde prevalece el tifus transmitido por piojos casi nunca se cuenta con los medios ni siquiera para practicar estudios serológicos. Las epidemias se identifican por diagnóstico serológico o inmunohistoquímico de un solo caso o por detección de *R. prowazekii* en un piojo de algún paciente. La doxiciclina (100 mg c/12 h) se administra VO, si el paciente está en coma o tiene vómito, por vía IV, y se continúa hasta 3 a 5 días después de la defervescencia. En condiciones epidémicas, puede intentarse una dosis oral única de 200 mg, aunque en algunos casos falla. Es necesario valorar de manera individual a todas las embarazadas y tratarlas con cloranfenicol al inicio de la gestación, o si es necesario, con doxiciclina en fase tardía del embarazo.

Prevención La prevención del tifus epidémico consiste en erradicar los piojos del cuerpo. La ropa debe cambiarse con regularidad y lavarse con agua caliente; los insecticidas pueden usarse cada 6 semanas para controlar la población de piojos.

TIFUS MURINO ENDÉMICO

Epidemiología *R. typhi* es perpetuada en ciclos de mamíferos hospedadores/pulgas y el nicho zoonótico clásico son las ratas (*Rattus rattus* y *R. norvegicus*) y la pulga de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis*). Las pulgas se contagian con *R. typhi* de ratas rickettsiémicas y transportan el microorganismo durante toda su vida. Las ratas y los seres humanos no inmunes se infectan cuando las heces de ratas con abundantes rickettsias contaminan las lesiones pruriginosas de las picaduras; con menor frecuencia, la picadura de pulga transmite los microorganismos. La transmisión también puede ocurrir por la inhalación de rickettsias en aerosol, provenientes de heces de pulgas. Las ratas infectadas parecen sanas, aunque muestran rickettsemia durante cerca de 2 semanas.

El tifus murino aparece sobre todo en Texas y el sur de California, donde no se observa el ciclo clásico de rata/pulga y es notable el ciclo de pulgas de zarigüeyas/gatos (*C. felis*). En forma global, el tifus endémico aparece todo el año y lo hace principalmente en zonas cálidas (a menudo costas) en los trópicos y los subtrópicos, en los que tiene una prevalencia alta aunque con frecuencia no se le identifica. La incidencia es máxima de abril a julio en el sur de Texas y durante los meses cálidos del verano y comienzos del otoño en otros sitios geográficos. Las personas rara vez recuerdan haber estado expuestas a las pulgas, aunque se ha notificado en cerca del 40% de los casos la exposición a animales como gatos, zarigüeyas y ratas.

Manifestaciones clínicas El periodo de incubación del tifus murino experimental es de 11 días, en promedio (límites, 8 a 16 días). Entre 1 y 3 días antes de que comiencen el escalofrío y la fiebre, se manifiestan cefalea, mialgias, artralgias, náusea y malestar general. Casi todos los enfermos tienen náusea y vómito al inicio de la enfermedad.

Sin tratamiento, la enfermedad dura aproximadamente 12 días (límites, 9 a 18 días). El exantema aparece sólo en 13% de los individuos que acude

Biblioteca Médica Virtual

por primera vez al médico (por lo general unos cuatro días después de comenzar la fiebre), aparece unos 2 días después en la mitad de los enfermos restantes y nunca se manifiesta en los demás. Para detectar las primeras máculas se revisan con cuidado las axilas o la cara interna del brazo. Después, el exantema se torna maculopapuloso y abarca el tronco con más frecuencia que las extremidades, rara vez es petequial y sólo en contadas ocasiones afecta cara, palmas de las manos o plantas de los pies. Se identifica una erupción sólo en 20% de individuos con piel muy pigmentada.

La afectación pulmonar suele ser un signo sobresaliente; 35% de los enfermos tiene tos no productiva y 23% de los sujetos a quienes se practica radiografía de tórax tiene densidades pulmonares por neumonía intersticial, edema pulmonar y derrames pleurales. El signo pulmonar más frecuente es el de estertores en ambas bases. Algunas manifestaciones menos comunes son dolor abdominal, confusión, estupor, convulsiones, ataxia, coma e ictericia. En los estudios de laboratorio clínico a menudo se identifica anemia y leucopenia al inicio de la enfermedad, leucocitosis en etapas posteriores, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, incremento mínimo de las aminotransferasas hepáticas en suero e hiperazoemia prerrenal. Las complicaciones pueden abarcar insuficiencia respiratoria, hematemesis, hemorragia cerebral y hemólisis. La enfermedad grave obliga a internar en la unidad de cuidados intensivos a 10% de enfermos hospitalizados. El agravamiento del trastorno suele asociarse con factores como vejez, un episodio primario y administración de alguna sulfonamida; la tasa de letalidad es de 1%.

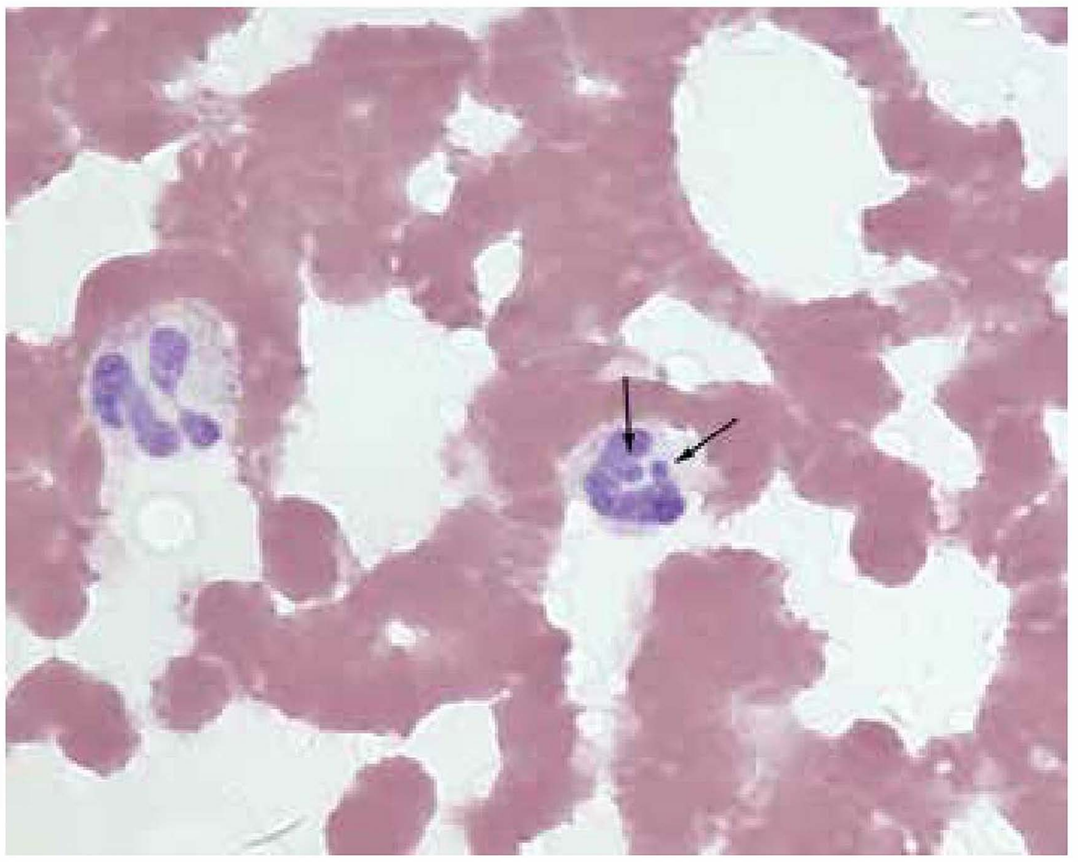


FIGURA 182-4 Frotis de sangre periférica de una persona con anaplasmosis granulocitotrópica humana. Un neutrófilo contiene dos mórulas (vacuolas llenas de *A. phagocytophilum*). *(Por cortesía del Dr. J. Stephen Dumler.)*

Diagnóstico y tratamiento Los estudios serológicos de suero de las fases aguda y convaleciente proporcionan el diagnóstico y se ha elaborado un método inmunohistoquímico que identifica antígenos específicos para el grupo del tifus en muestras de biopsias. El cultivo se utiliza muy poco y no se consigue con facilidad. La PCR de la sangre no tiene sensibilidad suficiente. Cuando se sospecha tifo endémico, los pacientes deben recibir tratamiento empírico con doxiciclina (100 mg c/12 h VO por 7 a 15 días). El cloranfenicol y la ciprofloxacina son alternativas menos efectivas.

FIEBRE DE TSUTSUGAMUSHI

Epidemiología *O. tsutsugamushi* difiere de manera sustancial de las especies de *Rickettsia* en su constitución genética y su composición de la pared celular (p. ej., no posee lipopolisacáridos ni peptidoglucanos). Este microorganismo es perpetuado por transmisión transovárica de insectos trombicúlidos. Después de poner sus huevecillos, las larvas infectadas (las larvas rojas de los ácaros trombicúlidos son las únicas que se alimentan del hospedador) inoculan microorganismos en la piel. Las larvas rojas infectadas se encuentran particularmente en zonas donde hay vegetación espesa de matorrales, durante la temporada de lluvias en que los ácaros ponen sus huevecillos.



La fiebre de tsutsugamushi (fiebre fluvial japonesa) es endémica en las zonas oriental y meridional de Asia, norte de Australia e islas de los océanos Pacífico en su región occidental e Índico. Las infecciones son prevalentes en estas regiones; en algunas zonas, >3% de la población tiene la infección o se reinfecta cada mes. La inmunidad desaparece después de 1 a 3 años y el microorganismo muestra una notable diversidad antigénica. Los casos emergentes en Chile y África ponen en duda la epidemiología típica del tifo de la maleza (*tsutsugamushi*).

Manifestaciones clínicas La enfermedad va de leve y de resolución espontánea hasta la forma letal. Después de un periodo de incubación de 6 a 21 días, el comienzo se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgias, tos y síntomas gastrointestinales. Algunos individuos se recuperan de manera espontánea después de unos días. La descripción de un caso clásico incluye una escara en el sitio donde se alimentó el trombicúlido, linfadenopatía regional y maculopápulas, signos que rara vez aparecen en pacientes nativos. Menos de 50% de personas del hemisferio occidental muestra una escara y <40% presenta una erupción (entre el cuarto y el sexto días de la enfermedad). En general, los casos graves incluyen encefalitis y neumonía intersticial por daño vascular. La tasa de mortalidad en casos clásicos no tratados es de 7%, pero quizá sea menor si se diagnostican todos los casos leves.

Diagnóstico y tratamiento Los elementos esenciales del diagnóstico de laboratorio son los métodos serológicos (anticuerpo fluorescente indirecto, inmunoperoxidasa indirecta y enzimoinmunoanálisis). La amplificación de los genes de *Orientia* de las escaras y la sangre con PCR también es una estrategia efectiva. Los pacientes se tratan con doxiciclina VO (100 mg c/12 h por 7 a 15 días), azitromicina (500 mg por 3 días) o cloranfenicol (500 mg c/6 h por 7-15 días).



Algunos casos de tifo de la maleza en Tailandia responden poco a la doxiciclina o al cloranfenicol, pero sí a la azitromicina y la rifampicina.

EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS

Las erliquiosis son infecciones febriles agudas causadas por miembros de la familia Anaplasmataceae, conformada por organismos intracelulares obligados de cinco géneros: *Ehrlichia, Anaplasma, Wolbachia, "Candidatus* Neoehrlichia" y *Neorickettsia.* Las bacterias residen en reservorios vertebrados y actúan en vacuolas de células hematopoyéticas y, para algunas especies, células endoteliales **(fig. 182-4)**. Cuatro especies de *Ehrlichia,* dos de *Anaplasma* y una de *Neoehrlichia* se transmiten a través de garrapatas a los humanos y causan infección que puede ser grave y prevalente. *E. chaffeensis,* el agente de la HME, y *E. muris eauclairensis* infectan sobre todo fagocitos mononucleares; *E. ewingii* y *A. phagocytophilum* infectan a los neutrófilos. Las infecciones con "*Candidatus* Neoehrlichia mikurensis" y con *A. capra* están menos caracterizadas, pero se sospecha que infectan neutrófilos y monocitos sanguíneos humanos, respectivamente.

Ehrlichia, "Candidatus Neoehrlichia" y *Anaplasma* se mantienen por transmisión horizontal garrapata-mamífero-garrapata, y los humanos sólo se infectan de manera inadvertida. Wolbachiae origina enfermedades humanas causadas por filariosis, porque son importantes para la viabilidad y patogenia de estas últimas; una estrategia para controlar la filariosis es que los antibióticos actúen predominantemente contra wolbachiae. Las neorrickettsias parasitan duelas que a su vez parasitan caracoles acuáticos, peces e insectos. Se ha descrito sólo una forma humana de neorrickettsiosis: la fiebre sennetsu, una infección similar a la mononucleosis, identificada por primera vez en 1953, y que quizá se deba a la ingestión de carne cruda de peces que portan duelas infectadas por *N. sennetsu*.

EHRLICHIOSIS MONOCITOTRÓPICA HUMANA

Epidemiología Hasta enero de 2017, se habían notificado >14 048 casos de infección por *E. chaffeensis* a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sin embargo la vigilancia prospectiva activa ha demostrado una incidencia incluso de 414 casos por 100 000 personas en algunas regiones de ese país. Muchas de las infecciones por *E. chaffeensis* son identificadas en estados de las zonas surcentral, suroriental y de la mitad de la costa atlántica, pero también se ha sabido de casos en California, Nueva York y Wisconsin. La garrapata texana (*A. americanum*) es el vector que durante todas las fases de su vida se alimenta del venado cola blanca, que es el principal reservorio. Los perros y los coyotes también fungen como reservorios y suelen carecer de manifestaciones clínicas. Las mordeduras de garrapata y las exposiciones a menudo son informadas por pacientes en áreas rurales, 64% de las infecciones ocurre entre mayo y julio. La mediana de edad de los pacientes con HME es de 55 años; sin embargo, 11% de las infecciones ocurre en niños ≤19 años e incluye infecciones graves y letales. De los pacientes con HME, el 59% son varones.

Biblioteca Médica Virtual



E. chaffeensis se ha detectado en Centroamérica, Sudamérica, África y Asia.

Manifestaciones clínicas *E. chaffeensis* se disemina por vía hematógena desde el depósito de sangre de la piel, creado por la garrapata al alimentarse. Después de un periodo de incubación con una mediana de 8 días aparece la enfermedad. Las manifestaciones clínicas son indiferenciadas y comprenden fiebre (97% de los casos), cefalea (70%), mialgias (68%) y malestar general (77%). Algunos signos observados con menor frecuencia son náusea, vómito y diarrea (28 a 57%); tos (30%); eritemas (29% en forma global y 6% como sintomatología inicial), y confusión (20%). La HME puede ser grave: 77% de individuos con la enfermedad corroborada necesita hospitalización y cerca de 2% fallece. Las complicaciones que ponen en peligro la vida incluyen insuficiencia renal, meningoencefalitis, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, un síndrome semejante a la DIC, neumonía, un síndrome semejante al choque séptico, insuficiencia cardiaca, hepatitis, hemorragia y en pacientes inmunodeprimidos, ehrlichiosis abrumadora; los pacientes con diabetes, cáncer, trasplante de órganos, asplenia, hepatitis C o infección por VIH tienen un riesgo relativo de 2.3 de morir. Los datos de estudios de laboratorio son útiles para el diagnóstico diferencial de HME; 66% de los enfermos tiene leucopenia (en un inicio linfopenia y luego neutropenia); 86% tiene trombocitopenia, y 89%, concentraciones en suero elevadas de aminotransferasas hepáticas. A pesar de los recuentos bajos en las biometrías hemáticas, la médula ósea es hipercelular y puede haber granulomas no caseosos. La vasculitis no es componente de ehrlichiosis monocitotrópica humana.

Diagnóstico La HME puede ser letal. Si no se administra tratamiento empírico con doxiciclina, 39 y 40% de los pacientes con HME requiere ingreso a la unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica, respectivamente; estas medidas no son necesarias en ningún paciente que recibe tratamiento empírico. Además, la estancia en el hospital y la duración de la enfermedad se prolongan en 8 y 12 días, respectivamente, en pacientes no tratados. Los elementos que sugieren el diagnóstico son fiebre con la exposición sabida a garrapatas en las 3 semanas anteriores, trombocitopenia, leucopenia y mayor actividad de aminotransferasas séricas. En <10% de los frotis de sangre periférica se identifican mórulas. La HME se confirma durante la infección activa por medio de amplificación con PCR de ácidos nucleicos de *E. chaffeensis* en sangre obtenida antes de iniciar el tratamiento con doxiciclina. El serodiagnóstico en retrospectiva necesita que el cuadro clínico sea congruente y constante y que haya un incremento de las concentraciones de anticuerpos de *E. chaffeensis* de cuatro tantos, hasta ≥128 en pares de sueros obtenidos con una diferencia de casi 3 semanas. Las pruebas diagnósticas específicas para HME y HGA se presentan más adelante.

EHRLICHIOSIS EWINGII E INFECCIÓN POR *ERLICHIA MURIS EUCLAIRENSIS*

Ehrlichia ewingii se asemeja a *E. chaffeensis* en su garrapata vectora (*A. americanum*) y en lo referente a vertebrados que actúan como reservorios (venado cola blanca y perros). *E. muris eauclairensis* causa infecciones humanas después de la exposición a la garrapata *Ixodes scapularis* en Wisconsin y Minnesota. Las infecciones por *E. ewingii* y *E. muris* se asemejan, pero son menos graves que la HME. Muchos casos se observan en personas inmunodeprimidas. Se han documentado infecciones humanas con *E. canis* como erliquemia subclínica. No hay pruebas diagnósticas serológicas específicas accesibles con facilidad para estas otras erliquias y las pruebas serológicas para *E. chaffeensis* pueden ser positivas cuando el agente infectante en realidad es una especie distinta de *Ehrlichia*.

INFECCIÓN POR *CANDIDATUS* NEOEHRLICHIA MIKURENSIS



Candidatus Neoehrlichia mikurensis, bacteria con clado filogenético entre *Ehrlichia* y *Anaplasma,* se identificó por primera vez en la garrapata *Ixodes ricinus* en los Países Bajos y en ratones y garrapatas *Ixodes ovatus* en Japón. Por medio de la amplificación génica amplia de 16S rRNA y análisis de secuencias, se identificó que este microorganismo era la causa de una enfermedad febril grave y en ocasiones prolongada en individuos inmunodeprimidos europeos que habían sufrido la mordedura de garrapatas o en pacientes chinos con una enfermedad febril leve después de haber sido mordidos por garrapatas *Ixodes persulcatus* y *Haemaphysalis concinna*. El cuadro clínico es similar al de HME y HGA. Se han elaborado algunos métodos diagnósticos específicos, pero no se consiguen con facilidad.

TRATAMIENTO

Ehrlichiosis

La doxiciclina es efectiva para HME, así como para ehrlichiosis; este fármaco también induce la resolución de la infección por *Candidatus* N. mikurensis. La administración de este antibiótico (100 mg por VO o IV c/12 h) o tetraciclina (250 a 500 mg por VO c/6 h) disminuye las tasas de hospitalización y acorta la duración de la fiebre. *E. chaffeensis* no es susceptible al cloranfenicol *in vitro* y el empleo de este antibiótico ha generado controversias. Si bien algunos informes confirman la persistencia de E. *chaffeensis* en seres humanos, este dato es raro; muchas infecciones se curan con ciclos breves de doxiciclina (continuar su administración 3 a 5 días después de la defervescencia). La rifampicina, a pesar de no haber sido estudiada lo suficiente, puede ser un fármaco útil en casos en que esté contraindicada la doxiciclina.

Prevención Para evitar HME, *E. ewingii* y *E. muris* e infección por *Candidatus* N. mikurensis, hay que evitar las garrapatas en las regiones endémicas. El empleo de ropas protectoras y repelentes contra los ácaros, la búsqueda cuidadosa de su presencia en el cuerpo después de exposiciones y la eliminación inmediata de las garrapatas adheridas pueden disminuir el riesgo de infección.

ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA DE SERES HUMANOS



Epidemiología En Estados Unidos, hasta el mes de abril de 2013 se habían notificado 25 288 casos de HGA a los CDC, muchos de ellos provenientes de estados del medio oeste y el noreste; la distribución geográfica es similar a la de la enfermedad de Lyme, porque comparten la misma garrapata vectora *Ixodes.* En Estados Unidos, los ratones de patas blancas, las ardillas y el venado cola blanca, y en Europa, el venado rojo, son reservorios naturales de *A. phagocytophilum.* La incidencia de HGA alcanza su máximo de mayo a julio, pero la enfermedad puede surgir en cualquier mes del año, después de exposición a las garrapatas *Ixodes*. La HGA suele afectar a varones (59%) y adultos mayores (mediana de edad, 51 años).

Manifestaciones clínicas La frecuencia serológica es importante en regiones endémicas y por ello es posible que muchos sujetos presenten infecciones subclínicas. El periodo de incubación de la HGA es de 4 a 8 días y después la enfermedad se manifiesta en forma de fiebre (75-100% de los casos), mialgias (75%), cefalea (83%) y malestar general (97%). Pocos pacientes presentan náusea, vómito o diarrea (21 a 39%); tos (29%), o confusión (17%). Casi invariablemente el exantema (6%) es eritema migratorio confluente atribuible a enfermedad de Lyme. Muchas personas presentan trombocitopenia (79%) o leucopenia (60%), con aumento de la actividad de aminotransferasa hepática en suero (91%).

Las complicaciones que ponen en peligro la vida se presentan con mayor frecuencia en personas de edad avanzada, e incluyen insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, un síndrome semejante a choque tóxico, neumonía y un síndrome semejante a DIC o septicemia. Rara vez se observa meningoencefalitis en la HGA, pero se han publicado casos de plexopatía braquial, lesión de nervios craneales y polineuropatía desmielinizante. La infección de pacientes con un trastorno inmunodepresor preexistente (diabetes, fármacos inmunosupresores, asplenia, artritis) se asocia con un riesgo relativo de 3.0 de complicaciones que ponen en peligro la vida. De los enfermos con HGA, 31% se hospitaliza y 7% requiere cuidados intensivos. La tasa de letalidad por casos es del 0.6%, pero el riesgo relativo de muerte es de 16 si la infección ocurre en presencia de un trastorno inmunosupresor. La vasculitis y los granulomas no son componentes de HGA. Aunque los pacientes pueden infectarse al mismo tiempo con *Borrelia burgdorferi* y *Babesia microti* (transmitidas por la misma garrapata vector), hay poca evidencia de que la gravedad de estas infecciones aumente o de la persistencia de HGA. La HGA transmitida por transfusión (incluida la transfusión de sangre reducida en leucocitos o de plaquetas) ya se documentó en nueve casos.

Diagnóstico Es importante incluir en el diagnóstico diferencial padecimientos similares a gripe, durante estaciones en que está activa la garrapata *Ixodes* (mayo a diciembre), en especial después de picadura o exposición a garrapatas. La trombocitopenia, la leucopenia o el incremento de los valores séricos de aminotransferasa de alanina o aspartato, todas ellas coincidentes, incrementan la posibilidad de HGA. Muchos individuos con

Biblioteca Médica Virtual

HGA generan anticuerpos contra el microorganismo de la enfermedad de Lyme, sin que presenten signos clínicos compatibles con esta entidad. Por eso, se debe incluir HGA en el diagnóstico diferencial de alguna sintomatología atípica de enfermedad grave de Lyme. En 20 a 75% de las infecciones el diagnóstico se puede confirmar con los datos del estudio de un frotis de sangre periférica en busca de mórulas y neutrófilos. La práctica de PCR en la sangre de individuos con enfermedad activa antes de recibir doxiciclina es una técnica sensible y específica. El diagnóstico serológico tiene carácter retrospectivo y necesita que se demuestre un incremento cuádruple en la cuantificación de anticuerpos contra *A. phagocytophilum* (hasta ≥160) en pares de muestras de suero obtenidas con una diferencia de 1 mes. Puesto que la seroprevalencia es alta en ciertas regiones, no debe utilizarse una sola cuantificación durante la fase aguda para establecer el diagnóstico.



Infección por *Anaplasma capra* La infección humana por *A. capra*, aislada por primera vez en la sangre de cabra, se identificó en 28 pacientes del noreste de China. Los enfermos presentaban fiebre, cefalea, malestar, mareo, mialgia y escalofrío, pero estas manifestaciones eran menos intensas que en la HGA. Se registró hospitalización del 18% de los pacientes y 14% tenía trastornos subyacentes, como hiperglucemia, hipertensión, cardiopatía coronaria, diabetes y cáncer. Cinco enfermos tuvieron manifestaciones graves, incluido uno con signos de encefalitis y presencia de DNA de *A. capra* en el líquido cefalorraquídeo. *A. capra* se encuentra más a menudo en garrapatas *I. persulcatus* en esa región. Todos los pacientes respondieron al tratamiento con doxiciclina y sobrevivieron.

TRATAMIENTO

Anaplasmosis granulocitotrópica humana

No se han realizado estudios prospectivos de tratamiento de la HGA. Sin embargo, es eficaz la doxiciclina (100 mg, dos veces al día). El uso de la rifampicina se acompaña de mejoría de la HGA en embarazadas y niños. La defervescencia se observa en término de 24 a 48 h en muchos pacientes tratados.

Prevención La prevención de HGA exige evitar el contacto con garrapatas. La transmisión puede confirmarse incluso apenas 4 h después de la picadura del insecto.

FIEBRE Q

La causa de la fiebre Q es *Coxiella burnetii*, pequeño procariote intracelular que apenas en fecha reciente se cultivó en un medio sin células. *C. burnetii*, un cocobacilo pleomórfico con una pared celular gramnegativa, sobrevive en ambientes adversos; escapa de la eliminación intracelular en los macrófagos al inhibir el paso final de la maduración del fagosoma (fusión de la catepsina) y se adapta al medio ácido interno de ese organelo mediante la producción de dismutasa de superóxido. La infección con *C. burnetii* induce un conjunto de respuestas inmunomoduladoras, desde inmunosupresión en la fiebre Q crónica hasta la síntesis de autoanticuerpos, sobre todo contra el músculo liso y fosfolípidos.

La fiebre Q comprende dos síndromes clínicos amplios: infección aguda y crónica. La respuesta inmunitaria del hospedador (más que la cepa infectante) es el elemento que muy probablemente rija la aparición de la fiebre Q crónica. *C. burnetii* sobrevive en monocitos de individuos con fiebre Q crónica, pero no en las mismas células de personas con fiebre Q aguda o de individuos no infectados. La anulación de la actividad bactericida del monocito infectado por *C. burnetii* al parecer se asocia a producción excesiva de interleucina 10. La relación CD4+/CD8+ disminuye en la endocarditis por fiebre Q. En personas con la fiebre aguda se identifican muy pocos microorganismos y una intensa reacción celular, en tanto que en la forma crónica se identifican muchos microorganismos y una respuesta celular moderada. El control inmunitario de *C. burnetii* depende de los linfocitos T, pero entre 80 y 90% del material de aspiración de la médula ósea obtenido años después que el paciente se restableció de la fiebre Q, contiene DNA del microorganismo. La multiplicación de *C. burnetii* en los trofoblastos explica la gran concentración que alcanza en la placenta.

Epidemiología La fiebre Q es una zoonosis. Las principales fuentes de infección en los seres humanos son el ganado vacuno, ovino y caprino infectado. Sin embargo, los gatos, conejos, palomas, canguros y perros también sirven como fuentes para la transmisión de *C. burnetii* a los humanos. El reservorio silvestre lo constituyen muchas especies, como garrapatas, coyotes, zorros grises, zorrillos, mapaches, conejos, venados, ratones, osos, aves, zarigüeyas y canguros. El perezoso de tres dedos es importante en la transmisión de *C. burnetii* en la Guyana Francesa. En las hembras, *C. burnetii* se localiza en el útero y las glándulas mamarias. La infección se reactiva durante el embarazo y después de la aplicación de radioterapia en modelos animales. En la placenta se identifica un número importante de *C. burnetii* y en el momento del parto, estos microorganismos son liberados al aire y la infección aparece después que el hospedador susceptible inhala las partículas en aerosol. Las tormentas de viento pueden generar aerosoles de *C. burnetti* meses después de que el suelo fuera contaminado durante el parto. Se ha sabido de casos de infección de personas a 18 km de la fuente de contaminación. Puesto que se dispersa con facilidad como aerosol, *C. burnetii* tiene el potencial de usarse en ataques bioterroristas, con una tasa de infectividad alta y neumonía como manifestación principal **(cap. S2)**. El tratamiento con anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral α es un factor de riesgo para el desarrollo de la fiebre Q.

A veces es muy difícil identificar la fuente de un brote de fiebre Q. En 2005, un brote de fiebre Q en un rancho para adiestramiento de caballos en Colorado se debió a la diseminación de la infección proveniente de dos rebaños de cabras que habían sido compradas por los dueños del lugar. La PCR confirmó la presencia de *C. burnetii* en la tierra y entre las cabras. De 138 personas que habitaban en un área de 1.6 km en torno al rancho y que también se sometieron a análisis, 11 (8%) mostraron pruebas de infección por *C. burnetii*, y ocho de estos individuos no habían tenido contacto directo con el rancho.

Los individuos en riesgo de contagiarse de fiebre Q son los que trabajan en rastros, veterinarios, ganaderos y otras personas en contacto con animales infectados (particularmente los neonatos) o con productos de la concepción. La hembra expulsa el microorganismo por la leche, semanas a meses después del parto. Un brote de fiebre Q asociado con la ingestión de leche sin pasteurizar confirmó la vía de transmisión oral, aunque esta vía es infrecuente. En casos raros, se da la transmisión entre seres humanos luego que la mujer infectada da a luz a su hijo, después de la autopsia de un sujeto infectado o por transfusión de sangre. Algunos datos sugieren que *C. burnetii* también puede transmitirse por contacto sexual. Aplastar una garrapata infectada con los dedos ocasiona la transmisión de la fiebre Q; la conclusión es que puede presentarse inoculación por vía percutánea. Algunos modos inusuales de transmisión de *C. burnetii* a los humanos incluyen tratamiento con células vivas de oveja fetal en Alemania, causante de seis casos (cinco de Estados Unidos y uno de Canadá).



Las infecciones por *C. burnetii* aparecen en casi todos los sitios geográficos, excepto en Nueva Zelanda y la Antártida. Por eso, la fiebre Q puede relacionarse con los viajes. El número de casos informados de fiebre Q en Estados Unidos varía entre 28 y 54 por año. Más del 70% de los mismos afecta a varones, y los meses de abril a junio constituyen el periodo más común para el contagio. La fiebre Q sigue siendo frecuente en Australia, donde ocurren 30 casos por millón de habitantes cada año. Los casos entre trabajadores de rastros en Australia descendieron en forma drástica gracias a un programa de vacunación. En Nueva Zelanda tuvo inicio un brote de fiebre Q en 2007, y para agosto de 2010 se habían comunicado más de 4 000 casos. La neumonía constituyó una manifestación común en este brote. El brote se debió a una combinación de cría de una gran cantidad de cabras en regiones cercanas a grandes poblaciones urbanas y factores ambientales. Las granjas donde no se propagó tenían una densidad de vegetación muy alta y una menor concentración de aguas freáticas. La fiebre Q es hiperendémica en Cayena, la capital de la Guyana Francesa, donde causa 24% de todos los casos de neumonía.

Las manifestaciones principales de la fiebre Q aguda varían con la región geográfica (p. ej., neumonía en Nueva Escocia y hepatitis granulomatosa en Marsella). Estas diferencias reflejan la vía por la que se transmite la infección (p. ej., consumo de leche contaminada para hepatitis e inhalación de aerosoles contaminados para neumonía) o diferencias en la cepa. En el brote de los Países Bajos rara vez se observaron secuelas de la infección en embarazadas; este no fue el caso en las embarazadas de otros países.

La edad corta parece proteger contra la infección por *C. burnetii*. En un gran brote en Suiza, la frecuencia de infección sintomática fue cinco veces mayor en sujetos >15 años de edad, que entre quienes tenían menos de esa edad. En muchos brotes, hay un mayor ataque de varones que de mujeres; para explicar este fenómeno se propone que las hormonas femeninas tienen un efecto protector parcial.

Manifestaciones clínicas • **FIEBRE Q AGUDA** Después de un periodo de incubación de 3 a 30 días, 1 070 enfermos con fiebre Q aguda en el sur de Francia presentaron hepatitis (40%), neumonía y hepatitis (20%), neumonía (17%), fiebre aislada (14%), afectación del SNC (2%), y pericarditis o miocarditis (1%). Otras manifestaciones menos comunes son colecis-

Biblioteca Médica Virtual

titis alitiásica, pancreatitis, linfadenopatía, rotura esplénica espontánea, anemia hipoplásica transitoria, necrosis de la médula ósea, anemia hemolítica, hemofagocitosis histiocítica, neuritis óptica y eritema nodoso.

Los síntomas de la fiebre Q aguda son inespecíficos y los más frecuentes son fiebre, fatiga extrema, fotofobia y cefalea muy intensa, con frecuencia retroorbitaria. Otros más incluyen escalofrío, sudor, náusea, vómito y diarrea, que aparecen en 5 a 20% de los casos. La tos afecta a cerca del 50% de los individuos, con neumonía por fiebre Q. Pocas veces se observan manifestaciones neurológicas de la fiebre Q aguda; sin embargo, en un brote en el Reino Unido, 23% de 102 individuos tuvo signos y síntomas neurológicos como manifestaciones principales. Puede haber un exantema inespecífico en 4-18% de los pacientes, algunos tienen urticaria. El recuento de leucocitos suele ser normal. La trombocitopenia aparece en cerca del 25% de los pacientes, y a menudo durante la etapa de recuperación hay trombocitosis reactiva (el número de plaquetas a veces rebasa los $10^6/\mu L$). En la radiografía de tórax se advierten a veces opacidades similares a las que se identifican en la neumonía por otras causas, pero la presencia de opacidades esféricas múltiples en individuos que se encuentran en áreas endémicas sugiere el diagnóstico de neumonía por fiebre Q.

En ocasiones la fiebre Q aguda complica el embarazo. En una serie originó parto prematuro en 35% de las mujeres, y aborto o muerte neonatal en 43%. La muerte neonatal (previa o reciente) y el peso bajo al nacer son tres veces más frecuentes en mujeres con seropositividad para *C. burnetii*.

SÍNDROME DE FATIGA POSTERIOR A FIEBRE Q Es posible que se presente fatiga durante un periodo largo tras la fiebre Q en un 20% de los casos, y puede acompañarse de una constelación sintomática que incluye cefalea, sudoración, artralgia, mialgia, visión borrosa, fasciculaciones y linfadenopatía dolorosa. En las personas afectadas se detectó la persistencia crónica de un complejo de componentes celulares de *Coxiella* sin capacidad infectante pero que no sufre biodegradación, a la vez que sus antígenos y lipopolisacáridos específicos. Los pacientes que padecen este síndrome son portadores con más frecuencia de HLA-DRB1*11 y del genotipo 2/2 del microsatélite del intrón 1 del interferón γ. Cuando los pacientes con síndrome de fatiga por fiebre Q se compararon con aquellos con síndrome de fatiga crónica, los primeros tuvieron menor probabilidad de ser mujeres y de haber sido tratados por depresión. La intensidad de la fatiga fue igual en ambos grupos y no hubo diferencia en la presencia de marcadores inflamatorios entre los dos grupos. La terapia cognitiva parece prometedora en pacientes con síndrome de fatiga por fiebre Q.

FIEBRE Q CRÓNICA Aunque en fecha reciente se propuso renombrar esta entidad como *fiebre Q persistente*, los autores prefieren el término *fiebre Q crónica*. La variante crónica de la fiebre Q, que denota casi siempre la presencia de endocarditis, se observa a menudo en personas que tenían ya una valvulopatía cardiaca, inmunodepresión o insuficiencia renal crónica. Por lo general no hay fiebre o surge febrícula. Las vegetaciones valvulares se detectan sólo en 12% de sujetos con ecocardiografía transtorácica, pero la tasa de detección es mayor (21 a 50%) con la ecocardiografía transesofágica. Las vegetaciones observadas en la endocarditis por fiebre Q crónica son diferentes de las que aparecen en la endocarditis bacteriana y se manifiestan en las valvas en la forma de nódulos cubiertos por endotelio. Se necesita un alto índice de sospecha para establecer un diagnóstico oportuno. Los pacientes con fiebre Q crónica muchas veces padecen la infección por >1 año, antes de establecer el diagnóstico. Es importante suponer que existe la enfermedad en toda persona con endocarditis y negatividad de cultivos. Además, todos los pacientes con valvulopatía cardiaca y una erupción purpúrica inexplicable, insuficiencia renal, apoplejía, insuficiencia cardiaca congestiva o con varias de las manifestaciones, deben ser sometidos a pruebas para detectar infección por *C. burnetii*. Las personas con fiebre Q crónica tienen hepatomegalia o esplenomegalia, o ambas, que en combinación con la presencia de factor reumatoide, aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, una concentración alta de proteína C reactiva y mayores concentraciones de globulina gamma (incluso 60 a 70 g/L) sugieren el diagnóstico. Otras manifestaciones de la fiebre Q crónica incluyen infección de prótesis vasculares, infección de aneurismas en grandes vasos, linfadenitis, infección ósea e infección crónica en una herida esternal. Las manifestaciones poco comunes comprenden trombocitopenia crónica, crioglobulinemia mixta y livedo reticularis.

Diagnóstico El aislamiento de *C. burnetii* a partir de la capa de leucocitos de muestras de sangre o de muestras hísticas mediante la técnica de centrifugación y cultivo es sencillo, pero se necesita un laboratorio con nivel 3 de bioseguridad. La PCR permite la detección de DNA de *C. burnetii* en muestras hísticas, incluidas las muestras incorporadas en parafina. Los estudios serológicos son el recurso diagnóstico más utilizado. La inmunofluorescencia indirecta es una técnica sensible y específica y constituye la más indicada. El factor reumatoide debe ser adsorbido de la muestra antes de realizar la prueba. En la infección crónica, la concentración de antígeno de la fase I por lo general es mucho mayor que la de antígeno de la fase II (p. ej., *C. burnetii* con lipopolisacáridos truncados asociados con deleciones génicas durante los pasajes de laboratorio) y el diagnóstico no se debe basar sólo en la serología. Por el contrario, se debe contemplar todo el contexto clínico. Una concentración de IgG en la fase I $\geq$6 400 se considera un criterio importante para el diagnóstico de fiebre Q crónica, en tanto que la concentración $\geq$800 pero $\leq$6 400 constituye un criterio menor. En la fiebre Q aguda, es posible demostrar un aumento del cuádruple de la concentración en las muestras de suero de las fases aguda y convaleciente. El título de anticuerpo de la fase II es más alto que el de la fase I en la fiebre Q aguda.

La CT por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa combinada con CT (FDG-PET/CT) es útil para localizar el sitio de infección en la fiebre Q crónica porque puede detectar no sólo la infección valvular, también la infección intravascular en otra región, la osteomielitis y la linfadenitis.

TRATAMIENTO

Fiebre Q

ANTIBIÓTICOS

La determinación de la susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos intracelulares como *C. burnetii* conlleva dificultades metodológicas inherentes. En general, *C. burnetii* es susceptible a tetraciclinas, trimetoprim-sulfametoxazol y quinolonas. En algunas regiones (p. ej., Guyana Francesa), todos los aislados son resistentes a la eritromicina y la azitromicina, y uno de cada seis aislados de la Guyana Francesa fue resistente a la telitromicina. Hubo un reporte del surgimiento de resistencia a la doxiciclina durante el tratamiento de la endocarditis por fiebre Q.

Por lo general se obtienen buenos resultados con la administración de 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante 14 días, en la fiebre Q aguda. Las quinolonas también son eficaces. Cuando la fiebre Q se diagnostica durante el embarazo, se recomienda el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) durante todo el embarazo; como el TMP es un antagonista del ácido fólico, debe administrarse un suplemento de ácido fólico, sobre todo durante el primer trimestre del embarazo. Un estudio mostró que no hubo muertes fetales, pero sí reducción sustancial de las complicaciones obstétricas en un grupo de pacientes con fiebre Q tratadas con TMP-SMX.

El tratamiento de la fiebre Q crónica es difícil y obliga a la vigilancia cuidadosa. La adición de hidroxicloroquina (para alcalinizar el fagolisosoma) hace que la doxiciclina adquiera capacidad bactericida contra *C. burnetii* y en la actualidad esta combinación es el régimen preferido. La combinación de doxiciclina (100 mg c/12 h) e hidroxicloroquina (200 mg c/8 h, con la concentración plasmática conservada en 0.8 a 1.2 μg/mL) durante 18 meses, es mejor que la combinación de doxiciclina y ofloxacina. Entre 21 pacientes que recibieron doxiciclina e hidroxicloroquina, uno murió a consecuencia de una complicación quirúrgica, dos aún se encontraban en tratamiento al concluir el estudio, uno todavía se estaba valorando y en 17 se había logrado la curación. La duración promedio del tratamiento fue de 31 meses. En el grupo con ofloxacina y doxiciclina, en que se incluyeron 14 pacientes, uno murió, uno aún se encontraba en tratamiento, siete habían presentado recaída y cinco se encontraban curados al concluir el estudio. El tratamiento óptimo de la endocarditis por fiebre Q obliga a cuantificar la concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration*) de doxiciclina, propia del microorganismo que afecta al paciente y a cuantificar las concentraciones del antibiótico en suero. La relación entre concentración sérica/MIC de doxiciclina $\geq$1 se acompaña de disminución rápida de la concentración de anticuerpos de fase I con el régimen de doxiciclina-hidroxicloroquina. Es importante advertir a toda persona que recibirá el régimen anterior, la posibilidad de fotosensibilidad y efectos tóxicos en retina. La combinación de doxiciclina-hidroxicloroquina obtuvo buenos resultados en una persona con infección por VIH y endocarditis por fiebre Q. El tratamiento de la fiebre Q crónica a veces se complica por la reacción de Jarisch Herxheimer. El tratamiento de los aneurismas aórticos infectados por *C. burnetii* es el mismo que el de la endocarditis por fiebre Q. A menudo se necesita una intervención quirúrgica.

Biblioteca Médica Virtual

Si es imposible utilizar la combinación de doxiciclina e hidroxicloroquina, el régimen debe incluir como mínimo dos antibióticos activos contra *C. burnetii*. Se ha utilizado con buenos resultados rifampicina (300 mg una vez al día) en combinación con doxiciclina (100 mg c/12 h) o ciprofloxacina (750 mg c/12 h). El tratamiento de los pacientes con endocarditis por fiebre Q es complejo y de preferencia lo debe llevar a cabo una persona con experiencia en el manejo de esta enfermedad. Una parte fundamental del tratamiento de estos pacientes es vigilar la concentración de anticuerpos cada 3 meses. Por eso, es necesario comunicarse con el laboratorio para pedirles que guarden las muestras de suero de estos pacientes con la finalidad de realizar pruebas en la muestra actual y una de las anteriores. Aún no existe consenso en cuanto a la concentración de anticuerpos que debe alcanzarse para interrumpir el tratamiento. Sin embargo, es razonable suspender el tratamiento si los valores de anticuerpo IgG contra el antígeno de la fase I disminuyeron cuatro veces en un año, si el anticuerpo IgM contra el antígeno de la fase II desapareció y si el estado clínico del paciente es estable.

Los pacientes con fiebre Q aguda y lesiones en válvulas cardiacas nativas (p. ej., válvula aórtica bivalva), válvulas protésicas o material protésico intravascular, deben someterse a vigilancia serológica cada 4 meses durante 2 años. Si la cuantificación de IgG contra antígenos de fase I es >800, se justifica la realización de otras pruebas. Algunos expertos recomiendan que los pacientes con valvulopatía y fiebre Q aguda reciban doxiciclina e hidroxicloroquina para prevenir la evolución a fiebre Q crónica. En las mujeres en que se detecta un perfil serológico compatible con fiebre Q crónica tras el parto, deben administrarse hidroxicloroquina y doxiciclina durante 1 año.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS MODIFICADORES

El interferón γ produjo buenos resultados en el tratamiento de un niño de 3 años con fiebre, dolor abdominal y trombocitopenia por *C. burnetii*, que no había sido erradicada con los antibióticos habituales. Muchas personas con hepatitis granulomatosa por fiebre Q presentan fiebre persistente que no mejora con los antibióticos. En estos casos, la administración de 0.5 mg de prednisona/kg de peso ha logrado defervescencia en 2 a 15 días y se disminuye en los siguientes 30 días paulatinamente la dosis del glucocorticoide.

Prevención La vacuna con microorganismos completos (Q-Vax) autorizada y distribuida en Australia previene en forma eficaz la fiebre Q en trabajadores de rastros. Antes de aplicarla, se practica una prueba cutánea intradérmica con vacuna diluida de *C. burnetii*, se hacen estudios serológicos y se busca el antecedente de posible fiebre Q. La vacuna se usa sólo en individuos sin el antecedente de la fiebre y con resultados negativos en los estudios serológicos y las pruebas cutáneas.

Las prácticas adecuadas en la cría de animales son importantes para prevenir la contaminación generalizada del entorno con *C. burnetii*. Entre ellas están aislar a las hembras que abortan, hasta 14 días; elevar la altura de los comederos para que las excretas no contaminen el alimento; destruir materiales abortados (p. ej., quemar y enterrar membranas fetales y animales mortinatos) y utilizar mascarillas y guantes al manipular los materiales de un aborto. En el brote de los Países Bajos, fue eficaz la vacuna de ovejas y cabras y un programa para sacrificar a los animales. En el entorno de investigación se utilizarán sólo hembras preñadas seronegativas y sólo se permitirá el uso de animales seronegativos en unidades de convivencia con mascotas.

Durante un brote de fiebre Q y hasta 4 semanas después de controlarlo, no deben aceptarse donaciones de sangre de las personas que habitan en el área afectada.

LECTURAS ADICIONALES

Cross R *et al.*: Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood—Time to rebuild its reputation? Expert Opin Drug Saf 15:367, 2016.

Drexler NA *et al.*: National surveillance of spotted fever group rickettsioses in the United States 2008-2012. Am J Trop Med Hyg 94:26, 2016.

Dumler JS: Clinical disease: Current treatment and new challenges, in *Intracellular Pathogens II: Rickettsiales*. GH Palmer, AF Azad (eds). Washington, DC, ASM Press, 2012, pp 1-39.

Eldin C *et al.*: From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: A paradigm change. Clin Microbiol Rev 30:115, 2017.

Paris DH *et al.*: Unresolved problems related to scrub typhus: A seriously neglected life-threatening disease. Am J Trop Med Hyg 89:301, 2013.

183 Infecciones por micoplasmas

R. Doug Hardy

Los micoplasmas son procariotas de la clase Mollicutes. Su tamaño (150 a 350 nm) se acerca más al de los virus que al de las bacterias. Sin embargo, a diferencia de los primeros, los micoplasmas crecen en un medio de cultivo sin células; de hecho, son los microorganismos más pequeños capaces de replicación independiente.



Se establecieron las secuencias de los genomas completos de muchas especies de *Mycoplasma*, y se observó que son de los genomas procariotas más pequeños. La información obtenida de la secuenciación de estos genomas ayudó a establecer el conjunto mínimo de genes que se necesita para la vida celular. La ausencia de genes relacionados con la síntesis de aminoácidos, el metabolismo de los ácidos grasos y el colesterol determinan la dependencia parasitaria o saprofítica de los micoplasmas de un hospedador para la obtención de nutrimentos exógenos, y es indispensable el uso de medios de cultivo complejos para estos microorganismos. Los micoplasmas carecen de pared celular y se encuentran sólo rodeados de una membrana celular. La ausencia de la pared celular explica la inactividad de los antibióticos β lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) contra las infecciones producidas por estos microorganismos.

En el ser humano se han aislado por lo menos 13 especies de *Mycoplasma*, dos de *Acholeplasma* y dos más de *Ureaplasma*. Se piensa que casi todas estas especies forman parte de las floras normales de las membranas mucosas oral y urogenital. Se ha demostrado de modo concluyente que *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* y *U. parvum* son especies patógenas de personas con función inmunitaria indemne. *M. pneumoniae* afecta de manera predominante las vías respiratorias, en tanto que *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* y *U. parvum* originan diversos trastornos de las vías genitourinarias e infecciones de recién nacidos. Otros micoplasmas pueden ocasionar enfermedad en personas inmunodeprimidas.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

PATOGENIA

Suele considerarse que *M. pneumoniae* actúa como un patógeno extracelular. Si bien se ha demostrado que el microorganismo se ubica y multiplica en el interior de las células humanas, no se sabe si estos sucesos intracelulares contribuyen a la patogenia de la enfermedad. *M. pneumoniae* se adhiere a las células ciliadas del epitelio respiratorio por medio de un organelo terminal complejo que se encuentra en uno de sus polos. La citoadherencia se produce por mediación de adhesinas de interacción y proteínas accesorias acumuladas en este organelo. Después de la unión extracelular, *M. pneumoniae* causa lesión al tejido respiratorio del hospedador. Se piensa que el mecanismo de la patogenia es mediado por la producción de peróxido de hidrógeno y de una citotoxina ribosiladora de ADP y vacuoladora de *M. pneumoniae*, que guarda muchas semejanzas con la toxina de la tos ferina. Debido a que los micoplasmas carecen de pared celular, tampoco cuentan con los estimuladores del sistema inmunitario innato derivados de la pared celular, como el lipopolisacárido, el ácido lipoteicoico y los fragmentos de mureína (peptidoglucano). A pesar de esto, las lipoproteínas de la membrana celular del micoplasma parecen tener propiedades inflamatorias, quizá porque actúan a través de los receptores tipo Toll (en especial, TLR2) sobre los macrófagos y otras células. Las muestras de biopsia pulmonar obtenidas de pacientes con infección respiratoria por *M. pneumoniae* revelan un proceso inflamatorio que afecta la tráquea, los bronquiolos y el tejido peribronquial, con un infiltrado monocítico que coincide con un exudado luminal de leucocitos polimorfonucleares.

La evidencia experimental indica que la mayor parte de las defensas del hospedador contra la infección por micoplasma en los pulmones deriva de la inmunidad innata, en tanto la inmunidad celular podría de hecho desempeñar una función inmunopatogénica y exacerbar la neumopatía generada por el micoplasma. La inmunidad humoral parece ofrecer protección contra la diseminación de la infección por *M. pneumoniae*; las personas con inmunodepresión de tipo humoral no padecen neumopatía más grave que aquellas con buena respuesta inmunitaria durante las fases agudas de la infección, pero padecen con más frecuencia infecciones diseminadas que tienen como consecuencia varios síndromes, como artritis, meningitis y osteomielitis. La inmunidad que se genera después de las infecciones graves

Biblioteca Médica Virtual

por *M. pneumoniae* confiere una protección mayor y es más duradera que la que se adquiere tras las infecciones leves. Se informa de segundos cuadros reales de neumonía por *M. pneumoniae* con poca frecuencia.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *M. pneumoniae* se detecta en todo el mundo. Es probable que la incidencia de la enfermedad en vías respiratorias altas por *M. pneumoniae* sea hasta 20 veces la de la neumonía que ocasiona este microorganismo. La infección se disemina de una persona a otra mediante gotas finas de secreciones respiratorias, que se expulsan al toser, y se calcula que induce enfermedad clínica en 80% de los casos. El periodo de incubación de *M. pneumoniae* es de 2 a 4 semanas; por ende, la evolución temporal de la infección en una población específica puede ser de varias semanas. Las tasas de enfermedad intrafamiliar alcanzan hasta 84% entre los niños y 41% en los adultos. Es frecuente que se presenten brotes de enfermedad por *M. pneumoniae* en instituciones, como bases militares, escuelas con internado y campamentos de verano. Las infecciones tienden a ser endémicas, con epidemias esporádicas cada 4 a 7 años.

Es muy importante señalar que *M. pneumoniae* es una causa principal de enfermedad respiratoria extrahospitalaria, tanto en niños como en adultos, y con frecuencia se le agrupa con *Chlamydia pneumoniae* y especies de *Legionella* como las causas bacterianas más importantes de neumonía "atípica" extrahospitalaria. En el caso de la neumonía extrahospitalaria en el adulto, *M. pneumoniae* es el microorganismo "atípico" que se detecta con más frecuencia. Un análisis de 13 estudios de neumonía extrahospitalaria que se publicaron desde 1995 (e incluyeron a 6 207 adultos ambulatorios y hospitalizados), mostró que la prevalencia general de *M. pneumoniae* era de 22.7%; en comparación, la prevalencia de *C. pneumoniae* fue de 11.7% y la de especies de *Legionella* de 4.6%. La neumonía por *M. pneumoniae* también se conoce como neumonía por agente de Eaton (puesto que el microorganismo fue aislado por vez primera por Monroe Eaton a principios de la década de 1940), neumonía atípica primaria y neumonía "ambulatoria".

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones de vías respiratorias altas y neumonía Las infecciones agudas por *M. pneumoniae* suelen manifestarse como faringitis, traqueobronquitis, enfermedad reactiva de vías respiratorias o sibilancias, o síndrome respiratorio inespecífico de vías respiratoria superiores. Hay pocos datos que respalden la opinión generalizada de que este microorganismo es una causa importante de otitis media, con o sin miringitis ampollosa. La neumonía aparece en 3-13% de los individuos infectados; su inicio suele ser gradual, en el transcurso de varios días, pero puede ser más abrupta. Si bien la neumonía por *Mycoplasma* puede iniciar con irritación faríngea, el síntoma de presentación más frecuente es la tos. Lo habitual es que la tos no sea productiva, pero algunos pacientes presentan expectoración. Cefalea, malestar general, escalofríos y fiebre se observan en casi todos los casos.

En la exploración física se detectan sibilancias o estertores en cerca del 80% de las personas con neumonía por *M. pneumoniae*. Sin embargo, en muchas personas sólo es posible diagnosticar la neumonía con la radiografía de tórax. El patrón radiográfico más frecuente es el de una neumonía peribronquial con engrosamiento de la pared bronquial, líneas de infiltración intersticial y áreas de atelectasia subsegmentaria. La consolidación segmentaria o lobar no es rara. Si bien los derrames pleurales con manifestaciones clínicas son infrecuentes, las proyecciones en decúbito lateral revelan que hasta 20% de los pacientes los presentan.

En general, el cuadro clínico de la neumonía en un solo paciente no permite distinguir entre la producida por *M. pneumoniae* y otros tipos de neumonía extrahospitalaria. La posibilidad de que exista una infección por *M. pneumoniae* merece consideración particular cuando una neumonía extrahospitalaria no responde al tratamiento con una penicilina o cefalosporina (antibióticos que no son efectivos contra los micoplasmas). Los síntomas suelen resolverse en el transcurso de 2 o 3 semanas tras el inicio del cuadro. Si bien la neumonía por *M. pneumoniae* suele resolverse en forma espontánea, el tratamiento antimicrobiano apropiado acorta en forma importante la duración de la enfermedad. Es raro que la infección desencadene enfermedad crítica, y sólo rara vez causa la muerte. En algunos pacientes, las sibilancias repetitivas de largo plazo o la enfermedad reactiva de vías respiratorias pueden aparecer después de que mostró resolución la neumonía aguda. La importancia de la infección crónica, en especial su relación con el asma, es un área de investigación activa.

Manifestaciones extrapulmonares Es posible que surjan distintas manifestaciones extrapulmonares durante una infección por *M. pneumoniae*. Las más importantes son las neurológicas, dermatológicas, cardiacas, reumatológicas y hematológicas. Las manifestaciones extrapulmonares son resultado de la infección diseminada, sobre todo en pacientes con inmunodeficiencia humoral (p. ej., artritis séptica), fenómenos autoinmunitarios posinfecciosos (p. ej., síndrome de Guillian-Barré) o quizá toxina ADP-ribosilada. En general, estas manifestaciones son raras, dada la frecuencia de la infección por *M. pneumoniae*. Resalta que muchos pacientes con enfermedad extrapulmonar por *M. pneumoniae* no tienen enfermedad respiratoria.

Entre los exantemas cutáneos que se describen con la infección por *M. pneumoniae* se encuentran los exantemas eritematosos (maculares o maculopapulares), vesiculares, ampollosos, petequiales y urticarianos. En algunos informes, 17% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae* había padecido exantema. El eritema multiforme mayor (síndrome de Stevens-Johnson) es la erupción cutánea más importante que se vincula con la infección por *M. pneumoniae*; al parecer, ocurre con más frecuencia con este microorganismo que con otros.

Se informa de diversas manifestaciones neurológicas con la infección por *M. pneumoniae*. Las más frecuentes son meningoencefalitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré y meningitis aséptica. *M. pneumoniae* se encuentra implicado como posible microorganismo causal en 5-7% de los casos de encefalitis. Otras manifestaciones neurológicas podrían ser neuropatía de pares craneales, psicosis aguda, ataxia cerebelosa, encefalomielitis desmielinizante aguda, accidentes tromboembólicos cerebrovasculares y mielitis transversa.

Entre las manifestaciones hematológicas de la infección por *M. pneumoniae* se encuentran anemia hemolítica, anemia aplásica, cuadros por aglutininas frías, coagulación intravascular diseminada e hipercoagulabilidad. Cuando sí hay anemia, suele aparecer durante la segunda o la tercera semana de la enfermedad.

Además, se han adjudicado de manera convincente cuadros de hepatitis, glomerulonefritis, pancreatitis, miocarditis, pericarditis, rabdomiólisis y artritis (séptica y reactiva) a la infección por *M. pneumoniae*. La artritis séptica se describe con más frecuencia en pacientes con hipogammaglobulinemia.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos clínicos, las pruebas de laboratorio distintas a las microbiológicas y los estudios radiográficos no permiten distinguir entre la neumonía por *M. pneumoniae* y otros tipos de enfermedad extrahospitalaria. Además, puesto que *M. pneumoniae* carece de pared celular, no se visualiza con la tinción de Gram. Si bien resulta de interés histórico, la cuantificación de aglutininas frías ya no se recomienda para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae* debido a que sus hallazgos son inespecíficos, y en la actualidad se dispone de ensayos específicos para *M. pneumoniae*.

La infección aguda por *M. pneumoniae* puede diagnosticarse mediante la detección del microorganismo con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en secreciones de las vías respiratorias, o mediante aislamiento del microorganismo en cultivo **(cuadro 183-1)**. Las muestras orofaríngeas, nasofaríngeas y pulmonares son aceptables para el diagnóstico de la neumonía por *M. pneumoniae*. Otros líquidos corporales, como el líquido cefalorraquídeo, resultan aceptables en caso de infección extrapulmonar. El cultivo de *M. pneumoniae* (para el cual se necesita un medio especial) no se recomienda para el diagnóstico de rutina debido a que es posible que se necesiten varias semanas para que el microorganismo prolifere, y suele ser difícil de aislar de las muestras obtenidas por medios clínicos. Por el contrario, la PCR permite un diagnóstico específico rápido y más temprano en la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico también puede establecerse con pruebas serológicas de detección de anticuerpos IgM e IgG contra *M. pneumoniae* en muestras pareadas de suero (de fase aguda y de convalecencia); se recomienda como

CUADRO 183-1 Pruebas diagnósticas para la infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae*[a]

PRUEBA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Cultivo de muestras respiratorias	≤60	100
PCR en muestras respiratorias	65-90	90-100
Estudios serológicos[b]	55-100	55-100

[a] Se sugiere combinar la PCR y la prueba serológica para el diagnóstico de rutina. Si se sospecha de resistencia a macrólidos, se dispone del cultivo para pruebas de sensibilidad o de PCR. [b] Se recomiendan muestras de suero de las fases aguda y convaleciente.
PCR, Reacción en cadena de la polimerasa.

Biblioteca Médica Virtual

método serológico el enzimoinmunoanálisis. Una sola muestra de fase aguda no es suficiente para el diagnóstico, puesto que los anticuerpos contra *M. pneumoniae* pudieran no desarrollarse sino hasta dos semanas después del inicio de la enfermedad; por ende, es importante analizar pruebas pareadas. Además, los anticuerpos tipo IgM contra *M. pneumoniae* pueden persistir hasta durante un año tras la infección aguda. Así, su presencia puede corresponder a una infección reciente y no al cuadro agudo.

La combinación de PCR en secreciones de vías respiratorias y pruebas serológicas constituye la estrategia más sensible y rápida para la confirmación de la infección por *M. pneumoniae*.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

Si bien en la mayor parte de los casos sin tratamiento los síntomas se resuelven en 2 o 3 semanas sin morbilidad asociada importante, la neumonía por *M. pneumoniae* puede representar una enfermedad grave que responda a un tratamiento antimicrobiano apropiado **(cuadro 183-2)**. Los estudios con asignación al azar, doble ciego y con grupo testigo demuestran que el tratamiento antimicrobiano reduce de forma importante la duración de fiebre, tos, malestar general, hospitalización y anomalías radiológicas en la neumonía por *M. pneumoniae*. Las opciones terapéuticas para la infección aguda por *M. pneumoniae* son macrólidos (p. ej., azitromicina VO, 500 mg el día uno, y luego 250 mg/día los días dos a cinco), tetraciclinas (p. ej., doxiciclina VO, 100 mg dos veces al día por 10 a 14 días) y fluoroquinolonas con actividad en vías respiratorias. Sin embargo, la ciprofloxacina y la ofloxacina no se recomiendan porque se necesitan concentraciones inhibidoras mínimas altas para que tengan efecto contra cepas aisladas de *M. pneumoniae* y por su desempeño deficiente en estudios experimentales. Al parecer es suficiente un ciclo terapéutico de 10 a 14 días con una quinolona.



En Japón y China, se refieren niveles muy altos (hasta ≥90%) de resistencia a macrólidos en *M. pneumoniae*. En Europa y en menor medida en Estados Unidos, están surgiendo las cepas de *M. pneumoniae* con resistencia a macrólidos. En los brotes investigados de infecciones respiratorias por *M. pneumoniae* en Estados Unidos se ha observado resistencia a macrólidos en 8-27% de las cepas aisladas. Los estudios clínicos demuestran que, cuando reciben tratamiento con macrólidos, las personas con neumonía extrahospitalaria por *M. pneumoniae* resistente a macrólidos padecen síntomas durante más tiempo que las personas infectadas por microorganismos sensibles a los macrólidos; por tanto, la resistencia de *M. pneumoniae* a los macrólidos parece tener importancia clínica. Si la resistencia a macrólidos es muy marcada en un lugar geográfico particular, hay que pensar en un antibiótico no macrólido para el tratamiento; además, en tales casos, puede enviarse una muestra de material de vías respiratorias a un laboratorio especializado en la detección de micoplasmas, para identificar la resistencia a macrólidos, por medio de cultivo o PCR.

Las observaciones clínicas y los datos experimentales sugieren que la adición de glucocorticoides al régimen antibiótico puede ser útil en el tratamiento de la neumonía por *M. pneumoniae* grave o resistente. Sin embargo, hay poca experiencia clínica al respecto. A pesar de que la antibioticoterapia apropiada reduce en forma significativa la duración de la enfermedad respiratoria, no parece acortar el periodo durante el cual es posible detectar *M. pneumoniae* mediante cultivo o PCR; por eso, no se sugiere solicitar alguna prueba para confirmar la curación o la erradicación.

CUADRO 183-2 Antimicrobianos de elección para las infecciones por *Mycoplasma*[a]

MICROORGANISMO	FÁRMACOS
M. pneumoniae	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, doxiciclina, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina (no ciprofloxacina ni ofloxacina)
U. urealyticum, U. parvum	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, doxiciclina
M. hominis	Doxiciclina, clindamicina
M. genitalium	Azitromicina, moxifloxacina

[a] Se señala resistencia a antimicrobianos en los micoplasmas, según se describe en el texto.

Todavía no se conoce la función de los antimicrobianos, glucocorticoides e inmunoglobulina IV en el tratamiento de la infección neurológica por *M. pneumoniae.*

MICOPLASMAS UROGENITALES (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 131)

EPIDEMIOLOGÍA

M. hominis, *M. genitalium*, *U. urealyticum* y *U. parvum* pueden causar enfermedad en el aparato urogenital. La importancia del aislamiento de estos microorganismos en varios síndromes más se desconoce, y en algunos casos se está investigando. No se ha demostrado en forma convincente que *M. fermentans* desencadene enfermedad en el ser humano.

Si bien los micoplasmas urogenitales pueden transmitirse al feto durante su paso por el canal del parto colonizado, el contacto sexual constituye la modalidad principal de transmisión, y el riesgo de colonización aumenta de manera impresionante con el número de parejas sexuales. En las mujeres asintomáticas estos micoplasmas pueden observarse en todo el aparato urogenital bajo. La vagina aloja el número más alto de microorganismos; las siguientes estructuras con más densidad de colonización son el área periureteral y el cuello uterino. Los ureaplasmas se aíslan con menos frecuencia de la orina que en el cuello uterino, pero *M. hominis* se detecta con casi la misma frecuencia en los dos sitios. Los ureaplasmas se aíslan de la vagina de 40-80% de las mujeres asintomáticas con actividad sexual, y *M. hominis* en 21-70%. Los dos microorganismos coexisten en 31-60% de las mujeres. En el varón, la colonización por estos microorganismos tiene una prevalencia más baja. Se han aislado micoplasmas de la orina, el semen y la uretra distal de varones asintomáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Uretritis, pielonefritis y cálculos urinarios En muchos episodios de uretritis no gonocócica negativa a *Chlamydia*, los ureaplasmas podrían ser el factor causal. Estos microorganismos también provocan síntomas miccionales crónicos en las mujeres. La presencia frecuente de ureaplasmas en la uretra de varones asintomáticos sugiere ya sea que sólo ciertos serotipos son patogénicos o que debe haber factores predisponentes, como falta de inmunidad, en las personas que padecen infección sintomática. También es posible que sólo se desarrolle enfermedad ante la primera exposición a los ureaplasmas. Se ha implicado a los ureaplasmas en la epididimitis. Al parecer, *M. genitalium* también induce uretritis. Ni *M. genitalium* ni los ureaplasmas tienen que ver en la prostatitis. *M. hominis* no parece tener una función causal importante en la uretritis, la epididimitis o la prostatitis.

La evidencia sugiere que *M. hominis* produce hasta 5% de los casos de pielonefritis aguda. Los ureaplasmas no se encuentran relacionados con esta enfermedad.

Los ureaplasmas tienen poco que ver en la formación de cálculos urinarios. La frecuencia con la cual los ureaplasmas alcanzan el riñón, los factores predisponentes que les permiten hacerlo y la frecuencia relativa con que este microorganismo induce la formación de cálculos en las vías urinarias (en comparación con otros microorganismos) se desconocen.

Enfermedad pélvica inflamatoria *M. hominis* puede producir dicho trastorno. En muchos episodios, *M. hominis* se detecta como parte de una infección polimicrobiana, pero el microorganismo puede tener una participación independiente en un número limitado de casos. Algunos datos también respaldan una relación entre *M. genitalium* y la enfermedad pélvica inflamatoria. Se piensa que los ureaplasmas no la causan.

Infección puerperal y posaborto Algunos estudios implican a *M. hominis* como el patógeno principal en 5-10% de las mujeres que presentan fiebre tras el parto o el aborto; los ureaplasmas se encuentran implicados en menor medida. Estas infecciones suelen resolverse en forma espontánea; sin embargo, si los síntomas persisten, debe administrarse tratamiento antimicrobiano específico. Los ureaplasmas también parecen tener alguna participación en las infecciones de la herida tras la cesárea.

Infección no urogenital *M. hominis* rara vez produce infecciones distintas de las urogenitales, como absceso cerebral, infección de heridas, mediastinitis posesternotomía, endocarditis y meningitis neonatal. Estas infecciones son más frecuentes en personas con inmunodepresión e hipogammaglobulinemia. Los ureaplasmas y *M. hominis* pueden provocar artritis séptica en pacientes inmunodeprimidos. Es probable que los ureaplasmas produzcan neumonitis neonatal; en numerosos estudios se ha documentado su función relevante en el desarrollo de la displasia broncopul-

Biblioteca Médica Virtual

monar (la neumopatía crónica de los recién nacidos prematuros). No queda claro si los ureaplasmas y *M. hominis* inducen infertilidad, aborto espontáneo, trabajo de parto prematuro, peso bajo al nacer o corioamnionitis.

DIAGNÓSTICO

El cultivo y la PCR son los métodos más apropiados para el aislamiento de los micoplasmas urogenitales. A pesar de ello, el cultivo de estos microorganismos exige técnicas y medios especiales, que por lo general sólo se encuentran disponibles en centros médicos grandes y laboratorios de referencia. Las pruebas serológicas no se recomiendan para el diagnóstico clínico de las infecciones urogenitales por *Mycoplasma*.

TRATAMIENTO

Infecciones urogenitales por *Mycoplasma*

Puesto que la colonización por micoplasmas urogenitales es frecuente, parece que en la actualidad su aislamiento de las vías urogenitales en ausencia de enfermedad no justifica el tratamiento. Los macrólidos y la doxiciclina se consideran los fármacos antimicrobianos de elección en las infecciones por *Ureaplasma* (cuadro 183-2). Se refiere resistencia de *Ureaplasma* a macrólidos, doxiciclina, quinolonas y cloranfenicol. *M. hominis* es resistente a los macrólidos. La doxiciclina suele ser el fármaco de elección para infecciones por *M. hominis*, aunque se informan casos de resistencia. La clindamicina también suele ser activa contra *M. hominis*. Las quinolonas tienen actividad *in vitro* contra *M. hominis*. En el caso de *M. genitalium*, el fármaco inicial de elección al parecer es la azitromicina; se han obtenido buenos resultados con la moxifloxacina para combatir *M. genitalium* resistente a la azitromicina.

LECTURAS ADICIONALES

Getman D *et al.*: *Mycoplasma genitalium* prevalence, coinfection, and macrolide antibiotic resistance frequency in a multicenter clinical study cohort in the United States. J Clin Microbiol 54:2278, 2016.

Waites KB *et al.*: *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond. Clin Microbiol Rev 30:747, 2017.

Workowski KA, Bolan GA: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 64:1, 2015.

Zheng X *et al.*: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*, United States. Emerg Infect Dis 21:1470, 2015.

184 Infecciones por clamidias

Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn

Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas que producen una gran cantidad de enfermedades en seres humanos y animales.

ETIOLOGÍA

Las clamidias se clasificaron en un inicio en cuatro especies que pertenecían al género *Chlamydia*: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* y *Chlamydia pecorum* (la última especie se identificó en rumiantes). El grupo de *C. psittaci* se separó en tres especies: *C. psittaci*, *C. felis* y *C. abortus*. La cepa de la neumonitis del ratón (MoPn) se clasifica ahora como *C. muridarum* y la cepa que causa la conjuntivitis de inclusión en el cobayo (GPIC, *guinea pig inclusion conjunctivitis strain*) se designa ahora *C. caviae*.

C. trachomatis se divide en dos biovariedades: tracoma y linfogranuloma venéreo (LGV, *lymphogranuloma venereum*). La biovariedad tracoma produce los dos principales tipos de enfermedad en el ser humano: tracoma ocular, que es la causa infecciosa principal de ceguera prevenible en los países en desarrollo, e infecciones urogenitales, que son de transmisión sexual y neonatal. Las 18 serovariedades de *C. trachomatis* se clasifican en tres grupos: los serotipos A, B, Ba y C de tracoma, los serotipos oculogenitales D a K, y los serotipos L_1 a L_3 de LGV. Los serotipos se pueden distinguir mediante tipificación serológica con anticuerpos monoclonales o por genética molecular. Sin embargo, la identificación de una serovariedad no tiene relevancia clínica, porque el patrón de sensibilidad a antibióticos es el mismo para los tres grupos. La única excepción es cuando se sospecha de LGV por el cuadro clínico; en este caso, es importante determinar la serovariedad porque se necesita un tratamiento más prolongado para las cepas del LGV.

BIOLOGÍA, CICLO DE CRECIMIENTO Y PATOGENIA

BIOLOGÍA

Durante su proceso de crecimiento intracelular, las clamidias forman inclusiones intracitoplásmicas características que pueden observarse mediante anticuerpo fluorescente directo o tinción de Giemsa de material clínico infectado, como los raspados de la conjuntiva o las células del epitelio cervicouterino o uretral. Las clamidias son bacterias gramnegativas intracelulares obligadas que carecen de movilidad y se multiplican en el citoplasma de las células del hospedador, para formar las inclusiones características rodeadas de una membrana, que aportan la base para ciertas pruebas diagnósticas. En su origen consideradas como virus grandes, las clamidias difieren de éstos en que tienen RNA y DNA, así como una pared celular bastante similar en estructura a la de las bacterias gramnegativas típicas. Sin embargo, las clamidias carecen de peptidoglucano; su integridad estructural depende así de los enlaces disulfuro de las proteínas de la membrana externa.

CICLO DE CRECIMIENTO

Entre las características que definen a las clamidias se encuentra un ciclo de crecimiento particular que implica su paso por dos variantes morfológicas muy especializadas **(figs. 184-1 y 184-2)**: el cuerpo elemental, que constituye la forma infectante y tiene adaptación específica para la sobrevivencia extracelular, y el cuerpo reticulado, con metabolismo activo y capacidad de multiplicación, que no es infectante, se encuentra adaptado para el ambiente intracelular y no sobrevive en forma adecuada fuera de la célula hospedadora. El ciclo de crecimiento bifásico comienza con la adhesión del cuerpo elemental (diámetro, 0.25 a 0.35 μm) a sitios específicos en la superficie de la célula hospedadora. El cuerpo elemental entra en la célula mediante un proceso similar a la endocitosis mediada por receptores y reside dentro de una inclusión, donde completa todo su ciclo de crecimiento. Las clamidias impiden la fusión de los fagosomas y los lisosomas. La membra-

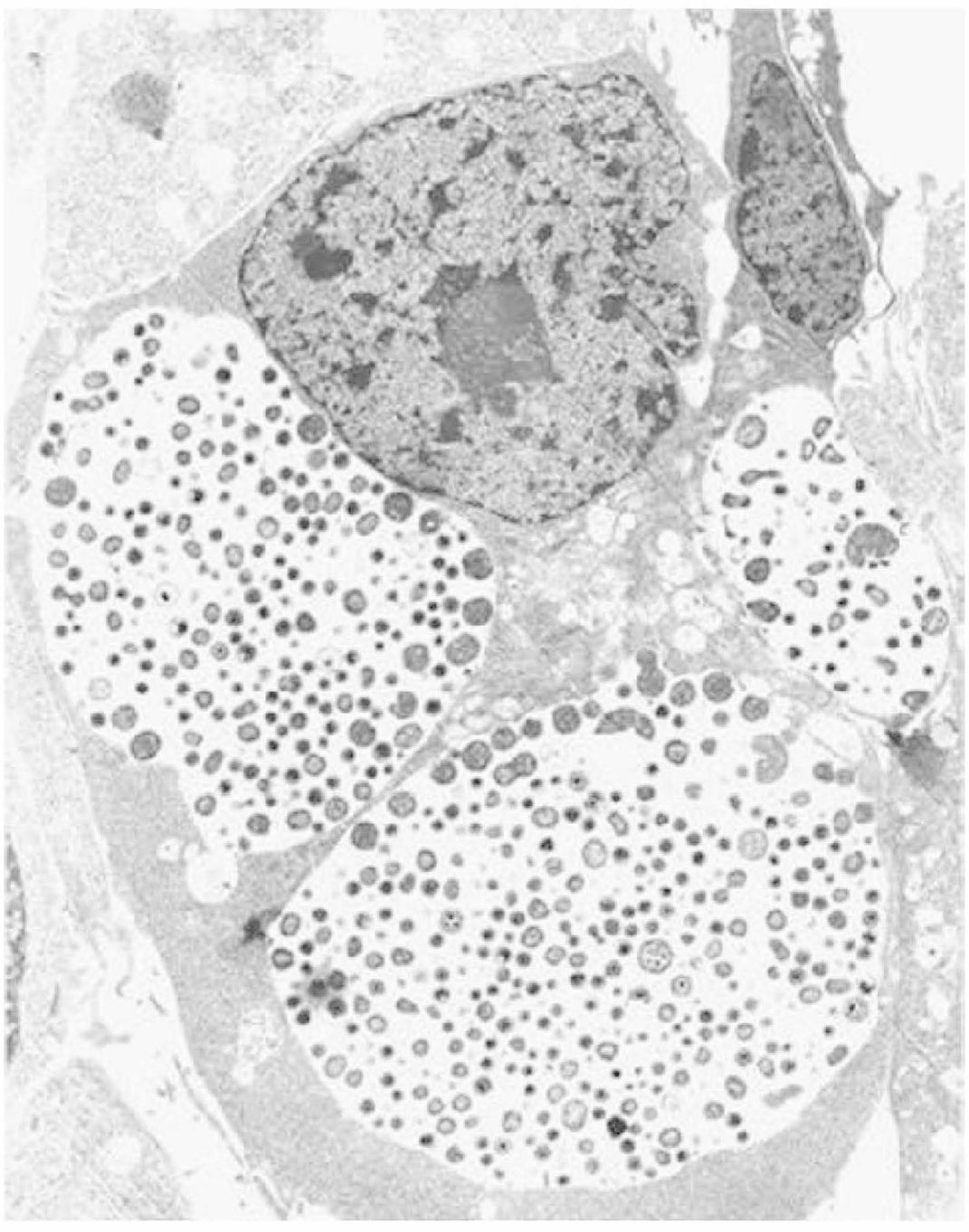


FIGURA 184-1 Inclusiones intracelulares de *Chlamydia*, llenas de pequeños corpúsculos elementales densos y cuerpos reticulados de mayor tamaño. *(Reimpresa con autorización de WE Stamm: Chlamydial Infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AS Fauci et al. [eds]. New York, McGraw-Hill, 2008, p 1070.)*

Biblioteca Médica Virtual

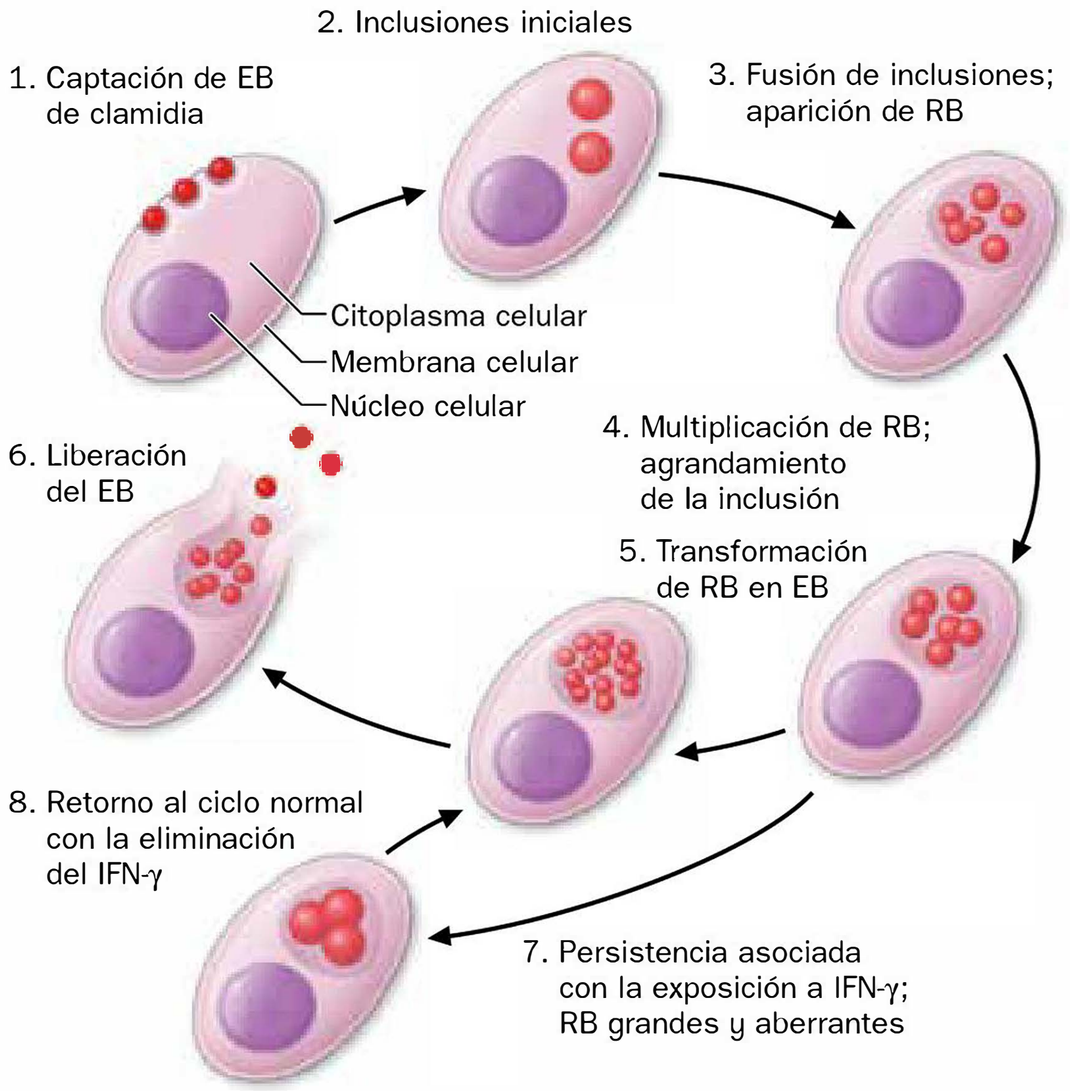


FIGURA 184-2 Ciclo vital de las clamidias. EB, cuerpos elementales; RB, cuerpos reticulados; IFN-γ, interferón gamma. *(Reimpresa con autorización de WE Stamm: Chlamydial Infections, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AS Fauci et al. [eds]. New York, McGraw-Hill, 2008, p 1071.)*

na de la inclusión se modifica con la inserción de antígenos de la clamidia. Una vez que el cuerpo elemental ingresa en la célula, se reorganiza y transforma en cuerpo reticulado, que es más grande (0.5 a 1 µm) y contiene más RNA. Después de casi 8 h, el cuerpo reticulado comienza a dividirse mediante fusión binaria. El tamaño del cuerpo de inclusión intracitoplásmico rodeado de membrana que contiene los cuerpos reticulados aumenta al tiempo que estos últimos se multiplican. Entre 18 y 24 h después de la infección de la célula, estos cuerpos reticulados comienzan a convertirse en cuerpos elementales mediante un proceso de reorganización o condensación que se conoce poco. Después de la rotura del cuerpo de inclusión, los cuerpos elementales se liberan e inician otro ciclo de infección.

Las clamidias son sensibles a muchos antibióticos de amplio espectro y poseen distintas enzimas, pero tienen una capacidad metabólica muy limitada. Ninguna de sus reacciones metabólicas genera energía. Así, las clamidias se consideran parásitos energéticos que aprovechan el ATP que produce la célula del hospedador para cumplir sus propias funciones metabólicas. Muchos aspectos de la biología molecular de la clamidia no se conocen bien, pero la secuenciación de varios de sus genomas y la investigación reciente sobre proteómica aportaron a los investigadores muchos instrumentos importantes para dilucidar la biología del ciclo de vida.

PATOGENIA

Las infecciones genitales se deben en su mayoría a las serovariedades D a K de *C. trachomatis*, y los que se encuentran implicados con más frecuencia son los D, E y F. La tipificación molecular del gen principal de la proteína de la membrana externa (*omp1, outer-membrane protein gene*) a partir del cual derivan las diferencias que definen las serovariedades, se utilizó para demostrar que puede haber polimorfismos en cepas aisladas de pacientes que se expusieron con frecuencia a infecciones distintas, y que se observa menos variación en las cepas aisladas de poblaciones con menos actividad sexual. Los polimorfismos de la proteína principal de la membrana externa pueden definir variación antigénica, y las variantes que surgen hacen factible su persistencia en la comunidad debido a que la inmunidad contra una de ellas no protege contra las otras.

La biovariedad tracoma es en esencia un parásito de las células del epitelio escamoso; la biovariedad del LGV es más invasiva y afecta a las células linfoides. Como resulta característico en las clamidias, las cepas de *C. trachomatis* pueden inducir infecciones crónicas subclínicas y asintomáticas. Puesto que la duración del ciclo de crecimiento de la clamidia es de entre 48 y 72 h, el periodo de incubación de las infecciones de transmisión sexual por clamidias es relativamente largo, por lo general, de 1 a 3 semanas. *C. trachomatis* produce la muerte celular como consecuencia de su ciclo de replicación y puede causar daño a la célula en tanto persiste. Sin embargo, se han demostrado pocos efectos tóxicos, y la muerte de la célula por efecto de la multiplicación de la clamidia no resulta suficiente para explicar las manifestaciones de la enfermedad, la mayor parte de las cuales se debe a mecanismos inmunopatogénicos o respuestas inespecíficas del hospedador contra el microorganismo o sus productos metabólicos.



En los años recientes se estableció la secuenciación de los genomas completos de distintas especies de clamidias, se desarrolló el campo de la proteómica, se definió de manera más precisa la inmunidad innata en el hospedador y se condujeron estudios innovadores de interacción célula del hospedador-clamidia. El resultado es que se conoce mucho más la forma en que las clamidias se adaptan y multiplican en su ambiente intracelular, y cómo generan enfermedad. Estos conocimientos sobre la patogenia incluyen información sobre la regulación de la expresión de genes, la localización de las proteínas, el sistema de secreción tipo III, la importancia de los linfocitos T CD4+ y CD8+ en la respuesta del hospedador, y el tráfico de los linfocitos T.

La proteína del choque de calor de la clamidia, que comparte epítopos antigénicos con proteínas similares de otras bacterias y con la proteína de choque térmico del ser humano, puede sensibilizar al hospedador y las infecciones repetidas pueden producir daño celular en el mismo. Las infecciones persistentes o recurrentes por clamidia se asocian con fibrosis, cicatrización y complicaciones tras infecciones epiteliales simples. Una evolución común de estos efectos tardíos es la cicatrización de las membranas mucosas. Las complicaciones genitales pueden inducir enfermedad pélvica inflamatoria (PID, *pelvic inflammatory disease*) y sus complicaciones tardías de infecundidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico, al tiempo que las infecciones oculares pueden desencadenar ceguera por tracoma. Las concentraciones altas de anticuerpos contra la proteína del choque de calor del ser humano se asocian con infecundidad por factor tubario y embarazo ectópico. Sin el tratamiento correcto, las infecciones por clamidia pueden persistir varios años, no obstante por lo general los síntomas, si los hay, disminuyen.

Los mecanismos patogénicos de *C. pneumoniae* aún deben definirse con detalle. Lo mismo es válido para *C. psittaci*, excepto porque este microorganismo infecta de manera muy eficaz a las células y produce una enfermedad que refleja los efectos citopáticos directos.

INFECCIONES POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

INFECCIONES GENITALES (VÉASE TAMBIÉN CAP. 131)

Espectro Si bien las clamidias causan distintas enfermedades en el ser humano, las infecciones localizadas en la parte inferior del aparato reproductor que se deben a *C. trachomatis*, así como las secuelas que generan, son las más importantes en términos médicos y económicos. Las infecciones oculogenitales producidas por los serotipos D a K de *C. trachomatis* se transmiten por medio de contacto sexual o de la madre al recién nacido durante el parto, y ocasionan muchos síndromes, como cervicitis, salpingitis, síndrome uretral agudo, endometritis, embarazo ectópico, infecundidad y PID en mujeres; en el varón se presentan uretritis, proctitis y epididimitis; en recién nacidos y lactantes aparece conjuntivitis y neumonía. La mayor carga de morbilidad recae en las mujeres, por las secuelas graves de estas infecciones. Las infecciones que no reciben tratamiento inducen PID, y los episodios múltiples de esta enfermedad pueden desencadenar infecundidad por factor tubario y dolor pélvico crónico. Los estudios calculan que hasta 80-90% de las mujeres y >50% de los varones con infecciones genitales por *C. trachomatis* carecen de síntomas; otros pacientes presentan sintomatología muy leve. Por eso, un reservorio grande de personas infectadas sigue transmitiendo la infección a sus compañeros sexuales.

Como lo indica su denominación, las serovariedades de LGV (L_1, L_2 y L_3) ocasionan linfogranuloma venéreo, una enfermedad de transmisión sexual (STD, *sexually transmitted disease*) invasiva que se caracteriza por linfadenopatía aguda con formación de bubones o proctitis hemorrágica aguda (véase la sección "Linfogranuloma venéreo", más adelante).



Epidemiología • **EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL** Las infecciones genitales por *C. trachomatis* tienen distribución mundial. En el 2008, la OMS calculó que cada año se presentan >106.4 millones de casos en todo el mundo. Esta cifra convierte la infección por clamidia en la enfermedad bacteriana de transmisión sexual de mayor prevalencia en el mundo. Su mortalidad es considerable y sus costos económicos son altos.

EPIDEMIOLOGÍA ESTADOUNIDENSE Las infecciones por clamidia son las que se informan con más frecuencia entre las enfermedades de tipo infeccioso.

Biblioteca Médica Virtual

En 2015, se informaron 1 526 658 casos a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en Estados Unidos; sin embargo, los CDC calculan que se presentan entre 2 y 3 millones de casos nuevos cada año y muchos no se notifican porque no se hacen estudios de detección en algunas poblaciones. Las tasas de infección aumentan cada año; las tasas más altas entre mujeres que entre varones reflejan el interés en la ampliación de los programas de detección en las mujeres durante los últimos 25 años. La aplicación de pruebas diagnósticas de amplificación cada vez más sensibles, el mayor énfasis en la notificación de casos y la mejora en los sistemas de información han elevado el número de casos notificados cada año. Los CDC y otras organizaciones profesionales recomiendan estudios anuales de detección en todas las mujeres con actividad sexual, <25 años de edad, así como la repetición de la prueba a los 3 meses en individuos con infección previa. La cuenta de casos es de 478.8 casos por 100 000 habitantes, que representa un incremento de 5.9% frente a la tasa de 2014. La mayor tasa de infección se observa en mujeres jóvenes (645.5 casos por 100 000), más del doble que en varones. Es interesante señalar que gracias a la mayor disponibilidad de pruebas en orina y estudios extragenitales, los varones (incluidos los homosexuales, bisexuales y varones que tienen relaciones sexuales con varones [MSM, *men who have sex with men*]) cada vez se someten a más pruebas de infección por clamidia. Entre los años 2011 y 2015, la tasa de infección por clamidia en hombres aumentó 20%, mientras que en mujeres se elevó sólo 0.3% durante este mismo periodo. La tasa de infección por clamidia varía en los distintos grupos minoritarios raciales y étnicos. En el 2015, la tasa entre los afroamericanos e indígenas americanos/nativos de Alaska era 5.9 y 3.8 veces mayor que entre los caucásicos, respectivamente. Estas diferencias son un reflejo importante de las desigualdades de salud en Estados Unidos.

Las estadísticas previas se basan en el informe de casos. Los estudios que se basan en censos para detección calculan que la prevalencia de la infección cervicouterina por *C. trachomatis* en Estados Unidos es de 5% entre estudiantes universitarias asintomáticas y pacientes que acuden para control prenatal, >10% en mujeres que se atienden en clínicas de planeación familiar y >20% en mujeres que reciben atención en clínicas de STD. La prevalencia de las infecciones genitales por *C. trachomatis* varía mucho con la ubicación geográfica, y las tasas más altas se registran en el sureste de Estados Unidos. La prevalencia de *C. trachomatis* en el cuello uterino de la mujer embarazada es entre cinco y 10 veces mayor que la de *Neisseria gonorrhoeae*. La prevalencia de infección genital por cualquiera de estos dos microorganismo es más alta en las mujeres de entre 18 y 24 años, solteras y que no son de raza caucásica. Las infecciones recurrentes afectan con frecuencia a estos mismos grupos de riesgo y en muchas ocasiones se adquieren de parejas sexuales que no han recibido tratamiento. El uso de anticonceptivos orales y la presencia de ectopia cervicouterina también confieren aumento del riesgo. La proporción de infecciones asintomáticas parece ser mayor para *C. trachomatis* que para *N. gonorrhoeae*, en tanto las infecciones sintomáticas por *C. trachomatis* son menos graves. Las infecciones tubarias leves o asintomáticas por *C. trachomatis* producen, sin embargo, daño tubario persistente e infecundidad. En fecha reciente se calculó que los costos de las infecciones por *C. trachomatis* y sus complicaciones para el sistema de salud estadounidense excede los 516.7 millones de dólares anuales.

Manifestaciones clínicas

• URETRITIS NO GONOCÓCICA Y POSGONOCÓCICA *C. trachomatis* es el microorganismo causal más frecuente de la uretritis no gonocócica (NGU, *nongonococcal urethritis*) y uretritis posgonocócica (PGU, *postgonococcal urethritis*). El término PGU hace referencia a una NGU que surge en varones 2 o 3 semanas después del tratamiento de la uretritis gonocócica con la administración de dosis únicas de fármacos como penicilina o cefalosporinas, que carecen de actividad antimicrobiana contra las clamidias. Los regímenes terapéuticos de la gonorrea han evolucionado y actualmente constan de un tratamiento combinado con ceftriaxona y azitromicina; este régimen es efectivo contra la infección concomitante por clamidia. Por tanto, tanto la frecuencia de PGU como el papel causal que jugaba *C. trachomatis* en este síndrome han descendido.

En Estados Unidos, la mayor parte de los 2 millones de casos calculados de uretritis aguda corresponden a NGU, y *C. trachomatis* se encuentra implicada en 30-50% de ellos. La etiología de la mayor parte de los casos remanentes de NGU es incierta, pero hay datos recientes que sugieren que *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* y el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) inducen algunos casos. La tasa de participación de *C. trachomatis* en la infección uretral varía entre 3-7% en varones asintomáticos y 15-20% en varones sintomáticos que acuden a clínicas para atención de STD. En un estudio realizado entre varones en Baltimore, Seattle, Denver y San Francisco se encontró una prevalencia global de clamidia de 7% en las muestras de orina estudiadas por medio de pruebas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) que amplifican los ácidos nucleicos en muestras clínicas. Al igual que en la mujer, la infección en el varón guarda relación con la edad, y el factor de riesgo más importante para padecer uretritis por clamidia es ser joven. La prevalencia en varones alcanza su máximo entre los 20 y los 24 años de edad. En las clínicas para STD, la uretritis suele tener prevalencia menor en varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM, *men who have sex with men*) que entre varones heterosexuales, y casi siempre es mucho más común entre varones de raza negra que en los caucásicos. Un estudio informó prevalencias de 19 y 9% entre varones heterosexuales de raza distinta de la caucásica y caucásica, respectivamente.

Para diagnosticar NGU, se identifica un exudado uretral leucocítico, y se excluye gonorrea con tinción de Gram o cultivo. La uretritis por *C. trachomatis* suele ser menos grave que la gonocócica, pero no es posible diferenciar estas dos variantes de uretritis de manera confiable en un individuo sólo por las manifestaciones clínicas. Sus síntomas incluyen secreción uretral (muchas veces blanquecina y mucoide más que purulenta), disuria y prurito uretral. La exploración física puede revelar eritema y dolor a la palpación en el meato urinario, así como exudado uretral que muchas veces sólo puede identificarse al exprimir la uretra.

Por lo menos una tercera parte de los pacientes varones con infección uretral por *C. trachomatis* carece de signos o síntomas claros de uretritis. La disponibilidad de NAAT para estudiar muestras del chorro inicial de orina facilitó la realización más generalizada de estudios de detección de la infección asintomática en pacientes varones. El resultado es que ha sido posible demostrar uretritis asintomática por clamidia en 5-10% de los adolescentes varones con actividad sexual que se someten a detección en clínicas escolares o en centros comunitarios. Estos pacientes suelen presentar piuria (≥15 leucocitos por campo con resolución de 400× en el sedimento del chorro inicial de la orina), una prueba positiva de esterasa leucocítica o un incremento del recuento de leucocitos en un frotis con tinción de Gram que se prepara de un exudado urogenital, que se obtiene mediante la inserción de un hisopo entre 1 y 2 cm en la uretra anterior. Para diferenciar la uretritis real de los síntomas funcionales en pacientes sintomáticos, o para establecer un diagnóstico de presunción de infección por *C. trachomatis* en varones de alto riesgo pero sin sintomatología (p. ej., pacientes varones que acuden a clínicas para STD, parejas sexuales de mujeres con salpingitis gonocócica o cervicitis mucopurulenta, padres de hijos con conjuntivitis de inclusión), resulta útil el análisis de una muestra endouretral para identificar el incremento de los leucocitos, en caso de que no se disponga de pruebas diagnósticas específicas para clamidias. También, la uretritis puede valorarse por medios no invasivos con la identificación de piuria en una muestra del chorro inicial de la orina, ya sea mediante microscopia o pruebas para esterasa leucocítica. La orina (o un exudado uretral) también puede estudiarse en forma directa con métodos de amplificación del DNA (NAAT) para la detección de clamidias, que se describen más adelante (véase "Métodos de detección").

EPIDIDIMITIS La uretritis por clamidia puede ir seguida de epididimitis, pero esta condición es rara y suele ocurrir en pacientes con vida sexual activa <35 años de edad; en los varones mayores, la epididimitis casi siempre se asocia con una infección bacteriana por gramnegativos o procedimientos de instrumentación. Se calcula que entre 50-70% de los casos de epididimitis aguda se debe a *C. trachomatis*. Este padecimiento suele manifestarse por dolor escrotal unilateral con hipersensibilidad a la palpación, edema y fiebre en un varón joven, y es frecuente que ocurra en asociación con uretritis por clamidia. La enfermedad puede ser tan leve que sea suficiente tratarla con antibióticos orales fuera del hospital, o tan grave que se necesite hospitalización y tratamiento parenteral. Debe excluirse una torsión testicular con rapidez mediante un estudio con radionúclidos, ecografía Doppler de flujo, o exploración quirúrgica en pacientes adolescentes o adultos jóvenes que se presentan con dolor testicular unilateral agudo y sin uretritis. La posibilidad de un tumor testicular o una infección crónica (p. ej., tuberculosis) debe excluirse en los individuos con dolor intraescrotal unilateral y edema que no responde a los antimicrobianos apropiados.

ARTRITIS REACTIVA Se caracteriza por conjuntivitis, uretritis (o, en mujeres, cervicitis), artritis y lesiones mucocutáneas características. Puede aparecer en 1-2% de los casos de NGU, y se piensa que es el tipo más frecuente de artritis inflamatoria periférica en varones jóvenes. Se ha aislado a *C. trachomatis* de la uretra en 16 a 44% de los individuos con artritis reactiva, y en 69% de los varones con signos de inflamación urogenital en el momento de la exploración. También se han detectado anticuerpos contra *C. trachomatis* en 46-67% de los pacientes con artritis reactiva, y se docu-

Biblioteca Médica Virtual

mentó inmunidad celular específica contra clamidia en 72%. Además, se aisló *C. trachomatis* de muestras de biopsia sinovial en 15 de 29 pacientes incluidos en varias series pequeñas, y en una proporción menor de muestras de líquido sinovial. Se han identificado ácidos nucleicos de clamidia en las membranas sinoviales y cuerpos elementales en el líquido articular. La patogenia de la artritis reactiva no está bien definida, pero es posible que el trastorno represente una respuesta anómala del hospedador ante distintos microorganismos infectantes, como los relacionados con la gastroenteritis bacteriana (p. ej., *Salmonella, Shigella, Yersinia* o *Campylobacter*), o ante la infección por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. Puesto que >80% de los pacientes afectados cuenta con el fenotipo HLA-B27 y debido a que otras infecciones mucosas desencadenan un síndrome idéntico, se piensa que la infección por clamidia da inicio a una respuesta inmunitaria hiperactiva aberrante que genera inflamación en los órganos efectores afectados en estos individuos con predisposición genética. Los datos de respuestas inmunitarias celulares y humorales exageradas a los antígenos de la clamidia en la artritis reactiva respalda esta hipótesis. El hallazgo de cuerpos elementales y DNA de clamidia en el líquido articular y el tejido sinovial de pacientes con artritis reactiva sugiere que este microorganismo de hecho podría diseminarse de los tejidos genitales a las articulaciones, quizá dentro de los macrófagos.

La NGU es la manifestación inicial de la artritis reactiva en 80% de las personas, y suele aparecer en el transcurso de 14 días de la exposición sexual. La uretritis puede ser leve e incluso pasar desapercibida por el individuo. De manera similar, la uretritis gonocócica puede preceder a la artritis reactiva, pero la coinfección con un microorganismo causal de NGU es difícil de descartar. La secreción uretral puede ser purulenta o mucopurulenta, y los pacientes no siempre refieren disuria. Se describe prostatitis concomitante, por lo general asintomática. La artritis suele comenzar cerca de 4 semanas después del inicio de la uretritis, pero puede aparecer más rápido o, en un porcentaje bajo de casos, preceder a la uretritis. Las rodillas se afectan con más frecuencia; sigue en frecuencia la afectación de los tobillos y las articulaciones pequeñas de los pies. En dos terceras partes de los pacientes se documenta sacroilitis, ya sea simétrica o asimétrica. En ocasiones se observa conjuntivitis bilateral leve, iritis, queratitis o uveítis, pero sólo persisten algunos días. Por último, hay manifestaciones dermatológicas hasta en 50% de los pacientes. Las lesiones iniciales, por lo general pápulas con una mácula amarilla central, se observan con más frecuencia en las plantas de los pies y las palmas de las manos, y en casi 25% de los pacientes se epitelializan y engrosan después hasta producir queratoderma blenorrágico. La balanitis circinada suele ser indolora, y afecta a menos de la mitad de los pacientes. El cuadro inicial de artritis reactiva persiste las más de las veces entre 2 y 6 meses.

PROCTITIS La infección anal o rectal primaria por *C. trachomatis* se describe en mujeres y en MSM que practican el coito anal. En estas infecciones la afectación rectal se caracteriza al inicio por dolor anorrectal intenso, secreción sanguinolenta mucopurulenta y tenesmo. Se descubrió que los serotipos urogenitales D a K, y los serotipos L_1, L_2 y L_3 de LGV causan proctitis. Las serovariedades del LGV son mucho más invasivas y producen una enfermedad con sintomatología mucho más intensa, como proctocolitis ulcerosa grave, cuyas manifestaciones clínicas pueden confundirse con las de proctitis por HSV. En términos histológicos, la proctitis por LGV puede parecerse a la enfermedad de Crohn en que se detectan células gigantes y granulomas. En Estados Unidos y Europa, los casos de proctitis por LGV se presentan casi de manera exclusiva en MSM, muchos de los cuales padecen infección por VIH.

Las serovariedades de *C. trachomatis* menos invasivas distintas de los LGV inducen proctitis leve. Muchos de los individuos infectados se mantienen asintomáticos, y en estos casos la infección se diagnostica con un cultivo de rutina o una NAAT en exudado rectal. El número de leucocitos en heces suele ser anormal tanto en los casos asintomáticos como en los sintomáticos. La sigmoidoscopia puede tener hallazgos normales o revelar cambios inflamatorios leves o erosiones pequeñas, o bien folículos en los 10 cm distales del recto. El estudio histológico de las biopsias rectales suele revelar criptas anales y folículos prominentes, así como infiltración por neutrófilos en la lámina propia. La proctitis por clamidia se diagnostica mejor con el aislamiento de *C. trachomatis* en el recto, y la confirmación de una respuesta al tratamiento correcto. Se refiere que la NAAT es más sensible que el cultivo para el diagnóstico, y también es específica.

CERVICITIS MUCOPURULENTA Si bien muchas mujeres con infecciones por clamidia en el cuello uterino carecen de síntomas, casi la mitad presenta signos locales de infección en el momento de la exploración. La cervicitis suele caracterizarse por la presencia de secreción mucopurulenta con >20 neutrófilos por campo, que se visualizan contenidos en hebras de moco cervical en el frotis fino de secreción endocervical con tinción de Gram. También puede observarse ectopia hipertrófica del cuello uterino, a manera de una zona edematosa cerca del orificio exterior del cuello uterino, que se encuentra congestionada y sangra con facilidad con los traumatismos leves (p. ej., cuando se obtiene una muestra con un hisopo). Un frotis de Papanicolaou revela aumento del número de neutrófilos, así como un patrón característico de células inflamatorias mononucleares entre las que se encuentran células plasmáticas, linfocitos transformados e histiocitos. La biopsia cervical revela un infiltrado con predominio mononuclear en el estroma subepitelial. La experiencia clínica y los estudios de colaboración indican que un límite >30 leucocitos polimorfonucleares (PMN)/campo con resolución de 1 000× del moco cervical con tinción de Gram guarda mejor relación con la cervicitis por clamidia o gonococo.

El reconocimiento clínico de la cervicitis por clamidia depende de un alto índice de sospecha y una exploración física cuidadosa del cuello uterino. No hay síntomas genitales que guarden relación específica con la infección cervicouterina por clamidia. El diagnóstico diferencial en caso de secreción mucopurulenta en el conducto endocervical en mujeres jóvenes con vida sexual activa incluye endocervicitis gonocócica, salpingitis, endometritis e inflamación inducida por dispositivo intrauterino. El diagnóstico de cervicitis se basa en la presencia de PMN en un frotis cervicouterino, como se menciona antes; la presencia de clamidia se confirma ya sea mediante cultivo o NAAT.

ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA La inflamación de distintas porciones de la trompa de Falopio suele denominarse salpingitis o PID. La proporción de casos de salpingitis aguda producidos por *C. trachomatis* varía con la región geográfica y la población estudiada. Se calcula que *C. trachomatis* genera hasta 50% de los casos de PID en Estados Unidos. La PID se desarrolla por la diseminación ascendente intraluminal de *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*, procedente de las estructuras genitales inferiores. A la cervicitis mucopurulenta siguen con frecuencia la endometritis, la endosalpingitis y, por último, la peritonitis pélvica. Es frecuente observar datos de cervicitis mucopurulenta en las mujeres con salpingitis confirmada por medios laparoscópicos. De manera similar, en la mayor parte de las mujeres con salpingitis por clamidia (o gonococo) identificada por laparoscopia, se documenta endometritis, que se confirma mediante una biopsia endometrial que revela infiltración de células plasmáticas en el epitelio del endometrio. La endometritis por clamidia también puede presentarse sin evidencia clínica de salpingitis. La evidencia histológica de endometritis se relaciona con un síndrome que consiste en hemorragia transvaginal, dolor en la parte baja del abdomen e hipersensibilidad uterina a la palpación en ausencia de sintomatología en anexos. La salpingitis por clamidia desencadena síntomas más leves que los producidos por gonococo, y pueden relacionarse con hipersensibilidad a la palpación menos intensa en los anexos. De esta manera, la hipersensibilidad leve a la palpación de los anexos o el útero en una mujer con actividad sexual que padece cervicitis sugiere PID por clamidia.

La inflamación endometrial y tubaria crónica que no recibe tratamiento puede desencadenar cicatrización en las trompas, alterar su función e inducir oclusión en ellas e infecundidad, incluso en personas que no refieren algún tratamiento previo por PID. *C. trachomatis* se encuentra en particular implicada en la PID "subclínica", con base en 1) ausencia de antecedente de PID en mujeres seropositivas a clamidia con daño tubario o 2) detección de DNA o antígenos de ese microorganismo en mujeres asintomáticas con infecundidad tubaria. Estos datos sugieren que la estrategia más apropiada para prevenir PID y sus secuelas consiste en vigilar y controlar las infecciones del aparato genital bajo, a la par del diagnóstico y el tratamiento en las parejas sexuales y la prevención de infecciones. Es necesario identificar los primeros síntomas y acudir a consulta clínica para reducir la frecuencia y la gravedad de las secuelas de PID.

PERIHEPATITIS El síndrome de Fitz-Hugh-Curtis se describió en su origen como complicación de una PID por gonococo. Sin embargo, los estudios realizados en las últimas décadas sugieren que la infección por clamidia se asocia con más frecuencia con perihepatitis que aquella por *N. gonorrhoeae*. La perihepatitis debe sospecharse en mujeres jóvenes con vida sexual activa que tienen dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre o náusea. No siempre hay datos de salpingitis en la exploración física. Es frecuente que la perihepatitis guarde relación cercana con cicatrización extensa de las trompas, adherencias e inflamación, que se observan con laparoscopia, así como cuantificaciones altas de anticuerpos contra la proteína de choque térmico de 57 kDa de la clamidia. En tres cuartas partes de las mujeres con este síndrome se identifican datos de infección por *C. trachomatis* mediante cultivo o serología.

Biblioteca Médica Virtual

SÍNDROME URETRAL EN LA MUJER En ausencia de infección por patógenos urinarios como los coliformes o *Staphylococcus saprophyticus*, *C. trachomatis* es el patógeno que se aísla con más frecuencia en mujeres universitarias con disuria, poliaquiuria y piuria. Con los estudios de detección se aísla *C. trachomatis* tanto del cuello uterino como de la uretra; hasta en 25% de las mujeres infectadas el microorganismo sólo se aísla de la uretra. El síndrome uretral en las mujeres consiste en disuria y poliaquiuria, junto con uretritis por clamidia, piuria y ausencia de bacteriuria o patógenos en la orina. Si bien los síntomas del síndrome uretral pueden aparecer en algunas mujeres con infección por clamidia, la mayor parte de las pacientes que acude a clínicas de STD por una infección uretral debida a clamidia no presenta disuria o poliaquiuria. Incluso en mujeres con uretritis por clamidia que desencadena síndrome uretral agudo, los signos de uretritis como secreción uretral, eritema del meato y edema son infrecuentes. Sin embargo, la cervicitis mucopurulenta en una mujer que refiere disuria y poliaquiuria sugiere con intensidad una uretritis por *C. trachomatis*. Otros datos que se relacionan con síndrome uretral por clamidia son disuria >7 a 10 días de evolución, y ausencia de hematuria o hipersensibilidad a la palpación suprapúbica. Una tinción de Gram del exudado uretral que revela >10 PMN/campo con resolución de 1 000× en mujeres con disuria pero sin identificación de coliformes en la orina, respalda el diagnóstico de uretritis por clamidia. Otros diagnósticos potenciales son infección uretral por gonococos o tricomonas.

INFECCIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y EL PERIODO NEONATAL La primera puede transmitirse a los recién nacidos en el momento del parto. Cerca de 20-30% de los lactantes expuestos a *C. trachomatis* en la vía del parto padece conjuntivitis, y entre 10-15% sufre neumonía de manera subsecuente. En consecuencia, todos los recién nacidos reciben profilaxis ocular en el momento del nacimiento para prevenir la oftalmía neonatal. Sin tratamiento, es frecuente que surja conjuntivitis entre 5 y 19 días después del parto, y en muchas ocasiones produce secreción mucopurulenta profusa. Casi la mitad de los lactantes infectados tiene datos clínicos de conjuntivitis de inclusión. Sin embargo, es imposible diferenciar la conjuntivitis por clamidia de otras variantes de conjuntivitis neonatal (p. ej., las debidas a *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o HSV) por el cuadro clínico; por eso, son indispensables los estudios de laboratorio. En los frotis de secreción conjuntival con tinción de Giemsa es frecuente encontrar inclusiones en las células epiteliales, pero estas pruebas son mucho menos sensibles que los cultivos o la NAAT para clamidia. Los frotis con tinción de Gram pueden revelar gonococos o, en ocasiones, cocobacilos gramnegativos pequeños en caso de conjuntivitis por *Haemophilus*, pero estos estudios deben ir acompañados de cultivo o NAAT para estos microorganismos.

También se ha aislado *C. trachomatis* con frecuencia y de manera persistente de la faringe, el recto y la vagina de lactantes infectados, en ocasiones por >1 año si no se administra tratamiento. En algunos casos se presenta otitis media derivada de una infección por clamidia adquirida en el periodo perinatal. La neumonía puede aparecer en lactantes de 2 semanas a 4 meses de edad. Se calcula que *C. trachomatis* causa entre 20-30% de los casos de neumonía en lactantes <6 meses de edad. Los estudios epidemiológicos relacionan la infección pulmonar por clamidia en lactantes con aumento de la incidencia de neumopatía subaguda (bronquitis, asma, sibilancias) en una etapa posterior de la niñez.



LINFOGRANULOMA VENÉREO Los serotipos L_1, L_2 y L_3 de *C. trachomatis* inducen LGV, una STD sistémica invasiva. La incidencia máxima del LGV corresponde a la edad de más actividad sexual: el segundo y el tercer decenios de la vida. Hay datos mundiales de que la incidencia de LGV va en disminución, pero la enfermedad aún es endémica y constituye una causa importante de morbilidad en ciertas regiones de Asia, África, Sudamérica y el Caribe. El LGV es raro en países industrializados; durante más de una década, la incidencia informada en Estados Unidos ha sido de sólo 0.1 caso por 100 000 habitantes. En las Bahamas se describió un brote aparente de LGV relacionado con un aumento concomitante de infección heterosexual por VIH. Los informes sobre brotes debidos a la variante recién identificada L_{2b} en Europa, Australia y Estados Unidos indican que el LGV está adquiriendo una prevalencia más alta en MSM. Estos casos suelen manifestarse como proctocolitis hemorrágica en varones positivos a VIH. El uso más generalizado de NAAT para la identificación de infecciones en el recto pudo haber facilitado el reconocimiento de estos cuadros.

El LGV comienza como una pápula indolora pequeña que tiende a ulcerarse en el sitio de la inoculación, y que muchas veces escapa a la atención. Esta lesión primaria sana tras algunos días sin dejar cicatriz e incluso, cuando se identifica, suele reconocerse como LGV sólo en retrospectiva. Algunas veces se han aislado cepas de LGV de *C. trachomatis* de úlceras genitales y de la uretra en varones y el endocérvix en mujeres que presentan adenopatía inguinal; en algunos casos estas áreas pueden corresponder a los sitios de infección primaria. La proctitis es más frecuente en personas que practican el coito anal receptivo, y el recuento leucocítico alto en exudados anorrectales puede predecir el desarrollo de LGV en estos pacientes. La formación de una úlcera puede facilitar la transmisión de la infección por VIH y otras afecciones de transmisión sexual o hemática.

Puesto que las NAAT para *C. trachomatis* se utilizan con más frecuencia, se reconoce un número cada vez más alto de casos de proctitis por LGV en MSM. Estos pacientes se presentan con dolor anorrectal y secreción rectal sanguinolenta y mucopurulenta. La sigmoidoscopia revela proctitis o proctocolitis ulcerosa, con exudado purulento y hemorragia de la mucosa. Los hallazgos histopatológicos en la mucosa del recto incluyen granulomas con células gigantes, abscesos en las criptas e inflamación extensa. Estos datos clínicos, sigmoidoscópicos e histopatológicos pueden guardar mucha similitud con la enfermedad de Crohn en el recto.

El cuadro de presentación más frecuente en varones heterosexuales y mujeres es el *síndrome inguinal*, que se caracteriza por linfadenopatía inguinal dolorosa que inicia entre 2 y 6 semanas después de la exposición sospechosa; en casos infrecuentes, el cuadro se desencadena después de algunos meses. La adenopatía inguinal es unilateral en dos terceras partes de los casos, y con frecuencia puede palparse adenopatía iliaca y femoral ipsilateral. En un inicio, los ganglios son discretos, pero la periadenitis progresiva desencadena la formación de una masa confluente de ganglios que fluctúan y supuran. La piel suprayacente queda fija, se inflama y adelgaza, y por último aparecen fístulas múltiples que supuran. El crecimiento extenso de estas cadenas de ganglios inguinales por arriba y por abajo del ligamento inguinal ("el signo del surco") es inespecífico y, si bien no es raro, sólo se documenta en una minoría de casos. Suele haber resolución espontánea después de varios meses; las cicatrices o las masas granulomatosas inguinales de distintos tamaños persisten durante toda la vida. La linfadenopatía pélvica masiva puede llevar a una laparotomía exploradora.

Los síntomas generales son frecuentes durante la fase de linfadenopatía regional y, en caso de proctitis, pueden incluir fiebre, escalofríos, cefalea, meningismo, anorexia, mialgias y artralgias. Hay otras complicaciones sistémicas que son infrecuentes, pero incluyen artritis con derrame estéril, meningitis aséptica, meningoencefalitis, conjuntivitis, hepatitis y eritema nodoso **(fig. A1-39)**. Entre las complicaciones de la infección anorrectal no tratada se encuentran el absceso perirrectal y las fístulas anales, rectovaginales, rectovesicales e isquiorrectales. La infección bacteriana secundaria quizá contribuya a estas complicaciones. La estenosis del recto es una complicación tardía de la infección anorrectal y suele ocurrir a una distancia de entre 2 y 6 cm del orificio anal, es decir, en un sitio que se ubica al alcance durante el tacto rectal. Un porcentaje bajo de casos de LGV en varones se presenta como lesiones infiltrativas, ulcerativas o fistulosas crónicas progresivas en el pene, la uretra o el escroto. La obstrucción linfática que genera puede dar lugar a elefantiasis. Cuando surge una estenosis uretral, suele afectar la uretra posterior y genera incontinencia o dificultad para la micción.

Diagnóstico

• MÉTODOS DE DETECCIÓN Las clamidias siempre se cultivaban en el saco vitelino de huevos embrionados. Estos microorganismos pueden crecer con más facilidad en un cultivo de tejidos, pero el cultivo celular, alguna una vez considerado el método diagnóstico de referencia, se sustituyó por pruebas que no exigen cultivo **(cuadro 184-1)**. En general, el cultivo de las clamidias en muestras clínicas se lleva a cabo ahora tan sólo en laboratorios especializados. Los primeros estudios fuera del cultivo, como la tinción con anticuerpos fluorescentes de material clínico y el inmunoanálisis enzimático (EIA), han sido sustituidos por las NAAT, que son las que recomiendan los CDC en la actualidad como estudios diagnósticos de elección. Actualmente existen en el comercio cinco NATT autorizadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA), algunas de las cuales se venden como plataformas robóticas de alto rendimiento. También existen estudios de cabecera que permiten tratar al paciente antes de abandonar la clínica y cada vez despiertan más interés y son más accesibles.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA Los exudados cervicouterino y uretral se han utilizado de manera tradicional para el diagnóstico de las STD en mujeres y en varones, respectivamente. Sin embargo, dado el incremento notorio de la sensibilidad y la especificidad de las NAAT, pueden utilizarse muestras que se obtienen por métodos menos invasivos (p. ej., orina en ambos sexos y exudado vaginal en mujeres). Para la detección sistemática en mujeres asintomáticas, los CDC recomiendan actualmente muestras vagina-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 184-1 Pruebas diagnósticas para la infección por *Chlamydia trachomatis* de transmisión sexual y perinatal

INFECCIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS SUGERENTES	DIAGNÓSTICO PROVISIONAL[a]	MÉTODO DE CONFIRMACIÓN DE ELECCIÓN
Varones			
NGU, PGU	Secreción, disuria	Tinción de Gram con >4 neutrófilos por campo de inmersión; sin gonococos	NAAT en orina o secreción uretral en busca de *C. trachomatis*
Epididimitis	Edema ipsilateral intraescrotal, dolor espontáneo y a la palpación; fiebre, NGU	Tinción de Gram con >4 neutrófilos por campo de inmersión; sin gonococos; piuria en examen general de orina	NAAT en orina o secreción uretral en busca de *C. trachomatis*
Mujeres			
Cervicitis	Secreción mucopurulenta del cuello uterino, hemorragia y edema de la zona de ectopia cervical	Tinción de Gram con ≥20 neutrófilos por campo de inmersión, del moco cervical	NAAT en orina, material cervical o vaginal en busca de *C. trachomatis*
Salpingitis	Dolor en parte baja del abdomen; dolor a la movilización del cuello uterino, tumoraciones o abscesos en anexos	Hay un potencial permanente de que *C. trachomatis* se detecte en la salpingitis	NAAT en orina, material cervical o vaginal en busca de *C. trachomatis*
Uretritis	Disuria y poliaquiuria sin hematuria	MPC; piuria estéril; urocultivos de rutina negativos	NAAT en orina o secreción uretral en busca de *C. trachomatis*
Adultos de ambos sexos			
Proctitis	Dolor, secreción, tenesmo y hemorragia rectales; antecedente de coito anorrectal receptivo	Cultivo y tinción de gramnegativos a gonococos; por lo menos un neutrófilo por campo de inmersión, en la tinción de Gram del material rectal	NAAT en material rectal o cultivo en busca de *C. trachomatis*
Artritis reactiva	NGU, artritis, conjuntivitis y lesiones cutáneas típicas	Tinción de Gram con ≥4 neutrófilos por campo de inmersión; la ausencia de gonococos sugiere NGU	NAAT en orina o material uretral en busca de *C. trachomatis*
LGV	Adenopatía regional, lesiones primarias, proctitis, síntomas sistémicos	Ninguno	Cultivo de la cepa de LGV, obtenida de ganglios o recto, y a veces de la uretra o el cuello uterino; se practica NAAT en estos sitios en busca de *C. trachomatis*; título de LGV en CF ≥1:64; título de micro-IF ≥1:512
Recién nacidos			
Conjuntivitis	Secreción purulenta en conjuntiva entre 6 y 18 días después del nacimiento	Cultivo y tinción de Gram sin gonococo, especies de *Haemophilus*, neumococos o estafilococos	NAAT en material conjuntival en busca de *C. trachomatis*; tinción con FA en material de raspado conjuntival
Neumonía neonatal	Paciente afebril, tos quintosa, estertores generalizados, hiperinsuflación bilateral, infiltrados intersticiales	Ninguno	Cultivo para *Chlamydia* o NAAT en esputo, material de faringe, ojos o recto; anticuerpos por MIF contra *C. trachomatis*; incremento de cuatro veces del título de anticuerpos IgG o IgM

[a] Suele establecerse un diagnóstico provisional de clamidiosis en los síndromes mencionados cuando no se identifican gonococos. La presencia (positividad) de *Neisseria gonorrhoeae* no descarta la participación de *C. trachomatis*, que suele detectarse en sujetos con gonorrea.

CF, fijación de complemento (*complement-fixing*); FA, anticuerpos fluorescentes (*fluorescent antibody*); LGV, linfogranuloma venéreo; MIF, microinmunofluorescencia; MPC, cervicitis mucopurulenta (*mucopurulent cervicitis*); NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico (*nucleic acid amplification test*); NGU, uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*); PGU, uretritis posgonocócica (*postgonococcal urethritis*).

Fuente: Reimpreso con autorización de WE Stamm. Chlamydial infections, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, AS Fauci *et al.* (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p. 1075.

les que obtiene el médico o la propia paciente y son un poco más sensibles que la orina. No obstante, las pruebas de detección en orina se aplican con frecuencia en programas de detección amplios. En las mujeres asintomáticas que se someten a una exploración ginecológica, es deseable la obtención de muestras del exudado cervicouterino debido a que presentan un recuento un poco más alto de clamidia. En los varones, la muestra de elección es una muestra de orina, pero también se han explorado las que el propio paciente obtiene con hisopo del meato urinario.

OTROS TIPOS DE MUESTRAS Las muestras oculares obtenidas en bebés y adultos podrán valorarse con NAAT. Sin embargo, puesto que los equipos comerciales para NAAT que tienen ese propósito aún no se encuentran autorizados por la FDA, los laboratorios deben llevar a cabo sus propios estudios de verificación. Se han utilizado con éxito muestras obtenidas de recto y faringe para la detección de clamidias, pero de nuevo, los laboratorios deben verificar el desempeño de las pruebas.

OTRAS CUESTIONES DIAGNÓSTICAS Debido a que las NAAT cuantifican los ácidos nucleicos y no los microorganismos vivos, deben utilizarse con cautela como análisis para confirmar la curación. El ácido nucleico residual de las células que dejan de ser infectantes por la acción de los antibióticos pueden dar resultados positivos de NAAT hasta por 3 semanas después del tratamiento, periodo en que los microorganismos vivos ya se erradicaron. Por tanto, los médicos no deben utilizar las NAAT para confirmar la curación, sino hasta después de 3 semanas. En la actualidad los CDC no recomiendan llevar a cabo un estudio para confirmar la curación después del tratamiento de la infección por *C. trachomatis*. Sin embargo, debido a que los estudios sobre incidencia demostraron que la infección previa por clamidia aumenta la probabilidad de una reinfección, los CDC recomiendan que los individuos con infección previa vuelvan a someterse a detección 3 meses después del tratamiento.

SEROLOGÍA Las pruebas serológicas pueden ayudar al diagnóstico del LGV y la neumonía neonatal inducida por *C. trachomatis*. La prueba serológica de elección es la microinmunofluorescencia (MIF), en la cual un título alto de cuerpos elementales purificados mezclados con material del saco vitelino embrionado de pollo se fijan a un portaobjetos, sobre el cual se aplica suero con distintas diluciones. Después de su incubación y lavado, se aplica anticuerpo IgG o IgM conjugado a fluoresceína. La prueba se interpreta utilizando un microscopio para epifluorescencia, y la cuantificación se determina a partir de la dilución más alta del suero con la que se genera una fluorescencia visible. La prueba de MIF no está disponible en cualquier sitio, y es muy laboriosa. Si bien también puede utilizarse la prueba de fijación del complemento (CF, *complement fixation*), sólo utiliza lipopolisacárido (LPS) como antígeno, y por ende identifica al patógeno por su género. Los títulos >1:64 respaldan el diagnóstico de LGV, en el cual es difícil demostrar títulos de anticuerpos en aumento, es decir, es difícil obtener muestras pareadas del suero, puesto que por su propia naturaleza la enfermedad hace que el médico atienda al paciente una vez concluida la fase aguda. Cualquier cuantificación de anticuerpo >1:16 se considera evidencia importante de exposición a clamidia. Sin embargo, no se recomiendan las pruebas serológicas para el diagnóstico de las infecciones genitales no complicadas que afectan al cuello uterino, la uretra y el aparato genital bajo, ni para la detección de *C. trachomatis* en individuos asintomáticos.

Biblioteca Médica Virtual

TRATAMIENTO

Infecciones genitales por *C. trachomatis*

Es posible utilizar un ciclo de 7 días con tetraciclina (500 mg c/6 h), doxiciclina (100 mg/12 h), eritromicina (500 mg c/6 h) o una fluoroquinolona (ofloxacina, 300 mg c/12 h, o levofloxacina, 500 mg/día) en caso de infecciones por clamidia no complicadas. Una sola dosis oral de 1 g de azitromicina tiene la misma efectividad que un ciclo de 7 días con doxiciclina para el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas por *C. trachomatis* en adultos. La azitromicina produce menos reacciones adversas gastrointestinales que otros macrólidos más antiguos, como la eritromicina. El régimen con una sola dosis de azitromicina es muy atractivo para los pacientes con una infección simple por clamidia (en especial aquellos sin síntomas o en quienes probablemente no cumplan con el tratamiento), así como para los compañeros sexuales de los individuos infectados. Estas ventajas deben ponderarse con el costo mucho más alto de la azitromicina. Siempre que sea posible, debe administrarse la dosis única de 1 g de ésta bajo observación directa. Si bien no se encuentra autorizado por la FDA durante el embarazo, dicho régimen parece ser seguro y efectivo para ese propósito. Sin embargo, también puede administrarse amoxicilina (500 mg c/8 h por 7 días) a embarazadas. Las fluoroquinolonas se encuentran contraindicadas durante el embarazo. Se recomienda un ciclo terapéutico de 2 semanas en las infecciones por clamidia que presentan complicaciones (p. ej., PID, epididimitis) y por lo menos un ciclo de 3 semanas con doxiciclina (100 mg vía oral dos veces por día) o eritromicina base (500 mg vía oral cuatro veces por día) en caso de LGV. El fracaso del tratamiento con tetraciclina en las infecciones genitales suele revelar un apego terapéutico deficiente o la reinfección, más que una cepa resistente a fármacos. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia farmacológica con relevancia clínica en *C. trachomatis*.

El tratamiento o la realización de pruebas para detección de clamidia debe considerarse en individuos infectados por *N. gonorrhoeae*, por la frecuencia de coinfección. Se recomienda el tratamiento sistémico con eritromicina en caso de oftalmía del recién nacido, y también para la neumonía por *C. trachomatis* en lactantes. Una sola dosis de 1 g de azitromicina tuvo la misma efectividad que un tratamiento estandarizado de 10 días con doxiciclina para el tratamiento de la conjuntivitis de inclusión en adultos. Los regímenes terapéuticos que se recomiendan tanto para el LGV bubónico como el anogenital, son tetraciclina, doxiciclina o eritromicina durante 21 días.

PAREJAS SEXUALES

La continua prevalencia alta de las infecciones por clamidias en la mayor parte de Estados Unidos se debe sobre todo a la incapacidad para diagnosticar (y por tanto, administrar tratamiento) a los pacientes con infección sintomática o asintomática y sus parejas sexuales. La infección uretral o cervicouterina por *C. trachomatis* se registra a menudo en un porcentaje alto de compañeros sexuales de enfermos con NGU, epididimitis, artritis reactiva, salpingitis o endocervicitis. Si es posible, deben realizarse pruebas de laboratorio para confirmar la presencia de *Chlamydia* en estos pacientes, aunque debe ofrecerse tratamiento incluso a quienes, sin tener manifestaciones clínicas de la enfermedad, se expusieron en fecha reciente a un individuo con sospecha o diagnóstico de infección por clamidia (p. ej., NGU). Una estrategia nueva es el tratamiento administrado por la pareja sexual, que consiste en que los individuos infectados reciben el tratamiento y también se les entrega una dosis única de azitromicina para que la administren a sus compañeros sexuales.

RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES

En los recién nacidos con conjuntivitis o los lactantes con neumonía se administra etilsuccinato o estolato de eritromicina por vía oral en dosis de 50 mg/kg/día, de preferencia en cuatro fracciones diarias durante 2 semanas. Debe prestarse atención especial al apego terapéutico (un problema común). Las recurrencias de la infección ocular son frecuentes tras el tratamiento tópico con ungüentos oftálmicos de eritromicina o tetraciclina, y lo mismo puede ocurrir después del tratamiento con eritromicina oral. Por eso, deben hacerse cultivos de seguimiento después. Hay que estudiar a los progenitores en busca de infección por *C. trachomatis,* y si las pruebas diagnósticas no pueden realizarse, se les debe administrar doxiciclina o azitromicina.

Prevención Puesto que muchas de las infecciones por clamidia son asintomáticas, el control y la prevención efectiva deben consistir en la realización periódica de estudios de detección en individuos en riesgo. Se establecieron criterios de detección selectivos y rentables. Entre las mujeres, ser joven (por lo general, <25 años de edad) es un factor de riesgo crítico para las infecciones por clamidia en casi todos los estudios. Otros factores de riesgo son cervicitis mucopurulenta, compañeros sexuales varones múltiples, nuevos o sintomáticos, y no utilizar un método anticonceptivo de barrera. En algunas situaciones, la detección que se lleva a cabo en personas jóvenes puede ser tan sensible como los criterios que incorporan medidas conductuales y clínicas. Otra estrategia consiste en realizar estudios a todos los pacientes de poblaciones clínicas con prevalencia alta (p. ej., clínicas para STD, instituciones de reclusión juvenil y clínicas de planificación familiar).

La capacidad de la detección selectiva de disminuir la prevalencia de la infección por clamidia en mujeres se demostró en varios estudios. En la región noroeste del Pacífico, donde se inició la detección generalizada en las clínicas de planificación familiar en 1998 y en las clínicas de STD en 1993, la prevalencia declinó de 10% durante la década de 1980 hasta <5% en el año 2000. En otro sitio se observaron tendencias similares asociadas con los programas de detección. Además, la detección puede reducir el número de casos de enfermedad en la parte alta del aparato genital. En Seattle, las mujeres que pertenecían a una organización grande de conservación de la salud y se sometieron a detección de la infección por clamidia en forma periódica presentaron una incidencia más baja de PID sintomática que las mujeres que recibieron la atención habitual y se sometieron a detección más selectiva.

En ámbitos con prevalencia moderada, debe determinarse la tasa de prevalencia con la que la detección selectiva es más rentable que la detección general. La mayor parte de los estudios concluye que la detección general es preferible en los ámbitos en los que la prevalencia de clamidia es >3 y 7%. De acuerdo con los criterios aplicados, la detección selectiva es más rentable cuando la prevalencia es <3%. En la actualidad, casi todas las regiones de Estados Unidos llevan a cabo programas de detección, en particular en clínicas de planificación familiar y de STD. Junto con el tratamiento de una sola dosis, la disponibilidad de NAAT con sensibilidad y especificidad diagnósticas altas en muestras de orina y frotis vaginales obtenidos por la paciente con hisopo permite integrar un programa de control efectivo contra *Chlamydia* a nivel nacional, en que la detección se lleva a cabo en individuos con riesgo alto en instituciones tradicionales de atención de la salud, así como en servicios para extensión de cobertura y ubicados en las comunidades. La Preventive Services Task Force de Estados Unidos otorgó a los estudios de detección de *C. trachomatis* una recomendación grado B, lo que significa que los seguros privados y Medicare cubrirán su costo conforme a la ley *Affordable Care Act*.

TRACOMA



Epidemiología El tracoma, una secuela de la enfermedad oftálmica en los países en desarrollo, sigue siendo la causa principal de ceguera prevenible de tipo infeccioso en todo el mundo. La OMS calcula que cerca de 6 millones de personas han padecido ceguera por efecto del tracoma y que alrededor de 1.3 millones de individuos en los países en desarrollo aún la padecen, no obstante es una enfermedad prevenible; es un hecho que cientos de millones de personas viven en áreas en que el tracoma es endémico. En Australia, el sur del Pacífico y Latinoamérica persisten focos de tracoma. Los serotipos A, B, Ba y C se aíslan de pacientes con tracoma clínico en regiones endémicas en los países en desarrollo de África, Medio Oriente, Asia y Sudamérica.

Las regiones en que el tracoma es hiperendémico son el norte de África y subsahariana, Medio Oriente, regiones secas del subcontinente indio y el sureste de Asia. En las regiones hiperendémicas la prevalencia del tracoma es en esencia de 100% para el segundo o el tercer año de vida. La enfermedad activa es más frecuente en niños pequeños, que constituyen el reservorio para el tracoma. Para la edad adulta, la infección activa es infrecuente, pero sus secuelas inducen ceguera. En estas regiones el tracoma constituye una etiología importante de ceguera.

El tracoma se transmite por contacto con secreciones de los ojos de individuos infectados. La transmisión es más frecuente cuando hay falta de higiene y en la mayor parte de los casos ocurre entre miembros de la familia o entre familias que viven en una misma casa. Las moscas también pueden transferir las secreciones oculares mucopurulentas, portan los microorganismos en sus patas y los transmiten de una persona a otra. La *International Trachoma Initiative*, fundada por la OMS en 1998, pretende eliminar el tracoma que causa ceguera en todo el mundo para el año 2020.

Biblioteca Médica Virtual

Manifestaciones clínicas Tanto el tracoma endémico como la conjuntivitis de inclusión del adulto se manifiestan al inicio como una conjuntivitis que se caracteriza por folículos linfoides pequeños en la conjuntiva. En las regiones con tracoma hiperendémico clásico causante de ceguera, la enfermedad comienza de manera gradual antes de los 2 años de edad. La reinfección es frecuente y es probable que contribuya a la patogenia del tracoma. Los estudios que utilizan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) u otras NAAT indican que el DNA de las clamidias se detecta a menudo en las secreciones de los pacientes con tracoma, incluso en ausencia de cultivos positivos. Por eso, la infección persistente podría ser más frecuente de lo que se pensaba.

La córnea se afecta con infiltrados leucocitarios inflamatorios y vascularización superficial (formación del paño corneal). Al persistir la inflamación, aparecen cicatrices conjuntivales que por último deforman los párpados, retrayéndolos hacia adentro, de modo que las pestañas erosionan en forma constante el globo ocular (triquiasis y entropión); con el tiempo, el epitelio corneal se erosiona y puede ulcerarse, tras lo cual ocurren cicatrización corneal y ceguera. La destrucción de las células caliciformes de la conjuntiva, los conductos lagrimales y la glándula lagrimal puede producir síndrome de "ojo seco", que genera opacidad corneal por la sequedad (xerosis) o úlceras corneales bacterianas secundarias.

Las comunidades con tracoma productor de ceguera sufren a menudo de epidemias estacionales de conjuntivitis bacteriana por *H. influenzae*, que contribuyen a intensificar el proceso inflamatorio. En esas regiones, el proceso infeccioso activo suele resolverse en forma espontánea a los 10 a 15 años de edad, pero las cicatrices conjuntivales siguen retrayéndose, lo que genera triquiasis y entropión con cicatrización corneal ulterior en la edad adulta. En las regiones donde la enfermedad es más leve y menos frecuente, el proceso puede ser mucho más lento y se mantiene activo hasta la edad adulta; en estos casos la ceguera es rara.

La infección ocular por cepas oculogenitales de *C. trachomatis* en adultos jóvenes con vida sexual activa se manifiesta como conjuntivitis folicular unilateral de inicio agudo y linfadenopatía preauricular, similar a la que se observa en la conjuntivitis aguda por adenovirus o HSV. Si no recibe tratamiento, la enfermedad puede persistir durante 6 semanas y hasta 2 años. A menudo se relaciona con queratitis, que se manifiesta por opacidades discretas ("infiltrados"), erosiones epiteliales puntiformes y grados menores de vascularización superficial de la córnea. En casos excepcionales aparece cicatrización conjuntival y deformidad palpebral, en especial en las personas tratadas durante muchos meses con glucocorticoides tópicos. Las infecciones oculares recurrentes se observan casi siempre en enfermos cuyas parejas sexuales no reciben tratamiento antimicrobiano.

Diagnóstico Es posible establecer el diagnóstico clínico del tracoma clásico si hay dos de los signos siguientes: 1) folículos linfoides en la conjuntiva del tarso palpebral superior; 2) cicatrices conjuntivales típicas; 3) paño corneal vascular, o 4) folículos en el limbo esclerocorneal o sus secuelas, llamadas depresiones de Herbert. El diagnóstico clínico del tracoma endémico se debe confirmar con pruebas de laboratorio en los niños que presentan grados de inflamación más bien notorios. En 10-60% de los frotis conjuntivales teñidos con Giemsa en esos grupos de enfermos se detectan inclusiones intracitoplásmicas de clamidias, pero son más sensibles las NAAT para clamidias y suelen ser positivas cuando los frotis o los cultivos resultan negativos. La conjuntivitis folicular de los pacientes europeos o americanos adultos que viven en regiones tracomatosas rara vez se debe a tracoma.

TRATAMIENTO

Tracoma

La conjuntivitis de inclusión en el adulto muestra una respuesta favorable a los mismos regímenes que se usan para combatir las infecciones de genitales no complicadas, de manera específica, azitromicina (una sola dosis de 1 g VO) o doxiciclina (100 mg c/12 h por 7 días). También se necesita el tratamiento simultáneo de los contactos sexuales de la persona, para evitar la reinfección ocular y la enfermedad genital por clamidia. No se necesitan antibióticos tópicos en pacientes que reciben antibióticos sistémicos.

PSITACOSIS

Las aves psitácidas y muchas otras especies actúan como reservorios naturales de los microorganismos del tipo de *C. psittaci*, patógenos comunes en mamíferos y aves domésticos. La especie *C. psittaci*, que incluye en la actualidad tan sólo cepas aviares sólo afectan a los seres humanos como una zoonosis (las otras cepas que se consideraban antes parte de esta especie se distribuyeron en otras distintas, en correspondencia a los animales que infectan: *C. abortus*, *C. muridarum*, *C.suis*, *C. felis* y *C.caviae*). No obstante, todas las aves son susceptibles, las que se tienen por mascotas (pericos, periquitos australianos, guacamayas, cacatúas) y de corral (pavos y patos) participan con más frecuencia en la transmisión de *C. psittaci* al ser humano. La exposición alcanza su máximo en quienes trabajan en el procesamiento de aves de corral, así como en los dueños de aves de compañía. Las formas infectantes de los microorganismos se eliminan tanto de aves sintomáticas como de otras en apariencia saludables, y pueden continuar siendo viables durante varios meses. *Chlamydia psittaci* puede transmitirse al ser humano mediante contacto directo con aves infectadas o por la inhalación de aerosoles provenientes de la secreción nasal de aquéllas, así como de polvos fecales o de plumas con capacidad infectante. La transmisión de persona a persona nunca se ha demostrado.

El diagnóstico suele establecerse por medios serológicos. La psitacosis en el ser humano puede presentarse como una neumonía atípica primaria aguda (que puede causar la muerte hasta en 10% de los casos que no reciben tratamiento), como una neumonía crónica grave, o como una enfermedad leve o infección asintomática en individuos expuestos a las aves infectadas.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, cada año se informan <50 casos confirmados de psitacosis, no obstante es probable que ocurran muchos más. El control de la psitacosis depende del control de las fuentes de infección aviares. En una ocasión, se abatió una pandemia de psitacosis mediante la prohibición del embarque o importación de aves psitácidas. Las aves pueden recibir profilaxis por medio de alimentos que contienen tetraciclina. Las aves importadas se mantienen en la actualidad en cuarentena, para recibir un tratamiento de 30 días.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas característicos son fiebre, escalofríos, dolorimiento y mialgias, cefalea intensa, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia y síntomas gastrointestinales. Las complicaciones cardiacas pueden incluir endocarditis y miocarditis. Antes de que existieran los antibióticos, los casos letales eran frecuentes. Como resultado de la cuarentena de las aves importadas y el mejoramiento de las medidas de higiene veterinaria, ahora son raros los brotes y los casos esporádicos de psitacosis. Puede surgir una neumonía grave, que exija manejo en la unidad de cuidados intensivos. Pueden ocurrir endocarditis, hepatitis y complicaciones neurológicas, y se refieren casos letales. El periodo de incubación varía por lo general entre 5 y 19 días, pero puede prolongarse hasta 28 días.

DIAGNÓSTICO

Antes, la prueba serológica de uso más amplio para el diagnóstico de las infecciones por clamidia era la CF específica para el género, en la cual el estudio de especímenes de suero pareados revelaba con frecuencia incrementos de los títulos de anticuerpos de cuatro o más veces. La prueba de CF sigue siendo útil, pero el método de referencia entre las pruebas serológicas corresponde ahora a la MIF (microinmunofluorescencia), que no tiene gran disponibilidad (véase la sección previa sobre diagnóstico de la infección genital por *C. trachomatis*). Cualquier título de anticuerpos >1:16 se considera evidencia significativa de exposición a clamidia, y puede utilizarse un incremento de cuatro veces el título en sueros pareados combinado con un síndrome clínico compatible para establecer el diagnóstico de psitacosis. Algunas pruebas serológicas que se encuentran disponibles en el mercado y se basan en la cuantificación de anticuerpos contra LPS pueden ser útiles cuando el diagnóstico clínico coincide con exposición a aves; sin embargo, puesto que estas pruebas son reactivas a todas las clamidias (es decir, todas las clamidias contienen LPS) debe tenerse cautela al interpretarlas.

TRATAMIENTO

Psitacosis

El antibiótico de elección es la tetraciclina; la dosis para adultos es de 250 mg c/6 h, que se continúa por lo menos por 3 semanas para evitar la recaída. Algunos pacientes muy enfermos necesitan apoyo cardiovascular y respiratorio. La eritromicina (500 mg c/6 h, VO) constituye una alternativa.

Biblioteca Médica Virtual

INFECCIONES POR *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

C. pneumoniae es una causa frecuente de enfermedades respiratorias en el ser humano, como neumonía y bronquitis. Se refiere que este microorganismo induce hasta 10% de los casos de neumonía extrahospitalaria, la mayor parte de los cuales se diagnostica mediante serología. Los estudios serológicos vincularon *C. pneumoniae* con aterosclerosis; también se refiere su aislamiento y detección mediante PCR en tejidos cardiovasculares. Estos hallazgos sugieren que *C. pneumoniae* genera un mayor número de enfermedades y síndromes. Los estudios de cohortes de casos a gran escala demostraron cierta relación entre *C. pneumoniae* y el cáncer pulmonar, con base en pruebas serológicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección primaria ocurre sobre todo en niños en edad escolar, en tanto la reinfección se presenta en adultos. Las tasas de prevalencia serológica de entre 40 y 70% muestran que *C. pneumoniae* tiene distribución amplia tanto en los países industrializados como en aquellos en desarrollo. La seropositividad suele detectarse primero a edad escolar, y las tasas suelen incrementarse casi 10% por decenio. Alrededor del 50% de los individuos presenta anticuerpos detectables a los 30 años de edad y casi toda la población tiene anticuerpos al alcanzar el octavo decenio de la vida. Si bien la evidencia serológica sugiere que *C. pneumoniae* puede asociarse hasta con 10% de los casos de neumonía extrahospitalaria, la mayor parte de ella no tiene como base, en las muestras pareadas de suero, sino la identificación de un solo título alto de IgG. Existe cierta duda en torno a la prevalencia real y la importancia etiológica de *C. pneumoniae* en la neumonía atípica, en especial puesto que los informes de reactividad cruzada generan interrogantes en cuanto a la especificidad de la serología cuando sólo se recurre a una muestra de suero para establecer el diagnóstico.

PATOGENIA

Se sabe poco acerca de la patogenia de la infección por *C. pneumoniae*. Comienza en las vías respiratorias altas, y en muchas personas persiste como una afectación asintomática crónica en las superficies mucosas de las vías respiratorias. Sin embargo, la evidencia en cuanto a su replicación dentro del endotelio vascular y las membranas sinoviales muestra que, por lo menos en algunas personas, el microorganismo se transporta hacia sitios distantes, quizá dentro de los macrófagos. Una proteína de la membrana externa de *C. pneumoniae* podría inducir respuestas inmunitarias en el hospedador, cuya reactividad cruzada con proteínas humanas tiene como consecuencia una reacción autoinmunitaria.

Desde 1988 se ha estudiado la participación de *C. pneumoniae* en la aterosclerosis, cuando los investigadores finlandeses presentaron evidencia serológica de la asociación de este microorganismo con la angiopatía coronaria y el infarto agudo del miocardio. Luego, este microorganismo se identificó en las lesiones ateroscleróticas por medio de cultivo, PCR, inmunohistoquímica y con microscopio electrónico de transmisión; sin embargo, los resultados discrepantes de varios estudios (incluidos estudios en animales) y el fracaso de varios estudios sobre tratamiento a gran escala han despertado dudas en torno a la participación causal de *C. pneumoniae* en la aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos demostraron una asociación entre la evidencia serológica de infección por *C. pneumoniae* y la enfermedad aterosclerótica coronaria y en otras arterias. Además, se identificó a *C. pneumoniae* en las placas ateroscleróticas mediante microscopia electrónica, hibridización de DNA e inmunohistoquímica. El microorganismo se ha aislado mediante cultivo de placas ateromatosas, resultado que revela la presencia de bacterias viables capaces de multiplicarse dentro de los vasos sanguíneos. La evidencia que deriva de modelos animales respalda la hipótesis de que a la infección por *C. pneumoniae* en las vías respiratorias altas sigue el aislamiento del microorganismo de lesiones ateromatosas de la aorta, y que la infección acelera el proceso de aterosclerosis, en especial en animales con hipercolesterolemia. El tratamiento antimicrobiano en los animales infectados revierte el aumento del riesgo de aterosclerosis. En el ser humano, dos estudios clínicos pequeños realizados en personas con angina inestable o infarto del miocardio reciente sugirieron que los antibióticos reducen el riesgo de eventos cardiacos indeseables subsecuentes. A pesar de esto, los estudios clínicos a mayor escala no registraron que los regímenes usados contra la *Chlamydia* tuvieran algún efecto sobre el riesgo de presentar estos eventos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

C. pneumoniae se refirió inicialmente como el microorganismo causal de la neumonía atípica leve en reclutas militares y estudiantes universitarios; el espectro clínico de la infección incluye la faringitis aguda, la sinusitis, la bronquitis y la neumonitis, en especial en adultos jóvenes. Las manifestaciones clínicas de la infección primaria parecen ser más graves y prolongadas que las correspondientes a la reinfección. La neumonitis de la neumonía por *C. pneumoniae* se asemeja a la de la neumonía por *Mycoplasma* en que es frecuente que no haya leucocitosis y que los pacientes muchas veces refieren un antecedente prominente de síntomas en vías respiratorias altas, fiebre, tos seca, enfermedad de intensidad leve o moderada, hallazgos mínimos en la auscultación del tórax e infiltrados segmentarios pequeños en la radiografía simple. En pacientes ancianos la neumonía por *C. pneumoniae* puede ser en especial grave, y a veces se necesita hospitalización y apoyo respiratorio.

La infección crónica por *C. pneumoniae* se informa en pacientes con EPOC y también es importante en la evolución natural del asma, incluidas sus exacerbaciones. Los síntomas clínicos de las infecciones respiratorias que produce *C. pneumoniae* son inespecíficos y no difieren de los causados por otros microorganismos causales de neumonía atípica, como *Mycoplasma pneumoniae*.

DIAGNÓSTICO

Es posible utilizar serología, amplificación con PCR y cultivo para diagnosticar la infección por *C. pneumoniae*. La serología ha constituido el método tradicional para el diagnóstico de la infección por *C. pneumoniae*. El método de referencia entre las pruebas serológicas es la MIF (véase la sección previa sobre el diagnóstico de la infección genital por *C. trachomatis*). Cualquier título de anticuerpos >1:16 se considera evidencia significativa de exposición a clamidias. De acuerdo con un grupo de trabajo de expertos patrocinados por los CDC, para el diagnóstico de la infección aguda por *C. pneumoniae* se necesita demostrar un aumento de cuatro veces el título en muestras pareadas de suero. No se cuenta con recomendaciones oficiales para el diagnóstico de las infecciones crónicas, no obstante muchos estudios de investigación utilizan los títulos altos de IgA como indicador. Las pruebas más antiguas, como la CF y la EIA para la detección de LPS, no se recomiendan porque no son específicas para *C. pneumoniae* y sólo identifican a las clamidias hasta el nivel del género. El microorganismo es muy difícil de cultivar en tejido, pero su crecimiento ha sido posible en células HeLa, HEp-2 y HL. Si bien se dispone de NAAT para la identificación de *C. trachomatis* en el mercado, sólo existen análisis de PCR para la detección de *C. pneumoniae* en el ámbito experimental.

TRATAMIENTO

Infecciones por *C. pneumoniae*

Si bien hay pocos estudios clínicos con grupo testigo sobre el tratamiento, *C. pneumoniae* se inhibe *in vitro* con eritromicina, tetraciclina, azitromicina, claritromicina, gatifloxacina y gemifloxacina. El tratamiento que se recomienda consiste en la administración de 2 g/día, ya sea de tetraciclina o eritromicina, durante 10 a 14 días. Al parecer, otros macrólidos (p. ej., azitromicina) y algunas fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacina y gatifloxacina) también son efectivas.

AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su reconocimiento al finado Walter E. Stamm, MD, por sus aportaciones importantes en el campo de la investigación de la Chlamydia. El Dr. Stamm escribió los capítulos sobre clamidias para las ediciones anteriores de este libro, y agradecemos a los editores la autorización para reproducir las figuras 169-1 y 169-2, así como el cuadro 169-1 de su capítulo en la decimoséptima edición en inglés. El Dr. Stamm falleció el 14 de diciembre de 2009, y le dedicamos este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

ASSOCIATION OF PUBLIC HEALTH LABORATORIES: *Guidelines for the Laboratory Testing of STDs, 2009*. Silver Spring, MD, Association of Public Health Laboratories, 2009.

BAVOIL PM, WYRICK PB: *Chlamydia: Genomics and Pathogenesis*. Norfolk, UK, Horizon Bioscience, 2006, 542 pp.

CAMPBELL LA *et al.*: Chlamydial infections, in *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*, 7th ed. B Detrick *et al.* (eds). Washington, DC, ASM Press, 2006, pp 518-525.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: *Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2016*. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, 2017 (www.cdc.gov/std/stats17/default.htm).

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 59(RR-12):1, 2016.

GAYDOS CA: Chlamydiae, in *Clinical Virology Manual*, 4th ed. S Spector *et al.* (eds). Washington, DC, ASM Press, 2009, pp 630-640.

Biblioteca Médica Virtual

GAYDOS CA, ESSIQ A: Chlamydiaceae, in *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. JH JORGENSEN *et al.* (eds). Washington, DC, ASM Press, 2015, pp 1106-1121.

KUYPERS J *et al.*: Principles of laboratory diagnosis of STIs, in *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. KK HOLMES *et al.* (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, pp 937-948.

SCHACHTER J, STEPHENS RS: Biology of *Chlamydia trachomatis*, in *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. KK HOLMES *et al.* (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, pp 555–574.

SCHOLES D *et al.*: Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 334:1362, 1996.

TAYLOR HR: *Trachoma: A Blinding Scourge from the Bronze Age to the Twenty-First Century*. East Melbourne, Victoria, Australia, Centre for Eye Research Australia/Haddington Press, 2008, 282 pp.

Sección 11 Enfermedades virales: generalidades

185 Virología médica

Fred Wang, Elliott Kieff

DEFINIENDO UN VIRUS

Los virus son parásitos intracelulares estrictos. Consisten de un genoma de DNA o RNA rodeado por proteínas. También pueden tener una envoltura de lipoproteínas de membrana externa. Los virus pueden replicarse sólo en las células porque sus ácidos nucleicos no codifican muchas enzimas necesarias para el metabolismo de proteínas, carbohidratos, lípidos o para la producción de fosfatos de alta energía. Típicamente, los ácidos nucleicos virales codifican RNA mensajeros (mRNA) y las proteínas necesarias para la replicación, empacado (empaquetado) y liberación de la progenie de virus a partir de las células infectadas.

Los virus difieren de los virusoides, viroides y priones. Los *virusoides* son ácidos nucleicos que dependen de las células y de virus auxiliadores para empacar sus ácidos nucleicos en partículas similares a virus. Los *viroides* son RNA pequeños bicatenarios, desnudos y cíclicos que parecen restringirse a las plantas, que se diseminan de célula a célula y se replican por la polimerasa II de RNA celular. Los priones **(cap. 430)** son proteínas anormales que se propagan y causan enfermedades al alterar la estructura de proteínas celulares normales. Los priones causan enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Straüssler, kuru y encefalopatía espongiforme humana o bovina ("enfermedad de las vacas locas").

ESTRUCTURA DE LOS VIRUS

Los genomas virales pueden consistir de DNA monocatenario o bicatenario, RNA monocatenario o bicatenario, RNA de una sola cadena o de una hebra segmentada no codificante o RNA segmentado de doble cadena. Los ácidos nucleicos virales pueden codificar sólo unos cuantos genes o más de 100. Los genomas de RNA viral codificantes pueden traducirse directamente en una proteína, mientras que el RNA no codificante debe copiarse en una tira de RNA susceptible de traducción. Los genomas codificantes y no codificantes también se conocen como *genomas de cadena positiva* y de *cadena negativa*, respectivamente. Los ácidos nucleicos virales suelen asociarse con nucleoproteínas codificadas por virus en el centro viral. Los ácidos nucleicos virales y las nucleoproteínas casi siempre están rodeadas por una cápside proteínica. Por la limitada complejidad genética de los virus, sus cápsides suelen estar compuestas por multímeros de *capsómeros* idénticos constituidos por una o unas cuantas proteínas. Las cápsides tienen simetría icosaédrica o helicoidal. Las cápsides icosaédricas tienen una estructura parecida a esferas y tienen dos, tres o cinco ejes de simetría, mientras que las estructuras helicoidales de las cápsides tienen sólo dos ejes de simetría. El ácido nucleico, las nucleoproteínas y las proteínas de la cápside en conjunto se conocen como *nucleocápside*.

Muchos virus están compuestos de un centro de ácidos nucleicos y de una cápside. Para estos virus, la superficie externa de la cápside interviene en el contacto con las membranas plasmáticas de las células infectadas. Otros virus son más complejos y tienen una envoltura externa de fosfolípidos, colesterol, glucoproteínas y glucolípidos que se deriva de las membranas de células infectadas modificadas por virus. Las membranas del núcleo celular, del retículo endoplásmico, el aparato de Golgi o la membrana plasmática que se vuelven parte de la envoltura viral por lo general han sido modificadas durante la infección por la inserción de glucoproteínas codificadas por el virus, que intervienen en el contacto con el virus envuelto con superficies celulares no infectadas. Las proteínas de matriz o del tegumento pueden rellenar el espacio entre la nucleocápside y la envoltura externa del virus.

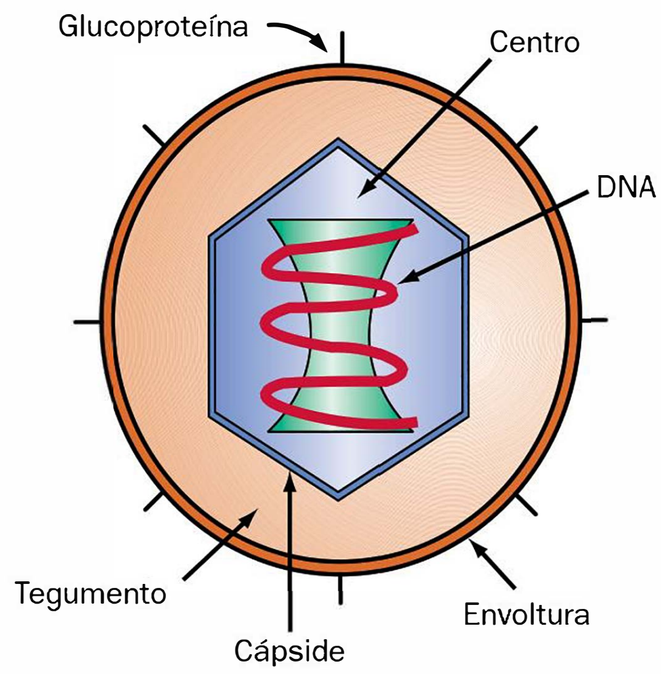


FIGURA 185-1 Esquema de herpesvirus envuelto con una nucleocápside icosaédrica. Las dimensiones aproximadas de la nucleocápside y de las partículas envueltas son de 110 y 180 nm, respectivamente. La cápside está compuesta por 162 capsómeros: 150 con simetría de seis ejes y 12 con simetría de cinco ejes.

Los virus envueltos suelen ser sensibles a disolventes de lípidos o detergentes que pueden disolver la envoltura, mientras que los virus con proteínas exteriores de la nucleocápside pueden ser más resistentes a los detergentes. En la **figura 185-1** se muestra un esquema de un herpesvirus grande y complejo. Las estructuras de los virus humanos patógenos prototípicos se describen en el **cuadro 185-1**. El tamaño relativo y las estructuras de los virus humanos patógenos típicos se muestran en la **figura 185-2**.

TAXONOMÍA DE LOS VIRUS PATÓGENOS PARA SERES HUMANOS

Como se hace aparente en el cuadro 185-1 y en la figura 185-2, la clasificación de virus en órdenes y familias se basa en la composición del ácido nucleico, tamaño y simetría de la nucleocápside y la presencia o ausencia de envoltura. Los virus de una familia tienen estructura similar y pueden ser indistinguibles desde el punto de vista morfológico en las micrografías electrónicas. La subclasificación en géneros depende de similitudes en epidemiología, efectos biológicos y secuencia de ácidos nucleicos.

La mayor parte de los virus que infectan a los seres humanos tiene un nombre común relacionado con sus efectos patógenos o con la circunstancia de su descubrimiento. Además, los nombres formales de la especie (que consisten del número de hospedadores seguidos por familia o género del virus y un número) han sido asignados por el International Committee on Taxonomy of Viruses. Esta terminología dual puede causar confusión cuando se hace referencia a los virus por su nombre, por ejemplo, virus de varicela y zóster (VZV, *varicella-zoster virus*) o herpesvirus humano 3 (HHV-3, *human herpesvirus 3*).

INFECCIÓN VIRAL *IN VITRO*

ETAPAS DE LA INFECCIÓN VIRAL DE LAS CÉLULAS EN CULTIVO

Interacciones virales con superficies celulares y entrada a las células Para suministrar su carga de ácidos nucleicos al citoplasma de las células o nucleoplasma, el virus debe superar barreras impuestas por las membranas plasmáticas y citoplásmicas de la célula. La infección a menudo se inicia por interacciones electroestáticas débiles o hidrófobas en la superficie celular. Más tarde, uniones más fuertes, más específicas a las proteínas de la membrana celular plasmática, carbohidratos, glucolípidos, heparán sulfato proteoglucano o ácido siálico permiten una unión estable a los receptores específicos de superficie celular que media la fusión con la membrana plasmática celular **(cuadro 116-1)**. La unión del receptor a menudo se incrementa por la interacción de proteínas de superficie viral con más de una proteína de superficie celular o correceptor. Los receptores y corre-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 185-1 Familias de virus patógenos para los seres humanos

FAMILIA	VIRUS REPRESENTATIVO	TIPO DE RNA/DNA	ENVOLTURA LIPÍDICA
Virus de RNA			
Picornaviridae	Poliovirus Coxsackievirus Echovirus Enterovirus Rhinovirus Virus de la hepatitis A	(+) RNA	No
Caliciviridae	Norovirus Virus de la hepatitis E	(+) RNA	No
Togaviridae	Virus de la rubeola Virus de la encefalitis equina oriental Virus de la encefalitis equina occidental	(+) RNA	Sí
Flaviviridae	Virus de la fiebre amarilla Virus del dengue Virus de la encefalitis de San Luis Virus del Nilo occidental Virus de Zika Virus de la hepatitis C Virus de la hepatitis G	(+) RNA	Sí
Coronaviridae	Coronavirus[a]	(+) RNA	Sí
Rhabdoviridae	Virus de la rabia Virus de la estomatitis vesícular	(−) RNA	Sí
Filoviridae	Virus Marburg Virus del Ébola	(−) RNA	Sí
Paramyxoviridae	Virus de la parainfluenza Virus sincitial respiratorio Virus de la enfermedad de Newcastle Virus de la parotiditis Virus del sarampión	(−) RNA	Sí
Orthomyxoviridae	Virus de la gripe A, B y C	(−) RNA, 8 segmentos	Sí
Bunyaviridae	Hantavirus Virus de la encefalitis de California Virus de la fiebre de tábanos	(−) RNA, 3 segmentos circulares	Sí
Arenaviridae	Virus de la coriomeningitis linfocítica Virus de la fiebre Lassa Fiebre hemorrágica sudamericana	(−) RNA, 2 segmentos circulares	Sí
Reoviridae	Rotavirus Reovirus Virus de la fiebre por garrapata del Colorado	ds RNA, 10-12 segmentos	No
Retroviridae	Virus linfotrófico T humano de tipos 1 y 2 Virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2	(+) RNA, 2 segmentos idénticos	Sí
Virus de DNA			
Hepadnaviridae	Virus de la hepatitis B	ds DNA con porciones ss	Sí
Parvoviridae	Parvovirus B19	ss DNA	No
Papillomaviridae	Virus del papiloma humano	ds DNA	No
Polyomaviridae	Virus JC Virus BK Poliomavirus de las células de Merkel		
Adenoviridae	Adenovirus humano	ds DNA	No
Herpesviridae	Virus del herpes simple tipos 1 y 2[b] Virus de varicela-zóster[c] Virus de Epstein-Barr[d] Citomegalovirus[e] Herpesvirus humano 6 Herpesvirus humano 7 Herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi[f]	ds DNA	Sí
Poxviridae	Virus de la varicela Virus Orf Virus del molusco contagioso	ds DNA	Sí

[a] Incluido el coronavirus que causa síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*), y síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS, *Middle Eastern respiratory syndrome*). [b] También llamado herpes virus humano 1 (HHV-1) y HHV-2, respectivamente. [c] También llamado HHV-3. [d] También llamado HHV-4. [e] También llamado HHV-5. [f] También llamado HHV-8.

ds, bicatenario; ss, monocatenario.

Biblioteca Médica Virtual

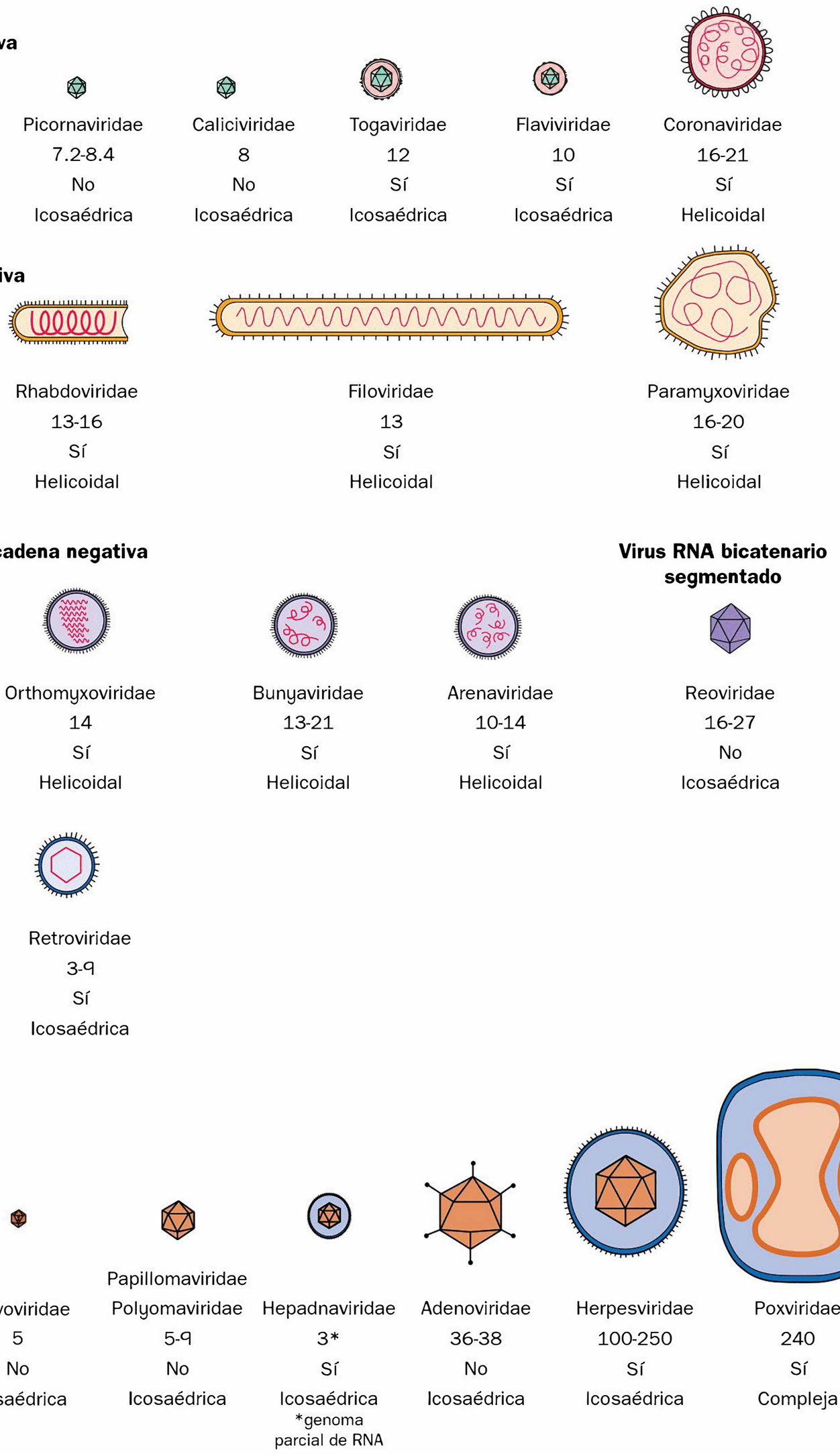


FIGURA 185-2 Esquema de las principales familias de virus, lo que incluye aquellas especies que infectan a los seres humanos. Los virus se agrupan por el tipo de genoma y se dibujan en una escala aproximada. En el cuadro 185-1 se enumeran los virus prototípicos de cada familia que causan enfermedades en los seres humanos.

ceptores son determinantes importantes de la especie y tipo celular que un virus puede infectar. Por ejemplo, la glucoproteína de la envoltura del VIH se une a la proteína de superficie de los linfocitos T CD4 y después se une con un receptor de quimiocinas que es el correceptor definitivo para el virus y que media la entrada al citoplasma celular. La glucoproteína gp350 del virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) se une al receptor CD21 complementario de los linfocitos B y después los utiliza como molécula de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) como un correceptor y emplea una integrina para la entrada definitiva.

Los virus han creado una amplia variedad de estrategias evolutivas para entrar a las células. El virus de la gripe tiene una glucoproteína hemaglutinina de membrana externa que se une al ácido siálico en las membranas plasmáticas de las células de las vías respiratorias. La hemaglutinina media la adsorción a las membranas celulares, la agregación de receptores y la endocitosis. Conforme disminuye el pH del endosoma en el citoplasma celular, los cambios conformacionales de la hemaglutinina del virus de la gripe permiten que las hélices hidrófobas, que al inicio son la base de la hemaglutinina, se extiendan, interactúen y se fusionen con la membrana del endosoma y que liberen el genoma viral del citoplasma celular. La proteína del conducto de membrana M2 del virus de la gripe tiene una participación fundamental en reducir el pH del endosoma y permitir la función del virus con la membrana celular.

Los virus no envueltos (p. ej., los virus del papiloma humano [HPV, *human papillomaviruses*]) y algunos virus envueltos han evolucionado para fusionarse de manera parcial con los receptores y sufrir internalización en los endosomas. El pH bajo en un endosoma puede desencadenar una fusión de la cápside o de la membrana viral con la membrana endocítica, liberando DNA viral en el citoplasma para iniciar la infección.

Las interacciones hidrófobas necesarias para la fusión pueden ser susceptibles de inhibición química o de antagonismo. La glucoproteína gp120 en la envoltura del VIH se asocia con gp41 en la superficie viral. La gp120 de VIH se une a CD4 y después a receptores específicos de quimiocinas que producen cambios conformacionales que permiten que gp41 inicie la fusión con la membrana celular. La enfuvirtida es un fármaco contra el VIH que es un péptido pequeño derivado de la estructura de gp41. La enfuvir-

Biblioteca Médica Virtual

tida se une a gp41 y evita los cambios conformacionales necesarios para la fusión. En cambio, maraviroc evita la entrada del virus al unirse al receptor CCR5, con lo que se antagoniza la unión de gp120 con CCR5 y se evita la fusión de gp120 con CCR5.

Expresión génica viral y replicación Después de la pérdida de la cubierta y liberación de las nucleoproteínas virales en el citoplasma, el genoma viral se transporta a sitios de expresión y replicación. Para producir una progenie infecciosa, los virus pueden producir las proteínas necesarias para la replicación de los ácidos nucleicos así como las proteínas estructurales necesarias para cubrir sus ácidos nucleicos, para el ensamblaje de los mismos y de las proteínas en la progenie de virus. Diferentes virus utilizan diferentes estrategias y repertorios genéticos para lograr estos objetivos. La mayor parte de los virus DNA, excepto los poxvirus, replican sus ácidos nucleicos y se ensamblan en nucleocápsides en el núcleo celular. Los virus RNA, con excepción de los virus de la gripe, transcriben y replican su RNA y lo ensamblan en el citoplasma antes de ser envueltos por la membrana plasmática celular. Se presentan las estrategias de replicación de los virus DNA y virus RNA y de los virus RNA de cadena positiva y negativa y se revisan por separado. Los virus de importancia médica de cada grupo se utilizan con fines ilustrativos.

RNA VIRUS DE CADENA POSITIVA Los virus RNA de importancia médica incluyen picornavirus, flavivirus, togavirus, calicivirus y coronavirus. El genoma de RNA de un virus RNA de cadena positiva se libera en el citoplasma sin enzimas asociadas. Los ribosomas celulares reconocen el genoma viral y lo asocian con la secuencia de entrada al ribosoma y lo traducen en poliproteínas codificadas por el virus. Las proteasas en la poliproteína desdoblan la RNA polimerasa viral y otras proteínas virales necesarias para la replicación. Luego se realiza la transcripción del RNA antigenómico a partir de la plantilla del genoma de RNA. Después, los genomas de cadena positiva y los mRNA son transcritos a partir del RNA antigenómico mediante la RNA polimerasa viral y son traducidos en proteínas de la cápside. El RNA genómico se introduce en la cápside en el citoplasma y se libera conforme la célula infectada sufre la lisis.

VIRUS RNA DE CADENA NEGATIVA Los virus RNA de cadena negativa de importancia médica incluyen rhabdovirus, filovirus, paramixovirus, ortomixovirus y bunyavirus. Los genomas de los virus de cadena negativa con frecuencia están segmentados. Los genomas virales de RNA de cadena negativa se liberan en el citoplasma con una RNA polimerasa asociada y una o más proteínas accesorias de polimerasa. Las RNA polimerasas virales transcriben el mRNA y también RNA antigenómico de longitud completa, la cual es la plantilla para la replicación del genoma de RNA. El mRNA viral codifica la RNA polimerasa viral y los factores accesorios así como las proteínas virales estructurales. Con excepción del virus de la gripe, que transcribe su mRNA y RNA antigenómico en el núcleo de la célula, los virus RNA de cadena negativa se replican en su totalidad en el citoplasma. Todos los virus RNA de cadena negativa, lo que incluye los virus de la gripe, se ensamblan en el citoplasma.

VIRUS RNA SEGMENTADOS DE DOBLE CADENA Los virus RNA de doble cadena se agrupan desde el punto de vista taxonómico en la familia Reoviridae. Los virus de importancia médica en este grupo incluyen los rotavirus y el virus de la fiebre por garrapata del Colorado. Los genomas de los reovirus tienen 10 a 12 segmentos de RNA. Las partículas de reovirus contienen un complejo de RNA polimerasa. Estos virus se replican y se ensamblan en el citoplasma celular.

VIRUS DNA Los virus DNA de importancia médica incluyen parvovirus, que poseen genomas de DNA de una sola cadena pequeña y que causan artritis transitoria así como los poliomavirus, incluidos los poliomavirus pequeños como el virus JC, que causa leucoencefalopatía multifocal progresiva en individuos con inmunodepresión; virus BK y poliomavirus de células de Merkel. El HPV más grande causa verrugas y carcinomas cervicouterino, penianal y bucal. El siguiente virus DNA en tamaño corresponde a los adenovirus, que causan enfermedad transitoria de las vías respiratorias e inflamación ocular. El herpesvirus incluye ocho virus que causan una amplia variedad de enfermedades inflamatorias y malignas en seres humanos. El EBV es una causa importante de linfomas y enfermedad de Hodgkin tanto en personas con inmunodepresión como en individuos con buena respuesta inmunitaria y de carcinoma nasofaríngeo en población del sur de China y del norte de África. El citomegalovirus (CMV) es una causa importante de infección transplacentaria y de afección neurológica neonatal. Los poxvirus, los virus DNA más grandes y los virus más grandes que infectan a los seres humanos (apenas visibles mediante microscopia de luz), causan viruela, viruela del simio y molusco contagioso. Además de estos poxvirus, otros genomas de virus DNA entran al núcleo celular y se transcriben por acción de la RNA polimerasa II celular.

Después de la unión y fusión del receptor con la membrana plasmática o con membranas de vesículas endocíticas, las nucleocápsides del herpesvirus se liberan en el citoplasma con proteínas indumentarias y son transportadas a lo largo de microtúbulos hasta poros nucleares. Las cápsides liberan el DNA en el núcleo.

La transcripción de los virus DNA y el procesamiento de mRNA dependen de proteínas virales y celulares. Para el virus del herpes simple (HSV), proteínas del tegumento viral penetran al núcleo y activan los genes intermedios y tempranos, los primeros genes expresados después de la infección. La transcripción de los genes inmediatos y tempranos requiere de proteínas tegumentarias virales y de factores de transcripción celular. El HSV se vuelve no replicante o latente en las neuronas, porque factores esenciales de transcripción celular para la expresión de los genes virales inmediatos-tempranos se acoplan en el citoplasma de las neuronas. El golpe de calor u otras causas de tensión fisiológica celular pueden causar estos factores para entrar al núcleo, activar la expresión génica viral e iniciar la replicación. Esta información explica la latencia de HSV-1 en neuronas y la activación de la infección por replicación.

Para los adenovirus y los herpesvirus, la transcripción de genes inmediatos-tempranos ocasiona la expresión de las proteínas tempranas necesarias para la replicación del DNA viral. La síntesis de DNA viral es necesaria para cambiar una expresión génica tardía y la producción de componentes estructurales del virus. Los HPV, poliomavirus y parvovirus no dependen de la transactivación codificada por el genoma viral para la transcripción génica temprana. En lugar de eso, los genes tempranos tienen elementos acentuados que se unen a los factores de transcripción celular. Los genes tempranos codifican proteínas que son necesarias para la síntesis de DNA viral y para la transcripción génica tardía. Los genes tardíos de los virus DNA codifican proteínas estructurales necesarias para el ensamble viral y para la salida de los virus de células infectadas. La transcripción génica tardía depende de forma continua de la replicación del DNA. Por tanto, los inhibidores de la replicación del DNA también interrumpen la transcripción génica tardía.

Cada familia de virus DNA utiliza mecanismos singulares para la replicación del DNA. Los adenovirus y los herpesvirus de DNA son lineales en el virión. Los adenovirus de DNA permanecen lineales en células infectadas y se replican como genoma lineal, utilizando un complejo de proteína iniciadora-DNA. En cambio, el DNA del herpesvirus forma círculos en las células infectadas y los genomas se replican en concatémeros lineales a través de un mecanismo de "círculo rodante". Los genomas de DNA de longitud completa sufren desdoblamiento y son empacados en virus. Los herpesvirus codifican una DNA polimerasa y al menos seis de las otras proteínas virales necesarias para la replicación del DNA viral. El aciclovir y el ganciclovir evitan la síntesis de DNA viral cuando se encuentran fosforilados y se incorporan en el DNA por acción de la polimerasa viral. Los herpesvirus también codifican enzimas que incrementan la acumulación de desoxinucleótido trifosfato. El DNA de HPV y del poliomavirus son circulares tanto en el virus como en las células infectadas. Estos genomas se reproducen por enzimas celulares de replicación del DNA y permanecen con su forma circular a lo largo de la replicación y empaque. Las proteínas tempranas de HPV y poliomavirus son necesarias para la replicación del DNA tanto en las fases latente como de replicación viral. Las proteínas tempranas virales estimulan a las células para permanecer en el ciclo, lo que facilita la replicación del DNA viral.

Los parvovirus son genomas de DNA de una cadena negativa y son los virus DNA más pequeños. Su genoma tiene la mitad del tamaño del genoma de HPV e incluye sólo dos genes. La replicación de parvovirus autónomos, como el B19 depende de la replicación del DNA celular y requiere la proteína Rep codificada por virus. Otros parvovirus, como los virus adenoasociados (AAV, *adeno-associated virus*) no son autónomos y requieren virus auxiliar de la familia de los adenovirus o herpesvirus para su replicación. Los AAV se han utilizado como un vector de genoterapia potencialmente seguro porque su proteína de replicación causa integración en un solo sitio cromosómico. El tamaño pequeño del genoma limita la variedad de proteínas que pueden expresarse a través de vectores AAV.

Como se mencionó antes, los poxvirus son los virus DNA más grandes. Son singulares entre los virus DNA porque se replican y ensamblan en el citoplasma. Para lograr la replicación citoplásmica, los poxvirus codifican factores de transcripción, un ortólogo de la RNA polimerasa II, para las enzimas de la cubierta de RNA, enzimas para la poliadenilación de RNA y enzimas para la síntesis de DNA viral. Los poxvirus de DNA también poseen una estructura singular. El DNA lineal bicatenario tiene unión covalente en sus extremos, lo que crea un genoma circular de doble tira con

Biblioteca Médica Virtual

cierre covalente. La replicación de los genomas circulares se inicia por la creación de muescas (ausencia de enlace fosfodiéster) en repeticiones invertidas en los extremos del DNA lineal. Durante la replicación del DNA, el genoma sufre desdoblamiento en las repeticiones terminales invertidas y de repeticiones invertidas en la síntesis de tiras complementarias de autocebado mediante la DNA polimerasa codificada por el virus. Al igual que los herpesvirus, los poxvirus codifican varias enzimas que incrementan las concentraciones de precursores de desoxinucleótidos trifosfato y de esta forma facilitan la síntesis de DNA viral.

VIRUS QUE UTILIZAN GENOMAS DE RNA Y DNA EN SU CICLO VITAL Los retrovirus, lo que incluye al VIH, son virus RNA que utilizan un DNA intermedio para replicar sus genomas. Por el contrario, el virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) es un virus DNA que utiliza un RNA intermedio para replicar su genoma. Así, estos virus no son puramente virus RNA o virus DNA. Los retrovirus son virus RNA con dos genomas idénticos de cadena sencilla y que se asocian con enzimas integrasa y transcriptasa inversa. Los retrovirus difieren de los demás virus en que se transcriben a sí mismos de manera invertida en una copia de DNA duplicado bicatenario y después se integran de manera sistemática en el genoma del hospedador como parte de su persistencia y estrategia de replicación. Los inhibidores de la transcriptasa inversa (p. ej., zidovudina) o de la integrasa (p. ej., raltegravir) hoy en día se utilizan a menudo como tratamientos antivirales para la infección por VIH. La integración de remanentes o incluso de copias completas de retrovirus simples de DNA en el genoma humano hace surgir la posibilidad de retrovirus humanos simples competentes para la replicación. Sin embargo, la replicación de retrovirus humanos endógenos no se ha documentado ni se ha asociado con alguna enfermedad. El DNA retroviral integrado, competente para la replicación también está presente en muchas especies de animales, como los cerdos. Estos estudios porcinos son una causa potencial de preocupación en xenotrasplantes, porque la replicación de retrovirus podría causar enfermedad en seres humanos.

La RNA polimerasa II celular y los factores de transcripción regulan la transcripción de un genoma de provirus de DNA integrado. Algunos retrovirus también codifican reguladores de la transcripción y procesamiento de RNA, como Tax y Rex en el virus linfotrópico T humano (HTLV, *human T lymphotropic virus*) de tipos 1 y 2. El VIH-1 y VIH-2 son genes ortólogos Tat y Rev así como las proteínas accesorias adicionales Vpr, Vpu y Vif, que son importantes para una infección eficaz y para escapar de la respuesta inmunitaria. Los transcritos provirales de longitud completa se crean a partir de promotores en la repetición terminal viral y sirven como RNA genómico que se empaca en nucleocápsides y que sufre empalme diferencial del mRNA que codifica para la proteína viral Gag, para la proteína polimerasa/integrasa y para las glucoproteínas de la envoltura. La proteína Gag incluye una proteasa que desdobla ésta en varios componentes, lo que incluye la proteína de matriz viral que cubre el RNA viral. La RNA polimerasa/integrasa viral, las proteínas de matriz y el tRNA celular son componentes fundamentales en la nucleocápside viral. Los inhibidores de la proteasa se han desarrollado como fármacos eficaces contra infecciones causadas por VIH (p. ej., saquinavir) o por virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*) (p. ej., telaprevir).

La replicación de HBV es singular en varios aspectos. El genoma de HBV es un genoma parcialmente de DNA bicatenario que es reparado en las células infectadas hasta un DNA circular completo bicatenario por la polimerasa del virión. El mRNA viral sufre transcripción a partir del episoma viral circular cerrado por la RNA polimerasa II celular y se traduce en proteínas de HBV, lo que incluye la proteína central, antígeno de superficie y polimerasa. Además, se empaca un mRNA de longitud completa en las partículas virales centrales en el citoplasma de las células infectadas como intermediario para la replicación viral del DNA. Este RNA se asocia con la polimerasa viral, la cual tiene actividad de transcriptasa inversa y convierte el genoma de RNA de longitud completa de la cápside en DNA parcialmente bicatenario. Así, los análogos de nucleósidos y nucleótidos que inhiben la transcripción inversa (p. ej., tenofovir) se utilizan a menudo contra la infección por HBV. Se cree que el HBV madura mediante la gemación a través de la membrana plasmática celular, la cual ha sido modificada por la inserción de proteínas de antígeno de superficie viral.

Ensamble y salida de virus Para la mayor parte de los virus, la síntesis de proteínas estructurales y de ácidos nucleicos se acompaña por el ensamble de complejos de proteínas y ácidos nucleicos. El ensamble y salida de partículas virales infecciosas maduras marca el fin de la *fase de eclipse* de la infección, durante la cual los virus infecciosos no pueden recuperarse de las células infectadas. Los ácidos nucleicos de virus RNA y poxvirus se ensamblan en nucleocápsides en el citoplasma. Para todos los virus DNA, con excepción de los poxvirus, el DNA viral se ensambla en nucleocápsides en el núcleo. En términos generales, las proteínas de la cápside de los virus con nucleocápsides icosaédricas pueden ensamblarse a sí mismas en paquetes densos y en estructuras de la cápside sumamente ordenadas. Los herpesvirus requieren de la proteína asemblina como andamiaje para el ensamble de la cápside. Los ácidos nucleicos virales entonces se enrollan en la cápside ensamblada. Para los herpesvirus, una unidad completa del genoma del DNA viral se empaca en la cápside y las nucleasas relacionadas con la cápside desdoblan el DNA viral en ambos extremos. En el caso de virus con nucleocápsides helicoidales, los componentes proteínicos parecen ensamblarse alrededor del ácido nucleico, lo que contribuye a la organización de la cápside.

Los virus deben salir de las células infectadas y no unirse nuevamente a sus receptores en la superficie externa de la membrana plasmática. Los virus pueden adquirir envolturas a partir de la membrana citoplásmica o por gemación a través de la membrana plasmática celular. Se sintetizan cantidades excesivas de glucoproteínas de membrana viral para saturar los receptores celulares y facilitar la separación del virus en las células infectadas. Algunos virus codifican proteínas de membrana con actividad enzimática para la destrucción de los receptores. Por ejemplo, el virus de la gripe codifica una glucoproteína para la actividad de neuraminidasa. La neuraminidasa destruye el ácido siálico en la membrana plasmática de las células infectadas, de forma que los virus recién liberados no se fijan a la célula a punto de morir. El oseltamivir y zanamivir son inhibidores de la neuraminidasa que se utilizan para el tratamiento o profilaxis de infección por el virus de la gripe. Las nucleocápsides de herpesvirus adquieren una envoltura inicial mediante el ensamblado en el núcleo y después por gemación a través de la membrana nuclear en el espacio reticular endoplásmico. Los herpesvirus envueltos inicialmente se desenvuelven y se liberan de la célula por exocitosis o por una nueva envoltura al nivel de la membrana plasmática. Los virus no envueltos dependen de la muerte y disolución de la célula infectada para su liberación.

FIDELIDAD DE LA REPLICACIÓN VIRAL

Cientos o miles de partículas de la progenie pueden producirse a partir de una célula infectada por virus. Muchas partículas se ensamblan parcialmente y nunca maduran en viriones. Muchos viriones aparentemente maduros son imperfectos y tienen genomas incompletos o no funcionales. Pese a la ineficacia del ensamblado, una célula típica infectada por virus libera 10 a 1 000 partículas infecciosas. Algunas de estas partículas pueden contener genomas que difieren de aquellos del virus que infecta la célula. Se ha observado la presencia de genomas virales pequeños, "defectuosos" en la replicación de muchos virus RNA y virus DNA. Los viriones con genomas defectuosos pueden producirse en grandes cantidades a través del empacado de ácidos nucleicos sintetizados de manera incompleta. El empaque de adenovirus es notablemente ineficaz y una relación elevada de partículas virales no infecciosas/virus infecciosos puede limitar la cantidad de adenovirus recombinante que puede administrarse para terapia génica porque la inmunogenicidad de las partículas defectuosas puede contribuir a producir efectos adversos.

Los cambios en los genomas virales pueden ocasionar virus mutantes de importancia médica. En términos generales, la replicación de ácidos nucleicos virales está más propensa a errores que la replicación de ácidos nucleicos celulares. Las RNA polimerasa y la transcriptasa inversa están significativamente más propensas a errores que las DNA polimerasas. Las mutaciones también pueden introducirse en el genoma de VIH mediante la proteína celular APOBEC3G, la cual está empacada en el virión. APOBEC3G causa desaminación de la citidina en el RNA para producir uridina. Cuando la transcriptasa inversa más tarde utiliza el RNA del virión alterado como plantilla en la célula infectada, se introduce una mutación de guanosina a adenina en el DNA proviral. Las mutaciones que tienen como resultado un crecimiento viral menos efectivo o aptitud son nocivas para el virus. La Vif codificada por VIH antagoniza la actividad de APOBEC3G en el virión, con lo que se inhiben los efectos debilitantes de hipermutaciones en la integridad genética. No obstante, las mutaciones causan evasión de la respuesta inmunitaria del hospedador o resistencia a los fármacos antivirales que se dirigen de manera preferencial para el paciente, con la perpetuación subsiguiente de la infección. Los genomas virales también pueden ser alterados por recombinación o reordenamiento entre dos virus relacionados en una célula infectada. Aunque esto ocurre de manera poco habitual bajo la mayor parte de las circunstancias de la infección natural, los cambios en el genoma pueden ser sustanciales y alterar de manera significativa la virulencia o factores epidemiológicos. La reordenación del gen de hemaglutinina en los virus de la gripe aviar o de mamíferos en gripe A humana puede ocasionar el surgimiento de una nueva epidemia o pandemia de cepas de virus de la gripe A.

Biblioteca Médica Virtual

GENES VIRALES NO NECESARIOS PARA LA REPLICACIÓN VIRAL

Los virus con frecuencia tienen genes que codifican proteínas que no involucran directamente la replicación o empaque de los ácidos nucleicos virales, el ensamble del virión o la regulación de la transcripción de los genes virales que participan en tales procesos. La mayor parte de estas proteínas se encuentran en una de cinco clases: 1) proteínas que alteran de manera directa o indirecta el crecimiento celular; 2) proteínas que inhiben el RNA celular o la síntesis de proteínas, de forma que el mRNA viral pueda transcribirse o traducirse de manera eficaz; 3) proteínas que favorecen la supervivencia celular o inhiben la apoptosis de forma que la progenie viral puede madurar y escapar de la célula infectada; 4) proteínas que inhiben la respuesta de interferón del hospedador, y 5) proteínas que producen regulación descendente de la respuesta inflamatoria o inmunitaria del hospedador de forma que la infección viral pueda continuar en una persona infectada en una extensión consistente con la supervivencia del virus y su transmisión eficaz a un nuevo hospedador. Los virus más complejos de la familia de poxvirus o herpesvirus codifican muchas proteínas que tienen estas funciones. Algunas de las proteínas virales tienen motivos similares a los de las proteínas celulares, mientras que otras son bastante novedosas. La virología se ha centrado cada vez más en estrategias evolutivas más refinadas que permiten que los virus establezcan la infección a largo plazo en seres humanos y en otros animales. Estas estrategias a menudo proporcionan información singular para el control del crecimiento celular, supervivencia de la célula, síntesis de macromoléculas, procesamiento proteolítico, supresión inmunitaria o inflamatoria, resistencia inmunitaria, mimetismo de citocinas o antagonismo de citocinas.

Los *microRNA* (miRNA) son pequeños RNA no codificadores que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional dirigiéndose hacia –y por lo general silenciando a– los mRNA. Los miRNA fueron descubiertos inicialmente en plantas y virus de plantas, donde pueden alterar la expresión de las defensinas celulares. Los herpesvirus son especialmente ricos en miRNA; por ejemplo, se han identificado al menos 23 miRNA en EBV y 11 en CMV. También se han descrito miRNA en adenovirus y poliomavirus. Datos recientes indican que los virus animales codifican miRNA para alterar el crecimiento y supervivencia de células del hospedador y las respuestas de inmunidad innata y adquirida.

VARIEDAD DE HOSPEDADORES

El concepto de variedad de hospedadores se basó originalmente en los tipos celulares en los cuales un virus se replica en el cultivo de tejidos. En la mayor parte de los casos, la variedad de hospedadores está limitada por las proteínas específicas de superficie celular necesarias para la adsorción o penetración virales, es decir, los tipos celulares que expresan receptores o correceptores para un virus específico. Otra base común para la limitación de la variedad de hospedadores es el grado de actividad transcripcional por los promotores virales en diferentes tipos celulares. La mayor parte de los virus DNA depende no sólo de la RNA polimerasa II celular y de los componentes basales del complejo de transcripción celular, sino también de componentes activados y factores accesorios transcripcionales, los cuales difieren entre los diferentes tejidos, en las células en distintas fases del ciclo celular y en células en reposo o con actividad del ciclo celular.

La importancia de los factores de la variedad del hospedador se ilustra por los efectos de los determinantes específicos del hospedador que limitan la replicación del virus de la gripe con hemaglutininas aviares o porcinas en seres humanos. Estas proteínas virales se han adaptado para unirse a moléculas de ácido siálico porcinas o aviares y la diseminación de los virus de la gripe aviar o porcina en población humana se ve limitada por su capacidad para infectar células humanas.

EFECTOS VIRALES CITOPÁTICOS E INHIBIDORES DE LA APOPTOSIS

La replicación de casi todos los virus tiene efectos secundarios en las células infectadas, inhibe la síntesis celular de DNA, RNA o proteínas a través de competencia por sustratos y procesos enzimáticos fundamentales. Estos efectos inhibidores generales permiten que los virus limiten componentes inespecíficos de la resistencia innata del hospedador, como la producción de interferón (IFN). Los virus pueden inhibir de manera específica la síntesis de proteínas del hospedador al atacar componentes del complejo de inicio de la traducción, con frecuencia un componente que no es necesario para la traducción eficaz de RNA viral. La proteasa 2A de poliovirus, por ejemplo, desdobla un componente celular del complejo que de manera ordinaria facilita la traducción del mRNA celular al interactuar con la estructura de la cubierta. El RNA del poliovirus se produce de manera eficaz sin una cubierta porque tiene una secuencia de entrada interna ribosómica. Los virus de la gripe inhiben el procesamiento de mRNA al eliminar estructuras de la cubierta de RNA celular naciente y utilizarlo como cebadores en la síntesis de mRNA viral. El HSV tiene una proteína tegumentaria de virión que inhibe la traducción de mRNA celular.

La apoptosis es una consecuencia esperada de la inhibición de la síntesis de macromoléculas celulares inducidas por virus y la replicación de ácidos nucleicos virales. Aunque la inducción de la apoptosis puede ser importante para la liberación de algunos virus (en particular de virus no envueltos), muchos virus tienen genes adquiridos por partes de genes que les permiten impedir la muerte de las células infectadas. Este retraso incrementa la replicación viral. Los adenovirus y herpesvirus codifican análogos de la proteína celular Bc12, que antagonizan el incremento mitocondrial del estímulo proapoptósico. Los poxvirus y algunos herpesvirus también codifican inhibidores de la caspasa. Muchos virus, lo que incluye HPV y adenovirus codifican proteínas que inhiben p53 o sus efectos proapoptóticos subsiguientes.

INFECCIÓN VIRAL *IN VIVO*

TRANSMISIÓN

La cápside y la envoltura de un virus protegen el genoma y permiten la transmisión eficaz del virus de una célula a otra y a un nuevo hospedador. La mayor parte de las infecciones virales comunes se diseminan por contacto directo, por ingestión de agua o alimentos contaminados o por inhalación de partículas en aerosol. En todas estas situaciones, la infección se inicia sobre una superficie mucosa o epitelial y se disemina a lo largo de la mucosa hacia tejidos más profundos. La infección puede diseminarse a células que alcanzan los vasos sanguíneos, linfáticos o circuitos nerviosos. Los virus como HBV, HCV, HTLV y VIH dependen de la transmisión por inoculación parenteral. Algunos virus se transmiten sólo entre seres humanos. La dependencia de las infecciones por virus de la viruela y poliovirus de la transmisión entre seres humanos hace factible su eliminación de la circulación mediante la vacunación masiva. Los herpesvirus también sobreviven por transmisión entre seres humanos pero pueden ser más difíciles de eliminar porque establecen infecciones persistentes latentes en seres humanos y se reactivan de forma continua para infectar nuevas generaciones no expuestas.

Los animales también son reservorios importantes y vectores para la transmisión de virus que causan enfermedad en seres humanos. Los insectos vectores pueden mediar la transferencia parenteral de virus que alcanzan títulos elevados en hospedadores humanos o animales. Los arbovirus se transmiten por vía parenteral de mamíferos a seres humanos por mosquitos que actúan como vectores. Las infecciones por herpes B, viruela de los monos, rabia y fiebres hemorrágicas virales son otros ejemplos de zoonosis causadas por contacto directo con animales, tejidos animales o vectores artrópodos.

INFECCIÓN PRIMARIA

Las infecciones virales iniciales duran varios días o semanas. Durante este periodo, la concentración de virus en los sitios de infección se incrementa y después disminuye, por lo general a cifras no detectables. El incremento y reducción de la replicación viral en un sitio dado depende de las respuestas inmunitarias innatas locales y del acceso a anticuerpos sistémicos y efectores inmunitarios celulares para los virus. Típicamente, las infecciones primarias con enterovirus, virus de la parotiditis, virus del sarampión, de la rubeola, rotavirus, virus de la gripe, AAV, adenovirus, HSV y VZV se eliminan de prácticamente todos los sitios en 3 a 4 semanas. Algunos virus son especialmente competentes para alterar o evadir la respuesta inmunitaria innata o adquirida. Las infecciones primarias con AAV, EBV o CMV pueden durar varios meses. De manera característica, las infecciones primarias por HBV, HCV, virus de la hepatitis D (HDV, *hepatitis D virus*), VIH, HPV y virus del molusco contagioso (MCV, *molluscum contagiosum virus*) pueden durar varias semanas. Para algunos virus (p. ej., HPV, HBV, HCV, HDV y MCV), las manifestaciones de infección primaria son casi indistinguibles de la fase persistente.

Las manifestaciones de la enfermedad por lo general surgen como consecuencia de la replicación viral, de la lesión o muerte de las células infectadas, de la respuesta inflamatoria local y de respuestas inmunitarias innatas. La gravedad de la enfermedad no necesariamente tiene correlación con el nivel de replicación viral solo. Por ejemplo, las manifestaciones clínicas de infección primaria intensa con poliovirus, enterovirus, virus de la rabia, virus del sarampión, de la parotiditis o HSV en superficies mucosas puede pasar inadvertida o ser relativamente leve, mientras que la replicación limitada en las células nerviosas puede tener consecuencias graves. De la misma forma, las infecciones por el virus de la rubeola o CMV *in*

Biblioteca Médica Virtual

utero o la infección neonatal por HSV puede tener efectos mucho más devastadores que las infecciones en adultos.

Las infecciones primarias se eliminan por respuestas inmunitarias innatas inespecíficas y adaptativas específicas. Por tanto, un hospedador con buena respuesta inmunitaria suele ser inmune a las manifestaciones de la enfermedad en caso de reinfecciones por el mismo virus. La inmunidad con frecuencia no evita la colonización transitoria de la superficie durante una nueva exposición, la colonización persistente o incluso la infección profunda limitada.

INFECCIONES PERSISTENTES Y LATENTES

Relativamente pocos virus causan infecciones persistentes o latentes. El HBV, el HCV, los virus de la rabia, del sarampión, VIH, HTLV, HPV, HHV y MCV son notables excepciones. Los mecanismos para infecciones persistentes varían. La RNA polimerasa del HCV y la transcriptasa inversa de VIH están propensas a errores y generan variantes genómicas. La variación genómica puede ser suficiente para permitir la evasión de la respuesta inmunitaria del hospedador, con lo que se permite la infección persistente. El VIH también tiene un efecto inmunodepresor directo, agotando los linfocitos T CD4+ y al comprometer las respuestas de los linfocitos T CD8+ citotóxicos. Además, el VIH codifica la proteína Nef, que causa modulación descendente de la expresión de MHC clase I, lo que hace a las células infectadas por VIH parcialmente resistentes a la lisis por linfocitos T CD8+ como parte de la respuesta inmunitaria.

Los virus DNA tienen tasas bajas de mutación. Su persistencia en poblaciones de seres humanos por lo general depende de su capacidad para establecer infecciones latentes en algunas células, para reactivarse a partir de la latencia y después para replicarse en superficies epiteliales. La *latencia* se define como un estado de infección en el cual el virus no se replica, no se expresan los genes virales asociados con infecciones líticas y no pueden producirse partículas virales infecciosas. El genoma viral completo está presente y puede ser replicado por la DNA polimerasa celular en combinación con la replicación del genoma celular. El HPV establece infecciones latentes en las células epiteliales basales. Las células basales con infección latente se replican, junto con el episoma de HPV, al utilizar la DNA polimerasa celular. Algunas células de la progenie proporcionan nuevas células basales con infección latente, mientras que otras sufren diferenciación epidermoide. Las células infectadas que se diferencian en células escamosas se vuelven permisivas para la infección viral lítica. Los herpesvirus establecen infección latente en células nerviosas que no presentan replicación (HSV y VZV) o en células en replicación de estirpe hematopoyética (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 y herpesvirus relacionado con sarcoma de Kaposi [KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*, también conocido como HHV-8]). En su etapa latente, los genomas de HPV y herpesvirus están ocultos en gran medida de la respuesta inmunitaria normal. Las infecciones reactivadas por HPV y herpesvirus escapan de manera inmediata y eficaz a la respuesta inmunitaria de hospedadores con buena respuesta inmunitaria al inhibir la respuesta inmunitaria innata inflamatoria del hospedador. Además, HPV, HSV y VZV están protegidos en cierta medida porque se replican en las capas media y superior del epitelio escamoso, sitios que no son visitados de manera habitual por las células que median o amplifican las respuestas inmunitarias inflamatorias. También se sabe que HSV y CMV codifican proteínas que causan regulación descendente de la expresión de MHC clase I y la presentación de péptidos antigénicos, lo que permite que las células infectadas escapen del reconocimiento y de los efectos citotóxicos de los linfocitos T CD8+.

Al igual que otros poxvirus, MCV no puede establecer infecciones latentes. Este virus causa infección persistente en lesiones cutáneas hipertróficas que duran por meses o años. MCV codifica un homólogo de quimiocina que probablemente bloquea la respuesta inflamatoria, un análogo de MHC de clase I que bloquea el ataque citotóxico de los linfocitos T y los inhibidores de la muerte celular que prolongan la viabilidad de la célula infectada.

INFECCIONES VIRALES PERSISTENTES Y CÁNCER

Se estima que las infecciones virales persistentes son la causa raíz de hasta 20% de los cánceres en seres humanos. El cáncer es un efecto accidental y muy inusual en la infección de seres humanos con virus oncógenos a largo plazo. Con la mayor parte de los "virus oncógenos", la infección es un paso crítico y determinante en la carcinogénesis. La infección latente por HPV puede bloquear la muerte celular y causar la proliferación de las células cervicouterinas. Una célula infectada con un virus con genoma integrado de HPV que exprese cantidades excesivas de E6 y E7 sufre cambios genéticos celulares subsiguientes que incrementan el crecimiento autónomo de las células malignas.

Se cree que la mayor parte de los carcinomas hepatocelulares son causados por respuestas inflamatorias crónicas, inmunitarias y degenerativas a la infección por HBV o HCV. Datos epidemiológicos vinculan firmemente las infecciones por HBV y HCV con el carcinoma hepatocelular. Estas infecciones desencadenan ciclos repetitivos de lesión hepática inducida por virus seguida de reparación y regeneración hísticas. A lo largo de décadas, la infección viral crónica, la regeneración repetitiva de los tejidos y los cambios cromosómicos adquiridos pueden ocasionar nódulos proliferativos. Las mutaciones cromosómicas adicionales pueden ocasionar degeneración de las células en un nódulo en proliferación a un carcinoma hepatocelular. En casos poco comunes, el DNA de HBV se integra con el DNA celular, lo que favorece la expresión excesiva de genes celulares que también pueden contribuir a la oncogénesis.

La mayor parte de los carcinomas cervicouterinos son causados por infección persistente con HPV de alto riesgo del tipo 16 o 18. A diferencia de las infecciones por HBV y HCV, que estimulan el crecimiento celular como consecuencia de la muerte celular inducida por virus, las proteínas del tipo 16 o 18 de HPV, E6 y E7 destruyen p53 y pRB, respectivamente. La eliminación de estas proteínas celulares supresoras de tumor incrementa el crecimiento celular, la supervivencia celular y la inestabilidad del genoma. Sin embargo, al igual que las infecciones por HBV y HCV, las infecciones por HPV no son suficientes para la carcinogénesis. El carcinoma cervicouterino inevitablemente se asocia con infección persistente por HPV e integración del genoma de HPV en el DNA cromosómico. La integración que resulta en expresión excesiva de E6 y 7 en el HPV de los tipos 16 o 18 causa cambios más profundos en el crecimiento y supervivencia celulares que permiten cambios cromosómicos subsiguientes que ocasionan el carcinoma cervicouterino.

El EBV es el virus oncógeno más raro en el sentido que la infección de las células B normales tiene como resultado una latencia con expresión de proteínas víricas que provocan crecimiento indefinido del linfocito B. En casi todos los seres humanos, las respuestas inmunitarias más intensas de las células CD4+ y CD8+ a las proteínas nucleares de infección latente por EBV previenen la linfoproliferación descontrolada de los linfocitos B. Sin embargo, cuando el ser humano sufre inmunodepresión profunda por los medicamentos que se utilizan en los trasplantes, puede surgir una infección por el VIH, una deficiencia inmunitaria genética o una neoplasia de linfocitos B inducido por el EBV.

La infección por EBV también participa en el desarrollo a largo plazo de los cánceres de células epiteliales de linfocitos B. La infección persistente por EVB con expresión de proteínas de membrana integral relacionadas con latencia de EVB (LMP1, *latency-associated integral membrane protein*) en células epiteliales con infección latente parece ser un paso crítico temprano en la evolución del carcinoma nasofaríngeo anaplásico, una neoplasia común en poblaciones del sur de China y del norte de África. La inestabilidad genómica y las anomalías cromosómicas contribuyen al desarrollo de carcinoma nasofaríngeo asociado con EVB. El EVB es una causa importante de linfoma de Hodgkin. La expresión de altas concentraciones de LMP1 o LMP2 en las células de Reed-Sternberg es el sello distintivo hasta en 50% de los casos de linfoma de Hodgkin. La actividad del factor nuclear κB (NF-κB) inducida por LMP1 puede prolongar la supervivencia de los linfocitos B defectuosos que suelen eliminarse por apoptosis, con lo que se permite que otros cambios genéticos ocasionen el desarrollo de células de Reed-Sternberg malignas.

Las proteínas Tax y Rex de HTLV–1 son críticas para el inicio de los linfomas de linfocitos T cutáneos en adultos/leucemias que ocurren después de la infección primaria por HTLV-1. La activación de NF-κB inducida por Tax puede contribuir a la producción de citocinas, a la supervivencia de células infectadas y a la proliferación eventual de células malignas.

Datos moleculares confirman la presencia de DNA de KSHV de todos los tumores de Kaposi, lo que incluye los casos asociados con infección por VIH, trasplante y transmisión familiar. La infección por KSHV también tiene implicaciones etiológicas en los linfomas con derrame pleural y enfermedad de Castleman multicéntrica, que es más común en individuos infectados con VIH que en aquellos no infectados por dicho virus. KSHV también tiene una ciclina codificada por virus, un factor regulador de IFN y un antígeno nuclear asociado con latencia que está implicado en el incremento de la proliferación y supervivencia celulares.

La evidencia sustenta la participación causal para la infección viral en todas estas neoplasias lo que incluye 1) datos epidemiológicos, 2) la presencia de DNA viral en todas las células tumorales, 3) la capacidad de los virus para transformar las células humanas en cultivo, 4) los resultados de los análisis con cultivo celular *in vitro* que revelan el efecto transformador de genes virales específicos sobre el crecimiento o supervivencia celulares, 5) datos histopatológicos que indican la expresión de genes virales transformadores en las células premalignas o malignas *in vivo*, 6) la demostración en modelos en animales que estos genes virales pueden causar crecimiento

Biblioteca Médica Virtual

celular maligno y 7) la capacidad de las vacunas específicas contra virus para reducir la incidencia de cánceres relacionados con virus.

Los cánceres relacionados con virus proporcionan una oportunidad para expandir la comprensión de los mecanismos biológicos importantes en el desarrollo de cáncer. También ofrecen una oportunidad singular para desarrollar pruebas diagnósticas, vacunas y tratamientos que podrían evitar o tratar de manera específica los cánceres asociados con infecciones virales. La inmunización amplia contra la hepatitis B ha ocasionado una disminución de la prevalencia de hepatitis asociada con HBV y probablemente tendrá un efecto preventivo sobre la mayor parte de los cánceres hepáticos relacionados con HBV. Las vacunas actuales contra HPV pueden reducir las tasas de colonización con cepas de HPV de alto riesgo y por tanto, disminuyen el riesgo de cáncer cervicouterino. El uso exitoso de poblaciones de linfocitos T específicos para EVB expandidos *in vitro* para el tratamiento o prevención de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada con EVB demuestra el potencial de la inmunoprevención o inmunoterapia contra los cánceres asociados con virus.

RESISTENCIA A LAS INFECCIONES VIRALES

La resistencia a las infecciones virales al inicio es proporcionada por factores que no son específicos para el virus. La protección física se logra a través de capas cornificadas de la piel y por secreciones mucosas que de manera continua limpian las superficies mucosas. Una vez que se infecta la primera célula, se induce la liberación de IFN y se confiere resistencia a la replicación de RNA viral. Las infecciones virales también pueden desencadenar la liberación de otras citocinas a partir de las células infectadas. Estas citocinas pueden ser quimiotácticas para células inflamatorias e inmunitarias. Los epítopos de proteínas virales expresados en la superficie celular en el contexto de proteínas MHC clases I y II pueden estimular la expansión de poblaciones de linfocitos T con receptores que pueden reconocer los péptidos codificados por virus presentados en la superficie celular mediante proteínas MHC clase I. La citocinas y antígenos liberados por la muerte celular inducida por virus atraen aún más células inflamatorias, células dendríticas, granulocitos, linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer cells*) y linfocitos B a los sitios de infección y los ganglios linfáticos que drenan dicha región. El IFN y los NK son de particular importancia para contener la infección viral durante los primeros días. Los granulocitos y macrófagos también son importantes en la fagocitosis y degradación de virus, en especial después de la respuesta inicial de anticuerpos.

Entre 7 y 10 días después de la infección surgen respuestas de anticuerpos específicos para cada virus, respuestas de linfocitos T colaboradores CD4+ limitados por antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) de la clase II específico para cada virus y respuestas de linfocitos T citotóxicos CD8+ limitadas por HLA de la clase I específicos para cada virus. Estas respuestas, cuya magnitud típicamente se incrementa después de la segunda y tercera semanas de infección, son importantes para la rápida recuperación. También entre la segunda y la tercera semanas, los anticuerpos suelen cambiar de IgM a IgG; en la superficies de mucosas infectadas pueden detectarse anticuerpos IgG o IgA. Los anticuerpos pueden neutralizar directamente al virus por unión a su superficie y al evitar su fijación o penetración a la célula. El complemento puede incrementar de manera significativa la neutralización de virus mediada por anticuerpos. Los anticuerpos y el complemento también pueden destruir las células infectadas por virus que expresan proteínas de membrana viral en su superficie celular. Las células infectadas con un virus envuelto en replicación por lo general expresan glucoproteínas de la envoltura viral en la membrana plasmática de la célula. Anticuerpos específicos pueden unirse a las glucoproteínas, fijar el complemento y destruir las células infectadas.

Las respuestas de anticuerpos y de linfocitos T CD4+/CD8+ ante la infección viral pueden permanecer en niveles elevados por varios meses después de la infección primaria, pero por lo general disminuyen con el paso del tiempo. La persistencia de baja intensidad de linfocitos B productores de anticuerpos y de respuestas de linfocitos T CD4+ o CD8+ como células de memoria pueden proporcionar una respuesta rápida a una segunda infección o como una barrera temprana para la reinfección con el mismo virus. El desarrollo de una nueva respuesta inmunitaria de linfocitos T puede tomar más que una respuesta secundaria de anticuerpos, en particular cuando han pasado varios años entre la infección primaria y la nueva exposición. Sin embargo, las infecciones persistentes con las reactivaciones frecuentes de estados de latencia pueden ocasionar respuestas sostenidas y de gran intensidad de linfocitos T. El EBV y CMV por lo general inducen respuestas de linfocitos T CD4+ y CD8+ de gran intensidad que se mantienen a lo largo de décadas después de la infección primaria.

Algunos virus tienen genes que alteran las defensas innatas y adquiridas del hospedador. Los adenovirus codifican RNA pequeños que inhiben la síntesis de proteínas de las células infectadas mediada por las proteínas cinasas R (PKR, *protein kinase R*) inducidas por IFN. Los adenovirus E1A pueden inhibir directamente los cambios mediados por IFN en la transcripción génica celular. Además, los adenovirus E3 evitan la citólisis inducida por factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y antagonizan la síntesis de HLA clase I por las células infectadas. HSV ICP47 y CMV US11 también antagonizan la presentación de antígenos clase I. El EBV codifica un homólogo de interleucina (IL) 10 que inhibe las respuestas de los linfocitos T y de los linfocitos citolíticos naturales. El virus vaccinia codifica un receptor soluble para IFN-α y proteínas transportadoras para IFN-γ, e IL-1, IL-18 y TNF, que inhibe las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas del hospedador. El virus vaccinia también codifica un inhibidor de la caspasa que inhibe la capacidad de los linfocitos T citotóxicos CD8+ para destruir células infectadas con virus. Algunos poxvirus y herpesvirus codifican proteínas transportadoras de quimiocinas que inhiben las respuestas inflamatorias celulares. La adopción de estas estrategias por virus resalta la importancia de los factores de resistencia correspondientes del hospedador para contener la infección viral y la importancia de la redundancia en la resistencia del hospedador.

La respuesta inflamatoria e inmunitaria del hospedador ante las infecciones virales no es gratuita. Estas respuestas contribuyen a los síntomas, signos y otras manifestaciones fisiopatológicas de la infección viral. La inflamación en sitios de infección viral puede trastornar una respuesta inmunitaria eficaz e inducir la muerte y disfunción de los tejidos. Además, las respuestas inmunitarias a las infecciones virales pueden, en principio, ocasionar un ataque inmunitario a epítopos con reacción cruzada en células normales, con la consecuente respuesta autoinmunitaria.

INTERFERONES

Todas las células humanas pueden sintetizar IFN-α o IFN-β en respuesta a las infecciones virales. Estas respuestas de IFN suelen inducirse por la presencia de RNA viral bicatenario, que puede elaborarse a partir de virus RNA y virus DNA y ser percibidas como proteínas de unión a RNA bicatenario (p. ej., PKR y RIG-I) en el citoplasma celular. IFN-γ no tiene relación estrecha con IFN-α o IFN-β y es producido principalmente por los linfocitos citolíticos naturales y por los linfocitos T inmunitarios que responden a IL-12. IFN-α e IFN-β se unen al receptor de IFN-α, mientras que IFN-γ se une a un receptor diferente, pero relacionado. Ambos receptores producen señales a través de cinasas JAK asociadas con receptor y con otras proteínas citoplásmicas lo que incluye proteínas "STAT", que son cinasas de tirosina ya fosforiladas, por cinasas JAK translocadas hacia el núcleo y activan promotores para genes celulares específicos. Tres tipos de efectos antivirales son inducidos por IFN al nivel transcripcional. El primer efecto se atribuye a la inducción de 2′-5′ oligo (A) sintetasas, que necesitan RNA bicatenario para su activación. La sintetasa activada polimeriza a oligo (A) y de esta manera activa a la RNAsa L, que a su vez degrada al RNA monocatenario. Un segundo efecto es consecuencia de la inducción de PKR, una cinasa de serina y treonina que también se activa por el RNA bicatenario. La PKR sufre fosforilación y produce regulación negativa del factor de inicio de la traducción eIF2α, interrumpiendo la síntesis de proteínas en la célula infectada. Se inicia un tercer efecto a través de la inducción de las proteínas Mx, una familia de GTPasa que son de particular importancia para inhibir la replicación de los virus de la gripe y los virus de la estomatitis vesicular. Estos efectos de IFN se dirigen principalmente contra las células infectadas, causando disfunción viral y celular, con lo que se limita la replicación viral.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

Se utiliza una amplia variedad de métodos para diagnosticar la infección viral. La serología y el aislamiento del virus en cultivos de tejidos permanecen como estándares importantes. En la fase aguda y de convalecencia se incrementan los títulos en suero de anticuerpos contra antígenos virales específicos de una modificación de los anticuerpos IgM a IgG por lo general se acepta como diagnóstica de infección viral aguda. El diagnóstico serológico se basa en un incremento >4 veces en la concentración de anticuerpos IgG cuando se analizan al mismo tiempo muestras de suero de fase aguda y de convalecencia.

Los análisis de inmunofluorescencia, hemadsorción y hemaglutinación para anticuerpos virales son estudios que requieren una labor intensiva y que han sido sustituidos con los enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assays*), que generalmente utiliza proteínas virales específicas más a menudo dirigidas por la respuesta de anticuerpos. Las proteínas se purifican a partir de células infectadas por virus o se producen por tecnología de DNA recombinante y se unen a una fase sólida, donde se incuban con suero, se lavan para eliminar los anticuerpos

Biblioteca Médica Virtual

inespecíficos y se permite que reaccionen con el reactivo enzimático para detectar anticuerpos IgG o IgM que se adhieran específicamente a los antígenos virales. La cantidad de anticuerpos puede cuantificarse por la intensidad de la reacción de color mediada por la fijación de enzima. El estudio de ELISA puede ser sensible y automatizado. El examen de Western blot confirma de manera simultánea la presencia de anticuerpos para múltiples proteínas virales específicas. Las proteínas se separan por el tamaño y se transfieren a una membrana inerte, donde se incuban con anticuerpos séricos. Los análisis de Western blot tienen una especificidad interna de control porque el nivel de reactividad para las proteínas virales puede compararse con el de las proteínas celulares en la misma muestra. El análisis de Western blot requiere valoración individual y son inherentemente difíciles de cuantificar o de automatizar.

El aislamiento del virus en cultivos de tejidos depende de la infección y replicación en células susceptibles. El crecimiento de virus en cultivos celulares con frecuencia puede identificarse por los efectos en la morfología celular bajo la microscopia de luz. Por ejemplo, HSV produce un efecto citopático típico en las células de riñón de conejo en un plazo de 3 días. Otros efectos citopáticos virales pueden no ser diagnósticos. La identificación por lo general requiere la confirmación por tinción con anticuerpos monoclonales específicos para virus. La eficiencia y velocidad de la identificación de los virus puede incrementarse al combinar el cultivo a corto plazo con la detección inmunitaria. En análisis con cultivos celulares en "shell vial", la infección viral puede detectarse mediante la tinción con anticuerpos monoclonales contra una proteína viral específica expresada en etapas tempranas de la replicación viral. Así, las células infectadas con virus pueden detectarse en el lapso de horas o días después de la inoculación, mientras que se requieren varios ciclos de infección para producir efectos citopáticos visibles.

El aislamiento del virus en cultivos de tejidos también depende de la toma de muestras de sitios apropiados y del transporte rápido de estas muestras en el medio apropiado hacia el laboratorio de virología **(cap. S13)**. El transporte rápido mantiene la viabilidad viral y limita la proliferación excesiva de bacterias y hongos. Los virus envueltos suelen ser más sensibles al congelamiento y descongelamiento que los virus no envueltos. El sitio más apropiado para el cultivo depende de la patogenia del virus en cuestión. Los aspirados nasofaríngeos, traqueales o endobronquiales son más apropiados para la identificación de virus respiratorios. Los cultivos de esputo suelen ser menos apropiados por la contaminación bacteriana y porque la viscosidad de la muestra pone en riesgo la viabilidad del cultivo de tejidos. Los aspirados de líquido de las vesículas son útiles para el aislamiento de HSV y VZV. Los aspirados nasofaríngeos y las muestras de heces pueden ser de utilidad cuando el paciente tiene fiebre y exantema y se sospecha una infección enteroviral. Los adenovirus pueden cultivarse de la orina de pacientes con cistitis hemorrágica. El CMV puede aislarse con frecuencia de cultivos de orina o cubiertas leucocíticas. El material de biopsia puede cultivarse de manera eficaz cuando los virus infectan órganos importantes, como en casos de encefalitis por HSV o neumonía por adenovirus.

El aislamiento del virus no necesariamente establece la causalidad de la enfermedad. Los virus pueden, en condiciones normales, colonizar de manera persistente o intermitente las superficies mucosas del ser humano. La saliva puede ser positiva para herpesvirus y muestras de orina normal pueden ser positivas para CMV. El aislamiento de la sangre, LCR o tejidos más a menudo es diagnóstico de infección viral de importancia.

Otro método dirigido a incrementar la velocidad del diagnóstico viral se dirige a pruebas para los antígenos o para los efectos citopáticos. Las células infectadas con virus de pacientes pueden detectarse por tinción con anticuerpos monoclonales específicos contra el virus. Como ejemplo, las células epiteliales obtenidas por aspirados nasofaríngeos pueden teñirse con diversos anticuerpos monoclonales específicos para identificar virus respiratorios infectantes específicos. Los análisis serológicos y de antígenos pueden someterse a varios procedimientos para detectar múltiples analitos de manera simultánea al asociar los reactivos con cuentas codificadas por colores para cada analito y por detección por citometría de flujo.

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos proporcionan rapidez, sensibilidad y especificidad al diagnóstico biológico. La capacidad de amplificar directamente cantidades diminutas de ácidos nucleicos virales en una muestra significa que la detección ya no depende de un virus viable y de su replicación. Por ejemplo, la amplificación y detección de ácidos nucleicos de HSV en LCR de pacientes con encefalitis por HSV es un método de detección más sensible que el cultivo de virus del LCR. La sensibilidad extrema de la prueba puede ser problemática, porque infecciones subclínicas o contaminación pueden ocasionar resultados falsos positivos. La detección de ácidos nucleicos virales no necesariamente indica una enfermedad inducida por virus.

El cálculo de la cantidad de RNA o DNA viral en sangre periférica constituye un método importante para establecer si un paciente tiene mayor riesgo de padecer una enfermedad por virus y para evaluar las respuestas clínicas a la quimioterapia antivírica. En los pacientes con sida se utilizan las tecnologías de ácidos nucleicos para cuantificar el RNA en forma sistemática, evaluar sus respuestas a los antivirales y detectar resistencia viral o incumplimiento terapéutico. La cuantificación de la carga viral también es de utilidad para valorar la respuesta al tratamiento de pacientes con infecciones por HBV y HCV. Las pruebas de ácidos nucleicos con la tinción directa con anticuerpos monoclonales específicos para CMV, con el fin de cuantificar las células infectadas con el virus en sangre periférica (antigenemia de CMV) es útil para identificar pacientes con inmunodepresión que podrían estar en riesgo de enfermedad inducida por CMV.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA INFECCIONES VIRALES

Los fármacos antivirales pueden dirigirse de manera eficaz a múltiples pasos en el ciclo vital de los virus **(caps. 186 y 197)**. Los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y no nucleósidos evitan la síntesis de provirus del VIH, mientras que los inhibidores de la proteasa bloquean la maduración del VIH y a la poliproteína del HCV después de infectar a la célula. La enfuvirtida es un péptido pequeño derivado de gp41 de VIH que actúa antes de la infección celular al evitar un cambio conformacional necesario para la fusión inicial del virus con la membrana celular. El raltegravir es un inhibidor de la integrasa que se aprobó para su uso con otros fármacos contra el VIH. La amantadina y rimantadina inhiben la proteína M2 del virus de la gripe evitando la liberación de RNA viral durante etapas tempranas de la infección, mientras que el zanamivir y oseltamivir inhiben la neuraminidasa del virus de la gripe, que es necesaria para la liberación eficiente de viriones maduros a partir de las células infectadas.

Los genomas virales pueden desarrollar resistencia a los fármacos por mutación y selección mediante la recombinación con virus resistentes al fármaco o (en el caso del virus de la gripe y otros genomas virales de RNA segmentado) por reordenamiento. El surgimiento de cepas resistentes a los fármacos puede limitar la eficacia del tratamiento antiviral. Al igual que en el tratamiento antibacteriano, el uso excesivo e inapropiado de tratamiento antiviral puede favorecer el surgimiento de cepas resistentes a los fármacos. La genotipificación de VIH es un método rápido para la identificación de virus resistentes a fármacos. La resistencia a inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa se ha asociado con mutaciones específicas en los genes de proteasa o de transcriptasa inversa. La identificación de estas mutaciones por amplificación mediante reacción en cadena de polimerasa y por secuenciación de ácidos nucleicos puede ser de utilidad clínica para determinar qué fármacos antivirales aún poseen eficacia. La resistencia farmacológica también puede surgir en el herpesvirus, pero es un problema clínico menos común.

VACUNACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES VIRALES

Las vacunas de virus se encuentran entre los logros más sobresalientes de la ciencia médica. El virus de la viruela ha sido erradicado, con excepción de posible arma biológica o con fines de bioterrorismo. Pronto le seguirá la erradicación del poliovirus. El sarampión puede ser contenido o eliminado. Puede prevenirse la mortalidad excesiva por epidemias por el virus de la gripe y la amenaza de pandemia de gripe puede disminuirse mediante el uso de vacunas con virus de la gripe muertos o atenuados. La parotiditis, rubeola y varicela se controlan bien mediante la vacunación infantil en los países desarrollados. Para contener al herpes zóster se puede recurrir a la revacunación de los adultos maduros. Las nuevas vacunas de rotavirus han tenido un gran impacto sobre esta importante causa de gastroenteritis y como causa prominente de muerte infantil en todo el mundo. La vacunación amplia contra HBV ha reducido de manera espectacular la frecuencia de hepatitis aguda y crónica y se espera que ocasione una reducción espectacular en la incidencia de carcinoma hepatocelular. La vacuna de HPV fue la primera vacuna autorizada específicamente para evitar el cáncer inducido por virus. El uso de proteínas purificadas, vacunas de virus vivos modificados genéticamente y de estrategias basadas en DNA recombinante harán posible la inmunización contra varias infecciones graves por otros virus. El desarrollo de vacunas eficaces contra VIH o HCV se complica por la gran tasa de mutación de polimerasa y transcriptasa inversa de RNA viral, por la divergencia en los genomas de VIH o HCV en la población general e individual y por la repetida exposición en algunas poblaciones. Las preocupaciones sobre el uso del virus de la viruela y de otros virus como arma biológica requiere la creación de modalidades inmunitarias para virus que no se encuentran en estado natural.

Biblioteca Médica Virtual

LOS VIRUS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS NOVEDOSOS

Los virus se han utilizado a nivel experimental para suministrar agentes bioterapéuticos o vacunas novedosas. Se han introducido genes extraños en los ácidos nucleicos virales y pueden utilizarse vectores virales recombinantes para infectar al paciente o células del paciente *ex vivo*. La integración de retrovirus en el genoma celular se ha utilizado para la reposición funcional de genes anormales en linfocitos T de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave, con lo que se restablece la función inmunitaria. El adenovirus recombinante, AAV y retrovirus se han explorado para su uso en enfermedades con defectos por un solo gen, como la fibrosis quística y la hemofilia. En Europa se ha utilizado un gen de lipoproteínlipasa transportado por AAV para el tratamiento de una enfermedad poco común en el procesamiento de los lípidos y es la primera genoterapia aprobada para uso clínico. Los poxvirus, adenovirus y virus de la gripe recombinantes se han utilizado experimentalmente como vectores para vacunación. Los vectores virales se han estudiado a nivel experimental para la expresión de citocinas lo que puede incrementar la inmunidad contra células tumorales o para la expresión de proteínas que pueden aumentar la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia. El HSV deficiente para la replicación en células en reposo se ha utilizado para destruir de manera selectiva células de glioblastoma proliferante después de la inyección en tumores del SNC. Para mejorar la seguridad, en los estudios clínicos a menudo se utilizan virus sin capacidad de replicación. Los posibles efectos secundarios relacionados con la transferencia génica mediada por virus incluyen la inducción de respuesta inflamatoria y antiviral inmunes. La posibilidad de cánceres en seres humanos inducidos por retrovirus ha sido motivo de preocupación sobre la seguridad de los vectores retrovirales para genoterapia.

LECTURAS ADICIONALES

CHAVALI PL *et al.*: Neurodevelopmental protein Musashi-1 interacts with the Zika genome and promotes viral replication. Science 357:83, 2017. (Véase también el comentario: GRIFFIN DE: Why are neurons susceptible to Zika virus? Science 357:33, 2017.)

HENAO-RESTREPO AM *et al.*: Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: Final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial. Lancet 389:505, 2017. (Véase también el comentario: GEISBERT TW: First Ebola virus vaccine to protect human beings? Lancet 389:479, 2017.)

KNIPE DM, HOWLEY PM (eds): *Fields Virology*, 6th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

SCHULZ F *et al.*: Giant viruses with an expanded complement of translation system components. Science 356:82, 2017. (Véase también el comentario: LESLIE M: Cell-like giant viruses found. Science 356:15, 2017.)

186 Quimioterapia antiviral, excepto antirretrovirales

Lindsey R. Baden

El campo del tratamiento antiviral, tanto en número de fármacos como en el conocimiento sobre su uso óptimo, siempre se ha retrasado respecto de los regímenes antibacterianos, pero en años recientes se ha observado un progreso significativo para varias virosis. El desarrollo de antivirales conlleva diversas dificultades. Los virus se multiplican dentro de las células y a menudo usan enzimas, macromoléculas y organelos de la célula hospedadora para sintetizar partículas virales. Por tanto, los compuestos antivirales útiles deben discriminar con cierto grado de especificidad entre las funciones del hospedador y las del virus; tal vez los fármacos sin tal selectividad sean demasiado tóxicos para su uso clínico.

Se ha logrado un progreso notable en el desarrollo de pruebas de laboratorio que ayuden a los médicos a emplear de modo adecuado los antivirales. Las pruebas fenotípicas y genotípicas de resistencia a éstos son cada vez más accesibles y las correlaciones de los resultados de laboratorio con los efectos clínicos se han definido mejor. Es notable en particular el desarrollo de métodos muy sensibles y específicos que miden la concentración del virus en sangre (*carga viral*) y permiten la valoración directa del efecto antiviral de un régimen farmacológico determinado en ese sitio del hospedador. Las mediciones de la carga viral han sido útiles para reconocer el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con infecciones virales e identificar a quienes el tratamiento antiviral puede aportar el mayor beneficio. Como en cualquier prueba de laboratorio *in vitro*, los resultados dependen en gran medida de las técnicas usadas.

La información sobre la farmacodinamia de los antivirales, sobre todo la relación entre los efectos de la concentración y la eficacia, se ha acumulado con lentitud, pero va en aumento. Sin embargo, las pruebas para medir las concentraciones de antivirales, en especial de sus fracciones activas intracelulares, todavía son procedimientos experimentales que no están disponibles para los médicos. En consecuencia, son limitadas las guías para ajustar la dosis de los antivirales y maximizar su acción antiviral y minimizar su toxicidad. Por consiguiente, el uso clínico de estos compuestos debe acompañarse de una vigilancia particular para identificar efectos adversos inesperados.

Como otras infecciones, la evolución de las virosis depende mucho de la interrelación entre el patógeno y un conjunto complejo de defensas del hospedador. La inmunidad previa; la capacidad para establecer respuestas inmunitarias humorales y de mediación celular, y la estimulación de la inmunidad innata son factores que determinan el resultado de las virosis. Es necesario considerar el estado inmunitario del hospedador cuando se emplean o valoran antivirales.

Al igual que cualquier tratamiento, el uso óptimo de estos fármacos exige un diagnóstico específico y oportuno. En algunas virosis, como el herpes zóster, las manifestaciones clínicas son tan características que el diagnóstico puede establecerse con base en ellas. Para otras virosis, como la gripe (influenza A), puede usarse la información epidemiológica (p. ej., documentación de un brote de gripe extrahospitalario) para emitir un diagnóstico presuntivo preciso. Sin embargo, para casi todas las virosis restantes, como la encefalitis por herpes simple, las citomegalovirosis (CMV) distintas de la retinitis, y las enterovirosis, es imposible elaborar un diagnóstico seguro sólo con los datos clínicos. En tales infecciones, las técnicas virales rápidas para el diagnóstico son muy importantes. En años recientes, el progreso ha sido considerable en el desarrollo de estas pruebas, que hoy están disponibles contra diversas infecciones.

Pese a estas complejidades, ya se confirmó la eficacia de varios antivirales en estudios conducidos y controlados de modo riguroso. El **cuadro 186-1** resume los antivirales aprobados hoy día o cuya aprobación es probable en el futuro próximo para virosis no causadas por VIH. **Los fármacos antirretrovirales se revisan en el capítulo 197.**

ANTIVIRALES ACTIVOS CONTRA INFECCIONES RESPIRATORIAS (CAPS. 194 Y 195)

ZANAMIVIR, OSELTAMIVIR, PERAMIVIR Y LANINAMIVIR

El zanamivir y el oseltamivir son inhibidores de la enzima neuraminidasa viral de la gripe, esencial para la liberación de los virus desde las células infectadas y la diseminación subsiguiente por el aparato respiratorio del hospedador infectado. La enzima separa los residuos terminales de ácido siálico, lo cual destruye a los receptores celulares a los que se une la hemaglutinina viral. El zanamivir y el oseltamivir son análogos del estado de transición del ácido siálico, muy activos e inhibidores específicos de las neuraminidasas de los virus de las gripes A y B. La actividad de los dos fármacos contra la neuraminidasa es similar, aunque el zanamivir tiene acción *in vitro* algo mayor contra el virus de la gripe B, además de actuar también contra ciertas cepas del virus de la gripe A resistentes al oseltamivir. Ambos fármacos actúan por inhibición competitiva y reversible del sitio activo de las neuraminidasas virales de las gripes A y B y poseen un efecto relativamente menor sobre las enzimas de las células de mamíferos.

El fosfato de oseltamivir es un profármaco éster de etilo que se convierte en carboxilato de oseltamivir por efecto de esterasas hepáticas. El oseltamivir oral tiene biodisponibilidad >60% y semivida plasmática de 7-9 h. El fármaco se excreta sin metabolizar, sobre todo por el riñón. El zanamivir tiene biodisponibilidad oral reducida y se administra por VO con un inhalador manual. Por esta vía, alrededor de 15% de la dosis se deposita en las vías respiratorias bajas y se identifican pequeñas concentraciones plasmáticas del fármaco. Los efectos tóxicos más frecuentes del oseltamivir oral incluyen náusea, molestia del tubo digestivo y vómito (poco frecuente). El malestar digestivo casi siempre es transitorio y es menos probable si el fármaco se toma con alimento. Se conocen informes de alteraciones neuropsiquiátricas (delirio, lesiones autoinfligidas) en niños tratados con osel-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 186-1 Quimioterapia y quimioprofilaxis antivirales

INFECCIÓN	FÁRMACO	VÍA	DOSIS	COMENTARIO
Gripes A y B: tratamiento	Oseltamivir	Oral	Adultos: 75 mg c/12 h × 5 días Niños de 1-12 años: 30-75 mg c/12 h, según el peso,[a] × 5 días	Cuando se inicia en los primeros 2 días de la enfermedad incipiente no complicada, zanamivir y oseltamivir reducen la duración de los síntomas 1.0-1.5 y 1.3 días, respectivamente. Su eficacia para prevenir o tratar complicaciones no es clara, aunque algunos análisis sugieren que oseltamivir reduce la frecuencia de complicaciones respiratorias y las hospitalizaciones. La frecuencia de los efectos colaterales del oseltamivir (náusea y vómito) se reduce si se administra con alimento. Zanamivir puede exacerbar el broncospasmo en pacientes con asma. No se usa de modo sistemático amantadina y rimantadina, a menos que se conozca la susceptibilidad antiviral debido a la resistencia difundida de los virus A/H3N2 desde 2005-2006 y en los virus pandémicos A/H1N1 en 2009-2010. En el tratamiento de la enfermedad no complicada cuya causa corresponde a los virus sensibles, su eficacia es similar a la de los inhibidores de la neuraminidasa.
	Zanamivir	Inhalada oral	Adultos y niños ≥7 años: 10 mg c/12 h × 5 días	
Gripe A: tratamiento	Amantadina[b]	Oral	Adultos: 100 mg c/12 o 24 h × 5-7 días Niños 1-9 años: 5 mg/kg/día (máximo 150 mg/día) × 5-7 días	
	Rimantadina[b]	Oral	100 mg c/12 o 24 h × 5-7 días en adultos	
Gripes A y B: profilaxis	Oseltamivir	Oral	Adultos: 75 mg/día Niños ≥1 año: 30-75 mg/día, según el peso[a]	La profilaxis debe continuarse durante toda la exposición y puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna desactivada. A menos que se conozca la sensibilidad de las cepas, hoy día no se recomienda la amantadina ni la rimantadina para la profilaxis o el tratamiento.
	Zanamivir	Inhalada oral	Adultos y niños ≥5 años: 10 mg/día	
Gripe A: profilaxis	Amantadina[b] o rimantadina[b]	Oral	Adultos: 200 mg/día Niños 1-9 años: 5 mg/kg/día (máximo 150 mg/día)	
Infección por RSV	Ribavirina	Aerosol de partículas finas	Administrado 12-18 h del día de un reservorio con 20 mg/mL × 3-6 días	Debe considerarse el uso de ribavirina para el tratamiento de lactantes y niños pequeños hospitalizados con neumonía y bronquiolitis por RSV, según la American Academy of Pediatrics.
Citomegalovirosis	Ganciclovir	IV	5 mg/kg c/12 h × 14-21 días; luego 5 mg/kg/día como dosis de sostén	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir están aprobados para tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con sida. También se usan para colitis, neumonía o síndrome de "emaciación" por CMV y para prevenir la citomegalovirosis en receptores de trasplante.
	Valganciclovir	Oral	900 mg c/12 h × 21 días, luego 900 mg/día como dosis de sostén	El valganciclovir casi ha sustituido al ganciclovir oral y a menudo se usa en lugar del ganciclovir IV.
	Foscarnet	IV	60 mg/kg c/8 h × 14-21 días, luego 90-120 mg/kg/día como dosis de sostén	El foscarnet no es mielodepresor y tiene actividad contra virus del herpes resistentes al aciclovir y ganciclovir.
	Cidofovir	IV	5 mg/kg c/sem × 2 semanas; luego una vez c/2 sem, se administra con probenecid e hidratación	—
	Fomivirsén	Intravítrea	330 mg los días 1 y 15, seguidos de 330 mg c/mes como sostén	Fomivirsén redujo el ritmo de progresión de la retinitis por CMV en quienes otros regímenes fallaron o no se toleraron. El principal efecto tóxico es la inflamación ocular.
Varicela: hospedador sin anomalías inmunitarias	Aciclovir	Oral	20 mg/kg (máximo 800 mg) 4 o 5 veces al día × 5 días	El tratamiento confiere un beneficio clínico moderado cuando se administra en las primeras 24 h del exantema.
	Valaciclovir	Oral	Niños de 2-18 años: 20 mg/kg c/8 h (no más de 1 g c/8 h) × 5 días	
Varicela: hospedador inmunodeprimido	Aciclovir	IV	10 mg/kg c/8 h × 7 días	Puede considerarse el cambio a valaciclovir oral una vez que la fiebre desaparece si no hay indicios de afectación visceral.
Encefalitis por herpes simple	Aciclovir	IV	10 mg/kg c/8 h × 14-21 días	Los resultados son óptimos cuando el tratamiento se inicia pronto. Algunos clínicos recomiendan tratar por 21 días para prevenir recurrencias.
Herpes simple neonatal	Aciclovir	IV	20 mg/kg c/8 h × 14-21 días	Es frecuente la morbilidad grave a pesar del tratamiento. Se sugiere la administración oral prolongada después del régimen IV por las secuelas de largo plazo relacionadas con las recurrencias cutáneas de la infección por HSV.
Herpes simple genital, primario: tratamiento	Aciclovir	IV	5 mg/kg c/8 h × 5-10 días	La vía IV es preferible para infecciones lo bastante graves para exigir hospitalización o en caso de complicaciones neurológicas.
		Oral	400 mg c/8 h o 200 mg 5 veces al día × 7-10 días	La vía oral es preferible en pacientes que no requieren hospitalización. Debe mantenerse la hidratación adecuada.
		Tópico	Ungüento al 5%, 4-6 aplicaciones al día × 7-10 días	El uso tópico, casi siempre complementado con tratamiento oral, puede eliminar la administración sistémica en embarazadas. No influye en los síntomas generales y las áreas no tratadas.
	Valaciclovir	Oral	1 g c/12 h × 7-10 días	El valaciclovir parece tan eficaz como el aciclovir, pero se administra con menor frecuencia.
	Famciclovir	Oral	250 mg c/8 h × 7-10 días[c]	El famciclovir parece tener eficacia similar a la del aciclovir.

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 186-1 Quimioterapia y quimioprofilaxis antivirales (*continuación*)

INFECCIÓN	FÁRMACO	VÍA	DOSIS	COMENTARIO
Herpes simple genital, recurrente: tratamiento	Aciclovir	Oral	400 mg c/8 h × 5 días u 800 mg c/8 h × 2 días	El efecto clínico es moderado y se intensifica si el régimen se inicia pronto. El tratamiento no afecta las tasas de recurrencia.
	Famciclovir	Oral	125 mg c/12 h × 5 días, 1 000 mg c/12 h × 1 día o 500 mg una vez, luego 250 mg orales c/12 h × 3 dosis	
	Valaciclovir	Oral	500 mg c/12 h × 3 días o 1 g c/24 h × 5 días	
Herpes simple genital, recurrente: supresión	Aciclovir	Oral	400 mg c/12 h	El tratamiento supresor se recomienda sólo en pacientes con al menos 6-10 recurrencias por año. Hay episodios "intercurrentes" ocasionales y diseminación viral asintomática. La necesidad de tratamiento depresor debe revalorarse después de un año. La supresión con valaciclovir reduce la transmisión genital de HSV entre parejas discordantes respecto del virus.
	Valaciclovir	Oral	500-1 000 mg/día o 250-500 mg c/12 h	
	Famciclovir	Oral	250 mg c/12 h	
Herpes simple mucocutáneo en hospedador inmunodeprimido: tratamiento	Aciclovir	IV	5 mg/kg c/8 h × 7-14 días	La elección de la vía IV u oral y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la infección y la capacidad del paciente para ingerir fármacos. El régimen oral o IV ha sustituido al tópico, salvo en lesiones pequeñas y muy accesibles. Se usa foscarnet para virus resistentes al aciclovir.
		Oral	400 mg 5 veces al día × 10-14 días	
		Tópico	Ungüento al 5%, 4-6 aplicaciones al día × 7 días o hasta sanar	
	Valaciclovir	Oral	1 g c/8 h × 7-10 días[c]	
	Famciclovir	Oral	500 mg c/12 h × 7-10 días[d]	
Herpes simple mucocutáneo en hospedador inmunodeprimido: prevención de recurrencia durante inmunodepresión intensa	Aciclovir	Oral	400 mg 2-5 veces al día u 800 mg c/12 h	El tratamiento se administra durante periodos en los que se anticipa inmunodepresión intensa, por ejemplo, en la quimioterapia antitumoral o después de trasplante; casi siempre se continúa por 2-3 meses.
		IV	5 mg/kg c/12 h	
	Valaciclovir	Oral	500 a 1 000 mg c/8-12 h	
	Famciclovir	Oral	500 mg c/12 h[c]	
Herpes simple bucolabial, recurrente[e]	Penciclovir	Tópico	Crema al 1.0% c/2 h durante la vigilia × 4 días	El tratamiento acorta el tiempo de curación y los síntomas en 0.5-1.0 día (comparado con placebo).
	Valaciclovir	Oral	2 g c/12 h × 1 día	El tratamiento iniciado al primer síntoma acorta la duración en 1 día.
	Famciclovir[c]	Oral	1 500 mg una vez o 740 mg c/12 h × 1 día	El tratamiento iniciado en la 1a. hora del pródromo reduce el tiempo de curación 1.8-2.2 días.
	Docosanol[f]	Tópico	Crema al 10%, 5 veces al día hasta sanar	La aplicación al primer síntoma reduce el tiempo de curación en 1 día.
Queratitis por herpes simple	Trifluridina	Tópica	1 gota de solución oftálmica al 1% c/2 h durante la vigilia (máximo 9 gotas al día)	El tratamiento debe iniciarse en consulta con un oftalmólogo.
	Vidarabina	Tópica	Segmento de 1.25 cm de ungüento oftálmico al 3%, 5 veces al día	
Herpes zóster: hospedador inmunocompetente	Valaciclovir	Oral	1 g c/8 h × 7 días	El valaciclovir puede ser más eficaz que el aciclovir para aliviar el dolor; por lo demás, tiene efecto similar en las lesiones cutáneas y debe iniciarse en las primeras 72 h del exantema.
	Famciclovir	Oral	500 mg c/8 h × 7 días	La duración de la neuralgia posherpética es menor respecto del placebo. El famciclovir tuvo eficacia general similar a la del aciclovir en un estudio comparativo. Debe iniciarse ≤72 h tras el inicio del exantema.
	Aciclovir	Oral	800 mg 5 veces al día × 7-10 días	El aciclovir acorta la involución de las lesiones cutáneas respecto del placebo y produce cierto alivio de los síntomas agudos si se administra en las primeras 72 h del inicio del exantema. Combinado con dosis descendentes de prednisona, mejora los resultados en calidad de vida.
Herpes zóster: hospedador inmunodeprimido	Aciclovir	IV	10 mg/kg c/8 h × 7 días	La eficacia en el herpes zóster circunscrito es mayor cuando el tratamiento se inicia pronto. Puede usarse foscarnet en infecciones por VZV resistentes al aciclovir.
		Oral	800 mg 5 veces al día × 7 días	
	Valaciclovir	Oral	1 g c/8 h × 7 días[c]	
	Famciclovir	Oral	500 mg c/8 h × 10 días[c]	
Herpes zóster oftálmico	Aciclovir	Oral	600-800 mg 5 veces al día × 10 días	El tratamiento reduce las complicaciones oculares, incluidas la queratitis y la uveítis.
	Valaciclovir	Oral	1 g c/8 h × 7 días	
	Famciclovir	Oral	500 mg c/8 h × 7 días	

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 186-1 Quimioterapia y quimioprofilaxis antivirales (*continuación*)

INFECCIÓN	FÁRMACO	VÍA	DOSIS	COMENTARIO
Condiloma acuminado	IFN-α2b	Intralesional	1 millón de unidades por verruga (máximo 5) 3 veces por semana × 3 semanas	El tratamiento intralesional a menudo induce la regresión de las verrugas, pero muchas veces éstas recurren. La administración parenteral es útil si las lesiones son numerosas.
	IFN-αn3	Intralesional	250 000 unidades por verruga (máximo 10), 2 veces por semana hasta por 8 semanas	
Hepatitis B crónica	IFN-α2b	SC	5 millones de unidades c/24 h o 10 millones de unidades 3 veces por semana × 16-24 semanas	Se eliminan HBeAg y el DNA en 33-37% de los casos. También hay mejoría histopatológica hepática.
	IFN-α2a pegilado	SC	180 μg c/sem × 48 semanas	La concentración de ALT se normaliza en 39% de los pacientes, hay mejoría histológica en 38%.
	Lamivudina	Oral	100 mg/día × 12-18 meses; 150 mg c/12 h como parte del régimen contra la infección por VIH	La monoterapia con lamivudina es muy tolerable y eficaz para reducir el DNA de HBV, normalizar la ALT y mejorar el cuadro histopatológico. Sin embargo, surge resistencia en 24% de los pacientes cuando se usa lamivudina en monoterapia por 1 año.
	Adefovir dipivoxilo	Oral	10 mg/día × 48 semanas	Se registra la normalización de la ALT en 48-72% de los enfermos y mejoría histopatológica en 53-64%. Adefovir es eficaz en la hepatitis B resistente a lamivudina. Debe vigilarse la función renal, incluida la proteinuria.
	Entecavir	Oral	0.5 mg/día × 48 semanas (1 mg/día si el HBV es resistente a lamivudina)	La concentración de ALT se normaliza en 68-78% de los pacientes, desaparece HBeAg en 21%. Entecavir es activo contra HBV resistente a lamivudina.
	Telbivudina	Oral	600 mg/día × 52 semanas	Las copias del DNA de HBV se reducen >5 $\log_{10}$/mL y la ALT se normaliza en 74-77% de los pacientes, y hay mejoría histopatológica en 65-67%. Se desarrolla resistencia en 9-22% de los pacientes después de 2 años de tratamiento. Son posibles el aumento de CPK y miopatía.
	Tenofovir disoproxilo	Oral	300 mg/día × 48 semanas	La cifra de ALT se normaliza en 68-76% de los pacientes, la histopatología hepática mejora en 72-74%. La resistencia es poco frecuente hasta con 2 años de tratamiento. Los datos iniciales sugieren un mejor perfil de seguridad (renal y óseo) para tenofovir alafenamida respecto de tenofovir disoproxilo.
	Tenofovir alafenamida	Oral	25 mg/día × 48 semanas	
Hepatitis C crónica	Sofosbuvir[g]/ IFN-α2a pegilado o IFN-α2b/ ribavirina	Oral/SC	Genotipos 1, 4, 5 y 6 de HCV: sofosbuvir (400 mg c/día) con ribavirina diaria según el peso corporal (1 000 mg [<75 kg] a 1 200 mg [>75 kg]) e IFN pegilado semanal (180 μg por semana) por 12 semanas Genotipos 2 y 3: sofosbuvir (400 mg c/día) con ribavirina diaria según el peso corporal por 12 y 24 semanas, respectivamente	Por lo general, sofosbuvir se tolera bien y la mayoría de los efectos colaterales se atribuye al IFN y ribavirina administrados al mismo tiempo. Sofosbuvir se recomienda en combinación triple con IFN pegilado y ribavirina para los genotipos 1, 4, 5 y 6, con SVR en 89-97% de los pacientes sin tratamiento previo.
	Simeprevir[g]/ IFN-α2b pegilado/ ribavirina	Oral/SC/oral	Régimen alternativo para los genotipos 1 y 4: simeprevir (50 mg c/día) por 12 semanas más ribavirina diaria e IFN pegilado semanal por 24-28 semanas, respectivamente	Simeprevir sustituyó a los inhibidores de la proteasa de primera generación boceprevir y telaprevir. Su metabolismo mediante el citocromo CYP3A puede causar interacciones con otros fármacos. Los efectos tóxicos son la fotosensibilidad y la hiperbilirrubinemia reversible. Debe hacerse la prueba para la variante resistente Q80K, ya que esta variante se encuentra en un tercio de las infecciones con el genotipo 1a de HCV. Las combinaciones triples de simeprevir con IFN pegilado y ribavirina producen SVR en 80% de las infecciones con el genotipo 1 sin Q80K. El tratamiento combinado produce la SVR hasta en 40-50% de los pacientes.
	IFN-α2a o IFN-α2b	SC	9 millones de unidades tres veces por semana × 12 meses	La eficacia general y el régimen y duración óptimos de tratamiento no se han confirmado. Se han observado SVR sostenidas en 25-30% de los pacientes con IFN-α y en 17-43% con IFN-α pegilado. La eliminación más lenta de los IFN pegilados que la de los IFN regulares permite la administración cada semana. Las formulaciones pegiladas parecen más eficaces que los IFN regulares, en monoterapia o combinadas con ribavirina; ya casi han sustituido a los IFN regulares en el tratamiento de la hepatitis C. La SVR se alcanzó en 42-51% de los pacientes infectados con HCV genotipo 1 y en 76-82% de los infectados con los genotipos 2 o 3.
	IFN-α2b pegilado	SC	1.5 μg c/sem × 48 semanas	
	IFN-α2a pegilado	SC	180 μg c/sem × 48 semanas	
	IFN-α2b pegilado/ ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	1.5 μg/kg c/sem (IFN)/800-1 400 mg c/24 h (ribavirina) × 24-48 semanas	
	IFN-α2a pegilado/ ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	180 μg c/sem (IFN)/800-1 200 mg c/24 h (ribavirina) × 24-48 semanas	
	IFN-alfacon	SC	9-15 μg 3 veces a la semana × 6-12 meses	Las dosis de 9 y 15 μg equivalen a dosis de 3 millones de IFN-α2a y 5 millones de IFN-α2b.

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 186-1 Quimioterapia y quimioprofilaxis antivirales (*continuación*)

INFECCIÓN	FÁRMACO	VÍA	DOSIS	COMENTARIO
	Sofosbuvir[g]	Oral	HCV genotipos 1, 4, 5 y 6: 400 mg c/24 h con ribavirina dosificada según el peso (1 000 mg [<75 kg] a 1 200 mg [>75 kg]) e IFN pegilado semanal por 12 semanas. Genotipos 2 y 3: 400 mg c/24 h con ribavirina diaria según el peso por 12 y 24 semanas, respectivamente	Por lo general, sofosbuvir es muy tolerable; la mayoría de los efectos colaterales se atribuye al IFN y la ribavirina concomitantes. Sofosbuvir se recomienda en combinaciones triples con IFN pegilado y ribavirina como régimen de primera elección para los genotipos 1, 4, 5 y 6, con SVR en 89-97% de los pacientes sin tratamiento previo, y en combinación doble con ribavirina para los genotipos 2 y 3.
	Simeprevir[g]	Oral	Régimen alternativo para genotipos 1 y 4: 150 mg c/24 h × 12 semanas más ribavirina diaria e IFN pegilado semanal × 24 semanas y 24-48 semanas, respectivamente	Simeprevir ha sustituido a los inhibidores de la proteasa de primera generación boceprevir y telaprevir. Su metabolismo a través de CYP3A permite la interacción con otros fármacos. Sus efectos tóxicos son fotosensibilidad e hiperbilirrubinemia reversible. Debe realizarse la prueba para la variante resistente Q80K porque ésta existe en 33% de las infecciones por HCV genotipo 1a. Las combinaciones triples de IFN pegilado y ribavirina producen SVR en 80% de las infecciones por el genotipo 1 sin Q80K.
	Sofosbuvir/ ledipasvir Sofosbuvir/ daclatasvir Sofosbuvir/ velpatasvir Elbasvir/ grazoprevir Paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir +/− dasabuvir	Oral Oral Oral Oral Oral	Activo contra los genotipos 1, 4, 5 Activo contra los genotipos 1, 2, 3 Activo contra los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 Activo contra los genotipos 1, 4 Activo contra los genotipos 1, 4	Estos regímenes DAA ya casi sustituyeron a los tratamientos para HCV anteriores por su facilidad de administración, excelente tolerabilidad y alta eficacia. Se han estudiado varias duraciones de regímenes, desde 8 hasta 24 semanas, según sean el régimen, la presencia de cirrosis, el genotipo y el tratamiento anterior contra HCV. Estos regímenes tan activos no incluyen IFN ni ribavirina. Está indicada la vigilancia para detectar la reactivación de HBV. Véase http://www.hcvguidelines.org/ para conocer recomendaciones actualizadas.
Hepatitis D crónica	IFN-α2a o IFN-α2b IFN-α2b pegilado IFN-α2a pegilado	SC SC SC	9 millones de unidades, 3 veces por semana × 12 meses 1.5 μg c/sem × 48 semanas 180 μg c/sem × 48 semanas	Aún no se confirman la eficacia general y el régimen y la duración óptimos. Se obtienen SVR sostenidas en 25-30% de los pacientes con IFN-α y en 17-43% con IFN-α pegilado.

[a] Respecto de las recomendaciones detalladas relacionadas con el peso y para niños <1 año de edad, véase www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm

[b] No se recomienda el uso habitual de amantadina y rimantadina por la resistencia difundida entre los virus A/H3N2 circulantes y A/H1N1 pandémicos. Puede considerarse su utilización si se restablece la sensibilidad.

[c] Sin aprobación de la U.S. FDA para esta indicación.

[d] Con autorización de la FDA para el tratamiento de personas infectadas con VIH.

[e] Hay informes de que la suspensión del aciclovir (15 mg/kg VO hasta un máximo de 200 mg por dosis) administrada por 7 días es eficaz en el tratamiento de la gingivoestomatitis herpética primaria en niños.

[f] Ingrediente activo: alcohol bencílico. Disponible sin prescripción.

[g] Véase www.hcvguidelines.org para obtener las recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con respuesta nula o parcial a los regímenes de IFN o individuos inelegibles para tratar con IFN.

ALT, alanina aminotransferasa; CMV, citomegalovirus; CPK, creatina fosfocinasa; DAA, agente antiviral de acción directa; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; HCV, virus de hepatitis C; HSV, virus del herpes simple; IFN, interferón; RSV, virus sincitial respiratorio; SVR, respuesta viral sostenida; VZV, virus de la varicela zóster.

tamivir, sobre todo en Japón. El zanamivir se inhala por la boca y casi siempre se tolera bien, aunque puede causar exacerbaciones asmáticas. Hay una formulación IV del zanamivir en investigación y está disponible como parte de estudios clínicos.

El zanamivir inhalado y el oseltamivir oral han sido efectivos en el tratamiento de las gripes A o B no complicadas, adquiridas de manera natural en adultos saludables. En estudios controlados con placebo, la enfermedad se acorta con 1-1.5 días de régimen con cualquiera de estos fármacos, si se proporcionan en los 2 días siguientes al inicio de los síntomas. Los análisis acumulados de estudios clínicos de oseltamivir sugieren que el tratamiento reduce la probabilidad de hospitalizaciones y de ciertas complicaciones respiratorias vinculadas con la gripe; los estudios de observación indican que el oseltamivir puede disminuir la mortalidad por brotes de gripe A **(cap. 195)**. El zanamivir inhalado una vez al día o el oseltamivir oral administrado una vez al día previenen la enfermedad por las gripes A y B documentadas con pruebas de laboratorio.

La resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa puede surgir por cambios en la enzima neuraminidasa viral o en la hemaglutinina que aumenta la resistencia a las acciones de la neuraminidasa, o ambos mecanismos. Las cepas resistentes a oseltamivir, casi siempre por la mutación H275Y que produce un cambio de histidina a tirosina en ese residuo de la neuraminidasa, conservan la sensibilidad al zanamivir. Ciertas mutaciones confieren resistencia a los dos fármacos (p. ej., I223R, que produce un cambio de isoleucina a arginina). Como los mecanismos de acción de los inhibidores de la neuraminidasa difieren de aquellos de los adamantanos (véase más adelante), zanamivir y oseltamivir ejercen actividad contra cepas del virus de la gripe A que son resistentes a la amantadina y rimantadina.

El uso apropiado de los antivirales contra los virus de la gripe depende del conocimiento de los patrones de resistencia de los virus circulantes. Al momento de redactar este capítulo, los virus de la gripe A/H1N1 y H3N2 circulantes (2013-2014) eran sensibles al zanamivir y oseltamivir, con unas cuantas excepciones para este último. La información actualizada sobre los patrones de resistencia a los antivirales está disponible en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en www.cdc.gov/flu

Zanamivir y oseltamivir tienen aprobación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la gripe en adultos y niños (≥7 años de edad para zanamivir, ≥1 año de edad para oseltamivir) que han tenido síntomas ≤2 días. El oseltamivir se ha aprobado para la profi-

Biblioteca Médica Virtual

laxis de la gripe en personas ≥1 año de edad y el zanamivir para niños ≥5 años de edad (cuadro 186-1). Las guías para el uso de oseltamivir en niños <1 año se encuentran en el portal de los CDC (www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm).

El peramivir (BCX-1812) es un inhibidor de la neuraminidasa experimental que puede administrarse por vía IV. Está aprobado en Japón, China y Corea del Sur, pero no en Estados Unidos, donde ha estado disponible en estudios clínicos a través de BioCryst Pharmaceuticals y antes como parte de una autorización para uso de emergencia como respuesta a la pandemia de la gripe A (H1N1) por el virus pdm09 en 2009-2010. Los virus resistentes a oseltamivir casi siempre tienen baja sensibilidad al peramivir.

El octanoato de laninamivir es un inhibidor de la neuraminidasa aprobado en Japón para el tratamiento y prevención de las gripes A y B. Es el profármaco del laninamivir, que se administra por inhalación oral y tiene semivida prolongada de ~3 días. En pocos estudios se ha investigado como tratamiento de dosis única para la gripe; sus efectos fueron similares a los obtenidos con el uso múltiple de zanamivir u oseltamivir.

AMANTADINA Y RIMANTADINA

La amantadina y el compuesto muy relacionado rimantadina son aminas primarias simétricas con actividad antiviral limitada a los virus de la gripe A. Los dos fármacos poseen un largo historial de eficacia en la profilaxis y el tratamiento de la gripe A en seres humanos. Sin embargo, se reconoció una frecuencia aumentada de resistencia a estos fármacos en los virus de la gripe A/H3N2 durante la temporada de esta enfermedad de 2005-2006, de nueva cuenta observada en la de 2013-2014. Los virus A/H1N1 pandémicos que circularon en 2009-2010 también eran resistentes a la amantadina y rimantadina, y los A/H1N1 circulantes en la temporada 2013-2014 eran casi todos resistentes. Por tanto, estos fármacos ya no se recomiendan, a menos que se conozca la sensibilidad de una cepa particular del virus de la gripe A, en cuyo caso puede considerarse su uso. La amantadina y la rimantadina actúan por inhibición de la función del conducto iónico de la proteína de la matriz M2 del virus de la gripe A, de la cual depende el desenvolvimiento del virus. La sustitución de un solo aminoácido en sitios críticos de la proteína M2 puede convertir a un virus en resistente a estos medicamentos.

La amantadina y la rimantadina son eficaces en la profilaxis de la gripe A en estudios a gran escala en adultos jóvenes y en investigaciones menos extensas de niños y ancianos. En estos protocolos se obtuvieron tasas de eficacia de 55-80% en la prevención de la enfermedad similar a gripe y se informaron tasas aún más altas cuando se calcularon los ataques por virus específicos. La amantadina y la rimantadina también han sido eficaces en el tratamiento de la gripe A en estudios integrados sobre todo con adultos jóvenes y, en menor medida, niños. La administración de estos fármacos luego de 24-72 h del inicio de la enfermedad reduce la duración de signos y síntomas en casi 50% respecto de los individuos que recibieron placebo. El efecto en los signos y síntomas de la enfermedad es mayor al de los antipiréticos-analgésicos que se utilizan a menudo. Sólo se cuenta con informes empíricos sobre la eficacia de la amantadina o la rimantadina en la profilaxis o el tratamiento de las complicaciones de la gripe (p. ej., neumonía).

Estos fármacos están disponibles sólo en formulaciones orales y por lo general se administran a adultos una o dos veces al día, en dosis de 100-200 mg diarios. A pesar de sus similitudes estructurales, la farmacocinética de los dos compuestos es diferente. La amantadina no se metaboliza y se elimina casi en su totalidad por el riñón, su semivida es de 12-17 h y su concentración plasmática máxima de 0.4 μg/mL. En contraste, la rimantadina pasa a través de un metabolismo extenso hasta derivados hidroxilados y tiene semivida de 30 h. Sólo 30-40% de una dosis oral de rimantadina se recupera en la orina. La concentración plasmática máxima de este fármaco es casi la mitad de la de la amantadina, pero aquélla se concentra más en las secreciones respiratorias que ésta. Como profilácticos, los medicamentos se administran todos los días en el periodo de riesgo (esto es, durante la exposición). Como tratamiento, ambos compuestos casi siempre se administran 5-7 días.

Por lo general, los dos fármacos se toleran bien, pero 5-10% de los pacientes tratados con amantadina experimenta efectos adversos leves del sistema nervioso central, en particular mareo, ansiedad, insomnio y dificultad para concentrarse. Estos efectos se revierten con rapidez cuando se suspende el medicamento. Con una dosis de 200 mg al día, la rimantadina es más tolerable que la amantadina; en un extenso estudio en adultos jóvenes, los efectos adversos no fueron más frecuentes entre los individuos tratados con rimantadina que entre los que recibieron placebo. También se han notificado convulsiones y agravación de la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con amantadina, aunque no se ha establecido una relación causal. La dosis de este fármaco debe reducirse a 100 mg cada 24 h en pacientes con insuficiencia renal, es decir, con depuración de creatinina (Cr_{Cl}) <50 mL/min, y ancianos. En personas con Cr_{Cl} <10 mL/min y ancianos se utiliza una dosis de rimantadina de 100 mg al día.

RIBAVIRINA

La ribavirina es un análogo nucleosídico sintético que inhibe una amplia variedad de virus de RNA y DNA; su mecanismo de acción no está definido del todo y quizá sea diferente para distintos grupos de virus. El monofosfato-5′ de ribavirina impide la conversión de monofosfato-5′ de inosina en monofosfato-5′ de xantosina e interfiere con la síntesis de los nucleótidos de guanina, así como con el RNA y el DNA. El monofosfato-5′ de ribavirina también inhibe la colocación de la tapa al RNA mensajero específico del virus en ciertos sistemas virales.

La ribavirina administrada como aerosol de partículas finas a niños pequeños hospitalizados por infección con el virus sincitial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*) ha sido provechosa y mejoró la oxigenación en algunos estudios (7 de 11). Este fármaco está aprobado para el tratamiento de lactantes hospitalizados con infección por RSV, pero la American Academy of Pediatrics recomendó que se considerara en cada caso individual, en lugar de prescribirlo de manera sistemática en esa situación. La ribavirina en aerosol también se ha administrado en niños mayores y adultos (incluidos pacientes inmunodeprimidos) con infecciones graves por RSV y el virus de la gripe, además de niños mayores y adultos con gripe A o B, pero no es claro el beneficio de este tratamiento, si acaso lo hay. En las infecciones por RSV en individuos inmunodeprimidos se utiliza ribavirina en combinación con inmunoglobulinas anti-RSV.

La ribavirina VO es ineficaz en el tratamiento de la infección por el virus A de la gripe. La ribavirina IV o VO se acompaña de menor mortalidad en pacientes con fiebre de Lassa; en este caso ha sido muy eficaz cuando se administra en los primeros 6 días de la enfermedad. La ribavirina IV proporciona un beneficio clínico en el tratamiento de la fiebre hemorrágica con síndrome renal causada por el virus Hantaan y como régimen terapéutico para la fiebre hemorrágica argentina. La ribavirina oral también se recomienda para tratamiento y profilaxis de la fiebre hemorrágica del Congo-Crimea. El uso de este fármaco pero por vía IV en individuos con síndrome pulmonar por hantavirus en Estados Unidos no ha mostrado beneficios claros.

La administración oral de ribavirina reduce la concentración de aminotransferasa sérica en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*); como no reduce al parecer la cantidad de RNA de HCV en suero, se desconoce el mecanismo de este efecto. El fármaco produce beneficio adicional cuando se administra por vía oral en dosis de 800-1 200 mg/día combinado con interferón (IFN) α2b o α2a (véase adelante), y se ha aprobado la combinación triple de ribavirina, IFN y sofosbuvir o simeprevir para el tratamiento de la infección crónica por HCV (véase adelante). Datos recientes sugieren que la ribavirina oral puede ser provechosa para la resolución de la infección crónica por hepatitis E (sobre todo el genotipo 3) relacionada con trasplante orgánico. Las dosis altas de ribavirina oral (800-1 000 mg/día) se relacionan con toxicidad hematopoyética reversible. Este efecto no se observa con ribavirina en aerosol, al parecer por la escasa cantidad de fármaco que se absorbe al sistema. Por lo general, la administración de ribavirina en aerosol se tolera bien, pero en ocasiones hay broncospasmo, exantema o irritación conjuntival. Por esta razón debe administrarse bajo supervisión constante, sobre todo en caso de ventilación mecánica, ya que es posible la precipitación del fármaco. Los trabajadores de la salud expuestos a esta sustancia experimentan toxicidad leve que incluye irritación ocular y de vías respiratorias. Como la ribavirina es mutágena, teratógena y embriotóxica, casi siempre está contraindicada en el embarazo. Su administración en aerosol implica riesgo para las trabajadoras de la salud embarazadas. Puesto que la ribavirina se elimina en particular por el riñón, es necesario reducir la dosis cuando hay disfunción renal notoria.

FÁRMACOS DE INTERÉS EXPERIMENTAL

El favipiravir (T-705) es un inhibidor de la RNA polimerasa dependiente del RNA viral con actividad contra virus de la gripe, incluidas cepas resistentes al inhibidor de la neuraminidasa. Está aprobado en Japón para el tratamiento de la gripe. Dada la actividad *in vitro* del favipiravir contra una amplia variedad de virus, entre ellos arenavirus, flebovirus (p. ej., virus de la fiebre del valle Rift), hantavirus, flavivirus y filovirus (p. ej., virus Ébola), se ha considerado su uso en el contexto de brotes de enfermedad causados por estos virus, aunque todavía hay incertidumbre acerca de su actividad clínica. DAS181 es un antiviral experimental con actividad contra los virus de la gripe A y B, y parainfluenza. Una proteína de fusión de la

Biblioteca Médica Virtual

sialidasa, DAS181, divide los residuos terminales de ácido siálico y ello reduce la unión de los virus de la gripe y la parainfluenza. Es interesante señalar que este fármaco actúa contra una proteína celular del hospedador, no contra una microbiana. DAS181 se administra por inhalación oral y se halla en investigación para el tratamiento de infecciones por parainfluenza tipo 3 en receptores de trasplante pulmonar y de células madre. Hay tres compuestos experimentales con actividad contra RSV en estudio: 1) GS-5806, una pequeña molécula que bloquea la fusión de la envoltura viral con la membrana celular del hospedador, lo que suprime la entrada del virus, y ha mostrado actividad promisoria en estudios de exposición humana; 2) ALS-008176, un profármaco de un análogo nucleosídico de la citidina que inhibe la replicación de RSV mediante la terminación de la cadena, y 3) ALN-RSV01, que actúa por interferencia con el RNA y está dirigido contra la región conservada que codifica la proteína de la nucleocápside (N).

ANTIVIRALES CON ACTIVIDAD CONTRA INFECCIONES POR VIRUS HERPES

ACICLOVIR Y VALACICLOVIR

El aciclovir es un inhibidor muy potente y selectivo de la replicación de ciertos virus del herpes, incluidos el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipos 1 y 2, el de la varicela zóster (VZV, *varicella-zoster virus*) y el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein–Barr virus*). Este fármaco es relativamente inefectivo en el tratamiento de las infecciones humanas por CMV; sin embargo, algunos estudios refieren que es efectivo (en dosis más altas) en la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes inmunodeprimidos. El valaciclovir, el L-valil éster del aciclovir, se convierte casi por completo en aciclovir por hidrólisis intestinal y hepática después de la administración VO. El valaciclovir tiene ventajas farmacocinéticas sobre el aciclovir VO: su biodisponibilidad oral es mucho mayor, produce concentraciones sanguíneas más altas y puede proporcionarse con menor frecuencia que el aciclovir (dos o tres veces al día, en lugar de cinco).

La marcada selectividad del aciclovir se relaciona con su mecanismo de acción, el cual requiere que el compuesto se fosforile antes hasta monofosfato de aciclovir. Esta fosforilación es eficaz en las células infectadas por el virus del herpes mediante una timidina cinasa codificada por el virus. En células de mamífero no infectadas, el aciclovir se fosforila poco, por lo que el fármaco se concentra en las células infectadas por el virus. Más tarde, las cinasas de la célula hospedadora convierten el monofosfato de aciclovir en un trifosfato que es un potente inhibidor de la DNA polimerasa inducida por el virus, pero con escaso efecto en la DNA polimerasa de la célula hospedadora. El trifosfato de aciclovir también puede incorporarse en el DNA viral, con terminación temprana de la cadena.

El aciclovir está disponible en formulaciones IV, VO y tópica, mientras que el valaciclovir sólo en la VO. El aciclovir IV es eficaz en el tratamiento de las infecciones mucocutáneas por HSV en personas inmunodeprimidas, en las que reduce el tiempo hasta la cicatrización, la duración del dolor y la liberación del virus. Cuando se administra como profiláctico durante periodos de inmunodepresión grave (p. ej., por quimioterapia para leucemia o trasplante) y antes que surjan las lesiones, el aciclovir IV reduce la frecuencia de la enfermedad por HSV. Luego de suspender la profilaxis, las lesiones por HSV recurren. Este fármaco también es eficaz en el tratamiento de la encefalitis por HSV.

Como el VZV casi siempre es menos sensible al aciclovir que el HSV, deben indicarse dosis más altas de aciclovir para tratar las infecciones por VZV. En la inmunodepresión con herpes zóster, el aciclovir IV reduce la frecuencia de diseminación cutánea y complicaciones viscerales y, en un estudio comparativo, fue más eficaz que la vidarabina. El aciclovir, administrado en dosis orales de 800 mg cinco veces al día, tuvo un modesto efecto provechoso en las lesiones localizadas por herpes zóster en personas inmunodeprimidas e inmunocompetentes. La combinación de aciclovir con un régimen descendente de prednisona pareció más eficaz que el aciclovir sólo en cuanto a los resultados de calidad de vida en pacientes inmunocompetentes >50 años con herpes zóster. Un estudio comparativo de aciclovir (800 mg VO, cinco veces al día) y valaciclovir (1 g VO c/8 h) en pacientes inmunocompetentes con herpes zóster indicó que este último fármaco puede ser más efectivo para alcanzar la resolución del dolor por zóster. El aciclovir oral (600 mg, cinco veces al día) redujo las complicaciones del herpes zóster oftálmico en un estudio controlado con placebo.

En la varicela se obtiene un beneficio clínico moderado cuando se inicia el tratamiento con aciclovir oral en las 24 h siguientes a la aparición del exantema en niños por lo demás sanos (20 mg/kg hasta un máximo de 800 mg, c/6 h) o adultos (800 mg, cinco veces al día). Se ha notificado que el aciclovir IV es efectivo en el tratamiento de los niños con inmunodepresión y varicela.

El aciclovir tiene uso más difundido en el tratamiento de las infecciones genitales por HSV. El aciclovir IV o por VO o el valaciclovir por VO acortaron la duración de los síntomas, redujeron la diseminación del virus y aceleraron la curación cuando se usaron como tratamiento de las infecciones primarias genitales por HSV. El aciclovir y el valaciclovir orales tienen escaso efecto en las infecciones genitales recurrentes por HSV. Sin embargo, la incapacidad para tratar la enfermedad primaria o recurrente, con objeto de disminuir la frecuencia de las recurrencias subsiguientes, indicó que el aciclovir no elimina la infección latente. La administración oral crónica documentada de aciclovir hasta por 6 años o de valaciclovir hasta por 1 año reduce de forma notoria la frecuencia de recurrencias durante el tratamiento; una vez que el fármaco se suspende, las lesiones recurren. En un estudio, el régimen supresor con valaciclovir (500 mg c/24 h por 8 meses) redujo 50% la transmisión de infecciones genitales por HSV-2 entre parejas discordantes. Se observó poco efecto en el herpes labial (es decir, acortamiento de 1 día en la duración de la enfermedad) cuando se administró valaciclovir, al detectar el primer síntoma de una lesión, en dosis de 2 g cada 12 h en un día. En pacientes con sida, la utilización crónica o intermitente de aciclovir se relaciona con la aparición de cepas de HSV y VZV resistentes al fármaco y con manifestaciones clínicas. El mecanismo de resistencia más frecuente que causa el virus es la deficiencia de timidina cinasa. Los pacientes con infecciones por HSV o VZV resistentes al aciclovir reaccionan a menudo al foscarnet.

Con la disponibilidad de las formulaciones oral e IV existen pocas indicaciones para el aciclovir tópico, aunque el tratamiento con esta formulación ha tenido un beneficio escaso en las infecciones genitales primarias y mucocutáneas por HSV en pacientes inmunodeprimidos.

En general, el aciclovir se tolera muy bien y casi nunca hay efectos tóxicos. La forma más frecuente de toxicidad es la disfunción renal por cristalización del fármaco (que es dependiente del pH), sobre todo después de la administración IV rápida o sin la hidratación adecuada. En ocasiones se informan cambios en el sistema nervioso central, que incluyen letargo y temblor, en particular en inmunodeprimidos. Sin embargo, aún no se confirma si estos cambios se relacionan con el aciclovir, la administración concurrente de otro tratamiento o la infección subyacente. Este fármaco se excreta sin metabolizar sobre todo por el riñón, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Cerca del 15% de una dosis de aciclovir se metaboliza en 9-[(carboximetoxi)metilo]guanina u otros metabolitos menores. Está indicado reducir la dosis en pacientes con Cr_{Cl} <50 mL/min. La semivida del aciclovir es de ~3 h en adultos normales y la concentración plasmática después de infundir una dosis de 5 mg/kg durante 1 h es de 9.8 µg/mL. Cerca de 22% de una dosis oral de este medicamento se absorbe y se alcanza una concentración plasmática máxima de 0.3-0.9 µg/mL luego de una dosis de 200 mg. El aciclovir penetra bien en el líquido cefalorraquídeo (LCR), con concentraciones casi de 50% de las plasmáticas.

Las dosis altas de aciclovir producen roturas cromosómicas, pero su administración en embarazadas no se ha vinculado con anomalías fetales. No obstante, es preciso valorar con cuidado los riesgos y beneficios potenciales de este fármaco antes de usarlo en el embarazo.

El valaciclovir tiene biodisponibilidad tres a cinco veces mayor que el aciclovir. La curva de concentración contra el tiempo de valaciclovir en dosis de 1 g oral cada 8 h es similar a la del aciclovir en dosis de 5 mg/kg IV c/8 h. Las características de seguridad del valaciclovir y aciclovir son similares, si bien hay informes de púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico-urémico en individuos con inmunodepresión que recibieron dosis elevadas de valaciclovir (8 g/día). El valaciclovir está aprobado para el tratamiento del herpes zóster, de los episodios iniciales y recurrentes de HSV genital y del herpes labial en adultos sin alteraciones inmunitarias, así como para el régimen supresor del herpes genital. No se ha estudiado mucho en otras situaciones clínicas con infecciones por HSV o VZV, pero diversos médicos consultores prescriben valaciclovir en lugar de aciclovir oral en contextos en los que sólo el segundo se ha aceptado porque la farmacocinética del valaciclovir es mejor y su esquema de administración es más conveniente.

CIDOFOVIR

El cidofovir es un fosfonato análogo nucleotídico de la citosina. Su principal aplicación corresponde a infecciones por CMV, pero es activo contra una amplia variedad de virus del herpes, incluidos HSV, los virus del herpes humano (HHV, *human herpesvirus*) tipos 6A y 6B, HHV-8 y ciertos virus de DNA como poliomavirus, virus del papiloma, adenovirus y poxvirus, incluidos los de la viruela y la vacuna. El cidofovir no requiere fosfo-

Biblioteca Médica Virtual

rilación inicial mediante cinasas inducidas por el virus; el fármaco se fosforila por efecto de las enzimas de la célula hospedadora hasta difosfato de cidofovir, que es un inhibidor competitivo de las DNA polimerasas y, en menor medida, de las DNA polimerasas de las células hospedadoras. La incorporación de difosfato de cidofovir torna lenta o termina la elongación de la cadena de DNA naciente. Este fármaco tiene actividad contra cepas de HSV resistentes al aciclovir por ausencia o alteración de la timidina cinasa, y contra cepas de CMV resistentes al ganciclovir por mutaciones en la UL97 fosfotransferasa. Los aislados de CMV resistentes al ganciclovir por mutaciones UL54 casi siempre son resistentes también al cidofovir. Por lo general, el cidofovir tiene actividad contra CMV resistente al foscarnet, aunque se ha descrito la resistencia cruzada a este último, por lo regular en la polimerasa UL54.

La biodisponibilidad del cidofovir es baja después de la administración oral y se aplica por vía IV. Se elimina sobre todo por el riñón, con semivida plasmática de 2.6 h. La semivida intracelular del difosfato de cidofovir >48 h es la base para el régimen posológico administrado de 5 mg/kg una vez a la semana, las primeras 2 semanas, y luego 5 mg/kg en semanas alternas. El principal efecto tóxico del cidofovir es la lesión tubular proximal renal, manifestada por aumento de la creatinina sérica y proteinuria. El riesgo de nefrotoxicidad puede reducirse con la hidratación intensiva mediante solución salina y el uso concomitante de probenecid. También puede causar neutropenia, exantemas e intolerancia gastrointestinal.

Se ha aprobado el cidofovir IV para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con sida que no toleran ganciclovir o foscarnet, o en quienes estos fármacos fallan. En un estudio con testigos se utilizó una dosis de sostén de 5 mg/kg por semana a pacientes con sida, la cual redujo el avance de la retinitis por CMV con respecto a lo observado con 3 mg/kg. El cidofovir intravítreo se ha empleado para tratar la retinitis por CMV, pero produce toxicidad notoria. Hay informes anecdóticos de que el cidofovir IV es útil en las infecciones mucocutáneas por HSV resistentes a aciclovir. Asimismo, el cidofovir tópico es eficaz en las infecciones mucocutáneas por HSV en pacientes con VIH. Se ha descrito el uso empírico de cidofovir IV en las adenovirosis diseminadas en pacientes con inmunodepresión e infecciones genitourinarias por el virus BK en receptores de trasplante renal. Sin embargo, si existe, su eficacia en estas circunstancias no se ha confirmado.

El CMX-001 (brincidofovir) es un profármaco éster del cidofovir que puede administrarse por vía oral y es menos nefrotóxico que el cidofovir IV. Se halla en investigación para la profilaxis de la infección por CMV en receptores de trasplante de células madre y para el tratamiento de la nefropatía BK y adenovirosis.

FOMIVIRSÉN

Éste es el primer oligonucleótido de contrasentido aprobado por la FDA para tratar a seres humanos. Es un oligonucleótido fosforotioato de 21 nucleótidos de largo que inhibe la replicación de CMV por la interacción con el RNA mensajero de CMV. El fomivirsén es complementario a los transcritos mensajeros de la región temprana inmediata mayor 2 del CMV, que codifica a proteínas reguladoras de la expresión génica viral. Además de su mecanismo de acción de contrasentido, el fomivirsén puede tener actividad contra CMV gracias a la inhibición de la adsorción viral a las células y la inhibición directa de la replicación viral. Debido a su mecanismo de acción diferente, este compuesto actúa contra cepas de CMV resistentes a análogos de nucleósidos o nucleótidos, como ganciclovir, foscarnet o cidofovir.

Se ha aprobado el fomivirsén para la administración intravítrea en la retinitis por CMV, en pacientes con sida que no responden o no toleran otros tratamientos. Las inyecciones de 330 mg en dos dosis con 2 semanas de separación, seguidas de dosis mensuales de sostén de 330 mg, reducen en grado notorio el ritmo de evolución de la retinitis por CMV. El principal efecto tóxico es la inflamación ocular, incluidas vitritis e iritis, que casi siempre reaccionan a los glucocorticoides tópicos.

GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR

El ganciclovir es un análogo del aciclovir, tiene actividad contra HSV y VZV y su acción contra CMV es mucho mayor que la del aciclovir. El trifosfato de ganciclovir inhibe a la DNA polimerasa de CMV y puede incorporarse al DNA del CMV, cuya elongación termina de modo inevitable. En las células infectadas por HSV y VZV, el ganciclovir se fosforila por timidina cinasas virales codificadas; en células infectadas con CMV se fosforila por una cinasa viral codificada por el gen *UL97*. El trifosfato de ganciclovir se encuentra en concentraciones 10 veces más altas en células infectadas por CMV que en las no infectadas; recibió aprobación para tratar la retinitis por CMV en la inmunodepresión y la prevención de la citomegalovirosis en receptores de trasplantes. Se usa de forma amplia en el tratamiento de otros síndromes relacionados con CMV, incluidos neumonía, infecciones esofagogastrointestinales, hepatitis y enfermedad por "emaciación".

El ganciclovir está disponible para administración IV o VO. Como su biodisponibilidad es baja (5-9%), deben prescribirse dosis altas (1 g c/ 8 h) por VO. El valganciclovir, que es el L-valil éster del ganciclovir, casi ha sustituido al ganciclovir oral. El valganciclovir se absorbe bien por vía oral, con biodisponibilidad de 60% y se hidroliza con rapidez hasta ganciclovir en intestino e hígado. El área bajo la curva para una dosis de 900 mg de valganciclovir equivale a la de 5 mg/kg de ganciclovir IV, aunque la concentración plasmática máxima es casi 40% menor con valganciclovir. La semivida sérica es de 3.5 h después de proporcionar ganciclovir IV y de 4 h luego de la administración oral del valganciclovir. El ganciclovir se excreta sobre todo por el riñón en su forma original y la dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal. El tratamiento con ganciclovir en la dosis IV inicial más empleada, es decir, 5 mg/kg cada 12 h por 14-21 días, puede cambiarse a valganciclovir (900 mg VO c/12 h) cuando el paciente tolera la vía oral. La dosis de sostén es de 5 mg/kg IV al día o cinco veces por semana para ganciclovir y 900 mg por VO c/24 h para valganciclovir. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. También se ha utilizado ganciclovir intraocular, aplicado por inyección intravítrea o implante intraocular, para tratar la retinitis por CMV.

El ganciclovir es eficaz como profiláctico contra la citomegalovirosis en receptores de trasplantes de órganos y médula ósea. La administración profiláctica de ganciclovir oral a pacientes con sida y recuento de linfocitos T CD4+ <100/μL protege contra la retinitis por CMV. Sin embargo, no se han confirmado los beneficios a largo plazo de esta medida profiláctica en casos de sida y la mayoría de los expertos no recomienda el uso de ganciclovir oral para este propósito. Como se indicó, el valganciclovir sustituyó al ganciclovir oral en situaciones en que se consideran profilaxis o tratamiento orales.

La administración de ganciclovir se acompaña de mielosupresión profunda, en especial con neutropenia, lo cual limita en gran medida el uso del fármaco en muchos pacientes. La toxicidad de la médula ósea se multiplica cuando hay disfunción renal y uso simultáneo de otros mielosupresores, como zidovudina o micofenolato de mofetilo. Por lo general, este efecto tóxico es sensible a la dosis y la duración y es reversible cuando cesa el uso del ganciclovir.

Se ha observado resistencia en cepas de CMV obtenidas después del tratamiento con ganciclovir, sobre todo de los pacientes con sida o que reciben tratamiento prolongado con ganciclovir luego de un trasplante de órgano. Esta resistencia puede surgir por una mutación en el gen viral *UL97* o en la DNA polimerasa viral. Las cepas resistentes a ganciclovir casi siempre son sensibles a foscarnet (véase más adelante) y quizá sean susceptibles al cidofovir, según sea el mecanismo de resistencia (véase antes).

FAMCICLOVIR Y PENCICLOVIR

El famciclovir es el 6-desoxiéster de diacetilo del análogo de guanosina penciclovir. Este compuesto se absorbe bien después de su administración oral, con biodisponibilidad del 77%, y en poco tiempo se convierte en penciclovir por desacetilación y oxidación intestinales y hepáticas. El espectro y el mecanismo de acción del penciclovir son similares a los del aciclovir y por tanto el primero casi nunca tiene actividad contra los virus resistentes al aciclovir. Sin embargo, algunos virus resistentes al aciclovir con alteración de la timidina cinasa o especificidad para el sustrato de la DNA polimerasa son sensibles al penciclovir. Al principio, este fármaco se fosforila por efecto de una timidina cinasa codificada por el virus y luego por cinasas celulares hasta trifosfato de penciclovir, que inhibe a HSV-1, HSV-2, VZV y EBV, así como al virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*). La semivida de penciclovir es de 2 h, pero la semivida intracelular del trifosfato de penciclovir es de 7 a 20 h, mucho mayor que la del trifosfato de aciclovir. Ésta es la base para la administración menos frecuente (dos veces al día) del famciclovir respecto del aciclovir. El penciclovir se elimina en su mayor parte en la orina, por filtración glomerular y secreción tubular. El intervalo de administración recomendado debe ajustarse en caso de insuficiencia renal.

Los estudios clínicos que incluyen a adultos inmunocompetentes con herpes zóster mostraron que el famciclovir es mejor que el placebo para favorecer la resolución de lesiones cutáneas y la diseminación viral y para acortar la duración de la neuralgia posherpética. Además, el famciclovir en dosis de 500 mg c/8 h fue al menos tan eficaz como el aciclovir en dosis orales de 800 mg cinco veces al día. El famciclovir fue eficaz en el tratamiento del herpes zóster en personas con inmunodepresión. Los estudios clínicos demostraron su eficacia en la supresión de las infecciones genitales por HSV hasta por 1 año y en el tratamiento de los episodios iniciales y recu-

Biblioteca Médica Virtual

rrentes del herpes genital. Asimismo es efectivo en infecciones mucocutáneas por HSV en pacientes con VIH. La aplicación de una crema de penciclovir al 1% reduce la duración de los signos y los síntomas de herpes labial en pacientes sin anomalías inmunitarias (en 0.5 a 1 día) y la FDA lo aprobó para ese propósito. Por lo general, el famciclovir se tolera bien, con informes ocasionales de cefalea, náusea y diarrea en frecuencias similares a las de personas que reciben placebo. La administración de dosis altas durante un periodo de 2 años se relacionó con mayor incidencia de adenocarcinomas mamarios en ratas hembra, pero se desconoce la relevancia clínica de este efecto.

FOSCARNET

El foscarnet (ácido fosfonofórmico) es un compuesto que contiene pirofosfato y es un inhibidor potente de los virus del herpes, incluido el CMV. Este fármaco inhibe a las DNA polimerasas en el sitio de unión con pirofosfato en concentraciones que tienen poco efecto en las polimerasas celulares. El foscarnet no requiere fosforilación para ejercer su actividad antiviral, por lo cual tiene actividad contra cepas de HSV y VZV resistentes al aciclovir por deficiencias en la timidina cinasa y contra la mayoría de las cepas de CMV resistentes al ganciclovir; también inhibe la transcriptasa inversa de VIH y actúa contra VIH *in vivo*.

El foscarnet es poco soluble y debe administrarse por vía IV mediante una bomba de infusión en una solución diluida durante 1-2 h. Su semivida plasmática es de 3 a 5 h y aumenta conforme disminuye la función renal, ya que se elimina en particular por los riñones. Se calcula que 10-28% de una dosis se deposita en hueso, donde puede persistir por meses. La dosis inicial más frecuente de foscarnet es de 60 mg/kg c/8 h para CMV y 40 mg/kg c/8 h para HSV. Una vez que se controla la infección, algunos administran una dosis de mantenimiento de 90 a 120 mg/kg una vez al día.

El foscarnet está aprobado para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con sida y de infecciones mucocutáneas por HSV resistentes al aciclovir. En un estudio clínico comparativo, el fármaco pareció tan eficaz como el ganciclovir contra la retinitis por CMV, pero se relacionó con supervivencia más prolongada, quizá por su actividad contra VIH. El foscarnet intraocular se ha usado en la retinitis por CMV, así como en infecciones por HSV y VZV resistentes a aciclovir y citomegalovirosis resistentes al ganciclovir, aunque hay informes de resistencia al foscarnet en cepas de CMV obtenidas durante el tratamiento. El foscarnet también se administra en las infecciones por HHV-6B en pacientes inmunodeprimidos.

La principal forma de toxicidad relacionada con foscarnet es el daño renal. Por tanto, debe vigilarse de cerca la función renal, sobre todo durante la fase inicial del tratamiento. Como el foscarnet se une con iones metálicos divalentes, puede causar hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipofosfatemia o hiperfosfatemia. La hidratación con solución salina y el goteo a ritmo lento parecen proteger contra la toxicidad renal y los trastornos electrolíticos. Hay registro de alteraciones hemáticas (por lo general anemia), pero en general este compuesto no tiene efecto mielosupresor y puede prescribirse al mismo tiempo que los fármacos supresores de la médula ósea.

TRIFLURIDINA

Es un nucleósido de pirimidina activo contra HSV-1, HSV-2 y CMV. El monofosfato de trifluridina inhibe de manera irreversible a la timidilato sintetasa y el trifosfato de trifluridina hace lo mismo con la DNA polimerasa viral y, en menor medida, con la celular. Debido a su toxicidad sistémica, el uso de trifluridina se limita al tratamiento tópico. Está aprobada para tratar la queratitis por HSV, en la cual los estudios muestran una eficacia mayor en comparación con la idoxuridina tópica y similar a la de la vidarabina tópica. La trifluridina ha beneficiado a algunos pacientes con queratitis por HSV que no reaccionaron a la idoxuridina o la vidarabina. La aplicación tópica de trifluridina en sitios con infección mucocutánea por HSV resistente a aciclovir también es provechosa en algunos casos.

VIDARABINA

Es un análogo nucleosídico de purina con actividad contra HSV-1, HSV-2, VZV y EBV; inhibe la síntesis del DNA viral a través de su metabolito 5′-trifosforilado, aunque no se comprenden del todo sus mecanismos de acción molecular. La vidarabina IV es eficaz contra la encefalitis por herpes simple, infecciones mucocutáneas por HSV, herpes zóster en pacientes con inmunodepresión e infecciones neonatales por HSV. Su uso se sustituyó por el del aciclovir IV, que es más útil y fácil de administrar. El fabricante suspendió la producción de la formulación IV, pero la vidarabina está disponible como ungüento oftálmico, eficaz en el tratamiento de la queratitis por HSV.

FÁRMACOS DE INTERÉS EXPERIMENTAL

El maribavir es un benzimidazol que inhibe a CMV y EBV. Este fármaco inhibe a la UL97 cinasa de CMV y no requiere fosforilación intracelular para tener actividad antiviral. Su mecanismo de acción abarca bloqueo de la síntesis del DNA viral y la salida de viriones. El maribavir se administra por vía oral, se relaciona con trastornos del sentido del gusto y diarrea. En estudios de fase 3 no evitó la infección por CMV en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas y hepático en el adulto. Sin embargo, cuando se usa en dosis algo más altas tal vez sea eficaz en el tratamiento de infecciones resistentes por CMV en receptores de trasplantes.

El letermovir es un fármaco experimental con actividad contra CMV. Es una dihidroquinazolina que actúa por inhibición del complejo enzimático terminasa viral. Este mecanismo de acción difiere respecto del ganciclovir, foscarnet y cidofovir, que inhiben a la DNA polimerasa viral; por tanto, el letermovir actúa contra cepas de CMV resistentes a esos fármacos. Se administra por vía oral y se informa que se tolera muy bien. El letermovir tuvo actividad significativa para prevenir la reactivación de CMV en un estudio de fase 3 reciente en adultos sometidos a trasplante de células madre y es posible que pronto esté disponible en la clínica.

La inhibición del complejo heterotrimérico helicasa-primasa de HSV-1 y HSV-2 es el principal mecanismo de acción del amenamevir y pritelivir. Estos fármacos se hallan en estudio para la prevención y el tratamiento de la infección genital por HSV. La eficacia del amenamevir, como dosis oral única de 1 200 mg para herpes genital recurrente, se equiparó con la del valaciclovir administrado por 3 días. El pritelivir tiene semivida prolongada (hasta 80 h) y se analizó en un estudio con testigos y placebo para supresión de infecciones genitales por HSV. En comparación con el placebo, pritelivir (dosis de impregnación seguida de una dosis diaria oral de 75 mg por 4 semanas o una dosis semanal de 400 mg por 4 semanas) redujo la diseminación de HSV y los días con lesiones genitales. Se planean más estudios clínicos de los inhibidores de la helicasa-primasa del virus del herpes simple.

ANTIVIRALES ACTIVOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS

LAMIVUDINA

Es un análogo de nucleósido de pirimidina que se usa sobre todo en regímenes combinados para la infección por VIH (cap. 197). Su actividad contra HBV se atribuye a la inhibición de la DNA polimerasa viral. Se ha aprobado este fármaco para el tratamiento de la infección crónica por HBV. En dosis de 100 mg al día por un año en pacientes positivos para antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), la lamivudina se tolera muy bien y suprime la concentración de DNA de HBV, normaliza la concentración de aminotransferasa sérica en 40-75% de los pacientes y reduce la inflamación y la fibrosis hepáticas en 50-60% de ellos. En 30% de los casos, el HBeAg desaparece. Al parecer, la lamivudina también es útil en la profilaxis o la supresión de la infección por HBV relacionada con el trasplante hepático. La resistencia a la lamivudina se genera en 24% de los pacientes tratados por 1 año y deriva de cambios en la fracción YMDD de la DNA polimerasa de HBV. Debido a la frecuencia de aparición de resistencia, la lamivudina ya casi se sustituyó con fármacos menos proclives a la resistencia para el tratamiento de la infección por HBV.

ADEFOVIR DIPIVOXILO

Es el profármaco oral del adefovir, un análogo nucleotídico acíclico del monofosfato de adenosina con actividad contra HBV, VIH, HSV, CMV y poxvirus. Se fosforila por acción de las cinasas celulares hasta su fracción trifosfato activa, que es un inhibidor competitivo de la DNA polimerasa de HBV y termina la formación de la cadena después de la incorporación en el DNA viral naciente. El adefovir se administra por vía oral y se elimina sobre todo por riñón, con semivida plasmática de 5 a 7.5 h. En estudios clínicos, el tratamiento con este medicamento en dosis de 10 mg/día por 48 semanas normalizó la concentración de alanina aminotransferasa (ALT) sérica en 48-72% de los pacientes y mejoró los rasgos histológicos hepáticos en 53-64%; también logró una reducción de 3.5 a 3.9 $\log_{10}$ en el número de copias de DNA de HBV por mililitro de plasma. El adefovir fue eficaz en pacientes que no recibieron tratamiento previo y en los infectados con HBV resistente a la lamivudina. La resistencia al adefovir parece surgir con menos facilidad que la de lamivudina, pero se informan tasas de resistencia al adefovir de 15-18% luego de 192 semanas de tratamiento, y éstas pueden llegar a 30% después de 5 años. Por lo general, este fármaco tiene alta tolerancia. La nefrotoxicidad sustancial atribuible al adefovir es infrecuente

Biblioteca Médica Virtual

con la dosis utilizada en las infecciones por HBV (10 mg/día), pero es un efecto adverso limitante del tratamiento con las dosis más altas administradas en la infección por VIH (30-120 mg/día). En cualquier caso, es necesario vigilar la función renal en pacientes que consumen adefovir, incluso en dosis bajas. Este fármaco sólo está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por HBV.

TENOFOVIR

El fumarato disoproxilo de tenofovir (TDF, *tenofovir disoproxil fumarate*) es un profármaco de tenofovir, un análogo nucleotídico del monofosfato de adenosina con actividad contra retrovirus y hepadnavirus. Tanto en individuos sin alteraciones inmunitarias como en quienes padecen inmunodepresión (incluidos los infectados con VIH y HBV), una dosis de 300 mg c/24 h de tenofovir por 48 semanas redujo la replicación de HBV de 4.6 a 6 $\log_{10}$, normalizó la concentración de ALT en 68-76% de los pacientes y mejoró la imagen histopatológica en 72-74% de los casos. La aparición de resistencia es infrecuente durante el tratamiento de 2 años o más y actúa contra HBV resistente a la lamivudina. Las características de seguridad del tenofovir son similares a las del adefovir, pero no se ha observado toxicidad renal con las dosis usadas contra HBV. Este fármaco está aprobado para el tratamiento de infecciones por VIH y HBV crónicas. En fecha reciente, la tenofovir alafenamida recibió la aprobación para uso en el tratamiento de infecciones por VIH e infecciones crónicas por HBV. Su dosis es de 25 mg por vía oral al día y tiene mejor seguridad renal y ósea que el TDF. La acidosis láctica es un efecto colateral importante del tenofovir. **Para obtener una descripción más detallada del tenofovir, véase el capítulo 197.**

ENTECAVIR

Es un ciclopentilo análogo de la 2′-desoxiguanosina que inhibe al HBV por la interacción del trifosfato de entecavir con varias funciones de la DNA polimerasa viral. En dosis de 0.5 mg/día por 48 semanas, el entecavir redujo las copias de DNA de HBV en 5.0 a 6.9 $\log_{10}$, normalizó la concentración de aminotransferasa sérica en 68-78% de los pacientes y mejoró los datos histopatológicos en 70-72% de los casos. El entecavir inhibe a los virus resistentes a lamivudina que tienen mutaciones M550I o M550V/L526M, pero sólo en concentraciones séricas 20-30 veces más altas que las obtenidas con la dosis de 0.5 mg/día. Por tanto, se recomiendan dosis más elevadas de entecavir (1 mg/día) para pacientes infectados con HBV resistente a lamivudina. El surgimiento de resistencia al entecavir es infrecuente sin tratamiento previo, pero alcanza tasas altas inaceptables (43% después de 4 años) en pacientes infectados con virus resistentes a lamivudina. Las cepas resistentes a entecavir parecen sensibles a adefovir y tenofovir.

La biodisponibilidad del entecavir es elevada, pero debe ingerirse con el estómago vacío porque el alimento interfiere con su absorción. El fármaco se elimina sin cambios, sobre todo por el riñón, y la dosis debe ajustarse en pacientes con concentraciones de Cr_{Cl} <50 mL/min. En general, el entecavir se tolera muy bien; sus características de seguridad son similares a las de la lamivudina. Al igual que otros tratamientos contra HBV, la hepatitis puede exacerbarse cuando se suspende el régimen de entecavir. Este fármaco recibió aprobación para usarse contra la hepatitis B crónica en adultos, incluida la infección con virus resistentes a lamivudina. El entecavir tiene cierta actividad contra VIH-1 (concentración mediana efectiva de 0.026 a >10 μM), pero no debe usarse como monoterapia en pacientes con VIH por la posibilidad de inducir resistencia del VIH debido a la mutación M184V.

TELBIVUDINA

Es un enantiómero β-L de la timidina y un inhibidor potente y selectivo de HBV. Su forma activa es el trifosfato de telbivudina, que inhibe a la DNA polimerasa de HBV y provoca la terminación de la cadena, pero tiene poca o nula acción contra la DNA polimerasa humana. La administración de telbivudina en dosis oral de 600 mg/día por 52 semanas en individuos con hepatitis B crónica redujo el DNA de HBV en 5.2-6.4 $\log_{10}$ copias/mL, además de normalizar la cifra de ALT en 74-77% de los pacientes; también mejoró la imagen histopatológica en 65-67% de los casos. El HBV resistente a la telbivudina casi siempre lo es también a la lamivudina, pero por lo general es susceptible al adefovir. Después de 2 años de tratamiento se observó resistencia a telbivudina en las cepas de 22% de las personas positivas para HBeAg y en las de 9% de los pacientes negativos.

La telbivudina oral se absorbe con rapidez; dado que se elimina sobre todo por el riñón, la dosis debe reducirse cuando la concentración de Cr_{Cl} es <50 mL/min. Casi siempre se tolera muy bien, aunque se han observado incrementos de la concentración sérica de creatinina cinasas, así como fatiga y mialgias. Como ocurre con otros fármacos contra HBV, la hepatitis quizá se exacerbe cuando se suspende la telbivudina. Este antiviral está aprobado para el tratamiento de adultos con hepatitis B crónica, con indicios de replicación viral y aumento persistente de la aminotransferasa sérica o datos histopatológicos de enfermedad activa, pero no se ha usado demasiado por la frecuencia de aparición de resistencia, como se indicó antes.

INTERFERONES

Los IFN son citocinas con un amplio espectro de acciones antivirales, además de propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas. Los IFN no están disponibles para administración oral y deben aplicarse por vía intramuscular (IM), subcutánea (SC) o IV. Los estudios iniciales con IFN leucocítico humano demostraron un efecto en la profilaxis de las infecciones experimentales por rinovirus en seres humanos y en el tratamiento de las infecciones por VZV en pacientes con inmunodepresión. La tecnología del DNA recombinante ha permitido crear IFN α, β, γ y λ muy purificados que se evaluaron en diversas virosis. Los resultados de esos estudios confirmaron la eficacia del IFN administrado por vía intranasal en la profilaxis de las rinovirosis, aunque su uso se relaciona con irritación de la mucosa nasal. Los estudios también encontraron un efecto positivo de los IFN intralesionales o sistémicos en las verrugas genitales. El efecto de la administración sistémica consiste en particular en la reducción del tamaño de las verrugas, y este modo de acción puede ser útil en personas con numerosas verrugas difíciles de tratar con inyecciones intralesionales individuales. Sin embargo, las lesiones recurren a menudo cuando se suspende el tratamiento con IFN intralesional o sistémico.

Los IFN se han sometido a estudio extenso en el tratamiento de la infección crónica por HBV. La administración del IFN-α2b regular (5 millones de unidades al día o 10 millones de unidades tres veces a la semana por 16-24 semanas) en pacientes con infección crónica estable por HBV condujo a la pérdida de los marcadores de la replicación de HBV, como HBeAg y DNA de HBV, en 33-37% de los casos; 8% de los pacientes también se convirtió en negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B. En la mayoría de los pacientes con desaparición de los marcadores de HBeAg y DNA de HBV, las aminotransferasas séricas se normalizan y se han descrito mejorías de corto y largo plazos en las características histopatológicas hepáticas. Los factores predictivos de una respuesta favorable al régimen con IFN regular incluyen bajas concentraciones de DNA de HBV y ALT sérica alta antes del tratamiento, infección crónica por HBV de corta duración e inflamación activa en el estudio histopatológico hepático. Las respuestas son deficientes en pacientes inmunodeprimidos, incluidos los infectados con VIH.

En los IFN pegilados, los IFN-α se unen con polietilenglicol. Este vínculo torna lenta la absorción, disminuye la eliminación y produce concentraciones séricas más sostenidas, lo cual permite una dosificación más conveniente con administración semanal; en muchos casos, el IFN pegilado ha sustituido al IFN regular. Después de 48 semanas de tratamiento con 180 μg de IFN-α2a pegilado, el DNA de HBV se redujo en 4.1-4.5 $\log_{10}$ copias/mL, con normalización de la cifra de ALT en 39% de los pacientes y mejoría en el cuadro histológico en 38%. Las tasas de respuesta fueron un poco más altas cuando se administró lamivudina con IFN-α2a pegilado. Los efectos adversos del IFN son frecuentes e incluyen fiebre, escalofrío, mialgia, fatiga, neurotoxicidad (manifestada sobre todo por somnolencia, depresión, ansiedad y confusión) y leucopenia. También pueden desarrollarse autoanticuerpos (p. ej., anticuerpos antitiroideos). El IFN-α2b y el IFN-α2a pegilado están aprobados para el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica. Hay datos publicados que apoyan la eficacia terapéutica del IFN-α2b pegilado en la infección por HBV; no tiene aprobación para esta indicación en Estados Unidos, pero sí para el tratamiento de la infección crónica por HBV en otros países.

Varias preparaciones de IFN, como IFN-α2a, IFN-α2b, IFN-alfacon-1 e IFN-αm1 (linfoblastoide), se han estudiado como tratamiento para las infecciones crónicas por HCV. Se han valorado diversos regímenes de monoterapia, de los cuales el más común para el IFN regular es IFN-α2b o IFN-α2a en dosis de 3 millones de unidades tres veces por semana, durante 12-18 meses. La adición de ribavirina oral al IFN-α2b, ya sea como régimen inicial o después de la falla del IFN solo, produce tasas mucho más altas de respuestas virales y de ALT sérica sostenidas (40-50%) que las obtenidas con la monoterapia. Los estudios comparativos indicaron que el tratamiento con IFN-α2b o IFN-α2a pegilado es más eficaz que el IFN regular contra la infección crónica por HCV. La combinación de IFN pegilado SC y ribavirina oral induce respuestas virales sostenidas (SVR, *sustained*

Biblioteca Médica Virtual

virologic responses) en 42-51% de los pacientes con HCV genotipo 1 y en 76-82% de los pacientes infectados con los genotipos 2 o 3 del virus. Al parecer, la ribavirina tiene poco efecto antiviral en la infección por HCV, pero también es probable que ejerza una acción inmunomoduladora en combinación con IFN. Los resultados óptimos con ribavirina parecen relacionarse con la administración basada en el peso corporal. Los factores pronósticos para una respuesta favorable incluyen edad <40 años, infección de corta duración, concentraciones bajas de RNA de HCV, menor calificación histopatológica hepática e infección con HCV de genotipos distintos del 1. El IFN-alfacon, un interferón-α sintético "de consenso", produce en apariencia tasas de respuesta similares a las obtenidas con IFN-α2a o IFN-α2b solo. En 2014, la aprobación de un inhibidor de la polimerasa, sofosbuvir, y un inhibidor de la proteasa de segunda generación, simeprevir, así como el desarrollo exitoso de otros antivirales de acción directa (DAA, *direct-acting antiviral*) con actividad contra HCV condujeron a la revisión de las recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C con regímenes DAA que no requieren IFN o ribavirina en la mayoría de los casos. Se han desarrollado regímenes DAA con actividad contra todos los genotipos de HCV (véase más adelante y el cuadro 186-1).

El IFN-α y el IFN-α pegilado tienen actividad contra la hepatitis D, pero se requieren dosis elevadas (9 millones de unidades tres veces por semana durante 48 semanas). El IFN-α generó una SVR en 25-30% de los pacientes, mientras que el IFN-α pegilado tuvo un efecto variable, con SVR en 17-43% de los pacientes. Sin embargo, se han obtenido mejorías bioquímicas e histológicas de largo plazo, incluso en ausencia de inhibición sostenida de la replicación viral.

INHIBIDORES DE LA POLIMERASA

El sofosbuvir es el profármaco de un inhibidor del nucleósido de uridina de la RNA NS5B polimerasa de HCV. Su metabolismo hasta el trifosfato activo del nucleósido de uridina produce la terminación de la cadena. El sofosbuvir actúa contra todos los genotipos de HCV (1-6) y su concentración efectiva mediana (EC_{50}, *median effective concentration*) es de 0.7-2.6 μM contra NS5B. La resistencia a sofosbuvir se genera a partir de una sustitución S282T en NS5B, pero la resistencia clínica al tratamiento sólo se ha encontrado en raros casos que recibieron sofosbuvir.

El sofosbuvir se administra por vía oral y no se altera con el alimento. Después de ingerirlo, la concentración plasmática de sofosbuvir y su metabolito activo alcanzan su valor máximo en 0.5-2 h y en 2-4 horas, respectivamente. Cerca de 61-65% del sofosbuvir se fija a proteínas plasmáticas, pero el metabolito activo casi no se une. Tanto el sofosbuvir como su metabolito se eliminan por vía renal, con valores de $t_{½}$ de 0.4 y 27 h, respectivamente. El sofosbuvir carece casi por completo de interacciones farmacológicas importantes, aunque los inductores de la glucoproteína P reducen su concentración.

Por lo general, el sofosbuvir se tolera bien y no tiene efectos tóxicos significativos. Los efectos colaterales más frecuentes son atribuibles a la administración concomitante de IFN y ribavirina en estudios clínicos con la combinación (véase más adelante).

El fármaco se ha estudiado en diversas investigaciones clínicas con testigos y abiertos. A finales de 2013, los resultados de éstas condujeron a su recomendación (en régimen triple con IFN pegilado y ribavirina) como tratamiento de primera elección para la hepatitis crónica por HCV genotipos 1, 4, 5 y 6; las tasas de SVR en pacientes sin tratamiento previo con estos genotipos fueron de 89-97%. Para los genotipos 2 y 3 de HCV se recomiendan regímenes sin IFN que contengan sofosbuvir y ribavirina, con SVR de 93% en pacientes con el genotipo 2 sin régimen terapéutico previo y de 61% en los infectados con el genotipo 3 no tratados antes.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

BOCEPREVIR, TELAPREVIR

Esta clase farmacológica se diseñó de manera específica para inhibir a la proteasa 3/4A (NS3/4A) de HCV. Tales compuestos se parecen al polipéptido de HCV y, cuando la proteasa viral los procesa, forman un enlace covalente con los residuos de serina NS3 catalíticos, lo cual bloquea su actividad e impide la separación proteolítica de la poliproteína de HCV en las proteínas NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. El boceprevir y telaprevir son cetoamidas lineales con actividad contra el HCV genotipo 1 (1b >1a), pero con mucho menor actividad contra los genotipos 2 y 3. Estos inhibidores de la proteasa de primera generación se aprobaron para el tratamiento combinado (con IFN y ribavirina) contra la infección por el genotipo 1. Ninguno de los dos se recomienda para la hepatitis C. Estos fármacos se han sustituido con sofosbuvir y simeprevir, un inhibidor de la proteasa de segunda generación con mejores propiedades farmacocinéticas, menos interacciones farmacológicas y toxicidad general reducida (véase más adelante).

SIMEPREVIR

El simeprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A de segunda generación con actividad antiviral contra el genotipo 1 (1b >1a) de HCV; su EC_{50} es de 9.4 nM en un replicón HCV del genotipo 1b. El polimorfismo de NS3 Q80K, presente en casi 33% de los pacientes portadores de HCV genotipo 1b, aumenta 11 veces la EC_{50} y crea resistencia clínica al simeprevir. Por tanto, debe realizarse una prueba para Q80K si se considera el tratamiento con este fármaco. Existe resistencia cruzada entre el simeprevir y los inhibidores de la proteasa de primera generación boceprevir y telaprevir.

El simeprevir se administra por vía oral en una cápsula de 150 mg y su biodisponibilidad aumenta si se toma con alimentos. La concentración sérica alcanza su punto máximo 4-6 h después de ingerirlo. Su semivida de eliminación es de 10-13 h en personas sanas y de 41 h en individuos con hepatitis C. Casi todo el simeprevir se une con proteínas plasmáticas y se elimina por la bilis. Como no se excreta por los riñones, es innecesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal. El simeprevir se metaboliza mediante CYP3A hepático; por ello no debe usarse en pacientes con descompensación funcional hepática.

Debido a su metabolismo mediante el citocromo P450 3A (CYP3A), el simeprevir interactúa con fármacos que inducen o inhiben a CYP3A, interacciones que aumentan o reducen la concentración plasmática de simeprevir. Su administración también incrementa la concentración plasmática de fármacos que son sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos hepáticos 1B1 o 1B3, o de los transportadores de glucoproteína P.

La toxicidad observada durante los estudios clínicos con simeprevir incluyó fotosensibilidad (casi siempre leve o moderada) en 28% de los pacientes tratados e hiperbilirrubinemia reversible (conjugada y no conjugada), por lo regular leve a moderada. La mayoría de los otros efectos adversos que se detectaron en estudios clínicos con simeprevir se atribuyó a la administración concomitante de IFN y ribavirina.

El simeprevir se recomienda como elemento de un régimen alternativo, combinado con IFN pegilado y ribavirina, para la infección crónica por HCV genotipos 1 y 4. El uso diario de simeprevir y ribavirina, con la aplicación semanal de IFN pegilado durante 12 semanas, seguido por 12 semanas más de este último y ribavirina produjo una SVR de 80% en ausencia de la variante Q80K. En general, el tratamiento triple basado en simeprevir tal vez tenga una probabilidad 10% menor de alcanzar la SVR en comparación con el régimen que se basa en sofosbuvir y mayor probabilidad de causar efectos adversos. Sin embargo, en personas con respuesta previa nula o parcial al IFN pegilado, el régimen sin IFN de simeprevir, sofosbuvir y ribavirina parece alentador.

PARITAPREVIR/RITONAVIR Y GRAZOPREVIR

Estos fármacos son inhibidores de la proteasa NS3/4A desarrollados en fecha reciente. El paritaprevir se usa con ritonavir y ombitasvir (un inhibidor de NS5A, véase más adelante) como combinación en dosis fija y puede prescribirse con dasabuvir y ribavirina. Esta combinación es efectiva contra los genotipos 1a y 1b de HCV. El ritonavir se emplea para aumentar la concentración de paritaprevir. El ritonavir es un inhibidor potente de CYP3A y puede influir en el metabolismo de otros fármacos metabolizados por esta vía. El grazoprevir se utiliza con elbasvir (un inhibidor de NS5A, véase más adelante) en una combinación en dosis fijas y está aprobado por la FDA para el tratamiento de los genotipos 1 y 4 de HCV.

INHIBIDORES DE NS5A

NS5A es una fosfoproteína relacionada con la membrana que forma parte del complejo de replicación del RNA de HCV y es esencial para la replicación y ensamble virales. El ledipasvir, velpatasvir, daclatasvir, elbasvir y ombitasvir son inhibidores de la NS5A. Todos estos fármacos se han desarrollado y estudiado con fármacos relacionados específicos, como se indicó antes (cuadro 186-1).

El tratamiento de HCV se relaciona con exacerbación de la infección crónica por HBV. En este contexto está indicada la vigilancia para detectar la activación de HBV. En presencia de disfunción renal significativa (Cr_{Cl} <30 mL/min), hay pocos datos disponibles que guíen el uso de estos nuevos DAA. Sin embargo, hay estudios en proceso para valorar a elbasvir/grazoprevir en este contexto, ya que estos fármacos se eliminan por las heces y no se procesan por vía renal. Ya se documentó el surgimiento de sustituciones relacionadas con resistencia de HCV a los DAA. Existe una

Biblioteca Médica Virtual

investigación activa del efecto en el tratamiento y por ahora es relevante sobre todo para pacientes en los que falló el tratamiento previo.

Estos nuevos regímenes de DAA permiten cursos terapéuticos más cortos, mejor tolerabilidad y menor resistencia. Para obtener información actualizada puede consultarse http://www.hcvguidelines.org/

Reconocimiento

La autora agradece a Raphael Dolin, MD, por sus contribuciones a las versiones anteriores de este capítulo y por años de enseñanza.

LECTURAS ADICIONALES

American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Diseases Society of America: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available from http://www.hcvguidelines.org. Accessed February 2, 2018.

Crumpacker CS: Ganciclovir. N Engl J Med 335:721, 1996.

Dienstag JL: Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 359:1486, 2008.

Dobson J *et al.*: Oseltamivir treatment for influenza in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet 385:1729, 2015.

Dolin R *et al.*: A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N Engl J Med 307:580, 1982.

Hurt AC *et al.*: Overview of the 3rd isirv-Antiviral Group Conference—advances in clinical management. Influenza Other Respir Viruses 9:20, 2015.

Kamar N *et al.*: Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. N Engl J Med 370:1111, 2014.

Lai C-L *et al.*: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 354:1011, 2006.

Marty FM *et al.*: Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 377:2433, 2017.

Whitley RJ *et al.*: Global assessment of resistance to neuraminidase inhibitors, 2008–2011: The Influenza Resistance Information Study (IRIS). Clin Infect Dis 58:1197, 2014.

Sección 12 Infecciones por virus DNA

187 Infecciones por virus del herpes simple

Lawrence Corey

DEFINICIÓN

Los virus del herpes simple (*herpes simplex virus* [HSV-1, HSV-2]; *Herpesvirus hominis*) producen diversas infecciones que afectan las superficies mucocutáneas, el sistema nervioso central (SNC) y, en ocasiones, determinadas vísceras. La identificación y el tratamiento inmediatos disminuyen la morbilidad y la mortalidad por infecciones por virus del herpes simple.

ETIOLOGÍA



El genoma de HSV es una molécula de DNA lineal bicatenaria de 152-kb (peso molecular, aproximadamente 100×10^6) que codifica >90 unidades de transcripción con 84 proteínas identificadas. Las estructuras genómicas de los dos subtipos de HSV son similares, y la homología global de secuencia entre el HSV-1 y el HSV-2 es de alrededor del 50%, en tanto que la homología proteómica es >80%. Las secuencias homólogas están repartidas por todo el mapa genómico, y muchos de los polipéptidos especificados por un tipo viral guardan relación antigénica con los polipéptidos del otro tipo. Sin embargo, hay muchas regiones específicas de tipo que son exclusivas de proteínas del HSV-1 y del HSV-2, y muchas de ellas parecen ser importantes en la inmunidad del hospedador. Estas regiones específicas de tipo se han utilizado para desarrollar análisis serológicos que permiten diferenciar los dos subtipos virales. Se puede utilizar el análisis por endonucleasa de restricción o por secuenciación del DNA viral para distinguir entre los dos subtipos y entre cepas de cada subtipo. En la naturaleza sí circulan virus recombinantes (HSV-1/HSV-2). La variabilidad de las secuencias de nucleótidos que presentan las cepas de HSV-1 y HSV-2 aisladas en muestras clínicas es tal que las cepas de HSV de dos individuos pueden diferenciarse por sus tipos de enzimas de restricción o sus secuencias genómicas. Además, por tales patrones pueden identificarse fuentes epidemiológicas como compañeros sexuales, binomios madre/lactante o personas que participan en un brote común. La secuenciación profunda de microorganismos seriados sugiere que en una sola persona a veces se identifica más de una variante de HSV-1 o HSV-2.

El genoma viral está envuelto en una cápsula proteínica de forma icosaédrica regular (cápside) formada por 162 capsómeras **(fig. 185-1)**. La cubierta externa del virus es una membrana con lípidos (envoltura) que se adquiere a medida que la cápside, que contiene DNA, surge a través de la membrana nuclear interna de la célula hospedadora. Entre la cápside y la bicapa lipídica de la envoltura está el tegumento. La replicación viral consta de una fase nuclear y una fase citoplásmica. La adhesión inicial a la membrana celular involucra interacciones de las glucoproteínas virales C y B con varios receptores de superficie tipo sulfato de heparán. Después, la glucoproteína viral D se une a correceptores celulares que pertenecen a la familia de proteínas del receptor del factor de necrosis tumoral, a la superfamilia de inmunoglobulinas (familia nectina), o a ambas. La ubicuidad de estos receptores contribuye a la amplia variedad de hospedadores del virus del herpes. La replicación está muy regulada. Tras la fusión e ingreso, la nucleocápside entra en el citoplasma y varias proteínas virales son liberadas del virión. Algunas interrumpen la síntesis de proteínas del hospedador (y aumentan la degradación del RNA celular), en tanto que otras "activan" la transcripción de genes incipientes de la replicación del HSV. Estos productos génicos incipientes, denominados *genes* α, son indispensables para la síntesis del subsiguiente grupo polipeptídico, los polipéptidos β, muchos de los cuales son proteínas y enzimas reguladoras necesarias para la replicación del DNA. Muchos fármacos antivirales interfieren en las proteínas β, como la enzima DNA polimerasa viral. La tercera clase (γ) de genes del HSV necesita que se produzca la replicación del DNA viral para su expresión, y codifica la mayor parte de las proteínas estructurales especificadas por el virus. Están en fase de desarrollo nuevos antivirales dirigidos contra el ensamblado y la liberación de los virus.

Después de la replicación del genoma viral y la síntesis de proteínas estructurales, se arman las nucleocápsides en el núcleo de la célula. La envoltura se forma conforme las nucleocápsides brotan a través de la membrana nuclear interna hacia el interior del espacio perinuclear. En algunas células, la replicación viral en el núcleo forma dos tipos de cuerpos de inclusión: cuerpos basófilos Feulgen positivos tipo A que contienen DNA viral, y cuerpos de inclusión eosinófilos que carecen de ácido nucleico viral o proteínas y representan una "cicatriz" de la infección viral. Los viriones envueltos son transportados por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hacia la superficie celular.

Algunas neuronas mantienen a los genomas virales en un estado reprimido llamado *latencia*. La latencia, que está asociada a la transcripción de un número limitado de RNA virales, explica la presencia de DNA o RNA viral en tejido neural en momentos cuando el virus infeccioso no puede ser aislado. El mantenimiento y proliferación de células neurales provenientes de ganglios con infección en estado latente resulta en la producción de viriones infecciosos (*explantación*) y la subsecuente infección permisiva de células susceptibles (*cocultivo*). Entonces puede ocurrir la activación del genoma viral, lo que produce una *reactivación*, que es el patrón normal de expresión y replicación génica viral y liberación de HSV. La liberación de viriones por las neuronas sigue un proceso complejo de transporte anterógrado a lo largo de los axones neuronales. En animales de experimentación, la luz ultravioleta, la inmunodepresión sistémica y local y el traumatismo en la piel o ganglios se asocian a reactivación.

En los núcleos de neuronas con infección latente se encuentran tres transcritos asociados a la latencia (LAT, *latency-associated transcripts*) de RNA no codificante. Los datos de microdisección aunados a los de la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en tiempo real de neuronas individuales obtenidas de explantes de ganglios de trigémino de cadáveres revelaron que muchas más neuronas poseen HSV (2-10%) del que podría anticiparse por los resultados de estudios de hibridación *in situ* para LAT. El número de copias virales varía mucho de una neurona a otra y se observan niveles en extremo altos en algunas de ellas, y el número de copias de DNA de HSV es similar en neuronas LAT-positivas y LAT-negativas. Estos hallazgos agravan la incertidumbre en cuanto a la participación de LAT para evitar la reactivación. Los mutantes de deleción de la región LAT exhiben menor eficacia en su reactivación ulterior. La sustitución de LAT de HSV-1 por LAT de HSV-2 induce un tipo de reactivación de HSV-1. Estos datos sugieren que al parecer los LAT mantienen, más que establecen, latencia. Los LAT de HSV-1 favorecen la sobrevida de

Biblioteca Médica Virtual

neuronas con infección aguda, quizá inhibiendo vías apoptóticas. La abundancia de copias LAT y la escasez de copias del genoma guardan relación con la posición subnuclear de los genomas de HSV alrededor del centrómero. De hecho, al parecer la cromatización del DNA de HSV es fundamental para silenciar la expresión de los genes líticos de replicación. No hay certidumbre en cuanto al mecanismo de la latencia y la reactivación, aunque algunos datos sugieren que el micro-RNA de virus al parecer silencia la expresión del factor de neurovirulencia clave de proteína 34.5 de la célula infectada (ICP34.5) y se une a una configuración en sentido contrario al RNA mensajero ICP0 de la proteína temprana inmediata para evitar su expresión, fenómeno que es indispensable para la reactivación de HSV. Si bien se sabe que algunos transcritos virales son necesarios para la reactivación desde la latencia, todavía no se reconocen bien los mecanismos moleculares de la latencia del HSV, y se están elaborando estrategias para interrumpir o mantener la latencia en las neuronas.

Si bien latencia es el estado principal del virus si se considera cada neurona en forma independiente, la gran frecuencia de reactivación de los HSV-1 y HSV-2 en la cavidad bucal y el aparato genital sugiere que los virus rara vez se encuentran latentes dentro de la biomasa completa de tejido ganglionar. Se reconoce con frecuencia cada vez mayor que la infección de los ganglios autonómicos por HSV tiene importancia primordial en las infecciones iniciales y en la reactivación. De hecho, la muerte de animales por infección por HSV-2 al parecer proviene de la disfunción autonómica del intestino. A nivel subclínico se dispersan los virus HSV-1 y HSV-2. Muchas de las personas infectadas por uno u otro virus tienen crisis subclínicas frecuentes de reactivación que duran 2 a 4 h, y el sistema inmunitario basado en tejido del hospedador contiene reactivación viral en él, antes de que surja la reactivación clínica.

PATOGENIA

La exposición al HSV en superficies mucosas o sitios de abrasión cutánea permite la entrada del virus al interior de las células de la epidermis y la dermis y el comienzo de la replicación viral allí. Por lo común, las infecciones por dicho virus se contagian a nivel subclínico. Ya sea clínico o subclínico, el contagio por HSV se acompaña de una réplica suficiente de virus para infectar las terminaciones de nervios sensitivos o autónomos. Al penetrar en la neurona, el virus (o lo que es más probable, la nucleocápside) es transportado intra-axonalmente hasta los cuerpos de las neuronas ganglionares. Las partículas virales comprimen proteínas celulares que cursan a lo largo de microtúbulos desde el extremo de axones (terminaciones de neuritas) hasta el pericarion neuronal. En los seres humanos, se desconoce el intervalo que transcurre entre la inoculación del virus en los tejidos periféricos y su propagación hacia los ganglios. Durante la primera fase de la infección, la replicación viral se produce en los ganglios y el tejido nervioso vecino. Luego, los virus se diseminan por otras superficies mucocutáneas gracias a la emigración centrífuga de viriones infecciosos a lo largo de los nervios sensoriales periféricos. Esta forma de diseminación del virus ayuda a explicar la extensa superficie afectada, la gran frecuencia de nuevas lesiones alejadas del brote inicial de vesículas tan características de los enfermos con herpes genital o bucolabial primario y la posibilidad de aislar el virus en tejido nervioso alejado de las neuronas que inervan el lugar de inoculación. También puede haber diseminación por contigüidad de los virus inoculados localmente, lo que permite la extensión posterior de la enfermedad en las mucosas. Estudios recientes han demostrado la viremia por HSV, otro mecanismo para la propagación de la infección en todo el cuerpo, en cerca de 30-40% de individuos con infección primaria por HSV-2. También se ha informado de infección latente en ganglios sensitivos y autónomos causada por ambos subtipos virales. En la infección por HSV-1, los ganglios trigeminales son los que se infectan con más frecuencia, aunque también se observa extensión a los ganglios cervicales inferior y superior. En la infección genital, los ganglios de la raíz de los nervios sacros (S2-S5) son los más comúnmente afectados. A menudo quedan infectados los ganglios autonómicos, los nervios pélvicos y las raíces nerviosas de la vagina.

Después de la resolución de la enfermedad primaria, ya no se puede cultivar HSV infeccioso de los ganglios; sin embargo, la infección neuronal, definida por la presencia de DNA viral, persiste en las células ganglionares en la región anatómica de la infección inicial. Se desconoce el mecanismo de reactivación a partir de la latencia, aunque un número cada vez mayor de datos de genes virales limitados o micro-RNA ha sido identificado en neuronas infectadas y en fase de latencia. Han surgido datos de antígenos virales y linfocitos T activados del hospedador presentes en los ganglios y en la periferia, y las respuestas inmunitarias en los ganglios y también en tejido periférico al parecer influyen en la frecuencia y gravedad de la reactivación de HSV. Se han recuperado linfocitos T específicos de HSV en ganglios de las raíces de nervios periféricos. Muchos de estos linfocitos T CD8+ residentes se yuxtaponen con neuronas con infección latente de HSV-1 en ganglios trigeminales, y pueden bloquear la reactivación tanto mediante la liberación de IFN γ, como con la degradación de la proteína temprana inmediata ICP4 por granzima B. Además, parece haber una carga viral latente en los ganglios, que tiene una correlación positiva con el número de neuronas infectadas y la tasa de reactivación, pero inversa con el número de linfocitos T presentes. No se sabe si los estímulos de reactivación suprimen de forma transitoria estas células inmunitarias, aumentan de manera independiente la transcripción de genes líticos, o ambas cosas. Además, se ha demostrado que el hospedador la reprime en la mucosa. Una vez que el virus llega a la unión dermoepidérmica surgen tres resultados posibles: 1) contención de la infección en forma rápida por el hospedador cerca del sitio de reactivación; 2) propagación de cantidades pequeñas de virus en la epidermis y surgimiento de microúlceras que se vinculan con la dispersión subclínica de bajo nivel; 3) réplica generalizada y necrosis de células epiteliales, y después, recidiva clínica (esta última se ha definido clínicamente por la aparición de vesículas y úlceras de la piel). Histológicamente, las lesiones herpéticas consisten en una vesícula de pared delgada o ulceración en la región basal, células multinucleadas que pueden comprender inclusiones intranucleares, necrosis e infección inflamatoria aguda. La reepitelización ocurre casi siempre sin cicatriz una vez que se limita la replicación viral.

El análisis de DNA de cepas de HSV aisladas de manera secuencial o provenientes de ganglios con infecciones múltiples en un solo individuo ha revelado patrones de secuencia similares o idénticos con endonucleasa de restricción o DNA en la mayoría de las personas. Con las técnicas genómicas más sensibles, cada vez se informa de más evidencias de cepas múltiples del mismo subtipo. Por ejemplo, la infección de neuronas individuales infectadas con múltiples cepas de virus farmacosensibles y farmacorresistentes en personas con inmunodepresión grave indica que los ganglios pueden ser resembrados durante la infección crónica. Como la exposición a la diseminación procedente de la mucosa es relativamente común durante la vida de una persona, datos actuales sugieren que la infección exógena con diferentes cepas del mismo subtipo sí es posible.

INMUNIDAD

Las respuestas del hospedador ante la infección influyen en la adquisición de la enfermedad, su gravedad, la resistencia a la aparición de la latencia, la conservación de ésta y la frecuencia de las recidivas. Tanto la inmunidad por anticuerpos como la mediada por células son importantes en términos clínicos. Los enfermos inmunodeprimidos con defectos en la inmunidad celular sufren infecciones por el HSV más graves y extensas que quienes padecen un déficit de la inmunidad humoral, como la agammaglobulinemia. La ablación experimental de los linfocitos indica que los linfocitos T participan de manera importante en la prevención de una enfermedad diseminada letal, aunque los anticuerpos contribuyen a reducir los títulos de virus en el tejido nervioso. Algunas manifestaciones clínicas de la infección por el HSV parecen relacionadas con la respuesta inmunitaria del hospedador (p. ej., las opacidades del estroma que suelen acompañar a la queratitis herpética recidivante). Se ha comprobado que las glucoproteínas de la superficie viral actúan como antígenos y son reconocidas por los anticuerpos mediadores de la neutralización y de la citólisis mediada por mecanismos inmunitarios (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos). En infecciones experimentales, los anticuerpos monoclonales para las glucoproteínas virales del HSV confirieron protección contra la enfermedad neurológica subsecuente o la latencia ganglionar. Sin embargo, las vacunas de la subunidad glucoproteínica han producido sólo resultados parciales en seres humanos para disminuir el contagio de la infección. Múltiples poblaciones celulares, incluidos los linfocitos citolíticos naturales, los macrófagos y diversos linfocitos T, intervienen en las defensas del hospedador contra infecciones por HSV, al igual que las linfocinas generadas por tales linfocitos. En los animales, la transferencia pasiva de linfocitos sensibilizados confiere protección frente a contactos subsiguientes de HSV. Para que la protección sea máxima suele ser necesaria la activación de múltiples subpoblaciones de linfocitos T, como los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T encargados de la hipersensibilidad tardía. Estos últimos pueden conferir protección mediante la liberación, estimulada por antígenos, de linfocinas (p. ej., interferones) que pueden tener un efecto antiviral directo y pueden activar y potenciar a otras células efectoras específicas e inespecíficas. El virión del HSV contiene genes dirigidos a inhibir las respuestas del hospedador; incluyen el gen número 12 (*US-12*), que se puede fijar a la proteína activadora-transportadora celular ([TAP, *transporter-activating protein*]-1) y disminuir su capacidad de ligarse a péptidos de HSV, al antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) clase I y con ello disminuir la

Biblioteca Médica Virtual

identificación de las proteínas virales por parte de los linfocitos T citotóxicos del hospedador. Este efecto puede superarse si se añade interferón γ, pero se necesitan 24 a 48 h; por consiguiente, el virus tiene tiempo de replicarse e invadir otras células hospedadoras. La penetración de HSV-1 y HSV-2 inhibe algunas vías de señalización de los linfocitos T CD4+ y CD8+, lo cual ocasiona deficiencia funcional en su capacidad lítica e influye en todas las secreciones de citocinas.

Las respuestas de los linfocitos T CD8+ específicos contra el HSV parecen ser un componente importante en la eliminación del virus de las lesiones. Los pacientes inmunodeprimidos con lesiones frecuentes y prolongadas por el HSV tienen menos linfocitos T CD8+ funcionales dirigidos contra el HSV. Se ha demostrado que los linfocitos T CD8+ con especificidad de HSV persisten en la piel de los genitales en la unión dermoepidérmica, muy junto a las terminaciones neuronales, meses después de que mostró resolución la lesión. Incluso durante la latencia clínica, estos linfocitos T CD8+ elaboran proteínas tanto antivirales como citotóxicas que indican vigilancia inmunitaria. Estos linfocitos T CD8+ de memoria residentes, al parecer son "los primeros en responder" capaces de contener la reactivación viral en el sitio donde se liberan virus hacia la dermis. Dicha interacción rápida de "encendido y apagado" entre los virus y el hospedador ayuda a explicar las variaciones en la magnitud de la enfermedad clínica entre los episodios en una sola persona. Una diferencia de 30 a 60 min en la respuesta del hospedador genera discrepancias de 100 a 1 000 veces en la concentración viral, lo que determina si el episodio de la infección será subclínico o clínico.

Hay una fuerte asociación entre la magnitud de la respuesta de los linfocitos T CD8+ y la eliminación del virus de las lesiones genitales. La ubicación, efectividad y longevidad de los linfocitos T (y quizá otras células inmunitarias efectoras) pueden ser importantes en la expresión de la enfermedad y la probabilidad de transmisión en el tiempo.

EPIDEMIOLOGÍA



Los resultados de estudios seroepidemiológicos han corroborado la existencia de infecciones por HSV en todo el mundo. En los últimos 15 años se demostró que la prevalencia del HSV-2 es mayor en los países subdesarrollados que en los desarrollados. En África subsahariana, la seroprevalencia de HSV-2 entre embarazadas es cercana a 60%, y la tasa de adquisición anual en mujeres adolescentes alcanza hasta 20%. Se ha estimado que la incidencia global se acerca a 23.6 millones de infecciones por año, y a nivel mundial se sabe que hay >400 millones de personas infectadas. Al igual que en los países desarrollados, tanto la tasa de adquisición de HSV a través del coito como la prevalencia serológica son mayores en mujeres que en varones. La mayor parte de este contagio de HSV-2 es precedida por HSV-1; en la actualidad, la frecuencia de HSV-1 genital en el mundo desarrollado es baja.

La infección por el HSV-1 se adquiere antes y es más frecuente que la infección por el HSV-2. Más del 90% de los adultos tiene anticuerpos contra HSV-1 al llegar a la quinta década de vida. En poblaciones de nivel socioeconómico precario, la mayoría de las personas adquiere la infección por HSV-1 antes de la tercera década de vida. Hasta la pubertad no se detectan de manera sistemática anticuerpos contra el HSV-2. Las tasas de prevalencia de estos anticuerpos muestran una relación con la actividad sexual anterior y varían mucho entre los diferentes grupos de población. Hay cierta evidencia de que la prevalencia del HSV-2 ha disminuido un poco en la última década en Estados Unidos. Las investigaciones por medio de métodos serológicos indican que 15-20% de la población estadounidense tiene anticuerpos contra HSV-2. En casi todas las clínicas de planificación familiar y obstetricia, 25% de las mujeres tiene anticuerpos contra HSV-2, aunque sólo 10% de las seropositivas reporta el antecedente de lesiones en aparato genital. Se sabe que incluso la mitad de los adultos heterosexuales que acuden a una clínica contra enfermedades de transmisión sexual tiene anticuerpos contra HSV-2. Muy diversas encuestas serológicas han catalogado la epidemia amplia de HSV-2 en América Central y del Sur y África. En este último continente, la seroprevalencia de HSV-2 varió de 40-70% en poblaciones obstétricas y en otras con experiencia sexual. Las tasas de prevalencia de anticuerpos son, en promedio, 5-10% mayores en mujeres que en varones.

Muchos estudios siguen demostrando que tanto en los casos nuevos como (lo que es más importante) en los ya diagnosticados de infección por el HSV-2, aumenta la tasa de adquisición de VIH-1. De manera más específica, la infección por HSV-2 aumenta entre dos y cuatro veces la adquisición de VIH-1. Esta relación se ha demostrado ampliamente en varones y mujeres heterosexuales tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados. En términos epidemiológicos, las regiones del mundo con una gran prevalencia de HSV-2 y determinadas poblaciones dentro de estas regiones tienen una mayor incidencia basada en población de VIH-1.

Además, HSV-2 facilita la diseminación de VIH en poblaciones de bajo riesgo a través del coito, y al parecer los casos diagnosticados de HSV-2 aumentan entre siete y nueve veces el riesgo de infección por VIH. Los modelos matemáticos sugieren que ~33-50% de las infecciones por VIH-1 pueden atribuirse al HSV-2 tanto en varones que tienen relaciones sexuales con otros varones (MSM, *men who have sex with men*) como en el África subsahariana. Además, el HSV-2 se reactiva y transmite con más frecuencia en personas con infección simultánea por VIH-1 que en personas sin esta infección. Por tanto, la mayor parte de las regiones del mundo con prevalencia alta de VIH-1 también tienen prevalencia alta de HSV-2. La dispersión de viriones de VIH-1 procedente de lesiones herpéticas en la región genital facilita la propagación de VIH por medio de contacto sexual. La reactivación de HSV-2 se asocia a una respuesta inflamatoria persistente localizada que consiste en concentraciones altas de linfocitos T CD4+ enriquecidos con CCR5, así como células dendríticas inflamatorias en la submucosa de la piel genital. Estas células pueden sostener la infección por VIH y la replicación y, por consiguiente, es probable que expliquen el aumento del riesgo de adquirir VIH entre las personas con herpes genital. Por desgracia, el tratamiento antiviral no reduce esta inflamación subclínica posterior a la reactivación, tal vez porque los antivirales actuales no pueden prevenir la liberación de pequeñas cantidades de antígeno HSV en el interior de la mucosa.

Varios estudios sugieren que muchos de los casos de infección genital "asintomática" por el HSV-2 son, de hecho, simplemente no diagnosticados o se encuentran confinados a regiones anatómicas del aparato genital que no se ven con facilidad. Las personas seropositivas asintomáticas exhalan virus de las mucosas casi tanto como quienes manifiestan síntomas. Este gran reservorio de portadores no identificados del HSV-2 y la frecuente reactivación asintomática del virus desde la vía genital han favorecido la continua propagación del herpes genital por todo el mundo.

Las infecciones por HSV ocurren todo el año. La transmisión puede ocurrir por contacto con pacientes que tienen lesiones ulcerativas activas o con personas que no tienen manifestaciones clínicas de infección, pero que están liberando HSV en las superficies mucocutáneas. Es común la reactivación del HSV en la piel genital y superficies mucosas. De hecho, estudios recientes indican que muchos episodios infecciosos por HSV-1 y HSV-2 duran <4 a 6 h. Por tanto, la replicación del virus y su eliminación del hospedador son rápidas. Incluso si se obtienen muestras diarias, sólo es posible detectar DNA del HSV en 20-30% de los días por medio de PCR. Las cifras para el HSV-1 en las secreciones bucales son similares. Las tasas de diseminación más altas se observan durante los años iniciales después de la adquisición, y hay diseminación viral hasta en 30-50% de los días de este periodo.

Los pacientes inmunodeprimidos liberan HSV de sitios mucosos con una frecuencia aun mayor (20-80% de los días). Estas tasas altas de reactivación mucocutánea sugieren que la exposición al HSV por contacto sexual u otro contacto cercano (besar, compartir vasos o cubiertos) es común y ayuda a explicar la continua diseminación y seroprevalencia alta de infecciones por HSV en el mundo. Las tasas de reactivación varían mucho entre individuos. Entre los pacientes seropositivos, un recuento bajo de leucocitos T CD4+ y una carga viral alta se asocian a un aumento de la tasa de reactivación de HSV. La quimioterapia antiviral diaria para infección por HSV-2 puede reducir las tasas de diseminación, pero no la elimina, según las mediciones por PCR o cultivo.

ASPECTOS CLÍNICOS

El HSV se ha aislado de casi todas las vísceras y zonas mucocutáneas. Las manifestaciones clínicas y la evolución de la infección por el virus dependen del sitio anatómico afectado, la edad y el estado inmunitario del hospedador y del tipo antigénico del virus. Las infecciones primarias por HSV (es decir, las primeras infecciones por HSV-1 o HSV-2 en que el hospedador no posee anticuerpos contra HSV en su suero de fase activa) se acompañan a menudo de signos y síntomas sistémicos. Las infecciones primarias que afectan mucosas y sitios fuera de ellas, en comparación con los episodios recurrentes, se caracterizan por una mayor duración de los síntomas, y se identifica el virus en las lesiones. El periodo de incubación varía de 1 a 26 días (mediana, 6 a 8 días). Los dos subtipos virales pueden originar infecciones genitales y bucofaciales, infecciones que son clínicamente indistinguibles. Sin embargo, la frecuencia de las reactivaciones de la infección depende del lugar anatómico y del tipo de virus. La infección genital por HSV-2 tiene dos veces más probabilidad de reactivarse y reaparece ocho a 10 veces más que la infección genital por HSV-1. Por el contrario, las infecciones bucolabiales por HSV-1 reaparecen con mayor frecuencia que

Biblioteca Médica Virtual

las infecciones bucolabiales debidas a HSV-2. Las tasas de diseminación asintomática siguen el mismo patrón.

Infecciones bucofaciales Las manifestaciones clínicas más frecuentes del primer episodio de infección por HSV-1 son la gingivoestomatitis y la faringitis, en tanto que la manifestación clínica más frecuente de la reactivación de la infección por HSV es el herpes labial recurrente. La faringitis y la gingivoestomatitis causadas por HSV suelen ser consecuencia de la infección primaria, y se observan con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes. Los síntomas y los signos clínicos consisten en fiebre, malestar, mialgias, incapacidad para comer, irritabilidad y adenopatía cervical, cuya duración oscila entre 3 y 14 días. Las lesiones pueden afectar a los paladares duro y blando, encías, lengua, labios y la región facial. La infección faríngea por HSV-1 o HSV-2 suele provocar lesiones ulcerosas o exudativas en la pared posterior de la faringe y en los pilares amigdalinos. Después, y en un 33% de los casos, pueden aparecer lesiones en la lengua, la mucosa bucal o las encías. Son frecuentes la fiebre, que dura entre 2 a 7 días, y la adenopatía cervical. Puede ser difícil distinguir clínicamente la faringitis por HSV de las faringitis bacterianas, las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y las causas no infecciosas de ulceraciones faríngeas (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson). No hay ninguna evidencia firme que sugiera que la reactivación de la infección bucolabial por HSV se acompañe de faringitis recurrente sintomática.

La reactivación del HSV situado en los ganglios del trigémino puede asociarse a la liberación asintomática del virus en la saliva, aparición de ulceraciones mucosas dentro de la boca o de ulceraciones herpéticas en el borde rojo de los labios o la piel de la cara. Entre 50-70% de los enfermos seropositivos sometidos a descompresión de la raíz del trigémino y 10-15% de los que sufren una extracción dental contraerán una infección bucolabial por HSV después de un promedio de 3 días de estas intervenciones. Es difícil diferenciar sobre bases clínicas las úlceras de la mucosa intrabucal causadas por HSV y las de tipo aftoso, traumático o farmacoinducidas.

En pacientes inmunodeprimidos la infección puede extenderse a la mucosa y a las capas profundas de la piel, lo que puede provocar friabilidad, necrosis, hemorragia, dolor intenso e incapacidad para comer y beber. Las lesiones de la mucositis por HSV son similares, desde el punto de vista clínico, a las lesiones de mucosas causadas por citotóxicos, traumatismos o infecciones bacterianas o micóticas. Las infecciones ulcerosas persistentes causadas por HSV son una de las infecciones más frecuentes en los enfermos de sida. A menudo se producen de forma simultánea las infecciones por HSV y *Candida.* En enfermos inmunodeprimidos, el tratamiento antiviral sistémico apremia la curación y alivia el dolor de las infecciones de las mucosas debidas al HSV. Es alta la frecuencia de reactivación de HSV en las fases iniciales del trasplante o de la quimioterapia de inducción (50-90%), y se administran antivirales sistémicos con fin profiláctico como aciclovir y penciclovir por vía IV o sus congéneres orales, para disminuir las tasas de reactivación. Los enfermos con eccema atópico también pueden sufrir graves infecciones bucofaciales a causa del HSV (*eccema herpético*), que pueden afectar rápidamente zonas cutáneas extensas y, en ocasiones, diseminarse a órganos viscerales. Se ha logrado la resolución inmediata del eccema herpético extenso con aciclovir IV. Las infecciones causadas por HSV también pueden asociarse al eritema multiforme **(figs. 52-9 y A1-24)**; algunas evidencias indican que en cerca del 75% de los casos la infección por HSV es el acontecimiento desencadenante del eritema multiforme cutáneo. Se ha demostrado la presencia del antígeno de HSV tanto en los inmunocomplejos circulantes como en las biopsias de lesiones cutáneas de estos pacientes. En los enfermos con eritema multiforme grave vinculado al HSV está indicado un tratamiento supresor crónico por VO con un antiviral.

Se ha dicho que el HSV-1 y el virus de varicela-zóster (VZV, *varicella-zoster virus*) intervienen en el origen de la parálisis de Bell (parálisis flácida de la rama maxilar inferior del nervio facial). Algunos estudios, pero no todos, han documentado una resolución más rápida de la parálisis facial si se inicia temprano el tratamiento antiviral, con o sin glucocorticoides. Sin embargo, otros estudios han mostrado poco beneficio. Los datos de la revisión Cochrane reciente indican que se obtienen ventajas con los antivirales y glucocorticoides contra la parálisis de Bell moderada o grave. En casos de enfermedad poco intensa se prefieren los glucocorticoides solos.

Infecciones en órganos genitales El primer episodio de herpes genital primario se caracteriza por fiebre, cefalea, malestar y mialgias. Los síntomas locales predominantes son dolor, comezón, disuria, descarga vaginal y uretral y linfadenopatía inguinal dolorosa. Son características las lesiones bilaterales muy espaciadas en los genitales externos **(fig. 187-1)**. Puede haber lesiones en estadios variados, incluyendo vesículas, pústulas o úlceras dolorosas eritematosas. El cuello del útero y la uretra están afectados en >80% de las mujeres con el primer episodio de infección. Los primeros episodios de herpes genital en pacientes que han tenido una infección previa por HSV-1 se asocian a síntomas sistémicos en unos pocos pacientes y a una curación más rápida que el herpes genital primario. Se ha encontrado DNAemia subclínica en cerca de 30% de los casos de herpes genital primario verdadero. La evolución clínica del primer episodio agudo de herpes genital es similar en infecciones por HSV-1 y HSV-2, pero el número de recidivas difiere con el subtipo viral: las tasas de recidiva a los 12 meses entre los pacientes con un primer episodio de infección por HSV-2 y HSV-1 son cercanas a 90 y 55%, respectivamente (mediana de recidivas, 4 y <1). La tasa de recurrencias en las infecciones genitales por HSV-2 varía mucho con el individuo y con el tiempo en un mismo sujeto. Se ha aislado HSV en la uretra y la orina de varones y mujeres sin lesiones genitales externas. En la uretritis sintomática causada por HSV son características la disuria y una secreción mucoide transparente. Se ha aislado el HSV en la uretra de 5% de las mujeres con síndrome de disuria y poliaquiuria. En ocasiones puede aparecer una afección genital causada por HSV que se manifiesta por endometritis y salpingitis en la mujer, y por prostatitis en el varón. Cerca del 15% de los casos de adquisición del HSV-2 se asocia a estos síndromes clínicos sin lesión, como meningitis aséptica, cervicitis o uretritis. En el **capítulo 131** se ofrece un análisis más completo del diagnóstico diferencial del herpes genital.

Tanto el HSV-1 como el HSV-2 pueden producir infecciones rectales o perianales sintomáticas o asintomáticas. La proctitis causada por HSV suele asociarse al coito anal. Sin embargo, se detecta diseminación perianal subclínica de HSV en varones y mujeres heterosexuales que refirieron no haber mantenido relaciones sexuales de este tipo. Este fenómeno se debe a la aparición de latencia en el dermatoma sacro por una infección previa del aparato genital, con la subsiguiente reactivación en las células epiteliales de la región perianal. Estas reactivaciones suelen ser subclínicas. Los síntomas de la proctitis por HSV consisten en dolor y secreciones anorrectales, tenesmo y estreñimiento. La sigmoidoscopia descubre lesiones ulcerosas en 10 cm distales de la mucosa rectal. Las biopsias rectales ponen de manifiesto ulceración y necrosis de la mucosa, infiltración de la lámina propia por polimorfonucleares y linfocitos y, a veces, células multinucleadas con inclusiones intranucleares. También se observan lesiones perianales herpéticas en los enfermos inmunodeprimidos que reciben tratamiento citotóxico. En los pacientes con infección por VIH son frecuentes las lesiones herpéticas perianales extensas y la proctitis por HSV.



FIGURA 187-1 Herpes genital: infección vulvar primaria. Se observan múltiples lesiones superficiales, confluentes en sacabocado, muy dolorosas en la vulva y el perineo eritematoso. La micción suele ser muy dolorosa. Es frecuente que también surja linfadenopatía inguinal. *(Reimpresa con autorización de K Wolff et al.: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)*

Biblioteca Médica Virtual

Panadizo herpético Es una infección digital causada por HSV, puede aparecer como complicación del herpes primario, bucal o genital, por inoculación del virus a través de una solución de continuidad de la epidermis o por penetración directa del virus en la mano durante una exposición laboral o de otro tipo. Los síntomas y los signos clínicos consisten en la aparición súbita de edema, eritema y dolor local en el dedo infectado. Hay lesiones vesiculosas o pustulosas en la punta del dedo, indistinguibles de las que origina la infección bacteriana piógena. Son frecuentes la fiebre, linfadenitis y las adenopatías epitroclear y axilar. Pueden producirse recidivas. Es fundamental realizar un diagnóstico rápido para evitar la transmisión y un tratamiento quirúrgico innecesario que podría exacerbar el proceso. Se recomienda el tratamiento antiviral (véase adelante).

Herpes del gladiador El HSV puede infectar casi cualquier región de la piel. Entre los luchadores se han descrito infecciones mucocutáneas por HSV del tórax, los oídos, la cara y las manos. La transmisión de estas infecciones se ve favorecida por el traumatismo de la piel durante los combates. Algunos brotes recientes de esta infección han destacado la importancia del diagnóstico y el tratamiento inmediatos para frenar la propagación de la infección.

Infecciones oculares La infección ocular por HSV es la causa más frecuente de ceguera corneal en Estados Unidos. La queratitis causada por HSV se manifiesta por dolor de comienzo brusco, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones dendríticas características de la córnea. La administración de corticosteroides tópicos puede agravar los síntomas y provocar afectación de las estructuras profundas del ojo. La curación se acelera con desbridamiento y tratamiento antiviral tópico de IFN. Sin embargo, son frecuentes las recidivas, y las estructuras profundas del ojo pueden sufrir una lesión inmunopatológica. La queratitis del estroma causada por HSV parece estar relacionada con la destrucción del tejido corneal profundo dependiente de los linfocitos T. Se ha propuesto que un factor importante en esta infección es un epítopo del HSV-1 que es autorreactivo con los antígenos corneales para linfocitos T. En recién nacidos o en personas con infección por VIH puede aparecer una coriorretinitis, por lo general como manifestación de una infección por HSV diseminada. Una manifestación infrecuente pero grave de la infección por HSV y VZV es la retinitis necrosante aguda.

Infecciones del SNC y periférico La encefalitis por HSV causa 10-20% de todos los casos de encefalitis viral aguda esporádica en Estados Unidos. La incidencia se calcula en casi 2.3 casos por millón de personas por año. Sobreviene por igual durante todo el año y su distribución por edades parece ser bifásica, con dos picos, uno entre 5 y 30 años y otro >50. El HSV-1 ocasiona >95% de los casos.

La patogenia de la encefalitis por HSV es variada. En niños y adultos jóvenes la infección primaria por HSV puede desembocar en una encefalitis; se supone que el virus procedente del exterior llega al SNC por diseminación neurotrópica desde la periferia a través del bulbo olfatorio. Sin embargo, muchos adultos con encefalitis causada por HSV tienen datos clínicos o serológicos de infección mucocutánea por HSV-1 antes del comienzo de los síntomas del SNC. En cerca del 25% de los casos estudiados, las cepas de HSV-1 procedentes de la bucofaringe y del tejido cerebral del mismo enfermo son distintas; por tanto, algunos casos pueden obedecer a reinfección por otra cepa del HSV-1 que alcanzó el SNC. Se han propuesto dos teorías para explicar el desarrollo de HSV con replicación activa en zonas delimitadas del SNC en personas en las que los virus aislados en los ganglios y en el SNC son similares. La reactivación de la infección latente por HSV-1 en las raíces nerviosas autónomas o del trigémino puede extender el virus hasta el SNC, siguiendo los nervios que inervan la fosa craneal media. Por hibridación del DNA se ha demostrado la existencia de DNA de HSV en el tejido cerebral humano obtenido en necropsias, incluso en sujetos sanos. Por tanto, la reactivación de una infección del SNC de latencia prolongada podría ser otro posible mecanismo del desarrollo de la encefalitis debida a HSV.



Estudios recientes han identificado polimorfismos genéticos en familias con una frecuencia alta de encefalitis por HSV. Células mononucleares de sangre periférica de estos pacientes (predominantemente niños) parecen secretar niveles bajos de IFN en respuesta a HSV. Las mutaciones genéticas en *TLR3* documentadas en personas con encefalitis por HSV sugieren que algunos casos de encefalitis esporádica por HSV pueden estar relacionados con determinantes genéticas del hospedador.

El distintivo clínico de la encefalitis por HSV ha sido el inicio agudo de fiebre y signos y síntomas neurológicos focales, en especial en el lóbulo temporal (fig. 187-2). Es difícil la diferenciación clínica de la encefalitis por HSV con respecto a otras encefalitis virales, infecciones focales o procesos no infecciosos. Son comunes las concentraciones altas de proteínas en el LCR, leucocitosis (predominantemente linfocitos) y aumento del recuento de eritrocitos por necrosis hemorrágica. La biopsia cerebral ha sido el método de referencia para definir la encefalitis por HSV, pero la PCR, muy sensible y específica para detectar DNA de HSV en el LCR, ha reemplazado en gran medida a la biopsia para definir infección del SNC. La cuantificación de anticuerpos contra HSV en el LCR y suero aumenta en la mayoría de los casos de encefalitis por HSV, aunque rara vez lo hace en los primeros 10 días del inicio de la enfermedad y, por tanto, a pesar de que son útiles en retrospectiva, en general no ayudan a establecer un diagnóstico clínico temprano. En casos excepcionales, es muy sensible la demostración del antígeno de HSV, DNA de HSV o replicación de HSV en tejido cerebral obtenido por biopsia; el examen de este tejido también ofrece la oportunidad de identificar otras causas potencialmente curables de encefalitis. La quimioterapia antiviral con aciclovir reduce la mortalidad secundaria a encefalitis por HSV. La mayor parte de las autoridades recomiendan la administración de aciclovir IV en personas con presunta encefalitis por HSV

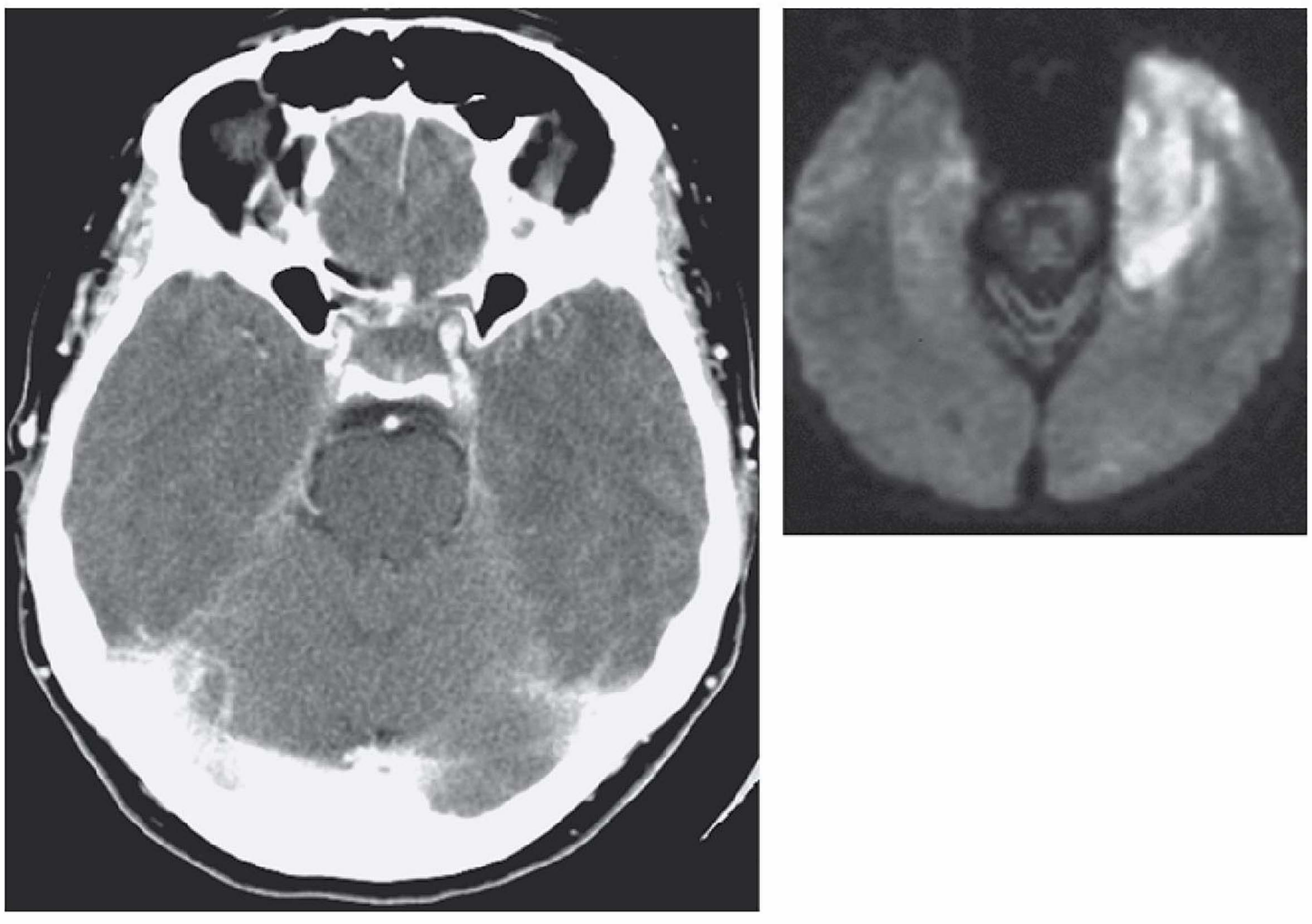


FIGURA 187-2 Imágenes de tomografía computarizada y de resonancia magnética ponderada por difusión del encéfalo de una persona con encefalitis del lóbulo temporal izquierdo por virus del herpes simple.

Biblioteca Médica Virtual

hasta que el diagnóstico sea confirmado o se haga un diagnóstico alternativo. Todos los casos confirmados deben ser tratados con aciclovir IV (30 mg/kg/día en tres dosis divididas durante 14-21 días). Después de finalizado el tratamiento, se ha reportado la recurrencia clínica de encefalitis que exige más tratamiento. Por esta razón, algunas autoridades prefieren tratar en un inicio por 21 días, y muchas continúan el tratamiento hasta que el DNA del HSV se elimine del LCR. Incluso con tratamiento, las secuelas neurológicas son frecuentes, sobre todo en personas >50 años.

Se ha aislado DNA del HSV en el LCR de 3-15% de los enfermos que acuden al hospital con meningitis aséptica. La meningitis debida a HSV, que suele presentarse en combinación con una infección genital primaria también por HSV, es una enfermedad aguda de resolución espontánea y que se manifiesta por cefalalgia, fiebre y fotofobia leve de 2 a 7 días de duración. Es característico hallar una pleocitosis linfocítica en el LCR. Las secuelas neurológicas son raras. El HSV es el elemento causal identificado con mayor frecuencia en la meningitis linfocítica recurrente (*meningitis de Mollaret*). La demostración de anticuerpos contra HSV en el LCR o la persistencia de DNA de HSV en el LCR establecen el diagnóstico. En individuos que presentan recidivas frecuentes de meningitis por HSV, los antirretrovirales han disminuido la frecuencia de episodios recurrentes de meningitis sintomática.

Se ha descrito un trastorno funcional del sistema nervioso autónomo, en particular de la región sacra, en las infecciones causadas tanto por HSV como por el virus de varicela-zóster. Puede aparecer entumecimiento y hormigueo en las nalgas y la región perineal, retención urinaria, estreñimiento, pleocitosis del LCR e impotencia (en los varones), síntomas que parecen resolverse de forma lenta en un plazo de días o semanas. A veces, la hipoestesia y la debilidad de las extremidades inferiores pueden persistir muchos meses. La hipoestesia pasajera en la región cutánea inervada por el trigémino y la disfunción del sistema vestibular (determinada por electronistagmografía) son los signos predominantes de esta enfermedad. No se sabe si los antivirales pueden impedir tales signos o disminuir su frecuencia y gravedad. Hay casos excepcionales en los que tras la infección por HSV aparece una mielitis transversa que se manifiesta por parálisis simétrica de rápido avance de las extremidades inferiores o por un síndrome de Guillain-Barré. De igual forma, la reactivación de la infección por HSV-1 puede acompañarse de afectación del sistema nervioso periférico (parálisis de Bell) o de una polineuritis craneal.

Infecciones viscerales La infección visceral causada por HSV suele ser consecuencia de la viremia, y es frecuente que se vean afectados muchos órganos. Sin embargo, en ocasiones sólo abarca el esófago, el pulmón o el hígado. La esofagitis causada por HSV puede deberse a una extensión directa de la infección bucofaríngea por el HSV al esófago, o bien, puede aparecer por primera vez por reactivación del virus y su diseminación en la mucosa esofágica a través del nervio vago. Los síntomas principales de la esofagitis por HSV son odinofagia, disfagia, dolor subesternal y pérdida de peso. Hay múltiples ulceraciones ovaladas de base eritematosa con o sin placas pseudomembranosas blancas. La porción distal del esófago se afecta con mayor frecuencia; si el proceso es extenso, puede haber friabilidad difusa en todo el esófago. Ni la endoscopia ni el examen con bario pueden diferenciar la esofagitis por HSV de la causada por *Candida* o de las ulceraciones esofágicas producidas por radiación o por lesiones térmicas o corrosivas. Las secreciones esofágicas obtenidas por endoscopia para examen citológico y cultivo o detección de DNA por PCR son el material más útil para establecer el diagnóstico. La quimioterapia antiviral sistémica suele reducir la gravedad y duración de los síntomas y cura las úlceras esofágicas.

La neumonitis por HSV es poco frecuente, excepto en personas con inmunodepresión grave, y puede resultar por extensión de traqueobronquitis herpética hacia el parénquima pulmonar. A menudo sigue la neumonitis focal necrosante. También puede ocurrir una diseminación hematógena del virus desde sitios de enfermedad mucocutánea oral o genital y producir neumonitis intersticial bilateral. En la neumonitis por HSV suele haber patógenos bacterianos, fúngicos y parasitarios. La tasa de mortalidad por neumonía por HSV no tratada en pacientes inmunodeprimidos es alta (>80%). También se ha aislado HSV de la vía respiratoria inferior de personas con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto e intubación prolongada. La mayoría de las autoridades considera que la presencia de HSV en aspirados traqueales en estos casos se debe a reactivación del HSV en la región traqueal y traqueítis localizada en personas con intubación prolongada. Se debe valorar en estos pacientes la extensión de la infección de HSV hacia el parénquima pulmonar. No se han realizado estudios con grupo testigo para evaluar la participación de los antivirales contra HSV en la morbilidad y mortalidad asociadas al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Tampoco se ha dilucidado la importancia de la infección por HSV en las vías respiratorias inferiores en las tasas globales de morbilidad y mortalidad propias de tales cuadros. El HSV es una causa poco frecuente de hepatitis en los enfermos inmunocompetentes. La infección del hígado por HSV conlleva fiebre, aumento súbito de la bilirrubina y las aminotransferasas séricas y leucopenia (<4 000 leucocitos/μL). También puede aparecer coagulación intravascular diseminada.

Otras complicaciones descritas en la infección por HSV son artritis monoarticular, necrosis suprarrenal, trombocitopenia idiopática y glomerulonefritis. La infección diseminada por el HSV en inmunocompetentes es poco frecuente. En los enfermos quemados, desnutridos o inmunodeprimidos puede producirse en algunas ocasiones una diseminación del HSV hacia otros órganos viscerales, como suprarrenales, páncreas, intestinos delgado y grueso, y médula ósea. En ocasiones excepcionales, la infección primaria por HSV en el embarazo se disemina y causa la muerte de la madre y el feto. Este hecho infrecuente suele asociarse a la adquisición de la infección primaria en el tercer trimestre. La infección por HSV diseminada se detecta mejor por la presencia de DNA de HSV en plasma o sangre.

Infección por HSV en recién nacidos Entre todas las poblaciones infectadas por HSV, la mayor frecuencia de infección visceral o del SNC se observa en los recién nacidos (<6 semanas de vida). La tasa de mortalidad global del herpes neonatal no tratado es de 65% y <10% de los recién nacidos con infección del SNC tendrá un desarrollo normal. Aunque las lesiones cutáneas son las manifestaciones más características de la enfermedad, muchos lactantes no las sufren hasta bien avanzada la enfermedad. La infección neonatal suele adquirirse en forma perinatal por contacto con secreciones genitales infectadas en el momento del parto. Se ha reportado la infección congénita de lactantes. De las infecciones neonatales por HSV, 30-50% se deben a HSV-1 y 50-70% a HSV-2. El riesgo de contraer una infección neonatal por HSV es 10 veces mayor para el lactante nacido de una madre que ha adquirido en fecha reciente la infección por HSV que para otros lactantes. Las infecciones neonatales debidas a HSV-1 también pueden adquirirse por el contacto posnatal con familiares próximos que padecen una infección bucolabial por HSV-1 sintomática o asintomática, o mediante transmisión en el hospital. Los recién nacidos con sospecha de herpes deben recibir tratamiento con aciclovir IV y después tratamiento antiviral oral de mantenimiento durante los primeros 6 a 12 meses de vida. La administración de dosis altas de aciclovir IV (60 mg/kg de peso al día) ha disminuido la tasa de mortalidad por herpes neonatal a cerca del 15%. Pero la morbilidad, en particular la de los lactantes con afectación del SNC por HSV-2, sigue siendo muy alta.

HSV en el embarazo En Estados Unidos, 22% de todas las embarazadas y 55% de las mujeres embarazadas negras no hispanas son seropositivas para HSV-2. Sin embargo, el riesgo de transmisión del HSV madre-hijo en el periodo perinatal es máximo cuando la infección se adquiere cerca del momento del parto (esto es, en mujeres previamente seronegativas para HSV). Las manifestaciones clínicas de herpes genital recurrente (incluida frecuencia de infección subclínica en comparación con infección clínica, duración de lesiones, dolor y síntomas generales) son similares en embarazadas y no embarazadas. La frecuencia de las recurrencias aumenta durante el transcurso del embarazo. Sin embargo, cuando las mujeres son seropositivas para HSV-2 al inicio del embarazo, no se observa efecto alguno sobre el resultado neonatal (incluido peso al nacer y edad gestacional). Si el primer episodio de infección ocurre durante el embarazo, las consecuencias son más graves para madre e hijo. A veces hay diseminación visceral materna durante el tercer trimestre, así como parto prematuro y retraso del crecimiento intrauterino. La adquisición de enfermedad primaria durante el embarazo, con HSV-1 o HSV-2, conlleva el riesgo de transmisión transplacentaria del virus hacia el neonato, y puede producir aborto espontáneo, aunque esto es relativamente poco común. Para infección genital por HSV de reciente adquisición durante el embarazo, la mayoría de las autoridades recomienda el tratamiento antiviral con aciclovir (400 mg tres veces al día) o valaciclovir (500 a 1 000 mg dos veces al día) durante 7 a 10 días. Sin embargo, se desconoce el impacto de esta intervención sobre la transmisión. La tasa alta de prevalencia de HSV-2 durante el embarazo y la baja incidencia de enfermedad neonatal (1 caso por 6 000 a 20 000 nacidos vivos) indica que sólo unos pocos niños están en riesgo de adquirir HSV. Por tanto, no se justifica la cesárea en todas las mujeres con enfermedad genital recurrente. Como la transmisión de la infección intraparto ocasiona la mayor parte de los casos, sólo las mujeres que están diseminando HSV en el momento del parto necesitan ser consideradas para cesárea. Varios estudios han mostrado que no hay correlación entre la recurrencia de la diseminación viral antes del parto y al final del em-

Biblioteca Médica Virtual

barazo. En consecuencia, no se recomienda vigilancia virológica semanal ni amniocentesis.

La frecuencia de transmisión de madre a hijo es mucho mayor entre las mujeres que adquieren HSV cerca del término (30-50%), que entre aquellas en quienes la infección por HSV-2 se reactiva al momento del parto (<1%). Aunque los anticuerpos maternos contra HSV-2 son protectores, los anticuerpos anti HSV-1 ofrecen poca o ninguna protección contra la infección neonatal por HSV-2. La infección genital primaria con HSV-1 conlleva un riesgo particularmente alto de transmisión durante el embarazo y explica la proporción creciente de casos de HSV neonatal. Además, durante la reactivación, HSV-1 parece más transmisible al recién nacido que HSV-2. Sólo en 2% de las mujeres seropositivas para HSV-2 puede aislarse el virus en secreciones cervicales durante el parto, y sólo 1% de los niños expuestos en esta forma presenta infección, al parecer por los efectos protectores de los anticuerpos maternos transferidos y quizá cuantificaciones virales más bajas durante la reactivación. A pesar de la baja frecuencia de transmisión del HSV en este escenario, 30-50% de los niños con HSV neonatal nace de madres con herpes genital establecido.

El aislamiento de HSV mediante frotis cervicovaginal al momento del parto es el mayor factor de riesgo para la transmisión intraparto de HSV (riesgo relativo = 346); sin embargo, hay casos bien descritos de transmisión intraparto con cultivos negativos y PCR positiva. La nueva adquisición de HSV [razón de posibilidades (*odds ratio*, OR) = 49], el aislamiento de HSV-1 o HSV-2 (OR = 35), la detección de HSV cervical o vulvar (OR = 15), el uso de electrodos fetales (OR = 3.5) y una madre joven conllevan mayor riesgo de transmisión, en tanto que la cesárea es protectora (OR = 0.14). La exploración física predice mal la ausencia de diseminación viral, y la PCR excede por mucho al cultivo en términos de sensibilidad y velocidad. Por tanto, debe usarse detección por PCR al inicio del parto para ayudar en las decisiones clínicas en mujeres con anticuerpos HSV-2. Como la cesárea parece ser un medio efectivo para reducir la transmisión maternofetal, debe recomendarse a las pacientes con herpes genital recurrente que vengan al hospital al inicio del parto para un examen cuidadoso de los genitales externos y el cuello uterino, así como para toma de muestra por frotis para aislamiento viral. Las mujeres sin indicios de lesiones deben tener un parto vaginal. La presencia de lesiones activas en el cuello uterino o en genitales externos es una indicación de cesárea.

Si ha ocurrido un primer episodio de exposición (p. ej., si las serologías para HSV muestran que la madre es seronegativa o si la madre es seropositiva para HSV-1 y el frotis del parto muestra HSV-2), muchas autoridades iniciarían tratamiento antiviral para el bebé con aciclovir IV. Como mínimo, deben obtenerse muestras para cultivos virales y PCR, de faringe, nasofaringe, ojos y recto de estos bebés, de inmediato y en intervalos de 5 a 10 días. Debe evaluarse pronto letargo, lesiones cutáneas o fiebre. Todos los bebés en quienes se aisla HSV 24 h después del parto deben recibir aciclovir IV en las dosis recomendadas.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico, son útiles tanto los criterios clínicos como los de laboratorio. El diagnóstico clínico puede realizarse con seguridad si hay múltiples lesiones vesiculosas típicas sobre un fondo eritematoso. Sin embargo, las ulceraciones herpéticas pueden asemejarse a las ulceraciones cutáneas por otras causas. Las infecciones de las mucosas causadas por HSV también pueden manifestarse como uretritis o faringitis sin lesiones cutáneas. Por tanto, se recomienda realizar estudios de laboratorio para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento apropiado. Si bien la tinción del material obtenido por raspado de la base de las lesiones con colorantes como el de Wright, Giemsa (preparación de Tzanck) o Papanicolaou para detectar células gigantes o inclusiones intranucleares de *Herpesvirus* es un método muy bien descrito, son pocos los médicos con experiencia en esas técnicas, la sensibilidad de la tinción es baja (<30% en el caso de material de mucosa obtenida por aplicador) y estos métodos citológicos no diferencian entre las infecciones por HSV y las causadas por virus de varicela zóster.

La infección por HSV se confirma mejor en el laboratorio cuando se detecta el virus, o el antígeno o el DNA virales en el material de las lesiones obtenido por raspado. La identificación de DNA de HSV por PCR es la técnica de laboratorio más sensible para detectar infecciones mucosas o viscerales por HSV y debe utilizarse si está disponible. El HSV produce un efecto citopático evidente en diversos sistemas de cultivos celulares, que en la mayor parte de las muestras pueden identificarse 48 a 96 h después de la inoculación. El cultivo con centrifugación acelerada y tinción subsiguiente del antígeno del HSV ha reducido el tiempo necesario para identificar HSV a <24 h. El cultivo está indicado cuando la prueba de sensibilidad antiviral es indispensable. La sensibilidad de todos los métodos de detección depende de la fase de las lesiones (mayor en las lesiones vesiculosas que en las ulcerosas), de si se trata de un primer episodio o de uno recurrente de la enfermedad (mayor en el primer episodio) o de si la muestra es de un enfermo inmunodeprimido o inmunocompetente (más antígeno o DNA en los inmunodeprimidos). La confirmación por medio de estudios de laboratorio permite subtipificar el virus; la información sobre los subtipos puede ser útil en estudios epidemiológicos, y a veces permite anticipar la frecuencia de reactivación después del primer episodio bucal-labial o de genitales por HSV.

En las primeras semanas después de la infección surgen y persisten por tiempo indefinido, anticuerpos contra HSV de tipo común y también con especificidad de tipo. Los análisis serológicos con preparaciones a base de antígenos del virus completo, como fijación del complemento, neutralización, inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación pasiva, radioinmunoanálisis y enzimoinmunoanálisis de adsorción ligado a enzima ayudan a distinguir entre las personas no infectadas (seronegativas) y las que han padecido una infección por HSV-1 o HSV-2, pero no permiten distinguir en forma confiable entre dos subtipos de virus. En el comercio se dispone de técnicas serológicas que identifican anticuerpos contra la glucoproteína G con especificidad de tipo, de los dos subtipos virales (G1 y G2), y permiten diferenciar con precisión entre las respuestas de anticuerpos humanos contra HSV-1 y HSV-2. Se cuenta también con técnicas directas con el enfermo que ofrecen resultados a partir de sangre capilar o suero durante una consulta clínica. También se utiliza el análisis de inmunotransferencia que permite detectar algunas proteínas específicas de tipo HSV. La presencia de un anticuerpo contra HSV-2 con especificidad de tipo denota que hubo una infección por HSV-2, es decir, hay una infección latente y tal vez una activación subclínica.

El suero obtenido en la fase aguda o de la convalecencia puede ayudar a identificar la seroconversión durante la infección primaria por HSV-1 o HSV-2. Sin embargo, pocas de las pruebas que se practican reportan títulos y los aumentos de las cifras originales no reflejan el primer episodio en todos los pacientes. Será mejor utilizar métodos serológicos basados en proteínas específicas de tipo para identificar a portadores asintomáticos de infección por HSV-1 o HSV-2. No se cuenta con un método fiable para detectar IgM que permita definir la infección aguda por virus de herpes simple.

Hay varios estudios que demuestran que las personas que presentan seropositividad para HSV-2 y que han recibido explicaciones sobre las manifestaciones clínicas del HSV pueden identificar las reactivaciones sintomáticas. Los sujetos seropositivos para el HSV-2 deben recibir información acerca de la alta frecuencia de las reactivaciones subclínicas en las superficies mucosas que no son visibles (p. ej., cuello del útero, uretra, piel perianal) o en ulceraciones microscópicas que pueden no producir síntomas. Está bien documentada la transmisión de la infección durante estos episodios. Las personas seropositivas para HSV-2 deben recibir información sobre la probabilidad de que diseminen virus de manera subclínica, así como sobre la utilidad de los preservativos (para varones o mujeres) en la reducción de la transmisión. Se ha demostrado que la administración de antivirales como el valaciclovir (500 mg una vez al día) disminuye la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales.

TRATAMIENTO

Infecciones por virus del herpes simple

Son múltiples los aspectos de las infecciones mucocutáneas y viscerales causadas por HSV que pueden tratarse con quimioterapia antiviral. El aciclovir y sus congéneres famciclovir y valaciclovir han constituido los pilares del tratamiento de las infecciones mucocutáneas. Hay diversos antivirales tópicos para las infecciones oculares por HSV: idoxuridina, trifluorotimidina, vidarabina tópica y cidofovir. En la encefalitis por HSV y en el herpes neonatal, el tratamiento preferente es aciclovir por vía IV.

Todos los antivirales aprobados oficialmente para el tratamiento de la infección por HSV inhiben la polimerasa del DNA viral. Un tipo de fármacos, representado por el aciclovir, está constituido por sustratos para la enzima del HSV timidincinasa (TK, *thymidine kinase*). El aciclovir, ganciclovir, famciclovir y valaciclovir se fosforilan selectivamente a la forma monofosfato en las células infectadas por el virus. Las enzimas celulares convierten el monofosfato del fármaco en trifosfato, que entonces se incorpora a la cadena del DNA viral. El aciclovir es el fármaco de uso más extendido en el tratamiento de las infecciones por HSV y se vende en presentación intravenosa, oral y tópica. El valaciclovir es el éster valílico del aciclovir, ofrece mayor biodisponibilidad que

Biblioteca Médica Virtual

el aciclovir y, por tanto, puede administrarse con menor frecuencia. El famciclovir, el preparado oral del penciclovir, muestra eficacia clínica en el tratamiento de diversas infecciones causadas por HSV-1 y HSV-2.

El ganciclovir tiene actividad contra HSV-1 y HSV-2; sin embargo, dado que presenta una mayor toxicidad que el aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir, no suele recomendarse para el tratamiento de las infec-

CUADRO 187-1 Antivirales contra la infección por virus del herpes simple (HSV)

I. Infecciones mucocutáneas por HSV

A. *Infecciones en pacientes inmunodeprimidos*

1. *Primer episodio agudo sintomático o recurrente:* aciclovir IV (5 mg/kg de peso C/8 h) o por vía oral (400 mg cuatro veces al día); famciclovir (500 mg dos o tres veces al día) o valaciclovir (500 mg dos veces al día). La duración del tratamiento puede variar de 7 a 14 días. Puede administrarse el tratamiento IV durante 2 a 7 días hasta lograr mejoría clínica, para después seguir con la administración de fármacos orales.
2. *Supresión de la reactivación (genital o bucal-labial):* aciclovir IV (5 mg/kg de peso c/8 h) o valaciclovir oral (500 mg dos veces al día) o aciclovir (400-800 mg tres a cinco veces al día) para evitar recidivas durante los 30 días siguientes al trasplante. La supresión más prolongada suele emplearse para personas sometidas a inmunosupresión continua. En quienes han recibido trasplante de médula ósea o riñón, también es eficaz el valaciclovir oral (2 g/día) para disminuir la frecuencia de infección por citomegalovirus. El valaciclovir oral en dosis de 4 g/día se ha relacionado con púrpura trombocitopénica trombótica después de empleo prolongado en sujetos positivos a VIH. En estos últimos son eficaces el aciclovir (400-800 mg dos veces al día), el valaciclovir (500 mg dos veces al día) o el famciclovir (500 mg dos veces al día) por vía oral para disminuir las reactivaciones clínicas y subclínicas de HSV-1 y HSV-2.

B. *Infecciones en pacientes inmunocompetentes*

1. *Herpes genital*
   a. *Primer episodio:* son eficaces el aciclovir oral (200 mg cinco veces al día o 400 mg tres veces al día); el valaciclovir (1 g dos veces al día) o el famciclovir (250 mg dos veces al día) durante 7-14 días. En caso de enfermedad grave o complicaciones neurológicas como la meningitis aséptica, se administra aciclovir IV (5 mg/kg de peso c/8 h durante cinco días).
   b. *Herpes genital sintomático recurrente:* se prefieren regímenes cortos (1-3 días) por su bajo costo, probabilidad de cumplimiento y conveniencia. Aciclovir oral (800 mg tres veces al día por 2 días), valaciclovir (500 mg dos veces al día por 3 días), o famciclovir (750 o 1 000 mg dos veces al día por 1 día, una sola dosis de 1 500 mg, o 500 mg al inicio seguidos de 250 mg c/12 h por 2 días) reducen de manera efectiva la duración de las lesiones. Otras opciones son aciclovir oral (200 mg 5 veces al día), valaciclovir (500 mg dos veces al día) y famciclovir (125 mg dos veces al día por 5 días).
   c. *Supresión de herpes genital recurrente:* se administra aciclovir oral (400-800 mg dos veces al día) o valaciclovir (500 mg diarios). Los pacientes con >9 episodios al año deben tomar valaciclovir oral (1 g diario o 500 mg dos veces al día) o famciclovir (250 mg dos veces al día o 500 mg dos veces al día).
2. *Infección bucal-labial por HSV*
   a. *Primer episodio:* se administra aciclovir oral (200 mg 5 veces al día o 400 mg tres veces al día). Puede usarse la suspensión oral del mismo fármaco (600 mg/m^2 cuatro veces al día). También se ha utilizado el famciclovir oral (250 mg dos veces al día) o el valaciclovir (1 g dos veces al día). La duración del tratamiento es de 5-10 días.
   b. *Episodios recurrentes:* si se comienza la administración desde el inicio del pródromo, con una sola dosis o un día de tratamiento disminuye de modo eficaz el dolor y acelera la curación. Los regímenes consisten en famciclovir oral (una sola dosis de 1 500 mg o 750 mg dos veces al día, durante 1 día) o valaciclovir (una sola dosis de 2 g o 2 g dos veces al día durante un día). El tratamiento autoiniciado con la aplicación de penciclovir en crema seis veces al día acelera de modo eficaz la curación de HSV bucal-labial. La crema de aciclovir también acorta la molestia.
   c. *Supresión de reactivación de HSV bucal-labial:* si se comienza el tratamiento antes de la exposición y se continúa durante su duración (5-10 días), con aciclovir oral (400 mg dos veces al día) se evita la reactivación de la infección bucal-labial recurrente por HSV, que surge después de exposición intensa a la luz solar.
3. *Profilaxis quirúrgica de la infección bucal o genital de HSV:* algunas técnicas quirúrgicas, como la dermoabrasión con láser, la descompresión de las raíces del nervio trigémino y operaciones de disco lumbar, se han acompañado de reactivación de la infección por HSV. La reactivación disminuye de modo eficaz la administración IV de aciclovir (3 a 5 mg/kg c/8 h) u oral (800 mg dos veces al día); valaciclovir (500 mg dos veces al día), o famciclovir (250 mg dos veces al día). El tratamiento debe iniciarse 48 h antes de la operación y se continuará durante 3 a 7 días.
4. *Panadizo herpético:* aciclovir oral (200 mg) se administra cinco veces al día (alternativa: 400 mg tres veces al día) por 7-10 días.
5. *Proctitis por HSV:* 400 mg de aciclovir cinco veces al día ayudan acortar la evolución de la infección. En sujetos inmunodeprimidos o en aquellos con infección grave puede ser útil el aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h).
6. *Infecciones herpéticas del ojo:* en la queratitis aguda se obtienen beneficios con la aplicación de trifluorotimidina, vidarabina, idoxuridina, aciclovir, penciclovir o interferón. A veces se necesita el desbridamiento. Los esteroides tópicos empeoran la enfermedad.

II. Infecciones del SNC por HSV

A. *Encefalitis por HSV:* se administra aciclovir IV (10 mg/kg de peso c/8 h; 30 mg/kg de peso al día) durante 10 días o hasta que en el LCR no se detecta el DNA de HSV.

B. *Meningitis aséptica por HSV:* no se han publicado estudios con antivirales de administración sistémica. En caso de administrar tratamiento, habrá que recurrir al aciclovir IV (15-30 mg/kg de peso al día).

C. *Radiculopatía autónoma:* no se han publicado estudios. Muchas autoridades recomiendan un lapso de prueba con aciclovir IV.

III. Infecciones neonatales por HSV: 60 mg de aciclovir/kg de peso al día, en tres tomas. El tratamiento recomendado dura 21 días. Hay que vigilar la aparición de recidiva. La supresión ininterrumpida a base de suspensión de aciclovir oral debe realizarse por 3-4 meses.

IV. Infecciones viscerales por HSV

A. *Esofagitis por HSV:* aciclovir IV (15 mg/kg de peso al día). En algunas personas con formas más benignas de inmunodepresión, es eficaz valaciclovir o famciclovir oral.

B. *Neumonitis por HSV:* no se han publicado estudios comparativos con testigos. Habrá que pensar en el uso IV de aciclovir (15 mg/kg de peso al día).

V. Infecciones por HSV diseminadas: no se han publicado estudios con grupo testigo. Debe probarse aciclovir IV (5 mg/kg de peso c/8 h). A veces se necesitan ajustes en casos de insuficiencia renal. No hay evidencia definitiva que señale que el tratamiento disminuirá el riesgo de muerte.

VI. Eritema multiforme asociado a HSV: observaciones aisladas sugieren que aciclovir oral (400 mg dos o tres veces al día) o valaciclovir oral (500 mg dos veces al día) suprimirán el eritema multiforme.

VII. Infecciones por HSV resistente a aciclovir: se aplicarán 40 mg IV de foscarnet/kg de peso c/8 h, hasta que curen las lesiones. No se ha precisado la duración óptima del tratamiento ni la utilidad de continuarlo hasta suprimir las lesiones. Algunos pacientes se benefician de la aplicación cutánea de trifluorotimidina o gel de cidofovir al 1%, y en la farmacia es posible combinar los dos. Estos preparados se aplicarán una vez al día durante 5 a 7 días. Puede considerarse el uso de imiquimod tópico. Se estudia el pritelivir, un inhibidor de la helicasa-primasa, para tratamiento de infección por HSV resistente al aciclovir. También puede considerarse cidofovir por vía IV (5 mg/kg semanalmente).

VIII. Aciclovir y embarazo: no se ha podido atribuir al aciclovir ningún efecto adverso en el feto o el recién nacido. Dicho fármaco se utiliza en todas las fases del embarazo y en mujeres que lactan (es posible identificar el fármaco en la leche materna). La administración del aciclovir con fin supresor a finales del embarazo aminora la frecuencia de cesárea en mujeres con herpes genital recurrente. Dicho tratamiento tal vez no proteja contra la transmisión a recién nacidos.

Biblioteca Médica Virtual

ciones por HSV. Hay informes aislados que sugieren que el ganciclovir es menos eficaz que el aciclovir para tratar las infecciones por HSV. Se ha comprobado la eficacia del aciclovir, valaciclovir y famciclovir para acortar la duración de los síntomas y las lesiones de las infecciones mucocutáneas causadas por HSV en enfermos inmunodeprimidos e inmunocompetentes **(cuadro 187-1)**. Los preparados orales o intravenosos previenen la reactivación del HSV en personas inmunodeprimidas seropositivas que son sometidas a quimioterapia de inducción o en el periodo inmediatamente posterior al trasplante de médula ósea o de órgano sólido. En pacientes con herpes genital o bucolabial frecuente, el tratamiento supresor crónico diario reduce la frecuencia de la enfermedad por reactivación. Sólo el valaciclovir ha disminuido la frecuencia de transmisión de infección por HSV-2 entre parejas sexuales. El aciclovir IV (30 mg/kg/día, en infusión de 10 mg/kg en el transcurso de 1 h con intervalos de 8 h) resulta eficaz para reducir las tasas de mortalidad y de morbilidad de la encefalitis por HSV. El inicio inmediato del tratamiento es un factor de importancia crucial para la evolución del proceso. El principal efecto secundario del aciclovir IV es una insuficiencia renal pasajera, por lo general debida a la cristalización del compuesto en el parénquima renal. Esto puede evitarse si el fármaco se administra de forma lenta en el transcurso de 1 h y el enfermo está bien hidratado. Como los niveles de aciclovir en el LCR corresponden en promedio a sólo 30-50% de la concentración plasmática, la dosis utilizada para tratar la infección del SNC (30 mg/kg/día) es el doble de la empleada en el tratamiento de la enfermedad mucocutánea o visceral (15 mg/kg/día). En infecciones neonatales por HSV se administran dosis incluso mayores de aciclovir IV (60 mg/kg/día en tres fracciones). Los antivirales no erradican la infección latente ni modifican el riesgo, la frecuencia o la gravedad de la recidiva subclínica o clínica, una vez que se interrumpe el fármaco.

Cada vez más se están usando tratamientos más cortos para la infección mucocutánea recurrente por HSV-1 o HSV-2 en pacientes inmunocompetentes. Tratamientos de 1 día con famciclovir y valaciclovir son clínicamente efectivos, más convenientes y en general menos costosos que los tratamientos más largos (cuadro 187-1). Estos tratamientos cortos deben reservarse para hospedadores inmunocompetentes.

SUPRESIÓN DE HERPES MUCOCUTÁNEO

El reconocimiento de la alta frecuencia de reactivación subclínica brinda una base racional bien aceptada para el uso de tratamiento antiviral diario con el objetivo de suprimir reactivaciones de HSV, en especial en personas con reactivaciones clínicas frecuentes (p. ej., aquellas con infección genital por HSV de adquisición reciente). En personas inmunodeprimidas, como aquellas con infección por VIH, también puede ser conveniente el tratamiento antiviral diario. Estudios recientes han mostrado la eficacia del aciclovir y valaciclovir diario para reducir la frecuencia de reactivaciones de HSV entre pacientes VIH positivos. Los regímenes usados incluyen aciclovir (400 a 800 mg dos veces al día), famciclovir (500 mg dos veces al día) y valaciclovir (500 mg dos veces al día); el valaciclovir en dosis de 4 g diarios se ha asociado a púrpura trombocitopénica trombótica en un estudio con personas infectadas con VIH. La administración diaria de aciclovir permite una disminución moderada del título de RNA de VIH en el plasma (disminución de 0.5-$\log_{10}$), y de la mucosa genital (reducción de 0.33-$\log_{10}$).

DISMINUCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE HSV ENTRE PAREJAS SEXUALES

Se ha demostrado que la administración de 500 mg de valaciclovir una vez al día disminuye la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales. La frecuencia de transmisión es mayor de varones a mujeres y en sujetos con reactivación frecuente de HSV-2. Pueden utilizarse métodos de detección serológica para identificar a las parejas en riesgo de contagiarse. La administración diaria de valaciclovir al parecer es más eficaz para disminuir la dispersión subclínica del virus que el famciclovir diario.

RESISTENCIA AL ACICLOVIR

Se han identificado cepas de HSV resistentes al aciclovir. Muchas de ellas muestran alteración de la especificidad por sustrato para la fosforilación del aciclovir. Por esa razón es frecuente detectar resistencia cruzada al famciclovir y al valaciclovir. A veces, surge algún virus con alteración de la especificidad por TK y es sensible al famciclovir, pero no al aciclovir. En algunos individuos que tienen virus con deficiencia de TK, las lesiones desaparecen con dosis altas de aciclovir. En otros, la enfermedad clínica evoluciona a pesar de las dosis altas del fármaco. Casi todos los casos de resistencia de importancia clínica al aciclovir se han observado en personas con inmunodepresión, y los HSV-2 aislados suelen ser más resistentes que las cepas de HSV-1. En Estados Unidos, según un estudio realizado por los Centers for Disease Control and Prevention, alrededor del 5% de las cepas aisladas de HSV-2 de personas infectadas por VIH mostraba algún grado de resistencia *in vitro* al aciclovir. De las partículas HSV-2 aisladas de personas inmunocompetentes que acudían a clínicas de enfermedades de transmisión sexual, <0.5% tuvo una menor sensibilidad *in vitro* al aciclovir. El hecho de que no hubiera cambios apreciables en la frecuencia de detección de tales cepas en los últimos 30 años quizá refleja la menor transmisión de mutantes con deficiencia de TK. La identificación de HSV de las lesiones que persisten a pesar de que las dosis sean adecuadas y lo sea también la concentración sanguínea del fármaco (aciclovir), debe plantear la posibilidad de resistencia a él. El tratamiento clínico de la resistencia a aciclovir es muy difícil. La administración del antiviral foscarnet (40 a 80 mg/kg por vía IV c/8 h hasta la resolución clínica) es útil en pacientes con resistencia al aciclovir **(cap. 186)**. Por sus efectos tóxicos y costo suele reservarse para individuos con infecciones mucocutáneas extensas. El cidofovir es un análogo de nucleótido y se presenta en forma de fosfonato o monofosfato. Casi todas las cepas de HSV con deficiencia de TK son sensibles al cidofovir. La pomada de este último apresura la curación de las lesiones resistentes al aciclovir. No se han publicado datos de investigaciones comparativas bien hechas, con el cidofovir sistémico. Algunos pacientes ocasionales pueden reaccionar al imiquimod tópico. Las variantes negativas a TK verdaderas de HSV parecen tener menor capacidad para propagar la enfermedad, porque muestran alteraciones de su neurovirulencia, característica importante en la presencia relativamente infrecuente de tales cepas en poblaciones inmunocompetentes, aun con el uso creciente de antivirales. Está en fase de investigación clínica una clase nueva de fármacos que inhiben la actividad de helicasa-primasa con especificidad de HSV (pritelivir), y pudiera lograr un mejor perfil de toxicidad para el tratamiento de cepas de HSV resistentes a aciclovir.

EFICACIA DEL ACICLOVIR EN PAÍSES EN DESARROLLO



Los primeros estudios de los fármacos similares al aciclovir se llevaron a cabo sólo en países desarrollados. El aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir son eficaces en países en desarrollo, pero al parecer, en comparación con lo observado en poblaciones europeas y norteamericanas, sus beneficios clínicos y virológicos disminuyen, en particular en lo que respecta a la reducción de la frecuencia de lesiones genitales en pacientes en África. El mecanismo de este fenómeno se desconoce. El tratamiento con aciclovir no reduce la tasa de infección por VIH; sin embargo, la carga del VIH entre MSM en Estados Unidos descendió 1.3 $\log_{10}$ a diferencia de 0.9 $\log_{10}$ entre MSM peruanos y 0.5 $\log_{10}$ entre mujeres africanas. Como dato curioso, el tenofovir, fármaco contra VIH, reduce la adquisición de HSV-2 en mujeres de África, aunque no demuestra beneficio clínico importante ni efectos antivirales en personas con infección establecida por HSV-2 en estudios en Estados Unidos. No están claras las razones de estos resultados dispares.

PREVENCIÓN

Los esfuerzos por erradicar la enfermedad por HSV en los distintos países, ya sea con antivirales supresores o por medio de campañas educativas, han dado resultados muy modestos. Los anticonceptivos de barrera, en particular los preservativos, reducen la probabilidad de transmisión de la infección por HSV, en particular en las fases de eliminación viral asintomática. Cuando las lesiones están presentes, la enfermedad puede transmitirse por contacto de piel a piel a pesar del uso de un preservativo. Con todo, los datos disponibles indican que el uso sistemático de preservativos es una forma eficaz de reducir el riesgo de transmisión genital del HSV-2. La administración diaria de valaciclovir por largo tiempo puede ser parcialmente eficaz para disminuir el contagio de HSV-2, en particular en mujeres susceptibles. No hay estudios comparativos de eficacia entre el valaciclovir y el uso del condón. Muchas autoridades sugieren seguir ambas estrategias. Existe la necesidad de contar con una vacuna para evitar el contagio de infección por HSV, en especial ante la participación que tiene HSV-2 para facilitar el contagio y la transmisión de VIH-1.

Una fracción importante de los casos de HSV neonatal puede evitarse si se reduce el contagio de HSV en mujeres en el tercer trimestre de la gestación. La infección neonatal por HSV puede ser consecuencia del contagio de la infección de la gestante cerca del término del embarazo o la

Biblioteca Médica Virtual

reactivación de la infección durante el parto en la mujer que ya estaba infectada. Hay que recomendar a las mujeres sin herpes genital diagnosticado que se abstengan de practicar coito vaginal en el tercer trimestre con compañeros que tengan herpes genital corroborado o sospechado. Algunas autoridades han recomendado administrar a toda mujer infectada por HSV-2 a finales del embarazo antivirales como el aciclovir o el valaciclovir para disminuir la reactivación de dicho virus al final de la gestación. No se cuenta con datos que respalden la eficacia de tal estrategia, y la razón alta de tratamiento/prevención arroja duda sobre tal medida de salud pública, aunque pudiera disminuir la frecuencia de cesárea por HSV.

LECTURAS ADICIONALES

GAGYOR I *et al.*: Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev 7:CD001869, 2015.

GNANN JW JR, WHITLEY RJ: Herpes simplex encephalitis: An update. Curr Infect Dis Rep 19:13, 2017.

LOOKER KJ *et al.*: Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. PLoS One 10:e114989, 2015.

LOOKER KJ *et al.*: Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: An updated systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 17: 1303, 2017.

WALD A *et al.*: Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. N Engl J Med 370:201, 2014.

ZHU J *et al.*: Immune surveillance by CD8αα+ skin-resident T cells in human herpes virus infection. Nature 497:494, 2013.

188 Infecciones por el virus de varicela-zóster

Richard J. Whitley

DEFINICIÓN

El virus de varicela-zóster (VZV, *varicella-zoster virus*) produce dos síndromes clínicos diferentes: varicela y herpes zóster. La varicela, una infección universal y sumamente contagiosa, suele ser una enfermedad de curso benigno en la infancia, caracterizada por un exantema vesiculoso. Al reactivarse el VZV latente (lo cual es más frecuente después del sexto decenio de la vida) el herpes zóster se presenta como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma y por lo general con dolor intenso.

ETIOLOGÍA

A comienzos del siglo XX se demostraron semejanzas en las características histopatológicas de las lesiones cutáneas originadas por estos dos procesos. Se demostró que los virus aislados de los enfermos con varicela y herpes zóster provocaban alteraciones similares en los cultivos de tejidos, concretamente la aparición de inclusiones intranucleares eosinófilas y de células gigantes multinucleadas; estos resultados indicaban que ambos virus eran biológicamente similares. El análisis de las endonucleasas de restricción del DNA viral de un enfermo con varicela que con el tiempo desarrolló herpes zóster, permitió verificar la identidad molecular de los dos virus causantes de las presentaciones clínicas diferentes.

El VZV pertenece a la familia de los virus herpéticos, que comparten características estructurales, como son una envoltura lipídica que rodea una nucleocápside de simetría icosaédrica, con un diámetro de casi 180 a 200 nm y un DNA bicatenario de localización central con una longitud de 125 000 pares de bases.

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

Infección primaria La transmisión se realiza a través de la vía respiratoria; el sitio de replicación del virus no se ha definido, se presume ocurra en la nasofaringe, luego se localiza en el sistema linfático y reticuloendotelial a partir del cual se produce su diseminación o viremia. La viremia en personas con varicela se refleja en la naturaleza difusa y dispersa de las lesiones cutáneas y se puede corroborar en casos escogidos por medio de la identificación de VZV en la sangre o de manera sistemática por la detección de DNA del virus en la sangre o en las lesiones, por medio de la PCR. Las vesículas afectan a la dermis y la epidermis, con cambios degenerativos caracterizados por abombamiento, células gigantes multinucleadas e inclusiones eosinófilas intranucleares. La infección se localiza en los vasos sanguíneos de la piel, provocando necrosis y hemorragia epidérmica. A medida que evoluciona la enfermedad, el líquido de las vesículas se vuelve turbio debido al reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares y a la presencia de células degeneradas y fibrina. Por último, las vesículas se rompen y liberan su contenido líquido (que contiene virus infecciosos) o se reabsorben paulatinamente.

Infección recidivante Se desconoce el mecanismo de reactivación del VZV que da lugar al herpes zóster. El virus infecta los ganglios de las raíces dorsales durante la varicela y allí permanecen latentes hasta que se reactivan. El examen histopatológico de los ganglios de las raíces dorsales durante el herpes zóster activo demuestra la existencia de hemorragias, edema e infiltración linfocítica. Se han detectado virus latentes en ganglios sensitivos (dorsales, craneales y entéricos).

Durante la varicela o el herpes zóster puede producirse la replicación activa del VZV en otros órganos, como el pulmón o el cerebro, pero es poco frecuente en enfermos con una inmunidad intacta. La afección pulmonar se caracteriza por neumonitis intersticial, formación de células gigantes multinucleadas, inclusiones intranucleares y hemorragia pulmonar. La infección del SNC da lugar a imágenes histopatológicas con manguitos perivasculares similares a los encontrados en el sarampión y en otras encefalitis virales. Las necrosis hemorrágicas focales del cerebro, características de la encefalitis debida al HSV (*herpes simplex virus*) son raras en la infección por el virus de varicela-zóster.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varicela El ser humano es el único reservorio conocido del VZV. La varicela es muy contagiosa y su tasa de infección es por lo menos del 90% entre personas predispuestas (seronegativas). Se infectan por igual ambos sexos y los individuos de cualquier raza. El virus es endémico en la población general, pero se vuelve epidémico en individuos susceptibles en determinados picos estacionales, principalmente al final del invierno y al comienzo de la primavera en los climas templados. La mayoría del conocimiento sobre la incidencia y la evolución natural de la enfermedad es previo a la aprobación de la vacuna de varicela en 1995. Se enferman con mayor frecuencia los niños de 5 a 9 años de edad, que representan el 50% de todos los casos. La mayor parte de los casos restantes se produce en edades comprendidas entre 1 y 4 años y entre 10 y 14 años. En Estados Unidos, 10% de la población mayor de 15 años está predispuesta a la infección. La aplicación de vacuna de VZV en el segundo año de vida ha cambiado impresionantemente las características epidemiológicas de la infección. Como consecuencia, ha disminuido en forma notable la incidencia anual de varicela.

El periodo de incubación de la varicela oscila entre 10 y 21 días, pero suele ser de 14 a 17 días. Las tasas de ataque secundarias en hermanos predispuestos dentro del medio familiar se sitúan en 70-90%. Los enfermos son contagiosos unas 48 h antes del comienzo del exantema vesiculoso, durante el periodo de la formación de vesículas (que suele durar 4 a 5 días) y hasta que todas las vesículas forman costras.

Desde el punto de vista clínico, la varicela se manifiesta por exantema, febrícula y malestar, aunque algunos enfermos presentan pródromos entre 1 y 2 días antes del comienzo del exantema. En los sujetos inmunocompetentes, la varicela es una enfermedad benigna que conlleva astenia y fiebre de 37.8 a 39.4 °C de 3 a 5 días de duración. Las lesiones cutáneas, signo característico de la infección, incluyen maculopápulas, vesículas y costras en distintas fases de evolución **(fig. 188-1; véase también fig. A1-30)**. El paso de maculopápulas a vesículas se produce en cuestión de horas a días. Las lesiones aparecen en el tronco y la cara y pronto alcanzan otras zonas del cuerpo. La mayor parte son pequeñas, tienen una base eritematosa y un diámetro de 5 a 10 mm. Aparecen brotes sucesivos con intervalos de 2 a 4 días. Puede haber lesiones en las mucosas faríngea y vaginal. Su intensidad varía con el enfermo: algunos sujetos tienen muy pocas lesiones, mientras que otros pueden tener hasta 2 000. Los niños pequeños tienden a tener un menor número de vesículas que los individuos de mayor edad. Los casos secundarios y terciarios dentro de una familia se vinculan con un número relativamente alto de vesículas. Los sujetos inmunodeprimidos, tanto los niños como los adultos, y en particular quienes

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 188-1 Lesiones abundantes de varicela en diversas fases de la evolución: vesículas sobre una base eritematosa, vesículas umbilicadas y costras.

padecen leucemia, tienen lesiones más abundantes, a menudo con una base hemorrágica, y tardan más tiempo en curar. Los pacientes mencionados están expuestos a un mayor riesgo de presentar complicaciones viscerales, que acaecen en 30-50% de los casos y que son mortales en 15% de ellos si no se emprende el tratamiento antiviral.

La complicación infecciosa más frecuente de la varicela es la sobreinfección bacteriana de la piel causada por lo regular por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus,* incluidas las cepas resistentes a meticilina. La infección de la piel es consecuencia de la excoriación de las lesiones después del rascado. La imagen del material de las lesiones cutáneas teñido con colorante de Gram es útil para esclarecer el origen de lesiones eritematosas y pustulosas no características.

En los niños, la localización extracutánea más frecuente de la enfermedad es el SNC. El síndrome se caracteriza por ataxia cerebelosa aguda e irritación meníngea que por lo general aparecen 21 días después del comienzo del exantema y rara vez antes de éste. El LCR contiene linfocitos y concentraciones altas de proteínas. Es una complicación benigna de la infección por el VZV en los niños y por lo general no requiere hospitalización. También pueden presentar meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré. La encefalitis se informa en 0.1-0.2% de niños con varicela. El síndrome de Reye aparece en niños que reciben simultáneamente aspirina, razón por la cual no se usa. Fuera del tratamiento sintomático, ningún tratamiento específico (p. ej., administración de aciclovir) ha demostrado ser eficaz para los pacientes con afección del SNC.

La *neumonía por varicela*, que es la complicación más grave después de la enfermedad, ataca con mayor frecuencia a adultos (incluso 20% de los casos) que a niños y es particularmente grave en embarazadas. Por lo regular la neumonía causada por VZV comienza 3 a 5 días dentro del curso de la enfermedad y se acompaña de taquipnea, tos, disnea y fiebre. Son frecuentes la cianosis, el dolor tipo pleurítico y la hemoptisis. Los datos radiológicos del proceso consisten en infiltrados nodulares y neumonitis intersticial. La resolución de la neumonitis discurre paralela a la mejoría del exantema; sin embargo, los enfermos pueden tener fiebre persistente y afección de la función pulmonar durante semanas.

Otras complicaciones de la varicela son miocarditis, lesiones corneales, nefritis, artritis, diátesis hemorrágica, glomerulonefritis aguda y hepatitis. La afección hepática, distinta del síndrome de Reye es por lo general asintomática, es común en la varicela y suele caracterizarse por elevación de las enzimas hepáticas, en particular la aminotransferasa de aspartato y la aminotransferasa de alanina.

La *varicela perinatal* tiene una mortalidad hasta de 30% cuando la madre padece la infección en los 5 días previos al parto o posterior a 48 h. La enfermedad es muy agresiva porque el recién nacido no recibe anticuerpos transplacentarios que lo protejan y su sistema inmune aún es inmaduro. La *varicela congénita*, con manifestaciones clínicas desde el nacimiento de hipoplasia de los miembros, lesiones cutáneas cicatrizales y microcefalia, es sumamente rara.

Herpes zóster Ésta es una enfermedad esporádica debida a la reactivación del virus latente situado en los ganglios de las raíces dorsales. La mayoría de los pacientes no tiene antecedentes de contacto con otras personas infectadas por el VZV. El padecimiento se produce en todas las edades, pero su incidencia se eleva (cinco a 10 casos por 1 000 habitantes) entre sujetos a partir del sexto decenio de la vida. Datos recientes sugieren que en Estados Unidos cada año aparecen 1.2 millones de casos. El herpes zóster recurrente es muy raro, salvo en hospedadores inmunodeficientes y en particular los que tienen sida.

El herpes zóster se caracteriza por un exantema unilateral vesicular en un dermatoma, a menudo asociado con dolor intenso. Los dermatomas T3 a L3 son los más frecuentemente involucrados. Si participa la rama oftálmica del nervio trigémino, se produce *zóster oftálmico*. No se conocen factores determinantes de la reactivación de VZV. En niños, la reactivación usualmente es benigna: en adultos, puede ser debilitante debido al dolor. El inicio de la enfermedad es anunciado por dolor en un dermatoma, que puede anteceder a las lesiones por 48 a 72 h; un exantema eritematoso maculopapular evoluciona rápidamente a lesiones vesiculares **(fig. 188-2)**. En el hospedador normal, estas lesiones pueden permanecer en número reducido y continuar formándose por sólo 3 a 5 días. La duración total de la enfermedad es de 7 a 10 días, por lo general; sin embargo, pueden pasar 2 a 4 semanas para que la piel se restablezca. Los pacientes con herpes zóster pueden transmitir la infección a individuos seronegativos con la consiguiente varicela. En pocos pacientes se ha reportado la localización característica de dolor en un dermatoma con indicios serológicos de herpes zóster sin lesiones cutáneas, una entidad que se conoce como *zóster sin herpética*. Si hay ataque de las ramas del nervio trigémino, pueden surgir lesiones en la cara, boca, ojo o lengua. El *zóster oftálmico* suele ser un cuadro debilitante que a veces culmina en ceguera si no se administran antivirales. En el *síndrome de Ramsay Hunt*, aparecen dolor y vesículas en el conducto auditivo externo y el individuo muestra ageusia en los dos tercios anteriores de la lengua, y parálisis facial en el mismo lado. Hay ataque del ganglio geniculado de la rama sensorial del nervio facial.

La complicación más debilitante del herpes zóster, tanto en hospedadores sanos como en inmunodeprimidos, es el dolor que acompaña a la neuritis aguda y a la neuralgia posherpética. Esta última es rara en las personas jóvenes; sin embargo, por lo menos 50% de los pacientes mayores de 50 años con zóster refiere sentir dolor en el dermatoma afectado me-



FIGURA 188-2 Amplificación de lesiones de herpes zóster diseminado. Se observa que las lesiones están en diferentes fases de evolución e incluyen pústulas y costras. *(Por cortesía de Lindsey Baden.)*

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 188-3 El herpes zóster en un paciente infectado con VIH se manifiesta en la forma de vesículas hemorrágicas y pústulas sobre una base eritematosa, agrupadas en la distribución del dermatoma.

ses después de que hayan desaparecido las lesiones cutáneas. Son frecuentes las alteraciones sensoriales en el dermatoma, que causan hiperestesia o hipoestesia.

Después de un zóster circunscrito puede aparecer afección del SNC. Muchos enfermos sin signos de irritación meníngea tendrán pleocitosis y elevación moderada de los niveles de proteínas en el LCR. La meningoencefalitis sintomática se caracteriza por cefalalgia, fiebre, fotofobia, meningitis y vómito. Una manifestación poco frecuente de afección del SNC es la vasculitis granulomatosa con hemiplejía contralateral, que puede diagnosticarse mediante arteriografía cerebral. Otra manifestación neurológica es la mielitis transversa, con o sin parálisis motora.

Al igual que la varicela, en el hospedador inmunodeprimido el herpes zóster es más grave que en el sujeto normal. La formación de lesiones continúa durante más de 1 semana en la mayoría de los enfermos y las costras no aparecen hasta transcurridas 3 semanas de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin presentan el riesgo más alto de sufrir un herpes zóster progresivo. Cerca del 40% de estos pacientes se caracteriza por una diseminación cutánea de la enfermedad **(fig. 188-3)**. Los enfermos con diseminación cutánea presentan un riesgo 5 a 10% mayor de sufrir neumonitis, meningoencefalitis, hepatitis y otras complicaciones graves. Sin embargo, incluso en los enfermos inmunodeprimidos, el zóster diseminado rara vez es letal.

Las personas que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas están expuestas a riesgo particularmente alto de infección por VZV. De todos los casos de infección por dicho virus después del trasplante, 30% surgió en término de 12 meses (la mitad de ellos en 9 meses); 45% de los pacientes afectados tuvo diseminación a la piel o las vísceras. En tal situación el índice de mortalidad es de 10%. La neuralgia posherpética, las cicatrices y la sobreinfección bacteriana son especialmente frecuentes en las infecciones por VZV sufridas en los primeros 9 meses tras el trasplante. En los pacientes infectados, la aparición simultánea de enfermedad de injerto contra hospedador (rechazo inverso) aumenta la posibilidad de diseminación o de muerte.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la varicela no reviste dificultad. El exantema característico y el antecedente epidemiológico de una exposición reciente conducen con prontitud al diagnóstico. Otras infecciones virales que pueden imitar a la varicela son la infección diseminada por el HSV en enfermos con dermatitis atópica y las lesiones vesiculopapulosas diseminadas que algunas veces acompañan a las infecciones por coxsackievirus, echovirus o al sarampión atípico. No obstante, estas lesiones con mayor frecuencia son más morbiliformes y de composición hemorrágica que vesiculosas o vesiculopustulosas. La rickettsia exantemática **(cap. 182)** puede confundirse con la varicela, pero se distingue con facilidad al encontrar la "mancha precursora" en el sitio de la picadura del ácaro, así como por la presencia de una cefalalgia más intensa. Las pruebas serológicas también son útiles para diferenciar entre rickettsiosis pustulosa y varicela y para confirmar la susceptibilidad en los adultos en quienes no hay certeza de que hayan padecido varicela en algún momento de su vida. Cabe considerar la posibilidad de infección por viruela simia en personas que retornan de zonas endémicas **(cap. 191)**. La preocupación por la viruela ha aumentado en fecha reciente, a causa de amenazas de bioterrorismo **(cap. S2)**. Las lesiones en ella son mayores que las de la varicela y todas están en la misma fase de evolución.

Las lesiones vesiculosas unilaterales distribuidas en un dermatoma deben llevar pronto al diagnóstico de herpes zóster, aunque se han descrito casos de zóster sin exantema. Tanto las infecciones por virus del herpes simple como las causadas por coxsackievirus pueden producir lesiones vesiculosas en un dermatoma. En tales casos, los estudios de diagnóstico virológico y la tinción fluorescente con anticuerpos monoclonales de muestras cutáneas por raspado resultan útiles para lograr el diagnóstico correcto. En la fase prodrómica del herpes zóster, el diagnóstico puede ser extraordinariamente difícil y se establece sólo cuando aparecen las lesiones o mediante estudios serológicos retrospectivos.

DATOS DE LABORATORIO

La confirmación inequívoca de este diagnóstico es posible sólo a través del aislamiento del VZV en líneas celulares de tejidos susceptibles, de la demostración de seroconversión o incremento de cuatro veces o más en las cuantificaciones de anticuerpos entre la fase aguda y la de convalecencia en muestras de suero, o de la detección de DNA de VZV por PCR. Las muestras para detección de DNA de VZV mediante PCR incluyen lesiones, sangre y saliva. También puede lograrse una impresión rápida con el frotis de Tzanck, practicando un raspado de la base de las lesiones, con objeto de poner de manifiesto las células gigantes multinucleadas, aunque este método tiene poca sensibilidad (alrededor de 60%). En muchos laboratorios de diagnóstico se cuenta con tecnología de PCR para la detección de DNA viral en el líquido de vesículas. También puede emplearse la tinción por inmunofluorescencia directa de las células de la base de las lesiones o la identificación de antígenos virales por otros métodos (como el análisis de inmunoperoxidasa), aunque estas pruebas no están comercializadas. Las pruebas serológicas de uso más extendido para valorar la respuesta del hospedador son la identificación de anticuerpos inmunofluorescentes contra los antígenos de membrana del VZV, la prueba de anticuerpo fluorescente frente al antígeno de membrana (FAMA, *fluorescent antibody to membrane antigen*), la hemaglutinación por adherencia inmunitaria o ELISA. Los más sensibles parecen ser FAMA y ELISA.

TRATAMIENTO

Infección por el virus de varicela-zóster

El tratamiento médico de la varicela en un hospedador normal, desde el punto de vista inmunológico, tiene por objeto evitar las complicaciones. Por supuesto, una buena higiene debe incluir el baño diario y el humedecimiento de la piel. Debe evitarse la infección bacteriana secundaria de la piel con cuidados cutáneos meticulosos, en particular procurando traer cortas las uñas. El prurito puede reducirse con curas locales o administrando fármacos antipruriginosos. Para el alivio del prurito los baños de agua templada y las compresas húmedas son mejores que las lociones desecantes. No debe administrarse ácido acetilsalicílico a los niños con varicela, debido a la vinculación entre derivados del ácido acetilsalicílico y la aparición del síndrome de Reye. Se recomienda aciclovir (800 mg VO cinco veces al día), valaciclovir (1 g tres veces al día) o famciclovir (250 mg tres veces al día) durante 5 a 7 días para adolescentes y adultos con varicela $\leq$24 h de duración. (Está permitido el uso de valaciclovir en niños y adolescentes. El famciclovir está recomendado pero no tiene permitido su uso en varicela.) De forma similar, el tratamiento con aciclovir puede ser beneficioso para niños $\leq$12 años si se inicia temprano en el curso de la enfermedad (<24 h) a dosis de 20 mg/kg cada 6 h. Las ventajas (p. ej., farmacocinéticas) de la segunda generación de valaciclovir y famciclovir se describen en el **capítulo 186**.

Los baños con acetato de aluminio para el manejo de herpes zóster pueden calmar las molestias y limpian. Los pacientes con herpes zós-

Biblioteca Médica Virtual

ter se benefician del tratamiento antiviral, como se lo demuestra la acelerada curación de las lesiones y la resolución del dolor asociado al zóster con aciclovir, valaciclovir o famciclovir. El aciclovir se administra a una dosis de 800 mg cinco veces al día por 7 a 10 días. Sin embargo, el valaciclovir y el famciclovir son mejores en términos de farmacocinética y farmacodinamia, por lo que se deben utilizar en forma preferencial. El famciclovir, profármaco del penciclovir, es al menos tan o más efectivo que el aciclovir; la dosis es 500 mg VO tres veces al día por 7 días. El valaciclovir, profármaco del aciclovir, acelera la curación y resolución del dolor asociado al zóster más rápido que el aciclovir. La dosis es 1 g VO tres veces al día por 5 a 7 días. Comparados con aciclovir, tanto el famciclovir como el valaciclovir ofrecen la ventaja de administración menos frecuente. Estos tres fármacos están ahora disponibles como productos genéricos.

Se debe tratar a hospedadores gravemente inmunodeprimidos (p. ej., receptores de trasplantes, pacientes con tumores linfoproliferativos), tanto con varicela como con herpes zóster (incluida enfermedad diseminada), al menos al inicio, con aciclovir IV, que reduce la ocurrencia de complicaciones viscerales pero no tiene efecto sobre la cicatrización de las lesiones cutáneas o el dolor. La dosis es 10 mg/kg cada 8 h por 7 días. Para pacientes inmunocomprometidos de bajo riesgo, el tratamiento VO con valaciclovir o famciclovir parece beneficioso. Si es médicamente posible, es deseable disminuir el tratamiento inmunodepresor junto con la administración IV de aciclovir.

Los pacientes con neumonía por varicela a menudo requieren apoyo respiratorio. Las personas con zóster oftálmico deben ser referidas inmediatamente a un oftalmólogo. El tratamiento para esta condición consiste en la administración de analgésicos para el dolor intenso y el uso de atropina. Aciclovir, valaciclovir y famciclovir aceleran la curación. Las decisiones sobre el uso de glucocorticoides deben ser tomadas por el oftalmólogo.

El manejo de neuritis aguda, neuralgia posherpética o ambos puede ser particularmente difícil. Además del uso juicioso de analgésicos, desde los no narcóticos a derivados de narcóticos, varios fármacos como gabapentina, pregabalina, hidrocloruro de amitriptilina, lidocaína (parches) e hidrocloruro de flufenazina se han reportado como benéficos para aliviar el dolor. En un estudio, el tratamiento con glucocorticoides administrado temprano en el curso del herpes zóster localizado aceleró significativamente mejoras en la calidad de vida, como el regreso a la actividad habitual y prescindir de los analgésicos. La dosis de prednisona administrada de forma oral fue 60 mg/día en los días 1 a 7, 30 mg/día en los días 8 a 14, y 15 mg/día en los días 15 a 21. Este régimen es apropiado sólo para ancianos relativamente sanos con dolor moderado o intenso en la presentación. Pacientes con osteoporosis, diabetes mellitus, glucosuria o hipertensión pueden no ser candidatos apropiados. Los glucocorticoides no deben ser usados sin tratamiento antiviral conjunto.

PROFILAXIS

Se usan tres métodos para la profilaxis de infecciones por VZV. Primero, se recomienda una vacuna de varicela viva atenuada (Oka) para todos los niños >1 año (hasta los 12 años) que no han tenido varicela y para adultos que se sabe son seronegativos para VZV. Se recomiendan dos dosis para todos los niños: la primera a los 12 a 15 meses y la segunda a los 4 a 6 años de edad. Las personas seronegativas para VZV >13 años deben recibir dos dosis de vacuna con al menos 1 mes de diferencia. La vacuna es segura y eficaz. Los casos de recaídas son leves y pueden producir diseminación del virus de la vacuna a contactos susceptibles. La vacunación universal de niños está produciendo una disminución de la incidencia de varicela en comunidades de vigilancia. Más aún, la inactivación del virus de la vacuna disminuye significativamente la ocurrencia de herpes zóster después de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

En individuos >50 años, una vacuna de VZV con 18 veces el contenido viral de la vacuna Oka disminuyó la incidencia de zóster en 51%, la carga de enfermedad en 61% y la incidencia de neuralgia posherpética en 66%. El Advisory Comittee on Immunization Practices recomendó, por tanto, que se ofrezca la vacuna a personas en este grupo de edad para reducir la frecuencia de zóster y la gravedad de neuralgia posherpética. Como aspecto destacable, la inmunidad por la vacuna desaparece con el paso del tiempo y se necesitará revalorar las recomendaciones actualizadas o el uso de alguna vacuna promisoria a base de virus inactivados.

Un segundo método es administrar inmunoglobulina contra varicela-zóster (VZIG, *varicella-zoster immunoglobulin*) a individuos susceptibles, que tienen gran riesgo de desarrollar complicaciones de varicela y han tenido una exposición significativa. Este producto se debe administrar dentro de las 96 h (preferiblemente dentro de las 72 h) de la exposición. Las indicaciones para administrar VZIG pueden consultarse en el **cuadro 188-1**.

CUADRO 188-1 Recomendaciones para la administración de inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG)

Criterios de exposición

1. Exposición a una persona con varicela o zóster
   a. Círculo familiar: convivencia en el mismo hogar
   b. Compañero de juegos: juego con contacto directo, bajo techo
   c. Hospital

      Varicela: misma sala de dos a cuatro camas o camas vecinas en un gran pabellón; contacto directo con miembros infectados del personal o un paciente; visita por parte de una persona que parecía estar contagiada

      Zóster: contacto íntimo (como el tacto o abrazos) con una persona al parecer contagiada
   d. Recién nacido: varicela que comenzó en su madre 5 días (o antes) antes del parto o 48 h (o menos) después del mismo; no conviene usar VZIG si la madre tiene zóster
2. El paciente debe recibir VZIG tan pronto como sea posible, pero no tras 96 h de ocurrida la exposición

Elegibles (a condición de que haya habido exposición notable)

1. Niños susceptibles inmunodeficientes sin antecedentes de vacunación contra varicela o de haber presentado la enfermedad
2. Embarazadas susceptibles
3. Neonatos cuya madre mostró inicio de varicela en los cinco días previos al parto o en las 48 h siguientes a éste
4. Prematuro hospitalizado (28 semanas de gestación o más) cuya madre no da antecedentes fiables de haber tenido varicela ni tiene signos serológicos de protección contra ella
5. Prematuro hospitalizado (con menos de 28 semanas de gestación o con 1 000 g o menos de peso al nacer), independientemente del antecedente materno de varicela o el estado serológico respecto al virus de varicela-zóster

Nota: El cuadro se adaptó del *Libro rojo* de la *American Academy of Pediatrics*.

Por último, puede emprenderse la administración de antivirales con fines profilácticos en personas de alto riesgo que no son elegibles para recibir la vacuna o cuando se ha rebasado el intervalo de 96 h de ocurrido el contacto directo. A pesar de que se utilizó aciclovir en los primeros estudios, cabe prever que se obtendrá un beneficio semejante con el valaciclovir o el famciclovir. El tratamiento se emprende 7 días después de la exposición intensa. En ese momento el hospedador está en un punto medio en relación con el periodo de incubación. La estrategia mencionada disminuye notablemente la intensidad de la enfermedad, aunque no la evita totalmente.

LECTURAS ADICIONALES

Arvin A: Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. N Engl J Med 352:2266, 2005.

Gershon AA: Varicella zoster virus infection. Nat Rev Dis Primers 1:15016, 2015.

Gnann JW, Whitley RJ: Herpes zoster. N Engl J Med 347:340, 2002.

Hata A *et al.*: Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. N Engl J Med 347:26, 2002.

Kimberlin DW, Whitley RJ: Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. N Engl J Med 356:1338, 2007.

Lal H *et al.*: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 372:2087, 2015.

Morrison VA *et al.*: Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. Clin Infect Dis 60:900, 2015.

Nguyen HQ *et al.*: Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med 352:450, 2005.

Oxman MN *et al.*: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 352:2271, 2005.

Seward JF *et al.*: Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. JAMA 287:606, 2002.

Seward JF *et al.*: Contagiousness of varicella in vaccinated cases: A household contact study. JAMA 292:704, 2004.

Biblioteca Médica Virtual

189 Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida mononucleosis infecciosa

Jeffrey I. Cohen

DEFINICIÓN

El virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) es el microorganismo causal de la mononucleosis infecciosa (IM, *infectious mononucleosis*) con anticuerpos heterófilos positivos, que se caracteriza por fiebre, faringitis, adenopatías y linfocitosis atípica. El EBV también se vincula con diversos tumores de humanos, incluidos los carcinomas nasofaríngeos y gástricos, el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin, el linfoma de linfocitos T y (en pacientes inmunocomprometidos), el linfoma de linfocitos B y tumores de músculo liso. Este virus es un miembro de la familia Herpesviridae. Los dos tipos de EBV, ambos muy prevalentes en la naturaleza, no se distinguen mediante pruebas serológicas convencionales.

EPIDEMIOLOGÍA



Las infecciones por el EBV tienen una distribución mundial. Son más frecuentes al principio de la infancia y presentan un segundo pico de frecuencia al final de la adolescencia. En la edad adulta, más de 90% de los individuos ha sido infectado por el virus y ha desarrollado anticuerpos contra él. En general, la mononucleosis infecciosa es una enfermedad de adultos jóvenes. En los grupos de nivel socioeconómico bajo y en zonas geográficas con un nivel de higiene deficiente (p. ej., países pobres), el EBV tiende a infectar a los niños a edades tempranas, y la IM es infrecuente. En regiones con un nivel de higiene mayor, la infección con frecuencia se retrasa hasta la edad adulta y la IM es más prevalente.

El EBV se propaga mediante el contacto con las secreciones bucales. Se transmite con frecuencia de adultos a niños y entre adultos jóvenes por transferencia de saliva durante el beso. El contagio a través de contactos menos íntimos es poco habitual. El EBV se ha transmitido en transfusiones sanguíneas y en el trasplante de médula ósea. Más de 90% de los individuos seropositivos asintomáticos elimina el virus en las secreciones bucofaríngeas. La diseminación aumenta en enfermos inmunodeficientes y en los que tienen mononucleosis infecciosa.

PATOGENIA

El EBV se transmite por la saliva. El virus infecta al epitelio de la bucofaringe y de las glándulas salivales y se elimina desde estas células. Así como los linfocitos B pueden infectarse tras entrar en contacto con las células epiteliales, los estudios indican que los linfocitos de las criptas amigdalinas se pueden infectar directamente. Luego el virus se disemina por la circulación sanguínea. Durante la IM la proliferación y la expansión de los linfocitos B infectados por el EBV junto con las células T reactivas inducen una tumefacción del tejido linfático. La activación policlonal de los linfocitos B favorece la producción de anticuerpos frente a las proteínas virales y de la célula hospedadora. Durante la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, aproximadamente una de cada 100 células B de la sangre periférica está infectada, mientras que después de la recuperación de la enfermedad está infectada 1a 50 de cada millón. Durante la IM existe una inversión del índice de células T CD4+/CD8+. El porcentaje de linfocitos T CD4+ disminuye, mientras que se producen extensas expansiones clonales de linfocitos T CD8+; durante la infección aguda hasta 40% de los linfocitos T CD8+ se dirige contra los antígenos del EBV. Los linfocitos B de memoria, y no las células epiteliales, son reservorios para el EBV en el cuerpo. Cuando los pacientes reciben aciclovir, cesa la dispersión del virus desde la bucofaringe, pero la partícula persiste en los linfocitos B.

El receptor del EBV (CD21), presente en la superficie de los linfocitos B es también el receptor del componente C3d del complemento. Otro receptor del EBV (CD35) sobre los linfocitos B se une a CD21. La clase II del antígeno leucocítico humano actúa como un correceptor para la penetración de EBV al interior de los linfocitos B. La infección de las células epiteliales por EBV se produce cuando el virus se liga a integrinas y ocurre replicación de la partícula y la generación de viriones. Cuando los linfocitos B son infectados *in vitro* por EBV se transforman y proliferan indefinidamente. En la fase de latencia de la infección por el virus se expresan *in vitro* los antígenos nucleares de EBV (EBNA), las proteínas membranarias latentes (LPM), múltiples microRNA, y pequeños RNA de EBV. Los linfocitos B transformados por el EBV secretan inmunoglobulinas; sólo una pequeña fracción de las células produce virus.

En el control de la infección por el EBV es más importante la inmunidad celular que la humoral. En la fase inicial de la infección, los linfocitos T supresores, los linfocitos citolíticos y los T citotóxicos inespecíficos son importantes en el control de la proliferación de los linfocitos B infectados por el EBV. Las concentraciones de marcadores de activación de linfocitos T y de IFN gamma sérico están elevadas. En estadios avanzados de la infección se producen linfocitos T citotóxicos restringidos por el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*), que reconocen los EBNA y las LPM y destruyen las células infectadas por el EBV.

Si se daña la inmunidad de linfocitos T, empiezan a proliferar los linfocitos B infectados por el EBV. Cuando el EBV se acompaña de un linfoma en un individuo inmunodeprimido, la proliferación inducida por virus constituye sólo un paso en el proceso de peldaños múltiples de la transformación neoplásica.En muchos tumores que contienen el EBV, la LMP-1 imita a los miembros de la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral (p. ej., el CD40), transmitiendo señales de crecimiento-proliferación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signos y síntomas La mayor parte de las infecciones por el EBV que se producen en lactantes o en niños pequeños son asintomáticas o causan una faringitis leve, con o sin amigdalitis. Por lo contrario, hasta 75% de las infecciones en adolescentes provoca mononucleosis infecciosa. El cuadro inicial de ésta en los ancianos muy a menudo es inespecífico e incluye fiebre duradera, fatiga, mialgias y malestar general. A diferencia de ello, en dicho grupo de personas son relativamente raras manifestaciones como faringitis, linfadenopatía, esplenomegalia y linfocitos atípicos.

El periodo de incubación de la IM en los adultos jóvenes es de 4 a 6 semanas. Un periodo prodrómico debido a fatiga, malestar general y mialgias puede preceder en 1 o 2 semanas a la aparición de fiebre, faringitis y adenopatías. La fiebre suele ser leve y es más frecuente en las 2 primeras semanas de la enfermedad, aunque puede persistir más de 1 mes. En el **cuadro 189-1** se mencionan los signos y los síntomas más comunes junto con sus frecuencias de aparición. La adenopatía y la faringitis predominan durante las 2 primeras semanas, mientras que la esplenomegalia lo hace durante la segunda y la tercera semanas. Las adenopatías suelen afectar a la cadena cervical posterior, aunque pueden ser generalizadas. Suelen ser sensibles con la palpación y simétricas, pero no se encuentran fijas. La faringitis suele ser el signo más destacado y puede acompañarse de tumefacción de las amígdalas, con un exudado que se asemeja al de la faringitis estreptocócica. En casi 5% de los casos aparece un exantema morbiliforme o papuloso, sobre los brazos o el tronco **(fig. 189-1)**. La mayoría de los pacientes tratados con ampicilina manifiesta un exantema maculoso, el cual no es un factor predictivo de futuras reacciones adversas a las penicilinas. Estudios recientes sugieren que pueden aparecer erupciones por el EBV con frecuencia similar a la observada en las personas en contacto con derivados de la penicilina y en otras que no la reciben. También se ha descrito la aparición de eritema nodoso **(fig. A1-39)** y de eritema multifor-

CUADRO 189-1 Signos y síntomas de la mononucleosis infecciosa

MANIFESTACIÓN	MEDIANA DEL PORCENTAJE DE PACIENTES (INTERVALO)
Síntomas	
Dolor faríngeo	75 (50-87)
Malestar general	47 (42-76)
Cefalalgia	38 (22-67)
Dolor abdominal, náusea o vómito	17 (5-25)
Escalofríos	10 (9-11)
Signos	
Linfadenopatía	95 (83-100)
Fiebre	93 (60-100)
Faringitis o amigdalitis	82 (68-90)
Esplenomegalia	51 (43-64)
Hepatomegalia	11 (6-15)
Exantema	10 (0-25)
Edema periorbitario	13 (2-34)
Enantema en el paladar	7 (3-13)
Ictericia	5 (2-10)

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 189-1 Exantema en una persona con mononucleosis infecciosa, causada por el virus de Epstein-Barr. *(Por cortesía de la Dra. María Turner.)*

me **(fig. A1-24)**. La magnitud de la enfermedad se correlaciona con la concentración de células T CD8+ y DNA del EBV en la sangre. La mayoría de los pacientes manifiesta síntomas durante 2 a 4 semanas, pero cerca de 10% se queja de fatiga que persisten durante ≥6 meses.

Datos de laboratorio El recuento leucocítico suele estar elevado y alcanza un máximo de 10 000 a 20 000/μL en la segunda o tercera semana de la enfermedad. Por lo general se demuestra linfocitosis, con más de 10% de linfocitos atípicos, los cuales son linfocitos agrandados con abundante citoplasma, vacuolas y muescas de la membrana celular **(fig. 189-2)**. Entre los linfocitos atípicos predominan las células T CD8+. Durante el primer mes de la enfermedad es habitual encontrar neutropenia y trombocitopenia de bajo grado. La función hepática está alterada en más de 90% de los casos. Las concentraciones en plasma de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina suelen estar ligeramente elevadas; en cerca de 40% de los casos se encuentra elevada la concentración sérica de bilirrubina.

Complicaciones La mayor parte de los casos de IM tiene curación espontánea. Los casos fatales son muy poco frecuentes y suelen deberse a complicaciones del SNC, rotura esplénica, obstrucción de las vías respiratorias superiores o sobreinfección bacteriana.

Cuando se producen complicaciones del SNC éstas suelen aparecer durante las 2 primeras semanas de la infección por el EBV; en algunos pacientes, ante todo en los niños, éstas son las únicas manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa. A veces no aparecen los anticuerpos heterófilos ni los linfocitos atípicos. Las alteraciones neurológicas más frecuentes son la meningitis y la encefalitis, y los pacientes se pueden presentar con cefalalgia, meningismo o ataxia cerebelosa; también se han descrito casos de hemiplejía aguda y psicosis. El LCR contiene principalmente linfocitos, algunos atípicos. La mayor parte de los casos se resuelve sin secuelas neurológicas. La infección aguda por el EBV también se ha aunado a parálisis de los pares craneales (en particular del VII par), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa aguda y neuritis periférica.

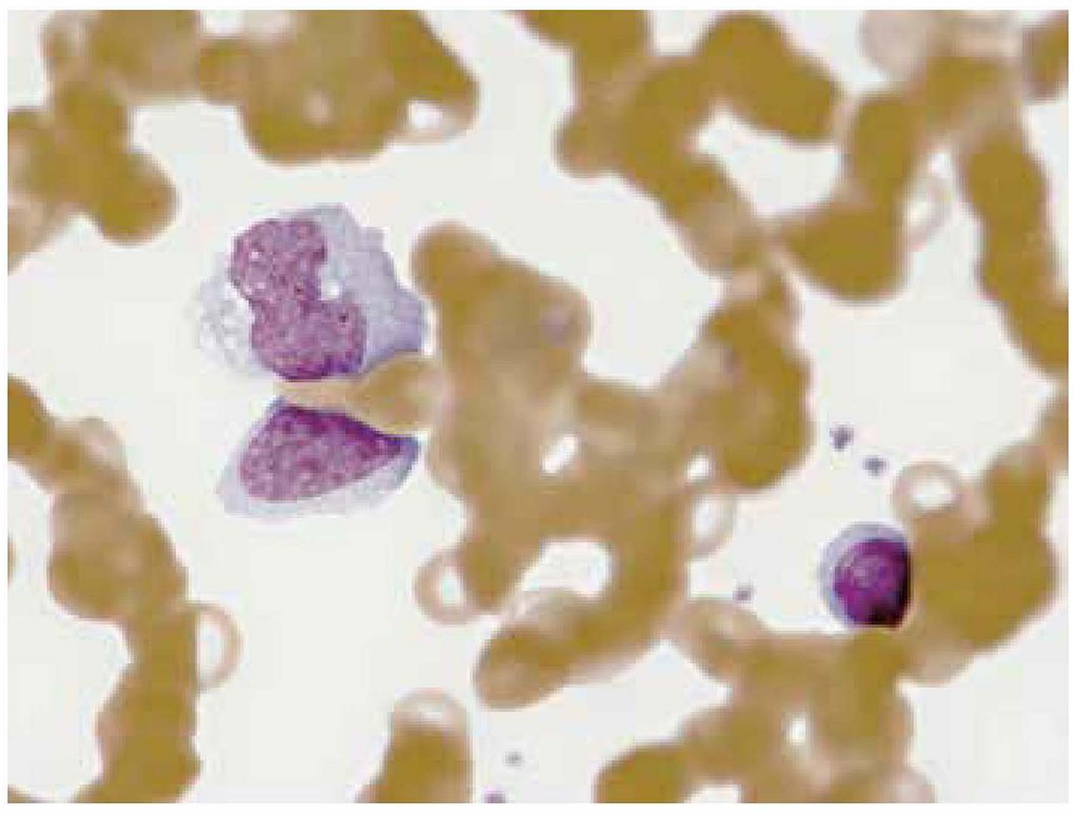


FIGURA 189-2 Linfocitos atípicos de un individuo con mononucleosis infecciosa causada por virus de Epstein-Barr.

En cerca de 2% de los casos, durante las 2 primeras semanas aparece anemia hemolítica autoinmunitaria. En la mayor parte de los casos, la anemia es Coombs positiva, con crioaglutininas dirigidas contra el antígeno de eritrocitos. La mayoría de los pacientes con hemólisis tiene anemia leve que dura 1 a 2 meses, pero algunos pacientes tienen enfermedad grave con hemoglobinuria e ictericia. Las respuestas de anticuerpos no específicos también pueden incluir factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-músculo liso, anticuerpos antiplaquetarios y crioglobulinas. Se ha asociado mononucleosis infecciosa con aplasia de eritrocitos, granulocitopenia grave, trombocitopenia, pancitopenia y linfohistiocitosis hemofagocítica. Las roturas esplénicas suceden en menos de 0.5% de los casos y son más frecuentes en los varones que en las mujeres; pueden manifestarse como dolor abdominal, dolor irradiado al hombro o en forma de deterioro hemodinámico.

La hipertrofia del tejido linfoide en las amígdalas o las adenoides puede obstruir las vías respiratorias superiores al igual que la inflamación y el edema de la epiglotis, la faringe o la úvula. Alrededor de 10% de los pacientes con IM padece una faringitis estreptocócica tras la resolución de su cuadro de faringitis inicial.

Otras complicaciones raras asociadas con la infección por EBV son la hepatitis (que puede ser fulminante), miocarditis o pericarditis, neumonía con derrame pleural, nefritis intersticial, ulceraciones genitales y vasculitis.

Otras enfermedades relacionadas con infección por EBV diferentes de IM Se ha descrito una enfermedad linfoproliferativa vinculada al EBV en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida, como los que padecen inmunodeficiencia combinada grave o sida, los receptores de trasplantes de médula ósea y los receptores de otros trasplantes que reciben fármacos inmunodepresores (en particular ciclosporina). Los linfocitos B infectados por el EBV proliferan e infiltran los ganglios linfáticos y múltiples órganos, y los pacientes presentan fiebre y adenopatías o síntomas digestivos. Los estudios anatomopatológicos muestran hiperplasia de linfocitos B o linfoma policlonal o monoclonal.

La enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X es un trastorno recesivo de varones jóvenes que tienen una respuesta normal a infecciones durante la infancia, pero desarrollan trastornos linfoproliferativos letales después de la infección con EBV. La proteína asociada con la mayor parte de casos de este síndrome (amiloide P sérico [SAP, *seruma-myloid P*]) se une a una proteína que media las interacciones de linfocitos B y T. La mayoría de pacientes con este síndrome muere de IM aguda. Otros desarrollan hipogammaglobulinemia, linfomas malignos de linfocitos B, anemia aplásica o agranulocitosis. Una enfermedad semejante a otra proliferativa ligada al cromosoma X, aunque con hemofagocitosis más notable, se ha vinculado con mutaciones en XIAP. Las mutaciones en *ITK*, *MAGT1*, *CORO1A* o *CD27* están ligadas a la imposibilidad de contener el EBV y el linfoma. Las mutaciones en otros genes, como *GATA2*, *PIK3CD*, *CTPS1* y otros más que intervienen en la inmunodeficiencia combinada grave, predisponen también a la aparición de enfermedad grave o mortal por EBV, y a otras infecciones. Además, la mononucleosis infecciosa ha resultado letal en algunos pacientes sin alteraciones inmunológicas obvias preexistentes.



FIGURA 189-3 La tricoleucemia de la boca, que suele asumir al principio la forma de placas blancas en la superficie lateral de la lengua, se vincula con una infección por virus de Epstein-Barr.

Biblioteca Médica Virtual

La leucoplasia vellosa bucal **(fig. 189-3)** es una manifestación temprana de la infección por VIH en los adultos **(cap. 197)**. La mayoría de los pacientes presenta lesiones elevadas, corrugadas y blancas en la lengua (y a veces en la mucosa bucal) que contienen DNA del EBV. Los niños con infección por el VIH pueden padecer una neumonitis intersticial linfoide; con frecuencia en estos pacientes se encuentra DNA del EBV en el tejido pulmonar.

Los pacientes con síndrome de fatiga crónica pueden tener cuantificaciones altas de anticuerpos contra el EBV, pero éstas no muestran diferencias relevantes con respecto a los valores hallados en los adultos sanos seropositivos para el EBV. Aunque algunos pacientes presentan malestar general y fatiga que persiste semanas o meses después de padecer la IM, la infección por el EBV persistente no es una causa del síndrome de fatiga crónica. La infección por el EBV crónica activa es muy rara, y es distinta del síndrome de fatiga crónica. Las personas afectadas tienen un cuadro >6 meses, con mayores niveles de DNA de EBV en la sangre (en los linfocitos T, NK o B); títulos altos de anticuerpo contra EBV y signos de afectación de órganos, incluidos hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y neumonitis, uveítis o trastornos neurológicos.



El EBV se vincula con diversas neoplasias malignas. Alrededor de 15% de los casos de linfoma de Burkitt en Estados Unidos y cerca de 90% de los mismos en África se vinculan con el EBV **(cap. 104)**. Los pacientes africanos con linfoma de Burkitt tienen cifras altas de anticuerpos contra EBV y sus tejidos tumorales suelen contener DNA viral. El paludismo en pacientes africanos puede deteriorar la inmunidad de tipo celular contra EBV e inducir la activación policlonal de células B, con expansión de dichas células infectadas por el virus mencionado. Además, el plasmodio del paludismo puede afectar linfocitos B y ocasionar una expansión de los centros germinativos, por lo que más adelante habrá mayor actividad de la citidina desaminasa inducida por la activación, que puede causar la mutación de DNA. Estos cambios pueden favorecer la proliferación de linfocitos B con elevado DNA de EBV en sangre, incrementando así la probabilidad de una transposición c-*myc* (el sello del linfoma de Burkitt). El linfoma de Burkitt con EBV también se presenta en pacientes con sida.

El carcinoma nasofaríngeo anaplásico es común en el sur de China y está uniformemente asociado con EBV; los tejidos afectados contienen DNA y antígenos virales. Los pacientes con carcinoma nasofaríngeo a menudo tienen cuantificaciones elevadas de anticuerpos contra el EBV **(cap. 73)**. Cifras elevadas de DNA de EBV en plasma antes del tratamiento o concentraciones detectables de DNA de EBV después de radioterapia se correlacionan con tasas más bajas de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con carcinoma nasofaríngeo.

En el mundo, el cáncer que con mayor frecuencia se vincula con el EBV es el carcinoma gástrico. Cerca de 9% de estos tumores es positivo para EBV**(cap. 76)**.

El EBV se ha relacionado con la enfermedad de Hodgkin, en especial el tipo con celularidad mixta **(cap. 105)**. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin a menudo tienen cuantificaciones elevadas de anticuerpos contra el EBV. En cerca de la mitad de los casos en Estados Unidos se encuentra DNA y antígenos virales en las células de Reed-Sternberg. El riesgo de enfermedad de Hodgkin positiva para EBV se incrementa significativamente en adultos jóvenes después de mononucleosis infecciosa seropositiva para EBV. Cerca de 50% de los linfomas no Hodgkin en pacientes con sida son positivos para EBV.

El EBV está presente en los linfocitos B de lesiones de pacientes con granulomatosis linfomatoide. En algunos casos se ha detectado DNA de EBV en tumores de pacientes inmunocompetentes con linfoma angiocéntrico nasal de linfocitos NK/T, linfoma de linfocitos T y linfoma de SNC. Hay estudios que han demostrado DNA viral en leiomiosarcomas de pacientes con sida y en tumores de músculo liso de receptores de trasplante de órganos. Virtualmente todos los linfomas del SNC en pacientes con sida están asociados con EBV. Los estudios han encontrado que un antecedente de IM y concentraciones elevadas de anticuerpos contra EBV antes del inicio de la enfermedad, es más común en personas con esclerosis múltiple que en la población general; se requiere investigación adicional sobre una posible relación causal.

DIAGNÓSTICO

Pruebas serológicas (fig. 189-4) La prueba heterófila se usa para el diagnóstico de IM en niños y adultos. En la prueba para este anticuerpo, el suero humano se absorbe con riñón de cobayo, y la cuantificación heterófila se define como la mayor dilución sérica que aglutina eritrocitos de oveja, caballo o vaca. El anticuerpo heterófilo no interactúa con proteínas del EBV. En un paciente con síntomas compatibles con IM y linfocitos atípicos un aumento en la cuantificación de 40 veces o más es diagnóstico de infección aguda por el EBV. Durante la primera semana de la enfermedad las pruebas de anticuerpos heterófilos son positivas en 40% de los pacientes con IM y en 80-90% durante la tercera semana. Por tanto, quizá se requiera repetir la prueba, especialmente si el estudio inicial se realizó en fases tempranas de la enfermedad. Las pruebas suelen permanecer positivas durante 3 meses tras el inicio de la enfermedad, pero los anticuerpos heterófilos pueden persistir hasta 1 año. Estos anticuerpos no suelen ser detectables en niños menores de 5 años de edad, en ancianos, ni en pacientes con síntomas no típicos de IM. La prueba *monospot*, disponible comercialmente para los anticuerpos heterófilos, es algo más sensible que la prueba de anticuerpos heterófilos clásica. El procedimiento tiene una sensibilidad cercana a 75% y una especificidad de 90%, en comparación con los estudios serológicos específicos de EBV (véase más adelante). Los resultados positivos falsos con dicho método son más frecuentes en personas con enfermedades del tejido conjuntivo, linfoma, hepatitis viral y paludismo.

La prueba de anticuerpos específicos frente al EBV se utiliza en pacientes con una presunta infección aguda por este virus que no tienen anticuerpos heterófilos, y en pacientes con infecciones atípicas. Las cuantificaciones de anticuerpos IgM e IgG frente a los antígenos de cápside viral (VCA, *viral capsid antigen*) están elevadas en el suero en el momento que inicia la enfermedad en más de 90% de los pacientes. Los anticuerpos IgM contra VCA es muy útil para el diagnóstico de IM aguda porque aparece con títulos altos sólo en los primeros 2 a 3 meses de la enfermedad; a diferencia de ello, los anticuerpos IgG contra VCA por lo regular no es útil para el diagnóstico de IM, aunque a menudo se usa para detectar el contacto habido con EBV porque persiste toda la vida. La seroconversión a la positividad de EBNA también es útil para diagnosticar la infección aguda por EBV. Los anticuerpos contra EBNA son detectados en un periodo relativamente tardío (3 a 6 semanas después de comenzar los síntomas) en casi todos los pacientes con infección aguda por el virus y persisten toda la vida. Dichos anticuerpos quizá no aparezcan en individuos inmunodeficientes y en quienes tienen la infección activa crónica por virus de Epstein-Barr.

En la mononucleosis infecciosa también aumenta la cuantificación de otros anticuerpos; sin embargo, dichos incrementos son menos útiles en el diagnóstico. Los anticuerpos contra antígenos tempranos son detectables 3 a 4 semanas después del inicio de síntomas en pacientes con IM. Alrededor de 70% de personas con IM tiene anticuerpos EA-D (*early antigen diffuse*) en la evolución de su enfermedad; la presencia de dichos anticuerpos es frecuente, en particular en individuos con enfermedad relativamente intensa. En general, los anticuerpos persisten sólo 3 a 6 meses. Las concentraciones de anticuerpos EA-D también aumentan en individuos con carcinoma nasofaríngeo o con infección activa crónica por EBV. Los anticuerpos EA-R (*early antigen restricted*) se detectan sólo ocasionalmente en sujetos con IM, pero a veces se observan cifras altas en pacientes de linfoma de Burkitt africano o infección activa crónica por EBV. Los anticuerpos de IgA contra antígenos de EBV han sido útiles para identificar a pacientes del carcinoma recién señalado o en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Otros estudios La detección de DNA, RNA o proteínas del EBV ha sido útil para demostrar la relación del virus con diversas neoplasias malignas.

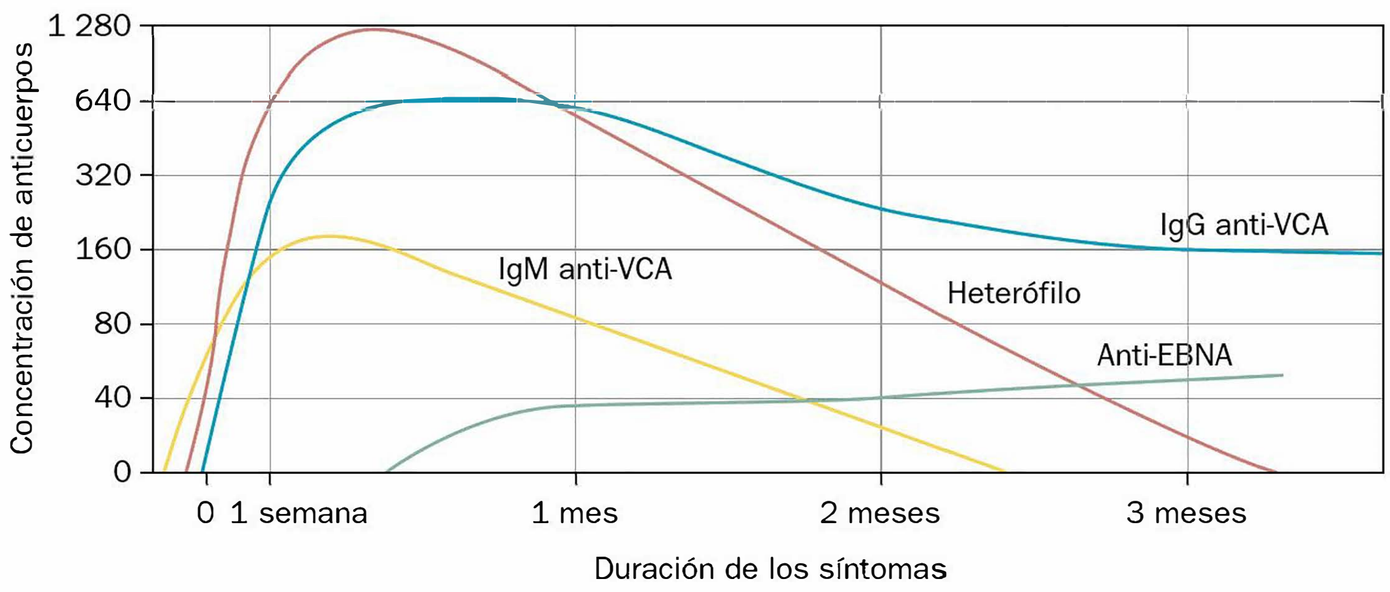


FIGURA 189-4 Pauta de la serología durante la infección aguda por virus de Epstein-Barr (EBV). EBNA, antígeno nuclear de Epstein-Barr; VCA, antígeno de la cápside viral. *(Tomado de JI Cohen, en NS Young et al. [eds]: Clinical Hematology. Philadelphia, Mosby, 2006.)*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 189-2 Diagnóstico diferencial de mononucleosis infecciosa

CAUSA	SIGNO O SÍNTOMA				DIFERENCIAS CON MONONUCLEOSIS POR EBV
	FIEBRE	ADENOPATÍA	DOLOR DE GARGANTA	LINFOCITOS ATÍPICOS	
EBV	+	+	+	+	—
CMV	+	±	±	+	Mayor edad al momento de la presentación, mayor duración de la fiebre
VIH	+	+	+	±	Exantema difuso, úlceras orales y genitales, meningitis aséptica
Toxoplasmosis	+	+	±	±	Menos esplenomegalia, exposición a gatos o carne cruda
HHV-6	+	+	+	+	Mayor edad al momento de la presentación
Faringitis estreptocócica	+	+	+	−	No hay esplenomegalia, menos fatiga
Hepatitis Viral	+	±	−	±	Mayores concentraciones de aminotransferasa
Rubeola	+	+	±	±	Exantema maculopapular, no hay esplenomegalia
Linfoma	+	+	+	+	Ganglios linfáticos fijos, no dolorosos
Fármacos[a]	+	+	−	±	Ocurre en cualquier edad

[a] Múy comúnmente fenilhidantoína, carbamazepina, sulfonamidas o minociclina.
CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr, HHV, virus del herpes humano.

Se ha utilizado PCR para detectar DNA del EBV en el LCR de algunos enfermos con sida y linfomas, así como para controlar la cantidad de DNA del EBV presente en la sangre de pacientes con enfermedad linfoproliferativa. La detección de concentraciones altas de DNA de EBV en la sangre en las primeras semanas de la mononucleosis infecciosa puede ser útil si los estudios serológicos generan resultados equívocos. El cultivo del EBV obtenido de lavados faríngeos o de la sangre no es útil en el diagnóstico de la infección aguda, ya que el EBV suele persistir en la bucofaringe y en los linfocitos B durante toda la vida del individuo infectado.

Diagnóstico diferencial Mientras que cerca del 90% de los casos de IM se debe a EBV, 5 a 10% se debe a CMV **(cap. 190)**. El CMV es la causa más común de mononucleosis heterófila-negativa; causas menos comunes de IM y diferencias con respecto a IM debida a EBV se muestran en el **cuadro 189-2**.

TRATAMIENTO

Enfermedad relacionada con EBV

El tratamiento para mononucleosis infecciosa consiste en medidas de sostén, con reposo y analgesia. Se debe evitar la actividad física excesiva durante el primer mes para reducir la posibilidad de rompimiento esplénico, que requiere esplenectomía. El tratamiento con glucocorticoides no está indicado para IM no complicada y de hecho puede predisponer a superinfección bacteriana. Se ha utilizado prednisona (40 a 60 mg/día por 2 a 3 días, con reducción gradual de la dosis en 1 a 2 semanas) para la prevención de obstrucción de la vía aérea en pacientes con hipertrofia amigdalina grave, para anemia hemolítica autoinmunitaria, para linfohistiocitosis hemofagocítica y para trombocitopenia grave. También se han administrado glucocorticoides a unos pocos pacientes seleccionados con malestar grave y fiebre, y pacientes con enfermedad grave del SNC o cardiaca.

El aciclovir no ha tenido un impacto clínico significativo sobre la IM en estudios con grupo testigo. En un estudio la combinación de aciclovir y prednisolona no tuvo efecto significativo sobre la duración de los síntomas de IM.

El aciclovir, a una dosis de 400 a 800 mg cinco veces al día, ha sido efectivo para el tratamiento de la leucoplasia vellosa bucal (a pesar de recaídas comunes). El síndrome linfoproliferativo postrasplante por EBV **(cap. 138)** generalmente no responde a tratamiento antiviral. Cuando es posible, el tratamiento debe ser dirigido hacia la reducción de la inmunodepresión. Los anticuerpos contra CD20 (rituximab) han sido efectivos en algunos casos. Las infusiones de linfocitos donadores a menudo son efectivas para receptores de trasplante de células progenitoras, a pesar de que puede ocurrir enfermedad de injerto contra hospedador. Se han usado infusiones de linfocitos T citotóxicos específicos contra EBV para prevenir la enfermedad linfoproliferativa por EBV en cuadros de alto riesgo, así como para tratar la enfermedad. También se ha usado administración de IFN alfa, quimioterapia citotóxica y radioterapia (en especial para lesiones del SNC). La infusión de linfocitos autólogos T citotóxicos específicos contra EBV ha mostrado ser prometedora en estudios pequeños de pacientes con carcinoma nasofaríngeo y enfermedad de Hodgkin. El tratamiento de algunas personas con enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X, con la presencia de anticuerpo contra CD20, produjo resultados satisfactorios en casos de infección aguda mortal por EBV, los cuales hubieran culminado en muerte sin dicho tratamiento.

PREVENCIÓN

No es necesario aislar a pacientes con IM. Una vacuna dirigida contra la glucoproteína mayor de EBV disminuyó la frecuencia de IM, pero no influyó en la frecuencia de infección asintomática, en una investigación en fase 2. Están en proceso de desarrollo más vacunas.

LECTURAS ADICIONALES

COHEN JI: Primary immunodeficiencies associated with EBV disease. Curr Top Microbiol Immunol 390:241, 2015.

DHARNIDHARKA VR *et al.*: Post-transplant lymphoproliferative disorders. Nat Rev Dis Primers 2:15088, 2016.

GRIMM JM *et al.*: Prospective studies of infectious mononucleosis in university students. Clin Transl Immunol 5:e94, 2016.

TZANNOU I *et al.*: Off-the-shelf virus-specific T cells to treat BK virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 35:3547, 2017.

190 Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8

Camille Nelson Kotton, Martin S. Hirsch

CITOMEGALOVIRUS

DEFINICIÓN

El citomegalovirus (CMV), que inicialmente se aisló en pacientes con enfermedad congénita de inclusión citomegálica, se identifica como un patógeno importante en todos los grupos de edad. Además de provocar defectos congénitos graves, en niños mayores y en adultos causa una amplia variedad de trastornos de características diversas, desde la infección subclínica asintomática, hasta un síndrome de mononucleosis en sujetos sanos y una enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos. El CMV humano es uno de los diversos virus emparentados con especificidad de especie que causan enfermedades similares en distintos animales. Todos ellos producen células características aumentadas de tamaño; de ahí el nombre de *citomegalovirus*.

El CMV, un herpesvirus β, cuenta con DNA de doble hebra, cuatro clases de mRNA, una cápside proteínica y una cubierta lipoproteínica. Como otros virus herpéticos, presenta una simetría icosaédrica, se replica en el núcleo celular y puede originar una infección lítica y productiva o una infección latente; puede distinguirse de otros virus herpéticos por propiedades biológicas determinadas, como la variedad de hospedadores que

Biblioteca Médica Virtual

infecta y el tipo de citopatología que provoca. Su replicación se acompaña de la producción de inclusiones intranucleares grandes y citoplásmicas más pequeñas. Parece replicarse *in vivo* en diversos tipos de células; en cultivos hísticos crece preferentemente en los fibroblastos. Aunque existen pocas pruebas de que sea oncógeno *in vivo*, en raras ocasiones es capaz de transformar los fibroblastos y se han identificado fragmentos de la transformación genómica.

EPIDEMIOLOGÍA



El CMV presenta una distribución mundial. En muchas regiones del mundo la gran mayoría de los adultos es seropositiva para CMV, mientras que sólo 50% de los adultos en Estados Unidos y Canadá es seropositivo. En las regiones donde la prevalencia de anticuerpos anti-CMV es elevada, es más probable que los adultos inmunodeprimidos sufran reactivación que infección primaria. La información que proviene de ciertas regiones se debe contemplar siempre que sea posible en el contexto de los índices locales de seropositividad.

En Estados Unidos aproximadamente el 1% de los recién nacidos está infectado con CMV; este porcentaje es más elevado en muchos países menos desarrollados. El hacinamiento y la deficiente higiene personal favorecen una propagación rápida. Las infecciones perinatales y al principio de la infancia son frecuentes. El virus puede hallarse en leche, saliva, heces y orina. Se ha comprobado la transmisión entre los niños pequeños de guarderías y se ha podido seguir su pista desde un niño pequeño infectado hasta una embarazada y de ahí al feto. Cuando un niño infectado introduce el CMV en el hogar, el 50% de los miembros de la familia predispuestos experimenta una seroconversión en los primeros 6 meses.

El CMV no se propaga fácilmente por contacto fortuito, sino que requiere de una exposición íntima repetida o prolongada para su transmisión. Al final de la adolescencia y en los adultos jóvenes, el CMV a menudo se transmite sexualmente y su propagación asintomática en el semen o las secreciones cervicouterinas es frecuente. En una elevada proporción de varones y mujeres sexualmente activos aparecen concentraciones detectables de anticuerpos contra CMV; los pacientes pueden tener simultáneamente varias cepas. La transfusión de productos hemáticos que contienen leucocitos viables puede transmitir al CMV, con una frecuencia de 0.14-10% por unidad transfundida. La transfusión de sangre leucorreducida o seronegativa para CMV reduce considerablemente el riesgo de transmitir el virus.

Una vez infectado, el individuo probablemente sea portador del virus toda la vida. La infección suele permanecer asintomática. Sin embargo, los síndromes por reactivación del CMV son frecuentes cuando se deteriora la inmunidad mediada por linfocitos T, por ejemplo después del trasplante de un órgano, durante las neoplasias linfoides y en ciertas inmunodeficiencias adquiridas (específicamente VIH; **cap. 197**) o en pacientes graves en la unidad de cuidados intensivos. La mayor parte de las infecciones por el CMV en los receptores de trasplantes (**cap. 138**) es secundaria a la transmisión en el injerto mismo. Los receptores de trasplantes seropositivos se infectan como resultado de la reactivación de un virus latente o por una cepa nueva proveniente del donante. Otras veces la infección acompaña a enfermedades, que varían desde estenosis coronaria, hasta gliomas malignos, pero estas relaciones aún se deben comprobar.

PATOGENIA

La infección congénita por el CMV es resultado de una infección primaria o de la reactivación de una infección materna. Sin embargo, la enfermedad clínica en el feto o recién nacido casi siempre es secundaria a una infección materna primaria **(cuadro 190-1)**. Los factores que determinan la gravedad de la infección congénita se desconocen; la incapacidad para producir anticuerpos precipitantes y crear respuestas de los linfocitos T contra el CMV se acompaña de una enfermedad relativamente grave.

La infección primaria por el CMV al final de la infancia o durante la madurez casi siempre se acompaña de una respuesta vigorosa de los linfocitos T que contribuye al síndrome de mononucleosis similar al que se observa con la infección por el virus de Epstein-Barr **(cap. 189)**. El dato característico de esta infección es la aparición de linfocitos atípicos en sangre periférica; estas células son predominantemente linfocitos T CD8+ activados. Además, la activación policlonal de los linfocitos B por el virus contribuye a la aparición de factores reumatoides y de otros autoanticuerpos durante la mononucleosis por citomegalovirus.

Una vez adquirido, el CMV persiste indefinidamente en los tejidos del hospedador. Es probable que los sitios de infección latente o persistente incluyan muchos tipos de células y diversos órganos. La transmisión después de una transfusión sanguínea o un trasplante de órgano se debe principalmente a infecciones asintomáticas en esos tejidos. Si las respuestas por linfocitos T del hospedador se alteran por una enfermedad o por inmunodepresión yatrógena, el virus latente puede reactivarse y causar diversos síndromes. La estimulación antigénica prolongada en presencia de inmunodepresión (p. ej., tras un trasplante de órganos) parece constituir una situación ideal para la activación del CMV y la aparición de una enfermedad por el mismo. Ciertos depresores potentes de la inmunidad por linfocitos T, como la globulina antitimocito o alemtuzumab se asocian con una tasa elevada de síndromes clínicos por CMV. El CMV por sí mismo contribuye a la hiporrespuesta de los linfocitos T, que a menudo precede a la superinfección por otros patógenos oportunistas como bacterias, hongos y *Pneumocystis.*

PATOLOGÍA

Las células citomegálicas *in vivo* (que se supone son células epiteliales infectadas) son dos a cuatro veces mayores que las células circundantes y a menudo contienen inclusiones intranucleares de 8 a 10 μm de ubicación excéntrica, rodeadas de un halo claro, con aspecto de "ojo de lechuza". En ocasiones se descubren también inclusiones citoplásmicas granulosas de menor tamaño. Las células citomegálicas se encuentran en numerosos órganos, como glándulas salivales, pulmones, hígado, riñones, intestino, páncreas, suprarrenales y sistema nervioso central.

La reacción inflamatoria de tipo celular a la infección consta de células plasmáticas, linfocitos y monocitos-macrófagos. En ocasiones aparecen reacciones granulomatosas, especialmente en el hígado. Las reacciones inmunopatológicas pueden contribuir a la enfermedad por CMV. Se han descrito inmunocomplejos en lactantes infectados, a veces en asociación con glomerulopatías relacionadas con el CMV. También se ha observado glomerulopatía por complejos inmunitarios en algunos enfermos con infección por CMV después de un trasplante renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección congénita por CMV Las infecciones fetales tienen características variables, desde subclínicas, hasta las graves y diseminadas. La tasa de seroconversión durante el embarazo es de 1 a 7%. En los hijos de mujeres con infección primaria por el CMV durante el embarazo, entre 5 y 20% presentará manifestaciones clínicas y la mortalidad es cercana a 5%. Las manifestaciones más frecuentes (60 a 80% de los casos) son petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. En 30-50% de los pacientes se encuentran microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino y premadurez. Con menor frecuencia hay hernias inguinales y coriorretinitis. Los resultados anormales en los análisis comprenden alanino aminotransferasa sérica elevada, trombocitopenia, hiperbilirrubi-

CUADRO 190- 1 Enfermedad por CMV en el hospedador inmunodeficiente

POBLACIÓN	FACTORES DE RIESGO	SÍNDROMES PRINCIPALES	TRATAMIENTO	PREVENCIÓN
Feto	Infección materna primaria (comienzo del embarazo)	Enfermedad por inclusión citomegálica	Ganciclovir seguido de valganciclovir para recién nacidos sintomáticos	Evitar el contacto; quizá tratar a la madre con inmunoglobulina anti-CMV durante el embarazo
Receptor de un órgano en trasplante	Donante o receptor seropositivo; régimen inmunosupresor; tratamiento del rechazo	Leucopenia febril; trastornos digestivos; neumonía	Ganciclovir o valganciclovir	Profilaxis con ganciclovir o valganciclovir o tratamiento preventivo
Receptor de médula ósea en trasplante	Enfermedad de injerto contra hospedador; edad avanzada del receptor; receptor seropositivo; viremia	Neumonía; trastornos digestivos	Ganciclovir o valganciclovir o foscarnet, ± inmunoglobulina anti-CMV	Profilaxis con letermovir, ganciclovir o valganciclovir o tratamiento preventivo
Sujeto con VIH	<50 linfocitos T CD4+/μL; seropositivo para CMV	Retinitis; trastornos digestivos; trastornos neurológicos	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir	Valganciclovir oral

Biblioteca Médica Virtual

nemia conjugada, hemólisis y concentraciones elevadas de proteínas del líquido cefalorraquídeo. El pronóstico en los lactantes con infección grave es desfavorable y pocos supervivientes escapan al deterioro intelectual o la hipoacusia posterior. El diagnostico diferencial de la enfermedad por inclusión citomegálica en lactantes comprende sífilis, toxoplasmosis, septicemia bacteriana e infección por diversos virus, incluidos virus de rubeola, Zika o herpes simple.

La mayor parte de las infecciones congénitas por CMV no se manifiesta clínicamente al nacimiento. El 5-25% de los lactantes infectados asintomáticos presenta alteraciones psicomotoras, auditivas, oculares o dentales importantes durante los años posteriores.

Infección perinatal por CMV El recién nacido puede adquirir el CMV durante el parto al atravesar el canal del parto infectado o por contacto posnatal con la leche u otras secreciones maternas. El 40-60% de los lactantes alimentados durante más de un mes al pecho por madres seropositivas adquiere la infección por CMV. Las transfusiones de sangre transmiten la infección yatrógena, pero este riesgo disminuye si se utilizan productos hemáticos leucorreducidos o seronegativos para CMV con el fin de transfundir a lactantes seronegativos de bajo peso al nacer o embarazadas seronegativas.

La gran mayoría de los lactantes infectados durante o después del parto permanece asintomática. Sin embargo, la infección perinatal por CMV, especialmente en los lactantes prematuros, se ha asociado con una neumonitis intersticial prolongada que, en ocasiones, coincide con infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis* o *Ureaplasma urealyticum*. Además de no ganar peso, el lactante puede presentar adenopatías, exantema, hepatitis, anemia y linfocitosis atípica; es frecuente que la eliminación de CMV persista durante meses o años.

Mononucleosis por CMV Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por el CMV en el paciente inmunocompetente después del periodo neonatal es un síndrome de mononucleosis sin anticuerpos heterófilos que aparece espontáneamente o después de la transfusión de productos hemáticos con leucocitos. Aunque este síndrome aparece a cualquier edad, es más frecuente en adultos jóvenes sexualmente activos. El periodo de incubación tiene una duración variable que oscila entre 20 y 60 días y la enfermedad suele durar entre 2 y 6 semanas. El proceso se caracteriza por fiebre elevada prolongada, en ocasiones acompañada de escalofríos, fatiga intensa y malestar. También son frecuentes mialgias, cefalea y esplenomegalia, pero en la mononucleosis por CMV (a la inversa que en la mononucleosis infecciosa producida por el EBV), la faringitis exudativa y la adenopatía cervical son raras. En algún enfermo pueden aparecer erupciones rubeoliformes, a menudo tras una exposición a ampicilina y a otros antibióticos específicos. Con menor frecuencia se observan neumonía intersticial o segmentaria, miocarditis, pleuritis, artritis y encefalitis. En raras ocasiones, la mononucleosis por CMV se complica con síndrome de Guillain-Barré. La alteración de laboratorio característica es una linfocitosis relativa en sangre periférica, con más del 10% de linfocitos atípicos. El recuento leucocítico puede ser bajo, normal o notablemente elevado. Aunque es raro que haya una ictericia importante, es frecuente detectar una elevación moderada de las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina séricas. No hay anticuerpos heterófilos, aunque son frecuentes las alteraciones inmunitarias transitorias, como la presencia de crioglobulinas, factor reumatoide, crioaglutininas y anticuerpos antinucleares. En raras ocasiones, la recuperación se complica con anemia hemolítica, trombocitopenia o granulocitopenia.

La mayoría de los enfermos se recupera sin secuelas, aunque la astenia posviral puede durar varios meses. La eliminación de CMV por orina, secreciones genitales o saliva, a menudo persiste durante meses o años. La infección por CMV rara vez es letal en el hospedador con buena respuesta inmunitaria; incluso cuando estos pacientes sobreviven, tienen recaídas de fiebre y malestar, en ocasiones asociados con un trastorno funcional del sistema nervioso autónomo (p. ej., crisis de sudación o rubefacción).

Infección por CMV del hospedador inmunodeprimido (Cuadro 190-1) El CMV es el virus patógeno que complica con mayor frecuencia los trasplantes de órganos **(cap. 138)**. En los receptores de trasplantes de riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas y compuestos vascularizados (mano, cara, otros), el CMV induce diversos síndromes, incluidos fiebre y leucopenia, hepatitis, colitis, neumonitis, esofagitis, gastritis y retinitis. La infección por el CMV constituye un factor de riesgo independiente de fracaso del injerto y muerte. Sin profilaxis, el periodo de mayor riesgo es entre 1 y 4 meses después del trasplante. Por lo general, tanto la probabilidad de sufrir la enfermedad como los niveles de replicación viral son más elevados después de la infección primaria que posterior a la reactivación. Los estudios moleculares indican que los receptores seropositivos de trasplantes son susceptibles a reinfección por un CMV genotípicamente variante proveniente del donador. La reactivación, aunque frecuente, tiene menos probabilidades de ser importante desde el punto de vista clínico que la infección primaria. El riesgo global de padecer la enfermedad clínica depende de una serie de factores como incompatibilidad serológica (donante seropositivo, receptor seronegativo), el grado de inmunodepresión, el uso de anticuerpos anti-linfocitos, la ausencia de profilaxis anti-CMV y la infección simultánea por otros microorganismos patógenos. El órgano trasplantado constituye un blanco particularmente vulnerable para la infección por el CMV; por tanto, después de un trasplante hepático, a menudo se observa hepatitis y después de un trasplante de pulmón se observa neumonitis, en ambos casos por CMV.

Casi 33% de los receptores de células madre padece viremia por el CMV; el riesgo de una infección grave se reduce con profilaxis o tratamiento preventivo con antivirales. El riesgo es mayor durante los primeros 100 días después del trasplante y algunos de los factores de riesgo que se han identificado son ciertos tipos de tratamiento inmunosupresor, injerto alógeno (en lugar de autólogo), enfermedad aguda de injerto contra hospedador, edad avanzada y seropositividad del receptor antes del trasplante.

El CMV es un patógeno importante en los pacientes con VIH **(cap. 197)**, en quienes causa retinitis o infección diseminada, principalmente cuando la cuenta de linfocitos T CD4+ en sangre periférica desciende por debajo de 50 μL. Conforme ha mejorado el tratamiento de la infección primaria por VIH, también ha disminuido la incidencia de infecciones graves por CMV (como retinitis). Sin embargo, en las primeras semanas de haber iniciado la administración de antirretrovirales muy activos, pueden surgir exacerbaciones agudas de la retinitis por el virus, como consecuencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

Los síndromes que causa el CMV en el hospedador inmunodeprimido ("síndrome citomegálico"), comienzan a menudo con fatiga, fiebre, malestar general, anorexia, diaforesis nocturna y artralgias o mialgias. Durante estos episodios pueden observarse trastornos de la función hepática, leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis atípica. Sin tratamiento, la infección citomegálica degenera en una enfermedad más grave de órganos terminales. La aparición de taquipnea, hipoxia y tos no productiva indica daño del aparato respiratorio. El examen radiológico del pulmón a menudo pone de manifiesto la presencia de infiltrados bilaterales intersticiales o reticulonodulares, que se inician en la periferia de los lóbulos inferiores y se extienden hacia arriba y al centro; es menos frecuente observar patrones segmentarios localizados, nodulares o alveolares. El diagnóstico diferencial debe realizarse con infección por *Pneumocystis*; por otros patógenos virales, bacterianos o micóticos; hemorragia pulmonar, y lesiones secundarias a radiación o a tratamiento con citotóxicos.

La afección digestiva por CMV puede ser localizada o extensa y ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeprimidos. La manifestación clínica más frecuente en los receptores de un trasplante de órgano es la colitis. Aparecen úlceras en esófago, estómago, intestino delgado o colon que pueden evolucionar hacia una hemorragia o hacia una perforación. Los médicos deben saber que muchas pruebas hematológicas, como la antigenemia citomegálica y las pruebas de carga vírica muchas veces tienen resultados negativos en caso de problemas intestinales. La infección por citomegalovirus puede desencadenar la exacerbación de una colitis ulcerosa subyacente. La hepatitis es frecuente, sobre todo después del trasplante hepático y se han descrito colecistitis acalculosas y suprarrenalitis asociadas con citomegalovirus.

El CMV rara vez causa meningoencefalitis en personas sanas. Se observan dos formas de encefalitis por CMV en los pacientes con VIH. Una de ellas se asemeja a la encefalitis por el VIH y se manifiesta por demencia progresiva; la otra es una ventriculoencefalitis caracterizada por déficit de los pares craneales, nistagmo, desorientación, letargo y ventriculomegalia. En los pacientes con afección inmunológica, el CMV también puede provocar una polirradiculopatía progresiva subaguda, que a menudo es reversible si se identifica y trata pronto.

La retinitis por CMV es una causa importante de ceguera en los enfermos inmunodeprimidos, en particular en los pacientes con sida avanzado **(cap. 197)**. Las lesiones iniciales consisten en pequeñas zonas blancas y opacas de necrosis retiniana granulosa que se extienden centrífugamente y que después se acompañan de hemorragias, revestimiento vascular y edema retiniano **(fig. 190-1)**. Esta retinopatía por CMV debe diferenciarse de la originada por otros procesos, entre ellos toxoplasmosis, candidiasis e infección por virus del herpes simple.

Las infecciones letales por CMV a menudo se asocian con viremia persistente y afección de múltiples sistemas orgánicos. Son característicos los infiltrados pulmonares progresivos, pancitopenia, hiperamilasemia e hi-

Biblioteca Médica Virtual

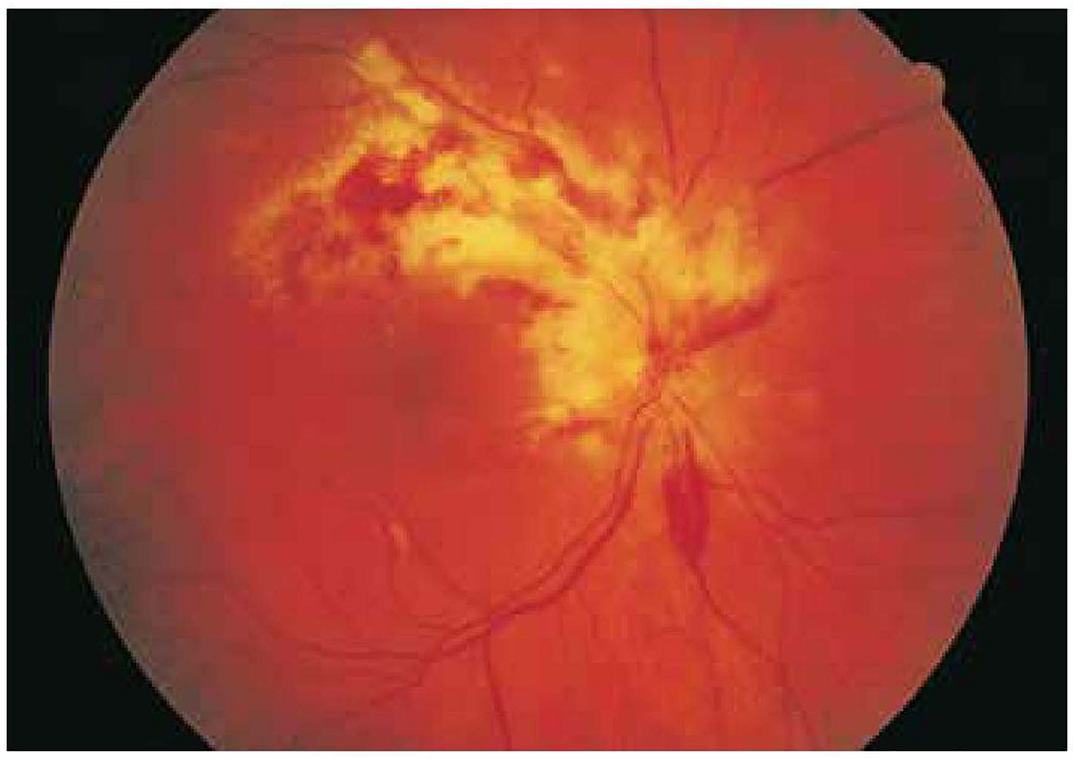


FIGURA 190-1 Citomegalovirus en un paciente con sida, que se manifiesta como una zona arqueada de retinitis con hemorragias y tumefacción del disco óptico. A menudo, el CMV está confinado a la periferia retiniana, fuera de la vista del oftalmoscopio directo.

potensión, a menudo acompañados de una sobreinfección terminal por bacterias, hongos o protozoarios. En la autopsia con frecuencia existe una extensa necrosis suprarrenal con inclusiones de CMV, así como afección de muchos otros órganos por citomegalovirus.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, la infección por CMV no puede establecerse de forma fiable sólo por el cuadro clínico. El método diagnóstico de preferencia es el aislamiento del virus o la detección de antígenos o DNA del CMV a partir de muestras clínicas adecuadas. El método de detección más común es la prueba cuantitativa de ácidos nucleicos (QNAT, *quantitative nucleic acid testing*) para CMV por medio de PCR (*polymerase chain reaction*), para la que se utiliza sangre u otras muestras; en algunos hospitales se utiliza la prueba de antigenemia del CMV, un análisis de inmunofluorescencia que detecta antígenos del CMV (pp65) en los leucocitos de sangre periférica. Este análisis ofrece resultados positivos varios días antes que el cultivo. La QNAT permite pronosticar el riesgo de que la enfermedad avance, principalmente en hospedadores inmunodeprimidos. El DNA del CMV en LCR es útil para el diagnóstico de encefalitis o polirradiculopatía por CMV. Gracias a la introducción reciente de una prueba estándar internacional, disminuyeron las variaciones en los resultados de la carga viral.

La eliminación del virus se establece fácilmente mediante el cultivo de muestras adecuadas sobre fibroblastos humanos en capa única. Si las cuantificaciones de virus son elevadas, como sucede a menudo en la infección diseminada congénita o en los pacientes con sida, en pocos días se detectan los cambios citopáticos característicos. Sin embargo, en algunas situaciones (p. ej., en la mononucleosis por CMV) las cantidades del virus son bajas y los efectos citopáticos pueden tardar varias semanas en aparecer. Muchos laboratorios agilizan el diagnóstico usando un método de cultivo hístico durante toda una noche (análisis de cultivo más centrifugación) que implica la centrifugación y la detección inmunocitoquímica mediante los anticuerpos monoclonales contra un antígeno inmediato-precoz del CMV. El aislamiento del virus en orina o saliva no demuestra por sí solo la existencia de una infección aguda, ya que la eliminación por estos sitios puede continuar durante meses o años después de haber padecido la enfermedad. La detección de la viremia por medio de QNAT o pruebas de antigenemia ayuda a predecir mejor la infección aguda.

Existen varios análisis serológicos que permiten detectar anticuerpos anti-CMV. Sin embargo, los anticuerpos IgG anti-CMV elevados no suelen ser detectables las primeras 4 semanas después de la infección primaria. La detección de IgM específica de CMV a veces es útil para diagnosticar la infección reciente o activa; en algunas ocasiones, los factores reumatoides circulantes son los causantes de pruebas de IgM positivas falsas. La serología es más útil cuando se utiliza para pronosticar el riesgo de infección citomegálica en los receptores de trasplantes en lugar de diagnosticar una enfermedad aguda.

PREVENCIÓN

La prevención del CMV en los receptores de trasplantes de células madre y órganos casi siempre se basa en uno de dos métodos: profilaxis universal o tratamiento preventivo. Con la profilaxis universal se administran antivirales durante un periodo definido, casi siempre de 3 a 6 meses. En un estudio clínico se demostró que, en los receptores seronegativos de un trasplante de riñón con donante seropositivo, la profilaxis con (val)gangiclovir es más efectiva para fines preventivos cuando se administra por 200 días en lugar de 100 días. Con el tratamiento preventivo, los pacientes se vigilan cada semana en busca de viremia y se administra tratamiento antiviral cuando ésta se detecta. En vista de los efectos supresores de la médula ósea de la profilaxis universal, el tratamiento preventivo se utiliza más en receptores de trasplantes de células germinativas hematopoyéticas; el letermovir, recientemente aprobado, permite la profilaxis en pacientes de mayor riesgo. En aquellos con infección por VIH, la mejor manera de evitar la enfermedad citomegálica de órganos terminales es utilizar suficiente tratamiento antirretrovírico para mantener el recuento de células T CD4+ por arriba de 100/μL. No se recomienda la profilaxis primaria con ganciclovir o valganciclovir.

Existen otras medidas útiles para prevenir la transmisión de CMV en los pacientes de alto riesgo que no han tenido contacto con el CMV. El uso de sangre CMV-seronegativa o leucorreducida disminuye considerablemente la frecuencia de transmisión por transfusiones. En un estudio clínico comparativo con placebo, se utilizó una vacuna contra la glucoproteina B del CMV que redujo la frecuencia de infección en 464 mujeres CMV-seronegativas; este resultado despierta la posibilidad de que esta vacuna experimental reduzca la frecuencia de infecciones congénitas, pero se necesitan más estudios para avalar esta estrategia. Asimismo, una vacuna contra la glucoproteina B de CMV con aditivo MF59 resultó efectiva para reducir el riesgo y la duración de la viremia en receptores de trasplantes renales tanto seropositivos como seronegativos con riesgo de padecer infección por CMV. La inmunoglobulina anti-CMV ha sido estudiada en diversas situaciones clínicas (infección primaria por el CMV durante el embarazo, trasplante de células germinativas hematopoyéticas, trasplantes de órganos sólidos) con resultados contradictorios.

El aciclovir o valaciclovir profiláctico reduce la frecuencia de infección por CMV y la enfermedad en receptores de trasplantes renales, pero ninguno de estos fármacos es efectivo en el tratamiento de la enfermedad activa.

TRATAMIENTO

Infección por citomegalovirus

El *ganciclovir* es un derivado de la guanosina con una actividad contra CMV muy superior a la de su congénere, el aciclovir. Tras la conversión intracelular por acción de una fosfotransferasa viral codificada por la región génica UL97 del CMV, el trifosfato de ganciclovir es un inhibidor selectivo de la DNA polimerasa del CMV. Diversos estudios clínicos han indicado tasas de respuesta del 70-90% en pacientes con VIH que recibieron ganciclovir para el tratamiento de la retinitis o de la colitis por CMV. En las infecciones graves (p. ej., neumonía por CMV en el receptor de un trasplante de médula ósea) a menudo se combina ganciclovir con inmunoglobulina anti-CMV. El ganciclovir profiláctico o supresor es útil en los receptores de alto riesgo de trasplantes de células germinativas hematopoyéticas u órganos (p. ej., aquellos que son seropositivos antes del trasplante). Muchos pacientes con el VIH, recuento bajo persistente de linfocitos T CD4+ e infección por el CMV, sufren recaídas clínicas y virológicas inmediatas cuando se suspende el tratamiento con ganciclovir. Por tanto, en ellos se recomienda administrar un régimen prolongado de mantenimiento. La resistencia al ganciclovir es más común en pacientes que han recibido tratamiento durante más de 3 meses y por lo general depende de mutaciones en el gen del CMV UL97 (o, con menos frecuencia, el gen UL54). Gracias al advenimiento de la genotipificación del CMV en busca de mutaciones de resistencia ha sido posible obtener rápidamente información sobre las posibles estrategias terapéuticas contra el virus con resistencia clínica.

El *valganciclovir* es un profármaco que se administra por VO y se metaboliza rápidamente hasta formar ganciclovir en el tejido intestinal y el hígado. Se absorbe entre 60 y 70% de la dosis oral de valganciclovir; su dosis de 900 mg VO produce concentraciones sanguíneas de ganciclovir semejantes a las obtenidas cuando se administra IV una dosis de 5 mg/kg de este último. Al parecer el valganciclovir es tan eficaz como el ganciclovir IV tanto para la inducción (tratamiento) como para el mantenimiento del CMV, lo cual ofrece al mismo tiempo la facilidad de una posología oral. Más aún, los sucesos adversos así como las tasas de desarrollo de resistencia de ambos fármacos son semejantes.

Biblioteca Médica Virtual

El tratamiento con ganciclovir o valganciclovir para la infección por CMV consta de un régimen de inducción de 14 a 21 días (5 mg/kg IV cada 12 h para ganciclovir o 900 mg VO cada 12 h para valganciclovir), a veces seguido de un régimen de mantenimiento (p. ej., 900 mg por día de valganciclovir). Se desarrolla neutropenia en la sangre periférica en alrededor de 25% de los pacientes tratados, pero se puede mejorar mediante la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos o de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. El mantenimiento depende del grado global de inmunodeficiencia y el riesgo de recurrencias. En los pacientes con VIH se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento de mantenimiento mientras reciben el antirretroviral cuando su cuenta de linfocitos T CD4+ aumenta en forma sostenida (durante 3 a 6 meses) por arriba de 100/μL. Frente a los regímenes más cortos (6 semanas), los regímenes prolongados (6 meses) de valganciclovir exhiben efectos positivos sobre la audición y el desarrollo en lactantes con infección citomegálica congénita.

Para el tratamiento de la retinitis citomegálica, muchos médicos prefieren aplicar inyecciones intravítreas de ganciclovir o foscarnet (véase más adelante) y valganciclovir oral en lugar de ganciclovir intravenoso, pero no existen estudios clínicos comparando estas estrategias. El *foscarnet* (fosfonoformato sódico) inhibe la polimerasa de DNA de CMV viral. Debido a que este fármaco no precisa de fosforilación para ser activo, también es eficaz contra cepas de CMV resistentes al ganciclovir. El foscarnet es peor tolerado que el ganciclovir y es la causa de una toxicidad considerable caracterizada por disfunción renal, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, úlceras genitales, disuria, náusea y parestesias. Además, la administración de foscarnet precisa el uso de una bomba de infusión y requiere de una estrecha vigilancia clínica. Su toxicidad puede reducirse con una hidratación enérgica y ajustando la dosis para la disfunción renal. La utilización de este fármaco debe evitarse en los casos en los que no pueda tolerarse una sobrecarga de sal (p. ej., miocardiopatía). El régimen de inducción con foscarnet aprobado para la retinitis por CMV es de 60 mg/kg IV cada 8 h durante 2 semanas, aunque la dosis de 90 mg/kg cada 12 h tiene la misma eficacia y no causa mayor toxicidad. El tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de 90 a 120 mg/kg en venoclisis una vez al día; no se dispone de preparados orales de este fármaco. Durante el tratamiento prolongado pueden aparecer virus resistentes al foscarnet. Este fármaco se utiliza con mayor frecuencia después del trasplante de células madre que en otras situaciones para evitar los efectos mielosupresores del ganciclovir; en general, el foscarnet también es de primera elección para las infecciones por CMV resistente al ganciclovir.

El *cidofovir* es un análogo de nucleótido con una semivida intracelular prolongada que permite su administración intravenosa intermitente. Los regímenes de inducción de 5 mg/kg por semana durante 2 semanas van seguidos de regímenes de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg cada 2 semanas. Puede causar una grave nefrotoxicidad debida a una lesión de las células de los túbulos proximales dependiente de la dosis; no obstante, este efecto adverso puede reducirse en cierta medida mediante la hidratación con solución salina y la administración de probenecid. El cidofovir se utiliza principalmente para los virus resistentes al ganciclovir.

HERPESVIRUS HUMANOS TIPOS 6, 7 Y 8

HHV-6 Y HHV-7



Las tasas de seropositividad para HHV-6 y 7 son en general elevadas en el mundo. En 1986 se aisló por primera vez HHV-6 de leucocitos de sangre periférica de seis personas con diversas enfermedades linfoproliferativas. Actualmente se sabe que existen dos variedades distintas desde el punto de vista genético (HHV-6A y HHV-6B). Al parecer HHV-6 se transmite por saliva y quizá a través de las secreciones genitales.

La infección por HHV-6 a menudo aparece en la lactancia conforme desaparecen en el cuerpo del lactante los anticuerpos maternos. La etapa máxima del contagio va de los 9 a los 21 meses y para los 24 meses la cifra de seropositividad ha llegado a 80%. Al parecer los hermanos mayores son el origen de la transmisión. También existen las infecciones congénitas y casi 1% de los recién nacidos sufre infección por el HHV-6; asimismo se han descrito casos de infección placentaria por este virus. Por lo general la infección congénita es asintomática, pero se han descrito algunos defectos neurológicos sutiles. La mayoría de los niños que se infecta después del nacimiento manifiesta signos (fiebre, inquietud y diarrea). Unos cuantos exhiben exantema súbito (roséola infantil; véase la **fig. A1-5**), enfermedad frecuente que se caracteriza por fiebre y eritema. Además, casi 10-20% de las convulsiones febriles sin eritema durante la infancia son causadas por el HHV-6. Después de la infección inicial, el HHV-6 persiste en las células mononucleares de la sangre periférica y el sistema nervioso central, glándulas salivales y aparato genital femenino.

En los grupos de edad más avanzada, HHV-6 se ha vinculado con síndromes de mononucleosis; en los hospedadores inmunodeprimidos se observa encefalitis, neumonitis, hepatitis de células gigantes sinciciales y enfermedades diseminadas. En los receptores de trasplantes, se observa con frecuencia HHV-6 en caso de disfunción del injerto. También se han publicado casos de encefalitis límbica aguda por HHV-6 en receptores de trasplantes de células madre y se caracteriza por amnesia, confusión, convulsiones, hiponatremia y anormalidades electroencefalográficas y en la MRI. La concentración plasmática elevada de DNA del HHV-6 en los receptores de citoblastos se observa en donadores incompatibles desde el punto de vista alélico, uso de glucocorticoides, injerto tardío de monocitos y plaquetas, encefalitis límbica y mortalidad elevada por todas las causas. La epilepsia del lóbulo temporal mesial se ha vinculado con infecciones por el HHV-6 y, al igual que muchos otros virus, el HHV-6 ha sido implicado en la patogenia de la esclerosis múltiple, pero se necesita otro estudio para distinguir entre vínculo y causa.

El HHV-7 se aisló en 1990 a partir de los linfocitos T de la sangre periférica de un varón sano de 26 años. El virus suele adquirirse a menudo en la niñez, aunque en una etapa más tardía que en el caso de HHV-6. La presencia del HHV-7 es frecuente en saliva, que supuestamente constituye el origen principal de la infección; también se observa en la leche materna y las secreciones cervicales. La viremia se vincula con infección primaria o reactiva. Las manifestaciones clínicas más comunes de las infecciones por HHV-7 en niños son fiebre y convulsiones. Algunos niños acuden con signos y síntomas respiratorios o digestivos. Se ha establecido cierto vínculo entre el HHV-7 y la pitiriasis rosada, pero la evidencia no es suficiente como para indicar una relación causal.

La coexistencia de infecciones por HHV-6, HHV-7 y CMV en los receptores de trasplantes no permite identificar la contribución de cada microorganismo en los diversos síndromes clínicos. Los HHV-6 y HHV-7 parecen susceptibles al ganciclovir y al foscarnet, aunque no se tienen pruebas definitivas de las reacciones clínicas de estos virus a los fármacos mencionados.

HHV-8

Durante 1994 y 1995 se informaron secuencias de DNA únicas tipo herpesvirus en tejidos derivados del sarcoma de Kaposi (KS, *Kaposi's sarcoma*) y de los linfomas de cavidades corporales en pacientes con VIH. En la actualidad se ha cultivado el virus del que se obtuvieron estas secuencias y se ha designado HHV-8 o herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi (KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*). El HHV-8 infecta a los linfocitos B, macrófagos y células tanto endoteliales como epiteliales y al parecer tiene relación causal no sólo con el KS, sino con un subgrupo de linfomas de linfocitos B de las cavidades corporales y vinculado con sida (linfomas con derrame primario) y con la enfermedad multicéntrica de Castleman, trastorno linfoproliferativo de los linfocitos B. También se ha publicado que existe cierta relación entre el HHV-8 y otras enfermedades, pero no se ha confirmado.



La seropositividad para HHV-8 es mundial y las regiones más endémicas repercuten en las tasas de esta enfermedad. A diferencia de otros herpesvirus, HHV-8 es mucho más frecuente en determinadas zonas geográficas (p. ej., África central y del sur) que en otras (Norteamérica, Asia, norte de Europa). En las regiones con una frecuencia elevada, la infección predomina durante la infancia, las personas seropositivas casi siempre tienen una madre o, con menos frecuencia, un hermano mayor seropositivo y el virus se transmite por la saliva. En las regiones con una frecuencia reducida, la infección predomina en adultos, quizá con transmisión sexual. Las epidemias simultáneas de VIH-1 y HHV-8 en ciertas poblaciones (p. ej., varones que tienen relaciones sexuales con otros varones) a finales del decenio de 1970 y principios de 1980 al parecer tuvieron como resultado la presencia simultánea frecuente de sida y KS. La transmisión del HHV-8 también se ha ligado con trasplantes de órganos, consumo de drogas inyectables y transfusiones de sangre; sin embargo, en Estados Unidos la transmisión a través del trasplante de un órgano o una transfusión sanguínea es bastante rara.

La infección primaria por el HHV-8 en niños inmunocompetentes se acompaña de fiebre y un eritema maculopapular. Entre los individuos con una inmunidad íntegra, la regla es una infección asintomática crónica y las neoplasias por lo general se forman cuando existe inmunodepresión. Los pacientes inmunodeprimidos presentan fiebre, esplenomegalia,

Biblioteca Médica Virtual

hiperplasia linfoide, pancitopenia o KS de inicio rápido. El análisis cuantitativo del DNA de HHV-8 sugiere predominio de las células infectadas latentes en las lesiones del KS y multiplicación lítica frecuente en la enfermedad multicéntrica de Castleman. El síndrome de citocinas inflamatorias de virus de herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KICS) consta de fiebre y concentración elevada del HHV-8, interleucina 6 viral y humana e interleucina 10 humana, ha sido descrito en algunos pacientes con el VIH y su mortalidad es elevada.

El tratamiento antirretroviral efectivo de los pacientes con el VIH ha reducido sobremanera la frecuencia de KS entre las personas con HHV-8 y VIH en las regiones con abundantes recursos. El HHV-8 es sensible *in vitro* al ganciclovir, foscarnet y cidofovir. En un estudio clínico pequeño, con asignación al azar, doble ciego y comparativo con placebo, se observó que el valganciclovir oral administrado una vez al día reduce la multiplicación del HHV-8. No obstante, aún no se demuestran los beneficios clínicos del valganciclovir ni de otros fármacos en la infección por el HHV-8. El sirolimús inhibe el avance del KS dérmico en los receptores de trasplantes renales ofreciendo al mismo tiempo una inmunodepresión efectiva.

LECTURAS ADICIONALES

Erard V *et al.*: Reduced mortality of cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic cell transplantation due to antiviral therapy and changes in transplantation practices. Clin Infect Dis 61:31, 2015.

Kaminski H, Fishman JA: The cell biology of cytomegalovirus: Implications for transplantation. Am J Transplant 16:2254, 2016.

Kawamura J *et al.*: Pathogenic role of human herpes virus 6B with mesial temporal lobe epilepsy. J Infect Dis 212:1014, 2015.

Kimberlin DW *et al.*: Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med 372:933, 2015.

Kotton CN *et al.*: Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation 96:331, 2013.

191 Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus

Fred Wang

La familia de los poxvirus comprende un gran número de virus con DNA similares, que infectan diversos vertebrados hospedadores. Los virus de esta categoría que causan infecciones en los humanos, los sitios geográficos donde se localizan, los hospedadores que sirven de reservorio y las manifestaciones principales se incluyen en el **cuadro 191-1**. Las infecciones causadas por orthopoxvirus, como el de la viruela (variola major) **(cap. S2)**, o el virus zoonótico de la viruela de simios, pueden ocasionar una enfermedad generalizada y potencialmente letal en humanos. Otras infecciones por poxvirus ocasionan fundamentalmente trastornos localizados en la piel de los seres humanos.



FIGURA 191-1 El molusco contagioso es una infección cutánea por poxvirus caracterizada por múltiples pápulas de color carne umbilicadas o hipopigmentadas.

MOLUSCO CONTAGIOSO

El virus del molusco contagioso es un patógeno estricto de seres humanos que ocasiona lesiones cutáneas proliferativas y peculiares; éstas miden 2 a 5 mm de diámetro, tienen un color perlino, cárneo, son umbilicadas y en el centro tienen una depresión característica **(fig. 191-1)**. Las lesiones proliferativas mencionadas se diferencian de las causadas por otros poxvirus porque en ellas casi no se manifiesta inflamación ni necrosis. Las lesiones pueden presentarse aisladas o en cúmulos en cualquier sitio del cuerpo, excepto en palmas o plantas y se acompañan a veces de un eccema eruptivo.

El molusco contagioso es un trastorno muy difundido en niños; es la enfermedad más frecuente de seres humanos y es consecuencia de la infección por poxvirus. El vector común para su contagio son las albercas de balnearios. La atopia y el deterioro de la integridad cutánea agravan el riesgo de infección. Las lesiones en genitales son más comunes en los adultos en quienes el virus puede transmitirse por contacto sexual. El periodo de incubación varía de 2 semanas a 6 meses, en un promedio de 2 a 7 semanas. En la mayor parte de los casos la enfermedad es autorremitente y muestra regresión espontánea después de 3 a 4 meses en hospedadores inmunocompetentes. No se presentan complicaciones de orden general, pero las lesiones cutáneas pueden persistir 3 a 5 años. El molusco contagioso puede acompañar a cuadros de inmunodepresión y surge frecuentemente en personas infectadas por VIH **(cap. 197)**. La enfermedad es más generalizada, grave y persistente en los pacientes con sida, que en los otros

CUADRO 191-1 Infecciones por poxvirus y en seres humanos

GÉNERO	ESPECIE	LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA	HOSPEDADOR RESERVORIO	ENFERMEDAD EN HUMANOS
Orthopoxvirus	Viruela[a]	Se erradicó	Seres humanos	Viruela, ataque sistémico
	Viruela de los simios	África	Roedores	Cuadro similar a la viruela. Ataque sistémico
	Variolovacuna	Europa	Roedores	Lesión pustulosa local y en ocasiones afectación sistémica
	Viruela de búfalos	Subcontinente indio	Búfalos de agua	Lesión pustulosa local con afectación general leve
	Cantagalo y Araçatuba	Sudamérica	Ganado vacuno	Lesión pustulosa local, ataque general leve
	Variolovacuna	—	—	Lesiones pustulosas locales (vacuna antivariolosa)
Molluscipoxvirus	Molusco contagioso	Distribución mundial	Seres humanos	Lesiones cutáneas múltiples
Parapoxvirus	Orf	Distribución mundial	Ovejas, cabras	Lesiones pustulosas locales (dermatitis pustulosa contagiosa)
	Paravacuna	Distribución mundial	Ganado vacuno	Lesiones pustulosas locales (nódulos de los ordeñadores)
	Estomatitis papulosa de bovinos	Distribución mundial	Ganado vacuno	Lesión pustulosa local
	Virus de los ciervos	Manadas de ciervos	Ciervo	Lesión pustulosa local
	Virus de focas	Colonias de focas	Focas	Lesión pustulosa local
Yatapoxvirus	Virus Dana (Tanapox)	África	Monos	Lesión pustulosa local

[a] Consúltese el **capítulo S2**.

Biblioteca Médica Virtual

grupos. Por otra parte, el molusco contagioso se exacerba con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome)* relacionado con el comienzo de la administración de antirretrovirales.

El diagnóstico de molusco contagioso se basa de manera típica en el cuadro clínico inicial y puede corroborarse por la demostración histológica de las inclusiones eosinófilas citoplásmicas (*cuerpos de molusco*) que son características de la réplica de poxvirus. Dicho virus no puede propagarse *in vitro*, pero para su identificación cabe utilizar la microscopia electrónica y estudios moleculares.

No se cuenta con algún tratamiento sistémico específico del molusco contagioso y lesiones que probablemente se resuelvan en forma espontánea. El tratamiento puede ser más apremiante en pacientes positivos para VIH, pero el inicio del tratamiento antirretroviral puede ser la mejor opción. Con independencia del estado de VIH del paciente, se carece de evidencia fuerte, obtenida de estudios clínicos, de la superioridad de la ablación o de fármacos.

VIRUELA DE LOS SIMIOS

Este virus recibió su nombre después de que se aisló en principio de esos animales, pero los roedores constituyen el reservorio viral primario. De manera típica, las infecciones en seres humanos con el virus de la viruela símica se producen en África, donde las poblaciones están en contacto directo con animales infectados. Es rara la propagación de tal virus entre seres humanos. Sin embargo, tal transmisión puede incrementar la reactividad cruzada por disminución de la respuesta inmunitaria de la vacunación contra la viruela. Se observó un incremento durante la epidemia de 2013 de viruela de los monos en la República Democrática del Congo. La enfermedad en seres humanos se caracteriza por enfermedad sistémica y exantema vesicular, similar al de la varicela en seres humanos. El cuadro inicial por la viruela de los simios se confunde con el de la infección por virus de varicela-zóster, que es más común **(cap. 188)**. Las lesiones del virus símico, en comparación con las que surgen en la infección de virus herpético, tienden a ser más uniformes (p. ej., en la misma fase de desarrollo) y su distribución es difusa y periférica. La linfadenopatía es un signo notable de la infección por el virus de viruela símica.

El primer brote de infección por virus de viruela simia en seres humanos en el hemisferio occidental se produjo durante 2003, en que hubo notificación de más de 70 casos en la zona mediooeste de Estados Unidos. El brote provino del contacto con perrillos de la pradera que servían de mascotas y que se habían infectado mientras estuvieron albergados junto con roedores importados de Ghana. El cuadro inicial incluyó más a menudo, fiebre, erupciones y linfadenopatía, unos 14 días después del contacto. El riesgo de que un ser humano se enferme de una infección por poxvirus de animales puede agravarse conforme disminuye en la población general la inmunidad antivariolosa y se amplíe la gran popularidad de animales exóticos como mascotas.

OTRAS INFECCIONES ZOONÓTICAS POR POXVIRUS

Los virus de la variolovacuna y de los bisontes (búfalos) causan infecciones zoonóticas raras caracterizadas por lesiones cutáneas pustulosas y cuadros sistémicos leves. Los brotes de lesiones similares a las pustulosas en los trabajadores de granjas y criaderos de ganado en Brasil se han atribuido a virus de Cantagalo y Araçatuba, que son prácticamente idénticos al virus de la variolovacuna, y pueden propagarse a ganado vacuno durante programas de vacunación antivariolosa.

Los parapoxvirus están muy distribuidos en especies animales, pero se sabe que sólo unos pocos causan infecciones de seres humanos por el contacto directo de animales infectados. Desde el punto de vista antigénico, dichos virus son diferentes de los ortopoxvirus y no comparten inmunidad cruzada. El virus *Tanapox* pertenece a otro género diferente antigénicamente distinto, que por lo común origina una sola lesión nodular en la zona expuesta después de contacto con monos infectados.

LECTURAS ADICIONALES

Kantele A *et al.*: Emerging diseases—the monkeypox epidemic in the Democratic Republic of the Congo. Clin Microbiol Infect 22:658, 2016.

Martin P: Interventions for molluscum contagiosum in people infected with human immunodeficiency virus: A systematic review. Int J Dermatol 55:956, 2016.

Shisler JL: Immune evasion strategies of molluscum contagiosum virus. Adv Virus Res 92:201, 2015.

Sterling J: Treatment of warts and molluscum: What does the evidence show? Curr Opin Pediatr 28:490, 2016.

192 Infecciones por parvovirus

Kevin E. Brown

Los parvovirus, miembros de la familia Parvoviridae, son virus pequeños (diámetro de casi 22 nm), sin cubierta y de forma icosaédrica con un genoma de DNA monocatenario de casi 5 000 nucleótidos. Para multiplicarse, dependen de la división rápida de las células del hospedador o de otros virus auxiliares. Cuando menos cinco grupos de parvovirus infectan al ser humano: parvovirus B19 (B19V), dependoparvovirus (AAV, *virus adenoasociados*), virus PARV4/5 y bocavirus humanos (HBoVs) y protoparvovirus humano (bufavirus y tusavirus). Los dependoparvovirus humanos no son patógenos, por lo que no se describirán en este capítulo.

PARVOVIRUS B19

DEFINICIÓN

Es el prototipo del género *Erythroparvovirus.* Con base en la secuencia viral, se dividen en tres genotipos (llamados 1, 2 y 3), pero se ha descrito un solo tipo antigénico de B19V. En la mayor parte del mundo predomina el genotipo 1; el genotipo 2 rara vez causa infecciones agudas, y el genotipo 3 al parecer predomina en algunas regiones del occidente de África.

EPIDEMIOLOGÍA

El B19V infecta exclusivamente al ser humano y la infección es endémica en casi todo el mundo. Se transmite principalmente por vía respiratoria causando eritema y artralgias. Hacia los 15 años de edad, casi 50% de los niños tiene IgG detectable; esta cifra se eleva a >90% en ancianos. En las embarazadas, la seroconversión anual calculada es de casi 1%. Dentro de los contactos familiares, la infección secundaria alcanza 50%.

No es raro detectar una concentración elevada de B19V en la sangre (véase "Patogenia" más abajo). El virus se transmite por medio de transfusiones, principalmente de componentes almacenados. Para reducir el riesgo de transmitirlo, el plasma almacenado se analiza por medio de amplificación de ácidos nucleicos, descartando al que contiene una concentración elevada. El B19V es resistente a la desactivación tanto por calor como por solventes o detergentes.

PATOGENIA

El B19V se multiplica principalmente en los precursores eritroides. Esta especificidad es secundaria en parte a la distribución limitada en los tejidos del receptor principal de B19V, el antígeno sanguíneo del grupo P (globósido). La infección propicia una viremia de gran concentración, donde es posible detectar más de 10^{12} partículas virales (o UI/mL) en la sangre durante el apogeo **(fig. 192-1)** y los efectos citotóxicos inducidos por el virus interrumpen la producción de eritrocitos. En inmunocompetentes, la viremia y eritropoyesis reprimida son pasajeras y desaparecen en cuanto se forman los anticuerpos IgM e IgG. En los individuos con eritropoyesis normal, la hemoglobina desciende muy poco; sin embargo, en aquellos con eritropoyesis exagerada (principalmente con anemia hemolítica) la eritropoyesis reprimida induce una crisis pasajera con anemia pronunciada (fig. 192-1). Asimismo, cuando un individuo no produce una respuesta de anticuerpos neutralizantes (o después de una infección materna, como un feto) y detiene la infección lítica, la producción eritrocítica disminuye y aparece anemia crónica (fig. 192-1).

La fase de la enfermedad mediada por el sistema inmunitario, que empieza entre 2 y 3 semanas después de la infección conforme culmina la respuesta de IgM, se manifiesta en forma de eritema de la quinta enfermedad con artralgias, artritis franca o ambas. Es posible detectar una concentración reducida de DNA del B19V por medio de PCR en sangre y tejidos durante varios meses o años después de la infección aguda. El receptor de B19V se observa en otras células y tejidos, incluidos los megacariocitos, células endoteliales, placenta, miocardio e hígado. Quizá la infección de estos tejidos por B19V constituye la causa de otras manifestaciones más raras de la infección. Los contados individuos que carecen de antígeno P son resistentes a la infección por el B19V.

Biblioteca Médica Virtual

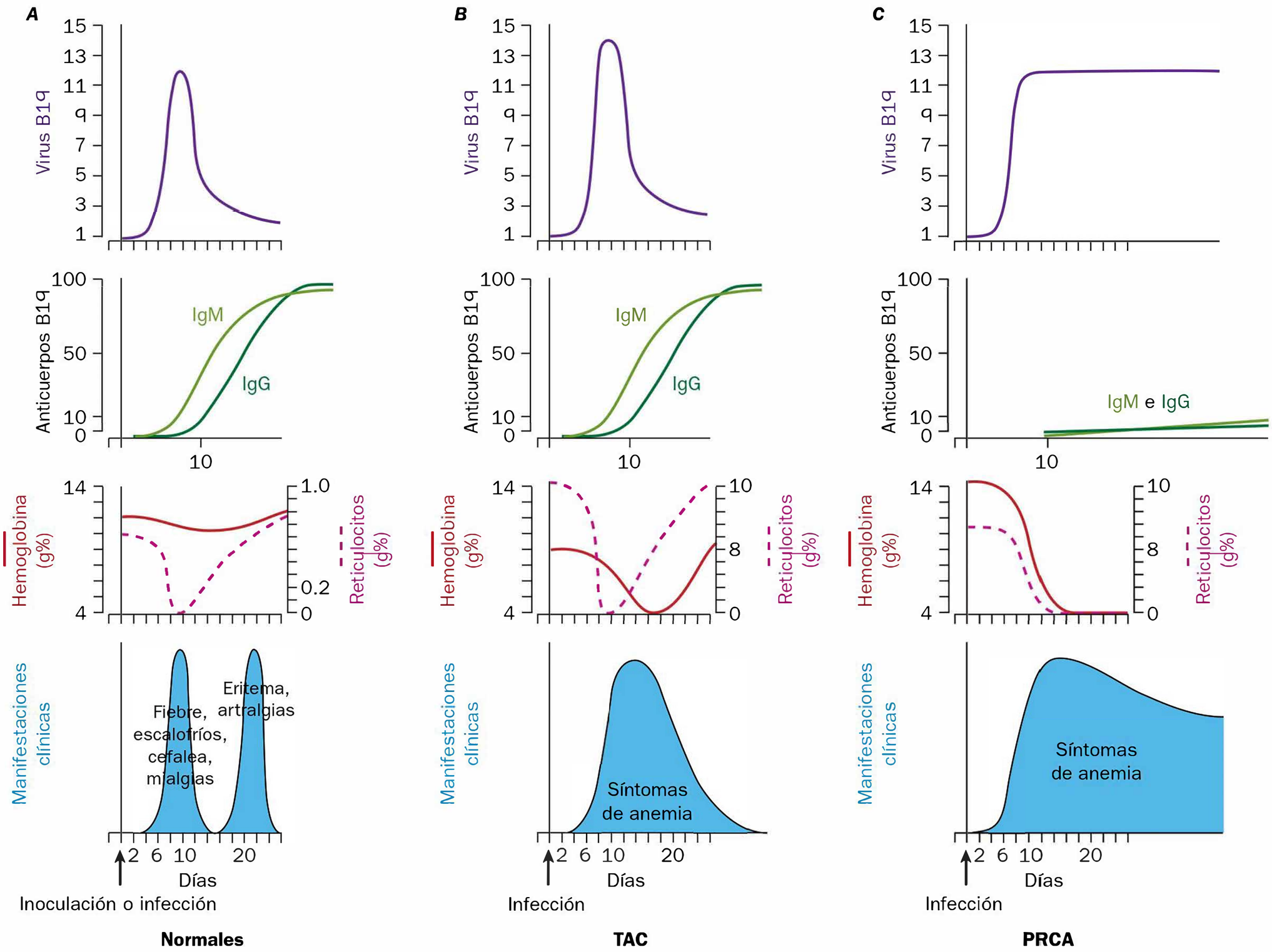


FIGURA 192-1 Esquema cronológico de la infección por el parvovirus B19V en (***A***) normales (eritema infeccioso), (***B***) crisis aplásica pasajera (TAC) y (***C***) anemia crónica/aplasia eritrocítica pura (PRCA). *(Reimpreso con autorización de NS Young, KE Brown: N Eng J Med 350:586, 2004. ©2004 Massachusetts Medical Society. Derechos reservados.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Eritema infeccioso La mayor parte de las infecciones por B19V es asintomática o se acompaña de síntomas leves o inespecíficos. La manifestación principal de la infección sintomática es el eritema infeccioso, también conocido como *quinta enfermedad* o *"enfermedad de la mejilla abofeteada"* **(figs. 192-2 y A1-1*A*)**. La infección empieza con un periodo prodrómico febril que se manifiesta entre 7 y 10 días después del contacto y el eritema facial clásico aparece varios días después; entre 2 y 3 días más tarde el eritema se extiende hacia las extremidades con una configuración reticular como encaje. Sin embargo, su intensidad y distribución varían y el eritema por B19V es difícil de distinguir de otros exantemas virales. Los adultos no suelen manifestar el fenómeno de la "mejilla abofeteada" sino que refieren artralgias, con o sin eritema macular.

Síndrome de poliartropatía Si bien es rara en los niños, la artropatía tiene una frecuencia aproximada de 50% en los adultos y es más frecuente en mujeres que en varones. La distribución de las articulaciones afectadas suele ser simétrica, principalmente en las de las manos y ocasionalmente los tobillos, rodillas y muñecas. Casi siempre se resuelve en unas cuantas semanas, pero los síntomas recurrentes persisten durante varios meses. Esta enfermedad simula una artritis reumatoide y a menudo se descubre factor reumatoide en el suero. La infección por el B19V desencadena un cuadro reumatoide en algunos pacientes y se ha vinculado con artritis idiopática juvenil.

Crisis aplásica pasajera La mayoría de los pacientes con infección por el B19V padece reticulocitopenia pasajera asintomática. Sin embargo, en los pacientes que dependen de una producción rápida y continua de eritrocitos, la infección provoca una crisis aplásica pasajera (TAC, *transient aplastic crisis*). Estos pacientes son aquellos con enfermedades hemolíticas, hemoglobinopatías, enzimopatías eritrocíticas y anemias hemolíticas

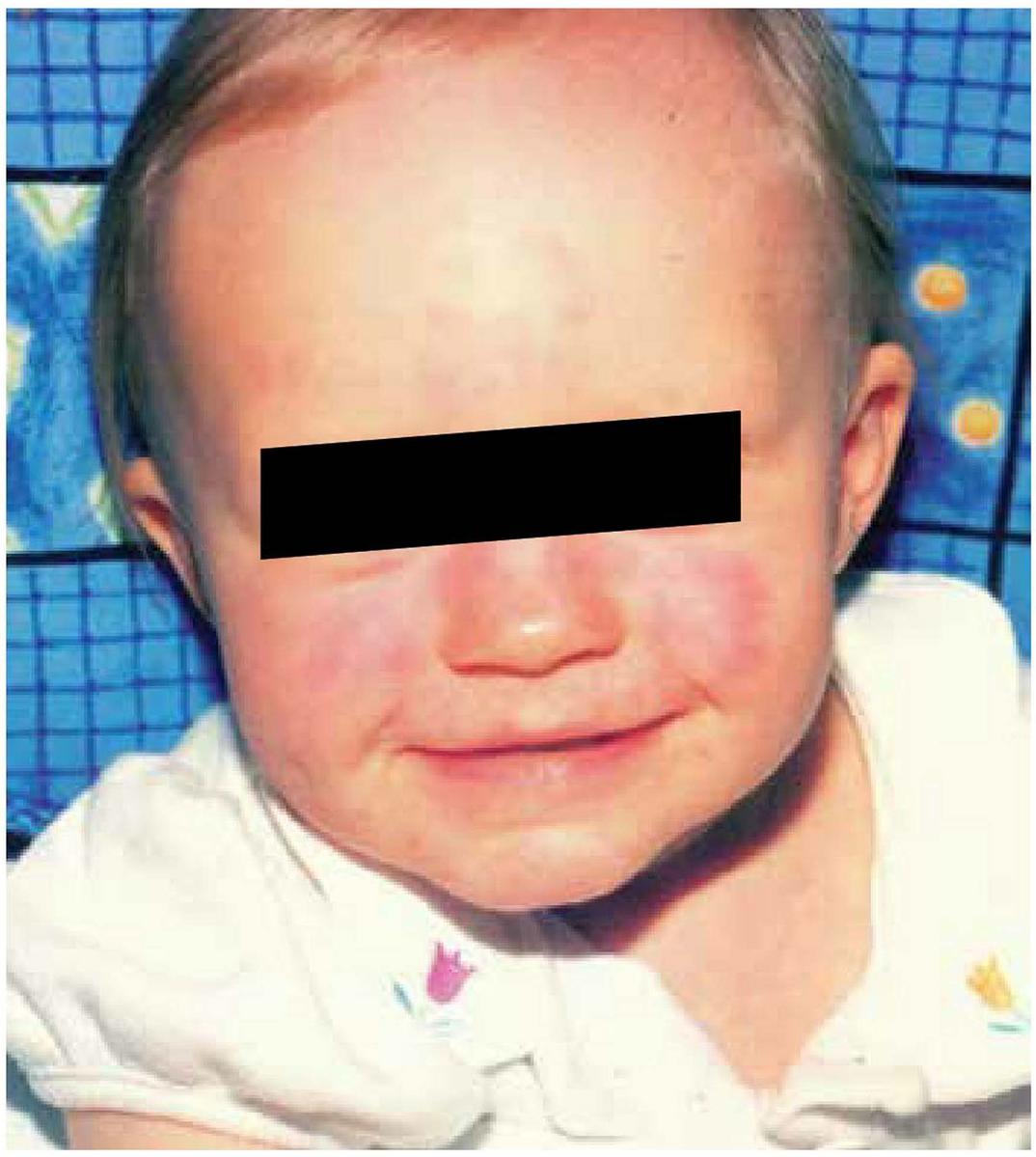


FIGURA 192-2 Niño pequeño con eritema infeccioso, o quinta enfermedad, con el aspecto clásico de "cachetada".

Biblioteca Médica Virtual

autoinmunitarias. Manifiestan síntomas de anemia grave (algunas veces mortal) y una cuenta reducida de reticulocitos; el examen de médula ósea revela ausencia de precursores eritroides y pronormoblastos gigantes característicos. Como su nombre lo indica, el cuadro es pasajero y la anemia desaparece una vez que cesa la infección citopática en los precursores eritroides.

Aplasia eritrocítica pura y anemia crónica Se han publicado casos de una infección crónica por el B19V en gran variedad de pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que padecen inmunodeficiencia congénita, sida **(cap. 197)**, trastornos linfoproliferativos (principalmente leucemia linfocítica aguda) y receptores de trasplantes **(cap. 138)**. Estos pacientes manifiestan anemia persistente con reticulocitopenia, concentración reducida o ausente de IgG anti-B19V, concentración elevada de DNA del B19V en suero y, en muchos casos, pronormoblastos gigantes diseminados en la médula ósea. En algunos también se dañan los linajes hematológicos no eritroides. Se han observado neutropenia, linfopenia y trombocitopenia pasajeras (incluida púrpura trombocitopénica idiopática). Otras veces B19V causa un síndrome hemofagocítico.



Los estudios más recientes realizados en Papúa-Nueva Guinea, Gabón y Ghana, donde el paludismo es endémico, sugieren que la infección simultánea por *Plasmodium* y B19V constituye un factor importante para anemia grave en los niños pequeños. Es necesario realizar más estudios para establecer si esta infección contribuye a la anemia en otras regiones con paludismo.

Hidropesía fetal La infección por el B19V durante el embarazo provoca hidropesía fetal, aborto o ambos. El riesgo de infección fetal transplacentaria es de casi 30% y el riesgo de aborto (principalmente al principio del segundo trimestre) es de casi 9%. El riesgo de infección congénita es <1%. El B19V no es teratógeno, pero existen publicaciones anecdóticas de lesión ocular y anomalías del SNC. También se han descrito algunos casos de anemia congénita. El B19V probablemente causa entre 10-20% de los casos de hidropesía no inmunitaria.

Manifestaciones poco comunes La infección por el B19V rara vez causa hepatitis, vasculitis, miocarditis, glomeruloesclerosis o meningitis. También se han descrito diversas manifestaciones cardiacas, anomalías del SNC e infecciones autoinmunitarias. Es posible detectar DNA del B19V por medio de PCR durante varios años en diversos tejidos, pero se desconoce la importancia de este dato si bien su interpretación genera confusión sobre su relación con la enfermedad por el B19V.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por el B19V en el individuo inmunocompetente por lo general se establece al detectar anticuerpos IgM anti-B19V **(cuadro 192-1)**. Durante el eritema infeccioso y hacia el tercer día de TAC en los pacientes con anomalías hematológicas es posible detectar IgM; estos anticuerpos permanecen detectables durante unos 3 meses. La IgG anti-B19V se detecta alrededor del séptimo día de la enfermedad y persiste durante el resto de la vida. Para diagnosticar una TAC incipiente o anemia crónica, se debe realizar un análisis cuantitativo de DNA de B19V. Si bien la concentración de B19V desciende rápidamente mientras se forma la respuesta inmunitaria, el DNA se detecta por medio de PCR durante varios meses o incluso años después de la infección, aun en personas sanas. Por tanto, se debe utilizar la PCR cuantitativa. Durante la infección aguda en la culminación de la viremia es posible detectar $>10^{12}$/UI/mL de suero de DNA del B19V; sin embargo, la concentración desciende rápidamente en dos días. Los pacientes con crisis aplásicas o anemia crónica inducida por el B19V casi siempre tienen $>10^5$ DNA de B19V/mL.

TRATAMIENTO

Infección por parvovirus B19

No existe ningún antiviral eficaz contra el B19V y el tratamiento por lo general es sintomático. La TAC precipitada por el B19V a menudo requiere de tratamiento sintomático con transfusiones de sangre. En los pacientes que reciben quimioterapia, la interrupción temporal del tratamiento tiene como resultado una respuesta inmunitaria con resolución de los síntomas. Cuando esta estrategia fracasa o no es posible aplicarla, la administración de inmunoglobulina comercial (IVIg; Gammagard, Sandoglobulina) de donadores sanos de sangre cura o atenúa la infección persistente en el paciente inmunodeprimido. Por lo general, la dosis utilizada es de 400 mg/kg diarios durante 5 a 10 días. Al igual que los pacientes con TAC, los pacientes inmunodeprimidos con infección persistente se consideran contagiosos. La administración de IVIg carece de utilidad en caso de eritema infeccioso o poliartropatía por el B19V. En ciertos casos de hidropesía fetal la transfusión intrauterina de sangre evita el aborto.

PROFILAXIS

Ninguna vacuna ha sido aprobada para evitar la infección por B19V, pero se sabe que las vacunas a base de partículas como virus B19V expresadas en las células del insecto son altamente inmunógenas. Los estudios clínicos de fase 1 sobre una supuesta vacuna fueron suspendidos por sus efectos adversos.

TETRAPARVOVIRUS HUMANOS (PARV4/5)

DEFINICIÓN

La secuencia viral PARV4 se detectó inicialmente en un paciente con un síndrome viral agudo. Luego se detectaron secuencias similares, incluida la PARV5, en depósitos de plasma. La secuencia del DNA de PAR4/5 difiere de la de los demás parvovirus y este virus actualmente se clasifica como miembro del género recién descrito, *Tetraparvovirus*

EPIDEMIOLOGÍA



En los concentrados de plasma a menudo se detecta DNA de PARV4, pero a menor concentración que el DNA de B19V que se observaba antes de someter el concentrado a detección sistemática. La concentración más elevada de DNA de PARV4 y anticuerpos IgG en los tejidos (médula ósea y tejido linfoide) y suero de los adictos a drogas intravenosas que en las muestras correspondientes de testigos, sugiere que el virus se transmite principalmente por vía parenteral en Estados Unidos y Europa. En otras partes del mundo los indicios de una transmisión no parenteral es limitada.

CUADRO 192-1 Enfermedades vinculadas con el parvovirus humano B19 y métodos para el diagnóstico

ENFERMEDAD	HOSPEDADOR(ES)	IgM	IgG	PCR	PCR CUANTITATIVA
Quinta enfermedad	Niños sanos	Positiva	Positiva	Positiva	$>10^3$ UI/mL
Síndrome de poliartropatía	Adultos sanos (más frecuente en mujeres)	Positiva en los primeros 3 meses	Positiva	Positiva	$>10^3$ UI/mL
Crisis transitoria de anemia aplásica	Pacientes con eritropoyesis excesiva	Negativa/positiva	Negativa/positiva	Positiva	Con frecuencia $>10^{12}$ UI/mL, pero desciende rápidamente
Anemia persistente/aplasia eritrocítica pura	Pacientes con inmunodeficiencia	Negativa/débilmente positiva	Negativa/débilmente positiva	Positiva	Con frecuencia $>10^{12}$ UI/mL, pero es $>10^6$ sin tratamiento
Hidropesía fetal/anemia congénita	Feto (<20 semanas)	Negativa/positiva	Positiva	Positiva en líquido amniótico o tejidos	No aplica

UI, Unidades Internacionales; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Biblioteca Médica Virtual

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hasta la fecha, la infección por PARV4/5 se ha vinculado con una enfermedad clínica muy leve (eritema, elevación pasajera de la aminotransferasa o ambos).

BOCAVIRUS HUMANO

DEFINICIÓN

Los bocavirus de animales producen síntomas respiratorios leves y enteritis en los animales jóvenes. Originalmente el HBoV1 se identificó en el aparato respiratorio de los niños pequeños con infecciones de las vías respiratorias bajas. En fecha reciente se identificaron HBoV1 y los virus análogos HBoV2, HBoV3 y HBoV4 en muestras fecales de seres humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios seroepidemiológicos en partículas como virus HBoV sugieren que la infección por el bocavirus humano es frecuente. La mayoría de las personas en todo el mundo ya ha sufrido esta infección antes de los 5 años de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En 2-20% de los niños con infección respiratoria aguda se detecta DNA de HBoV1, a menudo en presencia de otros microorganismos patógenos y en estas circunstancias se desconoce la repercusión que tiene HBoV1 en la patogenia de la enfermedad. El cuadro clínico por HBoV1 se acompaña de indicios de infección primaria (seroconversión de IgG o presencia de IgM), DNA de HBoV1 en suero o concentración elevada de DNA de HBoV1 (>10^4 copias genómicas/mL) en las secreciones del aparato respiratorio. Los síntomas son similares a los de otras infecciones respiratorias virales y frecuentemente se mencionan tos y sibilancias. No existe un tratamiento específico para la infección por bocavirus. Tampoco se conoce bien el papel que tienen los bocavirus humanos en la gastroenteritis infantil.

PROTOPARVIRUS HUMANOS

DEFINICIÓN

Los bufavirus y tusavirus fueron identificados en muestras clínicas utilizando una técnica metagenómica para identificar microorganismos patógenos nuevos. Estos virus se clasifican como miembros del grupo de los protoparvovirus junto con el prototipo original de los Parvoviridae, virus minúsculos de ratones.

EPIDEMIOLOGÍA

Se sabe poco sobre la epidemiología de estos virus, pero se ha observado virus de DNA de bufavirus en 0.2 a 4% de las evacuaciones de niños y adultos con diarrea en muchos países; los tusavirus se han identificado en un solo paciente con diarrea en Túnez.

CUADRO CLÍNICO

Aunque se observa DNA de bufavirus en los pacientes con diarrea, muchas veces se detecta en conjunto con otros virus. Aún se debe confirmar la participación del bufavirus en la gastroenteritis infantil.

LECTURAS ADICIONALES

Crabol Y *et al.*: Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: A retrospective study of 10 patients and review of the literature. Clin Infect Dis 56:968, 2013.

Jartti T *et al.*: Human bocavirus—the first 5 years. Rev Med Virol 22:46, 2012.

Maple PA *et al.*: Identification of past and recent parvovirus B19 infection in immunocompetent individuals by quantitative PCR and enzyme immunoassays: A dual-laboratory study. J Clin Microbiol 52:947, 2014.

Matthews PC *et al.*: PARV4: An emerging tetraparvovirus. PLoS Pathog 10:e100403, 2014.

Söderlund-Venermo M *et al.*: Human parvoviruses, in *Clinical Virology*, 4th ed. DD Richman *et al.* (eds). Washington, DC, ASM Press, 2016, pp 679-700.

193 Infecciones por el virus del papiloma humano

Darron R. Brown, Aaron C. Ermel

La investigación de la infección por el virus del papiloma humano (HPV) comenzó a principios del decenio de 1980, después que Harold zur Hausen postuló que la infección con estos virus se relacionaba con el cáncer cervicouterino. Ahora se reconoce que la infección genital por el HPV es en extremo frecuente y produce cuadros clínicos que van desde la infección asintomática a las verrugas genitales (*condilomas acuminados*), lesiones displásicas o cánceres invasores del ano, pene, vulva, vagina y cuello uterino; además de un subgrupo de cánceres bucofaríngeos. Este capítulo describe la epidemiología del HPV en general y como microorganismo patógeno; la evolución natural de las infecciones por el HPV y los cánceres vinculados; la estrategia para prevenir la infección por el HPV y la enfermedad asociada y las modalidades terapéuticas para algunas de las enfermedades que causa el HPV.

PATOGENIA

Generalidades El HPV es un virus de DNA bicatenario, icosaédrico, sin envoltura, con 8 000 pares de bases, con un diámetro de 55 nm. Como el de otros papilomavirus, el genoma del HPV consiste en una región génica temprana (E, *early*), una región génica tardía (L, *late*) y una región no codificante que contiene elementos reguladores. Las proteínas E1, E2, E5, E6 y E7 se expresan en la fase temprana del ciclo de crecimiento y son necesarias para la replicación viral y la transformación celular. Las proteínas E6 y E7 producen transformación celular maligna porque se dirigen contra las moléculas reguladoras del ciclo celular humano p53 y Rb (proteína del retinoblastoma), respectivamente, y las degradan. La traducción de los transcritos L1 y L2, y el corte y empalme del trascrito E1^E4 ocurren más tarde. El gen L1 codifica la proteína principal de la cápside de 54 kDa que confirma la mayor parte de la cubierta viral; la proteína menor L2 de 77 kDa constituye un menor porcentaje de la masa de la cápside.

Se han identificado más de 125 tipos del HPV, que se designan con números según una secuencia única del gen L1. Cerca de 40 tipos del HPV se encuentran de manera regular en la región anogenital y se subdividen en categorías de alto y bajo riesgos con base en el riesgo relacionado de cáncer cervicouterino. Por ejemplo, HPV-6 y HPV-11 producen verrugas genitales y ~10% de las lesiones cervicales de grado bajo, por lo que se designan de bajo riesgo. HPV-16 y HPV-18 causan lesiones displásicas y cánceres invasores del cuello uterino, y se consideran de alto riesgo.

El HPV se dirige contra los queratinocitos basales después que algún traumatismo diminuto haya expuesto células al virus. El ciclo de replicación del HPV se completa cuando los queratinocitos se diferencian. Los viriones se ensamblan en los núcleos de los queratinocitos diferenciados y pueden detectarse al microscopio electrónico. La infección se transmite por contacto con el virus contenido en estos queratinocitos descamados (o con el virus libre) de una persona infectada.

Respuesta inmunitaria a la infección por el HPV A diferencia de muchas infecciones víricas, la infección por el HPV carece de fase virémica. Esta característica explica la respuesta incompleta de anticuerpos contra la infección. La infección genital natural por el HPV da origen a una respuesta de anticuerpos séricos en 60-70% de las personas. Esta protección significativa, aunque incompleta, contra la reinfección específica se acompaña de la presencia de anticuerpos neutralizantes. Es probable que los anticuerpos séricos lleguen al epitelio del cuello uterino y sus secreciones por trasudación o exudación. Por tanto, la protección contra la enfermedad se relaciona con la cantidad de anticuerpos neutralizadores en el sitio de infección y dura mientras la cantidad de dichos anticuerpos sea suficiente.

La respuesta inmunitaria mediada por células tiene una función importante para controlar el avance natural de la infección por el HPV. El examen histológico de las lesiones en personas con regresión de las verrugas genitales demuestra infiltración de células T y macrófagos. La regulación de los linfocitos T CD4+ es muy importante para controlar las infecciones por el HPV, como lo demuestran las tasas de infección y enfermedad

Biblioteca Médica Virtual

más altas entre personas inmunodeprimidas, sobre todo las infectadas por el VIH. Es posible medir las respuestas de los linfocitos T específicos contra las proteínas del HPV; al parecer las más importantes son las proteínas E2 y E6. En mujeres con infección cervicouterina por el HPV-16, una potente respuesta de linfocitos T contra la proteína E2 del HPV-16 se acompaña de una falta de progresión de la enfermedad cervicouterina. Sin embargo, se observan cambios medibles en los sistemas inmunitarios tanto innato como adaptativo de los pacientes con cánceres vinculados con el HPV. Se suprimen la presentación del antígeno y la actividad antitumoral. El resultado es la atenuación de las respuestas inmunitarias antitumorales específicas anti-HPV y acentuación de las respuestas celulares inmunosupresoras.

EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN NATURAL DE LA NEOPLASIA MALIGNA RELACIONADA CON HPV

El HPV se transmite por coito, sexo oral y quizá por tocar los genitales de la pareja. En los estudios transversales y longitudinales, casi 40% de las mujeres jóvenes tiene indicios de infección por el HPV, con picos en la adolescencia y principio del tercer decenio de edad, poco después del primer coito. El número de parejas sexuales durante toda la vida se relaciona con la probabilidad de infección por el HPV y el riesgo subsiguiente de una neoplasia maligna vinculada con este virus. La infección por el HPV puede desarrollarse en una persona monógama cuya pareja esté infectada.

La mayor parte de las infecciones por el HPV son indetectables luego de 6 a 9 meses, fenómeno conocido como "clearance". Sin embargo, con el seguimiento prolongado y el muestreo frecuente, los mismos tipos del HPV pueden detectarse de nuevo meses o años después de haber sido indetectables. Todavía se discute si esta detección episódica indica la latencia viral seguida de reactivación o una nueva infección con el mismo tipo del virus del papiloma humano.



Aunque el HPV es la causa de varios cánceres, la atención se ha concentrado en el cáncer cervicouterino, el segundo cáncer más frecuente en mujeres de todo el mundo que afecta a más de 500 000 mujeres y mata a más de 275 000 cada año. Más del 85% de todos los casos y muertes por cáncer cervicouterino ocurre en mujeres que viven en países de bajos ingresos, sobre todo en África subsahariana, Asia, Sudamérica y Centroamérica. Veinticinco años de evidencia muestran que el HPV causa casi 100% de los cánceres cervicouterinos. La infección por este virus es el factor de riesgo más significativo para el cáncer cervicouterino; los riesgos relativos varían de 10 a 20 y hasta más de 100 en estudios prospectivos y de casos y controles, respectivamente. El tiempo desde la infección con el HPV y el diagnóstico de cáncer cervicouterino puede ser >20 años. La incidencia de esta neoplasia maligna alcanza su nivel máximo en los decenios quinto y sexto de vida en las mujeres de países desarrollados, pero hasta un decenio antes entre las que viven en países con recursos escasos. Las portadoras persistentes de tipos oncógenos del HPV tienen mayor riesgo de displasia de grado alto y cáncer cervicouterino.

No se sabe por qué sólo ciertas infecciones por el HPV generan una neoplasia maligna en algunas mujeres y no en otras. Aunque la infección oncógena por el HPV es necesaria para el desarrollo de la neoplasia maligna cervical, sólo 3-5% de las mujeres infectadas desarrolla este cáncer, incluso en ausencia de detección citológica.

No se cuenta con biomarcadores que permitan predecir cuáles mujeres desarrollarán cáncer. En general, la inmunosupresión tiene una participación significativa en la detección repetida/reactivación de infecciones por el HPV, mientras que otros factores como el tabaquismo, cambios hormonales, infección por *Chlamydia* y deficiencias nutricionales favorecen la persistencia del virus y el cáncer.

La International Agency for Research on Cancer concluye que los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 del HPV son carcinógenos para el cuello uterino. El HPV-16 es muy virulento y causa 50% de los cánceres cervicales. En todo el mundo, HPV-16 y HPV-18 causan 70% de los carcinomas epidermoides y 85% de los adenocarcinomas cervicouterinos. Los tipos oncógenos distintos a HPV-16 y HPV-18 causan el 30% restante de estas neoplasias. HPV-16 y HPV-18 también producen casi 90% de los cánceres anales en todo el mundo.

Además del cáncer cervicouterino y anal, otros tumores relacionados con HPV incluyen los cánceres vulvar y vaginal, que se relacionan con HPV en 50-70% de los casos; cáncer peniano, causado por el HPV en 50% de los casos; y al menos 65% de carcinoma epidermoide bucofaríngeo (OPSCC, *oropharyngeal squamous cell carcinoma*). En los últimos 20 años se ha desarrollado una epidemia de OPSCC relacionada con infección oncógena con HPV (sobre todo HPV-16). Las tasas anuales de OPSCC en varones en Estados Unidos ha aumentado de una cifra baja de 0.27 casos/100 000 en 1973 a 0.57/100 000 en 2004; las tasas en mujeres se han mantenido relativamente estables en ~0.17/100 000 por año. El aumento en la incidencia de OPSCC es mayor entre los varones blancos de 40 a 50 años de edad. Se diagnosticaron casi 14 000 nuevos casos en Estados Unidos en 2013. Las tasas anuales de OPSCC en la base de la lengua y en amígdala han aumentado de manera drástica, en 1.3 y 0.6%, respectivamente. Existen menos datos sobre OPSCC en países en vías de desarrollo.

EFECTOS DEL VIH SOBRE LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR EL HPV

La infección por el VIH acelera la evolución natural de las infecciones por el HPV. Las personas infectadas tienen mayor probabilidad de desarrollar verrugas genitales y lesiones más resistentes al tratamiento. La infección por el VIH se ha relacionado de manera congruente con lesiones cervicouterinas premalignas, como la neoplasia intraepitelial cervical (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*) de grado bajo y la CIN 3, precursora inmediata del cáncer cervicouterino. Las mujeres con VIH/sida tienen tasas mucho más altas de cáncer cervical y de algunos subtipos de tumores vulvares, vaginales y bucofaríngeos que las mujeres de la población general. Los estudios indican una relación directa entre las cifras bajas de linfocitos T CD4+ y el riesgo de cáncer cervicouterino. Algunos estudios muestran una menor probabilidad de infección por el HPV y lesiones cervicouterinas premalignas en mujeres con el VIH que reciben tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*). La incidencia de cáncer cervical entre mujeres con el VIH no ha tenido cambios significativos desde que se introdujo el ART, quizá por las infecciones preexistentes con HPV oncógeno.



Se espera que la carga de cánceres relacionados con HPV aumente en pacientes infectados por el VIH debido a su esperanza de vida prolongada, posible con ART. Para las mujeres de países en desarrollo en los que la detección de cáncer cervicouterino no es muy accesible, esta situación puede tener consecuencias sustanciales. Por tanto, la aclaración de interacciones de la infección por el VIH y el cáncer de cuello uterino con cofactores como la dieta, otras infecciones de transmisión sexual y exposiciones ambientales es un tema de investigación, con posibles implicaciones enormes para las mujeres que viven en países con ingresos bajos e intermedios.

Similar a la del cáncer cervicouterino, la incidencia de cáncer anal depende mucho de la infección por el VIH. Los varones homosexuales y las mujeres infectados por el VIH tienen tasas mucho más altas de cáncer anal que las poblaciones sin VIH. En particular, la incidencia es de hasta 130 casos/100 000 en varones homosexuales con el VIH, a diferencia de sólo 5 casos/100 000 entre los varones homosexuales sin VIH. El advenimiento del ART no ha influido en la incidencia de cáncer anal y la neoplasia intraepitelial anal de grado alto en la población infectada por el VIH.

Existe más información sobre la detección, prevención y tratamiento en la población con el VIH en la página de Internet del Department of Health and Human Services (aidsinfo.nih.gov/guidelines).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL HPV

El HPV infecta la vulva, vagina y cuello uterino en la mujer; la uretra, pene y escroto en el hombre. Las infecciones perianales, anales y bucofaríngeas ocurren en ambos géneros. Las verrugas genitales se deben sobre todo a HPV-6 o HPV-11; su superficie es lisa o áspera con múltiples proyecciones digitiformes. Las verrugas penianas casi siempre miden 2 a 5 mm de diámetro y a menudo se encuentran en grupos. Un segundo tipo de lesión peniana, la placa queratósica, se eleva un poco sobre el epitelio normal, con superficie áspera, a menudo pigmentada. Las **figuras 193-1 y 193-3** muestran verrugas vulvares y vaginales y verrugas de pene y periné, respectivamente.

Las verrugas vulvares son pápulas blandas blanquecinas, sésiles o con múltiples proyecciones digitiformes finas. Por lo general, estas lesiones se localizan en el introito y en los labios. En las áreas no mucosas, las lesiones tienen apariencia similar a las de los varones: secas y queratósicas. Las lesiones vulvares pueden verse como pápulas lisas, a veces pigmentadas, pueden ser confluentes. Las lesiones vaginales se ven como múltiples áreas de papilas alargadas. La biopsia de las lesiones vulvares o vaginales puede revelar malignidad, que no siempre se identifica de manera confiable en la exploración clínica.

Las infecciones subclínicas del cuello uterino por el HPV son frecuentes y el cuello uterino puede verse normal en la exploración. Las lesiones cervicouterinas a menudo se ven como proliferaciones papilares cercanas a la zona de transformación. Las pacientes que desarrollan cáncer cervicouterino derivado de infección por el HPV pueden tener diversos síntomas. Los carcinomas tempranos se ven erosionados y sangran con facilidad. Los carcinomas más avanzados se ven como lesiones ulceradas o como una

Biblioteca Médica Virtual

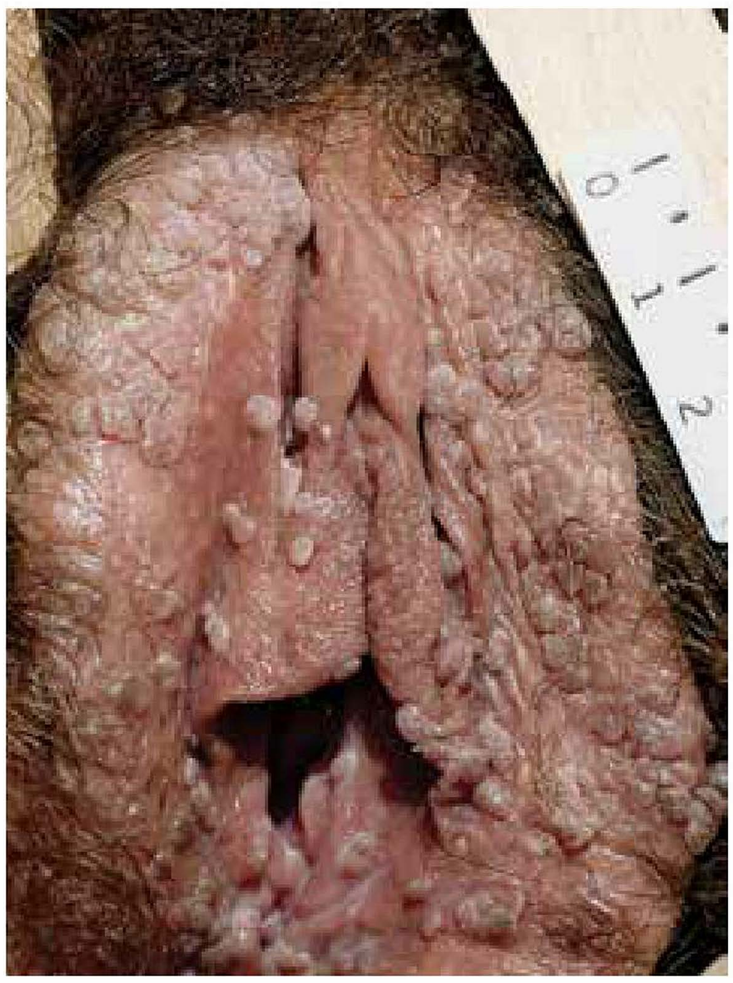


FIGURA 193-1 Verrugas vulvares y vaginales por papilomavirus humano. *(Reimpreso con autorización de K Wolff y col: Fitzpatrick´s Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 7a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2013.)*

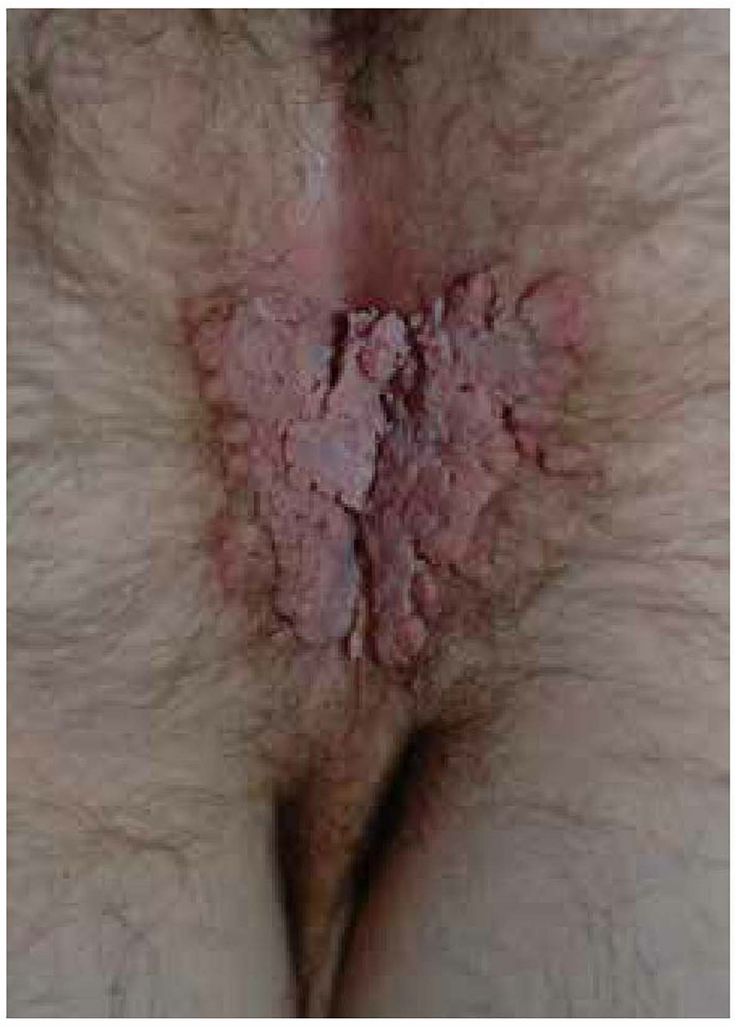


FIGURA 193-3 Verrugas perianales por papilomavirus humano. *(Reimpreso de K Wolff y col: Fitzpatrick´s Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 7a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2013.)*

tumoración cervical exofítica. Algunos carcinomas del cuello uterino se localizan en el conducto cervicouterino y pueden ser difíciles de ver. También se han descrito hemorragia, síntomas de una tumoración en las etapas avanzadas y enfermedad metastásica, que puede manifestarse como obstrucción intestinal o vesical por la extensión directa del tumor.

Los pacientes con cáncer epidermoide anal tienen diversas formas de presentación. Las más frecuentes incluyen hemorragia rectal y dolor o la sensación de una masa. De los pacientes con cáncer anal, 20% no tiene síntomas específicos al momento del diagnóstico, la lesión se encuentra de manera fortuita.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL HPV: VACUNAS

Conductas que ayudan a reducir el contacto con el HPV Las infecciones por el HPV se transmiten a través del contacto directo con la piel genital, mucosas y secreciones infectadas. ¿La abstinencia reduce las infecciones por el HPV? Existen numerosos estudios en varones y en mujeres que indican que la infección por el HPV y las enfermedades asociadas son directamente proporcionales al número de parejas sexuales durante la vida y en las personas sin antecedente de coito genital tienen un menor índice de detección del HPV. Existen menos estudios que analizan el sexo sin penetración y el riesgo de padecer infección por el HPV y sus enfermedades, pero varios indican que el HPV se puede transmitir por cualquier contacto sexual, incluidos el tacto, sexo oral o el uso de juguetes sexuales. Por consiguiente, es posible que una persona que no ha tenido penetración sexual se infecte.

El uso de condón de látex reduce el riesgo de infección por el HPV y sus enfermedades, como verrugas genitales y precánceres cervicouterinos. Asimismo, el uso correcto y consistente de condón se ha vinculado con regresión de la CIN en mujeres y regresión de las lesiones penianas por el HPV en hombres. Como medida preventiva, el condón se debe considerar, cuando mucho, parcialmente efectivo, nunca un sustituto de la detección sistemática de cáncer cervicouterino o la vacunación anti-HPV.



FIGURA 193-2 Verrugas genitales penianas por papilomavirus humano. *(Reimpreso con autorización de K Wolff y col: Fitzpatrick´s Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 7a. ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2013.)*

Vacunas anti-HPV Las vacunas eficaces para evitar la infección por el HPV y la enfermedad relacionada con este virus son un avance sustancial de la década pasada. Las vacunas utilizan partículas semejantes al virus (VLP, *virus-like particles*) que consisten en la proteína principal de la cápside L1 del HPV. La proteína L1 se autoensambla en VLP cuando se expresa en las células eucariotas (o sea, levaduras para la vacuna de Merck y células de insectos para la vacuna de GlaxoSmithKline). Estas VLP contienen los mismos epítopos que el virión HPV. Sin embargo, no contienen material genético y no transmiten la infección. La inmunogenicidad de las vacunas contra HPV depende del desarrollo de anticuerpos neutralizadores conformacionales contra los epítopos presentados en las cápsides virales.

Varios estudios extensos demostraron el alto grado de seguridad y eficacia de las vacunas del HPV. Hasta ahora, la evidencia muestra una eficacia alta y sostenida contra la enfermedad causada por los tipos del HPV representados en la vacuna (HPV-6, 11, 16 y 18 en la vacuna de Merck, y HPV 16 y 18 en la vacuna de GlaxoSmithKline). Sin embargo, ninguna ha tenido un efecto terapéutico contra la infección activa o la enfermedad.

VACUNA BIVALENTE (CERVARIX) La vacuna bivalente de VLP L1 (HPV-16 y HPV-18), se encuentra disponible en el mercado, se aplica por vía IM en los meses 0, 1 y 6. Esta vacuna se probó en 18 644 mujeres de 15 a 25 años de edad residentes de Estados Unidos, Sudamérica, Europa y Asia. Los criterios de valoración primarios del estudio incluyeron la eficacia de la vacuna contra infecciones persistentes con HPV-16 y HPV-18. Los investigadores también valoraron la eficacia de la vacuna contra CIN grado 2 o mayor causada por el HPV-16 y HPV-18 en mujeres sin señales iniciales de infección con estos tipos del HPV; en estas mujeres, la eficacia de la vacuna fue de 94.9% (intervalo de confianza [CI] al 95%, 87.7 a 98.4) contra CIN ≥ 2 relacionada con HPV-16 o HPV-18, 91.7% (CI 95%, 66.6 a 99.1) contra CIN ≥ 3 o peor; y 100% (CI 95%, −8.6 a 100) contra adenocarcinoma *in situ*. Los episodios adversos se evaluaron en estudios fase 3 en un subgrupo de

Biblioteca Médica Virtual

3 077 mujeres que recibieron la vacuna bivalente y 3 080 mujeres (controles) que recibieron la vacuna anti-hepatitis A. Los episodios adversos en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento e inflamación) y los episodios adversos sistémicos (fatiga, cefalea y mialgia) fueron más frecuentes en el grupo con la vacuna anti-HPV que en el grupo control. Hubo episodios adversos graves, enfermedad crónica nueva o trastornos médicos significativos en 3.5% de las receptoras de la vacuna anti-HPV y en 3.5% de las mujeres que recibieron la vacuna anti-HPV y vacuna testigo. La vacuna bivalente está aprobada en Estados Unidos para la prevención del cáncer cervicouterino, CIN ≥2, adenocarcinoma *in situ* y CIN 1 causados por el HPV-16 y HPV-18. Esta vacuna está aprobada para aplicación a niñas y mujeres de 9 a 25 años de edad.

VACUNA TETRAVALENTE (GARDASIL) La vacuna tetravalente de VLP L1 (HPV tipos 6, 11, 16 y 18), se encuentra disponible en el mercado, se aplica por vía intramuscular en los meses 0, 2 y 6. Un análisis de eficacia combinada basada en los datos de cuatro estudios clínicos doble ciego con asignación al azar incluyeron >20 000 participantes, demostró que la eficacia de la vacuna contra verrugas genitales externas fue de 98.9% (CI 95%, 93.7 a 100). Su eficacia fue de 95.2% (CI 95%, 87.2 a 98.7) para proteger contra CIN, de 100% (CI 95%, 92.9 a 100) contra CIN 2/3 relacionada con HPV 16 o 18 o adenocarcinoma *in situ*, y de 100% (CI 95%, 55.5 a 100.0) contra la neoplasia intraepitelial vulvar (*vulvar intraephitelial neoplasia*, VIN) grados 2 y 3 (VIN 2/3) relacionada con HPV-16 o 18 y neoplasia intraepitelial vaginal (*vaginal intraephitelial neoplasia*, VaIN) grados 2 y 3 (VaIN 2/3).

Se cuenta con datos de seguridad de la vacuna tetravalente contra HPV de siete estudios clínicos que incluyeron casi 12 000 niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad que recibieron la vacuna, y ~10 000 que recibieron un placebo que contenía aluminio o solución salina. Un porcentaje más alto de mujeres jóvenes informó episodios adversos en el sitio de inyección en el grupo con la vacuna que en los grupos con placebo. Los porcentajes de episodios adversos sistémicos informados fueron semejantes entre las receptoras de la vacuna y del placebo, y la mayoría de las participantes los describió como leves o moderados. Los tipos de episodios adversos graves fueron semejantes en ambos grupos. Diez personas que recibieron la vacuna tetravalente y siete que recibieron placebo murieron durante los estudios, ningún deceso se consideró relacionado con la vacuna.

Durante los estudios de la vacuna tetravalente, se recopilaron datos de vigilancia sobre el desarrollo de nuevos trastornos médicos hasta por 4 años después de la vacunación. No se encontraron diferencias con significancia estadística en la incidencia de cualquier trastorno médico entre las receptoras de la vacuna y de placebo; este resultado indicó un perfil de seguridad muy adecuado. Una revisión de seguridad reciente de la U.S. FDA y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) examinó los eventos relacionados con *Gardasil* que se habían informado al *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS). Los episodios adversos fueron congruentes con los observados en estudios de seguridad previos de la vacuna. Hay que señalar que las tasas de síncope y episodios trombóticos venosos fueron más altos con *Gardasil* que los documentados para otras vacunas.

La vacuna tetravalente está aprobada para 1) vacunación de niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad para prevenir verrugas genitales y cáncer cervicouterino causados por el HPV tipos 6, 11, 16 y 18; 2) vacunación de la misma población para prevenir lesiones premalignas o displásicas, incluido el adenocarcinoma cervical *in situ*, CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 y CIN1; 3) vacunación de niños y varones de 9 a 26 años de edad para prevenir las verrugas genitales causadas por el HPV tipos 6 y 11, y 4) vacunación de personas de nueve a 26 años de edad para prevenir el cáncer y lesiones premalignas anales relacionadas con los tipos 6, 11, 16 y 18 del HPV. Aunque no se ha establecido la duración de la protección, tampoco se ha observado evidencia de que la protección disminuya después de una serie de tres dosis de vacuna anti-HPV tetravalente, incluso en estudios clínicos de seguimientos durante 10 años.



VACUNA NONAVALENTE (GARDASIL-9) Aunque el HPV-16 y 18 producen la mayor parte de los cánceres cervicouterinos en el mundo, los datos globales muestran que los tipos 31, 33, 35, 45, 52 y 58 del HPV son los siguientes tipos en frecuencia detectados en los cánceres cervicouterinos invasores. En 2014, la FDA aprobó el uso de una vacuna L1 nonavalente anti-HPV tipos 6, 11, 16 y 18 (contra los que también se dirige la vacuna anti-HPV tetravalente) así como otros cinco tipos oncógenos del HPV (31, 33, 45, 52 y 58). El nombre comercial de la vacuna nonavalente es Gardasil-9 (Merck) y se administra por vía intramuscular los meses 0, 2 y 6. En los estudios clínicos de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, la vacuna anti-HPV nonavalente generó una respuesta de anticuerpos similar contra los tipos 6, 11, 16 y 18 a la de la vacuna tetravalente.

Los estudios clínicos de comparabilidad en receptores de vacunas de sexo tanto masculino como femenino de 9-15 años de edad y en niños y varones de 16-26 años de edad indican que el límite inferior de los CI de 95% de la media geométrica de la concentración y los índices de seroconversión satisfacen los criterios de no inferioridad para todos los tipos del HPV representados en la vacuna. En las receptoras de la vacuna de 16-26 años de edad, la eficacia de la vacuna frente a los criterios de valoración combinados de neoplasia cervical, vulvar o vaginal de alto grado por cualesquiera de los otros cinco tipos oncógenos del HPV fue de 96.7% (CI 95%, 80.9-99.8%). Al igual que otras vacunas anti-HPV existentes, la nonavalente es inocua y muy bien tolerada.

Los modelos matemáticos calculan que el grado de protección conferido por la vacuna nonavalente contra todos los cánceres escamosos vinculados con el HPV en el mundo se podría elevar a 90%. Sin embargo, su verdadera repercusión dependerá de la incorporación de la vacuna, especialmente en los países pobres donde el carcinoma cervicouterino es frecuente y la vacuna actualmente es demasiado cara.

PROTECCIÓN CRUZADA CON LAS VACUNAS CONTRA HPV Las mujeres vacunadas con cualquiera de las vacunas disponibles producen anticuerpos neutralizadores contra los tipos del HPV relacionados con el 16 o 18. Los análisis de datos de estudios clínicos sugieren que ambas vacunas ofrecen protección cruzada contra tipos del virus no incluidos en la vacuna. Al parecer, la vacuna bivalente es más efectiva que la tetravalente contra el HPV tipos 31, 33 y 45, pero las diferencias en el diseño del estudio dificultan, si no es que imposibilitan, la comparación. Además, la eficacia de la vacuna contra infecciones persistentes por el HPV-31 y 45 parece desvanecerse con el tiempo en los estudios con la vacuna bivalente, mientras que la eficacia contra la infección persistente con HPV-16 o 18 se mantuvo estable. Estos resultados sugieren que probablemente la protección cruzada es menos duradera que su eficacia contra la infección y la enfermedad causada por los tipos de vacuna.

ESQUEMA DE DOS DOSIS CONTRA ESQUEMA DE TRES DOSIS PARA VACUNACIÓN ANTI-HPV Para simplificar el esquema posológico, reducir los costos y mejorar la incorporación de la vacuna, se ha sugerido un esquema de dos dosis. En varios estudios clínicos aleatorizados entre mujeres adolescentes, se demostró que las medias geométricas de las concentraciones (GMC, *geometric mean concentrations*) de anticuerpos anti-HPV tipos 16 y 18 no son inferiores hasta 24 meses después de un esquema de dos dosis comparado con las GMC después de un esquema de tres dosis. En varios países ya se ha adoptado el esquema de vacunación anti-HPV de dos dosis. En Estados Unidos, los CDC actualmente recomiendan aplicar dos dosis de vacuna anti-HPV (a los 0 y 6-12 meses) para personas que empiezan su vacunación antes de los 15 años de edad, puesto que la respuesta inmunológica en este grupo de edad es rigurosa. Se recomiendan tres dosis de vacuna anti-HPV (a los 0, 1-2 y 6 meses) para personas que empiezan su esquema después de los 15 años y aquellas con alguna enfermedad inmunodepresora, incluido el VIH/sida.

RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACIÓN A continuación se resumen las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC para administrar la vacuna anti-HPV, que aparecen con mayor detalle en https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6549a5.htm

Tanto para niñas como para niños, la ACIP recomienda comenzar la vacunación anti-HPV a los 11 o 12 años de edad, aunque se puede empezar desde los 9 años. Es posible iniciar una serie de vacunas con un tipo de vacuna y terminarla con otro.

Para las mujeres, se recomienda aplicar hasta los 26 años de edad la vacuna anti-HPV bivalente, tetravalente (si aún existe) o nonavalente. No se recomienda la prueba de Papanicolaou ni la detección de DNA del HPV antes de la vacunación. Después de la inmunización se recomienda la prueba de Papanicolaou para detectar la enfermedad causada por otros tipos oncógenos del HPV. Después de la vacunación, la detección sistemática de carcinoma cervicouterino continúa según los lineamientos específicos para cada edad (véase más adelante).

Para los receptores de sexo masculino se recomienda aplicar la vacuna bivalente (durante el tiempo que siga existiendo) y la nonavalente hasta los 21 años de edad y para aquellos que no han sido vacunados previamente o que no han concluido su serie de tres dosis. Los hombres de 22 a 26 años también se pueden vacunar.

DETECCIÓN SISTÉMICA DE LOS CÁNCERES VINCULADOS CON EL HPV

Después de la infección por el HPV, la prevención de las enfermedades derivadas de ella depende de la detección. Actualmente la detección del

Biblioteca Médica Virtual

carcinoma cervicouterino se acepta como práctica rentable para prevenir el cáncer en esta región y el examen anal se acepta como método de detección en los grupos de alto riesgo. En los países con recursos abundantes, el método principal para la detección del cáncer cervicouterino es la citología cervical mediante el frotis de Papanicolaou. Las guías de la American Society of Colposcopy and Cervical Pathology recomiendan iniciar la detección de cáncer cervical a los 21 años de edad, sin importar la edad de inicio de la actividad sexual. En las mujeres de 21 a 29 años de edad con resultado normal en la prueba de Papanicolaou, el procedimiento se repite cada 3 años. Aunque las adolescentes y mujeres jóvenes a menudo tienen resultado positivo para DNA del HPV, tienen un riesgo muy bajo de cáncer cervicouterino. En este grupo de edad no se recomienda la prueba concomitante, o prueba para DNA del HPV al momento del Papanicolaou, porque la presencia de DNA del HPV no se relaciona con la presencia de neoplasia intraepitelial epidermoide de grado alto.

Como método para establecer la necesidad de realizar una colposcopia, se recomienda buscar DNA del HPV en mujeres de 25-29 años de edad en quienes la citología detecta células escamosas anormales de importancia indefinida. En las mujeres de 30 a 65 años de edad se debe realizar un frotis de Papanicolaou cada 3 años, si no se practica prueba para DNA del HPV. El intervalo de detección en este grupo de edad puede ampliarse a cada 5 años si el resultado de la prueba concomitante es negativo. No se recomienda la prueba del HPV para parejas de mujeres con HPV ni para detección de trastornos distintos al cáncer cervical.

La función que tiene la prueba del DNA del HPV para la detección primaria de cáncer cervicouterino está cambiando. En 2014, la FDA aprobó la prueba del HPV de Roche Cobas como método de detección primaria de cáncer cervicouterino. Esta prueba se utiliza para detectar DNA del HPV en muestras cervicales sin citología cervical en mujeres ≥25 años de edad. El resultado positivo para HPV tipo 16 o 18 tiene un valor positivo tan alto en la población general que estas mujeres se deben someter a una colposcopia. En caso de detectar HPV de otro tipo se puede recurrir a la citología. Existen estudios evaluando otros métodos como herramientas de detección primaria. El conjunto completo de algoritmos para las normas de detección específicas para cada edad, pruebas de DNA del HPV y manejo de los frotis anormales se obtiene a través de la American Society of Colposcopy and Cervical Pathology en http://asccp.org/asccp-guidelines

En mujeres ≤30 años de edad infectadas con VIH el método preferido para detectar cáncer cervicouterino es la citología cervical y no se recomienda realizar simultáneamente la prueba de DNA del HPV. Esta detección de cáncer cervicouterino debe comenzar dentro del primer año después del diagnóstico de VIH, independientemente del modo de transmisión del virus. Si el resultado del primer frotis es normal se deben repetir las citologías cada año hasta obtener tres resultados normales. Posteriormente se realizan cada 3 años. Para las mujeres >30 años de edad, la rutina de citología es igual que en las jóvenes. Sin embargo, en ellas es posible realizar al mismo tiempo una prueba de DNA del HPV. En caso de que tanto la citología como la prueba de DNA del HPV sean negativas, el siguiente estudio se realiza 3 años después. Los resultados positivos de la prueba de DNA del HPV se tratan de la misma manera que en mujeres sin VIH.

Las mujeres que viven en países en desarrollo y no tienen acceso a programas de detección cervicouterina tienen una tasa más alta de cáncer cervical y menor tasa de sobrevida específica del cáncer. Cerca del 75% de las mujeres que viven en países desarrollados se sometió a la detección en los 5 años previos, pero el porcentaje correspondiente en países en desarrollo es de sólo ~5% de las mujeres. Es probable que los obstáculos económicos y logísticos impidan la detección habitual del cáncer cervicouterino en estas poblaciones. Muchos países pobres dependen de otro método —la inspección visual con ácido acético (VIA, *visual inspection with acetic acid*)— para la detección sistemática del cáncer cervicouterino. Algunos estudios demuestran una mortalidad menor en las comunidades donde se utiliza ampliamente la VIA, pero otros estudios no lo hacen. Además, la especificidad reducida de la VIA es problemática. Conforme los métodos nuevos con detección de DNA del HPV oncógeno sean más utilizables, incluso los países con recursos limitados podrán sustituir la VIA con estas técnicas para reducir, como resultado, los cánceres cervicouterinos.

Por ahora no existe un consenso sobre la detección de cáncer anal y sus precursores, incluidas las lesiones intraepiteliales anales de grado alto. Esta carencia de claridad se debe a la falta de conocimiento de un tratamiento óptimo para la displasia anal de grado bajo o alto identificada durante la detección citológica. Los lineamientos actuales para el tratamiento de VIH sugieren un posible beneficio con la detección, pero no se ha demostrado un efecto consistente en la morbilidad y la mortalidad por cáncer epidermoide anal.

TRATAMIENTO

Lesiones relacionadas con HPV

Existen diversas modalidades terapéuticas para diversas infecciones por el HPV pero ninguna elimina el virus del tejido adyacente al tejido infectado y destruido. La eficacia de los tratamientos está limitada por las recurrencias frecuentes (quizá por la reinfección de una pareja infectada), reactivación del virus latente o autoinoculación de células infectadas cercanas. Los objetivos terapéuticos incluyen prevención de la transmisión viral, erradicación de lesiones premalignas y alivio de síntomas.

Por lo general, el tratamiento tiene éxito para eliminar las lesiones visibles y el tejido con afectación macroscópica. Distintos tratamientos están indicados para las verrugas genitales, enfermedad vaginal y cervicouterina, y afectación perianal y anal.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Imiquimod (Crema al 5 o 3.75%) es un inmunomodulador tópico que aplica el paciente, se cree que activa las células inmunitarias al unirse con un receptor tipo *Toll*, un fenómeno que induce una respuesta inflamatoria. La crema de imiquimod al 5% se aplica en las verrugas genitales al acostarse tres veces por semana hasta por 16 semanas. Las verrugas se eliminan en casi 56% de los pacientes, más a menudo en mujeres que en varones; las tasas de recurrencia se aproximan al 13%. Son frecuentes los efectos colaterales inflamatorios locales. Las tasas de eliminación de verrugas genitales con la formulación al 3.75% no son tan altas como con la preparación al 5%, pero la duración del tratamiento es menor (aplicación diaria durante un máximo de 8 semanas), y produce menos reacciones adversas locales y sistémicas. El imiquimod no debe usarse para tratar lesiones vaginales, cervicales o anales. No se ha establecido la seguridad de imiquimod durante el embarazo.

Interferón (IFN) El IFN-α recombinante se usa para el tratamiento intralesional de verrugas genitales, incluidas las lesiones perianales. La dosis recomendada es 1.0×10^6 IU de IFN inyectadas en cada lesión tres veces a la semana por 3 semanas. Esta terapéutica elimina las células infectadas a través de los efectos reforzadores inmunitarios. Los efectos adversos incluyen cefalea, náusea, vómito, fatiga y mialgia. El tratamiento con IFN es costoso y debe reservarse para los casos graves que no responden a medidas de menor costo. No debe usarse para tratar lesiones vaginales, cervicouterinas o anales.

Crioterapia La crioterapia (nitrógeno líquido) para las lesiones por el HPV produce muerte celular. Las verrugas genitales casi siempre desaparecen después de dos o tres sesiones semanales, aunque a menudo recurren. La crioterapia, que no es tóxica ni tiene reacciones adversas significativas, también puede usarse para tratar lesiones cervicales. Es frecuente que cause dolor local.

Métodos quirúrgicos Las lesiones exofíticas pueden extirparse por métodos quirúrgicos después de la inyección intradérmica de lidocaína al 1%. Este tratamiento es bien tolerado, aunque puede causar cicatrización y requiere medidas hemostáticas. Las verrugas genitales también pueden destruirse con electrocauterio, en cuyo caso no se requiere hemostasia adicional.

Tratamiento láser El tratamiento con láser destruye las lesiones exofíticas y otro tejido infectado por el HPV al tiempo que conserva el tejido normal. Casi siempre es suficiente con un anestésico local. La eficacia contra lesiones genitales es al menos igual a la de otros tratamientos (60 a 90%), con tasas bajas de recurrencia (5 a 10%). Las complicaciones incluyen dolor local, secreción vaginal, inflamación periuretral, peniana o vulvar. El láser también se ha usado con éxito en el tratamiento de la displasia cervical y la enfermedad anal por el HPV.

Vacunas terapéuticas En los pacientes con cánceres vinculados con el HPV los sistemas inmunitarios innato y adaptativo se encuentran desorganizados. Ciertos mecanismos virales amortiguan las respuestas inmunitarias antitumorales. Muchas de las vacunas que se están produciendo están diseñadas para acentuar la respuesta celular a las oncoproteínas E6 y E7 del HPV, que se expresan en los cánceres vinculados con este virus. Estas vacunas aumentarían nuestra capacidad para tratar los cánceres derivados del HPV, que son tan difíciles de curar con los métodos actuales. No obstante, pese a que los avances son consi-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 193-1 Tratamientos recomendados que debe aplicar un médico a verrugas genitales y otras lesiones causadas por el virus del papiloma humano[a]

TRATAMIENTO	IMIQUIMOD	CRIOTERAPIA	INTERFERÓN	ABLACIÓN QUIRÚRGICA	LÁSER
Efectividad	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Excelente	Excelente
Recurrencia	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Efectos adversos	Frecuentes, leves a moderados	Leves, bien tolerados	Frecuentes, de gravedad moderada	Leves, bien tolerados	Leves a moderados, bien tolerados
Disponibilidad	Regular	Adecuada	Regular	Adecuada	Regular
Costo	Alto	Bajo	Muy costoso	Moderado	Muy costoso

[a] El imiquimod puede ser administrado por el paciente mismo. Los demás tratamientos deben ser administrados por el médico.

derables, todavía no existe una vacuna anti-HPV disponible para el tratamiento de la infección viral o las enfermedades vinculadas con el virus.

Otros tratamientos El ácido tricloroacético y el ácido bicloroacético son compuestos cáusticos que destruyen las verrugas por coagulación de proteínas. Ninguno de estos compuestos se recomienda para el tratamiento. Las sinecatequinas (pomada al 15%) y la podofilina (solución o gel al 0.05% o crema al 0.15%) se utilizan ocasionalmente para las verrugas genitales, pero los demás métodos antes descritos son igual de efectivos y se toleran mejor.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO

En el **cuadro 193-1** se listan los tratamientos disponibles para verrugas genitales. No existe un tratamiento óptimo para la enfermedad genital por el HPV que combine eficacia alta, baja toxicidad, bajo costo y baja tasa de recurrencia. Para las verrugas genitales del pene o la vulva, la crioterapia es la más segura, menos costosa y más efectiva. Sin embargo, todos los métodos disponibles para el tratamiento de las verrugas genitales conllevan un alto índice de recurrencias. Las guías para el tratamiento de las verrugas genitales se encuentran en la página de Internet de los CDC (www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-warts.htm).

Las mujeres con lesiones vaginales deben referirse con un ginecólogo con experiencia en colposcopia y tratamiento de estas lesiones. El tratamiento de la lesión cervical incluye inspección cuidadosa, biopsia y estadificación histopatológica para determinar la gravedad y extensión de la enfermedad. Las mujeres con evidencia de infección cervical por el HPV deben referirse con un ginecólogo familiarizado con HPV y experimentado en colposcopia. El seguimiento óptimo de estas pacientes incluye examen colposcópico del cuello uterino y vagina cada año. Los lineamientos del American College of Gynecology and Obstetrics están disponibles para el tratamiento de la displasia y cáncer cervicouterino.

Para las lesiones anales y perianales, la crioterapia y la extirpación quirúrgica son las opciones más seguras y efectivas. Cuando los pacientes tienen lesiones perianales, deben realizarse anoscopia o sigmoidoscopia; se procede a la biopsia de las lesiones sospechosas para descartar una neoplasia maligna.

ASESORAMIENTO DE PACIENTES SOBRE LAS ENFERMEDADES POR HPV

La mayoría de los adultos con actividad sexual se infectará con HPV durante su vida. La única manera de evitar la infección con HPV es abstenerse de actividad sexual, incluido el contacto íntimo y el sexo oral. La práctica de la actividad sexual segura (reducción de parejas, uso de condón) disminuye la probabilidad de transmisión del virus. El sistema inmunitario controla la mayor parte de estas infecciones, y no genera síntomas ni enfermedad. Algunas infecciones producen verrugas genitales y lesiones cervicouterinas premalignas. Las verrugas genitales pueden tratarse por razones cosméticas y para prevenir la diseminación infecciosa a otros. Incluso después de la resolución de las verrugas genitales, el virus latente puede persistir en la piel o mucosa de apariencia normal, por lo que en teoría puede transmitirse a parejas no infectadas. Las lesiones cervicouterinas precancerosas deben tratarse para evitar progresión a cáncer.

LECTURAS ADICIONALES

Clifford GM *et al.*: Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: A meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. Clin Infect Dis 64:1228, 2017.

de Sanjosé S *et al.*: The natural history of human papillomavirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 47:2, 2018.

Garland SM *et al.*: Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. Clin Infect Dis 63:519, 2016.

Giuliano AR *et al.*: Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Engl J Med 364:401, 2011.

Gravitt PE, Winer RL: Natural history of HPV infection across the lifespan: Role of viral latency. Viruses, Sept 21, 2017. doi: 10.3390/v9100267.

Lopalco PL: Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. Drug Des Devel Ther 11:35, 2016.

Schiffman M *et al.*: Carcinogenic human papillomavirus infection. Nat Rev Dis Primers, Dec 1, 2016. doi: 10.1038/nrdp.2016.86.

Serrano B *et al.*: Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 47:14, 2018.

Small W Jr *et al.*: Cervical cancer: A global health crisis. Cancer 123:2404, 2017.

Wentzensen N *et al.*: Eurogin 2016 roadmap: How HPV knowledge is changing screening practice. Int J Cancer 140:2192, 2017.

Sección 13 Infecciones por virus respiratorios de DNA y RNA

194 Infecciones respiratorias virales comunes

James E. Crowe, Jr.

Las infecciones más comunes y frecuentes en humanos son las causadas por virus de tipo respiratorio. Algunos de los virus clásicos de esta categoría (como los rhinovirus) penetran en el organismo por las vías respiratorias, muestran réplica y afectan solamente células de su epitelio. Otros, virus más bien de afectación sistémica (como el del sarampión y el coronavirus, y el síndrome respiratorio agudo grave [SARS]) se propagan por la sangre y originan enfermedad de índole general; a pesar de ello, también pueden penetrar en las vías respiratorias y ocasionar enfermedad en ellas. Las infecciones por virus de acción sistémica suelen inducir inmunidad permanente contra ellas, pero los virus de tipo respiratorio que no ocasionan viremia por lo común infectan de nuevo muchas veces al mismo hospedador durante su vida. Es frecuente la reinfección con el mismo virus porque la inmunidad después de la infección natural es incompleta o se pierde. Cientos de virus infectan las vías respiratorias, y dentro de cada grupo puede haber una diversidad casi ilimitada de cepas de campo que muestran variación antigénica, geográfica y cronológica (es decir, virus de influenza que muestran desviación antigénica menor). Son escasas las opciones de tratamiento antiviral específico, y se cuenta únicamente con pocas vacunas aprobadas. **Para revisión adicional de las infecciones respiratorias frecuentes, véanse capítulo 31 y capítulos dedicados a síndromes específicos.**

Las infecciones comunes por virus de vías respiratorias se subdividen en varias categorías que incluyen el sitio de afectación anatómica, el síndrome y sus componentes patológicos o el agente etiológico.

Biblioteca Médica Virtual

SITIOS ANATÓMICOS EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS DEL HUMANO

El tipo de enfermedad que surge durante la infección por virus de vías respiratorias depende en gran medida de los tipos celulares y la organización histológica de éstas. Las cuerdas vocales señalan la transición entre la zona alta y la baja de las vías respiratorias. La zona alta es un sistema anatómico complejo con estructuras interconectadas que incluyen senos paranasales, espacios o cavidades del oído medio, trompas de Eustaquio, conjuntiva, nasofaringe, bucofaringe y laringe. Las amígdalas y las adenoides son grandes cúmulos de tejido linfoide de la faringe que participan en la inmunidad, pero que son susceptibles de infectarse. Las estructuras de la zona inferior incluyen la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, los espacios alveolares y tejido pulmonar, que incluye células epiteliales y vasos sanguíneos. Los tipos de células epiteliales que revisten las vías respiratorias tienen morfología y función variadas y también cambia su susceptibilidad a diferentes infecciones virales. Los tipos principales de células en las grandes vías mencionadas son de epitelio ciliado o no ciliado, células caliciformes y las llamadas células Clara. Los miocitos de fibra lisa forman estructuras importantes alrededor de las estructuras epiteliales de las grandes vías de la zona inferior, hasta el nivel de los bronquiolos, y tales células reaccionan a señales intrínsecas y extrínsecas que incluyen infecciones por virus o exposición a alérgenos o contaminantes. El cuadro patológico de las sibilancias es inducido por la contracción de músculo liso y la obstrucción de las vías respiratorias causadas por acumulación de moco y esfacelo epitelial en el interior de cada conducto. La reactividad de vías respiratorias que causa la sibilancia muy a menudo depende de la constricción del diámetro interno a nivel de los bronquiolos (que sería el punto más angosto en el diámetro de las vías). El tejido pulmonar no tiene células de músculo de fibra lisa ni ciliada, pero en cambio tiene neumocitos de tipos I y II. La neumonía **(cap. 121)** es una infección de los neumocitos del tejido pulmonar y los espacios alveolares. Estos últimos también contienen células de la línea de los monocitos, como los macrófagos, que "vigilan" la indemnidad inmunológica de los espacios aéreos.

SÍNDROMES Y SUS COMPONENTES

Diferentes virus de tipo respiratorio muestran predilección por replicar en células o regiones diversas de las vías respiratorias, razón por la cual ha sido posible que el clínico experto que cuente con información epidemiológica conozca las relaciones o asociaciones más probables de los virus con síndromes clínicos. Las entidades clínicas de las infecciones virales en la zona superior de vías respiratorias incluyen rinitis o resfriado, sinusitis, otitis media, conjuntivitis, faringitis, amigdalitis y laringitis. En la realidad algunas infecciones de la zona superior de las vías mencionadas abarcan más de un sitio anatómico en ellas durante una infección aislada, como sería el cuadro clásico de fiebre faringoconjuntival durante la infección por adenovirus. Los síndromes de la zona inferior de las vías respiratorias también pueden definirse por las regiones anatómicas que afectan, como los casos de traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, neumonía y exacerbaciones de la enfermedad reactiva de vías respiratorias o asma. La bronquiolitis es un trastorno caracterizado por el atrapamiento de aire en los pulmones y dificultad para la espiración (como sibilancias); y es causada por inflamación o infección de los bronquiolos, las vías de menor diámetro y mayor resistencia en el árbol respiratorio. También se conocen síndromes mixtos como la laringotraqueítis, cuadro antiguamente denominado crup. La laringotraqueítis o laringotraqueobronquitis, trastorno caracterizado por dificultad para la inspiración junto con tos perruna, es causada por inflamación o infección de la laringe, la tráquea o los bronquios. Si aparecen manifestaciones de tipo respiratorio en el marco de un trastorno viral con notables signos sistémicos, habrá que sospechar infección con agentes particulares (p. ej., influenza, sarampión, SARS, o síndrome pulmonar por virus Hanta [HPS]), y hay que tomar en consideración los antecedentes de contacto o exposición.

AGENTES ETIOLÓGICOS

VIRUS DE TIPO RESPIRATORIO QUE OCASIONAN ENFERMEDAD EN HOSPEDADORES INMUNOCOMPETENTES

Los niños presentan infecciones virales respiratorias con mayor frecuencia que los adultos; como consecuencia, los descubrimientos de las causas virales de las infecciones de ese tipo provinieron de estudios en ese grupo de edad. En los decenios de 1960 y 1970 grandes estudios epidemiológicos permitieron identificar las causas principales de las infecciones virales agudas respiratorias, periodo en que se pudo contar con el cultivo celular de agentes infecciosos. En fecha reciente, se han realizado en adultos investigaciones de epidemiología viral, en particular en poblaciones especiales como los ancianos, residentes en instituciones de atención a largo plazo e individuos inmunodeficientes. En el decenio de 1980 se pudo contar con técnicas para identificar el virus sincitial respiratorio (RSV) y el de gripe (influenza), gracias a técnicas de detección rápida de antígeno (basado en inmunocuantificaciones, para detectar proteínas virales). Gracias a la posibilidad de contar con métodos moleculares sensibles y específicos como la transcripción inversa combinada con la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR; *reverse transcription combined with the polymerase chain reaction*) en los últimos 20 años se han ampliado las posibilidades de conocer las causas de las infecciones virales respiratorias. Se dispone ampliamente para el estudio clínico de secreciones de vías respiratorias, conjuntos múltiples de métodos de RT-PCR para detectar una docena de virus o más. Las pruebas sensibles en cuestión han sido en particular útiles en estudios de infecciones en adultos, en las que se expulsan de las vías respiratorias concentraciones mucho menores de virus en las secreciones, que en el caso de los niños. Los virus de gripe, RSV y el metapneumovirus humano (hMPV; *human metapneumovirus)* constituyen las causas más frecuentes de trastornos graves en la parte baja de vías respiratorias en personas por lo demás sanas. Los virus de parainfluenza (PIV; *parainfluenza virus*) y los adenovirus también causan enfermedad grave. Los rhinovirus (la causa más frecuente del resfriado común) se han asociado con frecuencia cada vez mayor con síndromes de la zona baja de vías respiratorias. Las infecciones por dichas partículas se han vuelto tan frecuentes incluso en personas asintomáticas, que no se pueden obtener cifras nítidas en cuanto a la intervención de los virus en cuestión en las vías respiratorias bajas. En términos generales, 66% de las infecciones respiratorias en el terreno de la investigación se ha asociado con un agente viral específico. Además de los virus mencionados, diversos virus adicionales identificados por métodos moleculares se han vinculado con cuadros de tipo respiratorio. Aún es justo señalar que todavía están en nivel subóptimo los instrumentos diagnósticos, porque en 33% de los casos de enfermedades clínicas de vías respiratorias en grandes estudios de vigilancia no se ha podido identificar algún agente infeccioso específico. Es posible que en muchos de los casos mencionados no se detecten los patógenos, y ello se debe al número pequeñísimo de virus en muestras del paciente para la fecha en que acude por primera vez a solicitar atención, es decir, el cuadro inicial, situación que puede observarse después de un periodo de dispersión máxima de las partículas. También es posible que no se identifiquen aún agentes nuevos. A medida que se apliquen en años venideros los nuevos instrumentos para el microbioma y se cuente con estudios del "viroma" (al secuenciar todos los ácidos nucleicos en una muestra) probablemente se identifiquen agentes y relaciones nuevas con cuadros patológicos.

VIRUS DE TIPO RESPIRATORIO QUE OCASIONAN ENFERMEDAD EN HOSPEDADORES INMUNODEFICIENTES

Algunas poblaciones especiales de pacientes son susceptibles al ataque de los virus corrientes de vías respiratorias que se han expuesto, pero también lo son a agentes que causan síntomas durante la reactivación de virus latentes o nuevas infecciones con patógenos oportunistas. De mayor importancia, la reactivación de virus latentes como el del herpes simple (HSV; *herpes simplex virus*) y el virus citomegálico (CMV; *citomegalovirus*) y los adenovirus, originan enfermedades en humanos inmunodeficientes. Las personas expuestas al mayor riesgo son las sometidas a trasplantes de hematoblastos u órganos sólidos, los que tienen leucopenia causada por quimioterápicos o fases avanzadas de VIH-sida. En personas inmunodeficientes con neumonía, el virus identificado con mayor frecuencia durante métodos diagnósticos de vías respiratorias, como el lavado bronquioalveolar, es el virus citomegálico. Los pacientes de tal categoría son muy susceptibles a trastornos más frecuentes y mas graves causados por virus respiratorios comunes que incluyen RSV, hMPV, PIV, virus de gripe, rhinovirus y adenovirus. Los virus corrientes que causan cuadros agudos también pueden originar trastornos crónicos y a veces infecciones mortales en tales poblaciones. La transmisión nosocomial de virus de vías respiratorias se produce en unidades con personas que han recibido trasplante de células madre, es grande la frecuencia de transmisión, y se ha observado afectación de unidades completas.

VIRUS ESPECÍFICOS QUE CAUSAN ENFERMEDAD DE VÍAS RESPIRATORIAS

Orthomyxoviridae: virus de la gripe **(Véase cap. 195)** La infección por el virus de la gripe y el síndrome que origina tal partícula se manifiestan por lo común por fiebre, mialgias, fatiga, faringitis, cefalea y tos. La

Biblioteca Médica Virtual

gripe origina neumonía grave e incluso mortal, en especial en ancianos, residentes en asilos y casas de asistencia a largo plazo, personas inmunodeficientes y en preescolares. La neumonía por gripe tiene una tasa muy alta de complicaciones por infecciones bacterianas sobreañadidas, e incluso en 10% de los casos en algunas series, se señala la participación de estafilococos y estreptococos en la neumonía.

El virus de la gripe es monocatenario, segmentario, con hebra codificante negativa, de genoma de RNA de la familia Orthomyxoviridae. Se conocen tres serotipos de virus de esa categoría: A, B y C. Los virus A y C infectan múltiples especies, en tanto que el virus B infecta a humanos casi exclusivamente. Los virus de tipo A al parecer son los más virulentos en humanos y muy a menudo originan manifestaciones patológicas graves, aunque los virus de tipo B ocasionan complicaciones sustanciales. Con base en la respuesta de anticuerpos, los virus de la gripe A se subdividen en 18 subtipos diferentes con arreglo a la proteína de superficie hemaglutinina (H) y 11 subtipos con base en la proteína neuraminidasa de superficie (N). Los subtipos que han ocasionado graves pandemias en humanos son H1N1, que originó la ocurrida en 1918; H2N2, que causó la de 1957; H3N2, que produjo la de 1958 y H1N1pdm2009 que produjo la pandemia de 2009. En la actualidad los subtipos H1N1 y H3N2 del tipo A y los virus de tipo B son los que causan las epidemias estacionales anuales.

Siempre existe la posibilidad de pandemias amplias causadas por nuevos virus de la gripe. Muchas de estas partículas altamente patógenas circulan en aves acuáticas. En ocasiones los virus aviarios infectan directamente humanos después de contacto muy cercano con aves silvestres o de corral infectadas. La convivencia de cerdos (que poseen receptores para virus de influenza aviarios y humanos) con aves de corral puede agravar el riesgo de redistribución de los virus de humanos, animales o aviarios; tal fenómeno puede hacer que los virus zoonóticos sean más aptos para replicar en humanos. Hasta la fecha, en un corto número de personas se han producido algunos brotes de gripe aviaria y existe un riesgo de pandemia a nivel mundial por dichos virus si la cepa adquiere la capacidad de propagarse de manera eficaz de un humano a otro. La infección por virus de la gripe H5N1 en humanos, predominantemente por transmisión directa de pollos a humanos, se produjo durante una epizootia en la población aviaria de Hong Kong en 1997. La enfermedad afectó diversos tipos de aves silvestres y domésticas y ocasionó una cifra grande de enfermedad sistémica y muerte en los humanos infectados. El virus en cuestión, presente en las vías gastrointestinales de aves silvestres, se propagó por toda Asia y más allá de sus fronteras y persistió en su evolución antigénica. Los virus aviarios H7N7 y H7N9 también han ocasionado brotes zoonóticos. En marzo del año 2013 en China comenzó un brote notable de infección por virus H7N9 con elevada mortalidad y prácticamente cada año, surgen amenazas de pandemias y brotes estacionales. El virus H1N2 es endémico en cerdos y afecta a los humanos que están en contacto cercano con ellos. Un virus variante H3N2 que difiere antigénicamente de los virus humanos estacionales es endémico en cerdos y a veces afecta niños que están en contacto con dichos animales en Estados Unidos. También se han notificado raros casos de humanos afectados por virus H6, H7, H9 y H10. Los virus de influenza tipo B circulan conjuntamente en humanos durante epidemias estacionales. Dichos virus mutan con menor frecuencia que los de tipo A y sólo se conoce un subtipo B de influenza. La evolución más lenta de dichos virus tal vez depende del hecho de que son casi exclusivamente patógenos de humanos. Sin embargo, se advierte moderada diversidad antigénica en tales cepas y han sido denominadas cepas B/similares a Shanghái y B/similares a Fuji, con las dos líneas principales.

Paramyxoviridae • **VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO (RSV)** Se trata de un virus con genoma de RNA monocatenario, con hebra codificante negativa, no segmentado, del género *Pneumovirus* de la familia Paramyxoviridae. La infección está muy difundida, afecta más bien a humanos en los primeros años de vida y origina infecciones durante toda la existencia de la persona. El RSV se cuenta entre los virus de mayor transmisibilidad de humanos. Cada año surgen epidemias, típicamente en octubre, noviembre y marzo en regiones templadas. El RSV constituye uno de los virus que más a menudo origina trastornos graves en la zona inferior de las vías respiratorias de ancianos y niños; constituye una de las causas de mayor importancia de hospitalización en ambos grupos de edad en todo el mundo. Se conoce solamente un serotipo de RSV, pero surge gran variabilidad antigénica en las cepas de campo circulantes. Según el estudio de neutralización cruzada recíproca en sueros inmunitarios, al parecer hubo vinculación antigénica del 25% en promedio, de los dos subgrupos antigénicos A y B; tal cercanía podría explicar la susceptibilidad de los humanos a las infecciones, situación muy frecuente causada por virus del mismo subgrupo o incluso de la misma cepa. Sin embargo, la reinfección de adultos por lo demás sanos por lo regular origina enfermedad benigna circunscrita a la zona alta de vías respiratorias. En los ancianos es frecuente la afectación de las vías respiratorias bajas, en particular en los que son débiles y viven en instituciones de cuidado a largo plazo. Las personas inmunodeficientes de cualquier edad también están expuestas al riesgo de padecer enfermedad grave o duradera, en particular los que reciben trasplantes de células madre. Las sibilancias son frecuentes en casos de infección primaria de niños (bronquiolitis), y hay una fuerte asociación de la infección por RSV en los comienzos de la vida, y el asma en fechas ulteriores, aunque no se sabe si el RSV grave en la niñez origina asma o constituye la primera manifestación de enfermedad reactiva de vías respiratorias. El RSV ocasiona exacerbaciones del asma y también se asocia con los agravamientos agudos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), denominadas también exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.

VIRUS DE PARAINFLUENZA EN HUMANOS Los PIV humanos están compuestos de cuatro serotipos diferentes (denominados 1-4), de virus de RNA con hebra codificante negativa y monocatenarios que pertenecen a la familia Paramyxoviridae. El PIV3 muy a menudo ocasiona enfermedad grave y es frecuente durante toda la vida la repetición de la infección, aunque las infecciones secundarias pueden ser benignas o asintomáticas. Las infecciones primarias en niños se manifiestan en la forma de laringotraqueítis (crup), tanto que de modo típico las infecciones ulteriores se circunscriben a la zona alta de las vías respiratorias. El PIV se detecta con métodos de RT-PCR sencillos o en forma más clásica, con cultivos celulares y microscopia inmunofluorescente o hemadsorción en laboratorios especializados.

METAPNEUMOVIRUS HUMANOS El hMPV fue identificado apenas en 2001, pero probablemente estuvo presente largo tiempo en poblaciones humanas. La infección ocurre en primer lugar en la niñez temprana y durante toda la vida es común que surjan nuevas reinfecciones. El virus es semejante en muchos aspectos al RSV. Pertenece a la familia Paramyxoviridae y es miembro del género *Pneumovirus.* Ocasiona enfermedad de las zonas alta y baja de las vías respiratorias. Al parecer es menos virulento que el RSV, y ocasiona, en promedio, la mitad de muchas de las enfermedades graves de la zona inferior de las vías mencionadas, probablemente porque no tiene los genes no estructurales que expresan RSV en células infectadas para anular el efecto de los interferones similares a efectores inmunitarios innatos del hospedador. Los signos clínicos de las infecciones de la zona inferior de vías respiratorias causadas por hMPV son similares a los de otras causadas por diferentes paramixovirus, y muy a menudo incluyen tos, coriza, y sibilancias. A semejanza del RSV. El hMPV asume gran importancia en las exacerbaciones del asma o de EPOC y ocasiona neumonía o sibilancia en ancianos débiles que viven en instituciones de cuidado a largo plazo y en pacientes inmunodeficientes.

VIRUS DE SARAMPIÓN **(Véase cap. 200)** El virus del sarampión también es un paramixovirus, pero del género *Morbillivirus.* Causa una infección generalizada conocida con el mismo nombre, aunque también se manifiesta por síntomas respiratorios. El virus del sarampión posiblemente sea el que origina la infección más contagiosa de las vías mencionadas en los humanos: se transmite eficazmente por contacto directo de personas infectadas o artículos inanimados (a semejanza de otros virus del tipo respiratorio), pero también por aerosoles de partículas muy finas. La infección por el virus de sarampión se puede evitar con vacunas, pero es tan infectante que a veces son inevitables algunos casos (incluso en Estados Unidos), siempre que las tasas de vacunación sean <90 a 95% de la población. El virus origina un cuadro generalizado, que puede incluir neumonía grave, y la infección primaria acaece en un adulto no vacunado o en una persona inmunodeficiente de cualquier edad. Por tales razones, es de máxima trascendencia la vigilancia, para que los índices de vacunación sean altos. En el caso de la infección primaria, el cuadro en niños típicamente es menos intenso o benigno; sin embargo, las cifras de mortalidad en países de bajos recursos son grandes, especialmente en personas que tienen factores subyacentes de riesgo, incluida la desnutrición.

Los síntomas del sarampión incluyen fiebre alta ≥3 días y un conjunto clásico de síntomas de las zonas alta y baja de vías respiratorias denominada "las tres C": tos (en inglés *cough*), *c*oriza y *c*onjuntivitis. A diferencia de muchos virus de tipo respiratorio, el del sarampión circula en la corriente sanguínea y por ello causa infección diseminada, de índole general. Por lo regular surgen maculopápulas características y difusas en término de días de haber comenzado la fiebre. Se consideran como un signo diagnóstico del sarampión en el marco de la erupción y las fiebres típicas, las llamadas manchas de Koplik **(fig. A1-2)** en la mucosa de la boca.

Picornaviridae Una gran variedad de picornavirus origina enfermedades respiratorias que incluyen los enterovirus diferentes de la poliomielitis,

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 194-1 Cambios en los nombres de especies de enterovirus, rhinovirus, y parechovirus para eliminar referencias de nombres de especies de hospedadores, aprobados por el ICTV en febrero de 2013

GÉNERO	NOMBRE ACTUAL DE LA ESPECIE	NOMBRE ANTIGUO DE LA ESPECIE
Enterovirus (13 especies actualmente)	Enterovirus A: abarca 25 serotipos que incluyen los virus de Coxsackie y algunos de los virus no poliomielíticos que ocasionan neumopatías	Enterovirus humanos A
	Enterovirus B: consiste en 63 serotipos, que incluyen algunos virus de Coxsackie, Echo y enterovirus no poliomielíticos	Enterovirus humanos B
	Enterovirus C: consiste en 23 serotipos que incluyen los virus de poliomielitis	Enterovirus humanos C
	Enterovirus D: consiste en 5 serotipos e incluye serotipos D68	Enterovirus humano D
	Rhinovirus A-C	Rhinovirus humanos A-C
Parechovirus (2 especies)	Parechovirus A: consiste en 19 tipos (1-19). Los parechovirus de humanos (HPeV) 1 y 2 son patógenos comunes de poblaciones diversas de pacientes	Se clasificó anteriormente a HPeV-1 y HPeV-2 dentro del género Enterovirus, en la forma de virus Echo 22 y 23, respectivamente

los rhinovirus y los parechovirus **(cap. 199)**. Las designaciones de los virus mencionados es confusa: se cambiaron los nombres de especies de enterovirus, rhinovirus y parechovirus (con aprobación del International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV] en febrero de 2013), para eliminar referencias a nombres de hospedadores. Los cambios en cuestión se resumen en la **tabla 194-1**. El género *Enterovirus* consiste de trece especies que incluyen A, B, C y D y los rhinovirus, A, B y C. El género *Parechovirus* contiene dos especies, de las cuales una, que es el parechovirus A abarca 19 tipos: los parechovirus humanos (HPeV) 1 al 19. Las partículas en cuestión muestran características estacionales que difieren de las observadas en muchos de los demás virus que causan cuadros respiratorios agudos. Las infecciones por rhinovirus surgen durante todo el año. Las causadas por enterovirus aparecen más a menudo en los meses cálidos de verano en zonas templadas.

RHINOVIRUS Los virus de esta categoría tienen genomas de RNA con hebra codificante positiva y son monocatenarios. Los rhinovirus A, B y C representan especies del género *Enterovirus* de la familia Picornaviridae. Los rhinovirus son los que ocasionan más comunmente infecciones virales en humanos y son la causa más frecuente del resfriado común. Las partículas de rhinovirus de campo aisladas son excepcionalmente heterogéneas; se les clasifica por serotipos, de los que se conocen más de 100, o como otra posibilidad, por genotipificación en un gran número de genotipos que originan síntomas del resfriado. Para 2017, la especie rhinovirus A contenía 80 tipos; la rhinovirus B, 32 tipos, y la rhinovirus C, 55 tipos. Las partículas son icosahédricas en su estructura y sin cubierta. Ocasionan cuando menos la mitad de todos los casos de resfriado común. Los resfriados de este tipo inducidos por la partícula mencionada pueden ser complicados en los niños por trastornos como otitis media y en los adultos por sinusitis. De hecho, casi todos los adultos muestran signos radiográficos de sinusitis durante el resfriado común, que muestran resolución sin tratamiento. Por esa razón, quizá convenga denominar mejor a la enfermedad primaria como *rinosinusitis.* La infección por rhinovirus se asocia con exacerbaciones de la enfermedad reactiva de vías respiratorias en niños y asma en adultos. No se sabe si el rhinovirus aparece sólo en las vías respiratorias altas, y si de manera indirecta induce respuestas inflamatorias que afectan las vías respiratorias bajas o si los virus se propagan a estas últimas. En lo pasado, se pensó que los virus a menudo no se replicaban ni ocasionaban enfermedad de la zona baja de las vías respiratorias. Sin embargo, investigaciones recientes han indicado que hay relaciones epidemiológicas importantes de los rhinovirus con las sibilancias y las exacerbaciones de asma, incluidos episodios que tienen la gravedad suficiente para obligar a la hospitalización. Es posible que los rhinovirus infecten la zona inferior de las vías respiratorias, en cierto grado, e induzcan una respuesta inflamatoria local. Otra posibilidad es que la infección local intensa de la zona superior de las vías mencionadas induzca la elaboración regional de mediadores que afecten la zona inferior de las vías en cuestión. Es difícil de estudiar el vínculo de la infección por rhinovirus con afectación de la zona baja de vías respiratorias, porque el diagnóstico por medio del cultivo celular no es sensible. Es difícil interpretar el resultado de estudios diagnósticos con RT-PCR porque a menudo muestran positividad por largos periodos e incluso personas asintomáticas presentan positividad de la prueba. No es fácil practicar estudios serológicos integrales para confirmar la existencia de infección, a causa de un gran número de serotipos. A pesar de todo, muchos expertos piensan que los rhinovirus constituyen una causa común de afectación grave de las vías respiratorias bajas.

ENTEROVIRUS Los enterovirus diferentes de la poliomielitis son frecuentes y se distribuyen a nivel mundial. La infección suele ser asintomática, pero los virus en cuestión ocasionan brotes de trastornos clínicos de vías respiratorias, a veces con consecuencias mortales. La especie Enterovirus A abarca 25 serotipos que incluyen virus de Coxsackie, y algunos enterovirus distintos de la poliomielitis que afectan las vías respiratorias. Los virus de Coxsackie ocasionan lesiones de la boca, y en niños a menudo se asocian con la llamada glosopeda o enfermedad mano-pie y boca. De manera característica, la faringitis que surge con esta infección se manifiesta por la llamada herpangina, síndrome clínico de úlceras o vesículas pequeñas en el paladar blando que suele afectar la fosa amigdalina y que se acompaña de fiebre, dificultad para la deglución y dolor faríngeo. Los brotes por lo común se observan en niños de corta edad durante el verano. El enterovirus A71 también ocasiona grandes brotes de enfermedad glosopeda particularmente en Asia, y a veces culmina en complicaciones neurológicas e incluso la muerte. La especie enterovirus B consiste en 63 serotipos que constituyen los virus ECHO (la partícula ECHO es un acrónimo del *e*nteric *c*ytopathic *h*uman *o*rphan, que pudiera ser un significado arcaico porque muchos echovirus ocasionan enfermedades de humanos más bien en niños). Los echovirus se pueden identificar en muchos niños con infecciones de la zona superior de vías respiratorias en los meses cálidos de verano. La partícula número 11 se ha asociado con laringotraqueítis o crup. Los estudios epidemiológicos han señalado una asociación de los echovirus con la pleurodinia epidémica, enfermedad aguda caracterizada por dolor torácico transfictivo y fiebre. La especie enterovirus C consiste en 23 serotipos, incluidos los virus de poliomielitis. La especie Enterovirus D consiste en cinco serotipos, entre ellos el enterovirus D68, que ha sido asociado con sibilancias y otros síndromes graves en niños.

PARECHOVIRUS Este género comprende dos especies, una es la A. El miembro más común del género *Parechovirus,* que es el parechovirus humano 1, constituye un patógeno frecuente de humanos. El género también abarca el parechovirus 2, una partícula muy similar. Los parechovirus de humanos por lo común causan cuadros de vías respiratorias o gastrointestinales poco intensos. Muchas infecciones aparecen en niños de corta edad. La seroprevalencia de parechovirus 1 y 2 es grande en adultos.

Adenoviridae Los miembros de la familia Adenoviridae infectan humanos y animales. Tal como lo señala su nombre los adenovirus fueron aislados originalmente de tejidos linfoides de humanos, de adenoides extraídas quirúrgicamente. De hecho, algunos serotipos originan infecciones asintomáticas persistentes de las amígdalas y tejidos adenoideos y durante meses o años hay dispersión de los virus. Los virus de DNA bicatenarios de esta categoría tienen un diámetro <100 nm, y su morfología es icosaédrica sin cubierta. El genoma de DNA grande bicatenario es lineal y no segmentado. Las siete grandes especies de adenovirus en humanos (denominados A a G) incluyen 57 serotipos inmunológicamente diferentes. Las infecciones de vías respiratorias en humanos son causadas predominantemente por las especies B y C. Las infecciones por estas partículas pueden acaecer durante todo el año. Muchos serotipos originan brotes esporádicos, en tanto que otros al parecer son endémicos en sitios particulares. Las enfermedades de vías respiratorias incluyen un cuadro benigno como el resfriado común y entre las afecciones de la zona inferior de dichas vías están el crup, la bronquiolitis y la neumonía. La conjuntivitis acompaña a la infección por las especies B y D. Un conjunto particular de síntomas conocido como fiebre faringoconjuntival a menudo surge con la infección aguda por adenovirus. A diferencia de ello, la gastroenteritis se ha asociado más a menudo con los virus de serotipos 40 y 41 de la especie F. Los pacientes inmunodeficientes son muy susceptibles de presentar un cuadro grave durante la infección por adenovirus de vías respiratorias. El síndrome de enfermedad respiratoria aguda (ARD, *acute respiratory disease*), que es particularmente común en situaciones de apiñamiento, o sobretensiones, fue identificado originalmente en reclutas militares durante la Segunda Guerra Mundial y sigue siendo un problema si se interrumpió temporalmente la vacunación, por deficiencias en el abasto de la vacuna. La ARD muy a menudo es causada por los adenovirus tipos 4 y 7.

Biblioteca Médica Virtual

Coronaviridae Miembros del género *Coronavirus* contribuyen también a la aparición de enfermedades de vías respiratorias, incluidas las más graves. Docenas de coronavirus afectan a animales. En el siglo pasado se supo que solamente dos cepas representativas de coronavirus de humanos ocasionaban enfermedad: 229E (HCoV-229E) y OC43 (HCoV-OC43). Un brote de infección por coronavirus que ocasionaba SARS (SARS-CoV) indicó que las partículas propias de animales tenían la capacidad de cruzar de otras especies, a los humanos, con efectos devastadores. La principal epidemia grande ocurrida hasta la fecha (de noviembre del 2002 a julio de 2003) incluyó más de 8 000 casos y las cifras de mortalidad se acercaron a 10%. El SARS-CoV ocasionó un cuadro generalizado que tuvo como vía de entrada las vías respiratorias. El SARS en una forma particular de neumonía viral. A diferencia de muchas otras neumonías por virus, en el SARS no surgen síntomas de las vías respiratorias altas, aunque en muchos pacientes hay tos y disnea. De forma típica, el cuadro inicial incluye manifestaciones inespecíficas como fiebre, mialgias, malestar generalizado y escalofríos o sensación de frío; también puede haber diarrea acuosa. Los investigadores han señalado la identificación de un cuarto coronavirus de humanos, HCoV-NL63. Han comenzado a surgir datos de que este nuevo coronavirus de grupo 1 es un patógeno común de vías respiratorias en humanos y origina afectación de las zonas alta y baja. HCoV-HKU1 fue descrito originalmente en enero de 2005, después de detectarlo en una persona con neumonía. Se han asociado con el ataque de dicho virus algunos casos de enfermedad de vías respiratorias, pero su identificación poco común sugiere que este supuesto coronavirus de grupo 2 ha originado una pequeña incidencia de enfermedades, hasta la fecha. El síndrome por coronavirus de vías respiratorias en el Medio Oriente (MERS-CoV), aislado por primera vez en 2012, origina enfermedad grave en seres humanos, con mortalidad de 35%. MERS-CoV es un virus zoonótico (que se transmite de animales a personas). El virus provino de murciélagos en el Medio Oriente. Los estudios han indicado que los humanos son infectados por contacto directo o indirecto por dromedarios o camellos infectados.

Herpesviridae Algunos virus herpéticos (herpes virus) causan infecciones de vías respiratorias altas, en particular de la cavidad de la boca. La faringitis por herpes simple se acompaña de signos clínicos característicos como estomatitis ulcerosa aguda y faringitis ulcerada. Los tipos 1 y 2 de HSV, llamados también virus herpéticos humanos 1 y 2 (HHV), respectivamente originan lesiones de la cavidad bucal **(cap. 187)**, aunque más de 90% de las infecciones de la boca son causadas por HSV-1. La afectación primaria de la cavidad bucal puede ser grave particularmente en niños de corta edad, y en ellos a veces es necesaria la hospitalización para rehidratación, como consecuencia de la deficiente ingesta de alimentos y líquidos. Una proporción significativa de personas presenta recidivas del cuadro sintomático que consiste en vesículas en los labios. El síndrome de mononucleosis por virus de Epstein-Barr (EBV; *Epstein-Barr Virus*) **(cap. 189)** se caracteriza por faringitis exudativa aguda o subaguda; en algunos casos, la hinchazón amigdalina en la faringitis por EBV es tan intensa que es inminente la oclusión de las vías respiratorias. Muchos de los virus de la familia Herpesviridae que incluyen CMV **(cap. 190)**; EBV, virus de varicela-zóster (VZV; **cap. 188**); y HHV-6, -7, -8 **(cap. 190)**, originan enfermedad grave en pacientes inmunodeficientes, en particular los que han recibido trasplante de células madre.

Parvoviridae: Bocavirus de humanos En fecha reciente se identificó un nuevo virus de las muestras de vías respiratorias altas en niños suecos que mostraban afectación. El análisis secuencial del genoma indicó que el virus guardaba gran semejanza con el virus minúsculo canino y el parvovirus bovino y es un miembro del género *Bocavirus* (subfamilia Parvovirinae, familia Parvoviridae). El virus en cuestión, denominado tentativamente Bocavirus de humanos (HBoV) se identificó como el agente único en un número limitado de muestras de vías respiratorias de niños hospitalizados por afectación de ellas. No hay certidumbre de que el virus cause la enfermedad o simplemente se asocia con ella.

Retroviridae (VIH) La faringitis aparece en la infección primaria por VIH y puede acompañarse de erosiones de la mucosa y linfadenopatía.

Papoviridae: Virus de polioma Estos virus son partículas icosaédricas sin cubierta, con genoma de DNA, bicatenarios y pequeños, y pueden ser oncógenos. Los dos virus de polioma principales que son JC y BK, infectan humanos. Entre los adultos norteamericanos, se sabe que ≥80% muestra seropositividad respecto a tales virus. Los virus JC afectan el aparato respiratorio, los riñones y el cerebro. El virus BK infecta en forma benigna las vías respiratorias o causa neumonía y puede afectar los riñones en personas con inmunodepresión que han recibido trasplante de ese órgano.

EPIDEMIOLOGÍA

EDAD

La edad (junto con el factor del contacto como antecedente) es un factor determinante de riesgo de que acaezca enfermedad sintomática durante la infección por virus de vías respiratorias. La infección primaria con muchas de estas partículas suele ser más grave que la infección secundaria. Por ello, la reinfección con muchos de esos virus se observa durante toda la vida, pero la forma primaria muestra mucha mayor posibilidad de acompañarse de afección grave de la zona baja de vías respiratorias, en tanto que la infección secundaria típicamente es asintomática o solamente ocasiona síntomas de la zona alta. Como estas infecciones muestran distribución amplia, muchas de las de tipo primario (y en consecuencia, muchos de los casos graves) se manifiestan en los primeros años de vida. Más adelante, el contacto de los niños de corta edad (en poblaciones como las de padres de hijos de corta edad o trabajadores que laboran en sitios diurnos) constituye un factor de riesgo de reinfección frecuente. A pesar de que durante toda la vida pudo haber habido exposiciones previas, el riesgo de enfermedad grave aumenta con el paso del tiempo en ancianos, tal vez por el envejecimiento del aparato inmunitario y el deterioro clínico general de ese grupo de edad.

ESTACIONES

Las infecciones con muchos de los virus respiratorios de tipo corriente (como virus de la gripe, RSV y hMPV) ocurren en el invierno. De forma típica, un virus dominante afecta toda la comunidad en una ocasión, cuadro que sugiere que con la transmisión hay alguna interferencia a nivel poblacional. Sin embargo, los brotes se pueden suceder a muy corto plazo y se advierte la circulación concomitante de virus diferentes o cepas antigénicamente diversas de un solo virus. En Estados Unidos, se observaron diferencias regionales en el carácter estacional; por ejemplo el RSV suele aparecer en Florida y en estados surorientales, en primer lugar. Por supuesto, las estaciones son contrarias en los hemisferios septentrional y meridional, de manera que las epidemias meridionales aparecen de noviembre a marzo en Estados Unidos, pero de abril a agosto en Australia. En consecuencia, en algún punto del mundo siempre hay una epidemia "invernal". Las variaciones estacionales difieren en los trópicos en que son más comunes las infecciones agudas por virus en vías respiratorias en la estación de lluvias.

FACTORES DE RIESGO DE APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD

La infección por los virus de esta categoría es casi universal, pero la expresión patológica varía de una persona a otra infectada con virus idénticos. En consecuencia, los investigadores han intentado identificar los factores de riesgo de que surja enfermedad grave. Muchos de los factores únicos detectados ejercen un efecto moderado en la incidencia de enfermedad grave, pero la acumulación de tales factores se acompaña de riesgo grande. Un factor mayor es alguna neumopatía primaria, en particular las que se acompañan de la necesidad de complementar con oxígeno la atención por largo tiempo. La EPOC constituye uno de los factores más graves de riesgo. Otros cuadros médicos primarios y graves, en particular los cardiovasculares, también agravan el riesgo. Entre los factores que contribuyen a un pequeño incremento en el riesgo de que surjan enfermedades de la zona baja de vías respiratorias están el tabaquismo (o contacto con el humo de madera), estado socioeconómico bajo y género masculino. La exposición íntima de personas infectadas también es un factor determinante. Por ejemplo, vivir en entornos cerrados (como los reclutas militares, dormitorios universitarios o asilos) hace que los grupos de personas estén expuestos al riesgo de presentar brotes rápidamente. En Estados Unidos el Ejército ha emprendido un programa de vacunación contra adenovirus para evitar infecciones graves o mortales de vías respiratorias por dichas partículas que a veces surgen durante brotes al reunirse por primera vez los reclutas. El incumplimiento de medidas de aislamiento y de métodos de lavado de manos puede ocasionar ciclos de transmisión de infección nosocomial en pabellones de hospitales y unidades de cuidados intensivos. En las valoraciones en busca de enfermedad grave de las vías respiratorias bajas, hay que pensar en el antecedente de viajes a una zona en que haya partículas poco comunes (p. ej., contacto con brotes de gripe aviaria en Asia, o con MERS-CoV en el Medio Oriente).

TRANSMISIÓN

Los virus de vías respiratorias se transmiten en dos formas principales: objetos inanimados, o aerosoles de grandes partículas de gotas de secreciones respiratorias que se propagan directamente de una persona a otra por la tos o los estornudos. La transmisión de objetos inanimados se produce

Biblioteca Médica Virtual

de manera indirecta cuando las gotitas infectadas se depositan en las manos o en objetos y superficies inanimados, y más adelante hay transferencia de las secreciones a las vías respiratorias o la conjuntiva de una persona susceptible. Muchos de los virus de vías respiratorias no se propagan por aerosoles de micropartículas en estancias cerradas o en pasillos inferiores, aunque los virus de sarampión y VZV se propagan por ese mecanismo. En consecuencia, las precauciones por medio de gotitas y de contacto bastan para evitar la transmisión en dichas situaciones; el lavado de manos es una maniobra de importancia particular en instalaciones asistenciales durante el invierno.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Infecciones respiratorias virales comunes

Las intervenciones principales que establecen la diferencia en la atención de pacientes por infecciones respiratorias virales agudas incluyen medidas de sostén, y estos factores deben revisarse con meticulosidad. La hipoxia se trata con oxígeno complementario y la insuficiencia respiratoria por medio de ventilación mecánica. La taquipnea y la fiebre que con frecuencia acompañan a la neumonía y las sibilancias, a menudo ocasionan deshidratación, por lo que es importante la fluidoterapia. El médico experimentado podrá disminuir las posibles causas con base en sus conocimientos epidemiológicos. Se puede obtener información sobre virus que circulan en la comunidad (se obtiene fácilmente de laboratorios especializados, departamentos sanitarios municipales y estatales, así como en Estados Unidos, los CDC) y los antecedentes de exposición o contacto, y estado inmunológico que incluye la vacunación. Es importante el empleo apropiado y rápido de estudios diagnósticos, y cuando estos últimos se aplican únicamente a muestras de personas expuestas a un gran riesgo de contacto del agente infeccioso en la estación apropiada, aumenta el valor de anticipación positivo de la prueba. Una decisión fundamental de tipo clínico es decidir si se utiliza un antibacteriano o un antiviral específico para combatir la infección de vías respiratorias. Los antibióticos no mejoran los resultados de infecciones por virus respiratorios, sin complicaciones, en personas por lo demás sanas. En algunas infecciones por virus y en particular la gripe, surgen complicaciones por infecciones bacterianas secundarias. En Estados Unidos hay pocos antivirales aprobados que deben utilizarse cuando se confirma la identidad de un virus específico. El tratamiento antiviral administrado al inicio de la enfermedad, por lo común es eficaz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El resfriado común se caracteriza por congestión nasal, estornudos, rinorrea, tos y laringitis. Esta última se acompaña de ronquera o disfonía. La bronquitis aguda se caracteriza por tos seca o productiva <3 semanas de duración (más frecuente en el invierno) en ausencia de signos y síntomas de neumonía y manifestaciones de neumonía en las radiografías de tórax y es causada predominantemente por virus. Las bacterias intervienen en forma notable en la bronquitis crónica. La bronquiolitis es un cuadro agudo e incluye sibilancias y manifestaciones de infección de la zona superior de vías respiratorias, que se observa muy a menudo en el invierno en lactantes y niños de corta edad. Las manifestaciones clínicas típicas de la neumonía aguda comprenden tos, producción de esputo, disnea y dolor retroesternal. También en la neumonía se advierten signos y síntomas generalizados como fiebre, fatiga, sudaciones, cefalea, mialgias y a veces náuseas, dolor abdominal y diarrea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de un síndrome de vías respiratorias y el sitio anatómico de la infección, se basa en datos de anamnesis, exploración física y radiografías. Es posible identificar el origen viral específico por medio de estudios diagnósticos particularizados. La técnica áurea para el diagnóstico de una infección de vías respiratorias por virus es el aislamiento de la partícula, que se realiza por inoculación de cultivos celulares con secreciones recién obtenidas y el uso de múltiples tipos celulares en laboratorios especializados que cuenten con técnicos expertos. También se utiliza la detección por anticuerpos fluorescentes directa o indirecta para visualizar células infectadas por virus, en las secreciones nasales. Los métodos diagnósticos basados en antígenos rápidos se utilizan para identificar virus de la gripe o proteínas de RSV en secreciones nasofaríngeas. Los métodos más sensibles típicamente son RT-PCR moleculares que amplifican y detectan la presencia de RNA o DNA del genoma viral en las secreciones de vías respiratorias. Se cuenta con múltiples conjuntos para el estudio de una muestra para identificar una docena o más de virus comunes de vías respiratorias. Es importante utilizar las pruebas anteriores e interpretarlas con gran cautela, por su enorme sensibilidad. Si se descuida tal medida, es relativamente fácil contaminar una prueba de PCR en el laboratorio con pequeñas cantidades de DNA de una reacción previa. Además, un genoma viral a veces persiste durante semanas en las secreciones nasales después de que muestra resolución la infección y por esa razón, una prueba positiva puede denotar que hubo una infección aguda que mostró resolución reciente, y no otra que persiste. A pesar de las limitaciones, se considera que los estudios de PCR son los más sensibles y específicos de que se dispone. En todo paciente en quien se sospeche neumonía se practicarán radiografías de tórax.

TRATAMIENTO

Infecciones respiratorias virales comunes

GRIPE (CAP. 195)

En Estados Unidos se han aprobado diversos fármacos para tratar o evitar la gripe. Los inhibidores de neuraminidasa actúan en los virus de la gripe A y B al actuar como análogos del estado de transición de la neuraminidasa viral que es necesario para la liberación de los nuevos viriones hijos, de la superficie de células infectadas. La superficie celular normalmente está recubierta de manera abundante con el ácido siálico, un receptor viral. El oseltamivir se administra VO y es eficaz para evitar o tratar gripe no complicada en adultos por lo demás sanos; algunos estudios observacionales muestran que también puede ser beneficioso en enfermedades graves. Por lo común es tolerado en forma satisfactoria y sus efectos tóxicos acaecen más bien en el tubo digestivo. El zanamivir, polvo que se administra por inhalación por la boca muestra eficacia similar a la del oseltamivir. Aún más, es activo contra algunas cepas del virus de la gripe que son resistentes a este último fármaco. La inhalación del polvo de zanamivir puede ocasionar broncospasmo en personas con EPOC o asma. El peramivir es un producto nuevo que se administra por vía endovenosa en una sola dosis de 600 mg. Es eficaz en la influenza aguda sin complicaciones y ha recibido aprobación para tratar personas que no pueden ingerir ni inhalar fármacos. No se ha demostrado su eficacia contra la influenza grave que obliga a hospitalización. El laninamivir es un producto nuevo aprobado en Japón para la profilaxis y el tratamiento de la influenza. Es un conjugado polimérico del zanamivir, que se administra por inhalación por la boca y presenta mayor potencia y lapsos mayores de retención que el zanamivir corriente. La amantadina y la rimantidina, de la categoría de los adamantanos, se han utilizado para tratar la infección por influenza A. Intervienen en la actividad de conductos iónicos causados por la proteína M2 del virus de influenza A, necesaria para que la partícula del virus pierda su cubierta después de endocitosis. Los agentes mencionados se usaban bastante en lo pasado, pero se ha identificado resistencia amplia en muchos de los virus de influenza A circulantes. Por esta razón, no deben utilizarse los adamantanos, salvo que se demuestre sensibilidad aislada, y en muchas temporadas de gripe en Estados Unidos los CDC no recomiendan su uso. En caso de que se utilicen, se les administrará VO y deben tener eficacia contra la gripe A sin complicaciones, causada por cepas susceptibles. No se ha definido la eficacia de tales fármacos en la enfermedad grave. Los efectos tóxicos de la rimantadina por lo común se manifiestan como intolerancia GI. La toxicidad de la amantadina se asocia principalmente con síntomas del sistema nervioso central.

INFECCIÓN POR RSV

La ribavirina es el profármaco antimetabolito nucleósido cuya activación por cinasas intracelulares origina la forma del nucleótido 5′-trifosfato que inhibe la réplica del RNA. En Estados Unidos se aprobó el uso de dicho fármaco en aerosol en 1986 para tratar a niños con infección grave de la zona baja de las vías respiratorias inducida por RSV. No hay certeza de la eficacia del aerosol de ribavirina, a pesar de diversas investigaciones clínicas. Muchos de los centros clínicos la usan poco (si es que la usan) en lactantes por lo demás sanos con enfermedad grave por RSV. La ribavirina intravenosa se ha utilizado contra adenovirus, virus Hanta, virus de sarampión con PIV e infecciones por virus de influenza, aunque no se ha definido en ninguna de las situaciones anteriores un buen perfil riesgo/beneficio.

Biblioteca Médica Virtual

OTROS ANTIVIRALES

Se ha estudiado al pleconaril oral, con buena biodisponibilidad para el tratamiento de infecciones por picornavirus y por rhinovirus. Actúa al unirse a una depresión hidrófoba en la proteína BP1 y estabilizar la cápside proteínica, lo cual impide que se libere RNA al interior de la célula. El pleconaril aminora las secreciones mucosas y otros síntomas y se estudia todavía para tal indicación. El aciclovir y compuestos similares son antivirales análogos de guanina utilizados en el tratamiento de infecciones por virus herpéticos. La estomatitis por HSV en personas inmunodeficientes se trata con famciclovir o valaciclovir y en pacientes con buen funcionamiento inmunitario, la enfermedad grave de la boca que impide la ingestión de alimentos es tratada en ocasiones por tales agentes. Los compuestos en cuestión también se han utilizado con fin profiláctico para evitar que reaparezcan los brotes o resultados desiguales. El aciclovir intravenoso es eficaz contra la neumonía por HSV o VZV en pacientes inmunodeficientes. El ganciclovir, administrado junto con el concentrado inmunoglobulínico humano puede disminuir las cifras de mortalidad propias de neumonía por CMV en personas que han recibido trasplante de hemoblastos, y también se ha utilizado como farmacoterápico único en otro grupo de pacientes. El cidofovir es un análogo nucleótido activo contra muy diversos virus, que incluyen los adenovirus. El fármaco anterior en presentación intravenosa ha sido eficaz para tratar la infección adenoviral grave en sujetos inmunodeficientes, pero puede ocasionar efectos nefrotóxicos intensos.

COMPLICACIONES: INFECCIONES CONCOMITANTES

Se observan en ocasiones infecciones concomitantes con dos o más virus, ante la coincidencia de estas partículas en invierno en áreas templadas. En términos generales, en estudios cuidadosos que utilizan cultivos celulares para aislar virus, se han identificado dos o más de ellos en secreciones de vías respiratorias de adultos por lo demás sanos que tienen una enfermedad respiratoria aguda en 5 a 10% de los casos. Son escasos los datos de que surja enfermedad más grave concomitante. Es factible que sea mayor la incidencia de resultados positivos con los dos métodos diagnósticos moleculares (por lo común RT-PCR en estos virus de RNA), que la obtenida en el cultivo porque, como se expuso, los métodos moleculares pueden seguir arrojando resultados positivos por largo tiempo después de que terminó la dispersión de virus infectantes.

PREVENCIÓN

VACUNAS

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de innumerables vacunas contra virus de la gripe y se dispone de las presentaciones IM trivalentes y tetravalentes a base de virus inactivados (con los tipos H3N2, H1N1 y uno o dos antígenos B), y otra vacuna trivalente de virus activos atenuados para administración intranasal, aunque en el año de 2017 los CDC ya no recomiendan esta última presentación. Las vacunas son eficaces cuando las cepas escogidas para inclusión guardan gran semejanza antigénica con la cepa virémica, pero diferencias antigénicas ocasionales originan eficacia insignificante de un componente vacunal. La desviación antigénica menor causada por mutaciones puntuales de las moléculas H y N origina divergencia antigénica, que obliga a la producción de nuevas vacunas cada año. El genoma segmentado de la partícula de la gripe permite la redisposición de los dos virus durante la infección coexistente de un animal o un individuo. A veces, la consecuencia es una desviación antigénica mayor que culmina en una pandemia. En promedio, cada 20 a 30 años surgen pandemias. Hay preocupación respecto a la posibilidad de una pandemia por H5N1 o HTN9 y se han probado vacunas experimentales, con tales virus.

Se elaboraron vacunas con los serotipos 4 y 7 de adenovirus y en Estados Unidos fueron aprobadas para evitar enfermedades epidémicas de vías respiratorias en reclutas militares. En esencia, tales vacunas consistían en virus no modificados que se administraban en vía entérica en capsulas y no por la vía respiratoria (la vía natural de la infección que culminaba en enfermedad). La inoculación por la vía modificada originó una infección asintomática inmunizante. Muchos de los reclutas militares norteamericanos han sido vacunados contra los adenovirus, y reaparece la enfermedad epidémica incluso sin la vacunación.

Están en fase de desarrollo galénico y también se han estudiado en humanos, posibles vacunas de virus vivos atenuados y de subunidades, contra RCV. Las vacunas con tales características han sido probadas para proteger a madres embarazadas y ancianos. En la actualidad no se han aprobado vacunas contra rhinovirus; dado que es escasa o nula la protección cruzada entre uno y otro serotipos, será muy difícil crear una vacuna que sea eficaz contra >100 serotipos. Están en fase preclínica los intentos para obtener vacunas contra coronavirus.

PROTECCIÓN PASIVA CON INMUNOTERAPIA

En Estados Unidos se aprobó el uso de palivizumab, un anticuerpo monoclonal murino humanizado contra la proteína F de RSV para evitar la hospitalización por RSV en lactantes de alto riesgo, y en la mitad o más de ellos resultó eficaz. Se han señalado datos del tratamiento experimental de personas con suficiencia inmunitaria o inmunodeficientes e infectadas por RSV, pero no se ha confirmado la eficacia de esa estrategia. Están en fase de estudio los anticuerpos de la siguiente generación con mayor potencia y una semivida mayor de 90 días.

MÉTODOS DE AISLAMIENTO, EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL Y LAVADO DE MANOS

Muchos de los virus de vías respiratorias se propagan por contacto directo, es decir, de una superficie corporal a otra, y la transferencia física de microorganismos de una persona susceptible y otra infectada. El desaseo de manos probablemente constituya la causa más común de transmisión de los virus por contacto, y a menudo se observa en la familia, en escuelas y en sitios laborales. La transmisión entre el personal asistencial y los pacientes también ocurre si hay poco cumplimiento de las técnicas de lavado de manos. A la transmisión contribuyen objetos inanimados (objetos y sustancias que pueden transportar microorganismos infectantes) que incluyen instrumentos y estetoscopios y otro material en entornos médicos. A veces se produce la transmisión por vía aérea, aunque no sea quizá el mecanismo dominante de ella en casi todos los virus de tipo respiratorio. El tamaño de las partículas es el elemento que modifica las características epidemiológicas de los patógenos que cursan por el aire. La composición y la distribución del tamaño de las partículas generadas son los elementos que rigen la duración de la suspensión del agente infectante en el aire, la distancia en que pueden ser transportadas, el intervalo en que el virus sigue siendo infectante y el sitio de depósito en las vías respiratorias de un hospedador susceptible. El contacto directo con aerosoles con partículas grandes (como la exposición a pequeños tramos, por lo común de 1 metro, a la tos o el estornudo) causa algunos casos de transmisión. Las pequeñas pueden quedar suspendidas en el aire por largo tiempo (por ejemplo las que tiene 1 μm pueden quedar suspendidas en el aire durante horas). Sin embargo, en términos generales se piensa que pocos virus de tipo respiratorio son transmitidos en aerosoles de partículas pequeñas. La protección contra la transmisión en entornos asistenciales se alcanza por cumplimiento apropiado y práctica de métodos establecidos que corresponden a un nivel de precaución adecuado.

Precauciones estándar y por contacto Las precauciones estándar, que son el nivel básico de control que se utiliza para atender a los pacientes en todo momento, disminuye el riesgo de transmisión de virus de secreciones de vías respiratorias y de membranas mucosas. Las precauciones de contacto, que son el segundo nivel, obligan a contar con una sola estancia para pacientes, en la medida de lo posible, y el empleo de equipo de protección adicional, de tipo personal, que incluye el uso de guantes no estériles limpios cuando se toca al paciente o si se pone en contacto el asistente con secreciones. Se utilizan batas no estériles impermeables para proteger la piel y la ropa durante actividades en que se prevé el contacto con secreciones, se debe usar una bata por paciente. También se utiliza mascarilla por la posibilidad de contacto directo con secreciones de vías respiratorias. En anticipación de la dispersión de las regiones mencionadas se pueden proteger los ojos (mascarillas o gafas protectoras). La higiene adecuada de las manos debe practicarse siempre después de cualquier contacto con pacientes, e incluye lavarlas por 20 segundos con jabón y agua tibia o limpiarlas por frotamiento con alcohol. El personal intentará no contaminar las ropas y evitará la transferencia de microorganismos a otros pacientes, superficies o entornos.

Precauciones contra gotitas en el aire Las gotitas con partículas grandes se generan durante el estornudo y la tos y durante la realización de algunos métodos clínicos como la aspiración de vías respiratorias en unidades de cuidados intensivos o broncoscopias. Las gotitas pueden contener virus, pero su radio de dispersión suele ser aproximadamente de 1 metro. Surge la transmisión de las que tienen grandes partículas cuando se depositan en las mucosas nasales o las conjuntivas. Para impedir la transmisión en tales entornos, el personal asistencial deberá cumplir siempre con las protecciones contra las gotitas mencionadas. Para tal objetivo se debe usar una mascarilla como la quirúrgica, en caso de contacto cercano (en un radio de 1 metro del paciente). Los enfermos también deben usar una mascarilla cuando salgan de la sala de exploración, y no estarán en contacto cercano con otros enfermos.

Biblioteca Médica Virtual

Precauciones para transmisión aérea Esta transmisión se produce por la diseminación de gotitas secas que cursan por el aire (≤5 μm) o las evaporadas que contienen virus que a veces quedan suspendidos en el aire por largo tiempo. El hospedador susceptible en la misma estancia o a una distancia larga desde el paciente original puede recibir algunos virus por medio del aire, inhalados, según los factores ambientales como temperatura y ventilación. Los virus transmitidos por este mecanismo son SARS-CoV, los virus de sarampión y los de VZV. Las personas con las infecciones mencionadas deben recibir protección personal de tipo respiratorio y ventilación especial, así como purificadores de aire. El personal médico debe utilizar un ventilador N95 escogido, con pruebas de adecuación que es necesario repetir cada año. En algunos casos se utilizan ventiladores con purificadores de polvo (PAPRS, *powered air-purifying respirators*). El paciente debe estar en una estancia de aislamiento contra infecciones que se transmiten por el aire, es decir, que tenga presión negativa y como mínimo seis intercambios de aire por hora y que expulse por medio de filtros de alta eficiencia (HEPA; *high-efficiency particulate air*) aire con partículas o directamente al exterior.

CONSIDERACIONES GLOBALES

VIRUS HENDRA Y NIPAH

Los dos tipos de paramixovirus emergentes, clasificados dentro de un nuevo género (*Henipavirus*) quizá no ocasionen afectaciones de vías respiratorias en el sentido convencional, pero probablemente infecten a los humanos por las vías mencionadas. El virus Nipah es una partícula zoonótica recién identificada que recibió su nombre del sitio de Malasia en el que se le identificó originalmente en 1999. Origina enfermedad en humanos que han tenido contacto con animales infectantes. El virus Hendra (denominado anteriormente morbillivirus equino) es otro paramixovirus zoonótico muy similar que fue aislado originalmente en Australia en 1994. Los virus han causado sólo unos cuantos brotes localizados, pero su gran amplitud de ataque a hospedadores y su capacidad de originar cifras grandes de muerte han planteado grandes preocupaciones para el futuro. Se piensa que el hospedador natural de los virus en cuestión es una especie de murciélago frugívoro que vive en Australia y el Pacífico. Los cerdos pudieran ser el hospedador intermediario para la transmisión en humanos para la infección por Nipah y de caballos, y la causada por partículas Hendra. No se ha definido el mecanismo de transmisión de animales a humanos, pero probablemente intervenga la inoculación de materiales infectantes en las vías respiratorias. El cuadro inicial al parecer también se asemeja al síndrome similar a influenza que evoluciona hasta la forma de encefalitis e incluye enfermedades de vías respiratorias y en la mitad, aproximadamente, de los casos identificados los pacientes han muerto.

BUNYAVIRIDAE: HANTAVIRUS

En América del Sur se han producido intermitente brotes de infección por virus Hanta y han ocasionado infección pulmonar grave: HPS. Además, en Estados Unidos se han notificado más de 400 casos de HPS. La enfermedad se identificó originalmente en un brote en 1993. En promedio, 33% de los casos identificados terminó en la muerte. El brote de las Cuatro Esquinas (la intersección de la esquina noroccidental de Nuevo México, la nororiental de Arizona, la suroriental de Utah y la suroccidental de Colorado) es un hecho conocido, aunque en la actualidad han sido notificados en un total de 32 estados de la Unión Norteamericana, algunos casos. El cuadro inicial suele ser similar a la gripe en pacientes de HPS, e incluye fiebre. Los datos en la exploración física son inespecíficos y suelen consistir de fiebre, taquipnea y taquicardia. Además de los síntomas de vías respiratorias es frecuente el dolor abdominal. El diagnóstico por lo común se retarda hasta que la enfermedad se torna grave, momento en el cual se necesita para apoyo ventilatorio la intubación y la ventilación mecánica.

RESUMEN

Los virus son la causa principal de la infección aguda de la zona baja de vías respiratorias, en casi todas las poblaciones. Los patógenos más comunes son los virus de la gripe y RSV; los demás casos de infecciones agudas virales en las vías mencionadas dependen de hMPV, PIV3 y rhinovirus. La infección en adultos por lo demás sanos por lo común origina inmunidad parcial contra dichos patógenos, y protección contra neumopatías graves de la zona inferior. Sin embargo, es común durante toda la vida la reinfección, en caso de enfermedades de la zona superior de vías respiratorias. Están expuestos al máximo riesgo de presentar un cuadro grave poblaciones especiales como las de pacientes inmunodeficientes, ancianos débiles dentro de asilos o instituciones de cuidado a largo plazo y pacientes de EPOC.

LECTURAS ADICIONALES

Branche AR *et al.*: Detection of respiratory viruses in sputum from adults by use of automated multiplex PCR. J Clin Microbiol 52:3590, 2014.

Englund JA *et al.*: Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. Clin Infect Dis 26:1418, 1998.

Falsey AR *et al.*: Bacterial complications of respiratory tract viral illness: A comprehensive evaluation. J Infect Dis 208:432, 2013.

Fendrick AM *et al.*: The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med 163:487, 2013.

Fry AM *et al.*: Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. Clin Infect Dis 43:1016, 2006.

Johnston SL *et al.*: The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: A time-trend analysis. Am J Respir Crit Care Med 154:654, 1996.

Monto AS, Cavallaro JJ: The Tecumseh study of respiratory illness. II. Patterns of occurrence of infection with respiratory pathogens, 1965-1969. Am J Epidemiol 94:280, 1971.

Walsh EE *et al.*: Clinical impact of human coronaviruses 229E and OC43 infection in diverse adult populations. J Infect Dis 208:1634, 2013.

Williams JV *et al.*: Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. J Infect Dis 192:1149, 2005.

Williams JV *et al.*: The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: A 20-year experience. J Infect Dis 193: 387, 2006.

195 Gripe

Peter F. Wright

DEFINICIÓN

El término gripe (*influenza*) representa una enfermedad respiratoria clínica acompañada de síntomas sistémicos de fiebre, malestar y mialgia, y también es el nombre de los ortomixovirus que causan este síndrome. Aunque este término se usa en ocasiones de manera más general para referirse a cualquier enfermedad respiratoria viral, muchas características distinguen la gripe de estas otras enfermedades, en particular sus síntomas sistémicos, su propensión a causar epidemias con marcado predominio invernal y su capacidad para diseminarse con rapidez entre los contactos cercanos. En Estados Unidos, los CDC documentan con detalle la morbilidad y la mortalidad relacionadas con las epidemias de gripe; se registran los casos clínicos de enfermedad semejante a gripe, los casos de gripe con documentación virológica y el exceso de muertes debidas a neumonía y gripe combinadas.

AGENTES ETIOLÓGICOS

Hay tres virus de la gripe en los humanos: A, B y C. Estos virus tienen forma circular irregular, miden 80-120 nm de diámetro y tienen una envoltura lipídica y espigas prominentes que se forman por las dos glucoproteínas superficiales, la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) **(fig. 195-1)**. La hemaglutinina funciona como la proteína de adhesión viral, se une con receptores para ácido siálico en las células que recubren el epitelio superficial del aparato respiratorio. La neuraminidasa separa al virus de la membrana celular para facilitar su liberación de la célula y previene la autoagregación de los virus. Los virus de la gripe A tienen ocho segmentos de RNA de hebra sencilla y sentido negativo en su genoma que codifica la hemaglutinina y la neuraminidasa, además de genes internos, incluidos los de la polimerasa, matriz, nucleoproteína y no estructurales. La naturaleza segmentada del genoma permite el *intercambio* de los genes; una analogía del intercambio es el barajado de un mazo de cartas. El intercambio ocurre cuando se infecta una sola célula con dos cepas distintas.

Entre los virus de la gripe, los de tipo A son primordiales por varias razones: 1) la plasticidad de sus genomas que les permite reaccionar a la inmunidad prevalente en la comunidad mediante la modificación de sus epítopos inmunógenos, sobre todo en la proteína superficial hemaglutinina (*movimiento antigénico*); 2) la segmentación de sus genomas, que permite el

Biblioteca Médica Virtual

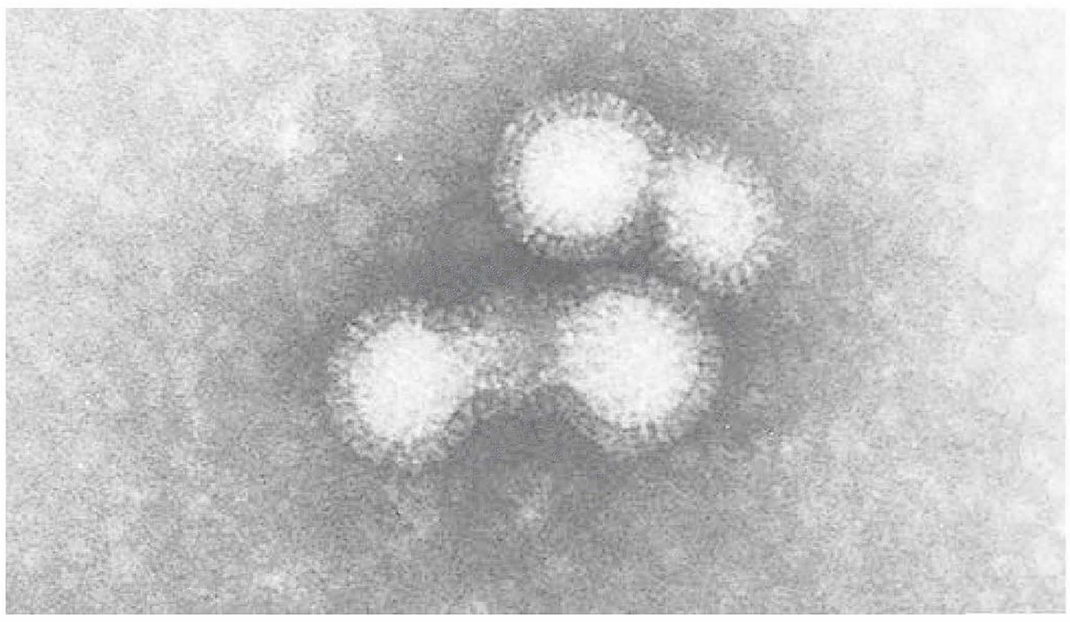


FIGURA 195-1 Micrografía electrónica del virus de la gripe A (×40 000). *(Reimpresa con autorización a partir de YZ Cohen, R Dolin: Influenza, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. DL Kasper et al. [eds]. New York: McGraw-Hill, 2015, p 1209.)*

intercambio de los genes que codifican proteínas superficiales e internas entre las variantes de la gripe A (*cambio antigénico*), y 3) sus abundantes reservorios mamíferos y aviares, en los que esperan múltiples variantes con distintos genes de hemaglutinina y neuraminidasa. Como resultado de estos factores, el virus de la gripe A tiene la capacidad, sobre todo después de un cambio antigénico, de causar una epidemia mundial (*pandemia*). La pandemia de la gripe A más grave de la historia moderna ocurrió en 1918; casi 50 millones de muertes se atribuyeron al virus de la gripe A N1N1 que la causó alrededor de 1918.

Los virus de la gripe A se clasifican además según sus glucoproteínas superficiales (H y N), la localización geográfica donde se aislaron, su número secuencial entre los virus aislados y el año de su aislamiento. Por tanto, la vacuna contra la gripe para la temporada 2017-2018 en el hemisferio norte se formuló para proteger contra el virus semejante a la gripe A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09, el virus semejante a la gripe A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) y dos linajes de la familia de la gripe B: virus semejante a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y el virus semejante a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata).

EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la gripe causa brotes durante los meses más fríos del año, por lo que tiene una temporada en espejo en las antípodas respecto a la temporada en el hemisferio norte. La circulación de cepas en el hemisferio sur tiene cierto valor predictivo para la composición de la vacuna en el hemisferio norte y viceversa. Esta información es importante, ya que el grado de movimiento antigénico es un determinante de la eficacia de la vacuna. Por lo general, la composición de la vacuna debe cambiar al menos un componente cada año como anticipación a las cepas circulantes predichas.

Un brote típico comienza al principio del invierno y dura cuatro a cinco semanas en una comunidad determinada, aunque su impacto en el país en general tiene una duración mucho mayor. Cuando hay un exceso de mortalidad, el brote de la gripe (influenza) se clasifica como *epidemia*. El efecto de la gripe se refleja en el aumento del ausentismo escolar y laboral; en el aumento en las visitas a las salas de urgencia y a los médicos de atención primaria; y en el incremento de las hospitalizaciones, sobre todo de pacientes geriátricos y personas con enfermedad cardiopulmonar subyacente. El efecto a menudo es más fácil de identificar en la población pediátrica, en la que el ausentismo escolar alcanza su nivel máximo con rapidez. A pesar de los esfuerzos para limitar la diseminación de la gripe mediante la vacunación, formación de cohortes, uso de mascarillas y lavado manual, las instalaciones de cuidados prolongados alojan otra población centinela que incluye muchos pacientes ancianos, con mayor riesgo de enfermedad complicada.

La gripe se disemina sobre todo por gotitas de partículas pequeñas y grandes, y no hay duda que la diseminación se facilita con la tos y los estornudos que acompañan a la enfermedad. Dentro de las familias, la enfermedad a menudo es introducida por un niño preescolar o en edad escolar.

La diseminación mundial de la gripe y las cepas causales en un año determinado están bien documentadas por redes de vigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los CDC. La gravedad de una epidemia depende de la transmisibilidad y virulencia de la cepa viral, la susceptibilidad de la población, la adaptación del virus a su hospedador humano y el grado de concordancia antigénica de la vacuna recomendada. Ninguno de estos parámetros es predecible del todo para la gripe A.

CUADRO 195-1 Surgimiento de subtipos antigénicos del virus de gripe A relacionados con enfermedad pandémica o epidémica

AÑOS	SUBTIPO	EXTENSIÓN DEL BROTE
1889-1890	H2N8[a]	Pandemia grave
1900-1903	H3N8[a]	¿Epidemia moderada?
1918-1919	H1N1[b] (antes HswN1)	Pandemia grave
1933-1935	H1N1[b] (antes H0N1)	Epidemia leve
1946-1947	H1N1	Epidemia leve
1957-1958	H2N2	Pandemia grave
1968-1969	H3N2	Pandemia moderada
1977-1978[c]	H1N1	Pandemia leve
2009-2010[d]	H1N1	Pandemia

[a] Determinado por examen serológico retrospectivo de personas vivas durante esos años ("seroarqueología"). [b] Las hemaglutininas designadas antes como Hsw y H0, ahora se clasifican como variantes de H1. [c] Desde ese momento hasta 2016-2017, los virus de subtipos H1N1 y H3N2 circularon en años alternados o juntos. [d] Un virus nuevo de influenza A/H1N1 surgió para causar esta pandemia.

Fuente: Adaptado a partir de YZ Cohen, R Dolin: Influenza, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. DL Kasper *et al.* (eds). New York, McGraw-Hill, 2015, p 1209.

Virus de la gripe A Cuando ocurre un cambio sustancial en la hemaglutinina y/o la neuraminidasa, con introducción de un nuevo serotipo de un reservorio animal o aviar, una cepa de la gripe A tiene la capacidad de causar una pandemia. En la historia moderna de la gripe, estos cambios ocurrieron en 1918 (H1N1), 1957 (H2N2), 1968 (H3N2), 1977 (H1N1) y 2009 (H1N1pdm) **(cuadro 195-1)**. Con base en la seroarqueología (el análisis de los perfiles de anticuerpos séricos en ancianos), las epidemias que ocurrieron en la década de 1890 se atribuyen a virus H3N2 y H2N2. Las epidemias típicas de gripe se han documentado a lo largo de toda la historia registrada.

En algunas epidemias, un grupo de corta edad muestra una susceptibilidad particular. Este es el caso con las epidemias actuales por H1N1, en las que las personas nacidas antes de 1968 tienen probabilidad de haberse expuesto a cepas virales relacionadas, por lo que tienen una protección relativa contra la cepa actual. La epidemia de 1918 fue llamativa en este aspecto: las personas con infecciones más graves fueron lactantes y adultos jóvenes saludables; no es usual que este último grupo tenga una mortalidad elevada por gripe **(fig. 195-2)**. La epidemia de 1918 elevó la mortalidad por cualquier causa y causó más muertes que todas las pérdidas militares de la Primera Guerra Mundial. A pesar de la atención prestada al riesgo y al impacto de la enfermedad pandémica, en general se observa que, con la excepción de 1918, se producen más muertes acumulativas durante las epidemias anuales combinadas que en las pandemias.

Todas las epidemias anuales de gripe A en los últimos 50 años se han debido a cepas H1N1 y/o H3N2. Las cepas H2N2 circularon entre 1957 y 1968, y las cepas H1N1 circularon antes de eso, incluso en 1918. Sin embargo, continúa el surgimiento de virus con potencial pandémico, sobre todo en Asia, con hemaglutininas numeradas con cifras más altas (p. ej., H5, H6, H7, H9), reflejo de los 16 subtipos distintivos H y 9 subtipos distintivos N que hay en reservorios aviares. La mayoría de los casos de estas enfermedades con potencial pandémico ha ocurrido en personas que tuvieron contacto directo con aves domesticadas o que visitaron mercados de aves vivas, que son frecuentes en Asia. Además del movimiento aeronáutico global de las personas infectadas, la migración de las aves es un mecanismo para la diseminación mundial rápida. No está claro por qué las cepas de hemaglutinina aviar con números más altos han adquirido el grado de transmisibilidad necesario para causar una pandemia.

Virus de la gripe aviar y porcina El abanico completo de los virus de influenza se encuentra en aves domésticas y migratorias. Se postula que las células epiteliales del aparato respiratorio del cerdo podrían tener un papel específico como un "recipiente de mezcla", que permite el intercambio de genes de fuentes aviares y humanas, lo que permite la transición de los virus aviares a los humanos. La naturaleza de los receptores del ácido siálico para la hemaglutinina del virus de influenza explica en parte la preferencia por el hospedador. Los humanos tienen predominio de receptores para α-2,6-galactosa, mientras que las aves tienen receptores para α-2,3-galactosa. Los cerdos tienen ambos tipos de receptores en las células

Biblioteca Médica Virtual

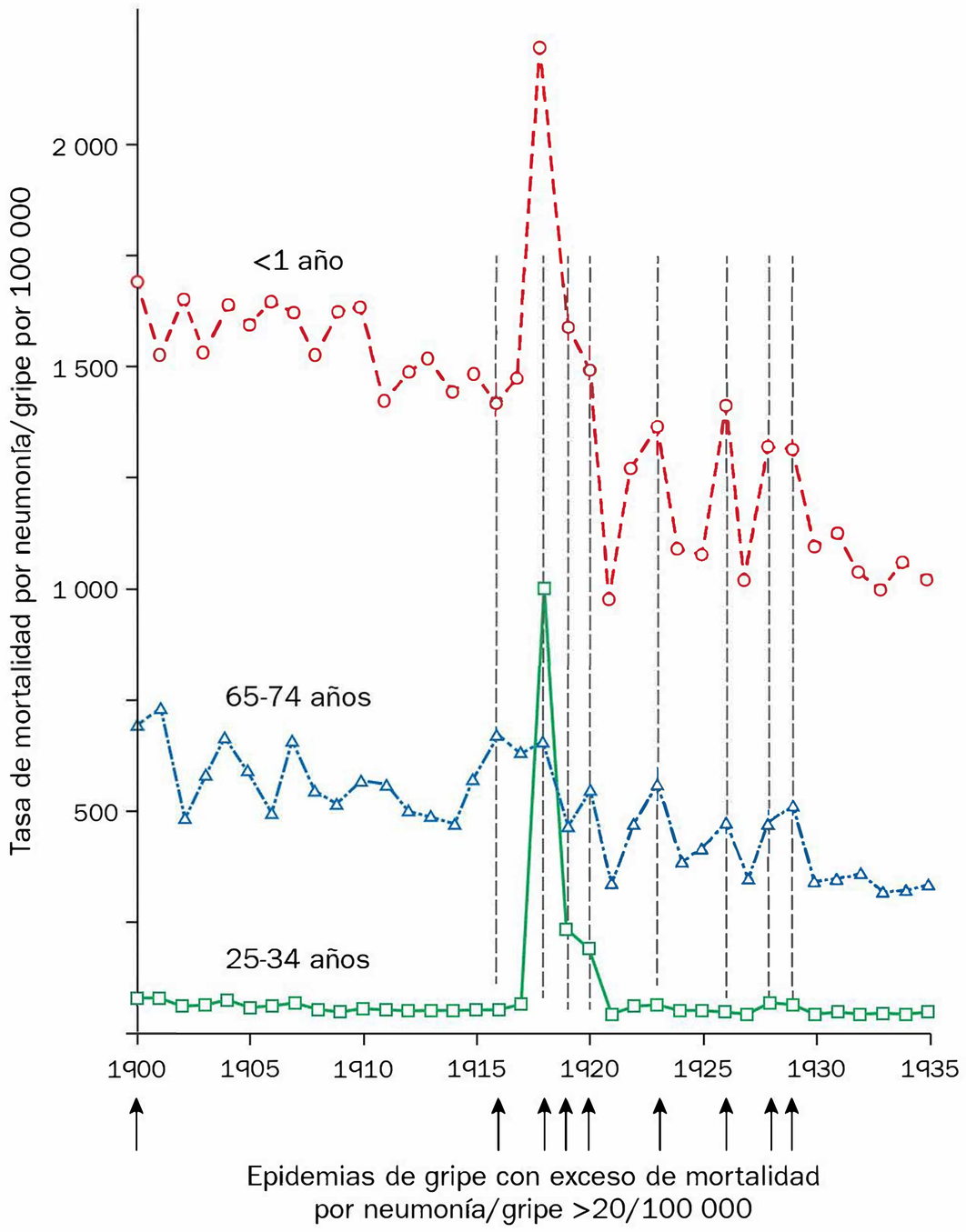


FIGURA 195-2 Muertes excesivas por neumonía/gripe en 1900-1953, que demuestran los picos drásticos de muertes entre lactantes pequeños y adultos jóvenes (25-34 años de edad). *(Datos de registros de salud pública recopilados por el autor.)*

epiteliales respiratorias, de ahí su papel postulado como facilitadores del intercambio y adaptación al hospedador para que las cepas aviares crezcan en humanos. Las cepas como 2009 H1N1pdm (pandémica) tenían genes de origen aviar, porcino y humano. Algunas cepas aviares, en particular las cepas H5, son muy patógenas para los humanos, como lo fue la cepa de 1918. Las razones de la elevada patogenia de ciertas cepas no están del todo claras. A menudo, la virulencia y la transmisibilidad parecen ser rasgos genéticos separados.

Después de la secuenciación del virus de 1918 recuperado de cuerpos enterrados en el permafrost ártico, se hizo una reconstrucción genética del virus en condiciones de aislamiento cuidadosas. En estudios con animales con este virus viable de 1918, tanto la hemaglutinina como la ribonucleoproteína contribuyeron a los niveles altos de replicación acompañada de una respuesta inmunitaria innata más intensa de lo normal caracterizada por citocinas proinflamatorias. Quizá esta "tormenta de citocinas" es la mejor explicación para la intensa enfermedad ocurrida en personas jóvenes con sistemas inmunitarios vigorosos en la pandemia de 1918. La secuenciación demostró que el virus de 1918 era de origen aviar. Aunque este virus se identificó por primera vez en campos militares en Estados Unidos, su impacto no puede atribuirse a la perturbación de la guerra, la enfermedad estaba bien documentada en países como Islandia que no tuvieron participación directa en la Primera Guerra Mundial.

Las mismas preocupaciones sobre una "tormenta de citocinas" surgieron con respecto a los virus H5N1 que aparecieron por primera vez en Hong Kong en 1996. Estos virus mostraron alta capacidad patogénica en personas que tenían contacto directo con aves de corral domésticas, con tasas de mortalidad cercanas al 50%, pero también tenían baja transmisibilidad entre humanos. Parece que la patogenia no sólo está en función de las proteínas superficiales de los virus, sino también de un conjunto óptimo de genes, incluidos los ocho genes de influenza segmentados. Sin embargo, a diferencia de la cepa de 1918, hasta ahora los virus H5N1 sólo causan enfermedad esporádica, igual que otros cúmulos limitados de virus H7N9 muy patógenos.

Virus de la gripe B y C Los virus de la gripe B tienen más estabilidad genética que los de la gripe A y no tienen reservorios animales. Dos linajes de la gripe B han circulado durante los últimos 40 años (virus B/semejantes a Yamagata y B/semejantes a Victoria) y ha sido muy difícil predecir cuál cepa será la dominante en un año determinado. Este problema condujo a la incorporación de representantes de ambos linajes de la gripe B más virus de la gripe A/H1N1 y H3N2 en una vacuna tetravalente.

Los virus de la gripe C causan enfermedad leve intermitente y han atraído poca atención. Estos virus han sido tema de menos de 10 publicaciones anuales desde el año 2000.

Morbilidad y mortalidad relacionadas con la gripe Aunque las epidemias varían en gravedad y en los grupos de edad más afectados, se encuentran ciertos grupos de alto riesgo en todas las epidemias **(cuadro 195-2)**. A estos grupos se les asigna la mayor prioridad para vacunación y otras medidas preventivas y terapéuticas. Sus cuidadores y contactos cercanos también son blancos prioritarios de las intervenciones. Una generalización es que el impacto relativo de una epidemia se observa en el grupo de menor edad con la menor exposición previa, y por tanto la menor inmunidad, a la gripe. El efecto de la gripe puede mostrarse como una pirámide de enfermedades, visitas médicas, hospitalizaciones y muertes **(fig. 195-3)**.

La mortalidad por neumonía y gripe, informada como exceso sobre la curva sinusal anticipada de muertes durante el año, se observa en los datos de los CDC de 2012 a 2017 **(fig. 195-4)**. Además de las muertes por causas respiratorias excesivas atribuidas en forma directa a la gripe, también hay un incremento en las muertes por causas circulatorias durante una epidemia de gripe.

PATOGENIA E INMUNIDAD

En el plano celular, el virus de la gripe se une con los receptores para ácido siálico y entra a la célula epitelial por endocitosis mediada por el receptor. Luego, el virus entra a un endosoma, donde la acidificación favorece la separación proteolítica de la hemaglutinina, lo que expone el dominio de fusión. La hemaglutinina de la gripe experimenta una marcada reorganización estructural en este paso de división. La división de la hemaglutinina puede ser uno de los factores que limitan el crecimiento vital a las células epiteliales, ya que se requiere una proteasa única del ambiente respiratorio para que se produzca esta división. El dominio de fusión permite que el RNA viral entre al citoplasma. La nucleoproteína se transporta al núcleo celular, donde se producen la transcripción a un RNA con sentido positivo y la replicación. A continuación, las proteínas virales se ensamblan en la superficie apical de la célula infectada y después de la incorporación de la membrana celular, se desprende de la membrana hacia el ambiente mucoso.

CUADRO 195-2 Grupos de alto riesgo que deben ser prioritarios para la inmunización y tratamiento de la gripe[a]

Grupo de alto riesgo
Niños de 6-59 meses de edad.
Adultos ≥50 años de edad.
Personas con enfermedades pulmonares crónicas (incluida asma), cardiovasculares (excepto hipertensión aislada), renales, hepáticas, neurológicas, hematológicas o metabólicas (incluida diabetes mellitus).
Personas inmunodeprimidas (por cualquier causa, incluidos fármacos e infección por VIH).
Mujeres embarazadas o que planean embarazarse durante la estación de gripe.
Niños y adolescentes (6 meses a 18 años de edad) que reciben ácido acetilsalicílico o fármacos con salicilato y que podrían tener riesgo de síndrome de Reye.
Residentes de asilos y otras instituciones de cuidados prolongados.
Nativos norteamericanos, incluidos los de Alaska.
Personas con obesidad extrema (BMI ≥40).
Contactos y cuidadores
Los cuidadores y contactos de las personas con riesgo: personal médico en instituciones de atención intrahospitalaria y ambulatoria; trabajadores de respuesta a urgencias médicas; empleados de asilos e instituciones de cuidados prolongados que tienen contacto con pacientes o residentes; y estudiantes de esas profesiones o que tienen contacto con pacientes.
Contactos domésticos y cuidadores de niños ≤59 meses (p. ej., <5 años) de edad (sobre todo contactos de lactantes <6 meses) y adultos ≥50 años.
Contactos domésticos y cuidadores de personas de un grupo de alto riesgo.

[a] El orden de la lista no implica una jerarquía.

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention 2017-2018 summary of recommendations for influenza vaccine (https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html).

Biblioteca Médica Virtual

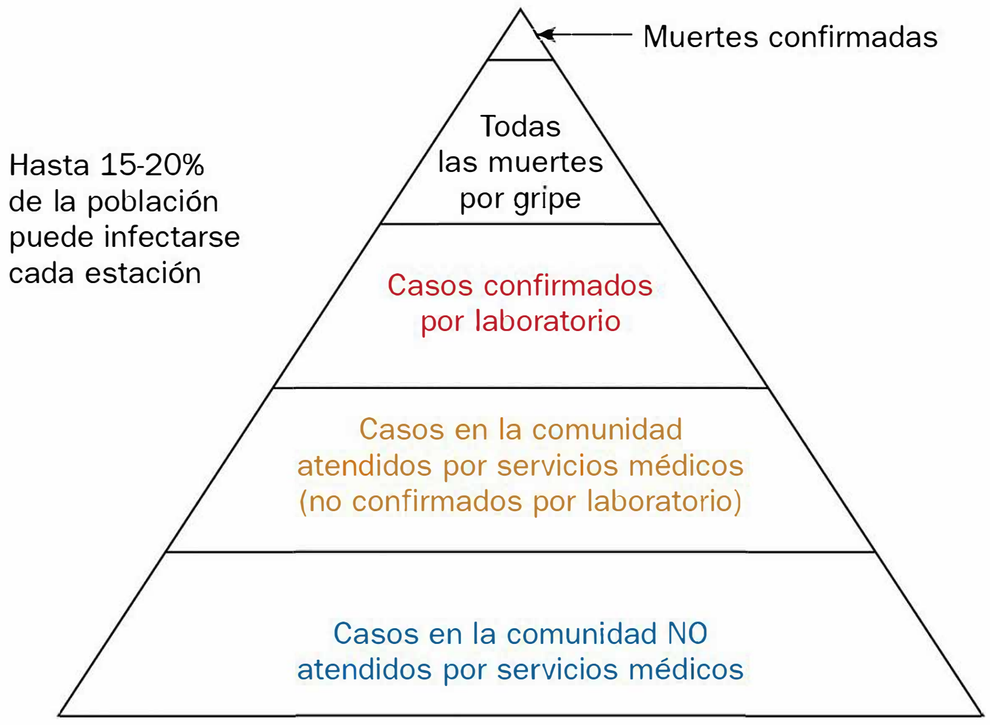


FIGURA 195-3 Pirámide de impacto de la enfermedad por gripe. *(Tomada de http://4.bp.blogspot.com/-ZjKKbq-d5O4/VClasJsjOGI/AAAAAAAADVo/UdpfdzH1JYc/s1600/WHO-flu-pyramid.jpg; con acceso el 15 de octubre de 2017.)*

La infección por gripe se inicia en la vía respiratoria superior mediante el virus en aerosol. Las células infectadas con el virus de la gripe son sobre todo las células ciliadas de las vías respiratorias. Es probable que el desnudamiento del epitelio superficial explique gran parte de la sintomatología y predisponga a las infecciones bacterianas secundarias. Los síntomas inician después de un periodo de incubación muy corto, para una enfermedad viral: 48 a 72 h. La infección se disemina a los pulmones, pero incluso ahí permanece confinada a la capa epitelial.

Como rasgo peculiar entre los virus respiratorios, el virus de la gripe se acompaña de síntomas sistémicos: fiebre, malestar y mialgia. Se cree que estas manifestaciones están mediadas por citocinas y la producción excesiva de citocinas se ha implicado en la toxicidad aguda de H5N1 y otros virus de la gripe con alto potencial patógeno.

La respuesta inmunitaria al virus de la gripe es tanto sistémica como mucosa e incluye a las células T y B. Las respuestas celulares B están dirigidas sobre todo a los epítopos antigénicos en las dos glucoproteínas superficiales; es decir, hemaglutinina y neuraminidasa. En el plano estructural, los cuatro epítopos identificados en la hemaglutinina están limitados sobre todo a la cabeza globular de la proteína, que en conjunto constituyen los blancos de los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (HAI, *hemagglutination inhibition*). Los anticuerpos HAI y neutralizadores están muy correlacionados; los valores de anticuerpo HAI se usan como medida de la susceptibilidad a la infección clínica y por tanto, como medida de la protección inducida por la vacuna. En un niño o adulto sin vacunación previa o con el surgimiento de una cepa nueva, el anticuerpo HAI es un sustituto para la protección. Sin embargo, en personas con inmunidad inducida por la vacuna y natural, la eficacia protectora de una vacuna basada en anticuerpo HAI sérico es más difícil de predecir.

Los estudios con mejores métodos de recolección y pruebas que cuantifican de manera más sensible y reproducible el anticuerpo en la mucosa sugieren que el anticuerpo IgA neutralizador mucoso es un reflejo más exacto de la susceptibilidad a la infección. Quizá los patrones de protección inmunitaria se demuestran mejor en un modelo murino, en el que el anticuerpo IgA contra el virus de la gripe administrado en forma pasiva protege a los animales del inicio de la infección y el daño epitelial en la vía respiratoria superior, mientras que el anticuerpo IgG contra el virus infundido resulta protector en los pulmones.

Ahora existe un considerable interés en la investigación sobre la inducción y función protectora de anticuerpos neutralizadores amplios que reconocen regiones con menor variabilidad antigénica en el tallo de la hemaglutinina. Los resultados de estos estudios condujeron a hablar de una vacuna universal contra la gripe, aunque tales vacunas aún no están disponibles en la práctica clínica.

La función de la inmunidad por linfocitos T, que reconoce sobre todo epítopos de proteínas internas, todavía no está claro en los humanos. Sin embargo, se cree que la inmunidad por linfocitos T participa en la eliminación de una infección por gripe que se desarrolla de manera muy reproducible 8 a 10 días después de la exposición. También se ha propuesto un papel de las células T en la protección contra la adquisición de la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gripe es una enfermedad de predominio respiratorio que causa rinorrea, dolor faríngeo, conjuntivitis y tos. La enfermedad es de inicio súbito y en cuanto al aspecto epidemiológico, se relaciona con el contacto estrecho con personas que tienen síntomas similares y a menudo con enfermedad respiratoria en toda la comunidad. Lo que distingue a la gripe de otras enfermedades respiratorias es el grado de fiebre, fatiga, mialgia y malestar que la acompañan. Por lo general, los síntomas comienzan 48 a 72 h después de la exposición. Se realizó una vigilancia prospectiva del conjunto de síntomas causados por la cepa viral H3N2, A/Port Chalmers 1/73 en niños pequeños seronegativos. Aunque estos datos se refieren a niños y una

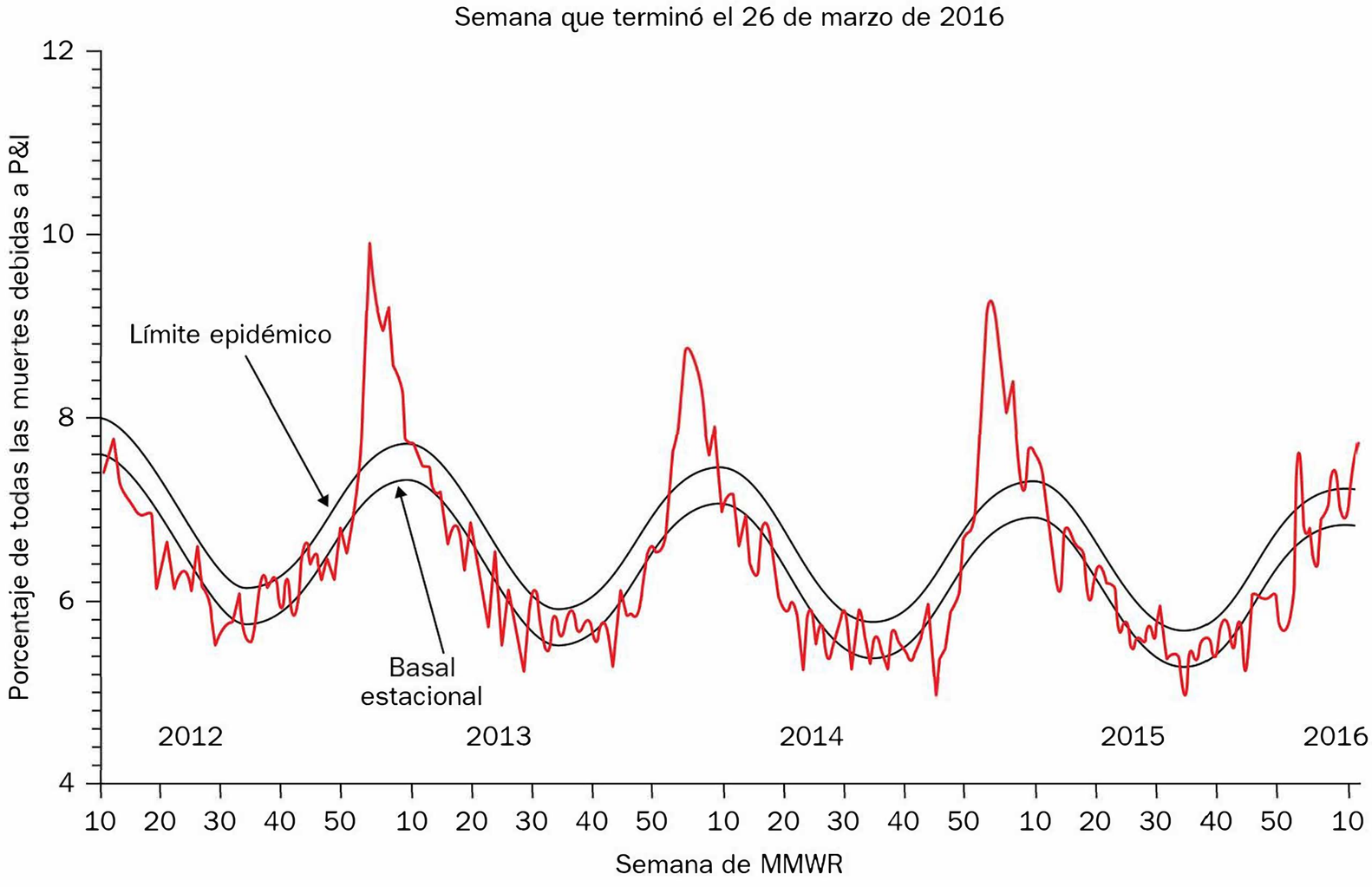


FIGURA 195-4 Morbilidad y mortalidad atribuibles a la gripe. P&I, neumonía y gripe; MMWR, *Reporte semanal de morbilidad y mortalidad*. *(Tomada a partir de https://www.cdc.gov /flu/weekly/weeklyarchives2015-2016/images/122CMRS12_small.gif; con acceso el 13 de febrero de 2018.)*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 195-3 Observaciones clínicas en 24 niños seronegativos examinados durante la infección con gripe A/Port Chalmers

TRASTORNO/FENÓMENO	NO. DE PACIENTES
Coriza	22
Fiebre (temperatura >38.4 °C)	21
Tos	21
Faringitis	20
Irritabilidad	20
Fiebre (temperatura >39.5 °C)	13
Anorexia	12
Amigdalitis	8
Vómito	7
Otitis	6
Neumonía	6
Diarrea	6
Disfonía	4
Crup	1

cepa viral de hace 45 años, presentan un cuadro representativo de la gripe actual, salvo porque la irritabilidad en un niño pequeño se reconoce de manera más específica como malestar, mialgia y cefalea en un adulto **(cuadro 195-3)**.

Los síntomas respiratorios, en particular la tos recurrente, persisten mucho después de los 2 a 5 días que duran los síntomas sistémicos. Existe un retraso del retorno al nivel normal de actividad después de la infección. La disminución de la función pulmonar persiste después de la gripe aguda. Las personas con una rutina de ejercicio regular (p. ej., corredores) notan un decremento en su nivel de desempeño anterior que por lo general dura 1 mes o más. En los ancianos, las manifestaciones respiratorias pueden ser menos prominentes, pero a menudo hay un declive en la actividad basal y pérdida del apetito.

Hay que subrayar la variación en la intensidad de los síntomas entre las epidemias. La circulación de un virus H1N1 temprano, A/USSR/77, en niños pequeños mantenidos en seguimiento prospectivo se detectó sólo por comparación de muestras séricas anteriores y posteriores a la estación de gripe, la cual documentó que 31% de 195 niños había tenido la infección con este virus sin desarrollar una enfermedad clínica. En la misma población ese mismo año, el virus de gripe A/Texas/H3N2 infectó al 37% de los niños y tuvo una relación clara con una enfermedad típica por influenza. En años recientes, cuando los virus H1N1 y H3N2 circularon juntos, este último causó las epidemias más graves.

En la exploración física, el paciente con gripe se ve enfermo y lloroso, con transpiración, tos, conjuntivitis no purulenta y eritema faríngeo difuso. La exploración pulmonar casi siempre revela estertores dispersos no localizados, roncus y sibilancias. Si existen, los hallazgos pulmonares localizados sugieren neumonía relativamente complicada con un componente bacteriano. El dolor muscular puede inducirse con la presión, sobre todo en pantorrillas y muslos. Los hallazgos gastrointestinales son raros. La gripe no se acompaña de exantema.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la gripe son más frecuentes en personas >65 años, sujetos con enfermedad cardiopulmonar subyacente, pacientes inmunodeprimidos y mujeres en el segundo o tercer trimestre del embarazo. En años recientes se ha registrado mortalidad atribuible a la gripe entre niños menores de 5 años a menudo saludables en Estados Unidos, con ~100 muertes por año.

Complicaciones respiratorias La complicación más frecuente de la gripe es la neumonía caracterizada por disnea progresiva, hallazgos físicos pulmonares localizados y presencia radiográfica de infiltrados y consolidaciones. En la gripe, la neumonía puede ser primaria por el mismo virus, neumonía bacteriana secundaria o neumonía mixta, viral y bacteriana. La neumonía viral primaria se caracteriza por disnea creciente, fiebre persistente y en los casos más graves, cianosis. La neumonía primaria por gripe fue típica en la pandemia de 1918 y ocurre con el virus H5N1, como se describió en un principio en Hong Kong en 1997. En el examen patológico, una reacción inflamatoria intensa en los tabiques alveolares se caracteriza por la infiltración de monocitos, linfocitos y macrófagos, con números variables de neutrófilos. Se observan destrucción y hemorragia en el epitelio respiratorio. Es posible recuperar grandes cantidades de virus de los pulmones.

En la neumonía bacteriana secundaria o la neumonía mixta viral y bacteriana, la enfermedad puede ser bifásica, con evidencia de recuperación de la gripe primaria seguida por recrudescencia de la fiebre y los síntomas pulmonares. Puede haber hallazgos de localización en la exploración pulmonar y/o las radiografías. El desarrollo de infección bacteriana secundaria no es sorprendente, ya que la gripe desepiteliza las vías respiratorias y destruye la función ciliar, lo que permite la contaminación bacteriana. Otro mecanismo propuesto de la intensificación bacteriana/viral es la producción de proteasas por parte de *Staphylococcus* y *Pseudomonas* que divide la hemaglutinina de la gripe, lo que facilita la replicación viral. El riesgo de enfermedad bacteriana secundaria es mayor en pacientes geriátricos y en aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Algunas cepas de gripe causan laringotraqueobronquitis o crup en niños. La otitis media, un acompañante frecuente de la gripe en niños, también puede ser resultado de la combinación del virus de la gripe y bacterias.

Complicaciones extrapulmonares Aunque se cree que la gripe sólo raras veces se disemina más allá de las células epiteliales respiratorias, en las que las proteasas endógenas particulares facilitan la división de la hemaglutinina y la infección productiva, esta enfermedad no sólo causa molestias sistémicas prominentes, también diversas manifestaciones no pulmonares. La manifestación extrapulmonar más frecuente de la gripe es la miositis, que ocurre más a menudo en la gripe tipo B y se caracteriza por dolor muscular intenso, aumento en la concentración de creatinina fosfocinasa y mioglobinuria que puede causar insuficiencia renal. Los músculos desarrollan una sensibilidad extrema al tacto. La miocarditis y la pericarditis son menos frecuentes, sólo se informan en algunas epidemias, en particular la pandemia de 1918. Sin embargo, existe un vínculo epidemiológico consistente entre la epidemia de gripe y las hospitalizaciones excesivas por causas cardiovasculares.

La encefalomielitis desmielinizante aguda posinfecciosa puede seguir a la gripe, como a otras infecciones virales. En la bibliografía hay informes mixtos sobre el beneficio y la confiabilidad de los esfuerzos para establecer un diagnóstico basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *Polymerase chain reaction*) en este trastorno. La imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) muestra lesiones cerebrales simétricas, multifocales y distintivas que afectan el tálamo, tronco encefálico, techo, materia blanca cerebral periventricular y médula del cerebelo. La encefalitis y la mielitis transversal pueden acompañar a la infección por gripe. Es posible que se desarrolle el síndrome de Guillain-Barré después de la gripe y se informó posterior a un esfuerzo extenso de vacunación contra gripe en el otoño de 1976 que se realizó como anticipación a una epidemia de gripe porcina (que nunca se materializó). Hasta que el ácido acetilsalicílico se identificó como cofactor en el inicio del síndrome de Reye, una descompensación hepática aguda, este síndrome se observaba a menudo en niños y adolescentes con gripe, sobre todo los infectados con virus de gripe tipo B. Más tarde, se desaconsejó de manera intensa el uso de ácido acetilsalicílico para controlar la fiebre y aliviar los síntomas de niños con infecciones virales, y el síndrome de Reye casi desapareció de la práctica clínica.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Existe un argumento sólido para establecer un diagnóstico microbiológico, tanto desde la perspectiva del paciente individual como de la de salud pública. Esta información tiene valor particular al inicio de la estación, cuando se desconocen la extensión de la gripe y las cepas circulantes precisas; para el tratamiento de casos complicados en pacientes hospitalizados; y en situaciones como instalaciones de cuidados prolongados y hospitales, donde son apropiadas las medidas de control infeccioso específicas.

El virus de la gripe es más fácil de recuperar de las muestras rinofaríngeas. La forma más efectiva de obtener estas muestras es con un aplicador de punta de fibra que se inserta 2.5 a 5 cm en la nariz (siguiendo el trayecto del meato inferior), se gira, se coloca en un medio de transporte viral que mantiene la viabilidad de los virus y se traslada en hielo al laboratorio lo más pronto posible. Las pruebas rápidas disponibles basadas en la detección de antígeno varían en complejidad y costo. Algunas son pruebas que se realizan en el punto de atención, otras requieren el apoyo del laboratorio. Estas pruebas son muy específicas, pero tienen sensibilidad de sólo 50 a 70%. Su sensibilidad depende mucho de la recolección de la muestra en la etapa temprana de la enfermedad, idealmente en las prime-

Biblioteca Médica Virtual

ras 48 h de inicio de los síntomas. Por lo general, los virus se aíslan en cultivo tisular o con el uso de huevos embrionados, y la infección se confirma por hemadsorción o hemaglutinación.

La estrategia clínica más útil en la actualidad es usar una sonda molecular basada en PCR que amplifique segmentos específicos del genoma de la gripe. Este no sólo es el método más sensible y específico; también proporciona oportunidades para identificar la cepa con cierta especificidad. Las pruebas con PCR múltiple permite identificar al mismo tiempo varios patógenos respiratorios, una ventaja en el enfermo hospitalizado. También es posible la confirmación serológica de la infección, pero requiere muestras séricas pareadas, la muestra de la fase convaleciente se obtiene dos semanas después de la infección. Ahora están en desarrollo pruebas de anticuerpos en mucosas que pueden detectar anticuerpos contra cepas específicas en muestras mucosas pareadas y aporta información sobre la importancia de la inmunidad mucosa en la protección contra la influenza.

Otras pruebas de laboratorio tienen valor limitado. En la gripe se observa leucopenia leve, y una cifra de leucocitos superior a 15 000/μL sugiere un componente bacteriano secundario en la neumonía por gripe.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La naturaleza distintiva de la gripe es tal que los diagnósticos clínicos a cargo de pediatras experimentados tienen una concordancia del 85% con la confirmación etiológica microbiológica. El virus sincitial respiratorio a menudo circula al mismo tiempo que el virus de la gripe; afecta sobre todo a los niños más pequeños, causa bronquiolitis, aunque también puede infectar a los ancianos, en los que produce una enfermedad respiratoria inespecífica semejante a la gripe y disminución de la movilidad, nutrición y función pulmonar, lo que obliga a la hospitalización.

PROFILAXIS

La principal intervención para limitar la enfermedad por gripe es la vacunación, que se realiza cada año por la variación de las cepas circulantes previstas para el año siguiente y que intensifica la inmunidad existente como anticipación a la temporada de gripe. La decisión sobre la composición de la vacuna debe hacerse ~10 meses antes del pico estacional en la circulación del virus de la gripe; esta decisión la toman comités en la OMS y los CDC. Este marco temporal puede causar una discrepancia entre la composición de la vacuna y las cepas que en realidad prevalecen en la siguiente estación. La exactitud general de la predicción es de al menos 70% para todas las cepas en la vacuna recomendada. Una peculiaridad de la vacuna contra gripe es que se aplica cada estación en los meses inmediatos precedentes a un brote. En Estados Unidos, por lo general la vacuna está disponible desde septiembre.

Las vacunas disponibles en la actualidad se basan en la subunidad purificada desactivada del virus producida en huevos, en cultivo tisular o mediante una proteína hemaglutinina expresada en un baculovirus. Todas se calibran según su contenido de hemaglutinina. Según la vacuna, se aplican por vía intramuscular o intradérmica. Algunas vacunas contra gripe incluyen MF-59 como adyuvante o tienen un contenido elevado de hemaglutinina para intensificar la inmunogenia en el anciano. Los CDC publican cada año las recomendaciones de uso, el intervalo de edad aprobado para cada producto, la vía de administración y los efectos colaterales anticipados (https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html). La protección (y autorización) de todas las vacunas contra gripe dependen de su estimulación de anticuerpos contra la hemaglutinina; todas tienen una efectividad del 50 al 75% para prevenir la gripe clínica. No se hace ningún esfuerzo para estandarizar el contenido de neuraminidasa. Las contraindicaciones para la administración de la vacuna contra la gripe se limitan a personas que tuvieron una reacción de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a una vacunación contra gripe previa. La alergia al huevo no se considera una contraindicación para la vacunación.

En años recientes se ha usado una vacuna viva, atenuada, aplicada por vía intranasal (LAIV, *live, attenuated, intranasally administered vaccine*) en niños y ha tenido eficacia superior a la de las vacunas desactivadas inyectadas. Sin embargo, a partir de 2014-2015 y en la estación siguiente, LAIV no tuvo eficacia demostrada adjudicable al componente H1N1 de la vacuna. Este cambio llevó a los comités asesores en Estados Unidos a no recomendar el uso de LAIV a pesar de su efectividad anterior, su facilidad de administración y la ventaja teórica de estimular la inmunidad mucosa por vía tópica. La investigación activa se enfoca en discernir las razones para esta falta de eficacia.

En Estados Unidos, la recomendación es que todas las personas mayores de 6 meses reciban la vacuna contra gripe desactivada cada año y que se apliquen dos dosis de la vacuna a niños menores de 9 años que reciban la vacuna anual por primera o segunda vez. Los grupos con riesgo particular de experimentar o transmitir la gripe, en los que la inmunización contra la enfermedad es prioritaria, se listan en el cuadro 195-2.

Sobre todo en hospitales, se presta mucha atención al lavado de las manos y al uso de mascarillas entre las personas con síntomas respiratorios y las que tienen un riesgo particular de contraer la infección (casi siempre las inmunodeprimidas). Los estudios demostraron el beneficio de las mascarillas faciales y la higiene manual en el ambiente hospitalario.

TRATAMIENTO

Gripe

El tratamiento antiviral para gripe ha estado limitado por la escasez de fármacos disponibles, la corta duración de los síntomas en la gripe no complicada y los patrones cambiantes de resistencia farmacológica en las cepas virales de la gripe. Antes, la infección por gripe A podía tratarse con los bloqueadores del conducto M-2 amantadina y rimantadina. La resistencia diseminada ya relegó a estos fármacos, que ahora sólo tienen interés histórico.

La clase de fármacos disponible ahora contra los virus de gripe A y B son los inhibidores de la neuraminidasa. Como su nombre indica, estos compuestos inhiben la neuraminidasa viral, por lo que limitan la salida del virus de la gripe de una célula infectada. Son más efectivos en pacientes cuya enfermedad se identifica temprano y se confirma mediante detección rápida de antígeno o con base en evidencia clínica o epidemiológica. En estudios experimentales, estos fármacos aceleran la resolución de los síntomas si se administran en las 48 h siguientes a la infección. Hay indicaciones para su empleo profiláctico, ya sea durante toda la estación o cuando se reconoce un caso en un contacto cercano, por un periodo corto, y también para su uso terapéutico. El efecto anticipado de la administración temprana es la resolución de los síntomas 1 o 2 días antes que sin tratamiento. El uso de inhibidores de neuraminidasa se recomienda para infecciones por gripe complicadas en pacientes hospitalizados en ausencia de una prueba de eficacia formal, y cuando el diagnóstico pudiera retrasarse. Todos los inhibidores de neuraminidasa disponibles conllevan el riesgo del desarrollo de resistencia, sobre todo con la administración prolongada (p. ej., a un sujeto inmunodeprimido con recuperación persistente del virus de la gripe). La resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa no está difundida entre las cepas de gripe A o B que circulan hoy en día, pero su desarrollo ya se demostró en el laboratorio y la resistencia clínica podría influir en la utilidad de estos fármacos.

Los grupos de riesgo definidos que pueden beneficiarse con los inhibidores de la neuraminidasa incluyen niños menores de 2 años, adultos mayores de 65 años, pacientes con trastornos crónicos, personas inmunodeprimidas, mujeres embarazadas, mujeres que dieron a luz 2 semanas o menos antes, pacientes menores de 19 años que reciben tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico, nativos norteamericanos (incluidos los nativos de Alaska), personas con obesidad mórbida y residentes de asilos o instituciones de cuidados crónicos. Esta lista se parece a la de personas cuya vacunación es prioritaria (cuadro 195-2). El uso de inhibidores de la neuraminidasa debe considerarse en algunos casos de alto riesgo a pesar del antecedente de vacunación.

Los inhibidores de la neuraminidasa disponibles son oseltamivir oral, zanamivir en aerosol nasal y peramivir y zanamivir intravenosos. Oseltamivir, que no se usa mucho, es un fármaco que se absorbe luego de administración VO y se convierte en su metabolito activo, el carboxilato de oseltamivir, en el hígado. La administración de oseltamivir puede acompañarse de síntomas gastrointestinales, en particular náusea. Como zanamivir no tiene biodisponibilidad por vía oral, se administra como polvo seco inhalado dispersado con un dispositivo *Diskhaler*.

La duración usual del tratamiento con oseltamivir oral o zanamivir intranasal es de 5 días, con administración dos veces al día. El oseltamivir es preferible para tratar mujeres embarazadas y está aprobado para niños ≥1 año de edad. La ingesta oral o absorción deficientes son contraindicaciones para el uso de oseltamivir, aunque este fármaco también puede administrarse por vía oral o nasal. El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son contraindicaciones relativas para el uso de zanamivir intranasal; este compuesto está aprobado para niños ≥5 años de edad. El uso de preparaciones intravenosas de peramivir y zanamivir está indicado en pacientes graves. El peramivir está autorizado para personas >18 años de edad y el zanamivir intravenoso está disponible a través del fabricante mediante una solicitud de Fármaco nuevo experimental de urgencia. Las recomendaciones más actualizadas y los detalles sobre el uso y autorización de antivirales contra la

Biblioteca Médica Virtual

gripe están disponibles a través de los CDC (https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm).

Otros aspectos clínicos del tratamiento incluyen el mantenimiento del balance hidroelectrolítico, el oxígeno complementario, el control de la fiebre con antiinflamatorios no esteroideos y el tratamiento antibiótico de las complicaciones bacterianas secundarias sospechadas. Debe mantenerse el aislamiento respiratorio apropiado de los pacientes según los lineamientos hospitalarios locales.

LECTURAS ADICIONALES

BARRY JM: *The Great Influenza: The Story of the Deadliest Pandemic in History*. New York, Penguin Books, 2005.

FINEBERG HV: Pandemic preparedness and response—lessons from the H1N1 influenza of 2009. N Engl J Med 370:1335, 2014.

JACKSON ML *et al.*: Influenza vaccine effectiveness in the United States during the 2015-2016 season. N Engl J Med 377:534, 2017.

KASH JC, TAUBENBERGER JK: The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. Am J Pathol 185:1528, 2015.

KRAMMER F: Novel universal influenza virus vaccine approaches. Curr Opin Virol 17:95, 2016.

NICHOL KL *et al.*: Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med 348:1322, 2003.

TREANOR JJ: Influenza vaccination. N Engl J Med 375:1261, 2016.

UYEKI TM *et al.*: Novel influenza A viruses and pandemic threats. Lancet 398:2172, 2017.

WATANABE T *et al.*: 1918 influenza virus hemagglutinin (HA) and the viral RNA polymerase complex enhance viral pathogenicity, but only HA induces aberrant host responses in mice. J Virol 87:5239, 2013.

WRIGHT PF *et al.*: Correlates of immunity to influenza as determined by challenge of children with live, attenuated influenza vaccine. Open Forum Infect Dis 3(2):ofw108, 2016.

Sección 14 Infecciones causadas por el virus de inmunodeficiencia humana y otros retrovirus humanos

196 Los retrovirus humanos

Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

Los retrovirus, constituyen una familia extensa (Retroviridae) e infectan sobre todo a los vertebrados. Estos virus tienen un ciclo de replicación único en el que su información genética está codificada por RNA, en lugar de DNA. Los retrovirus contienen una DNA polimerasa dependiente de RNA (una transcriptasa inversa) que dirige la síntesis de una forma de DNA del genoma viral después de la infección de una célula hospedadora. La designación *retrovirus* indica que la información en forma de RNA se transcribe a DNA en la célula hospedadora, una secuencia inversa al dogma central de la biología molecular: que la información pasa de manera unidireccional del DNA al RNA a la proteína. La observación de que el RNA era la fuente de información genética en los agentes causales de ciertos tumores animales condujo a varias percepciones biológicas que cambiaron paradigmas no sólo acerca de la dirección del paso de la información genética, sino también de la etiología viral de ciertos cánceres y el concepto de oncogenes como genes normales del hospedador eliminados y alterados por un vector viral.

La familia Retroviridae incluye siete subfamilias **(cuadro 196-1)**. Los miembros de dos de las familias infectan humanos con consecuencias patológicas: los retrovirus *δ*, de los cuales el virus linfotrópico de linfocitos T humanos (HTLV) tipo 1 es el más importante en los seres humanos, y los lentivirus, de los cuales el VIH es el más relevante en los humanos.

CUADRO 196-1 Clasificación de los retrovirus: la familia Retroviridae

GÉNERO	EJEMPLO(S)	CARACTERÍSTICA
Retrovirus α	Virus del sarcoma Rous	Contiene el oncogén *src*
Retrovirus β	Virus del tumor mamario del ratón	Exógeno o endógeno
Retrovirus γ	Virus de leucemia murina de Abelson	Contiene el oncogén *abl*
Retrovirus δ	HTLV-1	Causa linfoma de linfocitos T y enfermedad neurológica
Retrovirus ε	Virus del sarcoma dérmico de Walleye	No se sabe que sea patógeno para los humanos
Lentivirus	VIH-1, VIH-2	Causa el sida
Espumavirus	Virus espumoso del simio	No se sabe que sea patógeno para los humanos

La amplia variedad de interacciones de un retrovirus con su hospedador varía desde fenómenos del todo benignos (p. ej., portar en forma silenciosa secuencias retrovirales endógenas en el genoma germinal de muchas especies animales) hasta infecciones letales en poco tiempo (p. ej., infección exógena con un virus oncógeno, como el virus de sarcoma de Rous en los pollos). La capacidad de los retrovirus para adquirir y alterar la estructura y función de las secuencias de la célula hospedadora ha revolucionado la comprensión de la carcinogénesis molecular. Los virus pueden insertarse en el genoma de la línea germinal de la célula hospedadora y comportarse como un elemento genético integrado o móvil; pueden activar o desactivar genes cercanos al sitio donde se inserta en el genoma; pueden alterar rápidamente su propio genoma por recombinación y mutación bajo estímulos ambientales selectivos.

La mayoría de las enfermedades virales humanas son consecuencia de la destrucción del tejido, de manera directa por el virus o indirecta por la respuesta del hospedador. Aunque estos mecanismos ocurren en las infecciones retrovirales, los retrovirus tienen otros mecanismos para inducir enfermedad, incluida la transformación maligna de una célula infectada y la inducción de un estado de inmunodeficiencia por medio de la destrucción selectiva o disfunción de las células inmunocompetentes, dejando al hospedador propenso a padecer enfermedades oportunistas (infecciones y neoplasias, **cap. 197**).

ESTRUCTURA Y CICLO VITAL

Todos los retrovirus tienen estructura, organización genómica y modo de replicación similares. Los retrovirus miden 70 a 130 nm de diámetro y tienen una envoltura que contiene lípidos y rodea una cápside icosaédrica con un denso centro interior. El centro contiene dos copias idénticas del genoma de una sola cadena de RNA. Las moléculas de RNA miden 8 a 10 kb de largo y se encuentran en complejos con transcriptasa inversa y tRNA. Otros componentes de la partícula del virión son proteínas virales, como la integrasa. El RNA tiene las características usuales del mRNA: un sitio "tapa" en el extremo 5′ de la molécula, importante en el inicio de la traducción del mRNA, y un sitio de poliadenilación en el extremo 3′, que influye en el recambio del mRNA (o sea, los mensajes con colas poliA más cortas se recambian con más rapidez que los mensajes con colas poliA más largas). Sin embargo, el RNA viral no se traduce, sino que se transcribe en DNA. La forma de DNA del genoma retrovírico se denomina *provirus*.

El ciclo de replicación de los retrovirus avanza en dos fases **(fig. 196-1)**. En la primera fase, el virus entra al citoplasma después de unirse con uno o más receptores específicos en la superficie celular; el RNA viral y la transcriptasa inversa sintetizan una versión de DNA bicatenario de la plantilla de RNA, luego el provirus se traslada al núcleo y se integra en el genoma de la célula hospedadora. Esta integración provírica es permanente. Aunque algunos retrovirus animales se integran en un sitio específico del genoma del hospedador en todas las células infectadas, los retrovirus humanos se integran de manera aleatoria. Esta primera fase de la replicación depende por completo de los productos génicos del virus. La segunda fase incluye la síntesis y procesamiento de los genomas, mRNA y proteínas virales usando la maquinaria celular, a menudo bajo la influencia de productos génicos virales. Los viriones se ensamblan y liberan de la célula por gemación de la membrana; las proteínas de la membrana celular del hospedador a menudo se incorporan en la envoltura del virus. La integración vírica ocurre durante la fase S del ciclo celular; por lo que en general, las células que no se dividen son resistentes a la infección retrovírica. Sólo los

Biblioteca Médica Virtual

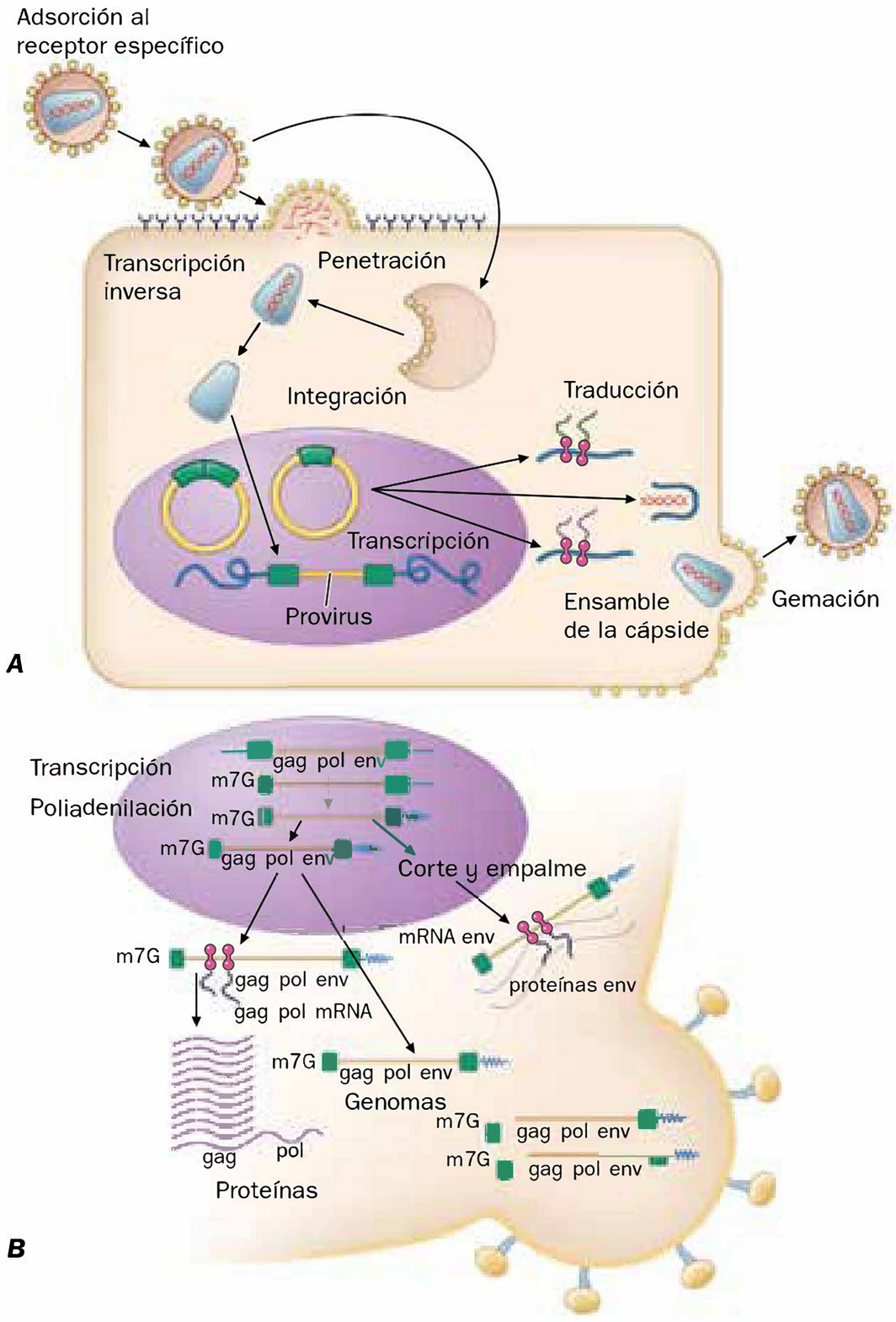


FIGURA 196-1 El ciclo vital de los retrovirus. *A.* Generalidades de la replicación viral. El retrovirus entra a una célula blanco al unirse con un receptor específico en la superficie celular; una vez que el virus se interioriza, su RNA se libera de la nucleocápside y se transcribe en sentido inverso hasta DNA provírico. El provirus se inserta en el genoma y luego se transcribe en RNA, el RNA se traduce y los viriones se ensamblan y se expulsan de la membrana celular por gemación. ***B.*** Generalidades de la expresión génica retroviral. El provirus se transcribe, se le coloca la tapa y se somete a poliadenilación. Luego, las moléculas de RNA viral tienen tres destinos posibles; se exportan al citoplasma, donde se empacan como RNA viral en partículas virales infecciosas; se cortan y empalman para formar el mensaje para la poliproteína de envoltura; o se traducen en proteínas Gag y Pol. La mayoría de los mensajes para la proteína Pol no inician la traducción de Pol por la presencia de un codón de suspensión antes de su inicio. Sin embargo, en un porcentaje de los mensajes, el codón de suspensión no existe y se traducen las proteínas Pol. *(Modificada con autorización a partir de JM Coffin, en BN Fields, DM Knipe [eds]: Fields Virology. New York, Raven, 1990.)*

lentivirus son capaces de infectar células que no se dividen. Una vez que la célula hospedadora está infectada, lo está por toda su vida.

Los genomas retrovíricos incluyen secuencias codificantes y no codificantes **(fig. 196-2)**. En general, las secuencias no codificantes son señales importantes de reconocimiento para la síntesis de DNA o RNA o para fenómenos de procesamiento y se localizan en las regiones terminales 5′ y 3′ del genoma. Todos los genomas retrovíricos tienen extremos redundantes, contienen secuencias idénticas llamadas *repeticiones terminales largas* (LTR, *long terminal repeats*). Los extremos del genoma RNA retrovírico difieren un poco en su secuencia con respecto al DNA retrovírico integrado. En este último, las secuencias LTR se repiten en el extremo 5′ y 3′ del virus. Las LTR contienen secuencias implicadas en el inicio de la expresión de las proteínas virales, la integración del provirus y la poliadenilación de los RNA virales. El sitio de unión iniciador, crucial para el inicio de la transcripción inversa, y las secuencias de empaquetado viral se localizan fuera de las secuencias LTR. Las regiones codificantes incluyen los genes *gag* (antígeno específico de grupo [*group-specific antigen*], proteína central), *pol* (DNA polimerasa dependiente de RNA) y *env* (envoltura). El gen *gag* codifica una poliproteína precursora que se divide para formar tres a cinco proteínas de la cápside; una fracción de las proteínas precursoras Gag también contiene una proteasa que separa las poliproteínas Gag y Pol. Una poliproteína Gag-Pol da origen a la proteasa que separa la poliproteína Gag-Pol. El gen *pol* codifica tres proteínas: la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa. La transcriptasa inversa copia el RNA viral en el provirus de DNA bicatenario, el cual se inserta en el DNA de la célula hospedadora mediante la acción de la integrasa. La proteasa divide la poliproteína Gag-Pol en productos proteínicos más pequeños. El gen *env* codifica las glucoproteínas de la envoltura: una proteína que se une con receptores superficiales específicos y determina qué tipos celulares pueden infectarse, y una proteína transmembrana más pequeña que fija el complejo a la envoltura. La **figura 196-3** muestra cómo los productos génicos retrovíricos conforman la estructura del virus.

Los HTLV tienen una región entre *env* y el LTR 3′ que codifica varias proteínas y transcritos en marcos de lectura superpuestos (fig. 196-2). Tax es una proteína de 40 kDa que no se une con el DNA, pero induce la expresión de factores de transcripción de la célula hospedadora que alteran la expresión génica celular y es capaz de inducir la transformación celular en ciertas circunstancias. Rex es una proteína de 27 kDa que regula la expresión de los mRNA virales. Otros transcritos de esta región (p12, p13, p30) tienden a limitar la expresión de genes virales y disminuyen la inmunogenicidad de las células infectadas. La proteína de *HBZ*, un producto de la cadena complementaria del DNA provírico, interactúa con muchos factores de transcripción celulares y proteínas de señalización. Estimula la proliferación de células infectadas y es el único producto viral con expresión en todas las células tumorales infectadas con HTLV-1. Estas proteínas se producen a partir de mensajes similares, pero que se cortan y empalman de manera diferente a partir de exones superpuestos, pero distintos.

Los lentivirus en general, y VIH-1 y VIH-2 en particular, contienen un genoma más grande que otros retrovirus patógenos. Poseen una región no traducida entre *pol* y *env* que codifica porciones de varias proteínas, varían según el marco de lectura en el que se corte y empalme el mRNA. Tat es una proteína de 14 kDa que aumenta la expresión del virus a partir de la LTR. La proteína Rev de VIH-1, similar a la proteína Rex de HTLV, regula el corte y empalme del RNA y el transporte del RNA. La proteína Nef reduce CD4, el receptor celular para VIH, altera las vías de activación del linfocito T hospedador e intensifica la infectividad viral. La proteína Vif es necesaria para el ensamble apropiado del centro de nucleoproteína de VIH en muchos tipos de células; sin Vif, el DNA proviral no se produce de manera eficiente en estas células infectadas. Además, la proteína Vif se dirige contra APOBEC (polipéptido catalítico enzimático editor del mRNA de apolipoproteína B, una citidina desaminasa que muta la secuencia viral) para la degradación del proteasoma, con lo que bloquea su efecto supresor viral. Vpr, Vpu (sólo en VIH-1) y Vpx (sólo en VIH-2) son proteínas virales codificadas por traducción del mismo mensaje en distintos marcos de lectura. Como se indicó antes, los retrovirus oncógenos dependen de la proliferación celular para su replicación; los lentivirus pueden infectar células que no se dividen, sobre todo por los efectos mediados por Vpr. Vpr facilita el transporte del provirus al núcleo y puede inducir otros cambios celulares, como el cese del crecimiento G_2 y la diferenciación de algunas células blanco. Vpx tiene estructura semejante a la de Vpr, pero aún se desconocen sus funciones. Vpu induce la degradación de CD4 en el retículo endoplásmico y estimula la liberación de viriones de las células infectadas.

Los retrovirus pueden adquirirse de manera exógena (por infección con una célula infectada o un virión libre capaz de replicarse) o transmitirse en la línea germinal como virus endógenos. Los retrovirus endógenos a menudo tienen replicación defectuosa. El genoma humano contiene secuencias retrovirales endógenas, pero no se conocen retrovirus endógenos competentes para la replicación en los humanos.

En general, los virus que contienen sólo los genes *gag, pol* y *env* no son patógenos o tardan mucho tiempo en producir enfermedad; estas observaciones indican la importancia de otros genes reguladores en la patogenia de la enfermedad vírica. La patogenia de la transformación neoplásica por retrovirus depende de la integración aleatoria del provirus en un punto del genoma que induzca la expresión de un gen celular (protooncogén) que se vuelva transformador en virtud de su expresión no regulada. Por ejemplo, el virus de la leucosis aviar causa leucemia de linfocitos B porque induce la expresión de *myc*. Algunos retrovirus tienen genes celulares capturados y alterados cerca de su sitio de integración, y estos oncogenes virales pueden transformar la célula hospedadora infectada. Los virus que tienen oncogenes a menudo perdieron una porción de su genoma necesario para la replicación. Estos virus requieren virus cooperadores para reproducirse, una característica que explica por qué estos retrovirus transforma-

Biblioteca Médica Virtual

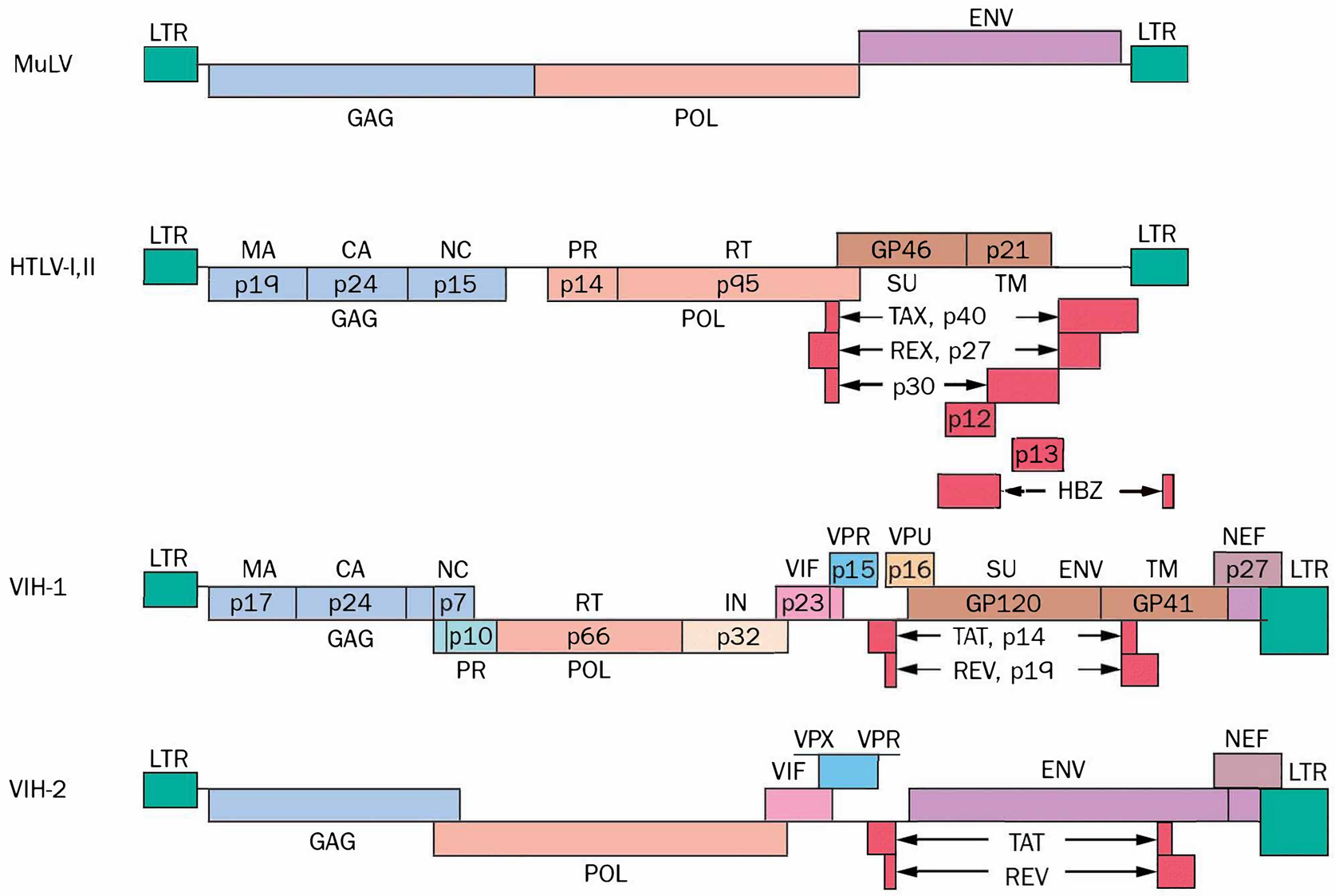


FIGURA 196-2 Estructura genómica de los retrovirus. El virus de la leucemia murina MuLV tiene los tres genes estructurales típicos; *gag, pol* y *env*. La región *gag* da origen a tres proteínas: las proteínas de la matriz (MA), de la cápside (CA) y de unión con ácido nucleico (NC). La región *pol* codifica una proteasa (PR) que divide las poliproteínas virales y una transcriptasa inversa (RT). Además, VIH *pol* codifica una integrasa (IN). La región *env* codifica una proteína de superficie (SU) y una pequeña proteína transmembrana (TM). Los retrovirus humanos tienen productos génicos adicionales traducidos en cada uno de los tres marcos de lectura posibles. HTLV-1 y HTLV-2 tienen genes *tax* y *rex* con exones a ambos lados del gen *env*. VIH-1 y VIH-2 tienen seis productos génicos adicionales: *tat, rev, vif, nef, vpr* y *vpu* (en VIH-1) o *vpx* (en VIH-2). Los genes de estas proteínas se localizan sobre todo entre los genes *pol* y *env*. GP, glucoproteína; HBZ, HTLV-1, proteína que contiene el dominio cremallera de leucina básica; LTR, repetición terminal larga.

dores agudos son raros en la naturaleza. Todos los retrovirus humanos identificados hasta ahora son exógenos y no producen transformación aguda (o sea, carecen de oncogén transformador).

Estas notables propiedades de los retrovirus dieron lugar a los esfuerzos experimentales para usarlos como vectores a fin de insertar genes específicos en tipos celulares particulares, un proceso llamado *terapia génica* o *transferencia génica*. El proceso podría usarse para reparar un defecto genético o para introducir una nueva propiedad que pudiera tener aplicación terapéutica; por ejemplo, podría insertarse un gen (timidina cinasa) que volviera a una célula tumoral susceptible a la destrucción mediante un fármaco (ganciclovir). Un motivo de preocupación sobre el uso de vectores retrovirales en humanos es que los virus competentes para la replicación podrían rescatar la replicación retroviral endógena, con resultados impredecibles. Esta preocupación no es sólo hipotética: la detección de proteínas codificadas por secuencias retrovirales endógenas en la superficie de células cancerosas implica que los fenómenos genéticos que condujeron al cáncer pudieron activar la síntesis de estos genes, casi siempre inactivos.

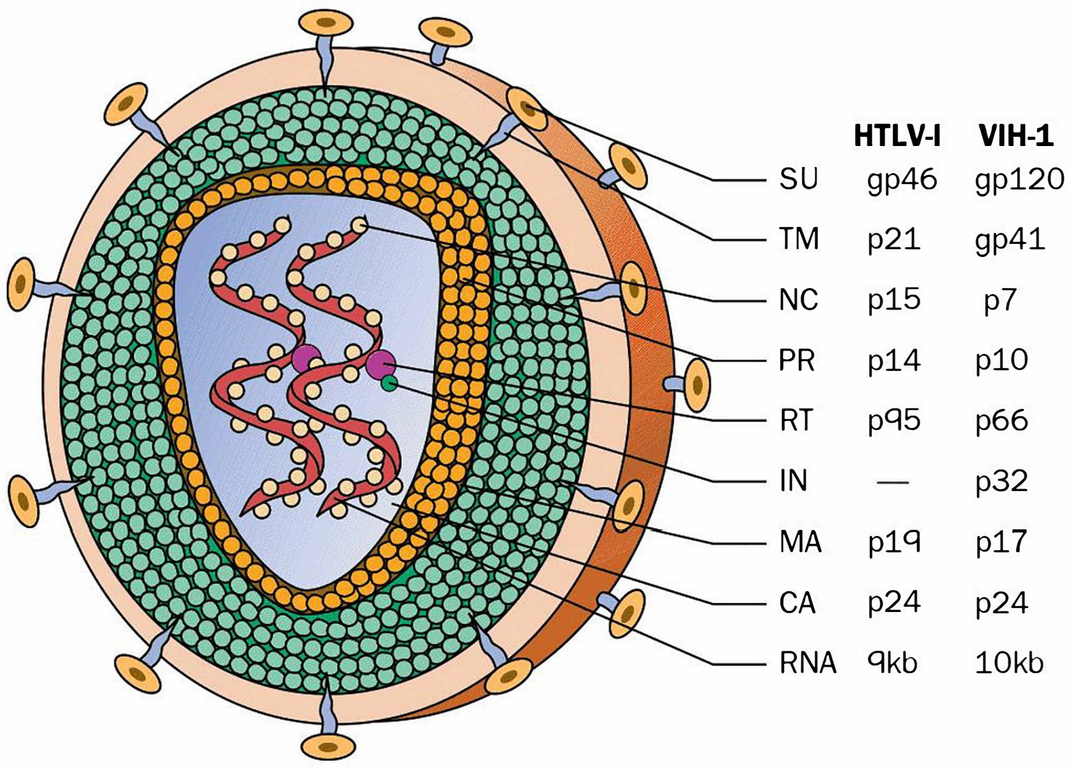


FIGURA 196-3 Estructura esquemática de los retrovirus humanos. La glucoproteína de superficie (SU) permite la unión con los receptores de las células hospedadoras. La proteína transmembrana (TM) fija SU al virus. NC es una proteína de unión con ácido nucleico que se relaciona con el RNA viral. Una proteasa (PR) separa las poliproteínas codificadas por los genes *gag*, *pol* y *env* en sus componentes funcionales. RT es la transcriptasa inversa e IN es una integrasa presente en algunos retrovirus (p. ej., VIH-1) que facilita la inserción del provirus en el genoma del hospedador. La proteína matriz (MA) es una proteína Gag muy relacionada con el lípido de la envoltura. La proteína de la cápside (CA) forma la principal estructura interna del virus, la carcasa del centro.

VIRUS LINFOTRÓPICO DE LINFOCITOS T HUMANOS

EL HTLV-1 se aisló en 1980 de una línea celular de linfoma de linfocitos T en un paciente que en principio se creía afectado por linfoma cutáneo de linfocitos T. Más tarde quedó claro que el individuo tenía una forma distintiva de linfoma (informado por primera vez en Japón) llamado *leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto* (ATL, *adult T cell leukemia/lymphoma*). Los datos serológicos determinaron que HTLV-1 es la causa de al menos dos enfermedades importantes: ATL y la paraparesia espástica tropical, también llamada *mielopatía relacionada con HTLV-1* (HAM, *HTLV-1-associated myelopathy*). También es posible que HTLV-1 participe en la dermatitis infecciosa, artritis, uveítis y síndrome de Sjögren.

Dos años después del aislamiento de HTLV-1, se aisló HTLV-2 de un paciente con una forma inusual de leucemia de células vellosas que afectaba los linfocitos T. Estudios epidemiológicos de HTLV-2 fallaron en demostrar una relación consistente con la enfermedad. También se identificaron HTLV-3 y HTLV-4, pero sin una relación conocida con alguna enfermedad.

BIOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Como la biología de HTLV-1 y HTLV-2 son similares, la siguiente revisión se enfoca en HTLV-1.

La proteína transportadora de glucosa (GLUT-1) humana funciona como receptor para HTLV-1, quizá actúe junto con la neuropilina-1 (NRP1) y los proteoglucanos sulfato de heparano. Por lo general, sólo hay infección productiva de linfocitos T, aunque en ocasiones se detecta infección de linfocitos B y otros tipos celulares. El resultado más frecuente de la infección

Biblioteca Médica Virtual

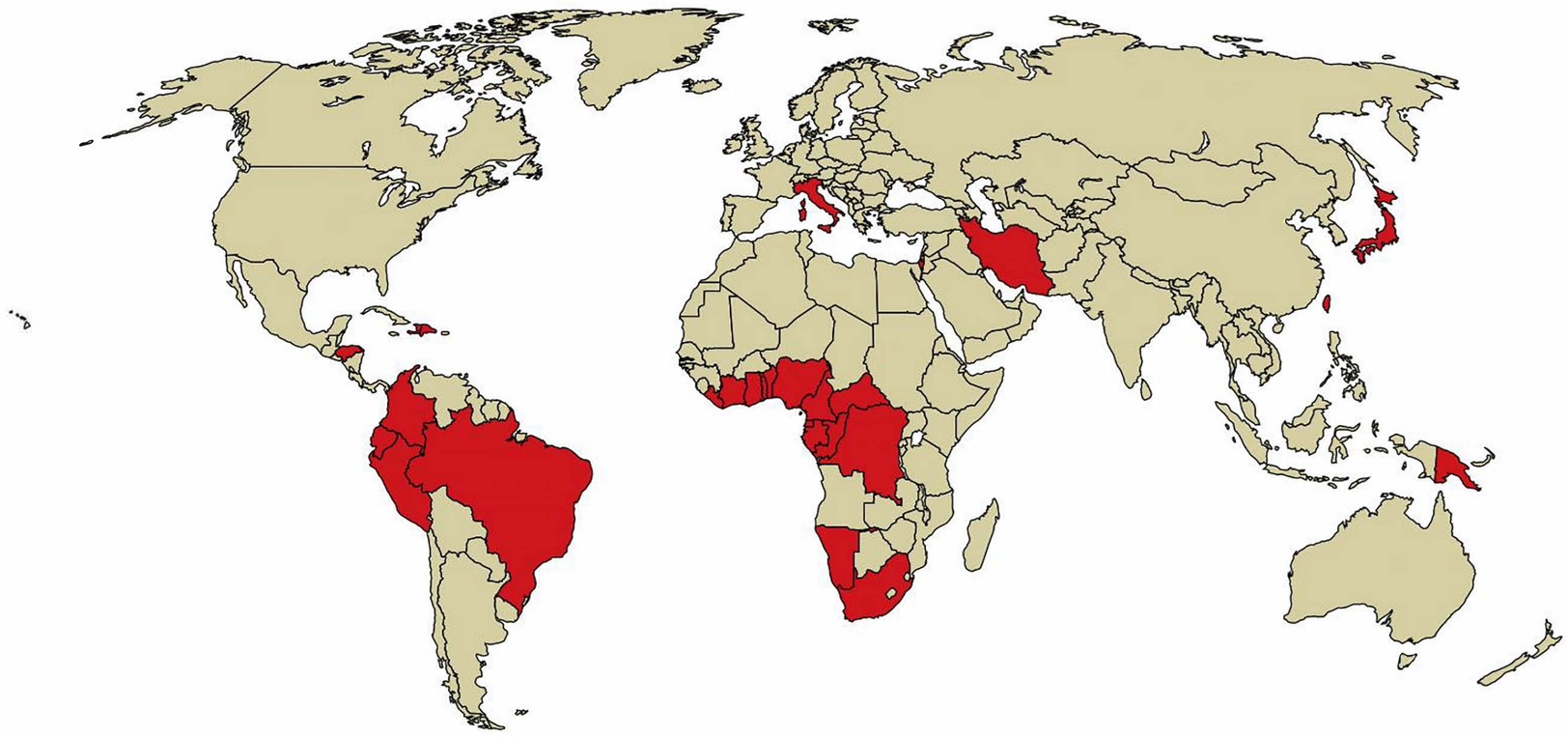


FIGURA 196-4 Distribución mundial de la infección por HTLV-1. Los países con una prevalencia de infección con HTLV-1 de 1-5% están sombreados en color oscuro. Nótese que la distribución de los sujetos infectados no es uniforme en los países endémicos. Por ejemplo, el compromiso es más frecuente en las personas del suroeste de Japón y el noreste de Brasil que en otras regiones de esos países.

con HTLV-1 es ser portador latente del provirus integrado de manera aleatoria en los linfocitos T CD4+. HTLV-1 no contiene un oncogén y no se inserta en un sitio único del genoma. En realidad, la mayoría de las células infectadas no expresa productos génicos víricos. El único producto génico viral que se expresa de manera habitual en las células tumorales transformadas por HTLV-1 *in vivo* es *hbz*. Se cree que el gen *tax* es crítico para el proceso de transformación, pero no se expresa en las células tumorales de muchos pacientes con ATL, tal vez por la inmunogenicidad que expresan las células *tax*. En cambio, las células transformadas *in vitro* transcriben de manera activa del RNA de HTLV-1 y generan viriones infecciosos. La mayoría de las líneas celulares transformadas por HTLV-1 son el resultado de la infección de un linfocito T hospedador *in vitro*. Es difícil establecer las líneas celulares derivadas de auténticas células de ATL.

Aunque *tax* no se une por sí misma con el DNA, induce la expresión de una amplia variedad de productos génicos de la célula hospedadora, incluidos factores de transcripción (en particular c-rel/NF-κB, ets-1, ets-2 y miembros de la familia fos/jun), citocinas (p. ej., interleucina [IL] 2, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y factor de necrosis tumoral), proteínas y receptores de membrana (moléculas de histocompatibilidad mayor [MHC] y receptor α para IL-2) y complejos remodeladores de cromatina. Los genes activados por *tax* casi siempre están controlados por factores de transcripción de las familias proteínicas c-rel/NF-κB y de unión con elementos de respuesta del AMP cíclico (CREB, *cyclic AMP response element binding*). No está claro cómo esta inducción de la expresión génica del hospedador conduce a la transformación neoplásica; *tax* puede interferir con G_1 y los puntos de verificación del ciclo celular mitótico, bloquea la apoptosis, inhibe la reparación de DNA e induce la proliferación de linfocitos T independiente del antígeno. Se propuso la inducción de un ciclo autocrino de citocina, pero IL-2 no es la citocina crucial. Se propuso la participación de IL-4, IL-7 e IL-15.

En vista de la expresión irregular de *tax* en las células ALT, se sugirió que *tax* es importante en las fases iniciales de la transformación, pero no es esencial para el mantenimiento del estado transformado. Se cree que la función de mantenimiento se debe a la expresión de *hbz*. Como la epidemiología de la infección por HTLV-1 deja claro, la transformación de una célula infectada es un fenómeno raro y puede depender de un segundo, tercero o cuarto paso genético sucesivo heterogéneo. No se han descrito anomalías cromosómicas consistentes en ATL, pero es frecuente la aneuploidía y hay informes de casos individuales de mutaciones p53 y translocaciones que afectan los genes del receptor de linfocitos T en el cromosoma 14. Es probable que *tax* reprima ciertas enzimas reparadoras del DNA, lo que permite la acumulación de daño genético que en condiciones normales se repararían. Sin embargo, no se comprende por completo la patogenia molecular de la neoplasia inducida por HTLV-1.

CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR HTLV-1

Epidemiología El HTLV1 se transmite al menos de tres formas: de madre a hijo, sobre todo a través de la leche materna; por actividad sexual, más a menudo de varones a mujeres; y por vía sanguínea, en transfusiones o agujas contaminadas. La forma de transmisión más frecuente de este virus es perinatal. En comparación con VIH, que puede transmitirse en forma libre a las células, HTLV-1 es menos infeccioso, su transmisión casi siempre requiere contacto entre células.

El HTLV-1 es endémico en el suroeste de Japón y en Okinawa, donde hay más de 1 millón de personas infectadas. Los anticuerpos contra HTLV-1 se encuentran en el suero de hasta 35% de los habitantes de Okinawa, en 10% de los residentes de la isla japonesa de Kyushu y <1% de las personas de regiones no endémicas de Japón. A pesar de esta elevada prevalencia de la infección, sólo se diagnostican alrededor de 500 casos de ATL en esa área cada año. Se han notado cúmulos de la infección en otras regiones de Oriente, como Taiwán; en la cuenca del Caribe, incluidos el noreste y noroeste de Sudamérica; centro y sur de Sudáfrica; Italia, Israel, Irán y Papúa-Nueva Guinea; en el Ártico; y en el suroeste de Estados Unidos **(fig. 196-4)**. Se calcula que en todo el mundo hay 5 a 10 millones de personas infectadas con HTLV-1.

La mielopatía atáxica o espástica progresiva que se desarrolla en una persona positiva para HTLV-1 (con anticuerpos séricos contra HTLV-1) puede deberse a la infección directa del sistema nervioso con el virus, pero la destrucción de los tractos piramidales parece implicar linfocitos T CD4+ infectados con HTLV-1; la infección por VIH o HTLV-2 puede causar un trastorno similar. En casos raros, los pacientes con HAM son seronegativos, pero tienen anticuerpos detectables contra HTLV-1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

El riesgo acumulativo de por vida para desarrollar ATL es de 3% entre las personas infectadas con HTLV-1, con un riesgo tres veces mayor en varones que en mujeres; se proyecta un riesgo similar para HAM (4%), pero con afección más frecuente de las mujeres que de los varones. La distribución de estas dos enfermedades superpone la distribución de HTLV-1 con >95% de los pacientes afectados que muestra evidencia serológica de infección con HTLV-1. El periodo de latencia entre la infección y el desarrollo de la enfermedad es de 20 a 30 años para ATL. Para HAM, la mediana del periodo de latencia es casi 3.3 años (intervalo, 4 meses a 30 años). El desarrollo de ATL es raro en personas infectadas con hemoderivados; no obstante, casi 20% de los pacientes con HAM contrajo HTLV-1 por sangre contaminada. La ATL es más frecuente entre personas infectadas en el periodo perinatal, mientas que la HAM es más frecuente en personas infectadas por contacto sexual.

Enfermedades relacionadas • **ATL** Se han descrito cuatro tipos clínicos de neoplasia inducida por HTLV-1: aguda, linfomatosa, crónica y latente. Todos estos tumores son proliferaciones monoclonales de linfocitos T CD4+ postímicos con integraciones províricas clonales y reordenamientos clonales del gen para el receptor de linfocitos T.

ATL AGUDA Cerca de 60% de los pacientes que desarrollan neoplasia maligna tiene ATL aguda típica, que se caracteriza por un pródromo clínico corto (unas 2 semanas entre los primeros síntomas y el diagnóstico) y una evolución natural agresiva (mediana de supervivencia, 6 meses). El cuadro clínico está dominado por lesiones cutáneas de progresión rápida, compromiso pulmonar, hipercalcemia y linfocitosis con células que contienen núcleos lobulados o "en forma de flor" **(fig. 104-10)**. Las células malignas tienen integraciones províricas monoclonales y expresan CD4, CD3 y CD25

Biblioteca Médica Virtual

(receptores de baja afinidad para IL-2) en su superficie. La concentración sérica de CD25 puede usarse como marcador tumoral. La anemia y la trombocitopenia son raras. Las lesiones cutáneas pueden ser difíciles de distinguir de las de las micosis fungoides. Las lesiones óseas líticas, que son frecuentes, no contienen células tumorales, sino que están compuestas por células osteolíticas, casi siempre sin actividad osteoblástica. A pesar de la imagen leucémica, el compromiso de la médula ósea casi siempre se produce en parches.

La hipercalcemia de la ATL es multifactorial; las células tumorales producen factores activadores de osteoclastos (factor de necrosis tumoral α, IL-1, linfotoxina) y también pueden producir una molécula semejante a la hormona paratiroidea. Los pacientes afectados tienen una inmunodeficiencia que los hace susceptibles a infecciones oportunistas similares a las observadas en pacientes con sida **(cap. 197)**. La patogenia de la inmunodeficiencia se desconoce. Los infiltrados pulmonares en pacientes con ATL reflejan infiltración leucémica la mitad de las veces e infecciones oportunistas con organismos como *Pneumocystis* y otros hongos en la otra mitad de las ocasiones. Los síntomas gastrointestinales casi siempre derivan de una infección oportunista. *Strongyloides stercoralis* es un parásito gastrointestinal con un patrón de distribución endémica similar al de HTLV-1. Las personas infectadas con HTLV-1 y con este parásito desarrollan ATL con mayor frecuencia que los no infectados con *Strongyloides.* Las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina a menudo se elevan en la ATL. Casi 10% de los pacientes tiene compromiso leptomeníngeo que causa debilidad, alteración del estado mental, parestesia y/o cefalea. A diferencia de otras formas de linfoma del sistema nervioso central (SNC), la ATL puede acompañarse de concentraciones normales de proteína en el LCR **(cap. 104)**.

ATL LINFOMATOSA Este tipo ocurre en casi 20% de los pacientes; su evolución natural y clínica es similar a la forma aguda, salvo que las células anormales circulantes son raras y la linfadenopatía es evidente. Los rasgos histológicos del linfoma son variables, pero no influyen en la evolución natural. En general, el diagnóstico se sospecha con base en el lugar de nacimiento del paciente (véase "Epidemiología", antes) y en la presencia de lesiones cutáneas e hipercalcemia. El diagnóstico se confirma con la detección de anticuerpos séricos contra HTLV-1.

ATL CRÓNICA Por lo general los pacientes tienen concentraciones séricas normales de calcio y lactato deshidrogenasa, sin compromiso del SNC, hueso o tubo digestivo. La mediana de supervivencia en estos pacientes es de dos años. En algunos casos, la ATL crónica evoluciona a la forma aguda de la enfermedad.

ATL LATENTE Menos de 5% de los pacientes tiene la forma latente de ATL. En esta forma, las células malignas tienen el provirus monoclonal integrado; <5% de las células sanguíneas periféricas tiene alteraciones morfológicas típicas: no ocurre hipercalcemia, adenopatía ni hepatoesplenomegalia; tampoco hay compromiso del SNC, óseo ni de tubo digestivo; y puede haber lesiones cutáneas y pulmonares. La mediana de supervivencia en este pequeño subgrupo de pacientes parece ser ≥5 años.

HAM (PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL) A diferencia de la ATL, en la que hay un ligero predominio en los varones, la HAM afecta a las mujeres de manera desproporcionada; tiene ciertas semejantes con la esclerosis múltiple **(cap. 436)**. El inicio es insidioso. Los síntomas incluyen debilidad o rigidez de una o ambas piernas, dolor de espalda e incontinencia urinaria. Los cambios sensitivos suelen ser leves, pero puede haber neuropatía periférica. Por lo general, la enfermedad adquiere la forma de una mielopatía torácica de progresión lenta sin remisión; un tercio de los pacientes queda confinado a la cama 10 años después del diagnóstico y la mitad es incapaz de caminar sin ayuda. Los pacientes tienen paraparesia espástica o paraplejía con hiperreflexia, clono del tobillo y respuestas extensoras plantares. La función cognitiva casi siempre se conserva; las alteraciones de los nervios craneales son inusuales.

La MRI revela lesiones en la materia blanca y las regiones paraventriculares del cerebro, así como en la médula espinal. El examen histopatológico de la médula espinal muestra degeneración simétrica de las columnas laterales, incluso de los tractos corticoespinales; en algunos casos también hay compromiso de las columnas posteriores. Las meninges espinales y el parénquima medular contienen infiltrado inflamatorio que incluye células T CD8+ con destrucción de la mielina.

Por lo general, HTLV-1 no se encuentra en las células del SNC, pero puede detectarse en un pequeño porcentaje de los linfocitos presentes en el LCR. En general, la replicación de HTLV-1 es mayor en HAM que en ATL, y los pacientes con HAM tienen una respuesta inmunitaria más intensa contra el virus. Existen anticuerpos contra HTLV-1 en el suero y parecen producirse en el LCR de los pacientes con HAM, en el que los títulos a menudo son más altos que en el suero. Es probable que la fisiopatología de HAM implique la inducción de la destrucción autoinmunitaria de células neurales por parte de linfocitos T específicos para componentes víricos, como las proteínas Tax o Env. Una teoría es que la susceptibilidad a HAM podría relacionarse con la presencia de alelos del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) capaces de presentar antígenos virales de una manera que conduce a la autoinmunidad. No hay datos suficientes para confirmar una relación con HLA. Sin embargo, los anticuerpos en el suero de pacientes con HAM se unen con un antígeno neuronal específico (proteína ribonuclear heteronuclear A1 [hnRNP A1] e interfieren con la neurotransmisión *in vitro*.

No está claro qué factores influyen en que la infección por HTLV-1 cause enfermedad y de ser así, si generará una neoplasia (ATL) o un trastorno autoinmunitario (HAM). Las diferencias en las cepas virales, la susceptibilidad de haplotipos MHC particulares, la vía de contagio con HTLV-1, la carga viral y la naturaleza de la respuesta inmunitaria inducida por HTLV-1 son los factores putativos, pero hay pocos datos definitivos.

OTRAS ENFERMEDADES CON SUPUESTA RELACIÓN CON HTLV-1 Incluso en ausencia del cuadro clínico completo de HAM, la disfunción vesical es frecuente en las mujeres infectadas con HTLV-1. En regiones en las que este virus es endémico, diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias se han atribuido al virus, como uveítis, dermatitis, neumonitis, artritis reumatoide y polimiositis. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre HTLV-1 y estas enfermedades.

Prevención Las mujeres de áreas endémicas no deben amamantar a sus hijos, y deben detectarse anticuerpos séricos contra HTLV-1 en los donadores de sangre. Como en la prevención de la infección por VIH, son importantes la práctica sexual segura y no compartir agujas.

TRATAMIENTO

Infección por HTLV-1

Para el pequeño número de pacientes que desarrolla una enfermedad relacionada con HTLV-1, los tratamientos no son curativos. En personas con ATL de tipos agudo y linfomatoso, la enfermedad progresa con rapidez. Por lo general, la hipercalcemia se controla con glucocorticoides y tratamiento citotóxico dirigido contra la neoplasia. El tumor responde a la quimioterapia combinada que se usa contra otras formas de linfoma. Sin embargo, los pacientes son susceptibles a las infecciones bacterianas abrumadoras y oportunistas, y la ATL recurre 4 a 10 meses después de la remisión en la mayoría de los casos. La combinación de interferón α y zidovudina puede prolongar la supervivencia. Como la replicación viral no tiene una relación clara con la progresión de la ATL, es probable que la zidovudina sea eficaz por sus efectos citotóxicos (como análogo de la timidina que termina la cadena) y no por sus efectos antivíricos. Algunas series han publicado un alto índice de respuesta y una supervivencia a 5 años de 40%; sin embargo, esta magnitud de respuesta no es universal. LSG15 es un programa de quimioterapia múltiple desarrollado en Japón, induce respuestas completas en casi un tercio de los pacientes, casi la mitad de los cuales sobrevive más de 2 años, aunque la mediana de supervivencia es cercana a 13 meses. El tratamiento con dosis elevadas y trasplante de médula ósea ha sido ampliamente estudiado en Japón. No modifica la mediana de supervivencia, pero hasta 25% de los pacientes vive sin enfermedad durante 4 años. Se ha publicado que la lenalidomida tiene un índice de respuesta de 42% en los pacientes con ATL recurrente, extendiendo la mediana de supervivencia hasta 20 meses no obstante un periodo corto de 4 meses de supervivencia sin avance de la enfermedad. Un estudio piloto sugirió que mogamulizumab, un anticuerpo contra CCR4 (un receptor para varias quimiocinas, incluidos RANTES y TARC), mejoró las tasas de respuesta cuando se agregó a la quimioterapia. Una estrategia experimental que emplea un anticuerpo marcado con itrio-90 o conjugado con toxina contra el receptor de IL-2 parece alentadora, pero no se encuentra disponible ampliamente. Los pacientes con la forma crónica o latente de ATL pueden mantenerse bajo vigilancia expectante: se trata cualquier infección, se vigila y espera la aparición de signos de progresión a enfermedad aguda.

Los pacientes con HAM pueden obtener algun beneficio del uso de glucocorticoides para reducir la inflamación. Los regímenes antirretrovíricos no han sido eficaces. En un estudio, el danazol (200 mg c/8 h)

Biblioteca Médica Virtual

produjo mejoría neurológica significativa en cinco de seis pacientes tratados, con resolución de la incontinencia urinaria en dos casos, disminución de la espasticidad en tres y recuperación de la capacidad para caminar en dos sujetos que habían estado confinados a una silla de ruedas. El anticuerpo contra la cadena β del receptor para IL-15 se valoró con algunos efectos clínicos alentadores en cifras pequeñas de pacientes. La fisioterapia y la rehabilitación son componentes importantes del tratamiento.

CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR HTLV-2



Epidemiología Es endémico en ciertas tribus norteamericanas y en África. En general se considera un virus del Nuevo Mundo que llegó de Asia a América hace 10 000 a 40 000 años durante la migración de poblaciones infectadas a través del estrecho de Bering. Es probable que el modo de transmisión de HTLV-2 sea el mismo que el de HTLV-1 (véase antes). Parece que HTLV-2 se transmite con menor facilidad por contacto sexual que HTLV-1.

Los estudios de grandes cohortes de consumidores de drogas inyectadas con pruebas serológicas que distinguen claramente entre HTLV-1 y HTLV-2 indicaron que la gran mayoría de los sujetos positivos para HTLV de la cohorte estaba infectada por el tipo 2. La prevalencia serológica de HTLV en una cohorte de 7 841 consumidores de drogas inyectadas de centros terapéuticos para drogadicción en Baltimore, Chicago, Los Ángeles, Nueva Jersey (Asbury Park y Trenton), Nueva York (Brooklyn y Harlem), Filadelfia y San Antonio fue del 20.9%, y más del 97% de los casos era de HTLV-2. La prevalencia serológica de HTLV-2 fue más alta en las regiones suroeste y medio oeste que en la noreste. En cambio, la seroprevalencia de VIH-1 fue más alta en la región noreste que en la suroeste y medio oeste. Cerca de 3% de los miembros de la cohorte estaba infectado con HTLV-2 y VIH-1. La seroprevalencia de HTLV-2 aumentó de manera lineal con la edad. Las mujeres tuvieron una probabilidad mucho mayor de estar infectadas con HTLV-2 que los varones; se cree que el virus se transmite de manera más eficiente de varones a mujeres que en situación contraria.

Enfermedades relacionadas Aunque HTLV-2 se aisló de un paciente con una variante de leucemia de células vellosas de linfocitos T, este virus no se ha relacionado de manera consistente con alguna enfermedad particular y en realidad se considera "un virus en busca de una enfermedad". Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que HTLV-2 participa en ciertas enfermedades neurológicas, hematológicas y dermatológicas. Estos datos requieren confirmación, sobre todo en vista de la confusión previa acerca de las prevalencias relativas de HTLV-1 y HTLV-2 entre los consumidores de drogas inyectadas.

Prevención Evitar compartir agujas, realizar prácticas sexuales seguras, la detección en la sangre (mediante pruebas para HTLV-1, que también detectan HTLV-2) y la omisión del amamantamiento en mujeres infectadas son principios importantes para evitar la diseminación de HTLV-2.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

VIH-1 y VIH-2 son miembros de la subfamilia de lentivirus de Retroviridae, y son los únicos lentivirus conocidos que infectan a los humanos. Los lentivirus son de acción lenta, en comparación con los virus causantes de infecciones agudas (p. ej., el virus de la gripe), pero no en comparación con otros retrovirus. Las características de la infección primaria aguda por VIH se parecen a las de infecciones agudas más típicas. El carácter crónico de la enfermedad por VIH es consistente con la designación *lentivirus*. **Para obtener una revisión detallada del VIH, véase el capítulo 197.**

LECTURAS ADICIONALES

Ishida T *et al.*: Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia-lymphoma: ATLL-002. J Clin Oncol 34: 4086, 2016.

Katsuya H *et al.*: Treatment and survival among 1594 patients with ATL. Blood 126:2570, 2015.

Ma G *et al.*: Multifaceted functions and roles of HBA in HTLV-1 pathogenesis. Retrovirology 13:16, 2016.

Moir S *et al.*: Pathogenic mechanisms of HIV disease. Annu Rev Pathol 6:223, 2011.

Panfil AR *et al.*: Human T-cell leukemia virus-associated malignancy. Curr Opin Virol 20:40, 2016.

197 Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados

Anthony S. Fauci, Gregory K. Folkers, H. Clifford Lane

El sida se identificó por primera vez en Estados Unidos en el verano de 1981, cuando los US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reportaron la aparición de neumonía inexplicada por *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *P. carinii*) en cinco varones homosexuales previamente sanos en Los Ángeles y casos de sarcoma de Kaposi (KS, *Kaposi's sarcoma*) con o sin neumonía por *P. jirovecii* en 26 varones homosexuales previamente sanos en Nueva York, San Francisco y Los Ángeles. Pronto se reconoció la enfermedad en varones y mujeres consumidores de drogas inyectadas; en hemofílicos y receptores de transfusión sanguínea; entre parejas sexuales femeninas de varones con sida; y entre lactantes nacidos de mujeres con sida. En 1983 se aisló el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatía linfática y en 1984 se demostró claramente que dicho virus era el agente causal del sida. En 1985 se desarrolló una prueba de enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) que permitió percatarse del alcance y la evolución de la epidemia de infección por el VIH, al principio en Estados Unidos y otros países desarrollados y luego en países en desarrollo (véase más adelante "Infección por VIH y sida en todo el mundo"). El crecimiento mundial abrumador de la pandemia por el VIH se ha igualado por una explosión de información procedente de los campos de la virología del VIH, la patogenia (inmunitaria y virológica) y el tratamiento de la enfermedad causada por el propio VIH, el tratamiento y la profilaxis de las infecciones oportunistas asociadas con la infección por el VIH y la prevención de la infección por VIH. El flujo de información relacionado con la enfermedad por el VIH es enorme y continúa en expansión por lo que es prácticamente imposible que los médicos generales se mantengan al día en la bibliografía médica. El objetivo de este capítulo consiste en presentar la información más actual disponible acerca de la epidemia, su patogenia, tratamiento y prevención y sobre las perspectivas en cuanto al desarrollo de una vacuna. Sobre todo, la meta consiste en proporcionar una base científica sólida y normas prácticas para el manejo actualizado del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

DEFINICIÓN

El sistema de clasificación actual de los CDC de Estados Unidos para adolescentes y adultos infectados con el VIH ubica a las personas con base en las enfermedades asociadas con la infección por dicho virus y los recuentos de linfocitos T CD4+. Un caso confirmado de VIH puede clasificarse en una de cinco etapas de infección por VIH (0, 1, 2, 3, o desconocido). Si existió una prueba negativa a VIH en los 6 meses previos al primer diagnóstico de infección, la etapa es 0, y así permanece hasta 6 meses después del diagnóstico. La enfermedad avanzada (sida) se clasifica en etapa 3 si se diagnostican una o más enfermedades oportunistas **(cuadro 197-1)**. De otra manera, la etapa se determina por los resultados del recuento de linfocitos T CD4+ y por criterios inmunitarios **(cuadro 197-2)**. Si no aplica ninguno de estos criterios (p. ej., cuando falta información sobre el recuento de linfocitos T CD4+), la etapa es U (U, "desconocido" ["*unknown*"]).

La definición y los criterios de estadificación del sida son complejos y amplios y no se establecieron para la atención práctica de los pacientes sino con fines de vigilancia. Así, el médico no debe concentrarse en si el paciente satisface o no la definición estricta de sida, sino en percibir la enfermedad por VIH como una gama que va de la infección primaria, con o sin síndrome agudo, a la etapa asintomática y a la enfermedad avanzada, relacionada con enfermedades oportunistas (véase Fisiopatología y patogenia, más adelante).

ETIOLOGÍA

El VIH es el agente etiológico del sida, que pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae) dentro de la subfamilia lentivirus **(cap. 196)**. Los lentivirus no oncógenos pueden causar enfermedades en otras especies animales como ovejas, caballos, cabras, vacas, gatos y monos. Los

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-1 Enfermedades oportunistas durante la infección por VIH que definen al sida en etapa 3 de acuerdo a los CDC

Cáncer cervical, invasor[b]
Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones
Candidiasis esofágica
Citomegalovirus, retinitis por (con pérdida de la visión)
Citomegalovirus, enfermedad por (no hepática, esplénica o ganglionar) aparición a edad >1 mes
Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
Criptococosis, extrapulmonar
Criptosporidiosis, intestinal crónica (>1 mes de duración)
Encefalopatía atribuible al VIH
Herpes simple: úlceras crónicas (>1 mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis (aparición a edad >1 mes)
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
Infecciones por bacterias, múltiples o recurrentes[a]
Isosporosis intestinal crónica (>1 mes de duración)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Linfoma cerebral primitivo
Linfoma de Burkitt (o término equivalente)
Linfoma, inmunoblastoide (o término equivalente)
Mycobacterium avium, complejo, o *M. kansasii* sistémico o extrapulmonar
Mycobacterium tuberculosis de cualquier localización, pulmonar,[b] diseminada o extrapulmonar
Mycobacterium, otras especies, o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
Neumonía de repetición[b]
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*)
Salmonella, septicemia recidivante por
Sarcoma de Kaposi
Síndrome de caquexia atribuido a VIH
Toxoplasmosis cerebral (aparición a edad >1 mes)

[a] Sólo entre niños <6 años. [b] Sólo entre adultos, adolescentes y niños ≥6 años.
Fuente: MMWR 63(No. RR-03), 11 de abril de 2014.

cuatro retrovirus humanos reconocidos pertenecen a dos grupos distintos: los virus con tropismo para linfocitos T humanos (HTLV, *human T cell lymphotropic virus*) I y II, que son retrovirus transformadores, y los virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2, que tienen efectos citopáticos directos o indirectos **(cap. 196)**. La causa más frecuente de enfermedad por el VIH en todo el mundo, y ciertamente en Estados Unidos, es el VIH-1, que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica (véase "Heterogeneidad molecular del VIH-1", más adelante). El VIH-2 se identificó primero en 1986 en sujetos de África occidental; y durante un tiempo permaneció confinado a dicha región. Sin embargo, después se describieron casos en todo el mundo a los que se puede seguir el rastro hasta África occidental o que se originaron a partir de contactos sexuales con personas de esa zona. Los grupos de VIH-1 definidos a la fecha (M, N, O, P) y los grupos A a H del VIH-2 probablemente se deriven de transferencias separadas a seres humanos desde reservorios primates no humanos. Probablemente los virus de VIH-1 provengan de chimpancés, de gorilas o de ambos y los de VIH-2 de mangabeys. La pandemia de sida se debe sobre todo a los virus VIH-1 del grupo M. Aunque se han encontrado VIH-1 grupo O y VIH-2 en muchos países, incluidos los desarrollados, éstos han causado epidemias mucho más localizadas. La relación taxonómica entre los lentivirus de primates se muestra en la **figura 197-1**.

CUADRO 197-2 Etapas 1-3 de la infección por VIH con base en el recuento, específico por edad, de linfocitos T CD4+ o el porcentaje de linfocitos T CD4+ del total de linfocitos de acuerdo a los CDC[a]

	EDAD EN LA FECHA DE MEDICIÓN DE LOS LINFOCITOS T CD4+					
	<1 AÑO		1-5 AÑOS		6 AÑOS HASTA LA VIDA ADULTA	
ETAPA[a]	CÉLULAS/μL	%	CÉLULAS/μL	%	CÉLULAS/μL	%
1	≥1 500	≥34	≥1 000	≥30	≥500	≥26
2	750-1 499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

[a] La etapa se basa principalmente en el recuento de linfocitos T CD4+; el recuento de linfocitos T CD4+ tiene prioridad sobre el porcentaje de linfocitos T CD4+, y se considera el porcentaje sólo cuando falta el recuento.
Fuente: MMWR 63(No. RR-03), 11 de abril de 2014.

MORFOLOGÍA DEL VIH

El microscopio electrónico revela que el virión del VIH es una estructura icosaédrica **(fig. 197-2)** provista de numerosas proyecciones externas formadas por las dos proteínas principales de cubierta, la gp120 externa y la gp41 transmembrana. La envoltura del VIH existe como un heterodímero trimérico. El virión gema a partir de la superficie de la célula infectada (fig. 197-2*A*) e incorpora distintas proteínas del hospedador en su bicapa lipídica. En la figura 197-2*B* se representa de manera esquemática la estructura del VIH-1.

CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH

El VIH es un virus RNA cuya característica esencial es la transcripción inversa de su RNA genómico a DNA gracias a la actividad de la *transcriptasa inversa.* El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp120, a través de una porción de su región V1 cerca del N terminal, a su receptor en la superficie de la célula hospedadora, la molécula CD4 **(fig. 197-3)**. La molécula CD4 es una proteína de 55 kDa que se encuentra de manera predominante en una subpoblación de linfocitos T encargada de la función colaboradora en el sistema inmunitario **(cap. 342)**. Esta molécula también se expresa sobre la superficie de los monocitos/macrófagos y de las células dendríticas/Langerhans. Una vez que la gp120 se fija a la molécula CD4, experimenta un cambio de configuración que facilita su fijación a uno de dos correceptores principales. Los dos correceptores principales para el VIH-1 son CCR5 y CXCR4. Ambos pertenecen a la familia de receptores celulares acoplados con proteína G de siete dominios transmembrana y el empleo de un receptor, el otro, o ambos, por el virus para internarse en la célula es un factor determinante de primera importancia del tropismo celular del virus. Ciertas células dendríticas (DC, *dendritic cells*) expresan una diversidad de receptores de lectina del tipo C sobre su superficie, uno de ellos llamado *DC-SIGN*, que se fija con gran afinidad a la proteína de cubierta gp120 del VIH, lo que permite a la DC facilitar la diseminación del virus a los linfocitos T CD4+. Después de la unión de la proteína de envoltura gp120a la molécula CD4 asociada con los cambios conformacionales antes mencionados en la envoltura viral gp120, ocurre la fusión con la membrana de las células del hospedador a través de una nueva exposición de la molécula gp41, la cual penetra la membrana plasmática de la célula afectada y después se enrolla sobre sí misma para mantener unidos el virión y la célula afectada **(fig. 197-4)**. Después de la fusión se inicia el desprendimiento de la cubierta de proteína de la cápside, un paso que facilita la transcripción inversa y conduce a la formación del complejo de preintegración, compuesto por RNA viral, enzimas y proteínas accesorias y que es rodeado por la cubierta proteínica de la cápside y las proteínas de la matriz (fig. 197-3). Conforme el complejo de preintegración atraviesa el citoplasma para alcanzar el núcleo, la transcriptasa inversa cataliza la transcripción inversa del RNA genómico en DNA, lo que resulta en la formación de un DNA-VIH proviral de doble cadena. Durante los pasos de preintegración del ciclo de replicación, el genoma viral es vulnerable a los factores celulares que pueden bloquear la progresión de la infección. En particular, la proteína citoplásmica 5-α que contiene motivos tripartita (TRIM5-α) es un factor de restricción del hospedador que se relaciona con las cápsides retrovirales, lo que causa su desensamble prematuro y la inducción de respuestas inmunitarias innatas. Aunque los estudios iniciales con cepas de laboratorio encontraron que la cápside de VIH-1 se une en forma débil con la forma humana de TRIM5-α, las cápsides de los aislados primarios parecen más susceptibles al desensamble mediado por TRIM5-α. La familia de proteínas celulares de apolipoproteína B, enzima editora del RNA mensajero (polipéptido catalítico-tipo 3 [APOBEC3]), también inhibe la progresión de la infección viral una vez que el virus penetra a la célula y antes de que entre al núcleo. Las proteínas APOBEC3, que son incorporadas a los viriones y liberadas en el citoplasma de una nueva célula infectada, se unen a la cadena negativa del DNA intermediario de cadena sencilla y producen desaminación de la citidina viral, lo que causa hipermutación de los genomas retrovirales. El VIH ha desarrollado una estrategia poderosa para autoprotegerse de APOBEC. La proteína viral Vif marca a APOBEC para su degradación proteosómica. SAMHD1 es otro factor del

Biblioteca Médica Virtual

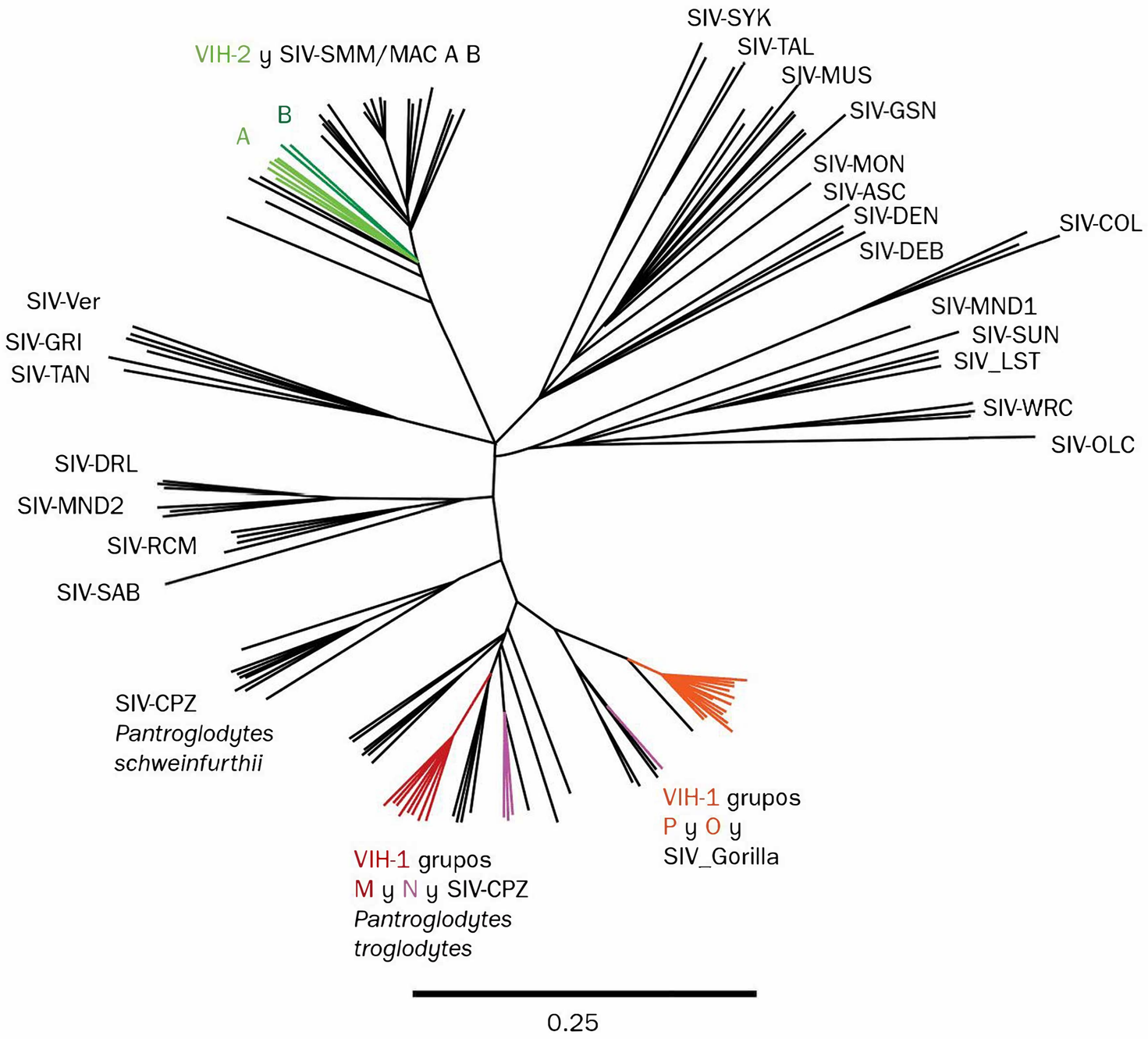


FIGURA 197-1 Árbol filogenético basado en los genomas completos (de los genes *gag* a *nef*) de los virus de la inmunodeficiencia en primates. La escala situada en la parte inferior (0.25) indica una distancia genética con corrección filogenética del 25% al nivel del nucleótido. Los clados en color representan virus (VIH-1 y VIH-2) identificados en los humanos después de transferencias relativamente recientes de los reservorios chimpancé, gorila y el mangabey gris. *(Preparada por el Dr. Brian Foley, del HIV Sequence Database, Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory; additional information at www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HelpDocs/subtypes.html.)*

hospedador posterior a la entrada que impide la transcripción reversa al agotar las reservas de desoxinucleótidos (dNTP). La proteína de resistencia 2 de mixovirus (MX2) inducida por interferón (IFN) tipo 1 es otro factor de restricción relacionado con la inmunidad innata que inhibe la entrada de VIH-1 al núcleo.

Con la activación de la célula, el DNA viral tiene acceso a los poros nucleares y se exporta del citoplasma al núcleo, donde se integra a los cromosomas de la célula hospedadora por acción de otra enzima codificada por el virus, la *integrasa* (fig. 197-3). El provirus de VIH (DNA) se integra en forma selectiva al DNA nuclear en forma preferencial en los "intrones" de genes activos y en puntos regionales. El provirus puede permanecer inactivo desde el punto de vista de la transcripción (latente) o bien manifestarse con grados variables de expresión genética, hasta la transcripción activa y la producción del virus según el estado metabólico de la célula infectada.

La activación celular desempeña una función importante en el ciclo de replicación del VIH y resulta esencial para la patogenia de la enfermedad por este virus (véase más adelante "Fisiopatología y patogenia"). Tras la unión inicial, la fusión y la interiorización del contenido de ácidos nucleicos de los viriones en la célula blanco, los intermediarios del DNA procedentes de una transcripción inversa incompleta son lábiles en las células en reposo y no se integran con eficacia en el genoma de la célula hospedadora, a menos que se produzca una activación celular poco después de la infección. Además, para la iniciación de la transcripción, a RNA genómico o mRNA, del DNA proviral integrado, es preciso que la célula hospedadora esté activada. Este último proceso puede no estar necesariamente relacionado con la expresión franca de los marcadores clásicos de activación de la superficie celular. A este respecto, la activación de la expresión del VIH desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y virales. Tras la transcripción, el mRNA del VIH es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante glucosilación, miristilación, fosforilación y escisión. La partícula viral se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el RNA genómico del VIH en la membrana plasmática de la célula. La salida de la progenie de viriones a través de la bicapa lipídica de la membrana de la célula hospedadora es el punto donde el virus adquiere su cubierta externa y donde el factor de restricción teterina del hospedador puede inhibir la liberación de las partículas nacientes. La teterina inducida por el interferón (IFN), es una proteína transmembrana tipo II que interfiere con el desprendimiento del virión, aunque la proteína Vpu accesoria del VIH contrarresta el efecto a través de interacción directa con teterina. Durante la gemación o inmediatamente después de ésta, la proteasa codificada por el virus cataliza el corte del precursor gag-pol para generar los viriones maduros. El progreso del ciclo de replicación del virus está influido de manera profunda por diversos productos génicos reguladores virales. De manera semejante, cada punto en el ciclo de replicación del virus es un blanco real o potencial para la intervención terapéutica. Hasta ahora, las enzimas transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa así como el proceso de fusión virus-célula han sido susceptibles desde el punto de vista clínico a la alteración farmacológica.

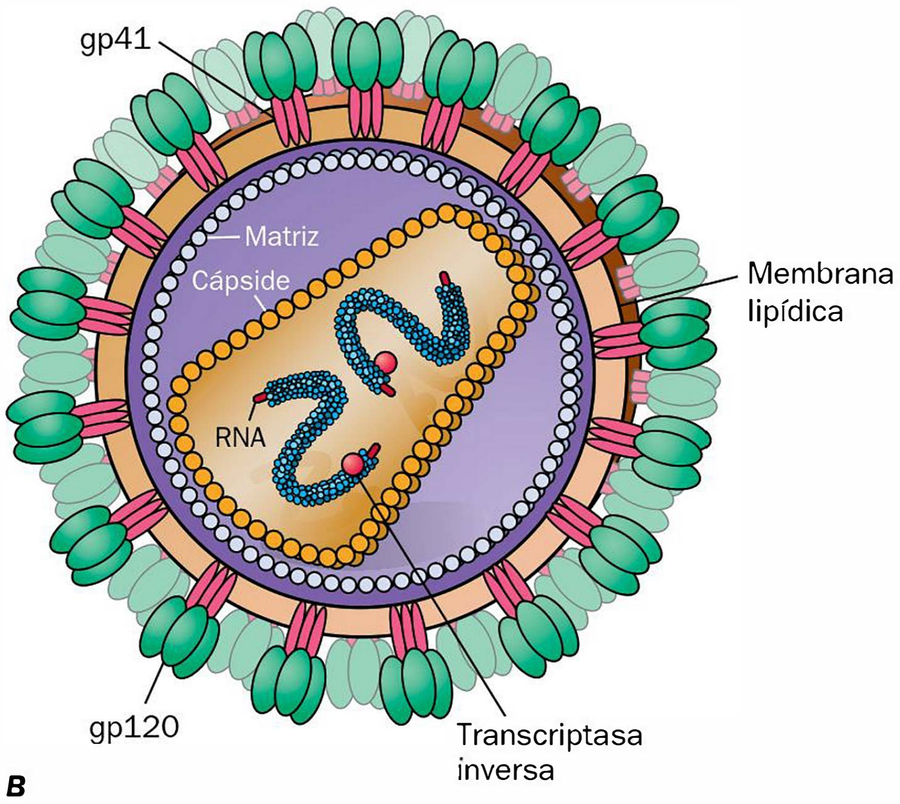
GENOMA DEL VIH

En la **figura 197-5** se ilustra de forma esquemática la disposición del genoma del VIH. Como sucede con otros retrovirus, el VIH-1 dispone de genes que codifican sus proteínas estructurales: *gag* codifica las proteínas que forman el centro del virión (entre ellas el antígeno p24); el gen *pol* codifica las enzimas que participan en el proceso de transcripción de proteínas virales, transcripción inversa e integración; *env* codifica la envoltura glucoproteínica. Sin embargo, el VIH-1 es más complejo que otros retrovirus, en especial los del grupo que infecta a animales no primates y que contiene también al menos otros seis genes (*tat, rev, nef, vif, vpr* y *vpu*), codificadores de las proteínas que intervienen en la modificación de la célula que podría ser infectada para aumentar el crecimiento viral y la regulación de la expresión de los genes virales. Se cree que varias de estas proteínas desempeñan una función en la patogenia de la enfermedad producida por el VIH; en la figura 197-5 se señalan varias de estas funciones. Estos genes se encuentran flanqueados por las repeticiones terminales largas (LTR, *long terminal repeats*) que contienen elementos reguladores participantes en la expresión génica (fig. 197-5). La diferencia principal entre los genomas del VIH-1 y el VIH-2 consiste en que el segundo de estos virus carece del gen *vpu*, además de que contiene un gen *vpx* del que, a su vez, carece el primero.

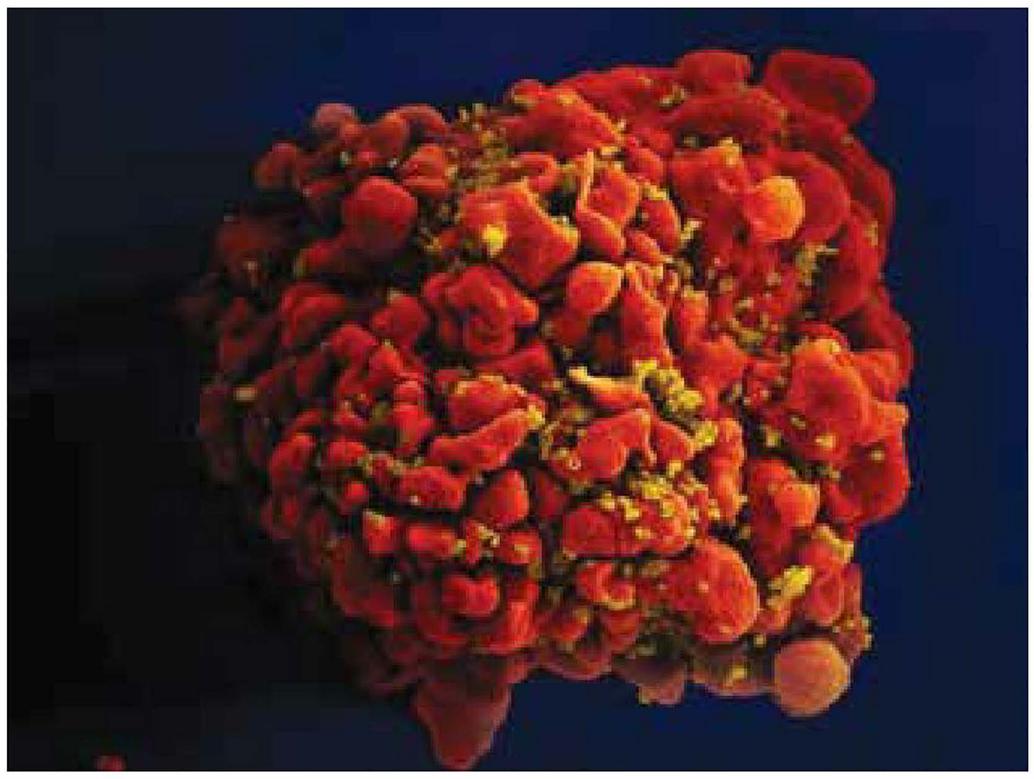
Biblioteca Médica Virtual



A



B



C

FIGURA 197-2 ***A.*** Microfotografía electrónica del VIH. La figura ilustra un virión típico tras la salida de la superficie de un linfocito T CD4+, junto con dos viriones incompletos en proceso de salida de la membrana celular. ***B.*** Estructura del VIH-1, incluidos la gp120 de la membrana externa, la gp41 transmembrana, el RNA genómico, la enzima transcriptasa inversa, la p18(17) de la membrana interna (matriz) y la proteína p24 del núcleo (capside). (Copyright George V. Kelvin.) *(Adaptada de RC Gallo: Sci Am 256:46, 1987.)* ***C.*** Micrografía electrónica de barrido de viriones VIH-1 que infectan un linfocito T CD4+. La fotografía original se obtuvo con una magnificación de 20 000×. La célula mide alrededor de 10 micras de diámetro y las partículas de VIH, alrededor de 120 nanómetros. *(Por cortesía de Elizabeth R. Fischer, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; obtenida con autorización.)*

HETEROGENEIDAD MOLECULAR DEL VIH-1

El análisis molecular del VIH procedente de distintas fuentes revela variaciones en la secuencia de muchas partes del genoma viral. Por ejemplo, el grado de diferenciación en las secuencias de codificación de las proteínas de la envoltura viral varía desde un pequeño porcentaje (muy cercano entre aislados del mismo individuo infectado) hasta 50% (diversidad extrema entre aislados obtenidos de diferentes grupos de VIH-1: M, N, O y P). Los cambios tienden a agruparse en regiones hipervariables. El VIH puede evolucionar por diversos medios, lo que incluye la simple sustitución de bases, inserciones y eliminaciones, recombinación y ganancia y pérdida de sitios de glucosilación. La diversidad de secuencias de VIH se origina directamente de la fidelidad limitada de la transcriptasa inversa; es decir, una tendencia a los errores en la copia. El equilibrio entre la presión inmunitaria y las limitaciones funcionales sobre las proteínas influye en el nivel regional de variación dentro de las proteínas. Por ejemplo, la proteína de membrana (*Envelope*), que está expuesta sobre la superficie del virión y se encuentra bajo presión inmunitaria selectiva tanto de anticuerpos como de linfocitos T citolíticos, es extremadamente variable, con un grupo de mutaciones en dominios hipervariables. En cambio, la transcriptasa inversa, que tiene funciones enzimáticas de primera importancia, está relativamente conservada, en particular en los alrededores del sitio activo. La variabilidad extraordinaria del VIH-1 hace un contraste notable con la estabilidad relativa de los HTLV-1 y 2.

Los cuatro grupos (M, N, O y P) de VIH-1 son el resultado de cuatro transferencias separadas chimpancé-humano (o posiblemente gorila-humano para los grupos O y P). El grupo M (principal), que es el causante de la mayor parte de las infecciones en el mundo, se ha diversificado en subtipos e intersubtipos de formas recombinantes, debido a "subepidemias" entre los humanos después de una de dichas transferencias.

Entre los lentivirus de los primates, el VIH-1 es el que guarda una relación más estrecha con los virus aislados del chimpancé y el gorila (fig. 197-1). Se ha establecido que la subespecie del chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* es el reservorio natural de VIH-1 de los grupos M y N. Los virus raros de los grupos O y P de VIH-1 tienen relación más estrecha con los virus encontrados en los gorilas de Camerún. El grupo M comprende nueve subtipos designados como A, B, C, D, F, G, H, J y K, así como más de 90 formas recombinantes circulantes (CRF, *circulating recombinant forms*) conocidas y numerosas formas recombinantes únicas. Las recombinantes intersubtipo se generan por la infección de un individuo con dos subtipos que más tarde presentan recombinación y crean un virus con ventajas selectivas. Estas CRF varían desde formas muy prevalentes, como el CRF01_AE, que predomina en el sureste asiático y CRF02_AG de las regiones occidental y central de África, hasta un gran número de CRF que son relativamente poco comunes ya sea porque son de origen más reciente (recientemente recombinados) o porque no ha habido brotes en poblaciones importantes. Los subtipos y las CRF constituyen los linajes principales del grupo M del VIH-1. El grupo VIH-1 M subtipo C domina la pandemia global, y hay mucha especulación por su mayor transmisibilidad que otros subtipos, pero existe escasa información sólida sobre variaciones en transmisibilidad entre subtipos. Las densidades de población, acceso al tratamiento y preven-

Biblioteca Médica Virtual

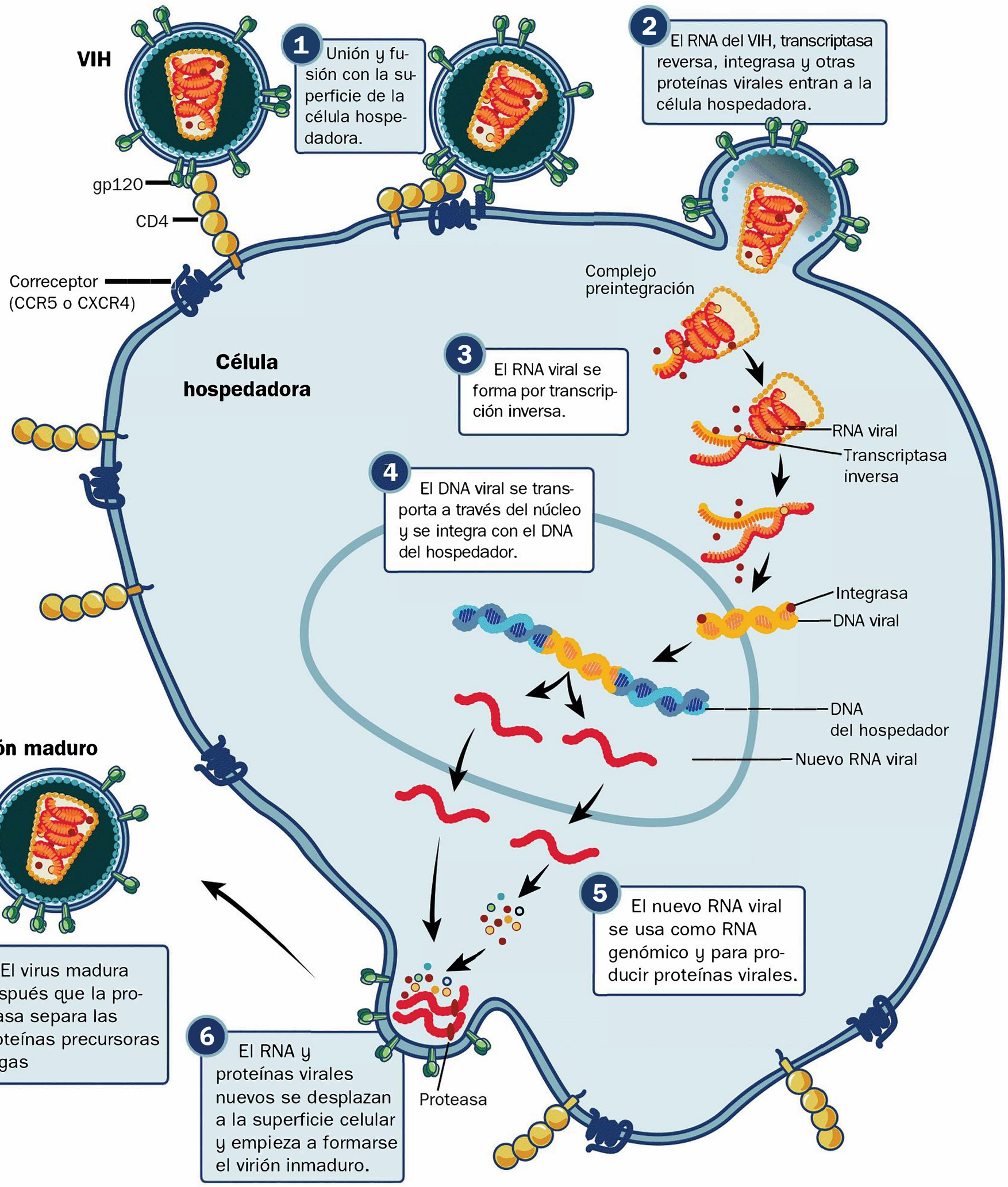


FIGURA 197-3 Ciclo de replicación del VIH. Para la descripción, véase el texto. *(Tomado del National Institute of Allergy and Infectious Diseases.)*

ción, prevalencia de úlceras genitales, transmisiones yatrógenas y otros factores del hospedador son todas posibles razones de por qué un subtipo se ha extendido más que otro.

La **figura 197-6** ilustra de manera esquemática la distribución mundial de los subtipos del VIH-1 por regiones. Nueve cepas de VIH explican la mayor parte de las infecciones en todo el mundo: VIH-1 subtipos A, B, C, D, G y tres CRF, CRF01_AE, CRF02_AG y CRF07_BC. Los virus del subtipo C (del grupo M) son por mucho, la forma más frecuente en todo el mundo, causa casi 50% de las infecciones prevalentes mundiales. En África subsahariana, sitio donde viven casi 66% de todos los individuos afectados con VIH/sida, la mayor parte de las infecciones son causadas por el subtipo C, con una pequeña proporción de infecciones causadas por el subtipo A, subtipo D, CRF02_AG y otros subtipos y formas recombinantes. En Sudáfrica, el país con el mayor número de infecciones prevalentes (7.1 millones en 2016), >98% de los aislados de VIH-1 secuenciados corresponden al subtipo C. En Asia predominan los aislamientos del linaje CRF01_AE y los subtipos C y B. Los virus del linaje CRF01_AE producen la mayor parte de las infecciones en el sur y sureste de ese continente, en tanto que >95% de las infecciones en la India, que alberga un aproximado de 2.1 millones de individuos afectados por VIH son ocasionadas por el subtipo C (véase "Infección por VIH y sida en todo el mundo" más adelante). Los virus de subtipo B representan una mayoría abrumadora en las infecciones de Estados Unidos, Canadá, ciertos países de Sudamérica, Europa occidental y Australia. Se cree que sólo por casualidad, el subtipo B se sembró en Estados Unidos y Europa a finales de los años 1970 y tuvo un efecto fundador abrumador.

Muchos países tienen subtipos virales que circulan al mismo tiempo y dan origen a nuevos CRF. Los análisis de la secuencia de los aislamientos de VIH-1 de individuos infectados indican que la recombinación entre los virus de clados diferentes probablemente ocurra como resultado de la infección de un sujeto con virus de más de un subtipo, de manera particular en regiones geográficas en las que se sobreponen los subtipos, y con mayor frecuencia en subepidemias favorecidas por el uso de drogas IV más que en aquéllas generadas por transmisión sexual.

La extraordinaria diversidad del VIH, reflejada por la presencia de múltiples subtipos, formas recombinantes circulantes y evolución viral continua, tiene implicaciones para posibles tasas diferenciales de progresión de la enfermedad, respuestas al tratamiento y para el desarrollo de resistencia a los fármacos antirretrovirales. Esta diversidad también es un obstáculo formidable para el desarrollo de una vacuna para VIH, ya que es preciso que una vacuna de uso extenso indujera respuestas protectoras contra una gran variedad de cepas virales.

Biblioteca Médica Virtual

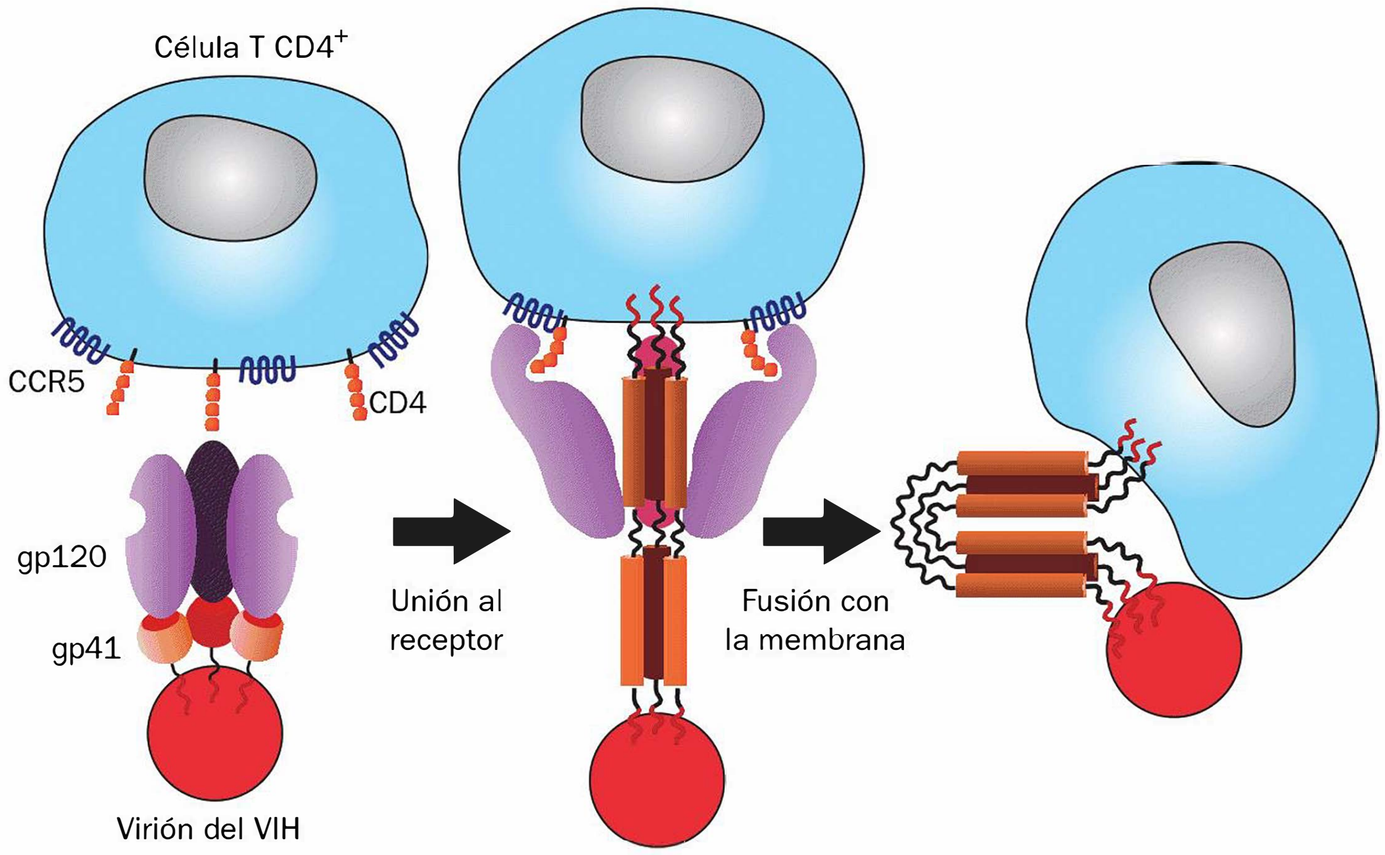


FIGURA 197-4 Fijación y fusión del VIH-1 con su célula blanco. El VIH-1 se fija a su célula blanco por medio de la molécula CD4, lo que resulta en un cambio de configuración en la molécula gp120 que le permite fijarse al correceptor CCR5 (para los virus que recurren a R5). Acto seguido, el virus se adhiere firmemente a la membrana de la célula hospedadora con una configuración de muelle en espiral por medio de la molécula gp41 recién expuesta. La fusión entre la célula y el virus ocurre conforme el intermediario transicional de gp41 experimenta cambios ulteriores para formar una estructura en horquilla que hace que las dos moléculas se aproximen estrechamente entre si (véase el texto para mayores detalles). *(Adaptada con autorización de D Montefiori, JP Moore: Science 283:336, 1999; con autorización.)*

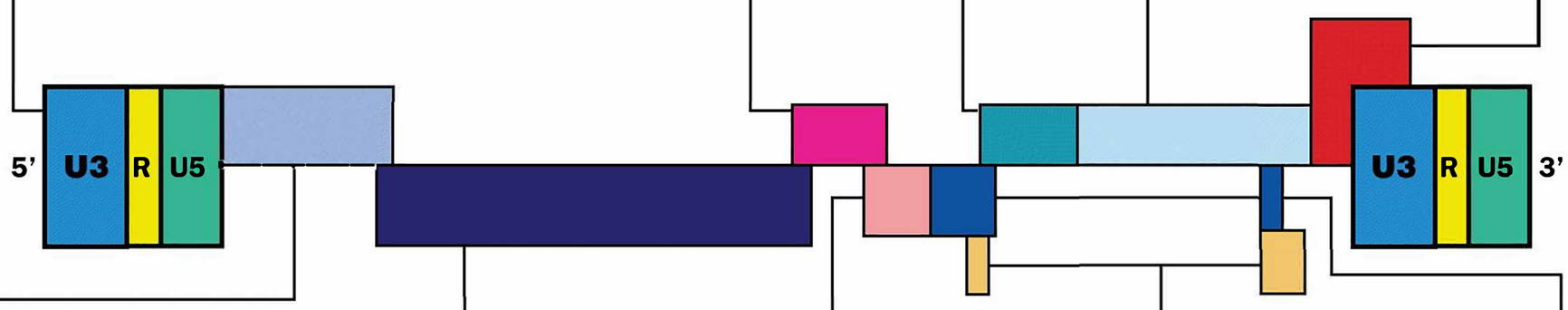
LTR
repetición terminal larga
Contiene regiones de control que fijan a los factores de transcripción del hospedador (NF-κB, NFAT, Sp. 1, TBP)
Se requiere para iniciar la transcripción
Contiene al elemento de reacción de acción trans del RNA (TAR) que fija a Tat

vif
factor de infectividad viral (p23)
Supera los efectos inhibidores de APOBEC3, con lo que previene hipermutaciones y la degradación del DNA viral

vpu
proteína viral U
Promueve la degradación del receptor CD4 e influye en la descarga de los viriones
Supera el efecto inhibitorio de teterina

env
proteína gp160 de la envoltura viral
Se segmenta en el retículo endoplásmico hasta gp120 (SU) y gp41 (TM)
La proteína gp120 media la fijación en los receptores CD4 y de quimiocina, en tanto que la proteína gp41 media la fusión
Contiene el elemento de respuesta al RNA (RRE) que fija a Rev

nef
efector negativo (p27)
Promueve la regulación decreciente de la expresión de superficie de los receptores CD4 y MHC 1
Bloquea la apoptosis
Incrementa la actividad del virión
Altera el estado de activación celular
El progreso de la enfermedad se vuelve notablemente más lento en ausencia de Nef



gag
Pr55 gag
Poliproteína procesada por PR
MA, matriz (p17)
Experimenta miristilación que ayuda a dirigir a la poliproteína gag hacia los transportadores de lípidos
CA, cápside (p24)
Se fija a la ciclofilina A y CPSF6,
Objetivo de TRIM5α
NC, nucleocápside (p7)
Dedos de zinc, proteína fijadora de RNA
p6
Regula los pasos finales en la gemación del virión a través de su relación con TSG101 y ALIX 1
Incorpora a Vpr en las partículas virales

pol
polimerasa
Codifica a diversas enzimas virales, entre ellas PR (p10), RT y RNAasa H (p66/51) e IN (p32), todas ellas procesadas por PR

vpr
proteína viral R (p15)
Promueve el paro del ciclo celular en G2
Facilita la infección de los macrófagos por el VIH

rev
regulador de la expresión génica viral (p19)
Fija a RRE
Inhibe la incorporación del RNA viral y promueve la exportación nuclear de los RNA virales empalmados de manera incompleta

tat
activador de la transcripción (p14)
Fija a TAR
En presencia de ciclina T1 y CDK9 del hospedador incrementa el alargamiento de RNA Pol II en la plantilla del DNA viral

FIGURA 197-5 Organización del genoma del provirus del VIH en conjunto con una descripcion resumida de los nueve genes que codifican a 15 proteínas. *(Adaptado de WC Greene, BM Peterlin: Nat Med 8:673, 2002.)*

Biblioteca Médica Virtual

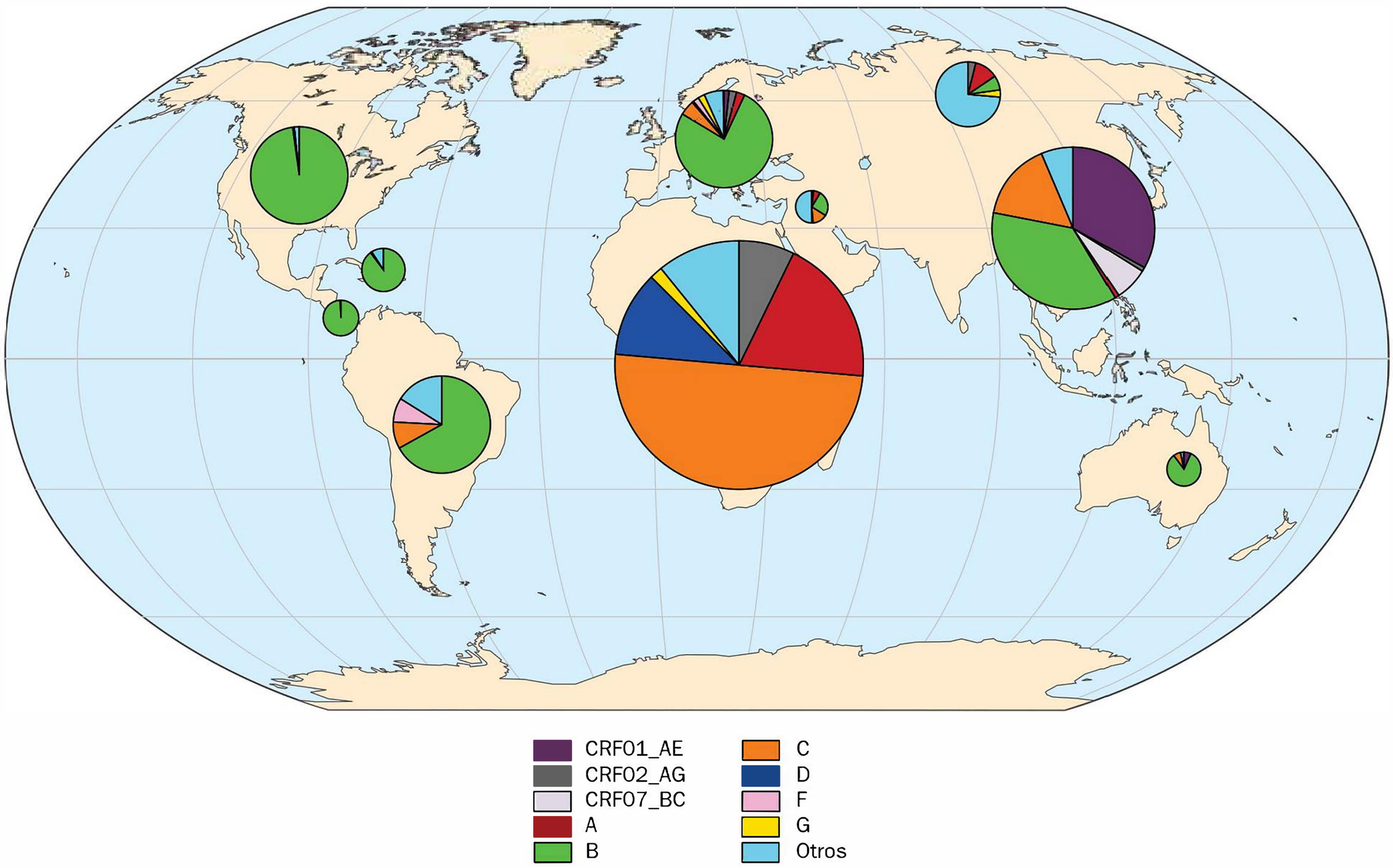


FIGURA 197-6 Distribución geográfica de los subtipos de VIH-1 y sus formas recombinantes. Distribución derivada de la frecuencia relativa de los subtipos entre >710 000 secuencias genómicas del VIH de la base de datos del Laboratorio Nacional Los Álamos. (Información adicional se encuentra disponible en www.hiv.lanl.gov.components/sequence/HIV/geo/geo.comp)

TRANSMISIÓN

El VIH se transmite sobre todo por contacto sexual (homosexuales y heterosexuales); con la sangre y los hemoderivados, y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el parto, el periodo perinatal o a través de la leche materna. Después de más de 35 años de experiencia y análisis minuciosos, no se han encontrado pruebas de que el VIH se transmita por cualquier otra modalidad. El cuadro 197-3 muestra el riesgo calculado de transmisión de VIH para varios tipos de exposición.

CUADRO 197-3 Probabilidad estimada por acto de contraer el VIH de una fuente infectada, por acto de exposición

TIPO DE EXPOSICIÓN	RIESGO POR 10 000 EXPOSICIONES
Parenteral	
Transfusión sanguínea	9 250
Compartir agujas durante el uso de drogas ilegales	63
Percutáneo (punción por aguja)	23
Sexual	
Coito anal receptivo	138
Coito anal insertivo	11
Coito pene-vagina receptivo	8
Coito pene-vagina insertivo	4
Coito oral receptivo	Bajo
Coito oral insertivo	Bajo
Otros[a]	
Mordedura	Insignificante
Expectoración	Insignificante
Desecho de fluidos corporales (inclusive semen o saliva)	Insignificante
Compartir juguetes sexuales	Insignificante

[a] La transmisión del VIH a través de estas vías de exposición es técnicamente posible pero improbable y no está bien documentada.

Fuente: CDC, www.cdc.gov/hiv/risk/estimates/riskbehaviors.html; P Patel: AIDS 28:1509, 2014.

TRANSMISIÓN SEXUAL

La infección por VIH es una enfermedad que se transmite sobre todo por vía sexual (STI, *sexually transmitted infection*) en todo el mundo. El modo más frecuente de infección, por mucho, sobre todo en países en vías de desarrollo, es la transmisión heterosexual, aunque en muchos países occidentales ha habido un resurgimiento de la transmisión sexual entre varones. Aunque una gran variedad de factores, incluidos la carga viral y la presencia de enfermedades genitales ulcerativas, influyen en la eficiencia de transmisión heterosexual del VIH, en general este modo de transmisión es ineficiente. Un metaanálisis de los estudios observacionales también encontró un riesgo bajo de transmisión heterosexual en ausencia de antirretrovirales: 0.04% para la transmisión de mujer a varón y 0.08% para la de varón a mujer durante el coito vaginal en ausencia de tratamiento antirretroviral o uso de preservativo (cuadro 197-3).

Se ha demostrado la presencia del VIH en el líquido seminal, tanto en material acelular como dentro de las células mononucleares infectadas. Al parecer, el virus se concentra en el líquido seminal, sobre todo cuando existen en el mismo cantidades elevadas de linfocitos y monocitos, lo que sucede en los estados inflamatorios del aparato genital, como en la uretritis y la epididimitis, procesos que están íntimamente asociados con otras STI. También se ha encontrado el virus en los frotis del cuello uterino y en el líquido vaginal. Existe un riesgo alto de transmisión de VIH relacionada con coito anal receptivo sin protección (URAI, *unprotected receptive anal intercourse*) entre varones y mujeres, en comparación con el riesgo relacionado con el coito vaginal receptivo. Aunque los datos son limitados, el riesgo calculado de transmisión por acto a través de URAI es de casi 1.4% (cuadro 197-3). Es probable que el riesgo de contraer VIH por URAI sea más alto que el implicado en el coito peniano-vaginal, porque sólo una delgada y frágil mucosa rectal separa el semen depositado de las células potencialmente vulnerables situadas en la mucosa y debajo de ella, así como por el hecho de que es fácil que el coito anal se acompañe de algún traumatismo. Las duchas anales y las prácticas sexuales que traumatizan la mucosa rectal también incrementan la probabilidad de infección. Del mismo modo, es probable que la infección durante el coito anal se produzca al menos de dos maneras: 1) por inoculación directa del virus en la sangre cuando se han producido desgarros traumáticos de la mucosa y 2) por infección de las células blanco vulnerables, como las células de Langerhans de la mucosa, aunque no exista traumatismo. El coito anal introductorio también

Biblioteca Médica Virtual

confiere un mayor riesgo de contraer VIH que el vaginal. Aunque la mucosa vaginal es varias capas más gruesas que la mucosa rectal y no es tan fácil que se traumatice durante el coito, es evidente que el virus puede transmitirse a uno u otro miembro de la pareja a través del coito vaginal. Como se señala en el cuadro 197-3 la transmisión de VIH varón-mujer suele ser más eficiente que de mujer-varón. La diferencia en las tasas de prevención reportada entre mujeres y varones puede ser consecuencia en parte de la exposición prolongada a líquido seminal infectado con la vagina y con la mucosa cervical, así como con el endometrio (cuando el semen penetra a través del orificio cervical). En comparación, el pene y el orificio de la uretra tienen una exposición relativamente breve a las secreciones vaginales infectadas. Entre los diversos cofactores examinados en estudios de transmisión de VIH en heterosexuales, la presencia de otras STI se ha asociado con transmisión de la infección por VIH. A este respecto, hay una estrecha asociación entre las úlceras genitales y la transmisión tanto desde el punto de vista de la predisposición a la infección como de infectar. Las infecciones causadas por algunos microorganismos, como *Treponema pallidum* **(cap. 177)**, *Haemophilus ducreyi* **(cap. 152)** y el virus del herpes simple ([HSV, *herpes simplex virus*], **cap. 187**) son causas importantes de úlceras genitales relacionadas con la transmisión del VIH. Además, los microorganismos que causan STI inflamatorias no ulcerosas, como *Chlamydia trachomatis* **(cap. 184)**, *Neisseria gonorrhoeae* **(cap. 151)** y *Trichomonas vaginalis* **(cap. 224)**, también se asociaban con un mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH. La vaginosis bacteriana, una infección relacionada con las conductas sexuales pero no estrictamente una STI, también puede asociarse con un mayor riesgo de transmisión del VIH. Existen varios estudios que sugieren que el proporcionar tratamiento para otras STI y para los síndromes del aparato genital puede ayudar a prevenir la transmisión del VIH. Este efecto es más prominente en las poblaciones en las que la prevalencia de la infección por el VIH es relativamente baja. Cabe destacar que este principio no aplica al tratamiento de las infecciones por HSV puesto que se ha demostrado que aun después de tratamiento anti-HSV con curación de las úlceras genitales generadas por este virus, no se reduce la infección por VIH. Estudios en biopsias revelaron que la posible explicación es que la interacción VIH con la célula positiva al receptor persiste en el tejido genital a pesar de la curación de las úlceras, por tanto los blancos susceptibles a VIH permanecen en el sitio.

La cantidad de VIH-1 en el plasma (viremia) es un factor determinante del riesgo de transmisión viral. En una cohorte de parejas heterosexuales en Uganda discordantes con respecto a la infección con VIH y que no recibían tratamiento antirretroviral, la concentración sérica media del RNA del VIH fue bastante más elevada entre sujetos infectados por el virus cuyas parejas experimentaron seroconversión que entre los que tenían parejas que no habían experimentado seroconversión. De hecho, la transmisión fue rara cuando el compañero infectado tenía una concentración plasmática <1 700 copias de RNA del VIH/mL, incluso en presencia de enfermedad genital ulcerosa **(fig. 197-7)**. La tasa de transmisión de VIH por coito fue mayor durante las etapas iniciales de la infección, cuando las concentraciones de RNA plasmáticas del virus eran más altas, y en la enfermedad avanzada cuando la carga viral se incrementa.

En la mayoría de las personas infectadas el tratamiento antirretroviral disminuye de manera importante la viremia (véase más adelante "Tratamiento") y se relaciona con una drástica disminución en el riesgo de transmisión. Por ejemplo, en un estudio de parejas con discordancia sérica para VIH el tratamiento antirretroviral temprano de la pareja infectada por VIH, más que el tratamiento tardío (hasta que el recuento de CD4+ es <250 células/μL) se asoció con una reducción del 96% en el riesgo de transmisión de VIH a la persona no infectada. Este enfoque ha sido ampliamente referido como el *tratamiento como prevención* (TasP, *Treatment as Prevention*). Estudios recientes de cohorte indicaron que si la viremia del individuo de la pareja infectada desciende por debajo de niveles detectables con el tratamiento antirretroviral, no hay probabilidad de transmisión sexual a la persona no infectada de la pareja.

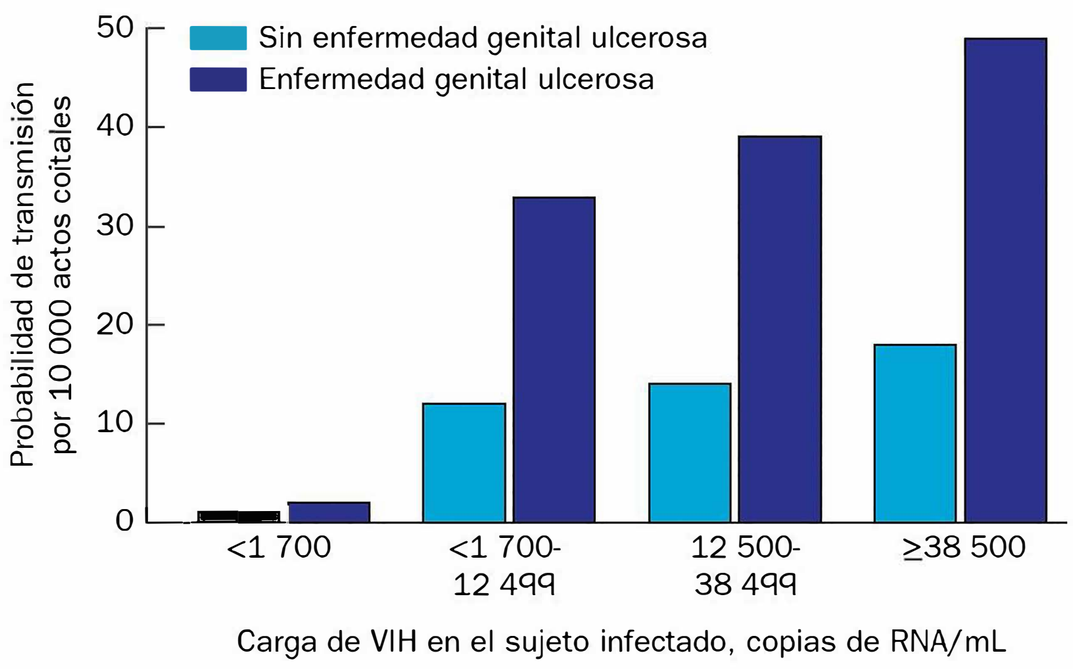


FIGURA 197-7 Probabilidad de transmisión de VIH por acto coital entre parejas monógamas, heterosexuales, con discordancia para VIH en Uganda. *(Tomada a partir de RH Gray et al.: Lancet 357:1149, 2001.)*

Varios estudios indican que la *circuncisión* masculina se asocia con menor riesgo de infección de VIH en varones heterosexuales. Los estudios sugieren que la circuncisión protege a aquellos varones que tienen relaciones homosexuales y que sólo son penetradores. El beneficio de la circuncisión puede ser consecuencia del incremento de la susceptibilidad a las enfermedades de transmisión sexual ulcerosas en varones no circuncidados, así como a otros factores como microtraumatismos del prepucio y del glande. Además, el tejido de la cara interna del prepucio está muy vascularizado y tiene una densidad elevada de células de Langerhans y grandes cantidades de linfocitos T CD4+, macrófagos y otras células que pueden ser afectadas por el VIH. Por último, el entorno húmedo por debajo del prepucio puede favorecer la presencia o persistencia de flora microbiana que, a través de cambios inflamatorios, produce concentraciones incluso más elevadas en el prepucio de las células que afecta el VIH. Además, estudios con asignación al azar han demostrado que la circuncisión en el varón reduce la hepatitis por el virus C (HCV) tipo 2, el virus del papiloma humano (HPV) y la enfermedad de la úlcera genital en el varón, así como el HPV, enfermedad de la úlcera genital, vaginosis bacterianas e infecciones por *Trichomonas vaginalis* entre las parejas femeninas de varones circuncidados. Por tanto hay un beneficio adicional de disminución de riesgo de infección por VIH para las mujeres parejas sexuales de varones circuncidados.

En algunos estudios, el uso de anticonceptivos orales se asoció con incremento en la incidencia de infección por VIH por arriba de lo esperado al no utilizar condón para control natal. Este fenómeno puede ser consecuencia de los cambios inducidos por fármacos en la mucosa cervical, lo que la hace más vulnerable a la penetración por el virus. Las mujeres adolescentes pueden ser más susceptibles a la infección después de la exposición por las propiedades del aparato reproductor femenino inmaduro con incremento de la ectopia cervical y la exposición del epitelio columnar.

El sexo oral es una forma mucho menos eficiente para la transmisión de VIH que el coito anal o vaginal (cuadro 197-3). Varios estudios han reportado que la incidencia de transmisión de la infección por sexo oral entre parejas discordantes para la infección por VIH es muy baja. No obstante, existen reportes que documentan la transmisión de VIH como resultado de la felación o el *cunnilingus*. Por tanto, la suposición de que el sexo oral es completamente seguro no es del todo correcta.

La asociación del consumo de alcohol y de drogas ilegales con conductas sexuales de riesgo, tanto homosexuales como heterosexuales, incrementa el riesgo de transmisión sexual de VIH. Las metanfetaminas y otras drogas (p. ej., éxtasis, ketamina e hidroxibutirato gamma) en ocasiones se toman en combinación con inhibidores de la PDE-5 como sildenafilo, tadalafilo, o vardenafilo, lo que se ha asociado con prácticas sexuales riesgosas e incrementan el peligro de infección por VIH, en particular en varones que tienen relaciones sexuales con varones.

TRANSMISIÓN POR EL USO DE DROGAS INYECTADAS

El VIH puede transmitirse a individuos que usan drogas inyectadas (IDU, *injection drug users*) expuestos al VIH cuando comparten el instrumental contaminado, como agujas, jeringas, el agua en la que se mezcla la droga, o el algodón utilizado para filtrarla. La transmisión parenteral del VIH durante la inyección de drogas no requiere punción IV; a través de las inyecciones SC ("skin popping", *subcutánea*) o IM ("muscling", *intramuscular*) también se puede transmitir el VIH, aunque estas conductas se consideran erróneamente como de bajo riesgo. El riesgo de infección aumenta con la duración del consumo de drogas parenterales; la frecuencia de uso compartido de agujas, el número de compañeros con quienes se comparten objetos personales, sobre todo en los "puestos" donde se vende la droga, porque un gran número de usuarios de inyecciones comparten el mismo instrumental; condiciones psiquiátricas comórbidas como personalidad antisocial; el consumo de cocaína, inyectada o fumada como "crack", y el empleo de drogas inyectadas en un área geográfica con elevada prevalencia de infección por VIH. Como se muestra en el cuadro 197-3 el riesgo de

Biblioteca Médica Virtual

transmisión por acto del uso de drogas inyectadas con una aguja contaminada se ha calculado en 0.6% aproximadamente.

TRANSMISIÓN POR SANGRE Y HEMODERIVADOS

El VIH puede transmitirse a los individuos que reciben transfusiones de sangre contaminada con dicho virus, hemoderivados o trasplantes hísticos. Casi todas las infecciones por VIH adquiridas por transfusiones sanguíneas, hemoderivados o tejido trasplantado en países con abundantes recursos ocurrieron antes de la primavera de 1985, cuando se inició la prueba obligatoria para VIH-1 en la sangre donada. Se calcula que más del 90% de las personas expuestas a hemoderivados contaminados con el virus se infectó (cuadro 197-3). Las transfusiones de sangre total, de concentrados de eritrocitos, de plaquetas, de leucocitos y de plasma son capaces de transmitir la infección. En cambio, la gammaglobulina hiperinmunitaria, la inmunoglobulina de la hepatitis B, la vacuna para la hepatitis B obtenida del plasma y la inmunoglobulina Rh no se han asociado con la transmisión de VIH. Las técnicas que se utilizan para el procesamiento de estos productos inactivan o eliminan el virus.

Hoy en día, en Estados Unidos y en la mayor parte de los países desarrollados, las siguientes medidas han hecho que el riesgo de transmisión del VIH con sangre o hemoderivados sea muy bajo: el análisis de donaciones de sangre para anticuerpos contra VIH-1 y VIH-2 y la detección de ácido nucleico de VIH en muestras de varios especímenes; la selección cuidadosa de los donadores potenciales con cuestionarios de salud para descartar a las personas con comportamientos de riesgo, y las oportunidades para la demora voluntaria y para la detección de personas VIH-negativas con pruebas serológicas para infecciones que tienen factores de riesgo compartidos con VIH, como hepatitis B, C y sífilis. La posibilidad de infección de un hemofílico por la administración de factores de coagulación prácticamente se ha eliminado por el incremento en las medidas de seguridad con el tratamiento con calor de los concentrados. A la fecha, se calcula que el riesgo de infección por VIH en Estados Unidos a través de transfusión de hemoderivados es de uno en 1.5 millones de donaciones. Por tanto, entre las casi 21 millones de donaciones que se hacen en Estados Unidos cada año, pese a los mejores esfuerzos de la ciencia, no es posible eliminar por completo el riesgo de transmisión de VIH relacionada con la transfusión. Al respecto, en Estados Unidos en el 2010, se reportó un caso de transmisión de VIH relacionada con transfusión de una donación realizada en 2008; éste es el primer caso reportado desde el 2002. La transmisión de VIH (VIH-1 y 2) por sangre o hemoderivados continúa como amenaza en ciertos países en desarrollo, en especial en África subsahariana, donde los análisis sistemáticos de sangre no se practican en forma universal. En 2013, 108 de 167 países (65%) tenían legislación específica sobre la seguridad y calidad de la transfusión sanguínea, incluidos el 79% de los países con ingresos altos, 64% de los de ingresos intermedios y 41% de las naciones con ingresos bajos. Además, hay reportes en ciertos países sobre fallas esporádicas en los procedimientos de detección habituales, en las que se permitió la transfusión de sangre contaminada, lo que produjo infección en pequeños grupos de pacientes.

TRANSMISIÓN OCUPACIONAL DEL VIH: PERSONAL DE ATENCIÓN A LA SALUD Y DE LABORATORIO Y AMBIENTE DE ATENCIÓN DE LA SALUD

Existe un riesgo laboral pequeño pero claro de transmisión del VIH entre los profesionales sanitarios, el personal de laboratorio y, posiblemente, de otras personas que manipulan las muestras de los pacientes con infección por el VIH, sobre todo si manipulan objetos punzantes. En Estados Unidos se calcula que entre 600 000 y 800 000 profesionales sanitarios sufren cada año pinchazos con las agujas u otros instrumentos punzantes de uso médico. Se ha estimado que el número global de infecciones por VIH entre los profesionales de la salud que se atribuye a lesiones punzocortantes es de 1 000 casos (con un rango de 200 a 5 000) al año. En Estados Unidos, 58 casos de transmisión ocupacional de VIH a trabajadores de la salud fueron documentados, y los CDC han informado 150 posibles transmisiones. No ha habido reporte de casos confirmados desde 1999.

La exposición del personal de atención a la salud para infección por VIH incluye las lesiones percutáneas (p. ej., picadura de aguja o heridas con objeto cortante) o el contacto con mucosas o piel no intacta (p. ej., piel agrietada, con abrasiones o con dermatitis) con sangre, tejidos u otros líquidos corporales potencialmente infecciosos. Grandes estudios en diversas instituciones han indicado que el riesgo de transmisión del VIH después de los pinchazos en la piel con una aguja o un objeto punzante contaminados con sangre de un individuo con infección por VIH comprobada es de cerca de 0.23% y que, después de la exposición de las mucosas, lo es de 0.09% (véase "VIH y el profesional de servicios de salud" más adelante) si la persona lesionada o expuesta no recibe tratamiento antirretroviral en las siguientes 24 h. El riesgo de infección por el virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) después de un evento semejante de exposición es de 6-30% en individuos no inmunizados; si un trabajador susceptible se expone a HBV, debe administrarse tratamiento preventivo con inmunoglobulina para hepatitis B e iniciar la vacunación, lo que produce una eficacia >90% para evitar la infección. El riesgo de infección por HCV a consecuencia de una lesión punzocortante es de casi 1.8% **(cap. 332)**.

Se ha comprobado la transmisión del VIH después de la exposición de la piel no intacta, pero no se ha determinado con precisión el riesgo promedio de que ocurra la transmisión por esta vía; sin embargo, se calcula que es menor que el que entraña la exposición de las mucosas. No se ha comprobado la adquisición de la infección por VIH a través de la piel intacta. En la actualidad, todas las heridas por punción y las exposiciones mucosas en los trabajadores de la salud que implican sangre de un paciente con infección documentada por VIH reciben tratamiento profiláctico con antirretroviral combinado (cART, *combination antiretroviral therapy*). Esta práctica, conocida como profilaxis posexposición (PEP, *postexposure prophylaxis therapy*) ha reducido en forma drástica la ocurrencia de transmisiones de VIH relacionadas con punción entre los trabajadores de la salud.

Además de la sangre y los líquidos corporales con contaminación evidente por sangre, el semen y las secreciones vaginales también se consideran potencialmente infecciosos pero no se han implicado en la transmisión ocupacional de pacientes al personal de atención a la salud. Los siguientes líquidos también son potencialmente infecciosos: cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico. El riesgo de transmisión después de la exposición a líquidos o tejidos diferentes a sangre infectada con VIH no se ha cuantificado, pero tal vez sea notablemente inferior en comparación con la exposición a la sangre. Las heces, secreciones nasales, saliva, esputo, sudor, lágrimas, orina y vómito no se consideran potencialmente infecciosos a menos que haya sangre visible. Se han reportado casos poco comunes de transmisión de VIH por medio de mordeduras, pero no después de exposición ocupacional.

El riesgo aumentado de contraer la infección por el VIH después de las exposiciones percutáneas a sangre infectada por este virus se relaciona con incidentes en los que el volumen de ésta era relativamente grande, como sucede en el caso de los dispositivos visiblemente contaminados con la sangre del paciente, los procedimientos que se caracterizan por la inserción directa de una aguja en una vena o una arteria o las lesiones profundas. Los factores que podrían participar en la transmisión mucocutánea del VIH incluyen la exposición a un volumen muy grande de sangre, un contacto prolongado con ella. Además, el riesgo aumenta en casos de exposición a la sangre de pacientes que se encuentran en la etapa aguda de la infección por las concentraciones más altas de VIH en sangre en tales circunstancias. Desde el inicio de la epidemia de VIH ha habido casos extraordinarios donde la transmisión de la infección desde un profesional sanitario a sus pacientes parecía bastante probable. A pesar del pequeño número de casos documentados, el riesgo de transmisión de los trabajadores de la salud (infectados o no) a pacientes es en extremo bajo en países desarrollados; en realidad, es demasiado bajo para medirlo con exactitud. Al respecto se han realizado varios estudios epidemiológicos que rastrean miles de pacientes de dentistas, médicos, cirujanos, obstetras y ginecólogos infectados con VIH, y no se identificó algún caso de transmisión de VIH que pudiera vincularse con los profesionales de la salud.

La violación a las técnicas de control de la infección y la reutilización de jeringas contaminadas, las fallas para esterilizar los instrumentos quirúrgicos en forma adecuada, o el equipo de hemodiálisis, también ha producido la transmisión de VIH de un paciente a otro en hospitales, asilos y en unidades de atención ambulatoria. La ocurrencia acumulada de transmisión de VIH, así como de infección por HBV y HCV de y al personal de atención a la salud en el sitio de trabajo, resalta la importancia de utilizar las precauciones universales cuando se valora a todos los pacientes (véase más adelante y el **cap. 137**).

TRANSMISIÓN MATERNOFETAL

La infección por el VIH puede ocurrir de la madre infectada hacia su hijo durante la vida fetal, al momento del parto y durante la lactancia. Se trata de una forma de contagio sumamente importante en los países en vías de desarrollo. El análisis virológico de los fetos abortados indica que el VIH puede transmitirse al producto durante el embarazo incluso desde el primero y el segundo trimestres. Sin embargo, la frecuencia de la transmisión maternofetal alcanza su máximo en el periodo perinatal. Dos estudios efectuados en Ruanda y en la República Democrática del Congo (país antes conocido como Zaire) indicaron que las proporciones relativas

Biblioteca Médica Virtual

de transmisión de madres a hijos fueron de 23-30% antes del nacimiento, 50-65% durante éste y de 12-20% en la lactancia.

La probabilidad de transmisión del VIH de una madre al lactante o al feto en ausencia de tratamiento antirretroviral profiláctico para la madre durante el embarazo, la dilatación y el parto, y para el feto después del nacimiento (véase más adelante) es de 15 a 25% en los países industrializados y de 25-35% en los países en desarrollo. Tales diferencias pueden estar relacionadas con la idoneidad de los cuidados prenatales existentes, con el estadio de la enfermedad por el VIH y con el estado general de salud de la madre durante el embarazo. Se han reportado tasas más elevadas de transmisión en asociación con diversos factores, el mejor documentado es la presencia de concentraciones maternas elevadas de viremia plasmática, con un incremento lineal en el riesgo en función de la viremia plasmática materna. Es muy poco probable que ocurra transmisión maternofetal si el nivel de viremia plasmática de la madre es <1 000 copias de RNA de VIH/mL de sangre, y extremadamente improbable si el nivel es indetectable (p. ej., <50 copias/mL). Sin embargo, no existe un "umbral" inferior por debajo del cual la transmisión nunca ocurra, porque otros estudios han reportado transmisión por mujeres con concentraciones de RNA viral inferiores a 50 copias/mL. El incremento de la transmisión de la madre al producto también se correlaciona con una compatibilidad más estrecha de antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) de la madre y el niño. Un intervalo prolongado entre la rotura de membranas y el parto es otro factor de riesgo bien documentado para la transmisión. Otros trastornos que son factores potenciales de riesgo, pero de participación aún no demostrada a la fecha, son la presencia de corioamnionitis al momento del parto, enfermedad de transmisión sexual durante el embarazo, uso de drogas fuertes durante el embarazo, tabaquismo, parto prematuro y procedimientos obstétricos como amniocentesis, amnioscopia, colocación de electrodos en la piel cabelluda fetal y la episiotomía. Actualmente, la tasa de transmisión de la madre al producto es cercana a 1% o menos en mujeres embarazadas que recibieron tratamiento antirretroviral combinado para la infección por VIH. Dicho tratamiento, en combinación con la operación cesárea, ha ocasionado que la transmisión de VIH de la madre al producto sea un suceso poco común en Estados Unidos y en otros países desarrollados. Al respecto, las guías del United States Public Health Service y la OMS recomiendan que todas las mujeres embarazadas infectadas con VIH deben recibir cART de por vida para la salud de la madre y para evitar la transmisión perinatal, sin importar el recuento de copias del RNA del VIH o de linfocitos T CD4+.

El amamantamiento es una modalidad importante de transmisión de la infección por el VIH en los países en desarrollo, de manera particular cuando las madres siguen amamantando a sus hijos por periodos prolongados. Los factores de riesgo para la transmisión madre-hijo de VIH a través del amamantamiento son las concentraciones perceptibles del VIH en la leche materna, la presencia de mastitis, recuentos bajos de linfocitos T CD4+ en la sangre de la madre y la deficiencia de vitamina A en la mujer. El riesgo de transmisión del VIH por la leche materna es máximo en los primeros meses del amamantamiento. Además, se ha informado que la alimentación del niño exclusivamente con la leche de la madre entraña un riesgo menor para éste de contraer la infección por el VIH que cuando recibe alimentación mixta. En los países en desarrollo, debe evitarse que las madres infectadas amamanten a sus hijos, ya que existen alternativas de nutrición adecuada, por ejemplo, el uso de fórmulas. En esos países, donde la leche materna es esencial para la salud integral del lactante, el cART continuo en la madre infectada durante la lactancia disminuye en forma notoria el riesgo de transmisión de VIH al infante. Una vez que ha iniciado el tratamiento en mujeres embarazadas, se recomienda mantenerlo de por vida.

TRANSMISIÓN POR OTROS LÍQUIDOS CORPORALES

Aunque el VIH por lo general se puede aislar en títulos bajos a partir de la saliva en una pequeña proporción de los individuos infectados, no se cuenta con pruebas convincentes de que la saliva transmita la infección, ya sea al besar o tras otras exposiciones, como la de los trabajadores de asistencia de la salud. La saliva contiene factores antivirales endógenos; en la saliva de los individuos infectados se identifican con facilidad inmunoglobulinas específicas del VIH, como los isotipos IgA, IgG e IgM. Se ha sugerido que las glucoproteínas grandes, como las mucinas y la tromboespondina 1, secuestran al VIH en agregados a fin de que lo elimine el hospedador. Por añadidura, varios factores salivales solubles inhiben al VIH en diversos grados *in vitro*, probablemente al actuar en forma directa sobre los receptores específicos de la célula hospedadora más que sobre el propio virus. Quizás el mejor estudiado de ellos, el inhibidor de la proteasa leucocítica secretora (SLPI, *secretory leukocyte protease inhibitor*), bloquea la infección por el VIH en diversos sistemas de cultivo celular y se ha encontrado en la saliva a concentraciones que se aproximan a las necesarias para inhibirlo *in vitro*. A este respecto, las concentraciones salivales más elevadas de SLPI en los lactantes alimentados con la leche de su madre se acompañaron de una disminución en el riesgo de que se les transmitiera este virus al alimentarlos de esa manera. Se ha sugerido también que la saliva de las glándulas submaxilares reduce la infectividad del VIH al despegar a la gp120 de la superficie de los viriones y que la destrucción y la lisis de las células infectadas por el virus mediadas por la saliva se debe a la hipotonicidad de las secreciones orales. Han ocurrido casos considerados como del grupo atípico porque se sospechó que ocurrieron por la transmisión a través de la saliva, aunque probablemente se produjeron por la transmisión de sangre a sangre. El VIH puede transmitirse por medio de una mordedura humana, pero es poco común. Aunque el virus puede identificarse e incluso aislarse prácticamente en todos los líquidos corporales, no hay pruebas de que el VIH se transmita como consecuencia de contacto con las lágrimas, el sudor o la orina. A pesar de ello, ha habido casos aislados de infección en los que el VIH se transmitió por medio de líquidos corporales que podían o no estar contaminados con sangre. La mayor parte correspondía a parientes muy cercanos que proporcionaban cuidados de enfermería intensiva a personas infectadas sin observar las precauciones universales, lo que subraya la importancia del cumplimiento de tales precauciones durante la manipulación de líquidos corporales y residuos de personas infectadas con VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

INFECCIÓN POR VIH Y SIDA EN TODO EL MUNDO



La infección por VIH y el sida es una pandemia, con casos reportados en casi todos los países del mundo. Al final del año 2016, un estimado de 36.7 millones de individuos vivían con infección por VIH con base en el *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS). Más de 95% de las personas que viven con VIH/sida reside en países con ingresos bajos o medios; casi 50% son mujeres y 2.1 millones son niños menores de 15 años de edad. La distribución global de los casos se ilustra en la **figura 197-8**. La cifra calculada de personas que viven con VIH, es decir, la prevalencia mundial, ha aumentado más de cuatro veces desde 1990, lo que refleja los efectos combinados de las tasas altas continuas de nuevas infecciones y el impacto beneficioso (prolongar la vida) del tratamiento antirretroviral **(fig. 197-9)**. En 2016, la prevalencia mundial entre personas de 15 a 49 años de edad fue de 0.8% con tasas muy variables entre países y regiones como se muestra en la **figura 197-10**.

Se calcula que en 2016 hubo 1.8 millones de casos nuevos de infección en todo el mundo, incluidos 160 000 niños <15 años; un 33% de las infecciones nuevas se presentó en personas de 15 a 24 años. En todo el mundo, la mayoría de las nuevas infecciones por VIH ocurre por transmisión heterosexual. Se ven afectados en forma desproporcionada los miembros de ciertas poblaciones de riesgo alto. Los trabajadores sexuales, los consumidores de drogas inyectadas, personas transgénero, prisioneros, hombres homosexuales, otros varones que tienen relaciones sexuales con hombres y sus parejas sexuales representaron el 34% de todas las infecciones nuevas por VIH en 2015 **(fig. 197-11)**.

Entre 2000 y 2016, la cifra anual calculada de nuevas infecciones por VIH globales cayó en 40% (fig. 197-9). Las reducciones recientes en la incidencia global de la infección por VIH tal vez reflejen el progreso en los esfuerzos para evitarla, así como el aumento en la provisión de tratamiento antirretroviral en personas infectadas con VIH, lo que disminuye la probabilidad de transmitir el virus a sus parejas sexuales. Entre 2010 y 2016, la incidencia calculada en adultos disminuyó en un 11%. Asimismo, hubo una reducción de casi 47% en los casos de infecciones por VIH en niños <15 años, dicho progreso se debe primordialmente a una mayor disponibilidad de tratamiento antirretroviral para prevenir la transmisión de la infección de madre a hijo.

En 2016 el total de muertes por VIH fue 1.0 millones (incluidos 120 000 niños <15 años), una reducción del 48% desde el 2005 que coincide con el crecimiento rápido del acceso al tratamiento antirretroviral (fig. 197-12). Se calcula que desde el principio de la pandemia han muerto por enfermedades relacionadas con sida alrededor de 35 millones de personas.

La epidemia de VIH ha ocurrido en "oleadas" en diferentes regiones del mundo, cada una de las cuales ha tenido características un poco diferentes con base en las características demográficas del país y de la región en cuestión, así como del momento de la introducción del VIH a la población. La epidemia por sida se identificó por primera vez en Estados Unidos y poco después en Europa occidental pero es muy probable que haya iniciado en África subsahariana (véase antes en este capítulo), región que ha sido en particular devastada por la epidemia. En la región, el sureste de

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 197-8 Número estimado de niños y adultos que viven con infección por VIH hasta diciembre de 2016. Total: 36.7 millones (30.8 millones-42.9 millones). *[Tomada de Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS).]*

África es el más afectado. Esa zona es el hogar de 6.2% de la población mundial, pero tiene 19.4 millones de personas que viven con VIH, más del 50% del total mundial (fig. 197-8). En ocho países del sur del continente africano los datos disponibles en cuanto a seroprevalencia indican que más de 10% de la población adulta entre 15 a 49 años de edad está infectada con VIH (fig. 197-10). Sudáfrica tiene el mayor número de personas que vive con VIH en el mundo (7.1 millones); Suazilandia tiene la mayor prevalencia mundial de VIH en adultos (27.2%). Además, entre los individuos con alto riesgo las tasas son mucho más altas que en la población general. La prevalencia de VIH entre trabajadores sexuales varía entre 50-70% en varios países de esa región. Información reciente ofrece señales promisorias de declinación de la incidencia y prevalencia del VIH en muchos países en la región, aunque con frecuencia los niveles permanecen elevados. La exposición heterosexual es la principal forma de transmisión en esa parte del mundo, con infección desproporcionada entre las mujeres y niñas, que representan casi 60% de los infectados en esa región.

Los 25 países del occidente y el centro de África son el hogar de 6.1 millones de personas con VIH, medio millón de los cuales son niños. La prevalencia de VIH en la mayoría de los países es relativamente baja en comparación con el este y el sur de África. La prevalencia de VIH entre los adultos en la región es de 2.2%, aunque existe una amplia variación entre los países, va desde 0.5% en Níger y Senegal hasta 4.9% en Guinea Ecuatorial. Se calcula que 60% de las nuevas infecciones en la región en 2015 ocurrió en Nigeria. Como en el este y el sur de África, la vía heterosexual representa la mayor parte de la transmisión en el oeste y el centro de África.

La región medio oriente y norte de África tiene una de las tasas más bajas de prevalencia de VIH en el mundo (0.1%). En 2016 se calculó que 230 000 personas vivían con VIH en la región. Los casos se concentran sobre todo entre IDU; varones con relaciones homosexuales, y trabajadores sexuales y sus clientes.

Al final de 2016 se calculó que en Asia y en el Pacífico había 5.1 millones de personas infectadas. En esta región del mundo, la prevalencia nacional de VIH es más alta en los países del sureste asiático, con amplias variaciones en las tendencias entre las distintas naciones. Entre los países de Asia, sólo Tailandia tiene una tasa de prevalencia sérica en los adultos >1%. Sin embargo, las poblaciones de muchos países asiáticos son tan grandes que incluso las tasas bajas de infección y seroprevalencia resultan en grandes cantidades de personas infectadas. Al respecto, tres países muy populosos (India, China e Indonesia) incluyen casi tres cuartas partes de todas las personas que viven con VIH en la región. Aunque la epidemia de Asia se ha concentrado durante cierto tiempo en poblaciones específicas (trabajadores sexuales y sus clientes, varones con relaciones homosexuales e IDU), se extiende hacia las parejas heterosexuales de las personas con mayor riesgo.

El este de Europa y el centro de Asia son las únicas regiones del mundo donde la epidemia de VIH continúa en rápida expansión, con un aumento >60% en las infecciones nuevas por VIH anuales entre 2010 y 2016. La Federación Rusa y Ucrania tienen la mayor parte de los casos de VIH en la región. Favorecido al inicio por el uso de drogas inyectables y por el incremento en la transmisión heterosexual.

En Latinoamérica y el Caribe, casi 2.1 millones de personas viven con VIH/sida al final de 2016. Brasil es el país con el mayor número de personas infectadas con VIH en la región (83 000) y las Bahamas tienen la prevalencia más alta en la región (3.3%). Los varones con relaciones ho-

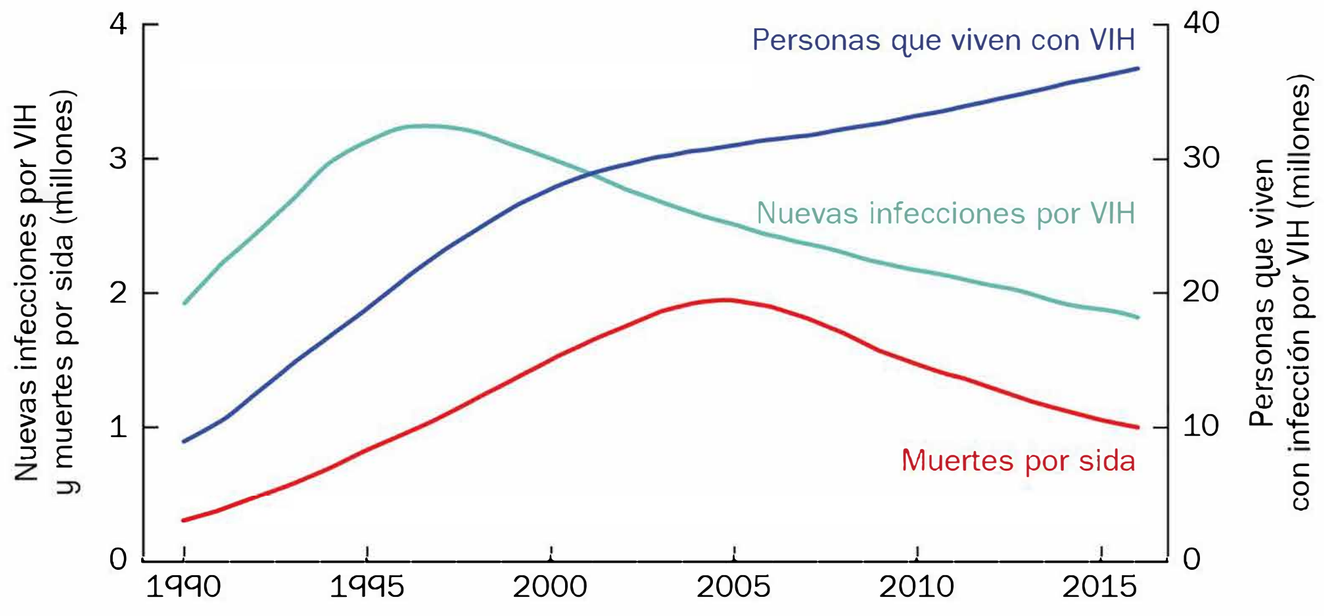


FIGURA 197-9 Cálculos epidemiológicos mundiales sobre la incidencia del VIH y muertes por sida y prevalencia del VIH, 1990-2016. *(Tomada de UNAIDS.)*

Biblioteca Médica Virtual

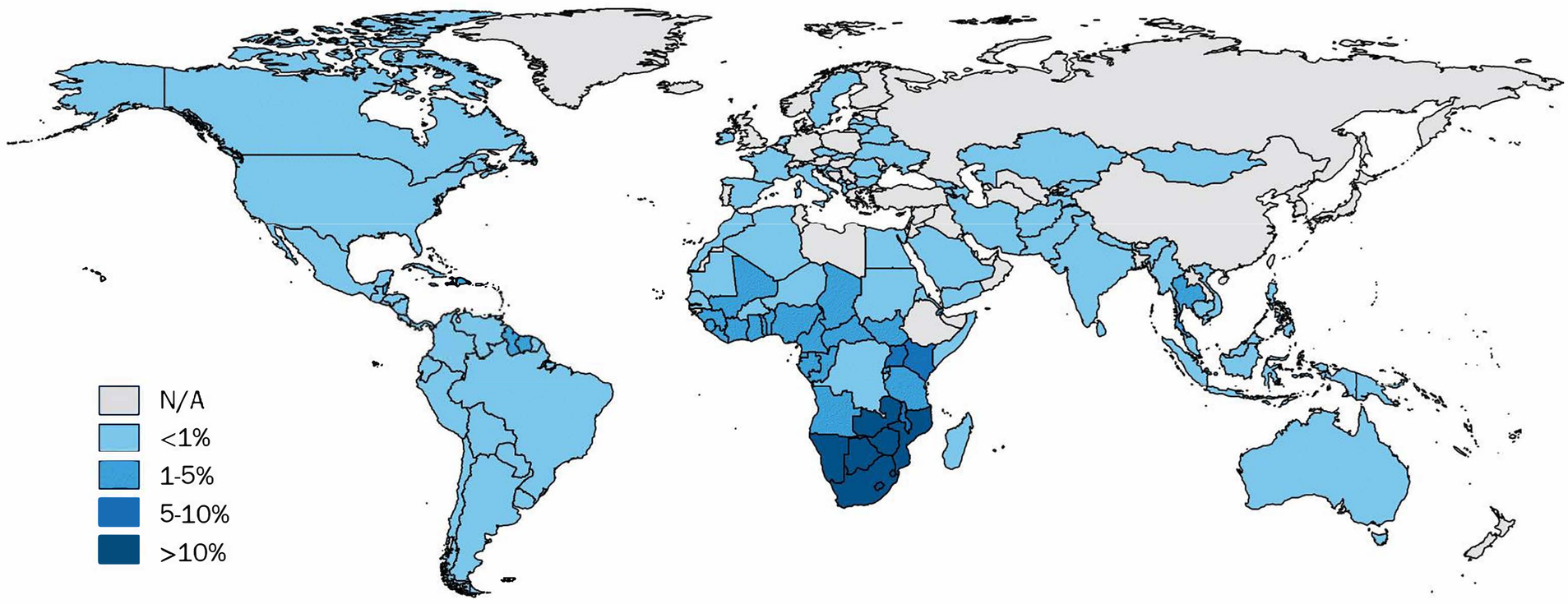


FIGURA 197-10 Tasa de prevalencia global del VIH en adultos, 2016. Los datos corresponden a estimaciones para adultos entre 15 y 49 años de edad. *(Tomada de UNAIDS.)*

mosexuales representan la mayor proporción de infecciones por VIH en Centroamérica y Sudamérica. En la región del Caribe, la transmisión heterosexual, a menudo vinculada con el trabajo sexual, es el principal promotor de la transmisión.

En Norteamérica y Europa occidental y central, alrededor de 2.1 millones de personas vivían con VIH/sida al final de 2016. Aunque las formas de transmisión varían mucho de un país a otro, el VIH afecta de manera desproporcionada a los varones que tienen relaciones sexuales con varones. En la década pasada, el número de diagnósticos de VIH descendió en forma drástica en todos los grupos de riesgo en Europa occidental, pero aumentó un poco en Europa central. Norteamérica tuvo un descenso en los diagnósticos generales de VIH, pero un ligero aumento entre los varones homosexuales y bisexuales.

INFECCIÓN POR VIH Y SIDA EN ESTADOS UNIDOS

Alrededor de 1.8 millones de personas se han infectado con VIH en Estados Unidos desde que inició la epidemia, de las cuales casi 693 000 han fallecido. Según un análisis reciente, alrededor de 1.1 millones de personas en Estados Unidos tienen VIH y un 15% de ellos no lo sabe. Como se muestra en la **figura 197-13**, sólo una parte de las personas infectadas con VIH son capaces de cubrir las etapas requeridas para mantener una atención continua, desde el diagnóstico, la permanencia en el cuidado, la recepción de tratamiento antirretroviral, y en última instancia la consecución de una carga viral suprimida (véase "Tratamiento" más adelante).

Más de 60% de las personas que viven con VIH/sida en Estados Unidos son de raza negra e hispanos-latinos, y más de la mitad son varones homosexuales. La tasa de seroprevalencia estimada para VIH en adultos ≥13 años de edad en dicho país es cercana a 0.5%. En Estados Unidos, casi 2% de los adultos negros-afroamericanos están infectados con VIH, una tasa más alta que cualquier otro grupo.

El número de casos nuevos de infección por VIH en Estados Unidos, *incidencia del VIH*, tuvo su máximo a finales de la década de 1980 con 130 000 casos anuales, que más tarde disminuyeron. Después de mantenerse estable desde mediados de la década de 1990, el número calculado de infecciones anuales por VIH en Estados Unidos cayó casi 15% entre 2008 y 2015 (de 45 200 a 38 500). La distribución de los casos incidentes de VIH en 2015 se muestra en la **figura 197-14**. Los varones homosexuales y bisexuales representan más de dos tercios de las infecciones incidentes y fueron el único grupo que no tuvo un descenso general en las infecciones anuales por VIH entre 2008 y 2015. Aunque las infecciones entre los varones blancos homosexuales y bisexuales y los varones de 15 a 24 años disminuyeron durante ese periodo, estos descensos se contrarrestaron con incrementos entre los hombres homosexuales y bisexuales de 25 a 34 años de edad, y entre los hombres homosexuales y bisexuales hispanos/latinos.

En Estados Unidos, la carga de VIH y sida no se distribuye de manera uniforme en todos los estados y regiones. En la mayoría de las zonas del país, el VIH se concentra en las áreas urbanas. En el sur de Estados Unidos, los porcentajes mayores de diagnósticos ocurren en las áreas metropolitanas y no metropolitanas pequeñas. Se observa una afección desproporcionada de infección por VIH y sida en poblaciones minoritarias estadounidenses, tanto en áreas urbanas como rurales. Entre los individuos con diagnóstico de infección por VIH (sin tomar en consideración el estado evolutivo de la infección) en el año 2016, 44% eran estadounidenses de raza negra, un grupo que comprende sólo 12% de la población estadounidense. La **figura 197-15** muestra la tasa calculada de diagnósticos nuevos de VIH en 2016 por raza/grupo étnico por 100 000 habitantes.

En Estados Unidos se redujo en forma importante la transmisión perinatal del VIH, de una madre infectada a su hijo, gracias a la implementación de guías para la asesoría universal y análisis voluntario para VIH en mujeres embarazadas, así como el uso de tratamiento antirretroviral en ellas y en sus recién nacidos para evitar la infección. En 2016 en Estados Unidos se diagnosticaron 122 niños con infección por VIH, desde un valor máximo de casi 1 750 en 1991.

El número de individuos diagnosticados y de muertes en personas con sida se elevó en forma estable durante la década de 1980 y alcanzó el máximo nivel en 1995. Desde entonces el número de muertes relacionadas con sida en Estados Unidos disminuyó cuatro veces **(fig. 197-16)**. Esta tendencia es consecuencia de varios factores, entre ellos una mejoría en la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas, mayor experiencia entre los profesionales de la salud para proporcionar cuidados a los individuos infectados, mayor acceso a cuidados de la salud y disminución de nuevas infecciones. Aunque es claro que el factor con mayor peso es el aumento en el uso de antirretrovirales, administrados por lo general en combinaciones de tres o cuatro fármacos.

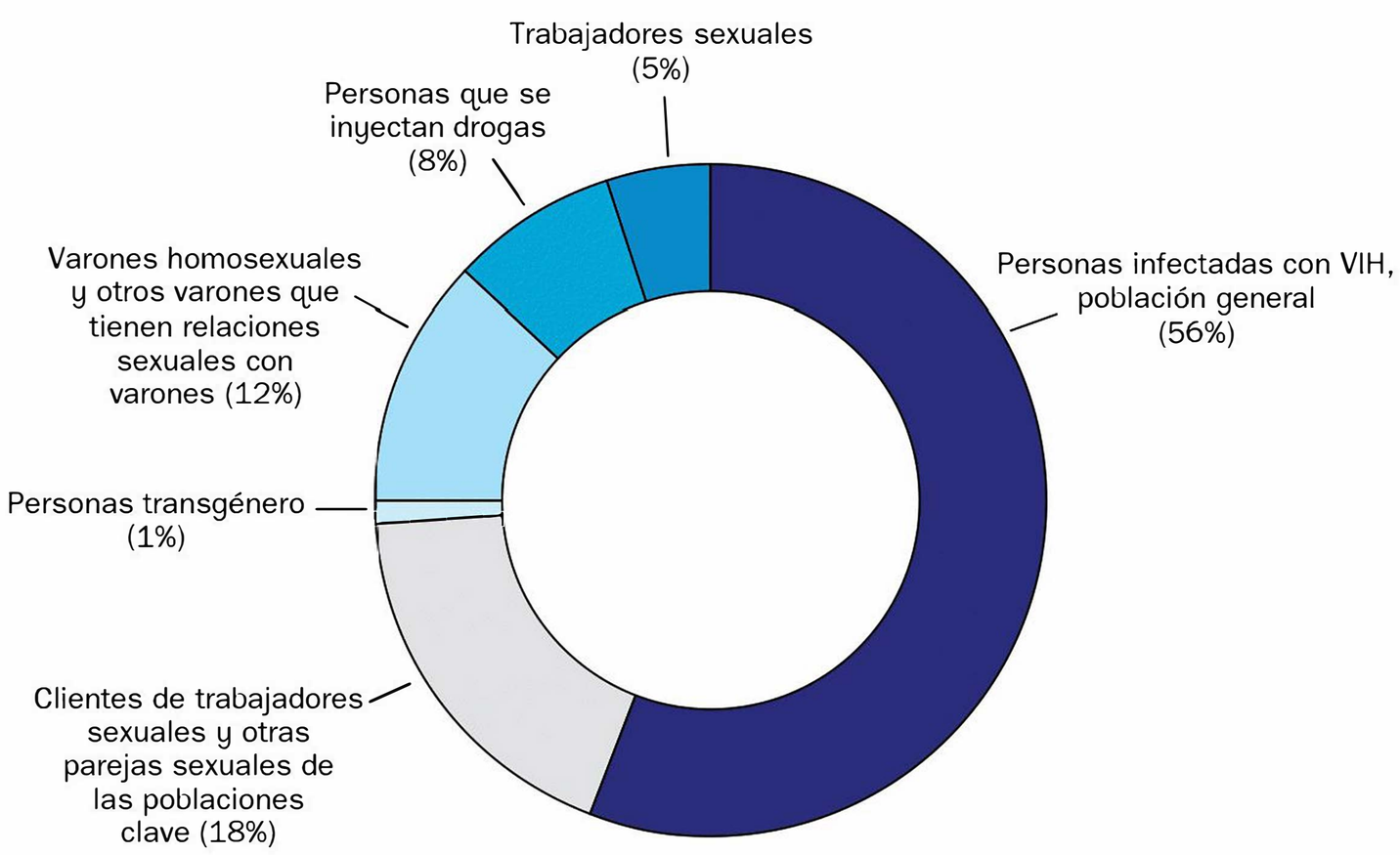


FIGURA 197-11 Cálculo del porcentaje de nuevas personas infectadas con VIH por población. Datos de 2015. *(Tomada de UNAIDS.)*

Biblioteca Médica Virtual

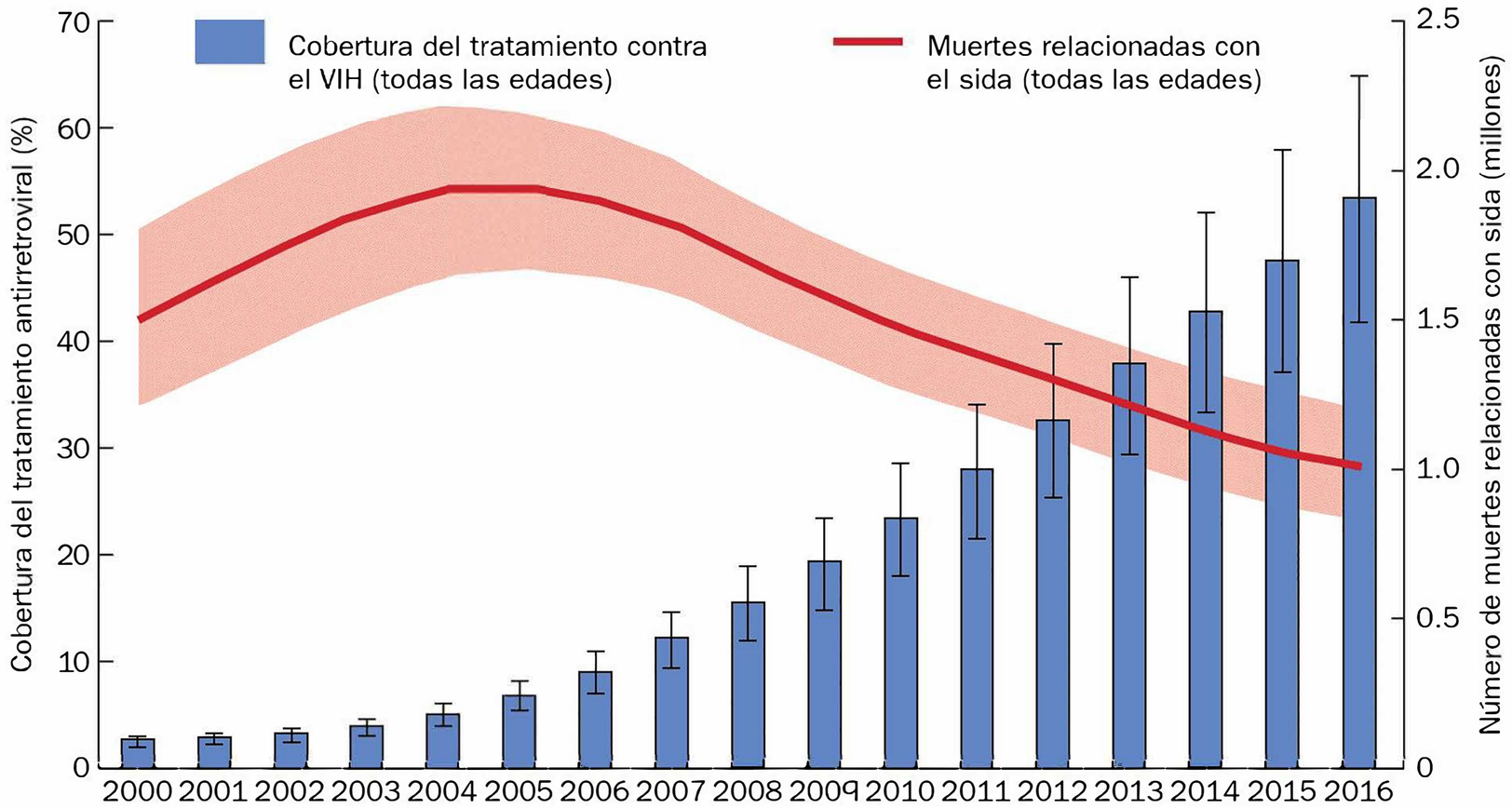


FIGURA 197-12 Cobertura global con tratamiento antirretroviral y número de muertes relacionadas con el sida, 2000-2016. *(Tomada de UNAIDS.)*

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La característica de la enfermedad causada por el VIH es la profunda inmunodeficiencia, que se deriva sobre todo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T conocida como *linfocitos T colaboradores*, el cual ocurre acompañado de la activación inmunitaria policlonal. Estas células se definen fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4 **(cap. 342)** que funciona como el principal receptor celular del VIH. En fechas recientes se ha demostrado que, junto con la CD4, debe haber también un correceptor para que el VIH-1 pueda fusionarse y penetrar en forma eficaz en las células blanco (figs. 197-3 y 197-4). El VIH utiliza dos correceptores, CCR5 Y CXCR4, fundamentales para la fusión y la entrada; estos correceptores también son receptores fundamentales para ciertas citocinas de atracción química denominadas *quimiocinas* y son moléculas pertenecientes a la familia de receptores de siete dominios transmembrana acoplados a la proteína G. Se han demostrado *in vitro* varios mecanismos que ocasionan la disfunción inmunitaria de los linfocitos T CD4+ y la reducción en el número de los mismos; éstos incluyen infección directa y destrucción de dichas células por VIH y la eliminación de células infectadas por el sistema inmunitario, así como los efectos indirectos, como el agotamiento inmunitario por la activación celular aberrante y la activación de la muerte celular inducida. Los pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ por debajo de ciertos valores se encuentran en riesgo de desarrollar varias enfermedades oportunistas, en particular las infecciones y neoplasias que definen al sida. Algunas manifestaciones del sida, como el sarcoma de Kaposi y los trastornos neurológicos, no pueden explicarse del todo por los efectos inmunodepresores del VIH, ya que estas complicaciones pueden aparecer antes de que se desarrolle un deterioro inmunitario grave.

Los efectos patógenos del virus y los eventos inmunopatogénicos que se producen durante la evolución del VIH se combinan de una forma compleja y heterogénea desde el momento de la infección inicial (primaria) hasta el desarrollo de un estadio avanzado de la enfermedad. Es importante advertir que los mecanismos patógenos del padecimiento causado por el VIH son multifactoriales y multifásicos, además de distintos en las diferentes etapas de la enfermedad. Por tanto, es esencial tener en cuenta la evolución clínica característica de un individuo infectado por el VIH para apreciar mejor estos fenómenos patógenos **(fig. 197-17)**.

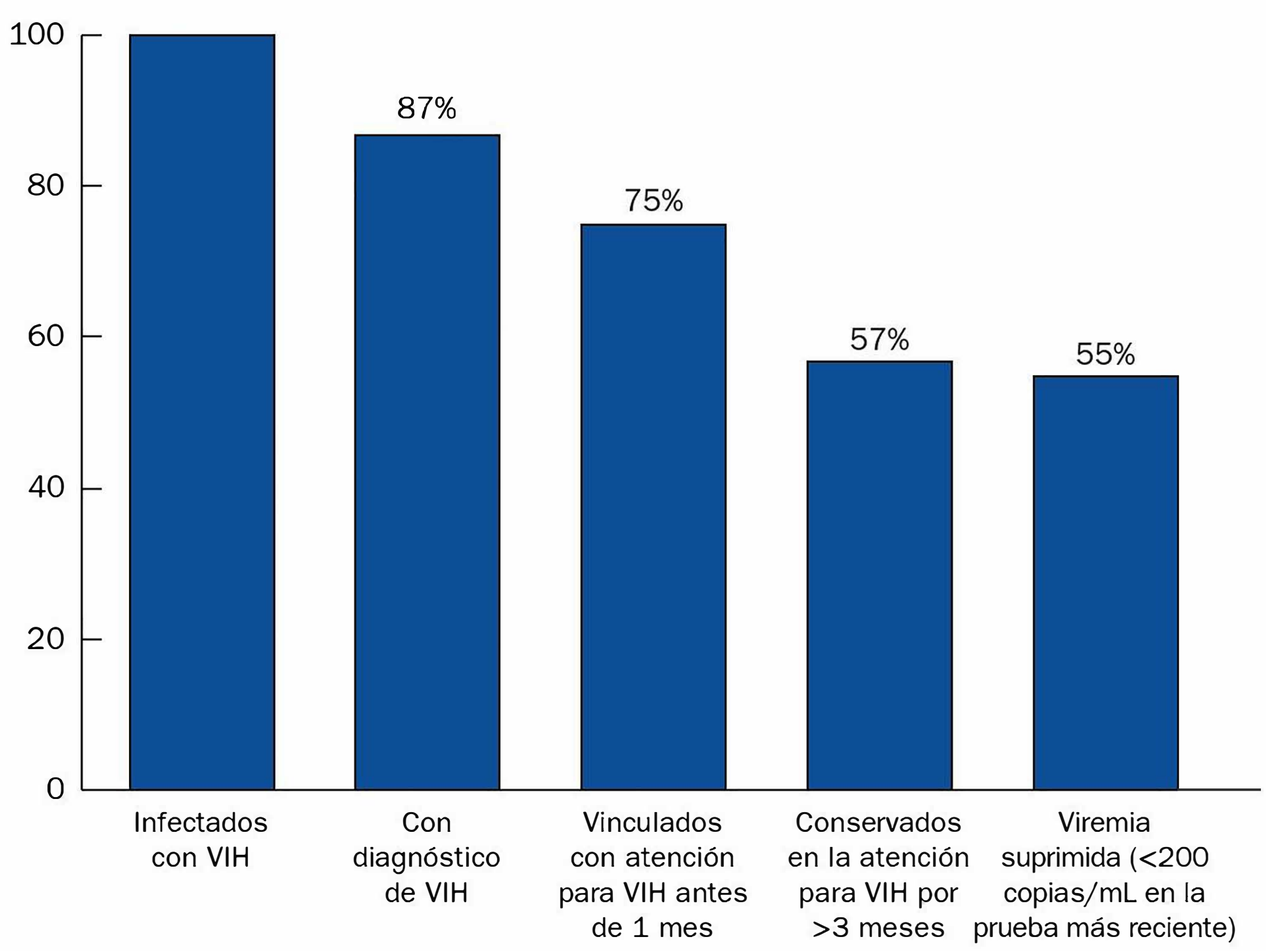


FIGURA 197-13 Porcentaje calculado de personas infectadas con VIH que participan en las etapas específicas del continuo de atención para VIH en Estados Unidos. *(Tomada de Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: HIV Surveillance Supplemental Report 21[No. 7], 2016.)*

EVENTOS TEMPRANOS EN LA INFECCIÓN POR VIH: INFECCIÓN PRIMARIA Y DISEMINACIÓN INICIAL DEL VIRUS

Con base en el uso del modelo de primates no humanos de la transmisión mucosal rectal o vaginal, los incidentes iniciales (en horas) siguientes a la exposición de la mucosa al VIH determinan si se establecerá la infección, así como la evolución siguiente a la misma. Aunque la barrera mucosa es relativamente eficaz para limitar el acceso de VIH a los objetivos susceptibles en la lámina propia, el virus puede cruzar la barrera mediante el transporte en las células de Langerhans, un tipo epidermal de DC justo debajo de la superficie, o a través de rasgaduras microscópicas en la mucosa. Las aberturas significativas en la barrera mucosa, como las que se ven en la enfermedad genital ulcerativa, facilitan la entrada viral y aumentan la eficiencia de la infección. Luego el virus busca los blancos susceptibles, que son sobre todo los linfocitos T CD4+ que pudieran estar dispersos en la mucosa. Esta dispersión espacial de los objetivos representa un obstáculo considerable para el establecimiento de la infección. Tales obstáculos explican la baja eficiencia de la transmisión sexual del VIH (véase "Transmisión sexual", antes). Tanto los linfocitos T CD4+ en reposo como los activados sirven como amplificadores iniciales de la infección. Los linfocitos T CD4+ en reposo son más abundantes, pero los activados producen mayor cantidad de virus. Para que la infección se establezca, la velocidad reproductiva básica (R_0) debe ser mayor o igual a 1; o sea, cada célula infectada debería infectar al menos a una célula más. Una vez que se establece la infección, el virus se replica en las células linfoides de la mucosa, la submucosa y hasta cierto punto en los tejidos linforreticulares que drenan el intestino o tejidos genitales. Durante cierto periodo de pocos a varios días, no es posible detectar al virus en el plasma, etapa conocida como fase de "eclipse" de la infección. Conforme el virus se produce en los días a

Biblioteca Médica Virtual

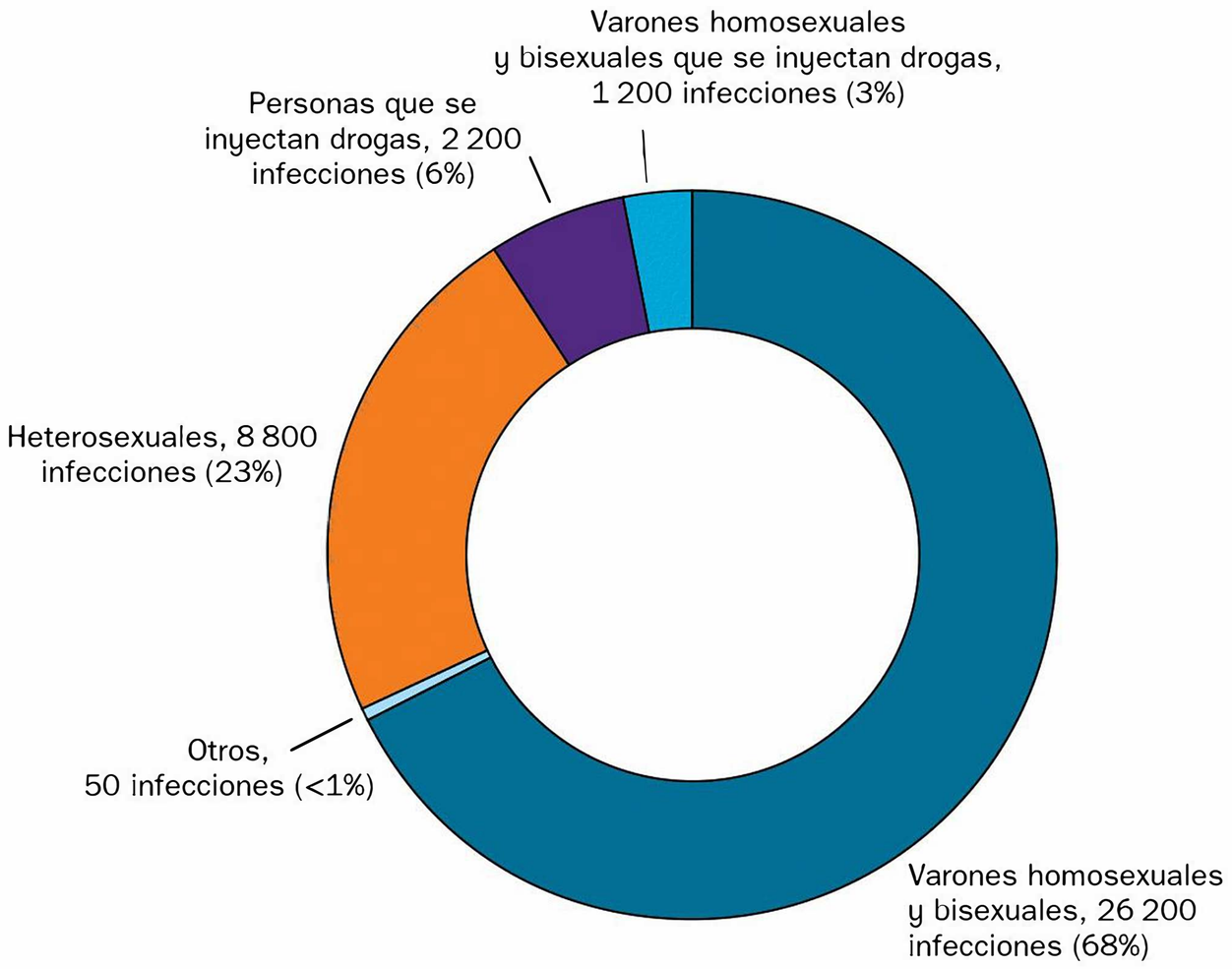


FIGURA 197-14 Distribución calculada de nuevas infecciones con VIH en Estados Unidos. Total: 38 500. Cálculo de incidencia para 2015. *(Tomada de CDC.)*

semanas siguientes, se disemina, primero a los ganglios linfáticos regionales y luego a otros compartimientos linfoides, donde tiene acceso fácil a grandes concentraciones de linfocitos CD4+, lo que permite un brote intenso en la viremia que se detecta con facilidad con los estudios disponibles actualmente **(fig. 197-18)**. Un órgano linfoide importante, el tejido linfoide relacionado con el intestino (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*), es un objetivo principal de la infección con VIH y el sitio en el que grandes cantidades de linfocitos T CD4+ (casi siempre células de memoria) se infectan y se agotan, tanto por los efectos virales como por la apoptosis relacionada con la activación. Una vez que la replicación viral alcanza este umbral y el virus se disemina, la infección está bien establecida y el proceso es irreversible. Es importante señalar que la infección inicial de células susceptibles puede variar en cierta medida con la vía de infección. Los virus que penetran directamente al torrente sanguíneo a través de sangre o hemoderivados infectados (p. ej., transfusiones, uso de agujas contaminadas para la inyección de drogas, lesión con objetos cortantes, transmisión materno-fetal durante el parto o en la etapa perinatal o relaciones sexuales donde hay suficiente traumatismo para causar hemorragia) probablemente se eliminen de la circulación a través del bazo y de otros órganos linfoides, donde se inician las infecciones focales primarias, seguida de diseminación amplia a través de otros tejidos linfoides, como se describió antes.

Ya se demostró que la transmisión sexual del VIH es resultado de un solo incidente infeccioso y que existe un cuello de botella genético viral para la transmisión. En este aspecto, ciertas características de la envoltura

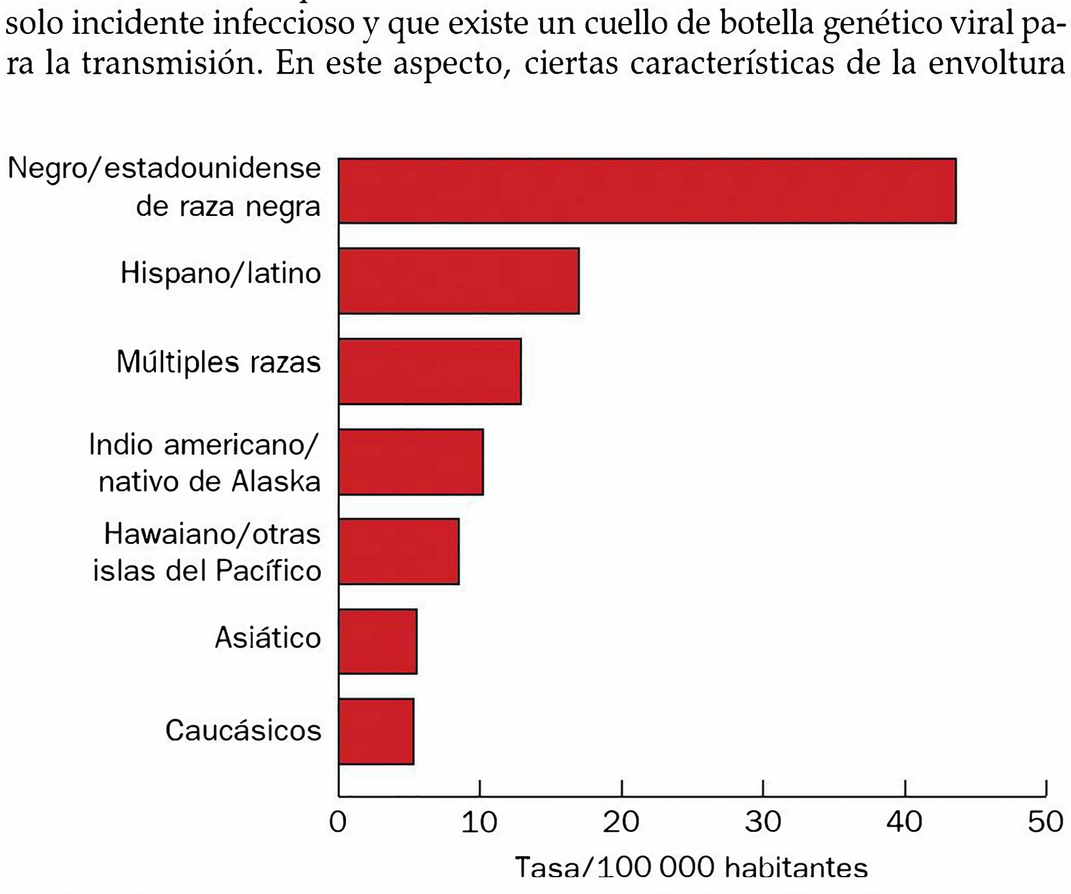


FIGURA 197-15 Tasa calculada de infecciones con VIH (incluidos niños) diagnosticadas durante 2016 en Estados Unidos, por raza/grupo étnico (por 100 000 habitantes). *(Tomada de CDC.)*

glucoproteínica del virus tienen una influencia sustancial en la transmisión, al menos de los subtipos A y C del virus. Los virus que causan la transmisión, a menudo denominados "virus fundadores", casi siempre están muy poco representados en la viremia circulante del sujeto transmisor y son virus menos diversos, con secuencias de firma que incluyen secuencias asa V1-V2 más cortas y menos sitios anticipados para la glucosilación ligada a N en relación con las variantes circulantes principales. Por lo general, estos virus corresponden casi en forma exclusiva a la cepa R5 y por lo regular son susceptibles a la neutralización por los anticuerpos del sujeto transmisor. Una vez que la replicación avanza en el sujeto infectado, el virus fundador diverge y acumula sitios de glucosilación, por lo que se vuelve cada vez más resistente a la neutralización **(fig. 197-19)**. El brote agudo de viremia y la extensa diseminación del virus en la infección primaria puede acompañarse de un *síndrome agudo por VIH* que se presenta con magnitud variable en ~50% de los individuos con infección primaria 2 a 4 semanas después de la infección inicial (véase adelante). Este síndrome casi siempre se relaciona con viremia elevada, medida en millones de copias de RNA del VIH por mililitro de plasma, y que dura varias semanas. Los síntomas se parecen a los de una mononucleosis aguda y guardan buena correlación con la existencia de la viremia. Es muy probable que la mayoría de los pacientes tenga cierto grado de viremia durante la infección primaria, que favorece la diseminación del virus por el tejido linfoide, aunque estén asintomáticos o no recuerden haber sufrido síntomas. Parece que el grado inicial de la viremia en la infección primaria por el VIH no determina necesariamente la velocidad de progresión de la enfermedad; sin embargo, la consecución de un nivel estable de viremia pasado cerca de 1 año aparentemente guarda una correlación con la velocidad a la que progresa la enfermedad en el paciente no tratado. Los niveles altos de viremia que se encuentran en muchos pacientes con infección aguda se correlacionan con una probabilidad más alta de transmitir el virus a través de diversas vías que incluyen la sexual, uso compartido de jeringas y agujas, durante el parto, perinatal o por lactancia.

ESTABLECIMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA Y PERSISTENTE

Persistencia de replicación viral La infección por el VIH es relativamente única en el marco de las infecciones virales humanas por el hecho de que, a pesar de las enérgicas respuestas de la inmunidad humoral y celular que se desencadenan tras la infección primaria (véase "Respuesta inmunitaria al VIH", más adelante), una vez que se establece la infección, el virus logra escapar a la eliminación inmunitaria completa, y paradójicamente parece progresar con la activación inmunitaria y nunca se elimina por completo del cuerpo. En cambio, se desarrolla una infección crónica que se mantiene con diversos grados de replicación del virus durante una mediana de aproximadamente 10 años antes de que el sujeto manifieste una enfermedad clínica (véase "Enfermedad avanzada por VIH" más adelante). Es este estado crónico de la infección lo que resulta característico de la enfermedad por el VIH. Durante toda la evolución, a menudo prolongada, de la infección crónica, se puede identificar casi invariablemente la replicación viral en los pacientes no tratados, mediante pruebas disponibles de gran sensibilidad que cuantifican el número de copias de RNA del VIH por mililitro de plasma. La concentración del virus puede variar en forma importante entre los pacientes no tratados, con un rango que va desde varios miles a unos pocos millones de copias por mililitro de plasma. Estudios recientes con técnicas moleculares de alta sensibilidad han demostrado que incluso en pacientes en los cuales se suprime la viremia plasmática por debajo del límite detectable (limite más bajo, 20-50 copias de RNA de VIH/mL dependiendo del fabricante) como consecuencia del tratamiento con antirretrovirales, existe una replicación viral baja, pero continua en la mayoría de los pacientes infectados. Con muy pocas excepciones, en otras infecciones virales humanas, si el hospedador sobrevive, el virus se elimina por completo del cuerpo y se desarrolla un estado de inmunidad contra la infección subsiguiente. Es raro que el VIH mate al hospedador durante la infección primaria. Ciertos virus, como el HSV **(cap. 187)** no se eliminan por completo después de la infección, sino que más bien entran en un estado de latencia; en estos casos, dicho estado se acompaña de una latencia

Biblioteca Médica Virtual

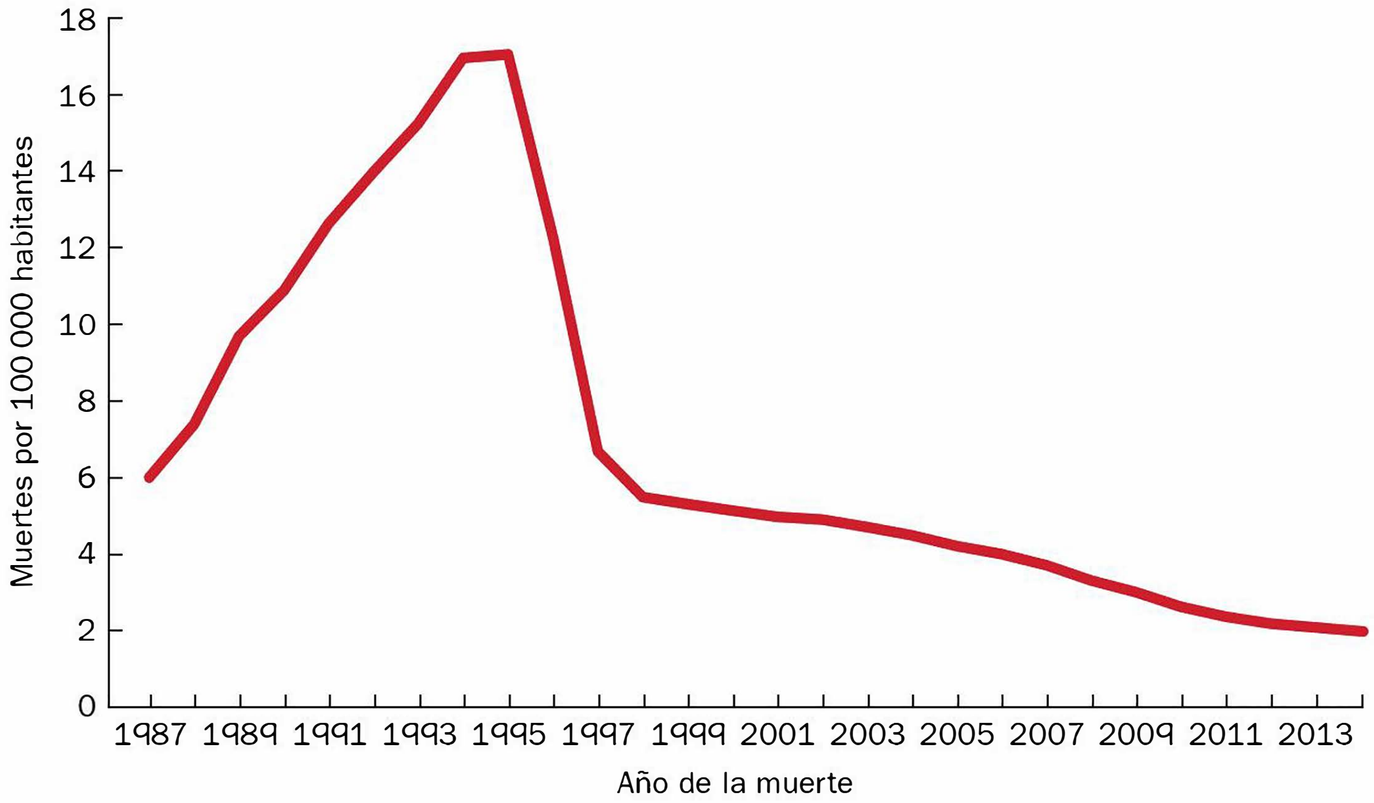


FIGURA 197-16 Tendencias en las tasas anuales ajustadas por edad de muerte debida a la infección por VIH, Estados Unidos, 1987-2014. Distribución por edad basada en 2 000 habitantes. *(Tomada de CDC.)*

microbiológica. No es esto lo que sucede en el caso de la infección por el VIH como se describió antes. También puede observarse la cronicidad acompañada de una replicación persistente del virus en ciertos casos de infección por el HBV y HCV **(cap. 334)**; sin embargo, en estas infecciones, el sistema inmunitario no es el blanco del virus.

Evasión del VIH del control del sistema inmunitario La capacidad del VIH para evadir la eliminación y el control por el sistema inmunitario es inherente al establecimiento de la cronicidad de la infección por el virus. Existen diversos mecanismos por medio de los cuales el virus logra evadirse. Un aspecto fundamental es el establecimiento de un nivel sostenido de replicación, asociado con la generación de diversidad viral por medio de mutaciones y de recombinaciones. La selección de mutantes que escapan al control de los linfocitos T citolíticos (CTL, *cytolytic T lymphocytes*) CD8+ es un aspecto crítico para la propagación y progresión de la infección por VIH. La tasa elevada de replicación del virus y su mutación sostenida contribuyen a la incapacidad del anticuerpo neutralizante para frenar el virus. Además, por razones que aún se desconocen, el sistema inmunitario humoral no produce con facilidad los típicos anticuerpos neutralizadores contra la envoltura de VIH, lo hace sólo después de años de replicación viral persistente y cuando la infección ya está bien establecida (véase más adelante). Los análisis extensos de los aislados secuenciales de VIH y de las respuestas del hospedador demostraron que el escape viral de los epítopos del linfocito B y los linfocitos T CD8+ ocurre en una fase temprana de la infección y permite al virus mantenerse un paso adelante de las respuestas inmunitarias efectivas. Además, las clonas de CTL CD8+ que se expanden en grado importante durante la infección primaria por el VIH, y que representan probablemente a las clonas de alta afinidad que cabría esperar fueran las más eficientes para eliminar a las células infectadas por el virus; sin embargo, la restricción por lo general es incompleta ya que la replicación viral persiste en niveles relativamente altos en la mayoría de los individuos. Además del escape viral de los CTL a través de tasas altas de mutación se cree que las clonas inicialmente fuertes adquieren una disfunción cualitativa por la activación inmunitaria abrumadora relacionada con la replicación viral persistente, lo que conduce al "agotamiento" inmunitario que afecta ambas ramas de la inmunidad de adaptación. Estudios indican que el agotamiento de los linfocitos T CD8+ específicas para VIH durante la activación inmunitaria prolongada se asocia con la expresión de receptores inhibidores como la molécula 1 de muerte programada (PD, *programmed death*) (de la familia de moléculas B7-CD28), el inmunorreceptor de células T con dominios de Ig e ITIM (TIGIT), inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene la molécula 3 (Tim-3) y el gen 3 activador de linfocitos (Lag-3), en conjunto llamados receptores de punto de verificación inmunitaria. El incremento de estas proteínas superficiales limita la polirreactividad y la capacidad de proliferación, atributos funcionales de los linfocitos T CD8+ que son esenciales para la destrucción efectiva de patógenos. Un mecanismo adicional que contribuye a la evasión del VIH es la regulación negativa de moléculas HLA clase I sobre la superficie de las células infectadas, por las proteínas virales Nef, Tat y Vpu, lo que da como resultado una pérdida de la capacidad de reconocimiento y destrucción de las células blanco infectadas por las células CD8+ CTL. Aunque esta inhibición de las moléculas HLA de la clase I favorecería que los linfocitos citolíticos naturales (*natural killer*, NK) eliminaran a las células infectadas por el VIH, este último mecanismo no parece tener eficacia para lograr el objetivo señalado (véase más adelante). Otra forma posible de escape de las células infectadas con VIH de la eliminación mediante CTL CD8+ es el secuestro de las células infectadas en sitios con privilegio inmunitario, como el sistema nervioso central (SNC), así como la baja frecuencia de CTL CD8+ específicas para el virus en regiones de tejidos lin-

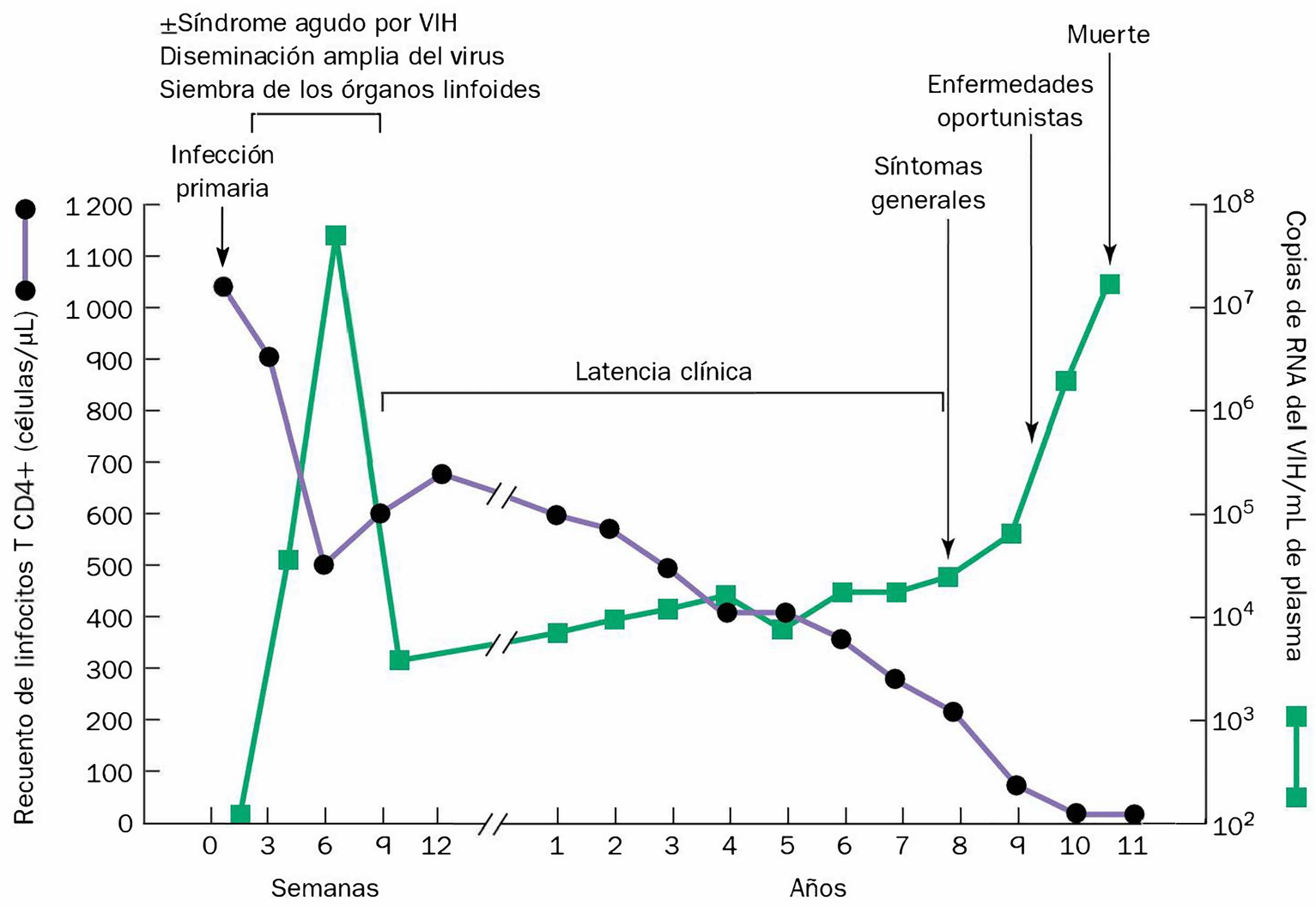


FIGURA 197-17 Evolución típica de individuos infectados con VIH, sin tratamiento. Véase el texto para la descripción de los detalles. *(De G Pantaleo et al.: N Engl J Med 328:327, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

Biblioteca Médica Virtual

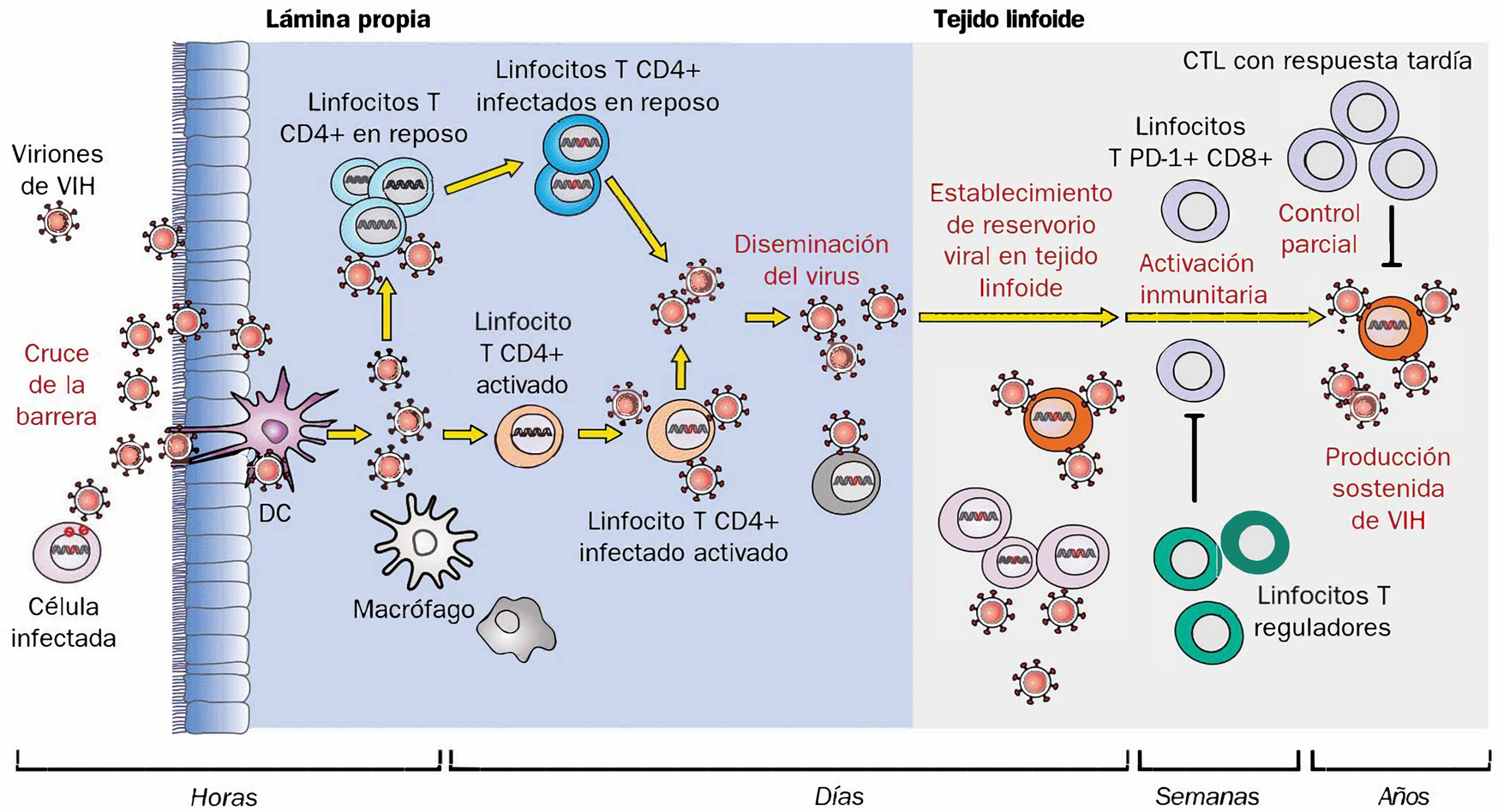


FIGURA 197-18 Resumen de eventos iniciales en la infección por VIH. Véase el texto para obtener una descripción detallada. CTL, linfocitos T citolíticos; VIH, virus de inmunodeficiencia humana. *(Adaptada a partir de AT Haase: Nat Rev Immunol 5:783, 2005.)*

foides, es decir los centros germinales, donde ocurre la replicación activa de VIH.

El principal objetivo de los anticuerpos neutralizantes de VIH son las proteínas de envoltura gp120 y gp41. El VIH emplea al menos tres mecanismos para evitar las respuestas de neutralización: hipervariabilidad en la secuencia primaria de la envoltura, glucosilación de la envoltura y ocultamiento conformacional de los epítopos de neutralización. Varios estudios acerca de la respuesta inmunitaria humoral desde las etapas tempranas después de la infección primaria indican que el virus muta en forma constante para escapar a la respuesta de los anticuerpos emergentes, de tal forma que los anticuerpos que se generan de manera secuencial ya no son capaces de neutralizar el virus autólogo. Los *anticuerpos ampliamente neutralizantes* capaces de neutralizar un rango amplio de aislados de VIH *in vitro*, se presentan en sólo 20% de los individuos infectados por el VIH, y cuando aparecen, se requiere 2 a 3 años de infección con replicación continua del virus para aumentar la maduración de la afinidad de los anticuerpos. Por desgracia, para cuando los anticuerpos neutralizantes amplios están formados, son ineficaces para contener la replicación viral en el paciente. La viremia persistente también da como resultado el agotamiento de los linfocitos B en forma similar a lo que ocurre con los linfocitos T CD8+, lo que contribuye a una respuesta inmunitaria humoral cada vez más defectuosa hacia el VIH.

La ayuda de los linfocitos T CD4+ es de importancia crítica para conservar la integridad de las reacciones inmunitarias específicas del antígeno, con mediación tanto humoral como celular. El VIH infecta sobre todo a los linfocitos T CD4+ que le son específicos, de modo que la pérdida de estas reacciones celulares particulares contra el virus tiene consecuencias negativas potencialmente profundas sobre el control inmunitario de la replicación viral. Además, esta pérdida ocurre en etapas tempranas de la evolución de la infección, y estudios en animales indican que 40-70% de todos los linfocitos T CD4+ de memoria en GALT se eliminan durante la infección aguda. Durante la viremia crónica por VIH, las células T CD4+ también muestran evidencia de agotamiento, incluido el incremento del antígeno 4 relacionado con linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), también miembro de la familia B7-CD28.

Por último, gracias a que el VIH evita ser depurado durante la infección primaria, se puede formar un gran fondo de reserva de células en estado de infección latente, referido como *el reservorio viral*, que no pueden ser eliminadas por los CTL específicos del virus o por ART (véase más adelante). Por ello, a pesar de la potente respuesta inmunitaria y de la intensa regulación negativa de la replicación viral que sigue a la infección primaria, el VIH consigue crear un estado de infección crónica con un grado variable de replicación viral persistente. En la mayor parte de los casos, el paciente evoluciona durante este periodo desde la fase de infección primaria aguda a un estado relativamente prolongado de latencia clínica o actividad latente de la afección (véase adelante).

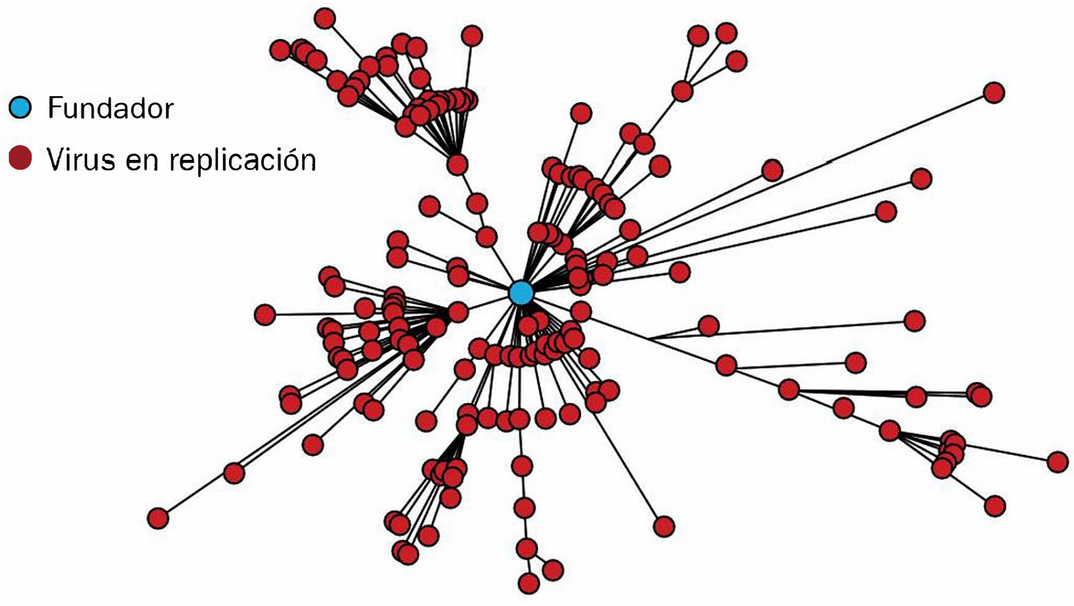


FIGURA 197-19 Conforme el VIH diverge del virus fundador hacia el virus con replicación crónica, acumula sitios para glucosilación vinculados con N. Véase el texto para obtener una descripción detallada. *(Adaptada a partir de CA Derdeyn et al.: Science 303:2019, 2004; B Chohan et al.: J Virol 79:6528, 2005; y BF Keele et al.: Proc Natl Acad Sci USA 105;7552, 2008.)*

Reservorios del VIH: obstáculo para la erradicación del virus

Prácticamente todos los individuos infectados por el VIH, incluso quienes reciben cART poseen una reserva de linfocitos T CD4+ en reposo en un estado de infección latente y dicha reserva probablemente actúa al menos como un componente del reservorio viral persistente. La latencia posintegración en estas células consiste en que el provirus VIH se integra en el genoma de la célula y puede permanecer en este estado hasta que la señal de activación impulse la expresión de los VIH transcritos. Sólo una pequeña fracción de las células con infección latente en el reservorio viral contiene virus competentes para la replicación, la enorme mayoría de las células contiene provirus defectuosos incapaces de un ciclo de replicación completo. Sin embargo, con la activación del reservorio siempre ocurren grados variables de replicación viral sostenida. Esta forma de latencia debe distinguirse de la latencia que ocurre antes de la integración cuando el VIH penetra en el interior de un linfocito T CD4+ en reposo y, en ausencia de una señal de activación, la transcripción inversa del genoma del VIH es limitada y el DNA proviral que resulta no es capaz de integrarse al genoma de la célula hospedadora. Este periodo de latencia preintegración puede durar horas o días y si no se envía una señal de activación a la célula, el DNA proviral pierde su capacidad para iniciar una infección productiva. Si estas células son activadas, la transcripción inversa sigue adelante hasta completarse y el virus continúa su ciclo de replicación (véase antes en este capítulo y en la **fig. 197-20**). La reserva de células que se encuentran en estado de latencia posintegración se establece en forma precoz durante el curso de la infección primaria. A pesar de la supresión de la viremia hasta niveles indetectables por la administración de combinaciones potentes de diversos antirretrovirales durante años, la reserva de células con infección

Biblioteca Médica Virtual

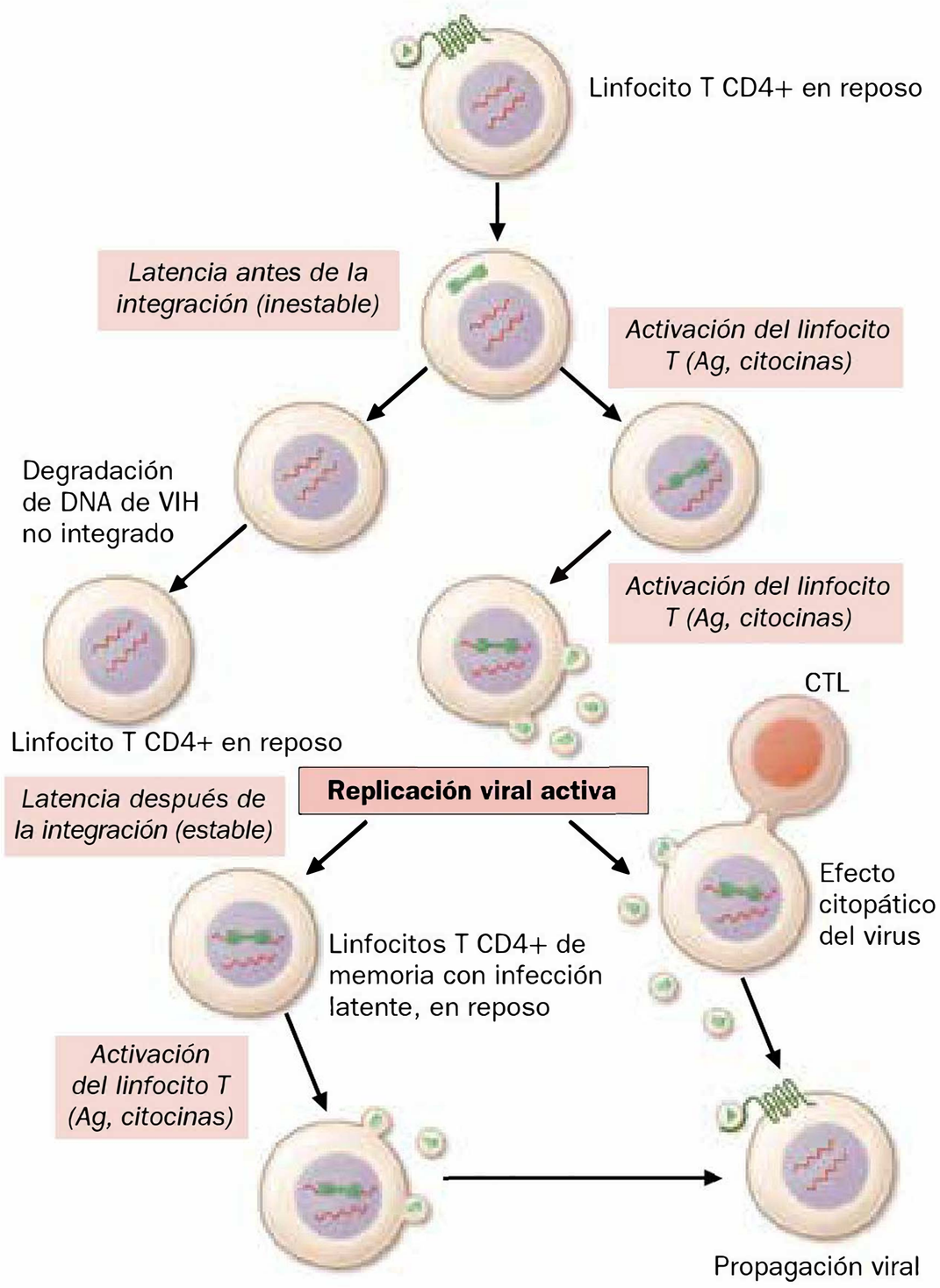


FIGURA 197-20 Generación de linfocitos T CD4+ en reposo, con infección latente, en pacientes infectados por el VIH. Véanse los detalles en el texto. Ag, antígeno; CTL, linfocitos T citolíticos. *(Cortesía de TW Chun; con autorización.)*

latente persiste y puede dar lugar a virus competentes capaces de replicarse con la activación celular *ex vivo*. Estudios con modelos de proyección de curvas de disminución han calculado que en situaciones de supresión prolongada, se necesitarían desde pocos a varios años para que las células infectadas remanentes se eliminen por completo. No se ha documentado que esto ocurra en forma espontánea en ningún paciente quizá porque el reservorio de virus latente se repone nuevamente durante rebotes detectables menores de replicación viral que pueden ocurrir en forma intermitente, durante los niveles bajos de replicación viral persistente que los hace indetectables (véase más adelante) (fig. 197-20), incluso en pacientes en quienes en su mayor parte se tratan de manera exitosa. Pueden existir reservorios de células infectadas con VIH, latentes o en otro estado, en varios compartimientos, incluidos tejido linfoide, sangre periférica y SNC (tal vez en las células del linaje de monocitos/macrófagos), así como en otros sitios aún no identificados. En los últimos años se han realizado intentos para eliminar el VIH en los reservorios virales latentes con el empleo de fármacos que estimulan a los linfocitos T CD4+ en reposo durante la evolución del tratamiento antirretroviral, referido como "golpe y destrucción"; sin embargo, tales intentos no han tenido éxito. Así, este reservorio persistente de células infectadas en varias etapas de latencia y con cifras bajas de replicación viral persistente es el principal obstáculo para la erradicación del virus en individuos infectados y por tanto, una "curación", pese a los resultados clínicos favorables que se han obtenido con el tratamiento antirretroviral.

Dinámica viral La dinámica de la replicación y el recambio de los virus se han cuantificado en estudios clínicos usando modelos matemáticos sobre un fondo de inhibición de la transcriptasa inversa y la proteasa en individuos infectados por el VIH. El tratamiento con tales fármacos dio por resultado una declinación precipitada en el nivel de la concentración plasmática del virus, que de manera característica se redujo en bastante más de 90% en un plazo de 2 semanas. Con base en el modelo de la cinética de la declinación viral y la aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento, se determinó que 93-99% de los virus circulantes se había originado en linfocitos T CD4+ recién infectados y de recambio rápido y que entre 1-7%, aproximadamente, de estos virus lo había hecho en células que vivían más tiempo, como los monocitos/macrófagos. Una cantidad insignificante de estos virus se había originado en el reservorio de células infectadas de forma latente **(fig. 197-21)**. Se determinó, del mismo modo, que la semivida del virión circulante duraba entre 30 y 60 min y que la de las células infectadas de manera productiva era de un día. Dados los niveles relativamente sostenidos de las concentraciones plasmáticas de los virus y las células infectadas, se tiene la impresión de que cada día se producen y eliminan de la circulación cantidades extremadamente grandes del virus (casi 10^{10}-10^{11} viriones). Por añadidura, los datos disponibles sugieren que la duración mínima del ciclo de replicación del VIH-1 *in vivo* es de unos 2 días. Otros estudios han demostrado que la disminución de la viremia resultante del tratamiento antirretroviral guarda una correlación estrecha con la reducción de la replicación viral en los ganglios linfáticos, lo que confirma de manera más contundente que el tejido linfoide es el sitio principal de la replicación del VIH y también el origen principal de la viremia plasmática.

El nivel de la viremia estable, llamado *nivel basal* viral, en aproximadamente un año tiene implicaciones pronósticas importantes sobre la progresión de la enfermedad por VIH en pacientes no tratados. Se ha demostrado que las personas con infección por el VIH que tienen un nivel basal viral bajo al cabo de 6 meses a un año progresan al sida mucho más lentamente que quienes tienen un nivel basal viral mucho mayor en ese momento **(fig. 197-22)**.

Latencia clínica en comparación con latencia microbiológica Con excepción de los pacientes que no progresan a largo plazo y "controladores de élite" de la replicación del VIH, el contenido de linfocitos T CD4+ en la sangre disminuye de manera sostenida en quienes se encuentran infectados por el VIH en ausencia de cART. La reducción de los linfocitos T CD4+ puede ser gradual o repentina y en este último caso suele reflejar un pico significativo en las concentraciones de la viremia en plasma. La mayor parte de los pacientes se encuentra totalmente asintomática mientras está ocurriendo esta declinación progresiva (véase más adelante) y suele decirse que se hallan en un estado de *latencia clínica*. Sin embargo, este término es engañoso; no se refiere a la latencia de la enfermedad, puesto que el progreso es por lo general inexorable durante este periodo. Más aún, la latencia clínica no debe confundirse con la latencia microbiológica, puesto que existe una replicación del virus manifestada por la viremia de bajo nivel en la gran mayoría de los enfermos durante el periodo de latencia clínica. Incluso en los raros individuos que tienen menos de 50 copias de RNA del VIH/mL sin recibir tratamiento, virtualmente siempre existe cierto grado de replicación viral sostenida.

ENFERMEDAD AVANZADA POR VIH

En los pacientes no tratados o en los que el tratamiento no ha controlado en forma adecuada la replicación viral, tras un periodo variable que habitualmente se mide en años, el número de linfocitos T CD4+ desciende por debajo de un nivel crítico (menos de 200 células/μL) y la persona se vuelve muy vulnerable a las infecciones oportunistas (fig. 197-17). Por tal motivo,

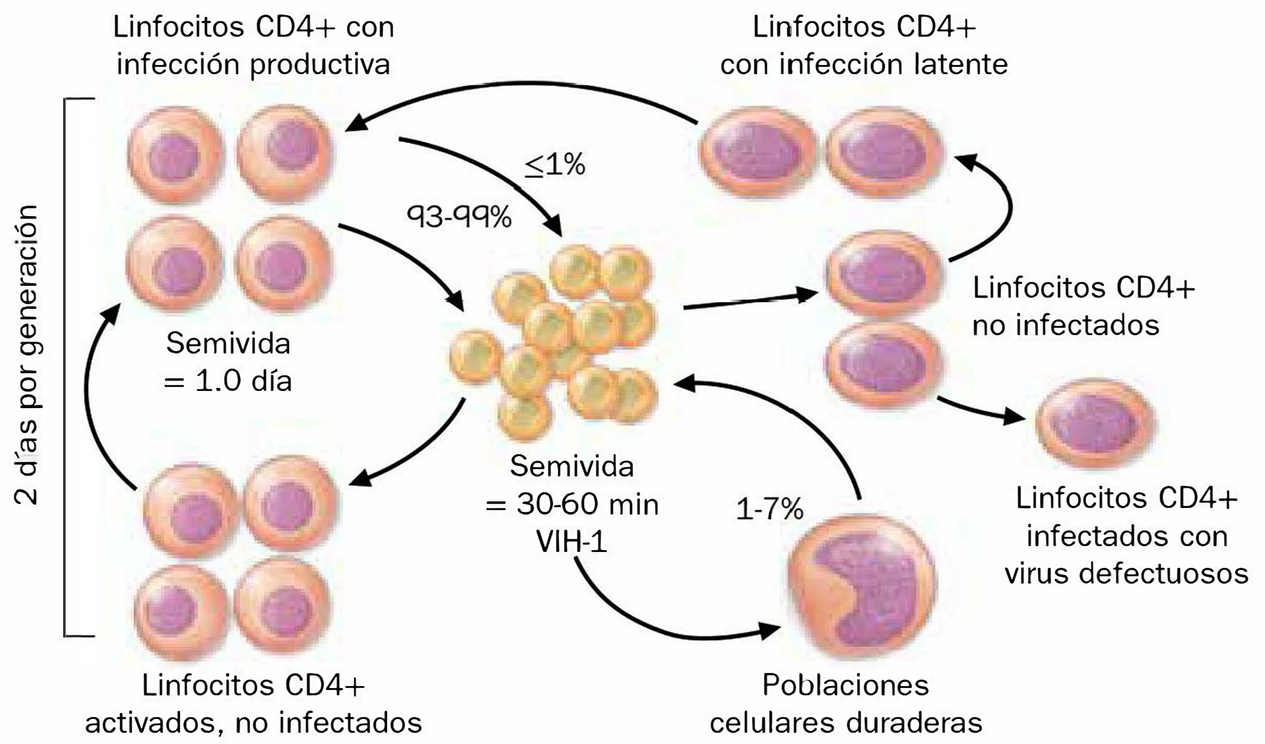


FIGURA 197-21 Dinámica de la infección por el VIH *in vivo*. Véanse los detalles en el texto. *(De AS Perelson et al.: Science 271:1582, 1996.)*

Biblioteca Médica Virtual

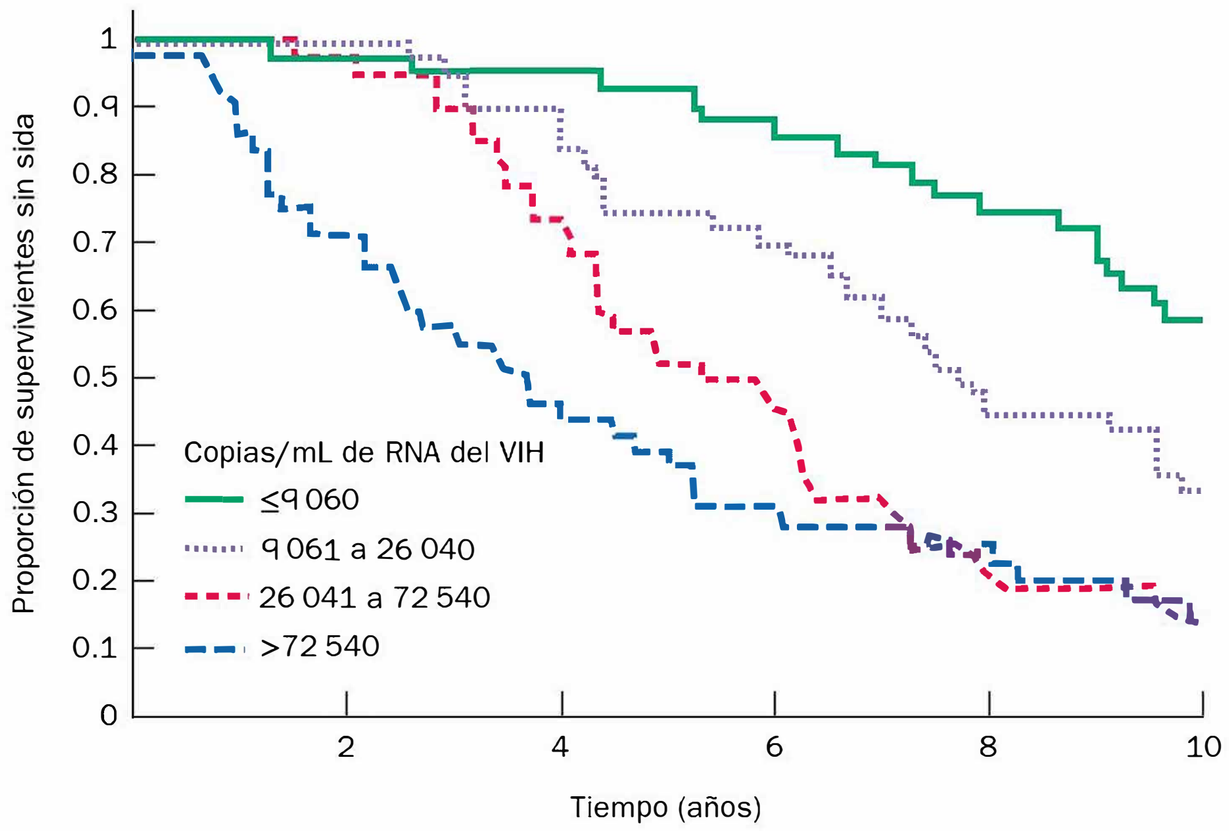


FIGURA 197-22 Relación entre las concentraciones de virus y la velocidad de progresión de la enfermedad. Curvas de Kaplan-Meier sobre la supervivencia libre de sida estratificadas según los grupos de RNA del VIH-1 (en copias/mL). *(Tomada de JW Mellors et al.: Science 272:1167, 1996.)*

la definición de los casos de sida fue modificada por los CDC para que incluyera también a los individuos de 5 años de edad o mayores con infección por el VIH que tienen un recuento de linfocitos T CD4+ por debajo de dicho nivel (cuadro 197-2). Los pacientes pueden tener síntomas y signos generales o pueden sufrir una enfermedad oportunista repentina sin ningún síntoma anterior, aunque esta última situación es excepcional. La disminución de los linfocitos T CD4+ continúa siendo progresiva e incesante en esta fase. No es raro que el recuento de los linfocitos T CD4+ descienda hasta cifras de tan sólo 10/μL o que llegue incluso a cero. En países donde el tratamiento antirretroviral, la profilaxis y tratamiento de infecciones oportunistas se encuentran fácilmente disponibles para tales pacientes, la supervivencia se incrementa en forma espectacular incluso en etapas avanzadas de la enfermedad. Por el contrario, los pacientes no tratados que progresan a la forma más grave de inmunodeficiencia por lo general fallecen por infecciones oportunistas o por neoplasias (véase más adelante).

SOBREVIVIENTES Y PACIENTES QUE NO PROGRESAN A LARGO PLAZO

Es importante distinguir entre los términos *sobrevivientes a largo plazo* y *pacientes que no progresan a largo plazo.* Los pertenecientes a este último grupo son, por definición, sobrevivientes a largo plazo; sin embargo, no siempre sucede lo contrario. Las predicciones de un estudio que se anticipó a la disponibilidad del tratamiento antirretroviral eficaz permitieron calcular que cerca de 13% de los varones homosexuales y bisexuales que se infectaron a edad temprana se conservan libres del sida clínico durante más de 20 años. Es probable que muchas de estas personas hayan tenido progresión en el grado de inmunodeficiencia, pero ciertamente sobrevivieron por un periodo considerable. Con el advenimiento del tratamiento antirretroviral eficaz, la supervivencia de las personas infectadas con VIH ha aumentado en forma drástica. Al principio de la epidemia de sida, antes de que hubiera tratamiento, si un paciente se presentaba con una infección oportunista que pusiera en peligro su vida, la mediana de supervivencia era 26 semanas desde el momento de la presentación. Hoy en día, un sujeto de 20 años de edad infectado con VIH en un país de ingresos elevados que recibe cART apropiado puede esperar vivir al menos 50 años, según las proyecciones del modelo matemático. En presencia de cART, la supervivencia de largo plazo es cada vez más frecuente. Las definiciones de sujetos sin progreso en el largo plazo han variado mucho con los años, por lo que esos individuos forman un grupo heterogéneo. Los sujetos sin progresión de largo plazo se describieron por primera vez en los años 1990. Originalmente, los que se clasificaban en este grupo eran los que habían estado infectados por el VIH durante un largo periodo (10 años o más), que tenían recuentos estables de linfocitos T CD4+ dentro de límites normales durante varios años y que no habían recibido tratamiento retroviral. Entre 5-15% de las personas infectadas con VIH quedaron en esta categoría más amplia de sujetos sin progresión. Sin embargo, este grupo era bastante heterogéneo y con el tiempo, un porcentaje significativo de estas personas tuvo progresión, y al final necesitó tratamiento. En este grupo amplio se identificó un subgrupo mucho más pequeño de testigos "élite" o sin progresión; constituían 1% de las personas infectadas con VIH. Por definición, el grupo testigo élite tiene viremia extremadamente baja y con frecuencia indetectable con las pruebas estándar, y cifras normales de linfocitos T CD4+. Vale la pena señalar que algunas de sus respuestas inmunitarias específicas contra VIH son sólidas y muy superiores a las de los sujetos infectados con progresión. En este grupo testigo élite, ciertos haplotipos HLA clase I tienen una representación exagerada, sobre todo HLA-B57-01 y HLA-B27-05. Fuera del subgrupo de testigos élite, está demostrado que varios factores genéticos más participan en mayor o menor medida en el control de la replicación viral y por tanto, en la velocidad de progresión de la enfermedad por VIH (véase "Factores genéticos de la patogenia de la infección por VIH-1 y sida", más adelante).

ÓRGANOS LINFOIDES Y PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VIH

Sin importar la vía de entrada del VIH a la célula, los tejidos linfoides son los sitios anatómicos principales para el establecimiento de la infección por este virus y para su propagación. A pesar del empleo de mediciones de la viremia para determinar la magnitud de la actividad patológica, la replicación del virus ocurre sobre todo en el tejido linfoide y no en la sangre; de hecho, la magnitud de la concentración plasmática (viremia) del virus refleja directamente su producción en el tejido linfoide.

Algunos pacientes presentan adenopatías linfáticas, generalizadas y progresivas, en las primeras etapas de la infección; otros muestran adenopatías transitorias de intensidad variable. Las adenopatías reflejan la activación celular y la respuesta inmunitaria del tejido linfoide frente al virus y en general se caracterizan por una hiperplasia folicular o de los centros germinales. La afección ganglionar es un denominador común de prácticamente todos los pacientes con infección por el VIH, incluso de aquellos que no tienen adenopatías fácilmente detectables.

El examen del tejido linfoide y la sangre periférica en pacientes y monos durante las diversas etapas de las infecciones por VIH y SIV, respectivamente, ha arrojado mucha luz sobre la patogénesis de la enfermedad por el VIH. En la mayor parte de los estudios originales en seres humanos, los ganglios linfáticos periféricos se utilizaron en forma predominante como la fuente de tejido linfoide. Estudios más recientes en simios y seres humanos se han dirigido a GALT, donde ocurre el brote inicial de replicación en asociación con una reducción notable en el número de linfocitos T CD4+. En estudios detallados en tejidos de ganglios linfáticos periféricos, que usaron diversas técnicas moleculares para medir la concentración de DNA y RNA de VIH, y técnicas de imagen para visualizar virus y células, surgió el siguiente cuadro. Durante la infección aguda por VIH como resultado de transmisión a través de mucosas, la replicación del virus se amplifica en forma progresiva desde células dispersas en la lámina propia a los tejidos linfoides que drenan la zona, lo que lleva a tasas elevadas de viremia plasmática. El GALT participa de forma importante en la amplificación de la replicación viral con diseminación del virus a tejido linfoide periférico. Ocurre un grado profundo de activación celular (véase más adelante) que se refleja en la hiperplasia de los centros germinales y foliculares. En este momento se encuentran viriones extracelulares atrapados en cantidades copiosas en las ramas de las células dendríticas foliculares (FDC, *follicular dendritic cells*) en los centros germinales de los ganglios linfáticos. Los viriones que cuentan con componentes de complemento ligados en sus superficies se unen a la superficie de las FDC a través de las interacciones con los receptores del complemento y posiblemente a través de los receptores Fc que se unen a los anticuerpos que están unidos a los viriones. La hibridación *in situ* revela la expresión del virus en las células individuales del área paracortical y, en menor grado, del centro germinativo **(fig. 197-23)**. La persistencia de virus refleja, probablemente, un estado sostenido por medio del cual el virus atrapado cambia y queda reemplazado por nuevos viriones, que se producen de manera continua. El virus atrapado, ya sea la totalidad del virión o la cubierta vacía, sirve como activador continuo de los linfocitos T CD4+, lo que favorece la replicación viral.

Durante el estadio precoz de la enfermedad por el VIH, la estructura de los centros germinales está conservada en general y llega incluso a ofrecer un aspecto hiperplásico por la proliferación celular local de linfocitos B y linfocitos T CD4+ especializados denominados linfocitos T foliculares cooperadores (TFH) en centros germinales prominentes. Por microscopia electrónica puede verse a los viriones extracelulares adheridos a las expansiones de las FDC. La función normal de las FDC consiste en atrapar a los antígenos y presentarlos a los linfocitos B, y que junto con la participación de las células TFH promueven la aparición de los linfocitos B de memoria.

Biblioteca Médica Virtual

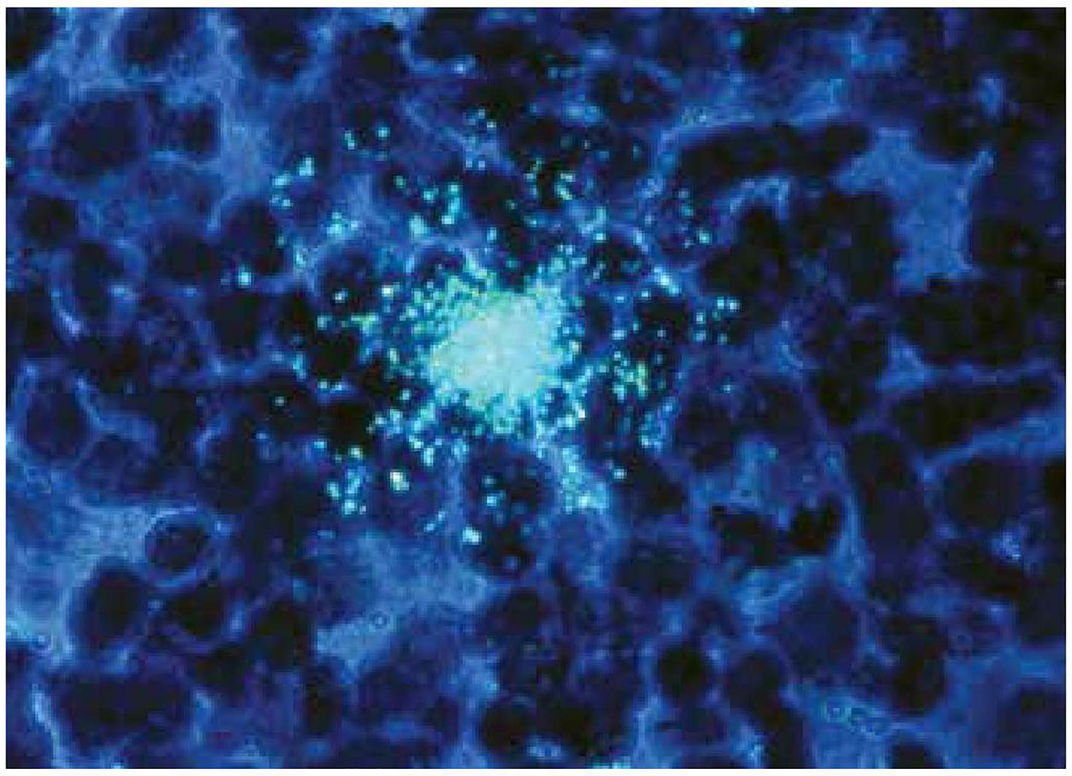


FIGURA 197-23 VIH en el ganglio linfático de un individuo infectado. Una célula infectada con VIH expresa RNA de VIH detectado por hibridación *in situ* con el empleo de una sonda molecular radiomarcada. Original ×500. *(Adaptada de G Pantaleo, AS Fauci et al.: Nature 362:355, 1993.)*

Pero en el caso del VIH, los viriones atrapados sirven de estímulo persistente para la activación celular y dan lugar a la secreción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1β, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) α, IFN-γ, y la IL-6, que pueden regular positivamente la replicación viral en las células infectadas (véase más adelante) y disminuir la eficacia de la respuesta inmunitaria contra el virus. Los linfocitos T CD4+ que emigran al interior del centro germinal para ayudar a los linfocitos B a desarrollar una respuesta inmunitaria específica contra el VIH son, por tanto, vulnerables a la infección por esos viriones atrapados y puede ser un componente importante del reservorio de VIH. Así, en la infección por el VIH, el funcionamiento normal del sistema inmunitario, que contribuye a eliminar los virus y a crear una respuesta inmunitaria específica, también puede tener consecuencias nocivas.

Conforme la enfermedad progresa, la estructura de los centros germinales comienza a desmoronarse. Con el microscopio confocal se hace evidente la destrucción de la célula reticular fibroblástica (FRC, *fibroblastic reticular cell*), así como las redes de FDC en la zona de linfocitos T y en la zona folicular de linfocitos B, respectivamente. Siguen sin estar claros los mecanismos de la muerte de las FDC pero se cree que están asociados con depósitos de colágena que inducen fibrosis y con pérdida en la producción de citocinas como IL-7 y linfotoxina-α que resultan críticas para el mantenimiento del tejido linfoide y los linfocitos que lo constituyen. Conforme la enfermedad progresa y alcanza un estadio avanzado, se produce una destrucción completa de la estructura de los centros germinales acompañada por la desaparición del entramado de las FRC y de las FDC. En este momento, los ganglios están "quemados". Esta destrucción del tejido linfoide complica la inmunodeficiencia de la enfermedad por el VIH y contribuye tanto a la incapacidad para controlar la replicación del VIH (que suele conducir a concentraciones elevadas del virus en el plasma en el paciente que no ha recibido tratamiento o que ha sido inadecuado) y a la incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria suficiente para frenar el ataque de los patógenos oportunistas. En la **figura 197-24** se ilustran los acontecimientos que ocurren desde la infección primaria hasta la destrucción en última instancia del sistema inmunitario. En fecha reciente, estudios en primates no humanos y algunos estudios en seres humanos, examinaron el GALT en varias etapas de la enfermedad por VIH. En el GALT, el nivel basal de activación combinado con la activación celular mediada por el virus dio origen a la infección y eliminación de casi 50-90% de los linfocitos T CD4+ en el intestino. La extensión de este daño temprano al GALT, que incluye un componente mayor del tejido linfoide en el cuerpo, participa para establecer la potencial recuperación inmunitaria del subgrupo de linfocitos de memoria.

ACTIVACIÓN INMUNITARIA E INFLAMACIÓN EN LA PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VIH

La activación del sistema inmunitario y niveles variables de inflamación son componentes esenciales de cualquier reacción inmunitaria a un antígeno extraño. Sin embargo, la activación inmunitaria y la inflamación, que pueden considerarse anormales en los sujetos infectados con VIH, tienen una función crucial en la patogenia de la enfermedad por VIH y otros trastornos crónicos vinculados con ésta. La activación inmunitaria y la inflamación en personas con VIH contribuyen de manera sustancial a 1) la replicación de VIH, 2) la inducción de la disfunción inmunitaria y 3) la mayor incidencia de trastornos crónicos tales como la enfermedad cardiovascular prematura **(cuadro 197-4)**.

INDUCCIÓN DE LA REPLICACIÓN DE VIH POR ACTIVACIÓN INMUNITARIA ANORMAL El sistema inmunitario normalmente se encuentra en un estado homeostático, en espera de las perturbaciones producidas por los estímulos antigénicos extraños. Una vez que la reacción inmunitaria hace frente a un antígeno y lo ha eliminado, vuelve a su estado relativamente latente **(cap. 342)**. Por lo general, esto no sucede así en la infección por VIH, en la que sin tratamiento, la replicación viral siempre es persistente, con muy pocas excepciones, y la activación inmunitaria es persistente. El VIH se replica de manera más eficiente en linfocitos T CD4+ activados; en la infección por VIH, la activación crónica brinda a la célula los sustratos necesarios para la replicación viral persistente durante toda la evolución de la enfermedad; sobre todo en pacientes no tratados y en grados variables, incluso en ciertas personas que reciben cART cuya viremia se suprime por debajo del nivel detectable con pruebas estándar, existen grados bajos, pero detectables, de replicación viral que fomentan la activación inmunitaria persistente. Desde el punto de vista virológico, aunque los linfocitos CD4+ pueden estar infectados con VIH, la transcripción inversa, integración y diseminación viral son mucho más eficientes en las células activadas. Asimismo, la activación celular induce la expresión del virus en las células con infección latente. En esencia, la activación inmunitaria y la inflamación proporcionan los mecanismos que impulsan la replicación de VIH. Además de los factores endógenos, entre ellos las citocinas, otros factores exógenos, como diversos microorganismos relacionados con la activación celular incrementada, pueden fomentar la replicación del VIH y, por este motivo, tener efectos de importancia sobre la patogénesis de este virus. La coinfección *in vivo* o *in vitro* con una gama de virus, como HSV de los tipos 1 y 2, citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano (HHV, *human herpesvirus*) 6, virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), HBV, HCV, adenovirus y HTLV-1 han demostrado que pueden incrementar la expresión del VIH. Por añadidura, se demostró que la infestación por ciertos nematodos se acompaña de un incremento del estado de activación

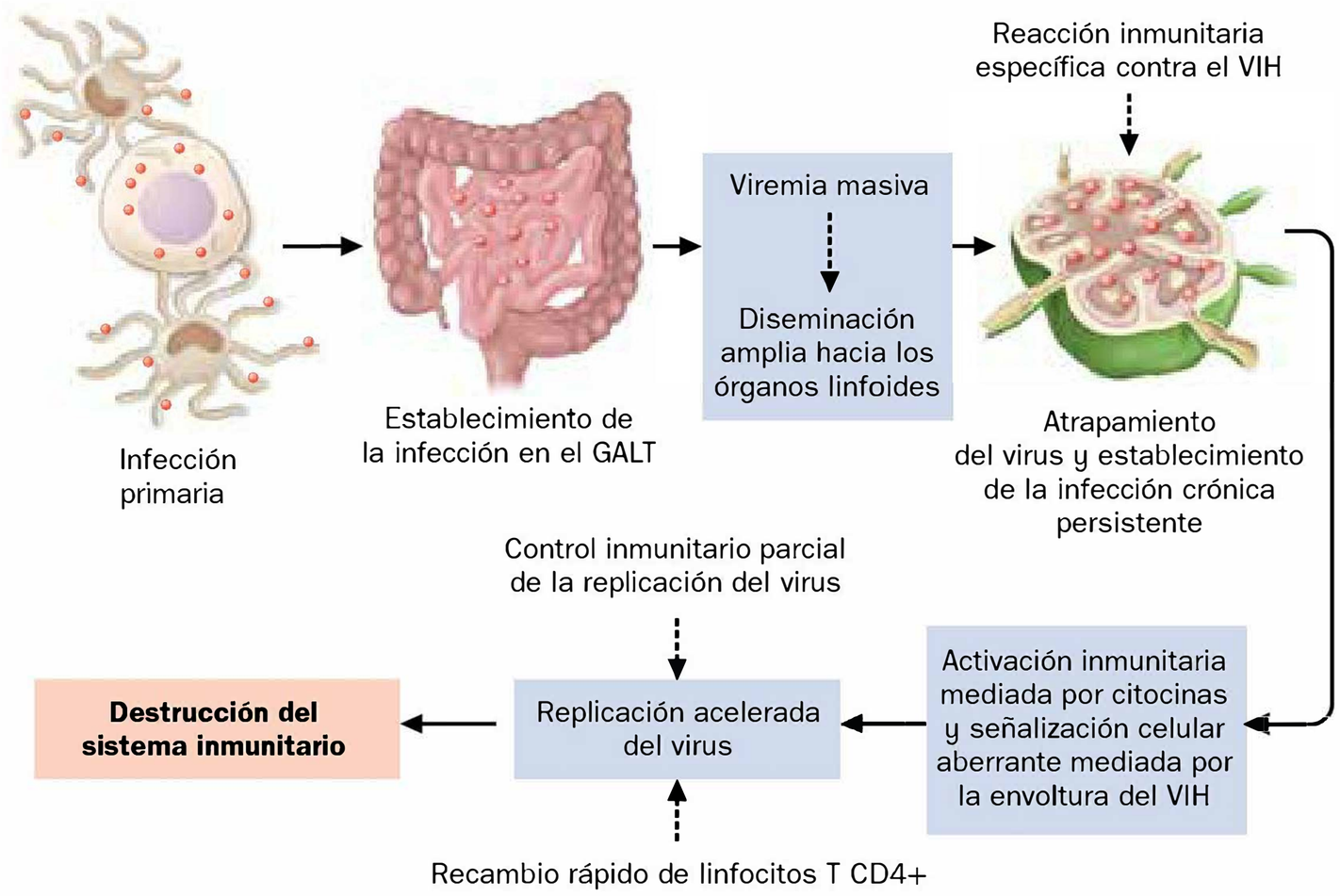


FIGURA 197-24 Fenómenos que se producen como consecuencia de la infección primaria por el VIH pasando por la aparición de la infección persistente crónica hasta la destrucción final del sistema inmunitario. Véanse los detalles en el texto. CTL, linfocitos T citolíticos; GALT, tejido linfoide intestinal.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-4 Trastornos relacionados con activación inmunitaria e inflamación persistentes en pacientes con infección por VIH

Cánceres
Diabetes
Disfunción neurocognitiva
Enfermedad cardiovascular
Enfermedad hepática
Enfermedad renal
Fragilidad ósea
Síndrome de envejecimiento acelerado

inmunitaria que facilita la replicación de este virus; en ciertos estudios, la desparasitación del hospedador infestado reduce la magnitud de la viremia. Dos enfermedades de importancia global extraordinaria para la salud, el paludismo y la tuberculosis (TB) han mostrado incrementar la carga viral de VIH en individuos con infección dual. A nivel global, *Mycobacterium tuberculosis* es el microorganismo infeccioso oportunista más frecuente para las personas infectadas por el VIH **(cap. 173)**. Además de que los pacientes infectados por este virus tienen una mayor tendencia a desarrollar tuberculosis (TB) después de la exposición, y a la reactivación de la TB latente, se demostró que la TB activa puede acelerar la evolución del proceso infeccioso causado por el VIH. Asimismo, se documentó que la magnitud de la viremia es muy elevada en los sujetos con VIH que experimentan TB activa que no reciben cART, en comparación con los niveles previos a la tuberculosis y los observados después del tratamiento de ésta con buenos resultados. Esta situación es similar en la interacción entre VIH y parásitos del paludismo **(cap. 219)**. La infección aguda por VIH en individuos infectados con *Plasmodium falciparum* incrementa la carga viral, en tanto que el tratamiento eficaz contra el paludismo la reduce.

TRANSLOCACIÓN MICROBIANA Y ACTIVACIÓN INMUNITARIA PERSISTENTE Un mecanismo propuesto de activación inmunitaria persistente implica la interrupción de la barrera mucosa en el intestino por la replicación de VIH y la alteración del tejido linfoide submucoso. Como resultado de esta irrupción, aumentan los productos, sobre todo el lipopolisacárido (LPS), de las bacterias que se trasladan desde la luz intestinal a través de la mucosa dañada y a la circulación, lo que induce una activación inmunitaria sistémica e inflamación persistentes. Este efecto puede perdurar incluso después que la carga viral se reduce a <50 copias/mL con el cART. Se cree que la deficiencia en el GALT de los linfocitos T productores de IL-17, encargados de la defensa contra las bacterias extracelulares y hongos, también contribuye a la patogenia del VIH.

LA ACTIVACIÓN INMUNITARIA E INFLAMACIÓN PERSISTENTES INDUCEN DISFUNCIÓN INMUNITARIA El estado activado en la infección por VIH se refleja por la hiperactivación de los linfocitos B que causa hipergammaglobulinemia; aumento del recambio de linfocitos; activación de monocitos; expresión de los marcadores de la activación en los linfocitos T CD4+ y CD8+; aumento de la apoptosis celular relacionada con la activación aumentada; hiperplasia de ganglios linfáticos, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad; aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias, en especial IL-6; elevación en la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno, dímero D, neopterina, microglobulina-β_2, interferón lábil al ácido, receptores (R) solubles para IL-2, sTNFR, sCD27 y sCD40L; y fenómenos autoinmunitarios (véase "Fenómenos autoinmunitarios", más adelante). Incluso en ausencia de infección directa de una célula blanco, las proteínas de la envoltura del virión del VIH pueden interactuar con los receptores celulares (moléculas CD4 y receptores para quimiocina) y emiten potentes señales de activación que producen flujo de calcio; fosforilación de ciertas proteínas participantes en la transducción de la señal; localización conjunta de proteínas citoplásmicas, incluidas las participantes en el tráfico celular; disfunción inmunitaria, y en ciertas circunstancias, apoptosis. Desde el punto de vista inmunitario, la exposición crónica del sistema inmunitario a un determinado antígeno por un largo periodo puede, en último término, causar incapacidad para mantener una respuesta inmunitaria suficiente frente a dicho antígeno. En muchas infecciones virales crónicas, lo que incluye infección por VIH, la viremia persistente se asocia con "agotamiento funcional" de linfocitos T específicos para el virus, lo que disminuye su capacidad para proliferar y llevar a cabo funciones efectoras. Se ha demostrado que este fenómeno puede estar mediado, al menos en parte, por la sobreexpresión de receptores inhibidores en la superficie de linfocitos T específicos para el VIH, tales como el PD-1 y Tim-3, que comparten los linfocitos T CD4+ y CD8+, así como CTLA-4 sobre los CD4+, y 2B4, CD106 sobre los CD8+. Asimismo, la capacidad del sistema inmunitario para responder a una gran diversidad de antígenos puede quedar afectada si las células inmunocompetentes se mantienen en un estado de activación crónica.

Los efectos nocivos de la activación inmunitaria crónica sobre la progresión de la enfermedad por VIH están bien establecidos. Al igual que la mayor parte de trastornos con exposición persistente al antígeno, el hospedador debe mantener una activación suficiente de respuestas específicas contra antígenos (VIH) pero también puede prevalecer una activación excesiva y un posible daño inmunitario a los tejidos. Algunos estudios sugieren que los mecanismos de inmunodepresión normal que actúan para mantener la activación hiperinmunitaria, en particular CD4+, FoxP3+, linfocitos T reguladores CD25+ (T-regs) pueden ser disfuncionales o reducirse en número en el contexto de enfermedad avanzada por virus de inmunodeficiencia humana.

Apoptosis La *apoptosis* es una forma de muerte celular programada que constituye un mecanismo normal para la eliminación de las células que han quedado exhaustas tras la organogénesis y la proliferación celular que ocurre durante una reacción inmunitaria normal **(cap. 342)**. La apoptosis depende de manera estricta de la activación celular y la activación celular aberrante que ocurre como consecuencia de la enfermedad por el VIH se correlaciona con un estado elevado de apoptosis. El VIH puede poner en marcha la muerte celular inducida por activación a través de la vía extrínseca y que involucra la regulación positiva del receptor de muerte Fas /CD95, TNFR1, o los receptores de ligando inductor de apoptosis relacionados con TNF (TRAIL) 1 y 2. Sus ligandos correspondientes FasL, TNF y TRAIL también aumentan en la enfermedad por VIH. El estrés y las alteraciones en la homeostasis inducidos por VIH también pueden desencadenar la apoptosis intrínseca por medio de la regulación negativa de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2. Se han descrito otros mecanismos de muerte celular inducida por VIH, como la autofagia, necrosis, necroptosis y piroptosis. El fenómeno de *piroptosis*, una forma inflamatoria de muerte celular que eleva la expresión de la enzima proinflamatoria caspasa-1 así como la liberación de la citocina proinflamatoria IL-1β e IL-18 se ha considerado en fecha reciente como un efecto colateral de la replicación del VIH en los linfocitos T CD4+. El proceso de piroptosis genera complejos multiméricos llamados inflamasomas, que también pueden activarse mediante LPS. Ciertos productos génicos virales, como la Env, Tat y Vpr, se han vinculado con una mayor vulnerabilidad a la apoptosis. En cambio, se demostró que Nef posee propiedades antiapoptósicas. La intensidad de la apoptosis se correlaciona con el grado de activación general del sistema inmunitario y no con el estadio de la enfermedad ni con la carga viral. En diversos estudios, incluidos los que examinan el tejido linfoide, se ha demostrado que la infección por el VIH aumenta la tasa de la apoptosis y que este fenómeno se observa en los linfocitos "expectantes", como los linfocitos T CD8+, los linfocitos B y también en los linfocitos T CD4+ no infectados. Es probable que la apoptosis de las células inmunocompetentes relacionada con la activación inmunitaria contribuya a las alteraciones inmunitarias de la enfermedad por VIH.

TRASTORNOS MÉDICOS RELACIONADOS CON ACTIVACIÓN INMUNITARIA E INFLAMACIÓN PERSISTENTES EN LA ENFERMEDAD POR VIH Como la supervivencia de las personas infectadas con VIH ha aumentado, está claro que varias complicaciones médicas no identificadas antes se relacionan con la enfermedad por VIH y que éstas se vinculan con la activación inmunitaria e inflamación crónicas (cuadro 197-4). Tales complicaciones pueden aparecer incluso después de años de control adecuado de la replicación viral (carga viral plasmática en niveles indetectables). Es importante señalar la disfunción de las células endoteliales y su relación con la enfermedad cardiovascular. Otros trastornos crónicos que se han informado incluyen fragilidad ósea, ciertos cánceres, disfunción inmunitaria persistente, diabetes, nefropatía, enfermedad hepática y disfunción cognitiva, lo que presenta un cuadro general de envejecimiento acelerado.

Fenómenos autoinmunitarios Los fenómenos autoinmunitarios que habitualmente se producen en individuos con infección por el VIH reflejan, al menos en parte, la activación crónica del sistema inmunitario, y la desregulación de los linfocitos B y T. Aunque tales fenómenos suelen ocurrir sin que haya una enfermedad autoinmunitaria, se han descrito numerosas manifestaciones clínicas que pueden acompañar al estado de autoinmunidad (véase "Enfermedades inmunitarias y reumatológicas", más adelante). Los fenómenos autoinmunitarios consisten en anticuerpos dirigidos contra autoantígenos que se expresan sobre los linfocitos intactos y otros linfocitos o contra proteínas liberadas como consecuencia de la muer-

Biblioteca Médica Virtual

te celular. Los anticuerpos antiplaquetarios tienen algún interés clínico, ya que pueden contribuir a la trombocitopenia de la enfermedad por VIH (véase más adelante). Se han descrito anticuerpos contra los componentes citoplasmáticos y nucleares de las células, así como anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípidos. También contra las moléculas CD4, CD43 y C1q-A, contra las regiones variables de las cadenas α, β y γ del receptor del linfocito T, Fas, colágeno desnaturalizado e IL-2. Además se publicó la existencia de autoanticuerpos frente a diversas proteínas séricas, como albúmina, inmunoglobulina y tiroglobulina. El mimetismo molecular, ya sea de patógenos oportunistas o del mismo VIH pueden por sí mismos disparar o convertirse en un cofactor de autoinmunidad. Anticuerpos contra las proteínas de la envoltura del VIH, en especial gp41 con frecuencia dan reacción cruzada con proteínas del hospedador; los ejemplos que se conocen mejor son los de anticuerpos dirigidos contra la región proximal externa de la proteína de membrana gp41 que reaccionan con fosfolípidos y cardiolipina. El fenómeno de anticuerpos polirreactivos específicos de VIH puede resultar en beneficio del hospedador (véase adelante "Respuesta inmunitaria al VIH").

Hay informes de aumento en la ocurrencia, exacerbación o ambos de ciertas enfermedades autoinmunitarias en la infección con VIH; estas enfermedades incluyen psoriasis, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Graves, síndrome por anticuerpos antifosfolípidos y cirrosis biliar primaria. La mayoría de estas manifestaciones se describieron antes del advenimiento del cART y su frecuencia ha disminuido desde el uso generalizado de éste. Sin embargo, con el uso amplio del tratamiento antirretroviral eficaz, se ha vuelto más común un *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) en personas infectadas, sobre todo en aquellas con cifras bajas de células T CD4+ (véase más adelante). El IRIS es un fenómeno autoinmunitario que se caracteriza por deterioro paradójico del estado clínico, que suele limitarse a un órgano en particular, en individuos en quienes se ha iniciado en fecha reciente el tratamiento antirretroviral. Se asocia con reducción en la carga viral y recuperación al menos parcial de la respuesta inmunitaria, por lo común asociado con incremento en el recuento de linfocitos T CD4+. La inmunopatogenia parece estar relacionada con incremento en la respuesta inmunitaria contra antígenos residuales que suelen ser microbianos y que se observan con frecuencia con infecciones subyacentes por *Mycobacterium tuberculosis* y criptococosis. Este síndrome se revisa con mayor detalle más adelante en este capítulo.

CITOCINAS Y OTROS FACTORES SOLUBLES EN LA PATOGENIA DEL VIH

El sistema inmunitario está regulado en su aspecto homeostático por un complejo entramado de citocinas inmunorreguladoras que son pleiotrópicas y redundantes y que actúan en forma autocrina y paracrina. Se expresan de forma constante incluso en los periodos de aparente inactividad del sistema inmunitario. Cuando un estímulo antigénico altera el sistema inmunitario, la expresión de las citocinas aumenta en grado variable **(cap. 342)**. Se ha demostrado que las citocinas de importancia en la estructura inmunorreguladora desempeñan una función principal durante la enfermedad por el VIH, tanto en la etapa temprana como en la crónica. Durante la fase aguda de la infección se induce una "tormenta potente de citocinas" proinflamatorias, como respuesta de las células inflamatorias que se reclutan a los tejidos mucosales donde ocurre la replicación inicial del virus en niveles muy altos. Entre éstas se encuentra el IFN-*α*, la IL-15, y la quimiocina CXC IP-10 (CXCL10), seguida por la IL-6, IL-12 y TNF-*α*, y un pico retrasado de la citocina antiinflamatoria IL-10. Los factores solubles de la inmunidad innata también se inducen en forma temprana después de la infección e incluyen a la neopterina y la β-microglobulina. Varias de estas citocinas y factores solubles de expresión temprana no se regulan en forma negativa después de la etapa temprana de la infección por VIH, como sí ocurre en infecciones virales que ceden por sí solas, y persisten durante la fase crónica de la infección y contribuyen a mantener elevados los niveles de activación inmunitaria. Entre las citocinas y los factores asociados con respuesta inmunitaria innata, destinados a contener la replicación viral, la mayoría son inductores potentes de la expresión/replicación del VIH gracias a su capacidad para promover la activación inmunitaria que conduce a un incremento en la producción viral y en los linfocitos T CD4+ blanco activados para el VIH. Se cree que la inducción de IFN-α, una de las primeras citocinas en aparecer durante la infección primaria por el VIH, tiene una función importante en la patogenia al inducir un gran número de genes asociados a IFN que activan al sistema inmunitario y alteran la homeostasis de los linfocitos T CD4+, e influyen en las variantes del virus que se seleccionan durante el cuello de botella de transmisión de VIH. Otras citocinas que aumentan durante la etapa crónica y que también se relacionan con activación inmunitaria incluyen al IFN-*γ*, la *quimiocina CC* RANTES (CCL5), la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1β (CCL4) e IL-18.

Varias citocinas y factores solubles específicos se asocian con la patogenia del VIH en diferentes etapas de la enfermedad, en varios órganos y tejidos y en la regulación de la replicación del VIH. Las concentraciones en plasma de IP-10 son predictivas de la progresión de la enfermedad, mientras que la IL-6, el CD14 soluble (sCD14) y el dímero D marcador de coagulación se relacionan con un incremento en el riesgo de mortalidad por cualquier causa en los individuos infectados, en particular IL-6, sCD14 y el dímero D reflejan un riesgo cardiovascular incrementado, así como otras causas de muerte aun en pacientes que reciben cART. La IL-18 participa en el desarrollo del síndrome de lipodistrofia asociado a VIH, mientras que los niveles elevados de TGF-β se relacionan con un aumento en los depósitos de colágeno en los ganglios linfáticos (véase antes). También se han demostrado concentraciones aumentadas de TNF-α y de IL-6 en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo, así como una expresión aumentada de TNF-α, IL-1β, IFN-γ, e IL-6 en los ganglios linfáticos de individuos infectados. RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4) **(cap. 342)** inhiben la infección y propagación de las cepas R5 de VIH-1, mientras que el *factor derivado de células del estroma* (SDF)-1 inhibe la infección y propagación de las cepas X4. El mecanismo por el cual las quimiocinas RANTES, MIP-1α y MIP-1β inhiben la infección de las cepas R5, o SDF-1 bloquea las cepas X4, involucra el bloqueo de la unión del virus a sus correceptores, el receptor de quimiocinas CC, el CCR5 y el receptor de quimiocinas CXC, CXCR4 respectivamente. Se ha demostrado que factores solubles adicionales, que aún no han sido bien caracterizados, como el factor antiviral CD8 soluble (CAF, *CD8 antiviral factor*), suprimen la replicación del VIH en forma independiente al uso de correceptor.

RECAMBIO DE LINFOCITOS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

Los sistemas inmunitarios de los pacientes infectados por el VIH se caracterizan por gran incremento del recambio de linfocitos que se reduce de manera inmediata con el cART. Los estudios en que se ha empleado la marcación *in vivo* o *in vitro* de los linfocitos durante la fase S del ciclo celular han demostrado una correlación firme entre el grado de recambio de los linfocitos y las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH. Este incremento del recambio se produce en los linfocitos T CD4+ y CD8+, al igual que en los linfocitos B, y puede observarse en la sangre periférica y el tejido linfoide. Los modelos matemáticos derivados de estos datos sugieren que puede considerarse a la reserva linfoide como constituida por subpoblaciones de células distintas desde el punto de vista dinámico que se ven afectadas de manera diferencial por esta infección específica. Una consecuencia mayor de la infección por el VIH parece ser un cambio de las células de una reserva al parecer en estado de reposo en otra con una tasa de recambio más elevada. Es probable que una consecuencia de esta tasa de recambio acelerada sea la mortalidad celular más aumentada. En fecha reciente se sugirió que la disminución rápida de linfocitos T CD4+ comparada con CD8+ podría estar relacionada con alteraciones en las citocinas inflamatorias y homeostáticas que ocasionan un incremento en la muerte inducida por activación de los linfocitos T CD4+ pero no de linfocitos T CD8+ (véase **cuadro 197-5** para mecanismos adicionales de agotamiento celular).

LA FUNCIÓN DE RECEPTORES VIRALES Y CORRECEPTORES EN LA PATOGENIA DE VIH

CCR5 Y CXCR4 Como se mencionó antes, el VIH-1 utiliza dos correceptores principales junto con CD4 para unirse, fusionarse y penetrar a los linfocitos afectadas; éstos son CCR5 y CXCR4, que también son receptores para ciertas quimiocinas endógenas. Las cepas de VIH que usan CCR5 como correceptor se denominan *virus R5*; las que utilizan el CXCR4 son llamadas *virus X4*. Muchas cepas virales muestran un *tropismo doble*, porque utilizan tanto los correceptores CCR5 como los CXCR4 y se denominan *virus R5X4*.

Los ligandos naturales de las quimiocinas para los principales correceptores del VIH pueden bloquear con facilidad la entrada del virus. Por ejemplo, las CC-quimiocinas RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4), que son los ligandos naturales para el CCR5, bloquean la entrada de los virus R5, mientras que SDF-1, el ligando natural para el CXCR4, bloquea la entrada de los virus X4. El mecanismo de inhibición de la entrada viral consiste en una inhibición estérica amplia de la unión que no depende de la transducción de la señal **(fig. 197-25)**.

El virus que se transmite casi invariablemente es un virus R5 que predomina en las primeras fases de la enfermedad por el VIH. En ausencia de cART o en casos donde falla el tratamiento, existe una transición hacia un

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-5 Mecanismos propuestos de la disfunción y el agotamiento de los linfocitos T CD4+

MECANISMOS DIRECTOS	MECANISMOS INDIRECTOS
Pérdida de la integridad de la membrana plasmática a causa de la gemación viral	Sucesos de señalamiento intracelular aberrantes
Acumulación del DNA viral no integrado Activación de la proteína cinasa dependiente del DNA durante la integración viral al genoma del hospedador	Autoinmunidad
Interferencia con el procesamiento del RNA celular	Muerte inocente de células cubiertas con antígeno viral
Sucesos intracelulares de autofusión entre gp120 y CD4	Apoptosis, piroptosis (inflamación relacionada con caspasa-1), autofagia
Formación de sincitios	Inhibición de la linfopoyesis por reducción de citocinas de sobrevivencia y de integridad del tejido linfoide Muerte celular inducida por activación Eliminación de las células infectadas por el VIH mediante reacciones inmunitarias inducidas por el virus

predominio de los virus X4 en casi el 50% de personas infectadas con el VIH subtipo B. La transición a menudo va precedida por cepas R5X4 dobles, y la detección de variantes X4 se relaciona con un descenso relativamente rápido en la cifra de células T CD4+, aumento de la viremia plasmática y progresión de la enfermedad. Sin embargo, la otra mitad de las personas infectadas mantiene un predominio de virus R5 y las infectadas con el subtipo C casi nunca cambian del tropismo CCR5 al tropismo CXCR4; no está clara la razón para esta diferencia.

La base del tropismo de las diferentes glucoproteínas de la envoltura por el CCR5 o el CXCR4 guarda una relación con la capacidad de la cubierta del VIH, incluida la región variable (asa V3) de la gp120, de interaccionar con estos correceptores. A este respecto, la unión de la gp120 a la molécula CD4 induce un cambio de adaptación en la gp120 que aumenta su afinidad por el CCR5. Por último, los virus R5 tienen mayor capacidad de infectar a los monocitos/macrófagos y células de la microglia del cerebro (véase "Neuropatogenia en la enfermedad por VIH" más adelante).

LA INTEGRINA α4β7 La integrina α4β7 es un receptor accesorio para VIH. Este receptor no es necesario para la unión y fusión del virus con los linfocitos T CD4+ blanco ni para la replicación viral, pero es probable que tenga una participación importante en la transmisión de VIH en las superficies mucosas, como el aparato genital y el intestino y contribuye un poco a la patogenia de la enfermedad por VIH. La integrina α4β7, que es el receptor de *homing* intestinal para los linfocitos T periféricos, se une en su forma activada a un tripéptido específico en el asa V2 de gp120, lo que induce la activación rápida del antígeno 1 relacionado con la función de leucocitos (LFA-1), la integrina central en el establecimiento de las sinapsis virológicas, lo cual facilita la diseminación eficiente de VIH de una célula a otra. Ya se demostró que los linfocitos T CD4+ $\alpha4\beta7^{alto}$ son más susceptibles a la infección productiva que los linfocitos T CD4+ $\alpha4\beta7^{baja\text{-}neg}$ porque dicho subtipo celular está enriquecido con linfocitos T CD4+ con actividad metabólica que son $CCR5^{alto}$. Tales células se encuentran en las superficies mucosas del intestino y aparato genital. Un hecho importante es que se demostró que el virus que se transmite durante la exposición sexual se une con mucha más eficiencia a α4β7 que el virus que se diversifica con el tiempo a partir del virus transmisor mediante mutación, sobre todo por acumulación de sitios de glucosilación (véase "Eventos tempranos en la infección por VIH: infección primaria y diseminación del virus", antes).

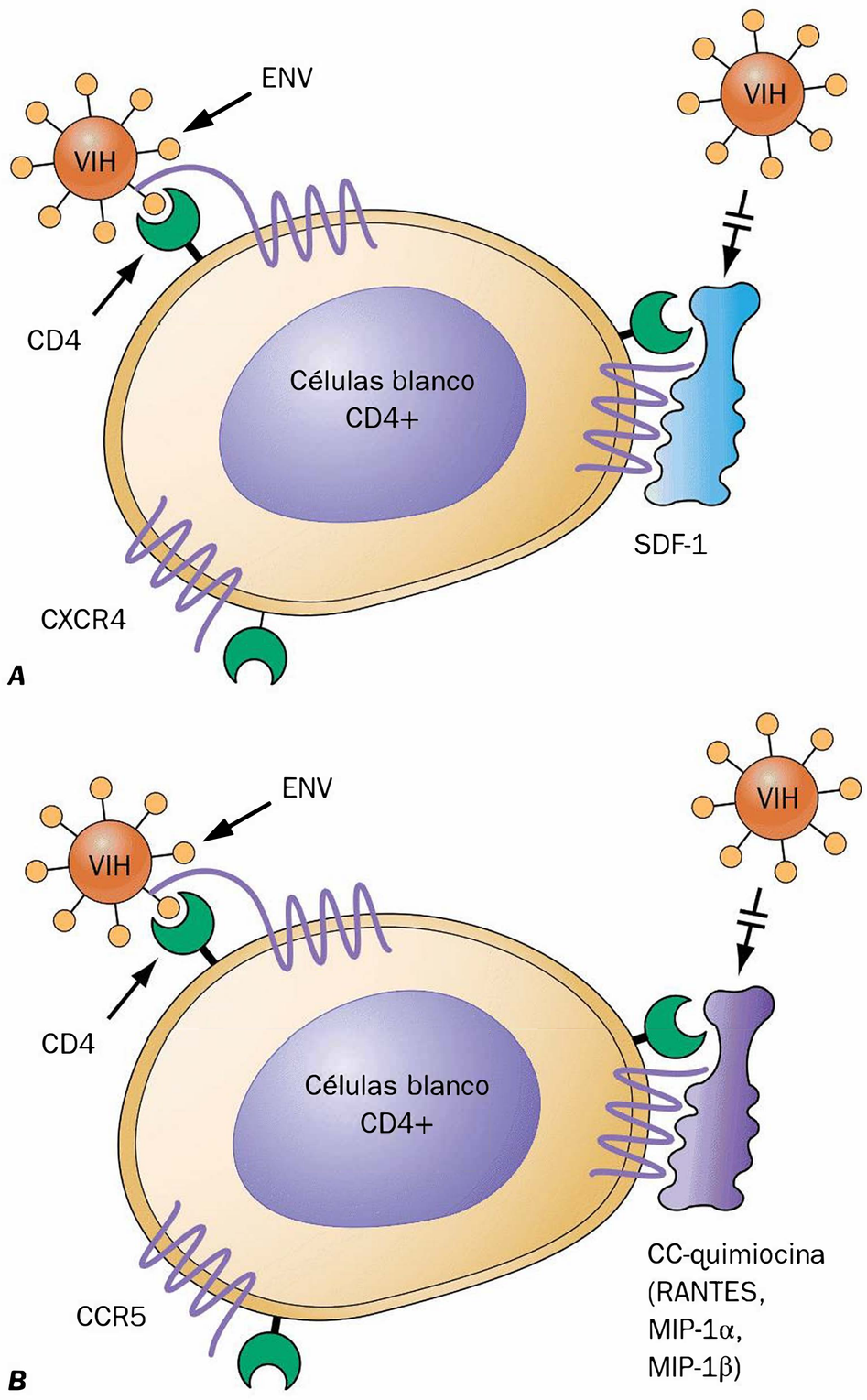


FIGURA 197-25 Modelo de la función de los correceptores CXCR4 y CCR5 en la unión y la entrada eficaz de las cepas X4 (***A***) y R5 (***B***), respectivamente, del VIH-1 en las células blanco CD4+. Se puede bloquear este primer fenómeno del ciclo vital del virus al inhibir la unión al correceptor por el ligando normal del receptor en cuestión. El ligando de CXCR4 es un factor derivado de las células del estroma (SDF-1); los ligandos de CCR5 son RANTES, MIP-1α y MIP-1β.

CÉLULAS BLANCO (OBJETIVO) DEL VIH

Aunque los linfocitos T CD4+ y los CD4+ de la estirpe de los monocitos son los principales blancos del VIH, prácticamente todas las células que expresan la molécula CD4 y las moléculas del correceptor tienen el potencial de infectarse con el VIH. Se ha señalado que las células dendríticas circulantes expresan bajos niveles de CD4 aunque la expresión elevada del factor de restricción SAMHD1 en las DC mieloides (mDC) y plasmacitoides (pDC) limita la replicación del VIH en estas células porque agota las reservas celulares de dNTP y degrada de manera directa el RNA viral. Las células de Langerhans de la epidermis expresan el CD4 y se han infectado *in vivo* por el VIH, aunque, también limitan la replicación mediante la expresión alta del factor de restricción del hospedador, langerina. Como se ha demostrado *in vivo* para las células dendríticas, FDC y linfocitos B, es más probable que tales células se unan y transfieran el virus a los linfocitos T CD4+ activados, y no que ellos mismos se infecten de manera productiva.

Podría ser de interés clínico la demostración de que las células precursoras del timo, que se suponía eran negativas para las moléculas CD3, CD4 y CD8, expresan en realidad niveles bajos de CD4 y pueden ser infectadas *in vitro* por el VIH. Además, las células epiteliales del timo humano que se trasplantan a un ratón inmunodeficiente pueden infectarse por el VIH inoculando directamente el virus en el timo. Como tales células pueden desempeñar una función en la reposición normal de los linfocitos T CD4+ es posible que su infección y depleción ulterior contribuyan al menos en parte a la incapacidad de esa población celular para recuperarse en los individuos infectados, incluidos aquellos en quienes el tratamiento antirretroviral ha inhibido la replicación viral a <50 copias de RNA del VIH/mL (véase más adelante). Además, se comprobó que las células precursoras de los monocitos CD34+ están infectadas *in vivo* en los pacientes con enfermedad por el VIH avanzada. Es probable que tales células expresen niveles bajos de CD4 y que, por tanto, no sea esencial invocar mecanismos independientes de las moléculas CD4 para explicar la infección. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo.

ANOMALÍAS CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS DE LAS CÉLULAS MONONUCLEARES

Linfocitos T CD4+ La lesión inmunopatógena primaria de la infección por VIH afecta a los linfocitos T CD4+; la gama de anomalías en estas células en la enfermedad avanzada es amplia. Los defectos son cuantitativos y cualitativos, y afectan prácticamente a todos los elementos del sistema inmunitario, lo que indica que la integridad de dicho sistema depende en esencia de la función inductora/colaboradora de los linfocitos T CD4+. En la enfermedad avanzada por el VIH, casi todos los defectos inmunitarios pueden explicarse en última instancia por la disminución cuantitativa de

Biblioteca Médica Virtual

los linfocitos T CD4+. Sin embargo, en el curso de la infección pueden demostrarse de forma precoz alteraciones funcionales de los linfocitos T incluso cuando el recuento de linfocitos T CD4+ se encuentra en los límites bajos de la normalidad. La intensidad y diversidad de esas alteraciones funcionales aumentan conforme progresa la enfermedad, lo que refleja la heterogeneidad funcional de los linfocitos T CD4+, en especial en el tejido linfoide. Uno de los sitios originales de replicación intensa del VIH es el GALT donde residen los linfocitos T CD4+ T_H17; estas células son importantes para la defensa del hospedador contra patógenos extracelulares en la mucosa intestinal y colaboran en mantener la integridad del epitelio del intestino. En la infección por VIH son eliminadas por mecanismos directos e indirectos resultantes de la replicación viral, lo que ocasiona pérdida de la homeostasis e integridad intestinal, que va acompañada por un cambio hacia un fenotipo T_H1. Estudios han demostrado que aun después de varios años de cART, la normalización de los linfocitos T CD4+ en el GALT permanece incompleta. En los ganglios linfáticos ocurre la perturbación por el VIH de otra subpoblación del linaje de los linfocitos colaboradores, denominada célula TF_H (véase antes "Órganos linfoides y patogenia de la infección por VIH"). Los linfocitos TF_H que derivan directamente de linfocitos T CD4+ indiferenciados o de otros precursores de T_H, migran hacia los folículos B durante las reacciones que ocurren en los centros germinales y ayudan a los linfocitos B específicos de antígeno a través de interacciones célula-célula y por la secreción de citocinas hacia las cuales responden los linfocitos B, de las cuales la IL-21 es una de las más importantes. Al igual que con las células T_H17, las células TF_H presentan una alta susceptibilidad a la infección por VIH. Sin embargo, contrario a las T_H17 y al resto de las subpoblaciones de linfocitos T CD4+, el número de TF_H aumenta en los ganglios linfáticos de los individuos infectados con VIH, en especial en aquellos con viremia. No está claro si este incremento resulta útil para los linfocitos B que responden, aunque es probable que dicho incremento vaya en detrimento de la respuesta inmunitaria humoral contra el VIH (véase adelante "Respuesta inmunitaria al VIH"). Además, los defectos en las células de memoria central constituyen un componente clave de la inmunopatogenia del VIH. La pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ específicos para antígeno tiene implicaciones importantes para el control de la infección por VIH. A este respecto, existe una correlación entre el mantenimiento de las respuestas proliferativas de los linfocitos T CD4+ específicos para VIH y una mejora en el control de la infección. Hay reportes que cada función de los linfocitos T se vuelve anómala en alguna etapa de la infección por el VIH. La pérdida de linfocitos T CD4+ específicos para VIH y polifuncionales, en particular las que producen IL-2 ocurre en las etapas iniciales de la enfermedad, mientras que los linfocitos T CD4+ productores de IFN se mantienen por periodos mayores y no muestran correlación con el control de la viremia. Otras anomalías incluyen expresión alterada de los receptores para IL-2, producción defectuosa de IL-2, expresión disminuida del receptor para IL-7 (CD127) y descenso en la producción de linfocitos T CD4+ que expresan CD28, una molécula coestimulante importante, necesaria para la activación normal de los linfocitos T, que también se reduce como resultado del envejecimiento. Las células que carecen de expresión de la CD28 no responden a las señales de activación y pueden expresar marcadores de finalización de la activación, como HLA-DR, CD38 y CD45RO. Como se mencionó antes (véase "Activación inmunitaria e inflamación en la patogenia de la infección por VIH"), un subgrupo de linfocitos T CD4+ conocido como *linfocitos T reguladores*, o T-regs, pueden participar al evitar la activación inmunitaria aberrante que propaga la replicación del VIH. La presencia de estos linfocitos T reguladores se correlaciona con cargas virales bajas y tasas elevadas de linfocitos T CD4+/CD8+. Una pérdida de la capacidad reguladora de los linfocitos T con la enfermedad avanzada puede ser nociva para el control de la replicación viral.

Es difícil explicar por completo la profunda inmunodeficiencia que se observa en los individuos infectados por el VIH sólo con base en la infección directa y en la disminución cuantitativa de los linfocitos T CD4+. Esto es bastante más obvio en las primeras etapas de la enfermedad por VIH, cuando el número de linfocitos T CD4+ puede estar sólo levemente disminuido. A este respecto, es probable que la disfunción de los linfocitos T CD4+ sea resultado de una combinación del agotamiento de los mismos por la infección directa, así como de cierto número de efectos relacionados con el virus pero indirectos sobre las células, como la eliminación de "células testigo inocuas" (cuadro 197-5). Algunos de estos efectos se demostraron *ex vivo* o a través del estudio de células purificadas de sangre periférica o por ambas técnicas. Las proteínas solubles del virus, en especial la gp120, se pueden unir con gran afinidad a las moléculas CD4 de la superficie de los monocitos y los linfocitos T no infectados; además, el virus, sus proteínas, o ambos, pueden unirse con las células dendríticas o con las células dendríticas foliculares (FDC). El anticuerpo específico del VIH puede reconocer esas moléculas unidas y posiblemente cooperar a la destrucción de las células mediante la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos ADCC. Las glucoproteínas gp120 y gp160 de la envoltura del VIH manifiestan una gran afinidad por la CD4, así como por diferentes receptores de las quimiocinas. Las señales intracelulares que transducen la gp120 a través de CD4 y CCR5/CXCR4 se han relacionado con numerosos procesos inmunopatógenos como la anergia, la apoptosis y las anomalías en el tránsito celular. Los mecanismos moleculares encargados de estas anomalías abarcan los trastornos de la regulación de la vía fosfoinosítida del receptor del linfocito T, la activación de p56lck, la fosforilación de la cinasa de adherencia focal, la activación de la cinasa activada por mitógenos (MAP, *mitogen-activated protein*,) y de las vías de señalización ras y la regulación a la baja de las moléculas coestimuladoras del ligando de CD40 y CD80.

El inexorable descenso del recuento de linfocitos T CD4+ que se produce en la mayoría de los individuos con infección por el VIH puede deberse en parte a la incapacidad del sistema inmunitario para regenerar la reserva de tales linfocitos en rápido recambio con la suficiente eficiencia para compensar tanto la destrucción de los linfocitos mediada por el VIH como la destrucción normal de las células. El grado y duración de disminución de los linfocitos T CD4+ al momento de iniciar el tratamiento es un factor pronóstico importante de la restauración de estas células. Es casi seguro que una persona que mantiene un conteo muy bajo de linfocitos T CD4+ durante un periodo considerable antes de iniciar el cART alcance una reconstitución incompleta de tales células. Hay al menos dos mecanismos que pueden contribuir a la incapacidad de la reserva de linfocitos T CD4+ para recuperarse a sí misma en el curso de la infección por el VIH. Uno es la destrucción de las células precursoras del sistema linfoide que comprende a los progenitores del timo y la médula ósea; el otro es la destrucción paulatina del microambiente del tejido linfoide, que es esencial para que se produzca una regeneración eficiente de las células inmunocompetentes. Por último, durante las etapas avanzadas de linfopenia T CD4+, aumenta la concentración sérica de la citocina homeostática IL-7. Al principio se consideraba que esta elevación era una respuesta homeostática a la linfopenia, pero los hallazgos recientes sugieren que el aumento de la IL-7 sérica es resultado de la menor utilización de la citocina por la pérdida de células que expresan el receptor para ella, CD127, el cual es un regulador fisiológico normal de la producción de IL-7.

Linfocitos T CD8+ En general, hay una linfocitosis relativa de linfocitos T CD8+ que acompaña a la concentración viral elevada en plasma y es probable que refleje una respuesta inmunitaria al virus así como la homeostasis alterada relacionada con la activación inmunitaria generalizada. En las etapas tardías de la infección por el VIH puede ocurrir una reducción importante de los números de linfocitos T CD8+ a pesar de la presencia de niveles elevados de viremia. Se han demostrado CTL CD8+ específicos del VIH en individuos infectados por este virus muy al inicio de su enfermedad y con frecuencia su aparición coincide con una disminución en la viremia en plasma, una observación que sustenta la propuesta de que las células CTL específicas para el virus pueden controlar la enfermedad por un periodo definido en un determinado porcentaje de individuos infectados. Sin embargo, la aparición de mutantes de escape del VIH que evaden a estas células CD8+ específicas de VIH se han descrito en la mayoría de los individuos infectados que no reciben cART. Conforme progresa la enfermedad, la capacidad funcional de dichas células puede disminuir, al menos en parte por la naturaleza persistente del VIH que causa el agotamiento funcional de las células vía el aumento en la expresión de receptores inhibidores como PD-1 y TIGIT en los linfocitos T CD8+ específicos para VIH (véase antes "Activación inmunitaria e inflamación en la patogenia de la infección por VIH"). Con la persistencia de la activación inmunitaria crónica, los linfocitos T CD8+ asumen un fenotipo anormal caracterizado por la expresión de los marcadores de activación, como HLA-DR y CD38, con ausencia de expresión del receptor para IL-2 (CD25) y expresión reducida del receptor para IL-7 (CD127). Además, los linfocitos T CD8+ que no expresan CD28 aumentan en la enfermedad por VIH, lo que refleja una expansión sesgada de un subtipo de linfocitos T CD8+ menos diferenciados. Este desvío de subtipos también se acompaña de disminución en la funcionalidad múltiple, una diferencia cualitativa que distingue a los sujetos sin progresión de aquellos en los que progresa la enfermedad. Se ha informado que los individuos que no progresan se pueden distinguir de quienes sí progresan por la conservación, en los primeros, de una capacidad proliferativa elevada de sus linfocitos T CD8+ específicos de VIH acoplada con incremento en la expresión de perforina y la eliminación de objetivos infectados, características muy disminuidas en la enfermedad avanzada por VIH. Se ha informado que el fenotipo de los linfocitos T CD8+ puede ser

Biblioteca Médica Virtual

importante para el pronóstico de los individuos infectados por el VIH. Quienes poseían linfocitos T CD8+ específicos que desarrollaron un fenotipo de HLA-DR+/CD38− después de la conversión experimentaron estabilización de los recuentos de linfocitos T CD4+, en tanto que en aquellos en los que los linfocitos T CD8+ desarrollaron un fenotipo HLADR+/C38+ experimentaron una evolución más agresiva de la enfermedad y peor pronóstico. Además de los defectos de las CTL CD8+ específicas de VIH se han demostrado defectos funcionales de otras CTL restringidas en MHC, como las dirigidas contra el virus de la gripe (influenza) y citomegalovirus (CMV). Los linfocitos T CD8+ secretan diversos factores solubles que inhiben la replicación del VIH, entre ellos las quimiocinas CC RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4), así como uno o más factores aún mal identificados. Se demostró que las concentraciones de viremia elevadas *in vivo*, así como la exposición de los linfocitos T CD8+ *in vitro* a la cubierta del VIH (ambos hechos vinculados con la activación inmunitaria aberrante) guardan relación con diversas anomalías funcionales celulares. Como la integridad de la función de los linfocitos T CD8+ depende en parte de la inducción de señales adecuadas por los linfocitos T CD4+, es probable que el defecto en CTL CD8+ esté constituido por pérdida cuantitativa y disfunción cualitativa de los linfocitos T CD4+.

Linfocitos B El defecto predominante de los linfocitos B de los sujetos infectados por el VIH consiste en una activación celular aberrante, que se refleja en la propensión a alcanzar la diferenciación completa con secreción de inmunoglobulinas e incremento en la expresión de marcadores de activación y agotamiento. Como resultado de la activación y diferenciación *in vivo* los linfocitos B de los pacientes con viremia por VIH manifiestan disminución de la capacidad de montar una reacción proliferativa a la ligadura del receptor de antígeno del linfocito B y otros estímulos de los linfocitos B *in vitro*. Los linfocitos B de las personas infectadas manifiestan mayor secreción espontánea de inmunoglobulinas *in vitro*, un proceso que refleja su estado muy diferenciado *in vivo*. Asimismo, en los sujetos con VIH se observa mayor incidencia de linfomas de células B relacionados con virus Epstein-Barr; es probable que esto se deba a efectos combinados de la vigilancia defectuosa de los linfocitos T y el aumento en el recambio que eleva el riesgo de oncogénesis. Los linfocitos B no transformados no pueden infectarse con VIH, aunque el virus o sus productos pueden activar a los linfocitos B en forma directa. Los linfocitos B de los pacientes con viremia elevada unen a los viriones en su superficie mediante el receptor para complemento CD21. Es probable que la activación *in vivo* de los linfocitos B por el virus competente o defectuoso para la replicación, así como por productos virales durante el estado virémico explique, al menos en parte, su fenotipo activado. Las subpoblaciones de linfocitos B de personas con VIH experimentan varios cambios durante la enfermedad, incluidos el agotamiento de los linfocitos B de memoria en reposo y el reemplazo con varias subpoblaciones celulares B anormales de memoria y diferenciadas que en conjunto expresan concentraciones reducidas de CD21 y expresión aumentada de marcadores de activación o de receptores inhibidores relacionados con el agotamiento funcional. Los linfocitos B más activados y diferenciados también son los causantes del aumento en la secreción de inmunoglobulinas y la mayor susceptibilidad a la apoptosis mediada por Fas. En la enfermedad más avanzada también aparecen linfocitos B inmaduros en presencia de linfopenia de linfocitos T CD4+. A pesar del aumento de las frecuencias de células B y células TF_H CD4+ en el centro germinal, ambas requeridas para la inmunidad humoral efectiva, las interacciones conocidas entre células B y células T CD4+ en los tejidos linfoides están alteradas en los individuos infectados con VIH, en particular en aquellos con viremia persistente. *In vivo*, el estado de activación aberrante de los linfocitos B se manifiesta por hipergammaglobulinemia y por la presencia de complejos inmunitarios circulantes y autoanticuerpos. Los individuos infectados con VIH responden mal a las inmunizaciones primarias y secundarias con proteínas y antígenos de polisacáridos. Con el empleo de la vacunación contra la influenza se ha demostrado que hay un defecto en los linfocitos B de memoria en individuos infectados con VIH, en particular en aquellos con altos niveles de viremia por VIH. Existe evidencia adicional de que en estos mismos individuos las respuestas hacia antígenos de VIH y otros diferentes a VIH, en especial en aquellos que permanecen con viremia presentan un aumento en subpoblaciones de linfocitos B anómalos, muy propensos a sufrir apoptosis o a mostrar señales de agotamiento funcional. En conjunto, tales defectos de los linfocitos B tal vez sean los causantes del incremento en ciertas infecciones bacterianas que se observan en adultos con enfermedad avanzada por VIH así como por la participación importante de las infecciones bacterianas en la morbilidad y mortalidad de niños infectados con VIH, que no pueden desencadenar una respuesta humoral adecuada a patógenos bacterianos comunes. Puede haber reducción en el número absoluto de linfocitos B circulantes en pacientes con infección por VIH; tal vez este fenómeno refleje el incremento de la apoptosis inducida por la activación, así como la redistribución de células fuera de la circulación y hacia los tejidos linfoides, fenómeno que se asocia con replicación viral continua.

Monocitos/macrófagos Las personas con infección por VIH por lo general tienen un número normal de monocitos circulantes; sin embargo, existe evidencia de incremento en la activación de este linaje celular. El incremento en el nivel de sCD14 y de otros biomarcadores (véase antes) que se reporta en los individuos infectados por VIH constituye un marcador indirecto de la activación de los monocitos *in vivo*. En estos individuos se ha descrito una serie de defectos de los monocitos circulantes, muchos de los cuales podrían tener relación directa o indirecta con la activación inmunitaria anormal *in vivo*. Acorde con esto, existen concentraciones elevadas de lipopolisacárido (LPS) en el suero de pacientes con VIH, lo que se debe al menos en parte a la translocación a través de la barrera mucosa intestinal (véase antes). El LPS es un producto bacteriano con intenso efecto inflamatorio que se une de manera preferente con los macrófagos mediante CD14 y los receptores tipo *Toll*; esto induce activación celular. Las anomalías funcionales de los monocitos y macrófagos incluyen secreción disminuida de IL-1 e IL-12; un aumento de la secreción de la IL-10 y la IL-18 y marcadores de coagulación tales como el dímero D; defectos en la presentación de los antígenos y en la inducción de respuestas por los linfocitos T por un descenso en la expresión de MHC clase II, y anomalías de la función del receptor Fc, la depuración mediada por el receptor de C3, las respuestas de estallido oxidativo y ciertas funciones citotóxicas, como la ADCC, relacionadas posiblemente con niveles bajos de expresión de los receptores para Fc y del complemento. Los monocitos expresan la molécula CD4 y varios correceptores para VIH sobre su superficie, y debido a ello son blancos potenciales para la infección por VIH. Resulta difícil demostrar *in vivo* la infección de monocitos circulantes; sin embargo, la infección de macrófagos hísticos y de linaje de macrófagos en el cerebro (macrófagos infiltrantes o células de la microglia residentes) y en el pulmón (macrófagos alveolares pulmonares) puede demostrarse con facilidad. Los macrófagos hísticos son una fuente importante de VIH durante la respuesta inflamatoria relacionada con las infecciones oportunistas y pueden servir como reservorios persistentes de la infección por VIH. Por su parte la infección de precursores de monocitos en la médula ósea puede ser responsable de forma directa o indirecta de las anomalías hematológicas en los individuos infectados con VIH. Sin embargo, al igual que las DC, los monocitos y los macrófagos expresan niveles elevados de factores de restricción del hospedador que ayudan en cierta medida a explicar la contribución tan baja de las células mieloides a la carga viral en los individuos infectados con VIH.

Células dendríticas y de Langerhans Las DC y las células de Langerhans no se infectan de manera productiva con VIH, pero se piensa que ambas células desempeñan una función importante al inicio de la infección por el VIH en virtud de la capacidad de este virus para unirse a los receptores de lectina del tipo C de la superficie celular, en particular DC-SIGN (véase antes) y langerina. Sin embargo, mientras que la langerina representa una barrera del hospedador para la replicación porque deriva al VIH hacia compartimientos ácidos para su degradación, DC-SIGN conserva al VIH en los compartimientos endosómicos tempranos. Esto permite la presentación eficiente del virus a los linfocitos T CD4+ destinatarios que quedan infectados; los complejos de células de esta clase y células dendríticas infectadas ofrecen un microambiente óptimo para la replicación del virus. Las pDC son un elemento importante del sistema inmunitario innato y secretan grandes cantidades de IFN-α como respuesta a infecciones virales. La cantidad de pDC circulantes está disminuida en la enfermedad por VIH por mecanismos que se desconocen y hay reportes encontrados en relación con la frecuencia de pDC en los tejidos linfoides, con algunos estudios que sugieren que el aumento de su presencia en tejidos y la secreción por éstas de citocinas inflamatorias tales como el IFN-α contribuye a la hiperplasia linfoide. Por su parte las mDC o DC tradicionales participan en el inicio de la inmunidad adaptativa en los ganglios linfáticos drenadores al presentar antígenos a linfocitos T y B así como por la secreción de IL-12, IL-15 e IL-18 que activan a otras células inmunitarias. También hay indicios de la infectividad relativa baja de las DC que pueden relacionarse con la expresión de factores de restricción propios del hospedador como el APOBEC3G y SAMHD1 (véase antes).

Linfocitos citolíticos naturales (NK) La función de los linfocitos NK es mantener la vigilancia del sistema inmunitario sobre las células infectadas por los virus, las células de ciertos tumores y las células alogénicas **(cap. 342)**. No hay datos convincentes de que el VIH infecte en forma producti-

Biblioteca Médica Virtual

va a los linfocitos NK *in vivo*, pero se han observado alteraciones funcionales de los NK durante toda la evolución de la enfermedad por el VIH, alteraciones que se acentúan conforme la enfermedad avanza. Las células NK son parte del sistema inmunitario innato y matan de manera directa las células infectadas, además de secretar citocinas y quimiocinas antivirales. En la fase temprana de la infección por VIH se incrementa la activación de las células NK y la capacidad para secretar IFN-γ se mantiene, aunque su función citotóxica está reducida. Durante la infección crónica por VIH, la citotoxicidad y la secreción de citocinas de la célula NK disminuyen. La infección por VIH de las células blanco produce regulación descendente en HLA-A y HLA-B, pero no en las moléculas HLA-C y HLA-D; esto puede explicar en parte la relativa incapacidad de los linfocitos citolíticos naturales para destruir células infectadas con VIH. Sin embargo los defectos en los linfocitos NK, en especial en los pacientes con altos niveles de replicación viral se manifiestan por la representación anormal de un subgrupo de linfocitos citolíticos naturales CD56–/CD16+ "anérgicos". Este subgrupo anormal de linfocitos citolíticos naturales manifiesta un incremento en la expresión de los receptores inhibidores de los linfocitos citolíticos naturales (iNKR, *inhibitory NK cell receptors*) y una disminución sustancial en la expresión de receptores de citotoxicidad natural (NCR, *natural cytotoxicity receptors*) y muestra una alteración notable en la actividad lítica. La representación excesiva de este subgrupo anormal de linfocitos NK puede explicar parte de los defectos observados en la función de estos linfocitos en individuos infectados con VIH, lo que muy probablemente empieza a ocurrir durante la infección primaria. La expresión relativa de iNKR y NCR, así como sus ligandos, que incluyen moléculas HLA clase I, tiene efecto en las funciones antivirales relacionadas con las células NK, incluida la destrucción directa y la ADCC. Los polimorfismos en los alelos de iNKR y NCR se han vinculado con los resultados de la enfermedad por VIH. Los linfocitos NK a menudo actúan como fuente importante de las quimiocinas CC inhibidoras de VIH. Los linfocitos NK aislados de individuos infectados con VIH producen en forma constitutiva altas concentraciones de MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4) y RANTES (CCL5), aunque el impacto de estas citocinas sobre la replicación viral *in vivo* no es claro. Por último, las interacciones entre los linfocitos NK y las DC son importantes para la función inmunitaria normal. Los linfocitos citotóxicos naturales y las células dendríticas modulan en forma recíproca su activación y maduración. Tales interacciones se afectan de manera notable en individuos infectados con VIH con concentraciones altas de viremia plasmática.

FACTORES GENÉTICOS DE LA PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 Y SIDA

El enfoque en genes candidato y estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) han identificado polimorfismos en los genes hospedadores que contribuyen a la variación interpersonal en 1) el riesgo de contraer VIH, 2) el nivel del estado estable del virus que se determina temprano después de la infección (punto de ajuste viral), 3) la tasa a la cual los pacientes infectados con VIH no tratados progresan hacia el sida y del riesgo para desarrollar enfermedades que definen al sida (p. ej., enfermedad renal y neurológica) y 4) el grado de reconstitución inmunitaria (p. ej., cifras de CD4+) que se alcanza después de iniciar el ART supresor viral. Los polimorfismos clave que influyen en estos cuatro rasgos se resumen en el **cuadro 197-6**, y su identificación ha mejorado mucho la comprensión de los genes que influyen en la patogenia del VIH-sida. Tienen interés particular los polimorfismos en dos regiones cromosómicas, ya que se relacionan con efectos consistentes en la adquisición de VIH, el punto de ajuste virológico y el ritmo de progresión de la enfermedad por VIH: la región en el cromosoma 3 que incluye el gen que codifica el correceptor para VIH *receptor 5 para quimiocina CC (CCR5)* y el *locus de histocompatibilidad mayor* (MHC) en el cromosoma 6 **(fig. 197-26)**.

GENÉTICA DE CCR5 Y SU APLICACIÓN A LA CLÍNICA Mientras que los estudios *in vitro* establecieron que CCR5 es el correceptor principal del VIH-1 para su entrada a la célula, los estudios genéticos determinaron la relevancia *in vivo* de la función de este receptor para la entrada del VIH y para la patogenia del sida. Estudios genéticos mostraron que en algunos casos la resistencia *in vitro* a las cepas R5 del VIH que usan CCR5, se debe a la presencia de dos alelos defectuosos de *CCR5*. Este defecto consiste en la pérdida, en la secuencia codificadora, de 32-pb (se le conoce como alelo Δ*32*). Este alelo *CCR5* Δ*32* codifica para una proteína truncada que no se expresa en la superficie de las células. De manera congruente, los estudios de relación genotipo-fenotipo realizados en grandes cohortes demostraron que los individuos homocigóticos para el alelo *CCR5* Δ*32* (Δ*32*/Δ*32*) carecen de expresión superficial de CCR5 y son muy resistentes al contagio con VIH; el carácter heterocigótico para el alelo *CCR5* Δ*32* se vincula con un menor riesgo para contraer el virus. El alelo *CCR5* Δ*32* es específico a ciertas poblaciones. Cerca de 1% de los individuos con ancestros europeos son homocigotos para el alelo *CCR5* Δ*32*. Dependiendo de la región geográfica en Europa, hasta 18% de los individuos es heterocigoto para este alelo. El alelo *CCR5* Δ*32* es en extremo raro en otras poblaciones. La presión evolutiva que dio como resultado el surgimiento del alelo *CCR5* Δ*32* en la población europea se desconoce y se especula que esto sea secundario a una pandemia ancestral similar a la peste.

Estudios subsecuentes identificaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) en el promotor (región reguladora) de CCR5 que influyen sobre su nivel de expresión. Los alelos que presentan casetes específicos de polimorfismos relacionados (haplotipos) se han identificado y denominado como haplogrupos humanos A a G*2 (HHA a HHG*2) (fig. 197-26). El *CCR5* Δ*32* se encuentra en el haplotipo HHG*2. Los haplotipos *CCR5* A-D y E-G*2 difieren porque portan GT y no AC en los sitios polimórficos rs1799987 y rs1799988 (fig. 197-26). El haplotipo *CCR5-HHA* representa el haplotipo ancestral (encontrado en chimpancés) y se relaciona con una menor expresión génica de CCR5, mientras que el haplotipo *CCR5-HHE* se relaciona con una mayor expresión de CCR5. La metilación del DNA es un mecanismo de señalización epigenética frecuente que usan las células para bloquear genes en la posición "apagada" y es posible que los polimorfismos en los haplotipos *CCR5* medien sus efectos mediante su influencia en el grado de metilación del DNA en el *locus CCR5*. Los haplotipos *CCR5-HHE* y *CCR5-HHA* son más sensibles y resistentes, respectivamente, a la desmetilación del *locus CCR5* inducido por la activación del linfocito T.

En poblaciones mundiales, son más prevalentes HHE y HHC, mientras que el haplotipo ancestral HHA es más frecuente en personas de ancestros africanos. Las relaciones de los haplotipos *CCR5* con la adquisición de VIH y la evolución de la enfermedad por este virus son muy consistentes con sus efectos en la expresión del gen *CCR5*. Por ejemplo, la homocigosidad para el haplotipo *CCR5 HHE* se relaciona con una expresión mayor de CCR5 y estudios de asociación génica han demostrado que en los heterocigotos para el haplotipo *CCR5* HHE, éste se relaciona con un incremento en el riesgo para adquirir VIH, que rápidamente progresa a sida, y reduce la recuperación inmunitaria por cART. El haplotipo HHA se relaciona con una progresión más lenta de la enfermedad en la población africana y se ha especulado que ésta es la base por la que los chimpancés (todos portan el haplotipo ancestral HHA *CCR5*) infectados de manera natural con el virus de inmunodeficiencia de los simios (SIV, *simian immunodeficiency virus*) resisten la progresión de la enfermedad. El emparejamiento de los haplotipos HHC y HHB*2 portador de *CCR5* Δ*32* (genotipo HHC/HHG*2) se relaciona con menor riesgo de contraer la infección por VIH y con un ritmo más lento de progresión de la enfermedad por este virus, mientras que el emparejamiento del haplotipo HHE con el haplotipo HHG*2 se vincula con los efectos contrarios. El haplotipo HHF*2 que porta *CCR3*-64I se relaciona con una evolución más lenta de la enfermedad por VIH.

En concordancia con estas relaciones genéticas, también se demostró que los polimorfismos en los genes que codifican los ligandos para CCR5 se relacionan con susceptibilidad a VIH y progresión de la enfermedad variables. Los ejemplos incluyen las variaciones en el número de *CCL3L1* y los SNP en *CCL5*. La suma de estos estudios estableció un papel central de CCR5 y sus ligandos en la patogenia de VIH-sida y, quizá en la recuperación inmunitaria.

El descubrimiento de que el genotipo *CCR5* Δ*32*/Δ*32* se relaciona con la resistencia a la infección por VIH, y que los caucásicos no infectados que presentan este fenotipo no parecen estar afectados en sus respuestas inmunitarias, condujo al desarrollo de dos enfoques terapéuticos. El primero, favoreció el desarrollo de un nuevo tratamiento aprobado por la FDA que consiste en inhibidores de la entrada (p. ej., maraviroc), que bloquea la interacción del CCR5 con la envoltura del VIH. El segundo, condujo al desarrollo de nuevos tratamientos celulares experimentales. A un paciente infectado con VIH con leucemia mielógena aguda se le trasplantaron *células madre alógenas* provenientes de una persona con HLA compatible y cuyas células carecían de la expresión de CCR5 por el genotipo Δ32/Δ32. Después de unos 10 años del trasplante, no ha habido evidencia de infección por VIH-1 en ese paciente hasta ahora. Esta observación genera la expectativa de una cura para el VIH y ha derivado en el desarrollo de tratamientos celulares adicionales novedosos que involucran el trasplante autólogo de linfocitos T CD4+ en los cuales se ha inactivado el gen *CCR5 ex vivo*, haciendo uso de procedimientos de edición génica.

DESCUBRIMIENTO DE LOS ALELOS DE HLA CLASE I QUE SE RELACIONAN CON EL CONTROL DE LA INFECCIÓN POR VIH Existe una relación fuerte entre las variantes del gen *HLA-B* con respuesta protectora (p. ej., alelos HLA-B*57 y -B*27) o un detrimento durante la infección por VIH (p. ej., alelo

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-6 Factores genéticos del hospedador que influyen en el riesgo para contraer VIH-1 y tasas de progresión de la enfermedad por VIH-1

GEN[a]	VARIACIÓN GENÉTICA	MECANISMOS[a]	EFECTO GENÉTICO EN VIH-SIDA[c]
Genes en el *locus* MHC			
HLA-B	B*27 y B*57	Presentación de antígenos inmunógenos de VIH específicos	Progresión lenta al sida; carga viral baja
	B*35	Restricción de la presentación de péptido inmunógeno específico de VIH	Progresión rápida al sida; carga viral alta
	HLA-Bw4	Provisión de ligandos para KIR activador	Progresión lenta al sida
Alelo *HLA* clase I	Homocigosidad de alelos *HLA* clase I	Repertorio reducido para reconocimiento de epítopos	Progresión más rápida al sida; mayor riesgo de transmisión madre a hijo
	Alelos *HLA* donador-receptor compartidos	Adaptación previa de cepas de VIH	Progresión más rápida al sida
	Alelos *HLA* raros	Adaptación limitada de cepas de VIH; mutantes de escape menos frecuentes	Protección contra infección por VIH
Alelo *HLA* clase II	Alelos *HLA-DRB1*	Afecta las respuestas específicas de los linfocitos T CD4+ hacia las proteínas Gag y Nef del VIH	HLA-DRB1*15:02-carga viral baja HLA-DRB1*03:01-carga viral alta
Haplotipo *HLA* extendido	A1-B8-DR3-DQ2 (AH 8.1)	Respuesta inmunitaria proinflamatoria aumentada; mayor producción de TNF-α	Progresión más rápida al sida
HLA-C	35 kb río arriba, rs9264942-C	Expresión aumentada de HLA-C;	Punto de ajuste viral disminuido
HCP5	rs2395029-G	Desequilibrio del vínculo con HLA-B*57:01	Viremia reducida
MICA	SNP no codificantes cercano a *MICA*, rs4418214-T	Puede afectar la presentación de péptidos por HLA clase I –vinculado con alelos *HLA-B* protectores	Enriquecido en controladores del VIH-1
PSORS1C3	rs3131018-A	Puede afectar la presentación de péptidos por HLA clase I	Enriquecido en controladores del VIH-1
ZNRD1	rs9261174-C	Posible interferencia en el procesamiento de transcritos de VIH; influye en la expresión de ZNRD1; desequilibrio de vínculo con *HLA-A10*	Progresión lenta al sida
Receptores para quimiocina			
CCR5	Deleción de 32-bp en el ORF (Δ32), rs333	Proteína CCR5 truncada	Δ32/32: resistencia para contraer VIH Δ32/tipo nativo: retraso en el inicio de sida; mejora la reconstitución inmunitaria durante ART
	SNP promotores/haplotipos (HHA a HHG*2)	Expresión alterada de CCR5; p. ej., el alelo HHE se correlaciona con expresión alta de CCR5	El genotipo HHE/HHE se relaciona con mayor susceptibilidad a VIH/sida
CCR2	SNP en ORF Cambio de valina a isoleucina (64 V→I), rs1799864	Tal vez se deba al vínculo con polimorfismo en el promotor de *CCR5*	64I: retrasa el inicio del sida
CCRL2	SNP codificante (167 Y→F) rs3204849	Quizá debido al vínculo con el haplotipo *CCR5*	167F se relaciona con progresión acelerada al sida y desarrollo más rápido de PCP
	rs1015164	Quizá debido al vínculo con el haplotipo *CCR5*	Se relaciona con un punto de ajuste de la viremia alto
CXCR6	rs2234358 G→T en la UTR 3′	Tráfico de linfocitos T efectores y activación de linfocitos T NK correceptor menor para VIH	Prevalencia de rs2234358-T menor en los no progresores a largo plazo y en los controladores virémicos
CX3CR1	SNP en ORF (249 V→I rs3732379; y 280 T→M, rs3732378)	280M reduce la expresión del receptor y la unión de fractalquina, el ligando de CX3CR1	249I y 280M se relacionan con inicio más rápido de sida en algunas cohortes caucásicas; se detectaron efectos inconsistentes en otras cohortes
DARC	SNP del promotor específico africano (-46 T→C), rs2814778	-46C/C se relaciona con conteos bajos de neutrófilos; influye en concentraciones de quimiocinas circulantes; altera la unión de VIH con eritrocitos y transinfección de VIH-1	-46C/C: mayor riesgo de contraer VIH, pero progresión lenta de la enfermedad; el rasgo de cifras baja de neutrófilos con antígeno Duffy negativo se asocia con incremento en el riesgo de VIH en africanos
Quimiocinas			
CCL3L, CCL4L	Número de copias del gen de *CCL3L* y *CCL4L*	El número alto de copias del gen que contiene el segmento de duplicaciones se relaciona con concentraciones altas de CCL3L y CCL4L	Menor número de copias del gen que la mediana en la población se relaciona con mayor susceptibilidad a VIH/sida y menor reconstitución inmunitaria durante el ART
CCL5	SNP promotor	Expresión alterada del gen	Susceptibilidad alterada a VIH-sida
CCL2	SNP promotor (-2578 T→G), rs1024611	Alelo -2578G: aumento de expresión de CCL2 y atracción de monocitos	-2578G/G se relaciona con mayor riesgo de demencia relacionada con VIH-1 e inicio rápido del sida
Citocinas			
IL-6	SNP promotor (-174 G→C), rs1800795	-174G/G se relaciona con concentraciones alteradas de IL-6 y CRP	-174G/G se relaciona con riesgo alterado de KS y recuperación variable de células CD4 durante el ART
IL-7RA	SNP codificante (244 T→I), rs6897932	244 I/I relacionado con aumento en la transducción de la señal y proliferación como respuesta a IL-7	244 I/I relacionado con recuperación más rápida de células T CD4+ después de iniciar el ART
IL-10	SNP promotor (-592 C→A), rs1800872	-592A produce concentraciones bajas de IL-10	-592A se relaciona con mayor susceptibilidad a VIH-sida

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-6 Factores genéticos del hospedador que influyen en el riesgo para contraer VIH-1 y tasas de progresión de la enfermedad por VIH-1 (*continuación*)

GEN[a]	VARIACIÓN GENÉTICA	MECANISMOS[a]	EFECTO GENÉTICO EN VIH-SIDA[c]
Genes de inmunidad innata			
MBL	Alelos codificadores (O) Alelo X (promotor SNP -221)	Concentración plasmática baja y variación estructural de MBL Concentraciones bajas de MBL	Progresión lenta al sida en sujetos heterocigóticos (A/O) Progresión más rápida al sida en sujetos homocigóticos X/X
Apobec-3G	SNP ORF (186 H→R), rs8177832	Actividad anti-VIH-1 reducida	186R se relaciona con inicio rápido de sida en sujetos de raza negra
Apobec-3F	Haplotipo etiquetado por SNP ORF (231 I→V), rs2076101	La variante 231V puede influenciar la degradación de Apobec-3F mediado por Vif	231V asociado a baja carga viral, progresión lenta al sida y progresión retrasada a PCP
TLR7	SNP ORF (Gln11Leu), rs179008	Disminución en la expresión de TLR7 que conduce a pérdida del reconocimiento de células infectadas por el VIH	La proteína que contiene leucina se relaciona con mayor carga viral y progresión rápida al sida
PARD3B	rs11884476 (C→G), cercano al exón 20	Interacción directa con el VIH, señalización a través de proteínas de la familia SMAD	rs11884476-G se relaciona con progresión lenta hacia el sida
IFNL4	Mutación del marco de lectura (TT→ΔG), rs368234815	Polimorfismo funcional en el gen *IFNL4*, quizá en relación con la variante IL28B y regula los niveles de IL-28B	rs368234815-ΔG se relaciona con mayor prevalencia de enfermedades definitorias del sida y tal vez con mayor riesgo de infección con VIH-1
Otros			
ApoE	Alelo E4	E4 intensifica la entrada de VIH a la célula *in vitro*	ApoE4/E4 se relaciona con inicio rápido de sida y demencia
ApoL1/ MYH9	Varios haplotipos de riesgo, inclusive G1	Desconocido	Mayor riesgo de nefropatía relacionada con el VIH
RYR3	ORF SNP (A→G), rs2229116	Desconocido, impacto potencial en la señalización por calcio y en la homeostasis	rs2229116-G se relaciona con aterosclerosis subclínica
PROX1	rs1762192-G, 36 kb río arriba de *PROX1*	Desconocido, posible impacto en la expresión de PROX1, que es un regulador negativo de IFN-γ	rs17762192-G: reducción de la tasa de progresión de la enfermedad
Interacción entre genes			
KIR+HLA	KIR3DS1 con HLA Bw4-80Ile HLA-C1 + KIR2DL3	Actividad alterada de células NK necesaria para matar a las células infectadas con VIH Reducción de KIR inhibidor resulta probablemente en una activación inmunitaria aumentada de las células infectadas en forma latente; y una carga proviral mayor	KIR3DS1 con HLA Bw4-80Ile;+: retrasa inicio del sida HLA-C1+/KIR2DL3+: mejor recuperación inmunitaria posterior a la supresión viral por ART
LILRB2+HLA	LILRB2 + HLA clase I	Regulación de células dendríticas por la unión LILRB2-HLA	Control del VIH-1
CCL3L1+CCR5	Menos copias del gen *CCL3L1* + genotipos *CCR5* adversos	Expresión baja de CCL3L1 y alta de CCR5	Mayor susceptibilidad al VIH/sida y reconstitución inmunitaria reducida durante el ART

[a] Se listan los genes y polimorfismos representativos y [b]los mecanismos posibles. [c] Algunas relaciones son específicas de poblaciones y pueden tener efectos específicos en una cohorte.

Nota: Apobec, enzima editora de mRNA para apolipoproteína B, semejante a polipéptido catalítico; ApoE, apolipoproteína E; ART, tratamiento antirretroviral; CCL, ligando CC; CCL3L, semejante a CCL3; CCR5, receptor 5 para quimiocina CC; CRP, proteína C reactiva; CXCR6, receptor 6 para quimiocina (con el motivo C-X-C); DARC, receptor para antígeno Duffy para quimiocinas; HCP5, proteína P5 del antígeno de histocompatibilidad HLA clase I; HHE, haplogrupo humano E; HLA, antígeno leucocítico humano; IFN, interferón; IFNL4, gen del interferón λ4; IL-7RA, receptor α para la interleucina 7; IL, interleucina; LILRB2, receptor similar a B2 para inmunoglobulina de leucocito; KIR, receptores semejantes a inmunoglobulina de células citolíticas; KS; sarcoma de Kaposi; MBL, lectina para unión con manosa; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad; MICA, secuencia A relacionada con polipéptido de MHC clase I; NK, linfocito citolítico natural; ORF, marco de lectura abierto; PARD3B, regulador beta de la familia par-3 de la polaridad celular; PCP, neumonía por *Pneumocystis*; PROX1, homeobox prospero 1; PSORS1C3, candidato 3 de susceptibilidad 1 a psoriasis; SMAD, madres contra el homólogo decapentapléjico; SNP, polimorfismo de nucleótido único; TNF-α, factor de necrosis tumoral α; rs#, número de identificación de SNP en las bases de datos de SNP de NCBI; VL, viremia; UTR, región no traducida; ZNRD1, dominio que contiene listón de zinc 1; +, presente, —, ausente.

Fuentes: Sunil K. Ahuja, MD, Weijing He, MD y Gabriel Caetano, MD. Revisiones para información adicional: P An *et al*. Trends Genet 26:119, 2010, J Fellay: Antivit Ther 14:731, 2009, RA Kaslow *et al*. J Infect Dis 191; S68, 2005; D van Manen *et al*. Retrovirology 9:70, 2012; MP Martin *et al*. Immunoll Rev 254:245, 2013; S Limou *et al*. Front Immunol 4:118, 2013. PJ McLaren *et al*.: Curr Opin HIV AIDS 10:110, 2015; PJ McLaren *et al*.: Proc Natl Acad Sci USA 112:14658, 2015; PJ McLaren, M Carrington: Nat Immunol 16:577, 2015; P An *et al*.: PLoS Genet 12:e1005921, 2016; F Pereyra *et al*.: Science 330:1551, 2010; I Bartha *et al*.: PLoS Comput Biol 13:e1005339, 2017.

HLA-B*35). La portación de los alelos HLA-B*57, o HLA–B*27 o ambos, se relaciona con progresión lenta de la enfermedad. El efecto beneficioso de estos alelos recae en parte en su asociación consistente con un punto de ajuste de la carga viral más baja y una inmunidad mediada por células más eficaz. El efecto protector de estos alelos en el curso de la enfermedad por VIH se hace evidente por los hallazgos acerca de la prevalencia de dichos alelos la cual es mayor entre los infectados que no progresan a largo plazo y la élite de controladores del VIH. Por otra parte, el alelo HLA-B*35 se relaciona con evolución más rápida hacia sida con una mayor carga viral. La prevalencia de los alelos *HLA-B* difiere entre poblaciones. Los alelos protectores son HLA-B*57:01 en los europeos y el HLA-B*57:03 en americanos de raza negra. En algunas poblaciones (p. ej., japoneses) entre quienes los alelos HLA-B*57/–B*27 están ausentes, el HLA-B*51 se relaciona con un fenotipo protector.

El poseer los alelos protectores *HLA-B* se relaciona con respuestas más poderosas y amplias de los linfocitos T CD8+ hacia los epítopos del VIH. Los mecanismos que subyacen bajo los efectos diferenciales de los alelos *HLA-B* en el desarrollo de la enfermedad por VIH pueden estar relacionados con diferencias en la capacidad de las células presentadoras de antígeno para presentar epítopos de VIH inmunodominantes a linfocitos T colaboradores o a linfocitos T citotóxicos en el contexto de las moléculas codificadas a favor del MHC. Lo anterior puede dar como resultado respuestas inmunitarias diferentes que influyen en la repliación viral. A este respecto, los alelos de *HLA-B* que impactan el desarrollo de la enfermedad difieren en sus residuos de aminoácidos en el surco de unión de péptidos de la molécula HLA-B, lo que puede ejercer un efecto crucial en el control viral.

Los investigadores también han analizado la influencia de los haplotipos extendidos de *HLA* (alelos vinculados) en el curso de la enfermedad por VIH. El alelo extendido del haplotipo ancestral (AH) 8.1 se define por la presencia de los alelos HLA-A1, HLA-B8 y HLA-DR3. AH 8.1 es el haplotipo ancestral más frecuente en los caucásicos (aparece en 10%) y se relaciona con diversas enfermedades autoinmunitarias en personas no infectadas por VIH. Se cree que estas relaciones de AH 8.1 se deben a respuestas excesivas definidas genéticamente y que se caracterizan por producción aumentada de TNF-α y carencia de C4A del complemento. Información epidemiológica sólida indica que la portación de AH 8.1 en personas infectadas por VIH se relaciona con una disminución rápida en el recuento de linfocitos T CD4+ y evolución más rápida hacia el desarrollo del sida. Las interacciones gen-gen entre los alelos HLA y otros genes, por ejemplo el receptor similar a inmunoglobulina citolítica (KIR, *killer cell immu-*

Biblioteca Médica Virtual

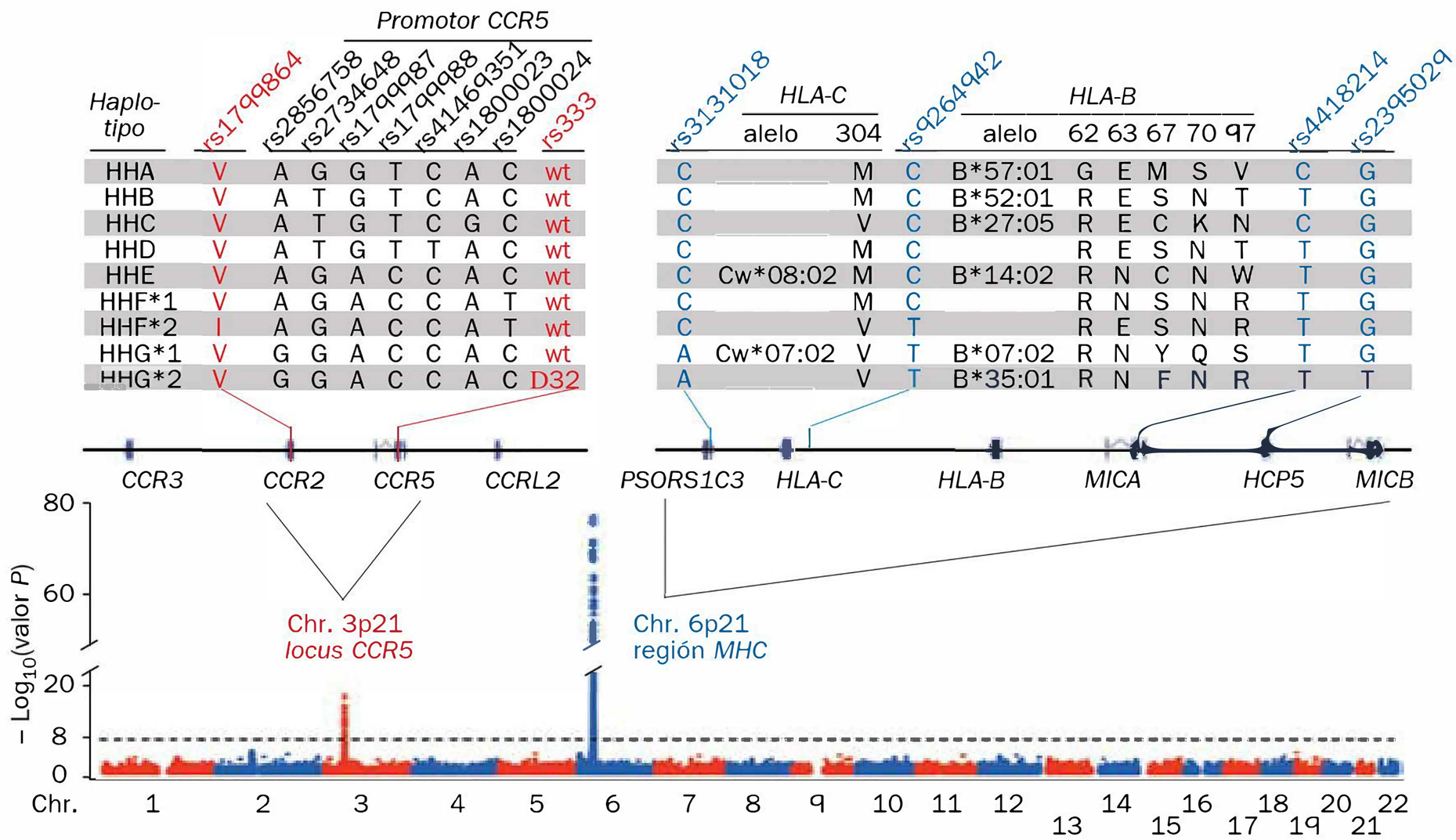


FIGURA 197-26 ***Loci* de CCR5 y MHC: dos regiones clave que influyen en la patogenia del VIH-sida.** ***Abajo:*** gráfica Manhattan de la relación del genoma completo de >6 000 europeos infectados con VIH. *(Adaptada a partir de PJ McLaren et al.: Proc Acad Natl Acad Sci 112:14658, 2015.)* Se evaluaron ~8 millones de variantes comunes para establecer su relación con el punto de ajuste de la viremia por VIH mediante regresión lineal. Las señales de relación en el genoma completo ($p < 5 \times 10^{-8}$, *línea punteada*) se encontraron en los cromosomas (Chr.) 6p21 en la región MHC, y 3p21 en el *locus CCR5*. ***Izquierda superior:*** esquema que muestra la composición de los haplotipos *CCR5*. *(Adaptada a partir de E Gonzalez et al.: Proc Natl Acad Sci USA 96:12004, 1999.)* Los 9 haplotipos humanos (HH) designados como HHA a HHG*2 derivaron del polimorfismo codificante de CCR2 64 V → I; 7 polimorfismos de nucleótido individual (SNP) en la región promotora *CCR5* y la mutación codificante Δ32 en *CCR5*; wt, tipo nativo. Carrington y sus colaboradores se refieren al haplotipo *CCR5-HHE* como el haplotipo P1 *(MP Martin et al.: Science 282:1907, 1998)*. ***Derecha superior:*** haplotipos representativos en el cromosoma 6p21, región MHC en europeos. *(Adaptada a partir de F Pereyra et al.: Science 330:1551, 2010.)* Haplotipos definidos por los SNP identificados mediante estudios de relación con el genoma completo, alelos HLA clásicos y aminoácidos de HLA-B y HLA-C que se relacionan con el control viral del VIH. La figura no está a escala, las referencias completas están en el cuadro 197-6.

noglobulin-like receptor) puede influir en la tasa de avance de la enfermedad por VIH.

POLIMORFISMOS IDENTIFICADOS POR ESTUDIOS DE RELACIÓN CON EL GENOMA COMPLETO (GWAS) QUE SE RELACIONAN CON EL CONTAGIO DE VIH Y EL CONTROL VIROLÓGICO Los GWAS (*genome-wide association studies)* no han identificado variaciones genéticas adicionales que se relacionen con el riesgo de contraer VIH-1. En contraste el GWAS a gran escala identificó SNP, sobre todo en MHC, que influyen en la viremia de VIH, incluido un grupo grande de individuos llamados "controladores de VIH", que controlan la replicación viral de manera espontánea (sin ART). El GWAS de personas infectadas por VIH que cuentan con ancestros europeos permitió identificar cuatro SNP en genes del *locus* de HLA clase I que se relacionan con el control viral. Estos SNP se localizan en la cercanía de los genes *HCP-5*, *HLA-C*, *MICA* y *PSORS1C3* (fig. 197-26). Como se nota en esta figura, los efectos individuales de estos alelos son difíciles de discernir por el desequilibrio de vinculación. El efecto protector de los SNP en *HCP5* y en *MICA* se relaciona con su vinculación a los alelos protectores *HLA-B.* El alelo protector *HCP5* está en desequilibrio de ligamiento con HLA-B*57:01, y el alelo protector *MICA* marca o se vincula con los alelos HLA-B*57:01 y B*27:05. El alelo protector *HLA-C* se vincula con una expresión mayor de HLA-C, y se cree que este efecto se debe a la unión anormal de un microRNA al RNA de *HLA-C.* A su vez, la expresión aumentada de HLA-C se relaciona con un fenotipo benéfico para el VIH. Se desconocen los mecanismos asociados con los SNP en *PSORS1C3*. En individuos americanos de raza negra se ha identificado por estudios de tipo GWAS un SNP que marca al alelo HLA-B*57:03 que se sabe se asocia con un punto de ajuste de carga viral baja y evolución de la enfermedad más lenta. Los datos de GWAS en conjunto descubren la importancia de las variantes de los *loci* del HLA clase 1 en el control de la replicación viral. Un estudio GWAS reciente sugirió que un alelo en el gen que codifica *CCRL2* influye en el punto de ajuste de la carga viral del VIH. *CCRL2* está en el cromosoma 3p21 y se sitúa ~30 kb distal al *locus CCR5;* su efecto podría deberse a su vínculo con los haplotipos *CCR5*. El modelo matemático reveló que las variaciones en los genes del hospedador podrían explicar casi 10% de la variabilidad observada en la viremia de VIH, mientras que la diversidad genética viral podría explicar 29% de la variabilidad.

ASSOCIACIONES GENÉTICAS CON CONDICIONES ESPECÍFICAS PARA PRESENCIA Y AUSENCIA DE SIDA

Enfermedad de la arteria carótida Muchos de los sucesos que no se relacionan con sida en individuos infectados con VIH semejan a aquellos relacionados con la senescencia inmunitaria y a los que ocurren en la población, no infectada con VIH, en proceso de envejecimiento. Un SNP funcional en el gen para el receptor 3 para rianodina (*RYR3*) se encontró en asociación con un riesgo aumentado de engrosamiento de las capas íntima y media de la carótida (cIMT, *common carotid intima-media thickness*), que es un sustituto de la aterosclerosis subclínica. Los estudios funcionales sobre *RYR3* y sus isoformas demuestran una función relevante para estos receptores en la modulación de la función endotelial y en la aterogénesis a través de vías de señalización mediadas por calcio, proporcionando así un mecanismo biológicamente factible a través del cual el SNP en *RYR3* puede vincularse con un aumento en el riesgo para cIMT.

Enfermedad renal La nefropatía relacionada con el VIH-1 (VIHAN) es una forma de glomerulonefritis esclerosante localizada causada por la infección directa de las células epiteliales del riñón con VIH. La VIHAN es más común en descendientes de africanos. Existe evidencia de que el polimorfismo en el gen *MYH9* y en el gen vecino *APOL1* son determinantes fuertes de susceptibilidad a VIHAN en americanos de raza negra. El efecto de portar dos alelos de riesgo de *APOL1* explica el 35% de VIHAN. El mecanismo por el cual las variantes de *MYH9/APOL1* predisponen a la VIHAN permanece sin resolver.

Trastorno neurocognitivo asociado con VIH (HAND, VIH-*Associated Neurocognitive Disorder*) Comprende un espectro de deficiencias neurocognitivas por la infección por VIH. Cambios en el gen de la apolipoproteína E (ApoE) presentan una asociación fuerte con la enfermedad de Alzheimer en la población no infectada por VIH. En las personas infectadas por VIH, la portación del alelo *ApoE4* se ha relacionado con varias deficiencias cognitivas, que incluyen demencia, neuropatía periférica, deterioro en la cognición y en la memoria verbal inmediata y tardía. El reclutamiento y activación de macrófagos tiene una función primordial en el desarrollo de muchos de los síndromes asociados a HAND. Se ha demostrado que cambios en las quimiocinas que influyen en la activación y en el reclutamiento de los macrófagos, principalmente *CCL2* (MCP-1) y *CCL3* (MIP-1α), alteran el riesgo de

Biblioteca Médica Virtual

desarrollar HAND. Las variaciones en los genes mitocondriales también se asocian con el riesgo de sida y HAND. Un GWAS identificó un polimorfismo en el cromosoma 14 en el *locus* del receptor α de la célula T que puede influir en los resultados neurocognitivos.

Neumonía por *Pneumocystis* relacionada con VIH-1 Las citidina desaminasas Apobec3 humanas son factores de resistencia intrínseca a VIH-1. Sin embargo, VIH-1 codifica un factor de infectividad viral (Vif, *viral infectivity factor*) que degrada las proteínas Apobec3. Los estudios de relación sugieren un papel de la variación genética en la familia Apobec3 en la enfermedad por VIH. Un haplotipo frecuente derivado de seis SNP en el gen *Apobec-3F* y marcado por una variante que cambia un codón se relaciona con un punto de ajuste de viremia mucho menor, ritmo más bajo de progresión al sida y retraso en el desarrollo de neumonía por *Pneumocystis* (PCP, *Pneumocystis pneumonia*). Además, un SNP codificante en el gen *CCRL2* se relaciona con progresión acelerada al sida y desarrollo más rápido de PCP.

ASOCIACIONES CON EFECTOS SECUNDARIOS RELACIONADOS CON ART Abacavir, un fármaco antiviral muy eficaz se asocia con un riesgo significativo de presentar reacciones de hipersensibilidad (2-9% de los casos). De manera interesante, mientras que el alelo *HLA-B*57:01* se asocia con evolución de la enfermead más lenta, la portación de este alelo se asocia con un riesgo elevado de hipersensibilidad dependiente de abacavir. Se recomienda realizar una detección farmacogenética para el alelo HLA-B*57:01 antes de iniciar un tratamiento con abacavir.

NEUROPATOGENIA EN LA ENFERMEDAD POR VIH

En individuos con acceso al tratamiento en la era de la terapéutica antirretroviral eficaz se ha observado una reducción notable en la incidencia de formas graves de encefalopatía por VIH, pero los individuos infectados con VIH aún pueden experimentar diversos trastornos cognitivos leves a pesar de recibir cART adecuado. Diversos factores pueden conducir al deterioro neurocognitivo, que incluye la imposibilidad de controlar la replicación del VIH en el cerebro, la producción de proteína con actividad neurotóxica probable, el punto más bajo en el recuento de linfocitos T CD4+, activación inmunitaria crónica, morbilidades asociadas tales como abuso de drogas, enfermedad microvascular, edad más avanzada y diabetes; y el posible efecto neurotóxico de algunos antirretrovirales. Con respecto a esto último, el VIH se ha aislado en el cerebro y el LCR de los individuos infectados, independientemente de que padecieran o no alteraciones neuropsiquiátricas. Contrario a lo que sucede en tejidos linfoides, no hay linfocitos residentes en el cerebro. Los tipos principales de células del cerebro que están infectadas *in vivo* son los macrófagos perivasculares y las células de la microglia, que a veces puede formar sincitios que generan células gigantes multinucleadas; niveles bajos de replicación viral también ocurren en astrocitos perivasculares. Los monocitos que se han infectado de antemano en la sangre pueden emigrar hacia el interior del cerebro, en el que a continuación se quedan residiendo como macrófagos, o bien los macrófagos pueden infectarse de manera directa dentro del cerebro. No han podido aclararse con precisión los mecanismos por los que el VIH ingresa en el encéfalo; sin embargo, se cree que se relacionan al menos en parte con la capacidad de los macrófagos infectados por el virus y activados de manera inmunitaria para inducir moléculas de adherencia, como la selectina E y la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) sobre el endotelio cerebral. En otros estudios se ha demostrado que la gp120 viral aumenta la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*) en las células gliales y esto puede favorecer el acceso de las células infectadas por el VIH al sistema nervioso central. Los virus que se aíslan del cerebro corresponden en la mayor parte de los casos a las cepas R5, en vez de la cepa X4; a este respecto, las personas infectadas por el VIH y que son heterocigóticas para *CCR5-Δ32* parecen gozar de una protección relativa contra el desarrollo de encefalopatía por el VIH. Una vez que el VIH ha entrado al cerebro por las presiones del medioambiente local, evoluciona para desarrollar secuencias diferentes en los genes que codifican para las proteínas env, tat, y LTR. Estas secuencias únicas se han relacionado con trastornos neurocognitivos; sin embargo no queda claro si son las causantes (véase más adelante).

Los individuos con infección por el VIH pueden sufrir lesiones de la sustancia blanca además de pérdida de neuronas. Las lesiones en la sustancia blanca se deben al daño axónico y a la alteración de la barrera hematoencefálica y no por desmielinización. Dada la ausencia relativa de pruebas sobre la infección de las neuronas por el VIH, parece que los efectos mediados por el VIH sobre las neuronas abarcan vías indirectas por medio de las cuales las proteínas virales, en particular gp120 y Tat, desencadenan la descarga de neurotoxinas endógenas desde los macrófagos y, en menor extensión, desde los astrocitos. Además, se ha demostrado que tanto Nef como Tat del VIH-1 pueden inducir la quimiotaxis de los leucocitos, incluidos los monocitos, hacia el SNC. Los monocitos pueden liberar neurotoxinas como consecuencia de la infección o de la activación del sistema inmunitario. Se ha informado que los productos neurotóxicos liberados por los monocitos destruyen las neuronas a través del receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Además, la gp120 diseminada por los monocitos infectados por el VIH podría provocar efectos neurotóxicos al antagonizar la función del péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), elevando el calcio intracelular y disminuyendo los niveles del factor del crecimiento nervioso en la corteza cerebral. Hay varias citocinas derivadas de los monocitos que pueden contribuir de manera directa o indirecta con la acción neurotóxica de la infección por el VIH, como el TNF-α, la IL-1, IL-6, el TGF-β, el IFN-γ, el factor activador de las plaquetas y la endotelina. Más aún, entre las quimiocinas CC se encontró que las concentraciones elevadas de proteína quimiotáctica del monocito-1 (MCP-1 o CCL-2) en el encéfalo y el LCR tienen una mejor correlación con la presencia y el grado de la encefalopatía por VIH. Además, la infección, la activación, o ambas, de las células de estirpe monocítica pueden hacer que aumente la formación de eicosanoides, de óxido nítrico, de ácido quinolínico, los aminoácidos estimulantes, como L-cisteína y glutamato, el ácido araquidónico, el factor activador de plaquetas, los radicales libres, TNF-α y TGF-β, que podrían contribuir a los efectos neurotóxicos. Los astrocitos pueden desempeñar varias funciones en la neuropatogenia del VIH. En el cerebro de las personas infectadas por el VIH se ha observado la existencia de gliosis o astrocitosis reactiva y se comprobó que el TNF-α y la IL-6 estimulan la proliferación de los astrocitos. Además, la IL-6 derivada de los astrocitos puede inducir la expresión del VIH en las células infectadas *in vitro*. También se ha sugerido que los astrocitos podrían regular en forma negativa las neurotoxinas elaboradas por los macrófagos. Se puede demostrar presencia de lesión neuronal midiendo los niveles de neurofilamentes en el LCR. El cART produce mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos y disminución de las concentraciones de estas citocinas en el LCR, lo que indica que éstas son estimuladas por el virus o sus productos. Sin embargo, aun en pacientes que han recibido cART por tiempo largo, hay evidencia de la persistencia de linfocitos activados en el LCR. No está claro si estos linfocitos contribuyen al daño de las neuronas en el cerebro o sin son importantes para controlar el reservorio viral en el SNC. Sin embargo, algunas personas pueden desarrollar encefalitis subaguda por una reacción de IRIS (véase mas adelante). Esto suele ocurrir semanas o algunos meses después de iniciar cART en individuos con conteo bajo de linfocitos T CD4+. Se considera que la recuperación de las células T CD4+ genera una respuesta de linfocitos hacia el reservorio de VIH del SNC. La contribución de factores genéticos en el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos de la infección por VIH no se ha estudiado lo suficiente. Sin embargo la evidencia refuerza el concepto de que el alelo E4 para ApoE aumenta el riesgo de afectaciones neurocognitivas y de neuropatías periféricas asociadas a la infección por VIH.

También se ha sugerido que el SNC puede actuar como un sitio para el secuestro relativo de células con infección latente o como reservorio para la replicación lenta y continua de VIH, lo que podría dificultar la erradicación del virus mediante el tratamiento antirretroviral (véase antes "Reservorios del VIH: obstáculo para la erradicación del virus").

PATOGENIA DEL SARCOMA DE KAPOSI

Existen al menos cuatro variedades epidemiológicas del sarcoma de Kaposi (KS): 1) la forma clásica que aparece en los varones mayores predominantemente de ascendencia mediterránea y judía de Europa oriental sin factores contribuyentes reconocidos; 2) la forma africana ecuatorial que aparece a cualquier edad, también sin factores precipitantes reconocidos; 3) la forma ligada al trasplante de órganos y su estado de inmunodepresión yatrógena asociado, y 4) la forma vinculada con la infección por el VIH-1. En las dos últimas formas, el KS constituye una enfermedad oportunista; en los sujetos infectados por el VIH, a diferencia de lo que sucede en las infecciones oportunistas típicas, su ocurrencia no se relaciona exclusivamente con el nivel de depresión de los recuentos de linfocitos T CD4+. La patogenia del KS es compleja; sobre todo, es una enfermedad angioproliferativa que no constituye un sarcoma neoplásico verdadero, por lo menos no en sus etapas iniciales. Es una manifestación de la proliferación excesiva de las células fusiformes que se cree son de origen vascular y que muestran rasgos comunes con las células endoteliales y las fibras musculares lisas. El desarrollo del KS en la enfermedad por el VIH depende de la interacción de diversos factores, como el propio VIH-1, el herpesvirus humano 8 (*human herpes virus 8*, HHV-8), la activación inmunitaria y la secre-

Biblioteca Médica Virtual

ción de citocinas. Una serie de estudios epidemiológicos y ambientales relacionó claramente al HHV-8, denominado también *herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi* (KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*), con el KS, no sólo en los individuos infectados por el VIH sino también en los enfermos con otras variedades de sarcoma de Kaposi. El HHV-8 es un virus herpes gamma relacionado con el virus de Epstein-Barr y con los virus *herpéticos saimiri*. Codifica una interleucina homóloga de la IL-6 y, además se ha visto implicado en la patogenia del linfoma de la cavidad corporal, el mieloma múltiple y una gammapatía monoclonal de significado incierto. Las secuencias del HHV-8 se observan universalmente en las lesiones del sarcoma de Kaposi y casi todos estos pacientes son seropositivos para el HHV-8. En los linfocitos B de 30-50% de los pacientes con sarcoma de Kaposi y 7% de los pacientes con sida sin KS clínicamente manifiesto se pueden encontrar las secuencias del DNA del herpesvirus humano tipo 8.

Entre 1-2% de los posibles donadores de sangre muestran anticuerpos frente al HHV-8, mientras que la prevalencia de seropositividad para este virus en los varones infectados por el VIH se sitúa entre 30-35%. En las mujeres infectadas por el VIH, esta prevalencia se aproxima a 4%. Este dato refleja la menor incidencia del sarcoma de Kaposi en las mujeres. Todavía se debate si el HHV-8 es realmente el agente transformador en el sarcoma de Kaposi, ya que la mayor parte de las células de las lesiones del KS no son neoplásicas. Sin embargo, un estudio reciente demostró que las células endoteliales pueden ser transformadas por el HHV-8 *in vitro*. A este respecto, el HHV-8 posee diversos genes, entre ellos homólogos del receptor de IL-8, el Bcl-2 y el de ciclina D, que pueden transformar a la célula hospedadora. A pesar de la complejidad de los acontecimientos patógenos que se asocian con el desarrollo del KS en las personas infectadas por el VIH, la creencia generalizada es que el HHV-8 es, de hecho, el agente etiológico de este proceso. El comienzo y la propagación del sarcoma de Kaposi requieren un estado de activación y están mediados, al menos en parte, por las citocinas. Varios factores, como el TNF-α, la IL-1β, la IL-6, el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), el factor de crecimiento básico de los fibroblastos y la oncostatina M, actúan de forma autocrina y paracrina para mantener el crecimiento y la quimiotaxis de las células fusiformes del sarcoma de Kaposi. A este respecto se ha demostrado que la IL-6 derivada del KSHV induce la proliferación de las células del linfoma e inhibe los efectos citostáticos del INF-α sobre las células del linfoma infectadas por el herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi.

RESPUESTA INMUNITARIA AL VIH

Como se comentó antes y más adelante en este capítulo, después de la viremia inicial durante la infección primaria, los individuos infectados con VIH desencadenan una respuesta inmunitaria potente, que en la mayor parte de los casos de individuos sin tratamiento, limita y probablemente contribuye al retraso en el desarrollo de enfermedad clínica aparente por casi 10 años. Dicha respuesta contiene elementos de inmunidad humoral y celular que incluyen respuestas inmunitarias innata y adaptativa **(cuadro 197-7; fig. 197-27)**. Esto se dirige contra múltiples determinantes antigénicos del virión de VIH, así como contra proteínas virales expresadas en la superficie de células infectadas. Estos linfocitos T CD4+ con receptores específicos de linfocitos T para VIH son en teoría aquellos linfocitos T CD4+ que con mayor probabilidad se activarán y por tanto actuarán como objetivo para la infección productiva por VIH y para la muerte o disfunción celular relacionada con la infección. Así, una consecuencia temprana de infección por VIH es la interferencia acompañada de disminución de la población de linfocitos T colaboradores, necesarios para generar una respuesta inmunitaria eficaz.

Aunque muchas investigaciones han tratado de caracterizar y de conocer a fondo cada uno de los elementos que intervienen en esta respuesta inmunitaria, aún se desconoce cuáles de estos fenómenos son los más importantes para retrasar la progresión de la infección y cuál es su participación, si es que la tienen, en la patogenia de la enfermedad por el VIH. Esta falta de conocimientos también ha obstaculizado la capacidad para desarrollar una vacuna eficaz contra la enfermedad producida por el VIH.

RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL

Los anticuerpos contra el VIH suelen aparecer en las primeras 6 semanas y casi invariablemente en las primeras 12 semanas de la infección primaria **(fig. 197-28)**; algunas excepciones raras son aquellos enfermos con defectos en su capacidad para producir anticuerpos específicos contra el VIH. La mayor parte de las pruebas que se utilizan para diagnosticar la infección por el VIH se apoya precisamente en la detección de esos anticuerpos. Es preciso tener en cuenta que los anticuerpos unidos al VIH que se detectan con las técnicas ELISA y de inmunotransferencia aparecen antes que los anticuerpos neutralizantes. Estos últimos suelen surgir después de que se

CUADRO 197-7 Elementos de la respuesta inmunitaria al VIH

- Inmunidad humoral
  - Anticuerpos de unión
  - Anticuerpos neutralizantes
    - Específicos de tipo
    - Específicos de grupo
    - Ampliamente neutralizantes
  - Anticuerpos que participan en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)
    - Protectores
    - Patógenos (destrucción de espectadores)
  - Anticuerpos potenciadores
  - Complemento
- Inmunidad celular
  - Linfocitos T CD4+ colaboradores
  - Linfocitos T CD8+ citotóxicos restringidos por el MHC de clase I
  - Inhibición (no citolítica) mediada por los linfocitos T CD8+
  - ADCC
  - Linfocitos citolíticos naturales

MHC, complejo de histocompatibilidad mayor.

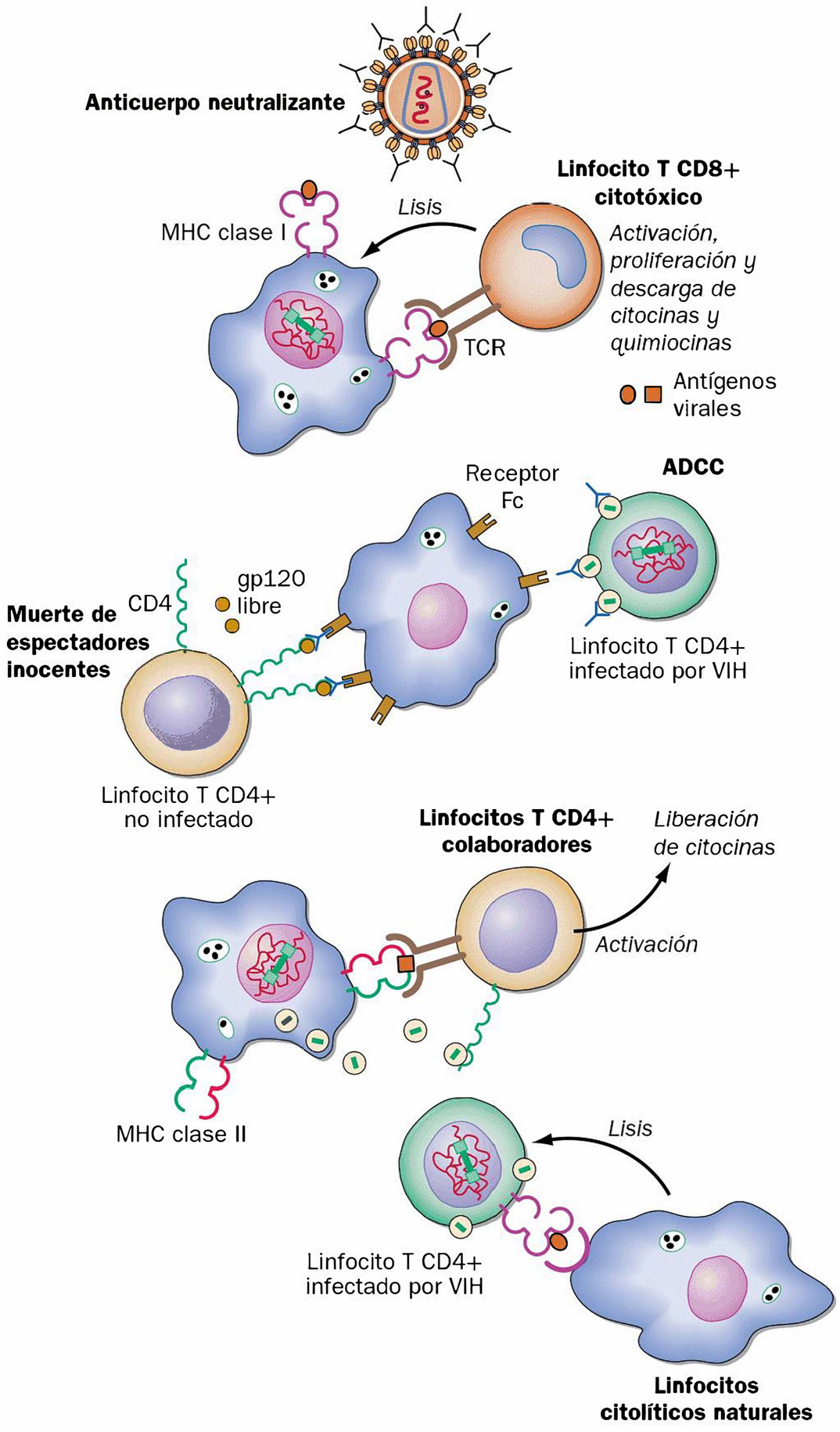


FIGURA 197-27 Representación esquemática de los diferentes mecanismos inmunitarios efectores que se consideran activos en caso de infección por el VIH. Se ofrecen descripciones detalladas en el texto. ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; MHC, complejo de histocompatibilidad mayor; TCR, receptor de linfocito T (*T cell receptor*).

Biblioteca Médica Virtual

produce la regulación negativa de la viremia, la cual está mucho más asociada con la aparición de los linfocitos T CD8+ específicos del VIH. Los primeros anticuerpos que se detectan son los que se dirigen contra la región inmunodominante de la envoltura gp41, seguida por la aparición de anticuerpos contra la proteína estructural o proteína gag p24 y el precursor gag p55. Luego de los anticuerpos contra p24 gag aparecen anticuerpos contra la glucoproteína de la envoltura externa (gp120), la proteína gag p17 y los productos del gen *pol* (p31 y p66). Además, se pueden ver anticuerpos contra las proteínas reguladoras de bajo peso molecular producidas por los genes *vpr, vpu, vif, rev, tat* y *nef* del VIH. En raras ocasiones, las concentraciones de anticuerpos específicos contra VIH pueden disminuir durante el tratamiento de la infección aguda por el virus.

Se producen anticuerpos contra múltiples antígenos de VIH, pero la importancia funcional de estos anticuerpos diferentes es poco clara. Las únicas proteínas virales que desencadenan la producción de anticuerpos neutralizantes son las proteínas gp120 y gp41 de la envoltura. A los anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la cubierta del VIH se les atribuye tanto una función protectora como, posiblemente, cooperadora en la patogenia de la enfermedad por el VIH. Entre los anticuerpos protectores se encuentran los que neutralizan directamente al VIH e impiden que se infecten otras células y los que participan en la ADCC. Los primeros anticuerpos neutralizantes son dirigidos hacia los virus autólogos infectantes y aparecen cerca de las 12 a 24 semanas de infección. Debido a su tasa elevada de mutación los virus por lo general escapan a estos (y subsecuentes) anticuerpos neutralizantes. Un mecanismo de evasión inmunitaria importante es el pegado de azúcares en los sitios de N-glucosilación, lo que origina un escudo de glucanos que interfiere con el reconocimiento de la envoltura por estos anticuerpos de inicio.

Se han aislado varios anticuerpos neutralizadores, robustos y potentes, específicos contra la envoltura del VIH en personas infectadas con este virus en estudios diseñados para comprender mejor la respuesta del hospedador a la infección por el VIH. Casi 20% de los pacientes desarrolla anticuerpos capaces de neutralizar cepas altamente variantes entre sí. Por lo general, aparecen dos o más años después de la infección en presencia de viremia continua. Dichos estudios han descubierto al menos cinco sitios principales dentro de la envoltura del VIH que pueden inducir anticuerpos con amplia capacidad neutralizante. Estos sitios incluyen anticuerpos dirigidos hacia el sitio de unión de CD4 (CD4bs) de gp120, los que se unen a epítopos formados por glucanos en las regiones V1/V2 de gp120, algunos dirigidos contra la base de la región V3 de gp120, los que se unen al puente formado por gp120/gp41, y los que se unen a la región proximal a la membrana de gp41 **(fig. 197-29)**. La mayoría de estos anticuerpos posee características únicas que incluyen niveles elevados de hipermutación somática, uso selectivo de genes de la línea germinal (en particular para anticuerpos para CD4bs) y para las regiones determinantes de la complementariedad de cadenas pesadas largas (en especial CDRH3). Es importante hacer notar que mientras estos anticuerpos son ampliamente neutralizantes *in vitro*, su relevancia precisa *in vivo* no es clara y los pacientes de los cuales se

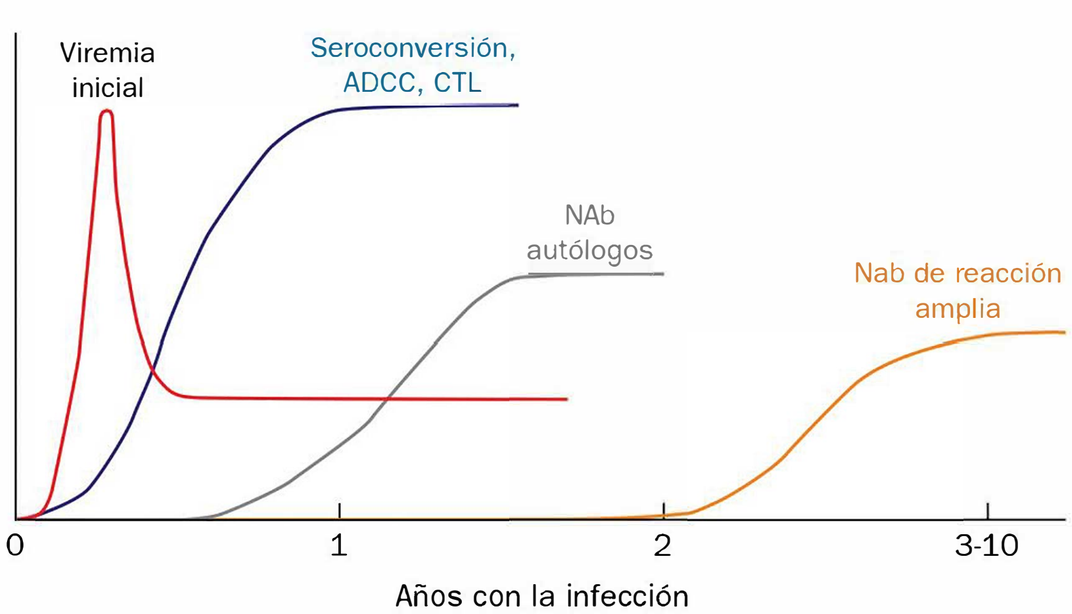


FIGURA 197-28 Relación entre la viremia inicial y la formación de anticuerpos anti-VIH. En 3 a 6 semanas de la infección inicial con VIH, aparecen los anticuerpos neutralizadores contra VIH. Estos anticuerpos son capaces de mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). El declive en la viremia plasmática casi siempre se relaciona con la aparición de los linfocitos T citotóxicos (CTL). Después de alrededor de 3 meses, aparecen los anticuerpos neutralizadores autólogos (NAb), capaces de neutralizar las cepas circulantes previas de VIH. Después de 2 o más años, aparecen NAb con reactividad amplia. *(Adaptada a partir de JT Mascola, DC Montefiori: Annu Rev Immunol 28:413, 2010.)*

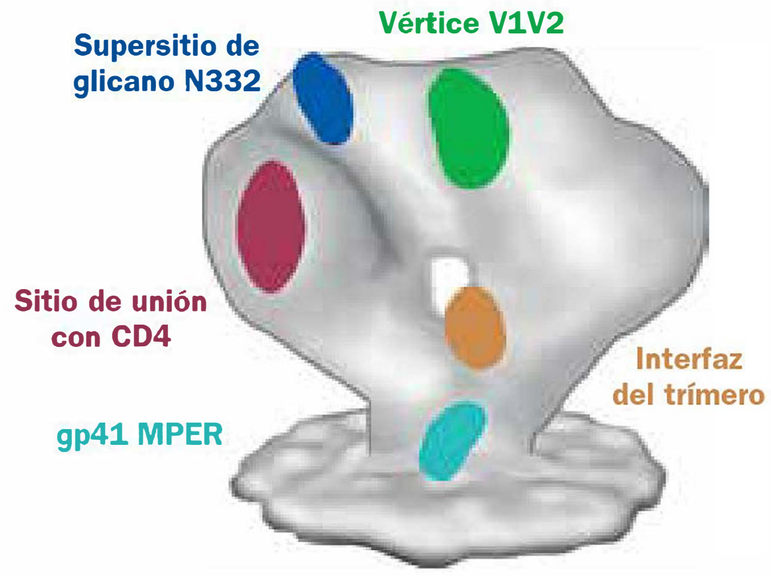


FIGURA 197-29 Blancos conocidos de los anticuerpos neutralizadores contra VIH-1. *(Adaptada a partir de PD Kwong, JR Mascola: Immunity 37:412, 2012.)*

han derivado estos anticuerpos muestran evidencia de una replicación viral continua a menos que reciban cART.

Las otras clases importantes de anticuerpos protectores son los que participan en la ADCC, que es en realidad una forma de la inmunidad celular **(cap. 342)** en la que los linfocitos NK con receptores Fc son armados con anticuerpos específicos anti-VIH que se unen a los linfocitos NK por su porción Fc. Luego, estos linfocitos NK armados se unen a las células que expresan los antígenos del VIH y las destruyen. Las concentraciones de anticuerpos antienvoltura capaces de mediar la ADCC alcanzan su máximo en las primeras fases de la infección por el VIH. Se ha comprobado que los anticuerpos contra la gp120 y la gp41 participan en la destrucción mediada por la ADCC de las células infectadas por el VIH. La destrucción mediada por la ADCC puede reforzarse *in vitro* utilizando IL-2.

Además de tener una participación en la defensa del hospedador, también se han relacionado a los anticuerpos específicos anti-VIH con la patogenia de la enfermedad. Se comprobó que un título bajo de anticuerpos contra la gp41 es capaz de favorecer *in vitro* la infección de las células a través de un mecanismo mediado por el receptor Fc conocido como *potenciación de anticuerpos*. La misma región de las proteínas de la envoltura del VIH que da lugar a la formación de anticuerpos capaces de mediar la ADCC despierta también la producción de anticuerpos que pueden favorecer la infección de las células *in vitro*. Además, se propuso que los anticuerpos anti-gp120 que intervienen en la destrucción mediante ADCC de las células infectadas por el VIH podrían también destruir los linfocitos T CD4+ no infectados si éstos han fijado la gp120 que se encuentra libremente en la circulación, fenómeno denominado *destrucción del espectador*.

Uno de los componentes más primitivos del sistema inmunitario humoral es el sistema del complemento **(cap. 342)**. Este elemento de inmunidad innata consiste en casi 30 proteínas que se encuentran circulando en la sangre o que están relacionadas con la membrana celular. El VIH es capaz de activar de manera directa la cascada del complemento, lo que produce lisis débil por la presencia de proteínas reguladoras de las células hospedadoras capturadas en la envoltura del virión durante el proceso de gemación. Es posible que los viriones de VIH que sufrieron opsonización por el complemento tengan una mayor infectividad en una manera análoga al incremento de la actividad mediada por anticuerpos.

RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR

Como se sabe que la inmunidad mediada por linfocitos T desempeña una función importante en la defensa del hospedador frente a la mayor parte de las infecciones virales **(cap. 342)**, en general se cree que la inmunidad celular es un elemento importante de la respuesta inmunitaria del hospedador ante el VIH. La inmunidad de linfocitos T puede dividirse en dos grandes grupos, mediados por los linfocitos *T CD4+ colaboradores/inductores* y por los linfocitos *T CD8+ citotóxicos/inmunorreguladores*, respectivamente.

Los linfocitos T CD4+ específicos contra VIH pueden detectarse en la mayoría de los pacientes infectados con el virus por medio de citometría de flujo para medir la producción intracelular de citocinas en respuesta a la estimulación por los tetrámeros MHC de clase II o a través de la proliferación de linfocitos utilizando antígenos de VIH, como p24. Es probable que estos linfocitos tengan una participación crucial en la organización de la respuesta inmunitaria contra VIH mediante la ayuda a linfocitos B y linfocitos T CD8+ específicos para VIH. También es posible que sean capaces de matar en forma directa a las células infectadas. Los linfocitos T CD4+ específicos contra VIH pueden ser los objetivos preferenciales para la infección por VIH por las células presentadoras de antígeno infectadas con el virus durante la generación de la respuesta inmunitaria contra el VIH

Biblioteca Médica Virtual

(fig. 197-27). Sin embargo, también existe la probabilidad de que ocurra expansión clonal en respuesta a los antígenos de VIH y que de esta manera sobreviva una población de células. No existe una correlación clara entre las concentraciones de linfocitos T CD4+ específicos contra VIH y las concentraciones plasmáticas de RNA de VIH; sin embargo, en situaciones con carga viral elevada, las respuestas de los linfocitos T CD4+ a los antígenos de VIH parecen desplazarse de la proliferación y producción de IL-2 a la producción de interferón gamma. Así, existe una correlación inversa entre el nivel de proliferación específica de p24 y la viremia plasmática, pero la naturaleza de esta relación causal entre estos parámetros es poco clara.

En la sangre periférica de los pacientes se encuentran linfocitos T CD8+ específicos del VIH restringidos por el MHC de clase I. Estas células incluyen a las citotóxicas (CTL) que producen perforinas y linfocitos T que pueden ser inducidos por los antígenos del VIH para expresar citocinas como el IFN-γ, IL-2, MIP-1 β, y TNF-α. Se han identificado linfocitos T citolíticos en la sangre periférica de pacientes a semanas de haberse infectado por VIH y antes de la aparición del virus en el plasma. La presión selectiva que ejercen en la evolución de la población de virus circulantes refleja su función potencial para controlar la infección por VIH. Estos linfocitos T CD8+, a través de sus receptores para los antígenos específicos del VIH, se unen a las células blanco que llevan moléculas autólogas de MHC clase I asociadas con los antígenos del VIH y las destruyen por lisis. Utilizando células mononucleares de la sangre periférica y los ganglios linfáticos se han demostrado dos clases de funciones de los CTL en los individuos con infección por el VIH. La primera consiste en lisar directamente *in vitro*, y sin estímulos, a las células blanco apropiadas de un cultivo (*actividad espontánea de los CTL*). La otra función de los CTL refleja *la frecuencia de los precursores de los CTL* (CTLp); esta clase de actividad puede demostrarse estimulando los linfocitos T CD8+ *in vitro* con un mitógeno como la fitohemaglutinina o los anticuerpos anti-CD3.

En la infección por el VIH-1, además de los CTL aparecen linfocitos T CD8+ capaces de ser inducidos por los antígenos del VIH para expresar citocinas como el IFN-γ. No está claro si son los mismos o diferentes efectores de reserva que las células que intervienen en la citotoxicidad; además, no se conoce del todo la participación relativa de cada una de ellas en la defensa del hospedador contra el VIH. Parece que el antígeno del VIH provoca una expansión de estos linfocitos T CD8+ *in vivo*. Existe una correlación directa entre los valores de los linfocitos T CD8+ capaces de producir IFN-γ en respuesta a los antígenos del VIH y los valores plasmáticos del RNA del VIH-1. Así pues, mientras tales células son claramente inducidas por la infección del VIH-1, su capacidad global para controlar la infección permanece incierta. Numerosos antígenos del VIH, como Gag, Env, Pol, Tat, Rev y Nef pueden desencadenar las respuestas de los linfocitos T CD8+. Entre los pacientes que controlan la replicación viral en ausencia de fármacos antirretrovirales se encuentran los que forman un subgrupo referido como *élite que no progresa* (véase antes "Sobrevivientes y pacientes que no progresan a largo plazo") cuya sangre periférica contiene una población de linfocitos T CD8+ que experimentan proliferación y expresión de perforinas importantes como reacción a los antígenos del VIH. Es posible que estas células desempeñen una función importante en las defensas específicas del hospedador contra este virus.

Se han descrito al menos otras tres formas de inmunidad celular frente al VIH, que son la supresión de la replicación del VIH mediada por los linfocitos T CD8+, la ADCC y la actividad de los linfocitos NK. La *supresión de la replicación del VIH mediada por los linfocitos T CD8+* indica la capacidad de estos linfocitos de un paciente infectado por el VIH para inhibir la replicación viral en los cultivos de tejidos sin matar a los objetivos infectados. No es preciso que exista compatibilidad HLA entre los linfocitos T CD8+ y las células infectadas por el VIH. Por tal motivo, este mecanismo efector es inespecífico y, al parecer, mediado por uno o varios factores solubles, entre ellos las quimiocinas CC RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4). Estas quimiocinas CC son supresoras poderosas de la replicación del VIH, y operan, al menos en parte, mediante el bloqueo del correceptor (*CCR5*) sobre las células mononucleares de la sangre periférica para las cepas R5 o trópicas de los macrófagos del VIH-1 (véase antes). La *ADCC*, como antes se señaló a propósito de la inmunidad humoral, consiste en la destrucción de las células que expresan el VIH por los linfocitos NK equipados con los anticuerpos específicos que se dirigen contra los antígenos del VIH. Finalmente, se ha comprobado que los *linfocitos NK* solos son capaces de destruir las células blanco infectadas por el VIH en los cultivos de tejidos. Dicho mecanismo primitivo de la citotoxicidad defensiva del hospedador se encamina hacia una vigilancia inespecífica de la transformación neoplásica y la infección viral a través del reconocimiento de las moléculas alteradas del MHC clase I.

DIAGNÓSTICO Y VIGILANCIA DE LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR VIH

A principios de 1984, la confirmación del VIH como agente causal del sida y de los síndromes relacionados con él se siguió rápidamente por la obtención de pruebas sensibles para la detección sistemática de la infección por el VIH y, en marzo de 1985, se inició en Estados Unidos la búsqueda sistemática de anticuerpos anti-VIH en los donantes de sangre. En junio de 1996, los bancos de sangre de Estados Unidos añadieron a su repertorio de pruebas el análisis de captación del antígeno p24 para ayudar a identificar al escaso número de individuos infectados que donan sangre durante la ventana temporal (hasta 3 meses) entre la infección y el desarrollo de anticuerpos. En 2002, la capacidad para identificar la infección temprana por el VIH mejoró gracias a la aprobación de la prueba de amplificación del ácido nucleico (NAT, *nucleic acid testing*) como parte sistemática de la investigación de los donadores de sangre. Tales refinamientos disminuyeron el intervalo entre la infección y la detección (periodo de ventana) desde 22 días para la prueba de anticuerpos hasta 16 días con la prueba del antígeno p24 y, de manera subsiguiente, a 12 días con la prueba del ácido nucleico. El desarrollo de pruebas sensibles para vigilar las concentraciones de viremia ha conducido a una nueva era en la que se puede supervisar de forma más estrecha la progresión de la enfermedad por el VIH. El uso de estas pruebas, junto con la determinación de las concentraciones de linfocitos T CD4+ en sangre periférica, es esencial en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Los CDC han recomendado que la detección de la infección por VIH se realice como una práctica sistemática en la atención a la salud. El diagnóstico de infección por el VIH se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH, en la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes, o en ambos. Como se señaló antes, los anticuerpos anti-VIH suelen aparecer en la circulación entre 3 y 12 semanas después de la infección.

Las pruebas convencionales de detección sanguínea de la infección por VIH se basan en la detección de anticuerpos contra el VIH. Una plataforma común es la prueba de enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), también conocida como *inmunoanálisis enzimático* (EIA, *enzyme immunoassay*). Este análisis de fase sólida es una prueba de detección sistemática sumamente buena, cuya sensibilidad supera 99.5%. En la mayor parte de los laboratorios se emplea un equipo comercial del EIA que contiene antígenos del VIH-1 y VIH-2 y que proporciona el resultado de ambos análisis. Tales equipos contienen antígenos naturales y recombinantes que se actualizan constantemente para que conserven su sensibilidad frente a las nuevas especies que se descubren, como los virus del grupo O (fig. 197-1). La cuarta generación de pruebas de inmunoanálisis enzimático combina la detección de anticuerpos contra VIH y la detección de antígeno p24 de VIH. Los resultados de las pruebas de EIA suelen expresarse como positivos (reacción intensa), negativos (reacción nula) o indeterminados (reacción parcial). Aunque la técnica del EIA tiene una sensibilidad extraordinaria, su especificidad no es óptima. De hecho, en los estudios sobre individuos de bajo riesgo, como los donantes de sangre voluntarios, sólo 10% de los individuos positivos según el EIA estaba realmente infectado por el VIH. Entre los factores que se asocian con algunos resultados falsos positivos de la prueba de EIA se encuentran los anticuerpos contra los antígenos de la clase II (tal como pueden observarse después del embarazo, transfusión sanguínea o trasplante), los autoanticuerpos, las hepatopatías, la vacunación reciente contra la gripe y las infecciones virales agudas. Por tales razones, en toda persona con una posible infección por el VIH que obtuvo un resultado no concluyente o positivo de la prueba de EIA, es necesario confirmar la infección con un análisis más específico, como el inmunoensayo específico para VIH-1 o VIH-2, el Western blot o la cuantificación del RNA del VIH en plasma. Es posible determinar si un individuo experimenta una infección reciente por el VIH-1 al comparar los resultados de un estudio ordinario que arrojará un resultado positivo en todos los sujetos infectados con los obtenidos con otro que es menos sensible ("prueba discordante") que sólo arrojará un resultado positivo en los individuos con una infección por el VIH establecida, y negativos para individuos con infección reciente. En casos poco comunes, un individuo infectado con VIH que recibe tratamiento en etapas iniciales de la infección puede convertirse en negativo en las pruebas de inmunoanálisis enzimático. Esto *no* indica la eliminación de la infección; sino más bien que las concentraciones de virus son insuficientes para mantener una respuesta mensurable de anticuerpos. Cuando estos individuos interrumpen el tratamiento, reaparecen los virus y los anticuerpos.

Aunque las recomendaciones actuales de los CDC indican que una prueba positiva de la cuarta generación confirmada con un segundo inmu-

Biblioteca Médica Virtual

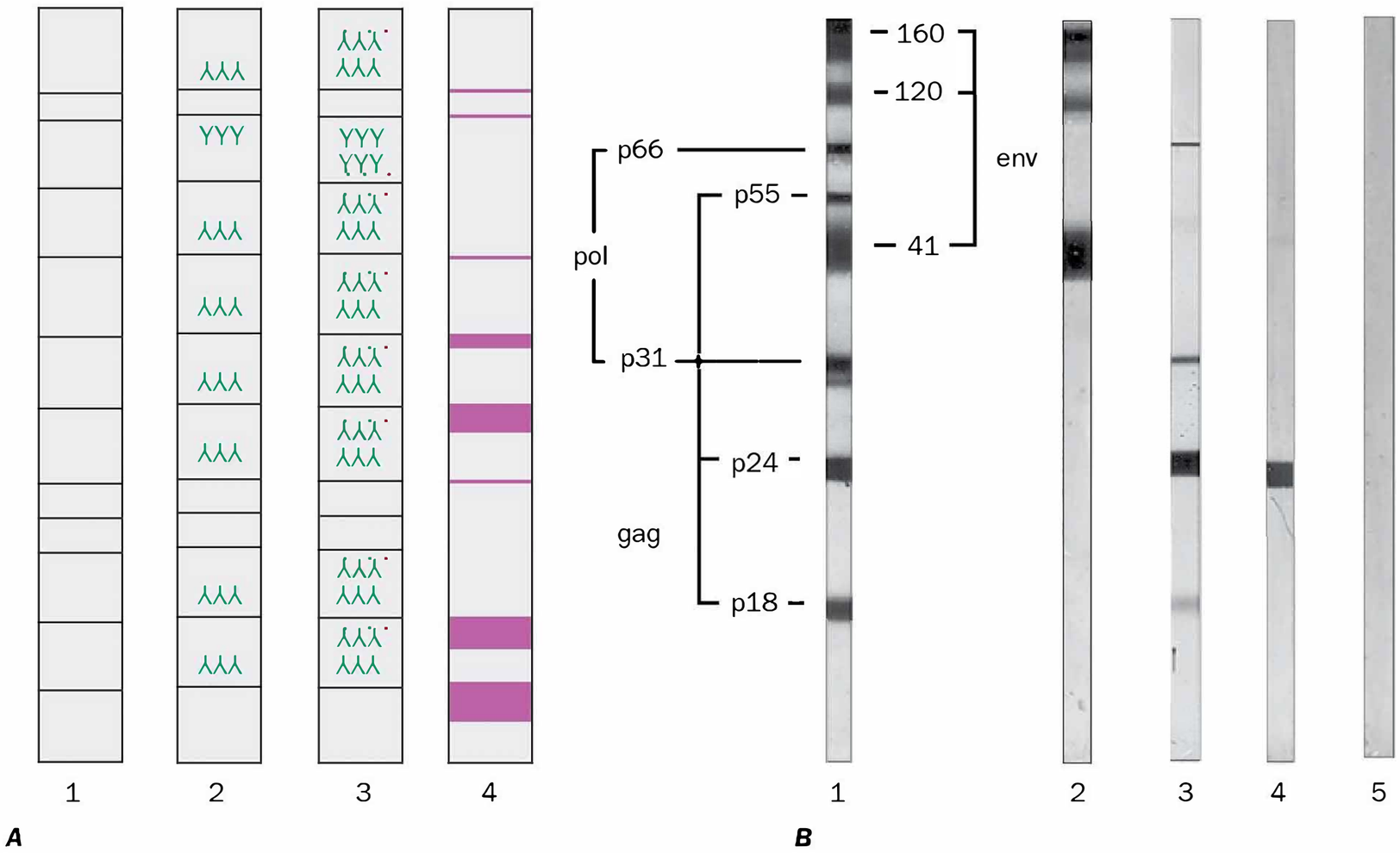


FIGURA 197-30 Prueba de inmunotransferencia (Western blot) para la detección de anticuerpos contra VIH. ***A.*** Representación esquemática de la inmunotransferencia. ***B.*** Ejemplos de los patrones de respuesta que pueden obtenerse con este método. En todos los casos, la banda de la inmunotransferencia contiene antígenos del VIH-1. Los sueros del paciente inmunizado contra la proteína gp160 de la envoltura del VIH-1 solo contienen anticuerpos contra las proteínas de la envoltura del VIH-1. Los sueros del paciente infectado por el VIH-2 presentan una reacción cruzada con la *transcriptasa inversa* y con los productos del gen *gag* del VIH1.

noensayo específico para VIH-1 o VIH-2 es suficiente para el diagnóstico, muchos consideran que es prudente confirmarlo con una segunda prueba de la plataforma, como la prueba de Western blot o la cuantificación del RNA del VIH plasmático. La prueba de Western blot **(fig. 197-30)** aprovecha que múltiples antígenos del VIH de peso molecular diferente y bien caracterizado despiertan la producción de anticuerpos específicos. Tales antígenos pueden separarse basándose en su peso molecular y los anticuerpos frente a cada uno de ellos se pueden detectar en forma de bandas separadas mediante inmunotransferencia. Una inmunotransferencia negativa es aquella en la que no existen bandas en los pesos moleculares correspondientes a los productos génicos del VIH. Cuando un paciente tiene un EIA positivo o indeterminado y una inmunotransferencia negativa, se puede llegar con seguridad a la conclusión de que el resultado del EIA es un falso positivo. Por otro lado, una inmunotransferencia que demuestra la existencia de anticuerpos contra los productos de los tres genes principales del VIH (*gag, pol* y *env*) es una prueba concluyente de infección por el VIH. Los criterios establecidos por la FDA, de Estados Unidos en 1993 consideran una inmunotransferencia positiva si contiene bandas correspondientes al menos a dos de las tres proteínas del VIH: p24, gp41 y gp120/160. Utilizando estos criterios, aproximadamente 10% de los donantes de sangre catalogados como positivos para infección por el VIH-1 carecía de una banda de anticuerpos para el producto p31 del gen *pol*. En casi 50% de estos donantes de sangre se comprobó más tarde que eran falsos positivos. Así pues, la ausencia de la banda p31 debe despertar la sospecha de que se trata de un resultado falso positivo. En esta situación, lo más prudente es confirmar con una prueba de RNA, con una inmunotransferencia de seguimiento, o con ambas. Por definición, los patrones de reactividad de la inmunotransferencia que no son positivos ni negativos se consideran "indeterminados". Existen dos posibles explicaciones de los resultados indeterminados. La más probable es que el paciente que se estudia tenga anticuerpos con reacciones cruzadas para una de las proteínas del VIH. Los anticuerpos que más a menudo dan una reacción cruzada son los que reaccionan con la p24, con la p55, o con ambos productos. La explicación menos probable de una inmunotransferencia indeterminada es que el individuo en estudio esté infectado por el VIH y se esté poniendo en marcha la clásica respuesta por anticuerpos. En cualquiera de ambos casos debe repetirse la inmunotransferencia al mes para confirmar si el resultado indeterminado es un modelo de respuesta que se encuentra en evolución. Además, el diagnóstico de infección por VIH se puede confirmar con el análisis de captación del antígeno p24 o con alguna de las pruebas del RNA del VIH (descritas más adelante). La inmunotransferencia es una prueba de confirmación de la infección por VIH de excelente calidad en los pacientes con EIA positivo o indeterminado, pero es una mala prueba de detección sistemática. En 20-30% de las personas con EIA y PCR para el VIH negativas pueden encontrarse una o más bandas en la inmunotransferencia. Aunque esas bandas suelen ser tenues y corresponden a una reactividad cruzada, su aparición crea una situación que obliga a emplear otras técnicas diagnósticas (como la PCR del DNA, la RT-PCR o la captación del antígeno p24) para asegurarse que las bandas no indican una fase temprana de la infección por VIH.

En la **figura 197-31** se exponen los lineamientos sobre el uso de las pruebas serológicas para diagnosticar la infección por el VIH. Cuando se sospecha esta infección en un paciente, la primera prueba que debe hacerse es el EIA. Si el resultado es negativo y salvo que haya serias razones para sospechar infección en fase precoz (como ante un caso de exposición en los 3 meses anteriores), se descarta el diagnóstico y sólo es preciso repetir la prueba si hay indicación clínica para ello. Si el EIA es indeterminado o positivo, debe repetirse la prueba. Si esta repetición da un resultado negativo en dos ocasiones, se puede suponer que en la lectura positiva inicial hubo un error técnico al realizar el análisis y que el paciente es negativo. Si la prueba repetida es indeterminada o positiva, debe realizarse una inmunotransferencia del VIH-1. Si es positiva, el diagnóstico es de infección por el VIH-1. Si es negativa, se puede suponer que el resultado de la prueba de EIA es un falso positivo y queda excluida la infección por el VIH-1. En este punto, lo más prudente sería realizar una prueba serológica específica para el VIH-2 siguiendo el mismo tipo de algoritmo. Si la inmunotransferencia es indeterminada para el VIH-1 debe repetirse al cabo de 4 a 6 semanas; además, hay que efectuar un análisis de captación del antígeno p24, un análisis del RNA del VIH-1, una PCR del DNA del VIH-1 y pruebas serológicas específicas para el VIH-2. Si los análisis del p24 y del RNA del VIH son negativos y no hay progresión en la inmunotransferencia, se excluye el diagnóstico de infección por VIH-1. Si los análisis del p24 o del RNA del VIH-1 son positivos y la inmunotransferencia muestra progresión, o ambas cosas a la vez, se puede hacer el diagnóstico provisional de infección por el VIH-1 para confirmarlo más adelante con una nueva inmunotransferencia de seguimiento si se obtiene un resultado positivo del

Biblioteca Médica Virtual

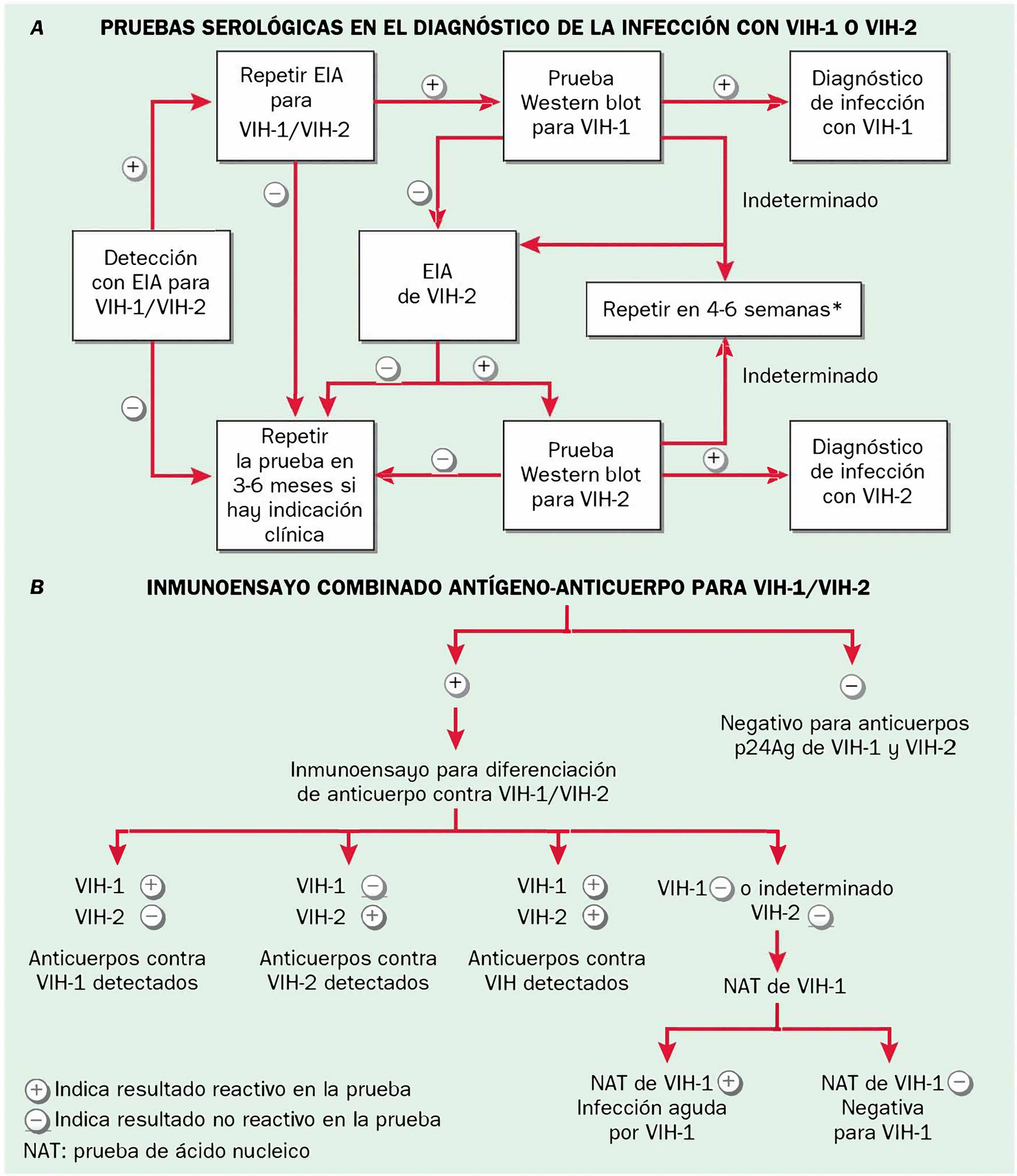


FIGURA 197-31 Algoritmo para el empleo de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH-1 o VIH-2. *A.* Algoritmo que incluye el uso de la prueba Western blot. *Si el resultado indeterminado de la prueba de inmunotransferencia se mantiene estable por 4 a 6 semanas, es poco probable que exista una infección por el VIH. Sin embargo, la prueba debe repetirse dos veces con un intervalo de 3 meses para excluir dicha infección. Otra posibilidad es analizar el antígeno p24 del VIH-1 o el RNA del VIH. EIA, inmunoanálisis enzimático. ***B.*** El algoritmo de los CDC no incluye el uso de la prueba Western blot. *(Adaptada a partir de stacks.cdc.gov/view/cdc/23446.)*

mismo. Además de tales análisis de laboratorio estándar para la detección de anticuerpos contra VIH, también se dispone de pruebas que pueden llevarse a cabo en el sitio de atención y que pueden aportar resultados en 1-60 min. Entre las pruebas más favorecidas se encuentra OraQuick Rapid-VIH-1, que puede realizarse en sangre, plasma o saliva. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es cercana a 99% cuando se realiza en sangre; cuando se corre en saliva, la especificidad permanece pero la sensibilidad disminuye a 98%. Los resultados negativos en esta prueba son adecuados para descartar el diagnóstico de infección por VIH, pero un resultado positivo debe considerarse preliminar y se confirma con pruebas serológicas

CUADRO 197-8 Características de las pruebas para detección directa del VIH

PRUEBA	TÉCNICA	SENSIBILIDAD[a]	COSTO POR PRUEBA[b]
Prueba de captura de antígeno p24 disociado del complejo inmunitario	Medición de las concentraciones de la proteína central del VIH-1 en un formato basado en EIA después de la disociación de los complejos de antígeno y anticuerpo mediante el tratamiento con un ácido débil	Positiva en 50% de los pacientes; detecta cantidades inferiores a 15 pg/mL de proteína p24	$1-2
RNA del VIH mediante PCR	Amplificación del RNA del VIH-1 objetivo mediante transcripción inversa seguido por PCR	Confiable hasta con 40 copias/mL del RNA del VIH	$75-150
RNA del VIH mediante bDNA	Medición de las concentraciones de RNA del VIH relacionado con partículas en una prueba de captura de ácido nucleico en la que se emplea la amplificación de la señal	Confiable hasta con 50 copias/mL del RNA del VIH	$75-150
RNA el VIH mediante TMA	Amplificación del RNA del VIH-1 objetivo mediante transcripción inversa seguido por la polimerasa de RNA dependiente de T7	Confiable hasta 100 copias/mL del RNA del VIH	$225
RNA del VIH mediante NASBA	Amplificación isotérmica del ácido nucleico con controles internos	Confiable hasta con 80 copias/mL del RNA del VIH	$75-150

[a] Las cifras de sensibilidad se refieren a las aprobadas por la FDA, de Estados Unidos. [b] Los precios pueden ser más bajos en los casos de grandes volúmenes de pacientes.
bDNA, DNA ramificado; cDNA, DNA complementario; EIA, inmunoensayo enzimático; TMA, amplificación mediada por transcripción; NASBA, amplificación basada en secuencia de ácido nucleico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Biblioteca Médica Virtual

estándar, como las descritas antes. Ya existen dos pruebas rápidas autorizadas para uso casero. Éstas son, la prueba para VIH de OraQuick en casa y el sistema "Home Access" VIH-1. Un resultado positivo en cualquiera de estas pruebas debe ir seguido de una prueba de confirmación realizada por un profesional de la salud.

Existen varias pruebas de laboratorio para realizar la detección directa del VIH o de sus componentes **(cuadro 197-8)**. Dichas pruebas pueden ser de gran ayuda para diagnosticar la infección por el VIH cuando los resultados de la inmunotransferencia son indeterminados. Además, se pueden usar las pruebas que detectan los valores de RNA del VIH para determinar el pronóstico y valorar la eficacia antiviral de las pautas terapéuticas utilizadas contra el VIH. La más sencilla, menos costosa y más rara vez usada de ellas es el *análisis de captación del antígeno p24*. Se trata de un análisis de tipo EIA en el que la fase sólida contiene los anticuerpos contra el antígeno p24 del VIH. Con ella se detecta la proteína viral p24 en la sangre de los individuos con infección, la cual se encuentra bien en forma de antígeno libre o bien formando complejos con los anticuerpos anti-p24. En total, casi 30% de los individuos con infección por el VIH no tratados tiene niveles detectables de antígeno p24 libre. Ese porcentaje se eleva a 50%, aproximadamente, cuando las muestras se tratan con un ácido débil para disociar los complejos antígeno-anticuerpo antes del análisis. Durante toda la evolución de la infección por el VIH parece existir un equilibrio entre el antígeno p24 y los anticuerpos anti-p24. En las primeras semanas de la infección, antes de que se desarrolle la respuesta inmunitaria, las concentraciones del antígeno p24 se elevan en gran medida para volver a descender tras la aparición de los anticuerpos anti-p24. En fases tardías de la infección, cuando hay concentraciones altas de virus libres circulantes, también aumentan las concentraciones del antígeno p24, sobre todo cuando se detectan con técnicas que permiten disociar los complejos antígeno-anticuerpo. Esta prueba tiene su mayor utilidad como prueba de detección sistemática para la infección por el VIH en pacientes en los que se sospecha un síndrome agudo por el VIH (véase más adelante), ya que existen cifras altas del antígeno p24 antes de que aparezcan los anticuerpos. Su uso como prueba independiente para la detección en sangre de donador en busca de infección por VIH, se ha sustituido por el uso de pruebas de ácidos nucleicos (NAT, *nucleic acids test*) o ensayos de secuenciación de cuarta generación que combina la detección de antígeno y anticuerpo en la prueba. La capacidad de medir y vigilar las cifras de RNA del VIH en el plasma de pacientes infectados ha resultado de gran ayuda para el avance de los conocimientos actuales sobre la patogenia de la infección por este virus y el monitoreo de la respuesta a cART; además, constituye un medio diagnóstico en situaciones donde las determinaciones de anticuerpos contra el VIH pueden conducir a un error, como en la infección aguda y la infección neonatal. Para este propósito se emplean principalmente cuatro pruebas. Éstas son la PCR de transcriptasa inversa (RT, *reverse transcriptase*) (*RT-PCR*, Amplicor y Real-Time), la de DNA ramificada ([*bDNA, branched DNA*], VERSANT), la amplificación mediada por transcripción (*TMA*; APTIMA) y la amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico ([NASBA, *nucleic acid sequenced based assay*]; NucliSENS). Tales pruebas son útiles para establecer el diagnóstico de infección por el VIH, el pronóstico inicial y para determinar la necesidad de tratamiento, así como vigilancia de los efectos de este último. Además de estas cuatro pruebas disponibles comercialmente, también se utiliza la *PCR del DNA* en los laboratorios de investigación para establecer el diagnóstico de infección por el VIH amplificando el DNA proviral a partir de células mononucleares de la sangre periférica. Las pruebas de detección de RNA disponibles en el comercio tienen sensibilidad de 40 a 80 copias de RNA de VIH/mL de plasma. Los análisis de laboratorio dirigidos al RNA detectan hasta una copia de RNA de VIH/mL, en tanto que las pruebas de PCR de DNA detectan DNA proviral con la frecuencia de una copia por 10 000 a 100 000 células. Así pues, dichas pruebas son extremadamente sensibles. Una consecuencia habitual de esta sensibilidad tan elevada es cierta falta de especificidad y ambas técnicas han obtenido resultados falsos positivos. Por tal razón, el método de referencia para diagnosticar una infección por VIH sigue siendo un resultado positivo del EIA con una inmunotransferencia de confirmación; la interpretación de los resultados de otras pruebas debe tener esto en cuenta.

En la técnica de la RT-PCR se realiza una copia en cDNA de todas las especies de RNA presentes en el plasma después de un tratamiento con una DNAasa. Como el VIH es un virus de RNA, esto da lugar a la producción de copias del DNA del genoma del VIH en cantidades proporcionales a la cantidad de RNA del VIH que existe en el plasma. A continuación, este cDNA se amplifica y se caracteriza con la técnica de PCR, utilizando pares de cebadores capaces de distinguir el cDNA genómico del cDNA mensajero. La prueba de bDNA consiste en utilizar un sistema de captura de ácido nucleico en fase sólida y una amplificación de la señal mediante hibridaciones sucesivas del ácido nucleico para detectar pequeñas cantidades de RNA del VIH. Ambas pruebas pueden multiplicar por 10 la sensibilidad hasta 40-50 copias de RNA del VIH/mL mediante un paso previo de concentración en el que el plasma es ultracentrifugado para agrupar a las partículas virales. En la prueba de TMA se prepara una copia de cDNA del RNA viral con cebadores que contienen una secuencia del promotor para el RNA de la polimerasa T7. En seguida se añade la polimerasa T7 para producir copias múltiples del amplicón de RNA a partir de la plantilla de DNA. Se considera con una sensibilidad de 100 copias/mL. La técnica NASBA consiste en efectuar una amplificación isotérmica de una secuencia dentro de la región gag del VIH en presencia de estándares internos y recurre a la producción de múltiples copias de RNA por acción de la polimerasa del T7-RNA. Las especies resultantes de RNA pueden cuantificarse a través de hibridación con una sonda molecular de DNA que se apaga en ausencia de hibridación. El límite inferior de detección para el análisis NucliSENS es de 80 copias/mL.

La RT-PCR y la DNA-PCR, además de ser instrumentos diagnósticos y pronósticos, pueden amplificar determinadas áreas del genoma viral para analizar las secuencias y se han convertido en técnicas importantes para estudiar la diversidad de las secuencias y la resistencia microbiana a los fármacos antirretrovirales. En los pacientes con una prueba de EIA positiva o indeterminada y una inmunotransferencia indeterminada, y cuando las pruebas serológicas no son fiables (como en los pacientes con hipogammaglobulinemia o enfermedad avanzada por el VIH), estas pruebas son un recurso valioso para cuantificar el RNA del VIH en plasma o para detectar el DNA proviral en las células mononucleares de sangre periférica y diagnosticar la infección; sin embargo, debe recurrirse a ellas cuando las pruebas serológicas convencionales no han proporcionado un resultado definitivo.

VIGILANCIA DE LABORATORIO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

La epidemia de infección por el VIH y el sida ha planteado al médico nuevos problemas para integrar los datos clínicos y analíticos y conseguir un tratamiento óptimo del paciente. La estrecha relación que existe entre las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH y el recuento de linfocitos T CD4+ ha hecho de la determinación de este último parámetro un elemento básico para valorar a individuos con infección por el VIH. El descubrimiento del virus como la causa del sida dio lugar al desarrollo de pruebas sensibles que permiten vigilar la cantidad de VIH en la sangre. Junto con los datos sobre las concentraciones séricas o plasmáticas del RNA del VIH, las cifras de linfocitos T CD4+ se convierten en un valioso grupo de datos para determinar el pronóstico y vigilar la respuesta al tratamiento.

Recuentos de linfocitos T CD4+ Es la prueba de laboratorio que por lo general se acepta como el mejor indicador de la competencia inmunitaria del paciente con infección por VIH. Se ha comprobado que este parámetro, que es el porcentaje de linfocitos T CD4+ (determinado por citometría de flujo) multiplicado por la cifra total de linfocitos (determinada por el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica), guarda muy buena correlación con la competencia inmunitaria. Los pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL se encuentran en una situación de alto riesgo de contraer una infección por *Pneumocystis jirovecii* y aquellos con recuentos <50/μL presentan un alto riesgo de padecer una infección por citomegalovirus, micobacterias del complejo de *Mycobacterium avium* (MAC, M. avium *complex*,) y/o *T. gondii* **(fig. 197-32)**. Cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es <200/μL, los pacientes deben iniciar un régimen profiláctico contra *P. jirovecii*, y una vez que la cuenta sea <50/μL está indicado el tratamiento preventivo para la infección por MAC. Al igual que con cualquier medición de laboratorio, se deben obtener dos determinaciones antes de realizar cambios importantes en el manejo de los pacientes con base sólo en el recuento de linfocitos T CD4+. Los pacientes en quienes se acaba de diagnosticar la infección por VIH deben realizarse un recuento de linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico y luego cada 3 a 6 meses, aproximadamente. Deben realizarse mediciones más frecuentes en caso de advertir una tendencia a la merma. Para pacientes que han estado bajo cART por al menos 2 años, con una persistencia en las concentraciones de RNA viral <50 copias/mL y cifras de CD4 >500/μL, se considera como óptimo el seguimiento del recuento de CD4. Existen unas cuantas situaciones clínicas en las que el conteo de linfocitos T CD4+ podría ser engañoso. Los pacientes con infección concurrente con HTLV-1 y VIH podrían tener cifras altas de linfocitos T CD4+ que no son un reflejo exacto del grado de competencia inmunitaria. En pacientes con hiperesplenismo o que se han sometido a esplenectomía, y en aquellos que reciben fármacos supresores de la médula ósea, como IFN-α, el porcentaje de linfocitos T CD4+ puede ser un indicador más fiable de la función inmunitaria que

Biblioteca Médica Virtual

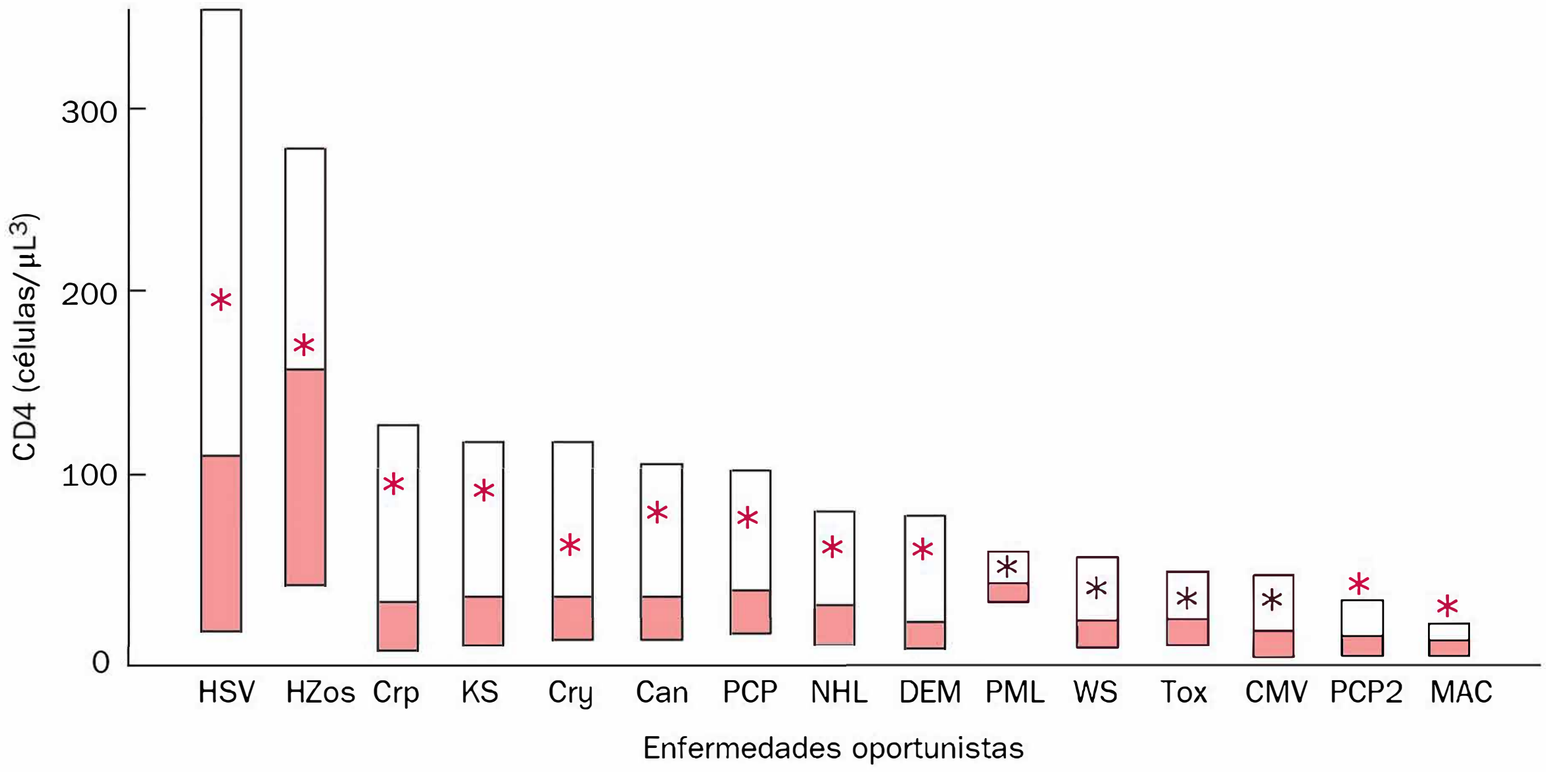


FIGURA 197-32 Relación entre el recuento de linfocitos T CD4+ y la aparición de enfermedades oportunistas. Representación gráfica mediante casillas de la mediana (*línea situada dentro de cada casilla*), primer cuartil (*zona inferior de la casilla*), tercer cuartil (*parte superior de la casilla*) y media (*asterisco*) del recuento de linfocitos CD4+ en el momento de aparición de la enfermedad oportunista. Can, esofagitis por *Candida*; CMV, citomegalovirus; Crp, criptosporidiosis; Cry, meningitis por criptococos (*cryptococcal meningitis*); DEM, complejo de demencia-sida; HSV, infección por el virus del herpes simple; HZos, herpes zóster; KS, sarcoma de Kaposi; MAC, neumonía por el complejo *Mycobacterium avium*; NHL, linfoma no hogdkiniano (*non-Hodgkin's lymphoma*); PCP, neumonía primaria por *Pneumocystis jirovecii*; PCP2, neumonía secundaria por *Pneumocystis jirovecii*; PML, leucoencefalopatia multifocal progresiva; Tox, encefalitis por *Toxoplasma gondii*; WS, síndrome de emaciación (*wasting syndrome*). *(De RD Moore, RE Chaisson: Ann Intern Med 124:633, 1996.)*

el recuento de los mismos. Un porcentaje de linfocitos T CD4+ de 15 es comparable a un recuento de éstos de 200/μL.

Determinaciones del RNA del VIH Gracias a las técnicas que permiten medir con exactitud pequeñas cantidades de los ácidos nucleicos, la determinación sérica o plasmática de las concentraciones de RNA del VIH se ha convertido en un componente esencial en la vigilancia de los pacientes con infección por el VIH. Como se describió antes en el diagnóstico de infección por VIH, la técnica más utilizada es el análisis RT-PCR. Este análisis genera datos en la forma de número de copias de RNA de VIH/mL de suero o plasma y es confiable para detectar recuentos tan bajos como 40 copias/mL de plasma. Los análisis de investigación detectan cifras inferiores a una copia por mililitro. Es una práctica habitual describir como "indetectables" las concentraciones de RNA del VIH por debajo de estos valores discriminatorios, pero hay que abandonar este término porque es impreciso y da la falsa impresión de que la cifra de virus es cero. Utilizando técnicas de PCR con cebadores internos más sensibles y estudiando los valores hísticos y plasmáticos del virus se puede detectar RNA del VIH en casi cualquier paciente con infección por el VIH. Una excepción notable a esto es un paciente que se somete a tratamiento citorreductor seguido por trasplante de médula ósea de un donador homocigótico para *CCR5*Δ32.

La determinación de las concentraciones del RNA del VIH a lo largo del tiempo ha sido de gran valor para definir la relación existente entre las concentraciones del virus y la velocidad de progresión de la enfermedad (fig. 197-22), las tasas del recambio viral, la relación entre la activación del sistema inmunitario y la replicación viral y el momento de aparición de la resistencia a los fármacos antivirales. Las determinaciones de RNA viral están notablemente influidas por el estado de activación del sistema inmunitario y pueden fluctuar de forma marcada en caso de que se produzcan infecciones secundarias o vacunación. Por ello, las decisiones basadas en las concentraciones de RNA del VIH no se deben adoptar con una sola determinación. Las mediciones plasmáticas se deben llevar a cabo en el momento del diagnóstico del VIH y luego cada 3 a 6 meses en el paciente sin tratamiento. Una vez instaurado el tratamiento, o después de introducir cualquier cambio en el mismo, hay que vigilar las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH aproximadamente cada 4 semanas hasta determinar la eficacia del régimen terapéutico por la consecución de una nueva cifra estable de RNA. En la mayor parte de los casos de tratamiento eficaz, esta cifra será <50 copias/mL y se suele alcanzar durante los 6 primeros meses. Durante el tratamiento se deben vigilar las cifras de RNA viral cada 3 a 6 meses para comprobar que su eficacia se mantiene.

Pruebas de la resistencia del VIH La disponibilidad de múltiples fármacos antirretrovirales como opciones terapéuticas ha multiplicado el interés por la posibilidad de medir la sensibilidad del (o de los) VIH de un paciente a los diferentes agentes antirretrovirales. Las pruebas de resistencia del VIH se pueden llevar a cabo mediante determinaciones del genotipo o del fenotipo. En las pruebas genotípicas se comparan los análisis de secuencias de los genomas de los VIH obtenidos de los pacientes con las secuencias de virus que tienen perfiles de resistencia antirretroviral conocidos. Las pruebas fenotípicas consisten en comparar el crecimiento *in vivo* de cepas procedentes del paciente con el crecimiento de las cepas de referencia de los virus en presencia o ausencia de diferentes fármacos antirretrovirales. Una técnica fenotípica modificada se basa en la comparación entre las actividades enzimáticas de los genes de la transcriptasa inversa, la proteasa o la integrasa obtenidos por clonación molecular de las cepas de los pacientes y las actividades enzimáticas de los genes procedentes de las cepas de referencia del VIH en presencia o ausencia de diferentes fármacos dirigidos contra dichos genes. Tales pruebas son excelentes para identificar qué antirretrovirales se utilizaron antes en un sujeto dado y sugerir cuáles podrán ser de utilidad en el futuro. Es recomendable realizar pruebas de resistencia farmacológica al momento del diagnóstico y, si no se ha iniciado el tratamiento en ese momento, entonces se realizan cuando se inicia el cART. Las pruebas de resistencia a fármacos también están indicadas en situaciones de fracaso terapéutico y deben realizarse mientras el paciente aún se encuentra en tratamiento, por la propensión del grupo de cuasiespecies de VIH que presentan modificación hacia el tipo silvestre en ausencia de selección por el tratamiento antirretroviral. En manos de expertos, las pruebas de resistencia favorecen la capacidad a corto plazo de disminuir la carga viral en casi 0.5 log en comparación con los cambios farmacológicos basados sólo en los antecedentes de fármacos recibidos. Además del uso de pruebas de resistencia para ayudar en la selección de nuevos fármacos en pacientes con fracaso terapéutico desde el punto de vista virológico, también puede ser útil en la elección de un régimen inicial para individuos que no han recibido algún tratamiento. Esto es particularmente cierto en áreas geográficas con altos niveles de resistencia. El paciente requiere tener un nivel >500-1 000 copias/mL del RNA para VIH-1 para que sea posible realizar una determinación de resistencia confiable. La consistencia de estas pruebas se pierde con niveles más bajos de viremia en plasma.

Análisis de tropismo de correceptores Dando continuidad a la aprobación de maraviroc como el primer antagonista de CCR5 para el tratamiento de la infección por VIH (véase más adelante), es necesario establecer si es probable que el virus que porta el paciente responda a este tratamiento. Los pacientes tienden a tener un virus con tropismo CCR5 en etapas tempranas de la evolución de la infección con la tendencia en etapas avanzadas de la enfermedad hacia los virus CXCR4. El maraviroc sólo es eficaz contra virus con tropismo CCR5. Por el hecho de que los determinantes genotípicos están mal definidos, es necesario contar con análisis fenotípicos para establecer esta propiedad del VIH. Dos análisis comerciales se encuentran disponibles para hacer estas pruebas: análisis Trofile (Monogram Biosciences) y Phenoscript (VIRalliance); ambos clonan las regiones de la envoltura del virus del paciente en un virus indicador que más tarde se utiliza para infectar células blanco que expresen CCR5 o CXCR4 como su correceptor. Se necesitan semanas para realizar estos análisis y son cos-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-9 Relación de CRP de alta sensibilidad, IL-6 y dímero D con la mortalidad por cualquier causa en pacientes infectados con VIH

	NO AJUSTADO		AJUSTADO	
MARCADOR	ÍNDICE DE MOMIOS (CUARTO/PRIMERO)	*P*	ÍNDICE DE MOMIOS (CUARTO/PRIMERO)	*P*
Hs-CRP	2.0	.05	2.8	.03
IL-6	8.3	<.0001	11.8	<.0001
DÍMERO D	12.4	<.0001	26.5	<.0001

Nota: Hs-CRP, proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL-6, interleucina 6.
Fuente: Tomada a partir de LH Kuller *et al.* PLoS Med 5:e203, 2008

tosos. Una opción menos costosa en comparación con las pruebas fenotípicas tradicionales, es una prueba genotípica de la región V3 del VIH-1 y luego utilizar un algoritmo computacional para predecir el tropismo viral de la secuencia. Debido a que existe información limitada, no ha sido posible aceptar el valor predictivo de esta prueba.

Otras pruebas Se han estudiado otras muchas pruebas de laboratorio que podrían servir como posibles marcadores de la actividad de la enfermedad por el VIH. Entre ellas se encuentran el cultivo cuantitativo del VIH competente para la replicación a partir del plasma, las células mononucleares de sangre periférica o los linfocitos T CD4+ en reposo; los valores circulantes de microglobulina β_2, receptor de IL-2 soluble, IgA, interferón endógeno acidolábil o TNF-α; y la presencia o ausencia de marcadores de la activación, como CD38 o HLA-DR o PD-1, sobre los linfocitos T CD4+ y CD8+. Está demostrado que los marcadores serológicos inespecíficos de la inflamación y la coagulación, como IL-6, dímero D y sCD14, tienen una correlación notable con la mortalidad por cualquier causa **(cuadro 197-9)**. Aunque tales determinaciones sirven como marcadores de la actividad de la enfermedad y ayudan a comprender la patogenia de ésta por el VIH, actualmente no desempeñan una función mayor en la vigilancia del paciente con infección por dicho virus.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias clínicas de la infección por el VIH se extienden desde un síndrome agudo que se presenta en asociación con la infección primaria pasando por un estado asintomático prolongado hasta la fase de enfermedad avanzada. Es preferible considerar que la enfermedad por el VIH comienza en el momento de la infección primaria y que va progresando a través de diversos estadios. Como se señaló antes, la replicación activa del virus y el deterioro inmunitario progresivo son fenómenos que ocurren en la mayoría de los pacientes a lo largo de toda la evolución del proceso. A excepción de los individuos que controlan la viremia o que no progresan

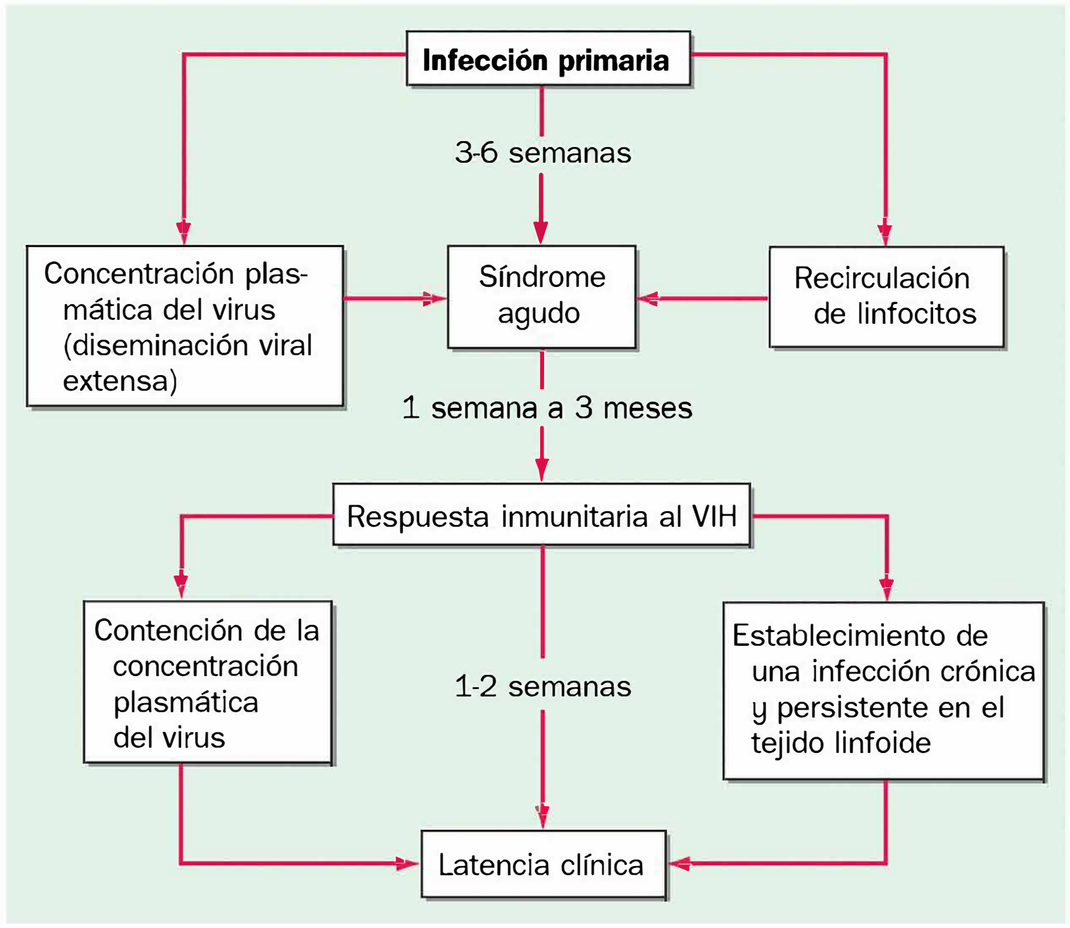


FIGURA 197-33 Síndrome agudo por el VIH. Véanse los detalles en el texto. *(De G Pantaleo et al.: N Engl J Med 328:327, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

CUADRO 197-10 Manifestaciones clínicas del síndrome agudo por VIH

Generales	Neurológicas
Fiebre	Meningitis
Faringitis	Encefalitis
Linfadenopatías	Neuropatía periférica
Cefalea/dolor retroorbitario	Mielopatía
Artralgias/mialgias	Dermatológicas
Letargo/malestar	Exantema eritematoso maculopapuloso
Anorexia/pérdida de peso	Úlceras mucocutáneas
Náusea/vómito/diarrea	

Fuente: De B Tindall, DA Cooper: AIDS 5:1, 1991.

a largo plazo (véase antes), la enfermedad avanza de forma inexorable incluso durante el estado de latencia clínica. Desde mediados de los años 1990, el cART ha tenido un impacto sustancial en la prevención y reversión del avance de la enfermedad por periodos prolongados en un porcentaje considerable de los pacientes con tratamiento adecuado. En la actualidad, una persona con diagnóstico de infección por VIH y con cART tiene una esperanza de vida cercana a la normal.

INFECCIÓN AGUDA POR VIH

Se calcula que 50-70% de los individuos con infección por el VIH padecen un síndrome clínico agudo aproximadamente 3 a 6 semanas después de la infección primaria **(fig. 197-33)**. Se han reportado grados variables de gravedad clínica, aunque se ha sugerido que la seroconversión sintomática que lleva a la búsqueda de atención médica indica incremento en el riesgo para enfermedad de evolución acelerada, pero no parece existir una correlación entre el nivel de la viremia inicial en la infección aguda por VIH y la evolución subsiguiente de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas típicas se citan en el **cuadro 197-10**; su aparición coincide con un brote de viremia. Se ha informado que diversos síntomas del síndrome agudo por VIH (fiebre, erupción cutánea, faringitis y mialgias) ocurren con menos frecuencia en quienes adquieren la infección al inyectarse sustancias ilícitas en comparación con lo que ocurre en las personas que la adquieren por contacto sexual. Las manifestaciones son características de un síndrome viral agudo y se han comparado con las de la mononucleosis infecciosa aguda. Los síntomas suelen persistir durante una a varias semanas y ceden de manera gradual conforme se desarrolla una reacción inmunitaria contra el VIH y disminuyen los niveles de la viremia. Se ha informado la ocurrencia de infecciones por microorganismos oportunistas durante esta etapa del proceso infeccioso, lo que refleja la inmunodeficiencia resultante de la reducción del número de linfocitos T CD4+ y, probablemente también, de la disfunción de estas células a causa de la acción de la proteína viral y las perturbaciones de las células inducidas por las citocinas endógenas (véase cuadro 197-5) que acompañan a la viremia extremadamente elevada. El sistema de estadificación Fiebig se ha usado para describir las distintas etapas de la infección aguda por VIH, va desde la etapa 1 (RNA de VIH positivo solo) hasta la etapa VI (RNA de VIH y prueba de Western blot positivas). El síndrome agudo por VIH se acompaña de varios trastornos inmunitarios, como son las alteraciones multifásicas del número de poblaciones linfocitarias circulantes. Al principio disminuyen el número total de linfocitos y todas las poblaciones de linfocitos T (CD4+ y CD8+). Más tarde aparece una inversión del cociente CD4+/CD8+ por la elevación de los linfocitos T CD8+. En realidad, puede haber una expansión selectiva y transitoria de los mismos, según se demuestra con el análisis de los receptores de linfocitos T (véase antes). El número total de linfocitos T CD8+ circulantes puede mantenerse elevado o volver a la normalidad; sin embargo, las concentraciones de linfocitos T CD4+ suelen permanecer disminuidas, aunque puede haber un rebote leve que tiende a la normalidad. Aparecen adenopatías en cerca de 70% de los casos de infección primaria por el VIH. La mayoría de los pacientes se recupera en forma espontánea de este síndrome y tienen un ligero descenso del número de linfocitos T CD4+ que se mantiene estable durante un periodo variable antes de que comience a disminuir de manera progresiva; en algunos individuos, la cifra de linfocitos T CD4+ vuelve a sus límites normales. Alrededor de 10% de los pacientes presenta un cuadro de deterioro clínico e inmunitario que evoluciona de forma fulminante después de la infección primaria, incluso luego de haber desaparecido los síntomas iniciales. En la mayoría de los pacientes, la infección primaria, con o sin síndrome agudo, se continúa con un periodo prolongado de latencia clínica o de enfermedad con baja actividad.

Biblioteca Médica Virtual

ETAPA ASINTOMÁTICA: LATENCIA CLÍNICA

Aunque el tiempo que transcurre desde la infección inicial hasta las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad varía mucho, la mediana de ese periodo es aproximadamente de 10 años para los pacientes no tratados. Como se comenta antes, la enfermedad por VIH con replicación activa del virus suele progresar durante este periodo asintomático. La rapidez de la progresión guarda una relación directa con los niveles de RNA del VIH. Los pacientes que tienen niveles elevados del RNA viral progresan a la enfermedad sintomática con mayor rapidez que aquellos con niveles bajos (fig. 197-22). Algunas personas, las denominadas *sin progresión a largo plazo*, muestran un escaso o nulo descenso del número de linfocitos T CD4+ durante un periodo prolongado. Estos pacientes por lo general tienen concentraciones extremadamente bajas de RNA de VIH con un subgrupo que muestra concentraciones de RNA de VIH en <50 copias/mL, lo que se conoce como *individuos de élite sin progresión.* En otros casos, los individuos permanecen totalmente asintomáticos pese a que sus linfocitos T CD4+ descienden a cifras extraordinariamente bajas. En ellos, la aparición de una infección oportunista puede ser la primera manifestación de la infección por el VIH. Las concentraciones de linfocitos T CD4+ descienden en forma progresiva durante este periodo asintomático a una velocidad aproximada de 50 células/μL al año. Cuando el número de linfocitos T CD4+ disminuye por debajo de 200/μL, el estado de inmunodeficiencia resultante es de la intensidad suficiente como para que la persona se encuentre en una situación de alto riesgo de contraer infecciones y neoplasias oportunistas y por tanto de presentar una enfermedad clínicamente evidente.

ENFERMEDAD SINTOMÁTICA

Los síntomas de la enfermedad por el VIH pueden aparecer en cualquier momento durante el curso de la infección. En términos generales, el espectro de la enfermedad varía a medida que desciende el recuento de linfocitos T CD4+. Las complicaciones más graves y potencialmente letales de la infección por el VIH aparecen en los pacientes con recuentos <200/μL. El diagnóstico del sida se establece en individuos ≥6 años de edad que presentan una infección por el VIH y un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL (fase 3, cuadro 197-2) y en cualquiera con infección por el VIH que adquiere una de las enfermedades asociadas con el VIH que se consideran como indicativas de un defecto grave de la inmunidad celular **(cuadro 197-1)**. Los agentes etiológicos de las infecciones secundarias son microorganismos característicamente oportunistas, como *P. jirovecii*, micobacterias atípicas, CMV y otros microorganismos que no suelen provocar enfermedad en ausencia de afección del sistema inmunitario, pero también abarcan bacterias comunes y micobacterias patógenas. Después de la utilización extendida del tratamiento antirretroviral combinado con las normas sobre la prevención de las infecciones oportunistas **(cuadro 197-11)** la incidencia de las infecciones secundarias ha disminuido espectacularmente de modo similar **(fig. 197-34)**. En conjunto, el espectro clínico de la enfermedad por el VIH está en constante cambio porque los pacientes viven más tiempo y se están consiguiendo mejores técnicas terapéuticas y profilácticas. Además de las enfermedades clásicas que definen al sida, los pacientes con infección por VIH también tienen incremento en las enfermedades graves no relacionadas con el sida, lo que incluye cáncer no relacionado con sida, enfermedades cardiovasculares, renales y hepáticas. Los incidentes no relacionados con el sida dominan la carga de enfermedad en pacientes con VIH que reciben cART (cuadro 197-4). En los países desarrollados, las enfermedades relacionadas al sida constituyen un 25% de las muertes en los pacientes con infección por VIH. Las enfermedades graves que no definen al sida, las hepatopatías y las enfermedades cardiovasculares son causantes de aproximadamente 15% de las muertes en pacientes con infección por VIH. El médico que atiende pacientes con infección por VIH debe ser un buen conocedor de la medicina interna así como de las enfermedades infecciosas relacionadas con el VIH. En general, hay que hacer hincapié en que uno de los elementos esenciales del tratamiento de las complicaciones sintomáticas de la enfermedad por el VIH, ya sean primarias o secundarias, consiste en conseguir un buen control de la replicación del virus mediante el tratamiento antirretroviral e instituir la profilaxis primaria y secundaria según esté indicado.

Enfermedades del aparato respiratorio La bronquitis aguda y la sinusitis prevalecen durante todas las fases de la infección por el VIH. Los casos más graves suceden en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ más bajos. La sinusitis se presenta en forma de fiebre, congestión nasal y cefalea. Para confirmar el diagnóstico se utiliza la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Los senos maxilares son los que se afectan con mayor frecuencia; aunque también se observa en los senos etmoidales, esfenoidales y frontales. Algunos pacientes mejoran sin tratamiento antibiótico, pero la recuperación radiológica es más rápida y pronunciada en quienes han recibido tratamiento antimicrobiano. Se ha propuesto que esta elevada incidencia de sinusitis es consecuencia del aumento de las infecciones por microorganismos encapsulados del tipo *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. En individuos con recuentos bajos de linfocitos T CD4+ puede observarse mucormicosis en los senos. A diferencia del curso que tiene esta afección en otro tipo de enfermos, la mucormicosis de los senos en los sujetos con infección por el VIH puede progresar más lentamente. En este caso, para que el tratamiento sea eficaz, es necesario realizar un desbridamiento local frecuente e intensivo combinado con la administración local y general de anfotericina B.

La enfermedad pulmonar es una de las complicaciones más habituales de la infección por el VIH; su manifestación más frecuente es la neumonía. Tres de las 10 enfermedades definitorias del sida más frecuentes son neumonía bacteriana recurrente, tuberculosis y neumonía por el hongo unicelular *P. jirovecii*. Otras causas importantes de infiltrados pulmonares son las infecciones micobacterianas, las infecciones micóticas, la neumonitis intersticial inespecífica, el sarcoma de Kaposi y los linfomas.

La neumonía bacteriana se observa cada vez con mayor frecuencia, con 0.8-2.0 casos por 100 años-persona. Los pacientes con VIH son muy proclives a infecciones por microorganismos encapsulados. *S. pneumoniae* **(cap. 141)** y *H. influenzae* **(cap. 152)** son la causa de la mayor parte de los casos de neumonía bacteriana en los pacientes con sida. Esto puede ser consecuencia de la alteración de la función de los linfocitos B, de los defectos en la función de los neutrófilos o de ambos, secundarios a la enfermedad por el VIH (véase antes). También se informan neumonías por *S. aureus* **(cap. 142)** y *P. aeruginosa* **(cap. 159)** con mayor frecuencia en pacientes con VIH. La infección por *S. pneumoniae* (neumocócica) puede ser una de las infecciones graves más precoces en estos pacientes y presentarse en forma de neumonía, sinusitis, bacteriemia, o una combinación de las anteriores; asimismo, tienen una incidencia de neumonía neumocócica seis veces superior y una incidencia de bacteriemia por neumococos 100 veces mayor que las personas por lo demás sanas. La enfermedad neumocócica puede observarse en pacientes con sistemas inmunitarios relativamente intactos. En un estudio, el recuento basal de linfocitos T CD4+ en el momento del primer episodio de neumonía neumocócica era aproximadamente de 300/μL. Es de interés que la respuesta inflamatoria a la infección por neumococos parece proporcional al recuento de linfocitos T CD4+. Por el alto riesgo de enfermedad neumocócica, la vacunación anti-neumocócica conjugada seguida de una inmunización de refuerzo con la vacuna de polisacárido neumocócico de 23 elementos es una de las medidas profilácticas recomendadas para pacientes con infección por VIH. Tal vez sea más eficaz cuando se administra a individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ >200 células/μL; si se administra a pacientes con cifras menores de linfocitos T CD4+, debe repetirse una vez que el conteo celular se mantenga por arriba de 200 durante 6 meses. Aunque no existen lineamientos claros, también tiene sentido repetir la inmunización cada 5 años. La incidencia de neumonía bacteriana se reduce a la mitad cuando se elimina el hábito del tabaquismo.

La incidencia de la neumonía por *Pneumocystis* (PCP, *Pneumocystis* pneumonia), antiguamente el sello del sida, disminuyó de forma espectacular gracias al desarrollo de regímenes profilácticos eficaces y a la extensa utilización de los tratamientos antirretrovirales combinados. Sin embargo, es la causa más frecuente de neumonía en sujetos con infección por el VIH en Estados Unidos y se puede identificar como el agente etiológico más probable en 25% de los casos de neumonía en tales sujetos, con una incidencia de dos a tres casos por 100 años/persona. Asimismo, cerca de 30% de los casos de PCP relacionados con el VIH se produce en personas que no se han percatado de que contrajeron la infección por este virus. El riesgo de PCP es más frecuente entre aquellos que han manifestado un brote previo de esta infección y en los que presentan recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL. Globalmente, 79% de los pacientes con PCP tiene un recuento de linfocitos T CD4+ <100/μL y 95% un recuento <200/μL. La fiebre recurrente, la sudación nocturna, la candidiasis bucal y la pérdida inexplicable de peso también se asocian con una mayor incidencia de PCP. Por tales razones se recomienda con insistencia que todos los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL (o un porcentaje de CD4 <15) reciban algún tipo de profilaxis contra la PCP. En la actualidad, la incidencia de PCP es casi nula en los pacientes con infección conocida por el VIH que reciben un tratamiento antirretroviral y profilaxis adecuados. En Estados Unidos, la PCP primaria está apareciendo hoy en día con una mediana de recuento de linfocitos T CD4+ de 36/μL, mientras que la PCP secundaria ocurre con una mediana de linfocitos T CD4+ de 10/μL. Los pacientes con PCP por lo general presentan fiebre y tos que suele ser improductiva o con

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-11 Guías de NIH/CDC/IDSA de 2013 para la prevención de infecciones oportunistas en personas infectadas con VIH

PATÓGENO	INDICACIONES	PRIMERA(S) OPCIÓN(ES)	ALTERNATIVAS
Recomendada como atención estándar para la profilaxis primaria y secundaria			
Pneumocystis jirovecii	Recuento de linfocitos T CD4+ <200 células/μL *o* candidiasis orofaríngea *o* infección previa por PCP	Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX), 1 tableta DS una vez al día VO *o* TMP-SMX, 1 tableta SS una vez al día VO	Dapsona 50 mg VO c/12 h *o* Dapsona 50 mg/día VO + Pirimetamina, 50 mg por semana VO + Leucovorín, 25 mg por semana VO *o* (Dapsona, 200 mg VO + Pirimetamina, 75 mg VO + Leucovorín, 25 mg VO una vez por semana) *o* Pentamidina en aerosol, 300 mg qm por medio de un nebulizador Respirgard II *o* Atovacuona, 1 500 mg/día VO *o* TMP-SMX, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol VO tres veces por semana
	Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 células/μl por ≥3 meses		
Mycobacterium tuberculosis Sensible a isoniazida	Prueba cutánea >5 mm *o* Ensayo de liberación de IFN-γ positivo o antecedente de prueba positiva sin tratamiento *o* Contacto estrecho con un caso de tuberculosis pulmonar activa	(Isoniazida, 300 mg VO + Piridoxina, 25 mg VO) una vez al día por 9 meses *o* Isoniazida 900 mg VO dos veces por semana + Piridoxina 25 mg/día VO por 9 meses	Rifabutina (dosis ajustada con base en el régimen cART) o , rifampicina 600 mg VO por 4 meses
Resistentes a fármacos	Consulta con las autoridades de salud pública locales		
Complejo de *Mycobacterium avium*	Recuento de linfocitos T CD4+ <50 células/μL	Azitromicina, 1 200 mg una vez por semana VO o 600 mg dos veces por semana VO *o* Claritromicina, 500 mg c/12 h VO	Rifabutina (dosis ajustada con base en el régimen cART)
	Antecedente documentado de enfermedad diseminada	Claritromicina, 500 mg VO c/12 h + Etambutol, 15 mg/kg/día VO +/–	Azitromicina, 500-600 mg una vez por día VO + Etambutol, 15 (mg/kg)/dia VO
	Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es >100 células/μL por >6 meses		
Toxoplasma gondii	Anticuerpos IgG contra toxoplasma y recuento de linfocitos T CD4+ <100 células/μL	TMP-SMX, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol VO una vez al día	Trimetoprim/sulfametoxazol, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol VO 3 veces por semana *o* Trimetoprim/sulfametoxazol, 1 SS VO diaria *o* Dapsona, 50 mg/día VO + Pirimetamina, 50 mg por semana VO + Leucovorin 25 mg por semana VO *o* (Dapsona, 200 mg VO + Pirimetamina, 75 mg VO + Leucovorin, 25 mg VO una vez por semana) *o* Atovacuona, 1 500 mg VO +/– (Pirimetamina, 25 mg VO + Leucovorin, 10 mg VO) al día
	Antecedente de encefalitis toxoplásmica y recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL	Sulfadiazina, 2 000-4 000 mg dividida en 2-4 tomas al día VO + Pirimetamina, 25-50 mg/día VO + Leucovorín 10-25 mg/día VO	Clindamicina, 600 mg c/8 h VO + Pirimetamina 25-50 mg/día VO + Leucovorin 10-25 mg/día VO o TMP/SMX 1 tableta DS c/12 h *o* Atovacuona, 750-1 500 mg VO c/12 h ± (Pirimetamina, 25 mg/día + Leucovorín, 10 mg/día VO) o Sulfadiazina 2 000-4 000 mg/día (dividida en 2-4 dosis) VO
Toxoplasma gondii	Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 células/μl por ≥3 meses		

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-11 Guías de NIH/CDC/IDSA de 2013 para la prevención de infecciones oportunistas en personas infectadas con VIH (*continuación*)

PATÓGENO	INDICACIONES	PRIMERA(S) OPCIÓN(ES)	ALTERNATIVAS
Virus de varicela-zóster	Exposición significativa a varicela o herpes zóster en pacientes sin antecedente de vacunación o de exposición previa a ambas enfermedades	Inmunoglobulina contra varicela-zóster, por vía intramuscular en los 10 d siguientes a la exposición (800-843-7477)	Aciclovir 800 mg VO 5 × día por 5 a 7 días *o* Valaciclovir 1 g VO c/8 h por 5 a 7 días
Cryptococcus neoformans	Enfermedad previa documentada	Fluconazol, 200 mg/día VO	Itraconazol, 200 mg/día VO
	Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es >100/μL células y no existe evidencia de infección fúngica activa y niveles de RNA del VIH <500 copias/mL por >3 meses		
Histoplasma capsulatum	Antecedentes documentados de la enfermedad o recuento de linfocitos T CD4+ <150 μL o alto riesgo (exposición en área endémica u ocupacional)	Itraconazol, 200 mg c/12 h VO	Fluconazol, 400 mg/día VO
	Puede interrumpirse la profilaxis después de un año si el recuento de linfocitos T CD4+ es >150 células/μL y el paciente se encuentra con tratamiento antirretroviral por 6 meses o más		
Coccidioides immitis	Antecedente documentado de la enfermedad o Estudios serológicos positivos y recuento de linfocitos T CD4+ <250 /μL si se encuentra en área endémica para la enfermedad (para esta indicación puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es >250 células por 6 meses o más)	Fluconazol, 400 mg/día VO	
Penicillium marneffei	Antecedente documentado de la enfermedad Pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ <100 que viven o se encuentran en el norte de Tailandia, en el sur de China o en Vietnam	Itraconazol, 200 mg/día VO	Fluconazol 400 mg VO una vez por semana
	Puede interrumpirse la profilaxis secundaria en pacientes con tratamiento antirretroviral con recuento de linfocitos T CD4+ >100/μL por 6 meses o más		
Especies de *Salmonella*	Antecedente de bacteriemia recurrente	Ciprofloxacina, 500 mg c/12 h VO por 6 meses o más	
Bartonella	Antecedente de infección	Doxiciclina, 200 mg/día *o* Azitromicina, 1 200 mg una vez por semana VO *o* Claritromicina, 500 mg c/12 h VO	
	Puede interrumpirse si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200/μL por más de 3 meses		
Citomegalovirus	Antecedentes de enfermedad en órgano blanco	Valganciclovir, 900 mg VO c/12 h	Cidofovir, 5 mg/kg c/15 días por vía IV + Probenecid *o* Foscarnet 90 a 120 (mg/kg)/día IV
	Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es >100/μL por 6 meses y no hay evidencia de enfermedad activa por CMV Reiniciarse si hay antecedente de retinitis si el recuento de linfocitos T CD4+ es <100/μL		
Vacunas que suelen recomendarse			
Virus de la hepatitis B	Todos los individuos susceptibles (con anticuerpos negativos contra HBc y contra HBs)	Vacuna de la hepatitis B: 3 dosis	
Virus de la hepatitis A	Todos los individuos susceptibles (negativos para anticuerpos de HAV)	Vacuna de la hepatitis A: 2 dosis	
Virus de la gripe (influenza)	Todos los pacientes, una vez al año	Vacuna de virus de la influenza inactiva trivalente, una dosis al año	Oseltamivir, 75 mg VO una vez al día *o* Rimantadina o amantadina, 100 mg VO c/12 h (sólo para la gripe A)
Streptococcus pneumoniae	Todos los pacientes, de preferencia antes de que el recuento de linfocitos T CD4+ se encuentre en 200 células/μL o menos	Vacuna conjugada contra neumococo (13), 0.5 mL por vía IM en una dosis seguida en 8 semanas o más por la vacuna del polisacárido neumocócico (23) si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 células/μL	
	Pacientes inmunizados en un principio con cuenta de células T CD4+ <100/μL cuya cifra de células T CD4+ aumente luego a >200/μL	Revacunar	
Virus del papiloma humano	Todos los pacientes de 13 a 26 años de edad	Vacuna contra HPV; 3 dosis	

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-11 Guías de NIH/CDC/IDSA de 2013 para la prevención de infecciones oportunistas en personas infectadas con VIH (*continuación*)

PATÓGENO	INDICACIONES	PRIMERA(S) OPCIÓN(ES)	ALTERNATIVAS
Recomendada para la prevención de las recurrencias graves o frecuentes			
Virus del herpes simple	Recurrencias frecuentes o graves	Valaciclovir 500 mg c/12 h VO o Aciclovir, 400 mg c/12 h VO *o* Famciclovir, 500 mg VO c/12 h	
Candida	Recurrencias frecuentes o graves	Fluconazol, 100-200 mg/día VO	Posaconazol 400 mg c/12 h VO

ARV, antirretroviral; bid, dos veces al día; DS, doble potencia; SS, potencia sencilla; TB, tuberculosis; PCP, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; qm, cada mañana; VO, vía oral

una expectoración blanquecina escasa. También pueden quejarse de dolor retroesternal característico que empeora con la inspiración y que se describe como lacerante o urente. La PCP asociada con el VIH puede tener una evolución indolente caracterizada por síntomas vagos de semanas de duración y debe formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre, las molestias pulmonares o la pérdida de peso inexplicada en cualquier individuo con infección por el VIH y un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL. El hallazgo clásico en la radiografía de tórax es una placa normal, si la enfermedad se ha sospechado precozmente, o hay un infiltrado intersticial bilateral tenue. El signo clásico del infiltrado perihiliar denso es infrecuente en pacientes con sida. En los casos de PCP que están recibiendo pentamidina profiláctica en aerosol, la radiografía de tórax puede mostrar una cavitación de los lóbulos superiores que recuerda a la tuberculosis. Otros hallazgos menos frecuentes son los infiltrados lobulares y el derrame pleural. La CT con cortes delgados podría demostrar una apariencia de vidrio despulido en parches. Los datos de laboratorio suelen ser de poca ayuda en el diagnóstico diferencial de la PCP. Con frecuencia hay una ligera leucocitosis, aunque es posible que no sea obvia en los enfermos con una neutropenia previa; es común la elevación del lactato de deshidrogenasa. La gasometría arterial puede indicar una hipoxemia con un descenso de la Pa_{O_2} y un aumento del gradiente arterial-alveolar (a-A). Los valores de la gasometría no sólo ayudan a establecer el diagnóstico de PCP, sino que además proporcionan información importante para estratificar la gravedad del proceso y dirigir el tratamiento (véase más adelante). El diagnóstico definitivo de PCP exige la demostración de los microorganismos en la forma de trofozoítos o de quistes en las muestras de esputo inducido, en el líquido de lavado broncoalveolar, en la biopsia transbronquial o en la biopsia pulmonar a cielo abierto. Se ha utilizado la PCR para detectar secuencias específicas de DNA de *P. jirovecii* en las muestras clínicas cuando no se ha establecido el diagnóstico con los exámenes histológicos.

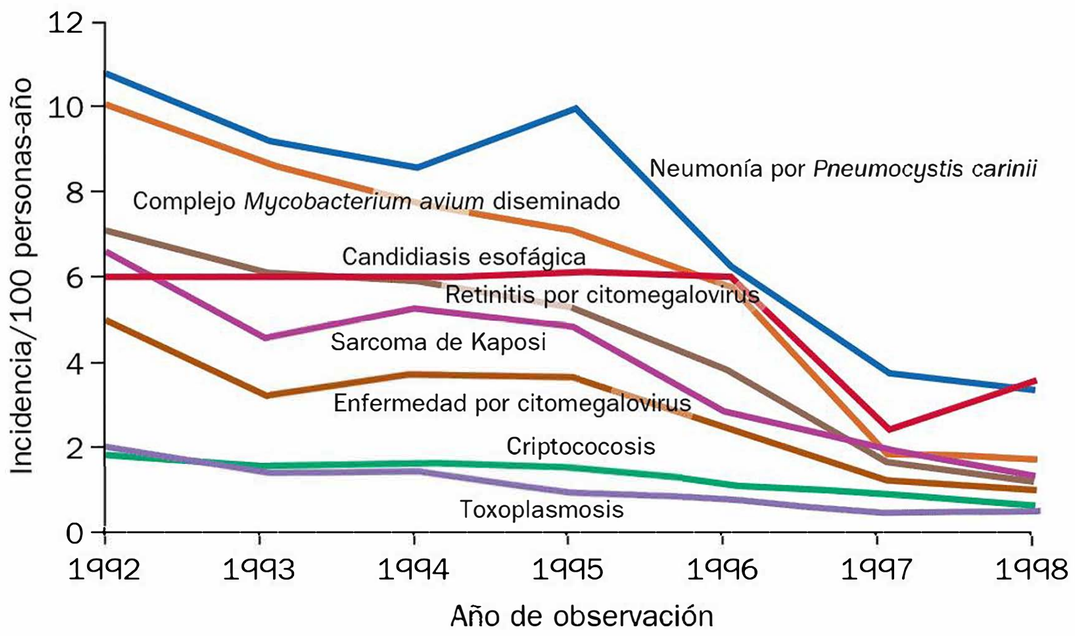


FIGURA 197-34 ***A.*** Disminución de la incidencia de infecciones oportunistas y de sarcoma de Kaposi en los pacientes con infección por el VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μL desde 1992 hasta 1998. *[Adaptada y actualizada de FJ Palella et al.: N Engl J Med 338:853, 1998, y JE Kaplan et al.: Clin Infect Dis 30(S1):S5, 2000, con autorización.]* ***B.*** Tasas de incidencia trimestrales de infección por citomegalovirus (CMV), neumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e infección por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) entre 1995 y 2001. *(Con autorización de FJ Palella et al.: AIDS 16:1617, 2002.)*

Además de la neumonía, en pacientes infectados por el VIH se ha descrito otra serie de problemas clínicos consecutivos a la infección por *P. jirovecii*. La afección ótica se observa a veces como una infección primaria que se manifiesta por una masa polipoide que afecta al conducto auditivo externo. En los pacientes que están recibiendo pentamidina en aerosol como profilaxis frente a la PCP se pueden observar diferentes manifestaciones extrapulmonares de *P. jirovecii*, como lesiones oftálmicas de la coroides, vasculitis necrosante que recuerda a la enfermedad de Burger, hipoplasia de la médula ósea y obstrucción intestinal. Otros órganos que se han visto afectados son los ganglios linfáticos, bazo, hígado, riñón, páncreas, pericardio, corazón, glándula tiroides y las suprarrenales. Estas afecciones orgánicas pueden asociarse con lesiones quísticas de aspecto calcificado en la CT o la ecografía.

El tratamiento habitual para la PCP o la neumocistosis diseminada es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX). En los pacientes tratados con TMP/SMX se observa una incidencia elevada de efectos secundarios (20-85%), sobre todo exantema cutáneo y supresión de la médula ósea. Los tratamientos alternativos de la PCP leve o moderada son las combinaciones de dapsona con trimetoprim y de clindamicina con primaquina y atovacuona. La pentamidina intravenosa es el tratamiento de elección en casos graves si el paciente es incapaz de tolerar TMP/SMX. En los pacientes con una Pa_{O_2} <70 mm Hg o un gradiente a-A >35 mm Hg está indicado administrar corticosteroides como coadyuvantes. En general, el tratamiento debe durar 21 días y continuarse de profilaxis secundaria. La profilaxis de la PCP está indicada en todos los casos de infección por el VIH que han experimentado un brote previo de PCP, en cualquiera con un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL o un porcentaje de CD4 <15, en cualquiera con fiebre inexplicada de más de 2 semanas de duración y en todos aquellos con antecedentes de candidiasis bucofaríngea. El régimen profiláctico de elección es el TMP/SMX administrado en un comprimido diario de doble potencia. Este régimen también proporciona protección contra la toxoplasmosis y contra ciertos patógenos bacterianos respiratorios. Las alternativas en los pacientes que no toleran el TMP/SMX son la dapsona más pirimetamina más ácido folínico, la pentamidina en aerosol administrada mediante un nebulizador Respirgard II y la atovacuona. La profilaxis primaria o secundaria de la PCP puede interrumpirse en pacientes que reciben un tratamiento antirretroviral combinado que mantienen una buena supresión del VIH (<50 copias/mL) y recuentos de linfocitos T CD4+ > 200/μL durante por lo menos 3 meses.

M. tuberculosis, que se consideraba prácticamente en vías de extinción en Estados Unidos, ha experimentado un resurgimiento asociado con la epidemia por VIH **(cap. 173)**. En todo el mundo, casi un tercio de las muertes relacionadas con el sida se asocia con la tuberculosis (TB), y ésta es la principal causa de muerte en 10-15% de los pacientes con VIH. Alrededor de 5% de los enfermos con sida en Estados Unidos sufre tuberculosis ac-

Biblioteca Médica Virtual

tiva. Los pacientes con VIH tienen probabilidad 100 veces mayor de TB activa que la población sin el virus. Para una persona asintomática VIH-negativa con resultado positivo en la prueba de derivado proteínico purificado (PPD), el riesgo de reactivación de la TB es cercano a 1% por año. En los enfermos con infección por VIH no tratada y una prueba PPD positiva, la tasa de reactivación anual es de entre 7-10%. La tuberculosis no tratada puede acelerar la evolución de la infección por el VIH. Los valores plasmáticos de RNA del VIH aumentan en caso de que haya TB y disminuyen cuando el tratamiento de la TB tiene éxito. La TB activa es más frecuente al parecer en pacientes entre 25 a 44 años, en los estadounidenses de origen africano o hispano, en quienes residen en la ciudad de Nueva York y Miami y en los enfermos de los países en vías de desarrollo. En estos grupos de población, 20-70% de los casos nuevos de tuberculosis activa ocurren en sujetos con infección por VIH. La epidemia de TB que forma parte de la epidemia de la infección por el VIH probablemente representa el mayor riesgo para la salud que enfrentan la población general y el personal de atención a la salud en asociación con la epidemia por el VIH. A diferencia de la infección por micobacterias atípicas, como las del MAC, la tuberculosis activa a menudo se desarrolla en una fase relativamente precoz de la infección por el VIH y puede ser uno de los primeros signos clínicos de la infección por este virus. De acuerdo con un estudio, la mediana del recuento de los linfocitos T CD4+ en el momento de la presentación era de 326 células/μL. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en los pacientes con infección por VIH son muy variadas y, en general, muestran un modelo diferente dependiendo del recuento de linfocitos T CD4+. En los enfermos con un recuento de linfocitos T CD4+ relativamente elevado se aprecia un modelo característico de reactivación pulmonar con fiebre, tos, disnea de esfuerzo, adelgazamiento, sudación nocturna y lesión apical cavitada en los lóbulos superiores en la radiografía de tórax. La enfermedad diseminada es más común entre los pacientes con un recuento reducido de linfocitos T CD4+. Asimismo, la radiografía de tórax en los enfermos con TB diseminada puede mostrar infiltrados reticulonodulares bilaterales difusos o en los lóbulos inferiores compatibles con diseminación miliar, derrame pleural y adenopatías hiliares, mediastínicas, o ambas. La infección puede afectar los huesos, cerebro, meninges, tubo digestivo, ganglios linfáticos (en especial los cervicales) y las vísceras. Algunos pacientes con enfermedad avanzada por VIH y TB activa no tienen síntomas de enfermedad, por lo que la detección de TB debe ser parte de la valoración inicial de todo paciente con VIH. Casi, 60-80% de los enfermos contrae tuberculosis pulmonar y 30-40% sufre tuberculosis extrapulmonar. En todo paciente con sospecha de diagnóstico de TB pulmonar está indicado el aislamiento respiratorio en una habitación a presión negativa. Esta medida es fundamental si se desea limitar la diseminación nosocomial y comunitaria de la infección. El diagnóstico definitivo se establece mediante el cultivo del microorganismo en el foco de infección. Los hemocultivos son positivos en 15% de los casos. Esta cifra es más alta en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. Cuando la enfermedad es fulminante no puede confiarse en la exactitud de una prueba cutánea negativa con PPD para descartar un diagnóstico de TB. Además, puede ser difícil interpretar las pruebas de liberación de IFN-γ por las elevadas concentraciones del mismo como consecuencia del estado de activación inmunitaria asociado a VIH. La TB es uno de los procesos asociados con la infección por VIH en los que la curación es posible con el tratamiento adecuado. El tratamiento suele ser el mismo en los pacientes infectados por el VIH que en los enfermos negativos a este virus **(cap. 173)**. Por la posibilidad de tuberculosis resistente a múltiples fármacos o con resistencia extrema a los mismos, deben realizarse pruebas de susceptibilidad para guiar el tratamiento. A causa de las interacciones farmacocinéticas, se requieren dosis ajustadas de rifabutina o cambios en el cART cuando se administra tratamiento para TB en presencia de infección por VIH. El tratamiento es más eficaz en programas que incluyen el tratamiento bajo observación directa. El inicio del tratamiento antirretroviral, del tratamiento antituberculoso o de ambos puede asociarse con deterioro clínico por síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS). Éste es más común en pacientes que inician ambos tratamientos al mismo tiempo, y puede ocurrir hasta 1 semana después del inicio del tratamiento y se observa más a menudo en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. Por tales razones, a menudo se recomienda retrasar el inicio del cART en personas que no han recibido antirretrovirales con recuento de CD4 >50 células/μL hasta por 2 a 4 semanas después de iniciar el tratamiento para TB. En pacientes con recuentos más bajos de CD4, el beneficio del cART inmediato supera los riesgos del IRIS, por lo que dicho tratamiento debe iniciarse de inmediato en estos pacientes. La prevención eficaz de la tuberculosis activa puede ser una realidad si el personal de atención a la salud busca de manera intensiva evidencia de tuberculosis latente, lo que asegura que todos los pacientes infectados por el VIH sean sometidos a la prueba cutánea con PPD o a valoración con análisis de liberación de interferón gamma. Las pruebas de anergia carecen de valor en estos casos. Como estas pruebas dependen de que el hospedador establezca una respuesta inmunitaria contra *M. tuberculosis*, en los pacientes con concentraciones de linfocitos T CD4+ <200 células/μL debe repetirse la prueba si el conteo de estas células se eleva y se mantiene en más de 200. Los pacientes con riesgo de exposición continuada a TB deben someterse a la prueba cada año. Los individuos infectados por el VIH con una reacción cutánea de más de 5 mm, prueba positiva a la liberación de interferón gamma o aquellos que conviven en contacto íntimo con personas con tuberculosis activa deben recibir tratamiento durante 9 meses con isoniazida y piridoxina.

La frecuencia de las infecciones por micobacterias atípicas también está en aumento en pacientes infectados por el VIH. Se han descrito infecciones hasta por al menos 12 micobacterias diferentes, incluidos *M. bovis* y representantes de los cuatro grupos Runyon. Las micobacterias atípicas más frecuentes son *M. avium* o especies de *M. intracellulare*, el llamado complejo de *M. avium* (MAC). El MAC provoca enfermedades fundamentalmente en pacientes de Estados Unidos y es poco frecuente en África. Hay indicios de que la infección previa por *M. tuberculosis* disminuye el riesgo de sufrir la infección por MAC. Las infecciones por MAC probablemente proceden de microorganismos ubicuos en el ambiente, incluidos el agua y la tierra. Hay poca evidencia de transmisión de la infección por MAC de persona a persona. Se sospecha que las puertas de entrada son los aparatos respiratorio y digestivo. La infección por MAC es una complicación tardía de la enfermedad por el VIH y aparece en los pacientes cuyos recuentos de linfocitos T CD4+ son <50/μL; al momento del diagnóstico, el recuento promedio de éstos es de 10/μL. Lo más frecuente es que se presente como una enfermedad diseminada que se manifiesta por fiebre, pérdida de peso y sudación nocturna. Al menos 85% de los pacientes con infección por MAC presenta micobacteriemia y a menudo se pueden encontrar grandes cantidades de microorganismos en la biopsia de médula ósea. La radiografía de tórax es anormal en cerca de 25% de los pacientes y la alteración más frecuente es la infiltración de ambos lóbulos inferiores indicativa de una diseminación miliar. En ocasiones aparecen también infiltrados alveolares o nodulares y adenopatías hiliares, mediastínicas, o ambas. Otros hallazgos clínicos son las lesiones endobronquiales, dolor abdominal, diarrea y linfadenopatías. Son comunes la anemia y fosfatasa alcalina hepática elevada. El diagnóstico se basa en el hemocultivo o el cultivo de los tejidos involucrados. Dos muestras consecutivas de esputo positivas para MAC sugieren la presencia de una infección pulmonar. Los cultivos pueden tardar 2 semanas en hacerse positivos. Para el tratamiento se administra un macrólido, habitualmente claritromicina, más etambutol. En los pacientes con una enfermedad diseminada, algunos médicos optan por añadir un tercer fármaco elegido entre rifabutina, ciprofloxacina y amikacina. En general, el tratamiento debe mantenerse de por vida; no obstante, éste se puede interrumpir en quienes muestran una supresión sostenida de la replicación del VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ >100/μL por 3 a 6 meses en presencia de cART. En pacientes con VIH que presentan un recuento de linfocitos T CD4+ <50/μL está indicado realizar profilaxis primaria para MAC (cuadro 197-11), que se puede suspender en los casos en que el cART induce una supresión sostenida de la replicación viral y aumenta los recuentos de linfocitos T CD4+ a >100/μL por 6 meses o más.

Rhodococcus equi es un bacilo grampositivo, acidorresistente, pleomórfico, y no formador de esporas que puede causar infección pulmonar, diseminada, o ambas, en pacientes con VIH. Los signos de presentación más frecuentes son fiebre y tos. En las radiografías se pueden observar lesiones cavitadas y consolidación. Es frecuente que los hemocultivos sean positivos. El tratamiento depende de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos.

Los pacientes con sida pueden presentar *infecciones fúngicas* pulmonares además de PCP. La criptococosis pulmonar se manifiesta por fiebre, tos, disnea y, en algunos casos, hemoptisis. En más de 90% de los casos, la radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales focales o difusos. También se pueden observar afección de un lóbulo, cavitación, derrame pleural y adenopatías hiliares o mediastínicas. Cerca de la mitad de los pacientes presenta fungemia y 90% sufre una infección concomitante del SNC. *Coccidioides immitis* es una levadura endémica en el sudoeste de Estados Unidos; puede ser causante de un síndrome de reactivación pulmonar en pacientes infectados por el VIH. En la mayor parte de los casos, el recuento de linfocitos T CD4+ es <250/μL. Los pacientes presentan fiebre, pérdida de peso, tos e infiltrados reticulonodulares difusos y extensos en la radiografía de tórax. También se observan nódulos, cavidades, derrame pleural y adenopatías hiliares. Aunque las pruebas serológicas son útiles en el hospedador inmunocompetente, 25% de los pacientes infectados por el VIH y

Biblioteca Médica Virtual

que sufren una coccidioidomicosis concomitante son seronegativos para coccidioides. La aspergilosis invasora no es una enfermedad que define al sida y habitualmente no se observa en los pacientes con sida si éstos no presentan neutropenia o no están recibiendo glucocorticoides. La infección por *Aspergillus* en dichos pacientes puede tener una presentación inusitada en las vías respiratorias, donde adquiere la apariencia de traqueobronquitis pseudomembranosa. La *histoplasmosis* puede presentarse como una infección pulmonar primaria; sin embargo, la manifestación pulmonar más frecuente se produce en la infección diseminada, probablemente causada por una reactivación. En tal situación, los síntomas respiratorios suelen ser mínimos y sólo se observan tos y disnea en 10-30% de los casos. En casi 50% de los pacientes aparecen alteraciones en la radiografía de tórax que pueden ser un infiltrado intersticial difuso o pequeños nódulos difusos, y con frecuencia la orina resulta positiva para la presencia de antígeno de *Histoplasma*.

Se han descrito dos tipos de *neumonía intersticial idiopática* en los enfermos con infección por el VIH: la neumonitis intersticial linfática (LIP, *lymphoid interstitial pneumonitis*) y la neumonitis intersticial inespecífica (NIP, *nonspecific interstitial pneumonitis*). La LIP, frecuente en los niños, ocurre aproximadamente en 1% de los adultos enfermos con infección por VIH. Este trastorno se manifiesta por un infiltrado linfocítico benigno en los pulmones y probablemente es consecuencia de la activación sistémica policlonal de los linfocitos que se advierte en las infecciones por VIH y EBV. La biopsia transbronquial resulta diagnóstica en la mitad de las ocasiones; en el resto se requiere una biopsia pulmonar a cielo abierto. Este trastorno generalmente cura por sí solo y no precisa de un tratamiento específico. Los casos más graves se tratan con un ciclo breve de glucocorticoides. La NIP se detecta hasta en la mitad de los pacientes con infección por el VIH no tratada, aunque rara vez supone un problema clínico desde la aparición del cART. El examen histológico revela un infiltrado intersticial de linfocitos y células plasmáticas con una distribución perivascular y peribronquial. Los síntomas comprenden fiebre y tos no productiva, que se acompañan en ocasiones de ligeras molestias torácicas. La radiografía de tórax, que suele ser normal, puede mostrar un leve modelo intersticial. De manera semejante a lo que ocurre con la LIP o la NIP éste es un proceso que se corrige por sí solo y para el que no está indicado tratamiento alguno más que la asistencia apropiada para la infección subyacente por el VIH. La hipertensión arterial pulmonar relacionada con VIH (VIH-PAH, *VIH-related pulmonary arterial hypertension*) se observa en casi 0.5% de individuos infectados con VIH. Los pacientes pueden presentar diversos síntomas entre los que se encuentran disnea, fatiga, síncope, dolor torácico y signos de insuficiencia cardiaca derecha. La radiografía torácica revela dilatación de los vasos pulmonares y cardiomegalia de las cavidades derechas del corazón con hipertrofia ventricular derecha, demostrada en el trazo electrocardiográfico. El tratamiento antirretroviral no parece producir beneficios claros y el pronóstico es bastante malo con una mediana de supervivencia cercana a dos años.

Las *enfermedades neoplásicas* del pulmón, como el KS y el linfoma, se describen más adelante en la sección de enfermedades neoplásicas.

Enfermedades del aparato cardiovascular Se identifican con frecuencia durante la necropsia en los pacientes infectados por el VIH (25-75% de los casos). La forma más frecuente de cardiopatía es la coronaria. En una serie grande, la tasa general de infarto miocárdico (MI, *myocardial infarction*) fue 3.5/1 000 años-paciente, 28% de estos episodios fue letal y el MI fue la causa del 7% de las muertes en la cohorte. En personas con VIH, la enfermedad cardiovascular puede vincularse con los factores de riesgo habituales, como tabaquismo, puede ser consecuencia directa de la infección por VIH o ser una complicación de cART. Es probable que las personas con VIH tengan concentraciones más altas de triglicéridos, concentraciones menores de colesterol de lipoproteína de alta densidad y mayor prevalencia de tabaquismo que las cohortes de sujetos sin VIH. El hallazgo de que los incidentes de enfermedad cardiovascular fueran menos frecuentes en pacientes con tratamiento antirretroviral que en los asignados a la interrupción del tratamiento, permitió identificar una relación clara entre la replicación de VIH y el riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio se encontró que una cifra de linfocitos T CD4+ iniciales <500/μL era un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, comparable en magnitud al que se atribuye al tabaquismo. Aunque se desconoce la patogenia precisa de esta relación, es probable que se vincule con la activación inmunitaria e incremento a la propensión a la coagulación que se observan como consecuencia de la replicación de VIH. La exposición a los inhibidores de la proteasa del VIH y a ciertos inhibidores de la transcriptasa inversa se relaciona con incrementos en el colesterol total y riesgo de MI. Cualquier aumento en el riesgo de muerte por MI derivado del uso de ciertos antirretrovirales debe sopesarse con los aumentos notables en la supervivencia que se logra con estos fármacos.

Otra forma de cardiopatía relacionada con la infección por el VIH, cuyo dato clínicamente significativo más frecuente es una miocardiopatía dilatada acompañada de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) se ha designado como *miocardiopatía relacionada con el VIH*. En general, se trata de una complicación tardía de la infección por el VIH y, desde el punto de vista histológico, se asemeja a la miocarditis. Por esta razón, algunos han recomendado su tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IVIg). Se ha detectado la presencia de VIH en el tejido cardiaco y se debate su importancia en la patogenia. Los pacientes manifiestan los signos clásicos de insuficiencia cardiaca congestiva, es decir, edema y disnea. Aquellos con infección por VIH también pueden padecer una miocardiopatía como efecto adverso del tratamiento con IFN-α o los análogos de los nucleósidos, que se corrige al interrumpir el tratamiento. De modo similar, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Chagas, la criptococosis y la toxoplasmosis pueden afectar al miocardio provocando una miocardiopatía. En una de las series, la mayoría de los pacientes con miocarditis tratable sufría una miocarditis asociada con toxoplasmosis. Gran parte de ellos mostraba además signos de toxoplasmosis en el SNC. Por consiguiente, está indicado realizar una MRI o una CT del cerebro con doble dosis de contraste en todo paciente con infección avanzada por el VIH y miocardiopatía.

En pacientes con infección por VIH se han descrito otros problemas vasculares. En los casos de infección avanzada se pueden encontrar derrames pericárdicos. Sus factores de predisposición son la tuberculosis, CHF, infección micobacteriana, criptococosis, infección pulmonar, linfoma y sarcoma de Kaposi. La pericarditis es bastante rara, pero en una serie, 5% de los pacientes con VIH presentaba derrames pericárdicos de intensidad moderada o grave. El taponamiento cardiaco y la muerte son complicaciones del sarcoma de Kaposi, probablemente por hemorragia aguda. Se ha informado la ocurrencia de endocarditis trombótica no bacteriana y debe considerarse su existencia en sujetos que experimentan fenómenos embólicos que no pueden explicarse. Cuando se administra con rapidez, la pentamidina IV puede provocar hipotensión como consecuencia del colapso cardiovascular.

Enfermedades de la bucofaringe y del aparato digestivo Éstas son una característica común de la infección por el VIH y suelen obedecer a una infección secundaria. Asimismo, puede haber lesiones bucales y gastrointestinales por el sarcoma de Kaposi y el linfoma.

Las lesiones de la boca, como la *candidiasis,* la *leucoplasia vellosa* y las *úlceras aftosas* **(fig. 197-35),** son especialmente frecuentes en la infección por el VIH no tratada. La candidiasis, por infección por *Candida*, y la leucoplasia vellosa bucal, presuntamente causada por el virus de Epstein-Barr, suelen indicar un deterioro moderadamente avanzado de la inmunidad y en general aparecen en los pacientes con <300 linfocitos T CD4+/μL. En un estudio, 59% de los pacientes con candidiasis bucal presentó sida un año después. La candidiasis aparece como un exudado blanco, caseoso, situado con frecuencia sobre una mucosa eritematosa en la porción posterior de la bucofaringe. Aunque la mayor parte de las veces se observa en el paladar blando, las lesiones precoces suelen encontrarse a lo largo del borde gingival. El diagnóstico se hace por examen directo, buscando las pseudohifas en el material obtenido por raspado. El cultivo carece de valor, ya que la mayoría de los pacientes con infección por el VIH tiene cultivos faríngeos positivos para *Candida* incluso en ausencia de candidiasis. La leucoplasia vellosa bucal se manifiesta por una lesión blanca filamentosa, generalmente situada en los bordes laterales de la lengua y a veces en la mucosa bucal adyacente (fig. 197-35). A pesar de su nombre, no suele considerarse una lesión premaligna. Las lesiones suelen asociarse con una replicación florida del EBV. Suele ser más bien un signo de inmunodeficiencia inducida por el VIH que un problema clínico, pero los casos graves han mejorado con podofilina tópica o con antiherpéticos por vía sistémica. En los pacientes con infección por el VIH también se observan con regularidad úlceras aftosas de la pared posterior de la bucofaringe (fig. 197-35). Estas lesiones son de etiología desconocida y pueden ser bastante dolorosas y dificultar la deglución. Los anestésicos locales alivian los síntomas en forma inmediata pero transitoria. El hecho de que la talidomida sea un fármaco eficaz para este proceso sugiere que en su patogenia puede participar la acción destructiva hística de las citocinas. Las úlceras gingivales, del paladar o de la lengua también pueden deberse a criptococosis o histoplasmosis.

La esofagitis **(fig. 197-36)** suele manifestarse por odinofagia y dolor retroesternal. Para establecer el diagnóstico suele ser necesaria una endoscopia. El trastorno tiene como agente causal a *Candida*, citomegalovirus (CMV) o HSV. El CMV se asocia con una úlcera única y de gran tamaño, mientras que la infección por el HSV suele provocar la aparición de numerosas úl-

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 197-35 Diversas lesiones orales en individuos infectados con VIH. ***A.*** Algodoncillo. ***B.*** Leucoplasia vellosa. ***C.*** Úlcera aftosa. ***D.*** Sarcoma de Kaposi.

ceras pequeñas. Además, el esófago puede afectarse por el sarcoma de Kaposi y el linfoma. La mucosa esofágica, al igual que la bucal, en ocasiones muestra grandes úlceras dolorosas de etiología poco clara que responden a la talidomida. La aclorhidria es frecuente en enfermos con infección por el VIH, pero los problemas gástricos son bastante raros. El sarcoma de Kaposi y el linfoma pueden afectar al estómago.

Entre los problemas gastrointestinales más importantes de las infecciones del intestino delgado y de colon, de pacientes con VIH se encuentran la diarrea y dolor abdominal, y en ocasiones fiebre. Éstas incluyen infecciones por bacterias, protozoarios y virus.

Las bacterias pueden causar infecciones secundarias de las vías gastrointestinales. Las infecciones por enteropatógenos como *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* son más frecuentes en los varones homosexuales y a menudo más graves y con más posibilidades de recaída en los pacientes con infección por el VIH. Las personas con enfermedad por el VIH y no tratadas tienen 20 veces más riesgo de sufrir una infección por *S. typhimurium*. Aparecen con una gran variedad de síntomas inespecíficos, como fiebre, anorexia, fatiga y malestar de varias semanas de duración. La diarrea es habitual pero puede estar ausente. El diagnóstico se establece mediante hemocultivo y coprocultivo. La ciprofloxacina a largo plazo es el agente terapéutico de elección. Los pacientes infectados por el VIH también presentan una mayor incidencia de infección por *S. typhi* en áreas del mundo donde el tifus es un problema. Las especies de *Shigella*, en especial *S. flexneri*, pueden causar una enfermedad intestinal en los individuos infectados por el VIH. Hasta 50% de los pacientes puede presentar bacteriemia. Las infecciones por *Campylobacter* son frecuentes en individuos con enfermedad por el VIH. *C. jejuni* es la cepa que se aísla con mayor frecuencia, si bien se han comunicado infecciones por otras cepas. Los pacientes suelen presentar dolor abdominal espasmódico, fiebre y diarrea sanguinolenta. En ocasiones, la infección surge como una proctitis. El examen de las heces revela la presencia de leucocitos fecales. Se puede producir una infección sistémica y hasta 10% de los pacientes presenta bacteriemia. La mayor parte de las cepas son sensibles a la eritromicina. El dolor abdominal y la diarrea pueden ser consecuencia de una infección por MAC.

Las infecciones micóticas también pueden dar lugar a diarrea en los pacientes con infección por el VIH, en los que la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la peniciliosis han sido identificadas como causas de fiebre y diarrea. También se ha observado peritonitis por *C. immitis.*

Los criptosporidios, microsporidios e *Isospora belli* **(cap. 224)** son los protozoos oportunistas que con mayor frecuencia infectan el tubo digestivo y producen diarrea en los pacientes con infección por el VIH. La infección por *Cryptosporidium* se manifiesta de formas diversas, desde un proceso diarreico de curación espontánea o intermitente en las fases relativamente precoces de la infección hasta una diarrea grave, que pone en peligro la vida, en los sujetos con inmunodeficiencia más intensa. En individuos con infección por el VIH no tratada y recuentos de linfocitos T CD4+ <300/μL, la incidencia aproximada de criptosporidiosis es de casi 1% anual. En 75% de los casos, el cuadro se acompaña de dolor abdominal espasmódico y en 25% de náusea, vómito, o ambos. Además de afectar el tubo digestivo, los criptosporidios también causan enfermedad biliar en la población con infección por VIH, que se manifiesta como colecistitis, con o sin colangitis asociada y pancreatitis secundaria a la estenosis papilar. El diagnóstico de diarrea por criptosporidios se establece mediante estudio de las heces o biopsia de intestino delgado. La diarrea es de carácter no inflamatorio y el dato característico es la presencia de ooquistes que se tiñen con colorantes acidorresistentes. El tratamiento es predominantemente sintomático y se ha comunicado una notable mejoría con un tratamiento antirretroviral eficaz. La administración de hasta 2 000 mg/día de nitazoxanida (NTZ) se asocia con alivio de los síntomas o reducción de la eliminación de microorganismos en casi la mitad de los pacientes. Aún se desconoce cuál es su participación global en el tratamiento de esta afección. Los pacientes pueden reducir su riesgo de contraer criptosporidiosis evitando el contacto con heces humanas o animales y el consumo de agua de lagos o ríos, y evitando comer mariscos crudos.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 197-36 Esofagograma con bario en un paciente con esofagitis por *Candida*. El flujo de bario a lo largo de la superficie mucosa es muy irregular.

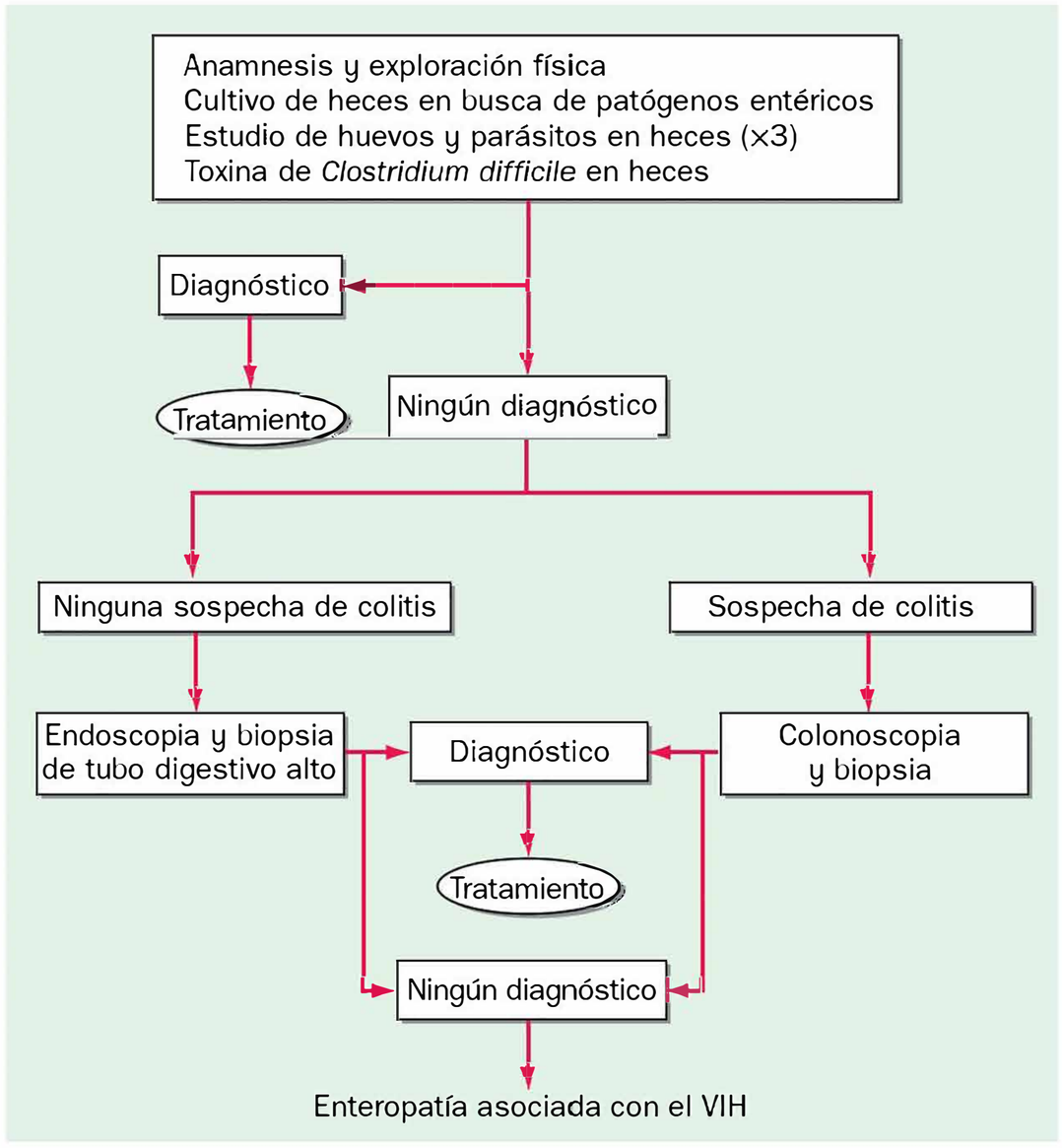


FIGURA 197-37 Algoritmo para la valoración de diarrea en un paciente con infección por VIH. La enteropatía asociada con el VIH es un diagnóstico de exclusión y sólo puede establecerse después de descartar otras formas de enfermedad diarreica que suelen responder al tratamiento.

Los microsporidios son microorganismos unicelulares, parásitos obligados de la célula, que residen dentro del citoplasma de las células entéricas **(cap. 224)**. La principal especie patógena para el ser humano es *Enterocytozoon bieneusi.* Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas para *Cryptosporidium* y comprenden dolor abdominal, malabsorción, colangitis y diarrea. A veces, es difícil de detectar el microorganismo por su reducido tamaño; sin embargo, con el uso de las nuevas tinciones basadas en sustancias cromotrópicas, se puede identificar en las muestras fecales con el microscopio óptico. El diagnóstico definitivo suele depender del examen con el microscopio electrónico de las muestras fecales, aspirado de líquido intestinal o la biopsia intestinal. A diferencia de los criptosporidios, los microsporidios pueden localizarse fuera del intestino, como en el ojo, cerebro, senos paranasales, los músculos y el hígado y asociarse con conjuntivitis y hepatitis. La manera más eficaz para atacar los microsporidios en un paciente con VIH es restaurar el sistema inmunitario mediante el cART para la infección por VIH. Se ha mencionado el posible beneficio de la administración de 400 mg de albendazol dos veces al día en algunos pacientes.

Isospora belli es un parásito coccidio **(cap. 224)** que suele producir diarrea en pacientes del área tropical y subtropical. Los quistes aparecen en las heces en forma de grandes estructuras acidorresistentes que se diferencian de los criptosporidios por el tamaño, morfología y número de los esporocistos. Los síndromes clínicos producidos por este microorganismo parecen idénticos a los desencadenados por los criptosporidios; sin embargo, una diferencia muy importante es que la infección responde al tratamiento con TMP-SMX. Las recidivas son frecuentes, pero el tratamiento tres veces por semana parece suficiente para prevenirlas.

Durante algún tiempo se observó que la colitis por CMV es una consecuencia de la inmunodeficiencia avanzada en 5-10% de los pacientes con sida. Ha resultado mucho menos frecuente tras la aparición del cART. Se manifiesta por diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y anorexia. La diarrea no suele ser sanguinolenta y el diagnóstico se establece por endoscopia y biopsia. En la primera se encuentran numerosas ulceraciones mucosas y la biopsia pone de manifiesto los cuerpos de inclusión intranucleares y citoplásmicos característicos. La bacteriemia secundaria puede deberse al adelgazamiento de la pared intestinal. El tratamiento se basa en ganciclovir o foscarnet por 3 a 6 semanas. Las recaídas son frecuentes y por lo general es necesario un tratamiento de mantenimiento en pacientes cuya infección por el VIH está mal controlada. En los individuos con enfermedad del aparato digestivo por CMV se debe vigilar estrechamente la aparición de retinitis.

Aparte de las infecciones secundarias específicas, los pacientes con infección por el VIH pueden sufrir un síndrome de diarrea crónica en el que no se ha identificado algún agente etiológico, además del VIH; este síndrome suele conocerse como *enteropatía del sida* o del *VIH.* Probablemente es el resultado directo de la infección del VIH en el tubo digestivo. El examen histológico del intestino delgado revela en estos enfermos una atrofia de bajo grado de la mucosa, con una disminución del número de mitosis, lo que sugiere un estado de hiporregeneración. A menudo, estos enfermos presentan un descenso o ausencia de la lactasa en el intestino delgado y malabsorción con la consiguiente pérdida de peso.

La valoración inicial de los enfermos con infección por el VIH y diarrea debe comprender un análisis de las heces con cultivo, examen de huevos y parásitos y examen de la toxina de *Clostridium difficile* como primera etapa. Este estudio revela en aproximadamente 50% de los casos la infección por bacterias patógenas, micobacterias o protozoos. Si el examen fecal es



FIGURA 197-38 Herpes simple perirrectal erosivo y grave en un paciente con sida.

Biblioteca Médica Virtual

negativo, es necesario proseguir con una endoscopia de la porción superior, inferior o ambas, del tubo digestivo, combinada con biopsia, con lo que se establece el diagnóstico de infección por microsporidios o micobacterias del intestino delgado casi en 30% de las ocasiones.

En caso de que el estudio diagnóstico no revele dato alguno de interés y la diarrea persista más de un mes, se establecerá el diagnóstico de presunción de enteropatía por VIH. La **figura 197-37** muestra un algoritmo para la valoración de la diarrea en los pacientes con infección por VIH.

Las lesiones del recto son frecuentes en enfermos con infección por VIH, sobre todo las úlceras y erosiones perirrectales secundarias a una reactivación del HSV **(fig. 197-38)**. Tales lesiones pueden ser totalmente atípicas, como una piel desnuda sin ninguna vesícula, pero responden perfectamente al tratamiento con aciclovir, famciclovir o foscarnet. Otras lesiones rectales que se observan con frecuencia en pacientes con infección por el VIH son el condiloma acuminado, el sarcoma de Kaposi y la neoplasia intraepitelial (véase más adelante).

Enfermedades hepatobiliares Las enfermedades del sistema hepatobiliar constituyen un problema importante en los pacientes con infección por VIH. Se ha calculado que casi 15% de las muertes en estos enfermos se debe a algún tipo de hepatopatía. Esto es sobre todo un reflejo de los problemas que se observan en el ámbito de la coinfección con la hepatitis B o C, pero también es una consecuencia de la lesión hepática, que va desde la esteatosis hepática a reacciones de hipersensibilidad hacia la reconstitución inmunitaria, que se puede observar en el contexto del tratamiento antirretroviral.

La prevalencia de coinfección con VIH y virus de la hepatitis varía con base en las regiones geográficas. En Estados Unidos, casi 90% de los individuos infectados con VIH tiene evidencia de infección con HBV; 6-14% tiene infección crónica por HBV; 5-50% presenta coinfección con HCV y es común la coinfección con virus de las hepatitis D, E, G o alguna combinación de éstas. Entre los consumidores de drogas IV con infección por VIH, las tasas de infección por HCV varían de 70-95%. La infección por el VIH tiene un impacto profundo en el desarrollo de la infección por el virus de la hepatitis. Se asocia con un aumento al triple del desarrollo de antigenemia de superficie de la hepatitis B persistente. Los pacientes infectados con HBV y VIH tienen menos indicios de hepatopatía inflamatoria. La suposición de que esto se debe a los efectos inmunodepresores de la infección por el VIH se apoya por las observaciones de que tal situación se puede invertir y verse el desarrollo de una hepatitis más grave después de iniciar un tratamiento antirretroviral eficaz. En estudios de impacto del VIH sobre la hepatitis B en pacientes positivos al VIH y en los que tenían la infección activa por el HBV se observaron incrementos de cuatro a 10 veces en la mortalidad relacionada con el hígado en comparación con la de los individuos que tenían cualesquiera de estas infecciones de manera aislada. Existe un incremento ligero en la mortalidad global en individuos infectados con VIH que también son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*). El IFN-α es menos eficaz para el tratamiento de HBV en individuos con coinfección por VIH; pero la lamivudina, emtricitabina o adefovir/tenofovir/entacavir y telbivudina solos o en combinación son útiles en el tratamiento de la hepatitis B en dichos pacientes. Es importante recordar que todos los fármacos antes mencionados tienen actividad contra VIH y no deben utilizarse como único fármaco en pacientes con VIH, con el fin de evitar el surgimiento rápido de cuasiespecies resistentes de VIH. Por tal razón, el tratamiento de la hepatitis B en un paciente con VIH siempre debe hacerse en presencia de cART. La infección por HCV es más grave en pacientes con infección por VIH; parece no afectar la mortalidad general en individuos infectados con VIH cuando se consideran otras variables como la edad, recuento inicial de linfocitos T CD4+ y uso de cART. En situaciones de coinfección de VIH y HCV, las concentraciones de HCV se encuentran casi 10 veces por arriba en comparación con pacientes negativos para VIH con infección por HCV. Existe una tasa de mortalidad total 50% más alta con un incremento de cinco veces en el riesgo de muerte por hepatopatía en pacientes que están infectados en forma crónica con HCV y con VIH. El uso de fármacos que actúan directamente sobre el HCV lleva a una tasa de curación de casi 100%, aun en pacientes con coinfección por VIH. El tratamiento con éxito de la infección por HCV en los pacientes infectados con VIH disminuye la mortalidad. En pacientes infectados por VIH no se observa una infección por hepatitis A con frecuencia incrementada. Se recomienda que todos los pacientes positivos a este último virus que no han experimentado la infección natural se inmunicen con las vacunas contra los virus de la hepatitis A, la hepatitis B o ambos. Ocurre infección por el virus de la hepatitis G, conocido también como virus GB C, con una frecuencia aproximada de 50% en los que sufren la infección por el VIH. Por motivos que no han podido aclararse, se cuenta con datos sugerentes de que los sujetos positivos al VIH coinfectados por el virus de la hepatitis G tienen una tasa disminuida de progreso hacia el sida.

Otros procesos infecciosos también pueden afectar al hígado. La hepatitis granulomatosa puede ser una consecuencia de infecciones bacterianas o micóticas, en especial en la infección por el MAC. Pueden observarse masas hepáticas en el contexto de la tuberculosis, la púrpura hepática o de las infecciones micóticas. Entre las infecciones micóticas oportunistas que afectan al hígado con mayor frecuencia se encuentran *C. immitis* e *Histoplasma capsulatum.* La enfermedad del conducto biliar en la forma de estenosis papilar y colangitis esclerosante se han descrito en el contexto de la criptosporidiosis, la infección por CMV y el sarcoma de Kaposi. Cuando no es posible hacer un diagnóstico, se utiliza el término *colangiopatía por sida*. En el caso de la enfermedad de Hodgkin, también se reporta la linfohistiocitosis hemofagocítica y puede ocurrir antes del diagnóstico de la neoplasia subyacente.

Muchos de los fármacos que se emplean para tratar la infección por el VIH se metabolizan en el hígado y pueden causar una lesión hepática. Se han informado reacciones hepáticas letales con una gran variedad de agentes antirretrovirales, entre ellos análogos de los nucleósidos, análogos de los no nucleósidos e inhibidores de la proteasa. Los análogos de los nucleósidos actúan al inhibir la síntesis del DNA. Esto puede lesionar las mitocondrias y por tanto alterar el metabolismo oxidativo. La manifestación puede ser una esteatosis hepática y, en casos más graves, acidosis láctica e insuficiencia hepática fulminante. Es importante conocer esta posibilidad y vigilar su aparición en los pacientes con infección por el VIH que reciben análogos de los nucleósidos. El problema es reversible si se diagnostica oportunamente y se retira el producto lesivo. La administración de nevirapina se ha acompañado de hepatitis colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática, en ocasiones letales. El indinavir puede producir elevaciones leves a moderadas de la bilirrubina sérica en 10-15% de los pacientes con producción de un síndrome semejante al de Gilbert. Puede observarse un modelo semejante de necrosis hepática cuando se administra atazanavir. En el paciente que recibe cART y experimenta incremento inexplicable de las transaminasas hepáticas, se debe prestar una firme consideración a la toxicidad del hígado.

La *enfermedad pancreática* suele ocurrir por toxicidad medicamentosa, en especial con la pentamidina y los didesoxinucleósidos. Aunque hasta 50% de los enfermos con infección por el VIH muestra datos bioquímicos de lesión pancreática, <5% muestra pancreatitis clínica no relacionada con toxicidad farmacológica.

Enfermedades del riñón y del aparato genitourinario Éstas pueden ser consecuencia directa de la infección por VIH, deberse a una infección oportunista o una neoplasia o estar relacionadas con la toxicidad farmacológica. En general, hay microalbuminuria en ~20% de los sujetos con VIH no tratados; la tasa de proteinuria significativa se aproxima más a 2%. La presencia de microalbuminuria se relaciona con aumento en la mortalidad por cualquier causa. La *nefropatía asociada con el VIH* (HIVAN, *HIV-associated nephropathy*) se describió por primera vez en los usuarios de drogas por vía parenteral (IDU) e inicialmente se creyó que era una nefropatía por IDU en pacientes con infección por el VIH; en la actualidad se la reconoce como una verdadera complicación directa de la infección por el VIH. La mayoría de los pacientes tiene recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/μL, pero la nefropatía asociada con VIH puede ser la manifestación inicial de la infección por dicho virus y también se observa en niños. Casi 90% de los casos reportados se ha presentado en estadounidenses de raza negra o individuos de ascendencia hispana; esta enfermedad es más prevalente y grave en dicha población; es la tercera causa de insuficiencia renal terminal en sujetos de raza negra con edades de 20 a 64 años de edad en Estados Unidos. La proteinuria es el dato más característico de este trastorno. El edema y la hipertensión son poco comunes. La ecografía muestra riñones aumentados de tamaño e hiperecógenos. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante una biopsia renal. Desde el punto de vista histológico existe glomeruloesclerosis segmentaria focal en 80% de los casos y proliferación mesangial en 10-15% de los casos. Antes de contar con tratamiento antirretroviral eficaz, esta enfermedad se caracterizaba por progresión relativamente rápida a nefropatía en etapa terminal; los pacientes con nefropatía relacionada con VIH deben recibir tratamiento para la infección por el virus. Se ha reportado que en algunos casos es beneficioso el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), con 60 mg/día de prednisona o con ambos. La incidencia de esta enfermedad en quienes reciben tratamiento antirretroviral adecuado no se ha definido del todo; sin embargo, la impresión es que su frecuencia ha disminuido. Es la principal causa de nefropatía en estadio terminal en personas infectadas con el VIH.

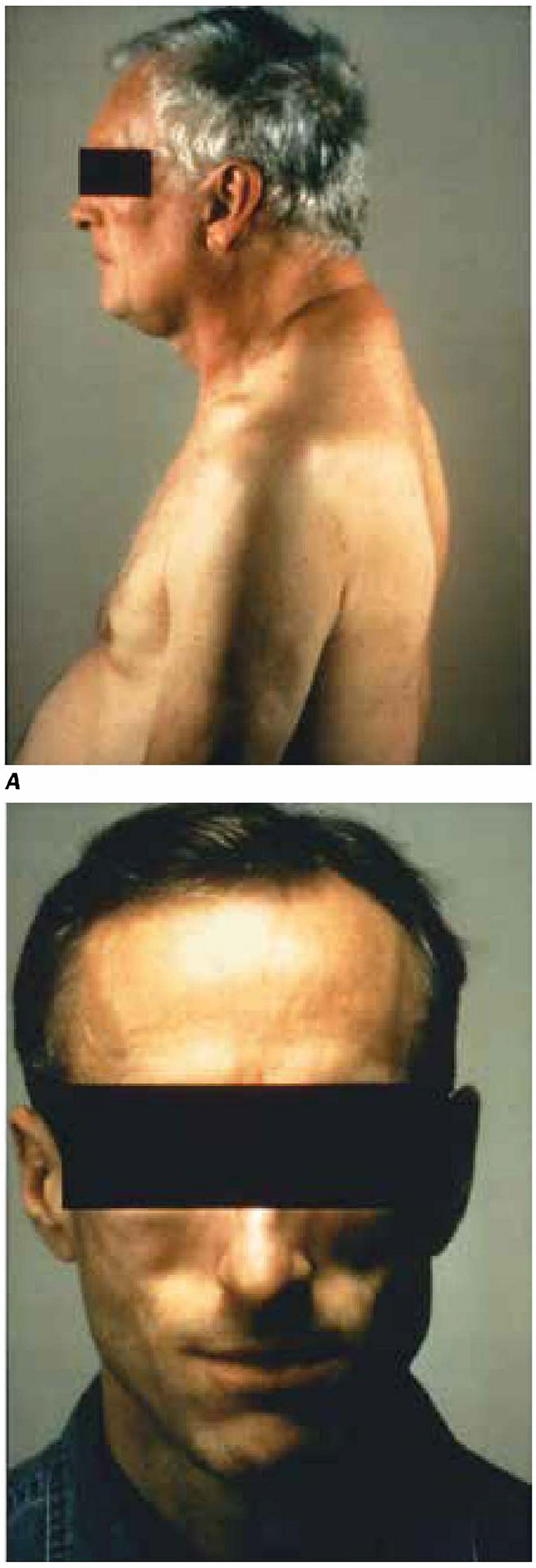
Biblioteca Médica Virtual

Entre los fármacos que más a menudo provocan lesión renal en los pacientes con VIH se encuentran la pentamidina, anfotericina, adefovir, cidofovir, tenofovir y foscarnet. Además, el TMP/SMX puede competir por la secreción tubular de la creatinina y provocar un aumento de las concentraciones séricas de ésta. El cobicistat de refuerzo farmacocinético, componente de varias formulaciones del cART de fármacos fijos, inhibe la secreción tubular renal de la creatinina, lo que genera un incremento en el nivel de creatinina sérica sin una disminuación de la tasa de filtración glomerular. La sulfadiazina puede cristalizarse en el riñón y provocar una forma fácilmente reversible de insuficiencia renal. Indinavir o atazanavir pueden causar la formación de cálculos renales. La hidratación adecuada es el pilar básico del tratamiento y profilaxis de estas dos últimas condiciones.

Las *infecciones del aparato genitourinario* ocurren con frecuencia en pacientes con infección por VIH; se manifiestan por lesiones cutáneas, disuria, hematuria, piuria, o una combinación de todas y se tratan de la misma forma que en los pacientes sin dicha infección. Las infecciones por el HSV se describen más adelante ("Enfermedades dermatológicas"). Las infecciones por *T. pallidum*, el agente etiológico de la *sífilis*, desempeñan una función importante en la epidemia del VIH. Las úlceras sifilíticas genitales y las úlceras de los chancros blandos son importantes factores de predisposición para la transmisión heterosexual de la infección del VIH. La mayoría de los enfermos infectados por este virus que padecen sífilis tiene una presentación típica, pero se han descrito algunos problemas clínicos que anteriormente eran raros en los casos de infección doble. Entre ellos se encuentra la *lúes maligna*, una lesión ulcerada de la piel causada por vasculitis necrosante; la fiebre de origen no explicado, el síndrome nefrótico y la neurosífilis. La forma más frecuente de presentación en los sujetos infectados por el VIH son los *condilomas planos*, una forma de sífilis secundaria. La neurosífilis puede ser asintomática o manifestarse como meningitis aguda, neurorretinitis, sordera o ictus. En pacientes con infección por VIH, la prevalencia de la neurosífilis asciende hasta 1%, y debe considerarse la punción lumbar para buscar neurosífilis en todos los pacientes con VIH y sífilis secundaria. Teniendo en cuenta las anomalías inmunitarias de los enfermos con VIH, el diagnóstico mediante las pruebas serológicas convencionales es muy complejo. Por una parte, un número significativo de pacientes muestra una prueba VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) falsa positiva por la activación policlonal de los linfocitos B. Por otro lado, los resultados positivos de la prueba VDRL pueden retrasarse en pacientes con una infección reciente, mientras que la prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA, *fluorescent treponemal antibody*) puede ser negativa por la inmunodeficiencia. Por ello, es necesario efectuar el estudio con campo oscuro de las muestras en todo paciente con una posible sífilis, aunque los resultados del VDRL sean negativos. De la misma manera, dado que puede ser difícil establecer el diagnóstico de neurosífilis, se debe considerar la existencia de una posible neurosífilis en todo sujeto con una prueba VDRL sérica positiva, alteraciones neurológicas o alteraciones del líquido cefalorraquídeo sin importar el resultado de la prueba del VDRL en el líquido cefalorraquídeo. En estos casos se vigila en forma estrecha a los individuos tratados por sífilis para asegurar que siguen el tratamiento adecuado. Casi un tercio de los pacientes con VIH experimenta una reacción de Jarisch-Herxheimer cuando se inicia el tratamiento para sífilis.

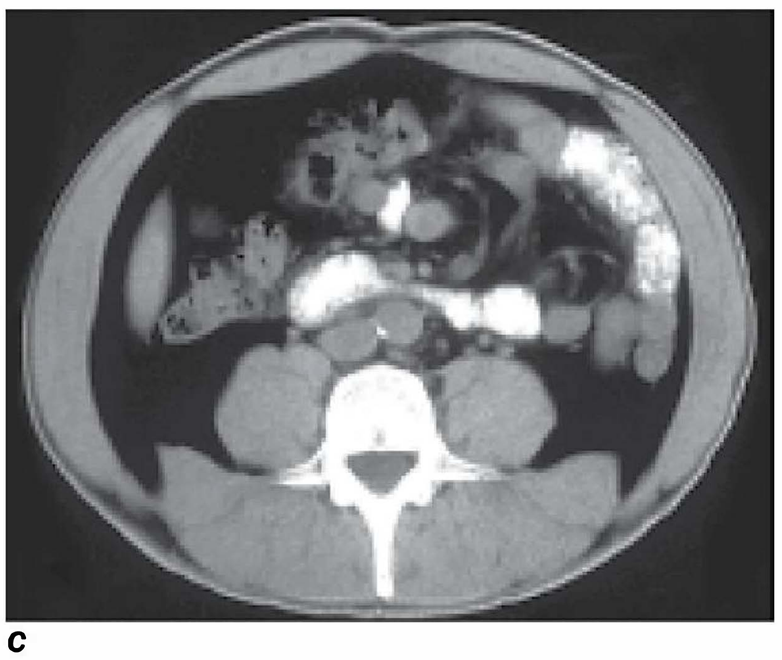
La *candidiasis vulvovaginal* es frecuente en mujeres con infección por VIH. Los síntomas consisten en prurito, molestias vaginales, dispareunia y disuria. La infección vulvar se manifiesta como un exantema morbiliforme que puede extenderse hacia los muslos. La infección vaginal suele asociarse con un exudado blanquecino y se observan placas en la pared vaginal eritematosa. El diagnóstico se establece mediante el examen microscópico del exudado en busca de elementos de pseudohifas en una solución de hidróxido de potasio al 10%. Para la enfermedad leve se puede aplicar un tratamiento tópico, mientras que la enfermedad más grave se trata con fluconazol. Otras causas de vaginitis son *Trichomonas* y bacterias mixtas.

Endocrinopatías y trastornos metabólicos En el contexto de la infección por el VIH se aprecia una gran variedad de trastornos endocrinos y metabólicos. Éstos podrían ser consecuencia directa de la infección por VIH; secundarios a infecciones oportunistas o neoplasias; o resultado de los efectos farmacológicos secundarios. Entre 33-75% de los pacientes con infección por VIH que reciben análogos de timidina o inhibidores de proteasas como componentes del cART padece un síndrome que a menudo se denomina *lipodistrofia* y que consiste en elevaciones de los triglicéridos plasmáticos, colesterol total, apolipoproteína B y lipoproteínas de alta densidad, más hiperinsulinemia e hiperglucemia. Se ha observado que muchos de estos enfermos presentan cambios característicos del hábito corporal derivados de la redistribución de la grasa y que consisten en obesidad del tronco y emaciación periférica (fig. 197-39). La obesidad del tronco se manifiesta como un aumento del perímetro abdominal relacionado con un incremento de la grasa mesentérica, una almohadilla grasa cervicodorsal ("giba de bisonte") que recuerda al síndrome de Cushing y un aumento de tamaño de las mamas. La emaciación periférica se aprecia, en especial, en



A

B



C

FIGURA 197-39 **Características de la lipodistrofia. *A.*** Obesidad troncal y cuello de bisonte. ***B.*** Emaciación facial. ***C.*** Acumulación de grasa intraabdominal en la CT.

Biblioteca Médica Virtual

la cara, las nalgas y por las venas que sobresalen de las piernas. Estos cambios pueden aparecer en cualquier momento, desde casi 6 semanas y varios años después de haber iniciado el cART. Casi 20% de los pacientes con lipodistrofia relacionada con VIH satisface los criterios para el *síndrome metabólico* según lo define la International Diabetes Federation o el U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. El síndrome se ha vinculado con regímenes terapéuticos que constan de numerosos fármacos y aunque inicialmente se asoció con los inhibidores de la proteasa, parece que también puede ser inducido por los tratamientos ahorradores de esta enzima. Se ha señalado que los cambios lipoatróficos son en particular graves en los individuos que reciben los análogos de la timidina estavudina y zidovudina. Las guías terapéuticas actuales evitan estos fármacos y recomiendan aquellos con menos de estos efectos colaterales. Para tratar estas anomalías de los lípidos deben seguirse las normas del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) **(cap. 400)** y se debe tener especial cuidado en el cambio de los componentes del cART evitando los análogos de timidina (azidotimidina y estavudina) y los inhibidores de proteasas. Las dudas que generan las interacciones medicamentosas determinan que los fármacos más utilizados en estas situaciones sean el gemfibrozil y la atorvastatina. El tratamiento antirretroviral se acompaña también de acidosis láctica. Se observa más a menudo cuando se administran inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos y puede ser letal.

Los pacientes con enfermedad avanzada por el VIH pueden presentar hiponatremia por síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) (vasopresina) como consecuencia de aumento del consumo de agua libre y disminución en la excreción de la misma. El SIADH generalmente aparece en el contexto de una enfermedad pulmonar o del SNC. Una segunda causa de hiponatremia es la insuficiencia suprarrenal; la detección de una concentración reducida de sodio en presencia de un aumento de potasio indica esta posibilidad. La hiperpotasemia podría ser secundaria a insuficiencia suprarrenal, nefropatía por VIH, o fármacos, sobre todo trimetoprim y pentamidina. Puede haber hipopotasemia cuando el tratamiento incluye tenofovir o anfotericina. La enfermedad suprarrenal puede deberse a infecciones por micobacterias, CMV, criptococosis o histoplasmosis y a la toxicidad del ketoconazol. El síndrome de Cushing yatrógeno con supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal puede presentarse cuando se usan glucocorticoides locales (inyectados o inhalados) en sujetos que reciben ritonavir. Esto se debe a la inhibición de la enzima hepática CYP3A4 por el ritonavir, lo que prolonga la semivida del glucocorticoide.

La *función tiroidea* puede alterarse en 10-15% de los pacientes con infección por VIH. Suele observarse hipotiroidismo o hipertiroidismo. La anomalía predominante es el hipotiroidismo subclínico. En los casos de cART, hasta en 10% de los pacientes se observa elevación de las concentraciones de hormona estimulante de tiroides, lo que sugiere que ésta puede ser una manifestación de reconstitución inmunitaria. Puede ocurrir enfermedad de Graves por reconstitución inmunitaria como una complicación tardía del cART (9 a 48 meses). En la enfermedad avanzada, la tiroides puede verse infectada por patógenos oportunistas como *P. jirovecii*, CMV, micobacterias, *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus neoformans*. Estas infecciones suelen asociarse con aumento de tamaño difuso e indoloro de la glándula. La función tiroidea suele ser normal y el diagnóstico se establece mediante la aspiración con aguja fina o la biopsia a cielo abierto.

La enfermedad avanzada por el VIH se asocia con *hipogonadismo* en cerca de 20-50% de los varones. Por lo general es una complicación de una enfermedad subyacente, pero la disfunción testicular puede ser inducida por el tratamiento con ganciclovir. En algunos estudios, hasta dos tercios de los pacientes referían disminución de la libido y un tercio refería disfunción eréctil. En los pacientes con hipogonadismo sintomático debe considerarse el tratamiento sustitutivo con andrógenos. La infección por el VIH no parece ejercer un efecto importante sobre el ciclo menstrual salvo en las fases avanzadas de la enfermedad.

Enfermedades inmunitarias y reumatológicas Son frecuentes en los enfermos con infección por el VIH y van desde reacciones de hipersensibilidad inmediata exageradas **(cap. 347)**, pasando por un aumento en la incidencia de artritis reactiva **(cap. 355)**, hasta estados que se caracterizan por una linfocitosis difusa e infiltrativa. Estos fenómenos resultan paradójicos si se tienen en cuenta la inmunodeficiencia e inmunodepresión profundas que caracterizan a esta infección y reflejan la naturaleza compleja del sistema inmunitario y sus mecanismos de regulación.

La alergia a los medicamentos representa la reacción alérgica más importante que ocurre en los pacientes con infección por VIH y su frecuencia parece aumentar con la progresión de la enfermedad. Se observan reacciones alérgicas en 65% de los pacientes tratados con trimetoprim-sulfametoxazol por una neumonía por *P. jirovecii*. En general, dichas reacciones se manifiestan por una erupción morbiliforme y eritematosa asociada con prurito. Las lesiones tienden a confluir y a menudo se acompañan de fiebre. No obstante, cerca de 33% de los enfermos continúa tolerando el tratamiento causante y, por ello, este tipo de reacciones no representa una indicación para la interrupción inmediata del tratamiento. La anafilaxis es poco común en sujetos con VIH y los pacientes que manifiestan una erupción cutánea durante un ciclo de tratamiento aislado aún pueden ser elegibles a esta misma medicación como tratamiento o profilaxis en el futuro. La única excepción la constituye el abacavir, un análogo nucleosídico, con el que se han comunicado reacciones de hipersensibilidad letales al volver a administrarlo. Esta hipersensibilidad tiene una fuerte asociación con el haplotipo HLA-B5701 y una reacción de hipersensibilidad al abacavir es una contraindicación absoluta para un tratamiento a futuro. Con otros fármacos, como el trimetoprim-sulfametoxazol, los regímenes de desensibilización consiguen un éxito moderado. Aunque aún se desconocen los mecanismos subyacentes de los fenómenos alérgicos, se ha observado que los individuos con VIH tienen elevación de las concentraciones de IgE, que aumentan a medida que disminuye el recuento de linfocitos T CD4+; numerosos ejemplos de pacientes con reacciones a múltiples medicamentos indican que existe la participación de una vía común.

La infección por el VIH presenta muchas similitudes con algunas enfermedades autoinmunitarias, como son una activación policlonal considerable de los linfocitos B que se asocia con una incidencia elevada de anticuerpos antifosfolípidos, incluidos los anticuerpos anticardiolipina, los anticuerpos VDRL y los anticoagulantes lúpicos. Además, estos pacientes muestran una incidencia mayor de anticuerpos antinucleares. Sin embargo, y a pesar de tales hallazgos serológicos, no se ha demostrado que padezcan con mayor frecuencia dos de las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes, el lupus eritematoso generalizado y la artritis reumatoide; de hecho, se comprobó que éstas mejoran ligeramente en presencia de la infección por el VIH, lo que sugiere que la integridad del componente T CD4+ de la respuesta inmunitaria podría contribuir a su patogenia. De modo similar, se han descrito casos aislados de individuos con inmunodeficiencia variable común **(cap. 344)** caracterizada por hipogammaglobulinemia, en quienes se restablecieron las concentracioness de Ig tras desarrollar la infección por el VIH, lo que indica la posible intervención de la hiperactividad de los linfocitos T CD4+ en algunas formas del síndrome. La única enfermedad autoinmunitaria que aparece con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH es una variante del síndrome primario de Sjögren **(cap. 354)**. Los enfermos con infección por VIH pueden contraer un síndrome caracterizado por hipertrofia de las glándulas parótidas, sequedad ocular y de boca e infiltrados linfocitarios en las glándulas salivales y en el pulmón. También se pueden presentar neuropatías periféricas, polimiositis, acidosis tubular renal y hepatitis. A diferencia del síndrome de Sjögren, en el que estos infiltrados se componen fundamentalmente de linfocitos T CD4+, en la infección por el VIH se observan sobre todo linfocitos T CD8+. Además, si bien los enfermos con el síndrome de Sjögren casi siempre son mujeres con autoanticuerpos anti-Ro y anti-La que a menudo muestran los haplotipos HLA-DR3 o HLA-B8 del MHC, los pacientes con infección por el VIH que padecen este síndrome suelen ser varones de ascendencia afroamericana sin anticuerpos anti-Ro ni anti-La y que a menudo expresan el antígeno HLA-DR5. El síndrome parece menos frecuente con el creciente uso de tratamientos antirretrovirales. Para describir esta entidad y poder diferenciarla del síndrome de Sjögren se ha propuesto el término *síndrome de linfocitosis infiltrante difuso* (DILS, *diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*).

Casi 33% de los enfermos con infección por VIH presenta artralgias. Además, 5-10% de los pacientes con VIH se diagnostica con alguna forma de artritis reactiva, como el síndrome de Reiter o la artritis psoriásica así como espondiloartritis no diferenciada **(cap. 355)**. La frecuencia de estos síndromes aumenta a medida que la función del sistema inmunitario disminuye. Tal asociación puede estar relacionada con incremento en la cantidad de las infecciones por microorganismos que desencadenan una artritis reactiva con inmunodeficiencia progresiva o con la pérdida de linfocitos T reguladores importantes. En los sujetos infectados con VIH, la artritis reactiva responde, en general, al tratamiento convencional; sin embargo, el tratamiento con metotrexato se ha acompañado de mayor incidencia de infecciones oportunistas, por lo que debe administrarse con cautela y sólo en los casos graves.

Los enfermos con infección por el VIH también experimentan diversos problemas articulares sin una causa conocida, lo que se denomina genéricamente como *artropatía asociada con el VIH* o el *sida*. Este síndrome se caracteriza por una artritis subaguda oligoarticular que se desarrolla en

Biblioteca Médica Virtual

el curso de 1 a 6 semanas y dura entre 6 semanas y 6 meses. En general, afecta a las grandes articulaciones, en especial a las rodillas y los tobillos, y sigue un curso no erosivo con una respuesta inflamatoria leve. La radiografía articular no muestra dato revelador alguno. Los antiinflamatorios no esteroideos tienen utilidad mínima; sin embargo, la inyección intraarticular de esteroides alivia los síntomas. Una segunda variante de artritis, que se considera también secundaria a la infección por VIH, es el denominado "*síndrome doloroso articular*". Este trastorno, descrito hasta en 10% de una cohorte de pacientes con sida, se presenta como un dolor agudo, intenso y punzante en la articulación, que afecta fundamentalmente las rodillas, codos y hombros, dura entre 2 a 24 h y puede producir un dolor suficientemente intenso como para administrar analgésicos narcóticos. La causa de esta artropatía se desconoce; sin embargo, se cree que es una consecuencia directa del efecto del VIH sobre la articulación. Tal teoría es bastante razonable, si se tiene en cuenta que otros lentivirus, más concretamente el virus de la artritis-encefalitis caprina, también pueden ser la causa directa de artritis.

Se han descrito diversas enfermedades inmunitarias y reumatológicas en los pacientes con infección por el VIH, ya sean *de novo* o asociadas con infecciones oportunistas y con la medicación. Aplicando los criterios de dolor osteomuscular extenso con una duración mínima de 3 meses y dolor con la palpación digital de 11 de los 18 puntos posibles, se diagnosticó *fibromialgia* **(cap. 366)** a 11% de una cohorte con infección por el VIH, formada por 55% de adictos a drogas IV. Aunque la incidencia de artritis manifiesta fue menor en esta población que en otros estudios en los que se investigó fundamentalmente a varones homosexuales, estos datos apoyan el concepto de que existen problemas osteomusculares que son consecuencia directa de la infección por VIH. Asimismo, se han descrito casos de vasculitis leucocitoclástica durante el tratamiento con zidovudina, así como angiítis del SNC y polimiositis en sujetos con enfermedad por VIH. La artritis séptica es sorprendentemente rara, sobre todo teniendo en cuenta la mayor incidencia de bacteriemias estafilocócicas en esta población. Cuando se reporta artritis séptica, por lo general es ocasionada por *Staphylococcus aureus*, infecciones micóticas sistémicas por *C. neoformans, Sporothrix schenckii* o *H. capsulatum* o una infección micobacteriana sistémica con *M. tuberculosis*, *M. haemophilum*, *M. avium* o *M. kansasii*.

Los pacientes con infección por VIH mantenidos con cART tienen aumento en la incidencia de osteonecrosis o necrosis avascular en cadera y hombros. En un estudio de pacientes asintomáticos, la MRI reveló que 4.4% presentaba osteonecrosis. Aunque ha resultado difícil establecer la relación causa-efecto, esta complicación se asocia con el uso de fármacos que disminuyen lípidos, con glucocorticoides sistémicos y con testosterona; con ejercicio para incrementar músculo, consumo de alcohol y presencia de anticuerpos anticardiolipina. Entre las mujeres infectadas por VIH, 7% presenta osteoporosis, mientras que 41% presenta osteopenia en diferentes grados. Varios estudios han documentado disminución en la densidad mineral del hueso de 2-6% en los primeros 2 años después de iniciar el cART. Esto resulta más evidente cuando el tratamiento incluye tenofovir.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS) Luego del inicio del tratamiento antirretroviral eficaz puede notarse empeoramiento paradójico de una infección oportunista preexistente, no tratada o que recibió tratamiento parcial. Es posible que haya exacerbaciones de enfermedades autoinmunitarias preexistentes o desarrollo de otras nuevas después de iniciar los antirretrovirales **(cuadro 197-12)**. El IRIS relacionado con una infección o neoplasma preexistente a menudo se conoce como *IRIS paradójico*, mientras que al IRIS relacionado con una condición previa no diagnosticada se le conoce como *IRIS de exposición*. El término enfermedad por reconstitución inmunitaria (IRD, *immune reconstitution disease*) se utiliza en ocasiones para distinguir el IRIS por manifestaciones relacionadas con infecciones oportunistas de las manifestaciones autoinmunitarias del IRIS. La IRD es muy frecuente en pacientes con infecciones micobacterianas no tratadas o infecciones micóticas. También se observan en 10-30% de los pacientes, dependiendo de la situación clínica, y son más comunes en pacientes que inician el tratamiento con recuentos de linfocitos T CD4+ <50 células/μL y que tienen una reducción rápida en las concentraciones de RNA del VIH después del inicio de cART. Los síntomas y signos pueden aparecer en cualquier momento desde 2 semanas hasta 2 años después del inicio de cART e incluir linfadenitis localizada, fiebre prolongada, infiltrados pulmonares, hipertensión intracraneal, uveítis, sarcoidosis y enfermedad de Graves. La evolución clínica puede ser prolongada y en los casos graves puede ser letal. El mecanismo subyacente parece estar relacionado con un fenómeno similar a las reacciones de hipersensibilidad tipo IV y refleja la mejoría inmediata en la función inmunitaria que ocurre conforme se reducen las concentraciones de RNA del VIH y se controlan los efectos inmunodepresores de la infección por VIH. En los casos graves puede ser preciso utilizar fármacos inmunodepresores como los glucocorticoides para restar importancia al componente inflamatorio de estas reacciones mientras empieza a hacer efecto el tratamiento antimicrobiano específico.

CUADRO 197-12 Características del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS)

Deterioro paradójico de una condición clínica existente o aparición súbita de un nuevo hallazgo clínico (desenmascaramiento) después del inicio de tratamiento antirretroviral
Ocurre en semanas a meses luego de haber iniciado el tratamiento antirretroviral
Más común en pacientes que inician el tratamiento con recuentos de linfocitos T CD4+ <50 células/μL que experimentan una reducción súbita en la carga viral
Se observa con frecuencia en casos de tuberculosis; en particular cuando el cART se inicia en seguida del tratamiento antituberculoso
Puede ser letal

CUADRO 197-13 Causas de supresión de médula ósea en pacientes con infección por VIH

Infección por VIH	Fármacos
Infecciones micobacterianas	Zidovudina
Infecciones fúngicas	Dapsona
Infección por parvovirus B19	Trimetoprim-sulfametoxazol
Linfoma	Pirimetamina
	5-Flucitosina
	Ganciclovir
	Interferón α
	Trimetrexato
	Foscarnet

Enfermedades del sistema hematopoyético Las linfadenopatías, anemia, leucopenia y trombocitopenia, son frecuentes a lo largo de la evolución de la infección por el VIH y pueden ser una secuela directa del virus, una manifestación de las infecciones y neoplasias secundarias o efectos secundarios del tratamiento farmacológico **(cuadro 197-13)**. El estudio histológico directo y el cultivo de los ganglios linfáticos o de la médula ósea a menudo son diagnósticos. Se ha descrito un porcentaje elevado de aspirados medulares que contienen agregados linfoides, cuya naturaleza exacta se desconoce. El inicio del cART resulta en la corrección de la mayor parte de las complicaciones hematológicas que son resultado directo de la infección por el VIH.

Algunos pacientes, por lo demás asintomáticos, pueden presentar una *linfadenopatía generalizada persistente* como una manifestación precoz de la infección por el VIH. Esta manifestación se define por la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño (>1 cm) en dos o más localizaciones extrainguinales por más de 3 meses y sin causa evidente. Las adenopatías se deben a la intensa hiperplasia folicular que aparece en el ganglio en respuesta a la infección y suelen consistir en ganglios independientes y móviles. Este signo de la enfermedad por el VIH, que puede observarse en cualquier momento del trastorno funcional inmunitario, no se asocia con una mayor probabilidad de aparición del sida. De manera paradójica, la desaparición de las adenopatías o la disminución de su tamaño fuera del ámbito del tratamiento antirretroviral pueden ser un marcador pronóstico de la progresión de la enfermedad. En pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ >200/μL, los principales procesos que exigen un diagnóstico diferencial son sarcoma de Kaposi, tuberculosis, enfermedad de Castleman y linfoma. En los individuos con enfermedad más avanzada, el diagnóstico diferencial debe abarcar los linfomas, la infección por micobacterias atípicas, toxoplasmosis, infecciones micóticas generalizadas y angiomatosis bacilar. La biopsia ganglionar está indicada en los sujetos con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL, pero no lo está en las fases precoces de la enfermedad salvo que haya signos y síntomas de un proceso generalizado, como fiebre y pérdida de peso, o a menos que los ganglios comiencen a aumentar de tamaño, adherirse o fusionarse. La gammapatía monoclonal de importancia incierta ([MGUS, *monoclonal gammopathy of*

Biblioteca Médica Virtual

unknown significance]; **cap. 107**) se define como la presencia de IgG, IgA o IgM monoclonales en ausencia de una causa clara y se ha reportado en 3% de los pacientes con infección por VIH. La importancia clínica de este dato en tales pacientes es poco clara, aunque se ha asociado con otras infecciones virales, linfoma no Hodgkin y cánceres de células plasmáticas.

La *anemia* es la anomalía hematológica más común en pacientes infectados con VIH y en ausencia de una causa específica, susceptible de tratamiento, tiene una asociación independiente con un mal pronóstico. Suele ser leve, aunque a veces es muy intensa y requiere transfusiones de sangre crónicas. Entre las causas reversibles de anemia en la infección por el VIH se encuentran la toxicidad farmacológica, infecciones fúngicas y micobacterianas sistémicas, carencias nutricionales e infecciones por el parvovirus B19. La zidovudina puede bloquear la maduración eritroide antes de ejercer sus efectos sobre otros elementos de la médula ósea. La elevación del volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) es característica del tratamiento con zidovudina. Otro fármaco que se emplea en los pacientes con infección por VIH y que posee una acción selectiva sobre la serie eritroide es la dapsona. Este preparado provoca una anemia hemolítica grave en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anemia funcional en otros, induciendo un estado de metahemoglobinemia. Las concentraciones de folato suelen ser normales en los pacientes con infección por el VIH; sin embargo, las de vitamina B_{12} pueden disminuir en los enfermos con sida, probablemente como consecuencia de la aclorhidria prolongada y la malabsorción. La anemia hemolítica autoinmunitaria verdadera es rara, aunque cerca de 20% de los enfermos con infección por el VIH presenta una prueba directa de antiglobulina positiva, tal vez por la activación policlonal de los linfocitos B. La infección por el parvovirus B19 también puede provocar anemia. Es importante tener presente dicha causa, porque responde al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Las concentraciones de eritropoyetina en sujetos con infección por el VIH y anemia suelen ser menores de lo que cabe esperar por el grado de anemia. El tratamiento con eritropoyetina puede resultar en incremento de las concentraciones de hemoglobina. La única excepción es un subgrupo de pacientes con la anemia asociada a la zidovudina en la que puede haber concentraciones bastante elevadas de eritropoyetina.

La neutropenia ocurre en casi la mitad de los pacientes con VIH. En la mayoría de los casos es leve; sin embargo, a veces adquiere gravedad y coloca al sujeto en una situación de mayor riesgo para adquirir infecciones bacterianas espontáneas. Esto se observa con mayor frecuencia en personas con enfermedad avanzada grave y en aquellos que reciben cualquiera de los numerosos fármacos potencialmente mielosupresores. En los casos con neutropenia se pueden observar enfermedades poco habituales en los enfermos infectados por el VIH, como aspergilosis o mucormicosis. Tanto el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) como el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) aumentan el recuento de neutrófilos en los enfermos con infección por el VIH, sin importar la causa de la neutropenia. Las primeras dudas sobre la posibilidad de que estos fármacos también aumentaran las concentraciones del VIH no se confirmaron en estudios clínicos controlados.

La trombocitopenia puede ser también una consecuencia temprana de la infección por el VIH. Cerca de 3% de los pacientes infectados y con linfocitos T CD4+ de 400/μL o más tiene recuentos de plaquetas <150 000/μL. Cuando el número de linfocitos es <400/μL, la incidencia aumenta a 10%. En pacientes que reciben antirretrovirales, la trombocitopenia se relaciona con hepatitis C, cirrosis y concentraciones altas constantes de replicación de VIH. Es raro que la trombocitopenia sea un problema clínico serio en estos pacientes y por lo general responde bien al tratamiento antirretroviral exitoso. Clínicamente se parece mucho a la trombocitopenia de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática **(cap. 111)**. En la circulación y en la superficie de las plaquetas de individuos con infección por el VIH se han encontrado inmunocomplejos que contienen anticuerpos anti-gp120 y anti-anti-gp120. Se observó que estos pacientes tienen también anticuerpos antiplaquetarios dirigidos contra un componente de 25 kDa situado en la superficie de las plaquetas. Se ha sugerido que la trombocitopenia de los pacientes con infección por VIH puede deberse a algún efecto directo del virus sobre los megacariocitos. Cualquiera que sea la causa, está muy claro que el enfoque terapéutico más eficaz para este problema ha sido el empleo de cART. En enfermos con recuentos <20 000 plaquetas/μL se debe iniciar un tratamiento más enérgico, combinando la administración de IVIg o Ig anti-Rh a fin de obtener una respuesta inmediata con cART para lograr una respuesta más duradera. Se ha usado rituximab con algún éxito en casos hasta entonces resistentes. La esplenectomía es una opción raramente necesaria y debe reservarse para los casos resistentes al tratamiento médico. Dado el riesgo de infecciones graves por microorganismos encapsulados, todos los pacientes infectados con el VIH, en especial si se van a someter a esplenectomía, deben inmunizarse con el polisacárido del neumococo. Debe advertirse que la extirpación del bazo, además de producir una elevación de las plaquetas, va seguida de un aumento de los linfocitos en sangre periférica, haciendo que los recuentos de linfocitos T CD4+ sean poco fidedignos como indicadores de inmunocompetencia. Ante tal situación, las decisiones diagnósticas relativas a la probabilidad de infecciones oportunistas se deben basar en el porcentaje de linfocitos T CD4+. Un porcentaje de linfocitos T CD4+ de 15 equivale a un recuento de 200 linfocitos/μL. En pacientes con infección reciente por el VIH se ha descrito trombocitopenia consecutiva a la púrpura trombótica trombocitopénica clásica **(cap. 111)**. Este síndrome clínico, caracterizado por fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica y disfunción neurológica y renal, es una complicación rara de la infección reciente por el VIH. Al igual que en otros casos de este proceso, el tratamiento se basa en el empleo de salicilatos y en el intercambio de plasma. Otras causas de trombocitopenia son los linfomas, las infecciones por micobacterias y por hongos.

La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa, como la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar es cercana a 1% por año en pacientes con VIH. Esto es casi 10 veces mayor que la incidencia observada en la población de edad equiparada. Entre los factores relacionados con trombosis clínica se encuentran la edad >45 años, antecedente de infecciones oportunistas, recuento bajo de CD4 y consumo de estrógenos. Se han reportado anomalías de la cascada de coagulación que incluyen disminución en la actividad de la proteína S, incremento en el factor VIII, presencia de anticuerpos contra cardiolipina, expresión de PAR-1 en linfocitos T o anticoagulante semejante al del lupus, en >50% de los pacientes infectados con VIH. Es probable que la importancia inicial del aumento en la propensión a la enfermedad tromboembólica se refleje en la observación de que los incrementos del dímero D tienen un fuerte vínculo con la mortalidad por cualquier causa en personas infectadas con VIH (cuadro 197-9).

Enfermedades dermatológicas Los problemas dermatológicos aparecen en >90% de los pacientes infectados por VIH. Desde el exantema maculoso parecido a la roséola que se observa en el síndrome de seroconversión aguda hasta la fase terminal y extensa del sarcoma de Kaposi, las manifestaciones cutáneas se presentan durante toda la evolución de la infección por el VIH. Entre ellas se encuentran la dermatitis seborreica, la foliculitis pustulosa eosinófila y diversas infecciones oportunistas. La neumocistosis extrapulmonar puede dar lugar a una vasculitis necrosante. Las afecciones neoplásicas se revisan en la siguiente sección.

La *dermatitis seborreica* ocurre en 3% de la población general; sin embargo, aparece hasta en 50% de los pacientes con infección por VIH. La prevalencia y gravedad de esta dermatitis aumentan a medida que disminuye el recuento de linfocitos T CD4+. En pacientes con infección por VIH, dicha dermatitis se agrava por la infección concomitante por *Pityrosporum*, un hongo parecido a las levaduras; por ello se recomienda la aplicación tópica de antimicóticos en casos resistentes al tratamiento tópico convencional.

La *foliculitis* se encuentra entre los trastornos dermatológicos más prevalentes en individuos con infección por VIH y se observa en casi 20% de los pacientes. Es más común en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/μL. La *erupción papular pruriginosa* es uno de los exantemas pruriginosos más frecuentes en pacientes con VIH. Se manifiesta por múltiples pápulas en la cara, tronco y superficies extensoras; puede mejorar con cART. La *foliculitis pustulosa eosinofílica* es una forma de foliculitis poco común que se observa más a menudo en pacientes infectados con VIH. Se manifiesta como múltiples pápulas perifoliculares de aspecto urticariforme que pueden coalescer para formar lesiones similares a placas. La biopsia cutánea revela un infiltrado eosinófilo del folículo piloso, que en ciertos casos se asocia con la presencia de un ácaro. Los pacientes por lo común tienen elevación de las concentraciones séricas de IgE y pueden responder al tratamiento con antihelmínticos tópicos. El prurito es un síntoma común en pacientes con infección por VIH y puede producir *prúrigo nodular*. Se conocen varios casos de pacientes con VIH asociados con una forma grave de la *sarna noruega* con lesiones cutáneas hiperqueratósicas psoriasiformes.

Aunque su frecuencia no está aumentada, la *psoriasis* y la *ictiosis* pueden ser muy graves en enfermos infectados por el VIH. La psoriasis previa puede tener un aspecto "en gotas" y ser más resistente al tratamiento en estos pacientes.

La *reactivación del herpes zóster* (*zona*) se observa en 10-20% de tales pacientes. La reactivación del virus de la varicela-zóster indica un deterioro moderado de la función inmunitaria y suele ser la primera manifesta-

Biblioteca Médica Virtual

ción clínica de la inmunodeficiencia. En una serie, la aparición del herpes zóster se produjo 5 años después de la infección por el VIH. En una cohorte de pacientes infectados por el VIH, cada mes se desarrolló el sida en 1% de esa cohorte después de haberse hecho el diagnóstico de zóster localizado. En dicho estudio, la probabilidad de desarrollar sida era mayor si el brote de zóster se asociaba con dolor intenso, afección cutánea extensa o afección de los dermatomas craneales o cervicales. Las manifestaciones clínicas de reactivación del zóster en pacientes con infección por VIH indican la existencia de una afección inmunitaria, pero no son tan graves como las observadas en otros procesos de inmunodeficiencia.

Por tanto, aunque las lesiones pueden abarcar varios dermatomas y a veces se observa una diseminación cutánea manifiesta, no se ha descrito que exista una participación visceral. A diferencia de los pacientes que no están diagnosticados con un estado de inmunodeficiencia subyacente, los pacientes con infección por el VIH tienden a presentar recidivas del zóster con una tasa de recurrencia cercana a 20%. El valaciclovir, aciclovir y famciclovir constituyen el tratamiento de elección. El foscarnet es útil en los pacientes con virus resistentes al aciclovir.

La infección por el *virus del herpes simple* en los individuos infectados por el VIH se asocia con lesiones bucolabiales, genitales y perianales repetidas como parte de los síndromes de reactivación recurrentes **(cap. 187)**. Tales infecciones aumentan de frecuencia conforme progresa la enfermedad por el VIH y disminuye el recuento de linfocitos T CD4+. Las lesiones suelen tener un color rojo fuerte, son muy dolorosas y tienden a aparecer en la zona alta del surco interglúteo (fig. 197-37). El HSV perirrectal puede asociarse con proctitis y fisuras anales. El HSV debe estar situado en un lugar prioritario en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente infectado por el VIH que presente lesiones perirrectales dolorosas que cicatrizan mal. Además de las úlceras recurrentes de las mucosas, la infección repetida por el HSV en forma de *panadizo herpético* puede ser un problema en individuos infectados por el VIH, presentando vesículas dolorosas o erosiones cutáneas extensas. El valaciclovir, aciclovir y el famciclovir son los mejores fármacos para el tratamiento en estos casos. Debe señalarse que incluso la reactivación subclínica del herpes simple se puede acompañar de aumento de las concentraciones de RNA del VIH.

Las erupciones cutáneas difusas debidas a *molusco contagioso* pueden observarse en los sujetos con infección avanzada. Estas lesiones umbilicadas y de color carne se parecen a las causadas por *Penicillium marnefei* o las de la criptococosis. Se observa regresión con el tratamiento antirretroviral eficaz y también pueden tratarse con medidas locales. Del mismo modo, los *condilomas acuminados* pueden ser más graves y presentar una distribución más amplia en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. El imiquimod en crema es útil en algunos casos. Las infecciones por micobacterias atípicas pueden aparecer como nódulos cutáneos eritematosos, al igual que las infecciones fúngicas por *Bartonella* o por *Acanthamoeba* y el sarcoma de Kaposi. En los sitios de colocación del catéter se han identificado infecciones cutáneas por *Aspergillus*.

La piel de los enfermos con infección por el VIH suele ser objeto de reacciones farmacológicas **(cap. 56)**. Aunque la mayoría de las reacciones dermatológicas son leves y no obligan a interrumpir el tratamiento, se han descrito exantemas cutáneos muy graves, entre otros la eritrodermia y el *síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidermoide tóxica como reacción a los fármacos, en especial a las sulfamidas, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, abacavir, amprenavir, darunavir, fosamprenavir y tipranavir. Del mismo modo, los enfermos con infección por el VIH a menudo muestran una enorme fotosensibilidad y se queman con facilidad tras la exposición a la luz solar o como efecto secundario de la radioterapia **(cap. 57)**.

Algunas de las alteraciones estéticas de la piel que acompañan a la infección por el VIH o a su tratamiento tienen menos importancia clínica, pero pueden resultar molestas para los enfermos. La coloración amarilla de las uñas y rectificación del pelo, sobre todo en los pacientes de raza negra, son algunas de las secuelas descritas de la infección. El tratamiento con zidovudina se ha asociado con un alargamiento de las pestañas y una coloración azulada de las uñas, que es también más frecuente en este grupo racial. El tratamiento con clofazimina puede provocar una coloración amarillo-anaranjada de la piel y la orina.

Enfermedades neurológicas Las manifestaciones clínicas de carácter neurológico son la causa de un grado considerable de morbilidad en un porcentaje elevado de pacientes infectados por el VIH **(cuadro 197-14)**. Los problemas neurológicos de estas personas pueden estar relacionados primariamente con la patogenia de la infección por el VIH o ser secundarios a las infecciones oportunistas y neoplasias. Entre las enfermedades oportunistas que afectan al SNC se encuentran la toxoplasmosis, criptococosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva y los linfomas primarios del SNC. Otros problemas menos frecuentes son las infecciones micobacterianas, sífilis e infecciones por CMV, HTLV-1, *Trypanosoma cruzi* o *Acanthamoeba*. En total, este grupo de enfermedades ocurre en casi un tercio de los pacientes con sida. Estos datos son anteriores al uso generalizado del cART y la frecuencia de los problemas neurológicos es considerablemente menor en los enfermos que reciben este tipo de tratamiento de forma eficaz. Los procesos primarios relacionados con la infección por el VIH del SNC se parecen en cierta medida a los que producen otros virus lentos, como el virus de Visna-Maedi de las ovejas.

Se observan problemas neurológicos a lo largo de la evolución de la enfermedad, pudiendo ser de carácter inflamatorio, desmielinizante o degenerativo. El término *trastorno neurocognitivo relacionado con VIH* (HAND, *HIV associated neurocognitive disorders*) se utiliza para describir una gama de trastornos que van desde el deterioro neurocognitivo asintomático (ANI, *asymptomatic neurocognitive impairment*), el trastorno neurocognitivo leve (MND, *minor neurocognitive disorder*) hasta la demencia con cuadro clínico grave. La forma más grave, el *complejo de demencia relacionado con VIH* (HAD, *HIV-associated dementia*), también llamado *complejo de demencia del sida* o *encefalopatía por VIH*, se considera como una enfermedad que define al sida. La mayoría de los pacientes infectados con VIH tiene algunos problemas neurológicos durante la evolución de la enfermedad. Incluso cuando se usa cART supresor, si se realizan pruebas neuropsiquiátricas es posible demostrar daño neurocognitivo leve a moderado en casi 50% de los individuos infectados con VIH. Como se señala en la sección sobre patogenia, las lesiones del SNC pueden ser el resultado directo de la infección viral de los macrófagos o de las células gliales del SNC, o ser secundarias a la liberación de neurotoxinas y de citocinas potencialmente neurotóxicas, como la IL-1β, el TNF-α, la IL-6 y el TGF-β. Se ha informado que los individuos infectados por el VIH que poseen el alelo E4 para la apolipoproteína E (apo E) tienen un riesgo más elevado de experimentar encefalopatía y neuropatía periférica del sida. Prácticamente todos los sujetos con infección por el VIH tienen algún grado de afección del SNC por el VIH. Esto se demuestra por el hecho de que el líquido cefalorraquídeo (LCR) es anormal en casi 90% de los casos, incluso durante el estadio asintomático de la infección. Entre las alteraciones del LCR están la pleocitosis (50-65% de pacientes), la detección de RNA viral (casi 75%), la elevación de las proteínas (35%) y los signos de síntesis intratecal de anticuerpos anti-VIH (90%). Sin embargo, debe señalarse que los indicios de infección del SNC por el VIH no suponen un deterioro de las funciones cognitivas. Las funciones neurológicas de una persona con infección por el VIH deben considerarse normales, salvo que haya signos y síntomas clínicos que sugieran lo contrario.

La *meningitis aséptica* se puede observar en cualquier estadio, excepto en las fases muy avanzadas de la infección. Durante la infección primaria, los pacientes pueden sufrir un cuadro de cefaleas, fotofobia y meningismo. Es poco común observar una encefalopatía aguda secundaria a la encefalitis. Puede haber afección de los pares craneales, en especial del VII, y en ocasiones, del V, del VIII, o de ambos. Los hallazgos en el LCR consisten en pleocitosis linfocitaria, elevación de las proteínas y niveles normales de glucosa. Este síndrome, que no puede diferenciarse clínicamente de otras

CUADRO 197-14 Enfermedades neurológicas en los pacientes con infección por VIH

Infecciones oportunistas	Infección por VIH
Toxoplasmosis	Meningitis aséptica
Criptococosis	Trastorno neurocognitivo vinculado con VIH (HAND), incluidos encefalopatía por VIH/ complejo de la demencia de sida
Leucoencefalopatia multifocal progresiva	Mielopatía
Citomegalovirus	Mielopatía vacuolar
Sífilis	Ataxia sensitiva pura
Tuberculosis micobacteriana	Parestesia/disestesia
Infección por el HTLV-I	Neuropatía periférica
Amebosis	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré)
Neoplasias	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
Linfoma primario del SNC	Mononeuritis múltiple
Sarcoma de Kaposi	Polineuropatia simétrica distal
	Miopatía

Biblioteca Médica Virtual

meningitis virales (cap. 134), suele desaparecer de manera espontánea en 2 a 4 semanas, pero en algunos pacientes los signos y síntomas persisten en forma crónica. La meningitis aséptica puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la infección por VIH; sin embargo es poco común después del desarrollo del sida. Este hecho sugiere que la meningitis aséptica clínica en el contexto de la infección por el VIH es un proceso de mediación inmunitaria.

Cryptococcus es la causa infecciosa más importante de meningitis en los pacientes con sida (cap. 210). Mientras que la gran mayoría de éstas se debe a la presencia de *C. neofomans*, hasta 12% se debe a *C. gattii*. La meningitis criptococócica es la enfermedad definidora de sida inicial en aproximadamente 2% de los pacientes y suele aparecer en individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μL. La meningitis criptococócica es bastante común en los pacientes con sida en África, con una incidencia de casi 5%. Casi todos los enfermos muestran un cuadro de meningitis subaguda con fiebre, náusea, vómito, trastornos mentales, cefalea y signos meníngeos. La incidencia de convulsiones y defectos neurológicos focales es baja. El perfil del LCR puede ser normal o sólo mostrar elevaciones de los leucocitos o de las cifras de proteínas e hipoglucemia. La presión del líquido cefalorraquídeo por lo común está elevada. Además de la meningitis, los pacientes pueden presentar criptococomas y afección de pares craneales. Cerca de 33% de los individuos también padece alguna neumopatía. Entre las manifestaciones raras de la infección criptococócica se encuentran las lesiones cutáneas que recuerdan al *molusco contagioso*, linfadenopatías, úlceras en el paladar y lengua, artritis, gastroenteritis, miocarditis y prostatitis. La próstata puede servir de reservorio para la infección criptococócica latente. Para el diagnóstico de meningitis criptococócica es necesario identificar a los microorganismos en el LCR con tinta india o detectar el antígeno criptocócico. Los cultivos sanguíneos para hongos a menudo son positivos. A veces hay que realizar una biopsia para establecer el diagnóstico de criptococoma del SNC. El tratamiento consiste en administrar anfotericina B IV a una dosis diaria de 0.7 mg/kg, o anfotericina liposómica 4 a 6 mg/kg por día, con flucitosina a una dosis de 25 mg/kg cuatro veces al día por 2 semanas si es posible, y se continúa sólo con anfotericina hasta que los resultados del LCR sean negativos. La disminución en la función renal relacionada con la anfotericina puede ocasionar un aumento en los niveles de flucitosina y en consecuencia puede presentarse supresión de la médula ósea. A la anfotericina le sigue la administración de 400 mg/día de fluconazol por VO por 8 semanas, para continuar con este mismo fármaco a una dosis de 200 mg/día hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ se haya incrementado a >200/μL durante 6 meses como reacción al cART. Tal vez sea necesario repetir la punción lumbar para tratar la hipertensión intracraneal. Los síntomas pueden reaparecer al iniciar el cART en forma de síndrome de reconstitución de la inmunidad (véase antes). Otros hongos que pueden causar meningitis en los pacientes con infección por el VIH son *C. immitis* e *H. capsulatum*. También se han comunicado casos de meningoencefalitis por *Acanthamoeba* o *Naegleria*.

La *demencia relacionada con el VIH* consiste en una constelación de signos y síntomas patológicos del SNC. Aunque ésta es, por lo general, una complicación tardía de la infección por VIH que progresa con lentitud durante meses, puede observarse en pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ >350/μL. Una manifestación importante de esta entidad es el desarrollo de demencia, que se define como una disminución de la capacidad cognitiva con respecto a su nivel anterior. Puede manifestarse por deterioro de la capacidad para concentrarse, mayor tendencia al olvido, dificultades para la lectura o incapacidad creciente para realizar tareas complejas. Al principio, tales síntomas pueden ser indistinguibles de los causados por una depresión o fatiga de origen exógeno. A diferencia de la demencia "cortical" (como en la enfermedad de Alzheimer), la afasia, la apraxia y la agnosia son poco frecuentes, lo cual determina que algunos investigadores hayan clasificado a la encefalopatía por el VIH como una "demencia subcortical" caracterizada por defectos en la memoria y función ejecutiva a corto plazo (véase más adelante). Junto con la demencia, los pacientes con encefalopatía por el VIH pueden tener alteraciones motoras o conductuales. Entre los problemas motores están la marcha insegura, dificultad para mantener el equilibrio, el temblor y la asincronía de los movimientos alternativos rápidos. Cuando hay una afección de la médula espinal pueden encontrarse hipertonía y exaltación de los reflejos tendinosos profundos. En estadios avanzados, esto puede complicarse con incontinencia fecal, urinaria, o ambas. Los problemas conductuales consisten en apatía, irritabilidad y falta de iniciativa que progresan hasta llegar a un estado vegetativo en ciertos casos. Algunos pacientes presentan un estado de agitación o de manía leve. Tales alteraciones suelen aparecer sin que se modifique de manera significativa el nivel de conciencia, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos con demencias por encefalopatías toxicas/metabólicas.

La encefalopatía por el VIH es la primera enfermedad definidora de sida en casi 3% de los pacientes con infección por el VIH y, por tanto, es poco común que preceda a las manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia. Con el tiempo, la encefalopatía del VIH clínicamente significativa se desarrolla hasta en 25% de los enfermos con sida. A medida que se atenúa la función inmunitaria, aumentan el riesgo y la gravedad de la demencia relacionada con VIH. Las series de necropsia revelan que entre 80-90% de los pacientes con infección por el VIH tiene signos histológicos de afección del SNC. Se han ideado varios modelos para clasificar por grados la encefalopatía por el VIH. El sistema de estadificación clínica más utilizado es el que se ofrece en el **cuadro 197-15**.

La causa precisa de encefalopatía por VIH permanece poco clara, aunque se cree que la enfermedad es consecuencia de la combinación de los efectos directos de VIH sobre el SNC y la activación inmunitaria asociada. Se ha detectado al VIH en el cerebro de los sujetos con encefalopatía del VIH con las técnicas de transferencia de ácidos nucleicos (Southern), hibridación *in situ*, PCR y microscopia electrónica. Las principales clases de células que parecen albergar al VIH en el SNC son las células gigantes multinucleadas, los macrófagos y las células de la microglia. Desde el punto de vista histológico, las alteraciones más importantes se descubren en

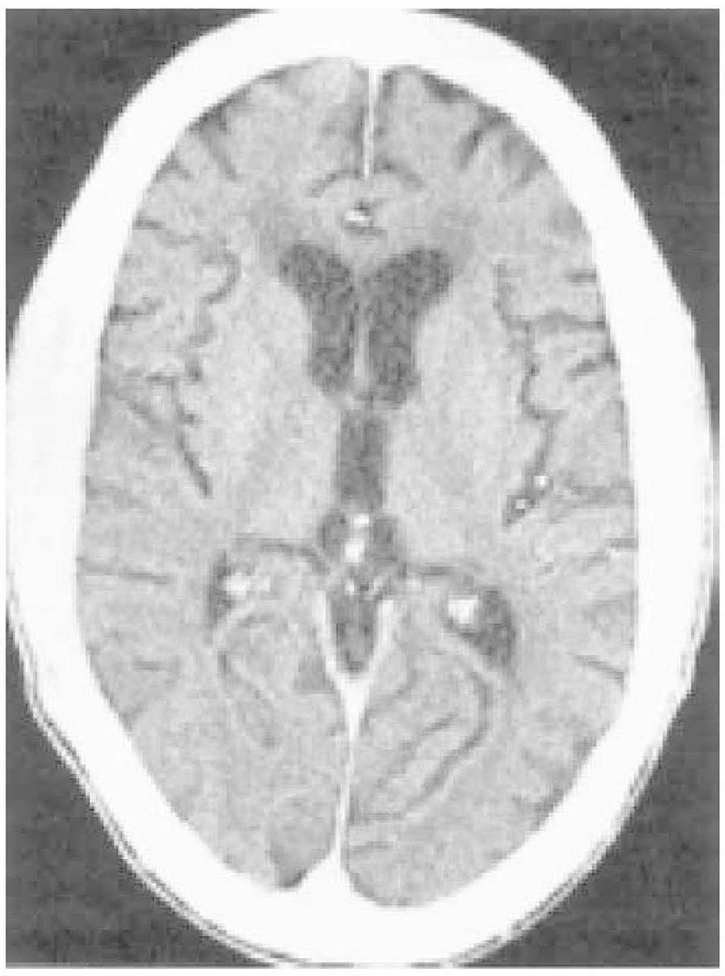


FIGURA 197-40 Complejo de demencia del sida. CT posterior al contraste a través de los ventrículos laterales en un varón de 47 años con sida, alteración del estado mental y demencia. El tercer ventrículo, los ventrículos laterales y el surco cerebral muestran una dilatación anormal. Adyacente a las astas anteriores de los ventrículos laterales se observa también una hipodensidad leve de la sustancia blanca.

CUADRO 197-15 Estadificación clíinica del HAND con base en los criterios de Frascati

ETAPA	ESTADO NEUROCOGNITIVO[a]	ESTADO FUNCIONAL[b]
Asintomático	Un SD por debajo de la media en dos dominios cognitivos	No hay deterioro en las actividades de la vida diaria
Trastorno neurocognitivo leve	Un SD por debajo de la media en dos dominios cognitivos	Deterioro en las actividades de la vida diaria
Demencia relacionada al VIH	Dos SD por debajo de la media en dos dominios cognitivos	Deterioro acentuado en las actividades de la vida diaría

[a] Las pruebas neurocognitivas deben incluir la evaluación de al menos cinco dominios, que incluyen el proceso atención-información, lenguaje, ejecución abstracta, habilidades perceptivas complejas, memoria (que incluye aprender y recordar), habilidades motoras simples, habilidades perceptivas sensitivas. Deben de encontrarse normas apropiadas disponibles para establecer el número de dominios en los cuales el rendimiento es por debajo de una SD. [b] El estado funcional se determina por lo común por un autorreporte pero debe corroborarse por una fuente colateral. No existen medidas acordadas para los criterios del trastorno neurocognitivo relacionado con el VIH. Nótese que para llegar al diagnóstico de este trastorno se requiere descartar otras causas de demencia, y considerarse cualquier efecto con potencial para confundir como resultado del uso de sustancias ilegales o por enfermedad psiquiátrica.

Fuente: Adaptado de A Antinori *et al*. Neurology 69:1789, 2007.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-16 Causas de las convulsiones en pacientes infectados por VIH

ENFERMEDAD	CONTRIBUCIÓN GENERAL A LA PRIMERA CRISIS CONVULSIVA, %	PORCENTAJE DE PACIENTES CON CONVULSIONES
Encefalopatía por VIH	24-47	7-50
Toxoplasmosis cerebral	28	15-40
Meningitis criptococócica	13	8
Linfoma primario del SNC	4	15-30
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	20

Fuente: De DM Holtzman *et al.*: Am J Med 87:173, 1989.

las áreas subcorticales del cerebro y consisten en palidez y gliosis, encefalitis de células gigantes multinucleadas y mielopatía vacuolar. Con menor frecuencia aparecen en la sustancia blanca cambios espongiformes difusos o focales. Las áreas del encéfalo que participan en actividades motoras, lenguaje y de juicio son las más afectadas.

No existen criterios específicos para el diagnóstico de la demencia relacionada con VIH y este síndrome debe distinguirse de otras enfermedades que afectan al SNC en pacientes con dicho virus (cuadro 197-14). El diagnóstico de demencia depende de la demostración de una disminución de las funciones cognitivas. Esto puede evaluarse objetivamente utilizando el Miniexamen del Estado Mental (MMSE, *Mini-Mental Status Examination*) cuando se dispone de puntuaciones previas de los pacientes. Por ello se aconseja que a todos los individuos infectados por el VIH se les realice de entrada un MMSE. Sin embargo, en aquellos con una encefalopatía por el VIH leve pueden no aparecer cambios en las puntuaciones del MMSE. Las técnicas de imagen del SNC, tanto la CT como la MRI, muestran a menudo signos de atrofia cerebral **(fig. 197-40)**. La MRI también permite descubrir pequeñas áreas de hiperdensidad en las imágenes ponderadas en T2. La punción lumbar es un elemento importante en la valoración de los pacientes con infección por el VIH que tienen alteraciones neurológicas, y suele ser más útil para diagnosticar o descartar las infecciones oportunistas. En la encefalopatía por el VIH, los pacientes pueden tener datos inespecíficos de aumento de células y proteínas en el LCR. El RNA del VIH a veces se detecta en el líquido cefalorraquídeo y es frecuente que el VIH pueda cultivarse a partir del LCR, pero este hallazgo no es específico de la encefalopatía del VIH y en realidad no parece que haya una correlación entre la presencia del VIH en el LCR y la existencia de encefalopatía por VIH. En el LCR de los pacientes con encefalopatía por VIH se han detectado niveles elevados de proteína quimiotáctica de macrófago (MCP-1, *macrophage chemoattractant protein*), microglobulina-β_2, neopterina y ácido quinolínico (un metabolito del triptófano que según se informa provoca lesiones en el SNC). Estos datos sugieren que dichos factores, además de las citocinas inflamatorias, también pueden estar involucrados en la patogenia de este síndrome.

El tratamiento antirretroviral combinado es beneficioso en los pacientes con demencia relacionada con VIH. Por ejemplo, se ha observado que la puntuación de las pruebas neuropsiquiátricas mejora tanto en los adultos como en los niños tratados con antirretrovirales. En realidad, la rápida mejoría sintomática de las funciones cognitivas que se observa al instaurar el cART indica que al menos algún elemento de este problema puede revertirse con rapidez, lo que apoya la participación al menos parcial de los mediadores solubles en la patogenia de las lesiones del SNC. También se ha observado que estos enfermos son más sensibles a los efectos secundarios de los neurolépticos. El empleo de tales fármacos para el tratamiento sintomático se asocia con mayor riesgo de efectos secundarios extrapiramidales, de modo que los pacientes con encefalopatía por VIH que toman neurolépticos deben vigilarse en forma cuidadosa. Muchos médicos consideran que el descenso en la prevalencia de casos graves de HAND inducidos por cART ha elevado la prevalencia de las formas más leves de este trastorno.

Las *convulsiones* pueden ser consecuencia de las infecciones oportunistas, neoplasias o encefalopatía por el VIH **(cuadro 197-16)**. El umbral para las convulsiones suele ser menor de lo normal en estos individuos por la frecuencia con que ocurren alteraciones electrolíticas. Se han observado convulsiones en 15-40% de los pacientes con toxoplasmosis cerebral, en 15-35% de aquellos con linfomas primarios del SNC, en 8% de los que presentan meningitis criptococócica y en 7-50% de los casos de encefalopatía por VIH. También se han observado meningitis aséptica y leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con tuberculosis del SNC. Las convulsiones pueden ser la primera manifestación clínica de la infección por el VIH. En un estudio de 100 pacientes infectados que acudieron a consulta al sufrir la primera crisis convulsiva, la causa más frecuente (32/100) de las convulsiones de reciente aparición fue una lesión cerebral ocupante de espacio. De esos 32 casos, 28 se debieron a toxoplasmosis y cuatro a linfomas. La encefalopatía por VIH fue la causa de otros 24 casos de convulsiones de reciente aparición. La meningitis criptococócica fue la tercera causa por orden de frecuencia de esa manifestación, provocando 13/100 de las convulsiones. En 23 casos no se encontró alguna etiología discernible; es posible que tales casos correspondieran a un subgrupo de encefalopatía por el VIH. En 16 (70%) de esos 23 pacientes se produjeron dos o más crisis convulsivas, lo que indica que el tratamiento anticonvulsivo está indicado en todos los individuos con infección por el VIH que tienen convulsiones, salvo que se descubra una causa que pueda corregirse con rapidez. Debido a la variedad de interacciones farmacológicas entre los anticonvulsivos y los antirretrovirales, es necesario vigilar con cuidado las concentraciones farmacológicas.

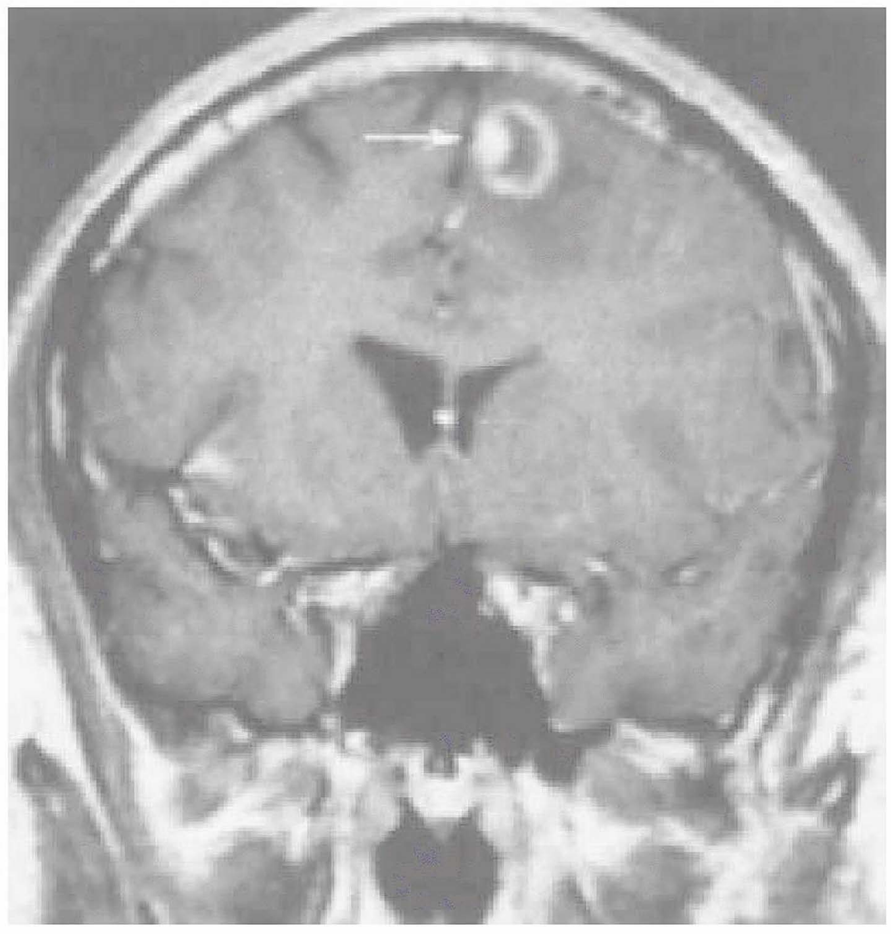


FIGURA 197-41 Toxoplasmosis del sistema nervioso central. La MRI coronal ponderada en T1 posterior al contraste muestra una lesión con refuerzo periférico en el lóbulo frontal izquierdo, asociada con un área de refuerzo excéntrica (*flecha*); este "signo del centro excéntrico" es típico de la toxoplasmosis.

Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar *defectos neurológicos focales* de múltiples causas. Las más probables son la toxoplasmosis, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y el linfoma del SNC. Otras causas pueden ser las infecciones criptococócicas (descritas antes; también en el **cap. 210**), las apoplejías y la reactivación de la enfermedad de Chagas.

La *toxoplasmosis* es una de las causas más frecuentes de infecciones secundarias del SNC en los pacientes con sida, pero su incidencia ha disminuido con la introducción del cART. Es más frecuente en pacientes que proceden del Caribe y de Francia, donde la seroprevalencia de *T. gondii* es cercana a 50%; en Estados Unidos es más cercana a 15%. La toxoplasmosis suele ser una complicación tardía de la infección por el VIH y habitualmente aparece en individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL. Se cree que la toxoplasmosis cerebral representa un síndrome de reactivación de quistes hísticos; es 10 veces más frecuente en sujetos que muestran anticuerpos contra el microorganismo que en pacientes seronegativos. Durante el examen inicial de las personas diagnosticadas con infección por el VIH se debe realizar una detección de anticuerpos IgG contra *T. gondii*. Si el resultado es negativo, se les informa cómo prevenir la infección, por ejemplo evitando el consumo de carne poco cocida y lavándose en forma enérgica las manos después de manipular la tierra o de cambiar el cajón de desechos de los gatos. La presentación clínica más frecuente en los pacientes con infección por el VIH consiste en fiebre, cefalea y defectos neurológicos focales. Los defectos focales se pueden manifestar por convulsiones, hemiparesia o afasia, pero la persona puede sufrir un cuadro más influido por el edema cerebral acompañante y que se caracteriza por confusión, demencia y letargo que puede progresar al coma. El diagnóstico suele sospecharse al encontrar en la MRI numerosas lesiones en localizaciones múltiples, aunque en algunos casos sólo se observa una lesión única. Desde el

Biblioteca Médica Virtual

punto de vista anatomopatológico, tales lesiones suelen mostrar inflamación y necrosis central y, como consecuencia de ello, presentan un refuerzo en anillo en la MRI con contraste **(fig. 197-41)** o si la MRI no está disponible o está contraindicada, en la CT con doble dosis de contraste. Suele haber signos de edema perilesional. Además de la toxoplasmosis, el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio únicas o múltiples en el paciente infectado por el VIH debe abarcar el linfoma primario del SNC y, con menor frecuencia, los abscesos tuberculosos, micóticos o bacterianos. El procedimiento diagnóstico definitivo es la biopsia cerebral, aunque la morbilidad que conlleva determina que suele reservarse para los pacientes en los que ha fracasado un ciclo terapéutico de 2 a 4 semanas de tratamiento preventivo para toxoplasmosis. Si el enfermo es seronegativo para *T. gondii*, la probabilidad de que una lesión ocupante de espacio se deba a toxoplasmosis es <10%. En este caso, se elige una actuación más radical y se realiza una biopsia cerebral cuanto antes. El tratamiento convencional consiste en sulfadiazina y pirimetamina, con ácido folínico según las necesidades, durante un mínimo de 4 a 6 semanas. Los regímenes terapéuticos alternativos comprenden clindamicina más pirimetamina, atovacuona más pirimetamina, y azitromicina más pirimetamina y rifabutina. Son comunes las recaídas, y se recomienda que los pacientes con antecedente de encefalitis toxoplásmica reciban tratamiento de sostén con sulfadiazina, pirimetamina y leucovorín, en tanto sus recuentos de linfocitos T CD4+ se encuentran por debajo de 200 células/μL. Los enfermos con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μL y anticuerpos IgG contra *Toxoplasma* deben recibir profilaxis primaria contra la toxoplasmosis. Por fortuna, el mismo régimen de TMP/SMX con un comprimido diario de doble potencia que se utiliza para la profilaxis de *P. jirovecii* confiere una protección primaria adecuada contra la toxoplasmosis. La profilaxis secundaria de la toxoplasmosis puede interrumpirse cuando se administra un cART eficaz y se observan incrementos de los linfocitos T CD4+ >200/μL por 6 meses.

El *virus JC*, un papilomavirus humano que es el agente causal de la *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), representa un importante patógeno oportunista en los pacientes con sida **(cap. 133)**. Cerca de 80% de los adultos de la población general presenta anticuerpos contra el virus JC, lo que indica que ha habido infección previa; sin embargo, menos de 10% muestra signos de replicación viral sostenida. La PML es la única manifestación clínica conocida de la infección por el virus JC; ocurre en 1-4% de los pacientes con infección por VIH y representa una manifestación tardía del sida. La PML es una enfermedad desmielinizante que comienza en forma de pequeños focos en la sustancia blanca subcortical, que acaban confluyendo. La lesión puede afectar los hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco encefálico. La evolución clínica es prolongada y los enfermos suelen presentar déficits neurológicos multifocales con o sin alteraciones de la conciencia. Alrededor de 20% de los pacientes experimenta convulsiones. Los enfermos con PML a veces presentan ataxia, hemiparesia, déficit campimétricos, afasia y déficit sensitivos. En raras ocasiones existen cefalea, fiebre, náusea y vómito. Su presencia debe sugerir otro diagnóstico. El diagnóstico suele establecerse por MRI; se observan múltiples lesiones de la sustancia blanca que pueden confluir y que muestran predilección por los lóbulos occipitales y parietales. Las lesiones muestran una señal muy intensa en las imágenes ponderadas en T2 pero disminuida en las imágenes ponderadas en T1. La medición de las concentraciones de DNA del virus JC en LCR tiene sensibilidad diagnóstica de 76% y especificidad cercana a 100%. Antes de la introducción de cART, la mayoría de los pacientes fallecía entre 3 y 6 meses después de haber iniciado los síntomas. Se ha observado un empeoramiento paradójico de la PML con el inicio del cART en forma de un síndrome de reconstitución inmunitaria. No hay tratamiento específico para PML; sin embargo, se ha reportado una mediana de supervivencia de 2 años y una supervivencia >15 años en pacientes con PML que han sido atendidos con cART para su enfermedad por VIH. Por desgracia, sólo 50% de los pacientes con infección por VIH y PML muestran mejoría neurológica con cART. Los estudios con agentes antivirales como cidofovir no han demostrado beneficios claros. Los factores que indican un pronóstico favorable son un recuento inicial de linfocitos T CD4+ >100/μL y la capacidad para mantener una carga viral <500 copias/mL. La carga viral basal de VIH-1 no tiene un valor independiente en la predicción de la supervivencia. Es importante señalar que la PML es de las pocas infecciones oportunistas que siguen apareciendo con cierta frecuencia a pesar de la utilización generalizada de cART.

La *reactivación de la tripanosomosis americana* puede presentarse como una meningoencefalitis aguda con signos neurológicos focales, fiebre, cefalea, vómito y convulsiones. La presencia de cardiopatía concomitante, ya sea como arritmias o insuficiencia cardiaca, debe aumentar el índice de sospecha. La presencia de anticuerpos contra *T. cruzi* apoya el diagnóstico. En Sudamérica, la *enfermedad de Chagas* se considera un proceso definidor del sida y puede ser el primero en manifestarse. La mayor parte de los casos ocurre en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ <200/μL. La apariencia radiológica de las lesiones consiste en áreas hipodensas únicas o múltiples, con un refuerzo en anillo y edema típicos. Suelen observarse en las áreas subcorticales, característica que las diferencia de las lesiones más profundas de la toxoplasmosis. Los amastigotos de *Trypanosoma cruzi*, o tripanosomas, pueden identificarse en las muestras de biopsia o en el LCR. Otros datos del LCR son una elevación de las proteínas y una pleocitosis linfocitaria leve (<100 células/μL). También se pueden reconocer los microorganismos mediante un examen directo de la sangre. El tratamiento consiste en benzimidazol (2.5 mg/kg dos veces al día) o nifurtimox (2 mg/kg cuatro veces al día) por al menos 60 días, seguido de un tratamiento de mantenimiento durante toda la vida con cualquiera de los dos anteriores en una dosis de 5 mg/kg tres veces por semana. Como sucede con la toxoplasmosis cerebral, el tratamiento con antirretrovirales que tiene buenos resultados puede permitir la interrupción del que se administra para la enfermedad de Chagas.

Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar *apoplejías* o *ictus*. A diferencia de otras causas de los defectos neurológicos focales en los individuos con infección por el VIH, los síntomas de las apoplejías tienen un comienzo súbito. Los pacientes con infección por VIH tienen mayor prevalencia de diversos factores de riesgo asociados con la apoplejía, que incluyen el tabaquismo y la diabetes. Se ha comunicado que la infección por VIH en sí misma puede conducir a un aumento en la rigidez de la arteria carótida. El aumento en el riesgo de apoplejía como consecuencia de la infección por VIH es más acentuado en mujeres y en individuos entre los 18 y 29 años de edad. Las infecciones secundarias en los pacientes con infección por el VIH que pueden ser causa de ictus son la vasculitis por varicela zóster cerebral o por neurosífilis y la embolia séptica asociada con las infecciones fúngicas. Otros diagnósticos diferenciales de las apoplejías o ictus en el paciente con VIH son la vasculopatía cerebral aterosclerótica, la púrpura trombótica trombocitopénica y el abuso de cocaína y anfetaminas.

El linfoma primario del SNC se describe más adelante en la sección de enfermedades neoplásicas.

La *afección de la médula espinal*, o mielopatía, se presenta en casi 20% de los enfermos con sida, a menudo como parte de la encefalopatía por el VIH. En realidad, 90% de los pacientes con mielopatía asociada con VIH tiene algún signo de demencia, lo que indica que las lesiones anatomopatológicas causantes de ambos procesos pueden ser similares. En los pacientes con sida pueden encontrarse tres clases principales de afección de la médula espinal. La primera es una mielopatía vacuolar que ya se mencionó antes. Este proceso tiene un parecido anatomopatológico con la degeneración combinada subaguda de la médula espinal que aparece en la anemia perniciosa. Puede observarse deficiencia de vitamina B_{12} en pacientes con sida como una complicación primaria de la infección por VIH, pero no parece ser causante de la mielopatía que se observa en la mayoría. La mielopatía vacuolar se caracteriza por su inicio subagudo y por manifestarse a menudo por trastornos de la marcha con predominio de la ataxia y la espasticidad; al agravarse pueden aparecer trastornos funcionales de la vejiga y el recto. En la exploración física se observan la exaltación de los reflejos tendinosos profundos y las respuestas plantares en extensión. La segunda variedad de lesión medular afecta a las columnas posteriores y se manifiesta por ataxia sensitiva pura. La tercera forma es también de naturaleza sensitiva y se caracteriza por la aparición de parestesias y disestesias en los miembros inferiores. A diferencia de los problemas cognitivos observados en los enfermos con encefalopatía por el VIH, los síndromes de la médula espinal no suelen responder bien a los fármacos antirretrovirales y el tratamiento es principalmente de apoyo.

Una enfermedad importante de la médula espinal que afecta también a los nervios periféricos es la *mielopatía* y *polirradiculopatía* asociadas con el citomegalovirus (CMV). Esta entidad suele observarse en las fases evolutivas tardías de la infección por el VIH y su inicio es fulminante, con parestesias sacras y en los miembros inferiores, dificultades para la marcha, arreflexia, pérdida sensitiva ascendente y retención urinaria. El curso clínico es rápidamente progresivo, en cuestión de semanas. El examen del LCR revela una pleocitosis con predominio de los neutrófilos y el DNA del CMV puede detectarse mediante la PCR del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento con ganciclovir o foscarnet puede lograr una mejoría rápida y hay que instaurarlo lo antes posible para reducir al mínimo el grado de lesión neurológica permanente. Se debe considerar el tratamiento combinado con ambos fármacos en aquellos pacientes que han sido tratados previamente para CMV. Otros procesos que afectan a la médula espinal en los

Biblioteca Médica Virtual

sujetos con infección por el VIH son la mielopatía asociada con el HTLV-1 (HAM-*HTLV-1-associated myelopathy*) **(cap. 196)**, la neurosífilis **(cap. 177)**, las infecciones por herpes simple **(cap. 187)** o varicela-zóster **(cap. 188)**, la tuberculosis **(cap. 173)** y los linfomas **(cap. 104)**.

Las *neuropatías periféricas* son frecuentes en individuos infectados con el VIH; aparecen en todos los estadios de la enfermedad y adoptan formas variadas. En los estadios iniciales de la infección puede observarse una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda parecida al síndrome de Guillain-Barré **(cap. 439)**. En otros casos se ha observado una neuropatia inflamatoria progresiva o con recaídas y remisiones que recuerda a la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*). Los pacientes suelen presentar debilidad muscular progresiva, arreflexia y alteraciones sensitivas mínimas. El examen del LCR muestra pleocitosis de mononucleares y la biopsia de los nervios periféricos confirma la existencia de infiltrados perivasculares que hacen pensar en una etiología autoinmunitaria. El intercambio de plasma o la inmunoglobulina intravenosa (IVIg) se ha intentado con un éxito variable. Dado el efecto inmunodepresor de los glucocorticoides, éstos deben reservarse para los casos graves de CIDP resistentes a otras medidas. Otra neuropatía periférica autoinmunitaria que se observa en los pacientes con sida es la mononeuritis múltiple **(caps. 439 y 356)** causada por arteritis necrosante de los nervios periféricos. La neuropatía periférica más frecuente en los sujetos con infección por el VIH es una *polineuropatía sensitiva distal* (DSPN, *distal sensory polyneuropathy*), también llamada neuropatía sensitiva dolorosa (VIH-SN, *painful sensory neuropathy*), neuropatía de predominio sensitivo o neuropatía periférica simétrica distal. Este trastorno puede ser consecuencia directa de la infección por VIH o un efecto colateral del tratamiento con didesoxinucleósido. Es más frecuente en individuos de talla más alta, de edad más avanzada y en aquellos con recuentos menores de linfocitos CD4+. Dos tercios de los individuos con sida pueden mostrar indicios de neuropatía periférica en los estudios electrofisiológicos. Esta polineuropatía casi siempre se manifiesta por sensaciones dolorosas urentes localizadas en los pies y los miembros inferiores. En la exploración física se observa una disminución en calcetín de la sensibilidad térmica, táctil y al pinchazo con alfiler y una pérdida de los reflejos del tobillo. Los trastornos motores son leves y suelen limitarse a la debilidad de la musculatura intrínseca del pie. La respuesta a los antirretrovirales ha sido variable, debido quizás a que éstos son la fuente del problema en algunos casos. Cuando se debe al tratamiento con didesoxinucleósidos, los pacientes informan la sensación de que caminan sobre hielo. Otras entidades que figuran en el diagnóstico diferencial son la diabetes mellitus, el déficit de vitamina B_{12} y los efectos secundarios del metronidazol o la dapsona. En la polineuropatía sensitiva distal de causa desconocida que no se resuelve después de suspender los didesoxinucleósidos, el tratamiento de las disestesias es sintomático y consiste en el empleo de gabapentina, carbamazepina, tricíclicos y analgésicos. Los sujetos que no han sido tratados antes pueden responder a cART.

La *miopatía* también puede complicar la evolución de la infección por el VIH; entre las causas de miopatía por dicho virus están el propio VIH, la zidovudina y el síndrome de emaciación generalizada (se describe adelante). La gravedad de la miopatía asociada con el VIH puede variar desde una elevación asintomática de la creatina cinasa hasta un síndrome subagudo caracterizado por debilidad muscular y mialgias. Los pacientes asintomáticos pueden tener elevaciones bastante acusadas de la creatina cinasa, sobre todo después de hacer ejercicio físico. La importancia clínica de este hallazgo no está clara. Se han observado diversas anomalías anatomopatológicas de carácter inflamatorio o no inflamatorio en pacientes con miopatías más graves, como la necrosis de miofibrillas acompañada de células inflamatorias, los cuerpos bacilares nemalínicos, los cuerpos citoplásmicos y las alteraciones mitocondriales. Después de un tratamiento prolongado con zidovudina puede observarse emaciación muscular intensa, a menudo con mialgias. Este efecto secundario tóxico parece depender de la dosis y está relacionado con su capacidad para dificultar la función de las polimerasas mitocondriales; es reversible después de interrumpir la administración del fármaco. Desde el punto de vista histológico, el rasgo característico de la miopatía inducida por la zidovudina son las fibras rojas rotas.

Enfermedades oftalmológicas Ocurren en casi 50% de los individuos con infección por VIH avanzada. Las alteraciones más frecuentes en el estudio del fondo de ojo son los exudados algodonosos. Estos exudados blanquecinos y duros, que aparecen en la superficie de la retina y generalmente tienen bordes irregulares, representan áreas de isquemia retiniana secundaria a una enfermedad microvascular. En ocasiones se asocian con pequeñas áreas de hemorragia y son difíciles de diferenciar de la retinitis por CMV. Sin embargo, en contraposición con la retinitis por CMV, estos exudados no determinan una pérdida visual y tienden a permanecer estables o mejoran con el tiempo.

Una de las consecuencias más devastadoras de la infección por el VIH es la retinitis por CMV. Los pacientes en situación de alto riesgo de este trastorno (recuento de linfocitos T CD4+ <100/μL) deben realizarse examen oftalmológico cada 3 a 6 meses. La mayor parte de los casos tiene lugar en pacientes con recuentos <50/μL. Antes de disponer del cART, el síndrome de reactivación del CMV se observaba en 25-30% de los pacientes con sida; en la actualidad con el cART este trastorno ha disminuido hasta un 2%. La retinitis por CMV suele manifestarse como una pérdida progresiva e indolora de la visión. Los pacientes también pueden manifestar visión borrosa, fotopsias o "cuerpos flotantes". Suele tratarse de un trastorno bilateral pero asimétrico. El diagnóstico se establece por los datos clínicos observados por un oftalmólogo experimentado. Son característicos la hemorragia y el exudado perivasculares en la retina. Si el diagnóstico es dudoso por una presentación atípica o por ausencia inesperada de respuesta al tratamiento, puede ser valioso obtener muestras del humor acuoso o del vítreo para las técnicas diagnósticas moleculares. El CMV produce una retinitis necrosante progresiva con pérdida permanente de la visión. En zonas de inflamación previa se puede producir un desprendimiento de retina regmatógeno como consecuencia de la atrofia retiniana. El tratamiento de la retinitis por CMV consiste en valganciclovir VO, ganciclovir IV o foscarnet IV, con cidofovir como alternativa. En pacientes con retinitis por CMV recurrente se ha demostrado mejor eficacia del tratamiento combinado con ganciclovir y foscarnet en comparación con un solo fármaco. El ciclo de inducción de 3 semanas va seguido por tratamiento de mantenimiento con valganciclovir. Si la enfermedad por el CMV se limita al ojo, se considera aplicar inyecciones intravítreas de ganciclovir o foscarnet. Por lo general, se busca evitar las inyecciones intravítreas de cidofovir porque entrañan un riesgo incrementado de uveítis e hipotonía. Se continúa con el tratamiento de mantenimiento hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ sea >100 μL por más de 6 meses. En su mayoría, los pacientes que tienen infección por el VIH y enfermedad por el CMV desarrollan cierto grado de uveítis al inicio del tratamiento antirretroviral. No se ha identificado la etiología de este problema; se ha sugerido que puede deberse a la generación de una reacción inmunitaria intensificada al CMV a manera del síndrome de reactivación inmunitaria (véase antes). En algunos casos, esto ha requerido del empleo de glucocorticoides tópicos.

Tanto el HSV como el virus de la varicela zóster pueden producir retinitis necrosante bilateral de progreso rápido, denominada *síndrome de necrosis retiniana aguda* o *necrosis retiniana exterior progresiva* (PORN, *progressive outer retinal necrosis*). Este síndrome, a diferencia de la retinitis por el CMV, se asocia con dolor, queratitis e iritis y a menudo se acompaña de HSV bucolabial o de herpes zóster en el territorio del trigémino. El examen oftalmológico muestra lesiones periféricas de color gris pálido y diseminadas que a menudo se complican con el desprendimiento de la retina. Es importante reconocer y tratar este proceso con aciclovir IV lo antes posible para reducir al mínimo la pérdida de la visión.

Otras infecciones secundarias pueden dar lugar a problemas oculares en los pacientes infectados por el VIH. *P. jirovecii* puede causar una lesión coroidea que a veces se detecta como un hallazgo casual en el examen oftalmológico. Estas lesiones suelen ser bilaterales, su tamaño oscila entre la mitad y el doble del diámetro del disco y forman placas blancas amarillentas ligeramente elevadas. Suelen ser asintomáticas y se pueden confundir con los exudados algodonosos. La coriorretinitis de la toxoplasmosis puede verse como una entidad aislada o, con mayor frecuencia, asociada con toxoplasmosis del SNC. El sarcoma de Kaposi puede afectar al párpado o a la conjuntiva, en tanto que el linfoma puede hacerlo con la retina. La sífilis puede causar un cuadro de uveítis muy relacionado con la presencia de neurosífilis.

Otras infecciones diseminadas y síndrome de emaciación En los pacientes con infección por el VIH se detectan cada vez con mayor frecuencia infecciones por *Bartonella* **(cap. 197)**, un microorganismo gramnegativo pequeño similar a las rickettsias. Aunque no es considerada una enfermedad definidora de sida por los CDC, muchos expertos admiten que la infección por *Bartonella* indica la existencia de un defecto grave de la inmunidad celular. Suele observarse en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μL y es una causa significativa de fiebre inexplicable en pacientes con infección avanzada por VIH. Entre las manifestaciones clínicas de la infección por *Bartonella* figuran la angiomatosis bacilar, linforreticulosis benigna y la fiebre quintana. La *angiomatosis bacilar* suele ser causada por *B. henselae* y se asocia con la exposición a gatos infestados por pulgas. Se caracteriza por una proliferación vascular que se manifiesta

Biblioteca Médica Virtual

por diversas lesiones cutáneas que pueden confundirse con el sarcoma de Kaposi. A diferencia de este último, las lesiones de la angiomatosis bacilar en general se blanquean a la presión y son dolorosas y a menudo se acompañan de síntomas sistémicos. La infección puede extenderse también a los ganglios linfáticos, hígado (púrpura hepática), bazo, huesos, corazón, sistema nervioso central, aparato respiratorio y tubo digestivo. La *fiebre por arañazo de gato* también se debe a *B. henselae*; por lo general inicia en forma de una pápula en el lugar de inoculación. Varias semanas después se desarrollan adenopatías regionales y malestar. La infección por *B. quintana* se transmite por piojos y se ha relacionado con casos de fiebre quintana, endocarditis, adenopatía y angiomatosis bacilar. El microorganismo es bastante difícil de cultivar y el diagnóstico suele basarse en la identificación de *Bartonella* en las muestras de la biopsia utilizando la tinción de Warthin-Starry u otras similares. El tratamiento consiste en eritromicina o doxiciclina por al menos 3 meses.

La *histoplasmosis* es una infección oportunista que ocurre sobre todo en los valles del Mississippi y de Ohio, Puerto Rico, República Dominicana y Sudamérica; en todas estas áreas se observa una infección endémica por *H. capsulatum* **(cap. 207)**. Como consecuencia de su limitada distribución geográfica, el porcentaje de casos de sida con histoplasmosis en Estados Unidos es de sólo 0.5%. La histoplasmosis suele ser una manifestación tardía de la infección por el VIH; sin embargo, a veces representa la primera enfermedad definidora de sida. En un estudio, la mediana del recuento de linfocitos T CD4+ en los pacientes con histoplasmosis y sida fue de 33 células/μL. La enfermedad por *H. capsulatum* se puede manifestar como una infección pulmonar primaria, pero la infección diseminada, posiblemente por reactivación, es la presentación más frecuente en los enfermos con infección por VIH, quienes informan antecedente de fiebre y adelgazamiento por 4 a 8 semanas. Se observa hepatoesplenomegalia y adenopatía en 25% de los casos. La enfermedad del SNC, en forma de meningitis o de masa ocupante de espacio, ocurre en 15% de los enfermos. La afección de la médula ósea es frecuente y se producen trombocitopenia, neutropenia y anemia en 33% de los enfermos. Cerca de 7% de los pacientes sufre lesiones mucocutáneas que se caracterizan por un exantema maculopapuloso y úlceras cutáneas o bucales. Aunque los síntomas respiratorios suelen ser leves, la radiografía de tórax muestra anomalías prácticamente en la mitad de los casos; éstas consisten en un infiltrado intersticial difuso o en micronódulos difusos. El tubo digestivo también puede estar comprometido. El diagnóstico se establece mediante tinción con plata de los tejidos, por el cultivo del microorganismo en la sangre, la médula ósea y los tejidos o por la detección del antígeno en sangre u orina. El tratamiento consiste en anfotericina B liposomal, seguida de un tratamiento de mantenimiento con itraconazol oral hasta que el antígeno sérico de histoplasma sea <2 unidades, que el paciente haya recibido antirretrovirales al menos por 6 meses y el recuento de linfocitos CD4+ sea >150/μL. En el caso de una infección leve puede ser apropiado el tratamiento sólo con itraconazol.

Después de la propagación de la infección por el VIH al sudeste asiático, la infección diseminada por el hongo *Penicillium marneffei* ha formado parte de las complicaciones de la infección por el VIH y se considera una enfermedad definidora del sida en aquellas regiones del mundo donde aparece. *P. marneffei* es la tercera causa más frecuente de enfermedad definidora del sida en Tailandia, después de la tuberculosis y la criptococosis. Se diagnostica más a menudo en las estaciones lluviosas que en las estaciones secas. Clínicamente se caracteriza por fiebre, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones cutáneas palpables umbilicadas en el centro, semejantes a las lesiones del *molusco contagioso.* Se trata con anfotericina B seguida de itraconazol hasta que el recuento de linfocitos CD4+ sea >100 células/μL al menos por 6 meses.

La *leishmaniosis visceral* **(cap. 221)** se observa cada vez con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH que viven o viajan a zonas endémicas para esta infección protozoaria transmitida por las moscas de la arena. La presentación clínica consiste en hepatoesplenomegalia, fiebre y anomalías hematológicas y también puede haber linfadenopatía y otros síntomas generales. En dos tercios de los pacientes con coinfección se observa un curso crónico con recurrencias. Los microorganismos pueden aislarse en los cultivos de los aspirados de la médula ósea. Las tinciones histológicas en ocasiones son negativas y los títulos de anticuerpos son de poca ayuda. Al inicio, los sujetos con infección por el VIH suelen responder bien al tratamiento convencional con anfotericina B o compuestos pentavalentes de antimonio. Sin embargo, es difícil erradicar el microorganismo y las recaídas son frecuentes.

Los pacientes infectados por VIH se encuentran en alto riesgo de paludismo. Esto es en particular cierto para pacientes provenientes de áreas no endémicas con supuesta infección primaria y en aquellos con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. Los individuos positivos para VIH con recuentos de linfocitos T CD4+ <300 células/μL tienen una respuesta más mala al tratamiento del paludismo en comparación con otros individuos. La coinfección con paludismo se asocia con incremento leve en la carga viral del VIH. El riesgo de paludismo disminuye con la profilaxis con TMP/SMX.

En ausencia de otras causas distintas a la infección por el VIH, la *emaciación generalizada*, definida como una pérdida involuntaria de peso superior a 10% asociada con la aparición intermitente o constante de fiebre y diarrea crónica o cansancio durante un periodo de más de 30 días es un trastorno definidor del sida. Antes del uso extenso del cART, era la enfermedad inicial definidora de sida en casi 10% de los casos en Estados Unidos y es una indicación para iniciar el cART. Es raro encontrar caquexia



A



B



C

FIGURA 197-42 Sarcoma de Kaposi en tres pacientes con sida con (***A***) edema y equimosis periorbitarios; (***B***) distribución troncal típica de las lesiones, y (***C***) lesiones en las extremidades superiores.

Biblioteca Médica Virtual

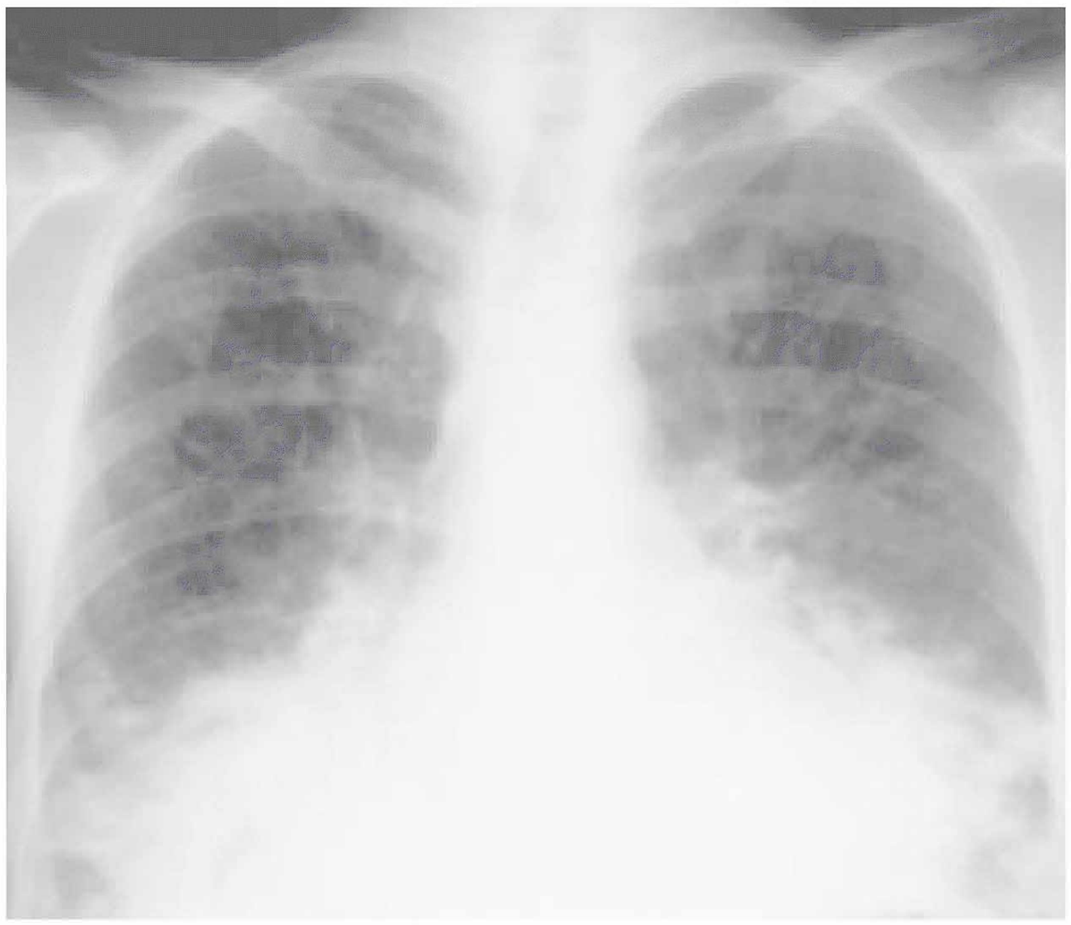


FIGURA 197-43 Radiografía de tórax de un paciente con sida y sarcoma de Kaposi pulmonar. Los hallazgos clínicos comprenden un infiltrado denso bilateral en los lóbulos inferiores que oscurece la silueta cardiaca y derrame pleural.

generalizada hoy en día con el inicio más temprano de los antirretrovirales. Una característica constante es la atrofia muscular marcada, con degeneración dispersa de las miofibrillas y signos esporádicos de miositis. Los glucocorticoides pueden resultar beneficiosos, pero deben administrarse con cautela por el riesgo de inmunodepresión añadida. Se han seguido, con grados variables de éxito, cursos terapéuticos con andrógenos, hormona del crecimiento y nutrición parenteral total.

Enfermedades neoplásicas Las enfermedades neoplásicas consideradas como definitorias del sida son el sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma cervicouterino invasor. Además, parece que también hay mayor incidencia de varias neoplasias malignas no definitorias, como enfermedad de Hodgkin; mieloma múltiple; leucemia; melanoma, y cánceres cervicouterino, cerebral, testicular, bucal, pulmonar, gástrico, hepático, renal y anal. Desde la introducción del cART potente se ha observado un descenso marcado en la incidencia de KS (fig. 197-34) y del linfoma del SNC, de manera que ahora los tumores malignos no definitorios del sida causan más morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH que las neoplasias definitorias del sida y son la causa de casi 25% de las muertes en pacientes con infección por VIH. También se han reducido las tasas de linfoma no Hodgkin; sin embargo esta reducción no ha sido tan espectacular

CUADRO 197-17 Sistema de estadificación del sarcoma de Kaposi TIS del National Institute of Allergy and Infectious Diseases Aids Clinical Trials Group

PARÁMETRO	CONTRIBUCIÓN GENERAL A LA PRIMERA CRISIS CONVULSIVA, %	PORCENTAJE DE PACIENTES CON CONVULSIONES
Tumor (T)	Confinado a la piel o a los ganglios linfáticos o enfermedad bucal mínima	Edema o ulceración asociado con el tumor Lesiones bucales externas Lesiones gastrointestinales Lesiones viscerales extraganglionares
Sistema inmunitario (I)	Recuento de linfocitos T CD4+ ≥200 células/μL	Recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL
Enfermedad sistémica (S)	Sin síntomas B[a]	Síntomas B[a]
	Índice de Karnofsky ≥70	Índice de Karnofsky <70
	Ningún antecedente de infección oportunista, enfermedad neurológica, linfoma o candidiasis bucal	Antecedentes de infección oportunista, enfermedad neurológica, linfoma o candidiasis bucal

[a] Definidos como fiebre inexplicada, sudores nocturnos, pérdida de peso involuntario >10%, o diarrea por más de 2 semanas.

CUADRO 197-18 Tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado con sida

- Observación y mejora del tratamiento antirretroviral
- Numero único o limitado de lesiones
  - Radiación
  - Vinblastina intralesional
  - Crioterapia
- Enfermedad extensa
  - Tratamiento inicial
    - Interferón α (si el recuento de linfocitos T CD4+ >150/μL)
    - Daunorrubicina liposómica
  - Tratamiento posterior
    - Doxorrubicina liposómica
    - Paclitaxel
- Quimioterapia combinada con doxorrubicina en dosis bajas, bleomicina y vinblastina (ABV)
- Radioterapia dirigida

como en las tasas de sarcoma de Kaposi. Por el contrario, el cART tiene poco efecto sobre los cánceres relacionados con el virus del papiloma humano (HPV, *human papiloma virus*). Conforme los pacientes con infección por VIH viven más, se observa una amplia gama de cánceres en esta población. En algunos sólo se reflejan factores de riesgo conocidos (p. ej., tabaquismo, consumo de alcohol, infección concomitante con otros virus como el de hepatitis B) que se incrementan en dichos pacientes, mientras que algunos pueden ser consecuencia directa de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y se incrementa de manera clara en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4+.

El *sarcoma de Kaposi* es una neoplasia multicéntrica formada por varios nódulos vasculares que aparecen en la piel, las mucosas y las vísceras. La evolución varía desde un curso indolente con signos mínimos de afección cutánea o ganglionar hasta una afección cutánea y visceral extensa y fulminante. Durante el periodo inicial de la epidemia de sida, el sarcoma de Kaposi representó una de las manifestaciones clínicas más destacadas de los primeros casos; este sarcoma apareció en 79% de los enfermos diagnosticados en 1981. Sin embargo, en 1989 sólo se diagnosticó en 25% de los casos, en 1992 en 9% y en 1997 no llegaba a 1%. El HHV-8 o KSHV está profundamente implicado como cofactor viral en la patogenia del sarcoma de Kaposi.

Desde el punto de vista clínico, el sarcoma de Kaposi se manifiesta de diferente forma y puede ocurrir en cualquier etapa de la infección, incluso en presencia de un recuento de linfocitos T CD4+ normal. La lesión inicial puede ser un nódulo pequeño, elevado y de color rojo purpúreo en la piel **(fig. 197-42)**; un cambio de coloración de la mucosa bucal (fig. 197-34*D*), o aumento de tamaño de un ganglio linfático. Tales lesiones aparecen con frecuencia en áreas expuestas al sol, sobre todo en la punta de la nariz, y tienden a ser más frecuentes en las regiones traumáticas (fenómeno de Koebner). Como consecuencia de la naturaleza vascular del tumor y la presencia de eritrocitos extravasados en las lesiones, el color varía desde rojo a púrpura y finalmente a pardo; con frecuencia adopta el aspecto de una equimosis, con una coloración amarillenta y de tatuaje. Las lesiones varían de tamaño desde escasos milímetros hasta varios centímetros y pueden ser aisladas o confluentes. Las lesiones del sarcoma de Kaposi por lo común aparecen como máculas elevadas, pero otras veces son papulosas, sobre todo en los individuos con un recuento de linfocitos T CD4+ más elevado. Las lesiones confluentes dan origen a linfedema circundante y pueden producir una gran desfiguración si afectan la cara e incapacidad si afectan los miembros inferiores o a las superficies articulares. Además de la piel, los ganglios linfáticos, el tubo digestivo y los pulmones son los órganos más afectados por el sarcoma de Kaposi, pero las lesiones pueden aparecer en cualquier órgano, incluidos el corazón y el SNC. A diferencia de la mayor parte de las tumoraciones malignas, en las que la afección de los ganglios linfáticos implica una diseminación metastásica y un pronóstico desfavorable, la afección ganglionar puede verse en fases muy precoces del sarcoma de Kaposi y no tiene un significado clínico especial. De hecho, algunos individuos presentan una enfermedad que se limita a los ganglios linfáticos. Se trata por lo general de personas con una función inmunitaria relativamente intacta y, en consecuencia, con el pronóstico más

Biblioteca Médica Virtual

favorable. Las lesiones pulmonares suelen manifestarse por disnea. El 80% de los pacientes con sarcoma de Kaposi pulmonar tiene lesiones cutáneas. La radiografía de tórax revela normalmente infiltrado bilateral en los lóbulos inferiores que borra el borde del mediastino y el diafragma **(fig. 197-43)**. El derrame pleural se observa en 70% de los casos de sarcoma de Kaposi pulmonar, dato que resulta útil para el diagnóstico diferencial. Se encuentra afección gastrointestinal en 50% de los pacientes y ésta suele adoptar dos formas diferentes: 1) afección de la mucosa, lo que puede ocasionar sangrado grave; estos pacientes en ocasiones desarrollan síntomas de obstrucción de tubo digestivo si las lesiones aumentan mucho de tamaño y 2) afección de la vía biliar. Las lesiones del sarcoma de Kaposi pueden infiltrar la vesícula biliar y el árbol biliar, produciendo un cuadro clínico de ictericia obstructiva similar a la colangitis esclerosante. Se han propuesto diversos sistemas para la estadificación del sarcoma de Kaposi. El National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group ha desarrollado un sistema excelente de clasificación en el que los pacientes son agrupados de acuerdo con la extensión del tumor, la función inmunitaria y la presencia o ausencia de enfermedad sistémica **(cuadro 197-17)**.

El diagnóstico del sarcoma de Kaposi se basa en la biopsia de la lesión sospechosa. El examen histológico muestra una proliferación de células fusiformes y endoteliales, así como extravasación de eritrocitos, macrófagos cargados de hemosiderina y, en las fases precoces, un infiltrado de células inflamatorias. El diagnóstico diferencial comprende el linfoma (lesiones bucales), angiomatosis bacilar e infecciones cutáneas por micobacterias.

El tratamiento del sarcoma de Kaposi **(cuadro 197-18)** se debe realizar tras consultar con un experto, ya que no existen lineamientos definitivos. En la mayor parte de los casos, el cART tarda bastante en controlarlo. Dicho tratamiento se ha relacionado con la regresión espontánea de las lesiones de KS. Resulta paradójico que también se ha vinculado con la aparición inicial de KS como forma de IRIS. Existen numerosas opciones en los pacientes en los que el tumor persiste o en los que no es posible controlar la replicación viral. A veces, las lesiones permanecen relativamente asintomáticas, por lo que muchos enfermos no reciben algún tratamiento específico. Dado que menos de 10% de los sujetos con sida y sarcoma de Kaposi fallece como consecuencia de esta enfermedad maligna, mientras que la muerte por las infecciones oportunistas es mucho más frecuente, conviene evitar, siempre que sea posible, los tratamientos que supriman aún más la función inmunitaria y aumenten el riesgo de infección oportunista en estos enfermos. El tratamiento está indicado en dos circunstancias fundamentales. La primera abarca los casos en los que la lesión solitaria o un número limitado de lesiones produce problemas estéticos o molestias considerables. Son ejemplos de ello las lesiones faciales llamativas, las lesiones situadas por encima de las articulaciones y las lesiones de la pared posterior de la bucofaringe que dificultan la deglución o la respiración. En estos casos puede ser útil el tratamiento con radioterapia local, vinblastina intralesional, ácido 9-*cis*-retinoico tópico o crioterapia. Los pacientes con infección por el VIH son muy sensibles a los efectos secundarios de la radioterapia, sobre todo a la mucositis inducida por la radiación; de ahí la necesidad de ajustar en forma conveniente la dosis de radiación aplicada sobre las mucosas, en particular en la cabeza y el cuello. La administración de quimioterapia sistémica o IFN-α debe valorarse en los pacientes con un gran número de lesiones o en aquellos con afección visceral. El determinante esencial de la respuesta es, aparentemente, el recuento de linfocitos T CD4+. Esta relación entre la tasa de respuesta y el recuento basal de linfocitos T CD4+ es en especial cierta para el IFN-α, ya que la tasa de respuesta en los pacientes con linfocitos T CD4+ >600/μL se aproxima a 80%, mientras que en los enfermos con <150 linfocitos T CD4+/μL es <10%. A diferencia de otras monoterapias sistémicas, el IFN-α ofrece la ventaja añadida de su actividad antirretroviral y debe considerarse, por tanto, como monoterapia de primera elección en las fases precoces de la enfermedad diseminada. Numerosos fármacos quimioterapéuticos han mostrado actividad contra el sarcoma de Kaposi. La FDA ha aprobado para esta aplicación cuatro de ellos, la doxorrubicina encapsulada en liposomas, la daunorrubicina encapsulada en liposomas, vinblastina y el paclitaxel. La daunorrubicina liposómica está aprobada como fármaco de primera elección para tratar a los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado y tiene menos efectos adversos que la quimioterapia convencional. Por el contrario, la doxorrubicina liposómica y el paclitaxel sólo están aprobados en individuos con KS en quienes ha fracasado la quimioterapia convencional. Las tasas de respuesta oscilan entre 23-88%, son equiparables a las alcanzadas antes con los regímenes de quimioterapia combinada y están notablemente influidas por el recuento de linfocitos T CD4+.

Los *linfomas* ocurren con una incidencia mayor en los pacientes con inmunodeficiencias de linfocitos T de origen congénito o adquirido **(cap. 344)**. El sida no representa excepción alguna a esta regla general y al menos 6% de los enfermos padece un linfoma en algún momento de la enfermedad. Esta cifra constituye una incidencia 120 veces mayor que la de la población general. A diferencia de lo que sucede con el sarcoma de Kaposi, el linfoma primario del SNC y la mayor parte de las infecciones oportunistas, la incidencia de los linfomas asociados con el sida no ha experimentado una reducción llamativa como consecuencia del empleo generalizado del cART eficaz. El linfoma aparece en todos los grupos de riesgo, pero sobre todo en los pacientes con hemofilia; los pacientes del Caribe y África que adquieren la infección por vía heterosexual tienen la menor incidencia. El linfoma representa una manifestación tardía de la infección por VIH y, en general, ocurre en enfermos con <200 linfocitos T CD4+/μL. A medida que avanza la enfermedad por VIH se eleva el riesgo de linfoma. La incidencia del linfoma aumenta en forma exponencial de acuerdo con la duración de la infección por el VIH y el descenso de la función inmunitaria. El riesgo de linfoma a los tres años de la infección es de 0.8% al año; estas cifras crecen hasta 2.6% al año a los 8 años de la infección por VIH. Con el aumento de la supervivencia de las personas infectadas en relación con la mejora del cART y el tratamiento y la profilaxis más intensivos de las infecciones oportunistas, la incidencia de los linfomas puede elevarse.

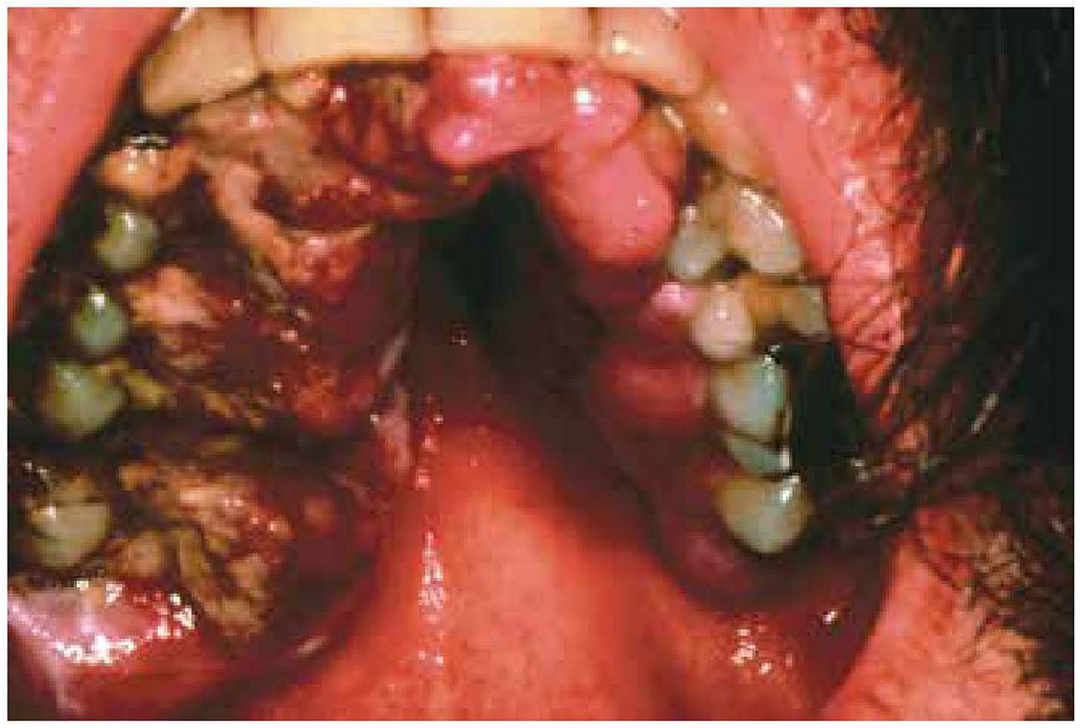


FIGURA 197-44 Linfoma inmunoblástico en el paladar duro de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Se reconocen tres grandes categorías de linfomas en los pacientes con infección por el VIH. Éstos son el linfoma inmunoblástico de grado III o IV, el linfoma de Burkitt y el linfoma primario del SNC. Casi 90% de estos

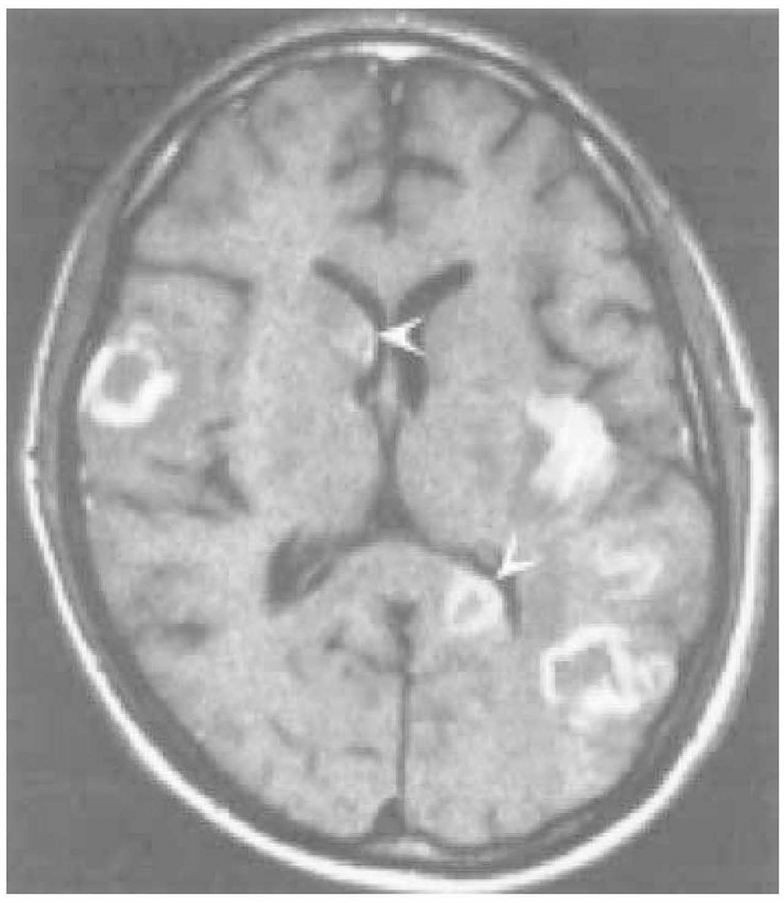


FIGURA 197-45 Linfoma del sistema nervioso central. MRI ponderada en T1 posterior al contraste en un paciente con sida, alteración del estado mental y hemiparesia. Aparecen numerosas lesiones reforzadas, algunas en anillo. Las lesiones perisilvianas izquierdas muestran refuerzo cortical y subcortical, mientras que las del núcleo caudado y el rodete del cuerpo calloso (*puntas de flecha*) presentan un refuerzo de las superficies adyacentes al epéndimo.

Biblioteca Médica Virtual

linfomas son de fenotipo B y la mitad contiene el DNA del virus de Epstein-Barr. Algunos se relacionan con KSHV. Estos linfomas tienen un origen monoclonal u oligoclonal y probablemente se relacionan, de alguna manera, con la marcada activación policlonal de linfocitos B que ocurre en los pacientes con sida.

Los *linfomas inmunoblásticos* representan cerca de 60% de los casos de linfoma en los pacientes con sida. Casi todos son linfomas de linfocitos B grandes difusos (DLBCL, *Diffuse large B cell lymphoma*). En general, son de alta malignidad y según los anteriores sistemas de clasificación, se englobarían en los linfomas histiocíticos difusos. Este tumor es más común entre los pacientes de mayor edad y su incidencia aumenta desde 0% en los sujetos con infección por el VIH de menos de 1 año de edad hasta más de 3% en los que tienen una edad superior a 50 años. Existen dos variantes de linfoma inmunoblástico que se encuentran sobre todo en personas infectadas con VIH: el linfoma con derrame primario (PEL, *primary effusion lymphoma*) y su variante sólida, el linfoma plasmacítico de la cavidad bucal. El PEL, también llamado linfoma de cavidad corporal, se presenta con derrames linfomatosos pleural, pericárdico peritoneal o ambos en ausencia de tumoraciones discretas ganglionares o no ganglionares. Los linfocitos tumorales no expresan marcadores superficiales para linfocitos B o T y se considera que representan una etapa de diferenciación previa a la plasmacítica. Aunque se han encontrado secuencias de DNA de HHV-8 y EBV en los genomas de las células malignas de pacientes con linfoma en cavidades corporales, se considera que el KSHV es el estímulo para la oncogénesis (véase antes).

El *linfoma de Burkitt* o *de células pequeñas no hendidas* representa casi 20% de los casos de linfoma en los pacientes con sida. Este tumor es más frecuente en los enfermos de 10 a 19 años de edad y suele mostrar translocaciones características de c-*myc* del cromosoma 8 a los cromosomas 14 o 22. El linfoma de Burkitt no es frecuente en los pacientes con inmunodeficiencias por causas diferentes al VIH; la incidencia de este tumor en la infección por el VIH es más de 1 000 veces superior a la que se observa en la población general. A diferencia del linfoma de Burkitt africano, en el que 97% de los casos contiene el genoma del virus de Epstein-Barr, sólo 50% de los linfomas de Burkitt asociados con el VIH contiene dicho genoma.

El *linfoma primario del SNC* supone alrededor de 20% de los casos de linfoma en los individuos con infección por VIH. A diferencia del linfoma de Burkitt asociado con el VIH, los linfomas primarios del SNC suelen contener el virus de Epstein-Barr; de acuerdo con un estudio, la tasa de positividad resultó de 100%. El linfoma no muestra predilección alguna por un grupo determinado de edad. La mediana del recuento de linfocitos T CD4+ al momento del diagnóstico se aproxima a 50/μL. El linfoma del SNC se presenta en fases más tardías de la infección por el VIH que el linfoma sistémico; esto puede explicar, por lo menos en parte, el pronóstico más desfavorable en este grupo de enfermos.

La presentación clínica del linfoma en el enfermo con infección por VIH es muy variada, desde crisis convulsivas focales, pasando por masas de crecimiento rápido en la mucosa bucal **(fig. 197-44)**, hasta la fiebre persistente de origen no explicado. Cuando menos 80% de los enfermos muestra afección extraganglionar; un porcentaje similar presenta síntomas tipo B de fiebre, sudación nocturna o pérdida de peso. El linfoma puede afectar prácticamente cualquier localización orgánica. El SNC es la localización extraganglionar más frecuente, que se afecta en un tercio de todos los pacientes con linfoma; alrededor de 60% de ellos padece un linfoma primario del SNC. El linfoma primario del SNC suele manifestarse por defectos neurológicos focales con alteración de los pares craneales, cefalea, convulsiones o una combinación de éstos. La MRI y la CT revelan, por lo general, un número limitado (uno a tres) de lesiones de 3 a 5 cm **(fig. 197-45)**. Con el contraste, las lesiones muestran un refuerzo en anillo y pueden aparecer en cualquier región cerebral. El contraste por lo general es menos pronunciado que el que se observa con toxoplasmosis. Las localizaciones más comúnmente relacionadas con linfoma del SNC son profundas en la materia blanca. El aumento en el contraste es usualmente menos pronunciado que el observado con toxoplasmosis. Las principales enfermedades que se deben considerar en el diagnóstico diferencial son la toxoplasmosis cerebral y la enfermedad de Chagas. Además de los 20% de linfomas en las personas infectadas por el VIH que son linfomas primarios del SNC, los linfomas sistémicos también provocan manifestaciones cerebrales en estos pacientes; cerca de 20% de estos enfermos sufre una afección leptomeníngea del SNC, lo que subraya la importancia de la punción lumbar en la estadificación de los enfermos con linfoma sistémico.

El linfoma sistémico se observa en estadios más precoces de la infección por VIH que el linfoma primario del SNC. En una serie, la mediana del recuento de linfocitos T CD4+ fue de 226/μL. Además de la participación del ganglio linfático, el linfoma generalizado comúnmente abarca el tubo digestivo, médula ósea, hígado y pulmón. En casi 25% de los enfermos hay afección del tubo digestivo. El linfoma puede afectar cualquier zona de dichas vías y los enfermos pueden referir problemas para la deglución o dolor abdominal. El diagnóstico suele sospecharse en una CT o MRI del abdomen. La afección de la médula ósea ocurre en cerca de 20% de los enfermos y puede asociarse con pancitopenia. La afección hepática y pulmonar ocurre, cada una, en aproximadamente 10% de los casos. La enfermedad pulmonar se manifiesta por masas, nódulos múltiples o infiltrado intersticial.

El tratamiento del linfoma relacionado con el VIH se ha basado en métodos convencionales y no convencionales. El linfoma sistémico suele ser tratado por los oncólogos mediante una quimioterapia combinada. Los primeros resultados desalentadores del tratamiento del linfoma sistémico están siendo sustituidos por resultados más optimistas gracias a la aparición de fármacos antirretrovirales más eficaces y el uso de rituximab para los tumores CD20+. Aunque existe controversia sobre el uso de antirretrovirales durante la quimioterapia, no hay duda que el empleo general en pacientes con linfoma por VIH ha mejorado la supervivencia. Existe preocupación respecto a la toxicidad sinérgica entre la quimioterapia y los fármacos antirretrovirales, misma que se atenúa con tratamientos que evitan el uso de antirretrovirales tóxicos para la médula ósea. Como sucede en gran parte de los casos, los pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ más elevado responden mejor a la quimioterapia intensiva. Se han informado tasas de respuesta de hasta 72% con mediana de supervivencia de 33 meses a intervalos sin enfermedad hasta por 9 años. El tratamiento de linfoma primario del SNC es un reto significativo. El tratamiento se complica por el hecho de que la enfermedad por lo común ocurre en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. Las medidas paliativas, como la radioterapia, proporcionan cierto alivio. El pronóstico es malo en este grupo, con una supervivencia de 29% a 2 años.

La *enfermedad multicéntrica de Castleman* es un trastorno linfoproliferativo relacionado con KSHV que se observa con mayor frecuencia en pacientes con infección por VIH. No es un verdadero cáncer, pero comparte muchas características con el linfoma, lo que incluye linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y síntomas sistémicos como fiebre, fatiga y pérdida de peso. Se observan síntomas pulmonares en casi 50% de los pacientes. Se presenta sarcoma de Kaposi en 75-82% de los casos. La biopsia de ganglios linfáticos revela el predominio de células plasmáticas interfoliculares y/o de centros germinativos con vascularización y aspecto en "piel de cebolla" (hialinización vascular). Antes de disponer del cART, los pacientes infectados con VIH con enfermedad multicéntrica de Castleman tenían un incremento de 15 veces en el riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin en comparación con los pacientes infectados con VIH. El tratamiento por lo común incluye quimioterapia. Reportes anecdóticos de éxito con rituximab sugieren que un tratamiento más específico puede ser exitoso, aunque en una serie de tratamiento con rituximab se encontró un deterioro en el sarcoma de Kaposi coexistente. La mediana de supervivencia de pacientes con enfermedad multicéntrica de Castleman, tratada antes de que se dispusiera del cART, fue de 14 meses. Se ha incrementado a una supervivencia a dos años mayor al 90% en la era del cART.

La infección por el *virus del papiloma humano* (HPV) asociada con la *displasia intraepitelial del cuello uterino* o el *ano*, es aproximadamente dos veces más frecuente en los pacientes infectados por el VIH que en la población general y puede dar lugar a una neoplasia intraepitelial y a la larga a un cáncer invasor. En estudios independientes, 20-80% de los varones con infección por el VIH sin síntomas anorrectales presentaba anomalías de displasia en la tinción de Papanicolaou (Pap). Estos cambios tienden a persistir y por lo general no se ven afectados por el cART, lo que plantea la posibilidad de una transición posterior hacia un trastorno neoplásico mayor. La incidencia de un estudio anormal de Papanicolaou o en el cuello uterino es de casi 5% en mujeres por lo demás sanas, mientras que la incidencia de resultados anormales en el Papanicolaou cervicouterino en mujeres con infección por VIH es de 30-60%; el *cáncer cervicouterino invasor* se incluye en los trastornos que definen el sida. Mientras que sólo se ha observado un incremento reducido en los números absolutos de cáncer del cuello uterino o del ano como consecuencia de la infección por el VIH, el riesgo relativo de estas condiciones cuando se comparan varones y mujeres infectados y no infectados es del orden de 10 a 100 veces. Sin embargo, dada la elevada tasa de displasia, está indicado realizar una exploración ginecológica y rectal con una tinción de Papanicolaou en la primera consulta y seis meses después en todos los pacientes con infección por VIH. Si estos exámenes son negativos en las dos consultas, se mantendrá una revisión anual. Si el Papanicolaou inicial o de seguimiento muestra datos de inflamación intensa con cambios escamosos reactivos, la siguiente revisión se realizará a los tres meses. Si la tinción de Papanicolaou muestra datos

Biblioteca Médica Virtual

de lesiones escamosas intraepiteliales en cualquier momento, se debe hacer una exploración colposcópica acompañada de una biopsia. La tasa de supervivencia a dos años para pacientes infectados con VIH con cáncer cervicouterino invasor es de 64% en comparación con 79% en individuos no infectados con VIH. Además de las lesiones rectales y cervicouterinas, el HPV puede ocasionar cáncer de cabeza y cuello. En un estudio de varones homosexuales, 25% presentaron HPV oral; los fenotipos de alto riesgo del HPV fueron tres veces más comunes en hombres infectados con VIH. Los genotipos más comunes de HPV en la población general y en los cuales se basan las vacunas para HPV son el 6, 11, 16 y 18. Éste no es el caso para población infectada con VIH, en los cuales predominan otros genotipos como el 58 y el 53. Esto hace surgir preocupaciones con respecto a la eficacia potencial de las vacunas actuales para HPV para pacientes infectados por VIH. A pesar de esto, se recomienda que los pacientes infectados con VIH sean vacunados contra el HPV.

LINFOCITOPENIA IDIOPÁTICA DE LINFOCITOS T CD4+

En 1992 se describió un síndrome caracterizado por un recuento absoluto de linfocitos T CD4+ <300/μL o <20% de los linfocitos T totales realizado en dos ocasiones separadas con un intervalo de al menos 6 semanas; ausencia de positividad para el VIH-1, VIH-2, HTLV-I y HTLV-2; y ausencia de cualesquiera de las inmunodeficiencias conocidas o tratamientos asociados con un descenso de las concentraciones de linfocitos T CD4+. A mediados de 1993 se habían descrito casi 100 casos. Después de un amplio estudio multicéntrico se publicaron diversas series de investigaciones a comienzos de 1993 que permitieron llegar a ciertas conclusiones.

La linfocitopenia idiopática de linfocitos CD4+ (ICL, *idiopathic CD4+ lymphocytopenia*) es un síndrome poco común, a juzgar por los estudios realizados en donantes de sangre y cohortes de varones homosexuales seronegativos al VIH. Se identificaron con claridad algunos casos en fecha tan temprana como 1983 y hace algunos decenios se describieron casos muy similares a la ICL. La definición de la ICL, basada en el recuento de linfocitos T CD4+, coincidía con la disponibilidad de esta prueba en los pacientes con una posible inmunodeficiencia. Aunque ciertos enfermos con ICL padecen enfermedades oportunistas (en especial criptococosis, infecciones por micobacterias no tuberculosas y displasia cervical) como consecuencia de la inmunodepresión, las cuales también se observan en la infección por VIH, el síndrome no se parece en sus manifestaciones demográficas, clínicas ni inmunitarias, a la infección por el VIH ni al sida. Menos de la mitad de los pacientes con ICL tenía factores de riesgo para la infección por el VIH y había una amplia distribución geográfica y por edades. El hecho de que una proporción significativa de los enfermos mostrara factores de riesgo posiblemente refleje un sesgo en la selección, ya que los médicos que valoran a los pacientes con infección por VIH son los que más controlan el recuento de linfocitos T CD4+. Alrededor de la mitad de los enfermos descritos son mujeres, en comparación con casi una tercera parte de los individuos con infección por el VIH en Estados Unidos. Muchos pacientes con ICL permanecieron clínicamente estables y no sufrieron un deterioro progresivo, como es frecuente que suceda en los enfermos con inmunodepresión grave por VIH. De hecho, cerca del 15% de los enfermos con ICL experimentó una remisión espontánea de la linfocitopenia T CD4+. Las anomalías inmunitarias asociadas con la ICL también difieren de las de la infección por el VIH. En general, los pacientes con ICL muestran un descenso de linfocitos T CD8+ y B. Además, las concentraciones de inmunoglobulinas son normales o, con más frecuencia, se encuentran disminuidas, a diferencia de la hipergammaglobulinemia que suele observarse en la infección por el VIH. Por último, los estudios virológicos no han revelado la presencia de VIH-1, VIH-2, HTLV-1 o HTLV-2 ni cualquier otro virus con tropismo por las células mononucleares. Más aún, no existe algún dato epidemiológico que sugiera la intervención de un microorganismo como vía de contagio. Los casos de ICL se hallaban ampliamente dispersos, sin ninguna acumulación. Los contactos íntimos en las parejas sexuales investigadas se hallaban clínicamente bien y los estudios serológicos, inmunológicos y virológicos de VIH resultaron negativos. La ICL es un síndrome heterogéneo y es muy probable que su causa no sea la misma en todos los enfermos; sin embargo, es posible que existan algunas causas comunes actualmente desconocidas en los subgrupos de pacientes.

Si al estudiar los datos del enfermo facilitados por el laboratorio se considera la posibilidad de que se trate de un caso de ICL, se debe realizar un estudio para excluir otras enfermedades causantes de la inmunodepresión. Si no se detecta causa alguna, no debe iniciarse un tratamiento específico. Sin embargo, las enfermedades oportunistas deben recibir el tratamiento apropiado (véase antes). Debe realizarse profilaxis para infecciones oportunistas encontradas con frecuencia, de acuerdo con el recuento de linfocitos T CD4+.

CUADRO 197-19 Valoración inicial del paciente con infección por VIH

Historia clínica y exploración física
Biometría hemática y química sanguínea
Bilirrubinas directa e indirecta, fosfatasa alcalina, AST, ALT
Perfil de lípidos y glucosa en ayunas
Recuento de linfocitos T CD4+
Concentración plasmática de RNA de VIH
Prueba de resistencia de VIH
Detección de HLA-B5701
Prueba RPR o VDRL
Titulo de anticuerpos anti-*Toxoplasma*
Análisis de orina
Dermorreacción PPD o prueba de liberación de IFN-γ
Miniexamen del Estado Mental
Serologías para las hepatitis A, B y C
Inmunización con polisacárido neumocócico; influenza; HPV si está indicada
Inmunización contra hepatitis A y B si son seronegativos
Asesoramiento respecto a la evolución y la transmisión
Ayudar a contactar a otros posibles infectados

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; RPR, reagina plasmática rápida; PPD, derivado proteínico purificado; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory (Serología para la sífilis).

TRATAMIENTO

Sida y trastornos relacionados

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

Las guías de los CDC recomiendan realizar la prueba para infección por VIH como parte de la atención médica habitual. Se recomienda que se informe al paciente con respecto a la intención de realizar la prueba al igual que en cualquier otro examen de laboratorio y éste debe tener la oportunidad de rechazar el estudio. Tal método es decisivo para cumplir el objetivo de identificar a tantos individuos infectados como sea posible, porque casi 15% de los 1.1 millones de individuos en Estados Unidos que están infectados con VIH desconoce su estado. En tales circunstancias de realización sistemática de la prueba, aunque es deseable la asesoría antes de la realización de la prueba no siempre conducirá a la elaboración de la misma. No obstante, sin importar la medida en que el paciente esté preparado para la adversidad, el diagnóstico de infección por VIH es un evento devastador. Así, el médico debe ser sensible a este hecho y, en la medida de lo posible, realizar cierto grado de asesoramiento antes de las pruebas para preparar, al menos en parte, al paciente si los resultados demuestran la presencia de infección por VIH. Luego del diagnóstico de la infección, el personal de atención a la salud debe estar preparado para activar de inmediato los sistemas de apoyo para el paciente con nuevo diagnóstico a la brevedad posible e iniciar el cART. Esto incluye a un trabajador social o enfermera que pasen tiempo con el paciente y aseguren que está emocionalmente esta-

CUADRO 197-20 Recursos disponibles en la Internet sobre la enfermedad por VIH

http://www.aidsinfo.nih.gov	Información sobre el sida, servicio prestado por el U.S. Department of Health and Human Services, muestra guías de referencia aprobadas a nivel federal para el tratamiento de la infección por VIH y el sida; ofrece información sobre los estudios clínicos patrocinados a nivel federal y de manera privada y las publicaciones y los datos de los CDC
http://www.cdcnpin.org	Actualiza los datos epidemiológicos y la información sobre prevención de los CDC

CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

Biblioteca Médica Virtual

ble y listo para iniciar el tratamiento. En la mayor parte de las comunidades se cuenta con centros de apoyo para individuos con VIH que pueden ser de gran ayuda en estas situaciones difíciles.

El tratamiento de los individuos con infección por el VIH exige no sólo un conocimiento amplio de los posibles procesos patológicos y el conocimiento actualizado de la experiencia con cART, sino también la capacidad para afrontar los problemas de una enfermedad crónica que pone en peligro la vida de quien la padece. Es necesario un conocimiento amplio de la medicina interna para atender la amplia gama de enfermedades relacionadas con infección por VIH, muchas de las cuales equivalen a un envejecimiento acelerado. Se han conseguido grandes avances en el tratamiento de los pacientes infectados. El cART específico y el tratamiento antimicrobiano, así como la profilaxis, resultan esenciales para proporcionar a cada individuo la mejor oportunidad de vivir una vida larga y sana a pesar de la presencia de la infección. A diferencia de lo que sucedía al principio de la epidemia, el diagnóstico de infección por el VIH ya no equivale a una enfermedad inevitablemente letal. Además de las actuaciones médicas, los profesionales sanitarios tienen la responsabilidad de proporcionar a todos los pacientes asesoría y la educación adecuada acerca de su enfermedad como parte de un plan sanitario global. Se informa al enfermo sobre el riesgo de contagio infeccioso de su enfermedad y de que aunque los profesionales sanitarios puedan referirse a la carga viral como "indetectable", esto se refiere más a la sensibilidad del análisis que se utiliza para medir el virus que a la presencia o ausencia del mismo. Es importante que los pacientes estén alerta y conozcan que el virus está presente y puede ser transmitido en todos los estadios de la enfermedad por el VIH. Así pues, se deben discutir abiertamente los problemas derivados de las prácticas sexuales y del uso compartido de las agujas intravenosas. El médico terapeuta no debe conocer sólo los medicamentos más recientes para el tratamiento de la infección y de sus complicaciones, sino también instruir a los enfermos acerca de la evolución de la enfermedad y escuchar y ser sensible a sus temores y preocupaciones. Como ocurre con otras enfermedades, las decisiones terapéuticas se deben tomar tras consultar con el paciente, en la medida de lo posible, o con su representante si el primero es incapaz de adoptar las decisiones. En este sentido, se recomienda que todos los enfermos con infección por VIH, y en especial aquellos con <200 linfocitos T CD4+/μL, otorguen un poder de representación indefinido para la toma de decisiones médicas en caso necesario.

Después del diagnóstico inicial de infección por el VIH es necesario realizar diversas exploraciones y estudios de laboratorio para determinar la extensión de la enfermedad y poder disponer de unos valores de base que sirvan como referencia en el futuro **(cuadro 197-19)**. Además de los exámenes habituales de química sanguínea, perfil de lípidos en ayuno, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina total y directa, glucemia en ayuno y exámenes de detección en sangre, también deben solicitarse estudios de Papanicolaou y radiografía torácica, análisis urinario, así como recuento de linfocitos T CD4+, dos mediciones separadas de RNA del VIH en plasma y pruebas de resistencia de VIH, prueba de reagina plasmática rápida (RPR, *rapid plasma reagin*) o VDRL, medición de títulos de anticuerpos contra toxoplasma y estudios serológicos para hepatitis A, B y C. Se debe realizar también la intradermorreacción con PPD o un ensayo para liberación de INF-γ y un MMSE, dejando constancia del mismo. En mujeres en quienes se considera el uso de efavirenz se debe realizar una prueba de embarazo; la prueba para HLA-B5701 se realiza a todos los pacientes en los que se piensa usar abacavir. Se debe inmunizar a los pacientes con polisacárido neumocócico, con vacunas anuales para influenza y si son seronegativos para estos virus, con vacunas para HPV, hepatitis A y hepatitis B. Debe determinarse si existe o no una infección por hepatitis C. Al mismo tiempo, todos los enfermos deben recibir asesoría con relación a las prácticas sexuales y al uso compartido de las agujas; este asesoramiento debe ofrecerse a las personas que el paciente sepa o sospeche que puedan estar infectadas. Una vez tomadas tales medidas iniciales, se desarrollarán las estrategias de tratamiento médico a corto y largo plazos, de acuerdo con la información más actual y modificándola a medida que se dispone de nuevos datos. El campo de la medicina relativa al VIH está cambiando muy rápido y es difícil mantenerse completamente al día. Por fortuna, hay una serie de excelentes sitios en Internet, que se actualizan a menudo y proporcionan la información reciente sobre diversos temas, como las publicaciones consensuadas sobre el tratamiento **(cuadro 197-20)**.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El tratamiento antirretroviral combinado (cART, *combination antirretroviral therapy*) o el tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) son la base del tratamiento de pacientes con infección por VIH. Después de generalizarse el uso de cART en Estados Unidos entre 1995 y 1996, se ha observado una notable reducción en la mayor parte de los procesos definidores de sida (fig. 197-34). La supresión de la replicación del VIH es un componente esencial en la prolongación de la vida y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con infección por VIH. La supresión adecuada requiere apego estricto a los regímenes prescritos de fármacos antirretrovirales. Esto se ha facilitado por la preparación de fármacos combinados y el desarrollo de regímenes terapéuticos de una dosis al día. Por desgracia, muchas de las preguntas más importantes relacionadas con el tratamiento de la enfermedad por VIH no tienen respuesta por ahora. Entre las decisiones que es necesario tomar en el contexto de la prescripción del cART están "¿cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento antirretroviral?", "¿qué pauta de tratamiento inicial es la más adecuada?", "¿cuándo debe cambiarse el tratamiento?" y "¿qué tratamiento debe utilizarse como sustitución del previo?" De cualquier manera, el médico y el paciente deben acordar un plan, con base en los mejores datos disponibles. Para tratar de facilitar este proceso, el departamento de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos ha publicado una serie de normas, disponibles en Internet (www.aidsinfo.nih.gov), que se actualizan con frecuencia, como "*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*" y "*Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus*". En la actualidad se dispone de una amplia red de estudios clínicos, en la que participan tanto investigadores clínicos como defensores de los enfermos, tratando de mejorar el enfoque terapéutico. Consorcios en los que participan representantes de la universidad, la industria, fundaciones independientes y el gobierno federal

CUADRO 197-21 Fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH

FÁRMACO	ESTADO	INDICACIÓN	DOSIS EN COMBINACIÓN	DATOS DE APOYO	TOXICIDAD
Nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa					
Zidovudina (AZT, azidotimidina, *Retrovir, 3′azido-3′-desoxitimidina)	Autorizado	Tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	200 mg c/8 h o 300 mg c/12 h	Diecinueve defunciones en comparación con una en el estudio original, comparado con placebo realizado en 281 pacientes con sida o ARC	Anemia, granulocitopenia, miopatía, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, cefalea, náusea, pigmentación ungueal, anomalías en lípidos, lipoatrofia, hiperglucemia
		Prevención de la transmisión materno-fetal del VIH		En mujeres embarazadas con recuento de linfocitos T CD4+ ≥200 células/μL, AZT VO, que se inicia en las semanas 14 a 34 de embarazo más la administración de fármaco intravenoso durante el trabajo de parto y en el parto más AZT oral al recién nacido por 6 semanas disminuye la transmisión del VIH en 67.5% (de 25.5-8.3%), n = 363	

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-21 Fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH (*continuación*)

FÁRMACO	ESTADO	INDICACIÓN	DOSIS EN COMBINACIÓN	DATOS DE APOYO	TOXICIDAD
Lamivudina (Epivir, 2′3′-didesoxi-3′-tiacitidina, 3TC)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH	150 mg c/12 h 300 mg una vez al día	En combinación con AZT superior a AZT sólo con respecto a los cambios en el recuento de CD4+ en 495 pacientes que no habían recibido zidovudina con anterioridad y 477 que habían recibido zidovudina. Los recuentos generales de linfocitos T CD4+ para zidovudina alcanzaron niveles basales en la semana 24, en tanto que en el grupo con tratamiento con zidovudina + lamivudina, se encontraron 10-50 células/μL por arriba de los recuentos iniciales, y en 54% hubo menor progresión a sida/muerte en comparación con los que recibieron AZT sola	Episodio de hepatitis en pacientes también infectados con HBV que suspenden el fármaco
Emtricitabina (FTC, Emtriva)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH	200 mg una vez al día	Comparable a lamivudina combinado con estavudina y nevirapina/efavirenz	Hepatotoxicidad en pacientes también infectados con HBV que suspenden el fármaco, cambio de coloración cutánea
Abacavir (Ziagen)	Autorizado	Para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	300 mg c/12 h	Abacavir + AZT + 3TC son equivalentes a indinavir + AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga viral (cercana a 60% en cada grupo con <400 copias de RNA de VIH/mL de plasma) con incremento en el recuento de células CD4+ (casi 100 células/μL en cada grupo) a las 24 semanas	Reacción de hipersensibilidad. En sujetos HLA-B5701+ (puede ser letal); fiebre, exantema, náusea, vómito, malestar o fatiga, pérdida del apetito
Fumarato de disoproxilo de tenofovir (Viread)	Autorizado	Para su uso en combinación con otros fármacos antirretrovirales cuando esté indicado el tratamiento	300 mg una vez al día	Reducción de casi 0.6 log en las concentraciones de RNA de VIH-1 cuando se añade al régimen de base en pacientes con tratamiento previo	Renal, osteomalacia, activación de hepatitis en sujetos también infectados con HBV que suspenden el fármaco
Tenofovir alafenamida (Vemlidy)	Autorizado	Combinado con emtricitabina y otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1	25 mg c/día	92% de los pacientes que lo recibieron combinado con emtricitabina, elvitegravir y cobicistat tuvo valores de RNA de VIH-1 <50 copias/mL	Náusea, menor toxicidad renal que fumarato de disoproxilo de tenofovir
Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa					
Nevirapina (Viramune)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección progresiva por VIH	200 mg/día por 14 días y después 200 mg c/12 h *o* 400 mg de liberación prolongada por día	Incrementa el recuento de linfocitos T CD4+, disminuye las concentraciones de RNA de VIH cuando se utiliza en combinación con nucleósidos	Exantema, hepatotoxicidad
Efavirenz (Sustiva)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	600 mg a la hora de acostarse por la noche	Efavirenz + AZT + 3TC son comparables con indinavir + AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga viral (un mayor porcentaje en el grupo de efavirenz logró una carga viral <50 copias/mL; sin embargo, la tasa de interrupción del tratamiento fue inesperadamente elevada, lo que explica la mayor parte de los “fracasos terapéuticos”); incremento en el recuento de células CD4 (de casi 140 células/μL en cada grupo) a las 24 semanas	Exantema, disforia, incremento en las concentraciones de las pruebas de función hepática, somnolencia, trastornos del sueño, depresión, anomalías de lípidos, potencialmente teratógeno
Etravirina (Intelence)	Autorizado	Combinado con otros antirretrovirales en sujetos con tratamiento previo cuyo VIH es resistente a inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa y otros antirretrovirales	200 mg c/12 h	Tasas más altas de supresión del RNA de VIH a <50 copias/mL (56% en comparación con 39%); mayor aumento de linfocitos T CD4+ (89 en comparación con 64 células) comparado con placebo cuando se administra combinado con un régimen de fondo optimizado	Exantema, náusea, reacciones de hipersensibilidad
Rilpivirina	Autorizado	En combinación con otros fármacos en pacientes que no han sido tratados cuando el tratamiento esté indicado	25 mg c/24 h	No es inferior a efavirenz con respecto a la supresión a la semana 48 en 1 368 pacientes sin tratamiento previo, excepto en pacientes con niveles de RNA del VIH pretratamiento >100 000 donde resultó inferior	Náusea, mareo, somnolencia, vértigo, menor toxicidad del SNC y exantema que efavirenz
Inhibidores de la proteasa					
Ritonavir (Norvir)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH cuando esté indicado	600 mg c/12 h (también se usa en dosis menores como refuerzo farmacocinético)	Reducción en la incidencia acumulada de progresión clínica o muerte de 34 a 17% en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <100 células/μL tratados por periodos de 6 meses en promedio	Náusea, dolor abdominal, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos; puede alterar las concentraciones de muchos otros fármacos, parestesias, hepatitis

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

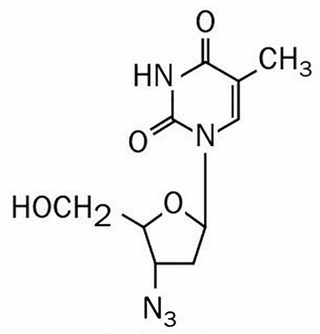
CUADRO 197-21 Fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH (*continuación*)

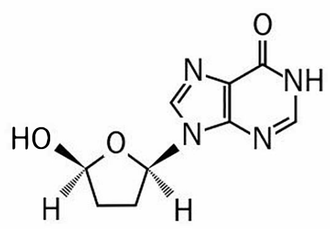
FÁRMACO	ESTADO	INDICACIÓN	DOSIS EN COMBINACIÓN	DATOS DE APOYO	TOXICIDAD
Atazanavir (Reyataz)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	400 mg qd o 300 mg qd + ritonavir 100 mg qd cuando se utiliza con efavirenz	Comparable con efavirenz cuando se administró en combinación con AZT + 3TC en un estudio de 810 pacientes sin tratamiento previo. Comparable al nelfinavir cuando se administra en combinación con Estavudina + 3TC en un estudio de 467 pacientes sin tratamiento previo	Hiperbilirrubinemia, prolongación del intervalo PR, náusea, vómito, hiperglucemia, mala distribución de la grasa corporal, exantema, elevación de las transaminasas, cálculos renales
Darunavir (Prezista)	Autorizado	En combinación con 100 mg de ritonavir para el tratamiento combinado en adultos que han recibido tratamiento previo	600 mg + 100 mg de ritonavir c/12 h con los alimentos	A las 24 semanas, los pacientes con exposición previa amplia a antirretrovirales tratados con una nueva combinación que incluyó darunavir mostraron un cambio −1.89 log en las concentraciones de RNA de VIH e incremento de 92 en el número de linfocitos T CD4+ en comparación con −0.48 log y 17 células en el grupo testigo	Diarrea, náusea, cefalea, exantema, hepatotoxicidad, hiperlipidemia, hiperglucemia
Inhibidores de la entrada					
Enfuvirtida (Fuzeon)	Autorizado	En combinación con otros fármacos en pacientes que han recibido tratamiento previo, con evidencia de replicación de VIH-1 pese a la administración continua de tratamiento antirretroviral	90 mg c/12 h por vía SC	En pacientes con tratamiento previo, fue mejor que el placebo cuando se añadió a un nuevo régimen terapéutico optimizado (37% en comparación con 16% con <400 copias de RNA de VIH/mL a las 24 semanas; + 71 en comparación con + 35 linfocitos T CD4+ a las 24 semanas)	Reacciones locales a la inyección, reacciones de hipersensibilidad, incremento en la tasa de neumonías bacterianas
Maraviroc (Selzentry)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales en el tratamiento de adultos que recibieron tratamiento previo y que están infectados sólo con VIH-1 con tropismo para CCR5	150-600 mg c/12 h en función del uso concomitante de medicamentos (veáse texto)	A las 24 semanas, entre 635 pacientes con virus con tropismo CCR5 y RNA de VIH-1 >5 000 copias/mL pese a tratamiento previo con al menos 6 meses de duración y al menos un fármaco de tres de las cuatro clases de antirretrovirales, 61% de los pacientes con asignación al azar para recibir maraviroc logró concentraciones de RNA de VIH <400 copias/mL en comparación con 28% de pacientes con asignación al azar al grupo con placebo	Hepatotoxicidad, nasofaringitis, fiebre, tos, exantema, dolor abdominal, mareo, fiebre, síntomas musculoesqueléticos
Ibalizumab (Trogarzo)	Autorizado	En combinación con otros antirretrovirales en pacientes con VIH-1 resistente a múltiples fármacos	Dosis única de impregnación de 2 000 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 800 mg cada 2 semanas	A las 25 semanas, 50% de los pacientes con VIH-1 resistente a múltiples fármacos con >1 000 copias/mL de RNA de VIH-1 tratados con un régimen de base optimizado de un fármaco activo e ibalizumab alcanzó valores de RNA de VIH <200 copias/mL	Exantema, diarrea, náusea
Inhibidores de la integrasa					
Raltegravir (Isentress)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales	400 mg c/12 h	A las 24 semanas, entre 436 pacientes con resistencia a fármacos de tres clases, 76% de los pacientes con asignación al azar, que recibieron raltegravir logró concentraciones de RNA de VIH <400 copias/mL en comparación con 41% de los pacientes que fueron asignados al azar al grupo que recibió placebo	Náusea, cefalea, diarrea, aumento de CPK, debilidad muscular y rabdomiólisis
Elvitegravir (disponible sólo en combinación con cobicistat, tenofovir y emtricitabina [Stribild])	Autorizado	Combinado en dosis fijas	Una tableta al día	No inferior a raltegravir o atazanavir/ritonavir en pacientes con tratamiento previo	Diarrea, náusea, infecciones de las vías respiratorias altas, cefaleas
Dolutegravir (Tivicay)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales	50 mg diarios para pacientes que no han recibido tratamiento 50 mg c/12 h para pacientes con tratamiento previo o aquellos que reciben efavirenz o rifampina	No inferior a raltegravir, superior a efavirenz o darunavir/ritonavir	Insomnio, cefaleas, reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad
Bictegravir (disponible sólo en combinación con tenofovir alafenamida y emtricitabina [Biktarvy])	Autorizado	Para el tratamiento de la infección con VIH en adultos	50 mg bictegravir/25 mg tenofovir alafenamida/200 mg emtricitabina c/día	No inferior a dolutegravir/tenofovir/emtricitabina y no inferior a dolutegravir/abacavir/lamivudina	Náusea, diarrea, cefalea

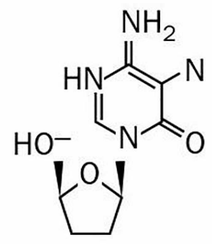
* Se proporcionan los nombres comerciales iniciales. Pueden estar disponibles las fórmulas genéricas.

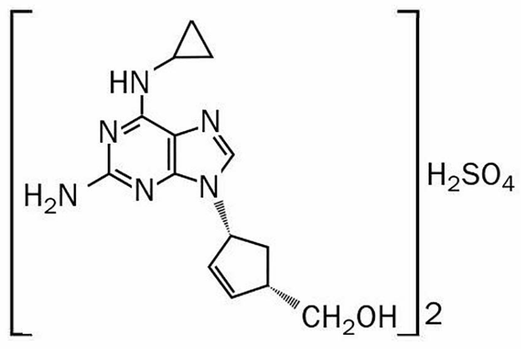
ARC, complejo relacionado con sida (*AIDS-related complex*); NNRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*).

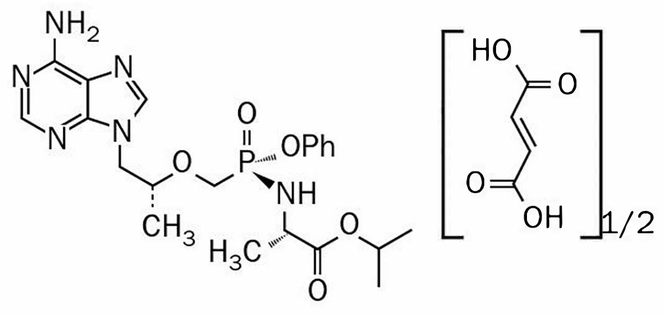
Biblioteca Médica Virtual

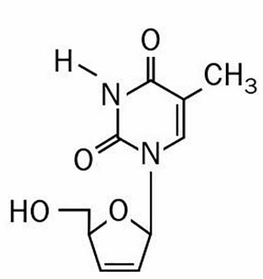

Zidovudina

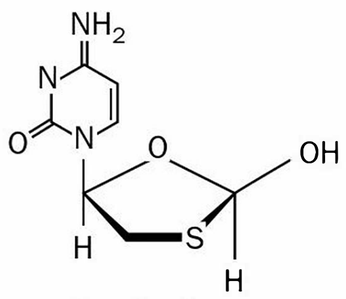

Didanosina

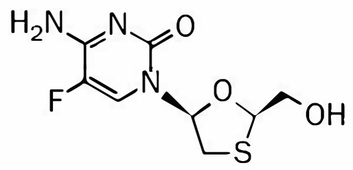

Zalcitabina

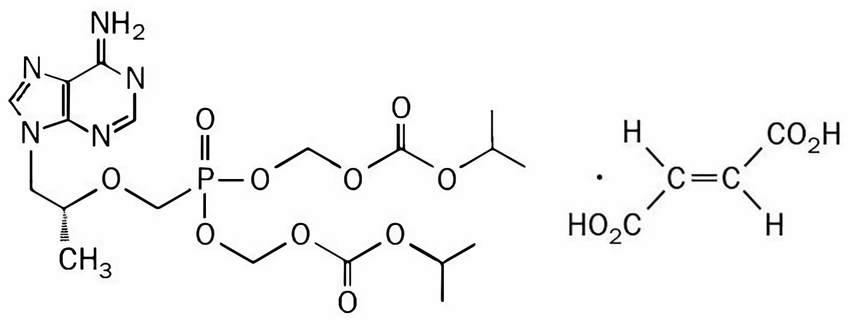

Abacavir


Tenofovir alafenamida

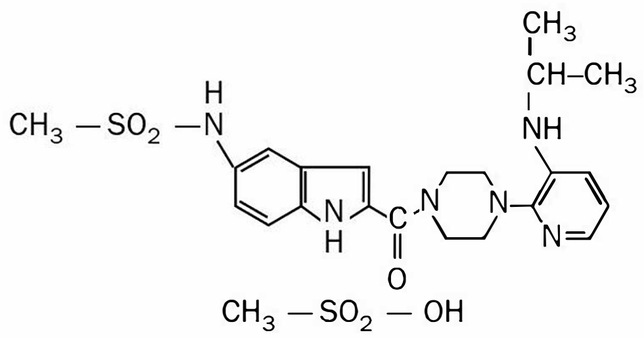

Estavudina

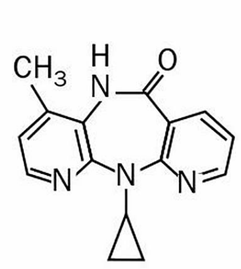

Lamivudina


Emtricitabina


Fumarato de disoproxilo de tenofovir

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos


Delavirdina


Nevirapina

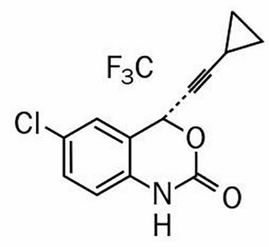
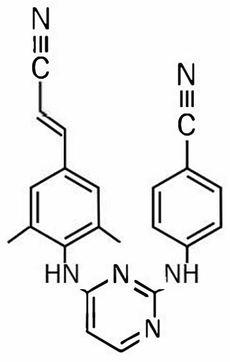
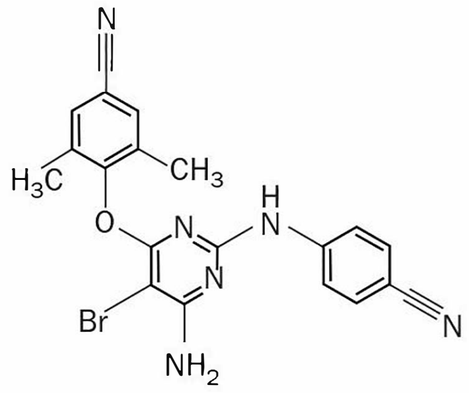

Efavirenz

FIGURA 197-46 Estructuras moleculares de los antirretrovirales.

Biblioteca Médica Virtual

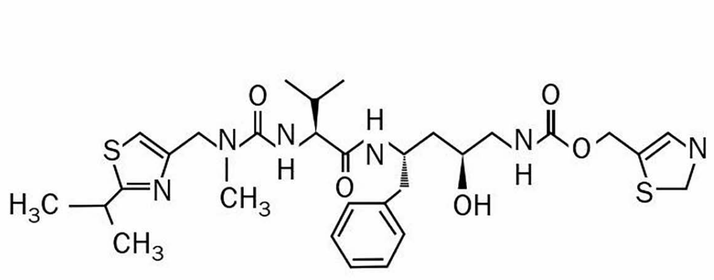


Rilpivirina

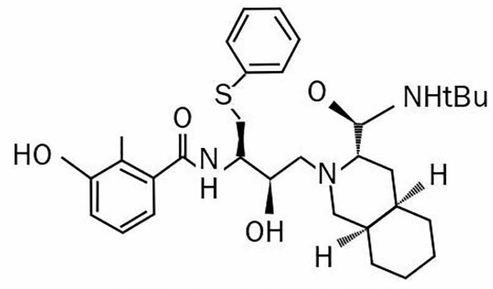


Etravirina

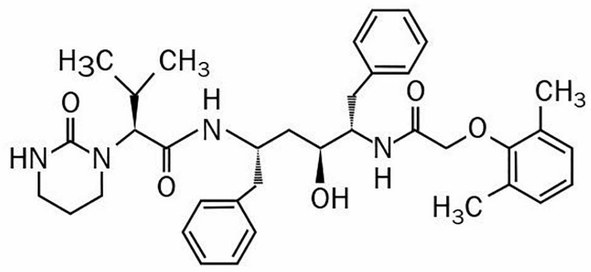
Inhibidores de proteasa



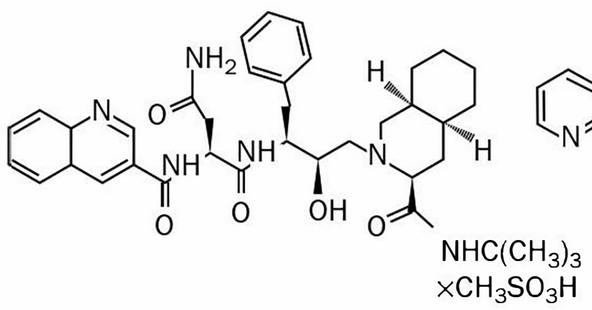
Ritonavir



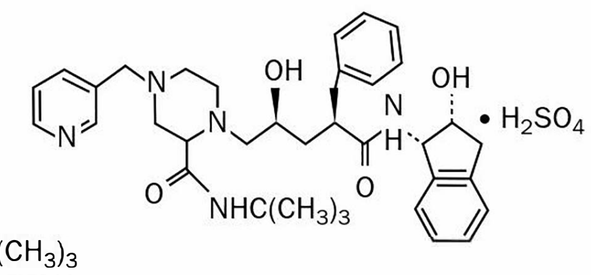
Mesilato de nelfinavir



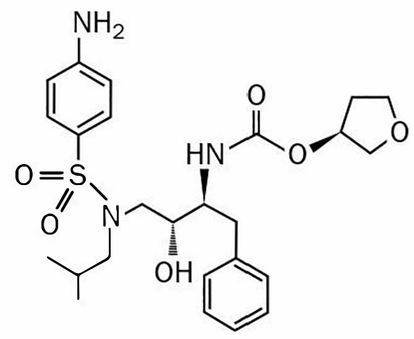
Lopinavir



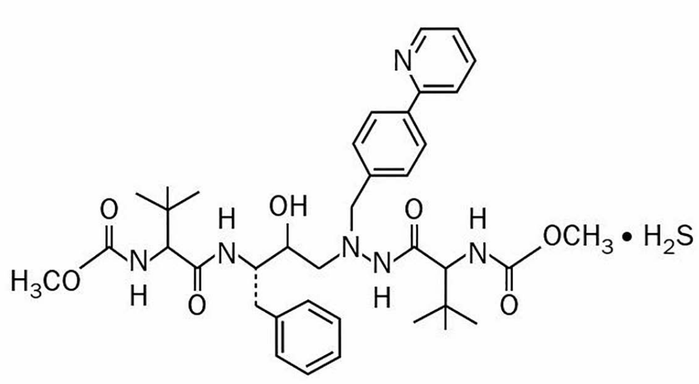
Mesilato de saquinavir



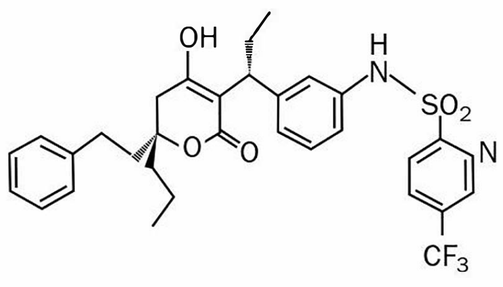
Sulfato de indinavir



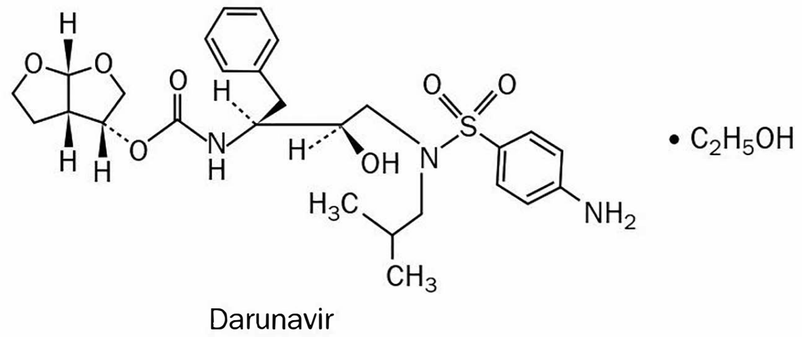
Amprenavir



Atazanavir



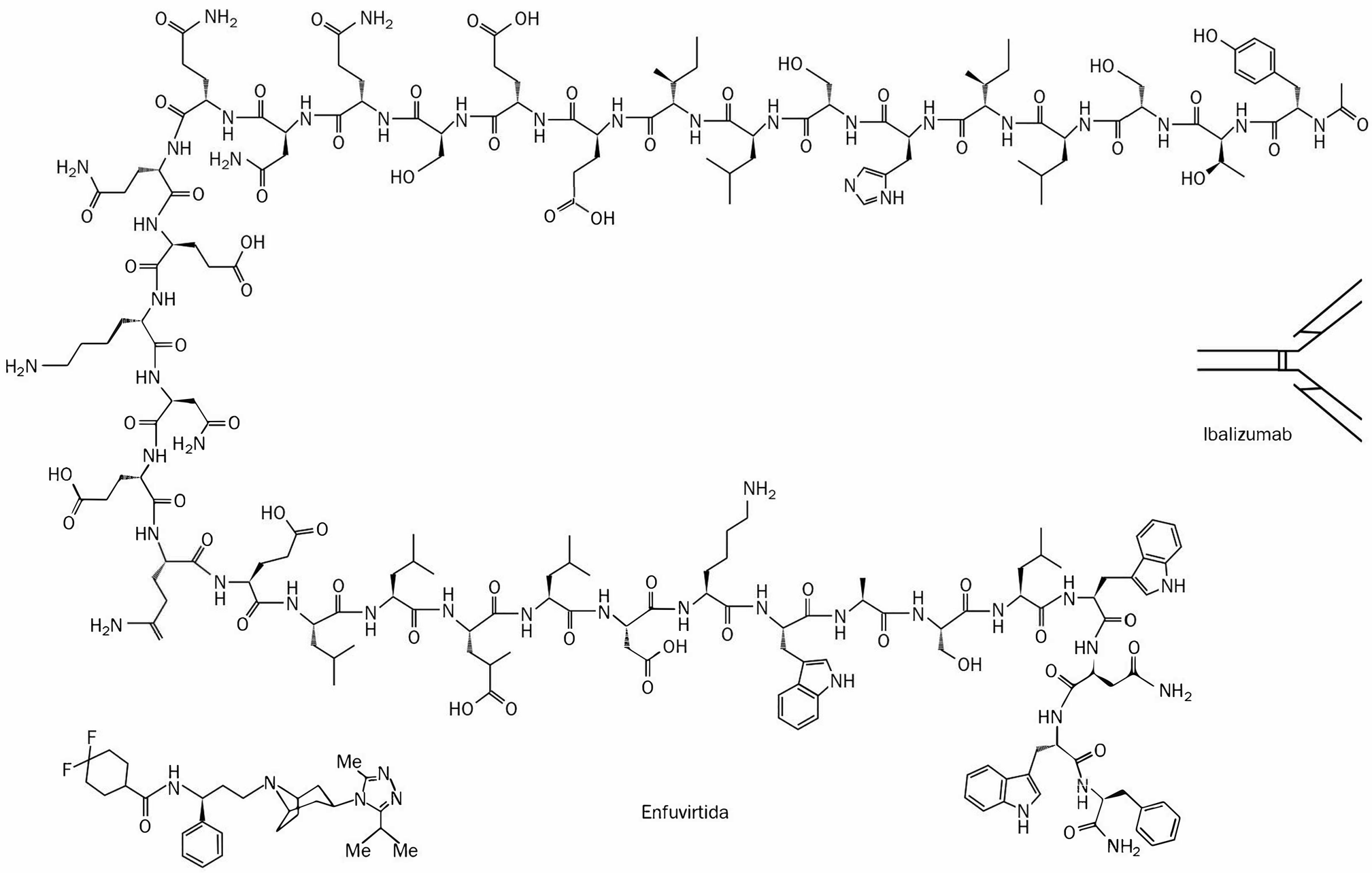
Tipranavir



Darunavir

FIGURA 197-46 (*Continuación*)

Biblioteca Médica Virtual



Ibalizumab

Enfuvirtida

Maraviroc

Inhibidores de la integrasa

Elvitegravir

Raltegravir

Dolutegravir

Bictegravir

FIGURA 197-46 (*Continuación*)

participan en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos, incluida una serie diversa de estudios clínicos. Como consecuencia de ello todo el tiempo surgen nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas. A menudo, los nuevos fármacos están disponibles a través de programas de acceso ampliado antes de su autorización oficial. Por estas razones, las decisiones sobre el cART deben tomarse con la colaboración de expertos en la materia.

Los fármacos disponibles a la fecha para el tratamiento de la infección por VIH, como parte de un programa combinado, pertenecen a una de cuatro categorías: aquellos que inhiben a la transcriptasa inversa viral (inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos), los que inhiben la proteasa viral (inhibidores de la proteasa), los que inhiben la integrasa viral (inhibidores de la integrasa) y los que interfieren con la penetración del virus (inhibidores de la fusión; antagonistas de CCR5) **(cuadro 197-21; fig. 197-46)**. Se han autorizado muchas formulaciones que combinan dos o más de estos fármacos antirretrovirales **(cuadro 197-22)**. Antes de iniciar el tratamiento y siempre que se considere cambiar el régimen debido a la falla terapéutica, debe realizarse una prueba de resistencia farmacológica para ayudar a guiar la selección de los medicamentos que se usarán en la combinación. En la **figura 197-47** ("se denegó el permiso de esta imagen para su publicación en la edición en español") se presenta un resumen de las mutaciones de resistencia conocidas para los fármacos antirretrovirales.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados por la FDA son los *análogos de los nucleósidos* zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir y emtricitabina; el análogo de nucleótido tenofovir disoproxilo; el *análogo de nucléotido* tenofovir alafenamida y los *inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos* nevirapina, delavirdina, efavirenz, etravirina y rilpivirina (cuadro 197-21). Este grupo de fármacos fue de los primeros autorizados para el tratamiento de la infección por el VIH y están indicados para formar parte de los regímenes combinados. Debe hacerse énfasis en que ninguno de tales fármacos debe utilizarse como monoterapia para la infección por VIH por la facilidad relativa con la cual se desarrolla resistencia farmacológica bajo tales circunstancias. Por tanto, cuando se emplea lamivudina, emtricitabina o tenofovir para tratar la hepatitis B en un paciente con infección por VIH, se debe asegurar que éste se encuentre recibiendo otra medicación antirretroviral. Los inhibidores de la transcriptasa inversa bloquean el ciclo de replicación del VIH en el punto de la síntesis de DNA que depende del RNA, el paso de la transcripción inversa. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos tienen bastante selectividad por la transcriptasa inversa del VIH-1, pero los análogos de los nucleótidos y de los nucleósidos inhiben una gran variedad de reacciones de polimerización del DNA además de la transcriptasa inversa del VIH-1. Por esta razón, los efectos adversos graves son más frecuentes con los análogos de los nucleósidos, como la lesión de las mitocondrias que puede desencadenar esteatosis hepática y acidosis láctica, así como neuropatía periférica y pancreatitis. El uso de los análogos de timidina zidovudina y estavudina se ha vinculado con un síndrome de hiperlipidemia; intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina; y redistribución de grasa a menudo llamado *síndrome de*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 197-22 Preparaciones combinadas de fármacos antirretrovirales

NOMBRE	COMBINACIÓN
Atripla*	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina + efavirenz
Biktarvy*	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + bictegravir
Cimduo	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + lamivudina
Combivir	Zidovudina + lamivudina
Complera*	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina + rilpivirina
Descovy	Tenofovir alafenamida + emtricitabina
Dutrebis	Raltegravir + lamivudina
Epzicom	Abacavir + lamivudina
Evotaz	Atazanavir + cobicistat
Genvoya*	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat
Juluca	Dolutegravir + rilpivirina
Kaletra	Lopinavir + ritonavir
Odefsey*	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + rilpivirina
Prezcobix	Darunavir + cobicistat
Stribild*	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat
Symfi*	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + lamivudina + efavirenz (600 mg)
Symfi Lo*	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + lamivudina + efavirenz (400 mg)
Triumeq*	Abacavir + lamivudina + dolutegravir
Truvada	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina
Trizivir	Zidovudina + lamiduvina + abacavir

* Regímenes completos de comprimido único, una vez al día.

lipodistrofia (descrito antes en "Enfermedades del sistema endocrino y trastornos metabólicos"). Los inhibidores de la transcriptasa inversa preferidos de acuerdo al Panel DHHS para el uso de fármacos antirretrovirales son lamivudina, emtricitabina, abacavir, tenofovir disoproxilo y tenofovir alafenamida.

Los inhibidores de la proteasa de VIH-1 (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir y darunavir) constituyen la mayor parte de los fármacos disponibles para el tratamiento antirretroviral. Ritonavir, además de poseer propiedades antivirales propias presenta gran afinidad por diversas isoformas del citocromo P450 (3A4, 2D6) y su administración puede dar lugar a grandes incrementos en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan por esta vía. Como sucede con los inhibidores de la transcriptasa inversa, la monoterapia puede generar una resistencia rápida a los inhibidores de la proteasa, por lo que deben emplearse como parte de los regímenes combinados. Los inhibidores de proteasa preferidos de acuerdo al Panel DHHS sobre el uso de fármacos antirretrovirales son el darunavir reforzado con ritonavir en combinación con emtricitabina y tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida.

Los *inhibidores de la integrasa* actúan bloqueando la acción de la integrasa del VIH lo que evita la integración del provirus del VIH en el genoma del hospedador. Estos inhibidores son de los más potentes y seguros entre los fármacos antirretrovirales y a menudo forman parte de los regímenes combinados de inicio. Los cuatro inhibidores de integrasa autorizados son el raltegravir, elvitegravir y el dolutegravir y bictegravir. El elvitegravir siempre se administra combinado con cobicistat, que incrementa las concentraciones de elvitegravir. El cobicistat, inhibe la secreción tubular de creatinina, lo que resulta en elevación de la creatinina sérica, por lo que no se recomienda para pacientes con eliminación de creatinina <70 mL/min. El bictegravir sólo está disponible en combinación con tenofovir alafenamida y emtricitabina.

Los *inhibidores de la entrada del virus* actúan al interferir con la unión de VIH con su receptor o correceptor al interferir con el proceso de fusión (véase antes). El primer fármaco en esta clase autorizado fue *enfuvirtida* (T-20), un inhibidor de la fusión, seguido de *maraviroc* un antagonista de CCR5. El anticuerpo monoclonal anti-CD4 ibalizumab se autorizó en 2018 y en este momento se realizan estudios clínicos con una variedad de más moléculas pequeñas que se unen con los correceptores de VIH-1.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

Los principios de tratamiento para la infección por VIH han sido publicados por un panel de expertos del US Department of Health and Human Services como un grupo de trabajo de la NIH Office of AIDS Research Advisory Council. Tales principios se resumen en el **cuadro 197-23**. Como se hace evidente en estas guías, el cART para la infección por VIH no conduce a la erradicación o cura del VIH. La única excepción posible a esta condición es un individuo con infección por VIH que recibió un trasplante alógeno de células madre para tratar una leucemia mielógena aguda. El régimen de preparación incluyó quimioterapia citotóxica, radiación corporal total e inmunoglobulinas antitimocitos. Las células del donante eran homocigotas para la mutación *CCR5-Δ32* (véase antes) y por tal motivo, resistentes a la infección por el VIH. A pesar de que el cART se suspendió el día del trasplante, a la fecha el paciente no ha mostrado señales de una infección activa por VIH por más de 8 años.

En las decisiones terapéuticas se debe tomar en consideración el hecho de que es necesario atender una infección crónica que requiere tratamiento diario. Los pacientes que inician tratamiento antirretroviral deben estar dispuestos a comprometerse con éste de por vida y es preciso que comprendan la importancia del cumplimiento con el régimen prescrito. La importancia del cumplimiento se ilustra con la observación de que la interrupción terapéutica se relaciona con aumentos rápidos en la concentración de RNA de VIH, disminución rápida en el recuento de linfocitos T CD4+ y mayor riesgo de progresión clínica. Parece razonable asumir que las complicaciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral pueden reducirse con un régimen diseñado para llevar al mínimo la exposición a los fármacos en cuestión, pero todos los esfuerzos para llevar a cabo esto se han asociado, en forma paradójica, con incremento en los sucesos adversos graves en pacientes asignados al azar a grupos de tratamiento intermitente, lo que sugiere que algunos acontecimientos adversos graves "no relacionados con el sida" como infarto miocárdico y apoplejía pueden estar asociados con la replicación del VIH. Así, a menos que existan contraindicaciones por la toxicidad, los pacientes que inician cART deben continuarlo.

A la fecha, las guías del U.S. Department of Health and Human Services recomiendan que todos los individuos con infección por VIH reciban cART y que el tratamiento se inicie lo más pronto posible después del diagnóstico. La terapéutica se relaciona con un decremento en la progresión de la enfermedad en pacientes en todas las etapas de

CUADRO 197-23 Principios de tratamiento de la infección por VIH

1. La replicación continuada del VIH conduce a una lesión del sistema inmunitario, a la progresión al sida y la activación inmunitaria sistémica.
2. Las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH indican la magnitud de la replicación del VIH y la tasa de destrucción de linfocitos T CD4+. Los recuentos de linfocitos T CD4+ indican el grado de competencia del sistema inmunitario en ese momento.
3. El objetivo del tratamiento es la supresión máxima de la replicación viral; entre mayor sea la supresión, menos probabilidad de que aparezcan cuasiespecies con resistencias farmacológicas.
4. Las estrategias terapéuticas más eficaces suponen el inicio simultáneo de combinaciones de antirretrovirales eficaces con los que no hayan sido tratados previamente y que no presenten interacciones con los antirretrovirales que ya ha recibido el paciente.
5. Los antirretrovirales empleados en regímenes combinados deben administrarse según la dosis y el calendario más óptimo.
6. La cantidad de fármacos disponible es limitada. Cualquier decisión sobre el tratamiento antirretroviral repercute en las opciones futuras para el paciente.
7. Las mujeres deben recibir el tratamiento antirretroviral óptimo sin importar su estado de gestación.
8. Los mismos principios se aplican a niños y adultos. El tratamiento de los niños infectados por VIH supone una serie de consideraciones farmacológicas, virológicas e inmunológicas exclusivas.
9. El cumplimiento por parte del paciente constituye un aspecto importante para asegurar el efecto máximo de un régimen determinado. Los regímenes más simples son los más fáciles de cumplir por parte del enfermo.

Fuente: Modificado a partir de *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS y la Fundación Henry J. Kaiser Family.

Biblioteca Médica Virtual

la infección por VIH y reduce el riesgo de transmisión de la infección. Además, sería deseable administrar un ciclo de 6 semanas a los individuos no infectados justo después de una exposición a VIH de alto riesgo. La combinación de tenofovir y emtricitabina también está indicada como profilaxis previa a la exposición en individuos con riesgo alto de infección por VIH. Para personas con diagnóstico de una infección oportunista y VIH al mismo tiempo, podría considerarse un retraso de 2 a 4 semanas en el inicio del esquema antirretroviral, periodo en el cual el tratamiento se enfoca en la infección oportunista. Este retraso podría disminuir la gravedad de cualquier síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria subsiguiente, ya que reduce la carga antigénica de la infección oportunista. Esto es válido sobre todo para los pacientes con TB o infección por criptococos. Sin embargo, en pacientes con infección avanzada por VIH (CD4+ <50 células/μL), el cART se debe de iniciar lo más pronto posible.

Una vez que se toma la decisión de iniciar el tratamiento, el médico debe decidir qué tipo de fármacos utilizará como primer régimen. La elección de los fármacos no sólo influirá sobre la respuesta inmediata al tratamiento, sino que tendrá implicaciones en las opciones de regímenes terapéuticos futuros. El primer régimen suele ser el más eficaz, porque el virus aún no ha desarrollado una resistencia importante. El VIH es capaz de desarrollar resistencia en forma rápida a cualquier fármaco único, por lo que el tratamiento debe ser combinado. Como es posible que los pacientes estén infectados con virus que tienen mutaciones para resistencia farmacológica, se recomienda determinar el genotipo viral antes de iniciar el tratamiento a fin de optimizar la selección de los antirretrovirales. Los regímenes de combinación que se recomiendan en la actualidad al inicio para pacientes que no han sido tratados, se muestran en el **cuadro 197-24**. No está claro en este momento si los individuos que no han sido tratados y que tienen <50 copias/mL del RNA del VIH se beneficiarán con el cART. Aunque estos individuos tienen un riesgo bajo de progresión de la enfermedad en el corto plazo, tienen evidencia de activación inmunitaria persistente que puede tener consecuencias de largo plazo. Luego de instaurar el tratamiento se debe esperar una reducción de 1-log (10 veces) de los valores plasmáticos de RNA del VIH en los primeros 1 a 2 meses y finalmente una reducción de los valores plasmáticos del RNA del VIH hasta menos de 50 copias/mL en 6 meses. En este tiempo se debe elevar el recuento de linfocitos T CD4+ en 100 a 150 células/μL, en forma más marcada durante el primer mes de tratamiento. Luego, debe anticiparse un aumento en el recuento de linfocitos T CD4+ de 50 a 100 células por año hasta que las cifras se aproximen a lo normal. Muchos médicos creen que una indicación para modificar el tratamiento sería la falta de consecución de este objetivo, pero otras razones para cambiar el tratamiento son un descenso persistente del recuento de linfocitos T CD4+, un incremento consistente en los niveles de RNA del VIH a >200 copias/mL, deterioro clínico o toxicidad farmacológica **(cuadro 197-25)**. Al igual que sucede con la instauración del tratamiento, su modificación puede tener un impacto duradero sobre las opciones terapéuticas futuras. Cuando se modifica el tratamiento por un fracaso terapéutico (progresión clínica o empeoramiento de los parámetros analíticos), es importante tratar de suministrar un régimen con al menos dos fármacos nuevos. Esta decisión puede ser guiada por pruebas de resistencia (véase más adelante). Cuando la modificación obedece a una toxicidad farmacológica, lo más prudente sería cambiar un solo fármaco. Hay que subrayar que en un intento por resolver la toxicidad de un fármaco, quizá sea recomendable interrumpir todo el tratamiento durante un tiempo para poder distinguirla de la progresión de la enfermedad. Dicha toxicidad suele empezar a mostrar signos de reversión en 1 a 2 semanas. Antes de modificar un régimen terapéutico por un fracaso farmacológico es muy importante verificar que el paciente ha cumplido el régimen prescrito. Como ocurre al instaurar el tratamiento, cuanto más simple sea éste más fácil le resultará al paciente cumplirlo. Los valores plasmáticos de RNA del VIH y el recuento de linfocitos T CD4+ se deben vigilar cada 3 a 6 meses durante el tratamiento y con mayor frecuencia si se está considerando una modificación del régimen debido a un aumento de la viremia o inmediatamente después de haberla realizado.

En un intento por encontrar un régimen terapéutico óptimo, puede tratarse de medir la susceptibilidad a los fármacos antirretrovirales mediante la determinación del genotipo o el fenotipo de las cuasiespecies de VIH y el establecimiento de la dosis adecuada mediante la medición de las concentraciones de los fármacos. El genotipo se obtiene mediante la secuenciación del cDNA. Los análisis de fenotipo por lo común miden la actividad enzimática viral en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de distintos fármacos y también se ha utilizado para establecer el tropismo con los correceptores. Estos análisis por lo general detectan cuasiespecies que se presentan con una frecuencia ≥10%. La secuenciación NextGen podría permitir la detección de las cuasiespecies en frecuencias tan bajas como 1%. En general se recomienda que las pruebas de resistencia se utilicen en la selección del tratamiento inicial en situaciones donde el riesgo de transmisión de virus resistente es alta (como en Estados Unidos y Europa) y para decidir la aplicación de los regímenes para pacientes que experimentan falla virológica durante el tratamiento. Las pruebas de resistencia pueden ser de particular utilidad para diferenciar entre virus resistentes a fármacos y pacientes con falta de apego terapéutico. Por la rápida velocidad a la cual los virus resistentes a fármacos se transforman al tipo silvestre, se recomienda que se realicen pruebas de resistencia en caso de fracaso terapéutico mientras el paciente aún continúa con el régimen terapéutico fallido. Puede emplearse también la medición de las concentraciones séricas del fármaco para ajustar el tratamiento individual. Se emplea el cociente inhibidor, que se define como la concentración sanguínea mínima/IC_{50} del virus del paciente a fin de determinar la idoneidad de la dosificación de un régimen terapéutico determinado. A pesar de los mejores esfuerzos, habrá pacientes con concentraciones altas de replicación viral durante el empleo del mejor tratamiento disponible. Estas personas se beneficiarán por permanecer con el tratamiento antirretroviral, aunque no logren la supresión completa.

Además de los fármacos autorizados descritos anteriormente, se han evaluado numerosos productos experimentales como posibles tratamientos para la infección por el VIH. Se están desarrollando estrategias terapéuticas que interfieren prácticamente en cualquier paso del ciclo de la replicación del virus (fig. 197-3) y en un intento por eliminar el reservorio de células infectadas para "curar" la infección por VIH. Asimismo, en la medida que se conoce mejor la función del sistema inmunitario en el control de la replicación viral, se van desarrollando otras estrategias que suelen denominarse "tratamientos de base inmunitaria" que sirven de complemento al tratamiento antiviral. Entre los fármacos antirretrovirales en estudios clínicos iniciales se encuentran otros análogos nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión, antagonistas de receptores y correceptores e inhibidores de la integrasa así como nuevas estrategias antirretrovirales lo que incluye inhibidores de la maduración y ácidos nucleicos no

CUADRO 197-24 Regímenes combinados iniciales para cualquier paciente que no ha sido tratado independientemente de los niveles del RNA del VIH y del recuento de linfocitos T CD4+

Dolutegravir + tenofovir* + emtricitabina**
Raltegravir + tenofovir* + emtricitabina**
Bictegravir + tenofovir* + emtricitabina**
Elvitegravir + cobicistat + tenofovir* + emtricitabina*
Dolutegravir + abacavir + lamivudina** (sólo para los que son negativos para HLA-B*5701)

* Tenofovir alafenamida y fumarato de disoproxilo de tenofovir son dos formas de tenofovir aprobadas por la FDA. Tenofovir alafenamida tiene menos efectos tóxicos óseos y renales, mientras que el fumarato de disoproxilo de tenofovir se relaciona con valores de lípidos más bajos. **La lamivudina puede sustituirse por emtricitabina y viceversa.

Fuente: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, USPH.

CUADRO 197-25 Indicaciones para cambiar el tratamiento antirretroviral en los pacientes con infección por VIH[a]

Descenso inferior a 1 log del RNA del VIH en plasma a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento
Importante incremento (definido por un aumento al triple o más) reproducible desde el nadir del valor plasmático del RNA del VIH no atribuible a infecciones concomitantes, vacunas o metodología de la prueba
Cantidad de linfocitos T CD4+ disminuyendo de manera persistente
Deterioro clínico
Efectos adversos

[a] En términos generales, un cambio debe suponer, al menos, la instauración de dos fármacos que puedan ser eficaces en un paciente determinado. Una excepción es el cambio realizado para tratar un efecto tóxico, en cuyo caso lo más razonable es realizar un solo cambio.

Fuente: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, USPHS.

Biblioteca Médica Virtual

codificantes. Entre los tratamientos que se valoran en la actualidad y que tienen su base en la inmunidad se encuentran el IFN-α, el trasplante de médula ósea, la transferencia adoptiva de linfocitos modificados de manera genética para que resistan las infecciones o aumenten la inmunidad específica al VIH, la inmunoterapia activa mediante VIH inactivado o sus componentes y las interleucinas 7 y 15. Las estrategias enfocadas en la curación examinan el papel de los fármacos para revertir la latencia, como los inhibidores de la histona desacetilasa.

VIH Y EL PROFESIONAL DE SERVICIOS DE SALUD

El personal de atención a la salud, en especial quienes atienden a un gran número de pacientes infectados con VIH, tienen un riesgo pequeño, pero definido de infectarse como consecuencia de sus actividades profesionales (véase "Transmisión ocupacional del VIH: personal de atención a la salud y de laboratorio y ambiente de atención de la salud", antes en este capítulo).

En Estados Unidos, 58 trabajadores de la salud en los que se completaron las investigaciones del caso, tuvieron conversiones serológicas para VIH documentadas después de exposiciones laborales. Sólo ha ocurrido un caso desde 1999. Cerca del 85% de las exposiciones que causan infección se producen por vía percutánea (punción/lesión con corte) con sangre infectada con VIH. Las personas con seroconversiones documentadas incluyeron 19 trabajadores de laboratorio (16 de los cuales eran trabajadores de laboratorio clínico), 24 enfermeras(os), seis médicos, dos técnicos quirúrgicos, un técnico en diálisis, cuatro técnicos de laboratorio no clínico, un terapeuta respiratorio, un ayudante, un técnico embalsamador y dos trabajadores de mantenimiento y un individuo de actividad desconocida. Además, se han informado al menos 150 casos posibles de infección por VIH adquirida por exposición laboral entre personal de salud en Estados Unidos. Se desconoce el número de estos trabajadores que realmente adquirieron su infección a través de una exposición laboral. Considerados de manera conjunta, los datos disponibles de varios estudios grandes sugieren que el riesgo de infección por VIH después de la exposición percutánea a sangre contaminada es de ~0.2323% y que después de la exposición a una mucosa se aproxima a 0.09%. Aunque se han comprobado casos de transmisión del VIH después de la exposición de piel no intacta, no se ha cuantificado de manera precisa el riesgo promedio de transmisión por esta vía, si bien se estima que es menor que el existente en el caso de la exposición de las mucosas. Tampoco se ha cuantificado el riesgo de transmisión después de ocurrida la exposición a líquidos o tejidos distintos a la sangre infectada por el VIH, pero probablemente es mucho menor que el que se corre al exponerse a ésta. El estudio de seroprevalencia realizado sobre 3 420 cirujanos ortopédicos no reveló caso alguno de posible infección profesional, a pesar de que 75% de ellos trabajaba en un área con una prevalencia relativamente elevada de infección por VIH y 39% se había expuesto a sangre de los pacientes por vía percutánea, habitualmente mediante un pinchazo accidental con la aguja de sutura, no reveló ningún caso de posible infección laboral; por consiguiente, es muy probable que el riesgo de infección por las agujas de sutura sea bastante menor que el de las agujas de extracción de sangre (huecas).

La mayor parte de los casos de seroconversión en profesionales de la salud son por pinchazos con agujas contaminadas. Analizando las circunstancias en las que ocurren los pinchazos con aguja, es evidente que si se respetaran las normas recomendadas para manipular los objetos punzantes, se reduciría de forma importante este tipo de accidentes. En este sentido, en uno de los estudios se comprobó que 27% de los pinchazos con agujas era la consecuencia de manipulaciones inadecuadas al desechar la aguja (en más de la mitad de las ocasiones, los pinchazos se produjeron al reintroducir la aguja en su capuchón); 23% ocurrió al tratar de canular una vía intravenosa; 22% durante la extracción de sangre; 16% se asoció con inyecciones intramusculares o subcutáneas, y 12% con goteos intravenosos.

Los médicos deben considerar la posible exposición ocupacional a VIH en la atención de urgencias para asegurar el tratamiento oportuno después de la exposición y la posible administración de profilaxis antirretroviral después de la exposición (PEP, *postexposure prophylaxis*). Las recomendaciones relativas a la profilaxis posterior a la exposición deben tener en cuenta que el riesgo de transmisión del VIH tras una exposición profesional está determinado por diversas circunstancias. En este sentido se han asociado varios factores que aumentan el riesgo de transmisión laboral de la infección por VIH: la profundidad de la lesión, presencia de sangre visible en el instrumental que produjo la exposición, la lesión con un dispositivo que ha estado dentro de una vena o una arteria del paciente que actúa como foco, y enfermedad por VIH avanzada en el paciente fuente. Otra consideración importante cuando se valora el empleo de PEP en trabajadores sanitarios incluye embarazo, sospechado o confirmado, o alimentación al seno materno, la posibilidad de exposición a virus resistentes a fármacos y los efectos tóxicos de los diferentes regímenes de la PEP. Independientemente de la decisión de usar PEP, la herida debe limpiarse de inmediato y tratarse con un antiséptico. Si se toma la decisión de ofrecer una profilaxis posterior a la exposición, las normas del Servicio de Salud Pública, de Estados Unidos recomiendan una combinación de tres (o más) fármacos antirretrovirales por 4 semanas para las exposiciones laborales. Se cuenta con guías detalladas del Updated U.S. Public Health Services Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis (CDC, 2013). El reporte hace énfasis en la importancia del apego terapéutico a PEP cuando esté indicado; la vigilancia de los trabajadores expuestos para mejorar el cumplimiento de la profilaxis después de una exposición; pruebas para VIH basal y de seguimiento y vigilancia para detectar toxicidad farmacológica; y la consulta con un experto para el tratamiento de las exposiciones. Las citas de seguimiento deben iniciar en las 72 h siguientes a la exposición a VIH y si se usa una prueba de cuarta generación combinada de antígeno p24 de VIH y anticuerpos contra VIH para el seguimiento del trabajador de la salud, las pruebas para VIH pueden concluirse 4 meses después de la exposición. Si no se cuenta con una plataforma de prueba nueva, las pruebas para seguimiento de VIH casi siempre se concluyen 6 meses después de la exposición al virus. Para la consulta del tratamiento de exposiciones ocupacionales a VIH y a otros patógenos transmisibles por sangre, el médico que da tratamiento al individuo con exposición puede llamar a la *National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline* (Pepline) al 888-448-4911. Este servicio se encuentra disponible las 24 h del día, sin costo (en Internet se encuentra información disponible en www.nccc.ucsf.edu). El apoyo de Pepline es de particular utilidad en situaciones difíciles, por ejemplo, cuando se sospechen cepas del virus de inmunodeficiencia humana resistente a múltiples fármacos o se sospeche que la trabajadora de la salud está embarazada.

El profesional de la salud puede reducir al mínimo el riesgo de infección profesional por el VIH siguiendo las normas de los CDC de junio de 2015: observar las precauciones universales, la premisa fundamental de las precauciones universales consiste en manipular cualquier muestra como si procediera de un sujeto infectado por un patógeno transmitido por la sangre. Por tanto, en todo momento deben cumplirse las siguientes precauciones para control de la infección: 1) uso habitual de barreras (como guantes y gafas) cuando se anticipe contacto con sangre o líquidos corporales; 2) lavado inmediato de las manos y otras superficies cutáneas después del contacto con sangre o líquidos corporales, y 3) manipulación y disposición cuidadosas de instrumentos punzocortantes durante y después de usarlos. Para obtener más información, comuníquese con los CDC al 800-CDC-INFO (232-4636) o consúltese www.cdc.gov/info. Para ilustrar adecuadamente este riesgo pequeño, pero real, para el trabajador sanitario, conviene recordar que cada año mueren casi 200 profesionales sanitarios como consecuencia de una hepatitis B adquirida durante el desarrollo de su profesión. En este caso, la tragedia es que gran parte de estas infecciones o muertes por hepatitis B podría haberse evitado con una aplicación más amplia de la vacuna contra dicho trastorno. El riesgo de sufrir esta enfermedad después del pinchazo con una aguja procedente de un paciente con positividad para el antígeno es muy superior al riesgo de infección por el VIH (véase antes "Transmisión"). Existen numerosos ejemplos de lesiones por pinchazo con aguja en los que el paciente mostraba positividad tanto para la hepatitis B como para el VIH y el profesional sanitario sólo sufrió la infección por el virus de la hepatitis B. Por tal motivo, considerando la elevada prevalencia de hepatitis B entre los enfermos con infección por el VIH, se recomienda a todos los profesionales de la salud que atienden pacientes con infección por VIH que se vacunen contra la hepatitis B.

La tuberculosis es otra infección frecuente en los individuos con infección por VIH que puede transmitirse al profesional sanitario. Por tal motivo, todos los profesionales sanitarios deben conocer su reactividad al PPD, que debe revisarse anualmente, y recibir isoniazida por 6 meses si la prueba cutánea es positiva. Además, todos los pacientes en los que se sospeche una tuberculosis pulmonar deben someterse a aislamiento respiratorio en espera de los resultados del estudio diagnóstico. El surgimiento de organismos resistentes a fármacos, incluidas cepas de TB con resistencia farmacológica extensa, ha hecho que la TB sea un problema cada vez más importante para los trabajadores de la salud. Sobre todo en los profesionales sanitarios con infección previa por el VIH.

Otro de los problemas más temidos que puede ocurrir en la relación entre los profesionales sanitarios y los enfermos es la transmisión del VIH desde el profesional sanitario infectado a sus pacientes. Este aspecto se aborda bajo el epígrafe "Transmisión ocupacional del VIH: personal de

Biblioteca Médica Virtual

atención a la salud y de laboratorio y ambiente de atención de la salud" antes en este capítulo. En teoría, las mismas medidas de precaución universales que se utilizan para proteger al profesional sanitario del paciente infectado por el VIH también lo harán a la inversa.

UNA VACUNA PREVENTIVA PARA LA INFECCIÓN POR VIH

Hasta ahora no se ha aprobado ninguna vacuna segura y efectiva para prevenir la infección por VIH. Las vacunas exitosas se basan, en su mayor parte, en la suposición de que el cuerpo puede desencadenar una respuesta inmunitaria adecuada al microbio o virus en cuestión durante una infección natural y que la vacuna simula la respuesta natural a dicha infección. Incluso con enfermedades graves como viruela, poliomielitis, sarampión y gripe (influenza), entre otras, el cuerpo en la mayor parte de los casos elimina el agente infeccioso y proporciona protección, casi siempre de por vida, contra la exposición futura al mismo patógeno. Por desgracia, éste no es el caso con las infecciones por VIH porque la respuesta inmunitaria natural a la infección por VIH es incapaz de eliminar el virus del cuerpo y los casos de sobreinfección son frecuentes. Algunos de los factores que contribuyen a la naturaleza problemática del desarrollo de la vacuna preventiva para VIH son: 1) la gran mutabilidad del virus; 2) el hecho de que la infección puede transmitirse por virus asociados o no con células; 3) el hecho de que el provirus del VIH se integre a sí mismo en el genoma de la célula blanco y puede permanecer en forma latente y no expuesta al sistema inmunitario; 4) la necesidad de desarrollar inmunidad eficaz en las mucosas, y 5) el hecho de que es difícil establecer la correlación precisa de la inmunidad protectora para la infección por VIH. Una fracción del porcentaje de individuos infectados con el VIH son "controladores de élite" ya que mantienen niveles notablemente bajos o indetectables de viremia en ausencia de cART, y se ha comunicado que algunos individuos que se han expuesto en varias ocasiones al VIH no se infectan; estos hechos sugieren que existen elementos de defensa del hospedador o una respuesta inmunitaria específica contra VIH que tienen la posibilidad de ser protectores contra la adquisición de la infección. Los intentos iniciales de desarrollar una vacuna con la proteína de la envoltura gp120 se dirigieron a inducir anticuerpos neutralizantes en seres humanos resultaron infructuosos debido a que los antisueros producidos no neutralizan las cepas de VIH cultivadas y sometidas a pruebas en células mononucleares de sangre periférica. En este sentido se están llevando a cabo dos estudios de fase 3 en Estados Unidos y Tailandia utilizando proteína gp120 soluble y la vacuna no protegió a voluntarios humanos en la infección por VIH. Además, dos pruebas de vacuna separadas enfocadas en inducir respuestas de los linfocitos T CD8+ para prevenir la infección y, en caso de no ser capaces de prevenir la infección, de controlar la viremia posinfecciosa, también fallaron con ambos objetivos. En 2009 se probó una vacuna que utiliza un cebador de poxvirus como vector que expresa varias proteínas virales seguida por un refuerzo con proteína de la envoltura en un estudio con 16 000 personas (RV144) realizado en Tailandia entre heterosexuales con prevalencia baja al VIH, en su mayoría. La vacuna produjo la primera señal positiva, aunque muy modesta, publicada para estudios de vacunas contra VIH, mostró una protección del 31% contra la adquisición de la infección. Es cierto que este resultado no es suficiente justificación para el uso clínico de la vacuna, pero es un primer paso importante en dirección al desarrollo de una vacuna segura y eficaz contra la infección por VIH. Los estudios de seguimiento de RV144 indican que las respuestas de anticuerpos débiles o no neutralizantes contra ciertos epítopos constantes en la que de otra manera es una región altamente variable de la región V1-V2 de la envoltura del VIH se asocian con un grado modesto de protección observado en este estudio clínico. Se están planificando más estudios para mejorar los resultados de RV144 en países con alta prevalencia de VIH de África subsahariana mediante varios enfoques, incluido el incremento en el número de refuerzos de la vacuna con envoltura proteínica y la adición de un adyuvante.

Un área de investigación de vacunas para el VIH que se está trabajando es un intento para inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes a través del desarrollo como inmunógenos para vacunación, de ciertos epítopos de la proteína de la envoltura del VIH, que por lo común son blanco de los anticuerpos ampliamente nuetralizantes que se producen en forma natural durante la infección por el VIH. Es interesante notar que sólo 20% de los individuos infectados con VIH desarrolla este tipo de anticuerpos y lo hacen sólo después de 2 a 3 años de una infección en curso. En el momento en que estos anticuerpos aparecen, pueden neutralizar un rango amplio de aislados primarios del VIH, pero parecen ser ineficaces contra el virus autólogo del sujeto infectado. Un análisis cuidadoso permitió conocer que esta clase de anticuerpos muestra un alto grado de mutaciones somáticas que se acumulan con el tiempo y que son las responsables de la maduración de su afinidad y amplia capacidad neutralizante. El objetivo de los esfuerzos actuales es el desarrollo de epítopos de la envoltura del VIH con la conformación correcta para que, cuando se utilicen como inmunógenos, la respuesta inmunitaria de un individuo no infectado se oriente hacia la producción de estos anticuerpos ampliamente neutralizantes en un rango de tiempo razonable a través de varias inmunizaciones. Aún no se determina si este enfoque es factible.

PREVENCIÓN DEL CONTAGIO DEL VIH

La educación, asesoramiento y modificaciones conductuales son las bases de la estrategia para la prevención de la infección por VIH. Un problema importante en Estados Unidos y en cualquier otra parte es que muchas infecciones son transmitidas por individuos que no saben que están infectados. En Estados Unidos, se calcula que de los 1.1 millones de personas que están infectadas con VIH, se estima que un 15% desconoce su estado y casi 23% de todas las infecciones nuevas se transmite por dichos pacientes. En este sentido, los CDC recomendaron en fechas recientes que la prueba de VIH sea parte habitual de la atención médica y que todos los individuos entre 13 y 64 años de edad sean informados de la prueba y se sometan a la misma sin la necesidad de un consentimiento informado. El individuo podría rechazar la prueba, pero si no lo hace, la prueba debe realizarse en forma sistemática. Los individuos que practican comportamientos de alto riesgo deben someterse a la prueba con mayor frecuencia. Además de identificar a individuos que podrían beneficiarse del tratamiento antirretroviral, la información recolectada con este método podría servir como la base para los programas de modificación de la conducta, tanto para individuos infectados que desconocen su estado de VIH y que pueden infectar a otros, como para individuos no infectados que llevan a cabo conductas de alto riesgo. El "sexo más seguro" es el método más eficaz para evitar que las personas sexualmente activas no infectadas contraigan la infección y para que las infectadas eviten su diseminación. El único método definitivo para prevenir la transmisión sexual es la abstinencia de la relación sexual. Sin embargo, esto no es factible y, por ello, se recomiendan diversas prácticas relativamente seguras que reducen en forma considerable la posibilidad de contagio de la infección por VIH. Las parejas con una relación sexual monógama que quieran confirmar la seguridad de la misma deben efectuar ambos la prueba de los anticuerpos anti-VIH. Si ambos son negativos debe comprenderse que cualquier desviación de la relación monógama, por cualquiera de los miembros de la pareja, aumenta el riesgo para ambos; por consiguiente, es necesario realizar una discusión abierta sobre la importancia de la sinceridad en este tipo de relación. Cuando se desconoce el estado VIH de uno de los miembros de la pareja o cuando uno de sus miembros es positivo, se puede recurrir a diversas opciones. El uso de preservativos reduce de manera considerable el riesgo de transmisión; se debe recordar que éstos no son eficaces en 100% de los casos para prevenir la transmisión de la infección del VIH y que cuando se utilizan con fines anticonceptivos muestran un porcentaje de fracaso de casi 10%. La mayor parte de los fracasos de los preservativos se debe a la rotura o a su utilización inadecuada, como es el no emplearlos durante todo el acto sexual. Se prefieren los preservativos que son de látex porque se ha demostrado que el virus se escapa de los preservativos de piel natural. Nunca se deben utilizar geles derivados de la vaselina para lubricar el preservativo, porque aumentan el riesgo de que éste se rompa. Algunos varones que tienen relaciones sexuales con varones practican la felación como una "actividad de bajo riesgo" en comparación con el coito anal. Se debe recordar que la felación receptiva no constituye una práctica sexual segura y aunque la incidencia de transmisión por la felación es mucho menor que la vinculada con el coito rectal o vaginal, existe documentación clara de transmisión del VIH en ocasiones en las que el único acto sexual realizado era la felación receptiva (véase antes "Transmisión"). Se ha mostrado que los microbicidas tópicos a base de geles que contienen fármacos antirretrovirales son eficaces para prevenir la infección por el VIH en mujeres que participan en el coito vaginal. Sin embargo se presenta un grado considerable de variación en la eficacia relacionado con la permanencia de los participantes al uso de la intervención. La profilaxis preventiva (PrEP) por medio del uso de fármacos antirretrovirales orales de uso diario como Truvada (tenofovir y emtricitabina) en varones no infectados que tienen relaciones sexuales con varones y mujeres transgénero ha mostrado una alta eficacia en evitar la adquisición de la infección (>95%) si los individuos se apegan en forma estricta al régimen. Los CDC calculan que casi 1.2 millones de personas en Estados Unidos tienen un "riesgo sustancial" de infección por VIH y deben recibir asesoría sobre PrEP. Sin embargo, hasta 2016, menos de la mitad de los médicos generales y enfermeras(os) había escuchado de la PrEP.

Biblioteca Médica Virtual

La circuncisión de varones adultos ha reducido 50-65% la infección por VIH en estos sujetos. De manera clara este enfoque tiene un potencial considerable como estrategia de prevención de la infección por VIH y en la actualidad se está tratando de implementar sobre todo en países en desarrollo, como un componente de la prevención del VIH. El método más eficaz para prevenir el contagio de la infección por el VIH en los adictos a drogas por vía parenteral consiste en abandonar el hábito. Por desgracia, es bastante difícil lograr este objetivo a menos que el paciente se incorpore a un programa de tratamiento. Para aquellos que no puedan o no quieran participar en un programa de este tipo y continúen inyectándose droga, la siguiente opción para evitar el contagio de la infección consiste en no compartir las jeringas ni ningún tipo de utensilios ("trabajos"). Sin embargo, los factores sociales y culturales que facilitan el uso compartido de los utensilios son complejos y difíciles de evitar. En tales circunstancias, todos los instrumentos deben limpiarse después de su utilización con una solución viricida como hipoclorito sódico no diluido (blanqueador de uso doméstico). Los programas de intercambio gratuito de jeringas y agujas disminuyen la transmisión del VIH sin aumentar el consumo de drogas por vía parenteral. Entre los usuarios de drogas intravenosas, el uso de PrEP oral también es eficaz para prevenir la infección por VIH. Es importante realizar la prueba del VIH entre todos los consumidores de drogas y asesorarlos para evitar la transmisión del virus a sus parejas sexuales. La prevención de la transmisión por sangre o hemoderivados y la prevención de la transmisión madre-hijo se revisa antes en "Transmisión".

LECTURAS ADICIONALES

Fauci AS, Marston HD: Ending AIDS—is an HIV vaccine necessary? N Engl J Med 370:495, 2014.

Fauci AS, Marston HD: Ending the HIV-AIDS pandemic—follow the science. N Engl J Med 373:2197, 2015.

Gray GE *et al.*: Which new health technologies do we need to achieve an end to HIV/AIDS? PLoS Biol 14:e1002372, 2016.

Haase AT: Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. Nat Rev Immunol 5:783, 2005.

Haynes BF *et al.*: HIV-Host interactions: Implications for vaccine design. Cell Host Microbe 19:292, 2016.

Kanters S *et al.*: Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: A systematic review and network meta-analysis. Lancet HIV 3:e510, 2016.

Kuhar DT *et al.*: Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol 34:875, 2013.

Marcus JL *et al.*: Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. J Acquir Immune Defic Syndr 73:39, 2016.

Moir S, Fauci AS: B-cell responses to HIV infection. Immunol Rev 275:33, 2017.

Rerks-Ngarm S *et al.*: Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. N Engl J Med 361:2209, 2009.

UN Joint Programme On HIV/AIDS (UNAIDS): Prevention Gap Report, 2016. Available at www.unaids.org/en/resources/documents/2016/prevention-gap

World Health Organization: Blood safety and availability Fact Sheet. Available at www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/en/

Sección 15 Infecciones por virus RNA

198 Gastroenteritis viral

Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

La gastroenteritis infecciosa aguda es una enfermedad frecuente que afecta a personas de cualquier edad en todo el mundo. Constituye la causa principal de muerte de niños en los países pobres y representa 0.6 millones de fallecimientos cada año, así como 10-12% de todas las hospitalizaciones en la población pediátrica en los países industrializados, incluido Estados Unidos. Los ancianos, en particular los que tienen padecimientos debilitantes, están en riesgo de sufrir complicaciones graves y morir por gastroenteritis aguda. Este trastorno rara vez causa la muerte en adultos jóvenes sanos, pero produce onerosos gastos médicos y costos sociales, incluido el ausentismo laboral.

Se han identificado algunos virus entéricos como agentes causales importantes en la gastroenteritis infecciosa aguda **(cuadro 198-1, fig. 198-1)**. Si bien casi todos los casos de gastroenteritis viral se deben a virus de RNA, en este capítulo se incluyen los virus de DNA que intervienen de modo ocasional (p. ej., adenovirus tipos 40 y 41). El cuadro clínico que originan se caracteriza por vómito o diarrea, o ambos, de inicio agudo, que pueden acompañarse de fiebre, náusea, cólicos abdominales, anorexia y malestar general. Como se señala en el **cuadro 198-2**, algunas características de la gastroenteritis viral permiten diferenciarla de la secundaria a bacterias. Sin embargo, la distinción basada sólo en parámetros clínicos y epidemiológicos es difícil y a menudo se necesitan métodos de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

CALICIVIRUS HUMANOS

Etiología El virus de Norwalk es la cepa prototípica de un grupo de virus sin cubierta, pequeños (27-40 nm), redondos o icosaédricos con propiedades relativamente amorfas en su superficie en la visualización con microscopio electrónico. La clonación y la diferenciación moleculares han demostrado que su genoma es una sola hebra positiva de RNA de ~7.5 kb de longitud y que posee una sola proteína propia del virión (como la de los calicivirus típicos), con una masa molecular de 60 kDa. Debido a tales propiedades moleculares, hoy día los virus se clasifican en dos géneros de la familia Caliciviridae: *norovirus* y *sapovirus* (denominados con anterioridad virus similares a los de Norwalk y Sapporo, respectivamente). Los norovirus humanos se clasifican en tres genogrupos: GI, GII y GIV, incluidos los genotipos 9, 22 y 1, respectivamente.

Epidemiología Las infecciones por los calicivirus de Norwalk humanos y otros similares son frecuentes y muchos adultos tienen anticuerpos contra ellos. Los anticuerpos surgen a edades más tempranas en los países en desarrollo (un perfil consistente con el supuesto mecanismo de transmisión por vía fecal-oral de los virus). Las infecciones se producen durante todo el año, aunque en climas templados se ha observado un incremento neto en los meses fríos. Es posible que los norovirus sean los agentes infecciosos más comunes de la gastroenteritis benigna en la comunidad y afectan a todos los grupos de edad, si bien los sapovirus son más predominantes en niños. Los norovirus son también una de las causas de la diarrea de los viajeros y se han registrado brotes en el personal militar destacado en diversas zonas del mundo. Los escasos datos disponibles indican que los norovirus también podrían ser el segundo microorganismo causal más frecuente (después del rotavirus) en niños de corta edad y la causa más común entre los de mayor edad y los adultos. En Estados Unidos, al decrecer la frecuencia de infecciones graves por rotavirus gracias a la vacunación, los norovirus se han convertido en la primera causa de gastroenteritis atendida por un médico en niños pequeños. Asimismo, los norovirus se han identificado como la causa principal de epidemias de gastroenteritis en el mundo. En Estados Unidos, ~50% de los brotes de gastroenteritis se debe a norovirus.

Los virus se transmiten sobre todo por la vía fecal-oral, pero también a través del vómito. Un inóculo con muy escasos virus puede producir infección, razón por la cual puede originarse la transmisión por aerosoles, por contacto con objetos contaminados y por contacto directo de una persona con otra. La expulsión de virus y la infectividad alcanzan su punto máximo en la fase aguda de la enfermedad, pero los estudios en voluntarios inoculados con virus de Norwalk indicaron que el antígeno viral pueden diseminarlo personas infectadas pero asintomáticas y también individuos sintomáticos antes de manifestar los síntomas e incluso en un lapso de varias semanas después de la remisión de la enfermedad. En pacientes con inmunodepresión, la eliminación viral es prolongada.

Patogenia No se han identificado los sitios y los receptores celulares precisos en los que se fijan las partículas virales. Los datos sugieren que los carbohidratos semejantes a los antígenos de grupos histosanguíneos humanos, y que aparecen en el epitelio gastroduodenal de personas con el fenotipo secretor, pueden actuar como ligandos para la fijación del virus de Norwalk. Estudios adicionales deben dilucidar con mayor detalle las interacciones entre norovirus y carbohidratos, incluidas las posibles variaciones específicas de cada cepa. Después de la infección de los voluntarios surgieron lesiones reversibles en la porción superior del yeyuno, con ensanchamiento y aplanamiento de las vellosidades, acortamiento de las microve-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 198-1 Causas virales de gastroenteritis en seres humanos

VIRUS	FAMILIA	GENOMA	PRINCIPAL GRUPO DE EDAD EN RIESGO	GRAVEDAD CLÍNICA	PRUEBAS DE DETECCIÓN
Rotavirus del grupo A	Reoviridae	RNA segmentado bicatenario	Niños <5 años de edad	+ + +	EM, EIA (comercial), PAGE, RT-PCR
Norovirus	Caliciviridae	RNA monocatenario positivo	Todas las edades	+ +	EM, RT-PCR
Sapovirus	Caliciviridae	RNA monocatenario positivo	Niños <5 años de edad	+	EM, RT-PCR
Astrovirus	Astroviridae	RNA monocatenario positivo	Niños <5 años de edad	+	EM, EIA, RT-PCR
Adenovirus (tipos 40 y 41)	Adenoviridae	DNA bicatenario	Niños <5 años de edad	+/+ +	EM, EIA (comercial), PCR

EIA, enzimoinmunoanálisis; EM, microscopia electrónica; PAGE, electroforesis en gel de poliacrilamida; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa.

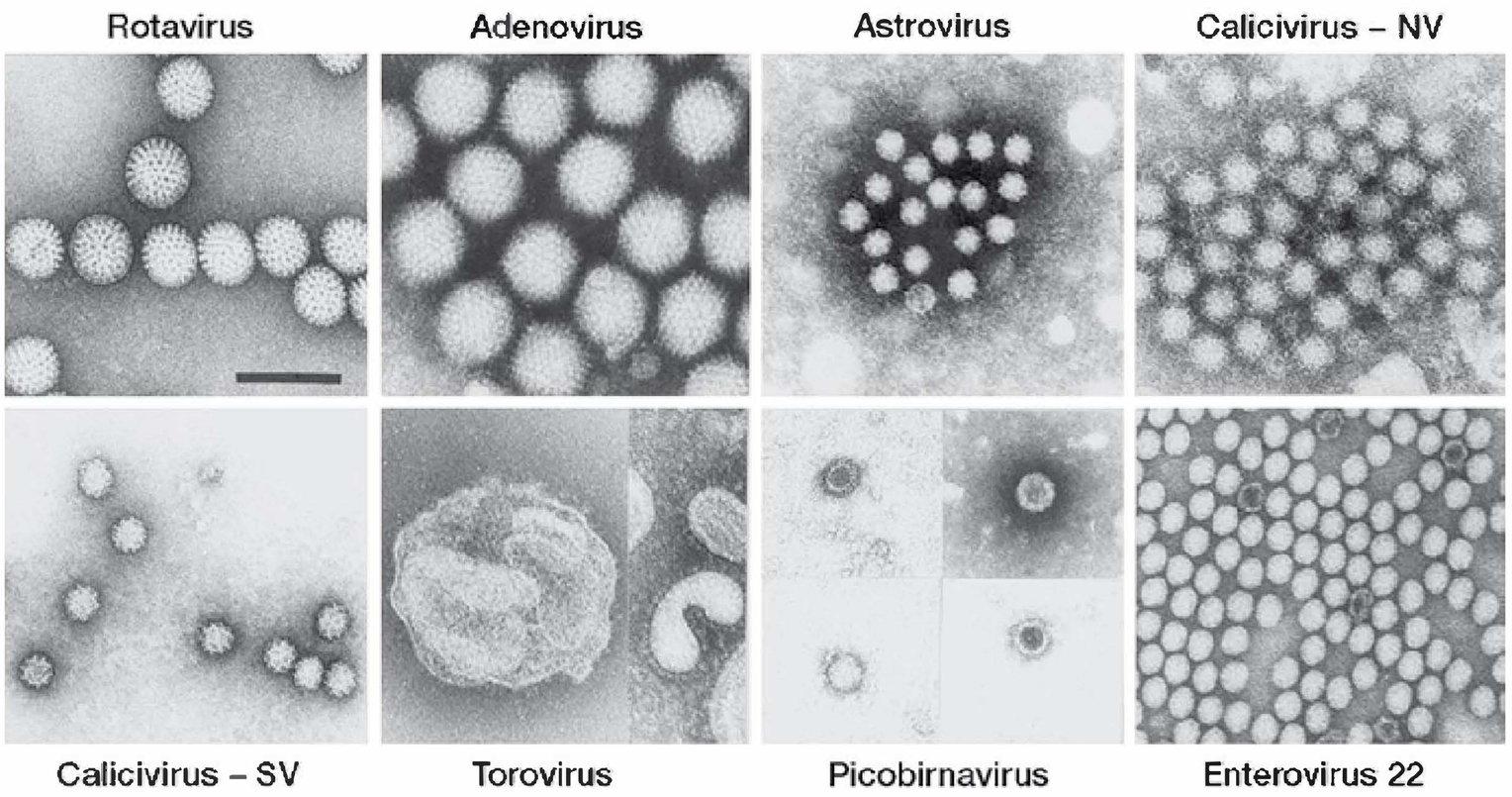


FIGURA 198-1 Virus de la gastroenteritis. NV, norovirus; SV, sapovirus.

CUADRO 198-2 Características de la gastroenteritis por agentes virales y bacterianos

SIGNO	GASTROENTERITIS VIRAL	GASTROENTERITIS BACTERIANA
Entorno	Su incidencia es similar en países en desarrollo y en los desarrollados	Es más frecuente en entornos con higiene y sanidad deficientes
Dosis infecciosa	Es pequeña la dosis (10-100 partículas virales) en el caso de casi todos los agentes	La dosis infectante es grande (>10^5 bacterias) en el caso de *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Vibrio*; es de mediano nivel (10^2-10^5 bacterias) en el caso de *Campylobacter jejuni* y es pequeña (10-100 bacterias) en *Shigella*
Estación del año	En climas templados hay predominio de casi todos los virus en el invierno; en regiones tropicales aparecen durante todo el año	Más frecuente en el verano o los meses lluviosos, en particular en países en desarrollo con una gran incidencia de enfermedad
Periodo de incubación	1-3 días, en el caso de casi todos los agentes y puede ser más breve con los norovirus	1-7 días respecto de los agentes comunes (p. ej., *Campylobacter*, *E. coli, Shigella*, *Salmonella*); unas cuantas horas en el caso de bacterias que producen toxinas preformadas (p. ej., *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*)
Reservorio	De manera predominante en seres humanos	Según sea la bacteria, hay reservorios humanos (p. ej., *Shigella* y *Salmonella*) y animales (p. ej., *Campylobacter*, *Salmonella* y *E. coli*) y agua (p. ej., *Vibrio*)
Fiebre	Es común con los rotavirus y los norovirus y poco frecuente con otros agentes	Es frecuente en el caso de agentes que causan diarrea por inflamación (p. ej., *Salmonella*, *Shigella*)
Vómito	Signo notable y quizá sea el único que surge al principio, en particular en niños	Son comunes en el caso de bacterias que producen toxinas preformadas; menos notables en la diarrea por otros agentes infecciosos
Diarrea	Signo habitual; en casi ningún caso es sanguinolenta	Notable y a menudo sanguinolenta con microorganismos que producen diarrea de origen inflamatorio
Duración	1-3 días con los norovirus y sapovirus; 2-8 días con otros virus	1-2 días para bacterias que producen toxinas preformadas; 2-8 días con las demás bacterias
Diagnóstico	El diagnóstico suele ser de exclusión en la práctica clínica. Se cuenta con enzimoinmunoanálisis comerciales para detectar rotavirus y adenovirus, pero la identificación de otros agentes se efectúa más bien en laboratorios de investigación y salud pública	Es útil el estudio de las heces en busca de leucocitos y sangre para el diagnóstico diferencial. Por medio del cultivo de muestras de heces, algunas veces en medios especiales, se pueden identificar algunos patógenos. Las técnicas moleculares son útiles como instrumentos epidemiológicos, pero no son de uso común en la mayor parte de los laboratorios.
Tratamiento	Medidas de apoyo para conservar la hidratación y la nutrición adecuadas. Están contraindicados los antibióticos y los fármacos contra la motilidad	La hidratación como tratamiento de apoyo es adecuada en casi todos los enfermos. Se recomienda usar antibióticos en pacientes con disentería causada por *Shigella* o diarrea por *Vibrio cholerae* y en algunos pacientes con colitis por *Clostridium difficile*

Biblioteca Médica Virtual

llosidades, vacuolación del epitelio de superficie, hiperplasia de las criptas e infiltración de la lámina propia por polimorfonucleares y linfocitos. La lesión persiste al menos por 4 días después de la desaparición de los síntomas y conlleva malabsorción de carbohidratos y grasas y una menor cantidad de las enzimas en el borde en cepillo. La actividad de la adenilatociclasa no se altera. En el estómago o el colon no se identifican cambios histopatológicos, pero hay retraso en la función motora gástrica y se presupone que tal alteración contribuye a la náusea y el vómito típicos de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas La gastroenteritis por los calicivirus de Norwalk humanos y especies afines comienza de forma repentina, después de un periodo de incubación promedio de 24 h (límites, 12-72 h). El cuadro clínico dura casi siempre 12-60 h y se caracteriza por uno o más de los síntomas siguientes: náusea, vómito, cólicos abdominales y diarrea. El vómito es más prevalente en niños, en tanto que una proporción mayor de los adultos padece diarrea. Los síntomas de índole general son frecuentes e incluyen cefalalgia, fiebre, escalofrío y mialgia. Son típicos diarrea con heces blandas y acuosas, sin sangre, moco o leucocitos. Por lo regular, el recuento leucocítico es normal; en raras ocasiones se observa leucocitosis con linfopenia relativa. La muerte es una culminación infrecuente y consecuencia de una deshidratación intensa en personas vulnerables (p. ej., individuos de edad avanzada con trastornos clínicos debilitantes).

Inmunidad Cerca de 50% de las personas inoculadas con virus de Norwalk enfermó y adquirió inmunidad en corto plazo contra la cepa infectante. La inmunidad a este tipo viral guarda al parecer una relación inversa con la concentración de anticuerpos, es decir, son más susceptibles a la enfermedad los individuos con cuantificaciones más altas de anticuerpos preexistentes contra el virus de Norwalk. Esta observación sugiere que algunas personas tienen una predisposición genética a mostrarla. Datos recientes indican que fenotipos específicos de ABO, Lewis y grupo sanguíneo secretor podrían influir en la predisposición a la infección por norovirus Norwalk.

Diagnóstico Las técnicas de clonación y secuenciación del genoma de los calicivirus de Norwalk humanos y otros han permitido la creación de análisis basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para detectar el virus en heces y vómito. Se han utilizado partículas viriformes producidas por expresión de las proteínas de la cápside en un vector baculoviral obtenido por bioingeniería para crear enzimoinmunoanálisis (EIA) y detectar el virus en las heces o la respuesta serológica al antígeno viral específico. Estas nuevas técnicas diagnósticas son mucho más susceptibles que los anteriores métodos de detección, como la microscopia electrónica, la inmunoelectromicroscopia y los enzimoinmunoanálisis basados en reactivos derivados de seres humanos. Sin embargo, ninguna técnica sola identifica a todos los calicivirus del ser humano debido a su gran diversidad genética y antigénica. Además, los procedimientos aún son lentos y difíciles y se efectúan sobre todo en laboratorios de investigación, aunque se han adoptado con frecuencia creciente en laboratorios de salud extrahospitalarios para la detección sistemática de muestras de heces de personas afectadas en brotes de gastroenteritis. Los equipos de EIA comerciales tienen susceptibilidad y utilidad limitadas en la práctica clínica y su aplicación es más notoria en los brotes, en los cuales se someten a prueba muchas muestras y sólo unas cuantas deben ser positivas para identificar al norovirus como causa.

TRATAMIENTO

Infecciones por virus de Norwalk y calicivirus humanos relacionados

La enfermedad es autolimitada y el tratamiento para la rehidratación oral es casi siempre adecuado. Si se presenta deshidratación intensa están indicadas las medidas terapéuticas con soluciones intravenosas (IV). No se dispone de tratamiento antiviral específico.

Profilaxis La prevención contra las epidemias depende de medidas específicas para cada situación, como el control de la contaminación de los alimentos y el agua, el retiro de personas enfermas de las actividades para manipular alimentos y la reducción de la diseminación entre personas mediante una higiene personal adecuada y la desinfección de los fómites. La función de la inmunoprofilaxis no está bien definida, dada la carencia a largo plazo de inmunidad que se deriva de la enfermedad natural; no obstante, se ha intentado la obtención de vacunas contra los norovirus. Las vacunas a base de VLP se hallan a prueba en voluntarios. En un estudio clínico de prueba de concepto, la eficacia de una vacuna VLP monovalente GI.1 fue de 47% entre voluntarios que recibieron la vacuna por vía intranasal y a continuación entraron en contacto con una cepa homóloga. En otro estudio clínico, la magnitud de la enfermedad por norovirus fue menor entre los voluntarios que recibieron una vacuna VLP bivalente GI.1/GII.4 por vía intramuscular (en la cual el componente GII.4 incluía una secuencia consensual a partir de tres cepas de GII.4) y luego se pusieron en contacto con una cepa de norovirus GII.4. Si bien la información preliminar es alentadora, algunos problemas que deben estudiarse más son la duración de la protección y el grado de protección heterotípica contra cepas definidas desde el punto de vista antigénico, en especial dada la evolución natural tan continua y rápida que provoca el surgimiento de nuevas cepas de norovirus.

ROTAVIRUS

Etiología Los rotavirus son miembros de la familia Reoviridae. Su genoma consiste en 11 segmentos de RNA bicatenario incluidos dentro de una cápside de 75 nm de diámetro, icosaédrica, sin cubierta y con tres capas. La proteína 6 viral (VP6), la principal proteína estructural, es el elemento que se intenta definir por medio de inmunoanálisis comerciales y es la que rige la especificidad grupal de los rotavirus. Se conocen siete grupos importantes de rotavirus (A a G); la enfermedad de los seres humanos es efecto sobre todo de miembros del grupo A y, en menor proporción, de elementos de los grupos B y C. Dos proteínas de la porción exterior de la cápside, VP7 (proteína G) y VP4 (proteína P), son las que determinan la especificidad de serotipo, las cuales inducen la aparición de anticuerpos neutralizantes y las que sientan las bases de la clasificación binaria de los rotavirus (tipos G y P). El genoma segmentado de los rotavirus permite su reordenamiento genético (es decir, el intercambio de segmentos de genoma entre virus) durante la infección por otras entidades patológicas, propiedad que quizá intervenga en la evolución de los virus y que se ha utilizado para la creación de vacunas reordenadas basadas en rotavirus animales y humanos.



Epidemiología En todo el mundo, casi todos los niños de entre 3 a 5 años de edad sufren la infección por rotavirus. Las infecciones de los recién nacidos son frecuentes, pero a menudo asintomáticas o leves, tal vez porque persiste la protección generada por los anticuerpos provenientes de la madre o transmitidos en la leche materna. Comparada con la infección por rotavirus en los países industrializados, en los países en desarrollo esta misma infección se observa en personas mucho más jóvenes, es menos estacional y con frecuencia se debe a cepas raras de rotavirus. Además, puesto que el acceso al tratamiento con hidratación es insuficiente, el rotavirus constituye una de las causas principales de muerte por diarrea entre niños en los países pobres; la mayor mortalidad se alcanza en los niños del África subsahariana y los del sureste de Asia **(fig. 198-2)**.

Cuando la primera infección ocurre después de los 90 días de vida, suele ser sintomática y la incidencia de la enfermedad alcanza su punto máximo en niños de 4-23 meses de edad. Son frecuentes las reinfecciones, pero la intensidad del cuadro clínico disminuye con cada repetición de éste. Por tanto, las infecciones graves por rotavirus son menos frecuentes en niños mayores y adultos que en niños pequeños. Aunque estas partículas pueden causar un cuadro clínico en los padres y los cuidadores de niños con diarrea por rotavirus, personas inmunodeprimidas, viajeros e individuos de edad avanzada, debe incluirse tal posibilidad en el diagnóstico diferencial de las gastroenteritis de los adultos.

En regiones tropicales, la enfermedad por rotavirus ocurre durante todo el año con valores máximos estacionales menos pronunciados que en zonas templadas, donde la enfermedad por este virus se presenta de forma predominante durante los meses más frescos de otoño e invierno. Antes de la introducción de la vacuna contra rotavirus en Estados Unidos, la temporada de este virus cada año comenzaba en el suroeste durante el otoño y el invierno temprano (octubre a diciembre) y migraba a través del continente para alcanzar un máximo en el noreste durante el final del invierno y la primavera (marzo a mayo). Las causas de este tipo característico no son claras, pero un estudio reciente sugiere una correlación con las diferencias por las tasas de natalidad en cada estado, lo cual podría modificar la velocidad con la cual se acumula una tasa crítica de recién nacidos y lactantes susceptibles tras cada temporada de rotavirus. Una vez que se instituyó la vacunación sistemática de lactantes estadounidenses contra rotavirus en el año 2006, se alteró de manera notable el patrón geotemporal característico del rotavirus y estos cambios se acompañaron de disminución considerable del número de detecciones de rotavirus por medio de la red nacional de laboratorios centinela **(fig. 198-3)**. Durante las siete tem-

Biblioteca Médica Virtual

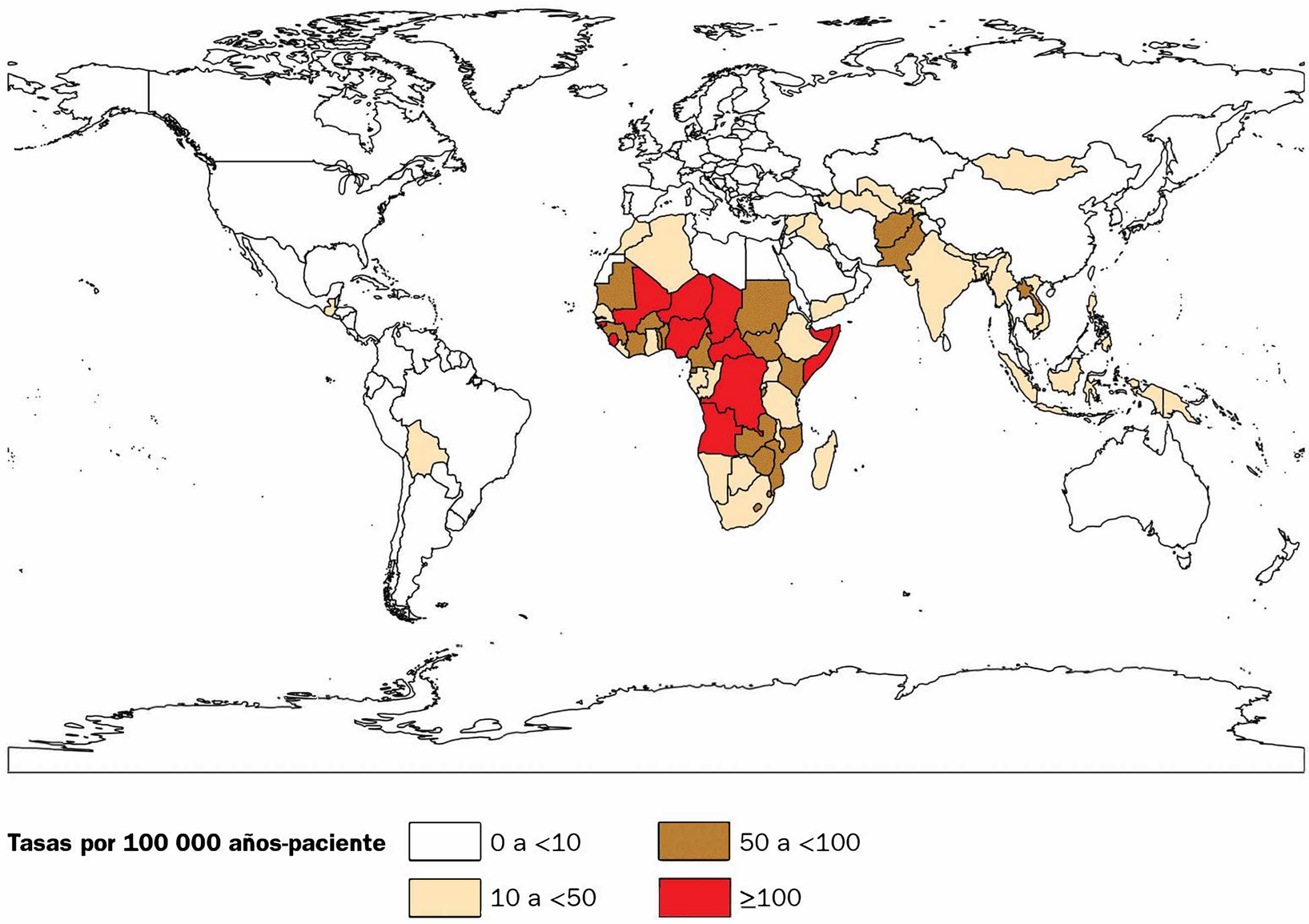


FIGURA 198-2 Tasas de mortalidad rotaviral por país, por 100 000 niños menores de 5 años de edad. *(Reproducido con autorización de JE Tate et al.: Clin Infect Dis 62 (Suppl 2):S96, 2016.)*

poradas transcurridas desde la introducción de la vacuna (2008-2014), el número de detecciones de rotavirus ha descendido 58-90% frente a la basal anterior a la vacuna y la proporción anual de pruebas con resultado positivo para rotavirus en las temporadas posteriores a la vacunación varía de 4 a 11%, a diferencia de una mediana basal antes de la vacuna de 26%. Además, durante las temporadas después de la vacuna se ha observado un patrón de incremento bienal en la actividad del rotavirus.

Durante las crisis de diarrea vinculada con rotavirus, el virus se excreta en grandes cantidades (10^7-10^{12}/g) en las heces. La eliminación del virus detectable por EIA casi siempre se suspende en 1 semana, pero puede persistir >30 días en personas inmunodeprimidas y tal vez se identifique durante periodos más largos por medio de estudios moleculares sensibles como la PCR. El virus se transmite sobre todo por la vía fecal-oral. También se ha planteado una propagación a través de secreciones de las vías respiratorias, contacto de una persona con otra o superficies contaminadas en el entorno para explicar la aparición rápida de anticuerpos en los primeros 3 años de edad, cualesquiera que sean las características de higiene y sanidad.

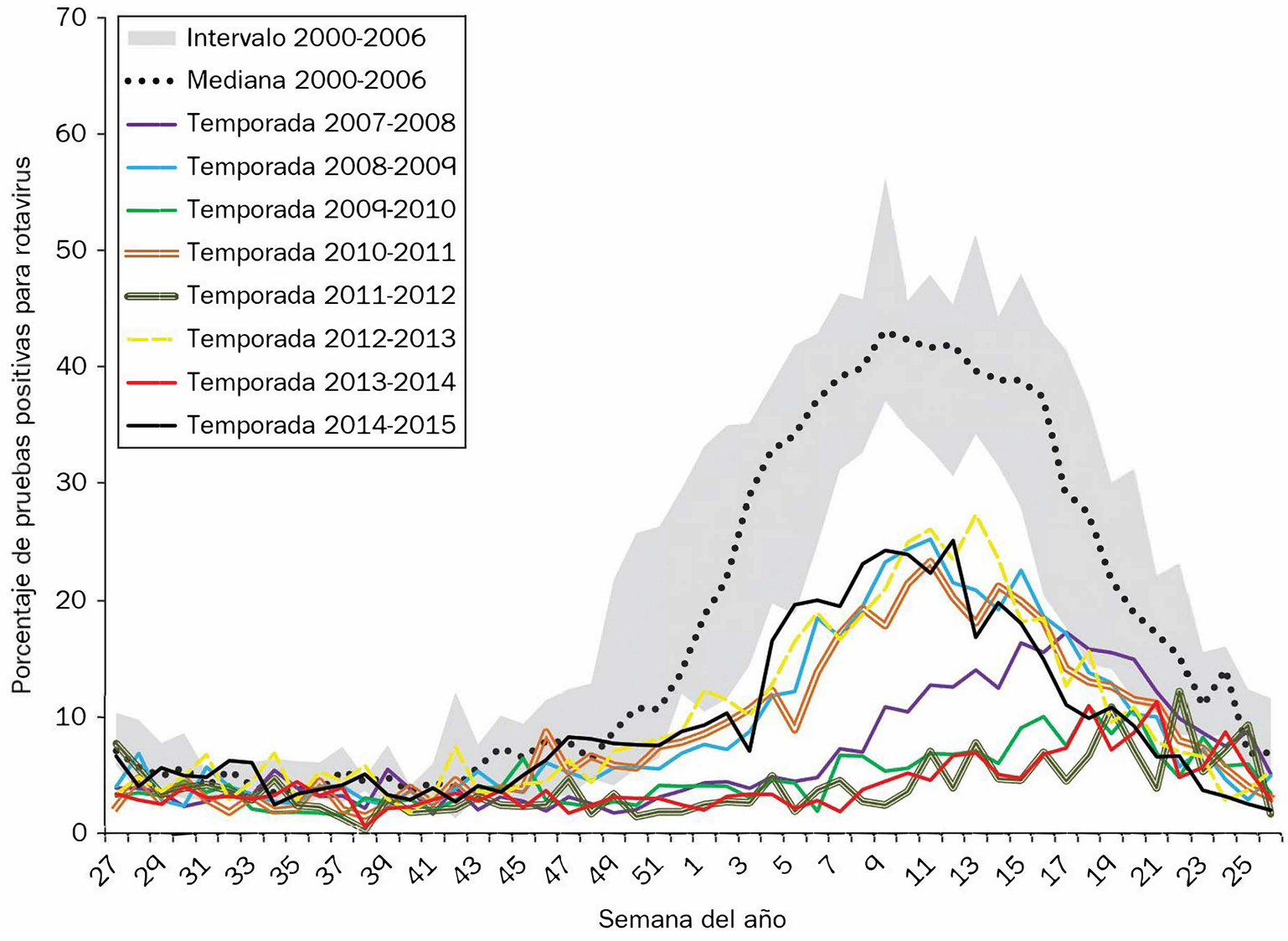


FIGURA 198-3 Porcentaje de pruebas positivas para rotavirus, por semanas del año, entre junio y julio, 2000-2015. Su porcentaje máximo o mínimo de prueba positiva a rotavirus en 2000-2006 pudo suceder en cualesquiera de las seis temporadas de referencia. Datos del National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System. *(Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention, 2015.)*

Biblioteca Médica Virtual

En los seres humanos se han identificado por lo regular 10 serotipos G diferentes del rotavirus del grupo A, pero sólo cinco tipos son habituales (G1-G4 y G9). En los seres humanos se han encontrado cepas de rotavirus que poseen un alto grado de homología genética con las cepas de animales, pero al parecer no es frecuente la transmisión entre animales y seres humanos.

Los rotavirus del grupo B se han vinculado con algunas grandes epidemias de gastroenteritis intensa en adultos, ocurridas en China desde 1982, y se los ha reconocido en fecha reciente en la India. Los rotavirus del grupo C se han relacionado con una pequeña proporción de casos de gastroenteritis en niños en varios países.

Patogenia Los rotavirus infectan y al final destruyen a los enterocitos maduros en el epitelio de las vellosidades de la porción proximal del intestino delgado. La pérdida del epitelio de las vellosidades de absorción, junto con la proliferación de las células secretoras de las criptas, provoca una diarrea secretora. Disminuyen las enzimas del borde en cepillo, que son características de las células diferenciadas, un cambio que culmina en la acumulación de disacáridos no metabolizados y, como consecuencia, diarrea osmótica. Los estudios en ratones indican que NSP4, una proteína no estructural del rotavirus, actúa como enterotoxina y contribuye a la aparición de la diarrea secretora al alterar la función de las células epiteliales y su permeabilidad. Además, el rotavirus puede ocasionar secreción de líquidos, por activación del sistema nervioso autónomo de la pared intestinal. Datos recientes indican que la antigenemia y la viremia por rotavirus son frecuentes en niños con infección aguda por dicha partícula, aunque las cantidades de antígeno y RNA en suero son mucho menores que las observadas en las heces.

Manifestaciones clínicas El espectro clínico de la enfermedad por rotavirus es variable, desde una infección subclínica hasta una gastroenteritis grave que culmina en deshidratación y que puede ser letal. Después de un periodo de incubación de 1 a 3 días, el padecimiento comienza de forma repentina y, antes de la aparición de la diarrea, suele haber vómito. Hasta 33% de los pacientes quizá manifieste fiebre >39 °C. De manera característica, las heces son diarreicas y acuosas y sólo de modo ocasional contienen eritrocitos o leucocitos. Por lo regular, los síntomas del tubo digestivo muestran involución luego de 3-7 días.

Se ha notificado la aparición de signos de vías respiratorias y sistema nervioso en niños con infección por rotavirus, pero no se han corroborado vínculos causales. La infección por dicho virus se ha acompañado de otros síndromes clínicos (p. ej., muerte súbita del lactante, enterocolitis necrosante, invaginación, enfermedad de Kawasaki y diabetes mellitus tipo 1), pero no se ha confirmado relación causal alguna con cualesquiera de estos síndromes.

Los rotavirus no constituyen al parecer el principal agente patógeno oportunista en niños con infección por VIH. En menores con inmunodepresión grave, el rotavirus causa diarrea persistente con excreción prolongada de los virus y, en algunos casos inusuales, diseminación sistémica. Las personas con inmunodepresión por trasplante de médula ósea también se hallan en riesgo de sufrir una enfermedad grave o incluso letal por rotavirus.

Inmunidad La protección contra la enfermedad por rotavirus guarda relación con la presencia de los anticuerpos IgA secretores y específicos del virus en el intestino y, en cierta medida, en el suero. La producción de IgA específica de virus en la superficie entérica dura poco tiempo, por lo cual la protección completa contra la enfermedad es sólo temporal. Sin embargo, cada infección y reinfección ulterior confieren una inmunidad cada vez más sólida, de modo que el cuadro grave es más frecuente en los niños de corta edad con su primera o segunda infección. Se presupone que la memoria inmunitaria es importante en la atenuación de la enfermedad con cada reinfección.

Diagnóstico La enfermedad por rotavirus es difícil de diferenciar, con bases clínicas, de la secundaria a otros virus entéricos. Grandes cantidades del virus se excretan por las heces, por lo cual el diagnóstico se confirma mediante el uso de varios inmunoanálisis comerciales o por técnicas para detectar el RNA viral, como la electroforesis en gel, la hibridación de sondas o la PCR.

TRATAMIENTO

Infección por rotavirus

La gastroenteritis por rotavirus causa deshidratación profunda; por tal razón, es preciso instituir a la brevedad el tratamiento apropiado. Se obtienen buenos resultados con la rehidratación oral habitual en casi todos los niños que ingieren líquidos y soluciones, pero algunas veces es necesaria la reposición con soluciones intravenosas en pacientes muy deshidratados o que no toleran la vía oral por vómito frecuente. En estudios clínicos se ha valorado la utilidad terapéutica de los probióticos, el subsalicilato de bismuto y los inhibidores de la encefalinasa y nitazoxanida, pero no se ha dilucidado su utilidad. Es mejor no usar antimicrobianos ni sustancias contra la motilidad. En los niños inmunodeprimidos con la forma crónica y sintomática de la enfermedad por rotavirus, los síntomas pueden desaparecer con la ingestión de inmunoglobulinas o calostro, pero no se ha estudiado en detalle la selección de fármacos y su dosis, que suele ser empírica.



Profilaxis Se ha intentado obtener vacunas basadas en rotavirus porque se advirtió (ante las tasas de frecuencia semejantes entre naciones menos desarrolladas y las industrializadas) que quizá no reducirían la incidencia de la enfermedad las mejorías higiénicas y de sanidad. La primera vacuna de rotavirus aprobada en Estados Unidos en 1998 se retiró del mercado antes de un año de su introducción porque se la vinculó con casos de invaginación intestinal grave.

En 2006 se informaron resultados promisorios en seguridad y eficacia con dos vacunas nuevas contra rotavirus a partir de estudios clínicos grandes conducidos en Norteamérica, Europa y Latinoamérica. Hoy día, las dos vacunas se recomiendan para la vacunación sistemática de todos los recién nacidos y los lactantes estadounidenses; su uso condujo a una declinación rápida >70-80% de hospitalizaciones y de consultas a servicios de urgencia por enfermedad por rotavirus en Estados Unidos. De manera inesperada, la vacunación con rotavirus de lactantes pequeños también ha conferido el beneficio adicional de un menor número de enfermedades por rotavirus entre niños no vacunados e incluso entre niños más grandes y adultos que no son elegibles para recibir la vacuna en ciertas circunstancias. Es probable que intervenga una menor transmisión comunitaria de rotavirus gracias a la vacunación, esto es, protección grupal. En abril de 2009, la Organización Mundial de la Salud recomendó aplicar la vacuna de rotavirus en todo el mundo. Hasta diciembre de 2016, 82 países, incluidos 38 de bajos recursos en África y Asia, la habían incorporado a su esquema nacional de vacunación pediátrica. En México y Brasil se registró una disminución del número de muertes por diarrea infantil tras la introducción de las vacunas contra rotavirus. Las encuestas después de la comercialización identificaron un riesgo reducido de intususcepción en algunos países. Sin embargo, los beneficios de la vacuna exceden los riesgos y no se han introducido cambios en las políticas para la vacunación.

La diferente epidemiología de la enfermedad por rotavirus y la prevalencia más alta de coinfección por otros agentes patógenos entéricos, las afectaciones concomitantes y la desnutrición en los países en desarrollo podrían influir en la eficacia de las vacunas orales contra rotavirus, como en el caso de las vacunas orales contra poliomielitis, cólera y tifoidea en estas regiones. En consecuencia, se recomendó de modo específico la valoración de la eficacia de las vacunas contra rotavirus en regiones con recursos escasos de África y Asia y tales estudios clínicos ya se completaron. Como se anticipaba, la eficacia de las vacunas contra rotavirus fue moderada (50-65%) en dichos ámbitos, en comparación con la obtenida en naciones industrializadas. Pese a su eficacia moderada, la aplicación sistemática de vacunas de rotavirus en los países más pobres de África con una gran carga de esta enfermedad ha proporcionado grandes beneficios en cuanto a salud pública.

Varios fabricantes en nuevos mercados, incluidos India, China, Vietnam, Indonesia y Brasil, han ideado otras vacunas de rotavirus. En el año 2014 se autorizó en la India una vacuna de rotavirus autóctona que demostró una eficacia de 56% contra la gastroenteritis grave por rotavirus en el primer año de vida. Se ha recomendado incluir esta vacuna en el programa universal de vacunación de la India y se instituyó por primera vez en cuatro estados indios en el año 2015.

OTROS VIRUS QUE CAUSAN GASTROENTERITIS

Los *adenovirus* entéricos de los serotipos 40 y 41 que pertenecen al subgrupo F son virus de 70-80 nm con DNA bicatenario y causan 2-12% de todos los episodios de diarrea en los niños de corta edad. A diferencia de los adenovirus que provocan enfermedad de vías respiratorias, es difícil cultivar adenovirus entéricos en linajes celulares, pero pueden detectarse por EIA comerciales. Los adenovirus tipos 31 y 42-49 se han vinculado con diarrea en personas con VIH y otras enfermedades que inducen inmunodepresión.

Los *astrovirus*, que son partículas de 28-30 nm con una estructura icosaédrica característica, contienen RNA monocatenario en sentido positi-

Biblioteca Médica Virtual

vo. Se han identificado por lo menos siete serotipos y de ellos el más frecuente es el 1. Los astrovirus causan de manera predominante trastornos en niños y originan ~2-10% de los casos de gastroenteritis leve a moderada en este grupo de edad. La posibilidad de contar con inmunoanálisis sencillos para detectar el virus en muestras de heces y métodos moleculares para confirmar y diferenciar las cepas permitirá la valoración más integral de la participación causal de estos agentes.

Los *torovirus* son partículas de RNA con cadena y cubierta positivas, tienen un tamaño de 100-140 nm y se han reconocido como causas de gastroenteritis en caballos (virus de Berne) y ganado vacuno (virus de Breda). No se ha identificado su participación en la causa de diarrea en seres humanos, aunque investigaciones conducidas en Canadá han demostrado relaciones entre la excreción de torovirus y la gastroenteritis nosocomial y la gastroenteritis necrosante en recién nacidos. Tales relaciones obligan a valoraciones más precisas.

Los *picobirnavirus* son partículas de RNA bicatenario bisegmentadas y pequeñas que causan gastroenteritis en diversos animales. No se ha precisado su participación como causa primaria de gastroenteritis en seres humanos, pero algunas investigaciones han detectado un vínculo entre ellos y la gastroenteritis de adultos infectados por el VIH.

Se han identificado otros virus (p. ej., enterovirus, reovirus, pestivirus y parvovirus B) en las heces de individuos con diarrea, pero no se ha corroborado su participación causal en la gastroenteritis. También se ha observado diarrea como manifestación de la infección, en el caso de virus de identificación reciente que originan de forma predominante padecimientos respiratorios graves: el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), el virus de la gripe A/H5N1 y el virus de la gripe A/H1N1.

LECTURAS ADICIONALES

Burnett E *et al.*: Rotavirus vaccines: Current global impact and future perspectives. Future Virol 11:699, 2016.

Lopman BA *et al.*: The vast and varied global burden of norovirus: Prospects for prevention and control. PLoS Med 13:e1001999, 2016.

Tate JE *et al.*: Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000-2013. Clin Infect Dis 62(Suppl 2): S96, 2016.

Yen C *et al.*: Rotavirus vaccination and intussusception—science, surveillance, and safety: A review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. Hum Vaccin Immunother 12:2580, 2016.

199 Infecciones por enterovirus, parvirus ECHO y reovirus

Jeffrey I. Cohen

ENTEROVIRUS

CLASIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN

Los enterovirus, miembros de la familia Picornaviridae, también reciben su nombre por su potencial para multiplicarse en el tubo digestivo. A pesar de su nombre, estos virus no son una causa prominente de gastroenteritis. Los enterovirus incluyen más de 115 serotipos que afectan al humano: tres serotipos de poliovirus, 21 serotipos de coxsackievirus tipo A, seis serotipos de coxsackievirus tipo B, 28 serotipos de echovirus, los enterovirus 68 a 71 y múltiples enterovirus nuevos (que comienzan con el enterovirus 73) identificados mediante técnicas moleculares. Los enterovirus humanos se han clasificado de nuevo en cuatro especies designadas A-D. Virus ECHO 22 y 23 han sido clasificados de nuevo como parechovirus 1 y 2, con base en la homología reducida de los nucleótidos y diferencias en cuanto a las proteínas virales. La vigilancia de los enterovirus realizada en Estados Unidos por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mostró que en los años 2009 a 2013 los enterovirus y parechovirus más comunes pertenecieron a las familias de virus coxsackie A6 y parechovirus humano 3, seguidos de virus ECHO 11 y 18, virus coxsackie A9 y B4 y virus ECHO 6 y 30. Juntos, estos ocho virus comprendieron 58% de las cepas aisladas.

Los enterovirus humanos contienen un genoma de RNA monocatenario rodeado de una cápside icosaédrica que comprende cuatro proteínas virales. Los enterovirus no poseen una cubierta lipídica y son estables en medios ácidos, incluido el estómago. Estos virus son vulnerables a limpiadores con cloro, pero son resistentes a la inactivación por desinfectantes habituales (p. ej., alcohol, detergentes) y pueden persistir durante días a temperatura ambiental.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Gran parte de lo que se conoce respecto a la patogenia por enterovirus procede de estudios realizados sobre la infección por poliovirus. Se cree que, después de la ingestión, los poliovirus infectan a las células epiteliales de la mucosa del tubo digestivo y desde allí se diseminan y replican en el tejido linfoide de la submucosa de las amígdalas y las placas de Peyer. Posteriormente, el virus se disemina a los ganglios linfáticos regionales, lo que va seguido de una fase virémica y se replica en los órganos del sistema reticuloendotelial. En algunos casos tiene lugar una segunda viremia y los virus continúan replicándose en diversos tejidos, provocando en ocasiones una enfermedad sintomática.

No está claro si los poliovirus alcanzan el SNC durante la viremia o si también se diseminan a través de los nervios periféricos. Dado que en los seres humanos la viremia precede al inicio de la enfermedad neurológica, se ha supuesto que el virus penetra en el SNC a través de la circulación sanguínea. El receptor de poliovirus es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. La infección por poliovirus se limita a los primates, en gran parte por la capacidad de sus células de expresar el receptor viral. Los estudios que demuestran la existencia del receptor de poliovirus en la región de la placa motora del músculo en la unión neuromuscular sugieren que si el virus penetra en el músculo durante la viremia, podría desplazarse a través de la unión neuromuscular, siguiendo el axón en sentido retrógrado hasta las neuronas del asta anterior de la médula. Los estudios realizados con monos y ratones transgénicos que expresan el receptor de poliovirus muestran que después de la inyección intramuscular, si se secciona el nervio ciático, los poliovirus no alcanzan la médula espinal. Considerados en conjunto, estos hallazgos sugieren que los poliovirus pueden diseminarse directamente desde el músculo al SNC por vías nerviosas.

El poliovirus suele poder cultivarse partir de la sangre entre 3 y 5 días después de la infección, antes del desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Mientras la replicación viral en sitios secundarios comienza a perder velocidad 1 semana después de la infección, persiste en el tubo digestivo. El poliovirus se elimina a partir de la orofaringe hasta por 3 semanas después de la infección y desde el tubo digestivo hasta por 12 semanas; los pacientes con hipogammaglobulinemia pueden eliminar el poliovirus durante más de 20 años. Durante la multiplicación en el tubo digestivo, el poliovirus oral atenuado puede mutar y adquirir un fenotipo con más virulencia neurológica en unos cuantos días; sin embargo, quizá sean necesarias mutaciones adicionales para que cuente con virulencia neurológica completa. Un paciente con hipogammaglobulinemia que se había infectado 12 años antes y estaba recibiendo inmunoglobulina IV, presentó repentinamente cuadriplejia y parálisis de los músculos respiratorios y murió. El análisis demostró que el virus había vuelto a una secuencia silvestre.

La inmunidad humoral y la secretora en el tubo digestivo constituyen un factor importante para el control de las infecciones por enterovirus. Los enterovirus inducen IgM específica, que por lo general persiste durante menos de 6 meses, así como IgG específica, que perdura toda la vida. La proteína de la cápside VP1 es el objetivo predominante del anticuerpo neutralizante, que casi siempre confiere protección de por vida contra la enfermedad subsecuente generada por el mismo serotipo, pero no previene la infección o la eliminación del virus. Los enterovirus también pueden inducir inmunidad celular de importancia incierta. No se sabe que los pacientes con alteración de la inmunidad celular desarrollen un cuadro en especial grave cuando sufren infección por enterovirus. Por el contrario, las infecciones graves en pacientes con agammaglobulinemia resaltan la relevancia de la inmunidad humoral para el control de las infecciones por enterovirus. Se han verificado infecciones enterovirales diseminadas en receptores de trasplante de células hematopoyéticas. Los anticuerpos IgA son el instrumento para reducir la multiplicación del poliovirus en el tubo digestivo y su eliminación a partir del mismo. La leche materna contiene IgA específica contra enterovirus y puede proteger al ser humano de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA



Los enterovirus están distribuidos por todo el mundo. Más de 50% de las infecciones por enterovirus diferentes de la poliomielitis y más de 90% de las infecciones por poliovirus son subclínicas. En los casos en los que sí se desarrollan síntomas, éstos suelen ser inespecífi-

Biblioteca Médica Virtual

cos, con fiebre y, en ocasiones, manifestaciones de vías respiratorias altas; solamente una pequeña parte de las infecciones se acompaña de síndromes clínicos específicos. El periodo de incubación en la mayor parte de las infecciones por enterovirus oscila entre 2 y 14 días, pero suele ser inferior a 1 semana.

La infección por enterovirus es más frecuente en zonas de bajo nivel socioeconómico, especialmente en condiciones de hacinamiento y en áreas tropicales en las que la higiene es deficiente. La infección es más frecuente en lactantes y niños pequeños; las infecciones graves ocurren más a menudo en los primeros días de vida y en niños mayores y adultos. En los países en vías de desarrollo, en los cuales los niños se infectan a edades tempranas, es menos frecuente que la infección por poliovirus se asocie con parálisis. En los países con mejor higiene es más probable que los niños mayores y los adultos sean seronegativos, se infecten y sufran parálisis. La adquisición de anticuerpos maternos disminuye el riesgo de infección sintomática en los recién nacidos. Los niños pequeños son los eliminadores más frecuentes de enterovirus y en los brotes familiares suelen ser el caso inicial. En las zonas templadas, las infecciones por enterovirus son más comunes en verano y en otoño; en los trópicos no existe un modelo estacional.

La mayor parte de los enterovirus se transmite principalmente por vía fecal-oral. El momento de mayor infectividad es antes y después del inicio de la enfermedad sintomática, cuando el virus está presente en las heces y en la faringe. La ingestión de alimentos o de agua contaminados por el virus también puede provocar la enfermedad. Ciertos enterovirus (p. ej., el enterovirus 70, que causa conjuntivitis hemorrágica aguda) pueden transmitirse por inoculación directa de los dedos al ojo. La transmisión por el aire tiene importancia en algunos virus que provocan enfermedades respiratorias, como es el caso del virus coxsackie A21. Los enterovirus se pueden transmitir de la madre al feto por vía transplacentaria, provocando una enfermedad grave en el recién nacido. No se ha demostrado la transmisión de los enterovirus a través de las transfusiones sanguíneas o las picaduras de insectos. En las salas de recién nacidos de los hospitales se han producido brotes nosocomiales de virus coxsackie y echo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección por poliovirus La mayor parte de éstas son asintomáticas. Luego de un periodo de incubación de 3 a 6 días, casi 5% de los pacientes presenta una enfermedad menor (poliomielitis abortiva), que se manifiesta por fiebre, malestar general, faringitis, anorexia, mialgias y cefalea. Esta situación suele resolverse en 3 días. Casi 1% de los enfermos presenta meningitis aséptica (poliomielitis no paralítica). El estudio del LCR revela una pleocitosis a expensas de linfocitos, concentraciones normales de glucosa y concentraciones de proteínas normales o discretamente elevadas; en las fases iniciales puede haber leucocitos polimorfonucleares en el LCR. En algunos pacientes, en especial en los niños, el inicio de la meningitis aséptica va precedido de malestar y fiebre.

POLIOMIELITIS PARALÍTICA La presentación menos frecuente es la enfermedad paralítica. Luego de uno o varios días, los signos de meningitis aséptica van seguidos de un intenso dolor de espalda y de cuello, así como de mialgias, además de la instauración rápida o gradual de una debilidad motora. En algunos casos, la enfermedad parece ser bifásica y hay una recuperación aparente después de la meningitis aséptica para que posteriormente (1 o 2 días más tarde) retorne la fiebre y aparezca la parálisis. Esta forma es más frecuente en los niños que en los adultos. La debilidad generalmente es asimétrica, de predominio proximal y puede afectar las extremidades inferiores (lo más frecuente), los brazos o los músculos abdominales, torácicos o bulbares. La parálisis se desarrolla durante la fase febril de la enfermedad y no suele progresar después de la defervescencia. También puede haber retención urinaria. La exploración pone de manifiesto debilidad, fasciculaciones, disminución del tono muscular e hiporreflexia o arreflexia en las zonas afectadas. En ocasiones, la arreflexia va precedida de una hiperreflexia pasajera. Es frecuente que los pacientes describan síntomas sensitivos, pero las pruebas sensitivas suelen ser normales. La parálisis bulbar provoca disfagia, problemas en la eliminación de las secreciones o disfonía. Puede haber insuficiencia respiratoria por broncoaspiración, por afección del centro respiratorio bulbar o por parálisis de los nervios frénicos o intercostales; la afección bulbar grave puede provocar un colapso circulatorio. La mayoría de los individuos con parálisis recupera cierto grado de funcionalidad transcurridas unas semanas o meses de la infección. Casi 66% de los enfermos sufre secuelas neurológicas.

La forma paralítica de la enfermedad es más frecuente en las personas de más edad, en las mujeres gestantes y en quienes hacen ejercicio intenso o sufren traumatismos al momento de presentar los síntomas del SNC. La amigdalectomía predispone a la poliomielitis bulbar y las inyecciones intramusculares aumentan el riesgo de parálisis en la extremidad o extremidades afectadas.

POLIOMIELITIS VACUNAL Se estima que el riesgo de desarrollar poliomielitis después de recibir la vacuna oral es de un caso por cada 2.5 millones de dosis. Este riesgo es de cerca de 2 000 veces mayor en personas con inmunodeficiencias, de manera particular las que experimentan hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia. Antes de 1997, en Estados Unidos se producían cada año un promedio de ocho casos de poliomielitis relacionados con la vacuna, tanto en vacunados como en sus contactos. La cantidad total de casos de infección por poliovirus relacionada con la vacuna disminuyó gracias al cambio de las recomendaciones, primero a un régimen secuencial de IPV y de OPV en 1997 y, acto seguido, a uno de IPV en todos los casos en 2000. Entre 1997 y 1999 se informaron seis de estos casos en Estados Unidos; no se ha informado caso alguno desde 1999.

SÍNDROME POSPOLIO Consiste en la reaparición de debilidad, fatiga, fasciculaciones y dolor, con un aumento de la atrofia del grupo muscular que sufrió la enfermedad paralítica inicial 20 a 40 años antes. La frecuencia es mayor en las mujeres y con el paso del tiempo tras sufrir una enfermedad aguda. El comienzo es gradual y en ocasiones la debilidad se extiende a músculos que no sufrieron la afección inicial. En general, el pronóstico es bueno; la progresión hacia la debilidad suele ser lenta, con periodos de estabilización que duran 1 a 10 años. Se cree que el síndrome se debe a una disfunción progresiva y a la pérdida de las motoneuronas que realizaron la compensación de las neuronas destruidas en el transcurso de la infección original y no a la persistencia o la reactivación de la infección por poliovirus.

Otros enterovirus Se calcula que en Estados Unidos se producen al año entre cinco y 10 millones de casos de enfermedad sintomática por enterovirus. Éstos son la principal causa de meningitis aséptica y de procesos febriles inespecíficos en los recién nacidos. Es más probable que determinados serotipos produzcan algunos síndromes clínicos **(cuadro 199-1)**.

PROCESO FEBRIL INESPECÍFICO (GRIPE DE VERANO) La manifestación clínica más frecuente de la infección por enterovirus es un cuadro febril inespecífico. Transcurrido un periodo de incubación de 3 a 6 días, los pacientes sufren fiebre, malestar y cefalea de comienzo agudo. En ocasiones, los enfermos presentan síntomas de la porción superior de las vías respiratorias y algunos hasta náusea y vómito. Los síntomas suelen durar 3 o 4 días y la mayor parte de los casos se resuelve en 1 semana. Aunque las infeccio-

CUADRO 199-1 Manifestaciones comúnmente relacionadas con los serotipos de enterovirus

MANIFESTACIÓN	SEROTIPOS DE LOS VIRUS INDICADOS	
	VIRUS COXSACKIE	ECHOVIRUS (E) Y ENTEROVIRUS (ENT)
Aguda, conjuntivitis hemorrágica	A24	E70
Aséptica, meningitis	A2, 4, 7, 9, 10; B1-5	E4, 6, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 30, 33; Ent70, 71
Encefalitis	A9; B1-5	E3, 4, 6, 7, 9, 11, 18, 25, 30; Ent71
Exantema	A4, 5, 6, 9, 10, 16; B1, 3-5	E4-7, 9, 11, 16-19, 25, 30; Ent71
Generalizada del recién nacido, enfermedad	B1-5	E4-7, 9, 11, 14, 16, 18, 19
Herpangina	A1-10, 16, 22; B1-5	E6, 9, 11, 16, 17, 25, 30; Ent71
Mano, pie y boca, enfermedad de	A5-7, 9, 10, 16; B1, 2, 5	Ent71
Miocarditis, pericarditis	A4, 9, 16; B1-5	E6, 9, 11, 22
Neumonía	A9, 16; B1-5	E6, 7, 9, 11, 12, 19, 20, 30; EntD68, 71
Parálisis	A4, 7, 9; B1-5	E2-4, 6, 7, 9, 11, 18, 30; Ent70, 71
Pleurodinia	A1, 2, 4, 6, 9, 10, 16; B1-6	E1-3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 24, 25, 30

Biblioteca Médica Virtual

nes producidas por otros virus respiratorios son más frecuentes desde el final del otoño hasta el principio de la primavera, el cuadro febril por enterovirus se da con más frecuencia durante el verano y al comienzo del otoño.

ENFERMEDAD SISTÉMICA DEL RECIÉN NACIDO Las infecciones más graves por enterovirus en lactantes se desarrollan en la primera semana de vida, aunque se puede producir enfermedad grave hasta la edad de 3 meses. A menudo, los recién nacidos presentan un cuadro clínico similar a la septicemia bacteriana, con fiebre, irritabilidad y letargo. Las alteraciones de los exámenes de laboratorio comprenden leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia, alteración de las pruebas de función hepática y pleocitosis del LCR. El proceso puede complicarse por miocarditis e hipotensión, hepatitis fulminante y coagulación intravascular diseminada, meningitis o meningoencefalitis, o neumonía. Puede ser difícil diferenciar la infección por enterovirus respecto de la septicemia bacteriana, aunque el antecedente de un episodio reciente análogo a una virosis en la madre proporciona un indicio respecto al diagnóstico.

MENINGITIS ASÉPTICA Y ENCEFALITIS Cuando se identifica el agente causal, los enterovirus son la causa de hasta 90% de los casos de meningitis aséptica en niños y adultos jóvenes. Los pacientes con meningitis aséptica generalmente se presentan con fiebre, escalofríos, cefalea, fotofobia y dolor con el movimiento ocular de comienzo agudo. También son frecuentes la náusea y el vómito. La exploración pone de manifiesto datos de meningismo sin signos neurológicos focales; también puede haber somnolencia o irritabilidad. En algunos casos puede encontrarse el antecedente de un cuadro febril que remite y reaparece varios días más tarde junto con signos de meningitis. Otras manifestaciones generales proporcionan indicios de una causa enteroviral, como diarrea, mialgias, exantema, pleurodinia, miocarditis y herpangina. El análisis del LCR de manera invariable revela pleocitosis; el conteo de células en él muestra una desviación del predominio de neutrófilos hacia el de linfocitos en el transcurso de 1 día de la presentación y el recuento total no excede 1 000 células/μL. La concentración de glucosa en el LCR suele ser normal (a diferencia de la hipoglucorraquia que caracteriza a la parotiditis), con concentración normal o un poco elevada de proteínas. En algunos casos puede ser muy difícil excluir una meningitis bacteriana parcialmente tratada. La meningitis enteroviral es más frecuente en verano y otoño en las regiones de clima templado, en tanto que la meningitis viral de otras etiologías es más frecuente en invierno y primavera. Los síntomas suelen resolverse en el plazo de 1 semana, aunque las anormalidades del LCR pueden persistir varias semanas más. La meningitis enteroviral suele ser más grave en los adultos que en los niños. Las secuelas neurológicas son raras y la mayoría de los pacientes tiene un pronóstico excelente.

La encefalitis por enterovirus es mucho menos frecuente que la meningitis aséptica por enterovirus. En ocasiones, los casos de meningitis por enterovirus con mucha inflamación pueden complicarse con una forma leve de encefalitis que se identifica por letargo progresivo, desorientación y, a veces, convulsiones. La encefalitis primaria grave es menos frecuente. Se calcula que 10 a 35% de los casos de encefalitis viral se debe a enterovirus. En general, los pacientes con buena respuesta inmunitaria tienen buen pronóstico.

Los pacientes con hipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia o inmunodeficiencia combinada grave pueden contraer meningitis crónica o encefalitis; alrededor de la mitad de estos pacientes presenta un síndrome análogo a la dermatomiositis, con edema periférico, exantema y miositis. También pueden sufrir hepatitis crónica. Los enfermos pueden manifestar una enfermedad neurológica mientras reciben tratamiento de sustitución con gammaglobulina. Los patógenos más frecuentes en esta situación son los echovirus (en especial el echovirus 11).

La enfermedad paralítica por enterovirus diferentes a los poliovirus se produce esporádicamente y suele ser menos grave que la poliomielitis. La mayor parte de los casos se debe a enterovirus 70 o 71, o a virus coxsackie A7 o A9. La infección por enterovirus también se asocia con el síndrome de Guillain-Barré. Aunque algunos estudios sugieren la existencia de una relación entre los enterovirus y el síndrome de fatiga crónica, los trabajos más recientes no han demostrado este vínculo.

PLEURODINIA (ENFERMEDAD DE BORNHOLM) Los pacientes con pleurodinia presentan fiebre y crisis de dolor torácico o de la porción superior del abdomen de comienzo agudo. El dolor torácico es más frecuente en los adultos y el dolor abdominal en los niños. Los paroxismos de dolor intenso y punzante suelen durar de 15 a 30 minutos y se acompañan de diaforesis y taquipnea. La fiebre alcanza un máximo en la hora siguiente a los paroxismos y cede con la resolución del dolor. Los músculos afectados muestran hipersensibilidad con la palpación y es posible detectar un roce pleural. El recuento leucocítico y la radiografía de tórax suelen ser normales. La mayor parte de los casos se debe a virus coxsackie B y se presenta durante las epidemias. Los síntomas se resuelven en unos pocos días y las recidivas son raras. El tratamiento comprende la administración de antiinflamatorios no esteroideos o la aplicación de calor a los músculos afectados.

MIOCARDITIS Y PERICARDITIS Se estima que los enterovirus causan hasta 33% de los casos de miocarditis aguda. En algunos casos de miocarditis aguda y pericarditis se han detectado el virus coxsackie B y su RNA en el líquido pericárdico y el tejido miocárdico. La mayor parte de los casos de miocarditis o pericarditis por enterovirus se produce en recién nacidos, adolescentes o adultos jóvenes. Más de dos tercios de los pacientes son varones. Los pacientes a menudo se presentan con una infección de la porción superior de las vías respiratorias seguida de fiebre, dolor torácico, disnea, arritmias y, en ocasiones, insuficiencia cardiaca. En la mitad de los casos se documenta un frote pericárdico y el electrocardiograma revela elevaciones del segmento ST o alteraciones del ST y de la onda T. Las concentraciones de enzimas miocárdicas a menudo están elevadas. En los recién nacidos, la enfermedad con frecuencia es grave, mientras que la mayoría de los niños mayores y los adultos se recupera por completo. Hasta el 10% de los casos progresa a miocardiopatía dilatada crónica. Otra secuela posible es una pericarditis constrictiva crónica.

EXANTEMAS La infección por enterovirus es la primera causa de exantemas infantiles en verano y otoño. Aunque los exantemas acompañan a la infección por muchos enterovirus, ciertos tipos se han relacionado con síndromes específicos. Los echovirus 9 y 16 con frecuencia se asocian con exantema y fiebre. Los exantemas pueden ser aislados (rubeoliformes) o confluentes (morbiliformes), comenzando por la cara y diseminándose a tronco y extremidades. El echovirus 9 es la causa más frecuente de exantema rubeoliforme. A diferencia del exantema de la rubeola, el exantema por enterovirus se produce en verano y no se acompaña de adenopatía. Después de la defervescencia pueden desarrollarse exantemas similares a la roséola, con máculas y pápulas en la cara y el tronco. El exantema de Boston, causado por el echovirus 16, es un exantema análogo a la roséola. Se han descrito otros exantemas diversos, como el eritema multiforme **(fig. A1-24)** y las lesiones vesiculosas, urticarianas, petequiales o purpúricas. También puede haber enantemas, por ejemplo, las lesiones que se parecen a las manchas de Koplik que se observan en el sarampión **(véase fig. A1-2)**.

ENFERMEDAD DE MANO, PIE Y BOCA (FIG. 199-1) Los pacientes con esta enfermedad presentan, después de un periodo de incubación de 4 a 6 días, fiebre, anorexia y malestar. Estas manifestaciones se siguen de dolor de faringe y de la aparición de vesículas **(fig. A1-22)** en la mucosa de la mejilla y a menudo sobre la lengua; luego aparecen lesiones vesiculosas dolorosas a la palpación sobre el dorso de las manos, en ocasiones con afección de las palmas. Las vesículas pueden formar ampollas y ulcerarse con rapidez. Cerca de un tercio de los pacientes presenta también lesiones en el paladar, la úvula o los pilares amigdalinos y un tercio muestra exantema en los pies (con afección de las plantas) o en las nalgas. También se han publicado casos de erupciones generalizadas. La enfermedad es muy contagiosa y las tasas de ataque en lactantes son de casi 100%. Las lesiones suelen resolverse en 1 semana. La mayor parte de los casos se debe a virus coxsackie A16 o enterovirus 71.



En 1998 una epidemia de infección por enterovirus 71 provocó en Taiwán miles de casos de enfermedad de mano, pie y boca o herpangina (véase más adelante). Entre sus complicaciones graves se produjeron enfermedad del SNC, miocarditis y hemorragia pulmonar. Aproximadamente el 90% de los que murieron eran niños de 5 años o menos y los casos de muerte se relacionaron con edema o hemorragia pulmonar. Los trastornos del SNC comprendían meningitis aséptica, parálisis flácida (similar a la poliomielitis) o rombencefalitis con mioclonía y temblor o ataxia. La mediana de edad de los pacientes con complicaciones del SNC fue de 2.5 años y en los casos de encefalitis, las MRI mostraban lesiones del tronco encefálico. El seguimiento de los niños después de 6 meses mostró persistencia de disfagia, parálisis de los nervios craneales, hipoventilación, debilidad de las extremidades y atrofia; 3 años después se registraron secuelas neurológicas persistentes, con retraso del desarrollo y alteración de la función cognitiva.

En China desde el año 2008, se han observado epidemias anuales de infección por enterovirus 71, cada año provoca cientos de miles de casos y cientos de muertes. Estas infecciones se acompañaban de fiebre, eritema, encefalitis del tallo cerebral con convulsiones mioclónicas y temblor de las extremidades; algunos casos degeneraron en convulsiones y coma. Los hallazgos pulmonares comprendieron edema y hemorragia pulmonar; la con-

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 199-1 Exantema vesicular de la mano (*A*), pie (*B*) y boca (*C*) en un niño de 6 años con infección por virus coxsackie A6. Varias de sus uñas se desprendieron 2 meses después (*D*). *(Imágenes por cortesía de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades/Enfermedades infecciosas nuevas.)*

centración de creatina cinasa MB era elevada en algunos casos, pero por lo general no se observó necrosis miocárdica.

En otros países de Asia, se observan epidemias cíclicas cada 2 o 3 años. Sin embargo, el virus circula en menor magnitud en Estados Unidos, Europa y Africa. En Estados Unidos, la enfermedad de mano, pie y boca por lo general es causada por virus coxsackie A16. Entre noviembre de 2011 y febrero de 2012, se observaron en varios estados de Estados Unidos, brotes de la enfermedad mano, pie y boca por virus coxsackie A16 y 19% de los enfermos fue hospitalizado.

HERPANGINA La causa más habitual de la herpangina es el virus coxsackie A y se presenta como fiebre de comienzo agudo, faringitis, disfagia y lesiones papulovesiculosas que se ulceran, de color grisáceo a blanco sobre una base eritematosa. Las lesiones pueden persistir durante semanas; aparecen en la porción blanda del paladar, los pilares anteriores de las amígdalas y la úvula y se concentran en la parte posterior de la boca. A diferencia de la estomatitis herpética, la herpangina por enterovirus no se acompaña de gingivitis. La faringitis linfonodular aguda asociada con el virus coxsackie A10 se presenta como nódulos blancos o amarillos rodeados de eritema y situados en la parte posterior de la bucofaringe. Estas lesiones no se ulceran.

CONJUNTIVITIS HEMORRÁGICA AGUDA Los pacientes con conjuntivitis hemorrágica aguda presentan dolor ocular intenso de comienzo agudo, visión borrosa, fotofobia y secreción ocular acuosa. La exploración revela edema, quemosis y hemorragia subconjuntival y a menudo pone de manifiesto queratitis puntiforme y también la presencia de folículos conjuntivales **(fig. 199-2)**. Es frecuente la adenopatía preauricular. Se han relacionado epidemias y brotes de diseminación nosocomial con enterovirus 70 y virus coxsackie A24. Los brotes más recientes los causó el virus coxsackie A24 en China e India (2010), Japón (2011) y Tailandia (2014). El 20% de los pacientes manifiesta síntomas generales, con cefalea y fiebre y la recuperación suele ser completa en el plazo de 10 días. El comienzo repentino y la duración breve del proceso ayudan a distinguir la conjuntivitis hemorrágica aguda de otras infecciones oculares, como las ocasionadas por adenovirus y *Chlamydia.* Algunos casos de conjuntivitis aguda hemorrágica epidémica por enterovirus 70 se han acompañado de parálisis.

OTRAS MANIFESTACIONES Los enterovirus son una causa infrecuente de neumonía y resfriado común en la infancia. De otoño de 2014 a enero de 2015 se confirmó infección por enterovirus D68 en más de 1 000 personas con una infección respiratoria leve o moderada en 49 estados de Estados Unidos. Casi todos los casos notificados fueron en niños, muchos de los cuales padecían asma. Se ha detectado enterovirus D68 en muestras de secreciones de las vías respiratorias altas y en raras ocasiones en evacuaciones y suero de pacientes con mielitis flácida aguda. Si bien la evidencia epidemiológica en el año 2014 sugería que enterovirus D68 quizá provoca parálisis, ese vínculo no se logró establecer de manera definitiva en la mayor parte de casos recientes y la mielitis flácida aguda en niños no ha sido vinculada con enterovirus D68. El virus coxsackie B se ha aislado durante la necropsia en el páncreas de unos pocos niños cuya presentación clínica fue una diabetes mellitus tipo 1; sin embargo, la mayor parte de los intentos de aislar el virus no ha tenido éxito. Otras enfermedades relacionadas con los enterovirus son bronquitis, bronquiolitis, laringotraqueobronquitis (crup), linfocitosis infecciosa, polimiositis, artritis aguda y nefritis aguda.

DIAGNÓSTICO

El procedimiento más frecuente para establecer el diagnóstico es el aislamiento de enterovirus en cultivo celular. Aunque los cultivos de heces, de la nasofaringe o de muestras faríngeas procedentes de individuos con enfermedad por enterovirus a menudo son positivos, el aislar el virus a partir de estas localizaciones no demuestra su asociación directa con el cuadro clínico porque estos lugares con frecuencia están colonizados durante semanas en los pacientes con infecciones subclínicas. Es más probable que el virus aislado a partir de la faringe esté relacionado con la enfermedad que el aislado de las heces, pues el tiempo de eliminación del fago por la faringe es más corto. Es menos común que los cultivos del LCR, suero, líquido de las cavidades corporales o de los tejidos sean positivos, pero un resultado positivo indica con claridad una patología provocada por enterovirus. En algunos casos sólo es posible aislar el virus de la sangre o del LCR; por tanto, es importante cultivar múltiples zonas. Los cultivos tomados al principio de la infección tienen una mayor probabilidad de resultar positivos. La mayor parte de los enterovirus humanos puede detectarse en el plazo de 1 semana tras la inoculación de los cultivos celulares. Los cultivos pueden resultar negativos por la presencia de anticuerpo neutralizante, por la falta de sensibilidad de las células utilizadas o por una manipulación inadecuada de la muestra. En el caso del virus coxsackie A puede ser necesaria la inoculación en líneas de cultivo celular especiales o en ratones lactantes.

La identificación del serotipo de un enterovirus es útil principalmente en los estudios epidemiológicos; su utilidad en la práctica clínica, con pocas excepciones, es escasa. Es importante identificar las infecciones graves por enterovirus durante las epidemias y diferenciar la cepa de la vacuna de poliovirus de otros enterovirus presentes en la faringe o las heces. En todos los pacientes en los que se sospeche poliomielitis se deben obtener muestras de heces y de la faringe para cultivo, así como muestras de suero en la fase aguda y en la de convalecencia. Si no existe un cultivo po-

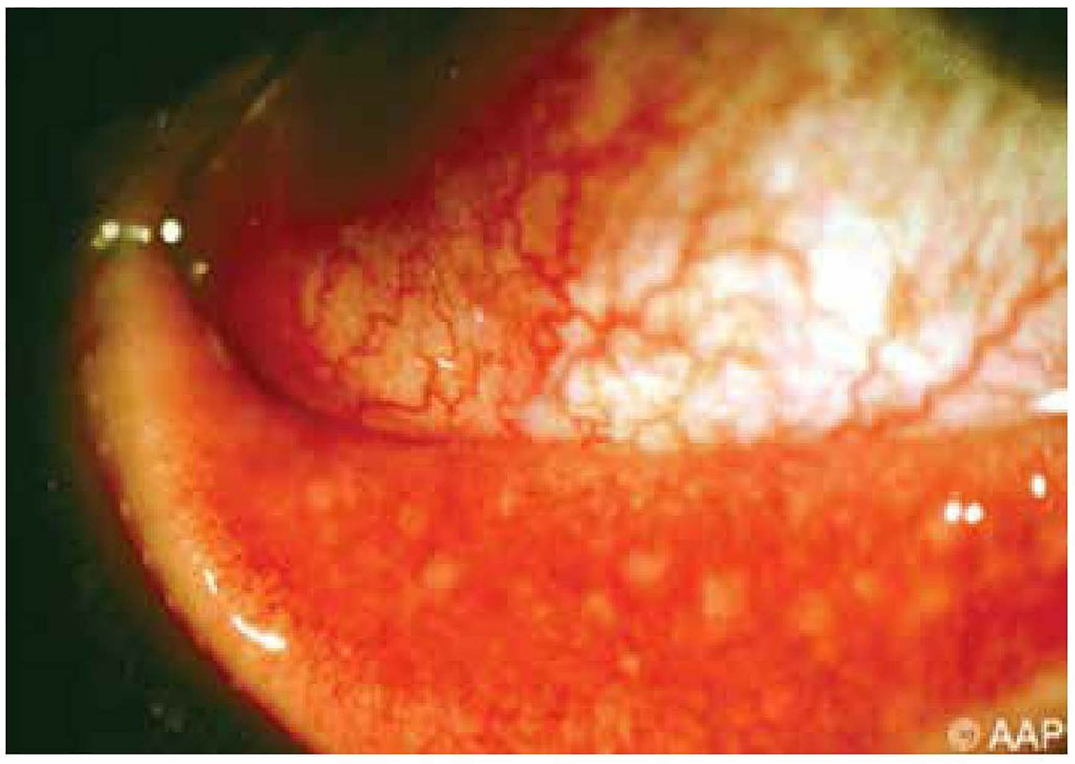


FIGURA 199-2 **Conjuntivis hemorrágica aguda por enterovirus 70.** *(Imagen reimpresa por cortesía de Jerri Ann Jenista, MD.)*

Biblioteca Médica Virtual

sitivo en el LCR, la técnica más empleada para confirmar el diagnóstico de poliomielitis consiste en la obtención de una muestra de cultivo de heces con resultado positivo, tomada en el transcurso de las dos primeras semanas desde el inicio de los síntomas. Si se sospecha infección por virus poliomielítico, habrá que obtener dos o más muestras de heces y de exudado faríngeo, cuando menos, con 1 día de diferencia y hacer en ellas cultivos en busca de enterovirus, con la mayor rapidez posible. Si se aísla un virus de poliomielitis, habrá que enviarlo a un organismo sanitario para determinar si es silvestre o vacunal.

Se ha utilizado RT-PCR para amplificar el ácido nucleico viral del LCR, suero, orina, heces fecales, conjuntiva, frotis faríngeo y tejidos. Un análisis con PCR de todos los enterovirus permite detectar a aquellos que afectan al ser humano. Si se utilizan controles adecuados, la PCR en LCR tiene gran sensibilidad (70 a 100%) y especificidad (>80%) y es más rápida que el cultivo. La PCR en LCR tiene menos probabilidad de ser positiva cuando los pacientes acuden tres o más días después del inicio de la meningitis o con infección por enterovirus 71; en estos casos, debe considerarse una PCR en exudados faríngeos o rectales; no obstante, es menos específica que la PCR en LCR.

La PCR en el suero también es muy sensible y específica para el diagnóstico de la enfermedad diseminada. La PCR puede ser en especial útil para el diagnóstico y vigilancia de la enfermedad por enterovirus en pacientes con inmunodeficiencia que reciben tratamiento con inmunoglobulinas, cuyos cultivos de virus pudieran resultar negativos. La detección de antígenos es menos sensible que la PCR.

El diagnóstico serológico de la infección por enterovirus se ve limitado por el número elevado de serotipos y la carencia de un antígeno en común. La demostración de la seroconversión puede ser útil en casos inusuales para confirmar los resultados del cultivo, pero suele restringirse el uso de pruebas serológicas a estudios epidemiológicos. Es necesario colectar el suero y congelarlo tan pronto como se manifiesta la enfermedad y de nuevo alrededor de 4 semanas después. La cuantificación de los títulos neutralizantes constituye el método más preciso para la determinación de anticuerpos; la cuantificación de fijación de complemento suele ser menos sensible. Las cuantificacions de IgM específica contra el virus se elevan tanto en la infección aguda como en la crónica.

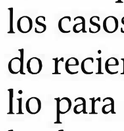
TRATAMIENTO

Infecciones por enterovirus

La mayor parte de las infecciones por enterovirus es leve y ceden de manera espontánea; sin embargo, es posible que se requieran cuidados intensivos en caso de enfermedad cardiaca, hepática o del SNC. Se ha utilizado inmunoglobulina por vía intravenosa, intratecal o intraventricular con éxito terapéutico aparente en algunos casos de meningoencefalitis y dermatomiositis crónica por enterovirus en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia. La enfermedad puede estabilizarse o resolverse durante el tratamiento; sin embargo, algunos pacientes se deterioran de manera inexorable pese al tratamiento. La inmunoglobulina IV con frecuencia previene la enfermedad grave por enterovirus en estos individuos. En algunos casos de infección con potencial letal se utilizó en recién nacidos la administración de inmunoglobulinas IV con altas cuantificaciones de anticuerpos contra el virus infectante, quienes podrían haber carecido de anticuerpos adquiridos por vía materna. En un estudio clínico en que se incluyó a recién nacidos con infecciones por enterovirus, la inmunoglobulina con altas cuantificaciones de anticuerpos contra el virus infectante redujo las tasas de viremia; a pesar de esto, el estudio fue demasiado pequeño para mostrar algún beneficio clínico sustancial. La actividad de anticuerpos contra el enterovirus varía con la preparación de inmunoglobulina. En un estudio clínico de fase 2 de pleconaril para septicemia neonatal por enterovirus, se demostró que el intervalo hasta que la PCR sérica fuera negativa, se redujo y la supervivencia aumentó en recién nacidos con infecciones confirmadas por enterovirus que recibieron tratamiento con este fármaco, aunque en este estudio pequeño la diferencia no alcanzó a tener importancia; hasta ahora, este fármaco no se encuentra disponible para utilizarlo en forma humanitaria. El pocapavir y vapendavir también se están probando para infecciones por enterovirus. Los glucocorticoides están contraindicados.

Las buenas prácticas de higiene, el lavarse las manos y uso de batas y guantes son importantes para limitar la transmisión hospitalaria del enterovirus durante las epidemias. Está indicado seguir precauciones de protección intestinal durante 7 días después de iniciada la infección por enterovirus. En estudios clínicos grandes se ha demostrado que las vacunas con enterovirus 71 desactivado son eficaces; no han sido autorizadas.

PREVENCIÓN Y ERRADICACIÓN DEL POLIOVIRUS



(Véase también cap. 118.) Después de un pico de 57 879 casos de poliomielitis en Estados Unidos en 1952, la introducción de la IPV en 1955 y de la OVP en 1961 erradicaron finalmente la enfermedad por poliovirus silvestre en el hemisferio occidental. Esta enfermedad no se ha observado en Estados Unidos desde 1979, cuando hubo algunos casos entre grupos religiosos que se negaron a vacunarse. El último caso de parálisis por poliovirus silvestre en el hemisferio occidental se observó en 1991.

En 1998, cuando se produjeron aproximadamente 350 000 casos de polio en 125 países, la Organización Mundial de la Salud adoptó una resolución para erradicar la poliomielitis hacia el año 2000. Entre 1988 y 2001, el número de casos en el mundo disminuyó más de 99% y sólo se confirmaron 496 casos en el año 2001. No se ha detectado poliovirus silvestre tipo 2 en el mundo desde 1999 y tampoco ha circulado poliovirus silvestre tipo 3 desde el año 2012. América fue certificada libre de transmisión de poliovirus silvestre autóctono en 1994, la región del Pacífico occidental en el año 2000, la región europea en 2002 y el sureste de Asia en 2014. Después del nadir de 496 casos en 2001, 21 países que previamente habían estado libres de polio publicaron casos importados de seis países endémicos para polio entre los años 2002 y 2005. Hacia el año 2006, la transmisión de polio había disminuido en la mayor parte de estos 21 países. En 2016 se observaron 37 casos de polio silvestre; estos casos provenían de Nigeria, Pakistán y Afganistán, que son los únicos países donde la polio sigue siendo endémica **(cuadro 199-2)**. En el año 2017 se detectó poliovirus silvestre en varias muestras del alcantarillado en Pakistán. En el primer semestre de 2018 se habían notificado 22 casos de polio silvestre que sucedieron en 2017 en Afganistán y Pakistán. La polio es fuente de inquietud para los turistas que no han sido vacunados o han recibido una vacunación parcial. Si bien la importación de poliovirus provocó casi 50% de los casos en el año 2013 y también se observó en 2014, no se ha notificado recientemente. Es claro que es necesario erradicar mundialmente la polio para eliminar el riesgo de importación del virus silvestre. Se cree que los brotes han sido facilitados por la tasa subóptima de vacunación, algunos grupos de niños no vacunados, la mala higiene y el hacinamiento, el almacenamiento inadecuado de la vacuna y una menor respuesta a uno de los serotipos en la vacuna. Si bien la campaña de erradicación mundial ha reducido considerablemente el número de casos de polio endémico, no se sabe si la erradicación constituye una meta realista, dado el gran número de infecciones asintomáticas y la inestabilidad política de los países subdesarrollados.

La aplicación de OPV, en especial en regiones donde la tasa de vacunación es reducida, se ha vinculado con polio vacunal por mutaciones que tienen como resultado el restablecimiento de la potencia viral y neurovirulencia durante la multiplicación prolongada en individuos o en la transmisión de persona a persona. Entre 1983 y 1993 se observó polio vacunal en Egipto y en muchos países se han notificado cientos de casos, incluidos 385 casos en Nigeria entre los años 2005 y 2012. Las epidemias se han interrumpido rápidamente después de una vacunación intensiva con OPV. En el año 2005 hubo un caso de polio vacunal en una mujer estadounidense no vacunada que volvía de un viaje de Centro y Sudamérica. En ese mismo año se encontró un lactante no vacunado y con inmunodepresión en Minnesota que estaba eliminando poliovirus vacunal; la investigación ulterior identificó a cuatro de 22 lactantes en esa misma comunidad que estaban eliminando el virus. Los cinco lactantes se encontraban asintomáticos. Estos brotes subrayan la necesidad de mantener una gran cobertura vacunal y continuar la vigilancia en busca de virus circulantes. Entre los años 2010 y 2014 se notificaron cada año entre 60 y 70 casos de polio vacunal.

CUADRO 199-2 Casos de poliomielitis confirmados por medio de análisis en 2016

PAÍS	CASOS ENDÉMICOS	CASOS DERIVADOS DE VACUNAS
Pakistán	20	1
Afganistán	13	—
Nigeria	4	1
Laos	—	3
Total	37	5

Biblioteca Médica Virtual

En el año 2016 sólo se notificaron cinco casos (en Nigeria, Pakistán y Laos). Hasta el inicio del año 2018, se habían notificado 92 casos de polio vacunal, ocurridos en 2017 en Siria y la República Democrática del Congo. De los 721 casos de polio vacunal notificados entre enero de 2006 y mayo de 2016, 94% fueron producidos por virus tipo 2. Al interrumpir la vacunación con OPV tipo 2, debe disminuir aún más el número de estos casos.

En la mayor parte de los países industrializados se utiliza IPV, mientras que en los países en vías de desarrollo, incluidos aquellos donde la polio es o recientemente fue endémica, se utiliza principalmente OPV. Aunque es posible inyectar por vía intramuscular otras vacunas (de virus vivos o atenuados) al mismo tiempo que la OPV, es importante evitar las inyecciones intramusculares innecesarias durante el primer mes después de aplicar la vacuna OPV puesto que aumentan el riesgo de parálisis vacunal. En Estados Unidos existe a partir de 1988 una vacuna de poliovirus desactivado más potente.

Después de varias dosis de OPV aislada, el índice de seropositividad para cada serotipo de poliovirus muchas veces sigue siendo subóptimo para niños en los países subdesarrollados; una o más dosis complementarias de IPV aumentan el índice de seropositividad para estos serotipos. Contra determinado serotipo, la OPV monovalente que contiene únicamente el serotipo es más inmunógena que la vacuna trivalente, puesto que no interfieren otros serotipos. En vista de la erradicación del poliovirus silvestre tipo 2 y el establecimiento de OPV tipo 2 como causa principal de polio vacunal, la OPV bivalente (tipos 1 y 3), cuya superioridad había sido demostrada frente a la OPV trivalente para inducir anticuerpos anti-tipo 1 y 3, sustituyó a la vacuna OPV trivalente en abril de 2016. La adición de cuando menos una dosis de IPV trivalente después de la vacunación con OPV bivalente reduce el riesgo de polio vacunal por virus tipo 2 y mejora la inmunidad contra poliovirus tipos 1 y 3. Por tanto, en el año 2016, más de 90% de los países incluyó una IPV trivalente en su esquema de vacunación. Conforme la polio tipo silvestre desciende y las notificaciones de polio ligadas a los virus de la vacuna aumentan, la Organización Mundial de la Salud está investigando si es posible producir IPV a partir de cepas OPV que requieren de una menor biocontención, para finalmente sustituir a la OPV.

La OPV y la IPV inducen anticuerpos que persisten al menos durante 5 años. Ambas vacunas inducen anticuerpos IgG e IgA. En comparación con los receptores de IPV, los receptores de OPV eliminan menos virus y se reinfectan menos veces con el virus silvestre tras la exposición a poliovirus. Aunque la IPV es inocua y eficaz, la OPV tiene ventajas como el hecho de que se administra con facilidad, cuesta menos e induce una respuesta inmunitaria intestinal que provoca disminución del riesgo de transmisión del virus silvestre en la comunidad. Como consecuencia de los progresos hacia la erradicación global de la poliomielitis (con la reducción del riesgo de casos importados) y la ocurrencia sostenida de nuevos casos de la enfermedad relacionada con la vacuna, en el año 2000 se recomendó la institución de un régimen de aplicación de IPV exclusivamente para la inmunización contra el poliovirus durante la infancia en Estados Unidos, con administración de la vacuna a los 2, 4 y 6 a 18 meses y a los 4 y 6 años. El riesgo de polio asociada con la vacuna se debe comentar antes de administrar la OPV. En el **cuadro 199-3** se muestran las recomendaciones de vacunación para los adultos.

Han surgido dudas e inquietudes respecto a la interrupción de la vacunación en caso de que se elimine la propagación endémica del virus poliomielítico. Alguna de las razones que generan esta inquietud es que algunas personas con inmunodepresión eliminan poliovirus durante más de 25 años, este poliovirus vacunal puede circular y causar la enfermedad y el poliovirus silvestre existe en laboratorios de investigación y en instalaciones donde se elabora la vacuna. Se están diseñando antivirales y anticuerpos monoclonales para reducir o interrumpir la eliminación del poliovirus en las personas que los excretan durante un tiempo prolongado. En fecha reciente se demostró en un estudio clínico que el pocapavir reduce la eliminación de OPV tipo 1, pero la aparición rápida de resistencia con transmisión viral, no obstante la menor eliminación, indica que será necesario un tratamiento combinado con antivirales, anticuerpos monoclonales o ambos.

CUADRO 199-3 Recomendaciones para la vacunación de adultos con virus de poliomielitis

1. Muchos adultos en Estados Unidos fueron vacunados durante su niñez y el riesgo de exposición a virus silvestres es bajo en Estados Unidos. Se recomienda la vacunación en aquellos con un mayor peligro de exposición, en comparación con la población general, e incluyen:
   a. viajeros que van a zonas en que puede ser o es epidémico o endémico el virus de poliomielitis;
   b. miembros de comunidades o grupos poblacionales con enfermedad causada por virus de tipo silvestre;
   c. trabajadores de laboratorios que manipulan muestras que pudieran contener virus poliomielíticos silvestres, y
   d. personal asistencial en contacto estrecho con pacientes que quizá excreten poliovirus silvestre.
2. En adultos que necesitan ser vacunados se recomiendan tres dosis de IPV. La segunda debe administrarse 1 a 2 meses después de la primera; la tercera debe administrarse 6 a 12 meses después de la segunda.
3. Los adultos que han recibido una serie primaria de vacuna contra la polio y que tienen mayor riesgo deben recibir otra dosis de IPV. La información actual no indica la necesidad de una sola dosis de refuerzo en la vida con IPV para los adultos. Sin embargo, los adultos que permanecerán en un país infectado con polio o exportador de polio durante más de 4 semanas y cuya dosis de refuerzo de la vacuna contra la polio fue administrada más de 1 año antes, deben recibir otra dosis de refuerzo de la vacuna antes de salir hacia ese país.

IPV, Vacuna de virus poliomielitico inactivado.

Fuente: Modificado de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. MMWR Recomm Rep 46 (RR-3):1, 1997; y Wallace *et al.*: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63(27):591, 2014.

PARVIRUS ECHO

Los parvirus ECHO humanos (HPeV), al igual que los enterovirus, son miembros de la familia Picornaviridae. Los 16 serotipos de HPeV provocan por lo general infecciones durante la infancia. Las infecciones por HPeV-1 se observan a lo largo de todo el año, mientras que otras infecciones por parvirus ECHO son más frecuentes durante el verano y otoño. Las infecciones por HPeV se manifiestan de manera similar a las causadas por enterovirus y en el recién nacido generan algunas veces una infección generalizada, meningitis aséptica, encefalitis, parálisis transitoria, exantemas, infecciones respiratorias, hepatitis y gastroenteritis. Si bien HPeV-1 es el serotipo más frecuente y por lo general causa una enfermedad leve, algunas muertes de lactantes en Estados Unidos se han vinculado con HPeV-1, HPeV-3 y HPeV-6. HPeV se aísla a partir de los mismos sitios que el enterovirus, incluidos nasofaringe, heces fecales y secreciones de vías respiratorias. La PCR utilizando cebadores de panenterovirus no detecta HPeV y, aunque los CDC y otros laboratorios de investigación realizan PCR, muchos laboratorios comerciales no lo hacen. El pleconaril no es activo contra los virus ECHO.

REOVIRUS

Son partículas de RNA bicatenario y se subdividen en tres serotipos. Los estudios serológicos indican que muchos seres humanos se infectan con reovirus durante su niñez. La mayor parte de las infecciones es asintomática o provoca síntomas leves de las vías respiratorias altas. Se considera que el reovirus es una causa rara de gastroenteritis benigna en lactantes y niños. Las especulaciones en cuanto al vínculo del reovirus del tipo 3 con la hepatitis neonatal idiopática y la atresia extrahepática de vías biliares se basa en una elevada prevalencia de anticuerpos contra el reovirus en algunos de los pacientes en cuestión y la detección de RNA viral por PCR en tejidos hepatobiliares en algunos estudios. Algunos ortorreovirus nuevos se han vinculado con enfermedades en el ser humano (p. ej., virus de Melaka y Kampar con fiebre e infección respiratoria aguda en Malasia y virus de la Bahía Nelson con una infección respiratoria aguda del turista en Bali).

LECTURAS ADICIONALES

Abzug MJ *et al.*: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pleconaril for the treatment of neonates with enterovirus sepsis. J Pediatric Infect Dis Soc 5:53, 2016.

Holm-Hansen CC *et al.*: Global emergence of enterovirus D68: A systematic review. Lancet Infect Dis 16:e64, 2016.

Patel M, Orenstein W: A world free of polio—the final steps. N Engl J Med 374:501, 2016.

Pons-Salort M *et al.*: The epidemiology of non-polio enteroviruses: Recent advances and outstanding questions. Curr Opin Infect Dis 28:479, 2015.

Sutter RW *et al.*: Immunogenicity of a new routine vaccination schedule for global poliomyelitis prevention: An open-label, randomised controlled trial. Lancet 386:2413, 2015.

Sutter RW *et al.*: Completing polio eradication: The case for antiviral drugs. J Infect Dis 215:333, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

200 Sarampión

Kaitlin Rainwater-Lovett, William J. Moss

DEFINICIÓN

El sarampión es una enfermedad viral muy contagiosa que se caracteriza por un pródromo que incluye fiebre, tos, coriza y conjuntivitis, para después aparecer maculopápulas generalizadas. Antes del uso amplio de las vacunas contra el sarampión se calculó que este padecimiento causaba anualmente >2 millones de muertes en todo el mundo.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Se han hecho progresos extraordinarios para reducir la incidencia mundial y las tasas de mortalidad por sarampión por medio de la inmunización. En América, gracias a la vacunación intensiva y los esfuerzos de vigilancia, con base en parte en las disposiciones de la Organización Panamericana de la Salud de campañas nacionales de vacunación contra la enfermedad (actividades de vacunación complementarias o SIA [*supplementary immunization activities*]) y la gran protección o cobertura sistemática sustentada en la vacuna, se interrumpió la transmisión endémica del virus de la enfermedad. La región de las Américas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se declaró libre de sarampión en septiembre de 2016, fue la primera región del mundo en hacerlo. En Estados Unidos, con la excelente protección obtenida mediante dos dosis vacunales, se eliminó la transmisión endémica del virus en el año 2000. En fecha más reciente se han conseguido más adelantos para disminuir la incidencia y las tasas de mortalidad por sarampión en países subsaharianos y asiáticos, al incrementar la protección sistemática con la vacuna idónea y suministrar una segunda dosis, gracias a campañas masivas de vacunación y programas de inmunización infantil.

En 2003, la World Health Assembly apoyó una resolución que urgía a los países miembros a disminuir 50% el número de muertes atribuidas al sarampión (en comparación con las tasas calculadas de 1999), hacia finales del 2005 este objetivo se alcanzó. En 2015 decrecieron todavía más las tasas globales de mortalidad por sarampión y, en ese año, se calcularon 134 200 fallecimientos por este trastorno (límites de incertidumbre: 74 400 y 353 600 decesos). Los objetivos conseguidos atestiguan la enorme importancia que tiene la vacunación para la salud pública. Sin embargo, los grandes brotes recientes de sarampión en Europa y África muestran las dificultades que se enfrentan para controlar el sarampión: en estos brotes, la enfermedad se importó a países que habían eliminado la transmisión nativa del virus del sarampión.

La *Measles and Rubella Initiative*, una sociedad dirigida por la American Red Cross, la United Nations Foundation, UNICEF, los U.S. CDC y la OMS, tienen una participación importante para reducir la incidencia mundial y las tasas de mortalidad por sarampión. Desde su institución en 2001, la iniciativa proporcionó a gobiernos y comunidades de más de 80 países apoyo financiero y técnico para las actividades de inmunización habitual, campañas de vacunación masiva y sistemas para vigilancia de la enfermedad. En su *Global Measles and Rubella Strategic Plan* de 2012-2020, la iniciativa busca reducir 95% las muertes por sarampión para 2015 (frente a las previsiones de 2000) y eliminar el sarampión de al menos cinco de las seis regiones de la OMS para 2020. No se llegó a la meta de la mortalidad, pero cada vez más países introducen una segunda dosis de vacuna anti-sarampión en su esquema de vacunación. Las seis regiones de la OMS han adoptado metas para eliminar el sarampión hacia el año 2020 o antes y es probable que la erradicación mundial del sarampión se convierta en una meta de salud pública en el futuro cercano.

ETIOLOGÍA

El virus del sarampión es un virus de RNA monocatenario no codificante, no segmentado y esférico, miembro del género *Morbillivirus* de la familia Paramyxoviridae. De forma original era una infección zoonótica que provino de transmisión cruzada entre especies, de animales a seres humanos, por un morbilivirus ancestral hace unos 10 000 años, cuando las poblaciones de seres humanos alcanzaron un tamaño suficiente para perpetuar la transmisión del virus. De manera característica, los virus de RNA muestran tasas elevadas de mutación, pero se considera que el virus del sarampión es monotípico desde el punto de vista antigénico, es decir, las proteínas superficiales que inducen la inmunidad protectora han conservado su estructura antigénica a través del tiempo y la distancia. La importancia que tiene dicha estabilidad en la salud pública reside en que las vacunas contra el sarampión elaboradas hace decenios a partir de una subespecie del virus son todavía protectoras a escala mundial. El virus se destruye con la luz ultravioleta y calor y los virus atenuados empleados en la vacuna conservan sus características; lo que necesitan es un medio frío para su transporte y almacenamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Dicho virus es uno de los patógenos más contagiosos que se transmiten de manera directa. Surgen brotes en poblaciones en las que es susceptible <10% de las personas. Las cadenas de transmisión son frecuentes en contactos dentro de una misma familia (hogareños), escolares y personal de salud. No se conocen infecciones latentes o persistentes por dicho virus que produzcan contagiosidad prolongada ni reservorios animales. En consecuencia, el virus se puede mantener sólo por una cadena incesante de infecciones agudas, la cual requiere un aporte ininterrumpido de individuos susceptibles. Los recién nacidos son susceptibles a la infección por el virus cuando desaparecen los anticuerpos que recibieron de forma pasiva de la madre, y cuando no son vacunados, lo cual explica la mayor parte de los nuevos individuos susceptibles.

El sarampión endémico tiene un perfil cronológico típico que se caracteriza por epidemias estacionales cada año, a las cuales se añaden ciclos epidémicos más largos de 2 a 5 años o más. En climas templados, de manera característica surgen brotes cada año a finales de invierno y comienzos de la primavera. Tales brotes anuales tal vez sean atribuibles a círculos sociales que facilitan la transmisión (p. ej., gran proximidad entre los niños en la escuelas) y factores ambientales que inducen la viabilidad y la transmisión del virus. Los casos de sarampión persisten durante periodos interepidémicos en grandes poblaciones, pero con una tasa pequeña de incidencia. Los ciclos más largos que surgen después de lapsos de años son consecuencia de la acumulación de personas susceptibles en sucesivas cohortes natales y la disminución ulterior en el número de sujetos susceptibles luego de un brote.

Las tasas de ataque secundario en contactos en el hogar e institucionales casi siempre rebasan el 90%. La edad promedio en que ataca el sarampión depende de la frecuencia de contacto con personas infectadas, disminución de la concentración de anticuerpos protectores recibidos de la madre, así como protección con la vacuna. En entornos urbanos de población densa y vacunación escasa, el sarampión es una enfermedad de lactantes y niños de corta edad. La distribución acumulativa puede alcanzar 50% al año de edad y una proporción notable de niños se contagia antes de los 9 meses (la edad de vacunación sistemática en muchos países, según el calendario recomendado por el *Expanded Programme on Immunization* de la OMS). Al aumentar la protección con la vacuna contra el sarampión o disminuir la densidad de población, la distribución por edades cambia para afectar a niños de mayor edad. En esas situaciones, los casos predominan en escolares. Los lactantes y los niños de corta edad, aunque susceptibles si no están protegidos por la vacuna, no se hallan expuestos al virus con una frecuencia suficiente para constituir una gran "carga" por la enfermedad en ese grupo de edad. Al ampliarse cada vez más la protección con la vacuna, la distribución de casos según las edades puede cambiar y situarse en la adolescencia y la vida adulta; tal distribución se observa en brotes de la enfermedad en Estados Unidos y obliga a instituir programas "específicos" de vacunación que se centren en estos grupos de mayor edad. Muchos países tienen distribución bimodal y los casos de sarampión predominan en lactantes y adultos jóvenes.

La persona con sarampión contagia por varios días antes de la aparición del exantema y después, momento en que el número de virus en la sangre y los líquidos corporales llega a su máximo y los mecanismos como la tos, la coriza y el estornudo facilitan la propagación del virus y alcanzan su punto máximo. La contagiosidad del sarampión antes del inicio del trastorno identificable atenúa la eficacia de las cuarentenas. Puede prolongarse la expulsión de dicha partícula por parte de niños en que es deficiente la inmunidad mediada por células.

Los entornos clínicos constituyen sitios identificados de transmisión del virus del sarampión. Los niños pueden llevarse a instalaciones asistenciales durante el pródromo, cuando el diagnóstico no es obvio a pesar de que el menor sea contagioso y posiblemente infecte a contactos susceptibles. El personal de salud puede contagiarse a partir de los niños infectados y transmitir el virus a otras personas. La transmisión hospitalaria puede reducirse si el personal está muy atento a la posibilidad de que exista la enfermedad; con el empleo de precauciones de aislamiento adecuadas cuando se sospeche la infección; con la aplicación de la vacuna a niños y personal susceptibles, así como corroboración de la inmunidad al sarampión de dicho personal (p. ej., confirmación de haber recibido dos dosis de la vacuna o detección de anticuerpos contra el virus del sarampión).

Biblioteca Médica Virtual

A medida que se obtienen mejores resultados con los intentos de erradicar la infección, disminuye la percepción pública del riesgo de la enfermedad y en su lugar surgen preocupaciones sobre los posibles hechos adversos vinculados con la vacuna. Como consecuencia, se han generado innumerables brotes por el rechazo a la inmunización, por motivos religiosos o filosóficos o por temores infundados de que ocurran graves efectos adversos (véase más adelante "Inmunización activa").

PATOGENIA

El virus del sarampión se transmite sobre todo por gotitas de las vías respiratorias, a cortas distancias o, con menor frecuencia, por aerosoles de partículas pequeñas que permanecen suspendidas en el aire por largo tiempo. La transmisión por el aire es al parecer importante en algunos entornos, como escuelas, consultorios, hospitales y sitios públicos cerrados. El virus se transmite por contacto directo con secreciones infectadas, pero no vive mucho tiempo en objetos inanimados (fómites).

El periodo de incubación es de unos 10 días hasta el comienzo de la fiebre y 14 días hasta el inicio del exantema; tal lapso puede ser más corto en lactantes y más largo (incluso 3 semanas) en adultos. La infección comienza cuando el virus es depositado en las células epiteliales de las vías respiratorias, bucofaringe o conjuntivas **(fig. 200-1*A*)**. En los primeros 2 a 4 días después de la infección, el virus prolifera de forma local en la mucosa de las vías respiratorias y se propaga a los ganglios linfáticos que reciben linfa de la zona. El virus ingresa a la corriente sanguínea por medio de los leucocitos infectados (sobre todo monocitos) y surge una viremia primaria que disemina la infección a todo el sistema reticuloendotelial. La nueva replicación causa viremia secundaria que comienza 5 a 7 días después de la infección y propaga el virus por todo el organismo. La replicación viral en los órganos objetivo o efectores, junto con la respuesta inmunitaria del hospedador, es el mecanismo que genera los signos y los síntomas de la enfermedad que aparecen 8 a 12 días después de la infección y que señalan el final del periodo de incubación **(fig. 200-1*B*)**.

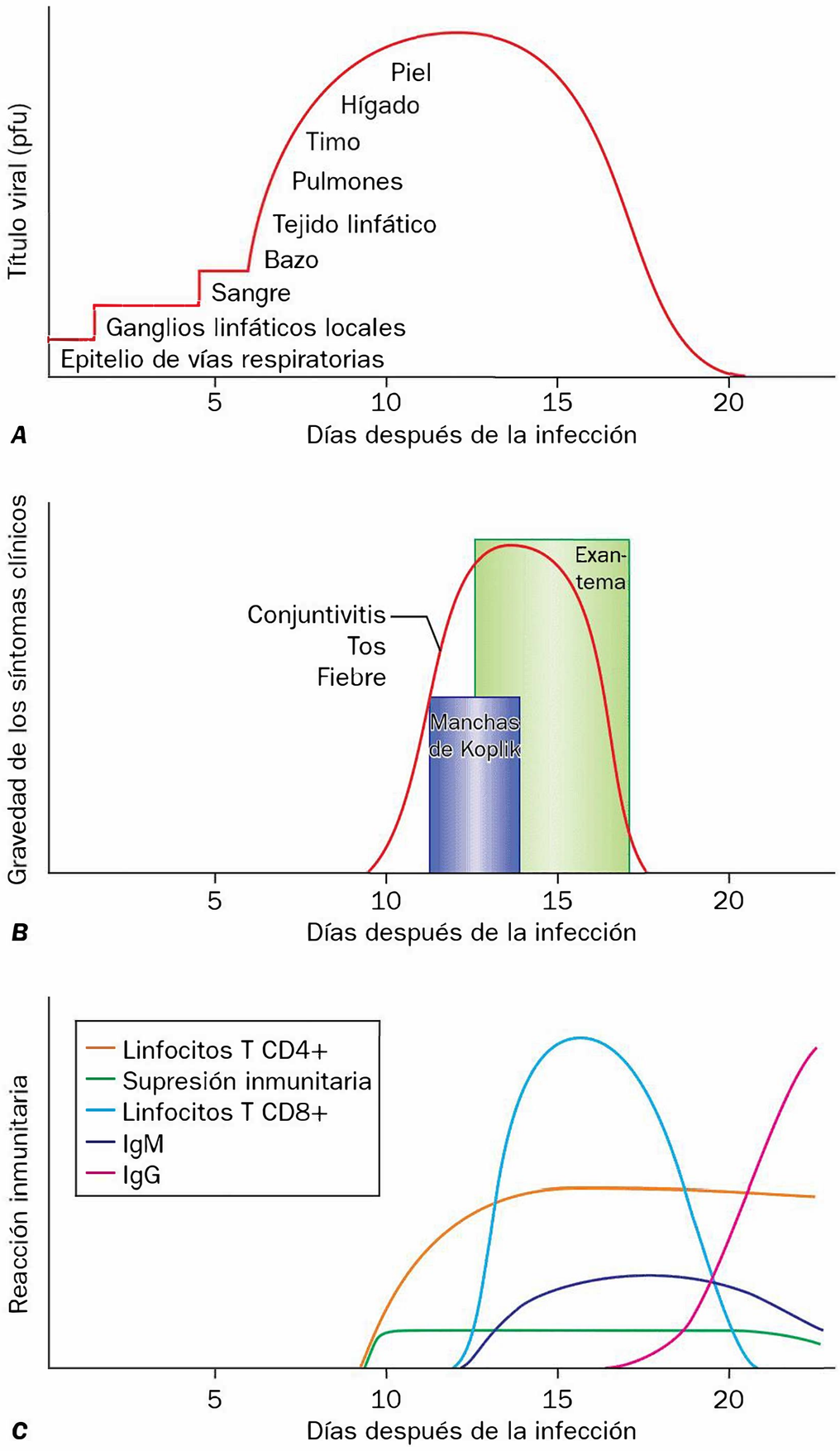


FIGURA 200-1 Infección por el virus del sarampión: patogenia, manifestaciones clínicas y reacciones inmunitarias. *A.* Propagación del virus del sarampión, desde la infección inicial de las vías respiratorias hasta la diseminación a la piel. ***B.*** Aparición de signos y síntomas clínicos que incluyen manchas de Koplik y exantema. ***C.*** Respuestas de anticuerpos y linfocitos T al virus del sarampión. Los signos y los síntomas de la enfermedad surgen al mismo tiempo que la reacción inmunitaria del hospedador; pfu, unidades formadoras de placas. *(Tomado de WJ Moss, DE Griffin: Nat Rev Microbiol 4:900, 2006.)*

RESPUESTAS INMUNITARIAS

Las respuestas inmunitarias del hospedador al virus del sarampión son esenciales para la eliminación de la partícula, la recuperación clínica del enfermo y el establecimiento de inmunidad permanente **(fig. 200-1*C*)**. Entre las respuestas inmunitarias inespecíficas tempranas (innatas) en la fase prodrómica figuran la activación de los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) y mayor producción de proteínas antivirales. Las reacciones inmunitarias adaptativas consisten en la aparición de anticuerpos específicos contra el virus del sarampión y también respuestas de tipo celular. La eficacia de los anticuerpos como protección contra el virus se ilustra con la inmunidad conferida a los lactantes por los anticuerpos adquiridos de forma pasiva de la madre y la protección de sujetos expuestos y susceptibles después de administrarles el concentrado inmunoglobulínico contra el virus del sarampión. Los primeros anticuerpos con especificidad del virus generados después de la infección son del subtipo IgM y luego se observa un cambio predominante a los isotipos IgG1 e IgG4. Las respuestas de anticuerpos de tipo IgM de manera característica no aparecen después de la nueva exposición o la revacunación y constituyen un "marcador" de la infección primaria.

La importancia de la inmunidad de tipo celular al virus del sarampión lo demuestra la capacidad de los niños con agammaglobulinemia (incapacidad congénita para generar anticuerpos) para recuperarse por completo del sarampión y la situación del todo diferente de los menores con graves trastornos de la función de los linfocitos T que a menudo terminan por manifestar enfermedad muy grave o letal **(cap. 344)**. La respuesta inicial predominante a base de T_H1 (caracterizada por el interferón γ) es esencial para la eliminación del virus y la respuesta ulterior de tipo T_H2 (a cargo de la interleucina 4) induce la aparición de anticuerpos específicos contra el virus, que son de importancia decisiva para la protección contra la reinfección.

En general, se piensa que la inmunidad protectora es permanente después de la infección por virus de tipo natural (nativo). La memoria inmunitaria al virus incluye la producción ininterrumpida de anticuerpos específicos contra él y la circulación de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos contra el virus.

Sin embargo, las intensas respuestas inmunitarias inducidas por la infección con el virus del sarampión se acompañan de manera paradójica de menores respuestas a antígenos sin relación alguna (virus distintos del sarampión), que persisten semanas a meses después de que la enfermedad aguda desapareció; dicha supresión inmunitaria induce la susceptibilidad a infecciones secundarias con bacterias y virus que ocasionan neumonía y diarrea y son la causa de una fracción importante de casos de morbilidad y muerte por sarampión. Se anula la respuesta de hipersensibilidad tardía a antígenos de memoria como el de la tuberculina, y también decrecen las respuestas de tipo celular y humoral a antígenos nuevos. Se han descrito casos de reactivación de la tuberculosis y remisión de enfermedades autoinmunitarias después del sarampión y esto se ha atribuido a dicho estado de inmunodepresión.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Sarampión

Se sospecha sarampión si el cuadro inicial muestra fiebre y exantema eritematoso generalizado, en particular cuando el virus del sarampión se ha diseminado o el sujeto tiene como antecedente un viaje a áreas endémicas. Es importante aplicar precauciones para evitar la transmisión nosocomial. El diagnóstico necesita la confirmación con análisis de laboratorio, excepto durante grandes brotes en los que es indudable un vínculo epidemiológico con un caso confirmado. Las medidas son casi todas de mantenimiento y consisten en la administración de vitamina A y antibióticos (véase "Tratamiento"). Después de la enfermedad aguda, puede haber complicaciones, como infecciones bacterianas secundarias y encefalitis que exigen vigilancia estrecha, sobre todo en personas con función inmunitaria deficiente.

Biblioteca Médica Virtual

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi siempre los signos y los síntomas del sarampión son muy característicos (fig. 200-1*B*). Unos 10 días después de la exposición aparecen fiebre y malestar general, seguidos de tos, coriza y conjuntivitis. Los signos y los síntomas previos se intensifican en un lapso de 4 días. En la mucosa bucal se observan manchas de Koplik **(fig. A1-2)** unos 2 días antes de que surja el exantema. El exantema característico de la enfermedad **(fig. A1-3)** se presenta unas 2 semanas después de la infección, lapso en que las manifestaciones clínicas son muy intensas y representan la reacción inmunitaria del enfermo al virus en fase de replicación. En ocasiones aparecen cefalea, dolor abdominal, vómito, diarrea y mialgia.

Las manchas de Koplik constituyen un signo patognomónico de sarampión y son pequeños círculos blancos azulados de ~1 mm de diámetro, rodeados de eritema. Aparecen en primer lugar en la mucosa bucal, en sentido contrario a los molares inferiores, pero su número aumenta con rapidez y abarcan toda la mucosa bucal. Al ocurrir el exantema, disminuye su intensidad.

El exantema del sarampión comienza con máculas eritematosas en la zona retroauricular, cuello y línea de implantación del cabello. El exantema evoluciona hasta comprender cara, tronco y extremidades superiores y, al finalizar el segundo día, las extremidades inferiores y los pies. En el tronco y las extremidades surgen áreas en que concluye el exantema y algunas veces existen petequias. El exantema disminuye de intensidad de modo gradual en el mismo orden en que apareció y progresó, casi siempre entre los días 3 y 4 después del inicio. Una vez que el exantema involuciona, aparece la descamación sobre todo en niños desnutridos.

El exantema característico del sarampión es consecuencia de la respuesta inmunitaria de tipo celular, razón por la cual quizá no aparezca en quienes esta inmunidad es deficiente (p. ej., personas con sida; **cap. 197**). En ese grupo de pacientes hay una tasa elevada de letalidad y a menudo terminan por presentar neumonitis de células gigantes por el virus del sarampión. Las anomalías en los linfocitos T por causas diferentes a la infección por VIH-1 (p. ej., quimioterapia antineoplásica) se acompañan de un sarampión de intensidad mucho mayor.

En personas que recibieron la vacuna contra el sarampión elaborada con virus inactivado en formol se ha observado un grave síndrome de sarampión atípico (vacuna utilizada en Estados Unidos entre 1963 y 1967 y en Canadá hasta 1970) y que más tarde quedaron expuestos al virus natural o nativo. El exantema atípico inicia en las palmas de las manos y las plantas de los pies y se propaga en sentido centrípeto hasta la zona proximal de extremidades y tronco, sin afectar la cara. Al inicio, el exantema es eritematoso y maculopapuloso, pero a menudo evoluciona y llega a la aparición de lesiones vesiculosas, petequiales o purpúricas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial del sarampión figuran otras causas de fiebre, exantema y conjuntivitis, como rubeola, enfermedad de Kawasaki, mononucleosis infecciosa, roseola, escarlatina, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, infecciones por enterovirus o adenovirus y sensibilidad a fármacos. La rubeola es una infección más benigna sin tos y muestra una linfadenopatía característica. En el caso de la roséola (exantema súbito) **(fig. A1-5)**, el exantema surge después de desaparecer la fiebre. La linfocitosis atípica en la mononucleosis infecciosa es muy diferente de la leucopenia que suele identificarse en niños con sarampión.

DIAGNÓSTICO

Se realiza con bases clínicas por médicos que conocen con detalle la enfermedad, en particular durante brotes. En este sentido son muy útiles las manchas de Koplik porque aparecen en fase temprana y son patognomónicas del trastorno. El diagnóstico es más difícil: 1) durante el pródromo; 2) cuando el exantema es atenuado por anticuerpos de adquisición pasiva o vacunación previa; 3) cuando no aparece el exantema o tarda en surgir en niños inmunodeprimidos o muy desnutridos con deficiente inmunidad de tipo celular, y 4) en regiones en que la incidencia del sarampión es pequeña y otros agentes patógenos son los causantes de la mayor parte de las enfermedades con fiebre y exantema. En Estados Unidos, la definición de casos de sarampión de los Centers for Disease Control and Prevention establece que se necesitan: 1) exantema maculopapuloso generalizado que dure como mínimo 3 días; 2) fiebre de 38.3 °C, como mínimo, y 3) tos, coriza o conjuntivitis.

El método diagnóstico habitual por medio de análisis de laboratorio es la serología. La detección de IgM específica del virus de sarampión en una sola muestra de suero o líquido de la boca se considera como confirmación diagnóstica de infección aguda, como lo es el incremento de cuatro tantos o más de la concentración de anticuerpos IgG específicos contra el virus, entre las muestras de suero de fase aguda y de convalecencia. La infección primaria en el hospedador con buenas funciones inmunitarias da lugar a que se generen anticuerpos detectables en un lapso de 1 a 3 días tras el inicio del exantema y alcanza sus puntos máximos en cuestión de 2 a 4 semanas. Tal vez no se detecten los anticuerpos IgM con especificidad del virus durante 4 a 5 días o más después de comenzar el exantema y, por lo regular, disminuyen a valores indetectables en un tiempo de 4 a 8 semanas luego de comenzar las manifestaciones cutáneas.

Están disponibles varios métodos para cuantificar los títulos de anticuerpos contra el virus del sarampión. Las pruebas de neutralización son sensibles y específicas y los resultados se correlacionan con la inmunidad protectora; no obstante, para que sean válidas necesitan la propagación del virus en cultivo celular; asimismo, dichas pruebas son costosas y difíciles. Se utilizan más a menudo los enzimoinmunoanálisis disponibles en el comercio. La enfermedad también se diagnostica al aislar el virus en cultivo celular de material, como secreciones de vías respiratorias, material obtenido de nasofaringe o conjuntivas mediante aplicadores, así como sangre u orina. Otro método para confirmar el diagnóstico es la detección directa de células gigantes en secreciones de vías respiratorias, orina o tejidos obtenidos para biopsia.

Para detectar el RNA del virus por medio de la amplificación de RNA extraído de muestras clínicas, con la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, se emplean "cebadores" dirigidos a regiones muy conservadas de los genes virales. Estos métodos, que son bastante sensibles y específicos, también permiten la identificación y la definición de los genotipos del virus del sarampión para estudios epidemiológicos moleculares y hacen posible diferenciar el tipo nativo de las cepas virales de la vacuna.

TRATAMIENTO

Sarampión

No se cuenta con tratamiento antiviral específico contra el sarampión y las medidas consisten en las de apoyo o mantenimiento general, como hidratación y administración de antipiréticos. Las infecciones bacterianas secundarias constituyen la causa principal de morbilidad y fallecimiento después del sarampión, razón por la cual el tratamiento eficaz comprende la antibioticoterapia inmediata en sujetos con manifestaciones clínicas de infección bacteriana que incluyen neumonía y otitis media. Entre los microorganismos patógenos comunes causantes de la neumonía después del sarampión figuran *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b; las vacunas contra estos patógenos quizá reduzcan la incidencia de las infecciones secundarias después del sarampión.

La vitamina A es eficaz para tratar el sarampión y reduce en grado notable las tasas de morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud recomienda administrar una vez al día 200 000 IU de vitamina A en 2 días consecutivos a todos los niños con sarampión ≥12 meses de edad. Se recomiendan dosis menores en niños de mayor edad, como 100 000 IU al día entre quienes tienen 6 y 12 meses de vida y 50 000 IU al día para aquellos <6 meses. Se recomienda una tercera dosis 2 a 4 semanas después para niños con manifestaciones de hipovitaminosis A. Esta deficiencia no constituye un problema generalizado en Estados Unidos, pero muchos niños estadounidenses con sarampión tienen en realidad concentraciones séricas bajas de la vitamina y son los que muestran mayor morbilidad por el trastorno. El Committee on Infectious Diseases de la American Academy of Pediatrics recomienda considerar la administración de dos dosis diarias consecutivas de la vitamina en niños hospitalizados con sarampión y sus complicaciones, así como en menores inmunodeprimidos con la enfermedad, además de los niños con manifestaciones oftalmológicas de hipovitaminosis A, individuos con menor absorción intestinal o desnutrición moderada o intensa o aquellos que en fecha reciente proceden de zonas con grandes tasas de mortalidad por sarampión. Se dispone de presentaciones parenterales y orales de la vitamina.

Informes anecdóticos han descrito la recuperación de mujeres, que habían estado sanas y se embarazaron, y personas inmunodeprimidas de neumonía por sarampión y pacientes inmunodeprimidos con encefalitis por sarampión después de recibir ribavirina en aerosol e IV. Sin embargo, en estudios clínicos no se ha demostrado de manera concluyente el beneficio clínico de dicho producto antiviral en personas con sarampión.

Biblioteca Médica Virtual

COMPLICACIONES

Casi todas las complicaciones del sarampión se manifiestan en las vías respiratorias e incluyen los efectos de la replicación por sí misma del virus, así como de infecciones bacterianas secundarias. En ocasiones, durante el ataque de la enfermedad, se produce laringotraqueobronquitis aguda (crup) que puede obstruir las vías respiratorias, en particular en niños de corta edad. En menores inmunodeficientes, incluidos aquellos con infección por VIH-1, puede aparecer neumonitis de células gigantes a causa de la replicación del virus del sarampión. Muchos niños con sarampión muestran diarrea que contribuye a la desnutrición.

Muchas de las complicaciones de la enfermedad son consecuencia de infecciones bacterianas secundarias de las vías respiratorias, atribuibles a un estado de depresión inmunitaria que dura algunas semanas o meses después de la fase aguda. Las entidades patológicas comunes son la otitis media y la bronconeumonía y éstas pueden deberse a *S. pneumoniae, H. influenzae* tipo b o estafilococos. La repetición de la fiebre o su resistencia a desaparecer al surgir el exantema sugieren una infección bacteriana secundaria.

Algunas complicaciones inusuales pero graves del sarampión afectan al sistema nervioso central (SNC). La encefalomielitis posterior al sarampión complica la situación en ~1 paciente por cada 1 000 casos y afecta de modo predominante a niños de mayor edad y adultos. Dicha complicación aparece en un lapso de 2 semanas tras la aparición del exantema y se caracteriza por fiebre, convulsiones y diversas anomalías neurológicas. La detección de desmielinización periventricular, la inducción de reacciones inmunitarias a la mielina (proteína básica) y la falta de detección del virus del sarampión en el cerebro sugieren que el cuadro de mielitis es un trastorno autoinmunitario originado de la infección por el virus de sarampión. Otras complicaciones en el SNC que aparecen meses o años después de la infección aguda son la encefalitis por sarampión con cuerpos de inclusión (MIBE, *measles inclusión body encephalitis*) y la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, *subacut esclerosing panencephalitis*). A diferencia de la encefalomielitis posterior al sarampión, la MIBE y la SSPE son efecto de la persistencia de la infección viral. La MIBE es rara pero letal y constituye una complicación que afecta a personas con inmunidad deficiente de tipo celular y aparece de manera típica meses después de la infección. La SSPE es un padecimiento de evolución lenta reconocible por convulsiones y deterioro progresivo de las funciones intelectuales y motoras; el enfermo muere 5 a 15 años después de la infección por el virus de sarampión. La SSPE casi siempre aparece en individuos que presentaron la infección por el virus antes de los 2 años de vida.

PRONÓSTICO



Muchos de los sujetos afectados por el sarampión se recuperan y logran tener inmunidad protectora permanente contra una nueva infección. Las proporciones de letalidad de la enfermedad varían con el promedio de edad en que se presentó la infección, los estados nutricional e inmunitario de la población, la protección con la vacuna contra el sarampión y el acceso a la atención clínica. Entre personas que habían sido vacunadas pero que terminan por infectarse, el trastorno es menos grave y las tasas de mortalidad son notablemente menores. En países desarrollados, fallece <1 entre 1 000 niños con sarampión. En áreas endémicas de países subsaharianos, la proporción de letalidad del sarampión puede ser de 5 a 10% o incluso mayor. El sarampión es la principal causa de muertes en niños alojados en campamentos de refugiados y en poblaciones de desplazados dentro del propio país, en que las proporciones de letalidad pueden ser de 20 a 30%.

PROFILAXIS

Inmunización pasiva El concentrado de inmunoglobulina humana aplicado poco después de la exposición puede mitigar la evolución clínica del sarampión. En personas con buena función inmunitaria, la administración de este preparado en un lapso de 72 h tras la exposición casi siempre evita la infección por el virus y también impide la aparición del cuadro clínico de la infección. La inmunoglobulina proporcionada incluso 6 días después de la exposición aún evitará o modificará la enfermedad. Se recomienda la profilaxis con el concentrado de inmunoglobulina en el caso de contactos susceptibles dentro del núcleo familiar y en nosocomios, en peligro de presentar sarampión grave, en particular niños <1 año de edad; individuos inmunodeprimidos (incluidos sujetos infectados por VIH que habían recibido la vacuna a base de virus vivos atenuados) y embarazadas. Salvo los prematuros, los niños <6 meses de vida obtienen protección parcial o completa por la adquisición pasiva de anticuerpos de la madre. Los hijos de mujeres con inmunidad contra el sarampión inducida por una vacuna son propensos a padecer sarampión a una edad menor que los hijos de mujeres con inmunidad adquirida a través de la infección natural. Si en la gestante se diagnostica sarampión, todos los niños no vacunados en el núcleo familiar deben recibir concentrado inmunoglobulínico. La dosis recomendada es de 0.25 mL/kg de peso por vía intramuscular. Las personas inmunodeprimidas reciben 0.5 mL/kg de peso con una dosis máxima total de 15 mL. El concentrado inmunoglobulínico intravenoso contiene anticuerpos contra el virus del sarampión; por lo general, con la dosis habitual de 100 a 400 mg/kg se logra la profilaxis adecuada contra exposiciones al sarampión producidas incluso 3 semanas o más después de la aplicación IV del concentrado inmunoglobulínico.

Inmunización activa La primera vacuna elaborada con virus vivos atenuados del sarampión se obtuvo por el paso de la cepa de Edmonston en fibroblastos de embriones de pollo hasta obtener el virus de Edmonston B, cuyo uso se aprobó en 1963 en Estados Unidos. Pasos adicionales del virus Edmonston B permitieron obtener la vacuna Schwarz más atenuada, que hoy en día constituye una norma en gran parte del mundo. La cepa de Moraten ("más atenuada") aprobada en dicho país en 1968 guarda relación estrecha en sus aspectos genéticos con la cepa de Schwarz.

Las vacunas liofilizadas son relativamente estables, pero una vez reconstituidas pierden en poco tiempo su potencia. Las vacunas constituidas con virus vivos atenuados de sarampión se inactivan con la luz y el calor y pierden la mitad de su potencia a 20 °C y prácticamente toda a 37 °C en un lapso de 1 h después de reconstituirse. Por esas razones hay que conservar una "cadena de frío" antes de reconstituir la vacuna y después de mezclarla. Los anticuerpos surgen primero 12 a 15 días después de la vacunación y alcanzan su concentración máxima entre el primer mes y los 3 meses de aplicación. Las vacunas se combinan casi siempre con otras elaboradas de virus vivos atenuados, como las de sarampión, parotiditis y rubeola (MMR, *measles-mumps-rubella*) y la de sarampión, parotiditis, rubeola y varicela (MMR-V, *measles, mumps, rubella, and varicella*).

La edad recomendada para aplicar la primera vacuna varía de 6 a 15 meses y constituye un "equilibrio" entre la edad óptima para la seroconversión y la probabilidad de contagiarse de sarampión antes de esa fecha. Las proporciones de niños que terminan por generar concentraciones protectoras de anticuerpos después de la vacunación contra el sarampión se aproxima a 85% a los 9 meses de edad y de 95% a los 12 meses. Las enfermedades frecuentes de la infancia que surgen junto con la vacunación pueden reducir el grado de respuesta inmunitaria, pero ellas no constituyen una justificación válida para no vacunar a los menores. Las vacunas contra el sarampión se han tolerado de manera satisfactoria y son inmunógenas en niños y adultos infectados por VIH-1, aunque pueden descender las concentraciones de anticuerpos. Ante la posible gravedad de la infección por virus nativo en niños infectados por VIH-1, se recomiendan medidas sistemáticas de vacunación, excepto en personas con inmunodeficiencia profunda. La vacunación contra el sarampión está contraindicada en individuos con otras deficiencias graves de la inmunidad de tipo celular, dada la posible aparición de un cuadro pulmonar progresivo o infección del SNC con el virus de la vacuna.

La duración de la inmunidad inducida por la vacuna es de varios decenios o tal vez más. Se ha calculado que las cifras de ineficacia secundaria con la vacuna, 10 a 15 años después de aplicada, es de casi 5%, pero tal vez sea menor cuando se administra la vacuna después de los 12 meses de vida. La disminución de las concentraciones del anticuerpo no siempre señala la pérdida completa de la inmunidad protectora; por lo regular surge una reacción inmunitaria secundaria después de la nueva exposición al virus de sarampión, con un incremento rápido de los títulos de anticuerpos incluso sin que aparezca enfermedad clínica manifiesta.

Las dosis comunes de las vacunas autorizadas son inocuas en niños y adultos con buena función inmunitaria. En alrededor de 5% de las personas seronegativas que reciben la vacuna surge fiebre que puede llegar a 39.4 °C y 2% de los vacunados muestra al final un exantema transitorio. Se han señalado casos de trombocitopenia transitoria leve, con una incidencia de ~1 caso por 40 000 dosis de vacuna MMR.

Desde la formulación en 1998 de la hipótesis según la cual la vacuna MMR podía precipitar un síndrome de autismo e inflamación intestinal, gran parte de la atención del público se ha enfocado en tal vínculo supuesto. Por los sucesos registrados después de la publicación de la notificación, Reino Unido relajó la protección con la vacuna y se aportaron datos muy importantes de la interpretación errónea de pruebas epidemiológicas y la comunicación de resultados científicos al público. La publicación que suscitó la atención fue una serie de casos de 12 niños con un trastorno regresivo del desarrollo y enterocolitis crónica; nueve de ellos desarrollaron autismo. En ocho de los 12 menores, los padres vincularon el comienzo del retraso en el desarrollo con la aplicación de la vacuna MMR; dicho vínculo

Biblioteca Médica Virtual

cronológico simple se interpretó y asumió de manera equivocada como la posible relación causal, en primer lugar por el autor principal del estudio y después por elementos de la clase media y el público. Más adelante algunas revisiones integrales y nuevos estudios epidemiológicos rechazaron la supuesta prueba de una relación causal entre la vacuna MMR y el autismo.

PERSPECTIVAS PARA ERRADICAR EL SARAMPIÓN

La evolución en la erradicación global del sarampión ha reactivado los comentarios para su logro. A diferencia de la erradicación del virus de la poliomielitis, la del virus de sarampión no incluye problemas impuestos por la dispersión prolongada de virus potencialmente virulentos de la vacuna y de reservorios ambientales de la partícula. Sin embargo, en comparación con la erradicación de la viruela, se necesitan altos grados de inmunidad en la población para interrumpir la transmisión del virus y personal muy preparado para aplicar las vacunas; la contención por medio de la detección de casos y la vacunación anular serán más difíciles en el caso del virus del sarampión porque la capacidad infecciosa es grande antes de que comience el exantema. Nuevos medios, como la administración de las vacunas por aerosol, facilitarán las campañas de vacunación masiva. A pesar de los grandes adelantos, el sarampión es todavía una causa importante de la mortalidad infantil en el plano mundial (aunque evitable por medio de la vacuna) y seguirá generando brotes en comunidades con escasa protección con la vacunación en naciones industrializadas.

LECTURAS ADICIONALES

Bester JC: Measles and measles vaccination: A review. JAMA Pediatr 170: 1209, 2016.

Durrheim DN *et al.*: Measles—the epidemiology of elimination. Vaccine 32: 6880, 2014.

Goodson JL, Seward JF: Measles 50 years after use of measles vaccine. Infect Dis Clin North Am 29:725, 2015.

Griffin DE: The immune response in measles: Virus control, clearance and protective immunity. Viruses 8:282, 2016.

Laksono BM *et al.*: Measles virus host invasion and pathogenesis. Viruses 8:210, 2016.

Moss WJ: Measles. Lancet 380:2490, 2017.

Phadke VK *et al.*: Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States: A review of measles and pertussis. JAMA 315:1149, 2016.

Rota PA *et al.*: Measles. Nat Rev Dis Primers 2:16049, 2016.

World Health Organization: Measles vaccines: WHO position paper—April 2017. Wkly Epidemiol Rec 92:205, 2017.

World Health Organization: Progress towards regional measles elimination—worldwide, 2000–2016. Wkly Epidemiol Rec 92:649, 2017.

201 Rubeola

Laura E. Zimmerman, Susan E. Reef

Históricamente la rubeola fue considerada una variante del sarampión o de escarlatina. A partir de 1962 se aisló el agente viral de ésta. Después de una epidemia de rubeola en Australia en el comienzo del decenio de 1940, el oftalmólogo Norman Gregg observó la aparición de cataratas congénitas en hijos de madres que señalaron haber tenido la infección al inicio del embarazo y se describió por primera vez el síndrome de rubeola congénita (CRS, *congenital rubella syndrome;* véase "Manifestaciones clínicas", adelante).

ETIOLOGÍA

El virus de rubeola es miembro de la familia Togaviridae y el único miembro del género *Rubivirus.* Es un virus de RNA monocatenario con cubierta y con diámetro de 40 a 80 nm. Su proteína central está rodeada de una sola capa de lipoproteína, cubierta que tiene proyecciones similares a picos y que contienen dos glucoproteínas, E1 y E2. Se ha identificado solamente un tipo antigénico del virus de rubeola y los humanos constituyen el único reservorio conocido.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

La patogenia de la rubeola posnatal (adquirida) se ha corroborado en detalle, pero son escasos los datos sobre la patología, dado el carácter benigno de la enfermedad. El virus se propaga de una persona a otra por medio de gotitas de secreción de vías respiratorias. Después del implante primario y la réplica en la nasofaringe hay propagación del virión a ganglios linfáticos y más adelante se produce la viremia, que en embarazadas causa infección de la placenta. La replicación del virus en ella puede ocasionar infección de órganos del feto. Se ha definido con precisión el cuadro histopatológico de CRS en el feto infectado y hay afectación de casi todos los órganos; sin embargo, no hay conocimientos precisos de la patogenia del CRS. En los tejidos, la infección del virus de rubeola se manifiesta por efectos diversos que van desde la afectación asintomática hasta la destrucción celular. El signo definitorio de la infección fetal es su carácter crónico y el trastorno persiste durante toda la fase de desarrollo en el útero y se prolonga incluso un año después del nacimiento.

Las personas con rubeola adquirida diseminan el virus 7 días antes del inicio de la erupción y 5 a 7 días después de ésta. Las infecciones clínica y subclínica se consideran contagiosas. Los lactantes con CRS pueden expulsar grandes cantidades de virus en las secreciones corporales, en especial en la faringe y la orina, incluso hasta el año de edad. Los brotes de rubeola, que incluyen algunos en nosocomios, han provenido de casos originales de CRS (casos índice); en consecuencia sólo los individuos que son inmunes a la rubeola deben ponerse en contacto con lactantes que tienen CRS o que están infectados congénitamente con virus de rubeola pero que no presentan los signos de CRS.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemia reciente de mayor magnitud de rubeola en Estados Unidos ocurrió entre 1964 y 1965, en que se produjeron 12.5 millones de casos, según cálculos y como resultado hubo casi 20 mil casos de CRS. Desde la introducción del programa de vacunación sistemática en Estados Unidos en 1969, ha disminuido >99% el número de casos de la enfermedad notificada cada año; la cifra de protección por vacunación con la vacuna a base de virus de rubeola ha sido >90% en niños de 19 a 35 meses de vida desde 1995 y >95% para preescolares y escolares desde 1980. En 1989 se planteó el objetivo de eliminar la rubeola y el CRS en Estados Unidos. En 2001 se logró la interrupción de la transmisión endémica del virus de la rubeola. En 2004 un conjunto de expertos de manera unánime concordó en que la rubeola había dejado de ser una enfermedad epidémica en dicho país. Los criterios usados para corroborar la falta de transmisión endémica incluyeron una incidencia pequeña de la enfermedad, seroprevalencia de anticuerpos contra rubeola a nivel nacional, brotes en que hubo pocos casos y que fueron circunscritos (es decir, pequeño número de casos) y falta de transmisión endémica del virus (valorada por las secuencias genéticas). Aunque la interrupción de la transmisión endémica se ha mantenido desde 2001, todavía ocurren importaciones del virus de la rubeola y aún hay casos entre las personas susceptibles. Durante 2004-2005, 60% de los casos de rubeola ocurrieron en personas del grupo de 20 a 49 años de edad, que incluye a las mujeres en edad fértil. Todavía se identifican e informan casos de CRS en lactantes cuyas madres adquirieron rubeola en el extranjero (incluidos tres casos en 2012, un caso en 106 y un caso hasta ahora en 2017). Por tanto, los médicos deben mantenerse vigilantes, deben considerar la posibilidad de la infección con el virus de la rubeola en adultos (en particular los que emigran o regresan de países sin programas de control de rubeola) y reconocer la posibilidad de CRS entre los lactantes.

El *Global Vaccine Action Plan 2011-2020* busca la eliminación de la rubeola en cinco de las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para 2020. Aunque la rubeola y el CRS ya no son endémicos en la Región de las Américas de la OMS, se mantienen como problemas de salud pública importantes en todo el mundo. El número de casos de rubeola informados en todo el mundo en 2000 fue cercano a 700 000; esta cifra disminuyó a 22 427 en 2015. Sin embargo, es posible que se subestimen las cifras de casos de rubeola, ya que los casos a menudo son leves y es posible que no se informen; además, en algunos países se identifican mediante sistemas para vigilancia de sarampión que no son específicos para rubeola. A pesar del aumento en el número de países con programas de vacunación contra rubeola, más de la mitad de los niños del mundo permanecía sin vacunar en 2015. Se calcula que en 2010 hubo 105 000 casos de CRS en todo el planeta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Rubeola adquirida El cuadro inicial es con maculopápulas generalizadas que duran hasta 3 días **(fig. 201-1)**, aunque incluso la mitad de los casos puede ser subclínica o sin erupción. Esta última, al aparecer, suele ser poco intensa y difícil de detectar en personas de piel oscura. En los niños, la erupción suele ser el primer signo de la enfermedad. Sin embargo, en niños de mayor edad y en adultos, antes de la erupción hay un pródromo de 1 a 5 días que incluye febrícula, malestar general y síntomas de vías respiratorias altas. El periodo de incubación es de 14 días (límites 12 a 23 días).

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 201-1 Maculopápulas leves de rubeola en un niño.

La linfadenopatía, en particular occipital y retroauricular, puede aparecer durante la segunda semana después de la exposición. Se considera que la rubeola adquirida es un trastorno benigno, pero son comunes las artralgias y la artritis en adultos infectados, en particular las mujeres. Entre las complicaciones menos frecuentes están la trombocitopenia y la encefalitis.

Síndrome de rubeola congénita La consecuencia más grave de la infección por virus de rubeola es la infección de una mujer durante el embarazo y en particular durante el primer trimestre. Las complicaciones resultantes pueden incluir aborto espontáneo, óbito fetal, parto prematuro o nacimiento de un producto con defectos congénitos. Los pequeños infectados por el virus de rubeola en el útero pueden tener muchísimos defectos físicos **(cuadro 201-1)**, casi todos localizados en los ojos, los oídos y el corazón. Este conjunto de graves defectos congénitos se conoce como *síndrome de rubeola congénita.* Además de las manifestaciones permanentes, se conocen muy diversas manifestaciones físicas transitorias como son la trombocitopenia y la púrpura/petequias (p. ej., eritropoyesis dérmica o el "síndrome del panecillo de arándanos"). Algunos pequeños nacen con la infección congénita, pero no tienen signos o síntomas manifiestos de CRS y se les conoce como "lactantes que tienen sólo infección congénita de rubeola".

DIAGNÓSTICO

Rubeola adquirida Es difícil establecer el diagnóstico sólo con base en el cuadro clínico, por la gran semejanza con muchas enfermedades que presentan erupciones, el cuadro inicial heterogéneo y la gran frecuencia de enfermedad subclínica y leve. Las enfermedades que guardan semejanza en su cuadro inicial con la rubeola incluyen escarlatina, roséola, toxoplasmosis, eritema infeccioso, sarampión y trastornos que presentan linfadenopatía suboccipital y retroauricular como parte de los mismos. Por todo lo comentado, se considera que la única forma fiable de confirmar la presencia de enfermedad aguda es la corroboración de la infección por virus de rubeola, por medio de estudios de laboratorio.

CUADRO 201-1 Manifestaciones transitorias y permanentes comunes en lactantes con síndrome de rubeola congénita

MANIFESTACIONES TRANSITORIAS	MANIFESTACIONES PERMANENTES
Hepatoesplenomegalia	Deficiencia auditiva/sordera
Neumonitis intersticial	Defectos congénitos del corazón (persistencia del conducto arterioso, estenosis de arteria pulmonar)
Trombocitopenia con púrpura/petequias (p. ej., eritropoyesis dérmica o "síndromes de panecillo de arándanos")	Defectos oculares (cataratas, opacidad corneal, microoftalmos, retinopatía pigmentada, glaucoma congénito)
Anemia hemolítica	Microcefalia
Radiolucidez de huesos	Secuelas del SNC (retraso psíquico y motor, autismo)
Retraso del crecimiento intrauterino	
Adenopatía	
Meningoencefalitis	

La detección de la infección de rubeola por medio de estudios de laboratorio se realiza por métodos serológicos y virológicos. En el caso de la rubeola adquirida el diagnóstico serológico es más común y depende de la demostración de anticuerpos IgM en una muestra de suero de fase aguda o un incremento cuádruple en el título de anticuerpos IgG entre las muestras de suero de fase aguda y de convalecencia. La técnica de captura de IgM por medio de enzimoinmunosorbencia se considera más exacta para el diagnóstico serológico, pero también es aceptable la medición indirecta de IgM. Después de infección por virus de rubeola se puede detectar el anticuerpo IgM incluso a las 6 semanas. En caso de que las muestras obtenidas antes de 5 días del comienzo de la erupción no tengan IgM, habrá que repetir el estudio serológico. A pesar de que es una situación poco frecuente, es posible que haya reinfección con el virus de rubeola y puede haber anticuerpos de IgM. Para detectar un incremento en el título de anticuerpos de tipo IgG que denoten la presencia de enfermedad aguda, es importante reunir una muestra de suero de fase aguda, en término de 7 a 10 días de haber comenzado la enfermedad y la muestra de la fase de convalecencia, 14 a 21 días después de haber obtenido la primera muestra.

La valoración de la avidez de IgG se utiliza junto con la cuantificación del mismo anticuerpo. Los anticuerpos de poca avidez denotan infección reciente, en tanto que los maduros o con gran avidez muy posiblemente indican que la infección se produjo al menos 2 meses antes. El método anterior permite diferenciar la infección primaria de la reinfección. El método de avidez puede ser útil en particular para diagnosticar rubeola en embarazadas y valorar el riesgo de CRS.

El virus de rubeola se aísla de la sangre y la nasofaringe en el periodo prodrómico, incluso 2 semanas después de haber comenzado el exantema. Sin embargo, la secreción del virus en individuos con rubeola adquirida es máxima poco antes de aparezcan las maculopápulas o incluso 4 días después de tal fenómeno, razón por lo cual constituye el lapso óptimo para obtener las muestras para cultivos virales. La rubeola también se diagnostica por detección del RNA viral en una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PRC; *reverse-transcriptase polymerase chain reaction).*

Síndrome de rubeola congénita El diagnóstico de CRS sobre bases clínicas es razonable cuando el cuadro inicial en un lactante es una combinación de cataratas, deficiencia auditiva y defectos cardiacos; este conjunto se detecta en casi 10% de lactantes con CRS. Los pacientes pueden tener inicialmente combinaciones diferentes de defectos, con arreglo al hecho de que la infección ocurra durante la gestación. La deficiencia auditiva es el defecto aislado más común del CRS. Sin embargo, tal como ocurre con la rubeola adquirida, se recomienda decididamente el diagnóstico de laboratorio de la infección congénita, en particular porque muchos de los signos del cuadro inicial son inespecíficos y pueden corresponder a otras infecciones intrauterinas. El diagnóstico temprano de CRS facilita la intervención médica apropiada contra discapacidades específicas e impulsa la realización de medidas de erradicación de la infección.

Los métodos diagnósticos utilizados para confirmar la presencia de CRS incluyen técnicas serológicas y detección de virus. En un lactante con infección congénita normalmente surgen los anticuerpos de tipo IgM en suero incluso durante 6 meses, pero pueden detectarse 12 meses después del nacimiento. En algunos casos es posible que no se detecte el anticuerpo mencionado a partir del mes de edad y en estas situaciones, los pequeños que muestran síntomas compatibles con CRS, pero cuyos estudios son negativos poco después del nacimiento, deben someterse a las mismas pruebas al mes de vida. El título de IgG sérica de rubeola más allá del tiempo esperado de la transferencia pasiva de anticuerpos de IgG maternos (es decir, títulos de rubeola que no disminuyen con la rapidez prevista, de la dilución al doble por mes), es otro criterio serológico utilizado para confirmar CRS.

En la infección congénita, se aísla el virus de rubeola más a menudo del exudado faríngeo y con menor frecuencia de la orina y el líquido cefalorraquídeo. Los pequeños con rubeola congénita pueden excretar el virus incluso durante 1 año, pero hay mayor posibilidad de que sean positivas las muestras para aislar el virión si se obtienen en los primeros 6 meses desde el nacimiento. El virus de rubeola en lactantes con CRS también se detecta por medio de PCR por RT.

Diagnóstico de rubeola en embarazadas En Estados Unidos, la detección sistemática de anticuerpos IgG de rubeola es recomendable como parte de la atención sistemática prenatal. Se considera que son inmunes las embarazadas con una prueba serológica positiva de IgG. Las embarazadas susceptibles deben ser vacunadas después del parto.

Biblioteca Médica Virtual

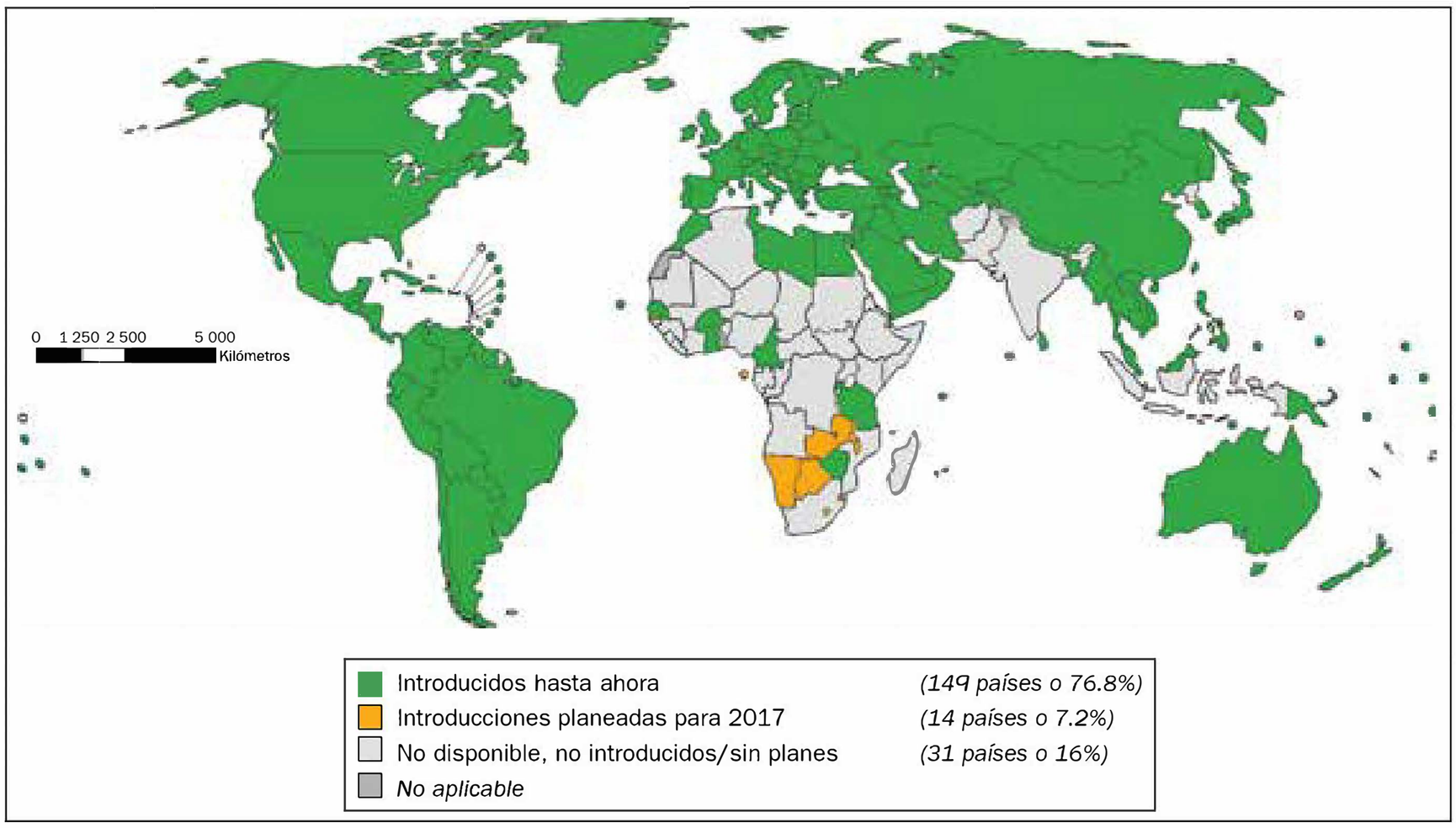


FIGURA 201-2 Países que utilizan la vacuna contra rubeola en su calendario de vacunación nacional (2017). *(Con autorización de la Organización Mundial de la Salud.)*

Es importante buscar anticuerpos de tipo IgM en toda embarazada susceptible expuesta al virus de rubeola, buscar un incremento cuádruple en el título de anticuerpos IgG entre las muestras de suero de fase aguda y de convalecencia o cumplir con ambas condiciones, para saber si la mujer se infectó durante el embarazo. Las embarazadas con manifestaciones de infección aguda deben ser vigiladas sobre bases clínicas y es necesario conocer la edad gestacional en el momento de la infección de la madre, para valorar la posibilidad del riesgo al feto. De las mujeres infectadas con virus de rubeola durante las primeras 11 semanas de gestación, incluso 90% tiene un hijo con CRS; en el caso de la infección de la madre en las primeras 20 semanas del embarazo la tasa de CRS es de 20%. Debido a la posibilidad de resultados positivos falsos, la prueba de anticuerpos IgM contra rubeola no se recomienda para las mujeres embarazadas sin antecedente de enfermedad o contacto con una enfermedad semejante a la rubeola.

TRATAMIENTO

Rubeola

No se cuenta con un tratamiento específico para la infección por el virus de rubeola. Son adecuadas las medidas sintomáticas contra diversas manifestaciones como la fiebre y las artralgias. Los concentrados de inmunoglobulina no evitan la infección después de exposición al virus y, en consecuencia, no se les recomienda como profilaxis sistemática después de la exposición. Este concentrado puede modificar o suprimir los síntomas, pero genera una sensación injustificada de seguridad; muchos pequeños con rubeola congénita fueron hijos de mujeres que recibieron el concentrado inmunoglobulínico poco después de la exposición. Se considera la administración de dicha inmunoglobulina, sólo si la embarazada que estuvo expuesta a la rubeola no considera la terminación de su embarazo bajo todas las circunstancias. En esos casos, la administración IM de 20 mL de concentrado inmunoglobulínico en término de 72 h de exposición a la rubeola puede aminorar el riesgo de padecer la enfermedad, aunque no lo elimina por completo.

PREVENCIÓN

Después de aislar el virus de rubeola en los comienzos del decenio de 1960 y de haber ocurrido una pandemia devastadora en 1964-1965, se elaboró una vacuna contra la enfermedad y se aprobó en 1969. En la actualidad, la mayor parte de las vacunas que contienen virus de rubeola (RCV, *rubella-containing vaccines)* utilizadas a nivel mundial, son combinaciones de virus de sarampión y rubeola (MR) o sarampión, parotiditis y rubeola (MMR). También se cuenta con vacunas tetravalentes que incluyen sarampión, parotiditis, rubeola y varicela (MMRV), aunque no se usan ampliamente.

La carga de la infección de rubeola para la salud pública se mide fundamentalmente por los casos de CRS resultantes entre mujeres infectadas durante el embarazo. La epidemia de rubeola de 1964 a 1965 en Estados Unidos incluyó >30 000 infecciones durante el embarazo. Ocurrió CRS en cerca de 20 000 recién nacidos vivos, entre ellos hubo >11 000 lactantes sordos, >3 500 lactantes ciegos y casi 2 000 pequeños con retraso mental. El costo de la epidemia rebasó 2 500 millones de dólares. En 1983 se estimó que el costo por niño con CRS fue de 200 000 dólares. En muchos países, son pocas las pruebas corroboradas que aporten datos esclarecedores sobre la epidemiología de CRS. En algunos países en desarrollo se han notificado grupos de casos de CRS. Antes de la introducción de un programa de vacunación, la incidencia de CRS era de 0.1 a 0.2 por 1 000 productos vivos durante periodos endémicos y de uno a cuatro por 1 000 productos vivos durante periodos epidémicos. En situaciones en que circula el virus de rubeola y son susceptibles las mujeres en edad de procreación seguirán apareciendo casos de CRS.

El método más eficaz para evitar la rubeola adquirida y CRS es la vacunación con RCV. Una dosis induce la serocoversión en ≥95% de las personas ≥1 año de vida. Se considera que la inmunidad dura largo tiempo y probablemente es permanente.

La vacuna más utilizada en forma global es la de la cepa del virus RA27/3. La recomendación actual para la vacunación con virus de rubeola en Estados Unidos es aplicar la primera dosis de vacuna MMR a los 12 a 15 meses de vida y la segunda dosis a los 4 a 6 años. Los grupos blanco para recibir la vacuna contra rubeola incluyen niños ≥1 año de vida, adolescentes y adultos sin evidencia documentada de inmunidad, individuos en entornos de congregación (como estudiantes universitarios, personal militar, personal asistencial infantil y de salud pública) y mujeres susceptibles antes del embarazo y después de éste.

Ante el riesgo teórico de transmisión del virus vivo atenuado de la vacuna contra rubeola al feto en desarrollo, las mujeres con embarazo corroborado no deben recibir RCV. Además, se debe evitar el embarazo por 28 días después de haber recibido una RCV. En estudios de vigilancia de 680 mujeres que recibieron vacuna contra rubeola y que no sabían que estaban embarazadas, se advirtió que no hubo recién nacidos con CRS. La aplicación de RCV durante el embarazo por lo común no constituye una razón para pensar en la terminación del mismo.

Para el año del 2017, 149 (77%) de los 194 países miembros de la OMS recomendaron incluir RCV en el calendario de vacunación sistemática en niños; para el final de 2017, se incluyeron 14 países más **(fig. 201-2)**. En las regiones americana, europea, del sudeste asiático y del oeste del Pacífico, se han establecido objetivos para la erradicación o la eliminación de la rubeola y la de CRS. Las otras dos regiones, como son la porción oriental del Mediterráneo y África, no han establecido tales objetivos.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: Control and prevention of rubella: Evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50:1, 2001.

Biblioteca Médica Virtual

Centers for Disease Control and Prevention: Notice to readers: Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50:1117, 2001.
Centers for Disease Control and Prevention: Rubella, in *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*, 5th ed, SW Roush *et al.* (eds). Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2012, Chapter 14. Available at https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html. Accessed December 4, 2017.
Centers for Disease Control and Prevention: Rubella, in *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases*, 13th ed, Jennifer Hamborsky *et al.* (eds). Washington, DC, Public Health Foundation, 2015, Chapter 18. Available at https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html. Accessed December 4, 2017.
Papania M *et al.*: Nosocomial measles, mumps, rubella, and other viral infections, in *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3rd ed, CG Mayhall (ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004, pp 828-49.
Reef S, Plotkin SA: Rubella vaccine, in *Vaccines*, SA Plotkin and WA Orenstein (eds). Philadelphia, Saunders, 2013, pp 688-717.
Vynnycky E *et al.*: Using seroprevalence and immunisation coverage data to estimate the global burden of congenital rubella syndrome, 1996-2010: A systematic review. PLoS One 11:e0149160, 2016.
World Health Organization: Rubella vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 86:301, 2011. Available at http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf?ua=1. Accessed December 4, 2017.
World Health Organization: Rubella, module 11, in *The Immunological Basis for Immunization Series*. Geneva, WHO, 2008. Available at http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241596848/en/index.html. Accessed December 4, 2017.
World Health Organization: Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Geneva, WHO, 2013. Available at http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/. Accessed December 4, 2017.

202 Parotiditis

Steven A. Rubin

DEFINICIÓN

La parotiditis es una enfermedad caracterizada por inflamación unilateral o bilateral, sensible y autolimitada de las parótidas u otras glándulas salivales que dura al menos 2 días y no tiene otra causa aparente.

ETIOLOGÍA

La parotiditis se debe a un paramixovirus con un genoma de RNA no segmentado de cadena negativa con 15 384 bases que codifican al menos ocho proteínas: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), V, matriz (M), de fusión (F), hidrófoba pequeña (SH, *small hydrophobic*), hemaglutinina-neuraminidasa (HN) y proteína grande (L, *large*). Las proteínas N, P y L juntas ejercen la actividad polimerasa que permite la transcripción y replicación del genoma. El genoma viral está rodeado por una envoltura de bicapa lipídica derivada de la célula hospedadora que contiene las proteínas M, F, SH y HN. La proteína M participa en el ensamble viral, mientras que las proteínas HN y F permiten la adhesión y la entrada a la célula, y son los principales objetivos del anticuerpo neutralizador del virus. Las proteínas V y SH son auxiliares, actúan como antagonistas de la respuesta antiviral del hospedador; la primera interfiere con la respuesta del interferón y la última con la vía de señalización de apoptosis mediada por el factor de necrosis tumoral α (TNF-α). Dada la hipervariabilidad del gen de SH, su secuencia de nucleótidos se usa para "genotipificar" el virus con fines epidemiológicos moleculares. Hasta ahora se han asignado 12 genotipos virales mediante la secuencia génica de SH y se designan con las letras A a N (con la exclusión de E y M, que se unieron con los genotipos C y K, respectivamente).

La secuenciación de nucleótidos de los aislados clínicos muestra que los genotipos D y G del virus circulan sobre todo en el hemisferio occidental; los genotipos F, C e I en la región Asia Pacífico, y los genotipos B, H, J y K en el hemisferio sur (fig. 202-1). Aunque se han identificado numerosos genotipos del virus de la parotiditis y existen variaciones antigénicas entre unos y otros, sólo existe un serotipo y no hay evidencia de que ciertas cepas circulantes del virus sean más virulentas o contagiosas que otras.

EPIDEMIOLOGÍA

La parotiditis es endémica en todo el mundo, con epidemias cada 3 a 5 años en poblaciones no vacunadas. Estas epidemias casi siempre ocurren en sitios en los que se congregan niños y adultos, como en escuelas, barracas militares y otras instituciones. En países sin programas nacionales de vacunación, la incidencia general calculada es de 100 a 1 000 casos por cada 100 000 habitantes. Después de la introducción de la vacuna en Estados Unidos en 1967, el número de casos informados se redujo de forma drástica. Unos cuantos años después de la recomendación de 1977 del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) para el uso de la vacuna con parotiditis (sarampión-parotiditis-rubeola, MMR) en el programa de inmunización nacional, el número de casos informados disminuyó >97%. En los años siguientes a la implementación de un esquema de dos dosis en 1989 y la promulgación de las leyes sobre inmunización escolar en 1991, se han informado menos de 400 casos cada año, una reducción del 99.8% respecto a los niveles anteriores a la era de vacunación. La incidencia de parotiditis se mantuvo en valores bajos históricos en Estados Unidos hasta 2006, cuando se informaron 6 584 casos, el mayor brote desde 1987. Al momento del brote de 2006, había un resurgimiento mundial de la enfermedad, incluso en poblaciones con un alto nivel de cobertura con vacunación. Desde entonces, el número promedio de casos de parotiditis informado cada año ha aumentado más de tres veces respecto a las cifras de la década anterior (1996-2005). La cobertura con la vacuna en los jardines de niños se ha mantenido bastante estable en los últimos 20 años, en 94 a 95% (según los datos recopilados del *Morbidity and Mortality Weekly Report*). Esta situación sugiere que el resurgimiento de los casos no se debe a una falta de vacunación, una idea respaldada por las investigaciones del brote, las cuales mostraban que casi todos los pacientes tenían antecedente de vacunación contra parotiditis.

Aunque siempre había sido una enfermedad de la infancia, con el mayor porcentaje de casos en niños de entre 5 a 9 años de edad, ahora la parotiditis ocurre más a menudo en grupos de mayor edad, en particular estudiantes universitarios. Este cambio en la distribución por edad y la presencia de parotiditis en poblaciones vacunadas sugiere el desvanecimiento de la inmunidad de la vacuna. Por tanto, se ha investigado la introducción de una tercera dosis de vacuna MMR en el programa de inmunización nacional para reforzar los títulos de anticuerpo. Sin embargo, en un estudio de 656 sujetos, la dosis adicional sólo elevó de manera transitoria los valores de anticuerpo neutralizador contra el virus de la parotiditis: los niveles regresaron a la basal en un año. Aunque este aumento temporal en los títulos de anticuerpos podría reducir las tasas de ataques de parotiditis durante los brotes, se estableció que el valor de la tercera dosis como uso habitual en poblaciones vacunadas es bajo. Por tanto, esta opción no se considera.

PATOGENIA

Los seres humanos son los únicos hospedadores naturales del virus de la parotiditis, aunque en fecha reciente se identificó un virus con identidad >90% con el de la parotiditis en murciélagos. El periodo de incubación de la enfermedad es de casi 19 días (intervalo, 7 a 23 días). El virus se transmite por vía respiratoria a través de gotitas, saliva y fómites. Por lo general, el virus se disemina desde 1 semana antes hasta 1 semana después del inicio de los síntomas, aunque la ventana parece ser más estrecha en personas vacunadas. La capacidad de contagio de los individuos es mayor 1 o 2 días antes del inicio de los síntomas. La inferencia a partir de enfermedades respiratorias relacionadas y estudios en animales sugiere que la replicación primaria ocurre en la mucosa nasal o el epitelio mucoso respiratorio superior. Es posible que se infecten las células mononucleares y las de los ganglios linfáticos regionales; esta infección facilita el desarrollo de la viremia y conlleva riesgo de una amplia variedad de reacciones inflamatorias agudas, más a menudo parotiditis y orquitis. Otros sitios frecuentes de diseminación viral incluyen los riñones (reflejada en la frecuencia de viruria) y el sistema nervioso central (SNC). Los sitios menos frecuentes incluyen el páncreas, corazón, ovarios, glándulas mamarias, líquido perilinfático en la cóclea y (durante el embarazo) el feto.

Se sabe poco sobre la patología de la parotiditis, ya que la enfermedad rara vez es letal. Las glándulas afectadas contienen células mononucleares perivasculares e intersticiales, además de hemorragia y edema prominente. La necrosis de las células acinares y del conducto epitelial es evidente

Biblioteca Médica Virtual

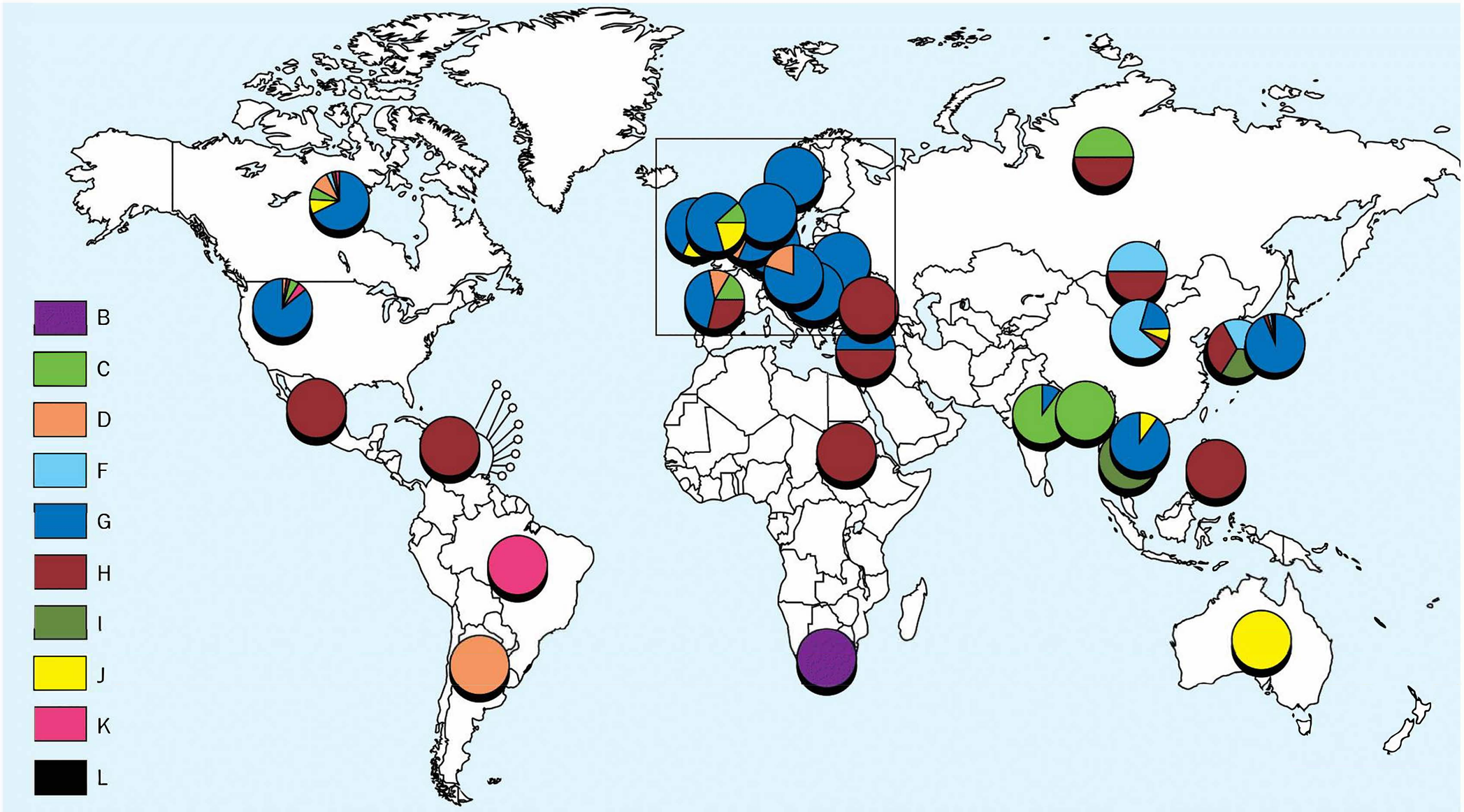


FIGURA 202-1 Distribución de los genotipos de parotiditis informados, 2005-2016. El tamaño de la rebanada en el círculo representa la frecuencia del genotipo informado *(Figura por cortesía de la OMS, con autorización. El autor actualizó esta figura para incluir datos sobre los genotipos del virus de la parotiditis informados desde 2012.)*

en las glándulas salivales y en el epitelio terminal de los túbulos seminíferos de los testículos. Es probable que el virus entre al líquido cefalorraquídeo (LCR) por el plexo coroideo o por las células mononucleares en tránsito durante la viremia plasmática. Aunque los datos relevantes son escasos, la encefalitis por parotiditis típica parece secundaria a la diseminación respiratoria y es probable que sea un proceso parainfeccioso o posinfeccioso (como sugiere la desmielinización perivenosa y la inflamación perivascular con células mononucleares), y no el resultado directo del daño viral al tejido cerebral. Sin embargo, aunque es rara, la encefalitis primaria por parotiditis existe, como lo demuestra el aislamiento del virus de la parotiditis del tejido cerebral. Es probable que la infección del líquido perilinfático se desarrolle por penetración retrógrada del virus en los ganglios linfáticos cervicales después de la viremia, aunque la infección también podría ocurrir a través del LCR en casos de infección del SNC por parotiditis, dado que la perilinfa se comunica con el SNC. El virus en la perilinfa puede causar una infección de la cóclea, con daño al órgano de Corti y la membrana tectorial, lo que causa sordera transitoria o permanente. Se ha obtenido evidencia de diseminación placentaria e intrauterina tanto en la gestación temprana como en la tardía. La parotiditis durante el primer trimestre de embarazo aumenta el riesgo de aborto, pero no hay evidencia de que la parotiditis durante el embarazo aumente el riesgo de parto prematuro o defectos congénitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hasta la mitad de las infecciones por el virus de la parotiditis es asintomática o causa síntomas respiratorios inespecíficos. Las infecciones asintomáticas son más frecuentes en adultos que en niños. El pródromo de la parotiditis consiste en febrícula, malestar, mialgia, cefalea y anorexia. Por lo general aparece en las 24 h siguientes a los síntomas prodrómicos, aunque a veces tarda hasta 1 semana. A menudo, la inflamación parotídea es bilateral, aunque es posible que el compromiso no afecte ambos lados al mismo tiempo. El compromiso unilateral se documenta en casi un tercio de los casos. La inflamación de la parótida se acompaña de sensibilidad y oclusión del espacio entre el lóbulo de la oreja y el ángulo mandibular **(figs. 202-2** [“Se denegó el permiso de esta imagen para su publicación en la edición en español”.] **y 202-3)**. El paciente a menudo refiere dolor de oído y tiene dificultad para comer, deglutir o hablar. El orificio del conducto parotídeo a menudo está rojo e inflamado. La afección de las glándulas submaxilares y sublinguales es menos frecuente que la parotídea, y casi nunca se afectan solas. La inflamación glandular aumenta durante unos cuantos días y luego cede de manera gradual, desaparece en 1 semana. La sialoadenitis recurrente es una secuela rara de la parotiditis. En casi 6% de los casos, la obstrucción del drenaje linfático secundario a la inflamación bilateral de las glándulas salivales puede ocasionar edema blando preesternal, a menudo acompañado de adenitis submandibular y raras veces de edema supraglótico, más peligroso para la vida.

La epididimoorquitis es la siguiente manifestación más frecuente de la infección por el virus de la parotiditis, se desarrolla en 15 a 30% de los varones pospuberales, con compromiso bilateral en 10 a 30% de estos casos. La orquitis se acompaña de fiebre y casi siempre ocurre en la primera semana de la parotiditis, aunque puede desarrollarse hasta 6 semanas después o en ausencia de ésta. El testículo es doloroso y sensible, y puede aumentar varias veces su tamaño normal; este trastorno casi siempre se resuelve en 1 semana. La mitad de los varones afectados desarrolla atrofia testicular. La esterilidad después de la parotiditis es rara, aunque se calcula que la fertilidad es inferior a la óptima en 13% de los casos de orquitis unilateral y en 30 a 87% de los casos con compromiso bilateral. Cerca de 5% de las mujeres con parotiditis desarrolla ooforitis, que se acompaña de dolor abdominal inferior y vómito, pero sólo en raras ocasiones se vincula con esterilidad o menopausia prematura. La infección por parotiditis en mujeres pospuberales también puede incluir mastitis.

La pleocitosis del LCR documentada indica que el virus de la parotiditis invade el SNC en casi 50% de los casos. Sin embargo, la enfermedad sintomática del SNC, casi siempre en forma de meningitis aséptica, ocurre en <10% de los casos, con predominio en los varones. Los síntomas de la meningitis aséptica (p. ej., rigidez cervical, cefalea y somnolencia) aparecen alrededor de 5 días después de la parotiditis y a menudo en ausencia de compromiso parotídeo. La meningitis por el virus de la parotiditis es una manifestación autolimitada sin riesgo significativo de muerte o secuelas de largo plazo. En casi 0.1% de las infecciones el virus de la parotiditis causa encefalitis, que se manifiesta con fiebre elevada y cambios marcados en el nivel de conciencia, convulsiones y síntomas neurológicos focales. Puede haber alteraciones electroencefalográficas. A veces se identifican secuelas permanentes en los sobrevivientes, y los resultados adversos son más frecuentes que las infecciones en adultos que en las pediátricas. La tasa de mortalidad vinculada con encefalitis por parotiditis es de alrededor de 1.5%. Otros trastornos del SNC ocasionales en la parotiditis incluyen ataxia cerebelosa, parálisis facial, mielitis transversa, hidrocefalia, síndrome de Guillain-Barré, parálisis flácida y cambios conductuales. La sordera por parotiditis, que puede o no relacionarse con infección del SNC, ocurre en 1 en 1 000 a 1 en 100 000 casos de parotiditis.

La pancreatitis por parotiditis, que puede manifestarse por dolor abdominal, ocurre en casi 4% de las infecciones, pero es difícil de diagnosticar porque la concentración alta de amilasa sérica puede ser resultado de pa-

Biblioteca Médica Virtual

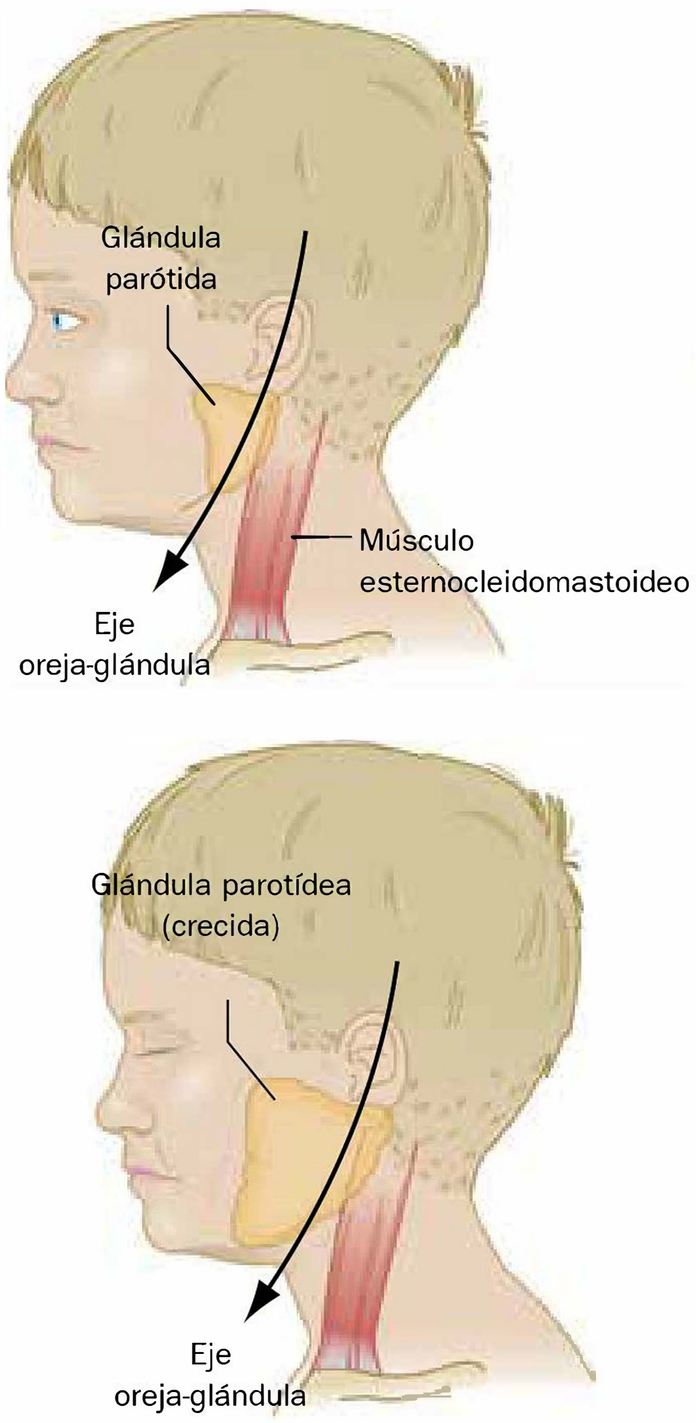


FIGURA 202-3 Esquema de la glándula parotídea infectada con el virus de parotiditis (*abajo*) en comparación con una glándula normal (*arriba*). Casi siempre hay un ganglio linfático cervical crecido posterior a la línea imaginaria. *(Reimpresa con autorización a partir de Gershon A et al.: Mumps, en Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004, p 392.)*

rotiditis o de pancreatitis. Existe controversia acerca de una relación etiológica del virus de la parotiditis y la diabetes mellitus juvenil. La miocarditis y la fibroelastosis endocárdica son raras y autolimitadas, pero pueden aparecer como complicaciones graves de la infección por parotiditis; no obstante, se informan alteraciones electrocardiográficas hasta en 15% de los casos. Otras complicaciones inusuales incluyen tiroiditis, nefritis, artritis, enfermedad hepática, queratouveítis y púrpura trombocitopénica. Es frecuente la disfunción renal, pero es rara la nefritis grave que ponga en peligro la vida.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante un brote de parotiditis, el diagnóstico es sencillo en pacientes con inflamación parotídea y antecedente de exposición reciente. Sin embargo, cuando la incidencia de la enfermedad es baja, deben considerarse otras causas de inflamación parotídea y se requieren pruebas de laboratorio para la confirmación. En dos estudios recientes, 13 a 15% de los pacientes con sospecha de parotiditis y resultados negativos para el virus de la parotiditis por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) tuvo resultado positivo para el virus de la gripe A. Las causas infecciosas de parotiditis incluyen otros virus (p. ej., VIH, coxsackievirus, virus parainfluenza tipo 3, virus de la gripe A, virus de Epstein-Barr, adenovirus, parvovirus B19, virus de coriomeningitis linfocítica, virus herpes humano 6), bacterias grampositivas, micobacterias atípicas y especies de *Bartonella*. Otras bacterias gramnegativas o anaerobias causan parotiditis en casos raros. La inflamación parotídea también puede aparecer en presencia de sarcoidosis, síndrome de Sjögren, síndrome de Mikulicz, síndrome de Parinaud, uremia, diabetes mellitus, ingestión de almidón de lavandería, desnutrición, cirrosis y en el tratamiento con algunos fármacos. La parotiditis unilateral puede ser resultado de la obstrucción ductal, quistes y tumores. En ausencia de parotiditis o compromiso de otras glándulas salivales, es probable que predominen los síntomas de otras vísceras o del SNC, y es necesario el diagnóstico de laboratorio. Cuando las manifestaciones consistentes con la infección por parotiditis aparecen en órganos distintos a las glándulas parótidas, es necesario considerar otras enfermedades. La torsión testicular puede generar una masa escrotal dolorosa parecida a la orquitis por parotiditis. Otros virus (p. ej., enterovirus) pueden causar meningitis aséptica indistinguible en el examen clínico de la secundaria al virus de la parotiditis.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Éste se basa en la detección de RNA viral mediante reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RT, PCR, *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) o análisis serológico. En comparación, la detección de antígenos virales (p. ej., por tinción inmunofluorescente específica para el virus de la parotiditis de muestras clínicas cultivadas) es ineficiente y ya no suele practicarse.

Para la prueba con RT-PCR, el RNA viral se extrae en forma directa de muestras clínicas o de cultivos celulares incubados con muestras clínicas. Parece que el exudado bucal es la mejor muestra para detección del virus, sobre todo si se obtiene en los 2 días siguientes a la aparición de manifestaciones, aunque también es fácil detectarlo en exudados faríngeos y en saliva, y en caso de meningitis, en el LCR. Pese a la frecuencia aparentemente alta de viremia durante la parotiditis, el virus rara vez se detecta en sangre. La capacidad para detectar el RNA viral en muestras clínicas disminuye con rapidez una semana después del inicio de los síntomas, y en varios estudios, las tasas de detección del virus fueron mucho menores en los receptores de dos dosis de vacunas que en personas no vacunadas o en las que recibieron una sola dosis. La tasa de resultados falsos negativos en RT-PCR puede ser muy alta, se aproxima al 70% en algunos estudios. Sin embargo, la prueba de RT-PCR es más sensible que otros métodos y es la forma preferible para confirmar un caso. Aunque a menudo se realizan pruebas serológicas (casi siempre por enzimoinmunoanálisis de adsorción [ELISA]), su valor diagnóstico se complica por el hecho de que la mayoría de las personas está vacunada y es probable que no establezca una respuesta de IgM detectable con la reinfección, ya que la IgM no es un componente sustancial de la respuesta de memoria. Por tanto, un resultado negativo de IgM no siempre descarta la parotiditis. Además, sin importar el estado de vacunación, es posible que IgM no se detecte si el análisis sérico se hace demasiado pronto (antes del día 3 con síntomas) o demasiado tarde (≥6 semanas después del inicio de los síntomas) en la evolución. Tampoco puede confiarse en el incremento en el título de IgG en parejas de muestras séricas de las fases aguda y convaleciente, es posible que los títulos de IgG en la fase convaleciente sólo sean un poco mayores que los de la fase aguda. Las pruebas serológicas usuales y que requieren mucho trabajo, como la fijación del complemento, inhibición de la hemaglutinación y neutralización viral, ahora sólo se realizan raras veces. La principal desventaja del cambio de estos análisis serológicos funcionales al método ELISA más rápido es la detección más tardía de todos los anticuerpos específicos del virus, incluidos los no neutralizadores (o sea, no protectores). Por tanto, una persona seropositiva por ELISA puede carecer de cantidades protectoras de anticuerpos. Aunque existe una marcada relación entre la presencia del anticuerpo neutralizador del virus de la parotiditis y la protección contra la enfermedad, no hay un título de anticuerpo absoluto que sea predictivo de la protección serológica; en este aspecto, la parotiditis difiere de otras infecciones respiratorias, como el sarampión y la gripe.

TRATAMIENTO

Parotiditis

Por lo general, la parotiditis es una enfermedad benigna que se resuelve por sí sola. El tratamiento de la inflamación parotídea y otras manifestaciones clínicas se basa en los síntomas y es sólo de sostén. La administración de analgésicos y la aplicación de compresas tibias o frías en la región parotídea son útiles. El dolor testicular disminuye con la aplicación local de compresas frías y soporte ligero del escroto. También puede recurrirse a bloqueos anestésicos. No se ha demostrado que la administración de glucocorticoides ni la incisión de la túnica albugínea tengan valor alguno en la orquitis grave. La información anecdótica en un pequeño número de pacientes con orquitis sugiere que la administración subcutánea de interferón α2b ayuda a conservar el órgano y la fertilidad. A veces se realiza una punción lumbar para aliviar la cefalea causada por la meningitis. La inmunoglobulina contra parotiditis no siempre es eficaz para evitar la enfermedad y no se recomienda como tratamiento o profilaxis posexposición.

Biblioteca Médica Virtual

PREVENCIÓN

La vacunación es la única medida práctica de control. Casi todos los países desarrollados inmunizan contra parotiditis, pero en muchos países, esta no es una enfermedad de notificación obligada y la vacunación a menudo es voluntaria. Sin embargo, cuando se inmuniza contra la parotiditis hay un impacto espectacular, con reducción casi siempre >90% en la incidencia y morbilidad. Pese al enorme éxito de los programas de vacunación contra parotiditis, aún existen grandes brotes de la enfermedad en todo el mundo, incluso en regiones con alto nivel de cobertura con dos dosis de la vacuna.

En Estados Unidos, los índices entre costo y beneficio de la vacunación contra parotiditis sola son >13 para los costos directos (p. ej., gastos médicos) y >24 para los costos sociales (incluidas pérdidas de productividad de los pacientes y cuidadores). Se usan varias vacunas del virus de parotiditis en todo el mundo; en Estados Unidos sólo se usa la cepa Jeryl Lynn atenuada viva. La recomendación actual es aplicar la vacuna como parte de la vacuna trivalente combinada de sarampión-parotiditis-rubeola (M-M-R®$_{II}$) o la vacuna tetravalente sarampión-parotiditis-rubeola-varicela (ProQuad®). Ya no existe la vacuna monovalente en el mercado estadounidense, pero está disponible en otros países.

Antes de aplicar una vacuna con parotiditis, los médicos siempre deben consultar las recomendaciones actualizadas del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Las recomendaciones actuales para niños especifican dos dosis de la vacuna con parotiditis: la primera dosis aplicada al año uno o después y la segunda dosis administrada no antes de 28 días después de la primera. En Estados Unidos, los niños a menudo reciben la segunda dosis entre los 4 y los 6 años.

En 2009, el ACIP revisó sus recomendaciones para obtener evidencia de inmunidad contra parotiditis en el personal de salud para incluir 1) administración documentada de dos dosis de una formulación que contenga el virus vivo de la parotiditis, 2) evidencia de laboratorio o confirmación de laboratorio de la enfermedad o 3) fecha de nacimiento antes de 1957. Para el personal de salud no vacunado nacido antes de 1957 sin evidencia de laboratorio de inmunidad contra el virus o confirmación de laboratorio de parotiditis, las instituciones de salud deben considerar dos dosis de vacuna MMR separadas por el intervalo apropiado; durante un brote de parotiditis se recomienda la vacunación de estas personas.

La vacuna contra parotiditis contiene virus vivo atenuado. No se recomienda para embarazadas, personas que han tenido una reacción alérgica que puso en peligro su vida a alguno de los componentes de la vacuna ni para aquellas en situaciones con inmunosupresión grave o para los que reciben quimioterapia o tratamiento inmunodepresor prolongado. (Para conocer los detalles, véanse los lineamientos del ACIP en el sitio de Internet de los CDC [www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm].) Hay informes ocasionales de reacciones febriles e inflamación parotídea poco después de la vacunación. Las reacciones alérgicas después de la vacunación (p. ej., exantema y prurito) son infrecuentes y casi siempre son leves y autolimitadas. Las complicaciones más graves, como la meningitis aséptica, se han relacionado con ciertas cepas de la vacuna, pero no con la cepa Jeryl Lynn.

La inmunidad contra parotiditis se debe a la formación de un anticuerpo neutralizador, aunque no se ha establecido una relación de protección específica. La seroconversión se obtiene en casi 95% de los sujetos vacunados con la cepa Jeryl Lynn; no obstante, la eficacia de la vacuna es de 78% con una dosis y de 88% con dos. Los datos recientes indican disminución en las tasas de seropositividad con el paso del tiempo después de la vacunación.

En varios estudios, las tasas de seropositividad y la eficacia de la vacuna disminuyen con el tiempo que pasa desde la vacunación. La administración de una dosis adicional de vacuna produce un aumento transitorio en los títulos de anticuerpos, pero todavía no se demuestra el efecto restaurador de este incremento en la eficacia de la vacuna. La efectividad del uso de la vacuna durante los brotes de parotiditis se estudió en brotes escolares en Guam, Nueva York e Illinois. En todos, la intervención se acompañó de menores tasas de enfermedad, pero no fue posible establecer la significancia estadística por el pequeño número de casos registrados, o fue imposible evaluar la efectividad porque la intervención se inició cuando el brote ya había empezado a declinar. No está clara la participación de la parte celular de la respuesta inmunitaria, pero hay evidencia de que podría ayudar a limitar la diseminación del virus de la parotiditis y el desarrollo de complicaciones.

Agradecimiento

Los autores agradecen y reconocen a la Dra. Anne Gershon, autora de este capítulo en las ediciones previas.

LECTURAS ADICIONALES

Dayan GH *et al.*: Recent resurgence of mumps in the United States. N Engl J Med 358:1580, 2008.

Fiebelkorn AP *et al.*: Mumps postexposure prophylaxis with a third dose of measles-mumps-rubella vaccine, Orange County, New York, USA. Emerg Infect Dis 19:1411, 2013.

Huang AS *et al.*: Risk factors for mumps at a university with a large mumps outbreak. Public Health Rep 124:419, 2009.

Lebaron CW *et al.*: Persistence of mumps antibodies after 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine. J Infect Dis 199:552, 2009.

Polgreen PM *et al.*: The duration of mumps virus shedding after the onset of symptoms. Clin Infect Dis 46:1447, 2008.

Rota JS *et al.*: Comparison of the sensitivity of laboratory diagnostic methods from a well-characterized outbreak of mumps in New York city in 2009. Clin Vaccine Immunol 20:391, 2013.

203 Rabia y otras infecciones por rhabdovirus

Alan C. Jackson

RABIA

La rabia es una enfermedad infecciosa aguda de evolución rápida, que afecta el sistema nervioso central (SNC) en seres humanos y en animales y es causada por la infección por el virus de la rabia. La infección es transmitida normalmente de vectores animales. El trastorno muestra sus formas encefalítica y paralítica y suele culminar en la muerte.

ETIOLOGÍA

El virus de la rabia pertenece a la familia Rhabdoviridae. Dos géneros de la familia, *Lyssavirus* y *Vesiculovirus* contienen especies que causan la enfermedad en seres humanos. El virus de la rabia es un lyssavirus que infecta animales de diversas especies y ocasiona enfermedad neurológica grave cuando es transmitido a los seres humanos. El virus de RNA monocatenario tiene un genoma no codificante ni segmentado que consiste en 11 932 nucleótidos y que codifica cinco proteínas: la de nucleocápside, una fosfoproteína, una proteína de matriz, una glucoproteína y una proteína polimerasa grande. Las variantes del virus de la rabia que se caracterizan por secuencias peculiares de nucleótidos aparecen en reservorios animales específicos. Se ha señalado que otras seis especies de virus que no causan rabia dentro del género *Lyssavirus* originan un cuadro clínico similar al de la enfermedad. El virus de la estomatitis vesiculosa que es un vesiculovirus, causa vesículas y úlceras en bovinos, equinos y otros animales y origina una enfermedad sistémica poco intensa que cede por sí sola en los seres humanos (véase más adelante "Otros Rhabdovirus").

EPIDEMIOLOGÍA

La rabia es una zoonosis que afecta diversos animales mamíferos en todo el mundo, con excepción en la Antártica y en algunas islas. El virus suele transmitirse a los seres humanos por la mordedura de un animal infectado. A nivel mundial se calcula que la rabia canina endémica ocasiona cada año 55 000 muertes de humanos; la mayor parte de ellas se produce en Asia y África, y son afectadas más frecuentemente las poblaciones rurales y los niños. Por esa razón, en muchos países con recursos escasos o limitados la rabia canina sigue constituyendo una amenaza para humanos. Sin embargo, en años recientes en América Latina los intentos de erradicación de la enfermedad en perros han logrado buenos resultados. La rabia endémica de perros ha sido eliminada de Estados Unidos y en otros países con abundantes recursos. La enfermedad es endémica en especies silvestres y en diversos países se han identificado distintos animales que actúan como reservorio **(fig. 203-1)**. Los datos de vigilancia obtenidos en 2015 identificaron 5 508 casos confirmados de rabia en animales en Estados Unidos y Puerto Rico; solamente 7.6% de los casos correspondieron a animales domésticos, entre ellos 244 casos en ga-

Biblioteca Médica Virtual

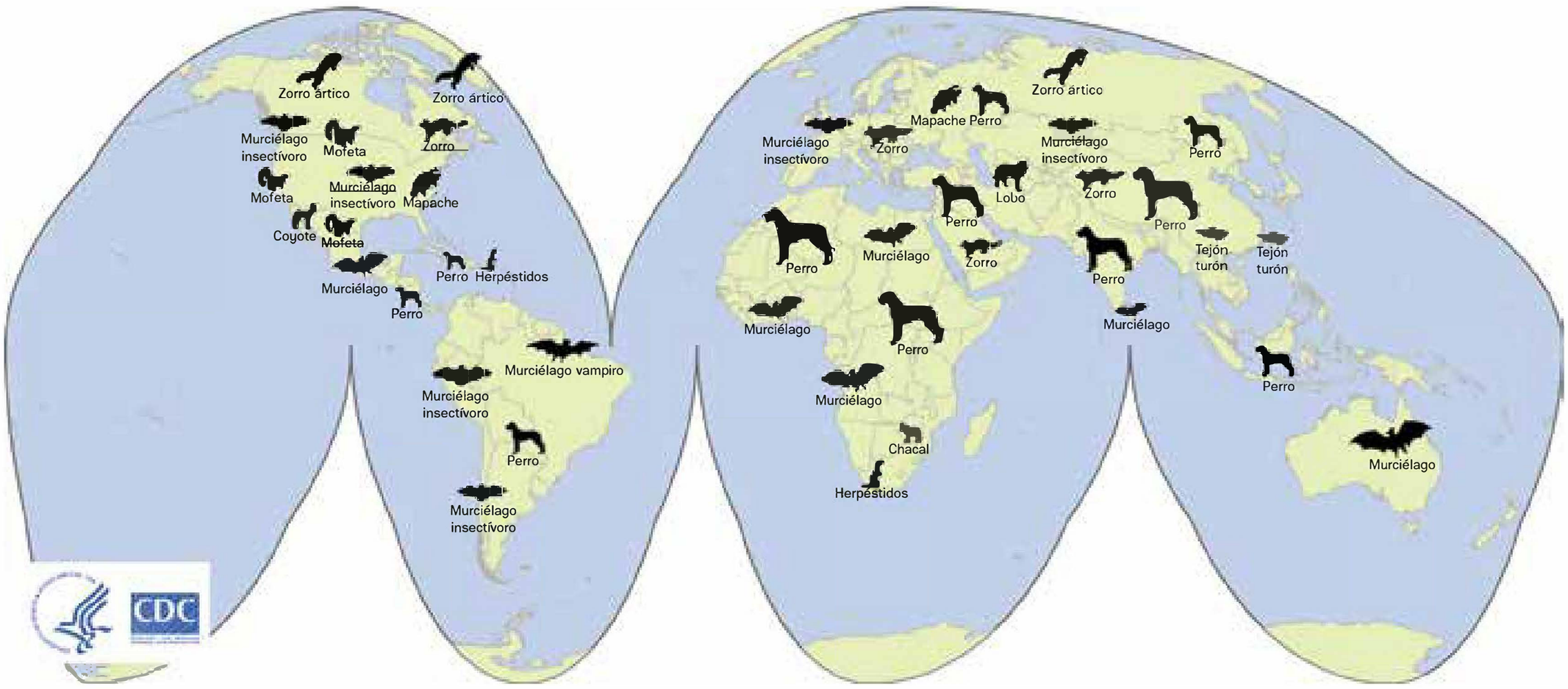


FIGURA 203-1 Distribución de los vectores mundiales de rabia. *(Por cortesía de Centers for Disease Control and Prevention.)*

tos, 67 en perros y 85 en bovinos. Los reservorios en Estados Unidos en especies silvestres incluyeron murciélagos, mapaches, zorrillos y zorros, tuvieron infección endémica e incluyeron una o más variantes del virus en cada especie **(fig. 203-2)**. Se ha observado "dispersión" de la rabia en otras especies silvestres y también en animales domésticos. Prácticamente en todos los estados de la Unión Norteamericana, salvo Hawái están presentes variantes del virus en murciélagos y son los que causan muchos de los casos "locales" de rabia humana adquirida en Estados Unidos. La rabia de mapaches es endémica en la costa oriental de dicho país y la de zorrillos aparece en estados del Medio Oeste, con otro foco en California. La rabia de zorros se localiza en Texas, Nuevo México, Arizona y Alaska.

En Canadá y Europa, las epizootias de rabia en zorros rojos han sido erradicadas con el uso de "cebos" que contienen vacuna antirrábica. En Canadá se usa una estrategia similar, junto con medidas adicionales, para controlar las incursiones de mapaches.

Las variantes del virus de la rabia aisladas de los humanos y otros mamíferos pueden identificarse mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, *reverse-transcription polymerase chain reaction*) y secuenciación, o mediante la caracterización con anticuerpos monoclonales. Las técnicas mencionadas son útiles en seres humanos sin el antecedente de una exposición al virus. Al nivel mundial casi todos los casos de rabia en personas son transmitidos por perros en países con rabia endémica en tales animales y transmisión intercanina y los casos de personas pueden ser importados por viajeros que vuelven de dichas regiones. En Norteamérica, la enfermedad humana casi siempre se relaciona con la transmisión por murciélagos; no hay antecedentes conocidos de mordeduras de murciélagos u otra exposición por murciélagos en estos casos. Muchos de los casos en seres humanos provienen de una variante del virus de rabia de murciélagos, que aparece en los llamados murciélagos de pelo plateado y los occidentales; estos pequeños mamíferos voladores de los que a veces no se identifica la mordedura, presentan un virus que se ha adaptado para presentar replicación a la temperatura cutánea y en tipos celulares que están presentes en la piel.

Es poco común la transmisión a partir de exposición no relacionada con mordeduras. En raras ocasiones se ha producido rabia en seres humanos por la exposición a aerosoles generados en el laboratorio o bien, en cuevas que contienen millones de murciélagos brasileños sin cola. Hay casos de transmisión por trasplante corneal y también por trasplante de órgano sólido y conductos vasculares (para trasplante hepático) de donadores no diagnosticados con rabia en Texas, Florida, Alemania, Kuwait y China. Es extremadamente rara la transmisión de una persona a otra aunque la preocupación teórica de que ocurra en personal médico ha hecho que se evite la exposición.

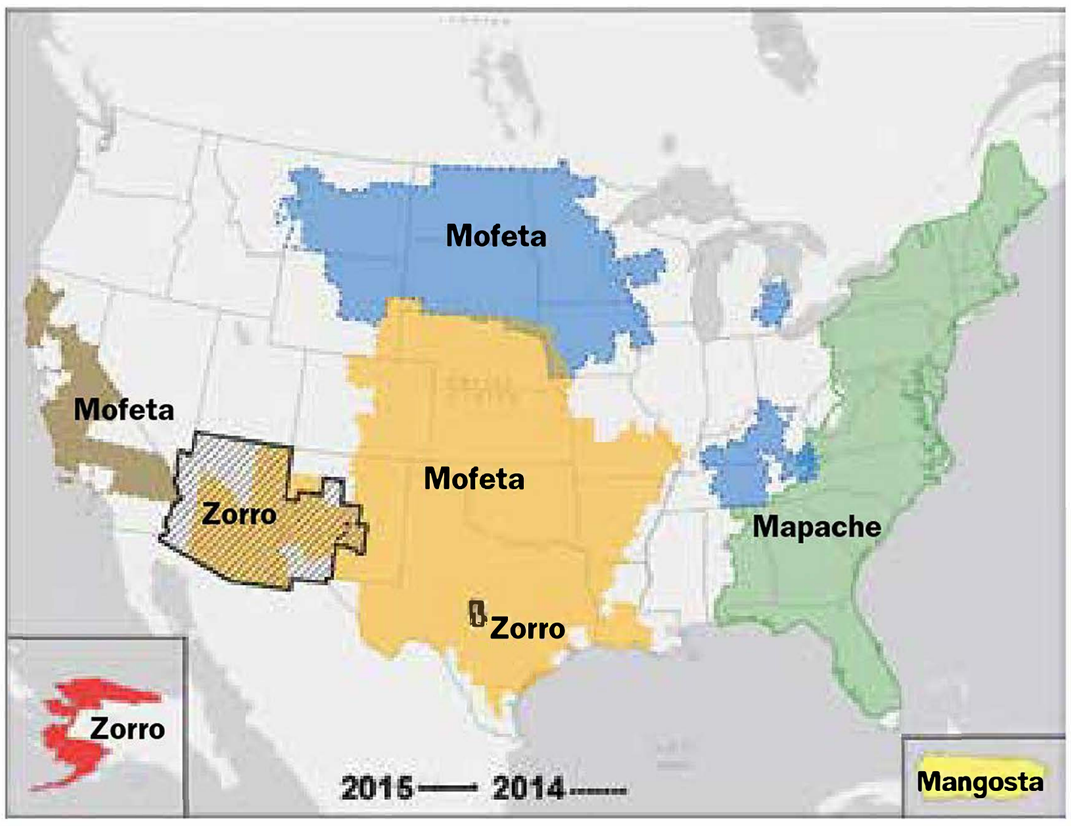


FIGURA 203-2 Distribución de las principales variantes del virus de la rabia en reservorios terrestres silvestres en Estados Unidos y Puerto Rico, 2009-2015. Las líneas en diagonal negras representan variantes de la rabia del zorro gris. Los bordes sólidos representan agregados de la variante del virus de la rabia de 5 años, de 2011 a 2015; los bordes punteados representan los acumulados de los 5 años anteriores, de 2010 a 2014. *(Tomada a partir de MG Birhane et al.: J Am Vet Med Assoc 250:1117, 2017.)*

PATOGENIA

El periodo de incubación de la rabia (definido como el intervalo entre la exposición y el comienzo de la enfermedad clínica) por lo común es de 20 a 90 días pero en casos excepcionales puede ser de unos cuantos días o incluso ocurrir a >1 año. En gran parte de dicho periodo se piensa que el virus está presente en el sitio de inoculación o en un punto muy cercano **(fig. 203-3)**. En los músculos, se sabe que el virus se une a los receptores acetilcolínicos nicotínicos en las membranas postsinápticas en las uniones neuromusculares, pero no se cuenta con detalles precisos de la penetración de la partícula en la piel y los tejidos subcutáneos. El virus de la rabia se disemina en forma centrípeta por los nervios periféricos hacia la médula espinal o el tallo encefálico mediante el transporte axónico rápido retrógrado (velocidad de hasta ~250 mm/día), con retrasos de intervalos de casi 12 h en cada sinapsis. Una vez dentro del sistema nervioso central el virus se disemina rápidamente a otras regiones del mismo y para ello se vale del transporte axónico rápido, a través de conexiones neuroanatómicas. Las neuronas son infectadas de manera sobresaliente en la rabia en tanto que pocas veces hay infección de astrocitos. Una vez consumada la infección del SNC hay una propagación centrífuga a través de nervios sensitivos del sistema autónomo a otros tejidos que incluyen glándulas salivales, corazón, suprarrenales y piel. El virus presenta replicación en células acinares de las glándulas salivales y es secretado en la saliva de animales rabiosos que actúan como vectores de la enfermedad. No hay pruebas documentadas de la propagación hematógena del virus de la rabia.

Biblioteca Médica Virtual

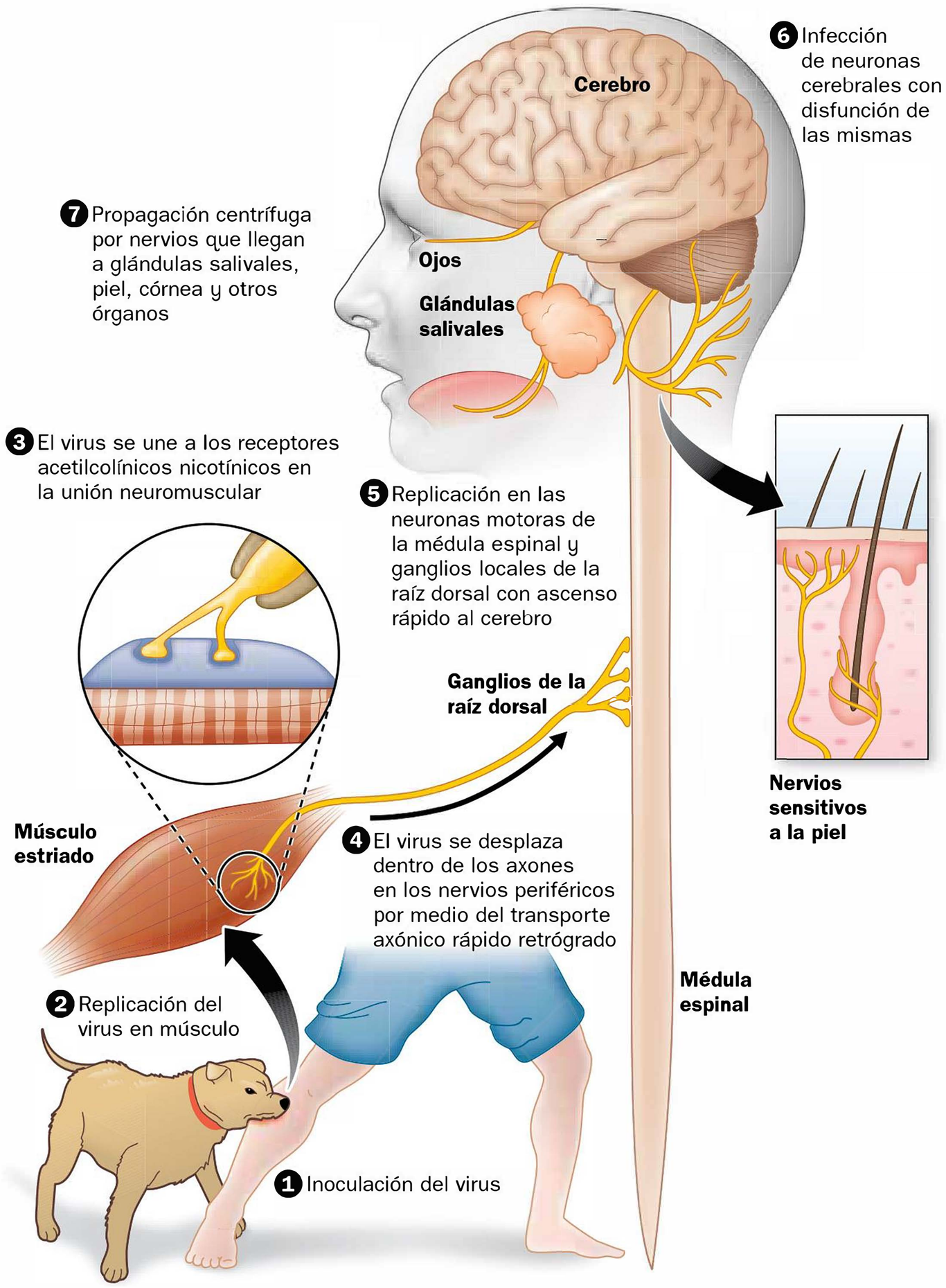


FIGURA 203-3 Esquema de los hechos patógenos después de inoculación periférica con virus de la rabia por una mordedura de animal. *(Adaptado con autorización de Jackson AC: Human disease, in Rabies: scientific basis of the disease and its management, 3rd ed, AC Jackson [ed], Oxford, UK, Elsevier Academic Press, 2013, pp 269-298.)*

Los estudios histopatológicos señalan cambios inflamatorios poco intensos en el sistema nervioso central en la rabia y con un infiltrado inflamatorio por células mononucleares, en las leptomeninges, regiones perivasculares y parénquima que incluyen los nódulos de microglia llamados *nódulos de Babes*. Por lo regular no sobresalen los cambios degenerativos en neuronas y hay pocos signos de muerte neuronal; en ocasiones se observa neuronofagia. Como dato sorprendente son mínimos los cambios patológicos ante la gravedad clínica y la culminación letal de la enfermedad. El signo patológico más característico en la enfermedad lo constituyen los *cuerpos de Negri* **(fig. 203-4)**; se trata de inclusiones citoplásmicas eosinófilas en neuronas cerebrales, compuestas de proteínas del virus y RNA de la partícula. Las inclusiones aparecen en un pequeño número de neuronas infectadas; suelen observarse en las células de Purkinje del cerebelo y en las neuronas piramidales del hipocampo y con menor frecuencia están presentes en neuronas corticales y del tallo encefálico. No en todos los casos de rabia se identifican los cuerpos mencionados. El hecho de que no se produzcan notables cambios degenerativos en las neuronas ha sido el punto de partida para que se plantee el concepto de que la disfunción neuronal y no la muerte de tales células es la que genera la enfermedad clínica en la rabia. No se comprende bien la base de los cambios conductuales, incluido el comportamiento agresivo de los animales rabiosos, pero es posible que se relacione con la infección de neuronas serotoninérgicas en el tronco del encéfalo.

CUADRO CLÍNICO

La profilaxis después de la exposición (PEP, *postexposure prophylaxis*), es de mayor importancia, antes de que aparezcan síntomas o signos. El médico debe sospechar la enfermedad con base en su cuadro inicial. En esta situación aparece en la forma de una encefalitis atípica con conservación relativa de la conciencia. Puede ser difícil identificar la enfermedad en etapas ulteriores de su evolución clínica cuando ha culminado en el coma. En un número pequeño de enfermos el cuadro inicial es de parálisis flácida aguda. Se observan fases prodrómica, neurológica aguda y de coma que por lo común culminan en la muerte a pesar del tratamiento intensivo **(cuadro 203-1)**.

Signos prodrómicos Las manifestaciones de la rabia inician con cuadros prodrómicos inespecíficos que incluyen fiebre, malestar general, cefalea, náuseas y vómito. Puede haber ansiedad o agitación. Las primeras manifestaciones neurológicas específicas de la enfermedad son parestesias, dolor o prurito cerca del sitio de la exposición, que aparecen en 50 a 80% de los pacientes y que sugiere fuertemente la presencia del trastorno. En este punto cronológico por lo común la herida cicatrizó y los síntomas en cuestión probablemente reflejan la infección con sus cambios inflamatorios en la raíz dorsal local o ganglios sensitivos craneales.

Rabia encefalítica En los seres humanos se identifican dos formas neurológicas agudas de la enfermedad: la encefalítica (furiosa) en 80% de los pacientes y la paralítica, en el otro 20%. En otras encefalitis por virus también surgen algunas de las manifestaciones de la rabia encefalítica, que incluyen fiebre, confusión, alucinaciones, conducta agresiva y convulsiones. Es frecuente la disfunción del sistema autónomo y ocasiona a veces hipersialorrea, piloerección, arritmias cardiacas y priapismo. En la variante encefalítica de manera típica después de episodios de hiperexcitabilidad siguen otros de lucidez completa que son cada vez más breves conforme avanza la enfermedad. La encefalitis por rabia se diferencia por la afección temprana del tallo encefálico con lo cual surgen las manifestaciones clásicas de *hidrofobia* (contracción involuntaria y dolorosa del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración, los laríngeos y faríngeos en reacción a la deglución de líquidos) **(fig. 203-5)**, y *aerofobia* (las mismas manifestaciones, pero causadas por la estimulación por una corriente de aire). Las manifestaciones mencionadas probablemente provienen de disfunción de neuronas infectadas del tronco del encéfalo que normalmente inhiben a las neuronas que participan en la inspiración, cerca del núcleo ambiguo y como consecuencia hay intensificación grande de los reflejos de defensa que protegen las vías respiratorias. La combinación de hipersialorrea y disfunción faríngea también es la que origina el cuadro clásico con aparición de "espuma por la boca". La disfunción del tronco del encéfalo evoluciona con rapidez y la norma es el coma, y en cuestión de días, la muerte, salvo que la evolución se prolongue con el tratamiento de sostén. Con este último, entre las complicaciones tardías pueden encontrarse insuficiencia cardiaca, respiratoria o ambas, alteraciones hidroelectrolíticas (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, o diabetes insípida), edema pulmonar no cardiógeno y hemorragia de tubo digestivo. Las arritmias cardiacas pueden depender de disfunción que afecta centros vitales en el tallo encefálico o de miocarditis. En individuos tratados en unidades de cuidados intensivos es frecuente que haya insuficiencia de múltiples órganos.

Rabia paralítica Casi 20% de los enfermos tiene la forma paralítica de la enfermedad en la cual predomina la debilidad muscular y no aparecen las manifestaciones cardinales de la variante encefalítica (hiperexcitabilidad, hidrofobia y aerofobia). Desde el comienzo se advierte notable debilidad flácida de músculos que a menudo empieza en la extremidad

Biblioteca Médica Virtual

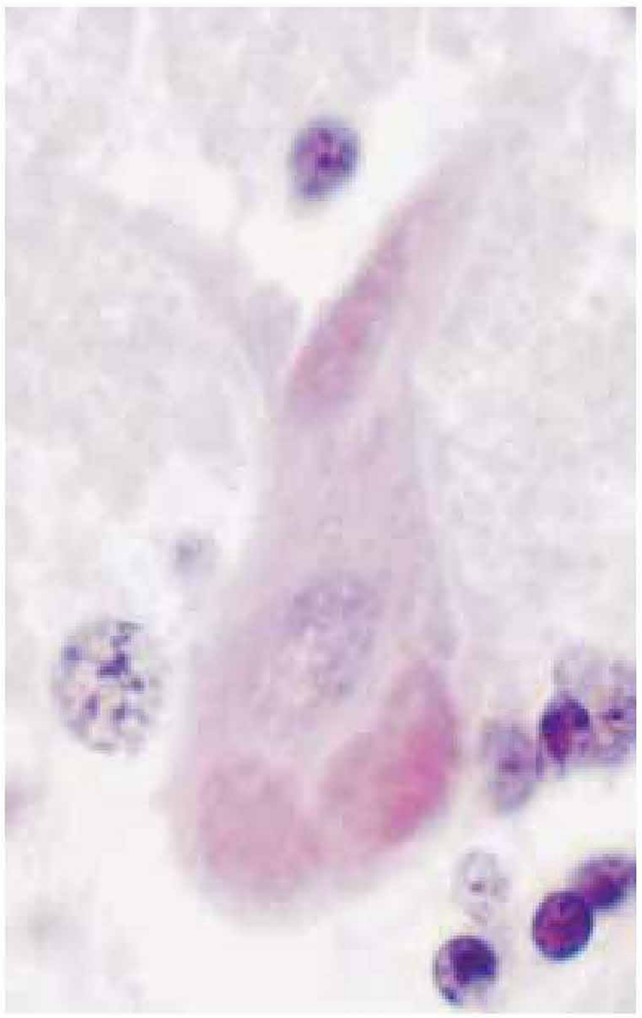


FIGURA 203-4 Tres grandes cuerpos de Negri en el citoplasma de una neurona de Purkinje del cerebelo en un niño de 8 años que falleció de rabia después de haber sido mordido por un perro rabioso en México. *(Con autorización de AC Jackson, E Lopez-Corella: N Engl J Med 335-568, 1996 © Massachusetts Medical Society.)*



FIGURA 203-5 Espasmo hidrófobo de los músculos inspiratorios vinculados con el terror en un sujeto con rabia encefalítica (furiosa) que intenta deglutir agua. *(Con autorización de DA Warrell, Oxford, UK.)*

mordida y que se propaga hasta producir cuadriparesia y debilidad facial. A menudo hay afección de esfínteres, las alteraciones sensitivas suelen ser poco intensas y en estos casos se hace a veces el diagnóstico erróneo de síndrome de Guillain-Barré. Los individuos con rabia paralítica por lo común viven unos cuantos días más que los que muestran la rabia encefalítica pero a pesar de todo aparece la insuficiencia de múltiples órganos.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Muchos de los estudios rutinarios de laboratorio resultan normales o reportan anormalidades inespecíficas. La biometría hemática completa por lo común es normal. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele indicar mínima pleocitosis con predominio de mononucleares con un incremento pequeño en las concentraciones de proteínas. Pocas veces la pleocitosis es intensa (>1 000 leucocitos/μL) y debe hacer que el médico investigue la posibilidad de otra enfermedad. La tomografía computarizada de cráneo por lo común muestra signos normales en la rabia. Las imágenes por resonancia magnética en el cerebro pueden indicar anormalidades en las señales en el tronco del encéfalo o en otras áreas de la sustancia gris, pero tales signos son variables e inespecíficos. En los electroencefalogramas se advierten sólo anormalidades inespecíficas. Por supuesto, los métodos importantes en casos en que se sospecha la enfermedad incluyen los que permiten identificar otro trastorno que pudiera ser tratable (véase adelante "Diagnóstico diferencial").

CUADRO 203-1 Fases clínicas de la rabia

FASE	DURACIÓN TÍPICA	SÍNTOMAS Y SIGNOS
Periodo de incubación	20 a 90 días	Ninguno
Pródromo	2 a 10 días	Fiebre, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, parestesias, dolor o prurito en el sitio lesionado (mordedura)
Enfermedad neurológica aguda		
Tipo encefalítico (80%)	2 a 7 días	Ansiedad, agitación, hiperactividad, comportamiento anormal, alucinaciones, disfunción del sistema autónomo, hidrofobia
Tipo paralítico (20%)	2 a 10 días	Parálisis flácida en extremidades que evoluciona y llega a la cuadriparesia con parálisis facial
Coma y muerte[a]	0 a 14 días	

[a] Rara vez el sujeto se recupera.

Fuente: Con autorización de MAW Hattwick: Rabies virus. En *Principles and Practice of Infectious Diseases.* GL Mandell *et al.* (eds). New York, Wiley, 1979 pp 1217-1228 y de Elsevier.

DIAGNÓSTICO

En Estados Unidos a menudo no se piensa en la posibilidad de rabia hasta una etapa relativamente tardía de su evolución clínica incluso si el cuadro inicial es típico. El médico debe tomar en consideración tal posibilidad en individuos cuyas manifestaciones iniciales son la encefalitis atípica o la parálisis flácida aguda que incluye individuos en quienes se sospecha el síndrome de Guillain-Barré. En el país mencionado es frecuente que no exista el antecedente de una mordedura de animales. No es raro que en la rabia no surja el signo de hidrofobia. Una vez que el médico sospecha la existencia de la enfermedad habrá que realizar métodos de laboratorio específicos para ella para confirmar el diagnóstico. Entre las muestras que son útiles en esta etapa están suero, líquido cefalorraquídeo, saliva recién obtenida, muestras de piel del cuello para biopsia y tejido encefálico (rara vez se le obtiene en el sujeto aún vivo). La biopsia de la piel depende de la demostración del antígeno viral en nervios cutáneos en la base de folículos pilosos, razón por la cual suelen obtenerse las muestras de la piel cabelluda en la nuca. Las extensiones por impresión corneal sirven poco en el diagnóstico y por lo común no se realizan. La negatividad de estudios de laboratorio en el sujeto aún vivo y que son específicos de la rabia nunca descartan el diagnóstico de la enfermedad y habrá que repetirlos después de un intervalo dado, para confirmación diagnóstica.

Anticuerpos específicos contra el virus de la rabia En una persona a la que se no se haya aplicado la vacuna, conllevan certeza diagnóstica los anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia. Sin embargo, dado que el virus infecta neuronas "con privilegios inmunitarios" es posible que surjan los anticuerpos séricos sólo en etapas tardías de la enfermedad. Los anticuerpos pueden detectarse en unos cuantos días de haber comenzado los síntomas, pero algunos pacientes fallecen sin que aparezcan los anticuerpos en forma detectable. La presencia de anticuerpos específicos contra el virus de la rabia en el LCR sugiere encefalitis por rabia sea cual sea el estado de inmunización. Es cuestionable el diagnóstico de rabia en pacientes que se recuperan de la enfermedad sin generar anticuerpos séricos neutralizantes contra el virus de la rabia.

Amplificación por RT-PCR La detección del RNA del virus de la rabia por medio de RT-PCR es muy sensible y específica. Con tal técnica se detecta virus en muestras de saliva recién obtenida, líquido cefalorraquídeo, piel y tejidos cerebrales. Además, por medio de RT-PCR con establecimiento de secuencias genéticas es posible diferenciar entre las variantes del virus lo cual permite identificación de la fuente probable de la infección.

Biblioteca Médica Virtual

Métodos de anticuerpos fluorescentes directos (DFA) El DFA (*direct fluorescent antibody*) con anticuerpos contra el virus de la rabia conjugados con colorantes fluorescentes es muy sensible y específico, se practica de manera rápida y se aplica a biopsias de piel y tejido cerebral. En las biopsias de piel se detecta el antígeno del virus en los nervios cutáneos en la base de los folículos pilosos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnosticar la rabia puede ser difícil si no se conoce antecedente de exposición a un animal y si la víctima no recuerda que haya ocurrido (p. ej., a un murciélago). El cuadro inicial de la enfermedad suele ser muy diferente al de la encefalitis viral aguda, que se debe a otras causas como son la encefalitis por herpes simple y la causada por arbovirus (como la fiebre del Nilo occidental). En el mismo sitio de la mordedura pueden surgir manifestaciones neurológicas tempranas y puede haber también otras incipientes de la afección del tallo encefálico aunque el sujeto conserve el conocimiento. La encefalitis contra el receptor de *N*-metil-D-aspartato (Anti-NMDA, *anti*-N-*methyl*-D-*aspartate*) aparece en personas jóvenes (en particular mujeres) y se caracteriza por cambios de comportamiento, inestabilidad autonómica, hipoventilación y convulsiones. Muchos otros anticuerpos se relacionan con la encefalitis autoinmunitaria. La encefalomielitis posinfecciosa (con mediación inmunitaria) puede aparecer después de influenza (gripe), sarampión, parotiditis y otras infecciones; también aparece a veces como secuela de la aplicación con la vacuna antirrábica obtenida de tejidos nerviosos, que se usa solamente en países con limitación o muy escasos recursos. El cuadro inicial a veces incluye síntomas raros de tipo neuropsiquiátrico y en ocasiones se plantea el diagnóstico erróneo de un trastorno de ese tipo. La histeria rabiosa (ahora clasificada como un trastorno con síntomas somáticos) puede ser una respuesta psicológica al temor a la rabia y se caracteriza a menudo por un periodo de incubación más corto que el de la rabia, comportamiento agresivo, incapacidad para comunicarse y una larga evolución con recuperación.

Como se revisa antes, la rabia paralítica puede remedar el síndrome de Guillain-Barré y en tal caso, se sospecha el diagnóstico de rabia por la presencia de fiebre, disfunción vesical, resultado normal en la exploración neurológica en su porción sensitiva y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. Por lo contrario, el síndrome mencionado puede aparecer como complicación del uso de la vacuna antirrábica obtenida de tejido nervioso (p. ej., la vacuna de cerebro de ratones en fase de lactancia) y puede ser confundida con la rabia paralítica (p. ej., ineficacia de la vacuna).

TRATAMIENTO

Rabia

No se ha establecido un tratamiento contra la enfermedad. El tratamiento intensivo con medidas de apoyo en unidades de cuidados intensivos ha logrado la supervivencia de más de 15 pacientes con rabia. Se han producido muchos "fracasos" terapéuticos (alrededor de 40) con la combinación de antivirales, ketamina y coma inducido, que se utilizaron en supervivientes sanos en quienes se detectaron durante el cuadro inicial anticuerpos contra el virus. Es importante solicitar la opinión de expertos antes de emprender medidas experimentales. En algunos pacientes posiblemente convenga una estrategia paliativa.

PRONÓSTICO

La rabia es una enfermedad casi siempre letal aunque se le puede evitar en casi todos los casos con el tratamiento apropiado después de la exposición, en el periodo incipiente de incubación (véase adelante). Todos, salvo uno de más de 15 sobrevivientes documentados de la rabia recibieron una o más dosis de la vacuna contra la rabia antes del inicio de la enfermedad. El único superviviente al que no se había aplicado vacuna mostró anticuerpos neutralizantes contra el virus de la enfermedad en el suero y en el LCR desde la fase inicial del trastorno. Muchos de los atacados por la rabia fallecen en término de días de presentar el trastorno a pesar del tratamiento en la unidad de cuidados intensivos.

PREVENCIÓN

Profilaxis después de la exposición No hay tratamiento eficaz contra la rabia por lo que es de gran importancia la prevención después de exposición a animales. En la figura 203-6 se muestran las etapas en la toma de decisiones respecto a PEP. Con base en la descripción de la exposición y los datos epidemiológicos locales el médico debe decidir si está indicada la PEP. Es importante contar con perros, gatos o hurones sanos que se observarán durante 10 días. No se necesitan las medidas profilácticas si el animal sigue estando sano; si durante el periodo de observación aparecen en él signos de rabia habrá que sacrificarlo por eutanasia inmediatamente y transportar su cabeza al laboratorio, refrigerada y se estudiará en busca del virus de la rabia por medio de métodos DFA y aislamiento del virus por medio de cultivos celulares, inoculación en ratones o ambas técnicas. Excepto el perro, el gato o el hurón todos los animales deben ser sacrificados inmediatamente y se enviará su cabeza para estudio en el laboratorio. En exposición de alto riesgo y en áreas en que es endémica la rabia en perros, se inicia la profilaxis sin esperar los resultados de laboratorio, y si estos son negativos se deduce con seguridad que la saliva del animal no contenía el virus y se interrumpe la vacunación. Si el animal escapa después de la exposición se le considera como rabioso y se inicia PEP salvo que señalen lo contrario los datos de los funcionarios de salud pública (p. ej., que no exista rabia endémica en la zona). La profilaxis después de la exposición puede estar justificada en situaciones en que la persona (p. ej., un niño de corta edad o un adulto que duerme) coexisten en el mismo espacio que un murciélago y es imposible descartar con certeza una mordedura no reconocida.

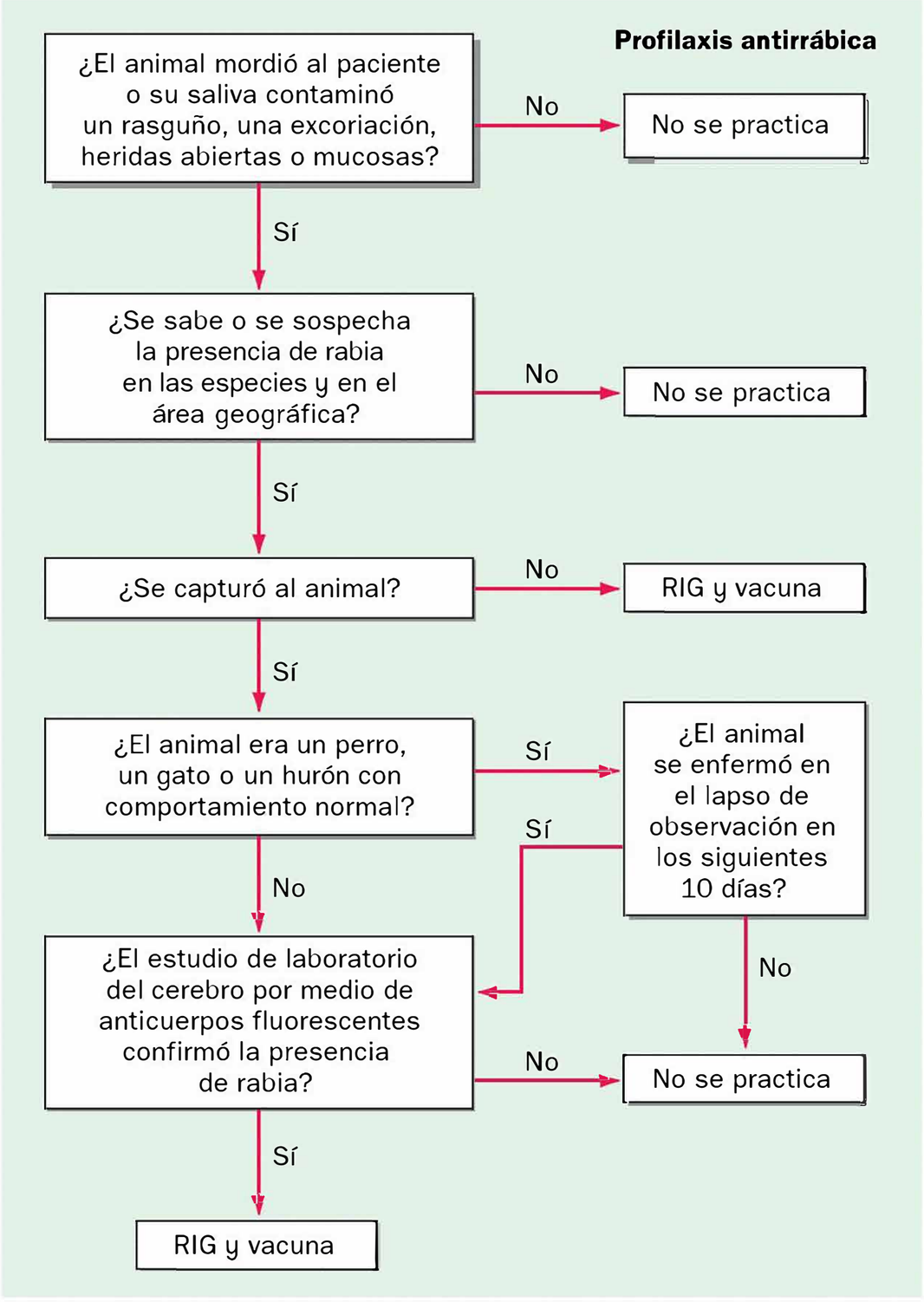


FIGURA 203-6 Algoritmo que ilustra la profilaxis después de exposición a la rabia. RIG, concentrado inmunoglobulínico antirrábico. *(Con autorización de L Corey. En Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. E Braunwald et al. [eds]: New York, McGraw-Hill, 2001.)*

La profilaxis después de la exposición incluye medidas de cuidado local de la herida y vacunación activa y pasiva. Es importante seguir de manera estricta las recomendaciones actuales porque las desviaciones menores pueden conducir a la falla de las medidas profilácticas. Es importante practicar a muy corto plazo la limpieza y cuidados de la herida incluso si se difiere el comienzo de la vacunación mientras llegan los resultados del periodo de observación de 10 días. Se necesita lavar perfectamente con jabón y agua las heridas de mordeduras y los rasguños. Se desbridan los tejidos desvitalizados, se aplica vacuna antitetánica en forma profiláctica y cuando esté indicado, se inicia la antibioticoterapia.

En personas que no estaban vacunadas (pero no en aquellas que estuvieron vacunadas) se realiza la inmunización pasiva con concentrado inmu-

Biblioteca Médica Virtual

noglobulínico antirrábico (RIG, *rabies immune globulin*). Si no se dispone inmediatamente de ésta, debe administrarse en un lapso que no exceda 7 días después de la primera dosis de la vacuna. Después del séptimo día se producen anticuerpos endógenos y la inmunización pasiva puede ser contraproducente. Si es factible desde el punto de vista anatómico se infiltrará toda la dosis de RIG (20 IU/kg de peso) en el sitio de la mordedura; por lo demás, cualquier RIG que sobre de la infiltración del sitio de la mordedura deberá aplicarse por vía IM en un punto distante. En el caso de heridas múltiples o de gran tamaño el preparado de RIG debe ser diluido para obtener un volumen suficiente para infiltrar de modo adecuado todos los sitios heridos. Si la exposición abarca una mucosa, se aplica toda la dosis por vía IM. Nunca se aplicarán en el mismo sitio o con la misma jeringa la vacuna antirrábica y el concentrado inmunoglobulínico antirrábico. En Estados Unidos, la RIG disponible en el comercio se obtiene por purificación del suero de donantes humanos hiperinmunizados; estos preparados de origen humano son tolerados mucho mejor que los derivados de equinos que aún se utilizan en algunos países (véase adelante "Consideraciones globales"). Pocas veces surgen efectos adversos graves con RIG humana. A veces aparecen dolor local y febrícula.

En Estados Unidos se cuenta para PEP antirrábica con dos vacunas purificada hechas de virus inactivados; son altamente inmunógenas y muy inocuas en comparación con las vacunas originales. Por vía IM en la zona deltoidea se pueden aplicar cuatro dosis de 1 mL de la vacuna (en niños es aceptable el uso de la cara anteroexterna del muslo). Las inyecciones en la región de la nalga (en las que a veces no se llega al músculo) no se utilizan porque se han vinculado con casos poco comunes de "fracaso de la vacunación". En circunstancias óptimas, la primera dosis se aplica lo más pronto posible después de la exposición y en caso de no ser así se aplica sin mayor retraso. Se administran tres dosis adicionales en el tercero, séptimo y decimocuarto días; no se recomienda ya una quinta dosis el día 28. El embarazo no constituye una contraindicación para la vacunación. Los glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores pueden interferir en el desarrollo de inmunidad activa y será mejor no utilizarlos durante PEP, salvo que sean esenciales. No se necesitan medir sistemáticamente los títulos de anticuerpos neutralizantes séricos pero se medirán tales niveles 2 a 4 semanas después de la vacunación en personas con inmunodeficiencia. Son frecuentes las reacciones locales (dolor, eritema, edema y prurito) y reacciones generales leves (fiebre, mialgias, cefalea y náusea); cabe recurrir a fármacos antiinflamatorios y antipiréticos pero no se interrumpirá por ningún concepto la vacunación o la inmunización. Pocas veces surgen reacciones alérgicas a nivel sistémico, pero en contados casos aparecen anafilaxia que puede ser tratada con epinefrina y antihistamínicos. El médico debe analizar con enorme cuidado el riesgo de que aparezca rabia antes de decidir la interrupción de la vacunación a causa de alguna reacción adversa.



Gran parte del número de casos de la profilaxis después de exposición a la rabia, se centra en personas con mínimos recursos pecuniarios. Además de las vacunas antirrábicas comentadas, en muchos países fuera de Estados Unidos se cuenta con vacunas elaboradas a partir de líneas celulares primarias (riñones de hámster o perro) o líneas celulares continuas (células Vero) que son satisfactorias. En países en desarrollo todavía se utilizan vacunas menos caras obtenidas de tejidos nerviosos pero por desgracia su uso se acompaña de complicaciones neuroparalíticas graves que incluyen encefalomielitis posinfecciosa y síndrome de Guillain-Barré. Es importante no utilizar las vacunas mencionadas, tan pronto sea posible y en este sentido se han hecho algunos adelantos. A nivel mundial, >10 millones de personas recibieron vacunas después de la exposición, contra la rabia, cada año.

Si no se cuenta con RIG humana cabe recurrir a RIG equina purificada, con el mismo esquema de una dosis de 40 IU/kg de peso. La incidencia de reacciones anafilácticas y enfermedad del suero ha sido baja con los productos equinos más nuevos.

Vacunación antirrábica antes de la exposición La profilaxis antes de la exposición a la rabia se considera en personas con el riesgo ocupacional o recreativo de exposición a la enfermedad que incluye algunas personas que viajan a zonas en que es endémico el trastorno. El esquema primario consiste en la aplicación de tres dosis de la vacuna en los días 0, 7 y 21 o 28. Los estudios en busca de anticuerpos neutralizantes séricos son útiles para juzgar sobre la necesidad de aplicar más tarde dosis de refuerzo. Cuando una persona previamente vacunada e inmunizada con la rabia se expone a la enfermedad habrá que aplicar en los días 0 y 3 dos dosis de refuerzo de la vacuna. Los cuidados de la herida siguen siendo esenciales y como se mencionó antes, no se aplicará inmunoglobulina a personas que hayan sido vacunadas.

OTROS RHABDOVIRUS

OTROS LYSSAVIRUS



Se ha descubierto que un número cada vez mayor de lyssavirus diferentes del de la rabia infectan conjuntos de murciélagos en África, Europa, Asia y Australia. Seis de los virus en cuestión han causado un pequeño número de casos de enfermedad humana prácticamente idéntica a la rabia: lyssavirus 1 y 2 del murciélago europeo; lyssavirus del murciélago australiano, el virus Irkut y el virus Duvenhage. El virus Mokola, un lyssavirus aislado de musarañas con especie reservorio desconocida en África, también puede producir una enfermedad humana indistinguible de la rabia.

VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULOSA

La estomatitis vesiculosa es una virosis de ganado vacuno, equino, porcino y algunos mamíferos salvajes. El virus de este trastorno es parte del género *Vesiculovirus* de la familia Rhabdoviridae. Los brotes de la estomatitis mencionada en caballos y ganado vacuno aparecen de manera esporádica en la región sudoccidental de Estados Unidos. La infección de animales se manifiesta por vesículas y úlceras intensas de tejidos de la boca, las tetas y patas, prácticamente idéntica a la enfermedad glosopeda más peligrosa. Las epidemias por lo común son estacionales y comienzan en forma típica a finales de la primavera y probablemente son causadas por artrópodos vectores. Puede aparecer también propagación directa de un animal a otro, aunque el virus no penetra la piel intacta. La transmisión a los humanos por lo común es consecuencia del contacto directo con animales infectados (particularmente vacuno), y a veces surge después de exposición en laboratorios. En la enfermedad de humanos, la conjuntivitis inicial es seguida de un cuadro agudo similar al de la gripe que incluye fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, cefalea, dolor retrobulbar, mialgias, dolor retroesternal, malestar general, faringitis y linfadenitis. En la mucosa del vestíbulo de la boca o en los dedos de la mano aparecen a veces pequeñas lesiones vesiculares. La encefalitis es muy rara. La enfermedad por lo común dura 3-6 días y la recuperación es completa. Son frecuentes las infecciones subclínicas. Se podrá hacer el diagnóstico serológico con base en el incremento del título de anticuerpos fijadores de complemento o neutralizantes. El tratamiento es sintomático.

LECTURAS ADICIONALES

Fooks AR *et al.*: Current status of rabies and prospects for elimination. Lancet 384:1389, 2014.

Jackson AC (ed): *Rabies: Scientific Basis of the Disease and Its Management*, 3rd ed. Oxford, UK, Elsevier Academic Press, 2013.

Letchworth GJ *et al.*: Vesicular stomatitis. Vet J 157:239, 1999.

Manning SE *et al.*: Human rabies prevention—United States, 2008: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 57(RR-3):1, 2008.

World Health Organization: *WHO Expert Consultation on Rabies: Second Report* (WHO Technical Report Series No. 982). Geneva, World Health Organization, 2013. (Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf. Accessed January 2, 2018.)

204 Infecciones por virus transmitidos por artrópodos y roedores

Jens H. Kuhn, Rémi N. Charrel

Este capítulo resume las características principales de algunos virus transmitidos por artrópodos y roedores. Innumerables virus de esta categoría se transmiten en la naturaleza entre animales, sin infectar a los seres humanos. Otros virus infectan de manera casual a las personas, pero sólo una proporción de tales agentes produce enfermedad. Además, algunos agentes virales son introducidos de forma periódica en poblaciones de seres humanos o se propagan en los pacientes por intervención de algunos artrópodos (específicamente, insectos y garrapatas), o por roedores con infección crónica. Estos virus zoonóticos muestran diversidad taxonómica, y por ello difieren fundamentalmente entre sí en aspectos como morfología

Biblioteca Médica Virtual

del virión, estrategias de réplica, y organización y secuencias del genoma. La clasificación de un virus dentro de un taxón es un dato útil en relación con las estrategias de sostén naturales, sensibilidad a agentes antivirales y aspectos particulares de la patogenia, pero por medio de la clasificación no siempre se puede anticipar cuáles serán los signos y síntomas clínicos que originará en los seres humanos (si es que los origina). Los virus zoonóticos están en evolución y se descubren regularmente "nuevos" agentes de este tipo. La epizootiología y la epidemiología de los virus zoonóticos siguen cambiando como consecuencia de modificaciones ambientales que afectan los vectores, los reservorios, la vida silvestre, el ganado de diversos tipos y los seres humanos. Los virus zoonóticos son los más abundantes en los trópicos, pero también se les detecta en climas templados o incluso en los fríos. La distribución y actividad estacional de dichos virus pueden variar; la rapidez con que cambian depende en gran medida de las condiciones ecológicas (precipitación pluvial y temperatura), que pueden modificar el número (densidad) de los vectores, y de los reservorios virales y la aparición de infecciones.

Los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) infectan a sus vectores después de ingerir sangre como su alimento, a partir de un vertebrado virémico, por lo común no humano; algunos artrópodos también se infectan por la transmisión propagada por saliva. Como paso siguiente, los artrópodos vectores terminan por mostrar una infección sistémica crónica conforme los virus penetran en el intestino y se propagan a todo su cuerpo hasta las glándulas salivales; la diseminación mencionada, conocida como *incubación extrínseca,* dura típicamente 1 a 3 semanas en los mosquitos. En ese punto, si están afectadas las glándulas salivales, el artrópodo vector tiene la capacidad para continuar la cadena de transmisión al infectar un vertebrado durante la extracción posterior de sangre como alimento. Otro mecanismo para la perpetuación del virus en su artrópodo vector es la *transmisión transovárica.* Por lo común, la infección no daña al artrópodo y su compañero vertebrado muestra solamente viremia transitoria, pero no enfermedad manifiesta.

Los virus transmitidos por roedores persisten en la naturaleza por transmisión entre los animales de esa especie, que terminan por mostrar infección crónica. Por lo común, se observa alto grado de especificidad entre el roedor y el virus; muy pocas veces surge enfermedad manifiesta en el hospedador que actúa como reservorio.

ETIOLOGÍA

Los virus zoonóticos transmitidos por roedores y artrópodos pertenecen al orden propuesto de los "*Articulavirales*" (familia de los Orthomyxoviridae), orden de los *Bunyavirus* (familias de Arenaviridae, Hantaviridae, Nairoviridae, Peribunyaviridae, Phenuiviridae) y el orden de *Mononegavirales* (familia Rhabdoviridae) y de las familias no asignadas Flaviviridae, Reoviridae y Togaviridae **(cuadro 204-1)**.

"ARTICULAVIRALES": ORTHOMYXOVIRIDAE

La familia Orthomyxoviridae incluye dos géneros relevantes en medicina transmitidos por artrópodos: *Quaranjavirus* y *Thogotovirus.* Los primeros son transmitidos a pájaros por garrapatas ixodes, en tanto que los segundos muestran predilección por mamíferos que les sirven de reservorios y hospederos, y son transmitidos tanto por garrapatas ixodes como por mosquitos.

BUNYAVIRALES: ARENAVIRIDAE

Los miembros de la familia Arenaviridae que afectan a los seres humanos se asignan al género *Mammarenavirus*. Los miembros de este género se dividen en dos ramas filogenéticas principales: los virus del Viejo Mundo (el complejo serológico de coriomeningitis linfocítica de Lassa) y los virus del Nuevo Mundo (el complejo serológico Tacaribe). Los mammarenavirus forman viriones pleomórficos envueltos con picos, esféricos, ovales o pleomórficos (diámetro cercano a 50 a 300 nm). Las partículas contienen dos RNA monocatenarios, genómicos (S, cerca de 3.5 kb; y L, cerca de 7.5 kb) y codifican proteínas estructurales con una orientación en ambos sentidos. La mayor parte de los mammarenavirus persisten en la naturaleza por las infecciones crónicas de roedores. Los virus del Viejo Mundo son perpetuados por los roedores múridos que a menudo son virémicos; se transmiten comúnmente por un esquema vertical y horizontal. Un mammarenavirus del Viejo Mundo se ha asociado con infección en seres humanos mantenida por las musarañas. Los mammarenavirus del Nuevo Mundo aparecen en roedores cricetos; en ellos es típica la transmisión horizontal, aunque puede suceder la infección vertical, y a veces se observa viremia persistente. De forma sorprendente, cada mammarenavirus se adapta de manera predominante a un tipo particular de roedor. Los seres humanos por lo común se infectan por medio de inhalación o por contacto directo con excreciones o secreciones infectadas de los roedores (p. ej., aerosoles de roedores en máquinas cosechadoras; orina o heces secas y en aerosol de los roedores en graneros o casas; o contacto directo con los roedores en trampas). Es poco común la transmisión de mammarenavirus entre personas.

BUNYAVIRUS: HANTAVIRIDAE, NAIROVIRIDAE, PERIBUNYAVIRIDAE Y PHENUIVIRIDAE

Los virus de todas estas familias que infectan a los seres humanos forman viriones envueltos esféricos a pleomórficos, que contienen tres tiras de RNA monocatenario (S, cerca de 1–2 kb; M, 3.6–5.3 kb y L, 6.4–12.3 kb) de polaridad negativa (hantavirus, nairovirus, peribunyavirus) o de ambos sentidos (fenuvirus). Los bunyavirus maduran hasta formar partículas de alrededor de 80 a 200 nm de diámetro, en el complejo de Golgi de células infectadas y las abandonan por medio de exocitosis.

Los hantavirus que infectan a los seres humanos se clasifican en el género *Orthohantavirus* y se mantienen en la naturaleza por roedores que de forma crónica eliminan viriones. Los orthohantavirus del Viejo Mundo son albergados por múridos y roedores cricétidos; los orthohantavirus del Nuevo Mundo se mantienen por roedores cricétidos. Al igual que con los mammarenavirus, los orthohantavirus individuales por lo general se adaptan de manera específica a un tipo particular de roedor. Sin embargo, los orthohantavirus no causan viremia crónica en los roedores hospedadores y se transmiten sólo de forma horizontal de roedor a roedor. De la misma forma que los mammarenavirus, los hantavirus infectan a los seres humanos principalmente a través de inhalación o de contacto directo con excreciones o secreciones de roedores; no es común la transmisión entre personas (virus de los Andes). Aunque existe cierta superposición, los orthohantavirus de origen europeo por lo general son los agentes causales de la fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS, *hemorrhagic fever with renal syndrome*), mientras que los orthohantavirus del continente americano suelen causar síndrome (cardio) pulmonar por hantavirus.

Los nairovirus que infectan a los seres humanos se clasifican en el género *Orthonairovirus*; se mantienen a través de las garrapatas del género Ixodes, que transmiten estos virus a generaciones de garrapatas de su progenie (por vía transovárica o transestadial) y mediante diseminación horizontal a través de hospedadores vertebrados virémicos. Los seres humanos por lo común se infectan por medio de una picadura de garrapata y durante la manipulación de vertebrados infectados.

Los peribunyavirus del género *Orthobunyavirus* infectan a los seres humanos. Los orthobunyavirus en gran medida son transmitidos por mosquitos y en raras ocasiones por jejenes; los vertebrados virémicos actúan como hospederos intermediarios. Muchos orthobunyavirus también son transmitidos por un mecanismo transovárico en el mosquito hospedero. Numerosos virus de esta categoría han sido vinculados con infecciones y enfermedades humanas. También se les ha considerado como miembros de aproximadamente 19 serogrupos, con base en sus reacciones antigénicas cruzadas, pero tal clasificación está en fase de revisión, ante la acumulación de nuevos datos genómicos y análisis filogenéticos. Los virus de seres humanos aparecen en nueve serogrupos, como mínimo.

Los fenuvirus se transmiten por vía vertical (transovárica) en sus hospedadores artrópodos y en sentido horizontal a través de hospedadores vertebrados virémicos. Los adenovirus humanos se encuentran en dos géneros: "*Banyangvirus*" y *Phlebovirus*. Los "banyangvirus" y los virus del grupo de flebovirus Uukuniemi se transmiten a través de garrapatas, mientras que aquellos que pertenecen al grupo de fiebre por tábanos por flebovirus se transmiten a través de estos insectos. Se han asignado a los flebovirus como mínimo 10 serocomplejos; aparecen los patógenos para seres humanos en al menos cuatro de tales complejos serológicos.

MONONEGAVIRALES: RHABDOVIRIDAE

Los rhabdovirus tienen estructura lineal, típicamente no segmentada, con genomas monocatenarios de RNA de polaridad negativa (cerca de 11 a 15 kb) y forman partículas en forma de ojiva o pleomórficas, envueltas (100 a 430 nm de longitud y 45 a 100 nm de ancho). Solamente el género *Vesiculovirus* incluye virus transmitidos por artrópodos a humanos, todos los cuales son transmitidos por insectos (jejenes hematófagos, mosquitos y flebótomos). **Las propiedades generales de los rhabdovirus se exponen en mayor detalle en el capítulo 203.**

FLAVIVIRIDAE

La familia Flaviviridae a la fecha incluye sólo un género (*Flavivirus*) que comprende los virus humanos transmitidos por artrópodos. En sentido estricto, este tipo de virus muestra genomas de RNA monocatenario codificante (en promedio, 11 kb), y forman partículas esféricas con cubierta de 40 a 60 nm de diámetro. Los flavivirus expuestos en este apartado pertenecen a dos grupos con diferencias filogenéticas y antigénicas; son transmitidos

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 204-1 Virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores a seres humanos

GRUPO DEL VIRUS	VIRUS (ABREVIACIÓN)	RESERVORIO PRINCIPAL (HOSPEDEROS)	VECTORES	SÍNDROME[a]
Alfavirus (serocomplejo del bosque Barmah)	Virus del bosque de Barmah (BFV)	Caballos, marsupiales	Jejenes hematófagos (*Culicoides marksi*), mosquitos (*Aedes camptorhynchus*, *A. normanensis*, *A. notoscriptus*, *A. vigilax*, *Culex annulirostris*)	A/R
Alfavirus (serocomplejo del bosque Semliki)	Virus de Chikungunya (CHIKV)	Primates no humanos, murciélagos	Mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp.)	A/R[b]
	Virus de Mayaro (MAYV)	Primates no humanos, zarigüeyas, roedores	Mosquitos (predominantemente *Haemagogus* sp.)	A/R
	Virus de O'nyong nyong (ONNV)	Se desconoce	Mosquitos (en particular *Anopheles gambiae*, *A. funestus*, *Mansonia* sp.)	A/R
	Virus de Una (UNAV)	Pájaros, caballos, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes*, *Anopheles*, *Coquillettidia*, *Culex*, *Ochlerotatus*, *Psorophora*)	F/M
	Virus del río Ross (RRV)	Macrópodos, roedores	Mosquitos (*Aedes normanensis*, *A. vigilax*, *Culex annulirostris*)	A/R
	Virus del bosque Semliki (SFV)	Pájaros, roedores	Mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp.)	A/R
Alfavirus (serocomplejo de la encefalitis equina oriental)	Virus de encefalitis equina oriental (EEEV)	Aves de pantanos de agua dulce	Mosquitos (especies de *Aedes*, *Coquillettidia*, *Culex*; *Culiseta melanura*, *Mansonia perturbans*, especies de *Psorophora*)	E
Alfavirus (serocomplejo de la encefalitis equina venezolana)	Virus Everglades (EVEV)	Ratas de algodón híspido (*Sigmodon hispidus*)	Mosquitos (*Culex cedecei*)	F/M, E
	Virus de Mucambo (MUCV)	Primates no humanos, roedores	Mosquitos (*Culex* sp., *Ochlerotatus* sp.)	F/M, E
	Virus de Tonate (TONV)	Oropéndelas de cresta Suriname (*Psarocolius decumanus*)	Mosquitos (*Culex portesi*)	F/M, E
	Virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV)	Caballos, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes*, *Culex*; *Psorophora confinnis*)	F/M, E
Alfavirus (serocomplejo de la encefalitis equina occidental)	Virus de Sindbis (SINV)	Pájaros	Mosquitos (*Culex* sp., *Culiseta*, sp.)	A/R
	Virus de encefalitis equina occidental (WEEV)	Lagomorfos, pájaros passerinos	Mosquitos (*Culex tarsalis*)	E
"Banyangvirus" (serocomplejo de Bhanja)	Virus de Bhanja[c] (BHAV)	Ganado, erizos cuatro dedos (*Atelerix albiventris*), cabras, ovejas, ardillas de campo a rayas (*Xerus erythropus*)	Garrapatas Ixodes (especies de *Amblyoma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus*)	E, F/M
	Virus de Heartland	¿Ganado, venados, alces, cabras, ovejas?	Garrapatas Ixodes (*Amblyomma americanum*)	F/M
	Virus del síndrome de trombocitopenia con fiebre intensa[d] (SFTSV)	Ganado, pollos, perros, cabras, roedores, ovejas?	Garrapatas Ixodes (*Haemaphysoliss longicornis, Rhipicephalus microplus*)	F/M, VHF
Bunyavirus (familia y género indeterminado)	Virus de Bangui (BGIV)	Desconocido	Desconocido	F/M
Coltivirus	Virus de la fiebre de garrapatas del Colorado (CTFV)	Ratas silvícolas de cola tupida (*Neotoma cinerea*); ardillas de campo Columbianas (*Spermophilus columbianus*); ratones ciervos (*Peromyscus maniculatus*); ardillas de campo manto dorado (*Spermophilus lateralis*); ardillas listadas (*Tamias minimus*); puercoespines norteamericanos (*Erethizon dorsata*); ardillas listadas del amarillo-pino (*Tamias amoenus*)	Garrapatas Ixodes (predominantemente *Dermacentor andersoni*)	E, F/M
	Virus de Eyach (EYAV)	Lagomorfos, roedores	Garrapatas Ixodes (*Ixodes ricinus*, *I. ventalloi*)	E, F/M
	Virus del río Salmón (SRV)	Desconocido	Garrapatas Ixodes (*Ixodes* sp.)	E, F/M
Flavivirus (transportado por mosquitos)	Virus del dengue 1-4 (DENV 1-4)	Primates no humanos	Mosquitos (predominantemente *Aedes aegypti*, *A. albopictus*)	F/M, VHF
	Virus de la encefalitis japonesa (JEV)	Pájaros (en particular garzas) caballos, cerdos	Mosquitos (*Culex* sp., en particular *C. tritaeniorhynchus*)	E
	Virus de Kokobera (KOKV)	Macrópodos, caballos	Mosquitos (*Culex* sp.)	A/R
	Virus de encefalitis del valle Murray (MVFV)	Pájaros	Mosquitos (predominantemente *Culex annulirostris*)	E
	Virus del rocío (ROCV)	Gorriones collar rojo Rufous (*Zonotrichia capensis*)	Mosquitos (especies de *Aedes*, *Culex*, *Psorophora*)	E
	Virus de la encefalitis de St. Louis (SLEV)	Pájaros columbiformes y paseriformes (pinzones y gorriones)	Mosquitos (predominantemente especies de *Culex* y en particular *C. nigripalpus*, *C. pipiens*, *C. quinquefasciatus*, *C. tarsalis*)	E
	Virus Usutu (USUV)	Pájaros passerinos	Mosquitos (especies de *Culex*, en particular *C. pipiens*)	(E)
	Virus del Nilo occidental (WNV)[e]	Pájaros passerinos (mirlos, cuervos, pinzones, gorriones), mamíferos pequeños, caballos	Mosquitos (especies de *Culex*, en particular *C. pipiens*, *C. quinquefasciatus*, *C. restuaris*, *C. tarsalis*)	E
	Virus de la fiebre amarilla (YFV)	Primates no humanos (especies de *Alouatta*, *Ateles*, *Cebus*, *Cercopithecus*, *Colobus*)	Mosquitos (especies de *Aedes* y en particular *A. aegypti*)	VHF
	Virus de Zika (ZIKV)	Primates no humanos (especies de Macaca, Pongo)	Mosquitos (*Aedes* sp.)	A/R, F/M

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 204-1 Virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores a seres humanos (*continuación*)

GRUPO DEL VIRUS	VIRUS (ABREVIACIÓN)	RESERVORIO PRINCIPAL (HOSPEDEROS)	VECTORES	SÍNDROME[a]
Flavovirus (transmitidos por garrapatas)	Virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur (KFDV)[f]	Vandeleurias indomalayos (*Vandeleuria oleracea*), ratas comunes (*Rattus rattus*)	Garrapatas Ixodes (predominantemente *Haemaphysalis spinigera*); tampans de arena (*Ornithodoros savignyi*)	VHF
	Virus de la fiebre hemorrágica de Omsk (OHFV)	Aves migratorias, roedores	Garrapatas Ixodes (predominantemente especies de *Dermacentor*)	VHF
	Virus de Powassan (POWV)	Ardillas rojas (*Tamiasciurus hudsonicus*), ratones de patas blancas (*Peromyscus leucopus*), marmotas (*Marmota monax*) y otros mamíferos pequeños	Garrapatas Ixodes (en particular *Ixodes cookei*, otras especies de *Ixodes*, y de *Dermacentor*)	E
	Virus de encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV)	Pájaros passerinos, venados, eulipotyphla, cabras, urogallos, mamíferos pequeños, roedores, ovejas	Garrapatas Ixodes (*Ixodes gibbosus*, *I. persulcatus*, *I. ricinus*; esporádicamente especies de *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*)	E, F/M (VHF)
Mammarenavirus (Viejo Mundo)	Virus de Lassa (LASV)	Ratones recién nacidos de múltiples mamas (*Mastormys natalensis*)	Ninguna	F/M, VHF
	Virus de lujo (LUJV)	Desconocidos	Ninguno	VHF
	Virus de coriomeningitis linfocítica (LCMV)	Ratones caseros (*Mus musculus*)	Ninguno	E, F/M (VHF)
Mammarenavirus (Nuevo Mundo)	Virus de Chapare (CHPV)	Desconocido	Ninguno	VHF
	Virus de Guanarito (GTOV)	Zigodontes de cola corta (*Zygodontomys brevicauda*)	Ninguno	VHF
	Virus de Junín (JUNV)	Cobayos de zonas áridas (*Calomys musculinus*)	Ninguno	VHF
	Virus de Machupo (MACV)	Cobayos grandes (*Calomys callosus*)	Ninguno	VHF
	Virus de Sabiá (SABV)	Desconocido	Ninguna	VHF
	Virus del arroyo Whitewater (WWAV)[g]	Ratas de collar blanco (*Neotoma albigula*)	Ninguna	(E)
Orbivirus	Virus de Kemerovo (KEMV)	Aves, roedores	Garrapatas Ixodes (*Ixodes persulcatus*)	E, F/M
	Virus de Lebombo (LEBV)	Desconocido	Mosquitos (*Aedes, Mansonia* sp.)	F/M
	Virus de Orungo (ORUV)	Camellos, ganado, cabras, primates no humanos, ovejas	Mosquitos (especies de *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*)	E, F/M
	Virus de Tribeč (TRBC)[h]	Ratones de banco (*Myodes glareolus*), pájaros, ratones de campo comunes (*Microtus subterraneus*), cabras, liebres	Garrapatas Ixodes (*Ixodes persulcatus, I. ricinus*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo A de Anopheles)	Virus de Tacaiuma (TCMV)	Primates no humanos	Mosquitos (especies de *Anopheles, Haemagogus*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo Bunyamwera)	Virus de Batai (BATV)[i]	Pájaros, camellos, ganado, cabras, roedores, ovejas	Mosquitos (*Aedes abnormalis, A. curtipes, Anopheles barbirostris, Culex gelidus*, otras especies)	F/M
	Virus de Bunyamwera (BUNV)	Pájaros, vacas, cabras, caballos, ovejas	Mosquitos (*Aedes* sp.)	F/M
	Virus del valle Cache (CVV)	Ganado, ciervos, zorros, caballos, primates no humanos, mapaches	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Culiseta)*	F/M
	Virus del Fort Sherman (FSV)	Desconocido	¿Mosquitos?	F/M
	Virus de Germiston (GERV)	Roedores	Mosquitos (*Culex* sp.)	F/M
	Virus de Guaroa (GROV)	Desconocido	Mosquitos (*Anopheles* sp.)	F/M
	Virus de Ilesha (ILEV)	Desconocido	Mosquitos (*Anopheles gambiae*)	F/M, (VHF)
	Virus Maguari (MAGV)	Pájaros, ganado, caballos, ovejas, búfalo de agua	Mosquitos (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Psorophora*, *Wyeomyia* sp.)	F/M
	Virus de Ngari (NRIV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles*)	F/M, VHF
	Virus de Shokwe (SHOV)	Roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Mansonia*)	F/M
	Virus de Xingu (XINV)	Desconocidos	Desconocidos	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo Bwamba)	Virus de Bwamba (BWAV)	Desconocidos	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Mansonia*)	F/M
	Virus de Pongola (PGAV)	Ganado, mulas, cabras, ovejas	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Mansonia*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupos California)	Virus de la encefalitis de California (CEV)	Lagomorfos, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex, Culiseta, Psorophora*)	E, F/M
	Virus de Inkoo (INKV)	Ganado, zorros, liebres, alces, roedores	Mosquitos (*Aedes* sp.)	E, F/M
	Virus de Jamestown Canyon (JCV)	Bisonte, ciervos, antas, alces	Mosquitos (especies de *Aedes, Culiseta, Ochlerotatus*)	E, F/M
	Virus de La Crosse (LACV)	Ratones de campo, ardillas	Mosquitos (*Ochlerotatus triseriatus)*	E, F/M
	Virus de Lumbo (LUMV)	Desconocidos	Mosquitos (*Aedes pembaensis)*	E, F/M

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 204-1 Virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores a seres humanos (*continuación*)

GRUPO DEL VIRUS	VIRUS (ABREVIACIÓN)	RESERVORIO PRINCIPAL (HOSPEDEROS)	VECTORES	SÍNDROME[a]
Orthobunyavirus (serogrupos California)	Virus de liebres de patas blancas (SSHV)	Liebres de patas blancas, ardillas, otros mamíferos pequeños	Mosquitos (especies de *Aedes, Culiseta, Ochlerotatus*)	E, F/M
	Virus de Ťahynă (TAHV)	Ganado, perros, eulipotyphla, zorros, liebres, caballos, cerdos, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex, Culiseta)*	E, F/M
Orthobunyavirus (serogrupo grupo C)	Virus de Apeú (APEUV)	Zarigüeyas de cola lisa (*Caluromys philander*) y otras zarigüeyas; roedores; capuchinos de penacho (*Cebus apella*)	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex*)	F/M
	Virus de Caraparú (CARV)	Roedores, capuchinos de penacho (*C. opella*)	Mosquitos (*Culex* sp.)	F/M
	Virus de Itaquí (ITQV)	Capuchinos (especies de *Cebus),* zarigüeyas y roedores	Mosquitos (*Culex* sp.)	F/M
	Virus de Madrid (MADV)	Capuchinos (especies de *Cebus*), zarigüeyas, roedores	Mosquitos (*Culex* sp.)	F/M
	Virus de Marituba (MTBV)	Capuchinos (especies de *Cebus*), zarigüeyas, roedores	Mosquitos (*Culex* sp.)	F/M
	Virus de Murutucú (MURV)	Capuchinos (especies de *Cebus*), zarigüeyas, perezosos de cuello pálido (*Bradypus tridactylus*), roedores	Mosquitos (especies de *Coquilletidia, Culex*)	F/M
	Virus de Nepuyo (NEPV)	Murciélagos (especies de *Artibeus*), roedores	Mosquitos (*Culex* sp.)	F/M
	Virus de Oriboca (ORIV)	Capuchinos (especies de *Cebus*), zarigüeyas, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex, Mansonia, Psorophora*)	F/M
	Virus de Ossa (OSSV)	Roedores	Mosquitos (*Culex* sp.)	F/M
	Virus de Restan (RESV)	Desconocido	Mosquitos (*Culex* sp.)	F/M
	Virus de Zungarococha (ZUNV)	Desconocido	Desconocido	F/M
Orthobunyavirus (serogrupos Guamá)	Virus de Catú (CATUV)	Murciélagos, capuchinos (especies *Cebus*), zarigüeyas, roedores	Mosquitos (*Culex* sp.)	F/M
	Virus de Guamá (GMAV)	Murciélagos, capuchinos (especies *Cebus*), búhos (especies de *Alouatta*), marsupiales, roedores	Mosquitos (*Aedes, Culex, Limatus, Mansonia, Psorophora,* especies de *Trichoprosopon*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo Mapputta)	Virus de Gan Gan (GGV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex*)	A/R
	Virus de Trubanaman (TRUV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Anopheles*, *Culex*)	(A/R)
Orthobunyavirus (serogrupo Nyando)	Virus de Nyando (NDV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles*), moscas de arena (especies de *Lutzomyia*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo Simbu)	Virus de Iquitos (IQTV)	Desconocido	Desconocido	F/M
	Virus de Oropouche (OROV)	Tití (especies de *Callithrix*), perezosos de gaznate pálido (*B. tridactylus*)	Jejenes hematófagos (*Culicoides paraensis*), mosquitos (*Coquillettidia venezuelensis, Culex quinquefasciatus,* especies de *Mansonia, Ochlerotatus serratus*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo Wyeomyia)	Virus de Wyeomyia (WYOV)	Desconocido	Mosquitos (*Wyeomyia* sp.)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo indeterminado)	Virus de Tataguine (TATV)	Desconocido	Mosquitos (*Anopheles* sp.)	F/M
Orthohantavirus (continente europeo)	Virus del Amur/Soochong (ASV)	Ratones de campo coreanos (*Apodemus peninsulae*)	Ninguno	VHF
	Virus de Dobrava-Belgrado (DOBV)	Ratones de campo del Cáucaso (*Apodemus ponticus*); ratones rayados de campo (*Apodemus agrarius*); ratones de cuello amarillo de campo (*Apodemus flavicollis*)	Ninguna	VHF
	Virus de Gōu (GOUV)	Ratas pardas (*Rattus norvegicus*), ratas comunes (*R. rattus*), Ratas orientales caseras (*Rattus tanezumi*)	Ninguna	VHF
	Virus de Hantaan (HTNV)	Ratón rayado de campo (*A. agrarius*)	Ninguna	VHF
	Virus de Kurkino (KURV)	Ratones rayados de campo (*A. agrarius*)	Ninguna	VHF
	Virus de Muju (MUJV)	Ratones campestres de dorso rojo coreanos (*Myodes regulus*)	Ninguna	VHF
	Virus de Puumala (PUUV)	Ratones campestres de bancos (*Myodes glareolus*)	Ninguna	(P), VHF
	Virus de Saaremaa (SAAV)	Ratones rayados de campo (*A. agrarius*)	Ninguna	VHF
	Virus de Seúl (SEOV)	Ratas pardas (*R. norvegicus*), ratas comunes (*R. rattus*)	Ninguna	VHF
	Virus de Sochi	Ratones de campo del Cáucaso (*A. ponticus*)	Ninguna	VHF
	Virus de Tula (TULV)	Ratones comunes de campo (*Microtus arvalis),* ratones europeos (*Microtus levis*), ratones de campo (*Microtus agrestis*)	Ninguna	(P), VHF

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 204-1 Virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores a seres humanos (*continuación*)

GRUPO DEL VIRUS	VIRUS (ABREVIACIÓN)	RESERVORIO PRINCIPAL (HOSPEDEROS)	VECTORES	SÍNDROME[a]
Orthohantavirus (continente americano)	Virus de Anajatuba (ANJV)	Colilargos fornes (*Oligoryzomys fornesi*)	Ninguna	P
	Virus de los Andes (ANDV)	Colilargos de cola larga (*Oligoryzomys longicaudatus*)	Ninguna	P
	Virus de Araraquara (ARAV)	Acodontes de cola velluda (*Necromys lasiurus*)	Ninguna	P
	Virus de Araucária (ARAUV)	Colilargos de patas negras (*Oligoryzomys nigripes*)	Ninguna	P
	Virus de Bayou (BAYV)	Ratas de marismas de arroz (*Oryzomys palustris*)	Ninguna	P
	Virus Bermejo (BMJV)	Colilargos del Chaco (*Oligoryzomys chacoensis*)	Ninguna	P
	Virus del canal Black Creek (BCCV)	Ratas híspidas lanudas (*S. hispidus*)	Ninguna	P
	Virus del río Azul (BRV)	Ratones de campo de patas blancas (*P. leucopus*)	Ninguna	P
	Virus del Castelo dos Sonhos (CASV)	Colilargos brasileños (*Oligoryzomys eliurus*)	Ninguna	P
	Virus de Choclo (CHOV)	Colilargos amarillos (*Oligoryzomys fulvescens*)	Ninguna	F/M
	Virus del cañón El Moro (ELMCV)	Ratones de cosecha Sumichrast (*Reithrodontomys sumichrasti*); ratones de cosecha occidentales (*Reithrodontomys megalotis*)	Ninguno	P
	Virus de Juquitiba (JUQV)	Colilargos de patas negras (*O. nigripes*)	Ninguno	P
	Virus de la Laguna Negra (LANV)	Lauchas pequeñas (*Calomys laucha*)	Ninguno	P
	Virus de Lechiguanas (LECV)	Colilargos amarillos (*Oligoryzomys flavescens*)	Ninguno	P
	Virus de Maciel (MCLV)	Acodontes de pelo oscuro (*Necromys obscurus*)	Ninguno	P
	Virus de Maripa (MARV)	Desconocido	Ninguno	P
	Virus de Monongahela (MGLV)	Ratón norteamericano (*P. maniculatus*)	Ninguno	P
	Virus de Muleshoe (MULV)	Rata híspida de algodón (*S. hispidus*)	Ninguno	P
	Virus de Nueva York (NYV)	Ratones de patas blancas (*P. leucopus*)	Ninguno	P
	Virus de Orán (ORNV)	Colilargos de cola larga (*O. longicaudatus*)	Ninguno	P
	Virus de Paranoá	Desconocido	Ninguno	P
	Virus de Pergamino (PRGV)	Acodontes azaras (*Akodoon azarae*)	Ninguno	P
	Virus del río Mamoré (RIOMV)	Ratones comunes (*Neacomys spinosus*)	Ninguno	P
	Virus Sin Nombre (SNV)	Ratones norteamericanos (*P. maniculatus*)	Ninguno	P
	Virus de Tunari (TUNV)	Desconocido	Ninguno	P
Orthonairovirus (grupo de virus de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo)	Virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo (CCHFV)	Ganado, perros, cabras, liebres, erizos, ratones, avestruces, ovejas	Predominantemente garrapatas Ixodes (*Hyalomma* sp.)	VHF
Orthonairovirus (grupo de virus de Dugbe)	Virus de Dugbe (DUGV)	Ratas gigantes septentrionales (*Cricetomys gamblanus*); ganado cebú (*Bos primigenius*)	Jejenes hematófagos (especies de *Culicoides*); garrapatas Ixodes (especies de *Amblyomma, Hyalomma, Rhipicephalus*)	F/M
	Virus de la enfermedad ovina de Nairobi (NSDV)[i]	Ovejas	Garrapatas Ixodes (especies de *Haemaphysalis, Rhipicephalus*), mosquitos (*Culex* sp.)	F/M
Orthonairovirus (grupo de virus de Sakhalin)	Virus de Avalon (AVAV)	Gaviotas europeas (*Larus argentatus*)	Garrapatas Ixodes (*Ixodes uriae*)	(¿Polirradiculineuritis?)
Orthonairovirus (grupo de virus de Thiafora)	Virus de Erve (ERVEV)	Musarañas de grandes dientes blancos (*Crocidura russula*)	¿?	(¿Cefalea en estadillo?)
Flebovirus (serocomplejo Candiru)	Virus de Alenquer (ALEV)	Desconocidos	Desconocidos	F/M
	Virus de Candiru (CDUV)	Desconocidos	Desconocidos	F/M
	Virus de Escharate (ESCV)	Desconocidos	Desconocidos	F/M
	Virus de Maldonado (MLOV)	Desconocidos	Desconocidos	F/M
	Virus de Morumbi (MRBV)	Desconocidos	Desconocidos	F/M
	Virus de Serra Norte (SRNV)	Desconocidos	Desconocidos	F/M
Flebovirus (serocomplejo Punta Toro)	Virus Coclé (CCLV)	Desconocidos	Flebótomos	F/M
	Virus de Punta Toro (PTV)	Desconocidos	Flebótomos (*Lutzomyia* sp.)	F/M
Flebovirus (serocomplejo de fiebre por flevovirus)	Virus de Chagres (CHGV)	Desconocidos	Flebótomos (*Lutzomyia* sp.)	F/M
	Virus de Chios	Desconocidos	Desconocidos	E
	Virus Granada (GRV)	Desconocidos	Flebótomos	F/M
	Virus de fiebre del valle Rift (RVFV)	Ganado, ovejas	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles,Coquillettidia, Culex, Eretmapodites, Mansonia*)	E, F/M, VHF
	Virus de Chipre de la fiebre de flebótomos (SFCV)	Desconocidos	Desconocidos	F/M

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 204-1 Virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores a seres humanos (*continuación*)

GRUPO DEL VIRUS	VIRUS (ABREVIACIÓN)	RESERVORIO PRINCIPAL (HOSPEDEROS)	VECTORES	SÍNDROME[a]
Flebovirus (serocomplejo de fiebre por flevovirus)	Fiebre por tábanos, virus de Etiopía (SFEV)	Desconocidos	Flebótomos	F/M
	Virus Nápoles de la fiebre por flebótomos (SFNV)	Desconocidos	Flebótomos (*Phlebotomus papatasi, P. perfiliewi, P. perniciosus*)	F/M
	Virus siciliano de la fiebre por flebótomos (SFSV)	Eulipotifla, comadrejas (*Mustela nivalis*), roedores	Flebótomos (en particular *Flebotomus papatasi*)	F/M
	Virus de Turquía de fiebre por flebótomos (SFTV)	Desconocidos	Flebótomos (*Phlebotomus* sp.)	F/M
	Virus Toscana (TOSV)	Desconocido	Flebótomos (*Phlebotomus papatasi, P. perfiliewi*)	E, F/M
Flevovirus (serocomplejo de Salehabad)	Virus Adria (ADRV)	Desconocido	Tábanos	E
Flebovirus (serocomplejo Uukuniemi)	Virus de Uukuniemi (UUKV)	Pájaros, ganado, roedores	Garrapatas Ixodes (*Ixodes* sp.)	F/M
Quaranjavirus	Virus de Quaranfil (QRFV)	Pájaros	Garrapatas Ixodes (*Argas arboreus*)	F/M
Seadornavirus	Virus de Banna (BAV)	Ganado, cerdos	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Culiseta)*	E
Thogotovirus	Virus Bourbon (BRBV)	Desconocido	¿Garrapatas?	F/M
	Virus de Dhori (DHOV)[k]	Murciélagos, camellos, caballos	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Culex*), garrapatas Ixodes (especies de *Dermacentor, Hyalomma, Ornithodoros*)	E, F/M
	Virus de Thogoto (THOV)	Camellos, ganado	Garrapatas Ixodes (especies de *Amblyomma, Hyalomma, Rhipicephalus*)	E, F/M
Vesiculovirus	Virus de Chandipura (CHPV)	Erizos	Mosquitos (especies de *Aedes aegypti*), flebótomos (*Phlebotomus, Sergentomyia*)	E, F/M
	Virus de Isfahan (ISFV)	Grandes jerbos (*Rhombomys opimus*)	Flebótomos (*Phlebotomus papatasi*)	F/M
	Virus de Piry (PIRYV)	Zarigüeyas grises de cuatro ojos (*Philander opossum*)	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex, Toxorhynchites*)	F/M
	Virus de Indiana de estomatitis vesiculosa (VSIV)	Ganado, caballos, cerdos	Flebótomos (especies de *Lutzomyia)*	F/M
	Virus New Jersey de estomatitis vesiculosa (VSNJV)	Ganado, caballos, cerdos	Jejenes hematófagos (especies de *Culicoides*), moscas cloropidas, mosquitos (especies de *Culex, Mansonia*), moscas muscoides (especies de *Musca*), simúlidos	F/M

[a] Las abreviaturas señalan el síndrome vinculado más a menudo con el virus: A/R, artritis/erupción; E, encefalitis; F/M, fiebre/mialgia; P, signos pulmonares; VHF, fiebre hemorrágica viral. Las abreviaturas se escriben dentro de paréntesis en casos muy raros o controvertidos. [b] En las publicaciones antiguas se incluía también a menudo al virus de la Chikungunya como agente causal de VHF. Sin embargo, estudios ulteriores indicaron que en casi todos los casos las personas con la "fiebre hemorrágica Chikungunya" también están infectados por uno o más virus de dengue, observación que sugirió que VHF en realidad era dengue grave. [c] También conocido como virus de Palma. [d] Alternativas utilizadas en publicaciones médicas incluyen virus de Huaiyangshan (HYSV) y virus de la fiebre de Henan (HNFV). [e] Incluye también el virus Kurjin. [f] Incluye la variante recién descrita, Alkhumra/Alkhumra del virus de la enfermedad del bosque Kyasanur. [g] El virus del arroyo Whitewater a menudo se incluye como agente causal de VHF en las publicaciones pero no se cuenta con datos convincentes que lo vinculen con VHF. [h] También conocido como virus Brezová, virus Cvilín, virus Kharagysh, virus Koliba o virus Lipovnik. [i] Conocido también como virus Calovo o virus Chittoor. [j] También conocido como virus Ganjam. [k] Conocido también como virus Astra y virus Batken.

entre los vertebrados por mosquitos y garrapatas ixodes, respectivamente. Los vectores por lo común se infectan cuando extraen sangre de hospederos virémicos; como ocurre en el caso de otros virus que se expondrán, los seres humanos son hospederos accidentales que, por lo común, son infectados por picaduras de artrópodos. Estos artrópodos conservan en sentido horizontal las infecciones de flavivirus, aunque se ha probado la transmisión transovárica. En algunas circunstancias los flavivirus también son transmitidos por aerosoles o productos alimenticios contaminados; en particular, la leche cruda transmite el virus de la encefalitis por garrapatas.

REOVIRIDAE

La familia Reoviridae contiene virus con genomas lineales de RNA bicatenario, multisegmentados (alrededor de 16 a 29 kb en total). Estos virus generan partículas que muestran simetría icosaédrica y tienen un diámetro de 60 a 80 nm. A diferencia de todos los otros viriones que se señalarán en estos apartados, los reoviriones no tienen cubierta y por ello no son sensibles a la inactivación por detergentes. Los virus de humanos transmitidos por artrópodos aparecen entre los géneros *Coltivirus* (subfamilia *Spinareovirinae*), *Orbivirus* y *Seadornavirus* (subfamilia *Sedoreovirinae*). Los coltivirus transmitidos por artrópodos poseen 12 segmentos genómicos; son transmitidos por innumerables tipos de garrapatas por mecanismos transestadiales, pero no transováricos. Por la razón anterior, para la perpetuación global del ciclo de transmisión, se necesita la participación de mamíferos virémicos que sirven de hospederos, infectados por picaduras de garrapatas. Los orbivirus transmitidos por artrópodos tienen 10 segmentos genómicos y son transportados por mosquitos o garrapatas ixodes, en tanto que los seadornavirus relevantes tienen 12 segmentos genómicos y son transmitidos exclusivamente por mosquitos.

TOGAVIRIDAE

Los miembros de la familia Togaviridae tienen genomas de RNA de hebra codificante, monocatenarios y lineales (alrededor de 9.7 a 11.8 kb) y forman viriones icosaédricos con cubierta (alrededor de 60 a 70 nm de diámetro), pero afloran a través de la membrana plasmática en la célula infectada. Los togavirus que se expondrán en este apartado son miembros del género *Alphavirus* y son transmitidos a los vertebrados por mosquitos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las distribuciones de los virus transmitidos por artrópodos y por roedores se circunscriben a zonas habitadas por sus reservorios hospedadores, sus vectores o ambos tipos de intermediarios. En consecuencia, el origen geográfico o los antecedentes de viaje de una persona aportan información muy útil para el diagnóstico diferencial. El **cuadro 204-2** incluye la distribución geográfica aproximada de casi todas las infecciones transmitidas por ambos tipos de vectores. Muchas de las enfermedades en cuestión se pueden contagiar en el entorno rural o el urbano; entre ellas están fiebre amarilla, dengue (llamado anteriormente fiebre por dengue); dengue grave (antes conocido como fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de choque por dengue); la enfermedad por virus Chikungunya; la fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS) causada por el virus Seúl, la fiebre por

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 204-2 Distribución geográfica (geoesquema de las Naciones Unidas) de enfermedades virales zoonóticas transmitidas por artrópodos o roedores

ÁREA	TIPO DE ENFERMEDAD[a]						
	ARENAVIRAL	BUNYAVIRAL	FLAVIVIRAL	ORTHOMYXOVIRAL	REOVIRAL	RHABDOVIRAL	TOGAVIRAL
África	Fiebre de Lassa; infección por virus Lujo	Infecciones por virus de Bangui, Batai, Bhanja, Bunyamwera y Bwamba; fiebre hemorrágica Crimea-Congo; infecciones por virus de Dugbe, Germiston, Ilesha; infección por virus de la enfermedad ovina Nairobi; infecciones por virus de Ngari, Nyando y Pongola; fiebre del valle Rift; fiebre por flebótomos Pappataci/fiebre por flebótomos; infecciones por virus de Shokwe y Tataguine	Dengue/ dengue grave (infección por virus Usutu); infección por virus del Nilo occidental; fiebre amarilla; infección por virus Zika	Infecciones por virus Dhori, Quaranfil y Thogoto	Infecciones por virus Lebombo, Orungo y Tribeč	—	Enfermedad por virus Chikungunya; fiebre o'nyong-nyong; infecciones por virus del bosque Semliki y de Sindbis
Asia central	—	Infección por virus de Bhanja; fiebre hemorrágica Crimea-Congo	Encefalitis viral transmitida por garrapatas	Infección por virus de Dhori	—	Infección por virus de Isfahan	—
Asia oriental	—	Fiebre hemorrágica Crimea-Congo; fiebre hemorrágica con síndrome renal; fiebre por flebótomos/Pappataci/flebótomos; fiebre grave con síndrome de trombocitopenia	Dengue/dengue grave; encefalitis japonesa; enfermedad del bosque de Kyasanur; encefalitis viral transmitida por garrapatas	—	Infección por virus de Banna	—	—
Asia meridional	—	Infecciones por virus Batai y Bhanja; fiebre hemorrágica Crimea-Congo; fiebre hemorrágica con síndrome renal; infección por virus de la enfermedad ovina de Nairobi; fiebre por moscas de arena/Pappataci/flebótomos	Dengue/dengue grave; encefalitis japonesa; enfermedad del bosque Kyasanur; infección por virus del Nilo occidental; infección por virus de Zika	Infección por virus de Dhori, Quaranfil y Thogoto	—	Infecciones por virus de Chandipura e Isfahan	Enfermedad por virus de Chikungunya
Sureste asiático	—	Infección por virus Batai; fiebre hemorrágica con síndrome renal	Dengue/dengue grave; encefalitis japonesa; infección por virus del Nilo occidental; infección por virus Zika	—	—	—	Enfermedad por virus Chikungunya
Asia occidental	—	Infección por virus Batai y Bhanja; fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; fiebre hemorrágica con síndrome renal; fiebre por moscas de arena/Pappataci/flebótomos	Dengue/dengue grave; enfermedad del bosque Kyasanur; encefalitis viral transmitida por garrapatas; infección por virus del Nilo occidental	Infecciones por virus de Dhori y Quaranfil	—	—	Enfermedad por virus Chikungunya
América Latina y países del Caribe	"Fiebre hemorrágica brasileña"; infección por virus Chapare; fiebre hemorrágica Junín/argentina; coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica; fiebre hemorrágica Machupo/boliviana; "fiebre hemorrágica venezolana"	Infecciones por virus de Alenquer, Apeú, Bunyamwera, valle Cache, Candiru, Caraparú, Catú, Chagres, Escharate, fuerte Sherman, Guamá y Guaroa; síndrome (cardio) pulmonar por hantavirus; infecciones por virus de Itaquí, Juquitiba, Madrid, Maguari, Maldonado, Marituba, Mayaro, Morumbi, Murutucú, Nepuyo y Oriboca; enfermedad por virus de Oropouche; infecciones por virus de Ossa, Punta Toro, Restan, Serra Norte, Tacaiuma, Trinidad, Wyeomyia, Xingu y Zungarococha	Dengue/dengue grave; enfermedad por virus de Rocío; fiebre amarilla; enfermedad por virus de Zika	—	—	Enfermedad por virus Piry; enfermedad por virus de estomatitis vesiculosa/fiebre Indiana	Enfermedad por virus Chikungunya; infección por virus Mayaro; infecciones por virus Mucambo, Tonate y Una; fiebre equina venezolana
América del Norte	Coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica (infección por virus del arroyo Whitewater)	Infecciones por virus (Avalon y) valle Cache; virus California síndrome de (meningo)encefalitis; (cardio)pulmonar por hantavirus; infecciones por virus Heartland y Nepuyo	Dengue/dengue grave; enfermedad por virus de Powassan; encefalitis de St. Louis; infección por virus del Nilo occidental; enfermedad por el virus de Zika	Infección por el virus Bourbon	Fiebre por garrapatas de Colorado; infección por virus del río Salmón	Enfermedad por virus de estomatitis vesiculosa/ fiebre Indiana	Encefalitis equina oriental; infección por virus Everglades; encefalitis equina occidental

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 204-2 Distribución geográfica (geoesquema de las Naciones Unidas) de enfermedades virales zoonóticas transmitidas por artrópodos o roedores (*continuación*)

ÁREA	TIPO DE ENFERMEDAD[A]						
	ARENAVIRAL	BUNYAVIRAL	FLAVIVIRAL	ORTHOMYXOVIRAL	REOVIRAL	RHABDOVIRAL	TOGAVIRAL
Europa	Coriomeningitis/meningoencefaliltis linfocítica	Infecciones por virus (Adria, Avalon y) Bhanja; (meningo)encefalitis California; fiebre hemorrágica Crimea-Congo; (infección por virus de Erve); fiebre hemorrágica con síndrome renal; infección por virus de Inkoo; fiebre por flebótomos/Pappataci/flebótomos; fiebre por virus Uukuniemi	Dengue/dengue grave; encefalitis virales transmitidas por garrapatas; fiebre hemorrágica Omsk; (infección por virus Usutu); infección por virus del Nilo occidental	Infecciones por virus Dhori y Thogoto	Infecciones por virus Eyach, Kemerovo y Tribeč	—	Enfermedad por virus Chikungunya; infección por virus Sindbis
Oceanía	—	Infecciones por virus Gan Gan (y Trubanaman)	Encefalitis australiana; dengue/dengue grave; encefalitis japonesa; infección por virus de Kokobera; encefalitis del valle Murray; infección por virus del Nilo occidental; infección por virus de Zika	—	—	—	Infecciones por virus del bosque Barmah; enfermedad del río Ross; infección por virus Sindbis

[a] Las comillas indican el uso común en caso de no haber reconocimiento en la versión 10 de la *International Classification of Disease* (ICD-10). Las enfermedades no reconocidas por dicha versión son designadas como "infección por virus". Los nombres de enfermedades se colocan entre paréntesis cuando son muy raros los casos o hay controversia al respecto.

flebótomos causada por virus de flebótomos Nápoles y Sicilia, y la enfermedad por virus Oropouche.

DIAGNÓSTICO

En pacientes en quienes se sospeche una infección viral, tiene escasa importancia diagnóstica el antecedente identificado de picadura de mosquitos, pero en esta fase es más útil el antecedente de picadura de garrapata. En ocasiones, se ha informado exposición a roedores en personas infectadas con mammarenavirus u orthohantavirus. En todos los casos se necesita el diagnóstico por técnicas de laboratorio, aunque las epidemias a veces aportan suficientes datos clínicos y epidemiológicos para plantear un diagnóstico etiológico presuntivo. En casi todos los casos de virus transmitidos por artrópodos y roedores, se pueden identificar las partículas patógenas en las muestras de sueros de fase aguda (reunidas en término de 3 o 4 días de haber comenzado la enfermedad). Se han utilizado pares de muestras de suero para demostrar títulos crecientes de anticuerpos. Los intentos exhaustivos para contar con pruebas rápidas en las fiebres hemorrágicas virales (VHF, *viral hemorrhagic fevers*), han fructificado en métodos fiables como el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) con detección de antígeno; ELISA con captura de IgM y técnicas múltiples de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Estos métodos permiten confirmar el diagnóstico con base en una sola muestra de suero en término de horas; son particularmente útiles en personas con enfermedad grave. Con las técnicas más sensibles de PCR por transcripción inversa (RT-PCR, *reverse-transcription PCR*) se puede hacer el diagnóstico con base en muestras sin antígeno detectable; puede aportar información genética en cuanto al agente etiológico.

Las infecciones por orthohantavirus difieren de otras infecciones virales revisadas en este capítulo porque son enfermedades agudas graves de origen inmunopatológico; los pacientes acuden con IgM sérica que actúa como base para una prueba sensible y específica. Para la fecha del diagnóstico, las personas con encefalitis por lo común no tienen viremia ni antigenemia y por lo regular tampoco tienen viriones en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En esta situación, la utilidad de métodos serológicos para la cuantificación de IgM y la RT-PCR es grande. ELISA con captura de IgM se utiliza con frecuencia cada vez mayor para el estudio simultáneo de suero y LCR. Son útiles ELISA de IgG o estudios serológicos clásicos en la valoración de la exposición anterior a virus, de los cuales muchos circulan en áreas con infraestructuras médicas mínimas y a veces ocasionan únicamente infecciones leves o subclínicas.

SÍNDROMES

La diversidad de respuestas humanas posibles a la infección por virus transmitidos por artrópodos o roedores es amplia; son escasos los conocimientos de los resultados de muchas de tales infecciones. Es posible que las personas infectadas por estos virus no muestren signos de enfermedad. Si se identifica la enfermedad por virus, será posible agruparla en una de cinco categorías generales: artritis y exantemas; encefalitis; fiebre y mialgias; neumopatías y fiebre hemorrágica viral **(cuadro 204-3)**. Estas categorías pueden superponerse. Por ejemplo, las infecciones por los virus del Nilo occidental y la encefalitis equina venezolana se exponen en este capítulo bajo el rubro de encefalitis, pero durante epidemias, muchas personas tienen inicialmente síndromes febriles de menor intensidad. De forma similar, el virus de la fiebre del valle del Rift se conoce mejor como causa de VHF, pero las cifras de ataque de la enfermedad febril son mucho mayores; también pueden aparecer encefalitis y ceguera. En este apartado se clasificará el virus de la coriomeningitis linfocítica como causa de fiebre y mialgia, porque este síndrome es la manifestación más común de la enfermedad. Incluso cuando la enfermedad del SNC se desarrolla durante la infección con este virus, las manifestaciones neurales son generalmente cortas y son precedidas por fiebre y mialgia. No obstante, este virus también puede causar microcefalia fetal. La infección con cualquier tipo del virus del dengue (1, 2, 3 o 4), es considerada como una causa de fiebre y mialgia, porque este síndrome es, por mucho, la manifestación más común en todo el mundo. Sin embargo, el dengue grave es una VHF con patogenia compleja que asume tremenda importancia en la atención de niños en algunas regiones del mundo. Por desgracia, no se han estudiado en detalle, con técnicas médicas modernas, muchas de las enfermedades virales conocidas transmitidas por artrópodos o por roedores; así, los datos publicados pueden ser incompletos o sesgados. El lector no debe olvidar que a menudo son imprecisos los datos sobre distribución geográfica; las publicaciones con frecuencia no precisan con exactitud si los datos son parte de la distribución de un virus particular o las zonas en las que se ha observado la enfermedad en seres humanos. Además, las designaciones de virus y de enfermedades virales han cambiado múltiples veces a lo largo de las décadas. En este capítulo, los nombres de virus y taxones concuerdan con las últimas notificaciones del *International Committee on Taxonomy of Viruses*, y las enfermedades víricas en gran parte están en concordancia con la *International Classification of Disease* de la OMS, versión 10 (ICD-10) y de actualizaciones más recientes.

ARTRITIS Y EXANTEMAS

Con frecuencia, las artritis acompañan a algunas virosis, como la hepatitis B, la infección por parvovirus B19 y la rubeola; en ocasiones acompañan a la infección por adenovirus, enterovirus, herpesvirus y virus de parotiditis. Dos orthobunyavirus (el virus Gan Gan y el virus Trubanaman) y el flavivirus Kokobera se han asociado con casos de enfermedad poliartrítica. Los alfavirus transmitidos por artrópodos constituyen algunas de las causas más frecuentes de artritis (por lo común cuadros febriles agudos acompañados de maculopápulas). La afectación reumática incluye artralgia sola, hinchazón periarticular y, con menor frecuencia, derrames articulares. Casi todas las infecciones por alfavirus son menos graves y generan

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 204-3 Síndromes clínicos causados por virus zoonóticos transmitidos por artrópodos o roedores

SÍNDROME	VIRUS[a]
Artritis y exantema (A/R)	*Flaviviridae*: virus Kokobera y Zika *Peribunyaviridae:* virus Gan Gan (y Trubanaman) *Togaviridae*: virus del bosque Barmah, Chikungunya, Mayaro, o'nyong-nyong, del río Ross, del bosque Semliki y Sindbis
Encefalitis (E)	*Arenaviridae*: virus de la coriomeningitis linfocítica (y arroyo Whitewater) *Flaviviridae*: virus de la encefalitis japonesa, encefalitis del valle Murray, Powassan, Rocío, encefalitis St. Louis, encefalitis transmitida por garrapatas (Usutu) y del Nilo occidental *Orthomyxoviridae*: virus de Dhori y Thogoto *Peribunyaviridae:* encefalitis de California, Inkoo, cañón de Jamestown, La Crosse, Lumbo, liebre de patas blancas y Ťahyňa *Phenuiviridae:* Adria, Bhanja, Chios, fiebre del valle del Rift y virus Toscana *Reoviridae*: virus Banna, fiebre de garrapatas de Colorado, Eyach, Kemerovo, Orungo y del río Salmón *Rhabdoviridae*: virus de Chandipura *Togaviridae*: virus de la encefalitis equina oriental; de Everglades, Mucambo, Tonate, encefalitis equina venezolana y encefalitis equina occidental
Fiebre y mialgias (F/M)	*Arenaviridae:* virus de Lassa y de coriomeningitis linfocítica *Bunyavirales* (no clasificados): virus Bangui *Flaviviridae:* dengue 1-4, encefalitis transmitida por garrapatas y virus Zika. *Hantaviridae:* virus *Choclo* *Nairoviridae:* enfermedad viral de la oveja de Dugbe y Nairobi *Orthomixoviridae*: virus Bourbon, Dhori y Thogoto *Peribunyaviridae:* virus Apeú, Batai, Bunyamwera, Bwamba, valle Cache, encefalitis de California, Caraparú, Catú, del fuerte Sherman, Germiston, Guamá, Guaroa, Ilesha, Inkoo, Iquitos, Itaquí, cañón de Jamestown, La Crosse, Lumbo, Madrid, Maguari, Marituba, Nepuyo, Ngari, Nyando, Oriboca, Oropouche, Ossa, Pongola, Restan, Shokwe, liebre de patas blancas, Tacaiuma, Ťahyňa, Tataguine, Wyeomyia, Xingu y Zungarococha *Phenuiviridae:* virus Alenquer, Bhanja, Candiru, Chagres, Escharate, Heartland, Maldonado, Morumbi, punta Toro, fiebre del valle del Rift, fiebre por tábanos de Chipre, fiebre por tábanos de Etiopía, fiebre por tábanos de Nápoles, fiebre por tábanos de Sicilia, fiebre por tábanos de Turquía, Serra Norte, síndrome de fiebre grave con trombocitopenia, Toscana y Uukuniemi *Reoviridae*: fiebre de garrapatas del Colorado; virus Eyach, Kemerovo, Lebombo, Orungo, río Salmón y Tribeč. *Rhabdoviridae*: de Chandipura, Isfahan, Piry, estomatitis vesiculosa de Indiana y virus de estomatitis vesiculosa de New Jersey. *Togaviridae*: virus de Everglades, Mucambo, Tonate, Una y encefalitis equina venezolana.
Neumopatía (P)	*Hantaviridae:* virus Anajatuba, Andes, Araucária, bayou, Bermejo, canal Black Creek, río Azul, Castelo dos Sonhos, cañón El Moro, Juquitiba, laguna Negra, Lechiguanas, Maciel, Monongahela, Muleshoe, New York, Orán, Paranoá, Pergamino (Puumala), río Mamoré, Sin Nombre (Tula) y Tunari
Fiebre hemorrágica viral (VHF)	*Arenaviridae*: virus de Chapare, Guanarito, Junín, Lassa, Lujo (coriomeningitis linfocítica), Machupo y Sabiá. *Hantaviridae:* virus Amur/Soochong, Dobrava-Belgrade, Gõu, Hantaan, Kurkino, Muju, Puumala, Saaremaa, Seúl, Sochi y Tula *Nairoviridae:* fiebre hemorrágica de Crimea-Congo *Peribunyaviridae:* virus (Ilesha y) Ngari *Phenuiviridae:* fiebre del valle del Rift síndrome de fiebre intensa con trombocitopenia *Flaviviridae*: virus de dengue 1-4, enfermedad del bosque Kyasanur, fiebre hemorrágica Omsk (encefalitis transmitida por garrapatas) y la fiebre amarilla.

[a] Los nombres de virus se colocan entre paréntesis cuando las infecciones de seres humanos son muy raras o controvertidas.

menos manifestaciones articulares en niños, que en adultos. En climas templados, tales manifestaciones son enfermedades de verano. No existen tratamientos específicos ni vacunas aprobadas por las autoridades. Las artritis más importantes por alfavirus son la infección por el virus del Bosque Barmah, la enfermedad por virus Chikungunya, la enfermedad del río Ross y la infección por el virus Sindbis. Una epidemia de gran magnitud (>2 millones de víctimas), a pesar de que fue aislada, fue producto del ataque del virus o'nyong nyong en 1959-1961 (fiebre o'nyong nyong). Los virus Mayaro, Semliki y Una han ocasionado en el pasado casos aislados o epidemias limitadas y poco comunes (de 30 a varios cientos de casos al año). Los síntomas y los signos de infecciones por tales virus suelen ser semejantes a los observados en la enfermedad por virus Chikungunya.

Enfermedad por virus Chikungunya La enfermedad causada por el virus Chikungunya es endémica en zonas rurales de África. En poblados y ciudades de África y Asia se producen epidemias intermitentes. Los vectores comunes de la enfermedad en áreas urbanas son los mosquitos *Aedes aegypti*. En 2004, en la región del océano Índico comenzó una epidemia masiva (en particular en las islas Reunión y Mauricio), que muy probablemente fue propagada por viajeros; *Aedes albopictus* se identificó como el principal vector de virus Chikungunya durante dicha epidemia. De 2013 a 2014 en islas del Caribe, fueron notificados varios miles de casos de infecciones por el virus Chikungunya (y se sospechó que hubo otras decenas a cientos de miles de enfermos). El virus fue llevado a Italia, Francia y Estados Unidos, por intervención de viajeros provenientes del Caribe. El virus conlleva la amenaza de afectar la zona continental de Estados Unidos, ya que en los estados meridionales de ese país se localizan los mosquitos vectores idóneos. La enfermedad es más frecuente en adultos, en quienes el cuadro inicial puede ser impresionante. Después de un periodo de incubación del virus por 2 a 10 días, la enfermedad comienza de forma repentina. La fiebre (a menudo intensa), que tiene una manifestación de hiperlordosis y artralgia intensa, se acompaña de escalofríos y signos sistémicos como dolor abdominal, anorexia, hiperemia conjuntival, cefalea, náusea y fotofobia.

La poliartritis migratoria por lo común afecta las articulaciones pequeñas del tarso, pies, manos y muñecas, pero a veces hay afectación de las articulaciones de mayor tamaño. El exantema aparece a veces desde el comienzo o días después de que surgió la enfermedad; su manifestación suele coincidir con la etapa de defervescencia, que se produce al segundo o tercer día de la enfermedad. El exantema es más intenso en el tronco y las extremidades; puede ser exfoliativo. Los niños de corta edad desarrollan signos menos notables; en consecuencia se les hospitaliza con menor frecuencia. En los niños también aparece una erupción ampollosa y no la petequial/maculopapulosa. Se han publicado casos de transmisión maternofetal; en algunos de ellos el feto ha muerto. La recuperación puede tardar semanas y algunos ancianos pueden seguir mostrando dolor articular, derrames recidivantes o rigidez durante varios años; dicha persistencia de signos y síntomas puede ser especialmente frecuente en personas con el antígeno leucocítico humano subtipo B27 (HLA-B27). Además de la artritis, en ocasiones surgen petequias y epistaxis, pero el virus Chikungunya no debe ser considerado como agente de VHF. Pocos pacientes desarrollan leucopenia. Se han descrito concentraciones altas de aspartato aminotransferasa (AST) y proteína C reactiva, además de plaquetopenia leve. El tratamiento de la enfermedad por virus Chikungunya se basa en antiinflamatorios no esteroideos y en ocasiones cloroquina, en casos de artritis resistente al tratamiento.

Biblioteca Médica Virtual

Infección por el virus del bosque de Barmah y del río Ross Tales virus causan enfermedades que son prácticamente indistinguibles sólo por su aspecto clínico (tal es el origen de la designación común de *poliartritis epidémica* para ambas infecciones). El virus del río Ross ha ocasionado epidemias en Australia, Papúa-Nueva Guinea y en territorios del Pacífico sur desde los comienzos del siglo XX. En 1979-1980 el virus se propagó ampliamente por las islas del Pacífico y ocasionó más de 500 000 infecciones. Entre los años 1991 a 2011 el virus del río Ross ocasionó un total de 92 559 infecciones o enfermedades en áreas rurales y suburbanas. El virus del río Ross se transmite predominantemente por vectores como *Aedes normanensis*, *Aedes vigilax* y *Culex annulirostris*. Es probable que los principales vertebrados hospederos sean los wallabies y los roedores. La frecuencia de infecciones por virus del bosque de Barmah ha aumentado en años recientes. Por ejemplo, entre los años de 1991 a 2011 se registraron en Australia 21 815 casos. El virus de esa enfermedad es transmitido por los mosquitos *Aedes* y *Culex;* se les ha aislado de los jejenes hematófagos. No se conocen en detalle cuáles son los vertebrados que actúan como hospederos, pero algunos estudios serológicos indican que pueden ser los caballos y las zarigüeyas.

De las infecciones por virus del bosque de Barmah y del río Ross en seres humanos que fueron sometidas a revisión, 55 a 75% no mostró síntomas; no obstante, dichas enfermedades pueden ser debilitantes. El periodo de incubación es de 7 a 9 días. La enfermedad comienza de forma repentina y suele ser anticipada por artralgias simétricas incapacitantes. Por lo general, se desarrolla un exantema maculopapular difuso, no pruriginoso (más común en la infección por el virus del bosque Barmah) que aparece de forma fortuita o poco después; en algunos pacientes el exantema puede preceder al dolor articular por varios días. Tal vez no sean muy notorios o incluso falten en muchos pacientes los síntomas de orden general como febrícula, astenia, cefalea, mialgias y náusea. Muchos de los pacientes muestran incapacidad durante lapsos largos (≥6 meses) por afectación articular que interfiere en las maniobras de tomar con los dedos objetos, en el sueño y en la ambulación. A menudo hay afectación de articulaciones del tarso, interfalángicas, rodillas, metacarpofalángicas y del carpo, aunque también pueden afectarse los codos, hombros y dedos del pie. Con frecuencia, se observan hinchazón periarticular y tenosinovitis; 33% de los pacientes tiene artritis verdadera (más frecuente en la enfermedad del río Ross). Las artralgias pueden acompañarse de mialgias y rigidez de la nuca. Solamente la mitad de todos los sujetos con artritis puede reanudar sus actividades normales en término de 4 semanas; 10% debe aún limitar sus actividades después de 3 meses. Algunos pacientes poco frecuentes muestran síntomas durante 1 a 3 años, pero sin artropatía progresiva.

En el diagnóstico de las dos infecciones, las cifras de estudios de laboratorio clínico son normales o variables. Son negativas las pruebas para detectar factor reumatoide y anticuerpos antinucleares; la velocidad de eritrosedimentación muestra un incremento agudo. En el líquido sinovial se detectan de 1 000 a 60 000 mononucleares/μL y en los macrófagos por lo común se identifica el antígeno viral. Los anticuerpos IgM son útiles en el diagnóstico de la infección, aunque en ocasiones persisten durante años. Al inicio de la enfermedad, es posible aislar el virus de la sangre después de inoculación por el mosquito, o la proliferación del virus en cultivos celulares. A causa del gran impacto económico que causan las epidemias anuales en Australia, se encuentra en desarrollo avanzado una vacuna de virus vivo inactivado contra el virus del río Ross; en el año 2015 se completaron los estudios clínicos de fase 3. Para el tratamiento resultan de gran eficacia los antiinflamatorios no esteroideos como el naproxeno o el ácido acetilsalicílico.

Infección por virus Sindbis Este virus se transmite entre pájaros por mosquitos infectados. Existe gran posibilidad de que se produzcan infecciones por las variantes septentrional europea o meridional de África, en entornos rurales. Después de un periodo de incubación <1 semana, comienza la infección por dicho virus con exantemas y artralgias. Los signos de índole general no son intensos y la fiebre es leve o no surge. La erupción, que dura en promedio 1 semana, comienza en el tronco, se propaga a las extremidades y evoluciona hasta la forma de máculas y pápulas que a menudo presentan vesículas. La artritis es poliarticular, migratoria e incapacitante; en cuestión de días la fase aguda desaparece. Hay afectación de tarsos, codos, rodillas, articulaciones falángicas, carpo y, en grado mucho menor, articulaciones proximales y axiales. Un problema importante es la persistencia de las artralgias y a veces de artritis; puede persistir meses o años a pesar de que no se produzcan deformidades.

Infección por virus de Zika Éste es un patógeno de aparición reciente, transmitido entre primates y en seres humanos por mosquitos *Aedes*. Este virus se descubrió en 1947 en un mono rhesus centinela (*Macaca mulatta*) y mosquitos *Aedes africanus* en el bosque de Zika que en aquel entonces se encontraba en el protectorado británico de Uganda. La infección de seres humanos por el virus de Zika se documentó por primera vez durante un brote epidémico de fiebre amarilla en Nigeria, en 1954. Más tarde, se identificaron infecciones por el virus de Zika en las regiones sureste y sur de Asia. Antes del año 2007, sólo se habían notificado 14 casos clínicos de infección por este virus. En años recientes el número de infecciones por el virus de Zika se ha incrementado de manera estable y con rapidez, con brotes epidémicos grandes y por lo general leves en las islas Yap, Micronesia (2007), Camboya (2010), Filipinas (2012) y la Polinesia francesa (2013-2014). La invasión del continente americano se informó por primera vez en las islas orientales de Chile y en Brasil en 2015. A finales de mayo de 2017, las infecciones por el virus de Zika habían sido informadas en los cinco continentes, en 85 países, incluidos México y Estados Unidos. Se calcula que han ocurrido 440 000 a 1.3 millones de casos en Brasil para finales del año 2015.

Los análisis filogenéticos de todos los aislados disponibles de virus de Zika africano revelaron dos subtipos con superposición geográfica (África oriental y occidental). En 1969 se notificó por primera vez un linaje de descendencia asiática, representado por virus obtenidos de trampas para mosquitos en hogares en Malasia. Todos los aislados de virus de Zika fuera de África pueden ser rastreados hasta su linaje asiático.

Las infecciones en seres humanos por lo común son benignas; muy a menudo se les diagnostica de forma errónea como dengue o gripe. La infección por virus de Zika se caracteriza por cuadros clínicos similares a los de gripe que incluyen febrícula, cefaleas y malestar general. Junto con las manifestaciones mencionadas o inmediatamente después, aparece una erupción maculopapulosa, conjuntivitis, mialgias y artralgias. Signos clínicos relativamente comunes incluyen vómito, hematospermia y trastornos de la audición. En casos graves, las infecciones por el virus de Zika se asocian con complicaciones graves como síndrome de Guillain-Barré o microcefalia fetal después de la transmisión congénita. Otras complicaciones neurológicas de la infección por el virus de Zika incluyen encefalitis, meningoencefalitis, mielitis transversa, neuropatías periféricas, retinopatías y defectos neurológicos al nacimiento. Aunque la mayor parte de las infecciones en seres humanos por virus de Zika se adquieren después de la picadura por mosquitos hembra infectados, la transmisión también puede ocurrir por vía perinatal o por contacto homosexual o heterosexual con una persona infectada, a través de la alimentación al seno materno o transfusión de hemoderivados. En específico, el virus persiste en los testículos, donde puede permanecer al menos por 160 días, lo cual es preocupante, porque es posible la transmisión sexual del virus durante este periodo. Por desgracia, aún no se encuentran disponibles tratamientos antivirales (curativos o preventivos) ni vacunas autorizadas contra el virus de Zika.

ENCEFALITIS

Los principales virus de la encefalitis se encuentran en las familias Flaviviridae, Peribunyaviridae, Rhabdoviridae y Togaviridae. Sin embargo, se sabe de casos aislados de encefalitis causados por miembros de la familia de virus Dhori y Togotovirus (*Orthomixoviridae*) y también por virus Banna (*Reoviridae*). Las encefalitis por arbovirus son enfermedades estacionales y aparecen a menudo en los meses cálidos. Su incidencia varía de forma extraordinaria con el tiempo y el sitio, según factores ecológicos. Los virus causales difieren sustancialmente en términos de proporción de casos/infecciones (la proporción de infecciones clínicas/subclínicas); la tasa de mortalidad y de enfermedad residual. Los seres humanos no constituyen amplificadores importantes de estos virus.

Todas las encefalitis virales expuestas en esta sección tienen una patogenia similar. Un artrópodo infectado ingiere sangre de un humano y así comienza la infección. Se piensa que la viremia inicial proviene del sistema linfoide. La viremia permite la penetración multifocal del SNC, posiblemente por medio de infección del neuroepitelio olfativo y el paso a través de la lámina cribosa. Se produce una penetración a semejanza del "caballo de Troya" por medio de macrófagos infectados o la infección de capilares cerebrales. En la fase de viremia, la enfermedad es mínima o no identificable, excepto en las encefalitis por flavivirus transmitidos por garrapatas, que a veces se manifiesta por fases claramente definidas de fiebre y afectación sistémica.

Las lesiones del SNC surgen en parte por la infección neuronal directa y daño posterior, y en parte por edema, inflamación y otros efectos indirectos. Los signos patológicos usuales de las encefalitis por arbovirus son las necrosis focales de neuronas, nódulos gliales inflamatorios y manguitos perivasculares linfoideos. Las zonas afectadas muestran el fenómeno de "riego de lujo" en el que hay un flujo sanguíneo total normal o mayor y poca extracción de oxígeno. El paciente típico muestra inicialmente un

Biblioteca Médica Virtual

pródromo con signos y síntomas de orden general inespecíficos que incluyen fiebre, dolor abdominal, faringitis y signos de vías respiratorias. Poco después, de forma rápida, aparecen cefalea, signos meníngeos, fotofobia y vómito. La intensidad de la infección en seres humanos varía desde la ausencia de signos/síntomas hasta cefalea febril, meningitis aséptica y encefalitis plenamente manifiesta. Las proporciones e intensidad de las manifestaciones mencionadas varían con el virus infectante. La afectación de estructuras cerebrales profundas en casos menos graves puede manifestarse por letargo, somnolencia y déficit intelectual (se identifica por un examen del estado psíquico). Los pacientes afectados con mayor intensidad muestran desorientación franca y pueden entrar en coma. Son comunes también manifestaciones como temblores, desaparición de reflejos abdominales, parálisis de pares craneales, hemiparesias, monoparesias, dificultad para la deglución, síndrome de cintura escapular o pélvica, y síndromes del lóbulo frontal. Después de infecciones por virus de encefalitis japonesa y del Nilo occidental, se han corroborado trastornos de motoneuronas y neuronas raquídeas. Las convulsiones y los signos focales pueden manifestarse desde fecha temprana o aparecer durante la evolución de la enfermedad. En algunos pacientes el trastorno comienza con fiebre de inicio repentino, convulsiones y otros signos de afectación del SNC. La encefalitis aguda por lo regular dura de unos cuantos días hasta 2 a 3 semanas. Las infecciones tal vez sean mortales o la recuperación puede ser lenta; se necesita el transcurso de semanas o meses para que se obtenga la máxima función recuperable o incompleta, con déficit persistente a largo plazo. Durante la recuperación es frecuente identificar dificultad para la concentración cognitiva, fatiga fácil, temblores, además de cambios de la personalidad.

El diagnóstico de encefalitis por arbovirus depende de la valoración cuidadosa de un paciente febril con enfermedad de SNC y la práctica de estudios de laboratorio para identificar la causa. Los médicos deben: 1) considerar el tratamiento empírico con aciclovir contra la meningoencefalitis por virus herpes y la antibioticoterapia contra la meningitis bacteriana, hasta que se obtengan los resultados de las pruebas; 2) descartar la intoxicación y causas metabólicas u oncológicas que incluyen síndromes paraneoplásicos, hiperamonemia, insuficiencia hepática y encefalitis del receptor contra NMDA (N-*methyl*-D-*aspartate*), y 3) descartar un absceso encefálico o apoplejía. También hay que pensar si asumen importancia epidemiológica entidades como la leptospirosis, la neurosífilis, la enfermedad de Lyme, la linforreticulosis benigna y, en fecha más reciente, encefalitis virales (infección por virus Nipah). En el estudio del LRC, por lo común se identifica un incremento pequeño en el número de leucocitos (en orden de decenas o centenas o quizá unos cuantos millares). En los comienzos del trastorno una proporción notable de los leucocitos pueden ser polimorfonucleares, pero por lo común predominan más adelante los mononucleares. En general, la concentración de glucosa en el LCR suele ser normal. Se conocen excepciones a tal cuadro con otros signos; por ejemplo, en la encefalitis equina oriental pueden predominar los polimorfonucleares durante las primeras 72 h de la enfermedad y detectarse hipoglucorraquia. En la coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica, el número de linfocitos puede estar en el orden de millares y disminuir la concentración de glucosa. Por lo común, se detecta una respuesta inmunitaria humoral al inicio de la enfermedad o muy cerca de su inicio. Es importante analizar el suero (en fase aguda o de convalecencia) y el LCR en busca de anticuerpos IgM y virus por la técnica de neutralización por reducción en placas y (RT) PCR o ambos. En general, no se aíslan los virus desde la sangre o del LCR, aunque se puede detectar el virus de la encefalitis japonesa en LCR de pacientes con una forma grave de la enfermedad. En los análisis de RT-PCR del LCR se pueden obtener resultados positivos. El antígeno viral aparece en tejido cerebral, aunque su distribución puede ser focal. En el electroencefalograma se identifican irregularidades difusas y no es directamente útil.

Está en fase de evolución la experiencia con estudios de imagen médicos. Los resultados de la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) e imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), pueden ser normales, excepto por manifestaciones de cuadros preexistentes o en ocasiones edema difuso. Las imágenes por lo común son inespecíficas en cuanto a que muchos de los pacientes no tienen inicialmente lesiones patognomónicas, pero también se pueden utilizar para descartar otras causas sospechadas de enfermedad. Es importante recordar que los estudios de imagen pueden generar resultados negativos si se practican al principio de la enfermedad, pero más tarde pueden identificar lesiones. Por ejemplo, se han detectado lesiones en estudios médicos de imagen en la encefalitis equina oriental (anomalías focales) y la encefalitis japonesa grave (lesiones talámicas hemorrágicas bilaterales).

Los pacientes en coma pueden necesitar tratamiento de la hipertensión intracraneal, de la secreción inapropiada de hormona antidiurética, de la insuficiencia respiratoria o de convulsiones. No se cuenta con tratamientos específicos de tales encefalitis virales. Las únicas medidas prácticas preventivas incluyen el control de los vectores y la protección de personal contra los artrópodos que transmiten el virus. En el caso de la encefalitis japonesa o la encefalitis viral por picadura de garrapata, habrá que pensar en la vacunación, en algunas circunstancias (consúltense secciones importantes al respecto, más adelante).

Flavivirus Las encefalitis por flavivirus más importantes son la japonesa, la de St. Louis, la transmitida por garrapata y la infección por el virus del Nilo occidental. La encefalitis australiana (del valle Murray) y la infección por virus Rocío se asemejan a la encefalitis japonesa; en ocasiones se ha corroborado su aparición en Australia y Brasil, respectivamente. El virus de Powassan ha ocasionado cerca de 77 casos de enfermedad grave (cifra de mortalidad cercana a 10%), que afecta a menudo a niños en la porción oriental de Canadá y Estados Unidos. El virus Usutu ha ocasionado sólo casos individuales de infección en seres humanos, pero muchas de ellas pueden ser subdiagnosticadas.

ENCEFALITIS JAPONESA Es la enfermedad por virus más importante en Asia. Se notifican cada año alrededor de 68 000 casos y cerca de 13 600 a 20 400 fallecimientos. El virus de dicha encefalitis aparece en toda Asia, que incluye la porción más oriental de Rusia, Japón, India, China, Pakistán y el sureste asiático; origina epidemias ocasionales en islas del Pacífico occidental. El virus ha sido detectado en islas del Estrecho de Torres y se han identificado cinco casos de encefalitis humana en la porción continental de Australia. El virus aparece con gran frecuencia en especial en áreas en que hay grandes arrozales irrigados que atraen a aves que actúan como hospedadores naturales, y se tornan sitios de proliferación abundante de los mosquitos como *Culex tritaeniorhynchus*, que transmite el virus a seres humanos. También puede ser importante la amplificación adicional por intervención de cerdos, de las cuales las hembras sufren aborto; los caballos, por su parte, muestran encefalitis. La vacunación de estos hospedadores amplificadores adicionales puede disminuir la transmisión del virus.

Los signos clínicos de la encefalitis japonesa surgen después de un periodo de incubación de 5 a 15 días y varían desde un cuadro inicial febril inespecífico (náusea, vómito, diarrea y tos) hasta meningitis aséptica, meningoencefalitis, parálisis flácida aguda y encefalitis intensa. Las manifestaciones comunes son signos cerebelosos, parálisis de pares craneales y deficiencias cognitivas y del habla. En casos graves, de forma típica hay un cuadro inicial tipo parkinsoniano y convulsiones. Existen vacunas suficientes. La vacunación está indicada en viajeros de verano que acuden a zonas rurales de Asia, donde se considera que el riesgo de adquirir la encefalitis japonesa es de un caso por 5 000 a un caso por 20 000 viajeros por semana, si el viaje dura más de 3 semanas. Por lo común se aplican, con una diferencia de 28 días, dos dosis intramusculares de la vacuna; la segunda se administra cuando menos 1 semana antes del viaje.

ENCEFALITIS DE ST. LOUIS Esta encefalitis se transmite entre mosquitos y pájaros. Este virus ocasiona una infección endémica poco intensa en residentes rurales en las zonas occidental y central de Estados Unidos, en que *Culex tarsalis* es el vector (consúltese "Encefalitis Equina Occidental" más adelante). Los mosquitos más urbanos como *Culex pipiens* y *Culex quinquefasciatus* han sido los causantes de epidemias que ocasionan cientos o miles de casos en ciudades de las zonas central y oriental de Estados Unidos. Gran parte de los casos aparece de junio a octubre. Los mosquitos urbanos se propagan en acumulaciones de agua estancada y aguas negras con gran contenido orgánico; fácilmente atacan a seres humanos y se alimentan de sangre en el interior de las casas y alrededor de ellas en el atardecer. Eliminar alcantarillas abiertas y sistemas de drenaje llenos de desechos es un método costoso y quizá imposible, pero una estrategia eficaz para evitar la infección sería la colocación de mallas en las casas y la implementación de medidas de protección personal. El mosquito vector rural es más activo al atardecer en el aire libre y sus picaduras se pueden evitar al modificar las actividades de los seres humanos y por el uso de repelentes.

La intensidad de la enfermedad se agrava con la edad. Las infecciones por el virus St. Louis que ocasiona meningitis aséptica o encefalitis leve se concentran en niños y adultos jóvenes, en tanto que los casos graves y mortales atacan predominantemente a ancianos. Las cifras de infección son similares en todos los grupos de edad; por esa razón, la mayor susceptibilidad de los ancianos a la enfermedad es una consecuencia biológica del envejecimiento. La encefalitis de St. Louis comienza de forma súbita después de un periodo de incubación de 4 a 21 días, a veces después de un pródromo y comienza con fiebre, letargo, confusión y cefalea. Además, frecuentemente surgen rigidez de la nuca, hipotonía, hiperreflexia, mioclono y temblores. Los casos graves pueden incluir parálisis de pares cranea-

Biblioteca Médica Virtual

les, hemiparesias y convulsiones. Los pacientes suelen señalar disuria; en la orina pueden mostrar el antígeno viral y también piuria. La cifra global de mortalidad suele ser cercana a 7%, pero a veces alcanza 20% en personas >60 años de edad. La recuperación es lenta. Son frecuentes y duraderos en convalecientes ancianos, la labilidad emocional, dificultades para la concentración y la memoria, astenia y temblores. El LCR de individuos con encefalitis de St. Louis suele contener leucocitos en el orden de decenas a centenas, con un predominio de linfocitos y un desplazamiento a la izquierda. En tales pacientes, la concentración de glucosa en LCR es normal.

ENCEFALITIS VIRAL TRANSMITIDA POR GARRAPATAS Los virus de encefalitis transmitidos por garrapatas se subdividen en cuatro grupos: el subtipo occidental/europeo (llamado anteriormente virus de encefalitis centroeuropea); el subtipo (Ural) siberiano (llamado anteriormente virus de encefalitis primaveroestival rusa); el subtipo del Lejano Oriente y el subtipo de la meningoencefalitis ovina (anteriormente llamado virus de la enfermedad del brinco, o en Japón, virus Negishi). Los vertebrados amplificadores de los virus que son transmitidos por garrapatas son mamíferos pequeños y urogallos, ciervos y ovejas. El riesgo de infección varía con el área geográfica y puede estar muy localizada dentro de una zona particular; las infecciones de seres humanos por lo común son consecuencia de actividades al aire libre que permiten las picaduras de garrapatas o el consumo de leche cruda (no pasteurizada) de cabras infectadas, o con menor frecuencia, de otros animales infectados (vacas, ovejas). La leche, al parecer, constituye el elemento de transmisión principal de los virus de la meningoencefalitis ovina, que ocasionan enfermedades sólo en muy contadas ocasiones. Los virus del subtipo occidental/europeo son transmitidos más bien por *Ixodes ricinus*, desde los países escandinavos hasta las montañas de los Urales. Los virus de Ural/siberianos se han transmitido predominantemente por *Ixodes persulcatus*, desde Europa a través de los montes Urales hasta el océano Pacífico. Los virus de la meningoencefalitis ovina al parecer se circunscriben más bien a Gran Bretaña. Cada año se registran en personas de todas las edades miles de infecciones por virus de encefalitis transmitidas por garrapatas. Las encefalitis de este tipo en seres humanos aparecen entre abril y octubre; su punto máximo se alcanza en junio y julio.

Prácticamente los virus occidental/europeo ocasionan enfermedad bimodal. Después de un periodo de incubación de 7 a 14 días, el cuadro comienza con una *fase de fiebre-mialgias* (artralgias, fiebre, cefaleas, mialgias, náusea), que dura entre 2 a 4 días y que, según se piensa, se relaciona con la viremia. Después de una etapa de remisión de varios días, reaparece la fiebre y comienzan los signos meníngeos. La *fase del SNC* (7 a 10 días antes de que comience la fase de mejoría), varía de la meningitis aséptica leve, que es más frecuente en pacientes de menor edad, hasta la (meningo) encefalitis intensa (con coma, convulsiones, temblores y signos motores). La afectación medular y bulbar puede ocasionar parálisis típicas de cintura escapular y pélvica y parálisis de músculos respiratorios. Casi todos los pacientes con infecciones del virus occidental/europeo se recuperan (cifra de mortalidad de 1%); sólo un pequeño número de ellos presenta déficit de consideración. Sin embargo, las cifras de mortalidad por infecciones del virus (Ural) siberiano llegan a 7 a 8%.

Las infecciones del virus del Lejano Oriente por lo común siguen una evolución más abrupta. El síndrome encefalítico ocasionado por tales virus comienza en ocasiones sin un periodo de remisión de la fase de fiebre-mialgias y manifestaciones más intensas que las observadas en el síndrome occidental/europeo. La cifra de mortalidad es elevada (20 a 40%); son frecuentes las secuelas importantes (en particular parálisis de motoneuronas inferiores de músculos proximales de extremidades, tronco y cuello); aparecen en cerca de 50% de los pacientes. En ocasiones, surge trombocitopenia durante el cuadro febril inicial y se asemeja a la fase hemorrágica temprana de otras infecciones por flavivirus transmitidos por garrapatas, como la enfermedad del bosque de Kyasanur. En la etapa inicial de la enfermedad se puede aislar el virus de la sangre; en la fase del SNC, se detectan anticuerpos de tipo IgM en el suero, en el LCR o en ambos.

El diagnóstico de encefalitis viral transmitida por garrapatas se basa predominantemente en estudios de serología y detección de los genomas virales por RT-PCR. No se cuenta con un tratamiento específico de la infección. Sin embargo, en Austria, Alemania y Rusia se producen vacunas con virus inactivados en formol, con alumbre como coadyuvante en células infectadas de embriones de pollo (FSME-Immun® y Encepur®). Al parecer, son eficaces en la práctica dos dosis de la vacuna austriaca, separadas por una diferencia de entre 1 a 3 meses, y las respuestas de anticuerpos son similares cuando se aplica la vacuna en los días 0 y 14. Se han publicado casos raros del síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación, razón por la cual hay que reservarla para personas que posiblemente muestren exposición rural en un área endémica durante la estación de la transmisión. Se ha establecido la neutralización cruzada de las variantes occidental/europea y del Lejano Oriente, pero no hay estudios de campo publicados sobre la protección cruzada entre las vacunas inactivadas con formol.

Dado que 0.2 a 4% de las garrapatas en áreas endémicas pueden estar infectadas, se ha planteado la profilaxis de la encefalitis viral transmitida por ellas, con base en un concentrado inmunoglobulínico. Probablemente haya que emprender la administración expedita de preparados de anticuerpos específicos en concentraciones elevadas, aunque no hay datos comparativos que prueben la eficacia de tal estrategia. Habrá que considerar el uso de inmunoglobulinas por el riesgo de empeoramiento de la infección, mediado por anticuerpos, o el depósito de complejos antígeno-anticuerpo en los tejidos.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL Este virus constituye la causa primaria de encefalitis por arbovirus en Estados Unidos. De 1999 a 2015 se notificaron 20 265 casos de enfermedad neuroinvasiva (p. ej., meningitis, encefalitis, parálisis flácida aguda), con 1 783 muertes, y 23 672 casos de infección no invasiva, con 128 decesos. Inicialmente se describió la transmisión del virus del Nilo occidental entre pájaros silvestres por intervención de mosquitos *Culex* en África, Asia y Europa meridional. Además, se ha dicho que el virus es el factor patógeno en la necrosis hepática intensa y mortal en África. El virus del Nilo occidental se introdujo en la ciudad de Nueva York en 1999 y se propagó más adelante a otras áreas de la zona noreste de Estados Unidos; esto ocasionó muertes entre cuervos, aves exóticas de zoológicos y otros pájaros. La propagación del virus ha proseguido y en la actualidad se le encuentra en casi todo el territorio de Estados Unidos y también en Canadá, México, América del Sur e islas del Caribe. Los mosquitos con *C. pipiens* siguen siendo los principales vectores en la zona nororiental de Estados Unidos, pero también participan otras especies de *Culex* y el *A. albopictus*. Los arrendajos compiten con los cuervos y otros córvidos, como amplificadores y objetivos mortales en otras áreas del país.

El virus del Nilo occidental es causa común de cuadros febriles sin afectación del SNC (periodo de incubación de 3 a 14 días), pero a veces causa meningitis aséptica y encefalitis grave sobre todo en los ancianos. El síndrome de fiebre-mialgias causado por virus del Nilo occidental difiere del ocasionado por otros virus, en aspectos como la aparición frecuente (no ocasional) de erupción maculopapulosa concentrada en el tronco (particularmente en niños) y la aparición de linfadenopatía. Entre las manifestaciones acompañantes que pueden persistir durante semanas están dorsalgia, fatiga, cefaleas, mialgias, dolor retroorbitario, faringitis, náusea y vómito, artralgias (pero no artritis). Las secuelas de encefalitis y la muerte son más comunes en ancianos, individuos diabéticos y sujetos hipertensos y pacientes que han tenido algún tipo de lesión del SNC. Además de las secuelas motoras y cognitivas más graves, entre los signos menos intensos están temblor, anomalías mínimas en las capacidades motoras y pérdida de las funciones ejecutivas. El interés clínico intenso y la posibilidad de contar con métodos diagnósticos de laboratorio han permitido definir diversas características clínicas poco comunes; entre ellas están la coriorretinitis, la parálisis flácida con lesiones histológicas similares a las de la poliomielitis, y un cuadro inicial con fiebre y déficit neurológicos focales en ausencia de encefalitis difusa. Las personas inmunodeprimidas pueden seguir evoluciones fulminantes o presentar una infección persistente del SNC. La transmisión de los virus por órganos trasplantados y sangre transfundida han obligado a emprender medidas de detección inicial en el líquido hemático y órganos donados, por medio de estudios basados en los orígenes de los ácidos nucleicos. A veces la embarazada infecta al feto con el virus del Nilo occidental.

Peribunyavirus • **(MENINGO)ENCEFALITIS POR VIRUS CALIFORNIA** El aislamiento del virus de la encefalitis de California permitió confirmar a los orthobunyavirus del serogrupo California como causa de encefalitis. Sin embargo, se ha dicho que los virus de encefalitis de California participaron solamente en unos cuantos casos de encefalitis, en tanto que el virus La Crosse, pariente cercano, constituyó la causa principal de encefalitis en este serogrupo (alrededor de 80 a 100 casos al año en Estados Unidos). La (meningo)encefalitis California, por infección del virus La Crosse, se notifica más a menudo en la zona superior del Medio Oeste de Estados Unidos, pero también aparece en otras áreas de las zonas central y oriental de ese país, muy a menudo en Virginia occidental, Tennessee, Carolina del Norte y Georgia. El serogrupo comprende otros 13 virus, y algunos de los cuales (como los virus Inkoo, cañón de Jamestown, Lumbo, liebre de patas blancas y Ťahyňa) también causan enfermedad en seres humanos. La transmisión transovárica es un componente importante en la difusión de los virus del serogrupo California, en los mosquitos *Aedes* y *Ochlerotatus*.

Biblioteca Médica Virtual

El mosquito vector del virus La Crosse es *Ochlerotatus triseriatus*. Además de la transmisión transovárica, el contagio mediante succión de sangre de ardillas virémicas y de otros mamíferos y también la transmisión venérea, pueden ocasionar infección del mosquito. *O. triseriatus* se localiza en sitios como huecos de árboles, neumáticos arrumbados y pica para alimentarse durante horas diurnas. Los hábitos del mosquito se relacionan con los factores de riesgo en seres humanos: recreo en zonas boscosas; vivir en las orillas de bosques y la presencia de neumáticos abandonados, en que se deposita agua, alrededor del hogar. Las modificaciones ambientales intensivas con base en los datos anteriores han disminuido la incidencia de la enfermedad en áreas altamente endémicas del Medio Oeste estadounidense.

Los vectores infectan a la mayor parte de los seres humanos de julio a septiembre (hemisferio septentrional). El mosquito *A. albopictus* transmite eficazmente el virus La Crosse a ratones y también utiliza la vía transovárica en el laboratorio; este mosquito antropófilo agresivo es capaz de vivir en medios urbanos y despierta gran preocupación su participación posible en la transmisión de virus a personas. La prevalencia de anticuerpos al virus La Crosse en seres humanos es ≥20% en áreas endémicas, cifra que denota que la infección es común, pero a menudo es asintomática. Se ha identificado la enfermedad del SNC predominantemente en niños <15 años de vida.

El cuadro patológico causado por el virus La Crosse varía desde meningitis aséptica acompañada de confusión, hasta la encefalitis intensa y en ocasiones fatal (cifra de mortalidad, <0.5%). El periodo de incubación es de 3 a 7 días. Pueden surgir síntomas/signos prodrómicos, pero la enfermedad del SNC comienza de forma súbita, con fiebre, cefalea y letargo, acompañada a menudo de náusea y vómito, convulsiones (en 50% de los pacientes), y coma (en 33% de los pacientes). Con frecuencia se observan convulsiones focales, hemiparesia, temblor, afasia, corea, signo de Babinski y otras manifestaciones de disfunción neurológica importantes, pero no enfermedad residual. En promedio, 10% de los pacientes presentará convulsiones recidivantes en los meses posteriores. Son raras otras secuelas graves de la infección por virus La Crosse; a pesar de que se ha señalado una disminución en la asistencia escolar en niños, también se han sugerido ocasionalmente cambios leves de la personalidad.

Por lo común, el número de leucocitos en sangre aumenta en personas con infección por virus La Crosse y alcanza en ocasiones 20 000 células/μL, que suele acompañarse de un desplazamiento a la izquierda (imagen de Arneth). De forma típica, el número de leucocitos del LCR es de 30 a 500 células/μL con predominio de mononucleares, aunque 25 a 90% de las células son polimorfonucleares en algunos pacientes. La concentración de proteínas en sangre es normal o un poco mayor y la concentración de glucosa es normal. Es eficiente el diagnóstico virológico específico basado en la determinación de la captura de IgM, en suero y en LCR. El único sitio anatómico del cual se ha aislado el virus es el cerebro.

El tratamiento incluye medidas de sostén en la fase aguda que dura 1 a 2 semanas, durante la cual aspectos de gran importancia son el estado epiléptico, el edema cerebral y la secreción inapropiada de hormona antidiurética. Se interrumpió un estudio en fase clínica 2B de ribavirina por vía IV en niños con infección por virus La Crosse durante el incremento de la dosis, por la aparición de efectos adversos.

Se ha dicho que el virus del cañón de Jamestown ha ocasionado algunos casos de encefalitis del adulto, con un comienzo notable que incluye un cuadro de vías respiratorias. La infección a seres humanos con este virus se ha documentado en Nueva York, Wisconsin, Ohio, Michigan, Ontario y otras regiones de Norteamérica, donde el mosquito vector (*Aedes stimulans*) se alimenta de su principal hospedador, el venado de cola blanca (*Odocoileus virginianus*). Se ha identificado virus Ťahyňa en el centro de Europa, Rusia, China y África. El virus es causa notable de cuadros febriles, pero también puede ocasionar faringitis, síndromes pulmonares, meningitis aséptica o meningoencefalitis.

Rhabdovirus • **INFECCIÓN POR VIRUS CHANDIPURA** Al parecer, en fecha reciente surgió el virus Chandipura; ha asumido importancia cada vez mayor como virus que afecta seres humanos en India, país donde es transmitida a los erizos por mosquitos y flebótomos. En los seres humanos, la enfermedad comienza con un cuadro similar al de la gripe, con fiebre, cefalea, dolor abdominal, náusea y vómito, que son seguidos por déficit neurológico y encefalitis autoinmunitaria o vinculada con la infección. La infección por virus Chandipura se caracteriza por un alta mortalidad en niños. En India, cada año se notifican cientos de casos de la infección. Las infecciones por otros rhabdovirus transmitidos por artrópodos (Isfahan, Piry, estomatitis vesiculosa de Indiana, estomatitis vesiculosa de New Jersey), puede imitar la etapa febril incipiente de la infección por virus Chandipura.

Togavirus • **ENCEFALITIS EQUINA ORIENTAL** Esta enfermedad aparece predominantemente en focos pantanosos en la costa oriental de Estados Unidos, con unos cuantos focos tierra adentro, tan lejos como Michigan. Los seres humanos infectados acuden a solicitar atención médica de junio a octubre. En ese periodo, el ciclo del mosquito *Culiseta* de pájaros se propaga a otros mosquitos como *Aedes sollicitans* o *Aedes vexans*, que muestran mayor probabilidad de alimentarse de sangre de mamíferos. Existe preocupación sobre la posible participación de la especie *A. albopictus*, mosquito antropófilo, que según se sabe, está infectado por el virus de la encefalitis equina oriental y que constituye un vector experimental eficaz en el laboratorio. Los caballos son otro blanco común para el virus. El contacto con caballos no vacunados pudiera vincularse con enfermedad en seres humanos, pero tales animales posiblemente no intervienen de manera importante en la amplificación del virus.

La encefalitis equina del oriente de Estados Unidos constituye una de las enfermedades más destructivas por arbovirus; comienza de forma súbita tras un periodo de incubación de 5 a 10 días, con evolución rápida, una mortalidad del 50 al 75% y secuelas frecuentes en los supervivientes. La gravedad se refleja en las lesiones necróticas extensas e infiltrados de polimorfonucleares que aparecen en la necropsia cerebral. La pleocitosis aguda por polimorfonucleares en LCR suele aparecer en 1 a 3 días de la enfermedad y constituye otro marcador de la gravedad. Además, un signo frecuente es la leucocitosis con desplazamiento a la izquierda. Se ha utilizado una vacuna de virus inactivados con formol para proteger al personal de laboratorio, pero no se le consigue con facilidad o no es aplicable.

ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA Los virus de la encefalitis equina venezolana se subdividen en los de tipo epizoóticos (subtipos IA/B e IC) y enzoóticos (subtipos ID, IE e IF). Virus enzoóticos muy afines son los Everglades, Mucambo y Tonate. Los virus enzoóticos aparecen sobre todo en bosques tropicales húmedos, y se perpetúan entre mosquitos culicoides y roedores. Dichos virus ocasionan la enfermedad en seres humanos, pero no son patógenos para caballos y no originan epizootias. El virus Everglades ha causado encefalitis en seres humanos en Florida. La extrapolación de la velocidad de cambios genéticos sugiere que el virus Everglades posiblemente se introdujo en Florida hace <200 años. Dicho virus se relaciona de forma íntima con los del subtipo ID y al parecer han dado origen evolutivo a las variantes epizoóticas activas en América del Sur.

El ciclo natural de los virus epizoóticos se desconoce, pero de forma periódica ocasionan epizootias/epidemias extensas en équidos y seres humanos de América. Las epizootias/epidemias son consecuencia de viremia de alto grado en caballos y mulas que transmiten la infección a algunos tipos de mosquitos. Estos últimos a su vez infectan seres humanos y perpetúan la transmisión del virus. En los seres humanos también se alcanza viremia de alto grado, pero no hay certeza de su participación en la transmisión viral. Las epizootias de fiebre equina venezolana se han sucedido repetidas veces en América del Sur a intervalos ≤10 años desde la década de 1930 hasta 1969, en que la epizootia masiva se propagó a toda América Central y México hasta llegar al sur de Texas en 1971. El establecimiento de la secuencia genética sugirió que el virus de ese brote provino del virus del subtipo IA/B "desinactivado" residualmente presente en vacunas veterinarias. El brote se detuvo en Texas, gracias al uso de una vacuna de virus vivos atenuados (TC-83), creada en un principio para uso en seres humanos por parte del ejército estadounidense; desde esa fecha se ha utilizado el virus epizoótico para seguir produciendo vacunas veterinarias de virus inactivado. No se presentaron brotes epizoóticos de la enfermedad hasta los años 1995 y 1996, cuando ocurrieron grandes epizootias de fiebre equina venezolana en Colombia/Venezuela y México, respectivamente. De los más de 85 000 casos clínicos, 4% de éstos presentaron síntomas y signos neurológicos (con una mayor proporción en niños que en adultos); alrededor de 300 casos fueron mortales. Los virus que intervinieron en estas últimas y también en las epizootias previas que son IC guardan semejanza filogenética íntima con virus enzoóticos ID identificados. El dato anterior sugiere que la evolución activa y la selección genética de virus epizoóticos están en marcha en América del Sur.

Durante las epizootias la norma es la infección extensa de seres humanos; se produce enfermedad clínica en 10 a 60% de las personas infectadas. Muchas de las infecciones originan un cuadro febril agudo y notable, en tanto que relativamente pocas (5 a 15%) culminan en ataque del sistema nervioso. La cifra pequeña de invasión del SNC ha sido reforzada por el hecho de que no surgió encefalitis entre las muchas infecciones como consecuencia de exposición a aerosoles en el entorno de laboratorio, o por accidentes durante la vacunación.

La prevención de la fiebre equina epizoótica venezolana depende de la vacunación de caballos con la vacuna TC-83 de virus atenuados o con

Biblioteca Médica Virtual

una vacuna de partículas inactivadas de dicha variante. Los virus enzoóticos muestran diferencias genéticas y antigénicas con los virus epizoóticos; es relativamente ineficaz la protección contra los primeros con las vacunas preparadas a partir de los segundos. Los seres humanos se pueden proteger con vacunación que incluya preparados similares hechos con los virus Everglades, Mucambo y de la encefalitis equina venezolana, pero el uso de dichas vacunas se circunscribe al personal de laboratorio, por su capacidad de reacción, posible patogenia fetal y escasa disponibilidad.

ENCEFALITIS EQUINA OCCIDENTAL El ciclo primario de perpetuación del virus de la encefalitis equina occidental en Estados Unidos se establece entre *C. tarsalis* y los pájaros, en particular gorriones y pinzones. Los equinos y los seres humanos se infectan y ambos presentan encefalitis sin amplificar el virus en la naturaleza. El virus de la encefalitis de St. Louis se transmite por un ciclo similar en las mismas regiones en que se encuentra el virus de la encefalitis equina occidental; la enfermedad causada por el primero aparece 1 mes antes que la causada por el segundo (de julio a octubre). Grandes epidemias de encefalitis equina occidental se produjeron en las regiones occidentales y centrales de Estados Unidos y Canadá desde la década de 1930 hasta 1950, pero en años recientes la enfermedad ha sido poco frecuente. De 1964 a 2010, en Estados Unidos fueron notificados solamente 640 casos. Esa disminución de la incidencia podría reflejar en parte la estrategia integrada para desterrar el mosquito, que se ha utilizado en proyectos de irrigación y el uso cada vez mayor de pesticidas en la agricultura. La menor incidencia de encefalitis equina occidental refleja casi con certeza la mayor tendencia, de los seres humanos a vivir bajo techo, detrás de ventanas cerradas en el atardecer (el periodo máximo en que el principal vector se alimenta de sangre).

Después de un periodo de incubación de 5 a 10 días, el virus de la encefalitis equina occidental origina una típica encefalitis viral difusa, con una cifra mayor de ataque e incremento de morbilidad entre pacientes jóvenes, en particular niños <2 años de vida. Además, la cifra de mortalidad es elevada entre los jóvenes y las personas muy ancianas (3 a 7% de cifra global). Se sabe que 33% de las personas que han tenido convulsiones durante la fase aguda de la enfermedad, más tarde puede presentar actividad convulsiva. Los lactantes <1 año de vida (en especial, los que están en los primeros meses de la vida), tienen un grave riesgo de daño motor e intelectual. Se sabe que el doble de varones, en comparación con las mujeres, desarrolla encefalitis clínica después de los 5 a 9 años de edad. Tal diferencia en la incidencia pudiera depender de una mayor exposición de niños varones al aire libre al insecto vector, pero también pudiera provenir en parte de diferencias biológicas. Se ha utilizado una vacuna de virus inactivados en formol para proteger a los trabajadores de laboratorio, pero no está disponible de forma amplia.

FIEBRE Y MIALGIAS

El síndrome de fiebre y mialgias muy a menudo acompaña a la infección por virus zoonóticos. Muchos de los numerosos virus que se incluyen en el cuadro 204-1 probablemente ocasionan, al menos, unos cuantos casos del síndrome, pero únicamente unos cuantos de los virus muestran relación notable con el síndrome y tienen importancia biomédica. El síndrome de fiebre y mialgias comienza típicamente de forma repentina con fiebre, escalofríos, mialgias intensas y malestar general. Las personas también pueden señalar artralgias y mialgias, pero no se detecta artritis verdadera. La anorexia es una característica y puede acompañarse de náusea e incluso vómito. La cefalea es frecuente y puede ser intensa, con fotofobia y dolor retroorbitario. Los signos físicos son mínimos y por lo común se circunscriben a hiperemia conjuntival, con dolor a la palpación de los músculos o del epigastrio. La duración de los síntomas/signos es muy variable (2 a 5 días, por lo general) con ciclo bifásico en algunos casos. La diversidad de componentes de la enfermedad varía desde subclínica a incapacitante temporalmente. Signos menos constantes comprenden la erupción maculopapulosa no pruriginosa. Puede surgir epistaxis, pero ello no obligadamente indica diátesis hemorrágica. Un menor número de pacientes puede mostrar meningitis aséptica; dicho diagnóstico es difícil de corroborar en áreas remotas, ante la fotofobia y las mialgias de los pacientes y también por la falta de oportunidad de estudiar el LCR. La faringitis o los signos radiográficos de infiltrados pulmonares se detectan en algunos pacientes, pero los agentes que causan el síndrome no son los patógenos primarios de vías respiratorias.

El diagnóstico diferencial incluye leptospirosis anictérica, rickettsiosis y fases iniciales de otros síndromes que se expondrán en este capítulo. El síndrome de fiebre y mialgias suele ser descrito como "similar a la gripe", pero la ausencia de tos y coriza hacen que sea poco probable, excepto en las etapas iniciales. Las medidas son de apoyo, pero es mejor no usar el ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de exacerbar hemorragias o de que aparezca el síndrome de Reye. La recuperación completa es la regla general en las personas con el síndrome, aunque en algunos pacientes se han descrito astenia prolongada y síntomas inespecíficos, en particular después de infección con el virus de coriomeningitis linfocítica o el virus de dengue tipos 1 a 4.

Los intentos de prevenir la infección viral se basan mejor en desterrar los vectores, lo cual, no obstante, puede ser una tarea costosa o imposible. Para desterrar los mosquitos, por lo común la destrucción de los sitios donde se multiplican constituye la estrategia más económica y sólida, desde el punto de vista ambiental. Entre las tecnologías nuevas de contención está la liberación de mosquitos genéticamente modificados y la utilización de bacterias *Wolbachia* para limitar los índices de multiplicación de los mosquitos. Según el vector y sus hábitos, otras estrategias posibles comprenden el uso de mallas finas y otras barreras (p. ej., los mosquiteros impregnados de permetrina), para evitar que el vector penetre en las casas, la aplicación juiciosa de repelentes de artrópodos como *N,N*-dietiltoluamida (DEET) en la piel, usar ropas de manga larga e impregnadas posiblemente con permetrina y evitar el ambiente natural de los vectores y los horarios de mayor actividad.

Bunyavirus Numerosos bunyavirus causan fiebre y mialgias. Muchas de estas partículas ocasionan infecciones individuales que no resultan en epidemias. Estos incluyen arenavirus, como el virus de la coriomeningitis linfocítica; hantavirus, como el orthohantavirus Choclo; nairovirus, como el orthonairovirus Dugbe y el virus de la enfermedad de ovejas de Nairobi; peribunyavirus como el orthobunyavirus del serogrupo de Anopheles A (p. ej., virus Tacaiuma) el serogrupo Bunyamwera (virus Bunyamwera, Batai, valle Cache, fuerte Sherman, Germiston, Guaroa, Ilesha, Ngari, Shokwe y Xingu), el serogrupo Bwamba (virus Bwamba, virus Pongola), el serogrupo Guamá (virus de Catú, virus de Guamá), el serogrupo Nyando (virus Nyando), el serogrupo Wyeomyia (virus Wyeomyia) y el virus Tataguine del virus del orthobunyavirus sin agrupar; y fenovirus, como el complejo de Bhanja "banyangvirus" (virus Bhanja, virus Heartland) y el complejo Candiru de flebovirus (virus Alenquer, Candiru, Escharate, Maldonado, Morumbi y Serra Norte).

ARENAVIRUS La coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica es la única infección por mammarenavirus en seres humanos que produce de manera predominante fiebre y mialgias. El virus de coriomeningitis linfocítica es transmitido a los seres humanos por el ratón casero (*Mus musculus*) por medio de excreciones y secreciones en aerosol. La partícula viral perdura en el ratón más bien por transmisión vertical de reservorios infectados. El ratón infectado con un mecanismo vertical permanece epidémico y dispersor de virus toda su vida, y hay grandes concentraciones de partículas en todos los tejidos. Las colonias infectadas de cricetos que sirven de mascotas, también actúan como un vínculo con los seres humanos. A veces surgen infecciones en los científicos y cuidadores de animales, porque el virus se utiliza ampliamente en laboratorios de inmunología como modelo de disfunción de linfocitos T e infecta de manera silenciosa cultivos celulares y líneas tumorales atenuadas. Además, los pacientes pueden tener el antecedente de residir en albergues infectados por roedores y otro tipo de exposición a estos animales. Se ha notificado la presencia de anticuerpos al virus en 5 a 10% de los adultos provenientes de Argentina, Alemania y Estados Unidos.

La coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica difiere del síndrome general de fiebre y mialgias en que su comienzo es gradual. Los cuadros a veces vinculados con la enfermedad son orquitis, alopecia transitoria, artritis, faringitis, tos y exantema maculopapuloso. Se ha calculado que 25% de los pacientes (o menos) presenta una fase febril de 3 a 6 días. Después de una remisión corta, en muchos reaparece la fiebre que se acompaña de cefaleas, náusea y vómito intensos y signos meníngeos que persisten por más o menos 1 semana (la fase de SNC). Estos pacientes se recuperan prácticamente en su totalidad y también los pacientes ocasionales con signos netos de encefalitis. La recuperación puede ser retrasada por la hidrocefalia transitoria. En la fase febril inicial son frecuentes la leucopenia y la trombocitopenia; por lo común se aísla el virus de la sangre. En la fase del SNC puede identificarse el virus en el LCR y aparecen anticuerpos en sangre. Se piensa que la patogenia de la coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica se asemeja a la que surge después de la inoculación intracraneal directa del virus a ratones adultos. El comienzo de la respuesta inmunitaria origina meningitis inmunopatológica mediada por linfocitos T. Durante la fase meníngea, el número de mononucleares en el LCR varía de cientos a unos cuantos miles por microlitro; aparece hipoglucorraquia en 33% de los pacientes.

En el diagnóstico de coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica, se utiliza ELISA con captura de IgM, inmunoquímica y RT-PCR. Con la pri-

Biblioteca Médica Virtual

mera técnica en el suero y en el LCR se obtienen resultados positivos; se han creado técnicas de RT-PCR para el estudio del LCR. Los pacientes que tienen infecciones fulminantes transmitidas por el trasplante reciente de órganos, no inician una respuesta inmunitaria, razón por la cual se necesita la inmunohistoquímica o la RT-PCR para el diagnóstico. Es importante sospechar la existencia de la infección en sujetos con fiebre grave y aguda con leucopenia y trombocitopenia. En individuos con meningitis aséptica, cualesquiera de los elementos siguientes sugiere que el cuadro corresponde a coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica: un pródromo febril perfectamente caracterizado, edad adulta, aparición en el otoño, hipoglucorraquia (menores niveles de glucosa en el LCR) y número de mononucleares en el LCR >1 000 células/μL. En embarazadas, la infección puede ocasionar invasión fetal con hidrocefalia congénita, microcefalia, coriorretinitis o combinaciones de éstas. La infección de la embarazada puede ser muy leve y ocasionar un cuadro febril corto; por ello, en circunstancias sospechosas hay que buscar anticuerpos contra el virus en la madre y en el feto, particularmente en casos en que la hidrocefalia del neonato no sea causada por TORCH (toxoplasmosis, rubeola, virus citomegálico, virus de herpes simple y VIH).

SEROGRUPO C DEL GRUPO DE ORTHOBUNYAVIRUS Entre los agentes más comunes de infección por arbovirus en seres humanos que penetra en selvas sudamericanas están Apeú, Caraparú, Itaquí, Madrid, Marituba, Murutucú, Nepuyo, Oriboca, Ossa, Restan y Zungarococha. Estos virus originan un cuadro febril agudo y son transmitidos por mosquitos en los bosques neotropicales.

SEROGRUPO SIMBU DE ORTHOBUNYAVIRUS El virus Oropouche es transmitido en América Central por un jején hematófago (*Culicoides paraensis*) que a menudo se multiplica en gran número en cascarillas de cacao y otros desechos vegetales que se tiran en zonas rurales y ciudades. Se han notificado en algunos poblados de Brasil y Perú epidemias explosivas que afectan a miles de pacientes. En diversos enfermos se han detectado exantema y meningitis aséptica. El virus Iquitos, un recombinante descubierto recientemente y con íntima semejanza en los virus Oropouche, origina enfermedades que pueden ser tomadas de forma errónea y fácil que las causadas por los virus Oropouche; no se conoce en detalle su importancia epidemiológica global.

SEROGRUPO DE LOS FLEBOVIRUS DE LA FIEBRE POR FLEBÓTOMOS El grupo de fiebre por arbovirus de los tábanos consiste de numerosos virus que pueden causar infecciones a seres humanos. Las fiebres de Chipre, Etiopía, Sicilia y Turquía por virus transmitidos por tábanos (el virus Quíos causante de encefalitis) tienen estrecha relación genética y antigénica; podrían constituir variantes del mismo virus. Por el contrario, el arenavirus de la fiebre de Nápoles transmitida por tábano (SFNV, *sandfly fever Naples virus*) carece de relación genética y antigénica con estos virus. SFNV no se ha detectado en tábanos, en seres humanos o en vertebrados no humanos desde la década de 1980; por tanto, podría haberse extinguido. SFNV es un miembro prototípico de la especie de nuevo virus de la *fiebre de Nápoles por tábano* que incluye otros virus humanos como los virus Granada y Toscana. Este último es con mucho el único flevovirus transmitido por tábanos que se sabe causa enfermedad que afecta al SNC y SNP en forma de encefalitis, meningitis, miositis y polimielorradiculopatía. Los *flebótomos* transmiten el virus tal vez a animales pequeños e infectan a los seres humanos por picaduras. Los flebótomos hembras pueden ser infectados por la vía oral al ingerir sangre como su alimento y pueden transmitir el virus a su descendencia, cuando ellos expulsan sus huevos después de la segunda picadura en que extraen sangre. Esta transmisión transovárica notable desorienta las medidas de erradicación de virus.

La fiebre por flebótomos se manifiesta en países alrededor del Mediterráneo, se extiende al oriente a través de los Balcanes, a parte de China y también al occidente de Asia. Los flebótomos se detectan en entornos rurales y urbanos; se les conoce por su vuelo corto y su tamaño pequeño, que les facilita penetrar inclusive en los mosquiteros y mallas corrientes contra mosquitos. Las epidemias se han descrito inmediatamente después de los desastres naturales y las guerras. Después de la Segunda Guerra Mundial la fumigación extensa en zonas de Europa para erradicar el paludismo disminuyó en gran medida las poblaciones de flebótomos y con ello la transmisión de la fiebre viral Nápoles; continua el nivel bajo de la incidencia de fiebre de ese origen.

El perfil común de enfermedad de áreas endémicas consiste en cifras altas de ataque en viajeros y personal militar y frecuencia pequeña o nula en la población local, protegida después de infección en la niñez. La infección por el virus Toscana es frecuente en el verano en residentes rurales y en turistas, sobre todo en Italia, España y Portugal; se ha identificado en viajeros que vuelven a Alemania y países escandinavos. La enfermedad se manifiesta a veces como un cuadro febril sin complicaciones, pero a menudo desarrolla la forma de meningitis aséptica, y el virus se aísla en el LCR.

Los virus Coclé y Punta Toro son flevovirus que no son parte del serocomplejo de fiebre por tábano pero que, como en los miembros de este complejo, son transmitidos por este tipo de insectos. Estos dos virus causan una enfermedad similar a la fiebre por tábanos en América Latina y las regiones boscosas del Caribe tropical, respectivamente, donde los vectores reposan en las bases de los árboles. No se han informado brotes epidémicos, pero la prevalencia de anticuerpos entre los habitantes de las villas de regiones endémicas indican una tasa de exposición acumulada de por vida de más de 50% en el caso del virus Punta Toro.

Flavivirus Los flavivirus de mayor importancia clínica que originan el síndrome de fiebre y mialgias son los virus de dengue 1 a 4. De hecho, el dengue probablemente sea la enfermedad viral transmitida por artrópodos más importante en todo el mundo; cada año ocurren alrededor de 390 millones de infecciones, de las cuales casi 96 millones presentan signos de la enfermedad. La transmisión durante todo el año de los virus de este tipo ocurre entre las latitudes de 25° N a 25° S, pero se han corroborado incursiones estacionales de los virus en Estados Unidos y en Europa. Los cuatro virus comparten a *A. aegypti* como su vector principal. Gracias a una dispersión cada vez mayor de los mosquitos en los trópicos y subtrópicos y los viajes internacionales de seres humanos infectados, en la actualidad se han tornado vulnerables grandes territorios del mundo, a la introducción de los virus del dengue. Por esa razón, el dengue y el dengue intenso (consúltese "Fiebre hemorrágica viral" adelante) han llegado a ser infecciones comunes. Por ejemplo, existe una situación idónea para la transmisión del virus de dengue 1-4 por *A. aegypti* en Hawái y el sur de Estados Unidos. El área en que habita un vector menos frecuente del virus del dengue, que es *A. albopictus*, se extiende desde Asia a Estados Unidos, al océano Índico, regiones de Europa y Hawái. Por lo general, *A. aegypti* prolifera cerca de zonas habitacionales de seres humanos y para ello usa agua relativamente potable de jarras, floreros, contenedores desgastados, cocos partidos y vacíos y neumáticos viejos. El mosquito por lo común vive en las casas y pica durante el día. Cabe esperar brotes de casos de dengue en el sur de Estados Unidos, particularmente en la frontera con México, en que los recipientes con agua pueden estar contaminados con *A. aegypti*. Las habitaciones cerradas con aire acondicionado pueden inhibir la transmisión de muchos arbovirus, incluyendo los del dengue 1 a 4.

El dengue comienza después de un periodo de incubación de entre 4 a 7 días, en promedio, en el cual el enfermo típico presenta, de forma repentina, fiebre, cefalea frontal, dolor retroorbitario, dorsalgias y mialgias intensas. Estos síntomas han dado origen al nombre coloquial de la enfermedad como "fiebre quebrantahuesos". A menudo surgen en el primer día máculas transitorias y también adenopatías, vesículas en el paladar e hiperemia de escleróticas. El cuadro puede durar una semana con síntomas y signos clínicos adicionales que suelen incluir anorexia, náusea o vómito, y notable hipersensibilidad cutánea. Al acercarse el tiempo de la defervescencia en los días tres a cinco, comienza una erupción maculopapulosa en el tronco que se disemina a las extremidades y a la cara. En la forma no complicada del dengue se observan epistaxis y petequias diseminadas; durante la etapa aguda, las lesiones preexistentes del tubo digestivo pueden sangrar.

Los datos de estudios de laboratorio en el dengue incluyen leucopenia, trombocitopenia y en muchos casos incremento de las concentraciones séricas de aminotransferasas. El diagnóstico se confirma por ELISA de IgM, o serología doble durante la recuperación, o por ELISA con detección de antígeno o RT-PCR durante la fase aguda. En esta fase, es fácil aislar el virus de la sangre, si se utiliza la inoculación por mosquito o un cultivo de células de dicho artrópodo.

Orthomixovirus El virus Bourbon se identificó en fecha reciente como causa de enfermedad febril grave y en ocasiones mortal en seres humanos, en el medio oeste y sur de Estados Unidos.

Reovirus Algunos orbivirus (Lebombo, Kemerovo, Orungo y Tribeĉ) y coltivirus (fiebre de garrapata de Colorado, Eyach y virus del río Salmón) pueden causar fiebre y mialgias en seres humanos. Con excepción de los virus Lebombo y Orungo, todos ellos son transmitidos por garrapatas. La enfermedad más importante por reovirus transmitidos por artrópodos es la fiebre de garrapatas de Colorado. Cada año en Estados Unidos se registran varios cientos de casos de esta enfermedad. La infección se contagia entre marzo y noviembre (por medio de la picadura de una garrapata ixodes infectada, la garrapata de las Montañas Rocosas [*Dermacentor andersoni*]), en regiones occidentales montañosas a 1 200 a 3 000 m de altura. Los

Biblioteca Médica Virtual

mamíferos pequeños actúan como amplificadores. El cuadro inicial más frecuente incluye la fiebre y las mialgias; se observa a menudo meningoencefalitis y también se han señalado casos de enfermedad hemorrágica, pericarditis, miocarditis, orquitis y un cuadro pulmonar inicial. En un corto número de pacientes aparecen exantemas. También se observan leucopenia y trombocitopenia. Por lo común la enfermedad dura 7 a 10 días y suele ser bifásica. La consideración más importante en el diagnóstico diferencial desde el comienzo del siglo XX ha sido la fiebre maculosa (a pesar de que la fiebre por garrapatas de Colorado es más frecuente en ese estado) y la tularemia. El virus de la fiebre por garrapatas de Colorado se multiplica durante varias semanas en células eritropoyéticas y se le identifica en eritrocitos. El signo anterior, que se detecta en extensiones eritroides teñidas por material inmunofluorescente, puede ser útil en el diagnóstico y es importante durante las técnicas de detección sistemática en sangre de donantes.

NEUMOPATÍAS

El síndrome (cardio)pulmonar por hantavirus o H(C)PS, se describió por primera vez en 1993, pero la identificación retrospectiva de casos por inmunohistoquímica (1978) y por serología (1959) apoyan la idea de que este síndrome es un trastorno descubierto en fecha reciente en lugar de uno verdaderamente nuevo. Los agentes causales son orthohantavirus de un linaje filogenético diferente, asociados con la subfamilia de roedores cricétidos de la subfamilia *Sigmodontinae*. El virus Sin Nombre que infecta crónicamente los ratones de campo en Estados Unidos (*Peromyscus manicu-latus*), es el agente más importante de H(C)PS en Estados Unidos. Otros virus similares (Anajatuba, Andes, Araraquara, Araucária, bayou, Bermejo, Canal Black Creek, Blue River, Castelo dos Sonhos, El Moro Canyon, Juquitiba, Laguna Negra, Lechiguanas, Maciel, Monongahela, Muleshoe, New York, Orán, Paranoá, Pergamino, Río Mamoré y Tunari), causan la enfermedad en América del Norte y del Sur, pero el virus de los Andes tiene la particularidad que al parecer interviene en la transmisión de un ser humano a otro. El H(C)PS afecta particularmente a residentes rurales en viviendas en las que pueden penetrar fácilmente los roedores, o que se desempeñan en labores que conllevan el riesgo de exposición a éstos. Cada tipo de roedor posee sus propias costumbres; en el caso del ratón ciervo, los comportamientos incluyen vivir dentro de habitaciones de seres humanos y alrededor de ellas.

El H(C)PS comienza con un pródromo de 3 a 4 días (limites 1 a 11 días), que comprende fiebre, malestar general, mialgias y, en muchos casos, perturbaciones del aparato digestivo como dolor abdominal, náusea y vómito. El mareo es común y a veces hay vértigo. Los síntomas/signos prodrómicos graves pueden hacer que el paciente acuda al médico, pero casi todos los casos se identifican a medida que comienza la fase pulmonar. Los signos típicos son disminución leve de la presión arterial, taquicardia, taquipnea, hipoxemia leve, trombocitopenia y signos radiográficos tempranos de edema pulmonar. Como dato sorprendente, son muy pocos los signos físicos detectados en el tórax. Pocas veces hay signos conjuntivales y cutáneos de afectación vascular que se observan en VHF por hantavirus (véase adelante). En las siguientes horas la descompensación puede evolucionar muy rápidamente y llegar a hipoxemia intensa e insuficiencia respiratoria.

Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de H(C)PS comprenden cuadros quirúrgicos de abdomen y pielonefritis, así como rickettsiosis, septicemia, meningococemia, peste, tularemia, gripe y fiebre recidivante. El diagnóstico específico se confirma por la identificación y la medición de anticuerpos de tipo IgM en suero obtenido en la fase aguda, que genera resultados positivos incluso en la fase prodrómica. Los métodos que utilizan el antígeno del virus Sin Nombre permiten detectar anticuerpos a los hantavirus afines que originan el H(C)PS. En ocasiones, virus heterotípicos reaccionan sólo con la técnica ELISA de IgG, pero el dato anterior es altamente sospechoso, ante la menor seroprevalencia de tales virus en poblaciones sanas. Pruebas de RT-PCR por lo común son positivas cuando se utilizan en estudios de coágulos de sangre obtenidos en los primeros 7 a 9 días de la enfermedad y cuando se usa la prueba en tejidos. Tal técnica es útil para identificar al virus infectante en áreas fuera de los límites naturales de los ratones ciervos y en casos atípicos.

En el pródromo es difícil el diagnóstico diferencial del H(C)PS, pero para la fecha en que comienza el cuadro inicial, o en las siguientes 24 h se manifiestan varios signos clínicos que son útiles en el diagnóstico. Por lo regular, no se detecta tos en el comienzo. El edema intersticial se identifica en las radiografías de tórax; más adelante aparece en el entorno del corazón de tamaño normal, edema alveolar bilateral de distribución central; en ocasiones el edema es unilateral en el comienzo. A menudo se observan derrames pleurales. La trombocitopenia, con linfocitos atípicos circulantes y el desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda (a menudo con leucocitosis), son casi siempre evidentes. Una pista temprana de importancia particular es la trombocitopenia. También hay que identificar hemoconcentración, hipoalbuminemia y proteinuria, para corroborar el diagnóstico. La trombocitopenia casi siempre aparece y la norma es la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, pero las manifestaciones clínicas de coagulopatía o signos de estudios de laboratorio propios de la coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) aparecen solamente en pocos pacientes en estado muy grave. Los individuos con enfermedad grave también tienen acidosis y aumento de las concentraciones de lactato en suero. Es frecuente que haya incremento leve en las cifras de las pruebas de función renal, pero las personas con H(C)PS grave a menudo muestran incremento extraordinario en las concentraciones de creatinina en suero. Algunos hantavirus del Nuevo Mundo y diferentes del virus Sin Nombre, como el virus de los Andes, se han vinculado con una mayor afectación de los riñones, pero se han estudiado pocos casos de ese tipo.

El tratamiento del H(C)PS en las primeras horas después de comenzado el cuadro es de importancia decisiva. El objetivo es evitar la hipoxemia grave; para ello se usa oxigenoterapia, con intubación, y tratamiento intensivo neumológico, si es necesario. En ese lapso, la hipotensión y el choque con incremento del valor de hematócrito inducen a la administración intensiva de soluciones, pero tal intervención se emprenderá con enorme cautela. Ante la disminución del gasto cardiaco con depresión del miocardio y mayor permeabilidad de vasos pulmonares, habrá que tratar el choque a la expectativa, con vasopresores y el goteo muy preciso de soluciones, orientado por la cifra de la tensión capilar pulmonar. Los casos benignos pueden tratarse con mediciones seriadas y frecuentes y administración de oxígeno sin intubación. Muchos enfermos necesitan intubación para superar la hipoxemia y el choque en evolución. La oxigenación con membrana extracorporal se emprende en casos graves, en circunstancias óptimas, antes de que comience el choque. Dicha técnica está indicada en pacientes con un índice cardiaco de 2.3 L/min/m^2 o una proporción de tensión de oxígeno arterial/oxígeno inspirado fraccional (PaO_2/FiO_2) <50 y que no reaccionan a las medidas corrientes de apoyo. La tasa de mortalidad es de 30 a 40% incluso con tratamiento satisfactorio, pero muchos pacientes que sobreviven las primeras 48 h de esta hospitalización, son desintubados y dados de alta en cuestión de días; al parecer no tienen secuelas a largo plazo. La ribavirina, un antiviral, inhibe *in vitro* los hantavirus, pero no ejerce un efecto notable en personas tratadas, según datos de un estudio abierto.

FIEBRE HEMORRÁGICA VIRAL

La fiebre con esta denominación (VHF) constituye un conjunto de datos basados en la inestabilidad vascular y menor integridad de los vasos. La agresión directa o indirecta en los vasos finos origina mayor permeabilidad (en particular cuando disminuye la función plaquetaria), rotura real y hemorragia local (positividad del signo del torniquete). La presión arterial disminuye y en casos graves surge choque. Ejemplos de irregularidades frecuentes y observables en el control de la circulación local son la hiperemia cutánea y la conjuntival. La hemorragia aparece pocas veces. En muchos pacientes la pérdida hemática es una manifestación de daño vascular muy amplio, y no una pérdida amenazadora del volumen sanguíneo. En algunos casos de VHF puede haber trastorno particular de órganos específicos. Por ejemplo, los riñones son afectados predominantemente en la fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS, *hemorrhagic fever with renal syndrome*) y el hígado es afectado de manera predominante en la fiebre amarilla y las enfermedades por filovirus. Sin embargo, en todas las enfermedades mencionadas asume importancia crítica la disfunción circulatoria generalizada. No hay conocimientos amplios de la patogenia de la VHF y varía con los virus regularmente implicados en el síndrome. En algunas infecciones virales, un factor importante es el daño directo al árbol vascular o incluso a células del parénquima de los órganos afectados; en otras infecciones virales se piensa que los mediadores solubles intervienen de forma considerable en la génesis de la hemorragia o en la redistribución de líquidos.

La fase aguda en casi todos los casos de VHF es consecuencia de la réplica constante del virus y la viremia. Las VHF comienzan con fiebre y mialgias por lo común de modo repentino. (Las infecciones por mammarenavirus son excepciones que a menudo se desarrollan de forma gradual.) En cuestión de unos días la persona acude a solicitar atención médica por la postración cada vez más intensa que suele acompañarse de dolor abdominal o retroesternal, anorexia, mareos, cefalea intensa, hiperestesia, fotofobia, y náusea o vómito y otras perturbaciones del tubo digestivo. En la exploración inicial a menudo se advierte sólo un estado agudo general con hiperemia conjuntival, dolor a la palpación de músculos o el abdomen e hipotensión en los límites normales o postural, tal vez con taquicardia. Frecuentemente hay petequias (que suelen visualizarse en las axilas), hipere-

Biblioteca Médica Virtual

mia de la cabeza y el tórax, edema periorbitario y proteinuria. Desde el comienzo o en término de 1 a 2 días a partir del mismo, suele haber incremento de las concentraciones de AST. La hemoconcentración por fuga vascular, que por lo regular es evidente, es más notable en el HFRS y en el dengue grave. La persona en muy grave estado evoluciona y presenta signos más intensos y al final choque y otras manifestaciones típicas del virus causal. Signos de mal pronóstico son choque, hemorragia multifocal y afectación del SNC (encefalopatía, coma, convulsiones).

Uno de los datos diagnósticos importantes para identificar a la VHF es el haber viajado a un área endémica dentro del periodo de incubación de un síndrome particular. Excepto en infecciones por los virus de Seúl, dengue y fiebre amarilla, que tienen vectores y hospederos urbanos, el viaje a un medio rural sugiere en particular el diagnóstico de VHF. Además, son tratables y pueden ser mortales algunas enfermedades graves incluidas en el diagnóstico diferencial (como paludismo falciparum, shigellosis, fiebre tifoidea, leptospirosis, fiebre recurrente y rickettsiosis).

La identificación temprana de VHF es importante, por la necesidad de medidas específicas contra el virus y también otras de apoyo. Tales medidas incluyen hospitalización atraumática inmediata, fluidoterapia juiciosa, considerar la mayor permeabilidad capilar del enfermo, administración de medicamentos cardiotónicos; uso de vasopresores para conservar la presión arterial en concentraciones que apoyen la perfusión renal; el tratamiento de infecciones bacterianas secundarias, relativamente comunes (y las micóticas, más raras); reemplazo de factores de coagulación y plaquetas, según estén indicados, y las medidas precautorias usuales utilizadas en el tratamiento de personas con diátesis hemorrágicas. La coagulación intravascular diseminada debe tratarse solamente si surgen pruebas de su existencia con base en datos de laboratorio y si es factible la vigilancia seriada por medio de tales pruebas; no existe un beneficio probado del tratamiento en esos casos. Las pruebas disponibles sugieren que los individuos con VHF muestran disminución del gasto cardiaco y casi no mejorarán con la carga de soluciones, tal como se practica en el tratamiento del choque que surge con la septicemia bacteriana. Se cuenta con medidas específicas contra algunas de las VHF. Están indicadas las medidas asistenciales estrictas de barrera y las precauciones contra las infecciones del personal médico y los visitantes cuando se define el problema como VHF, salvo cuando la enfermedad provenga del ataque de virus del dengue, hantavirus, de la fiebre del valle del Rift o de la fiebre amarilla.

Los nuevos agentes que causan VHF siguen descubriéndose. Además de los virus enumerados antes, la última adición son las fiebres intensas por "banyangvirus" con síndrome de trombocitopenia viral, que ocasionan todavía casos de VHF en China, Corea y Japón y tal vez el tibrovirus Bas-Congo, asociado con tres casos de VHF en la República Democrática del Congo. Sin embargo, no se han satisfecho los postulados de Koch para demostrar la causa y el efecto en el caso del virus Bas-Congo.

Bunyavirus Los bunyavirus más importantes como causa de VHF son los arenavirus (virus Junín, Lassa y Machupo), hantavirus, nairovirus (virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo) y fenuvirus (fiebre del valle del Rift y síndrome viral con fiebre grave y trombocitopenia). Otros bunyavirus, como la variante Garissa del virus Ngari y el virus Ilesha (ambos orthobunyavirus) o los virus Chapare, Guanarito, Lujo y Sabiá (todos mammarenavirus) han causado brotes epidémicos esporádicos de VHF.

FIEBRES HEMORRÁGICAS POR VIRUS JUNÍN/ARGENTINO Y MACHUPO/BOLIVIANO Las fiebres de este tipo son intensas (con tasa de mortalidad entre 15 y 30%), son causadas por los virus Junín y Machupo, respectivamente. El cuadro inicial es similar y sus aspectos epidemiológicos difieren por la distribución y el comportamiento de los roedores que sirven de reservorios de los virus. Hasta la fecha la fiebre hemorrágica por virus Junín/argentino se ha registrado sólo en áreas rurales de Argentina, en tanto que la fiebre hemorrágica por virus Machupo/boliviano se circunscribe a zonas rurales de Bolivia. La infección con los agentes causales casi siempre produce la enfermedad y afecta a individuos de todas las edades y ambos géneros. Es rara la transmisión directa de una persona a otra o la de tipo nosocomial, pero ha ocurrido. La transmisión de la fiebre hemorrágica Junín/argentino por varones convalecientes con sus esposas sugiere la necesidad de asesoramiento de los pacientes para evitar el contacto íntimo por varias semanas después de la recuperación de fiebre hemorrágica por mammarenavirus. En comparación con el perfil de la fiebre Lassa (véase adelante), es común la trombocitopenia; la hemorragia es frecuente y son mucho más comunes la disfunción del SNC (p. ej., confusión intensa, temblores de las extremidades escapulares y la lengua y signos cerebelosos) en la enfermedad causada por virus Junín y por la del virus Machupo. Algunos casos siguen predominantemente una evolución neurológica con un mal pronóstico.

Los datos de laboratorio clínico son útiles en el diagnóstico porque entre los signos típicos están trombocitopenia, leucopenia y proteinuria. La fiebre hemorrágica Junín/argentina se puede tratar fácilmente con plasma de la fase de convalecencia, administrado en los primeros ocho días de la enfermedad. En ausencia de tratamiento pasivo con anticuerpos, se recomienda la administración de ribavirina IV en la dosis recomendada para la fiebre Lassa, la cual es probable que sea eficaz en todas las VHF sudamericanas causadas por mammarenavirus. Se cuenta con una vacuna hecha de virus vivos atenuados que es segura y eficaz contra la fiebre hemorrágica Junín/argentina. Después de vacunar más de 250 000 personas de alto riesgo en el área endémica, la incidencia de VHF disminuyó de forma extraordinaria. En animales de experimentación, la vacuna genera protección cruzada contra la fiebre hemorrágica Machupo/boliviana.

FIEBRE LASSA El virus de Lassa ocasiona enfermedad endémica y epidémica en Nigeria, Sierra Leona, Guinea y Liberia, aunque probablemente se distribuye de manera más amplia en la zona occidental de África. En países donde es endémico el virus mencionado, la fiebre Lassa es una causa notable de cuadros febriles. Por ejemplo, en un hospital en Sierra Leona, por medio de estudios de laboratorio, se confirmó que la fiebre Lassa, de forma consistente, es la causa de 20% de las hospitalizaciones a pabellones médicos. Tan sólo en la zona occidental de África es probable que cada año aparezcan decenas de miles de infecciones por virus de Lassa. El virus se transmite por contacto muy cercano de una persona con otra. El virus suele estar presente en la orina durante la fase de convalecencia y se sospecha que también está en el líquido seminal al inicio de la recuperación. Se ha producido la propagación nosocomial, pero es poco común si se aplican técnicas parenterales estériles adecuadas. El trastorno afecta por igual a todas las edades y los dos géneros; la incidencia de la enfermedad alcanza su máximo en la estación seca, pero la transmisión puede ocurrir durante todo el año.

Entre los agentes de VHF, es el único mammarenavirus que por lo regular se asocia con inicio gradual de la enfermedad, la cual empieza después de un período de incubación de 5 a 16 días. La hemorragia aparece sólo en 15 a 30% de los individuos con fiebre de Lassa; en individuos de piel clara a menudo se advierte erupción maculopapulosa. Son frecuentes los derrames; y más adelante aparece la pericarditis, predominante en varones. La mortalidad materna es mayor que las cifras comunes de 15 a 30% y aumenta en particular durante el último trimestre. La muerte fetal alcanza 90%. El vaciamiento del contenido uterino puede mejorar las cifras de supervivencia de las embarazadas, pero son muy escasos los datos sobre la fiebre Lassa y el embarazo. Estas cifras sugieren que la interrupción del embarazo de mujeres infectadas con este virus debe ser una opción por considerar. El recuento de leucocitos es normal o hay moderado incremento; el número de plaquetas es normal o un poco menor. La sordera coincide con la mejoría clínica en aproximadamente 20% de los pacientes y es permanente y bilateral en algunas personas. Puede aparecer una reinfección, pero no se ha vinculado con enfermedad grave.

Desde el punto de vista estadístico, la viremia de alta concentración o la elevada concentración de AST en suero conlleva la posibilidad de un desenlace mortal. Por ello, las personas con concentración de AST >150 IU/mL deben ser tratadas con ribavirina IV. Este análogo nucleósido antiviral probablemente sea eficaz para disminuir las cifras de mortalidad, de las comunicadas en los controles retrospectivos. Sin embargo, no se deben olvidar los posibles efectos adversos, como anemia reversible (que por lo común no necesita transfusión), anemia hemolítica dependiente y supresión de médula ósea. La ribavirina se administrará en goteo IV lento, en una dosis de 32 mg/kg de peso, después de la cual se administrarán 16 mg/kg c/6 h durante 4 días para seguir con 8 mg/kg c/8 h durante 6 días. La vacuna de virus inactivados Lassa ha fracasado en los estudios preclínicos, pero se encuentran en investigación experimental varias plataformas vacunales promisorias.

FIEBRE HEMORRÁGICA CON SÍNDROME RENAL La HFRS (*hemorragic fever with renal syndrome*) es la VHF más importante en la actualidad; en Asia cada año causa más de 100 000 casos de enfermedad grave; en Europa hay miles de casos de infecciones menos graves. El trastorno está distribuido ampliamente en Eurasia. Los principales virus causales son el Puumala (Europa), el Dobrava-Belgrado (los Balcanes) y el Hantaan (oriente de Asia). Los virus Amur/Soochong, Gōu, Kurkino, Muju, Saaremaa, Sochi y Tula causan HFRS, pero con frecuencia mucho menor y están circunscritos geográficamente a regiones que dependen de la distribución de los reservorios hospederos. El virus Seúl tiene la característica particular de relacionarse con las ratas pardas (*Rattus norvegicus*); por esa razón, tiene una distribución mundial por la migración de estos roedores en barcos. A pesar de la distribución amplia de los virus Seúl, solamente aparecen HFRS leves o

Biblioteca Médica Virtual

moderados en Asia; ha sido difícil identificar la enfermedad de seres humanos en muchas áreas del mundo. Casi todos los casos de HFRS aparecen en residentes rurales o vacacionistas; la excepción es la infección por el virus de Seúl, que puede ser adquirida en el entorno urbano o rural o por colonias de ratas contaminadas que se usan en laboratorios. La clásica infección por virus Hantaan en Corea y en zonas rurales de China aparece con mayor frecuencia en la primavera y el otoño, y depende de la densidad (número) de roedores, y de las prácticas agrícolas. La infección de seres humanos se contagia más bien por aerosoles de la orina de roedores, aunque el virus también aparece en la saliva y las heces de tales animales. Los pacientes de HFRS no transmiten la infección.

Los casos graves de HFRS evolucionan y presentan cuatro etapas identificables. La *etapa febril* dura entre 3 o 4 días, es de comienzo repentino y se le identifica por fiebre, cefalea, mialgia intensa, sed, anorexia y a menudo náusea y vómito. Con frecuencia se observa fotofobia, dolor retroorbitario y dolor con los movimientos oculares, y puede haber diplopía con inflamación del cuerpo ciliar. En la cara, en el área V del cuello y en el dorso hay hiperemia, que es un signo característico, como es la congestión faríngea, el edema periorbitario y la hiperemia de conjuntivas. Las petequias suelen aparecer en áreas de presión, las conjuntivas y las axilas. La dorsalgia y el dolor a la percusión en los ángulos costovertebrales reflejan edema retroperitoneal masivo. Se generan datos de estudios de laboratorio, de la entidad conocida como DIC leve a moderada. Otros datos de estudios de laboratorio que corresponden a HFRS incluyen proteinuria y sedimento urinario activo. La *fase hipotensora* dura de pocas a 48 h y comienza con disminución de la presión arterial y en ocasiones, choque. La bradicardia relativa que es típica de la fase febril es sustituida por taquicardia. La activación de cininas es notable. El valor hematócrito cada vez mayor refleja agravamiento de la fuga vascular. Surge leucocitosis con desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda y persiste la trombocitopenia. Circulan linfocitos atípicos (de hecho son CD8+ activados y en menor magnitud, linfocitos T CD4+). La proteinuria es intensa y la densidad de la orina disminuye a 1.010. Hay congestión de la circulación renal y disminución de la circulación local y sistémica, cambios que originan necrosis de túbulos y en particular de la función corticomedular, además de oliguria. Durante la *etapa oligúrica* persisten las tendencias hemorrágicas, en gran parte tal vez por los defectos hemorrágicos propios de la uremia. La oliguria persiste 3 a 10 días antes de que reaparezca la función renal, lo cual denota el comienzo de la *fase poliúrica* (diuresis e hipostenuria), que conlleva el peligro de deshidratación y anomalías de electrólitos.

Los casos benignos de HFRS pueden ser menos estereotípicos. El cuadro inicial puede incluir únicamente fiebre, alteraciones del tubo digestivo y oliguria transitoria, seguida de hipostenuria. Las infecciones por virus Puumala, que constituye la causa más común de HFRS en Europa (*nefropatía epidémica*), generan un cuadro mucho más atenuado, pero posee los mismos elementos iniciales generales. Las manifestaciones hemorrágicas se detectan sólo en 10% de los pacientes; por lo regular se corrobora que hay hipotensión y no choque y aparece oliguria solamente en alrededor de 50% de los pacientes. Los signos predominantes pueden ser fiebre, dolor abdominal, proteinuria, oliguria leve y a veces visión borrosa o glaucoma, seguida de poliuria e hipostenuria en la recuperación. La tasa de mortalidad es <1%.

Es importante sospechar la existencia de HFRS en personas que han estado expuestas en una zona endémica rural. La identificación expedita de la enfermedad permite la hospitalización rápida y el tratamiento a la expectativa del choque y la insuficiencia renal. Entre los parámetros útiles de estudios de laboratorio clínico están la imagen y el número de leucocitos, que puede ser leucemoide y se acompaña de desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda; trombocitopenia y proteinuria. La HFRS es diagnosticada fácilmente por medio de ELISA con captura de IgM, que muestra positividad al ser hospitalizado el paciente o en término de 24 a 48 h de tal situación. Es difícil aislar los hantavirus, pero la RT-PCR de un coágulo sanguíneo obtenido en fase temprana de la enfermedad o de tejidos que se extrajeron *post mortem*, deben generar resultados positivos. Los estudios en cuestión por lo común se emprenden si se necesita la identificación definitiva del virus infectante.

Los elementos básicos del tratamiento son la corrección del choque, el uso confiable de los vasopresores, la venoclisis moderada de soluciones de cristaloides, la administración IV de albúmina sérica humana; se trata la insuficiencia renal con diálisis inmediata para evitar la sobrehidratación que puede ocasionar edema pulmonar, además de controlar la hipertensión que agrava la posibilidad de hemorragia intracraneal. El uso de ribavirina IV ha disminuido la mortalidad y la morbilidad en casos graves, a condición de que el tratamiento se comience en los primeros 4 días de la enfermedad. La mortalidad puede alcanzar cifras como 15%, pero con el tratamiento apropiado debe ser <5%. No se ha corroborado definitivamente que queden secuelas.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO (CCHF, *CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER*) Esta VHF grave tiene una amplia distribución geográfica y puede surgir siempre que haya garrapatas que transmiten el virus. Ante la predilección de las garrapatas que transmiten el virus de CCHF por alimentarse de ganado doméstico y algunos mamíferos silvestres, las seroencuestas veterinarias son el mecanismo más eficaz para vigilar la circulación del virus en una región particular. Los seres humanos adquieren la infección por picadura de garrapata o durante el aplastamiento de dichos artrópodos infectados. Los animales domésticos no presentan un cuadro de enfermedad, pero terminan por mostrar viremia. De este modo, existe el riesgo de adquirir CCHF durante la trasquila de ovejas, la matanza y el contacto con pieles infectadas o cadáveres de animales infectados sacrificados recientemente. Las epidemias nosocomiales son frecuentes y por lo común provienen del contacto extenso con sangre o pinchazos de aguja.

La CCHF, a pesar de que muestra semejanzas generales con otras VHF, origina daño extenso del hígado, lo cual causa ictericia en algunos pacientes. Las cifras de estudios de laboratorio clínico señalan la presencia de DIC y también incremento en las concentraciones de AST, creatina fosfocinasa y bilirrubina. Las personas que no sobreviven por lo común tienen cambios más marcados que los supervivientes en la concentración de los indicadores comentados, incluso en los primeros días de la enfermedad, y también presentan leucocitosis y no leucopenia. Además, la trombocitopenia es más intensa y surge de forma más temprana en personas que no sobreviven, que en los supervivientes. Aún es motivo de debate el beneficio de la ribavirina IV para el tratamiento y ha demostrado su utilidad. La experiencia clínica y la comparación retrospectiva de pacientes con cifras de laboratorio inquietantes apoyan la afirmación de que la ribavirina puede ser eficaz, pero los estudios clínicos con asignación al azar no muestran beneficio en la reducción de las tasas de mortalidad. No se recomienda el empleo de vacunas para seres humanos o de uso veterinario.

FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT El hábitat natural de los virus de la fiebre del valle del Rift se circunscribió a los países subsaharianos de África y la circulación del virus se incrementó sustancialmente con las lluvias torrenciales. El fenómeno de oscilación meridional de El Niño en 1997 facilitó la propagación posterior de la fiebre del valle del Rift en la península arábiga; surgió una epidemia de la enfermedad en el año 2000. También se ha detectado el virus en Madagascar y fue introducido en Egipto, donde ocasionó grandes epidemias en 1977-1979, 1993 y fechas ulteriores. El virus de la fiebre del valle del Rift se perpetúa en la naturaleza por transmisión transovárica en mosquitos *Aedes* en aguas de inundaciones; posiblemente también incluye un vertebrado amplificador. La mayor transmisión durante las lluvias particularmente torrenciales ocasiona epizootias caracterizadas por viremia de alto nivel en ganado vacuno, cabras u ovejas. En estas situaciones, numerosos tipos de mosquitos se alimentan de la sangre de dichos animales y se infectan, lo cual agrava la posibilidad de infecciones de seres humanos. La percepción remota por medio de satélites detecta los cambios ecológicos vinculados con las lluvias torrenciales, que anticipan la posibilidad de transmisión del virus de fiebre del valle del Rift. Por medio de satélites de alta resolución, también se identifican las depresiones especiales en las aguas de crecida, a partir de las cuales surgen los mosquitos. Además, el virus se transmite por contacto con sangre o aerosoles, provenientes de animales domésticos. La transmisión es elevada durante el parto y tanto los productos de abortos como las placentas deben ser manipulados con precaución. Los animales sacrificados no son infecciosos, porque la glucólisis anaerobia en los tejidos analizados en la necropsia origina un entorno ácido que inactiva rápidamente los bunyavirus. No se ha corroborado la transmisión directa de la fiebre del valle del Rift de una persona a otra, ni la nosocomial.

El virus de la fiebre del valle del Rift tiene la característica peculiar que causa varios síndromes clínicos. Casi todas las infecciones se manifiestan en la forma del síndrome de fiebre-mialgias. Una pequeña proporción de las infecciones ocasiona VHF con afección predominante del hígado o encefalitis. Otros de los trastornos frecuentes son la insuficiencia renal y la coagulación intravascular diseminada. Posiblemente 10% de las infecciones, por lo demás leves, culmina en vasculitis de retina; algunos pacientes presentarán trastorno permanente de la visión. En la exploración fundoscópica se identifican edema, hemorragia e infarto de la retina, así como degeneración del nervio óptico. En una proporción pequeña de pacientes (<1 en 200), después de la vasculitis retiniana hay encefalitis por virus.

No se cuenta con un tratamiento de la fiebre del valle del Rift. Después que ha mostrado resolución el síndrome agudo febril y han aparecido anticuerpos neutralizantes en suero, hechos que sugieren que se necesitan

Biblioteca Médica Virtual

únicamente medidas de sostén, surgen la enfermedad de retina y la encefalitis. La enfermedad epidémica se evita mejor por vacunación del ganado. La capacidad de dicho virus para propagarse después de su introducción en Egipto sugiere que es necesario que otras zonas posibles receptoras que incluyen Estados Unidos, generen planes de respuesta a una posible invasión. La fiebre del valle del Rift, a semejanza de la encefalitis equina venezolana, posiblemente sea controlada sólo con reservas adecuadas de una vacuna eficaz hecha de partículas vivas atenuadas, pero no se dispone de tales reservas globales. La vacuna con partículas inactivadas por formol genera inmunidad en seres humanos, pero las cantidades son escasas y se necesitan tres inyecciones. Se recomienda usar dicha vacuna en trabajadores de laboratorio que puedan estar expuestos al virus y también para veterinarios que trabajan en países subsaharianos de África. Se encuentra en investigación en seres humanos una nueva vacuna de virus vivos atenuados, MP-12 (se han completado los estudios de fase 2). La vacuna es inocua y se ha aprobado para uso en ovejas y ganado vacuno. Además, se han desarrollado varias vacunas, para su uso específico en animales.

SÍNDROME DE FIEBRE GRAVE CON TROMBOCITOPENIA Esta enfermedad transmitida por garrapatas, descrita en fecha reciente, es causada por el síndrome viral con fiebre grave y trombocitopenia. En los últimos años, en China se han notificado numerosas infecciones de seres humanos; también se han detectado algunos casos en Japón y Corea del Sur. El cuadro inicial varía desde fiebre inespecífica leve hasta VHF grave, con una cifra elevada de mortalidad (>12%).

Flavivirus Los flavivirus más importantes que ocasionan VHF son los virus de dengue 1-4 y de fiebre amarilla, todos transmitidos por mosquitos. Los virus están ampliamente distribuidos y ocasionan decenas o centenas de miles de infecciones cada año. Los virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur y los de la fiebre hemorrágica de Omsk están muy circunscritos geográficamente, pero los flavivirus transmitidos por garrapatas, que ocasionan VHF, se manifiestan con la aparición posterior de encefalitis viral. El virus de encefalitis transmitida por garrapatas ha ocasionado VHF en algunos pacientes. No se cuenta con tratamiento de tales VHF, pero se ha utilizado en la India una vacuna de virus inactivados para evitar la enfermedad del bosque de Kyasanur.

DENGUE GRAVE Algunas semanas después de la convalecencia de la infección con virus de dengue 1, 2, 3 o 4, por lo regular desaparece la protección transitoria obtenida por la infección, contra la nueva infección con un virus heterotípico de dengue. La reinfección heterotípica puede ser el dengue clásico o, con menor frecuencia, el dengue grave. En los últimos 20 años, *A. aegypti* ha invadido de nuevo en forma progresiva países latinoamericanos y otras zonas; los viajes frecuentes por individuos infectados han introducido múltiples variantes de los virus de dengue 1-4 provenientes de muchas áreas geográficas. Por esa razón, las características de la transmisión hiperendémica de múltiples serotipos de virus de dengue, establecidos en América y países caribeños, han permitido que surja el dengue grave como un problema mayor. Entre los millones de infecciones por virus de dengue 1-4, cerca de 500 000 casos de dengue grave se producen cada año, con una cifra de mortalidad aproximada de 2.5%. La inducción de permeabilidad vascular y choque depende de múltiples factores como la presencia o ausencia de anticuerpos intensificadores y no neutralizantes, de la edad (la susceptibilidad al dengue grave disminuye considerablemente después de los 12 años de vida); del género (las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los varones); de la raza (las personas caucásicas son afectadas con mayor frecuencia que las de raza negra); del estado nutricional (la desnutrición genera protección) o de la sucesión de infecciones (como sería la infección por virus 1 del dengue, seguida por la del virus 2 que al parecer es más peligrosa que la infección por virus 4 de dengue, seguida por la infección por el virus 2). Además, existe considerable heterogeneidad entre cada población de virus de dengue. Por ejemplo, las variantes del virus de dengue 2 del sudeste asiático tienen mayor capacidad de originar dengue grave que las demás variantes.

El dengue grave se identifica por la detección de tendencias hemorrágicas (prueba del torniquete, petequias) o hemorragia franca, sin que haya causas primarias, como serían lesiones preexistentes en el tubo digestivo. El choque puede ser consecuencia de mayor permeabilidad vascular. En casos menos intensos del dengue grave, de 2 a 5 días después de comenzar el dengue típico, por lo común para la fecha de defervescencia, se detectan inquietud, letargia, trombocitopenia (<100 000/μL) y hemoconcentración. También pueden aparecer en el dengue grave maculopápulas, observadas a menudo en el dengue común. En casos más graves se advierte choque franco y disminución de la tensión esfígmica, cianosis, hepatomegalia, derrames pleurales y ascitis; en algunos pacientes, aparecen equimosis intensas y hemorragia de tubo digestivo. El periodo de choque dura solamente 1 o 2 días.

Es posible hacer el diagnóstico virológico del dengue grave por los medios comunes. Sin embargo, las múltiples infecciones por flavivirus originan respuestas inmunitarias generales a varios miembros del género; tal situación pudiera hacer que se pierda la especificidad viral de las respuestas inmunitarias con base de IgM e IgG. Hay que buscar una respuesta de anticuerpos secundaria contra varios de los antígenos de flavivirus y así demostrar el característico espectro amplio de reactividad.

Muchos enfermos en choque reaccionan con rapidez al monitoreo minucioso, la administración de oxígeno y la venoclisis con soluciones de cristaloides, y en algunos casos graves, de coloides. Las cifras de mortalidad notificadas varían enormemente con la definición de casos y la calidad del tratamiento; sin embargo, la mayoría de los pacientes del dengue grave reacciona de modo satisfactorio a las medidas de sostén; la mortalidad global en un centro con experiencia en los trópicos, probablemente sea tan bajo como de 1%.

El aspecto básico para la contención del dengue y el dengue grave es la eliminación de *A. aegypti*, lo cual también disminuye el riesgo de fiebre amarilla en entornos urbanos y la circulación del virus Chikungunya. Los intentos de erradicación son entorpecidos por la presencia de neumáticos no degradables y recipientes de plástico muy resistentes en depósitos de basura (sitios perfectos para la proliferación de mosquitos, donde muchos desechos se llenan de agua de las lluvias) y por resistencia a insecticidas. La pobreza de medios urbanos y la incapacidad de la comunidad sanitaria para movilizar a grandes masas para que reaccionen a la necesidad de eliminar los sitios de proliferación de mosquitos, también son factores en la falla para el control de tales insectos. Se encuentra en fase de desarrollo avanzado (estudios clínicos de fase 1 a 3 en varias regiones en América Latina, Asia y Australia) una vacuna contra el dengue, tetravalente, de virus vivos atenuados basada en el virus 17D atenuado de la fiebre amarilla. Están en etapa de valoración en estudios clínicos de fase 1 cuando menos otras dos vacunas posibles con virus vivos atenuados, basadas en virus de dengue modificados por bioingeniería, pero los resultados no son promisorios.

FIEBRE AMARILLA El virus de la fiebre amarilla ocasionó grandes epidemias en África y Europa antes de que la transmisión por mosquitos *A. aegypti* se identificara en el año de 1900. La fiebre amarilla en zonas urbanas se estableció en países del Nuevo Mundo como consecuencia de la colonización por *A. aegypti*, que originalmente era un mosquito africano. Más adelante, se observó que diferentes tipos de mosquitos y primates no humanos perpetuaban el virus de la fiebre amarilla en África y también en las selvas de América Central y del Sur. La transmisión a seres humanos es accidental y se realiza por medio de picaduras de mosquitos que se han alimentado de sangre de monos virémicos. Después de identificar a los mosquitos *A. aegypti* como vectores de la fiebre amarilla, se han implantado estrategias de freno para una mayor contención de los mosquitos. En la actualidad, la transmisión de fiebre amarilla en entornos urbanos se produce únicamente en algunas ciudades africanas, pero persiste la amenaza en grandes ciudades de América del Sur donde ha ocurrido la reinfestación por parte de *A. aegypti;* la transmisión del virus de dengue 1-4 por el mismo mosquito es frecuente. Pese a la existencia de una vacuna inocua y muy eficaz, ocurren cientos de casos de fiebre amarilla en América del Sur con 84 000 a 170 000 casos graves en la jungla o en regiones urbanas, lo que incluye 29 000 a 60 000 muertes, que ocurrieron en África en el año 2013.

La fiebre amarilla es una VHF típica que se acompaña de necrosis hepática sobresaliente. Después de un periodo de viremia que dura en promedio 3 a 4 días, surge un periodo de "intoxicación". Durante esta última fase, en casos graves, aparecen como signos característicos ictericia, hemorragia, vómito negro, anuria y delirio terminal, que depende tal vez en parte de la afectación extensa del hígado. El recuento de leucocitos en sangre puede ser normal o mostrar un número menor, pero a menudo tal número es grande en las etapas terminales. Por lo común surge albuminuria y puede ser intensa. Conforme falla la función renal en casos terminales o graves, aumenta de forma proporcional la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo. Las irregularidades detectadas en las pruebas de función hepática varían desde incrementos pequeños de las concentraciones de AST en casos poco graves, hasta las perturbaciones más intensas.

La fiebre amarilla en contextos urbanos se puede evitar por la erradicación de *A. aegypti*. En el caso de los ciclos selváticos persistentes, se necesita vacunar a todos los visitantes a zonas de transmisión posible, con la vacuna elaborada con la variante 17D del virus vivo atenuado, que no puede ser transmitido por mosquitos. Con unas cuantas excepciones, son mínimas las reacciones a la vacuna y en término de 10 días se logra la inmunidad que dura como mínimo 25 a 35 años. La alergia a proteína del huevo

Biblioteca Médica Virtual

obliga a tener cautela en la administración de la vacuna. Se sabe que en los fetos no se observan efectos dañinos corroborados de la vacuna, las embarazadas recibirán la vacuna solamente si están definitivamente en riesgo de exposición al virus de fiebre amarilla. La vacunación se ha acompañado de algunos casos graves de encefalitis en niños <6 meses de vida, razón por la cual está contraindicada en ese grupo de edad y no se recomienda en pequeños de 6 a 8 meses, salvo que sea muy grande el riesgo de exposición. Se han señalado graves reacciones adversas de múltiples órganos y sistemas (mortales ocasionalmente), que afectan en particular a los ancianos y hay que comparar los riesgos/beneficios antes de aplicar la vacuna a personas ≥60 años de edad. Sin embargo, el número de fallecimientos de viajeros no vacunados contra la fiebre amarilla rebasa el número de muertes por la aplicación de la vacuna; hay que adoptar una norma liberal de vacunación para las personas que acuden a zonas afectadas. La información oportuna sobre los cambios en la distribución de la fiebre amarilla y las exigencias para la aplicación de su vacuna se pueden obtener en Estados Unidos de los CDC (http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/yf/default.htm).

Agradecimiento

Los autores agradecen las contribuciones importantes de Clarence J. Peters a este capítulo en las ediciones previas.

LECTURAS RECOMENDADAS

Centers for Disease Control and Prevention: Arbovirus catalog. Available at https://wwwn.cdc.gov/arbocat/. Accessed February 14, 2018.

King AMQ *et al.* (eds): *Virus Taxonomy—Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* London, Elsevier/Academic Press, 2011.

Knipe DM, Howley PM (eds): *Fields Virology*, 6th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

Lvov DK *et al.*: *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and Ecology*. London, Elsevier/Academic Press, 2015.

Singh SK, Ruzek D (eds): *Viral Hemorrhagic Fevers*. Boca Raton, FL, CRC Press, 2013.

Vasilakis N, Gubler DJ (eds): *Arboviruses: Molecular Biology, Evolution and Control*. Haverhill, UK, Caister Academic Press, 2016.

PÁGINA ELECTRÓNICA

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV): https://talk.ictvonline.org/. Accessed February 14, 2018.

205 Infecciones por los virus del Ébola y de Marburgo

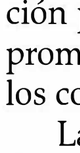
Jens H. Kuhn

Algunos virus de la familia Filoviridae causan fiebres hemorrágicas virales graves y a menudo mortales en humanos. La introducción de estos virus en poblaciones humanas es un hecho muy raro que tal vez ocurre por contacto directo o indirecto con hospedadores mamíferos sanos de esta clase viral, o bien por contacto con primates infectados, enfermos o muertos. Los filovirus son muy infectantes, pero no muy contagiosos. La transmisión natural de un humano a otro tiene lugar de manera directa e interpersonal (casi siempre de una piel a otra) o por exposición a líquidos o tejidos corporales infectados; no hay pruebas de que la transmisión suceda por partículas de aerosol o por las expulsadas de las vías respiratorias. La infección evoluciona con rapidez desde un cuadro similar al de la gripe (influenza) hasta otro con manifestaciones hemorrágicas que de manera típica culminan en un síndrome de disfunción de múltiples órganos y choque. La presencia de infecciones subclínicas primarias es controversial, pero un pequeño porcentaje de supervivientes permanece con infección subclínica y persistente. Las medidas contra las infecciones por filovirus son de sostén, por necesidad, porque no se cuenta con antivirales útiles ni vacunas eficaces y específicas.

La OMS clasifica a los filovirus como patógenos del grupo de riesgo número 4. En consecuencia, toda manipulación de material sospechoso de tener estos virus debe realizarse sólo en laboratorios con contención máxima (nivel 4 de bioseguridad) o bien inactivar en forma adecuada los virus antes de su análisis en laboratorios con un nivel 2 de bioseguridad. El personal experto que manipula los virus debe utilizar protectores personales (véase "Control y prevención" más adelante) y aplicar de manera rigurosa técnicas de seguridad aceptadas. Es necesario entrar en relación inmediata con las autoridades apropiadas y los laboratorios de la OMS especializados cuando se sospechen infecciones por filovirus.

ETIOLOGÍA

La familia Filoviridae comprende tres géneros: *Cuevavirus*, *Ebolavirus* y *Marburgvirus* **(cuadro 205-1 y fig. 205-1)**. Los datos disponibles sugieren que no son patógenos para los humanos los únicos cuevavirus identificados: virus de Lloviu (LLOV, *Lloviu virus*) y un ebolavirus, el virus de Reston (RESTV, *Reston virus*). Los cuatro ebolavirus restantes, es decir, el virus de Bundibugyo (BDBV, *Bundibugyo virus*); del Ébola (EBOV, *Ebola virus*); del Sudán (SUDV, *Sudan virus*) y el del Bosque Taï (TAFV, *Taï Forest virus*), ocasionan enfermedad por virus del Ébola (EVD, *Ebola virus disease*), según la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión [ICD-10], código A98.4). Los dos marburgvirus, esto es, el virus de Marburgo (MARV, *Marburgvirus*) y el virus de Ravn (RAVV, *Ravn virus*), son los agentes etiológicos de la enfermedad por virus de Marburgo (MVD, *Marburg virus disease*; ICD-10 código A98.3).



Los filovirus poseen genomas de RNA con hebra codificante, monocatenarios, no segmentados y lineales que tienen una longitud cercana a 19 kb. Dichos genomas contienen seis o siete genes que codifican las siete proteínas estructurales siguientes: nucleoproteína, cofactor de polimerasa (VP35), proteína de matriz (VP40), glucoproteína ($GP_{1,2}$), cofactor de transcripción (VP30), proteína de matriz secundaria (VP24) y RNA polimerasa dependiente de RNA (proteína L). Los cuevavirus y los ebolavirus, pero no los marburgvirus, también codifican tres proteínas no estructurales de función desconocida (sGP, ssGP y Δ-péptido). Los filoviriones tienen la peculiaridad, entre las partículas virales humanas, de que poseen de manera predominante filamentos pleomórficos, pero también asumen formas de rodete o número 6 (anchura, casi 80 nm; longitud promedio, ≥790 nm). Los viriones con cubierta contienen ribonucleocápsides helicoidales y muestran una cobertura de picos de $GP_{1,2}$ **(fig. 205-2)**.

EPIDEMIOLOGÍA



Hasta la fecha (1 de octubre de 2017) se habían notificado 31 602 infecciones por filovirus de humanos y habían fallecido 13 350 personas **(fig. 205-3)**. De éstos, hubo 28 652 casos y 11 325 muertes en un solo brote, el de África occidental, que fue el brote de EVD de 2013-2016. Las tasas destacan el alto grado de mortalidad (número de muertes por número de personas enfermas; 41.7%) y la baja mortalidad global (efecto en la población sana) de las infecciones por filovirus. Al menos hasta el momento, las infecciones por filovirus natural no constituyen una amenaza global. Sin embargo, el gran brote de EVD de 2013 a 2016 contradijo esta valoración. Los filovirus patógenos para los humanos al parecer son exclusivamente endémicos de África ecuatorial, aunque tal distribución puede cambiar si las alteraciones ambientales naturales o artificiales promueven la migración de hospedadores que poseen los virus y aumentan los contactos entre hospedadores no humanos y humanos **(fig. 205-4)**.

La mayor parte de los brotes registrados causados por EVD y MVD puede rastrearse hasta los casos índice aislados que transmitieron la infección a otros. Las cadenas de contactos sugieren que se han producido unos 50

CUADRO 205-1 Taxonomía de los filovirus

- Orden Mononegavirales
  - Familia Filoviridae
    - Género *Marburgvirus*
      - Especie *Marburg marburgvirus*
        - Virus 1: virus de Marburgo (MARV)
        - Virus 2: virus de Ravn (RAVV)
    - Género *Ebolavirus*
      - Especie *Bundibugyo ebolavirus*
        - Virus: virus de Bundibugyo (BDBV)
      - Especie *Reston ebolavirus*
        - Virus: virus de Reston (RESTV)
      - Especie *Sudan ebolavirus*
        - Virus: virus de Sudán (SUDV)
      - Especie *Taï Forest ebolavirus*
        - Virus: virus del Bosque de Taï (TAFV)
      - Especie *Zaire ebolavirus*
        - Virus: virus del Ébola (EBOV)
    - Género: *Cuevavirus*
      - Especies *Lloviu cuevavirus*
        - Virus: virus de Lloviu (LLOV)

Biblioteca Médica Virtual

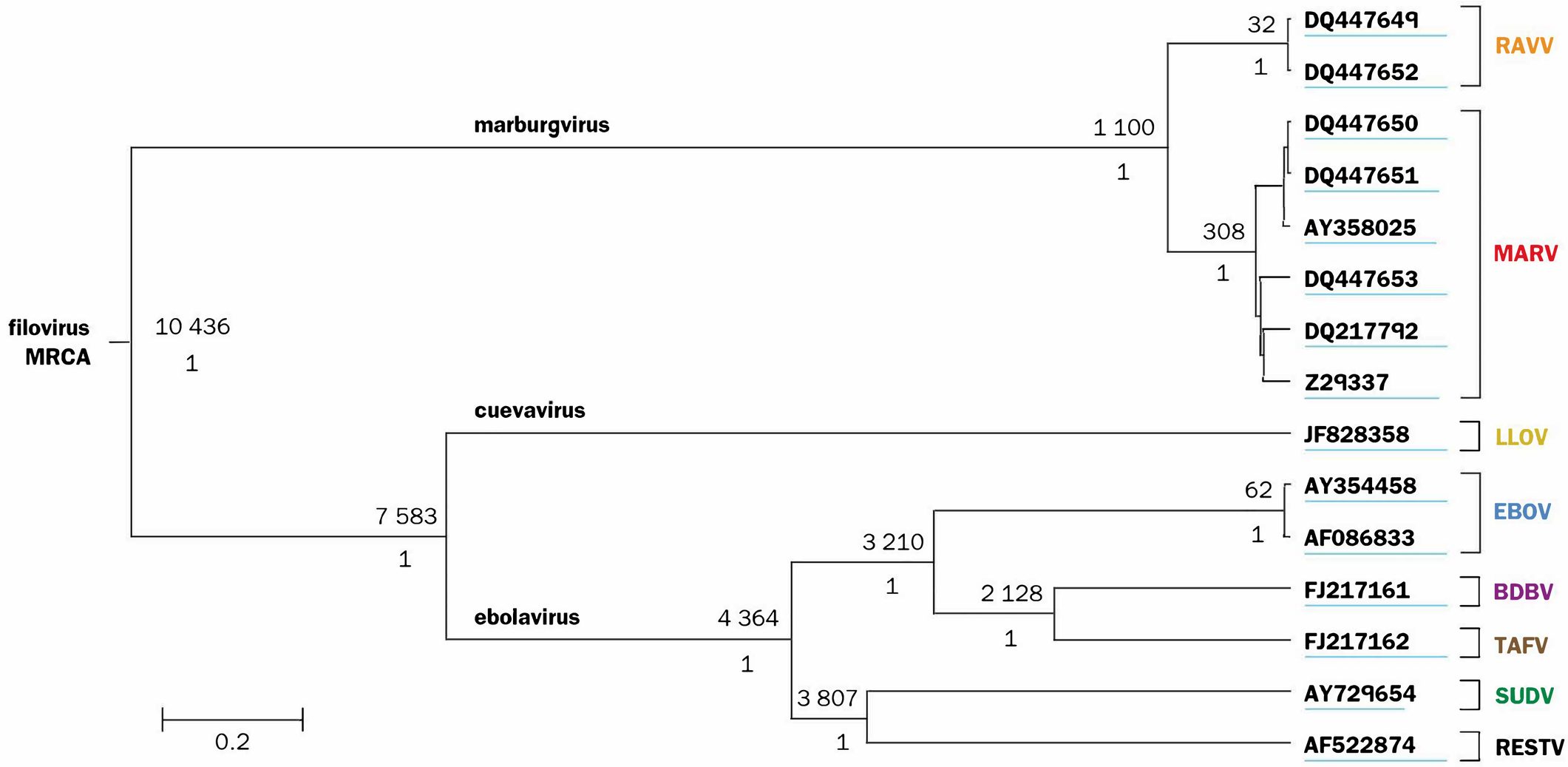


FIGURA 205-1 Aspectos filogenéticos y evolutivos de los filovirus. Análisis de coalescencia de Bayes de variantes representativas de todos los clados de filovirus (representados por número de acceso a GenBank). El árbol de credibilidad máxima de clado se incluye con el antepasado común más reciente (MRCA) en cada nodo. Se muestran las cifras de probabilidad posterior detrás de las estimaciones de MRCA en años. La escala se basa en sustituciones/sitios en el análisis realizado por la Dra. Serena Carroll, *Centers for Disease Control and Prevention*. BDBV, virus de Bundibugyo; EBOV, virus del Ébola; LLOV, virus de Lloviu; MARV, virus de Marburgo; RAVV, virus de Ranv; RESTV, virus de Reston; SUDV, virus de Sudán; TAFV, virus del Bosque Taï.

casos de dispersión del hospedador natural al ser humano desde el descubrimiento de los filovirus en 1967. La frecuencia de los brotes, el número de personas afectadas y la mortalidad global dependen tal vez del agente etiológico particular, la localización geográfica y las condiciones socioeconómicas del país afectado, además de las costumbres locales. En particular, contar con trajes protectores personales y equipo médico no desechable como jeringas y agujas influyó en épocas pasadas en el número global de casos y los brotes fueron contenidos cuando se abolieron prácticas funerarias locales, como el lavado ritual, o se modificaron con el uso de guantes. La incidencia de EVD y MVD ha aumentado en los últimos 20 años (figs. 205-3 y 205-4),pero los investigadores no concuerdan en si el cambio observado proviene de la mayor actividad de los filovirus o del contacto más frecuente entre los hospedadores con los virus y los humanos, con la mejoría continua de la supervisión.

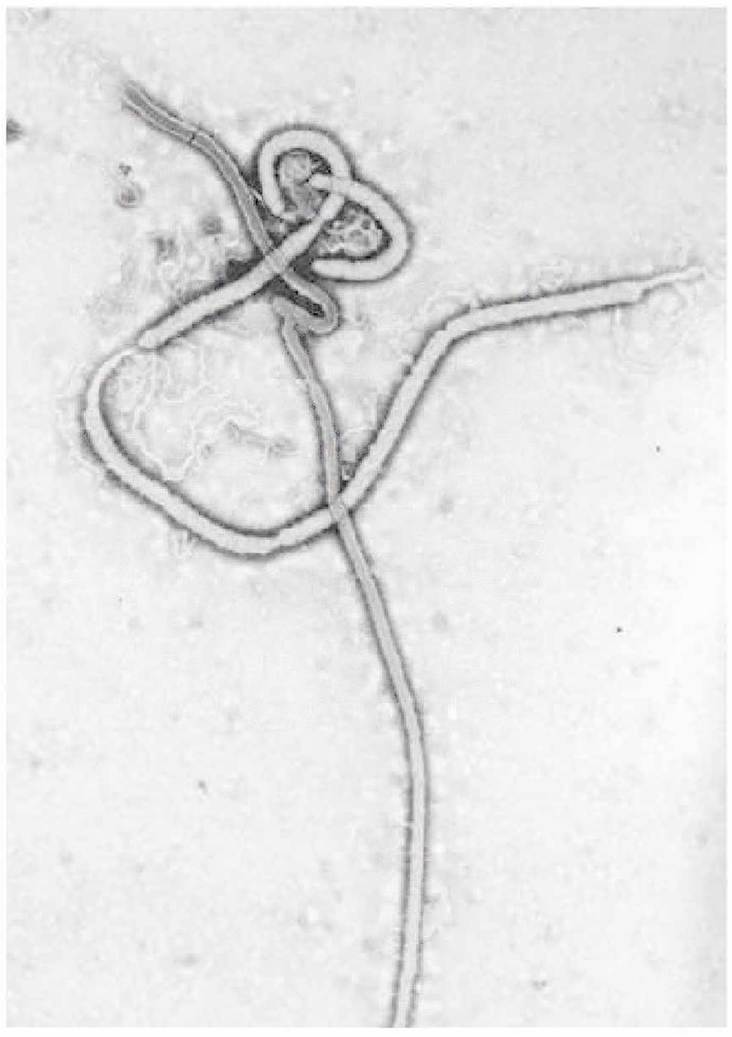


FIGURA 205-2 Partícula del virus del Ébola: primera micrografía electrónica por transmisión de un virión del Ébola en un cultivo de células Vero inoculadas con una muestra de sangre de una persona que formó parte del brote de enfermedad por dicho virus en Zaire, en 1976. Se observa la estructura filamentosa y pleomórfica peculiar de los filovirus. *(PHIL ID#1833, cortesía del Dr. Fredrick A. Murphy, Centers for Disease Control and Prevention.)*

Los brotes por EVD y MVD guardan relación con situaciones meteorológicas y geográficas precisas y tal vez se vinculen con hospedadores y reservorios también precisos. Los cuatro ebolavirus que produjeron enfermedad en personas son endémicos en bosques húmedos y lluviosos. Los brotes por EVD se han relacionado con la cacería o el contacto de carne de animales salvajes, otros primates, antílopes africanos o cerdos salvajes en los bosques. Los estudios ecológicos indican que el EBOV puede ser el agente etiológico de epizootias extensas y con frecuencia mortales entre chimpancés y gorilas salvajes. Sin embargo, la replicación de los ebolavirus de primates salvajes no humanos no se han obtenido. Por otra parte, los marburgvirus MARV y RAVV infectan al parecer a hospedadores que viven en zonas boscosas áridas. Los brotes por MVD casi siempre se han atribuido en sus aspectos epidemiológicos a visitas o labores en cuevas o minas naturales o artificiales. El murciélago pterópido frugívoro rousette egipcio cavernícola (*Rousettus aegyptiacus*) sirve de reservorio natural y subclínicamente infectado de MARV y RAVV. Se sospecha que los murciélagos son los hospedadores de los ebolavirus, pero no se cuenta con pruebas definitivas. En realidad, hasta la fecha sólo se han relacionado de forma preliminar EBOV y RESTV con murciélagos frugívoros o insectívoros, por medio de detección de fragmentos de genoma o anticuerpos, en tanto que no hay certeza de cuáles son los hospedadores de BDBV, SUDV y TAFV.

PATOGENIA

De forma característica, las infecciones de humanos surgen por exposición directa (contacto) de lesiones de piel o superficies mucosas a líquidos corporales o material contaminados, o bien por inoculación parenteral (p. ej., pinchazos accidentales con agujas o nueva utilización de ellas en hospitales con deficiencias de equipo). Innumerables estudios *in vitro* e *in vivo* (en modelos animales de enfermedad humana) han aportado datos sobre los fenómenos patogénicos clave que implican la exposición al filovirión. Los agregados $GP_{1,2}$ en la superficie de los filoviriones son los elementos que rigen su tropismo celular y tisular al actuar en moléculas superficiales de la célula no identificadas y el receptor intracelular de Niemann-Pick C1.

Una de las características patogénicas de la infección por filovirus es una supresión notable del sistema inmunitario. Los primeros objetivos de los filoviriones son los macrófagos, monocitos y células dendríticas locales. Las proteínas estructurales de los filoviriones, en particular VP35, VP40 y VP24, suprimen a continuación las respuestas inmunitarias innatas de

Biblioteca Médica Virtual

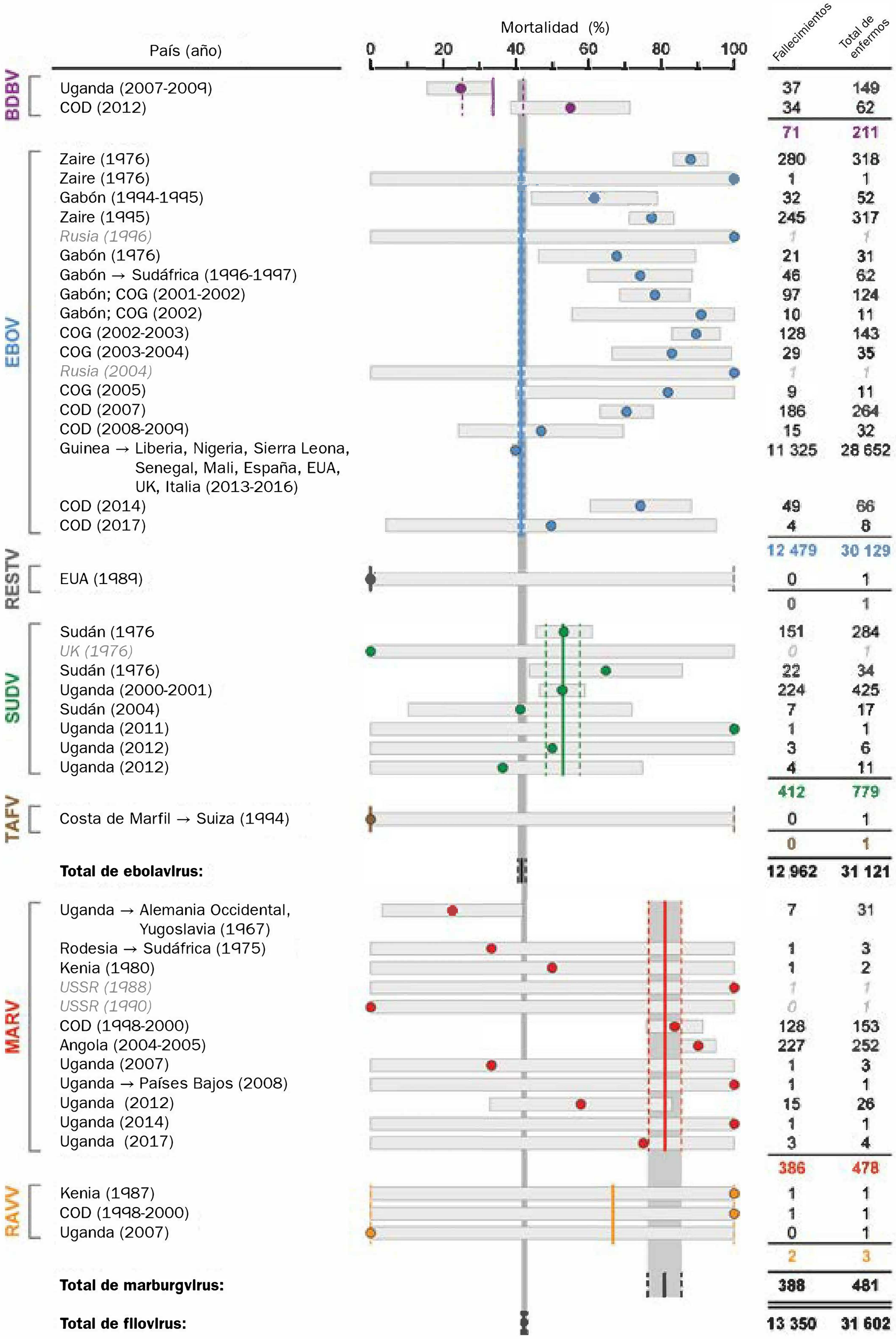


FIGURA 205-3 Características de los brotes de enfermedad humana por filovirus. Con anterioridad siete de ocho filovirus identificados produjeron enfermedad en humanos. Los brotes se clasificaron con base en el orden cronológico de aparición del virus. Las infecciones de laboratorio están sombreadas en gris y en cursivas. Las *flechas* indican la exportación de casos internacionales. En la columna central se incluye el número total de casos y el número total de casos mortales. La cifra de letalidad/mortalidad (*puntos negros*) de cada brote se incluyó en la gráfica en una escala de 0 a 100% junto con intervalos de confianza de 99% (*líneas horizontales negras*). Las *líneas de colores verticales en tipo negro* señalan la cifra de mortalidad global de la enfermedad causada por un virus particular y las *líneas de guiones de colores con letra negra vertical* denotan los intervalos de confianza de 99% correspondientes; la cifra global de mortalidad de todas las infecciones por virus del Ébola, las infecciones por virus de Marburgo y todas las causadas por filovirus están indicadas con *barras grises verticales*. BDBV, virus de Bundibugyo; COD, República Democrática del Congo (antes Zaire); COG, República del Congo; EBOV, virus del Ébola; MARV, virus de Marburgo; RAVV, virus de Ravn; SUDV, virus de Sudán; TAFV, virus del bosque Taï; UK, Reino Unido; USSR, Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas (hoy Rusia).

Biblioteca Médica Virtual

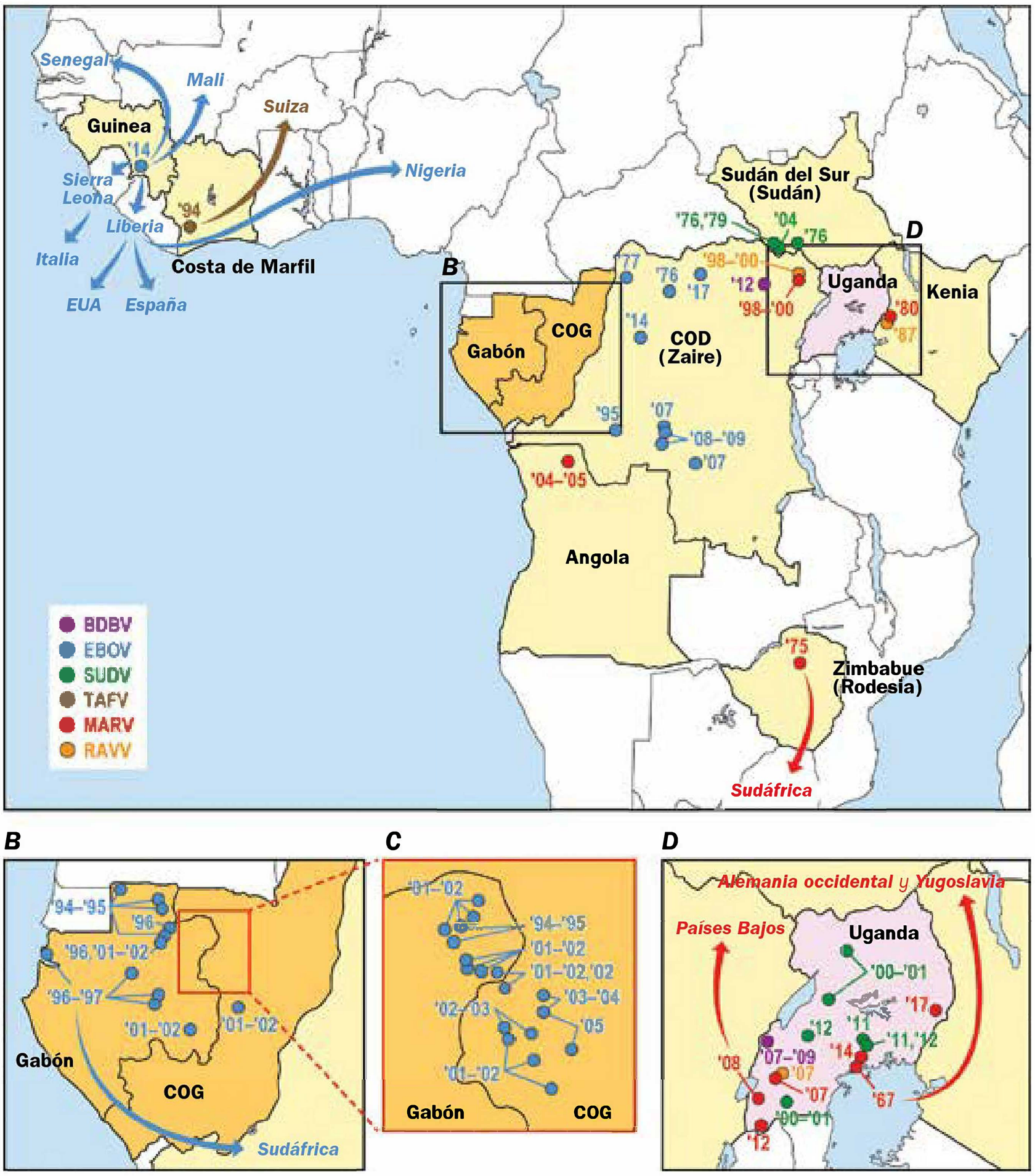


FIGURA 205-4 Distribución geográfica de los brotes de enfermedad por filovirus humanos y años de aparición. Las *flechas* señalanla exportación de casos internacionales. BDBV, virus de Bundibugyo; COD, República Democrática del Congo (antes Zaire); COG, República del Congo; EBOV, virus del Ébola; MARV, virus de Marburgo; RAVV, virus de Ravn; SUDV, virus de Sudán; TAFV, virus del Bosque Taï.

tipo celular, por ejemplo al inhibir la vía del interferón y con ello permitir una infección por filovirus productiva. El resultado es la generación de un gran número de progenies virales, como se demuestra por el gran número de partículas en la corriente sanguínea (>10^6 unidades formadoras de placa [pfu]/mL de suero en humanos), y los linfáticos, y la diseminación en casi todos los tejidos. Los filoviriones infectan después más células fagocíticas, como los demás macrófagos (alveolares, peritoneales, pleurales), las células de Kupffer en el hígado y la microglia y también otros sitios de acción como las células corticosuprarrenales, fibroblastos, hepatocitos, células endoteliales y diversas células epiteliales. La infección da lugar a la secreción de moléculas señalizadoras solubles (que varían con el tipo de células), que son factores cruciales muy probables en la modulación de la reacción inmunitaria y las génesis del síndrome de disfunción de múltiples órganos. Por ejemplo, los macrófagos infectados reaccionan al secretar citocinas proinflamatorias, respuesta que activa un mayor reclutamiento de macrófagos al sitio de la infección. A diferencia de ello, no son activadas las células dendríticas infectadas para secretar citocinas, y la expresión de los antígenos de clase II de histocompatibilidad mayor muestra supresión parcial. La inmunodepresión ocurre en parte por agotamiento masivo linfoide en ganglios linfáticos, bazo y timo, al desaparecer las respuestas celulares inflamatorias reactivas. Los resultados de estudios en animales sugieren que el agotamiento es una consecuencia directa de la apoptosis considerable de linfocitos "pasajeros". Dicha explicación podría también incluir a la linfopenia intensa observada en los pacientes. La consecuencia de los factores anteriores, además de la diseminación florida de los filovirus, también indica la propensión del paciente a presentar infecciones bacterianas y micóticas secundarias.

Otros signos patogénicos relevantes de las infecciones por filovirus incluyen la alteración profunda de la coagulación y el deterioro de la integridad vascular. La coagulación intravascular diseminada es la causa del desequilibrio profundo en el sistema de coagulación de pacientes infectados por filovirus. Entre los signos típicos del trastorno figuran trombocitopenia, mayores concentraciones del factor tisular, consumo de factores de coagulación, mayores concentraciones de productos de degradación de fibrina (D-dímero) y concentraciones decrecientes de proteína C. Como consecuencia, la oclusión de vasos finos por microtrombos ampliamente distribuidos provoca infartos necróticos/hipóxicos e intensos en tejidos "efectores" (en particular gónadas, riñones, hígado y bazo) en ausencia de respuestas inflamatorias intensas. Además, se observan petequias, equimosis, derrames viscerales extensos y otros signos hemorrágicos en órganos internos, membranas mucosas y piel. Sin embargo, es raro observar una hemorragia aguda abundante (aunque es frecuente durante o después del parto). Las alteraciones de las citocinas u otros factores, como el óxido nítrico, y la infección y activación directas de células endoteliales muy probablemente son los

Biblioteca Médica Virtual

mecanismos que explican la mayor permeabilidad del endotelio de los vasos sanguíneos; este incremento produce redistribución de líquidos (*tercer espacio*); entre otras de las complicaciones frecuentes deben mencionarse el edema intersticial y miocárdico y el choque hipovolémico. Rara vez se observa mejoría clínica y por lo regular se caracteriza por títulos virales cada vez menores durante la aparición de una reacción inmunitaria específica de virus.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es imposible diferenciar entre MVD y EVD mediante la simple observación de las manifestaciones clínicas y para fines prácticos se puede considerar la misma enfermedad. La frecuencia de signos clínicos no difiere mucho entre las infecciones por filovirus distintos **(cuadro 205-2)**, si bien fuera de los pacientes del brote de EVD de 2013 a 2016, el número de pacientes observados es muy reducido. El periodo de incubación varía de 3 a 25 días, después del cual la persona infectada muestra un síndrome bifásico con una remisión relativa 1 o 2 días después, que separa las dos fases. La primera fase (comienzo de la enfermedad alrededor de los días 5 y 7) se asemeja al cuadro de la gripe y se caracteriza por la aparición súbita de fiebre y escalofrío, cefalea intensa, tos, mialgias, faringitis, artralgias de grandes articulaciones, aparición de erupción maculopapulosa y otros signos/síntomas (cuadro 205-2). La segunda fase (5 a 7 días después de comenzar la enfermedad y en días siguientes) abarca el tubo digestivo (dolor abdominal con vómito, diarrea o ambos); aparato respiratorio (dolor torácico, tos); sistema vascular (hipotensión postural, edema), y sistema nervioso central (confusión, coma, cefalea). Son típicas las manifestaciones hemorrágicas como la hiperemia subconjuntival, la epistaxis, la hematemesis, la hematuria y la melena (cuadro 205-2).

Entre los datos típicos de estudios de laboratorio figuran la leucopenia (con recuentos incluso de 1 000 células/μL), con desplazamiento a la izquierda antes de la leucocitosis, trombocitopenia (con recuentos incluso de 50 000 células/μL); mayores concentraciones de enzimas hepáticas y pancreáticas(aspartato aminotransferasa >alanina aminotransferasa, γ-glutamiltransferasa, amilasa sérica), hipopotasemia, hipoproteinemia, incre-

CUADRO 205-2 Distribución de signos y síntomas clínicos de pacientes infectados por filovirus en tres brotes representativos

SIGNOS/SÍNTOMA	FRECUENCIA (%) EN LOS SUPERVIVIENTES			FRECUENCIA (%) EN CASOS LETALES		
	BDBV (2007-2009)	EBOV (1995)[a]	MARV (1998-2000)	BDBV (2007-2009)	EBOV (1995)[a]	MARV (1998-2000)
Aborto	NR	5	NR	NR	2	NR
Anorexia	83	47	77	80	43	72
Anuria	NR	0	NR	NR	7	NR
Artralgias o mialgias	83	79	55	86	50	55
Astenia	NR	95	NR	NR	85	NR
Cefalea	84	74	73	93	52	79
Convulsiones	NR	0	NR	NR	2	NR
Diarrea	92	84	59	87	86	56
Dificultad para la respiración	26	NR	36	57	NR	58
Disestesias	NR	5	NR	NR	0	NR
Dolor abdominal	88	68	59	93	62	57
Dolor retroesternal	NR	5	18	NR	10	4
Epistaxis	NR	0	18	NR	2	34
Esplenomegalia	NR	5	NR	NR	2	NR
Faringitis, odinofagia o disfagia	43	58	43	60	56	43
Fiebre	100	95	100	100	93	92
Heces sanguinolentas	NR	5	NR	NR	7	NR
Hematemesis	NR	0	68	NR	13	76
Hematoma	NR	0	0	NR	2	3
Hematuria	NR	16	NR	NR	7	NR
Hemoptisis	NR	11	9	NR	0	4
Hemorragia de cualquier sitio	NR	NR	59	NR	NR	71
Hemorragia en sitios de punción	NR	5	0	NR	8	7
Hemorragia gingival	NR	0	23	NR	15	36
Hepatomegalia (sin ictericia)	NR	5	NR	NR	2	NR
Hiperemia conjuntival	NR	47	14	NR	42	42
Hipo	17	5	18	40	17	44
Hipoacusia	NR	11	NR	NR	5	NR
Lumbalgia	NR	26	5	NR	12	8
Maculopápulas	35	16	NR	33	14	NR
Malestar general o fatiga	96	NR	86	100	NR	83
Melena	NR	16	41	NR	8	58
Náusea y vómito	92	68	77	87	73	76
Petequias	NR	0	9	NR	8	7
Taquipnea	NR	0	NR	NR	31	NR
Tinnitus	NR	11	NR	NR	1	NR
Tos	NR	26	9	NR	7	5

[a] A diferencia de lo que sucedió en el brote de 1995 (317 casos), el brote de EVD de 2013-2016 (28 652 casos) produciría números mucho más sólidos desde el punto de vista estadístico. Sin embargo, hasta la fecha se han publicado muy pocos casos de grupos de pacientes mayores de unos cuantos cientos de casos. Tampoco existen estudios comparando estas publicaciones o enfocados en muy pocos signos o síntomas.

BDBV, virus de Bundibugyo; EBOV, virus de Ébola; MARV, virus de Marburgo; NR, no notificado.

Biblioteca Médica Virtual

mento de las concentraciones de creatinina y urea, con proteinuria y prolongación de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial.

Por lo general, las personas fallecen entre 4 a 14 días después de la infección. Los individuos que sobreviven presentan secuelas prolongadas y algunas veces incapacitantes, como artralgias, astenia, iridociclitis, hipoacusia, mialgias, orquitis, parotiditis, psicosis, hepatitis recidivante, mielitis transversa o uveítis. La alopecia temporal y la descamación de zonas de la piel en que habían surgido las maculopápulas típicas son consecuencias visibles de la enfermedad. De modo ocasional, los filovirus persisten en el cerebro, hígado, los ojos o los testículos de los sobrevivientes y pueden reactivar la enfermedad meses después de la convalecencia y/o transmisión sexual.

DIAGNÓSTICO

Es importante no diagnosticar las infecciones por filovirus tan sólo con base en el cuadro clínico inicial. En el diagnóstico diferencial de un sujeto febril deben incluirse innumerables enfermedades típicas del África ecuatorial; casi todas ellas muestran una incidencia mucho mayor que la de las infecciones por filovirus y por ello son afecciones más probables durante el establecimiento del diagnóstico inicial. Entre las enfermedades infecciosas más importantes que simulan de forma notoria EVD y MVD se hallan el paludismo falciparum y la fiebre tifoidea; también tienen importancia la enteritis por *Escherichia coli* enterohemorrágica; la septicemia por gramnegativos (incluida la shigelosis); la septicemia por meningococos, la rickettsiosis, la hepatitis viral fulminante, la leptospirosis, el sarampión y todas las demás fiebres hemorrágicas virales (en particular la fiebre amarilla). Deben considerarse otros trastornos, como las picaduras de serpientes venenosas, intoxicación por warfarina y las innumerables plaquetopatías y vasculopatías transitorias o hereditarias. Las visitas a cuevas o minas y el contacto directo con murciélagos, primates, y en particular monos o carne de animales salvajes, deben suscitar la sospecha de la intervención de filovirus, así como el internamiento a hospitales rurales o el tratamiento en ellos, o bien el contacto con residentes locales muy enfermos.

Si se sospecha la presencia de EVD o MVD con base en los antecedentes epidemiológicos, de exposición o contacto, las manifestaciones clínicas, o los tres factores juntos, hay que avisar de inmediato a todos los infectólogos y autoridades apropiados de salud pública, incluida la OMS. El diagnóstico de EVD y MVD por pruebas de laboratorio es relativamente directo, pero necesita medidas de contención máxima (nivel 4 de bioseguridad) que no poseen casi nunca los países con endemias de filovirus, y la participación del personal en el sitio de trabajo preparado para aplicar las técnicas diagnósticas adaptadas para uso de campo. En consecuencia, es importante reunir las muestras diagnósticas con gran cuidado y con el uso del equipo protector del personal apropiado y técnicas de barrera estrictas de enfermería. Después de cumplir las medidas precautorias de bioseguridad establecidas se envían las muestras en medios adecuados de transporte a laboratorios especializados nacionales o internacionales de la OMS. La muestra diagnóstica preferida es la sangre/suero de fase aguda porque contiene títulos altos de filoviriones o anticuerpos específicos contra ellos.

Los métodos actuales más indicados para el diagnóstico de infección por filovirus son la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (límite de detección, 1 000 a 5 000 copias del genoma viral por mililitro de suero) y el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) y la detección de los genomas del filovirus y los componentes del filovirión, respectivamente. La prueba ELISA con captura directa de IgM e IgG o IgM se utiliza para la detección de anticuerpos que actúan en filoviriones en pacientes de las etapas ulteriores de la enfermedad, es decir, personas que han desencadenado una reacción inmunitaria detectable, incluidos los sobrevivientes. Estas técnicas se pueden realizar en muestras tratadas con isotiocianato de guanidinio (en el caso de la reacción en cadena de la polimerasa) o irradiación con cobalto-60 (ELISA) o se las somete a otras medidas eficaces para que los filovirus dejen de ser infectantes. El aislamiento viral en cultivo o las técnicas de placas para cuantificar o confirmar el diagnóstico son relativamente fáciles, pero deben efectuarse en laboratorios con contención máxima. Si está disponible, la microscopia electrónica de muestras inactivadas adecuadamente o cultivos puede confirmar el diagnóstico porque los filoviriones poseen formas filamentosas peculiares (fig. 205-2). Para diagnósticos *post mortem* seguros son útiles las biopsias de piel fijada en formol.

TRATAMIENTO

Infecciones por filovirus

Todo tratamiento de pacientes con infección sospechada o confirmada por filovirus se realiza en un entorno de mayores precauciones de seguridad, incluidos especialistas expertos con el uso de equipo protector personal apropiado (véase adelante "Control y prevención"). El tratamiento de las infecciones por EVD y MVD es por completo de sostén porque no existen antivirales o vacunas específicos, eficaces, aceptados y aprobados. La única excepción es el concentrado inmunoglobulínico equino hiperinmunitario que se ha aprobado en Rusia (en ausencia de datos convincentes de eficacia) para el tratamiento de emergencia de infecciones en el laboratorio y la mezcla de anticuerpos monoclonales anti-virus de Ébola Mapp, que está a punto de salir a la venta según la *U.S. Emergency Use Authorization.* Sin embargo, no existe información convincente sobre la eficacia de ambas contramedidas médicas. Ante la alta tasa de mortalidad que producen los filovirus, pueden establecerse protocolos especiales por parte de grupos expertos *ad hoc* para definir el tratamiento de personas expuestas, con alguno de los diversos regímenes que parecen promisorios en primates de experimentación. Las opciones actuales incluyen la vacunación después de la exposición con el virus de Indiana de estomatitis vesiculosa en fase de replicación, que expresa $GP_{1,2}$ de filovirus, obtenido por bioingeniería; la administración de RNA de interferencia pequeños orientados a transcriptos o al genoma del filovirus específico u oligómeros de fosforodiamidato morfolino; administración de anticuerpos específicos de filovirus, solos o en combinación con sustancias similares (no ha sido eficaz el suero de convalecientes) y el empleo de un análogo de adenosina sintético galidesivir/BCX4430, GS-5734) que actúa como interruptor no obligado de la cadena de RNA, o favipiravir. Aunque estos fármacos experimentales se encuentran disponibles, se deben utilizar medidas para estabilizar a los pacientes, las cuales comprenden las recomendadas para la septicemia/estado de choque **(cap. 297)** haciendo énfasis en especial en la restitución de líquidos y electrólitos. El tratamiento se dirige a la corrección de la hipotensión e hipoperfusión, a la fuga vascular en las circulaciones general y pulmonar, la coagulación intravascular diseminada y hemorragia manifiesta, insuficiencia renal aguda y desequilibrio electrolítico (en especial el potasio). También se considera la posibilidad de administrar analgésicos, antipiréticos, antieméticos y antidiarreicos. Las medidas paliativas enérgicas, como el respirador artificial y tratamiento renal sustitutivo ayudan a los pacientes con EVD grave hasta que responde su sistema inmunitario y se elimina el virus.

COMPLICACIONES

No debe olvidarse la posibilidad de infecciones secundarias que deben tratarse de manera apropiada en fases tempranas. El embarazo y el parto provocan complicaciones graves y a menudo mortales en las infecciones por filovirus, por el consumo del factor de coagulación, la pérdida del producto y la hemorragia intensa durante el parto.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las infecciones por filovirus casi nunca es alentador, aunque los resultados quizá dependen en cierta forma del virus particular que produjo la infección (fig. 205-3). La convalecencia puede durar meses y aparecer exfoliación cutánea, alopecia, postración, adelgazamiento, orquitis, amnesia, confusión y ansiedad, como secuelas típicas. De manera ocasional, los filovirus persisten en supervivientes al parecer sanos y se reactivan por algún mecanismo desconocido en un punto ulterior o por transmisión sexual. En consecuencia, se recomienda usar condón o abstenerse de actividades sexuales durante 12 meses después de la desaparición de los signos clínicos.

CONTROL Y PREVENCIÓN

En la actualidad no se dispone de vacunas contra filovirus y la prevención de la infección por estas partículas en la naturaleza es difícil, dado que no se conoce en detalle su ecología. Como se ha indicado, se han identificado como portadores sanos de MARV y RAVV a los murciélagos pterópodos (rousettes egipcios), cavernícolas y frugívoros. Evitar el contacto directo o indirecto con ellos es una medida útil para personas que se incorporan a zonas en que residen estos animales o que viven en ellas. La prevención es al parecer más difícil en el caso de los ebolavirus, en los cuales no se han definido los reservorios definitivos de la enfermedad. Los brotes de EVD no se han vinculado con murciélagos sino más bien con la caza o el consumo de carne de primates. No hay certeza del mecanismo de introducción del ebolavirus en las poblaciones de tales animales no humanos. Por tal razón, el mejor consejo para personas que viven en la localidad y viajeros es evitar los contactos con carne de animales salvajes, primates y murciélagos.

Para inactivar o cuando menos contener los brotes de enfermedad por filovirus casi siempre bastan técnicas relativamente sencillas de barrera,

Biblioteca Médica Virtual

uso vigilante del equipo de protección personal y adecuado, y medidas de cuarentena. Por lo regular es suficiente con aislar a personas infectadas con filovirus e impedir el contacto directo de un sujetoa otro sin equipo protector personal apropiado, para evitar de ese modo la mayor propagación porque los patógenos no se transmiten por gotitas o aerosoles en un medio natural. Los trajes protectores típicos son suficientes para impedir las infecciones por filovirus y consisten en guantes, batas y cubrebocas desechables, además de un protector parcial o gafas protectoras. En caso de contar con los respiradores N-95/N-100 se los puede utilizar para reducir todavía más el riesgo de infecciones. Debe considerarse la posibilidad de utilizar respiradores con presión neumática positiva en el caso de métodos médicos de alto riesgo, como intubación y aspiración de la tráquea. Nunca debe reusarse el equipo médico empleado para el cuidado del paciente infectado por filovirus, o guantes y jeringas. Los filoviriones tienen cubierta y es relativamente directa la desinfección con detergentes como el desoxicolato sódico al 1%, el éter dietílico, o compuestos fenólicos. Se recomienda el uso de soluciones cloradas de 1:100 y 1:10 para desinfección de superficies y aplicación a excreciones/cadáveres, respectivamente. Siempre que sea posible hay que someter a esterilización con autoclave, radiar o destruir materiales que puedan estar contaminados.

LECTURAS ADICIONALES

BURK R *et al.*: Neglected filoviruses. FEMS Microbiol Rev 40:494, 2016.

CAVINESS K *et al.*: Ebola virus persistence as a new focus in clinical research. Curr Opin Virol 23:43, 2017.

CNOPS L *et al.*: Essentials of filoviral load quantification. Lancet Infect Dis 16:e134, 2016.

CROSS RW *et al.*: Post-exposure treatments for Ebola and Marburg virus infections. Nat Rev Drug Discov, 2018 (in press).

DUDAS G *et al.*: Virus genomes reveal factors that spread and sustained the Ebola epidemic. Nature 544:309, 2017.

FELDMANN H *et al.*: *Filoviridae*: Marburg and Ebola viruses, in *Fields Virology*, 6th ed, vol 1. DM Knipe, PM Howley (eds). Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013, pp 923-956.

KUHN JH: *Filoviruses: A Compendium of 40 Years of Epidemiological, Clinical, and Laboratory Studies*. Arch Virol Supplementa, vol 20. New York, SpringerWien, 2008.

KUHN JH *et al.*: Family *Filoviridae*, in *Virus Taxonomy-Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. AMQ King *et al.* (eds). London, Elsevier/Academic Press, 2011, pp 665-671.

MARTINS KA *et al.*: Ebola virus disease candidate vaccines under evaluation in clinical trials. Expert Rev Vaccines 15:1101, 2016.

PRESCOTT JB *et al.*: Immunobiology of Ebola and Lassa virus infections. Nat Rev Immunol 17:195, 2017.

Sección 16 Infecciones micóticas

206 Diagnóstico y tratamiento de las micosis

John E. Edwards, Jr.

TERMINOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA

Por lo regular se clasifica a las micosis en categorías específicas de acuerdo con el sitio anatómico en que surgen y sus aspectos epidemiológicos. Las categorías anatómicas generales más comunes son las infecciones mucocutáneas y las de órganos profundos; las categorías epidemiológicas más frecuentes son las de tipo endémico y la infección por oportunistas. Las *infecciones mucocutáneas* producen complicaciones graves, pero rara vez son letales. Las *infecciones de órganos profundos* también ocasionan episodios graves en muchos casos pero, a diferencia de lo observado con las mucocutáneas, casi siempre son letales. Las *micosis endémicas* (como la coccidioidomicosis) son efecto de hongos que no son parte de la flora microbiana normal del ser humano y se adquieren del entorno. En cambio, las *micosis por oportunistas* son resultado de microorganismos (como *Candida* y *Aspergillus*) que suelen ser componentes de la flora normal del ser humano y cuya gran distribución en la naturaleza hace que se transmitan al hospedador inmunodeficiente con enorme facilidad **(cuadro 206-1)**. Los hongos oportunistas provocan infecciones graves si es ineficaz la respuesta inmunitaria del hospedador, lo que permite a los microorganismos transformarse de comensales inocuos a patógenos invasores. A menudo, la disminución de la eficacia del sistema inmunitario es consecuencia de tratamientos modernos que, de manera coincidente, desequilibran la microflora del hospedador o interfieren de modo directo en las respuestas inmunitarias. Las micosis endémicas dan origen a un cuadro más grave en los individuos inmunodeficientes que en los individuos con buena reacción inmunitaria.

CUADRO 206-1 Micosis endémicas y oportunistas

MICOSIS ENDÉMICAS[a]	MICOSIS OPORTUNISTAS
Coccidioidomicosis	Candidiasis
Histoplasmosis	Aspergilosis
Blastomicosis	Criptococosis
Feohifomicosis	Mucormicosis (cigomicosis)
Peniciliosis	Scedosporiosis
Esporotricosis	Tricosporonosis
Paracoccidioidomicosis	Fusariosis
Adiaspiromicosis	Neumocistosis

[a] Las micosis endémicas también pueden aparecer en la forma de infecciones por oportunistas.

Los pacientes adquieren una infección profunda con hongos endémicos casi sólo por inhalación. Las infecciones cutáneas se producen por diseminación hematógena o, las más de las veces, por contacto directo con tierra, el reservorio natural para la mayor parte de las micosis endémicas. Los dermatofitos pueden adquirirse por transmisión directa de una persona a otra, si bien la mayor parte de las infecciones es producto del contacto ambiental. En cambio, *Candida*, un hongo oportunista, invade al hospedador desde sitios normales de colonización, por lo general las mucosas del tubo digestivo. En términos generales, la inmunidad innata es el mecanismo primario de defensa contra los hongos. Durante muchas micosis se forman anticuerpos (incluso durante el comensalismo), pero casi nunca constituyen el mecanismo primario de defensa. No obstante, en algunas infecciones particulares, como se analiza después, la medición de los títulos de anticuerpos puede constituir un estudio diagnóstico útil.

En las revisiones clínicas de las micosis, otros tres términos utilizados a menudo son *levadura*, *moho* y *hongo dimórfico*. Las *levaduras* son microorganismos monocelulares redondos o "en gemación". Los *mohos* asumen formas filamentosas llamadas *hifas* a temperatura ambiental y cuando invaden los tejidos. Se clasifican como mohos a *Aspergillus*, *Rhizopus* (especie que causa mucormicosis [cigomicosis]) y los hongos que suelen infectar la piel para causar tiñas y dermatosis similares. Dentro de esta clasificación de levaduras y mohos se incluyen variaciones. Por ejemplo, cuando *Candida* infecta tejidos pueden aparecer las formas de levadura y filamentosa (excepto en el caso de *C. glabrata*, que sólo forma estructuras de levadura en los tejidos); en cambio, *Cryptococcus* existe sólo en la forma de levadura. *Dimórfico* es el término empleado para describir hongos que proliferan a manera de levaduras o grandes estructuras esféricas en los tejidos, pero que asumen formas filamentosas a temperatura ambiental en el entorno. Dentro de este grupo figuran los microorganismos que causan candidiasis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y esporotricosis tanto como *Emonsia* y *Ustilago*.

La incidencia de casi todas las infecciones micóticas ha aumentado en forma sustancial. La frecuencia de las infecciones por oportunistas se ha incrementado a consecuencia de la inmunodepresión intencional en órganos y el trasplante de citoblastos y de otras muchas enfermedades, la administración de antineoplásicos citotóxicos contra cánceres y el empleo amplio de antibacterianos y, en fecha reciente, el uso cada vez más frecuente de los anticuerpos monoclonales.



Dentro del contexto global, la incidencia de micosis endémicas ha aumentado en sitios geográficos en los que se ha producido un crecimiento poblacional notable. Cuando se introducen en un área particular, los progresos de la atención médica (p. ej., el tratamiento más intensivo del cáncer o el trasplante de órganos) aumenta la incidencia de las micosis por oportunistas.

Biblioteca Médica Virtual

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de cualquier micosis obliga a la identificación histopatológica del hongo que invade los tejidos, además de las manifestaciones de una reacción inflamatoria. La identificación de esta última ha adquirido importancia especial en relación con las infecciones por *Aspergillus*. Dicho microorganismo tiene distribución muy amplia y en ocasiones se halla suspendido en el aire y llega al material de biopsia. Por consiguiente, en casos muy poco frecuentes pero importantes, dicho hongo es un contaminante *ex vivo* durante la preparación de una muestra para estudio microscópico y por tanto el diagnóstico es inexacto. Los colorantes más usados para identificar hongos son el ácido peryódico de Schiff y la metenamina argéntica de Gomori. *Candida*, a diferencia de otros hongos, se puede detectar en extensiones hísticas teñidas por el método de Gram. En las muestras hísticas no basta con la tinción con hematoxilina y eosina para identificar *Candida*. Si los resultados son positivos, la preparación con tinta china de líquido cefalorraquídeo (LCR) confirma el diagnóstico de criptococosis. Muchos laboratorios utilizan ahora la tinción con blanco calcoflúor junto con la microscopia fluorescente para identificar hongos en muestras de líquidos. La desorción-ionización mediante láser asistida por matriz-espectrometría de masas en tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS, *matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectometry*) probablemente será utilizada de manera extensa para detección y definición de la especie en el futuro. Se están diseñando técnicas de pruebas en el sitio donde se ofrece la asistencia y de flujo lateral para muchas micosis..

Los estudios extensos del diagnóstico de micosis de órganos profundos han llevado a la creación de pruebas diversas con grados diferentes de especificidad y sensibilidad. Las pruebas más confiables son la detección del anticuerpo contra *Coccidioides immitis* en el suero y líquido cefalorraquídeo (LCR); del antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina, suero y LCR; y del antígeno polisacárido criptocócico en el suero y LCR. Actualmente es posible utilizar sistemas comerciales para detectar anticuerpos para blastomicosis, histoplasmosis, criptococosis, aspergilosis y glucano B. Estas pruebas tienen sensibilidad y especificidad generales del 90%. Sin embargo, como existe variabilidad entre los laboratorios, es recomendable realizar las pruebas en múltiples ocasiones. La prueba para galactomanano se ha empleado con amplitud en Europa y se ha aprobado en Estados Unidos para el diagnóstico de aspergilosis. Los motivos de preocupación acerca del galactomanano son la incidencia de resultados negativos falsos y la necesidad de múltiples pruebas en serie para reducir su incidencia. Esta prueba es especialmente útil cuando se aplica en el líquido que se obtiene por lavado broncoalveolar. La prueba de glucano β para *Candida* también se halla bajo valoración, pero como la de galactomanano, requiere validación adicional; esta prueba tiene un valor predictivo negativo cercano a 90%. Ambos estudios se utilizan con frecuencia cada vez mayor, en particular para conocer la fecha de inicio, la duración del tratamiento y para seguir los principios de la administración de antibióticos. Una de las aplicaciones más útiles de estas pruebas que no se basan en cultivos es detectar antígenos de histoplasma en suero y orina. También se está valorando la resonancia magnética T2 de manera extensa para *Candida* y otros microorganismos. Ha sido aprobada por la U.S. Food and Drug Administration, FDA, para detectar *Candida* en suero. Asimismo, se están creando varios análisis de reacción en cadena de la polimerasa para detectar antígenos, así como técnicas de hibridación de ácidos nucleicos; actualmente estos estudios no están disponibles con facilidad.

Entre los hongos, *Candida* es por mucho el que se recupera con mayor frecuencia de la sangre. Aunque es posible detectar hongos del género *Candida* con cualesquiera de los sistemas de hemocultivo automatizados muy comunes hoy en día, la técnica de lisis y centrifugación aumenta la sensibilidad de los hemocultivos para *Candida* y patógenos menos frecuentes (p. ej., *H. capsulatum*). La lisis y centrifugación debe utilizarse cuando se sospecha infección micótica diseminada.

Excepto en los casos de la coccidioidomicosis, la criptococosis y la histoplasmosis, no se cuenta con pruebas por completo validadas y usadas de manera general para el serodiagnóstico de una micosis diseminada. No se practican ya las pruebas cutáneas para identificar micosis endémicas.

TRATAMIENTO

Micosis

Este apartado ofrece una revisión sinóptica de las medidas generales para el empleo de antimicóticos en el tratamiento de las micosis. Los detalles sobre los regímenes, la posología y el tratamiento se exponen en los capítulos sobre micosis específicas, más adelante en esta obra. Las dosis indicadas son las habituales para adultos con infección invasora.

Puesto que los hongos son células eucariotas que contienen gran parte de los mismos organelos (con muchas de las mismas funciones fisiológicas) que las células del ser humano, la identificación de fármacos que destruyan o inhiban de manera selectiva los hongos pero que no sean tóxicos para las células humanas ha constituido un problema de gran magnitud. En la medicina clínica se ha incorporado un número mucho menor de antimicóticos que de antibacterianos.

ANFOTERICINA B (AMB)

La introducción de anfotericina B (AmB, *amphotericin B*) a finales del decenio de 1950 revolucionó el tratamiento de las micosis de órganos profundos. Antes de que se contara con dicho fármaco, la meningitis criptococócica y otras micosis diseminadas casi siempre culminaban en la muerte. Durante unos 10 años después de su introducción constituyó el único fármaco eficaz para tratar las micosis letales. El fármaco es aún el antimicótico de espectro más amplio, aunque su uso conlleva algunas desventajas, como su notable nefrotoxicidad, la falta de un preparado oral y los efectos adversos desagradables (fiebre, escalofrío y náusea) durante el tratamiento. Para evitar el problema de la nefrotoxicidad y los efectos secundarios de la venoclisis se desarrollaron presentaciones lipídicas de AmB que han sustituido casi por completo a la fórmula de desoxicolato coloidal empleada en un principio en los seres humanos (aunque aún se dispone de dicha presentación). Las presentaciones en lípidos incluyen AmB en liposomas (L-AmB; 3 a 5 mg/kg al día) y el complejo lipídico de AmB ([ABLC, *AmB lipid complex*], 5 mg/kg al día). Rara vez se usa un tercer preparado, esto es, la dispersión coloidal de AmB ([ABCD, *AmB colloidal dispersion*], 3 a 4 mg/kg al día), por la elevada incidencia de efectos adversos que surgen con la venoclisis.

Las presentaciones de AmB en lípidos tienen la desventaja de que son mucho más costosas que la presentación en desoxicolato. Aún se acumula experiencia sobre la eficacia, toxicidad y ventajas comparativas de las diferentes presentaciones contra micosis clínicas específicas (como la infección del SNC). No hay consenso en cuanto a la existencia de diferencias significativas clínicas en dichos fármacos en términos de la penetración al SNC o sus efectos tóxicos renales. Pese a estos problemas y el costo, las formulaciones lipídicas ahora se usan mucho más a menudo que el desoxicolato de AmB en los países desarrollados. En las naciones en vías de desarrollo todavía se prefiere el desoxicolato de AmB por el costo de las formulaciones lipídicas.

FÁRMACOS AZÓLICOS

Esta clase de antimicóticos ofrece ventajas importantes sobre la AmB: los azoles causan poca o nula nefrotoxicidad y están disponibles en formulaciones orales. Los primeros fármacos de esta clase fueron el ketoconazol y el miconazol, que se han sustituido por compuestos nuevos para el tratamiento de micosis en órganos profundos. El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de la síntesis de ergosterol en la pared celular fúngica. A diferencia de la AmB, estos compuestos se consideran fungistáticos, no fungicidas.

Fluconazol Desde su introducción en el mercado ha adquirido enorme importancia en el tratamiento de diversas micosis graves. Sus principales ventajas son su preparación en fórmulas oral e intravenosa, su semivida larga, penetración satisfactoria en muchos líquidos corporales (incluidos los líquidos del ojo y el LCR) y sus efectos tóxicos mínimos (sobre todo en comparación con AmB). Sus desventajas incluyen hepatotoxicidad (por lo general reversible) y, en altas dosis, alopecia, debilidad muscular y xerostomía con regusto metálico. El fluconazol no es eficaz para tratar la aspergilosis, la mucormicosis o infecciones por *Scedosporium apiospermum* y es menos eficaz que los nuevos azoles contra *Candida glabrata* y *Candida krusei*.

El fluconazol se ha considerado el fármaco más indicado para tratar la meningitis coccidioidea, aunque después de su uso han habido recaídas. Además, es útil para el tratamiento de consolidación y de sostén en la meningitis criptococócica. Tiene la misma eficacia que AmB en el tratamiento de la candidemia. La eficacia del fluconazol y las equinocandinas (véase adelante) en la candidemia y sus efectos secundarios relativamente reducidos, combinados con la falta de estudios adecuados para el diagnóstico de candidiasis diseminada por vía hematógena, han provocado un cambio en el paradigma para el tratamiento de la candidemia. La norma asistencial consiste en tratar a todos los individuos con candidemia con un antimicótico y cambiar sus catéteres intravasculares, si es factible, en vez de extraer un solo catéter sospechoso y después observar al paciente. El régimen habitual con

Biblioteca Médica Virtual

fluconazol para tratar la candidemia es de 12 mg/kg el día 1 y después 6 mg/kg por día, que se continúa hasta 2 semanas después de obtener el último cultivo positivo de sangre.

El fluconazol se ha considerado eficaz para la profilaxis antimicótica en enfermos que reciben médula ósea en trasplante e individuos que reciben hígado en trasplante y que muestran grave riesgo. No hay consenso en cuanto a administrarlo también como profiláctico en pacientes con leucemia, enfermos con sida y con recuentos bajos de linfocitos T CD4+, y personas tratadas en unidades quirúrgicas intensivas. En muchas instituciones actualmente se utiliza posaconazol como profilaxis en pacientes con neutropenia (véase adelante). Por la preocupación sobre la posibilidad de una infección por especies resistentes de *Candida* y por especies de *Aspergillus* en pacientes neutropénicos, muchos médicos están instituyendo el tratamiento con una equinocandina, que se sustituye con fluconazol una vez que se obtiene la especie sensible de *Candida* y disminuye la posibilidad de *Aspergillus.* En una publicación reciente, incluso una dosis reducida de fluconazol utilizada en el tratamiento de candidiasis vulvovaginal se acompañó de mayor frecuencia de abortos en embarazadas.

Voriconazol Está disponible en formulaciones oral e intravenosa, tiene un espectro más amplio que el fluconazol contra hongos del género *Candida* (incluidas *C. glabrata* y *C.krusei*) y es activo contra *Aspergillus*, *Scedosporium* y *Fusarium*. Por lo general se considera el fármaco de primera línea en el tratamiento de la aspergilosis. Unos cuantos informes de casos indican que el voriconazol ha sido eficaz en casos individuales de coccidioidomicosis, blastomicosis e histoplasmosis; no obstante, según los datos limitados, este fármaco no se recomienda en el tratamiento de micosis endémicas. Entre las desventajas del voriconazol (con respecto al fluconazol) se encuentran sus interacciones más numerosas con múltiples fármacos usados en pacientes predispuestos a infecciones micóticas. Son relativamente frecuentes la hepatotoxicidad, exantemas cutáneos (incluida la fotosensibilidad) y trastornos visuales. Ahora se recomienda la vigilancia del cáncer cutáneo en pacientes que toman voriconazol. El fármaco es mucho más costoso que el fluconazol. Además, es recomendable cuantificar en forma seriada las concentraciones de este compuesto en algunos pacientes porque: 1) se metaboliza por completo en el hígado por acción de CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19, y 2) existe variabilidad genética en la actividad de CYP2C19 en los seres humanos. Es preciso reducir las dosis en forma correspondiente cuando hay insuficiencia hepática. No se necesita ajuste posológico en casos de insuficiencia renal; sin embargo, dado que la presentación IV incluye ciclodextrina, tampoco se administra a individuos con insuficiencia renal grave.

Itraconazol Se distribuye en presentaciones IV y oral (cápsulas y suspensión). Las concentraciones sanguíneas cambiantes del fármaco en los individuos que lo reciben por VO constituyen una desventaja en comparación con otros azoles. El itraconazol es el más indicado en la histoplasmosis y la blastomicosis leves o moderadas y se lo ha utilizado a menudo en la candidiasis mucocutánea crónica. En Estados Unidos ha recibido la autorización de la U.S. FDA para prescribirlo en pacientes neutropénicos febriles. Sin embargo, la mayor parte de las instituciones utiliza otros azoles en los pacientes neutropénicos tanto para profilaxis como para tratamiento. También ha sido útil para tratar infecciones crónicas como coccidioidomicosis, esporotricosis e infección por *S. apiospermum*. Las micosis mucocutáneas y cutáneas que se han tratado de manera satisfactoria con itraconazol comprenden la candidiasis bucofaríngea (en particular en sujetos con sida), las tiñas versicolor y de la cabeza, así como la onicomicosis. Entre las desventajas del itraconazol destacan su escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo, la incorporación de la ciclodextrina en la suspensión oral y en el preparado IV, la absorción variable de las cápsulas y la necesidad de medir en forma seriada las concentraciones del fármaco en sangre entre quienes ingieren cápsulas contra la micosis diseminada. En años recientes han suscitado preocupación los casos notificados de insuficiencia cardiaca congestiva grave entre quienes reciben itraconazol. A semejanza de otros azoles, el itraconazol puede tener efectos tóxicos en el hígado.

Posaconazol En Estados Unidos, la FDA lo aprobó como profiláctico contra la aspergilosis y la candidiasis en los individuos con alto riesgo y posibilidad de presentar estas infecciones por inmunodeficiencia profunda. También está aprobado para el tratamiento de candidiasis bucofaríngea y se ha valorado en el tratamiento de cigomicosis, fusariosis, aspergilosis, criptococosis y varias formas más de candidiasis. Hay estudios relevantes de tratamiento de salvamento con posaconazol en cigomicosis, fusariosis y aspergilosis. En un estudio de más de 90 pacientes con cigomicosis resistente a otro tratamiento tuvo resultados alentadores. Aún no se publican estudios de posaconazol en el tratamiento de candidemia. Hay informes de casos sobre la eficacia del fármaco en coccidioidomicosis e histoplasmosis. Los protocolos con grupo testigo han mostrado su eficacia como fármaco profiláctico en pacientes con leucemia aguda y en receptores de trasplante de médula ósea. Además, el posaconazol resultó eficaz contra hongos del género *Candida* resistentes a fluconazol. Los resultados de un estudio a gran escala sobre el uso de posaconazol como tratamiento de rescate para aspergilosis indicaron que es una alternativa para los otros fármacos utilizados como tratamiento de rescate. Sin embargo, dicho protocolo impidió el uso de voriconazol y equinocandinas.

Isavuconazol Es el azol más reciente aprobado por la FDA. Ha sido autorizado para utilizarlo en la aspergilosis invasora y mucormicosis invasora. Por la escasez de fármacos efectivos en la mucormicosis y la mortalidad tan elevada por esta infección, el isavuconazol fue aprobado con base en un estudio clínico abierto y no comparativo realizado en 37 pacientes. La experiencia futura establecerá en forma más definitiva su lugar en el arsenal antimicótico.

EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas, incluidos los fármacos aprobados por la FDA caspofungina, anidulafungina y micafungina, han aportado mucho a los recursos antimicóticos. Los tres compuestos inhiben la β-1,3-glucano sintasa, que es necesaria para la síntesis de la pared celular en los hongos y no forma parte de las células humanas. Ninguno de estos fármacos está disponible en formulación oral. Las equinocandinas se consideran fungicidas para *Candida* y fungistáticas para *Aspergillus*. Su mayor aplicación hasta ahora se observa en las infecciones por *Candida*. Ofrecen dos ventajas: actividad de amplio espectro contra todos los hongos del género *Candida* y toxicidad relativamente baja. Las concentraciones mínimas inhibidoras (MIC, *minimal inhibitory concentration*) para todas las equinocandinas son más altas contra *Candida parapsilosis*; no está claro si las cifras más elevadas de MIC representan menor efectividad clínica contra esta especie. Las equinocandinas figuran entre los antimicóticos más seguros.

En estudios controlados, la *caspofungina* ha sido al menos tan eficaz como AmB en el tratamiento de la candidemia y candidiasis invasiva, y tan eficaz como el fluconazol contra la esofagitis por *Candida*. Además, la caspofungina ha sido eficaz como tratamiento de rescate en la aspergilosis. La *anidulafungina* tiene la aprobación de la FDA para candidemia en pacientes no neutropénicos y para esofagitis por *Candida*, infección intraabdominal y peritonitis. En estudios controlados se demostró que la anidulafungina no es inferior y tal vez superior al fluconazol en presencia de candidemia y candidiasis invasora. Es tan eficaz como el fluconazol contra la esofagitis por *Candida*. Cuando la anidulafungina se emplea con ciclosporina, tacrolimús o voriconazol, no es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos de la combinación. La *micafungina* está aprobada para el tratamiento de candidiasis esofágica y candidemia, así como en la profilaxis en receptores de trasplante de células primordiales. En un estudio comparativo, la micafungina no fue inferior a caspofungina para el tratamiento de candidemia. Hasta ahora, los estudios muestran que la administración concurrente de micafungina y ciclosporina no requiere ajustes en la dosis de ninguno. Cuando se administra la micafungina junto con sirolimús, aumenta en este último el área debajo de la curva de concentración/tiempo del fármaco plasmático, lo cual obliga a reducir su dosis. En estudios abiertos se han obtenido resultados favorables con micafungina para el tratamiento de infecciones profundas por *Aspergillus* y *Candida*.

FLUCITOSINA (5-FLUOROCITOSINA)

El uso de flucitosina disminuye conforme se desarrollan antimicóticos nuevos; se utiliza muy a menudo en combinación con AmB (presentaciones en desoxicolato o lípido) para el tratamiento inicial de la meningitis por criptococos. La flucitosina tiene un mecanismo de acción único basado en su conversión a 5-fluorouracilo dentro del hongo, lo cual resulta tóxico para el microorganismo. La aparición de resistencia al fármaco ha frenado su empleo como fármaco único. La flucitosina casi siempre se utiliza en combinación con AmB. La penetración satisfactoria que tiene en el LCR la torna atractiva para utilizarla con AmB en el tratamiento de la meningitis criptococócica. Se ha recomendado administrar flucitosina para combatir la meningitis por *Candida*, en com-

Biblioteca Médica Virtual

binación con AmB; no se han realizado estudios comparativos con AmB sola. Con la flucitosina, cuando se emplea junto con AmB, ha surgido depresión notable y frecuente de médula ósea.

GRISEOFULVINA Y TERBINAFINA

La griseofulvina se ha prescrito de manera primordial contra tiñas; muchas veces se administra por periodos relativamente largos. La terbinafina se prescribe sobre todo contra onicomicosis, pero también en tiñas. En estudios comparativos, la terbinafina tiene la misma eficacia que el itraconazol y es más eficaz que la griseofulvina en ambos trastornos.

ANTIMICÓTICOS TÓPICOS

Rebasa los límites de este capítulo hacer un comentario detallado de los fármacos administrados para tratar las micosis cutáneas y la onicomicosis; se refiere al lector al **capítulo 214** y textos de dermatología. Se han empleado muchas clases de compuestos para tratar las micosis frecuentes de la piel. Entre los azoles utilizados figuran clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, ketoconazol, tioconazol, butaconazol y terconazol. En términos generales, el tratamiento tópico de la candidiasis vaginal ha sido satisfactorio. Se ha considerado que existen pocas diferencias en la eficacia de los preparados vaginales, por lo que el médico o la paciente lo eligen con base en la preferencia y la disponibilidad. La ingestión de 150 mg de fluconazol tiene la ventaja de que no necesita la aplicación intravaginal repetida. La nistatina es un polieno usado contra las candidiasis bucofaríngea y la vaginal. Los fármacos útiles en otras clases incluyen ciclopiroxolamina, haloprogina, terbinafina, naftilina, tolnaftato y ácido undecilénico.

LECTURAS ADICIONALES

BENNETT JE: Introduction to the mycoses, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 8th ed. JE Bennett *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015, p 2874.

BUSCA A *et al.*: Reviewing the importance and evolution of fungal infections and potential antifungal resistance in haematological patients. J Glob Antimicrob Resist 3:237, 2015.

MICELI MH *et al.*: Risk factors and outcomes of invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. Mycopathologia 182: 495, 2017.

RUHNKE M, SCHWARTZ S: Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. Ther Adv Hematol 7:345, 2016.

SULEYMAN G, ALANGADEN GJ: Nosocomial fungal infections: Epidemiology, infection control, and prevention. Infect Dis Clin North Am 30:1023, 2016.

207 Histoplasmosis

Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

ETIOLOGÍA

Histoplasma capsulatum, un hongo dimorfo térmico, es la causa de la histoplasmosis. En casi todas las áreas endémicas el microorganismo causal es *H. capsulatum* variedad *capsulatum*. En América Central y Sudamérica, la histoplasmosis es frecuente y su causa son clados distintos desde el punto de vista genético de *H. capsulatum* variedad *capsulatum*. En África, también se detecta *H. capsulatum* variedad *duboisii*. Las levaduras de la variedad *duboisii* son más grandes que las de la variedad *capsulatum*.

Los micelios, que constituyen la forma infectante natural de *Histoplasma,* muestran un aspecto característico, con formas de microconidios y macroconidios **(fig. 207-1)**. Los microconidios son ovales y lo suficientemente pequeños (2 a 4 μm) para llegar a los bronquiolos terminales y los alvéolos. Los micelios, poco después de infectar al hospedador se transforman en las levaduras que se identifican dentro de macrófagos y otros fagocitos. Las formas de levadura tienen un tamaño pequeño característico (2 a 5 μm), y a veces muestran gemación angosta **(fig. 207-2)**. En el laboratorio, los micelios proliferan mejor a temperatura ambiente en tanto que las levaduras proliferan a 37 °C en medios enriquecidos.

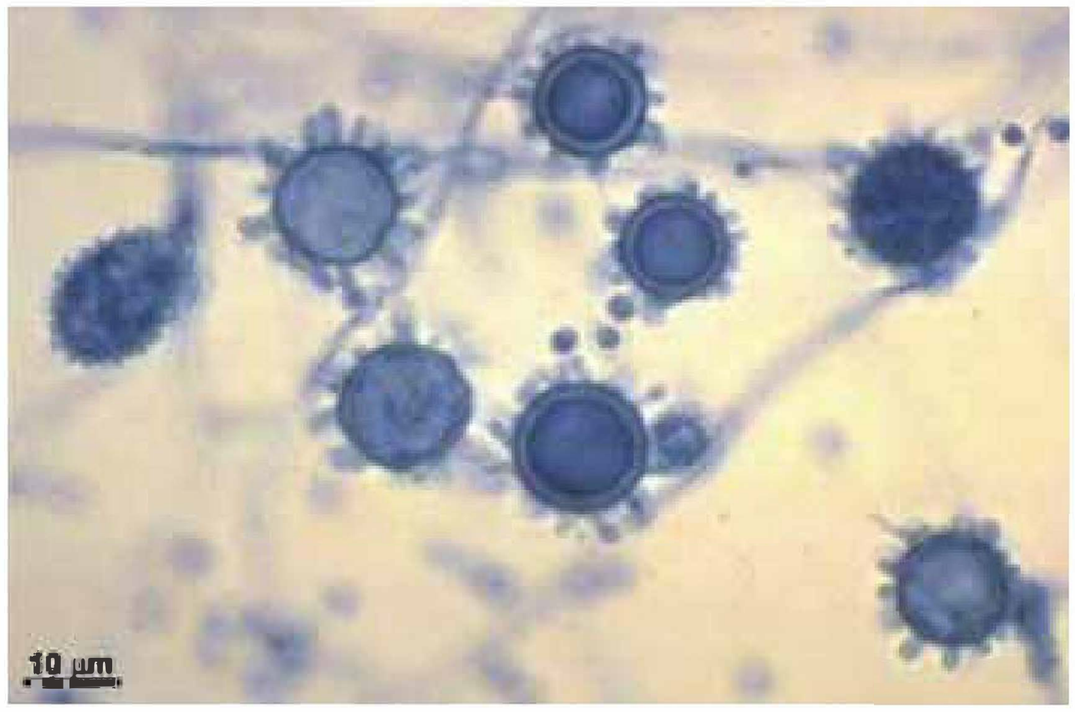


FIGURA 207-1 Conidios esféricos con espículas de *H. capsulatum* (tinción con azul de algodón-lactofenol).

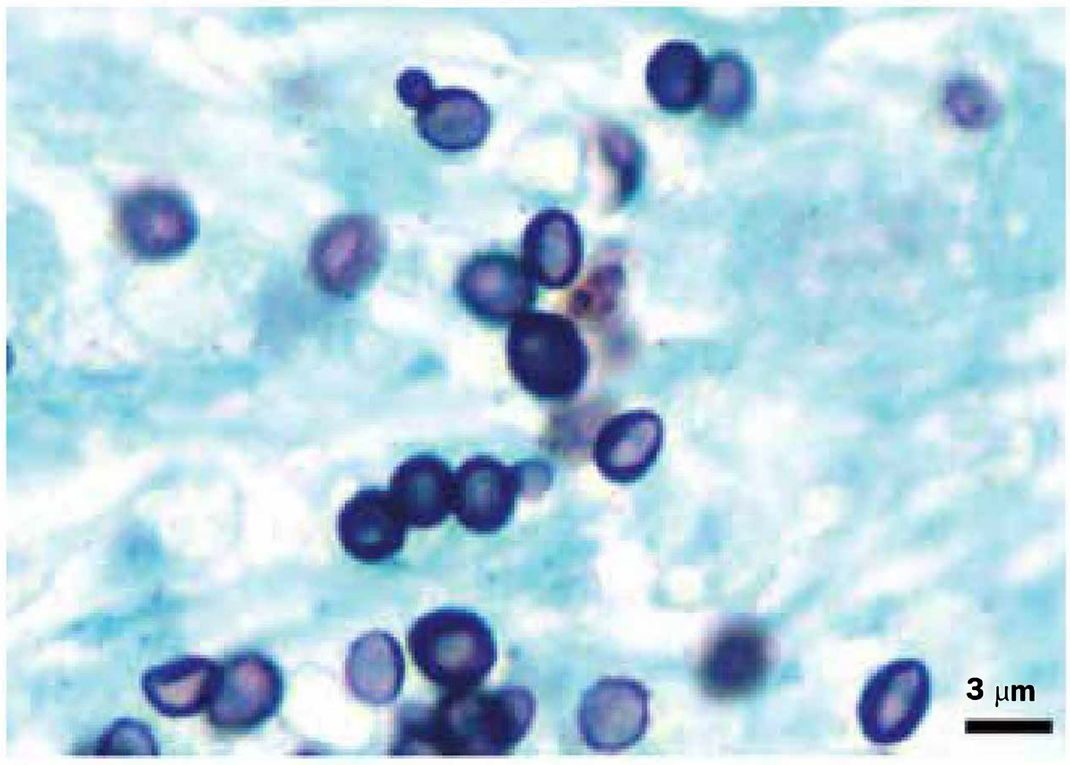
EPIDEMIOLOGÍA

La histoplasmosis es la micosis endémica más frecuente en Estados Unidos. Si bien se ha informado de la presencia de esta micosis en todo el mundo, su carácter endémico es en particular notorio en Ohio y los valles fluviales de Mississippi en Norteamérica y ciertas partes de Centroamérica y Sudamérica, África y Asia. En Europa, la histoplasmosis se diagnostica con bastante frecuencia, por lo general en migrantes que provienen de áreas endémicas de otros continentes o de viajeros que retornan de ellas. Tal distribución depende de la naturaleza húmeda y ácida de la tierra en dichas zonas. La tierra enriquecida con excremento de aves o murciélagos induce la proliferación y la esporulación de *Histoplasma*. La dispersión de la tierra con el microorganismo permite que los microconidios asuman la forma de aerosol y las personas que se encuentren en los alrededores queden expuestas. Entre las actividades en que hay un gran nivel de exposición están la espeleología, las excavaciones, la limpieza de deyecciones de pollos, la demolición y remodelación de edificios viejos y la poda de árboles secos. Casi todos los casos que surgen fuera de áreas muy endémicas constituyen casos de enfermedad importada, como los que se notifican en Europa después de que los pacientes indicaron haber realizado un viaje a América, África o Asia. La epidemiología de la histoplasmosis está cambiando por la expansión continua de poblaciones con riesgo y la aceleración de los viajes intercontinentales e internacionales que llevan esta infección a regiones del mundo que no eran endémicas. La población con riesgo de padecer histoplasmosis sigue creciendo como resultado del número cada vez mayor de personas que reciben inmunodepresores por alguna enfermedad autoinmunitaria, cáncer o trasplante de un órgano.

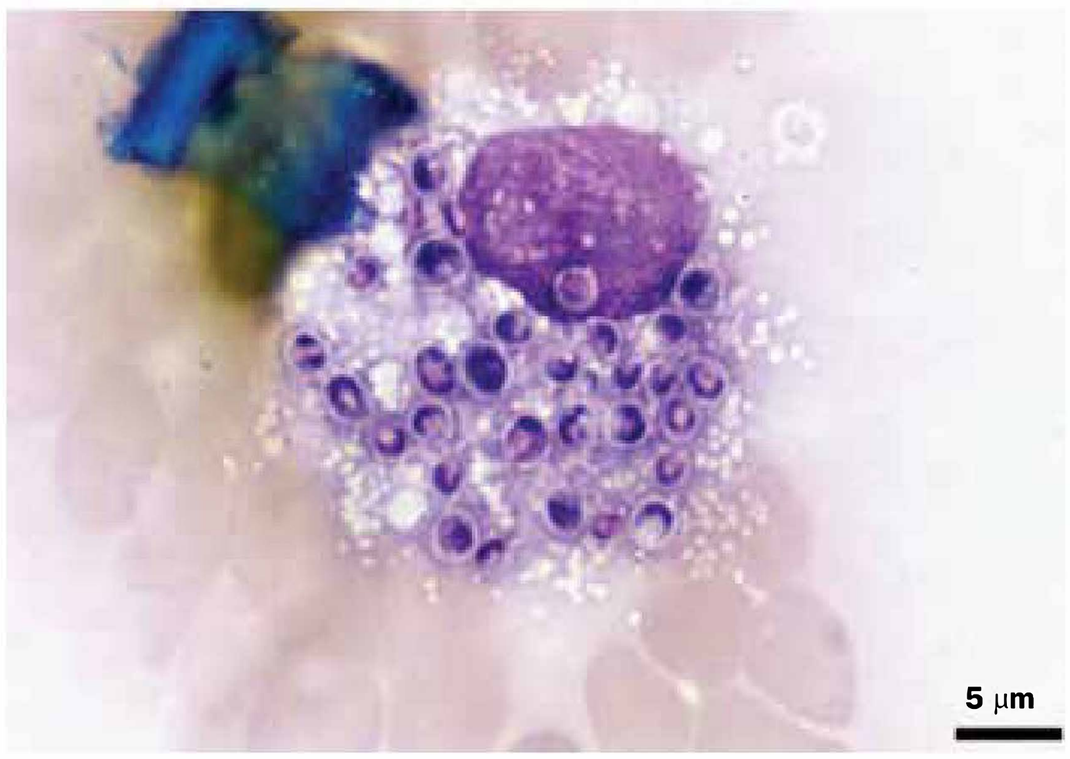
PATOGENIA Y PATOLOGÍA

La infección surge después de que el sujeto inhala los microconidios (fig. 207-1). Una vez dentro de los espacios alveolares, los macrófagos alveolares reconocen tales formas del microorganismo en muy corto plazo y las engullen. En este momento, los microconidios se transforman en levaduras en gemación (fig. 207-2), proceso que constituye una parte integral de la patogenia de la histoplasmosis y que depende del calcio y hierro disponibles dentro de los fagocitos. Las levaduras pueden proliferar y multiplicarse en el interior de macrófagos en fase de reposo. Los neutrófilos y luego los linfocitos son atraídos al sitio de la infección. Antes de que se genere inmunidad celular, las levaduras utilizan los fagosomas como vehículos para cambiar de sitio y llegar a los ganglios linfáticos locales que drenan la zona, de donde se dispersan por la sangre a todo el sistema reticuloendotelial. Unas 2 semanas después de la infección se desarrolla inmunidad celular suficiente. Los linfocitos T producen interferón γ para auxiliar a los macrófagos a destruir el microorganismo y controlar la evolución de la enfermedad. Intervienen de manera esencial en la inmunidad celular contra *H. capsulatum* la interleucina 12 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor α*). En el hospedador con buena función inmunitaria al final se organizan macrófagos, linfocitos y células epiteliales, y forman granulomas en cuyo interior están los microorganismos. Lo habitual es que estos granulomas presenten fibrosis y calcificación; en personas sa-

Biblioteca Médica Virtual



A



B

FIGURA 207-2 ***A.*** Levaduras pequeñas (2 a 5 μm) en gemación y angostas de *H. capsulatum* obtenidas en el líquido de lavado broncoalveolar (tinción argéntica de metenamina de Grocott). ***B.*** Levaduras intracelulares de *H. capsulatum* dentro de un macrófago alveolar de un paciente con sida e histoplasmosis diseminada (tinción de Giemsa).

nas que provienen de áreas endémicas a menudo se identifican ganglios linfáticos mediastínicos calcificados y también calcificaciones hepatoesplénicas. En hospedadores con suficiencia inmunitaria, la infección por *H. capsulatum* confiere inmunidad moderada a la reinfección. En personas en quienes es deficiente la inmunidad celular, la infección no se contiene y se disemina por todo el sistema reticuloendotelial. La histoplasmosis diseminada progresiva (PDH, *progressive diseminated histoplasmosis*) puede afectar múltiples órganos, muy a menudo pulmones, la médula ósea, el bazo, el hígado **(fig. 207-3)**, las suprarrenales y las membranas mucocutáneas. A diferencia de la tuberculosis latente, la histoplasmosis latente rara vez se reactiva.

La neumopatía estructural (como el enfisema) entorpece la eliminación de la histoplasmosis en dichos órganos, y puede surgir una neumopatía crónica. El proceso crónico se caracteriza por inflamación progresiva, necrosis hística y fibrosis que simula la tuberculosis cavitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la histoplasmosis va desde la infección asintomática hasta el cuadro que puede ser letal. La rapidez del ataque y la magnitud y gravedad de la enfermedad dependen de la intensidad de la exposición, el estado inmunitario de la persona expuesta y la estructura básica del pulmón del hospedador.

En personas con buena función inmunitaria y bajo nivel de exposición, casi ninguna de las infecciones por *Histoplasma* genera síntomas o, si los muestran, son leves y ceden por sí solos. De los adultos que residen en áreas endémicas, 50-80% muestra evidencias de infección previa en pruebas cutáneas o radiográficas sin manifestaciones clínicas. En las tomografías computarizadas de tórax que se obtienen durante la detección sistemática de cáncer pulmonar entre los fumadores de regiones endémicas, se observan con frecuencia nódulos pulmonares asintomáticos que representan una histoplasmosis controlada. Cuando llegan a surgir síntomas, en general lo hacen 1 a 4 semanas posteriores a la exposición; si esta última fue muy intensa, surge un cuadro similar al de resfriado común que consiste en fiebre, escalofríos, sudoración, cefalea, mialgias, anorexia, tos, disnea y dolor torácico. En las radiografías de tórax suelen observarse signos de neumonitis con adenopatía hiliar o mediastínica. Los infiltrados pulmonares pueden ser focales si la exposición fue leve, o difusos si fue intensa. En 5-10% de individuos con histoplasmosis aguda surgen síntomas reumáticos como artralgia o artritis que a menudo acompañan al eritema nodoso. También puede desarrollarse pericarditis. Estas manifestaciones constituyen respuestas inflamatorias a la infección aguda y no sus efectos directos. Los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos muestran necrosis y confluyen para formar grandes masas mediastínicas que comprimen grandes vasos, las vías respiratorias proximales y el esófago. Dichos ganglios linfáticos necróticos también rompen tejidos y crean fístulas entre estructuras mediastínicas (como las fístulas broncoesofágicas).

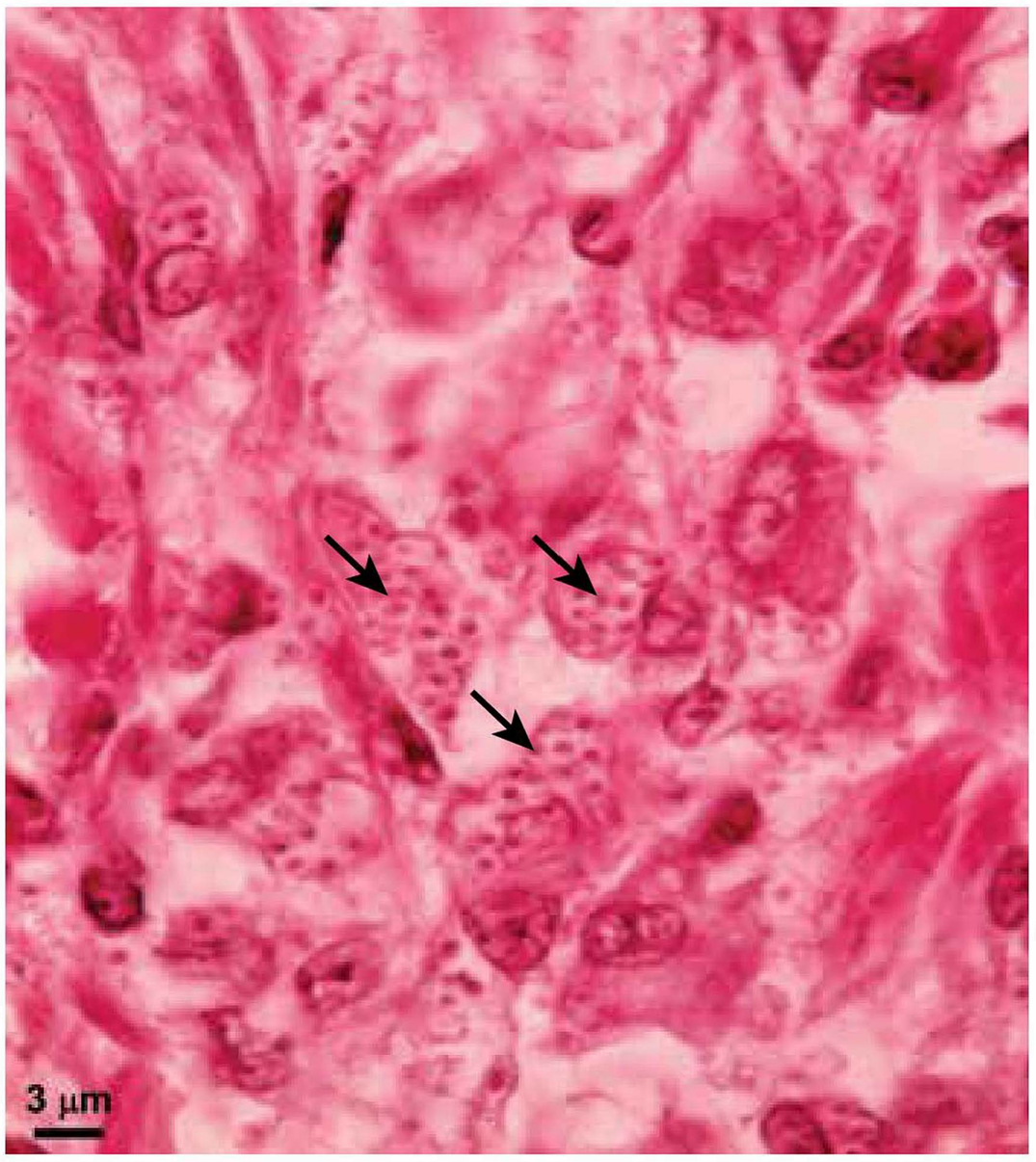


FIGURA 207-3 Levaduras intracelulares (*flechas*) de *H. capsulatum* en una muestra de biopsia de hígado (tinción de hematoxilina y eosina).

La PDH suele observarse en personas inmunodeprimidas, que componen cerca del 70% de los casos. Los factores frecuentes de riesgo son sida (recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL), extremos de edad, fármacos inmunodepresores utilizados para prevenir o tratar el rechazo después del trasplante (como prednisona, micofenolato, inhibidores de calcineurina), y metotrexato, fármacos contra TNF-α y otros modificadores de respuesta biológica para trastornos autoinmunitarios).

El espectro de la PDH va de un cuadro agudo con evolución letal rápida (con infiltrados pulmonares intersticiales o reticulonodulares difusos que originan insuficiencia respiratoria, choque, coagulopatía y falla de múltiples órganos), hasta una evolución más subaguda con distribución focal en órganos. Entre las manifestaciones frecuentes están fiebre y pérdida de peso. También se observa a menudo hepatoesplenomegalia y trombocitopenia. Otros signos pueden ser meningitis o lesiones focales del encéfalo, úlceras de la mucosa oral y del tubo digestivo y hemorragia e insuficiencia suprarrenal. La identificación rápida de esta enfermedad devastadora es de importancia capital en personas con las manifestaciones más graves o con inmunodepresión primaria, en particular sida **(cap. 197)**.

La histoplasmosis cavitaria crónica se observa en fumadores con una neumopatía estructural (como enfisema ampolloso). Esta enfermedad crónica se caracteriza por tos productiva, disnea, febrícula, sudoración nocturna y pérdida de peso. En las radiografías de tórax por lo común se identifican infiltrados en lóbulo superior, cavitaciones y engrosamiento

Biblioteca Médica Virtual

pleural, signos similares a los de la tuberculosis. Si no se administra tratamiento, la evolución es progresiva y lenta.

La mediastinitis fibrótica es una complicación infrecuente y grave de la histoplasmosis. En algunos individuos después de la infección aguda, por razones desconocidas, surge fibrosis progresiva alrededor de los ganglios linfáticos de hilio y mediastínicos. La afectación puede ser unilateral o bilateral, y en caso de esta última el pronóstico es peor. Entre las manifestaciones principales están el síndrome de vena cava superior, la obstrucción de vasos pulmonares y también de vías respiratorias. La persona puede presentar neumonía recurrente, hemoptisis o insuficiencia respiratoria. La mediastinitis fibrótica es letal en 33% de los casos.

En la histoplasmosis curada, los ganglios mediastínicos calcificados o el parénquima pulmonar pueden presentar erosión al grado de penetrar las paredes de las vías respiratorias y causar hemoptisis y expectoración de material calcificado. Este cuadro es conocido como *broncolitiasis*.



Las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la histoplasmosis por clados genéticamente diferentes en Centroamérica y en Sudamérica son similares a las observadas en la enfermedad que se produce en Norteamérica. La histoplasmosis africana causada por *H. capsulatum* variedad *duboisii* tiene manifestaciones clínicas particulares y se caracteriza por afectación frecuente de piel y huesos.

DIAGNÓSTICO

En el **cuadro 207-1** se resumen las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis. Una vez que se sospecha, el diagnóstico de histoplasmosis suele ser bastante sencillo puesto que en la actualidad hay numerosas herramientas diagnósticas. Este no es el caso en las regiones endémicas con recursos limitados de América Central, Sudamérica y África, donde el diagnóstico a menudo se retrasa y, por tanto, el resultado es malo.

La prueba de referencia para el diagnóstico de histoplasmosis sigue siendo el cultivo micótico. Sin embargo, a veces tarda 1 mes la obtención de los resultados del cultivo y suelen ser negativos en casos menos graves. Los cultivos son positivos en cerca del 75% de los enfermos con PDH e histoplasmosis pulmonar crónica. Los cultivos del líquido del lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) son positivos en cerca del 50% de las personas con histoplasmosis pulmonar aguda, y en ellos origina infiltrados difusos con hipoxemia. En la PDH, la identificación de microorganismos en el cultivo que permite el diagnóstico es máxima en el caso del BAL, material de aspiración de médula ósea y sangre. Los cultivos de esputo o material de lavado bronquial por lo común suelen ser positivos en casos de histoplasmosis pulmonar crónica. Sin embargo, lo habitual es que los cultivos sean negativos en otras formas de histoplasmosis.

Son útiles en el diagnóstico de PDH las tinciones citopatológicas para hongos o materiales de biopsia en que se adviertan estructuras similares a la forma de levadura de *Histoplasma*, y que generen resultados positivos en la mitad de los casos. En el BAL se identifican las levaduras (fig. 207-2) obtenidas de pacientes con infiltrados pulmonares difusos, en las muestras de médula ósea para biopsia y en fragmentos de biopsia de otros órganos afectados (como las glándulas suprarrenales). En ocasiones se identifican las levaduras en los frotis de sangre de individuos con PDH. Sin embargo, en algunos casos, los artefactos de tinción y otros elementos micóticos se identifican de manera errónea como levadura de *Histoplasma*.

La detección del antígeno de *Histoplasma* en líquidos corporales es muy útil en el diagnóstico de PDH e histoplasmosis pulmonar difusa y aguda. La sensibilidad de dicha técnica es >95% en personas con PDH y >80% en pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda, si se estudian la orina y el suero. El nivel del antígeno guarda relación con la gravedad de la enfermedad en PDH y puede servir para vigilar la evolución de la misma, porque dicho nivel disminuye con el tratamiento eficaz de forma predecible. El aumento de los niveles de antígeno también anticipa una recidiva. El antígeno se detecta en el líquido cefalorraquídeo de individuos con meningitis y en el BAL de los que tienen neumonía. Se produce reactividad cruzada con la histoplasmosis africana, blastomicosis, coccidiodomicosis, paracoccidioidomicosis e infección por *Penicillium marneffei.*

Los métodos serológicos, como inmunodifusión y fijación de complemento, ayudan al diagnóstico de histoplasmosis en personas con buena respuesta inmunitaria. Los anticuerpos se forman cuando menos 1 mes después de instalada la infección; por consiguiente, los estudios serológicos son poco útiles para el diagnóstico temprano de histoplasmosis aguda. Los niveles de anticuerpos séricos pueden aumentar cuatro veces en personas con histoplasmosis aguda. Los estudios serológicos son muy útiles para el diagnóstico de histoplasmosis pulmonar crónica. Sin embargo, las limitaciones de los estudios serológicos incluyen insensibilidad al inicio de la infección y en sujetos inmunodeprimidos, y persistencia de anticuerpo detectable años después de la infección. Los resultados positivos por una infección previa pueden ocasionar diagnóstico erróneo de histoplasmosis activa en un sujeto con otro cuadro patológico.

TRATAMIENTO

Histoplasmosis

El tratamiento está indicado en todas las personas con histoplasmosis diseminada progresiva o histoplasmosis pulmonar crónica, y también en pacientes sintomáticos con histoplasmosis pulmonar aguda que origina infiltrados difusos, en particular con hipoxemia. En casi ningún caso de histoplasmosis pulmonar se recomienda el tratamiento, porque el sistema inmunitario del hospedador está intacto y la magnitud de la exposición no es alta; la infección es asintomática o los síntomas son leves, subagudos y no progresivos, y el cuadro patológico muestra resolución sin tratamiento.

Entre los tratamientos preferidos de la histoplasmosis (cuadro 207-1) están las presentaciones lípidas de la anfotericina B en casos muy gra-

CUADRO 207-1 Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis

TIPO DE HISTOPLASMOSIS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Neumopatía aguda, moderada o grave con infiltrados difusos, hipoxemia o con ambas características	Antígeno de *Histoplasma* (líquido de BAL, suero, orina) Citopatología y cultivo micótico en líquido de BAL	AmB lípida (3-5 mg/kg de peso/día) ± glucocorticoides durante 1 a 2 semanas; seguir con itraconazol (200 mg dos veces al día) durante 12 semanas. Se vigilará la función renal y hepática.	Las personas con la forma leve por lo común se recuperan sin tratamiento, pero hay que pensar en el uso de itraconazol si el individuo no ha mejorado después de un mes.
Pulmonar crónica/cavitaria	Serología de *Histoplasma* (inmunodifusión y fijación de complemento) Cultivo micótico de esputo o líquido de BAL	Itraconazol (200 mg al día o dos veces al día) durante 12 meses, como mínimo. Se vigilará la función hepática.	Se continuará el tratamiento hasta que no se advierta más mejoría en los signos radiográficos. Una vez terminado el tratamiento, se vigilará al enfermo en busca de recidivas.
Diseminada progresiva	Antígeno de *Histoplasma* (suero, orina) Cultivo micótico de sangre o aspiración de médula ósea Citopatologia de la biopsia del tejido enfermo	AmB lípida (3-5 mg/kg de peso al día) durante 1 a 2 semanas; después se seguirá con itraconazol (200 mg dos veces al día) durante 12 meses, como mínimo. Se vigilará la función renal y hepática.	Se prefiere AmB en liposomas, pero puede utilizarse el complejo lípido de AmB por razones de costo. A veces se necesita tratamiento de sostén por largo tiempo cuando es imposible disminuir el grado de inmunodepresión.
Sistema nervioso central	Antígeno de *Histoplasma* y serología de LCR Cultivo micótico de LCR	Comenzar con AmB en liposomas (5 mg/kg de peso/día) durante 4 a 6 semanas. Seguir con itraconazol (200 mg dos o tres veces al día durante 12 meses, como mínimo). Medir de forma seriada la función renal y hepática.	Se recomienda un ciclo más largo de AmB en lípidos por el grave riesgo de recidiva. Se continuará el itraconazol hasta que cedan las anomalías en líquido cefalorraquídeo o en la tomografía computarizada.

AmB, anfotericina B; BAL, lavado broncoalveolar; LCR líquido cefalorraquídeo.

Biblioteca Médica Virtual

ves, e itraconazol en otros. La anfotericina B liposómica ha sido más eficaz que la presentación de desoxicolato para tratar histoplasmosis diseminada progresiva en personas con sida. La presentación de desoxicolato puede utilizarse en vez de la presentación de liposomas para individuos con poco peligro de presentar nefrotoxicidad. Las opciones para los enfermos que no pueden recibir itraconazol son posaconazol, voriconazol e isavuconazol.

En casos graves que obligan a hospitalización, después de la presentación lípida de la AmB se aplica itraconazol. En aquellos sujetos con meningitis, debe administrarse la presentación lípida de la anfotericina B en un lapso de 4 a 6 semanas, antes de cambiar a itraconazol. En pacientes inmunodeprimidos, el grado de inmunodepresión debe disminuirse en la medida de lo posible, aunque puede aparecer el llamado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*). La administración de antirretrovirales mejora el pronóstico de histoplasmosis diseminada progresiva en personas con sida y es recomendable; sin embargo, se desconoce si habrá que diferir la administración de antirretrovirales para evitar el IRIS.

Es necesario vigilar los niveles de itraconazol en la sangre para asegurar que hay una exposición adecuada al fármaco y a las concentraciones buscadas del fármaco original y sus metabolitos hidroxi de 1-5 μg/mL. Es indispensable identificar con cuidado las interacciones farmacológicas: el itraconazol no sólo se elimina por el metabolismo del citocromo P450, sino que también inhibe dicho factor hepático. Este perfil origina interacciones con otros fármacos.

El tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda es de 6 a 12 semanas, mientras que el de PDH e histoplasmosis pulmonar crónica es ≥1 año. Deben medirse durante el tratamiento de la PDH y después durante al menos 1 año, los niveles de antígeno en orina y suero. Los niveles estables o crecientes de dicha sustancia sugerirán ineficacia del tratamiento o recidiva. Se recomienda administrar tratamiento de mantenimiento de por vida con itraconazol en personas con inmunodepresión persistente, pero no para los que exhiben recuperación inmunológica; por ejemplo, pacientes con sida que responden bien a los antirretrovirales, con recuento de linfocitos T CD4+ de cuando menos 150/μL (de preferencia >250/μL); que concluyen al menos 1 año de tratamiento con itraconazol; y que no muestran evidencia clínica de histoplasmosis activa ni una antigenuria >2 ng/mL. Asimismo, el tratamiento de mantenimiento es innecesario en personas que reciben inmunodepresores si el grado de inmunodepresión disminuye cuando se controla con eficacia la infección.

La mediastinitis fibrótica, que constituye una reacción fibrótica crónica a la histoplasmosis mediastínica anterior más que una infección activa, no mejora con los antimicóticos. Si bien el tratamiento suele administrarse en individuos con histoplasmosis pulmonar que no se han recuperado en 30 días y para quienes muestran linfadenopatía mediastínica persistente, se desconoce la eficacia de los métodos antimicóticos en las situaciones mencionadas.

LECTURAS ADICIONALES

Bahr NC *et al.*: Histoplasmosis infections worldwide: Thinking outside of the Ohio River valley. Curr Trop Med Rep 2:70, 2015.

Hage CA *et al.*: A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. Clin Infect Dis 53:448, 2011.

Hage CA *et al.*: Histoplasmosis: Up-to-date evidence-based approach to diagnosis and management. Semin Respir Crit Care Med 36:729, 2015.

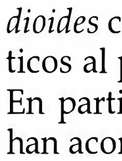
208 Coccidioidomicosis

Neil M. Ampel

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La coccidioidomicosis, conocida de manera generalizada como fiebre del Valle (véase "Epidemiología", adelante), se origina por el hongo *Coccidioides*, que es dimorfo y que vive en la tierra. El análisis genético ha identificado la existencia de dos especies, *C. Immitis* y *C. posadasii*, que son casi idénticas en lo que respecta a la enfermedad clínica que originan, así como en los datos de las pruebas habituales de laboratorio. Por tanto, en este capítulo a dicho microorganismo se le llamará sólo *Coccidioides*.

EPIDEMIOLOGÍA



La coccidioidomicosis se circunscribe a áreas del continente americano entre 40 °N y 40 °S de latitud. En Estados Unidos, entre las zonas de más alta endemicidad están la porción meridional del valle de san Joaquín en California y la región sur-centro de Arizona. Sin embargo, el sujeto puede adquirir la infección en otras zonas de la porción sudoccidental de Estados Unidos, como los condados de la costa meridional de California, el sur de Nevada, el suroeste de Utah, el sur de Nuevo México, el oeste de Texas, incluido el valle del río Grande. La identificación reciente de casos fuera de zonas reconocidas, que incluyen la región oriental del estado de Washington y el noreste de Utah, sugiere que la región endémica pudiera estar en fase de expansión. Fuera de Estados Unidos, la coccidioidomicosis es endémica en la zona septentrional de México y en regiones localizadas de Centroamérica. En Sudamérica se identifican focos endémicos en Colombia, Venezuela, noreste de Brasil, Paraguay, Bolivia y la zona norcentral de Argentina.

El peligro de infección aumenta con la exposición directa a tierra que contenga *Coccidioides*. Ante la dificultad de aislar dicho microorganismo de la tierra, se desconocen las características precisas que tiene el material terrestre que pueda ser infectante. En Estados Unidos, varios brotes de coccidioidomicosis se han relacionado con tierra de excavaciones arqueológicas en sitios amerindios, tanto dentro como fuera de la región endémica reconocida. Estos casos a menudo tenían que ver con tierras aluviales en regiones de relativa aridez con intervalos de temperatura moderada. *Coccidioides* se aisló a profundidades de 2 a 20 cm bajo la superficie. No se le detecta a grandes profundidades en el suelo y no se le aísla en tierras de cultivo.

En las áreas endémicas surgen muchos casos de infección por *Coccidioides* con la exposición evidente a la tierra o al polvo. Los factores climáticos al parecer incrementan la frecuencia de infección en tales regiones. En particular, los periodos de sequía después de estaciones de lluvia se han acompañado de notables incrementos del número de casos. De forma global, la incidencia dentro de Estados Unidos ha aumentado de manera notable en el último decenio, a razón de casi 43 casos por 100 000 residentes de la región endémica, en 2011. Gran parte del incremento se concentró en la zona sur-centro de Arizona, en la cual reside gran parte de la población del estado y la zona meridional del valle de san Joaquín de California, una región menos poblada. No se han dilucidado del todo los factores que originaron dicho incremento; sin embargo, al parecer participa una afluencia de ancianos sin infección previa por *Coccidioides*. Pudieran intervenir otras variables como los cambios climáticos, la actividad de construcciones y la mayor conciencia y notificación de la enfermedad. El personal asistencial debe considerar la posibilidad de coccidioidomicosis al valorar personas con neumonía que viven en áreas endémicas o que han viajado a ellas.

PATOGENIA, ASPECTOS PATOLÓGICOS Y RESPUESTA INMUNITARIA

En los medios de agar y en la tierra, *Coccidioides* adopta la forma de moho filamentoso. Dentro de esta estructura de micelio, se alargan y ramifican filamentos individuales (*hifas*) y algunos crecen hacia arriba. Las células dentro de las hifas muestran degeneración y dejan células viables alternadas en forma de barril llamadas *artroconidios*. Estos últimos, al medir cerca de 2 × 5 μm, pueden quedar suspendidos en el aire por largo tiempo. La pequeñez de los artroconidios también les permite evadir las defensas mecánicas iniciales de las mucosas y llegar a los alvéolos, en los que comienza la infección del hospedador no inmunizado.

Una vez dentro del hospedador susceptible, los artroconidios se agrandan, redondean y terminan por mostrar tabicaciones internas. Las estructuras resultantes, llamadas *esférulas* **(fig. 208-1)**, pueden llegar a tener 200 μm de diámetro y son peculiares de los *Coccidioides*. Las tabicaciones comprenden elementos uninucleares llamados *endosporas*. Las esférulas en ocasiones se rompen y liberan paquetes de endosporas que por sí mismas terminan por transformarse en esférulas y así propagan la infección de manera local. Si se devuelve el hongo a medios artificiales o a la tierra, el hongo retorna a su fase de micelio.

Las observaciones clínicas y los datos de estudios en animales refuerzan de manera clara la importancia decisiva de una respuesta inmunitaria de tipo celular contundente en el control de la coccidioidomicosis por parte del hospedador. En los individuos que han mostrado resolución de la infección pulmonar se identifican de manera típica granulomas necrosantes

Biblioteca Médica Virtual

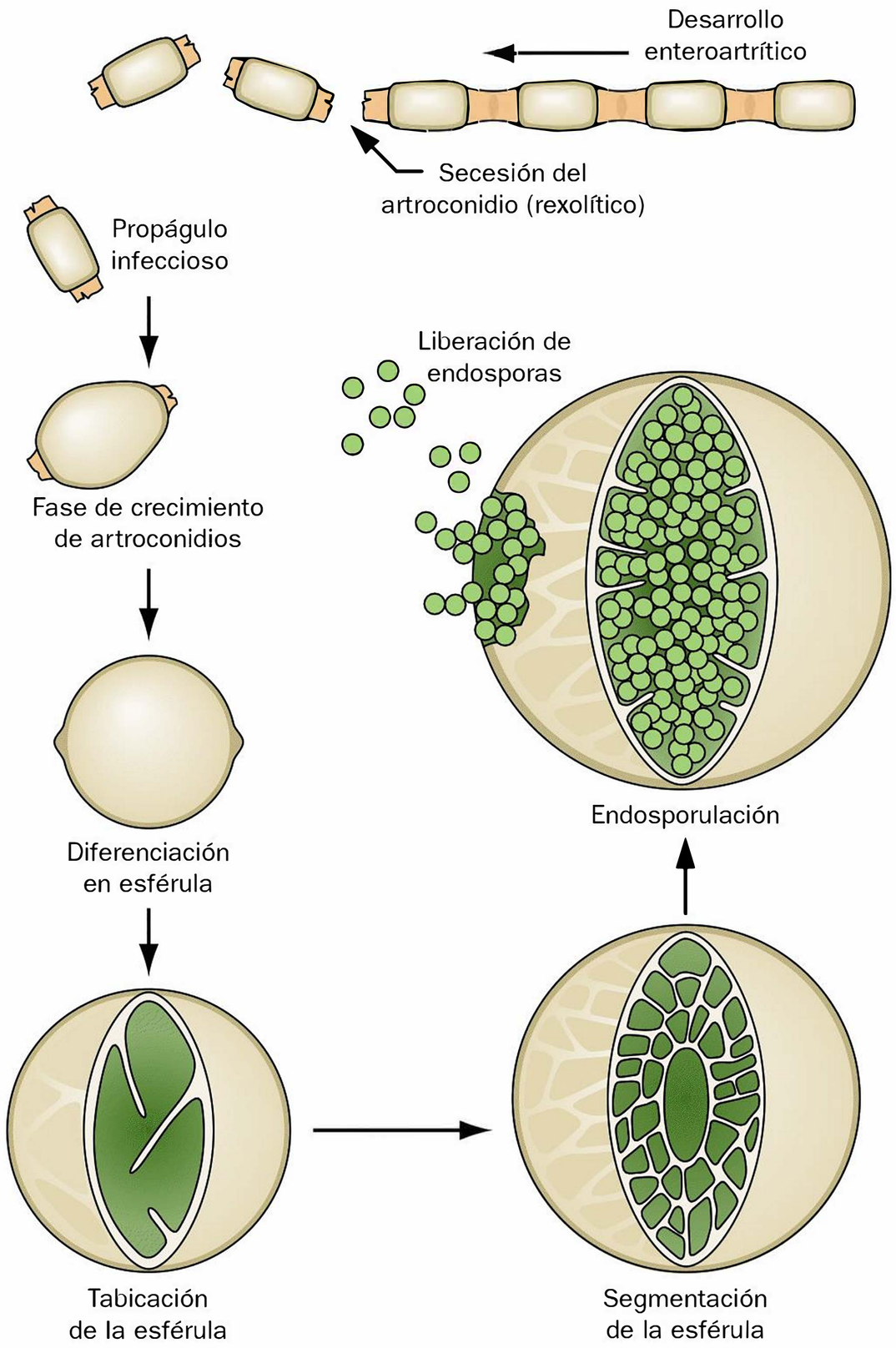


FIGURA 208-1 Ciclo vital de *Coccidioides*. *(Tomado de Kirkland TN, Fierer J: Emerg Infect Dis 2:192, 1996.)*

que contienen esférulas. En la enfermedad diseminada, por lo regular surgen granulomas con formas deficientes, o incluso no surgen y a menudo se presenta una respuesta de leucocitos polimorfonucleares. En pacientes asintomáticos o en aquellos en quienes ha mostrado resolución la infección pulmonar inicial, se corrobora de manera sistemática la hipersensibilidad tardía a los antígenos de *Coccidioides*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

De los sujetos infectados, 60% está por completo asintomático y el 40% muestra síntomas provenientes sobre todo de la infección pulmonar, como fiebre, tos y dolor pleurítico en el tórax. El peligro de que surja un cuadro sintomático se agrava con la edad. Muy a menudo se hace el diagnóstico erróneo de neumonía bacteriana.

La coccidioidomicosis pulmonar primaria genera varias manifestaciones cutáneas. En algunos casos se ha observado eritema tóxico que consiste en maculopápulas. A veces se identifica eritema nodoso **(fig. A1-39)** (casi siempre en las extremidades inferiores) o eritema multiforme **(fig. A1-24)** (por lo general con distribución en collar); estas manifestaciones se observan sobre todo en mujeres. También a veces se desarrollan artralgias y artritis. Se puede pensar en coccidioidomicosis pulmonar primaria cuando hay antecedentes de sudoración nocturna o fatiga profunda, eosinofilia en sangre periférica o linfadenopatía hiliar o mediastínica detectada en las radiografías de tórax. El dolor pleurítico es frecuente, pero no lo es tanto el derrame pleural y sólo se presenta en menos del 10% de los casos. Los derrames de ese tipo siempre se acompañan de infiltrado pulmonar del mismo lado. El contenido celular de los derrames es de mononucleares; en el cultivo de líquido de derrame rara vez se identifica *Coccidioides*.

En la mayoría de los pacientes, la coccidioidomicosis pulmonar primaria casi siempre se resuelve sin secuelas en semanas. Sin embargo, existe la posibilidad de varias complicaciones neumónicas. Los nódulos pulmonares son residuos de neumonía primaria. Los nódulos casi siempre son únicos, a menudo se localizan en los lóbulos superiores y miden ≤ 4 cm de diámetro; por lo general se descubren en una radiografía sistemática en un paciente asintomático. Se calcifican con muy poca frecuencia. Los nódulos pulmonares por *Coccidioides* pueden ser difíciles de distinguir de las neoplasias malignas pulmonares en las radiografías. Al igual que las neoplasias malignas, los nódulos por *Coccidioides* a menudo se intensifican en la CT por emisión de positrones. Sin embargo, la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) habitual con frecuencia demuestra múltiples nódulos en la coccidioidomicosis. A menudo es necesaria la biopsia para distinguir entre estas dos enfermedades.

Las cavitaciones en pulmones se presentan cuando un nódulo deja escapar su contenido al bronquio y así queda un cascarón de pared delgada. Las cavidades en cuestión pueden generar tos persistente, hemoptisis y dolor pleurítico. En ocasiones excepcionales, la cavidad se rompe y vacía su contenido en el espacio pleural, lo que ocasiona pioneumotórax. En tales situaciones, el cuadro inicial incluye disnea aguda y en la radiografía de tórax se identifica colapso pulmonar con un nivel hidroaéreo en pleura. La coccidioidomicosis pulmonar crónica o persistente se manifiesta por síntomas prolongados de fiebre, tos y pérdida de peso y en las radiografías hay datos de cicatrices, fibrosis y cavitaciones pulmonares. El cuadro anterior se desarrolla más a menudo en pacientes que ya han tenido neumopatía crónica por otras causas. En algunos casos, la neumonía primaria se presenta como un cuadro pulmonar reticulonodular difuso (detectado en la radiografía simple de tórax), acompañado de disnea y fiebre. La neumonía difusa primaria por *Coccidioides* puede surgir en casos de intensa exposición ambiental o de supresión profunda de la inmunidad de tipo celular (p. ej., pacientes con sida), en que no hay freno para la proliferación de los hongos, que a menudo es el signo de la fungemia.

La diseminación clínica fuera de la cavidad torácica se desarrolla en <1% de los sujetos infectados. Hay mayor probabilidad de que el trastorno se disemine en los varones, sobre todo en los que descienden de estadounidenses de raza negra o de filipinos y en personas con disminución de la inmunidad de tipo celular, como los pacientes con infección por VIH y <250 linfocitos T CD4+/μL en sangre periférica; en quienes están sometidos por tiempo prolongado a tratamiento con glucocorticoides; en los que han recibido alotrasplantes de órganos sólidos, y en los que se han tratado con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa. Las mujeres que se infectan durante el segundo o el tercer trimestre de la gestación también están en peligro de tener la enfermedad diseminada. Entre los sitios frecuentes de diseminación están la piel, huesos, articulaciones, partes blandas y meninges. La diseminación puede ocurrir después de la infección pulmonar sintomática o asintomática y afectar sólo un sitio o varios focos anatómicos. Cuando tiene lugar esta situación, la diseminación clínica suele manifestarse en los primeros meses que siguen a la infección pulmonar primaria.

La meningitis sin tratamiento siempre es letal. El cuadro inicial incluye cefalea persistente, que a veces se acompaña de letargo y confusión. La rigidez de la nuca, si se presenta, no es intensa. En el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) se identifica pleocitosis a base de linfocitos con hipoglucorraquia profunda y mayores concentraciones de proteínas. A veces se corrobora la eosinofilia en el LCR. Con tratamiento apropiado o sin él, la persona termina por mostrar hidrocefalia, cuya manifestación clínica es el deterioro pronunciado del estado psíquico, a menudo con trastornos locomotores.

DIAGNÓSTICO

La coccidioidomicosis se diagnostica a menudo de manera errónea como neumonía bacteriana de origen extrahospitalario. Datos que sugieren el diagnóstico de coccidioidomicosis incluyen eosinofilia en sangre periférica, adenopatía hiliar o mediastínica en los estudios radiográficos, fatiga intensa y fracaso con la antibioticoterapia.

Los estudios serológicos son esenciales para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Se cuenta con varias técnicas que incluyen la tradicional de precipitina en tubo (TP, *tube-precipitin*) y la de fijación de complemento (CF, *complement fixation*), inmunodifusión (IDTP e IDCF) y enzimoinmunoanálisis (EIA, *enzyme immunoassay*) para detectar anticuerpos de tipo IgM e IgG. El anticuerpo detectado por precipitina en tubo aparece en el suero poco después de la infección y persiste semanas. Las mediciones de la precipitina no ayudan a valorar la evolución de la enfermedad y el anticuerpo en cuestión no se detecta en LCR. Las concentraciones de anticuerpo medidos por fijación de complemento por lo regular aumentan después de que lo hacen los anticuerpos medidos por TP y los anticuerpos identificados por CF en general persisten más. El incremento de los valores de estos últimos anticuerpos se acompaña de evolución clínica y la presencia de anticuerpos de LCR detectados por CF indica meningitis coc-

Biblioteca Médica Virtual

cidioidea. Los anticuerpos desaparecen con el tiempo en personas cuya enfermedad clínica se resuelve.

La técnica de EIA coccidioidea, por ser distribuida de manera comercial, a menudo se utiliza como medio de detección inicial en los estudios serológicos en busca de *Coccidioides*. Suscita preocupación que a menudo se observan resultados positivos falsos con EIA, de IgM. Además, a pesar de que la sensibilidad y la especificidad del EIA de IgG parecen ser altas, si se las compara con las de CF y IDCF, la densidad óptica obtenida en EIA no guarda relación con el valor serológico de cualquiera de las dos pruebas mencionadas.

Coccidioides prolifera en un lapso de entre 3 a 7 días a 37 °C en diversos medios artificiales, como el agar con sangre. Por tal razón, siempre es conveniente obtener muestras de esputo y otros líquidos de vías respiratorias y tejidos para cultivo en casos sospechados de la enfermedad. Es importante que el médico alerte al personal de laboratorio sobre la posibilidad de que exista la entidad en cuestión porque *Coccidioides* puede constituir un peligro considerable para dicho grupo si es inhalado de manera inadvertida. *Coccidioides* también se identifica de manera directa. Rara vez es útil tratar con hidróxido de potasio las muestras para corroborar el diagnóstico, pero el estudio del esputo u otros líquidos de las vías respiratorias con la tinción de Papanicolaou o metenamina argéntica de Gomori indica la presencia de esférulas en una proporción importante de individuos con coccidioidomicosis pulmonar. En el caso de tejidos fijados (p. ej., los obtenidos de muestras para biopsia) es posible identificar las esférulas y la inflamación que las rodea con hematoxilina-eosina o tinción de metenamina argéntica de Gomori.

Se cuenta ya con un método comercial para valorar la antigenuria por *Coccidioides* y la antigenemia y al parecer es particularmente útil en sujetos con depresión inmunitaria y enfermedad grave o diseminada. Pueden surgir resultados positivos falsos en casos de histoplasmosis o blastomicosis. Algunos laboratorios ofrecen detección genómica por reacción en cadena de la polimerasa. No se ha demostrado que dicha técnica sea más sensible que el cultivo.

TRATAMIENTO

Coccidioidomicosis

Hay dos clases principales de antimicóticos útiles para tratar la coccidioidomicosis **(cuadro 208-1)**. La anfotericina B en todas sus presentaciones, que alguna vez fue administrada de manera habitual, se reserva ahora para los casos más graves de la enfermedad diseminada y para la administración intratecal o intraventricular en sujetos con meningitis coccidioidea en quienes han sido ineficaces los compuestos triazólicos. La presentación original de la anfotericina B, dispersa en desoxicolato, suele administrarse por vía IV en dosis de 0.7 a 1.0 mg/kg cada día o tres veces por semana. Las nuevas presentaciones basadas en lípidos ocasionan menos efectos adversos, pero la mejoría que ellas producen no es mayor que la obtenida con las presentaciones de desoxicolato contra la coccidiodomicosis. Las dispersiones en lípidos se administran por vía IV en dosis de 5 mg/kg al día o tres veces por semana.

CUADRO 208-1 Cuadros iniciales de la coccidioidomicosis, frecuencia y tratamiento inicial recomendado en el hospedador inmunocompetente

CUADRO INICIAL	FRECUENCIA, %	TRATAMIENTO RECOMENDADO
Persona asintomática	60	Ninguno
Neumonía primaria (focal)	40	En muchos casos, ninguno[a]
Neumonía difusa	<1	Anfotericina B, seguida de compuestos triazólicos orales por un periodo prolongado
Secuelas pulmonares	5	
Nódulo		Ninguna
Cavidad		En muchos casos, ninguno[b]
Neumonía crónica		Administración prolongada de compuestos triazólicos
Enfermedad diseminada	≤1	
Piel, huesos, articulaciones, tejidos blandos		Administración prolongada de compuestos triazólicos[c]
Meningitis		Administración permanente de compuestos triazólicos[d]

[a] El tratamiento está indicado en hospedadores con disminución de la inmunidad celular y también en los que muestran síntomas y signos duraderos de intensidad cada vez mayor, como diaforesis nocturna por >3 semanas, pérdida de peso >10%, un valor de fijación del complemento >1:16 y afectación pulmonar extensa identificada en las radiografías de tórax. [b] Tratamiento (por lo regular los compuestos triazólicos orales fluconazol e itraconazol); se recomienda en caso de síntomas persistentes. [c] En casos graves, algunos médicos recurren a la anfotericina B como primer fármaco. [d] Se recomienda la administración intraventricular o intratecal de anfotericina B en caso de ineficacia de los compuestos triazólicos. Puede surgir hidrocefalia y obligar al uso de una derivación de LCR.

Nota: Véase el texto para la dosis y la duración.

En la actualidad, los antimicóticos triazólicos constituyen los principales fármacos administrados para el tratamiento de muchos casos de coccidioidomicosis. Los estudios clínicos han demostrado la utilidad del fluconazol y el itraconazol. Los datos indican que este último puede ser más eficaz contra la osteopatía y artropatía. Tal característica demostró que penetraba en el LCR y por ello el fluconazol es el fármaco más indicado en el tratamiento de la meningitis coccidioidea, aunque el itraconazol es eficaz también. En el caso de ambos fármacos, habrá que utilizar una dosis oral mínima de adulto, de 400 mg/día. La dosis máxima del itraconazol es de 200 mg tres veces al día, pero se pueden administrar dosis mayores de fluconazol. En la actualidad se distribuyen dos nuevos productos de esta categoría que son el posaconazol y el voriconazol. Los datos sugieren que ambos fármacos pueden ser útiles contra las infecciones, incluida la meningitis, en las que fue ineficaz el fluconazol con anterioridad. La administración de compuestos triazólicos en dosis altas puede ser teratógena, por lo que cabe pensar en la anfotericina B para tratar la coccidioidomicosis en embarazadas durante ese periodo. Por esa razón, hay que considerar el uso de la anfotericina B para tratar la coccidiodomicosis en embarazadas durante la gestación. El isavuconazol se ha usado también en circunstancias limitadas y especiales contra la coccidioidomicosis. La mayoría de los enfermos con la forma focal primaria de la coccidioidomicosis pulmonar no necesita tratamiento.

Los pacientes en los que se debe considerar la administración de antimicóticos son los que muestran inmunodeficiencia de tipo celular primaria y los que tienen síntomas y signos prolongados de enfermedad extensa. Criterios específicos incluyen síntomas que persistan ≥2 meses, diaforesis nocturna durante más de 3 semanas, pérdida de más del 10% del peso, valores de anticuerpos séricos en CF >1:16 y afectación pulmonar extensa que se advierte en la radiografía de tórax. Cuando se recurre al tratamiento con antimicóticos, se considera apropiado el uso de 400 mg de fluconazol o de itraconazol diariamente durante 6 meses.

La coccidioidomicosis pulmonar difusa constituye una situación especial; la mayoría de las personas que la padece tiene hipoxemia profunda y está en muy grave estado, razón por la cual muchos médicos se inclinan por comenzar el tratamiento con anfotericina B y cambiar a un compuesto triazólico oral una vez que mejora la persona.

Los nódulos que se desarrollan después de la coccidioidomicosis pulmonar primaria no necesitan tratamiento. Como ya se mencionó, no es fácil distinguir entre los nódulos y neoplasias malignas pulmonares por medio de estudios radiográficos. Para diferenciar una entidad de la otra se necesita a veces la vigilancia clínica minuciosa y el estudio de biopsia. Muchas cavitaciones pulmonares no necesitan tratamiento. Hay que pensar en la administración de antimicóticos en personas con tos persistente, dolor pleurítico y hemoptisis. En ocasiones las cavitaciones pulmonares por *Coccidioides* se infectan de forma secundaria y esta situación se manifiesta por un nivel hidroaéreo dentro de tales cavidades. Por lo regular, la flora bacteriana o especies de *Aspergillus* son las que colonizan y hay que pensar en fármacos que son específicos contra tales microorganismos. Rara vez se necesita la cirugía, excepto en casos de hemoptisis o pioneumotórax persistente. Además, es poco probable que muestren resolución espontánea las cavidades >4 cm de diámetro y en esos casos habrá que considerar su extirpación quirúrgica. En la coccidioidomicosis pulmonar crónica suele necesitarse la administración prolongada de antimicóticos (1 año, como mínimo) con vigilancia de los síntomas, cambios radiográficos, cultivos de esputo y medición de valores serológicos.

Muchos casos de coccidioidomicosis diseminada necesitan antimicóticos por largo tiempo. La duración del tratamiento depende de la resolución de los síntomas y los signos de la lesión, junto con una disminución notable del título de anticuerpos séricos medidos por CF. Este tratamiento se continúa de manera sistemática durante varios años. Si se interrumpe, la enfermedad reaparece en 15 a 30% de los casos.

Biblioteca Médica Virtual

La meningitis coccidioidea plantea problemas especiales. Si bien muchos sujetos con esta forma del trastorno mejoran con los compuestos triazólicos VO, 80% recae cuando se interrumpe el tratamiento. Por tal razón, se recomienda la administración de por vida. En caso de ineficacia de dichos fármacos, puede administrarse anfotericina B intratecal o intraventricular. La instalación exige contar con vasta experiencia y sólo un experto profesional debe encargarse de tal técnica. En los casos de meningitis complicada por hidrocefalia se necesita alguna derivación del LCR además del tratamiento antimicótico adecuado. Es prudente contar con el auxilio de un experto en los casos de meningitis coccidioidea.

PROFILAXIS

No hay métodos probados para disminuir el peligro de contagio de coccidioidomicosis en residentes de una región endémica, pero es prudente que se evite el contacto directo con tierra no cultivada o con polvo visible que contenga dicha tierra. En el caso de personas con supresión de la inmunidad celular, el riesgo de presentar coccidioidomicosis sintomática es mayor que en la población general. En individuos que pronto se someterán a trasplante alogénico de un órgano sólido, es apropiado el uso de antimicóticos si hay manifestaciones de coccidioidomicosis activa o reciente. Algunos centros de trasplantes en regiones endémicas han emprendido ciclos de profilaxis antimicótica que han durado de 6 meses a 1 año, después del injerto de órganos sólidos. Durante el trasplante se han producido algunos casos de la enfermedad anterior transmitida por el donante. De ser posible hay que detectar coccidioidomicosis en personas donantes que vienen de una región endémica, antes del trasplante. Son escasos los datos sobre el uso de antimicóticos en la profilaxis en otras situaciones. No se recomienda administrar un antimicótico para evitar la coccidioidomicosis sintomática en personas infectadas por VIH-1 que viven en una región endémica. La mayoría de los expertos administraría tratamiento antimicótico con triazol a los individuos con antecedente de coccidioidomicosis activa o resultado serológico positivo para *Coccidioides* en los que se inicia tratamiento con antagonistas del TNF-α.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: Increase in reported coccidioidomycosis—United States, 1998-2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 62:217, 2013.

Galgiani JN *et al.*: 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 63:e112, 2016.

Kahn A *et al.*: Universal fungal prophylaxis and risk of coccidioidomycosis in liver transplant recipients living in an endemic area. Liver Transpl 21: 353, 2015.

Kusne S *et al.*: Coccidioidomycosis transmission through organ transplantation: A report of the OPTN Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. Am J Transplant 16:3562, 2016.

Litvintseva AP *et al.*: Valley fever: Finding new places for an old disease: *Coccidioides immitis* found in Washington State soil associated with recent human infection. Clin Infect Dis 60:e1, 2015.

209 Blastomicosis

S. Travis King, Rathel L. Nolan, III

La blastomicosis es una infección piogranulomatosa sistémica la cual afecta principalmente a los pulmones y que se origina por la inhalación de los conidios de *Blastomyces dermatitidis.* La blastomicosis pulmonar varía desde una infección asintomática hasta una neumonía aguda o crónica. Es frecuente la diseminación hematógena a piel, huesos y aparato genitourinario; sin embargo, la enfermedad puede afectar prácticamente todos los órganos.

ETIOLOGÍA

B. dermatitidis es el estado asexual de *Ajellomyces dermatitidis.* Se han identificado dos serotipos con base en la presencia o ausencia del antígeno A. Por medio de los polimorfismos de la restricción de la longitud del fragmento en la reacción en cadena de polimerasa de rDNA y marcadores microsatelitales, se han podido diferenciar algunos grupos genotípicos. *B. dermatitidis* manifiesta dimorfismo térmico, de manera que crece como la fase micelial a temperatura ambiental y como la fase levaduriforme a 37 °C. El aislamiento primario depende en su mayor parte de la fase micelial incubada a 30 °C. Para la identificación definitiva suele requerirse la conversión a la fase levaduriforme a 37 °C o, lo que es más frecuente, el empleo de técnicas de amplificación de ácido nucleico que detectan el desarrollo en la fase micelial. En el estudio microscópico, las células levaduriformes por lo general tienen un diámetro de 8 a 15 µm, muestran paredes celulares refringentes gruesas, son multinucleadas y presentan una sola yema grande y de base amplia **(fig. 209-1)**.

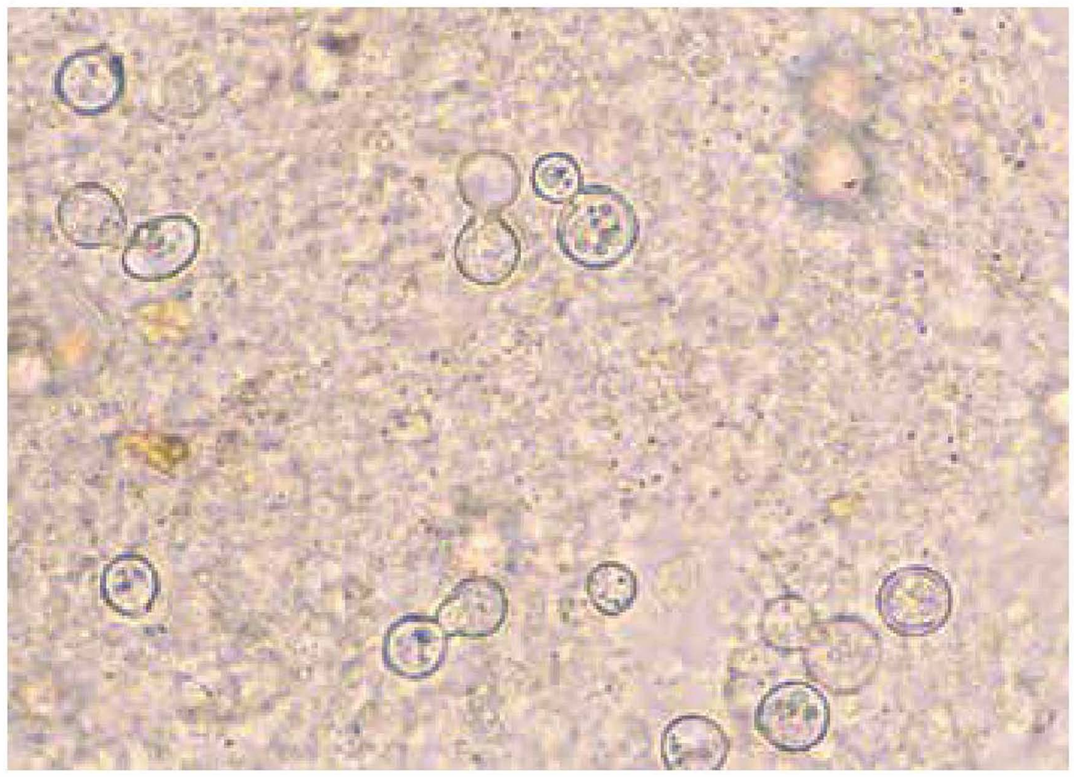


FIGURA 209-1 Levaduras en gemación de base amplia de *Blastomyces dermatitidis* en material de aspiración de un absceso de la pared torácica. Se destaca la presencia de núcleos múltiples, el engrosamiento de la pared del microorganismo y la forma en gemación de base ancha.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de los casos de blastomicosis se ha comunicado en Norteamérica. Entre las zonas endémicas se encuentran los estados del sureste y surcentrales que bordean las orillas de los ríos Mississippi y Ohio, los estados centrooccidentales y las provincias de Canadá que rodean los Grandes Lagos. En las riberas del río San Lorenzo, en Nueva York y Canadá, se ha detectado una pequeña área endémica. De forma típica, la blastomicosis aguda se identifica sólo en América del Norte y el cuadro clínico de la blastomicosis en áreas no endémicas asume la forma de trastorno crónico.



Fuera de América del Norte la blastomicosis aparece de manera esporádica en Nigeria, Zimbabue, Túnez, Arabia Saudita, Israel, Líbano e India. La enfermedad ha sido notificada más a menudo en África.

Los estudios iniciales indicaron que estaban expuestos al máximo riesgo los varones de edad intermedia de la vida con ocupaciones al aire libre. Sin embargo, la notificación de brotes no sugiere predilección con arreglo a género, edad, raza, ocupación o estación. No hay certeza de algún nicho específico en la naturaleza en que persista el microorganismo; *B. dermatitidis* probablemente prolifera en la forma de microfocos en tierra cálida y húmeda de zonas boscosas en que abundan restos orgánicos. Al parecer el factor frecuente vinculado con la infección es la inhalación de conidios después de la exposición a la tierra, durante trabajos o recreo. Antes de los brotes de la enfermedad en humanos puede surgir la enfermedad en perros expuestos simultáneamente. La transmisión zoonótica es rara, pero se ha señalado en casos de mordeduras de perros y de kinkajús, arañazos de gatos y necropsias de animales.

PATOGENIA

Los macrófagos alveolares y los polimorfonucleares son de máxima importancia para la fagocitosis y la destrucción de conidios inhalados de *B. dermatitidis.* La interacción de tales mediadores de la respuesta inmunitaria innata con factores del hospedador locales como las sustancias tensoactivas pulmonares interviene de forma decisiva para inhibir la conversión hasta llegar a la levadura patógena. Dicha inhibición impide que aparezca y se establezca la enfermedad sintomática y podría explicar la elevada frecuencia de infecciones asintomáticas en los brotes. Una vez que se ha producido la conversión a la forma de levadura de pared gruesa son mucho más difíciles la fagocitosis y la destrucción y hay posibilidad mucho mayor

Biblioteca Médica Virtual

de que aparezca y se desarrolle enfermedad clínicamente manifiesta. Por último, la respuesta de linfocitos T (específicamente de T_H1) constituye el factor primario para limitar y frenar la infección y la diseminación. Aún más, la conversión hasta la fase de levadura origina la expresión de proteínas con especificidad de fase de levadura como la adhesina BAD-1, glucoproteína de 120 kDa y la proteína 1 con especificidad de fase de levadura de *Blastomyces* (BYS1). BDA-1 ha sido definida con bastante precisión como factor de virulencia y constituye el epítopo principal para la inmunidad humoral y celular. No se conoce en detalle la participación de BYS1 identificado supuestamente como un péptido señalizador.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Blastomicosis

La blastomicosis muy a menudo se manifiesta inicialmente en la forma de neumonía aguda o crónica insensible a la utilización de antibacterianos. La enfermedad, sea aguda o crónica, puede remedar otros cuadros patológicos. Por ejemplo, la blastomicosis pulmonar aguda puede manifestarse por signos y síntomas indistinguibles de los de la neumonía bacteriana o la influenza y lo más frecuente es que la blastomicosis pulmonar crónica semeje al cáncer o a la tuberculosis. Las lesiones cutáneas suelen diagnosticarse erróneamente como carcinoma basocelular o espinocelular, piodermia gangrenosa o queratoacantoma. Las lesiones de la laringe a menudo se confunden con carcinoma epidermoide. Por todo lo comentado, el clínico debe tener una fuerte sospecha y asegurar que las secreciones o los materiales de biopsia de personas que viven en regiones en que es endémica la blastomicosis o que las han visitado recientemente, sean sometidos a valoración histológica cuidadosa. Tal medida es especialmente importante para la atención de personas con neumonía que no mejora con la administración de antibacterianos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección pulmonar aguda suele diagnosticarse en relación con brotes epidémicos localizados únicos identificables. Los síntomas típicos incluyen la aparición súbita de fiebre, escalofríos, dolor torácico pleurítico, artralgias y mialgias. La tos al principio es seca pero a menudo se vuelve purulenta conforme avanza la enfermedad. Las radiografías torácicas por lo general revelan infiltrados alveolares con consolidación. Los derrames pleurales y la adenopatía hiliar son raros. La mayoría de los pacientes a quienes se les diagnostica blastomicosis pulmonar tiene neumonía crónica, de lenta evolución, con signos y síntomas de fiebre, adelgazamiento, tos productiva y hemoptisis. Los datos radiológicos más comunes son infiltrados alveolares con o sin formación de cavidades, lesiones de aspecto tumoral que semejan al carcinoma broncógeno e infiltrados fibronodulares. La diseminación hematógena de la piel, los huesos y el aparato genitourinario se observa más a menudo en casos de neumopatías crónicas. No se considera a la blastomicosis como infección por oportunistas, pero se ha detectado que la inmunodepresión constituye un factor de riesgo y afectación más grave de los pulmones, en situaciones que incluyen insuficiencia respiratoria (síndrome de dificultad respiratoria aguda), en casos de enfermedad miliar o de infiltrados pulmonares difusos. En las etapas tardías del sida se han corroborado cifras de mortalidad ≥50%. Casi todas las personas en tal situación fallecen en los primeros días de tratamiento. A menudo las personas que reciben órganos sólidos en trasplante y que tienen infecciones micóticas endémicas, como histoplasmosis y blastomicosis presentan neumopatía más grave y también diseminación. La blastomicosis se ha vinculado con una cifra de mortalidad de 36% en tales pacientes.



En África, en forma típica, los casos con afectación pulmonar comprenden ataque de huesos (frecuentemente las vértebras) con abscesos subcutáneos de la pared del tórax o de las piernas. Todas las manifestaciones observadas en pacientes africanos se sitúan dentro del espectro de la blastomicosis observada en América del Norte. La prevalencia cada vez mayor de la osteopatía crónica y diseminada en tales pacientes pudiera reflejar un retraso en el diagnóstico en regiones en que la afectación espinal suele ser tratada de forma empírica, como tuberculosis.

Las enfermedades de la piel son la manifestación extrapulmonar más común de la blastomicosis. Se presentan dos tipos de lesiones cutáneas: verrugosas (más comunes) y ulcerosas. La osteomielitis se relaciona incluso con una cuarta parte de las infecciones por *B. dermatitidis.* Las vértebras, la pelvis, el sacro, el cráneo, las costillas o los huesos largos son los afectados con más frecuencia. Los pacientes con osteomielitis por *B. dermatitidis* a menudo presentan abscesos de tejidos blandos contiguos o fístulas crónicas. En los varones, la blastomicosis afecta la próstata y el epidídimo. La enfermedad del sistema nervioso central (SNC) ocurre en <5% de los pacientes con respuesta inmunitaria normal que tienen blastomicosis. En una revisión multicéntrica reciente se identificó a 22 pacientes de enfermedad de SNC, entre los cuales 12 (54%) cumplieron, como mínimo, con un criterio de inmunodepresión; casi todos los casos de blastomicosis del SNC se acompañan de infección en otros sitios y 22.7% de los casos registrados tuvo únicamente afectación de SNC. Esta última situación que inicialmente se manifiesta por un absceso cerebral ha sido notificada en casi 40% de casos en sujetos con sida. Entre las formas menos frecuentes de enfermedad del SNC están abscesos craneales o epidurales espinales y meningitis.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico definitivo de la blastomicosis se necesita el cultivo y proliferación del microorganismo en esputo, líquido de lavado bronquial, pus o material de biopsia. Es importante inocular las muestras en un medio para hongos como el de dextrosa-agar de Sabouraud con cloranfenicol o sin él. *B. dermatitidis* se observa en cuestión de 5 a 10 días, pero a veces necesita que la incubación dure incluso 30 días si en la muestra están presentes sólo unos cuantos microorganismos. El diagnóstico presuncional se puede basar en la demostración de las características levaduras en gemación de base amplia, por el estudio microscópico de preparaciones húmedas de esputo en neumonía o de raspaduras de lesiones cutáneas.

En el comercio se dispone de material para estudios de antígenos de *Blastomyces* que detecta el antígeno en orina y suero y es razonablemente sensible y especifico (MiraVista Diagnostics, Indianapolis, IN). La detección de antígeno al parecer es más sensible en la orina que en el suero; dicho método con antígeno puede ser útil para la vigilancia seriada durante el tratamiento o para la detección temprana de recidivas. En fecha reciente se desarrolló un enzimoinmunoanálisis con anticuerpos dirigidos a la proteína BAD-1 (MiraVista Diagnostics). En combinación con pruebas de antígenos tiene una sensibilidad >95% en pacientes con blastomicosis, con especificidad de 94% en pacientes con histoplasmosis. Se usan comúnmente las sondas de DNA quimioluminiscentes (AccuProbes, Genprobe Inc., San Diego, CA) para confirmar la identificación de *B. dermatitidis* una vez que en el cultivo se detectó la proliferación. Se cuenta con PCR basada en secuencias repetitivas (DiversiLab System; bioMérieux Durham, NC). En la actualidad se usan técnicas de identificación molecular sólo para complementar los métodos diagnósticos tradicionales.

TRATAMIENTO

Blastomicosis

La Infectious Diseases Society of America ha publicado guías para el tratamiento de la blastomicosis. La selección de un esquema terapéutico apropiado debe basarse en la variante clínica y la gravedad de la enfermedad, el estado inmunitario del paciente y la toxicidad del antimicótico **(cuadro 209-1)**. Si bien se han documentado curaciones espontáneas de la infección pulmonar aguda, no existen criterios mediante los cuales distinguir a los pacientes cuya enfermedad avanzará o se diseminará. Por consiguiente, se tratará a casi todos los enfermos con blastomicosis.

El itraconazol es el fármaco de elección para los pacientes con buena respuesta inmunitaria con enfermedad pulmonar leve a moderada o extrapulmonar que no afecta al SNC. Se continúa el tratamiento durante 6 a 12 meses. La anfotericina B es el tratamiento inicial preferido en los enfermos con inmunodeficiencia grave que tienen una enfermedad potencialmente fatal o del SNC o cuya enfermedad avanza durante el tratamiento con itraconazol. Aunque no se han estudiado de manera rigurosa, las formulaciones lipídicas de la anfotericina B representan una alternativa para los pacientes que no pueden tolerar el desoxicolato de anfotericina B. En la mayoría de los individuos sin afectación del SNC cuyo estado clínico mejora después de un esquema inicial a base de anfotericina B (por lo general de 2 semanas de duración) se puede cambiar a itraconazol para completar 6 a 12 meses de tratamiento. El fluconazol, gracias a su excelente penetración al SNC, es de utilidad en el tratamiento de los sujetos con absceso cerebral o meningitis después de un esquema inicial de anfotericina B.

El voriconazol se ha usado con éxito en el tratamiento de la blastomicosis resistente o en pacientes inmunodeprimidos y, por su adecuada penetración en líquido cefalorraquídeo, de la enfermedad del SNC. El posaconazol se ha utilizado también en neumopatías resistentes al tratamiento. Las equinocandinas tienen una actividad variable contra *B. dermatitidis* y no son útiles en el tratamiento de la blastomicosis.

No hay certeza de la utilidad del posaconazol en el tratamiento de la blastomicosis. Notificaciones de casos han señalado buenos resultados en el tratamiento de la blastomicosis ósea. Sin embargo, hasta fe-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 209-1 Tratamiento de las blastomicosis[a]

ENFERMEDAD	TRATAMIENTO PRIMARIO	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Paciente con buena respuesta inmunitaria/enfermedad potencialmente letal		
Pulmonar	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, *o* AmB desoxicolato, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (cuando se ha estabilizado el estado del paciente)
Diseminada		
En SNC	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, *o* AmB desoxicolato, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: al menos 2 g)	Fluconazol, 800 mg/día (si el paciente no tolera un esquema completo de AmB)
No SNC	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, *o* AmB desoxicolato, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (cuando se ha estabilizado el estado del paciente)
Paciente con buena respuesta inmunitaria/enfermedad que no es potencialmente letal		
Pulmonar o diseminada (no SNC)	Itraconazol, 200-400 mg/día, *o* AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, *o* AmB desoxicolato, 0.5-0.7 mg/kg c/24 h (en pacientes intolerantes a itraconazol o con progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento)	Fluconazol, 400-800 mg/día *o* ketoconazol, 400-800 mg/día
Paciente con buena respuesta inmunitaria[b]		
Todas las infecciones	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, *o* AmB desoxicolato, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (sin afectación del SNC, una vez que hay mejoría clínica)

[a] El tratamiento por lo común se hace durante 6-12 meses. En caso de enfermedad de huesos y articulaciones por lo regular se necesita un ciclo de 12 meses.

[b] Puede considerarse el tratamiento supresor con itraconazol en pacientes con persistencia del estado de inmunodeficiencia. El fluconazol (800 mg/día) es útil en sujetos que tienen enfermedad del SNC o que no toleran el itraconazol.

Nota: AmB, anfotericina B; SNC, sistema nervioso central.

cha reciente, se ha contado sólo con una suspensión con un pefil farmacocinético desfavorable y el hecho de no disponer de una presentación aceptable ha limitado el empleo y la utilidad de dicho fármaco. En Estados Unidos, la aprobación de comprimidos de liberación prolongada y presentaciones intravenosas ha ampliado la utilidad del posaconazol como fármaco de "rescate".

En un estudio reciente que incluyó sólo a tres pacientes, mostró eficacia clínica variable el isavuconazol, el agregado más reciente a la familia de los antimicóticos azólicos (33% de buenos resultados) en el tratamiento de la blastomicosis pulmonar y en la forma no diseminada al SNC. Por el momento, no hay certidumbre de su utilidad en el tratamiento de la enfermedad recién mencionada, pero podría estar justificado su uso como fármaco de último recurso (rescate) en enfermedades pulmonares poco graves.

PRONÓSTICO

Las tasas de respuesta clínica y micológica son de 90 a 95% en pacientes con buena respuesta inmunitaria con enfermedad pulmonar y extrapulmonar leve a moderada sin afectación del SNC que cumplen con el tratamiento a base de itraconazol. En la enfermedad osteoarticular por lo general se requieren 12 meses de tratamiento. Por lo general, <5% de las infecciones que presentan recaída después de un esquema inicial de itraconazol presentará buena respuesta a un segundo esquema de tratamiento

CONSIDERACIONES GLOBALES

Blastomyces sigue siendo una causa importante de infecciones micóticas dimórficas a nivel mundial. En Estados Unidos, los cambios en la legislación de notificaciones obligatorias posiblemente ocasionaron confusión en las estimaciones de la incidencia actual de la enfermedad. Los retrasos en el diagnóstico siguen contribuyendo al consumo excesivo de recursos asistenciales y el empleo de ciclos innecesarios de antibacterianos, que probablemente contribuyan también a la resistencia global a dicho fármaco.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Dr. Stanley W. Chapman Profesor Emérito, Universidad de Mississippi, su ayuda y apoyo ininterrumpidos y sus contribuciones en este capítulo en la edición anterior.

LECTURAS ADICIONALES

RICHER SM *et al.*: Development of a highly sensitive and specific blastomycosis antibody enzyme immunoassay using *Blastomyces dermatitidis* surface protein BAD-1. Clin Vaccine Immunol 21:143, 2014.

THOMPSON GR 3rd: Isavuconazole treatment of cryptococcosis and dimorphic mycoses. Clin Infect Dis 63:356, 2016.

210 Criptococosis

Arturo Casadevall

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El agente causal de la criptococosis recibe el nombre de *Cryptococcus*, un género de hongos semejantes a levaduras. Las dos especies, *C. neoformans* y *C. gattii*, pueden causar criptococosis en seres humanos. Las dos variedades de *C. neoformans* (*grubii* y *neoformans*) se relacionan con los serotipos A y D, respectivamente. *C. gatti* no se clasifica en variedades, pero también tiene diversidad antigénica, se reconocen los serotipos B y C. A pesar de ello, los estudios de secuenciación del genoma han revelado la extraordinaria diversidad entre microorganismos que habían sido adscritos a cada especie y ello sugiere la posibilidad de reclasificarlos en especies nuevas. La mayoría de los laboratorios de microbiología clínica no distingue en forma sistemática entre *C. neoformans* y *C. gatti* ni entre las variedades, sino que identifican e informan todos los microorganismos aislados tan sólo como *C. neoformans*.

EPIDEMIOLOGÍA

La criptococosis se describió por primera vez en el decenio de 1890, pero fue una enfermedad poco común hasta mediados del siglo XX, cuando los avances en el diagnóstico y el aumento en el número de individuos con inmunodepresión incrementaron en forma notable su prevalencia. Es frecuente en sujetos identificar signos serológicos de *infección* por criptococo en individuos con buena respuesta inmunitaria, pero es relativamente rara la criptococosis o *enfermedad* por dichos microorganismos, en caso de que la inmunidad sea suficiente. Las personas con riesgo alto de presentar enfermedad por *C. neoformans* incluyen aquellas con cánceres de la sangre, las que han recibido trasplante de órganos sólidos y que necesitan tratamiento inmunodepresor constante; las personas cuyas enfermedades obligan a administrar glucocorticoides y los pacientes con infección avanzada por VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/μL. A diferencia de ello, la enfermedad por *C. gattii* no se vincula con déficits inmunitarios específicos y a menudo aparece en personas con buena respuesta inmunitaria.

La infección por criptococos se adquiere en el entorno. *C. neoformans* y *C. gattii* habitan en nichos ecológicos diferentes. El primero aparece a menudo en tierras contaminadas con excretas de aves y es fácilmente identificable en tierras húmedas y de zonas sombreadas contaminadas por excrementos de palomas. A diferencia de ello, *C. gattii* no se identifica en heces de aves, sino que habita en diversas especies arbóreas como varios tipos de eucaliptos. En todo el mundo se detectan cepas de *C. neoformans;* sin embargo, las cepas de la variedad *grubii* (serotipo A) son más frecuentes que las de la variedad *neoformans* (serotipo D) entre los microorganismos clínicos y ambientales aislados. Se pensó que la distribución geográfica de *C. gattii* estaba circunscrita en gran medida a regiones tropicales, hasta que en 1999 comenzó en Vancouver un brote de criptococosis causada por una nueva cepa de serotipo B, que se extendió a Estados Unidos y en la actualidad se detectan con frecuencia cada vez mayor infecciones por *C. gattii* en algunos estados de la zona noroccidental del Pacífico.

En fecha reciente se calculó que la "carga" global, es decir, el número de casos de criptococosis se acercaba a 1 millón y de ellos se producían >600 000 fallecimientos al año. Por tal razón, los criptococos constituyen patógenos importantes de seres humanos. Desde el comienzo de la pandemia de VIH en los inicios del decenio de 1980 se han producido en pacien-

Biblioteca Médica Virtual

tes de sida una mayoría abrumadora de casos de criptococosis **(cap. 197)**. Para entender el impacto de la infección por VIH en la epidemiología de la criptococosis, es esclarecedor advertir que en los comienzos del decenio de 1990 en la ciudad de Nueva York cada año se producían >1 000 casos de meningitis por criptococo, cifra que excedió con mucho la de todos los casos de meningitis bacteriana. Con el advenimiento de los antirretrovirales eficaces ha disminuido netamente en personas tratadas la incidencia de criptococosis vinculada con sida. De este modo, en la actualidad casi todos los casos de criptococosis aparecen en regiones con escasos recursos en el mundo. La enfermedad sigue siendo dolorosamente frecuente en regiones en que no se cuenta con facilidad con medidas antirretrovirales (como algunas partes de África y Asia); en muchas regiones tienen criptococosis 33% de los pacientes con sida. En pacientes infectadas por VIH, los que tienen un menor porcentaje de linfocitos B de memoria que expresan IgM pueden estar expuestos a un mayor riesgo de criptococosis.

PATOGENIA

La infección criptococócica se adquiere por inhalación de partículas infecciosas en aerosoles. Se desconoce la naturaleza exacta de estas partículas; las dos formas principales son células de levadura pequeñas, deshidratadas y basidiosporas. Poco se sabe con respecto a la patogenia de la infección inicial. Los estudios serológicos han demostrado que la infección criptococócica se adquiere en la infancia, pero se desconoce si la infección inicial es sintomática. Como la infección criptococócica es frecuente aunque la enfermedad es rara, el consenso es que los mecanismos de defensa pulmonares en personas con función inmunitaria normal son muy efectivos para contener este hongo. No está claro si la infección inicial conduce a un estado de inmunidad o si la mayoría de los individuos sufre a lo largo de su vida infecciones frecuentes y recurrentes que se resuelven sin la aparición de enfermedad clínica. Sin embargo, la evidencia indica que algunas infecciones criptococócicas en seres humanos permanecen en un estado de latencia, en el cual se porta al microorganismo viable durante periodos prolongados, tal vez en la forma de granulomas. De esta manera, después de la inhalación de células, esporas o ambas puede seguir la eliminación del microorganismo o el establecimiento de una etapa de latencia. Se desconocen las consecuencias del estado de portador de criptococos por periodos prolongados en los pulmones, pero los datos obtenidos de estudios en animales indican que la presencia prolongada del microorganismo puede alterar el entorno inmunitario pulmonar y predisponer para la presentación de enfermedades alérgicas de las vías respiratorias.

La criptococosis por lo general se manifiesta clínicamente como meningoencefalitis crónica. No se comprende bien el mecanismo por el cual *C. neoformans* se disemina a sitios extrapulmonares y penetra al sistema nervioso central (SNC). El mecanismo por el cual las células criptococócicas cruzan la barrera hematoencefálica es tema de estudio intenso. La evidencia actual sugiere que puede ocurrir por la migración directa de las células fúngicas a través del endotelio o por el transporte de la célula fúngica dentro de los macrófagos a manera de invasores en un "caballo de Troya". *Cryptococcus* tiene factores de virulencia bien definidos que incluyen la cápsula de polisacáridos, la capacidad de sintetizar melanina y la producción de enzimas (p. ej., fosfolipasa y ureasa) que mejoran la supervivencia de las células micóticas en los tejidos. Entre estos factores de virulencia, la cápsula y la producción de melanina son los más estudiados. La cápsula de los criptococos es antifagocítica y los polisacáridos capsulares se han asociado con varios efectos nocivos sobre la función inmunitaria del hospedador. La infección criptococócica desencadena poca o ninguna respuesta inflamatoria. La disfunción inmunitaria que se observa en la criptococosis se ha atribuido a la liberación de grandes cantidades de polisacáridos capsulares hacia los tejidos, donde probablemente interfieren con las respuestas inmunitarias locales **(fig. 210-1)**. En la práctica clínica, el polisacárido capsular es un antígeno que se mide como marcador diagnóstico de infección criptococócica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Criptococosis

La criptococosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todo paciente que presenta manifestaciones sugestivas de meningitis crónica. La preocupación por posible criptococosis se incrementa por el antecedente de cefalea y síntomas neurológicos en un paciente con un estado de inmunodepresión subyacente o con algún estado que se asocia con incremento en la incidencia de criptococosis, como infección por VIH o trasplante de órganos sólidos.

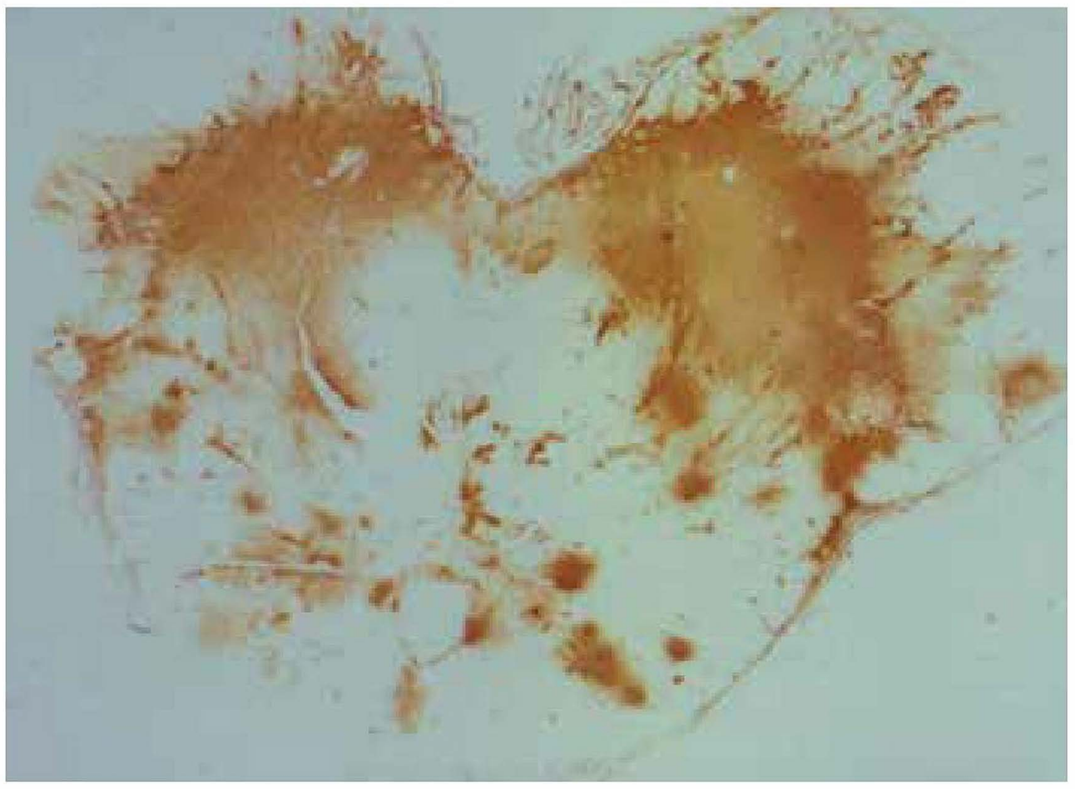


FIGURA 210-1 Antígeno criptocócico en tejido cerebral humano, como se observa en una tinción inmunohistoquímica. Las *áreas de color* pardo muestran depósitos de polisacáridos en el mesencéfalo de un paciente que falleció por meningitis criptococócica. *(Reproducida con autorización de SC Lee et al.: Am J Pathol 148; 1267, 1996.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de criptococosis reflejan el sitio de la infección micótica. El espectro de enfermedades causadas por especies de *Cryptococcus* abarca predominantemente meningoencefalitis y neumonía, pero también se observan infecciones de piel y partes blandas. De hecho, la criptococosis afecta cualquier tejido u órgano. La afección del SNC por lo general se manifiesta en forma de síntomas y signos de meningitis crónica como cefalea, fiebre, letargo, déficit sensorial y de la memoria, paresia de pares craneales, deficiencia visual y signos meníngeos. La meningitis criptococócica difiere de la meningitis bacteriana en que los pacientes infectados con *Cryptococcus* manifiestan síntomas de varias semanas de duración. Además, las características clásicas de irritación meníngea, como el meningismo, pueden estar ausentes en la meningitis criptococócica. Los casos de evolución lenta en ocasiones se manifiestan en forma de demencia subaguda. Es posible que la meningitis criptococócica provoque pérdida súbita de la visión.

La criptococosis pulmonar suele manifestarse en forma de tos, aumento en la producción de esputo y dolor torácico. Los pacientes infectados con *C. gattii* pueden presentar tumoraciones pulmonares granulomatosas conocidas como *criptococomas*. En un pequeño número de casos se desarrolla fiebre. Al igual que la enfermedad del SNC, la criptococosis pulmonar puede seguir una evolución lenta y en la mayor parte de los casos probablemente no sea un motivo para búsqueda de atención médica. De hecho, muchos casos se han descubierto en forma incidental durante estudios diagnósticos por una radiografía torácica anormal obtenida para otros fines. La criptococosis pulmonar a menudo se asocia con antecedentes de enfermedades como cánceres, diabetes y tuberculosis.

Las lesiones cutáneas son comunes en pacientes con criptococosis diseminada y pueden ser muy variables, lo que incluye pápulas, placas, púrpura, vesículas, lesiones semejantes a tumores y exantemas. El espectro de la criptococosis en pacientes infectados con VIH es variado y ha cambiado mucho desde el advenimiento del tratamiento antirretroviral, por lo que ya no es pertinente la distinción entre criptococosis relacionada y no relacionada con VIH. En pacientes con sida y en receptores de trasplantes de órganos sólidos, las lesiones cutáneas de la criptococosis a menudo simulan las del molusco contagioso **(fig. 210-2; cap. 191)**.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de criptococosis requiere la demostración de levaduras en tejidos que suelen ser estériles. La visualización de la cápsula de células micóticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mezclado con tinta china es una técnica diagnóstica rápida y útil. Las células criptococócicas en tinta china tienen un aspecto característico porque su cápsula excluye las partículas de tinta. Sin embargo, el examen con tinta china puede reportar resultados negativos en pacientes con baja carga micótica. Este examen debe realizarlo una persona capacitada, porque los leucocitos y glóbulos de grasa pueden confundirse en ocasiones con células micóticas. El LCR y la sangre positivos para criptococos son diagnósticos de criptococosis. En la meningitis criptococócica, el examen del LCR por lo general muestra evidencia de meningitis crónica con pleocitosis a expensas de mononucleares e incre-

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 210-2 Infección micótica diseminada. Un receptor de trasplante hepático desarrolló seis lesiones cutáneas similares a la mostrada en la figura. La biopsia y pruebas serológicas demostraron la presencia de *Cryptococcus*. Características importantes de la lesión incluyen una pápula carnosa de aspecto benigno con umbilicación central, similar al molusco contagioso. *(Fotografía cortesía del Dr. Lindsey Baden; con autorización.)*

mento de las concentraciones de proteínas. Una prueba particularmente útil es la detección de antígeno criptococócico (CRAg, *cryptococcal antigen*) en LCR y sangre. El análisis se basa en la detección serológica de polisacárido criptococócico y es sensible y específico. La positividad de la prueba de CRAg constituye un dato presuncional de gran peso de criptococosis; sin embargo, dado que el resultado suele ser negativo en la criptococosis pulmonar, el estudio es menos útil en el diagnóstico de neuropatía y su utilidad es limitada para vigilar la respuesta al tratamiento.

En áreas de África en que es grande la prevalencia de infección por VIH, la detección sistemática de CRAg en sujetos infectados por VIH con recuentos pequeños de linfocitos T CD4+ permite identificar a aquellos con gran riesgo de presentar enfermedad criptococócica, elegibles para recibir antimicóticos. En forma similar, la detección sistemática de CRAg ha revelado que una proporción importante de pacientes infectados de VIH hospitalizados por neumonía en Tailandia, poseen infección por criptococos. Están en fase de perfeccionamiento métodos de detección de CRAg en la cabecera del enfermo, que pueden ser de gran beneficio diagnóstico en regiones con recursos limitados.

TRATAMIENTO

Criptococosis

Deben considerarse el sitio de la infección y el estado inmunitario del hospedador cuando se elige el tratamiento para la criptococosis. La enfermedad tiene dos patrones generales de manifestaciones: 1) criptococosis pulmonar sin evidencia de diseminación extrapulmonar y 2) criptococosis extrapulmonar (sistémica) con o sin meningoencefalitis. La criptococosis pulmonar en un hospedador con buena respuesta inmunitaria, en ocasiones se resuelve sin tratamiento. No obstante, dada la propensión de *Cryptococcus* de diseminarse a los pulmones, la incapacidad de valorar con precisión el estado inmunitario del hospedador y la disponibilidad de un tratamiento de baja toxicidad como el fluconazol, la recomendación actual para criptococosis pulmonar en un individuo con buena respuesta inmunitaria es el tratamiento con fluconazol (200 a 400 mg/día durante 3 a 6 meses). La criptococosis extrapulmonar sin afectación del SNC en un hospedador con buena respuesta inmunitaria puede tratarse con el mismo régimen, aunque puede ser necesario el tratamiento con anfotericina B en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día en un periodo de 4 a 6 semanas para casos más graves. En términos generales, la criptococosis extrapulmonar sin afectación del SNC requiere tratamiento menos intensivo, con el inconveniente de que la morbilidad y mortalidad en la criptococosis se asocia con afectación meníngea. Así, la decisión de clasificar a una criptococosis como "extrapulmonar sin afectación del SNC" debe establecerse sólo después de la valoración cuidadosa del LCR cuando no se encuentran indicios de infección criptococócica. Para la enfermedad del SNC en un hospedador sin sida o alteración inmunitaria obvia, la mayoría de los autores recomienda un tratamiento inicial con anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg/día) durante una fase de inducción, que se continúa con un tratamiento prolongado con fluconazol (400 mg/día) durante la fase de consolidación. Para la meningoencefalitis criptococócica sin inmunodepresión concomitante, el régimen terapéutico recomendado consiste en anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) por día por 6 a 10 semanas. Otro método consiste en tratar a los pacientes con anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) al día por 2 semanas y más tarde, fluconazol (400 mg/día) por al menos 10 semanas. Los pacientes con inmunodepresión se tratan con el mismo régimen inicial, excepto que la fase de consolidación con fluconazol se administra por un periodo prolongado para evitar las recaídas.

La criptococosis en pacientes con infección por VIH siempre necesita tratamiento intensivo y se considera incurable a menos que la función inmunitaria mejore. En consecuencia, el tratamiento para criptococosis en casos de sida tiene dos fases: tratamiento de inducción (dirigido a reducir la carga micótica y aliviar los síntomas) y tratamiento de mantenimiento de por vida (para prevenir la recaída sintomática). La criptococosis pulmonar y extrapulmonar sin datos de afectación del SNC puede tratarse con fluconazol (200 a 400 mg/día). En pacientes con enfermedad más extensa, puede añadirse flucitosina (100 mg/kg/día) al régimen terapéutico con fluconazol durante 10 semanas, con tratamiento de por vida con fluconazol. Para los pacientes infectados con VIH y manifestaciones de enfermedad del SNC, la mayoría de los autores recomienda tratamiento de inducción con anfotericina B. Un régimen aceptable es anfotericina B (0.7 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) por día por 2 semanas seguido de fluconazol (400 mg/día) por al menos 10 semanas y más tarde tratamiento de mantenimiento de por vida con fluconazol (200 mg/día). Una alternativa como tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de fluconazol (400 a 800 mg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día) por 6 a 10 semanas seguido de fluconazol (200 mg/día). Los compuestos triazólicos nuevos como el voriconazol y el posaconazol muestran gran actividad contra especies de criptococos y al parecer ambos poseen igual eficacia, pero es escasa la experiencia acumulada con dichos agentes en el tratamiento de la criptococosis en humanos. Las preparaciones lipídicas de anfotericina B pueden sustituirse con desoxicolato de anfotericina B en pacientes con daño renal. La caspofungina y la micofungina no son eficaces contra hongos del género *Cryptococcus*; en consecuencia, ninguno de estos fármacos es de utilidad en el tratamiento de la criptococosis. La meningoencefalitis criptococócica a menudo se asocia con hipertensión intracraneal, que se cree es la causante de la lesión encefálica y de los pares craneales. El tratamiento apropiado de la criptococosis del SNC requiere atención cuidadosa al manejo de la hipertensión intracraneal, lo que incluye la reducción de la presión por medio de punción lumbar terapéutica repetida y colocación de endoprótesis. Estudios recientes sugieren que la adición de interferón γ en un ciclo breve al tratamiento antimicótico en sujetos con infección por VIH, intensifica la eliminación de criptococos en el líquido cefalorraquídeo.

En pacientes infectados con VIH que tomaron tratamiento previo para criptococosis y que reciben tratamiento de mantenimiento con fluconazol, podría ser posible interrumpir el tratamiento antimicótico si el tratamiento antirretroviral produce mejoría inmunitaria.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Incluso con el tratamiento antimicótico, la criptococosis se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Para la mayoría de los pacientes con criptococosis, el factor más importante para el pronóstico es la extensión y duración de la deficiencia inmunitaria subyacente que los predispone a desarrollar la enfermedad. Por tanto, la criptococosis a menudo es curable con el tratamiento antimicótico en individuos sin disfunción inmunitaria aparente, pero en pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., aquellos con sida) lo mejor es esperar que el tratamiento antimicótico induzca una remisión, la cual puede mantenerse de por vida con el tratamiento supresor. Antes del advenimiento del tratamiento antirretroviral, el periodo de supervivencia media en general para pacientes con sida y criptococosis era menos de 1 año. La criptococosis en pacientes con enfermedad neoplásica subyacente tiene un pronóstico particularmente malo. Para la crip-

Biblioteca Médica Virtual

tococosis del SNC, los marcadores de mal pronóstico son resultado positivo en el análisis del LCR para levaduras con tinta china (evidencia de carga micótica elevada) y otros datos en el LCR como incremento de la presión, baja concentración de glucosa, pleocitosis baja (<2 células/μL), así como el aislamiento de levaduras de sitios extraneurales, ausencia de anticuerpos contra polisacáridos capsulares, concentraciones de antígeno criptocócico sérico o en LCR ≥1:32 y tratamiento concomitante con glucocorticoides o cánceres hematológicos. La respuesta al tratamiento no garantiza la curación porque son comunes las recaídas de criptococosis, incluso en pacientes con sistema inmunitario relativamente intacto. Las complicaciones de la criptococosis del SNC incluyen alteraciones en los pares craneales, pérdida visual y trastornos cognitivos.

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA

El carácter crónico frecuente de las infecciones por criptococos y su aparición frecuente en situaciones en que cambia la inmunidad han originado nuevos síndromes clínicos, como el llamado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS; *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Tal entidad aparece en la forma de un rebote inmunitario en casos de criptococosis tratada (o infección asintomática no tratada) y la respuesta inmunitaria a antígenos criptococócicos en los tejidos desencadena una respuesta inflamatoria difícil de diferenciar de la infección recidivante. IRIS aparece a veces cuando los enfermos de sida y criptococosis tratada reciben antirretrovirales que refuerzan la inmunidad. Además de la dificultad de diferenciar entre IRIS y la recidiva de la criptococosis, es complejo el tratamiento del síndrome, que es causado por los resultados deseables de mejorar la inmunidad, factor importante para controlar la infección por criptococos y evitar recidivas. La estrategia en el tratamiento de IRIS incluye el intento de "equilibrar" la inmunidad en fase de reconstitución y compensar el daño mediado por ella. El tratamiento actual de IRIS debe individualizarse y abarca el uso de corticosteroides para aplacar la inflamación.

PREVENCIÓN

No se dispone de una vacuna para la criptococosis. En pacientes con alto riesgo (p. ej., aquellos con infección avanzada por VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL), la profilaxis primaria con fluconazol (200 mg/día) es eficaz para reducir la prevalencia de la enfermedad. El tratamiento antirretroviral incrementa el recuento de linfocitos T CD4+ y constituye una forma de profilaxis inmunitaria.

LECTURAS ADICIONALES

KWON-CHUNG KJ *et al.*: The case for adopting the "species complex" nomenclature for the etiologic agents of cryptococcosis. mSphere 2 pii:e00357, 2017.

MAZIARZ EK, PERFECT JR: Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 30:179, 2016.

ROBERTSON EJ *et al.*: *Cryptococcus neoformans* ex vivo capsule size is associated with intracranial pressure and host immune response in HIV-associated cryptococcal meningitis. J Infect Dis 209:74, 2014.

SAAG MS *et al.*: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 30:710, 2000.

SRICHATRAPIMUK S, SUNGKANUPARPH S: Integrated therapy for HIV and cryptococcosis. AIDS Res Ther 13:42, 2016.

211 Candidiasis

John E. Edwards, Jr.

El género *Candida* abarca >150 especies, de las cuales sólo unas cuantas causan enfermedad en seres humanos. Con raras excepciones (aunque cada vez más numerosas), los patógenos para seres humanos son *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata* y *C. auris*. De amplia distribución, habitan en el tubo digestivo (incluidas boca y bucofaringe), el aparato genital femenino y la piel. Desde la antigüedad se han descrito casos de candidiasis en pacientes debilitados, pero el advenimiento del género *Candida* como patógeno humano se remonta a la introducción de los métodos terapéuticos modernos que suprimen los mecanismos normales de defensa del hospedador. De estos adelantos relativamente recientes, el más importante es el uso de antibacterianos que alteran la flora microbiana normal del ser humano y permiten que especies no bacterianas se tornen más prevalentes en la flora normal. Con la introducción de los antimicóticos, las causas de infecciones por *Candida* han dejado de ser dominio casi completo de *C. albicans* y ahora es frecuente la participación de *C. glabrata* y de las otras especies antes enumeradas. Las especies no *albicans* ahora componen casi 50% de todos los casos de candidemia y candidiasis de diseminación hematógena. El reconocimiento de este cambio es de importancia clínica porque varias especies difieren en susceptibilidad a los nuevos antimicóticos.

Candida es una levadura pequeña, ovoide, de pared delgada, que mide 4 a 6 μm de diámetro y se reproduce por gemación. Los microorganismos de este género se presentan de tres formas en los tejidos: blastosporas, pseudohifas e hifas. *Candida* crece con rapidez en medios de cultivo simples; la lisis por centrifugación aumenta su aislamiento de la sangre. Se han identificado especies por pruebas bioquímicas (que a la fecha se realizan con dispositivos automatizados) o con medios de cultivo especiales (p. ej., CHROMagar).

EPIDEMIOLOGÍA



Los microorganismos de *Candida* están en los seres humanos en la forma de comensales, y en los animales, alimentos y objetos inanimados. En países desarrollados que disponen de formas avanzadas de tratamiento médico, ahora las especies de *Candida* están entre los patógenos más comunes en instituciones de salud. En Estados Unidos ocupan el cuarto lugar entre los microorganismos más frecuentes, obtenidos de la sangre de sujetos hospitalizados. En un estudio reciente de prevalencia puntual, los microorganismos que infectaron con mayor frecuencia la sangre de personas hospitalizadas fueron especies de *Candida*. En regiones con poca atención médica avanzada, las infecciones mucocutáneas por *Candida*, como la candidiasis bucal, son más frecuentes que las de órganos profundos, que rara vez se desarrollan. No obstante, la incidencia de candidiasis de órganos profundos aumenta de manera estable a medida que se aplican los adelantos en la atención de la salud, como tratamiento con antibióticos de amplio espectro, medidas antineoplásicas más radicales y el empleo de inmunodepresión para sostener el trasplante de órganos. En conjunto, en las últimas décadas ha aumentado de manera constante la incidencia global de infecciones por especies de *Candida*. Ha despertado mucha preocupación el surgimiento global de *C. auris;* algunas de sus cepas son resistentes a todas las clases de antimicóticos y las tasas de mortalidad por la infección han sido muy altas.

PATOGENIA

En las formas más graves de infección por *Candida*, el patógeno se disemina por vía hematógena y forma microabscesos y macroabscesos pequeños en órganos vitales. Se desconoce el mecanismo exacto, pero tal vez *Candida* entre al torrente sanguíneo procedente de superficies mucosas después de proliferar en grandes números como consecuencia de la supresión bacteriana por la administración de antibacterianos; en algunos casos, el microorganismo penetra por la piel. Un cambio en la etapa de blastospora a las etapas de pseudohifas e hifas se considera por lo general fundamental para la penetración del microorganismo en los tejidos. Sin embargo, *C. glabrata* puede causar infecciones extensas incluso si no se transforma en pseudohifas o hifas. Se considera que la adherencia a las células epiteliales y endoteliales es el primer paso de la invasión y la infección; se han identificado algunas adhesinas, así como una toxina de la mucosa, la candidalisina. En la patogenia se considera importante también la formación de una biocapa. En múltiples revisiones de casos de candidiasis de diseminación hematógena se han identificado los factores o situaciones predisponentes asociados a la enfermedad diseminada **(cuadro 211-1)**. Las mujeres que reciben antibacterianos pueden presentar candidiasis vaginal.

La inmunidad innata es el mecanismo de defensa más importante contra la candidosis de diseminación hematógena, y su componente más notorio son los neutrófilos. Los macrófagos también cumplen una función defensiva importante. STAT1, Dectina 1, CARD9 y los linfocitos T_H1 y T_H17 contribuyen de forma importante a las defensas innatas (véase "Manifestaciones clínicas" más adelante). Aunque muchas personas con buena respuesta inmunitaria poseen anticuerpos contra *Candida*, no está clara su participación en las defensas contra el microorganismo. Es muy probable que en futuros estudios se identifiquen múltiples polimorfismos genéticos que predisponen a la candidiasis diseminada.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 211-1 Factores y trastornos bien identificados que predisponen a candidiasis de diseminación hematógena

Antibacterianos	Cirugía de abdomen y tórax
Catéteres intravenosos permanentes	Quimioterapia con citotóxicos
Soluciones de hiperalimentación	Fármacos inmunodepresores en trasplante de órganos
Sondas urinarias permanentes	Respiradores
Glucocorticoides parenterales	Neutropenia
Quemaduras graves	Bajo peso al nacer
Recuentos bajos de linfocitos T CD4+ en infección por VIH	Diabetes

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Candidiasis mucocutánea La *candidiasis bucofaríngea* se caracteriza por placas blanquecinas, adherentes, indoloras, aisladas o confluentes que se encuentran en la boca, lengua o esófago y que producen en ocasiones fisuras en los ángulos de la boca. Esta forma de enfermedad por *Candida* también puede presentarse en puntos de contacto con la dentadura. Se identifica el microorganismo en raspados de las lesiones, teñidos con técnica de Gram. Las lesiones de la candidiasis bucofaríngea en jóvenes que por lo demás parecen sanos exigen investigar una infección subyacente por VIH. Con mayor frecuencia se observa como manifestación inespecífica de una enfermedad grave y debilitante. La candidiasis vulvovaginal se acompaña de prurito, dolor y secreción vaginal, que suele ser poco viscosa, pero puede contener "grumos" en los casos graves. Un subgrupo de mujeres con vulvovaginitis recurrente muestra deficiencia en la expresión superficial de Dectina-1, un factor de reconocimiento importante del β glucano en *Candida*; dicha deficiencia da lugar a que la vía CARD9 funcione en forma subóptima, lo cual aumenta al final la propensión a que surjan infecciones vaginales recurrentes.

Otras infecciones dérmicas por *Candida* son *paroniquia*, una tumefacción dolorosa del pliegue ungueal; *onicomicosis*, una infección ungueal micótica que rara vez es causada por este género; *intertrigo*, que consiste en la irritación eritematosa con eritema y pústulas en los pliegues cutáneos; *balanitis*, una infección eritematosa pustular del glande; *erosión interdigital blastomicética*, una infección en el espacio interdigital de las manos o los pies; *foliculitis*, con pústulas que aparecen con mayor frecuencia en el área de la barba; *candidiasis perianal*, una infección pustulosa, eritematosa y pruriginosa alrededor del ano, y *eritema del pañal*, una infección perineal pustulosa y eritematosa frecuente en lactantes. La *candidiasis cutánea diseminada generalizada* es otra forma de infección que aparece sobre todo en lactantes y se caracteriza por erupción diseminada en el tronco, tórax y extremidades. Las lesiones macronodulares de la candidiasis diseminada por vía hematógena **(fig. 211-1)** indican una probabilidad alta de diseminación a múltiples órganos y la piel. Si bien las lesiones se observan en forma predominante en individuos con inmunodepresión tratados con citotóxicos, también pueden surgir en personas sin neutropenia.



FIGURA 211-1 Lesiones cutáneas macronodulares relacionadas con candidosis de diseminación hematógena. Los microorganismos *Candida* suelen ser visibles en el estudio histopatológico, aunque no siempre. Los hongos proliferan cuando se cultiva una porción de tejido de biopsia. Por tanto, la identificación óptima depende del estudio histopatológico y el cultivo. *(Tomado con autorización de Noah Craft y de la Victor Newcomber collection at UCLA, archivada por Logical Images, Inc.)*

La *candidiasis mucocutánea crónica* es una infección heterogénea de cabello, uñas, piel y mucosas que persiste pese al tratamiento intermitente. El inicio de la enfermedad surge casi siempre en la lactancia o en las dos primeras décadas de la vida, pero en casos excepcionales puede aparecer en edad avanzada. El trastorno puede ser leve y limitado a un área específica de la piel o uñas, o puede adoptar una forma desfigurante grave (granuloma por *Candida*) que se caracteriza por crecimientos exofíticos en la piel. Suele relacionarse a disfunción inmunitaria específica; la descrita más a menudo es la imposibilidad de los linfocitos T de proliferar o excretar citocinas en respuesta a la estimulación por antígenos de *Candida in vitro*. Un subgrupo de las personas afectadas muestra mutaciones en el gen STAT1, con lo cual surge insuficiencia del interferón γ e interleucinas 17 y 22.

Casi 50% de los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica tiene anomalías endocrinas concomitantes que en conjunto se conocen como síndrome de poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). Este síndrome es resultado de mutaciones del regulador autoinmunitario (*AIRE, autoimmune regulator*) que es más prevalente en finlandeses, judíos iraníes, y personas provenientes de Cerdeña, el norte de Italia y Suecia. Los trastornos que suelen presentarse después del inicio de la enfermedad son hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Graves, hepatitis crónica activa, alopecia, anemia perniciosa de inicio en la juventud, mala absorción e hipogonadismo primario. Además, pueden aparecer displasia del esmalte dental, vitiligo, distrofia ungueal y calcificaciones de la membrana timpánica. Los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica rara vez padecen candidiasis de diseminación hematógena, tal vez porque permanece intacta la función de sus neutrófilos.

Candidiasis con invasión profunda Estas infecciones pueden ser o no consecuencia de diseminación hematógena. Las infecciones esofágicas profundas pueden ser efecto de la penetración del microorganismo procedente de erosiones en la superficie esofágica; las infecciones profundas de las heridas o las articulaciones pueden deberse a la diseminación por contigüidad desde la piel; la infección renal, a la diseminación del microorganismo por las vías urinarias a partir de una sonda; la infección de órganos intraabdominales y del peritoneo, a la perforación del tubo digestivo; y la infección de la vesícula biliar, a la migración retrógrada del microorganismo procedente del tubo digestivo al interior del árbol biliar.

No obstante, la candidosis invasora profunda es resultado de la diseminación hematógena a varios órganos como complicación de la candidemia. Una vez que el microorganismo adquiere el acceso al compartimiento intravascular (ya sea a partir del tubo digestivo o, menos a menudo, desde la piel a través del sitio de colocación de un catéter intravascular permanente), podría diseminarse por vía hematógena a varios órganos profundos. El encéfalo, coriorretina **(fig. 211-2)**, corazón y los riñones son los infectados con mayor frecuencia, en tanto que el hígado y bazo son los que menos a menudo se infectan (muchas veces en pacientes con neutropenia). En realidad, casi todos los órganos pueden verse afectados, lo que incluye las glándulas endocrinas, páncreas, válvulas cardiacas (naturales o protésicas), músculo esquelético, articulaciones (naturales o protésicas), hueso y meninges. *Candida* también puede diseminarse por vía hematógena a la piel y producir las lesiones macronodulares típicas (fig. 211-1). Con frecuencia, la enfermedad muscular dolorosa también es evidente por debajo del área de piel afectada. Las alteraciones coriorretiniana y cutánea son muy importantes porque ambos datos se vinculan con probabilidad alta de formación de abscesos en múltiples órganos profundos como efecto de la diseminación hematógena generalizada. La enfermedad ocular (fig. 211-2) exige tratamiento específico (como vitrectomía parcial o inyección intraocular de antimicóticos) para prevenir la ceguera permanente. Está indicado el examen ocular en toda persona con candidemia, tenga o no manifestaciones oculares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por *Candida* se establece por la visualización de pseudohifas o hifas en la preparación en fresco (solución salina e KOH al 10%), tinción de Gram de los tejidos, tinción de ácido peryódico de Schiff o tinción argéntica de metenamina en presencia de inflamación. La ausencia de microorganismos en la tinción con hematoxilina-eosina no excluye con fiabilidad infección por *Candida*. El aspecto más difícil para el diagnóstico consiste en establecer qué pacientes con aislamiento de *Candida* tienen candidosis por diseminación hematógena. Por ejemplo, el aislamiento de *Candida* del esputo, orina o catéteres peritoneales puede indicar una colonización más que un estado de infección profunda, en tanto que el aisla-

Biblioteca Médica Virtual

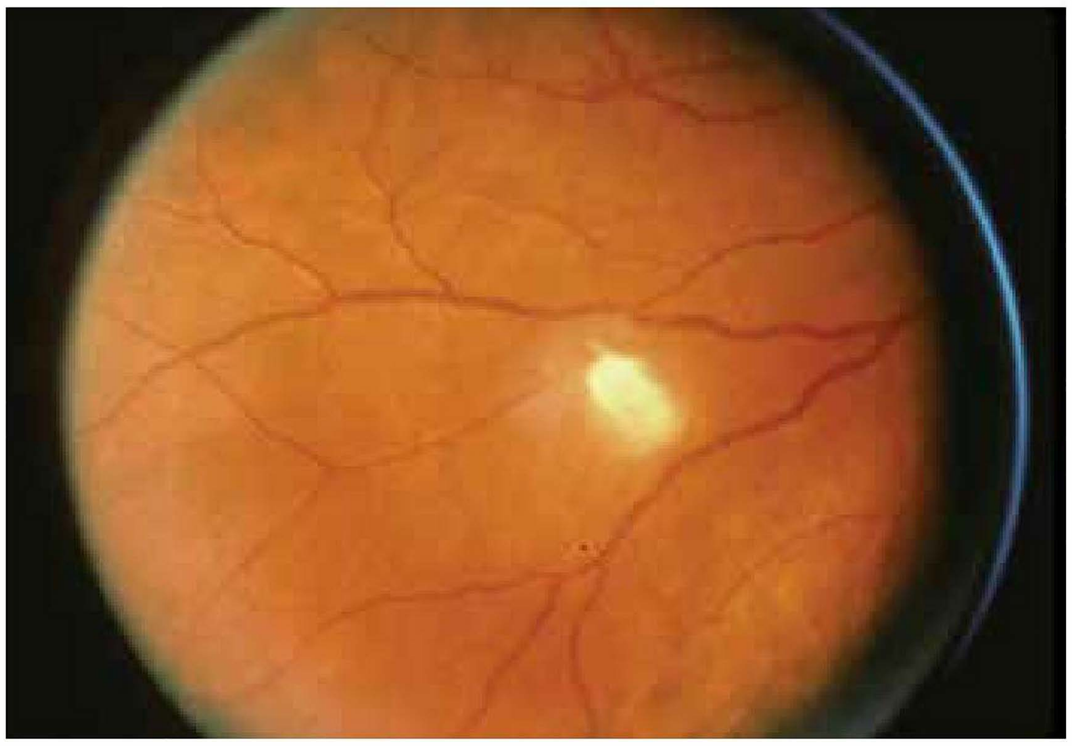


FIGURA 211-2 Endoftalmitis hematógena por *Candida*. Lesión blanquecina típica que se proyecta de la coriorretina hacia el vítreo, lo que causa opacidad circundante. La lesión está compuesta sobre todo de células inflamatorias, no de microorganismos. Las lesiones de este tipo pueden progresar hasta causar inflamación extensa del vítreo y, por último, pérdida del ojo. Puede ser de utilidad la vitrectomía parcial, combinada con tratamiento IV y tal vez tratamiento antimicótico intravítreo para controlar las lesiones. *(Imagen cortesía de Gary Holland; con autorización.)*

miento de *Candida* de la sangre de pacientes con catéteres intravasculares permanentes puede reflejar una situación intrascendente como la diseminación de microorganismos en la sangre a partir del catéter o su proliferación sobre el mismo. Pese a la amplia investigación para la detección de antígenos y anticuerpos, no se dispone a la fecha de una prueba diagnóstica validada para diferenciar a los pacientes con diseminaciones hematógenas sin consecuencias de aquellos con cultivos positivos en sangre que representan diseminación hematógena a múltiples órganos. Se conducen en la actualidad varios estudios para establecer la utilidad de la prueba con β glucano; hasta el momento, su mayor utilidad es su valor pronóstico negativo (casi 90%). Entre tanto, la presencia de lesiones oculares o cutáneas macronodulares es muy sugestiva de infección diseminada a múltiples órganos profundos. A pesar de estudios extensos de la diseminación hematógena, como los de reacción en cadena de polimerasa y la tecnología T2, no se dispone de ningún método totalmente validado o que se practique de manera generalizada. Es probable que en lo futuro la espectrometría de masas por desorción/ionización mediante láser asistida por matriz y con tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS, *matrix-assisted laser desorption-ionization–time-of-flight mass spectrometry*) se utilice de manera extensa para la detección e identificación de especies.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Candida*

INFECCIÓN MUCOCUTÁNEA POR CANDIDA

El tratamiento de la candidiasis mucocutánea se resume en el **cuadro 211-2**.

CANDIDEMIA Y SOSPECHA DE CANDIDIASIS DE DISEMINACIÓN HEMATÓGENA

Toda persona con candidemia se trata en la actualidad con antimicóticos sistémicos. Un porcentaje de los pacientes, incluidos muchos con candidemia vinculada con catéteres intravasculares permanentes, tal vez tenga candidemia "benigna" más que una diseminación a órganos profundos. Sin embargo, dado que no hay una forma confiable de distinguir entre la candidemia benigna y la infección de órganos profundos, y dado que están disponibles antimicóticos menos tóxicos que la anfotericina B, la administración de antimicóticos contra la candidemia (con o sin manifestaciones clínicas de afectación de órganos profundos) se ha tornado la norma en la práctica. Además, si hay un catéter intravascular permanente, es mejor extraerlo o sustituirlo, siempre que sea posible.

Los fármacos administrados para el tratamiento de la candidemia y la posible candidiasis diseminada se muestran en el **cuadro 211-3**. Se prescriben varias formulaciones lipídicas de anfotericina B, tres equinocandinas y compuestos azólicos como fluconazol y voriconazol; ningún fármaco de una clase determinada ha demostrado superioridad clara respecto de los otros. En la mayor parte de los centros hospitalarios se elige un fármaco de cada clase con base en su propia epidemiología microbiana específica, estrategias para reducir los efectos tóxicos y consideraciones de costo. Hay una tendencia al tratamiento con una equinocandina hasta identificar la sensibilidad o detectar la especie. En pacientes estables, muchos centros cambian después a fluconazol si se identifica una cepa sensible y no hay signos de diseminación hematógena. Para pacientes inestables, en términos hemodinámicos o neutropénicos, es conveniente el tratamiento inicial con fármacos de amplio espectro; estos fármacos son polienos, equinocandinas o compuestos azólicos de última generación como voriconazol. Una vez valorada la respuesta clínica e identificado el patógeno específico, el régimen terapéutico puede modificarse. A la fecha, muchas cepas aisladas de *C. albicans* son sensibles a fluconazol. Las cepas aisladas de *C. glabrata* y *C. krusei* son menos sensibles al fluconazol y más sensibles a los polienos y equinocandinas. *C. parapsilosis* es menos sensible a las equinocandinas *in vitro*; sin embargo, su menor sensibilidad no se considera significativa. Se ha aprobado el uso de posaconazol para profilaxis, incluida la que se hace contra *Candida* en pacientes neutropénicos. Rara vez se usa itraconazol contra *Candida*, y por el momento no se ha aprobado el empleo de isavuconazol para tal indicación.

CUADRO 211-2 Tratamiento de las infecciones mucocutáneas por *Candida*

ENFERMEDAD	TRATAMIENTO PREFERIDO	ALTERNATIVAS
Cutánea	Compuesto azólico tópico	Nistatina tópica
Vulvovaginitis	Fluconazol oral (150 mg) o un compuesto azólico en óvulos o crema	Óvulos de nistatina
Candidiasis bucofaríngea	Trociscos de clotrimazol	Nistatina, fluconazol
Esofágica	Fluconazol en comprimidos (100 a 200 mg/día) o solución de itraconazol (200 mg/día)	Caspofungina, micafungina o anfotericina B

Es posible realizar algunas generalizaciones con respecto al tratamiento de infecciones específicas por *Candida*. El aislamiento de *Candida* en el esputo casi nunca es indicativa de candidiasis pulmonar subyacente, y no justifica el tratamiento antimicótico. De la misma forma, la presencia de *Candida* en orina en un paciente con sonda permanente puede representar colonización más que infección vesical o renal; no obstante, el umbral para el tratamiento generalizado es menor en personas con enfermedad grave en esta categoría, ya que no es posible distinguir entre colonización e infección de vías urinarias altas o bajas. Si se aísla *C.albicans*, la mayoría de los médicos administra fluconazol por vía oral más que lavados vesicales con anfotericina B, que se utilizaban con mayor frecuencia en el pasado. La caspofungina se ha usado con éxito; aunque se excretan poco en la orina, las equinocandinas son una alternativa, sobre todo para aislados distintos de *albicans*. Las dosis y la duración son las mismas que en la candidiasis diseminada. No está clara la importancia de aislar *Candida* de drenajes abdominales de pacientes posoperados, pero, una vez más, el umbral para el tratamiento es casi siempre bajo porque la mayoría de los pacientes afectados tiene factores predisponentes para la candidiasis diseminada. Además, ha aumentado de modo considerable la identificación y el diagnóstico de candidiasis intraabdominal.

La extracción de la válvula infectada y la administración de antimicóticos por tiempo prolongado constituyen el tratamiento apropiado para la endocarditis por *Candida*. Aunque no se dispone de estudios definitivos, los pacientes se tratan por lo general durante semanas con un antimicótico sistémico (cuadro 211-3) y después reciben tratamiento supresor crónico durante meses o años (en ocasiones en forma indefinida) con un compuesto azólico de administración oral (casi siempre fluconazol en dosis de 400 a 800 mg/día).

La endoftalmitis hematógena por *Candida* es un problema especial que exige valoración oftalmológica. Cuando se expanden las lesiones o amenazan la mácula, el régimen más indicado es un poliénico por vía IV en combinación con flucitosina (25 mg/kg, cuatro veces al día), aunque no se han publicado estudios comparativos con otros regímenes. Conforme se disponga de más datos acerca de los compuestos azólicos y equinocandinas, surgirán nuevas estrategias. Es de importancia fundamental la decisión de realizar vitrectomía parcial. Este procedimiento elimina la infección y puede preservar la visión, que de otra forma

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 211-3 Fármacos para el tratamiento de la candidiasis diseminada

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS[a]	COMENTARIO
Anfotericina B, desoxicolato	Sólo IV	0.5 a 1.0 mg/kg cada día	Se ha sustituido por las preparaciones lipídicas
Anfotericina B, preparaciones lipídicas			La FDA no la ha aprobado como tratamiento primario, pero se utiliza con frecuencia porque tiene menos efectos tóxicos que el desoxicolato de anfotericina B
Liposómica	Sólo IV	3.0 a 5.0 mg/kg cada día	
Complejo lipídico (ABLC)	Sólo IV	3.0 a 5.0 mg/kg cada día	
Dispersión coloidal (ABCD)	Sólo IV	3.0 a 5.0 mg/kg cada día	Se relaciona con reacciones frecuentes a la infusión
Compuestos azólicos[b]			
Posaconazol	IV y oral	300 mg/día (IV) 200 mg c/8 horas	Utilizado con mayor frecuencia
Fluconazol	IV y oral	400 mg/día	Múltiples interacciones farmacológicas
Voriconazol	IV y oral	400 mg/día	Aprobado para la candidemia en pacientes no neurotropénicos
Equinocandinas			Amplio espectro contra especies de *Candida*; aprobado para la candidiasis diseminada
Caspofungina	Sólo IV	50 mg/día	
Anidulafungina	Sólo IV	100 mg/día	
Micafungina	Sólo IV	100 mg/día	

[a] En el caso de las dosis iniciales y los ajustes en la insuficiencia renal, conviene consultar la actualización de Pappas PG *et al.*: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis; 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48:503,2016. La duración recomendada del tratamiento es de dos semanas después del último hemocultivo positivo y de la resolución de los signos y síntomas de la infección. [b] Aunque el cetoconazol está aprobado para el tratamiento de candidiasis diseminada, ha sido sustituido por los fármacos nuevos listados en este cuadro. El posaconazol está aprobado como profiláctico en pacientes neutropénicos y para candidiasis bucofaríngea.

se perdería como consecuencia de la cicatrización del vítreo. Todas las personas con candidemia deben someterse a valoración oftalmológica por la frecuencia relativamente alta de esta complicación ocular. Esta exploración no sólo puede detectar la lesión oftálmica en evolución en etapas tempranas, sino que, además, identificar la lesión significa una probabilidad aproximada del 90% de abscesos en órganos profundos, y puede justificar la prolongación del tratamiento para la candidemia más de las 2 semanas recomendadas después del último hemocultivo positivo. Aunque las bases para el consenso incluyen un pequeño número de datos, el tratamiento recomendado para la meningitis por *Candida* es un polieno (cuadro 211-3) más flucitosina (25 mg/kg cuatro veces al día). Para el tratamiento satisfactorio del material protésico infectado con *Candida* (p. ej., articulación artificial) casi siempre se necesita la extracción del material infectado seguida de la administración prolongada de un antimicótico elegido con base en la sensibilidad del microorganismo aislado y la logística de la administración.

PROFILAXIS

El uso de antimicóticos para evitar la infección por *Candida* ha sido tema de controversia, pero se han descrito algunos principios generales. Muchos centros hospitalarios administran fluconazol profiláctico (400 mg/día) a los receptores de alotrasplantes de células madre. Los receptores de trasplantes hepáticos de alto riesgo también reciben profilaxis con fluconazol en la mayor parte de los centros hospitalarios. El uso de profilaxis para personas neutropénicas ha variado mucho de un centro hospitalario a otro; la mayor parte de las instituciones que elige administrar tratamiento profiláctico a esta población prescribe fluconazol (200 a 400 mg/día) o una formulación lipídica de anfotericina B (1 a 2 mg/día). También se ha recomendado caspofungina (50 mg/día). En algunos centros se ha usado itraconazol en suspensión (200 mg/día). La FDA aprobó el posaconazol (200 mg tres veces al día) para la profilaxis en personas neutropénicas; está ganando aceptación y puede sustituir al fluconazol.

La profilaxis se administra en ocasiones a pacientes quirúrgicos con muy alto riesgo. El uso generalizado de profilaxis en las unidades de cuidados intensivos médicas o quirúrgicas no es una práctica común (y no debe serlo) por tres razones: 1) la incidencia de candidiasis diseminada es relativamente baja; 2) la rentabilidad es subóptima, y 3) una preocupación válida es el aumento de la resistencia con la profilaxis generalizada.

No se recomienda la profilaxis para candidiasis bucofaríngea o esofágica en pacientes infectados con VIH, a menos que haya recurrencias frecuentes.

LECTURAS ADICIONALES

Edwards JE Jr: *Candida* species, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles of Infectious Diseases*, 8th ed. JE Bennett *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2015, pp 2879-2894.

Pappas PG *et al.*: Clinical practice guideline for the management of candidiasis. 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 62:e1, 2016.

Uppuluri P *et al.*: Current trends in candidiasis, in *Candida albicans: Cellular and Molecular Biology*, 2nd ed. R Prasad (ed). Cham, Switzerland, Springer, 2017, pp 5-24.

212 Aspergilosis

David W. Denning

Aspergilosis es un término colectivo utilizado para describir todas las enfermedades causadas por una de las casi 50 especies patógenas y alérgenas de *Aspergillus*. Sólo las especies que crecen a 37 °C pueden causar infección invasora, aunque algunas especies sin esta capacidad pueden producir síndromes alérgicos. Cada especie de patógenos comunes en realidad es un conjunto de otras más (muchas son crípticas), pero se les clasifica como una sola especie en aras de la sencillez. *A. fumigatus* causa la mayor parte de los casos de aspergilosis invasora, casi todos los casos de aspergilosis crónica y la mayor parte de los síndromes alérgicos. *A. flavus* es más frecuente en algunos hospitales y puede causar un mayor número de casos de sinusitis, infecciones cutáneas y queratitis que *A. fumigatus*. *A. Niger* provoca infecciones invasoras pero con mayor frecuencia coloniza las vías respiratorias y causa otitis externa. *A. terreus* causa sólo enfermedad invasora, por lo general con mal pronóstico. *A. nidulans* a veces ocasiona infección invasora, sobre todo en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

EPIDEMIOLOGÍA Y ECOLOGÍA

Aspergillus tiene distribución mundial y crece más a menudo en vegetales en descomposición (es decir, composta) y en ropa de cama. Es un moho hialino (no pigmentado), tabicado y ramificado que produce un gran número de conidias (esporas) sobre tallos por arriba de la superficie de crecimiento de los micelios. Los hongos de *Aspergillus* se encuentran en el aire, superficies de interiores y exteriores y en el agua de reservorios superficiales. La exposición cotidiana varía de unas cuantas conidias a millones de ellas; estos números grandes de conidias se encuentran en sitios donde se almacena heno y en otros ambientes polvosos. Se desconoce el tamaño necesario del inóculo para que éste sea infectante; sin embargo, sólo las exposiciones intensas (p. ej., durante el trabajo de construcción, manipulación de corteza o heno ricos en hongos o composta) son suficientes para causar la enfermedad en individuos sanos, con buena respuesta inmunita-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 212-1 Frecuencia de la enfermedad y sensibilidad diagnóstica para diferentes manifestaciones de la aspergilosis

PARÁMETROS	TIPO DE ENFERMEDAD		
	INVASORA	CRÓNICA	ALÉRGICA
Incidencia/100 000[a]	3.5	10.4	?[b]
Prevalencia/100 000[a]	—	32.8	286[c]
Carga global[d]	~250 000	~3 000 000	~10 000 000
Cifra de mortalidad sin tratamiento	~100%	~50%	<1%
Sensibilidad diagnóstica en vías respiratorias[e]			
Cultivo	✓	✓	✓
Estudio microscópico	✓	✓	?
Antígeno	✓✓✓	✓✓	✓✓✓
PCR de tiempo real	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓
Sensibilidad diagnóstica en sangre[e]			
Cultivo	×	×	×
Antígeno	✓✓	✓	×
β-D-glucano	✓✓	✓	?
PCR de tiempo real	✓✓	×	×
Anticuerpo IgG	✓	✓✓✓✓	✓✓
Anticuerpo IgE	×	✓✓	✓✓✓✓

[a] Las cifras de incidencia y prevalencia corresponden a Europa. Se obtuvieron de www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/risk-assesment-impact-enviromental-usage-of-triazoles-on-aspergillus-spp-resistance-to-medical-triazoles.pdf. [b] Las personas no nacen con micosis alérgica; se desconoce la frecuencia de ataque anual. [c] La aspergilosis broncopulmonar alérgica y el asma grave con sensibilización micótica. [d] GD Brown *et al.*: Human fungal infections: the hidden killers. Sci Transl Med 2012: 165rv13. [e] Clave de la sensibilidad: una revisión = limitada (según lo indica el texto, 10-30% en caso de cultivo); 2 revisiones = mayor; 3 revisiones = >80% y 4 revisiones = 95% en promedio.

PCR, reacción en cadena de polimerasa.

ria. Los síndromes alérgicos pueden exacerbarse por exposición antigénica continua que se origina por la colonización de las vías respiratorias, de los senos paranasales o a partir de infecciones ungueales. La filtración de aire particulado de alta eficiencia a menudo protege contra la infección; por eso, estos filtros deben instalarse en quirófanos y entornos hospitalarios que albergan a pacientes de alto riesgo y se debe supervisar su eficacia.

El periodo de incubación de la aspergilosis invasora después de la exposición es muy variable y hay casos documentados de 2 a 90 días. La adquisición extrahospitalaria de una cepa infectante con frecuencia se manifiesta como infección invasora durante la hospitalización, aunque también son comunes las infecciones nosocomiales. Los brotes epidémicos por lo general tienen relación directa con aire contaminado proveniente de los hospitales.

Se han estimado la incidencia y la prevalencia globales de las aspergilosis **(cuadro 212-1)**. La frecuencia de las manifestaciones de la aspergilosis varía notablemente con la localización geográfica; en particular la sinusitis granulomatosa crónica es rara fuera del Cercano Oriente y la India, y la queratitis micótica es particularmente frecuente en Nepal, Myanmar, Bután e India pero también aparece de manera global. La aspergilosis pulmonar crónica surge después de la tuberculosis pulmonar en 6-10% de los casos tratados, y también imita a esta última en la forma de tuberculosis "diagnosticada clínicamente" sin presencia de micobacterias en las extensiones microbiológicas.

FACTORES DE RIESGO Y PATOGENIA

Los factores de riesgo primario para aspergilosis invasora son neutropenia grave y uso de glucocorticoides; el riesgo se incrementa con la mayor duración de estos factores. Dosis más altas de glucocorticoides incrementan el riesgo de adquisición de aspergilosis invasora y muerte por la infección. La disfunción de neutrófilos, de fagocitos o de ambos también es un factor de riesgo importante, como se hace evidente en la aspergilosis de la enfermedad granulomatosa crónica, infección avanzada por VIH y recaídas de leucemia. El incremento en la incidencia de aspergilosis invasora en las unidades de cuidados intensivos sugiere que, en pacientes sin inmunodepresión, la interrupción transitoria de la respuesta protectora como consecuencia del uso de glucocorticoides o de un estado general antiinflamatorio es un factor de riesgo significativo. Muchos enfermos tienen evidencia de enfermedad pulmonar previa, por lo general antecedente de neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Muchos inmunomoduladores nuevos como el infliximab y el ibrutinib agravan el riesgo de aspergilosis invasora y también el de hepatopatía grave y de los niveles altos de hierro almacenado en la médula ósea. En fecha reciente se han identificado como factores de riesgo también a la infección por influenza y la oxigenación con membrana extracorporal.

Las personas con aspergilosis pulmonar crónica muestran una gran variedad de neumopatías primarias que incluyen tuberculosis, neumotórax previo o neumopatía obstructiva crónica. Estos pacientes suelen tener buena respuesta inmunitaria, excepto por algunos defectos de la regulación de citocinas, la mayor parte de los cuales son compatibles con su incapacidad para desencadenar una respuesta inmunitaria inflamatoria (similar a la de T_H1) o para controlarla en forma adecuada. Los glucocorticoides aceleran la progresión de la enfermedad.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA, *allergic bronchopulmonary aspergillosis)* complica el asma y la fibrosis quística. Muchos vínculos genéticos indican una base importante para la génesis de una respuesta "alérgica" similar a T_H2 y a *A. fumigatus*. Como aspecto destacable, las dosis grandes de glucocorticoides para combatir exacerbaciones de ABPA casi nunca originan aspergilosis invasora. Muchos pacientes con bronquitis por *Aspergillus* tienen bronquiectasia, e incluyen a los que muestran fibrosis quística.

Rasgos genéticos diversos se vinculan con la aspergilosis invasora, crónica y alérgica; la mayoría de los sujetos quizá no esté expuesta al riesgo de dicha enfermedad. Al parecer se necesitan múltiples variantes génicas para que surja susceptibilidad a cada forma de aspergilosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ESTUDIO DEL PACIENTE (Cuadro 212-2)

Aspergilosis pulmonar invasora La frecuencia de la enfermedad invasora y la velocidad de su progresión se incrementan con mayores grados de inmunodepresión. La aspergilosis invasora se divide en forma arbitraria en aguda y subaguda que tienen evolución de 1 mes o menos y de 1 a 3 meses, respectivamente. En más del 80% de los casos de aspergilosis invasora se afectan los pulmones. Las características clínicas más frecuentes son la ausencia absoluta de síntomas, en ocasiones fiebre, tos (a veces con producción de esputo), molestias torácicas inespecíficas, hemoptisis trivial y disnea. La fiebre a menudo responde al tratamiento con glucocorticoides, pero la enfermedad progresa. Los aspectos fundamentales para el diagnóstico temprano en pacientes en riesgo son un alto índice de sospecha, prueba de detección de antígeno circulante (en leucemia) y tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) urgente de tórax. La aspergilosis invasora es uno de los errores diagnósticos más frecuentes revelados en las necropsias.

Sinusitis invasora Los senos paranasales se afectan en 5-10% de los casos de aspergilosis invasora, en especial en pacientes con leucemia y receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas. Además de la fiebre, las manifestaciones más frecuentes son la molestia nasal o facial, obstrucción nasal y secreción nasal (en ocasiones sanguinolenta). La exploración endoscópica del interior de la cavidad nasal revela tejido oscuro o necrótico en cualquier ubicación. La CT o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de los senos paranasales son esenciales, pero no diferencian la sinusitis invasora por *Aspergillus* de la sinusitis alérgica preexistente, sinusitis bacteriana u otras sinusitis micóticas en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad.

Traqueobronquitis En ocasiones, sólo las vías respiratorias se infectan con *Aspergillus*. Las manifestaciones resultantes van de bronquitis aguda o crónica a traqueobronquitis ulcerosa o pseudomembranosa. Estas enfermedades son muy frecuentes entre receptores de trasplantes y pacientes sometidos a ventilación artificial. Se observa obstrucción por tapones de moco y recibe el nombre de aspergilosis bronquial obstructiva en pacientes inmunocomprometidos, e impacción de moco en otros enfermos como los que tienen ABPA.

Bronquitis por *Aspergillus* Las infecciones torácicas repetitivas que mejoran solamente en forma parcial con antibioticoterapia y que se acompañan de notable disnea o tos con expulsión de tapones de esputo espeso, son signos típicos de la bronquitis por *Aspergillus*. Los pacientes no muestran inmunodeficiencia notable y por lo común tienen bronquiectasia o fibrosis quística. En ocasiones el cuadro inicial incluye insuficiencia respiratoria por obstrucción de vías ventilatorias con moco. También es frecuente que haya simultáneamente bronquitis bacteriana. El diagnóstico se confirma por la detección repetitiva de *Aspergillus* en extensiones de material de vías respiratorias, cultivo del mismo o una reacción en cadena de

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 212-2 Principales manifestaciones de Aspergilosis

ÓRGANO	TIPO DE ENFERMEDAD			
	INVASORA (AGUDA Y SUBAGUDA)	CRÓNICA	SAPROFÍTICA	ALÉRGICA
Pulmones	Angioinvasora (en neutropenia), sin invasión vascular, granulomatosa	Crónica cavitaria, fibrosante crónica	Aspergiloma (único), colonización de las vías respiratorias	Broncopulmonar alérgica, asma grave con sensibilización micótica, alveolitis alérgica extrínseca
Senos paranasales	Invasora aguda	Invasora crónica, granulomatosa crónica	Conglomerado micótico maxilar	Sinusitis micótica alérgica, rinosinusitis micótica eosinofílica
Encéfalo	Abscesos, infarto hemorrágico, meningitis	Granulomatosa, meningitis	Ninguna	Ninguna
Piel	Diseminada aguda, localmente invasora (traumatismos, quemaduras, acceso vascular)	Otitis externa, onicomicosis	Ninguna	Ninguna
Corazón	Endocarditis (válvulas naturales o protésicas), pericarditis	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Ojos	Queratitis, endoftalmitis	Ninguna	Ninguna	Ninguna descrita

polimerasa (PCR; *polymerase chain reaction*). Por lo regular se detecta IgG contra *Aspergillus.*

Aspergilosis diseminada En pacientes con inmunodepresión más grave, *Aspergillus* se disemina de los pulmones a múltiples órganos, muy a menudo al encéfalo pero también a la piel, tiroides, hueso, riñón, hígado, aparato digestivo, ojos (endoftalmitis) y válvulas cardiacas. Además de las lesiones cutáneas, las manifestaciones más frecuentes son deterioro clínico gradual en el transcurso de 1 a 3 días, con febrícula y características de infección leve con múltiples anomalías inespecíficas en los exámenes de laboratorio. En la mayor parte de los casos, al menos una ubicación se hace evidente antes de que sobrevenga la muerte. Los hemocultivos no son útiles porque casi siempre son negativos.

Aspergilosis cerebral La diseminación hematógena al encéfalo es una complicación devastadora de la aspergilosis invasora. Puede aparecer una sola lesión o lesiones múltiples. En la enfermedad aguda es más típico el infarto hemorrágico y es común el absceso cerebral. Manifestaciones menos frecuentes son meningitis, aneurismas micóticos y granuloma cerebral (que imita un tumor cerebral). También ocurre diseminación local a partir de los senos craneales. Pocas veces surge infección posoperatoria y se exacerba por el uso de glucocorticoides después de neurocirugía. Las manifestaciones pueden ser agudas o subagudas con cambios en el estado de ánimo, signos focalizados, convulsiones y alteración del estado mental. La MRI es un estudio útil y rápido; la CT de encéfalo sin medio de contraste por lo general es inespecífica y a menudo está contraindicado el uso de materiales de contraste en pacientes con mala función renal.

Endocarditis La mayor parte de los casos de endocarditis por *Aspergillus* son infecciones de las válvulas protésicas por la contaminación durante la cirugía. Se ha notificado enfermedad de las válvulas naturales, en especial como una manifestación de infección diseminada en personas que utilizan drogas intravenosas ilegales. La endocarditis con cultivos negativos y vegetaciones grandes es la presentación clínica más común; en ocasiones la embolectomía establece el diagnóstico.

Aspergilosis cutánea La diseminación de *Aspergillus* puede producir manifestaciones cutáneas, por lo general con un área eritematosa o purpúrica no dolorosa que progresa a una escara necrótica. La invasión directa de la piel se produce en sujetos neutropénicos en el sitio de colocación de un catéter IV y en quemados; la invasión comentada también aparece después de traumatismos. Las heridas pueden infectarse con *Aspergillus* (en particular *A. flavus*) después de cirugía.

Aspergilosis pulmonar crónica La característica distintiva de la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (también conocida como aspergilosis semiinvasora, aspergilosis necrosante crónica o aspergiloma complejo) (fig. 212-1) es la presencia de una o más cavidades pulmonares en expansión en un periodo de meses o años en asociación con síntomas pulmonares y manifestaciones sistémicas como fatiga y pérdida de peso. Con frecuencia se confunde al inicio con tuberculosis, pero la mayor parte de los casos ocurre en pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar (p. ej., tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, sarcoidosis, espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar reumatoide, neumotórax, bulas) o cirugía pulmonar. El inicio es gradual y las manifestaciones sistémicas en ocasiones son más prominentes que los síntomas pulmonares. Las cavidades pueden tener un nivel hidroaéreo o un conglomerado micótico bien formado, pero son típicos los infiltrados pericavitarios y la presencia de múltiples cavidades (con o sin engrosamiento pleural). Una superficie cavitada interna irregular y paredes engrosadas de la cavidad también denotan actividad de la enfermedad. La aspergilosis pulmonar crónica (CPA, *chronic pulmonary aspergillosis*) suele ser causada por *A. fumigatus,* aunque también se ha dicho que participa *A. niger,* particularmente en diabéticos, y se vincula con la oxalosis con disfunción renal. En cerca de 95% de los pacientes de CPA se detectan anticuerpos de tipo IgG contra *Aspergillus.* Algunos pacientes también tienen infecciones intercurrentes, incluso sin que exista una "bola fungosa o micótica" con micobacterias atípicas, otros patógenos bacterianos o la coexistencia de ambos tipos de microorganismos. La complicación más grave es la hemoptisis que puede ser mortal y que pudiera ser el primer signo de la enfermedad.

El nódulo por *Aspergillus* es una forma recién identificada de aspergilosis pulmonar crónica y su imagen se asemeja a la de un carcinoma pulmonar incipiente, a veces con cavidades. El nódulo puede ser único o múltiple y su diámetro ser de 5 a 50 mm. Pocas veces se identifican masas de mayor tamaño. Los nódulos por lo común muestran avidez en la tomografía de emisión positrónica. En cerca de 65% de las personas con un nódulo por *Aspergillus* se detectan anticuerpos de tipo IgG contra *Aspergillus.* Sin tratamiento, la aspergilosis pulmonar cavitada y crónica evoluciona típicamente (a veces con rapidez relativa) hasta llegar a la fibrosis unilateral del lóbulo o de un lóbulo superior. Esta entidad terminal ha recibido el nombre de *aspergilosis pulmonar fibrótica crónica.*

Aspergiloma El aspergiloma (bola micótica) es una manifestación tardía de CPA, pero algunos pacientes no muestran síntomas. En el interior de la cavidad pulmonar crece una capa proliferativa que se desprende y

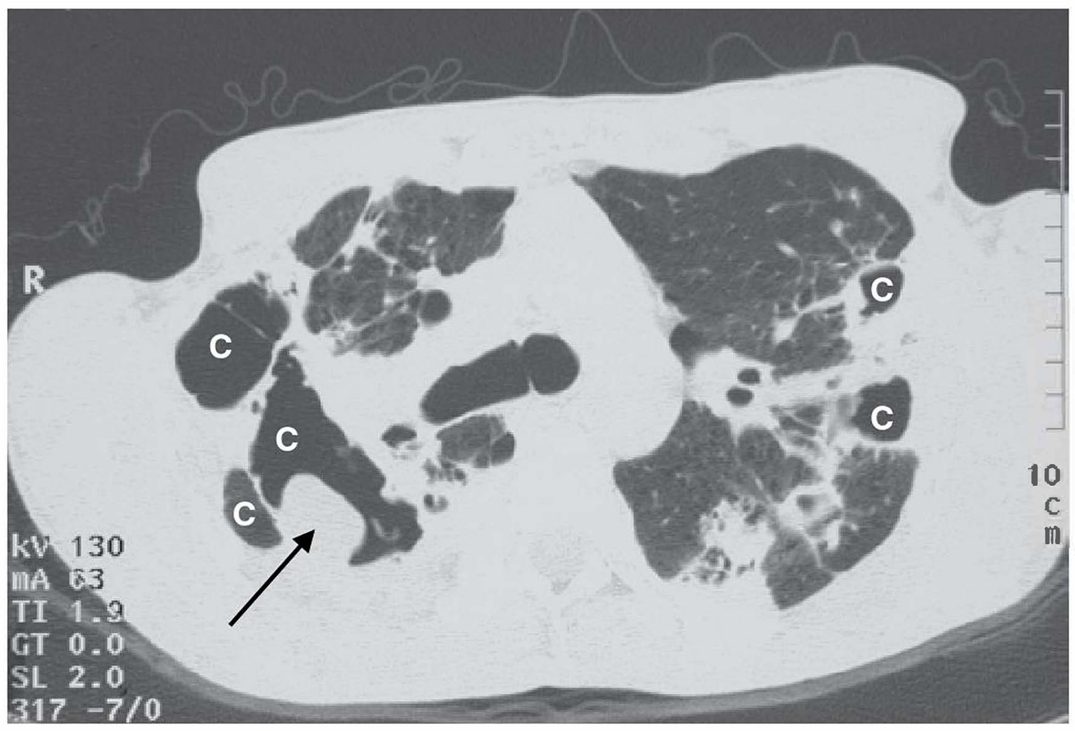


FIGURA 212-1 CT de tórax en un paciente con aspergilosis pulmonar cavitaria crónica bilateral de larga evolución. Tuvo antecedente de varios neumotórax bilaterales, por lo que fue necesaria la pleurodesis bilateral en 1990. La CT muestra múltiples bulas y en el cultivo de esputo creció *A. fumigatus*. El paciente al inicio tenía respuesta débil y después positiva fuerte para anticuerpos de *Aspergillus* (precipitinas). La CT (2003) muestra una mezcla de cavidades de paredes gruesas y delgadas en ambos pulmones (marcados con una *C*), con grandes cavidades que contienen un probable conglomerado micótico (*flecha*) que sobresale en una gran cavidad en el lado derecho (R). Existe engrosamiento pleural bilateral considerable.

Biblioteca Médica Virtual

forma planos de la bola mencionada. Los signos y los síntomas que surgen con los aspergilomas simples o únicos son de poca monta e incluyen tos (a veces productiva), hemoptisis, sibilancias y fatiga leve. Los signos y los síntomas más intensos surgen en caso de aspergilosis pulmonar cavitada y crónica y es necesario tratarlos con la importancia que merecen. En promedio, 10% de las bolas micóticas muestran resolución espontánea (son expulsadas con la tos), pero la cavidad puede seguir mostrando infección.

Sinusitis crónica por *Aspergillus* Se incluyen tres trastornos en este grupo: aspergiloma de los senos paranasales, sinusitis invasora crónica y sinusitis granulomatosa crónica. La esfera micótica del *seno* se limita al seno maxilar superior (salvo en casos raros que afecta el seno esfenoidal) y es una entidad saprofítica crónica en que la cavidad sinusal está llena de una esfera micótica. La enfermedad del maxilar superior guarda relación con el antecedente de endodoncia maxilar y con sinusitis crónica (bacteriana). Cerca del 90% de las CT muestra hiperatenuación focal relacionada con concreciones; en la MRI disminuye la señal con reforzamiento T2, en tanto que se incrementa en la sinusitis bacteriana. La eliminación del conglomerado micótico es curativa. No hay invasión hística demostrable por medios histopatológicos o radiográficos.

En cambio, en la *sinusitis invasora crónica* hay un proceso destructivo lento que afecta con mayor frecuencia los senos paranasales esfenoidal y etmoidal pero que puede afectar cualquier seno paranasal. Los pacientes por lo general, aunque no siempre, presentan inmunodepresión en cierto grado (p. ej., por diabetes o infección por VIH). Los estudios de imágenes de los senos paranasales muestran opacificación de uno o más senos, destrucción ósea local e invasión de estructuras locales. El diagnóstico diferencial es amplio, incluyendo otras infecciones. Además de los antecedentes de secreción nasal crónica y obstrucción nasal, se observan disminución de la agudeza olfativa, cefalea persistente y síntomas relacionados con la afectación local de estructuras críticas. Es característico el síndrome del vértice de la órbita (ceguera y proptosis). Se han descrito edema facial, trombosis del seno cavernoso, oclusión de la arteria carótida e invasión de la fosa hipofisaria, del encéfalo y de la base del cráneo.

La sinusitis granulomatosa crónica por *Aspergillus* se observa con mucha frecuencia en el Medio Oriente y en la India y a menudo es causado por *A. flavus*. En general se presenta en etapas avanzadas con edema facial y proptosis unilateral. La reacción granulomatosa evidente en el estudio histopatológico diferencia esta enfermedad de la sinusitis invasora crónica, en la cual es típica la necrosis hística leve con infiltrado celular mixto. Por lo común se detectan anticuerpos de tipo IgG contra *A. flavus.*

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) En casi todos los casos la ABPA representa una reacción de hipersensibilidad a *A. fumigatus*; raros casos dependen de otros aspergilos y otros hongos. La ABPA aparece en cerca de 2.5% de personas con asma que son referidas a instituciones de atención secundaria, e incluso en 15% de adultos con fibrosis quística. Son típicos los episodios de obstrucción bronquial con tapones de moco que ocasionan crisis de tos, "neumonía", consolidación y disnea. Muchos pacientes refieren tos con cilindros de esputo. Con frecuencia se desarrolla eosinofilia antes de la administración de glucocorticoides parenterales. Las pruebas diagnósticas fundamentales incluyen aumento de las concentraciones séricas de IgE total (por lo general >1 000 IU/mL), una reacción positiva después de la administración de extractos de *A. fumigatus* o la detección de IgE e IgG específicos para *Aspergillus*. La presencia de moco hiperatenuado en las vías respiratorias es un signo muy específico. La bronquiectasia central es característica y algunos pacientes terminan por mostrar aspergilosis cavitada crónica en los pulmones.

Asma grave con sensibilización micótica (SAFS) Muchos adultos con asma grave no cumplen con los criterios de aspergilosis broncopulmonar alérgica aunque son alérgicos a los hongos. *A.fumigatus* es un alergeno común, pero otros hongos (p. ej., *Cladosporium* y especies de *Alternaria*) están implicados en las pruebas de punción para alergia y en las pruebas específicas para IgE. Las concentraciones séricas totales de IgE son <1 000 IU/mL y es moderadamente frecuente la bronquiectasia. A la ABPA y al SAFS se les conoce como *asma micótica*.

Rinosinusitis fúngica alérgica A semejanza de los pulmones, los senos paranasales manifiestan respuestas alérgicas a *Aspergillus* y otros hongos. Los pacientes acuden por primera vez con sinusitis crónica (es decir perenne) que casi no mejora ni reacciona a los antibióticos. Muchos de estos enfermos tienen pólipos nasales y congestión de la mucosa nasal y los senos paranasales se encuentran llenos de material mucoso. La característica histopatológica distintiva de la sinusitis micótica alérgica es la eosinofilia local con productos de la degradación de eosinófilos, los cristales de Charcot-Leyden. La eliminación del moco anormal y de los pólipos, con la administración local y en ocasiones sistémica de glucocorticoides, por lo general lleva a la resolución. Los signos o síntomas persistentes y recurrentes pueden necesitar cirugía más extensa (etmoidectomía) y tal vez tratamiento antimicótico local. La recidiva es frecuente, a menudo después de otra infección bacteriana o viral.

Aspergilosis superficial *Aspergillus* puede causar queratitis y otitis externa. La primera a veces es difícil diagnosticarla a tiempo para salvar la vista del paciente. El tratamiento obliga al desbridamiento quirúrgico local, así como a la aplicación intensiva del antimicótico natamicina (5%). La otitis externa desaparece casi siempre con desbridamiento y aplicación local de antimicóticos.

DIAGNÓSTICO

Se necesitan diversas técnicas para establecer el diagnóstico de las diferentes formas de aspergilosis con confianza (cuadro 212-1).

Aspergilosis invasora aguda Los individuos con aspergilosis aguda invasora tienen una carga relativamente alta de hongos en el órgano afectado; por eso, el cultivo, el diagnóstico molecular, la detección de antígenos y el estudio histopatológico por lo general confirman el diagnóstico. No obstante, la velocidad a la que evoluciona la enfermedad deja muy poco tiempo para establecer el diagnóstico antes de la muerte del paciente, y algunos procedimientos invasivos no pueden realizarse por la coagulopatía, el daño respiratorio y por otros factores. En la actualidad, cerca del 40% de los casos de aspergilosis invasora son pasados por alto en la práctica clínica y se diagnostica sólo durante la autopsia. El examen histopatológico del tejido afectado revela infarto con invasión a los vasos sanguíneos por muchas hifas, o bien, necrosis aguda con inflamación limitada y presencia de hifas. Las hifas de *Aspergillus* son hialinas, estrechas y tabicadas con ramas a 45°; no se forman levaduras en el tejido infectado. Las hifas pueden observarse en el estudio citológico o en preparaciones microscópicas, por lo que proporcionan un medio para un diagnóstico provisional rápido.

La positividad del cultivo confirma el diagnóstico, dado que muchos otros hongos (raros) simulan a *Aspergillus* en su conformación histológica, pero solamente 10-30% de los pacientes con aspergilosis invasora da un resultado microbiológico positivo. El medio de agar para bacterias es menos sensible que los medios de cultivo para hongos; de este modo, si el médico no solicita un cultivo en busca de hongos, es posible que no se confirme el diagnóstico. El cultivo positivo puede representar una forma no invasora de aspergilosis o colonización de vías respiratorias. La detección del antígeno y PCR de tiempo real son técnicas más rápidas y más sensibles que el cultivo de muestras del aparato respiratorio y de sangre.

Las pruebas antigénicas para *Aspergillus* se basan en la detección de galactomanano, el cual es liberado por especies de *Aspergillus* durante su proliferación. Varios días antes de que surja el cuadro clínico o los signos radiológicos, aparecen resultados positivos de antígenos séricos. La sensibilidad a la detección de antígenos disminuye con la profilaxis antimicótica y el tratamiento empírico.

Para la confirmación definitiva del diagnóstico se necesita: 1) un cultivo positivo de una muestra tomada en forma directa de un sitio habitualmente estéril (p. ej., un absceso cerebral) o 2) resultados positivos en las pruebas histopatológicas y de cultivo tomadas de un órgano afectado (p. ej., senos paranasales o piel). La mayor parte de los diagnósticos de aspergilosis invasora se infiere a partir de nuevos datos, como la presencia del *signo del halo* en la CT torácica de alta resolución en el cual una imagen localizada con aspecto de vidrio esmerilado representa un infarto hemorrágico que rodea a un nódulo. El signo del halo se manifiesta casi 7 días antes en la evolución de la infección en individuos con neutropenia y es una buena característica pronóstica, pues indica que se conocía el diagnóstico desde antes. Otras características radiográficas comunes de la aspergilosis pulmonar invasora incluyen infartos pleurales o cavitación pero es frecuente la consolidación inespecífica.

Aspergilosis crónica Para la aspergilosis invasora crónica, los anticuerpos contra *Aspergillus* son invaluables, aunque algo imprecisos. La biopsia de nuevos nódulos indica la presencia de hifas rodeadas de células propias de inflamación crónica y a veces granulomas. Los títulos de anticuerpos disminuyen con el tratamiento satisfactorio. Pocas veces los cultivos arrojan resultados positivos, pero son importantes para valorar la resistencia a azólicos. Se advierte una positividad intensa de PCR en tiempo real en el esputo. Algunos pacientes con aspergilosis pulmonar crónica tienen incremento de los títulos de IgE sérica total y anticuerpos IgE específicos para *Aspergillus.*

ABPA, SAFS y sinusitis alérgica por *Aspergillus* La ABPA y el asma grave con sensibilización micótica se diagnostican con pruebas serológicas,

Biblioteca Médica Virtual

que muestran incremento de la concentración sérica de IgE total y específica, además de las pruebas de punción cutánea. La sinusitis alérgica por *Aspergillus* por lo general se diagnostica con el estudio histopatológico, aunque también pueden ser de utilidad las pruebas con precipitación de anticuerpos.

TRATAMIENTO

Aspergilosis

Los fármacos antimicóticos activos contra *Aspergillus* son voriconazol, itraconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina y anfotericina B (AmB). Hay que tomar en consideración las interacciones medicamentosas con los azólicos antes de administrar estos últimos. Además las concentraciones de azólicos en plasma varían enormemente de una persona a otra, y muchas autoridades recomiendan la medición seriada para asegurar que las concentraciones del fármaco son adecuadas, pero no excesivas en particular con itraconazol y voriconazol. Se prefiere la administración IV inicial contra la aspergilosis invasora aguda, y la administración oral para otras enfermedades que necesitan antimicóticos. En el **cuadro 212-3** se incluyen las recomendaciones actuales.

El voriconazol es el fármaco preferido para la aspergilosis invasora; la caspofungina, el posaconazol y la anfotericina B lipídica (AmB) son fármacos de segunda línea. La AmB no tiene actividad contra *A. terreus* o *A. nidulans*; la resistencia a azoles múltiples por parte de *A. fumigatus* se presenta en <5% de los aislamientos, aunque tal cifra va en aumento, también *A. niger* muestra resistencia al itraconazol y al isavuconazol. Conviene en sujetos con enfermedad invasora la consulta con un infectólogo, ante la complejidad del tratamiento. La recuperación puede complicarse con la inmunorreconstitución. La duración del tratamiento en el caso de aspergilosis invasora varía de unos 3 meses hasta varios años, según el estado inmunitario del paciente y la respuesta al tratamiento. Surge recidiva si la respuesta es subóptima y no es completa la inmunorreconstrucción.

En la actualidad el agente ingerible preferido contra las formas crónica y alérgica de la aspergilosis es el itraconazol. Se puede recurrir al voriconazol o al osaconazol en caso de ineficacia medicamentosa, aparición de resistencia o reacciones adversas. Se recomienda administrar 200 mg de itraconazol dos veces al día y vigilar las concentraciones del medicamento en la sangre. Las exacerbaciones agudas de ABPA reaccionan satisfactoriamente con un ciclo breve de glucocorticoides. La aspergilosis pulmonar cavitada y crónica responde con lentitud, por lo que el tratamiento debe ser >6 meses y el control total de la enfermedad puede obligar a practicar años de tratamiento, la duración del mismo en otras formas de aspergilosis crónica y alérgica requiere de una valoración personalizada. Los glucocorticoides deben utilizarse en la aspergilosis pulmonar cavitada y crónica únicamente si se brinda "protección" por medio de un antimicótico adecuado. La respuesta antimicótica en caso de bronquitis por *Aspergillus* es satisfactoria, pero es frecuente que el trastorno reaparezca después de 4 meses de tratamiento.



La resistencia de *A. fumigatus* a uno o más azólicos, a pesar de ser un fenómeno poco común, está aumentando su incidencia en todo el mundo. La resistencia pudiera provenir del uso de fungicidas azólicos para obtener cosechas. Además, durante el tratamiento a largo plazo puede surgir resistencia proveniente de múltiples mecanismos, y la positividad de un cultivo durante el uso de antimicóticos constituye una indicación para hacer métodos de susceptibilidad.

El tratamiento quirúrgico es importante en varias formas de aspergilosis: conglomerado (esfera) micótico maxilar y aspergilomas únicos, en cuyo caso la intervención quirúrgica es curativa; la aspergilosis invasora que afecta a hueso, válvulas cardiacas, senos paranasales, áreas proximales del pulmón y áreas de lesión sobre grandes vasos; abscesos cerebrales, queratitis, y endoftalmitis. En la sinusitis micótica alérgica, la eliminación del moco anormal y de los pólipos con administración local, y en ocasiones sistémica, de glucocorticoides por lo general conduce a la resolución. Los signos o síntomas persistentes o recurrentes pueden necesitar cirugía más extensa (etmoidectomía) y tal vez tratamiento antimicótico local. La cirugía es problemática en la aspergilosis pulmonar crónica, porque por lo general produce complicaciones graves. Se prefiere la embolización de la arteria bronquial para la hemoptisis problemática.

PROFILAXIS

En situaciones en las cuales el riesgo es moderado o alto (p. ej., después de tratamiento de inducción para leucemia mieloide aguda), suele aceptarse la necesidad de profilaxis micótica para candidiasis sistémica y superficial, así como para aspergilosis invasora, y por lo general se administra fluconazol, pero no tiene actividad contra especies de *Aspergillus*. Las cápsulas de itraconazol son ineficaces y las soluciones de itraconazol ofrecen eficacia moderada. Los comprimidos de posaconazol son más eficaces para disminuir las cifras de infección y la necesidad de emplear antimicóticos sobre bases empíricas. Algunos datos refuerzan el empleo de micafungina IV. Ningún régimen profiláctico logra su cometido totalmente.

CUADRO 212-3 Tratamiento de la aspergilosis[a]

INDICACIÓN	TRATAMIENTO PRIMARIO	NIVEL DE EVIDENCIA[b]	PRECAUCIONES	TRATAMIENTO SECUNDARIO	COMENTARIOS
Invasora[c]	Voriconazol	AI	Interacciones medicamentosas (en especial con rifampicina), insuficiencia renal (sólo IV)	AmB, caspofungina, posaconazol, micafungina	Como tratamiento primario, el voriconazol tiene 20% más respuesta que la anfotericina B. Considerar la combinación inicial con una equinocandina en pacientes no neutropénicos.
Profilaxis	Posaconazol, solución de itraconazol	AI	Diarrea y vómito con itraconazol, interacción con vincristina	Micafungina, AmB en aerosol	Algunos centros hospitalarios vigilan las concentraciones plasmáticas de itraconazol y posaconazol.
Aspergiloma único	Cirugía	BII	Enfermedad multicavitaria: mal pronóstico con la cirugía; se prefiere el tratamiento médico	Itraconazol, voriconazol, AmB intracavitaria	Es más fácil la resección de cavidades únicas grandes con aspergiloma.
Pulmonar crónica[c]	Itraconazol, voriconazol	BII	Absorción deficiente de las cápsulas con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H_2	Posaconazol, AmB IV, micafungina	Puede surgir resistencia durante el tratamiento, en especial si las concentraciones farmacológicas son subterapéuticas.
ABPA/SAFS	Itraconazol	AI	Algunas interacciones con glucocorticoides	Voriconazol, posaconazol	El tratamiento de largo plazo es útil en la mayoría de los casos. No hay evidencia que indique si el tratamiento modifica la progresión hacia bronquiectasia/fibrosis.

[a] Consúltese el texto en busca de información sobre la duración del tratamiento. [b] Los niveles de evidencia son los utilizados en los lineamientos terapéuticos [TJ Walsh *et al.*: Treatmentofaspergillosis: ClinicalpracticeguidelinesoftheInfectiousDiseasesSocietyofAmerica (IDSA). Clin InfectDis 46:327,2008]. [c] Es apropiada la valoración del especialista en enfermedades infecciosas para estos pacientes.

Nota: La dosis oral habitual es de 200 mg c/12 h para voriconazol e itraconazol y de 400 mg c/12 h para posaconazol en suspensión. La dosis IV de voriconazol para adultos es de 6 mg/kg c/12 h (dosis de carga) seguida de 4 mg/kg c/12 h; para niños y adolescentes se necesita una dosis mayor. La vigilancia de las concentraciones plasmáticas ayuda a optimar la dosis. La caspofungina se administra en una sola dosis de carga de 70 mg, seguida de 50 mg/día; algunas autoridades utilizan 70 mg/día para pacientes con peso >80 kg y dosis más bajas en casos de disfunción hepática. La micafungina se administra en dosis de 50 mg/día para profilaxis y de al menos 150 mg/día con fines terapéuticos; este fármaco no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para esta indicación. El desoxicolato de anfotericina B se administra en una dosis diaria de 1 mg/kg, si se tolera. Se dispone de varias estrategias terapéuticas para reducir al mínimo la disfunción renal. La anfotericina B lipídica se administra en dosis de 3 mg/kg o 5 mg/kg. Se dispone de diferentes regímenes para la anfotericina B en aerosol, pero ninguno ha sido aprobado por la FDA. Hay otros factores que pueden alterar la selección de la dosis o la vía de administración, como la edad, fármacos concomitantes, disfunción renal, hepática o intestinal y tolerabilidad de los fármacos.

AmB, anfotericina B; ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; SAFS, asma grave con sensibilización micótica.

Biblioteca Médica Virtual

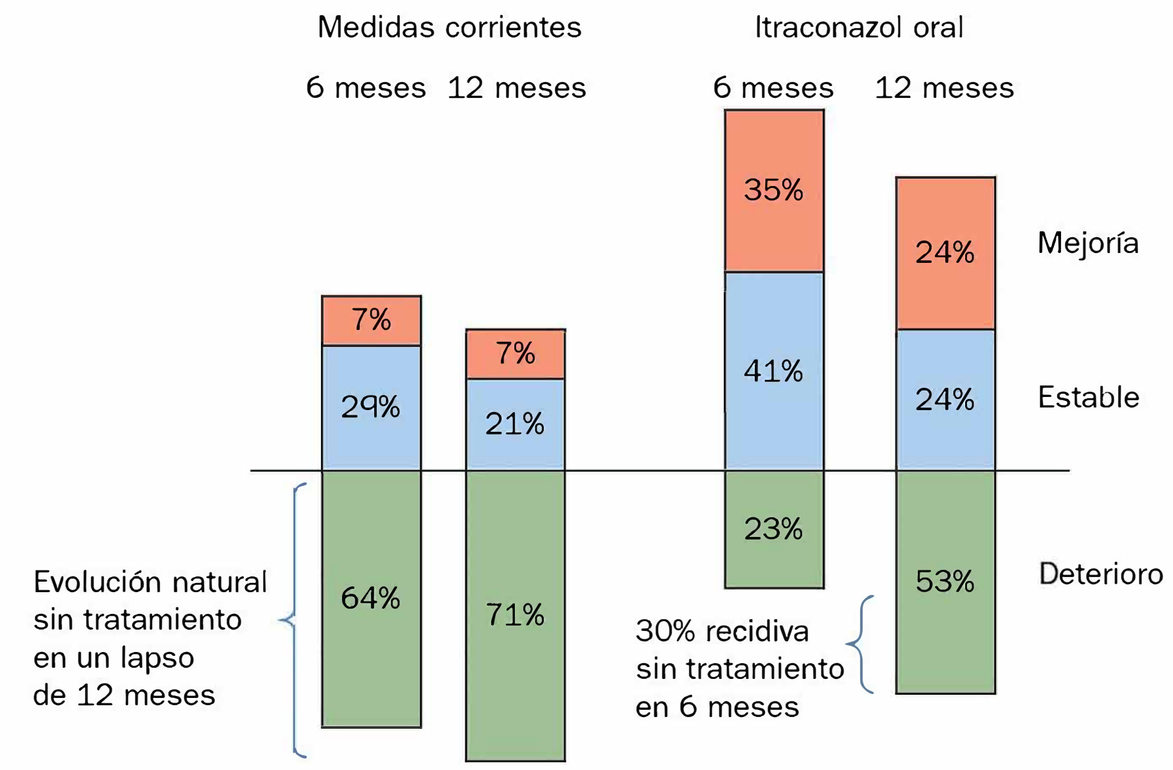


FIGURA 212-2 Comparación de la trascendencia del tratamiento con itraconazol (400 mg/día) y las medidas corrientes en la aspergilosis pulmonar cavitada crónica a 6 y 12 meses. *(Con autorización de R. Agarwal et al.: Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. Mycoses 56:559, 2013.)*

RESULTADOS

La aspergilosis invasora es curable si ocurre reconstitución inmunitaria, en tanto que no lo son las formas alérgica y crónica. La tasa de mortalidad para la aspergilosis invasora es cercana al 30-70% si se diagnostica y trata la infección, pero es de 100% si no se establece el diagnóstico. La infección por una cepa resistente al voriconazol conlleva un índice de mortalidad de 90%. La aspergilosis cerebral, endocarditis por *Aspergillus* y la aspergilosis pulmonar invasora extensa bilateral tienen muy mal pronóstico, al igual que las infecciones invasoras en pacientes con sida de larga evolución, o pacientes con recaída de leucemia no controlada.

La tasa de mortalidad por aspergilosis pulmonar cavitada y crónica se acerca a 40% en un lapso de 5 años, si el paciente recibe tratamiento activo a base de antimicóticos. Después de 12 meses sin tratamiento antimicótico, 70% de los pacientes se ha deteriorado y 30% está estable **(fig. 212-2)**. El tratamiento es ineficaz en cerca del 30% de quienes reciben antimicóticos y es todavía mayor si surge resistencia a los azólicos.

Los pacientes de ABPA y SAFS reaccionan a los antimicóticos; en promedio, 60% lo hace al itraconazol, y casi 80% al voriconazol y al posaconazol (si son tolerados). La anfotericina B inhalada es eficaz y tolerada por 15%, aproximadamente, de los pacientes. Si la intensidad del asma disminuye, se puede reducir la dosis de glucocorticoides inhalados e interrumpir la administración de ellos por vía oral. Es frecuente que el cuadro reaparezca después de interrumpir el tratamiento, pero no es la regla.

LECTURAS ADICIONALES

Denning DW *et al.*: Fungal allergy in asthma—State of the art and research needs. Clin Transl Allergy 4:14, 2014.

Denning DW *et al.*: Chronic pulmonary aspergillosis—Rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Resp J 47:45, 2016.

Gregg KS, Kauffman CA: Invasive aspergillosis: Epidemiology, clinical aspects, and treatment. Semin Respir Crit Care Med 36:662, 2015.

Muldoon EG *et al.*: *Aspergillus* nodules; another presentation of chronic pulmonary aspergillosis. BMC Pulm Med 16:123, 2016.

213 Mucormicosis

Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim

La mucormicosis incluye a un grupo de infecciones letales causadas por hongos del orden Mucorales del subfilo *Mucoromycotina* (conocido antes como la clase *Zygomicetes*). La mucormicosis es un trastorno invasivo y con una evolución implacable, con el cual surgen tasas muy altas de morbilidad y mortalidad en comparación con otras infecciones. En años recientes ha disminuido la cifra de mortalidad por mucormicosis como consecuencia de comienzo oportuno de tratamientos antimicóticos eficaces, pero a pesar de todo sigue en niveles altos.

ETIOLOGÍA

Los hongos del orden Mucorales pertenecen a siete familias **(cuadro 213-1)**; todas ellas ocasionan mucormicosis. Entre los Mucorales, *Rhizopus oryzae* y *R. delemar* (de la familia Mucoraceae) es la causa más común de infección en países del hemisferio occidental. Entre las especies aisladas con menor frecuencia que componen la familia Mucoraceae que provocan una gama semejante de infecciones figuran *Rhizopus microsporus*, *Rhizomucor pusillus*, *Lichtheimia corymbifera* (antes *Absidia corymbifera*), *Apophysomyces elegans* y *Mucor*. También se han publicado tasas cada vez mayores de casos de mucormicosis por especies de *Cunninghamella* (familia Cunninghamellaceae), sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Informes aislados de casos han demostrado la capacidad de los hongos de las familias restantes de los Mucorales para provocar mucormicosis, si bien otros miembros de la misma familia podrían ser la causa principal de enfermedad en algunas zonas geográficas (como *A. elegans* en India y *Mucor irregularis* en China).

PATOGENIA

Los Mucorales son hongos ubicuos en el entorno en el que los seres humanos están expuestos de manera constante; originan infección más bien en diabéticos o personas con anomalías de la función fagocítica (p. ej., sujetos con neutropenia o bajo corticoterapia). De forma similar, los individuos con mayores concentraciones de hierro libre, que induce la proliferación de hongos en suero y tejidos, están expuestos a un mayor peligro de mucormicosis. En personas con sobrecarga de hierro, y en la insuficiencia renal terminal, la administración de deferoxamina predispone a que surja mucormicosis diseminada y letal a corto plazo; dicho fármaco, que es un quelante de hierro en el hospedador humano, constituye un sideróforo del hongo y aporta de manera directa hierro a los Mucorales. Además, los sujetos con cetoacidosis diabética (DKA, *diabetic ketoacidosis*) están expuestos a un gran riesgo de presentar mucormicosis rinocerebral. La acidosis disocia el hie-

CUADRO 213-1 Taxonomía de los hongos causantes de mucormicosis (subfilo *Mucuromycotina*, orden Mucorales)

FAMILIA	GÉNERO (ESPECIES VINCULADAS)
Mucoraceae	*Rhizopus oryzae* *Rhizopus delemar* *Rhizopus microsporus* *Rhizomucor* *Mucor* *Actinomucor*
Lichtheimiaceae	*Lichtheimia* (sobre todo *Mycocladus*, *Absidia*)
Cunninghamellaceae	*Cunninghamella*
Thamnidiaceae	*Cokeromyces*
Mortierellaceae	*Mortierella*
Saksenaceae	*Saksenaea* *Apophysomyces*
Syncephalastraceae	*Syncephalastrum*

Biblioteca Médica Virtual

rro de las proteínas secuestradas en el suero y prolonga con ello la supervivencia e intensifica la virulencia micótica. El cetoácido β-hidroxibutirato incrementa la expresión de los receptores del hospedador y de los hongos, lo cual origina adherencia de estos últimos y penetración en los tejidos.

Pese a ello, casi todos los diabéticos cuyas manifestaciones iniciales son las de la mucormicosis, no son acidóticos, e incluso la hiperglucemia contribuye de manera directa en ausencia de acidosis al riesgo de mucormicosis por cuatro mecanismos probables: 1) hiperglucación de proteínas que secuestran hierro, lo cual interrumpe el secuestro normal de este mineral; 2) incremento del número de los receptores de células de mamíferos (GRP78) que se unen a Mucorales, lo que permite la penetración hística (por un efecto directo de la hiperglucemia y mayores concentraciones de hierro libre, lo cual intensifica de manera independiente la expresión de GRP78); 3) inducción de defectos poco definidos de la función fagocítica, y 4) mayor expresión de CotH, proteína específica de Mucorales que media la invasión de células del hospedador al unirse a GRP78 (causado por la hiperglucemia y el hierro libre resultante).

EPIDEMIOLOGÍA

En forma típica, las mucormicosis aparecen en individuos con diabetes mellitus, trasplante de órganos sólidos o células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*); neutropenia prolongada o cánceres. La mayor parte de los diabéticos no son acidóticos al recibir atención primaria por primera vez por mucormicosis. Además, los pacientes que no tenían un antecedente identificado de diabetes mellitus pueden presentar mucormicosis inicial y en estos casos tal situación puede ocasionar la primera identificación clínica de la hiperglucemia, que puede surgir con el uso reciente de glucocorticoides. En este caso, el personal asistencial debe sospechar la posibilidad de mucormicosis incluso en ausencia de antecedentes de diabetes y presencia de hiperglucemia. En pacientes programados para HSCT, la mucormicosis aparece cuando menos durante los periodos no neutropénicos y neutropénicos, tal vez por la administración de glucocorticoides para corregir la enfermedad de rechazo inverso. La mucormicosis surge como una infección cutánea o subcutánea aislada en personas inmunológicamente normales después de implante traumático de tierra o vegetación (por desastres naturales o accidentes de vehículos automotores) o en entornos nosocomiales por acceso directo a través de catéteres IV, inyecciones SC o maceración de la piel por apósitos húmedos.

Las personas que reciben antimicóticos con propósito profiláctico, incluidos itraconazol o voriconazol, pueden estar expuestas a un mayor peligro de mucormicosis; en ellas, el cuadro clínico típico inicial es la modalidad diseminada que es la más letal de la enfermedad. También se ha descrito mucormicosis "recurrente" de manera repetida en personas que reciben posaconazol o equinocandina con fin profiláctico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las mucormicosis se han clasificado en al menos seis categorías clínicas, con base en las manifestaciones iniciales y la afección de un sitio anatómico particular: modalidades rinoorbitocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada y diversa. Tales categorías de mucormicosis invasora tienden a afectar a personas con anomalías específicas de las defensas de los hospedadores. Por ejemplo, de modo característico, los individuos con DKA presentan la forma rinoorbitocerebral y sólo en muy contadas ocasiones desarrollan enfermedad pulmonar o diseminada. A diferencia de ello, la mucormicosis pulmonar aparece más a menudo en pacientes leucémicos que reciben quimioterapia y en individuos sometidos a HSCT.

Enfermedad rinoorbitocerebral La mucormicosis rinoorbitocerebral sigue siendo la forma más común del padecimiento. La mayor parte de los episodios se observa en diabéticos, aunque dichos casos (tal vez por el uso de glucocorticoides) se han descrito con frecuencia cada vez mayor en personas sometidas a trasplantes, muchas veces junto con diabetes mellitus inducida por corticoides. Los síntomas iniciales de la mucormicosis rinoorbitocerebral son inespecíficos y comprenden dolor ocular o facial e insensibilidad facial, seguidos de congestión conjuntival y visión borrosa. Incluso en 50% de los casos no se detecta fiebre, en tanto que de manera típica aumenta el recuento de leucocitos, en la medida que el paciente tenga médula ósea funcional. Sin tratamiento, la infección suele propagarse del seno etmoidal a la órbita, con lo cual disminuye la función de los músculos extraoculares y aparece proptosis, de manera característica con quemosis. Desde la órbita la propagación se efectúa por vía hematógena o diseminación contigua al lóbulo frontal del cerebro, por el drenaje venoso al seno cavernoso o por ambos mecanismos. Un dato ominoso es que los síntomas y los signos aparezcan en el ojo contrario y, como consecuencia, que en ambos lados haya proptosis, quemosis, pérdida de la visión y oftalmoplejía, lo cual sugiere la aparición de trombosis del seno cavernoso.

Al explorarse, el tejido infectado puede parecer normal en las etapas incipientes de la propagación del hongo y después pasar por una fase eritematosa, con o sin edema, antes de que adquiera un color violáceo y, por último, se transforme en una escara necrótica oscura. En ocasiones, la infección se extiende desde los senos paranasales a la boca y provoca úlceras necróticas dolorosas del paladar duro, pero éste es un signo tardío que sugiere infección extensa y arraigada.

Un concepto erróneo y frecuente respecto a la mucormicosis es que siempre muestra evolución rápida. En la realidad, la evolución es muy variable y posiblemente depende del estado inmunitario de la persona y la especie de Mucorales causante, pues algunas de ellas son más virulentas que otras y su rapidez de proliferación es mucho mayor o tienen ambas características. A veces se observa que el paciente después de los síntomas iniciales muere en cuestión de días; como otra posibilidad, a veces se necesita el transcurso de meses o incluso 1 año o más para que se produzca la progresión letal.

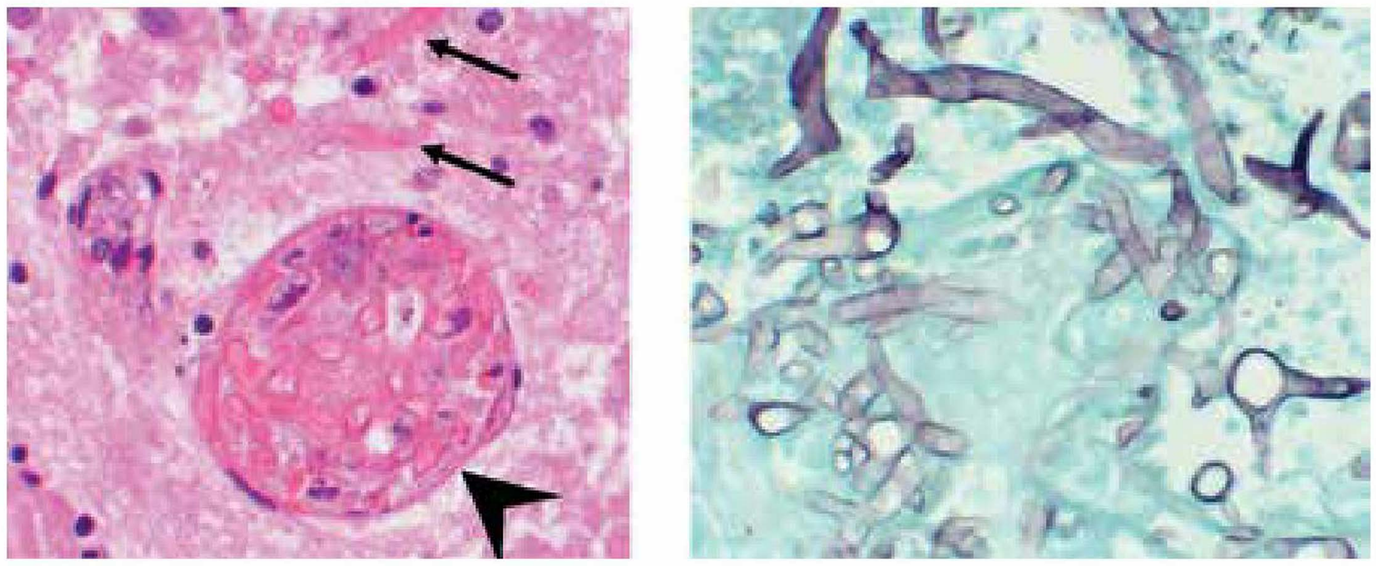
Neumopatía La segunda forma más frecuente es la mucormicosis pulmonar. Entre las manifestaciones de ésta se encuentran disnea, tos y dolor torácico; a menudo hay fiebre aunque no de manera invariable. La invasión vascular causa necrosis, cavitación, hemoptisis o los tres signos juntos. En la radiografía de tórax se identifican consolidación lobar, masas aisladas, enfermedad nodular, cavidades e infartos cuneiformes. La tomografía computarizada de tórax de alta resolución es el mejor método para determinar la extensión de la mucormicosis pulmonar y se puede demostrar evidencia de infección antes de que los delinee la radiografía de tórax. En el contexto del cáncer, en el que es difícil diferenciar entre mucormicosis y aspergilosis, factores como ≥10 nódulos pulmonares, derrame pleural o sinusitis concomitante establecen con mayor probabilidad un diagnóstico de mucormicosis. Es importante distinguir una entidad patológica de la otra (mucormicosis o aspergilosis) con la mayor rapidez posible porque los tratamientos de una y de otra son diferentes. El voriconazol, que constituye el fármaco de primera elección contra la aspergilosis, ha exacerbado la mucormicosis en modelos de infección de ratones y moscas.

Enfermedad cutánea Ésta puede ser consecuencia del implante externo del hongo o, por lo contrario, de diseminación hematógena. Se han descrito casos de infección por implante externo cuando ocurre exposición a la tierra por traumatismos (p. ej., en el caso de un accidente en vehículo motorizado, un desastre natural o lesiones propias de combates), lesión penetrante con material vegetal (una espina), inyecciones de fármacos (p. ej., insulina), introducción de catéteres, apósitos quirúrgicos contaminados y uso de cinta adhesiva para fijar sondas endotraqueales. La enfermedad cutánea puede ser muy invasiva y penetrar músculos, aponeurosis e incluso huesos. En la mucormicosis, la fascitis necrosante posee una tasa de mortalidad que se acerca a 80%. Las lesiones cutáneas necróticas en casos de diseminación hematógena también tienen una tasa extraordinariamente grande de mortalidad. Sin embargo, con el desbridamiento quirúrgico inmediato e intensivo, la mucormicosis cutánea aislada tiene un pronóstico bueno y una tasa pequeña de mortalidad.

Enfermedad gastrointestinal Antes, este trastorno aparecía de manera predominante en prematuros, vinculada con enfermedad diseminada y enterocolitis necrosante. Sin embargo, en los casos notificados se observó un incremento notable, al describir a adultos con neutropenia u otros cuadros de inmunodeficiencia. Además, se ha señalado que la afectación del tubo digestivo constituye un proceso de origen hospitalario después de administrar fármacos mezclados con aplicadores de madera contaminados. Los síntomas más comunes son dolor y distensión abdominales inespecíficos acompañados de náusea y vómito. La hemorragia de tubo digestivo es frecuente y en el estómago se identifican masas fungosas en la endoscopia. Algunas veces el trastorno evoluciona y llega a la perforación de vísceras huecas con tasas notablemente elevadas de mortalidad.

Formas diseminadas y diversas de la enfermedad La mucormicosis por diseminación hematógena puede provenir de cualquier sitio primario de infección; el punto más común de diseminación es el cerebro, pero también pueden identificarse lesiones metastásicas en cualquier otro órgano. Las tasas de mortalidad de la mucormicosis diseminada exceden el 90%. Sin embargo, las cifras altas mencionadas posiblemente dependen en parte del cuadro primario predisponente que culminó en la infección. Las formas diversas de mucormicosis pueden afectar cualquier sitio del cuerpo e incluyen huesos, mediastino, tráquea, riñones y peritoneo (en casos de diálisis), e incluso se han señalado casos aislados de infección de piezas dentales.

Biblioteca Médica Virtual



A **B**

FIGURA 213-1 Cortes histopatológicos de cerebro infectado por *Rhizopus oryzae*. *A.* Hifas no tabicadas, acintadas y amplias en el parénquima (*flechas*) y un vaso con trombosis, e hifas extensas en su interior (*punta de flecha*) (hematoxilina y eosina). ***B.*** Hifas similares a cintas, anchas y extensas que invaden el parénquima (técnica de metenamina argéntica de Gomori).

DIAGNÓSTICO

Es necesario que el clínico sea muy suspicaz para sospechar la posibilidad de mucormicosis. Por desgracia, algunas series de estudios de necropsia han señalado que incluso 50% de los casos se diagnostica *post mortem*. Los Mucorales son microorganismos ambientales y para ello el diagnóstico definitivo obliga a que el cultivo de material de un sitio estéril sea positivo (p. ej., material de aspiración con aguja, un fragmento de tejido para biopsia o líquido pleural) o haya pruebas histopatológicas de mucormicosis invasora. El diagnóstico probable de la enfermedad se puede confirmar por medio de cultivo del material obtenido de un sitio no estéril (p. ej., esputo o material de lavado broncoalveolar)o la detección de Mucorales en la superficie de muestras histopatológicas (sin identificación de signo alguno de invasión) si el paciente tiene factores apropiados de riesgo y también manifestaciones clínicas y radiográficas de la enfermedad. Sin embargo, ante la urgencia por iniciar el tratamiento desde fase temprana, es preciso tratar al paciente mientras llegan los datos confirmatorios del diagnóstico.

La biopsia con estudio histopatológico es aún la modalidad más sensible y específica para el diagnóstico definitivo **(fig. 213-1)**. En ella se identifican los característicos elementos de hifas sin tabiques (aseptadas), acintadas y de pared gruesa y ancha (≥6 a 30 μm) que se ramifican en sentido perpendicular entre sí. Otros hongos, como *Aspergillus, Fusarium* y *Scedosporium*, tienen tabiques, son más delgados y su ramificación se produce en ángulo agudo. Los tabiques artificiales pueden ser consecuencia del plegamiento del tejido durante maniobras preparatorias (las cuales también pueden alterar la imagen del ángulo perpendicular de ramificación), la anchura y la forma acintada del hongo, pero son las manifestaciones más fiables que permiten diferenciar la mucormicosis. Los Mucorales se identifican con mayor eficacia con las tinciones de ácido peryódico de Schiff o con hematoxilina y eosina; a diferencia de otros muchos hongos, el uso de la metenamina argéntica posiblemente no logre la tinción óptima. Por medio de estudios histopatológicos se identifica a los Mucorales, pero las especies se detectan sólo por cultivo. Se halla en fase de estudio la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) como instrumento para diagnosticar mucormicosis, aunque la FDA no la ha aprobado en Estados Unidos para tal fin y no se utiliza.

Por desgracia, en menos de 50% de los casos de mucormicosis hay positividad de cultivos. A pesar de todo, los Mucorales no son microorganismos con grandes exigencias nutricionales y tienden a proliferar en un lapso de 48-96 h en los medios de cultivo. La explicación posible de la escasa sensibilidad del cultivo es que los Mucorales forman largas estructuras filamentosas destruidas por la homogeneización de tejidos, que es el método corriente para preparar los tejidos para cultivo en el laboratorio de microbiología clínica. En esta situación hay que recomendar al laboratorio las precauciones adecuadas cuando se sospecha la posibilidad de mucormicosis y hacer cortes de tejido y colocarlos en el centro de las cajas de cultivo y no homogeneizarlos. Se advierte una enorme variabilidad de los microorganismos en cuanto a temperatura de proliferación óptima, de tal forma que es recomendable cultivarlos a temperatura ambiente y a 37 °C.

Los estudios de imágenes incluyen signos sutiles en los que no se reconoce en su verdadera magnitud la extensión de la enfermedad. Por ejemplo, el signo más frecuente en la CT o la imagen por resonancia magnética (MRI) de la cabeza o los senos paranasales de un paciente con mucormicosis rinoorbitaria es la sinusitis idéntica a la causada por bacterias. También es frecuente no detectar anomalías en los huesos que componen los senos a pesar de pruebas clínicas de enfermedad progresiva. La MRI es más sensible (casi 80%) para detectar enfermedad orbitaria y del SNC, en comparación con la CT. En todo paciente de alto riesgo se practican endoscopia, exploración quirúrgica o ambos métodos, con obtención de fragmentos para biopsia de las áreas con sospecha de infección. Si se anticipa la posibilidad de mucormicosis es preciso comenzar, con bases empíricas al principio, la administración de un antimicótico poliénico mientras se confirma el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras micosis que incluyen aspergilosis, scedosporiosis, fusariosis e infecciones causadas por los hongos dematiáceos (microorganismos pardos de la tierra) pueden ocasionar síndromes clínicos idénticos a la mucormicosis. Por medio del estudio histopatológico es posible diferenciar a los Mucorales de los demás microorganismos y el resultado positivo del cultivo permite la identificación definitiva de la especie. Es muy importante diferenciar a los Mucorales de los demás hongos porque son diferentes los tratamientos antimicóticos de elección (como el caso de los polienos contra los Mucorales en comparación con los triazólicos de espectro expandido para muchos de los hongos tabicados). Las entomoftoromicosis causadas por *Basidiobolus* y *Conidiobolus* también producen síndromes clínicos idénticos. En su estructura histopatológica, estos hongos se asemejan a los Mucorales y pueden distinguirse con certeza de estos últimos sólo por medio de cultivo. Por fortuna, en países desarrollados son poco comunes las entomoftoromicosis y se pueden tratar con polienos; en dicha situación no es urgente diferenciarlas de las mucormicosis.

En un sujeto con sinusitis y proptosis es necesario descartar celulitis orbitaria y trombosis del seno cavernoso causada por bacterias patógenas (más a menudo *Staphylococcus aureus*, pero también estreptococos y gramnegativos). *Klebsiella rhinoscleromatis* es causa inusual de un síndrome de rinoescleroma facial indolente de aspecto similar al de la mucormicosis. Por último, el síndrome de Tolosa-Hunt provoca oftalmoplejía dolorosa, ptosis, cefalea e inflamación del seno cavernoso; se necesitan biopsias y vigilancia clínica para diferenciar entre dicho síndrome y la mucormicosis, ya que en el primero no hay evolución.

TRATAMIENTO

Mucormicosis

PRINCIPIOS GENERALES

Para obtener buenos resultados con el tratamiento de las mucormicosis se necesitan tres elementos: 1) diagnóstico temprano; 2) reversión de los factores de riesgo predisponentes primarios, en la medida de lo posible, y 3) desbridamiento quirúrgico cuando sea posible. Es muy importante que el médico tenga sospecha de mucormicosis en el caso de pacientes expuestos al riesgo. En múltiples investigaciones se ha observado que el comienzo más temprano del tratamiento a base de polienos mejora la supervivencia de pacientes de mucormicosis. Ya que en primer término el cuadro puede ser sutil, y confirmar el diagnóstico lleva días; habrá que comenzar el tratamiento sobre bases empíricas antes de corroborar el diagnóstico. Si existe una sospecha razonable de la presencia de mucormicosis, es importante que se inicie la administración de un polieno lípido lo más pronto posible, porque la toxicidad de este tipo de compuestos (a diferencia del desoxicolato de anfotericina B [AmB]) rara vez es intensa con una o dos dosis.

También es de máxima importancia revertir rápidamente (o evitar) defectos básicos en las defensas del hospedador durante el tratamiento (por ejemplo, al interrumpir o reducir la dosis de fármacos inmunodepresores o al restaurar a muy breve plazo la euglucemia y el estado acidobásico normal); en consecuencia, un estudio reciente confirmó el dato de que la resolución de la acidosis en ratones con cetoacidosis diabética por administración de una solución de bicarbonato de sodio (en vez de insulina) prolongaba la supervivencia. La administración de glucocorticoides predispone a dichos animales a morir por mucormicosis en modelos experimentales. Por último, es mejor no administrar hierro a personas con mucormicosis activa porque tal mineral exacerba la infección en modelos animales. En forma típica, las transfusiones de sangre permiten cierta liberación de hierro libre por hemólisis, de tal forma

Biblioteca Médica Virtual

que es recomendable seguir una medida conservadora en cuanto a las transfusiones eritrocíticas.

La trombosis de vasos y la necrosis hística resultante durante la mucormicosis pueden imposibilitar una penetración adecuada de los antimicóticos en el sitio de la infección. Por esa razón, para la erradicación completa de la enfermedad es indispensable desbridar los tejidos necróticos. Se ha observado que la intervención quirúrgica (por regresión logística y en series de múltiples casos) constituye una variable independiente para obtener resultados favorables en individuos con mucormicosis. Los datos escasos de un estudio retrospectivo refuerzan el uso de cortes congelados en fase transoperatoria para definir los bordes de los tejidos infectados y así dejar indemnes los tejidos que no muestran signos de la infección. De modo corriente, para el tratamiento de la enfermedad se necesita la participación de un equipo multidisciplinario que incluya un internista, infectólogo y especialistas quirúrgicos con experiencia en el tratamiento de los sitios de la infección.

TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO

El tratamiento primario contra la mucormicosis debe basarse en el uso de poliénicos antimicóticos **(cuadro 213-2)**, excepto tal vez en el caso de pacientes con funciones inmunitarias normales con una infección circunscrita y de poca intensidad (p. ej., la infección aislada y supraaponeurótica de la piel) que fue erradicada de modo quirúrgico. Las presentaciones lipídicas de tal fármaco son mucho menos nefrotóxicas, se pueden administrar en dosis mayores y algunas veces son más eficaces para ese fin que el desoxicolato de AmB. Se prefiere la anfotericina B en liposomas (LAmB) que el complejo de anfotericina B en lípido (ABLC) para tratar la infección de SNC, con base en datos retrospectivos de supervivencia y penetración superior del encéfalo. En caso de infecciones distintas del SNC, no hay una ventaja neta con alguno de los dos fármacos.

No se han precisado las dosis óptimas de antimicóticos contra la mucormicosis. A los adultos y los niños suelen administrarse dosis iniciales de 1 mg/kg de peso al día de desoxicolato de AmB y 5 mg/kg/día en el caso de la presentación de LAmB y ABLC. Es posible incrementar las dosis de LAmB a 7.5 o 10 mg/kg de peso al día contra la mucormicosis del SNC si se reconoce una penetración escasa de los polienos en el cerebro. En caso de autoinducción del metabolismo que produce disminución paradójica de las concentraciones del fármaco, no tiene ventaja alguna incrementar las dosis de LAmB por arriba de 10 mg/kg al día,y tal vez sean adecuadas en el caso de infecciones fuera del SNC dosis de 5 mg/kg al día. No es recomendable aumentar las dosis de ABLC por arriba de 5 mg/kg al día dado que no hay datos relevantes y el fármaco tiene capacidad de toxicidad.

En múltiples estudios, las combinaciones diversas de polienos lípidos (ABLC y LAmB) y además equinocandinas (como caspofungina,

CUADRO 213-2 Opciones antimicóticas para el tratamiento de la mucormicosis[a]

FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA	VENTAJAS Y ESTUDIOS DE APOYO	DESVENTAJAS
Tratamiento antimicótico de primera línea			
AmB, desoxicolato	1.0-1.5 mg/kg c/24 h	• >5 décadas de experiencia clínica • Bajo costo • Aprobado por la FDA para tratamiento de la mucormicosis	• Muy tóxico • Baja penetración en el SNC
LAmB	5-10 mg/kg c/24 h	• Menos nefrotóxico que el desoxicolato de AmB • Mejor penetración al SNC que el desoxicolato de AmB o ABLC • Mejores resultados que con desoxicolato de AmB en modelos murinos y una revisión clínica retrospectiva	• Costoso
ABLC	5 mg/kg c/24 h	• Menos nefrotóxico que el desoxicolato de AmB • Los datos murinos y clínicos retrospectivos sugieren beneficio con el tratamiento combinado con equinocandinas	• Costoso • Quizá menos eficaz que LAmB para la infección del SNC
Segunda línea/opción de salvamento			
Isavuconazol	200 mg de isavuconazol (372 mg de sulfato de isavuconazonio), impregnación c/8 h × 6, luego c/24 h	• Eficacia similar a LAmB en modelos murinos • Aprobado por la FDA para tratamiento de la mucormicosis • Puede ser una opción empírica racional cuando aún no se distingue entre mohos septados y mucormicosis	• Mucho menos experiencia clínica, preocupación por ser un fármaco micocida más lento que los polienos lipídicos • El estudio que respalda la aprobación fue pequeño y con controles históricos
Posaconazol	200 mg c/6 h	• Actividad *in vitro* contra los Mucorales, con menor MIC que el isavuconazol • Datos retrospectivos como tratamiento de salvamento en mucormicosis	• Concentración sanguínea mucho menor que la de isavuconazol • Sin datos sobre el tratamiento inicial para mucormicosis, sin evidencia de tratamiento combinado con posaconazol • Experiencia limitada, posible uso como salvamento
Tratamiento combinado[b]			
Equinocandina más polieno lipídico	Dosis estándar de equinocandina	• Perfil de toxicidad favorable • Sinérgico en mucormicosis murina diseminada • Los datos clínicos retrospectivos sugieren mejores resultados en mucormicosis rinoorbitocerebral	• Datos clínicos limitados sobre el tratamiento combinado
Polieno lipídico más azol (posaconazol o isavuconazol)	Dosis estándar	• Perfil de toxicidad favorable	• Datos limitados de eficacia, sin evidencia disponible de superioridad frente a monoterapia
Tratamiento triple (polieno lipídico más equinocandina más azol)	Dosis estándar	• Agresividad máxima	• Datos limitados de eficacia, sin evidencia disponible de superioridad frente a monoterapia o tratamiento doble

[a] El tratamiento primario, en general, debe incluir un polieno. Los regímenes sin dichos productos pueden ser adecuados para individuos que los rechazan o sujetos cuya inmunidad es relativamente normal con enfermedad poco intensa (p. ej., infección aislada cutánea supraaponeurótica) que puede erradicarse de modo quirúrgico. [b] Se necesitan estudios prospectivos con asignación al azar para confirmar el beneficio sugerido (a partir de datos de estudios pequeños y retrospectivos en seres humanos e investigaciones en animales) de combinaciones terapéuticas contra la mucormicosis. No se recomienda incrementar las dosis de ninguna equinocandina porque existe una pérdida paradójica del beneficio obtenido con la combinación, con dosis de equinocandina ≥3 mg/kg c/24 h.

ABLC, complejo lipídico de anfotericina B; AmB, anfotericina B; SNC, sistema nervioso central; LAmB, anfotericina B en liposomas.

Fuente: Modificado a partir de B Spellberg *et al.*: Clin Infect Dis 48:1743,2009.

Biblioteca Médica Virtual

micafungina, y anidulafungina) mejoraron las cifras de supervivencia en ratones con mucormicosis diseminada (incluida afectación del SNC). Aún más, la combinación de un polieno lípido y una equinocandina se acompañó de resultados significativamente mejores que el uso del polieno solo, según datos de un estudio retrospectivo en que participaron pacientes de mucormicosis rinoorbitocerebral (incluida afectación del SNC). El efecto de las equinocandinas al parecer es minusmodular la virulencia del hongo y aplacar la necrosis y destrucción tisulares por la invasión de dicho microorganismo. Con base en tales datos, algunos expertos prefieren como opción de primera línea la combinación mencionada del polieno lípido y la equinocandina. Cabe pensar en las combinaciones terapéuticas con base en estos datos escasos, pero se necesitan estudios clínicos definitivos para corroborar si proporcionan ventaja real en relación con el uso de fármacos únicos contra la enfermedad. Las equinocandinas deben administrarse en las dosis comunes aprobadas por la FDA, dado que su incremento ha producido una desaparición paradójica de la eficacia en modelos preclínicos.

A diferencia de lo observado con la deferoxamina, el deferasidox, un quelante de hierro, es fungicida contra los miembros clínicos del orden Mucorales. En ratones con cetoacidosis diabética y mucormicosis diseminada, la combinación de deferasidox-LAmB logró una mejoría sinérgica en las cifras de supervivencia y redujo la carga micótica en el cerebro. Por desgracia, una investigación clínica de seguridad de fase 2 doble ciego y con asignación al azar, de tratamiento complementario con deferasidox (además de LAmB), corroboró una mortalidad excesiva en pacientes tratados con dicho quelante. Es importante destacar que la población en estudio incluyó de modo predominante a personas con cánceres activos y sólo unos cuantos individuos de la investigación tuvieron diabetes mellitus como único factor de riesgo. En consecuencia, está contraindicado el deferasirox como fármaco terapéutico en pacientes de cánceres activos, pero no hay certeza de su utilidad en individuos con diabetes mellitus sin cáncer (una situación en que la eficacia preclínica fue óptima).

En Estados Unidos, el posaconazol es el único azólico aprobado por la FDA con actividad *in vitro* contra Mucorales. Aún más, se ha observado que el fármaco no tiene mayor eficacia que AmB para tratar la mucormicosis murina y no es mejor que el placebo para combatir la infección murina por *R. oryzae*. Además, la combinación de posaconazol-poliénico no es mejor que el poliénico solo contra la mucormicosis en ratones, de tal modo que no se dispone de datos comparativos de tal combinación en seres humanos. Por esto, no hay datos a favor de la combinación de posaconazol-polienos. La concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentrations*) de isavuconazol contra los Mucorales es 4 a 8 veces mayor que la de posaconazol, pero sus niveles en sangre pueden ser más altos que con las dosis corrientes de isavuconazol en comparación con el posaconazol. Por esa causa, ninguno de los dos azólicos es preferible al otro como opción terapéutica. Se ha aprobado el uso de isavuconazol para tratar la mucormicosis con base en un pequeño estudio comparativo e histórico. Ante este conjunto escaso de datos, muchos expertos siguen pensando que los polienos lípidos constituyen opciones de primera línea y reservar mejor el isavuconazol, a semejanza del posaconazol, para el tratamiento minusreductivo de fármacos ingeribles en pacientes cuyo cuadro mejoró sustancialmente con los solos poliénicos o como forma de salvamiento en enfermos que no toleran los regímenes basados en polienos o cuya infección es rebelde a tales regímenes. De la misma forma que ocurre con el posaconazol, no hay datos que refuercen el uso de regímenes de combinación de isavuconazol-polieno en vez de solo polieno o la combinación del polieno y la equinocandina. Algunos expertos utilizan tres fármacos que incluyen el polieno, la equinocandina, y el posaconazol o el isavuconazol para personas con enfermedad extensa o cuyo mal ha evolucionado a pesar del tratamiento previo. Un esquema racional en un paciente con micosis posiblemente invasora en el caso de que los mohos tabicados y la mucormicosis sean parte del diagnóstico diferencial y no se haya confirmado la identidad del agente etiológico, sería el tratamiento sobre bases empíricas con dos fármacos como el polieno lípido y un azólico.

No hay certeza de la utilidad de las citocinas recombinantes ni las transfusiones de neutrófilos como tratamiento primario de la mucormicosis, aunque un planteamiento intuitivo sería que la recuperación más temprana del número de neutrófilos debe mejorar las cifras de supervivencia. Datos escasos de estudios no comparativos refuerzan la utilidad del oxígeno hiperbárico en centros que cuentan con la experiencia técnica y las instalaciones apropiadas, aunque su eficacia no ha sido definida. Como mencionamos, en un estudio en ratones con cetoacidosis diabética se observó que la administración de una solución de bicarbonato de sodio prolongaba la supervivencia por mucormicosis. Sin embargo, ante el hecho de que no se le administró insulina, no se sabe si el efecto terapéutico en cuestión tiene importancia clínica.

En términos generales, es necesario continuar el uso de antimicóticos contra la mucormicosis hasta que haya resolución de signos y síntomas clínicos de la infección y haya corrección de la inmunodeficiencia básica. Sin embargo, después de semanas de administración diaria en una persona que muestra mejoría clínica, es razonable pensar en el cambio a dosis del polieno lípido tres veces por semana para al final disminuir a dos veces por semana y continuar como forma de sostén. En el caso de pacientes de mucormicosis que reciben fármacos inmunodepresores, en forma típica se continúa la profilaxis antimicótica secundaria todo el tiempo que dure el régimen inmunodepresor.

Un problema muy difícil que surge con el tratamiento a largo plazo es la importancia de la vigilancia radiográfica. El análisis de datos del estudio de fase 2 DEFEAT Mucor indicó que la evolución radiográfica temprana (en las primeras 2 semanas) no permitió anticipar el riesgo de mortalidad a largo plazo, ni la estabilidad/regresión radiográfica temprana pudo determinar la supervivencia a largo tiempo. En estos casos es preciso ser muy cauto al reaccionar a los resultados radiográficos seriados y de corto plazo y conceder mayor énfasis a la respuesta clínica, en particular en las primeras 2 a 4 semanas tras el inicio del tratamiento.

PRONÓSTICO

En los dos últimos decenios, el pronóstico de la mucormicosis ha mejorado sustancialmente con el tratamiento antimicótico intensivo. A menudo se trata de forma exitosa incluso la infección del SNC. El aspecto fundamental del resultado es controlar las enfermedades predisponentes del paciente. En el pasado, los expertos a menudo recomendaban retrasar la quimioterapia en pacientes infectados, con cáncer, con el fin de intentar la erradicación del hongo. Sin embargo, es probable que no pueda curarse la mucormicosis hasta que se controle la neoplasia; se requiere un método equilibrado. Podría ser más nocivo para el éxito a largo plazo interrumpir la quimioterapia; pueden aplicarse ciertas consideraciones para moderar una quimioterapia intensiva y la duración e intensidad de la neutropenia resultante.

LECTURAS ADICIONALES

Cornely OA *et al.*: ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. Clin Microbiol Infect 20(S3):5, 2014.

Kennedy KJ *et al.*: Mucormycosis in Australia: Contemporary epidemiology and outcomes. Clin Microbiol Infect 22:775, 2016.

Kontoyiannis DP *et al.*: Prospective antifungal therapy (PATH) alliance: Focus on mucormycosis. Mycoses 57:240, 2014.

Pettrikos G *et al.*: Epidemiology of mucormycosis in Europe. Clin Microbiol Infect 20(S3):67, 2014.

Roden MM *et al.*: Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 41:634, 2005.

Spellberg B *et al.*: Novel perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 18:556, 2005.

Spellberg B *et al.*: Recent advances in the management of mucormycosis: From bench to bedside. Clin Infect Dis 48:1743, 2009.

Spellberg B *et al.*: Combination therapy for mucormycosis: Why, what, and how? Clin Infect Dis 54(S1):S73, 2012.

Spellberg B *et al.*: Risk factors for mortality in patients with mucormycosis. Med Mycol 50:611, 2012.

214 Micosis superficiales y micosis sistémicas menos frecuentes

Carol A. Kauffman

MICOSIS ENDÉMICAS (HONGOS DIMORFOS)

Los hongos dimorfos habitan en nichos ambientales discretos en forma de mohos que producen conidias, que son su forma infectante. En los tejidos

Biblioteca Médica Virtual

y a temperaturas >35 °C, el moho se convierte en levadura. **Otras micosis endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis) se analizan en los capítulos 207, 208 y 209, respectivamente.**

ESPOROTRICOSIS



Etiología, epidemiología y patogenia *Sporothrix schenckii* es un hongo con dimorfismo térmico, que se distribuye en todo el mundo en el musgo esfagnáceo, la vegetación en descomposición y el suelo. La esporotricosis afecta con mayor frecuencia a individuos que participan en actividades en exteriores, como diseño de paisaje, jardinería y arboricultura. Los animales infectados, en especial los gatos, pueden transmitir al *S. schenckii* a los seres humanos. El brote de esporotricosis en Río de Janeiro se atribuyó a gatos, que son animales muy susceptibles a la infección. La esporotricosis es una infección localizada de piel y tejidos subcutáneos, que aparece después de inoculación traumática de conidios. La esporotricosis osteoarticular es rara, y se presenta con más frecuencia en varones de edad mediana que abusan del alcohol, en tanto la variante pulmonar afecta casi de manera exclusiva a personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que inhalaron al microorganismo del ambiente. Es rara su diseminación, casi siempre entre pacientes con inmunosupresión intensa, en especial aquellos con sida.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial Días o semanas después de la inoculación se desarrolla una pápula en el sitio afectado, que a veces se ulcera después pero que no es muy dolorosa. Algunas lesiones similares se desarrollan en forma secuencial a lo largo de los vasos linfáticos a los que drena la lesión original **(fig. 214-1)**. Algunos pacientes desarrollan una lesión cutánea fija que puede ser verrugosa o ulcerosa, y que permanece localizada y sin extensión linfática. El diagnóstico diferencial de la esporotricosis linfocutánea incluye nocardiosis, tularemia, infección micobacteriana no tuberculosa (en especial la debida a *Mycobacterium marinum*) y leishmaniosis. La esporotricosis osteoarticular puede manifestarse como sinovitis crónica o artritis séptica. La esporotricosis pulmonar debe diferenciarse de la tuberculosis y de otras neumonías micóticas. Las lesiones cutáneas ulceradas numerosas, con o sin diseminación a los órganos internos [lo cual incluye al sistema nervioso central (SNC)], son características de la esporotricosis diseminada.

Diagnóstico *S. schenckii* suele crecer con facilidad cuando el material obtenido a partir de una lesión cutánea se incuba a temperatura ambiente. El análisis histopatológico del material de biopsia revela una reacción mixta granulomatosa y piógena, y en ocasiones pueden observarse levaduras minúsculas ovaladas o con forma de puro si se utilizan tinciones especiales. En casos en que no proliferó el microorganismo puede ser útil la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en muestras de tejido.

Tratamiento y pronóstico La Sociedad Norteamericana de Enfermedades Infecciosas ha publicado directrices para el tratamiento de las diversas formas de esporotricosis **(cuadro 214-1)**. El itraconazol es el fármaco más indicado en la esporotricosis linfocutánea. El fluconazol es menos eficaz, el voriconazol no lo es y el posaconazol se ha utilizado con buenos resultados en algunos pacientes. La solución saturada de yoduro de potasio (SSKI, *saturated solution of potassium iodide*) también es efectiva para la infección linfocutánea y su costo es mucho menor que el del itraconazol. Sin embargo, la SSKI se tolera mal por efecto de las reacciones adversas que induce, como sabor metálico, aumento de volumen de las glándulas salivales, exantema y fiebre. La terbinafina en dosis altas puede ser efectiva en infecciones linfocutáneas. El tratamiento de la esporotricosis linfocutánea se mantiene durante 2 a 4 semanas una vez que las lesiones se resuelven, por lo general hasta un total de 3 a 6 meses. La tasa de éxito terapéutico en la esporotricosis linfocutánea es de entre 90 y 100%.

Las variantes pulmonares y osteoarticulares de la esporotricosis se tratan con itraconazol durante por lo menos 1 año. La infección pulmonar grave y la esporotricosis diseminada, que incluye a los cuadros que afectan al SNC, se tratan al inicio con anfotericina B (AmB) a la que sigue la administración de itraconazol una vez que se observa mejoría. En pacientes con sida se requiere terapia supresora de por vida con itraconazol. Estas variantes de la enfermedad responden de manera deficiente a la terapia antimicótica.

CUADRO 214-1 Tratamiento sugerido para las micosis endémicas

ENFERMEDAD	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	ALTERNATIVAS Y COMENTARIOS
Esporotricosis		
Cutánea, linfocutánea	Itraconazol, 200 mg/día hasta 2 a 4 semanas tras la resolución de las lesiones	SSKI, dosis crecientes[a] Terbinafina, 500 mg dos veces por día
Pulmonar, osteoarticular	Itraconazol, 200 mg dos veces por día por 12 meses	AmB[b] lipídica en la neumopatía grave hasta lograr la estabilización; seguir con itraconazol
Diseminada, sistema nervioso central	AmB[b] lipídica por 4 a 6 semanas	Itraconazol, 200 mg dos veces al día después de la AmB, por 12 meses Mantenimiento con itraconazol para pacientes con sida: 200 mg/día hasta que el recuento de T CD4+ sea >200 células/µL durante 12 meses
Paracoccidioidomicosis		
Crónica (variante del adulto)	Itraconazol, 100 a 200 mg/día por 6 a 12 meses	Voriconazol, 200 mg c/12 h por 6 a 12 meses Posaconazol 300 mg/día por 6 a 12 meses TMP-SMX, 160/800 mg 2 veces al día por 12 a 36 meses
Aguda (variante juvenil)	AmB[c] hasta que exista mejoría	Itraconazol, 200 mg 2 veces al día tras la AmB por 12 semanas Se puede usar voriconazol o posaconazol en las dosis indicadas anteriormente
Peniciliosis		
Leve o moderada	Itraconazol, 200 mg dos veces al día durante 12 semanas	Voriconazol, 200 mg c/12 h
Grave	AmB[c] hasta que exista mejoría	Itraconazol, 200 mg 2 veces al día después de la AmB durante 12 semanas
Tratamiento de sostén (sida)	200 mg/día hasta que el conteo de T CD4+ sea >100/µL durante ≥6 meses	

[a] La dosis inicial es de cinco a 10 gotas tres veces al día, en agua o jugo. La dosificación se incrementa cada semana 10 gotas por dosis, según se tolere, hasta 40 a 50 gotas tres veces por día. [b] La dosis de AmB lipídica es de 3 a 5 mg/kg/día; la dosis más alta debe utilizarse cuando existe afectación del sistema nervioso central. [c] La dosis de desoxicolato de AmB es de 0.6 a 1 mg/kg/día.

AmB, Anfotericina B; SSKI, solución saturada de yoduro de potasio; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.



FIGURA 214-1 Lesiones nodulares que aparecieron después de que un niño de corta edad presentó un pinchazo del dedo índice con un espino. En el cultivo se identificó *S. schenckii*. *(Por cortesía de la Dra. Angela Restrepo.)*

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS



Etiología, epidemiología, y patogenia *Paracoccidioides brasiliensis* es un hongo dimorfo térmico, que es endémico en regiones húmedas de Centroamérica y Sudamérica, en especial en Brasil. Existe un predominio impresionante de la enfermedad en varones respecto

Biblioteca Médica Virtual

de las mujeres, de entre 14:1 hasta 70:1. La mayor parte de los pacientes la constituyen varones de edad mediana o ancianos que provienen de regiones rurales. La paracoccidioidomicosis se desarrolla tras la inhalación de aerosoles que contienen conidias y que se encuentran en el ambiente. En la mayor parte de los pacientes, es raro que la enfermedad se desarrolle en el momento de la infección inicial; aparece años después, lo que hace presumir la reactivación de una infección latente.

Manifestaciones clínicas Existen dos síndromes principales relacionados con la paracoccidioidomicosis: aguda o juvenil y crónica o del adulto. La primera es rara, afecta sobre todo a personas menores de 30 años y se manifiesta como una infección diseminada del sistema reticuloendotelial. Los individuos con inmunosupresión también pueden manifestar este tipo de enfermedad rápidamente progresiva. La variante crónica genera alrededor de 90% de los casos; se observa sobre todo en varones mayores. La manifestación primaria es una neumopatía progresiva, que afecta en especial los lóbulos inferiores, con fibrosis. Las lesiones mucocutáneas ulcerosas y nodulares en narinas y boca (otra manifestación frecuente de la paracoccidioidomicosis crónica) deben diferenciarse de la leishmaniosis **(cap. 221)** y del carcinoma de células escamosas **(cap. 72)**.

Diagnóstico El diagnóstico se corrobora por la proliferación de la forma micótica de *P. brasiliensis* en un cultivo a temperatura ambiente. Puede establecerse un diagnóstico presuntivo a partir de la detección de una levadura característica con paredes gruesas, que presenta gemaciones múltiples de base estrecha adheridas a toda su circunferencia, ya sea en el material purulento o en las biopsias hísticas.

Tratamiento y pronóstico El itraconazol es el tratamiento de elección de la paracoccidioidomicosis **(cuadro 214-1)**. El ketoconazol también es efectivo, pero es más tóxico. El voriconazol y el posaconazol se han utilizado con éxito en pocos casos. Las sulfonamidas también son efectivas y son los agentes menos costosos, pero la respuesta es más lenta y la tasa de recaída más alta. Los pacientes con enfermedad grave deben recibir al inicio tratamiento con AmB. Los individuos con paracoccidioidomicosis muestran una respuesta excelente al tratamiento, pero la fibrosis pulmonar suele ser progresiva en aquellos con enfermedad crónica.

TALAROMICOSIS (PENICILIOSIS)



Etiología, epidemiología y patogenia *Talaromyces marneffei* (antes *Penicillium marneffei*) es un hongo con dimorfismo térmico endémico en el suelo de regiones de Vietnam, Tailandia y varios otros países del sureste asiático. La epidemiología de la peniciliosis se vincula con las ratas del bambú, que se encuentran infectadas por el hongo, pero que rara vez manifiestan enfermedad. Ésta se observa con más frecuencia en personas que habitan en las regiones rurales en las que viven las ratas, pero no existen pruebas de transmisión directa de los roedores a los individuos. La infección es rara en hospedadores inmunocompetentes, y la mayor parte de los casos se informa en individuos con sida avanzado. La infección deriva de la inhalación de conidias a partir del ambiente. El microorganismo pasa a su fase de levadura dentro de los pulmones y luego se disemina por vía hematógena hacia el sistema reticuloendotelial.

Manifestaciones clínicas Éstas simulan a las de la histoplasmosis diseminada; incluyen fiebre, fatiga, pérdida ponderal, disnea, diarrea (en algunos casos), linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas, que se observan como pápulas que muchas veces se umbilican y se asemejan a las del molusco contagioso **(cap. 191)**.

Diagnóstico La talaromicosis se diagnostica mediante el cultivo de *T. marneffei* a partir de la sangre o de muestras de biopsia cutánea, de médula ósea o de ganglios linfáticos. El microorganismo suele crecer en el transcurso de 1 semana, como un moho que produce un pigmento rojo distintivo. El análisis histopatológico de los tejidos y de los frotis de la sangre o el material obtenido de las lesiones cutáneas revela microorganismos con forma oval o elíptica similares a levaduras, que cuentan con un tabique central, lo que permite establecer con rapidez un diagnóstico de presunción.

Tratamiento y pronóstico En el caso de infecciones leves o moderadas el fármaco más indicado es el itraconazol, aunque también se puede utilizar el voriconazol. En las infecciones graves hay que recurrir a AmB hasta lograr mejoría y seguir el tratamiento con itraconazol (cuadro 214-1). En el caso de enfermos de sida, es recomendable el tratamiento supresor con itraconazol hasta que el recuento de linfocitos TCD4+ llega a más de >100 células/μL durante 6 meses, como mínimo. La talaromicosis diseminada suele ser letal si no recibe tratamiento. Con la terapia, la tasa de mortalidad se aproxima a 10%.

FEOHIFOMICOSIS

En estos microorganismos frecuentes en el suelo (que también se conocen como hongos dematiáceos), la melanina hace que las hifas o las conidias presenten pigmentación oscura (marrón o negra). El término feohifomicosis se utiliza para describir cualquier infección producida por un moho pigmentado. Esta definición abarca dos síndromes específicos (el eumicetoma y la cromoblastomicosis), así como a las variantes de infección restantes que generan estos microorganismos. Es importante señalar que el eumicetoma puede ser causado tanto por mohos hialinos como por mohos marrones-negros, y que sólo cerca de la mitad de todos los micetomas se debe a hongos. Los actinomicetos generan el resto de los casos **(cap. 169)**. La mayor parte de estos hongos produce infecciones subcutáneas localizadas tras la inoculación directa, pero también se observan la infección diseminada y las infecciones viscerales focales graves, en especial en pacientes con inmunodepresión.

Etiología Un gran número de mohos pigmentados puede causar infección en el ser humano. Todos se encuentran en el suelo o las plantas y algunos provocan enfermedades vegetales con relevancia económica. La infección diseminada y las infecciones viscerales focales se deben a diversos hongos dematiáceos; *Alternaria*, *Exophiala*, *Curvularia* y *Wangiella* se encuentran entre las especies de mohos que se detectan con más frecuencia en las infecciones en personas. En fecha reciente, especies de *Exserohilum* han ocasionado un gran brote de infecciones graves y a veces letales del SNC y osteoarticulares después de la inyección de metilprednisolona contaminada con el hongo. Los agentes etiológicos más comunes del eumicetoma corresponden a las especies de *Madurella*. Las especies *Fonsecaea* y *Cladophialophora* causan la mayor parte de los casos de cromoblastomicosis.

Epidemiología y patogenia Las infecciones con mohos dematiáceos se adquieren por inhalación, por inoculación traumática en los ojos, a través de la piel o por inyección de fármacos contaminados. La melanina es un factor de virulencia de todos los mohos pigmentados. Algunos microorganismos y específicamente *Cladophialophora bantiana* y *Rhinocladiella mackenziei* son neurotrópicos y posiblemente ocasionen infección del SNC. En pacientes con inmunodeficiencia o cuando se inyecta directamente en una estructura profunda un moho pigmentado, los microorganismos en cuestión se tornan oportunistas, invaden vasos sanguíneos e simulan infecciones oportunistas más conocidas, como la aspergilosis. Las infecciones de eumicetoma y cromoblastomicosis, se adquieren mediante la inoculación a través de la piel. Estos dos síndromes se observan casi en su totalidad en regiones tropicales y subtropicales, y afectan de manera predominante a trabajadores rurales que tienen exposición frecuente a los microorganismos.

Manifestaciones clínicas Los mohos dematiáceos son la causa más frecuente de sinusitis micótica alérgica y una causa menos común de sinusitis micótica invasiva. La queratitis aparece por inoculación traumática en la córnea. Incluso en muchos sujetos con inmunodeficiencia, la inoculación a través de la piel suele ocasionar lesiones nodulares cistiformes localizadas en sitios de penetración. Sin embargo, otros pacientes inmunocomprometidos terminan por mostrar neumonía, abscesos cerebrales o infección diseminada. La inyección epidural de corticosteroides contaminados por *Exserohilum* ha originado meningitis, accidente del tronco basilar, absceso o flemón epidural, osteomielitis vertebral y aracnoiditis.

El eumicetoma es una infección subcutánea y cutánea crónica que suele afectar a las extremidades inferiores y que se caracteriza por eritema, desarrollo de tractos sinusales y aparición de granos, que son de hecho colonias de hongos que drenan a través de la vía sinusal. Al tiempo que la infección avanza, la fascia adyacente y las estructuras óseas se afectan. La enfermedad no causa dolor, es desfigurante y evoluciona con lentitud a lo largo de los años. Sus complicaciones incluyen fracturas del hueso infectado y sobreinfecciones bacterianas.

La cromoblastomicosis es una infección subcutánea indolente que se caracteriza por lesiones nodulares, verrugosas o similares a placas, que son indoloras y muestran desarrollo predominante en las extremidades inferiores, para crecer con lentitud a lo largo de meses o años. Es raro que se presente extensión hacia las estructuras adyacentes, como lo que ocurre en el eumicetoma. Las complicaciones a largo plazo incluyen la sobreinfección bacteriana, el linfedema crónico y (rara vez) el desarrollo de carcinoma de células escamosas.

Diagnóstico El diagnóstico específico de la infección por un moho pigmentado se establece ante el crecimiento del microorganismo en el cultivo que en el caso de las infecciones diseminadas y las focales que no son sub-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 214-2 Tratamiento sugerido para feohifomicosis e infecciones oportunistas

ENFERMEDAD	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	ALTERNATIVAS/ COMENTARIOS
Feohifomicosis	Voriconazol, 200 mg c/12 h Itraconazol, 200 mg c/12 h Posaconazol, 300 mg/día	La AmB lipídica puede ser eficaz contra algunas especies de mohos.
Fusariosis	Voriconazol, 200-300 mg c/12 h AmB lipídica, 5 mg/kg c/24 h Posaconazol, 300 mg c/24 h	Algunos médicos usan AmB lipídica más voriconazol o posaconazol como régimen inicial.
Scedosporiosis	Voriconazol, 200-300 mg c/12 h Posaconazol, 300 mg c/24 h	No susceptible a AmB *Scedosporium prolificans* es resistente a casi todos los antimicóticos.
Tricosporonosis	Voriconazol, 200-300 mg c/12 h	Posaconazol, 300 mg/día

AmB, anfotericina B.

cutáneas, el crecimiento del microorganismo resulta esencial para diferenciar la infección por un moho hialino (p. ej., *Aspergillus* o *Fusarium*) de la producida por un moho pigmentado. El diagnóstico tentativo de micetoma si se atiende por primera vez al paciente con una lesión que se caracteriza por hinchazón, trayectos fistulosos y granos. Se necesita el estudio histopatológico y el cultivo para identificar el agente etiológico y saber si es un moho y no un actinomiceto. En el caso de la cromoblastomicosis, el diagnóstico se basa en la demostración histológica de cuerpos escleróticos (formas micóticas tabicadas de pared gruesa y color pardo oscuro que se asemejan a grandes levaduras) en los tejidos; por medio del cultivo se detecta al moho pigmentado que originó la infección. La técnica de PCR se practica con frecuencia cada vez mayor en el diagnóstico de la infección de hongos dematiáceos, pero se realiza solamente en laboratorios especializados en micología

Tratamiento y pronóstico Las infecciones diseminadas y viscerales focales se manejan con un antimicótico apropiado; la elección del fármaco depende de la ubicación y la extensión de la infección, los estudios *in vitro* y la experiencia clínica con el microorganismo infectante específico. La AmB no es efectiva contra muchos de estos microorganismos, pero se ha utilizado con éxito contra otros **(cuadro 214-2)**. En el tratamiento de infecciones localizadas se utilizan el itraconazol, el voriconazol y el posaconazol. El voriconazol es el preferido si la infección afecta el sistema nervioso central porque alcanza concentraciones adecuadas en tal órgano. El voriconazol o el posaconazol pueden utilizarse contra infecciones diseminadas; ambos agentes están disponibles en la forma IV y VO que se absorben de forma satisfactoria. Las infecciones diseminadas y viscerales focales, en particular las que afectan el SNC, se acompañan de cifras grandes de mortalidad.

El tratamiento del eumicetoma y la cromoblastomicosis incluye la extirpación quirúrgica de la lesión y la administración de antimicóticos. La extirpación quirúrgica de las lesiones, tanto del eumicetoma como de la cromoblastomicosis, muestra más efectividad si se lleva a cabo antes que se diseminen con amplitud. En la cromoblastomicosis se han utilizado la criocirugía y el tratamiento con láser con éxito variable. Los antimicóticos de elección son itraconazol, voriconazol y posaconazol. La mayor parte de la experiencia deriva del uso del itraconazol; se cuenta con menos experiencia con azoles más recientes, que muestran actividad *in vitro* y de los que se informa eficacia en unos cuantos pacientes. La flucitosina y la terbinafina también se han utilizado para tratar la cromoblastomicosis. Es difícil la curación de la cromoblastomicosis y del eumicetoma en infecciones indolentes crónicas, pero no amenazan la vida.

INFECCIONES MICÓTICAS OPORTUNISTAS

Los mohos hialinos (no pigmentados) de dos géneros, *Fusarium* y *Scedosporium*, y un género con similitud a las levaduras, *Trichosporon*, se han convertido en patógenos con prominencia peculiar entre pacientes inmunosuprimidos. Las infecciones causadas por las especies de *Fusarium* y *Scedosporium* se sobreponen a la aspergilosis invasiva en lo referente a sus manifestaciones clínicas y, cuando se observan en los tejidos, guardan semejanza con *Aspergillus*. En el hospedador inmunocompetente estos hongos causan infecciones localizadas de la piel, las faneras y los tejidos subcutáneos, pero en esta sección se enfatiza su papel en la infección diseminada.

FUSARIOSIS

Etiología, epidemiología, y patogenia *Fusarium* sp., que se distribuyen en todo el mundo en el suelo y las plantas, se han convertido en oportunistas importantes en pacientes con inmunosupresión intensa. La mayor parte de las infecciones en el ser humano siguen a la inhalación de conidias, pero su ingestión e inoculación directa también conducen al desarrollo de enfermedad. Un brote de queratitis grave por *Fusarium* entre usuarios de lentes de contacto blandas pudo seguirse hasta una marca específica de la solución en que se depositan, y a lentes específicas que habían sido contaminadas. La infección diseminada se refiere con más frecuencia en individuos con alguna neoplasia hematológica, que padecen neutropenia, que recibieron un trasplante de células madre o de órgano sólido, o bien sufren alguna quemadura grave.

Manifestaciones clínicas En personas inmunocompetentes, *Fusarium* sp. generan infecciones localizadas en distintos órganos. Estos microorganismos con frecuencia producen queratitis micótica, que puede extenderse hacia la cámara anterior del ojo, inducir pérdida de la visión o hacer necesario un trasplante de córnea. La onicomicosis por especies de *Fusarium*, si bien de manera primordial una molestia simple en inmunocompetentes, constituye una fuente de diseminación hematógena subsecuente, y debe identificarse y tratarse de manera agresiva en pacientes con neutropenia. En personas con inmunodepresión intensa, la fusariosis genera invasión vascular y sus manifestaciones clínicas imitan las de la aspergilosis. La infección pulmonar se caracteriza por la presencia de lesiones nodulares múltiples. La infección sinusal tiene probabilidad de desencadenar invasión de las estructuras adyacentes. La fusariosis diseminada afecta en especial a pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas y a receptores de trasplante de células madre alogénicas, en especial en quienes desarrollan enfermedad de injerto contra hospedador. La fusariosis diseminada difiere de la aspergilosis diseminada en el sentido de que las lesiones cutáneas son en extremo frecuentes en la primera; las lesiones son nodulares o necróticas, suelen ser dolorosas y aparecen en distintas ubicaciones al transcurrir el tiempo **(fig. 214-2)**.

Diagnóstico La estrategia diagnóstica suele incluir tanto la documentación del crecimiento de especies de *Fusarium* a partir del tejido afectado, como la demostración de la invasión mediante técnicas histopatológicas o microbiológicas que revelan la existencia de hifas tabicadas en los tejidos o el material de aspiración. En los tejidos es difícil diferenciar al microorganismo de las especies de *Aspergillus*; por ende, la identificación mediante cultivo es imperativa. Una clave diagnóstica en extremo útil es el crecimiento en hemocultivo, que es positivo hasta en 50% de los pacientes con fusariosis diseminada.

Tratamiento y pronóstico *Fusarium* sp. son resistentes a muchos antimicóticos. Se recomienda alguna formulación lipídica de AmB. Muchos médicos utilizan tanto una formulación lipídica de AmB con voriconazol o posaconazol, puesto que en el momento en que debe iniciarse el tratamiento no se dispone de información sobre la sensibilidad. Es necesario vigilar



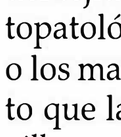
FIGURA 214-2 Lesión necrótica y dolorosa del pie que evolucionó en el curso de 1 semana en una mujer con leucemia aguda y que durante 2 meses había mostrado neutropenia. Después de biopsia por sacabocado proliferaron especies de *Fusarium*. *(Por cortesía de la Dra. Nessrine Ktaich.)*

Biblioteca Médica Virtual

las concentraciones del fármaco en suero al utilizar cualquiera de los azoles, para asegurar que su absorción sea adecuada y, en el caso del voriconazol, para prevenir la toxicidad. Las tasas de mortalidad de la fusariosis diseminada alcanzan hasta 85%. Con el tratamiento antimicótico que se menciona, las tasas de mortalidad cayeron hasta cerca de 50%. Sin embargo, la tasa de mortalidad se aproxima a 100% si la neutropenia persiste.

SCEDOSPORIOSIS

Etiología El género *Scedosporium* incluye a varios patógenos. Los agentes etiológicos principales de la infección en el humano son *Scedosporium apiospermum* (compuesto de varias species) y *Scedosporium prolificans,* que también ha sido denominado *Lomentospora prolificans.*



Epidemiología y patogenia *Scedosporium apiospermum* se distribuye en todo el mundo en climas templados en zonas de marisma, pantanos, estanques, estiércol y tierra. Este microorganismo se reconoce como causa de neumonía, infección diseminada y absceso cerebral en víctimas de casi ahogamiento. *L. prolificans* también se encuentra en la tierra, pero tiene una restricción geográfica mayor. La infección ocurre sobre todo mediante la inhalación de las conidias, pero también puede presentarse la inoculación directa a través de la piel o dentro del ojo.

Manifestaciones clínicas Entre las personas inmunocompetentes, *Scedosporium* sp. son una causa prominente de eumicetoma. La queratitis que resulta de la inoculación corneal accidental es una infección que pone en riesgo la visión. En pacientes con neoplasias hematológicas (en especial, la leucemia aguda con neutropenia), en quienes son receptores de trasplantes de órganos sólidos o células madre, y en aquellos que reciben glucocorticoides, las especies de *Scedosporium* generan invasión vascular, desencadenan neumonía y muestran diseminación amplia con formación de abscesos. La infección pulmonar simula la que produce la aspergilosis; son frecuentes los nódulos, las cavidades y los infiltrados lobulares. La infección diseminada afecta a la piel, el corazón, el cerebro y muchos otros órganos. Las lesiones cutáneas no son tan frecuentes o dolorosas como en el caso de la fusariosis.

Diagnóstico Éste depende del crecimiento de *Scedosporium* sp. a partir del tejido afectado y la demostración de la invasión mediante técnicas histopatológicas o microbiológicas que revelan hifas tabicadas en los tejidos o los materiales. Obtener evidencia mediante cultivo resulta esencial, puesto que las especies de *Scedosporium* son difíciles de diferenciar del *Aspergillus* en los tejidos. La demostración de invasión hística es indispensable puesto que estos mohos ambientales de distribución generalizada pudieran ser tan sólo contaminantes o colonizadores. *L. prolificans* puede crecer en el hemocultivo, pero *S. apiospermum* por lo general no lo hace.

Tratamiento y pronóstico *Scedosporium* sp. son resistentes a AmB, equinocandinas y algunos azoles. El voriconazol es el fármaco de elección contra *S. apiospermum*, y el posaconazol también se ha utilizado en esta infección. *L. prolificans* muestra resistencia *in vitro* a casi todos los fármacos antimicóticos disponibles; se ha probado la adición de agentes como la terbinafina al régimen con voriconazol, puesto que los datos *in vitro* sugieren una sinergia potencial contra ciertas cepas de *L. prolificans.* Las cifras de mortalidad en el caso de infección invasora por *S. apiospermum* son de 50%, en promedio, pero la infección invasora por *L. prolificans* sigue estando en niveles de 85-100%.

TRICOSPORONOSIS

Etiología El género *Trichosporon* incluye muchas especies, algunas de las cuales producen infección localizada en el cabello y las uñas. El patógeno más importante en la infección invasora es *Trichosporon asahii*. Las especies de *Trichosporon* se desarrollan *in vitro* como colonias similares a las de levaduras; sin embargo, *in vivo* también es posible observar hifas, pseudohifas y artroconidias.

Epidemiología y patogenia Estas levaduras se encuentran con frecuencia en el suelo y las aguas residuales y de otros tipos, y en casos aislados pueden colonizar la piel y el tubo gastrointestinal del ser humano. La mayor parte de las infecciones se producen tras la inhalación del hongo o su entrada a través de catéteres venosos centrales. La infección sistémica se desarrolla casi de manera exclusiva en hospedadores inmunosuprimidos, lo que incluye a personas con neoplasias hematológicas, con neutropenia, con trasplante de órgano sólido o bajo tratamiento con glucocorticoides.

Manifestaciones clínicas La tricosporonosis diseminada se asemeja a la candidiasis invasora, y es frecuente que la micosis sea la primera manifestación de la infección. Son comunes la neumonía, las lesiones cutáneas y el síndrome séptico. Las lesiones cutáneas inician como pápulas o nódulos circundados por eritema, y desarrollan necrosis central. Una variante crónica de la infección simula la candidiasis hepatoesplénica (candidiasis diseminada crónica).

Diagnóstico Se establece por medio del cultivo del *Trichosporon* a partir de los tejidos afectados o de la sangre. La exploración histopatológica de una lesión cutánea que muestra una mezcla de levaduras, artroconidias e hifas puede permitir la integración de un diagnóstico de presunción temprano de tricosporonosis. La prueba de aglutinación con látex del antígeno criptocócico sérico puede resultar positiva en individuos con tricosporonosis diseminada, puesto que *T. asahii* y *Cryptococcus neoformans* comparten antígenos polisacáridos.

Tratamiento y pronóstico Las tasas de respuesta con AmB resultan desalentadoras, y muchas cepas aisladas de *Trichosporon* muestran resistencia *in vitro*. El voriconazol parece ser el antimicótico de elección. Las tasas de mortalidad de la infección diseminada por *Trichosporon* alcanzan hasta 70%, pero deberán disminuir con el uso de azoles más recientes, como el voriconazol; sin embargo, los pacientes con neutropenia persistente tienen probabilidad de morir por esta infección.

INFECCIONES CUTÁNEAS SUPERFICIALES

Las infecciones micóticas de la piel y las faneras se deben a mohos y levaduras que no invaden tejidos más profundos, sino más bien generan enfermedad al habitar en las capas superficiales de la piel, los folículos pilosos y las uñas. Estos agentes son la causa más frecuente de enfermedades micóticas en el humano, pero es raro que provoquen infecciones graves.

INFECCIONES POR LEVADURAS

Etiología, epidemiología y patogenia *Malazzesia* es de hecho un hongo lipófilo dimorfo que habita en la piel durante su fase de levadura, pero se transforma en moho cuando causa enfermedad. Las especies de *Malazzesia* forman parte de la flora normal del ser humano que se detecta en el estrato córneo en espalda, pecho, piel cabelluda y cara (áreas ricas en glándulas sebáceas). Los microorganismos no invaden tejidos más profundos que el estrato córneo y por lo general generan una respuesta inflamatoria discreta, si es que la producen.

Manifestaciones clínicas *Malazzesia* sp. causan tiña versicolor (que también se conoce como pitiriasis versicolor), foliculitis y dermatitis seborreica. La tiña versicolor se manifiesta por lesiones planas redondas hipopigmentadas o hiperpigmentadas en parche, con descamación, en la piel del cuello, el pecho o la región proximal de los brazos. Las lesiones suelen ser asintomáticas, pero podrían generar prurito. Pueden confundirse con vitiligo, pero en este último no se presenta descamación. La foliculitis afecta a las regiones de la espalda y el pecho, y simula a la de origen bacteriano. La dermatitis seborreica se manifiesta a partir de lesiones descamativas eritematosas pruriginosas que se distribuyen en cejas, área del bigote, pliegues nasolabiales y piel cabelluda (caspa). La dermatitis seborreica puede ser intensa en pacientes con sida avanzado. La micosis y la infección diseminada se presentan rara vez con las especies de *Malazzesia* (casi siempre en neonatos prematuros que reciben preparaciones parenterales de lípidos a través de algún catéter venoso central).

Diagnóstico Las infecciones por *Malazzesia* se diagnostican por medios clínicos en la mayor parte de los casos. Si se colectan muestras de raspado en un portaobjetos al que se agrega una gota de hidróxido de potasio, se observa una mezcla de levaduras gemantes e hifas cortas tabicadas. Para poder cultivar a *M. furfur* a partir de muestras de pacientes en quienes se sospecha infección diseminada, es necesario agregar aceite de oliva estéril al medio de cultivo.

Tratamiento y pronóstico Las cremas y las lociones tópicas, que incluyen champú con sulfuro de selenio, champú o crema con ketoconazol y crema de terbinafina, son efectivas para el tratamiento de las infecciones por *Malazzesia* y suelen administrarse durante 2 semanas. Rara vez se utilizan cremas antimicóticas costosas. En ocasiones se usan las cremas con esteroides tópicos de potencia baja para el manejo de la dermatitis seborreica. En la enfermedad extensa, es posible utilizar itraconazol (200 mg/día) o fluconazol (200 mg/día) durante 5 a 7 días. Los casos aislados de micosis por especies de *Malazzesia* se tratan con AmB o fluconazol, el retiro inmediato del catéter y la suspensión de las infusiones parenterales con lípidos. Las infecciones cutáneas son benignas y se autolimitan, aunque la recurrencia constituye la regla. La evolución de la infección sistémica

Biblioteca Médica Virtual

depende de las afecciones subyacentes del hospedador, pero la mayor parte de los neonatos y lactantes muestra buena evolución.

INFECCIONES POR DERMATOFITOS (MOHOS)

Etiología Los mohos que producen infecciones cutáneas en el ser humano pertenecen a los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Estos microorganismos, que no son componentes de la flora cutánea normal, pueden habitar al interior de las estructuras queratinizadas de la piel (de ahí la denominación "dermatofitos").



Epidemiología y patogenia Los dermatofitos tienen distribución mundial, y las infecciones que causan son en extremo frecuentes. Algunos microorganismos producen enfermedad sólo en el ser humano y pueden transmitirse mediante el contacto de persona a persona y por vectores pasivos, como los cepillos de cabello o los pisos húmedos contaminados por individuos infectados. Varias especies producen infecciones en gatos y perros, desde donde pueden ser transmitidos con facilidad al ser humano. Por último, algunos dermatofitos se diseminan por medio del contacto directo con la tierra. La conformación característica en anillo de las lesiones cutáneas se debe al crecimiento del microorganismo hacia el exterior siguiendo una pauta centrífuga, por dentro del estrato córneo. La invasión micótica ungueal suele ocurrir por los lados o las láminas superficiales de la placa, y luego diseminarse a través de la uña; cuando se invade el cuerpo del cabello, los microorganismos pueden encontrarse ya sea dentro o en torno a la estructura. Los síntomas se deben a la reacción inflamatoria que inducen los antígenos micóticos, y no a la invasión hística. Las infecciones por dermatofitos son más frecuentes en varones que en mujeres y se ha demostrado que la progesterona inhibe su crecimiento.

Manifestaciones clínicas La infección cutánea por dermatofitos en muchas ocasiones recibe el nombre de "gusano en anillo". El término induce confusión puesto que no existen gusanos involucrados. La palabra latina *tinea*, que significa gusano, describe la naturaleza serpentina de las lesiones cutáneas y constituye una designación menos confusa que se utiliza a la par del nombre de la región corporal afectada (p. ej., *tinea capitis* [tiña de la cabeza], *tinea pedis* [tiña de los pies], *tinea corporis* [tiña del cuerpo], *tinea cruris* [tiña inguinal] y *tinea unguium* [tiña de las uñas, aunque la infección en este sitio se denomina con más frecuencia *onicomicosis*]).

La tiña de la cabeza se presenta con más frecuencia en niños de 3 a 7 años. Los niños con tiña de la cabeza suelen mostrar parches descamativos bien delimitados, en los cuales se observan cabellos rotos precisamente por encima de la piel; esto puede generar alopecia. La tiña del cuerpo se manifiesta por lesiones bien delimitadas de forma anular, pruriginosas y descamativas, que presentan una zona central sana. Por lo general existen una o varias lesiones pequeñas. En algunos casos, la tiña del cuerpo puede afectar gran parte del tronco. El exantema debe diferenciarse de la dermatitis por contacto, el eccema y la psoriasis. La tiña inguinal se observa casi en forma exclusiva en varones. El exantema perineal es eritematoso y pustuloso, presenta un borde con descamación discreta, carece de lesiones satelitales y suele ser pruriginoso. El exantema debe diferenciarse de la candidiasis de intertrigo, el eritrasma y la psoriasis.

La tiña de los pies también es más frecuente en varones que en mujeres. Suele iniciar en los espacios interdigitales; a la descamación, la maceración y el prurito sigue la aparición de un exantema pruriginoso descamativo a lo largo de las superficies laterales y plantares de los pies. Es frecuente que a continuación se desarrolle hiperqueratosis de las plantas. La tiña de los pies se encuentra implicada en la celulitis de las extremidades inferiores, puesto que los estreptococos y los estafilococos pueden ingresar a los tejidos a través de las fisuras que aquélla produce entre los dedos. La onicomicosis afecta a las uñas de los dedos de los pies con más frecuencia que a las de las manos, y es más común en personas que padecen tiña de los pies. La uña se engrosa y decolora, y puede desquebrajarse; casi siempre se presenta onicólisis. La onicomicosis es más frecuente en adultos mayores y en personas con vasculopatía, diabetes mellitus y traumatismos en las uñas. La infección micótica debe diferenciarse de la psoriasis, que puede simular a la onicomicosis pero por lo general cuenta con lesiones cutáneas asociadas.

Diagnóstico Muchas infecciones por dermatofitos se diagnostican a partir de su aspecto clínico. Si el diagnóstico es dudoso, como ocurre con frecuencia en el caso de los niños con tiña de la cabeza, deben tomarse raspados a partir del borde de la lesión utilizando una hoja de bisturí, transferirlos a un portaobjetos al que se agrega una gota de hidróxido de potasio, y luego examinarlos mediante microscopia para identificar hifas. Existe indicación de solicitar cultivo si se sospecha un brote o si el paciente no responde al tratamiento.

CUADRO 214-3 Tratamiento sugerido para las infecciones extensas por tiña y la onicomicosis

ANTIMICÓTICO	DOSIS SUGERIDA	COMENTARIOS
Infección cutánea extensa por tiña		
Terbinafina	250 mg/día durante 1 o 2 semanas	Reacciones adversas mínimas con un periodo terapéutico corto
Itraconazol[a]	200 mg/día durante 1 o 2 semanas	Reacciones adversas mínimas con un periodo terapéutico corto, excepto en caso de interacciones medicamentosas
Onicomicosis		
Terbinafina	250 mg/día por 3 meses	Un poco mejor que el itraconazol; vigilar el desarrollo de hepatotoxicidad
Itraconazol[a]	200 mg/día por 3 meses, *o* 200 mg dos veces/día por 1 semana de cada mes por 3 meses	Interacciones medicamentosas frecuentes; vigilar el desarrollo de hepatotoxicidad; induce hipopotasemia, hipertensión y edema con poca frecuencia; utilizar con cautela en individuos con insuficiencia cardiaca congestiva

[a] Es necesaria la presencia de alimentos y ácido gástrico para la absorción de las cápsulas de itraconazol, en tanto el medicamento en solución debe administrarse con el estómago vacío.

Tratamiento y pronóstico Las infecciones por dermatofitos suelen responder a fármacos tópicos. Las lociones y los aerosoles son más fáciles de aplicar que las cremas en áreas grandes o con pelo. En particular para la tiña inguinal, el área afectada debe mantenerse tan seca como sea posible. Cuando los pacientes presentan lesiones cutáneas extensas, su resolución puede acelerarse con la administración oral de itraconazol o terbinafina **(cuadro 214-3)**. La terbinafina interactúa con menos fármacos que el itraconazol, y por lo general es el agente de primera línea.

La onicomicosis no responde al tratamiento por vía tópica, aunque la aplicación diaria de esmalte de uñas con ciclopirox durante un año en ocasiones aporta beneficios. Tanto el itraconazol como la terbinafina se acumulan en la placa ungueal y pueden utilizarse para el tratamiento de la onicomicosis (cuadro 214-3). La decisión terapéutica más importante es si el grado de afectación ungueal justifica la administración sistémica de medicamentos antimicóticos, que causan efectos adversos, tienen potencial de interactuar con otros fármacos y son costosos. No se recomienda el tratamiento tan sólo por cuestiones cosméticas. Las recaídas de la tiña inguinal y la tiña del pie son frecuentes, y deben tratarse en forma temprana con cremas tópicas para evitar el desarrollo de enfermedad más extensa. Se detectan recaídas de la onicomicosis en 25 a 30% de los casos tras el tratamiento.

LECTURAS ADICIONALES

Chowdhary A *et al.*: ESCMID and ECCM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: Diseases caused by black fungi. Clin Microbiol Infect 20(Suppl 3):47, 2014.

De Berker D: Clinical practice. Fungal nail disease. N Engl J Med 360:2108, 2009.

Garnica M *et al.*: Difficult mycoses of the skin: Advances in the epidemiology and management of eumycetoma, phaeohyphomycosis, and chromoblastomycosis. Curr Opin Infect Dis 22:559, 2009.

Gupta AK *et al.*: Update in antifungal therapy of dermatophytosis. Mycopathologia 166:353, 2008.

Kauffman CA *et al.*: Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 45:1255, 2007.

Nelson KE *et al.*: Penicilliosis, in *Essentials of Clinical Mycology*, 2nd ed. CA Kauffman *et al.* (eds). New York, Springer, 2011, pp 399-411.

Nucci F *et al.*: Fusariosis. Sem Respir Crit Care Med 36:706, 2015.

Restrepo A *et al.*: Pulmonary paracoccidioidomycosis. Semin Resp Crit Care Med 29:182, 2008.

Rodriguez-Tudela JL *et al.*: Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. Med Mycol 47:359, 2009.

Ruan SY *et al.*: Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan. Clin Infect Dis 49:1457, 2009.

Biblioteca Médica Virtual

215 Infecciones por *Pneumocystis*

Alison Morris,
Henry Masur

DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN

Pneumocystis es un microorganismo patógeno oportunista que es causa importante de neumonía en hospedadores inmunodeprimidos, sobre todo los infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) **(cap. 197)** y en personas con trasplantes orgánicos, quienes padecen neoplasias malignas hematológicas y los que reciben tratamiento inmunodepresor. Este microorganismo se descubrió en roedores en 1906 y al principio se pensó que era un protozoario. Como *Pneumocystis* no puede cultivarse, el conocimiento de sus características biológicas es limitado, pero las técnicas moleculares demostraron que en realidad se trata de un hongo. La especie que infecta a los seres humanos se conocía antes como *Pneumocystis carinii*, pero su nombre se cambió a *Pneumocystis jirovecii*.

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía por *P. jirovecii* (PCP, *P. jirovecii pneumonia*) llamó la atención de los médicos cuando se informó su presencia en huérfanos desnutridos de Europa, durante la Segunda Guerra Mundial. Más tarde, la enfermedad se identificó en otras poblaciones inmunodeprimidas, pero era infrecuente en la época previa al VIH/sida y antes del tratamiento inmunodepresor intensivo para el trasplante orgánico y las enfermedades autoinmunitarias. En 1981, la PCP se informó por primera vez en los varones homosexuales y en consumidores de drogas IV que no tenían una causa evidente de inmunodepresión. Más tarde se reconocieron estos casos como los primeros del que se llamó síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) **(cap. 197)**.

La incidencia de PCP aumentó de manera súbita conforme creció la epidemia del sida: sin quimioprofilaxis o tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*), 80 a 90% de los pacientes con VIH/sida en Norteamérica y Europa occidental al final genera uno o más episodios de PCP. Su incidencia disminuyó con la introducción de la profilaxis antineumocística y el ART combinado, pero la PCP se ha mantenido como una de las principales causas de morbilidad relacionada con sida en Estados Unidos y Europa occidental, sobre todo en personas que no saben que están infectadas con VIH hasta que la inmunodepresión es grave y en personas con VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL que no reciben ART ni profilaxis contra la PCP.

La PCP también aparece en individuos no infectados con VIH inmunodeprimidos por neoplasias malignas hematológicas o sólidas; trasplante de células madre u órganos sólidos, o fármacos inmunodepresores. La incidencia de PCP depende del grado y la duración de la inmunodepresión. Los informes de PCP son cada vez más frecuentes en personas que reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral α y anticuerpos monoclonales antilinfocíticos para enfermedades reumáticas o de otro tipo. No se ha documentado con certeza la PCP clínica en hospedadores sin inmunodeficiencia, pero los estudios muestran que *Pneumocystis* puede proliferar en las vías respiratorias de niños y adultos sin afectación inmunitaria evidente. Todavía se investiga la relevancia de estos microorganismos para los síndromes agudos o crónicos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en pacientes sin inmunodeficiencia.



En algunos países en desarrollo, la incidencia de PCP entre personas infectadas por VIH es menor que en naciones industrializadas. Esta menor incidencia quizá se deba a la mortalidad competitiva por enfermedades infecciosas como la tuberculosis y la neumonía bacteriana, que por lo general ocurren antes que los pacientes tengan la inmunodepresión suficiente para generar PCP. Las variaciones geográficas en el contacto con *Pneumocystis* y el diagnóstico insuficiente también pueden explicar la menor frecuencia aparente de PCP en algunos países.

PATOGENIA E HISTOPATOLOGÍA

Ciclo vital y transmisión El ciclo vital de *Pneumocystis* implica reproducción sexual y asexual, y este microorganismo existe de forma trófica, como quiste y prequiste en diversos momentos. Los estudios serológicos y moleculares demostraron que la mayoría de los seres humanos se expone a *Pneumocystis* a edad temprana. En el pasado, se pensaba que este microorganismo se desarrollaba por reactivación de una infección latente, pero también existen las infecciones nuevas a partir de fuentes del entorno y de una persona a otra. Los brotes de PCP sugieren que la transmisión en el hospital es posible, y los estudios con roedores muestran que los animales sin inmunodeficiencias pueden servir como reservorios para la transmisión de *P. carinii* (la especie infectante en roedores) a animales tanto carentes de inmunopatías como inmunodeprimidos. Sin embargo, los microorganismos *Pneumocystis* son específicos de una especie particular, por lo cual los seres humanos se infectan sólo a través de otras personas que transmiten *P. jirovecii*; los seres humanos no pueden infectarse con especies animales de *Pneumocystis*, como *P. murina* (ratones) o *P. oryctolagi* (conejos). La utilidad del aislamiento respiratorio para prevenir la transmisión del paciente con PCP a otros individuos inmunodeprimidos está en discusión; no hay evidencia clara, aunque parece prudente aislar a los pacientes con PCP activa de otras personas inmunodeprimidas.

Participación de la inmunidad Las anomalías en la inmunidad celular o humoral predisponen a la aparición de PCP. Tales afectaciones pueden ser congénitas o adquiridas como consecuencia de infección por VIH o de administración de fármacos inmunodepresores, como glucocorticoides, fludarabina, temozolomida, temsirolimús, ciclofosfamida, rituximab o alemtuzumab. Los linfocitos T CD4+ son cruciales en la defensa contra *Pneumocystis*. En los pacientes con VIH, la incidencia mantiene una relación inversa con la concentración de linfocitos T CD4+: al menos 80% de los casos tiene lugar con cifras de linfocitos <200/μL y la mayoría de los casos se presenta con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μL. Este recuento celular es menos específico y, por tanto, menos útil para predecir el riesgo de PCP en pacientes inmunodeprimidos no infectados por VIH.

Histopatología pulmonar *Pneumocystis* tiene un tropismo único por el pulmón. Se supone que se inhala hasta el espacio alveolar. La neumonía clínica surge sólo si la persona tiene afectación inmunitaria. *Pneumocystis* prolifera en el pulmón e induce una respuesta de los linfocitos mononucleares. Los alvéolos se llenan con material proteináceo y el daño alveolar produce mayor lesión alveolar-capilar y alteraciones del factor tensoactivo. Los cortes pulmonares teñidos casi siempre muestran exudados alveolares espumosos, vacuolados, compuestos sobre todo por microorganismos viables y no viables **(fig. 215-1*A*)**. Tal vez haya edema y fibrosis intersticiales, y los microorganismos se observan en el espacio alveolar con tinciones de plata o de otro tipo. Además, es posible ver a estos agentes patógenos cuando el tejido se colorea mediante tinción colorimétrica o inmunofluorescente **(fig. 215-1*B* y *D*)**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

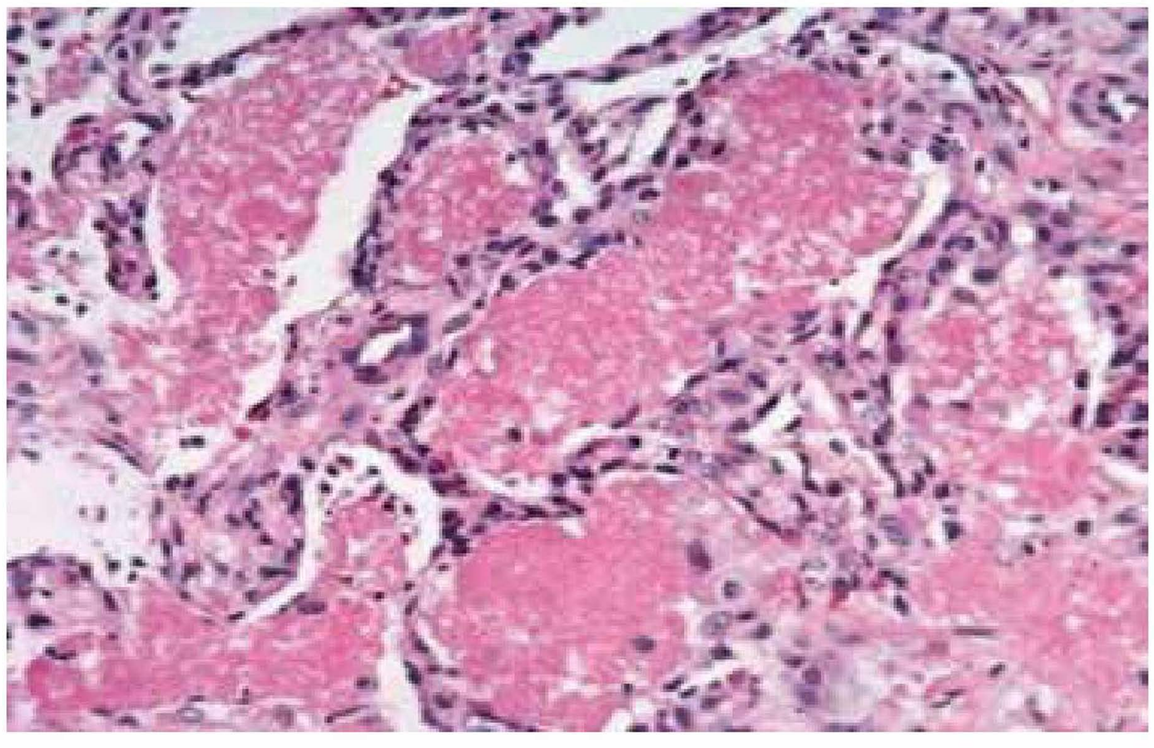
Cuadro clínico inicial La PCP aparece como neumonía aguda o subaguda, que al principio puede caracterizarse sólo por una sensación vaga de disnea, a la cual luego se agrega fiebre y tos improductiva con disnea progresiva que al final conduce a insuficiencia respiratoria y muerte. Las manifestaciones extrapulmonares de la PCP son infrecuentes, pero incluyen la afectación casi de cualquier órgano, en particular los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado.

Exploración física Los datos de la exploración física en la PCP son inespecíficos. Los pacientes tienen saturación baja de oxígeno, en reposo o con esfuerzo, que sin tratamiento evoluciona a la hipoxemia grave. Al principio, los datos de la exploración torácica son normales, sin ruidos adventicios, pero sin tratamiento más tarde aparecen estertores difusos y signos de consolidación.

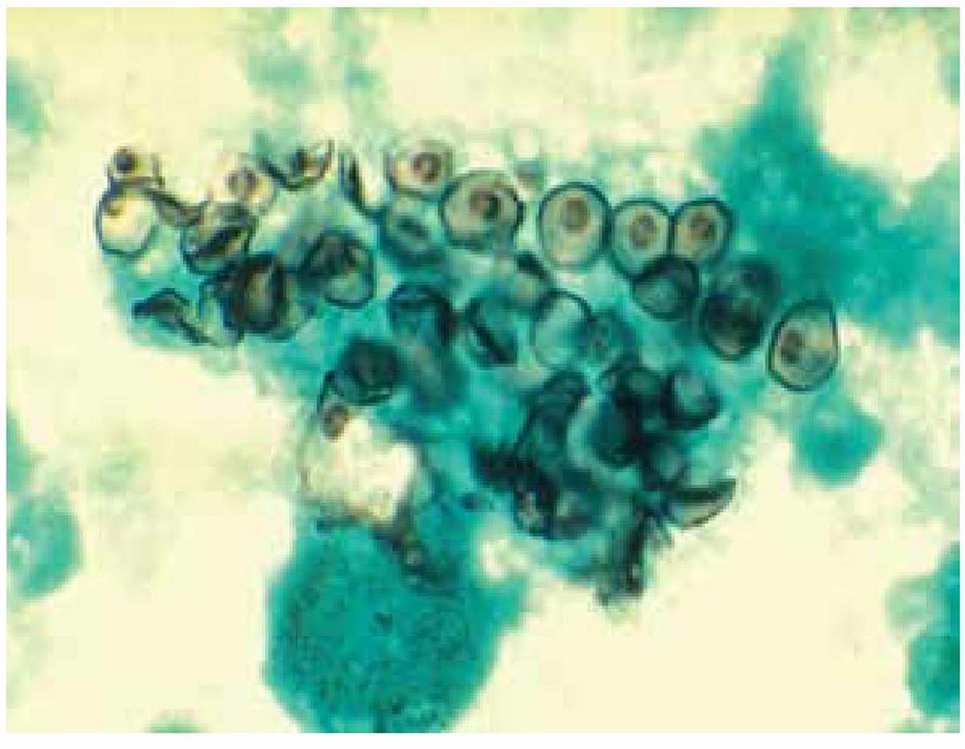
Datos de laboratorio En la PCP, los resultados de las pruebas habituales de laboratorio son inespecíficos. La concentración sérica de deshidrogenasa láctica a menudo está aumentada por el daño pulmonar, pero un resultado normal de esta enzima no descarta la PCP, como tampoco un valor alto es específico de la enfermedad. Quizás el recuento de leucocitos periféricos esté alto, pero el incremento suele ser moderado. Por lo general, se conservan las funciones normales del hígado y los riñones.

Datos radiográficos Aunque la radiografía inicial puede ser normal cuando los síntomas son leves, la apariencia radiográfica típica de la PCP consiste en infiltrados intersticiales bilaterales difusos que son perihiliares y simétricos **(fig. 215-2*A*)**, aunque este dato tampoco es específico de PCP. Los infiltrados intersticiales pueden evolucionar a llenado alveolar **(fig. 215-2*B*)**. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) to-

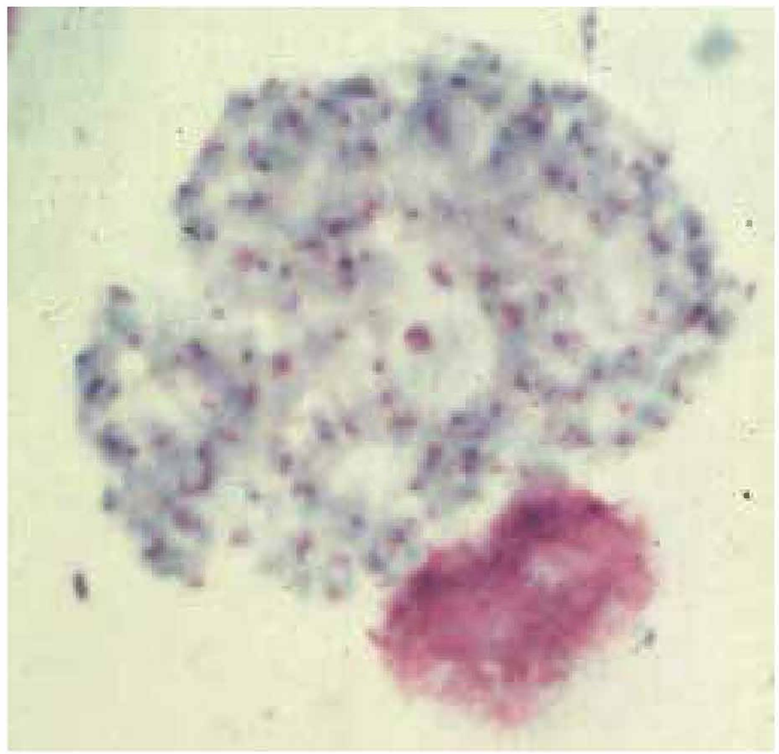
Biblioteca Médica Virtual



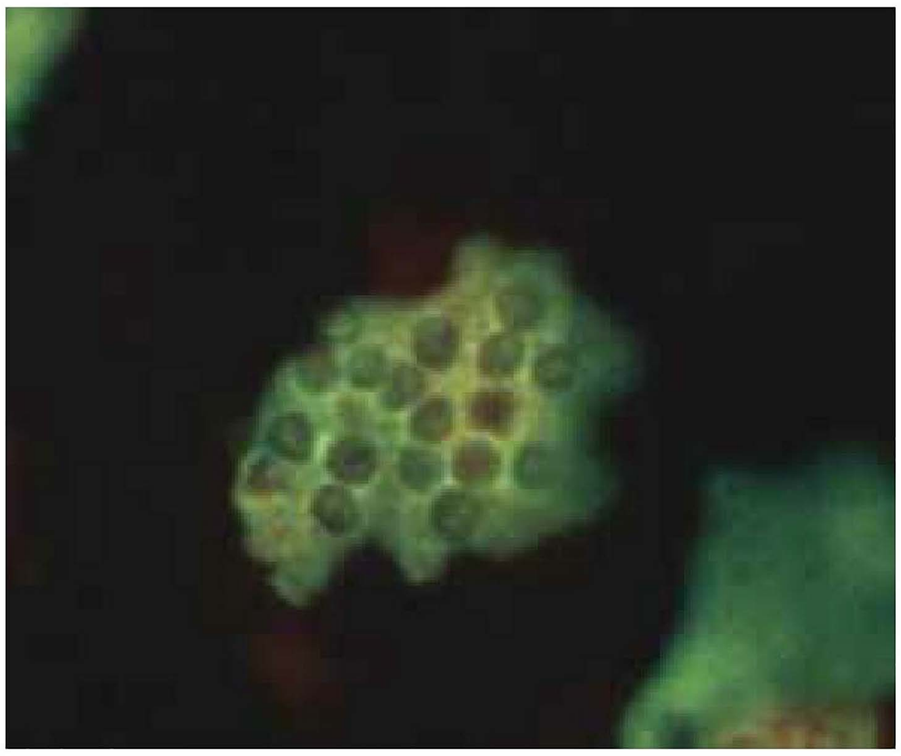
A



B



C



D

FIGURA 215-1 Microscopia directa en la neumonía por *Pneumocystis*. *A.* Biopsia pulmonar transbronquial teñida con hematoxilina y eosina que muestra llenado alveolar eosinófilo. ***B.*** Líquido de lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) teñido con metenamina argéntica. ***C.*** Líquido de BAL coloreado con Giemsa. ***D.*** Tinción inmunofluorescente de líquido de BAL.

rácica de alta resolución muestra opacidades difusas en vidrio despulido en todos los pacientes con PCP (fig. 215-2*C*). Una CT torácica normal descarta el diagnóstico. Los quistes y el neumotórax son datos radiográficos torácicos frecuentes, en especial en personas con VIH (fig. 215-2*D*). Se ha descrito una amplia variedad de datos radiográficos, incluidos patrones asimétricos, infiltrados en el lóbulo superior, adenopatía mediastínica, nódulos, cavidades y derrames.

DIAGNÓSTICO

La muestra óptima para el estudio diagnóstico depende de la gravedad del enfermo y de los recursos disponibles. Antes de la década de 1990, los diagnósticos de PCP casi siempre se elaboraban mediante biopsia pulmonar abierta; más tarde se usó la biopsia pulmonar transbronquial. La tinción con hematoxilina y eosina del tejido pulmonar muestra un infiltrado alveolar espumoso e infiltrado intersticial mononuclear (fig. 215-1*A*). Esta apariencia es patognomónica de PCP, aunque es imposible identificar de manera específica a los microorganismos con esta tinción. Por lo general, el diagnóstico se establece en tejido pulmonar o secreciones pulmonares por medio de una tinción muy específica del quiste; por ejemplo, con metenamina argéntica (fig. 215-1*B*), azul O de toluidina o Giemsa (fig. 215-1*C*), o mediante tinción con un anticuerpo inmunofluorescente específico (fig. 215-1*D*).

La demostración de microorganismos en el líquido de lavado broncoalveolar tiene sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para PCP en pacientes con infección por VIH o inmunodepresión por otras causas. Los microorganismos se identifican con las tinciones específicas indicadas antes para la biopsia pulmonar. El esputo expectorado o los exudados faríngeos tienen una sensibilidad muy baja, pero una muestra de esputo inducido que obtiene e interpreta un especialista experimentado quizá sea muy sensible y específica. Sin embargo, la sensibilidad publicada del esputo inducido para PCP es muy variable (55 a 90%) y depende de las características del enfermo y la experiencia del centro que realiza la prueba.

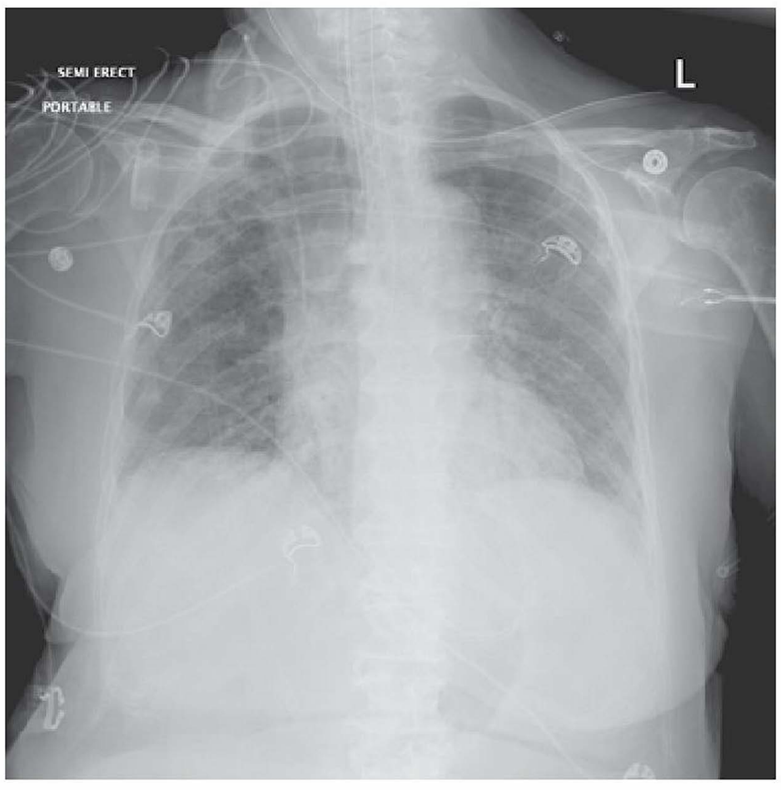
En fecha reciente, muchos laboratorios ofrecieron pruebas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en muestras respiratorias para *Pneumocystis*. Sin embargo, estas pruebas de PCR son tan sensibles que es difícil distinguir a los pacientes colonizados (o sea, aquellos en quienes la enfermedad pulmonar aguda tiene alguna otra causa, pero manifiestan cifras bajas de DNA de *Pneumocystis* en los pulmones) de los que tienen neumonía aguda por *Pneumocystis*. Estas pruebas con PCR en las muestras apropiadas pueden ser más útiles para descartar un diagnóstico de PCP si son negativas, que para atribuir de manera definitiva la enfermedad a *Pneumocystis*.

Existe un interés considerable en las pruebas serológicas, como las de (1→3)-β-D-glucano, cuya concentración a menudo es alta en enfermos con PCP. Sin embargo, hasta ahora no se han creado pruebas serológicas con sensibilidad o especificidad sustanciales.

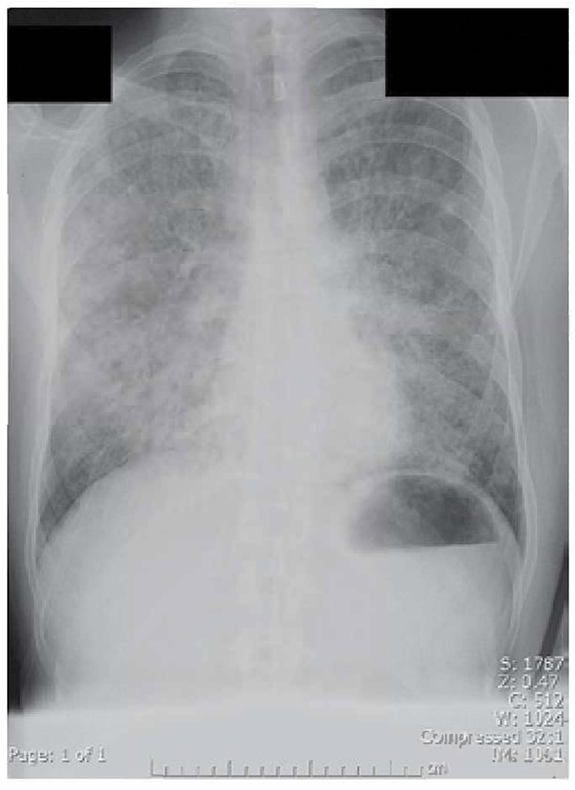
EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la PCP siempre es letal. Los pacientes con infección por VIH a menudo tienen una evolución indolente que se manifiesta como intolerancia leve al ejercicio o sensación de constricción torácica sin fiebre ni tos y radiografía torácica posteroanterior normal o casi normal, con progresión en días, semanas o incluso meses a un cuadro clínico con fiebre, tos, infiltrados alveolares difusos e hipoxemia grave. Algunos enfermos con in-

Biblioteca Médica Virtual



A



B



C



D

FIGURA 215-2 Radiografías en la neumonía por *Pneumocystis*. *A.* Radiografía torácica posteroanterior que muestra infiltrados intersticiales simétricos. ***B.*** Radiografía torácica posteroanterior que muestra infiltrados alveolares simétricos (cortesía de Alison Morris). ***C.*** Imagen por tomografía computarizada (CT) que muestra infiltrados intersticiales simétricos y opacidades en vidrio despulido. ***D.*** CT que muestra infiltrados intersticiales simétricos, opacidades en vidrio despulido y neumatoceles.

fección por VIH, y la mayoría con inmunodepresión por otra causa, tienen una enfermedad más aguda que evoluciona en unos cuantos días a la insuficiencia respiratoria. Algunos pacientes raros también desarrollan choque por distribución. Son muy inusuales las manifestaciones extrapulmonares cutáneas o en tejido blando, retina, cerebro, hígado, riñones o bazo, que son inespecíficas y sólo pueden diagnosticarse mediante análisis histopatológico.

Los factores que influyen en el riesgo de muerte incluyen edad y grado de inmunodepresión, además de la presencia de enfermedad pulmonar preexistente, una concentración baja de albúmina, necesidad de ventilación mecánica y aparición de neumotórax. Con los avances en la atención intensiva de apoyo, el pronóstico para los pacientes con PCP que requieren intubación y apoyo respiratorio ha mejorado y ahora depende en gran medida de la morbilidad concomitante y el pronóstico de la enfermedad subyacente. Por lo general, los enfermos no reaccionan al tratamiento durante 4 a 8 días, por lo cual la atención de apoyo durante un mínimo de 10 días es una consideración razonable, si tal apoyo es compatible con los deseos del paciente y el pronóstico de las enfermedades concomitantes. Los individuos con deterioro continuo después de 3 o 4 días, o que no han mejorado después de 7 a 10 días deben valorarse de nuevo para determinar si existen otras infecciones (que pasaran inadvertidas en la valoración inicial o que surgieran durante el tratamiento), en caso de haber sido ineficaz el tratamiento contra *Pneumocystis* o si algún proceso no infeccioso (p. ej., insuficiencia cardiaca congestiva, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, toxicidad farmacológica o un proceso neoplásico) causan la disfunción pulmonar.

TRATAMIENTO

Neumonía por *P. jirovecii*

El tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), administrado por vía IV o VO por 14 días a personas sin infección por VIH que tienen una forma leve de la enfermedad y durante 21 días al resto de enfermos **(cuadro 215-1)**. El TMP-SMX interfiere con el metabolismo del folato del microorganismo y es al menos tan efectivo como los fármacos alternativos, y más tolerable. Sin embargo, el TMP-SMX puede causar leucopenia, hepatitis, exantema y fiebre, además de reacciones anafilácticas y anafilactoides, y los pacientes con infección por VIH tienen una alta incidencia inusual de hipersensibilidad al TMP-SMX. La vigilancia de la concentración sérica del fármaco es útil si existen problemas de la función renal o toxicidad. Mantener una concentración de sulfametoxazol de 100-150 μL/mL 2 h después de la dosis se relaciona con un resultado eficaz. La resistencia al TMP-SMX no puede medirse mediante la inhibición del crecimiento del microorganismo en el laboratorio porque *Pneumocystis* no puede cultivarse. Sin embargo, en este agente patógeno ya se identificaron las mutaciones en el gen donde actúa el sulfametoxazol, y las cuales confieren resistencia *in vitro* a la sulfamida. Se desconoce la relevancia clínica de estas mutaciones para la respuesta al tratamiento. Un régimen oral de sulfadiazina más pirimetamina, usado más a menudo para el tratamiento de la toxoplasmosis, también es muy eficaz. Asimismo, es posible usar dapsona más pirimetamina o dapsona más trimetoprim.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 215-1 Tratamiento de la neumocistosis[a]

FÁRMACO(S)	DOSIS, VÍA	EFECTOS ADVERSOS
Fármaco de primera elección		
TMP-SMX	TMP (5 mg/kg) más SMX (25 mg/kg) c/6-8 h VO o IV (2 tabletas de potencia doble c/8 h o c/6 h)	Fiebre, exantema, citopenias, hepatitis, hiperpotasemia
Fármacos alternativos		
Atovacuona	750 mg c/12 h VO	Exantema, fiebre, hepatitis
Clindamicina ***más*** Primaquina	300-450 mg c/6 h VO o 600 mg c/6-8 h IV 15-30 mg c/24 h VO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, neutropenia, exantema
Pentamidina	3-4 mg/kg c/24 h IV	Hipotensión, hiperazoemia, arritmias cardiacas (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado [*torsade des pointes*]), pancreatitis, alteración de la glucemia, hipocalcemia, neutropenia, hepatitis
Fármaco adjunto		
Prednisona o metilprednisolona	40 mg c/12 h × 5 d, 40 mg c/24 h × 5 d, 20 mg c/día × 11 días; VO o IV	Enfermedad por úlcera péptica, hiperglucemia, alteración del estado de ánimo, hipertensión

[a] El tratamiento se puede realizar durante 14 días en pacientes sin infección por VIH con la forma benigna de la enfermedad o por 21 días en el resto de enfermos.

G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; d, días; VO, vía oral; IV, intravenosa.

La pentamidina IV o la combinación de clindamicina con primaquina constituye una alternativa para personas que no toleran el TMP-SMX y en quienes su tratamiento con TMP-SMX al parecer es ineficaz. La pentamidina debe administrarse por vía IV durante al menos 60 min para evitar la hipotensión, que puede ser letal. Los efectos adversos quizá sean graves e irreversibles e incluyen disfunción renal, alteración de la glucemia (hipoglucemia letal, la cual puede ocurrir días o semanas después de la infusión inicial, y que a veces va seguida de hiperglucemia), neutropenia y taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade des pointes*). La combinación de clindamicina y primaquina es efectiva, pero la primaquina sólo puede administrarse por VO, una desventaja para enfermos que no pueden ingerir o absorber los fármacos orales. La atovacuona VO también es una alternativa razonable para personas con la forma benigna de la enfermedad que no tienen impedimentos para absorber fármacos VO y que necesitan la absorción optima por medio de una comida grasosa.

Una ventaja sustancial en el tratamiento contra la PCP fue identificar que los glucocorticoides mejoran la tasa de supervivencia entre los individuos infectados por el VIH con enfermedad moderada a grave (PO_2 con aire del entorno <70 mm Hg, o gradiente alveoloarterial de oxígeno ≥35 mm Hg). Los glucocorticoides parecen reducir la inflamación pulmonar que tiene lugar después de iniciar el tratamiento específico, cuando los microorganismos empiezan a morir, lo cual produce inflamación. El tratamiento con glucocorticoides debe ser el estándar de atención en pacientes con VIH y tal vez también sea eficaz en enfermos con inmunodeficiencia de otro origen. Este tratamiento debe iniciarse en la enfermedad moderada o grave cuando se inicia el régimen contra la PCP, incluso si no se ha confirmado el diagnóstico. Si los enfermos con o sin VIH ya reciben dosis altas de glucocorticoides cuando inicia la PCP, existen ventajas teóricas en el aumento o la disminución de la dosis de corticosteroides (para menguar la respuesta inflamatoria a los microorganismos desvitalizados) o disminuir la dosis de corticosteroides (con objeto de mejorar la función inmunitaria), pero no hay datos convincentes sobre los cuales basar alguna estrategia específica.

Ningún estudio concluyente ha definido el mejor algoritmo terapéutico cuando falla el tratamiento con TMP-SMX. Si no se detectan otros procesos infecciosos o no infecciosos y la disfunción pulmonar parece deberse sólo a PCP, muchas autoridades cambiarían de TMP-SMX a pentamidina IV o clindamicina IV más primaquina oral. Algunos expertos agregarían un segundo fármaco o una combinación farmacológica al TMP-SMX, en lugar de cambiar de régimen. Si los pacientes no los reciben ya, deben agregarse glucocorticoides; la dosis y el régimen, que por lo general se eligen de manera empírica, dependen del esquema glucocorticoide (si lo había) que recibía el enfermo cuando se inició el tratamiento contra la PCP.

En individuos con VIH que padecen PCP antes de iniciar el ART, éste debe comenzarse en las primeras 2 semanas del plan terapéutico para PCP en la mayoría de los casos. Sin embargo, es posible que surja el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*), por lo que la decisión de iniciar el ART requiere mucha experiencia respecto del momento óptimo de la recuperación de la PCP, además de otros factores relevantes, para iniciar el ART en cualquier persona.

PREVENCIÓN

El método más eficaz para prevenir la PCP es eliminar la causa de la inmunodepresión, ya sea al suspender el tratamiento inmunosupresor o tratar la causa subyacente, como la infección por VIH. Los pacientes susceptibles a PCP se benefician con la quimioprofilaxis durante el periodo de susceptibilidad. En individuos con VIH, el recuento de linfocitos T CD4+ es un marcador confiable de la susceptibilidad, y los recuentos de linfocitos <200/μL son una indicación para iniciar la profilaxis **(cuadro 215-2)**.

En personas sin VIH, no hay un parámetro de laboratorio, incluido el recuento de linfocitos T CD4+, que prediga la susceptibilidad a la PCP con la exactitud positiva y negativa adecuadas. Por lo general, el periodo de susceptibilidad se estima con base en la experiencia con la enfermedad subyacente y el régimen inmunosupresor. La interrupción prematura de la profilaxis se ha vinculado con un grupo de casos en algunas poblaciones de pacientes, como aquellas en que se ha realizado un trasplante de algún órgano sólido. Los pacientes que reciben un ciclo prolongado de glucocorticoides a dosis altas quizá sean muy susceptibles a la PCP. Existe controversia acerca del límite de exposición a los glucocorticoides que amerita quimioprofilaxis, pero ésta debe considerarse con seriedad para cualquier persona que reciba más del equivalente a 20 mg de prednisona al día durante 30 días o que reciben glucocorticoides junto con fármacos inmunodepresores. La experiencia clínica también sugiere que la quimioprofilaxis es útil cuando se administran inmunodepresores (como los inhibidores del factor de necrosis tumoral, la inmunoglobulina antitimocítica, el rituximab, y el alemtuzumab). La duración de la quimioprofilaxis se calcula con bases empíricas de acuerdo con los indicadores clínicos y de pruebas de laboratorio que señalen la vulnerabilidad inmunitaria.

CUADRO 215-2 Profilaxis de la neumocistosis

FÁRMACO(S)	DOSIS, VÍA	COMENTARIOS
Fármaco de primera elección		
TMP-SMX	Una tableta (potencia doble o simple) c/24 h VO	La incidencia de hipersensibilidad es alta. Nueva exposición si ésta no pone en peligro la vida; considerar protocolo con aumento de dosis
Fármacos alternativos		
Dapsona	50 mg c/12 h o 100 mg c/24 h VO	La hemólisis se relaciona con deficiencia de G6PD
Dapsona ***más*** Pirimetamina ***más*** Ácido folínico	50 mg c/24 h VO 50 mg c/sem VO 25 mg c/sem VO	El ácido folínico aminora las citopenias por pirimetamina
Dapsona ***más*** Pirimetamina ***más*** Ácido folínico	200 mg c/sem VO 75 mg c/sem VO 25 mg c/sem VO	El ácido folínico aminora las citopenias por pirimetamina
Pentamidina	300 mg c/mes por nebulizador	El aerosol puede causar broncospasmo. Es probable que la pentamidina sea menos efectiva que los regímenes de TMP-SMX o dapsona
Atovacuona	1 500 mg c/24 h VO	Requiere una comida grasosa para su absorción óptima

sem, semana; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Biblioteca Médica Virtual

La combinación TMP-SMX es el profiláctico más eficaz: pocos enfermos experimentan un episodio de PCP cuando toman de manera confiable un régimen profiláctico de TMP-SMX. Varios esquemas de esta combinación se han usado con éxito. Se tiene más experiencia con el régimen de una tableta de potencia doble al día, pero también se recomienda una tableta de potencia normal al día o una tableta de potencia doble dos o tres veces a la semana para diversas poblaciones de pacientes.

Para quienes no toleran TMP-SMX (casi siempre por hipersensibilidad o supresión de la médula ósea), los fármacos alternativos incluyen dapsona, dapsona con pirimetamina cada semana o pentamidina en aerosol cada mes. Los pacientes que desarrollan hipersensibilidad a TMP-SMX a veces toleran el fármaco si se usa un protocolo de incremento gradual en la dosis. La dapsona tiene reacción cruzada con las sulfonamidas en un porcentaje sustancial de pacientes, por lo que rara vez es útil en aquellos con antecedente de reacciones en potencia letales a TMP-SMX. La pentamidina en aerosol es muy efectiva, pero no tanto como el TMP-SMX y no protege las regiones del pulmón sin buena ventilación. La atovacuona también es eficaz y se tolera bien, pero sólo se encuentra disponible en formulación oral y su absorción gastrointestinal es impredecible en pacientes con alteraciones de la motilidad o la función de esa región del tubo digestivo.

LECTURAS ADICIONALES

Akgun KM, Miller RF: Critical care in human immunodeficiency virus-infected patients. Semin Respir Crit Care Med 37:303, 2016.

Bozzette SA *et al.*: A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. N Engl J Med 323:1451, 1990.

Buchacz K *et al.*: Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000-2010. J Infect Dis 214:862, 2016.

Drummond MB *et al.*: Factors associated with abnormal spirometry among HIV-infected individuals. AIDS 29:1691, 2015.

Kaur N, Mahl TC: *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) pneumonia after infliximab therapy: A review of 84 cases. Dig Dis Sci 52:1481, 2007.

Ma L *et al.*: Genome analysis of three *Pneumocystis* species reveals adaptation mechanisms to life exclusively in mammalian hosts. Nat Commun 7:10740, 2016.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed January 5, 2018.

Zolopa A *et al.*: Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. PLoS One 4:e5575, 2009.

Sección 17 Infecciones por protozoarios y helmintos: generalidades

216 Introducción a las infecciones parasitarias

Sharon L. Reed, Charles E. Davis

La palabra *parásito* proviene del griego *parasitos* (*para*, junto a; *sitos*, alimento), que se refiere a alguien que come en la mesa de otro o vive a expensas de otro. Aunque lo mismo aplica a muchas bacterias y virus, por convención la designación *parásito* se reserva para los helmintos y protozoarios. Estos organismos son más grandes y complejos que las bacterias, con estructura celular eucariota similar a la de las células hospedadoras humanas. Esta similitud siempre ha dificultado la obtención de fármacos antiparasitarios efectivos que no causen una toxicidad inaceptable para las células humanas. Por fortuna, la investigación intensiva y las técnicas modernas generaron compuestos adecuados para el tratamiento seguro y efectivo de la mayoría de las enfermedades parasitarias. **El capítulo S14 presenta los detalles de los procedimientos diagnósticos y el capítulo 217 incluye los detalles del tratamiento.**

Los parásitos internos del ser humano se dividen en dos tipos: helmintos (gusanos) y protozoarios. Los *helmintos* son organismos multicelulares que pueden verse a simple vista **(cap. 225)**. Hay dos *phyla*: platelmintos (gusanos planos) y nematelmintos (gusanos redondos). Ambos incluyen algunos géneros que maduran en el tubo digestivo y otros que migran por el tejido después de su ingestión o penetración por la piel. Los **cuadros S14-1 y S14-2** presentan los géneros de helmintos, sus hospedadores definitivos e intermedios, distribuciones geográficas y las etapas parasitarias en el cuerpo humano.

La clave para comprender cuáles helmintos usan a los humanos como hospedadores definitivos es recordar que los huevecillos de los helmintos se convierten en larvas y las etapas larvarias se transforman en adultos. Los humanos sirven como hospedadores definitivos cuando ingieren larvas de helmintos, que se desarrollan en adultos en el intestino y casi siempre causan una enfermedad leve, a menudo sin síntomas. (La excepción es la ingestión de larvas en etapa tardía de los trematodos somáticos o tisulares, como se muestra en el **cuadro S14-2**). En contraste, si los humanos ingieren huevecillos de helmintos y sirven como hospedadores intermediarios, los huevecillos se convierten en larvas, que penetran el intestino, migran por el tejido e invaden órganos donde maduran hasta convertirse en adultos. Los hospedadores intermediarios con invasión parasitaria de órganos pueden sufrir una enfermedad grave.

Los *protozoarios* son organismos unicelulares microscópicos. Entre las muchas diferencias entre los helmintos y los protozoarios, la más importante es la capacidad de estos últimos (como las bacterias) para multiplicarse dentro del cuerpo humano y causar infecciones abrumadoras. Un mecanismo importante que favorece el crecimiento ilimitado es la evasión de la respuesta inmunitaria del hospedador, y sea por variación antigénica (*Trypanosoma brucei*) o por la supervivencia dentro de las células del hospedador (p. ej., *Plasmodium*, *Babesia*, *Cryptosporidium*, *Leishmania* y *Toxoplasma*). En contraste, casi todos los helmintos requieren etapas en otros hospedadores para completar su ciclo vital y multiplicarse. Como resultado, excepto por *Strongyloides* y *Capillaria*, que pueden completar su ciclo vital en los humanos, los aumentos en la magnitud de la infestación con helmintos requiere infestaciones exógenas repetidas. Por tanto, los residentes permanentes de países endémicos que se exponen de manera repetida, pueden tener infecciones muy graves, mientras que la mayoría de los viajeros con una o dos exposiciones tiene poca probabilidad de experimentar el espectro completo de las infestaciones crónicas por helmintos.

En contraste con las infecciones helmínticas, los pacientes que experimentan una primera infección por protozoarios casi siempre son los que tienen un compromiso más grave porque la inmunidad parcial a menudo limita el número de parásitos durante las infecciones recurrentes. La replicación de protozoarios hasta alcanzar grandes números en el hospedador también favorece el desarrollo de formas resistentes a los fármacos, sobre todo en el paludismo **(cap. 217)**. Como los protozoarios pertenecen a muchos *phyla* distintos, es más fácil comprender la patogenia y tratamiento de las infecciones por protozoarios cuando se clasifican según el sitio afectado (protozoarios intestinales, amebas de vida libre y protozoarios sanguíneos y tisulares) **(cuadro S14-3)**. Los hospedadores inmunodeprimidos tienen riesgo de infección diseminada por varios protozoarios, incluidos *Leishmania, Toxoplasma, Cryptosporidium* y *Trypanosoma cruzi*, que son enfermedades definitorias del sida. En contraste, *Strongyloides* es el único helminto que se disemina.

INFESTACIONES HELMÍNTICAS

Los platelmintos (gusanos planos) se clasifican como tenias (cestodos) y trematodos (duelas). Las tenias están formadas por una cabeza o escólex que tiene los órganos de sujeción, y segmentos, donde se producen los huevos conforme maduran. Algunas tenias pueden alcanzar varios metros de longitud; las tenias más largas se desarrollan en el intestino, donde rara vez causan enfermedad grave. En contraste, los trematodos son organismos pequeños con forma de hoja cuyo tamaño no es una medida de la gravedad de la enfermedad.

PLATELMINTOS

Cestodos Las tenias causan infestación intestinal o somática, según la especie. Las infestaciones *intestinales* ocurren cuando el humano ingiere

Biblioteca Médica Virtual

larvas en el tejido de un hospedador intermedio, mientras que las infecciones *somáticas* ocurren cuando los humanos ingieren en forma accidental huevecillos excretados por el hospedador definitivo, un animal silvestre o domesticado.

TENIAS INTESTINALES Como se muestra en el **cuadro S14-1**, los humanos adquieren la mayoría de las tenias intestinales al ingerir tejidos poco cocidos del hospedador intermedio. Por tanto, *Taenia saginata* a menudo se conoce como tenia de la vaca, *Taenia solium* como tenia del cerdo y *Diphyllobothrium latum* como tenia de pescado. *Hymenolepis nana* es capaz de completar su ciclo vital en el intestino humano y se adquiere al ingerir gorgojos infectados o los huevecillos de humanos o ratones infectados. Ninguno de estos parásitos causa un daño significativo y la infestación suele ser asintomática. Existen dos excepciones ocasionales. Cuando las personas ingieren huevecillos de *T. solium* provenientes de su propio intestino o de otro individuo infectado, puede causar infección somática. *D. latum* absorbe con avidez la vitamina B_{12} en el intestino y puede causar anemia perniciosa en 1 a 2% de los escandinavos con una predisposición genética que se infectan.

TENIAS SOMÁTICAS Existen tres causas principales de infecciones con tenias somáticas. Dos especies de *Echinococcus* causan equinococosis. *E. granulosus* se adquiere por ingestión accidental de huevecillos provenientes de perros infectados cuando los pastores o cazadores se alimentan de tejidos infectados de oveja u otros animales. *E. multilocularis* se transmite sobre todo en áreas subárticas cuando los humanos ingieren huevecillos provenientes de zorros, perros o gatos que se infectaron por el consumo de tejidos de roedores infectados. Ambas especies forman quistes hidatídicos cuando los huevecillos eclosionan en larvas, penetran el intestino y migran al hígado o al pulmón. Los huevecillos de *T. solium* ingeridos causan enfermedad somática (cisticercosis) cuando las larvas penetran el intestino, migran al tejido y forman quistes (*cisticercos*), casi siempre en los músculos o el sistema nervioso central (SNC).

Trematodos Los trematodos también causan infecciones intestinales y somáticas **(cap. 229 y cuadro S14-1)**. La mayoría de estas infestaciones se localizan en Asia, África, sureste de Asia y Oceanía. Por lo general, la infección con trematodos intestinales es asintomática, aunque las infestaciones abundantes a veces causan molestia abdominal y diarrea mucosa. Las duelas hepáticas y pulmonares causan infecciones somáticas cuando los humanos ingieren la forma larvaria en un hospedador intermediario. Los adultos se desarrollan en el intestino, migran a tejidos adyacentes y causan enfermedad. Los principales trematodos hepáticos (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis* spp. y *Fasciola hepatica*) son causa de colangitis bacteriana recurrente (debida a obstrucción), de hipertensión portal y cirrosis. Sólo *F. hepatica* puede adquirirse en todo el mundo; es muy frecuente en áreas de crianza de ovejas, donde los animales ingieren plantas acuáticas (p. ej., berros). Los trematodos pulmonares (*Paragonimus* spp.) existen en todo el mundo, salvo en Norteamérica y Europa; la mayoría de las veces causan quistes pulmonares, aunque en ocasiones desarrollan lesiones en el SNC o la cavidad abdominal.

Los trematodos sanguíneos causan esquistosomiasis, una de las parasitosis más frecuentes y graves **(cap. 229 y cuadro S14-1)**. Las principales especies son *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum*. Todas se transmiten a humanos cuando las larvas libres salen al agua dulce desde un caracol infectado y penetran la piel. Después de la penetración, en ocasiones se desarrolla tiña del nadador, pero por lo general es pasajera. Luego, las larvas vagan por la piel hasta que encuentran un vaso sanguíneo y migran al órgano blanco. *S. mansoni* y *S. japonicum* migran a los vasos mesentéricos y al final llegan al hígado, mientras que *S. haematobium* se dirige a las venas alrededor del uretero y la vejiga. La deposición de abundantes huevos de *S. mansoni* y *S. japonicum*, y las reacciones inmunitarias a los huevecillos inducen la formación de granulomas, que luego de muchas exposiciones repetidas obstruye la vena porta y causa cirrosis. El mismo proceso en los ureteros y la vejiga durante la infección con *S. haematobium* al final interfiere con el flujo de orina, lo que causa infecciones urinarias repetidas y daño renal.

NEMATELMINTOS

Nematodos Los nematelmintos son organismos bisexuales no segmentados. Las especies que infectan a los humanos se dividen en grupos intestinal y tisular. Los humanos también adquieren ciertos nematelmintos de mamíferos no humanos que pueden limitarse a la piel o migrar a otros tejidos y causar enfermedad grave (los síndromes con larvas migratorias).

NEMATELMINTOS INTESTINALES Los principales gusanos redondos son *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* (anquilostomas del Nuevo Mundo), *Ancylostoma duodenale* (anquilostoma del Viejo Mundo), *Trichuris trichura* (tricocéfalos), *Enterobius vermicularis* (oxiuros) y *Strongyloides stercoralis*. Considerados en conjunto, las infecciones causadas por nematelmintos intestinales son las infecciones más frecuentes del mundo. Los áscaris, anquilostomas y tricocéfalos infectan cada uno a 1 000 millones de personas, y al menos 30-100 millones tienen estrongiloidosis. Estas infecciones son más frecuentes en países en vías de desarrollo con pocos recursos, sobre todo donde las personas defecan a la intemperie o donde las heces humanas se usan como fertilizante ("tierra nocturna"). La infección se transmite por ingestión de huevecillos (*A. lumbricoides*, *T. trichiura* y *E. vermicularis*) o por penetración activa de las larvas a través de la piel (anquilostomas y *S. stercoralis*) **(cuadro S14-2)**.

Los nematelmintos intestinales causan problemas de salud graves en residentes de regiones endémicas con malas condiciones sanitarias, pero los viajeros tienen poco riesgo de desarrollar una enfermedad significativa por la mayoría de los parásitos. La obstrucción intestinal y la desnutrición por infestaciones abundantes con *Ascaris*, y la anemia por anquilostomosis grave ahora se limitan a zonas muy endémicas. Salvo por el caso de *Strongyloides* y *Capillaria*, que pueden reproducirse en el cuerpo, se requieren múltiples exposiciones a lo largo del tiempo para desarrollar una enfermedad grave. La infestación por *Strongyloides* persiste durante décadas y puede diseminarse cuando hay compromiso del sistema inmunitario. Aunque *Capillaria* se mantiene localizada en el intestino, las infecciones pueden volverse tan abundantes que la enteropatía con pérdida de proteínas y la desnutrición causan un compromiso grave.

Los ciclos vitales de *Ascaris* y los anquilostomas incluyen migración a través del corazón y los pulmones antes de convertirse en adultos en el intestino. En particular, *Ascaris* a veces causa neumonía eosinofílica (síndrome de Loeffler) durante las infestaciones abundantes. Los oxiuros son la causa más frecuente de infestación por nematelmintos que persiste en Estados Unidos y otros países desarrollados. El prurito anal y perineal causado por la migración de los oxiuros fuera del ano y la deposición subsiguiente de huevecillos es bien conocido para familias de todo el mundo.

NEMATELMINTOS TISULARES Las principales enfermedades causadas por nematelmintos tisulares son la filariosis, angiostrongilosis, gnatostomosis y triquinelosis. Por mucho, la más importante en todo el mundo es la filariosis; las filarias filiformes infectan a más de 150 millones de personas y casi 1 000 millones están en riesgo en África subsahariana y países tropicales pobres. Cuatro especies de filarias causan tres enfermedades distintivas: filariosis linfática (*Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*), ceguera de río (*Onchocercus volvulus*) y loiasis (*Loa loa*, el gusano ocular africano). Los humanos, el reservorio principal, adquieren estas infecciones por mordeduras de artrópodos infectados **(cuadro S14-2)**. Las larvas se convierten en adultos, que permanecen estáticos en el tejido: los vasos linfáticos en la filariosis linfática y el tejido subcutáneo para *O. volvulus* y *L. loa*. Cuando los adultos se aparean, se producen las larvas de la siguiente etapa y su migración causa daño adicional.

Se requieren episodios repetidos de larvas migratorias y la obstrucción de los vasos linfáticos por los adultos para establecer el síndrome de filariosis linfática; por lo general, es inusual que la persona que realiza viajes cortos (<3 meses de residencia en una región endémica) desarrolle una enfermedad significativa. En la ceguera de río, las larvas producidas por *O. volvulus* adultos migran por la piel y el ojo, lo que causa daño cutáneo y al final, ceguera. La loiasis es una enfermedad más leve que se limita al centro y oeste de África. Aunque tanto los adultos como las larvas de *L. loa* migran por la piel y el ojo, muchas personas infectadas permanecen asintomáticas y la infección a menudo se diagnostica sólo cuando un gusano adulto migra por el tejido subconjuntival y es visible al paciente y al médico. Los nódulos rojos en la piel causados por la migración cutánea abundante se llaman *nódulos de Calabar*.

Las otras cuatro infecciones tisulares principales por nematodos se adquieren por ingestión de larvas en alimentos mal cocidos. Las fuentes de la triquinelosis son el cerdo y otros mamíferos; la de gnatostomosis, pescado de agua dulce y pollo; la de la anquilostomosis, gusanos, pescado, camarones y cangrejos; y la del gusano de Guinea, pulgas de agua infectadas. La infección por el gusano de Guinea (dracunculosis, causada por *Dracunculus medinensis*) ya casi está erradicada. Las larvas de *Trichinella spiralis* penetran el intestino y migran a muchos sitios, con preferencia por el tejido esquelético; la liberación de eosinófilos e IgE causa dolor muscular y puede causar inflamación palpebral y otras manifestaciones de reacciones alérgicas generalizadas. *Angiostrongylus cantonensis* es la causa parasitaria más frecuente de meningitis eosinofílica. Las larvas ingeridas penetran el intestino y migran al cerebro y las meninges, donde mueren pronto y atraen cantidades enormes de eosinófilos. Aunque puede haber complica-

Biblioteca Médica Virtual

ciones, la mayoría de las personas se recupera de manera espontánea. Las larvas de *Gnathostoma spinigerum* también penetran el intestino y migran, con preferencia por la piel, ojos y meninges. El daño mecánico por la migración y la inflamación producida por la reacción inmunitaria consecuente pueden causar lesiones semejantes a forúnculos en la piel, daño ocular doloroso y meningitis eosinofílica. Aunque la meningitis eosinofílica causada por *G. spinigerum* es menos frecuente que la causada por *A. cantonensis*, a menudo es más grave y puede causar parálisis o hemorragia cerebral.

INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

PROTOZOARIOS INTESTINALES

Entamoeba histolytica es el único protozoario intestinal que causa enfermedad invasiva. Esta enfermedad consiste en disentería o diarrea sanguinolenta que debe distinguirse de la causada por bacterias como *Salmonella, Campylobacter* y *Shigella*. Aunque la amebosis casi siempre tiene un inicio más lento con menos fiebre que estas infecciones bacterianas, *E. histolytica* puede diseminarse por la corriente sanguínea y causar abscesos distantes, sobre todo en el hígado. El diagnóstico no puede hacerse por identificación de los quistes o trofozoítos característicos **(cap. 218)**, ya que son idénticos a los de *E. dispar* no invasiva, que es más frecuente en todo el mundo.

Cryptosporidium y *Giardia* son los causantes más frecuentes de infecciones por protozoarios transmitidas en el agua. *Cryptosporidium* puede causar brotes mayores porque es muy infeccioso y resistente a las concentraciones altas de cloro **(cap. 224)**. Sin la reconstitución inmunitaria, los pacientes inmunodeprimidos, en particular los que tienen sida, pueden desarrollar diarrea acuosa grave, incluso letal. Las infecciones causadas por los protozoarios intestinales restantes, *Giardia, Isospora, Cyclospora* y microsporidios **(cap. 224)**, tienen una evolución mucho más indolente, con diarrea intermitente. Los microsporidios, protozoarios intracelulares peculiares que forman esporas infecciosas, pueden causar infección gastrointestinal limitada en hospedadores inmunocompetente, pero los pacientes con sida pueden desarrollar diarrea crónica y emaciación, o infección diseminada a las vías biliares o respiratorias.

AMEBAS DE VIDA LIBRE

Las amebas de vida libre *Acanthamoeba* y *Naegleria* se encuentran en agua dulce y salobre de todo el mundo **(cap. 218 y cuadro S14-3)**. Los organismos de estos dos géneros causan síndromes muy diferentes. En personas inmunodeprimidas, *Acanthamoeba* casi siempre produce infección invasiva, con tumoraciones cerebrales y lesiones cutáneas. Sin embargo, todos los humanos son susceptibles a la queratitis por *Acanthamoeba* después de un traumatismo ocular y exposición a agua contaminada. En contraste, la meningitis por *Naegleria* que se adquiere en lagos cálidos y aguas termales, causa meningitis piógena súbita y casi siempre letal. *Balamuthia*, que sólo se ha encontrado en América, causa meningoencefalitis indolente en pacientes inmunocompetentes, con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y una lesión que ocupa espacio. A pesar de la disponibilidad de miltefosina, que tiene actividad *in vitro* contra *Naegleria*, la infección del SNC es letal en casi todos los casos.

PROTOZOARIOS SANGUÍNEOS Y TISULARES

Plasmodium* y *Babesia El paludismo, causado por seis especies de *Plasmodium*, conlleva tasas de mortalidad más altas que cualquier otra parasitosis **(cap. 219)**. Todas las especies se transmiten en zonas tropicales y subtropicales por la picadura de mosquitos *Anopheles*. *Plasmodium falciparum* es más frecuente en África subsahariana, donde causa más del 80% de las infecciones y 90% de las muertes por paludismo. La infección con *P. falciparum* puede ser muy grave porque el organismo puede invadir cualquier eritrocito, alcanza cantidades muy altas de parásitos, daña órganos al adherirse al epitelio vascular y es la especie de *Plasmodium* con mayor probabilidad de resistencia a los fármacos antipalúdicos. *Plasmodium vivax*, la causa dominante de paludismo fuera del África subsahariana, alcanza cifras más bajas de parasitemia y tiene menor resistencia farmacológica porque sólo invade reticulocitos con antígeno Duffy. Muchos africanos, sobre todo en la región occidental del continente, carecen del grupo sanguíneo Duffy; por consiguiente, *Plasmodium ovale*, otra causa de paludismo leve, puede competir de manera exitosa con *P. vivax*. Tanto *P. vivax* como *P. ovale* producen formas hepáticas persistentes que deben tratarse con primaquina **(cap. 217)**. Como el paludismo puede causar síntomas diversos que van desde fiebre aguda hasta el coma, este diagnóstico debe considerarse en cualquier viajero o inmigrante de una región palúdica. *Babesia* también infecta a los eritrocitos y puede causar una enfermedad febril inespecífica o, en pacientes asplénicos, una infección grave. Este parásito es transmitido por las garrapatas *Ixodes* y su región geográfica se limita al noreste y medio oeste de Estados Unidos, con sólo casos esporádicos en Europa y otras regiones templadas.

Tripanosomas Las tres especies de tripanosomas tienen formas sanguíneas flageladas, pero causan enfermedades muy distintas. *T. cruzi*, causante de la enfermedad de Chagas, se transmite en Sudamérica y Centroamérica en las heces de insectos redúvidos hematófagos **(cap. 222)**. Después de la parasitemia inicial, los pacientes a menudo permanecen asintomáticos por años mientras el parásito se multiplica dentro de las células musculares y células ganglionares. Aunque sólo una minoría de pacientes desarrolla daño orgánico (megaesófago y miocardiopatía), todas las personas infectadas pueden diseminar la enfermedad mediante transfusiones, transmisión de madre a hijo y por trasplantes de órganos.

La tripanosomosis africana se limita a África subsahariana, donde se transmite por la picadura de la mosca tsé-tsé. El antecedente de la picadura de esta mosca y la presencia de un chancro doloroso son indicios diagnósticos sustanciales **(cap. 222)**. Aunque los parásitos que causan esta enfermedad en el oeste de África (*Trypanosoma brucei gambiense*) y África oriental (*T. brucei rhodesiense*) parecen idénticos, tienen diferencias genéticas y clínicas. *T. b gambiense* causa parasitemia leve con fiebre cíclica durante meses o años antes de invadir el SNC, mientras que *T. b. rhodesiense* causa parasitemia elevada, invade pronto el SNC y puede conducir a la muerte semanas después de su inicio.

Leishmania La leishmaniosis se produce por más de 20 especies de protozoarios intracelulares obligados transmitidos por tábanos, presentes en casi 100 países de zonas tropicales y templadas **(cap. 221)**. Causa un amplio espectro de síntomas, desde la curación espontánea, úlceras cutáneas indoloras hasta enfermedad mucocutánea con destrucción de la nariz y paladar hasta leishmaniosis visceral diseminada con compromiso hepático y esplénico. La enfermedad resultante depende de la cepa infectante y la respuesta inmunitaria del hospedador. La leishmaniosis visceral puede presentarse como enfermedad febril aguda, con desarrollo posterior de hepatoesplenomegalia, y es una enfermedad definitoria del sida en personas infectadas con VIH. Más del 90% de los casos de leishmaniosis visceral ocurre en India, Bangladesh, Etiopía, Sudán y Brasil.

Toxoplasma *Toxoplasma gondii* es un parásito intracelular obligado que se encuentra en todo el mundo. La infección se produce por la ingestión de ovoquistes en alimentos o agua contaminados con heces de gato, por ingestión de quistes tisulares en carne poco cocida o por transmisión transplacentaria. Después de la invasión gastrointestinal, los taquizoítos pueden invadir cualquier célula nucleada y causar infección de por vida en la mayoría de los pacientes **(cap. 223)**. Las manifestaciones clínicas dependen de la edad del hospedador y de su estado inmunitario al momento de la infección. La toxoplasmosis congénita se debe a la infección materna primaria; los resultados son más graves en el embarazo temprano e incluyen daños visual, auditivo y cognitivo. Los lactantes infectados en etapas más avanzadas de la gestación pueden parecer normales, pero desarrollan coriorretinitis décadas más tarde. La infección primaria en hospedadores inmunocompetentes puede ser asintomática, presentarse como un síndrome semejante a la mononucleosis infecciosa o manifestarse como coriorretinitis durante brotes. Durante la inmunosupresión por sida o trasplante orgánico, la reactivación de la infección cerebral latente puede ser letal, a menos que se diagnostique y trate pronto.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Infección parasitaria

El interrogatorio y la exploración física minuciosos son clave para el diagnóstico de cualquier enfermedad y en particular de las infecciones parasitarias. Como muchas de las parasitosis más graves son infrecuentes en Estados Unidos, un componente crucial es un antecedente de viaje, sobre todo a países en desarrollo. Mientras mayor sea la estancia en una zona endémica de parasitosis significativas, mayor es el riesgo, incluso para los viajeros sanos. Además, otros factores aumentan la probabilidad de adquirir estas infecciones. En particular, el compromiso inmunitario aumenta mucho la probabilidad de desarrollar algunas de las parasitosis más graves. Incluso los viajeros sanos con itinerarios de aventuras, con viajes extensos a zonas rurales o que acuden a zonas de guerra o campos de refugiados tienen mayor riesgo. Los inmigrantes de países en desarrollo pueden solicitar atención por síntomas o signos relacionados con infecciones parasitarias.

Biblioteca Médica Virtual

La información sobre los antecedentes de inmunización y observancia de la quimioprofilaxis antipalúdica es crucial. Aunque no hay vacunas contra las infecciones parasitarias en el comercio, la probabilidad de muchas infecciones virales y bacterianas es mucho menor si el paciente tiene las inmunizaciones apropiadas. Por ejemplo, la fiebre tifoidea es una causa mucho menos probable de la fiebre prolongada en un individuo inmunizado. De igual manera, es improbable que la hepatitis A o B sea la causa de ictericia y fiebre en pacientes con inmunizaciones completas. En esta era de resistencia farmacológica creciente, incluso la observancia de la quimioprofilaxis antipalúdica adecuada no garantiza que la fiebre no se debe a paludismo. No obstante, la mayoría de los viajeros que contraen paludismo recibió profilaxis inadecuada o nula. Aunque estas consideraciones no prueban que los síntomas se deban a parásitos, estrechan el diagnóstico diferencial.

Existen muchos otros aspectos importantes del interrogatorio, como el momento de inicio de los síntomas. ¿El individuo estaba enfermo cuando aún estaba en la zona endémica o los síntomas comenzaron después de regresar a Estados Unidos? Si iniciaron durante el viaje, ¿recibió algún tratamiento? Si la persona estaba sana al regresar del viaje, el tiempo hasta el inicio de los síntomas es un elemento crítico. Por ejemplo, si la manifestación principal es la fiebre que comenzó más de 10 a 14 días después de salir de la región endémica, pueden descartarse muchas enfermedades tropicales, incluidos el dengue, Chikungunya e infección por el virus Zika. Por otra parte, la fiebre que inicia varios meses o más después del regreso indica que el paludismo es un diagnóstico probable. La diarrea del viajero, la queja más frecuente de los viajeros, casi siempre se debe a bacterias o virus y se resuelve en poco tiempo, con o sin tratamiento. Es mucho más probable que la diarrea del viajero que persiste por semanas sea de origen parasitario.

La mayoría de los pacientes que consulta un médico después de un viaje internacional, tiene síntomas molestos o es referido porque el médico que refiere no está seguro acerca de las manifestaciones clínicas. Después de un interrogatorio cuidadoso del viaje, incluidos los síntomas y las zonas geográficas exactas visitadas, debe realizarse una exploración física minuciosa. Los síntomas, signos y hallazgos físicos deben ayudar a establecer los diagnósticos posibles. El **cuadro 216-1** presenta los síntomas de las principales parasitosis por órganos y sistemas y distribución geográfica, con comentarios sobre las relaciones clínicas y epidemiológicas.

CUADRO 216-1 Infecciones parasitarias por sistema orgánico y signos/síntomas[a]

SISTEMA ORGÁNICO, SIGNOS/ SÍNTOMAS PRINCIPALES	PARÁSITO(S)	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	COMENTARIOS
Piel			
Exantema serpentino	Anquilostoma	Mundial	Puede causar anemia con infecciones abundantes
	Strongyloides	Trópicos y subtrópicos húmedos	Infección diseminada en caso de inmunodepresión
	Toxocara (nematelminto animal)	Zonas tropicales y templadas	Larva migratoria cutánea o visceral
Exantema pruriginoso	*Onchocerca*	México, América Central y del Sur, África	Larvas detectables en cortes cutáneos y nódulos
Úlceras indoloras	*Leishmania*	Trópicos y subtrópicos	Amastigotos detectables en biopsias; puede causar infección mucocutánea destructiva; infección definitoria de sida
Nódulos cutáneos	*Onchocerca*	México, Sudamérica, África	Grandes nódulos de gusanos adultos
	Loa loa (gusano ocular africano)	Oeste y centro de África	Nódulos migratorios
	Gnathostoma	Sureste de Asia y China	Nódulos migratorios con eosinofilia
Nódulos dolorosos, sobre todo en los pies	*Dracunculus* (gusano de Guinea)	África	Casi erradicada
Sistema nervioso central			
Somnolencia, convulsiones, coma	*Plasmodium falciparum*	Trópicos y subtrópicos	Paludismo cerebral, sobre todo en niños
	Trypanosoma brucei rhodesiense	Este de África subsahariana	Chancro doloroso por picadura de mosca tsé-tsé, muerte en semanas o meses
Lesiones que ocupan espacio, convulsiones	*Acanthamoeba*	Mundial	Personas inmunodeprimidas
	Balamuthia	América	Meningoencefalitis indolente con tumoración cerebral
	Toxoplasma	Mundial	Reactivación de enfermedad con el compromiso inmunitario, lesiones anulares intensificadas, infección definitoria de sida
	Taenia solium	México, América Central y del Sur, África	Cisticercosis, quistes larvarios de tamaño variable o calcificados en la CT
	Schistosoma japonicum	Lejano Oriente	Los huevecillos anormales pueden formar tumoraciones en el cerebro o médula espinal
	Schistosoma mansoni	África, América Central y del Sur	Los huevecillos anormales pueden formar tumoraciones en el cerebro o médula espinal
Meningitis piógena	*Naegleria*	Mundial	Trofozoítos móviles en líquido cefalorraquídeo fresco, muerte rápida
Meningitis eosinofílica	*Angiostrongylus* (gusano pulmonar de la rata)	Sureste de Asia, Pacífico, Caribe	Causa más frecuente en todo el mundo, resolución espontánea
	Gnathostoma	Sureste de Asia y China	Nódulos migratorios
Ojos			
Úlceras corneales dolorosas	*Acanthamoeba*	Mundial	Agua fresca y salobre, traumatismo corneal, lentes de contacto de uso prolongado
Opacificación corneal	*Onchocerca*	México, América Central y del Sur, África	Respuesta inmunitaria contra las microfilarias en la córnea
Pérdida visual congénita o del adulto	*Toxoplasma*	Mundial	Infección primaria en el embarazo e infección primaria subsiguiente o reactivación
Tumoración retiniana	*Toxocara*	Mundial	Larva ocular migratoria
Nematodo visible en el ojo	*Onchocerca*	México, América Central y del Sur, África	Los gusanos pueden cruzar el ojo durante la migración
	L. loa	Oeste y centro de África	Los gusanos pueden cruzar el ojo durante la migración
Dolor, posible pérdida de la visión	*Gnathostoma*	Sureste de Asia y China	Nódulos cutáneos migratorios, eosinofilia

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 216-1 Infecciones parasitarias por sistema orgánico y signos/síntomas[a] (*continuación*)

SISTEMA ORGÁNICO, SIGNOS/SÍNTOMAS PRINCIPALES	PARÁSITO(S)	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	COMENTARIOS
Pulmones			
Nódulo/absceso pulmonar	*Paragonimus*	Lejano Oriente, África, América	Migración ectópica al abdomen o al sistema nervioso central
Tos, infiltrados transitorios, eosinofilia	Helmintos migratorios	Mundial	Síndrome de Loeffler por *Ascaris*, anquilostoma, *Strongyloides* migratorios
Corazón			
Edema pulmonar	*P. falciparum* (complicación)	Trópicos y subtrópicos	Daño a órgano terminal por paludismo grave
Cardiomegalia, arritmias	*Trypanosoma cruzi*	México, América Central y del Sur	Infección tardía por amastigotos del miocardio; infección definitoria del sida
Tubo digestivo			
Hepatoesplenomegalia	Paludismo (múltiples episodios)	Trópicos y subtrópicos	La esplenomegalia con anemia y fiebre recurrente son los rasgos distintivos del paludismo
	S. mansoni	África, América Central y del Sur	Obstrucción portal con cirrosis y várices tardías
	Complejo de *Leishmania donovani*	Trópicos y subtrópicos	Leishmaniosis visceral, infección definitoria del sida
Hepatomegalia	*Entamoeba histolytica*	Trópicos	Aguda con fiebre, dolor en cuadrante superior derecho, o crónica con hepatomegalia; abscesos hipoecoicos en la ecografía o la CT
	Echinococcus	Zonas ovejeras	Quistes característicos de hígado > pulmón
	Fasciola	Zonas ovejeras	Eosinofilia
Colangitis	*Clonorchis*	China, sureste de Asia	Colangitis recurrente y colangiocarcinoma tardío
	Microsporidia	Mundial	Sida
	Cryptosporidium	Mundial	Infección definitoria del sida
Diarrea sanguinolenta	*E. histolytica*	Trópicos	Menos fiebre que en la diarrea de origen bacteriano
	S. mansoni	África, América Central y del Sur	Sólo en infección aguda y grave con fiebre y eosinofilia
	S. japonicum	Lejano Oriente	Sólo en infección aguda y grave
Diarrea acuosa	*Cryptosporidium*	Mundial	Grave en pacientes inmunodeprimidos
	Giardia	Mundial	Heces fétidas con esteatorrea
	Isospora belli	Mundial	Fiebre, dolor abdominal, diarrea crónica
	Microsporidia	Mundial	Diarrea crónica con sida
	Capillaria	Sureste de Asia, Egipto	Malabsorción, emaciación
Expulsión de gusano redondo grande (>6 cm)	*Ascaris*	Mundial	Los pacientes pueden confundir el nematelminto con una lombriz de tierra
Pequeños gusanos redondos visibles alrededor del ano	Oxiuros	Mundial	Prurito anal, los huevecillos rara vez se detectan en examen coproparasitoscópico
	Trichuris	Mundial	Prolapso rectal con infestación grave en niños
Expulsión de segmentos de tenia	*Taenia solium* o *T. saginata*	Mundial	Razón usual para buscar atención médica
	Diphyllobothrium latum	Mundial	Anemia perniciosa en escandinavos con predisposición genética
Sistema genitourinario			
Secreción pruriginosa	*Trichomonas vaginalis*	Mundial	Enfermedad de transmisión sexual frecuente en ambos sexos
Hematuria	*Schistosoma haematobium*	África	Hematuria con cultivos negativos, infecciones urinarias y cáncer vesical tardío
Sistema muscular			
Mialgias, miositis	*Trichinella*	Mundial	Edema palpebral, eosinofilia elevada
Corriente sanguínea			
Fiebre sin síntomas de localización	*Plasmodium*	Trópicos y subtrópicos	Considerar en cualquier paciente de una zona palúdica
	Babesia	Nueva Inglaterra, Estados Unidos	Zona geográfica limitada, peor con esplenectomía
	T. brucei rhodesiense, T. brucei gambiense	África subsahariana	Limitado a la zona de la mosca tsé-tsé, chancro doloroso, adenopatía y fiebre cíclica, compromiso temprano (rhodesiense) o tardío (gambiense) del sistema nervioso central
	Filarias	Asia, India	Fiebre periódica con eosinofilia, adenolinfangitis, linfangitis crónica
	Complejo *L. donovani*	Trópicos y subtrópicos	Hepatoesplenomegalia, fiebre, caquexia, infección definitoria de sida

[a] Véanse también el texto y los **cuadros S14-1, S14-2 y S14-3** para conocer los vectores y vías de transmisión.
CT, tomografía computarizada.

LECTURAS ADICIONALES

Bern C: Chagas' disease. N Engl J Med 373:456, 2015.

Cox FE: History of human parasitic diseases. Infect Dis Clin North Am 18: 171, 2004.

Hahn WO, Pottinger PS: Malaria in the traveler. Med Clin North Am 100: 289, 2016.

Leder K *et al.*: GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. Ann Intern Med 158:456, 2013.

Ross AG *et al.*: Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. N Engl J Med 368:1817, 2013.

Biblioteca Médica Virtual

217 Fármacos para el tratamiento de parasitosis

Thomas A. Moore

Las parasitosis aquejan a más de la mitad de la población mundial y constituyen una carga considerable para la salud, de manera específica en los países en vías de desarrollo, donde son más frecuentes. El alcance de algunas parasitosis, incluido el paludismo, se ha expandido en los últimos decenios como resultado de diversos factores, como desforestación, desplazamiento de poblaciones, calentamiento global y otros cambios climáticos. A pesar de los grandes esfuerzos para crear vacunas y contener a los vectores, el método aislado más efectivo para controlar las parasitosis es el uso de fármacos. Los intentos para combatir la propagación de algunas enfermedades se han enfrentado a obstáculos como la aparición y la difusión de resistencia a fármacos, la introducción escasa de nuevos antiparasitarios, la proliferación de medicamentos espurios y, en fecha reciente, el incremento desmesurado en el costo de los fármacos que alguna vez fueron asequibles. Sin embargo, existen buenas razones para ser optimistas. Las iniciativas globales ambiciosas destinadas a contener o eliminar diversos peligros, como el sida, la tuberculosis y el paludismo muestran cierto éxito incipiente. El reconocimiento de la carga considerable que constituyen las enfermedades tropicales "desatendidas" ha provocado que diversas compañías multinacionales produzcan e implementen antiparasitarios efectivos. Además, no ha cesado la obtención de vacunas contra algunas enfermedades tropicales, incluido el paludismo.

Este capítulo trata sólo de los fármacos usados contra las infecciones parasitarias. Las recomendaciones terapéuticas específicas para las parasitosis humanas se listan en los capítulos siguientes. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado muchos de los fármacos descritos aquí, pero se consideran experimentales para el tratamiento de ciertas infecciones. Los medicamentos marcados en el texto con un asterisco (*) están disponibles a través de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Drug Service (teléfono: 404-639-3670; correo electrónico: drugservice@cdc. gov; www.cdc.gov/ncpdcid/dsr/). Los fármacos marcados con una daga (†) sólo están disponibles a través de sus fabricantes; la información de contacto de estas empresas está disponible en los CDC.

En el **cuadro 217-1**, se presenta una revisión breve de cada fármaco (incluidos algunos descritos en otros capítulos), junto con sus principales efectos tóxicos, espectro de actividad y seguridad para su administración durante el embarazo y lactancia.

Albendazol Como todos los benzimidazoles, el albendazol actúa mediante la unión selectiva con la tubulina β de los nematodos, lo cual inhibe la polimerización de la tubulina y la captación de glucosa dependiente de los microtúbulos. Se produce daño irreversible en las células del tubo digestivo de los nematodos; esto produce inanición, muerte y expulsión del hospedador. Esta interrupción fundamental del metabolismo celular ofrece un tratamiento para gran variedad de parasitosis.

El albendazol se absorbe poco en el tubo digestivo. Su absorción deficiente puede ser una ventaja para tratar los helmintos intestinales, pero para el tratamiento exitoso de las infecciones hísticas por helmintos (p. ej., enfermedad hidatídica y neurocisticercosis) requiere que una cantidad suficiente del compuesto activo llegue al sitio de la infestación. El consumo de alimentos con abundante grasa (~40 g) mejora la absorción del fármaco incluso cinco tantos más. El metabolito sulfóxido de albendazol es el que ejerce el efecto terapéutico del medicamento fuera de la luz intestinal. El sulfóxido de albendazol cruza la barrera hematoencefálica, llega a una concentración mucho mayor de la alcanzada en el plasma. Las altas concentraciones de sulfóxido de albendazol obtenidas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) explican la eficacia del albendazol en el tratamiento de la neurocisticercosis.

El albendazol se metaboliza de manera extensa en el hígado, pero hay pocos datos acerca del uso de este compuesto en pacientes con hepatopatía. El tratamiento con una sola dosis de albendazol en seres humanos está casi libre de efectos adversos (frecuencia general ≤1%). Los ciclos más prolongados (p. ej., como el administrado contra la enfermedad quística y alveolar por equinococos) se relacionan con alteraciones de la función hepática y toxicidad de la médula ósea. Por tanto, cuando se anticipa su uso prolongado, el fármaco debe darse en ciclos de 28 días interrumpidos por intervalos de 14 días. El tratamiento prolongado con la dosis completa de albendazol (800 mg/día) debe hacerse con cautela en pacientes que también reciben fármacos con efectos conocidos en el sistema citocromo P450.

Amodiaquina Se ha usado mucho en el tratamiento del paludismo por >60 años. Como la cloroquina (la otra 4-aminoquinolina principal), ahora la amodiaquina se usa poco por la diseminación de la resistencia. La amodiaquina interfiere en la síntesis de hemozoína por formación de complejos con hemo. Se absorbe con rapidez y actúa como profármaco después de la administración oral; el principal metabolito plasmático, la monodesetilamodiaquina, es el compuesto antipalúdico predominante. La amodiaquina y sus metabolitos se excretan en la orina, pero no hay recomendaciones sobre el ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal. El uso repetido puede causar agranulocitosis y hepatotoxicidad; por consiguiente, este compuesto no debe usarse como profiláctico. A pesar de la resistencia difundida, la amodiaquina es efectiva en algunas áreas cuando se combina con otros antipalúdicos (p. ej., artesunato, sulfadoxina-pirimetamina), sobre todo en niños. A pesar de que está en la *"List of Essential Medicines"* de la Organización Mundial de la Salud, la amodiaquina no se distribuye ya en Estados Unidos.

Anfotericina B **Véanse** cuadro 217-1 y **capítulo 206**.

Antimoniales* A pesar de sus reacciones adversas y la necesidad de tratamiento parenteral prolongado, los compuestos antimoniales pentavalentes (designados Sb^v) se han mantenido como el tratamiento de primera elección para todas las formas de leishmaniosis en el mundo, sobre todo por su costo bajo, eficacia y supervivencia a la prueba del tiempo. Los antimoniales pentavalentes sólo tienen actividad después de la biorreducción de la forma trivalente Sb(III), que inhibe la tripanotiona reductasa, una enzima crucial participante en el control de la tensión oxidativa de la *Leishmania*. Que *Leishmania* utilice tripanotiona en lugar de glutatión (que usan las células de los mamíferos) explica la actividad específica de los antimoniales en los parásitos. El sistema reticuloendotelial capta los fármacos y es probable que su actividad contra *Leishmania* se intensifique por su localización. El estibogluconato de sodio es el único antimonial pentavalente disponible en Estados Unidos; el antimoniato de meglumina se utiliza sobre todo en países francófonos.

La resistencia es un problema grave en algunas zonas. Se identificó escasa falta de respuesta a Sb^v en India en el decenio de 1970, pero los aumentos seriales en la dosis diaria recomendada (a 20 mg/kg) y la duración del tratamiento (a 28 días) compensó de manera satisfactoria la resistencia creciente hasta cerca de 1990. Desde entonces, se generó un desgaste constante en la capacidad de los Sb^v para inducir una curación prolongada en pacientes con leishmaniosis visceral que viven en el este de India. La infección concomitante con VIH afecta la respuesta terapéutica.

El estibogluconato de sodio está disponible en solución acuosa y se administra por vía parenteral. Parece que el antimonio tiene dos fases de eliminación. Cuando el fármaco se administra por vía IV, la semivida media de la primera fase es <2 h; la semivida de la fase de eliminación terminal es cercana a 36 h. Es probable que esta fase lenta se deba a la conversión del antimonio pentavalente en una forma trivalente que quizá sea la causa de los efectos secundarios frecuentes con el tratamiento prolongado.

Derivados de la artemisinina* El artesunato, artemeter, arteméter, artemotilo y el compuesto original artemisinina son lactonas de sesquiterpeno derivadas de la planta artemisa dulce (*Artemisia annua*). Estos compuestos son al menos 10 veces más potentes *in vivo* que otros antipalúdicos y hoy día no generan resistencia cruzada con los antipalúdicos conocidos; por tanto, se convirtieron en los fármacos de primera elección para el tratamiento del paludismo grave por *falciparum malaria*. Los compuestos de artemisinina son eficaces en poco tiempo contra las formas sanguíneas asexuales de *Plasmodium*, pero no contra las formas intrahepáticas. Con la excepción del artesunato, la artemisinina y sus derivados son muy liposolubles y cruzan con facilidad las membranas celulares del hospedador y del parásito. Un factor que explica la toxicidad muy específica contra el paludismo es que los eritrocitos parasitados concentran la artemisinina y sus derivados hasta cifras 100 veces mayores que las de eritrocitos no infectados. El efecto antipalúdico de los compuestos mencionados es consecuencia sobre todo de la dihidroartemisinina (el metabolito activo); en presencia de hemo o del hierro molecular, la fracción endoperóxido de la dihidroartemisinina se descompone y genera radicales libres y otros metabolitos que dañan las proteínas del parásito. Los compuestos están dis-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 217-1 Generalidades de los fármacos usados en el tratamiento de las parasitosis

FÁRMACOS POR CLASE	PARASITOSIS	EFECTOS ADVERSOS	PRINCIPALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	CLASE EN EMBARAZO[a]	LECHE MATERNA
4-Aminoquinolinas					
Amodiaquina	Paludismo[b]	Agranulocitosis, hepatotoxicidad	Sin información	No asignada	Sí[c]
Cloroquina	Paludismo[b]	*Ocasionales:* prurito, náusea, vómito, cefalea, despigmentación del pelo, dermatitis exfoliativa, opacidad corneal reversible *Infrecuentes:* lesión irreversible de la retina, cambio de color de uñas, discrasias sanguíneas	Antiácidos y caolina: reducen absorción de cloroquina Ampicilina: la cloroquina reduce su biodisponibilidad Cimetidina: aumenta la concentración sérica de cloroquina Ciclosporina: la cloroquina aumenta su concentración sérica	No asignada[d]	Sí[c]
Piperaquina	Paludismo[b]	*Ocasionales:* perturbaciones del tubo digestivo	No hay señalamientos	No asignada	Sí
8-Aminoquinolinas					
Primaquina	Paludismo[b]	*Frecuentes:* hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD *Ocasionales:* metahemoglobinemia, trastornos del tubo digestivo *Infrecuentes:* síntomas del SNC	Quinacrina: potencia la toxicidad de primaquina	Contraindicada	Sí
Tafenoquina	Paludismo[b]	*Frecuentes:* hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD, malestar leve del tubo digestivo *Ocasionales:* metahemoglobinemia, cefaleas	Sin información	No asignada	Sí
Aminoalcoholes					
Halofantrina	Paludismo[b]	*Frecuentes:* dolor abdominal, diarrea *Ocasionales:* trastornos ECG (prolongación de QT y del intervalo PR relacionada con la dosis), náusea, prurito. Contraindicada en personas con cardiopatía o que tomaron mefloquina en las 3 semanas previas	Está contraindicado el uso concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QTc	C	Sin información
Lumefantrina	Paludismo[b]	*Ocasionales:* náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, anorexia, cefalea, mareo	Incremento de concentraciones plasmáticas por darunavir y nevirapina, decremento por etravirina	No asignada	Sin información
Aminoglucósidos					
Paromomicina	Amebosis,[b] infección con *Dientamoeba fragilis*, giardiosis, criptosporidiosis, leishmaniosis	*Frecuentes:* trastornos del tubo digestivo (sólo con uso oral) *Ocasionales:* nefrotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad vestibular (sólo con la vía parenteral)	Sin interacciones importantes	Oral: B Parenteral: no asignada[d]	Sin información
Anfotericina B Anfotericina B, desoxicolato de Anfotericina B y sulfato de colesterilo Anfotericina B, complejo lipídico Anfotericina B, liposomal (AmBisome)	Leishmaniosis,[e] meningoencefalitis amebiana	*Frecuentes:* fiebre, escalofrío, hipopotasemia, hipomagnesemia, nefrotoxicidad *Ocasionales:* vómito, disnea, hipotensión	Fármacos antineoplásicos: toxicidad renal, broncospasmo, hipotensión Glucocorticoides, ACTH, digitálicos: hipopotasemia Zidovudina: aumento de mielotoxicidad y nefrotoxicidad	B	Sin información
Antimoniales Antimonio pentavalente[f] Antimonato de meglumina	Leishmaniosis	*Frecuentes:* artralgias, mialgias, pancreatitis, cambios ECG (prolongación de QT, aplanamiento o inversión de onda T)	Sin interacciones importantes Antiarrítmicos y antidepresivos tricíclicos: aumenta el riesgo de toxicidad cardiaca	No asignada No asignada	Sí Sin información
Artemisinina y derivados Arteéter Artemeter	Paludismo[g]	*Ocasionales:* neurotoxicidad (ataxia, convulsiones), náusea, vómito, anorexia, dermatitis por contacto	Sin información Darunavir, etravirina y nevirapina disminuyen las concentraciones de artemeter	No asignada C	Sí[c] Sí[c]

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 217-1 Generalidades de los fármacos usados en el tratamiento de las parasitosis (*continuación*)

FÁRMACOS POR CLASE	PARASITOSIS	EFECTOS ADVERSOS	PRINCIPALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	CLASE EN EMBARAZO[a]	LECHE MATERNA
Artesunato[f]			Mefloquina: el artesunato reduce su concentración y acelera su eliminación	C	Sí[c]
Dihidroartemisinina			Mefloquina: aumenta la absorción	No asignada	Sí[c]
Atovacuona	Paludismo,[b] babesiosis	*Frecuentes:* náusea, vómito *Ocasionales: dolor* abdominal, cefalea	Su concentración plasmática se reduce con rifampicina, tetraciclina, atazanavir, efavirenz, lopinavir/ritonavir; su biodisponibilidad disminuye con metoclopramida	C	Sin información
Azoles Fluconazol Itraconazol Ketoconazol	Leishmaniosis	*Graves:* hepatotoxicidad *Infrecuentes:* trastornos cutáneos exfoliativos, anafilaxia	Warfarina, hipoglucemiantes orales, difenilhidantoinato, ciclosporina, teofilina, digoxina, dofetilida, quinidina, carbamazepina, rifabutina, busulfán, docetaxel, alcaloides de la vinca, pimozida, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, verapamilo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, tacrolimús, sirolimús, indinavir, ritonavir, saquinavir, alfentanilo, buspirona, metilprednisolona, trimetrexato: los azólicos aumentan sus concentraciones plasmáticas Carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoinato, isoniazida, rifabutina, rifampicina, antiácidos, antagonistas del receptor H_2, inhibidores de la bomba de protones, nevirapina: reducen la concentración plasmática de los azoles Claritromicina, eritromicina, indinavir, ritonavir: aumentan la concentración plasmática de los azoles	C	Sí
Benzimidazoles					
Albendazol	Ascariosis, capilariosis, clonorcosis, larva cutánea migratoria, cisticercosis,[b] equinococosis,[b] enterobiosis, enterocolitis, gnatostomosis, anquilostomosis, filariosis linfática, microsporidiosis, estrongiloidosis, triquinelosis, tricostrongilosis, tricurosis, larva visceral migratoria	*Ocasionales:* náusea, vómito, dolor abdominal, cefalea, alopecia reversible, aumento de aminotransferasas *Infrecuentes:* leucopenia, exantema	Dexametasona, prazicuantel: la concentración plasmática de sulfóxido de albendazol aumenta ~50%	C	Sí[c]
Mebendazol	Ascariosis,[b] capilariosis, enterocolitis eosinofílica, enterobiosis,[b] anquilostomosis,[b] triquinelosis, tricostrongilosis, tricurosis,[b] larva visceral migratoria	*Ocasionales:* diarrea, dolor abdominal, aumento de aminotransferasas *Infrecuentes:* agranulocitosis, trombocitopenia, alopecia	Cimetidina: inhibe el metabolismo de mebendazol	C	Sin información
Tiabendazol	Estrongiloidosis,[b] larva cutánea migratoria,[b] larva visceral migratoria[b]	*Frecuentes:* anorexia, náusea, vómito, diarrea, cefalea, mareo, olor urinario similar a espárragos *Ocasionales:* somnolencia, aturdimiento, cristaluria, aumento de aminotransferasas, psicosis *Infrecuentes:* hepatitis, convulsiones, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson, acúfenos	Teofilina: el tiabendazol aumenta su concentración sérica	C	Sin información

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 217-1 Generalidades de los fármacos usados en el tratamiento de las parasitosis (*continuación*)

FÁRMACOS POR CLASE	PARASITOSIS	EFECTOS ADVERSOS	PRINCIPALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	CLASE EN EMBARAZO[a]	LECHE MATERNA
Triclabendazol	Fasciolosis, paragonimiosis	*Ocasionales:* cólico abdominal, diarrea, cólico biliar, cefalea transitoria	Sin información	No asignada	Sí
Benznidazol	Enfermedad de Chagas	*Frecuentes:* exantema, prurito, náusea, leucopenia, parestesias	Sin interacciones importantes	No asignada	Sin información
Clindamicina	Babesiosis, paludismo, toxoplasmosis	*Ocasionales:* colitis pseudomembranosa, dolor abdominal, diarrea, náusea y vómito *Infrecuentes:* prurito, exantemas cutáneos	Sin interacciones importantes	B	Sí[c]
Diloxanida, furoato de	Amebosis	*Frecuentes:* flatulencia *Ocasionales:* náusea, vómito, diarrea *Infrecuentes:* prurito	Ninguna informada	Contraindicado	Sin información
Eflornitina[h] (difluoro-metil ornitina, DFMO)	Tripanosomosis	*Frecuentes:* pancitopenia *Ocasionales*: diarrea, convulsiones Infrecuentes: hipoacusia transitoria	Sin interacciones importantes	Contraindicado	Sin información
Emetina y dehidroemetina[f]	Amebosis, fasciolosis	*Graves:* cardiotoxicidad *Frecuentes:* dolor en sitio de inyección *Ocasionales:* mareo, cefalea, síntomas del tubo digestivo	Ninguna informada	X	Sin información
Folato, antagonistas del					
Dihidrofolato reductasa, inhibidores de la					
Pirimetamina	Paludismo,[b] isosporosis, toxoplasmosis[b]	*Ocasionales:* deficiencia de folato *Infrecuentes*: exantema, convulsiones, reacciones cutáneas graves (necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson)	Sulfonamidas, proguanilo, zidovudina: aumentan el riesgo de supresión medular cuando se usan juntos	C	Sí
Proguanilo y clorproguanilo	Paludismo	*Ocasionales:* urticaria *Infrecuentes:* hematuria, trastornos del tubo digestivo	Atazanavir, efavirenz, lopinavir/ritonavir: disminuyen las concentraciones plasmáticas de proguanilo	C	Sí
Trimetoprim	Ciclosporosis, isosporosis	Hiperpotasemia, molestia del tubo digestivo, estomatitis leve	Metotrexato: depuración reducida Warfarina: efecto prolongado Difenilhidantoinato: aumento del metabolismo hepático	C	Sí
Dihidropteroato sintetasa, inhibidores de la: sulfonamidas Sulfadiazina Sulfametoxazol Sulfadoxina	Paludismo,[b] toxoplasmosis[b]	*Frecuentes:* trastornos del tubo digestivo, reacciones cutáneas alérgicas, cristaluria *Infrecuentes:* reacciones cutáneas graves (necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), agranulocitosis, anemia aplásica, hipersensibilidad de las vías respiratorias, hepatitis, nefritis intersticial, hipoglucemia, meningitis aséptica	Diuréticos tiazídicos: aumentan el riesgo de trombocitopenia en ancianos Warfarina: efecto prolongado por las sulfonamidas Metotrexato: aumenta la concentración con las sulfonamidas Difenilhidantoinato: las sulfonamidas disminuyen su metabolismo Sulfonilureas: su efecto se prolonga con las sulfonamidas	B	Sí
Dihidropteroato sintetasa, inhibidores de la: sulfonas					
Dapsona	Leishmaniosis, paludismo, toxoplasmosis	*Frecuentes:* exantema, anorexia *Ocasionales:* hemólisis, metahemoglobinemia, neuropatía, dermatitis alérgica, anorexia, náusea, vómito, taquicardia, cefalea, insomnio, psicosis, hepatitis *Infrecuente:* agranulocitosis	Rifampicina: reduce la concentración plasmática de dapsona	C	Sí
Fumagilina	Microsporidiosis	*Infrecuentes:* neutropenia, trombocitopenia	Ninguna informada	Sin información	Sin información

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 217-1 Generalidades de los fármacos usados en el tratamiento de las parasitosis (*continuación*)

FÁRMACOS POR CLASE	PARASITOSIS	EFECTOS ADVERSOS	PRINCIPALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	CLASE EN EMBARAZO[a]	LECHE MATERNA
Furazolidona	Giardiosis	*Frecuentes:* náusea, vómito, orina parda *Ocasionales:* prurito rectal, cefalea *Infrecuentes:* anemia hemolítica, reacciones tipo disulfiram, interacciones con inhibidor de la MAO	Riesgo de crisis hipertensiva cuando se administra >5 días con inhibidores de la MAO	C	Sin información
Ivermectina	Ascariosis, larva cutánea migratoria, gnatostomosis, loasis, filariosis linfática, oncocercosis,[b] escabiosis, estrongiloidosis,[b] tricurosis	*Ocasionales:* fiebre, prurito, cefalea, mialgias *Infrecuente:* hipotensión	Sin interacciones importantes	C	Sí[c]
Macrólidos					
Azitromicina	Babesiosis	*Ocasionales:* náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal *Infrecuentes:* angioedema, ictericia colestásica	Ciclosporina y digoxina: la azitromicina aumenta su concentración Nelfinavir: aumenta la concentración de azitromicina	B	Sí
Espiramicina[h]	Toxoplasmosis	*Ocasionales:* trastornos del tubo digestivo, exantemas cutáneos transitorios *Infrecuentes:* trombocitopenia, prolongación de QT en lactantes, hepatitis colestásica	Sin interacciones importantes	No asignada[d]	Sí[c]
Mefloquina	Paludismo[b]	*Frecuentes:* mareo, náusea, cefalea. *Ocasionales:* confusión, pesadillas, insomnio, trastorno visual, alteraciones ECG transitorias y asintomáticas, incluidos bradicardia sinusal, arritmia sinusal, bloqueo AV de primer grado, prolongación de intervalo QT y ondas T anómalas *Infrecuentes:* psicosis, convulsiones, hipotensión	Administración de halofantrina <3 semanas después del uso de mefloquina puede causar prolongación letal de QTc. La mefloquina puede reducir la concentración plasmática de los anticonvulsivos, su concentración disminuye y su depuración se acelera con artesunato. La mefloquina disminuye las concentraciones plasmáticas del ritonavir y quizá de otros inhibidores de proteasas.	C	Sí
Melarsoprol[f]	Tripanosomosis	*Frecuentes:* lesión miocárdica, encefalopatía, neuropatía periférica, hipertensión *Ocasionales:* hemólisis por G6PD, eritema nodoso leproso *Infrecuente:* hipotensión	Sin interacciones importantes	No asignada	Sin información
Metrifonato	Esquistosomosis	*Frecuentes:* dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, cefalea, vértigo, broncospasmo *Infrecuentes:* síntomas colinérgicos	Sin interacciones importantes	B	No
Miltefosina	Leishmaniosis,[b] meningoencefalitis amebiana primaria	*Frecuentes:* trastornos del tubo digestivo leves y transitorios (1-2 días) en las primeras 2 semanas de tratamiento (se resuelven cuando se completa el tratamiento), cinetosis *Ocasionales:* aumentos reversibles de creatinina y aminotransferasas	Sin interacciones importantes	No asignada	Sin información
Niclosamida	Cestodos intestinales[b]	*Ocasionales:* náusea, vómito, mareo, prurito	Sin interacciones importantes	B	Sin información
Nifurtimox[f]	Enfermedad de Chagas	*Frecuentes:* náusea, vómito, dolor abdominal, insomnio, parestesias, debilidad, temblores. *Infrecuentes:* convulsiones (todos reversibles y relacionados con la dosis)	Sin interacciones importantes	No asignada	Sin información
Nitazoxanida	Criptosporidiosis,[b] giardiosis[b]	*Ocasionales:* dolor abdominal, diarrea *Infrecuentes:* vómito, cefalea	Incrementa las concentraciones plasmáticas de fármacos ligados de forma ávida a proteínas (como el difenilhidantoinato y la warfarina	B	Sin información

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 217-1 Generalidades de los fármacos usados en el tratamiento de las parasitosis (*continuación*)

FÁRMACOS POR CLASE	PARASITOSIS	EFECTOS ADVERSOS	PRINCIPALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	CLASE EN EMBARAZO[a]	LECHE MATERNA
Nitroimidazoles					
Metronidazol	Amebosis,[b] balantidiosis, dracunculosis, giardiosis, tricomonosis,[b] infección por *D. fragilis*	*Frecuentes:* náusea, cefalea, anorexia, regusto metálico *Ocasionales:* vómito, insomnio, vértigo, parestesias, efectos tipo disulfiram *Infrecuentes:* convulsiones, neuropatía periférica	Warfarina: su efecto se intensifica con metronidazol Disulfiram: reacción psicótica Fenobarbital, difenilhidantoinato: aceleran la eliminación de metronidazol Litio: el metronidazol aumenta su concentración sérica Cimetidina: prolonga la semivida del metronidazol Soluciones orales de antirretrovíricos que contienen alcohol: efecto antabúsico	B	Sí
Tinidazol	Amebosis,[b] giardiosis, tricomonosis	*Ocasionales:* náusea, vómito, gusto metálico	Véase metronidazol	C	Sí
Oxamniquina	Esquistosomosis	*Ocasionales:* mareo, somnolencia, cefalea, orina anaranjada, aumento de aminotransferasas *Infrecuentes:* convulsiones	Sin interacciones importantes	C	Sin información
Pentamidina, isetionato de	Leishmaniosis, tripanosomosis	*Frecuentes:* hipotensión, hipoglucemia, pancreatitis, abscesos estériles en los sitios de inyección IM, trastornos del tubo digestivo, insuficiencia renal reversible *Ocasionales:* hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, delirio *Infrecuente:* anafilaxia	Sin interacciones importantes	C	Sin información
Piperazina y derivados					
Piperazina	Ascariosis, enterobiosis	*Ocasionales:* náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, cefalea *Infrecuentes:* neurotoxicidad, convulsiones	Ninguna informada	C	Sin información
Dietilcarbamazina[f]	Filariosis linfática, loasis, eosinofilia pulmonar tropical	*Frecuentes:* náusea relacionada con la dosis, vómito *Infrecuentes:* fiebre, escalofrío, artralgias, cefalea	Ninguna informada	No asignada[d]	Sin información
Pirantel, pamoato de	Ascariosis, enterocolitis eosinofila, enterobiosis,[b] anquilostomosis, tricostrongilosis	*Ocasionales*: alteraciones del tubo digestivo, cefalea, mareos, aminotransferasas altas	Sin interacciones importantes	C	Sin información
Pironaridina	Paludismo	*Ocasionales:* cefalea, náusea	Ninguna informada hasta ahora	B	Sí
Prazicuantel	Clonorcosis,[b] cisticercosis, difilobotriosis, himenolepiosis, teniosis, opistorcosis, trematodos intestinales, paragonimiosis, esquistosomosis[b]	*Frecuentes:* dolor abdominal, diarrea, mareo, cefalea, malestar *Ocasionales:* fiebre, náusea *Infrecuentes:* prurito, singulto	Sin interacciones importantes	B	Sí
Quinacrina[h]	Giardiosis[b]	*Frecuentes:* cefalea, náusea, vómito, regusto amargo *Ocasionales:* color amarillo-anaranjado de la piel, escleróticas, orina; comienza luego de 1 semana de tratamiento y dura hasta 4 meses después de suspenderlo *Infrecuentes:* psicosis, dermatitis exfoliativa, retinopatía, hemólisis por G6PD, exacerbación de psoriasis, efectos similares a los del disulfiram	Primaquina: toxicidad potenciada por quinacrina	C	Sin información
Quinina y quinidina	Paludismo, babesiosis	*Frecuentes:* cinconismo (acúfenos, sordera a tonos altos, cefalea, disforia, náusea, vómito, dolor abdominal, trastornos visuales, hipotensión postural), hiperinsulinemia que causa hipoglucemia con peligro para la vida	Inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos tiazídicos: reducen la eliminación renal de quinidina Amiodarona, cimetidina: aumentan la concentración de quinidina	X	Sí[c]

(*continúa*)

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 217-1 Generalidades de los fármacos usados en el tratamiento de las parasitosis (*continuación*)

FÁRMACOS POR CLASE	PARASITOSIS	EFECTOS ADVERSOS	PRINCIPALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	CLASE EN EMBARAZO[a]	LECHE MATERNA
		Ocasionales: sordera, anemia hemolítica, arritmias, hipotensión por infusión IV rápida	Nifedipina: reduce concentración de quinidina; la quinidina enlentece el metabolismo de la nifedipina Fenobarbital, difenilhidantoinato, rifampicina: eliminación hepática acelerada de quinidina Verapamilo: reduce eliminación hepática de quinidina Diltiazem: disminuye la eliminación de quinidina		
Quinolonas Ciprofloxacina	Ciclosporosis, isosporosis	*Ocasionales:* náusea, diarrea, vómito, dolor o molestia abdominal, cefalea, inquietud, exantema *Infrecuentes*: mialgias y artralgias, rotura tendinosa, síntomas del SNC (nerviosismo, agitación, insomnio, ansiedad, pesadillas o paranoia), convulsiones	Probenecid: aumenta la concentración sérica de ciprofloxacina. Teofilina, warfarina: la ciprofloxacina aumenta su concentración sérica	C	Sí
Suramina[f]	Tripanosomosis	*Frecuentes:* inmediatos: fiebre, urticaria, náusea, vómito, hipotensión; tardíos (hasta 24 h): dermatitis exfoliativa, estomatitis, parestesias, fotofobia, disfunción renal *Ocasionales:* nefrotoxicidad, toxicidad suprarrenal, atrofia óptica, anafilaxia	Sin interacciones importantes	No asignada	Sin información
Tetraciclinas	Balantidiosis, infección por *D. fragilis*, paludismo, filariosis linfática (doxiciclina)	*Frecuentes:* trastornos del tubo digestivo *Ocasionales:* dermatitis por fotosensibilidad *Infrecuentes:* dermatitis exfoliativa, esofagitis, hepatotoxicidad	Warfarina: las tetraciclinas prolongan su efecto	D	Sí
Yodoquinol	Amebosis,[b] banatidiosis, infección por *D. fragilis*	*Ocasionales:* cefalea, exantema, prurito, tirotoxicosis, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea *Infrecuentes:* neuritis óptica, neuropatía periférica, convulsiones, encefalopatía	Sin interacciones importantes	C	Sin información

[a] Con base en las categorías en embarazo de la U.S. Food and Drug Administration de A-D, X. [b] Aprobado por la FDA para esta indicación. [c] No se considera nocivo. [d] Organizaciones internacionales fuera de Estados Unidos recomiendan el uso en el embarazo. [e] Sólo anfotericina B está aprobada por la FDA para esta indicación. [f] Disponible a través de los CDC. [g] Sólo artemeter (combinado con lumefantrina) y artesunato tienen la aprobación de la FDA para esta indicación. [h] Disponible a través del fabricante.

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AV, auriculoventricular; SNC, sistema nervioso central; ECG, electrocardiograma; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; MAO, monoamino-oxidasa.

ponibles para administración oral, rectal, IV e intramuscular (IM), según el derivado. En Estados Unidos, se puede obtener el artesunato por vía IV para tratar el paludismo grave que no reacciona a la quinidina, y para ello se puede utilizar la línea directa de los CDC contra el paludismo (770-488-7788 u 855-856-4713 [sin costo], M-F, 0800-1630 EST; 770-488-7100 después de horas de oficina). La artemisinina y sus derivados se eliminan con rapidez de la circulación. Sus semividas cortas limitan su valor para la profilaxis y la monoterapia. Las reacciones adversas al parecer son poco importantes, aunque se ha señalado la aparición de bradicardia sinusal y bloqueo cardiaco transitorio de primer grado. Se han detectado embriotoxicidad y neurotoxicidad en modelos animales, pero en seres humanos no se han identificado, en los intentos de investigación activa. Estos compuestos sólo deben usarse combinados con otro fármaco de acción prolongada (p. ej., artesunato-mefloquina, dihidroartemisinina-piperaquina). Existe una formulación combinada de artemeter y lumefrantina para el tratamiento del paludismo falciparum agudo no complicado adquirido en zonas en las que *Plasmodium falciparum* es resistente a la cloroquina y los antifolatos.

Atovacuona Es una hidroxinaftoquinona con actividad de amplio espectro contra protozoarios por inhibición selectiva del transporte de electrones en las mitocondrias del parásito. Este fármaco tiene actividad poderosa contra la toxoplasmosis y la babesiosis cuando se usa con pirimetamina y azitromicina, respectivamente. La atovacuona tiene un mecanismo de acción nuevo contra *Plasmodium*, inhibe el sistema de transporte de electrones en el complejo del citocromo bc1. Este compuesto tiene actividad contra las etapas eritrocítica y exoeritrocítica de *Plasmodium*. Sin embargo, como no erradica los hipnozoítos del hígado, los pacientes infectados con *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale* deben recibir profilaxis radical.

Una combinación con dosis fijas de atovacuona y proguanida se usa para la prevención del paludismo y el tratamiento del paludismo agudo por *P. falciparum* no complicado. Esta formulación es eficaz en regiones con *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos. La resistencia a la atovacuona surge con rapidez al sucederse mutaciones en el complejo del citocromo b de la mitocondria del parásito. Sin embargo, dichas mutaciones originan infertilidad de los parásitos del género femenino; de ese modo, es imposible transmitir los parásitos resistentes a la atovacuona a otra persona. Tal situación puede explicar por qué no se ha notificado resistencia en seres humanos.

La biodisponibilidad de atovacuona es muy variable. La absorción después de una dosis oral única es lenta, aumenta dos o tres veces con una comida grasosa y está limitada por dosis mayores de 750 mg. La semivida de eliminación aumenta en pacientes con daño hepático moderado. Debido a la posibilidad de acumulación del fármaco, el uso de atovacuona casi siempre está contraindicado en personas con depuración de creatinina <30 mL/min. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con daño renal leve a moderado.

Azitromicina **Véanse** cuadro 217-1 y **capítulo 139**.

Azoles **Véanse** cuadro 217-1 y **capítulo 206**.

Benznidazol* Este derivado oral del nitroimidazol se usa para tratar la enfermedad de Chagas, con tasas de curación registradas del 80 al 90%

Biblioteca Médica Virtual

en infecciones agudas. Se cree que el benznidazol tiene efectos tripanocidas por generación de radicales de oxígeno a los que los parásitos son más sensibles que las células de los mamíferos por una deficiencia relativa de enzimas antioxidantes. El benznidazol también parece alterar el balance entre los mediadores proinflamatorios y los antiinflamatorios porque reduce la síntesis de nitrito, interleucina (IL)-6 e IL-10 en los macrófagos. El benznidazol es muy lipófilo y se absorbe con facilidad. Se somete a metabolismo extenso, sólo 5% de la dosis se excreta sin cambios en la orina. El benznidazol se tolera bien, los efectos secundarios son infrecuentes y casi siempre se manifiestan como molestia digestiva o exantema pruriginoso.

Cloroquina Esta 4-aminoquinolina tiene marcada actividad esquizonticida rápida y gametocida contra las formas sanguíneas de *P. ovale* y *Plasmodium malariae*, así como cepas susceptibles de *P. vivax* y *P. falciparum*. No posee actividad contra las formas intrahepáticas (*P. vivax* y *P. ovale*). Los eritrocitos parasitados acumulan la cloroquina en concentraciones mucho mayores a los eritrocitos normales. La cloroquina es una base débil y se concentra en las vacuolas alimentarias de los parásitos intraeritrocíticos debido al gradiente relativo de pH entre el espacio extracelular y la vacuola alimentaria ácida. Una vez que entra en la vacuola alimentaria ácida, la cloroquina se convierte con rapidez en una forma protonada a la que la membrana es impermeable y queda atrapada. La acumulación continua de este fármaco en dichas vacuolas produce concentraciones 600 veces mayores a las del plasma. La acumulación marcada de cloroquina aumenta el pH dentro de la vacuola alimentaria hasta un nivel superior al necesario para la actividad óptima de las proteasas ácidas, lo cual inhibe la hemo polimerasa del parásito; como resultado, este último muere por sus propios desechos metabólicos. En comparación con las cepas susceptibles, los plasmodios resistentes a la cloroquina transportan este medicamento fuera de los compartimientos intraparasitarios con mayor rapidez y mantienen concentraciones menores de cloroquina en sus vesículas ácidas. La hidroxicloroquina, un congénere de la cloroquina, tiene eficacia antipalúdica equivalente a la de la cloroquina, pero es preferible a ésta para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios porque produce menor toxicidad ocular cuando se administra a dosis altas.

La cloroquina se absorbe bien, pero como tiene un alto porcentaje de unión con los tejidos, se requiere una dosis de impregnación para alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas. La concentración farmacológica terapéutica en el plasma se consigue 2-3 h después de la administración oral (la vía preferible). La cloroquina puede darse por vía IV, pero la administración parenteral muy rápida quizás origine convulsiones y muerte por colapso cardiovascular. La semivida de la cloroquina es de 4 días, pero el ritmo de excreción disminuye conforme se reduce la concentración plasmática, lo cual hace posible la administración semanal para la profilaxis en zonas con cepas sensibles. Casi la mitad del fármaco original se excreta en la orina, pero la dosis no debe reducirse en personas con paludismo agudo e insuficiencia renal.

Ciprofloxacina **Véanse** cuadro 217-1 y **capítulo 139**.

Clindamicina **Véanse** cuadro 217-1 y **capítulo 139**.

Dapsona **Véanse** cuadro 217-1 y **capítulo 176**.

Dehidroemetina La emetina es un alcaloide derivado de la ipecacuana; la dehidroemetina es un derivado sintético de la emetina y se considera menos tóxico. Ambos tienen actividad contra *Entamoeba histolytica* y parecen actuar por bloqueo de la elongación peptídica, lo cual inhibe la síntesis de proteínas. La emetina se absorbe con rapidez después de la administración parenteral, se distribuye pronto en todo el cuerpo y se excreta despacio en la orina sin cambios. Ambos compuestos están contraindicados en pacientes con nefropatía.

Dietilcarbamazina* Un derivado del compuesto antihelmíntico piperazina con un largo historial de uso exitoso, la dietilcarbamazina (DEC) se mantiene como el tratamiento de elección contra la filariosis linfática y la loasis, también se ha usado para la larva migratoria visceral. Aunque la piperazina no tiene actividad contra filarias, el anillo piperazina de DEC es esencial para su actividad farmacológica. El mecanismo de acción de la DEC todavía no se define del todo. Los mecanismos propuestos incluyen inmovilización por inhibición de los receptores musculares colinérgicos del parásito, interrupción de la formación del microtúbulo y alteración de las membranas superficiales del helminto que intensifican la destrucción por parte del sistema inmunitario del hospedador. La DEC aumenta las propiedades de adherencia de los eosinófilos. No se ha observado aparición de resistencia bajo presión farmacológica (o sea, decremento progresivo de la eficacia cuando el fármaco se usa mucho en poblaciones humanas), aunque la DEC tiene efectos variables cuando se administra a personas con filariosis. La administración mensual produce profilaxis eficaz contra la filariosis bancrofti y la loasis.

La DEC se absorbe bien después de la administración oral, y la concentración plasmática máxima se alcanza en 1-2 h. No se cuenta con una modalidad parenteral. El fármaco se elimina sobre todo por excreción renal; menos del 5% se encuentra en heces. Si se administra más de una dosis a un paciente con disfunción renal, la dosis debe reducirse de forma proporcional al decremento de la tasa de depuración de creatinina. La alcalinización de la orina impide la excreción renal y aumenta la semivida de la DEC. El uso en pacientes con oncocercosis puede desencadenar una reacción de Mazzotti, con prurito, fiebre y artralgias. Como otras piperazinas, la DEC tiene actividad contra especies de *Ascaris*. Las personas infestadas también con este nematodo pueden expulsar gusanos vivos después del tratamiento.

Furoato de diloxanida Este compuesto, una acetanilida sustituida, tiene actividad luminal que se usa para erradicar los quistes de *E. histolytica*. Después de su ingestión, el furoato de diloxanida se hidroliza por efecto de las enzimas de la luz o la mucosa intestinal, lo cual libera ácido furoico y éster de diloxanida; este último tiene acción amebicida directa.

El furoato de diloxanida se administra sólo en personas asintomáticas que expulsan quistes. En pacientes con amebiasis activa, la diloxanida casi siempre se proporciona combinada con un 5-nitroimidazol, como el metronidazol o el tinidazol. El furoato de diloxanida se absorbe con rapidez después de la administración oral. Cuando se toma de forma simultánea con un 5-nitroimidazol, las concentraciones de diloxanida alcanzan el máximo en 1 h y desaparecen en un lapso de 6 h. Cerca de 90% de la dosis oral se excreta en la orina en 48 h, sobre todo como metabolito glucurónido. Este fármaco está contraindicado en embarazadas y lactantes, así como en niños menores de 2 años de edad.

Eflornitina* La eflornitina (difluoro-metil-ornitina) es un análogo fluorado del aminoácido ornitina. En un principio se designó como un compuesto antineoplásico, pero la eflornitina es eficaz contra las tripanosomátides.

La eflornitina tiene actividad específica contra todas las etapas de infección con *Trypanosoma brucei gambiense*; no obstante, es inactiva contra *Trypanosoma brucei rhodesiense*. El fármaco actúa como inhibidor irreversible del suicidio de la ornitina descarboxilasa, la primera enzima en la biosíntesis de las poliaminas putrescina y espermidina. Las poliaminas son esenciales para la síntesis de la tripanotiona, enzima necesaria para la conservación de los tioles intracelulares en el estado redox preciso, y para eliminar los metabolitos de oxígeno reactivos. Sin embargo, las poliaminas también son esenciales para la división celular de los eucariotas, y la ornitina descarboxilasa es similar en los tripanosomas y los mamíferos. La actividad antiparasitaria selectiva de la eflornitina se explica en parte por la estructura de la enzima tripanosómica, que carece de una secuencia terminal C de 36 aminoácidos que existe en la ornitina descarboxilasa de los mamíferos. Esta diferencia produce un recambio menor de la ornitina descarboxilasa y un decremento más rápido de las poliaminas en los tripanosomas que en el hospedador mamífero. La efectividad reducida de eflornitina contra *T. b. rhodesiense* parece deberse a la capacidad del parásito para reponer la enzima inhibida con más rapidez que *T. b. gambiense*.

La eflornitina es menos tóxica, pero más costosa que el tratamiento convencional. Puede administrarse por vía IV u oral. La dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal. Este fármaco cruza la barrera hematoencefálica con facilidad; la concentración en LCR es más alta en personas con la afectación más grave del sistema nervioso central (SNC).

Fumagilina† Descubierta originalmente como un compuesto antiangiógeno proveniente del hongo (*Aspergillus fumigatus*), es un antibiótico insoluble en agua y activo contra microsporidios, y se utiliza de forma tópica para combatir infecciones oculares causadas por *Encephalitozoon*. Cuando se utilizó por vía sistémica, fumagilina fue eficaz pero produjo trombocitopenia en todos los individuos en la segunda semana de tratamiento; este efecto colateral revirtió con facilidad cuando se suspendió el fármaco. La fumagilina actúa al unirse a la aminopeptidasa 2 de metionina, y con ello inhibe la réplica del microsporidio al bloquear de manera irreversible el sitio activo.

Furazolidona Este derivado del nitrofurano es una alternativa eficaz para el tratamiento de giardiosis y también tiene actividad contra *Isospo-*

Biblioteca Médica Virtual

ra belli. Como es el único compuesto que actúa contra *Giardia* disponible de forma líquida, es el que más se usa para tratar a niños en edad preescolar. La furazolidona experimenta activación reductora en los trofozoítos de *Giardia lamblia*, un fenómeno que a diferencia de la activación por reducción del metronidazol, implica a una NADH oxidasa. El efecto antiparasitario se relaciona con la toxicidad de los productos reducidos, que dañan componentes celulares importantes, incluido el DNA. Se pensaba que la furazolidona casi no se absorbía después de su ingestión, pero la presencia de reacciones adversas sistémicas indica que no es así. Más del 65% de la dosis del fármaco se recupera de la orina como metabolitos coloreados. El omeprazol reduce la biodisponibilidad oral de la furazolidona.

Esta última es un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO); por tanto, durante el tratamiento es preciso ser cauteloso al administrarla junto con otros fármacos (en particular las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta) y cuando se consumen alimentos y bebidas que contienen tiramina. Sin embargo, no hay informes de crisis hipertensivas en pacientes tratados con furazolidona y se sugiere que, como ésta inhibe la MAO de manera gradual durante varios días, los riesgos son bajos si el tratamiento se limita a un ciclo de 5 días. Como es posible que haya anemia hemolítica en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*) e inestabilidad del glutatión, la furazolidona está contraindicada en mujeres que amamantan y en recién nacidos.

Halofantrina Este 9-fenantrenometanol es una de las tres clases de arilaminoalcoholes que el *World War II Malaria Chemotherapy Program* identificó al principio como fármacos antipalúdicos potentes. Se cree que su actividad es similar a la de la cloroquina, aunque es una alternativa oral para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

Se cree que la halofantrina comparte un mecanismo o más con las 4-aminoquinolinas, forma un complejo con la ferroprotoporfirina IX e interfiere en la degradación de la hemoglobina. Se ha demostrado que se une a la plasmepsina, enzima que degrada la hemoglobina y que es característica de los plasmodios.

La biodisponibilidad de la halofantrina es errática, pero su absorción aumenta de manera notable cuando se toma con una comida grasosa. La semivida de eliminación de la halofantrina es de 1 a 2 días; se excreta sobre todo en las heces. La halofantrina se metaboliza a *N*-debutil-halofantrina por efecto de la enzima CYP3A4 del citocromo P450. Debe evitarse el jugo de toronja durante el tratamiento porque aumenta la biodisponibilidad de halofantrina y la prolongación del intervalo QT que ésta induce, ya que inhibe la isoenzima CYP3A4 en el enterocito.

Yodoquinol Este fármaco (diyodohidroxiquina), una hidroxiquinolina, es un compuesto luminal efectivo en el tratamiento de amebosis, balantidosis y la infección por *Dientamoeba fragilis*. Se desconoce su mecanismo de acción. Su absorción es deficiente. Como el medicamento contiene 64% de yodo unido por enlaces orgánicos, debe usarse con cautela en pacientes con tiroidopatía. En ocasiones, el tratamiento con yodoquinol produce dermatitis por yodo. La concentración de yodo sérico unido con proteínas puede incrementarse durante el tratamiento e interferir con ciertas pruebas de la función tiroidea. A veces estos efectos persisten hasta 6 meses después de suspender el tratamiento. El yodoquinol está contraindicado en pacientes con hepatopatía. Las más graves son las reacciones del tratamiento prolongado a dosis altas (neuritis óptica, neuropatía periférica), que no deben tener lugar si se siguen los esquemas posológicos recomendados.

Ivermectina Este medicamento (22,23-dihidroavermectina) es un derivado de la lactona macrocíclica avermectina producida por el actinomiceto *Streptomyces avermitilis*, que vive en el suelo. La ivermectina es activa a dosis bajas contra una amplia variedad de helmintos y ectoparásitos. Es el fármaco de elección en el tratamiento de la oncocercosis, estrongiloidosis, larva migratoria cutánea y escabiosis. La ivermectina tiene actividad intensa contra microfilarias y las filariosis linfáticas, pero no contra las macrofilarias. Cuando este fármaco se usa combinado con otros como DEC o albendazol para el tratamiento de la filariosis linfática, la actividad es sinérgica. Aunque actúa contra los helmintos intestinales *Ascaris lumbricoides* y *Enterobius vermicularis*, la ivermectina únicamente consigue eficacia variable en la tricocefalosis y es ineficaz en la anquilostomosis. El uso difundido de la ivermectina en el tratamiento de las infestaciones por nematodos intestinales en ovejas y cabras dio origen al surgimiento de resistencia en la práctica veterinaria; es probable que este fenómeno implique problemas para su uso en la medicina humana.

Los datos sugieren que la ivermectina actúa mediante la abertura de los conductos de cloro dependientes de glutamato relacionados con la membrana neurovascular. La entrada de iones cloro produce hiperpolarización y parálisis muscular, sobre todo en la faringe de los nematodos, con el bloqueo consecuente de la ingestión de nutrimentos. Como estos conductos de cloro sólo existen en los invertebrados, la parálisis nada más ocurre en el parásito.

La ivermectina está disponible para la administración en seres humanos como formulación oral de forma exclusiva. Este compuesto mantiene un alto porcentaje de unión con proteínas; se excreta casi por completo en las heces. Tanto el alimento como la cerveza aumentan de manera importante su biodisponibilidad. La ivermectina se distribuye en todo el cuerpo; los estudios en animales indican que la mayor concentración se acumula en el tejido adiposo y el hígado, con poca acumulación en el cerebro. Existen pocos datos para guiar el tratamiento en hospedadores con trastornos que puedan influir en la farmacocinética del compuesto.

Por lo general, la ivermectina se administra en una sola dosis de 150-200 μg/kg. En ausencia de parasitosis, los efectos secundarios de las dosis terapéuticas de ivermectina son mínimos. Los efectos adversos en pacientes con infestación por filarias incluyen fiebre, mialgia, malestar, sensación de desmayo y, a veces, hipotensión postural. La gravedad de tales efectos colaterales se relaciona con la intensidad de la parasitosis, con más síntomas en las personas con mayor cantidad de parásitos. En la oncocercosis, también puede haber edema cutáneo, prurito e irritación ocular leve. Los efectos adversos casi siempre se autolimitan y sólo en ocasiones requieren tratamiento sintomático con antipiréticos o antihistamínicos. Las complicaciones más graves del tratamiento con ivermectina para la oncocercosis incluyen encefalopatía en personas con infecciones graves por *Loa loa*.

Lumefantrina Este compuesto (benflumetol), un derivado del fluoreno arilaminoalcohol sintetizado en el decenio de 1970 por la Chinese Academy of Military Medical Sciences (Pekín), tiene intensa actividad esquizonticida en sangre contra una amplia variedad de plasmodios. La estructura y el modo de acción de este medicamento se asemejan a los de otros arilaminoalcoholes (quinina, mefloquina y halofantrina). La lumefantrina ejerce su efecto antipalúdico por su interacción con hemo, producto de la degradación metabólica de la hemoglobina. Aunque su actividad antipalúdica es más lenta que la de fármacos derivados de la artemisinina, la tasa de agravación con el tratamiento de lumefantrina recomendado es menor. Las propiedades farmacocinéticas de lumefantrina se asemejan a las de halofantrina, con biodisponibilidad oral variable, aumento considerable de la biodisponibilidad oral por la ingestión concomitante de grasa y semivida de eliminación terminal cercana a 4 o 5 días en aquellos pacientes con paludismo.

El artemeter y la lumefantrina tienen actividad sinérgica y la formulación combinada de estos dos fármacos es un tratamiento efectivo contra el paludismo por *falciparum malaria* en zonas donde *P. falciparum* es resistente a cloroquina y antifolatos.

Mebendazol Este benzimidazol es un antiparasitario de amplio espectro usado con frecuencia para tratar la helmintiosis intestinal. Su mecanismo de acción es similar al del albendazol, pero es un inhibidor más potente de la deshidrogenasa málica parasitaria y tiene un efecto más específico y selectivo contra nematodos intestinales que los otros benzimidazoles.

El mebendazol sólo está disponible de forma oral, pero se absorbe poco del tubo digestivo; 5 a 10% de la dosis estándar es mensurable en el plasma. La proporción absorbida del tubo digestivo pasa por metabolismo extenso en el hígado. Los metabolitos se desarrollan en la orina y la bilis; la disfunción hepática o biliar incrementa la concentración plasmática de mebendazol. No está indicada la reducción de la dosis en pacientes con disfunción renal. Como el mebendazol se absorbe poco, su incidencia de efectos colaterales es baja. A veces causa dolor abdominal y diarrea transitorios, por lo general en personas con grandes cantidades de parásitos.

Mefloquina Es el fármaco preferido para la profilaxis del paludismo resistente a cloroquina; pueden usarse dosis altas en el tratamiento. A pesar de la aparición de cepas de *P. falciparum* resistentes a los fármacos en algunas regiones de África y el sureste de Asia, la mefloquina es un fármaco efectivo en la mayor parte del mundo. Está documentada la resistencia cruzada de mefloquina con halofantrina y con quinina en zonas limitadas. Como la quinina y la cloroquina, esta quinolina sólo tiene actividad contra las etapas eritrocíticas asexuales de los parásitos palúdicos. Sin embargo, a diferencia de la quinina, la mefloquina posee una afinidad relativamente escasa por el DNA y, como consecuencia, no inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos y las proteínas del parásito. Tanto la mefloquina como la cloroquina inhiben la formación de hemozoína y la degradación de hemo,

Biblioteca Médica Virtual

pero la mefloquina difiere en que forma un complejo con hemo que puede ser tóxico para el parásito.

El clorhidrato de mefloquina es poco soluble en agua y muy irritante cuando se administra por vía parenteral; por tanto, únicamente está disponible en forma de tabletas. Su absorción se reduce con el vómito y la diarrea, pero se intensifica mucho cuando el medicamento se administra con o después del alimento. Cerca del 98% del compuesto se une con proteína. La mefloquina se excreta sobre todo en la bilis y heces, por lo cual es innecesario ajustar la dosis en personas con insuficiencia renal. El fármaco y su metabolito principal no se eliminan mediante hemodiálisis. No están indicados ajustes especiales en las dosis profilácticas para alcanzar concentraciones plasmáticas en los pacientes con hemodiálisis similares a las de personas saludables. Se han detectado diferencias farmacocinéticas entre distintas poblaciones étnicas. Sin embargo, en la práctica estas diferencias tienen poca importancia en comparación con el estado inmunitario del hospedador y la sensibilidad del parásito. Es probable que en pacientes con hepatopatía se afecte la eliminación de mefloquina, lo cual aumenta la concentración plasmática.

La mefloquina debe usarse con cautela en pacientes que participan en actividades que obligan a tener un estado de alerta y coordinación motora fina, porque a veces ocurren y persisten manifestaciones como mareos, vértigo o acúfenos. Si el fármaco debe administrarse por un periodo prolongado, se recomiendan valoraciones periódicas que incluyan pruebas de función hepática y oftalmológicas. También hay informes ocasionales de alteraciones del sueño (insomnio, sueños anómalos). La psicosis y las convulsiones son infrecuentes; la mefloquina no debe prescribirse a pacientes con trastornos neuropsiquiátricos. Si surge ansiedad aguda, depresión, inquietud o confusión durante la profilaxis, estas manifestaciones psiquiátricas deben considerarse prodrómicas de un epsodio más grave y el fármaco debe suspenderse.

La administración concomitante de quinina, quinidina o compuestos que ejercen bloqueo adrenérgico β pueden generar anomalías electrocardiográficas importantes o paro cardiaco. La halofantrina no debe usarse al mismo tiempo ni menos de 3 semanas después de la mefloquina porque puede ocasionar una prolongación incluso letal del intervalo QTc en el electrocardiograma. No hay datos sobre el uso de mefloquina después de la utilización de halofantrina. La administración de mefloquina con quinina o cloroquina incrementa el riesgo de convulsiones. La mefloquina reduce la concentración plasmática de los anticonvulsivos. Debe tenerse cautela con el tratamiento antirretroviral concomitante, ya que la mefloquina tiene efectos variables en la farmacocinética de ritonavir que no se explican por la actividad hepática de CYP3A4 o la unión de ritonavir con proteínas. La vacunación con bacterias vivas atenuadas debe completarse al menos 3 días antes de la primera dosis de mefloquina.

Las mujeres en edad reproductiva que viajan a zonas en las que el paludismo es endémico deben estar advertidas para evitar un embarazo; se les recomienda el uso de anticonceptivos durante la profilaxis antipalúdica con mefloquina y hasta 3 meses después de la misma. Sin embargo, en caso de un embarazo no planeado, la administración de mefloquina no se considera una indicación para su terminación. El análisis de los casos vigilados de manera prospectiva demuestra una prevalencia de malformaciones congénitas y pérdida fetal comparable a las tasas de base.

Melarsoprol* Se ha utilizado desde 1949 para el tratamiento de la tripanosomosis africana. Este compuesto arsenical trivalente está indicado contra esta entidad patológica que se acompañe de afectación neurológica y de la enfermedad temprana resistente a suramina o pentamidina. Como otros compuestos que contienen metales pesados, el melarsoprol interactúa con grupos tioles de varias proteínas distintas, pero sus efectos antiparasitarios parecen más específicos. La tripanotiona reductasa es una enzima clave que participa en el control de la sobrecarga oxidativa en *Trypanosoma* y *Leishmania*; asimismo ayuda a mantener un ambiente reductor intracelular mediante la reducción del disulfuro de tripanotiona a su derivado ditiol dihidrotripanotiona. El melarsoprol secuestra la dihidrotripanotiona, lo cual priva al parásito del sistema enzimático esencial que mantiene la tripanotiona reducida. Estos efectos son sinérgicos. La selectividad de la acción arsenical contra los tripanosomas se debe en parte a la mayor afinidad de melarsoprol por la tripanotiona reducida que por otros monotioles (p. ej., cisteína), de los cuales dependen los hospedadores mamíferos para mantener concentraciones altas de tioles. El melarsoprol ingresa al parásito mediante un transportador de adenosina; las cepas resistentes carecen de este sistema de transporte.

El melarsoprol siempre se administra por vía IV. Una cantidad pequeña, pero con relevancia terapéutica del fármaco entra en el LCR. El compuesto se excreta con rapidez; ~80% del arsénico se encuentra en las heces.

El melarsoprol es muy tóxico. La reacción adversa más grave es la encefalopatía reactiva, que afecta al 6% de los individuos tratados y casi siempre surge en los 4 días posteriores al inicio del tratamiento, con una tasa promedio de morbilidad por caso del 50%. Se administran glucocorticoides con el melarsoprol para impedir este efecto. Como este fármaco es muy irritante, debe tenerse cuidado de impedir su infiltración.

Metrifonato Tiene actividad selectiva contra *Schistosoma haematobium*. Este organofosforado es un profármaco que se convierte, mediante mecanismos no enzimáticos, en diclorvos (2,2-diclorovinil dimetilfosfato), un compuesto muy activo que inhibe de manera irreversible la enzima acetilcolinesterasa. La colinesterasa de los esquistosomas es más susceptible al diclorvos que la enzima humana. Se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero se cree que este fármaco inhibe los receptores para acetilcolina tegumentarios que median el transporte de glucosa.

El metrifonato se administra en una serie de tres dosis a intervalos quincenales. Después de una sola dosis oral, este medicamento reduce 95% la actividad plasmática de colinesterasa antes de 6 horas, con una normalización bastante rápida. Sin embargo, se requieren 2.5 meses para que la concentración de colinesterasa eritrocítica regrese a la normalidad. Las personas tratadas no deben exponerse a bloqueadores neuromusculares ni tampoco a insecticidas organofosforados durante al menos 48 h después de la dosis.

Metronidazol y otros nitroimidazoles Véanse cuadro 217-1 y capítulo 139.

Miltefosina A principios del decenio de 1990, se descubrió que la miltefosina (hexadecilfosfocolina), que al principio se creó como un fármaco antineoplásico, tenía actividad importante contra la proliferación de los parásitos *Leishmania, Trypanosoma cruzi* y *T. brucei in vitro* y en modelos animales experimentales. La miltefosina es el primer medicamento oral con eficacia demostrada y comparable a la anfotericina B contra la leishmaniosis visceral en India, donde son frecuentes los casos resistentes a los antimoniales. La miltefosina también es efectiva en infecciones viscerales sin tratamiento previo. Las tasas de curación de la leishmaniosis cutánea son comparables con las obtenidas mediante antimonio. También se demostró que la miltefosina es efectiva contra la ameba de vida libre *Naegleria fowleri*.

La actividad de miltefosina se atribuye a su interacción con vías de transducción de la señal celular y la inhibición de la biosíntesis de fosfolípidos y esteroles. No se ha observado resistencia clínica a la miltefosina. El fármaco se absorbe con facilidad del tubo digestivo, su distribución es amplia y se acumula en varios tejidos. La eficacia de un ciclo terapéutico de 28 días en la leishmaniosis visceral india es equivalente a la de la anfotericina B, pero parece que un ciclo corto de 21 días puede tener la misma eficacia.

Las recomendaciones generales para el uso de miltefosina se limitan por la exclusión de grupos específicos de los estudios clínicos publicados: personas <12 o >65 años de edad, individuos con la enfermedad más avanzada, mujeres lactantes, pacientes con VIH y personas con insuficiencia renal o hepática importantes.

Niclosamida† Este fármaco tiene actividad contra una amplia variedad de tenias adultas, pero no contra los cestodos hísticos. La niclosamida desacopla la fosforilación oxidativa en las mitocondrias del parásito, lo cual bloquea la captación de glucosa por parte de la tenia y causa su muerte. La niclosamida produce parálisis espástica rápida de los cestodos intestinales *in vitro*. Su uso está limitado por sus efectos colaterales, la duración prolongada necesaria del tratamiento, por la administración recomendada de purgantes y, lo más importante, por su disponibilidad limitada (disponible con el fabricante sólo con base en el nombre del paciente).

La niclosamida se absorbe poco. Los comprimidos se administran con el estómago vacío en el transcurso de la mañana después de una comida líquida la noche previa, y esta dosis va seguida por otra 1 hora más tarde. Para el tratamiento de la himenolepiosis, se administra por 7 días. A menudo se prescribe un segundo ciclo. El escólex y los segmentos proximales de las tenias se matan por contacto con la niclosamida y es probable que se digieran en el intestino. Sin embargo, la desintegración de la tenia adulta conduce a la liberación de huevecillos viables que, en teoría, pueden reinfectar al paciente. Ya se demostró que los temores por el desarrollo de cisticercosis en pacientes infestados con *Taenia solium* son infundados, pero todavía se recomienda administrar un purgante potente 2 horas después de la primera dosis.

Biblioteca Médica Virtual

Nifurtimox* Este nitrofurano es un compuesto oral de bajo costo y efectivo para tratar la enfermedad de Chagas aguda. Los tripanosomas carecen de catalasa y tienen concentraciones muy bajas de peroxidasa; como resultado, son muy vulnerables a los productos intermedios de la reducción del oxígeno. Cuando nifurtimox se reduce en el tripanosoma, se forma un radical anión nitro que experimenta autooxidación, lo cual genera el anión superóxido O_2^-, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroperoxilo (HO_2), y otras moléculas muy reactivas y citotóxicas. A pesar de la abundancia de catalasas, peroxidasas y superóxido dismutasas que neutralizan estos radicales destructivos en las células de los mamíferos, nifurtimox tiene un índice terapéutico bajo. Es necesario su uso prolongado, pero quizás el ciclo deba interrumpirse por la toxicidad del compuesto, que se produce en 40 a 70% de los pacientes. Nifurtimox se absorbe bien y experimenta una biotransformación rápida y extensa, menos del 0.5% del compuesto original se excreta en la orina.

Nitazoxanida Es un 5-nitrotiazol usado en el tratamiento de la criptosporidiosis y la giardiosis; también tiene actividad contra otros protozoarios intestinales. El uso de este fármaco está aprobado en niños de 1-11 años de edad.

Se cree que la actividad antiprotozoaria de la nitazoxanida se debe a la interferencia en la reacción de transferencia electrónica dependiente de la enzima oxidorreductasa de piruvato-ferredoxina (PFOR, *pyruvate-ferredoxin oxidoreductase*), esencial para el metabolismo energético anaerobio. Los estudios muestran que la enzima PFOR de *G. lamblia* reduce de modo directo la nitazoxanida por transferencia de electrones en ausencia de ferredoxina. La secuencia proteínica de PFOR derivada del DNA de *Cryptosporidium parvum* parece similar a la de *G. lamblia*. Es posible que la interferencia con la reacción de transferencia de electrones que depende de la enzima PFOR no sea la única vía por la que la nitazoxanida lleva a cabo su actividad antiprotozoaria.

Después de la administración oral, la nitazoxanida se hidroliza con rapidez hasta un metabolito activo, la tizoxanida (desacetil-nitazoxanida). La tizoxanida se conjuga, sobre todo por glucuronidación. Se recomienda tomar la nitazoxanida con alimento, pero no se han realizado estudios para determinar si la farmacocinética de tizoxanida y el glucurónido de tizoxanida difiere entre personas en ayuno y alimentadas. La tizoxanida se excreta en orina, bilis y heces, y el glucurónido de tizoxanida se elimina en la orina y la bilis. No se ha estudiado la farmacocinética de la nitazoxanida en pacientes con disfunción hepática o renal. La tizoxanida se mantiene unida con proteínas plasmáticas (>99.9%). Por tanto, debe tenerse cautela cuando se administre este compuesto junto con otros fármacos con alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas e índices terapéuticos estrechos, ya que puede haber competencia por los sitios de unión.

Oxamniquina Este derivado de la tetrahidroquinolina es una alternativa efectiva para el tratamiento de infecciones por *Schistosoma mansoni*, aunque la susceptibilidad a este fármaco muestra variación regional. La oxamniquina tiene propiedades anticolinérgicas, pero su principal mecanismo de acción parece depender de la activación enzimática dependiente del trifosfato de adenosina que genera un intermediario que alquila macromoléculas esenciales, incluso el DNA. En los esquistosomas adultos tratados, la oxamniquina produce alteraciones tegumentarias notables similares a las observadas con prazicuantel, pero que se generan con más lentitud y que se tornan evidentes durante 4 a 8 días después del tratamiento.

La oxamniquina se administra por vía oral en dosis única y se absorbe bien. El alimento retrasa su absorción y disminuye su biodisponibilidad. Casi 70% de la dosis se excreta en la orina como una mezcla de metabolitos sin actividad farmacológica. Es necesario advertir a los pacientes que la orina puede adquirir un intenso color rojo anaranjado. Los efectos adversos son infrecuentes y casi siempre leves, aunque hay informes de alucinaciones y convulsiones.

Paromomicina (aminosidina) Aislada por primera vez en 1956, este aminoglucósido es un fármaco oral eficaz para tratar infecciones por protozoarios intestinales. La paromomicina parenteral parece efectiva contra la leishmaniosis visceral en India.

La paromomicina inhibe la síntesis proteínica al unirse con el RNA ribosómico 30S en el sitio aminoacil-tRNA, lo cual causa una interpretación errónea de los codones del mRNA. La paromomicina es menos efectiva contra *G. lamblia* que los fármacos estándar, pero como otros aminoglucósidos, se absorbe poco de la luz intestinal y la concentración alta en el intestino compensa su actividad relativamente débil. Si se absorbe o se administra por vía sistémica, la paromomicina puede ser ototóxica y nefrotóxica. Sin embargo, la absorción sistémica es muy limitada y la toxicidad no debe ser una preocupación en personas con riñones sanos. En general, las formulaciones de uso externo no están disponibles.

Isetionato de pentamidina Esta diamina es una alternativa eficaz en algunas formas de leishmaniosis y tripanosomosis. Está disponible para administración parenteral y en aerosol. No se ha definido su mecanismo de acción, pero se sabe que posee gran diversidad de efectos que incluyen la interacción con el DNA del cinetoplasto del tripanosoma; interfiere en la síntesis de poliaminas al disminuir la actividad de la ornitina descarboxilasa e inhibe la polimerasa de RNA o topoisomerasa, la función ribosómica y la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas.

El isetionato de pentamidina se absorbe bien, se une con los tejidos y se excreta despacio durante varias semanas, con semivida de eliminación de 12 días. No se alcanza una concentración plasmática estable en las personas que reciben inyecciones diarias; el resultado es la acumulación marcada de pentamidina en los tejidos, sobre todo hígado, riñones, glándulas suprarrenales y bazo. La pentamidina no penetra bien al SNC. Cuando se aplica el fármaco en aerosol, aumentan las concentraciones de pentamidina en los pulmones, pero no cuando se administra por vía sistémica.

La venoclisis rápida (menos de 1 h) de pentamidina IV suele ocasionar hipotensión. El fármaco en cuestión, ante las anomalías electrolíticas y la nefrotoxicidad leve o moderada que a veces origina, debe utilizarse con cautela junto con otros fármacos nefrotóxicos. También puede generarse pancreatitis y prolongación del intervalo QT; el daño acumulativo a las células insulares pancreáticas puede ocasionar diabetes mellitus farmacoinducida. De modo similar, surge a veces hipoglucemia, aunque con menor frecuencia, cuando se administra la pentamidina por inhalación.

Piperaquina Se trata de una bisquinolina que se sintetizó en el decenio de 1960 y se utilizó de modo amplio para erradicar el paludismo en China. La combinación a base de artemisinina permitió valorarla como fármaco acompañante y, hoy día, se le combina con dihidroartemisinina. La piperaquina es muy lipófila y su semivida dura unos 20 días, lo cual permite contar con un lapso de profilaxis después del tratamiento. No se han estudiado en detalle los mecanismos de acción y resistencia de este fármaco, aunque se supone que son similares a los de las demás 4-aminoquinolinas.

Piperazina La actividad antihelmíntica de piperazina se limita a la ascariosis y la enterobiosis. La piperazina actúa como agonista en los receptores extrasinápticos para ácido aminobutírico γ, lo que produce la entrada de iones cloro en la musculatura somática del nematodo. El resultado inicial es la hiperpolarización de las fibras musculares, pero el efecto final es la parálisis flácida, lo cual conduce a la expulsión de los gusanos vivos. Debe advertirse a los pacientes, ya que este fenómeno puede ser perturbador.

Prazicuantel Este derivado de la pirazinoisoquinolina heterocíclica tiene actividad intensa contra una amplia variedad de trematodos y cestodos. Es la base del tratamiento para la esquistosomosis y una parte crucial de los programas de control comunitarios.

Todos los efectos del prazicuantel pueden atribuirse de forma directa o indirecta a la alteración en la concentración intracelular de calcio. Todavía se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero el principal efecto es la alteración del tegumento parasitario, lo cual causa contracturas tetánicas con pérdida de adherencia a los tejidos del hospedador y, al final, desintegración o expulsión. El prazicuantel produce cambios en la antigenicidad del parásito porque expone los antígenos ocultos. También altera el metabolismo de la glucosa del esquistosoma, con decremento en la captación de glucosa, liberación de lactato, cambios en el contenido de glucógeno y el nivel de trifosfato de adenosina.

El prazicuantel ejerce sus efectos parasitarios de manera directa y no es necesario metabolizarlo para que sea efectivo. Se absorbe bien, pero experimenta una depuración hepática extensa en el primer paso. La concentración del fármaco aumenta cuando se toma con alimento, en particular carbohidratos, o con cimetidina. La concentración sérica se reduce con los glucocorticoides, la cloroquina, la carbamazepina y el difenilhidantoinato. El prazicuantel se metaboliza por completo en los seres humanos; el 80% de la dosis se recupera como metabolitos en la orina en 4 días. No se sabe en qué medida prazicuantel cruza la placenta, pero estudios retrospectivos sugieren que es inocuo en el embarazo.

Los pacientes con esquistosomosis y una gran cantidad de parásitos pueden generar molestia abdominal, náusea, cefalea, mareo y somnolen-

Biblioteca Médica Virtual

cia. Los síntomas comienzan 30 min después de la ingestión, a veces se requieren espasmolíticos para aliviarlos y por lo general desaparecen de manera espontánea después de unas cuantas horas.

Fosfato de primaquina La primaquina, una 8-aminoquinolina, tiene un amplio espectro de actividad contra todas las etapas del desarrollo de plasmodios en seres humanos, pero su uso más eficaz es en la erradicación de la etapa hepática de estos parásitos. A pesar de su toxicidad, se mantiene como el fármaco de elección para la curación radical de infecciones por *P. vivax*. El hospedador debe metabolizar la primaquina para que sea efectiva. En realidad, se metaboliza pronto, sólo una pequeña fracción de la dosis del compuesto original se excreta sin cambios. Todavía se desconoce la actividad parasiticida de los tres metabolitos oxidativos, pero se cree que afectan la síntesis de pirimidina y la cadena de transporte de electrones mitocondriales. Al parecer, los metabolitos tienen actividad antipalúdica mucho menor que la primaquina; sin embargo, su acción hemolítica es mayor que la del compuesto original.

La primaquina produce intensa hipotensión después de la administración parenteral, por lo cual sólo se suministra por vía oral. Se absorbe de manera rápida y casi completa en el tubo digestivo.

Debe realizarse una prueba para descartar deficiencia de G6PD antes de iniciar la primaquina. Este fármaco induce oxidación de la hemoglobina en metahemoglobina, sin importar el estado de la G6PD del paciente. Por lo demás, la primaquina es muy tolerable.

Proguanilo (cloroguanida) El proguanilo inhibe la dihidrofolato reductasa de los plasmodios y se usa con atovacuona para el tratamiento oral del paludismo no complicado, o con cloroquina para la profilaxis antipalúdica en partes de África sin alta prevalencia de *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

El proguanilo ejerce su efecto principal mediante el metabolito cicloguanilo, cuya inhibición de la dihidrofolato reductasa del parásito interrumpe la síntesis del desoxitimidilato, lo cual interfiere con una vía clave implicada en la biosíntesis de las pirimidinas necesarias para la replicación del ácido nucleico. No existen datos clínicos que indiquen que la complementación con folato disminuya la eficacia del medicamento; las mujeres en edad reproductiva a quienes se prescribe atovacuona/proguanilo deben continuar los complementos de folato para evitar las malformaciones congénitas del tubo neural.

El proguanilo se absorbe bien, sin importar la ingestión de alimento. El 75% del fármaco está unido con proteínas. Las principales vías de eliminación son la biotransformación hepática y la excreción renal; 40 a 60% de la dosis de proguanilo se excreta por vía renal. En pacientes con insuficiencia hepática, la concentración farmacológica aumenta y la eliminación se reduce.

Pamoato de pirantel El pirantel es una tetrahidropirimidina formulada como pamoato. Este fármaco inocuo, muy tolerable y de bajo costo se usa para tratar diversas infestaciones con nematodos intestinales, pero no es efectivo en la tricurosis. Por lo general, el pamoato de pirantel es eficaz en dosis única. Su objetivo es el receptor nicotínico para acetilcolina en la superficie del músculo somático del nematodo. El pirantel despolariza la unión neuromuscular del nematodo, lo cual produce parálisis irreversible y permite la expulsión natural del gusano.

El pamoato de pirantel se absorbe poco en el intestino; más del 85% de la dosis se expulsa sin modificación en las heces. La parte absorbida se metaboliza y excreta en la orina. La piperazina es antagonista del pamoato de pirantel; no deben administrarse al mismo tiempo.

El pamoato de pirantel tiene toxicidad mínima en las dosis orales usadas para las infestaciones intestinales por helmintos. No se recomienda en embarazadas ni en niños <12 meses.

Pirimetamina Cuando se combina con sulfonamidas de acción corta, esta diaminopirimidina es efectiva en el paludismo, la toxoplasmosis y la isosporosis. A diferencia de las células de mamíferos, los parásitos que ocasionan estas infecciones no pueden usar las pirimidinas ya formadas obtenidas por las vías de salvamento, sino que dependen por completo de la síntesis de pirimidinas nuevas, para lo cual los derivados de folato son cofactores esenciales. La eficacia de la pirimetamina es cada vez más limitada por el desarrollo de cepas resistentes de *P. falciparum* y *P. vivax*. Las sustituciones de aminoácidos individuales en la dihidrofolato reductasa parasitaria confieren resistencia a la pirimetamina porque disminuyen la afinidad de unión de la enzima con el fármaco.

La pirimetamina se absorbe bien, el 87% se une con proteínas plasmáticas humanas. En los voluntarios sanos, las concentraciones del fármaco se mantienen en concentraciones terapéuticas hasta por 2 semanas; la concentración es menor en pacientes con paludismo.

En la dosis usual, la pirimetamina sola tiene pocos efectos tóxicos, salvo exantemas ocasionales y, en casos más infrecuentes, discrasias sanguíneas. Las dosis altas que se administran contra la toxoplasmosis a veces suprimen la médula ósea; cuando se proporciona en estas dosis, el fármaco debe darse junto con ácido folínico.

Pironaridina Este potente antipalúdico es un derivado de la benzonaftiridina sintetizado por primera vez por investigadores chinos en 1970. Como la cloroquina, la pironaridina actúa en la formación de hematina, inhibe la formación de hematina β al formar complejos con ésta, con la consecuente intensificación de la hemólisis inducida por hematina. Sin embargo, este compuesto es más potente que la cloroquina: para inducir lisis completa, se requiere una concentración de pironaridina 100 veces menor que la de cloroquina. También inhibe la degradación del hemo dependiente de glutatión. A pesar de su modo de acción similar, la pironaridina conserva su efectividad contra las cepas resistentes a cloroquina. Cuando se combina con artesunato, es eficaz en el tratamiento de la infección aguda no complicada por *P. falciparum* o *P. vivax* en áreas de baja transmisión con indicios de resistencia a la artemisinina.

La pironaridina se absorbe con facilidad, se distribuye en todo el cuerpo, se metaboliza en el hígado y se excreta en orina y heces. Su uso está contraindicado en pacientes con daño hepático o renal grave. *In vitro*, la pironaridina inhibe la isoenzima CYP2D6 y la glucoproteína P, y estos efectos quizá tengan relevancia clínica en quienes toman medicamentos para cardiopatías (p. ej., metoprolol y digoxina).

Quinacrina* La quinacrina es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la giardiosis. Su producción se descontinuó en 1992, pero la quinacrina puede obtenerse de fuentes alternativas a través del CDC Drug Service. El mecanismo antiprotozoario de este fármaco no se ha aclarado por completo, el cual inhibe la NADH oxidasa, la misma enzima que activa la furazolidona. El ritmo de captación diferente de la quinacrina entre las células humanas y *G. lamblia* tal vez explique la toxicidad selectiva del medicamento. La resistencia se relaciona con la disminución de la captación del compuesto.

La quinacrina se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y se distribuye en todos los tejidos corporales. Es mejor evitar el consumo de alcohol por su efecto semejante al disulfiram.

Quinina y quinidina Cuando se combinan con otro fármaco, el alcaloide de la cinchona quinina es efectivo para el tratamiento oral del paludismo no complicado resistente a la cloroquina y de la babesiosis. La quinina actúa con rapidez contra las etapas sanguíneas asexuales de todas las formas de los parásitos del paludismo humano. Para al paludismo grave, sólo la quinidina (el dextroisómero de la quinina) está disponible en Estados Unidos. La quinina se concentra en las vacuolas alimentarias ácidas de las especies *Plasmodium*. El fármaco inhibe la polimerización no enzimática de la molécula hemo tóxica y muy reactiva en el pigmento polimérico no tóxico hemozoína.

La quinina se absorbe con facilidad cuando se administra por vía oral. En pacientes con paludismo, la semivida de eliminación de la quinina aumenta con la gravedad de la infección. Sin embargo, la toxicidad se evita por un aumento en la concentración de glucoproteínas plasmáticas. Los alcaloides de la cinchona pasan por un metabolismo extenso, sobre todo por CYP3A4; sólo 20% de la dosis se excreta sin cambios en la orina. Los metabolitos del fármaco también se eliminan en la orina y es probable que causen la toxicidad en pacientes con insuficiencia renal. La excreción renal de la quinina disminuye cuando se toma cimetidina y aumenta cuando la orina es ácida. Este fármaco cruza la placenta con facilidad.

La quinidina es un antipalúdico más potente y más tóxico que la quinina. Durante su administración es necesaria la vigilancia cardiaca. La dosis debe reducirse en personas con daño renal grave.

Espiramicina† Este macrólido se usa en el tratamiento de la toxoplasmosis aguda en el embarazo y de la toxoplasmosis congénita. Su mecanismo de acción es similar al de otros macrólidos, pero la eficacia de la espiramicina en la toxoplasmosis parece derivar de su penetración intracelular rápida y extensa, que produce concentraciones farmacológicas en macrófagos 10 a 20 veces mayores a la concentración sérica.

La espiramicina se distribuye de manera rápida y amplia en todo el cuerpo y alcanza concentraciones placentarias hasta cinco veces las del suero. Este fármaco se excreta sobre todo en bilis. En realidad, en los seres huma-

Biblioteca Médica Virtual

nos la excreción urinaria de compuestos activos constituye sólo 20% de la dosis administrada.

Las reacciones graves a la espiramicina son infrecuentes. De los macrólidos disponibles, la espiramicina parece tener el riesgo más bajo de interacciones farmacológicas. Las complicaciones del tratamiento son escasas, pero en los recién nacidos incluyen arritmias ventriculares que ponen en peligro la vida y desaparecen cuando se suspende el fármaco.

Sulfonamidas Véanse cuadro 217-1 y capítulo 139.

Suramina* Este derivado de la urea es el fármaco de elección para la etapa inicial de la tripanosomosis africana. El fármaco es polianiónico y actúa mediante la formación de complejos estables con proteínas, por lo que inhibe múltiples enzimas esenciales para el metabolismo energético del parásito. La suramina parece impedir la actividad de todas las enzimas glucolíticas del tripanosoma de manera más eficaz que las enzimas correspondientes en el hospedador.

La suramina se administra por vía parenteral. Se une con proteínas plasmáticas y persiste en concentraciones bajas varias semanas después de la infusión. Su metabolismo es insignificante. Este fármaco no penetra el SNC.

Tafenoquina Es una 8-aminoquinolina con actividad profiláctica causal. Su semivida prolongada (2 a 3 semanas) permite intervalos de administración más prolongados cuando se usa como profiláctico. La tafenoquina se ha tolerado bien en estudios clínicos. Cuando se toma con alimento, su absorción aumenta 50% y se reduce el fenómeno secundario más frecuente, la molestia del tubo digestivo leve. Como la primaquina, la tafenoquina es un oxidante pderoso, genera hemólisis en individuos con deficiencia de G6PD, además de metahemoglobinemia.

Tetraciclinas Véanse cuadro 217-1 y capítulo 139.

Tiabendazol Se descubrió en 1961 y se mantiene como uno de los más potentes de los numerosos derivados del benzimidazol. Sin embargo, su uso ha disminuido mucho por una mayor frecuencia de reacciones secundarias que con otros fármacos igual de eficaces.

El tiabendazol tiene actividad contra la mayoría de los nematodos intestinales que infestan a los seres humanos. Todavía no se aclara el mecanismo exacto de su actividad antihelmíntica, pero quizá sea similar a la de otros compuestos derivados del benzimidazol: inhibición de la polimerización de la β tubulina del parásito. Este fármaco también inhibe la enzima fumarato reductasa, específica de los helmintos. En animales, el tiabendazol tiene efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, lo cual puede explicar su utilidad en la dracunculosis y la triquinelosis. El tiabendazol también suprime la producción de huevos y larvas de algunos nematodos y es posible que inhiba el desarrollo subsiguiente de los huevecillos o larvas expulsados en las heces. A pesar del surgimiento y la diseminación global de la tricostrongilosis resistentes a tiabendazol entre ovejas, no hay informes de resistencia en seres humanos.

El tiabendazol está disponible en forma de comprimidos y suspensión oral. Se absorbe con rapidez en el tubo digestivo, aunque también se absorbe a través de la piel. Este fármaco debe tomarse después de las comidas. Se somete a metabolismo extenso en el hígado antes de excretarse; la mayor parte de la dosis se elimina en las primeras 24 h. La dosis usual de tiabendazol depende del peso del paciente, pero algunos esquemas terapéuticos son específicos contra el parásito. No se recomienda un ajuste particular en personas con insuficiencia renal o hepática, sólo la utilización cautelosa.

La administración concomitante de tiabendazol en individuos que toman teofilina puede aumentar la concentración de esta última en más del 50%. Por tanto, la concentración sérica de teofilina debe vigilarse de cerca en esta situación.

Tinidazol Este nitroimidazol es efectivo para el tratamiento de amebosis, giardiosis y tricomonosis. Como el metronidazol, el tinidazol debe pasar por la activación reductora en el sistema metabólico del parásito antes de tener efecto en los sitios de acción en el protozoario. El tinidazol inhibe la síntesis de DNA nuevo en el parásito e induce la degradación del DNA existente. Los derivados radicales libres reducidos alquilan el DNA, con el consecuente daño citotóxico al parásito. Este daño parece generarse a partir de intermediarios de la reducción de vida corta, lo cual causa desestabilización de la hélice y rotura de la cadena de DNA. El mecanismo de acción y los efectos colaterales del tinidazol son similares a los del metronidazol, pero parece que los efectos adversos son menos frecuentes y graves con tinidazol. Además, la semivida mucho más prolongada de este último (>12 h) ofrece la curación posible con una sola dosis.

Triclabendazol La mayoría de los benzoimidazoles tienen actividad antihelmíntica de amplio espectro, pero su acción es mínima o nula contra *F. hepatica*. En contraste, la actividad antihelmíntica de triclabendazol es muy específica para *Fasciola* y *Paragonimus*, con poca actividad contra nematodos, cestodos y otros trematodos. El triclabendazol es efectivo contra todas las etapas de *Fasciola*. El metabolito sulfóxido activo del triclabendazol se une con la tubulina de la fasciola al asumir una configuración no plana única, e interrumpe los procesos dependientes de los microtúbulos. Hay informes de resistencia al triclabendazol en uso veterinario en Australia y Europa, pero no se ha documentado resistencia en seres humanos.

El triclabendazol se absorbe pronto después de la administración oral; cuando se toma con alimentos, se intensifica su absorción y se acorta la semivida de eliminación del metabolito activo. Tanto el metabolito sulfóxido como la sulfona se unen con proteínas (>99%). El tratamiento con triclabendazol casi siempre se administra en una o dos dosis. No hay datos clínicos sobre el ajuste de dosis en la insuficiencia renal o hepática, pero debido al ciclo terapéutico corto y el metabolismo hepático extenso del triclabendazol, es improbable que sea necesario ajustar la dosis. No existe información sobre interacciones farmacológicas.

Trimetoprim-sulfametoxazol Véanse cuadro 217-1 y capítulo 139.

LECTURAS ADICIONALES

Fehintola FA *et al.*: Drug interactions in the treatment and chemoprophylaxis of malaria in HIV infected individuals in sub Saharan Africa. Curr Drug Metab 12:51, 2011.

Keiser J *et al.*: Antiparasitic drugs for paediatrics: Systematic review, formulations, pharmacokinetics, safety, efficacy and implications for control. Parasitology 138:1620, 2011.

Kelesidis T, Falagas ME: Substandard/counterfeit antimicrobial drugs. Clin Microbiol Rev 28:443, 2015.

Pink R *et al.*: Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery. Nat Rev Drug Discov 4:727, 2005.

Sección 18 Infecciones por protozoarios

218 Amebosis e infección por amiba de vida libre

Rosa M. Andrade, Sharon L. Reed

AMEBOSIS

DEFINICIÓN

La amebosis es la infección por el protozoario intestinal *Entamoeba histolytica*. Su espectro de síndromes clínicos varía desde la colonización asintomática (90% de los casos), hasta la amebosis invasora, que comprende el 10% de las personas afectadas. Con frecuencia, la amebosis invasiva tiene como cuadro inicial colitis (disentería o diarrea), o una forma extraintestinal, en que más a menudo se detectan abscesos en el hígado, en comparación con la afectación en pulmones o en el encéfalo.

CICLO VITAL Y TRANSMISIÓN

E. histolytica se adquiere al ingerir quistes viables en el agua, alimentos o manos contaminadas con heces fecales (fig. 218-1). La más frecuente es la

Biblioteca Médica Virtual

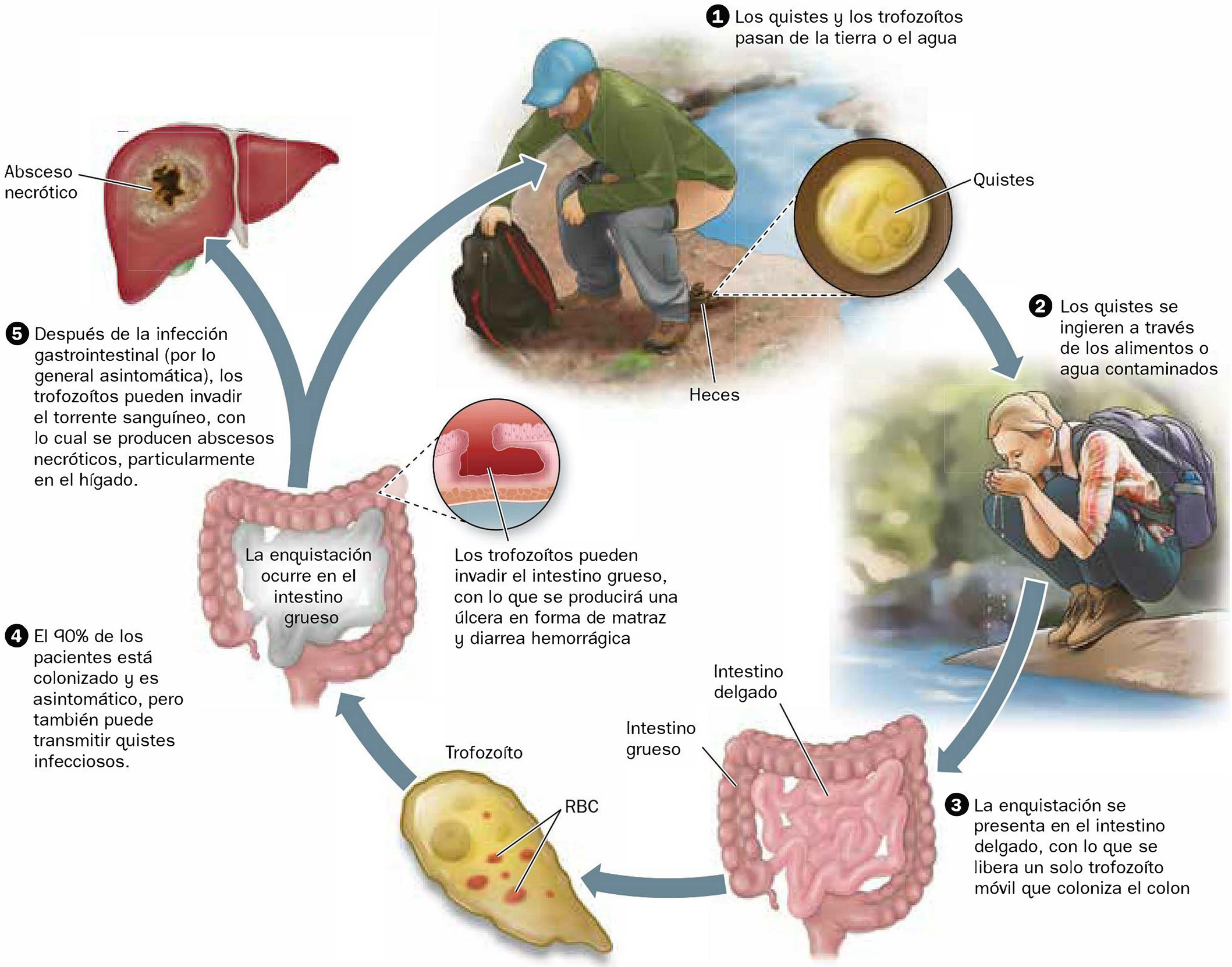


FIGURA 218-1 Ciclo vital de *Entamoeba histolytica*. RBC, eritrocitos.

transmisión por alimentos, que es más probable cuando las personas que manejan alimentos eliminan quistes o cuando el alimento se cultiva utilizando tierra, fertilizantes o agua contaminados con heces. Además de beber agua contaminada, otros medios menos frecuentes de transmisión son el sexo oral o anal y, en algunos casos raros, la inoculación rectal directa por medio de un irrigador colónico. Los quistes liberan trofozoítos móviles en el intestino delgado y, en la mayor parte de los casos, son comensales inocuos en el intestino grueso. Después de la enquistación, los quistes se eliminan en las heces y sobreviven durante varias semanas en un ambiente húmedo. En algunos pacientes, los trofozoítos invaden la mucosa intestinal y provocan colitis sintomática, o el torrente sanguíneo, con lo cual generan abscesos a distancia en el hígado, pulmón o cerebro. Los trofozoítos posiblemente no se enquisten en pacientes con disentería activa; a menudo se detectan trofozoítos hematófagos móviles en heces recientes. Los trofozoítos mueren rápidamente al tener contacto con el aire o el ácido gástrico, por lo que no transmiten la infección.

EPIDEMIOLOGÍA



De forma típica, la infección por *E. histolytica* afecta regiones tropicales subdesarrolladas con sistemas de sanidad e higiene deficientes; afecta en particular a niños <5 años de vida. Esta infección es amplia en el subcontinente indio y en África, zonas del este asiático (Tailandia) y América Central y del Sur (México y Colombia). Según los datos del estudio *Global Burden of Disease* para 2015, la amebosis originó 67 900 fallecimientos en todas las edades; entre ellos se incluyeron 15 500 niños <5 años de vida.

A diferencia de ello, los principales grupos expuestos al riesgo de tener amebosis en países desarrollados, son viajeros que retornan de viajes, migrantes frecuentes, homosexuales varones (MSM, *men who have sex with men*), personal militar y residentes en diversas instituciones. Los datos del periodo de 1997 a 2011 obtenidos de la *GeoSentinel Surveillance Network*, que incluye información de estudios clínicos de medicina tropical en seis continentes, indicaron que en individuos que viajaron >6 meses una de las entidades más frecuente fue la diarrea por *E. histolytica*. De hecho, la amebosis puede considerarse como una enfermedad infecciosa de reciente aparición en países desarrollados como Japón, donde aumentó el número de casos notificados en pacientes VIH positivos, en particular entre varones que tienen sexo con otros varones.

En el mundo, después del paludismo, la parasitosis por *E. histolytica* ocupa el segundo lugar en frecuencia de fallecimientos. La colitis invasora y los abscesos hepáticos tienen una frecuencia 10 veces mayor en varones que en mujeres; dicha diferencia se atribuyó a una disparidad en la muerte mediada por el complemento y los efectos de la testosterona en la secreción de interferón γ. El amplio espectro de enfermedades clínicas causadas por *Entamoeba* proviene, en parte, de las diferencias entre las dos principales especies infectantes que son *E. histolytica* y *E. dispar*. La primera posee antígenos peculiares de superficie, es distinta en su estructura genética y posee propiedades de virulencia que la distinguen de *E. dispar* morfológicamente idéntica.

La mayoría de los portadores asintomáticos, incluidos los varones homosexuales y pacientes con sida están parasitados por *E. dispar* y padecen infecciones de resolución espontánea. En este sentido, *E. dispar* difiere de otros microorganismos patógenos intestinales como *Cryptosporidium* y *Cystoisospora belli*, los cuales producen una enfermedad de resolución espontánea en los hospedadores inmunocompetentes, pero diarrea devastadora en los pacientes con sida. Estas observaciones indican que *E. dispar* es incapaz de generar una enfermedad invasiva. Por medio de la secuenciación genómica, se han identificado especies nuevas de *Entamoeba: E. moshkowskii* y *E. bangladeshi*. Estas especies son prácticamente idénticas en su imagen microscópica a *E. histolytica*. *E. moshkovskii* origina diarrea, pérdi-

Biblioteca Médica Virtual

da de peso y colitis en ratones; no obstante en una valoración prospectiva de niños de la comunidad Mirpur de Dhaka, Bangladesh, se observó que muchos de los niños que tenían cuadros diarreicos por *E. moshkovskii* tenían infección simultánea cuando menos con otro patógeno entérico. En 2012 se notificó por primera vez *E. bangladeshi nov* sp., *Bangladesh* en la misma comunidad de Bangladesh con lo que se aisló de las heces de niños asintomáticos y de los que también tenían diarrea. Se necesitan más estudios clínicos y epidemiológicos para diferenciar la intervención real de *E. bangladeshi* en el hospedador humano.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

En la luz intestinal se observan tanto trofozoítos como quistes, pero sólo los trofozoítos de *E. histolytica* invaden el tejido. Los trofozoítos tienen un diámetro de 20 a 60 μm y contiene vacuolas y un núcleo con un nucléolo central característico. Los trofozoítos se unen a la mucosa y células epiteliales del colon por medio de la lectina, el compuesto de adherencia Gal/GalNAc y liberan glucosidasas y proteasas que degradan los polímeros de la mucosa. Las proteinasas de cisteína extracelulares degradan colágeno, elastina, IgA, IgG y C3a y C5a, anafilatoxinas. Una vez que se produjo pérdida de la continuidad de la capa mucosa, los trofozoítos la dañan por un efecto de citotoxicidad que puede depender o no del contacto. La variante dependiente de contacto es atribuible a la inducción de apoptosis celular; la muerte celular mediada por trogocitosis (infección de fragmentos de células vivas) y por lisis de células de inflamación (neutrófilos, monocitos y linfocitos); células del colon y del hígado, por medio de la liberación de fosfolipasa A y péptidos formadores de poros. La citotoxicidad independiente de contacto surge por la generación de mediadores de inflamación como prostaglandina E2 por parte de los trofozoítos; lo anterior produce una mayor permeabilidad de las uniones intercelulares ocluyentes, a iones.

Los trofozoítos de *E. histolytica* están siempre expuestos a especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que surgen de su propio metabolismo y del hospedador durante la invasión hística. Otro factor de virulencia es la capacidad para resistir especies reactivas de oxígeno o especies reactivas de nitrógeno como óxido nítrico o *S*-nitrosotioles como *S*-nitrosoglutatión (GSNO) y *S*-nitrocisteina (CySNO). La sobreexpresión de la proteína unida al motivo regulador-peróxido de hidrógeno al parecer intensifica la citotoxicidad de *E. histolytica.* Este microorganismo no posee glutatión ni glutatión reductasa y por ello necesita de su sistema de tiorredoxina-tiorredoxina reductasa para evitar, regular y reparar el daño causado por el estrés oxidativo. Este sistema antioxidante desempeña múltiples funciones: es capaz de reducir las especies de nitrógeno reactivas y utilizar otros donantes de electrones como el dinucleótido de nicotinamida y adenina. El metronidazol, que es el fármaco normativo para tratar la amebosis, al parecer ejerce su efecto antiparasitario por la inhibición de dicho sistema antioxidante. El auranofin, producto con un nuevo perfil aprobado en Estados Unidos por la FDA contra la artritis reumatoide, inhibe la tiorredoxina reductasa y tiene eficacia *in vitro* e *in vivo* contra *E. histolytica* y *Giardia intestinalis.* En Bangladesh, dicho derivado del oro contra infecciones por *E. histolytica* y *Giardia* está en fase de investigación en seres humanos.

La fagocitosis es un factor de virulencia que origina la proliferación defectuosa de los parásitos cuando es inhibida. Los trofozoítos aprovechan las proteínas que se unen a carbohidratos y que están en la membrana para la fagocitosis de bacterias intestinales, en particular las Enterobacteriaceae gramnegativas y sus nutrientes. Las interacciones con bacterias comensales, como *Escherichia coli*, aplacan la virulencia de *E. histolytica* al disminuir la expresión de lectina Gal/GalNAc. A diferencia de ello, la ingestión de bacterias enteropatógenas como *E. coli* y *Shigella dysenteriae* incrementa la expresión de lectina Gal/GalNAc e intensifica la actividad de cisteína proteasa de *E. histolytica.*

E. histolytica altera los microbiotas intestinales del comensal. En una cohorte de personas del norte de la India, los pacientes adultos que tuvieron disentería amebiana durante 5 a 7 días presentaron disminuciones significativas en el número de *Bacteroides* intestinales, el subgrupo *Clostridium coccoides,* el subgrupo *Clostridium leptum, Lactobacillus, Campylobacter* y *Eubacterium,* pero tuvieron incrementos en el número de *Bifidobacterium*. Durante los primeros 2 años de vida, el sistema inmunitario y la microbiota del intestino maduran rápidamente. En un estudio, cerca de 80% de los niños de la comunidad de Dhaka, Bangladesh, adquirió la infección por *E. histolytica* cuando tenían 2 años de edad. La IgA de lectina contra Gal/GalNAc en heces brindó protección contra una nueva infección, en tanto que un gran número de parásitos en el primer año de la vida y la expansión de las concentraciones de *Prevotella copri,* se acompañaron de diarrea.

Los péptidos antimicrobianos, como las catelicidinas, constituyen un elemento importante de la inmunidad innata; su presencia es inducida por *E. histolytica* en la invasión intestinal en un modelo murino. En dicho modelo, el mRNA del péptido antimicrobiano vinculado con catelicidina cecal aumentó más de cuatro veces a los 3 días y más de 100 veces a los 7 días. Sin embargo, *E. histolytica* fue resistente a la destrucción mediada por catelicidina, tal vez porque el péptido antimicrobiano fue digerido por las cisteínas proteinasas de la amiba.

La IgA desempeña una función esencial en la inmunidad adquirida contra *E. histolytica.* En un estudio realizado entre niños de edad escolar en Bangladesh se observó que la respuesta de IgA intestinal a Gal/GalNAc redujo en 64% el riesgo de padecer una infección nueva por *E. histolytica.* Los anticuerpos IgG séricos no confieren protección; su concentración es directamente proporcional a la duración de la enfermedad y no a la gravedad de la misma. De hecho, los niños de Bangladesh con respuesta de IgG sérica tuvieron más probabilidades que sus contrapartes de padecer una infección nueva por *E. histolytica.* Entre los lactantes de esta comunidad bangladesí, la inmunidad pasiva conferida por las IgA maternas específicas para el parásito a través de la alimentación al seno materno redujo 39% el riesgo de padecer la infección y 64% el riesgo de sufrir diarrea por *E. histolytica* durante el primer año de vida. No obstante, dicha protección al parecer es específica de cada especie; las infecciones con especies diferentes como *E. dispar* o *E. bangladeshi* confieren mínima o nula protección.

La susceptibilidad genética a la amebosis en seres humanos se vincula con un polimorfismo en el receptor por la leptina adipocitosina (LEPR). Los niños en la cohorte de Bangladesh que tenían arginina en la posición 223 del LEPR (R223) mostraron una susceptibilidad casi del doble a la infección por *E. histolytica,* en comparación con quienes tuvieron glutamina en dicha posición (Q223). Dicho alelo mutante está representado excesivamente en muchas áreas geográficas con una elevada prevalencia de amebosis como Bangladesh y la India. El LEPR se expresa en células del epitelio intestinal, órgano en que evita la apoptosis, induce la reparación hística y disminuye la infiltración por neutrófilos.

Las primeras lesiones intestinales son microúlceras de la mucosa del ciego, colon sigmoides o recto, que liberan eritrocitos, células inflamatorias y células epiteliales. La colonoscopia revela úlceras redondas pequeñas y mucosa sana intercalada **(fig. 218-2*A*)**. La extensión submucosa de las úlceras bajo la superficie de la mucosa de aspecto sano genera la úlcera clásica con "forma de matraz" que contiene trofozoítos en los márgenes del tejido necrótico y sano. En los animales, las primeras lesiones se acompañan a veces de infiltrados de neutrófilos, pero la infección en el ser humano se caracteriza por escasez de células inflamatorias, quizá porque los trofozoítos destruyen a los neutrófilos **(fig. 218-2*B*)**. Las úlceras sometidas a tratamiento curan sin dejar cicatriz. Sin embargo, a veces se acompañan de necrosis de espesor completo y perforación.

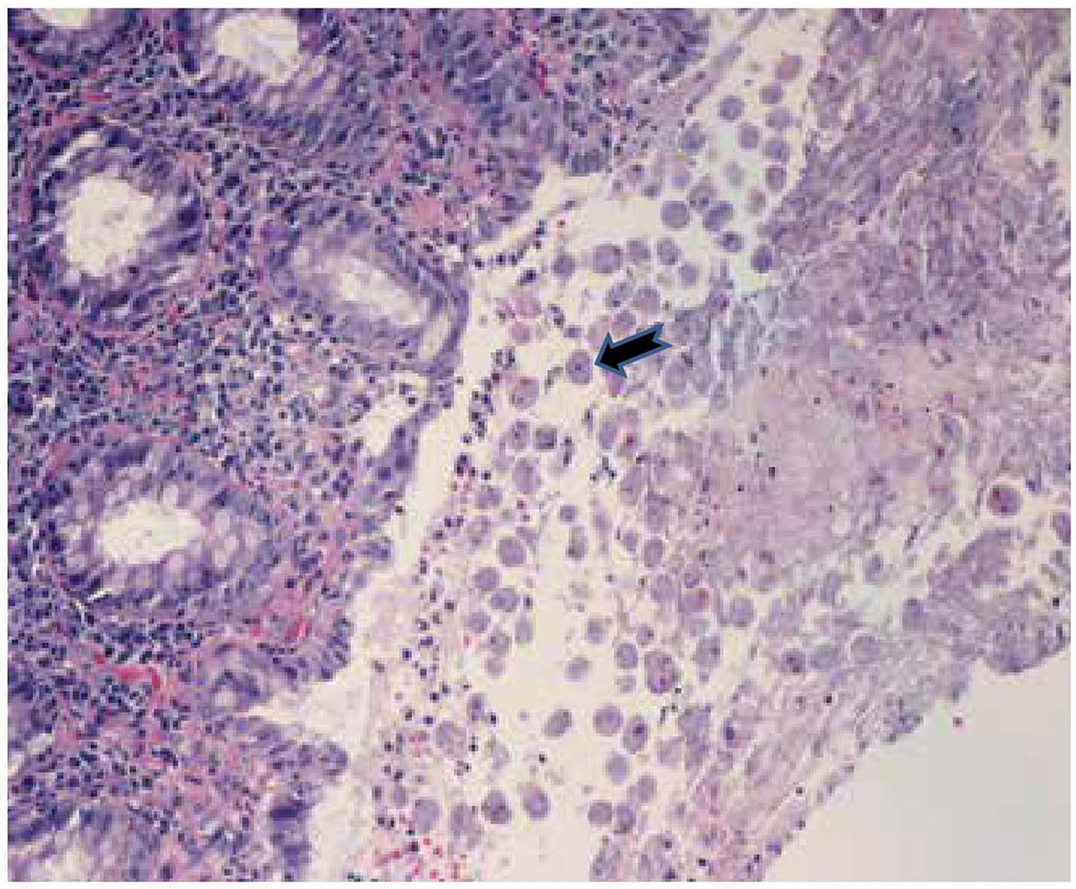
De forma ocasional, la infección intestinal origina la formación de un tumor o *ameboma* en la luz intestinal. La mucosa que lo cubre por lo general se adelgaza y ulcera, pero las otras capas de la pared son gruesas, edematosas y hemorrágicas. Esta situación provoca la creación de tejido de granulación exuberante con una respuesta mínima de tejido fibroso.

Los abscesos amebianos del hígado dependen de la edad y del género. Los más afectados son varones de 30 a 60 años con una frecuencia 10 a 12 veces mayor que las mujeres del mismo grupo de edad. Los estudios en modelos animales han demostrado que la testosterona incrementa la susceptibilidad a los abscesos amebianos de hígado al modular la secreción del interferón γ por los linfocitos T citolíticos naturales que son activados por medio del lipopéptido fosfoglucano de *E. histolytica* presente en la superficie de los trofozoítos de la ameba. Los abscesos hepáticos son precedidos por colonización intestinal, que en ocasiones es asintomática. En esas etapas incipientes muchas veces también se dañan los vasos sanguíneos por lisis vascular y formación de trombos. Los trofozoítos invaden las venas y llegan hasta el hígado a través del sistema venoso porta. *E. histolytica* es resistente a la lisis controlada por el complemento, una propiedad fundamental para sobrevivir en el torrente sanguíneo. La inoculación de amebas en el sistema venoso porta de cobayos produce un infiltrado celular agudo que consta sobre todo de neutrófilos. Posteriormente, los neutrófilos son lisados cuando tienen contacto con las amebas; la liberación de toxinas de los neutrófilos contribuye a la necrosis de los hepatocitos. El parénquima hepático es sustituido por material necrótico que se rodea de un borde delgado de tejido hepático congestionado. El contenido necrótico del absceso hepático se describe como "pasta de anchoas", si bien el líquido es de color variable y está formado desde el punto de vista bacteriológico por restos granulares estériles con células escasas o nulas. Cuando se llegan a observar amebas se encuentran cerca de la cápsula del absceso.

Biblioteca Médica Virtual



A



B

FIGURA 218-2 Características endoscópicas e histopatológicas de la amebosis intestinal. *A.* Aspecto de las úlceras en la colonoscopia (*flechas*). ***B.*** Infiltrado inflamatorio y trofozoítos de *E. histolytica* (*flecha*) en la colitis amebiana invasiva (hematoxilina y eosina). *(Por cortesía del Department of Pathology and Gastroenterology, VA San Diego Medical Center.)*

SÍNDROMES CLÍNICOS

Amebosis intestinal La infección amebiana más frecuente es el estado de portador asintomático con eliminación constante de quistes. Incluso en las áreas altamente endémicas la mayoría de los pacientes alberga *E. dispar.*

Los síntomas de la colitis amebiana aparecen entre 2 y 6 semanas posteriores a la ingestión de quistes infecciosos. Empieza de forma gradual con dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen y diarrea leve, seguidos de malestar general, pérdida de peso y dolor difuso en los cuadrantes inferiores del abdomen o espalda. La lesión cecal simula en ocasiones una apendicitis aguda. Los pacientes con disentería franca llegan a tener entre 10 y 12 evacuaciones al día. Las heces fecales contienen muy poca materia fecal y constan sobre todo de sangre y moco. A diferencia de lo que sucede en los pacientes con diarrea bacteriana, menos de 40% de los individuos con disentería amebiana padece fiebre. Casi todos tienen evacuaciones con sangre.

La infección intestinal más fulminante con dolor abdominal intenso, fiebre elevada y diarrea profusa es rara y se observa principalmente en niños. En estos pacientes puede haber megacolon tóxico, con dilatación intestinal pronunciada y aire intramural. Los pacientes que reciben glucocorticoides también tienen mayor riesgo de padecer amebosis grave. El vínculo entre complicaciones amebianas graves y tratamiento con glucocorticoides subraya la importancia de descartar la posibilidad de amebosis ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal. Unos cuantos pacientes exhiben sólo un tumor abdominal asintomático o doloroso secundario a un ameboma, que se confunde fácilmente con cáncer en los estudios con bario. En estos casos, la prueba serológica positiva o la biopsia evitan una cirugía innecesaria.

En zonas tropicales en desarrollo donde las infecciones intestinales son endémicas, como la amebosis, se observa la llamada enteropatía ambiental ("intestino de pobres"), que es la disminución de la altura de las vellosidades intestinales con inflamación de la lámina propia. Dicho cuadro se acompaña de deficiencia funcional de las vías digestivas, lo que origina desnutrición y retraso del crecimiento en niños en los primeros 2 años de vida. Los niños de Bangladesh con infecciones sintomáticas por *E. histolytica* tuvieron una posibilidad 2.9 veces mayor de presentar desnutrición y 4.7 veces falta de crecimiento, es decir, talla menor correspondiente a su edad, que los niños sin infecciones sintomáticas. Estos factores afectan su desarrollo cognitivo y se relacionan con pérdida de productividad en la vida adulta.

Absceso hepático amebiano La infección extraintestinal por *E. histolytica* casi siempre se sitúa en el hígado. De los viajeros que padecen un absceso hepático amebiano después de abandonar el área endémica, el 95% lo hace en los primeros 5 meses. Los pacientes jóvenes con un absceso hepático amebiano tienen más probabilidades que los ancianos de acudir al médico en la fase aguda con síntomas manifiestos de menos de 10 días de duración. La mayoría de los pacientes presenta fiebre y dolor en el cuadrante abdominal superior derecho, que puede ser sordo o pleurítico e incluso se irradia hacia el hombro. A menudo se acompaña de un punto sensible sobre el hígado y derrame pleural derecho. Es raro observar ictericia. A pesar de que el sitio inicial de la infección es el colon, menos de 33% de los pacientes con absceso hepático amebiano presenta diarrea activa. Los ancianos provenientes de áreas endémicas tienen más probabilidad de sufrir una evolución subaguda con duración de 6 meses, acompañada de pérdida de peso y hepatomegalia. Cerca de 33% de los pacientes con un cuadro crónico presenta fiebre. Por tanto, el diagnóstico clínico de absceso hepático amebiano algunas veces es difícil de corroborar puesto que los signos y síntomas a menudo son inespecíficos. Entre 10 y 15% de los pacientes manifiesta únicamente fiebre, por lo que es importante considerar el absceso hepático amebiano como parte del diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido **(cap. 17)**.

Complicaciones del absceso hepático amebiano La más frecuente es la afectación pleuropulmonar, observada en 20 a 30% de los pacientes. Sus manifestaciones comprenden los derrames estériles, la diseminación contigua desde el hígado y la ruptura hacia el espacio pleural. Los derrames estériles y la diseminación contigua casi siempre desaparecen con el tratamiento médico, pero la ruptura franca hacia el espacio pleural requiere un drenaje quirúrgico. La presencia de una fístula hepatobronquial provoca tos productiva con gran cantidad de material necrótico que muchas veces contiene amebas. Esta complicación drástica conlleva un buen pronóstico. Los abscesos que se rompen hacia el peritoneo se traducen en filtración insidiosa o bien en abdomen agudo; ambas situaciones deben ser drenadas con un catéter percutáneo y recibir tratamiento médico. La rotura hacia el pericardio, casi siempre de un absceso en el lóbulo hepático izquierdo, es el de peor pronóstico; algunas veces se presenta durante el tratamiento médico y precisa de un drenaje quirúrgico.

Otras manifestaciones extraintestinales El aparato genitourinario se infecta por la extensión directa de la amebosis desde el colon o por diseminación hematógena de la infección. Cuando la infección se extiende desde el intestino o el hígado se forman úlceras genitales dolorosas caracterizadas por su aspecto perforado y secreción abundante. Ambos trastornos responden al tratamiento médico. Se han publicado casos de afectación cerebral en menos de 0.1% de los pacientes en los estudios clínicos grandes. Los síntomas y el pronóstico dependen del tamaño y ubicación de la lesión.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico de laboratorio El examen de las heces, las pruebas serológicas y los estudios de imagen hepáticos no invasivos son los estudios más importantes para el diagnóstico de la amebosis. Los datos en las heces que sugieren colitis amebiana incluyen la prueba de sangre oculta positiva, la presencia de neutrófilos escasos y de quistes o trofozoítos de amebas. El diagnóstico definitivo de colitis amebiana se confirma mediante la demostración de trofozoítos hematófagos de *E. histolytica*. Los trofozoítos

Biblioteca Médica Virtual

mueren rápidamente con el agua, el ambiente seco o el bario, por lo que es importante examinar al menos tres muestras de heces recientes. En 75 a 95% de los casos es posible confirmar el diagnóstico por medio de una combinación de examen en fresco, concentrados teñidos con yodo y preparaciones con tinción tricrómica de las heces frescas y concentrados para buscar quistes o trofozoítos. El cultivo de las amebas es más sensible, pero no todos los laboratorios cuentan con este método diagnóstico. Cuando los estudios de heces son negativos, la sigmoidoscopia con biopsia de los márgenes de las úlceras incrementa el rendimiento, sin embargo, este procedimiento es peligroso durante la colitis fulminante por el riesgo de perforación. La presencia de trofozoítos en la biopsia de una masa en el colon confirma el diagnóstico de ameboma, pero los trofozoítos son raros de encontrar en el líquido aspirado puesto que se concentran en la cápsula del absceso y no en el centro necrótico que se aspira con facilidad. El diagnóstico preciso requiere de experiencia, puesto que los trofozoítos muchas veces se confunden con neutrófilos y es importante distinguir los quistes desde el punto de vista morfológico de los de *Entamoeba hartmanni, Entamoeba coli* y *Endolimax nana,* que no causan enfermedad clínica ni necesitan tratamiento. Por desgracia, los quistes de *E. histolytica* no se pueden distinguir desde el punto de vista microscópico de los de *E. dispar, E. moshkovskii* o *E. bangladeshi*. Por tanto, el diagnóstico microscópico de *E. histolytica* sólo se puede corroborar al detectar trofozoítos de *Entamoeba* que han fagocitado eritrocitos. Los estudios más sensibles y específicos en las heces incluyen enzimoinmunoanálisis para detectar la lectina Gal/GalNAc de *E. histolytica* y una nueva reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR, *polymerase chain reaction*), con pruebas para heces que incluyen a *E. histolytica.*

La serología constituye un método adicional importante utilizado para el diagnóstico parasitológico de amebosis invasiva. Los enzimoinmunoanálisis de adsorción y los análisis de difusión en gel-agar son positivos en más de 90% de los pacientes con colitis, amebomas o absceso hepático. Los resultados positivos junto con el síndrome clínico correspondiente sugieren una amebosis activa puesto que los datos serológicos casi siempre se negativizan en los primeros 6 a 12 meses. Incluso en las regiones altamente endémicas como Sudáfrica, menos del 10% de los individuos asintomáticos tiene una serología amebiana positiva. Es difícil interpretar las pruebas de hemaglutinación indirecta, puesto que las concentraciones permanecen positivas hasta 10 años.

Hasta en el 10% de los pacientes con absceso hepático amebiano los resultados serológicos son negativos; ante un caso sospechoso con un resultado inicial negativo es necesario repetir la prueba 1 semana después. A diferencia de los portadores de *E. dispar*, la mayoría de los portadores asintomáticos de *E. histolytica* desarrolla anticuerpos. Por tanto, las pruebas serológicas son útiles para valorar el riesgo de padecer amebosis invasiva en individuos asintomáticos que eliminan quistes en áreas no endémicas. También es importante realizar pruebas serológicas en los pacientes con colitis ulcerosa antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides para prevenir una colitis grave o un megacolon tóxico secundario a una amebosis insospechada. En fecha reciente, se advirtió que otra posibilidad podría ser la técnica de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP, *loop-mediated isothermal amplification*) para la detección directa del DNA de *E. histolytica* en muestras de pus de abscesos hepáticos amebianos. La LAMP es un método de amplificación de DNA económico, rápido y relativamente sencillo, que podría ser una mejor alternativa para el diagnóstico en países en desarrollo. Los estudios hematológicos y bioquímicos sistemáticos por lo común no son muy útiles en el diagnóstico de amebosis invasiva. Cerca de 75% de los pacientes con absceso hepático amebiano presenta leucocitosis (>10 000 células/mL); este fenómeno es más probable cuando los síntomas son agudos o han aparecido complicaciones. La amebosis invasiva no produce eosinofilia; la anemia, cuando existe, es multifactorial. Incluso en los casos de un absceso hepático grande, las enzimas hepáticas suelen ser normales o estar mínimamente elevadas. La fosfatasa alcalina es la que se eleva con mayor frecuencia y permanece igual durante varios meses. La elevación de aminotransferasas sugiere que la amebosis es aguda o ha surgido una complicación.

Estudios radiológicos Los estudios radiológicos con bario son potencialmente peligrosos en la colitis amebiana aguda. Los amebomas por lo general se identifican inicialmente en el colon por estudios con bario, pero es necesaria una biopsia para distinguirlo de un carcinoma.

Otras técnicas radiológicas como ecografía, CT y MRI son útiles para detectar el quiste hipoecoico redondo u ovalado del absceso hepático amebiano. Más del 80% de los pacientes que han manifestado síntomas durante más de 10 días presenta un solo absceso en el lóbulo hepático derecho **(fig. 218-3)**. Cerca de 50% de los pacientes que han manifestado síntomas durante menos de 10 días presenta abscesos múltiples. Las lesiones que se acompañan con frecuencia de complicaciones son los abscesos grandes (>10 cm) localizados en la porción superior del lóbulo hepático derecho, que se rompen hacia el espacio pleural; las lesiones múltiples, que se deben distinguir de los abscesos piógenos; y las lesiones del lóbulo izquierdo, que muchas veces se rompen hacia el pericardio. Los abscesos muestran una resolución lenta y pueden aumentar de tamaño a pesar de haber respuesta clínica al tratamiento, razón por la cual la ecografía de resonancia puede causar confusiones en la fase de vigilancia. En 66% de los pacientes es posible anticipar que el absceso hepático desaparecerá por completo en un plazo de 6 meses, pero en el 10% las anormalidades persisten durante 1 año.

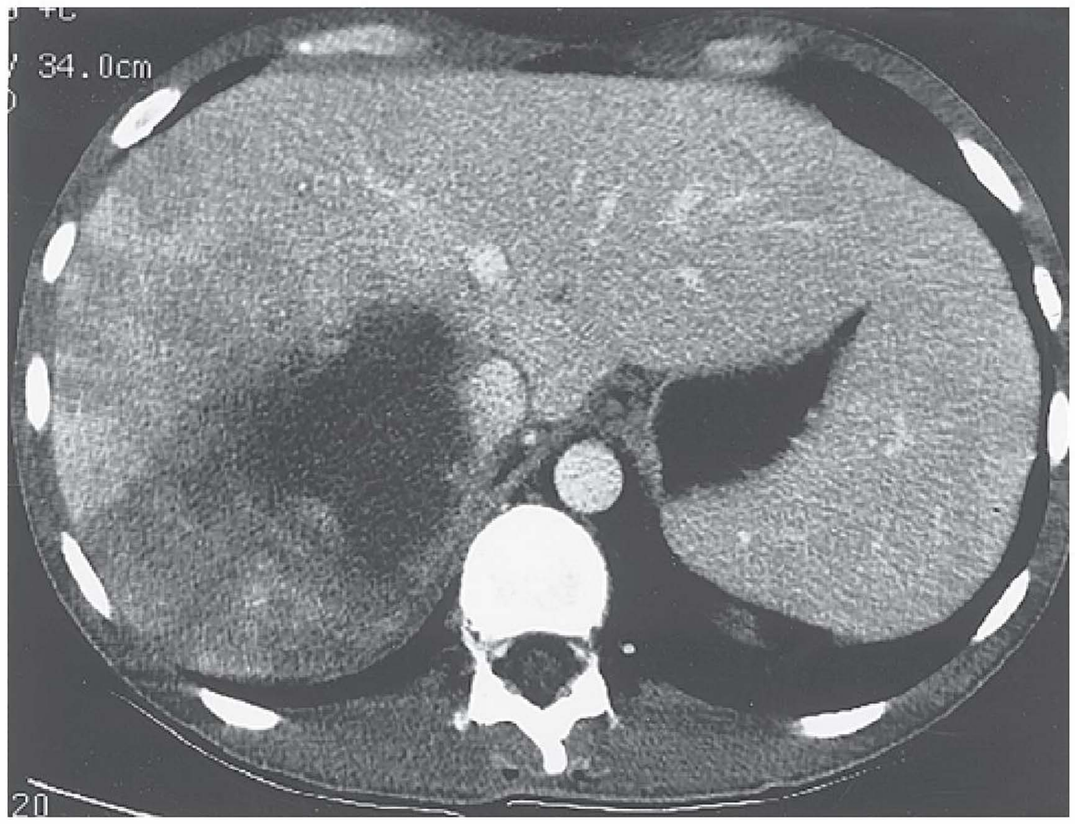


FIGURA 218-3 Tomografía abdominal de un gran absceso amebiano en el lóbulo derecho del hígado. *(Por cortesía del Department of Radiology, UCSD Medical Center, San Diego; con autorización.)*

Diagnóstico diferencial El diagnostico diferencial de la amebosis intestinal comprende diarreas bacterianas **(cap. 128)** por *Campylobacter* **(cap. 162)**; *Escherichia coli* enteroinvasora **(cap. 156)**, y especies de *Shigella* **(cap. 161)**, *Salmonella* **(cap. 160)** y *Vibrio* **(cap. 163)**. El paciente típico con colitis amebiana presenta una fiebre menos elevada que los demás, así como sangre oculta en heces positiva con unos cuantos neutrófilos, pero para el diagnóstico correcto es necesario un cultivo bacteriano, el examen microscópico de las heces y la realización de pruebas serológicas de amebosis. Como ya se mencionó, es necesario descartar la amebosis en cualquier paciente con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal.

Dada la gran variedad de signos y síntomas con los que se acompaña, el absceso hepático amebiano se puede confundir fácilmente con neumopatías o enfermedades vesiculares o con diversos trastornos febriles con pocos signos circunscritos, como paludismo **(cap. 219)** o fiebre tifoidea **(cap. 160)**. Se debe descartar el diagnóstico en los miembros de grupos de alto riesgo que han viajado recientemente fuera de Estados Unidos **(cap. 119)** y en los prisioneros. Una vez que los estudios radiológicos han identificado un absceso hepático, el diagnóstico diferencial más importante es entre un absceso amebiano y uno piógeno. Los pacientes con abscesos piógenos por lo general son mayores y tienen antecedente de una enfermedad intestinal o cirugía reciente. La serología de amebas también es útil, pero a veces es necesario aspirar el absceso para realizar la tinción de Gram y el cultivo del material para distinguir ambas enfermedades.

TRATAMIENTO

Amebosis

AMEBOSIS INTESTINAL (CUADRO 218-1)

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la amebosis se clasifican según su lugar primario de acción. Los amebicidas luminales se absorben poco y alcanzan una concentración elevada en el intestino, pero su actividad se limita a los quistes y trofozoítos cercanos a la mucosa. En Estados Unidos sólo existen dos fármacos luminales: el yodoquinol y la paromomicina. Las indicaciones para utilizar fármacos luminales son erradicar los quistes en pacientes con colitis o con un absceso hepático y el tratamiento de portadores asintomáticos. La mayoría de los indivi-

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 218-1 Tratamiento farmacológico de la amebosis

INDICACIÓN	TRATAMIENTO
Portador asintomático	Fármaco luminal: yodoquinol (tabletas 650 mg), 650 mg c/8 h por 20 días; *o* paromomicina (tabletas 250 mg), 500 mg c/8 h por 10 días
Colitis aguda	Metronidazol (tabletas de 250 o 500 mg), 750 mg VO o IV c/8 h por 5 a 10 días, *o* tinidazol, 2 g diarios VO por 3 días ***más*** Fármacos luminales como ya se describió
Absceso hepático amebiano	Metronidazol, 750 mg VO o IV durante 5 a 10 días; *o* tinidazol, 2 g VO, dosis única; *u* ornidazol,[a] 2 g VO dosis única ***más*** Fármaco luminal, como ya se describió

[a] No disponible en Estados Unidos.

duos asintomáticos que eliminan quistes presenta colonización por *E. dispar*, que no requiere de tratamiento específico. Sin embargo, es prudente tratar a cualquier persona asintomática que elimina quistes a menos que sea posible demostrar de forma definitiva la colonización por *E. dispar* por medio de pruebas con antígenos específicos.

Los amebicidas hísticos alcanzan una concentración elevada en la sangre y los tejidos después de su administración VO o parenteral. Uno de los principales avances en el tratamiento de la amebosis invasora fue la creación de los compuestos de nitroimidazol, en especial el metronidazol. Los pacientes con colitis amebiana deben recibir metronidazol VO o IV. Algunos de sus efectos secundarios son náusea, vómito, molestias abdominales y una reacción similar a la del disulfiram. Existe otro imidazol de acción más prolongada, el tinidazol, que también es efectivo y está disponible en Estados Unidos. Todo paciente debe recibir un régimen completo con algún fármaco luminal, puesto que el metronidazol no erradica los quistes. Se ha observado resistencia al metronidazol en el laboratorio, pero no en las cepas aisladas en la práctica clínica. Las recaídas son poco frecuentes y probablemente indican reinfección o fracaso para erradicar las amebas del intestino por errores en la posología o duración del tratamiento.

ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO

El metronidazol es el fármaco de elección para el absceso hepático amebiano. En los países subdesarrollados se han obtenido buenos resultados con una sola dosis de nitroimidazoles de acción más prolongada (tinidazol y ornidazol). Con un diagnóstico y tratamiento oportunos, la mortalidad por un absceso hepático amebiano sin complicaciones es menor de 1%. No se ha demostrado que el tratamiento combinado con ambos fármacos sea más efectivo que el régimen de un solo fármaco. Los estudios sudafricanos con abscesos hepáticos demostraron que el 72% de los pacientes sin síntomas intestinales presentaba infección intestinal por *E. histolytica;* por tanto, cualquier régimen debe incluir un fármaco luminal para erradicar los quistes y prevenir la transmisión posterior. Los abscesos hepáticos amebianos recurren rara vez.

Más del 90% de los pacientes responde de manera notable al tratamiento con metronidazol con lo que se disminuye la fiebre y el dolor en las primeras 72 h. Las indicaciones para aspirar un absceso hepático son 1) la necesidad de descartar un absceso piógeno, especialmente en pacientes con lesiones múltiples; 2) la ausencia de una respuesta clínica en 3 a 5 días; 3) el peligro de ruptura inminente, y 4) la necesidad de prevenir la ruptura de un absceso en el lóbulo izquierdo hacia el pericardio. No hay evidencia de que la aspiración, incluso de abscesos grandes (hasta de 10 cm) acelere la curación. El drenaje percutáneo debe ser realizado incluso en los casos en los que el absceso hepático se ha roto. La cirugía se reserva para los casos de perforación intestinal y ruptura hacia el pericardio.

PREVENCIÓN

La infección amebiana se transmite al consumir alimentos o agua contaminados con quistes. El portador asintomático excreta hasta 15 millones de quistes al día, por lo que para prevenir la infección es necesaria una higiene adecuada y la erradicación de quistes en portadores. En las áreas de alto riesgo es posible reducir la infección al evitar el consumo de frutas y vegetales con cáscara y beber agua embotellada. Los quistes son resistentes a la concentración habitual de cloro, por lo que se recomienda desinfectar los alimentos con yodo (hidroperyoduro de tetraglicina). No existe profilaxis efectiva.

INFECCIÓN POR AMEBAS DE VIDA LIBRE

EPIDEMIOLOGÍA

Se conocen múltiples géneros de amebas de vida libre, pero los principales patógenos para el ser humano son *Acanthamoeba*, *Naegleria* y *Balamuthia*. Todas ellas originan infecciones graves del sistema nervioso central (SNC) y casi siempre son mortales. *Acanthamoeba* y *Naegleria* se distribuyen en todo el mundo y se les ha identificado en diversos tipos de agua potable y salobre como son la que se distribuye en grifos, lagos, aguas termales, aguas de albercas, unidades de calefacción y unidades de aire acondicionado, así como redes de distribución en hospitales e incluso en las vías nasales de niños sanos. La enquistación protege al protozoo de la desecación y falta de alimento. La persistencia de *Legionella pneumophila* en los suministros de agua se puede atribuir en parte a la infección crónica de las amebas de vida libre, especialmente *Acanthamoeba*. Estudios recientes *in vitro* han sugerido que los patógenos resistentes a la destrucción mediada por fagosoma pueden sobrevivir en sistemas acuíferos, en amibas de vida libre. Incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, micobacterias (entre ellas, a las especies de crecimiento lento como las que pertenecen al complejo de *Mycobacterium avium*, *M. kansasii* y *M. gordonae*, así como especies de crecimiento rápido como *M. chelonae* y *M. abscessus*), y virus como los adenovirus y los virus ECHO.

A diferencia de lo mencionado, el nicho ambiental de amebas de vida libre del género *Balamuthia* al parecer es la tierra. Se aislaron amebas de vida libre del género *Balamuthia* en la muestra de tierra de una maceta que se asoció con una infección mortal en un niño. Se han notificado casos de todos los continentes, excepto en África, aunque la mayor parte de ellos viene de zonas cálidas y secas de la región suroeste de Estados Unidos y otras zonas de América Latina.

Al haber una mejor identificación de los patógenos se han detectado otros factores de riesgo. Desde el año 2010 se notificaron en estados septentrionales de Estados Unidos cinco casos de infección por *Naegleria fowleri*; se vincularon con el contacto con agua de cañerías, lo cual representa un nicho ecológico nuevo. Desde 2009, tres grupos de infecciones por *Balamuthia mandrillaris* se relacionaron con órganos trasplantados. Las especies de *Acanthamoeba* han ocasionado grandes brotes de queratitis microbiana por el uso de lentes de contacto.

INFECCIONES POR *NAEGLERIA*

La meningoencefalitis amebiana primaria (PAM, *primary amebic meningoencephalitis*) es una infección fulminante del SNC causada por *N. fowleri*, amebas de vida libre que proliferan en agua dulce y tibia de lagos y ríos. En Estados Unidos, de 1962 a 2015 fueron notificados 138 casos de PAM. El número de infecciones notificadas cada año ha permanecido estable (0-8), pero han despertado preocupación los cambios recientes de las características epidemiológicas de PAM. De 2010 a 2015 fueron notificados 24 casos de PAM, cifra confirmada por los CDC. En el año 2010 se notificó por primera vez un caso de PAM del estado septentrional de Minnesota; a dicho caso siguieron otros más en Minnesota, Indiana y Kansas en 2011 y 2012. Con el cambio climático, otras zonas pudieran estar en peligro por aumento de sus temperaturas. Los demás casos fueron informados sobre todo en estados meridionales. De los casos, 63% correspondió a mujeres; la mediana de edad de los pacientes fue de 11 años (límites, 4-56 años). La mayor parte de los pacientes (19, o 79%) estuvo en contacto en zonas recreativas, con agua dulce de lagos, reservas, ríos, corrientes o zanjas. Los cinco casos restantes (21%) provinieron del contacto con agua entubada, por la irrigación nasal con un depósito, jugar en la ribera de un rio y nadar en un balneario con deficiencias higiénicas.

La PAM es consecuencia de la aspiración de agua contaminada con trofozoítos o quistes o la inhalación de polvo contaminado, que provoca la invasión del neuroepitelio olfatorio. Esta infección es más frecuente en niños o adultos jóvenes previamente sanos, quienes a menudo manifiestan haber nadado en un lago o piscina climatizada. Se han publicado algunos casos raros secundarios al uso de agua contaminada para una irrigación nasal. Después de un periodo de incubación de 2 a 15 días aparece cefalea intensa, fiebre elevada, náusea, vómito y meningismo. Con frecuencia se acompañan de fotofobia y parálisis del tercero, cuarto y sexto pares craneales. Muchas veces avanza rápidamente a convulsiones y coma. El pronóstico es sombrío: la mayoría de los pacientes muere en el plazo de 1 semana.

Biblioteca Médica Virtual

El diagnóstico de infección por *Naegleria* se debe sospechar en cualquier paciente con meningitis purulenta sin evidencia de bacterias en la tinción de Gram, detección de antígenos y cultivo. El resto de los resultados de laboratorio son similares a los de una meningitis bacteriana fulminante, con hipertensión intracraneal, leucocitosis importante (hasta de 20 000/μL), proteínas elevadas y glucosa baja en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El diagnóstico se basa en la detección de trofozoítos móviles en muestras en fresco de LCR. Se han detectado anticuerpos contra especies de *Naegleria* en adultos sanos; las pruebas serológicas carecen de utilidad en el diagnóstico de la infección aguda. En Estados Unidos, los CDC realizan PCR diagnóstica y tinción histoquímica de tejidos de biopsia.

Diversos antimicrobianos poseen actividad *in vitro* contra *N. fowleri,* pero el pronóstico es siempre insatisfactorio. Los pocos supervivientes han sido tratados con anfotericina B y rifampicina. Los nuevos antiparasitarios como miltefosina, que es un compuesto alquilfosfocolínico utilizado para combatir la leishmaniosis visceral, son activos *in vitro* contra *Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Balamuthia*; se pueden obtener de los CDC. De los tres pacientes que recibieron miltefosina contra la infección por *Naegleria,* uno se restableció totalmente, otro vivió con déficit neurológico grave y el siguiente falleció. Desde el 2003 cuando se pudo obtener la miltefosina a través de los CDC en Estados Unidos, ha sido administrada a los dos pacientes estadounidenses sobrevivientes que tuvieron PAM y a tres de nueve pacientes (33%) que fallecieron de dicha enfermedad (CDC, datos sin publicar). Factores importantes para obtener mejores resultados son el diagnóstico oportuno, el tratamiento rápido por combinación que incluya la miltefosina y las medidas intensivas para tratar las complicaciones neurológicas. El médico que atiende a un paciente que pueda tener PAM debe entrar en contacto con el *Emergency Operations Center* de los CDC en Estados Unidos a través del teléfono (770) 488-7100 para orientación sobre el diagnóstico por medio de PCR y recomendaciones terapéuticas (que debe incluir la miltefosina).

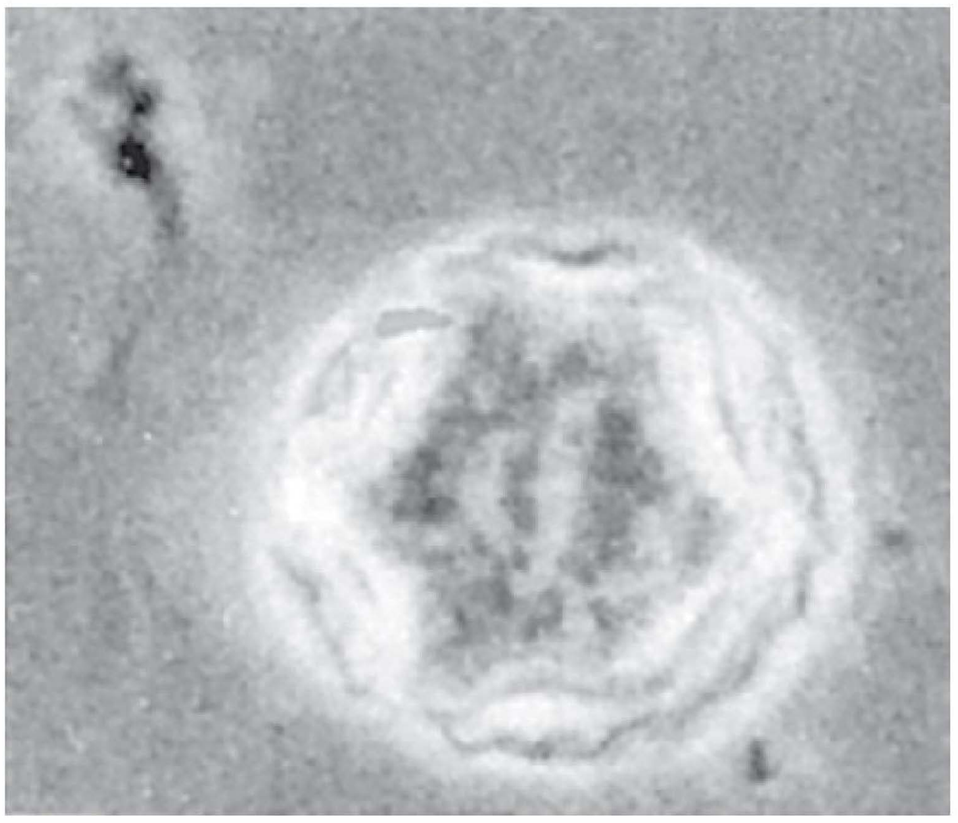


FIGURA 218-4 Quiste con doble pared de *Acanthamoeba castellani*, tal y como se observa bajo el microscopio de contraste de fases. *(Tomado de DJ Krogstad et al., en A Balows et al. [eds]: Manual of Clinical Microbiology, 5a. ed. Washington, DC. American Society for Microbiology, 1991.)*

INFECCIONES POR *ACANTHAMOEBA*

Encefalitis amebiana granulomatosa La infección por especies de *Acanthamoeba* tiene una evolución más insidiosa y casi siempre se observa en pacientes débiles o con una enfermedad crónica. Algunos factores de riesgo son las enfermedades linfoproliferativas, la quimioterapia, el tratamiento con glucocorticoides, el lupus eritematoso y el sida. La infección casi siempre llega al SNC por vía hematógena desde un foco primario en los senos paranasales, piel o pulmones. En el SNC el inicio es insidioso y el síndrome a menudo simula una lesión expansiva. Se acompaña de alteraciones mentales, cefalea y rigidez de nuca, además de signos focales como la parálisis de ciertos pares craneales, ataxia y hemiparesia. En los pacientes con sida la infección diseminada por *Acanthamoeba* se presenta con úlceras cutáneas o nódulos duros que contienen amebas.

El examen del LCR en busca de trofozoítos es útil desde el punto de vista diagnóstico, pero la punción lumbar muchas veces está contraindicada por la hipertensión intracraneal. La CT con frecuencia revela lesiones corticales y subcorticales con menor densidad compatibles con infartos embólicos. En otros pacientes la presencia de múltiples lesiones con edema simula el aspecto tomográfico de la toxoplasmosis **(cap. 223)**. El diagnóstico se confirma al demostrar la presencia de trofozoítos y quistes de *Acanthamoeba* en muestras en fresco o muestras de biopsia. También es útil el cultivo en placas de agar sin nutrientes sembradas con *Escherichia coli*. Los CDC tienen un antisuero marcado con fluoresceína para detectar protozoarios en muestras de biopsia. La encefalitis amebiana granulomatosa en los pacientes con sida evoluciona rápidamente (con una supervivencia de sólo 3 a 40 días) por la formación deficiente de granulomas en estos individuos. Se han usado diversos antimicrobianos para tratar la infección por *Acanthamoeba,* pero en cualquier combinación que se use es necesario incluir a la miltefosina, que se obtiene de los CDC.

Queratitis La frecuencia de queratitis por *Acanthamoeba* ha aumentado en los últimos 20 años, en parte como resultado de un mejor diagnóstico. En el pasado, las infecciones eran secundarias a un traumatismo ocular y el contacto con agua contaminada. En la actualidad la mayor parte de las infecciones se asocia a las lentes de contacto de uso prolongado y algunos casos raros están ligados a la queratomileusis *in situ* por LASER (LASIK, *laser-assisted in situ keratomileusis*). Algunos factores de riesgo son la elaboración casera de solución fisiológica, usar las lentes de contacto mientras nadan y la desinfección deficiente. Las lentes de contacto supuestamente provocan un traumatismo microscópico, por lo que los signos corneales incipientes son inespecíficos. Los primeros síntomas comprenden el lagrimeo y la sensación dolorosa de un cuerpo extraño. Una vez que la infección se confirma, avanza rápidamente. El signo clínico característico es la presencia de un anillo corneal anular y paracentral que representa un absceso de la córnea. Posteriormente se profundiza la invasión corneal y aparece ceguera.

El diagnóstico diferencial incluye otras infecciones bacterianas, micobacterianas y herpéticas. Los quistes poligonales irregulares de *Acanthamoeba* **(fig. 218-4)** se identifican en los raspados corneales o el material para biopsia y es posible cultivar trofozoítos en medios especiales. Los quistes son resistentes a los fármacos disponibles y el resultado del tratamiento médico ha sido desalentador. Existen publicaciones que indican respuestas parciales a las gotas con isetionato de propamidina. Las infecciones graves casi siempre requieren de queratoplastia.

INFECCIONES POR *BALAMUTHIA*

Balamuthia mandrillaris es una ameba de vida libre identificada originalmente en 1986 como causa de una infección mortal en un mandril del Wild Animal Park en San Diego, California. El parásito fue identificado en la tierra y el polvo; probablemente esté muy difundido en el entorno. Constituye un agente etiológico importante de la encefalitis amebiana granulomatosa, lesiones cutáneas e infecciones sinusales en seres humanos. Los posibles factores de riesgo de encefalitis amebiana granulomatosa identificados en el *California Encephalitis Project* incluyen juventud, cuadros inmunodeficientes y origen hispánico. Es posible que la infección comience con el contacto percutáneo o de mucosas para propagarse por vía hematógena al cerebro u otros órganos, perfil que explica el riesgo de transmisión por medio de órganos trasplantados. De 2009 a 2010, se detectaron dos grupos de infecciones por *B. mandrillaris* transmitidos en órganos en trasplante, al identificar una enfermedad inesperada y grave en múltiples receptores del mismo donante después de un periodo de incubación de 17 a 24 días.

Con frecuencia, *Balamuthia* afecta personas inmunocompetentes, en quienes la evolución típicamente es subaguda e incluye signos neurológicos focales, fiebre, convulsiones y cefaleas que culminan en la muerte en término de 1 semana a varios meses de haber comenzado. Las lesiones cutáneas pueden aparecer en la cara, el tronco y las extremidades. Además de la inhalación de polvo, puede haber inoculación de trofozoítos o quistes de agua estancada, en heridas abiertas o membranas mucosas. El diagnóstico depende del estudio del LCR en el cual se identifican pleocitosis de mononucleares o neutrófilos, mayores concentraciones de proteína y concentración normal a baja de glucosa. Las amebas rara vez se aíslan del LCR. Casi siempre se observan varias lesiones hipodensas en los estudios de imagen **(fig. 218-5)**. Los CDC practican técnicas de anticuerpos fluorescentes y de PCR.

Los fármacos utilizados para tratar a los contados pacientes que sobreviven (menos de cinco publicados en Estados Unidos) son pentamidina, flucitosina, sulfadiazina y macrólidos. Los CDC recomiendan incluir también a la miltefosina, al igual que para las demás amebas de vida libre. El diagnóstico diferencial comprende a los tuberculomas **(cap. 173)** y la neurocisticercosis **(cap. 230)**.

Biblioteca Médica Virtual

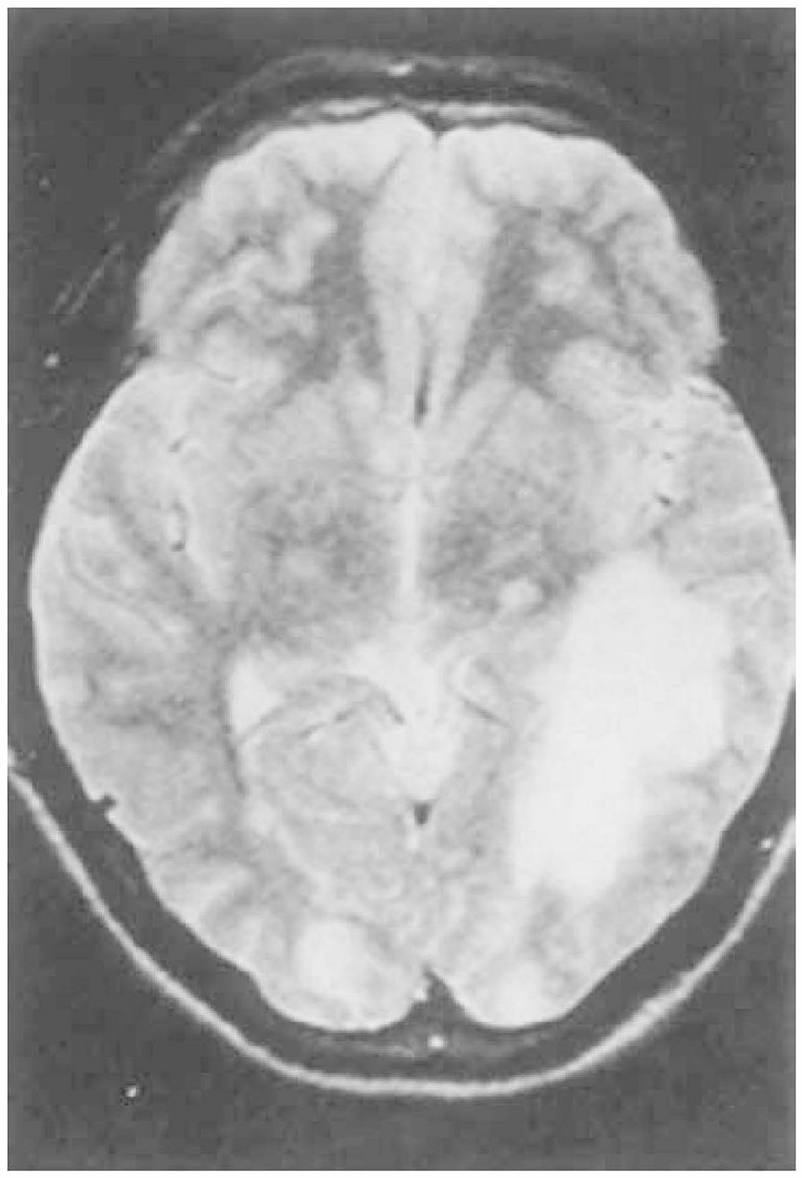


FIGURA 218-5 Resonancia magnética de cerebro en una meningoencefalitis amebiana por *Balamuthia mandrillaris*. Se observa una lesión grande en el lóbulo parieto-occipital y otras lesiones más pequeñas. *(Por cortesía del Department of Radiology, UCSD, Medical Center, San Diego.)*

LECTURAS ADICIONALES

Amebosis

DEBNATH A *et al.*: A high-throughput drug screen for *Entamoeba histolytica* identifies a new lead and target. Nature Med 18:956, 2012.

GILCHRIST CA *et al.*: Role of the gut microbiota of children in diarrhea due to the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. J Infect Dis 213:1579, 2016.

WATANABE K, PETRI WA Jr: Molecular biology research to benefit patients with *Entamoeba histolytica* infection. Molec Microbiol 98:208, 2015.

Amebas de vida libre

CAPEWELL LG *et al.*: Diagnosis, clinical course, and treatment of primary amoebic meningoencephalitis in the United States, 1937-2013. J Ped Infect Dis Soc 4:e68, 2015.

FARNON EC *et al.*: Transmission of *Balamuthia mandrillaris* by organ transplantation. Clin Infect Dis 63:878, 2016.

219 Paludismo

Nicholas J. White, Elizabeth A. Ashley

La humanidad tiene tres grandes enemigos: la fiebre, el hambre y la guerra; de ellos, el mayor y más terrible, con mucho, es la fiebre.

—William Osler, 1896

El paludismo es una enfermedad producida por protozoos y transmitida por la picadura del mosquito *Anopheles* hembra infectado. Es la más importante de todas las parasitosis de los seres humanos, se transmite en 91 países en los que residen 3 000 millones de personas y causa ~1 200 fallecimientos cada día. Las tasas de mortalidad han disminuido de forma espectacular en los últimos 15 años como consecuencia de los muy eficaces programas de erradicación en varios países. El paludismo se ha eliminado de Estados Unidos, Canadá, Europa y Rusia desde >50 años, pero su prevalencia aumentó en muchas zonas tropicales entre 1970 y 2000. En reacción a dicho incremento se han destinado inversiones sustanciales para mejorar el acceso al diagnóstico preciso, a tratamientos eficaces y a mosquiteros impregnados de insecticida. Tal inversión ha reducido la carga global del paludismo, aunque en los últimos años dicho progreso se ha estancado. Un número cada vez mayor de países se ha planteado como objetivo la eliminación del paludismo y este ambicioso objetivo lo ha obstaculizado la resistencia cada vez mayor a los antipalúdicos y los insecticidas.

El paludismo es todavía, como lo fue durante siglos, una pesada carga en comunidades tropicales, una amenaza en países no endémicos y un peligro para los viajeros.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Seis especies del género *Plasmodium* ocasionan casi todas las infecciones palúdicas en los seres humanos. Éstas comprenden *P. falciparum, P. vivax,* dos especies morfológicamente simpátricas idénticas de *P. ovale* (*curtisi* y *wallikeri*), *P. malariae* y, en el sureste asiático, *P. knowlesi,* parásito del paludismo de simios **(cuadro 219-1)**. Si bien casi todas las defunciones son efecto del paludismo de tipo *falciparum, P. knowlesi* y algunas veces *P. vivax* pueden ocasionar enfermedad grave. La infección en el ser humano se inicia cuando un mosquito *Anopheles* hembra, al picar al ser humano para alimentarse de sangre, inocula *esporozoítos* de los plasmodios que permanecen en sus glándulas salivales **(fig. 219-1)**. Estas formas microscópicas móviles del parásito palúdico se desplazan con rapidez por el torrente sanguíneo hasta el hígado, donde invaden las células parenquimatosas hepáticas e inician un periodo de reproducción asexuada. Mediante este proceso de amplificación (denominado *esquizogonia intrahepática* o *preeritrocítica*), un solo esporozoíto puede producir 10 000 a >30 000 merozoítos hijos. El hepatocito turgente se rompe al final y expulsa *merozoítos* móviles que pasan a la circulación. Los merozoítos invaden a los eritrocitos y se transforman en *trofozoitos* y se multiplican 6-20 veces cada 48 horas (*P. knowlesi,* 24 h; *P. malariae,* 72 h). Cuando los parásitos alcanzan una densidad de ~50 plasmodios/μL de sangre (~100 millones de parásitos en la sangre de un adulto) comienza la fase sintomática de la infección. En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale,* una pequeña fracción de las formas intrahepáticas no se divide de inmediato, sino que permanece inactiva por un periodo de 2 semanas a 1 año o más. Estas formas inactivas o durmientes llamadas *hipnozoítos* son la causa de las recaídas que caracterizan a la infección con dichas especies.

La adherencia de los merozoítos a los eritrocitos tiene la mediación de una compleja interacción con varios receptores específicos de superficie de los eritrocitos. Los merozoítos de *P. falciparum* se unen al antígeno 175 de unión con eritrocitos y a la glucoforina A. También contribuyen las demás glucoforinas. El homólogo 5 de la proteína de unión con el reticulocito del merozoíto (PfRh5) realiza una función esencial en la unión con la basigina eritrocítica (CD147, EMMPRIN). *P. vivax* se une a los receptores de los eritrocitos jóvenes. En la invasión tienen una función crítica los antígenos Fy^a o Fy^b del grupo sanguíneo Duffy. Casi todos los habitantes del oeste de África y originarios de esa región contienen el fenotipo FyFy negativo a Duffy y, en consecuencia, son resistentes al paludismo por *P. vivax. P. knowlesi* también invade en particular a eritrocitos humanos positivos al antígeno Duffy. Durante la fase inicial del desarrollo intraeritrocítico, las pequeñas "formas anulares" de las especies parasitarias poseen características similares cuando se observan al microscopio óptico. Conforme aumentan de tamaño los trofozoítos se manifiestan sus características específicas de especie, se identifica el pigmento palúdico (hemozoína) y el parásito asume una forma irregular o ameboide. Al final del ciclo intraeritrocítico de vida, el parásito consumió ya 66% de la hemoglobina del eritrocito y creció hasta ocupar gran parte de la célula. En este punto recibe el nombre de *esquizonte.* Ya han ocurrido múltiples divisiones nucleares (*esquizogonia* o *merogonia*). A continuación se rompe el eritrocito y se liberan 6-30 merozoítos hijos, cada uno capaz de invadir a un nuevo eritrocito y repetir el ciclo. La enfermedad en los seres humanos es consecuencia de los efectos directos del parásito asexual en (invasión y destrucción de los eritrocitos) y también de la reacción del hospedador. Algunos de los parásitos se desarrollan hasta alcanzar formas sexuales de vida más larga, con morfologías distintas (*gametocitos*), que pueden transmitir el paludismo. En la enfermedad por *P. falciparum,* un retraso de varios ciclos asexuales antecede a este cambio a la gametocitogénesis. En forma típica, los gametocitos femeninos superan a los masculinos en una proporción de 4:1.

Tras ser ingeridos con la sangre durante la picadura por un mosquito *Anopheles* hembra, los gametocitos masculino y femenino forman un cigoto en el intestino medio del insecto. Este cigoto madura hasta formar un ovocineto que penetra y se enquista en la pared del intestino del mosquito. El ovoquiste resultante se expande mediante división asexual hasta que se

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 219-1 Características de las especies de *Plasmodium* que infectan al ser humano

CARACTERÍSTICA	DATOS PARA LA ESPECIE INDICADA				
	P. FALCIPARUM	*P. VIVAX*	*P. OVALE*[a]	*P. MALARIAE*	*P. KNOWLESI*
Duración de la fase intrahepática (días)	5.5	8	9	15	5.5
Número de merozoítos liberados por cada hepatocito infectado	30 000	10 000	15 000	15 000	20 000
Duración del ciclo eritrocítico (h)	48	48	50	72	24
Eritrocitos preferidos	Células jóvenes (pero puede invadir células de cualquier edad)	Reticulocitos y células hasta de 14 días	Reticulocitos	Células envejecidas	Células jóvenes
Morfología	Por lo general sólo formas anulares; gametocitos con forma de plátano	Formas irregulares, anillos grandes y trofozoítos; eritrocitos agrandados, puntos de Schüffner	Eritrocitos infectados agrandados y ovales, puntos de Schüffner	Frecuentes formas en banda o rectangulares de los trofozoítos	Se asemeja a *P. falciparum* (trofozoítos tempranos) o *P. malariae* (trofozoítos en fase ulterior que incluyen las formas en banda)
Color del pigmento	Negro	Amarillo-marrón	Marrón oscuro	Marrón-negro	Pardo oscuro
Capacidad para causar recaídas	No	Sí	Sí	No	No

[a] Los estudios genómicos han indicado que *P. ovale* tiene dos especies simpátricas: *P. ovale curtisi* y *P. ovale wallikeri*.

rompe y libera miríadas de esporozoítos móviles, que se desplazan en la hemolinfa hasta las glándulas salivales del mosquito, desde donde se inoculan en otro ser humano la próxima vez que se alimente el insecto.

EPIDEMIOLOGÍA

El paludismo existe en la mayor parte de las regiones tropicales del mundo **(fig. 219-2)**. *P. falciparum* predomina en África, Nueva Guinea y la isla La Española (República Dominicana y Haití). *P. vivax* es más frecuente en América Central y América del Sur. La prevalencia de estas dos especies es más o menos similar en el subcontinente indio y en Asia oriental y Oceanía. *P. malariae* se encuentra en la mayor parte de las áreas endémicas, sobre todo en África subsahariana, aunque su frecuencia es mucho menor que la de las otras especies. *P. ovale* es relativamente infrecuente fuera de África y, donde se observa, representa <1% de los casos. Se ha identificado a pacientes infectados por *P. knowlesi* en la isla de Borneo y en menor grado en otras zonas del sureste asiático, en donde se concentran los principales hospedadores, que son los macacos de cola larga o cola de cerdo.

Los aspectos epidemiológicos del paludismo son complejos y varían en grado considerable, incluso en zonas geográficas relativamente pequeñas. Su carácter endémico se ha definido en términos de índices de parasitemia o de bazo palpable en niños de 2-9 años de edad: hipoendémicos (<10%), mesoendémicos (11-50%), hiperendémicos (51-75%) y holoendémicos (>75%). En las zonas holoendémicas e hiperendémicas (p. ej., ciertas regiones de África tropical o de la costa de Nueva Guinea), en las que existe una intensa transmisión de *P. falciparum*, las personas pueden recibir más de una picadura de un mosquito infectado por día e infectarse de manera repetida durante toda su vida. En estas zonas, la morbilidad y mortalidad por paludismo son frecuentes en los niños. Es difícil lograr la inmunidad contra la enfermedad en dichas zonas después de infecciones sintomáticas repetitivas en niños, pero si éstos sobreviven existe una posibilidad cada vez mayor de que los cuadros sean asintomáticos. Los niños de mayor edad y los adultos asintomáticos constituyen una fuente principal de transmisión palúdica. A medida que evolucionan las medidas de erradicación y se amplía la urbanización, las condiciones ambientales no son tan propicias para la transmisión y todos los grupos de edad pueden perder la inmunidad protectora y tornarse susceptibles a la enfermedad. La infección constante, frecuente y durante todo el año se denomina *transmisión estable*. En áreas donde la transmisión es baja, irregular o focal, no se adquiere inmunidad protectora plena y puede ocurrir la enfermedad sintomática en todas las edades. Esta situación es frecuente en las regiones hipoendémicas y se conoce como *transmisión inestable*. Incluso en las regiones en las que existe transmisión estable se observa a menudo un incremento de la incidencia que coincide con el aumento de la cantidad de mosquitos durante la estación de lluvias. El paludismo puede evolucionar como enfermedad epidémica en algunas áreas, en particular las que muestran la variedad inestable como el norte de la India (la región Punjab), el cuerno de África, Ruanda, Burundi, el sur de África y Madagascar. Las epidemias aparecen cuando se modifican las condiciones ambientales, económicas o sociales, como sucede durante las intensas lluvias que siguen a los periodos de sequía o durante las migraciones (por lo general de refugiados o trabajadores), desde regiones sin paludismo hasta zonas de transmisión alta, lo cual coincide con una disminución del financiamiento de los programas nacionales o con una irregularidad en los servicios de control y prevención del paludismo por guerras o desórdenes civiles. Esta situación suele dar lugar a una mortalidad considerable en todos los grupos de edad.

Los principales determinantes de la epidemiología del paludismo son: el número de vectores (densidad), sus hábitos de picadura al ser humano y la longevidad de los mosquitos transmisores. Más de 100 de las >400 especies de anofelinos pueden transmitir el paludismo, pero las ~40 especies que cumplen con esa función varían en grado

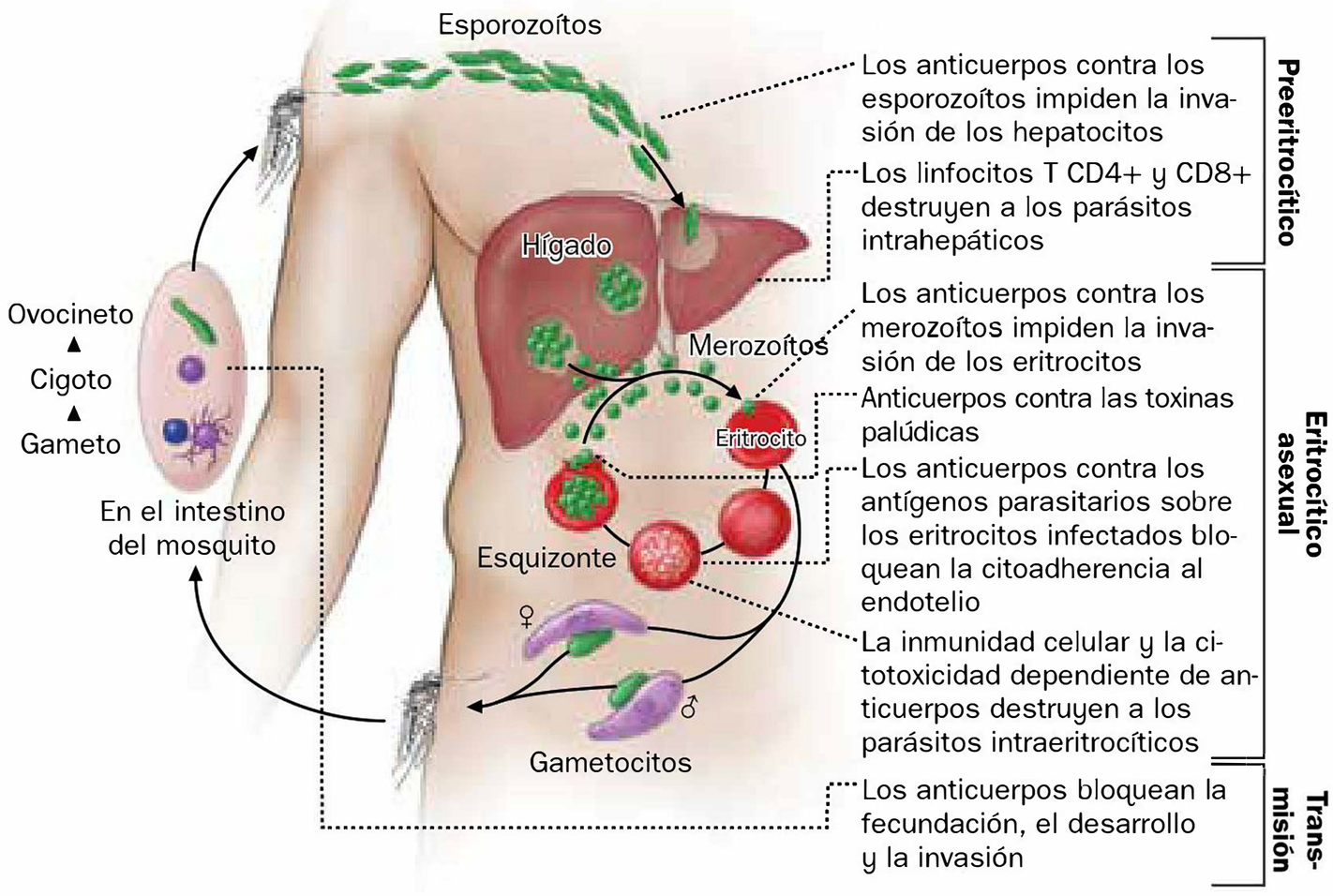


FIGURA 219-1 Ciclo de transmisión del paludismo del mosquito al ser humano y blancos de inmunidad.

Biblioteca Médica Virtual

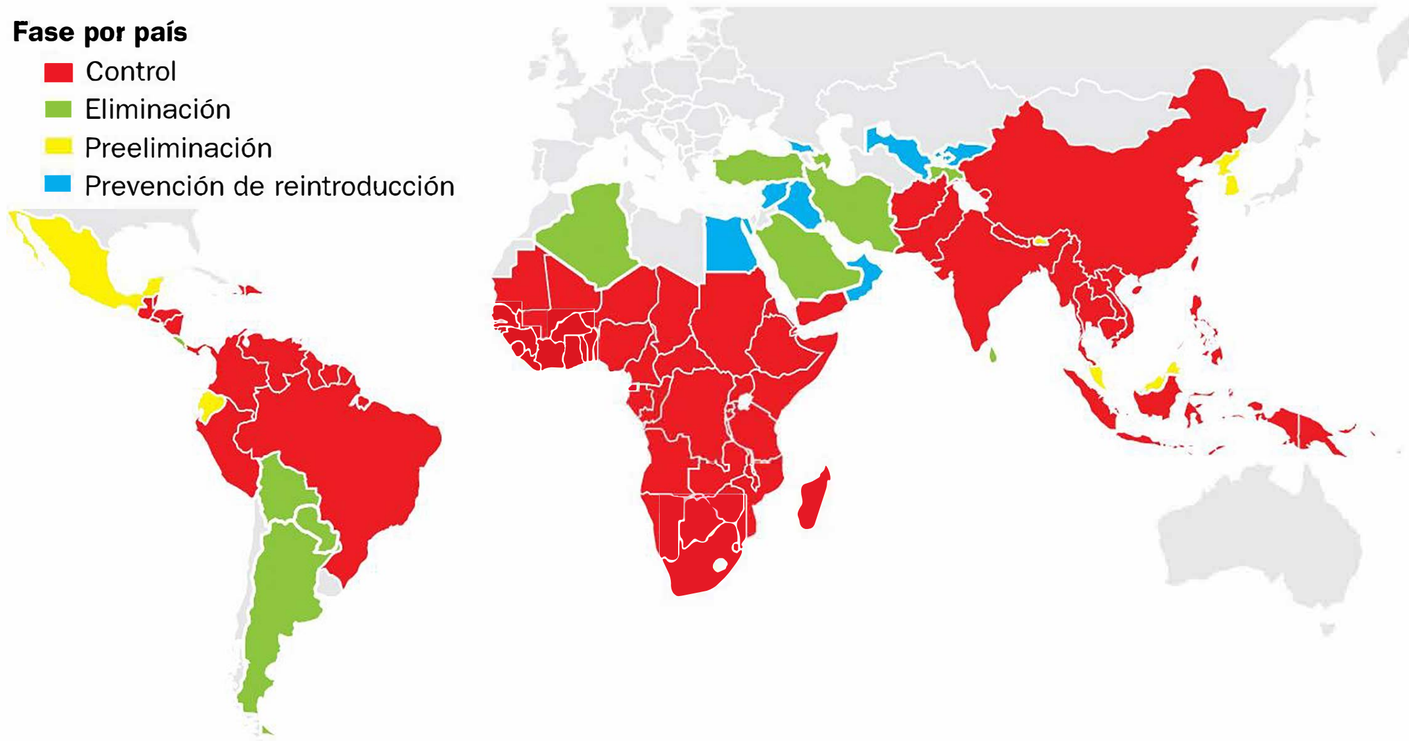


FIGURA 219-2 Los países con paludismo endémico han mostrado progresos hacia su eliminación. *(Fuente: worldmalariareport.org/)*

notorio en su eficiencia como vectores palúdicos. De manera más específica, la transmisión del paludismo guarda relación directa con el número de los vectores, la cifra al cuadrado del número de picaduras a seres humanos al día por mosquito, y la probabilidad (elevada a la décima potencia) de que sobreviva 24 h el mosquito. La longevidad del anófeles asume importancia especial porque la fracción del ciclo vital del parásito que se desarrolla dentro del vector (desde la ingestión del gametocito hasta la inoculación ulterior [*esporogonia*]), dura 8-30 días, según sea la temperatura ambiental; de este modo, para transmitir el paludismo el mosquito debe vivir >7 días. La esporogonia no se completa a temperaturas menores, por ejemplo <16 °C para *P. vivax* y <21 °C para *P. falciparum*. Por ello, la transmisión no se produce por debajo de estas temperaturas o en grandes altitudes, si bien en zonas situadas a >1 500 m sobre el nivel del mar en el oriente de África se han registrado brotes y transmisión de la enfermedad, en zonas en las que no había con anterioridad vectores. Los mosquitos vectores más eficaces en el paludismo son el complejo de especies de *Anopheles gambiae* en África, que vive largo tiempo, surge en gran número en climas tropicales, se alimenta fácilmente y pica a los humanos más que a otros animales. El índice de inoculación entomológica (el número de picaduras anuales con transmisión de esporozoítos por persona) representa la medición más común de la transmisión del paludismo y oscila entre <1 en algunas partes de Latinoamérica y sureste asiático y >300 en diversas zonas de África tropical.

FISIOPATOLOGÍA

ALTERACIONES DE LOS ERITROCITOS

Tras invadir a un eritrocito, el parásito en crecimiento consume y degrada de manera progresiva las proteínas intracelulares, sobre todo la hemoglobina. El grupo hemo, potencialmente tóxico, se destoxifica por la cristalización mediada por lípidos hasta la forma de hemozoína biológicamente inerte (pigmento palúdico). Además, el parásito altera la membrana del eritrocito al modificar sus propiedades de transporte, exponer antígenos de superficie e insertar nuevas proteínas procedentes del propio parásito. El eritrocito adopta una configuración más irregular, muestra una mayor antigenicidad y tiene menor capacidad de deformación.

En las infecciones por *P. falciparum* aparecen protuberancias de la membrana en la superficie del eritrocito 12-15 h después de la invasión celular. Estas protuberancias provocan la exposición de una proteína adhesiva de la membrana del eritrocito, específica para la cepa (PfEMP1), que es una variante antigénica de alto peso molecular que media la unión a los receptores sobre el endotelio venular y capilar, un episodio que se conoce como *citoadherencia*. Se han identificado varios receptores vasculares; la molécula 1 de adherencia intercelular y el receptor de proteína C endotelial son importantes en el cerebro; en la placenta predomina el sulfato B de condroitina y CD36 se une a eritrocitos con parásitos en casi todos los demás órganos. Los glóbulos rojos contienen más parásitos maduros en su interior y al final bloquean a capilares y vénulas. Los eritrocitos infectados por *P. falciparum* también se pueden adherir a los eritrocitos no infectados (para formar rosetas) y a otros eritrocitos parasitados (aglutinación). Los procesos de citoadherencia, formación de rosetas y aglutinación son fundamentales en la patogenia del paludismo por *P. falciparum*. Dan lugar al secuestro de eritrocitos que contienen formas maduras del parásito en órganos vitales (en especial el cerebro), donde interfieren con el flujo en la microcirculación y con el metabolismo. Los parásitos secuestrados continúan su desarrollo fuera del alcance de los principales mecanismos de defensa del hospedador: procesamiento y filtración en el bazo. En consecuencia, en el paludismo por *P. falciparum* sólo se observan en sangre periférica las formas anulares más jóvenes de los parásitos asexuados y el grado de parasitemia periférica no representa el número real de parásitos que hay en el organismo. El paludismo grave se ha relacionado con menor capacidad de deformación de los eritrocitos no infectados, lo cual compromete su paso por los capilares y vénulas parcialmente obstruidos y acorta su supervivencia.

En los otros paludismos humanos no se produce secuestro y en los frotis de sangre periférica son evidentes todas las fases del desarrollo del parásito. *P. vivax* y *P. ovale* muestran una notoria predilección por los eritrocitos jóvenes y *P. malariae* por los eritrocitos envejecidos; estas especies causan un grado de parasitemia que pocas veces supera el 2%. En cambio, *P. falciparum* puede invadir los eritrocitos de cualquier edad y se puede acompañar de niveles muy altos de parasitemia. En las infecciones por *P. knowlesi* se observa también un número peligrosamente grande de parásitos con incrementos rápidos, como consecuencia del ciclo de vida asexual más breve (24 h).

RESPUESTA DEL HOSPEDADOR

En un inicio, el hospedador reacciona a la infección palúdica mediante la activación de mecanismos de defensa inespecíficos. En el paludismo se intensifican las funciones de eliminación inmunitaria y filtración en el bazo y también se acelera la eliminación de los eritrocitos infectados y no infectados. El bazo también elimina parásitos anulares dañados (fenómeno denominado "remoción") y devuelve a los eritrocitos antes infectados a la circulación, en la cual se acorta su supervivencia. Los eritrocitos infectados que escapan a la eliminación en el bazo se destruyen cuando se rompe el esquizonte. El material liberado induce la activación de monocitos/macrófagos y la expulsión de citocinas preinflamatorias y otros efectos patológicos. Las temperaturas ≥40 °C dañan a los parásitos maduros; en las infecciones no tratadas, el efecto de estas temperaturas consiste en sincronizar aún más el ciclo parasitario con la producción final de elevaciones febriles regulares y escalofrío que en un principio sirvieron para caracterizar las diferentes formas del paludismo. Estas pautas periódicas de fiebre (*cotidiana*, diaria; *terciana*, cada dos días; *cuartana*, cada tres días), pocas veces se observan actualmente en los pacientes que reciben pronto tratamiento antipalúdico eficaz.

La distribución geográfica de las talasemias, drepanocitosis, hemoglobinas C y E, ovalocitosis hereditaria y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*) son muy similares a las del paludismo *falciparum* antes de la introducción de las medidas de erradicación. Esta semejanza sugiere que tales trastornos genéticos confieren protección contra la muerte por paludismo por *P. falciparum*. Por ejemplo, se advierte en los heterocigotos HbA/S (rasgos drepanocíticos) una disminución de seis veces del riesgo de fallecer por paludismo *falciparum* grave y en consecuencia quedan protegidos de las infecciones bacterianas que complican al paludismo. Los eritrocitos que contienen hemoglobina S obstaculizan la proliferación del parásito, a bajas tensiones de oxígeno, y los eritrocitos que contienen las hemoglobinas S y C infectados por *P. falciparum* experimentan disminución de la citoadherencia debido a la menor presentación de la adhesina PfEMP1 superficial. La multiplicación del parásito en heterocigotos HbA/E es reducida en densidades parasitarias elevadas. En Melanesia, los niños con talasemia α parecen tener más propensión a padecer paludismo (tanto por *P. vivax* como por *P. falciparum*) en los primeros años de vida y al parecer este patrón de infección los protege contra una enfermedad más grave. En la ovalocitosis melanésica, los eritrocitos rígidos resisten la invasión de los merozoítos y el medio intraeritrocítico es hostil.

Los mecanismos de defensa inespecíficos del hospedador detienen la expansión de la infección y la respuesta inmunitaria específica posterior controla la infección. Al final, la exposición a cepas suficientes confiere protección contra la parasitemia de títulos elevados y las manifestaciones de la enfermedad, pero no impide la infección. Como resultado de este estado de infección sin enfermedad (*premunición*), la parasitemia asintomá-

Biblioteca Médica Virtual

tica es frecuente en los adultos y niños mayores que viven en zonas de transmisión estable e intensa (es decir, áreas holoendémicas e hiperendémicas), así como en partes de las regiones de transmisión baja. La parasitemia en infecciones asintomáticas muestra fluctuaciones en su densidad y número, pero suele promediar ~5 000 microorganismos/mL, justo por debajo del nivel de detección microscópica, pero suficiente para generar densidades transmisibles de gametocitos. La inmunidad es específica, tanto para la especie como para la cepa del parásito palúdico infeccioso. Las respuestas de inmunidad humoral y celular son necesarias para la protección, pero no se conocen con precisión los mecanismos de ambos tipos de respuesta (fig. 219-1). Las personas inmunes muestran un incremento policlonal de las concentraciones séricas de IgM, IgG e IgA, aunque la mayor parte de estos anticuerpos no se relaciona con la protección. Al parecer, los anticuerpos actúan en conjunto frente a diversos antígenos parasitarios para limitar la replicación *in vivo* del parásito. En el caso del paludismo por *P. falciparum*, el antígeno más importante es la proteína variante PfEMP1 de la adhesina de superficie. Se ha demostrado que la transferencia pasiva de IgG proveniente de adultos inmunes reduce la parasitemia en los niños. La transferencia pasiva de anticuerpos maternos contribuye a la protección relativa (e incompleta) de los lactantes frente al paludismo grave durante los primeros meses de vida. Esta forma compleja de inmunidad contra la enfermedad decrece cuando el paciente reside fuera de una zona endémica durante varios meses o más.

Diversos factores retrasan la aparición de la inmunidad celular al paludismo. Entre ellos se incluye la ausencia de antígenos importantes de histocompatibilidad en la superficie de los eritrocitos infectados, lo que impide el reconocimiento directo por linfocitos T; la ausencia de respuesta inmunitaria con especificidad antigénica en el paludismo y la enorme diversidad de cepas de parásitos palúdicos, junto con la capacidad de éstos para expresar variantes antigénicas inmunodominantes en la superficie eritrocítica, que se modifican durante el periodo de infección. Los parásitos pueden persistir en la sangre durante meses o años (o bien, en el caso de *P. malariae*, por decenios), en las personas que no reciben tratamiento. La complejidad de la respuesta inmunitaria en el paludismo, los complicados mecanismos de evasión del parásito y la ausencia de una buena correlación *in vitro* con la inmunidad clínica han impedido en gran medida los esfuerzos para obtener una vacuna eficaz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paludismo es una causa muy frecuente de fiebre en países tropicales. Sus síntomas iniciales son inespecíficos y muy similares a los de cualquier enfermedad viral leve: sensación de malestar, cefalea, fatiga, molestias abdominales y mialgias seguidas de fiebre. En algunos casos, la intensidad de los síntomas, como cefalea, dolor torácico, dolor abdominal, tos, artralgias, mialgias o diarrea, puede hacer pensar en algún otro diagnóstico. Aunque la cefalea puede ser intensa en el paludismo, no se acompaña de rigidez de nuca ni de fotofobia como en la meningitis. Las mialgias, que pueden ser notables, no son casi nunca tan intensas como en el dengue y los músculos no presentan la sensibilidad dolorosa observada en la leptospirosis o el tifo. Son frecuentes náusea, vómito e hipotensión ortostática. Los paroxismos palúdicos típicos, en que surgen crisis febriles, escalofrío y sensación de frialdad a intervalos regulares son relativamente infrecuentes y sugieren infección (a menudo recidivas) por *P. vivax* o *P. ovale*. La fiebre es irregular en las fases iniciales (algunas veces la del paludismo por *P. falciparum* no se regulariza nunca); la temperatura de las personas no inmunes y los niños suele superar los 40 °C y se acompaña de taquicardia y, en ocasiones, delirio. Con cualquiera de las variedades del paludismo pueden surgir convulsiones febriles en niños, pero las de tipo generalizado se vinculan de modo específico con el paludismo *falciparum* y pueden anticipar la aparición de encefalopatía (paludismo cerebral). En el paludismo agudo se han descrito muchas alteraciones clínicas, pero la mayoría de los pacientes con infección no complicada presenta escasas alteraciones físicas, además de fiebre, malestar, anemia leve y, en algunos casos, bazo palpable. La anemia es frecuente en niños de corta edad que viven en zonas con transmisión estable (p. ej., gran parte de África occidental), en particular si la resistencia atenúa la eficacia de los antipalúdicos. La recurrencia frecuente por la variedad *vivax* es causa importante de anemia en niños de corta edad en algunas zonas (como en la isla de Nueva Guinea). En individuos no inmunizados con paludismo agudo, pasan varios días antes de que pueda palparse el bazo, pero se observa esplenomegalia en una elevada proporción de individuos sanos en áreas donde el paludismo es endémico, lo cual refleja infecciones repetidas. También es frecuente la hepatomegalia leve, sobre todo en los niños pequeños. En los adultos es habitual la ictericia leve; puede aparecer en los pacientes con paludismo no complicado y por lo general desaparece en 1-3 semanas. El paludismo no se acompaña de exantema. Las hemorragias petequiales en la piel y las mucosas, características de las fiebres virales de tipo hemorrágico y la leptospirosis, son infrecuentes en el paludismo grave por *P. falciparum*.

PALUDISMO GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

El paludismo *falciparum* sin complicaciones, si se trata de manera apropiada y rápida (es decir, el paciente se sienta o pone de pie sin auxilio y puede deglutir fármacos y alimentos) conlleva una mortalidad <0.1%. Sin embargo, una vez que surge disfunción de un órgano vital o aumenta la proporción total de eritrocitos afectados hasta >2% (nivel que corresponde a $>10^{12}$ parásitos en el adulto), el riesgo de mortalidad se incrementa de manera uniforme y directa, según sea el estado inmunitario del hospedador. Las principales manifestaciones del paludismo grave por *P. falciparum* se muestran en el **cuadro 219-2**, en tanto que las características que indican un mal pronóstico se enumeran en el **cuadro 219-3**.

Paludismo cerebral El coma es una manifestación típica y de mal pronóstico del paludismo por *P. falciparum* que se acompaña de una tasa de mortalidad ~20% en los adultos y de 15% en los niños, a pesar del tratamiento. La obnubilación, el delirio o las conductas anómalas deben tomarse con seriedad. El inicio puede ser gradual o súbito después de una crisis convulsiva.

El paludismo cerebral se manifiesta como una encefalopatía simétrica difusa y los signos neurológicos focales son infrecuentes. Aunque se pue-

CUADRO 219-2 Manifestaciones del paludismo grave por *P. falciparum*

SIGNOS	MANIFESTACIONES
Principales	
Coma profundo/paludismo cerebral	Incapacidad para localizar o responder de manera apropiada a estímulos nocivos; coma que persiste por más de 30 min después de una convulsión generalizada
Acidemia/acidosis	pH arterial <7.25, déficit de base >8 meq/L o bicarbonato plasmático <15 mmol/L; lactato venoso >5 mmol/L; se manifiesta como respiración profunda laboriosa, a menudo llamada "dificultad respiratoria"
Anemia normocítica, normocrómica grave	Hematócrito <15% o concentración de hemoglobina <50 g/L (<5 g/100 mL) con parasitemia <10 000/µL
Insuficiencia renal	Concentración sérica de creatinina >265 µmol/L (>3.0 mg/100 mL); diuresis (en 24 h) <400 mL en adultos o <12 mL/kg en niños; sin mejoría con la rehidratación
Edema pulmonar/síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto	Edema pulmonar no cardiógeno, que a menudo empeora con la hidratación excesiva
Hipoglucemia	Concentración plasmática de glucosa <2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL)
Hipotensión/estado de choque	Presión arterial sistólica <50 mm Hg en niños de 1-5 años o <80 mm Hg en adultos; diferencias entre las temperaturas central y cutánea >10 °C; tiempo de llenado capilar >2 s
Hemorragia/coagulación intravascular diseminada	Hemorragia significativa y proveniente de encías, nariz y tubo digestivo o datos de coagulación intravascular diseminada
Convulsiones	Más de dos convulsiones generalizadas en 24 h; signos de actividad convulsiva continuada, en ocasiones con manifestaciones sutiles (p. ej., movimientos oculares tonicoclónicos sin movimientos de la cara o las extremidades)
Otras	
Hemoglobinuria[a]	Orina macroscópica de color oscuro, pardo o rojizo; sin relación con el efecto de fármacos oxidantes y defectos enzimáticos de los eritrocitos (como deficiencia de G6PD)
Debilidad extrema	Postración; incapacidad para permanecer sentado sin ayuda[b]
Hiperparasitemia	Parasitemia >5% en individuos no inmunes (>10% en cualquier paciente)
Ictericia	Concentración sérica de bilirrubina >50 mmol/L (>3 mg/100 mL) si se combina con una densidad de 100 000 partículas/µL u otras evidencias de disfunción de órganos vitales

[a] La hemoglobinuria también puede aparecer en casos de paludismo no complicado y en personas con deficiencia de G6PD que ingieren primaquina. [b] En los niños que habitualmente pueden sentarse.

G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 219-3 Manifestaciones de mal pronóstico en el paludismo grave por *P. falciparum*

Signos clínicos
Agitación marcada
Hiperventilación (cuadro disneico)
Hipotermia (<36.5 °C)
Hemorragia
Coma profundo
Convulsiones repetidas
Anuria
Estado de choque
Datos de laboratorio
Estudios bioquímicos
Hipoglucemia (<2.2 mmol/L)
Hiperlactatemia (>5 mmol/L)
Acidemia (arterial pH <7.25, déficit de base >8 meq/L, o HCO_3 sérico <15 mmol/L)
Creatinina sérica elevada (>265 μmol/L)
Bilirrubina total elevada (>50 μmol/L)
Enzimas hepáticas aumentadas (AST/ALT tres veces mayor del límite superior de lo normal)
Enzimas musculares incrementadas (CPK↑ y mioglobina↑)
Ácido úrico aumentado (>600 μmol/L)
Estudios hematológicos
Leucocitosis (>12 000 células/μL)
Anemia intensa (PCV <15%)
Coagulopatía
Menor recuento plaquetario (<50 000 plaquetas/μL)
Tiempo de protrombina prolongado (>3 s)
Tiempo parcial de tromboplastina prolongado
Disminución del fibrinógeno (<200 mg/100 mL)
Aspectos parasitológicos
Hiperparasitemia
Mayor mortalidad >100 000 plasmodios/μL
Mortalidad elevada >500 000 plasmodios/μL
>20% de los parásitos identificados como trofozoítos y esquizontes contiene pigmento
>5% de los neutrófilos tiene pigmento visible

ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CPK, creatina fosfocinasa; PCV, volumen hematócrito.

de detectar una cierta resistencia pasiva en la flexión de la cabeza, no se observan signos de la irritación meníngea. Se identifica algunas veces divergencia de los ojos y es frecuente el bruxismo y un reflejo de fruncir los labios, pero por lo regular no surgen otros reflejos primitivos. Los reflejos corneales se conservan, excepto en el coma profundo. El tono muscular puede aparecer aumentado o disminuido. Los reflejos tendinosos son variables y la respuesta plantar puede ser flexora o extensora; los reflejos abdominal y cremastérico están abolidos. Puede observarse una posición de flexión o extensión. En la fundoscopia regular, ~15% de los pacientes tiene hemorragias retinianas; con dilatación de la pupila y oftalmoscopia indirecta, la cifra anterior aumenta a 30-40%. Otras anormalidades fundoscópicas **(fig. 219-3)** incluyen manchas distintivas de opacificación retiniana (30-60%), papiledema (8% en niños y rara en adultos), zonas algodonosas (<5%), y decoloración de un vaso retiniano o un segmento de él (casos ocasionales). En ~10% de los adultos y hasta en 50% de niños con paludismo cerebral sobrevienen convulsiones, las más de las veces generalizadas y a menudo repetitivas. Son frecuentes las convulsiones atípicas, sobre todo en los niños, que se manifiestan como movimientos oculares repetitivos tonicoclónicos o incluso hipersalivación. Mientras que los adultos no suelen presentar secuelas neurológicas (<3% de los casos), casi 10% de los niños que sobreviven al paludismo cerebral (en especial los que presentan hipoglucemia, anemia intensa, convulsiones repetidas y coma profundo) sufre alguna deficiencia neurológica residual cuando recuperan la conciencia. Son posibles hemiplejía, parálisis cerebral, ceguera cortical, sordera y trastornos del conocimiento. La mayor parte de estas deficiencias mejora de



FIGURA 219-3 El ojo en el paludismo cerebral: lesión blanquecina perimacular y hemorragias pálidas en el centro de la retina. *(Cortesía de N. Beare, T. Taylor, S. Harding, S. Lewallen, y M. Molyneux, con autorización.)*

forma notoria o se resuelve por completo en término de 6 meses. Sin embargo, con el paso del tiempo aumenta la prevalencia de otras deficiencias; ~10% de los niños que sobreviven al paludismo encefálico tiene déficit persistente del lenguaje. También puede surgir déficit del aprendizaje, de las funciones de planeación y directivas, la atención, la memoria y funciones no verbales. La incidencia de epilepsia se incrementa y la esperanza de vida decrece.

Hipoglucemia Es una complicación importante y frecuente del paludismo grave que se acompaña de un pronóstico desfavorable; es en particular problemática en los niños y en las mujeres embarazadas. En el paludismo, la hipoglucemia se debe a la insuficiencia de la gluconeogénesis hepática y al incremento del consumo de glucosa por el hospedador y, en mucha menor medida, por el parásito. Esta alteración puede agravarse por la quinina, un gran estimulante de la secreción pancreática de insulina, utilizada aún de forma amplia para tratar las dos formas de paludismo por *P. falciparum*, la grave y la no complicada. La hipoglucemia hiperinsulinémica supone dificultades especiales en las mujeres embarazadas que reciben tratamiento con quinina. En los casos graves es difícil el diagnóstico clínico de hipoglucemia debido a que no aparecen casi nunca los signos físicos habituales (sudoración, piloerección, taquicardia) y a que los trastornos neurológicos debidos a la hipoglucemia no pueden diferenciarse de los causados por el paludismo.

Acidosis La acidosis es una causa importante de muerte por paludismo grave y es consecuencia de la acumulación de ácidos orgánicos. Por lo general coexisten el aumento de las concentraciones de ácido láctico y la hipoglucemia. En los adultos, el daño renal simultáneo agrava a menudo la acidosis. En los niños, la cetoacidosis también puede ser un factor contribuyente. Las concentraciones del ácido hidroxifeniláctico, ácido α-hidroxibutírico y β-hidroxibutírico se elevan. La respiración acidótica, en ocasiones denominada síndrome disneico, es un signo de mal pronóstico que muchas veces va seguido de insuficiencia circulatoria resistente a la expansión del volumen o los fármacos inotrópicos, y por último de paro respiratorio. Las concentraciones plasmáticas de bicarbonato o lactato son los mejores indicadores bioquímicos de la gravedad del paludismo. La hipovolemia no constituye un elemento importante en la acidosis. La acidosis láctica se debe a una combinación de glucólisis anaerobia en los tejidos donde los parásitos secuestrados interfieren con el flujo de la microcirculación, producción de lactato por parte de los parásitos y deterioro de la depuración hepática y renal del lactato.

Edema pulmonar no cardiógeno Los adultos con paludismo grave por *P. falciparum* pueden sufrir edema pulmonar no cardiógeno aun des-

Biblioteca Médica Virtual

pués de varios días de tratamiento antipalúdico. La patogenia de esta variante del síndrome disneico del adulto no se ha dilucidado. La tasa de mortalidad es >80%. Este proceso se puede agravar con la administración cuantiosa de líquidos IV. También puede surgir edema pulmonar no cardiógeno en casos de paludismo por *P. vivax* por lo demás no complicado, en el cual la norma es la recuperación clínica.

Insuficiencia renal Los daños renales son frecuentes en los adultos con paludismo grave por *P. falciparum*. Su patogenia no se ha explicado, aunque puede relacionarse con el secuestro y aglutinación de eritrocitos parasitados que interfieren en el flujo microcirculatorio renal y en su metabolismo. Desde el punto de vista clínico y patológico, el síndrome se manifiesta en la forma de necrosis tubular aguda. La insuficiencia renal aguda puede surgir de manera simultánea con disfunción de otros órganos vitales (situación en la cual se eleva el riesgo de mortalidad), o evolucionar mientras muestran resolución otras manifestaciones de la enfermedad. En los supervivientes, la diuresis reaparece en promedio a los 4 días y las concentraciones de creatinina sérica se normalizan en una media de 17 días **(cap. 304)**. La diálisis o la hemofiltración temprana mejoran de manera considerable la posibilidad de supervivencia, sobre todo en la insuficiencia renal hipercatabólica aguda. En niños es rara la insuficiencia renal oligúrica.

Alteraciones hematológicas La anemia se debe al retiro acelerado de los eritrocitos por el bazo, a la destrucción obligada de los eritrocitos por la esquizogonia del parásito y a una eritropoyesis ineficaz. En el paludismo grave, tanto los eritrocitos infectados como los sanos muestran una menor capacidad de deformación que se correlaciona con el pronóstico y el desarrollo de anemia. La depuración esplénica de todos los eritrocitos también se incrementa. En las personas no inmunes y en las regiones con transmisión inestable, la anemia puede aparecer con rapidez y a menudo es necesaria la transfusión sanguínea. Se observa algunas veces anemia hemolítica aguda con hemoglobinuria masiva ("fiebre hemoglobinúrica"). La hemoglobinuria puede contribuir a la lesión renal. Algunos pacientes con ese tipo de fiebre presentan deficiencia de G6PD, pero en la mayor parte de los casos no se sabe por qué ocurre la hemólisis masiva. Muchos días después de administrar artesunato contra la hiperparasitemia aparece hemólisis repentina, casi siempre como efecto de la pérdida sincrónica relativa de eritrocitos alguna vez parasitados y "sin parásito". Como consecuencia de las infecciones palúdicas repetidas, los niños en zonas de gran transmisión pueden mostrar anemia intensa que es resultado de supervivencia acortada de los eritrocitos no infectados y diseritropoyesis notable. La anemia es una consecuencia común de la resistencia a los antipalúdicos, lo que ocasiona repetición o persistencia de la infección.

En el paludismo por *P. falciparum* son frecuentes las alteraciones leves de la coagulación y la trombocitopenia de poca intensidad (el recuento plaquetario normal debe suscitar dudas en cuanto al diagnóstico de paludismo). Las hemorragias graves con signos de coagulación intravascular diseminada ocurren en menos de 5% de los pacientes con paludismo grave. Algunos individuos rara vez pueden presentar hematemesis por úlceras de estrés o erosiones gástricas agudas.

Disfunción hepática La ictericia hemolítica leve es habitual en el paludismo. La ictericia intensa se relaciona con infecciones por *P. falciparum*, es más frecuente en los adultos que en los niños y se debe a hemólisis, lesión de los hepatocitos y colestasis. Cuando se acompaña de disfunción de otro órgano vital (a menudo trastornos renales), tiene un mal pronóstico. La insuficiencia hepática contribuye a la hipoglucemia, la acidosis láctica y la alteración del metabolismo de los fármacos. Unos cuantos pacientes con paludismo por *P. falciparum* pueden sufrir ictericia intensa (con componente hemolítico, hepático y colestásico), sin manifestaciones de disfunción de otros órganos vitales, y, en este caso, el pronóstico es positivo.

Otras complicaciones El VIH/sida y la desnutrición predisponen a la aparición de paludismo más grave en personas no inmunes; la anemia palúdica empeora con las infecciones concurrentes con helmintos intestinales y en particular anquilostomas. La septicemia puede complicar el paludismo grave, en especial en niños. Es muy difícil diferenciar en éstos el paludismo grave respecto de la septicemia con parasitemia incidental. En áreas endémicas, la bacteriemia por *Salmonella* se ha relacionado de manera específica con infecciones por *P. falciparum*. Las infecciones torácicas y las infecciones de vías urinarias causadas por catéteres son frecuentes en pacientes que permanecen inconscientes >3 días. La neumonía por broncoaspiración puede aparecer después de convulsiones generalizadas. La frecuencia de las complicaciones por paludismo grave por *P. falciparum* se resume en el **cuadro 219-4**.

CUADRO 219-4 Incidencia relativa de complicaciones graves del paludismo por *P. falciparum*

COMPLICACIÓN	MUJERES ADULTAS NO EMBARAZADAS	EMBARAZADAS	NIÑOS
Anemia	+	++	+++
Convulsiones	+	+	+++
Hipoglucemia	+	+++	+++
Ictericia	+++	+++	+
Insuficiencia renal	+++	+++	–
Edema pulmonar	++	+++	+

Simbología: –, rara; +, poco frecuente; ++, frecuente; +++, muy frecuente.

PALUDISMO Y EMBARAZO

Al principio del embarazo, el paludismo causa aborto espontáneo. En zonas con gran transmisión del paludismo, la enfermedad por *P. falciparum* en mujeres primigrávidas y secundigrávidas se acompaña de menor peso natal del producto (disminución promedio, ~170 g) y por tanto incremento de los índices de mortalidad de lactantes. En términos generales, las madres que sufren infección en áreas de transmisión estable permanecen asintomáticas, pese a la intensa acumulación de eritrocitos parasitados en la microcirculación placentaria. La infección materna por VIH predispone a la mujer embarazada a padecer paludismo con mayor frecuencia, y con una elevada densidad, y al recién nacido a sufrir paludismo congénito, lo que exacerba la reducción de peso del producto relacionada con el paludismo.

En zonas con transmisión inestable del paludismo, las mujeres embarazadas son proclives a las infecciones graves y en particular vulnerables a la parasitemia muy intensa, con anemia, hipoglucemia y edema pulmonar agudo. Los resultados frecuentes son sufrimiento fetal, parto prematuro y muerte fetal o bajo peso natal. Es frecuente que el feto muera en caso de paludismo grave. El paludismo congénito se observa en menos de 5% de los recién nacidos de madres infectadas; su frecuencia y el grado de parasitemia guardan relación directa con la densidad parasitaria en la sangre materna y la placenta. El paludismo por *P. vivax* durante el embarazo también se vincula con una reducción del peso al nacer (promedio, 110 g), pero a diferencia del paludismo por *P. falciparum*, este efecto es mayor en las mujeres multigrávidas que en las primigrávidas. Cada año fallecen cerca de 300 000 mujeres durante el parto y muchos de los fallecimientos se producen en países de ingresos económicos bajos; la muerte de la gestante por hemorragia en el parto se relaciona con la anemia que induce el paludismo.

PALUDISMO EN NIÑOS

La mayoría de las 445 000 personas que fallecen cada año debido a paludismo por *P. falciparum* corresponde a niños africanos. En los niños con paludismo grave son relativamente frecuentes las crisis convulsivas, coma, hipoglucemia, acidosis metabólica y anemia grave, mientras que son raros la ictericia intensa, la insuficiencia renal aguda y el edema pulmonar agudo. Los niños con anemia grave pueden presentar una respiración profunda forzada, que antes se atribuía de manera incorrecta a una "insuficiencia cardiaca congestiva anémica", pero que en realidad se debe a acidosis metabólica, complicada a menudo con hipovolemia. En términos generales, los niños toleran los fármacos antipalúdicos y responden con rapidez al tratamiento.

PALUDISMO POR TRANSFUSIÓN

El paludismo se puede transmitir por transfusión sanguínea, pinchazos con aguja y trasplante de órganos. El periodo de incubación en estas situaciones suele ser breve, debido a que no se produce una fase preeritrocítica de desarrollo. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estos casos son similares a los de la infección adquirida de forma natural. En las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* es innecesaria la quimioterapia radical con primaquina.

COMPLICACIONES CRÓNICAS DEL PALUDISMO

ESPLENOMEGALIA PALÚDICA HIPERREACTIVA

Las infecciones palúdicas crónicas o repetidas producen hipergammaglobulinemia, anemias normocítica y normocrómica y, en algunas ocasiones, esplenomegalia. Algunas personas que residen en zonas con paludismo endémico en países tropicales presentan una respuesta inmunitaria alterada a las infecciones repetidas, que se caracteriza por esplenomegalia de gran magnitud, hepatomegalia, aumento considerable de las concentraciones séricas de IgM y de anticuerpos palúdicos, linfocitosis sinusal hepática

Biblioteca Médica Virtual

y (en África) linfocitosis periférica de linfocitos B. Este síndrome se ha relacionado con la producción de anticuerpos IgM citotóxicos contra los linfocitos T CD8+, anticuerpos contra los linfocitos T CD5+ y aumento de la proporción de linfocitos T CD4+/CD8+. Al parecer, estos acontecimientos determinan una producción no contrarrestada de IgM por parte de los linfocitos B, con formación de crioglobulinas (agregados de IgM e inmunocomplejos). Este proceso inmunológico estimula la hiperplasia linfoide y la actividad de eliminación y al final ocasiona esplenomegalia. Los pacientes con esplenomegalia palúdica hiperreactiva tienen una masa abdominal o una sensación de pesadez en el abdomen con dolor agudo ocasional que sugiere periesplenitis. Por lo regular hay anemia y un grado moderado de pancitopenia (hiperesplenismo). En algunos casos no se identifican parásitos palúdicos en los frotis de sangre periférica estudiados al microscopio. Los pacientes son más vulnerables a las infecciones respiratorias y cutáneas y muchos enfermos fallecen de septicemia abrumadora. Los individuos con esplenomegalia palúdica hiperreactiva que viven en las zonas endémicas deben recibir quimioprofilaxis antipalúdica; los resultados casi siempre son buenos. En las zonas no endémicas se aconseja el tratamiento antipalúdico. Algunos casos se han tomado de modo erróneo por cánceres de la sangre. En algunos casos resistentes a la terapéutica puede aparecer una proliferación linfoide clonal que más tarde tal vez evolucione hacia un trastorno linfoproliferativo maligno.

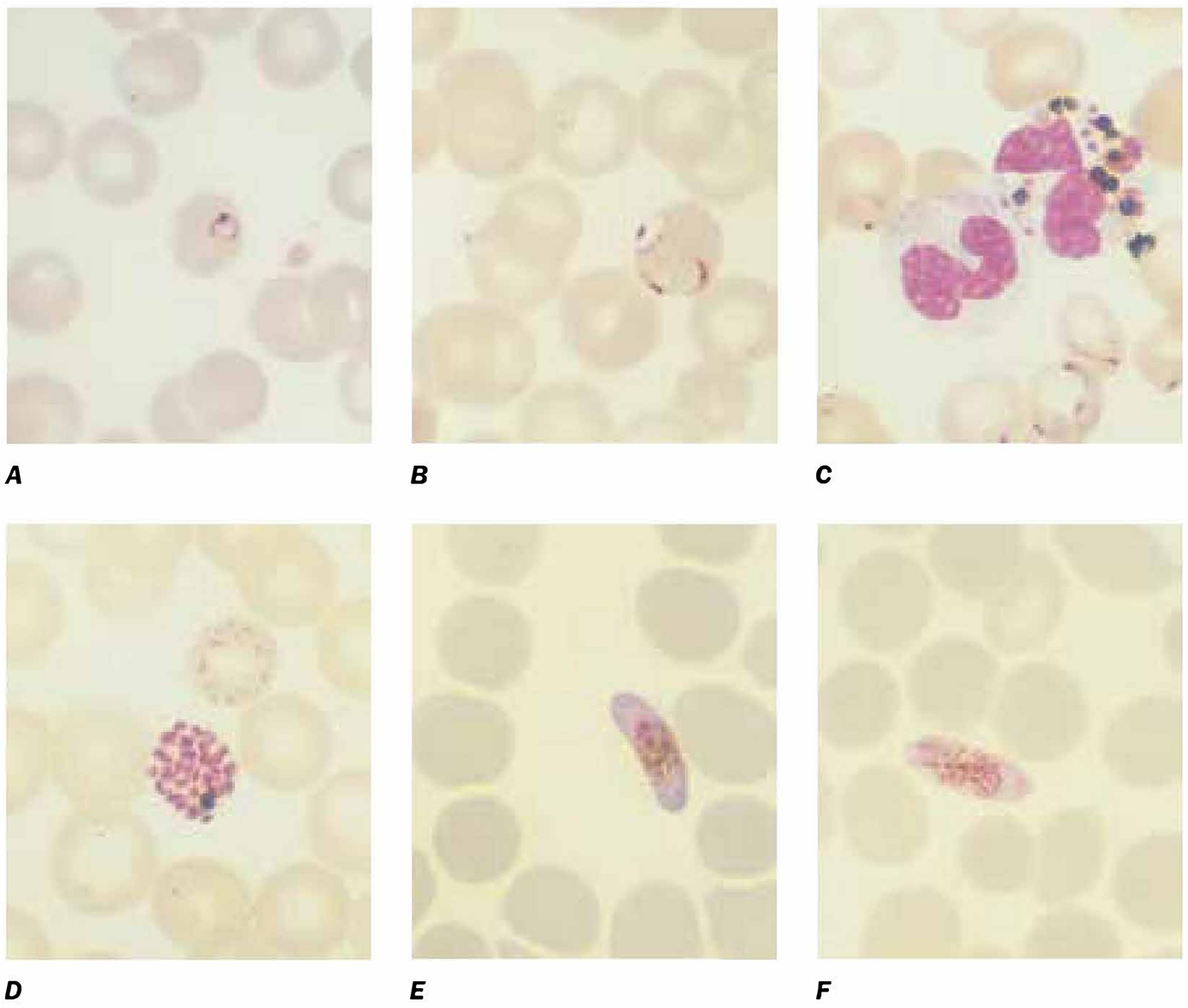


FIGURA 219-4 **Frotis de gota fina con *Plasmodium falciparum*. *A.*** Trofozoítos jóvenes. ***B.*** Trofozoítos viejos. ***C.*** Pigmento en los polimorfonucleares y trofozoítos. ***D.*** Esquizontes maduros. ***E.*** Gametocitos hembras. ***F.*** Gametocitos machos. *(Reproducido de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, con autorización de la Organización Mundial de la Salud.)*

NEFROPATÍA PALÚDICA CUARTANA

Las infecciones crónicas o repetidas por *P. malariae*, y tal vez por otras especies palúdicas, pueden causar una lesión del glomérulo renal por inmunocomplejos solubles, que es la causa del síndrome nefrótico. Otros factores todavía no identificados deben contribuir a este proceso, ya que sólo una proporción muy pequeña de los individuos infectados experimenta afección renal. El aspecto histológico es el de una glomerulonefritis focal o segmentaria, con la escisión de la membrana basal capilar. Con el microscopio electrónico se observan depósitos subendoteliales densos y la inmunofluorescencia revela depósitos de complemento e inmunoglobulinas; en muestras de tejido renal en los niños es posible identificar a menudo los antígenos de *P. malariae*. Cuando hay un patrón granular tosco de depósitos inmunofluorescentes en la membrana basal (con predominio de IgG3) y proteinuria selectiva, el pronóstico es mejor respecto de cuando hay un patrón granular fino con predominio de IgG2 y proteinuria no selectiva. En la actualidad muy pocas veces se notifican casos de nefropatía por cuartanas. La nefropatía cuartana apenas responde al tratamiento con antipalúdicos o glucocorticoides y citotóxicos.

LINFOMA DE BURKITT E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Es posible que la inmunodepresión que acompaña al paludismo provoque una infección por virus linfomatosos. El linfoma de Burkitt se relaciona sólidamente con el virus de Epstein-Barr. La prevalencia de este tumor de la infancia es muy alta en las zonas palúdicas de África.

DIAGNÓSTICO DE PALUDISMO

Si acude al médico por primera vez una persona que vive dentro de una zona palúdica o que viajó en fecha reciente a ella y tiene fiebre, es necesario preparar frotis gruesos y finos de sangre y *analizarlos de inmediato* para confirmar la presencia e identificar la especie del parásito infectante **(figs. 219-4 a 219-9)**. En términos generales, si no se identifican parásitos en el frotis de sangre, examinado por un microscopista experto, se puede afirmar que el paciente no tiene paludismo. Si no se dispone de personal experimentado es preciso realizar una prueba rápida.

IDENTIFICACIÓN DEL PARÁSITO

El diagnóstico del paludismo se basa en la demostración de las formas asexuales del parásito en frotis teñidos de sangre periférica. Entre las tin-

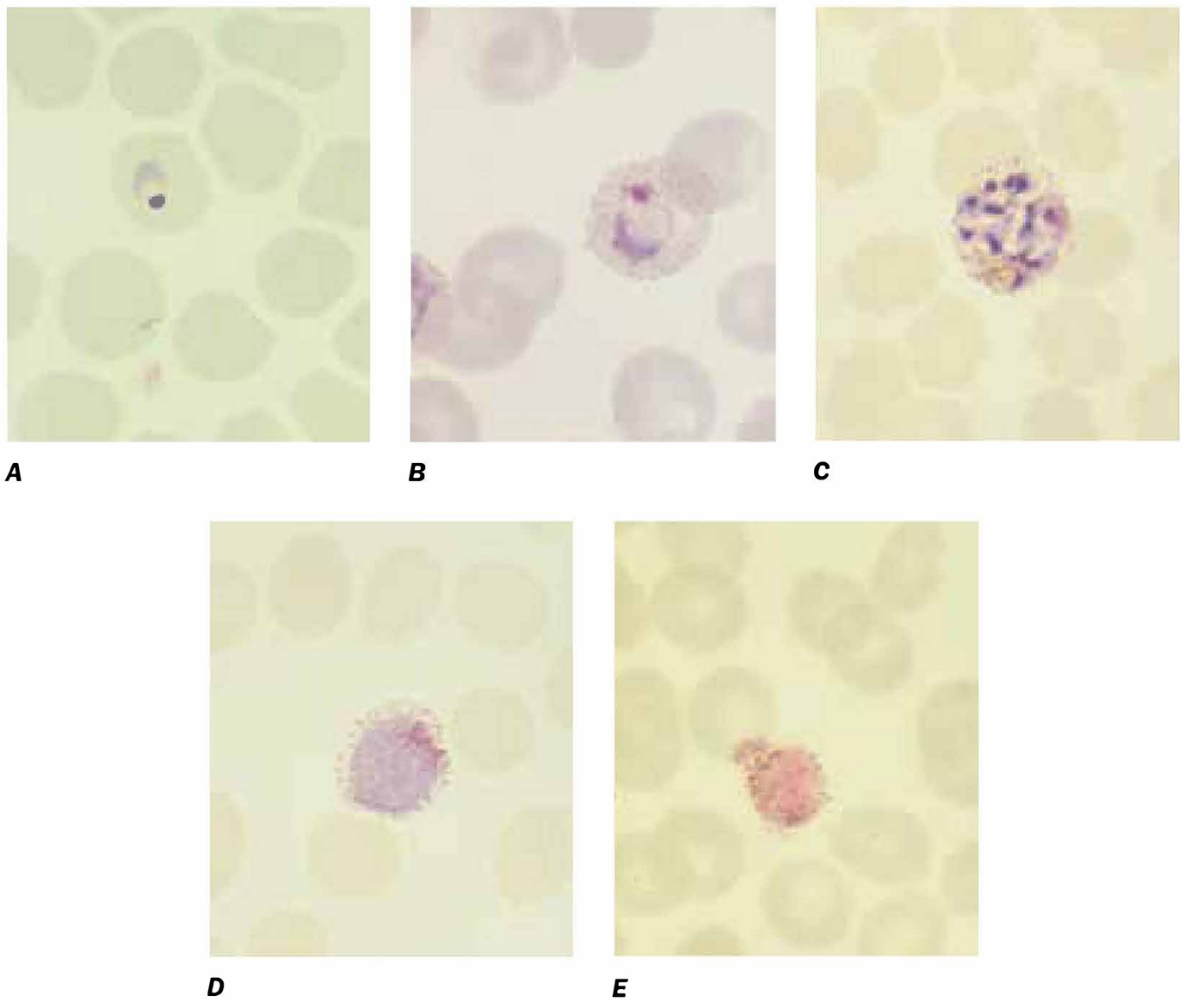
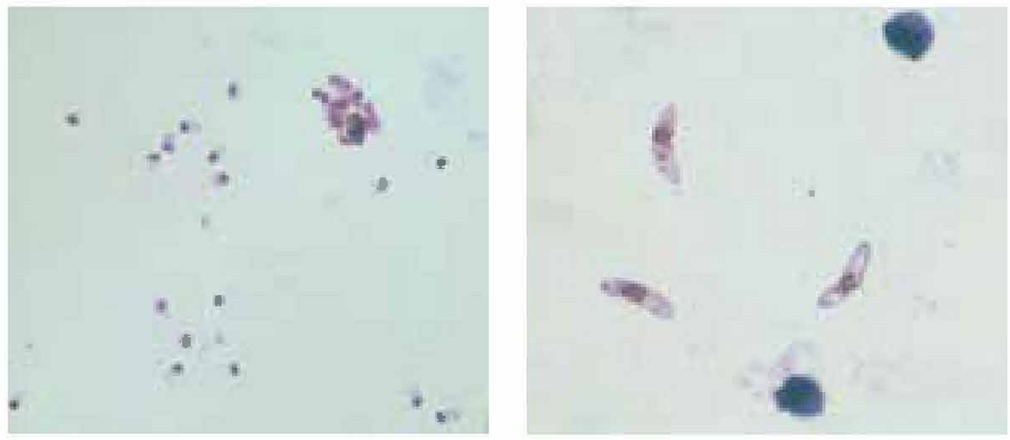


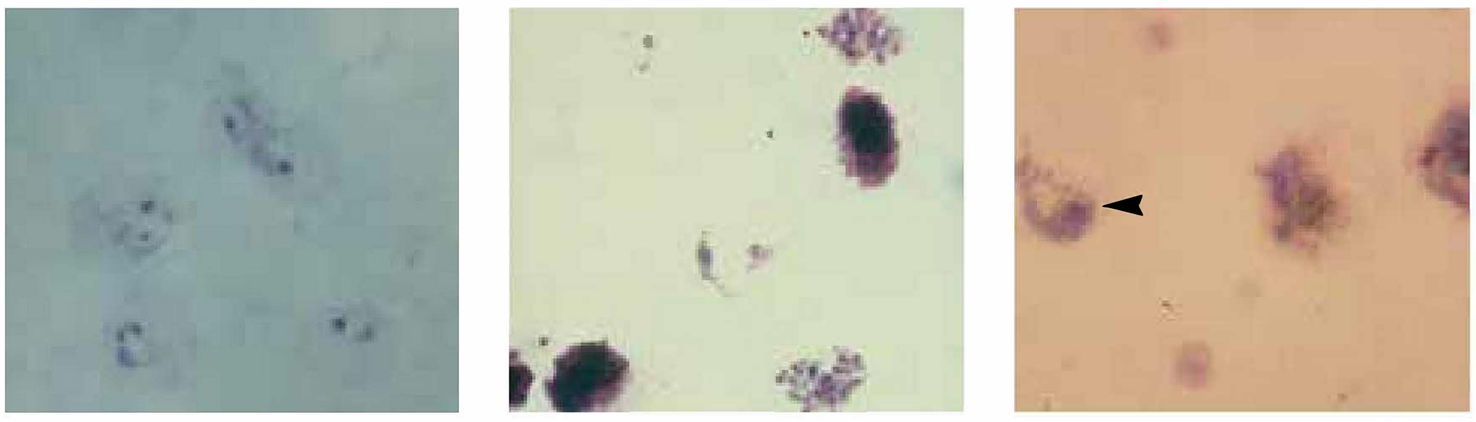
FIGURA 219-5 **Frotis de gota fina con *Plasmodium vivax*. *A.*** Trofozoítos jóvenes. ***B.*** Trofozoítos viejos. ***C.*** Esquizontes maduros. ***D.*** Gametocitos hembras. ***E.*** Gametocitos machos. *(Reproducido de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, con autorización de la Organización Mundial de la Salud.)*

Biblioteca Médica Virtual



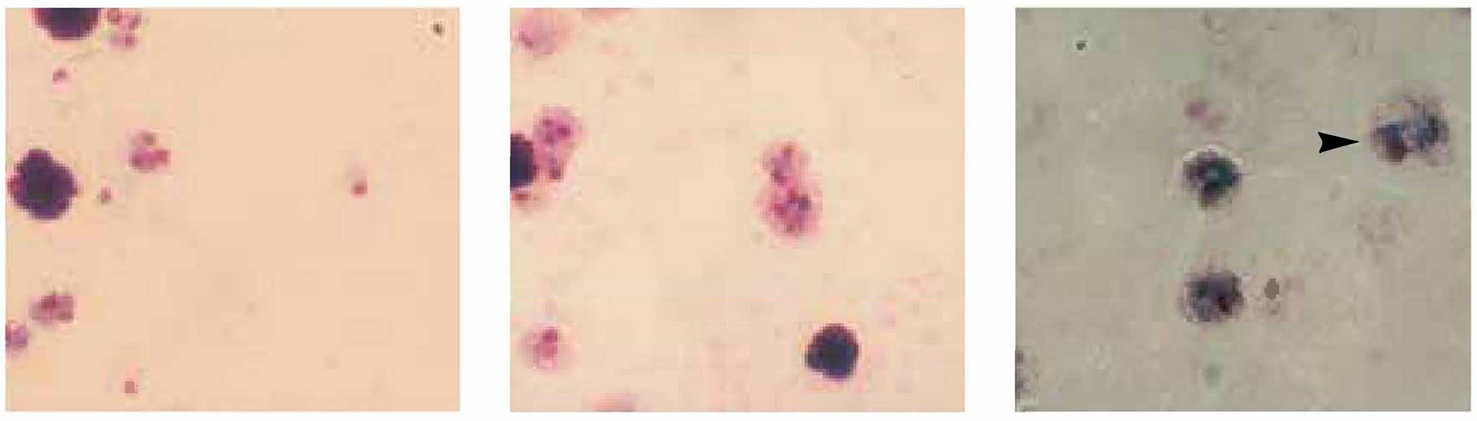
A ***B***

FIGURA 219-6 Frotis de gota gruesa con *Plasmodium falciparum*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Gametocitos. *(Reproducido de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, con autorización de la Organización Mundial de la Salud.)*



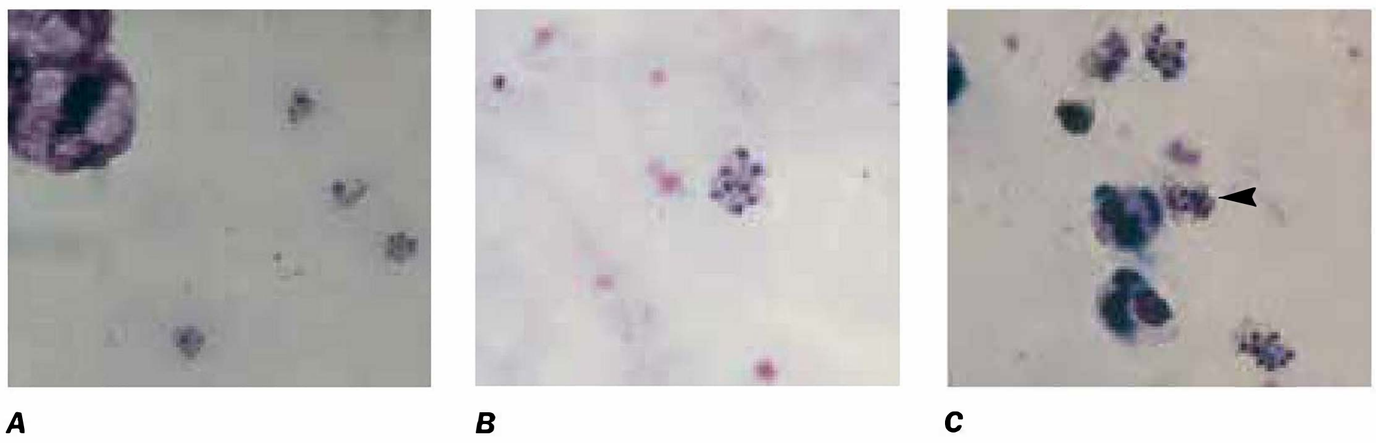
A ***B*** ***C***

FIGURA 219-7 Frotis de gota gruesa con *Plasmodium vivax*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametocitos. *(Reproducido de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, con autorización de la Organización Mundial de la Salud.)*



A ***B*** ***C***

FIGURA 219-8 Frotis de gota gruesa con *Plasmodium ovale*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametocitos. *(Reproducido de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, con autorización de la Organización Mundial de la Salud.)*



A ***B*** ***C***

FIGURA 219-9 Frotis de gota gruesa con *Plasmodium malariae*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametocitos. *(Reproducido de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2nd ed, con autorización de la Organización Mundial de la Salud.)*

Biblioteca Médica Virtual

ciones de Romanowsky se prefiere la de Giemsa a pH de 7.2; también es posible utilizar las tinciones de Wright, Field o Leishman. Teñir los parásitos con naranja de acridina, colorante fluorescente, hace posible el diagnóstico más rápido del paludismo (pero no la detección de la especie) de la infección en personas con parasitemia de grado bajo.

Deben analizarse los frotis finos (figs. 219-4 y 219-5) y gruesos (figs. 219-6 a 219-9). El frotis de gota fina de sangre debe secarse con rapidez al aire, fijarse con metanol anhidro y teñirse. Los eritrocitos en el extremo del frotis se examinan con el objetivo de inmersión (amplificación ×1 000). El grado de la parasitemia se expresa al señalar el número de eritrocitos parasitados por cada 1 000 eritrocitos. Los frotis de gota gruesa de sangre deben tener un grosor irregular. El frotis se debe secar por completo y teñir sin fijar. Debido a que existen muchas capas de eritrocitos superpuestas que sufren lisis durante el procedimiento de tinción, el frotis de gota gruesa tiene la ventaja de concentrar los parásitos (40-100 veces, en comparación con el frotis de gota fina) y, por tanto, de incrementar la sensibilidad diagnóstica. Se efectúa el recuento de los parásitos y los leucocitos, y se calcula el número de parásitos por unidad de volumen, que se calcula a partir del recuento leucocitario total. Otra opción consiste en presuponer un recuento de leucocitos de 8 000/μL. Esta cifra se convierte en el número de eritrocitos parasitados por microlitro. Es necesario contar un mínimo de 200 leucocitos en inmersión. La interpretación de los frotis de gota gruesa requiere una cierta experiencia debido a que son frecuentes los artefactos. Antes de considerar negativo un frotis de gota gruesa se deben examinar 100-200 campos. En zonas con transmisión alta, la presencia hasta de 10 000 parásitos/μL de sangre puede tolerarse sin síntomas o signos en individuos con respuesta inmunitaria parcial. En consecuencia, en estas zonas, detectar parasitemia palúdica de poca densidad es un dato sensible, pero tiene escasa especificidad para identificar la enfermedad como causa del trastorno. La prevalencia de la parasitemia asintomática puede ser grande, y por esa razón, la parasitemia de poca densidad constituye un hallazgo incidental frecuente en otros cuadros que causan fiebre.

En programas de control actual se utilizan ampliamente métodos de diagnóstico rápidos, sencillos, sensibles y específicos, como la tira o la tarjeta diagnóstica, basada en anticuerpos que detectan la proteína 2 rica en histidina y específica de *P. falciparum* (PfHRP2, *P. falciparum-specific, histidine-rich protein 2*), antígenos de la lactato deshidrogenasa o antígenos de la aldolasa, en muestras de sangre obtenidas por pinchazo del dedo de la mano **(cuadro 219-5)**. Algunos de estos métodos diagnósticos rápidos poseen un segundo anticuerpo que permite diferenciar al paludismo de tipo *falciparum* de otras variantes menos peligrosas. Las pruebas basadas en PfHRP2 pueden ser positivas durante varias semanas después de la infección aguda. Esta característica es una desventaja en regiones de transmisión alta, donde las infecciones son frecuentes, pero ayudan al diagnóstico de paludismo grave en pacientes que han recibido antipalúdicos y eliminado la parasitemia periférica (pero en quienes la prueba PfHRP2 persiste fuertemente positiva). Una desventaja de los estudios rápidos es que no cuantifican la parasitemia. El uso amplio de pruebas rápidas de tipo PfHRP2 ha impuesto una gran "presión de selección" a poblaciones de *P. falciparum* en algunas zonas y ello ha permitido que aumente la prevalencia de parásitos mutantes no detectados por la generación actual de métodos basados en PfHRP2.

La relación entre parasitemia y pronóstico es compleja. En términos generales, los pacientes con $>10^5$ parásitos/μL tienen mayor riesgo de morir, pero los individuos no inmunizados pueden fallecer con recuentos mucho más bajos, en tanto que personas con respuesta inmunitaria parcial pueden

CUADRO 219-5 Métodos regulares para el diagnóstico del paludismo[a]

MÉTODO	TÉCNICA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Método de gota gruesa[b]	El espesor de la capa de sangre debe ser desigual, pero fino lo suficiente para que puedan "verse las manecillas del reloj". Se utilizaran coloraciones de Giemsa, Field, u otro tipo de tinción de Romanowsky, para teñir la sangre ya seca, sin fijar. Se realiza un recuento del número de parásitos asexuales por 200 leucocitos (o por 500 si su número no es muy grande). Los gametocitos se cuentan por separado.[c]	Método sensible (0.001% de parasitemia); muestra especificidad de especie y no es caro	Se requiere experiencia (los artefactos pueden interpretarse en forma errónea como parasitemia de bajo nivel); subestima el número real de parásitos
Método de gota fina[d]	Se utilizan colorantes de Giemsa, Field, u otro tipo de tinción de Romanowsky, en un frotis fijo. Se cuenta el número de eritrocitos que contengan parásitos asexuales por 1 000 eritrocitos. En el paludismo grave se identifica la etapa de desarrollo del parásito y se cuantifican los neutrófilos que contienen pigmento palúdico.[e] Se cuentan por separado los gametocitos.[c]	Método rápido; muestra especificidad de especie; no es caro; en el paludismo grave aporta información pronóstica[e]	Método no sensible (<0.05% de parasitemia); distribución desigual de *P. vivax* porque los eritrocitos agrandados infectados se concentran en el borde principal
Método PfHRP2 con tira colorimétrica o tarjeta	Se coloca una gota de sangre en la tira o la tarjeta para después sumergirla en soluciones de lavado. El anticuerpo monoclonal capta el antígeno del parásito y deja una banda de color.	Método muy consistente y relativamente económico; rápido; sensibilidad similar o un poco menor que la de los frotis gruesos (~0.001% de parasitemia)	Detecta sólo *Plasmodium falciparum*; continúa positivo semanas después de la infección;[f] no cuantifica la parasitemia por *P. falciparum;* no se identifican ciertas cepas debido a polimorfismos en el gen *HRP2*
Método para medir LDH de *Plasmodium* por tarjeta o tira colorimétrica	Se coloca una gota de sangre en la tira o la tarjeta para después sumergirla en soluciones de lavado. Los anticuerpos monoclonales captan el antígeno de los parásitos y así surgen dos bandas de color que pueden interpretarse. Una banda muestra especificidad de género (todos los paludismos), en tanto que la otra es específica de *P. falciparum*.	Rápido; su sensibilidad es semejante a la de los frotis de gota gruesa o un poco menor (~0.001% de parasitemia)	A veces no detecta parasitemia poco intensa por *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* y no diferencia las especies; tampoco cuantifica la parasitemia por *P. falciparum;* menor sensibilidad para detectar *P. knowlesi* que puede tomarse erróneamente como *P. falciparum*
Métodos de concentración en microtubo con tinción a base de naranja de acridina	Se reúne la sangre en un tubo especializado que contiene naranja de acridina, anticoagulante y un flotador. Después de la centrifugación, que concentra los parásitos alrededor del flotador, se realiza microscopia fluorescente.	Sensibilidad semejante o mayor que la de la gota gruesa (~0.001% de parasitemia), es ideal para el estudio y la lectura rápida de gran número de muestras	No diferencia la especie del plasmodio ni la cuantifica; requiere microscopia fluorescente

[a] Es imposible diagnosticar el paludismo con certeza por valoración clínica, pero se instituye tratamiento sobre bases clínicas si demoran los datos confirmatorios del laboratorio. En áreas del mundo en que es endémico el paludismo y elevados los índices de transmisión, es frecuente la parasitemia asintomática de bajo nivel en personas por lo demás sanas. Por ello es posible que el paludismo no sea la causa de una fiebre, aunque en ese contexto *sí* indica que la enfermedad es la causa si se identifican >10 000 parásitos/μL (~0.2% de parasitemia). La medición de anticuerpos y la reacción en cadena de la polimerasa no son útiles en el diagnóstico del paludismo, salvo que esta última se utiliza cada vez más para identificar el genotipo y la especie en caso de infecciones mixtas y para detectar parasitemias de bajo nivel en pacientes asintomáticos en áreas endémicas. [b] Parásitos asexuales/200 leucocitos × 40 = número de parásitos/μL (se presupone que el número de leucocitos es de 8 000/μL). Véanse las figuras 219-6 a 219-9. [c] La gametocitemia de *P. falciparum* puede persistir días o semanas después de la desaparición de los parásitos asexuales. La gametocitemia sin parasitemia asexual no indica infección activa. [d] Eritrocitos parasitados (%) × hematócrito × 1 256 = número de parásitos/μL. Véanse las figuras 219-4 y 219-5. [e] La presencia >100 000 parásitos/μL (~2% de parasitemia) implica un mayor peligro de que exista paludismo grave, pero algunos pacientes con dicha forma intensa tienen recuentos menores de parásitos. Con cualquier nivel de parasitemia, la detección >50% de parásitos con forma de pequeños anillos (grosor del citoplasma menor de la mitad del grosor del núcleo) conlleva un pronóstico relativamente satisfactorio. La presencia de pigmento visible en >20% de los parásitos o >5% de los polimorfonucleares (que señala esquizogonia reciente masiva) representa el peor pronóstico. [f] La persistencia de PfHRP2 constituye una desventaja en regiones en las que la transmisión es alta, dado que muchas personas asintomáticas son positivas en las pruebas; sin embargo, puede utilizarse con ventaja en el diagnóstico en zonas de poca transmisión cuando el enfermo recibió tratamiento desconocido (el cual en áreas endémicas suele consistir en antipalúdicos). La positividad de la prueba PfHRP2 indica que la enfermedad es paludismo por *P. falciparum*, incluso si no se detectan parásitos en el frotis de sangre.

LDH, lactato deshidrogenasa; PfHRP2, proteína 2 rica en histidina y específica de *P. falciparum*.

Biblioteca Médica Virtual

tolerar grados de parasitemia muchas veces más altos, con apenas síntomas menores. En el paludismo grave, el mal pronóstico lo indican el predominio de parásitos *P. falciparum* más maduros (>20% de parásitos con pigmento visible) en el frotis de sangre periférica o la presencia de pigmento palúdico fagocitado en >5% de los neutrófilos (indicador de esquizogonia reciente). En las infecciones por *P. falciparum*, la gametocitemia logra su punto máximo una semana después de que los parásitos asexuales alcanzan su cifra más alta. Muchos de los antipalúdicos no afectan en lo más mínimo a los gametocitos maduros de *P. falciparum* (a diferencia de lo que ocurre con otros plasmodios) y por esa razón su persistencia no constituye una prueba de resistencia medicamentosa o la necesidad de un nuevo tratamiento en caso de que se instituya un ciclo completo con antipalúdicos apropiados. El pigmento palúdico fagocitado se observa en ocasiones en el interior de monocitos polimorfonucleares de sangre periférica y puede constituir un indicio de infección reciente si no se detectan parásitos de paludismo. Después de la eliminación de los parásitos, la presencia de este pigmento palúdico en el interior de células fagocíticas a menudo es evidente varios días en frotis de sangre periférica o durante periodos más prolongados en los aspirados de médula ósea o en frotis de líquido obtenidos después de punción intradérmica.

El diagnóstico molecular por medio de la amplificación del ácido nucleico del parásito, mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction),* es más sensible que el análisis microscópico o el método diagnóstico rápido para detectar parásitos de paludismo y definir sus especies. En el entorno clínico regular, la PCR es impráctica, pero se utiliza en centros especializados en áreas endémicas. En encuestas epidemiológicas, la detección sensible por PCR puede ser de enorme utilidad para identificar infecciones asintomáticas porque los programas de erradicación y control han hecho posible que la prevalencia del parásito alcance niveles muy bajos. El diagnóstico serológico, sea por medio de anticuerpos fluorescentes indirectos o técnicas de enzimoinmunosorbencia para identificar donantes prospectivos, puede ser útil como un reflejo de la intensidad de la transmisión en futuros estudios epidemiológicos. Las técnicas serológicas no tienen utilidad en el diagnóstico de la enfermedad aguda.

HALLAZAGOS DE LABORATORIO EN EL PALUDISMO AGUDO

De manera habitual se identifica anemia normocrómica y normocítica. El recuento leucocitario suele ser normal, aunque en las infecciones muy graves puede estar aumentado. Hay monocitosis, linfopenia y eosinopenia leves, con linfocitosis y eosinofilia reactivas en las semanas siguientes a la infección aguda. El recuento plaquetario está disminuido con frecuencia hasta ~10^5/μL. Se observa un incremento de la velocidad de sedimentación eritrocítica, el grado de viscosidad plasmática y el valor de la proteína C reactiva y otras proteínas de fase aguda. Las infecciones graves se pueden acompañar de prolongación de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, así como de una trombocitopenia muy intensa. Las concentraciones de antitrombina III están reducidas, incluso en los casos de infección leve. En el paludismo no complicado son casi siempre normales las concentraciones plasmáticas de electrólitos, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y creatinina. En el paludismo grave es posible la acidosis metabólica con disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa, sodio, bicarbonato, fosfato y albúmina, junto con aumento de las concentraciones de lactato, BUN, creatinina, urato, enzimas musculares y hepáticas, y bilirrubina conjugada y no conjugada. La hipergammaglobulinemia es habitual en las personas inmunes y con inmunidad parcial. El análisis de orina suele ser normal. En adultos y niños con paludismo encefálico, la tensión media del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la abertura de la punción lumbar es de ~160 mm H_2O; por lo regular, el contenido de este líquido es normal o se advierte un incremento pequeño del valor total de proteínas (<1.0 g/L [<100 mg/100 mL]) y el recuento celular (<20 μL).

TRATAMIENTO

Paludismo

Las personas con paludismo grave y las que no pueden ingerir fármacos deben recibir antipalúdicos por vía parenteral inmediatamente **(cuadro 219-6)**. Se pueden medir las pruebas de susceptibilidad a antipalúdicos, aunque es una técnica poco practicada, es inadecuado su valor predictivo en casos individuales y los resultados llegan con demasiada lentitud como para influir en la selección del tratamiento. Si existe alguna duda en cuanto al estado de resistencia del microorganismo infectante, es preciso calificarlo como resistente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una combinación a base de artemisinina (ACT, *artemisinin-based combination therapy*) como recurso de primera línea en caso de paludismo *falciparum* sin complicaciones en zonas en que la enfermedad es endémica. También se recomienda como tratamiento de primera línea la ACT contra infecciones por *P. knowlesi* y es muy eficaz contra otros tipos de paludismo. Seleccionar el segundo fármaco combinado con ACT depende de la posible sensibilidad de los parásitos infectantes. En ocasiones no se dispone de ACT en países templados, en los que son escasas las recomendaciones terapéuticas, en relación con los fármacos registrados y disponibles. A pesar de pruebas cada vez más amplias de resistencia de *P. vivax* a la cloroquina (algunas zonas de Indonesia , Oceanía, Oriente y sureste asiático y América Central y del Sur), la cloroquina es todavía un fármaco eficaz contra el paludismo por *P. vivax* en muchas zonas y contra las infecciones con *P. ovale* y *P. malariae* en otras más.

En el sureste asiático ha surgido en los últimos 10 años resistencia de *P. falciparum* a la artemisinina y también a la piperaquina y la mefloquina. La ACT comienza a ser ineficaz en Camboya, Vietnam y las regiones limítrofes de Tailandia. En la actualidad es prevalente una notable resistencia a la artemisinina en toda la subregión del Mekong superior, pero no se la ha notificado en otras regiones que muestran endemia al paludismo. En muchos países asiáticos y africanos se expenden antipalúdicos falsificados o subóptimos, lo cual podría explicar la ineficacia del tratamiento. En el **cuadro 219-7** se muestran las características de los fármacos antipalúdicos.

PALUDISMO GRAVE

En amplios estudios aleatorizados y controlados con artesunato parenteral, un derivado hidrosoluble de la artemisinina, disminuyeron 35% las tasas de mortalidad en casos de paludismo grave por *P. falciparum* en adultos y niños asiáticos, y 22.5% entre niños africanos, en comparación con las cifras de mortalidad después del tratamiento con quinina. En consecuencia, el artesunato se ha vuelto el medicamento más indicado para todos los enfermos de paludismo grave en todo el mundo. Este fármaco se administra por vía intravenosa, pero también en la forma de inyección IM. El artemeter y el fármaco muy emparentado artemotilo son preparaciones oleosas que se administran por vía intramuscular, se absorben en forma irregular y no proporcionan los mismos beneficios de supervivencia que el artesunato. Se ha elaborado una preparación de artesunato de aplicación rectal para el tratamiento extrahospitalario de individuos de las regiones rurales de los trópicos que no pueden ingerir medicamentos orales. La administración del artersunato por vía rectal, antes de referir al paciente, reduce el riesgo de mortalidad en niños muy graves en comunidades sin acceso al tratamiento parenteral inmediato. Los compuestos de la artemisinina son más seguros que la quinina y la quinidina, pero sólo se dispone de una preparación en Estados Unidos. La FDA aprobó en fechas recientes el artesunato IV para urgencias en casos de paludismo grave y puede obtenerse a través del departamento de servicios farmacológicos de los CDC; véase al final del capítulo la información para establecer contacto. Con anterioridad se utilizaba en Estados Unidos el gluconato de quinidina, un antiarrítmico, para tratar el paludismo grave, aunque en la actualidad casi no se lo distribuye; el artesunato es mucho más eficaz e inocuo. La quinidina parenteral puede ser peligrosa y hay que vigilar con cuidado su administración para evitar arritmias e hipotensión. Si las concentraciones plasmáticas totales son >8 μg/mL, el intervalo QT_c rebasa 0.6 s o el complejo QRS se ensancha más de 25% respecto de su cifra basal, es necesario lentificar el ritmo de goteo o interrumpirlo de forma temporal. Si aparecen arritmia o hipotensión que no responde a la administración de solución salina, debe suspenderse el tratamiento con este fármaco. La quinina es más segura que la quinidina; no es necesario llevar a cabo vigilancia cardiovascular, excepto en individuos con cardiopatías. Aunque la quinina parenteral se ha sustituido de modo gradual por el artesunato por la misma vía en áreas endémicas, aún es útil en los poquísimos casos de paludismo *falciparum* resistente a la artemisinina en el sureste asiático, zona en que se administra en dosis completas la combinación de los dos fármacos (artesunato y quinina).

El paludismo grave por *P. falciparum* es una urgencia médica que requiere atención de enfermería intensiva y un tratamiento muy cuidadoso. Es esencial la evaluación frecuente del estado del paciente. Las medidas complementarias, como las dosis elevadas de glucocorticoides, urea, heparina, dextrano, desferrioxamina, anticuerpos contra el factor α de necrosis tumoral, dosis altas de fenobarbital (20 mg/kg), manitol o gran volumen de soluciones o albúmina en bolos, han sido ineficaces o incluso dañinas en estudios clínicos y es mejor no utilizarlas. En la insuficiencia renal aguda o la acidosis metabólica grave debe iniciarse cuanto antes el tratamiento de hemofiltración o hemodiálisis.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 219-6 Esquemas para el tratamiento del paludismo[a]

TIPO DE ENFERMEDAD O TRATAMIENTO	ESQUEMA
Paludismo no complicado	
Cepas conocidas de *Plasmodium vivax, P. malariae, P. ovale, P. falciparum*[b] sensibles a la cloroquina	Cloroquina (10 mg de base/kg seguido de 5 mg/kg a las 12, 24 y 36 h o por 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h) ***o*** Amodiaquina (10-12 mg de base/kg c/24 h por 3 días)
Tratamiento radical para la infección por *P. vivax* o *P. ovale*	Además de cloroquina o amodiaquina, como se indica arriba o ACT como se señala abajo, debe administrarse primaquina (0.5 mg de base/kg c/24 h en el sureste asiático y Oceanía y 0.25 mg/kg en otras partes) por 14 días para prevenir la recaída. En casos de deficiencia leve de G6PD, 0.75 mg de base/kg una vez por semana durante 8 semanas. No debe administrarse primaquina en casos de deficiencia grave de G6PD
Paludismo por *P. falciparum*[c]	Artesunato[d] (4 mg/kg c/24 h por 3 días) *más* sulfadoxina (25 mg/kg)/pirimetamina (1.25 mg/kg) en dosis única ***o*** Artesunato[d] (4 mg/kg c/24 h por 3 días) *más* amodiaquina (10 mg de base/kg c/24 h por 3 días)[e] ***o*** Artemeter-lumefantrina[d] (1.5/9 mg/kg c/12 h por 3 días con alimentos) ***o*** Artesunato[d] (4 mg/kg c/24 h por 3 días) *más* mefloquina (24-25 mg de base/kg, ya sea 8 mg/kg c/24 h por 3 días o 15 mg/kg en el segundo día y luego en 10 mg/kg el tercer día)[e] ***o*** DHA-piperaquina[d] (dosis planeada: 4/24 mg/kg c/24 h por 3 días en niños que pesen <25 kg y 4/18 mg/kg c/24 h por 3 días en personas que pesen ≥25 kg)
Tratamiento de segunda línea/tratamiento de paludismo importado	Artesunato[d] (2 mg/kg c/24 h por 7 días) *o* quinina (10 mg de sal/kg c/8 h por 7 días) *más 1 de los siguientes 3 fármacos*: 1. Tetraciclina[f] (4 mg/kg c/6 h por 7 días) 2. Doxiciclina[f] (3 mg/kg una vez al día por 7 días) 3. Clindamicina (10 mg/kg c/12 h por 7 días) ***o*** Atovacuona-proguanilo (20/8 mg/kg c/24 h por 3 días, con alimentos)
Paludismo grave por *P. falciparum*[g,h]	
	Artesunato[d] (2.4 mg/kg IV en forma inmediata y luego 2.4 mg/kg a las 12 y 24 h y después todos los días si es necesario; en niños que pesan <20 kg, administrar 3 mg/kg por dosis)[h] ***o, si no está disponible,*** Artemeter[d] (3.2 mg/kg IM seguido de 1.6 mg/kg c/24 h) ***o, si no está disponible,*** Diclorhidrato de quinina (20 mg de sal/kg[i] por goteo en 4 h, seguidos de 10 mg de sal/kg en goteo durante 2-8 h c/8 h[j]) ***o, si no está disponible,*** Quinidina (10 mg/kg[i] por goteo en 1-2 h, seguidos de 1.2 mg de base/kg/h[i] con vigilancia electrocardiográfica)

[a] Salvo en embarazadas y lactantes, en áreas endémicas se agrega una dosis única de primaquina (0.25 mg de base/kg) como gametocitocida en todos los tratamientos antipalúdicos contra *P. falciparum* para evitar la transmisión; la adición anterior se considera segura incluso en personas con deficiencias de G6PD. [b] Muy pocas regiones tienen hoy en día paludismo por *P. falciparum* sensible a cloroquina. [c] En zonas donde el fármaco que acompaña al artesunato es eficaz. [d] En algunos países de clima templado no se obtienen fácilmente los derivados de artemisinina. [e] Se cuenta con combinaciones a base de dosis fijas combinadas. La Organización Mundial de la Salud recomienda combinaciones con artemisinina como tratamiento de primera línea contra el paludismo de tipo *falciparum* en todos los países tropicales y recomienda usar combinaciones a base de dosis fijas. [f] Es importante no administrar tetraciclina ni doxiciclina a embarazadas después de la 15a. semana de gestación o a niños <8 años de vida. [g] Se instituye tratamiento oral tan pronto el paciente se recupere en grado suficiente para ingerir líquidos. [h] Si se dispone del artesunato, es el fármaco más indicado. Los datos de grandes estudios realizados en el sureste de Asia registraron una cifra de mortalidad 35% menor respecto de la quinina, y estudios a gran escala en África señalaron una disminución de 22.5% en las cifras de mortalidad, en comparación con la quinina. Las dosis de artesunato en niños <20 kg deben ser de 3 mg/kg. [i] No debe administrarse una dosis de carga si se administraron dosis terapéuticas de quinina o quinidina en las 24 h anteriores. Algunos autores recomiendan dosis más bajas de quinidina. [j] La administración en goteo continuo puede realizarse en solución salina al 0.9% y en soluciones glucosadas al 5-10%. El ritmo de administración para la quinina y la quinidina debe controlarse con precisión.

ACT, tratamiento con artemisinina por combinación; DHA, dihidroartemisinina; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

En el paludismo grave se inicia de inmediato el tratamiento antipalúdico parenteral. El fármaco más indicado es el artesunato por vía IV o IM; su administración es sencilla, segura y de rápida eficacia. No necesita ajustes posológicos en casos de disfunción hepática o insuficiencia renal y se lo puede prescribir en embarazadas con paludismo grave. Si no se dispone de dicho fármaco y se utilizan artemeter, quinina o quinidina es preciso aplicar una dosis inicial fuerte para alcanzar con la mayor rapidez posible concentraciones terapéuticas. La quinina y la quinidina causan hipotensión nociva si se inyectan con rapidez; cuando se administran por vía intravenosa es indispensable hacerlo con mucho cuidado mediante el control del ritmo de administración. Si no es posible aplicar este método, la quinina debe suministrarse en forma de inyecciones intramusculares profundas en la cara anterior del muslo. No se conoce con certeza el intervalo terapéutico óptimo para la quinina y la quinidina en el paludismo grave, pero las concentraciones plasmáticas totales de 8-15 mg/L para la quinina y de 3.5-8 mg/L para la quinidina son eficaces y no provocan toxicidad grave. La depuración sistémica y el volumen de distribución evidente de estos alcaloides están muy reducidos y la unión a las proteínas plasmáticas aumentada en el paludismo grave, por lo que las concentraciones sanguíneas que se alcanzan con una dosis son mayores de las esperadas. Si el paciente presenta una afección grave o insuficiencia renal aguda durante >2 días, las dosis de mantenimiento deben reducirse en 30-50% con objeto de prevenir la acumulación tóxica del fármaco. Las dosis iniciales nunca deben reducirse. La exanguinotransfusión, si es segura y factible, puede utilizarse en individuos con paludismo grave, aunque no hay consenso en cuanto a las indicaciones precisas para indicar este procedimiento, ni hay pruebas claras de que sea beneficioso, en particular con la administración de artesunato. Las convulsiones deben tratarse en muy breve plazo con benzodiacepina IV (o rectal). La participación de la profilaxis con anticonvulsivos en niños es todavía incierta. Si no se cuenta con medidas para apoyo respiratorio, *no* se administra la dosis inicial completa de fenobarbital (20 mg/kg) para evitar las convulsiones porque puede causar paro respiratorio.

Si el paciente está inconsciente se cuantifica la glucemia cada 4-6 h. Todos los enfermos deben recibir en forma continua una solución glucosada y en circunstancias óptimas deben conservarse las concentraciones sanguíneas de glucosa por arriba de 4 mmol/L. La hipoglucemia (<2.2 mmol/L o 40 mg/100 mL) debe tratarse de modo inmediato con una solución glucosada en inyección intravenosa rápida (bolo). Cada 6-12 h se mide el número de parásitos y el hematócrito. La anemia aparece con rapidez; si el hematócrito disminuye a <20% es necesario transfundir en forma lenta sangre completa (de preferencia fresca) o bien concentrado de eritrocitos, con especial atención al estado circulatorio. En zonas con mayor transmisión del paludismo donde es escasa la sangre para transfusiones suele utilizarse una cifra límite de 15%. La

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 219-7 Propiedades de los antipalúdicos

FÁRMACOS	PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	ACTIVIDAD ANTIPALÚDICA	EFECTOS TÓXICOS MENORES	EFECTOS TÓXICOS PRINCIPALES
Quinina, quinidina	Buena absorción por VO e IM (quinina); disminución de Cl y V_d, pero en el paludismo se incrementa la unión a proteínas plasmáticas (90%) (sobre todo a la glucoproteína ácida α1); $t_{½}$ de quinina: 16 h en palúdicos; 11 h en personas sanas; $t_{½}$ de quinidina: 13 h en palúdicos y 8 h en personas sanas	Actúa sobre todo en la etapa de trofozoíto en sangre; destruye gametocitos de *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* (pero no de *P. falciparum*); no actúa en las etapas hepáticas	*Frecuentes:* quininismo: acúfenos, pérdida de la audición de sonidos agudos, náusea, vómito, disforia, hipotensión postural; prolongación del intervalo QT en el ECG (en la quinina es casi siempre <10%, pero en la quinidina puede llegar a 25%). *Infrecuentes:* diarrea, alteraciones visuales, erupciones. *Nota:* producto muy amargo	*Frecuentes:* hipoglucemia. *Infrecuentes:* hipotensión, ceguera, sordera, arritmias cardiacas, trombocitopenia, hemólisis, síndrome hemolítico urémico, vasculitis, hepatitis colestásica, parálisis neuromuscular. *Nota:* la quinidina es más cardiotóxica
Cloroquina	Buena absorción por VO y muy rápida IM y SC; farmacocinética compleja; *Cl* y V_d enormes (no modificadas por paludismo); perfil de concentración en sangre regido por proceso de distribución en el paludismo; $t_{1/2}$: 1-2 meses	Igual que la quinina, pero actúa un poco más temprano en el ciclo asexual	*Frecuentes:* náusea, disforia, prurito en personas de piel oscura, hipotensión postural, ligera prolongación QT en ECG. *Infrecuentes:* dificultades en la acomodación visual, queratopatía, erupciones. *Nota:* sabor amargo y producto bien tolerado	*Agudos:* choque por hipotensión (vía parenteral); arritmias, reacciones neuropsiquiátricas. *Crónicos:* retinopatía (dosis acumulativa, >100 g); miopatía de sistema locomotor y del corazón
Piperaquina	Absorción por VO adecuada, intensificada por las grasas; farmacocinética similar a la de la cloroquina; $t_{1/2}$: 21-28 días	Igual que la cloroquina; conserva su actividad contra *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos pero ha surgido resistencia en el sureste asiático	Dolor epigástrico ocasional, diarrea, prolongación de QTc en el ECG	Ninguno identificado
Amodiaquina	Buena absorción por VO; se transforma en gran medida al metabolito activo desetilamodiaquina; $t_{1/2}$: 4-5 días	Igual que la cloroquina, pero es más activa contra *P. falciparum* resistente al fármaco	Náusea (mejor sabor que el de la cloroquina; disforia, cefalea, prolongación del segmento QTc del ECG	Agranulocitosis; hepatitis sobre todo con el uso profiláctico; es importante no administrarla junto con efavirenz
Primaquina	Absorción completa por VO; el metabolito activo se produce mediante CYP2D6; $t_{1/2}$: 5-7 h	Cura radical; erradica las formas hepáticas de *P. vivax* y *P. ovale*; destruye todas las fases de desarrollo gametocítico de *P. falciparum;* destruye las fases hepáticas en desarrollo de todas las especies	Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, hemólisis y metahemoglobinemia	Hemólisis masiva en pacientes con deficiencia grave de G6PD; hemoglobinuria
Mefloquina	Buena absorción por VO; no existe presentación parenteral; $t_{1/2}$: 14-20 días (menor en palúdicos)	Igual que la quinina	Náusea, inquietud, disforia, confusión, insomnio, pesadillas, sensación de disociación	Reacciones neuropsiquiátricas, convulsiones, encefalopatía
Lumefantrina	Absorción muy variable que depende de la ingestión de grasas; $t_{1/2}$: 3-4 días	Igual que la quinina	Ninguno identificado	Ninguno identificado
Artemisinina y derivados (artemeter, artesunato)	Buena absorción por VO; buena absorción del artesunato IM pero es variable y lenta con artemeter; artesunato y artemeter se biotransforman en el metabolito activo dihidroartemisinina; todos los fármacos se eliminan con rapidez; $t_{1/2}$: <1 h	Especificidad más amplia de las etapas y acción más rápida que otros fármacos; no actúa en los plasmodios en su etapa hepática; destruye todos los gametocitos de *P. falciparum*, salvo los totalmente maduros	Disminución del número de reticulocitos (pero no anemia); neutropenia con dosis elevadas; en algunos casos, anemia tardía después de tratar el paludismo grave con hiperparasitemia	Anafilaxis, urticaria, fiebre
Pirimetamina	Buena absorción por VO; absorción variable por IM; $t_{1/2}$: 4 días	Actúa en los plasmodios en sus etapas hemáticas, sobre todo en las formas maduras; es un profiláctico causal	Bien tolerada	Anemia megaloblástica, pancitopenia, infiltración pulmonar
Proguanilo[a] (cloroguanida)	Buena absorción por VO; se biotransforma en el metabolito activo cicloguanilo; $t_{1/2}$: 16 h; el embarazo y los anticonceptivos orales disminuyen su biotransformación	Profiláctico causal; no se lo utiliza solo en el tratamiento	Bien tolerado: úlceras bucales y alopecia (rara)	Anemia megaloblástica en la insuficiencia renal
Atovacuona[a]	Absorción muy variable relacionada con la ingestión de grasas; $t_{1/2}$: 30-70 h	Actúa sobre todo en la etapa hemática de trofozoítos	Ninguno identificado	Ninguno identificado
Tetraciclina, doxiciclina[b]	Absorción excelente: $t_{1/2}$: 8 h para tetraciclina y 18 h para doxiciclina	Actividad antipalúdica débil; no deben usarse solas en el tratamiento	Intolerancia gastrointestinal, depósito en huesos y dientes en crecimiento; fotosensibilidad, moniliasis, hipertensión intracraneal benigna	Insuficiencia renal en pacientes con función deficiente de los riñones (tetraciclina)
Pironaridina	Absorción rápida y variable, V_d grande; $t_{1/2}$: 12-14 días	Actúa sobre todo en la fase de trofozoítos en sangre; destruye los gametocitos de *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* (pero no *P. falciparum*); no muestra actividad en las etapas hepáticas del parásito	Intolerancia gastrointestinal, anemia, incremento transitorio del valor de aminotransferasas	Ninguno identificado
Arterolán	$t_{1/2}$: 3 h	Especificidad amplia por etapas; no actúa en las etapas hepáticas; destruye todas las formas pero no los gametocitos totalmente maduros de *P. falciparum*	Intolerancia gastrointestinal, incremento transitorio de aminotransferasas	Ninguno identificado

[a] La atovacuona y el proguanilo se utilizan en una combinación de dosis fijas. Esta combinación y el proguanilo solo no deben administrarse si la filtración glomerular calculada es <30 mL/min. [b] No se administran tetraciclina y doxiciclina después de la 15a. semana de gestación o en niños <8 años de vida.

Cl, eliminación sistémica; ECG, electrocardiograma; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; V_d, volumen de distribución total aparente.

Biblioteca Médica Virtual

función renal debe evaluarse cada día. Los niños con un cuadro inicial de anemia grave y respiración acidótica necesitan transfusión de sangre inmediata. Es esencial llevar a cabo una valoración precisa. El control del equilibrio hídrico es difícil en el paludismo grave, sobre todo en los adultos, debido a la fina línea que separa la hidratación excesiva (con edema pulmonar) de la hidratación insuficiente (que contribuye a la insuficiencia renal). La corrección del equilibrio hídrico es *diferente* de la realizada en la septicemia: los bolos de soluciones pueden ser peligrosos en el paludismo grave; es mejor diferir la alimentación nasogástrica en personas no intubadas (durante 60 h en adultos y 36 h en niños) para aminorar el riesgo de neumonía por broncoaspiración. Tan pronto pueda el enfermo ingerir líquidos, el tratamiento oral debe sustituirse por el parenteral y se proporciona un ciclo completo de ACT durante 3 días. Es mejor no usar la mefloquina como tratamiento de vigilancia en el paludismo grave debido al mayor riesgo de producir un síndrome neurológico después del paludismo.

En zonas de elevada transmisión de *P. falciparum* y *P. vivax* (isla de Nueva Guinea) es frecuente en niños la anemia grave, que puede ser letal, y a ella contribuyen las dos especies. En otras zonas puede surgir paludismo grave por *P. vivax,* pero es poco común. Muchos enfermos tienen otras entidades coexistentes que favorecen la disfunción de órganos vitales.

P. knowlesi causa enfermedad grave que depende del gran número de parásitos en la sangre. Se han descrito daño renal agudo, disfunción respiratoria y choque, pero no paludismo encefálico. El tratamiento del paludismo grave por *vivax* y *knowlesi* debe seguir las recomendaciones señaladas para el *P. falciparum.*

PALUDISMO NO COMPLICADO

Las infecciones por *P. falciparum* y *P. knowlesi* deben tratarse con una combinación basada en artemisinina, dada la propensión que tienen a mostrar un gran número de parásitos de un cuadro grave. Las infecciones con cepas sensibles de *P. vivax, P. malariae* y *P. ovale* se tratan con una combinación de artemisinina o cloroquina oral (dosis total, 25 mg de base/kg). Los esquemas de ACT se recomiendan porque son seguros y eficaces en adultos, niños y embarazadas. El componente de artemisinina de eliminación rápida es casi siempre un derivado de ese fármaco (artesunato, artemeter o hidroartemisinina) que se administra durante 3 días; el fármaco de combinación es por lo regular un antipalúdico de eliminación más lenta al cual es sensible *P. falciparum.* La OMS recomienda cinco esquemas de tipo ACT: artemeter-lumefantrina, artesunato-mefloquina, dihidroartemisinina-piperaquina, artesunato-sulfadoxina-pirimetamina y artesunato-amodiaquina. Hay cada vez más pruebas de la eficacia y la inocuidad de la combinación de artesunato-pironaridina. En zonas con transmisión pequeña del paludismo debe agregarse a ACT una sola dosis de primaquina (0.25 mg/kg) como un gametocitocida de *P. falciparum* para reducir la transmisibilidad de la infección. Dicha dosis pequeña es inocua incluso si la persona muestra deficiencia de G6PD. Las embarazadas no deben recibir primaquina. La mezcla de atovacuona-proguanilo es muy eficaz en cualquier sitio, aunque rara vez se la utiliza en áreas endémicas por su alto costo y propensión a que surja resistencia a muy breve plazo. La recuperación es más lenta después del uso de la combinación de atovacuona-proguanilo, en comparación con la observada luego de ACT. Un aspecto que suscita enorme preocupación es la aparición de *P. falciparum* resistente a artemisinina, en la subregión del Mekong superior del sureste asiático. Las infecciones por estos parásitos desaparecen con gran lentitud de la sangre y los lapsos de eliminación rebasan casi siempre los 3 días y las cifras de curación con ACT han descendido a grados inaceptablemente bajos en algunas zonas. Se halla en fase de valoración en los ciclos terapéuticos extendidos con combinaciones triples de antipalúdicos.

Los esquemas ACT de 3 días se toleran de forma satisfactoria, aunque la mefloquina causa vómito y mareo con mayor frecuencia. Como tratamiento de segunda línea contra la recidiva después de los de primera línea se puede utilizar un esquema ACT diferente; otra posibilidad es un ciclo de 7 días a base de artesunato o quinina, al que se añaden tetraciclina, doxiciclina o clindamicina. Es importante no administrar tetraciclina y doxiciclina a embarazadas después de las 15 semanas de la gestación o a niños <8 años de vida. La quinina oral es muy amarga y por lo general produce quininismo (cinconismo), que se manifiesta por acúfenos, sordera a tonos altos, náusea, vómito y disforia. Las respuestas clínicas son más lentas que las observadas después de ACT. Es deficiente el cumplimiento con los esquemas de 7 días a base de quinina.

Es necesario controlar la posible aparición de vómito 1 h después de la administración de cualquier fármaco antipalúdico. En caso de vómito, la dosis debe repetirse. El tratamiento sintomático con esponjas tibias y paracetamol reduce la fiebre y por tanto también la propensión del enfermo a vomitar los fármacos. Son frecuentes las reacciones menores del sistema nervioso central (náusea, mareo, trastornos del sueño). La incidencia de reacciones neuropsiquiátricas graves a la mefloquina se acerca a 1 por 1 000 en Asia, pero puede llegar a 1 por 200 entre africanos y caucásicos. Todas las quinolinas antipalúdicas (cloroquina, mefloquina y quinina) exacerban la hipotensión ortostática que acompaña al paludismo y los niños las toleran mejor que los adultos. Debe considerarse la hospitalización y la evaluación cuidadosa de las mujeres embarazadas, los niños pequeños, los pacientes que no puedan tomar fármacos orales y las personas no inmunes (p. ej., los viajeros) en quienes se sospecha paludismo. Cuando existen dudas acerca de la identidad de la especie palúdica infecciosa se debe administrar el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*. Es muy poco probable que exista paludismo en un frotis de sangre sin parásitos (negativa) interpretado por un microscopista experto, pero ello no descarta tal posibilidad del todo; los frotis de gota gruesa deben revisarse de nueva cuenta 1 y 2 días después para descartar el diagnóstico. En las personas no inmunes sometidas a tratamiento contra el paludismo se practica recuento diario de parásitos hasta no identificarlos en los frotis de gota gruesa. Si en término de 72 h la parasitemia no disminuye a <25% de la cifra de hospitalización o si no desaparece a los 7 días (y el cumplimiento no es fiable), es posible que haya resistencia farmacológica y debe cambiarse el esquema.

Para erradicar las fases hepáticas persistentes e impedir las recurrencias (tratamiento radical) hay que administrar 0.5 mg de primaquina base/kg en el oriente de Asia y Oceanía, y 0.25 mg/kg en otros sitios, una vez al día durante 14 días, a personas infectadas con *P. vivax* o *P. ovale* después de que los resultados de pruebas de laboratorio en busca de deficiencia de G6PD resultan negativos. Si la persona tiene una variante leve de la deficiencia, puede utilizarse primaquina en dosis de 0.75 mg del producto base/kg de peso (45 mg como máximo), una vez por semana durante 8 semanas. Es importante no administrar primaquina a las mujeres embarazadas que tienen paludismo por *P. vivax* o *P. ovale*, pero deben recibir profilaxis supresora a base de cloroquina (5 mg de producto base/kg de peso por semana) hasta el parto, después del cual se instituye el tratamiento radical.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Insuficiencia renal aguda Si a pesar de la rehidratación adecuada aumentan el BUN o la creatinina, es preciso reducir la administración de soluciones para evitar la sobrecarga volumétrica. Al igual que en otras variantes de la insuficiencia renal hipercatabólica, es mejor comenzar el tratamiento de reemplazo renal en la fase inicial **(cap. 304)**. La hemofiltración y la hemodiálisis son más eficaces que la diálisis peritoneal y se acompañan de un riesgo menor de mortalidad. Algunos enfermos con disfunción renal tienen pequeños volúmenes de diuresis, suficientes para que pueda controlarse el equilibrio hídrico; dichos casos pueden tratarse en forma conservadora, si no hay otras indicaciones para la diálisis. El funcionamiento renal mejora en un lapso de días, pero pueden necesitarse semanas para que se produzca la recuperación completa.

Edema pulmonar agudo (síndrome de dificultad respiratoria aguda) Este síndrome es efecto de una mayor permeabilidad de los capilares pulmonares. Los pacientes deben colocarse con la cabecera de la cama a 45° de elevación y recibir oxígeno y diuréticos intravenosos. Si las medidas inmediatas fracasan, se requiere rápida ventilación con presión positiva **(cap. 298)**. En raras ocasiones, los pacientes necesitan oxigenación extracorporal con membrana.

Hipoglucemia Después de una inyección inicial lenta de solución glucosada al 20% (2 mL/kg en 10 min) se aplica venoclisis con una solución glucosada al 10% (0.10 g/kg por hora). A continuación debe controlarse la glucemia a intervalos regulares, ya que la hipoglucemia recurrente es frecuente, en especial en los individuos que reciben quinina o quinidina. En los pacientes graves, la hipoglucemia se acompaña a menudo de acidosis metabólica (láctica) y representa un mal pronóstico.

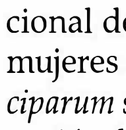
Septicemia El clínico debe sospechar la presencia de hipoglucemia o septicemia por gramnegativos si el estado de cualquier enfermo se deteriora de modo repentino sin una razón manifiesta durante el tratamiento antipalúdico. En zonas en que es endémico el paludismo y en

Biblioteca Médica Virtual

las que es grande la proporción de niños con parasitemia, prácticamente es imposible diferenciar con certeza entre la enfermedad grave y la septicemia bacteriana. Estos niños deben recibir antipalúdicos y antibióticos de amplio espectro desde el comienzo. Son en particular frecuentes las infecciones no tifoídicas por *Salmonella,* razón por la cual hay que escoger de forma empírica los antibióticos para proteger contra dichos microorganismos. Deben considerarse los antibióticos en personas muy graves de cualquier edad que no mejoran con el tratamiento antipalúdico.

Otras complicaciones Los enfermos con hemorragia espontánea deben recibir sangre fresca y vitamina K IV. Las convulsiones se tratan con benzodiacepinas IV o rectales y con apoyo respiratorio en caso necesario. En todos los pacientes inconscientes y con convulsiones debe sospecharse neumonía por aspiración, sobre todo en los casos con hiperventilación persistente; es necesario administrar antibióticos IV y oxígeno; también son importantes las medidas de limpieza pulmonar.

CONSIDERACIONES GLOBALES



En años recientes se lograron progresos considerables en la prevención y la erradicación del paludismo. Se ha demostrado que la distribución de mosquiteros tratados con insecticidas (ITN, *insecticide-treated bed-nets*) reduce 20% la mortalidad por todas las causas en niños africanos. Se han descubierto fármacos nuevos que se hallan en fase de desarrollo y en algunas partes se ha permitido el uso de una posible vacuna (RTS,S/AS01) con licencia. En países endémicos, gracias a donantes internacionales se han podido obtener fármacos muy eficaces (ITN de acción prolongada) e insecticidas contra los anofelinos como erradicación de vectores. En la actualidad, la OMS exige a todos los países trabajar hacia un objetivo que es la eliminación del paludismo, y muchos de ellos han propuesto fechas ambiciosas para alcanzar dicha finalidad. Para lograr buenos resultados se necesita un liderazgo decidido, compromiso nacional más intenso y apoyo internacional. Las enormes dificultades que se presentan incluyen la distribución muy amplia de sitios de proliferación de *Anofeles,* el enorme número de personas infectadas, la aparición de resistencia de *P. falciparum* a las combinaciones basadas en artemisinina de uso frecuente en el sureste asiático, resistencia cada vez mayor a insecticidas y cambios conductuales (para evitar el contacto con ITN) en mosquitos anofelinos vectores, así como inadecuaciones de los recursos humanos y materiales, deficiencias de infraestructura y programas de erradicación. La eliminación del paludismo por *P. vivax* tiene como obstáculo la falta de un esquema curativo radical, seguro y sencillo.

PREVENCIÓN DEL PALUDISMO

El paludismo se puede contener mediante el empleo juicioso de insecticidas que destruyan al mosquito vector; el diagnóstico rápido, el tratamiento apropiado del paciente y, en casos que sea eficaz y factible, la aplicación de un tratamiento preventivo intermitente; la quimioprevención estacional del paludismo o la farmacoprofilaxis a grupos de alto riesgo como mujeres embarazadas y niños de corta edad. La eliminación focal de *P. falciparum* se acelera gracias al tratamiento masivo con antipalúdicos de eliminación lenta, como la combinación de dihidroartemisinina-piperaquina. A pesar de la enorme inversión en intentos de contar con una vacuna antipalúdica, hasta el momento no se cuenta para uso general, ni en el futuro cercano, con un producto de este tipo de acción prolongada muy eficaz y segura **(cap. 118)**. La vacuna RTS,S coadyuvante, con acción particular en esporozoítos, elaborada con una proteína obtenida por bioingeniería y con licencia oficial, mostró sólo eficacia moderada para proteger del paludismo a niños africanos en estudios de campo, y la protección de los más pequeños se redujo hasta llegar a 16% sólo 4 años después de aplicada. La vacuna se distribuirá en Ghana, Kenia y Malawi como parte de un gran proyecto piloto a gran escala antes de decidir sobre su uso más general. Una vacuna a base de esporozoítos vivos irradiados se encuentra en etapas últimas de desarrollo y la investigación intenta crear otra vacuna que proteja contra el paludismo placentario (VAR2CSA). Mientras la obtención de una o varias vacunas antipalúdicas sólo sea promisoria para un plazo más lejano, la prevención y la erradicación dependerán todavía de medidas antivectoriales y el uso de fármacos en un futuro próximo.

PROTECCIÓN PERSONAL CONTRA EL PALUDISMO

Las medidas sencillas para reducir la frecuencia de las picaduras del mosquito en regiones donde el paludismo es endémico son muy importantes. Estas medidas consisten en evitar la exposición al mosquito en sus horarios de máxima alimentación (por lo general del crepúsculo al alba) y utilizar repelentes que contengan DEET de 10-35% (o si el DEET es improcedente, picaridina al 7%), usar ropa apropiada, redes de cama impregnadas con insecticida u otros materiales. El empleo extenso de mosquiteros tratados con piretroides de acción residual disminuye la incidencia de paludismo en zonas donde los vectores atacan a los seres humanos en estancias bajo techo durante la noche.

QUIMIOPROFILAXIS

(**Cuadro 219-8**; http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria). Las recomendaciones para la profilaxis dependen del conocimiento de la sensibilidad de las especies locales de *Plasmodium* a los fármacos y de la posibilidad de adquirir la infección palúdica. Si no hay certeza deben administrarse fármacos eficaces contra *P. falciparum* resistente (atovacuona con proguanilo, doxiciclina, mefloquina). La quimioprofilaxis nunca es del todo segura y siempre es preciso considerar el paludismo en el diagnóstico diferencial de la fiebre en los individuos que han viajado a zonas endémicas, incluso si han consumido fármacos para la profilaxis antipalúdica.

Las embarazadas que planean visitar zonas palúdicas deben ser advertidas de todos los riesgos posibles y se las desalentará a viajar si el objetivo no es esencial. Es indispensable que todas las mujeres embarazadas en riesgo, que viven en zonas endémicas, acudan a clínicas de atención prenatal en forma periódica. La mefloquina es el único fármaco recomendado para las mujeres embarazadas que viajan a regiones con paludismo resistente a fármacos; este medicamento se considera por lo general seguro en el segundo o tercer trimestre del embarazo y los escasos datos sobre la exposición durante el primer trimestre son tranquilizadores. La cloroquina y el proguanilo se consideran fármacos seguros, pero en la actualidad son poquísimas las regiones en que se puede recomendar su uso para protección. La doxiciclina se puede administrar hasta las 15 semanas de la gestación y en ese momento se interrumpirá su empleo. No se ha establecido la seguridad de otros fármacos como profilácticos del paludismo durante el embarazo. Se ha demostrado que la profilaxis antipalúdica reduce las tasas de mortalidad en niños con edades de 3 meses a 4 años, en regiones donde el paludismo es endémico; no obstante, no es una opción factible desde el punto de vista logístico o económico. Se ha instituido como alternativa el tratamiento preventivo intermitente (IPT, *intermittent preventive treatment*) en embarazadas, y en algunas zonas también en lactantes, o la quimioprevención estacional antipalúdica en niños de corta edad. Otras medidas se hallan en fase de valoración como la detección sistemática y el tratamiento intermitentes.

El IPT en el embarazo comprende la administración de dosis de sulfadoxina-pirimetamina en cada visita prenatal (máximo, una vez al mes) en el segundo y tercer trimestres de la gestación. Las mujeres infectadas por VIH que consumen trimetoprim-sulfametoxazol como profiláctico no deben recibir de forma simultánea sulfadoxina-pirimetamina. El IPT en lactantes supone administrar dosis de sulfadoxina-pirimetamina junto con las vacunaciones incluidas en el programa ampliado de vacunaciones de la OMS a los 2, 3 y 9 meses de vida. La quimioprevención estacional antipalúdica comprende la administración mensual de dosis de amodiaquina y sulfadoxina-pirimetamina a los niños de 3 meses a 5 años de vida durante la estación de lluvias que dura 3 a 4 meses en toda la región Sahel de África. Los hijos de madres no inmunes en zonas en que es endémico el paludismo (por lo regular expatriadas que acuden a esas áreas) deben recibir profilaxis desde su nacimiento.

Los viajeros deben comenzar a recibir antipalúdicos 2 días a 2 semanas antes de su viaje, para detectar cualquier reacción adversa antes de que partan y así contar con concentraciones terapéuticas del antipalúdico en la sangre en caso de que surjan las infecciones (cuadro 219-8). La profilaxis antipalúdica debe continuarse 4 semanas después de que la persona abandona la zona endémica, excepto si ha recibido primaquina o atovacuona con proguanilo; estos fármacos muestran actividad notable contra la fase hepática de la infección (profilaxis causal) y es posible interrumpir su uso 1 semana después de salir del área endémica. Si se sospecha que el viajero presenta paludismo en un país extranjero, constituye una prioridad absoluta establecer en la localidad un diagnóstico confiable y un tratamiento antipalúdico eficaz. En circunstancias especiales puede considerarse un autotratamiento contra el paludismo, a base de atovacuona-proguanilo (durante 3 días consecutivos) u otro de combinación basado en artemisinina; hay que solicitar la orientación médica en estas circunstancias (autotratamiento) antes de partir desde zonas en que es endémico el paludismo, tan pronto como sea posible después del inicio del cuadro palúdico. Debe confirmarse el diagnóstico por todos los medios posibles.

Una combinación fija, con agentes profilácticos que se administran una vez al día y muy bien tolerada por adultos y niños es la de atovacuona-proguanilo (3.75/1.5 mg/kg o 250/100 mg en dosis diaria para adulto). Esta

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 219-8 Fármacos administrados en la profilaxis del paludismo

FÁRMACO	MODO DE EMPLEO	DOSIFICACIÓN EN ADULTOS	DOSIS PEDIÁTRICA	COMENTARIOS
Atovacuona-proguanilo	Profilaxis en regiones con *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina o mefloquina	Una tableta para adulto por vía oral[a]	5-8 kg: media tableta pediátrica[b] c/24 h ≥8-10 kg: 3/4 de tableta pediátrica c/24 h ≥10-20 kg: una tableta pediátrica c/24 h ≥20-30 kg: 2 tabletas pediátricas c/24 h ≥30-40 kg: 3 tabletas pediátricas c/24 h ≥40 kg: una tableta para adulto c/24 h	Se inicia 1-2 días antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez al día a la misma hora mientras se permanece en las zonas con paludismo y por 7 días después de abandonar dichas áreas. La combinación atovacuona-proguanilo está contraindicada en personas con daño renal grave (tasa de depuración de creatinina <30 mL/min). A falta de información, no se recomienda para niños con pesos menores de 5 kg, embarazadas o que amamantan a niños con pesos <5 kg. La combinación atovacuona-proguanilo debe tomarse con alimentos o bebidas lácteas.
Cloroquina, fosfato de	Profilaxis sólo en regiones con *P. falciparum* sensible a cloroquina[c] o en áreas sólo con *P. vivax*	300 mg VO del compuesto base (500 mg de la sal) una vez por semana	5 mg/kg VO de compuesto base (8.3 mg de sal/kg) una vez a la semana hasta la dosis máxima para adulto de 300 mg del compuesto base	Se inicia 1-2 semanas antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la zona con paludismo y por 4 semanas después de abandonar dichas regiones. El fosfato de cloroquina puede exacerbar la psoriasis.
Doxiciclina	Profilaxis en regiones con *P. falciparum* resistente a cloroquina o mefloquina[c]	100 mg VO c/24 h (excepto en embarazadas; véanse los Comentarios)	≥8 años de edad: 2 mg/kg hasta la dosis de adulto	Se inicia 1-2 días antes de viajar a las zonas con paludismo. Se toma diariamente a la misma hora del día mientras se permanece en las áreas con paludismo y durante 4 semanas después de abandonar dichas regiones. La doxiciclina está contraindicada en niños <8 años y en embarazadas después de la 15a. semana de gestación.
Hidroxicloroquina, sulfato de	Alternativa para la cloroquina para la profilaxis primaria sólo en zonas con *P. falciparum* sensible a la cloroquina[c] o en áreas con sólo *P. vivax*	310 mg VO del compuesto base (400 mg de la sal) una vez por semana	5 mg VO del compuesto base/kg (6.5 mg de sal/kg) una vez por semana hasta la dosis máxima para adulto de 310 mg de compuesto base	Se inicia 1-2 semanas antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la región con paludismo y durante 4 semanas después de abandonar dicha zona. La hidroxicloroquina puede exacerbar la psoriasis.
Mefloquina	Profilaxis en zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina[c]	228 mg VO del compuesto base (250 mg de la sal) una vez por semana	≤9 kg: VO 4.6 mg de compuesto base/kg (5 mg de la sal/kg) una vez por semana 10-19 kg: 1/4 de tableta[d] una vez por semana 20-30 kg: 1/2 tableta una vez por semana 31-45 kg: 3/4 de tableta una vez por semana ≥46 kg: una tableta una vez por semana	Se inicia 1-2 semanas antes de viajar a regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la región con paludismo y durante 4 semanas después de abandonar dicha zona. La mefloquina está contraindicada en personas alérgicas al fármaco o compuestos relacionados (p. ej., quinina y quinidina) y en personas con depresión activa o reciente, trastorno de ansiedad generalizado, psicosis, esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos importantes o convulsiones. Administrar con precaución en individuos con trastornos psiquiátricos o antecedentes de depresión. No se recomienda la mefloquina en individuos con anomalías en la conducción cardiaca.
Primaquina	Para prevención del paludismo en zonas con *P. vivax* predominante	30 mg VO del compuesto base (52.6 mg de la sal) c/24 h	0.5 mg VO del compuesto base/kg (0.8 mg de sal/kg) c/24 h hasta la dosis de adulto; debe administrarse con los alimentos	Se inicia 1-2 días antes de viajar a las regiones con paludismo. Se toma todos los días a la misma hora mientras se permanece en la región con paludismo y durante 7 días después de dejar dicha zona. La primaquina está contraindicada en personas con deficiencia de G6PD. También está contraindicada durante el embarazo.
Primaquina	Utilizada para el tratamiento provisional de recaídas (profilaxis terminal) para reducir el riesgo de recurrencias por *P. vivax* y *P. ovale*	30 mg VO del compuesto base (52.6 mg de la sal) c/24 h día durante 14 días después de abandonar el área con paludismo	0.5 mg VO de compuesto base/kg (0.8 mg de sal/kg) hasta la dosis de adulto, c/24 h por 14 días después de abandonar la región con paludismo	Este tratamiento está indicado para personas que han tenido exposición prolongada a *P. vivax*, *P. ovale*, o ambos, y contraindicado en individuos con deficiencia de G6PD y durante el embarazo.

[a] Una tableta para adulto contiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanilo. [b] Una tableta pediátrica contiene 62.5 mg de atovacuona y 25 mg de clorhidrato de proguanilo. [c] Muy pocas regiones tienen paludismo sensible a cloroquina. [d] Un comprimido contiene 228 mg de base (250 mg de la sal).

G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Fuente: CDC: wwwn.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html

combinación es eficaz contra todos los tipos de paludismo, incluido el secundario a *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos. La combinación de atovacuona-proguanilo se tolera mejor si se toma con alimentos o con leche para mejorar su absorción. No es recomendable si la filtración glomerular calculada es <30 mL/min. Los datos sobre la seguridad de este esquema terapéutico durante el embarazo son insuficientes.

La mefloquina (250 mg de la sal una vez por semana, dosis para adultos) se ha utilizado de manera generalizada para la profilaxis del paludismo, ya que es casi siempre eficaz contra el paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos y se tolera bastante bien. Se han atribuido al fármaco episodios raros de psicosis y convulsiones, con dosis profilácticas; tales reacciones son más frecuentes cuando se emplean dosis más elevadas. Entre las reacciones adversas frecuentes con las dosis profilácticas de mefloquina figuran náusea leve, mareo, confusión psíquica, alteración de los ciclos del sueño, ensoñaciones vívidas, disforia y malestar general. El fármaco está contraindicado en el caso de viajeros con hipersensibilidad corroborada y personas con depresión activa o reciente, trastorno de ansiedad, psicosis, esquizofrenia, otro trastorno psiquiátrico mayor o convulsiones; no se recomienda el uso de la mefloquina en individuos con anormalidades de la conducción cardiaca, aunque las pruebas de cardiotoxicidad tienen muy poca relevancia. La confianza se ha incrementado acerca de la seguridad de la profilaxis de la mefloquina durante el embarazo. En estudios realizados en África se observó que la mefloquina con fin profiláctico era eficaz y segura durante la gestación. Una alternativa eficaz, en vez de atovacuona-proguanilo o mefloquina, es la administración de doxiciclina todos los días (100 mg/día, dosis del adulto). En términos generales, la doxiciclina se tolera de forma satisfactoria, pero en ocasiones causa moniliasis vulvovaginal, diarrea y fotosensibilidad, y por ello no es recomendable para profilaxis en niños <8 años de vida o embarazadas después de la 15a. semana de gestación.

Ya no se confía más en la cloroquina para la prevención de infecciones por *P. falciparum* en casi todas las zonas, pero se la prescribe para evitar y combatir el paludismo causado por otras especies de *Plasmodium* de seres humanos y contra el paludismo por *P. falciparum* en países de América

Biblioteca Médica Virtual

Central, oeste y norte del Canal de Panamá y países de la cuenca del Caribe. En algunas zonas del oriente de Asia, Oceanía y Centroamérica y Sudamérica se ha notificado la aparición de *P. vivax* resistente a la cloroquina. En Oceanía e Indonesia prevalece la resistencia de alto nivel por *P. vivax.* Este fármaco casi siempre se tolera bien, aunque algunas personas no pueden recibirlo porque causa malestar general, cefalea, síntomas visuales (por queratopatía revertible), intolerancia gastrointestinal, alopecia o prurito. Se considera que la cloroquina es inocua en mujeres embarazadas. Después de administrar el fármaco >5 años puede surgir una retinopatía característica vinculada con las dosis, pero ese cuadro es raro con las cantidades usadas para profilaxis antipalúdica. También son excepcionales las reacciones idiosincrásicas o alérgicas. La miopatía del aparato locomotor y del corazón representa problemas potenciales con el uso profiláctico durante largo tiempo, pero hay mayor posibilidad de que surjan con las dosis altas administradas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Son poco frecuentes las reacciones neuropsiquiátricas y las erupciones de la piel. Es importante no utilizar amodiaquina como profilaxis semanal porque su uso continuo con ese esquema se acompaña de un gran riesgo de agranulocitosis (~1 persona por cada 2 000) y hepatotoxicidad (~1 persona por cada 16 000).

La primaquina, que es una 8-aminoquinolina (dosis diaria para el adulto, 0.5 mg de producto base/kg de peso o 30 mg, tomada con alimentos), ha sido segura y eficaz para evitar el paludismo de tipo *falciparum* o *vivax* farmacorresistente en adultos. Puede considerarse el uso de primaquina en personas que no toleran otros fármacos recomendables. El dolor abdominal se evita al ingerir la primaquina junto con alimentos. Este fármaco no debe prescribirse a personas con deficiencia de G6PD porque en ellas se origina hemólisis grave; en consecuencia, la deficiencia de G6PD debe descartarse antes de administrar primaquina. Esta última tampoco se administra a embarazadas o lactantes <6 meses de vida.

En épocas pasadas se administraban de manera generalizada los inhibidores de la dihidrofolato reductasa, la pirimetamina y el proguanilo (cloroguanida), pero la aparición rápida de resistencia por parte de *P. falciparum* y *P. vivax* ha limitado su uso. Las quinolinas antipalúdicas como la cloroquina (4-aminoquinolina) actúan sólo en la fase eritrocítica del desarrollo del parásito, en tanto que los inhibidores de la dihidrofolato reductasa (y también la atovacuona y la primaquina) también inhiben la proliferación preeritrocítica en el hígado (profilaxis causal) y el desarrollo en el mosquito (actividad esporontocida). El proguanilo es un producto seguro y bien tolerado, aunque en ~8% de las personas que lo consumen surgen úlceras orales; se lo ha considerado seguro como profiláctico antipalúdico en el embarazo. No se recomienda el uso profiláctico de la combinación de pirimetamina y sulfadoxina porque ocasiona una incidencia inaceptable de efectos tóxicos graves, sobre todo dermatitis exfoliativa y otras erupciones, agranulocitosis, hepatitis y eosinofilia pulmonar (incidencia, 1:7 000; reacciones letales, 1:18 000).

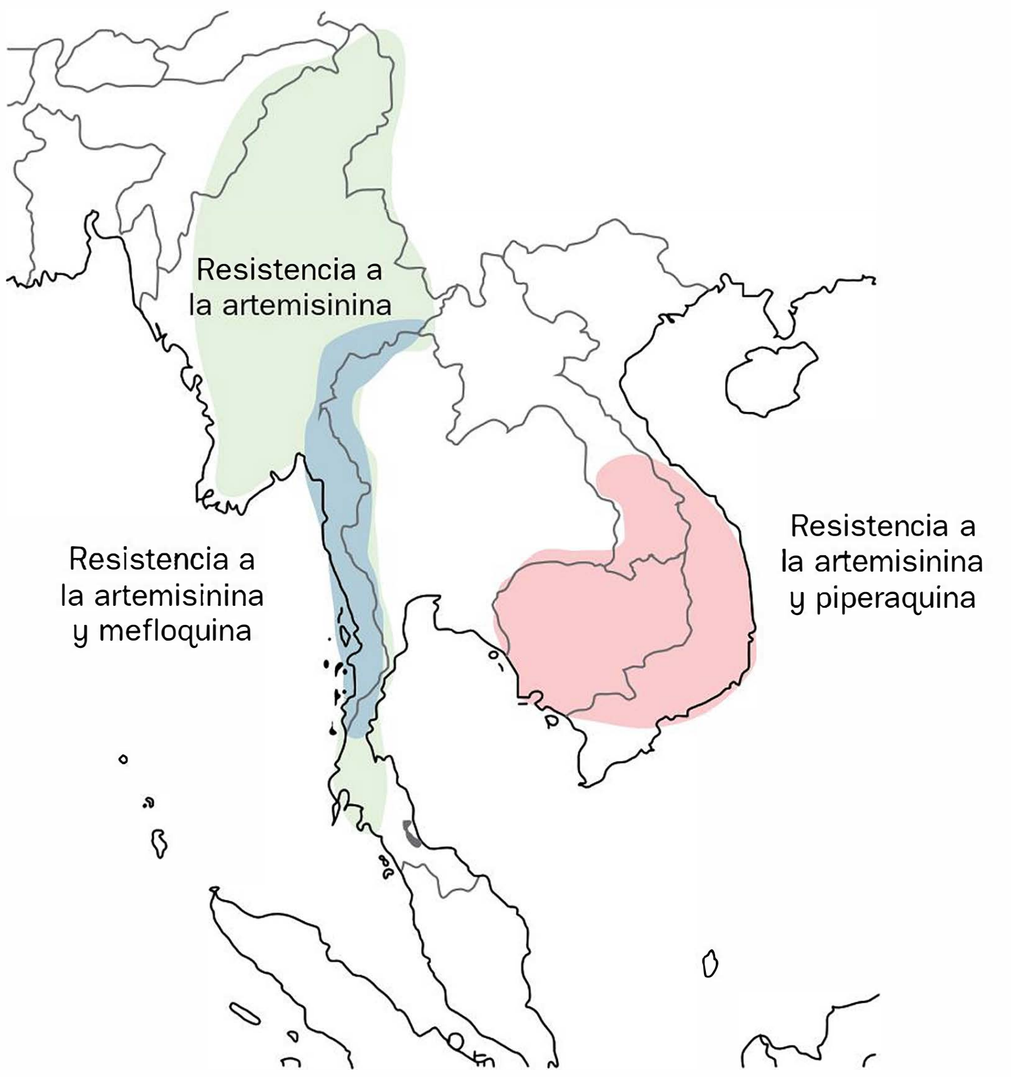


FIGURA 219-10 Extensión geográfica actual de la resistencia a la artemisinina y a la combinación de ésta y otro fármaco en *Plasmodium falciparum* en la región del Mekong superior.

Ante la propagación cada vez mayor y la gravedad de la resistencia de los plasmodios a los antipalúdicos **(fig. 219-10)**, los CDC recomiendan que al seleccionar un antipalúdico como profiláctico se tomen en consideración el destino de su travesía, el tipo de viaje y los fármacos actuales y riesgos para la salud. Ha surgido un problema cada vez mayor de falsificación y calidad subóptima de los antipalúdicos (y otros fármacos) en las farmacias del sureste asiático y países subsaharianos de África; por tal razón, es importante que los viajeros adquieran fármacos para uso preventivo, de alguna fuente confiable, antes de emprender el viaje a un país palúdico. En los departamentos de salud estatales o locales y en la línea telefónica directa sobre paludismo de los CDC (855-856-4713) o el *Emergency Operations Center* de los CDC (770-488-7100) puede obtenerse apoyo para evaluar las deficiencias de la profilaxis y tratar la enfermedad.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen las contribuciones sustanciales hechas por Joel G. Breman a este capítulo en ediciones pasadas.

LECTURAS ADICIONALES

DONDORP AM *et al.*: Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): An open-label, randomised trial. Lancet 376:1647, 2010.

SINGH B *et al.*: A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. Lancet 363:1017, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Control and elimination of *Plasmodium vivax* malaria—A technical brief, July 2015. Available at www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241509244/en/. Accessed December 8, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Guidelines for the Treatment of Malaria*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2015. Available at apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf. Accessed December 8, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Severe malaria. Trop Med Int Health 19(S1): i–vii, 2014. Available at dx.doi.org/10.1111/tmi.12313_1. Accessed December 8, 2017.

220 Babesiosis

Edouard Vannier, Peter J. Krause

La babesiosis es una enfermedad infecciosa emergente global **(fig. 220-1)**, transmitida por la garrapata, causada por protozoarios parásitos del género *Babesia* que invaden los eritrocitos y finalmente ocasionan su destrucción. Más de 100 parásitos del género *Babesia* infectan animales salvajes y domésticos de muy diversa índole, pero solamente unas cuantas especies se han identificado como agentes etiológicos de la babesiosis en seres humanos. La mayor parte de los casos que ocurren en Estados Unidos se deben a *Babesia microti*. La infección por lo general es leve en individuos jóvenes y por lo demás sanos, pero puede ser grave y en ocasiones letal en ancianos y en individuos con inmunodepresión.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Estados Unidos • **DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA** En Estados Unidos la babesiosis humana causada por *B. microti* es endémica en la zona noreste y superior del Medio Oeste; en siete estados de las dos regiones mencionadas (Connecticut, Massachusetts, Minessota, New Jersey, New York, Rhode Island y Wisconsin) se localizan más del 90% de los casos notificados. El análisis del genoma global indica que los microorganismos en la región continental de Estados Unidos comenzaron a diferenciarse de los situados en Asia, entre 1 400 y 14 000 años antes y son polifiléticos. Los microorganismos de Nueva Inglaterra al parecer se diferenciaron de los que habitan en el Medio Oeste hace unos 600 años; los de la isla Nantucket forman un subgrupo separado. Otros agentes causales incluyen *Babesia duncani* y un microorganismo similar a *B. duncani* en la costa occidental mientras que, en Arkansas, Kentucky, Missouri y el estado de Washington se encuentran microorganismos similares a *Babesia divergens.*

INCIDENCIA En enero del 2011 comenzó en Estados Unidos la campaña de vigilancia a nivel nacional en busca de babesiosis en seres humanos. Hasta el 2016 se habían notificado más de 1 600 casos, incluso cerca de

Biblioteca Médica Virtual

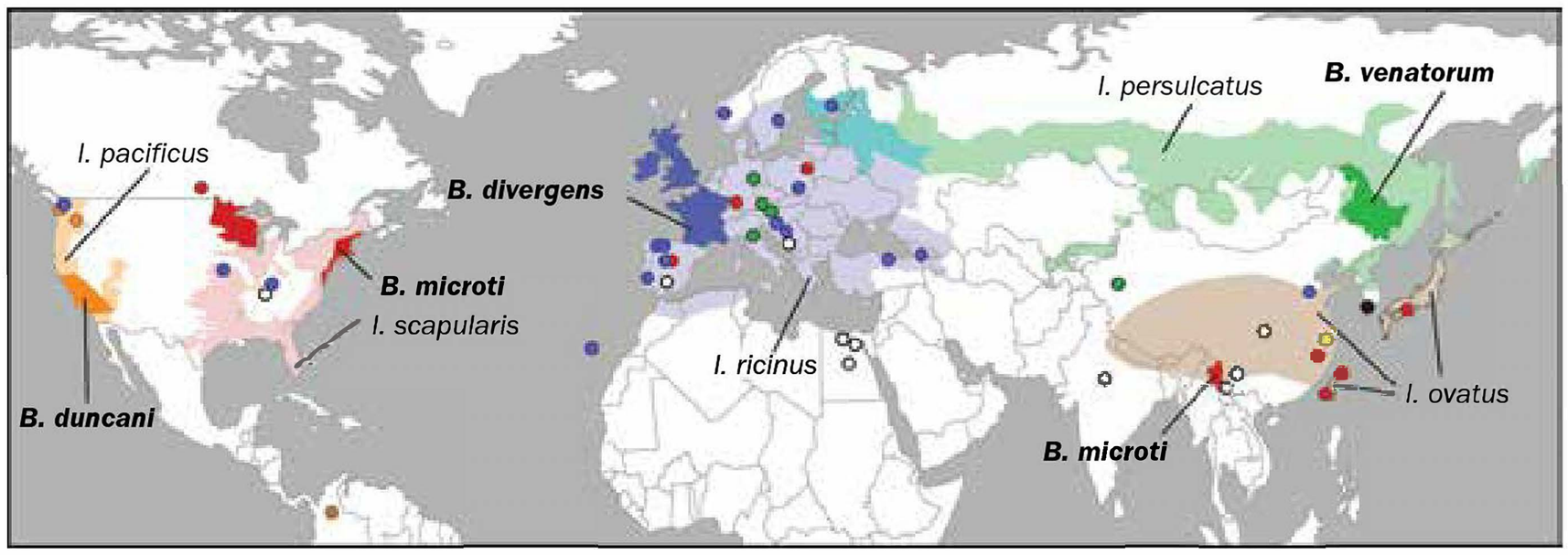


FIGURA 220-1 Distribución mundial de la babesiosis humana. El esquema presenta la distribución geográfica de la babesiosis de humanos y sus garrapatas vectoras. Los colores oscuros indican áreas en que es endémica o esporádica la babesiosis de humanos (definida como la existencia ≥5 casos), en tanto que los colores claros señalan áreas en que existen garrapatas vectoras, pero es rara la babesiosis de humanos (<5 casos), no se ha documentado o no ocurre en esa zona. Los círculos muestran casos aislados, excepto en dos sitios (Montenegro y zona oriental de Polonia), en tanto que ≥5 casos se produjeron, salvo en todos los pacientes que fueron diagnosticados en el mismo hospital. Por medio de colores se definen los agentes etiológicos: rojo corresponde a *B. microti,* naranja para *B. duncani,* azul para *B. divergens,* verde para *B. venatorum,* pardo para *B. bovis,* negro para KO-1 y amarillo para especies XXB de *Babesia*. Los círculos blancos señalan casos causados por parásitos del género *Babesia* aún no definidos. Se omitieron las infecciones asintomáticas. *(Adaptado de E Vannier, PJ Krause: N Engl J Med 366:2397, 2012.)*

100 casos en 1996 y 500 casos en promedio, en 2006. El incremento constante en el número de casos notificados depende de la expansión geográfica de las garrapatas infectadas por *Babesia* y hospedadores que actúan como reservorios y también una mayor conciencia de la enfermedad en personal asistencial y mejoría en las notificaciones a los departamentos de salud pública y a los CDC. La babesiosis ha sido notificada en zonas que desde hace mucho muestran enfermedad de Lyme de carácter endémico, pero rara vez se la ha señalado en áreas en que en fechas recientes se propagó *Borrelia burgdorferi.* El retraso en la expansión geográfica de *B. microti* se explica mejor por una inadecuada "adaptación" ecológica en comparación con la observada con *B. burgdorferi* y apoya la hipótesis de que este último microorganismo induce la conservación de *B. microti* en el ciclo enzoótico. Incluso en zonas altamente endémicas respecto a *Babesia,* es desigual la incidencia de la enfermedad y a veces llega a 33% de la incidencia de la enfermedad de Lyme. La incidencia de babesiosis se encuentra notablemente subestimada porque los síntomas son inespecíficos y porque los individuos jóvenes y sanos por lo general experimentan una infección leve o asintomática y podrían no buscar atención médica.

MODOS DE TRANSMISIÓN En Estados Unidos, *B. microti* se transmite a los seres humanos principalmente por la garrapata del venado (*Ixodes scapularis*) en etapa de ninfa, la misma garrapata que transmite el agente causal de la enfermedad de Lyme **(cap. 181)** y la anaplasmosis granulocitotrópica humana **(cap. 182)**. La transmisión por lo general ocurre de mayo a octubre, con presentación de casi 75% de los casos entre junio y agosto. Los vectores para la transmisión de microorganismos similares a *B. duncani* y *B. divergens* parecen ser *Ixodes pacificus* e *Ixodes dentatus*, respectivamente.

En ocasiones la babesiosis se contagia por transfusión de hemoderivados, principalmente concentrados eritrocíticos. Más de 200 casos de babesiosis transmitida por transfusiones y causada por *B. microti* han sido notificados, pero sólo se señalaron tres casos causados por *B. duncani.* Se supo que 20% de los pacientes cuya enfermedad fue causada por *B. microti* falleció, en tanto que los tres pacientes infectados por *B. duncani* sobrevivieron. A semejanza de la babesiosis transmitida por garrapatas, la incidencia de la enfermedad transmitida por transfusiones ha aumentado de manera constante en los últimos 15 años. Los casos transmitidos por transfusión ocurren a lo largo de todo el año, con la mayor parte de los casos entre junio a noviembre. Más de 85% de los casos ocurren en regiones endémicas. La babesiosis transmitida por transfusión ocurre en regiones no endémicas cuando productos contaminados con *Babesia* no identificadas se importan de regiones endémicas: los residentes asintomáticos infectados de regiones endémicas donan sangre en regiones no endémicas o bien, los residentes de regiones no endémicas viajan a áreas endémicas, se infectan y después donan sangre al regresar a su hogar.

B. microti se transmite por órganos sólidos trasplantados. Se ha descrito la transmisión congénita de dicho microorganismo, aunque es rara. Otros casos de babesiosis neonatal se adquieren por transfusión o picadura de garrapata.



Consideraciones globales En Europa, el agente causal primario de la babesiosis humana es *B. divergens*, pero se han notificado ocasionalmente casos por *B. venatorum* y *B. microti.* La garrapata vectora es *Ixodes ricinus* de las tres especies de babesia mencionada. La infección por *B. microti* es propia de Europa, aunque a menudo se le diagnostica en personas que retornaron recientemente de zonas de Estados Unidos en que es endémica la babesiosis. La enfermedad que surge después de viajes posiblemente se torne más frecuente si, como se prevé, sigue la aparición y propagación de especies de *Babesia* a nivel mundial. En Asia, se corroboraron por primera vez en Japón y Taiwán casos por *B. microti.* El paciente de Japón tuvo la enfermedad por haber recibido transfusión de sangre, pero se identificaron en la región microorganismos de *B. microti* en huevecillos de garrapatas *Ixodes ovatus.* Se han identificado casos de infección por *B. microti* en la zona suroccidental de China en la frontera con Myanmar, zona en que es endémico el paludismo. Dos de los pacientes mostraban infección simultánea por especies de *Plasmodium.* En una serie reciente de casos se definió que *B. venatorum* es endémica en la provincia nororiental de Heilongjiang y que *Ixodes persulcatus* es el posible vector. Esta garrapata última también transmite *B. microti.* En Australia se notificó un caso de *B. microti* y otro en Canadá, en la frontera con la zona alta del Medio Oeste de Estados Unidos. Se han señalado en China continental, en Egipto, India, México, Montenegro y África del Sur, casos esporádicos por algún parásito del género *Babesia* aún no definido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección asintomática por *B. microti* Los estudios en zonas altamente endémicas siempre han indicado que 1 a 2% de personas que donan sangre muestra seropositividad respecto a *B. microti,* sin que alguna vez se les hubiera diagnosticado babesiosis. Un estudio epidemiológico diseñado con cuidado indicó que 20% de los adultos y 40% de los niños no presentaron síntomas después de la infección por *B. microti.* Sin tratamiento la infección asintomática puede persistir >2 años. No existe evidencia de complicaciones a largo plazo después de infecciones asintomáticas; sin embargo, las personas con infección asintomática pueden transmitir la infección cuando donan sangre.

Enfermedad leve a moderada por *B. microti* Los síntomas por lo general se desarrollan después de un periodo de incubación de entre 1 a 4 semanas después de la picadura de garrapata y de 1 a 9 semanas (pero incluso hasta después de 6 meses) después de la transfusión de hemoderivados. Los pacientes experimentan inicio gradual con malestar, fatiga y debilidad. La fiebre puede alcanzar 40.9 °C y se acompaña de uno o más de los siguientes datos: escalofríos, diaforesis, cefaleas, mialgias y anorexia. Entre los síntomas menos frecuentes están artralgias, náuseas, vómitos y tos seca. También se han señalado casos de faringitis, fotofobia, dolor abdominal, adelgazamiento, falta de aire, rigidez del cuello y labilidad emocional. A la exploración física, la característica sobresaliente es la fiebre. En ocasiones se observan esplenomegalia y hepatomegalia pero no hay linfadenopatía. Se han observado en raras ocasiones equimosis, petequias, ictericia, eritema faríngeo leve y retinopatía con hemorragias "en astilla" e infartos de la retina. La presencia de eritema migratorio **(fig. A1-8)** sugiere enfermedad de Lyme simultánea **(cap. 181)**. Los síntomas por lo general duran 1 a 2 semanas, pero la fatiga puede persistir por varios meses. Los pacientes que simultáneamente están infectados por *B. burgdorferi* y *B.*

Biblioteca Médica Virtual

microti presentan un número mayor de síntomas por más tiempo que las personas que tienen solamente enfermedad de Lyme.

Enfermedad grave por *B. microti* La babesiosis grave requiere hospitalización. La mediana de permanencia en el hospital fue de 4 días (límites 1-39 días) en pacientes con babesiosis con casos notificados a los CDC en los años de 2011 a 2014. La babesiosis grave por lo general ocurre en pacientes con uno o más de los siguientes antecedentes: >50 años de edad, premadurez neonatal, asplenia, VIH/sida, cáncer y tratamiento inmunodepresor. Se ha observado que más de 33% de los pacientes hospitalizados termina por mostrar una o más complicaciones que incluyen síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia congestiva cardiaca, insuficiencia renal y linfohistiocitosis hemofagocítica. Los pacientes que desarrollan complicaciones tienden a tener anemia grave (hemoglobina ≤10 g/100 mL). En ocasiones surgen infarto del bazo y rotura de dicha víscera, a pesar de que la parasitemia tiene un nivel bajo. En caso de no haber hemoperitoneo, la rotura del bazo debe ser tratada por medios no quirúrgicos, dado que la extracción de esa víscera hace que los pacientes queden expuestos al riesgo de repetición de la infección por *Babesia* y de enfermedad grave causada por otros microorganismos. La generación de autoanticuerpos origina anemia hemolítica autoinmunitaria, incluso después de la resolución de la parasitemia. Se han señalado casos de trombocitopenia inmunitaria causados por babesiosis. En pacientes hospitalizados no son raras las defunciones (3-9%), particularmente entre quienes muestran inmunodeficiencia o que adquirieron la infección por transmisión sanguínea (20%), en promedio. Los resultados de laboratorio útiles para el pronóstico para malos resultados (definidos por hospitalización mayor de 14 días, estancia en la unidad de cuidados intensivos por más de 2 días o muerte) incluyen incremento de las concentraciones de fosfatasa alcalina (>125 U/L) y parasitemia >4%.

Otras infecciones por *Babesia* Las infecciones por *B. duncani* y otra similar a esta última muestran gravedad que varía desde cuadros asintomáticos hasta letales. Se han corroborado pocos casos, pero las manifestaciones clínicas han sido similares a las señaladas en las infecciones por *B. microti.* Los cuatro pacientes infectados con microorganismos similares a *B. divergens* en Estados Unidos requirieron hospitalización y dos fallecieron. La mayor parte de los casos de infección por *B. divergens* ocurrió en personas que carecían de bazo. El periodo de incubación es de 1 a 3 semanas. Los síntomas aparecen súbitamente y consisten de fiebre (>41 °C), escalofríos, diaforesis, cefalea, mialgias, dolor lumbar y abdominal. A menudo se observan hemoglobinuria e ictericia y puede ocurrir hepatomegalia leve. Si no se tratan las infecciones, los pacientes a menudo desarrollan edema pulmonar e insuficiencia renal. Los cuatro pacientes infectados con *B. venatorum* en Europa habían sido sometidos a esplenectomía; su enfermedad varió de leve a moderada y ninguno falleció. En la zona nororiental de China se señalaron 48 casos de infección por *B. venatorum* en residentes con buena función inmunitaria. Los síntomas fueron similares a los de la infección por *B. microti*, aunque fueron menos frecuentes la fiebre y los escalofríos. De los 48 pacientes, siete fueron hospitalizados, aunque todos se recuperaron a pesar de recibir un régimen no corriente de antibióticos, que incluyó clindamicina sin quinina.

PATOGENIA

La anemia es la característica fundamental de la patogenia de la babesiosis. La anemia hemolítica causada por rotura de los eritrocitos infectados produce restos celulares que se acumulan en el riñón y causan insuficiencia renal. La anemia también es consecuencia de la eliminación de eritrocitos intactos conforme pasan a través de la pulpa roja esplénica y encuentran a los macrófagos residentes. Los antígenos de *Babesia* que se expresan en la membrana del eritrocito favorecen la opsonización y facilitan la captación de los eritrocitos infectados por los macrófagos presentes en el bazo. Además, los eritrocitos son poco deformables como consecuencia de la oxidación generada por el parásito y por la respuesta inmunitaria del hospedador y son filtrados en su intento por atravesar la vasculatura venosa. La supresión de la médula ósea por la producción de citocinas también puede contribuir a la anemia.

Se necesita una respuesta inmunitaria apropiada para el control y eliminación de *Babesia.* Estudios en ratones de laboratorio han establecido con claridad que para la resistencia y resolución de la infección por *B. microti* es crítica la presencia de linfocitos T CD4+. Los linfocitos T CD4+ son la principal fuente de interferón γ (IFN-γ) y la falta de esta citocina causa que los ratones resistentes se vuelvan muy susceptibles a *B. microti.* El interferón-γ es central en la resistencia del hospedador en la infección por *B. duncani,* pero los linfocitos citolíticos naturales son su principal fuente. Algunos tipos de pruebas sugieren que una respuesta inmunitaria excesiva contribuye a la patogenia. El bloqueo del receptor p55 del factor de necrosis tumoral (TNFRp55) acelera la resolución de la parasitemia por *B. microti.* La infección por *B. duncani* es más grave que la infección por *B. microti* en roedores y se caracteriza por inflamación pulmonar. Se expresa factor de necrosis tumoral α alrededor de los tabiques alveolares, mientras que se detecta la presencia de IFN-γ alrededor de la vasculatura pulmonar. El bloqueo de cualesquiera de estas citocinas favorece la supervivencia de los ratones infectados con *B. duncani.*

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de babesiosis para cualquier paciente que vive o viaja a regiones endémicas para *Babesia* y que acude con enfermedad febril al final de la primavera, en verano o al inicio del otoño o en los 6 meses siguientes a una transfusión sanguínea. Debe considerarse la coinfección con *Babesia* en casos de enfermedad de Lyme o de anaplasmosis granulocitotrópica humana cuando los síntomas sean más graves o más prolongados de lo habitual.

Las pruebas de laboratorio pueden ayudar a apoyar el diagnóstico de babesiosis. La biometría hemática completa a menudo muestra anemia y trombocitopenia. El recuento leucocítico puede aumentar, disminuir o no modificarse, pero en casi 75% de los lactantes, hay neutropenia y en 33% de los adultos también la hay. El nivel bajo de haptoglobina o el incremento de lactato deshidrogenasa es compatible con anemia hemolítica. Las pruebas de función hepática a menudo revelan incremento de las concentraciones de fosfatasa alcalina, de las aminotransferasas de aspartato y de alanina y las bilirrubinas. Los análisis de orina pueden demostrar hemoglobinuria, concentraciones excesivas de urobilinógeno y proteinuria. El aumento de las concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina en suero indican compromiso renal.

Suele establecerse el diagnóstico específico por examen microscópico con frotis delgados de sangre sometidos a tinción de Giemsa **(fig. 220-2)**. Los trofozoítos de *Babesia* tienen un aspecto redondo, en forma de pera o ameboide. La forma de anillo es la más común y carecen de un depósito pardo central (hemozoína) típica de los trofozoítos de *Plasmodium falciparum* **(fig. A6-1*C*)**. Otras características distintivas son la ausencia de esquizontes y gametocitos y la presencia ocasional de tétradas ("Cruz de Malta"). Las tétradas son características de *B. microti*, *B. duncani*, *B. venatorum* y microorganismos similares a *B. divergens,* en eritrocitos humanos, pero

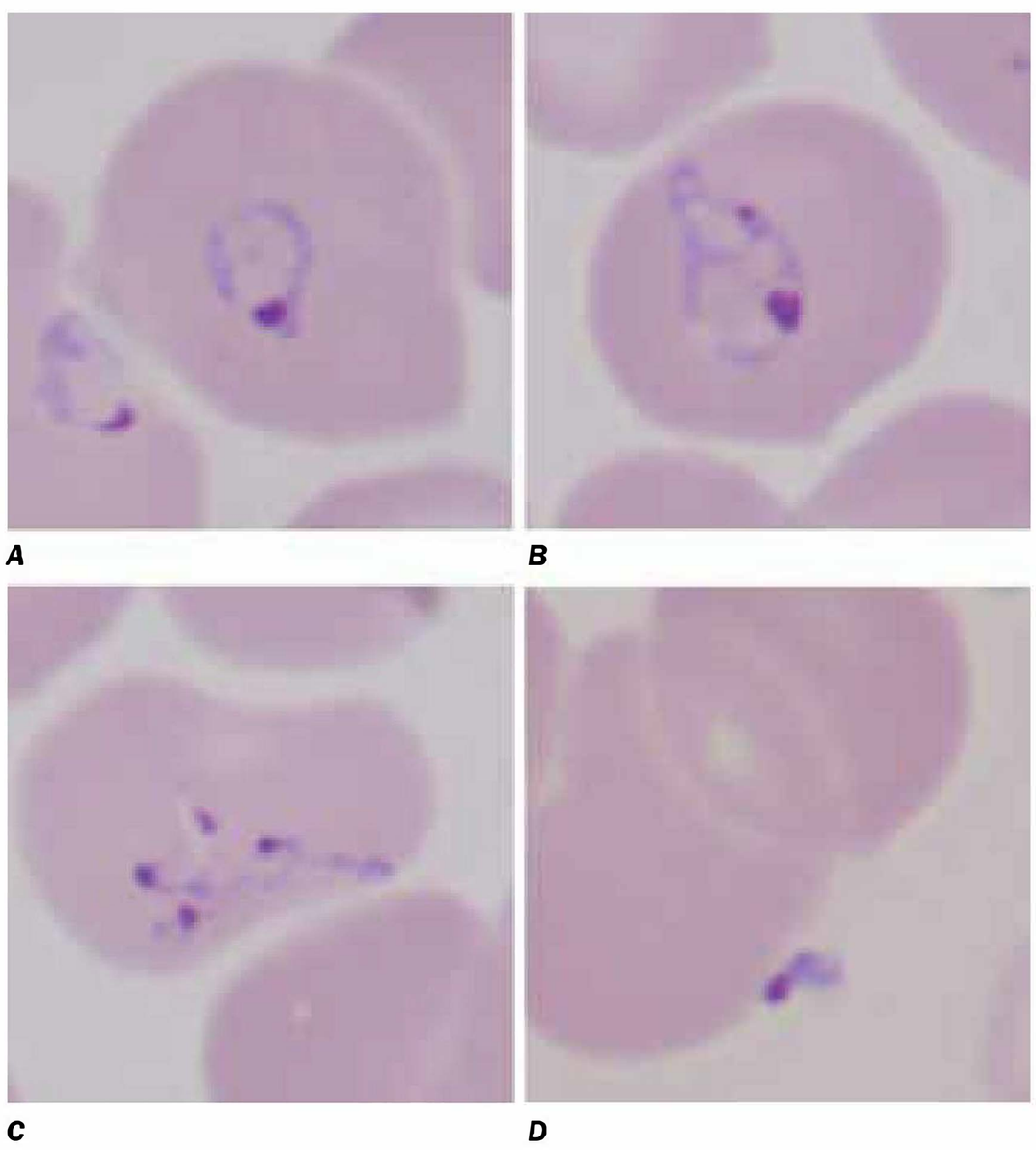


FIGURA 220-2 Frotis de sangre delgados con tinción de Giemsa que muestran parásitos de *Babesia microti*. *B. microti* es un parásito obligado de los eritrocitos. Los trofozoitos pueden tener una forma anular (***A***) o ameboide (***B***). Los merozoítos pueden estar dispuestos en tétradas y la imagen es patognomónica (***C***). Pueden encontrarse parásitos extracelulares, en particular cuando la parasitemia es elevada (***D***). *(Adaptado de E Vannier, PJ Krause: N Engl J Med 366:2397, 2012.)*

Biblioteca Médica Virtual

rara vez se les observa. La parasitemia puede llegar a límites inferiores de 0.01% particularmente al comenzar los síntomas, pero la identificación del parásito obliga a veces a practicar múltiples extensiones de sangre en el curso de varios días. Las cifras de parasitemia generalmente varían de 1 a 5% en individuos con buena respuesta inmunitaria y pueden ser de hasta 85% en pacientes con inmunodepresión. Si por medio del microscopio no se identifican los parásitos y se sospecha aún que la enfermedad está presente, se recomienda la amplificación del gen rRNA 18s de *Babesia* por medio de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) o PCR de tiempo real. Esta última técnica permite detectar incluso 0.1-10 parásitos/μL de sangre y con ello aumenta la sensibilidad analítica 10 a 1 000 veces, en comparación con la revisión del extendido de sangre.

Los estudios serológicos pueden sugerir o confirmar el diagnóstico de babesiosis. Más a menudo se utiliza una prueba de anticuerpos indirectos inmunofluorescentes contra *B. microti*. Los títulos de IgM ≥1:64 y los títulos de IgG ≥1:1 024 sugieren infección activa o reciente. En forma típica, los títulos disminuyen en un lapso de 6 a 12 meses, aunque a veces persisten por más de 1 año. Los anticuerpos contra *B. microti* no presentan reacción cruzada con antígenos de *B. duncani* o *B. divergens*. En las infecciones por *B. divergens*, los estudios serológicos son de utilidad limitada porque los síntomas a menudo aparecen antes de que se detecten anticuerpos. El suero de pacientes infectados con microorganismos similares a *B. divergens* o *B. venatorum* es reactivo hacia los antígenos de *B. divergens*. En el último decenio las técnicas automatizadas para identificar anticuerpos fueron estandarizadas y se pudieron aplicar para la detección sistemática de abastos de sangre que incluyen una técnica de enzimoinmunosorbencia que utiliza cuatro péptidos de *Babesia* como antígenos y un inmunoanálisis por fluorescencia de IgG, que utiliza la *Babesia* completa sonicada como antígeno.

TRATAMIENTO

Babesiosis

INFECCIÓN ASINTOMÁTICA POR *B. MICROTI*

La infección asintomática por *B. microti* pocas veces se diagnostica y ningún dato sugiere que el tratamiento sea beneficioso. Ante la incidencia cada vez mayor y la cifra grande de mortalidad de babesiosis transmitida por transfusión, es probable que se imponga la detección sistemática de sangre donada. El uso combinado de técnicas para detectar anticuerpos contra *B. microti* y DNA de dicho microorganismo permitirá identificar con certeza la sangre donada que contenga dicho parásito y con ello evitar eficazmente la babesiosis transmitida por transfusiones, una vez que la U.S. Food and Drug Administration apruebe un algoritmo de detección sistemática.

ENFERMEDAD LEVE A MODERADA POR *B. MICROTI*

El primer tratamiento fructífero de la babesiosis incluyó la combinación de clindamicina y quinina, pero más adelante, en una investigación prospectiva se demostró que la combinación de atovacuona y azitromicina tenía la misma eficacia para la resolución de los síntomas y la eliminación de la parasitemia en adultos con babesiosis no letal. Se reportaron efectos secundarios en 15% de los participantes en el estudio de los que recibieron atovacuona más azitromicina, pero esta cifra fue de 72% para aquellos que recibieron clindamicina más quinina. Las reacciones adversas fueron tan graves que fue necesario interrumpir el tratamiento en casi 33% de los participantes que recibieron clindamicina más quinina, pero sólo el 2% de aquellos que recibieron atovacuona más azitromicina. Por todo lo expuesto, el régimen de antibióticos recomendado contra la babesiosis leve o moderada es la combinación de atovacuona y azitromicina por VO por 7 a 10 días **(cuadro 220-1)**. Los síntomas comienzan a mostrar resolución en término de 48 h de haber comenzado el tratamiento, pero la desaparición completa de ellos dura a veces semanas o meses. Una respuesta atípica o deficiente al tratamiento debe despertar la sospecha de que simultáneamente hay una enfermedad transmitida por garrapatas o resistencia a los fármacos.

ENFERMEDAD GRAVE POR *B. MICROTI*

La azitromicina por vía intravenosa a la que se agrega atovacuona VO por 7 a 10 días, es recomendable para tratar la babesiosis grave. Otro régimen sería la clindamicina por vía intravenosa a la que se agrega quinina. Los antimicrobianos habituales a veces no bastan para lograr la resolución de los síntomas y la desaparición de la parasitemia, particularmente en personas con inmunodepresión intensa como las que han recibido rituximab o prednisona como farmacoterapia contra linfomas de células B o trastornos autoinmunitarios; que han recibido otros regímenes inmunodepresores para trasplante de órganos o médula ósea o cánceres o que tienen una infección de VIH con un recuento bajo de linfocitos T CD4. En tales pacientes, debe administrarse tratamiento antimicrobiano por al menos 6 semanas, lo que incluye 2 semanas después de que ya no se observen parásitos en los frotis de sangre. En muchos casos será mejor no utilizar la PCR para vigilar en forma seriada la respuesta al tratamiento, porque *B. microti* persiste en la sangre en número pequeñísimo durante semanas o meses de que los síntomas mostraron resolución y no se detectan los parásitos en el extendido de sangre. En unos cuantos pacientes con inmunodeficiencia grave se ha corroborado la falta de respuesta a la combinación de atovacuona y azitromicina y se ha atribuido a la acumulación de mutaciones en el genoma de *Babesia*, particularmente en genes en que las proteínas codificadas son en los puntos de acción de cualquiera de los dos fármacos mencionados. Ante el hecho de que los microorganismos de *B. microti* circulan en el ciclo zoonótico y que los seres humanos son hospedadores finales, el uso de atovacuona o azitromicina para tratar la babesiosis no incrementa el riesgo de resistencia global a los antibióticos. Los individuos que no responden a la combinación de atovacuona y azitromicina o que no toleran la clindamicina o quinina pueden ser tratados satisfactoriamente con otros regímenes (cuadro 220-1, pie de página d).

En pacientes con parasitemia elevada (≥10%) o con anemia grave (hemoglobina <10 g/100 mL), compromiso pulmonar, hepático o renal, se recomienda la exanguinotransfusión parcial o completa de eritrocitos. Un objetivo deseable de la exanguinotransfusión de eritrocitos es la

CUADRO 220-1 Tratamiento de la babesiosis en el ser humano

ADULTOS	NIÑOS
Infección por *B. microti* (enfermedad leve a moderada[a,b])	
Atovacuona (750 mg c/12 h VO) ***Más*** Azitromicina (500 mg/día VO en el día 1, 250 mg/día VO en lo sucesivo)	Atovacuona (20 mg/kg c/12 h VO; dosis máxima, 750 mg/dosis) ***más*** Azitromicina (10 mg/kg c/24 h VO en el día 1 [máximo, 500 mg/dosis], 5 mg/kg c/24 h en lo sucesivo [máximo, 250 mg/dosis])
Infección por *B. microti* (enfermedad grave[c,d])	
Azitromicina (500 mg c/24 h IV) ***más*** Atovacuona (750 mg c/12 h VO) ***o*** Clindamicina (300 a 600 mg c/6 h por vía IV o 600 mg c/8 h VO) ***más*** Quinina (650 mg c/6 a c/8 h VO) ***plus*** Considerar la exanguinotransfusión	Azitromicina (10 mg/kg hasta llegar a la dosis del adulto c/24 h por vía IV) ***más*** Atovacuona (20 mg/kg por dosis hasta llegar a la del adulto c/h VO) ***o*** Clindamicina (7 a 10 mg/kg c/6 a c/8 h por vía IV o 7 a 10 mg/kg c/6 a c/8 h VO; máximo, 600 mg/dosis) ***más*** Quinina (8 mg/kg c/8 h VO; máximo, 650 mg/dosis) ***más*** Considerar la exanguinotransfusión
Infección por *B. divergens*	
Exanguinotransfusión completa e inmediata ***más*** Clindamicina (600 mg c/6 a c/8 h por vía IV) ***más*** Quinina (650 mg c/8 h VO)	Exanguinotransfusión completa e inmediata ***más*** Clindamicina (7 a 10 mg/kg c/6 a c/8 h por vía IV; máximo, 600 mg/dosis) ***más*** Quinina (8 mg/kg c/8 h VO; máximo, 650 mg/dosis)

[a] Duración del tratamiento, 7 a 10 días. [b] Se ha recomendado la administración de dosis elevadas de azitromicina (600 a 1 000 mg) en combinación con atovacuona para individuos con inmunodepresión. [c] El tratamiento por lo general se administra por 7 a 10 días, pero la duración puede variar. En individuos con inmunodepresión grave, el tratamiento debe continuarse por al menos 6 semanas, lo que incluye 2 semanas después de que ya no se detecten parásitos en los frotis de sangre periférica. [d] Se han utilizado varios regímenes alternativos en un número limitado de casos de infección por *B. microti* y su eficacia es incierta. Los regímenes mencionados incluyen atovacuona y clindamicina (con azitromicina o sin ella); azitromicina y quinina y atovacuona-proguanilo al que se agrega atovacuona y azitromicina, clindamicina o ambas más quinina.

Fuentes: 1) ME Falagas, MS Klempner: Clin Infect Dis 22:809, 1996. (2) PJ Krause *et al.*: N Engl J Med 343:1454, 2000. (3) PJ Krause *et al.*: Clin Infect Dis 46:370, 2008. (4) CM Shih, CC Wang: Am J Trop Med Hyg 59:509, 1998. (5) CP Stowell *et al.*: N Engl J Med 356:2313, 2007. (6) JM Vyas *et al.*: Clin Infect Dis 45:1588, 2007. (7) GP Wormser *et al.*: Clin Infect Dis 50:381, 2010.

Biblioteca Médica Virtual

disminución mayor de 90% de la parasitemia. Deben vigilarse la parasitemia y el hematócrito diariamente hasta que cedan los síntomas.

OTRAS INFECCIONES POR *BABESIA*

Las infecciones por *B. duncani* y las similares a ellas han sido tratadas con clindamicina IV (600 mg tres o cuatro veces al día o 1 200 mg dos veces al día) a la que se agrega quinina oral (600-650 mg tres veces al día por 7 a 10 días). El régimen que a menudo se utiliza para infecciones por patógenos similares a *B. divergens* es la clindamicina intravenosa (600 mg c/8 a c/6 h, 900 mg c/8 h, o 1 200 mg c/12 h) más quinina oral (650 mg c/8 h). En Europa, las infecciones por *B. divergens* se consideran una urgencia médica. El tratamiento recomendado consiste en exanguinotransfusión completa inmediata y la administración de clindamicina intravenosa más quinina oral. Algunos casos se han curado con exanguinotransfusión y monoterapia con clindamicina. La anemia puede persistir por más de 1 mes y requiere transfusión adicional. En Europa el tratamiento de primera línea contra la infección por *B. venatorum* ha sido la combinación de quinina y clindamicina. En el paciente con inmunodeficiencia que no tolera la quinina se ha logrado la curación con la administración de atovacuona a la que se agrega azitromicina. En la zona noroccidental de China se logró un tratamiento satisfactorio en un niño infectado de *B. venatorum* con un ciclo de atovacuona y azitromicina.

PREVENCIÓN

No existe vacuna disponible para el ser humano. No es de utilidad la profilaxis con antibióticos. Las personas que viven en áreas endémicas y en particular las expuestas al riesgo de presentar babesiosis grave, deben usar ropas que cubran la zona superior e inferior del cuerpo, aplicarse repelente de garrapatas (como DEET) a la piel y permetrina a las ropas y limitar las actividades al aire libre en sitios en que abundan las garrapatas de mayo a octubre. La piel debe ser examinada cuidadosamente después de actividades en exteriores y las garrapatas deben ser retiradas con pinzas. Los individuos con antecedente de babesiosis sintomática o pruebas serológicas positivas para *Babesia* no deberán donar sangre por periodos indefinidos.

LECTURAS ADICIONALES

KLETSOVA EA *et al.*: Babesiosis in Long Island: Review of 62 cases focusing on treatment with azithromycin and atovaquone. Ann Clin Microbiol Antimicrob 16:26, 2017.

KRAUSE PJ *et al.*: Atovaquone and azithromycin for the treatment of human babesiosis. N Engl J Med 343:1454, 2000.

KRAUSE PJ *et al.*: Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 46:370, 2008.

MORITZ ED *et al.*: Screening for *Babesia microti* in the U.S. blood supply. N Engl J Med 375:2236, 2016.

SANCHEZ E *et al.*: Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: A review. JAMA 315: 1767, 2016.

VANNIER E, KRAUSE PJ: Human babesiosis. N Engl J Med 366:2397, 2012.

WOLLEY AE *et al.*: Post-babesiosis warm autoimmune hemolytic anemia. N Engl J Med 376:939, 2017.

221 Leishmaniosis

Shyam Sundar

La leishmaniosis comprende un grupo complejo de enfermedades causadas por protozoarios eucariotas unicelulares e intracelulares estrictos del género *Leishmania* que dañan principalmente al sistema reticuloendotelial del hospedador. *Leishmania* sp. generan diversos síndromes clínicos que varían desde úlceras cutáneas de resolución espontánea hasta una enfermedad visceral mortal. Estos síndromes pertenecen a tres categorías extensas: leishmaniosis visceral (VL, *visceral leishmaniasis*), leishmaniosis cutánea (CL, *cutaneous leishmaniasis*) y leishmaniosis mucosa (ML, *mucosal leishmaniasis*).

ETIOLOGÍA Y CICLO DE VIDA

La leishmaniosis se origina por casi 20 bacterias del género *Leishmania* del orden Kinetoplastida y la familia Trypanosomatidae **(cuadro 221-1)**. Muchas de las especies más importantes desde el punto de vista médico pertenecen a la subespecie *Viannia.* Estos microorganismos se transmiten por mosquitos del género *Phlebotomus* en el "Viejo Mundo" (Asia, África y Europa) y el género *Lutzomyia* en el "Nuevo Mundo" (América). La transmisión puede ser antroponótica (es decir, el vector transmite la infección de seres humanos infectados a seres humanos sanos) o bien zoonótica (es decir, el vector transmite la infección de un reservorio animal al ser humano). En la región del Mediterráneo también se ha demostrado que existe transmisión entre seres humanos por medio de agujas infectadas entre los adictos a drogas intravenosas. La transmisión fetal intrauterina es rara.

Existen dos formas de *Leishmania*: el promastigote extracelular flagelado (longitud 10 a 20 μm) en el vector flebótomo y el amastigote intracelular no flagelado (longitud 2 a 4 μm; **fig. 221-1**) en el hospedador vertebrado, incluidos los seres humanos. Los promastigotes se inyectan por medio de la probóscide del flebótomo de sexo femenino en la piel del hospedador vertebrado. Los neutrófilos son las primeras células del hospedador en fagocitar promastigotes en el sitio de su inoculación. Los neutrófilos infectados sufren apoptosis al liberar parásitos viables que se fagocitan por los macrófagos o bien las células apoptósicas mismas se fagocitan por los macrófagos y las células dendríticas. Los parásitos se multiplican conforme los amastigotes dentro de los macrófagos provocan la rotura de la célula, al invadir luego a otros macrófagos. El mosquito adquiere amastigotes mientras se alimenta a partir del hospedador infectado y éstos se transforman en microorganismos flagelados dentro de la porción posterior del intestino medio y se multiplica la fisión binaria; a continuación los promastigotes emigran hacia la porción anterior del intestino medio e infectan a un hospedador nuevo cuando el mosquito se alimenta de nuevo.

EPIDEMIOLOGÍA



La leishmaniosis se observa en 98 países (en su mayoría en desarrollo) en regiones tropicales y templadas **(fig. 221-2)**. Cada año se observan >1.5 millones de casos, de los cuales 0.7 a 1.2 millones corresponden a CL (y sus variaciones) y 200 000 a 400 000 a VL. Más de 350 millones de personas tienen riesgo de padecerla y su prevalencia global es de 12 millones. La distribución de *Leishmania* corresponde a la de los flebótomos vectores. Va en aumento la frecuencia de la leishmaniosis en humanos a nivel mundial, salvo el subcontinente indio, en el cual se ha puesto en marcha un programa de erradicación de VL, y ha disminuido de forma extraordinaria la incidencia de dicho trastorno.

LEISHMANIOSIS VISCERAL

La VL (también conocida como *kala-azar*, término indio que significa "fiebre negra") se origina por el complejo *L. donovani*, que comprende a *L. donovani* y *L. infantum* (este último llamado *L. chagasi* en el Nuevo Mundo); estas especies transmiten la enfermedad por antroponosis y zoonosis, de manera respectiva. India, Nepal, Bangladesh, Sudán, Etiopía y Brasil constituyen los cuatro focos más grandes de VL, al implicar 90% de los casos en el mundo; el más perjudicado es India. Se han notificado casos de VL zoonótica de todos los países de Medio Oriente, Pakistán y otros países de Asia occidental hasta China. Asimismo, existen focos endémicos en los estados independientes de la antigua Unión Soviética, principalmente Georgia y Azerbaiyán. En el cuerno de África, Sudán, República de Sudán del Sur, Etiopía, Kenia, Uganda y Somalia también se han notificado casos de VL. En Sudán y República de Sudán del Sur se cree que los grandes brotes son antroponóticos, aunque también existe transmisión zoonótica. La VL es rara en África occidental y subsahariana.

La VL mediterránea es una enfermedad endémica causada por *L. infantum* que tiene un reservorio canino grande y se observaba de manera principal en lactantes antes del advenimiento del VIH. En la región mediterránea de Europa, 70% de los casos de VL en adultos se relaciona con infección por VIH. La combinación es mortal por la repercusión de ambas infecciones juntas sobre el sistema inmunitario. Los que tienen mayor riesgo son los adictos a drogas intravenosas. Las demás variedades de inmunosupresión (p. ej., la que acompaña al trasplante de órganos) también predisponen a padecer VL. En América la VL por *L. infantum* es endémica desde México hasta Argentina, pero 90% de los casos en el Nuevo Mundo se observan en el norte de Brasil. Después de la introducción de antirretrovirales muy activos, disminuyó significativamente en Europa la incidencia de coinfección de VIH-VL; sin embargo, en promedio, 30% de los pacientes de VL en Etiopía y 5% de pacientes similares en India, respectivamente, muestran coinfección con VIH.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 221-1 Distribución geográfica y características epidemiológicas de las leishmaniosis

MICROORGANISMO, REGIÓN ENDÉMICA	SÍNDROME CLÍNICO	ESPECIE	VECTOR	RESERVORIO	TRANSMISIÓN	AMBIENTE
Complejo *L. donovani*						
Sur de Asia	VL, PKDL	*L. donovani*	*Phlebotomus argentipes*	Seres humanos	Antroponótica	Rural, doméstico
Sudán, República de Sudán del Sur, Somalia, Etiopía, Kenia, Uganda	VL, PKDL	*L. donovani*	*P. orientalis, P. martini*	Seres humanos, roedores en Sudán, caninos	Antroponótica, ocasionalmente zoonótica	Casi siempre peridoméstico, en ocasiones selvático
Cuenca del Mediterráneo, Medio Oriente, Asia central, China	VL, CL	*L. infantum*	*P. perniciosus, P. ariasi*	Perros, zorros, chacales	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
Medio Oriente, Arabia Saudita, Yemen	VL	*L. donovani*	*P. perniciosus, P. ariasi*	Perros, zorros, chacales	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
Centroamérica y Sudamérica	VL, CL	*L. infantum*[a]	*Lutzomyia longipalpis*	Zorros, perros, zarigüeyas	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
Azerbaiyán, Armenia, Georgia, Kazajistán, Kirgistán, Tajikistán, Turkmenistán, Uzbekistán	VL	*L. infantum*	*P. turanicus*	Humanos, perros, zorros	Antroponótica, zoonótica	Doméstico
L. tropica						
India occidental hasta Turquía, regiones del norte y este de África	CL, leishmaniosis recidivante	*L. tropica*	*P. sergenti*	Seres humanos	Antroponótica	Doméstico urbano, peridoméstico
L. major						
Oeste y centro de Asia, norte de África y África subsahariana	CL	*L. major*	*P. papatasi, P. duboscqi*	Ratas del Nilo, roedores	Zoonótica	Selvático, peridoméstico
Kazajistán, Turkmenistán y Uzbekistán	CL	*L. major*	*P. papatasi, P. duboscqi*	Gerbos	Zoonótica	Rural
L. aethiopica						
Etiopía, Uganda, Kenia	CL, DCL	*L. aethiopica*	*P. longipes, P. pedifer*	Damanes	Zoonótica	Selvático, peridoméstico
Subespecie *Viannia*						
Perú, Ecuador	CL, ML	*L. (V.) peruviana*	*Lutzomyia verrucarum, L. peruensis*	Roedores silvestres	Zoonótica	Valles de los Andes
Guyana, Surinám, Guyana Francesa, Guyana, Ecuador, Brasil, Colombia, Bolivia	CL, ML	*L. (V.) guyanensis*	*L. umbratilis*	Perezosos, oso hormiguero, zarigüeya	Zoonótica	Bosques tropicales
America Central, Ecuador, Colombia	CL, ML	*L. (V.) panamensis*	*L. trapidoi*	Perezosos	Zoonótica	Bosque tropical y áreas desforestadas
Centroamérica y Sudamérica	CL, ML	*L. (V.) braziliensis*	Especies de *Lutzomyia, L. umbratilis, Psychodopygus wellcomei*	Roedores selváticos, animales peridomésticos	Zoonótica	Bosque tropical y áreas desforestadas
Complejo *L. mexicana*						
Centroamérica y norte de Sudamérica	CL, ML, DCL	*L. amazonensis*	*L. flaviscutellata*	Roedores selváticos	Zoonótica	Bosque tropical y áreas desforestadas
	CL, ML, DCL	*L. mexicana*	*L. olmeca*	Variedad de roedores selváticos y marsupiales	Zoonótica	Bosque tropical y áreas desforestadas
	CL, DCL	*L. pifanoi*	*L. olmeca*	Variedad de roedores selváticos y marsupiales	Zoonótica	Bosque tropical y áreas desforestadas

[a] *L. infantum* se denomina *L. chagasi* en el Nuevo Mundo.

CL, Leishmaniosis cutánea; DCL, leishmaniosis cutánea difusa; ML, leishmaniosis mucosa; PKDL, leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar; VL, leishmaniosis visceral.

Inmunopatogenia La mayoría de las personas con infección por *L. donovani* o *L. infantum* genera una respuesta inmunitaria satisfactoria que contiene la infección y nunca manifiesta síntomas. Unas 48 h después de la inyección intradérmica de promastigotes muertos estos individuos exhiben hipersensibilidad tardía (DTH, *delayed-type hypersensivity*) contra los antígenos de *Leishmania* en la prueba cutánea (también llamada prueba cutánea de Montenegro). Los resultados en modelos de ratones indican que la resistencia adquirida contra la *Leishmania* depende de la producción de interleucina 12 (IL-12) en las células presentadoras de antígenos y la secreción ulterior de interferón (IFN) gamma, factor de necrosis tumoral alfa (TNF, *tumor necrosis factor alfa*) y otras citocinas proinflamatorias por medio del subgrupo de linfocitos T colaboradores 1 (T_H1). La respuesta inmunitaria en los pacientes que padecen VL activa es compleja; además de que aumenta la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, estos individuos exhiben una concentración sérica elevada de IL-10 y mayor expresión de mRNA de IL-10 en el tejido dañado. Algunos estudios han confirmado la participación directa de IL-10 en la fisiopatología de VL en humanos, al demostrar que el bloqueo de dicha interleucina intensifica las respuestas al IFN γ en la sangre de pacientes de VL. Quizá la actividad principal que promueve la enfermedad de IL-10 en la VL es preparar a los macrófagos del hospedador para prolongar su supervivencia y crecimiento. IL-10 puede anular la respuesta de los macrófagos a las señales de activación e inhibir la aniquilación de los amastigotes al reducir la producción de TNF α y óxido nítrico. Asimismo, IL-10 suprime funciones múltiples de la presentación del antígeno en las células dendríticas y macrófagos. Los pacientes con este tipo de supresión carecen de una prueba cutánea de leishmanina positiva y los mononucleares de sangre periférica no responden a los antígenos de *Lishmania in vitro.* Esta enfermedad daña principalmente a los órganos del sistema reticuloendotelial y en algunas regiones se observa esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatía excesivas. Las amígdalas y submucosa intestinal también se infiltran con abundantes parásitos. La disfunción medular tiene como resultado pancitopenia.

Biblioteca Médica Virtual

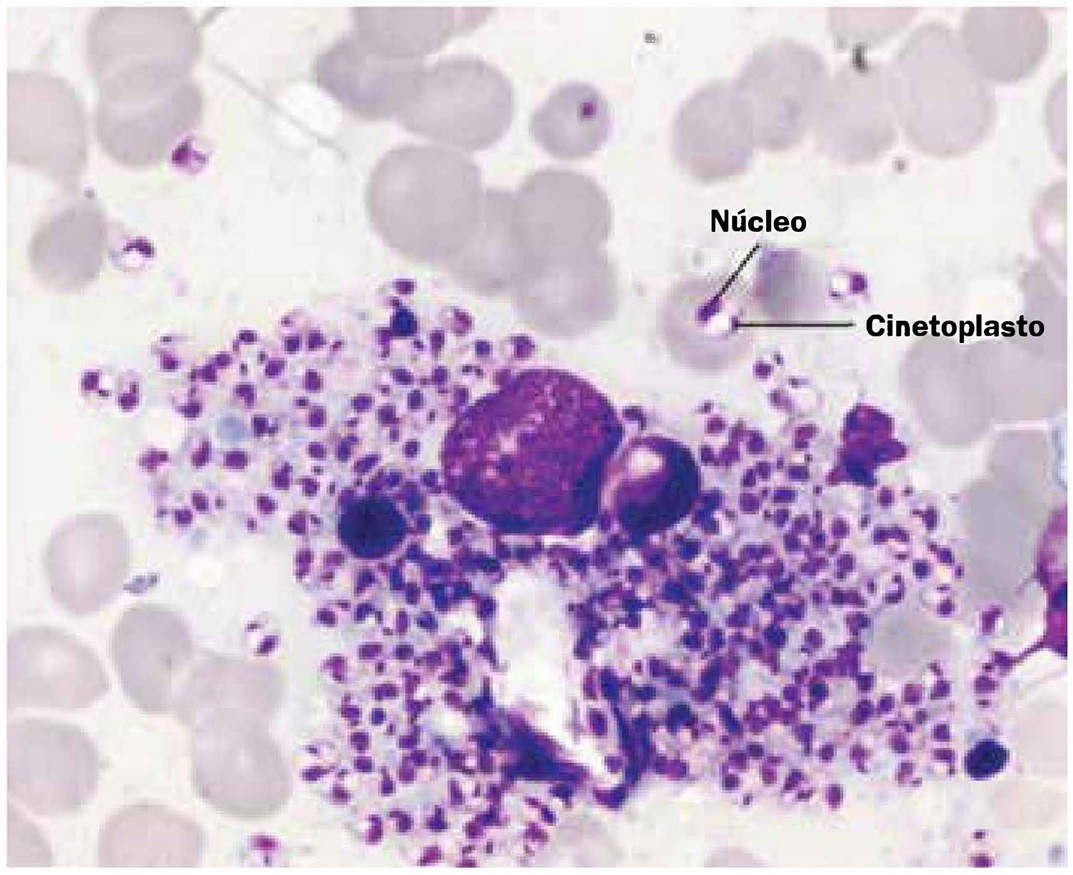


FIGURA 221-1 Macrófago con amastigotes intracelulares numerosos (2 a 4 µm) en un frotis esplénico con tinción de Giemsa de un paciente con leishmaniosis visceral. Cada amastigote contiene un núcleo y un cinetoplasto característico que consta de copias múltiples de DNA mitocondrial. También se observan algunos parásitos extracelulares.



FIGURA 221-3 Paciente con leishmaniosis visceral que exhibe esplenomegalia visible a través de la superficie abdominal. Ésta es la característica más importante de la leishmaniosis visceral.

Manifestaciones clínicas En el subcontinente indio y el cuerno de África la VL se observa a cualquier edad. En las regiones endémicas de América y la cuenca del Mediterráneo es más frecuente en lactantes y niños pequeños inmunocompetentes y adultos inmunodeficientes. El signo más frecuente de VL es la fiebre moderada a elevada repentina acompañada de rigidez y escalofríos. La fiebre persiste durante varias semanas pero desciende gradualmente y muchos pacientes se encuentran afebriles durante un intervalo antes de manifestar otro episodio de fiebre. Durante la segunda semana de la enfermedad el bazo es palpable y, dependiendo de la duración, crece de forma exagerada **(fig. 221-3)**. Poco después se desarrolla hepatomegalia (por lo general moderada). En la mayoría de las regiones endémicas del mundo es frecuente observar linfadenopatía, con excepción del subcontinente indio, donde es rara. Los pacientes pierden peso, se encuentran débiles y su piel exhibe una coloración oscura gradual por hiperpigmentación que se observa con más facilidad en los individuos de piel oscura. En los casos avanzados, la hipoalbuminemia se manifiesta por edema podálico y ascitis. Desde el principio se acompaña de anemia, que en ocasiones es tan pronunciada que causa insuficiencia cardiaca congestiva. La trombocitopenia provoca epistaxis, hemorragias retinianas y hemorragia digestiva. Con frecuencia se acompaña de infecciones secundarias como sarampión, neumonía, tuberculosis, disentería bacilar o amebiana y gastroenteritis. Otras veces se agregan herpes zóster, varicela, forún-

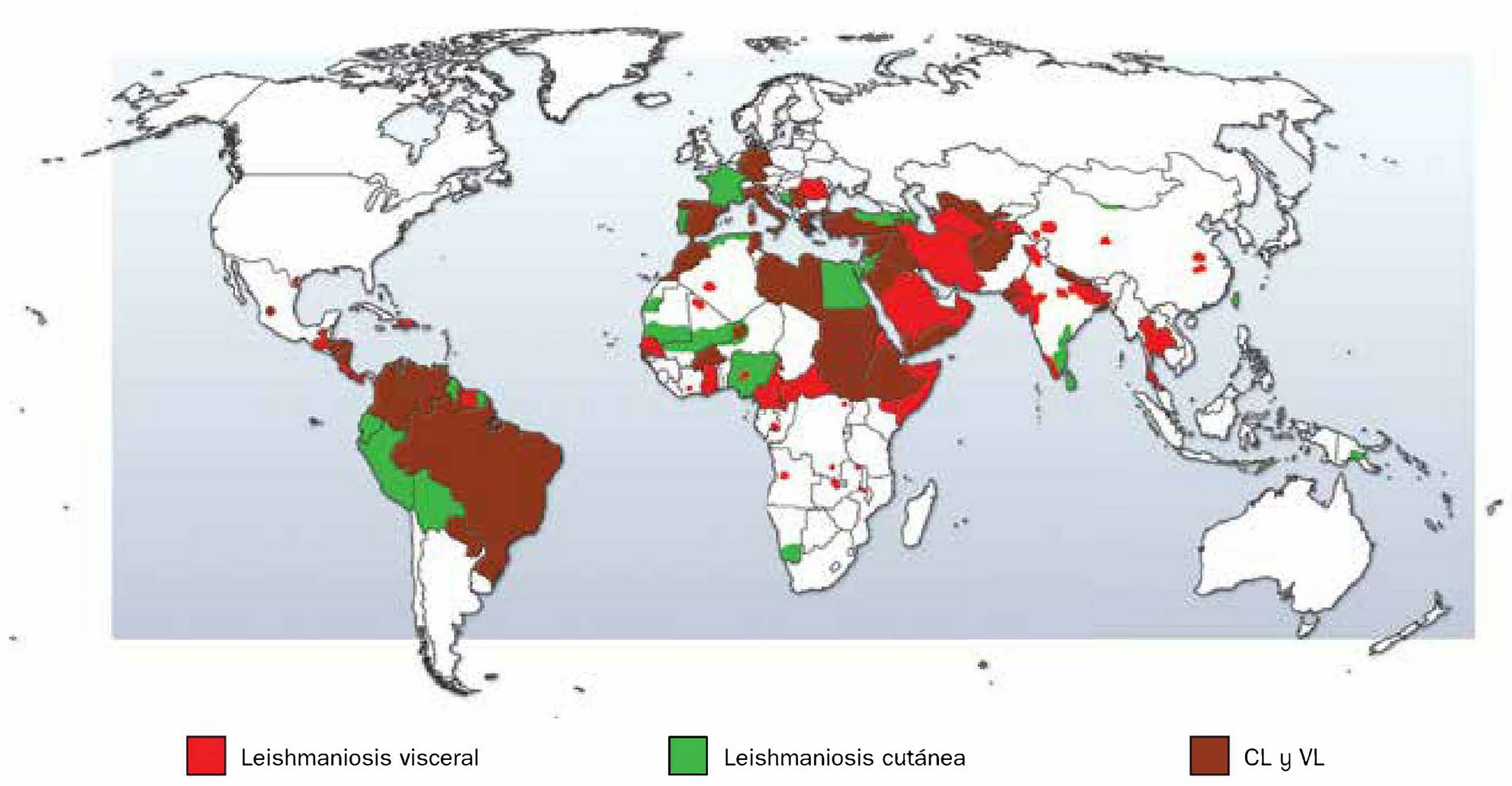


FIGURA 221-2 Distribución mundial de la leishmaniosis en seres humanos. CL, leishmaniosis cutánea; VL, leishmaniosis visceral.

Biblioteca Médica Virtual

culos cutáneos y escabiosis. Sin tratamiento, esta enfermedad es mortal en la mayoría de los pacientes, incluido el 100% de aquellos con VIH.

Desde el principio se observa leucopenia y anemia; seguido de trombocitopenia. En el suero se observa un aumento pronunciado de inmunoglobulinas policlonales. La concentración sérica de aminotransferasas hepáticas se eleva en muchos pacientes y la bilirrubina sérica aumenta de forma ocasional. Rara vez se acompaña de disfunción renal.

Diagnóstico por laboratorio El método ideal para el diagnóstico de VL es demostrar la presencia de amastigotes en un frotis de tejido aspirado (fig. 221-1). La sensibilidad del frotis esplénico es >95%, mientras que la del frotis medular es de 60 a 85% y de ganglios linfáticos de 50%. El cultivo del tejido aspirado aumenta la sensibilidad. La aspiración esplénica es un método penetrante que puede ser peligroso en manos poco experimentadas. En la actualidad se utilizan diversas técnicas serológicas para detectar anticuerpos contra *Leishmania.* En los laboratorios más sofisticados se utiliza un enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme linked immunoabsorbent assay*) y método de anticuerpos inmunofluorescentes indirectos (IFAT, *indirect immunofluorescent antibody test*).



Sin embargo, en el mundo lo que más se utiliza es una prueba inmunocromatográfica rápida que se basa en la detección de anticuerpos contra un antígeno recombinante (rK39) que consta de 39 aminoácidos conservados en la región de la quinesina de *L. infantum*. Para esta prueba sólo hace falta una gota de sangre o suero que se obtiene al puncionar un dedo y el resultado se lee en 15 min. Con excepción de África occidental (donde tanto su sensibilidad como especificidad son inferiores), la sensibilidad de la prueba diagnóstica rápida (RDT, *rapid diagnostic test*) de rK39 en el individuo inmunocompetente es de alrededor de 98% y su especificidad es de 90%. En Sudán, una RDT basada en una poliproteína sintética nueva, rK28, resultó ser más sensible (96.8%) y específica (96.2%) que la RDT basada en rK39. La prueba de anticuerpos mencionada sigue siendo positiva años después de la curación, pero no puede usarse para medir la cura ni para detectar la recaída; métodos muy sensibles son la detección cualitativa del ácido nucleico de leishmania por medio de la reacción en cadena de polimerasa (PCR); por amplificación isotérmica mediada por asa (LAMP, *loop mediated isothermal amplification)*, o por detección cuantitativa por medio de PCR de tiempo real; sin embargo, la capacidad de realizar dichos estudios se circunscribe a laboratorios especializados, y por el momento no se les puede utilizar para el diagnóstico corriente y diario en áreas en donde es endémica la VL. La PCR permite distinguir entre las diversas especies de *Leishmania* que infectan al ser humano.

Diagnóstico diferencial La VL se confunde fácilmente con paludismo. Otras enfermedades febriles que se confunden con VL son fiebre tifoidea, tuberculosis, brucelosis, esquistosomosis e histoplasmosis. La esplenomegalia por hipertensión porta, leucemia mieloide crónica, síndrome de esplenomegalia tropical y esquistosomosis (en África) también se confunde con VL. La fiebre y neutropenia o pancitopenia en los pacientes que provienen de una región endémica sugiere el diagnóstico de VL; la presencia de hipergammaglobulinemia en los pacientes con una enfermedad prolongada refuerza el diagnóstico. En países no endémicos es importante buscar antecedentes de viajes del paciente con fiebre.

TRATAMIENTO

Leishmaniosis visceral

GENERALIDADES

La anemia pronunciada se corrige con transfusiones y cualquier otra enfermedad concomitante se debe corregir de inmediato. El tratamiento de la VL es complejo, puesto que tanto el fármaco, como la dosis ideal y la duración varían con la región endémica. A pesar de concluir el tratamiento recomendado, algunos pacientes sufren recidivas (casi siempre en los primeros 6 meses), por lo que se recomienda un seguimiento prolongado. El fármaco de elección en la mayor parte de las regiones endémicas del mundo es un antimonio pentavalente, pero en el estado indio de Bihar ha surgido gran resistencia a este fármaco, por lo que se prefiere utilizar desoxicolato de anfotericina B (AmB) o miltefosina. La dosis necesaria de AmB es menor en India que en América, África o la región del Mediterráneo. En los países del Mediterráneo, donde el costo no suele ser problema, el fármaco de elección es la AmB liposómica . En el paciente inmunocompetente es raro observar recidivas con AmB en presentaciones de desoxicolato y lipídica. El tratamiento contra la leishmaniosis ha cambiado gracias a la disponibilidad de fármacos nuevos y sistemas modernos de administración y al surgimiento de resistencia a los compuestos de antimonio.

Con excepción de la AmB (presentación de desoxicolato y lipídica), los fármacos contra *Leishmania* en Estados Unidos se obtienen exclusivamente de los CDC.

COMPUESTOS DE ANTIMONIO PENTAVALENTE

Existen dos preparaciones de antimonio pentavalente (Sb^v): estibogluconato de sodio (100 mg de Sb^v/mL) y antimonato de meglumina (85 mg de Sb^v/mL). La dosis diaria es de 20 mg/kg en solución intravenosa rápida o inyección intramuscular y el tratamiento se prolonga durante 28 a 30 días. El índice de curación es >90% en África, América y la mayor parte del Viejo Mundo, pero en Bihar, India, es <50% por la resistencia. Las reacciones secundarias del tratamiento con Sb^v son frecuentes y comprenden artralgias, mialgias y aminotransferasas séricas elevadas. También son frecuentes los cambios electrocardiográficos. La elevación cóncava del segmento ST no es pronunciada, pero el QT_c prolongado >0.5 s presagia una arritmia ventricular y muerte súbita. Asimismo, es frecuente la pancreatitis química pero por lo general no es necesario suspender el tratamiento; en los pacientes inmunosuprimidos puede haber pancreatitis clínica grave.

ANFOTERICINA B

La AmB se utiliza en la actualidad como fármaco de primera línea en Bihar, India. En otras regiones del mundo, se utiliza cuando el tratamiento inicial con antimonio fracasa. El desoxicolato de AmB convencional se administra a dosis de 0.75 a 1.0 mg/kg en días alternos en 15 ocasiones. Una reacción secundaria casi universal de la AmB es la fiebre con escalofríos. También es frecuente observar náusea y vómito, así como tromboflebitis en las venas donde se administra la solución. Los efectos secundarios agudos se reducen al administrar antihistamínicos como clorfeniramina y antipiréticos como paracetamol (acetaminofeno) antes de cada solución. La AmB puede causar disfunción renal e hipopotasemia y en algunos casos raros despierta reacciones de hipersensibilidad, supresión medular y miocarditis, todas mortales.

Las diversas presentaciones lipídicas de AmB elaboradas para sustituir a la presentación de desoxicolato se absorben de manera principal por los tejidos reticuloendoteliales. Puesto que la cantidad de fármaco libre con efectos secundarios es pequeña, es posible administrar gran cantidad de fármaco durante un periodo corto. La AmB liposómica se ha utilizado de manera extensa para el tratamiento de la VL en todas las regiones del mundo. Su semivida terminal es de aproximadamente 150 h, por lo que es posible detectar AmB liposómica en el hígado y bazo de los animales durante varias semanas después de una sola dosis. Este es el único fármaco administrado por la FDA para el tratamiento de la VL; el régimen es de 3 mg/kg/día los días 1 a 5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg). Sin embargo, la dosis necesaria en las distintas regiones del mundo varía. En Asia, es de 10 a 15 mg/kg; en África de casi 18 mg/kg y en las regiones del Mediterráneo y América no menor de 20 mg/kg. La dosis diaria es flexible (1 a 10 mg/kg). En un estudio realizado en India, una sola dosis de 10 mg/kg curó la infección en 96% de los pacientes. Este régimen de dosis única es el tratamiento preferido en India, Bangladesh y Nepal. Los efectos secundarios de la AmB liposómica casi siempre son leves y comprenden reacciones a la solución, dorsalgia y efectos nefrotóxicos ocasionales.

PAROMOMICINA

La paromomicina (aminosidina) es un aminociclitol-aminoglucósido con actividad antileishmania. Su mecanismo de acción contra la leishmania aún se desconoce. Está aprobada en India para el tratamiento de la VL a una dosis intramuscular de 11 mg de base/kg/día durante 21 días; con este tratamiento se obtiene un índice de curación de 94.6%. Sin embargo, todavía no se conoce la dosis óptima en otras regiones endémicas. La paromomicina es un fármaco relativamente inocuo, si bien algunos pacientes manifiestan efectos hepatotóxicos, ototóxicos reversibles y (en raras ocasiones) efectos nefrotóxicos y tetania. La paromomicina en combinación con Sb^v se usa en países subsaharianos de África.

MILTEFOSINA

Es una alquilfosfocolina y fue el primer compuesto oral autorizado para el tratamiento de la leishmaniosis. Su semivida es prolongada (150 a 200 h);su mecanismo de acción no se conoce bien. Los esquemas terapéuticos recomendados en India son una dosis diaria de 50 mg durante 28 días para los pacientes que pesan <25 kg, una dosis de 50 mg

Biblioteca Médica Virtual

c/12 h durante 28 días para los pacientes que pesan ≥25 kg y 2.5 mg/kg durante 28 días para niños de 2 a 11 años de edad. Con estos tratamientos se ha obtenido un índice de curación de 94% en India. Sin embargo, estudios recientes hechos en el subcontinente indio indican disminución en la tasa de curación. En las demás regiones aún es necesario establecer la dosis. Debido a su semivida tan prolongada, la miltefosina tiende a generar resistencia en *Leishmania.* Sus efectos secundarios comprenden vómito y diarrea moderados en 40 y 20% de los pacientes, respectivamente; estas reacciones desaparecen de manera espontánea después de unos cuantos días. Se han descrito algunos casos raros de dermatitis alérgica, efectos hepatotóxicos y nefrotóxicos. La miltefosina es costosa y sus efectos secundarios son significativos, por lo que se debe administrar bajo observación directa para asegurar la conclusión del tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de resistencia. La miltefosina es teratógena en ratas, de manera que está contraindicada durante el embarazo y (a menos que se utilice algún método anticonceptivo estricto cuando menos durante 3 meses después del tratamiento) en mujeres en edad reproductiva.

TRATAMIENTO MULTIFARMACOLÓGICO

Es muy probable que en el futuro se prefiera utilizar un tratamiento multifarmacológico para la leishmaniosis. Sus ventajas potenciales en la VL comprenden: 1) mayor cumplimiento terapéutico y menor costo cuando se trata de un tratamiento más corto y menos hospitalizaciones; 2) menos efectos secundarios puesto que se utilizan dosis menores, intervalos más cortos de tratamiento o ambos, y 3) menor probabilidad de inducir resistencia a cualquiera de los fármacos. En un estudio de la India, una dosis de AmB liposómica (5 mg/kg) seguida de miltefosina por 7 días, paromomicina por 10 días o tanto miltefosina como paromomicina simultáneas por 10 días (en sus dosis diarias habituales) tuvieron como resultado una tasa de curación >97% (las tres combinaciones). En África, una combinación de Sb^v y paromomicina por 17 días fue tan efectiva e inocua como la Sb^v durante 30 días.

Pronóstico de los pacientes con VL que reciben tratamiento La recuperación de la VL es rápida. Durante la primera semana después de iniciado el tratamiento, la fiebre cede, la esplenomegalia desaparece, el paciente aumenta de peso y los parámetros hematológicos se recuperan. Con un tratamiento eficaz, ya no es posible obtener parásitos en las muestras de tejido por aspiración en el seguimiento. La mejoría clínica continua durante los siguientes 6 a 12 meses sugiere curación. Un pequeño porcentaje de pacientes (la cifra exacta depende del tratamiento utilizado) recae pero responde al tratamiento con desoxicolato de AmB o alguna presentación lipídica.

VL en el hospedador inmunodeprimido Se han notificado casos de infección simultánea por VIH/VL en 35 países. La VL se comporta como infección oportunista en los pacientes con el VIH-1, donde ambas infecciones son endémicas. El VIH aumenta varias veces el riesgo de padecer VL en las áreas endémicas. Los pacientes con ambas infecciones exhiben los signos clásicos de VL pero algunas veces manifiestan características atípicas por su inmunodeficiencia y anomalías en ubicaciones raras, por ejemplo, infiltración de la piel, mucosa bucal, tubo digestivo, pulmones y otros órganos. Las pruebas serodiagnósticas a menudo son negativas. Se obtienen parásitos de sitios raros como de un lavado broncoalveolar y de la capa leucocítica. El fármaco de elección para la infección simultánea por el VIH/VL es AmB liposómica (sea como tratamiento primario o para tratar recidivas). La dosis total de 40 mg/kg a razón de 4 mg/kg los días 1 a 5, 10, 17, 24, 31 y 38 se considera ideal y está aprobada por la FDA, pero la mayoría de los pacientes recae en el primer año. En los sitios donde no existe AmB liposómica se utiliza antimonio pentavalente y desoxicolato de AmB. La reconstitución de la inmunidad de los pacientes con antirretrovirales ha reducido de forma dramática la frecuencia de infección simultánea en la cuenca del Mediterráneo. Por el contrario, esta infección simultánea por el VIH/VL va en aumento en los países de África y Asia. Etiopía es el peor: hasta 30% de los pacientes con VL también tiene VIH. El restablecimiento de la cuenta de linfocitos T CD4+ >200/μL reduce la frecuencia de recidivas, por lo que es muy importante administrar tratamiento antirretroviral (además del tratamiento contra la leishmania) en caso de infección simultánea por el VIH/VL. Se ha demostrado que la profilaxis secundaria con AmB liposómica retrasa las recidivas, pero no se sabe qué tratamiento es mejor.

Leishmaniosis dérmica posterior al kala-azar En India, Sudán y otros países del este de África, entre 2 y 50% de los pacientes manifiesta lesiones cutáneas al mismo tiempo o después de la VL. Las más frecuentes son máculas hipopigmentadas; pápulas, nódulos o ambos, o infiltración difusa de la piel y algunas veces de la mucosa bucal. La enfermedad en África e India difiere en varios aspectos; en el **cuadro 221-2** se enumeran las características principales de la leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar (PKDL, *post kala-azar termal leishmaniasis*) en estas dos regiones y en la **figura 221-4** se muestra la enfermedad en un paciente indio.

En la PKDL, los parásitos son escasos en las máculas hipopigmentadas, pero se observan y cultivan con mayor facilidad en las lesiones nodulares. Los infiltrados celulares son más abundantes en los nódulos que en

CUADRO 221-2 Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de la leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar: este de África y subcontinente indio

CARACTERÍSTICA	ESTE DE ÁFRICA	SUBCONTINENTE INDIO
País más afectado	Sudán y República de Sudán del Sur	Bangladesh
Frecuencia entre los pacientes con VL	Cerca de 50%	Casi 2 a 17%
Intervalo entre VL y PKDL	Durante la VL hasta 6 meses	6 meses a 3 años
Distribución por edad	Principalmente niños	Cualquier edad
Antecedente de VL	Sí	No necesariamente
Eritemas de PKDL en presencia de VL activa	Sí	No
Tratamiento con estibogluconato de sodio	2-3 meses	2-4 meses
Evolución natural	Curación espontánea en la mayoría de los pacientes	Curación espontánea en pocos pacientes

PKDL, Leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar; VL, leishmaniosis visceral.



FIGURA 221-4 Leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar en un paciente indio. Observe los nódulos de diversos tamaños en toda la cara. La cara se encuentra eritematosa y la superficie de algunos nódulos grandes exhibe cambios de coloración.

Biblioteca Médica Virtual

las máculas. Las células dominantes son linfocitos; le siguen los histiocitos y células plasmáticas. En casi 50% de los casos se observan células epitelioides (esparcidas de manera individual o formando granulomas compactos). El diagnóstico se basa en la anamnesis y signos clínicos, pero la mayoría de rK39 y otras pruebas serológicas son positivas. La PKLD de India se trata con antimonio pentavalente durante 60 a 120 días. Este tratamiento prolongado provoca incumplimiento terapéutico con frecuencia. La alternativa (tratamientos múltiples de AmB a lo largo de varios meses) es costosa e inaceptable para la mayoría de los pacientes. La miltefosina oral por 12 semanas en las dosis diarias habituales, cura a la mayoría de los pacientes con PKDL india. La eficacia de LAmB está en fase de estudio en el subcontinente indio. En el este de África, la mayoría de los pacientes cura de manera espontánea. Cuando las lesiones persisten, casi siempre se obtiene respuesta a un tratamiento de 60 días con un antimonio pentavalente.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA

La CL se divide en dos variedades: la del Viejo Mundo y la del Nuevo Mundo. La primera se origina por *L. tropica,* es antroponótica y se confina a regiones urbanas y suburbanas. La CL zoonótica casi siempre se produce por *L. major,* que parasita de forma natural diversas especies de roedores del desierto que actúan como reservorios en áreas extendidas del Medio Oriente, África y centro de Asia. Con frecuencia se observan brotes en seres humanos. En la actualidad existen brotes importantes en Afganistán, Siria, Irak, Libano y Turquía entre los refugiados y por los movimientos de población. La CL es cada vez más frecuente en turistas y personal del ejército que se encuentra en misión en alguna región endémica y como infección simultánea en pacientes con VIH. *L. aethiopica* se limita a las regiones montañosas de Etiopía, Kenia y Uganda, donde constituye un parásito natural de los damanes. La CL del Nuevo Mundo es básicamente zoonótica y por lo general producida por *L. mexicana, L. (V.) panamensis* y *L. amazonensis.* Diversos animales del bosque actúan como reservorios y las infecciones en seres humanos por estas especies son casi siempre rurales. Como resultado de la urbanización y desforestación extensas, *L. (V.) braziliensis* se ha adaptado a los animales peridomésticos y urbanos y la CL por este microorganismo es una enfermedad cada vez más urbana. En Estados Unidos se han descrito algunos casos de CL adquirida de forma natural en Texas.

Inmunopatogenia Al igual que en la VL, la respuesta proinflamatoria (T_H1) en la CL genera una infección asintomática o subclínica. Sin embargo, en algunas personas, la respuesta inmunológica genera lesiones cutáneas ulceradas, la mayor parte de las cuales cierran de manera espontánea y deja una cicatriz. Después de la cicatrización la persona es inmune a la reinfección por esa especie del parásito

Manifestaciones clínicas Unos días o semanas después de la mordedura de un flebótomo, se produce una pápula que crece hasta formar un nódulo que se ulcera a lo largo de varias semanas o meses. La base de la úlcera, por lo general indolora, consta de tejido necrótico y suero encostrado, pero algunas veces se infecta de forma secundaria. Los bordes de la úlcera son elevados y duros. Las lesiones son únicas o múltiples y su tamaño varía de 0.5 a >3 cm **(fig. 221-5)**. La infección se disemina por vía linfática y con frecuencia se palpan los ganglios linfáticos, lo que precede a la aparición de las lesiones cutáneas. Algunas veces se presentan lesiones satélite, principalmente en el caso de *L. major* y *L. tropica.* Las lesiones cicatrizan espontáneamente en 2 a 15 meses. Las lesiones por *L. major* y *L. mexicana* tienden a cicatrizar con mayor rapidez, mientras que las producidas por *L. tropica* y las subespecies de *Viannia* cicatrizan con mayor lentitud. En la CL por *L. tropica* se desarrollan lesiones nuevas (por lo general pápulas y nódulos escamosos y eritematosos) en el centro o periferia de una úlcera cicatrizada, lo que se conoce como *leishmaniosis recidivante.* Las lesiones producidas por *L. mexicana* y *L. (V.) peruviana* son muy similares a las que se observan en el Viejo Mundo, pero con frecuencia se acompañan de lesiones en el pabellón auricular que son crónicas y destructivas. *L. mexicana* causa la úlcera del chiclero, que es una lesión que se resuelve de forma espontánea y se observa en México. Las lesiones de CL en las regiones expuestas del cuerpo (p. ej., cara y manos), la formación de cicatrices permanentes y el señalamiento social provocan ansiedad y depresión, lo que deteriora la calidad de vida de estos pacientes.

Diagnóstico diferencial La anamnesis característica (mordedura de un insecto seguida de los acontecimientos que generan una úlcera) en una persona que vive o viaja a un lugar endémico, sugiere CL. Algunas veces la tuberculosis cutánea, ciertas infecciones micóticas, lepra, sarcoidosis y úlceras malignas se confunden con CL.



FIGURA 221-5 Leishmaniosis cutánea en una niña boliviana. Se observan úlceras múltiples producidas por la mordedura de flebótomos. Los bordes de las úlceras se encuentran elevados. *(Por cortesía de P. Desjeux, Secretario de Salud Retirado, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.)*

Diagnóstico de laboratorio El estudio de referencia para diagnosticar esta enfermedad es demostrar la presencia de amastigotes en el material que se obtiene de una lesión. Para identificar los parásitos se utiliza el examen microscópico de un frotis de piel, material aspirado o biopsia. El cultivo del frotis o de material de biopsia exhibe *Leishmania.* La PCR es más sensible que la microscopia y el cultivo, y permite identificar la especie de *Leishmania.* Esta información es importante para tomar decisiones sobre el tratamiento puesto que la respuesta a los diversos fármacos varía con la especie. Con fines de investigación, se utiliza el perfil de isoenzimas para determinar la especie.

TRATAMIENTO

Leishmaniosis cutánea

Si bien las lesiones cicatrizan de forma espontánea en la mayor parte de los casos, su extensión o persistencia indica la necesidad de administrar tratamiento. La presencia de una o unas cuantas lesiones pequeñas por "especies que sanan espontáneamente" se trata con fármacos tópicos. Sin embargo, se recurre al tratamiento por vía general en los casos siguientes: lesiones en la cara, manos o articulaciones; lesiones múltiples; úlceras grandes; extensión linfática; CL del Nuevo Mundo con posibilidad de degenerar en ML, y CL en pacientes con VIH.

El fármaco de primera línea para todas las variedades de CL es el antimonio pentavalente, que se administra a una dosis de 20 mg/kg por 20 días, al igual que en la VL. Las excepciones son la CL por *L. (Viannia) guyanensis,* para la que se utiliza pentamidina isetionato (dos inyecciones de 4 mg de sal/kg a intervalos de 48 h) y la CL por *L. aethiopica,* que responde a la paromomicina (16 mg/kg/día) pero no al antimonio. Las recidivas casi siempre responden a un segundo tratamiento. En Perú, se ha observado que el imiquimod (5 a 7.5%) tópico, combinado con antimonio parenteral, logra la curación de la CL con mayor rapidez que el antimonio aislado. También se han utilizado azoles y triazoles con respuestas variables en la CL en el Viejo Mundo como en el Nuevo Mundo, pero no se han investigado. En la infección por *L. major,* el fluconazol oral (200 mg/día por 6 semanas) obtuvo un mayor índice de curación que el placebo (79 frente a 34%) y además curó la infección con mayor rapidez. Sus efectos secundarios comprenden síntomas digestivos y efectos hepatotóxicos. El ketoconazol (600 mg/día por 28 días) es entre 76 y 90% efectivo en la CL por *L. (V.) panamensis* y *L. mexicana* en Panamá y Guatemala. La miltefosina se ha utilizado en la CL a dosis de 2.5 mg/kg por 28 días. Este fármaco es eficaz en las infecciones por *L. major.* En Colombia, donde la CL se origina por *L. (V.) panamensis,* la miltefosina también fue efectiva y su índice de curación fue de 91%. Sin embargo, para la infección por *L. (V.) braziliensis,* los resultados con miltefosina son menos uniformes. En Brasil, la miltefosina curó a 71% de los pacientes con infección por *L. (V.) guyanensis*. Asimismo, se han utilizado otros fármacos como dapsona, alopurinol, rifampicina, azitromicina y pentoxifilina, solas o combinadas,

Biblioteca Médica Virtual

pero la mayor parte de los estudios clínicos tiene limitaciones en el diseño que impiden llegar a conclusiones significativas.

Las lesiones pequeñas (≤3 cm de diámetro) pueden ser tratadas cómodamente cada semana hasta su curación con una inyección intralesional de un antimonial pentavalente, en dosis adecuadas para "palidecer" la lesión (0.2-2.0 mL). Una pomada con sulfato de paromomicina al 15%, ya sea sola o combinada con gentamicina al 0.5% o cloruro de metilbenzonio al 12%, curó entre 70 y 82% de las lesiones por *L. major* en 20 días y también se puede utilizar para lesiones por otras especies. También se ha utilizado de forma satisfactoria el tratamiento con calor con un generador de radiofrecuencia aprobado por la FDA y crioterapia con nitrógeno líquido.

Leishmaniosis cutánea difusa (DCL, *diffuse cutaneous leishmaniasis*) La DCL es una variedad rara de leishmaniosis causada por *L. amazonensis* y *L. mexicana* en Sudamérica y Centroamérica y por *L. aethiopica* en Etiopía y Kenia. Se caracteriza por ausencia de una respuesta inmunitaria celular contra el parásito, cuya multiplicación persiste sin oposición. La respuesta a DTH es negativa y los linfocitos tampoco responden a los antígenos de leishmania *in vitro.* Los pacientes con DCL tienen una respuesta inmunitaria polarizada con una concentración elevada de citocinas inmunosupresoras, incluida IL-10, factor transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) beta e IL-4 y una concentración reducida de IFN gamma. La inmunosupresión profunda permite que la infección se disemine. Al principio las lesiones se confinan a la cara y una extremidad, pero después de varios meses o años se disemina hacia otras zonas de la piel. Su distribución es simétrica o asimétrica y comprende pápulas, nódulos, placas y áreas de infiltración difusa. Estas lesiones no se ulceran. La piel es casi siempre eritematosa en los pacientes de piel blanca. En las lesiones pululan parásitos, que por tanto son fáciles de obtener. La DCL no se resuelve espontáneamente y es difícil de tratar. Para evitar las recidivas y la resistencia farmacológica, el tratamiento se prolonga durante un intervalo una vez que las lesiones han cicatrizado y ya no es posible obtener parásitos. En el Nuevo Mundo se administran varios tratamientos de 20 días de duración a base de un antimonio pentavalente, al dejar un periodo de descanso entre ellos de 10 días. También se ha utilizado miltefosina durante varios meses con una buena respuesta inicial. Es importante intentar diferentes combinaciones. En Etiopía, se utiliza con eficacia una combinación de paromomicina (14 mg/kg/día) y estibogluconato de sodio (10 mg/kg/día).

LEISHMANIOSIS MUCOSA

El subgénero *Viannia* se extiende desde la cuenca del Amazonas hasta Paraguay y Costa Rica y es la causa de úlceras profundas y de la ML **(cuadro 221-1)**. En las infecciones por *L. (V.) braziliensis*, las lesiones cutáneas se acompañan de extensión de leishmaniosis mucosa que posteriormente se diseminan. La ML se produce de manera típica por *L. (V.) braziliensis* y rara vez por *L. amazonensis, L. (V.) guyanensis* y *L. (V.) panamensis*. Los varones jóvenes con lesiones crónicas de CL son los que tienen mayor riesgo. En general, cerca de 3% de las personas infectadas padece ML. No todos los pacientes con ML tienen antecedentes de CL. La ML se confina casi de forma exclusiva a América. En algunos casos raros, la ML también se produce por especies del Viejo Mundo como *L. major*, *L. infantum* (*L. chagasi*) o *L. donovani.*

Inmunopatogenia y manifestaciones clínicas La respuesta inmunitaria se polariza hacia una respuesta de T_H1, en que aumentan de manera considerable los IFN gamma y TNF alfa y la concentración de las citocinas de T_H2 (IL-10 y TGF-β) es variable. Estos pacientes exhiben una respuesta DTH más intensa con ML que con CL y sus mononucleares de sangre periférica responden con intensidad a los antígenos de leishmania. El parásito se extiende a través de los linfáticos o la circulación hasta las mucosas del aparato respiratorio. La inflamación pronunciada degenera en destrucción y discapacidad. El cuadro clásico de ML es la presencia de lesiones en la nariz, alrededor de la misma o en la boca (espundia; **fig. 221-6**). Estos pacientes casi siempre proporcionan antecedentes de CL de resolución espontánea entre 1 y 5 años antes de la ML. De forma típica, la ML se manifiesta por congestión y hemorragia nasal seguidas de destrucción del cartílago nasal, perforación del tabique nasal y colapso del puente de la nariz. Cuando se extiende hacia la faringe y laringe, provoca dificultad para la deglución y fonación. Muchas veces se extiende también hasta los labios, mejillas y paladar blando. Es frecuente observar infecciones bacterianas secundarias y la neumonía por aspiración es mortal. No obstante el alto grado de inmunidad de T_H1 y la DTH intensa, la ML no se resuelve de forma espontánea.



FIGURA 221-6 Leishmaniosis mucosa en un paciente brasileño. Se observa inflamación extensa alrededor de la nariz y la boca, destrucción de la mucosa nasal, úlceras del labio superior y nariz y destrucción del tabique nasal. *(Por cortesía de R. Dietz, Universidade Federal do Espirito Santo, Vitória, Brasil.)*

Diagnóstico por laboratorio Para identificar a los parásitos es fundamental contar con una biopsia, pero el índice de detección es reducido, a menos que se utilicen técnicas de PCR. La DTH fuertemente positiva no ayuda a distinguir entre una infección presente y una anterior.

TRATAMIENTO

Leishmaniosis mucosa

El tratamiento de elección es un antimonio pentavalente administrado a dosis de 20 mg de Sb^v/kg por 30 días. Los pacientes con ML necesitan un seguimiento prolongado repitiendo la exploración bucofaríngea y nasal. Cuando el tratamiento fracasa o el paciente sufre una recidiva, se administra otro tratamiento de antimonio, pero a menudo no responde supuestamente por resistencia del parásito. En este caso, se utiliza AmB. Basta con una dosis de 25 a 45 mg/kg de desoxicolato de AmB. No existen estudios clínicos comparativos con AmB liposómica, pero se considera que la administración de 2 a 3 mg/kg durante 20 días es suficiente. En Bolivia, la miltefosina (2.5 mg/kg por 28 días) logró la curación de 71% de los pacientes con ML. Entre más extensa es la enfermedad, más grave es el pronóstico, por lo que es fundamental administrar un tratamiento eficaz con seguimiento regular.

PROFILAXIS DE LA LEISHMANIOSIS

No existe vacuna contra ningún tipo de leishmaniosis. En Irán se practica la inoculación con *L.major* viva ("leishmanización); según un informe, con ese método quedó protegido el 80% de los receptores. La variante antroponótica se reduce al buscar los casos para tratarlos y reducir los vectores al impregnar los mosquiteros, camas y cortinas con insecticida. La leishmaniosis zoonótica es más difícil de contener. La aplicación de collares con insecticida en los perros, el tratamiento de los perros domésticos infectados y la eliminación de los perros callejeros constituyen medidas que se han utilizado con eficacia incierta para evitar la transmisión de *L. infan-*

Biblioteca Médica Virtual

tum. En Brasil se observó que una vacuna canina induce la disminución de la incidencia de VL zoonótica humana y canina; se ha aprobado el uso de dos vacunas, Leishmune® y Leish-Tec®. Con la primera se logra protección significativa de perros vacunados. CaniLeish® es la primera vacuna aprobada y elaborada en Europa. La profilaxis personal con mosquiteros alrededor de la cama y repelentes ayuda a reducir el riesgo de CL en el Nuevo Mundo.

LECTURAS ADICIONALES

ALVAR J *et al.*: Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One 7:e35671, 2012.

BOELAERT M, SUNDAR S: Leishmaniasis, in *Manson's Tropical Diseases*, 23rd ed. J Farrar *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2014, pp 631-651.

SUNDAR S, CHAKRAVARTY J: An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. Expert Opin Pharmacother 25:1, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Control of the leishmaniases. WHO Tech Rep Ser 949. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/1/WHO_TRS_949_eng.pdf. Accessed April 16, 2018.

222 Enfermedad de Chagas y tripanosomiasis africana

François Chappunis, Yves Jackson

Infinidad de parásitos protozoarios del género *Trypanosoma* infectan plantas y animales en todo el mundo. Entre estos, tres son de importancia clínica para los humanos: *T. cruzi* causa la enfermedad de Chagas, y *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* causan la tripanosomiasis africana humana (HAT, *human African trypanosomiasis*), que también se conoce como "enfermedad del sueño". A pesar de las obvias diferencias en su distribución geográfica, ciclo de vida parasitario, presentación clínica, tratamiento y resultados, estas enfermedades transmitidas por vectores son ejemplos arquetípicos de enfermedades tropicales desatendidas. En términos más generales, las enfermedades infecciosas afectan a las poblaciones desfavorecidas de la clase socioeconómica más baja que tienen acceso limitado a la atención y que viven en zonas rurales remotas de países tropicales/subtropicales de bajos o medianos ingresos o en áreas urbanas de países endémicos y no endémicos. Los medicamentos para tratar estas afecciones tienen varias décadas de antigüedad, su disponibilidad es difícil y su eficacia y/o seguridad no son óptimas.

Otras especies de tripanosomas (p. ej., *T. congolense* y *T. evansi*) causan principalmente zoonosis no humanas y sólo ocasionalmente causan enfermedades en humanos.

ENFERMEDAD DE CHAGAS (TRIPANOSOMIASIS AMERICANA)

DEFINICIÓN

Descrita por primera vez en 1909 por Carlos Chagas, la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) es una zoonosis causada por el protozoo flagelado *T. cruzi*. Después de una fase aguda frecuentemente asintomática y a lo largo de décadas, 30-40% de los pacientes desarrolla miocardiopatía crónica amenazadora de la vida o trastornos del tubo digestivo; puede ocurrir reactivación aguda en pacientes inmunocomprometidos. La enfermedad de Chagas impone una carga importante humana y social en América Latina y recientemente se ha diseminado fuera de sus límites naturales para convertirse en un problema de salud pública mundial. La gran mayoría de las personas afectadas no tiene conocimiento de estarlo y no tiene acceso a tratamiento médico apropiado.

TRANSMISIÓN

Trasmisión vectorial La infección por *T.cruzi* es principalmente una zoonosis transmitida a un amplio rango de animales domésticos y salvajes por un insecto hematófago de la subfamilia *Triatominae*. A veces se superponen los ciclos vectoriales selvático, peridomiciliario e intradomiciliario. En una gran área geográfica en Latinoamérica (desde el norte de Argentina hasta el sureste de Estados Unidos), la mayoría de las infecciones humanas es intradomiciliaria, debido a una mordedura de triatominos durante el sueño nocturno. Las heces liberadas por estos insectos durante una comida de sangre contienen la forma metacíclica infecciosa de *T. cruzi* que ingresa al cuerpo humano a través de lesiones cutáneas, mucosas o conjuntivas. A pesar de las recientes investigaciones de laboratorio que muestran la posibilidad de transmisión por chinches, no hay evidencia de que éstas realmente transmitan el *T. cruzi* a los humanos.

Transmisión no vectorial Otros modos de transmisión pueden causar infección tanto en regiones endémicas como no endémicas. *T. cruzi* puede transmitirse de manera congénita, por transfusión de productos sanguíneos, por trasplante de tejidos o de órganos, o por ingestión de alimentos o bebidas contaminados. La infección de la madre al hijo ocurre en 1-10% de los recién nacidos. El riesgo de infección de los productos sanguíneos contaminados es bajo (1.7% en general, 13% para los receptores de plaquetas, y cerca de 0% para los receptores de glóbulos rojos y plasma). La transmisión por trasplantes de órganos y tejidos infectados afecta principalmente a los receptores de corazón, hígado y riñón. La transmisión oral se reporta cada vez más después de la ingestión de alimentos contaminados (bayas) o bebidas (fruta o jugo de caña de azúcar) y en ocasiones causa brotes.

EPIDEMIOLOGÍA



Se calcula que 5.7 millones de personas están infectadas por *T. cruzi*, incluyendo >1 millón con miocardiopatía crónica, sin embargo, la verdadera carga global de la enfermedad de Chagas es de hecho incierta. El mayor número de personas infectadas reside en Argentina, Brasil y México; la prevalencia es más alta en Bolivia (6.1%), Argentina (3.6%) y Paraguay (2.1%). En regiones altamente endémicas de estos países, la prevalencia puede exceder de 40%. Anteriormente restringida a las poblaciones rurales pobres, la distribución de casos y, en cierta medida, la transmisión de *T. cruzi* se ha extendido progresivamente a las ciudades en el contexto de la urbanización rápida y migración rural. Los antecedentes recientes de migración desde un área rural son el principal factor de riesgo en entornos urbanos.

En general, la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Chagas han disminuido drásticamente en las últimas décadas debido a la mejora de las condiciones socioeconómicas y de vivienda, así como a las intervenciones de salud pública, incluidas iniciativas regionales de control de vectores, la implementación de exámenes sistemáticos de productos sanguíneos y mejor detección de la transmisión congénita. Varios países han sido declarados libres de transmisión domiciliaria como resultado de campañas sostenidas de rociar insecticidas residuales. Este progreso se ve amenazado por la adaptación del vector al entorno periurbano, su resurgimiento en áreas donde se ha suspendido la fumigación, el desarrollo de resistencia a los insecticidas piretroides y la persistencia de la transmisión peridomiciliaria. Se está informando un número creciente de brotes localizados en áreas previamente estables, con la cuenca del Amazonas particularmente en riesgo.

La distribución de la enfermedad de Chagas se ha expandido recientemente a países no endémicos por el aumento de los viajes globales, con casos reportados con mayor frecuencia en América del Norte, Europa occidental, Australia y Japón. Estados Unidos alberga hasta 300 000 casos, principalmente entre inmigrantes de América Central. Además, las infecciones esporádicas transmitidas por vectores ocurren en los estados del sureste. Europa occidental tiene entre 68 000 y 123 000 casos, y Japón y Australia reportan unos miles de casos. A pesar de la implementación de vigilancia de los bancos de sangre y de algunos programas médicos específicos, sólo se identificó una pequeña proporción de casos manejada adecuadamente hasta la fecha. Un bajo nivel de conocimientos entre los profesionales de la salud y las dificultades experimentadas por algunos grupos en el acceso a la atención parecen ser los factores principales. Las comunidades migrantes en riesgo están con frecuencia sujetas a factores que las hacen vulnerables desde el punto de vista social, legal o económico. Además, la percepción cultural de Chagas como una enfermedad incrustada en la pobreza propicia un estigma social que complica su manejo a nivel de la comunidad.

A diferencia de los inmigrantes, los turistas internacionales que visitan países endémicos tienen un riesgo muy bajo de infección, ya sea por mordeduras de insectos reduviidae o por otras rutas, y son escasos los reportes de enfermedad de Chagas en los viajeros.

Biblioteca Médica Virtual

PATOLOGÍA

Se han identificado varias cepas de *T. cruzi*, éstas tienen ciclos de transmisión y distribuciones geográficas parcialmente superpuestos, pero ninguna evidencia definitiva respalda la vinculación de ciertas cepas con manifestaciones clínicas específicas o con variación en la gravedad de la enfermedad. La rareza de la afectación del tracto digestivo al norte de la cuenca del Amazonas sugiere que factores genéticos del parásito y del hospedador pueden influir en la evolución de la enfermedad. La patogénesis de la enfermedad de Chagas resulta por las interacciones complejas entre el patógeno y la respuesta inmunitaria del hospedador. Muchas preguntas sobre la importancia relativa de estas interacciones, incluido el papel de los mecanismos autoinmunitarios, siguen sin respuesta. Después de la penetración local de los tripomastigotes, los parásitos entran con rapidez al torrente sanguíneo y se diseminan a través del cuerpo, infectando una amplia gama de células nucleadas en las que se diferencian en amastigotes **(fig. 222-1)**. La respuesta inmunitaria innata desencadenada por las mucinas y el DNA del parásito conduce a una respuesta con predominio de los linfocitos T auxiliares 1. La producción de diversas citocinas proinflamatorias y la activación de los linfocitos T CD8+ reducen la parasitemia a un nivel mínimo en 4-8 semanas, un punto que marca el final de la fase aguda.

Los mecanismos de evasión inmunitaria permiten la proliferación persistente de baja intensidad de los amastigotes y su liberación al torrente sanguíneo, con la infección subsiguiente de potencialmente todos los tipos de células nucleadas, en especial las cardiacas, esqueléticas y del músculo liso. Los mecanismos que se han postulado para determinar la evolución patogénica hacia miocardiopatía incluyen la persistencia de los parásitos y la incapacidad del hospedador para regular la respuesta inmunitaria inicial, lo que resulta en daño mediado por células y desequilibrio de respuestas por las células T auxiliares 1 y 2 con producción excesiva de citocinas proinflamatorias. Los mecanismos secundarios, como las anomalías de la microcirculación y disautonomía, también pueden influir en la progresión del daño tisular.

En el miocardio, la inflamación crónica produce destrucción celular y desarrollo de fibrosis que conduce a pérdida segmentaria de la contractilidad y dilatación de las cámaras, con el riesgo vinculado de aneurisma apical del ventrículo izquierdo. La hipoperfusión focal y el daño tisular son fuentes de arritmias ventriculares, mientras que las lesiones cicatrizales afectan principalmente al sistema de conducción. La destrucción de células autónomas conduce a la denervación vagal y simpática, cuya importancia clínica exacta aún no se ha aclarado.

T. cruzi parece tener efectos tóxicos directos sobre las células ganglionares autónomas intramurales del tubo digestivo. Con el tiempo, la pérdida de células neuronales afecta el tono muscular, lo que lleva a trastornos de la motilidad y, en última instancia, a la dilatación del órgano (síndrome de la megavíscera). El esófago y el colon se ven afectados principalmente, pero las lesiones pueden ocurrir a lo largo de todo el tubo digestivo. La relajación inadecuada del esfínter esofágico inferior causa síntomas de acalasia, mientras que el daño al colon en última instancia imita la enfermedad de Hirschsprung, con estreñimiento grave y el riesgo de vólvulo y dilatación tóxica

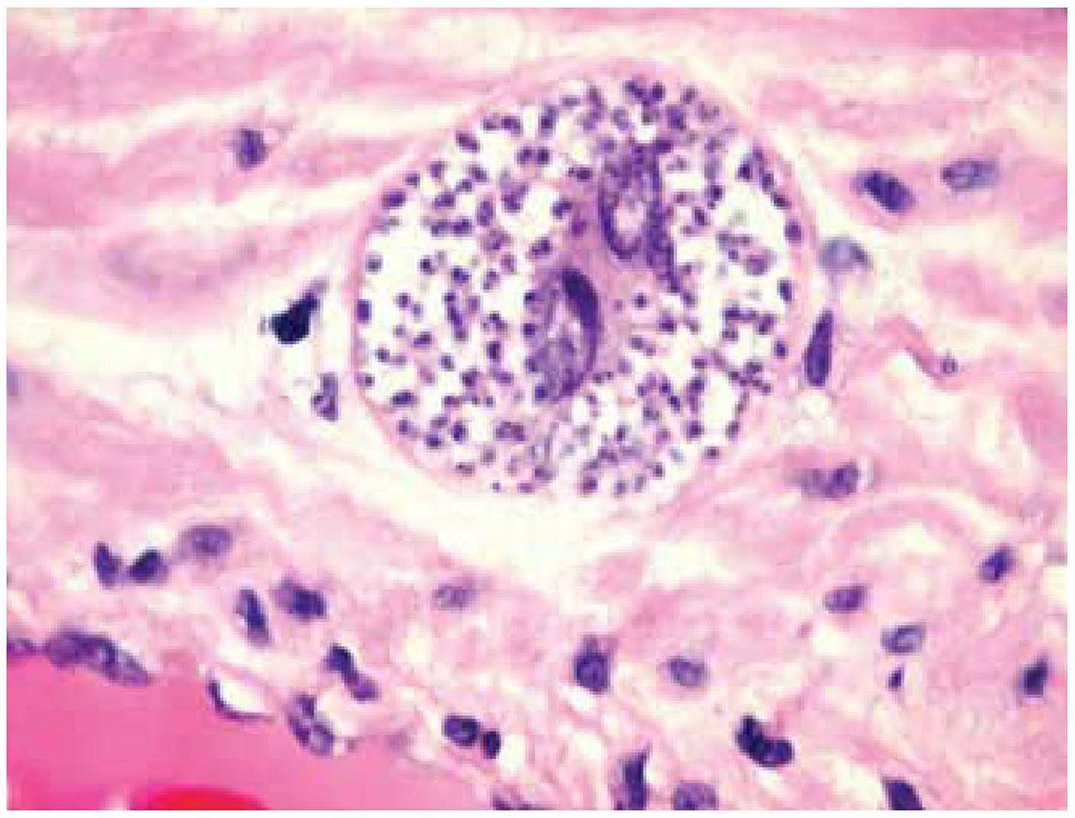


FIGURA 222-1 **Aglomeración de amastigotes de *Trypanosoma cruzi*** con infiltrado inflamatorio en la placenta de un recién nacido con infección congénita.

Los factores que reducen la respuesta celular inmunitaria, como la infección por VIH, tratamientos inmunosupresores posteriores al trasplante o las neoplasias malignas hematológicas, pueden aumentar la replicación intracelular de los amastigotes, con aumento de la parasitemia (reactivación). Las lesiones se desarrollan predominantemente en el sistema nervioso central (SNC), corazón y piel. Entre los pacientes con VIH, el riesgo de reactivación es ~20% en ausencia de tratamiento antirretroviral y ocurre cuando el recuento de células T CD4+ <100/μL. La reactivación clínicamente manifiesta de *Treponema cruzi* es una infección oportunista que define al sida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por *T. cruzi* son muy variables. El proceso infeccioso se divide en dos fases que se vinculan con manifestaciones clínicas, duración y pronósticos diferentes **(cuadro 222-1)**. La fase aguda permanece sin detectar ni diagnosticar en la mayoría de los individuos. Mientras que 5-10% de las infecciones tempranas se resuelve de manera espontánea sin tratamiento, *T. cruzi* persiste por toda la vida en la inmensa mayoría de los individuos (fase crónica); 60-70% de estos individuos nunca desarrolla daño tisular aparente (forma indeterminada), pero el 30-40% restante progresa hacia el daño orgánico detectable de gravedad variable durante décadas (forma determinada). Tales complicaciones crónicas incluyen trastornos cardiacos (20-30%), digestivos (5-20%), o mixtos (5-10%). No hay factores que predigan la evolución hacia determinadas manifestaciones clínicas durante la fase crónica. En pacientes con miocardiopatía, los bloqueos de rama suelen ser los primeros signos y quizá no provoquen síntomas durante años hasta que aparece una enfermedad más grave del sistema de conducción, arritmias y disfunción del ventrículo izquierdo. El daño cardiaco avanzado conlleva peor pronóstico que otras miocardiopatías, en especial la cardiopatía isquémica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)

Más de 90% de las infecciones no se diagnostica y los casos se identifican con frecuencia en etapa tardía una vez que se desarrollan complicaciones crónicas. La gran mayoría de los individuos infectados con *T. cruzi* es asintomática (p. ej., en la forma indeterminada de la fase crónica). Es importante el conocimiento de la posible enfermedad de Chagas tanto para los médicos generales como para los especialistas, incluidos gastroenterólogos, cardiólogos, neurólogos, obstetras, pediatras e infectólogos. Fuera de las áreas endémicas debe proponerse la detección de la enfermedad de Chagas cuando cualquier individuo latinoamericano tenga síntomas y signos evocadores, incluyendo anomalías en el electrocardiograma (ECG) o mayor riesgo de 1) infección por *T. cruzi* (enfermedad de Chagas en la madre u otros miembros de la familia; origen en un país o área altamente endémicas; antecedentes de transfusiones de sangre no analizada en América Latina); 2) transmisión a otros (p. ej., a través del embarazo o la donación de sangre o de órganos), o 3) reactivación (inmunosupresión actual o pendiente). La detección en los familiares de un caso índice probablemente identificará otros.

DIAGNÓSTICO Y ETAPIFICACIÓN

Confirmación del diagnóstico Las estrategias de diagnóstico dependen de la fase clínica **(cuadro 222-2)**. La detección de parásitos circulantes por microscopia de la sangre con concentración (p. ej., por el método de Strout, microhematócrito) o por análisis basado en ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*]) es el mejor método de diagnóstico cuando el nivel de parasitemia es alto, es decir, durante las fases agudas, incluida la reactivación. Una vez que la parasitemia se vuelve indetectable por microscopia (un punto que marca el final de la fase aguda), el diagnóstico se basa en pruebas inmunológicas que detectan IgG anti-*T. cruzi*. Las técnicas más comunes incluyen un ensayo de inmunoabsorción convencional o recombinante ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) y ensayos de inmunofluorescencia. Dos pruebas serológicas positivas que utilizan diferentes técnicas y se dirigen a distintos antígenos confirman el diagnóstico de la enfermedad de Chagas durante la fase crónica. En presencia de resultados serológicos discordantes, se justifica una tercera prueba serológica. Algunas de las pruebas inmunocromatográficas para el diagnóstico rápido en el mercado tienen la suficiente sensibilidad y especificidad para usarse como de primera línea donde no están disponibles los laboratorios adecuados. Si el resultado de

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 222-1 Características de las etapas de la infección por *Trypanosoma cruzi*

FASE O ESCENARIO	CONTEXTO	APARICIÓN DE LOS PRIMEROS SÍNTOMAS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DURACIÓN	PRONÓSTICO
Aguda (congénita)	~5% de riesgo de transmisión materna al recién nacido	En momento del nacimiento o semanas después del parto	>90% asintomática; linfadenopatía rara, hepatoesplenomegalia, ictericia, dificultad respiratoria, retraso del crecimiento	2-8 semanas	Favorable cuando el bebé nace vivo; tasa desconocida de muerte intrauterina o neonatal
Aguda	Transmisión vectorial; transmisión oral (ingestión de alimentos/bebidas contaminados); transfusión de productos sanguíneos; trasplante de tejidos/ órganos	1-2 semanas después de la transmisión vectorial; puede ser más pronto (días) después de la transmisión oral o más tarde (meses) después de la transfusión/ trasplante	>90% asintomática o enfermedad febril leve; hinchazón local en el sitio de inoculación (párpado [signo de Romaña] o piel [chagoma]); poliadenopatía; esplenomegalia; miocarditis, hepatitis y encefalitis más frecuentes con transmisión oral	4-8 semanas	Mortalidad: 0.1-5% con transmisión oral o miocarditis/encefalitis
Crónica (forma indeterminada)	La respuesta inmunitaria equilibrada después de la fase aguda, disminuye	Sin síntomas	Examen clínico y resultado de electrocardiografía normales	Por toda la vida o hasta fase determinada	Sin mortalidad atribuible
Crónica (forma determinada)	Respuesta inflamatoria predominante (sólo en la miocardiopatía)	Años a décadas después de la infección inicial	Disnea, dolor en el pecho, palpitaciones, síncope, muerte súbita, accidente cerebrovascular, disfagia, regurgitación, estreñimiento, fecaloma, vólvulo, neuropatía periférica	Crónica	Mortalidad a 5 años: 2-63%, dependiendo del grado de daño cardiaco; causas más importantes de muerte: insuficiencia cardiaca y muerte súbita, seguidas de apoplejía
Aguda (reactivación)	Inmunosupresión grave	Variable	Miocarditis, eritema nodoso, paniculitis, lesión cerebral focal similar a *Toxoplasma*, meningoencefalitis	Variable	La mortalidad depende de la rapidez del diagnóstico y tratamiento, y de padecimientos subyacentes

la prueba de diagnóstico rápido es positivo, se necesita al menos un análisis serológico convencional para confirmar la infección.

El diagnóstico de la infección congénita se basa en el examen de la sangre del cordón y/o periférica mediante microscopia o PCR durante los primeros días o semanas de vida. La prueba realizada después de las 4 semanas de edad es más precisa: la PCR más temprana en la vida puede ser falsamente positiva, probablemente debido al paso de fragmentos de DNA de *T. cruzi* de la madre al niño. Si los resultados son negativos, las pruebas serológicas deben realizarse hacia los 9 meses de edad, una vez que se hayan eliminado los anticuerpos maternos. Durante la fase crónica, la sensibilidad limitada (50-80%) de la PCR restringe su utilidad para hacer el diagnóstico primario; sin embargo, puede documentar la falla al tratamiento si arroja resultados positivos después de completar éste. En Estados Unidos, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) brindan pruebas de laboratorio de referencia (véase la información de contacto en la sección de tratamiento).

Etapificación de la enfermedad Una vez confirmada la infección por *T. cruzi*, los médicos deben evaluar la presencia de complicaciones y factores concomitantes que pueden influir en el curso de la enfermedad. La evaluación inicial incluye antecedentes cardiacos, neurológicos y digestivos, y exploración física meticulosos. El ECG de 12 derivaciones con una tira de 30-s es una buena prueba de detección para la miocardiopatía vinculada a la enfermedad de Chagas. Las anomalías encontradas con mayor frecuencia son bloqueo de rama derecha, bloqueo fascicular anterior izquierdo, latidos ventriculares prematuros, trastornos de repolarización, ondas Q y QRS de voltaje bajo **(fig. 222-2)**. El resultado de ECG anormal o la presencia de síntomas cardiacos sugestivos amerita más investigación. La ecocardiografía y la prueba Holter de 24 horas son los métodos preferidos para evaluar la dilatación de la cámara, aneurisma apical, disfunción ventricular y arritmias. Dependiendo de los hallazgos, el manejo se complementa con MRI o estudios electrofisiológicos. Las investigaciones gastroenterológicas se realizan en pacientes con síntomas sugestivos, como disfagia y estreñimiento grave. La esofagografía con bario y el enema son procedimientos de diagnóstico de primera línea, que pueden complementarse con manometría esofágica. Se diagnostica megacolon cuando el diámetro del colon sigmoide o descendente es ≥6.5 cm.

Se deben investigar las comorbilidades, incluidos otros factores de riesgo cardiovascular, padecimientos inmunosupresores y otras infecciones crónicas (p. ej., con *Strongyloides stercoralis* o VIH).

TRATAMIENTO

Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

Sólo dos medicamentos, benznidazol y nifurtimox **(cuadro 222-3)**, han demostrado eficacia contra la infección por *T. cruzi* cuando se administran durante ≥30 días. Si bien estos medicamentos se han utilizado desde principios de la década de 1970, quedan muchas preguntas sobre su modo de acción y eficacia en las diferentes etapas de la infección. El objetivo del tratamiento depende de la etapa clínica; los objetivos generales son curar a los pacientes que tienen infección o reactivación, para reducir la morbilidad, y para prevenir la progresión en etapas tardías. El tratamiento es más efectivo durante la fase aguda (incluida la

CUADRO 222-2 Procedimientos diagnósticos de elección en las etapas clínicas de la infección por *T. cruzi*

ETAPA	TÉCNICA DE ELECCIÓN	MUESTRA	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Aguda	Microscopia después de la concentración, PCR	Sangre periférica, líquido cefalorraquídeo u otros líquidos corporales	Positividad en una prueba
Aguda (congénita temprana durante los primeros 9 meses de vida)	Microscopia después de la concentración, PCR	Sangre medular o periférica	Positividad en una prueba
Crónica (formas indeterminada y determinada)	Serología	Sangre periférica	Positividad en dos pruebas con diferentes técnicas y antígenos
Reactivación	Microscopia después de la concentración, PCR	Sangre periférica, líquido cefalorraquídeo u otros líquidos corporales	Positividad con evidencia de aumento de parasitemia en muestras seriadas o carga de parásitos extremadamente alta

PCR, reacción en cadena de la polimerasa

Biblioteca Médica Virtual

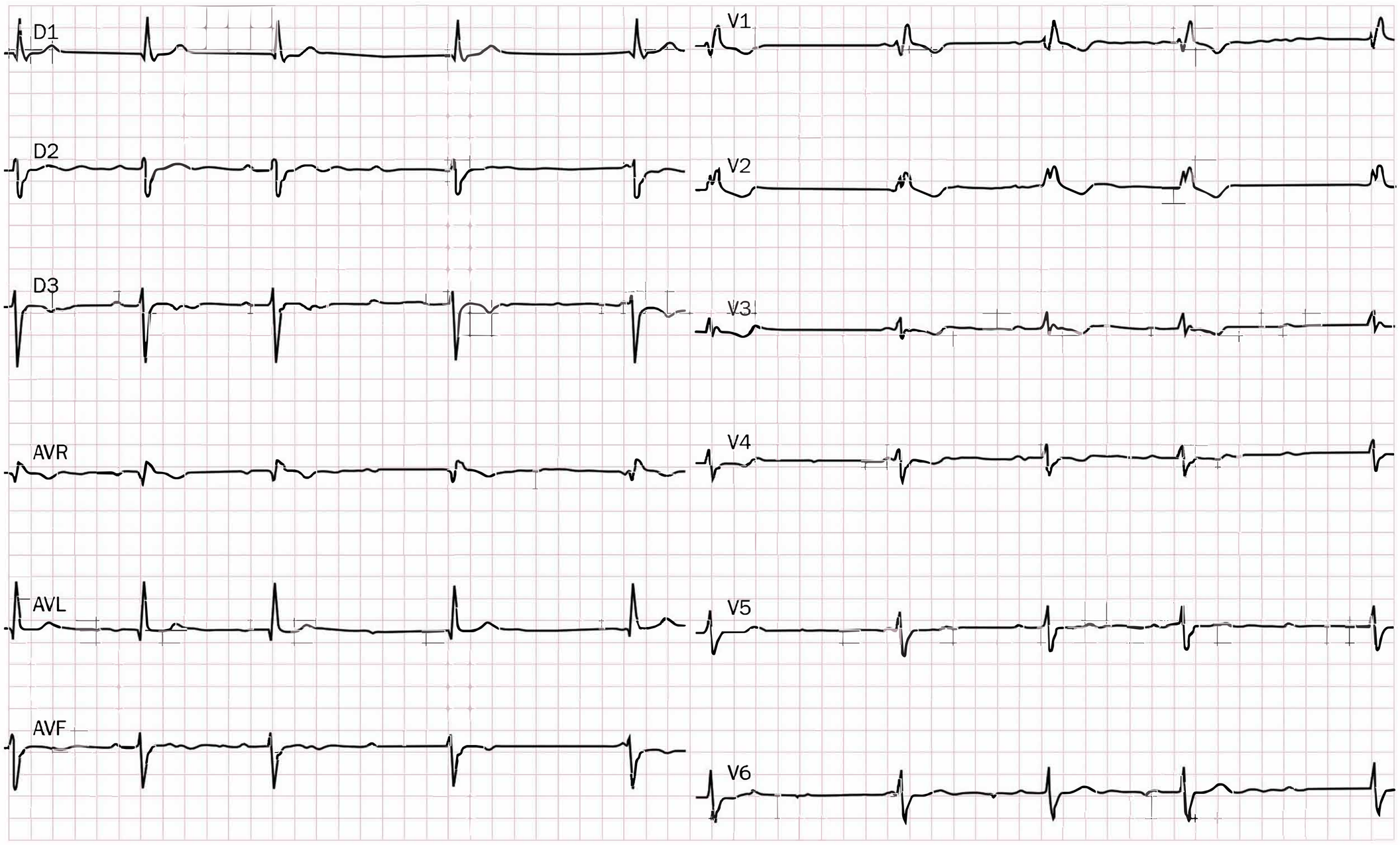


FIGURA 222-2 Electrocardiograma de un paciente de 43 años que muestra bradicardia con bloqueos auriculoventricular de segundo y tercer grado (tipo 1), fascicular anterior izquierdo y de rama derecha alternantes.

congénita) y la fase crónica temprana (p. ej., en enfermos <18 años de edad), con 60-100% de tasa de curación. No se ha precisado la eficacia del tratamiento durante la forma indeterminada de la fase crónica en pacientes >18 años de edad; sin embargo, el tratamiento puede proteger contra el desarrollo de daño cardiaco más adelante en la vida y reduce drásticamente el riesgo de transmisión vertical cuando se administra antes de la concepción. En adultos con miocardiopatía crónica, el benznidazol no tiene impacto en la progresión de la enfermedad ni en el riesgo de mortalidad; ni el benznidazol ni el nifurtimox son efectivos contra las complicaciones digestivas. El tratamiento está contraindicado durante el embarazo y en insuficiencia renal o hepática avanzada. Los regímenes preferidos y la tolerancia al medicamento varían con la edad. Los efectos colaterales son más frecuentes entre los adultos, quienes tienen mayor riesgo de interrupción prematura del tratamiento (cuadro 222-3). Como el benznidazol parece ser mejor tolerado que el nifurtimox en adultos, es el medicamento recomendado en este rango de edad. Se necesita supervisión clínica y biológica estrecha (p. ej., semanal) durante el tratamiento. Si bien el tratamiento se prescribe por lo general durante 60 días, la duración óptima aún es un tema de debate, con interés creciente en cursos más cortos.

El tratamiento debe realizarse en todos los niños, las mujeres en edad fértil, los pacientes en fase aguda y con reactivación. Dadas las incertidumbres sobre el impacto del tratamiento, la decisión de tratar a los enfermos >18 años que tienen la forma indeterminada de la fase crónica se debe tomar de manera individual después de discutir pros y contras con el paciente. La prueba de embarazo negativa es obligatoria antes de iniciar el tratamiento ya que no se ha demostrado que los medicamentos recomendados sean inocuos en este caso. La eficacia del tratamiento de segunda línea (p. ej., nifurtimox después del fracaso con benznidazol) no se ha evaluado hasta la fecha.

La eficacia limitada de los regímenes actuales y la comprensión de que los parásitos vivos impulsan los procesos inmunopatológicos han alimentado el interés en nuevos abordajes terapéuticos. Esto incluye la adición de intervenciones inmunomoduladoras al tratamiento antiparasitario y el uso de combinaciones de fármacos antiparasitarios. Los medicamentos están disponibles a través de la línea telefónica de los CDC (404-718-4745 o parasites@cdc.gov), el servicio de medicamentos de los CDC (404-639-3670) o el centro de operaciones de emergencia de los CDC (770-488-7100). En 2017, la FDA aprobó el benznidazol para el tratamiento de niños de 2-12 años de edad.

TRATAMIENTO NO ETIOLÓGICO

El manejo de la miocardiopatía de Chagas sigue por lo general las guías de manejo para insuficiencia cardiaca, alteraciones de la conducción o

CUADRO 222-3 Regímenes de tratamiento de la enfermedad de Chagas y reacciones adversas al benznidazol y nifurtimox

FÁRMACO	RÉGIMEN	DURACIÓN	EFECTOS ADVERSOS EN ADULTOS (FRECUENCIA)	SUSPENSIÓN PREMATURA
Benznidazol	Edad <12 años: 5-7.5 mg/kg por día en 2 dosis Edad >12 años: 5 mg/kg por día en 2 dosis	30-60 días	Dermatitis alérgica (29-50%), anorexia y pérdida de peso (5-40%), parestesias (0-30%), neuropatía periférica (0-30%), náuseas y vómitos (0-5%), leucopenia y trombocitopenia (<1%)	7-20%
Nifurtimox	Edad <10 años: 15-20 mg/kg por día en 3 o 4 dosis Edad 11-16 años: 12.5-15 mg/kg por día en 3 o 4 dosis Edad >16 años: 15 mg/kg por día en 3 o 4 dosis	60-90 días	Anorexia y pérdida de peso (50-81%), náuseas y vómitos (15-50%), malestar abdominal (12-40%), cefaleas (13-70%), mareos y vértigo (12-33%), ansiedad y depresión (10-49%), insomnio (10-54%), mialgias (13-30%), neuropatía periférica (2-5%), pérdida de memoria (6-14%), leucopenia (<1%)	6-44%

Fuente: Bern C: N Engl J Med 373:456, 2015.

Biblioteca Médica Virtual

arritmias ventriculares por otras causas. Dado el alto riesgo de muerte súbita, debe considerarse el inicio temprano del tratamiento con amiodarona o la implantación de un desfibrilador cardioversor en presencia de anomalías electrofisiológicas patológicas. Se recomienda la anticoagulación para la prevención primaria y secundaria de eventos cardioembólicos en presencia de un trombo intramural o aneurisma apical; está justificado el control estricto de otros factores de riesgo cardiovascular. La miocardiopatía de Chagas es una indicación prominente para el trasplante de corazón en Latinoamérica; algunas pruebas indican que los resultados son mejores que en la miocardiopatía por otras etiologías. La inmunosupresión posterior al trasplante requiere vigilancia estrecha, dado el alto riesgo de reactivación.

El tratamiento de las enfermedades en la motilidad digestiva incluye asesoramiento dietético y comidas ricas en fibra e hidratación, con porciones más pequeñas que se consumen con mayor frecuencia. Los fármacos que liberan el esfínter esofágico inferior (p. ej., nifedipina o dinitrato de isosorbida antes de las comidas), la dilatación neumática con globo o la miotomía laparoscópica mejoran los síntomas gastrointestinales superiores en la etapa inicial. El uso de la toxina botulínica es efectivo, pero requiere inyecciones repetidas. Los laxantes y enemas alivian el estreñimiento crónico en la mayoría de los pacientes. La cirugía está indicada en pacientes con síntomas angustiantes que son refractarios al tratamiento médico.

SEGUIMIENTO CLÍNICO

Definir la cura óptima después del tratamiento es aún muy desafiante y es un tema crucial de investigación. Si bien la búsqueda de biomarcadores (incluso a través de la proteómica) para identificar los primeros indicadores de la respuesta al tratamiento es prometedora, los estudios serológicos son todavía la piedra angular del seguimiento postratamiento en la fase aguda. En la crónica, no hay un estudio de valor comprobado para la documentación de la respuesta. El tiempo necesario para la seroconversión negativa después del tratamiento depende de la duración de la infección. El intervalo es corto (por lo general meses) cuando la infección se trata durante la fase aguda (incluida la congénita), por el contrario, se requieren décadas en los adultos infectados durante la infancia. El resultado positivo en la PCR posterior al tratamiento indica fracaso de este último, aunque debido a la baja sensibilidad de la PCR durante la fase crónica no es posible confirmar el resultado negativo. El estado de los pacientes con resultados negativos de la PCR, pero la serología positiva persistente es, por tanto, incierto, pero estos pacientes deben considerarse potencialmente infecciosos siempre que las pruebas serológicas continúen arrojando resultados positivos. Todos los pacientes, bajo tratamiento o no, deben ser vigilados con regularidad. La evaluación anual básica incluye la toma de antecedentes para la detección de nuevos síntomas, el examen clínico y el ECG de 12 derivaciones.

PREVENCIÓN

En ausencia de una vacuna, son necesarias medidas preventivas: primaria (prevención de la transmisión de *T. cruzi*), secundaria (prevención de complicaciones) y terciaria (reducción de la morbilidad y mortalidad). Se está implementando la detección en donaciones de sangre en áreas endémicas y en países a los que los grupos de alto riesgo están emigrando, y la detección debe extenderse a la donación de órganos. Cuando se mantiene durante periodos prolongados, el control de los vectores es una estrategia efectiva y rentable para frenar la transmisión intradomiciliaria. Los mosquiteros impregnados con insecticida (como los utilizados para la malaria) brindan protección individual contra las picaduras de insectos reduviidae. La detección en mujeres migrantes latinoamericanas embarazadas y en edad fértil ha sido muy rentable en España, aunque el costo por caso detectado varía con la prevalencia de la infección en la población objetivo. La identificación temprana de los casos mediante la detección pasiva y activa de la población en riesgo, junto con la provisión de tratamiento, puede reducir el riesgo de complicaciones y transmisión secundaria, en especial la congénita. Finalmente, la identificación y el tratamiento de complicaciones cardiacas y la prevención de eventos cardioembólicos en etapa temprana influyen positivamente en la evolución de la enfermedad.

CONSIDERACIONES GLOBALES



Con su expansión geográfica, la enfermedad de Chagas se ha convertido en un problema de salud mundial, que afecta sobre todo a personas vulnerables en cuatro continentes. Como con otras enfermedades tropicales descuidadas, es limitado el progreso por falta de investigación y compromisos políticos y financieros; por ejemplo, la producción y el registro de medicamentos existentes y el acceso a ellos siguen siendo problemáticos en muchos países, incluido Estados Unidos. La investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos se ven agravados por la falta de incentivos financieros; es probable que el futuro de la enfermedad de Chagas esté influenciado por fenómenos globales. Los cambios climáticos, el envejecimiento de la población, la prevalencia creciente de comorbilidades no transmisibles (p. ej., diabetes, hipertensión) en países de bajos y medianos ingresos y el uso creciente de fármacos inmunosupresores probablemente afecten la epidemiología, la evolución clínica y la carga de la enfermedad de Chagas. Para hacer frente a estos desafíos, deben ampliarse y mejorarse las intervenciones clínicas, de salud pública y políticas en áreas de prevalencia alta u oculta (p. ej., en la región del Chaco en Argentina, Bolivia y Paraguay y en México, Europa occidental y en Estados Unidos, respectivamente).

TRIPANOSOMIASIS HUMANA AFRICANA (HAT, ENFERMEDAD DEL SUEÑO)

DEFINICIÓN

La HAT es una enfermedad potencialmente mortal causada por la infección con parásitos protozoarios extracelulares que se transmiten por moscas tse tsé en el África subsahariana. *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense* son las dos subespecies patogénicas que afectan a los humanos; sus características epidemiológicas y clínicas difieren en gran medida.

EPIDEMIOLOGÍA



El rango geográfico de HAT está restringido al África subsahariana en línea con la distribución de su vector, la mosca tse tsé (especie *Glossina*, **fig. 222-3**); la HAT debida a *T. b. gambiense* es endémica en 24 países de África occidental y central. Entre 1999 y 2015, el número de casos informados disminuyó en 90% (de 27 862 a 2 733) como resultado de las medidas de control exitosas basadas en la detección sistemática de poblaciones en riesgo, confirmación diagnóstica y tratamiento de individuos infectados. Durante el mismo periodo, el número de casos reportados de HAT debido a *T. b. rhodesiense* cayó en 89% (de 619 a 71) en los 13 países endémicos de África oriental y suroriental, sin embargo, la proporción de casos reportados a no reportados sigue siendo incierta para la enfermedad causada por ambas especies. En 2015, la mayoría de los casos de HAT por *T. b. gambiense* fue reportada por la República Democrática del Congo (RDC, 86%), mientras que Malawi y Uganda reportaron la mayoría de los casos causados por *T. b. rhodesiense* (42 y 39%, respectivamente). Las distribuciones geográficas de *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense* no se superponen, pero las dos especies están presentes en distintas regiones de Uganda y la RDC. La Organización Mundial de la Salud está elaborando una hoja de ruta para la eliminación de HAT como un problema de salud pública; el objetivo es disminuir la frecuencia de nuevos casos a <1 por cada 10 000 personas en áreas endémicas para 2020.

Los humanos son el reservorio predominante o exclusivo de *T. b. gambiense*. Se reportaron casos raros de transmisión vertical (en el útero) o transfusional, pero casi todos los pacientes están infectados por la picadura de moscas tse tsé durante sus actividades diarias a lo largo o cerca de los ríos, donde viven y se reproducen las moscas. Por el contrario, *T. b. rhodesiense* causa zoonosis en una variedad de animales salvajes y domesticados (p. ej., antílopes y ganado), que actúan como reservorios. Los humanos son infectados por *T. b. rhodesiense* por las picaduras de tse tsé en la sabana boscosa. Los recolectores de miel, guardaparques, cazadores furtivos y recolectores de leña están en riesgo particular. Los casos importados de HAT se diagnostican en ocasiones entre los inmigrantes africanos y otros viajeros. Mientras que los viajeros a largo plazo (>30 días) tienen un mayor riesgo de HAT por *T. b. gambiense*, la mayoría de los casos importados de HAT por *T. b. rhodesiense* se ve en viajeros a corto plazo, por lo general después de visitas a parques de juegos.

PATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

T. b. rhodesiense y *T. b. gambiense*, a diferencia de otras especies de tripanosomas, pueden infectar a los humanos porque resisten los factores líticos en el suero, a saber, la apolipoproteína L-1. La proteína vinculada con la resistencia sérica es responsable de la resistencia en *T. b. rhodesiense*, mientras que otros mecanismos, en particular el gen de glucoproteína (TgsGP) específico de *T. b. gambiense,* son usados por éste.

Los tripanosomas se transmiten a los humanos por la picadura de la mosca tse tsé, proliferan e inducen una reacción inflamatoria local que a veces es clínicamente evidente como un chancro. Luego se diseminan a la sangre y linfa, y los ganglios linfáticos se agrandan después de la infiltración

Biblioteca Médica Virtual

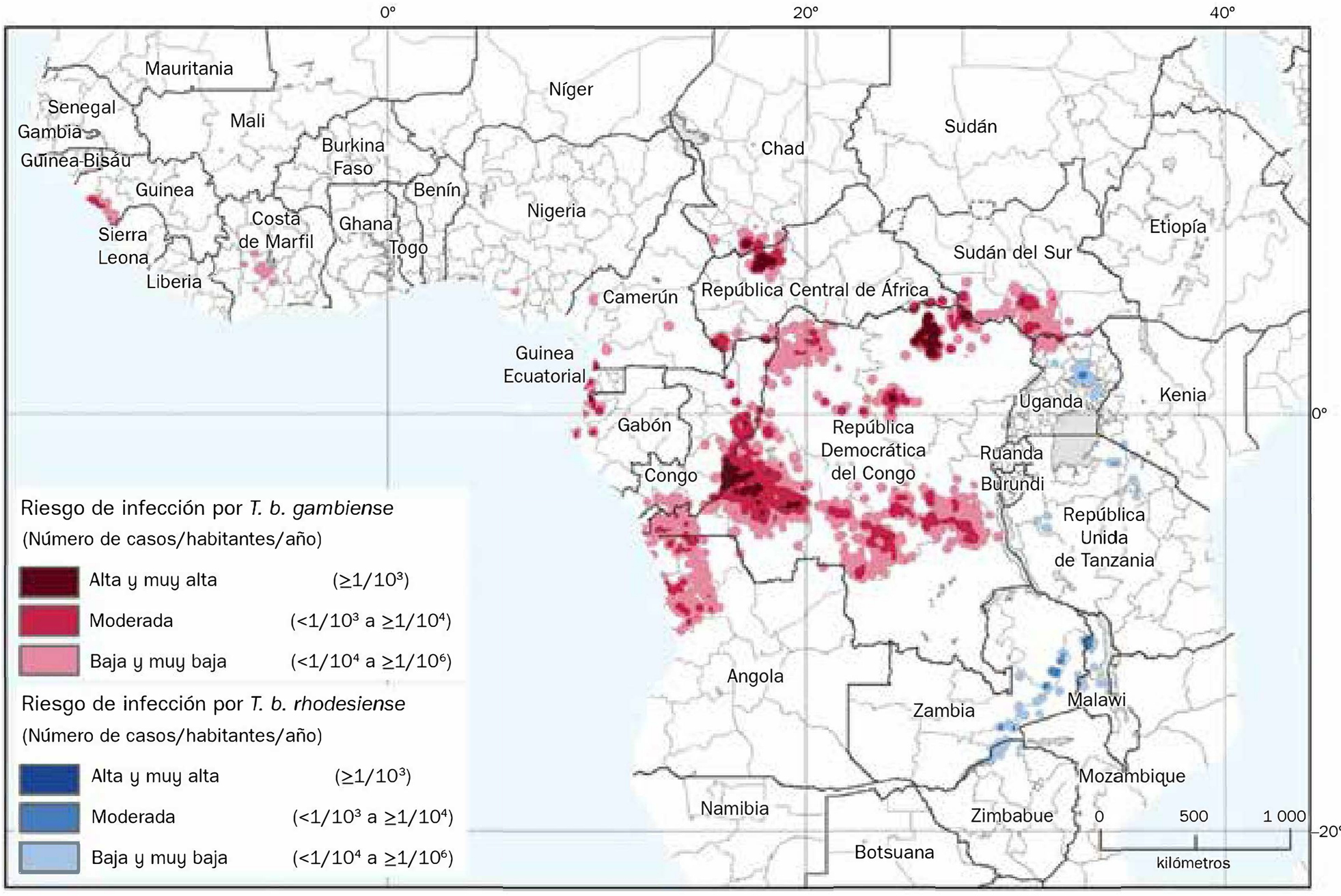


FIGURA 222-3 Áreas en riesgo de tripanosomiasis humana africana, 2010-2014. *(Cortesía de Jose Ramon Franco MD).*

por células mononucleares y linfocitos. El grado de agrandamiento del hígado y el bazo suele ser de leve a moderado, con infiltración de células mononucleares como característica destacada. Los tripanosomas se multiplican en la sangre, pero su presencia y densidad varían; esta variación se debe principalmente a un proceso cíclico de evasión inmunitaria, por el cual la población del parásito puede ser diezmada por la respuesta inmunitaria del hospedador hasta el surgimiento de parásitos descendientes que expresan una variante diferente de glucoproteína de superficie a la cual el sistema inmunológico está temporalmente ciego. Cada genoma de tripanosoma codifica un repertorio de ~1 000 variantes de glucoproteínas de superficie entre las cuales los parásitos pueden cambiar genéticamente. Los tripanosomas también se multiplican en los tejidos extravasculares durante la primera etapa de la enfermedad. La piel, los músculos esqueléticos, las membranas serosas (peritoneo, pleura y pericardio) y el corazón quizá estén involucrados, con infiltración intersticial de células mononucleares y vasculitis evidente en el examen microscópico. Son características comunes de la infección por *T. b. rhodesiense* la miocarditis y pericarditis con degeneración miocárdica y hemorragia intersticial.

El SNC es invadido semanas a meses (*T. b. rhodesiense*) o meses a años (*T. b. gambiense*) después de la infección inicial. Esta invasión corresponde a la segunda etapa de HAT, que se define por la presencia de tripanosomas o células mononucleares en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La sustancia blanca es predominantemente afectada, con proliferación perivascular de astrocitos, células de microglia y células de Mott (morulares) que contienen IgM en las vacuolas intracelulares. La ubicación de las lesiones de la materia blanca en el cerebro se correlaciona con las principales características clínicas neurológicas. Se respetan la corteza cerebral y las neuronas hasta las etapas terminales de la enfermedad. Debido a que predominan las lesiones inflamatorias reversibles sobre la destrucción irreversible del tejido, los síntomas y signos neuropsiquiátricos se resuelven parcial o completamente durante o después del tratamiento de la segunda etapa de la HAT.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Tripanosomiasis humana africana

La HAT suele ser letal en ausencia de tratamiento, y éste es más simple y seguro durante la primera etapa de la enfermedad, por tanto, es crucial el diagnóstico temprano; los médicos deben incluir HAT en el diagnóstico diferencial de varios síndromes clínicos cuando un paciente ha viajado o vivido en países del África subsahariana en riesgo, y la obtención de antecedentes de viajes recientes y remotos es un requisito previo para el diagnóstico. En particular, debe sospecharse la HAT debida a *T. b. gambiense* en pacientes con fiebre persistente e intermitente o cefaleas, trastornos neuropsiquiátricos progresivos y signos biológicos de inflamación sistémica, incluso si la última exposición se produjo hace varios años. Debe sospecharse la HAT debida a *T. b. rhodesiense* en pacientes con enfermedad febril aguda y exposición reciente a moscas tse tsé en un país del este de África, en especial si las pruebas de diagnóstico para la malaria son negativas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las presentaciones clínicas de HAT por *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense* por lo general difieren. La HAT por *T. b. gambiense* es una enfermedad de evolución lenta con un largo periodo de incubación (meses a años) y evolución prolongada, por el contrario, la HAT por *T. b. rhodesiense* es una enfermedad febril aguda con periodo de incubación corto (<3 semanas) y evolución más corta (semanas a meses). Hay excepciones a este patrón clásico. Se han comunicado las formas agudas de HAT por *T. b. gambiense*, en especial entre viajeros, y las formas crónicas de HAT por *T. b. rhodesiense* ocurren en el rango sureste de su distribución geográfica (por ejemplo, Zambia y Malawi). La tripanotolerancia, es decir, la persistencia a largo plazo de parásitos sin características clínicas de enfermedad, se informa cada vez más para *T. b. gambiense*. La coinfección por VIH no parece predisponer a las personas a un mayor riesgo de HAT y se desconoce el impacto del virus sobre la presentación clínica de HAT.

T. b. gambiense Se reporta la aparición de chancro por tripanosoma en una proporción importante de viajeros, pero rara vez en pacientes que viven en áreas endémicas, donde el nódulo no purulento, doloroso y pruriginoso fácilmente llega a confundirse con la picadura de otro artrópodo. El chancro desaparece de manera espontánea en 1 a 3 semanas.

CARACTERÍSTICAS SISTÉMICAS Después de un periodo de incubación asintomático que dura por lo general semanas o meses, pero en ocasiones años, los pacientes pueden presentarse con fiebre irregular e intermitente, a ve-

Biblioteca Médica Virtual

ces acompañada de fatiga, malestar general y mialgia. La fiebre es más frecuente entre los viajeros que entre los nativos, pero la ausencia de ésta de ninguna manera descarta la enfermedad. Las erupciones circinadas o serpiginosas, comúnmente llamadas *tripánides*, pueden ocurrir en el tronco y en las partes proximales de las extremidades. Las tripánides son casi imposibles de detectar en la piel oscura y sólo se reportan en los caucásicos. El prurito es un síntoma común pero inespecífico que afecta hasta a la mitad de los pacientes durante la segunda etapa. En ocasiones hay edema indoloro de la cara y las extremidades y ocurre durante la primera fase.

Los ganglios linfáticos agrandados, un signo clásico de HAT, se detectan en 38-85% de los pacientes en ambas etapas de la enfermedad. Es esencial la palpación cervical en pacientes con sospecha de HAT. El grupo cervical lateroposterior (signo de Winterbottom) y el supraclavicular son los más comúnmente afectados. Los ganglios linfáticos son móviles, suaves al principio, duros más tarde e indoloros. Una proporción variable de pacientes presenta hepatoesplenomegalia leve a moderada. Los signos de miocarditis y pericarditis en ocasiones se detectan por ECG y ecocardiografía, pero por lo general son clínicamente silentes. Los síntomas de HAT pueden simular hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal, pero las pruebas de función tiroidea y suprarrenal producen resultados normales. Son comunes en los pacientes en la segunda etapa la pérdida de la libido, impotencia y amenorrea, con disminución de los niveles de testosterona y estradiol, y es muy probable que sean causados por la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis.

CARACTERÍSTICAS NEUROPSIQUIÁTRICAS La mayoría de los pacientes con enfermedad en la segunda etapa no presenta signos y síntomas neuropsiquiátricos específicos o sólo son leves, y cuando se desarrollan tienden a ser tardíos en la evolución de la enfermedad. Por el contrario, algunas características inespecíficas, como las cefaleas y cambios en el estado de ánimo y el comportamiento, están presentes en ambas etapas de la enfermedad, pero se vuelven más permanentes y graves durante la segunda. Como ya se mencionó, la HAT es conocida como "enfermedad del sueño" debido a diversas alteraciones de éste (somnolencia diurna, insomnio nocturno) que son más pronunciadas más adelante en la segunda etapa. La desregulación del ciclo diario del sueño/vigilia y la fragmentación de los patrones de sueño son característicos. Según el área del cerebro afectada también llegan a desarrollarse varios síndromes neurológicos, incluidos trastornos relacionados con la vía piramidal (p. ej., debilidad motora, casos raros de hemiplejía), relacionados con la vía extrapiramidal (p. ej., rigidez, paratonía) y relacionados con el cerebelo. (p. ej., ataxia, marcha anormal). También se han reportado temblores finos, mioclono en reposo y movimientos anormales (atetoides o coreicos). El trastorno mental es una característica clave de HAT y puede ser diagnosticado erróneamente con facilidad como enfermedad psiquiátrica primaria. Las presentaciones comunes son comportamiento antisocial o agresivo, trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, irritabilidad, indiferencia), apatía o hiperactividad y depresión o psicosis (por ejemplo, delirio, alucinaciones). En la etapa final de la enfermedad, hay disminución de la conciencia, demencia y, a veces, epilepsia, lo que conduce a coma, úlceras por presión, neumonía por aspiración u otras infecciones bacterianas y finalmente la muerte.

T. b. rhodesiense La presentación clínica de HAT por *T. b. rhodesiense* puede ser similar a la de HAT por *T. b. gambiense* en áreas que característicamente albergan genotipos de parásitos específicos y factores del huésped (p. ej., Zambia, Malawi). La forma aguda típica con un periodo de incubación <3 semanas ocurre en el rango norte de distribución de la enfermedad (p. ej., Tanzania, Uganda) y en viajeros. El chancro tripanosómico inicial es clínicamente similar al observado en HAT por *T. b. gambiense* pero es más común, especialmente entre los viajeros.

CARACTERÍSTICAS SISTÉMICAS La fiebre puede ser elevada y ocurre tanto en pacientes de primera y segunda etapas, a menudo en vinculación con cefaleas y con mialgia difusa y artralgias; quizá haya prurito y edema de la cara y piernas. Se han comunicado linfadenopatías en proporciones variables en ambas etapas de la enfermedad y afectan predominantemente a las regiones submandibular, axilar e inguinal; fueron documentadas en una minoría de pacientes hepatomegalia y esplenomegalia leve a moderada. La miocarditis y pericarditis parecen influenciar la evolución y resultado clínicos, a pesar de que las características clínicas de la insuficiencia cardiaca o arritmia no fueron hallazgos prominentes en series grandes de casos. Por el contrario, se han informado en viajeros anomalías de la conducción, con diversos grados de bloqueo auriculoventricular. En ocasiones hay en etapa terminal características semejantes a la sepsis, con coagulación intravascular diseminada y falla de múltiples órganos.

CARACTERÍSTICAS NEUROPSIQUIÁTRICAS Se reportan síntomas y signos neuropsiquiátricos en HAT por *T. b. rhodesiense* con frecuencia variable, pero en general son similares a los descritos anteriormente para HAT por *T. b. gambiense*. La notable excepción en la enfermedad por *T. b. rhodesiense* es la evolución más rápida hacia el coma y la muerte.

DIAGNÓSTICO

Las características clínicas y biológicas de HAT por *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense* (anemia, trombocitopenia, niveles elevados de proteína C reactiva e IgM) no son suficientemente específicas y los regímenes farmacológicos actuales no son lo bastante simples y seguros para permitir el inicio del tratamiento sólo con base en la sospecha. Es obligatoria la confirmación diagnóstica en todos los pacientes.

T. b. gambiense El diagnóstico de HAT por *T. b. gambiense* se basa en un abordaje de tres pasos: detección, confirmación del diagnóstico y estadificación.

DETECCIÓN Los métodos inmunológicos (serológicos) constituyen la herramienta de detección preferida. La prueba de aglutinación en tarjeta para la tripanosomiasis (CATT, *card agglutination test for trypanosomiasis*) se ha utilizado en la mayoría de las áreas endémicas durante varias décadas. El reactivo de la prueba contiene tripanosomas teñidos, liofilizados de tipos seleccionados con antígenos variables. Si hay anticuerpos específicos en sangre o el suero del paciente, es posible ver la aglutinación a simple vista. La sensibilidad de CATT en sangre o suero sin diluir es de 69-100% (>90% en la mayoría de los estudios), con alguna variación regional; su especificidad es de 84-99%. La CATT y el equipo vinculado (p. ej., un rotador) son fabricados y distribuidos por el Instituto de Medicina Tropical en Amberes, Bélgica, pero no están lo bastante disponible fuera de las áreas endémicas. En los últimos años, se desarrollaron y comercializaron ensayos de flujo lateral, primero basados en parásitos completos y más tarde en antígenos recombinantes; su rendimiento diagnóstico parece similar al de la CATT. Otros formatos de pruebas serológicas (ELISA, inmunofluorescencia, hemaglutinación indirecta) están disponibles en algunos laboratorios de referencia tanto en países endémicos como en no endémicos.

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA La observación microscópica de tripanosomas en la linfa, sangre o LCR confirma el diagnóstico. La observación directa de tripanosomas móviles en una preparación húmeda de linfa obtenida por punción de un ganglio linfático cervical es simple y barata, pero tiene sensibilidad limitada (50-65% en la mayoría de los estudios). Los tripanosomas pueden encontrarse en la sangre, pero existen a menudo en densidades bajas, por tanto, los frotis de sangre delgados y gruesos teñidos tienen sensibilidad muy baja. La sensibilidad mejora (hasta en 40 o 60% en la mayoría de los estudios) con la técnica de centrifugación del microhematócrito, que se basa en el examen microscópico de la capa blanquecina leucocitaria después de la centrifugación de 4-6 tubos de microhematócrito. El método más sensible (~90%) es la técnica de centrifugación en miniatura de intercambio de aniones, que se basa en la visualización de tripanosomas en eluato después del paso de un gran volumen (500 µL) de sangre a través de una columna de intercambio aniónico y su posterior centrifugación.

ESTADIFICACIÓN Siempre que el tratamiento de HAT de primera y segunda etapas difiera, la estadificación sigue siendo un paso de diagnóstico obligatorio y se basa en el examen del LCR obtenido por punción lumbar. La HAT en la segunda etapa se define por la presencia en LCR de un recuento elevado de leucocitos (>5/µL) y de tripanosomas; este último se detecta en la cámara de recuento celular o, preferiblemente, después de la centrifugación del LCR.

Se desarrollaron varios métodos moleculares basados en PCR o amplificación isotérmica mediada por asa, basados sobre todo en la detección de DNA de copias múltiples del grupo Trypanozoon (al que pertenece *T. brucei*) o el gen TgsGP de copia única del *T. b. gambiense*. Ninguno de estos métodos ha sido completamente validado con fines de diagnóstico y un resultado positivo de su aplicación a la sangre debe interpretarse como sospecha en lugar de HAT confirmada. Los métodos moleculares aplicados al LCR (para detectar biomarcadores) no son más precisos que los clásicos para la estadificación y han producido resultados positivos falsos en una proporción importante de casos.

T. b. rhodesiense El diagnóstico de HAT por *T. b. rhodesiense* es por lo general más simple porque los parásitos son más numerosos en los líquidos corporales. En ocasiones pueden visualizarse en el aspirado de un

Biblioteca Médica Virtual

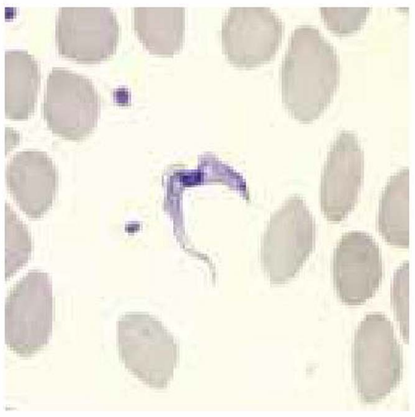


FIGURA 222-4 ***Trypanosoma brucei rhodesiense*** **en sangre** (frotis delgado, tinción de Giemsa). *(Crédito al equipo de DPDx, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.)*

chancro. En vista de la falta de pruebas serológicas disponibles y la alta sensibilidad de los métodos de detección de parásitos en sangre, montajes húmedos y frotis delgados/gruesos **(fig. 222-4)**, el microhematócrito u otras técnicas de concentración se usan tanto para la detección como para la confirmación. Para la etapificación, la definición y los métodos utilizados son los mismos que para HAT por *T. b.gambiense*.

TRATAMIENTO

Tripanosomiasis humana africana (HAT)

El tratamiento de HAT se basa en el manejo de apoyo general (p. ej., rehidratación, tratamiento del dolor), tratamiento de infecciones concomitantes (p. ej., paludismo, neumonía) y tratamiento antiparasitario. Las modalidades de tratamiento antitripanosómico dependen de la especie de *Trypanosoma*, etapa de la enfermedad y presencia de contraindicaciones **(cuadro 222-4)**.

T. B. GAMBIENSE

El isetionato de pentamidina es altamente efectivo (>95%) contra la primera etapa de HAT por *T. b. gambiense*. En general, es bien tolerado y, por tanto, es factible administrarse en centros de atención de la salud periféricos en países endémicos **(fig. 222-5)**; es común la hipotensión después de la inyección, pero por lo general leve. En ocasiones se produce hipoglucemia o hiperglucemia, pero la diabetes permanente es muy rara. Es común el dolor en el sitio de la inyección después de las aplicaciones intramusculares (IM), pero son raros los abscesos locales estériles o bacterianos si se toman precauciones asépticas básicas. Los eventos adversos graves, como la pancreatitis aguda y la anafilaxis, son muy raros.

El tratamiento de combinación con nifurtimox-eflornitina también es extremadamente efectivo (tasa de curación >95%) y es más seguro que 14 días de monoterapia con eflornitina para el tratamiento de la segunda etapa de la HAT por *T. b. gambiense*. Las reacciones adversas comunes incluyen trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal), cefaleas, anorexia, y toxicidad reversible de la médula ósea (anemia, leucopenia); se reportan convulsiones y psicosis en menos de 5% de los pacientes.



FIGURA 222-5 **Inyección intramuscular de pentamidina** por una enfermera en un centro de salud de la aldea, provincia Oriental, República Democrática del Congo.

T. B. RHODESIENSE

La suramina se utilizó durante >90 años y sigue siendo el tratamiento de elección para la primera etapa de HAT por *T. b. rhodesiense*; son eventos adversos frecuentes pirexia y nefrotoxicidad que, por lo general son leves y reversibles, pero requieren vigilancia de la albuminuria y la función renal antes de cada dosis.

Ya que la eflornitina es ineficaz contra *T. b. rhodesiense*, el melarsoprol, un derivado a base de arsénico, sigue siendo el único tratamiento existente para la segunda etapa de HAT por *T. b. rhodesiense*. La encefalopatía reactiva es un evento adverso potencialmente mortal que se produce en 5-18% de los pacientes, con mortalidad de 10-70%. Se desconoce la eficacia de la administración concomitante de prednisolona en dosis altas para prevenir la encefalopatía reactiva en pacientes con HAT por *T. b. rhodesiense*. Otras reacciones adversas graves, pero menos frecuentes al melarsoprol incluyen dermatitis exfoliativa, diarrea sanguinolenta, neuropatía periférica, disfunción renal y toxicidad hepática. La flebitis es común, al igual que la necrosis de los tejidos blandos si se administra el medicamento accidentalmente por vía paravenosa.

CUADRO 222-4 Tratamiento de la tripanosomiasis humana africana (HAT)

ENFERMEDAD Y ETAPA	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN		TRATAMIENTO ALTERNATIVO
	FÁRMACO Y VÍA	DOSIS Y DURACIÓN	
HAT por *T. b. gambiense*[a]			
Primera etapa	Isetionato de pentamidina IM o IV[a]	4 mg/kg por día durante 7 días	Suramina IV[b]
Segunda etapa	Eflornitina IV + nifurtimox VO	Eflornitina: 200 mg/kg cada 12 h durante 7 días Nifurtimox: 5 mg/kg cada 8 h durante 10 días	Eflornitina IV: 100 mg/kg cada 6 h por 14 días[c]
HAT por *T. b. rhodesiense*			
Primera etapa	Suramina IV	4-5 mg/kg en el día 1 seguido de 5 inyecciones semanales de 20 mg/kg (p. ej., días 3, 10, 17, 24, 31)[d]	Isetionato de pentamidina IM o IV[e]
Segunda etapa	Melarsoprol IV	2.2 mg/kg por día por 10 días	—

[a] Para la administración IV, debe usarse infusión lenta (60-120 min). [b] Utilizar sólo si existe contraindicación estricta para la pentamidina y después de descartar oncocercosis concomitante (por la cual existe riesgo de reacción inmunitaria grave a la suramina). La dosis y duración son las mismas que para la primera etapa para HAT por *T. b. rhodesiense*. [c] Usar si hay contraindicaciones para nifurtimox, como alergia, epilepsia grave o psicosis. [d] La dosis máxima es de 1 g por inyección; el medicamento debe diluirse en agua destilada. [e] Usar a la misma dosis y por la misma duración que para la primera etapa de HAT por *T. b. gambiense*.

Fuente: Control and surveillance of human African trypanosomiasis: Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 984, 2013.

Biblioteca Médica Virtual

PRONÓSTICO

Más de 95% de los pacientes con HAT por *T. b. gambiense* de primera y segunda etapas se cura definitivamente con tratamiento combinado a base de pentamidina y nifurtimox-eflornitina, respectivamente; la tasa global de letalidad es <1%, excepto en casos muy avanzados. Como las recaídas pueden ocurrir mucho después de la finalización del tratamiento, se recomiendan visitas de seguimiento cada 6 meses durante al menos 2 años. Con los tratamientos de primera línea actuales la tasa de recaída es muy baja (<2%); por tanto, ya no son estándar los exámenes de sangre y LCR durante las visitas de seguimiento, pero pueden restringirse a los sujetos sintomáticos. Los pacientes con HAT por *T. b. rhodesiense* en segunda etapa tienen riesgo de morir de 5-10% durante o después del tratamiento con melarsoprol, pero las recaídas son muy raras.

CONSIDERACIONES GLOBALES



La eliminación de la enfermedad del sueño como problema de salud pública está a la vista, gracias a las mayores actividades de control dirigidas por los programas nacionales de control y las organizaciones médicas no gubernamentales, el financiamiento mejorado y en los últimos 15 años por el final de varias guerras civiles (p. ej., en Angola). El financiamiento para investigación, desarrollo e implementación de métodos de diagnóstico mejorados (p. ej., pruebas de diagnóstico rápido) y herramientas terapéuticas (p. ej., medicamentos orales) sigue siendo crucial para sostener los logros recientes.

LECTURAS ADICIONALES

Brun R *et al.*: Human African trypanosomiasis. Lancet 375:148, 2010.

Morillo CA *et al.*: Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas disease cardiomyopathy. N Engl J Med 373:1295, 2015.

Pérez-Molina JA *et al.*: Old and new challenges in Chagas disease. Lancet Infect Dis 15:1347, 2015.

Rassi A Jr *et al.*: Chagas disease. Lancet 375:1388, 2010.

Urech K *et al.*: Sleeping sickness in travelers—Do they really sleep? PLoS Negl Trop Dis 5:e1358, 2011.

223 Infecciones por *Toxoplasma*

Kami Kim

DEFINICIÓN

La toxoplasmosis es una infección producida por el parásito intracelular estricto *Toxoplasma gondii*. La infección aguda adquirida después del nacimiento puede ser asintomática, pero se piensa que es el resultado de la persistencia crónica y permanente de quistes en los tejidos del hospedador. Tanto la toxoplasmosis aguda como la crónica son procesos en los que el parásito es la causa de una enfermedad clínicamente manifiesta, con linfadenopatía, encefalitis, miocarditis y neumonitis. La toxoplasmosis *congénita* es una infección del recién nacido debida al paso transplacentario de parásitos desde la madre infectada al feto. Estos lactantes suelen permanecer asintomáticos al nacer, pero después presentan una amplia gama de signos y síntomas como coriorretinitis, estrabismo, epilepsia y retraso psicomotor. En pacientes con función inmunitaria satisfactoria la toxoplasmosis puede también surgir como una enfermedad aguda (típicamente coriorretinitis) vinculada con alimentos o transmisión hídrica.

ETIOLOGÍA

T. gondii es un microorganismo intracelular que infecta tanto a las aves como a los mamíferos. Existen dos fases claras en el ciclo vital de *T. gondii* que originan formas transmisibles del parásito (fig. 223-1). Los quistes hísticos que contienen bradizoítos se transmiten por carne mal cocida. Cuando los ingiere un hospedador intermediario (p. ej., personas, ratones, bovinos, porcinos o aves) son digeridos con rapidez por las secreciones gástricas con pH ácido. Los ovoquistes esporulados que contienen esporozoítos son productos del ciclo sexual en el intestino del felino y son adquiridos por la ingestión de agua o comida contaminada con heces de gato infectadas. Los bradizoítos o esporozoítos se liberan y atraviesan el epitelio del intestino delgado, para transformarse en taquizoítos; éstos se multiplican con rapidez y son capaces de infectar y de replicarse en todas las células nucleadas de los mamíferos, excepto en los eritrocitos. El parásito penetra de forma activa la célula y forma una vacuola parasitófora. Dentro de la vacuola continúa la multiplicación del parásito. Una vez que el parásito alcanza una masa crítica, las señales intracelulares dentro del hospedador y el parásito, incluidos flujos de calcio, provocan que el parásito salga de la vacuola. La célula hospedadora es destruida y los taquizoítos liberados infectan a las células vecinas. Los parásitos pueden diseminarse a través del cuerpo como taquizoítos libres o dentro de las células fagocíticas en el torrente sanguíneo o por vía linfática. Los taquizoítos invaden en forma activa las células del hospedador y pueden cruzar barreras epiteliales.

El ciclo de multiplicación del taquizoíto dentro de un órgano infectado provoca citopatología y síntomas clínicos. La mayor parte de los taquizoítos se elimina gracias a las respuestas inmunitarias humoral y celular del hospedador. Los quistes hísticos, que contienen bradizoítos, aparecen de 7-10 días después de la infección diseminada por los taquizoítos; estos quistes afectan a diversos órganos del hospedador pero persisten sobre todo en el sistema nervioso central (SNC) y el músculo. El desarrollo de esta fase crónica completa la parte asexual del ciclo vital. La infección activa del hospedador inmunodeficiente se debe, en la mayor parte de los casos, a la liberación espontánea de parásitos enquistados que en el SNC sufren una rápida transformación a taquizoítos y no están contenidos en el sistema inmunitario.

La fase *sexual* del ciclo vital del parásito tiene lugar en el gato (el hospedador definitivo) y se define por la formación de ovoquistes dentro del felino hospedador. Este ciclo enteroepitelial se inicia con la ingestión de quistes hísticos de bradizoítos y después de varias fases intermedias, culmina con la producción de gametos. La fusión de los gametos produce un cigoto, que se envuelve a sí mismo en una pared rígida y se excreta en las heces como un ovoquiste no esporulado. Después de 2 o 3 días al aire libre y a temperatura ambiental, el ovoquiste no infeccioso esporula para producir una progenie de ocho esporozoítos. El ovoquiste esporulado puede ser ingerido por un hospedador intermediario, como por ejemplo, una persona que está limpiando el arenero de su gato o un cerdo que hurga en el corral; es en este hospedador intermediario en el que el parásito completa su ciclo vital.



Los ovoquistes esporulados, resistentes ambientalmente y muy infectantes, son el origen de brotes de transmisión hídrica como los notificados en Victoria (Columbia Británica, Canadá) y en Sudamérica. Las cepas que se encuentran en América del Sur son más virulentas que las del Hemisferio Norte y es más probable que se vinculen con enfermedades sintomáticas (por lo general oculares) en los individuos inmunocompetentes; por tanto, debe considerarse toxoplasmosis ocular en una persona de Sudamérica con síntomas oculares y anomalías retinianas. Se han reportado casos de enfermedad grave, incluidas sepsis, fiebre de origen desconocido y neumonía, que deben considerarse en un paciente con antecedentes de viaje a Sudamérica.

EPIDEMIOLOGÍA

T. gondii es capaz de infectar a una amplia gama de mamíferos y aves; su seroprevalencia depende de la localización y de la edad de la población. En general, las condiciones climáticas áridas y cálidas se asocian con una baja prevalencia de la infección. En Estados Unidos y en la mayor parte de los países europeos, la prevalencia de la seroconversión aumenta con la edad y la exposición. En Estados Unidos, por ejemplo, mostraron signos serológicos de exposición 13.2% de sujetos mayores de 6 años de edad, en un estudio de 2009-2010, y los americanos nacidos en el extranjero tuvieron una mayor seroprevalencia. En la mayoría de las demás regiones del mundo, la seroprevalencia es mayor. Ante la mayor conciencia del desarrollo de enfermedades de origen alimentario, la prevalencia de la seropositividad ha disminuido en todo el mundo en las 2 décadas pasadas.

TRANSMISIÓN

Transmisión oral Se cree que la mayor parte de los casos de toxoplasmosis en el ser humano se adquiere por vía oral. La transmisión se puede atribuir a la ingestión de ovoquistes esporulados, contenidos en tierra, alimentos o agua contaminados. Durante la infección felina aguda, el gato puede excretar hasta 100 millones de ovoquistes al día, los que contienen esporozoítos y son muy estables, altamente infecciosos y capaces de mantenerse viables en el suelo o agua durante años. Los humanos infectados durante un brote de infección transmitida por ovoquistes presentan anticuerpos específicos de fase frente al ovoquiste/esporozoíto.

Niños y adultos pueden adquirir la infección a partir de quistes hísticos que contienen bradizoítos; la carne mal cocida o insuficientemente congelada constituye una fuente importante de infección en los países desarrollados. Estudios epidemiológicos recientes han asociado las infecciones agudas con la ingestión de agua o mariscos no tratados (ostras, mejillones y almejas).

Biblioteca Médica Virtual

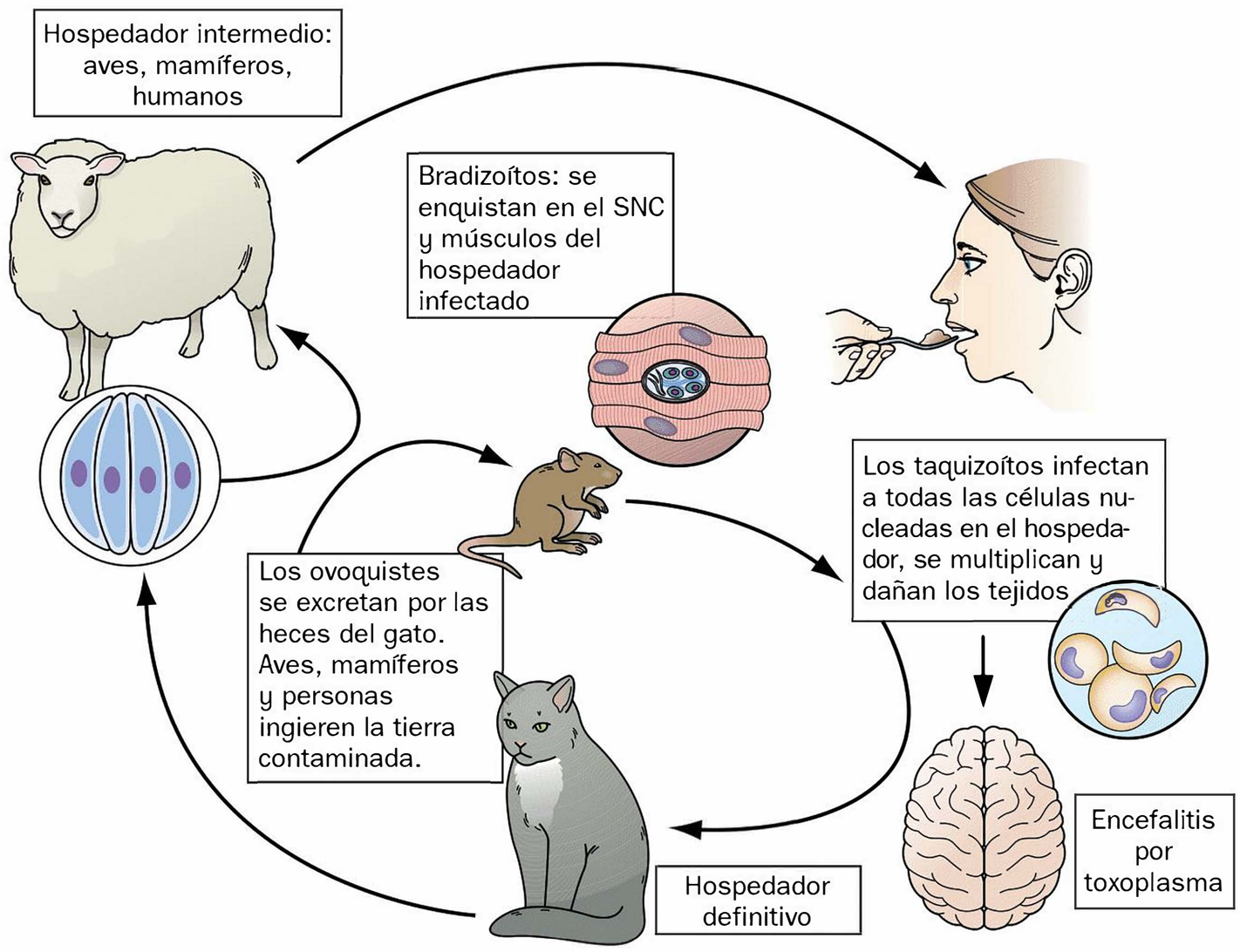


FIGURA 223-1 Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*. El gato es el hospedador definitivo en el cual se completa la fase sexual del ciclo. Los ovoquistes expulsados por las heces del gato pueden infectar animales de muy diversas especies que incluyen aves, roedores, animales domésticos herbívoros y humanos. Los bradizoítos que están en el músculo de animales comestibles pueden infectar a los humanos si consumen productos de carne no bien cocidos, en particular cordero y cerdo. La enfermedad en humanos puede asumir muchas formas, pero las más importantes son la infección congénita y la encefalitis por reactivación de una infección latente en el encéfalo de personas inmunodeprimidas. SNC, Sistema nervioso central. *(Cortesía de Dominique Buzoni-Gatel, Institut Pasteur, Paris; con autorización.)*

Transmisión por sangre u órganos Además de que se puede transmitir por vía oral, *T. gondii* llega a contagiarse de forma directa de un donante seropositivo a un receptor seronegativo vía trasplantes de corazón, corazón-pulmón, riñón, hígado o páncreas. Es posible cultivar parásitos viables, provenientes de sangre refrigerada a la que se agregó anticoagulante, y en ocasiones es fuente de infección en personas que reciben transfusiones de sangre. Se ha señalado la reactivación de *T. gondii* en personas que han recibido injerto de médula ósea, células madre hematopoyéticas e hígado en trasplante y también en sujetos con sida. Los valores del anticuerpo por lo común no son útiles para la vigilancia seriada de la infección por *T. gondii*, pero según señalamientos, las personas con valores altos de anticuerpos pueden mostrar un riesgo relativamente grande de reactivación después de trasplante de células madre hematopoyéticas, razón por la cual pudiera convenir la detección sistemática del microorganismo en la sangre de tales pacientes por medio de reacción de cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). El estudio de las serologías de *Toxoplasma* (donador y receptor) antes del trasplante puede identificar pacientes potencialmente en riesgo de reactivación de la toxoplasmosis. Por último, el personal de laboratorio puede infectarse después de estar en contacto con agujas o material de vidrio contaminado o con tejido infectado.

Transmisión transplacentaria En promedio, alrededor de un tercio de las mujeres infectadas por *T. gondii* durante el embarazo transmite el parásito al feto; el resto da a luz niños sanos, no infectados. De los diversos factores que influyen en la afección fetal, el más importante es la edad gestacional al momento de la infección (véase más adelante). La infección materna recurrente pocas veces es la fuente de la enfermedad congénita del producto, aunque se han notificado casos aislados de transmisión por parte de mujeres inmunodeficientes (como las infectadas por VIH, o las que reciben glucocorticoides en dosis elevadas). Las mujeres seropositivas antes del embarazo suelen estar protegidas frente a la infección aguda, por lo que estos recién nacidos nunca presentan infecciones congénitas.

Cuando la madre se infecta $\geq$6 meses antes de la concepción, el riesgo de infección congénita es prácticamente nulo. Si la infección se adquiere <6 meses antes de la concepción, la probabilidad de infección transplacentaria aumenta a medida que disminuye el intervalo entre infección y concepción. Las mujeres con toxoplasmosis aguda demostrada deben recibir asesoramiento para utilizar las medidas correspondientes con el fin de evitar el embarazo durante 6 meses después de la infección. Durante el embarazo, cuando la madre se infecta durante el primer trimestre, la incidencia de infección transplacentaria es mínima (~15%), pero la enfermedad del recién nacido es más grave. Si la infección materna se produce durante el tercer trimestre, la incidencia de infección transplacentaria será máxima (65%), pero casi todos los lactantes son asintomáticos. No obstante, los niños infectados que son sanos al momento del nacimiento pueden presentar una mayor incidencia de problemas de aprendizaje y de secuelas neurológicas crónicas que los niños no infectados. Sólo una pequeña proporción (20%) de las mujeres embarazadas infectadas por *T. gondii* desarrolla signos clínicos de infección. A menudo el diagnóstico se sospecha por primera vez cuando las pruebas serológicas habituales realizadas después de la concepción revelan la presencia de anticuerpos específicos.

PATOGENIA

Después de la ingestión de los quistes hísticos que contienen bradizoítos o de ovoquistes que contienen esporozoítos, los parásitos se liberan del quiste por medio de un proceso digestivo. Los bradizoítos son resistentes al efecto de la pepsina e invaden con rapidez el aparato digestivo del hospedador. Dentro de los enterocitos (u otras células del intestino relacionadas), experimentan una transformación morfológica que da lugar a taquizoítos invasores. Del aparato digestivo, los parásitos se diseminan por diversos órganos, sobre todo al tejido linfático, músculo esquelético, miocardio, retina, placenta y SNC. En dichos órganos, el parásito infecta a las células del hospedador, se replica e invade las células adyacentes. De esta manera se presentan los signos característicos de la infección: muerte celular y necrosis focal con una respuesta inflamatoria aguda.

En el hospedador con inmunidad satisfactoria, las respuestas inmunitarias humoral y celular son importantes para controlar la infección; la virulencia de los parásitos y el tropismo celular podrían ser específicos de cada cepa. Los taquizoítos son secuestrados por diversos mecanismos inmunitarios, como la inducción de anticuerpos parasitocidas, la activación de los macrófagos con radicales intermediarios, la producción de interferón gamma (IFN-γ) y la estimulación de los linfocitos T citotóxicos de CD8+. Estos linfocitos específicos para el antígeno son capaces de destruir tanto a los parásitos extracelulares como a las células blanco infectadas. Una vez eliminados los taquizoítos del hospedador con infección aguda, se presentan los quistes hísticos que contienen bradizoítos, por lo general en el SNC, el músculo esquelético y la retina. Los estudios indican que *Toxoplasma* secreta moléculas señalizadoras al interior de las células infectadas del hospedador y que dichas moléculas modulan la expresión génica del hospedador, su metabolismo y su respuesta inmunitaria. En el pasado, se pensaba que los quistes con bradizoítos no se eliminaban por el sistema inmunológico, pero estudios más recientes en modelos murinos indican que los linfocitos T CD8+ o los macrófagos activados aniquilan quistes *in vivo*. Sin embargo, algunos de éstos persisten y el potencial para eliminarlos quizá dependa de los antecedentes genéticos del hospedador infectado.

En el hospedador inmunodeprimido y en el feto faltan los factores inmunitarios necesarios para controlar la diseminación de la infección por taquizoítos. Este estado inmunitario alterado permite la persistencia de los taquizoítos y favorece la progresión de la destrucción focal en órganos afectados (es decir, encefalitis necrosante, neumonía y miocarditis).

Se cree que las personas infectadas muestran infección persistente con quistes que contienen bradizoítos, pero esta infección de por vida, casi siempre permanece subclínica. Aunque los bradizoítos se mantienen en una fase metabólica lenta, los quistes se degeneran y rompen hacia el SNC. La degeneración de los quistes, con el desarrollo de otros nuevos, es la causa más probable de reactivación de la infección en las personas inmunodeprimidas y el estímulo más probable para la persistencia de los valores de anticuerpos en el hospedador inmunocompetente. Dicho concepto genera controversias, pero se ha planteado la hipótesis de que la persistencia de la toxoplasmosis es un factor que contribuye a diversos cuadros neuropsiquiátricos, que incluyen esquizofrenia y enfermedad bipolar. En los roedores la infección crónica claramente ejerce efectos notables en el comportamiento e intensifica la predación.

Biblioteca Médica Virtual

PATOLOGÍA

La muerte celular y la necrosis focal por los taquizoítos en replicación inducen una intensa respuesta inflamatoria mononuclear en todos los tejidos o tipos celulares infectados. Los taquizoítos rara vez se observan por medio de las tinciones histopatológicas habituales en estas lesiones inflamatorias; sin embargo, la tinción de inmunofluorescencia con anticuerpos específicos frente a los antígenos parasitarios puede revelar el microorganismo. En contraste con este proceso inflamatorio causado por los taquizoítos, los quistes que contienen bradizoítos sólo producen inflamación en las primeras fases de su desarrollo. Una vez que los quistes alcanzan la madurez, ya no es posible detectar el proceso inflamatorio y los quistes permanecen inmunológicamente quiescentes dentro de la matriz cerebral hasta que se rompen.

Ganglios linfáticos Durante la infección aguda, la biopsia de los ganglios linfáticos muestra rasgos característicos, como hiperplasia folicular y conglomerados irregulares de macrófagos hísticos con citoplasma eosinófilo. En estas muestras rara vez se observan granulomas. Aunque los taquizoítos no suelen ser visibles, es posible identificarlos por medio de subinoculación del tejido infectado al ratón, con la consiguiente enfermedad de éste o por medio de la PCR. La ampliación de los fragmentos de DNA de genes de toxoplasma por medio de la PCR es un análisis eficaz y sensible para demostrar la infección del tejido ganglionar por taquizoítos.

Ojos En el ojo, los infiltrados de monocitos, linfocitos y células plasmáticas producen lesiones unifocales o multifocales. Después de una retinitis aguda necrosante se pueden observar lesiones granulomatosas y retinocoroiditis en la cámara posterior. Otras complicaciones oculares son la iridociclitis, las cataratas y el glaucoma.

Sistema nervioso central Durante la afección del SNC se puede comprobar meningoencefalitis, tanto focal como difusa, con signos de necrosis y nódulos microgliales. La encefalitis necrosante del paciente sin sida se caracteriza por pequeñas lesiones difusas con formación de manguitos perivasculares en las áreas vecinas. En los pacientes con sida se encuentran leucocitos polimorfonucleares, además de monocitos, linfocitos y células plasmáticas. En las zonas contiguas al borde del tejido necrótico con frecuencia se identifican quistes que contienen bradizoítos. Como resultado del tratamiento antirretroviral combinado (cART, *combined antiretroviral therapy*) contra el sida, la frecuencia de toxoplasmosis ha disminuido en los países desarrollados. Su frecuencia en circunstancias de subdesarrollo se desconoce, pero probablemente sea elevada.

Pulmones y corazón De los pacientes con sida que fallecen por toxoplasmosis, entre 40 y 70% presenta afección cardiaca y pulmonar. El recién nacido y el enfermo inmunodeprimido pueden desarrollar una neumonitis intersticial. Se observan tabiques alveolares engrosados y edematosos, con infiltrados mononucleares y células plasmáticas. Esta inflamación se puede extender a las paredes endoteliales. Dentro de la membrana alveolar se han observado taquizoítos y quistes con bradizoítos. No es rara la bronconeumonía sobreañadida, causada por otros microorganismos. En los pacientes con sida que fallecen de toxoplasmosis se observan quistes y agregados de parásitos en el tejido cardiaco. La necrosis focal rodeada por células inflamatorias va acompañada de necrosis hialina y rotura de miocitos. En algunos pacientes, la toxoplasmosis produce pericarditis.

Tubo digestivo En casos raros de infección de tubo digestivo por *T. gondii* en personas, el cuadro inicial ha sido de úlceras en la mucosa. La infección aguda de algunas subespecies de ratones endogámicos (C57BL/6) origina ileítis letal en 7-9 días. Esta enteropatía inflamatoria se ha identificado en algunas especies de mamíferos, incluidos cerdos y primates no humanos.

Otras localizaciones Las alteraciones anatomopatológicas que aparecen durante la infección diseminada son similares a las descritas para ganglios linfáticos, ojos y SNC. En los pacientes con sida pueden estar afectados músculo esquelético, páncreas, estómago y riñones, con necrosis, invasión por células inflamatorias y, rara vez, presencia de taquizoítos detectables con tinciones habituales. Las grandes lesiones necróticas pueden causar destrucción hística directa. Además, se han descrito efectos secundarios de la infección aguda en estos órganos, como pancreatitis, miositis y glomerulonefritis.

RESPUESTA INMUNITARIA DEL HOSPEDADOR

En el hospedador inmunocompetente, la infección aguda por *Toxoplasma* desencadena una sucesión de respuestas inmunitarias protectoras. El microorganismo penetra la mucosa intestinal del hospedador e induce la producción de IgA secretora específica para el antígeno. Se ha demostrado que la concentración sérica de anticuerpos IgA dirigidos contra el antígeno de superficie de taquizoíto p30 (SAG1) constituyen un marcador útil de la toxoplasmosis congénita y aguda.

Una vez en el interior del hospedador, *T. gondii* induce con rapidez la formación de concentraciones detectables de anticuerpos IgM e IgG en el suero. Los lactantes con infección congénita pueden presentar una gammapatía monoclonal de clase IgG. En el recién nacido con infección congénita están aumentadas las cifras de IgM. Los anticuerpos IgG policlonales inducidos por la infección son parasitocidas *in vitro* en presencia de complemento sérico y constituyen la base de la prueba de la tinción de Sabin-Feldman, sin embargo, la principal respuesta protectora provocada por el parásito durante la infección del hospedador es la inmunidad celular. Los macrófagos se activan con la fagocitosis de los parásitos opsonizados por los anticuerpos; esta activación puede causar la muerte del parásito por medio de un proceso dependiente o independiente del oxígeno. Si el parásito no se fagocita y se introduce en el macrófago por penetración activa, continúa replicándose y este proceso podría ser su mecanismo de transporte y diseminación hacia órganos distantes. *Toxoplasma* estimula una fuerte respuesta de la interleucina 12 (IL-12) en las células dendríticas de humanos. Las respuestas de los linfocitos T CD4+ y CD8+ son específicas del antígeno y a su vez estimulan la producción de diversas e importantes linfocinas, que incrementan el repertorio de linfocitos T y de células citolíticas naturales. Este parásito ejerce una potente inducción de un fenotipo T_H1. La IL-12 y el IFN-γ tienen una participación importante en el control del crecimiento de *T. gondii* dentro del hospedador. En los pacientes seropositivos, la regulación de la respuesta inflamatoria está controlada, al menos en parte, por una respuesta T_H2 que implica la producción de IL-4 e IL-10. Los clones de linfocitos T humanos de los fenotipos CD4+ y CD8+ tienen acción citolítica contra los macrófagos infectados por el parásito. Estos clones de linfocitos T producen citocinas "microbistáticas". Al parecer, IL-18, IL-7 e IL-15 regulan al alza la producción de IFN-γ y participan de manera importante durante la infección aguda y crónica. El efecto del IFN-γ podría ser paradójico y estimular a la baja una respuesta reguladora del hospedador.

A pesar de que se cree que la infección por *T. gondii* es más intensa en los pacientes con sida y otras situaciones de inmunodepresión, la concentración de anticuerpos carece de utilidad para establecer la reactivación o vigilar la actividad de la infección. La ausencia de anticuerpos serológicos positivos sugiere otro diagnóstico, pero en los pacientes con sida el resultado puede ser limítrofe o reducido. Los linfocitos T de los pacientes con sida durante la reactivación de la toxoplasmosis no secretan IFN-γ, ni IL-2. La alteración de la producción de estas citocinas inmunitarias fundamentales contribuye a la persistencia de la infección. La infección producida por *Toxoplasma* es frecuente en las últimas fases de la evolución del sida (recuento de linfocitos T CD4+ <100 μL), cuando se hace más pronunciada la pérdida de los mecanismos protectores dependientes de los linfocitos T, en particular de los linfocitos T CD8+.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las personas con un sistema inmunitario íntegro, la toxoplasmosis aguda suele ser asintomática y cura de modo espontáneo; pasa inadvertida en 80-90% de los adultos y los niños con infección adquirida. La naturaleza asintomática de esta infección dificulta el diagnóstico de las madres infectadas durante el embarazo, por el contrario, la amplia gama de manifestaciones clínicas presente en los niños con infección congénita comprende complicaciones neurológicas graves como hidrocefalia, microcefalia, retraso mental y coriorretinitis. Cuando la infección prenatal es grave quizá haya falla multiorgánica, con la consiguiente muerte fetal intrauterina. En niños y adultos, la infección crónica puede persistir durante toda la vida, con pocas consecuencias para el hospedador inmunocompetente.

Toxoplasmosis en las personas inmunocompetentes La manifestación más frecuente de la toxoplasmosis aguda es la linfadenopatía cervical. Los ganglios pueden ser únicos o múltiples, por lo general indoloros, de tamaño medio y muestran una consistencia variable. También es factible encontrar linfadenopatía en las regiones suboccipital, supraclavicular, inguinal y mediastínica. En 20-30% de los pacientes sintomáticos se produce linfadenopatía generalizada. Entre 20 y 40% de los pacientes con linfadenopatía presenta también cefalea, malestar, fatiga y fiebre (por lo

Biblioteca Médica Virtual

general, <40 °C). Un número menor de pacientes sintomáticos presenta mialgias, dolor de garganta, dolor abdominal, exantema maculopapular, meningoencefalitis y confusión. Algunas complicaciones poco frecuentes relacionadas con la infección del hospedador con inmunidad normal son neumonía, miocarditis, encefalopatía, pericarditis y polimiositis. Los signos y síntomas que acompañan a la infección aguda desaparecen al cabo de varias semanas, aunque la linfadenopatía puede persistir por algunos meses. En una epidemia, sólo se diagnosticó correctamente la toxoplasmosis en tres de los 25 pacientes que solicitaron asistencia médica. Si en el diagnóstico diferencial se sospecha la posibilidad de toxoplasmosis, antes de llevar a cabo una biopsia ganglionar se deben realizar las pruebas habituales de laboratorio y la detección serológica sistemática.



En América del Norte y Europa, hay tres genotipos predominantes de *T. gondii*, pero las cepas son más genéticamente diversas en Sudamérica. Los genotipos de *T. gondii* prevalentes en América del Sur son más virulentos que los que se ven típicamente en Norteamérica o Europa. Los genotipos en cuestión pueden originar enfermedad aguda o recidivante de ojos en personas inmunocompetentes y se han asociado también con neumonitis y un cuadro de sepsis fulminante en sujetos inmunológicamente normales. Por tal razón, la anamnesis detallada es un elemento clave para corroborar un diagnóstico.

Los resultados de las pruebas habituales de laboratorio suelen ser casi normales, excepto por la presencia de una linfocitosis mínima, elevación de la velocidad de sedimentación y aumento nominal en el suero de las aminotransferasas. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los enfermos con signos de encefalopatía o meningoencefalitis revela una elevación de la presión intracraneal, pleocitosis mononuclear (10-50 células/mL), ligero aumento de la concentración de proteínas y, en ocasiones, incremento de las cifras de gammaglobulinas. La amplificación por medio de la PCR de la secuencia del DNA de *Toxoplasma* en el LCR es específico para toxoplasmosis activa, pero no es sensible. El LCR de las personas con infección crónica es normal.

Toxoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos Los pacientes con sida y aquellos que reciben tratamientos inmunodepresores por trastornos linfoproliferativos son los que tienen mayor riesgo de sufrir toxoplasmosis aguda. También se ha informado toxoplasmosis después de tratamiento con anticuerpos al factor de necrosis tumoral. La infección puede deberse a la reactivación de una infección latente o a la adquisición de los parásitos a partir de fuentes exógenas, como sangre u órganos trasplantados. En las personas con sida, se cree que más de 95% de los casos de encefalitis por *Toxoplasma* se debe a infecciones reactivadas. En la mayor parte de estos casos, la encefalitis se presenta cuando el recuento de linfocitos T CD4+ desciende por debajo de 100 células/μL. En el paciente inmunodeprimido, la enfermedad puede ser rápidamente fatal si no se trata; por tanto, para evitar una infección fulminante es necesario realizar un diagnóstico exacto e iniciar el tratamiento adecuado.

En las personas con sida, la toxoplasmosis es la principal infección oportunista del SNC. Aunque el origen geográfico puede estar relacionado con la frecuencia de la infección, no tiene relación con la gravedad de la enfermedad del paciente inmunodeprimido. Las personas con sida que son seropositivas para *T. gondii* tienen un riesgo muy alto de padecer encefalitis. Antes de que se contara con la combinación actual de cART, alrededor de la tercera parte de los 15-40% de sujetos adultos con sida en Estados Unidos que tenían una infección latente por *T. gondii* terminaba por mostrar encefalitis por toxoplasma (TE, *toxoplasmic encephalitis*), que puede ser todavía el cuadro inicial de la infección en sujetos que no se han percatado que son seropositivos a infección por VIH.

Los signos y los síntomas de la toxoplasmosis aguda del paciente inmunodeprimido corresponden sobre todo al SNC **(fig. 223-2)**. Más de 50% de los pacientes con manifestaciones clínicas presenta afección intracerebral. Los datos clínicos en el momento de la presentación oscilan desde una disfunción no focal hasta disfunciones focales; tales signos comprenden encefalopatía, meningoencefalitis y lesiones expansivas. Algunos pacientes presentan alteración del estado mental (75%), fiebre (10-72%), convulsiones (33%), cefalea (56%) y signos neurológicos focales (60%) como deficiencia motora, parálisis de los pares craneales, alteraciones del movimiento, dismetría, pérdida del campo visual y afasia. Los pacientes cuya primera manifestación es disfunción cortical difusa presentan signos de enfermedad neurológica focal cuando la infección avanza; esta alteración no sólo se debe a la encefalitis necrosante debida a la invasión directa por el parásito, sino también a efectos secundarios, como vasculitis, edema o hemorragia. La infección puede comenzar como un proceso insidioso de varias semanas de duración o como un estado de confusión agudo con deficiencias focales fulminantes del tipo de hemiparesia, hemiplejía, defectos del campo visual, cefalea localizada y convulsiones focales.

Aunque las lesiones pueden presentarse en cualquier localización del SNC, las zonas más afectadas son el tronco del encéfalo, los ganglios basales, la hipófisis y la unión corticomedular. La afección del tronco del encéfalo provoca diversas disfunciones neurológicas como parálisis de los pares craneales, dismetría y ataxia. En caso de infección de los ganglios basales, algunos pacientes presentan hidrocefalia, movimientos coreiformes y coreoatetosis. *Toxoplasma* suele causar encefalitis y la afección meníngea es rara. Los signos en el LCR pueden ser poco llamativos o consistir en un aumento moderado del recuento de células y de la concentración de proteínas, pero no de la glucosa.

En pacientes con sida, la toxoplasmosis cerebral se debe diferenciar de otras infecciones oportunistas o tumores del SNC; el diagnóstico diferencial debe descartar encefalitis por herpes simple, meningitis criptococócica, leucoencefalopatía multifocal progresiva y linfoma primario del SNC. La afección de la hipófisis puede ocasionar panhipopituitarismo e hiponatremia por secreción inadecuada de vasopresina (hormona antidiurética). El trastorno neurocognitivo causado por VIH (HAND, *HIV-associated neurocognitive disorder*) puede asumir la forma inicial de deficiencia de las funciones cognitivas, inatención y alteraciones de la memoria. La biopsia cerebral de los pacientes que se han tratado por encefalitis por *Toxoplasma* pero que continúan con disfunción neurológica, a menudo no permite identificar a los microorganismos.

Las necropsias de los pacientes infectados por *Toxoplasma* revelan la afección de muchos órganos, entre ellos pulmones, aparato digestivo, páncreas, piel, ojos, corazón e hígado. Se puede producir neumonía por *Toxoplasma*, que a veces se confunde con la infección causada por *Pneumocystis* (PcP, *Pneumocystis jirovechi pneumonia*). La afección respiratoria se manifiesta con disnea, fiebre y tos no productiva, que rápidamente avanza a insuficiencia respiratoria aguda con hemoptisis, acidosis metabólica, hipotensión y, en ocasiones, coagulación intravascular diseminada. Los estudios histopatológicos demuestran la existencia de necrosis y de un infiltrado celular mixto. La presencia de microorganismos es un indicador diagnóstico útil, aunque también se puede encontrar el tejido sano. La infección miocárdica es casi siempre asintomática, aunque se puede asociar a taponamiento cardiaco o insuficiencia biventricular; se han descrito casos de infección del tubo digestivo y del hígado.

Toxoplasmosis congénita Cada año nacen en Estados Unidos entre 400 y 4 000 niños afectados de toxoplasmosis congénita. La infección aguda en mujeres que se contagian de *T. gondii* durante el embarazo suele ser asintomática; muchas de ellas se diagnostican por medio de pruebas serológicas de escrutinio en etapa prenatal. La infección de la placenta origina la infección hematógena del feto. Conforme evoluciona la gestación aumenta la proporción de fetos que se infectan, pero disminuye la intensidad clínica del padecimiento. Inicialmente los niños inafectados quizá no muestren síntomas, pero la persistencia de *T. gondii* puede hacer que se reactive el trastorno y surja enfermedad clínica decenios después (muy a menudo coriorretinitis). El retraso en el diagnóstico y en el inicio del tra-

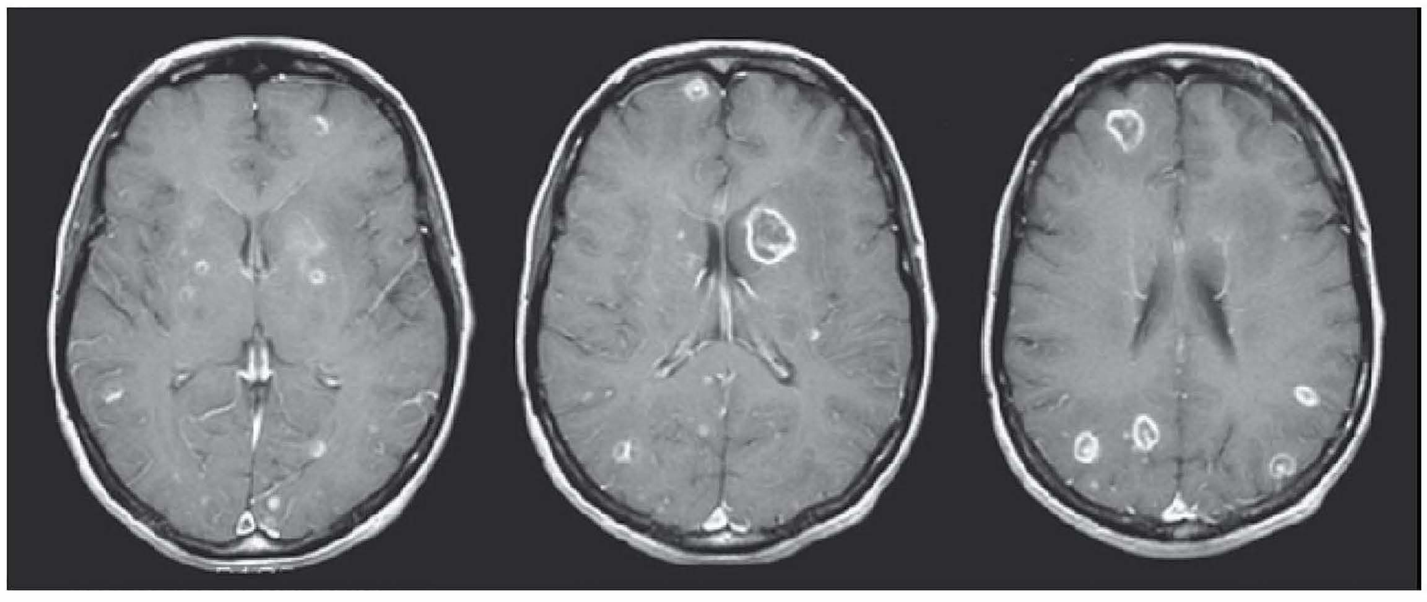


FIGURA 223-2 Encefalitis por *Toxoplasma* en una persona de 36 años con sida. Las lesiones múltiples se identifican por MRI (tiempo de relajación T1 con gadolinio como material de contraste). *(Cortesía de Clifford Eskey, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Hanover, NH; con autorización.)*

Biblioteca Médica Virtual

tamiento, la hipoxia y la hipoglucemia neonatales, las alteraciones visuales profundas (véase "Infección ocular" más adelante), la hidrocefalia no corregida y la elevación de la presión intracraneal son factores relacionados con incapacidades graves. Con un tratamiento correcto, hasta 70% de los niños se desarrollará normalmente, sin secuelas neurológicas u oftalmológicas. El tratamiento durante un año con pirimetamina y sulfonamida se tolera bien y la toxicidad es mínima (véase "Tratamiento" más adelante).



Infección ocular Se calcula que la infección por *T. gondii* es la causante de 35% de todos los casos de coriorretinitis en Estados Unidos y Europa. En el pasado se consideraba que la mayor parte de los casos de oculopatía se debía a una infección congénita. La toxoplasmosis ocular de nueva aparición en individuos inmunocompetentes es más frecuente de lo que se pensaba y se ha vinculado con brotes en Victoria (Columbia Británica) y Sudamérica; quizá ocurran diversas manifestaciones oculares, como visión borrosa, escotomas, fotofobia y dolor ocular. Ocurre afección macular con pérdida de la visión central y nistagmo secundario a la mala fijación. La afección de los músculos extrínsecos del ojo puede causar trastornos de la convergencia y estrabismo. En recién nacidos en quienes se sospeche una infección congénita debe llevarse a cabo un examen oftalmológico. La visión mejora cuando la inflamación cede, aunque los brotes episódicos de coriorretinitis son frecuentes, con destrucción progresiva del tejido retiniano y desarrollo de glaucoma. La exploración oftalmológica revela lesiones en forma de manchas blanco-amarillentas, de aspecto algodonoso, con márgenes hiperémicos borrosos. Al envejecer las lesiones, dentro del pigmento retiniano se hacen más evidentes unas placas de color blanco, de bordes bien definidos y manchas negras. Las lesiones se localizan cerca del polo posterior de la retina y pueden ser únicas, pero frecuentemente son múltiples. Las lesiones congénitas pueden ser unilaterales o bilaterales y muestran signos de degeneración coriorretiniana masiva con fibrosis extensa, estas zonas se encuentran rodeadas de retina y vasos sanguíneos normales. En los pacientes con sida, las lesiones retinianas suelen ser grandes, con necrosis difusa de la retina y en ellas se encuentran tanto taquizoítos libres como quistes que contienen bradizoítos. La coriorretinitis por *Toxoplasma* quizá precede al desarrollo de una encefalitis.

DIAGNÓSTICO

Líquidos hísticos y corporales El diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis aguda se hace por medio de cultivos apropiados, métodos serológicos y PCR **(cuadro 223-1)**. El aislamiento de *T. gondii* de sangre u otros líquidos corporales, a pesar de que es difícil y se practica sólo en laboratorios especializados, se puede lograr después de subinoculación de la muestra en la cavidad peritoneal de ratones. Si en el líquido peritoneal de dichos animales no se identifican parásitos 6-10 días después de la inoculación, es posible valorar de 4-6 semanas después de esta última la cuantificación sérica de anticuerpos contra *Toxoplasma*. El aislamiento de *T. gondii* a partir de los líquidos corporales del paciente refleja una infección aguda, mientras que el aislamiento en la biopsia de tejido sólo es indicativo de la presencia de quistes hísticos y no se debe interpretar de manera errónea como equivalente a una toxoplasmosis aguda. La parasitemia persistente en los pacientes con infección latente y asintomática es rara. El examen histológico de los ganglios linfáticos puede revelar los cambios característicos ya descritos. La demostración de taquizoítos en los ganglios linfáticos establece el diagnóstico de toxoplasmosis aguda. Al igual que con la subinoculación al ratón, la demostración de quistes que contienen bradizoítos en las muestras histológicas confirma la existencia de una infección previa por *T. gondii*, pero no es diagnóstica de infección aguda.

Serología Debido a que algunas pruebas de diagnóstico están disponibles sólo en laboratorios especializados y son técnicamente difíciles, las serológicas se convirtieron en el método de diagnóstico de rutina. El diagnóstico de infección aguda por *T. gondii* se puede establecer por medio de la detección de la presencia simultánea de anticuerpos IgG e IgM contra *Toxoplasma* en el suero del paciente. La presencia de IgA circulante apoya el diagnóstico de infección aguda. Las pruebas con tinción de Sabin-Feldman, anticuerpos fluorescentes indirectos y el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) miden de forma satisfactoria los anticuerpos IgG circulantes frente a *Toxoplasma*. Se pueden detectar cifras positivas de IgG (>1:10) desde las 2 o 3 semanas de la infección, con valores máximos a las 6 u 8 semanas y una caída lenta posterior, hasta una nueva basal que persiste durante toda la vida. La avidez de los anticuerpos se incrementa con el tiempo y es útil para identificar casos difíciles durante el embarazo y así definir la fecha en que se produjo la infección. Es necesario medir el valor sérico de IgM, concertadamente con el valor de IgG, para precisar la fecha de la infección; habrá que recurrir a ELISA-IgM de doble emparedado o el análisis por inmunoabsorción de IgM (IgM-ISAGA, *IgM-immunosorbent assay*). Las dos cuantificaciones son específicas y sensibles, y es menor el número de resultados positivos falsos con ellas, que con otros métodos comerciales. IgA-ELISA de doble emparedado es más sensible que IgM-ELISA para detectar infección congénita en el feto y el neonato. Un resultado negativo de IgM con positividad del valor de IgG denota infección distante, pero IgM suele persistir por >1 año y no necesariamente se le considerará como un reflejo de la enfermedad aguda. Si se sospecha toxoplasmosis aguda, debe realizarse un conjunto de pruebas serológicas más amplio. En Estados Unidos, se dispone de una prueba en el Toxoplasma Serology Laboratory en la Palo Alto Medical Foundation (http://www.pamf.org/serology/clinicanguide.html).

CUADRO 223-1 Diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis de acuerdo con estudios de laboratorio

CUADRO CLÍNICO	OTRO DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES
Síndrome de mononucleosis	Infección por virus de Epstein-Barr	Serología/PCR
	Infección por virus citomegálico	Serología/PCR o cultivo
	Infección por VIH	Serología/carga viral
	Infección por *Bartonella* (linforreticulosis benigna)	Biopsia (PCR o cultivo)/ serología
	Linfoma	Biopsia
Infección congénita	Infección por virus citomegálico	Cultivo/PCR de virus
	Infección por virus de herpes simple	Cultivo/PCR de virus
	Infección por virus de rubeola	Serología
	Sífilis	Serología
	Listeriosis	Cultivo bacteriano
Coriorretinitis en personas inmunocompetentes	Tuberculosis	Cultivo bacteriano/PCR
	Sífilis	Serología
	Histoplasmosis	Serología/cultivo/antígeno
Coriorretinitis en un enfermo de sida	Infección por virus citomegálico	Cultivo de virus /PCR
	Sífilis	Serología
	Infección por virus de herpes simple	Cultivo de virus/PCR
	Infección por virus de varicela-zóster	Cultivo de virus/PCR
	Micosis	Cultivo
Lesiones del SNC en un enfermo de sida	Linfoma o tumor metastásico	Biopsia hística
	Absceso cerebral	Biopsia y cultivo
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	PCR para detectar virus de JC
	Micosis	Biopsia y cultivo
	Infección por micobacterias	Biopsia y cultivo/PCR

SNC, sistema nervioso central; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.
Fuente: Con autorización de JD Schwartzman. Toxoplasmosis, en *Principles and Practice of Clinical Parasitology.* Hoboken, Wiley, 2001.

Diagnóstico molecular Mediante métodos moleculares es posible detectar de manera directa *T. gondii* en muestras biológicas, independientemente de las respuestas serológicas. Los resultados obtenidos con PCR han sugerido que se logran sensibilidad, especificidad y utilidad clínica grandes en el diagnóstico de TE, y la tecnología de PCR puede estar más disponible en entornos con pocos recursos. La PCR de tiempo real es una técnica promisoria con la cual es posible obtener resultados cuantitativos. Con ella es posible establecer el genotipo y las secuencias polimorfas del material aislado con identificación ulterior de la cepa exacta. Los estudios epidemiológicos moleculares con marcadores polimorfos han sido útiles para relacionar signos y síntomas clínicos de la enfermedad, con diferentes genotipos de *T. gondii*.

Biblioteca Médica Virtual

Adulto o niño inmunocompetente En el paciente que sólo presenta linfadenopatía, la cuantificación positiva de IgM indica infección aguda y, si está clínicamente justificado, de tratamiento (véase "Tratamiento" más adelante). El valor sérico de IgM se debe determinar de nuevo a las 3 semanas. Una elevación de IgG sin aumento de IgM sugiere que existe infección, pero que no es aguda. Si se aprecia un aumento limítrofe de la IgG o de la IgM, se deben valorar de nuevo las cifras a las 3 o 4 semanas.

Hospedador inmunodeficiente El diagnóstico clínico provisional de TE en personas con sida se basa en los síntomas iniciales, el antecedente de exposición corroborado por estudios serológicos positivos y la valoración radiográfica. Para detectar una infección latente por *T. gondii* es necesario buscar anticuerpos de tipo IgG contra *Toxoplasma* en las personas infectadas por VIH, poco después de que se diagnostica esta última infección. Cuando se utilizan estos criterios, el valor pronóstico puede llegar a 80%. Más de 97% de los individuos con sida y toxoplasmosis tiene anticuerpos IgG contra el parásito; por lo general no se encuentran anticuerpos séricos IgM. La cuantificación de IgG no guarda relación con la infección activa, pero los signos serológicos de infección prácticamente se presentan siempre antes de que lo haga la TE, por esa razón, es importante conocer el estado de anticuerpos contra *Toxoplasma* en todos los pacientes infectados por VIH. Los valores de anticuerpos varían desde la negatividad hasta 1:1 024 en personas con sida y TE. Menos de 3% de los enfermos no tiene un anticuerpo demostrable contra *Toxoplasma* en el momento del diagnóstico de TE.

Los pacientes con TE muestran anormalidades focales o multifocales demostrables por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*); por medio de este método es factible identificar lesiones aisladas y a menudo múltiples que se destacan con el medio de contraste (<2 cm). La MRI usualmente demuestra la presencia de múltiples lesiones situadas en los dos hemisferios y suele haber afección de ganglios basales en la unión corticobulbar; la MRI es más sensible para valorar la eficacia del tratamiento que la CT (fig. 223-2). Estos datos no son patognomónicos de la infección por *Toxoplasma*, ya que 40% de los linfomas del SNC son multifocales y 50% muestra intensificación anular de su imagen. Con la MRI y la CT, el índice de resultados negativos falsos es alrededor de 10%. Detectar una sola lesión en un estudio de MRI aumenta la sospecha de que se trata de un linfoma primario en SNC (la posibilidad de que existan lesiones solitarias es cuatro veces mayor que en la TE) y refuerza los argumentos para realizar biopsia encefálica. A menudo se utiliza un lapso terapéutico de prueba con fármacos contra *Toxoplasma* con fines diagnósticos. En más de 50% de los enfermos con probable TE, el tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y clindamicina logra mejoría clínica notoria al tercer día. El leucovorín se administra para evitar los efectos secundarios en la médula ósea, para el día siete, más de 90% de los pacientes tratados muestra signos de mejoría. Por el contrario, si la persona no responde o tiene linfoma, los signos y los síntomas clínicos empeorarán para el séptimo día. En estos casos se necesita tomar una biopsia de encéfalo, independientemente de que se modifique o no el tratamiento. El procedimiento se puede realizar con la guía de la CT estereotáctica, que disminuye la posibilidad de complicaciones. El estudio de biopsia de encéfalo en busca de *T. gondii* identifica los microorganismos en 50-75% de los casos. Por medio de la amplificación de PCR del LCR es posible confirmar la existencia de toxoplasmosis o sugerir otras entidades diagnósticas (cuadro 223-1), como leucoencefalopatía multifocal progresiva (positividad del virus de JC) o linfoma primario del SNC (positividad del virus de Epstein-Barr).

En la actualidad CT y MRI con material de contraste son los métodos de imágenes comunes para el diagnóstico de TE. Al igual que en otros procesos, la respuesta radiográfica suele ser más lenta que la respuesta clínica. La resolución de las lesiones puede tardar entre 3 semanas y 6 meses. Algunos pacientes muestran mejoría clínica pese al empeoramiento de los signos radiográficos.

Infección congénita El aspecto más preocupante de la presencia de signos de infección reciente por *T. gondii* en una embarazada es la posibilidad de que el feto se infecte. La obtención de muestras de sangre fetal se ha sustituido por la PCR del líquido amniótico para detectar el gen B1 del parásito. El diagnóstico serológico se basa en la persistencia de los anticuerpos IgG o de una concentración positiva de IgM después de la primera semana de vida (periodo que excluye la posibilidad de una fuga placentaria). La determinación de la IgG se debe repetir cada 2 meses. Una elevación de la IgM después de la primera semana de vida será indicativa de infección aguda; sin embargo, hasta 25% de los recién nacidos infectados pueden ser seronegativos, con signos normales en la exploración física habitual; por tanto, para establecer el diagnóstico es importante la valoración ocular y cerebral, con pruebas oftalmológicas, análisis del LCR y estudios radiográficos.

Toxoplasmosis ocular Es posible que la concentración de anticuerpos séricos no guarde relación con la presencia de lesiones activas en el fondo de ojo, particularmente en casos de toxoplasmosis congénita. En términos generales, la cuantificación positiva de IgG (medida en suero sin diluir, si es necesario), junto con las lesiones típicas, corrobora el diagnóstico. Si las lesiones son atípicas y la concentración se encuentra en el intervalo positivo bajo, el diagnóstico es presuntivo. El análisis de IgG policlonal específico para el antígeno parasitario y la PCR específica para este antígeno pueden facilitar el diagnóstico. En consecuencia, el diagnóstico clínico de toxoplasmosis ocular se puede apoyar en 60-90% de los casos en exámenes de laboratorio, lo que depende del momento de punción de la cámara anterior y del tipo de análisis de anticuerpos utilizados. En el resto de los casos, podría no ser posible clarificar si el diagnóstico de laboratorio fue un negativo falso o si se estableció un diagnóstico clínico incorrecto.

TRATAMIENTO

Toxoplasmosis

INFECCIÓN CONGÉNITA

Los neonatos con la infección congénita son tratados todos los días con pirimetamina oral (1 mg/kg) y sulfadiazina (100 mg/kg), con ácido folínico, durante 1 año, de acuerdo con los signos y los síntomas, cabe utilizar en la infección congénita la prednisona (1 mg/kg/día). Algunas zonas de Estados Unidos y algunos países aplican pruebas sistemáticas de escrutinio a las embarazadas (Francia, Austria), a sus neonatos (Dinamarca, Massachusetts) o a ambos. Los regímenes de asistencia y tratamiento varían con cada país y centro asistencial. Muchos expertos utilizan la espiramicina para tratar a las embarazadas con toxoplasmosis aguda desde los comienzos de la gestación y utilizan la combinación de pirimetamina/sulfadiazina/ácido folínico para tratar a las mujeres que muestran seroconversión después de 18 semanas de embarazo o en casos de infección corroborada del feto. El tratamiento anterior ha generado algunas controversias: estudios clínicos, que han incluido pocas mujeres no tratadas, no han corroborado la eficacia de dicha terapia para evitar la toxoplasmosis congénita. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que el tratamiento durante la gestación aminora la intensidad de la infección. Muchas mujeres que se infectan en el primer trimestre deciden terminar su embarazo; las que no lo terminan pueden someterse a antibioticoterapia prenatal para disminuir la frecuencia y la gravedad de la infección por *Toxoplasma* en el lactante. La duración óptima del tratamiento para un niño con toxoplasmosis congénita asintomática se desconoce, pero la mayoría de los médicos en Estados Unidos lo administra durante un año en vista de las investigaciones de grupos realizadas por el *National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study*.

INFECCIÓN EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

Los adultos con función inmunitaria satisfactoria y niños de mayor edad que tienen sólo linfadenopatía no necesitan tratamiento específico, salvo que muestren síntomas intensos y persistentes. Los sujetos con toxoplasmosis ocular por lo común se tratan durante 1 mes con pirimetamina a la que se agrega sulfadiazina o clindamicina y a veces prednisona. Es importante que el tratamiento se supervise por un oftalmólogo con experiencia en la enfermedad por *Toxoplasma*. La oftalmopatía a veces cura sin tratamiento, pero de forma típica se piensa en emprenderlo en el caso de lesiones intensas o cercanas a la fóvea o el disco óptico. El tratamiento prolongado puede prevenir la recurrencia de la toxoplasmosis ocular, pero no está claro si mejora los resultados visuales a largo plazo.

INFECCIÓN EN PACIENTES INMUNODEFICIENTES

Profilaxis primaria En los pacientes con sida, la toxoplasmosis aguda se debe tratar porque en el enfermo inmunodeficiente esta enfermedad puede causar la muerte a corto plazo. Pese a su toxicidad, los fármacos utilizados para el tratamiento de TE eran necesarios para la supervivencia antes de cART. La incidencia de TE ha disminuido conforme se ha incrementado la supervivencia de los pacientes con infección por VIH como consecuencia del cART.



En África, muchos pacientes se diagnosticaron con infección por VIH sólo después de desarrollar infecciones oportunistas, por tanto, el tratamiento óptimo de estas infecciones oportu-

Biblioteca Médica Virtual

nistas es importante si el beneficio de cART subsiguiente se puede percibir. La frecuencia de TE en países de bajos recursos se desconoce por la falta de instalaciones para realizar pruebas serológicas y de imágenes. Los pacientes con sida que son seropositivos para *T. gondii* y que tienen recuento de linfocitos T CD4+ <100/μL deben recibir profilaxis contra TE.

De los fármacos disponibles a la fecha, el trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX) parece ser una alternativa eficaz para TE en situaciones de bajos recursos donde la combinación preferida de pirimetamina con sulfadiazina no se encuentra disponible. La dosis diaria de TMP-SMX recomendada para la profilaxis contra la neumonía por *P. jirovechi* (PcP) (un comprimido de doble dosis) también es eficaz contra la TE. Si el individuo no tolera esta combinación de TMP-SMX, se utiliza dapsona más pirimetamina, que también es eficaz contra PcP. Asimismo se puede considerar la combinación de atovacuona con pirimetamina o sin ella. Quizá no baste la monoterapia profiláctica a base de dapsona, pirimetamina, azitromicina, claritromicina o pentamidina en aerosol. Los enfermos de sida que muestran seronegatividad respecto a *Toxoplasma* y que no reciben fármacos profilácticos contra PcP, deben someterse a una nueva cuantificación de anticuerpo IgG contra *Toxoplasma* si el número de sus linfocitos T CD4+ disminuye a menos de 100 células/μL. Si se ha producido la seroconversión, habrá que administrar fármacos profilácticos contra la TE, como ya se describió.

Interrupción de la profilaxis primaria Estudios recientes indican que es posible interrumpir la profilaxis contra TE en los pacientes que han reaccionado bien al cART y cuyo recuento de linfocitos T CD4+ ha sido mayor de 200 células/μL durante 3 meses. Los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 100 células/μL están gravemente expuestos al riesgo de la TE; sin embargo, no se ha definido el riesgo de esta complicación cuando el número de los linfocitos ha aumentado entre 100 y 200 células/μL, por tanto, se suspende la profilaxis sólo si el número de los linfocitos ha aumentado a >200 células/μL. La suspensión tiene las siguientes ventajas: reducción en el número de comprimidos que recibe el paciente, disminución de efectos tóxicos e interacciones medicamentosas, decremento del riesgo de que surjan patógenos resistentes y menores costos. Habrá que reiniciar la profilaxis cuando el número de linfocitos T CD4+ disminuya a <100-200 células/μL.

Las personas que completaron el tratamiento inicial contra TE deben continuarlo indefinidamente, salvo que como consecuencia del uso de cART mejore su estado inmunitario y el número de linfocitos T CD4+ sea >200 células/μL. En este caso es eficaz la combinación de pirimetamina con sulfadiazina y leucovorín. La clindamicina puede sustituir a la sulfadiazina en este tratamiento.

Interrupción de la profilaxis secundaria (terapia de mantenimiento a largo plazo) Los pacientes sometidos a profilaxis secundaria contra TE están expuestos a un bajo riesgo de recidiva cuando han completado la terapia inicial contra esta enfermedad, permanecen asintomáticos y tienen evidencia de restauración de su función inmunitaria. Los sujetos con infección por VIH deben tener un recuento de linfocitos T CD4+ >200 células/μL durante 6 meses, como mínimo, después de recibir cART. Esta recomendación coincide con los datos más extensos que indican la inocuidad de suspender la profilaxis secundaria para otras infecciones oportunistas durante la infección avanzada por VIH. Se reiniciará la profilaxis secundaria si el número de linfocitos T CD4+ disminuye a <200 células/μL.

PROFILAXIS

Es necesario orientar a toda persona infectada por VIH en cuanto a los orígenes de la infección por *Toxoplasma*. Las posibilidades de toxoplasmosis primaria disminuyen si la persona no consume carne mal cocida y evita materiales contaminados por ovoquistes (como serían los areneros de los gatos). Debe cocinarse la carne (en especial cerdo, cordero y res) hasta que alcance una temperatura interna de 74-77 °C; en la práctica, esto ocurre cuando el centro de la carne cocida ha perdido su color rosa. La persona debe lavarse perfectamente las manos después de trabajar en el jardín y también lavar todas las frutas y verduras. El consumo de mariscos crudos es un factor de riesgo de adquirir toxoplasmosis pues el mecanismo de filtro alimentario de almejas y mejillones concentra los ovoquistes.

Quien tenga un gato debe limpiar o cambiar la arena en que el animal orina y defeca todos los días, tarea que debe hacerla una persona no embarazada y VIH-negativa; si esto no es posible, después de cambiar la arena del gato la persona debe lavarse perfectamente las manos. Los cajones de arena deben cambiarse a diario de ser posible, pues los ovoquistes frescos excretados no han esporulado y no son infecciosos. Se alentará al paciente a que conserve a sus gatos dentro de la casa y a que no adopte ni manipule gatos callejeros. Los gatos recibirán solamente alimento comercial enlatado o seco o alimento común perfectamente cocido y no carnes crudas o semicocidas. No es necesario recomendar al paciente que se desprenda de sus gatos o que se les someta a pruebas en busca de toxoplasmosis. Es preciso realizar la detección selectiva de anticuerpos contra *T. gondii* en toda sangre que se vaya a transfundir a personas inmunodeprimidas y seronegativas para *Toxoplasma*. Aunque la detección serológica selectiva para *Toxoplasma* no se realiza de forma sistemática, cuando una embarazada seronegativa está expuesta a condiciones ambientales que conlleven riesgo de infección por *T. gondii*, se deben buscar signos de infección en diferentes ocasiones a lo largo de la gestación. Las personas positivas para el VIH deben seguir fielmente estas medidas preventivas.

Agradecimiento

El autor desea agradecer al Dr. Lloyd Kasper por sus numerosas contribuciones a la comprensión de la patogénesis de la toxoplasmosis y su papel esencial en la preparación de este capítulo para ediciones anteriores.

LECTURAS ADICIONALES

Aleixo AL *et al.*: Toxoplasmic retinochoroiditis: Clinical characteristics and visual outcome in a prospective study. PLoS Negl Trop Dis 10:e0004685, 2016.

Peyron F *et al.*: Congenital toxoplasmosis in France and the United States: One parasite, two diverging approaches. PLoS Negl Trop Dis 11:e0005222, 2017.

Wang ZD *et al.*: Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: A systematic review and meta-analysis. Lancet HIV 4:e177, 2017.

224 Infecciones intestinales por protozoos y tricomonosis

Peter F. Weller

INFECCIONES POR PROTOZOOS

GIARDIOSIS

Giardia intestinalis (también llamada *Giardia lamblia* o *G. duodenalis*) es un protozoo cosmopolita que habita en el intestino delgado del humano y de otros mamíferos. La giardiosis es una de las enfermedades parasitarias más frecuentes en todo el mundo, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo, y causa enfermedad intestinal y diarrea de carácter endémico o epidémico.

Ciclo vital y epidemiología (fig. 224-1) La infección sobreviene cuando se ingieren los quistes resistentes al medio ambiente y ácido del estómago, los cuales se abren en el intestino delgado para liberar los trofozoítos flagelados (fig. 224-2), que se multiplican por fisión binaria. *Giardia* es un patógeno de la porción proximal del intestino delgado y no se disemina por vía hematógena. Los trofozoítos permanecen libres en la luz o se unen al epitelio mucoso por medio de una ventosa o disco ventral. Cuando un trofozoíto encuentra condiciones desfavorables, forma un quiste de morfología diferente, que es la fase en que suele encontrarse al parásito en las heces. Los trofozoítos pueden estar presentes e incluso predominar en las heces blandas o acuosas, pero es el quiste el que sobrevive fuera del organismo y el que causa la transmisión. Los quistes no toleran el calor o la desecación, pero se mantienen viables durante meses en agua fría. El número de quistes excretados varía de manera considerable, pero puede llegar hasta 10^7/g de heces.

Basta con la ingestión de solo 10 quistes para que tenga lugar la infección en la persona; dado que los quistes son infecciosos en el momento en que se excretan o poco después, la transmisión de una persona a otra se produce cuando la higiene fecal es deficiente. La giardiosis es muy frecuente en las guarderías; la transmisión de un individuo a otro también tiene lugar en otros ámbitos institucionales con mala higiene fecal y durante el contacto anal-bucal. Si los alimentos se contaminan con quistes de *Giardia* después de cocinarlos o prepararlos, puede haber transmisión alimentaria. La transmisión hídrica ocasiona las infecciones episódicas (p. ej., en

Biblioteca Médica Virtual

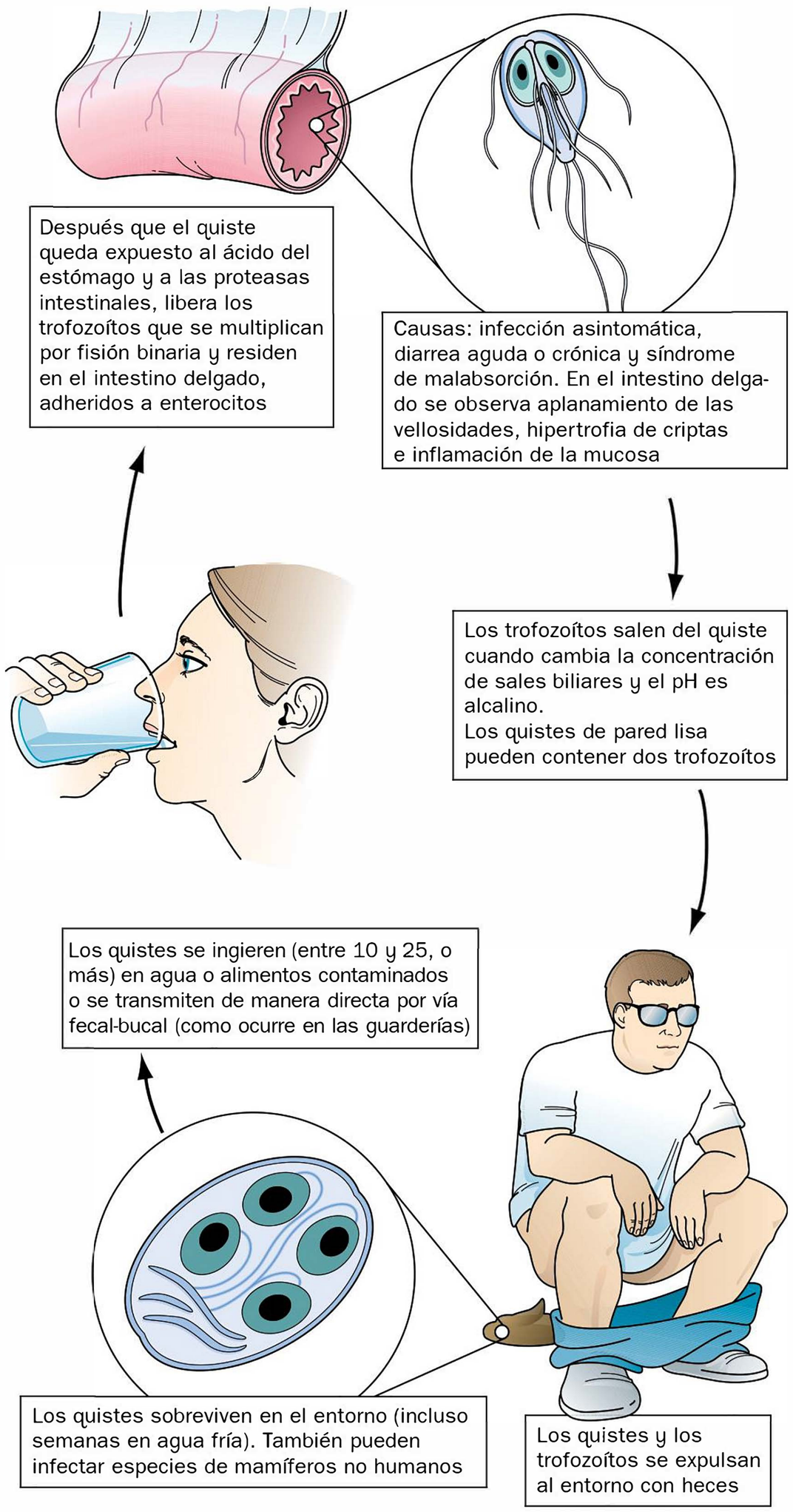


FIGURA 224-1 Ciclo vital de *Giardia*. *(Reimpresa de RL Guerrant et al. [eds.]: Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice, 2a. ed., p 987, © 2006, con autorización de Elsevier Science.)*



FIGURA 224-2 Trofozoíto de *Giardia* con flagelos y dos núcleos.

las personas que van de campamento y otros viajeros) y las epidemias masivas en zonas metropolitanas. El agua de la superficie, desde los arroyos de montaña hasta los grandes depósitos municipales, puede contaminarse con quistes de *Giardia* procedentes de las heces. A la eficacia del agua como medio de transmisión se suma el pequeño inóculo infeccioso de *Giardia*, la prolongada supervivencia de los quistes en el agua fría y la resistencia de éstos a la destrucción con los métodos habituales de cloración usados para controlar las bacterias. Es factible erradicar del agua los quistes viables mediante ebullición o filtración.

En Estados Unidos, *Giardia* (al igual que *Cryptosporidium;* véase más adelante) es una causa frecuente de gastroenteritis epidémica de transmisión hídrica. *Giardia* es común en los países en vías de desarrollo y los viajeros son proclives a adquirir la infección.

Existen varios genotipos o ensamblajes de *G. intestinalis*. Las infecciones en personas se deben a los genotipos A y B, pero en otros animales, como perros y gatos, son más frecuentes otros genotipos. Al igual que los castores de los reservorios que causan epidemias, se ha observado que perros y gatos se encuentran infectados por genotipos A y B, lo que sugiere que quizá estos animales han sido infectados por humanos y que tal vez constituyen después la fuente de infección a otras personas.

La giardiosis, al igual que la criptosporidiosis, impone una importante carga económica debido a los costos de instalación de los sistemas de filtración de agua requeridos para evitar estas epidemias, los costos del tratamiento de las enfermedades que afectan a las grandes comunidades, y los debidos a la valoración y tratamiento de las infecciones endémicas.

Fisiopatología No se han precisado los motivos por los que sólo algunos individuos infectados presentan manifestaciones clínicas ni los mecanismos por los cuales el parásito altera la función del intestino delgado. A pesar de que los trofozoítos se adhieren al epitelio, no son penetrantes, pero despiertan apoptosis de los enterocitos, disfunción de la barrera epitelial y malabsorción y secreción de las células epiteliales. Por tanto, la intolerancia a la lactosa y la malabsorción en unos cuantos adultos y niños infectados constituyen signos clínicos de las actividades deficientes de las enzimas del borde de cepillo. En la mayor parte de las infecciones, la morfología del intestino no se modifica, pero en los pacientes sintomáticos con infección crónica los signos histopatológicos (incluidas las vellosidades planas) y las manifestaciones clínicas algunas veces simulan las de la enfermedad celiaca y enteropatía sensible al gluten. La patogenia de la diarrea en la giardiosis se desconoce.

La historia natural de la infección por *Giardia* varía de manera considerable; la infección puede ser interrumpida, transitoria, recurrente o crónica. *G. intestinalis* varía desde el punto de vista genotípico y estas variaciones quizá contribuyen a las diferentes evoluciones de la enfermedad. En el curso de la infección y de la enfermedad influyen factores tanto del parásito como del hospedador. En las infecciones de humanos surgen respuestas celulares y humorales, pero se desconoce su importancia en el control de la infección y en su patogenia. Los pacientes con hipogammaglobulinemia suelen padecer infecciones graves y prolongadas que responden mal al tratamiento, lo que hace suponer que la respuesta inmunitaria humoral es importante. La mayor susceptibilidad de los jóvenes y de las personas recién expuestas con respecto a las poblaciones sometidas a exposición crónica también hace pensar en el desarrollo de una inmunidad protectora, al menos parcial.

Manifestaciones clínicas Varían desde el estado de portador asintomático hasta diarrea fulminante con mala absorción. La mayoría de las personas infectadas permanece asintomática, aunque en las epidemias la proporción de casos sintomáticos suele ser mayor. Los síntomas pueden desarrollarse de forma aguda o insidiosa. En los individuos con giardiosis aguda, los síntomas se presentan después de un periodo de incubación mínimo de entre 5 a 6 días, aunque por lo general suele ser de 1 a 3 semanas. Los síntomas iniciales más importantes consisten en diarrea, dolor abdominal, flatulencia, eructos, borborigmos, náusea y vómito. Aunque la diarrea es frecuente, en ocasiones predominan las manifestaciones del intestino delgado del tipo de náusea, vómito, flatulencia y dolor abdominal. La giardiosis aguda a menudo dura más de 1 semana, aunque la diarrea por lo general desaparece. Las personas con giardiosis crónica no siempre recuerdan antecedentes de la variante aguda sintomática. La diarrea no siempre es abundante, pero la flatulencia, las heces blandas y los eructos con olor fétido son comunes y, en algunos casos, se acompañan de pérdida de peso. Los síntomas quizá sean continuos o intermitentes y persistan durante varios años. Algunas personas experimentan síntomas relativamente leves durante periodos prolongados y sólo reconocen las molestias de manera retrospectiva. La fiebre, la presencia de sangre, moco, o ambos, en

Biblioteca Médica Virtual

las heces, y otros signos y síntomas de colitis son raros y hacen pensar en un diagnóstico diferente o una enfermedad concomitante. Los síntomas tienden a ser intermitentes, aunque recurrentes, y provocan una debilidad gradual, a diferencia de los síntomas incapacitantes agudos que acompañan a muchas infecciones intestinales bacterianas. Debido a que el inicio de la enfermedad se percibe como de gravedad moderada y su propensión a la cronicidad, con frecuencia los enfermos solicitan atención médica en fases tardías del proceso; en otros casos la enfermedad es grave y causa malabsorción, pérdida de peso, retraso del crecimiento y deshidratación. Se han descrito diversas manifestaciones extraintestinales como urticaria, uveítis anterior y artritis, pero no está claro si se deben a la giardiosis o a procesos concomitantes.

En los individuos con hipogammaglobulinemia la giardiosis puede ser grave y complicar otras enfermedades intestinales preexistentes, como la que ocurre en casos de fibrosis quística. En pacientes con sida, *Giardia* propicia enfermedad entérica resistente al tratamiento.

Diagnóstico (cuadro 224-1) Se establece mediante la identificación de los quistes o de los trofozoítos en las heces o el intestino delgado, o por pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, *nucleic acid amplification tests*). Los quistes son ovalados, miden 8-12 × 7-10 µm y contienen cuatro núcleos característicos. Los trofozoítos son parásitos aplanados, de aspecto piriforme, con convexidad dorsal, dos núcleos y cuatro pares de flagelos (fig. 224-2). El diagnóstico a veces es difícil de establecer. Es necesario realizar un examen directo de las heces en fresco o en muestras conservadas de manera adecuada. Dado que la excreción de quistes es variable y no siempre se detectan, para establecer el diagnóstico en ocasiones es indispensable repetir el estudio de las heces, tomar muestras de líquido duodenal y hacer una biopsia del intestino delgado. Las pruebas de detección de antígeno del parásito en las heces, comercializadas actualmente, son tan sensibles y específicas como los mejores exámenes microscópicos y más fáciles de realizar. Las NAAT más modernas son altamente sensibles pero no siempre se pueden aplicar en la clínica en la actualidad.

TRATAMIENTO

Giardiosis

La tasas de curación con metronidazol (250 mg c/8 h por 5 días) son casi siempre >90%). El tinidazol (2 g/día) es más efectivo que el metronidazol. La nitazoxanida (500 mg c/12 h por 3 días) es otro tratamiento para la giardiosis. La paromomicina, aminoglucósido oral que no se absorbe del todo, puede administrarse a embarazadas sintomáticas, aunque no se cuenta con suficiente información sobre su eficacia para erradicar la infección.

Casi todos los pacientes responden al tratamiento y presentan curación, aunque en algunos individuos con giardiosis crónica se demora la resolución de los síntomas después de la erradicación de *Giardia*. En muchos de estos casos, los síntomas residuales tal vez reflejen el retraso en la regeneración de las enzimas del borde en cepillo del epitelio intestinal. La infección continua debe confirmarse con el examen de heces antes de repetir el tratamiento. Los pacientes que continúan infectados después de la repetición del tratamiento deben valorarse en busca de reinfección por parte de familiares, personas con quienes tienen un contacto cercano y fuentes ambientales, así como en busca de hipogammaglobulinemia. En casos de resistencia a múltiples ciclos de tratamiento, el tratamiento prolongado con metronidazol (750 mg c/8 h por 21 días) o combinaciones diferentes de múltiples fármacos han dado buenos resultados.

Profilaxis La giardiosis se evita al consumir alimentos y agua no contaminados, y por medio de la higiene personal al atender niños infectados. La ebullición y filtración del agua potencialmente contaminada evita la infección.

CRIPTOSPORIDIOSIS



El parásito *Cryptosporidium* provoca una enfermedad diarreica que es autolimitada en los hospedadores humanos inmunocompetentes, pero llega a ser grave en los individuos con sida u otros tipos de inmunodeficiencia. La mayor parte de las infecciones en humanos se origina por dos especies de *Cryptosporidium, C. hominis* y *C. parvum*.

Ciclo vital y epidemiología El género *Cryptosporidium* se encuentra distribuido en todo el mundo. La criptosporidiosis se adquiere por consumo de ovoquistes (50% de la dosis infecciosa: alrededor de 132 ovoquistes en personas no inmunizadas), que se rompen y liberan esporozoítos que, a su vez, penetran en las células del epitelio intestinal y las infectan. El desarrollo posterior del parásito comprende ciclos asexuados y sexuados, productores de formas capaces de infectar a otras células epiteliales y de ovoquistes que se eliminan por las heces. Las especies de *Cryptosporidium* infectan a diversos animales, y *C. parvum* puede transmitirse de éstos a humanos. Los ovoquistes son infecciosos cuando se eliminan por las heces, lo que da lugar a transmisión interpersonal en las guarderías, los contactos familiares y entre los profesionales dedicados a la atención de la salud. La transmisión hídrica (en especial de *C. hominis*) causa las infecciones de los viajeros, y las epidemias con un foco común. Los ovoquistes son bastante duros y resisten la destrucción por los métodos de cloración habituales. Tanto el agua potable como la utilizada para la recreación (p. ej., piscinas, toboganes) se identifican cada vez con mayor frecuencia como focos de infección.

Fisiopatología Las células del epitelio intestinal albergan el parásito en una vacuola intracelular, pero no se conoce el mecanismo por el que se produce la diarrea secretora. En la biopsia no se encuentran alteraciones anatomopatológicas características. La distribución de la infección puede ser irregular dentro del lugar principal de infección, el intestino delgado. En algunos casos se observan criptosporidios en la faringe, el estómago y el intestino grueso, e incluso se han recuperado del aparato respiratorio. La afección del sistema biliar puede ocasionar estenosis de la papila, colangitis esclerosante o colecistitis, sobre todo en los individuos con sida.

Manifestaciones clínicas Tanto en el hospedador sano como en el inmunodeprimido llegan a surgir infecciones asintomáticas. En los primeros, los síntomas se desarrollan después de un periodo de incubación cercano a 1 semana y consisten sobre todo en diarrea acuosa, no sanguinolenta, en ocasiones acompañada de dolor abdominal, náusea, anorexia, fiebre o pérdida de peso. En estas personas, la enfermedad suele remitir al cabo de 1 a 2 semanas, mientras que en los hospedadores inmunodeprimidos, sobre todo en los pacientes con sida y con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/µL, la diarrea puede hacerse crónica, persistente y muy profusa, y causar una pérdida importante de líquidos y electrólitos. El volumen fecal oscila entre 1 y 25 L/día. La pérdida de peso, la caquexia y el dolor abdominal pueden ser muy graves. La afección de las vías biliares se traduce en dolor mesoepigástrico o en el hipocondrio derecho.

Diagnóstico (Cuadro 224-1) La valoración suele comenzar con el examen fecal para buscar los pequeños ovoquistes, de 4-5 µm de diámetro, más pequeños que las formas fecales de casi todos los demás parásitos. Se deben solicitar métodos específicos porque el estudio coproparasitoscópico habitual no detecta a *Cryptosporidium*. La detección mejora cuando el análisis de las heces (obtenidas en múltiples días) se realiza con varias técnicas,

CUADRO 224-1 Diagnóstico de infecciones intestinales por protozoos

PARÁSITO	O+P[a] EN HECES	TINCIÓN ACIDORRESISTENTE EN HECES	INMUNOANÁLISIS DE ANTÍGENOS FECAL	NAAT[b] FECALES	OTROS
Giardia	+		+	+	
Cryptosporidium	–	+	+	+	
Isospora	–	+		+	
Cyclospora	–	+		+	
Microsporidios	–			+	Tinciones especiales en heces, biopsias de tejidos

[a] O+P, ovocitos y parásitos; [b] Prueba de amplificación de ácido nucleico.

Biblioteca Médica Virtual

como las tinciones modificadas para microorganismos acidorresistentes, inmunofluorescencia directa y enzimoinmunoanálisis; nunca se han usado NAAT. Los criptosporidios también pueden identificarse mediante microscopia óptica y electrónica de las superficies apicales del epitelio intestinal en los especímenes de biopsia del intestino delgado y, con menos frecuencia, del intestino grueso.

TRATAMIENTO

Criptosporidiosis

La FDA aprobó el uso de nitazoxanida para el tratamiento de criptosporidiosis; dicho fármaco se encuentra a la venta en forma de tabletas para adulto (500 mg c/12 h por 3 días) y como elíxir para niños. A la fecha este fármaco no ha sido eficaz para el tratamiento de pacientes infectados con VIH, en los cuales la mejoría del estado inmunitario con el tratamiento antirretroviral puede conducir a la mejoría de la criptosporidiosis. Por lo demás, el tratamiento consiste en medidas de sostén con reposición de líquidos y electrólitos y la administración de antidiarreicos. La obstrucción de las vías biliares puede precisar papilotomía o la colocación de un tubo en T. La prevención consiste en reducir, en la medida de lo posible, la exposición a los ovoquistes infecciosos de las heces humanas o animales. El uso de filtros para el agua menores de un micrómetro podría reducir el contagio de la infección.

CISTOISOSPOROSIS

El parásito *Cystoisospora belli*, un coccidio, ocasiona una enfermedad intestinal en humanos. La infección se adquiere mediante el consumo de ovoquistes; después, los parásitos invaden las células epiteliales del intestino y se desarrollan en ciclos sexuados y asexuados. Los ovoquistes excretados por las heces no son infecciosos de inmediato, sino que deben experimentar una maduración posterior.

Aunque *C. belli* infecta a numerosos animales, se sabe poco acerca de su epidemiología o su prevalencia en humanos. Es más frecuente en los países tropicales y subtropicales. Las infecciones agudas comienzan de forma brusca con fiebre, dolor abdominal y diarrea acuosa no sanguinolenta, que persisten durante semanas o meses. En los individuos con sida o inmunodeprimidos por otras razones, las infecciones casi nunca curan de manera espontánea y se asemejan más a la criptosporidiosis, con diarrea acuosa profusa y crónica; puede detectarse eosinofilia, que no se observa en otras infecciones intestinales por protozoos. El diagnóstico (cuadro 224-1) se establece gracias a la detección de grandes ovoquistes (de alrededor de 25 µm) en las heces mediante la tinción acidorresistente modificada. La excreción de ovoquistes quizá sea escasa e intermitente; cuando los exámenes fecales repetidos no son reveladores, puede ser necesaria la toma de muestras del contenido duodenal mediante aspiración, o bien, la toma de biopsia del intestino delgado (que a menudo requiere estudio con microscopio electrónico). Las NAAT constituyen herramientas de diagnóstico nuevas y prometedoras.

TRATAMIENTO

Cistoisosporosis

El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, 160/800 mg c/6 h por 10 días y para pacientes infectados con VIH, c/8 h por 3 semanas) es eficaz; para enfermos que no toleran las sulfonamidas puede recurrirse a la pirimetamina (50 a 75 mg/día). En ocasiones hay recidivas en personas con sida y es indispensable el tratamiento de mantenimiento con TMP-SMX (160/800 mg tres veces por semana).

CICLOSPOROSIS



Cyclospora cayetanensis es una causa de enfermedad diarreica en todo el mundo: se ha notificado enfermedad por *C. cayetanensis* en Estados Unidos, Asia, África, Latinoamérica y Europa. Todavía no se ha definido con precisión la epidemiología de este patógeno, aunque se ha demostrado su transmisión hídrica y por alimentos (p. ej., albahaca, guisantes dulces y frambuesas importadas). No se ha delimitado el espectro completo de la enfermedad atribuible a *Cyclospora.* Algunos individuos albergan la infección sin síntomas, pero muchos otros desarrollan diarrea, síntomas respiratorios altos leves, flatulencia y eructos. La enfermedad cura de manera espontánea, tiene un cuadro intermitente o, en muchos casos, produce diarrea prolongada, anorexia, síntomas de la porción superior del tubo digestivo, fatiga duradera y, en ocasiones, pérdida de peso. La diarrea quizá persista durante más de 1 mes. En los pacientes infectados por VIH, el parásito propicia enfermedad intestinal muy notoria.

El parásito se detecta en las células epiteliales de las biopsias de intestino delgado y desencadena diarrea por un mecanismo desconocido. La ausencia de sangre y leucocitos en las heces indica que la enfermedad debida a *Cyclospora* no se debe a la destrucción de la mucosa del intestino delgado. El diagnóstico (cuadro 224-1) se establece mediante la detección en las heces de los ovoquistes esféricos, de 8-10 µm de diámetro, aunque los estudios de O+P habituales pueden no ser suficientes y obligan a recurrir a pruebas específicas para detectar los ovoquistes, que tienen una resistencia variable al ácido y son fluorescentes cuando se observan con un microscopio óptico ultravioleta. Las NAAT modernas son bastante sensibles. En el diagnóstico diferencial de una diarrea resistente es preciso descartar la ciclosporosis, con o sin antecedentes de viajes a otros países.

TRATAMIENTO

Ciclosporosis

La ciclosporosis se trata con TMP-SMX (160/800 mg c/12 h por 7-10 días). Los pacientes infectados con VIH pueden experimentar recidivas después de tales tratamientos y necesitar un tratamiento supresor más prolongado.

MICROSPORIDIOSIS

Los microsporidios son protozoos formadores de esporas, parásitos intracelulares estrictos, que infectan a numerosos animales y producen enfermedad en humanos, sobre todo como patógenos oportunistas en sida. Los microsporidios son miembros de una familia específica, Microspora, formada por docenas de géneros y cientos de especies. Los diversos microsporidios se diferencian por sus ciclos de desarrollo vital, sus características ultraestructurales y su taxonomía molecular, basada en el RNA ribosómico. Los complejos ciclos vitales de estos microorganismos dan lugar a la formación de esporas infecciosas **(fig. 224-3)**. En la actualidad, se reconocen como causa de enfermedad en humanos ocho géneros de microsporidios: *Encephalitozoon*, *Pleistophora*, *Nosema*, *Vittaforma*, *Trachipleistophora*, *Anncalia*, *Microsporidium* y *Enteroncytozoon*. Es probable que algunos microsporidios sean causa prevalente de infecciones de evolución limitada o asintomáticas en pacientes inmunocompetentes, pero se sabe poco acerca del modo de adquisición de la enfermedad.

La frecuencia de la microsporidiosis es máxima en los individuos con sida y menor en otros tipos de inmunodeficiencias; la enfermedad es rara en el hospedador inmunocompetente. En los pacientes con sida, la contribución a la diarrea crónica y a la caquexia de las infecciones por *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon* (antes denominado *Septata*) *intestinalis* se conoce cada vez mejor; estas infecciones se encuentran en 10-40% de los pacientes con diarrea crónica; se han observado ambos microorganismos en las vías biliares de pacientes con colecistitis. *E. intestinalis* puede diseminarse y causar fiebre, diarrea, sinusitis, colangitis y bronquiolitis. En los pacientes con sida, se ha descrito *E. hellem* como causa de queratoconjuntivitis superficial, sinusitis, infecciones respiratorias e infección diseminada. Hay casos documentados de miositis debida a *Pleistophora*. En los individuos inmunocompetentes, *Nosema*, *Vittaforma* y *Microsporidium* han producido queratitis del estroma relacionada con traumatismos.

Los microsporidios son pequeños microorganismos grampositivos, con esporas maduras que miden 0.5-2 × 1-4 µm. El diagnóstico de infección hística por microsporidios suele requerir microscopia electrónica, aunque las esporas intracelulares pueden verse con el microscopio óptico mediante tinciones como hematoxilina-eosina, Giemsa o Gram. Para establecer el diagnóstico de microsporidiosis intestinal son útiles las tinciones con tricromo modificado o la cromotrópica 2R y la tinción fluorescente Uvitex 2B o calcoflúor, que revelan la presencia de esporas en los frotis de heces o aspirados duodenales. Todavía no se ha establecido el tratamiento de las infecciones por microsporidios. En las queratoconjuntivitis superficiales debidas a *E. hellem*, el tratamiento tópico con suspensión de fumagilina parece haber tenido buenos resultados **(cap. 217)**. En las infecciones intestinales causadas por *E. bieneusi* y *E. intestinalis* en pacientes infectados por el VIH, el tratamiento con albendazol puede resultar eficaz **(cap. 217)**.

OTROS PROTOZOOS INTESTINALES



Balantidiosis *Balantidium coli* es un gran protozoo ciliado causante de diversas enfermedades del intestino grueso similares a la amebosis. El parásito se encuentra en todo el mundo. Dado que

Biblioteca Médica Virtual

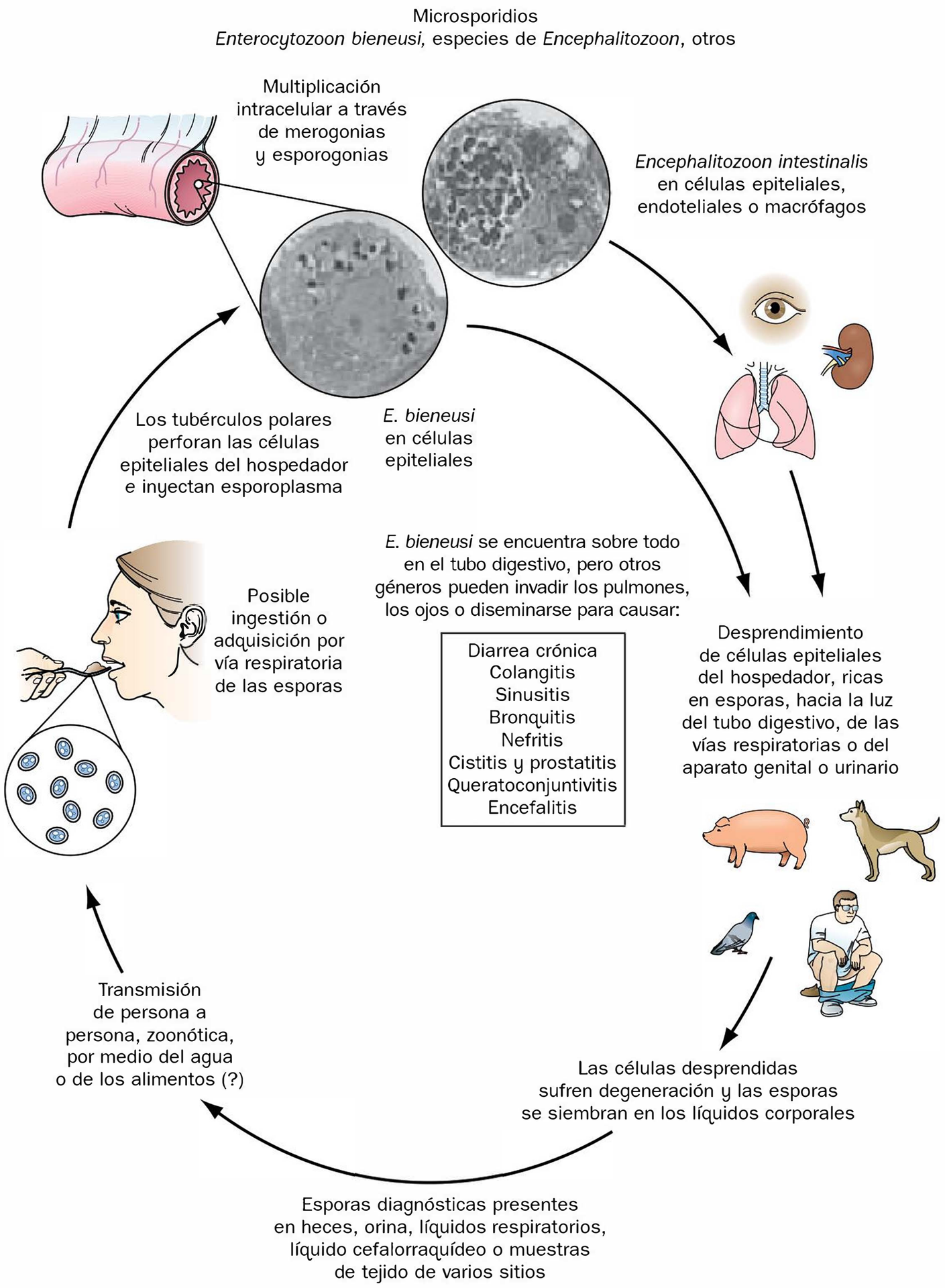


FIGURA 224-3 Ciclo vital de los microsporidios. *(Reimpresa con autorización de RL Guerrant et al. [eds.]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p 1128, © 2006, con autorización de Elsevier Science.)*

infecta a los cerdos, los casos de infección en humanos son más frecuentes en los lugares donde se crían estos animales. Los quistes infecciosos pueden transmitirse de una persona a otra y a través del agua, aunque muchos casos se deben a la ingestión de quistes procedentes de las heces porcinas presentes en los mataderos, utilizadas como fertilizantes o que contaminan los abastecimientos de agua.

Los quistes ingeridos liberan trofozoítos, que residen y se multiplican en el intestino grueso. Muchos individuos se mantienen asintomáticos, pero otros presentan diarrea intermitente y algunos padecen una disentería fulminante. En las personas sintomáticas, la anatomía patológica del intestino, tanto macroscópica como microscópica, es similar a la observada en la amebosis, con diversos grados de invasión de la mucosa, necrosis focal y ulceración. A diferencia de la amebosis, la balantidiosis no se disemina a otros órganos por vía hematógena. El diagnóstico se realiza casi siempre por detección de la fase de trofozoíto en las heces o en muestras de tejido de colon. La tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) es eficaz.

Blastocistosis *Blastocystis hominis* es un microorganismo de cuya patogenicidad aún existen dudas. Algunos pacientes cuyas heces lo contienen son asintomáticos, otros presentan diarrea y unos más muestran síntomas intestinales variados. En algunos de los enfermos sintomáticos, una valoración minuciosa revela otras posibles causas bacterianas, virales o protozoarias de la diarrea. Dada la incertidumbre acerca del efecto patógeno de *B. hominis*, y que el tratamiento de la infección por *Blastocystis* no es específico ni eficaz en todos los casos, en los pacientes con síntomas intestinales importantes es indispensable descartar primero otras causas de diarrea infecciosa antes de iniciar tratamiento para *Blastocystis*. Si surgen síntomas diarreicos prominentes relacionados con *Blastocystis,* puede administrarse metronidazol (750 mg c/8 h por 10 días) o TMP-SMX (160/800 mg c/12 h por 7 días).

Dientamoebosis *Dientamoeba fragilis* es un protozoo intestinal singular en el sentido de que tiene una fase de trofozoíto, pero no de quiste. No se conoce el mecanismo por el que los trofozoítos sobreviven y logran transmitir la infección. Los síntomas producidos por este microorganismo, cuando se presentan, son en general leves y consisten en diarrea intermitente, dolor abdominal y anorexia. El diagnóstico se realiza mediante la detección de trofozoítos en las heces, aunque la labilidad de estas formas explica que el diagnóstico aumente cuando las muestras fecales se estudian en cuanto se obtienen. Como la excreción fecal es variable, el estudio de varias muestras obtenidas en días alternos aumenta las probabilidades de detectar al parásito. El yodoquinol (650 mg tres veces al día por 20 días) o la paromomicina (25 a 35 mg/kg/día, divididos en tres tomas, por 7 días), es el tratamiento adecuado.

TRICOMONOSIS

Diversas especies de tricomonas se encuentran en la boca (se vinculan con periodontitis) y, en ocasiones, en el aparato digestivo. *Trichomonas vaginalis*, uno de los parásitos protozoicos con mayor prevalencia en Estados Unidos, es un patógeno del aparato genitourinario y una causa importante de vaginitis sintomática **(cap. 131)**.

Ciclo vital y epidemiología *Trichomonas vaginalis* es un microorganismo móvil, piriforme, que mide cerca de 10 × 7 µm, se replica por fisión binaria y habita en el aparato genital inferior de la mujer y en la uretra y la próstata masculinas. En Estados Unidos causa alrededor de 3 millones de infecciones anuales en mujeres. Aunque el microorganismo puede sobrevivir durante varias horas en ambientes húmedos y es posible adquirirlo por contacto directo, casi todos los casos de tricomonosis se deben a transmisión venérea interpersonal. Su prevalencia es mayor entre las personas con múltiples parejas sexuales o que padecen otras enfermedades de transmisión sexual **(cap. 131)**.

Manifestaciones clínicas Muchos varones infectados por *T. vaginalis* se muestran asintomáticos, aunque algunos presentan uretritis y, rara vez, epididimitis o prostatitis. Por el contrario, la infección de la mujer, que tiene un periodo de incubación de 5-28 días, suele ser sintomática y se manifiesta por secreción vaginal maloliente (a menudo de color amarillo), eritema y prurito vulvar, disuria o polaquiuria (en 30-50% de los casos) y dispareunia. Sin embargo, estas manifestaciones no permiten diferenciar a la tricomonosis de otros tipos de vaginitis infecciosa.

Diagnóstico La detección de tricomonas móviles en el examen microscópico de las preparaciones húmedas de la secreción vaginal o prostática constituye el método convencional de identificación; aunque proporciona un diagnóstico inmediato, su sensibilidad para la detección de *T. vaginalis* en las valoraciones sistemáticas de las secreciones vaginales es de alrededor de 50-60%. La tinción directa con anticuerpos inmunofluorescentes es más sensible (70-90%). *T. vaginalis* puede aislarse en la uretra, tanto masculina como femenina y es detectable en los varones después del masaje prostático. Las NAAT modernas ya se han aprobado por la FDA y son tanto

Biblioteca Médica Virtual

sensibles como específicas para las muestras de orina, endocervicales y vaginales.

TRATAMIENTO

Tricomonosis

Son eficaces el metronidazol (ya sea en dosis única de 2 g o en dosis de 500 mg c/12 h por 7 días) y el tinidazol en dosis única de 2 g. Es indispensable tratar a todos los compañeros sexuales en forma conjunta, para evitar la reinfección, en particular la transmitida por varones asintomáticos. En varones con uretritis sintomática persistente después de tratamiento de uretritis no gonocócica debe considerarse la administración de metronidazol para combatir la posible tricomonosis. No se dispone de otros fármacos que suplan al metronidazol para tratar a embarazadas. La reinfección suele explicar los casos de aparente ineficacia terapéutica, pero se han detectado cepas de *T. vaginalis* con elevada resistencia al metronidazol. Se han obtenido buenos resultados tratando las infecciones resistentes con dosis orales mayores, la administración por vía parenteral o el uso concomitante de dosis de metronidazol oral y óvulos vaginales del mismo producto.

LECTURAS ADICIONALES

ADAM EA *et al.*: Giardiasis outbreaks in the United States, 1971-2011. Epidemiol Infect 144:2790, 2016.

CACCIÒ SM, CHALMERS RM: Human cryptosporidiosis in Europe. Clin Microbiol Infect 22:471, 2016.

CAMA VA, MATHISON BA: Infections by intestinal coccidia and *Giardia duodenalis.* Clin Lab Med 35:423, 2015.

GARCIA LS: *Dientamoeba fragilis*, one of the neglected intestinal protozoa. J Clin Microbiol 54:2243, 2016.

HEYWORTH MF: *Giardia duodenalis* genetic assemblages and hosts. Parasite 23:13, 2016.

HLAVSA MC *et al.*: Using molecular characterization to support investigations of aquatic facility–associated outbreaks of cryptosporidiosis—Alabama, Arizona, and Ohio, 2016. MMWR 66:493, 2017.

MCHARDY IH *et al.*: Detection of intestinal protozoa in the clinical laboratory. J Clin Microbiol 52:712, 2014.

RAMANAN P, PRITT BS: Extraintestinal microsporidiosis. J Clin Microbiol 52: 3839, 2014.

RYAN U *et al.*: New technologies for detection of enteric parasites. Trends Parasitol 33:532, 2017.

VAN DER POL B: Clinical and laboratory testing for *Trichomonas vaginalis* infection. J Clin Microbiol 54:7, 2016.

Sección 19 Infecciones por helmintos

225 Introducción a las helmintosis

Peter F. Weller

La palabra *helminto* se deriva del griego *helmins* ("gusano parásito"). Los helmintos son muy comunes y, dependiendo de la especie, existen en forma de organismos libres o parásitos de una planta o animal. Los helmintos parásitos han coevolucionado con ciertos mamíferos y otras especies de hospedadores, así que la mayor parte de las helmintosis se limita a hospedadores no humanos y sólo en raras ocasiones estos helmintos zoonóticos generan accidentalmente infecciones en humanos.

Los helmintos que parasitan a los humanos pertenecen a dos *fila*: nematelmintos, que comprenden a los nematodos (gusanos redondos) y platelmintos, que incluyen a los cestodos (gusanos planos) y trematodos. Los helmintos que parasitan a las personas viven dentro del cuerpo y provocan infecciones verdaderas, por el contrario, los parásitos de otros géneros que habitan sólo en las superficies mucocutáneas de las personas (p. ej., los parásitos que provocan miasis y escabiasis) se consideran infestaciones en lugar de infecciones.

Los helmintos difieren de los protozoarios en varios aspectos. En primer lugar, los protozoarios son microorganismos unicelulares, mientras que los helmintos son gusanos multicelulares que poseen órganos y sistemas diferenciados. En segundo lugar, los helmintos poseen ciclos vitales complejos que requieren de estadios secuenciales de desarrollo fuera del hospedador humano. Por consiguiente, la mayor parte de los helmintos no concluye su multiplicación dentro de los humanos, sino que evoluciona hasta alcanzar cierta fase dentro del mamífero hospedador y, como parte de su ciclo vital obligatorio, debe madurar fuera de este hospedador. Durante los estadios "extrahumanos" del ciclo vital, los helmintos existen como organismos libres o parásitos dentro de otra especie hospedadora y más tarde maduran hasta alcanzar un estadio nuevo que puede infectar a las personas. Así, con sólo dos excepciones (*Strongyloides stercoralis* y *Capillaria philippinensis*, que pueden generar reinfecciones internas), para que aumente el número de helmintos adultos (es decir, la "carga de gusanos") en el hospedador humano, se necesitan reinfecciones exógenas repetidas. En el caso de los protozoarios parásitos, una sola exposición breve (p. ej., una sola mordedura de un mosquito que transmite paludismo) genera con rapidez una gran carga parasitaria con una infección avasalladora; por el contrario, en todos, con excepción de los dos helmintos ya mencionados, para que aumente la carga de gusanos, se necesitan varios contactos constantes con la forma infecciosa, como la ingestión de huevecillos de helmintos intestinales o el contacto a través del agua con cercarias infecciosas de *Schistosoma mansoni.* Este requisito aplica tanto a las helmintosis individuales como a los esfuerzos globales constantes por interrumpir, reducir o ambas situaciones, al mínimo las infecciones por helmintos en los humanos.

En tercer lugar, las helmintosis tienen preferencia hacia el estímulo de respuestas inmunitarias en el hospedador que despiertan eosinofilia en los tejidos y sangre. Las diversas infecciones por protozoarios en forma característica no causan eosinofilia en humanos infectados, con sólo tres excepciones (dos protozoarios parásitos intestinales, *Cystoisospora belli* y *Dientamoeba fragilis* y especies de *Sarcocystis* transmitidos por tejidos). La magnitud de la eosinofilia desencadenada por los helmintos tiende a ser directamente proporcional con el grado de invasión hística de las larvas o helmintos adultos; por ejemplo, en diversas helmintosis, incluida la esquistosomiasis aguda (síndrome de Katayama), paragonimiasis e infecciones por anquilostoma y *Ascaris*, la eosinofilia es más pronunciada durante las primeras fases de la infección, cuando también es mayor el desplazamiento de las larvas infectantes y la presencia de helmintos en otras fases de desarrollo en los tejidos. En la infección establecida por lo general existe eosinofilia circunscrita alrededor de los helmintos en los tejidos, pero la eosinofilia sanguínea puede ser intermitente, leve o incluso ausente. En las helmintosis donde los parásitos se encuentran confinados a los tejidos (p. ej., quistes de equinococos) o se confina al interior de la luz intestinal (p. ej., *Ascaris* o tenias adultos), no suele haber eosinofilia.

NEMATODOS

Los nematodos son gusanos redondos no segmentados y sus especies son muy distintas y abundantes en la Naturaleza; de las miles de especies de nematodos, muy pocas parasitan a los humanos. La mayor parte de los nematodos son de vida libre y estas especies han evolucionado en forma variable para sobrevivir en distintos nichos ecológicos, incluidos el agua salada, agua dulce o tierra. *Caenorhabditis elegans*, organismo muy estudiado, es un nematodo libre. Los nematodos han evolucionado de modo simultáneo con ciertos hospedadores mamíferos y no concluyen su ciclo vital en otros hospedadores. En raras ocasiones la persona tiene contacto con un nematodo parásito no humano en estadio infeccioso y la infección zoonótica resultante provoca respuestas inflamatorias e inmunitarias conforme las larvas migran y mueren en el hospedador humano erróneo. Algunos ejemplos son las lesiones pulmonares con forma de moneda por infecciones transmitidas por mosquitos de *Dirofilaria immitis* de canino; meningoencefalitis eosinófila por la ingestión de huevecillos del ascáride de mapache *Baylisascaris procyonis*, y meningitis eosinófila por la ingestión de larvas del parásito de rata *Angiostrongylus cantonensis.*

Los nematodos que parasitan a los humanos comprenden gusanos que habitan en el intestino, vasos sanguíneos o tejidos extraintestinales. Los gusanos redondos son bisexuales, con formas masculina y femenina separadas (excepto *S. stercoralis,* cuyos adultos hembras son hermafroditas en el intestino de las personas). Dependiendo de la especie, las hembras fertilizadas liberan larvas o huevecillos que contienen larvas. Los nematodos tienen cinco fases de desarrollo: una fase de adulto y cuatro fases larvarias secuenciales; estos parásitos se rodean por una cutícula externa durable.

Biblioteca Médica Virtual

Los nematodos poseen sistema nervioso; sistema muscular con células musculares bajo la cutícula; y un aparato intestinal avanzado que incluye una cavidad bucal y un intestino alargado que termina en un poro anal. El tamaño de los adultos varía desde minúsculo hasta >1 m de longitud (p. ej., *Dracunculus medinensis* se encuentra en el extremo más largo de este espectro).

Las personas adquieren al nematodo a través de diversas vías, dependiendo de la especie del parásito. La ingestión de huevecillos presentes en las heces fecales de las personas constituye un problema sanitario mundial importante con muchos de los helmintos intestinales (p. ej., *Ascaris lumbricoides*). En otras especies, las larvas penetran la piel que tiene contacto con tierra contaminada con heces fecales (p. ej., *S. stercoralis*) o atraviesa la piel después de la mordedura de un insecto vector infectado (p. ej., filarias). Ciertas infecciones por nematodos se adquieren al ingerir determinados alimentos derivados de los animales (p. ej., triquinelosis por el consumo de carne de puerco cruda o mal cocida entre mamíferos carnívoros salvajes). Como ya se señaló, sólo dos nematodos, *S. stercoralis* y *C. philippinensis*, son capaces de la reinfección interna en humanos; por tanto, para los demás nematodos, el incremento de la carga de gusanos es secundaria a reinfecciones exógenas continuas.

CESTODOS

Las tenias son los cestodos parásitos de los humanos; las tenias adultas son gusanos planos hermafroditas alargados y segmentados que habitan en la luz intestinal o, en su fase de larva, en otros tejidos extraintestinales. La tenia tiene una cabeza (*escólex*) y varios segmentos adheridos (*proglótidos*); los gusanos se adhieren al intestino a través de su escólex, que posee ventosas, ganchos o muescas (el escólex es el sitio donde se forman proglótidos nuevos). Las tenias no poseen un aparato intestinal funcional, sino que cada tenia se segmenta en forma pasiva y obtiene activamente nutrientes a través de sus tegumentos especializados. Los proglótidos maduros poseen órganos sexuales tanto masculinos como femeninos, pero la inseminación por lo general ocurre entre proglótidos adyacentes; los proglótidos fertilizados liberan huevecillos que se eliminan en las heces fecales. Cuando un hospedador intermedio ingiere huevecillos, éstos liberan una oncoesfera que penetra en el intestino y crece en los tejidos en forma de cisticerco. El humano adquiere la infección al ingerir tejidos animales que contienen cisticercos y las tenias resultantes crecen y habitan en la porción proximal del intestino delgado (p. ej., *Taenia solium, T, saginata*). Cuando la persona ingiere huevecillos de estos cestodos que han sido eliminados en heces fecales humanas o de animales, se forman oncoesferas que generan lesiones quísticas extraintestinales en los tejidos; un ejemplo es la cisticercosis por *T. solium* y la hidatidosis por especies de *Echinococcus*.

TREMATODOS

Los trematodos importantes desde el punto de vista médico son los trematodos sanguíneos, los intestinales y los hísticos; los adultos a menudo son gusanos planos con forma de hojas, cuyas ventosas bucales, ventrales o ambas, les ayudan a mantener su posición. Los trematodos poseen una cavidad bucal pero no un poro anal distal. Obtienen sus nutrientes a través de su integumento o ingiriéndolos hacia su intestino ciego. Los trematodos son hermafroditas con excepción de los trematodos sanguíneos (o esquistosomas), que son bisexuales; eliminan huevecillos en las heces fecales (*Fasciola, Fasciolopsis, Clonorchis, Schistosoma japonicum, S. mansoni*), orina (*S. haematobium*) o esputo y heces fecales (*Paragonimus*) de los humanos. Los huevecillos liberan miracidios, por lo general en el agua, que infectan ciertas especies de caracoles, dentro de los caracoles los parásitos se multiplican y son eliminados en forma de cercarias. Según la especie, las cercarias penetran en la piel (esquistosomas) o se convierten en metacercarias, que son ingeridas con las plantas (p. ej., berros para *Fasciola*) o con pescado (*Clonorchis)* o los cangrejos (*Paragonimus*)

CONCLUSIONES



Muchas de las llamadas enfermedades tropicales olvidadas son secundarias a infecciones por helmintos. La repercusión de las diversas helmintosis en la salud es variada y depende de la necesidad frecuente de un contacto repetido para incrementar la carga de gusanos en los humanos infectados. En las regiones del mundo donde incluso los niños tienen contacto con ciertos helmintos (p. ej., nematodos intestinales derivados de las heces fecales, filarias transmitidas por mosquitos o esquistosomas transmitidos por caracoles a través del agua), la morbilidad en los individuos infectados abarca problemas de nutrición, desarrollo, cognitivos y funcionales. Actualmente los programas mundiales de tratamiento en masa tienen la meta de reducir la prevalencia local de ciertos helmintos y sus repercusiones sobre la salud de la población.

226 *Trichinella* y otros nematodos hísticos

Peter F. Weller

Los nematodos son vermes redondos, simétricos y alargados. De forma general, los parásitos de importancia médica pueden clasificarse en los que afectan de manera predominante los intestinos o los tejidos. Los nematodos intestinales se tratan en el **capítulo 227**; este capítulo expone los datos de nematodos hísticos que ocasionan triquinelosis, larva migratoria visceral y ocular, larva migratoria cutánea, angioestrongilosis cerebral y gnatostomosis. Todas las zoonosis mencionadas son consecuencia de la exposición accidental a nematodos infectantes. Los síntomas clínicos de estas infecciones se deben en gran medida a la fase invasora de larva, que (con excepción de *Trichinella* spp.) no alcanza su madurez en los humanos.

TRIQUINELOSIS

Se desarrolla después de la ingestión de carne infestada por quistes de *Trichinella* (p. ej., de cerdo u otra carne por un carnívoro). La mayor parte de las infecciones es leve y asintomática, pero las formas graves pueden producir enteritis grave, edema periorbitario, miositis y, muy pocas veces, la muerte.



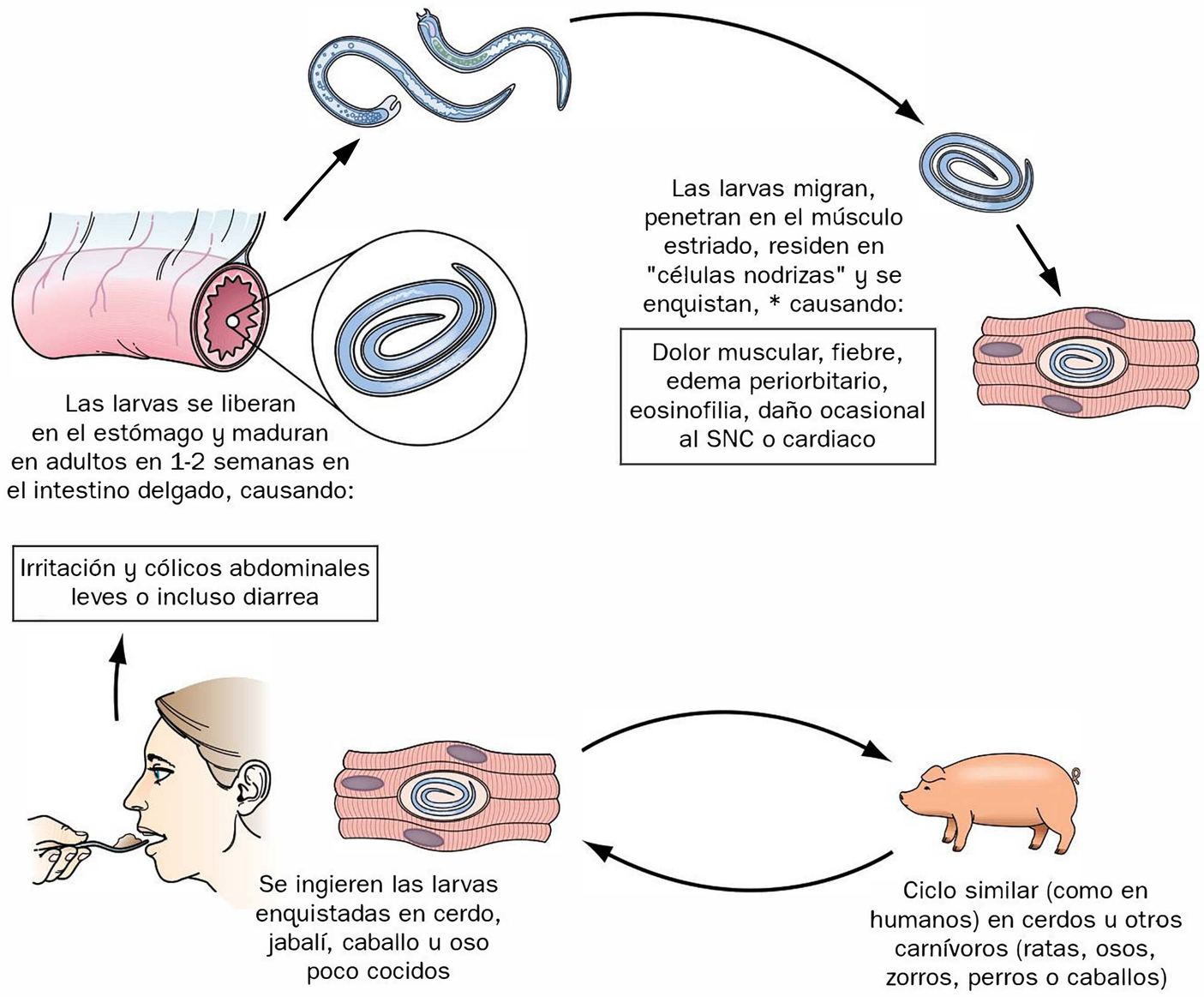
Ciclo vital y epidemiología En la actualidad se reconocen ocho especies de *Trichinella* como causa de infección en los humanos; dos de ellas están distribuidas por todo el mundo: *T. spiralis*, presente en una gran variedad de animales carnívoros y omnívoros, y *T. pseudospiralis*, que se encuentra en los mamíferos y las aves. *T. nativa* habita en las regiones árticas e infecta a los osos; *T. nelsoni* se encuentra en África ecuatorial, donde es frecuente entre los felinos depredadores y carroñeros como hienas y cerdos salvajes; *T. britovi* se encuentra en zonas templadas de Europa, del oeste de África y del oeste de Asia en carnívoros, pero no en los cerdos domésticos. *T. murrelli* aparece en animales de caza de Estados Unidos.

Cuando una persona consume carne contaminada con triquinas, las larvas enquistadas de *Trichinella* spp. son liberadas por el ácido y la pepsina del jugo digestivo **(fig. 226-1)**. Las larvas invaden la mucosa del intestino delgado y maduran con rapidez para convertirse en gusanos adultos que copulan. Alrededor de 1 semana después, las hembras liberan larvas recién nacidas que emigran por la circulación hasta el músculo estriado. Ahí, las larvas de todas las especies, a excepción de *T. pseudospiralis*, *T. papuae* y *T. zimbabwensis* se enquistan, lo que induce una transformación radical de la estructura de la célula muscular. Aunque en ocasiones las respuestas inmunitarias del hospedador ayudan a expulsar los gusanos adultos, muy pocas tienen efectos nocivos sobre las larvas enquistadas en el músculo.

La triquinelosis humana casi siempre se debe a la ingestión de productos porcinos infectados y, por tanto, ocurre en cualquier lugar donde se consuma carne de cerdo doméstico o salvaje. También puede adquirirse a partir del consumo de carne de otros animales, como perros (en zonas de Asia y África), caballos (en Italia y Francia), y osos y morsas (en las regiones septentrionales). Aunque el ganado bovino (por ser herbívoro) no es un hospedador natural para *Trichinella* spp., se ha observado que la carne de ternera participa en epidemias en casos de contaminación o adulteración con derivados infectados del cerdo. Las leyes que prohíben la alimentación de los cerdos con residuos no cocidos han reducido de manera considerable la transmisión de la enfermedad en Estados Unidos; cada año se diagnostican en ese país unos 12 casos de triquinosis, aunque es posible que la mayor parte de los casos leves quede sin diagnosticar. Brotes epidémicos recientes en Estados Unidos y Canadá se han atribuido al consumo de animales silvestres de caza (en especial carne de oso) y, con menos frecuencia, de cerdo.

Patogenia y manifestaciones clínicas Los síntomas clínicos de la triquinelosis corresponden a las fases sucesivas de la invasión intestinal del parásito, la emigración de las larvas y el enquistamiento en el músculo (fig. 226-1). La mayor parte de las infecciones leves (con <10 larvas/g de músculo) es asintomática, mientras que las infecciones masivas (que pueden llegar a >50 larvas/g de músculo) pueden poner en peligro la vida. La invasión del intestino por un gran número de parásitos en ocasiones provoca diarrea en la primera semana de infección; otros síntomas destacados son dolor abdominal, estreñimiento, náusea o vómito.

Biblioteca Médica Virtual



* *T. papuae*, *T. zimbabwensis* y *T. pseudospiralis* no se enquistan.

FIGURA 226-1 **Ciclo de vida de *Trichinella*** *spiralis* (cosmopolita); *nelsoni* (África ecuatorial); *britovi* (Europa, África occidental, Asia occidental); *nativa* (Ártico); *murrelli* (América del Norte); *papuae* (Papúa-Nueva Guinea); *zimbabwensis* (Tanzania); y *pseudospiralis* (cosmopolita). SNC, sistema nervioso central. *(Reimpreso de RL Guerrant et al. [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2a. ed., p 1218. © 2006, con autorización de Elsevier Science.)*

Los síntomas debidos a la emigración de las larvas y a la invasión muscular comienzan a presentarse en la segunda semana de la infección. Las larvas migratorias de *Trichinella* provocan una notable reacción de hipersensibilidad local y sistémica, con fiebre e hipereosinofilia. Es frecuente el edema periorbitario y facial, al igual que las hemorragias de la región subconjuntival, la retina y los lechos ungueales (hemorragias en "astilla"). En ocasiones se aprecia un exantema maculopapuloso, cefalea, tos, disnea o disfagia; puede desarrollarse miocarditis, manifestada como taquiarritmias o insuficiencia cardiaca (y con menos frecuencia, encefalitis o neumonitis), causas de la mayor parte de los casos de muerte por triquinosis.

Cuando se inicia el enquistamiento de las larvas en el músculo, 2-3 semanas después de la infección, se desarrollan síntomas de miositis con mialgias, edema y debilidad muscular, que por lo general se superponen a las reacciones inflamatorias causadas por la emigración de las larvas. Los grupos musculares más afectados suelen ser los músculos extrínsecos del ojo, el bíceps y los músculos de la mandíbula, el cuello, la región lumbar y el diafragma. Los síntomas alcanzan su máxima intensidad cerca de 3 semanas después de la infección y remiten de manera gradual durante una fase de convalecencia prolongada. Infecciones poco comunes por *T. pseudospiralis*, cuyas larvas no se encapsulan en los músculos, desencadenan enfermedad prolongada similar a la polimiositis.

Datos de laboratorio y diagnóstico Se encuentra eosinofilia en la sangre >90% de los pacientes con triquinosis sintomática, con valores máximos >50% entre la segunda y cuarta semanas de infección. Las concentraciones séricas de enzimas musculares como la creatina fosfocinasa (CPK, *creatine phosphokinase*) se incrementan en la mayoría de los pacientes sintomáticos. Es preciso interrogar de manera exhaustiva a los pacientes acerca del consumo de carne de cerdo o de caza, así como sobre la presencia de la enfermedad en otras personas que hayan comido la misma carne. El diagnóstico clínico probable se establece por la presencia de fiebre, eosinofilia, edema periorbitario y mialgias después de una comida sospechosa. El aumento de la concentración de anticuerpos específicos frente al parásito, que no suele producirse hasta transcurrida la tercera semana de infección, confirma el diagnóstico. Otro método para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la biopsia quirúrgica de al menos 1 g de músculo afectado; es más fácil encontrar los parásitos en las zonas próximas a las inserciones tendinosas. El tejido muscular fresco se comprime entre dos portaobjetos de vidrio y se examina con el microscopio (fig. 226-2), ya que las larvas a veces pasan inadvertidas en los cortes histopatológicos habituales.

TRATAMIENTO

Triquinelosis

La mayoría de los pacientes con infección leve se recupera sin problemas con reposo en cama, antipiréticos y analgésicos. Los glucocorticoides, como la prednisona (cuadro 226-1), son útiles en los casos de miositis grave y miocarditis. El mebendazol y el albendazol tienen actividad contra las fases intestinales del parásito, pero no se ha demostrado de forma concluyente su utilidad frente a las larvas enquistadas.

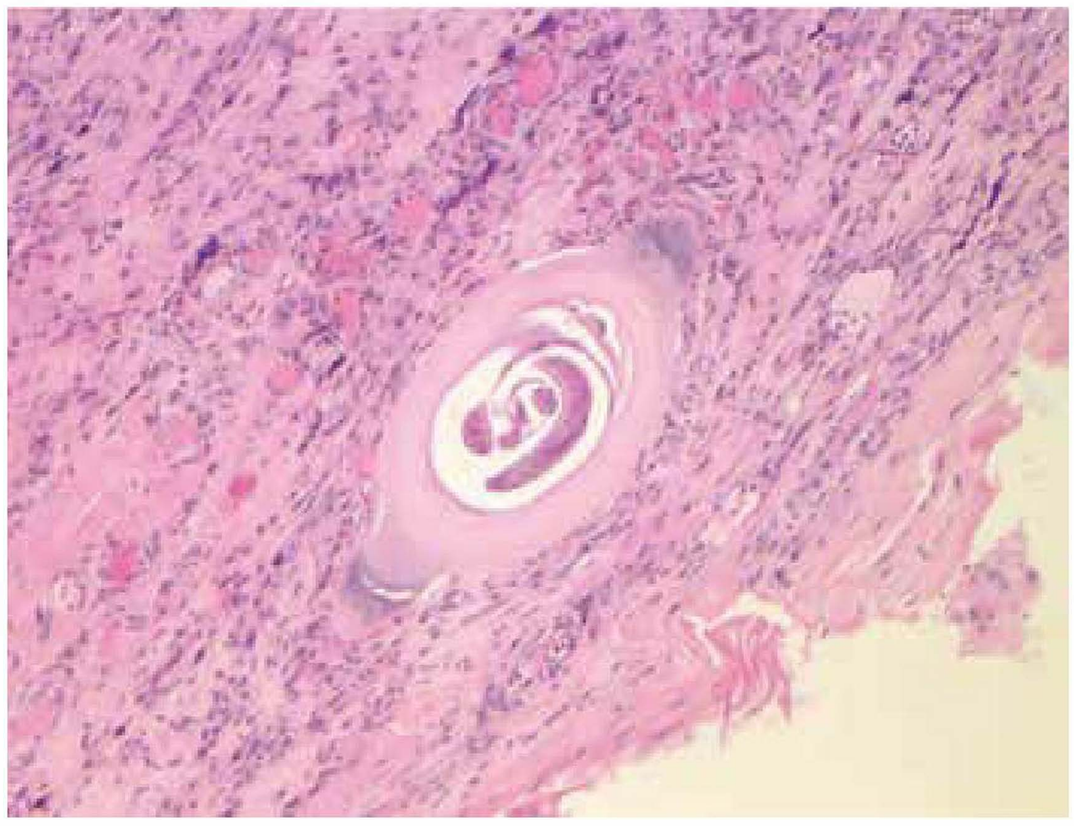


FIGURA 226-2 **Larva de *Trichinella*** enquistada en una cápsula característica hialinizada en el músculo estriado. *(Photo/Wadsworth Center, New York State Department of Health. Reimpreso de MMWR 53:606, 2004; dominio público.)*

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 226-1 Tratamiento para las infecciones hísticas por nematodos

INFESTACIÓN	GRAVEDAD	TRATAMIENTO
Triquinelosis	Leve	De sostén
	Moderada	Albendazol (400 mg c/12 h durante 8-14 días) *o*
		Mebendazol (200-400 mg c/8 h durante 3 días, continuar con 400 mg c/8 h durante 8-14 días)
	Grave	Añadir glucocorticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg una vez al día durante 5 días)
Larva migratoria visceral	Leve a moderada	De sostén
	Grave	Glucocorticoides (como antes)
	Ocular	No definido por completo; albendazol (800 mg c/12 h para adultos, 400 mg c/12 h para niños) con glucocorticoides durante 5-20 días
Larva migratoria cutánea		Ivermectina (dosis única, 200 µg/kg) *o*
		Albendazol (200 mg c/12 h durante 3 días)
Angioestrongilosis	Leve a moderada	De sostén
	Grave	Glucocorticoides (como ya se mencionó)
Gnatostomiosis		Ivermectina (200 µg/kg/día durante 2 días) *o*
		Albendazol (400 mg c/12 h durante 21 días)

Profilaxis Las larvas por lo general son destruidas al cocer la carne de cerdo hasta que desaparezca el color rosado o congelándola a −15 °C por 3 semanas, sin embargo, las larvas de *T. nativa* ártica presentes en la carne de morsa o de oso son relativamente resistentes y pueden permanecer viables a pesar de la congelación.

LARVA MIGRATORIA VISCERAL Y OCULAR

La larva migratoria visceral es un síndrome producido por nematodos que por lo general parasitan especies no humanas. En los humanos, las larvas de los nematodos no maduran hasta alcanzar la fase adulta, sino que emigran a través de los tejidos y provocan una inflamación eosinófila. La forma más común de larva migratoria es la toxocarosis por larvas del ascáride canino *Toxocara canis*, con menos frecuencia el ascáride de los felinos, *T. cati* y con frecuencia todavía menor el ascáride del cerdo, *Ascaris suum*; se han descrito casos raros de meningoencefalitis eosinófila causada por el ascáride *Baylisascaris procyonis* del mapache.



Ciclo vital y epidemiología El gusano canino *T. canis* se ha observado en perros de todo el mundo; la ingestión por el perro de los huevos infectados va seguida de la liberación de las larvas de *Toxocara*, que atraviesan la pared intestinal y emigran por vía intravascular en los tejidos del animal, donde permanecen en su mayor parte en un estado de detención de la maduración. Durante la gestación, algunas larvas reanudan la emigración e infectan a los cachorros antes de nacer (por transmisión transplacentaria) o después del nacimiento (en la lactancia). Así que en las perras y cachorros lactantes las larvas regresan al aparato digestivo y maduran hasta convertirse en gusanos adultos, los cuales producen huevos que se liberan con las heces y que para ser infectantes deben pasar por una fase de embrión que dura semanas. Los humanos contraen la toxocarosis sobre todo por la ingestión de tierra contaminada con heces de cachorros que contienen huevos de *T. canis*; la larva migratoria visceral es muy frecuente en los niños que tienen el hábito de comer tierra.

Patogenia y manifestaciones clínicas La enfermedad clínica casi siempre afecta a los niños en edad preescolar, cuando el niño ingiere los huevos de *Toxocara*, las larvas eclosionan y atraviesan la mucosa intestinal y desde allí se transportan por la circulación hasta diversos órganos y tejidos. De este modo invaden el hígado, los pulmones, el sistema nervioso central (SNC) y otros lugares, donde provocan intensas respuestas granulomatosas eosinófilas. El grado de enfermedad clínica depende del número de larvas y de su distribución hística, de la presencia de reinfección y de las respuestas inmunitarias del hospedador. Casi todas las infecciones leves son asintomáticas y sólo se evidencian por eosinofilia en la sangre periférica. Los síntomas característicos de la larva migratoria visceral consisten en fiebre, malestar, anorexia y pérdida de peso, tos, sibilancias y exantema; es frecuente la hepatoesplenomegalia. Tales manifestaciones a menudo van acompañadas de eosinofilia periférica muy alta a niveles cercanos a 90%; en casos poco frecuentes se presentan convulsiones o trastornos de la conducta. Los casos esporádicos de fallecimiento por esta enfermedad se deben a afección neurológica, pulmonar o miocárdica graves.

La forma ocular del síndrome de larva migratoria se produce cuando las larvas de *Toxocara* invaden el ojo. Alrededor de las larvas atrapadas se desarrolla una masa granulomatosa eosinófila, casi siempre en el polo posterior de la retina. La lesión retiniana puede simular un retinoblastoma, por lo que el diagnóstico erróneo de este tumor puede conducir a una enucleación innecesaria. El espectro de afección ocular comprende, además, endoftalmitis, uveítis y coriorretinitis. Los síntomas de presentación más frecuentes consisten en alteraciones visuales unilaterales, estrabismo y dolor ocular. En contraste con la larva migratoria visceral, la toxocarosis ocular suele presentarse en niños mayores o adultos jóvenes sin antecedentes de pica; estos pacientes rara vez presentan eosinofilia o manifestaciones viscerales.

Diagnóstico Además de la eosinofilia suele haber leucocitosis e hipergammaglobulinemia; cerca de la mitad de los pacientes con síntomas respiratorios presenta infiltrados pulmonares transitorios en la radiografía de tórax. El diagnóstico clínico se confirma mediante el enzimoinmunoanálisis de adsorción contra *Toxocara*. El estudio coproparasitario carece de valor en la toxocarosis, ya que las larvas no maduran en el ser humano para convertirse en gusanos adultos productores de huevos.

TRATAMIENTO

Larva migratoria visceral y ocular

La inmensa mayoría de las infecciones por *Toxocara* cura de manera espontánea sin tratamiento específico. En los pacientes con afección miocárdica, del SNC o pulmonar grave, pueden utilizarse los glucocorticoides para reducir las complicaciones inflamatorias. No se ha demostrado de forma concluyente que los antihelmínticos existentes (como mebendazol y albendazol) modifiquen la evolución de la larva migratoria. Las medidas de control consisten en prohibir las excretas de perros en los parques y lugares públicos, la desparasitación de perros y evitar la pica en niños. El tratamiento de la afección ocular no está bien definido, pero ha sido eficaz la administración de albendazol junto con glucocorticoides (cuadro 226-1).

LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA

La larva migratoria cutánea ("erupción móvil") es una erupción cutánea serpiginosa causada por las larvas de uncinarias de animales, por lo general la uncinaria *Ancylostoma braziliense* del perro y del gato. Las larvas salen de los huevos, que se eliminan con las heces de los perros y los gatos, y maduran en el suelo. Los humanos se infectan por contacto cutáneo con el suelo de zonas frecuentadas por perros y gatos, como áreas bajo los porches de las casas. La larva migratoria cutánea es más frecuente en los niños y en las regiones de clima húmedo y cálido, como el sureste de Estados Unidos.

Una vez introducida en la piel, la larva produce lesiones eritematosas a lo largo de los trayectos tortuosos que deja al desplazarse a través de la unión dermoepidérmica; la larva avanza a razón de varios centímetros por día. Estas lesiones, en extremo pruriginosas, pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo y ser numerosas si el paciente se ha tendido en el suelo; después se forman vesículas y ampollas. Las larvas del anquilostoma animal no maduran en los humanos y, sin tratamiento, mueren en el transcurso de varias semanas a un par de meses, con resolución de las lesiones cutáneas. El diagnóstico se establece con bases clínicas. Las biopsias cutáneas sólo en muy pocas ocasiones permiten detectar las larvas que son diagnósticas. Los síntomas pueden aliviarse con la administración de ivermectina o albendazol (cuadro 226-1).

ANGIOESTRONGILOSIS

Angiostrongylus cantonensis, gusano que habita en los pulmones de la rata, es la causa más frecuente de meningitis eosinófila en los humanos (fig. 226-3).



Ciclo vital y epidemiología Es una infección que predomina en el sureste de Asia y la cuenca del Pacífico, pero se ha extendido hacia otras regiones del mundo, incluidas las islas del Caribe, países de Centro y Sudamérica y el sur de Estados Unidos. Las larvas de *A. cantonensis* producidas por los gusanos adultos en el pulmón de la rata

Biblioteca Médica Virtual

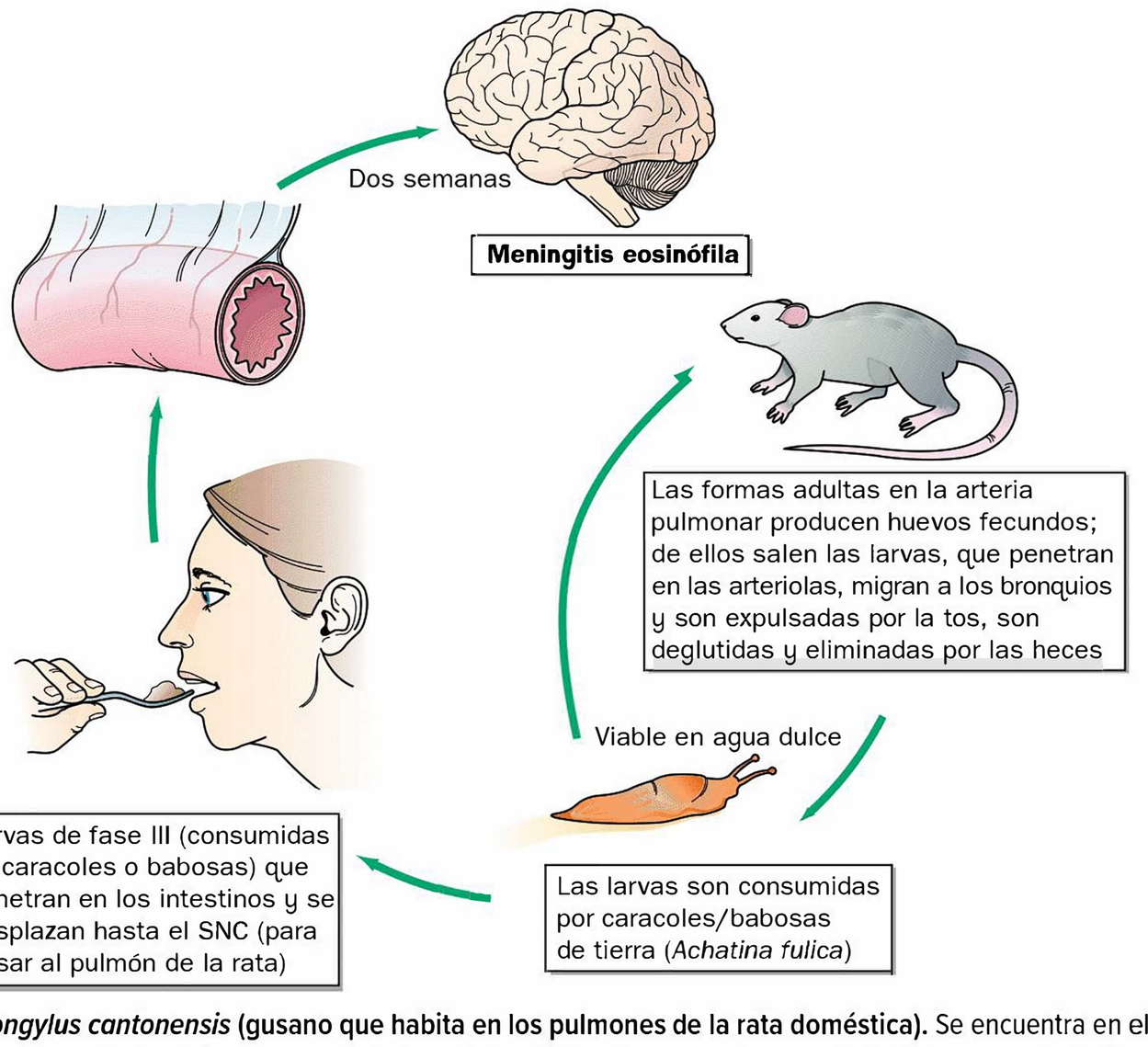


FIGURA 226-3 Ciclo vital de *Angiostrongylus cantonensis* (gusano que habita en los pulmones de la rata doméstica). Se encuentra en el sureste asiático, cuenca del Pacífico, islas del Caribe, países de Centroamérica y Sudamérica, y sur de Estados Unidos. SNC, sistema nervioso central. *(Reimpreso de RL Guerrant et al. [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p. 1225. © 2006, con autorización de Elsevier Science.)*

emigran hasta el aparato digestivo y se eliminan por las heces; se transforman en larvas infecciosas dentro de los caracoles de tierra y las babosas. Los humanos contraen la infección al ingerir moluscos crudos infectados, verduras contaminadas por las secreciones de los moluscos o cangrejos, camarones de agua dulce y ciertos peces marinos que, a su vez, han deglutido moluscos infectados. Después, las larvas migran hasta el cerebro.

Patogenia y manifestaciones clínicas Los parásitos mueren finalmente en el SNC, no sin antes producir una reacción inflamatoria que, en caso de infección grave, provoca secuelas neurológicas permanentes o muerte. Las larvas migratorias producen lesiones proteolíticas con inflamación eosinófila local y hemorragia considerables, con la subsiguiente necrosis y formación de granulomas alrededor de los gusanos muertos. Los síntomas clínicos se desarrollan entre 2 y 35 días después de la ingestión de las larvas. Los pacientes suelen presentar cefalea frontal, occipital o bitemporal, de comienzo gradual o agudo e intolerable; también son frecuentes rigidez de nuca, náusea, vómito y parestesias. En raras ocasiones a estos síntomas se les añaden fiebre, parálisis de los pares craneales y de los músculos extrínsecos del ojo, convulsiones, parálisis y letargo.

Datos de laboratorio El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es obligatorio en los casos de sospecha y suele mostrar aumento de la presión de apertura, recuento leucocitario de 150-2 000/μL y pleocitosis eosinófila >20%. La concentración de proteínas suele incrementarse, mientras que la concentración de glucosa es normal. Es raro encontrar larvas de *A. cantonensis* en el LCR; la eosinofilia en sangre periférica puede ser leve. El diagnóstico se basa por lo general en la presentación clínica de meningitis eosinófila, junto con antecedentes epidemiológicos compatibles.

TRATAMIENTO

Angioestrongilosis

No se ha demostrado que la quimioterapia específica resulte beneficiosa en la angioestrongilosis; de hecho, los larvicidas pueden exacerbar las lesiones inflamatorias cerebrales. El tratamiento consiste en medidas de apoyo como analgésicos, sedantes y, en los casos graves, glucocorticoides (cuadro 226-1). Es posible que los síntomas se alivien con punciones lumbares repetidas con extracción de LCR. En la mayoría de los pacientes, la angioestrongilosis cerebral cura de manera espontánea y hay una recuperación completa. La infección se previene al cocer bien caracoles, cangrejos y camarones, e inspeccionar las verduras en busca de infestación por moluscos. Otras causas parasitarias de meningitis eosinófila en las regiones endémicas son gnatostomosis (véase más adelante), paragonimosis **(cap. 229)**, esquistosomosis **(cap. 229)**, neurocisticercosis **(cap. 230)** y coccidioidomicosis **(cap. 208)**.

GNATOSTOMOSIS

La infección de los tejidos humanos por larvas de *Gnathostoma spinigerum* puede ocasionar meningoencefalitis eosinófila, tumefacciones cutáneas migratorias o masas invasoras oculares y viscerales.

Ciclo vital y epidemiología La gnatostomosis humana se describe en muchos países y es endémica en el sureste de Asia y en zonas de China y Japón; en la Naturaleza, los gusanos adultos maduros parasitan el aparato digestivo de perros y gatos. Las larvas de fase I salen de los huevos que llegan al agua y son ingeridas por especies de *Cyclops* (pulga acuática). Las larvas infecciosas de fase III maduran en los músculos de muchas especies animales (entre otros, peces, ranas, anguilas, serpientes, pollos y patos) que ingieren *Cyclops* o cualquier otro hospedador intermediario infectado. Es característico que los humanos contraigan la infección al comer pescado o pollo crudo o mal cocido. Los platos de pescado crudo de *som fak* en Tailandia y *sashimi* en Japón son los causantes de la mayor parte de los casos de gnatostomosis en personas; en Tailandia, algunos casos son consecuencia de la práctica local de aplicar carne de rana o de serpiente como cataplasma.

Patogenia y manifestaciones clínicas Los síntomas clínicos se deben a la migración anómala de una única larva a los tejidos cutáneo, visceral, nervioso u ocular. Después de la invasión, la migración de la larva propicia inflamación local, con dolor, tos o hematuria, acompañada de fiebre y eosinofilia. En la piel pueden presentarse tumefacciones migratorias dolorosas y pruriginosas, sobre todo en la porción distal de las extremidades y en la zona periorbitaria. Las tumefacciones cutáneas suelen persistir durante 1 semana, aunque a menudo presentan recurrencias intermitentes durante muchos años. La invasión ocular por la larva provoca una respuesta inflamatoria que puede poner en peligro la visión. La invasión del SNC desencadena una meningitis eosinófila con mieloencefalitis, complicación grave debida a la migración ascendente de la larva a lo largo de un gran fascículo nervioso. Es característico que el paciente tenga un dolor radicular intenso con parestesias en el tronco o en una extremidad, seguido poco después de paraplejía; la afección cerebral, con hemorragias focales y destrucción hística, a menudo es letal.

Diagnóstico y tratamiento Las tumefacciones migratorias cutáneas con eosinofilia periférica intensa en un individuo con antecedentes geográficos y alimentarios compatibles, suelen constituir la base del diagnóstico clínico de gnatostomosis; sin embargo, algunos pacientes sufren afec-

Biblioteca Médica Virtual

ción ocular o cefalorraquídea sin manifestaciones cutáneas anteriores. En este último caso se observa una pleocitosis eosinófila (por lo general junto con hemorragia o xantocromía del LCR), aunque en el LCR casi nunca se aíslan los gusanos. La extracción quirúrgica del parásito del tejido subcutáneo u ocular rara vez es factible, pero resulta tanto diagnóstica como terapéutica; en ocasiones es útil emplear fármacos como albendazol o ivermectina (cuadro 226-1). En la actualidad, la afectación neurológica se trata con medidas de sostén y, casi siempre, con un ciclo de glucocorticoides. La gnatostomosis se evita con la cocción adecuada de peces y aves de corral en áreas endémicas.

LECTURAS ADICIONALES

Feldmeier H, Schuster A: Mini review: Hookworm-related cutaneous larva migrans. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 31:915, 2012.

Lupi O *et al.*: Mucocutaneous manifestations of helminth infections. Nematodes. J Am Acad Dermatol 73:929, 2015.

Martins YC *et al.*: Central nervous system manifestations of *Angiostrongylus cantonensis* infection. Acta Trop 141:46, 2015.

Pozio E, Zarlenga DS: New pieces of the *Trichinella* puzzle. Int J Parasitol 43:983, 2013.

Sitcar AD *et al.*: Raccoon roundworm infection associated with central nervous system disease and ocular disease—six states, 2013-2015. MMWR 65:930, 2016.

Wilson NO *et al.*: Trichinellosis surveillance—United States, 2008-2012. MMWR 64:SS-1, 2015.

227 Nematodos intestinales

Peter F. Weller; Thomas B. Nutman

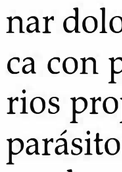
Más de 1 000 millones de personas de todo el mundo están infectadas por una o varias especies de nematodos intestinales. El **cuadro 227-1** resume las características biológicas y clínicas de las infecciones causadas por los más importantes. Estos parásitos son mucho más comunes en regiones con instalaciones sanitarias deficientes en el manejo de residuos fecales, en particular en países con bajos recursos de regiones tropicales y subtropicales, pero también se observan cada vez con mayor frecuencia en inmigrantes y refugiados que llegan a países acaudalados. Aunque las infecciones por nematodos no suelen ser letales, contribuyen a la desnutrición y reducen la capacidad laboral. Un aspecto interesante es que estas mismas infecciones protegen a algunos individuos contra la enfermedad alérgica; en ocasiones los humanos se infectan por nematodos que más bien infectan a los animales; estas infecciones zoonóticas comprenden la tricoestrongilosis, anisaquiosis, capilariosis y angioestrongilosis abdominal.

Los nematodos intestinales son gusanos redondos que, cuando maduran, miden desde 1 mm hasta muchos centímetros (cuadro 227-1) y sus ciclos vitales son complejos y muy variados; algunas especies, entre ellas *Strongyloides stercoralis* y *Enterobius vermicularis*, se transmiten de manera directa de persona a persona, mientras que otras, como *Ascaris lumbricoides, Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*, precisan de una fase de desarrollo en el suelo. Dado que la mayor parte de los parásitos helmínticos no se autorreplica, para que el grado de contaminación por gusanos adultos adquiera importancia es necesaria la exposición repetida al parásito en su fase infecciosa, ya sea de larva o de huevo. En consecuencia, por lo común surge la enfermedad clínica, a diferencia de la infección asintomática o subclínica, sólo después de residir por largo tiempo en un área endémica y, de modo característico, guarda relación con la intensidad de la infección. En personas con mala nutrición, las helmintosis pueden afectar el crecimiento y desarrollo. La eosinofilia y el incremento de la concentración sérica de IgE son características de muchas helmintosis y cuando se encuentran sin una causa justificada, obligan a investigar la presencia de helmintos intestinales. No parece que los humanos adquieran una inmunidad protectora importante frente a los nematodos intestinales, aunque no se ha dilucidado con precisión la respuesta inmunitaria del hospedador ante el parásito.

ASCARIOSIS

A. lumbricoides es el mayor nematodo intestinal parásito de la especie humana y llega a medir hasta 40 cm de longitud. Casi todas las personas infectadas presentan cantidades reducidas del gusano y se encuentran asintomáticas. La enfermedad clínica surge cuando las larvas emigran hacia el pulmón o como consecuencia de los efectos de los gusanos adultos en el intestino.

Ciclo vital Los gusanos adultos viven en la luz del intestino delgado; las hembras maduras de *Ascaris* son en extremo fecundas y cada una libera al día hasta 240 000 huevos, que se eliminan con las heces. Los huevos, muy resistentes a las agresiones del medio, se hacen infecciosos después de varias semanas de maduración en el suelo y pueden permanecer en este estado durante años. Cuando se ingieren estas formas infectivas, las larvas invaden la mucosa del intestino delgado, emigran por la circulación hasta los pulmones, perforan los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial y vuelven a ser deglutidas hasta el intestino delgado, donde maduran a gusanos adultos. Entre la infección inicial y la producción de huevos transcurren entre 2 y 3 meses, y los gusanos adultos viven 1-2 años.



Epidemiología *Ascaris* spp. se encuentra muy extendido por las regiones tropicales y subtropicales, así como en otras zonas húmedas en zonas más templadas del mundo. Es característico que la transmisión se produzca a través de los suelos contaminados por las heces, como consecuencia de la falta de instalaciones sanitarias o del uso de estiércol humano como fertilizante. Los más afectados suelen ser los niños pequeños de las zonas más pobres, con su propensión a llevarse las manos contaminadas por heces a la boca. La infección fuera de las zonas endémicas, aunque poco frecuente, puede surgir cuando se ingieren huevos embrionados presentes en las verduras transportadas a esa región.

Manifestaciones clínicas Durante la fase pulmonar de migración de la larva, entre 9-12 días después de la ingestión de los huevos, los pacientes presentan tos no productiva y sensación de ardor retroesternal, que se incrementa con la tos o la inspiración profunda. La disnea y la expectoración teñida de sangre son menos comunes; la fiebre es frecuente. Durante esta fase sintomática se desarrolla eosinofilia, que suele remitir de forma lenta en el curso de varias semanas. La radiografía de tórax quizá muestre signos de neumonía eosinófila (síndrome de Löffler), con infiltrados redondos u ovalados de unos milímetros hasta varios centímetros de diámetro. Tales infiltrados son transitorios e intermitentes y desaparecen después de varias semanas. Cuando existe una transmisión estacional del parásito, los hospedadores infectados y sensibilizados con anterioridad presentan una neumonitis estacional con eosinofilia.

En las infecciones establecidas, los gusanos adultos presentes en el intestino delgado no suelen producir síntomas. En las infecciones intensas, sobre todo en niños, un bolo grande de gusanos enredados puede ocasionar dolor y obstrucción del intestino delgado, que en ocasiones se complica con perforación, invaginación intestinal o vólvulo. Los gusanos solitarios propician la enfermedad cuando emigran hacia lugares atípicos. Así, parásitos de gran tamaño pueden entrar en el árbol biliar y ocluirlo, causando un cólico biliar, colecistitis, colangitis, pancreatitis y (rara vez) abscesos intrahepáticos. La migración de un gusano adulto al esófago quizá produzca tos y la expulsión del mismo por la boca. En las zonas de mayor endemia, la frecuencia de ascariosis intestinal y biliar rivaliza con la de apendicitis aguda y la de colelitiasis como causa de abdomen agudo quirúrgico.

Datos de laboratorio La mayoría de los casos de ascariasis se diagnostica mediante la detección microscópica de huevecillos característicos de *Ascaris* (65 por 45 μm) en muestras fecales, aunque cada vez se usa más la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para investigación y algunos entornos clínicos, en este caso del DNA extraído de las heces. A veces, los pacientes acuden después de eliminar un gusano adulto (identificable por su gran tamaño y por su superficie lisa de color crema) por las heces o a través de la boca o la nariz. Durante la primera fase de migración transpulmonar, cuando se produce la neumonitis eosinófila y antes de que se observen los huevos característicos en las heces, pueden encontrarse larvas en el esputo o en el aspirado gástrico. La eosinofilia, que es importante durante esta primera fase, suele disminuir hasta valores mínimos una vez establecida la infección por los adultos en el intestino. Los gusanos adultos se observan, a veces de forma casual, en los estudios con contraste del aparato digestivo. La radiografía simple de abdomen suele mostrar masas de gusanos en las asas intestinales llenas de gas de los pacientes con obstrucción intestinal. La presencia de gusanos adultos en la región pancreatobiliar se detecta mediante ecografía y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; este último método también se ha utilizado para extraer *Ascaris* del árbol biliar.

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 227-1 Principales nematodos parasitarios en el intestino de los humanos

CARACTERÍSTICA	NEMATODO PARASITARIO				
	ASCARIS LUMBRICOIDES (NEMATODOS)	*NECATOR AMERICANUS, ANCYLOSTOMA DUODENALE* (UNCINARIOSIS)	*STRONGYLOIDES STERCORALIS* (ESTRONGILOIDOSIS)	*TRICHURIS TRICHIURA* (TRICUROSIS)	*ENTEROBIUS VERMICULARIS* (OXIUROSIS O ASCARIOSIS)
Prevalencia mundial de la infección en humanos (millones de personas)	807	576	100	604	209
Áreas endémicas	Todo el mundo	Regiones cálidas y húmedas	Regiones cálidas y húmedas	Todo el mundo	Todo el mundo
Estadio infeccioso	Huevo	Larva filariforme	Larva filariforme	Huevo	Huevo
Vía de infección	Oral	Percutánea	Percutánea o autoinfección	Oral	Oral
Localización GI del gusano	Luz yeyunal	Mucosa yeyunal	Mucosa del intestino delgado	Ciego, mucosa cólica	Ciego, apéndice
Tamaño del gusano adulto	15-40 cm	7-12 mm	2 mm	30-50 mm	8-13 mm (hembra)
Paso pulmonar de las larvas	Sí	Sí	Sí	No	No
Periodo de incubación[a] (días)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Longevidad	Un año	*N. americanus:* 2-5 años *A. duodenale:* 6-8 años	Decenios (por la autoinfección)	Cinco años	Dos meses
Fecundidad (huevos/día/gusano)	240 000	*N. americanus:* 4 000-10 000 *A. duodenale:* 10 000-25 000	5 000-10 000	3 000-7 000	2 000
Síntomas principales	Ocasionalmente obstrucción biliar y en infecciones pronunciadas, obstrucción digestiva	Anemia ferropénica cuando la infección es intensa	Síntomas gastrointestinales: malabsorción o sepsis en la sobreinfección	Síntomas gastrointestinales: malabsorción o sepsis en la sobreinfección	Prurito perianal
Estadio diagnóstico	Huevos en heces	Huevos en heces frescas, larvas en heces	Larvas en heces o en líquido de aspirado duodenal; larvas en esputo en casos de superinfección	Huevos en heces	Huevos en la piel perianal sobre cinta adhesiva de acetato de celulosa
Tratamiento	Mebendazol Albendazol Ivermectina	Mebendazol Albendazol	Ivermectina Albendazol	Mebendazol Albendazol Ivermectina	Mebendazol Albendazol

[a] Intervalo entre la infección y la producción de huevos por la hembra madura.

TRATAMIENTO

Ascariosis

La ascariosis debe tratarse para evitar complicaciones que podrían agravarse; es eficaz el tratamiento con albendazol (400 mg en dosis única), mebendazol (100 g dos veces al día por 3 días, 500 mg en dosis única) o ivermectina (150-200 μg/kg en dosis única); sin embargo, estos fármacos están contraindicados en el embarazo, y la diarrea leve y el dolor abdominal constituyen efectos secundarios poco frecuentes. La obstrucción intestinal parcial se tratará mediante aspiración nasogástrica, administración de líquidos intravenosos e instilación de piperazina a través de la sonda nasogástrica; la obstrucción completa y sus graves complicaciones requieren intervención quirúrgica inmediata.

UNCINARIOSIS (ANQUILOSTOMOSIS)

Dos especies (*A. duodenale* y *N. americanus*) son responsables de la mayoría de las infecciones humanas por anquilostomas, aunque *A. ceylanicum* está siendo reconocido como un patógeno importante de anquilostomiasis en partes de Asia; casi todas las personas infectadas son asintomáticas. La enfermedad se presenta al combinar los siguientes factores: inóculo masivo de gusanos, duración prolongada de la infección e ingestión insuficiente de hierro; cuando esto ocurre, surge anemia ferropénica y, en ocasiones, hipoproteinemia.

Ciclo vital La uncinaria adulta, que mide cerca de 1 cm de longitud, utiliza sus dientes bucales (*Ancylostoma*) o sus placas cortantes (*Necator*) para fijarse a la mucosa del intestino delgado y aspirar sangre (0.2 mL/día en el caso de *Ancylostoma* adulto) y el líquido intersticial. Las uncinarias adultas producen miles de huevos cada día, que se depositan con las heces en el suelo, donde las larvas rabditiformes se liberan y se transforman, al cabo de una semana, en larvas filariformes infecciosas. Las larvas infecciosas atraviesan la piel (generalmente de las plantas de los pies) y alcanzan los pulmones a través del torrente sanguíneo; allí invaden los alvéolos y ascienden por las vías respiratorias, antes de ser deglutidas y alcanzar el intestino delgado. El periodo presintomático desde la invasión cutánea hasta la aparición de huevos en las heces es de casi 6-8 semanas, aunque podría ser mayor en el caso de *A. duodenale*, cuyas larvas, una vez deglutidas, pueden sobrevivir y desarrollarse de manera directa en la mucosa intestinal. La uncinaria adulta puede sobrevivir durante más de un decenio, pero por lo general *A. duodenale* vive alrededor de 6-8 años y *N. americanus* de 2-5 años.

Epidemiología *A. duodenale* es más prevalente en el sur de Europa, norte de África y norte de Asia, mientras que *N. americanus* es la especie predominante en el hemisferio occidental y África ecuatorial. *A. ceylanicum* es más prevalente en el sudeste de Asia, en esa zona las especies pueden superponerse geográficamente. Los estudios de prevalencia etárea han mostrado aumento constante en la prevalencia de anquilostomas a lo largo del tiempo; los niños mayores tienen la mayor intensidad de infección por anquilostoma; sin embargo, en áreas rurales donde los campos son fecundados con heces humanas, los adultos mayores que trabajan también pueden estar muy infectados.

Manifestaciones clínicas Casi todas las infecciones por uncinarias son asintomáticas; las larvas infecciosas pueden producir una dermatitis maculopapulosa pruriginosa ("picor de la tierra") en el punto de penetración cutánea, así como tractos serpiginosos de emigración subcutánea (similares a los de la larva migratoria cutánea; cap. 226) en los hospedadores sensibilizados con anterioridad. La larva, al emigrar a través de los pulmones, puede producir una neumonía transitoria leve, aunque con menos frecuencia que la ascariosis. En la fase intestinal precoz, las personas infectadas experimentan a veces epigastralgia (a menudo con acentuación posprandial), diarrea inflamatoria u otros síntomas abdominales acompañados de eosinofilia. La consecuencia principal de la infección crónica por uncinarias es la deficiencia de hierro. Los síntomas son mínimos cuando la ingestión de hierro es adecuada, pero las personas con nutrición deficiente presentan síntomas de anemia ferropénica e hipoproteinemia progresivas, con debilidad y dificultad respiratoria.

Biblioteca Médica Virtual

Datos de laboratorio El diagnóstico se establece por los característicos huevos ovalados, de 40 × 60 µm, de uncinarias en las heces; para detectar las infecciones más leves a veces se requieren métodos de concentración fecal. Los huevecillos de las tres especies son indistinguibles por microscopia óptica, mientras que la PCR proporciona una mejora significativa en el diagnóstico específico de la especie. Cuando la muestra fecal no es fresca, los huevos se rompen y liberan larvas rabditiformes que deben distinguirse de las de *S. stercoralis*. La anemia microcítica hipocrómica es característica de la enfermedad por uncinarias, y en ocasiones se acompaña de eosinofilia o hipoalbuminemia.

TRATAMIENTO

Infección por uncinarias

La uncinariosis se erradica con antihelmínticos muy eficaces e inocuos, que incluyen albendazol (400 mg, dosis única) o mebendazol (500 mg, dosis única). La anemia ferropénica leve casi siempre responde al tratamiento con hierro por vía oral. La enfermedad grave, con pérdida de proteínas y malabsorción, requiere apoyo nutricional y aporte oral de hierro, además de la eliminación del parásito. Ha surgido moderada preocupación de que los benzimidazoles (mebendazol y albendazol) pierdan eficacia contra las uncinariosis humanas.

Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma braziliense *A. caninum*, el anquilostoma del perro, se ha identificado como causa de enteritis eosinófila en humanos en el noreste de Australia. En esta infección zoonótica, las formas adultas se adhieren al intestino delgado (en donde se les visualiza por endoscopia) y causan dolor abdominal y eosinofilia local intensa. El tratamiento con mebendazol (100 mg, dos veces al día durante 3 días), o albendazol (400 mg, dosis única) es eficaz. Ambas especies de anquilostomas de animales pueden causar larva migratoria cutánea ("erupción móvil"; cap. 226).

ESTRONGILOIDOSIS

S. stercoralis se diferencia por su capacidad (peculiar entre los helmintos [excepto *Capillaria*; véase más adelante]) de dividirse en el hospedador humano. La producción de larvas infecciosas dentro del organismo facilita la perpetuación de los ciclos de autoinfección. De este modo, la estrongiloidosis quizá persista durante decenios sin necesidad de una nueva exposición del hospedador a larvas infecciosas del exterior. En el hospedador inmunodeprimido en ocasiones se produce una amplia diseminación de un gran número de larvas invasoras de *Strongyloides*, que puede ser letal.

Ciclo vital Además de su ciclo parasitario de desarrollo, *Strongyloides* quizá experimente un ciclo de desarrollo libre en el suelo (fig. 227-1); esa adaptabilidad facilita su supervivencia en ausencia de mamíferos hospedadores. Las larvas rabditiformes eliminadas por las heces se transforman en larvas filariformes infecciosas de manera directa o después de una fase de desarrollo libre. Los humanos adquieren *S. stercoralis* cuando las larvas procedentes del suelo contaminado con heces penetran en la piel o las mucosas. Luego, las larvas viajan por el torrente sanguíneo hasta los pulmones, donde perforan los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial, son deglutidas y, así, alcanzan el intestino delgado. Allí maduran hasta convertirse en gusanos adultos que atraviesan la mucosa del intestino delgado. Las diminutas hembras adultas (2 mm de longitud) se reproducen por partenogénesis, pues no existen machos adultos. Los huevos se rompen en el interior de la mucosa intestinal y liberan larvas rabditiformes que emigran hacia la luz y se eliminan con las heces. Otra posibilidad es que las larvas rabditiformes del intestino se transformen de manera directa en larvas filariformes y atraviesen la pared del colon o la piel perianal, penetrando en el torrente circulatorio para repetir la emigración y perpetuar la infección interna. Ese ciclo de autoinfección hace que la estrongiloidosis persista durante decenios.

Epidemiología *S. stercoralis* se distribuye de forma irregular por las regiones tropicales y otras zonas cálidas y húmedas, sobre todo en el sureste asiático, África subsahariana y Brasil. En Estados Unidos, el parásito es endémico en las zonas del sur y se encuentra en inmigrantes, refugiados, viajeros y veteranos de guerra que vivieron en regiones endémicas del extranjero.

Manifestaciones clínicas Muchos pacientes con estrongiloidosis no complicada son asintomáticos o presentan síntomas abdominales y cutáneos leves o ambos. La manifestación cutánea más frecuente es una urticaria recurrente que a menudo afecta las nalgas y las muñecas. La larva migratoria puede desencadenar una erupción serpiginosa patognomónica conocida como *larva currens*; esta lesión eritematosa, pruriginosa y elevada avanza hasta 10 cm/h a lo largo del trayecto de migración de la larva. Los gusanos adultos se introducen en la mucosa duodenoyeyunal y producen un dolor abdominal (por lo general mesoepigástrico) que recuerda al dolor de la úlcera péptica, pero que se agrava con el consumo de alimentos. En ocasiones hay náusea, diarrea, hemorragia digestiva, colitis crónica leve y pérdida de peso. En el inicio de una infección muy intensa puede haber obstrucción del intestino delgado. Los síntomas pulmonares son raros en la estrongiloidosis no complicada; es frecuente la eosinofilia, con niveles fluctuantes a lo largo del tiempo.

El ciclo continuo de autoinfección de *S. stercoralis* se frena por lo general con la acción de factores desconocidos del sistema inmunitario del hospedador. La inmunosupresión como consecuencia de tratamiento con glucocorticoides y, con mucha menos frecuencia, con otros inmunodepresores, predispone a la sobreinfección, con generación de un gran número de larvas filariformes; en ocasiones hay colitis, enteritis o malabsorción. En la estrongiloidosis diseminada, las larvas no sólo invaden los tejidos del aparato digestivo y los pulmones, sino también el sistema nervioso central, el peritoneo, el hígado y el riñón. Además, puede haber bacteriemia por penetración de la flora intestinal a través de las barreras mucosas alteradas. Las complicaciones, como septicemia por gramnegativos, neumonía o me-

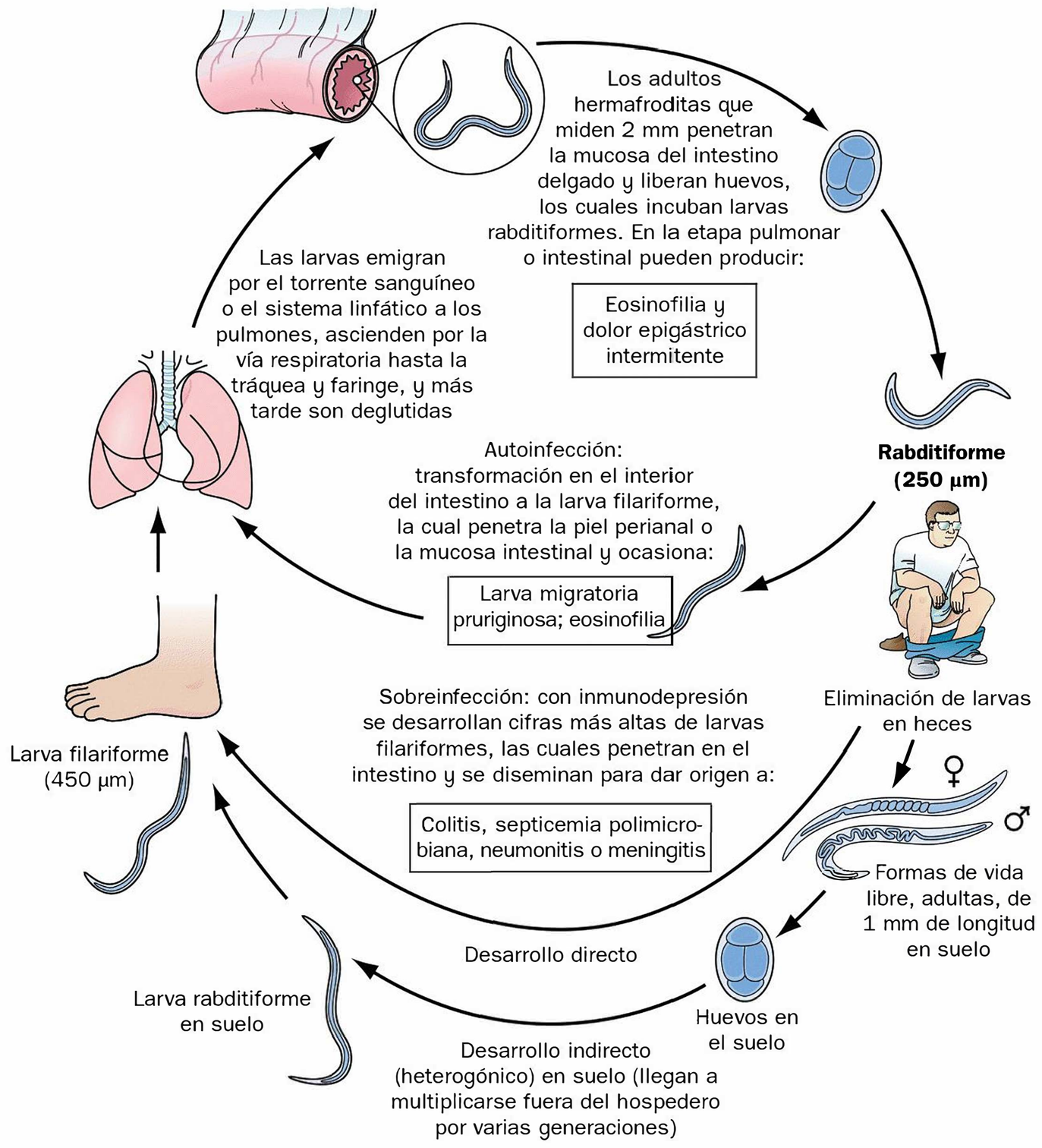


FIGURA 227-1 Ciclo vital de *Strongyloides stercoralis*. *(Adaptado de Guerrant RL et al. [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p. 1276. © 2006, con autorización de Elsevier Science.)*

Biblioteca Médica Virtual

ningitis, llegan a agravar o dominar la evolución clínica; en los pacientes con infección grave a veces falta la eosinofilia. La estrongiloidosis diseminada, sobre todo en los individuos con infección no diagnosticada que reciben glucocorticoides, puede ser letal. La estrongiloidosis es una complicación frecuente de la infección por el virus linfotrópico humano de tipo I de los linfocitos T (HTLV-1, *human T cell lymphotropic virus type 1*), aunque la enfermedad diseminada no es frecuente entre los pacientes infectados por VIH-1.

Diagnóstico En la estrongiloidosis no complicada, el hallazgo de larvas rabditiformes en las heces establece el diagnóstico; esas larvas tienen una longitud de ~250 µm con una cavidad bucal corta que las distingue de las larvas de anquilostoma. En infecciones no complicadas, se eliminan pocas larvas y un examen de heces detecta sólo un tercio de los casos. Los exámenes seriados y el uso de métodos de detección en placa de agar mejoran la sensibilidad de los estudios diagnósticos. De nuevo, la PCR ha comenzado a usarse de forma más amplia y proporciona mayor especificidad diagnóstica. En la estrongiloidosis no complicada (pero no en la hiperinfección), los exámenes de heces basados en microscopia pueden ser repetidamente negativos. Las larvas de *Strongyloides* pueden encontrarse en muestras de contenido duodenoyeyunal por aspiración o biopsia. El enzimoinmunoanálisis de adsorción en busca de anticuerpos contra antígenos de *Strongyloides* es la técnica más sensible para el diagnóstico de infecciones no complicadas. Esta prueba serológica debe realizarse en individuos con antecedentes geográficos que indican posible exposición, en especial aquellos que muestran eosinofilia y que son elegibles para el tratamiento con glucocorticoides por otros trastornos. En la estrongiloidosis diseminada es preciso buscar larvas filariformes en heces y en muestras obtenidas de sitios de posible migración de larvas, como esputo, líquido de lavado broncoalveolar o líquido de drenaje quirúrgico.

TRATAMIENTO

Estrongiloidosis

Incluso en estado asintomático debe darse tratamiento para estrongiloidosis por la posibilidad de sobreinfección subsiguiente letal. La ivermectina (200 µg/kg/día durante 2 días) es más eficaz que el albendazol (400 mg/día durante 3 días). Para la estrongiloidosis diseminada, el tratamiento con ivermectina debe continuarse al menos 5-7 días o hasta que se erradiquen los parásitos. En hospedadores inmunodeprimidos es necesario repetir el tratamiento de ivermectina 2 semanas después del tratamiento inicial.

TRICUROSIS



La mayor parte de las infestaciones con *Trichuris trichiura* son asintomáticas, pero las infestaciones intensas ocasionan síntomas del tubo digestivo. Al igual que otros geohelmintos, la tricurosis tiene distribución mundial en regiones tropicales y subtropicales y es más frecuente en niños pobres provenientes de regiones de bajos recursos.

Ciclo vital El gusano *Trichuris* adulto reside en colon y ciego y se abre paso en la mucosa superficial al insertar las lancetas localizadas en su porción anterior en las criptas glandulares. Cada día las hembras adultas depositan miles de huevos que se eliminan por las heces y maduran en el suelo; una vez ingeridos, los huevos se rompen en el duodeno y liberan larvas que maduran antes de emigrar hacia el intestino grueso. El ciclo vital completo dura alrededor de 3 meses y los gusanos adultos pueden vivir varios años.

Manifestaciones clínicas Las reacciones hísticas a los tricocéfalos son leves, la mayoría de los casos infectados son asintomáticos o sólo presentan eosinofilia. Las infecciones intensas causan anemia, dolor abdominal, anorexia y diarrea sanguinolenta o mucosa que se asemeja a la de la enfermedad inflamatoria intestinal. Las infecciones intensas en los niños, que a menudo padecen desnutrición y otras enfermedades diarreicas, propician prolapso rectal. Las infecciones moderadas contribuyen también a producir retrasos del crecimiento.

Diagnóstico y tratamiento Los huevos de *Trichuris* tienen una forma característica de limón, de 50 × 20 µm y se detectan con facilidad en el examen de heces. Los gusanos adultos tienen una longitud de 3-5 cm y en ocasiones se observan en la proctoscopia. El mebendazol (500 mg una sola vez) o el albendazol (400 mg al día en tres dosis), son inocuos y moderadamente eficaces para el tratamiento, y con ello los índices de curación oscilan entre 70-90%. La ivermectina (200 µg/kg/día por tres dosis) también es inocua pero no tiene la misma eficacia que los benzimidazoles.

ENTEROBIOSIS (OXIUROSIS)



La infección por *E. vermicularis* es más común en países templados que en los trópicos; en Estados Unidos, casi 40 millones de personas están infectadas con enterobiosis, con mayor frecuencia en niños.

Ciclo vital y epidemiología Los *Enterobius* adultos tienen ~1 cm de longitud y habitan en el ciego, la hembra grávida migra por las noches a la región perianal y libera hasta 2 000 huevos inmaduros en cada ocasión. Los huevecillos se tornan infecciosos en lapso de horas y son ingeridos por el paciente al rascarse y llevarse la mano a la boca, tras lo cual incuban a larvas y maduran a la forma adulta. Ese ciclo vital tarda casi 1 mes y los gusanos adultos sobreviven durante casi 2 meses. Las autoinoculaciones son consecuencia del rascado perianal y transporte de huevos infecciosos por las manos o debajo de las uñas a la boca; debido a la facilidad de transmisión de una persona a otra, la enterobiosis es común entre miembros de la familia.

Manifestaciones clínicas La mayor parte de las infecciones por oxiuros es asintomática; el prurito perianal constituye el síntoma cardinal. Suele empeorar por la noche debido a la migración nocturna de las hembras que reptan en esta área y a veces provoca excoriaciones con sobreinfección bacteriana. En ocasiones las infestaciones intensas producen dolor abdominal y pérdida de peso. En muy pocas ocasiones los oxiuros invaden el aparato genital femenino y causan vulvovaginitis y granulomas pélvicos o peritoneales; la eosinofilia es poco frecuente.

Diagnóstico Los huevos de *Enterobius* no se eliminan en las heces y no es posible establecer el diagnóstico con los análisis convencionales para huevos y parásitos. Los huevos depositados en la región perianal son detectables al aplicar sobre ella una lámina transparente adhesiva de acetato de celulosa por la mañana. Después de pasar la lámina a un portaobjetos de microscopio, el estudio con bajos aumentos revela los huevos característicos de oxiuro: ovalados, de 55 × 25 µm y aplanados por un lado.

TRATAMIENTO

Enterobiosis

Los niños y adultos infectados deben tratarse con mebendazol (100 mg una vez al día) o albendazol (400 mg una vez al día), con repetición del tratamiento después de 2 semanas. Se recomienda tratar a todos los miembros de la familia con el fin de eliminar reservorios asintomáticos para evitar una posible reinfección.

TRICOESTRONGILOSIS



Las especies de *Trichostrongylus*, que por lo general parasitan a los animales herbívoros, en ocasiones infectan a los humanos, sobre todo en Asia y África. Las personas contraen la infección tras ingerir accidentalmente larvas de *Trichostrongylus* presentes en las verduras contaminadas. Las larvas no emigran en los humanos, sino que maduran de manera directa hasta convertirse en gusanos adultos en el intestino delgado, los cuales ingieren mucha menos sangre que las uncinarias. Casi todas las personas infectadas son asintomáticas, aunque las infecciones graves propician anemia leve y eosinofilia. En el examen de heces, los huevos de *Trichostrongylus* son similares a los de otros helmintos, pero más grandes (85 × 115 µm). El tratamiento consiste en mebendazol o albendazol **(cap. 217)**.

ANISAQUIOSIS



Es una infección gastrointestinal producida por la ingestión accidental de larvas de nematodos pertenecientes a la familia Anisakidae, presentes en los pescados crudos de agua salada. La incidencia de anisaquiosis en Estados Unidos va en aumento a causa de la creciente popularidad de los platos de pescado crudo; su mayor incidencia ocurre en Japón, Holanda y Chile, donde el pescado crudo, en forma de sashimi, arenque verde en escabeche o cebiche, respectivamente, forma parte de la gastronomía nacional. Los nematodos del género Anisakis parasitan a los grandes mamíferos marinos como ballenas, delfines y focas. Las larvas infecciosas emigran a los tejidos musculares de diferentes peces como parte de un complejo ciclo vital parasitario que implica a las cadenas de alimentación marinas. En la anisaquiosis humana se han identificado tanto *Anisakis simplex* como *Pseudoterranova decipiens*, aunque existe un

Biblioteca Médica Virtual

síndrome gástrico idéntico provocado por las larvas rojas de los parásitos euestrongiloides de las aves que se alimentan de peces.

Cuando una persona consume pescado crudo infectado, las larvas vivas pueden expulsarse con la tos o vómitos en 48 horas; otra posibilidad es que las larvas invaden de inmediato la mucosa gástrica. En horas, surge un violento dolor del abdomen superior acompañado de náusea y en ocasiones vómito, simulando un cuadro de abdomen agudo. El diagnóstico se establece de tres maneras: i) mediante la observación directa por endoscopia de tubo digestivo superior; ii) la delimitación del contorno de los gusanos en estudios con contraste radiológico, o iii) el examen histopatológico. La extracción durante la endoscopia de las larvas introducidas en la mucosa logra resolver el proceso; en ocasiones las larvas llegan hasta el intestino delgado, donde atraviesan la mucosa y provocan una enérgica respuesta granulomatosa eosinófila. Los síntomas se producen entre 1 y 2 semanas después de consumir alimentos contaminados y consisten en dolor abdominal intermitente, diarrea, náusea y fiebre, que recuerdan a las manifestaciones de la enfermedad de Crohn. La ingestión de proteínas derivadas de *Anisakis* por el consumo de carne de pescado que contiene parásitos *Anisakis* puede provocar respuestas alérgicas gastrointestinales e incluso anafilácticas.

El estudio con bario sugiere el diagnóstico, que se confirma mediante la resección quirúrgica curativa del granuloma en el que se detecta el gusano. Los huevos de *Anisakis* no se encuentran en las heces, ya que las larvas no maduran en las personas. Se han desarrollado pruebas serológicas, pero no se usan de forma habitual en clínica.

Las larvas de *Anisakis* presentes en los peces de agua salada se destruyen mediante cocción a 60 °C, congelación a −20 °C durante 3 días o congelación comercial instantánea pero, en general, no mediante adición de sal, marinado o ahumado en frío del pescado. No existe tratamiento médico y debe intentarse extracción quirúrgica o endoscópica.

CAPILARIOSIS



La capilariosis intestinal se debe al consumo de pescado crudo infectado por *Capillaria philippinensis*; la autoinfección posterior quizá propicie un síndrome caquéctico grave. La enfermedad ocurre en Filipinas y Tailandia y, en ocasiones, en otras partes de Asia. El ciclo natural de *C. philippinensis* implica a los peces de agua dulce y salobre. Cuando los humanos ingieren pescado crudo infectado, las larvas maduran en el intestino y se transforman en gusanos adultos, que producen larvas invasoras causantes de inflamación y desaparición de las vellosidades intestinales. La capilariosis se inicia de forma gradual, con dolor abdominal inespecífico y diarrea acuosa. Si no se trata, la autoinfección progresiva termina por provocar una enteropatía con pérdida de proteínas y malabsorción grave y, por último, la muerte por caquexia, insuficiencia cardiaca o sobreinfección. El diagnóstico se establece mediante la identificación de los huevos característicos con forma de cacahuate (maní) (20 × 40 µm) en el examen de las heces. Los pacientes graves precisan hospitalización y tratamiento de apoyo, además del tratamiento antihelmíntico prolongado con albendazol (200 mg dos veces al día durante 10 días; **cap. 217**).

ANGIOESTRONGILOSIS ABDOMINAL

Ocurre en Latinoamérica y África; el parásito zoonótico es *Angiostrongylus costaricensis*, que produce una ileocolitis eosinófila tras el consumo de verduras contaminadas. *A. costaricensis* parasita a la rata del algodón y a otros roedores; las babosas y los caracoles actúan como hospedadores intermediarios. Los humanos se infectan como consecuencia de la ingestión accidental de larvas infecciosas presentes en la baba de los moluscos depositada sobre frutas y verduras; los niños corren un riesgo mayor que los adultos. Las larvas atraviesan la pared del intestino y emigran hacia la arteria mesentérica, donde se transforman en gusanos adultos. Los huevos depositados en la pared del intestino provocan una intensa reacción granulomatosa eosinófila y los gusanos adultos propician arteritis mesentérica, trombosis o un infarto intestinal manifiesto. Los síntomas semejan apendicitis, con dolor e hiperestesia abdominal, fiebre, vómito y masa palpable en la fosa iliaca derecha; la leucocitosis y la eosinofilia son notorias. En la tomografía computarizada con medio de contraste, se identifica de forma característica la inflamación intestinal, a menudo junto con obstrucción, pero el diagnóstico definitivo por lo común se confirma por medio de cirugía, con extirpación parcial de intestino. El estudio anatomopatológico revela una pared intestinal engrosada con granulomas eosinófilos que rodean a los huevos de *Angiostrongylus*. En los casos no quirúrgicos, el diagnóstico se establece sólo sobre bases clínicas, ya que no se detectan larvas ni huevos en las heces. La eficacia del tratamiento médico de la angioestrongilosis abdominal es dudosa. Las claves del tratamiento son la observación cuidadosa y, en los pacientes con síntomas graves, la extirpación quirúrgica.

LECTURAS ADICIONALES

BETHONY J *et al.*: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 367:1521, 2006.

FOX LM: Ivermectin: Uses and impact 20 years on. Curr Opin Infect Dis 19:588, 2006.

HOCHBERG NS, HAMER DH: Anisakidosis: Perils of the deep. Clin Infect Dis 51:806, 2010.

HORTON J: Albendazole: A review of anthelmintic efficacy and safety in humans. Parasitology 121(Suppl):S113, 2000.

LOUKAS A *et al.*: Hookworm infection. Nat Rev Dis Primers 2:16088, 2016.

NUTMAN TB: Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. Parasitology 144:263, 2017.

O'CONNELL EM, NUTMAN TB: Molecular diagnostics for soil-transmitted helminths. Am J Trop Med Hyg 95:508, 2016.

228 Filariosis e infecciones relacionadas

Thomas B. Nutman,
Peter F. Weller

Las filarias son gusanos nematodos que crecen en el tejido subcutáneo y los vasos linfáticos. Existen ocho especies que infectan a los humanos **(cuadro 228-1)**; de éstas, cuatro de ellas (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus* y *Loa loa*) son las que causan las infecciones más graves. Las filarias, parásitos que actualmente infectan a 170 millones de personas en todo el mundo, se transmiten a través de determinadas especies de mosquitos u otros artrópodos y poseen un complejo ciclo vital que incluye la fase de larva infectiva, transportada por los insectos y la de gusano adulto, que vive en el tejido linfático o subcutáneo de los humanos. La descendencia de los adultos son las microfilarias que, dependiendo de las especies, pueden llegar a medir de 200-250 µm de longitud y de 5-7 µm de ancho, estar o no rodeadas de una vaina laxa y circulan por la sangre o migran a través de la piel (cuadro 228-1). Para completar su ciclo vital, el artrópodo vector ingiere las microfilarias que en el curso de 1-2 semanas se transforman en nuevas larvas infectivas. Los gusanos adultos son capaces de vivir muchos años, mientras que las microfilarias sobreviven entre 3-36 meses. Al endosimbionte *Wolbachia* se le ha encontrado intracelularmente en todas las etapas en *Brugia*, *Wuchereria*, *Mansonella* y *Onchocerca* y se percibe como un objetivo para el tratamiento quimioterapéutico contra la filariosis.

La infección por lo general sólo se produce después de la exposición repetida y prolongada a las larvas infectivas. Debido a que las manifestaciones clínicas de las enfermedades producidas por filarias se presentan de una manera relativamente lenta, estas infecciones se deben considerar crónicas, con posibles efectos debilitantes a largo plazo. La naturaleza, gravedad y cronología de las manifestaciones clínicas en los pacientes con filariosis nativos de las áreas endémicas y que experimentan una exposición permanente al parásito difieren de los síntomas que presentan aquellos que viajan o se trasladan a estas regiones, siendo con mayor frecuencia la enfermedad más aguda e intensa en estos últimos.

FILARIOSIS LINFÁTICA

La filariosis linfática está causada por *W. bancrofti*, *B. malayi* o *B. timori*. El parásito adulto, que es filiforme, reside en los vasos o en los ganglios linfáticos, donde puede permanecer viable durante más de 20 años.

EPIDEMIOLOGÍA



Se calcula que *W. bancrofti*, la filaria humana más extendida, afecta a unos 110 millones de personas y se distribuye por las regiones tropicales y subtropicales de Asia y las islas del Pacífico, África, zonas de Sudamérica y la cuenca del Caribe. Los humanos son el único hospedador definitivo del parásito. Existen dos patrones: la forma periódica nocturna y la subperiódica. En general, la forma subperiódica sólo se encuentra en las islas del Pacífico; en los demás lugares, *W. bancrofti* aparece

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 228-1 Características de las filarias

MICROORGANISMO	PERIODICIDAD	DISTRIBUCIÓN	VECTOR	LOCALIZACIÓN DEL ADULTO	LOCALIZACIÓN DE LAS MICROFILARIAS	VAINA
Wuchereria bancrofti	Nocturna	Áreas metropolitanas de todo el mundo, incluidas Sudamérica, sur de Asia, Papúa-Nueva Guinea, China e Indonesia	*Culex, Anopheles* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
	Subperiódica	Pacífico oriental	*Aedes* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
Brugia malayi	Nocturna	Sudeste asiático, Indonesia, India	*Mansonia, Anopheles* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
	Subperiódica	Indonesia, sudeste asiático	*Coquillettidia, Mansonia* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
Brugia timori	Nocturna	Indonesia	*Anopheles* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
Loa loa	Diurna	África central y occidental	*Chrysops* (moscas)	Tejido subcutáneo	Sangre	+
Onchocerca volvulus	No tiene	Centroamérica y Sudamérica, África	*Simulium* (mosca negra)	Tejido subcutáneo	Piel, ojos	–
Mansonella ozzardi	No tiene	Centroamérica y Sudamérica	*Culicoides* (mosca enana)	Localización no especificada	Sangre	–
	No tiene	Caribe	*Simulium* (mosca negra)	Localización no especificada	Sangre	–
Mansonella perstans	No tiene	Centroamérica y Sudamérica, África	*Culicoides* (mosca enana)	Cavidades corporales, mesenterio, tejido perirrenal	Sangre	–
Mansonella streptocerca	No tiene	África occidental y central	*Culicoides* (mosca enana)	Tejido subcutáneo	Piel	–

de forma periódica nocturna. En las formas periódicas nocturnas las microfilarias son escasas en la sangre periférica durante el día y su número crece por la noche, mientras que en las formas subperiódicas están presentes en la sangre de forma continua y alcanzan sus valores máximos por la tarde. Los vectores naturales de *W. bancrofti* son los mosquitos *Culex fatigans* en los entornos urbanos y los mosquitos *Anopheles* o *Aedes* en las zonas rurales.

La filariosis brugiana producida por *B. malayi* se observa principalmente en el este de India, Indonesia, Malasia y Filipinas. *B. malayi* también posee dos formas, que se diferencian por la periodicidad de la microfilaremia. La forma nocturna, más frecuente, se transmite en las zonas de la costa con abundantes arrozales, mientras que la forma subperiódica se encuentra en los bosques. *B. malayi* infecta de forma natural al gato y a los humanos. *B. timori* sólo se encuentra en las islas del sudeste de Indonesia.

PATOLOGÍA

Los principales cambios anatomopatológicos son consecuencia del daño inflamatorio producido en los linfáticos, causado por los vermes adultos y no por las microfilarias. Las formas adultas viven en los vasos linfáticos aferentes o en los sinusoides de los ganglios linfáticos y ocasionan dilatación linfática y engrosamiento de las paredes vasculares. La infiltración por células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos de los vasos infectados y las áreas vecinas, así como la proliferación del tejido conjuntivo y del endotelio, producen tortuosidad de los vasos linfáticos y lesión o insuficiencia de las válvulas linfáticas; lo anterior ocasiona que la piel que cubre la zona lesionada presente linfedema y cambios crónicos debidos a estasis, con edema duro o escleroso. Estas consecuencias de la filariosis se deben tanto a los efectos directos de los vermes como a la respuesta inmunitaria del hospedador ante el parásito. Se cree que la respuesta inmunitaria es la causante de los procesos granulomatosos y proliferativos que preceden a la obstrucción linfática total. Parece que el vaso permanece permeable mientras el gusano es viable y que la muerte de éste induce una reacción granulomatosa y fibrosis más intensas. Como consecuencia se produce la obstrucción linfática que, a pesar del desarrollo de linfáticos colaterales, compromete la función linfática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas más frecuentes son microfilaremia asintomática (o subclínica), hidrocele **(fig. 228-1)**, linfangioadenitis aguda (ADL, *acute adenolymphangitis*) y enfermedad linfática crónica. En las regiones donde *W. bancrofti* o *B. malayi* son endémicos, la inmensa mayoría de las personas infectadas presenta pocas manifestaciones clínicas, a pesar del gran número de microfilarias circulantes en sangre periférica. Aunque en ocasiones permanecen clínicamente asintomáticas, prácticamente la totalidad de las personas con microfilaremia por *W. bancrofti* o *B. malayi* sufre cierto grado de enfermedad subclínica, consistente en microhematuria, proteinuria o ambas, dilatación (y tortuosidad) de los vasos linfáticos (visibles en los estudios de imagen) y en los varones con infección por *W. bancrofti*, linfangiectasia escrotal (detectable con ecografía). A pesar de estos signos, la mayoría de los pacientes permanece asintomática durante años; son relativamente pocos los casos en los que la enfermedad avanza hacia las formas agudas o crónicas de la infección.

La ADL se caracteriza por fiebre alta, inflamación linfática (linfangitis y linfadenitis) y edema local transitorio. La linfangitis es retrógrada y se extiende hacia la periferia desde los ganglios linfáticos que drenan el área donde habita el parásito adulto. Los ganglios linfáticos regionales suelen estar aumentados de tamaño y todo el conducto linfático está indurado e inflamado; puede presentarse tromboflebitis local concomitante. En la filariosis brugiana llega a formarse un absceso local sobre el trayecto linfático, con la consiguiente rotura hacia la superficie. Tanto en la filariosis producida por *W. bancrofti* como en la brugiana, la linfadenitis y la linfangitis afectan a las extremidades superiores e inferiores, pero la afección linfática de los genitales sólo se observa en la infección por *W. bancrofti*. La afección



FIGURA 228-1 Hidrocele causado por infección de *Wuchereria bancrofti*.

Biblioteca Médica Virtual



FIGURA 228-2 Elefantiasis de las extremidades inferiores, que acompaña a la infección por *Wuchereria bancrofti*.

genital en ocasiones se manifiesta por funiculitis, epididimitis y dolor e hiperestesia escrotal. En zonas endémicas, se describe otro tipo de enfermedad aguda, la dermatolinfangioadenitis (DLA), síndrome que se acompaña de fiebre elevada, escalofríos, mialgias y cefalea. Es factible observar placas inflamatorias edematosas que se delimitan claramente de la piel normal; también se han observado vesículas, úlceras e hiperpigmentación. A menudo existen antecedentes de traumatismos, quemaduras, radiación, picaduras de insectos, lesiones puntiformes o químicas. En la DLA son frecuentes las lesiones en el punto de entrada, que aparecen sobre todo en las áreas interdigitales; con frecuencia el trastorno se diagnostica como celulitis.

Cuando la lesión linfática avanza, el linfedema transitorio propicia obstrucción linfática y los cambios permanentes que acompañan a la elefantiasis **(fig. 228-2)**. Después del edema inicial con fóvea, aparece un edema no depresible, se produce el engrosamiento del tejido subcutáneo y se presenta la hiperqueratosis. Más tarde pueden aparecer fisuras cutáneas y cambios hiperplásicos; es frecuente la sobreinfección bacteriana de estos tejidos mal vascularizados. En la filariosis por *W. bancrofti*, en la que la afección genital es frecuente, es posible que ocurran hidroceles (fig. 228-1) e incluso en fases avanzadas puede haber linfedema y elefantiasis escrotal. Además, si se obstruyen los linfáticos retroperitoneales, el aumento de la presión provocará la rotura de los linfáticos renales y el desarrollo de quiluria, que suele ser intermitente y más acentuada por las mañanas.

Las manifestaciones clínicas de las filariosis en los viajeros que llegaron recientemente de una región endémica son características. Si los vectores de la infección producen un número suficiente de picaduras, por lo general en un periodo de 3-6 meses, los pacientes con exposición reciente experimentarán una inflamación linfática o escrotal aguda, con o sin urticaria y angioedema local. La linfadenitis de los ganglios epitrocleares, axilares, femorales o inguinales suele ir seguida de linfangitis retrógrada. Los ataques agudos son de corta duración y no suelen presentar fiebre. Con una exposición prolongada a los mosquitos infectados, si no se tratan estos episodios. aumentan de intensidad y producen inflamación y obstrucción linfática permanente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo sólo se establece por medio de la detección de los parásitos, que tal vez sea difícil. Los vermes adultos que se encuentran en los vasos o los ganglios linfáticos son casi inaccesibles. Las microfilarias se encuentran en la sangre, en el líquido del hidrocele o a veces, en otros fluidos corporales. Estos fluidos se examinan con el microscopio, ya sea directamente o para mejorar la sensibilidad, después de concentrar los parásitos, haciendo pasar el líquido a través de un filtro de policarbonato con poros cilíndricos (tamaño del poro, 3 μm) o centrifugando el líquido fijado en formaldehído a 2% (técnica de concentración de Knott). El momento de la extracción de sangre es crucial y debe basarse en la periodicidad de las microfilarias de la región endémica implicada. Muchas de las personas infectadas no presentan microfilaremia y en estos casos el diagnóstico definitivo puede ser difícil. Los análisis de los antígenos circulantes de *W. bancrofti* permiten establecer el diagnóstico de la microfilaremia y de las infecciones crípticas (amicrofilarémicas). Hay dos pruebas disponibles: el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) y el de formato rápido de inmunocromatografía en tarjeta. En ambos casos la sensibilidad oscila entre 93 y 100% y la especificidad es de casi 100%. Hasta el momento no se dispone de métodos para detectar los antígenos circulantes de la filariosis brugiana.

Se han desarrollado pruebas para detectar en la sangre el DNA de *W. bancrofti* y *B. malayi*, basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Algunos estudios indican que la sensibilidad de esta prueba diagnóstica es igual o superior a la de los métodos parasitológicos.

Cuando se sospecha una filariosis linfática, el estudio del escroto, los ganglios linfáticos o de la mama en mujeres con ecografía de alta frecuencia y junto con técnicas de Doppler, permite identificar a los vermes adultos móviles en el interior de los linfáticos dilatados. Los parásitos suelen aparecer en los linfáticos del cordón espermático hasta en 80% de los varones afectados. Los gusanos adultos vivos se mueven en el interior de los linfáticos de una forma característica (dando lugar al llamado *signo de la danza filárica*). La linfogammagrafía con isótopos de las extremidades permite demostrar de manera fiable gran variedad de alteraciones linfáticas, tanto en las personas con microfilaremia asintomática, como en las que tienen manifestaciones clínicas de dicha patología. La linfogammagrafía, a pesar de su utilidad para definir los cambios anatómicos relacionados con esta infección, no es una técnica prioritaria en la valoración diagnóstica de personas en quienes se sospecha este problema; es principalmente un método de investigación, aunque se ha usado para valorar el linfedema de cualquier causa. La eosinofilia, la elevación de las concentraciones séricas de IgE y los anticuerpos contra la filaria apoyan el diagnóstico de filariosis linfática. No obstante, existe una importante reacción cruzada entre los antígenos de la filaria y los antígenos de otros helmintos. Es notable el hecho de que se identificaron antígenos específicos de *W. bancrofti* y *B. malayi* que ahora están disponibles para su uso en pruebas de diagnóstico rápido con especificidades >98%. Sin embargo, la seropositividad no puede equipararse con la infección activa: los residentes de áreas endémicas pueden sensibilizarse a los antígenos de filaria a través de la exposición a mosquitos infectantes sin tener infecciones patentes.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial entre la ADL vinculada con filariosis linfática y tromboflebitis, otras infecciones y traumatismos. La linfangitis que evoluciona en sentido retrógrado es una manifestación característica que ayuda a diferenciar la linfangitis filariásica de la bacteriana, típicamente ascendente. El linfedema filariásico crónico se debe diferenciar del de las neoplasias malignas, las cicatrizaciones posoperatorias, los traumatismos, los estados edematosos crónicos y las alteraciones congénitas del sistema linfático.

TRATAMIENTO

Filariosis linfática

Con las nuevas definiciones de los síndromes clínicos de la filariosis linfática y los nuevos métodos para valorar el estado clínico (p. ej., ecografía, linfogammagrafía, análisis de los antígenos filariásicos circulantes, PCR), es necesario considerar enfoques del tratamiento basados en el estado de la infección.

La dietilcarbamazina por vía oral (DEC; 6 mg/kg al día durante 12 días), que posee propiedades tanto macrofilaricidas como microfilaricidas, sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con filariosis linfática aguda (que se define por microfilaremia, antígeno positivo o gusanos adultos demostrados por ecografía); aunque el albendazol (400 mg c/12 h durante 21 días) también ha demostrado eficacia macrofilaricida. Un ciclo de 4-6 semanas de doxiciclina diaria (dirigida al endosimbionte *Wolbachia*) tiene también actividad macrofilaricida significativa al igual que un ciclo de 7 días de DEC/albendazol diario. La adición de DEC a un ciclo de 3 semanas con doxiciclina resulta eficaz en la filariosis linfática.

Los tratamientos que combinan una dosis única de albendazol (400 mg), ya sea con DEC (6 mg/kg) o ivermectina (200 μg/kg). tienen un

Biblioteca Médica Virtual

efecto microfilaricida sostenido y son la base de los programas para la erradicación de la filariosis linfática en África (albendazol/ivermectina) y en otros países (albendazol/DEC) (véase Profilaxis y control, más adelante). Recientemente, se demostró que un régimen que usa dosis únicas de los tres principales fármacos antifiláricos (albendazol/DEC/ivermectina) mantiene la negatividad microfilarial hasta por lo menos 2 años.

Como ya se mencionó, existe cada vez mayor evidencia de que casi todas las personas con microfilaremia por *W. bancrofti* o *B. malayi* sufren cierto grado de enfermedad subclínica (hematuria, proteinuria, alteraciones en la linfogammagrafía) aunque se encuentren asintomáticas. Por tanto, para evitar la progresión de la lesión linfática se recomienda el tratamiento precoz de las personas asintomáticas. En el caso de la ADL, se recomienda un tratamiento sintomático (que incluye la administración de antipiréticos y analgésicos), al que habrá que añadir antibióticos si existe la posibilidad de una infección bacteriana sobreañadida. De igual forma, como la enfermedad de los linfáticos se asocia a la presencia de vermes adultos, se recomienda el tratamiento con DEC para los portadores de formas adultos, aunque no presenten microfilarias.

En las personas con manifestaciones crónicas de filariosis linfática tienen cada vez mayor aceptación los tratamientos que se basan en una adecuada higiene, la prevención de las infecciones bacterianas secundarias y la fisioterapia, con lo que se pretende controlar la morbilidad. Estos regímenes son similares a los recomendados en el linfedema secundario debido en su mayor parte a causas no relacionadas con la filariosis y se conocen por diversos nombres, como *fisioterapia descongestiva compleja* o *terapia compleja del linfedema*. Los hidroceles (fig. 228-1) pueden ser tratados quirúrgicamente. Cuando existen manifestaciones crónicas de la filariosis linfática, el tratamiento farmacológico se debe reservar para individuos con evidencia de infección activa; sin embargo, se ha demostrado que un tratamiento con doxiciclina durante 6 semanas mejora el linfedema por filaria, independientemente de la actividad de la enfermedad.

Los efectos secundarios del tratamiento con DEC incluyen fiebre, escalofríos, artralgias, cefalea, náuseas y vómitos. La aparición y gravedad de estas reacciones tienen relación directa con el número de microfilarias circulantes en el torrente sanguíneo. Los efectos adversos pueden deberse a una reacción de hipersensibilidad aguda a los antígenos liberados por el parásito o a la respuesta inflamatoria inducida por los lipopolisacáridos de las bacterias endosimbiontes *Wolbachia* liberadas del nicho intracelular.

La ivermectina tiene un perfil de efectos secundarios similar a la DEC cuando se utiliza en la filariosis linfática. En pacientes infectados por *L. loa*, con cifras elevadas de microfilaremia, la DEC (al igual que la ivermectina; véase Loasis, más adelante) puede desencadenar una encefalopatía grave. Cuando se utiliza en esquemas de dosis única para el tratamiento de la filariosis linfática, el albendazol presenta relativamente pocos efectos secundarios.

PROFILAXIS Y CONTROL

Con el objetivo de protegerse de la infección por filarias, los individuos deben evitar el contacto con los mosquitos infectados utilizando medidas de protección personal que incluyen la colocación de mosquiteros, en particular los impregnados con insecticidas como la permetrina. La estrategia actual para eliminar la filariosis linfática como problema de salud pública es la administración masiva de fármacos. El planteamiento básico es que con la distribución anual masiva de medicamentos contra las microfilarias, como albendazol con dietilcarbamazina (en todas las zonas excepto en las que también existe oncocercosis), ivermectina, o tanto ivermectina y DEC (terapia con tres fármacos), se suprimiría de manera importante la microfilaremia. Si esta supresión se mantuviera, sería posible interrumpir la transmisión.



Creado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1997, el *Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis* se basa en la administración masiva de dosis únicas anuales de DEC más albendazol en los países ubicados fuera de África, y de albendazol más ivermectina en África. La información disponible al final de 2013 revela que para esa fecha habían participado más de 792 millones de personas en 53 países. No sólo se eliminó a la filariosis linfática en algunas regiones concretas, sino que también se observaron beneficios colaterales (prevención de la discapacidad y tratamiento de infecciones intestinales por helmintos y otras condiciones [p. ej., escabiosis y pediculosis]). La estrategia del programa mundial está en proceso de perfeccionamiento y se busca integrar actividades destinadas a otras estrategias para tratamiento masivo (p. ej., programas de desparasitación intestinal, y control del paludismo y el tracoma).

EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL



La TPE (*tropical pulmonary eosinophilia*) es un síndrome diferenciado que se desarrolla en algunas personas infectadas por ciertas especies de filaria linfática. La mayoría de los casos se informó en India, Paquistán, Sri Lanka, Brasil, Guyana y el sudeste asiático; la incidencia decreciente de TPE en la última década quizá refleje los esfuerzos globales de administración masiva de fármacos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría refiere haber residido en regiones endémicas para filaria, tos paroxística y sibilancias (que suelen ser nocturnas y probablemente relacionadas con la periodicidad nocturna de las microfilarias), pérdida de peso, febrícula, linfadenopatías, y eosinofilia importante en sangre (>3 000 eosinófilos/μL). La radiografía o tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax puede ser normal, aunque por lo general muestran un aumento de la trama broncovascular; en los campos medios e inferiores se pueden identificar lesiones miliares difusas u opacidades diseminadas. Las pruebas de función pulmonar muestran alteraciones de tipo restrictivo en casi todos los casos y obstructivo en la mitad de ellos. De manera característica, las concentraciones séricas totales de IgE (4-40 KUI/mL) y de anticuerpos antifilaria presentan elevaciones considerables.

PATOLOGÍA

En la TPE existe una depuración rápida de las microfilarias y de los antígenos parasitarios de la sangre hacia los pulmones; las manifestaciones clínicas son consecuencia de las reacciones alérgicas e inflamatorias desencadenadas por los parásitos eliminados. En algunas personas, el atrapamiento de las microfilarias en otros órganos del sistema reticuloendotelial produce hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías. Suele desarrollarse un importante infiltrado intraalveolar con abundantes eosinófilos que provoca la liberación de proteínas granulares proinflamatorias citotóxicas que podrían regular algunos de los efectos patológicos de la TPE. En ausencia de tratamiento satisfactorio, la fibrosis intersticial produce un daño pulmonar progresivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Comprende asma, síndrome de Löffler, aspergilosis broncopulmonar alérgica, granulomatosis alérgica con poliangitis (poli-EGPA o síndrome de Churg-Strauss), otras vasculitis sistémicas (sobre todo periarteritis nodosa), neumonía eosinófila crónica y síndrome hipereosinófilo.

TRATAMIENTO

Eosinofilia pulmonar tropical

Se utiliza DEC en dosis de 4-6 mg/kg/día de peso corporal durante 14 días. Los síntomas suelen desaparecer entre 3-7 días tras iniciar el tratamiento. Las recidivas, que ocurren en cerca de 12-25% de los casos (a veces con un intervalo de varios años), requieren retratamiento.

ONCOCERCOSIS

EPIDEMIOLOGÍA



La oncocercosis ("ceguera de los ríos") es causada por la filaria *O. vulvulus*, que aproximadamente infecta a 37 millones de personas en 31 países de todo el mundo. La mayoría de los individuos infectados con *O. volvulus* vive en la región ecuatorial de África que se extiende desde la costa del Atlántico hasta el mar Rojo. En América, existen focos aislados en Venezuela y Brasil; también se ha observado en Yemen.

ETIOLOGÍA

La infección en los humanos comienza con el depósito de larvas infecciosas en la piel, tras la picadura por una mosca negra (simúlido) infectada. Las larvas se transforman en adultos, localizados de forma característica en nódulos subcutáneos. Entre 7 meses y 3 años después de la infección, la hembra grávida libera microfilarias que migran fuera del nódulo a través de los tejidos y se concentran en la dermis. La infección se transmite a otras personas cuando una mosca hembra ingiere las microfilarias de la

Biblioteca Médica Virtual

piel del hospedador, y en ella las microfilarias se desarrollan hasta convertirse en larvas infecciosas. Las hembras y los machos adultos de *O. volvulus* miden de 40-60 cm y alrededor de 3-6 cm de longitud, respectivamente. La vida de los adultos puede ser de hasta 18 años, con una media de aproximadamente 9 años. Debido a que la mosca vector (jején) se reproduce en los ríos y los torrentes no estancados (sobre todo en los rápidos) y en general, limita su vuelo a varios kilómetros en torno a estos lugares, tanto las picaduras como la transmisión de la enfermedad son más frecuentes en estas zonas.

PATOLOGÍA

La oncocercosis afecta principalmente la piel, los ojos y los ganglios linfáticos. A diferencia de la filariosis linfática, la lesión de la oncocercosis se debe a las microfilarias y no a los parásitos adultos. En la piel se producen cambios inflamatorios leves, pero crónicos, que se traducen en pérdida de fibras elásticas, atrofia y fibrosis. Los nódulos subcutáneos (*oncocercomas*) están constituidos principalmente por un tejido fibroso que rodea al parásito adulto, a menudo con un anillo periférico de células inflamatorias (caracterizadas como linfáticas en principio) rodeado por una capa endotelial. En el ojo, la neovascularización y la cicatrización corneal producen opacidades corneales y ceguera. La inflamación de las cámaras anterior y posterior suele ser causa de uveítis anterior, coriorretinitis y atrofia óptica. Aunque las opacidades puntiformes son secundarias a la reacción inflamatoria que rodea a las microfilarias muertas o moribundas, la patogenia de la mayor parte de los síntomas de la oncocercosis todavía no se conoce.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Piel Las manifestaciones más frecuentes de la oncocercosis son prurito y exantema. El prurito puede llegar a ser incapacitante; el exantema por lo general consiste en una erupción papulosa **(fig. 228-3)** generalizada, más que localizada en una determinada región. La infección persistente causa un aumento prematuro y excesivo de las arrugas cutáneas, pérdida de fibras elásticas y una atrofia epidérmica que puede dar lugar a piel laxa y redundante, así como hipopigmentación o hiperpigmentación. La dermatitis eccematoide localizada es causa de hiperqueratosis, descamación y alteraciones pigmentarias. En una forma de hiperactividad inmunitaria de oncodermatitis (por lo general conocida como *sowdah* u *oncodermatitis circunscrita*), la piel afectada se oscurece como consecuencia de la inflamación profunda que ocurre a medida que las microfilarias se eliminan de la piel.

Oncocercomas Estos nódulos subcutáneos, que pueden ser palpables y/o visibles, contienen al gusano adulto. En los pacientes africanos se suelen observar sobre el cóccix y el sacro, el trocánter del fémur, la cresta iliaca lateral anterior y otras prominencias óseas. Los nódulos son de tamaño variable, tienen consistencia firme y son indoloros; se estima que por cada nódulo palpable existen cuatro nódulos más profundos, no palpables.



FIGURA 228-3 **Erupción papulosa** como consecuencia de la oncocercosis.

Tejido ocular La afectación visual es la complicación más grave de la oncocercosis y suele afectar sólo a las personas con infección moderada o masiva. Las lesiones pueden aparecer en todas las regiones del ojo. El signo inicial más frecuente es la conjuntivitis con fotofobia. La queratitis puntiforme, que consiste en reacciones inflamatorias agudas alrededor de las microfilarias moribundas y que se manifiesta como opacidades "en copos de nieve", es frecuente en los pacientes más jóvenes y cura sin complicaciones aparentes. Entre 1-5% de las personas infectadas presenta una queratitis esclerosante, que es la primera causa de ceguera por oncocercosis; un 5% de los sujetos infectados sufre uveítis anterior e iridociclitis. Las lesiones coriorretinianas características se desarrollan como consecuencia de atrofia e hiperpigmentación del epitelio pigmentado de la retina; a veces se observan disminución del campo visual y atrofia óptica manifiesta.

Ganglios linfáticos Es frecuente la linfadenopatía leve o moderada, sobre todo en las regiones inguinal y femoral, en que los ganglios linfáticos aumentados de tamaño pueden descender por efecto de la gravedad ("ingles colgantes"), predisponiendo al desarrollo de hernias inguinales y femorales.

Otras manifestaciones Algunas personas muy infectadas desarrollan caquexia con pérdida de tejido adiposo y masa muscular. Una forma de enanismo, el enanismo de Nakalanga, se ha atribuido a la participación de la hipófisis en esta infección. La vinculación entre la oncocercosis y la epilepsia (que incluye una forma epidémica llamada síndrome de cabeceo) ha ganado atención recientemente. Entre los adultos que se vuelven ciegos, hay aumento de tres a cuatro veces en la tasa de mortalidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo depende de la detección de un gusano adulto en un nódulo extirpado o, más comúnmente, de microfilarias en un corte de piel. Los cortes de piel se obtienen con un punzón corneal-escleral o levantándola con la punta de una aguja y cortando una pieza pequeña (de 1-3 mm) con una hoja de bisturí estéril. Ambos métodos recolectan una muestra de piel libre de sangre que se extiende hasta justo debajo de la epidermis. El tejido de biopsia puede incubarse en medio de cultivo tisular o en solución salina en un portaobjetos de vidrio o en una placa de microtitulación de fondo plano. Después de la incubación durante 2-4 horas (u ocasionalmente durante la noche en infecciones ligeras), las microfilarias emergen de la piel y pueden verse mediante microscopia de baja potencia o detectarse por PCR.

Son comunes la eosinofilia y los niveles elevados de IgE en suero, pero debido a que estas características se observan en muchas infecciones parasitarias, no son diagnósticas en sí mismas. Se utilizan inmunoensayos para detectar anticuerpos contra los antígenos específicos de *Onchocerca* tanto en laboratorios especializados como en el punto de contacto en formatos de diagnóstico rápido.

TRATAMIENTO

Oncocercosis

Los objetivos fundamentales del tratamiento son evitar el desarrollo de lesiones irreversibles y aliviar los síntomas. La base del tratamiento es la quimioterapia. La ivermectina, una lactona macrocíclica semisintética activa frente a las microfilarias, es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la oncocercosis. Se administra por vía oral en una sola dosis de 150 µg/kg, ya sea de forma anual o semestral. Se ha recomendado la administración más frecuente de ivermectina (cada 3 meses) para mejorar el prurito y la afectación de la piel.

El tratamiento en la mayor parte de las personas apenas produce reacciones, pero en alrededor de 1 a 10% de ellas puede aparecer prurito, edema cutáneo y/o exantema maculopapuloso. Sin embargo, en las regiones de África donde coexisten *O. volvulus* y *Loa loa*, el tratamiento con ivermectina está contraindicado (y lo mismo sucede en las embarazadas o aquellas en etapa de lactancia materna), debido a la encefalopatía grave postratamiento que afecta a los pacientes, sobre todo en sujetos con microfilaremia masiva por *Loa loa* (>30 000 microfilarias/mL). Aunque el tratamiento con ivermectina induce un notable descenso de la densidad de microfilarias, su efecto puede ser breve (<3 meses en algunos casos); por tanto, si los síntomas persisten, es necesario administrar la ivermectina con mayor frecuencia.

Biblioteca Médica Virtual

Se ha demostrado que un ciclo de doxiciclina durante 6 semanas posee actividad microfilaristática, ya que provoca que la hembra adulta quede estéril por periodos prolongados.

PROFILAXIS

Cuando es posible, el control de los vectores resulta muy beneficioso en las regiones endémicas, en las que los lugares de cría son vulnerables a la pulverización con insecticidas, aunque la mayor parte de las áreas endémicas de oncocercosis no son adecuadas para este tipo de control. En la actualidad se administra ivermectina de forma comunitaria cada 6-12 meses con objeto de interrumpir la transmisión en estas zonas. Esta medida, combinada con el control de vectores, ya ha ayudado a eliminar la infección en la mayor parte de Latinoamérica y ha reducido su prevalencia en varios focos endémicos en África. No hay ningún fármaco útil para la profilaxis de la infección por *O. volvulus*.

LOASIS

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La loasis se produce por *L. loa* (gusano ocular de África), que se encuentra en las selvas tropicales de África occidental y central. Los parásitos adultos (las hembras miden de 50-70 mm de longitud y 0.5 mm de diámetro; los machos, de 25-35 mm de longitud y 0.25 mm de diámetro) viven en el tejido subcutáneo; las microfilarias circulan en la sangre con una periodicidad diurna que alcanza su máximo entre las 10:00 y las 14:00 horas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la loasis en los nativos de las áreas endémicas difieren de las que se desarrollan en los residentes temporales o los visitantes. Entre la población indígena, la loasis es con frecuencia una infección asintomática con microfilaremia. La infección sólo se reconoce cuando el gusano adulto migra al tejido subconjuntival **(fig. 228-4)** o produce los edemas episódicos de *Calabar*, áreas transitorias de angioedema y eritema localizadas en las extremidades y con menos frecuencia, en otros lugares. La nefropatía, encefalopatía y miocardiopatía son complicaciones raras. En los pacientes no residentes en áreas endémicas predominan los síntomas alérgicos, los episodios de edema de Calabar tienden a ser más frecuentes y debilitantes, la microfilaremia es rara y son característicos la eosinofilia y el aumento de las concentraciones de anticuerpos contra la filaria.

PATOLOGÍA

La patogenia de las manifestaciones de la loasis no se conoce bien. Se cree que el edema de Calabar se debe a una reacción de hipersensibilidad a antígenos del gusano adulto.

DIAGNÓSTICO

A fin de establecer el diagnóstico definitivo de loasis se requiere la detección de las microfilarias en sangre periférica o el aislamiento del gusano adulto en el ojo (fig. 228-4) o en una muestra de biopsia subcutánea tomada de un área de edema aparecida después del tratamiento. En la actualidad, para la detección del DNA de *L. loa* en la sangre se dispone de técnicas de PCR; estas pruebas, muy sensibles y específicas, se realizan en laboratorios especializados, al igual que ciertas técnicas serológicas más nuevas que utilizan antígenos recombinantes. En la práctica, el diagnóstico se basa en los antecedentes y en la presentación clínica característica, la eosinofilia en sangre y las concentraciones elevadas de anticuerpos contra la filaria, sobre todo en las personas que viajan a regiones endémicas, que no suelen tener microfilaremia.

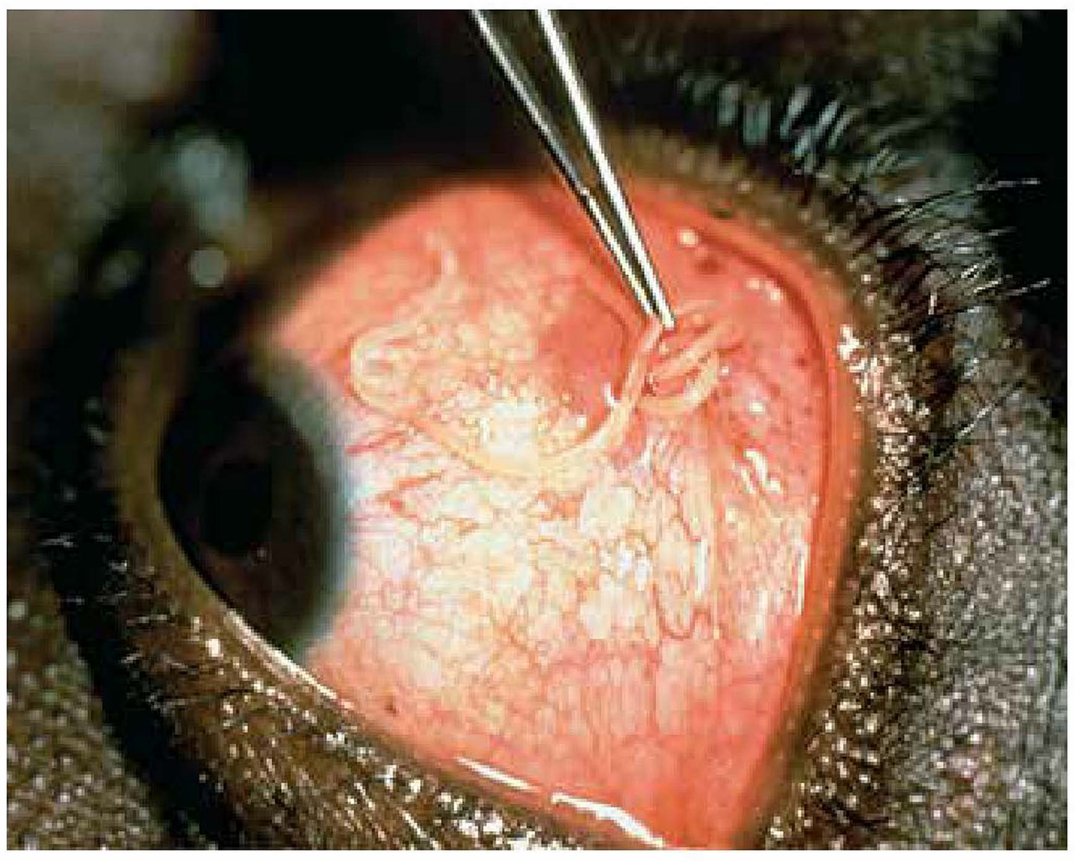


FIGURA 228-4 *Loa loa* adulto en el momento de su extracción quirúrgica después de haber migrado al plano subconjuntival.

TRATAMIENTO

Loasis

La DEC (8-10 mg/kg/día administrada vía oral durante 21 días) es eficaz contra las formas adultas y de microfilaria de *L. loa*, aunque con frecuencia se necesitan múltiples ciclos para que desaparezca por completo la enfermedad. En caso de microfilaremia masiva, el tratamiento puede desencadenar reacciones alérgicas o inflamatorias de otro tipo, con afectación del SNC, coma y encefalitis. Las infecciones masivas se pueden tratar inicialmente con aféresis para eliminar a las microfilarias y con glucocorticoides (40-60 mg de prednisona al día), tras lo que se administra DEC (0.5 mg/kg/día). Si el tratamiento antifilárico no provoca efectos secundarios, se reducirá rápidamente la dosis de prednisona y se elevará poco a poco la de la DEC hasta 8-10 mg/kg/día.

En Estados Unidos la FDA no ha aprobado el uso del albendazol ni de ivermectina, aunque se ha demostrado que son eficaces para disminuir el número de microfilarias. Por otra parte, la ivermectina está contraindicada en pacientes con >30 000 microfilarias/mL, debido a que este fármaco se relaciona con efectos secundarios graves (incluida encefalopatía y muerte) en pacientes con infestación masiva por loasis, en el oeste y el centro de África. La DEC (300 mg a la semana) se puede usar como un tratamiento profiláctico eficaz contra la loasis.

ESTREPTOCERCOSIS

Mansonella streptocerca habita sobre todo en el cinturón selvático tropical de África, desde Ghana hasta la República Democrática del Congo; se transmite por la picadura de mosquitos. Sus principales manifestaciones clínicas afectan a la piel y consisten en prurito, exantema papuloso y alteraciones de la pigmentación. Muchos de los individuos afectados presentan adenopatías inguinales, aunque en su mayoría se encuentran asintomáticos. El diagnóstico se realiza por medio de la detección de las microfilarias características en biopsias cutáneas. La ivermectina, en una dosis única de 150 µg/kg, causa una supresión mantenida de las microfilarias en la piel y es probablemente el tratamiento de elección de la estreptocercosis.

INFECCIÓN POR *MANSONELLA PERSTANS*

M. perstans, distribuida en las regiones centrales de África y la zona noreste de Sudamérica, se transmite por moscas de alas moteadas (*Culicoides*). Los gusanos adultos habitan en las cavidades serosas (pericardio, pleura y peritoneo), así como en el mesenterio y los tejidos perirrenales y retroperitoneales; las microfilarias circulan por la sangre sin periodicidad. Las características clínicas y patológicas de la infección están mal definidas. La mayoría de los pacientes se encuentra asintomática, aunque pueden presentar angioedema y prurito transitorios de brazos, cara u otras zonas del cuerpo (similares al edema de Calabar de la loasis), fiebre, cefalea, artralgias y dolor en hipocondrio derecho; en ocasiones puede aparecer pericarditis y hepatitis. El diagnóstico se basa en la demostración de las microfilarias en la sangre o en los derrames serosos. La filariosis por *M. perstans* a menudo se relaciona con eosinofilia en sangre periférica y elevación de los anticuerpos antifilaria.

A partir de la identificación de la bacteria endosimbionte *Wolbachia* en *M. perstans*, se determinó que el primer tratamiento eficaz para esta infección es la doxiciclina (200 mg dos veces al día) durante 6 semanas.

INFECCIÓN POR *MANSONELLA OZZARDI*

La distribución de *M. ozzardi* se limita a Centroamérica, Sudamérica y ciertas islas del Caribe. Los gusanos adultos rara vez se aíslan en los humanos; las microfilarias circulan por la sangre sin periodicidad. Aunque a menudo se ha considerado que este microorganismo no es patógeno, se le atribuyen cefalea, dolor articular, fiebre, síntomas pulmonares, adenopatías, hepatomegalia, prurito y eosinofilia. El diagnós-

Biblioteca Médica Virtual

tico se establece por la detección de microfilarias en sangre periférica; se ha demostrado que la ivermectina constituye un tratamiento eficaz para esta infección.

INFECCIONES POR FILARIAS ZOONÓTICAS

Las dirofilarias, que atacan predominantemente a perros, gatos y mapaches, en ocasiones infectan de manera accidental a personas; lo mismo sucede con los parásitos *Brugia* y *Onchocerca*, que afectan a mamíferos pequeños. Debido a que los humanos constituyen hospederos irregulares, en ellos los parásitos nunca se desarrollan por completo. La dirofilariosis pulmonar causada por *Dirofilaria immitis*, verme que afecta el corazón de los perros, en humanos asume la forma de un nódulo pulmonar solitario; con muy poca frecuencia aparece dolor torácico, hemoptisis y tos. Las infecciones por *D. repens* (de perros) o *D. tenuis* (de mapaches) pueden ocasionar nódulos subcutáneos localizados en humanos. La infección zoonótica por *Brugia* también causa linfadenomegalia aislada, mientras que *Onchocerca* zoonótica puede causar tumoraciones subconjuntivales; por lo general no hay eosinofilia ni aumento de anticuerpos contra filarias. La biopsia escisional es diagnóstica y curativa; las infecciones de este tipo por lo general no mejoran con quimioterapia antifilarial.

DRACUNCULOSIS (INFECCIÓN POR EL GUSANO DE GUINEA)

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA



La dracunculosis, causada por *Dracunculus medinensis*, es una infección parasitaria cuya incidencia ha disminuido de manera drástica gracias a los esfuerzos mundiales encaminados a su erradicación. En el año 2017, sólo se identificaron 30 casos en el mundo; esta infección es endémica en la actualidad únicamente en Chad y Etiopía.

Los humanos adquieren el microorganismo al beber agua en la que se encuentran las larvas infecciosas procedentes de *Cyclops*, un crustáceo que actúa como hospedador intermediario; las larvas atraviesan la pared gástrica o intestinal, se aparean y maduran. Se cree que el macho adulto muere; la hembra *Dracunculus* se desarrolla a lo largo de 1 año y emigra hasta el tejido subcutáneo, por lo general en la extremidad inferior. A medida que la hembra de *Dracunculus*, fina y cuya longitud oscila entre 30 cm y 1 m, se acerca a la piel, aparece una vesícula que, en pocos días, se rompe y forma una úlcera. Cuando la vesícula se abre, se liberan grandes cantidades de larvas rabditiformes móviles en las aguas estancadas; la ingestión por *Cyclops* completa el ciclo vital.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas antes de que se forme la vesícula son escasas o nulas. Cuando se forma, se presentan fiebre y síntomas alérgicos generalizados, con edema periorbitario, sibilancias y urticaria. La aparición del gusano va acompañada de dolor y tumefacción local. Cuando la vesícula se rompe (por lo regular como consecuencia de la inmersión en agua), el gusano adulto libera un líquido rico en larvas y se alivia toda la sintomatología. La úlcera, poco profunda, que rodea al gusano adulto en su salida cura en un plazo de semanas o meses. No obstante, estas úlceras se pueden sobreinfectar, dando lugar a celulitis, inflamación local, formación de abscesos o (en casos poco frecuentes) tétanos. A veces el gusano adulto no emerge sino que permanece encapsulado y se calcifica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los signos que se producen al emerger el gusano adulto, como ya se describió.

TRATAMIENTO

Dracunculosis

La extracción gradual del gusano, enrollándolo sobre un palo unos cuantos centímetros cada día, sigue siendo una práctica habitual e inocua, aunque también se puede extirpar con cirugía. No existe ningún fármaco eficaz para el tratamiento de la dracunculosis.

PROFILAXIS

La prevención, que continúa siendo la única medida de control real, se basa en suministrar agua potable.

LECTURAS ADICIONALES

Herrick JA *et al.*: Eosinophil-associated processes underlie differences in clinical presentation of loiasis between temporary residents and those indigenous to *Loa*-endemic areas. Clin Infect Dis 60:55, 2015.

Hopkins DR *et al.*: Progress toward global eradication of dracunculiasis—January 2016-June 2017. Morb Mortal Wkly Rep 66:1327, 2017.

Mand S *et al.*: Doxycycline improves filarial lymphedema independent of active filarial infection: A randomized controlled trial. Clin Infect Dis 55: 621, 2012.

Ramaiah KD, Ottesen EA: Progress and impact of 13 years of the Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis on reducing the burden of filarial disease. PLoS Negl Trop Dis 8:e3319, 2014.

Steel C *et al.*: Rapid point-of-contact tool for mapping and integrated surveillance of *Wuchereria bancrofti* and *Onchocerca volvulus* infection. Clin Vaccine Immunol 22:896, 2015.

Taylor MJ *et al.*: Lymphatic filariasis and onchocerciasis. Lancet 376:1175, 2010.

229 Esquistosomiasis y otras infestaciones por trematodos

Birgitte Jyding Vennervald

Los trematodos o platelmintos forman un grupo de helmintos que pertenece al *phylum Platyhelminthes*. Los platelmintos adultos comparten algunas características comunes, como el tamaño macroscópico (de uno a varios centímetros); son aplanados dorsoventralmente, tienen cuerpos con simetría bilateral, y poseen dos ventosas succionadoras, la oral y la ventral. A excepción de los esquistosomas, que tienen sexos separados, todos los trematodos parásitos humanos son hermafroditas. Sus ciclos de vida incluyen un hospedador definitivo mamífero/humano, en el que tiene lugar la reproducción sexual por gusanos adultos, y un hospedador intermediario (caracol), en el que se produce la multiplicación asexual. Algunas especies de trematodos tienen más de un hospedador intermedio.

Los humanos son infectados ya sea por penetración directa de la piel intacta (esquistosomiasis) o por la ingestión de peces crudos de agua dulce, crustáceos o plantas acuáticas con metacercarias, la etapa larval infecciosa.

Las infestaciones importantes por trematodos en humanos pueden dividirse según la ubicación de los gusanos adultos: sangre, hígado (árbol biliar), intestinos o pulmones **(cuadro 229-1)**. Los gusanos adultos no se multiplican dentro del hospedador mamífero, pero pueden vivir hasta 30 años; las infestaciones son a menudo crónicas.



Aunque es relativamente raro encontrar pacientes con infestaciones por trematodos en Estados Unidos, muchos millones de personas están infestadas en todo el mundo. Tanto la esquistosomiasis como las infestaciones por trematodos transmitidas por los alimentos son enfermedades crónicas relacionadas con la pobreza con una gran morbilidad e impacto significativo en la salud pública. Varios factores pueden aumentar la propagación de las infestaciones a nivel mundial. El aumento de la temperatura puede hacer que nuevas áreas sean adecuadas para que los caracoles sean hospedadores intermedios, y el aumento en los viajes y la migración pueden aumentar el número de pacientes con infestaciones por trematodos, por ejemplo, en Estados Unidos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Infección por trematodos

En la evaluación de un paciente en quien se sospecha infestación por trematodos, algunas preguntas son muy importantes y pueden ayudar a establecer el diagnóstico: ¿Dónde ha estado? Si ha viajado, ¿cuándo regresó? ¿En qué actividades ha participado (excursionismo, natación, balsismo)? ¿Qué comió (platos locales mientras viajaba, pescado o crustáceos crudos, mal cocidos o en escabeche)? El diagnóstico definitivo se basa en la detección de huevecillos de parásitos en las heces, orina, esputo y, a veces, muestras de tejido o en pruebas serológicas. La presencia de eosinofilia y los antecedentes de viajes a áreas endémicas

Biblioteca Médica Virtual

CUADRO 229-1 Infestaciones por trematodos en humanos

TREMATODO	VÍA DE TRANSMISIÓN	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA
Trematodos sanguíneos		
Esquistosomiasis intestinal		
Schistosoma mansoni	Penetración cutánea por cercarias liberadas de caracoles (*Biomphalaria* spp.)	África, Brasil, Venezuela, Surinam, el Caribe (bajo riesgo)
Schistosoma japonicum	Penetración cutánea por cercarias liberadas de caracoles (*Oncomelania* spp.)	China, Indonesia, Filipinas
Schistosoma guineensis y *Schistosoma intercalatum*	Penetración cutánea por cercarias liberadas de caracoles (*Bulinus* spp.)	Áreas de bosques lluviosos de África central
Schistosoma mekongi	Penetración cutánea por cercarias liberadas de caracoles (*Neotricula aperta*)	Varios distritos de Camboya y la República Democrática Popular Lao (PDR)
Esquistosomiasis urogenital		
Schistosoma haematobium	Penetración cutánea por cercarias liberadas de caracoles (*Bulinus* spp.)	África, Medio Oriente, Córcega (Francia)
Trematodos hepáticos		
Clonorchis sinensis	Ingestión de metacercarias de peces de agua dulce	Asia, incluidos la República de Corea, China, Taiwán, Vietnam
Opisthorchis viverrini	Ingestión de metacercarias de peces de agua dulce	Noreste de Tailandia, PDR Lao, Camboya, Vietnam
Opisthorchis felineus	Ingestión de metacercarias de peces de agua dulce	Antigua Unión Soviética, Kazajistán, Ucrania, Turquía
Fasciola hepatica	Ingestión de metacercarias en plantas acuáticas o en agua	Todo el mundo
Fasciola gigantica	Ingestión de metacercarias en plantas acuáticas o en agua	África, Asia
Trematodos intestinales		
Fasciolopsis buski	Ingestión de metacercarias en plantas acuáticas	Bangladesh, China, India, Indonesia, PDR Lao, Malasia, Taiwán, Tailandia, Vietnam
Eschistosoma spp.	Ingestión de peces de agua dulce, ranas, mejillones, caracoles	China, India, Indonesia, Japón, Malasia, Rusia, República de Corea, Filipinas, Tailandia
Heterophyes heterophyes, algunas otras especies	Ingestión de metacercarias en peces de agua dulce o salobre	Egipto, Grecia, República Islámica de Irán, Italia, Japón, República de Corea, Sudán, Túnez, Turquía
Trematodos pulmonares		
Paragonimus westermani	Ingestión de metacercarias en cangrejos de río o de mar	Áreas tropicales y subtropicales de Asia oriental y meridional y África subsahariana
Paragonimus kellicotti	Ingestión de metacercarias en cangrejos de río o de mar	Norteamérica

deben despertar sospecha de infestación por trematodos. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) pueden brindar orientación con respecto al diagnóstico y tratamiento.

ESQUISTOSOMIASIS

La esquistosomiasis humana es causada por cinco especies del género *Schistosoma*: *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum* provocan enfermedad intestinal, y *S. haematobium* produce enfermedad urogenital (cuadro 229-1); la infestación puede causar morbilidad intestinal, hepática y genitourinaria considerables. Los esquistosomas aviarios pueden penetrar la piel humana, pero mueren en el tejido subcutáneo, produciendo sólo manifestaciones cutáneas.

ETIOLOGÍA

La infestación por esquistosoma se contrae a través del contacto con caracoles de agua dulce infectados. Las cercarias, la etapa larvaria infecciosa liberada por el caracol, penetra la piel humana intacta unos minutos después de adherirse a ésta. Después de la penetración, se transforman en esquistosómulas, que luego ingresan en una pequeña vena o vaso linfático, circulan en el torrente sanguíneo a través de los capilares pulmonares y son trasportadas por el corazón a todas las partes del cuerpo para llegar a la vena porta. Allí, los gusanos maduran en machos o hembras adultas, se aparean y migran a su ubicación final en el plexo venoso mesentérico o pélvico.

El intervalo desde la penetración y la maduración sexual y la producción de huevecillos, denominado *periodo prepatente*, dura de 5-7 semanas (hasta 12 semanas para *S. haematobium*). El gusano hembra comienza a producir huevecillos, que se excretan por las heces o, para *S. haematobium*, en la orina, un 50% de los huevecillos se retiene en el tejido, donde son responsables de la morbilidad orgánica específica (véase Patogenia, más adelante). Cuando los huevecillos excretados alcanzan el agua, eclosionan y liberan una etapa larval de natación libre (*miracidium*) que, después de penetrar en un caracol hospedador, se somete a varias rondas de multiplicación asexual. Después de ~4-6 semanas, las cercarias infecciosas se eliminan de los caracoles infectados en el agua. Un caracol, infectado por un miracidio, puede arrojar miles de cercarias por día durante varios meses; por tanto, es enorme el potencial de transmisión de los esquistosomas.

El huevecillo del esquistosoma **(fig. 229-1)** es la única etapa del ciclo de vida de los parásitos que es posible detectar en humanos, ya sea en excrementos o en biopsias de tejidos. Los huevecillos son grandes y pueden distinguirse con facilidad morfológicamente de los de otros helmintos. Los huevecillos de *S. haematobium* son de ~140 mm de largo, con una espina terminal; los de *S. mansoni* son de ~150 mm de largo, con una espina lateral, y los de *S. japonicum* son más pequeños, redondos, y ~ 90 mm de largo, con una pequeña espina lateral o protuberancia.

Los esquistosomas adultos son de ~1-2 cm de largo. El gusano macho es plano y el cuerpo forma una ranura o canal ginecofórico en el cual la hembra adulta madura se sostiene como una salchicha en un pan de *hot dog*. Las hembras son más largas, delgadas y redondeadas, producen cientos (especies africanas) a miles (especies asiáticas) de huevecillos por día. Cada óvulo contiene una larva de miracidio ciliada, que secreta enzimas proteolíticas que ayudan a los huevecillos a migrar hacia la luz de la vejiga (*S. haematobium*) o el intestino (otras especies). La esperanza de vida de un esquistosoma adulto promedia de 3-5 años, pero puede durar hasta 30. Los gusanos esquistosomales se alimentan de glóbulos rojos; los restos se regurgitan en la sangre del hospedador, donde pueden detectarse como antígenos circulantes (véase Diagnóstico, más adelante).

Los esquistosomas adultos persisten en el torrente sanguíneo durante años y han desarrollado estrategias para evadir ataques utilizando mecanismos inmunitarios efectores. Esa evasión inmunitaria es el resultado de varios procesos, como la unión de proteínas del hospedador a la superficie

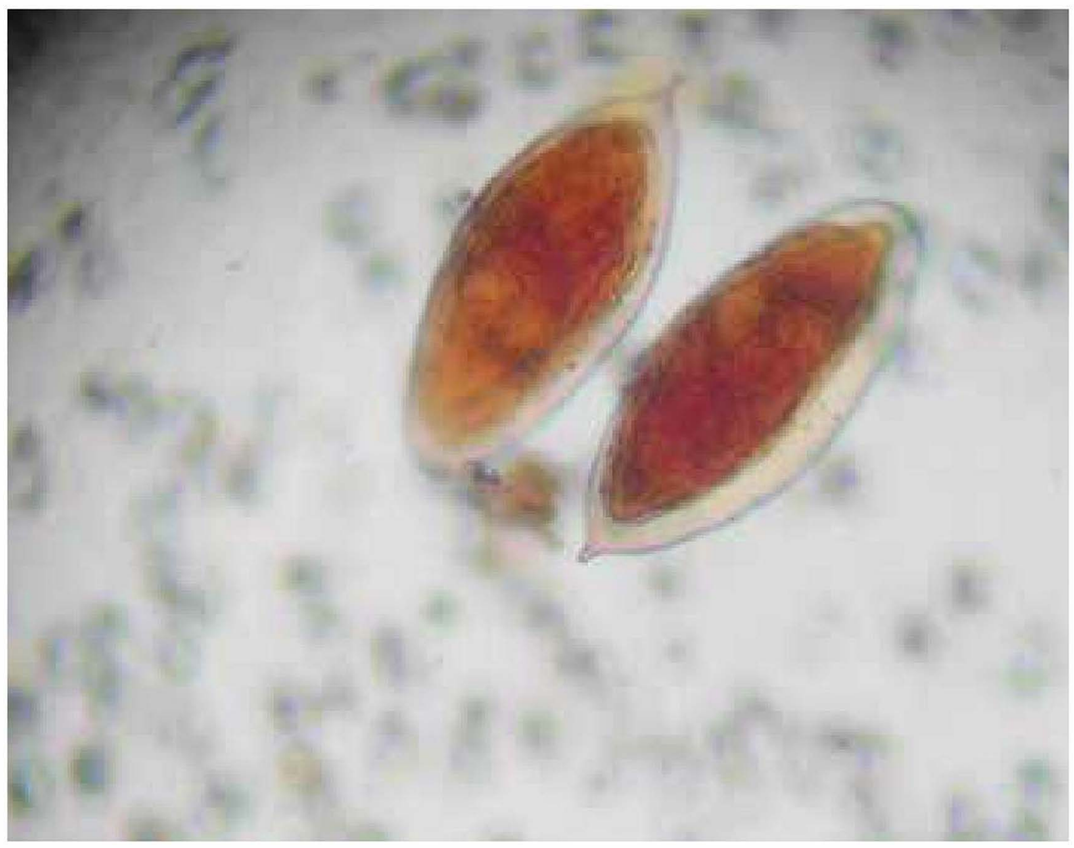


FIGURA 229-1 Huevecillos de *Schistosoma haematobium*.

Biblioteca Médica Virtual

del esquistosoma, que hace que el parásito sea invisible al sistema inmunológico del hospedador.

El genoma de los esquistosomas es relativamente grande (~270 Mb). Las secuencias de genoma completo están disponibles para *S. mansoni*, *S. japonicum* y *S. haematobium*.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido al complejo ciclo de vida de los esquistosomas, con los caracoles como hospedador intermedio y los humanos como el hospedador final, la transmisión depende de hábitats de agua dulce que sean adecuados para los caracoles, sean áreas de actividad humana y que tengan condiciones climáticas que favorezcan la supervivencia del caracol y el desarrollo de los parásitos dentro de éste. Tales requisitos se reflejan en la distribución global de la esquistosomiasis, así como en su distribución microgeográfica dentro de un área endémica. Para *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. intercalatum*, los humanos son el hospedador definitivo más importante. *S. japonicum* y *S. mekongi* son parásitos zoonóticos, con una amplia gama de hospedadores definitivos como cerdos, búfalos de agua y varios roedores.

Se calcula que 230 millones de personas están infectadas en todo el mundo, con ~800 millones de ellas que viven en áreas donde existe el riesgo de infección **(fig. 229-2)**. Más de 70% de personas infectadas vive en el África subsahariana. La esquistosomiasis es la más importante de las enfermedades tropicales desatendidas y ocupa el segundo lugar después de la malaria en cuanto a su impacto en la salud pública. Es una enfermedad relacionada con la pobreza, y la infección prevalece en las zonas donde faltan suministros de agua e instalaciones sanitarias. En estas áreas, las personas entran en contacto con agua infestada a través de una variedad de actividades, que incluyen bañarse, lavar la ropa y recoger agua para beber o cocinar. En algunas áreas, los adultos tienen un alto riesgo ocupacional de exposición; los pescadores, los limpiadores de los canales y los trabajadores de los campos de arroz entran en esta categoría. Entre los niños, jugar en el agua y nadar representan un riesgo. Las operaciones de irrigación a gran escala y de energía hidroeléctrica pueden crear hábitats adecuados para los caracoles hospedadores y así aumentar el riesgo de transmisión de la esquistosomiasis.

En general, los niños que viven en áreas endémicas contraen en un inicio la infestación a ~3-4 años de edad, es decir, cuando son lo bastante grandes para caminar y entrar en contacto con agua infestada, sin embargo, la infestación ocurre en niños mucho más pequeños. A medida que crecen, la prevalencia e intensidad de la infestación aumentan, alcanzando su punto máximo alrededor de la pubertad. Un rasgo característico de la infestación por esquistosomiasis en poblaciones humanas es una curva convexa de prevalencia de edad, con bajo predominio en niños muy pequeños, mayor prevalencia en niños mayores con un pico a los 10-15 años de edad, y predominio decreciente en los adultos. El mismo patrón se observa entre la edad y la intensidad de la infestación y es atribuible a diversos factores. En general, los niños tienen contacto con el agua más frecuente, prolongado y extenso que los adultos por actividades como jugar y nadar. Además, varios estudios indicaron que la inmunidad adquirida a la esquistosomiasis se desarrolla con lentitud durante varios años, de modo que los adultos se reinfectan en mucha menor medida que los niños. Dichos factores, combinados con la muerte espontánea y progresiva de gusanos adultos a partir de infestaciones adquiridas durante la infancia, conducen a niveles más bajos de infestación en la población adulta.

PATOGENIA

La invasión de las cercarias puede vincularse con dermatitis derivada de reacciones inflamatorias dérmicas y subdérmicas en respuesta a la muerte de éstas, lo que desencadena respuestas inmunitarias innatas. Sin embargo, la mayoría de las manifestaciones de la esquistosomiasis —en las fases aguda, establecida y crónica de la infestación— se deben a reacciones inmunitarias a los huevecillos retenidos en los tejidos del hospedador.

Alrededor del momento en que comienza la oviposición, puede aparecer la esquistosomiasis aguda (fiebre de Katayama) (véase Datos clínicos, más adelante). El exceso de antígeno de los huevecillos da como resultado la formación de complejos inmunitarios solubles, que pueden depositarse en varios tejidos e iniciar una enfermedad similar a la del suero. Toda la evidencia sugiere que los huevecillos del esquistosoma y no los gusanos adultos, inducen la morbilidad orgánica específica causada por la infestación por esquistosomas. Alrededor de la mitad de los huevecillos no se excreta por las heces o la orina, sino que quedan atrapados en el tejido intestinal o hepático (*S. mansoni*, *S. japonicum* y *S. mekongi*) o en la vejiga, vías urinarias y genitales (*S. haematobium*). Los huevecillos inducen una respuesta inmunitaria granulomatosa del hospedador compuesta principalmente de linfocitos, eosinófilos y alternativamente macrófagos activados. Los linfocitos producen varias citocinas T_H2 como las interleucinas 4, 5, y 13. Más tarde, en la fase crónica de la infestación, las citocinas reguladoras son responsables de la inmunomodulación o la regulación a la baja de las respuestas del hospedador a los huevecillos del esquistosoma y tienen un papel importante en la reducción del tamaño de los granulomas.

Cuando los huevecillos de *S. mansoni* o *S. japonicum* son arrastrados a las pequeñas ramas porta del hígado a través de la vena porta, se alojan en los tejidos periportales presinusoidales. La formación de granulomas

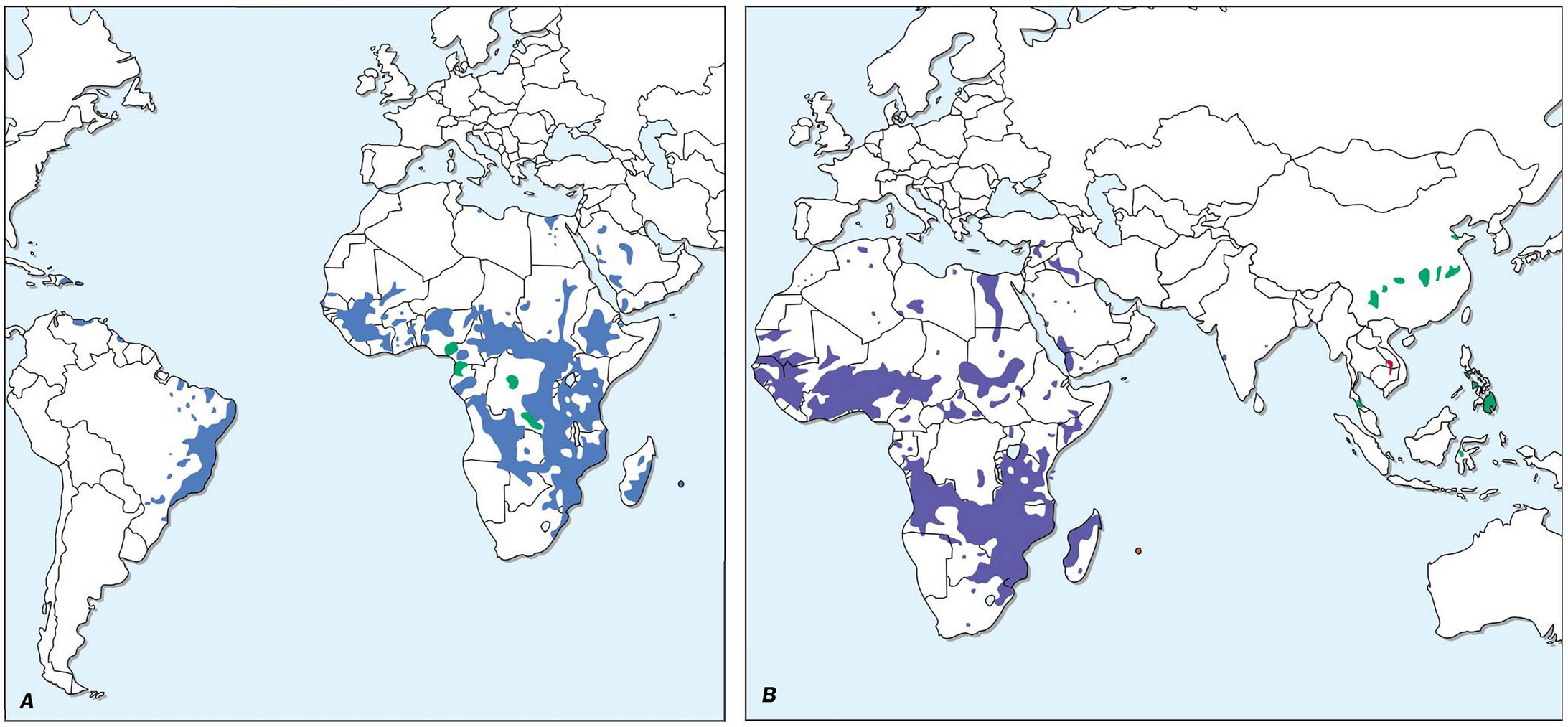


FIGURA 229-2 Distribución mundial de la esquistosomiasis humana. *A.* La infestación por *Schistosoma mansoni* (*azul oscuro*) es endémica en África, Medio Oriente, América del Sur y algunos países del Caribe. La infestación por *S. intercalatum* (*verde*) es endémica en focos esporádicos en África occidental y central. ***B.*** La infestación por *Schistosoma haematobium* (*púrpura*) es endémica en África y Medio Oriente. Los principales países endémicos de infección por *S. japonicum* (*verde*) son China, Filipinas e Indonesia. La infestación por *Schistosoma mekongi* (*rojo*) es endémica en focos esporádicos en el sudeste de Asia. *(Reimpreso con autorización de CH King, AAF Mahmoud: Schistosomiasis and other trematode infections, en DL Kasper et al. (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine, 19a. ed. Nueva York, McGraw-Hill Education, 2015, pp 1423-1429.)*

Biblioteca Médica Virtual

alrededor de los huevecillos puede causar agrandamiento significativo del bazo e hígado. Las infestaciones de alta intensidad en los niños van acompañadas a menudo de hepatoesplenomegalia que por lo general decrece con el tiempo, en parte debido a que gradualmente disminuye la cantidad de huevecillos depositados en los tejidos después de los primeros años de la adolescencia, ya que se desarrolla inmunidad a las nuevas infecciones y debido también a la desregulación inmunitaria de la respuesta granulomatosa. Sin embargo, en algunos individuos infestados, las respuestas granulomatosas inducidas por los huevecillos conducen a fibrosis periportal grave (*fibrosis en pipa de arcilla de Symmers*), con depósitos de colágena alrededor de la vena porta, oclusión de sus ramas más pequeñas y patología grave, a menudo irreversible. La oclusión puede resultar en hipertensión importante de la vena porta.

Los signos y síntomas de la infestación por *S. haematobium* se relacionan con la predilección de las lombrices por las venas del plexo urogenital y son el resultado de la deposición de huevos en la vejiga, uréteres y órganos genitales. Durante la infestación activa establecida, se pueden encontrar grupos de huevecillos vivos en los tejidos urogenitales rodeados de reacciones inflamatorias y eosinofilia tisular intensa. El movimiento de los cúmulos de huevecillos hacia la luz de la vejiga suele ir seguido de desprendimiento de la superficie epitelial, ulceración y hemorragia. La inflamación intensa del tejido inducida por los huevecillos propicia engrosamiento de la pared de la vejiga y desarrollo de masas y pseudopólipos. La inflamación y formación de granulomas alrededor de la apertura ureteral pueden conducir a hidronefrosis.

En general, las infecciones tardías en estadio crónico se caracterizan por la acumulación de huevecillos calcificados muertos en el tejido. Se encuentran lesiones cervicales características en las infecciones por *S. haematobium*, incluidas las lesiones en etapa activa con inflamación tisular intensa alrededor de los huevecillos vivos y parches de apariencia arenosa en la fase crónica con los grupos de huevecillos calcificados.

DATOS CLÍNICOS

En general, las manifestaciones de la esquistosomiasis ocurren en tres etapas: aguda, activa y crónica, de acuerdo con la duración e intensidad de la infección.

Dermatitis cercarial ("prurito del nadador") La penetración cercarial de la piel puede provocar erupción maculopapular llamada dermatitis cercarial o "prurito del nadador". La dermatitis cercarial puede desarrollarse en personas que no han estado expuestas anteriormente a la esquistosomiasis (p. ej., viajeros), mientras que es rara entre las personas que viven en áreas endémicas. Se ve por lo común una forma particularmente intensa de dermatitis cercarial después de la exposición a cercarias de esquistosomas aviares; estas cercarias no pueden completar su desarrollo en humanos y mueren en la piel, causando una reacción alérgica inflamatoria. Esta forma de dermatitis por cercarias puede ocurrir en personas que han estado en contacto con agua de lagos (p. ej., en Europa o Estados Unidos), donde se encuentran varias especies de aves acuáticas, como patos, gansos y cisnes. La erupción puede durar por 1-2 semanas; este padecimiento por lo general no requiere tratamiento, pero pueden usarse antihistamínicos sistémicos o tópicos, o glucocorticoides para reducir los síntomas.

Esquistosomiasis aguda (fiebre de Katayama) La esquistosomiasis aguda sintomática, también conocida como fiebre de Katayama o síndrome de Katayama, se observa por lo general en viajeros que contrajeron la infección por primera vez. El inicio ocurre entre 2 semanas y 3 meses posteriores a la exposición al parásito. Los síntomas pueden aparecer repentinamente e incluyen fiebre, mialgia, malestar general, fatiga, cefalea, tos no productiva y síntomas intestinales como hipersensibilidad o dolor abdominal. Varias combinaciones de estos síntomas se acompañan a menudo de eosinofilia e infiltrados pulmonares transitorios. Muchos pacientes se recuperan de forma espontánea de la esquistosomiasis aguda después de 2-10 semanas, pero la enfermedad sigue una evolución clínica más grave en algunas personas, con pérdida de peso, disnea, diarrea y hepatomegalia. Se pueden presentar manifestaciones graves cerebrales o de la médula espinal, e incluso las infecciones leves pueden causar enfermedad grave. El síndrome puede, en casos raros, ser fatal.

El diagnóstico diferencial incluye muchas otras enfermedades infecciosas febriles con inicio agudo, como malaria, salmonelosis y hepatitis aguda. Ocurren fiebre y eosinofilia en la triquinosis, eosinofilia tropical, anquilostomiasis invasiva, estrongiloidiasis, larva migrans visceral e infecciones con *Opisthorchis* y especies de *Clonorchis*. La fiebre de Katayama es rara en personas expuestas crónicamente a la infección en áreas endémicas de *S. mansoni* o *S. haematobium*.

Esquistosomiasis intestinal (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*) En la esquistosomiasis intestinal, los gusanos adultos se localizan en las venas mesentéricas, y las manifestaciones de la enfermedad se vinculan con los huevecillos de los parásitos que atraviesan o quedan atrapados en el tejido intestinal. Este evento induce la inflamación granulomatosa de la mucosa con microulceraciones, sangrado superficial y, a veces, pseudopoliposis. Los síntomas tienden a ser más pronunciados con la intensidad alta de infestación e incluyen dolor abdominal intermitente, pérdida de apetito y, a veces, diarrea sanguinolenta. Las manifestaciones clínicas de la infección por *S. intercalatum* y *S. mekongi* son más leves por lo general.

Esquistosomiasis hepatoesplénica La esquistosomiasis hepatoesplénica es causada por huevecillos de esquistosoma atrapados en el tejido hepático y se produce en infestaciones por *S. mansoni* y *S. japonicum*. Hay dos entidades clínicas distintas: hepatoesplenomegalia inflamatoria temprana y enfermedad hepatoesplénica tardía con fibrosis periportal.

La esquistosomiasis hepatoesplénica inflamatoria temprana es la entidad principal observada en niños y adolescentes. El hígado está agrandado, en especial el lóbulo izquierdo, y es liso y firme. El bazo está agrandado, se extiende a menudo debajo del ombligo, y es firme o duro. En general, la ultrasonografía no muestra fibrosis hepática; esta forma de esquistosomiasis se encuentra en hasta 80% de los niños infectados. Su gravedad está estrechamente relacionada con la intensidad de la infección y también llega a estar vinculada con la exposición crónica concomitante a la malaria.

La esquistosomiasis hepatoesplénica tardía con fibrosis periportal o de Symmers puede desarrollarse en adultos jóvenes y de mediana edad con exposición prolongada y de alto nivel a la infestación. Los pacientes con fibrosis periportal pueden excretar muy pocos o nada de huevecillos en las heces. Durante la etapa inicial, el hígado se agranda, en especial el lóbulo izquierdo; es suave y firme o duro. El bazo se agranda, a menudo masivamente, y es firme o duro. El paciente quizá reporte una masa en hipocondrio izquierdo con molestias y anorexia. La ultrasonografía revela fibrosis periportal típica y dilatación de la vena porta. Otras complicaciones incluyen retraso en el crecimiento y pubertad, en especial en infestaciones por *S. japonicum* y anemia grave. La esquistosomiasis hepatoesplénica grave propicia hipertensión portal, pero la función hepática por lo general permanece normal, incluso en casos con marcada fibrosis periportal e hipertensión portal.

Quizá se observe ascitis, atribuible tanto a la hipertensión portal como a la hipoalbuminemia, sobre todo en la infestación por *S. japonicum*. Los pacientes con enfermedad hepatoesplénica grave e hipertensión portal pueden desarrollar várices esofágicas detectables mediante endoscopia o ultrasonografía; estos pacientes quizá experimenten cuadros repetitivos de hematemesis, melena o ambos. La hematemesis es la complicación más grave de la esquistosomiasis hepatoesplénica y la muerte en ocasiones es consecuencia de pérdida masiva de sangre.

Esquistosomiasis urogenital (*S. haematobium*) Los signos y síntomas de la infestación por *S. haematobium* se relacionan con la predilección de los gusanos por las venas de las vías urinarias y genitales. Hay dos etapas de infección: una activa que ocurre de predominio en niños, adolescentes y adultos jóvenes y se caracteriza por la excreción de huevecillos en la orina, con proteinuria y hematuria macroscópica o microscópica y deposición de los huevecillos en las vías urinarias; y una crónica que ocurre en individuos mayores y se caracteriza por escasa o nula excreción urinaria de huevecillos a pesar de la patología de vías urinarias y genitales.

Un signo característico en la etapa activa es la hematuria terminal, indolora. La disuria y la incomodidad suprapúbica o dolor se vinculan con la esquistosomiasis de vías urinarias y genital activa y pueden persistir durante la evolución de la infestación activa. Los huevecillos depositados en la mucosa de la vejiga llegan a dar lugar a una respuesta inflamatoria intensa de su pared, que puede causar obstrucción ureteral y conducir a hidrouréter e hidronefrosis. Estas lesiones inflamatorias tempranas, incluida la uropatía obstructiva, se visualizan mediante ultrasonografía.

A medida que la infestación progresa, el componente inflamatorio disminuye y la fibrosis se vuelve más importante. Los síntomas en esta etapa son nocturia, retención de orina, goteo e incontinencia. La cistoscopia revela "parches arenosos" compuestos de gran cantidad de huevecillos calcificados rodeados por tejido fibroso y superficie mucosa atrófica. Es menos común que los uréteres sean afectados, pero la fibrosis ureteral propicia uropatía obstructiva irreversible que progresa a uremia.

La deposición de huevecillos puede causar granulomas y lesiones en los órganos genitales, más comúnmente en el cuello uterino y la vagina

Biblioteca Médica Virtual

en las mujeres y las vesículas seminales en los varones. Los síntomas y signos quizá incluyan dispareunia, flujo vaginal anormal, hemorragia de contacto y dolor de espalda baja en mujeres, y dolor perineal, eyaculación dolorosa y hematospermia en los varones. Síntomas genitales como secreción sanguinolenta y prurito genital están vinculados con la infestación por *S. haematobium* en niñas en edad escolar que viven en áreas endémicas de esquistosomiasis. Se han descrito en viajeros síntomas como la hematospermia y malestar perineal, y se han demostrado los huevecillos en el líquido seminal. Se ha demostrado vinculación entre la esquistosomiasis genital femenina y la infección por VIH, pero el impacto de la esquistosomiasis genital en la transmisión de VIH debe aclararse aún más.

S. haematobium fue clasificado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) como un carcinógeno para los humanos (carcinógeno del grupo 1). La infestación crónica por *S. haematobium* se vincula con el carcinoma de células escamosas de la vejiga urinaria.

Otras manifestaciones Los gusanos y sus huevecillos pueden localizarse a veces en sitios ectópicos, causando manifestaciones y síntomas específicos del sitio. La neuroesquistosomiasis es una de las formas clínicas más graves de esquistosomiasis y es causada por la respuesta inflamatoria alrededor de los huevecillos en el plexo venoso cerebral o raquídeo. Los gusanos *S. mansoni* y *S. haematobium* pueden terminar en el plexo venoso raquídeo, donde pueden causar mielitis transversa, una complicación aguda que a veces se observa en los viajeros que vuelven a casa con esquistosomiasis. *S. japonicum* se vincula principalmente con lesiones granulomatosas en el cerebro, causando convulsiones epilépticas, encefalopatía con cefalea, trastornos visuales, déficit motor y ataxia. La esquistosomiasis pulmonar es causada por la derivación portocava de los huevecillos hacia los capilares pulmonares, donde inducen granulomas en el área perialveolar. Las consecuencias pueden ser fibrosis, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale.*

DIAGNÓSTICO

Es importante en el diagnóstico de esquistosomiasis en viajeros la información del interrogatorio sobre los viajes recientes a áreas endémicas y la exposición a cuerpos de agua dulce a través de actividades recreativas u otras. La información sobre ubicaciones geográficas exactas puede facilitar la identificación de las especies relevantes de *Schistosoma*. La eosinofilia es un hallazgo común y se relaciona a menudo con infecciones helmínticas como la esquistosomiasis.

La detección de huevecillos de esquistosoma en las heces u orina indica infección activa y es el método de diagnóstico estándar. El diagnóstico se basa a menudo en la detección en una cantidad fija de excremento, por ejemplo, 50 mg de heces o 10 mL de orina; este método es ampliamente utilizado en poblaciones en áreas endémicas y permite la cuantificación del nivel de infestación (huevecillos por gramo de heces o por 10 mL de orina). Sin embargo, los niveles de excreción de huevecillos en personas de áreas no endémicas pueden ser muy bajos, en cuyo caso pueden ser necesarias muestras más grandes y métodos de concentración (p. ej., concentración en formol-éter).

Los huevecillos también pueden detectarse en biopsias rectales (tanto de *S. mansoni* como de *S. haematobium*) y en ocasiones en frotis de Papanicolaou y muestras de semen (*S. haematobium*). La detección basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) del DNA del parásito en las heces u orina es más sensible que los métodos parasitológicos y se usa cada vez más. El DNA del esquistosoma puede detectarse en muestras de líquido cefalorraquídeo para hacer el diagnóstico de neuroesquistosomiasis.

Es útil en viajeros la serología, con detección de anticuerpos específicos para esquistosomas, pero menos en personas de áreas endémicas donde la transmisión está en curso. Los ensayos serológicos empleados en los CDC son a base de la prueba de detección de Falcon/ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (FAST-ELISA, *Falcon assay screening test/enzyme-linked immunosorbent assay*) utilizando un antígeno microsomal adulto de *S. mansoni* y un ensayo confirmatorio de inmunoblot específico de la especie realizado a la luz de los antecedentes de viaje del paciente.

Los proteoglucanos del esquistosoma —antígenos anódicos circulantes (CAA, *circulating anodic antigens*) y antígenos catódicos circulantes (CCA, *circulating cathodic antigens*)— regurgitados en el torrente sanguíneo por los gusanos al alimentarse, pueden detectarse en suero y orina mediante ELISA o ensayos de flujo lateral basados en anticuerpos monoclonales. La presencia de CAA o CCA es una indicación de infección activa, y los niveles de estos antígenos se correlacionan bien con la intensidad de la infección; sin embargo, la detección de CAA y CCA no es actualmente adecuada para el diagnóstico en viajeros, que es probable que tengan niveles bajos de infección y muy pocos gusanos. Está disponible en el comercio una prueba (Diagnóstico médico rápido, Pretoria, África del Sur) que detecta CCA en orina para la detección de comunidades infectadas en relación con los programas de administración masiva de fármacos.

TRATAMIENTO

Esquistosomiasis

El fármaco de elección para el tratamiento de la esquistosomiasis es el praziquantel. Se administra por vía oral, está disponible en tabletas de 600 mg y es eficaz contra todas las especies de esquistosoma que infestan a los humanos; el fármaco es seguro y bien tolerado. Los regímenes estándar se muestran en el **cuadro 229-2**. En pacientes que no se curan con el tratamiento inicial, la misma dosis puede repetirse a intervalos semanales durante 2 semanas. Debido a que el praziquantel no afecta las etapas de migración joven de los esquistosomas, puede ser necesario repetir la dosis 6-12 semanas después, en especial si persisten la eosinofilia o los síntomas a pesar del tratamiento.

Como principio general, todos los pacientes con esquistosomiasis aguda deben tratarse con praziquantel. Se pueden agregar glucocorticoides en la fiebre de Katayama para suprimir la reacción de hipersensibilidad, sin embargo, el tratamiento para la esquistosomiasis aguda o la fiebre de Katayama debe ajustarse adecuadamente para cada caso, y en los casos más graves es necesario el manejo en un entorno de atención intensa.

El praziquantel es eficaz en las infestaciones cerebrales por *S. japonicum*, resulta en disipación rápida del edema cerebral y resolución de las masas cerebrales; sin embargo, a veces son necesarios los glucocorticoides y anticonvulsivos.

El efecto del tratamiento antiesquistosomas en las manifestaciones de la enfermedad depende del estadio y la gravedad de las lesiones. La hepatoesplenomegalia temprana, la fibrosis leve o moderada y las lesiones de la vejiga urinaria observadas durante la infestación activa se resuelven después de administrar el tratamiento; sin embargo, para las manifestaciones de la etapa tardía (p. ej., fibrosis grave con hipertensión portal), el tratamiento con praziquantel es sólo un componente del manejo, ya que las complicaciones principales se deben a la patología obstructiva. El tratamiento de la hipertensión portal y la prevención del sangrado por várices esofágicas deben seguir las guías clínicas para el tratamiento de estas afecciones.

CUADRO 229-2 Tratamiento de la esquistosomiasis e infestaciones por trematodos transmitidas por los alimentos

INFESTACIÓN	FÁRMACO DE ELECCIÓN	DOSIS DEL ADULTO[a]
Schistosoma mansoni, S. haematobium, S. intercalatum, S. guineensis	Praziquantel[b]	40 mg/kg VO en dos dosis divididas por 1 día
S. japonicum, S. mekongi	Praziquantel	60 mg/kg VO en tres dosis divididas por 1 día
Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini, Opisthorchis felineus	Praziquantel	25 mg/kg VO dos veces al día por 2 días consecutivos
Fasciola hepatica, Fasciola gigantica	Triclabendazol[a]	10 mg/kg VO como dosis única[d]
Fasciolopsis buski	Praziquantel	75 mg/kg en tres dosis divididas por 1 día
Echinostoma spp., *Heterophyes heterophyes*, algunas otras especies	Praziquantel	25 mg/kg VO tres veces al día
Paragonimus westermani, Paragonimus kellicotti	Praziquantel Triclabendazol[c]	25 mg/kg VO dos veces al día por 2 días seguidos 10 mg/kg VO una vez (o dos, con 12-24 h de diferencia)

[a] La dosis pediátrica es igual a la del adulto en todos los casos. [b] No se ha establecido la seguridad del praziquantel en niños <4 años, aunque muchos niños de este grupo de edad han sido tratados con praziquantel durante los programas de administración masiva de medicamentos. [c] El triclabendazol no está aprobado por la FDA y aún no está disponible comercialmente en Estados Unidos. Está disponible a través del Servicio de Medicamentos de los CDC (404-639-3670; drugservice@cdc.gov). [d] Puede administrarse una segunda dosis (10 mg/kg) 12-24 h después de la primera en la fascioliasis grave.

Biblioteca Médica Virtual

PREVENCIÓN Y CONTROL

La esquistosomiasis se contrae por contacto directo con agua dulce infestada. Los viajeros deben ser conscientes del riesgo de infección si entran en contacto con fuentes de agua dulce en áreas endémicas de esquistosomiasis. Para las personas que viven en áreas rurales donde la esquistosomiasis es endémica, puede ser muy difícil, si no imposible, evitar el contacto con el agua, por ejemplo, durante actividades ocupacionales como la pesca y el trabajo en campos de arroz. La esquistosomiasis es una enfermedad relacionada con la pobreza, y donde rara vez hay acceso a agua potable y buenas instalaciones sanitarias. Debido a que *S. japonicum* es un parásito zoonótico, las medidas preventivas deben dirigirse no sólo a la población humana sino también a animales como el búfalo de agua, que actúan como reservorios para la infestación.

El tratamiento con praziquantel de las personas infestadas, a menudo durante programas de administración masiva de medicamentos, es la piedra angular del manejo y control de la esquistosomiasis. El tratamiento regular reduce el nivel de morbilidad por esquistosomiasis en las poblaciones afectadas; sin embargo, el tratamiento debe combinarse con otras estrategias relevantes, como el control de los caracoles que son hospedadores intermedios, mejorar la calidad del agua y de las instalaciones médicas, y la educación sanitaria. Las medidas de control de la esquistosomiasis deben integrarse en los programas locales de salud.

Se han realizado esfuerzos intensivos para desarrollar vacunas, pero aún no hay ninguna disponible. Una vacuna candidata, *S. haematobium* 28GST, se probó en un ensayo clínico de fase tres en poblaciones que viven en un área endémica.

INFESTACIONES POR TREMATODOS TRANSMITIDAS POR LOS ALIMENTOS

Las infestaciones por trematodos transmitidas por los alimentos son un grupo de enfermedades zoonóticas causado por trematodos parásitos hepáticos, intestinales y pulmonares. Tales infestaciones se contraen por la ingestión de parásitos infecciosos en alimentos o plantas acuáticas poco cocidas. Se calcula que, en el año 2005, 56.2 millones de personas se infestaron con trematodos transmitidos por los alimentos y 7.9 millones tuvieron secuelas graves de estas infecciones.

TREMATODOS HEPÁTICOS

Los trematodos hepáticos más importantes que causan infestaciones humanas son las especies relacionadas *Opisthorchis viverrini* y *Opisthorchis felineus*, que causan opistorquiasis; *Clonorchis sinensis*, que causa la clonorquiasis, y *Fasciola hepatica* y *Fasciola gigantica*, que causan fascioliasis (cuadro 229-1).



Opistorquiasis y clonorquiasis *O. viverrini* se encuentra principalmente en el noreste de Tailandia, Laos y Camboya; *O. felineus* principalmente en Europa y Asia, incluyendo la antigua Unión Soviética; y *C. sinensis* en Asia, incluidas Corea, China, Taiwán, Vietnam, Japón y las regiones asiáticas de Rusia. Los huevecillos de los parásitos excretados de humanos o animales infestados son ingeridos por un caracol huésped (el primer hospedador intermedio), donde se someten a varias etapas de desarrollo. Las cercarias se liberan del caracol y penetran en los peces de agua dulce (el segundo hospedador intermedio), enquistando como metacercarias en los músculos o debajo de las escamas. Los humanos se infestan al comer pescado crudo o poco cocido de los países endémicos. Después de la ingestión, las metacercarias salen del quiste en los jugos gástricos y migran a través del duodeno, la ampolla de Vater y el sistema biliar extrahepático a las vías biliares intrahepáticas.

Las manifestaciones clínicas de la infestación con especies de *Opistorchis* y *C. sinensis* son similares. Los cambios patológicos se observan típicamente en los conductos biliares, hígado y vesícula biliar **(cuadro 229-3)**. El daño tisular y la inflamación intensa son causados por la irritación mecánica y química y las respuestas inmunitarias a los gusanos o sus productos, y la inflamación crónica puede provocar el desarrollo de colangiocarcinoma. Tanto *O. viverrini* como *C. sinensis* están clasificados por la IARC como definitivamente cancerígenos (clase 1). Las infestaciones agudas y leves son en su mayoría asintomáticas, pero se reportaron signos y síntomas similares a los de la hepatitis, con fiebre alta y escalofríos, en especial en infestaciones por *O. felineus*. En general, sólo las personas gravemente infestadas tienen síntomas y complicaciones graves (cuadro 229-3).

El diagnóstico de estas infestaciones se basa en la identificación microscópica de los huevecillos del parásito en las muestras de heces. Los huevecillos de *Opisthorchis* son indistinguibles de los de *Clonorchis*.

Fascioliasis Ocurre en muchas partes del mundo y por lo general es causada por *Fasciola hepatica*, un trematodo hepático común de las ovejas y el ganado. *F. hepatica* se encuentra en más de 50 países en todos los continentes excepto en la Antártida; *F. gigantica* está menos extendida. Las áreas con las tasas más altas conocidas de infestación humana por *Fasciola* se encuentran en las tierras altas andinas de Bolivia y Perú. En otras áreas donde se encuentra fascioliasis, los casos humanos son esporádicos.

A diferencia de los otros trematodos hepáticos, las especies de *Fasciola* no tienen un segundo hospedador intermedio, ya que sus metacercarias infecciosas se adhieren directamente a las plantas acuáticas. Los humanos adquieren por lo general la infestación al ingerir plantas acuáticas, como el berro, que contienen metacercarias viables o al beber agua con metacercarias libres.

Después de que las metacercarias se desenquistan en el duodeno, las especies de *Fasciola* migran a través de la pared intestinal hacia la cavidad del cuerpo, penetran en la cápsula hepática y se mueven a través del hígado hacia los conductos biliares. Esta ruta de migración es diferente a la de otros trematodos hepáticos y origina síntomas durante la fase migratoria aguda; los parásitos pueden causar destrucción tisular, hemorragia e inflamación focales. Algunos trematodos migratorios llegan a desviarse de su

CUADRO 229-3 Datos clínicos de las infestaciones por trematodos transmitidas por los alimentos

INFECCIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS		COMPLICACIONES
	ETAPA AGUDA O TEMPRANA	ETAPA CRÓNICA O ESTABLECIDA	
Trematodos hepáticos			
Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini, Opisthorchis felineus	A menudo asintomática; a veces, síntomas parecidos a la hepatitis y fiebre alta (en especial con *O. felineus*)	Cólico biliar, ictericia colestásica, colangitis recurrente y colelitiasis; hepatomegalia, agrandamiento de la vesícula biliar, fibrosis periductal. Las infecciones ligeras suelen ser asintomáticas y permanecen así durante años	Pancreatitis, colangiocarcinoma[a]
Fasciola hepatica, Fasciola gigantica	Inicio agudo (1-4 semanas después de la infección) con fiebre alta, pérdida de peso, a veces urticaria e hipersensibilidad hepática	Cólico biliar, ictericia colestásica, colangitis y colelitiasis recurrentes; engrosamiento, agrandamiento y fibrosis de los conductos biliares; a veces recaídas repetidas de síntomas agudos	Pancreatitis. En casos raros: infecciones ectópicas en el SNC, área orbitaria, tubo digestivo, pulmones y otros órganos. En raras ocasiones, la fascioliasis es fatal
Trematodos intestinales			
Fasciolopsis buski, Echinostoma spp., *Heterophyes heterophyes*, algunas otras especies	A menudo asintomática, a veces síntomas gastrointestinales inespecíficos	La infestación grave propicia ulceración de la mucosa intestinal y malabsorción. Las infecciones leves a menudo son asintomáticas	Desnutrición, anemia; rara vez infección ectópica en SNC
Trematodos pulmonares			
Paragonimus westermani, Paragonimus kellicotti	A menudo asintomática; a veces comienzo insidioso con anorexia y baja de peso	Síntomas y signos de bronquitis, asma y semejantes a los de la tuberculosis, como tos crónica, disnea, esputo sanguinolento ("oxidado")	Formación de quistes pulmonares; infección ectópica en SNC, ojos, piel, corazón, órganos abdominales y reproductivos

[a] No se ha establecido la carcinogénesis en *O. felineus*.

SNC, sistema nervioso central.

Biblioteca Médica Virtual

ruta habitual para causar infestaciones ectópicas. En la etapa de infestación latente, los parásitos quizá causen inflamación de los conductos biliares, lo que resulta en engrosamiento y expansión de éstos, fibrosis y finalmente obstrucción biliar (cuadro 229-3). Aunque algunas personas infectadas son asintomáticas en la fase latente, otras tal vez experimenten recaídas repetidas de las manifestaciones agudas.

El método de diagnóstico más utilizado es la detección directa de los huevecillos de *Fasciola* mediante el examen microscópico de las heces o de los aspirados biliares o duodenales. Los huevecillos no se pueden detectar por lo general hasta 3-4 meses después de la exposición, mientras que los anticuerpos contra el parásito pueden detectarse de 2-4 semanas después de ésta. Es posible que se necesite más de una muestra de heces para hacer el diagnóstico, en especial en infecciones leves.

TREMATODOS INTESTINALES

Más de 70 especies de trematodos intestinales pueden causar infestaciones en los humanos; estos parásitos se encuentran en diferentes áreas geográficas, con prevalencia relativamente alta en el sudeste asiático. Los humanos son infestados por la ingestión de metacercarias infestantes adheridas a plantas acuáticas (*Fasciolopsis buski*) o enquistadas en los peces de agua dulce. Los parásitos maduran en los intestinos humanos y los huevecillos se excretan con las heces. La irritación mecánica e inflamación de la pared intestinal propicia síntomas gastrointestinales inespecíficos, como diarrea, estreñimiento y dolor abdominal. La mayoría de las personas infestadas con trematodos intestinales es asintomática, pero las infestaciones abundantes pueden ser graves, con ulceraciones de la mucosa intestinal y malabsorción (cuadro 229-3). Se establece el diagnóstico mediante la detección de huevecillos en muestras de heces, sin embargo, los huevecillos de varios trematodos intestinales son a menudo morfológicamente similares, y es muy difícil hacer distinción entre las especies. Advertencia: los de *Fasciola* son difíciles de distinguir de los de *F. buski* con base en criterios morfológicos. La distinción tiene implicaciones para el tratamiento: la infección con *F. buski* se trata con praziquantel, que no es eficaz contra la de la fascioliasis (cuadro 229-2).

TREMATODOS PULMONARES

La paragonimiasis es una infestación parasitaria pulmonar causada por trematodos pulmonares del género *Paragonimus*; es una zoonosis parasitaria transmitida por los alimentos, con la mayoría de los casos reportada en Asia y atribuible al consumo de crustáceos de agua dulce crudos o poco cocidos. *Paragonimus westermani* y especies relacionadas (p. ej., *Paragonimus africanus*) son endémicas en África occidental, América Central, del Sur y Asia. Estados Unidos tiene una especie autóctona de trematodo pulmonar, *Paragonimus kellicotti*.

Las especies de *Paragonimus* requieren dos hospedadores intermedios: primero, un caracol de agua dulce y, segundo, un crustáceo de agua dulce, como un cangrejo. Los humanos son infectados por el consumo de crustáceos infectados crudos o poco cocidos que contienen *Paragonimus metacercariae*. *Paragonimus* infesta a otros carnívoros como gatos, perros, zorros, roedores y cerdos. Después de la ingestión, las metacercarias penetran con rapidez al duodeno y atraviesan la cavidad peritoneal, el diafragma y la pleura parietal para madurar en los espacios pleurales o los pulmones en 6-10 semanas en gusanos hermafroditas. Los adultos se fecundan en las cavidades quísticas en los espacios pleurales o los pulmones dentro de otras 4-16 semanas y liberan los huevecillos no embrionados en los bronquiolos, los cuales son expulsados por la tos en esputo sanguinolento (apariencia "oxidada") o tragados y luego excretados en las heces. Los huevecillos no embrionados pasan desde el hospedador mamífero a los ecosistemas de agua dulce, donde infectan a los hospedadores intermedios, los caracoles.

Los síntomas y signos de paragonimiasis son fiebre, tos, hemoptisis y eosinofilia periférica. Algunos pacientes con paragonimiasis y cargas bajas de parásitos permanecen relativamente asintomáticos durante periodos prolongados o presentan ataques recurrentes de tos, producción de esputo, fiebre y sudoración nocturna que imitan a la tuberculosis. Las metacercarias pueden migrar a sitios extrapulmonares como el cerebro (paragonimiasis cerebral).

La paragonimiasis pulmonar se diagnostica mediante la detección de óvulos del parásito en el esputo y/o heces. La serología es útil en casos con huevecillos negativos y en paragonimiasis cerebral. En los pacientes inmigrantes, expatriados, y viajeros que presentan fiebre, tos, hemoptisis, derrames pleurales y eosinofilia periférica es importante el interrogatorio sobre el consumo de cangrejos de agua dulce crudos o poco cocidos y, en Estados Unidos, sobre el consumo de dichos animales de ríos en los que *P. kellicotti* es endémico.

TRATAMIENTO

Infestación de trematodos por los alimentos

Praziquantel y triclabendazol son los dos medicamentos de elección; en el cuadro 229-2 se resumen las dosis recomendadas para las diversas infestaciones por trematodos. Todos los casos confirmados de paragonimiasis humana deben tratarse con praziquantel (cuadro 229-2) para evitar las complicaciones de la enfermedad extrapulmonar; quizá sea necesario el tratamiento quirúrgico para las lesiones pulmonares o cerebrales.

CONTROL Y PREVENCIÓN

En la actualidad, los medicamentos son el método principal para controlar la morbilidad vinculada con las infestaciones por trematodos transmitidos por los alimentos, pero los programas integrados (que incluyen saneamiento mejorado, inspecciones de alimentos y campañas de información, educación y comunicación) son importantes para el control de las enfermedades.

Es necesario establecer colaboración con otros sectores (p. ej., agrícola, ambiental y educativo) para abordar situaciones complejas en las que el comportamiento humano, los factores biológicos y las prácticas agrícolas están implicados.

LECTURAS ADICIONALES

ANDRADE G *et al.*: Decline in infection-related morbidities following drug-mediated reductions in the intensity of *Schistosoma* infection: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 11:e0005372, 2017.

CLERINX J, VAN GOMPEL A: Schistosomiasis in travellers and migrants. Travel Med Infect Dis 9:6, 2011.

FRIED B, ABRUZZI A: Food-borne trematode infections of humans in the United States of America. Parasitol Res 106:1263, 2010.

FÜRST T *et al.*: Global burden of human food-borne trematodiasis: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 12:210, 2012.

GRYSEELS B *et al.*: Human schistosomiasis. Lancet 368:1106, 2006.

JORDAN P *et al.* (eds): *Human Schistosomiasis*. CAB International, Wallingford, 1993.

KEISER J, UTZINGER J: Food-borne trematodiases. Clin Microbiol Rev 22:466, 2009.

ROSS AG *et al.*: Katayama syndrome. Lancet Infect Dis 7:218, 2007.

SRIPA B *et al.*: Liver fluke induces cholangiocarcinoma. PLoS Med 4:e201, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Female Genital Schistosomiasis: A Pocket Atlas for Clinical Health-Care Professionals*. Geneva, World Health Organization, 2015. (Available at http://brightresearch.org/wp-content/uploads/2016/05/FGS-pocket-atlas_eng.pdf WHO/HTM/NTD/2015.4, 2015. Accessed July 18, 2017.)

230 Infecciones por cestodos

A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

Los cestodos, o tenias, son gusanos segmentados; la forma adulta reside en el tubo digestivo, pero las larvas se pueden encontrar prácticamente en cualquier órgano. Las infestaciones humanas por tenias se dividen en dos grandes grupos clínicos: en el primero, los humanos son el hospedador definitivo y las tenias adultas viven en el tubo digestivo (*Taenia saginata*, *Diphyllobothrium* y *Dipylidium caninum*). En el segundo, los humanos son un hospedador intermediario y los parásitos, en fase de larva, habitan en los tejidos. Algunas enfermedades que pertenecen a esta categoría son la equinococosis, la esparganosis y la cenurosis. Los humanos pueden ser hospedadores definitivos o intermedios de la *Taenia solium*. Ambas fases de la *Hymenolepiasis nana* se encuentran de manera simultánea en el intestino humano.

Biblioteca Médica Virtual

El gusano acintado se adhiere a la mucosa intestinal por medio de unas ventosas o surcos de succión situados en el escólice. Detrás de éste se encuentra un cuello corto y estrecho, a partir del cual se forman las proglótides (segmentos). Al madurar, cada proglótide se va alejando del cuello por la formación de nuevos segmentos menos maduros. La cadena de proglótides unidas, que se alarga de forma progresiva, se denomina *estróbilo* y constituye el grueso del gusano, cuya longitud varía entre las especies; puede estar formado por más de 1 000 proglótides y alcanzar varios metros de longitud. Las proglótides maduras son hermafroditas y producen huevos, los cuales se liberan de manera intermitente. Dado que los huevos de las diferentes especies de *Taenia* tienen una morfología idéntica, la única base para la identificación diagnóstica de la especie son las diferencias de la morfología del escólex o de las proglótides.

Casi todas las tenias de los humanos necesitan al menos un hospedador intermediario para completar su desarrollo larvario. Después de su ingestión por un hospedador intermediario, un huevo libera la oncosfera larvaria capaz de atravesar la mucosa del intestino. Las oncosferas emigran hacia los tejidos y se transforman en una forma enquistada conocida como *cisticerco* (escólex único), *cenuro* (escólex múltiples) o *hidátide* (quiste con quistes secundarios, cada uno con varios protoescólices). Cuando el hospedador definitivo ingiere el tejido que contiene el quiste, el escólex se transforma en tenia.

TENIOSIS SAGINATA Y TENIOSIS ASIÁTICA



La tenia bovina, *T. saginata*, se encuentra en todos los países donde se consume carne de res cruda o mal cocida. Su prevalencia es mayor en África subsahariana y en los países del Medio Oriente. *Taenia asiatica* es una variante de *Taenia saginata* y se encuentra en Asia; el hospedador intermediario es el cerdo. Las manifestaciones clínicas y la morfología de estas dos especies son muy similares y, por ende, se analizan juntas.

Etiología y patogenia Los humanos son el único hospedador definitivo de la fase adulta de *T. saginata* y *T. asiatica*. Los gusanos planos, que pueden alcanzar 8 m de longitud con 1 000 a 2 000 proglótides, se ubican en el yeyuno proximal. El escólex de *T. saginata* cuenta con cuatro ventosas prominentes, en tanto *T. asiatica* tiene un rostelo simple. Cada segmento grávido contiene 15-30 ramas uterinas (a diferencia de las 8-12 ramas de *T. solium*). Los huevecillos son imposibles de distinguir de los de *T. solium*, cada uno mide 30-40 µm, contienen oncosfera y poseen una cáscara gruesa, estriada, de color pardo. Los huevecillos depositados en la vegetación pueden vivir durante meses o años hasta ser consumidos por el ganado bovino u otros herbívoros (*T. saginata*) o cerdos (*T. asiatica*). El embrión, liberado después de la ingestión, invade la pared intestinal y se transporta hasta el músculo estriado o vísceras, donde se transforma en un cisticerco. Cuando se ingiere en carne cruda o mal cocida, el cisticerco se evagina y da origen a un gusano plano (tenia) en los intestinos humanos; tras ~2 meses, el gusano adulto madura y comienza a producir huevecillos.

Manifestaciones clínicas Los pacientes casi siempre se dan cuenta de la infestación cuando notan la eliminación de proglótides en las heces. A menudo, las proglótides de *T. saginata* son móviles y su expulsión puede provocar molestias perianales; en ocasiones hay dolor abdominal leve, náusea, alteraciones del apetito, debilidad y pérdida de peso.

Diagnóstico Se realiza por medio de la detección de huevecillos o proglótides en las heces. Los huevos se pueden encontrar también en la zona perianal, por lo que, si no se encuentran huevos o proglótides en las heces, se debe examinar la región perianal por medio de una cinta adhesiva de celofán (igual que en la infección por oxiuros, **cap. 227**). Para distinguir entre *T. saginata* y *T. asiatica* es necesario el análisis de las proglótides maduras. Las pruebas serológicas carecen de utilidad diagnóstica, en ocasiones hay eosinofilia y valores séricos altos de inmunoglobulina E (IgE).

TRATAMIENTO

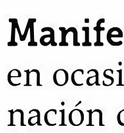
Teniosis saginata y teniosis asiática

Una sola dosis de prazicuantel (10 mg/kg) constituye un tratamiento muy eficaz.

Profilaxis El principal medio de prevención es la cocción adecuada de la carne de res o de cerdo; la exposición a temperaturas de 56 °C durante 5 min destruirá los cisticercos. También la refrigeración o la salazón durante periodos prolongados, así como la congelación a −10 °C durante 9 días, destruyen los cisticercos de la carne. Las medidas preventivas generales comprenden la inspección del ganado vacuno y la correcta eliminación de las heces humanas.

TENIOSIS *SOLIUM* Y CISTICERCOSIS

La tenia del cerdo, *T. solium*, puede causar dos formas distintas de infección en humanos: teniosis adulta del intestino o formas larvarias en los tejidos (cisticercos). Las personas son el único hospedador definitivo de *T. solium*; los cerdos son los hospedadores intermediarios habituales, aunque perros, gatos y corderos también pueden albergar larvas.



T. solium se encuentra a nivel mundial en zonas que albergan criaderos de cerdos que tienen acceso a las heces humanas; sin embargo, su prevalencia es alta en Latinoamérica, África subsahariana, China, India y sudeste asiático. La cisticercosis registrada en los países industrializados se debe fundamentalmente a la inmigración de personas infestadas procedentes de zonas endémicas.

Etiología y patogenia La tenia adulta suele residir en la parte superior del yeyuno; su escólex se adhiere por medio de dos ventosas y dos hileras de ganchos. En general, sólo se observa un gusano adulto, que puede vivir años. La tenia, que en general mide casi 3 m de longitud, posee hasta 1 000 proglótides, cada una de las cuales produce hasta 50 000 huevos. En general, se liberan proglótides, que se eliminan con las heces; los huevecillos de estas proglótides infectan tanto a personas como a animales. Después de ser ingeridos por el hospedador intermediario, las larvas salen de los huevos, atraviesan la pared intestinal y se transportan a numerosos tejidos; tienen predilección por el músculo estriado del cuello, la lengua y el tronco. La fase de larva enquistada se desarrolla en un plazo de 60-90 días; estos cisticercos sobreviven durante meses o años. Los humanos contraen las infecciones que dan origen a los gusanos intestinales por el consumo de carne de cerdo mal cocida portadora de cisticercos. Las infecciones causantes de la cisticercosis humana son secundarias a la ingestión de huevos de *T. solium.* Los huevecillos son pegajosos y pueden encontrarse debajo de las uñas de los portadores del gusano. La transmisión se vincula por lo general con el contacto estrecho con el portador; quizá haya autoinfección cuando una persona infectada por un gusano productor de huevos ingiere huevos contenidos en sus propias heces.

Manifestaciones clínicas Las infecciones intestinales por *T. solium* en ocasiones son asintomáticas. Los pacientes advierten a veces la eliminación de las proglótides con las heces y muy pocas veces hay otros síntomas.

Las manifestaciones clínicas de la cisticercosis son variables. Los cisticercos se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo, pero se alojan con mayor frecuencia en el encéfalo, líquido cefalorraquídeo (LCR), músculo esquelético, tejido subcutáneo y ojo. Los síntomas dependen del número y localización de los cisticercos, así como del grado de respuesta inflamatoria y cicatrización que generan. Las manifestaciones más frecuentes son las neurológicas **(fig. 230-1)**. Las convulsiones se relacionan con la inflamación que rodea a los cisticercos en el parénquima cerebral y son generalizadas, focales o jacksonianas. La hidrocefalia se debe a que los cisticercos obstruyen el paso de LCR y a la inflamación que provocan o a la obstrucción del flujo del líquido secundaria a aracnoiditis. Con frecuencia se observan signos de aumento de la presión intracraneal, como cefalea, náusea, vómito, alteraciones de la vista, inestabilidad, ataxia y confusión. Algunos pacientes con hidrocefalia presentan papiledema o experimentan alteraciones del estado mental. Cuando los cisticercos se desarrollan en la base del encéfalo o en el espacio subaracnoideo, producen meningitis o aracnoiditis crónica, hidrocefalia comunicante o apoplejías.

Diagnóstico El diagnóstico de la infección intestinal por *T. solium* se establece por la detección de huevos o proglótides, al igual que se describió para *T. saginata*. En la actualidad, los métodos más sensibles, entre los que se encuentran el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) de captura de antígenos, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y la serología de los antígenos específicos para la fase de tenia, sólo pueden utilizarse en técnicas de investigación. En la cisticercosis, el diagnóstico puede ser más difícil. Un panel de expertos internacionales propuso recientemente criterios de diagnóstico revisados **(cuadro 230-1)**. La certeza en el diagnóstico sólo será posible si se demuestra de forma definitiva la presencia del parásito (criterio absoluto), lo que se realiza por medio de observación histológica en el tejido extirpado, por visualización fundoscópica del parásito en el espacio

Biblioteca Médica Virtual

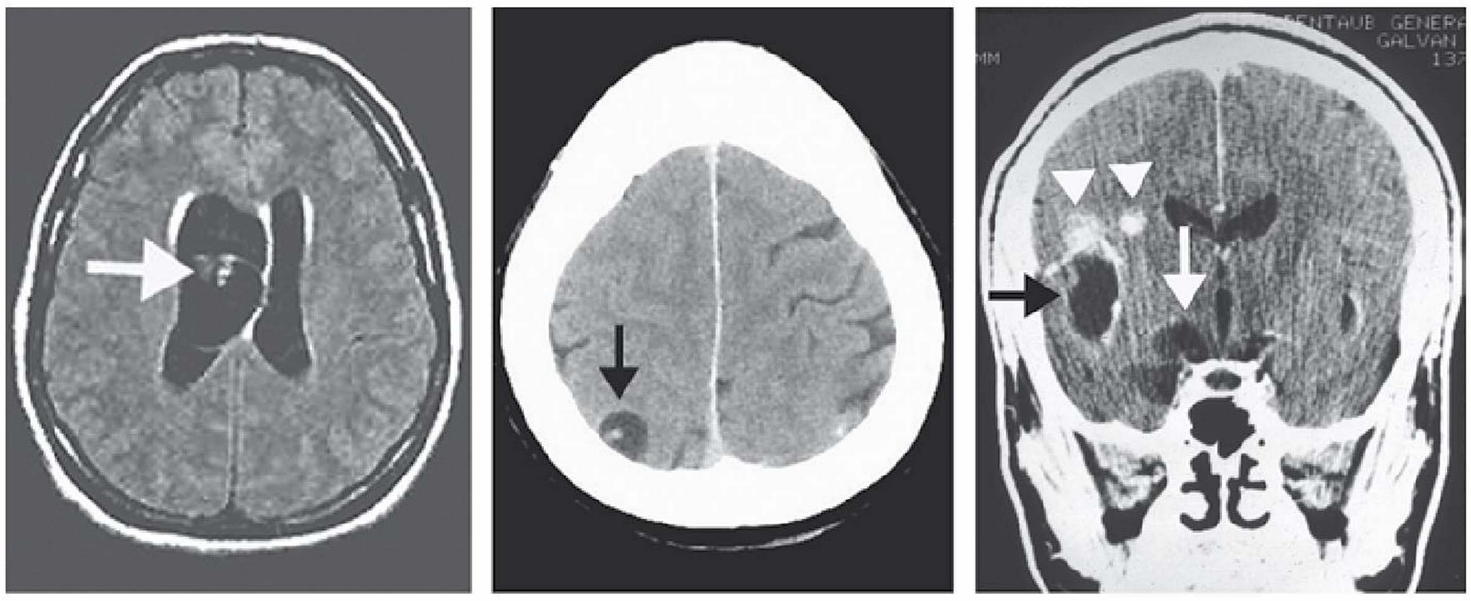


FIGURA 230-1 La neurocisticercosis se origina por *Taenia solium*. La infección del sistema nervioso se clasifica de acuerdo con la ubicación y la viabilidad de los parásitos. Cuando se localizan en los ventrículos cerebrales suelen causar hidrocefalia obstructiva. ***Izquierda:*** resonancia magnética en la que se identifica un cisticerco en el ventrículo lateral que provoca hidrocefalia. La *flecha* señala el escólice dentro del quiste del parásito. ***Centro:*** CT donde se observa un cisticerco en el parénquima, con mayor contraste de la pared quística y un escólice interno (*flecha*). ***Derecha:*** cisticercos múltiples, con lesiones calcificadas de una infección anterior (*puntas de flechas*), cisticercos viables en las cisternas basales (*flecha blanca*) y un gran cisticerco en degeneración en la cisura de Silvio (*flecha negra*). *(Modificada con autorización de JC Bandres et al.: Clin Infec Dis 15:799, 1992. © The University of Chicago Press.)*

subretiniano del ojo o en estudios de neuroimagen que revelen lesiones quísticas que contengan algún escólex (fig. 230-1). Con estos avances en la resolución de los estudios de neuroimagen es factible identificar el escólex en muchos casos. En otras situaciones, se establece un diagnóstico clínico basado en la combinación de los síntomas, los estudios radiográficos y los antecedentes de exposición (incluyendo pruebas serológicas).

Los datos en las neuroimágenes compatibles con cisticercosis constituyen el primer criterio diagnóstico principal (fig. 230-1). Consisten en lesiones quísticas, con o sin potenciación (p. ej., potenciación en anillo); una o varias calcificaciones (que pueden también mostrar potenciación); lesiones focales con potenciación, o lesiones quísticas multiloculadas en el espacio subaracnoideo. Los cisticercos del parénquima cerebral miden de 5-20 mm de diámetro y tienen forma redondeada. Las lesiones quísticas del espacio subaracnoideo o de las fisuras alcanzan hasta 6 cm de diámetro y pueden ser lobuladas. Las paredes de los cisticercos del espacio subaracnoideo o de los ventrículos pueden ser muy finas y a menudo la densidad de su contenido líquido es igual a la del LCR. Por tanto, los únicos signos identificables en la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) en la neurocisticercosis son hidrocefalia obstructiva o mayor contraste de las meninges basales. Sin embargo, dado que estos hallazgos son menos específicos, se consideran sólo criterios menores. Los cisticercos en los ventrículos o el espacio subaracnoideo se identifican con más facilidad mediante imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), en especial con las vistas tridimensionales (p. ej., imágenes rápidas que emplean adquisición del estado estacionario [FIESTA] o interferencia constructiva tridimensional en estado estacionario [3D CISS]). La CT es más sensible que la MRI para identificar lesiones calcificadas, mientras que la MRI es mejor para identificar lesiones quísticas, escólex y realce. La resolución espontánea, la resolución después del tratamiento con albendazol o las lesiones quísticas móviles dentro de los ventrículos son hallazgos que pueden confirmar el diagnóstico de neurocisticercosis.

La exposición previa modifica significativamente la interpretación de los estudios de neuroimagen. La detección de anticuerpos específicos para *T. solium* o antígenos de éste son criterios mayores de exposición. Las pruebas de anticuerpos que usan antígenos no fraccionados (p. ej., ELISA usando antígenos parasíticos crudos) tienen altas tasas de resultados falsos positivos y falsos negativos y deben evitarse. El ensayo inmunoblot que utiliza glucoproteínas purificadas con lectina de lenteja es >99% específico y altamente sensible, sin embargo, los pacientes con lesiones intracraneales únicas o con calcificaciones quizá sean seronegativos. Con este ensayo, las muestras de suero proporcionan mayor sensibilidad de diagnóstico que el LCR. Todos los antígenos de diagnóstico se clonaron y se están desarrollando ensayos que usan antígenos recombinantes. Los ensayos de detección de antígenos que usan anticuerpos monoclonales para detectar el antígeno del parásito en la sangre o el líquido cefalorraquídeo también pueden facilitar el diagnóstico y el seguimiento del paciente. Estos ensayos están actualmente disponibles comercialmente en Europa, pero no en Estados Unidos.

Otros criterios clínicos/de exposición mayores para la neurocisticercosis incluyen la presencia de cisticercos fuera del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., calcificaciones típicas en forma de puros en el músculo) o la exposición a un portador o un miembro del hogar infectado con *T. solium*. Los criterios clínicos/de exposición menores incluyen la residencia en un área endémica o síntomas clínicos sugestivos de neurocisticercosis (p. ej., convulsiones o hidrocefalia obstructiva).

Los estudios demostraron que los criterios clínicos pueden ayudar al diagnóstico en casos seleccionados. En pacientes de áreas endémicas que tenían lesiones únicas resaltadas que presentaban convulsiones, la exploración física normal y ninguna evidencia de enfermedad sistémica (p. ej., sin fiebre, adenopatía o anomalías radiográficas del tórax), la constelación

CUADRO 230-1 Criterios de diagnóstico revisados para neurocisticercosis[a]

1. **Absolutos**
   - **a.** Demostración histológica del parásito a partir de biopsia de una lesión en el cerebro o médula espinal
   - **b.** Visualización del cisticerco subretiniano
   - **c.** Demostración concluyente de un escólex dentro de una lesión quística en los estudios de neuroimagen
2. **Criterios de neuroimágenes**
   - **a. Mayores**
     Lesiones quísticas sin un escólex discernible, lesiones resaltadas pequeñas típicas, lesiones multilobuladas quísticas en el espacio subaracnoideo, calcificaciones cerebrales parenquimatosas típicas
   - **b. Criterios confirmadores**
     Resolución espontánea de lesiones quísticas o después del tratamiento con medicamentos quisticidas
     Migración de quistes ventriculares documentada en estudios secuenciales de neuroimágenes
   - **c. Criterios menores**
     Hidrocefalia obstructiva o acentuación anormal de leptomeninges basales
3. **Criterios clínicos/de exposición**
   - **a. Criterios mayores**
     Detección de anticuerpos anticisticerco específicos (p. ej., mediante blot de inmunoelectrotransferencia enzimática [EITB]) o antígenos de cisticercos mediante pruebas de inmunodiagnóstico bien estandarizadas
     Cisticercosis fuera del SNC
     Evidencia de un contacto en el hogar con infestación por *T. solium*
   - **b. Criterios menores**
     Manifestaciones clínicas sugestivas de neurocisticercosis
     Individuos que provienen o viven en un área donde la cisticercosis es endémica

[a] Se confirma el diagnóstico por un criterio absoluto, por dos criterios mayores o uno mayor y uno confirmatorio de neuroimagen más cualquier criterio clínico/de exposición, o por uno mayor de neuroimagen más dos clínicos/de exposición (incluido al menos un criterio mayor clínico/de exposición), junto con la exclusión de otras entidades patológicas que producen hallazgos similares de neuroimágenes. El diagnóstico probable es respaldado por un criterio mayor de neuroimagen más dos criterios clínicos/de exposición (cualesquiera) o por un criterio de neuroimagen menor más al menos un criterio clínico/de exposición mayor. *Fuente:* Modificado de OH Del Brutto *et al.*: J Neurol Sci 372:202, 2017.

Biblioteca Médica Virtual

de lesiones redondeadas de la CT de 5-20 mm de diámetro sin desplazamiento en la línea media casi siempre fue causada por neurocisticercosis.

Se realiza un diagnóstico definitivo o probable de acuerdo con los criterios y combinaciones de criterios que aparecen en la nota al pie en el cuadro 230-1. Ocurre pleocitosis con predominio de linfocitos, neutrófilos o eosinófilos; en ocasiones aumenta la concentración de proteínas en el LCR, y la glucosa está dentro de los límites normales o, con menor frecuencia, reducida.

TRATAMIENTO

Teniosis *solium* y cisticercosis

La infección intestinal por *T. solium* se trata con una sola dosis de prazicuantel (10 mg/kg). Cabe señalar, sin embargo, que en los pacientes que sufren cisticercosis críptica concomitante no diagnosticada, este fármaco puede provocar una respuesta inflamatoria del SNC. La niclosamida (2 g) también es eficaz, pero no se dispone de ella de forma generalizada.

El tratamiento inicial de la neurocisticercosis se debe dirigir al tratamiento de los síntomas como convulsiones o hidrocefalia; las convulsiones por lo general se controlan con tratamiento antiepiléptico. Si las lesiones parenquimatosas se resuelven sin el desarrollo de calcificaciones y si el paciente permanece sin convulsiones, el tratamiento antiepiléptico se puede interrumpir después de 1 o 2 años. Los estudios clínicos con grupo testigo con placebo están empezando a aclarar las ventajas clínicas de los fármacos antiparasitarios para la neurocisticercosis del parénquima cerebral. En la mayoría de los estudios se han observado tendencias a la resolución más rápida de las anomalías neurológicas. Los beneficios clínicos son menos espectaculares y pueden consistir sobre todo en acortamiento del periodo durante el cual surgen las convulsiones recurrentes y disminución del número de pacientes que tienen muchas convulsiones recurrentes. Para el tratamiento de individuos con cisticercos en el parénquima cerebral, la mayoría de los autores recomienda el uso de fármacos antiparasitarios, lo que incluye albendazol (15 mg/kg/día por 8-28 días) o prazicuantel (50-100 mg/kg/día en tres dosis divididas por 15-30 días). Una combinación de albendazol y prazicuantel (50 mg/kg/día) puede ser más eficaz en pacientes con más de dos lesiones; a menudo se necesitan ciclos más largos en pacientes con cisticercos subaracnoideos múltiples. Ambos fármacos pueden incrementar la respuesta inflamatoria alrededor del parásito muerto, lo que incrementaría las convulsiones o la hidrocefalia. Así, los pacientes que reciben estos fármacos deben someterse a vigilancia estrecha con el empleo de glucocorticoides en dosis altas durante el tratamiento. Como estos fármacos inducen el metabolismo de primer paso del prazicuantel y pueden amortiguar su efecto antiparasitario, se debe administrar cimetidina al mismo tiempo para inhibir el metabolismo del prazicuantel.

En pacientes con hidrocefalia, la piedra angular del tratamiento es la reducción urgente de la presión intracraneal. En la hidrocefalia obstructiva es preferible extraer todos los cisticercos por cirugía endoscópica, sin embargo, esta cirugía no siempre es posible. Otra alternativa es realizar primero una derivación ventriculoperitoneal. Las derivaciones por lo general fallan, pero se han reducido los índices de falla mediante la administración de fármacos antiparasitarios y glucocorticoides. Es poco frecuente que en la actualidad se necesite la craneotomía abierta para extraer los cisticercos pero es eficaz en el caso de cisticercos del cuarto ventrículo. Los pacientes con quistes subaracnoideos o cisticercos gigantes deben recibir antiinflamatorios, como glucocorticoides, para reducir la aracnoiditis y la vasculitis que los acompañan. Cuando hay hidrocefalia, la mayoría de los especialistas recomienda tratamientos prolongados con antiparasitarios, así como derivaciones. Puede utilizarse el metotrexato como fármaco que ahorre el uso de esteroides en pacientes que necesitan tratamiento prolongado. En pacientes con edema cerebral difuso e hipertensión intracraneal por lesiones inflamatorias múltiples, la base del tratamiento son los glucocorticoides; los antiparasitarios están contraindicados. En individuos con lesiones oculares y de la médula espinal, la inflamación inducida por los fármacos quizá produzca daño irreversible. La enfermedad ocular debe tratarse en forma quirúrgica. Datos recientes sugieren que tanto el tratamiento farmacológico como el quirúrgico son opciones en la enfermedad espinal.

Profilaxis Las medidas para la prevención de la infección intestinal por *T. solium* consisten en aplicar al consumo de la carne de cerdo las mismas precauciones descritas antes para la carne de res a fin de evitar la infección por *T. saginata.* La prevención de la cisticercosis implica reducir la posibilidad de ingerir huevos procedentes de las heces por medio de una buena higiene personal, la eliminación eficaz de las excreciones y el tratamiento y prevención de las infecciones intestinales humanas. Se ha administrado tratamiento masivo a poblaciones humanas y porcinas en un esfuerzo para erradicar la enfermedad; por último, las vacunas para evitar la cisticercosis porcina mostraron ser promisorias en los estudios y en la actualidad se encuentran en desarrollo.

EQUINOCOCOSIS



La equinococosis es una infección de los humanos causada por las larvas de *Echinococcus granulosus sensu lato, E. multilocularis* o *E. vogeli.* El complejo de parásitos de *E. granulosus sensu lato* genera hidatidosis quística, con lesiones quísticas uniloculares. Estas infestaciones son frecuentes en la mayoría de las áreas donde se cría ganado en vinculación con perros. La evidencia molecular demostró que las cepas de *E. granulosus* pertenecen a un rango de genotipos y más de una especie. En la actualidad, la hidatidosis quística humana es causada por organismos que eran denominados *E. granulosus* y que ahora se clasifican como *E. granulosus sensu stricto* (genotipos 1-3), *E. canadensis* (genotipos 6-8 y 10) y *E. ortleppi* (genotipo 5). Otras especies —*E. equinus* (genotipo 4) y *E. felidis* (cepa de león)— no se han identificado en infecciones humanas. Los parásitos *E. granulosus sensu lato* se encuentran en todos los continentes, con áreas de alta prevalencia en China, Asia central, Medio Oriente, región mediterránea, África oriental y partes de Sudamérica. *E. multilocularis*, que produce lesiones alveolares multiloculares localmente invasoras y reside en las regiones alpinas, subárticas o árticas, incluidos norte y centro de Europa; oeste de China y Asia central, y áreas aisladas de Norteamérica. *E. vogeli* produce una hidatidosis poliquística y sólo se encuentra en Centroamérica y Sudamérica.

Al igual que otros cestodos, las especies de equinococos poseen hospedadores intermediarios y definitivos. Los hospedadores definitivos son los perros, que expulsan los huevos con las heces. Después de la ingestión de huevecillos se desarrollan los quistes en el hospedador intermedio, como ovejas, ganado, humanos, cabras, camellos y caballos para el complejo de *E. granulosus,* y en ratones y otros roedores para *E. multilocularis.* Cuando un perro (*E. granulosus*) o zorro (*E. multilocularis*) ingieren carne de res o de cordero que contiene quistes, se completa el ciclo vital.

Etiología El gusano *E. granulosus sensu lato* adulto es pequeño (5 mm de longitud), habita durante 5-20 meses en el yeyuno de los perros y sólo posee tres proglótides, una inmadura, una madura y otra grávida. El segmento grávido se escinde para liberar huevos con una morfología similar a la de los huevos de *Taenia* y con una consistencia muy dura. Cuando una persona ingiere los huevos, los embriones salen de ellos, atraviesan la mucosa intestinal, pasan a la circulación portal y se transportan a diversos órganos, casi siempre el hígado y los pulmones. Las larvas se desarrollan al formar quistes hidatídicos uniloculares llenos de líquido, constituidos por una membrana externa y una capa germinativa interna. Los quistes secundarios se forman a partir de la superficie interna de la capa germinativa, al igual que las estructuras quísticas germinativas denominadas *cápsulas anidadas.* Dentro de estas cápsulas anidadas se encuentra un gran número de nuevas larvas, denominadas *protoescólices.* Los quistes se expanden con lentitud a lo largo de los años.

El ciclo vital de *E. multilocularis* es similar con excepción de los caninos silvestres, como los zorros, los cuales actúan como hospedadores definitivos, y los roedores pequeños actúan como hospedadores intermedios. Sin embargo, su forma larvaria es muy diferente porque permanece en la fase proliferativa, el parásito siempre es multilocular, y las vesículas sin cápsula anidada o protoescólices invaden de forma progresiva los tejidos del hospedador por extensión periférica de procesos de la capa germinal.

Manifestaciones clínicas Los quistes de equinococos, de crecimiento lento, suelen permanecer asintomáticos hasta que su tamaño o el efecto de expansión en el órgano afectado originan síntomas. Las localizaciones más frecuentes de estos quistes son el hígado y los pulmones. En alrededor de dos tercios de las infecciones por *E. granulosus* y en casi todas las causadas por *E. multilocularis* hay afectación hepática. Ya que pueden pasar años antes de que los quistes crezcan lo suficiente como para provocar síntomas, en ocasiones se les descubre de manera accidental en radiografías o ecografías.

Los pacientes con equinococosis hepática sintomática presentan casi siempre dolor abdominal o una tumoración palpable en el cuadrante superior derecho. La compresión de un conducto biliar o la fuga de líquido del quiste al árbol biliar pueden simular una colelitiasis recidivante, y la obstrucción biliar causa ictericia. La rotura o la fuga episódica de un quiste

Biblioteca Médica Virtual

hidatídico pueden producir fiebre, prurito, urticaria, eosinofilia o anafilaxia. Los quistes hidatídicos pulmonares se pueden romper hacia el árbol bronquial o hacia la cavidad pleural y causar tos, flema, disnea, dolor torácico o hemoptisis. La rotura de un quiste hidatídico, ya sea espontánea o en la cirugía, propicia la diseminación multifocal de las protoescólices, las cuales suelen formar más quistes. Otras manifestaciones se deben a la afectación ósea (invasión de la cavidad medular con lenta erosión ósea que produce fracturas patológicas), del SNC (lesiones expansivas), del corazón (defectos de conducción, pericarditis) y de la pelvis (tumoración pélvica).

La manifestación característica de las formas larvarias de *E. multilocularis* es un tumor hepático de lento crecimiento, con destrucción progresiva del hígado y extensión a estructuras vitales. Los pacientes por lo general refieren dolor en ambos cuadrantes y en el epigastrio y a veces hay hepatomegalia e ictericia obstructiva. Las lesiones pueden infiltrar órganos adyacentes (diafragma, riñones o pulmones) o enviar metástasis al bazo, los pulmones o el encéfalo.

Diagnóstico Los estudios radiográficos y de imágenes son importantes para identificar y valorar los quistes equinocócicos. Las radiografías simples permitirán definir los quistes pulmonares de *E. granulosus sensu lato*, en general como tumoraciones irregulares redondeadas de densidad uniforme, pero se pueden pasar por alto en otros órganos, a menos que exista calcificación de la pared (como ocurre en el hígado). La MRI, la CT y la ecografía revelan quistes bien definidos con paredes gruesas o finas. Estos métodos de imagen permiten detectar una capa de líquido con una densidad diferente, llamada *arena hidatídica,* que contiene protoescólices; sin embargo, el signo más específico, cuando se encuentra, es la presencia de los quistes secundarios dentro del quiste mayor. Este dato, al igual que la cáscara de huevo o calcificación mural en la CT, sugiere una infección por *E. granulosus* y ayuda a diferenciar el quiste de los carcinomas, los abscesos hepáticos bacterianos o amebianos y los hemangiomas. Por el contrario, la ecografía y la CT de los quistes hidatídicos alveolares revelan tumoraciones sólidas indiferenciadas con necrosis central y calcificaciones en forma de placas.

El diagnóstico específico de la enfermedad hidatídica cística se realiza por medio del análisis de los líquidos aspirados en busca de protoescólices o ganchos; sin embargo, la aspiración diagnóstica no se recomienda como método convencional por el riesgo de extravasación de líquido con la consiguiente diseminación de la infección o el desarrollo de reacciones anafilácticas. Los análisis serológicos pueden ser útiles, aunque un resultado negativo no excluye el diagnóstico de equinococosis. Los quistes hepáticos provocan respuestas de anticuerpos en ~90% de los casos, mientras que 50% de los pacientes con quistes pulmonares son seronegativos. El análisis de inmunotransferencia permite detectar el anticuerpo específico frente a los antígenos equinocócicos con el mayor grado de especificidad.

TRATAMIENTO

Equinococosis

El tratamiento de la equinococosis quística depende del tamaño y localización de los quistes, así como de sus manifestaciones y de la salud general del paciente; la cirugía ha sido en forma tradicional el principal método para el tratamiento definitivo. En la actualidad, se recomienda estadificar mediante ecografía la infestación por equinococosis cística **(fig. 230-2)**. Las lesiones pequeñas en estadio CL, CE1 y CE3 pueden responder a quimioterapia con albendazol. Para las lesiones en estadio CE1 y las no complicadas en estadio CE3, ahora se recomienda un procedimiento llamado aspiración percutánea con infusión de escolicidas y reaspiración (PAIR, *percutaneous aspiration, infusión of scolicidal agents, and reaspiration*), en lugar de la cirugía. La PAIR está contraindicada en quistes de localización superficial (por el riesgo de rotura), quistes con múltiples subdivisiones internas tabicadas (estructura en panal de abeja) y quistes que se comunican con el árbol biliar. Por lo menos 2 días antes del procedimiento se debe iniciar un tratamiento profiláctico de peritonitis secundaria por derrame inadvertido del líquido, con albendazol (15 mg/kg/día dividido en dos dosis). La profilaxis se continúa por un tiempo mínimo de 4 semanas. La aspiración guiada por ecografía o CT permite confirmar el diagnóstico al demostrar la presencia de protoescólices en el líquido de aspiración. Después de la aspiración se inyecta medio de contraste para descartar comunicaciones ocultas dentro de las vías biliares; también puede buscarse bilis en el líquido aspirado por medio de tira reactiva. Si no se encuentra bilis y no hay comunicación, se procede a aspirar el medio de contraste y a inyectar el escolicida (por lo general, etanol al 95%; de manera alternativa solución salina hipertónica). Con esta estrategia, aplicada por un médico con experiencia, se obtienen tasas de curación y recidiva similares a las de la cirugía, con menos morbilidad perioperatoria y una hospitalización más corta. En manos experimentadas, algunas lesiones CE2 pueden tratarse mediante aspiración con catéter; quizá sea necesario puncionar por separado los quistes secundarios dentro del quiste primario.

La cirugía aún es el tratamiento de elección en los casos complicados de equinococosis quística (p. ej., cuando los quistes se comunican con las vías biliares) para la mayoría de los quistes torácicos e intracraneales, o cuando las lesiones se localizan en zonas inaccesibles a la PAIR. Para los quistes hepáticos, se prefiere utilizar cistectomía total, con extirpación del quiste entero y del tejido fibroso que lo rodea. Los riesgos del derrame de líquido durante la cirugía o la PAIR consisten en choque anafiláctico y diseminación de protoescólices infecciosas; esta última complicación se puede reducir al mínimo si se tiene mucho

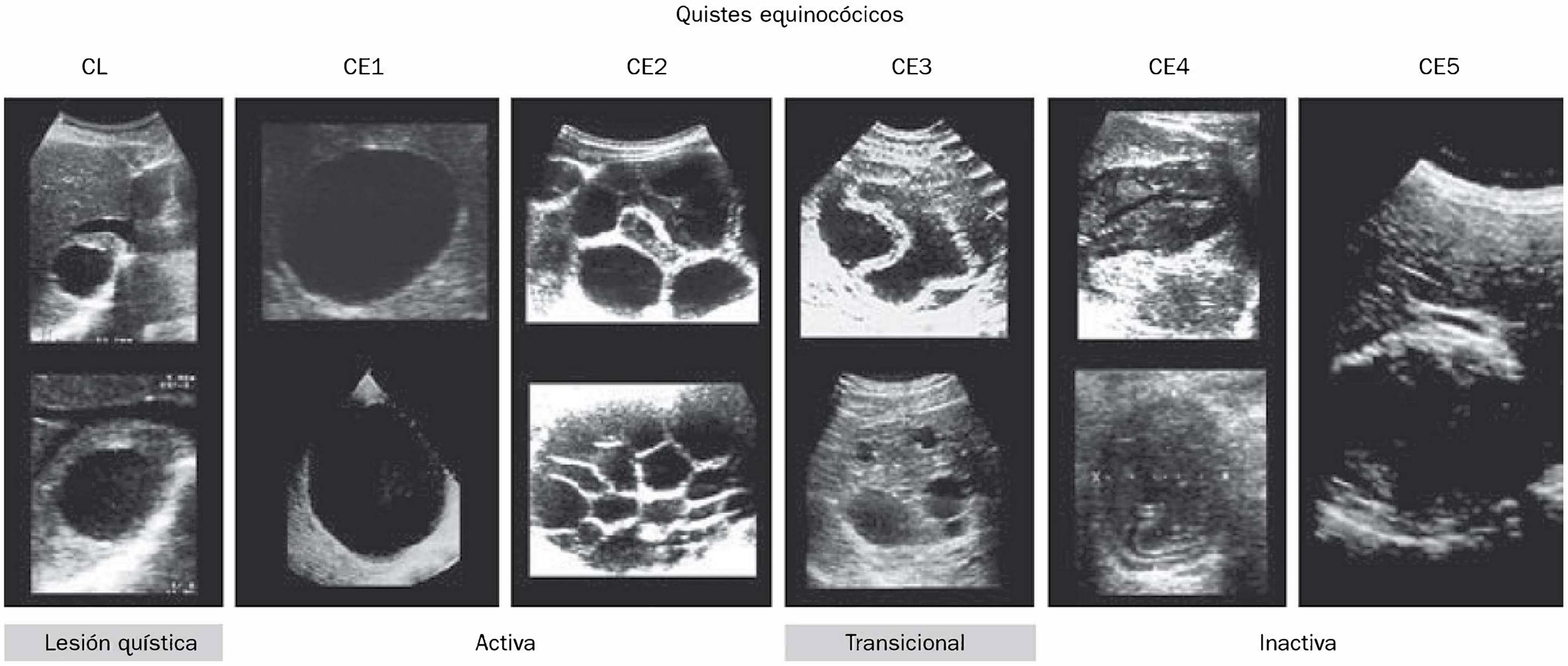


FIGURA 230-2 El tratamiento de la enfermedad hidatídica quística causada por *Echinococcus granulosus* se basa en la viabilidad del parásito, la cual se valora por su apariencia en las imágenes radiográficas. Por su aspecto en la ecografía, las lesiones se clasifican como activas, en transición o inactivas. Los *quistes activos* incluyen los tipos CL (lesion quística [*cystic lesion*] y sin pared quística visible); CE1 (con pared quística visible y ecos internos ["signo de copos de nieve"]) y CE2 (con pared quística visible y tabiques internos). Los *quistes en transición* (CE3) pueden tener membranas laminares desprendidas o presentar colapso parcial. Los *quistes inactivos* incluyen los tipos CE4 (tumoración no homogénea) y CE5 (quiste con pared calcificada gruesa). *[Adaptada de RL Guerrant et al. (eds.): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p 1312. © 2005, con autorización de Elsevier Science.]*

Biblioteca Médica Virtual

cuidado en evitar el derrame del quiste y se empapan los campos en solución salina hipertónica. La infusión de fármacos escolicidas ya no se recomienda debido a problemas de hipernatremia, intoxicación o colangitis esclerosante.

En las infecciones por *E. granulosus*, también se debe administrar albendazol, que tiene actividad contra el equinococo; es necesario iniciarlo días antes de la cirugía y continuarlo durante varias semanas. El prazicuantel (50 mg/kg/día durante 2 semanas) puede acelerar la muerte de los protoescólices. El tratamiento farmacológico con albendazol durante 12 semanas a 6 meses cura ~30% de los pacientes y logra la mejoría de otro 50%. En muchos casos de fracaso terapéutico, las infecciones por *E. granulosus* se tratan después con éxito con PAIR o un régimen farmacológico adicional. La mejor manera de valorar la respuesta al tratamiento es por medio de estudios de imágenes seriados, con atención al tamaño y la consistencia del quiste. Algunos quistes quizá no muestren resolución radiográfica completa aunque no haya protoescólices viables y algunos de estos quistes con resolución radiográfica parcial (p. ej., CE4 o CE5) se abordan con observación como única medida.

La resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección de las infestaciones por *E. multilocularis*. La extirpación completa del parásito ofrece la mejor oportunidad de curación. Se recomienda tomar albendazol de manera continua por lo menos durante 2 años después de la cirugía curativa. La tomografía por emisión de positrones sirve para dar seguimiento a la actividad de la enfermedad. La mayor parte de las veces se detectan en un estadio en el cual no es posible la resección completa; en estos casos, el albendazol se debe tomar por tiempo indefinido, bajo vigilancia cuidadosa. En algunos casos se han realizado trasplantes de hígado debido al tamaño de la resección que se necesita, sin embargo, la inmunodepresión continua favorece la proliferación de las larvas de *E. multilocularis* y la reinfección del trasplante; por tanto, es necesario el tratamiento con albendazol por tiempo indefinido.

Profilaxis En las zonas endémicas, la equinococosis se puede evitar si se administra prazicuantel a los perros infectados y se impide el acceso de éstos a vísceras de animales infectados o se vacuna a las ovejas. La reducción del número de perros vagabundos ayuda a disminuir la prevalencia de infección en seres humanos. En Europa, la infección por *E. multilocularis* se ha vinculado con labores de jardinería; toda persona que trabaje con tierra debe utilizar guantes.

HYMENOLEPIASIS NANA

La infección por *Hymenolepiasis nana*, la tenia enana, es la más frecuente de todas las infecciones por cestodos. *H. nana* es endémica en los climas templados y tropicales de todo el mundo. La infección se disemina por contaminación fecal u oral.

Etiología y patogenia *H. nana* es el único cestodo de los humanos que no necesita un hospedador intermediario; tanto la fase de larva como la de gusano adulto tienen lugar en el mismo hospedador. El parásito adulto de la tenia más pequeña que parasita a las personas mide alrededor de 2 cm de longitud y se aloja en la porción proximal del íleon. Las proglótides, bastante pequeñas y que rara vez se observan en las heces, liberan huevecillos esféricos de 30-44 µm de diámetro, cada uno de ellos con una oncosfera provista de seis ganchos. Los huevos son infecciosos desde el primer momento, pero son incapaces de sobrevivir en el ambiente externo durante >10 días. Cuando un nuevo hospedador ingiere el huevo, la oncosfera se libera y penetra en las vellosidades intestinales, convirtiéndose en larva cisticercoide. Las larvas emigran de regreso hasta la luz intestinal, se fijan a la mucosa y maduran durante 10-12 días hasta transformarse en gusanos adultos. Los huevos también se pueden fijar antes de pasar a las heces y originar una autoinfección interna con aumento del número de gusanos intestinales. Aunque la vida de *H. nana* adulta dura de 4-10 semanas, el ciclo de autoinfección perpetúa la parasitación.

Manifestaciones clínicas La infección por *H. nana* suele ser asintomática, incluso aunque el número de gusanos intestinales sea muy abundante. Las infestaciones abundantes en ocasiones se presentan con diarrea, dolor abdominal y baja de peso.

Diagnóstico La infección se diagnostica por el hallazgo de huevecillos en las heces.

TRATAMIENTO

Hymenolepiasis nana

El tratamiento más adecuado es el prazicuantel (25 mg/kg una sola vez), que actúa tanto contra los gusanos adultos como contra los cisticercoides de las vellosidades intestinales. Como alternativa se puede emplear nitazoxanida (500 mg dos veces al día por 3 días).

Profilaxis Una buena higiene personal y el mejoramiento de las instalaciones sanitarias permiten erradicar la enfermedad. Las epidemias se controlan mediante quimioterapia indiscriminada y al mejorar las medidas de higiene.

HYMENOLEPIASIS DIMINUTA

Hymenolepiasis diminuta, un cestodo de los roedores, en ocasiones infecta a los niños pequeños, quienes ingieren las larvas cuando comen cereales crudos contaminados por pulgas u otros insectos en los que se encuentran las larvas. La infección suele ser asintomática y se diagnostica por medio de la detección de huevecillos en las heces. En la mayoría de los casos el tratamiento con prazicuantel logra la curación.

DIFILOBOTRIASIS

Diphyllobothrium latum y otras especies de *Diphyllobothrium* (incluso *Adenocephalus pacificus* y *Diplogonoporus*) se encuentran en lagos, ríos y deltas del hemisferio norte, África central y Sudamérica.

Etiología y patogenia El gusano adulto, la tenia más larga existente (hasta 25 m), se adhiere a la mucosa del íleon y, en ocasiones, del yeyuno por medio de sus ventosas localizadas en su escólice alargado. El gusano adulto posee de 3 000-4 000 proglótides, que liberan alrededor de un millón de huevecillos al día por las heces. Si un huevo alcanza el agua, se abre y libera un embrión que nada libremente y que puede ser ingerido por pequeños crustáceos de agua dulce (especies *Cyclops* o *Diaptomus*). Cuando un pez consume un crustáceo infectado que contiene un procercoide desarrollado, la larva emigra hasta el tejido muscular de éste y crece hasta convertirse en plerocercoide o larva espargano. Las personas contraen la infección al consumir pescado crudo o ahumado infectado; después de 3-5 semanas, la tenia madura y se transforma en gusano adulto en el intestino humano.

Manifestaciones clínicas La mayor parte de las infecciones por *D. latum* son asintomáticas, aunque pueden provocar molestias abdominales transitorias, diarrea, vómito, debilidad y pérdida de peso. En ocasiones, la infección produce dolor abdominal agudo y obstrucción intestinal; en casos excepcionales, las proglótides migratorias ocasionan colangitis o colecistitis.

Debido a que las tenias absorben grandes cantidades de vitamina B_{12} e interfieren en su absorción ileal, quizá haya deficiencia de esa vitamina, aunque este efecto sólo se ha observado en los países escandinavos, donde hasta 2% de los pacientes infectados, sobre todo ancianos, presenta anemia megaloblástica que simula una anemia perniciosa y puede tener secuelas neurológicas por la deficiencia de vitamina B_{12}.

Diagnóstico Se establece fácilmente con la detección de los huevecillos característicos en las heces. Los huevos poseen una sola cáscara con un opérculo en un extremo y una protuberancia en el otro; en ocasiones se detecta eosinofilia leve o moderada.

TRATAMIENTO

Difilobotriasis

El prazicuantel (5-10 mg/kg, una sola dosis) es muy eficaz; si hay deficiencia de vitamina B_{12} debe administrarse esta vitamina por vía parenteral.

Profilaxis La infección se evita si se calienta el pescado a 54 °C por 5 min o se congela a −18 °C por 24 h. La preparación del pescado en salmuera con una concentración alta de sal durante largos periodos destruye los huevecillos.

DIPILIDIOSIS

Dipylidium caninum, una tenia frecuente en perros y gatos, llega a infectar de manera accidental a los humanos, personas, perros y gatos pueden in-

Biblioteca Médica Virtual

fectarse al ingerir pulgas que albergan los cisticercoides. Los niños tienen más probabilidad de infectarse que los adultos. La mayoría de las infestaciones es asintomática, aunque a veces ocurre eliminación de segmentos con el excremento o síntomas abdominales vagos. El diagnóstico se establece por medio del descubrimiento de proglótides en las heces. Al igual que en la infección por *D. latum,* el tratamiento consiste en la administración de prazicuantel. La prevención involucra tratamiento antihelmíntico y control de las pulgas de perros y gatos domésticos.

ESPARGANOSIS

Los humanos llegan a infectarse con la larva espargano, o plerocercoide, de una tenia difilobotroide del género *Spirometra.* La infestación ocurre por el consumo de agua con *Cyclops* infectados, tras consumir serpientes, pájaros o mamíferos infectados o por la aplicación de carne infectada como cataplasmas. El gusano emigra con lentitud por los tejidos y la enfermedad se suele presentar como una tumefacción subcutánea. En ocasiones se afectan los tejidos periorbitarios y la esparganosis ocular puede destruir el ojo. El tratamiento de la esparganosis localizada se realiza por medio de la extirpación quirúrgica.

CENUROSIS

Esta rara infección en humanos debida a la larva (cenuro) de la tenia canina *Taenia multiceps* o *T. serialis* origina una lesión quística expansiva. Al igual que en la cisticercosis, las localizaciones más frecuentes son el SNC y el tejido subcutáneo. A fin de establecer el diagnóstico y el tratamiento definitivos es necesaria la extirpación quirúrgica de la lesión; los antineoplásicos suelen ser ineficaces.

LECTURAS ADICIONALES

Brunetti E *et al.*: Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop 114:1, 2010.

Del Brutto OH *et al.*: Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. J Neurol Sci 372:202, 2017.

Ito A *et al.*: Cystic echinococcosis: Future perspectives of molecular epidemiology. Acta Trop 165:3, 2017.

Kern P *et al.*: The echinococcoses: Diagnosis, clinical management and burden of disease. Adv Parasitol 96:259, 2017.

O'Neal SE, Flecker RH: Hospitalization frequency and charges for neurocysticercosis, United States, 2003-2012. Emerg Infect Dis 21:969, 2015.

Scholz T *et al.*: Update on the human broad tapeworm (genus *Diphyllobothrium*), including clinical relevance. Clin Microbiol Rev 22:146, 2009.

White AC Jr *et al.*: Diagnosis and treatment of neurocysticercosis: 2017 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis 66:1159, 2018.

Biblioteca Médica Virtual

Biblioteca Médica Virtual

Los números de página en **negritas** indican el inicio del tema. Los números seguidos por una *f* o una *c*, se refieren a la página donde se encuentra la figura o el cuadro, respectivamente. Los números seguidos por una A, C o V, indican Atlas, capítulos complementarios y videos (que son capítulos que se encuentran sólo en línea) y están disponibles en accessmedicina.com

A

A. maculatum, 1304*c*
AA, amiloidosis, **807**
  características, 803-804
  diagnóstico, 805*f*, 2145-2146
  etiología, 807
  incidencia, 807
  manifestaciones clínicas, 804*c*, 2135*c*, 2136*c*
  patogénesis, 2145-2146
  tratamiento, 808, 2146
AAG (ganglionopatía autonómica autoinmunitaria), 3164
AAS, abuso. *Véase* Esteroide andrógeno anabólico (AAS), abuso
AAV (adeno-asociado virus), 1328, 1333, 3147, 3376*c*, 3377
AAV-LPL, 3377
AAV-RPE65, 3378
Abacavir
  efectos secundarios
    consideraciones globales, 364, 1421, 1440, 2485, 2486*c*
    hipersensibilidad 367, 1440. *Véase también* Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)
    infección por VIH, 1440, 1454*c*
  estructura molecular, 1456*f*
  infección por VIH, 1454*c*
  resistencia, 1459*f*
  variantes genéticas en respuesta a, 432*c*, 433, 434
Abciximab
  acción, 845*f*, 847
  dosis, 847
  efectos secundarios, 824*c*, 825, 847
  farmacología, 848*c*
  indicaciones, 847
  infarto del miocardio, 1870*c*
  PCI, 1885
  variaciones genéticas y respuestas, 841*c*
Abdomen
  exploración física, 282, 1666
  hinchazón/distensión, **281,** 283*f*, 2295-2296. *Véase también* Ascitis
  movimiento paradójico, 229
Abdominal, dolor, **81**
  antecedentes, 84
  apendicitis, 2299-2300, 2300*c*
  diagnóstico diferencial, 84*c*, 2178-2179, 2178*c*
  enfermedad, de Fabry, 3007
    inflamatoria pélvica, 985
    ulcerosa péptica, 2226-2227
  estudio(s), de imágenes, 85
    del paciente, 81*c*, 84-85
  exploración física 84
  isquemia intestinal, 2292
  mecanismos, 81, 82*c*
  obstrucción intestinal , 2295-2296
  pacientes inmunocomprometidos, 83
  pancreatitis, 84, 84*c*, 2439, 2446, 2447-2448
  peritonitis, 953, 2302
  porfiria intermitente aguda, 2990
  referido 82*c*, 83
  síndrome, de colon irritable, 2276
    de malabsorción, 2257*c*
  ZES, 607
Abdominales, reflejos, 3029
  hepatoyugular, 1669
  trastornos de la pared abdominal, 83
Abducción y rotación externa, pruebas, 1927
Abemaciclib, 465*c*, 565, 565*c*
Abetalipoproteinemia (acantocitosis), 2897
  biopsia en mucosa intestinal, 2250, 2251*c*
  consideraciones genéticas, 2897, 3157
  deficiencia de vitamina E, 2316
  fisiopatología, 2250, 2897, 3157
  frotis de sangre periférica, 382*f*
  manifestaciones clínicas, 265, 2898
  tratamiento, 2317, 2898
ABI, índice tobillo/brazo, 1895, 1923
Abiotrofia sp., 928
Abiraterona, 492, 630
ABL, mutaciones genéticas, 454, 454*c*, 750
ABO, sistema de grupo sanguíneo, 809-810
Aborto, 1185, 1232, 1315, 2798
ABPA. *Véase* Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
Absceso(s)
  anorrectal, 2290, 2290*f*
  cerebral. *Véase* Cerebral, absceso
  epidural. *Véase* Epidural, absceso
  formación, 877
  intraabdominal. *Véase* Intraabdominales, abscesos/infecciones
  periamigdalino, 215, 218, 1230
  periapical, 219
  perivalvulares, 923
  retrofaríngeo, 218
  subperióstico, 214
  tuboováricos, 1221, 1232
Absceso(s), esplénico
  actinomicosis, 1222, 1222*f*
  características clínicas, 957-958
  dolor abdominal, 83, 84*c*, 957-958
  endocarditis infecciosa, 932
  etiología, 957
  tratamiento, 958
    renal, 958
    retrofaríngeo, 218, 1230
    subperiostio, 214
    tuboovárico, 1221, 1232
    intraperitoneales, 955, 956*f*
Abscopal, efecto, 416
Absorción
  antibacterianos, 1045
  carbohidratos, 2248
  espectro de, 372
  fármacos, 420-421, 1045
  lípidos, 2246-2248, 2247*f*, 2247*c*
  nutrientes, **2244**
  proteínas, 2248-2249
  trastornos. *Véase* Malabsorción, síndromes
Abstinencia de alcohol, síndrome
  delirio, 147, 149
  hipopotasemia, 304
  manifestaciones clínicas, 3279, 3281
  tratamiento, 3282-3283
Abstinencia, síndrome de
  alcohol. *Véase* Alcohol, síndrome de abstinencia de
  benzodiacepinas, 149, 3265
  opiáceos, 3285, 3286
  psicoestimulantes, 3289
Abuela, hipótesis de la, envejecimiento, 3415
Abulia, 2069, 3071, 3071*f*
Abuso, conyugal. *Véase* Violación sexual
  sexual, 1126, 1127, 2818, 2822*c*, 3437*c*
  verbal, 3436*c*
  y abandono de ancianos, 3435-3436, 3436-3437*c*
Abuso y violencia doméstica
  detección, 25*c*, 3277
  heridas por mordedura de humanos, 1020
  incidencia, 2827, 3277
  riesgo acumulado de por vida, 23*c*
Aβ, amiloidosis, 804
Aβ, péptidos, 3109, 3110*f*, 3153
Aβ, priones, 3044
Aβ/tau, proteína, 153*c*, 156
Aβ2M, amiloidosis, 804, 804*c*, 809. *Véase también* Amiloidosis
ABVD, régimen, linfoma de Hodgkin, 782
ACA (Affordable Care Act), 29
Acalasia, **2213**
  cáncer esofágico, 566
  diagnóstico, 2213, 2213*f*
    diferencial, 2213
  disfagia, 251
  manifestaciones clínicas, 2213
  subtipos, 2214*f*
  tratamiento, 53, 2185, 2190*f*, 2213-2214
Acalasia diafisaria (exostosis múltiples), 2966
Acalculia, 160
Acamprosato, 2407, 3283
Acanthamoeba sp., 1573
  infección
    diagnóstico, 1574, 1574*f*
    epidemiología, 1573
    invasiva, 1553
    manifestaciones clínicas, 1574
      convulsiones, 1554*c*
      meningitis crónica, 1009*c*
      meningoencefalitis, 994, 1574
      queratitis, 182, 1553, 1554*c*, 1574
    tratamiento, 1574
Acantocitos, 380, 389*f*
Acantocitosis, 277. *Véase* Abetalipoproteinemia (acantocitosis)
Acantólisis, 355
Acantosis, 1934*c*, 2473*c*
  nigricans
    anticuerpos contra los receptores para la insulina, 2759
    cáncer gástrico, 569
    diabetes mellitus, 2857, 2882
    hiperpigmentación, 346, A4
    obesidad, 2837
    síndrome metabólico, 2906
    trastornos asociados, 346, 542
Acarbosa, 2237, 2866*c*
Ácaros, del polvo doméstico, asma, 1957, 1959
  morder de, 934
Acatisia, 3139, 3270, 3277
Acelerado
  ritmo, de unión, 1739, 1882
    idioventricular, 1882
Acetaminofeno
  cefalea tensional, 3104

Biblioteca Médica Virtual

dolor, 52, 68-69, 69*c*
de espalda, 96
efectos secundarios
acidosis metabólica, 319
hepatotoxicidad, 427, 2369, 2369*c*, 2370*c*, 2371*f*
nefrotoxicidad, 68
trombocitopenia, 824*c*
estenosis espinal, 94
fiebre, 105
interacción con las drogas, 488*c*, 1273, 2630*c*
migraña, 3101*c*
osteoartritis, 2630, 2630*c*
en ancianos, 3427
SLE, 2523
sobredosis/envenenamiento, 2371-2372
Acetazolamida
acción, 2095
acidosis inducida por salicilatos, 318
alcalosis metabólica, 322
ataxia episódica, 3156
calcinosis tumoral, 2967
efectos secundarios, 297, 365
enfermedad por ascenso a grandes altitudes, 3334-3335, 3334*c*, 3336, 3337
glaucoma de ángulo cerrado agudo, 183
LCR, 89
nefropatía por ácido úrico, 3001
parálisis periódica
hiperpotasémica, 3252
hipopotasémica, 3251
pseudotumor cerebral, 186
síntomas paroxísticos en la EM, 3200
Acetilcolina (ACh), 148, 250, 259, 3158
receptor (ACHr)
miastenia grave, 2473*c*, 2513, 3232, 3233-3234*f*
síndrome miasténico, 3235, 3236*c*
Accidentes, 48*c*, 2824*f*
Acción, espectro de, 372
ACD, mutación del gen, 3468*c*
ACE. *Véase* Enzima convertidora de angiotensina (ACE)
inhibidores. *Véase* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)
Acebutolol, 1738*c*, 1860*c*, 3309*c*
Aceite de canola, 2617*c*
Aceite mineral, absorción de vitamina A y, 2315
Aceruloplasminemia, 2318, 2979
Acetilcolinesterasa (AChE), 3234-3235, 3236*c*
inhibidores
gastroparesis, 255*c*, 256
mordedura de serpiente, tratamiento, 3318, 3318*c*
sobredosis/envenenamiento, 3310*c*
Acetil-CoA, 3473
Acetiladores, lentos, 432
rápidos, 432
Acetilsalicílico, ácido, 844, 1969
acción, 844, 845*f*
administración antes de procedimientos endoscópicos, 2195*c*
alergia, 845
arteritis de células gigantes, 2584
biodisponibilidad de la niacina, 2312
cardiopatía isquémica, 1861-1862
cefalea, 89
por tensión, 3107
clopidogrel, 845, 3088
dolor, 68-69, 69*c*
dosis, 845
bajas, 225, 421
efectos secundarios
anafilaxia, 427
cutáneos, 366
eosinofilia, 402
exacerbación asmática, 1969
factores inmunitarios, 364
gota, 2617*c*
hepatotoxicidad, 2369
interacción con los fármacos, 2866
irritación gástrica, 68, 1861
nefropatía, 2162
síndrome de Reye, 1355, 1356
uricosuria, 3001
enfermedad, arterial periférica, 1925
de Kawasaki, 2588
enfermedades cardiacas, 3084*c*
eritromelalgia, 1930
fiebre, 105
reumática, 2543-2544
indicaciones, 846
infarto del miocardio
NSTEMI-ACS, 1868, 1870*c*
prevención secundaria, 1884
STEMI, 1876-1877, 1880, 1884
metabolismo, 421
migraña, 3101*c*
mujeres, 2825
PCI, 1863, 1885, 1887
pericarditis aguda, 1842
prevención
cáncer, colorrectal, 574
de mama, 555
enfermedades cardiovasculares, 25*c*, 2881
TIA, 3084*c*, 3088-3089
resistencia, 845
síndrome antifosfolípidos, 2527
tiroiditis subaguda, 2709
tratamiento
apoplejía, 3082
previo de cateterización cardiaca, 1710
variación genética en respuesta a, 841, 841*c*
Acetoacetato, 319
AChR, receptor de acetilcolina, 669*c*
AChR. *Véase* Acetilcolina, receptor (ACHr)
Achromobacter xylosoxidans, 1136, 1136*c*
Aciclovir
acción, 995, 1328, 1339-1340
consideraciones globales, 1353
efectos secundarios
gastrointestinales, 995
hematológicos, 996
musculoesqueléticos, 2617
neurológicos, 995, 1340, 3056*c*
renales, 1340, 1353, 2103
encefalitis viral, 995
farmacología, 1339-1340
herpes zóster, 938*c*, 1336*c*, 1340, 1356-1357, 3179
infecciones por HSV
encefalitis, 1335*c*, 1349, 1351
esofagitis, 1352*c*, 2218
faringitis, 215
genital, 938*c*, 1335-1336*c*, 1340, 1352*c*
mucocutáneos, 216, 1340, 1352*c*
neonatales, 1350, 1352*c*
ocular, 182
profilaxis
infección por VIH, 1433*c*
infecciosa en quienes han recibido trasplante alogénico, 820*c*, 1033, 1037*c*, 1039, 1340
meningitis viral, 1001, 1005
mielitis viral, 3179
parálisis de Bell, 3170
profilaxis del VZV, 820, 1432*c*
resistencia, 995, 1340, 1353
tratamiento contra varicela, 1335*c*, 1340, 1356-1357
Acidemia, 309, 2439, 3015
isovalérica, 3017*c*
Acidemia cetoadípica alfa, 3017*c*
Acidez, 2179, 2209. *Véanse también* Enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD); Indigestión
Acidez gástrica, 2210
Ácido, clorhídrico, tratamiento, alcalosis metabólica, 322
hialurónico, 2625, 2630*c*, 2631
homogentísico oxidasa, 3019
iopanoico, 2695*c*
lipoteicoico, 871
mefenámico, 2798, 2804
γ-aminobutírico (GABA), 167, 168*f*, 3016*c*, 3278
Ácidos grasos, 2246-2247, 2246*c*. *Véanse también* Ácidos grasos libres (FFA); Lípido(s)
diarrea por, 2246-2247, 2246*c*
Ácidos grasos libres (FFA)
metabolismo cardiaco, 1660-1661
resistencia a insulina, 2904, 2905*f*
utilización de glucosa, 2857
Ácido(s), grasos de cadena corta, 2246, 2246*c*, 2248, 3389
retinoico, 338, 512, 533, 2314, 2316. *Véase también* Acido holo-trans-retinoico (ATRA)
receptores, 445, 2314, 2657
similares al gen-1 inducible con (RLR), 2454, 2454*c*
receptores X de (RXR), 2696, 2696*f*
siálico, 873
salicílico
acné vulgar, 338
miliaria, 3344
sarna, 3325
tiña versicolor, 336
verrugas, 337
tolfenámico, 3101*c*
tranexámico, 829, 832, 836
úrico
cálculos renales de, 2168, 2172, 3001. *Véase también* Nefrolitiasis
depósito en tejidos (tofo), 351, 2623*f*, 2632
en orina, 2169, 2997
evaluación en laboratorio de, 2621
excreción disminuida de. *Véase* Hipouricemia
metabolismo de, 2997-2998, 2997*f*, 2998*f*
nefropatía por, en AML, 743
en enfermedad renal poliquística, 2152
fisiopatología de, 2163
hiperuricemia y, 2163, 3000
tratamiento de, 2163, 3001
producción aumentada de. *Véase* Hiperuricemia
urocánico, 375
ursodesoxicólico (UDCA)
cirrosis biliar primaria, 2408
colangitis esclerosante primaria, 2409, 2433
disolución de cálculos biliares, 2427
prevención de cálculos biliares, 2425, 2847
Acidobásico, nomograma, 315-316, 316*c*
Acidosis metabólica, 317
ácido láctico, 318. *Véase* Acidosis láctica
características clínicas de, 317
cetoacidosis, alcohólica, 317, 318
diabética. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
desequilibrio aniónico alto, 317-318, 317*c*
enfermedad renal crónica, 2114
hiperpotasemia en, 312-313
inducida por fármacos-toxinas, 318-319. *Véanse también* Envenenamiento con

Biblioteca Médica Virtual

etilenglicol; Envenenamiento por metanol
lesión renal aguda, 2108, 2109*c*, 2110
nomograma ácido-base, 317*f*
respuestas compensatorias en, 315*c*
sobredosis/envenenamiento, 3301, 3302
trastornos acidobásicos simples, 315-316, 316*c*
tratamiento de, 317
Acidosis, respiratoria, 322
características clínicas, 322-323
etiología, 323, 323*c*
hiperpotasemia, 309
inducida por fármacos, 323
nomograma acidobásico, 316*f*
respuesta compensatoria, 316*c*, 322
trastornos acidobásicos mixtos, 316, 316*c*
tratamiento, 323
tubular renal (RTA)
distal (tipo I), 307, 320, 2094*c*, 2174
proximal (tipo II), 320, 2094*c*
tipo IV, 320, 2878
urémica, 320
y alcalosis, 315, 316*c*. *Véase también* Trastornos específicos
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica, 3017*c*
Aciduria 4-hidroxibutírica, 3016*c*
Aciduria formiminoglutámica, 3016*c*
Aciduria, orótica, 3002*c*, 3003, 3002*f*, 3002*c*
Aciduria urocánica, 3016*c*
Acinético, 2069, 2082
Acinetobacter sp., 1158-1159
infecciones, 1158
adquirido en la comunidad, 1155
aparato urinario, 969
complicaciones, 1161
consideraciones globales, 1159
control y prevención de la infección, 1161-1162, 1161*f*
desastres, 1159
diagnóstico, 1158
epidemiología, 1158-1159
etiología, 1158-1159
infecciones relacionadas en una zona de guerra, 1159
manifestaciones clínicas, 1160
meningitis, 1160
neumonía, 1160
por uso de ventilador mecánico, 917, 1026
pacientes con cáncer, 504*c*, 505
patogénesis, 1159-1160
piel y tejidos blandos, 1160
pronóstico, 1161
resistencia farmacológica, 1161
sangre, 1164
tratamiento, 1050-1051*c*, 1160-1161, 1161*c*
ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), 885
Acitretina, 334, 334*c*, 340*c*, 341, 365
ACMV (control de la ventilación), 2036, 2037*c*. *Véase también* Ventilación mecánica
Acné
rosácea, **338**
complicaciones, 338
diagnóstico diferencial, 343
manifestaciones clínicas, 326*c*, 328*f*, 338, 338*f*
tratamiento, 338
vulgar, **338**
control de la ventilación, 337
deficiencia de 21-hidroxilasa, 2767
fármacos, 364
foliculitis, 934
manifestaciones clínicas , 326*c*, 328*f*, 336-337, 338*f*, 349, A4
tratamiento, 337
Acneiformes, exantemas, 342
Acondrodisplasia, 2965-2966
Acondroplastia, 2975
Acotiamida, 258
ACP Journal Club, 21*c*
Acrilamida, 3219*c*
Acrocefalopolisindactilia (síndrome de Pfeiffer), 3357
Acrocianosis, 1667, 1928*f*, **1929**
Acrocordon, 326*c*, 328*f*, 346
Acrodermatitis
crónica atrófica, 1300
enteropática, 2317
Acrodisostosis, 2941
Acroleína, exposición a la, 1981*c*
Acromatopsia, 163, 180
Acromegalia, **2677**
diagnóstico, 2678-2679
etiología, 2639, 2677-2678, 2678*c*
familiar, 2674
frente a paquidermoperiostosis, 2965
GRFoma, 611
investigación de laboratorio, 2679
manifestaciones clínicas, 347, 2678-2679, 2678*f*, 3252
artropatía, 2639
bucal, 220
hipertensión, 1899
hirsutismo, 2800
paraneoplásico, 663*c*
tratamiento, 2679-2680, 2679*c*
Acroosteólisis, 2553, 2553*f*
Acropaquia tiroidea, 2644, 2704, 2704*f*
Acroparestesia en la enfermedad de Fabry, 3007
ActA, 1100
ACTH. *Véase* Adrenocorticotrópica, hormona (ACTH)
prueba de estimulación, 2720
ACTHoma, 597*c*, 611
Actina, 1655-1656, 1656*f*, 1781*c*, 1782*f*, 2473*c*
F, 2473*c*
Actina F, 2473*c*
Actínica
dermatitis, 376
queratosis
conversión maligna, 374, 531
evitación del sol, 444
manifestaciones clínicas, 326*c*, 328*f*, 531*f*, A4
tratamiento, 373
Actinobacillus sp. *Véase Aggregatibacter* sp.
Actinomicetoma, nocardia, 1217-1218, 1218*f*, 1219*c*. *Véase también Nocardia* sp., infección
Actinomicina D, 643
Actinomicosis, 1220
diagnóstico, 1222
epidemiología, 1220
etiología, 1220
manifestaciones clínicas
abdominales, 1221
diseminadas, 1222
hepáticas-esplénicas, 1221, 1222*f*
herida por mordedura de perro, 1019
orales-cervicofaciales, 221*c*, 224, 1220-1221, 1221*f*, 1230
pélvicas, 1221-1222, 1222*f*
SCN, 1008*c*, 1222
torácicas, 1221, 1221*f*
patogenia, 1220
tratamiento, 1223
Actinomyces sp., 1220. *Véase también* Actinomicosis
Actinomyces
organismos tipo, 1221-1222
pyogenes, 1099
Activador de plasminógeno hístico (tPA)
contraindicaciones para, 1879
en fibrinólisis, 406, 406*f*
enfermedad trombótica arterial y, 843
infarto del miocardio, 1878-1879
isquemia aguda de las extremidades, 1926
recombinante. *Véase* Alteplasa (rtPA)
Actividad, distinta al ejercicio, termogénesis por, 2842
epileptiforme, 3051, 3058
Activin, 2663
Activo, transporte, 2093, 2245
Acuaporinas
acciones AVP, 2684, 2685*f*
asa de Henle, 2096
balance de agua, 295-296, 296*f*, 2098, 2098*f*
conducto colector, 2096
diabetes insípida nefrógena, 304, 2174
túbulo proximal, 2095
Acuestimulación, 2181
Acupresión, 256, 2181, 3463*c*
Acupuntura, 98, 101, 3463*c*, 3464
Acústico, reflejo, 206
deterioro, 206
AD. *Véase* Alzheimer, enfermedad de (AD)
Adalimumab
artritis, enteropática, 2574
reumatoide, 2537*c*, 2538
efectos secundarios, 335*c*, 402, 2272-2273, 2537*c*, 2567
enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 2479
espondilitis anquilosante, 2567
IBD, 2272
monitoreo durante el tratamiento, 2537*c*
psoriasis/artritis psoriásica, 335*c*, 2573
sarcoidosis, 2607
uveítis crónica, 183
Adaptativo, sistema inmunitario, 2452, **2466**. *Véase también* Inmunitaria, respuesta/sistema immunitario
definición, 2451
immunoglobulinas. *Véase* Immunoglobulina(s)
inmunodeficiencias primarias
deficiencia de linfocitos, B. *Véase* Linfocitos B, deficiencias
T. *Véase* Linfocitos T, deficiencias
interacciones celulares, 2459*f*
linfocitos T. *Véase* Linfocitos T
microbios, 2472, 2474-2475
sistema immunitario innato, 2452
ADCY5, mutación del gen, 3137
Addison, enfermedad de. *Véase también* Suprarrenal, insuficiencia
anemia, 688
anticuerpos, 2473*c*, 2758
APS-1, 2756, 2757*c*
APS-2, 2757*c*, 2758, 2758*c*
consideraciones genéticas, 2758
diarrea, 264
hiperpotasemia, 309
hipoglucemia, 2887
manifestaciones
bucales, 223*c*
clínicas, 2734-2735, 2734*f*
piel, 346
tumores tímicos, 2759
Adefovir
acción, 1342-1343
efectos secundarios, 1343, 1438, 2379, 2384
embarazo, 2384
HBV, 1039
infección crónica por HBV, 1337*c*, 1343, 2379, 2383*f*, 2384, 2384*c*
resistencia, 2384*c*

Biblioteca Médica Virtual

Adelfa amarilla, 308
A-delta (Aδ), fibras, 65, 66
ADEM (encefalomielitis dieminada aguda), 3200
Adenilato cinasa (AK), deficiencia, 713*c*
Adenina, 3348
  fosforilotransferasa (APRT), deficiencia, 2999*c*, 3002, 3002*c*
  nucleótidos de (ANT), 2473*c*
Adenoasociados, virus (AAV), 1328,3147, 3376*c*, 3377
Adenocarcinoma
  cervicouterino, 641. *Véase también* Cervical, cáncer
  colon. *Véase* Colorrectal, cáncer
  endometrial. *Véase* Endometrial, cáncer
  esófago, 566-567, 567*c*. *Véase también* Esofágico, cáncer
  gástrico. *Véase* Gástrico, adenocarcinoma
  in situ, 547
  intestino delgado, 571
  primario de origen desconocido, 660-661, 660*f*
  pulmón, 538, 538*f*. *Véase también* Pulmonar, cáncer
  vejiga. *Véase* Vejiga, cáncer
Adenocarcinoma gástrico, 568
  anemia ferropénica, 569
  consideraciones globales, 567-568
  diagnóstico, 569
  epidemiología, 567-568
  estadificación, 569*c*, 2189*f*
  etiología, 568-569, 568*c*
    consideraciones genéticas, 568*f*, 1163
  incidencia, 567-568
  infección por *H. pylori*, 1163-1164, 1163*f*, 2231
  manifestaciones clínicas, 569
  metastásica, 569
  patología, 568, 568*f*
  posgastrectomía, 2238
  tipo difuso, 568
  tipo intestinal, 568
  tratamiento, 569-570
  úlceras, 568
Adenoide quístico, carcinoma, 536
Adenoidectomía, 213
Adenoma
  hepatocelular, 590
  intestino delgado, 570
  polipoides, 570-571
  productor de ACTH. *Véase* Cushing, síndrome de
  sebáceo, 350
  suprarrenal productor de aldosterona, 2727. *Véase también* Mineralocorticoides, exceso
    diagnóstico, 1897-1898
    etiología, 2728-2729, 2728*c*
    incidencia, 306, 2731*c*
    manifestaciones clínicas, 3252
  tiroides, 2713
  tóxico, 2713
  velloso, 264, 305
Adenomiomatosis, 2430
Adenopatía, retroperitoneal, 412
  torácica, 412
Adenosina
  arritmias, 1738*c*
  cinasa, deficiencia, 3016*c*
  contraindicaciones, 1747
  desaminasa, 285
  deficiencia, 2493, 2999*c*, 3376-3377
  dosis, 1738*c*
  efectos secundarios, 1723*c*, 1728*c*, 1738*c*, 1742-1743
  farmacología, 1738*c*
  receptores, 840
  taquicardia, supraventicular, 422, 1742, 3442
    venticular, 1758
  vasoconstrictor, 2090
Adhesinas, 867
  bacterianas, 867*c*, 868, 868*f*, 1167
  hongos, 867*c*, 868-869
  virales, 867-868, 867*c*
Adenovirus(es), 1381
  adherencia, 867*c*
  entéricos, 1464*f*, 1464*c*, 1467
  estereotipos, 1378
  estructura, 1326*c*, 1327*f*
  fidelidad de replicación, 1329
  identificación del laboratorio, 1333
  infecciones
    manifestaciones clínicas, 1378-1379
      conjuntivitis, 182
      diarrea, 261, 1467
      erupción, 348
      respiratorio superior, 209, 214, 217, 1378
    prevención, 1381
    receptor de trasplante, 1032*c*, 1035, 1037
  inhibición de la defensa del huésped, 873, 1332
ADH (hormona antidiurética). *Véase* Arginina-vasopresina (AVP)
ADHH (hipercalciuria hipocalcémica autosómica dominante), 2938
Adicción al oncogén, 466-467, 467*f*
Adie, síndrome, 178
Adipocitos, 2839, 2840*f*, 2857
Adiponectina, 2839, 2906
Adiposo, tejido, 2839
Adipostato, 2841
Adipsina, 2839
ADNFLE (epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante), 3053*c*
Ado-trastuzumab emtansina, 466, 466*c*, 498, 562, 565, 565*c*
Adolescencia
  espondilitis anquilosante, 2565
  requerimientos de hierro, 684
  tabaquismo, 444
ADP, receptores de antagonistas, 845-846. *Véanse también* Clopidogrel; Prasugrel; Ticagrelor
ADPEAF (epilepsia parcial autosómica dominante con manifestaciones auditivas), 3053*c*
ADPKD (enfermedad renal poliquística autosómica dominante). *Véase* Enfermedad renal poliquística, autosómica dominante
ADP-ribosilación, 3471
Adrenalectomía bilateral, 2682
α-adrenérgicos, receptores, 1892
β-adrenérgicos, agonistas
  acción, 1654, 1656, 1658*f*, 1903, 1964-1965
  asma, 1964-1965, 1967, 1967*c*
  edema pulmonar, 3336
  efectos secundarios, 58, 261, 304, 311, 1965
  EPOC, 1996, 1996*f*, 1998
  hiperpotasemia, 310-311
  seguridad, 1965
  sobredosis/envenenamiento, 3301, 3308*c*
  tolerancia, 1965
  tos, 232
  variaciones genéticas, 430
antagonistas (β bloqueadores)
  alcalosis respiratoria, 324
  aneurisma aórtico, 1918, 1919
  arritmias ventriculares, 1753
  cardiopatía isquémica, 1860*c*, 1861
  contradicciones, 1861, 1862*c*, 1869*c*, 1877, 2507
  disección aórtica, 1921
  efectos de la relación aldosterona-renina, 2730*c*
efectos secundarios, 423, 1861, 1862*c*
  alopecia, 341
  artralgias, 2617*c*
  asma, 1959
  bloque de conducción AV, 1728*c*
  cutáneos, 333, 339, 364
  disfunción, del nódulo SA, 1723*c*, 1725
    eréctil, 2818
  dislipidemia, 2897*c*
  enfermedad relacionada con el calor, 3343
  fenómeno de Raynaud, 1929
  hipoglucemia, 2886
  pérdida de cabello, 365
  xerostomía, 224
enfermedad
  arterial periférica, 1924, 1925
  cardiovascular inducida por radiación, 675
feocromocitoma, 2743
fibrilación arterial, 1747
glaucoma, 187
  agudo de ángulo cerrado, 183
  hipertensión, 1901-1902, 1902*c*
  infarto del miocardio, 1877, 1880, 1884
  insuficiencia
    aórtica, 1811
    cardiaca, 1772, 1774*f*, 1775*c*
  interacciones farmacológicas, 426, 1565, 1862*c*, 2393, 3265*c*
  miocardiopatía
    dilatada, 1782
    hipertrófica,1795-1796
  NSTEMI-ACS, 1869, 1869*c*
  palpitaciones, 249
  perioperatoria, 3449
  prevención
    migraña, 3103
    muerte súbita cardiaca, 2065
  sangrado por várices, 272, 2411
  síncope, 125
  síndrome de vómito cíclico, 256
  sobredosis/envenenamiento, 3309*c*, 3313*c*
  taquicardia
    de entrada nodal, 1739
    mediada por la vía accesoria, 1742
    sinusal inapropiada, 1736
  trastornos fóbicos, 3265
  variaciones genéticas, 430, 433
β-adrenérgicos, receptores, 433, 1892
Adrenocorticotropica, hormona (ACTH), 2662
  acción, 2654, 2663
  anticuerpos, 2473*c*
  arritmias, 2659
  deficiencias, 2473*c*, 2667*c*, 2669
  evaluación de laboratorio, 2666*c*, 2681, 2735-2736
  exceso. *Véase* Cushing, síndrome
  expresión y regulación, 2660*c*, 3511
  producción ectópica, **664**
    cáncer pulmonar, 542
    diagnóstico, 665, 2681*c*
    epidemiología, 2724*c*
    etiología, 663*c*, 664, 2724
    GI-NET, 603
    manifestaciones clínicas, 664-665
    manifestaciones de la piel, 346
    tratamiento, 665, 2727-2728
  producción eutópica, 662
  regulación de la esteroidogénesis, 2720-2721, 2720*f*, 2722*f*
  secreción, 2663, 2720
  síntesis, 2663, 2720

Biblioteca Médica Virtual

Adrenoleucodistrofia
  consideraciones genéticas, 2733, 2734*c*, 3145*c*, 3211
  diagnóstico, 3114, 3211
  genoterapia, 3377
  manifestaciones clínicas, 2734*c*, 3114, 3211
Adresinas vasculares, 478*f*
Adulto, leucemia de linfocitos T/linfoma
  consideraciones genéticas, 454*c*
  crónica, 1392
  diagnóstico, 779*f*
  HTLV-1, 770, 1331, 1391-1392
  linfomatoso, 1392
  manifestaciones clínicas, 779, 1391-1392
  manifestaciones de la piel, 352
  marcadores tumorales, 441*c*
  patología, 779-780, 779*f*
  tratamiento, 780, 1392
Adultos mayores. *Véase también* Envejecimiento.
  absceso hepático en, 957
  abuso, de anciano, 45
    y abandono, 3435-3436, 3436-3437*c*
  alteraciones de la, conducción en, 3422-3424, 3424*c*
    memoria en, 3431, 3431*f*
  anemia en, 689
  apendicitis en, 2300
  artritis reumatoide en, 2540
  asistencia médica administrada en colaboración, 3421-3422
  asma en, 1969
  atención centrada en el paciente, 3422, 3422*c*
  cáncer en, 3427-3428
  comorbilidades en, 3419*f*, 3420
  convulsiones en, 3055, 3055*c*
  cuidados, al final de la vida, 3437. *Véanse también* Cuidados al final de la vida; Cuidados paliativos
    paliativos, 3437
  deficiencia de vitamina D, 3429
  delirio en, 48, 3431-3432, 3432*f*, 3432*c*. *Véase también* Delirio
  demencia en, 3431-3432. *Véase también* Demencia
  demografía de, 3420, 3420*f*, 3421*f*
  diabetes mellitus en, 2874, 3425
  dosis de levotiroxina en, 2702
  enfermedad, inducida por fármacos en, 424-425
    musculoesquelética en, 2618, 2626
    relacionada con el calor en, 3343
  gestión de medicamentos en, 3430-3431, 3430*c*
  habilidades para la toma de decisiones en, 3422, 3423*c*
  hemoglobina/hematócrito en, 387*c*
  hepatitis en, 2363
  hiperlipidemia en, 3427
  hipernatremia en, 302
  hipertensión en, 3425
  hipotermia en, 3338, 3341
  incontinencia urinaria en, 3432-3434, 3433*f*, 3434*c*, 3435*f*, 3436*c*
  interpretación de prueba diagnóstica en, 3424-3425
  olvido benigno de, 153
  PD en, 3431. *Véase también* Enfermedad de Parkinson
  pérdida, de audición en, 202, 202*f*
    involuntaria de peso en, 270
  polifarmacia en, 3429-3431, 3430*c*
  prevención en, 3425
  pruebas de detección en, 27
  regulación de peso en, 270
  requerimiento de agua de, 2303
  salud bucal, 225
  soporte nutricional optimizado en, 2328
  tapón de cerumen en, 203
  temor a caer en
    causas de, 3430*c*
    epidemiología de, 143
    epidemiología e impacto de 3428, 3428*f*, 3429*c*, 3430*c*. *Véase también* Otoño(s)
    factores de riesgo para, 146, 146*c*
    gestión de, 3428-3429, 3429*c*
    valoración de, 3428, 3428*f*
  transiciones en la atención, 3421, 3421*c*
  trastornos de la olfacción en, 196, 196*f*, 199
  trastornos del sueño en, 3434-3435, 3436*c*
  tratamiento de artrosis en, 3427
  uso de, antidepresivos en, 3270
    fármacos en los, 424-425
  valoración de, 3422-3425, 3423*c*, 3424*c*
Adventicia, 1652, 1653*f*
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 885
Aedes sp., mosquitos
  adaptación al entorno urbano, 3403
  cambio climático, 904-905, 906*f*
  dengue, 1504, 1508, 3402-3403
  encefalitis equina, 1502
  fiebre, amarilla, 1508
    de Rift Valley, 1507
  infección por, Chikungunya, 1498
    virus, de Jamestown Canyon, 1502
      La Crosse, 1502
  virus del Zika, 1499, 3403-3404
AE1 (intercambiador 1 aniónico), 308
AED (desfibrilación externa automática), 2063
AED. *Véase* Antiepilépticos, fármacos (AED)
Aerofagia, 283
Aerofobia, 995, 1486
Aeromonas sp., infecciones
  celulitis, 936
  epidemiología, 261, 1138
  herida por mordedura de animal, 1019
  manifestaciones clínicas, 262*c*, 881, 1136
  tratamiento, 936, 1136, 1136*c*
AF. *Véase* Fibrilación auricular (AF)
AF, amiloidosis, 804, 808. *Véase también* Amilosis afatinib
  acción y objetivos, 465*c*, 493, 493*f*, 494*c*
  cáncer de pulmón, 493, 494*c*, 551, 551*c*
  efectos secundarios, 494*c*
Afagia, 249
Afamelanotida, 377, 2996
Afasia, 158
  AD, 3108
  aislamiento, 159*c*, 160
  alexia pura sin agrafia, 159*c*, 160
  Broca, 159, 159*c*
  conducción, 159, 159*c*
  cuidado del paciente, 166
  exploración clínica, 158, V2
  fluida transcortical, 159, 159*c*
  global, 159-160, 159*c*
  jergafasia, 158
  manifestaciones clínicas, 159*c*
  primaria progresiva, 161
  primaria semántica, 161
  progresiva, V2
  subcortical, 161
  transcortical fluida, 159, 159*c*
  Wernicke, 158-159, 159*c*
Afemia, 160
Aféresis, 811
Aféresis LDL, 2902
  ácidos grasos omega-3, 2901. *Véase* Ácidos grasos omega-3
  adultos mayores, 3427
  estatinas, 2902. *Véase* Estatinas
  hipertrigliceridemia grave, 2901
  modificaciones de estilo de vida, 2901
  síndrome metabólico, 2908
Afferent, síndrome de, 2237
Aflatoxina, 462
Aflatoxina B1, 579*f*, 580 Aflatoxina, 462
Aflibercept, 188
AFP. *Véase* α fetoproteína (AFP)
África subsahariana
  atención primaria de la salud, 3410
  esperanza de vida, 3407*f*
  trabajadores de la salud y carga de la enfermedad, 3407, 3407*f*
Aftosas, úlceras
  etiología, 231
  IBD, 2268
  infección por VIH, 1435, 1436*f*
  prevención, 403
  recurrentes, 220, 222*c*
Agammaglobulinemia, 2251*c*, 2495*f*, 2496, 2512
Agenérico, 2836*c*
Agenesia pancreática, 3353*c*
Agenesia sacra, 3442
Agenesia/disgenesia renal, 3442
AGEP. *Véase* Erupción generalizada aguda/pustulosis exantemática (AGEP)
Aggregatibacter sp., 1134, 1135*c*. *Véase también* Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
Aggrenox, 846
Agitación en paciente terminal, 63*c*
Agkistrodon piscivorus, mordedura, 3316-3317*c*. *Véase también* Serpiente, mordedura
Aglutinación, 380
Agnosia, visual de objetos, 163, 3071, 3073
α_1-agonistas adrenérgicos, 3308*c*
α_2, agonistas adrenérgicos, 183, 3286, 3309*c*, 3449-3450
Agonistas, del ácido γ-aminobutírico (GABA), 258
Agorafobia, 3263
Agotamiento por calor, 3344-3345
Agotamiento térmico con deshidratación, 3344
agr, gen, 1073
AGR2, mutación del gen, 2260*c*
Agrafia, 158
Agramática, afasia primaria, 161
Agramatismo, 159
Agranulocitosis, 220
Agrecán, 2970
Agrina, 3233-3234*f*, 3234
Agrobacterium sp., 505
AgRP. *Véase* Agutí, péptido relacionado con el (AgRP)
Agua
  corporal total, 2097, 2098*f*
  desplazamiento de, 2322*c*
  ingesta recomendada de, 2307*c*
  pérdida de, 294, 299, 2303
  privación de, 301
    pruebas de, 295
  requerimientos de, 2303
  transporte renal de, 2097, 2098*f*
Aguda, fiebre reumática. *Véase* Fiebre reumática
  lesión pulmonar (ALI), 813-814, 2031, 2032*f*, 2033. *Véase también* Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS)
  lesión renal (AKI), **2099**
    choque séptico, 2047
    complicaciones, **2108**
    consideraciones globales, 2099
    crisis renal, 2551, 2555, 2559
    después del trasplante, 2419

Biblioteca Médica Virtual

diagnóstico
biomarcadores, 2107-2108
biopsia renal, 2107
estudios de imagen, 2107
exploración física, 2104, 2105
insuficiencia renal, 2107
resultados de laboratorio de sangre, 291*c*, 2104, 2105*c*, 2106-2107
resultados de orina, 291*c*, 2105*c*, 2106, 2106*f*
epidemiología, 2099
estrategia para el paciente, 290*f*, 291
etiología y fisiopatología
envenenamiento, 3318
hipopotasemia, 306
intrínseca, 291-292, 2099*f*, 2101, 2101*f*
isquemia, 291-292, 2102, 2102*f*, 2105*c*
nefropatía por ácido úrico, 3000, 3001
nefrotoxinas, 291-292, 2103, 2105*c*
posrenal, 291, 2104, 2104*f*, 2105*c*
prerrenal, 291, 2099-2101, 2099*f*, 2100*f*, 2105*c*
septicemia asociada, 2105*c*
incidencia, 2099
leptospirosis, 1293
manifestaciones clínicas, 289*c*, 2104, 2105*c*
hipernatremia, 304
hiponatremia, 299
trastornos del volumen del líquidos, 297
paciente crítico, 2029
paludismo, 1580, 1587
prevención, 2108-2110
pronóstico, 2111
receptor de trasplante, 2129
sarcoidosis, 2603
tratamiento, **2108**
azotemia prerrenal, 2108-2109
indicaciones para iniciar la diálisis, 2110-2111
intrínseco, 2109
medidas de apoyo, 2109*c*, 2110-2111
pincipios, 2108, 2109*c*
posrenal, 2109-2110
síndrome de cirrosis y cirrosis hepatorrenal, 2109
leucemia linfocítica (ALL), 757
bases genéticas, 454*c*
consecuencias tardías, 676, 678*c*
diagnóstico, 758, 758*c*, 759
enfermedad residual mínima, 759-760, 760*c*
epidemiología, 757
etiología, 757-758
frotis de sangre periférica, 758
hiperleucocitosis, 517
infecciones, 502*c*, 503, 504*f*, 504*c*, 506, 507
linaje de linfocitos, B, 758, 759*c*, 3378
T, 758, 759*c*
linfadenopatía, 412
precursores T tempranos, 759
pronóstico, 760
subtipos, inmunitarios, 758-759, 759*c*
morfológicos, 758
trastornos congénitos, 757
tratamiento, 497, 821, 821*c*
consecuencia, 761*c*
enfermedad del sistema nervioso central, 761-762
genoterapia, 3378
HSCT, 762, 821, 821*c*
mantenimiento, 761
opciones inmunoterapéuticas, 762-763, 762*c*
principios, 760
profiláctico del SNC, 760-761
regímenes, 760, 761*f*
leucemia mieloide (AML), **739**. *Véase también* Leucemia aguda, promielocítica (APL)
bases genéticas, 453*c*, 740-741, 740*c*, 741*c*, 2484, 3474
células madre cancerosas, 472
clasificación, 740-742, 740*c*
etiología, 739-740
frotis de sangre periférica, 743, 744*f*
hiperleucocitosis, 517
incidencia, 739
infecciones, 502*c*, 504*c*, 506, 747
manifestaciones, clínicas, 743
de la piel, 352
mielodisplasia, 730
monocitopenia, 402
mutación, CEBPA, 741
de nucleofosmina, 741
pronóstico, 742-743, 742*c*
segunda neoplasia en sobrevivientes de cáncer, 678, 740
signos inmunofenotípicos, 741-742
tratamiento, **743**
agentes de investigación, 747*c*
algoritmo, 760
consecuencias tardías, 678*c*
cuidados de apoyo, 748
posterior a la remisión, 745-746
quimioterapia de inducción, 744-745
valoración previa al tratamiento, 743, 745*c*
pancreatitis, **2438**
acercamiento al paciente, 2433, 2439
activación de la enzima pancreática, 2439
cálculos biliares, 2200-2201
características morfológicas, 2440*c*
complicaciones, 2443-2444, 2444*c*
consideraciones genéticas, 2439
diagnóstico, 2440
CT, 2440*c*, 2441*f*, 2442*f*
endoscopia, 2207, 2434*c*
ERCP, 2443*f*
estudio de imagen, 2434*c*, 2435-2436, 2443
estudios de laboratorio, 2433, 2434*c*, 2439-2440
diagnóstico diferencial, 2440
epidemiología, 2423
etiología, 2438-2439, 2438*c*
exploración física, 2439
fases, 2441
grave, 2441, 2441*f*, 2441*c*, 2442*f*
incidencia, 2438
infección por VIH, 1438, 2444
intersticial, 2439, 2440*c*, 2441
manifestaciones clínicas, 2445
dolor abdominal, 84, 84*c*, 2439
hipocalcemia, 2937
hipovolemia, 297
lesión renal aguda, 2099
náusea y vómito, 254
necrosis grasa, 352
necrotizante. *Véase* Pancreatitis necrotizante
patogenia, 2439
recurrente, 2444
relacionados con fármacos, 2439
trastorno por uso de alcohol, 2438, 3280
tratamiento, 2442-2443
valoración de la gravedad, 2443
Agudeza visual, 130, 132, 178, 178*f*, 3027
Agudo
estado confusional. *Véase* Delirio
infarto del miocardio (AMI). *Véase* Infarto del miocardio (MI)
rechazo celular, 1798, 2021
síndrome, de VIH, 1406, 1429, 1429*f*, 1429*c*. *Véase también* Infección por VIH
torácico, 693, 694
Aguja fina, biopsia de aspiración con, 413, 481, 2717
Aguja gruesa, biopsia con, 481
Agujero magno, síndrome, 3174
Agutí, péptido relacionado con el (AgRP), 2839, 2840*c*, 2841, 2841*f*
AH, amiloidosis. *Véase* Amiloidosis
Ahlstrom, síndrome, 2842*c*
AHO (osteodistrofia hereditaria de Albright), 2699*c*, 2940, 2940*c*, 3353
aHUS (síndome urémico hemolítico agudo), 717-718, 827*f*, 2132
AIDP (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda), 3226, 3226*c*, 3227*c*
AIN. *Véase* Nefritis intersticial aguda (AIN)
Ainhum, 3330
AION (neuropatía óptica isquémica anterior), 184-185, 185*f*
AIP, mutación del gen, 2674, 2751
AIP. *Véase* Porfiria aguda intermitente (AIP)
Aire
falta de, 226, 227*f*
flujo de
EPOC, 1991*c*, 1992
pulmón, 1945-1946, 1947*f*, 1951
AIRE, mutación del gen
consideraciones globales, 2760, 2938
síndrome de APECED, 1530, 2498, 2512, 2733, 2756
AIS. *Véase* Andrógenos, síndrome de insensibilidad a (AIS)
Aislamiento inverso, 510
AIT (tirotoxicosis inducida por amiodarona), 2710
Ajo, 408*c*
AK (adenilato ciclasa), deficiencia, 713*c*
AK2, mutación del gen, 398
AKI. *Véase* Aguda, lesión renal (AKI)
AKR1C2, mutación del gen, 2765
AKT, 3473
vía, en melanoma, 525*f*, 526
AKT, mutación del gen
cáncer(es), asociados, 453*c*
pulmonar, 539*f*, 540*c*
melanoma, 526
síndrome de Cowden, 2747*c*, 2755
AL, amiloidosis, **805**. *Véase también* Amiloidosis
diagnóstico, 350, 805*f*, 806-807, 806*f*, 2145-2146
diferencial, 2135*c*, 2136*c*
etiología e incidencia, 805
manifestaciones clínicas, 805-806, 806*f*, 3163
patogénesis, 2145-2146
tratamiento, 807, 2146
ALA (ácido 5-aminolevulínico), 373
ALA-deshidratasa, 2986*c*, 2987, 2989
porfiria por deficiencia de, 2985*f*, 2985*c*, 2986, 2986*c*, 2989-2990
ALAD, gen, 2986*c*
ALAS, mutación del gen, 2986*c*, 2987, 2990, 2993
ALA-sintasa, 2986*c*, 2987, 2988-2989, 2995
Alanina aminotransferasa (ALT)
alcoholismo, 2400, 2400*c*
hepatitis viral, 2350*f*, 2353*f*, 2359
hepatitis, 2397
infección crónica HBV, 2377
SLE, 2515
valoración, 2339, 2341*c*
Albendazol
acción, 1556

Biblioteca Médica Virtual

efectos secundarios, 1556, 1558*c*
embarazo y lactancia, 1558*c*
estrongiloidiasis, 1628
farmacología, 1556
neurocisticercosis, 1015
Albers-Schonberg, enfermedad, 2962
Albinismo, 343, 530, 3016*c*
Albúmina
suero
edema, 240
hipercalcemia, 313
valoración nutricional, 2322, 2322*c*, 2326
urinaria, 292-293, 2111, 2113. *Véase también* Microalbuminuria
Albuterol, 311, 3308*c*
Alcaligenes xylosoxidans. *Véase Achromobacter xylosoxidans*
Alcalina, terapia, 321-322. *Véase también* Bicarbonato, terapia con
Alcaloides ergóticos, 1929, 3301, 3308*c*
Alcalosis metabólica, 321-322
características clínicas de, 322
diagnóstico diferencial de, 321-322
etiología de, 321-322, 321*c*
nomograma acidobásico, 316*f*
patogénesis de, 321
respuestas compensatorias en, 316*c*
trastornos acidobásicos mixtos, 316*c*, 316
tratamiento de, 322
Alcalosis respiratoria, 323-324
diagnóstico, 324
etiología, 323-324, 323*c*
hipoxia, 235
nomograma acidobásico, 316*f*
respuesta compensatoria, 316*c*
trastornos acidobásicos mixtos, 316, 316*c*
tratamiento, 324
Alcaptonuria, 3016*c*, 3019
Alcohol, **3277**. *Véanse también* Alcohol, uso de; Alcoholismo
absorción, 2405, 3278
acción, 3259*c*
efectos conductuales, 3278-3279, 3278*c*
farmacología, 3278
isopropílico, envenenamiento, 319
interacción farmacológica, 1049*c*
para manos, 1025
metabolismo, 3278, 3278*f*
suspensión. *Véase* Suspensión del alcohol
tolerancia, 3279
toxicidad del paracetamol, 427
uso de
afectación ocular, 193
anemia, 392
cáncer
cabeza y cuello, 533, 3280
esofágico, 566, 3280
mama, 555, 3280
carcinoma hepatocelular, 579-580, 579*f*
consideraciones
genéticas, 3281
globales, 3283
defecto testicular, 2779
deficiencia, 2309
definición, 3169, 3281*c*
detección, 22, 25*c*, 2334, 2334*c*
diagnóstico, 3280-3281, 3281*c*
disfunción
cognitiva, 3112, 3278
eréctil, 2818
olfativa/gustativa, 198
sexual, 3280
testicular, 2779
efecto(s), cardiovascular, 3280
hematopoyéticos, 3280
embarazo, 3280
enfermedad, cardiovascular, 1788, 3280
dental, 219
epidemiología, 3280-3281, 3283
hepatitis, 279. *Véase* Enfermedad hepática alcohólica
hipertensión, 1901, 1901*c*
hipoglucemia, 2886
hiponatremia, 300
hipotermia, 3339
insuficiencia pancreática, 265
intoxicación, 144
náusea y vómito, 254
palpitaciones, 249
pancreatitis, 2438, 2445, 3280
pérdida involuntaria de peso, 271
prevalencia, 2405
riesgo de cáncer, 445*c*, 3280
salud de la mujer, 2827
toxicidad del paracetamol, 427, 2372
trastorno(s), del sueño, 173, 3279
gastrointestinal, 272, 3280
Alcohólica, cetoacidosis, 300, 318
Alcoholismo, **2399**
cirrosis, 2405-2407, 2422
consideraciones globales, 2399
diagnóstico, 2341*c*, 2400, 2400*c*, 2406, 2980*c*
etiología, 2399
factores de riesgo, 2334, 2334*c*, 2399, 2399*c*
fetal, síndrome, 3280
hepatitis, 2363, 2400, 2400*c*
manifestaciones clínicas, 2400, 2406, 2406*f*
patogénesis, 2399, 2405-2406, 3280
patología, 2399-2400
tratamiento, 2400, 2406-2407
abstinencia al alcohol, 2338, 2406
algoritmo, 2401*f*
ALDEN (algoritmo de causalidad farmacológica para necrólisis epidérmica), 370
ALDH7A1, mutaciones en el gen, 3064
Aldolasa de fructosa 1,6-difosfato, deficiencia, 3010*f*, 3011*c*, 3012*c*, 3015
Aldosterona
acción, 296, 304, 305, 2093*f*, 2096
antagonistas, 1902*c*, 1903
exceso. *Véanse* Aldosteronismo curable con glucocorticoides (GRA); Hiperaldosteronismo
regulación del sodio, 2098
relación a la actividad de la renina plasmática, 1897
sintasa, 3354
síntesis, 2719*f*, 2723, 2724*f*
trastornos del potasio, 305
Aldosterona-renina (ARR), relación, 1897, 2729, 2730*c*
Alectinib, 464, 551-552
Alelo(s), 3357
asociación, 3364
exclusión, 793, 2469, 3362
frecuencia, 3365, 3365
pérdida de, 572
silvestre, 3357
Alemtuzumab
acciones y objetivos, 465*c*, 497*c*, 3197
efectos secundarios, 509, 519, 522, 2703, 3197
immunosupresión, 2128
mielodisplasia, 732
MS, 3197
síndrome hipereosinófilo (HES), 791
Alendronato
acción, 2953-2954
efectos secundarios, 2955
enfermedad de Paget, 2962, 2962*c*
manejo/prevención de la osteoporosis, 2806, 2953-2955, 2954*f*, 2959
prevención, 2954*f*
Alergia(s), al maní, 2507
al material de prótesis dentales, 198
Alérgica(s)
conjuntivitis, 182
dermatitis de contacto. *Véase* Dermatitis de contacto alérgica
nefritis intersticial, 2103, 2158, 2158*f*. *Véase también* Nefritis intersticial aguda
sinusitis micótica, 211
vasculitis, 403
asma, 1958, 1959
eosinófilos, 402-403
reacciones. *Véase* Hipersensibilidad, reacciones
Alexia, 158, 159*c*, 160
Alfentanilo, 1558*c*, 2035
ALG (globulina antilinfocítica), 2129
Algínico, ácido, 258
Alglucosidasa alfa, 3014
Algodonosa, mancha, 183*f*, 2961, 2961*f*
Algoritmo de causalidad farmacológica para necrólisis epidérmica (ALDEN), 370
Alimentación al seno materno
consumo de agua, 2303
durante el tratamiento, de SLE, 2524
de TB, 1256
masa mamaria, 557
transmisión del VIH, 1402
tratamiento antibacteriano, 1046, 1047*c*
uso de AED, 3068
Alimentación, trastornos de
anorexia nerviosa, 254, **3274**
bulimia nerviosa, 220, 254, 307, **3274**
diarrea, 265
estreñimiento, 269
examen físico, 2320
hipopotasemia, 307
relacionados con el sueño, 174, 3512
trastorno, de atracones, 3274
de rumia, 254, 3273
evitativo o restrictivo de la ingesta de alimentos, 3273-3274
Alimentación y consumo de alimentos, trastorno, 3273-3274
Alimentos, cuestionario sobre la frecuencia, 2308
enfermedad relacionada con los
bacteriana, 962-963, 964*c*
B. cereus, 962, 964*c*
C. botulinum, 1106
C. jejuni. *Véase Campylobacter*, infecciones
C. perfringens, 962, 964*c*, 1110-1111
E. coli. *Véase Escherichia coli*, infección intestinal
L. monocytogenes, 1101
S. aureus. *Véase Staphylococcus aureus*, infecciones transmitidas por alimentos
Salmonella. *Véase Salmonella*, infecciones, gastroenteritis
Shigella. *Véase Shigella*, infecciones
V. cholerae. *Véase* Cólera
V. parahaemolyticus, 964*c*, 1190-1191, 1190*c*
V. vulnificus, 1190*c*, 1191
Yersinia spp., 1206
diagnóstico diferencial, 261, 262*c*
diarrea, 261, 962-963, 964*c*. *Véase también* Diarrea, infecciosa
envenenamiento por ciguatera, 3322-3323
infección diarreica por mariscos, 3323
intoxicación, por ácido domoico, 3323

Biblioteca Médica Virtual

por escombroides, 3324
paralítica por mariscos, 3323
transmitida por nematodos. *Véase* Nematodos/infecciones por nematodos
viral, 262*c*, 962-963
lista de intercambio, 2308
obesidad, consumo de, 2841
Aliskiren, 1774, 1902-1903, 1902*c*
ALK, inhibidores adicionales, 464, 551-552. *Véase también* Fármacos específicos
ALK, mutación del gen
cáncer pulmonar, 432*c*, 433, 460, 539, 539*f*, 540*c*, 551-552
linfoma anaplásico de células grandes, 772
ALL. *Véase* Leucemia linfoide aguda (ALL)
Allen, prueba de, 1669
Almizclado de almizcle, 375, 376*c*
Almotriptán, 3100, 3101*c*, 3102*c*
Aloanticuerpos, 810-811, 810*c*
pantalla de, 811
Alodinia, 65, 139, 3165
Alogliptina, 2866*c*
Aloinmunización, 809, 811, 814
Alopecia, **340**
androgenético, 341
andrógeno, 2799
areata, 341, 341*c*, A4
cicatrización, 340
definición, 325*c*
inducida por fármacos, 341, 365, 501
liquen plano, 334
tratamiento, 341*c*
traumática, 341
Alopurinol
ácido úrico, 2172, 3001
efectos secundarios
consideraciones genéticas, 364
cutáneos, 338, 340, 347, 366, 2633
fiebre, 118
hepáticos, 2370*c*
hipersensibilidad, 367. *Véanse también* Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)
SJS o TEN, 347, 368, 2633. *Véase también* Stevens-Johnson, síndrome de (SJS); Tóxica, necrólisis epidérmica (TEN)
vasculitis, 2588, 2617*c*
interacciones entre fármacos, 425*c*, 426, 2633
6-mercaptopurina, 488*c*
teofilina, 1965
variantes genéticas y respuestas, 432*c*
Alorreactividad indirecta, 2485
Alosetrón, 267, 605, 2282, 2282*c*
Alostasis, 168
Alotipos, inmunoglobulinas, 793
ALP. *Véase* Fosfatasa alcalina (ALP)
Alpha-1,3-galactosa, 2506
Alphavirus (togavirus), infecciones
distribución geográfica, 1496-1497*c*
encefalitis, 1502-1503
enfermedad por virus del Zika. *Véase* Zika, virus, enfermedad por
infección por virus
Barmah Forest, 943, 1499
Chikungunya. *Véase* Chikungunya, infección por
Sindbis, 1499
Ross River (poliartritis epidémica), 943, 1499
síndromes clínicos, 1491*c*, 1497
Alport, síndrome de, **2977**
biopsia renal, 2147, A3
consideraciones genéticas, 205*c*, 2132, 2147, 2977
diagnóstico, 2147, 2977
forma, 2977
incidencia, 2981
manifestaciones clínicas, 203, 2135*c*, 2136, 2146-2147
pérdida de la aducción, 203, 205*c*
tratamiento, 2147
Alprazolam
depresión, 57
efectos secundarios, 57
farmacología, 3266*c*
interacciones farmacológicas, 1558*c*
sobredosis/envenenamiento, 3310*c*
trastorno, de ansiedad, 3266*c*
de pánico, 3263
Alprostadilo, 2821
Alquilantes, fármacos, 442, 487*c*. *Véase también* Fármacos específicos
acción, 486
cáncer de mama, 565
carcinógenos, 445*c*, 739, 740
efectos secundarios, 486, 487*c*, 507, 1789
anemia, 392, 725*c*
convulsiones, 3056*c*
esterilidad, 677
pérdida de cabello, 365
pulmonar, 676
trombocitosis esencial, 739
Alquitrán, 340*c*
ALS. *Véase* Amiotrófica, esclerosis lateral (ALS)
ALS/parkinsonismo/demencia de Guam, 3114
Alsin, 3143, 3144*c*
ALT. *Véase* Alanina aminotransferasa (ALT)
Alteplasa (rtPA)
accidente isquémico, 2030, 3081, 3081*c*
acciones, 857
contraindicaciones, 1879
embolectomía pulmonar, 1916
estructura de dominio, 857, 857*f*
indicaciones, 857
infarto del miocardio, 1878-1879
isquemia aguda de las extremidades, 1926
tratamiento dirigido por catéter, 1916
Alteraciones electrolíticas. *Véase también* Trastornos específicos
delirio, 149-150
hipotermia, 3340
nutrición entérica, 2329
Alucinaciones
acidosis respiratoria, 323
demencia con cuerpos de Lewy, 3119
enfermedad de Parkinson, 3130
hipnagógicas, 171
hipnóticas, 171
quimiosensitivas, 198
Alucinógenos, 3290
Alucinosis peduncular, 3072*f*, 3074
Aluminio, toxicidad
efectos, neurológicos, 3113, 3299
pulmonares, 1980
respuesta a la eritropoyetina, 689
Alveolar
colapso, 2033
ecuación de gas, 1948
hemorragia, difusa, 233
hipoventilación, 2026
inundación, 2026
Alveolitis alérgica extrínseca. *Véase* Neumonitis por hipersensibilidad
Alvimopan, 70
Alzheimer, enfermedad de (AD), **3108**
anatomía funcional, 152, 164*f*
características clínicas, 153, **3108**
afasia, 160, 161
depresión, 3268
disfunción olfatoria, 196, 197
pérdida, de la memoria, 165
involuntaria de peso, 271
síndrome, de Balint, 162
del lóbulo frontal, 165
consideraciones genéticas, 153*c*, 3047-3048, 3109-3111
demencia con cuerpos de Lewy, 3119. *Véase también* Demencia con cuerpos de Lewy
diagnóstico diferencial, 152*c*, 3108-3109
epidemiología, 3108, 3109
fisiopatología
Aβ priones, 3044, 3045
factores genéticos, 3372
molecular, 153*c*
péptidos Aβ, 804, 3109, 3153
imágenes, 155*f*, 156*f*, 3108-3109
incidencia, 3108
muertes, 48*c*
mujeres, 2824, 2824*f*
patología, 153*c*, 3109, 3110*f*
PD, 3108
síndrome de Down, 3109-3110
sintomática temprana, 3108
tratamiento, 157, 3111-3112
AMA (anticuerpos antimitocondriales), 2408
AMAN (neuropatía axónica motora aguda), 3226, 3226*c*, 3227*c*
Amantadina
acción, 1333, 1338-1339
disfunción sexual relacionada con SSRI, 3270
efectos secundarios, 1339, 1380, 3128
farmacología, 1338-1339
fatiga MS, 3200
gripe (influenza), 1335*c*, 1380
PD, 3128, 3131
profilaxis de la gripe, 1335*c*, 1338-1339, 1432*c*
resistencia, 1335*c*, 1338
Amaurosis
congénita. *Véase* Leber, neuropatía óptica hereditaria de (amaurosis congénita)
fugaz, 183-184, 3072
Ambliopía, 191
Amblyomma spp., garrapatas, 1197, 1302, 1305, 2506. *Véase también* Garrapatas, enfermedades transmitidas por
Ambrisentan, 1940, 1941*c*
Ameba, vida libre. *Véanse Acanthamoeba*; *Balamuthia*; *Naegleria*
Amebiasis
absceso hepático. *Véase* Amebiano, absceso hepático
cutánea, 355
diagnóstico, 1571-1572, 1572*f*
diferencial, 1572, 2267
epidemiología, 1569
intestinal, 261, 262*c*, 1571, 2267
manifestaciones clínicas, 1553, 1555*c*, 1571
patogénesis, 1569, 1571*f*
periodo de incubación, C5
prevención, 1573
tratamiento, 1563, 1564, 1568, 1572-1573, 1573*c*
viajeros, 962*c*
Amebomas, 1570, 1571
Amegacariocítica, trombocitopenia, 826
Amelogénesis imperfecta, 220
Amenamevir, 1342
Amenorrea
diagnóstico, 2795, 2796*f*
eje hipotálamo-hipófisis-gónada, 2795, 2795*f*
etiología, 501, 2257*c*, 2796-2797

Biblioteca Médica Virtual

primaria, 2795
secundaria, 2795
tratamiento, 2795, 2797
American Society of Anesthesiologists, clasificación del estado físico, 2285*c*
AMH (hormona antimulleriana), 2762, 2788, 2791
AMH, gen, 2762
AMI (infarto agudo del miocardio). *Véase* Infarto del miocardio (MI)
AMI, cociente de verosimilitudes para, 78*f*
Amígdalas de color anaranjado, 1667
Amigdalectomía, 213, 407
Amigdalitis, 218
Amigdalohipocampectomía, 3065
Amikacina
acción, 1042, 1043*c*
efectos secundarios, 1053, 1273-1274
embarazo y lactancia, 1047*c*
indicaciones, 1051*c*, 1053
infección(es)
A. baumannii, 1161*c*
enterobacter, 1156
extraintestinales por *E. coli*, 1151
gram-negativos, 1148
Klebsiella, 1155
nocardia, 1219
P. aeruginosa, 913*c*, 1169*c*
proteus, 1156
micobacterias no tuberculosas, 1278, 1279
neumonía asociada a la asistencia médica, 865*c*, 917*c*
pacientes con neumonía, 865*c*, 913*c*
resistencia, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1060, 1151
TB, 1276-1277
resistente a multifármacos, 1255*c*
Amilasa
líquido de ascitis, 284, 2434, 2434*c*
suero, 2449
Amilina, agonistas de, 2866*c*
Amilo, nitrito de, S3
Amilo/butilo, nitrato de, 2820
β-Amiloide, 3042, 3043, 3513
Amiloides, placas, 153*c*, 3044, 3151
amiloidosis, 804
enfermedad neurodegenerativa, 3044
Amiloidosis, **803**
AA. *Véase* AA amiloidosis
Aβ, 804
Aβ2M, 804, 804*c*, 809
AF, 804, 808
AH, 804*c*
AL. *Véase* AL, amiloidosis
ATTR, 804*c*, 808
biopsias de la mucosa del intestino delgado, 2251, 2251*c*
cardiaco, **1793**
bloqueo de la conducción AV, 1728, 1728*c*
diagnóstico
biopsia, 1793, 1793*f*
CMR, 1701, 1703*f*
ecocardiografía, 1792*f*, 1793
disfunción del nódulo SA, 1724
epidemiología, 1792
manifestaciones clínicas, 1792
transtiretina, 1792
tratamiento, 1695
clasificación, 804, 804*c*
consideraciones globales, 808
diagnóstico, 804, 805*f*, 3163
familiares, 804*c*, 808
gammapatía monoclonal de importancia incierta, 807
IBD, 2269
lepra lepromatosa, 1263
liquenoide, 350
localizado, 804*c*
macular, 350
manifestaciones clínicas, 804-805
cutáneas, 350, 353-354
diarrea, 265
esplenomegalia, 415
gastroparesis, 256
hiperpotasemia, 309
neuropatía, 3212
ocular, 179
proteinuria, 293
renal, 2135*c*, 2136*c*, 2145, A3
mieloma múltiple, 807, 1793, A8
nodular, 350
patogénesis, 805, 3163
pronóstico, 1793
proteína precursora de amieloide, 804, 804*c*
renal, 2145-2146
senil, 1724, 1793
sistémico, 804*c*
tratamiento, 807, 1793, 2146
Amilopectinosis (tipo IV GSD), 3011*c*, 3013
consideraciones genéticas, 3144*c*
demencia, 3146
diagnóstico, 3146
diferencial, 2590, 3143, 3146
disfagia, 251, 253
epidemiología, 3143
familiar, 3143, 3144*c*, 3359
inicio juvenil, 3145*c*, 3147
manifestaciones clínicas, 3142-3143
Parkinson, 3146
patogénesis, 3146
patología, 3142, 3143*f*
tratamiento, 3049, 3146-3147, 3490, 3527, 3528*f*
Amilolíticas, enzimas, 2437
Amilorida
acción, 2093*f*, 2096
ascitis, 284
diabetes insípida asociada al litio, 303
efectos secundarios, 310
exceso de mineralocorticoides, 2729
hipertensión, 1901, 1902*c*
interacciones farmacológicas, 426
síndrome de Liddle, 308, 2730
Aminas aromáticas, 445*c*, 1981
Aminoácidos
análisis, 3018
dibásicos (intolerancia proteínica lisinúrica), 2094*c*, 3021*c*
esenciales, 2303, 3015
funciones, 3015
hiperpotasemia, 308
tipos, 3015
transporte renal, 2091*f*, 2096
trastornos del metabolismo, 3015, 3016-3017*c*
Aminoaciduria(s), 3021
dicarboxílica, 3021*c*
Aminoacil-tRNA histidil sintetasa, 2473*c*
Aminoacil-tRNA sintetasa, 2473*c*
Aminobenzoico, ácido y ésteres, 376*c*
γ-aminobutírico, ácido (GABA), 167, 168*f*, 3016*c*, 3278
agonistas del (GABA), 258
receptor de (GABA), anticuerpos contra, 669*c*, 671, 994
ε-Aminocaproico, ácido
deficiencia de C1INH, 2502
DIC, 836
efectos secundarios, 308
enfermedad de Von Willebrand, 829
hemofilia, 832
trombocitosis, 739
Aminofilina, 249, 325, 1965, 1968
Aminoglucósidos
acción, 1042, 1043*c*, 1044*f*, 1053
efectos secundarios, 1048*c*
hipopotasemia, 305
miastenia grave, 3235
nefrotoxicidad, 1053, 2103
pérdida de la audición, 202, 3478, 3486
endocarditis infecciosa, 926-927
indicaciones, 1054
infecciones
pacientes con cáncer, 509
por enterococos, 1092-1093, 1093*c*
osteomielitis, 946*c*
resistencia
enterococos, 926-927, 1094
mecanismos, 1043*c*, 1058*c*, 1059*f*, 1060
micobacterias, 1250
tuberculosis, 1272*c*
5-Aminolevulínico, ácido (ALA), 373
4-Aminopiridina, 3199
Aminosalicílico, ácido, 1255*c*
Aminosidina. *Véase* Paromomicina
Aminotransferasa(s), 279, 2339, 2341*c*
Amiodarona
acciones, 1721*c*
arritmias, 1738*c*
ventriculares, 1754, 1758, 1759, 2063, 2064*f*
cambios en el EGG por, 1682*f*
dosis, 1738*c*
efectos secundarios
antiarrítmicos, 1738*c*, 1754
cutáneos, 347, 365
fototoxicidad, 376*c*
hepatotoxicidad, 2369, 2370*c*, 2373, 2402*c*
neuropatía óptica, 185
neuropatía, 3216-3217, 3218*c*
parkinsonismo secundario, 3122
proarrítmico, 1753
pulmonar, 2001
tirotoxicosis, 1789, 2710
trombocitopenia, 824*c*
farmacología, 1738*c*
fibrilación auricular, 1749
interacción farmacológicas
antagonistas de los conductos de calcio, 421*c*
daclatasvir, 2393
digoxina, 425*c*
inhibidores de la proteasa, 421*c*
quinidina, 425*c*, 1561*c*
warfarina, 421*c*, 423, 425*c*
monitoreo durante el tratamiento, 1754
taquicardia auricular
focal, 1736
multifocal, 1743
tirotoxicosis inducida por (AIT), 2710
Amitiozona, 1250
Amitriptilina
cefalea crónica, 87
depresión, 441, 3200, 3264*c*, 3270
disfunción olfatoria, 199
dolor, 69*c*, 3199
de cabeza, 3104
efectos secundarios, 3264*c*, 3270
cardiacos, 1724
hipotensión, 3161*c*
trastornos del olfato y del gusto, 199
fibromialgia, 2638
insomnio, 174
migraña, 3103, 3103*c*
náusea y vómito, 255*c*
nueva cefalea persistente, 89
síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical, 288
tos, 232
AML. *Véase* Leucemia mieloide aguda (AML)

Biblioteca Médica Virtual

AMN, mutación del gen, 704
Amnesia, **164**
anterógrada, 164
atención al paciente, 166
etiología, 164-165
exploración clínica, 164
global transitoria, 165, 3114
retrógrada, 164
Amnésico, estado, 164
Amniocentesis, 3367
Amodiaquina
acción, 1556
efectos secundarios, 1556, 1557*c*, 1586*c*, 1590
farmacología, 1556, 1586*c*
paludismo, 1585*c*, 1586*c*
Amonia, 1981*c*
Amonia/amonio, 320, 2095, 2340-2341
Amoxapina, 3264*c*, 3270
Amoxicilina
artritis gonocócica, 941
efectos secundarios, 363, 2232
embarazo y lactancia, 1047*c*
enfermedad de Lyme, 942, 1302, 1302*f*
erradicación de *H. pylori*, 1166*c*, 2232, 2232*c*, 2233*c*, 2234
faringitis, 216*f*
fiebre, entérica, 1176*c*
reumática, 2543
indicaciones, 1050*c*, 1052
infección(es), neumocócicas, 1069-1070
por *C. trachomatis*, 1322
por *Salmonella* no tifoidea, 1179*c*
leptospirosis, 1294*c*
neumonía adquirida en la comunidad, 908
osteomielitis, 947*c*
otitis media, 213, 213*c*, 1070
profilaxis, 1056*c*
para endocarditis, 932*c*
resistencia, 1050*c*
sinusitis, 210, 210*c*
Amoxicilina-clavulanato, 1052
absceso, 921
efectos secundarios, 2367, 2369*c*, 2370*c*, 2372
enfermedad pélvica inflamatoria, 986-987
infecciones por, mordeduras, 938*c*, 1021, 1021*c*
nocardia, 1219
neumonía, 913*c*
neutropenia febril, 500
osteomielitis, 947*c*
otitis media, 213*c*
profilaxis, 1056*c*
sinusitis, 210, 210*c*
TB resistente a múltiples fármacos, 1255*c*, 1272
AMPA, anticuerpos del receptor, 669*c*, 671-672, 994
AmpC, 1059
β-lactamasa, 1148, 1156, 1160
Ampicilina
efectos secundarios, 280, 348, 824*c*
embarazo y lactancia, 1047*c*
endocarditis infecciosa, 928*c*, 929*c*, 930, 932*c*, 1093*c*
fascitis necrosante, 938*c*
indicaciones, 1050*c*, 1052
infecciones
clostridios, 1110*c*
enterocócicas, 1093-1094, 1093*c*
grupo HACEK, 1135*c*
L. monocytogenes, 1102
Salmonella no tifoidea, 1179*c*
interacciones farmacológicas, 1557*c*, 2230
leptospirosis, 1294*c*
meningitis, 1000*c*, 1001, 1002*c*, 1093*c*, 1131
resistencia, 1050*c*
Enterobacter sp., 1156
Enterococcus sp., 1094
H. influenzae, 218, 1131
Klebsiella sp., 1155
Proteus sp., 1156
Ampicilina-sulbactam
celulitis, 938*c*
endocarditis infecciosa, 928*c*
epiglotitis, 218
infección(es)
cutáneas y tejidos blandos, 939
estructuras profundas de cuello, 218
Capnocytophaga, 1135, 1135*c*
mordedura de animal, 938*c*, 1021, 1021*c*
por HACEK, 928*c*, 1135*c*
neumonía, 865*c*
osteomielitis, 947*c*
resistencia, 1234, 1235, 1235*c*
AMPK (proteína cinasa activada por 5′-monofosfato de adenosina), 473, 3417
Ampolla, carcinoma, 281, 571
Amputación, 2881, 3342
AMS (enfermedad aguda de montaña), 3333-3335, 3334*c*
AMSAN (neuropatía axónica sensitivomotora aguda), 3226, 3226*c*, 3227*c*
Amsel, criterios para la vaginosis bacteriana, 982
Amur/Soochong, virus, 1493*c*
ANA. *Véase* Anticuerpos antinucleares (ANA)
Anaeróbicas, bacterias, **1227**
factores de virulencia, 1229
frente a bacterias aeróbicas, 1227
infecciones, 927
consideraciones globales, 1230, 1234
definición, 1227
diagnóstico, 1234
epidemiología, 1230, 1230*f*
etiología, 1228-1229, 1228*f*
manifestaciones clínicas
bacteriemia, 1233-1234
boca, cabeza cuello, 1230-1231, 1235
complicaciones por clostridios, 1109-1110, 1110*c*
endocarditis y pericarditis, 1234
heridas por mordedura de perro, 1019
hueso y articulación, 1233
intraabdominal, 1232, 1235
mordeduras de humanos, 1020
pélvico, 1232
piel y tejidos blandos, 1232-1233
pleuropulmonares, 1231-1232, 1232*f*
SNC, 1231, 1235
patogenia, 1229
tratamiento, 1234-1235, 1235*c*
valoración del paciente, 1229-1230
manejo de muestras, 1231
microbiota normal de las personas, 1227-1228, 1227*c*
perspectiva histórica, 1227
pruebas de susceptibilidad antibiótica, 1234
resistencia antimicrobiana, 1234, 1235*c*
respiración, 1227
salud humana, 1228
Anaeróbicos, microorganismos, 1227
Anaerobios, facultativos, 1227
microorganismos, 1227
Anafilácticas, reacciones. *Véase también* Hipersensibilidad, reacciones
dializador, 2124
inducido por fármacos, 367
transfusión, 813
Anafilaxis, **2506**
acidosis respiratoria, 323
definición, 2506
diagnóstico, 2507
etiología, 2506
inducida por fármacos, 367
manifestaciones clínicas, 2506
tratamiento, 2507, 3329-3330
Anafilaxis, 2501
adultos mayores, 3419
beneficios, 24*c*
claudicación intermitente, 1924
deficiencia de gonadotropina debida a, 2777-2778
diabetes mellitus, 2861
diagnóstico de bloqueo de conducción AV, 1729
dolor de espalda, 97, 98
energía requerida, 2303
enfermedad, cardiovascular, 1665
de Parkinson, 3131
fatiga, 134
hipertensión, 1901, 1901*c*
insuficiencia cardiaca, 1776
necesidades de oxígeno en tejidos, 235
osteoartritis, 2629
para la mejora de la vida útil, 3419
pérdida de peso, 2847
prevención, de caídas, 147
del cáncer, 444
retraso de la diabetes mellitus tipo 2, 2857
recomendaciones, 11, 12*c*
requerimientos energéticos para actividades comunes, 1859, 1859*c*
respuesta cardiaca, 1659, 1660*f*
síndrome metabólico, 2907
tratamiento y prevención de osteoporosis, 2952
Anafilaxis, sustancias de reacción lenta de la (SRSA), 2465*c*
Anagrelida, 735
Anakinra
artritis reumatoide, 2537*c*, 2538
efectos secundarios, 2537*c*
fiebre de origen desconocido, 122
indicaciones, 2458*c*, 2538
reacciones, 2479
Anal(es)
cáncer, 578, 1371, 1372, 1451
esfínter, 260*f*
fístula, 1245, **2290**, **2291,** 2290*f*
Analgesia (anormalidad sensorial), 139
Analgésicos
cefalea por abuso de fármacos, 87, 3103
efectos secundarios, 2162, 2162*f*
urinarios, 974
Análisis de inmunoquimioluminiscencia (ICMA), 2697
Anaplásico, linfoma de células grandes, 772, 773*c*, 779
Anaplasma capra, 1311
Anaplasma sp., infección, 1001, 1302, 1310, 1311. *Veáse también* Anaplasmosis granulocítica humana
Anasarca, 238
Anastrozol, 492, 561
Anatómico, circuito, 1719
ANCA. *Véase* Antineutrófilos citoplasmáticos, anticuerpos (ANCA)
Ancianos, **3413**. *Véase también* Adultos mayores
definición, 3413
efectos en la piel, 374
estrategia, 3418-3419, 3419
función olfatoria, 196, 196*f*, 199
impacto en medicina, 3413
influencia genética, 3416-3417
mutación de mtDNA, 3415, 3417, 3485-3486, 3485*f*
patrones del sueño, 167, 167*f*

Biblioteca Médica Virtual

pérdida de salud, 8, 8*f*
regulación de peso, 270
salud bucal, 225
síndrome metabólico, 2903
susceptibles a enfermedad, 3413, 3413*f*
tasas de defunción, 3413*f*
teoría de la evolución, 3413-3415, 3414*f*
Anclaje heurístico, 15
Andersen, enfermedad de (GSD tipo IV), 3011*c*, 3013
Andersen-Tawil, síndrome, 3252
Andersson, lesiones, 946
Andes, virus, 1494*c*, 1505
Andexanet, 856, 1915
Androgénico, bloqueo. *Véase* Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
Andrógeno(s)
abuso. *Véase* Esteroides anabólicos androgénicos (AAS), abuso
deficiencia
artritis reumatoide, 2530
diagnóstico, 2781, 2782
estrategia para el paciente, 2781
tratamiento, 2782. *Véase también* Testosterona, tratamiento
distribución de grasa corporal, 2826
efectos secundarios, 364
exceso, 2800
insuficiencia suprarrenal, 2737-2738
receptores, 467, 2657, 2766*c*, 2772
síndrome, de agotamiento, 629-630
de inestabilidad (AIS), **2765**
amenorrea, 2795
completo, 2765-2766
consideraciones genéticas, 2657, 2765, 2779, 2795, 3353*c*
disfunción testicular, 2779
manifestaciones clínicas, 2765-2766, 2766*c*, 2795-2796
parcial, 2765-2766
tratamiento, 2796
síntesis
trastornos, 2765, 2766*c*
vías, 2719*f*, 2767*f*, 2770-2772, 2770*f*, 2772*f*
tratamiento. *Véase también* Testosterona, tratamiento
anemia aplásica, 728
cáncer de mama, 564, 564*c*
contraindicaciones, 2785, 2785*c*
de privación (ADT)
cáncer prostático, 492, 629-630
efectos secundarios, 629-630, 2830*f*, 2833, 2834, 2947
estrategia para el paciente, 2834, 2834*c*
hirsutismo, 2802
radioterapia, 628
tratamiento intermitente, 630
disfunción sexual femenina, 2816
efectos secundarios
cancerígenos, 445*c*
colestasis, 2369*c*
cutáneos, 337, 364
hirsutismo, 365
monitoreo, 2785-2786, 2786*c*
indicaciones, 2784
Androstenediona, 2800
Anemia, **386**. *Véase también* Nombres específicos
acercamiento al paciente, **386**
acidosis láctica, 318
adultos mayores, 689
artritis reumatoide, 2529-2530
cáncer colorrectal, 575
clasificación, 391, 391*f*
después del trasplante, 2419
renal, 2131
diagnóstico, 387
determinaciones del aporte y la reserva de hierro, 390
frotis de sangre periférica, 387-388, 388-389*f*. *Véase también* Frotis de sangre periférica
examen de médula ósea, 390-391
recuento de reticulocitos, 388-390, 390*c*
tratamiento inicial, 387, 387*c*
disnea, 227, 228, 228*c*
endoscopia, 2204
enfermedad, del hígado, 692
renal crónica. *Véase* Crónica, enfermedad renal (CKD), anomalías hematológicas
eritropoyetina, 387*f*
estados
de deficiencias endocrinas, 688-689
hipometabólicos, 688-689, 688*c*
inflamatorios, 686, 687-688, 687*c*, 688*f*
exploración física, 386
hemolítico. *Véase* Hemolítica, anemia
hemorragia gastrointestinal, 272
hipoproliferativo, 391-392, 683, 687-689. *Véanse también* Aplásica, anemia; Deficiencia de hierro, anemia por
hipotermia, 3340
hipoxia, 235
inanición, 689
infección por VIH, 1441-1442
insuficiencia cardiaca, 1776
lesión renal aguda, 2106-2107
manifestaciones clínicas, 386
mielodisplasia, 732-733
mieloma múltiple, 796
paciente crítico, 2029
pérdida de sangre, 392, 723
relacionados con la quimioterapia, 500
resistente, 730*c*. *Véase también* Mielodisplasia
sideroblástica, 392, 687*c*
SLE, 2522
talasemia, 696
trastornos de la maduración, 392
tratamiento, 392-393
Anemia, de Diamond-Blackfan, 729, 730*c*
hemolítica microangiopática, 277, 354, 379, 718, 724*f*, 826. *Véase* Microangiopatía alotrombótica
hipoproliferativas, 391-392, 683, 687-689. *Véanse también* Anemia aplásica; Anemia por deficiencia de hierro
refractaria, 730, 730*c*. *Véase también* Mielodisplasia
sideroblástica
diagnóstico, 687*c*
ligada a X, 2985*f*, 2987, 2995
mielodisplasia, 392
Anemias hemolíticas, 708
adquiridas, 709*c*, 718, 718*c*
destrucción mecánica de los eritrocitos, 718
infecciones, 718*c*, 719
inmunitarias, 718, 719*c*
anemia hemolítica autoinmunitaria, 718, 720*f*, 2513
crioaglutininemia, 719-720
criohemoglobinuria paroxística, 718*c*, 719
hemoglobinuria paroxística nocturna. *Véase* Hemoglobinuria paroxística nocturna
inducida por fármacos, 719*c*
microangiopática, 718, 718*c*, 824*f*
microangiopática, 718, 718*c*
por agentes tóxicos y fármacos, 720
babesiosis, 1592
crisis aplásica, 698
deficiencia de folato, 706
deficiencia de G6PD, 432*c*, 433
diagnóstico, 709, 709*c*
drepanocítica, 692
enfermedad hepática alcohólica, 2406
fisiopatología, 709-710, 709*f*
frotis de sangre periférica, 382*f*
hemólisis compensada, 710
hereditarias, 709*c*
alteración del transporte de cationes, 711*c*, 713
anomalías del complejo membrana-citoesqueleto, 710-711, 711*c*
anomalías enzimáticas, 713-714, 713*c*
deficiencia, de deshidrogenasa glucosa-6-fosfato. *Véase* Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia
de piruvato cinasa, 709*f*, 713-714, 713*c*, 3011*c*
pirimidina-5′-nucleotidasa (P5N), 3002*f*, 3002*c*
eliptocitosis hereditaria, 712-713, 712*f*
esferocitosis hereditaria. *Véase* Esferocitosis hereditaria
síndrome hemolítico urémico familiar, 717-718
inducida por fármacos, 427, 428
manifestaciones clínicas, 708-709, 709*c*
no esferocítica crónica, 714
Anémona de mar, envenenamiento por, 3319
Anestesia (anormalidad sensorial), 139
Anestésicos locales, 222, 3320
Aneurisma
aorta abdominal. *Véase* Aorta abdominal, aneurisma
aórtico. *Véase* Aórtico, aneurisma
arteria(s), coronarias, 2588
poplítea, 1927
renal, 1909*f*
fusiforme, 1917
intracraneal, 2084. *Véase también* Subaracnoidea, hemorragia
micótico. *Véase* Micótico, aneurisma
ventrículo izquierdo, 1884
Aneurisma, de la aorta, 1917
verdadero, 1917
Aneurisma en el polígono de Willis, 191
Aneurisma, sacular, 1917, 1918, 2084-2086. *Véanse también* Aneurisma de la aorta; Hemorragia subaracnoidea
ventricular, 1884
Anexial, masa/tumor, 350, 637, 638, 2798
Anexina-2, 405
Anfetaminas
abuso, 3288, 3291
acción, 3259*c*
efectos secundarios
alopecia, 341
cardiomiopatía, 1788
miopatía, 3253*c*
palpitaciones, 249
vasculitis, 2617*c*
fatiga, 134
Anfifisina, anticuerpos de, 668*c*, 673, 672*f*
Anfotéricas, características, 955
Anfotericina B
efectos secundarios, 1516
frecuencia, 1557*c*, 1597
hipopotasemia, 305
nefrotoxicidad, 1438, 2103
ocasional, 1557*c*
raro, 1597
trombocitopenia, 824*c*
embarazo y lactancia, 1557*c*
infección por

Biblioteca Médica Virtual

Aspergillus, 1536, 1536*c*
Blastomyces, 1525, 1526*c*
Candida
absceso hepático, 957
endocarditis, 929
Coccidioides, 1007, 1523, 1523*c*
criptococosis, 1011, 1444, 1528
Fusarium, 1544-1545, 1544*c*
Histoplasma, 1007, 1520*c*, 1521
Leishmania, 1597
Sporothrix, 1542*c*
interacciones farmacológicas, 1557*c*
mucormicosis, 1540, 1540*c*
neutropenia febril, 509
sinusitis, 211
Angitis
alérgica. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)
leucocitoblástica cutánea, 2587
Ang1/Ang2. *Véase* Angiopoyetinas
Angelman, síndrome de, 3362, 3473, 3475
Angina. *Véase* Absceso periamigdalino
decúbito, 1853
estable, **1852**. *Véase también* Isquémica, cardiopatía
atípica, 1853
clasificación de las enfermedades cardiovasculares, 1853, 1853*c*
estenosis aórtica, 1804
exploración física, 1853-1854
hipotensión ortostática, 126
insuficiencia aórtica, 1810
isquemia miocárdica, 74*c*, 75, 77, 78*f*, 1649, 1853, 1868
por esfuerzo, 1853
tratamiento, 1858-1859, 1887. *Véase también* Isquémica cardiopatía, tratamiento
umbral para el desarrollo, 1853
inestable, 74*c*, 75, 1866. *Véase también* Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento (NSTE-ACS)
microvascular, 1851
pecho, 75. *Véanse también* Angina, estable; Angina, inestable
variante del Prinzmetal, 1680, 1851, 1861, **1871**
Angiocéntrica, lesión inmunoproliferativa/linfoma angiocéntrico. *Véase* Extranodal NK/T, linfoma celular, tipo nasal
Angiodermatitis acral, 353
Angioedema, **2500**
clasificación, 2501, 2501*c*
definición, 2500
diagnóstico, 2502
etiología, 2501, 2501*c*
factores predisponentes, 2501
fisiopatología, 2503
hereditario, 2502
inducido por fármacos, 366-367, 370-371, 371*c*, 1902
manifestaciones clínicas, 349, 371*c*, 2502
sin urticaria, 2501
tratamiento, 366-367, 2502
vibratorio, 2501
Angioedema vibratorio, 2501
Angiofibroma, 350, 456*c*, 2747*c*, 2751
Angiogénesis
inhibición, 476-478, 477*f*, 478*f*, 3376-3377
miocardio, 1655
mucosa gástrica, 2222
tumor, 461*c*, 474-476
Angiogénico, angiocéntrica, 478
Angiografía
cerebral
complicaciones, 3038
hemorragia subaracnoidea, 2085*f*, 2086
indicaciones, 3038
SNC, vasculopatía, 3086*f*
coronaria. *Véase* Coronaria, angiografía
CT. *Véase* Tomografía computarizada (CT), angiografía (CTA)
pulmonar, 1913, 1955
renal intraarterial, 1907*f*
resonancia magnética. *Véase* Resonancia magnética, angiografía por (MRA)
Angiografía espinal, 3039
Angioinmunoblástico, linfoma, 773*c*, 779, 786-787
Angioma
araña, 279, 2334, 2406, 2406*f*
cavernoso, 3092*c*, 3095
cereza, 327*c*
intestino delgado, 571
Angiopoyetinas, 476, 476*f*, 478*f*,
Angioqueratoma, 351, 3007
Angiosarcoma, 353, 654
Anginosos, equivalentes, 1853
Angiostrongylus sp., infecciones
abdominal, 1629
diagnóstico, 863*c*, 1624
manifestaciones clínicas, 1009*c*, 1554*c*, 1624, 1629
patogénesis, 1552-1553, 1624
tratamiento, 1623*c*, 1624
Angiotensina, bloqueadores de los receptores de (ARB)
acción, 1901-1902
efectos, de la relación aldosterona-renina, 2730*c*
secundarios, 1902
cutáneo, 366
hiperpotasemia, 310
hipoglucemia, 2886
renal, 2100*f*, 2101, 2114
estenosis de la arteria renal, 1897
fenómeno de Raynaud, 2558
hipertensión, 1901-1902, 1902*c*
comparación con otros fármacos, 1903-1904
nefropatía crónica, 2117, 2120
nefropatía diabética, 2879
síndrome metabólico, 2908
infarto del miocardio, 1881
insuficiencia cardiaca, 1769, 1773-1774, 1774*f*, 1775*c*
metabolismo, 432
enzima convertidora de (ACE)
inhibidores. *Véase* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)
reabsorción de sodio, 2097
regulación de la tasa de filtración glomerular, 2090, 2090*f*
sarcoidosis, 2605
II
flujo urinario, 2174
niveles de aldosterona, 305
reabsorción de sodio, 296, 2097
regulación, de la presión arterial, 1892-1893
de tasa de filtración glomerular, 2090, 2090*f*, 2100
Angiotensinógeno, 1893, 2839
Ángulo, de Louis, 1668
rectoanal (anorrectal), 260, 260*f*
Angustia moral, 46
Anhidrasa carbónica II, 2473*c*
Anhídrido, ácido, exposición, 1981, 1981*c*
Anidulafungina, 216, 1517, 1532*c*
Anillo(s), de Schatzki, 251, 252, 253, 2203, 2204*f*, 2211, 2217*f*
vaginal mensual, 2815
esofágicos, 2211, 2211*f*
Animales
enfermedades infecciosas y exposición, 861
heridas por mordedura. *Véase* Mordedura, heridas por
Aniónica, brecha, 316
Anisakis/anisakiasis, 863*c*, 1628-1629
Anismo, 269
Anisocitosis, 379, 387, 416
Anisocoria, 178
Anistreplasa, 856-857
ANK, mutaciones del gen, 711*c*, 3272
ANKH, mutaciones del gen, 2633
ANKRD1, mutaciones en el gen, 1781*c*
ANO3, mutación del gen, 3134, 3135*c*
Anoctaminopatías (LGMD2L), 3245*c*, 3247
Anopheles, mosquitos
cambio climático, 903-904
paludismo, 1575-1576, 1576-1577, 1576*f*
Anogenitales, verrugas. *Véase* Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)
Anomia, 158, 160, 180
Anomia de colores, 160, 180
Anomia de los dedos, 160
Anorexia
apendicitis, 2300
cáncer gástrico, 569
desnutrición, 2321
enfermedad crónica, 2325
nerviosa, 254, **3274**
paciente terminal, 62*c*
Anorquia bilateral, 2765
Anorrectal, 260, 260*f*
ángulo, 260, 260*f*
manometría, 269
Anorrectales, trastornos, **2286**
absceso anorrectal, 2290, 2290*f*
enfermedad, de Crohn, 2264-2265
hemorroidal. *Véase* Enfermedad hemorroidal
esclerosis sistémica, 2555, 2555*c*
fístula anal, 1245, 2290-2291
incontinencia fecal. *Véase* Incontinencia fecal
infección por VIH, 1437, 1437*f*
prolapso rectal, **2286,** 2287*f*
síndrome de la úlcera solitaria, 273, 2268
verrugas, 1372*f*
Ansiedad
acidosis respiratoria, 323
definición, 3262
disfunción, eréctil, 2818
sexual femenina, 2822
frente a síncope, 128
trastornos, **3262**
altitud, 3337
ansiedad generalizada, **3263,** 3266*c*
estrés, **3266**. *Véase también* Postraumático, trastorno por estrés (PTSD)
insomnio, 173
mujeres, 2827
náusea y vómito, 254
palpitaciones, 249
pánico, 74*c*, 79, **3262**
trastorno obsesivo compulsivo, **3267**
trastornos fóbicos, **3265**
vértigo, 132
Anosmia. *Véase* Olfativos, trastornos
Anosognosia, 162, 3068, 3108
Anovulación, 2795
Anóxica, lesión cerebral, en paciente crítico, 2029-2030
ANP. *Véase* Auricular, péptido natriurético (ANP)
Anquilostomiasis
manifestaciones clínicas, 1626
diagnóstico, 863*c*, 1627

Biblioteca Médica Virtual

eosinofilia, 1975
epidemiología, 863*c*, 1626
ciclo de vida del hospedador, 1626
manifestaciones cutáneas, 936
viajeros, 896
tratamiento, 1626*c*, 1627
Ansiolíticos. *Véase* Benzodiacepinas
α, antagonistas adrenérgicos
acción, 1903
efectos, de la aldosterona-renina, 2730*c*
secundarios, 127, 225, 240*c*
hipertensión, 1902*c*, 1903
síntomas del tracto urinario inferior, 631, 2833
Antebrazo, prueba de ejercicio, 3243
Antecedentes sociales, 1
Anteojos de Frenzel, 130
Anterior, neuropatía óptica isquémica (AION), 184-185, 185*f*
Anterógrada, amnesia, 164
Anterolateral, sistema, 139
Anti-AChR, 669*c*, 2473*c*, 3232, 3234*c*
Antiácidos
efectos secundarios, 261, 264, 321
enfermedad por úlcera péptica, 2229, 2229*c*
GERD, 258
interacciones farmacológicas, 425, 425*c*, 1049*c*, 1557*c*, 1558*c*
Antiagregantes plaquetarios, **844**
acción, 844
arteriopatía periférica, 1924
cardiopatía isquémica, 1861-1862
durante y después de PCL, 1887
infarto del miocardio, 1869-1870, 1870*f*, 1870*c*, 1871, 1880
interrupción antes de procedimientos dentales, 225
prevención de TIA, 3084*c*, 3088-3089
tratamiento de apoplejía, 3082
uso crónico en cardiopatías, 3084*c*
Anti-AMPA, receptor, 669*c*, 671-672, 994
Antiandrógenos. *Véase* Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
Anti-anfifisina, 668*c*, 672, 672*f*
Antiarrítmicos, **1720**. *Véase también* Fármacos específicos
acción, 1720-1721, 1721*c*
clasificación, 1721, 1721*c*
dolor, 69*c*, 72
dosificación oral/indicaciones primarias, 1738*c*
efectos secundarios, 261, 1723*c*, 1728*c*, 1738*c*
límite de dosis intravenosa/indicación primaria, 1738*c*
Antibacterianos, fármacos, **1042**. *Véase también* Fármacos y enfermedades específicos
absorción, 1045
acción, 1042-1045, 1043*c*, 1044*f*
administración, 1029-1030, 1056-1057
alergias, 1046
anaerobios gram-negativos, 1235*c*
dependiente, de la concentración, 1046
del tiempo, 1046
distribución, 1045
efectos secundarios, 716*c*, 964-965, 1048*c*
embarazo y lactancia, 1046, 1047*c*
estrategia terapéutica, **1046**
dirigida, 1046
duración, 1048-1049
factores del hospedador, 1046-1048
fracaso, 1054
interacciones farmacológicas, 1046, 1049*c*
orientación de expertos, 1050
excreción, 1045
farmacocinética, 1045, 1046*f*
farmacodinámica, 1045-1046, 1046*f*
infecciones en los pacientes con cáncer, 509
metabolismo, 1045
resistencia. *Véase también* Fármacos específicos
bacteria, anaerobia, 1234, 1235*c*
gramnegativas, 912-913, 1148-1149
definición, 1057
epidemiología, 1061-1062, 1062*c*
genómica, 3493*c*, 3496-3498
infecciones adquiridas en instituciones de salud, 1029-1030
mecanismos, 1057, 1058*c*, 1059*f*
prevención, 1062
S. pneumoniae, 912-913
urgente, 1062, 1062*c*
selección, 3499
tratamiento empírico, **1046**
endocarditis infecciosa, 929-930
estudio del paciente febril con infección aguda, 878, 879*c*
fiebre de origen desconocido, 122
neumonía adquirida en la comunidad, 913-914, 913*c*
neutropenia febril, 499-500
uso, inapropiado, 1029-1030, 1148
profiláctico, **1055,** 1056*c*
endocarditis infecciosa, 932-933, 932*c*
mordedura de animales, 1021-1022, 1021*c*
neutropenia crónica, 403
pacientes con cáncer, 510
procedimientos dentales, 225
receptor de trasplante, 1037*c*, 1039
Antibióticos, administración, 1029-1030, 1056-1057, 1148, 1149
urinarios, 974
Anticardiolipina (aCL), 2522, 2526*c*
Anti-Caspr2, 669*c*
Anti-CCP, 2001, 2532, 2533*f*, 2535, 2535*c*, 2623
Anticipación, 3363
Anticoagulantes, **848**
DVT, 1914-1915, 1914*c*, 3442
efectos secundarios, 1915
embolia pulmonar, 1914-1915, 1914*c*
hemorragia intracraneal, 3093
infarto del miocardio, 1870*f*, 1870*c*, 1871, 1880
interacciones farmacológicas, 426
isquemia aguda de las extremidades, 1926
orales, **852,** 855*c*, 2195*c*. *Véase también* Fármacos específicos
parenteral. *Véase* Fármacos específicos
prevención, del accidente cerebrovascular en la enfermedad cardiaca, 1745*c*, 1747, 1748-1749, 3084*c*, 3089
del ictus no cardiógeno, 3089
procedimientos dentales, 225
reversión, 854, 1915, 3094
tromboflebitis supurativa, 1018
tumores cerebrales, 644
Anticolinérgicos. *Véase también* Fármacos específicos
asma, 1965
distonía, 3135
efectos secundarios, 148, 224, 2280
EPOC, 1996
náusea y vómito, 255, 255*c*
síndrome del colon irritable, 2280
sobredosis/envenenamiento, 3301, 3308*c*
Anticolinesterasa, prueba. *Véase* Edrofino
Anticolinesterásicos. *Véase* Colinesterasa, inhibidores
Anticoncepción, **2813**
AED, 3068
consideraciones generales, 2813
después del coito, 2815
dispositivos intrauterinos, 2813*c*, 2814
efectos de la obesidad, 2815
eficacia, 2813-2814, 2813*c*
esterilización, 2813*c*, 2814
métodos
de barrera, 2813*c*, 2814
hormonales, 2813*c*, 2814-2815. *Véase también* Orales, anticonceptivos
varones, 2784-2785
Anticonceptivos para uso después del coito, 2815
Anticonvulsivos. *Véase* Antiepilépticos, fármacos (AED)
Anti-CRMP5, 669*c*, 670, 673, 674
Anticuerpo(s), 3226-3227, 3226*f*, 3227*c*. *Véanse también* Inmunoglobulina; Anticuerpos específicos
AMA, 2408
cambio de isotipos de, 2472
conjugados de fármacos con, 498
contra Ri, 668*c*, 672
definición, 2451
dependiente de fármacos, 824-825
grupo sanguíneo, 809-811, 810*c*
linfocitos T y B, 2479
maduración de afinidad, 2470
reacciones citotóxicas, 2477
síntomas neurológicos paraneoplásicos, 668, 668*c*
tratamiento para el cáncer. *Véase* Cáncer, terapia biológica
Anticuerpos contra GAD, 668*c*, 671, 672, 673*f*, 3154
Anticuerpos reguladores tumorales, 496, 497*c*. *Véase también* Fármacos específicos
Antidepresivos. *Véase también* Fármacos específicos
acción, 3259
depresión, 3264*c*, 3270-3271, 3270*f*
dolor, 69*c*, 71, 71*c*
efectos secundarios, 57, 261, 364, 365, 3264*c*
fatiga, 134
insomnio, 57, 174
manejo de efectos secundarios, 3265*c*
síndrome del colon irritable, 2280-2281
trastornos
pánico, 3262
personalidad, 3273
síntomas somáticos, 3273
Antidepresivos tricíclicos (TCA)
acción de, 3259
cefalea, 87, 89
contraindicaciones para, 3270
depresión, 3264*c*, 3270, 3270*f*
distribución de, 422
dolor, 69*c*, 71, 71*c*
efectos adversos de, 71, 3213*c*, 3264*c*, 3270
disfunción eréctil, 2818
hipertensión, 1896*c*
hipotensión ortostática, 71, 127
hipotermia, 3339
obesidad, 2844
sobreactividad autonómica, 3165
farmacología de, 3270
interacciones farmacológicas de, 421*c*, 426, 425*c*, 1557*c*, 3265*c*
metabolismo de, 421*c*
narcolepsia, 172
náusea y vómito, 255*c*, 256
neuropatías, 3213*c*
prevención de migraña, 3103*c*
síndrome de colon irritable, 2280-2281, 2282*c*
sobredosis/envenenamiento con, 1682*f*, 3308*c*, 3310*c*, 3313*c*
variaciones genéticas en respuesta a, 430, 431*c*
Antidiurética, hormona (ADH). *Véase* Arginina vasopresina (AVP)
Anti-DNA, 2517*c*, 2522

Biblioteca Médica Virtual

Anti-dopamina-2R, 669*c*, 672
Anti-DPPX, 669*c*
Antidrómica AV, reentrada, 1741, 1742*f*
Antieméticos, 255-256, 255*c*
Antiepilépticos, fármacos (AED). *Véase también* Fármacos específicos
  absceso cerebral, 1015
  acción, 3056-3057
  convulsiones generalizadas, 3064
  crisis focales, 3064, 3065
  dolor, 69*c*, 72
  efectos secundarios
    absorción deficiente de cobalamina, 704*c*
    consideraciones genéticas, 371
    deficiencia de vitamina D, 2940
    hipersensibilidad, 367-368. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
    incidencias, 363
    neurológico, 3062-3063*c*
    osteoporosis, 2946-2947
    pérdida de cabello, 365
    sensibilidad cruzada, 370-371
    SJS/TEN, 368. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome de (SJS); Tóxica, necrosis epidérmica (TEN)
  embarazo, 3067-3068
  epilepsia resistente, 3065
  factores genéticos en respuesta a, 3064
  farmacológicos, 3062-3063*c*
  iniciación, 3064-3065
  interacciones farmacológicas, 516, 1565, 3062-3063*c*, 3068
  neurocisticercosis, 1015
  seguimiento, 3065
  selección, 3061, 3061*c*, 3064
  supervisión de dosis, 423
  tumores cerebrales, 644
Antifibrinolíticos, fármacos, 832
Antifosfolípidos
  anticuerpos, 410, 2517*c*, 2522, 2526*c*
  síndrome (APS), **2526**
    cáncer, 667
    clasificación, 2526*c*
    definición, 2526
    diagnóstico, 2522, 2526*c*, 2527
      diferencial, 2527
    en embarazo, 2526-2527, 2527*c*
    epidemiología, 2526
    manifestaciones
      clínicas, 2136*c*, 2166, 2526-2527, 2527*c*
      en piel, 3540
      renales, 2166
    patogenia, 2166, 2473*c*, 2513, 2526
    SLE, 2522, 2524-2525
    tratamiento, 2166, 2527
Anti-GABA, 561*f*, 669*c*
Anti-GAD, 668*c*, 671, 672, 673*f*, 994
Antigénicos, 1383
Antígeno
  células presentadoras, 497, 498*f*
  definición, 2451
  glóbulos rojos 809-811, 810*c*
  histocompatibilidad menor, 2485
  polisacáridos, deficiencia selectiva de anticuerpos contra, 249
  receptor de linfocitos, B, 2451
    T, 2452
  reconocimiento de linfocitos T, 2467-2468, 2468*f*
Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo, 2480
  desequilibrio de ligamento, 2482
  enfermedades relacionadas, 2476*c*, 2485-2486, 2487-2488, 2758*c*, 3357
  genes HLA clase Ib, 2480
  genes HLA clase I, 2480-2481, 2480*f*
    biosíntesis, 2483, 2483*f*
    enfermedades relacionadas, 2476*c*, 2486-2487, 2486*c*, 2493
    estructura, 2480*f*, 2482-2483
    funciones, 2483-2484
    infección por VIH, 1417, 1418*c*, 1419
    reconocimiento de linfocitos NK, 2484
  genes HLA clase II, 2480*f*, 2481
    biosíntesis, 2483*f*, 2484-2485
    enfermedades relacionadas, 2476*c*, 2486*c*, 2487, 2493
    estructura, 2480*f*, 2484, 2485*f*
    funciones, 2483*f*, 2484-2485
    infección por VIH, 1418*c*
  mapa, 2480*f*
  región HLA clase III, 2482
  trasplante, 816-817, 2126-2127, 2485
Antígeno peptídico, en molécula HLA clase I, 2483
Antígenos de superficie de leucocitos humanos, 2453-2454*c*
Antígenos menores de histocompatibilidad, 2485
Anti-glucoproteína-β2, 2522, 2526, 2526*c*
Anti-GQ1b, 3227
Antihistamínicos. *Véase también* Fármacos específicos
  dermatitis, atópica, 340*c*
    por contacto, 340*c*
  efectos secundarios, 1718
  insomnio, 173
  mastocitosis sistémica, 2509
  náusea y vómito, 255
  otitis media, 213
  pitiriasis rosada, 334
  prurito, 330
  rinitis alérgica, 2504*f*, 2505
  tos, 232
  urticaria, 2502
  vértigo, 132*c*
Antihistona, 2517*c*
Anti-HMGCR, 674
Anti-Hu, 668*c*, 670, 670*f*, 673, 3207
Anti-IgLON5, 561, 669*c*
Anti-Jo-1, 2594, 2594*f*, 2621*c*
Anti-La, 2517*c*, 2621*c*, 3207
Antileucotrienos, 1966, 1969
Anti-LGI1, 669*c*, 671, 671*f*
Antilinfocítica, globulina (ALG), 2129
Antimetabolitos. *Véase también* Fármacos específicos
  antibacterianos, 1043*c*, 1044, 1044*f*
  quimioterapia contra el cáncer, 488-489*c*, 490-491
Anti-mGluR1, 669*c*, 672
Anti-mGluR5, 561, 669*c*
Antimicóticos, fármacos, 1516-1517, 1558*c*. *Véase también* Fármacos específicos
  profilácticos en receptores de trasplante, 1032
  tópicos, 1518
Antimicrobianos, péptidos, 2452, 2454*c*
Anti-mieloperoxidasa (MPO), anticuerpos, 2140, 2575-2576, 2588
Antimitóticos, 489*c*. *Véase también* Fármacos específicos
Anti-MOG, 3204
Antimoniales pentavalentes, 1556, 1557*c*, 1597, 1599, 1600
Anti-mülleriana, hormona (AMH), 2762, 2788, 2791
Anti-neurexina 3 alfa, 669*c*, 672
Anti-neuronales, anticuerpos, 669, 668*c*, 2517*c*
Anti-neutrófilos citoplasmáticos, anticuerpos (ANCA)
  citoplasmáticos, 2599
  granulomatosis, con poliangitis, 2575, 2579
    eosinófila con poliangitis, 1973, 2575
  perinuclear, 2575
  poliangitis microscópica, 2581
  policondritis recurrente, 2599
  vasculitis, 2140, 2575
    farmacoinducida, 2588
Anti-neutrófilos, anticuerpos, 398
Anti-NMDA, receptor, 669*c*, 670-671, 670*f*, 671*f*, 994
Antinucleares, anticuerpos (ANA)
  enfermedad musculoesquelética, 2621, 2621*c*
  esclerosis sistémica, 2557
  SLE, 2517, 2517*c*, 2518*c*, 2522, 2621*c*
Anti-PD-1, anticuerpos, 339, 528, 528*c*, 595, 3386
α_2-Antiplasmina, 406, 406*f*, 856, 856*f*
Antipiréticos, fármacos, 105
Anti-NMDA, receptor, 669*c*, 670-671, 670*f*, 671*f*, 994
Anti-PL, anticuerpos (aPL), 2526
Antiplaquetario, anticuerpo, 2517*c*
Antiprogestinas, 2815
Antiproteinasa 3, 2140
Antipsicóticos
  acción, 3275-3276
  demencia, 157, 3112
  depresión, 3271
  efectos secundarios, 3139, 3276-3277, 3276*c*
  interacciones farmacológicas, 3265*c*
  intoxicación por alcohol, 3281
Anti-RNP, 2517*c*
Anti-Ro, 2517*c*, 2522, 2524, 2621*c*, 3207
Antirreflujo, cirugía, 259
Antirretrovirales, fármacos. *Véase* Combinado, tratamiento antirretroviral (cART)
Antirribosómico P, 2517*c*
Antisintetasa, síndrome (ASS), 2591*c*, 2594-2595, 2595-2597, 2595*f*, 2596*c*
Anti-Sm, 2517*c*, 2522, 2621*c*
Antitimocítica, globulina (ATG)
  anemia aplásica, 728
  efectos secundarios, 2418
  inmunosupresión después de trasplante
    cardiaco, 1798
    hígado, 2418
    renal, 2128
  mielodisplasia, 732
  preparación antes del trasplante, 817
Antitiroideos, fármacos, 365, 2705-2706. *Véase también* Fármacos específicos
Anti-TNF-α, anticuerpos. *Véase* Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α)
Antitoxina
  botulismo, 1108
  difteria, 1097
Antitoxina equina, contra el tétanos, 1104
Anti-Tr, 669*c*
α_1-Antitripsina, 1997, 2256
  deficiencia
    consideraciones genéticas, 3357
    diagnóstico, 2335*c*
    manifestaciones clínicas
      cutáneas, 352
      granulomatosis con poliangitis, 2140
      hepáticas, 2334, 2409
      pulmonares, 1984, 1991, 1994
    pruebas genéticas, 3367, 3374*c*
Antitrombina
  activación, 849, 848*f*, 850
  deficiencia, 842
  mecanismos, 405, 406*f*, 409
Antitrombóticos, fármacos, 844, 844*f*
  anticoagulantes. *Véase* Anticoagulantes
  fármacos antiplaquetarios. *Véase* Antiplaquetarios, fármacos

Biblioteca Médica Virtual

fármacos fibrinolíticos. *Véase* Fibrinolíticos, fármacos
Antitrombóticos, mecanismos, 405, 406*f*
Antitumorales, antibióticos, 488*c*, 490
Antitusígenos, 232
Antivenenos
efectos secundarios, 3317, 3318
envenenamiento marino, 3319
escorpión, 3329
indicaciones, 3316
mordedura de serpiente, 3316, 3316-3317*c*
Anti-VGCC, 669*c*
Antiviral, tratamiento, **1334**. *Véanse también* Combinado, tratamiento antiviral (cART); fármacos y enfermedades específicos
infección(es), de virus de hepatitis, 1336-1338*c*, 1342-1344
por herpesvirus, 1335-1336*c*, 1339-1342
respiratorias, 1334, 1335*c*, 1338-1339
Antley-Bixler, craneosinostosis de, 2765
Anton, síndrome, 3074
Antraciclinas
AML, 744
cáncer mamario, 562, 565
efectos secundarios, 365, 501, 562, 675, 675*c*, 1788
sarcoma de tejidos blandos, 655
Antralina, 341*c*
Antrectomía para úlceras duodenales, 2236
Anular
lesión, de la piel, 325*c*
páncreas, 2449
Anuloaórtica, ectasia, 245
Anuria, 293
Años de vida ajustados en función de la incapacidad (DALY), 3392, 3393*f*, 3394*c*
Aorta
aneurisma. *Véase* Aórtico, aneurisma
anomalías congénicas, 1917
aterosclerosis, 1918, 1923-1924
coartación, 1899
componentes, 2968*c*
disección. *Véase* Disección aórtica
enfermedad, inflamatoria. *Véase* Aortitis
relacionada con IgG4-RD, 2608, 2610
oclusión aórtica aguda, 1922
sífilis, 1810
Aorta torácica, aneurismas de la, 1918, 1919*f*, 2584. *Véase también* Aneurisma aórtico
Aórtica, estenosis, **1803**
cardiopatía isquémica, 1851
congénito, 1803
diagnóstico
área valvular, 1712
características cardiacas, 1805
ECG, 1805
ecocardiografía, 1697-1698, 1698*f*, 1805
mediciones hemodinámicas, 1711, 1712*f*
radiografías de tórax, 1805
en embarazo, 3441
epidemiología, 1802, 1802*f*
etiología, 1803, 1803*c*
fisiopatología, 1803-1804
insuficiencia aórtica, 1828
manifestaciones clínicas, 1804-1805
palpitaciones, 249
patogenia, 1803, 1804*f*
prevención de apoplejía, 3084*c*
pulso carotídeo, 1668, 1670*f*
reumática, 1809
ruidos cardiacos/soplo, 1673
características 1672-1673, 1672*f*, 1805
duración, 241
intensidad y radiación, 141*f*, 243
resistencia vascular sistémica, 247
tratamiento, 1806-1807, 1806*f*, 1889. *Véase también* Válvula aórtica, reemplazo
válvula aórtica bicúspide, 1803
valvulopatía mitral, 1828
fístula, 120
insuficiencia, **1809**
aortitis, 1922
cardiopatía reumática, 2542
diagnóstico
cateterización cardiaca, 1811
CMR, 1699, 1699*f*, 1709*c*
ECG, 1811
ecocardiografía, 1698-1699, 1698*f*, 1811
radiografía de tórax, 1811
disección aórtica, 1921
embarazo, 3441
estenosis, mitral, 1828
valvular, 1828
etiología, 1814
fisiopatología, 1810
manifestaciones clínicas, 251, 1810-1811
policondritis recurrente, 2599
pulso carotídeo, 1668, 1670*f*
ruidos cardiacos/soplo, 141*f*, 241, 244-245, 1672*f*, 1673, 1811
tratamiento, **1811,** 1812*f*, 1813*f*, 1813*c*
oclusión, 1922
Aórtico, aneurisma, **1917**
abdominal, **1919**
detección, 25*c*, 1919, 3426*c*
diagnóstico, 97, 1921
epidemiología, 1910
exploración física, 1667, 1670
manifestaciones clínicas, 282, 1919
tratamiento, 1919, 1919*f*
causas infecciosas, 1918
dolor torácico, 74*c*, 75-76
etiología, 1917-1918, 1917*c*
familiar, 1918
hemoptisis, 233
micótico. *Véase* Micótico, aneurisma
necrosis quística, 1918
rotura, 83, 84*c*, 97
sífilis, 1281, 1918
torácico, 1918, 1919*f*, 2584
tratamiento, 1918-1919
traumático, 1918
Aortitis, **1922**
aneurisma, 1918
arteritis, de células gigantes. *Véase* Arteritis de células gigantes (arteritis temporal)
de Takayasu. *Véase* Takayasu, arteritis de
etiología, 1917*c*
idiopática, 1928
imágenes, 1707, 1707*f*
infecciosa, 1922
relacionada con IgG4, 2608, 2608*c*
reumática, 1922
Aortobifemoral, derivación, 1925
Aortoentérica, fístula, 273
Aortografía, 1713
Aortoiliaca, enfermedad, 1923. *Véase también* Periférica, enfermedad arterial
AP. *Véase* Vías de acceso (AP)
APACHE II, sistema de puntuación, 2023-2024, 2024*c*, 2025*f*
APAF-1, gen, 471
APAF-1, proteína adaptadora, 469
Aparato de interferencia cuántica superconductor (SQUID), 698
Aparato yuxtaglomerular, 2090*f*
APC, mutaciones del gen
cáncer colorrectal, 453*f*, 572, 573
línea germinal y somática, 457*f*
poliptosis adenomatosa familiar, 456-457, 456*c*
síndrome de Gardner, 645*c*
APECED (Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica). *Véase* Poliendocrina autoinmunitaria (poliglandular) síndrome-1 (APS-1)
Apéndice, 2299, 2299*f*
Apendicectomía, 2302
laparoscópica, 2302
Apendicitis, **2298**
ancianos, 2303
complicaciones, 2299
diagnóstico, 85, 2300-2301
diferencial, 992, 2299-2300, 2299*c*
en embarazo, 2301
epidemiología, 2298-2299
estudios radiográficos, 2301*f*
manifestaciones clínicas, 84, 84*c*, 254, 2299-2300, 2300*c*
pacientes con inmunodepresión, 2301
patogenia, 2299
peritonitis, 954
tratamiento, 2301-2302
Apendicular(es), fecalito, 2300, 2301*f*
tumores neuroendocrinos, 596*c*, 600*c*, 602, 606. *Véase también* Gastrointestinales, tumores neuroendocrinos (GI-NET)
Apetito, 2307, 2838, 2839*f*
supresores, 1896*c*, 2847-2848, 2907
Apeú, virus, 1493*c*
Apixabán
DVT/PE, 1914, 1915
efectos secundarios, 855
farmacología, 853*c*
indicaciones, 854-855
manejo antes de endoscopia, 2195*c*
prevención de apoplejía en la cardiopatía, 855, 1748-1749, 3089
profilaxis para VTE, 1916*c*
aPL (anticuerpos anti-PL), 2526
APL. *Véase* Aguda, leucemia promielocítica (APL)
APLAID (deficiencia de anticuerpos vinculada con PLCγ_2 y regulación inmunitaria errónea, 2498
Aplásica, anemia, **724**
adquirida, 730*c*
antecedentes, 726-727
clasificación, 724*c*
definición, 724
después del trasplante hepático, 2419
diagnóstico, 726*f*, 727, A5
epidemiología, 724
etiología
embarazo, 725
hemoglobinuria paroxística nocturna, 721, 725
inducida, por fármacos, 725, 725*c*
por químicos, 725, 725*c*
por radiación, 724-725
infecciosa, 728
inmunitaria, 725
exploración física, 727
fisiopatología, 726
monocitopenia, 402
pronóstico, 727
tratamiento, 727-728, 818, 820-821, 821*c*
Aplásicas, crisis, 698
Apnea
paciente terminal, 63*c*
pruebas, 2073
sueño. *Véase* Apnea del sueño
Apo ε, gen, 3110-3111

Biblioteca Médica Virtual

Apo ε4, alelo, 3110-3111
APOA1, 2898-2899
APOBEC, 1389
  proteínas, 1394
Apobec-3F, 1419*c*, 1421
Apobec-3G, 1419*c*
APOC3, gen, 434
APOE, 1419*c*, 1420, 2895, 2896, 3357, 3416-3417
Apoferritina, 683*c*, 684
APOL1, mutaciones del gen, 2111, 2132, 2148
APOL1/MYH9, gen, 1419*c*, 1420, 1909
Apolipoproteína(s), 2889, 2890*c*
  A-I (ApoA-I), 2890*c*, 2898-2899
  A-V (ApoA-V), 2890*c*, 2893, 2893*c*
  B, 2889, 2890*c*, 2898
  B-48, 2889, 2890*c*
  B-100, 2889, 2890*c*, 2893*c*, 2895
  C, 2890*c*
  C-II (ApoC-II), 2890*c*
    deficiencia, 2438, 2893, 2893*c*
  E, 2889, 2890*c*, 2896, 3110-3111
  M, 2531
Apoplejía
  embólica, 3083-3085. *Véase también* Isquémica, apoplejía
  pituitaria, 2665
Apomorfina, 3127-3128, 3129*c*
Aponeurótica, ptosis, 190
Apoplejía, 22, 27*c*, 52, 68, 187, 2785, 2785*c*, 2804, 2805*c*, 2808, 3068. *Véanse también* Hemorragia intracraneal; Apoplejía isquémica
  afasia, 159, 161
  características, clínicas, 3068
    oculares, 187, 192
  centros especializados, 3082
  coma, 2073
  consideraciones generales, 1663
  cuidados dentales después de, 225
  debilidad, 137
  definición, 3068
  delirio, 150
  depresión, 3268
  dermatitis seborreica, 332
  dispositivos de asistencia del ventrículo izquierdo, 1800
  embólica. *Véase* Ictus isquémico
  estudio del paciente, 3068-3069, 3069*f*
  estudios de imagen,
    angiografía cerebral, 3078-3079
    CT, 3077-3078, 3078*f*, 3091*f*
    de perfusión, 3078*f*, 3079, 3079*f*
    MRI, 3078, 3079*f*
    ultrasonido, 3079
  etiología, 3068
  factores de riesgo, 3085*c*, 3087-3088
  fatiga, 133
  fibrilación auricular, 1748-1749
  grandes altitudes, 3337
  hipopotasemia y evolución, 306
  hipotermia, 3339
  infección por VIH, 1446
  localización de,
    arteria(es), basilar, 3072*f*-3077*f*, 3076-3077
      carótida, común, 3072
        interna, 3071*f*-3072*f*, 3072
      cerebral, anterior, 3070*f*, 3071, 3071*f*
        media, 3069-3071, 3070*f*-3072*f*
        posterior, 3071*f*-3072*f*, 3072-3074, 3077*f*
      coroidea anterior, 3071-3072, 3072*f*
      vertebral y cerebelosa posteroinferior, 3072*f*, 3073*f*, 3074-3076
  mediadores inflamatorios, 2478*c*
  muertes por, 48*c*
  paciente con enfermedad grave, 2030
  prevención. *Véase* Apoplejía isquémica, prevención de
  receptores de trasplante, 2082
  síndromes drepanocíticos, 693
  trastornos de la marcha, 144
  tratamiento, 856, 1905, 3069, 3069*f*, 3522-3523, 3523*f*
    hormonal posmenopáusico, 2805*c*, 2807, 2808*f*
  variaciones cardiacas, 177, 1895
Apoplejía isquémica, 3079
  después de TIA, 3087, 3087*c*
  etiología, 3082, 3083*f*, 3084*c*
    anemia drepanocítica, 3085
    arteritis de células gigantes, 3086
    arteritis necrosante, 3086
    CADASIL, 3087
    cardioembólica, 3082-3083
    displasia fibromuscular, 3085-3086
    embólica arterioarterial, 3083-3085
    enfermedad de Fabry, 3087
    enfermedad de moyamoya, 3086-3087
    relacionada con fármacos, 3086
    síndrome de encefalopatía reversible posterior, 3087
    trastornos hipercoagulables, 3085
    trombosis del seno venoso, 3085
    vasculopatía, 3086, 3086*f*
    vasos pequeños, 3085, 3086*f*
  fisiopatología, 3079-3080, 3080*f*
  imagen. *Véase* Apoplejía, estudios de imagen
  localización. *Véase* Apoplejía, localización
  prevención, 3087
    antiplaquetarios, 3084*c*, 3088-3089
    tratamiento anticoagulante, 3089
    tratamiento de factores de riesgo, 3087-3088
  tratamiento, 3080
    algoritmo, 3069*f*
    anticoagulantes, 3082
    apoyo médico, 3080
    centros especializados en apoplejía, 3082
    inhibición plaquetaria, 3082
    neuroprotección, 3082
    rehabilitación, 3082
    técnicas endovasculares, 3081-3082
    trombólisis intravenosa, 3081, 3081*c*
Apoptosis
  células cancerosas, 461*c*, 469-470, 470*f*, 484-485, 485*f*
  definiciones, 2451
  eritrocitos, 385
  infección, por VIH, 1412
    viral, 1330
  proteínas, 2476*c*, 2511
  regulación celular y molecular, 2474, 2475*f*, 2476*c*
  tabaquismo, 1991
  vías, 469-470, 470*f*, 872, 874-875*f*, 2475*f*
Apotransferrina, 683
Apoyo nutricional especializado, 2328, 2330-2331. *Véanse también* Nutrición enteral; Nutrición parenteral
APP, mutación del gen, 153*c*, 3044, 3109-3111, 3475
APP. *Véase* Amiloide, proteína precursora de (APP)
Apraxia, 162
  AD, 3108
  bucofacial, 160
  cinética de extremidades, 160
  definición, 135, 160
  habla, 160
  ideomotora, 160
  miembro, 157
  oculomotora, 162, V3
  vendaje, 162
Apremilast
  artritis psoriásica, 2572-2573
  efectos secundarios, 334*c*
  psoriasis, 334, 334*c*
  síndrome de Behçet, 2590
Aprepitant, 88, 255*c*, 442, 501
Aprosodia, 161
APS. *Véase* Antifosfolípido, síndrome (APS)
APS-1. *Véase* Poliendocrino autoinmunitaria (poliglandular), síndrome-1 (APS-1)
APS-2. *Véase* Poliendocrino autoinmunitario (poliglandular), síndrome-2 (APS-2)
aPTT. *Véase* Tiempo activado de tromboplastina parcial (aPTT)
Aracnodactilia, 2975
Aracnoideos, quistes, 2673
Aracnoiditis
  adhesiva lumbar, 95
  lumbar, 95
Araña(s), de saco amarillo, 3328
  picadura de, 351, 3327
  viudas, mordedura por, 3328
Arañazo de gato, enfermedad, **1209**
  consideraciones generales, 1209
  diagnóstico, 1211
  epidemiología, 1209
  estudio del paciente, 1211
  etiología, 1209
  frente a tularemia, 1196*c*
  infección por VIH, 1447
  manifestaciones clínicas, 412, 934, 1209-1211, 1210*f*
  patogenia, 1209
  prevención, 1211
  tratamiento, 1211, 1211*c*
ARB. *Véase* Angiotensina, bloqueadores de los receptores de (ARB)
Árbol en capullo", patrón, 1984
Arbovirus, 992, 1330
  infecciones por, 992, 1004-1005
Arcanobacterium haemolyticum, infecciones por, 109*c*, 349, 1099
Arco aórtico, síndrome. *Véase* Takayasu, arteritis de
Arcobacter sp., infección, 1184, 1184*c*
Arcos de movimiento, 2518*c*, 2618
ARDS. *Véase* Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS)
Área valvular, medición del, 1712
Arenaviridae, 881, 1326*c*, 1327*f*, 1490, 1492*c*
Arenavirus, infecciones
  coriomeningitis linfocítica (LCM), 1003, 1005, 1009*c*, 1503-1504
  distribución geográfica, 1496-1497*c*
  fiebre, de Lassa. *Véase* Lassa, fiebre de
  hemorrágica Machupo/Bolivian, 1506
  síndromes clínicos, 1492*c*, 1498*c*
ARF (fiebre reumática aguda). *Véase* Reumática, fiebre
Argasido (suave), garrapata, 3325
Argatroban
  acción, 852
  DVT/PE, 1914, 1914*c*
  farmacología, 852*c*
  seguimiento del tratamiento, 852
  trombocitopenia inducida por heparina, 825, 1710
Arginasa, deficiencia, 3017*c*
Arginina, 3019, 3020, 3486
  trastornos del metabolismo, 3017*c*
Arginina vasopresina (AVP), **2684**
  acción, 2684, 2685*f*
  choque, 2044
  deficiencia
    diabetes insípida. *Véase* Diabetes insípida (DI)

Biblioteca Médica Virtual

hipernatremia hipodípsica, **2688,** 2688*f*
edema, 238
estructura, 2684*f*
insuficiencia cardiaca, 1765*f*
metabolismo, 2684
producción ectópica. *Véase* Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
regulación de balance de líquidos, 295-296, 295*f*,
secreción, 2684
síntesis, 295, 2684
Argininosuccínica
acidemia, 3017*c*
aciduria, 3020
Argyll Robert, pupila, 178, 1283
ARID1A, mutaciones del gen, 580, 580*c*, 3474
ARID2, mutaciones del gen, 580, 580*c*
Aripiprazol, 3263, 3276, 3276*c*
Armodafinilo, 134, 176
ARNT1, mutación del gen, 2777
Aromatasa
deficiencia, 2797
inhibidores
acción, 467
cáncer mamario, 467
efectos secundarios, 492, 561, 2617*c*, 2947
inducción de la ovulación, 2813
prevención del cáncer mamario, 446
tratamiento del cáncer de mama, 492, 561, 564-565, 564*c*
ARR (aldosterona-renina), 2730*c*
Arritmias cardiacas. *Véase también* Arritmias específicas
alcalosis respiratoria, 324
arritmias, 1882
bradiarritmias. *Véase* Bradiarritmias
cardiopatía isquémica, 1852
diagnóstico, 1720
estudio del paciente, 1720
exploración física, 1720
golpe de calor, 3345, 3346
hemocromatosis, 2980
hipercalcemia, 310
hipertensión, 1894
hipomagnesemia, 2917
hipopotasemia, 306
hipotermia, 3341
infarto del miocardio, 1882
mecanismos, **1717,** 1719*f*, 1719*c*
muerte cardiaca súbita, 2060*f*, 2061-2062, 2062*c*
sarcoidosis, 2604
seno respiratorio, A9
síncope. *Véase* Cardiaco, síncope
taquiarritmias. *Véanse* Supraventriculares, taquiarritmias; Taquicardia
tratamiento, 1720-1722, 1721*f*, 1721*c*
Arritmias ventriculares, **1750**
características de, 1750, 1751*f*
diagnóstico de, 1752, 1753*c*
en infarto de miocardio, 1882
enfermedades relacionadas con, 1758*c*
fibrilación ventricular. *Véase* Fibrilación ventricular (VF)
latidos ventriculares prematuros. *Véase* Contracciones ventriculares prematuras (PVC)
manifestaciones clínicas de, 1750, 1752
taquicardia ventricular. *Véase* Taquicardia ventricular (VT)
tratamiento de, 1753-1755, 1762*f*
valoración del paciente, 1752
Arritmógena, miocardiopatía del ventrículo derecho (ARVC), 1756*f*, 1758-1759, 1758*c*, 1790, 1790*f*
Arroz dorado, 2315
Arsénico, exposición/envenenamiento
cáncer de vejiga, 619
carcinógenos, 436, 445*c*, 3297
consideraciones globales, 3299
diagnóstico, 3298*c*
diarrea, 261
hiperpigmentación, 346
manifestaciones clínicas , 3113, 3220, 3298*c*
neuropatía, 3219*c*, 3220
óptica, 185
tratamiento, 3298*c*
Arte de la medicina, 1
Artemeter
acción, 1556
efectos secundarios, 1557*c*, 1586*c*
embarazo y lactancia, 1557*c*
farmacología, 1556, 1562, 1586*c*
paludismo, 1584, 1585*c*, 1586*c*
resistencia, 1584
Arteria(s), 3070-3071, 3072*f*. *Véase* Vasos sanguíneos
carótida interna, 3072, 3072*f*
central de la retina, oclusión, 184, 184*f*
cerebral anterior, 137, 159, 3070*f*, 3071*f*
femoral-poplítea, enfermedad, 1923. *Véase también* Enfermedad arterial periférica
hepática, embolización, 606, 2749
radial para acceso de PCI, 1885
renal, trombosis de, 292
vertebral, oclusión de, 3072*f*, 3073*f*, 3075
Arteria cerebral media, 3069
anatomía de, 3070*f*
lesiones de la corteza visual primaria, 181
oclusión de, 3032*f*, 3069-3071, 3070*f*, 3078*f*
Arteria femoral
acceso PCI, 1885
intervención percutánea para oclusión, 1889, 1890*f*
pulso, insuficiencia aórtica, 1811
Arterial
cambio, 1835, 1837-1838*f*, 1838*c*
contenido de oxígeno (CaO_2), 2039
gases en sangre
anormal, 317
choque, 2042, 2043
valoración de vías respiratorias, 1944-1945, 1951
lactato, 2048
Arterial, trombosis, **839**
enfermedad vascular, 839
factores de riesgo, 408*c*, 840-841, 843
isquemia aguda de las extremidades, 1926
lupus eritematoso, 840
mesentérica, 2292, 2293*c*
plaquetas, 839-840, 839*f*, 844
síndrome antifosfolípidos, 2526, 2527*c*
trombosis venosa, 843
variantes genéticas, 841, 841*c*
Arteriovenosa
fístula
acceso para diálisis, 2123
adquirida, 1934
cianosis pulmonar, 236
congénita, 1933
diagnóstico, 1927
dural, 3095
manifestaciones clínicas, 353, 1927
tratamiento, 1927-1928
malformación (AVM)
cerebral, 3095
enfermedad de Osler-Weber-Rendu, 829
hemoptisis, 233
médula espinal, 3179, 3180*f*
pulmonar, 1955
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), 3087, 3114, 3118
Arteritis
célula gigante (temporal). *Véase* Arteritis de células gigantes (arteritis celular)
cutánea, 2587
necrosante, 3086
obliterativa, 2610
Takayasu. *Véase* Takayasu, arteritis de
Arteritis temporal. *Véase* Arteritis de células gigantes (arteritis temporal)
Arterolane, 1586*c*
Artesunato
acción, 1556
efectos secundarios, 1586*c*
embarazo y lactancia, 1557*c*
farmacología, 1556, 1586*c*
interacción farmacológica, 1557*c*
paludismo, 879*c*, 1584, 1585*c*, 1586*c*
resistencia, 1584
Articulación(es)
esternoclavicular, artritis infecciosa de, 940, 940*f*
infecciones protésicas. *Véase* Infecciones por articulaciones protésicas
insuficiencia, 2625, 2625*f*
mala alineación, 2620, 2627, 2627*f*
mecanismos de protección, 2625
prueba de posición, 140, 140*c*
reemplazo, 2631. *Véase también* Rodilla, reemplazo
trastornos. *Véanse* Artritis; Trastornos musculoesqueléticos; Osteoartritis
Artificiales, lágrimas, 182
Artritis/artropatía. *Véase también* Osteoartritis (OA)
acromegalia, 2639
bacteriana. *Véase* Infecciosa (séptica), artritis
costocondritis, 2644
diagnóstico diferencial, 939*c*
dolor de espalda, 95
enfermedad de Lyme, 1300
enteropatía, **2574**
espondilitis anquilosante, 2567
fiebre mediterránea familiar, 2611-2612
gonococo. *Véase* Gonocócicas diseminadas, infecciones
hemocromatosis, 2639, 2980
hemofilia, 2640
hiperlipidemia, 2641
hipertrófica. *Véase* Hipertrófica, artrosis
IBD, 2269
inducida por cristales, 2631, 2632*c*
enfermedad por depósito de calcio, 2634-2635, 2634*c*, 2635*f*
oxalato de calcio, 2635, 2636*f*
pirofosfato de calcio, 2633-2634, 2633*c*, 2634*f*. *Véase* Gota
infección por VIH, 1440
infecciosa. *Véase* Infecciosa (séptica), artritis
juvenil, 2486*c*, 2487
monoarticular, 939*c*
neoplasias, 2645-2646, 2645*f*
neuropática, 2642, 2642*f*, 2642*c*
paraneoplásicos, 2645-2646
poliarticular, 939*c*
policondritis recurrente, 2598
posinfecciosa, 943. *Véase también* Reactiva, artritis
psoriásica. *Véase* Psoriásica, artritis
síndrome
dolor, crónico miofascial, 71

Biblioteca Médica Virtual

regional complejo, 2644. *Véase también* Complejo, síndrome de dolor regional
Sjögren, 2561*c*, 2562
Tietze, 2644
SLE, 2518
talasemia, 2641
valoración reumatológica del paciente hospitalizado, 2617
Artritis, idiopática juvenil de inicio sistémico (SOJIA), 2458*c*
reactiva, 2568
C. trachomatis, 1318-1319, 1321*c*
después de, diarrea infecciosa, 962*c*
infección por, salmonelosis no tifoidea, 1179
Shigella, 1182
Yersinia, 1207
diagnóstico, 2570
epidemiología, 2569
etiología, 2569
generalidades históricas, 2568-2569
infección por VIH, 1440
manifestaciones clínicas, 943, 2569-2570
aneurisma de la aorta, 1918
aortitis, 1918
bucales, 220, 2570
diarrea, 261
patogenia, 2569
patología, 2569
relacionado con gen HLA, 2486*c*, 2487
tratamiento, 1208, 2570
vs. artritis, de Lyme, 1302
gonocócica, 1126, 1127*f*, 2570
vs. policondritis recurrente, 2599
reumatoide (RA), 2527
consideraciones, genéticas, 434, 2486*c*, 2487, 2530-2531, 3476
globales, 2530, 2530*f*, 2540
diagnóstico, 2535, 2535*f*, 2535*c*
discapacidad, 2536
EBV, 2531
entidades patológicas concomitantes, 2529*f*, 2530
epidemiología, 2530, 2530*f*
estudio del paciente, 2539-2540
evolución natural, 2536
factores del entorno, 2531
KIR, 2464*c*
manifestaciones clínicas, 2528-2530
cardiovasculares, 2529
aneurisma aórtico, 1918
aortitis, 1918
bloqueo de conducción AV, 1728, 1728*c*
disfunción nodal SA, 1724
pericarditis, 1845
constitucionales, 2528
cutáneas, 333, 2528-2529
dolor, bucal, 220
de cuello, 100
extraarticulares, 2528, 2529*f*
fenómeno de Raynaud, 1929
hematológicas, 386, 688, 688*f*
inflamatorias/sibilancias, 2528*f*, 2533*f*
leucemia de linfocitos granulares grandes T, 2529
linfoma, 2530
neuropatía, 3213
pulmonares, 2005, 2529
síndrome de Sjögren, 2529
vasculitis, 2529, 2589
microbioma, 3386
patogenia, 2471, 2473*c*, 2478*c*, 2532-2534, 2533*f*
patología, 2531-2532
progresos de investigación, 2527-2528
pronóstico, 2536
remisión, 2539, 2539*c*
tratamiento, 2536
consideraciones mundiales, 2540
cronoterapia, 3514
dispositivos de asistencia, 2539-2540
DMARD, 2537*c*, 2538
embarazo, 2540
estudio del paciente, 2536, 2539
fisioterapia, 2539-2540
glucocorticoides, 2536
NSAID, 2536
pacientes de edad avanzada, 2540
productos biológicos, 2479, 2515, 2537*c*, 2538
tofacitinib, 2537*c*, 2539
vs. policondritis recurrente, 2599
séptica. *Véase* Artritis infecciosa (séptica)
Artritis infecciosa (séptica), 939. *Véase también* Tipos específicos
articulaciones protésicas. *Véase* Infecciones por articulaciones protésicas
artritis de Lyme, 942, 2473*c*
bacteriana
bacterias anaerobias, 1233
Brucella, 1193
gonocócica, 941, 1126, 1127*f*, 1128*c*
microbiología, 940
no gonocócica, 940, 940*f*
patogenia, 939-940
S. aureus, 1074-1075, 1080
salmonelosis no tifoidea, 1179
consideraciones globales, 943
enfermedad drepanocítica, 2641
estudio del paciente, 939
etiología, 939, 939*c*
infección por VIH, 1440
infecciones por mordedura, 1019
micótica, 942
parasitaria, 943
posinfecciosa, 943. *Véase también* Artritis reactiva
prevención, 944
sifilítica, 942
viral, 942-943
Artropatía. *Véase* Artritis/artropatía
Artroplastia, 39, 39*f*, 2631
Artrópodos, virus transmitidos por, 1489. *Véase también* Virus específicos
diagnóstico, 1497, 1500
distribución geográfica, 1496-1497*c*
epidemiología, 1495, 1497
síndromes de la enfermedad. *Véase también* Enfermedades específicas
artritis, 1497-1498, 1498*c*
encefalitis, 1498*c*, 1499-1503
enfermedad pulmonar, 1498*c*
fiebre(s), 1498*c*, 1503-1505
hemorrágicas. *Véase* Fiebres hemorrágicas virales
Artroscopia, 2640
ARVC (miocardiopatía ventricular derecha arritmógena), 1756*f*, 1758-1759, 1758*c*
ARX, mutación del gen, 2766*c*
sarcoma de los tejidos blandos, 653
Asa, cerrada, obstrucción, 2295. *Véase* Obstrucción intestinal
intestinal con estancamiento, síndrome, 704
Asa, diuréticos de
acciones de, 2095
edema pulmonar, 2057
efectos adversos de, 305, 307
enfermedad renal crónica, 2114
hipercalcemia humoral por cáncer, 663
hipercalcemia, 312, 2935*c*
hipertensión, 1901
hiponatremia, 302
Ascáride del mapache. *Véase Baylisascaris procyonis*, infecciones por
Ascaris lumbricoides/ascariasis, **1625**
diagnóstico, 863*c*, 1555*c*, 1625, 2431
epidemiología, 863*c*, 1552, 1625
manifestaciones clínicas, 1625, 1626*c*, 1975
tratamiento, 1566, 1626, 1626*c*
Ascitis, **283**
cáncer de ovario, 638
carcinoma hepatocelular, 582
cirrosis, 284
complicaciones, 284-285, 2413
definición, 238, 2411-2412
diagnóstico, 283-284, 284*f*, 2412
enfermedad, cardiovascular, 1667
hepática, 238, 283, 2334, 2412, 2412*f*
etiología, 282, 283
ictericia, 279
insuficiencia cardiaca, 1767
maligna, 282, 442
manifestaciones clínicas, 2412
pancreática, 282, 2434, 2434*c*
patogenia, 284, 284*f*, 2412, 2412*f*
peritonitis, 284, 953, 2412-2413
tratamiento, 284, 2412, 2412*f*
Ascórbico, ácido. *Véase* Vitamina C
ASD. *Véase* Comunicación interauricular (ASD)
Aséptica, necrosis de la cabeza del fémur, 693, 2640, 3007
Asexual, 2836*c*
Asfixiante/agentes sanguíneos. *Véase también* Cianuro, envenenamiento por
Asherman, síndrome, 2796
Asialoglucoproteína, receptor de, 2473*c*
Asimultanagnosia, 3074
Asistida, circulación, prolongada, 1799-1801, 1800*f*, 1801*f*
Asistida-controlada, ventilación (ACMV), 2036, 2037*c*. *Véase también* Ventilación mecánica
Asístole, 2063, 2064*f*. *Véase también* Paro cardiaco
Askin, tumor, 656
Asma, **1957**
acidosis respiratoria, 323
aguda grave, 1968
alergia, 1958, 1959
ancianos, 1969
aspergilosis broncopulmonar, 1969
atopia, 1958
cardiaca, 1766
contaminación atmosférica, 1959
crónica, 1971
de la tormenta, 1959
desencadenantes, 1958*c*, 1959-1960
diagnóstico, 1963-1964, 1964*f*
diferencial, 1964
disnea, 227, 228, 228*c*
embarazo, 1969
EPOC, 1969
factores
ambientales, 1959
de riesgo, 1958*c*, 1959
dietéticos, 1959
fisiopatología, 1947, **1960,** 1960*f*, 1961*f*
hipótesis de higiene, 1958-1959
incumplimiento del tratamiento, 1968
inducida por
ejercicio, 1959
fármacos, 1959
infecciones, 1958-1959
inflamatoria, 2478*c*
intrínseca, 1959

Biblioteca Médica Virtual

lábil, 1968-1969
linfopoyetina del estroma del timo en, 1961
manifestaciones clínicas, 1963
microbiana, 3387
ocupacional, 1959
paciente quirúrgico, 1969
predisposición genética, 1958
prevalencia, 1957-1958
resistente a corticosteroides, 1968
sensible a ácido acetilsalicílico, 1969
tabaquismo, 1969
tos, 231
trastornos de la función respiratoria, 1949*f*, 1950
tratamiento, **1964**
anticolinérgicos, 1965
antileucotrienos, 1966
asma agudo grave, 1968
β_2-agonistas, 1964-1965
broncodilatadores, 1964-1965
corticosteroides orales, 1965-1966, 1967*f*
corticosteroides sistémicos, 1966
cromonas, 1967
educación del paciente, 1998
enfermedad crónica, 1967-1968
inmunoterapia, 1967
omalizumab, 1967
otros tratamientos, 1967
teofilina, 1965, 1966*c*
tratamiento para reducir los corticosteroides, 1967
variante de tos, 231-232
viajes a grandes altitudes, 3338
Asparaginasa
acción, 491
ALL, 760, 761*f*
efectos secundarios, 489*c*, 491, 524, 653*c*, 2402*c*
interacciones farmacológicas, 489*c*
Aspartato aminotransferasa (AST)
función hepática, 2339, 2341*c*
hepatitis, crónica, 2397
viral aguda, 2359
hepatopatía alcohólica, 2400, 2400*c*
infección crónica por VHP, 2377
SLE, 2522
Aspartato aminotransferasa (AST); γ-glutamiltranspeptidasa (GGTP)
factores de coagulación, 2340
globulinas séricas, 2340
Aspartilglucosaminuria, 3005*c*
"Aspecto de tachuela", 361
Aspectos legales, 59
Aspergillus
ecología, 1532-1533
epidemiología, 1532-1533
terreus, 509
Aspergillus, infección, **1532**
consideraciones genéticas, 1533
después de tuberculosis, 1246
diagnóstico, 507, 1533*c*, 1535-1536
epidemiología, 1532-1533, 1533*c*
factores de riesgo, 1533
infección por VIH, 1434
manifestaciones clínicas, 507, **1533**
cerebral, 1534, 1534*c*
cutáneos, 114, 1534, 1534*c*
endocarditis, 1534, 1534*c*
meningitis crónica, 1009*c*
ocular, 192
otitis externa, 212, 1535
queratitis, 1535
pacientes con cáncer, 504*c*, 506, 506*c*, 509
patogénesis, 1533
prevención en hospitales, 509, 510
profilaxis, 1536
pronóstico, 1536-1537
receptor de trasplantes, 1032, 1038, 2021, 2022
tratamiento, 936, 1536*c*, 16
vías respiratorias
asma, 1535
broncopulmonar alérgica. *Véase* Alérgica, aspergilosis broncopulmonar (ABPA)
enfermedad pulmonar, 1533, 1534*c*
crónica, 1534, 1534*f*, 1537*f*
hemoptisis, 233
pacientes con cáncer, 507
sinusitis, 209, 211
alérgica, 1535
crónica, 1535
invasiva, 1533
Aspergiloma, 1245, 1534-1535, 1536*c*
Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
consideraciones genéticas, 1533
diagnóstico, 1967, 1975
etiología, 1973
fibrosis, 1988
manifestaciones clínicas, 1534*c*, 1535
pronóstico, 1537
tratamiento, 1536*c*, 1969, 1975
Aspiración transbronquial con aguja, 1956
Asplenia, 417, 886*f*, 2490
Asquenazí, población judía
deficiencia del factor XI, 833
distonía, 3134
enfermedad de
Gaucher, 3007. *Véase también* Gaucher, enfermedad de
Tay-Sachs, 3007. *Véase también* Tay-Sachs, enfermedad de
hipoacusia, 203
PD, 3121
prueba del gen *BRCA*, 458, 556
AST. *Véase* Aspartato aminotransferasa (AST)
Asta anterior, células, trastornos, 135, 138
Astasia talámica, 146
Astasia-abasia, 145
Asteatótico, eccema, 328*f*, 332
Astenia, 3241
Astereognosis, 142
Asterixis, 2071, 2413
Astigmatismo, 178
Astrakhan, fiebre de, 1307
Astrocitomas
alto riesgo, 643
glioblastoma, 645-646, 645*f*, 3036*f*
grado bajo, 644-645
intramedular, 3176, 3176*f*
Astrocitosis, 3041
Astrovirus, 1464*f*, 1464*c*, 1468
Asuntos legales, 51
eutanasia y suicidio asistido por un médico, 61
obtención del consentimiento informado, 44
paciente incompetente, 60
planificacion de cuidados avanzados, 51
ASXL1, mutación del gen, 742, 742*c*, 788
AT. *Véase* Auricular, taquicardia (AT)
Ataque de Stokes-Adams, 127
Ataques por caída, 146. *Véase también* Caída(s)
Ataxia, **3154**
abordaje del paciente, 3154-3155
autosómica, dominante. *Véase* Espinocerebelosa, ataxia (SCA)
recesiva. *Véanse* Ataxia telangiectasia (AT); Friedreich, ataxia de
cerebelosa. *Véase* Cerebelosa, ataxia
consideraciones globales, 3158
deficiencia de vitamina E, 3154, 3157
etiología, 3154-3155, 3154*c*
fisiopatología, 3517, 3521*c*
focal, 3154-3155
inducida por quimioterapia, 653, 3154
manifestaciones clínicas, 3154
mitocondrial, 3157-3158
MS, 3188, 3199
sensitiva, 139, 145, 145*c*
simétrica, 3154
telangiectasia (AT)
AML, 740
consideraciones genéticas
DNA, 3154, 3350, 3355
mutación del gen *ATM*, 456*c*, 3154, 3355
diagnóstico, 2494
incidencia, 2494
manifestaciones clínicas, 2494, 3154
neoplasias linfoides, 2494, 3154
patología, 3154
tratamiento, 3154
trastornos de la marcha, 145*c*
tratamiento, 3158
Ataxia, episódica, 3156-3157
espinocerebelosa (SCA)
características clínicas, 3155-3156
clasificación, 3155
consideraciones genéticas, 3155-3156, 3353*c*
SCA1, 3155, 3155*f*, 3363*c*
SCA2, 3155-3156, 3363*c*
SCA3 (enfermedad de Machado-Joseph), 3156, 3363*c*
SCA6, 3156, 3363*c*
SCA7, 3156, 3363*c*
SCA8, 3156
SCA12, 3363*c*
tratamiento, 3158
focal, 3154-3155
sensitiva, 139, 145, 145*c*
Ataxin-1, 3155
Ataxin-2, 3144*c*, 3146, 3156
Ataxins, 3155
Atazanavir
efectos secundarios, 1438, 1455*c*, 2345
estructura molecular, 1456*f*
infección, 1455*c*
interacción farmacológica, 2230
resistencia, 1460*f*
variantes genéticas y respuestas farmacológicas, 431*c*
Atelectasia, 2026
Atención, ambulatoria, 36
de la salud, disparidades. *Véase* Atención de la salud, disparidades raciales/étnicas
seguridad. *Véase* Eventos secundarios
transiciones en la, ancianos, 3421, 3421*c*
y valoración, 149
Atención de la salud, trabajadores
carga global de la enfermedad, 3407, 3407*f*
errores, 34
inmunizaciones, 1030
práctica de la higiene de manos, 1025
riesgos de salud, 46
exposición/transmisión HBV, 1461
mordeduras de personas, 1020
servicio de salud para el empleado, 1030
transmisión/exposición al VIH, 1030, 1401, 1459-1461
trastorno por cambio de turno laboral, 176
tuberculosis, 1461
Atención médica, costos
financiamiento, 28-29
paciente con enfermedad terminal, 58
problema de salud global, 3392
Atención de la salud, calidad, 35
datos relacionados con el estado actual, 36

Biblioteca Médica Virtual

difusión al público, 36
disparidades étnicas/raciales, 37
estrategias para mejora, 36
factores vinculados, 36
pago por rendimiento, 37
situación estadounidense de la medición de calidad, 36
teoría de la calidad, 35-36
Atenolol
arritmias, 1738*c*
cardiopatía isquémica, 1860*c*
dosis, 1738*c*
hipertensión, 1902*c*
síntomas adrenérgicos en la enfermedad de Graves, 2706
Aterectomía rotacional, 1886
Ateroembólica, 1908, 1926-1927, 1927*f*, 2105*c*
Ateroesclerosis
aórtica, 1917, 1921-1922
carótida. *Véase* Carotídea, ateroesclerosis
coronaria. *Véase* Enfermedad de la arteria coronaria (CAD)
endotelio, 1653
factores de riesgo, 3087-3088
hipertensión, 1893
intracraneal, 3084-3085, 3090-3091, 3118
mediadores inflamatorios, 2473*c*, 2478*c*
patogénesis, 1851, 1873-1874. *Véase también* Infarto del miocardio (MI)
periférica. *Véase* Periférica, enfermedad arterial
prematura, 2527
renal, 2136*c*, 2148. *Véase también* Renovascular, enfermedad
Ateroesclerosis intracraneal, 3084-3085, 3090-3091, 3118
Atetosis, 3133*c*
Atezolizumab
acción y objetivos, 466*c*, 497*c*
cáncer, de próstata, 623
pulmonar, 552, 552*c*
efectos secundarios, 521
ATG. *Véase* Antitimocítica, globulina (ATG)
Atg14L, 874-875*f*
ATG16L1, mutación del gen, 2260*c*
Atípica, hiperplasia adenomatosa, 547
Atlastin, gen, 3148
Atletas
abuso de andrógenos. *Véase* Esteroides anabólicos androgénicos, abuso
hipertrofia cardiaca 1797
palpitaciones, 249
ATM, 462
mutaciones, 462
acción, 462, 462*f*, 3355
ataxia telangiectasia, 456*c*, 3157, 3355
cáncer pancreático, 591*c*
CLL, 765, 765*c*
leucemia prolinfocítica de linfocitos T, 785
riesgo de cáncer de mama, 450*c*
ATN (necrosis tubular aguda). *Véase* Aguda, lesión renal (AKI)
Atomoxetina, 3166
Atónicas, convulsiones, 3052
Atópica, dermatitis, **331**
asma, 1958
consideraciones genéticas, 330
dermatitis por contacto, alérgica, 332
diagnóstico, 340*c*
eritrodermia, 330
etiología, 330
manifestaciones clínicas, 330*c*, 340*c*
descripción de las lesiones cutáneas, 326*c*, 328*f*, 330, 340*c*
liquenificación, 330*f*
morfología de las lesiones de la piel, 326*c*, 340*c*
niños, 333
prurito, 330
tratamiento, 330-331, 340*c*, 378
Atopobium vaginae, 982
Atorvastatina, 425*c*, 426, 1871, 2617*c*, 2899*c*. *Véase también* Estatinas
Atovacuona
acción, 1562
efectos secundarios, 1550*c*, 1557*c*, 1586*c*
embarazo y lactancia, 1557*c*
farmacología, 1562, 1586*c*
infección por *Babesia*, 879*c*, 1593-1594, 1593*c*
interacción farmacológica, 1557*c*
paludismo, 1586*c*
PCP, 1550*c*
profilaxis, 1431*c*, 1550*c*
profilaxis por paludismo, 1588, 1589*c*
ATP13A2, mutación del gen, 3124*c*
ATP1A1, mutación del gen, 306, 3096
ATP1A3, mutación del gen, 3134-3135, 3135*c*
ATP2B3, mutación del gen, 306
ATP7B, mutación del gen, 2982, 3140
ATRA. *Véase también All-trans*-ácido retinoico (ATRA)
Atracción por el mismo sexo, 2836*c*
Atrapamiento, neuropatía por, 3441
Atrax robustus, 3328
Atresia
biliar, 2415, 2429
esofágica, 2212-2213
Atresia tricuspídea, 1837
Atrofia, blanca (vasculopatía viva), 354, 1931
en parche, 1929. *Véase también Livedo reticularis*
músculo, 3243
Atrofia, girata del coroides y la retina, 3017*c*
óptica dominante de Kjer, 181
Atrofia muscular, espinal (SMA), 3144*c*, 3147
espinobulbar (enfermedad de Kennedy)
características clínicas, 2779, 3147
consideraciones genéticas, 3144*c*, 3147, 3353*c*, 3356, 3363, 3363*c*
vs. ALS, 3147
Atrophin, gen, 3156
Atropina
disfunción del nódulo SA, 1725
efectos secundarios, 249
tratamiento, 3318*c*
para bloqueo de conducción AV, 1730
valoración del bloqueo AV, 1729
ATRX, mutación del gen, 644, 2766*c*
ATRX, vía, 691, 696
ATTR, amiloidosis, 804*c*, 808. *Véase también* Amiloidosis
AUA, índice de síntomas, 631*c*
Audición, 200, 200*f*
Audiograma, 205
Audiometría, 205
AUDIT (*Alcohol Use Disorder Screening Test*), 3281, 3282*c*
Auditiva, corteza, 158*f*
Auditivas, respuestas, del tronco del encéfalo, 202
Auditivo, nervio, 200
Auer, bastones de, 743, 744*f*
Aura, 3051, 3096
Aura visual, 187
Aurícula derecha, 1735*f*
Auricular
celulitis, 211
condritis, 2598, 2598*f*
fibrilación (AF), **1746**
cerebrovascular, 1745*c*, 1748-1749, 3083, 3085*c*, 3089
disfunción del nodo sinusal, 1724
ECG, 1733*c*, 1750*f*
edema pulmonar, 2058
epidemiología, 1763
estenosis mitral, 1814
factores de riesgo, 1746
insuficiencia cardiaca, 1776
manifestaciones clínicas, 1750
mecanismo, 1717, 1719*c*
miocardiopatía hipertrófica, 1796
palpitaciones, 249
paroxística, 1736
persistente, 1746, 1746*f*
preexcitación, 1741, 1742*f*
síncope, 1746, 1747*f*
tirotoxicosis, 2704
tratamiento, **1747**
cardioversión y anticoagulación, 1747
catéter y ablación quirúrgica, 1749-1750
control del ritmo, 1749
control y clasificación, 1747-1748
flúter
atípico, 1743, 1744*f*
común, 1743, 1744*f*
ECG, 1733*c*, 1744*f*
tratamiento, 1743
péptido natriurético (ANP)
acción, 2093*f*, 2097
cáncer pulmonar, 542
edema, 238
hipoaldosteronismo hiporreninémico, 309
taquicardia (TA)
ECG, 1740*f*
focal, 1736, 1737*f*
macrorreentrada, 1743
mecanismo, 1718
multifocal, 1745, 1745*f*, A9
tratamiento, 1745
Auriculoventricular AV
bloqueo, **1728**
cardiopatía isquémica, 1849
CMR, 1704*f*
completo, 1727, 1728
congénito, 1728, 1728*c*
diagnóstico, 1729-1730, 1734*f*
electrofisiología, 1728-1729
enfermedad de Lyme, 1300, 1728, A9
etiología, 1727-1728, 1728*c*
grado alto, 1729, 1730*f*, 1731*f*
infarto del miocardio, 1883
mecanismo, 1719*c*
paroxístico, 1729, 1730*f*
primer grado, 1728, 1729*f*
segundo grado, 1728-1729, 1729*f*
tratamiento, 1730-1732, 1732*c*
yatrógeno, 1728
defectos del canal, 1833, 1834*f*
nódulo, 1716, 1722, 1727
taquicardia de reentrada, 1737*f*, 1740-1741
Auscultación
abdominal, 282
cardiaca. *Véase* Cardiaca, auscultación
pulmonar, 229, 1944
Austin Flint, soplo de, 246, 1674, 1811, 1815
Autoanticuerpos
autoantígenos, 2473-2474*c*
células de los islotes, 2855
esclerosis sistémica, 2557, 2557*f*
grupo sanguíneo, 809-810
inducidos por fármacos, 427
patogenicidad, 2513, 2513*c*
SLE, 2514, 2515, 2517*c*, 2522
Autocrina, regulación/señalización, 463, 2659

Biblioteca Médica Virtual

Autofagia
  células cancerosas, 471
  definición, 2451
  enfermedad neurodegenerativa, 3043-3044
  infección microbiana, 872, 874-875*f*, 2478
Autoinflamatorias, enfermedades. *Véase también* Enfermedades específicas
  consideraciones genéticas, 2454, 2458*c*
  definición, 2451, 2610-2611
  fiebre, 104, 104*c*
  hereditarias, 2613
    artritis piógena, pioderma gangrenoso y síndrome de acné, 402, 2458*c*, 2613
    síndromes de fiebre recurrente. *Véase* Hereditarios, síndromes de fiebre recurrente
Autoinmunidad, **2510**
  características, 2513-2514, 2514*c*
  citocina, 2473*c*
  enfermedades de inmunodeficiencia primaria, 2497-2498
  esclerosis sistémica, 2548-2549, 2550*c*
  humoral, 2550
  mecanismos, 2472, 2510-2512, 2511*c*
    de prevención, 2510, 2510*c*
    órgano o célula específicos, 2473*c*
    paraneoplásico, 2473-2474*c*
    proteína plasmática, 2473-2474*c*
    sistémica, 2473*c*
Autoinmunitaria
  anemia hemolítica, **718,** 767, 2513
  encefalitis, 994
  enfermedad, **2510**. *Véase también* Enfermedades específicas
    antígenos asociados, 2472, 2473-2474*c*
    células u órganos específicos, 2473*c*
    consideraciones genéticas, 2512-2513
    cutáneo, **355**
    daño hístico, 2513-2514, 2513*c*
    defectos
      citocinas, 2476*c*
      molécula HLA, 2476*c*
      moleculares del sistema inmune, 2476*c*
      proteína de la apoptosis, 2476*c*, 2511
    definición, 2451
    fiebre, 104, 104*c*
      de origen desconocido, 117*c*
    HSCT, 820
    infección por VIH, 1412-1413
    inmunopatógenos, 2513, 2513*c*, 2514*c*
    inmunoterapia, 2479
    manifestaciones clínicas, 2514*c*
    mecanismos, 2510-2512, 2511*c*
    mujeres, 2826
    órganos en comparación con sistemas, 2514, 2514*c*
    síndrome de Sjögren, 2560*c*, 2561
    sistémico, 2473*c*
    tipos, 2514*c*
    tratamiento, 2514-2515
  epitelitis, 2561
  gangliopatía autonómica (AAG), 3164
  hepatitis. *Véase* Hepatitis, autoinmunitaria
  poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica, síndrome (APECED). *Véase* Poliendocrino autoinmunitario (poliglandular), síndrome-1 (APS-1)
Autoinmunitario
  hipotiroidismo. *Véase* Hipotiroidismo, autoinmunitario
  síndrome linfoproliferativo (ALPS), 456*c*, 2497
Autoinmunitario contra la insulina, síndrome (síndrome de Hirata), 2759
Autolisinas, 1042
Automaticidad cardiaca, 1717-1718
Automatismo, 3051
Autonómica, disfunción, **3158**
  abordaje del paciente, 3161-3162, 3161*c*, 3162*c*
  clasificación, 3159, 3160*c*
  diagnóstico, 3161-3162, 3161*c*, 3162*c*
  manifestaciones clínicas, 3159-3161, 3160*c*
  síndromes, **3162**
    diabetes mellitus, 2880, 2885-2886, 2885*f*, 3163
    dolor regional completo, 3165
    hiperactividad aguda, 3165
    hiperhidrosis primaria, 3164-3165
    hipotensión ortostática. *Véase* Hipotensión ortostática
    nervios periféricos y trastornos de la unión neuromuscular, 3163-3164
    paraneoplásicos, 674
    síndrome de Guillain-Barré, 3225
    síndrome de taquicardia postural ortostática, 1736, 3164
  tratamiento, 3165-3166
Autónomo, sistema nervioso
  activación normal, 3159*c*
  anatomía, 3158, 3159*f*
  regulación de la presión arterial, 1892
  trastornos. *Véase* Autonómica, disfunción
Auto-PEEP, 2028, 2028*f*
Autosoma, 3360
Autosómica dominante
  epilepsia, del lóbulo frontal nocturna (ADNFLE), 3053*c*
    parcial con manifestaciones auditivas (ADPEAF), 3053*c*
  hipercalciuria hipercalcémica (ADHH), 2938
  hipercolesterolemia. *Véase* Familiar, hipercolesterolemia
AV, bloqueo de conducción. *Véase* Auriculoventricular, bloqueo de conducción
Avalon, virus, 1494*c*
Avanafilo
  acciones, 2817*f*, 2818*f*
  características, 2820*c*
  contraindicaciones, 2820, 2820*c*
  disfunción eréctil, 2820
  efectos secundarios, 2821, 2820*c*
  hipertrofia prostática benigna, 631
Avance de la fase del sueño, trastorno por, 175, 3508
Avelumab, 532
Aversión al arrepentimiento, 3454, 3454*c*, 3457
Aversión a la pérdida, efectos de la, 3454-3455, 3454*c*
  marco, 3454
  optimismo exagerado, 3455
Avibactam, 1059. *Véase también* Ceftazidima-avibactam
Avispas, picadura de, 3329
AVM. *Véase* Arteriovenosa, malformación (AVM)
AVNRT (taquicardia de reentrada de nódulo AV), 1733*c*, 1737*f*, 1739, 1739*f*, 1740*f*, A9
Avobenzona, 378, 378*c*
AVP. *Véase* Arginina vasopresina (AVP)
AVP-NPII, gen, 2685, 2689
Axial
  osteomalacia, 2964
  espondiloartritis, 2563, 2564*c*, 2568*f*. *Véase también* Espondialoartritis
Axilofemoral, derivación, 1925
Axitinib
  acción y blancos, 465*c*, 478, 495*c*
  carcinoma de células renales, 618, 619*c*
  efectos secundarios, 495*c*
AXIN1, mutación del gen, 580, 580*c*
Axónica, neuropatía
  motora aguda (AMAN), 3226, 3226*c*, 3227*c*
  sensitiva motora aguda (AMSAN), 3226, 3226*c*, 3227*c*
Ayuno periódico, 3418
Ayurvédica, medicina, 3463*c*
5-Aza-2′-desoxicitidina, 468*f*, 469
5-Azacitidina
  acción, 496, 3474, 3476
  AML, 744
  efectos secundarios, 364, 732, 2402*c*
  mielodisplasia, 732
Azatioprina
  acción, 2128*c*
  artritis reactiva, 2570
  efectos secundarios, 2128*c*, 2271, 2521*c*, 2596*c*, 3238
    aplasia eritrocítica pura, 729*c*
    carcinógenos, 445*c*
    depresión de la médula ósea, 2131, 2271, 2524
    encefalopatía, 2082*c*
    hepáticos, 2370*c*
    neutropenia, 398
    pancreatitis, 2271
    prevención, 2577
    pulmonar, 2001
    sistémica, 2597
  epidermólisis ampollosa adquirida, 359
  fotoalergia, 377
  granulomatosis con poliangitis, 2580
  hepatitis autoinmunitaria, 2398
  IBD, 2271
  inmunosupresión, 1798*c*, 2128*c*, 2129
  interacciones farmacocinéticas, 425*c*, 2129, 3238
  membrana mucosa penfigoide, 360
  metabolismo, 421*c*
  miastenia grave, 3238
  miopatías inflamatorias, 2596-2597, 2596*c*
  MS, 3199
  neuromielitis óptica, 3204
  pancreatitis autoinmunitaria, 2446
  pénfigo vulgar, 356
  penfigoide ampolloso, 358
  sarcoidosis, 2607, 2607*c*
  síndrome de Behçet, 2590
  SLE, 2521C, 2524
  variantes genéticas y respuestas farmacológicas, 431*c*, 432, 3368
  vasculitis, 2577
Azitromicina
  acción, 1043, 1043*c*, 1053, 1279
  artritis reactiva, 2570
  cervicitis mucopurulenta, 984
  chancroide, 989*c*, 1132
  cólera, 1189
  diarrea del viajero, 895, 963*c*
  donovanosis, 1215, 1215*c*
  efectos secundarios, 1053, 1560*c*
  embarazo y lactancia, 1047*c*, 1560*c*
  enfermedad por arañazo de gato, 1211*c*
  faringitis, 215, 216*f*
    por estreptococos, 1083
  fiebre entérica, 1176*c*
  indicaciones farmacológicas, 1051*c*, 1053
  infección por
    Babesia, 879*c*, 1593, 1593*c*
    C.trachomatis, 1322
    Campylobacter, 1186
    Legionella, 1141*c*
    M. pneumoniae, 1315
    mordeduras de animales, 1021
    Shigella, 1183*c*
  infecciones

Biblioteca Médica Virtual

estafilocócicas, 1071
gonocócicas, 1128, 1128*c*
interacción con fármacos, 1560*c*
leptospirosis, 1294*c*
meningitis, 1002
neumonía hospitalaria, 865*c*, 913*c*
otitis media, 213*c*
proctitis, 990*c*
profiláctica
infección, por *Bartonella* en la infección por VIH, 1432*c*
por MAC en la infección por VIH, 1431*c*
profilaxis
endocarditis infecciosa, 932*c*
exacerbación de EPOC, 1997
resistente a
gonorrea, 1126-1127
mecanismos, 1043*c*, 1058*c*
microbacterias no tuberculosas, 1278
prevalencia, 1051*c*
prevención, 208
S. pyogenes, 215
T. pallidum, 1285
sífilis, 1285
tos ferina, 1145*c*
tracoma, 1323
uretritis, 979, 979*c*
Azelaico, ácido, 338
Azelastina, nebulización nasal, 2505
AZF, mutación del gen, 3361
Azidotimidina. *Véase* Zidovudina (AZT)
Azoospermia, 2766, 2772-2773, 2778
Azotemia, **289**. *Véase también* Lesión renal aguda (AKI)
abordaje del paciente, 290*f*, 291
obstrucción del tracto urinario, 2174
tasa de filtración glomerular, 288-290
AZT. *Véase* Zidovudina (AZT)
Aztreonam
choque séptico, 2051*c*
indicaciones, 1051*c*, 1052
infecciones en pacientes con cáncer, 509
resistencia, 1051*c*, 1058*c*, 1059
Azúcares, malabsorción de, 264
rotura, 84*c*, 414, 416, 1359
Azufre, champúes que contienen, 336, 336*c*
gránulos de, 1222
Azul (pinta), 1287*c*, 1289, 1289*f*
Azul de metileno, 716*c*, 720
Azurófilos, gránulos de, 395
AZ-VAD-FMK, 874-875*f*

B

B, linfocitos. *Véase* Linfocitos B
B4GALT7, mutación del gen, 2973*c*, 2974
BAALC, expresión excesiva, 742, 742*c*
Babesia sp., infección, **1590**
co-infección con enfermedad de Lyme, 1302, 1591, 1592
complicaciones, 880
consideraciones globales, 1591, 1591*f*
diagnóstico, 1592-1593, 1592*f*
epidemiología, 1590-1591, 1591*f*
etiología, 879*c*, 880, 1590
manifestaciones clínicas, 1555*c*, 1591-1592
pacientes con, cáncer, 502, 502*c*
esplenectomía, 417, 1555*c*
patogénesis, 1592
prevención, 1594
transmisión, 816, 1591
tratamiento, 879*c*, 1593-1594, 1593*c*
Babesiosis
prueba de laboratorio, 1592-1593, 1592*f*
transmisión, 1591
Babinski, signo, 135, 135*c*, 2069, 2073, 3029
Bacilar, peliosis, 1211*c*, 1212-1213
Bacilares, angiomatosis, **1212**
diagnóstico, 1213
epidemiología, 1212
etiología, 1212
infección por VIH, 351, 1212, 1213*f*, 1447
manifestaciones, clínicas, 112*c*, 936, 1213, 1213*f*
cutáneas, 112*c*, 351
patología, 1213
prevención, 1213
tratamiento, 938*c*, 1211*c*, 1213
Bacillus cereus, infecciones por
características clínicas, 254, 262*c*, 960, 962
consumo de alimentos, 962, 964*c*
receptores de trasplante, 1031
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), 527, 1256, 1266, 2569
cáncer de vejiga, 621-622
Bacilo JK, infección, 504*c*
Bacitracina, 367, 1042, 1043*c*, 1058*c*
Baclofeno
discinesia, 3139
distonía, 3135
dolor, 53
espasticidad, 3182, 3199
GERD, 258
neuralgia del trigémino, 3168
sobredosis/envenenamiento, 3311*c*
Bacteria
adherencia, 867*c*, 868, 959
colónico, 264
evasión de las defensas innatas del hospedador, 869-873, 871*f*
gram-negativas. *Véase* Gram-negativas, bacterias
gram-positivas. *Véase* Gram-positivas, bacterias
identificación de laboratorio, 3492-3495, 3493*c*
invasión de los tejidos, 873, 876
metabolitos, 3389
producción de toxinas, 876, 959-960
proliferación microbiana después del ingreso, 869
receptores del hospedador, 869
resistencia a antibióticos. *Véase* Antibacterianos, fármacos, resistentes a
secuencias genómicas, 3492, 3492*f*, 3500
taxonomía, 3380, 3380*f*
Bacteriana(s)
endocarditis. *Véase* Infecciosa, endocarditis
meningitis. *Véase* Meningitis, bacteriana
infecciones. *Véase también* Bacterias específicas y tipos de bacterias
anaerobia mixta. *Véase* Anaerobias, infecciones bacterianas, mixtas
causa de fiebre de origen desconocido, 117*c*. *Véanse también* Enfermedad febril aguda; Fiebre de origen desconocido (FUO)
en embarazo, 3445
receptor de trasplante
después del trasplante de hígado, 1036*c*, 1039, 2419
HSCT, 1041
trasplante renal, 1036-1038, 1036*c*, 2130, 2130*c*
transmitida por transfusión, 815
Bacterianos, síndromes de sobrecrecimiento, **2255**
diagnóstico, 267, 2252*c*, 2255
diarrea, 264, 2255
esclerosis sistémica, 2556, 2559
esteatorrea, 2255
etiología, 268, 2255
intestino delgado, 258, 2251*c*
patogenia, 2255
tratamiento, 2255
Bactericida/proteína que aumenta la permeabilidad (Bpi), 2473*c*
Bactericidas, fármacos, 1042. *Véase también* Antibacterianos, fármacos
Bacteriemia
A. baumannii, 1160
B. quintana crónica, 1211*c*, 1212
bacterias anaerobias, 1233-1234
clostridial, 1111
E. coli, 1151
Enterobacter, 1156
estreptocócica, 1086
Klebsiella, 1155
L. monocytogenes, 1101
P. aeruginosa, 1168, 1169*c*
Proteus, 1156
salmonelosis no tifoidea, 1179*c*
V. vulnificus, 1191
Bacteriostáticos, fármacos, 1042. *Véase también* Antibacterianos, fármacos
Bacteriuria. *Véase* Vías urinarias, infecciones (UTI)
asintomática, 968-969, 970, 973, 975
Bacteroides sp., 1228, 3386
Bacteroides fragilis
factores de virulencia, 955
formación de abscesos, 877
microbiota humana normal, 1227, 3386
resistencia a antibióticos, 1234
resultados de la enfermedad, 3389
Bacteroides fragilis, infecciones. *Véase también* Anaerobias, infecciones bacterianas, mixtas
absceso hepático, 957
abscesos intraperitoneales, 955-956
bacteriemia, 1233
cabeza y cuello, 1229
intraabdominales, 1232
patogenia, 1229
peritonitis, 954
tracto genital femenino, 956, 1232
tratamiento, 1050*c*, 1234
BAEP (potenciales evocados auditivos del tronco del cerebro), 206
BAFF (factor activador de linfocitos B), 2512, 2561
Bagre, picadura, 3321
Baile de San Vito. *Véase* Corea de Sydenham
Baker, quiste, 1911, 2620
Balamuthia sp., 1573, 1574
infecciones
diagnóstico, 1574
encefalitis, 994, 1554*c*, 1574, 1575*f*
epidemiología, 1573
manifestaciones clínicas, 1574
meningitis crónica, 1009*c*, 1553
tratamiento, 1574
Balanitis, 1530, 2570
Balantidium coli/balantidiasis, 1564, 1618-1619
Balcanes, nefropatía de los, 2103, 2157*c*, 2162
Bálint, síndrome de, 162, 192, 3074
Balismo, 3138
Balo, esclerosis concéntrica de, 3200, 3201*f*. *Véase también* Esclerosis múltiple (MS)
Balsalazida, 2270, 2270*c*
Banco Mundial, 3391
Banda iliotibial, síndrome, 2647
Bangladesh, 3407*f*, 3410
Bangui, virus, 1491*c*
Banna, virus, 1495*c*

Biblioteca Médica Virtual

Bannayan-Riley-Ruvalcaba, síndrome, 557
Bannwarth, síndrome, 1008*c*, 1300
BAP1, mutación en el gen, 617
Barbitúricos
  efectos secundarios
    cutáneos, 346, 347, 367
    defectos mitocondriales, 3486
    deficiencia de folato, 705*c*
    hipotermia, 3339
    sensibilidad cruzada, 371
  epilepsia, 3057
  interacciones farmacológicas, 425*c*, 487*c*
  sobredosis/envenenamiento, 2070, 3310*c*
Bardet-Biedl, síndrome
  consideraciones genéticas, 2151*c*, 2156, 2839
  fisiopatología, 2152*f*
  manifestaciones clínicas, 2151*c*, 2156, 2665, 2841
Bariátrica, cirugía
  complicaciones, 2850, 3221
  diabetes mellitus tipo 2, 2869
  hipoglucemia, 608, 2887
  NALFD, 2404
  procedimientos, 2849-2850, 2849*f*
  resultados, 2848-2850
  síndrome metabólico, 2908
Baricitinib, 2617*c*
Bario, radiografía
  cáncer colorrectal, 575*f*
  detección del cáncer colorrectal, 574
  estreñimiento, 268
  disfagia, 252
  síndromes de malabsorción, 2249-2250, 2250*f*
  náusea y vómito, 255
Barlow, síndrome. *Véase* Prolapso de la válvula mitral
Barmah Forest, virus, 943, 1491*c*, 1499
Barorreceptores, 123, 124*f*, 1892, 2097
Barorreflejo, 1892
Barotraumatismo, 209, 2038
Barret, esófago de/metaplasia
  cáncer de tubo digestivo, 257, 567, 2215*f*, 2216-2217
  displasia, 2216, 2216*f*
  esclerosis sistémica, 2555
  GERD, 257, 2202, 2216
  hallazgos endoscópicos, 2182, 2185*f*, 2202, 2215*f*, 2216
Bartonella sp., 863*c*, 1209, 1209*c*, 1213
  enfermedad por
    fiebre de, Oroya, 1211*c*, 1213-1214
    trinchera, 1211-1212, 1211*c*
    por VIH, 1432*c*
  peliosis bacilares, 1211*c*, 1212-1213
  verruga peruana, 936, 1211*c*, 1213
  infecciones
    angiomatosis bacilar. *Véase* Bacilar, angiomatosis
    artritis, 940
    consideraciones globales, 1212, 1213
    endocarditis, 923, 929*c*, 930, 1211*c*, 1212
    enfermedad de Carrión, 1211*c*, 1213-1214
    enfermedad por arañazo de gato. *Véase* Arañazo de gato,
Bartter, síndrome
  causas genéticas, 307, 2094*c*, 2096, 2916
  clásico, 307
  diagnóstico diferencial, 321
  manifestaciones clínicas, 294, 307, 2096, 2938
  prenatal, 307
  sordera neurosensitiva, 2094*c*
  subtipos, 2094*c*, 2938
Basal(es), ganglios, 3122*f*, 3125, 3126*f*
  meningitis, 1008
  o en reposo, tasa metabólica, 2839
BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), 2566
BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), 2566
Básico, factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), 476, 476*f*, 2222, 2673
Basilar, arteria
  oclusión, 219, 3073-3077*f*, 3076-3077
  trombosis, 2073
Basiliximab, 1798*c*, 2479
Basocelulares, carcinomas (BCC)
  consideraciones genéticas, 456*c*, 530
  epidemiología, 533
  etiología, 530
  evolución natural, 531
  exposición a la luz solar, 374, 530
  factores de riesgo, 530
  fisiopatología, 374, 530, 530*f*
  manifestaciones clínicas
    color, 350
    distribución, 326*c*, 328*f*, 525
    morfología, 326*c*, 530, 531*f*
  metastásicos, 531
  micronodulares, 530
  nodular, 530
  pigmentados, 530
  prevención, 532
  superficial, 530
  tratamiento, 373, 530, 530*f*, 531-532
Basófilos
  análisis de frotis de sangre periférica, 379, 380, 384*f*
  diferenciación hematopoyética, 681*f*
  inmunidad
    adaptativa, 2457*c*
    innata, 2457*c*, 2463
  mediadores liberados por, 2465*c*
  punteado, 379, 717, 720
Bassen-Kornzweig, enfermedad, 188, 3157
Bastones, 177
Batai, virus, 1492*c*
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), 2566
Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), 2566
Batten, enfermedad, 3049
Bax/*bax*, 499, 2476*c*
Bayes, regla de, 4, 18, 19*f*
Baylisascaris procyonis, infecciones, 863*c*, 994, 1009*c*, 1623
Bayou, virus, 1494*c*
Bazedoxifeno, 2806, 2953
Bazex-Dupré-Christol, síndrome, 530
Bazo
  accesorio, 413
  ausencia congénita, 417, 886*f*, 2490
  estructura y función, 413-414, 413*f*
  infarto, 84*c*, 414
  palpable, 414-411
  percusión, 414
  pulpa blanca del, 413, 413*f*
BCC. *Véase* Células basales, carcinoma (BCC)
BCG, vacuna (bacilo Calmette-Guérin), 527, 1256, 1266, 2569
BCHE (pseudocolinesterasa), 421*c*, 431*c*
BCL1, mutación del gen, 454*c*
bcl-10, 247*c*
Bcl-2, 470, 874-875*f*, 2476*c*, 2960
BCL2, mutación del gen 454*c*
BCL2, 775, 776
  proteínas 470, 470*f*
BCL6, 775
Bcl-XL, 470
BCNU (carmustina), 487*c*, 488*c*, 529, 653*c*
BCR-ABL, 433, 454*f*, 454*c*. *Véase también* Crónica, leucemia mieloide (CML)
BCR-ABL1, 741, 748-750, 749*f*, 751. *Véase también* Crónica, leucemia mieloide
BCRF1, 876
bDNA, prueba (DNA cadena ramificada), 1426*c*, 1427
BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro), 3040, 3475
BEACOPP, régimen, para linfoma de Hodgkin, 782
Beau, línea de, 365
Beck, depresión de, 71
Becker
  distrofia muscular de, 3244, 3247*f*, 3358, 3374*c*
  enfermedad, 3252
Beckwith-Wiedemann, síndrome, 3362, 3473
Beclin-1, 874-875*f*
Beclometasona, dipropionato de, 1967
Bedaquilina, 1250, 1254-1255, 1255*c*, 1277-1278
Beevor, signo, 3173
Behçet, síndrome, **2589**
  actividad inflamatoria, 2458*c*
  asociación del gen HLA, 2486, 2486*c*, 2589
  definición, 2589, 2589*c*
  diagnóstico, 2590
  epidemiología, 2589
  KIR, 2464*c*
  manifestaciones clínicas, 1010*c*, 1011, 2589-2590, 2589*c*
    aneurisma aórtico, 1918
    cutáneas 2589-2590
    diarrea, 265
    disuria, 286
    neurológicas, 2590
    oculares, 182, 183, 2590
    orales, 220, 222*c*
    vasculitis, 2588, 2590
  patogenia, 2589
  tratamiento, 2590
Beige, células adiposas, 2839
Bejel (sífilis endémica), 1287*c*, 1289, 1289*f*
Belatacept, 2128*c*, 2129
Belimumab, 2521*c*, 2523, 2524
Belinostat, 465*c*, 469, 779
Bell, parálisis, **3169**
  diagnóstico, 3170, 3170*f*
    diferencial, 3169-3170
  embarazo, 3444
  etiología, 1345
  fiebre recurrente, 1296
  fisiopatología, 3169
  incidencia, 3169
  manifestaciones clínicas, 197, 222, 3169
  tratamiento, 3170
    antiviral, 1348
Belladona, alcaloides de, 3308*c*
Bellini, tumores del conducto de, 616, 617*c*. *Véase también* Células renales, carcinoma (RCC)
Bence Jones, proteínas de, 293, 793, 797, 2160, 2160*f*
Bendamustina, 486, 768, 777, 778, 800*c*, 802
Benedikt, síndrome de, 191
Beneficencia, 45
Benigna
  colestasis intrahepática recurrente (BRIC), 281, 2346-2347, 2346, 2423
  corea hereditaria, 3137
  hematuria familiar, 2147
  hiperplasia prostática (BPH). *Véase también* Vías urinarias bajas, síntomas (LUTS)
    diagnóstico, 631, 631*c*
    manifestaciones clínicas, 285-286, 631, 2173

Biblioteca Médica Virtual

niveles de PSA, 625
tratamiento, 631-632
Benserazida/levodopa, 3126, 3129*c*
Benzatínica, penicilina
faringitis, 215, 1083*c*
fiebre reumática, 2543
profilaxis de la fiebre reumática, 2545
sífilis, 989*c*
treponematosis endémicas, 1289
Benzbromarona, 2633
Benzeno, exposición al, 445*c*, 725, 740
Benzfetamina, 2847
Benznidazol
acción, 1562
efectos secundarios, 1558*c*, 1562, 1604*c*, 1786
enfermedad de Chagas, 1446, 1562, 1603-1604, 1604*c*, 1786
farmacología, 1562
Benzoato, 3020
Benzodiazepina(s). *Véase también* Fármacos específicos
abstinencia de alcohol, 3282
agonistas del receptor de, 173-174
delirio, 151
disnea, 55
efectos secundarios, 149, 3339
farmacología, 3266*c*
insomnio, 173-174
intoxicación
aguda por el alcohol, 3281
por cocaína, 3289
náusea y vómito, 255*c*, 256
síndrome de piernas inquietas, 174
sobredosis de opiáceos, 3286
sobredosis/envenenamiento, 3286, 3310*c*
trastornos
ansiedad, 3264, 3266*c*
estrés, 3266
pánico, 3263
ventilación mecánica, 2035, 2038
Benzoilo, peróxido de, 337
Benzonatato, 232
Benztropina, 58, 3128, 3277
Beriberi. *Véase también* Tiamina (vitamina B_1), deficiencia
húmedo, 2310, 3220
manifestaciones
cardiacas, 239, 1789
clínicas, 2309-2310, 2310*c*
seco, 2310, 3220
Berilio, 1977*c*, 1979-1980
enfermedad/toxicidad, 352, 1979-1980, 2485
Beriliosis crónica y toxicidad, 352, 1980, 2485
Berlin, cuestionario, 2011
Bermejo, virus, 1494*c*
Bernard-Soulier, síndrome, 826, 827
Bernoulli, efecto, 1947
Berry, aneurisma, 2084-2086. *Véase también* Subaracnoidea, hemorragia
BET, inhibidores, 3474, 3476
Betaina, 3018
Betametasona, 333, 3253
Betanecol, 3200, 3270, 3310*c*
Betaxolol, 1860*c*
Bethesda
clasificación, citología tiroidea, 2717, 2718*c*
ensayo de, 832, 88
Betrixaban, 1915, 1916
Bevacizumab
acciones y objetivos, 465*c*, 477-478, 477*f*, 496, 497*c*
cáncer, cervical metastásico, 641
colorrectal, 577
esófago, 567
gástrico, 570
ovario, 639, 639*f*
pecho, 565
pulmón, 551, 551*c*
carcinoma
células renales, 618, 619*c*
hepatocelular, 587*f*
degeneración macular, 188
efectos secundarios, 478, 496, 551, 577
hemoptisis, 517
nefrotoxicidad, 2103, 2165
neurológicos, 652, 653*c*
reacción de hipersensibilidad, 522
glioblastoma, 646, 646*f*
metástasis cerebrales, 650
Bezold-Jarisch, reflejo, 78
bFGF (factor de crecimiento fibroblástico básico), 476, 476*f*, 2673
Bhanja, virus, 1491*c*
Biblioteca Nacional de Medicina (NLM), 3466*c*
Bicalutamida, 492, 629
Bicarbonato, 2091*f*, 2095, 2437
tratamiento
acidosis
inducida por salicilato, 318
láctica, 318
metabólica, 317
urémica, 320
DKA, 2871
hiperpotasemia, 311
hipovolemia, 298
Bicarbonaturia, 299, 305
Bictegravir, 1453, 1455*c*, 1457*f*, 1461*c*
Bicúspide, valvulopatía aórtica, 1803
Bifascicular, bloqueo, 1679, 1731, 1732*c*. *Véase también* Auriculoventricular, bloqueo de conducción (AV)
Bífido, pulso, 1670
Bifidobacterium spp., 3383, 3386
2,3-Bifosfoglicerato, 690
Bifosfonatos
acción, 472, 2955
displasia fibrosa, 2965
dolor de huesos, 53, 657
efectos secundarios, 2955
fractura de fémur atípica, 2955
osteomielitis actinomicótica, 1220, 1221*f*
osteonecrosis de la mandíbula, 225, 677, 801, 2617*c*, 2955
enfermedad ósea, de Paget, 2962, 2962*c*
metastásica, 657
hiperpotasemia, 313-314, 663-664, 2935-2936, 2935*c*
mieloma múltiple, 801
osteogénesis, 2973
prevención de fracturas, 2954*f*
profiláctico
cáncer, de pecho, 562
de próstata, 631
osteoporosis, 2806
tratamiento de la osteoporosis, 2953-2955, 2954*f*, 2959
Biguanidas, 318, 2865, 2866*c*, 2868, 2909. *Véase también* Metformina
Bilateral, prueba, de estimulación simultánea, 141
Biliar(es)
ácidos, 2245-2246, 2245*f*, 2246*c*, 2423, 3389
diarrea por, 264, 2245-2246, 2246*c*
malabsorción, 264, 267
secuestrante
diabetes mellitus tipo 2, 2870
efectos secundarios, 2870, 2899*c*, 2908
interacción farmacológica, 425*c*
síndrome metabólico, 2908
trastornos de lipoproteínas, 2899*c*, 2902
atresia, 2415, 2429
cirrosis, **2407**. *Véase también* Colangitis biliar primaria (CBP)
recurrencia en la enfermedad primaria, 2420-2421
secundaria, coledocolitiasis, 2431
trastornos de coagulación, 837
cólico
diagnóstico diferencial, 257
dolor abdominal, 82, 84, 257
enfermedad de vesícula biliar, 2426
náuseas y vómito, 254
tratamiento, 258
discinesia, poscolecistectomía, 2429
ectasia, congénita, 2430
hipoplasia, 2430
lodo, 2424-2425
Biliar(es), cálculos, 2423
asintomáticos, 2426
barro biliar, 2424-2425
cálculos de pigmento, 2425, 2425*c*
complicaciones, 2427
consideraciones genéticas, 2424
diagnóstico, 2425-2426, 2426*c*
epidemiología, 2423
evolución natural, 2426-2427
manifestaciones clínicas, 2426
obesidad, 2843
patogenia, 2423
piedras de colesterol, 2423-2425, 2424*f*, 2425*c*
prevención, durante pérdida de peso, 2847
tratamiento, 2427
íleo, 2298, 2428
pancreatitis, 2200-2201, 2443
Biliopancreática, derivación, 2849, 2849*f*
Biliproteína, 277
Bilirrubina. *Véase también* Ictericia
conjugada, 276, 2341*c*, 2342
disposición extrahepática, 2342-2343
excreción, biliar, 2342
renal, 2342
fracción delta, 276
intestino, 2342
metabolismo, 276, 2342
no conjugada, 276, 2338
orina, 277, 2338, 2341*c*, 2342
producción, 276, 2343
suero, 276
elevación. *Véase* Hiperbilirrubinemia
medida, 276-277
valor normal, 277
valoración de la función hepática, 279, 2338, 2339*f*, 2341*c*
transporte hepatocelular, 2342, 2342*f*
Bilirrubinuria, 276
Bilis
colecistitis, 2428-2429
composición, 2422
efectos sobre el epitelio esofágico, 2216
fuga, del conducto de Luschka, 2189*f*
funciones, 2177
hepática, concentración dentro de la vesícula biliar, 2423
regulación del flujo, 2422-2423
secreción, 2422-2423
Biliverdin, 276
reductasa, 276
Bill & Melinda Gates Foundation, 3391
Billroth, procedimientos, 2236-2237, 2236*f*
Binswanger, enfermedad de, 3118
Biodegradable, entramado vascular (BVS), 1886
Biodisponibilidad, 420-421, 420*f*
Bioeléctrica, impedancia, 2322*c*

Biblioteca Médica Virtual

Biofilm, 869
Bioinformática, 3367
Biolimus, 1886
Biológica
  terapia. *Véase* Terapia de genes
    artritis reumatoide, 2537*c*, 2538
    cáncer. *Véase* Cáncer, terapia biológica
    IBD, 2272-2273
Biológico, sistema, 3516-3517, 3516*f*. *Véase también* Sistema biológico
Biomasa inducida por el humo, 1982-1983, 1983*f*
Bioprotésica, válvula del corazón. *Véase* Protésica, válvula cardiaca
Biopsia, 436, 480-481, 480*c*. *Véase también* Tipos y sitios específicos
  del ganglio linfático, 412-413
    centinela, 527, 558, 559
  renal
    colorante, 2136
    enfermedad, de cambios mínimos, 2142
      de Fabry, 2146
      de la antimembrana basal del glomérulo, 2139
      glomerular, 2136-2137
    glomerulonefritis, membranoproliferativa, 2141
      membranosa, 2144
      posestreptocócica, 2137
    granulomatosis con poliangitis, 2140
    lesiones renales agudas, 2107
    nefritis lúpica, 2138
    nefroesclerosis hipertensiva, 2148
    nefropatía, crónica, 2120
      diabética, 2144-2145
      por IgA, 2139
    síndrome, de Alport, 2147
      hemolítico-urémico, 2148-2149
    valoración de, 2136-2137
  transbronquial, 1956
Biopsia de riñón. *Véase* Biopsia Renal
Biorretroalimentación, entrenamiento, 269, 3098
Bismuto
  envenenamiento, 223*c*
  preparaciones, 2229*c*, 2231, 2232
  subcitrato de, 2232*c*, 2233*c*
  subsalicilato de
    colitis microscópica, 265
    diarrea del viajero, 895, 963*c*
    diarrea, 264
    efectos secundarios, 264, 365, 2230, 2232
    erradicación de *H. pylori*, 258, 1166*c*, 2232*c*, 2233*c*
    profilaxis de diarrea del viajero, 264, 964
Bioterrorismo, 1030
Bioterrorismo microbiano. *Véase* Bioterrorismo
Biotina, 2305*c*, **2313**
Bipolar(es), células, anticuerpos de, 668*c*
  trastorno, 3257, **3271,** 3272*c*, 3513
Bipolaris sp., 211, 509
Birbeck, gránulos, 792
Birt-Hogg-Dubé, síndrome, 616, 616*c*
Bisacodilo, 54*c*, 269
BISAP (*Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*), 2443
Bisexual, 2836*c*
Bisinosis, 1977*c*, 1980
Bisoprolol, 1775*c*, 1860*c*
Bitionol, 376*c*
Bitot, manchas, 2315
Bivalirudina
  acción, 852
  anticoagulación en trombocitopenia inducida por heparina, 825
  DVT/PE, 1914, 1914*c*
  farmacología, 852*c*
  frente a heparina, 852
  infarto del miocardio, 1870*c*, 1871
  PCI, 1885
  trombocitopenia inducida por heparina, 1710
BK virus, infección
  pacientes con cáncer, 508
  receptor de trasplante
    después de HSCT, 522, 1032*c*, 1035
    después del trasplante de riñón, 1036*c*, 1037, 1038, 2131
  vías respiratorias, 1379
Black Creek, virus, 1494*c*
Blanca, sustancia, enfermedad de la, 155*f*, 3087
Blástica, fase, leucemia mieloide crónica, 756
Blásticos, linfoma de linfocitos NK, 786
Blastocystis hominis, infección, 1619
Blastomyces sp., 867*c*, 869, 1524, 1524*f*
  infección, **1524**
    abordaje del paciente, 1525
    consideraciones globales, 1524, 1526
    diagnóstico, 1525
    epidemiología, 1010, 1524
    manifestaciones clínicas, 217, 934, 942, 1009*c*, 1525
    paciente inmunocomprometido, 1037*c*
    patogénesis, 1524-1525
    pronóstico, 1526
    tratamiento, 1525-1526, 1526*c*
Blau, síndrome, 2613
Blefaritis, 181, 3326
Blefaroptosis, 190
Blefarospasmo, 3134, 3170
Bleomicina
  acción, 490
  cáncer de testículo, 634-635*f*, 636
  derrame, pericárdico, 442
    pleural, 442
  efectos secundarios, 487*c*, 490
    cutáneos, 365, 2617*c*
    fenómeno de Raynaud, 677, 1929
    fibrosis pulmonar, 490
    hepáticos, 2402*c*
    hiperpigmentación, 346
    náusea y vómito, 501
    neurológicos, 516
    pérdida de cabello, 365
    pulmonares, 507, 520, 636, 676, 2001
    síndrome hemolítico urémico, 519
  tumores de células germinales del ovario, 640
Blinatumomab, 466*c*, 497, 519, 762, 762*c*
BLM, mutación del gen, 456*c*
Blomstrand, condrodisplasia, 2931*f*
Bloom, síndrome, 456*c*, 740, 3350
Bloque de salida sinusal, 1724
β bloqueadores. *Véase* β-adrenérgicos, antagonistas (β bloqueadores)
Bloqueo cardiaco. *Véase* Bloqueo de conducción auriculoventricular
Bloqueo inmunitario de puntos de control, 375
Bloqueo trifascicular, 1731, 1732*c*. *Véase también* Bloqueo de conducción auriculoventricular (AV)
"Blue toe", síndrome, 1926, 1927*f*
Blumer, cresta, 569
BMAL1, 3504
BMAL1, mutación del gen, 3509*c*, 3512, 3514
BMI. *Véase* Índice de masa corporal (BMI)
BMI-1, 3473
Bmi-1, 679*f*, 682
BMP1, mutación del gen, 2971*c*
BMPR1A, gen, mutación del, 456*c*
BNP. *Véase* Péptido natriurético B (BNP)
Boca
  ardiente, 224
  seca, 224. *Véase* Xerostomía
  trinchera (angina de Vincent), 214, 216, 219, 221*c*, 1230
Bocavirus, 1370, 1379
Bocavirus humano, 1370, 1379
Boceprevir
  acción, 1344
  efectos secundarios, 2389-2390
  infección crónica por HCV, 2389-2390, 2391*c*
  interacciones farmacológicas, 2390
Bocio, 2710. *Véase también* Enfermedad tiroidea nodular
  esporádico, 2711
  juvenil, 2711
  multinodular tóxico, 2712. *Véase también* Enfermedad nodular tiroidea
  retroesternal, 2711
  simple, 2711
Boerhaave, síndrome, 76, 2219
Bohr, efecto, 324, 386, 690, 691*f*, 695
Boliviana (machupo), fiebre hemorrágica, 1506
Bolsa de hielo, prueba, 3233
"Bolsa de Indiana", 622
Bombas inteligentes, 35
Bombay, fenotipo de, 810
BOR, síndrome, 205*c*
Borde en cepillo, 2095
Bordetella pertussis, 867*c*, 1142. *Véase también* Pertussis
Bordetella sp., 1142
Bornholm, enfermedad (pleurodinia), 1470
"Borracho", síndrome del. *Véase* Encefalopatía crónica traumática (CTE)
Borrelia burgdorferi, 868, 1298-1299, 1787. *Véase también* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
Borrelia sp., 1295, 1295*c*. *Véase también* Fiebre recurrente
Bortezomib
  acción y blancos, 465*c*, 467, 493, 495*c*
  amiloidosis, 807
  efectos secundarios, 493, 495*c*, 652, 653*c*, 800, 3217*c*
  macroglobulinemia de Waldenström, 802
  mieloma múltiple, 467, 493, 799-801, 800*c*
  rechazo de trasplante
    cardiaco, 1798
    renal, 2130
Bosentan, 1940, 1941*c*, 2558, 2559
Bosutinib
  acción y blancos, 464, 465*c*, 494*c*
  CML, 753-755, 753*c*
  efectos secundarios, 494*c*, 753*c*, 754
  resistencia, 492
Botiquín médico para viajeros, 896
Botswana, 3410
Botulínica
  antitoxina, **1**107
  toxina
    acalasia, 2213
    agente de bioterrorismo, 1106. *Véase también* Botulismo
    botulismo, 1106
    distonía, 3135-3136
    espasmos hemifaciales, 3170
    fisura anal, 2291
    gastroparesia, 256
    hiperhidrosis, 3165
    prevención de la migraña, 3103*c*
    temblor esencial, 3133
    tics, 3138
    úlceras isquémicas, 2558
Botulismo, **1105**
  antitoxina, **1**108

Biblioteca Médica Virtual

consideraciones globales, 1106
diagnóstico, 1107
diferencial, 1107-1108
diplopía, 191
epidemiología, 1106
etiología, 1105-1106
heridas, 1105-1106, 2083
infantil, 1105, 1106, 2083
inhalado, 1106
intencional, 1106
intestinal, 1106
manifestaciones clínicas, 1107, 1107*f*, 2083, 3164, 3235
notificación, 1108
patogenia, 1105-1106, 3235
prevención, 1108
transmitido por los alimentos, 1105, 1106
tratamiento, 1108, 3235
yatrógeno, 1106
Bouchard, nódulos, 2625*f*
Bourneville, enfermedad. *Véase* Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)
Boutonnière, deformidad, 2528
Bovina
encefalopatía espongiforme (BSE), 3149, 3149*c*
estomatitis papular, 1366*c*
Bowen, enfermedad, 337, 531
Bowman, cápsula, 2089
BPH. *Véase* Hiperplasia prostática benigna (BPH)
Bpi (bactericida/proteína que aumenta la permeabilidad), 2473*c*
Bradiarritmias
bloqueo de conducción AV. *Véase* Auriculoventricular (AV), bloqueo de conducción
bradicardia, 105
de unión, A9
disfunción del nódulo SA. *Véase* Sinoauricular (SA), enfermedad/disfunción del nódulo
etiología, 862*c*, 1722, 1727
marcapasos, 1722
mecanismo, 1722, 1723*f*
síncope. *Véase* Síncope
Bradicardia, relativa (signo de Faget), 861, 862*c*
sinusal, 1719*c*, 1883
Bradicinesia, 135, 3120
Bradicinina, 66*f*
Bradicinina 2, antagonista del receptor de, 2502
BRAF, inhibidores
acción, 464, 493
efectos adverso, 352, 364, 365, 494*c*
melanoma, 529, 531
BRAF, mutación del gen
astrocitoma, 644
cáncer
colorrectal, 453*f*
pulmón, 539, 539*f*, 540*c*, 552
tiroides, 2715
leucemia de células pilosas, 784
melanoma, 375, 525-526, 529
objetivo farmacológico, 428, 434, 460, 466, 493
tumores asociados, 453*c*
Braquial
neuritis, 101
plexo, 101, 3223, 3223*f*
plexopatía, 673, 3223-3224
Brainerd, diarrea, 263
Branquio-oto-renal (BOR), síndrome, 205*c*, 2156
Braquiterapia, 483, 628, 655
Brazil, atención primaria, 3410, 3410*f*
BRC (colestasis recurrente benigna), 281
Brentuximab, 498, 779, 782
Brentuximab vedotin, 466, 466*c*, 519
Breslow, espesor, 524
Brexpiprazol, 3276*c*
BRIC (colestasis intrahepática recurrente benigna), 281, 2346-2347, 2346*c*, 2423
Brill-Zinsser, enfermedad, 1303, 1308
Brincidofovir (CMX-001), 1341
Briostatina, 464*f*
Brivanib, 586*c*, 587*f*
Brivaracetam, 3062*c*, 3064
Broadbent, signo, 1846
BRCA, mutación del gen
cáncer, ovario, 637-638
pancreático, 591, 591*c*
próstata, 630
tórax, 555
cánceres asociados, 456*c*
intervenciones tempranas en pacientes con, 3374*c*
letalidad sintética, 468
pruebas genéticas, 450, 458, 555, 3374*c*
silenciamiento epigenético, 468
variable de expresión, 3370
Broca
afasia, 159, 159*c*
área, 158, 162*f*
Brodie-Trendelenburg, prueba, 1931
Bromocriptina
acromegalia, 2680
diabetes mellitus tipo 2, 2870
efectos secundarios, 1930, 2677
prolactinoma, 2676-2677
sobredosis/envenenamiento, 3308*c*
Bromuro de ipratropio, 1965, 1996
Bromuro, 352
Bronceado, 373, 373*c*, 375, 444, 524, 530
Broncoalveolar, lavado, 1956
Broncoaspiración
disfagia, 253
neumonía, 909
neumonitis, 1231. *Véase también* Neumonitis
nutrición entérica, 2329
tos, 231
trastorno por uso de opioides, 3285
vómito, 255
Broncodilatadores. *Véase* β adrenérgicos, agonistas
Broncopulmonar, aspergilosis. *Véase* Alérgica, aspergilosis broncopulmonar (ABPA)
Broncoscopia
autofluorescencia, 1956
diagnóstico de cáncer de pulmón, 542
enfermedad pulmonar intersticial, 2001
fibra óptica, 542, 1955-1956, 2001
fuente luminosa, 1956
hemoptisis, 234
neumonitis por hipersensibilidad, 1971
tratamiento, 1955
valoración de enfermedades respiratorias, 1945, 1955-1956
virtual, 1954, 1954*f*
Broncoscopia virtual, 1954, 1954*f*
Bronquial
arteria, embolización, 234
higiene, 1985
Bronquiales, tumores neuroendocrinos (carcinoides), 264, 598*c*, 602-603
Bronquiectasias, **1983**
abordaje del paciente, 1985
complicaciones, 1985
consideraciones globales, 1984
definición, 1983
después de tuberculosis, 1246
diagnóstico, 1983*c*, 1984, 1984*f*
epidemiología, 1984
etiología, 1983-1984, 1984*c*
hemoptisis, 233
imágenes, 1984, 1984*f*
manifestaciones clínicas , 1984
microbacterias no tuberculosas, 1266, 1268, 1278, 1984, 1985
patogenia, 1984
patología, 1984
prevención, 1985-1986
pronóstico, 1985
sonidos de respiración, 1944
tracción, 1984
trasplante de pulmón, 2019*c*
tratamiento, 1985
Bronquiolitis obliterante, 357, 1038, 2021-2022, 2021*c*
Bronquiolitis respiratoria, ILD asociada con, 1999*c*, 2004
Bronquitis
Aspergillus, 1533-1534
crónico, 232, 1981*c*, 1991. *Véase también* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
fisiopatología, 1947
hemoptisis, 232-233
Brotes, 475. *Véase también* Angiogénesis
Brown-Séquard, síndrome, 137, 142, 3173-3174
Brucella sp., 873, 1192, 1193
infección, **1192**
consideraciones globales, 1192
diagnóstico, 1194-1195
epidemiología, 1010, 1192-1193
frente a tuberculosis, 1193, 1194*c*
manifestaciones clínicas, 1193-1194, 1194*c*
manifestaciones de la piel, 352
meningitis crónica, 1008*c*
monocitosis, 402
osteomielitis, 945
patogenia, 1193
periodo de incubación, 1193
prevención, 1195
profilaxis posexposición, 1195
pronóstico, 1195-1196
respuesta inmunitaria, 1193
tratamiento, 1195
Bruck, síndrome, 2971*c*
Brugada
signo, 310
síndrome
arritmias ventriculares, 1758*c*
consideraciones genéticas, 127
ECG, 1720, 1756*f*, 1760-1761
manifestaciones clínicas, 127, 1761
tratamiento, 1761, 2066*c*
Brugia, malayi, 1629-1630, 1630*c*. *Véase también* Filariasis linfática
timori, 1629, 1630*c*. *Véase también* Filariasis linfática
Brunner, glándula de, adenoma, 570
Bruns-Garland, síndrome, 3212
Bruxismo, 175, 220
BSE (encelopatía espongiforme bovina), 3149, 3149*c*
BST-2, 876
BTK, gen, 2496
BTNL2, mutación del gen, 2006
Bubón, 936, 1202, 1202*f*
Bucal, leucoplasia vellosa, 1360-1361, 1435, 1436*f*
pruebas de tolerancia a la glucosa, 2852, 2853*c*
Bucal, mucosa
cambios relacionados con la edad en, 225
lesiones pigmentadas, 223*c*
úlceras, 220
lesiones vesiculares, ampollosas o ulceradas, 221-222*c*

Biblioteca Médica Virtual

lesiones blancas, 223*c*
Buceo, trajes de, 3319
Bucindolol, 430
Bucofacial, apraxia, 160
Budd-Chiari, síndrome (trombosis de la vena hepática)
ascistis, 284
carcinoma hepatocelular, 2369
dolor abdominal, 84*c*
esplenomegalia, 415
frente a cirrosis cardiaca, 2409
hemoglobinuria paroxística nocturna, 720
policitemia, 393, 734
recurrencia después de trasplante hepático, 2420
trasplante de hígado, 2415
Budesonida, 265, 2270
Buerger, enfermedad (tromboangitis obliterante), 1925-1926, 1929
Búfalo, joroba de, 1439, 1439*f*
Bufavirus, 1370
Bufo marinus, 308
Bufonidae sp., 3309*c*
Bulas, 105, 325*f*, 325*c*, 933*f*, 934, 935*c*. *Véase también* Vesículas/ampollas
Bulboespinal, vía, 136*f*
"Bulge, signo," 2618
Bulimia nerviosa, 220, 254, 307, **3274**
Buloso
impétigo, 335, 347-348, 1085. *Véase también* Impétigo
penfigoide. *Véase* Penfigoide buloso
Bumetanida, 322, 1773*c*, 2057
BUN. *Véase* Nitrógeno ureico en sangre (BUN)
Bundibugyo, enfermedad por virus de, 1511*f*, 1512*f*, 1513*c*
Bunyamwera, virus, 1492*c*
Bunyavirus, 1503, 1506
consideraciones globales, 881
estructura, 1326*c*, 1327*f*
expresión génica viral y replicación, 1325
infecciones. *Véase también* Infecciones por hantavirus
encefalitis, 1501-1502
fiebre, hemorrágica viral, 1506-1508
y mialgia, 1503-1504
síndromes clínicos, 1491*c*, 1498*c*
reservorios y vectores, 1490, 1491*c*
serogroupo Simbu dr orthobunyavirus, 1504
serogrupo C del grupo ortobunyavirus, 1504
Buprenorfina, 69*c*, 72, 3286-3287
Bupropión
depresión, 57, 3264*c*, 3270
disfunción sexual relacionada con ISRS, 3270
efectos secundarios, 57, 537, 3264*c*, 3270
naltrexona con, para obesidad, 2847, 2848
terapia para dejar de fumar, 537, 1996, 3295
Burkholderia cepacia, infecciones, 505, 1169*c*, 1172, 1987, 1988
Burkholderia mallei, 1173
Burkholderia pseudomallei, 1169*c*, 1172-1173
Burkitt, linfoma de
consideraciones genéticas, 772, 773*c*, 775
diagnóstico, 775, 775*f*
epidemiología, 774-775
infección por EBV, 445*c*, 458, 1360
infección por HIV, 1450
manifestaciones clínicas, 774-775
manifestaciones orales, 220
paludismo, 1581
síndrome de lisis tumoral, 519
tratamiento, 775
Burnett, síndrome de, 2933
Burnout, síndrome, 443
acidosis respiratoria, 323
hipocalcemia, 314
hipotermia, 3339
hipovolemia, 297
infecciones, 1160, 1167
lesión renal aguda, 2102
Burow, solución, 212
Bursitis, 2619-2620, 2620*f*, **2646**
anserina, 2620, 2646
de Aquiles, 2646
iliopsoas, 2620, 2620*f*, 2646
isquiática, 2646
retrocalcánea, 2646
subacromial, 2646
trocantérica, 2620, 2620*f*
Buschke-Ollendorff, síndrome (dermatofibrosis lenticular diseminada), 2964
Buspirona
depresión, 3271
disfunción sexual relacionada con ISRS, 3270
dispepsia funcional, 258
farmacología, 3266*c*
interacción farmacológica, 1558*c*
trastornos de ansiedad, 3265, 3266*c*
Busulfán
CML, 756
efectos secundarios, 756
hepáticos, 2367
hiperpigmentación, 346, 365
náusea y vómito, 501
neurológicos, 653*c*
pulmonares, 520
interacciones farmacológicas, 1558*c*
Butabarbital, 3310*c*
Butorfanol, 69*c*, 70, 72, 3101*c*
BVS (entramado vascular biodegradable), stent, 1886
Bwamba, virus, 1492*c*
Byler, enfermedad de, 2347

C

C, fibras, 65, 66
C, gen, HBV, 2348*f*, 2349
C, péptido, 2853-2854, 2887
C reactiva, proteína (CRP)
alta-sensibilidad, 1429*c*
apoyo nutricional, 2322*c*, 2323, 2326
colitis ulcerosa, 2263
enfermedades infecciosas, 862
nefropatías crónicas, 2113
neumonía adquirida en la comunidad, 912
respuesta inmunitaria a neumococos, 1067
valoración de fiebre, 104
C12orf1, mutaciones en el gen, 2260*c*
C1q, 2473*c*, 2511, 2513, 3040
C3, glomerulopatías, 2135*c*, 2141, 2141*c*, A3
C5A, 2575
C8Orf72, mutaciones en el gen, 3137
C9orf72, mutaciones en el gen, 3115, 3143, 3144*c*
CA19-9, 441*c*, 588, 594
CA125
cáncer ovárico, 451, 638
cáncer pancreático, 594
marcador tumoral, 441*c*
Ca^{2+}/calmodulina, vía, 1239
Cabazitaxel, 492, 630
Cabello
ciclo de crecimiento, 2799
pérdida. *Véase* Alopecia
terminal, 2799
trastornos inducidos por fármacos, 341, 365
vello, 2799
Cabello (RHC), fenotipo del color rojo del, 524
Cabergolina, 604, 2676, 2677, 2680
Cabeza caída, síndrome, 3240
Cabeza de medusa, 279, 2335
CABG. *Véase* Cirugía de derivación arterial coronaria (CABG)
Cabozantinib
acción y blancos, 464, 465*c*, 495*c*
cáncer pulmonar, 552
carcinoma
células renales, 618, 619*c*
medular de tiroides, 2753
efectos secundarios, 495*c*
CACNA1, mutaciones en el gen, 3156, 3257
CACNA1A, mutaciones en el gen, 3096
CACNA1C, mutaciones en el gen, 3047, 3272
CAD. *Véase* Arteriopatía coronaria (CAD)
CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), 3087, 3114, 3118
Cadena(s), α, 2969
pesadas MU, enfermedad por (enfermedad de Seligman), 571, 803
ramificada, pruebas de DNA (bDNA), 1426*c*, 1427
Cadena, corta, ácidos grasos de, 2246, 2246*c*
larga, ácidos grasos de, 2246, 2246*c*
media, ácidos grasos de, 2246, 2246*c*
triglicéridos de, 2247-2248
Cadena invariable, 2484
Cadena J, 2471
Cadena pesada, 2480
Cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV), región, 764
Cadera
bursitis, 2620, 2620*f*, 2646
dolor, 92, 2620, 2620*f*, 2628
fractura
bifosfonatos para prevención, 2953-2955, 2954*f*
denosumab para prevención, 2956, 2956*f*
detección de riesgo, 24
epidemiología, 2943, 2943*f*
mujeres ancianas, 2827
PPI, 2230
riesgo acumulado de por vida, 23*c*
tratamiento, 2950
osteoartritis, 2626-2627, 2628
reemplazo, 2631
Caderinas, 472*f*
Cadmio, exposición e intoxicación, 1981*c*, 2157*c*, 2163, 3297, 3298*c*
Caenorhabditis elegans, 1620
Café con leche, manchas/máculas, 346, 2965
Cafeína
acción, 168
cefalea
disminución del volumen de LCR, 88
hípnica, 3107
efectos secundarios, 58, 176, 249, 304, 2162
intoxicación o sobredosis, 3308*c*
migraña, 3101*c*
trastorno por cambio de turno laboral, 176
Cafetalero, pulmón del, 1970*c*
CagA, proteína, 1162
CAGE, cuestionario, 2334, 2334*c*
CAH. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)
Caída(s), **146**
adultos mayores. *Véase* Adultos mayores, caídas
déficits sensitivos, 146
epidemiología, 142, 146, 3428
factores de riesgo, 146, 146*c*
frente a síncope, 128
hiponatremia, 300
mecánicas, 146
patrones, 146-147

Biblioteca Médica Virtual

prevención, 147
recurrentes, 146
reducción del riesgo de lesión, 147
valoración y tratamiento del paciente, 146-147, 3428-3429, 3428*f*, 3429*c*
Caídas súbitas, 146. *Véase también* Caídas
Calambres térmicos, 3344
Calambres, musculares, 3241
Cálcico, docusato, 54*c*
Calcificación
arterias coronarias, 1687, 1687*f*, 1693*f*, 1857
distrófica, 573, 2966*c*, 2967
extraesquelética, 2966-2967, 2966*c*
metastásica, 2966, 2966*c*
nódulo pulmonar solitario, 547
Calcifilaxis, 349, 2115, 2115*f*
Calcinosis
circunscrita, 2967
cutis
esclerosis sistémica, 362, 2547*c*, 2553-2554, 2554*f*
manifestaciones clínicas, 349, 2554*f*
metastásica, 349
enfermedad por depósito de apatita de calcio, 2634
tratamiento, 2635
tumoral, 2966-2967
universal, 2967
Calcinosis tumoral, 2115, 2115*f*, 2915, 2966
Calcio
absorción, 2912
cálculos de fosfato, 2168, 2172. *Véase también* Nefrolitiasis
carbonato, 2229, 2951, 2951*c*
chispas de, 1654
citrato de, 2951, 2951*c*
consumo, 2912
contracción, cardiaca, 1656*f*, 1657, 1789
de la célula de músculo liso vascular, 1654, 1655*f*
deficiencia. *Véase* Hipocalcemia
enfermedad por depósito de apatita de, 2634-2635, 2635*f*, 2635*c*
estudio de infusión, 2239
exceso. *Véase* Hipercalcemia
excreción urinaria, 2169
extracelular, 312, 312*f*
fuentes alimenticias, 2951
gluconato, 310, 314, 2951*c*, 3319
homeostasis, 2095, 2911-2912, 2911*f*, 2921
ingesta recomendada, 2306*c*, 2806, 2946, 2951, 2951*c*
lactato, 2951*c*
malabsorción, después de la gastrectomía, 2238
metabolismo, 2603, 2911-2912, 2911*f*
nefrolitiasis y factores de riesgo dietéticos, 2168, 2171-2172
nefropatía crónica, 2115, 2115*f*
nivel de ingesta superior tolerable, 2318*c*
pirofosfato (CPPD), enfermedad por depósito de, 2458*c*, 2633-2634, 2633*c*, 2634*f*
receptores sensibles al, 313, 2473*c*, 2656*c*
remodelación ósea, 2945-2946
suplementos. *Véase* Suplementos de calcio
toxicidad, 2318*c*
transporte de la nefrona, 2092*f*, 2095-2096
Calcio, conducto(s)
antagonistas (CCB). *Véase* Conductos de calcio, antagonistas (CCB)
cardiaco, 1716-1717, 1718*f*
músculo
características, 1654, 1655*f*
trastornos. *Véase* Hipopotasémica, parálisis periódica (HypoKPP)
Calcio, suplementos
absorción, 2912
contenido de calcio, 2951*c*
deficiencia de vitamina D, 2920-2921
efectos secundarios, 2951
hipercalcemia, 310
hipocalcemia, 314
hipoparatiroidismo, 2938
prevención del cáncer colorrectal, 446, 574
tratamiento y prevención de osteoporosis, 2806, 2951
Calcio-fósforo, elevado, producto, 349
Calcipotrieno, 334
Calcitonina, **2923**
acción hipocalcémica, 2923-2924
acciones, 2923-2924, 2956
antipéptido relacionado con la (CGRP), 66, 2924
carcinoma medular de tiroides, 2752
circulante, 2924
dolor óseo, 53
efectos secundarios, 2962
fuentes, 2924
gen(es), 2924
hipercalcemia, 664, 2935*c*, 2936
marcador tumoral, 441*c*
MEN2 y MEN3, 2752*c*
osteopatía de Paget, 2962, 2962*c*
prevención y tratamiento de la osteoporosis, 2955-2956
producción ectópica, 663*c*
secreción de pNET, 597*c*
Calcitriol, 314, 2095, 2116, 2921, 2938
Cálculo, 219
capacidad de, valoración, 3027
Cálculos biliares, 2423
asintomáticos, 2426
barro biliar, 2424-2425
piedras de colesterol, 2423-2425, 2424*f*, 2425*c*
manifestaciones clínicas, 2426
complicaciones, 2427
diagnóstico, 2425-2426, 2426*c*
epidemiología, 2423
consideraciones genéticas, 2424
evolución natural, 2426-2427
obesidad, 2843
patogenia, 2423
cálculos de pigmento, 2425, 2425*c*
prevención, durante pérdida de peso, 2847
tratamiento, 2427
Cálculos en astas de ciervo, 2175
Calicreína basófila de la anafilaxis (BK-A), 2465*c*
Calicreína, inhibidores, 2502
Calidad, de vida, 5-6
en la asistencia sanitaria. *Véase* Calidad en la atención de la salud
Calidad, mejora continua de la, 35-36
Calor, 394*f*
conservación, 102
edema por, 3343
enfermedades causadas, 3343
agotamiento por calor, 3344-3345
calambres por calor, 3344
diagnóstico diferencial, 3343, 3344*c*
estrategias para el enfriamiento, 3345-3346
factores de riesgo, 3343, 3344*c*
insolación, 3345, 3345*c*
pronóstico, 3346
reanimación, 3346
urgencias menores, 3343
golpe de , 103, 3345, 3345*c*
olas de, 901
pérdida, 102, 3338-3339
producción, 102
proteínas de golpe de, 2473*c*
sensibilidad, MS, 3189
Calórica
irrigación, 192, 2072
restricción, en envejecimiento, 3418
Calóricas, necesidades, 2303
Calorimetría indirecta, 2323*c*
Calpainopatía (LGMD2A), 3245*c*, 3247
CALR, mutaciones en el gen, 736
Calretinina, 539, 659*c*, 661
Calsecuestrina, 1657, 1781*c*
Calstabina 2, 1657
Calymmatobacterium granulomatis, 1214. *Véase también* Donovanosis
Cambio de clase, 793
CAMP, factor, 1087
cAMP, proteína de unión con el elemento de respuesta a (CREB), 3259, 3260*f*, 3284, 3285*f*, 335*c*
Campana, fenómeno de, 3169
Campaña Roll Back Malaria, 3397
Campylobacter sp., 1184
infecciones, **1184**
artritis reactiva, 2569
colitis, frente a IBD, 2266
complicaciones, 1185
diagnóstico, 963, 1185-1186
diferencial, 1186
enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado, 795
epidemiología, 962*c*, 1184-1185
infección por VIH, 1435
manifestaciones clínicas, 262*c*, 964*c*, 1184*c*, 1185
patogenia, 1185
pronóstico, 1186
síndrome de Guillain-Barré, 3225
transmitido por alimentos, 261, 963*c*, 964, 964*c*, 1184-1185
tratamiento, 964, 1186
Campos oculares, frontales, 161, 162*f*
Camptotecinas, 490
Camurati-Engelmann, enfermedad de (displasia diafisaria progresiva), 2963
Canabinoide(s), 255*c*, 256, 3291. *Véase también* Marihuana
síndrome de hiperemesis por, 254
Canadian Cardiovascular Society, clasificación de enfermedades cardiovasculares, 1853*c*
Canagliflozina, 2866*c*
Canakinumab, 2612, 2613
Canales GIRK4, 306
c-ANCA (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos citoplásmico), 2513, 2575, 3231
Canalopatía (s)
miocardiopatía, 1780, 1781*c*
muscular, 3251-3252
Cáncer. *Véase también* Tipos específicos
ancianos, 3427-3428
anemia, 688
anomalías cromosómicas, 438-439. *Véase también* Cáncer, genética
aspectos globales, 3399
capacidad de autorregeneración, 682
causas infecciosas, 859
consecuencias tardías, 441, **674**, 675*c*, 678*c*
consideraciones
generales, 436, 508
genéticas. *Véase* Cáncer, genética
definición, 480
depresión, 3268
derrames, 442
detección. *Véase* Cáncer, detección
diagnóstico, 436-437, 480-481, 480*c*

Biblioteca Médica Virtual

discordancia circadiana, 3513-3514
dolor, 441-442
efecto de campo, 578
embarazo, 3444, 3444*c*
enfermedad
  estable, 440
  progresiva, 440
estadificación, 438, 481
estudio del paciente, **435**
estudios genéticos, 458, 458*f*, 3374*c*
extensión de la enfermedad, 438-439
factores de riesgo, 435-436, 3280, 3292*c*, 3293
familiar, síndromes, 3374*c*
fatiga, 133
fiebre de origen desconocido, 115-116*c*, 117, 117*c*
frecuencia, 441
genoma, 458-459, 459*f*
heterogeneidad tumoral, 459-460
incidencia, 435-436, 435*c*, 436*f*, 439*c*
infecciones, **502**
  antibioticoterapia, 509
  cardiovascular, 507
  cutáneo, 504-505, 504*f*
  endocrino, 507
  factores de predisposición, 502-503, 502*c*, 508
  musculoesquelético, 507-508
  neutropenia febril, 499-500, 508, 508*f*
  prevención, 510
  profilaxis antimicrobiana, 510
  pulmonar, 506-507, 507*c*
  relacionado con catéter, 505, 505*c*
  renal y ureteral, 508
  sistema nervioso central, 506, 506*c*
  transfusiones de granulocitos, 510
  tratamiento
    antimicótico, 509
    antiviral, 509-510
    con citocinas, 510
  tubo digestivo, 505-506, 522
inmunización, 503*c*, 510
intervención nutricional, 442, 2331
meningitis crónica, 1010*c*, 1012*f*
metástasis, 461*c*. *Véase también* Enfermedad metastásica
microambiente tumoral, 474-475
microbioma, 3386
modificaciones de las vías de señalización, 459, 459*c*
muerte y agonía, 443
muertes
  edad, 438*f*, 438*c*
  Estados Unidos y Reino Unido, 48*c*
  grupos raciales y étnicos, 38*f*, 439*c*
  nivel mundial, 440*f*
  sexo, 435*c*, 437*f*, 438*f*, 438*c*, 2824*f*
  sitio, 435*c*, 437*f*, 579*f*
  tendencias, 436, 437*f*
nuevos síntomas, 440
obesidad, 2843
órgano que ignora su nicho, 462-463
origen clonal, 452, 452*f*
países de bajos y medianos ingresos, 3399, 3400*f*
patogenia. *Véase* Cancerosas, células
pérdida involuntaria de peso, 270
prevención. *Véase* Cáncer, prevención
pronóstico, 438-439
reserva fisiológica del paciente, 438-439, 440*c*
segundo cáncer, 483, 677
  receptor de trasplante, 1040
  relacionada con
    quimioterapia, 677-678, 782-783
    radioterapia, 678, 782-783
    tratamiento hormonal, 678
    tratamiento inmunodepresor, 678
  tipo de cáncer, 677
síndromes de predisposición, 456-457, 456*c*
tasas de crecimiento de un tumor, 462-463, 481, 481*f*
tejidos, 443, 674, 676, 678-679, 678*c*
tratamiento
  apoyo psicosocial, 443
  bioterapia. *Véase* Bioterapia contra el cáncer
  células madre cancerosas como objetivo, 472
  consideraciones genéticas, 460
  efectos de largo plazo, 678*c*
  espectro, 480*c*, 481
  localizado, 483
  medicina complementaria y alternativa, 441
  medidas de apoyo, **441**
  objetivos, 481
  paciente, **436**
  paliativo, 440, 482
  planeación, 439
  principios, **480**
  quimioterapia. *Véase* Quimioterapia contra el cáncer
  quirúrgico. *Véase* Cáncer, cirugía
  respuesta completa, 440
  respuesta parcial, 440
  terapia génica, 3348*c*, 3378-3379
  tratamiento con radiación. *Véase* Radioterapia
  valoración de la respuesta, 440-441, 441*c*
  vigilancia ulterior, 441, 678
urgencias
  acidosis láctica, 517-518
  cistitis hemorrágica, 522
  compresión de la médula espinal. *Véase* Compresión de la médula espinal, neoplásica
  convulsiones, 516
  derrame pericárdico y taponamiento, 442, 512-513
  enterocolitis neutropénica, 521-522, 521*f*
  hemoptisis, 517
  hipocalcemia. *Véase* Hipocalcemia
  hipoglucemia, 518
  infiltrados pulmonares, 520-521
  insuficiencia suprarrenal, 518
  leucoestasis pulmonar e intracerebral, 517
  meningitis neoplásica, 516
  obstrucción
    biliar, 512-513
    intestinal, 513
    urinaria, 513
    vía respiratoria, 517, 518*f*
  presión intracraneal alta, 515-516
  reacciones de hipersensibilidad a fármacos antineoplásicos, 522
  reacciones por infusión de anticuerpos humanos, 519
  SIADH. *Véase* Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
  síndrome
    hemolítico urémico, 519-520
    lisis tumoral. *Véase* Lisis tumoral, síndrome
    vena cava superior. *Véase* Vena cava superior, síndrome
  vacunas, 3378
  vasos linfáticos, 476
  virus, 458
Cáncer, bases genéticas, **452**. *Véase también* Cánceres específicos
  futuro, 460
  heterogeneidad tumoral, 459-460, 460*f*
  inestabilidad cromosómica en los tumores sólidos, 454-455
  influencias epigenéticas sobre la transcripción génica, 468-469, 468*f*
  islas de CpG, 3352, 3353
  mecanismos de control epigenética, 455, 3474
  metilación de DNA, 3353
  mutaciones somáticas, 3362, 3362*f*
  origen clonal y naturaleza multifásica del cáncer, 452, 452*f*
  perfil del genoma, 458-459, 459*f*
  perspectiva histórica, 452
  síndromes neoplásicos de tipo familiar, 456-457, 456*c*, 457*f*
  tipos de genes en el cáncer, 452-453. *Véanse también* Oncogen(es); Tumores, genes supresores
  tratamiento estratégico, 460, 3347
  virus, 458
Cáncer, bioterapia, **496**
  acción y blancos terapéuticos, 483, 485*f*
  citocinas, 498
  inmunidad mediada por células, 478-479, 498-499
  mediada por anticuerpos, 496-498
    antigénicos, 476-478, 477*f*, 478*f*
    conjugados, 466, 498
    inmunorreguladores, 478-479, 479*f*, 497, 497*c*, 498*f*
    reguladores tumorales, 496, 497*c*
  mediada por células inmunitarias, 498-499
  principios, 478-479, 496
Cáncer bucal
  características clínicas de, 220, 221*c*, 533
  consumo de tabaco y, 444
  diagnóstico de 220
  factores de riesgo para, 220, 3280
  incidencia y muerte de, 435*c*
  prevención de, 444
Cáncer, cirugía, **481**
  consecuencias tardías, 674, 675*c*
  curativa, 481-482
  diagnóstico, 482
  paliativa, 482
  preventiva, 447, 482
Cáncer de cabeza y cuello, 532
  consideraciones globales, 532-533
  diagnóstico, 533-534, 534*f*
  epidemiología, 533
  estadificación, 534, 535*f*
  etiología, 533
  factores genéticos, 533
  histopatología, 533
  incidencia, 532-533
  infecciones, 502*c*
  lesiones premalignas, 533
  linfadenopatía, 412-413
  presentación clínica, 533-534
  síndromes paraneoplásicos, 663*c*
  tratamiento, 534-536, 678, 678*c*
Cáncer, detección, 23, **447**. *Véase también* Cánceres específicos
  precisión, 447-448, 447*c*
  recomendaciones para sujetos asintomáticos normales, 449*c*
  riesgos, 448
  sesgos en las pruebas, 448
  valoración de las pruebas, 448
Cáncer gastrointestinal
  anal, 871, 1372
  colorrectal. *Véase* Cáncer colorrectal
  esofágico. *Véase* Cáncer esofágico
  gástrico. *Véase* Adenocarcinoma gástrico

Biblioteca Médica Virtual

intestino delgado, 570-571
linfoma gástrico, 570. *Véase también* Tejido linfoide relacionado con la mucosa (MALT), linfoma
sarcoma gástrico, 570
Cáncer, prevención, **443,** 3400. *Véase también* Cánceres específicos
actividad física, 444
balance energético, 444
educación y hábitos saludables, 443-444
eliminación del tabaquismo, 443-444
métodos quirúrgicos, 447, 482
modificación de la alimentación, 444
protección contra la luz solar, 444
quimioprevención, 445-447
vacunas, 447
Cáncer, quimioterapia, **483**. *Véase también* Cánceres y fármacos específicos
acciones, 485, 485*f*
ancianos, 3427-3428
auxiliar, 485
citotóxicos
antibióticos antineoplásicos, 487-488*c*, 490
antimetabolitos, 488-489*c*, 490-491
antimitóticos, 489*c*, 491-492
fármacos que interactúan con DNA, 486, 487*c*, 490
inhibidores topoisomerasa, 487-488*c*, 490
complicaciones, 440, 507
cardiovasculares, 1701-1702
neurológicas, 652-653, 653*c*
neuropatías, 3117*c*, 3216
cuidado complementario, **499**
alopecia, 501
diarrea, 501
disfunción gonadal, 501
mielosupresión, 499-500, 500*c*
mucositis, 501
náusea y vómito. *Véase* Náusea y vómito, quimioterapia inducida
desarrollo, 483-484, 483*f*
dosis tolerada máxima, 484
efectos tardíos, 675*c*
cardiovasculares, 675, 1701-1702, 1788-1789
fenómeno de Raynaud, 677
hematológicos, 739, 740
hepáticos, 677
neurológicos, 676
oculares, 677
pulmonares, 676
renal y vesical, 677
reproductivos y endocrinos, 677, 2778
segundas neoplasias malignas, 782-783
embarazo, 501, 3444
intraperitoneal, 639
localizado, 435-466*c*, 483, **492,** 494-495*c*
acciones, 485, 485*f*, 493*f*
combinación, 466
desarrollo, 484
efectos secundarios, 501
guiado por el diagnóstico, 460, 492-493, 494*c*
inhibidores, histona desacetilasa, 468-469, 468*f*, 495*c*, 496
metiltransferasa de DNA, 468*f*, 469, 496
mTOR, 464, 495*c*
múltiples cinasas, 464, 464*f*, 466, 493, 494-495*c*, 496
proteosoma, 467, 470*f*, 493, 495*c*, 496
principios, 484
receptor para hormona-dirigido, 467, 483, 492
trióxido de arsénico, 495*c*
vismodegib, 495*c*
moduladores del metabolismo, 474
náusea y vómito. *Véase* Náusea y vómito, quimioterapia inducida
neoadyuvante, 485
paliativos, 485, 486*c*
principios, 484-486
regímenes de dosis altas, 485, 486*c*
resistencia, 472-473, 499
respuesta, 484
celular al tumor, 485
completa, 484
parcial, 484
sincronizacion, 175
terapia génica, 3378-3379
toxicidad limitante de la dosis, 484
tumores con posibilidad de curación, 485, 486*c*
Cáncer, rectal, 577, 578. *Véase también* Cáncer colorrectal
testicular, **632**
características clínicas de, 632-633
consideraciones genéticas en, 632
diagnóstico de, 633
epidemiología de, 632
estadificación de, 633-635, 634-635*f*
factores de riesgo para, 632
generalidades en, 632
incidencia, 632
metastásico, 412
no seminomatoso, 632
patología de, 632
seminomatoso, 632
síndromes paraneoplásicos en, 663*c*
tratamiento de,
basado en etapas, 633-636, 634-635*f*
cirugía después de quimioterapia, 636
consecuencias tardías de, 677, 678*c*
efectos tardíos de, 637
en enfermedad recurrente, 636
infertilidad después de, 636
inicial, 633
quimioterapia, 635-636
trasplante de células hematopoyéticas, 822
ureteral, 619
Cancer Genome Atlas, 3347, 3474
CancerNet, 439
Cancerosas, células
activación de la telomerasa, 463
adicción del oncogén, 466-467, 467*f*
alteraciones de la estructura de la cromatina, 468-469, 468*f*
angiogénesis. *Véase* Angiogénesis, tumor
apoptosis, 461*c*, 469-791, 470*f*, 484-485, 485*f*
autofagia, 471
biología, **461**
características fenotípicas, 461*c*
ciclo celular, 461-462, 486
curva de crecimiento gompertziana, 463, 481, 481*f*
evasión del sistema inmunitario, 461*c*, 478-479, 479*f*
expresión génica, 461*c*, 468-469, 468*f*
incapacidad para la diferenciación, 461*c*
inducir la diferenciación, 485
invasión del tejido, 461*c*, 471
letalidad sintética, 466*f*
madre, 472, 473*f*, 481, 539
metabolismo, 473-474, 474*f*
mutaciones, 461
necrosis, 471
pérdida de senescencia replicativa, 461*c*, 463
plasticidad, 472-473
resistencia, 472-473
vías de transducción de señales, 463-467, 464*f*
Cancrum oris (noma), 219, 505, 1230
Candesartán, 1769, 1775*c*, 1902*c*, 3103*c*
Candida sp.
adherencia, 867*c*, 868
características, 1529
epidemiología, 1529
identificación de laboratorio, 1516
invasión de los tejidos, 873
Candida sp., infecciones, **1529**
articulación, 942
diabetes mellitus, 2882
diagnóstico, 327, 1530-1531
diseminada/invasiva, 1530*f*
absceso hepático, 957
abscesos renales, 958
endocarditis, 922, 922*c*, 929
factores de riesgo, 1529, 1530*c*
gastrointestinal, 506, 957
manifestaciones cutáneas, 114, 1530, 1530*f*
meningitis crónica, 1009*c*
ocular, 1530, 1531-1532, 1531*f*
osteomielitis, 945
tratamiento, 1531-1532, 1532*c*
vías urinarias, 1025
epidemiología, 1529
esofágicas
complicaciones, 2218
diagnóstico, 1436*f*, 2203*f*, 2217*f*
infección por VIH, 1435, 2218
tratamiento, 1531*c*, 2218
etiología, 336, 336*c*
infección por VIH, 1433*c*
mucocutáneas, **336**
crónicas, 1530, 2495, 2756, 2757*c*
intertriginosas, 337
manifestaciones clínicas, 225, 326*c*, 336-337, 336*c*, 858
perianales, 1530
prevención, 403
tratamiento, 336*c*, 337, 1531*c*
paciente(s), con cáncer, 504, 504*c*, 505-506, 507
inmunodeprimidos, 337
profilaxis, 1433*c*, 1532
receptor de trasplante, 1032, 2130
relacionado con el catéter, torrente sanguíneo, 1027
urinaria, 976
vulvovaginales
diagnóstico, 982*c*, 983
enfermedades sistémicas, 981
infección por VIH, 1439
manifestaciones clínicas, 982*c*, 983, 1530
tratamiento, 982*c*, 983, 1531*c*
Candidatos, genes, 429, 3363
Candidiasis
características clínicas de, 216, 223*c*, 336, 1530
etiología de, 216
infección por VIH, 1435, 1436*f*
paciente con cáncer, 505
tratamiento de, 216, 223*c*, 1531*c*
CANDLE (síndrome de dermatosis neutrófila atípica crónica con lipodistrofia e hipertermia), 2613
Cangrelor, 846, 1871
Cantaridina, 3331
Cañón de Jamestown, virus, 1493*c*, 1502
CaO_2 (contenido arterial de oxígeno), 2039
Caolín-pectina, 1557*c*
Capacidad, pulmonar total (TLC), 1946, 1946*f*, 1947*f*, 1949*f*
vital, 1946, 1946*f*
forzada (FVC), 1949*f*, 1951, 2001
"Capas de cebolla", lesión en, 1909

Biblioteca Médica Virtual

CAPD (diálisis peritoneal ambulatoria continua), 955, 2110, 2124, 2125. *Vease también* Diálisis peritoneal
Capecitabina
  acciones, 488*c*
  cáncer
    colorrectal, 577
    gástrico, 570
    mamario, 561, 565
    pancreático, 595
  efectos secundarios, 365, 488*c*, 614
  pNET, 614
  variantes genéticas y respuestas, 431*c*, 432
Capgras, síndrome, 153
Capilares. *Véase* Vasos sanguíneos
Capilaritis, 353
Capillaria philippinensis y capilariasis, 863*c*, 1552, 1629
Caplan, síndrome, 1979, 2529
Capnocytophaga sp., infecciones
  complicaciones, 881
  etiología, 881
  herida por mordedura de perro, 1019, 1135
  manifestaciones clínicas, 881, 936, 1145
  paciente con cáncer, 502, 502*c*
  tratamiento, 1021, 1021*c*, 1054, 1135, 1135*c*
Capreomicina, 1250, 1255*c*, 1276
CAPS (síndrome periódico relacionado por criopirina), 122, 2613
Capsaicina, 2630*c*, 3213*c*
Cápside, viral, 1325
Cápsula, endoscopia con
  ectasia vascular en el yeyuno, 2188*f*
  enfermedad de Crohn, 2265, 2265*f*
  esprúe celiaco, 2206*f*
  hemorragia de tubo digestivo, 275
  indicaciones, 2180, 2180*c*
  intestino delgado, 2183, 2188*f*
Capsulitis, adhesiva, 2647-2648
Captopril
  efectos secundarios, 357, 824*c*
  insuficiencia cardiaca, 1773, 1775*c*
  hipertensión, 1902*c*
  renografía, 1906-1907, 1907*c*
  urgencias hipertensivas, 1905
Caquéctica, miopatía, 2083
CAR, linfocitos T. *Véase* Receptor antigénico quimérico (CAR) linfocitos T
Caracoles marinos, envenenamiento por, 3320
Caraparú virus, 1493*c*
Carate (pinta), 1287*c*, 1289, 1289*f*
Carbamazepina
  acroparestesia, 3007
  contraindicaciones, 3064
  corea, 2544
  dolor, 53, 69*c*, 72, 3199
  efectos secundarios, 3168
    alopecia, 341
    colestasis, 2367
    comunes, 3272*c*
    consideraciones genéticas, 364
    cutánea, 340, 347
    dislipidemia, 2897*c*
    fiebre, 118
    hepatotoxicidad, 2370*c*
    hipersensibilidad, 367. *Véase también* Fármacos, síndrome de hipersensibilidad inducido por (DIHS)
    neurológico, 3062*c*
    obesidad, 2844
    pérdida de cabello, 365
    rara, 3272*c*
    sensibilidad, 384
    síndrome de lupus, 2617*c*
    sistémico, 3062*c*, 3067*f*
    SJS/TEN, 368, 3067*f*. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome de (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
    trombocitopenia, 824*c*
    uñas, 365
  epilepsia, 3062*c*, 3064
  farmacología, 3062*c*, 3272*c*
  interacciones farmacológicas, 425*c*, 1273, 1558*c*, 2418, 3062*c*
  intoxicación o sobredosis, 3310*c*, 3313*c*
  neuralgia del trigémino, 3168
  neuropatía, 3213*c*
  prevención de SUNCT/SUNA, 3106
  síntomas paroxísticos en MS, 3200
  trastorno bipolar, 3272, 3272*c*
  variantes genéticas y respuestas, 425, 429, 432*c*
Carbamilfosfato sintasa-1, deficiencia, 3017*c*, 3019
Carbapenem(s)
  acciones, 1042, 1043*c*
  indicaciones, 1052
  infecciones
    anaerobios, 1235, 1235*c*
    bacterias gramnegativas, 1148-1149
    estafilocócicas, 1078
  interacciones farmacológicas, 1049*c*
  resistencia, 1052
    Acinetobacter sp., 1160
    bacterias anaerobias, 1235
    bacterias gramnegativas, 1149
    detección, 3493*c*, 3497
    enterobacterias, 1029
    mecanismos, 1043*c*, 1058*c*, 1059, 1059*f*
    urgencia, 1062, 1062*c*
  sensibilidad-cruzada, 1052
  tuberculosis resistente a los fármacos, 1277
Carbapenemasas, 1059, 1149
Carbenicilina, 305, 322
Carbidopa/levodopa, 3126, 3129*c*
Carbidopa/levodopa/entacapona, 3128, 3129*c*
Carbimazol, 341, 2706
Carbinolamina deshidratasa, deficiencia, 3016*c*
Carbohidrato(s)
  consumo alto, trastornos de lipoproteínas, 2892
  digestión y absorción, 2248
  ingesta recomendada, 2307*c*
  malabsorción, 264
  metabolismo, 3009, 3010*f*
  nutrición parenteral, 2327-2328
  requerimientos, 2303
  saturación, 2993
  trastornos del metabolismo
    enfermedades por almacenamiento de glucógeno *Véase* Enfermedades por almacenamiento lisosómico de glucógeno
    fructosa 3010*f*, 3012*c*, 3015
    galactosa, 3010*f*, 3012*c*, 3014-3015
Carbón, activado, 259, 3306, 3323
  polvo de, 1977*c*
Carbónica, anhidrasa, 2091*f*, 2095
  deficiencia, 2962-2963
  inhibidor, 187, 1561*c*
Carbono, tetracloruro de, 2367, 2369*c*
Carboplatino
  cáncer
    cabeza y cuello, 536
    metastásico, 641
    ovárico, 639
    pulmonar, 548*c*, 550-551, 550*c*, 551*c*
    vejiga, 622
  carcinoma primario de origen desconocido, 661
  efectos secundarios, 487*c*, 490, 501, 521, 2103, 2506
  melanoma, 529
  sustituto de cisplatino, 676
  tumor testicular, 636
Carboxihemoglobina, 393, 697
Carboxipeptidasa E, 2840*c*, 2841
Carbunco
  cutáneo, 113*c*, 114, 936
  inhalación, 883
  manifestaciones clínicas, 883
Carcinoembrionario, antígeno (CEA), 441*c*, 577, 594
Carcinogénesis
  campo, 445
  epigenética, 3474
  iniciación, 445
  modelo del doble golpe Knudson, 3362-3363
  naturaleza multifásica, 443, 452, 452*f*, 3362
  piel, 374-375
  promotor, 445
  radiación, 483
Carcinógeno(s), 374, 445
Carcinoide(s). *Véase* Tumores neuroendocrinos del tubo digestivo (GI-NET)
  síndrome, **603**
    atípico, 604
    biopatología, 597*c*, 604
    cardiopatía, 603, 604, 606, 1793
    complicaciones, 604
    diagnóstico, 342, 604-605
    diarrea, 264
    manifestaciones
      clínicas, 264, 597*c*, 601*c*, 603-604, 2312
      cutáneas, 342, 346
    relacionados con tumores neuroendocrinos, 596, 597*c*, 598*c*
    sitios del tumor, 597*c*
    tratamiento, 267, 605-606, 605*f*
Carcinoidea, crisis, 604
Carcinoma, 461
  células pequeñas de la vejiga, 620*f*. *Véase también* Vejiga, cáncer de
  hepatocelular fibrolaminar, 590
  in situ, hemorragia, 621
  primario de origen desconocido, 533, **657**
    análisis inmunohistoquímico, 658-659, 659*c*
    biología, 658
    citogenética, 658
    consideraciones genéticas, 658
    imagen, 658
    incidencia, 457
    marcadores tumorales, 658, 659*f*
    patología, 658-660, 658*c*
    perfil molecular, 659-660
    pronóstico, 660
    tratamiento, 660-661, 660*f*, 661*f*
    tumor oculto de células germinales, 636
  sebáceo, 351
  urotelial, 620, 620*f*. *Véase también* Vejiga, cáncer de
  vulvar, 337, 1371
carD, gen, 1240
CARD15, mutaciones en el gen. *Véase NOD2*, mutaciones en el gen
Cardiaca(s)
  arritmias. *Véase* Arritmias cardiacas
  asma, 1766
  caquexia, 1767
  cirrosis, 2409
  contracción, **1655**
    acoplamiento excitación-contracción, 1658*f*

Biblioteca Médica Virtual

activación cardiaca, 1657, 1659*f*
modelo de filamento deslizante, 1655-1656
proceso contráctil, 1655-1657, 1656*f*, 1657*f*, 1658*f*
ultraestructura cardiaca, 1655
imagen por resonancia magnética (CMR)
amiloidosis cardiaca, 1701, 1703*f*
cardiopatía congénita, 1707, 1708*f*
corazón pulmonar, 1769
disfunción ventricular derecha, 1689, 1708*c*
infarto del miocardio, 1651, 1701*f*
insuficiencia
aórtica, 1699, 1699*f*, 1709*c*, 1811
mitral, 1699
miocardiopatía hipertrófica, 1701, 1703*f*
miocarditis, 1785*f*
mixoma auricular, 1848*f*
paciente con marcapasos y desfibrilador, 1691
pericarditis, 1704-1705, 1705*f*, 1709v, 1843*f*
principios, 1688
secuencias de pulsos, 1688, 1688*c*
sobrecarga de hierro, 1701, 1709*c*
taquicardia ventricular, 1752, 1754*f*
tumoraciones cardiacas, 1705, 1705*f*, 1706*f*
valoración
CAD, 1695, 1695*f*, 1708v
disfunción del ventrículo derecho, 1688, 1708v
dolor torácico, 81, 1697, 1697*f*, 1709*c*
infarto del miocardio, 1876
valvulopatía cardiaca, 1688
imágenes, **1683**
cardiopatía congénita, 1707, 1707*f*, 1708*f*. *Véase también* Defectos específicos
CT. *Véase* Tomografía computarizada (CT), cardiopatía
angiografía. *Véase* Tomografía computarizada (CT) angiografía (CTA)
ecocardiografía. *Véase* Ecocardiografía
enfermedad(es), infecciosas inflamatorias, 1705, 1706*f*, 1707, 1707*f*
pericárdica, 1702, 1704, 1704*f*, A8
exposición a radiación, 1689-1691
infarto del miocardio, 1699, 1701
insuficiencia cardiaca de inicio reciente, 1701, 1703*f*, 1704*f*, 1709*c*
medios de contraste, 1691
MRI. *Véase* Cardiaca, imagen por resonancia magnética (CMR)
nuclear, 1685-1686. *Véase también* Miocárdica, imágenes de perfusión
precisión diagnóstica, 1691*c*
tumoración cardiaca, 1705, 1705*f*, 1706*f*
valoración, de CAD. *Véase* Arteriopatía coronaria (CAD), diagnóstico
de la estructura y función cardiacas, 1687-1688
válvula protésica, 1713, 1713*f*
valvulopatía cardiaca, 1697-1698. *Véase también* Condiciones específicas
jalea, 1651
Cardiaco(s)
aloinjerto, vasculopatía, 1799, 1799*f*
biomarcadores. *Véase también* Troponinas
elevados, causas no cardiacas, 1868*c*
infarto del miocardio, 1868, 1874-1875, 1875*f*
VTE, 1912
cateterismo, **1709**
acceso vascular, 1710
angiografía coronaria. *Véase* Angiografía coronaria
antes del procedimiento, 1710
aortografía, 1713
choque cardiógeno, 2052
cuidados después del procedimiento, 1715-1716
disparidades en raza y grupo étnico, 38
estenosis
aórtica, 1805
mitral, 1815
hipertensión pulmonar, 2555
indicaciones, 1709-1710, 1709*c*
insuficiencia aórtica, 1811
riesgos, 1709-1710
STEMI, 1879
técnica 1710
valoración hemodinámica, **1710**
área valvular, 1713
condiciones constrictiva y restrictiva, 1711, 1712*c*
derivaciones intracardiacas, 1714
gasto cardiaco, 1711-1712
ondas normales, 1711*f*
resistencia vascular, 1713
valores de referencia, 1711*c*
valvulopatía, 1711, 1712*f*
ventriculograma, 1713, 1713*f*
gasto
choque, 2024
control, **1657**
embarazo, 3440
medición, 1711-1712
suministro de oxígeno, 2039
glucósidos, 3309*c*
síncope
arritmias, 126*c*, 127, 1720
cardiopatía estructural, 126*c*, 127
electrocardiograma, 128
patrón, 1649
tratamiento, 127
trasplante, **1797**
complicaciones tardías, 1799, 1799*f*
criterios y asignación de donante, 1797-1798
indicaciones, 1797, 1797*c*
infecciones, 1036*c*, 1038
inmunodepresión, 1798-1799, 1798*c*
rechazo de aloinjerto, 1798
técnica quirúrgica, 1798
tratamiento de resincronización, 1722, 1777
traumatismo, 1845
trombo, 1705, 1705*f*. *Véase también* Cardiacos, tumores
tumores, **1847**
benignos, 1847-1849
CMR, 1847*c*, 1848*f*
ecocardiografía, 1705, 1706*f*, 1847*c*, 1848, 1848*f*, 1849*f*
manifestaciones clínicas, 1847-1849
metastásicos, 1705, 1848-1849, 1849*f*, A8
primarios, 1705, 1847-1849. *Véase también* Mixoma
sarcoma, 1848
valoración, 1847, 1847*c*
valoración de riesgo, 3446-3447, 3448*f*, 3449*f*
Cardiaco(s), potenciales de acción, 1657, 1716-1717, 1717*f*, 1722, 1723*f*
ritmo
choque, 2024*c*, 2041
durante el sueño, 169
embarazo, 3440
intrínseco, 1725
maniobra de Valsalva, 3162, 3162*c*
reposo, 1725
respiració profunda, 3161-3162, 3162*c*
ruidos. *Véase también* Soplos cardiacos
cardiopatía isquémica, 1854
comunicación interauricular, 1672, 1672*f*
diastólicos, 1672
enfermedad pericárdica, 1674-1675
estenosis, mitral, 1815
tricuspídea, 1824
hipertensión pulmonar, 1937
infarto del miocardio, 1874
insuficiencia, aórtica, 1811
cardiaca, 1767
mitral, 1819
tricuspídea, 1825
mixoma, 1847-1848
normal, 1671, 1672*f*
prolapso de válvula mitral, 1822
prótesis valvulares, 1674
sistólicos, 1671-1672
Cardiobacterium hominis, 1134, 1135*c*
Cardioembólica, apoplejía, 3082-3083. *Véase también* Isquémica, apoplejía
Cardiógeno, choque, **2052**
anamnesis, 2041
características hemodinámicas, 2040*c*
diagnóstico, 2053-2054
etiología, 2052, 2054*c*
exploración física, 2042
fisiopatología, 2040, 2052-2053, 2053*f*
incidencia, 2052
infarto del miocardio, 1882
insuficiencia
mitral, 2057
ventricular derecha, 2056
manifestaciones clínicas, 2053
miocarditis, 2057
patrones hemodinámicos, 2056*c*
perfil del paciente, 2053
pronóstico, 2056
rotura
pared libre, 2057
tabique ventricular, 2057
sincronización, 2053
tratamiento, 2044, 2054-2056, 2055*f*
yatrógeno, 2058
Cardiolipina, 410, 2473*c*
Cardiología intervencionista, 1885. *Véase también* Intervención coronaria percutánea (PCI)
Cardiomiocitos, 1655, 1656*f*, 3489-3490
Cardiopatía. *Véase* Enfermedad cardiovascular
Cardiopatía congénita (CHD) del adulto, **1829**
absceso cerebral, 1013
anomalía Ebstein, 1832-1833, 1834*f*
bloqueo de conducción AV, 1728
características de la cabeza y cuello, 1667
cianosis, 236
coartación de la aorta, **1837,** 1839*f*, 1899
comunicación
interauricular. *Véase* Interauricular, comunicación (ASD)
interventricular. *Véase* Interventricular, comunicación (VSD)
consideraciones, 1830-1831, 1830*c*
generales, 1839
genéticas, 1831-1832
deformidad del tórax, 1667
derivación intracardiaca, 1713
desarrollo cardiaco, 1831
dilatación del corazón derecho, 1832, 1832*c*
embarazo, 1831, 1831*c*, 3442
fisiología ventrículo único, 1837-1838, 1840*f*
guías para el cuidado, 1830
hipocratismo y osteoartropatía hipertrófica, 237
imágenes, 1707, 1707*f*, 1708*f*
intervenciones percutáneas, 1888
muerte cardiaca súbita, 2062, 2062*c*
persistencia del conducto arterioso (PDA), 1674, 1828, 1834, 1835*f*
policitemia, 393
prevalencia, 1829-1830

Biblioteca Médica Virtual

retorno venoso pulmonar parcial anómalo, 1832, 1833*f*
sin reparar. *Véase* Eisenmenger, síndrome
síndrome de Turner, 2764
subespecialidad en cardiología, 1830
terminología, 1831
tetralogía de Fallot. *Véase* Tetralogía de Fallot
transposición de las grandes arterias. *Véase* Transposición de las grandes arterias
Cardiopatía isquémica, 1850
angina. *Véase* Angina
arritmia, 1852
asintomática (silenciosa), 1852, 1864-1865
cardiomegalia, 1852
clasificación funcional, 1649-1650, 1650*c*, 1764, 1764*c*, 1853*c*
consideraciones globales, 1872
diagnóstico
anamnesis, 1853
arteriografía coronaria, 1857-1858
ECG, 1679-1681, 1679*f*, 1680*f*, 1681*c*, 1854, 1855*f*
estudio, 1855*f*
estudios de laboratorio, 1854
exploración física, 1853-1854
imagen cardiaca, 1854-1855, 1856*f*, 1857
prueba de estrés, 1854, 1855*f*, 1856*f*, 1857*c*
dislipidemia, 1859-1860
epidemiología, 1850
factores de riesgo, 1859
insuficiencia cardiaca, 1852, 1862
miocardiopatía, 1852
patogenia, 1850-1851, 1851*f*, 1852*f*. *Véanse también* Ateroesclerosis; Cardiopatía coronaria (CAD)
pronóstico, 1858
sintomática, 1852
tratamiento, 1858
adaptación de la actividad, 1859, 1859*c*
algoritmo, 1863*f*
antagonistas de los conductos del calcio, 1860*c*, 1861
antiplaquetarios, 1861-1862
β bloqueadores, 1860*c*, 1861
CABG. *Véase* Derivación arterial coronaria con injerto (CABG)
células madre, 3489-3490
contrapulsación externa intensificada, 1864
disminución de grasas, 1859-1860
explicación y actitud tranquilizadora, 1858
factores agravantes, 1858-1859
factores de riesgo, 1859
ICD, 2066*c*
inhibidores de ACE, 1862
mujeres, 1860
nicorandil, 1862
nitratos, 1860-1861, 1860*c*
PCI. *Véase* Intervenciones coronarias percutáneas (PCI), revascularización
principios, 1651
ranolazina, 1862
Cardiopulmonar
derivación, 828, 2102, 3341*c*
reanimación, 60, 3339
Cardiorrenal, síndrome, 1771
Cardiovascular
aparato
biología, **1651**
contracción cardiaca. *Véase* Cardiaca, contracción
control del funcionamiento y gasto cardiacos, 1657-1659, 1660*f*, 1660*c*
desarrollo, 1651-1652, 1652*f*
hipoxia, 234
valoración de la función cardiaca, 1659-1661, 1661*f*
vasos sanguíneos. *Véase* Vasos sanguíneos
exploración física, **1666**
abdomen, 1667
auscultación. *Véase* Cardiaca, auscultación
cabeza y cuello, 1667
estudio del paciente, 1666
extremidades, 1667-1668
inspección y palpación del corazón, 1670-1671
piel, 1667
presión sanguínea, 1669-1670
presión venosa yugular y trazo yugular, 1668-1669, 1668*f*
pulsos arteriales, 1669-1670, 1670*f*, 1671*f*
tórax, 1667
imagen. *Véase* Cardiaca, imagen
sueño, 169
colapso, 2047, 2059, 2059*c*. *Véase también* Paro cardiaco
enfermedad
amiloidosis, 805, 807
anemia megaloblástica, 702
antecedentes familiares, 1650
apoplejía isquémica, 3083, 3084*c*
arritmias. *Véase* Arritmias cardiacas
arteria coronaria. *Véase* Arteriopatía coronaria (CAD)
artritis reumatoide, 2529
biología, **1651**
cianosis, 236
clasificación funcional, 1649-1650, 1650*c*, 1764, 1764*c*, 1853*c*
congénita. *Véase* Cardiopatía congénita (CHD)
consecuencias tardía del cáncer y terapia del cáncer, 1788-1789
depresión, 3268
diabetes mellitus
cardiopatía isquémica, 1859
cifras de morbilidad y mortalidad, 2880
consideraciones generales, 1666
factores de riesgo, 2880, 2881
miocardiopatía, 1789
pancreatitis autoinmunitaria, 2446
tratamiento y prevención, 2880-2881
diagnóstico, 1649-1650
examen de pruebas de imagen. *Véase* Sistema cardiovascular, exploración física
mujeres frente a varones, 2825
dieta, 1665
disfunción eréctil, 2816
disnea, 226, 228*c*, 229
edema, 239, 239*c*
ejercicio, 1665
embarazo, 3441-3442
enfermedad de tiroides. *Véanse* Hipertiroidismo; Hipotiroidismo
epidemiología, 1653-1664, **1662,** 1664*f*
esclerosis sistémica, 2556
estudio del paciente, **1649**
evolución natural, 1649
factores de riesgo, 1665-1666, 3280. *Véase también* Aterosclerosis
hemocromatosis, 1701, 1728, 1789-1790, 2980
hipercolesterolemia, 1665
hipertensión, 1665-1666
hipotermia, 3340*c*
IBD, 2269
infarto del miocardio. *Véase* Infarto del miocardio (MI)
infecciones en paciente con cáncer, 507
infecciones por parásitos, 1555*c*
insuficiencia cardiaca. *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
isquémica. *Véase* Isquémica, cardiopatía
microbioma, 3385-3386
muertes, 48*c*, 436
grupos de ingreso a nivel mundial, 1663-1664, 1664*f*, 1665*f*, 3394*c*
frente a otras causas, 1663*f*
raza y origen hispánico, 38*f*
mujeres, 2824*f*
mujeres, 2824*f*, 2825
obesidad, 1666, 2843. *Véase también* Obesidad
osteopatía de Paget, 2961
países de bajos y medianos ingresos, 3394*c*, 3399
prevención, 1651, 1665-1666, 3400
reloj circadiano, 3513
reumática. *Véase* Fiebre reumática, complicaciones cardiovasculares
sarcoidosis, 2604
sífilis. *Véase* Sífilis, secundaria
síncope. *Véase* Cardiaco, síncope
síndrome carcinoide, 603, 604, 606
síndrome metabólico, 1649, 2904
síntomas cardiacos, 1649
SLE, 2520, 2520*c*
tabaquismo, 1665, 3292-3293, 3292*c*
tendencias globales, 1663-1664, 1664*f*, 3394*c*, 3399
transición epidemiológica, 1662-1663, 1662*c*
trastorno por consumo de alcohol, 3280
tratamiento, 1651
con testosterona, 2785
valvular. *Véase* Valvular, enfermedad cardiaca
viajeros, 897
Cardioversión
anticoagulación, 1743, 1745*c*, 1747
fibrilación auricular, 1747
flúter auricular, 1743
taquicardias por preexcitación, 1741
Carey-Coombs, soplo de, 246
Carfilzomib
acción y blancos, 465*c*, 467
acciones, 493
efectos secundarios, 495*c*, 1789
mieloma múltiple, 467, 495*c*, 800*c*, 801
Carglúmico, ácido, 3020
Caries, dental, 219, 1230
Carillas articulares, 89
hipertrofia, 95
Cariorrexis, 469
Cariprazina, 3276*c*
Carisoprodol, 3311*c*
Carmustina (BCNU), 487*c*, 488*c*, 529, 653*c*
Carney, síndrome o complejo de (síndrome LAMB/NAME)
consideraciones genéticas, 2674, 2747*c*, 2755
manifestaciones
clínicas, 2674, 2674*c*, 2755
cutáneas, 346, 1667
mixoma, 1847
nódulos suprarrenales, 2724, 2731, 2755
Carnitina
anomalías en el metabolismo, 1789, 1791
deficiencia, 3021*c*
palmitoiltransferasa 2 (CPT2), deficiencia, 3250
Caroli, enfermedad/síndrome, 588, 2154, 2415
Carotenemia, 2316
Caroteno, 2322*c*
Carotenodermia, 276
Carotenoides, 2315

Biblioteca Médica Virtual

β-carotenos
cáncer, 2315
degeneración macular, 188
prevención del cáncer de pulmón, 446
protoporfiria eritropoyética, 377
Carótida
arteria, 1420, 1652
común, 3072
ateroesclerosis. *Véase también* Ateroesclerosis
apoplejía, 3083-3084, 3085*c*
asintomática, tratamiento quirúrgico, 3090
detección, 3426*c*
factores de riesgo, 3087-3088
tratamiento, 1889, 1890*f*, **3090**
Carotídea-cavernosas, fístulas, 190
Carotídeo
cuerpo, 226, 227*f*
pulso, 1669, 1670*f*
Carpenter, síndrome, 2842*c*
Carpo, túnel del, síndrome, 3222
Carrión, enfermedad, 1211*c*, 1213-1214
Cartílago
componentes, 2968*c*
regeneración, osteoartritis, 2631
relacionado con la insuficiencia articular, 2625-2626, 2625*f*
Cartílago-capilar, hipoplasia, 398, 2494
Carvajal, síndrome, 1781*c*
Carvallo, signo, 243, 244, 1815
Carvedilol
hipertensión, 1902*c*, 1903
insuficiencia cardiaca, 1775*c*
intoxicación o sobredosis, 3309*c*
metabolismo, 421*c*
variantes genéticas y respuestas, 430, 431*c*
Cascada isquémica, 2074-2075
Cáscara, 268
Caseosa, necrosis, 1240
Caso-control, estudio, 3367*c*
CASPAR (criterios de clasificación de la artritis psoriásica), 2570, 2572*c*
Caspasa, 469, 470*f*, 2474, 2476*c*
Caspasa-8, 469, 471
Caspasa-9, 471
Caspr2, anticuerpos, 669*c*, 671, 674
Caspofungina
indicaciones, 1517
infecciones en paciente con cáncer, 747
infecciones por *Candida*, 216, 1531, 1532*c*
neutropenia febril, 509
septicemia/choque séptico, 2051*c*
CaSR, mutaciones en el gen, 314, 2439, 2751, 2930
Castaña de Indias, 408*c*
Castell, método, percusión esplénica, 414
Castelo dos Sonhos, virus, 1494*c*
Castleman, enfermedad
contra tuberculosis, 1243
frente a amiloidosis AA, 807
HHV-8, 1331, 1365
multicéntrico, infección por VIH, 1451
neoplasia de células dendríticas foliculares, 792
pénfigo paraneoplásico, 357*c*
Catágena, 2799
Catalepsia, 2069
Cataplejía, 128, 172, 177*c*
Cataratas
etiología, 187
girasol, 2983
inducidas por glucocorticoides, 677
pérdida de la visión, 187
radiación inducida, 483, 677
receptor de HSCT, 819
tratamiento quirúrgico, 187
Catarro estival, 3384
Catárticos, 3306
Catatonia, 2069
Catecolaminérgica, taquicardia ventricular polimórfica, 127, 1761, 2066*c*
Catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), inhibidores, 3128, 3129*c*
Catepsina K, 2963
Catecolamina (s)
feocromocitoma, 2740-2741, 2741*c*
marcador tumoral, 441*c*
regulación cardiovascular, 1892
Catéter
ablación con
arritmias cardiacas, 1721-1722, 1721*f*
arritmias ventriculares, 1736, 1754-1755, 1754*f*
fibrilación auricular, 1749-1750
flúter auricular, 1743
taquicardia auriculoventricular por reentrada nodal, 1739
vía accesoria, 1742
infecciones relacionadas en pacientes con cáncer, 505, 505*c*, 507
bacteria gramnegativa, 1136
Candida, 1027
diagnóstico, 1027
enterococo, 1092
fisiopatología, 1027
nutrición parental, 2330
prevención, 34-35, 1025*c*, 1027
receptor de trasplante, 1040
sitio de salida, 505, 505*c*
tratamiento, 1027
túnel, 505, 505*c*
Catéter, de Swan-Ganz. *Véase* Catéter de arteria pulmonar
tunelizado, 2123
Catéter-infecciones relacionadas con vías urinarias, 975-976, 1025, 1025*c*
Catinonas, 3288, 3291
Cationes, alteración del transporte, 713
Catiónico, resina de intercambio, hipercalcemia, 311
Catú, virus, 1493*c*
Caudal, displasia, 3442
Causalgia, 68, 83
Cautelosa, marcha, 144
Cavernosas, malformaciones, 3035*f*
Cavernosos, angiomas, 3092*c*, 3095
Cavidad oral. *Véase también* Mucosa bucal
efectos del cáncer en, 677
en malnutrición, 2321*c*
infecciones, 216-217, 505
bacterianas anaerobias de, 1228, 1230
lesiones en artritis reactiva, 2570
signos de enfermedad sistémica en, 219
CBC (biometría hemática completa), 387, 387*c*
CBFA2, mutaciones en el gen, 3353*c*
CBG (globulina transportadora de cortisol), 2721-2722
CBL, mutaciones en el gen, 788
CBT (Temperatura central corporal), 3505, 3507
CBT. *Véase* Cognitiva-conductual, psicoterapia (CBT)
CBX2, mutaciones en el gen, 2766*c*
C-C, familias de las quimiocinas, 397, 2464*c*, 2465
CCB. *Véase* Conductos de calcio, antagonistas (CCB)
CCBE1, mutaciones en el gen, 1933
CCG (genes controlados por reloj), 3504, 3505*c*
CCI (incremento corregido del recuento), 812
CCK (colecistocinina), 2437, 2838
CCK (colecistocinina)-factor liberador, 2438
CCL11 (eotaxina), 1962, 1962*f*, 2462*c*
CCL17 (quimiocina del timo y de activación regulada), 1962, 1962*f*, 2463*c*
CCL17 (TARC), 1962, 1962*f*, 2462*c*
CCL2, gen, 1418*c*, 1421
CCL22 (MDC), 1962, 1962*f*, 2462*c*
CCL22, 1962, 1962*f*, 2463*c*
CCL3, gen, 1418*c*, 1421
CCL3L1, gen, 1418*c*
CCL4L, gen, 1418*c*
CCL5, gen, 1418*c*
CCND1, mutaciones en el gen, 453*c*, 580*c*
CCNE1, mutaciones en el gen, 580
CCNU (lomustina), 487*c*, 645
CCR1, 2463*c*
CCR5, receptor
infección por VIH
ciclo de replicación viral, 1394, 1397*f*
patogenia, 402, 867*c*, 868, 870, 1414, 1414*f*, 1417, 2479-2480
susceptibilidad y respuesta, 1417, 1418*c*, 1419*c*, 1420*f*
ligandos, tipos de células, relación con enfermedades, 2463*c*
respuesta Maraviroc, 432*c*, 1417
CCR10, 2463*c*
CCR2, 1418*c*, 1420*f*, 2463*c*
CCR3, 1420*f*, 1962, 2463*c*
CCR4, 2463*c*
CCR6, 2463*c*
CCR6, mutaciones en el gen, 2260*c*
CCR7, 2463*c*
CCR8, 2463*c*
CCR9, 2463*c*
CCRL2, 1420, 1421
CD (conglomerados de diferenciación)
clasificación, antígenos de diferenciación de los linfocitos humanos, 2451, 2453-2454*c*
CD4+, linfocitos T
apoyo nutricional, 2322*c*
arteritis de células gigantes, 2584
artritis reumatoide, 2533*f*, 2534
definición, 2451
enfermedad relacionada con IgG4, 2610
epigenéticos, 3476
espondilitis anquilosante, 2565
funciones, 2467
infección por
HBV, 2353
HCV, 2354
T. gondii, 1611
M. tuberculosis, 1241
micobacterias no tuberculosas, 1267
infección por VIH
competencia inmunitaria, 1427, 1428*f*
disfunción y agotamiento, 1405, 1409, 1414-1415
efectos, 1405
eventos, 1408*f*
invasión viral, 1394, 1396*f*, 1407
VIH específico, 1423
inmunidad de adaptación, 2459*f*, 2471
inmunidad frente a los abscesos, 956
leucemia linfocítica crónica, 765
linfocito, 1961, 2452
modelos, 2452
rechazo de trasplante, 2127-2128, 2128*f*
respuesta a infecciones virales, 1332
CD8+, linfocitos T
definición, 2451
epigenéticas, 3476
EPOC, 1991
espondilitis anquilosante, 2565
infección por
HBC, 2353
HCV, 2354
L. monocytogenes, 1101

Biblioteca Médica Virtual

M. tuberculosis, 1241
T. gondii, 1611
VIH, 1407, 1415-1416, 1423-1424
inmunidad adaptativa, 2459*f*
rechazo de trasplante, 2127-2128, 2128*f*
respuesta a infecciones virales, 1332
CD14 (receptor de LPS), 871-872, 2453*c*, 2454
CD152 (CTLA-4), 2454*c*
CD154 (CD40L), 2454*c*
CD16 (FcγRIIIa), 2453*c*, 2457
CD18, mutaciones del gen, 399
CD19 (B4), 762, 762*c*, 776, 2453*c*, 3378
CD1a (T6, HTA-1), 2453*c*
CD1b, 2453*c*
CD1c, 2453*c*
CD1d, 2453*c*
CD2 (T12, LFA-2), 2453*c*
CD20 (B1), 497*c*, 762, 762*c*, 2453*c*
CD21 (B2, C2, EBV-R, C3dR), 2453*c*
CD22 (BL-CAM), 762, 762*c*, 2453*c*
CD23 (FcεRII), 2453*c*
CD25, deficiencia, 2497
CD25, marcador tumoral, 441
CD279 (PD-1), 2454*c*, 2476*c*
CD28, 2453*c*
CD3 (T3, Leu-4), 2453*c*
CD30, marcador tumoral, 441*c*
CD32 (FcγRII), 2453*c*
CD34 anticuerpos, 817
CD38, 497*c*, 764
CD4 (T4, Leu-3), 2453*c*
CD4, antígeno de superficie, 1394, 1397*f*
CD4+, linfocitopenia T, idiopático, 1451
CD40, 2453*c*
CD40, antígeno de superficie, 840
CD40, deficiencia, 398, 2494
CD40, ligando, 840, 2494
CD45, (LCA, T200, B220), 2453*c*
CD45RA, 2453*c*
CD45RB, 2453*c*
CD45RC, 2453*c*
CD45RO, 2453*c*
CD52, 497, 497*c*
CD56, 538, 2457
CD64 (FcγRI), 2454*c*
CD7 (cd7), 2453*c*
CD8 (T8, Leu-2), 2453*c*
CD80 (B7-1, BB1), 2454*c*
CD86 (B7-2, B70), 2454*c*
CD89 (FCaR), 2454*c*
CD95 (APO-1, Fas), 2454*c*, 2476*c*
CDC. *Véase* Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
CDC73, mutaciones del gen, 2751
CDCA (ácido quenodesoxicólico), 2423 **I-35**
CDH1, mutaciones del gen, 456*c*, 569, 621
CDI. *Véase* Enfermedades relacionadas con *Clostridium difficile* (CDI)
CDK4, mutaciones del gen, 524
CDKN2A, mutaciones del gen
adenocarcinoma gástrico, 568*f*
cáncer
cutáneo, 374
pancreático, 591*c*, 592
pulmonar, 539
vejiga, 621
diferenciación epigenética, 3473
melanoma familiar, 456*c*, 524
CDNKIB, mutaciones del gen, 2747*c*, 2754
CDX-2, carcinoma primario de origen desconocido, 659, 659*c*
CEA (antígeno carcinoembrionario), 441*c*, 577, 594
CEAP, clasificación, insuficiencia venosa crónica, 1932, 1932*c*
Cebado, células T, 498-499
CEBPA, mutaciones del gen, 741, 742, 742*c*
Cecitis (enterocolitis neutropénica), 521-522, 521*f*, 1221
CECR1, mutaciones del gen, 2613-2614
Cefaclor, 349, 1052
Cefadroxilo, 1052
Cefalea, 85, 3096
absceso cerebral, 1014
abuso de fármacos, 87
acidosis respiratoria, 323
aguda, inicio reciente, 86, 86*c*, 2084
anatomía y fisiología, 85-86
arteritis de células gigantes, 86, 2584
clasificación, 3097*c*
crónica diaria, 87, 87*c*, 3103
de trueno, 2084, 3107
depresión, 86
después de lesiones traumáticas craneoencefálicas, 3186, 3187
ejercicio, 85*c*, 3106
embarazo, 3441
enfermedad de montaña aguda, 3334
glaucoma, 87
hemicránea, continua, 87*c*, 3106
paroxística, 85, 87*c*, 3104*c*, 3105
hemorragia subaracnoidea, 85*c*, 86, 2084
hípnica, 3107
lupus eritematoso sistémico, 2520
medidas primarias y tratamiento, 89
meningitis, 86
migraña. *Véase* Migraña
nueva diaria y persistente, 88
cefalea por disminución del volumen de LCR, 88, 88*f*
cefalea por mayor presión de LCR, 88-89
diagnóstico diferencial, 88*c*
manifestaciones clínicas, 88, 3107
postraumática, 89
tratamiento, 89, 3107
numular, 3107
papiledema, 185
por frío, 3107
presión externa, 3107
primaria, 85, 85*c*, 86, 3097
con tos, 3106
de esfuerzo, 3106
en trueno, 3107
relacionada con actividad sexual, 3106-3107
pulsátil primaria, 3107
racimo. *Véase* Cefalea en racimo
secundaria, 85, 85*c*, 86
síntomas, autonómicos, 85-86
que sugieren un trastorno primario grave, 86*c*
SUNCT/SUNA, 87*c*, 3104*c*, 3105
tensional, 85*c*, 3097*c*, 3103-3104
trastornos de hipoperfusión, 2081
tumor cerebral, 85*c*, 86, 643
Cefalexina
celulitis auricular, 211
dermatitis atópica, 330
embarazo y lactancia, 1047*c*
faringitis, 216*f*
impétigo, 1085
indicaciones, 1052
infecciones de piel/tejidos blandos por estreptococo, 865*c*
otitis externa, 211
profilaxis de endocarditis, 932*c*
Cefalosporinas
acciones, 1042, 1043*c*
artritis bacteriana no gonocócica, 941
efectos secundarios, 42, 342, 357, 363, 509, 1052
embarazo y lactancia, 1047*c*
indicaciones, 1052
infecciones
estafilocócicas, 1078
gonocócicas, 1128
paciente con cáncer, 509
resistencia
Acinetobacter sp., 1160
bacterias gramnegativas, 1148
E. coli, 1148
infecciones gonocócicas, 1124
Klebsiella, 1155
mecanismos, 1043*c*, 1058*c*, 1059
S. pneumoniae, 1001
Salmonella, 1178
sensibilidad cruzada, 384
Cefazolina
celulitis, 211, 938*c*
endocarditis infecciosa, 928*c*, 932*c*
indicaciones, 1050*c*, 1052, 1056*c*
infecciones
estafilocócicas, 1079*c*
intraabdominales, 865*c*
profiláctica, 1056*c*
resistencia, 1050*c*
Cefamandol, 1052
Cefdinir, 213*c*, 1052
Cefepima
efectos secundarios, 1052
indicaciones, 1050*c*, 1052
infecciones intraabdominales, 865*c*
infecciones por
bacterias gramnegativas, 1148
Citrobacter, 1157
Enterobacter, 1156
P. aeruginosa, 913*c*, 1169*c*
meningitis, 1000*c*, 1001, 1002*c*
neumonía
extrahospitalaria, 913*c*
hospitalaria, 865*c*, 917*c*
neutropenia febril, 509
osteomielitis, 946*c*
resistencia, 1050*c*, 1059
septicemia y choque séptico, 865*c*, 879*c*, 2051*c*
Cefixima, 1047*c*, 1052, 1128*c*
Cefoperazona, 1052
Cefotaxima
artritis bacteriana no gonocócica, 941
endocarditis infecciosa, 927
enfermedad de Lyme, 1302, 1302*f*
epiglotitis, 218, 1131
indicaciones, 1052
infecciones
gonocócicas, 1128*c*
intraabdominales, 865*c*
meningocócicas, 1119
neumocócicas, 1069-1070
leptospirosis, 1294*c*
meningitis, 1000*c*, 1001, 1002, 1002*c*, 1069, 1131
neumonía extrahospitalaria, 865*c*, 913*c*
peritonitis, 285, 953
yersiniosis, 1208
Cefotetán
enfermedad pélvica inflamatoria, 986-987, 986*c*
indicaciones, 1050*c*, 1052
profiláctica, 1056*c*
resistencia, 1050*c*, 1148, 1235
Cefoxitina
enfermedad pélvica inflamatoria, 986-987, 986*c*
gangrena gaseosa, 938*c*, 1110*c*
indicaciones, 1050*c*, 1052
infecciones
anaerobios, 1235
gonocócicas, 1128*c*

Biblioteca Médica Virtual

heridas por mordedura, 1021, 1021*c*
intraabdominales, 865*c*
micobacterianas no tuberculosas, 1279
piel y tejidos blandos, 939
peritonitis, 954
profiláctica, 1056*c*
resistencia, 1050*c*, 1148, 1235
Cefpiroma, 1052
Cefpodoxima, 913*c*, 1047*c*, 1052
Cefprozil, 1052
Ceftarolina
acciones, 1080
endocarditis infecciosa, 929
indicaciones, 1050, 1052
infecciones por MRSA, 1079*c*, 1080
resistencia, 1050*c*, 1059-1060
Ceftazidima
artritis bacteriana no gonocócica, 941
indicaciones, 1050*c*, 1052
infecciones
intraabdominales, 865*c*
por *P. aeruginosa*, 1169*c*
melioidosis, 1169*c*
meningitis, 1000*c*
neumonía hospitalaria, 865*c*, 917*c*
neutropenia febril, 499, 509, 1169*c*
osteomielitis, 946*c*
otitis externa, 212
resistencia, 1050*c*
Ceftazidima-avibactam, 1050*c*, 1052
Ceftizoxima, 1128*c*, 1223*c*
Ceftolozano-tazobactam, 1050*c*, 1052
Ceftriaxona
absceso epidural, 865*c*, 879*c*
actinomicosis, 1223*c*
artritis bacteriana no gonocócica, 941
chancro, 989*c*, 1131
donovanosis, 1215
embarazo y lactancia, 1047*c*
endocarditis infecciosa, 865*c*, 879*c*
Bartonella, 929*c*
enterococo, 927
estafilococo, 927
estreptococo, 928*c*
HACEK, 928*c*, 1135, 1135*c*
endocarditis por *Bartonella*, 1211*c*
enfermedad
de Lyme, 942, 1302, 1302*f*
de Whipple, 1226
inflamatoria pélvica, 986C
epididimitis, 980
epiglotitis, 218, 1131
fiebre
entérica, 11761
recurrente, 1297*f*
indicaciones, 1050*c*
infecciones
enterocócicas, 1093*c*, 1094
gonocócicas, 941, 980, 1128-1129, 1128*c*
intraabdominales, 865*c*
intracraneales, 879*c*
meningocócicas, 1119
neumocócicas, 1069-1070
no tifoidea por *Salmonella*, 1179*c*
Nocardia, 1219
profundas del cuello, 218
Shigella, 1183*c*
interacciones farmacológicas, 1049*c*
leptospirosis, 1294*c*
meningitis, 865*c*, 879*c*, 1000*c*, 1001, 1002, 1002*c*, 1069, 1131
neumonía
adquirida en hospital, 917*c*
extrahospitalaria, 865*c*, 913*c*
osteomielitis, 946*c*, 947*c*
otitis media, 213*c*
peritonitis, 953, 954
proctitis, 990
profiláctica, 932*c*, 1002
profilaxis meningocócica, 1122
púrpura fulminante, 879*c*
resistencia, 980*f*, 1050*c*, 1178
septicemia después de esplenectomía, 879*c*
septicemia/choque séptico, 2051*c*
sífilis, 1285
usos empíricos, 865*c*, 879*c*
Cefuroxima
embarazo y lactancia, 1047*c*
enfermedad de Lyme, 1302, 1302*f*
epiglotitis, 218
indicaciones, 1052
infecciones
heridas por mordedura, 1021
intraabdominales, 865*c*
neumonía extrahospitalaria, 913*c*
otitis media, 213*c*
Ceguera. *Véase* Pérdida visual
de los ríos. *Véase Onchocerca volvulus*/oncocercosis
Celdas de cambio, 389, 390*f*
Celecoxib
dolor, 68-69, 69*c*
efectos secundarios, 68-69
gota, 2632
interacciones farmacológicas, 426
osteoartritis, 2630
síndromes de poliposis, 573
variantes genéticas y respuestas, 431*c*
Celiaca, enfermedad (enteropatía sensible al gluten), **2251**
absorción deficiente de cobalamina, 705
complicaciones, 2253, 2759, 2779
consideraciones genéticas, 2253, 2486*c*, 2487, 2758*c*
deficiencia de
vitamina A, 2315
vitamina K, 2317
diagnóstico, 2252*c*, 2253
biopsias de mucosa de intestino delgado, 2251, 2251*c*, 2252*f*, 2253
endoscópica, 2206*f*
prueba de anticuerpo contra tTg, 2758-2759
radiografía con bario, 2250*f*
enfermedades relacionadas, 2253
APS-2, 2757*c*, 2758, 2758*c*
dermatitis herpetiforme, 358-359, 2253
diabetes, 2253
etiología, 2252-2253
factores ambientales, 2251
incidencia, 265, 2251
inmunología, 2473*c*, 2474
linfoma de linfocitos T de tipo enteropático, 786
manifestaciones clínicas, 2251
ataxia, 3154
bucal, 220
diarrea, 265, 2251, 2253
neuropatía, 3214
patología, 265
refractario, 2253
restricción de gluten, 2253
tratamiento, 258, 267
Celular
lisis, en hipotermia, 3339
metabolismo, defectos genéticos, 1781*c*
necrosis, 2451
senescencia, 463, 469
transporte, 2091
Célula(s)
diana, 380, 382*f*, 389*f*
en lágrima, 383*f*
escamosas, carcinoma de
bucal, 220, 222*c*
cervical. *Véase* Cáncer cervical
consideraciones genéticas, 3473
cutáneo,
características clínicas, 326*c*, 530-531, 531*f*
consideraciones genéticas, 530
detección, 451
distribución, 328*f*
epidemiología, 530
evolución natural, 531
exposición solar, 374, 530
factores de riesgo, 530
fisiopatología, 530
infecciones, 502*c*
inhibidores BRAF, 529
prevención, 532
receptores de trasplante, 530
tratamiento, 532
endometrio. *Véase* Cáncer endometrial
esofágico, 566-567, 566*c*. *Véase también* Cáncer esofágico
nasales y sinusales, 209
primario de origen desconocido, 660*f*, 661
pulmonar, 538, 538*f*. *Véase también* Cáncer de pulmón
región de cabeza y cuello, 533. *Véase también* Cáncer de cabeza y cuello
vesicales, 620, 620*f*. *Véase también* Vejiga, cáncer de
germinativa, factor de la (SCF), 2461*c*
madre
autorregeneración, 681-682, 681*f*
cáncer. *Véase* Cáncer de células madre
división celular, 680
funciones, 679*f*, 680
hematopoyéticas, 679
imágenes, 3491
mesenquimáticas, 3050
mutaciones mtDNA, 3486
neurales, 3045-3046
pluripotenciales inducidas, 394, 3045-3046
quiescencia, 682
relacionado con cáncer, 682
sitio de nicho, 680
terapia de, 3488
ALS, 3049
aspectos éticos, 3491
cardiopatía isquémica, 3489-3490
degeneración macular relacionada con la edad, 3050
diabetes mellitus, 3490
enfermedad hepática, 3490-3491
estrategias, 3049-3050, 3488, 3488*f*
fuentes de células, 3045, 3488-3489
lesión de la médula espinal, 3049
PD, 3049, 3130
trastornos neurológicos, 3049-3050, 3490
transdiferenciación, 3489
mancha, 385
Reed-Sternberg, 780, 781*f*
renales, carcinoma de (RCC), 616
colestasis intrahepática, 281
consideraciones globales, 618
epidemiología, 616
esclerosis tuberosa, 616, 616*c*, 2155
estadificación, 617, 618*f*
manifestaciones clínicas, 617
metástasis, 649*c*
patología, 616-617, 617*c*
pronóstico de, 617, 618*f*
síndrome(s), de Von Hippel-Lindau, 616, 616*c*, 2155, 2754
paraneoplásicos, 617, 666
tratamiento, 493, 495*c*, 617-618

Biblioteca Médica Virtual

transicionales, carcinoma de. *Véase* Carcinoma urotelial
vasculares 1 (VCAM-1), molécula de adhesión de, 680, 1421, 2542, 2565
Células, basales, nevo, síndrome. *Véase* Gorlin, síndrome (síndrome de nevo de células basales)
cancerosas, inactividad, 485
claras, tumor, renal, 616, 616*c*, 617*c*. *Véase también* Células renales, carcinoma (RCC)
espumosas, 351
F, 690
granulosa juvenil, tumores, 640
inmunitarias, tratamientos mediados por, 498-499, 1240, 1422*c*, 1423-1424
intercaladas, 2093*f*, 2097
islotes, autoanticuerpos, 2855
madre pluripotentes inducidas, 3045-3046, 3489
mesangiales, 2089
polarizadas, 2091
Células de los islotes
adenoma, 570
pancreáticas, 2854
regeneración, 3490
trasplante, 2448
tumores. *Véase* Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)
Células epiteliales/epitelio
alta resistencia, 2096
encuentro con patógenos, 870, 870*f*
gástricas, 2220-2223
inmunidad adaptativa, 2457*c*
intestinales, 2244-2245
permeabilidad, 2091, 2472, 2474*f*
vía aérea, en asma, 1962
Células principales, 2223
Celulitis
A, baumannii, 1160
auricular, 211
bacterias anaerobias, 1233
clostridios, 1114
diagnóstico, 936
diferencial, 351
E. coli, 1151
estreptocócica, 936, 1085-1086
etiología, 935*c*, 936-937
fisiopatología, 933*f*, 936
H. influenzae, 1130
Nocardia, 1217, 1219*c*
paciente con cáncer, 504-505
periorbitaria, 190, 936
tratamiento, 938*c*, 1083*c*
Cemento, 219
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
guías para control de infecciones y supervisión, 1023, 1023*c*
Vaccines & Immunizations site, 887
Central
apnea, durante el sueño, 171, 2017-2018
cianosis, 236-237, 236*c*, 1667. *Véase también* Cianosis
fiebre, 2071
herniación transtentorial, 2069*f*, 2070
hipoventilación, síndrome, 2012
sensibilización, 65
sistema nervioso (SNC). *Véase* Sistema nervioso central (SNC)
Central, catéter venoso
choque, 2043
infecciones relacionadas. *Véase* Infecciones en el torrente sanguíneo relacionados con catéter
nutrición parenteral, 2329
síndrome de la vena cava superior, 511
Centrales, presiones venosas (CVP), 1668, 2028
Centro Nacional de Institutos Nacionales de Salud para Medicina Complementaria y Alternativa (NCCAM), 3466*c*
Centrómero, proteínas relacionadas con el, 2473*c*, 2550*c*
Cepacia, síndrome, 1169*c*, 1172
Cerebelar, degeneración/atrofia
caídas, 128
identificación de proteínas modificadoras de la enfermedad, 3517
paraneoplásico, 542, 672, 2474*c*
trastorno de la marcha, 144, 145*c*
trastornos por consumo de alcohol, 3279
Cerebelosa, ataxia
equilibrio, 145
etiología, 3154, 3154*c*
trastornos de la marcha, 144, 145*c*
hemorragia, 2073, 3092. *Véase también* Intracraneal, hemorragia
Cerebral(es), absceso, **1013**
bacteriano anaerobio, 1231
consideraciones globales, 1013
definición, 1013
diagnóstico, 1014, 1014*f*, 3034*f*
diferencial, 1014-1015
epidemiología, 1013
etiología, 879*c*, 1013, 1231
histopatología, 1013-1014
manifestaciones clínicas, 882, 1014
nocardia, 1217, 1217*f*, 1219
paciente con cáncer, 506, 506*c*
patogenia, 1013-1014
pronóstico, 1015
tratamiento, 865*c*, 879*c*, 1015
angiografía. *Véase también* Angiografía cerebral
angiopatía amiloide, 3092*c*, 3093, 3109
arteria(a), 3031*f*, 3070*f*. *Véase también* Arteria media cerebral
contusión, 3185, 3185*f*
edema, 2074
alturas elevadas, 235, **3333,** 3334*f*, 3334*c*
hemorragia subaracnoidea, 2085
hiponatremia, 300
flujo sanguíneo, 1894-1895, 1905, 2075, 2076*f*
hemisferios, 158*f*, 3070-3071*f*
isquemia, 3068, 3080*f*
muerte, 2030, 2073
parálisis, 144
pérdida de sal, 299
péptido natriurético. *Véase* Péptido natriurético de tipo B (BNP)
presión de perfusión, 2075
senos venosos, 1018, 1018*f*
tumores, **643**
a abordaje del paciente, 643
amnesia, 165
dolor de cabeza, 85*c*, 86, 643
esclerosis tuberosa, 649. *Véase también* Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)
hemorragia intracraneal, 3092*c*, 3093
imágenes, 643-644, 3036*f*
manifestaciones clínicas, 643, 644*c*
metastásicos, **649**
aumento de la presión intracraneal, 515
diagnóstico, 649-650, 650*f*
epidural. *Véase* Compresión medular, neoplásica
fuentes, 541, 649, 649*c*
leptomeníngeo, 650-651, 651*f*
tratamiento, 650
neurofibromatosis tipo 1, 649. *Véase también* Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
neurofibromatosis tipo 2, 649. *Véase también* Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
primario, **645**
extrínseco "benigno," 648
craneofaringiomas. *Véase* Craneofaringiomas
meningiomas. *Véase* Meningiomas
quistes coloides, 649
quistes dermoides, 649
quistes epidermoides, 649
schwannomas, 648. *Véase también* Schwannoma vestibular (neuroma)
tumores de la apófisis. *Véase* Tumores hipofisarios (adenomas)
tumores neuroepiteliales, 649
maligno intrínseco
astrocitomas. *Véase* Astrocitomas
ependimoma, 646-647
gangliomas, 647
gliomas del tronco encefálico, 647
gliosarcomas, 646
linfoma primario del sistema nervioso central. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
meduloblastomas, 648
oligodendroglioma, 646
tumores de la región pineal, 648
xantoastrocitomas pleomórficos, 647
patogenia, 644
síndromes genéticos asociados con, 645*c*
tratamiento, 644, 652-653, 653*c*
tumores de células germinales, 2673
Cerebritis, 1013, 1014
Cerebro
aspecto inferior, 3072*f*
biopsia, 156, 994
circulación posterior, 3072*f*
drenaje, 3397
estructuras linfáticas, 3041-3042
factor neurotrófico derivado del (BDNF), 3040, 3475
hemisferios cerebrales, 158*f*, 3070-3071*f*
medio, 3077*f*
metástasis, 515
Cerebrovascular, enfermedad, **3068**. *Véase también* Apoplejía
anomalías vasculares, 3092*c*, 3095
consideraciones generales, 3068, 3394*c*
convulsiones, 3055
definición, 3068
estudio del paciente, 3068-3069, 3069*f*
incidencia, 3068
muertes, 3394*c*
mujeres, 2824*f*
relacionada con demencia, 152-153, 153-154, 154*c*, 3118-3119
tipos, 3068
Cereza, angioma de, 326*c*
Ceritinib, 464, 465*c*, 551-552
Certolizumab
artritis enteropática, 2574
artritis reumatoide, 2537*c*, 2538
efectos secundarios, 335*c*, 402, 2272-2273, 2537*c*
espondilitis anquilosante, 2567
IBD, 2272
psoriasis/artritis psoriásica, 335*c*
Cerivastatina, 1558*c*
Ceruloplasmina, 2983, 2983*c*
Cerumen, tapón, 203
Cervical
adenopatía, 533, 534*f*, 661

Biblioteca Médica Virtual

angina, síndrome, 100
collarín, 101
columna
anomalía atlantoaxoidea en artritis reumatoide, 2528
enfermedad de los discos, 99-100, 100*c*
lesiones, 3173
traumatismo, 99
distonía, 3134
soplo venoso, 1674
Cervicouterina, ectopia, 984
Cervicitis mucopurulenta
C. trachomatis, 1319, 1321*c*
diagnóstico, 984, 1125
etiología, 978*c*, 984, 984*f*
gonococo, 1125
tratamiento, 984
Cervicouterio, cáncer, **640**
consideraciones generales, 1371
consideraciones genéticas, 640, 3362*f*
detección, 23, 25*c*, 449*c*, 450, 641, 1374, 3426*c*
embarazo, 3444*c*
epidemiología, 640, 1371
estadificación, 638*c*, 641, 641*f*
etiología, 640
factores de riesgo, 641
incidencia, 436, 439*c*, 640
infección por VIH, 1371, 1451
KIR, 2464*c*
manifestaciones clínicas, 641
muertes, 438*c*, 439*c*
prevención, 447, 640-641
pronóstico, 638*c*
riesgo de por vida, 23*c*
síndromes paraneoplásicos, 663*c*
tratamiento, 641
VPH. *Véase* Virus del papiloma humano (VPH) infección, cáncer cervicouterino
CESD (enfermedad por depósitos de ésteres de colesterilo; deficiencia de lipasa ácida lisosómica), 2896, 3006*c*, 3009
Cestodos/cestodos, infecciones, 1551-1552, 1621, **1641**
Diphyllobothrium latum (tenia del pescado), 705, 1552, 1555*c*, 1646
Echinococcus. Véase Equinococosis (hidatídica)
Hymenolepiasis diminuta, 1646
Hymenolepiasis nana (tenia), 863*c*, 1552, 1565, 1646
signos y síntomas por aparatos y sistemas, 1554-1555*c*
Taenia sp. *Véase Taenia*
Cetoacidosis
alcohólica, 299, 318
halitosis, 225
diabética. *Véase* cetoacidosis diabética (DKA)
náusea y vómito, 254
Cetólidos, 1043, 1043*c*, 1053, 1060, 1279. *Véase también* Telitromicina
Cetonuria, 2871
CETP (proteína de transferencia de ésteres de colesterilo), 2891, 2891*f*
Cetuximab
acción y blanco, 465*c*, 496, 497*c*
cáncer
cabeza y cuello, 536
colorrectal, 496, 497*c*, 577
carcinoma de células escamosas, 532
efectos secundarios, 522, 536, 577, 2506
enfermedad de Ménétrier, 2243
variantes genéticas y respuestas, 432*c*, 433
Cevimelina, 224, 2563, 2563*f*
CF. *Véase* Fibrosis quística (CF)
CFM (microscopia confocal de láser por fluorescencia), 1956
CFTR, mutaciones del gen
fibrosis quística, 432*c*, 870, 1986-1987, 1987*f*, 1988*f*, 3351*f*, 3357
pancreatitis, 2439, 2445
resistencia a la fiebre tifoidea, 869
resistencia al paludismo, 3365
tipos, 3357
CFTR, proteína
fibrosis quística, 1986, 1987*f*, 1989, 1990*c*
P. aeruginosa, 870, 870*f*, 1167
CGD. *Véase* Crónica, enfermedad granulomatosa (CGD)
CGRP (antipéptido relacionado con la calcitonina), 66, 2924
CHA_2DS_2-VASc, calificación, 3083, 3084*c*
Chagas, enfermedad (tripanosomiasis americana)
consideraciones generales, 1601, 1605
diagnóstico, 1602-1603, 1603*c*
diferencial, 2213
epidemiología, 1601
estadificación, 1603, 1603*c*, 1604*f*
estudio del paciente, 1602
infección por VIH, 1445
manifestaciones
cardiacas, 1553*c*, 1603, 1604*f*, 1728, 1728*c*, 1758, 1786
clínicas, 1602, 1603*c*
patología, 1602, 1602*f*
prevención, 1605
pronóstico, 1603*c*
relacionada con transfusión, 815, 1601
transmisión, 1601
tratamiento, 1562, 1565, 1603-1605, 1604*c*, 1786
Chagoma, 1603*c*
Chagres, virus de, 1494*c*
Chalazión, 181
Champúes contra la caspa, 333
Chancro, sífilis, 220, 221*c*, 1281, 1281*f*
Chancroide
consideraciones generales, 987-988
diagnóstico, 988-989, 1132
epidemiología, 987-988, 1132
etiología, 1131
infección por VIH, 1438
linfadenopatía, 412
manifestaciones clínicas, 936, 987*f*, 988*c*, 1132, 1132*f*
tratamiento, 989, 989*c*, 1132
Chandipura, virus de, 1495*c*, 1502
Chapare, virus de, 1492*c*
Charcot
articulación de (artropatía neuropática), 1263, 2641-2642, 2642*f*, 2642*c*
pie de, 951, 951*f*
tríada, 2200, 2430
Charcot-Leyden, cristales, 265, 402, 1535
Charcot-Marie-Tooth (CMT), enfermedad, **3208**
clasificación, 3208-3209, 3209*c*
consideraciones genéticas, 3209*c*, 3354
heterogeneidad fenotípica, 3357, 3358*c*
patogenia, 3043
CHARGE (coloboma ocular, atrasia de caonas, retardo de crecimiento y el desarrollo, anormalidades genitourinarias), síndrome, 2493
Charter on Medical Professionalism, 6
CHD. *Véase* Congénita, cardiopatía (CHD)
CHD7, deficiencia, 2493
CHD7, mutaciones en el gen, 2776, 2777*c*
Chédiak-Higashi, síndrome
defectos celulares o moleculares, 399, 400*c*, 2457
diagnóstico, 380, 385*f*, 400*c*, 401*f*
manifestaciones clínicas, 220, 399, 400*c*, 2497
tratamiento, 2313
CHEK2, mutaciones del gen, 3370
Cheyne-Stokes, respiración de
apnea del sueño central, 2016*f*, 2018
coma, 2072
enfermo terminal, 62, 63*c*
insuficiencia cardiaca, 1766
CHF (insuficiencia cardiaca congestiva). *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
Chiari, malformación de, 193, 3180, 3180*f*
Chikungunya, infección por virus
cambio climático, 904
epidemiología, 106, 109*c*, 900, 904, 992, 1498
manifestaciones clínicas, 106, 109*c*, 943, 1498
reservorios y vectores, 1491*c*, 1498
tratamiento, 1498
Child-Pugh, clasificación de hepatopatías, 582, 2337, 2337*c*
Child-Turcotte-Pugh (CTP), puntuación, 2416
Chile, 3410
Chilena rosada, tarántula, 3328
Chimpancé, reservorio de VIH, 1396
China, 3410-3411, 3411*f*
Chinches, 3330
CHIPS, 1073
Chlamydia sp., 1316-1317, 1316*f*, 1317*f*, 3385
Chlamydia pneumoniae, infecciones, 209, 1998
Chlamydia psittaci, 1323
Chlamydia trachomatis, 1317
infecciones
anorrectales, 989-990
artritis reactiva, 1318-1319, 2569
embarazo, 1320
enfermedad inflamatoria pélvica. *Véase* Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
genitourinarias, **1317**
cervicitis mucopurulenta, 1319
detección, 25*c*, 990, 1322
diagnóstico, 1320-1321, 1321*c*, 3494
epidemiología, 977, 1317-1318
epididimitis, 980, 1318
espectro, 1317
incidencia, 977
linfogranuloma venéreo. *Véase* Linfogranuloma venéreo
patogenia, 1317
proctitis, 1319
síndrome uretral en mujeres, 1320
tratamiento, 979-980, 979*c*, 1322
de pareja, 1322
uretritis, 979, 980, 1318
pacientes inmunodeprimidos, 507, 507*c*
perihepatitis, 1319-1320
prevención, 1322
recién nacidos, 1320, 1321*c*, 1322
tracoma, 182, 1322-1323
Chlamydophila pneumoniae, infecciones, **1323**
Choclo, virus, 1494*c*
Choose My Plate, 2308, 2308*c*
CHOP, régimen, 570, 775, 777
Choque
acercamiento al paciente, 2024-2025, 2025*f*
acidosis láctica, 318
antecedentes, 2041
cianosis, 235
clasificación, 2040-2041, 2040*c*
definición, 2039
distributiva, 2040, 2040*c*
ECG, 2042
ecocardiografía, 2042-2043
efectos en la concentración y respuesta farmacológicas, 424
etapas, 2041
exploración física, 2041-2042
fisiopatología, 1117, 2039

Biblioteca Médica Virtual

hipotensión, 2025
hipoxia, 235
indiferenciado, 2041
insuficiencia respiratoria, 2026-2027
mixto, 2040-2041
obstructivo, 2040, 2040*c*
pancreatitis aguda, 2439
séptico. *Véase* Sepsis/Choque séptico
tratamiento,
antibióticos, 2044
apoyo, con oxigenación y ventilación, 2044
vasopresor e inotrópico, 2043-2044
inicial, 2043
principios, 2041, 2041*c*
reanimación con volumen, 2043
ventilación mecánica, 2025-2026, 2026*f*
valoración de laboratorio, 2042-2043, 2042*c*
Cirugía, del paciente
apoyo nutricional especializado, 2331
asma, 1969
diabetes mellitus, 3451
hemorragia, 723
modificación de riesgos por medio de estrategias en el perioperatorio,
antagonistas β-adrenérgicos, 3449
antiagregantes plaquetarios orales, 3449
estatinas, 3449
inhibidores ACE, 3449
pulmonar, 3450-3451, 3450*c*
revascularización coronaria, 3447
profilaxis, de VTE, 1916, 1916*c*, 3451
para endocarditis infecciosa, 3451
valoración preoperatoria, 3446
anestésicos, 3450
cuestionario preoperatorio, 3447*c*
estado funcional, 3449*c*
paciente de riesgo intermedio a elevado, 3446
valoración del riesgo, cardiaco, 3446-3447, 3448*f*, 3449*f*, 3449*c*
pulmonar, 3450-3451, 3450*c*
torácica asistida con video, 1957
transesfenoidal
acromegalia, 2679
complicaciones de, 2672
síndrome de Cushing, 2682, 2727
tumores hipofisarios, 2671-2672, 2672*f*, 2683
Chrm1, 3039
CHRNA4, mutaciones del gen, 3053*c*
CHRNA5, mutaciones del gen, 3257
Chromobacterium violaceum, 1137
Chryseobacterium indologenes, infecciones, 1136, 1136*c*
Chryseobacterium meningosepticum, infecciones. *Véase Elizabethkingia meningoseptica*, infecciones
CHST14, mutaciones en el gen, 2973*c*, 2974
Churg-Strauss. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)
Chvostek, signo de, 314
Cianocobalamina, deficiencia de cobalamina, 707
c-IAP2, 2476*c*
CIAS1, mutaciones del gen, 402
Cianosis, **236**
central, 236-237, 236*c*, 1667
coma, 2071
corazón pulmonar, 1768
diagnóstico diferencial, 236
estudio del paciente, 237
etiología, 236*c*
fisiopatología, 236
grado, 236
hemoglobinopatía, 695
periférica (acrocianosis), 236*c*, 237, 1667
Cianuro, intoxicación
complicaciones, 2079
manifestaciones clínicas, 3311*c*
mecanismos, 235, 3311*c*
tratamiento, 3311*c*
Ciática, 99, 2620, 2620*f*
Ciclador rápido en trastorno bipolar, 3271
Cíclica, neutropenia, 104, 220, 398
Cíclico, 5′-monofosfato de guanosina (AMP cíclico), 103, 103*f*, 3088
Ciclina B1, 2473*c*
Ciclina, cinasas dependientes de, 462, 493
inhibidores, 462, 493
Ciclo celular
células cancerosas, 461-462, 461*c*
puntos de control, 455, 461-462
replicación del DNA, 3349-3350, 3350*f*
segregación de mtDNA, 3479
Ciclobenzaprina, 101, 3199, 3311*c*
Ciclobutano, dímeros de, 372
Ciclofosfamida
acciones, 486
cáncer
mamario, 561
pulmonar, 553
CLL, 768
efectos secundarios, 486, 487*c*, 562, 2521*c*, 2523, 2558, 2596*c*
cáncer de vejiga, 677, 2577
cardiovascular, 675, 1789
cistitis, 522, 677
cutánea, 346, 365
esterilidad, 677, 2138, 2779
insuficiencia ovárica, 2523
leucopenia, 2577
náusea y vómito, 501
neurológico, 516
principales, 2577*c*
pulmonar, 676
varones con infertilidad, 2779
enfermedad
de Behçet, 2590
trofoblástica gestacional, 643
esclerosis sistémica, 2558
feocromocitoma maligno, 2743
fotoalergia, 376
granulomatosis
eosinófila con poliangitis, 1975, 2582
con poliangitis, 2580
hepatotoxicidad, 2367
interacciones farmacológicas, 2521*c*
linfoma
de Burkitt, 775
gástrico, 570
miastenia grave, 3238
mieloma múltiple, 800*c*
miopatías inflamatorias, 2596*c*
MS, 3199
nefritis lúpica, 2138
pénfigo vulgar, 356
penfigoide
ampolloso, 358
de las mucosas, 359
púrpura trombocitopénica trombótica, 827
sarcoma de Ewing, 657
SLE, 2521*c*, 2523
vasculitis, 2577
Ciclooxigenasa (COX), 105, 2222, 2222*f*
inhibidores, 70, 105, 845*f*. *Véase también* Acetilsalicílico, ácido
Ciclooxigenasa 3 (COX-3), 105
Ciclopentolato, clorhidrato de, ojo rojo o doloroso, 181
Ciclopirox, 332, 1546
Cicloserina, 1277, 2313
Ciclosporina
acciones, 2128*c*, 2129, 2271, 2417
anemia aplásica, 728
angioedema, 2502
artritis psoriásica, 2573
contraindicaciones, 334
dermatitis atópica, 340*c*
efectos secundarios, 334*c*, 728, 2128*c*, 2271, 2417-2418, 2596*c*
cáncer cutáneo, 375
carcinogenicidad, 445*c*
convulsión, 3056*c*
convulsiones, 2271
dislipidemia, 2897*c*
estado de hiperperfusión, 2082, 2082*f*, 2082
gota, 2617*c*
hepático, 2370*c*
hipercalcemia, 310
hiperplasia gingival, 220
hipertensión, 1896*c*
hirsutismo, 365, 2800
miopatía, 2617*c*
nefrotoxicidad, 2129, 2157*c*, 2163, 2165, 2417-2418
neurológico, 516
osteoporosis, 2947
trombocitopenia, 826
enfermedad de Behçet, 2590
epidermólisis ampollosa adquirida, 359
fotoalergia, 377
glucoproteína P, 421*c*
IBD, 2271
inmunodepresión, trasplante
cardiaco, 1798*c*
hígado, 2417-2418
riñón, 2128*c*, 2129
interacciones farmacológicas, 421*c*
antagonistas de los conductos del calcio, 426
azitromicina, 1560*c*
azoles, 1558*c*
cloroquina, 1557*c*
digoxina, 425*c*
hierba de San Juan, 3465
metabolismo, 421*c*, 426
miastenia grave, 3238
miopatías inflamatorias, 2596*c*
psoriasis, 334, 334*c*, 340*c*
SJS/TEN, 368
SLE, 2524
urticaria, 2502
Ciclotímico, trastorno, 3271
CICN7, mutaciones del gen, 2963
Cidofovir
acciones, 996, 1340
efectos secundarios, 996, 1381, 1438, 2103
encefalitis por virus, 996
farmacología, 1340-1341
infección(es) por
CMV, 1034, 1335*c*, 1340-1341, 1365, 3179
HHV-6, 1034
HSV, 1353
profilaxis e infección por CMV, 1432*c*
CIDP (polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica), 3227*c*, **3230**
Ciempiés, picaduras, 3330
Ciencia y el arte de la medicina, 1
Cifoplastia, 2950
Cifoscoliosis, 96, 226, 228*c*, 2950
Cigarro electrónico, 3294
Ciguatera, intoxicación, 262, 3322-3323, 3322*c*
CIITA, 2482
Cilancetrón, 2282
Cilindros cerosos en orina, 294
Cilio, 2152*f*
Cilostazol, 1925

Biblioteca Médica Virtual

Cimetidina
acciones, 2095
efectos secundarios, 280, 824*c*, 1723*c*, 2229, 2617*c*
enfermedad por úlcera péptica, 2229, 2229*c*
gastrinoma, 2748
GERD, 258
interacciones farmacológicas, 425*c*
cloroquina, 1557*c*
difenilhidantoinato, 2229
inhibidores PDE-5, 2820
macrólidos, 1049*c*
mebendazol, 1558*c*
metronidazol, 1560*c*
praziquantel, 1566
quinidina, 1561*c*
quinina, 1567
teofilina, 2229
warfarina, 2229
premedicación por taxanos, 491
síndrome carcinoide, 605
Cinacalcet, 2116
Cinarizina, 3123
Cinasa 4 asociada a receptores de interleucina 1 (IRAK-4), 872, 1067
Cinasa vinculada con el receptor de citocina, 2653*c*
Cinasas, 463
CINCA (síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico), 2458*c*
Cininógeno de alto peso, deficiencia, 830*c*
Cintura/cadera, cociente, 2844
Ciprofloxacina
acciones, 1043*c*, 1044, 1054
artritis
bacteriana no gonocócica, 941
gonocócica, 941
chancro, 989*c*, 1132
cólera, 1189-1190
diarrea infecciosa, 264, 963*c*
efectos secundarios, 185, 1054, 1562*c*, 2367, 2369
fascitis necrosante, 938*c*
fiebre entérica, 1176*c*
fiebre Q, 1312
indicaciones, 1051*c*, 1054, 1562*c*
infecciones
heridas por mordedura, 938*c*, 1021, 1021
intraabdominales, 865*c*
no tifoideas por *Salmonella*, 1179*c*
pacientes con cáncer, 509
infecciones por
Aeromonas, 1135*c*, 1136
Bartonella, 1211*c*
Campylobacter, 1186
clostridios, 1110*c*
Legionella, 1141*c*
P. aeruginosa, 913*c*, 1169*c*
Shigella, 1182, 1183*c*
interacciones farmacológicas, 1562*c*
microbiota intestinal, 3383
neumonía
adquirida en el hospital, 917*c*
extrahospitalaria, 865*c*, 913*c*
neutropenia febril, 500
osteomielitis, 946*c*, 947*c*
otitis externa, 212
pericondritis, 211
pielonefritis, 975
profilaxis
bronquiectasia, 1985
infección por *Salmonella*, infección por VIH, 1432*c*
peritonitis, 954
plaga, 1206*c*
resistencia
Campylobacter sp., 1186
E. coli, 969
mecanismos, 1043*c*, 1058*c*, 1061
S. pneumoniae, 912
Salmonella, 1178
tasas, 1051*c*
septicemia y choque séptico, 2051*c*
tratamiento de plaga, 1204
tularemia, 1199
yersiniosis, 1208
Ciproheptadina
angioedema, 2502
efectos secundarios, 2370*c*
intoxicación, 3308*c*
prevención de la migraña, 3103
síndrome
carcinoide, 605
de Cushing, 2682
de serotonina, 3313*c*
de vómito cíclico, 256
urticaria, 2502
Ciproterona, acetato de
efectos secundarios, 2802, 2834
hirsutismo, 2802
síndrome de ovarios poliquísticos, 2797
tratamiento de privación de andrógenos, 2834
Ciraparantag, 856
Circadiana, fase, 3505*c*
Circadiano
ciclo, 2659
marcapasos, 175
periodo, 3505*c*
ritmo, 168-169, 177, 2720, 2720*f*, 3505*c*
sistema
desfase horario, 175-176, 3507-3510, 3508*c*, 3509*c*, 3511*f*
evolución y estructura, 3504
sincronización y medición, 3507
Circinada, balanitis, 2570
Circonio, 352
Circulantes, precursores endoteliales, 475*f*
Circuncisión, riesgo de infección por VIH, 1400, 1462-1463
Cirrosis
alcohólica, 2405-2407, 2406*f*, 2422. *Véase también* Alcohólica, hepatopatía
biliar, 2407. *Véase también* Colangitis biliar primaria (PBC)
carcinoma hepatocelular, 578-579
cardiaca, 2409
complicaciones, **2409,** 2410*c*
anomalías hematológicas, 2414
ascitis. *Véase* Ascitis
coagulopatía, 2414
desnutrición, 2414
encefalopatía. *Véase* Encefalopatía, hepática
esplenomegalia, 2411
hiperesplenismo, 2411
hipertensión portal. *Véase* Hipertensión portal
lesión renal aguda, 2101, 2109
osteopatía, 2414
peritonitis bacteriana espontánea, 2412-2413
síndrome hepatorrenal, 2101, 2109, 2413
consideraciones generales, 2407
criptógena frente a hepatitis autoinmunitaria, 2397
déficit de antitripsina α_1, 2409
definición, 2375, 2405
disfunción telomérica, 3467, 3469, 3470*f*
enfermedad de Wilson, 2409
estadificación, 2337-2338, 2337*c*
etiología, 2405, 2405*c*
exploración física, 279, 2334
fibrosis quística, 2409
hemocromatosis, 2409, 2980
hepatitis
autoinmunitaria, 2407
crónica, 2362. *Véase también* Hepatitis
infección por HBV, 2376, 2407
infección por HCV, 2386, 2407
Laennec, 279
manifestaciones clínicas, 2405
ascitis, 283, 283*f*
atrofia testicular, 2779
cianosis, 236
derrame pleural, 2007
diarrea, 265
edema, 239, 239*c*
esplenomegalia, 415
ginecomastia, 2779
hipocratismo, 237
hiponatremia, 299
ictericia, 279
várices esofágicas, 272
marcadores tumorales, 441*c*
NAFLD/NASH, 2402, 2407
patogenia, 283
patología, 2405
posnecrosis frente a hepatitis autoinmunitaria, 2397
recurrente, después del trasplante de hígado, 2420-2421
trasplante de hígado, 2414*c*, 2415
trastornos de la coagulación, 837
tratamiento, 2338
viajes a grandes alturas, 3338
Cisaprida, 425*c*
Cisatracurio, 2083
Cisgénero, 2836*c*
Cisplatino
acción, 490
cáncer
cabeza y cuello, 534-536
cervical metastásico, 641
cuello uterino, 641
gástrico, 570
pulmonar, 548*c*, 549, 550, 550*c*
testicular, 633, 634-635*f*, 635-636
vejiga, 622, 623
carcinoma
células escamosas, 532
hepatocelular, 585
primario de origen desconocido, 661
colangiocarcinoma, 590
efectos secundarios, 487*c*, 490, 636
cardiotoxicidad, 1689
disfunción gonadal, 501, 636
encefalopatía, 2082*c*
enterocolitis neutropénica, 521
fenómeno de Raynaud, 490, 1929
hipoacusia, 202, 676
náusea y vómito, 442, 490, 501
nefrotoxidad, 677, 2103
neurológicos, 516, 652-653, 653*c*, 676, 3217*c*
síndrome hemolítico urémico, 519
tardíos, 637
trastornos electrolíticos, 305, 490
enfermedad trofoblástica gestacional, 643
melanoma, 529
osteosarcoma, 655
tumores
glándulas salivales, 536
ováricos de células germinales, 640
Cistatina B, 3053*c*
Cistatina C, 290-291
Cistationina
sintetasa, 701*f*, 702
trastornos del metabolismo, 3016*c*

Biblioteca Médica Virtual

Cistationinuria, 3016*c*
Cisteamina, 3023
Cistectomía, cáncer de vejiga, 622, 622*c*
Cisteinilo-leucotrienos, 1966
Cisticercosis
  diagnóstico, 1643
  etiología, 1015
  manifestaciones clínicas, 936, 1642
  meningitis crónica, 1009*c*
  neurológica. *Véase* Neurocisticercosis
  tratamiento, 1556, 1644
Cístico, muñón del conducto, síndrome, 2429
Cistina
  cálculos de, 2169, 2171*f*, 2172. *Véanse también* Cistinuria; Nefrolitiasis
  trastornos del metabolismo, 3016*c*
Cistinosis, 3016*c*, 3021, 3023
Cistinuria
  consideraciones genéticas, 2094*c*, 2095, 3021*c*, 3022
  diferente del tipo I, 2094*c*
  manifestaciones clínicas, 2169, 2249, 3021*c*, 3022
  tipo I, 2094*c*
  tratamiento, 3022
Cistitis. *Véase también* Vías urinarias, infecciones (UTI)
  alcalina, 1099
  bacteriana, 285
  definición, 969
  diagnóstico, 971-973, 972*f*
  E. coli, 285, 1150
  epidemiología, 969
  hematuria, 294
  hemorrágica, 522, 818
  inducida por quimioterapia, 486
  intersticial, **285**
  intersticial/dolor vesical, síndrome, 285
  manifestaciones clínicas, 285, 970-971
  pronóstico, 976
  recurrente, 976, 1056*c*
  transmisión sexual, 978*c*
  tratamiento, 285, 974-975, 974*c*
  varones, 973
Cistopatía diabética, 2880
Cistoscopia, 288, 631
Cistouretrografía por micción, 2174, 2175
Citalopram
  depresión, 56, 3264*c*, 3270
  efectos secundarios, 3161*c*, 3264*c*, 3270
  síndrome de colon irritable, 2281
  variantes genéticas y respuestas, 431*c*
Citarabina
  acciones, 744
  AML, 744, 745
  efectos secundarios, 365, 653*c*, 744, 2082*c*, 3217*c*
  linfoma
    de células del manto, 778
    primario del sistema nervioso central, 647
  meningitis neoplásica, 516
Citidindesaminasa, 497
Citoadherencia, 1577
Citocina(s), **2459**
  actividad biológica, 2460-2463*c*
  apoyo nutricional, 2322*c*
  asma, 1962
  deficiencia de señalización, SCID, 2493
  definición, 2451
  enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, 2473*c*, 2476*c*, 2479
  expresión, 2499-2500
  familias estructurales, 2464*c*
  fuentes y objetivos, 2460-2463*c*
  hipotiroidismo autoinmunitario, 2700
  inhibidores, 2456, 2479. *Véase también* Inhibidores de factor α de necrosis tumoral (TNF-α)
  oftalmopatía asociada a la tiroides, 2703
  pirógenos, 103, 103*f*
  producción en el SNC, 103
  proinflamatoria
    anemia, 688, 688*f*
    asma, 1962
    infección por VIH, 1413
    respuesta del hospedador a los patógenos, 876, 2474-2475
    síndrome metabólico, 2906
    vías de señalización celular, 871
  receptores, 2460-2463*c*, 2465-2466, 2655*f*, 2656-2657. *Véase también* Receptores específicos
  síndrome de liberación de, 519
  síntesis de hormonas tiroideas, 2694
  sistema inmunitario innato, 2454, 2454*c*
  tratamiento con, 505, 510
Citocromo, B5 (CYB5A), 2765
    reductasa, deficiencia, 713*c*
  c oxidasa, 469, 3144*c*
    deficiencia, 3480, 3481*f*
  oxidasa, inhibidores, 3311*c*
  P450, monooxigenasa, 421
Citoesqueleto, proteínas del, 1780, 1781*c*
Citogenético, análisis, 3359*c*, 3367
Citogenómico, análisis, 3359*c*. *Véase también* Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
Citolíticos, linfocitos T. *Véase* Linfocitos citolíticos naturales (NK-T)
Citomegalovirus (CMV), 873, 1328, 1333, 1361-1362
  infecciones, **1361**
    aloinjerto pulmonar, 2022
    congénito, 1362-1363, 1362*c*, 3445
    diagnóstico, 1364
      diferencial, 1361*c*
    diarrea, 261
    embarazo, 3445
    epidemiología, 1362
    esofagitis, 2203*f*, 2218
    faringitis, 214
    infección por VIH, 1362*c*, 1363, 1432*c*, 1433*f*, 1435-1436, 1447
    injerto contra huésped, 1033
    linfadenopatía, 412
    manifestaciones cutáneas, 348
    mononucleosis, 1363
    náusea y vómito, 254
    neumonía, 863, 1381
    neuropatía, 3215
    paciente con cáncer, 507, 507*c*, 510
    patogenia, 1362
    patología, 1362
    perinatal, 1363
    prevención, 1364
    proctitis frente a IBD, 2267
    reactivación en síndrome de hipersensibilidad inducido, 367
  receptor de trasplante
    cerebro, 2082
    fisiopatología, 1033, 1038
    herpesvirus, 1038-1039
    HSCT, 1032*c*, 1033-1034, 1033*c*, 1362, 1363*c*
    profilaxis, 820, 820*c*, 1341, 1362*c*, 2130-2131
    sitios, 1036*c*
    trasplante de órgano sólido, 1036-1039, 1362*c*, 1363
    tratamiento, 1033-1034, 1038, 1362*c*, 2022, 2130-2131
  retinitis, **1342**, 1363, 1364-1365, 1364*f*, 1447
  transmitida por transfusión, 815, 1364
  tratamiento, 1335*c*, 1341-1342, 1364-1365, 1381, 3179
  inmunoglobulina, 1364
Citopenia refractaria con displasia de múltiples líneas, 730*c*
Citoplásmicos, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA), 2513, 2575, 3231
Citoqueratinas (CK)
  cáncer pulmonar, 539
  carcinoma primario de origen desconocido, 659, 659*f*, 659*c*
Citosina, 3348, 3354*f*
  arabinósido de, 520
    acciones, 491
    ALL, 761*f*
    efectos secundarios, 488*c*, 491, 501, 520, 675*c*, 708
    interacciones farmacológicas, 488*c*
    leucemia en el SNC, 761
Citotóxico, edema, 2074
Citrato
  transfusiones, 815
  urinario, 2169, 2172
Citrobacter sp., infecciones, 504*c*, 969, 1157
Citrulina, 3022, 3486
Citrulinemia tipo 1, 3020
Citrulinemia tipo 2 (deficiencia de citrina), 3017*c*, 3021*c*, 3022
CJD. *Véase* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD)
CK. *Véase* Citoqueratinas (CK)
CK. *Véase* Creatina cinasa (CK)
CKD. *Véase* Crónicas, nefropatías (CKD)
CKD-EPI-eGFR, 290
c-kit, 2499, 2500
  mutaciones, 432*c*, 529, 570, 654
Cladophialophora, 1543
Cladribina, 744, 784, 802, 2509
CLAH (hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea), 2734*c*
Claritromicina
  acciones, 1043, 1043*c*, 1053, 1279
  efectos secundarios, 1053, 1279
  embarazo y lactancia, 1047*c*
  erradicación del *H. pylori*, 1166*c*, 2232*c*, 2233*c*, 2234
  indicaciones, 1051*c*, 1053
  infección(es)
    Bartonella en infección de VIH, 1432*c*
    Legionella, 1141*c*
    MAC profilaxis en infección por VIH, 1431*c*
    micobacterianas no tuberculosas, 1279
    neumocócicas, 1070
  interacciones farmacológicas, 425*c*, 1053, 1279, 1558*c*, 2633
  neumonía extrahospitalaria, 913*c*
  profilaxis de endocarditis, 932*c*
  resistencia, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1166, 2232
  tos ferina, 1145*c*
Clasificación HEART, 80*f*
Clasification Barcelona-Clinic-Liver Cancer (BCLC), 582-583, 583*c*
Clasismo, 41
Claude, síndrome, 191, 3072*f*, 3073
Claudicación
  exploración física, 1670, 1671*f*
  intermitente, 1895, 1923. *Véase también* Periférica, enfermedad arterial
  neurógena, 94
  oclusión aórtica, 1921
  tromboangitis obliterante, 1926

Biblioteca Médica Virtual

Claudina, cáncer de mama bajo de, 558
Claustrofobia, 3265
Clave, células, 981, 983, 983*f*
Clavulanato, 1059. *Véase también* Ampicilina con clavulanato
Clavulánico, ácido, 280
CLCN1, mutaciones del gen, 3252
CLCN5, mutaciones del gen, 2096, 2914
CLDN16, mutaciones del gen, 2096
Cleidocraneal, displasia, 2910
Clemastina, 3040
Clembuterol, 3289
Climático, cambio, **900**
  adaptación, 908
  desplazamiento de la población, 906
  enfermedad de Lyme, 905, 906*f*
  enfermedades transmitidas por
    agua, 905-906, 907*f*
    vectores, 903-905, 905*f*, 906*f*
  fenómenos de El Niño, 902-903, 903*f*, 905-906, 908*f*
  gases con efecto invernadero, 901, 901*f*, 901*c*
  generalidades, 900-903, 901*f*
  huracanes, 902
  infecciones por arbovirus, 904-905
  migración y conflictos poblacionales, 903
  mitigación, 908
  niveles del mar, 902
  patrones de precipitación, 902
  promedio global de las temperaturas, 901-902
Clindamicina
  abscesos pulmonares, 920-921
  acciones, 1043, 1043*c*, 1054
  acné vulgar, 337
  actinomicosis, 1223*c*
  angina de Vincent, 216
  celulitis, 938*c*, 939
  efectos secundarios, 1048*c*, 1054, 1550*c*, 1559*c*, 2370*c*
  embarazo y lactancia, 1047*c*, 1559*c*
  enfermedad de Lemierre, 218
  enfermedad inflamatoria pélvica, 987
  faríngeo asintomático transporte de GAS, 1084
  faringitis, 216*f*
  fascitis necrosante, 879*c*, 938*c*
  gangrena gaseosa, 938*c*, 1110*c*
  indicaciones, 1051*c*, 1054, 1559*c*
  infecciones
    anaerobios, 1235
    heridas por mordedura, 938*c*, 1021, 1021*c*
    MRSA, 330, 1079*c*
    piel y tejidos blandos, 865*c*, 939, 1079*c*
    profundas del cuello, 218
  infecciones por
    Babesia, 879*c*, 1593-1594, 1593*c*
    Capnocytophaga, 1135
    clostridios, 1110*c*, 1113
    M. hominis, 1038
  mionecrosis por clostridios, 879*c*
  neumonía neumocócica, 1070
  osteomielitis, 946*c*, 947*c*
  otitis media, 213*c*
  PCP, 1550*c*
  profiláctica, 1056*c*
  profilaxis
    endocarditis, 932*c*
    toxoplasmosis en infección por VIH, 1431*c*
  resistencia
    bacterias anaerobias, 1235
    estreptococos de grupo A, 1087
    inducida, 330
    mecanismos, 1043*c*, 1058*c*, 1060
    prevalencia, 1051*c*
  síndrome de choque tóxico, 879*c*, 1081, 1083*c*, 1087
  toxoplasmosis del SNC, 1016
  tratamiento contra paludismo, 1585*c*
  vaginosis bacteriana, 982*c*, 983
Clínica(s)
  incertidumbre, 39-40
  investigación clínica. *Véase* Investigación
  habilidades, 1-3
  pruebas de laboratorio
    ancianos, 3424-3425
    baterías, 2
    curva de características operativas del receptor, 17-18, 17*f*
    genéticos. *Véase* Estudios genéticos
    precisión, 17, 17*c*
    sensibilidad y especificidad, 17, 17*c*, 447, 447*c*
    uso de la valoración del médico, 2-3
    valor predictivo, 18, 447, 447*c*
Clinical Evidence (directorio), 21*c*
Clínico(s), estudios, 21, 433, 2369
  razonamiento, **13**
    atajo cognitivo, 14-15
    diagnóstico frente a tratamiento, 16
    estilo de la práctica, 16
    experiencia clínica, 13-14
    herramientas de apoyo para la toma de decisiones, 20
    incentivos económicos, 16-17
    influencias, 16-17
    interpretación y prueba diagnóstica, 18-20. *Véase también* Clínicas, pruebas de laboratorio
    intuitivo frente a analítico, 14-15
    medicina basada en evidencias, 20-21
    modelo hipotético-deductivo, 15
    patrón de reconocimiento, 14
    práctica, 16
CLIP, puntuación, carcinoma hepatocelular, 583-584
Clítoris
  congestión del, 2822
  dispositivo de vacío para, 2823
CLL (leucemia linfocítica crónica), 763
  puntos finales en pacientes con, y diversas anomalías citogenéticas, 764*f*
  sangre periférica, 763*f*
Clobazam, 3062*c*
Clobetasol, 333
CLOCK, 3504
CLOCK, genes, 3504, 3509*c*, 3514
Clofarabina, 744
Clofazimina
  acciones, 1277
  efectos secundarios, 347, 365, 1264, 1277, 1443
  eritema nodular leproso, 1262
  infecciones micobacterianas no tuberculosas, 1279
  lepra, 1263-1264, 1264*c*
  TB, 1277
  tuberculosis resistente a múltiples fármacos, 1254, 1254*f*, 1255*c*
Clofibrato, 2617*c*
Clomifeno, citrato de, 2797, 2812, 2832
Clomipramina, 172, 3264*c*, 3268
Clonación posicional, 3363
Clonal, eosinofilia, 790
Clonazepam
  ataxia/temblor con MS, 3199
  discinesia tardía, 3139
  disnea, 55*c*
  dolor, 69*c*
  efectos secundarios, 3062*c*
  epilepsia, 3062*c*
  estado epiléptico, 3067*f*
  farmacología, 3266*c*
  glosodinia, 224
  intoxicación o sobredosis, 3310*c*
  mioclono, 3139
    poshipóxico, 2079
  trastorno
    ansiedad, 3266*c*
    conductual durante el sueño REM, 175
    pánico, 3263
    sueño en la enfermedad de Parkinson, 3131
  vértigo, 132*c*
Clonidina
  ascitis, 284
  diarrea de origen diabético, 267
  dolor, 53
  efectos secundarios, 240*c*, 1723*c*, 3161*c*
  hipertensión, 1902*c*
  interacciones farmacológicas, 425-426
  interrupción del tabaquismo, 537, 3295
  intoxicación o sobredosis, 3309*c*
  perioperatorio, 3449-3450
  prueba de supresión con, 2741
  síndrome
    de abstinencia de opioides, 3286
    de Tourette, 3138
  síntomas de la menopausia, 2806
  taquicardia sinusal inapropiada, 1736
  urgencias hipertensivas, 1905
Clonorchis sinensis/clonorquiasis, 863*c*, 1636*c*, 1639*c*, 1640, 1640*c*
Clopidogrel
  acciones, 845, 845*f*
  ácido acetilsalicílico, 845, 3088
  apoplejía y prevención de TIA, 3088-3089
  cardiopatía isquémica, 1861-1862
  cateterismo cardiaco pre tratamiento, 1710
  dosis, 846
  efectos secundarios, 407, 826, 846, 2165, 2370*c*
  enfermedad de la arteria periférica, 1924
  indicaciones, 845
  infarto del miocardio
    NSTEMI-ACS, 1869, 1870*c*, 1871
    prevención secundaria, 1884
    STEMI, 1880
  interacciones farmacológicas, 1273, 2230
  manejo antes de procedimientos endoscópicos, 2195*c*
  metabolismo, 421*c*, 423
  PCI, 1885, 1887
  resistencia, 846
  variantes genéticas y respuestas, 431*c*, 432, 434, 841, 841*c*, 1870
Cloral, hidrato de, 2993, 3311*c*
Clorambucilo, 486, 768
Cloranfenicol
  acciones, 1043, 1043*c*
  donovanosis, 1215
  efectos secundarios, 1048*c*, 1055
    anemia aplásica, 725*c*
    aplasia eritrocítica pura, 729*c*
    insuficiencia medular, 739, 740
    neuropatía óptica, 185
    neutropenia, 398
  embarazo y lactancia, 1047*c*
  enfermedad
    de Carrión, 1211*c*
    de Whipple, 2256
  fiebre
    entérica, 1176*c*
    montañas Rocosas, 1306
    recurrente, 1297*f*
  fiebres transmitidas por garrapatas, 1307
  indicaciones, 1051*c*, 1055
  infecciones
    anaerobios, 1235

Biblioteca Médica Virtual

meningocócicas, 1119
interacciones farmacológicas, 1055
meningitis, 1131
plaga, 1205*c*
resistencia, 1043*c*, 1058*c*, 1059*f*, 1060
tifus de los matorrales, 1309
Clorazepato, 3266*c*
Clordiazepóxido
abstinencia de alcohol, 3282
farmacología, 3266*c*
intoxicación o sobredosis, 3310*c*
trastorno de ansiedad, 3266*c*
Clorhexidina
baño con, 1030
enjuague bucal con clorhexidina, 198
Cloridorrea, congénita, 321
2-Clorodesoxiadenosina, 488*c*, 491
Cloroma cutáneo (sarcoma granulocítico), 352
Cloroquina
acciones, 1562-1563
efectos secundarios, 1789
común, 1586*c*
cutáneo, 346
decoloración del cabello, 365
insuficiencia medular, 725*c*
miopatía, 3253*c*
neuropatía, 3216, 3218*c*
ocasionales, 1557*c*, 1589-1590
oculares, 188, 1589
raros, 1557*c*, 1563, 1586
enfermedad de Whipple, 1226
farmacología, 1563, 1586*c*
hipercalcemia, 314
interacciones farmacológicas, 1557*c*
intoxicación o sobredosis, 3313*c*
paludismo, 1557*c*, 1584, 1585*c*, 1586*c*
profilaxis, 894*c*, 1589, 1589*c*
porfiria cutánea tardía, 2994
resistencia, 1584, 1589
SLE, 2523
variantes genéticas y respuestas, 432*c*
Clorproguanil, 1559*c*
Clorpromazina
cefalea por abuso de fármacos, 88
delirio, 57, 57*c*
disnea, 55
efectos secundarios, 3275, 3276*c*
cutánea, 364
fotoalérgico, 376*c*
hepático, 280, 2370*c*
síndrome de lupus, 2617*c*
esquizofrenia, 3275, 3276*c*
interacciones farmacológicas, 426
intoxicación o sobredosis, 3308*c*, 3309*c*
migraña, 3101*c*, 3102
Clorpropamida, 824*c*, 2965
Clortalidona, 1901, 1902*c*
Cloruro
conductos de, trastornos, 3252
ingesta recomendada, 2306*c*
transporte de la nefrona, 2091*f*, 2095
vinilo, 280, 445*c*, 2617*c*
Clostridium difficile, enfermedades relacionadas con (CDI)
consideraciones generales, 966
diagnóstico, 963, 966-967, 966*c*, 3493
diferencial, 522
epidemiología, 962, 964-965
etiología, 964-965
factores de riesgo, 965-966
fulminante, 968
manifestaciones clínicas, 262*c*, 966
microbioma, 3387-3388
paciente con cáncer, 506, 522
patogenia, 965-966, 965*f*
PPI, 965, 2230
prevención y control, 968, 1025, 1056-1057
pronóstico, 968
receptor de trasplante, 1031, 1032*c*, 1036*c*
recurrente, 967-968, 3387
relacionado con antibibióticos, 509, 964-965
relacionado con el cuidado de la salud, 261, 1024, 1028
tratamiento, 967-968, 967*c*, 1053
Clostridium perfringens, infecciones
bacteriemia, 1111
enterocolitis necrozante, 1110
fascitis necrosante, 882. *Véase también* Necrosante, fascitis
manifestaciones clínicas, 262*c*
mionecrosis por clostridios. *Véase* Mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa)
paciente con cáncer, 508
transmitida por alimentos, 962, 964*c*, 1110-1111
Clostridium septicum, infecciones
bacteriemia, 1111
intraabdominal, 1232
mionecrosis por clostridios. *Véase* Mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa)
toxinas, 1112
Clostridium sp., 1109, 1109*f*, 1228-1229, 3385
C. baratii, 1105
C. botulinum, 1105. *Véase también* Botulismo
C. butyricum, 1105
C. difficile, 876, 964-965, 1062*c*. *Véase también Clostridium difficile*, enfermedades relacionadas con
C. tetani, 1103. *Véase también* Tétanos
infecciones
bacteriemia, 1111, 1233
C. botulinum. *Véase* Botulismo
C. difficile. *Véase Clostridium difficile*, enfermedad relacionada con
C. perfringens. *Véase Clostridium perfringens*, infecciones
C. septicum. *Véase Clostridium septicum*, infecciones
C. sordellii, 881, 937, 1113-1114
C. tertium, 1111, 1113
C. tetani. *Véase* Tétanos
cardiaco, 1787
consideraciones generales, 1109
entérico, 1110-1111
epidemiología, 1109
frente a enfermedad intestinal inflamatoria, 2266
infecciones polimicrobianas, 1109-1110, 1110*c*
piel y tejidos blandos, 1111. *Véase también* Mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa)
sitios quirúrgicos, 1026
tratamiento, 1110*c*
Clotrimazol, 216, 337, 982*c*, 983, 2418
Clozapina
efectos secundarios, 3130, 3275-3276, 3276*c*
esquizofrenia, 3275-3276, 3276*c*
intoxicación o sobredosis, 3309*c*
psicosis
en enfermedad de Huntington, 3137
en PD, 3130
CLU, mutaciones del gen, 3111
Cluster-tic, 3168
Clutton, articulaciones de, 942
CML. *Véase* Crónica, leucemia mieloide (CML)
CMML (Leucemia mielomonocítica crónica), 730, 788-789, 788*c*
CMR. *Véase* Cardiaca, imagen por resonancia magnética (CMR)
CMT (Charcot-Marie-Tooth), enfermedad. *Véase* Charcot-Marie-Tooth (CMT), enfermedad de
CMV. *Véase* Citomegalovirus (CMV)
infecciones. *Véase* Citomegalovirus (CMV), infecciones
Cnidae (cnidoquistes), envenenamiento, 3319
CO_2 (dióxido de carbono), 901, 901*f*, 901*c*, 902*f*
Coactivadores, 3350
Coagulación, 404-405, 405*f*, 823
en cascada
destino de los eritrocitos, 722*f*
generalidades, 842, 842*f*
vía extrínseca, 404, 831*f*
vía intrínseca, 404, 405*f*, 831*f*
factor(es). *Véase también* Factores específicos
deficiencias múltiples, 834
dependientes de vitamina K, 834, 834*f*
inhibidores, 830, 832-833, 837-838
trastornos hepatobiliares, 2340, 2341*c*
pruebas de, 409-410, 409*c*
trastornos, **832**
características genéticas, 830*c*
cirrosis, 2414
coagulación intravascular diseminada. *Véase* Diseminada, coagulación intravascular (DIC)
deficiencia de vitamina K. *Véase* Vitamina K, deficiencia
deficiencias familiares múltiples de la coagulación, 834
golpe de calor, 3346
hemofilia. *Véase* Hemofilia
hipotermia, 3340
inhibidores adquiridos de los factores, 837-838
insuficiencia hepática, 837, 837*c*
nefropatía crónica, 2118
septicemia y choque séptico, 2046
valoración por laboratorio, 830*c*, 831*f*
Coagulación, factores. *Véase también* Factores específicos
defectuosa, 220, 353
hemostasia normal, 404, 405*f*
métodos para factores específicos, 410
valoración por laboratorio, 831*f*
vía extrínseca, 404, 831*f*
Coagulasa negativos, estafilococos (CoNS), 945, 1071-1072, 1077, 1078, 3387. *Véase también* Estafilocócicas, infecciones
Coartación de la aorta, **1837**, 1839*f*, 1899
Coat, enfermedad, 3248
Cobalamina (vitamina B_{12}), **699**
absorción, 699
deficiencia. *Véase* Cobalamina (vitamina B_{12}), deficiencia
estructura, 2311*f*
folato, 700
fuentes alimenticias, 699, 703
funciones, 699, 2311*f*
ingesta diaria recomendada, 699, 2305*c*
malabsorción, 199, 703-704
metabolismo, trastornos, 705
niveles después de la gastrectomía, 2238
suero, 706
transporte en plasma, 699
Cobalamina (vitamina B_{12}), deficiencia. *Véase también* Megaloblástica, anemia
biopsias de la mucosa de intestino delgado, 2251*c*
cistectomía, 622
datos hematológicos, 381*f*, 395, 702-703, 703*f*
después de la gastrectomía, 704
diagnóstico, 706, 3220

Biblioteca Médica Virtual

embarazo, 702
etiología, 703-705, 703*c*, 3113, 3220
factores de riesgo, 2310*c*
infección por VIH, 1441
lactantes, 703, 705
manifestaciones clínicas, 346, 700-702, 2310*c*, 3113
alopecia, 2320*c*
anemia, 392
cardiovascular, 702
demencia, 3113
disfunción olfatoria, 199
infecciones por *D. latum*, 1646
mielopatía, 3113, 3181
neuropatías, 3220
óptica, 185
periférica, 702
síndrome del lóbulo frontal, 166
trastorno de la marcha, 145
PPI, 608
síndromes de proliferación bacteriana, 2255-2256. *Véase también* Proliferación bacteriana, síndromes
tratamiento, 707, 3113, 3220
Cobalto, exposición, 1980, 3299
Cobimetinib, 465*c*, 528*c*, 529
Cobras, 3314, 3318. *Véase también* Mordedura de serpiente
Cobre, **2318**
deficiencia, 2238, 2318, 2318*c*, 3221
funciones, 2318
hepático, 2983*c*
ingesta recomendada, 2306*c*
nivel de ingesta superior tolerable, 2318*c*
orina, 2983, 2983*c*
toxicidad, 2318, 2318*c*. *Véase también* Wilson, enfermedad de
Cobre-plata, ionización, suministro de agua, 1142
Cobriza, serpiente, 3316-3317*c*, 3318. *Véase también* Serpiente, mordedura
Cocaína
acciones y efectos, 3259*c*, 3287-3288
efectos secundarios
disfunción eréctil, 2818*c*
hemorragia intracraneal, 3086, 3093
hiperactividad, 3165
hipertensión, 1896*c*
miocardiopatía, 1788
miopatía, 2617*c*, 3253*c*
nasal y auricular, 2579, 2599
palpitaciones, 249
vasculitis, 2617*c*
farmacocinéticas, 3288
formas, 3287-3288
sobredosis y abuso
diagnóstico, 3289
epidemiología, 3288, 3291
manifestaciones clínicas, 3288-3289, 3289*c*, 3301, 3308*c*, 3313*c*
otras drogas, 3287, 3288
tratamiento, 3289-3290, 3308*c*, 3313*c*
Coccidioides sp., 1515-1516, 1521, 1522*f*
infecciones, **1521**
artritis, 942
complicaciones, 1522
consideraciones generales, 1521
diagnóstico, 863*c*, 1522-1523
diseminada, 1522
epidemiología, 1010, 1521
infección por VIH, 1432*c*, 1434
manifestaciones clínicas, 1522, 1523*c*
manifestaciones cutáneas, 352, 934, 1522
meningitis, 1006-1007, 1009*c*
patogenia, 1521-1522
prevención, 1524
tratamiento, 1523-1524, 1523*c*
Cochrane Collaboration Complementary Medicine Reviews, 3466*c*
Cochrane Database of Systematic Reviews, 20, 21*c*
Cociente respiratorio, 1948
Cockayne, síndrome, 3416
Cockcroft-Gault, ecuación de, 290
Coclé, virus, 1494*c*
Cóclea, 200, 200*f*
Coclear, implante, 202, 207, 207*f*
Coclooxigenasa 2 (COX-2), inhibidores. *Véase también* No esteroideos, antiinflamatorios (NSAID)
asma, 1969
dolor, 68-69
efectos secundarios, 68-69, 310, 2222
enfermedad por úlcera péptica, 272
fiebre, 105
interacciones farmacológicas, 426
osteoartritis, 2630, 2630*c*
prevención de ulceración inducida por NSAID, 2234
prevención del cáncer colorrectal, 446
síndromes con poliposis, 573
Cocodrilo, lesiones, 1019
Codeína
diarrea, 267
disnea, 55*c*
dolor, 52, 69*c*
efectos secundarios, 430
interacciones farmacológicas, 3265*c*
metabolismo, 421*c*, 422
tos, 232
variantes genéticas y respuestas, 430, 431*c*
Codman, triángulo, 655
Codo
bursitis, 2646
epicondilitis, 2648
neuropatía, 1263, 3222
Codo, de tenista, 2648
del trasplantado, 1038
Codones, 3349
Coenzima Q10, 3132*f*
Cogan, síndrome, 1918, 2588, 2599
Cognitiva
disfunción
asociada a la hipertensión, 1894
atención de pacientes, 166
delirio, 147
envejecimiento, 3431-3432, 3431*c*
MS, 3189, 3200
uso de alcohol, 3279
función
tratamiento hormonal posmenopáusico, 2805*c*, 2807, 2824
valoración, 148
rehabilitación, procedimientos, 166
Cognitiva-conductual, psicoterapia (CBT)
depresión, 3271
disfunción sexual de la mujer, 2822
dolor de espalda, 98
fatiga, 134
fibromialgia, 2638
glosodinia, 224
insomnio, 173
obesidad, 2847
síndrome
de fatiga crónica, 3256
metabólico, 2907
síntomas de la menopausia, 2806
trastornos por
consumo de alcohol, 3283
uso de cocaína, 3290
Cohen, síndrome, 2842*c*
Coiloniquia, 685
Cojinetes hemorroidales, 2289
COL1A1/2, mutaciones en el gen
condrodisplasias, 2974-2975
osteogénesis imperfecta, 2909, 2972, 2972*c*, 3357-3358
síndrome de Ehlers-Danlos, 2973*c*, 2974
COL17A1, mutaciones en el gen, 3355
COL4A3/4/5, mutaciones en el gen, 2973*c*, 2974, 2977
COL9A, mutaciones en el gen, 2975
Cola de caballo, síndrome, 93-94, 137, 138, 514
Colágenas solubles de defensa (colectinas), 870
Colágeno
autoanticuerpos, 2473*c*
fibrilar, 2969-2970, 2969*f*
genes, 2967-2968
tejidos conjuntivos, 2968
tipo IV-cadena alfa 3, 2473*c*
vascular, enfermedades, 229, 1723*c*, 2219
Colagenomas, 2747*c*, 2751
Colagenosa, colitis, 2268
Colagenoso, esprúe, 2253
Colangiocarcinoma, **587**
clasificación, 587-588, 588*f*
colangitis esclerosante, 2432
colestasis extrahepática, 281
diagnóstico, 588
diferencial, 588
epidemiología, 588
estadificación, 588
extrahepático, 589-590
factores de riesgo, 588
impulsores moleculares, 588
intrahepático, 588
tratamiento, 589, 589*f*, 2189*f*
Colangiografía por resonancia magnética, 280
Colangiopancreatografía
endoscópica. *Véase* Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP)
resonancia magnética. *Véase* Resonancia magnética con colangiopancreatografía (MRCP)
Colangitis
ascenso, 2200
biliar primaria. *Véase* Colangitis biliar primaria (PBC)
coledocolitiasis, 2188*f*, 2430
dolor abdominal, 84*c*
esclerosante primaria. *Véase* Nombres específicos
infecciones parasitarias, 1555*c*
inmunoglobulina G4, 2431, 2445-2446
receptor de trasplante, 1036*c*, 1039
Colapso, caídas por, 146. *Véase también* Caída(s)
Colecistectomía
cáncer de vesícula biliar, 590
colecistosis hiperplásica, 2430
complicaciones, 2427, 2429-2430
esplenectomía, esferocitosis hereditaria, 712
indicaciones, 2427
Colecistitis, **2427**
acalculosa, 2427-2428
aguda, 2427-2428
complicaciones, 2428-2429
crónica, 2428
diagnóstico, 85, 2427
diferencial, frente a hepatitis, 2363
enfisematosa, 2428
inducida por ayuno, 2843
manifestaciones clínicas, 2427
dolor abdominal, 84, 84*c*, 2427
dolor torácico, 76
náusea y vómito, 254, 2427
tratamiento, 2427, 2429

Biblioteca Médica Virtual

Colecistocinina (CCK), 2221*f*, 2437, 2838
Colecistocinina (CCK)-factor liberador, 2438
Colecistografía oral, 2346, 2425
Colecistopatía alitiásica, acalculosa, 2428
Colecistosis, hiperplásicas, 2430
Colectinas, 870, 2452
Colectomía, 269, 447, 573, 968
Colector, conducto
  funciones, 2093*f*, 2096-2097
  trastornos que afectan, 2094*c*
  tumores, 616, 617*c*. *Véase también* Células renales, carcinoma (RCC)
Colédoco, quistes, 2430
Coledocolitiasis, 281, **2430**
Colelitiasis. *Véase* Cálculos biliar(es)
Cólera, **1187**
  consideraciones generales, 1187-1188, 1187*f*
  diagnóstico, 1188-1189
    diferencial, 262*c*, 964*c*
  epidemiología
    cambio climático, 905, 908*f*
    estudios, 3500
    factores ambientales, 1187
    genómicos, 3501, 3502*f*
  grave, 1187, 1188
  manifestaciones clínicas, 262*c*, 964*c*, 1188, 1188*f*
  microbioma, 3388
  pancreático, 264
  patogenia, 964*c*, 1188. *Véase también Vibrio cholerae*
  prevención, 1190. *Véase también* Cólera, vacuna
  tratamiento, 1189-1190, 1189*c*, 1190*c*
  vacuna
    célula completa, 1190
    viajeros, 894, 894*c*
    virus vivos atenuados, 1190
Cólera pancreática. *Véase* VIPoma (peptidoma vasoactivo intestinal)
Colesevelam, 2868, 2899*c*, 2902
Colestásica, hepatitis, 2362
Colestásicas, enfermedades, 2332, 2333*c*. *Véase también* Hepatopatía/insuficiencia hepática
Colestasis
  embarazo, 281, 2425, 3445
  extrahepática, 279, 280*c*, 281
  ictericia, 280-281
  imagen, 280
  inducida-fármacos, 281, 2367, 2368, 2369*c*, 2370*c*, 2373
  intrahepática, 280*c*, 281
    embarazo, 3445
    familiar progresiva, 281, 2346*c*, 2347
    recurrente benigna, 281, 2346-2347, 2346*c*, 2423
  nutrición parenteral, 2330, 2374
  posoperatoria benigna, 281
  pruebas de función hepática, 2340, 2341*c*
  trastornos de lipoproteínas, 2897
Colesteatoma, 201, 213
Colesterilo
  depósitos de ésteres de, enfermedad (deficiencia de lipasa ácida lisosómica, 2896, 3006*c*, 3009
  proteína de transferencia de ésteres de (CETP), 2891, 2891*f*
Colesterol
  cálculos
    síndrome del intestino corto, 2254-2255
    vesícula biliar, 2423-2424, 2424*f*, 2425*c*. *Véase también* Cálculos biliares
  émbolos
    manifestaciones clínicas, 2148
    manifestaciones cutáneas, 354
    riñón, 2136*c*, 2148
  enzima que desdobla la cadena lateral de (CYPIIa), 2473*c*
  inhibidores de absorción, 2899*c*, 2902
  transporte inverso de, 2891
Colesterolosis, 2430
Colestipol, 2899*c*, 2902, 2908
Colestiramina
  absorción de vitamina A, 2314
  efectos secundarios, 265, 2899*c*
  interacciones farmacológicas, 425*c*
  prurito, 2433
  síndrome
    de colon irritable, 2280, 2282*c*
    metabólico, 2908
  trastornos de lipoproteínas, 2899, 2902
Colgajo cutáneo en el extremo distal, 2291
Cólico renal, 2168, 2169, 2174. *Véase también* Nefrolitiasis
Colina, 2305*c*, **2314**
Colinérgica, urticaria, 349, 2501
Colinérgicos, receptores, 2047
Colinesterasa, inhibidores
  AD, 3111
  demencia, 157, 3432
    con cuerpos de Lewy, 3119
  efectos secundarios, 3111, 3237, 3432
  miastenia grave, 3237
Colistina. *Véase* Polimixina E (colistina)
Colitis
  amebiana, 1571-1572
  CMV, infección por VIH, 1436-1437
  colagenosa, 265, 2268
  colonoscopia, 2183, 2186*f*, 2187*f*, 2209*f*
  derivativa, 2268
  diarrea, 265
  enfermedad de Crohn, 2264-2265
  enfermedades de inmunodeficiencia primaria, 2497-2498
  etiología, 2187*f*
  frente a enfermedad intestinal inflamatoria, 2268
  hemorragia, 273
  isquémica, 261, 2187*f*, 2268, 2293
  linfocítica, 2268
  microscópica, 265
  pseudomembranosa, 962, 965, 965*f*, 2187*f*. *Vease también Clostridium difficile,* enfermedades relacionadas
  transmisión sexual, 989
Colitis ulcerosa. *Véase también* Enfermedad intestinal inflamatoria (IBD)
  cáncer colorrectal en, 2275-2276, 2275*f*
  características clínicas de, 354, 2263, 2263*c*
  complicaciones de, 2264
  consideraciones, genéticas en, 2260-2261, 2260*c*
    globales en, 2258-2259
  diagnóstico, 2263-2264, 2263*c*, 2264*f*
    diferencial de, 1186, 2266-2268, 2267*c*
  diferencias étnicas y raciales en, 2258-2259
  efectos del tabaquismo en, 2258
  en embarazo, 2275, 3445
  epidemiología de, 2258, 2258*c*
  espondiloartritis y, 2573
  etiología de, 2259
  marcadores, serológicos en, 2265-2266
    tumorales en, 441*c*
  patogenia de, 2259, 2474
  patología de, 2262, 2262*f*
  regulación inmunitaria en, 2261
  tratamiento de, 2273-2274, 2274*f*, 2274*c*
Colles, fractura, 2943*f*
Collier, signo de 192
Coloide, bocio, 2710
Colon
  absorción y secreción, 260
  catártico, 268
  divertículo. *Véase* Diverticular, enfermedad
  esclerosis sistémica, 2555, 2555*c*
  fisiología, 259-260, 259*c*
  funciones, 2177, 2244-2245
  hemorragia, 273
  longitud, 2244
  obstrucción. *Véase* Intestinal, obstrucción
  perfusión sanguínea, 2292, 2292*f*
  pólipos, 450, 2187*f*, 2193*f*, 2204. *Véase también* Colorrectal, cáncer
  tránsito, medición, 269
Colon irritable, síndrome (IBS), 2276
  criterios de diagnóstico, 2276, 2276*c*
  diagnóstico diferencial, 2279
  espectro de gravedad, 2282*c*
  estudio del paciente, 2278-2279
  fisiopatología, 2277-2278, 2277*f*, 2279*f*
  incidencia, 261
  manifestaciones clínicas, 2276-2277
    alteración de los hábitos intestinales, 261, 268*c*, 2277
    dolor/presión abdominal, 83, 84*c*, 282, 2276
    gas y flatulencia, 2277
    náusea y vómito, 254
    tubo digestivo alto, 2277
  manifestaciones psicológicas, 2278
  posinfeccioso, 895-896, 962*c*, 2278
  tratamiento, 267, 2279-2282, 2280*c*, 2281*f*, 2282*c*
Colon sigmoide, ablación de, 2286, 2286*f*
Colonias, factores estimulantes de, 394
Colónica
  obstrucción. *Véase* Intestinal, obstrucción
  pseudoobstrucción colónica. *Véase* Intestinal, pseudoobstrucción
Colonización, 866
  factores de, 868
  resistencia a, 3387
Colonografía virtual, 574, 2205, 2209*f*
Colonoscopia, 2183
  acceso abierto, 2207-2208
  colitis, 2183, 2186*f*, 2187*f*
    ulcerosa, 2264, 2264*f*
  detección de cáncer colorrectal
    antecedente familiar o personal, 2208*c*
    apariencia de un pólipo, 2187*f*, 2193*f*, 2209*f*
    apariencia del adenocarcinoma, 2187*f*
    costos, 25-26
    enfermedad intestinal inflamatoria, 2208*c*
    estrategias, 2204-2205
    frente a sigmoidoscopia flexible, 575
    pacientes en riesgo, 25*c*, 449*c*, 450, 2208*c*
    sensibilidad, 2183
  diarrea, 263, 267
  estreñimiento, 268
  extirpación de pólipos, 572, V5
  hemorragia gastrointestinal, 73, 275
  indicaciones, 2180, 2180*c*
  isquemia intestinal, 2293
  náusea y vómito, 255
  normal, 2186*f*
  preparación del paciente, 2207
  terapéutico, 2182
  virtual, 574, 2205, 2209*f*
Colorrectal, cáncer, **572**
  carcinoma primario de origen desconocido, 661
  consideraciones genéticas
    anomalías cromosómicas, 436*f*, 453*c*, 456-457, 572
    perfil del genoma, 459*f*

Biblioteca Médica Virtual

síndromes de tipo familiar, 436*f*, 456-457, 456*c*, 572-573, 573*c*
detección. *Véase también* Colonoscopia, detección de cáncer colorrectal
ancianos, 3426*c*
antecedente familiar o personal, 2208*c*
beneficios, 24, 25-26, 574
enfermedad intestinal inflamatoria, 2208*c*
recomendaciones en adultos con riesgo normal, 25*c*, 449*c*, 450, 575, 2208*c*
técnicas, 574*c*, 575
diseminación, 576-577
enfermedad intestinal inflamatoria, 2275-2276, 2275*f*
estadificación, 576-577, 576*f*
etiología, 572, 573*c*
factores de riesgo, 572, 572*c*
incidencia, 435*c*, 436, 436*f*, 439*c*, 572
infecciones, 504*c*, 574
manifestaciones clínicas, 575-576, 575*f*
marcadores tumorales, 441*c*
metastásico, 576-577, 649*c*
muertes, 435*c*, 437*f*, 439*c*, 572
patogenia, 453*f*, 572
pólipos adenomatosos, 572
prevención, 444, 445-446, 447, 574
pronóstico, 576-577, 576*f*
recurrencia, 576-577
resistencia a la insulina, 572
riesgo acumulado de por vida, 23*c*
tratamiento, **577**
bioterapia, 496, 497*c*, 577
cirugía, 577
colocación endoscópica, 2202*f*
disección endoscópica, 2192*f*, V5
efectos de largo plazo, 678*c*
hormonal posmenopáusico, 2805*c*, 2807, 2808*f*
quimioterapia, 577
dirigida, 493, 577-578
radioterapia, 577
Colquicina
contraindicaciones, 1843
efectos secundarios, 2612
absorción deficiente de cobalamina, 704*c*
alopecia, 341
diarrea, 265, 1843, 2632
miopatía, 2617*c*, 3253*c*
neuropatía, 3217, 3218*c*
enfermedad de Behçet, 2590
enfermedad por depósito de apatita de calcio, 2635
pirofosfato de calcio, 2634
fiebre
del Mediterráneo, 808, 2612
origen desconocido, 122
gota, 2632
interacciones farmacológicas, 2633
pericarditis idiopática aguda, 1843
Columna, respiratoria ventral, 2010
vertebral
anatomía, 89-90, 90*f*
cervical. *Véase* Espina cervical
estructuras sensibles al dolor, 90
lumbar. *Véase* Espina lumbar
región sacra, 97
"Columna vertebral de bambú", 2564
Coma, **2068**
anatomía, 2069-2070, V4
definición, 2068
diagnóstico, 2069*f*, 2072-2073, V4
diferencial, 2073, 2073*c*
muerte cerebral, 2073
estudio del paciente, **2070**, 2071*f*, V4
fisiopatología, 2069-2070, 2069*f*
pronóstico, 2076
septicemia y choque séptico, 2047
trastornos metabólicos, 2070
tratamiento, 2076
Combinada, deficiencia de hormonas hipofisarias (CPHD), 2735*c*
Combinado, tratamiento antirretroviral (cART). *Véase también* Fármacos específicos
acciones, 1329
combinación de fórmulas, 1461*c*
efectos secundarios, 1453-1455*c*, 2370*c*, 2374, 2703, 2826, 3217, 3218*c*, 3219
indicaciones de cambio, 1458, 1461*c*
infección por virus HBV, 1454*c*
inhibidores de entrada, **1455*c***, 1457, 1457*f*, 1460*f*
inhibidores de la integrasa, 1453, **1455*c***, 1457*f*, 1460*f*
inhibidores de la proteasa, **1454-1455*c***
acciones, 1453
efectos secundarios, 2617*c*, 2875
estructura molecular, 1456*f*
infección por HCV, 2389-2390, 2391-2392*c*
infección por VIH, 1454-1455*c*
interacciones farmacológicas, 421*c*, 426, 897, 1255-1256
resistencia, 1460*f*
inhibidores de la transcriptasa inversa, **1453-1454*c***
acciones, 1453
efectos secundarios, 318, 1453
estructura molecular, 1456*f*
infección por VIH, 1453, 1453-1454*c*
interacciones farmacológicas, 897
resistencia, 1459*f*
inicio, 1457-1458, 1461*c*, 3493
países en desarrollo, 3395, 3396*f*
principios, 1452-1453, 1457-1458, 1461*c*
prueba de resistencia, 1428
selección inicial de fármacos, 1458, 1461*c*
Comedón cabeza blanca, 337
Comedones, 337
Comensales, bacterias, 3380
Comida, alergia, 2507
COMMIT (*Community Intervention Trial for Smoking Cessation*), 444
Common health Serum Laboratories, 3322
Community Intervention Trial for Smoking Cessation (COMMIT), 444
COMP, mutaciones en el gen, 2975
Compensación por salario fijo, 17
Compleja, apnea del sueño, 2018
Complejo(s), de Shone, 1803
IIb, 874-875*f*
IIc, 874-875*f*
inmunitarios, formación, 2476, 2478*c*
IV (COX), 3415
motor migratorio, 260
retrómero, 3044
sistemas, 3516
Complementaria y alternativa, medicina, **3462**
asma, 1967
complementos dietéticos, 2304, 3465, 3465*c*
definiciones y alcance, 3462
dolor de espalda, 98
fuentes de información, 3465, 3465*c*
herbolaria. *Véase* Herbolaria o complementos
licencia y acreditación, 3463
patrones utilizados, 3462-3463
tratamiento contra el cáncer, 441
Complemento, factor H del, 188, 2132
Complemento, sistema
deficiencias, 349, 2476, 2476*c*, 2478*c*, 2491
definición, 2451
infección por VIH, 1423
sistema inmunitario innato, 2454*c*, 2459
vías, 2459, 2465*f*
Completa, biometría hemática (CBC), 387, 387*c*, 2322*c*
Completo, bloqueo cardiaco, 1728
Comportamiento económico, **3453**
aplicación
adherencia al tratamiento, 3459-3461
a la política, 3454
tratamiento de pérdida de peso, 3458-3459, 3458*f*, 3459*f*
economía clásica, 3453-3454, 3454*c*
errores de decisión, 3454, 3454*c*
perspectivas futuras, 3461
ponderación de probabilidad no lineal, 3456-3457
preferencias sesgadas, 3456
Comportamiento emergente, en sistemas biológicos, 3517
Compresión
ecografía con, venas de piernas, 667
morbilidad, 3413
valoración, 158-159
Compuestos uricosúricos, 2997, 2998*c*
COMT (catecol-*O*-metiltransferasa), inhibidores, 3128, 3129*c*
Comunicación
factores étnicos o raciales, 40, 40*f*
malas noticias, 49*c*, 50
nuclear-mitocondrial, 3484, 3484*f*
Comunicación interventricular (VSD)
bloqueo de conducción AV en, 1728
cateterismo cardiaco en, 1713
diabetes en embarazo y, 3442
ecocardiografía en, 1707
epidemiología de, 1833
fisiopatología de, 1833, 1834*f*
pronóstico de, 1834
ruidos/soplos cardiacos en, 241*f*, 242-246, 1673
subpulmonar, 1833, 1834*f*
tipo conducto auriculoventricular, 1833, 1834*f*
Comunidad, neumonía adquirida en la. *Véase* Neumonía adquirida en la comunidad
"Concavidad o excavación", glaucoma, 187, 187*f*
Concentración, gradiente de, 2094
Conciencia, valoración, 3027
Concusión, 3183-3184, 3186-3187
Condilomas
acuminados (verrugas anogenitales)
cáncer anal, 578
infección por VIH, 1442
manifestaciones clínicas, 936, 1371-1372, 1372*f*
tratamiento, 337, 1336*c*, 1374-1375, 1375*c*
planos, 339, 1438
Condones, 1129, 1462
Condritis, 2598, 2598*f*
Condrocalcinosis, 306, 2634
Condrocito(s), 2625-2626, 2625*f*, 2631
Condrodisplasia(s), **2974**
metafisaria de Schmid, 2975
punteada, fetal, 3442
Condrodistrofia Jansen, 2913
Condroitina, 2631
Condromatosis sinovial, 2645
Condrosarcoma, 456*c*, **656**
Conducción, afasia de, 159, 159*c*
Conducción cardiaca, sistema, 1652, 1675, 1675*f*, 1717-1718
Conducción nerviosa, estudios de
dolor de espalda, 93
enfermedad muscular, 3243
miopatías inflamatorias, 2590-2591
neuropatía periférica, 3207, 3207*c*

Biblioteca Médica Virtual

Conducir, privilegios y habilidad para, 171, 3067, 3422-3424, 3424*c*
Conducto, arterioso persistente (PDA), 1669, 1828, 1834, 1888
  de Luschka, fuga biliar, 2189*f*
  de las raíces, tratamiento de los, 219, 225
  salival, obstrucción del, 224
Conducto biliar
  común, 2422
  enfermedad, **2430**
    anomalías congénitas, 2429
    colangitis esclerosante primaria. *Véase* Colangitis esclerosante primaria (PSC)
    coledocolitiasis, 281, **2430,** 2434*c*
    compresión extrínseca, 2431
    estenosis, 2431
    hemobilia, 2431
    infección por VIH, 1438
    parasitismo hepatobiliar, 2431
    piedras, 2185, 2188*f*
    relacionado con traumatismo, 2431
  evanescente, síndrome del, 281
  imagen, 2199, 2202*f*
  obstrucción, 513-514, 2189*f*, 2199, 2317
  síndrome de desaparición de, 1039
Conductoras, mutaciones, 458-459, 459*f*, 539
Conductores, genes, 459*c*
Conductos de calcio, antagonistas (CCB)
  angina de Prinzmetal, 1861, 1872
  arritmias ventriculares, 1753
  cardiopatía isquémica, 1860*c*, 1861
  contraindicaciones, 1862*c*, 1869*c*
  disección aórtica, 1921
  efectos de la razón aldosterona/renina, 2730*c*
  efectos secundarios, 1862*c*, 1903, 2818
    bloqueo de conducción AV, 1728*c*
    cutáneos, 369
    disfunción del nódulo SA, 1723*c*, 1725
    edema, 240*c*, 1668, 1931
      periférico, 2844
    enfermedades causadas por calor, 3343
    eritromelalgia, 1930
    hiperplasia gingival, 220
    parkinsonismo secundario, 3123
    síndrome de lupus, 2617*c*
    xerostomía, 224
  fenómeno de Raynaud, 1929, 2558
  hipertensión, 1902*c*, 1903, 2120
  insuficiencia cardiaca, 1775
  interacciones farmacológicas, 425*c*, 1862*c*, 3265*c*
  intoxicación o sobredosis, 3309*c*
  metabolismo, 421*c*, 426
  miocardiopatía hipertrófica, 1795-1796
  NSTEMI-ACS, 1869, 1869*c*
  profiláctica, 3450
  taquicardia
    auricular focal, 1736
    sinusal inapropiada, 1736
    supraventricular en el embarazo, 3442
Conductos iónicos cardiacos, 1716-1717, 1717*f*, 1718*f*
Conductual, terapia. *Véase* Cognitiva, terapia conductual (CBT)
Conexina(s), 203
Confabulación, 164
Confianza entre el paciente y el proveedor de atención de la salud, 41-42, 43
Confidencialidad, relación médico-paciente, 45
Conflictos de intereses, 46-47
Confocal, microscopia de láser por fluorescencia (CFM), 1956
Confusión, 147, 2068. *Véase también* Delirio
  derecha-izquierda, 160
  método de valoración, 148, 148*c*
  vespertina progresiva, 148, 151
Conga, hormiga, 3330
Congéneres, 3278
Congénita
  amaurosis. *Véase* Leber, neuropatía óptica hereditaria (amaurosis congénita)
  ausencia de la vagina, 2769
  cardiopatía (CHD), adulto. *Véase* Cardiopatía congénita (CHD) del adulto
  hiperplasia suprarrenal lipoidea (CLAH), 2734*c*
  porfiria eritropoyética (CEP), 2985*c*, 2986, **2995**
  rubeola, síndromes. *Véase* Rubeola, congénita
  sífilis. *Véase* Sífilis, congénita
  síndrome de hipoventilación central, 2012
Congénita, hiperplasia suprarrenal (CAH), **2738**
  consideraciones genéticas
    conversión génica, 3355
    factores limitados por el sexo, 2738, 3359
    mutaciones en el gen *CYP*, 2728*c*, 2738, 2738*c*, 2767, 2768*c*
  diagnóstico, 2738, 2739*f*, 2800
  etiología, 2767
  gen asociado a HLA, 2486*c*
  manifestaciones clínicas
    cutáneas, 2767
    diferencias de sexo, 2738
    genitales ambiguos, 2767, 3359
    hipopotasemia, 305
    hirsutismo, 2767, 2799
    pubertad precoz, 2775
  tratamiento, 2738, 2767-2768, 2802
  variantes, 2738, 2738*c*
Congénitas
  infecciones. *Véase* Neonatos, infecciones
  malformaciones vasculares, 3095
Congénito(s), hipotiroidismo, 2655-2656, 2692, 2698-2699, 2699*c*
  síndromes miasténicos (CMS), 3235, 3236*c*
Congelamiento, 3341
  fisiopatología, 3341
  manifestaciones clínicas, 1928*f*, 1930, 3341-3342, 3342*f*
  tratamiento, 1930, 3342-3343, 3342*c*
Congestiva, insuficiencia cardiaca. *Véase* Cardiaca, insuficiencia (HF)
Conglomerados de diferenciación (CD), clasificación, 2451, 2453-2454*c*
Conivaptan, 302, 664, 2690
Conjugados, movimientos reflejos de los ojos, 2071*f*, 2072
Conjuntivitis, **182**
  adenoviral, 1379
  alérgica, 182
  atópica, 182
  C. trachomatis, 1320, 1321*c*, 1322, 1323
  gonococo, 1126, 1128*c*
  hemorrágica aguda, 1471, 1471*f*
  Onchocerca, 1633
  penfigoide de las mucosas, 359
Conn, síndrome de. *Véase* Adenoma, productor de aldosterona-suprarrenal
Cono medular, síndrome, 3173
Cono(s), 177, 179
CoNS (estafilococos coagulasa-negativos), 1071-1072, 1077, 1078. *Véase también* Estafilocócicas, infecciones
Consentimiento informado, 5, 44, 3365-3366, 3373
Consumo adecuado, 2304
Contacto, precauciones de, 1381
Contaminación atmosférica, 1959, 1982, 1993-1994
Contaminación del aire interior, 1982
Continua, diálisis peritoneal ambulatoria (CAPD), 955, 2110, 2124, 2125. *Véase también* Diálisis peritoneal
Continuas, ondas Doppler, 1684, 1685*f*. *Véase también* Ecocardiografía
Contra proteínas Ma, 668*c*, 670
Contracciones propagadas de gran amplitud, 260
Contracorriente en un intercambiador térmico directo en línea, 3341
Contracturas
  definición, 2518*c*
  distrofia muscular de Emery-Dreifuss, 3247-3248
  etiología, 2618
  miopatías, 3242
Contrapulsación externa mejorada, 1776, 1864
Control de enfermedades en los países en desarrollo, 3392, 3394-3395
Control, enfermedades, 884-885
Contusión, cerebral, 3185, 3185*f*
Convergencia-proyección, hipótesis, dolor referido, 66*f*
Conversión, trastornos, 3114, 3273
Convulsiones, 3050. *Véase también* Epilepsia
  absceso cerebral, 1014
  abstinencia de alcohol, 3283
  acidosis láctica, 318
  anamnesis y exploración física, 3057
  atónicas, 3052
  ausencia, 3051-3052, 3060*f*
  causas, 3053-3055, 3055*c*, 3056*c*
  clasificación, 3050-3051, 3051*c*, 3060*f*
  coma, 2070
  definición, 3050
  delirio, 150, 3113
  dependientes de piridoxina, 3017*c*
  después de lesión cerebral traumática, 3054, 3055, 3186
  diagnóstico diferencial, 3059-3060, 3060*c*
  EEG, 3057-3059, 3059*f*, 3060*f*
  embarazo, 3441
  encefalitis, 992
  esquistosomiasis, 1639
  estudio del paciente, 3057, 3058*f*
  evolución, 3051
  febriles, 105, 3054-3055
  focales, 3051, 3095
  generalizadas, 3051-3052
  imágenes, 3059
  inducidas por, fármacos, 3056*c*
    quimioterapia, 653*c*
  infección(es), parasitarias, 1554*c*
    por VIH, 1445, 1445*c*
  insolación, 3345
  lóbulo temporal, 165
  magnetoencefalografía, 3059
  mecanismos básicos, 3055-3056
  meningitis, 1000
  mioclónicas, 3052
  neonatales benignas, 3053*c*
  neurocisticercosis, 1642, 1644
  pacientes con cáncer, 516
  paludismo, 1579
  por eclampsia, 3441
  pruebas, de laboratorio, 3057
    genéticas, 3059
  psicogénicas, 3060-3061
  sensitivas focales, 142-143
  sobredosis/envenenamiento, 3301, 3304
  tónico-clónicas, 3052
  tratamiento, 3061. *Véase también* Epilepsia, tratamiento de
  tumor cerebral, 643
  vs. síncope, 128, 3059-3060, 3060*c*

Biblioteca Médica Virtual

Coombs, prueba, 812, 814*f*
Coordinación, valoración, 3029
COP (neumonía organizada criptogénica), 2002*f*, 2003*f*, 2004
Coprolalia, 3138
COPRO-oxidasa, 2985*c*, 2986*c*, 2987, 2994
Coproporfirina, 2346
Coproporfiria hereditaria (HCP)
  manifestaciones clínicas, 2985*c*, 2994, 3211
  diagnóstico, 2985*c*, 2994
  consideraciones genéticas, 3211
  fisiopatología, 2985*f*, 3211
  tratamiento, 2994, 3211
Coral de fuego, envenenamiento, 3321
Coral, heridas puntiformes por, 3321
Coral, mordedura de serpiente, 3317*c*, 3318. *Véase también* Serpientes, mordedura
Corazón, artificial total, 1801
  auscultación, 1671-1673. *Véanse también* Ruidos cardiacos; Ruidos sistólicos
  control de funcionamiento y gasto, 1657-1659, 1659*f*, 1660*c*
  electrofisiología, 1716
  embriogénesis, 1651-1652, 1652*f*
  flujo sanguíneo normal, 1830*f*
  función diastólica, 1660, 1661*f*
  izquierdo hipoplásico, síndrome, 1837
  metabolismo, 1660-1661
  potencial regenerativo, 1661
  valoración de la función, 1659-1660, 1661*f*
Corazón, auscultación
    dinámica, 1674, 1674*c*
    enfermedad pericárdica, 1674-1675
    prótesis valvulares, 1674
    ruidos cardiacos, 1671-1673, 1672*f*. *Véase también* Cardiacos, ruidos
    soplos cardiacos, 1672-1674, 1672*f*, 1673*f*. *Véase también* Soplos cardiacos
  pulmonar, **1768**
    diagnóstico, 1677, 1768-1769
    disfunción del ventrículo derecho, 1689
    EPOC, 1995
    fisiopatología, 1768
    frente a pericarditis constrictiva, 1846
    manifestaciones clínicas, 1768
    policitemia, 393
    tratamiento, 2019
  trasplante. *Véase* Trasplante cardiaco
"Corazón de vacaciones", 3280
Cordoma, 655, 2673
Cordomas de la silla turca, 2673
Cordón, sexual ovárico, tumores del, 640
  umbilical, células madre del, 682, 817, 3489
Cordón umbilical
  células, 682, 817, 3489
  trasplante de la sangre, 817, 1031
Corea(s), **3136**
  del Sur, financiamiento de la licencia sanitaria, 28-29
  enfermedad de Huntington. *Véase* Huntington, enfermedad de
  fármacos relacionados, 3138
  inicio en la infancia, 3137
  manifestaciones clínicas, 3133*c*
  Sydenham, 2511, 2543, 3137
  trastornos relacionados, 3137-3138
  tratamiento, 2544
Corea-acantocitosis, 3137
Cori, síndrome (tipo IIIa GSD), 3011*c*
Coriocarcinoma. *Véase también* Gestacional, enfermedad trofoblástica
  diagnóstico, 633
  ovárico, 640
  paraselar, 2673
  síndromes paraneoplásicos, 663*c*
Coriomeningitis, linfocítica, 943, 1009*c*
Coriorretinopatía, serosa central, 188
Corneal, reflejo
  luminoso, 179
  parpadeo, 2071*f*, 2072
Corneales
  abrasiones, 181
  opacidades, 1263
Coroides
  atrofia girata, 3017*c*
  melanoma, 189, 189*f*
Corolario, 226
Corona, diente, 219
Coronaria, angiografía
    angina de Prinzmetal, 1872
    choque cardiógeno, 2054
    CT. *Véanse* Tomografía computarizada; Tomografía computarizada (CT), angiografía (CTA)
    ecografía intravascular, 1714-1715, 1714*f*
    STEMI, 1879
    tomografía de coherencia óptica, 1715, 1715*f*
    visualización de las arterias coronarias, 1714, 1714*f*
arteria
  aneurisma, A8
  angiografía por CT. *Véase* Tomografía computarizada (CT), angiografía (CTA)
  calcificación, 1687, 1687*f*, 1693*f*, 1857
  CT. *Véase* Tomografía computarizada (CT), cardiopatías
  desarrollo embrionario, 1652
  estenosis, 1714, 1714*f*
  imagen de perfusión. *Véase* Imagen de perfusión miocárdica
  MRI. *Véase* Imagen por resonancia magnética cardiaca (CMR)
  normal, 1714, 1714*f*
arterioesclerosis. *Véase* Coronariopatía (CAD)
arteriografía, 1857-1858
cirugía de derivación arterial (CABG)
  beneficio de supervivencia, 1864
  cardiopatía isquémica, **1864**, 1865*f*, 1887-1888
  choque cardiógeno, 2054
  complicaciones, 1877*c*
  derrame pleural, 2008
  disparidades en la referencia raza y etnia, 38, 39
  infarto del miocardio, 1871
  insuficiencia cardiaca, 1777
  mujeres, 2825
  profiláctica, intervenciones quirúrgicas no cardiacas, 3447
  revascularización. *Véanse* Coronaria, cirugía de derivación arterial (CABG); Percutáneas, intervenciones coronarias (PCI)
Coronariopatía (CAD). *Véanse también* Aterosclerosis; Isquémica, cardiopatía
  aloinjertos, 1799, 1799*f*
  anticonceptivos orales, 2814, 2815*c*
  bloqueo de conducción AV, 1728
  detección, 3426*c*
  diagnóstico
    análisis de la enfermedad antes y después de la prueba, 18-19, 19*f*, 1691
    angiografía coronaria, 1714, 1714*f*
    CMR, 1695, 1695*f*, 1702*f*, 1708v
    CT, 1692, 1693*f*, 1694*f*, 1695, 1857
    diferencias sexuales, 2825
    ECG, A7
    ecocardiografía de esfuerzo, 1692, 1708*c*
    estudios de imágenes, 1691-1692, 1691*c*
    imagen de perfusión miocárdica, 1692, 1692*f*, 1693*f*, 1701*f*, 1702*f*
  dieta, 2307
  disfunción del nódulo SA, 1723*c*, 1724
  enfermedad periodontal, 219
  fisiopatología, 1851-1852, 2473*c*
  hipertensión, 1894
  insuficiencia cardiaca, 1763. *Véase también* Cardiaca, insuficiencia (HF)
  manifestaciones clínicas, 1649
    angina. *Véase* Angina
    disnea, 226, 228*c*
    dolor bucal, 222
    palpitaciones, 249
    síntomas cardiacos, 1649
  muerte cardiaca súbita, 2060*f*, 2062, 2062*c*
  muertes, 2824*f*
  mujeres, 2824*f*, 2825
  PCI. *Véase* Percutánea, intervención coronaria (PCI), revascularización
  prueba preoperatoria, 3447, 3448*f*
  relacionada a radiación, 675, 782
  síndrome metabólico, 2904
  taquicardia ventricular, 1758
  trastorno por consumo de alcohol, 3280
  trastornos de lipoproteínas, 2895. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
  tratamiento hormonal posmenopáusico, 2805*c*, 2806-2807, 2808*f*
  uso de vasoconstrictores, 225
  viaje a grandes altitudes, 3337-3338
Coronarios agudos, síndromes
  angina inestable, 74*c*, 75, 1866. *Véase también* Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
  consideraciones globales, 1872
  diagnóstico, 1873, 1873*f*
  edema pulmonar, 2057
  infarto de miocardio
    elevación del segmento ST. *Véase* Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI)
    elevación sin segmento ST. *Véase* Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE-ACS)
  PCI, 1888. *Véase también* Intervenciones coronarias percutáneas (PCI)
  valoración, 1867*f*, 1868
Coronarios, unidades de cuidados, 1879
Coronavirus, 1326*c*, 1327*f*, 1328, 1379
  infecciones
    diarrea, 261
    manifestaciones clínicas, 209, 214, 217
    receptor de trasplante, 1035
    SARS. *Véase* Síndrome respiratorio agudo grave (SARS)
    síndrome respiratorio de Oriente Medio, 883, 1379
Corporal, composición, 2322, 2322*c*
  grasa, 2826. *Véase también* Obesidad
  imagen, 2830
  peso. *Véase* Peso
  pletismografía, 1950
  temperatura, 102
Corporales, fluidos
  composición, 295-297
Correpresores, 3351
Corrigan (martillo de agua), pulso de, 245, 1670, 1810
Corrosiva, esofagitis, 2219
Corteza, gustativa secundaria, 196
  motora, 136
  somatosensitiva, 67*f*, 67, 158*f*

Biblioteca Médica Virtual

visual, 158*f*
Corticobasal, síndrome de degeneración
manifestaciones clínicas, 144, 154, 160, 3117, 3123
neuropatología, 3116*f*, 3117, 3117*f*, 3123
Corticoespinal, haz, 136*f*
Corticoesteroides. *Véase* Glucocorticoides(s)
globulina transportadora de (CBG), 2791
Corticotropina, hormona liberadora de, producción ectópica, 663*c*, 665
Cortisol
acciones, 306, 2658, 2884*c*
deficiencia, 2887
globulina transportadora de (CBG), 2721-2722
inactivación, 2723, 2723*f*
respuesta al despertar, 3511
ritmo circadiano, 2720, 2720*f*
síntesis, 2719*f*
valoración por laboratorio, 2720
Cortisona, acetato de, 2667*c*
Cortocircuito intracardiaco, 1713
Corynebacterium sp., 1098-1099
C. diphtheriae, 214, 1095. *Véase también* Difteria
C. jeikeium, 1099
C. minutissimum, 328, 1099
C. pseudotuberculosis, 1098
C. ulcerans, 214, 1098
C. urealyticum, 1099
Cosintropina, prueba, 2720, 2735, 2758
Costoclavicular, maniobra, 1927
Costocondritis (síndrome de Tietze), 74*c*, 76, 79, 2644
Costra (lesión cutánea), 325*c*, 933*f*, 934, 935*c*
Cotransportadores (symporters), 2093-2094
Costridios, mionecrosis por (gangrena gaseosa), **1111**
diagnóstico, 1111-1112, 2882
etiología y patogenia, 879*c*, 882, 937, 1112, 1112*f*
hallazgos histológicos, 1112, 1113*f*
intestino, 1110
manifestaciones clínicas, 882, 1111-1112, 1112*f*
no traumático (espontáneo), 1111-1112, 1112*f*
prevención, 1113
pronóstico, 1113
tratamiento, 879*c*, 938-939, 938*c*, 1110*c*, 1112-1113
traumático, 1111
Courvoisier, signo, 593
Cowden, síndrome
consideraciones genéticas, 350, 456*c*, 645*c*, **2747***c*, **2755**, 3370
detección de cáncer mamario, 557
manifestaciones clínicas, 350, 456*c*, 2755
tumores relacionados, 350, 619, 645*c*
COX (complejo IV), 3415
COX, inhibidores. *Véase* Ciclooxigenasa (COX), inhibidores
COX. *Véase* Ciclooxigenasa (COX)
Coxiella burnetii, 923, 929*c*, 933, 1303, 1311. *Véase también* Fiebre Q
Coxsackievirus, infecciones. *Véase también* Enterovirus, infeciones
conjuntivitis hemorrágica aguda, 1471, 1471*f*
diagnóstico, 1471-1472
enfermedad mano-pie-boca, enfermedad. *Véase* Mano-pie-boca, enfermedad
faringitis, 215
frente a herpes zóster, 1356
herpangina, 215, 221*c*, 1378, 1471
laringitis, 217
manifestaciones
bucales, 221*c*
cutáneas, 107*c*, 113*c*, 348, 1470
meningitis, 1003, 1470
miocarditis y pericarditis, 1470
pleurodinia, 1470
síndromes clínicos, 1469*c*
Coxsackie, virus, 867*c*
CPA (aspergilosis pulmonar crónica), 1246
CPAP. *Véase* Presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP)
CPC4/MADH4, mutaciones en el gen, 592
cpe, gen, 1110
CpG, islas, 469, 3352, 3353
CPHD (deficiencia combinada de hormonas hipofisarias), 2735*c*
CPOX, gen, 2986*c*
CPPD (depósito de pirofosfato de calcio) enfermedad, 2458*c*, 2633-2634, 2633*c*, 2634*f*
CPRE. *Véase* colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)
CPT2 (carnitina palmitoiltransferasa 2), deficiencia, 3250
CR1, mutaciones en el gen, 3111
Craneal, absceso epidural, 1017-1018, 1017*f*
Cráneo basilar, fractura, 3184
fracturas de, 3184
Craneoectodérmica, displasia (síndrome de Sensenbrenner), 2151*c*
Craneoencefálico, traumatismo. *Véase* Lesión por traumatismo creneoencefálico (TBI)
Craneofacial, sinostosis (síndrome de Crouzon), 588
Craneofaringiomas, 181, 189, 648-649, 2671, 2673, 2841
Craneosinostosis de Antley-Bixler, 2765
CRE (enterobacterias con resistencia al carbapenem), 1029
Creatina
deficiencia, 3021*c*
fosfato de, 1661
Creatina cinasa (CK)
myocardial band (CK-MB), infarto del miocardio, 1868, 1875, 1875*f*
sérica
defectos glucolíticos, 3250
distrofia muscular, 3244, 3247, 3248
miopatías distales, 3246*c*, 3249
miopatías inflamatorias, 2590
trastorno muscular, 3243
trastornos del almacenamiento de glucógeno, 3250
Creatinina
depuración, 290-291, 424, 3441
orina, 291*c*
sérica, 291*c*
calcular la tasa de filtración glomerular, 2113*c*
hipovolemia, 298
lesión renal aguda, 2104, 2106-2107
reducción de la tasa de filtración glomerular, 290-291
valoración nutricional, 2322*c*
CREB (proteína de unión con el elemento de respuesta a cAMP), 3259, 3260*f*, 3284, 3285*f*, 3353*c*
CREB3L1, mutaciones en el gen, 2971*c*, 2972
CREBBP, mutaciones en el gen, 3475
Crecimiento, hormona liberadora de hormona de, 663*c*, 2662, 2667, 2673
Cremastérico, reflejo, 3029
Crepitación, 2518*c*, 2618
Crepitantes o subcrepitantes, 1766, 1944
CREST, síndrome, 343, 362, 2546, 2621. *Véase también* Sistémica, esclerosis (esclerodermia)
Cretinismo, 220, 2693
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD)
base molecular, 153*c*
consideraciones genéticas, 153*c*, 3151
control de infección, 3153
diagnóstico, 3152
diferencial, 3112, 3152
enfermedad por priones, 3149
familiares, 3149*c*, 3150*c*
injertos de duramadre, 3151
manifestaciones clínicas, 154, 154*c*, 3112, 3148, 3152
neuropatología, 153*c*, 3044, 3044*c*, 3151*c*
prevención, 3153
pruebas de laboratorio, 3152-3153, 3153*f*
tratamiento, 3153
variante, 3149, 3149*c*, 3151
yatrógena, 3149, 3149*c*, 3151
Cricofaríngea, barra, 251
Crigler-Najjar, síndrome, **2344**
consideraciones genéticas, 2344*c*
diagnóstico, 2344*c*
manifestaciones clínicas, 277-278, 2338, 2344, 2344*c*
subtipos, 277-278, 2344*c*
tratamiento, 2415
Crimea-Congo, virus hemorrágico, 1494*c*, 1507
Crioablación, taquicardia ventricular, 1755
Crioaglutininemia, 719-720
Criocirugía, 483, 531
Crioglobulina(s), 2586
Crioglobulinemia
infección crónica por HCV, 2387, 2395
manifestaciones clínicas, 2135*c*, 2136*c*
mixta esencial, 2354, 2395, 2586. *Véase también* Vasculitis crioglobulinémica
monoclonal, 354
trastornos de la pared vascular, 829
Crioglobulinémica, vasculitis
infección crónica por HCV, 2586-2587
manifestaciones clínicas, 2586
mixta esencial, 2586
patogenia, 2586
tratamiento, 2586-2587
Criohidrocitosis, 713
Criomapeo, 1722
Criopirina, síndromes periódicos relacionados con (CAPS), 122, 2613
Crioprecipitados, 811, 811*c*, 812
DIC, 836
hemofilia, 832
trastornos de la coagulación
en enfermedad renal crónica, 2118
en hepatopatía, 837
Crioterapia, 337, 1374, 1375*c*
Críptica, tuberculosis miliar, 1246
Crípticos, epítopos, 2511
Criptógena, polineuropatía sensitiva idiopática o (CSPN), 3221-3222
Criptogénica, neumonía organizada (COP), 2002*f*, 2003*f*, 2004
Criptorquidia, 632, 2767, 2778
Crisiasis, 347
Crisis, adrenérgica, 1905*c*, 1906
aplásica pasajera, 1368-1369, 1369*c*
convulsivas tónico-clónicas, 3052. *Véase también* Convulsión(es)
de secuestro esplénico en síndromes drepanocíticos, 693
drepanocítica
fisiopatología, 692*f*
hiperbilirrubinemia, 277
infarto esplénico, 414
manifestaciones clínicas, 693, 2640
tratamiento, 694

Biblioteca Médica Virtual

renal esclerodérmica, 2555. *Véase también* Esclerosis sistémica
diagnóstico, 2556
epidemiología, 2547*c*
manifestaciones clínicas, 2555-2556
patología, 2166, 2551, 2556*c*
tratamiento, 2166, 2559
CRISPR, 694, 3500
Cristal(es)
artritis inducida. *Véase* Artritis, cristal-inducido
obstrucción tubular renal, 2159-2160
oxalato de calcio/cálculos
intoxicación por etilenglicol, 2160
renal, 2168, 2170*f*, 2171-2172. *Véase también* Nefrolitiasis
urinario, 2170*f*, 2171. *Véase también* Nefrolitiasis
Cristalopatías, 2451, 2454
Críticos, cuidados, en medicina, **2023**
Crizotinib
acciones y objetivos, 460, 464, 465*c*, 493, 493*f*, 494*c*
cáncer pulmonar, 493, 551-552
efectos secundarios, 494*c*
linfoma de células grandes anaplásico, 779
variantes genéticas y respuestas, 432*c*, 433
CRMP5, anticuerpos, 668*c*, 670, 673, 674
CroFab (*Crotalidae polyvalent immune fab*), 3317*c*
Crohn, enfermedad de. *Véase también* Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD)
actividad del inflamasoma, 2458*c*
cáncer colorrectal, 2276
cascada inflamatoria, 2261-2262
complicaciones, 2265
consideraciones genéticas, 2258, 2260-2261, 2260*c*
deficiencia de vitamina K, 2317
diagnóstico
biopsias de la mucosa de intestino delgado, 2251, 2251*c*
endoscópico, 2209*f*, 2265, 2265*f*
MRI, 2265, 2266*f*, 2267*f*
radiológico, 2250*f*, 2265
diagnóstico diferencial, 1186, 1319, 2266-2268, 2267*c*
diferencias étnicas y raciales, 2258-2259
efectos del tabaquismo, 2258
embarazo, 2275, 3444-3445
epidemiología, 2258, 2258*c*
espondiloartritis, 2573-2574
etiología, 2259, 2259*f*
manifestaciones clínicas
bucal, 220
enfermedad gastroduodenal, 257, 2265
enfermedad perianal, 2264-2265
hemorragia gastrointestinal, 273
ileocolitis, 2264
náusea y vómito, 254
piodermia gangrenosa, 354
yeyunoileítis, 2264
marcadores serológicos, 2265-2266
mediadores de la inflamación, 2478*c*
patogenia, 2259*f*, 2261-2262, 2473*c*, 2474
patología, 2262-2263, 2262*f*, 2263*f*
regulación de la inmunidad, 2261
riesgo para desarrollar cáncer, 2276
"signo de la cuerda", 2264
tratamiento, 2274-2275, 2274*f*
Cromatina
células cancerosas, 468-469, 468*f*
DNA, 3352, 3354*f*
modificación, 459*c*, 3471
tumores de origen celular desconocido, 3473
Cromo, **2319**
carcinógenos, 437, 2319, 3299
deficiencia, 2318*c*
fuentes dietéticas, 2319
funciones, 2319
ingesta recomendada, 2306*c*
nivel de ingesta superior tolerable, 2318*c*
suplementos, 2319
toxicidad, 445*c*, 2318*c*
Cromófogos, tumores, renales, 616, 616*c*, 617*c*
Cromóforos, 373, 375
Cromogranina
cáncer pulmonar, 538
carcinoma primario de origen desconocido, 659*c*, 661
GI-NET, 605
pNET no funcional, 610
Cromolín sódico, 1967, 2504*f*, 2505
Cromosoma(s)
análisis, 3359*c*
entrecruzamiento y recombinación, 3350, 3352
estructura, 3348, 3349*f*
impresión, 3352-3353, 3355*f*
inestabilidad, 454-455. *Véase también* Cáncer, genética
replicación, 3348
sexuales, 3348, 3359
DSD ovotesticular, 2763*c*, 2764
mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta), 2763*c*, 2764
síndrome de, Klineflter. *Véase* Síndrome de Klinefelter
Turner. *Véase* Síndrome de Turner
trastornos de, 2761*c*
X frágil, síndrome, 3047, 3257, 3356, 3363*c*, 3475
Cromosómico(s), anomalías/trastornos. *Véanse también* Genéticos, trastornos; enfermedades específicas
cáncer, 454*c*
cromosomas sexuales, 2761*c*. *Véase también* Trastornos del desarrollo sexual (DSD)
diagnóstico, 3359*c*
entrecruzamiento desigual, 3354-3355
incidencia, 3359
polimorfismos de nucleótidos solos. *Véase* Polimorfismos de nucleótidos solos (SNP)
síndromes de genes contiguos, 3359
translocaciones, 454, 454*f*, 454*c*
variaciones en el número de copias, 3349, 3352*f*
sexo, 2760*f*, 2761
Cromotripsis, 455
Crónica(s)
anemia hemolítica no esferocítica, 714
aspergilosis pulmonar (CPA), 1246
bronquitis, 232, 1981*c*, 1991
encefalopatía traumática (CTE), 153-154, 3045, 3113-3114, 3146, 3187
enfermedades granulomatosas (CGD)
complicaciones, 401
defectos celulares o moleculares, 400, 401, 2490-2491
diagnóstico, 400*c*
manifestaciones clínicas, 400*c*, 401, 2491, 2779
tratamiento, 403, 2479, 2491
enfermedad debilitante (CWD), 3149, 3149*c*
enfermedad venosa, **1930**
clasificación, 1932, 1932*c*
consideraciones anatómicas, 1930
diagnóstico, 1932
diferencial, 1931-1932
epidemiología, 1930
fisiopatología, 1931
manifestaciones clínicas, 1831*f*, 1931
tratamiento, 1932-1933
leucemia
eosinofílica, 790-791, 790*c*, 2167
linfocítica (CLL)
afectación renal, 2160
anemia, 386
anomalías citogenéticas, 764-765, 764*f*
aplasia eritrocítica pura, 729
células de origen, 763-764, 763*f*
complicaciones, 766-767
consideraciones generales, 765, 765*c*
diagnóstico, 766*c*
enfermedad por cadenas pesadas mu, 803
epidemiología, 763
esplenomegalia, 415-416
estadificación, 767-768, 767*c*
frotis de sangre periférica, 380, 763*f*, A5
infecciones, 502*c*, 504*c*, 506, 766
inmunología, 765, 784*c*
linfadenopatía, 412
mieloide (CML), **748**
anomalías cromosómicas, 454, 454*f*, 454*c*, 733, 749*f*, 750
atípica (negativa para *BCR-ABL1*), 787-788, 788*c*
células madre cancerosos, 472
consideraciones generales, 756-757, 757*f*
diagnóstico, 751-752, A5
epidemiología, 749
esplenomegalia, 416
etiología, 749
fase blástica, 752
o acelerada, 752
fisiopatología, 750
glomerulonefritis, 2167
incidencia, 749
manifestaciones clínicas, 750-751, 751*c*
manifestaciones cutáneas, 355
pronóstico, 752, 752*f*
tratamiento, **753**, 755*c*
discontinuación, 754-755
embarazo, 756
esplenectomía, 416, 756
fases blástica o acelerada, 756
HSCT, 755, 755*c*, 821-822, 821*c*
inhibidores de tirosina cinasa, 464, 492, 753-755, 753*c*, 755*c*
interferón, 756
leucoféresis, 756
objetivos, 754
quimioterapia, 756
vigilancia, 755-756
manifestaciones, clínicas, 765-766
cutáneas, 357
señales del receptor de linfocitos B, 764
tratamiento, 496, 768-769, 768*c*, 769*c*
mielomonocítica (CMML), 730, 788-789, 788*c*
neutrófila, 733, 787, 788*c*
nefropatías (CKD), **2111**
amiloidosis, 804-805. *Véase también* Amiloidosis
anomalías hematológicas
anemia hipoproliferativa, 391-392, 688, 688*c*
etiología, 2117, 2117*c*
hemorragia, 407
hemostasia anormal, 2118
anomalías neuromusculares, 2118
coma, 2070
delirio, 150
dolor de espalda, 96-97
fatiga, 133

Biblioteca Médica Virtual

neuropatía, 2118, 3214
trastornos de la marcha, 145
anomalías nutricionales y digestivas, 2118
apoyo nutricional especializado, 2330
clasificación, 2111, 2112*f*
concentración y la respuesta farmacológicas, 424
consideraciones
generales, 2121, 2122, 2125
genéticas, 2094*c*, 2111
diagnóstico, 289*c*
embarazo, 2119, 3441
enfermedad de Fabry, 3007
enfermedades cardiovasculares
enfermedad pericárdica, 1845, 2117
enfermedad vascular isquémica, 2116
epidemiología, 2116, 2116*f*
factores de riesgo, 2125
hipertensión, 184*f*, 1895, 1896-1897, 2116-2117
hipertrofia ventricular izquierda, 2116-2117
insuficiencia cardiaca, 2116
tratamiento, 2117
epidemiología, 2113
estudio del paciente
anamnesis y exploración física, 2119
biopsia renal, 2120
establecimiento de diagnóstico y etiología, 2120
estadificación, 2112-2113
estudios de laboratorio, 2111, 2113*c*, 2119
imagen, 2119
etapa 5 (enfermedad renal en etapa terminal)
enfermedad cardiovascular, 2125
hipertensión, 2148
incidencia, 2122
infección por VIH, 1438
síndrome urémico, 2111, 2113
tratamiento, 2122. *Véanse también* Hemodiálisis; Renal, trasplante; Diálisis peritoneal
etiología, 2113, 2113*c*
diabetes mellitus. *Véase* Neuropatía diabética
glomerulonefritis, 2113. *Véase también* Glomerulonefritis
obstrucción de las vías urinarias, 2174
factores de riesgo, 2111-2113
fisiopatología, 2111, 2113*f*
hiperfiltración de la nefrona, 2112*f*
inflamación, 2113
síndrome urémico, 2111, 2113
flujo, electrólitos y trastorno acidobásico
acidosis metabólica, 317, 319-320, 2114
edema, 239, 239*c*
hipercalcemia, 309
hiponatremia, 299, 2114
hipopotasemia, 306, 2114
homeostasia de sodio, 2114
trastornos de líquidos, 2114
tratamiento, 320, 2114
immunización, 886*f*
lesiones cutáneas, 348, 349, 2119
manifestaciones clínicas, 289*c*
medios de contraste, 1710
mieloma múltiple, 796
muertes, 48*c*, 3394*c*
respuesta renal, 2112*f*
SLE. *Véase* Lúpica, nefritis
tasa de filtración glomerular, 288-290, 2113*c*
trastornos de lipoproteínas, 2894
trastornos del metabolismo del calcio y fosfato
calcifilaxia, 2115, 2115*f*
calcinosis tumoral, 2115, 2115*f*
hiperfosfatemia, 2915, 2939
hiperparatiroidismo secundario, 2114-2115, 2933
hipocalcemia, 2939
homeostasia de potasio, 2114
manifestaciones cardiovasculares, 2115
manifestaciones óseas, 2114-2115
tratamiento, 2116, 2933, 2939
trastornos endocrinos-metabólicos, 2118-2119, 2779
tratamiento
ajuste posológico de los fármacos, 2120-2121
antihipertensivos, 2120
educación del paciente, 2121
eritropoyetina, 689
neuropatía diabética. *Véase* Neuropatía diabética
reemplazo renal, 2121. *Véanse también* Hemodiálisis; Renal, trasplante; Diálisis peritoneal
tuberculosa, 1244, 1244*f*, 1256
viajes a grandes altitudes, 3338
oftalmoplejía externa progresiva. *Véase* Oftalmoplejía externa progresiva
pancreatitis, **2444**
complicaciones, 2447, 2447*c*
consideraciones genéticas, 2445
diagnóstico
endoscópico, 2207
estudio del paciente, 2433, 2435*f*
imagen, 2434*c*, 2435-2436, 2436*c*, 2446-2447, 2447*f*
prueba de Schilling, 2252*c*
epidemiología, 2433
estudio del paciente, 2435*f*
etiología, 2445, 2445*c*
fisiopatología, 2444-2445
manifestaciones clínicas, 264, 281, 352, 2446-2447
tratamiento, 2447-2448, 2448*c*
polineuropatía desmielinizante inflamatoria (CIDP), 3227*c*, **3230**
Crónico, lupus eritematoso cutáneo. *Véase* Discoide (cutáneo crónico), lupus eritematoso
Cronkhite-Canada, síndrome, 265
Cronobacter sakazakii, 1156
Cronoterapia, 3514-3515
Cronotipo, 3505v
Cronotrópica, incompetencia, 1725
Croup (laringotraqueobronquitis), 217, 1386
Crouzon, síndrome (sinostosis craneofacial), 588
Crow-Fukase, síndrome. *Véase* POEMS, síndrome de (síndrome de Crow-Fukase)
CRP. *Véase* C reactiva, proteína (CRP)
CRPS (síndrome de dolor regional complejo), 68, 2644, 3165
CRTAP, mutaciones en el gen, 2971*c*, 2972
Cryptococcus sp., 863*c*, 870-871, 873, 1515-1516, 1526
infecciones, **1526**
complicaciones, 1528-1529
diagnóstico, 863*c*, 1527-1528
diseminada, 114
epidemiología, 863*c*, 1010, 1526-1527
estudio del paciente, 1527
infección por VIH, 1432*c*, 1443-1444, 1528-1529
manifestaciones clínicas, 192, 1527
cutáneas, 1527, 1528*f*
meningitis
crónica, 1009*c*, 1012*f*
subaguda, 1006-1007
paciente con cáncer, 506, 506*c*, 509
patogenia, 1527, 1527*f*
prevención, 1529
pronóstico, 1528-1529
receptor de trasplante, 1036*c*, 1037-1038
síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, 1529
tratamiento, 1007, 1528
Cryptosporidium/criptosporidiosis, **1617**
ciclo de vida, 1617
diagnóstico, 1617, 1617*c*
diferencial, 262*c*
epidemiología, 1553, 1617
infección por VIH, 1435-1436
manifestaciones clínicas, 261, 262*c*, 1553, 1617
patogenia, 1617
tratamiento, 1566, 1618
viajeros, 962*c*
Crucero, pasajero de, 261
Cruzadas, pruebas, 811
CRY2, mutaciones en el gen, 3509*c*, 3513, 3514
CSBT, mutaciones en el gen, 3138
Csendes, técnica, 2237
CSF3R, mutaciones en el gen, 787
CSPN (polineuropatía sensitiva idiopática o criptógena), 3221-3222
CSRP3, mutaciones en el gen, 1781*c*
CSTB, mutaciones en el gen, 3053*c*
CT. *Véase* Tomografía computarizada (CT)
CTA. *Véase* Tomografía computarizada (CT), angiografía (CTA)
CTC1, mutaciones en el gen, 3468*c*
CTCL (linfoma cutáneo de linfocitos T). *Véase* Micosis fungoides
Ctenocephalides felis, 1307
C-tipo, lectina(s), 2456*c*
receptores (CLR), 2046, 2046*f*, 2455*c*
CTLA4, 497, 498*f*, 2476*c*
anticuerpos, 479, 497, 497, 677, 2479, 3386. *Véase también* Ipilimumab
CTLA4, mutaciones en el gen, 2260, 2396, 2516, 3476
CTNNB1, mutación en el gen
adenoma hepatocelular, 590
cáncer de tiroides, 2715
carcinoma hepatocelular, 580, 580*c*, 581
relacionados con cánceres, 453
CTNS, mutaciones en el gen, 3023
CTRC, mutaciones en el gen, 2439
CTX-M, 1029
CTZ (zona de desencadenamiento de quimiorreceptores), 54, 253
Cuadrantanopsia, 180*f*
Cubilina, 699
Cuello, dolor de, 99
artritis reumatoide, 100
cáncer, 99
consideraciones globales en, 101
enfermedad del disco cervical, 100, 100*c*
espondilitis anquilosante, 100
espondilosis cervical, 100
examen físico en, 100*c*
herpes zóster, 100
hipotensión ortostática, 126
lesión del plexo braquial, 101
síndrome del, estrecho torácico superior, 100-101
túnel del carpo, 101
trastornos nerviosos periféricos, 101
tratamiento de, 101-102
traumatismos a la columna cervical, 99-100

Biblioteca Médica Virtual

músculos del, debilidad de los, 3171
uterino, estenosis, 2798
vesical, obstrucción, 2104
Cuerpo(s)
calloso, agenesia, 3339
desechable, teoría del envejecimiento y, 3415
elemental, 1316, 1316*f*, 1317*f*
geniculado lateral, 181
lúteo, 2789*f*, 2792
reticulados, 1316*f*, 1317, 1317*f*
Cuerpo extraño
esófago, 2198-2199, 2200*f*, 2219
granuloma, 352
ojo, 181
Cuestionario breve sobre fatiga, 3255, 3255*f*
Cuidador(es), 58-59
Cuidados al final de la vida, **47**. *Véase también* Paciente con enfermedad terminal
atención, en las últimas horas, 61-63, 62-63*c*
fútil, 60
comunicando malas noticias al paciente, 49*c*, 50
cuidados paliativos, 48
epidemiología, 47-48, 49*f*
eutanasia, 61, 61*c*
evaluación del paciente 8-50
paciente con cáncer, 443
planificación de la atención médica avanzada, 50-51, 51*c*
principios de, 5-6
retirar/suspender el tratamiento de soporte vital durante 5-6, 59-60, 2030
suicidio asistido por un médico, 61, 61*c*
valoración continua de objetivos, 50
Cuidados paliativos, 3, 47-63. *Véase también* Cuidados al final de la vida
CUL3, 309
Culex, mosquitos, 1499, 1500, 1501, 1630*c*, 3402
Culicoides paraensis, 1504
Culiseta mosquitos, 1502
Cullen, signo, 2439
Cultura de sangre, 911, 925, 930
Cultural, competencia, 43
Cumarina, hierbas que contienen, 408*c*
Curanderismo, 3463*c*
CURB-65, criterios, neumonía, 912
Cúrcuma, 408*c*
Curlingm, úlceras de, 2241
Cushing
enfermedad
definición, 2723
frente a síndrome de Cushing, 2723
patogenia, 2649
pruebas de detección, 2671*c*
tratamiento, 2727-2728
respuesta de, 1724
síndrome, **2680**, **2723**
cáncer pulmonar, 542
complejo de Carney, 2755
consideraciones genéticas, 2728*c*
diagnóstico, 1898, **2680**, **2725**, 2726*f*, 2727*f*, 2841, 3514-3515
diferencial, 2681*c*, 2726-2727, 2726*f*, 2727*f*
epidemiología, 2723
etiología, 2680, 2724, 2724*c*
frente a síndrome de Cushing, 2723
GI-NET, 603
glucocorticoides, 492
manifestaciones clínicas, 2680-2681, 2681*c*, 2724-2725, 2725*c*
cutánea, 346, 353, 2725*f*
hemorragia, 407
hipertensión, 1898
hipopotasemia, 306
hirsutismo, 2800
obesidad, grasa abdominal, 2725*f*, 2841
trastornos de lipoproteínas, 2892
trastornos de la pared vascular, 829
muestras del seno petroso inferior, 2681
periódico, 2755
pNET, 611
prevalencia, 2680
provocado por la producción ectópica de ACTH. *Véase* Adrenocorticotrópica (ACTH), producción ectópica
ritmos hormonales, 2659
tratamiento, 2681-2682, 2681*f*, 2726*f*, 2727-2728
valoración por laboratorio, 2681
úlcera de, 2241
Curva, de características operativas del receptor (ROC), 17, 17*f*
de función ventricular, 1658
Curvas de flujo-volumen, 1947*f*, 1950, 1951, 1963
Curvularia sp., 211
Cutánea
angitis leucocitoclástica, 2587
arteritis, 2587
difteria, 1095, 1096, 1096*f*, 1097
embolia, 348
hiperplasia linfoide (linfoma), 340, 351
larva migratoria. *Véase* Larva migratoria, cutánea
leishmaniosis. *Véase también Leishmania* sp., infecciones por
diagnóstico, 1554*c*, 1599
diferencial, 1599
epidemiología, 1595*c*, 1596*f*, 1599
etiología. *Véase Leishmania* sp.
inmunopatogenia, 1599
manifestaciones clínicas, 1554*c*, 1599, 1599*f*
tratamiento, 1557*c*, 1599-1600
mastocitosis, 2508, 2509
úlceras, **354**
etiología, 354-355, 355*c*, 935*c*, 936
fiebre, 113*c*, 114
infeccciones parasitarias, 1554*c*
venosa, 1931, 1931*f*
vasculitis. *Véase* Vasculitis
Cutáneo(s)
carbunco, 113*c*, 114, 936
linfoma de linfocitos T. *Véase* Micosis fungoides
linfoma de linfocitos T CD30+, 786
reflejos, 135, 3029
Cutis verticis gyrata, 2643
c-v, ondas, 244
CVP (presiones venosas centrales), 1668, 2028
CVS (muestras de vellosidades coriónicas), 3368
CWD (enfermedad debilitante crónica), 3149, 3149*c*
CXCR4, receptor
células madre hematopoyéticas, 680, 816
infección por VIH, 1394, 1413-1414, 1414*f*
ligandos, tipos de células, relación con enfermedades, 2463*c*
patogenia de VIH, 868
CX3CR1, 1418*c*
CX_3CR1, 2463*c*
CXC, familias de las quimiocinas, 397, 2464*c*, 2465
CXCL12, 680, 816
CXCR1, 2463*c*
CXCR2, 2463*c*
CXCR3-A, 2463*c*
CXCR3-B, 2463*c*
CXCR4, gen, 398, 2496
CXCR5, 2463*c*
CXCR6, 2463*c*
CXCR6, gen, 1418*c*
CYB5A, mutaciones en el gen, 2765, 2766*c*
CYP2C9
dosis necesarias de warfarina, 853, 853*c*
frecuencia de variantes, 430*c*
respuestas farmacológicas, 423, 426, 429, 431*c*, 432
vías que median en la disposición farmacológica, 421*c*
CYP2C19
frecuencia de variantes, 430*c*
respuestas farmacológicas, 431*c*, 432, 841, 846
vías que median en la disposición farmacológica, 421*c*
CYP2D6
frecuencia de variantes, 430*c*
hepatitis autoinmunitaria, 2473*c*
respuestas farmacológicas, 421*c*, 426, 430, 431*c*, 432
vías que median en la disposición farmacológica, 421*c*, 431*f*
CYP11A1, 2721
CYP11A1, mutaciones en el gen, 2765, 2766*c*
CYP11B1, mutaciones en el gen, 305, 2768*c*, 3354-3355
CYP11B2, mutaciones en el gen, 305, 2768, 3354-3355
CYP17 (17-α hidroxilasa), mutaciones en el gen, 2473*c*, 2721, 2765, 2766*c*
CYP19, mutaciones en el gen, 2768, 2768*c*, 2779
CYP1A1, 537
CYP21A1P, seudogén, 3355
CYP21A2 (gen hidroxilasa 21), mutaciones, 2738, 2738*c*, 2767, 2768*c*, 3355
CYP3A, 421*c*, 426, 841, 2393
CYP3A4, 426, 430, 1045, 2392
CYP3A5, 430, 431*c*
CYP7A1, mutaciones en el gen, 2424
CYPIIa (enzima que desdobla la cadena lateral de colesterol), 2473*c*
CysLT (cisteinileucotrienos), 2499
$CysLT_1$, antagonista del receptor. *Véanse* Montelukast; Zafirlukast
Cystoisospora belli/cistoisosporiasis
diagnóstico, 1617*c*, 1618
epidemiología, 863*c*
infección por VIH, 1436, 1618, 2267
manifestaciones clínicas, 261, 863*c*, 1555*c*, 1618, 2267
tratamiento, 1567, 1618

D

d4T (estavudina), 1453, 1456*f*, 1459*f*, 2374
Dabigatrán
dosis, 855
efectos secundarios, 855, 1749
embarazo, 856
farmacología, 855*c*
indicaciones, 365, 854-855
interacciones farmacológicas, 426
manejo antes de los procedimientos endoscópicos, 2195*c*
monitoreo del tratamiento, 410, 855
prevención de apoplejía en trastornos cardiacos, 1745*c*, 1748-1749, 3089
profilaxis de VTE, 1916*c*
tombosis venosa profunda/PE, 1914, 1915
Dabrafenib
acciones y objetivos, 465, 493, 493*f*, 494*c*
cáncer pulmonar, 552
efectos secundarios, 494*c*, 529
melanoma, 493, 494*c*, 528*c*, 529
Dacarbazina (DTIC)
acciones, 490
efectos secundarios, 376*c*, 442, 487*c*, 490, 501, 653*c*
feocromocitoma maligno, 2743
melanoma, 529
sarcoma de tejidos blandos, 655

Biblioteca Médica Virtual

Daclatasvir, 1338*c*, 1345, 2391*c*, 2393
Dacriocistitis, 181-182
Dacriocitos, 379-388
Dactilitis
  artritis, psoriásica, 2571, 2571*f*
    reactiva, 2569
  características, 934, 2571*f*, 2618
  drepanocitosis, 2640
  etiología, 934, 2618
Dactinomicina, 487*c*, 657
DAD ((posdespolarizaciones tardías), 1718, 1719*f*
Dalbavancina
  acción, 1042, 1043*c*, 1080
  efectos secundarios, 1048*c*, 1053
  embarazo y lactancia, 1047*c*
  indicaciones, 1051*c*, 1053
  infecciones estafilocócicas, 1079*c*, 1080
  resistencia, 1043*c*, 1058*c*, 1060
Dalfampridina, 3199
Dalfopristina. *Véase* Quinupristina-dalfopristina
Dallas, criterios, miocarditis, 1784
Dalteparina, 1914*c*, 1916*c*
Daltonismo, 179-180, 3156
DALY (años de vida ajustados en función de la incapacidad), 3392, 3393*f*, 3394*c*
Damocles, síndrome, 443
Danaparoide, 825
Danazol, 824*c*, 1392, 2418
Danon, enfermedad (deficiencia de LAMP2), 1791, 3006*c*, 3012*c*
Dantroleno, 3182, 3199
Daño, patrones moleculares vinculados con el (DAMP), 871*f*, 872, 2046, 2046*f*, 2511, 2625*f*
Dapagliflozina, 2866*c*
Daphnia, 937
Dapsona
  acné vulgar, 337
  dermatitis, herpetiforme, 359
    por lupus, 2525
  efectos secundarios
    deficiencia de G6PD, 716*c*, 717, 1263, 1441
    frecuencia, 1559*c*
    hemólisis, 359
    hipersensibilidad, 367. *Véase también* Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)
    metahemoglobinemia, 359
    neuropatía, 3218*c*
    ocasionales, 1263, 1559*c*
  embarazo y lactancia, 1559*c*
  enfermedad de IgA lineal, 359
  epidermólisis ampollosa adquirida, 359
  interacciones farmacológicas, 1559*c*
  intoxicación o sobredosis, 3311*c*
  lepra, 1263-1264, 1264*c*
  PCP, 1550*c*
  penfigoide de las mucosas, 359
  policondritis recurrente, 2600
  profilaxis para PCP, 1431*c*, 1550*c*
  toxoplasmosis por infección de VIH, 1431*c*
Daptomicina
  acciones, 1043*c*, 1044*f*, 1045, 1078
  efectos secundarios, 1048*c*, 1053, 1094
  endocarditis infecciosa, 927
  indicaciones, 1051*c*, 1053
  infecciones, enterocócicas, 1093*c*, 1094
    estafilocócicas, 1078, 1079*c*
    por MRSA, 880, 1079*c*
  osteomielitis, 946*c*
  resistencia, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1061, 1080
Daratumumab, 466*c*, 497*c*, 800*c*, 801
α-darbepoyetina, 689
DARC, 1418*c*
Darier, signo, 352, 2509
Dartmouth Atlas of Health Care, 36
Darunavir, 1443, 1455*c*, 1456*f*, 1460*f*
DAS181, gripe, 1339
Dasatinib
  acción y objetivos, 464, 465*c*, 492, 494*c*
  ALL, 762, 762*c*
  CML, 464, 752-753, 753*c*
  efectos secundarios, 494*c*, 496, 753*c*, 754
  variantes genéticas y respuestas, 432*c*, 492
Daunorrubicina
  acciones, 490
  AML, 744, 746
  efectos secundarios, 341, 365, 488*c*, 490
  interacciones farmacológicas, 488*c*
  liposomal, sarcoma de Kaposi, 1449
DAX1 mutaciones en el gen, 2762, 2766*c*, 2777, 3356-3357
DAX-1, 2660, 2660*c*, 2720
DAZ mutaciones en el gen, 3359
DBS. *Véase* Estimulación profunda del encéfalo (DBS)
DBT (terapia conductual dialéctica), 3275
DCC gen, 572
DC-CK1/PARC, 2462*c*
DCIS (carcinoma ductal *in situ*), 558
DCP (des-γ carboxiprotrombina), 581
DC-SIGN, 1394
DDAVP. *Véase* Desmopresina (DDAVP)
ddC (zalcitabina), 1456*f*
ddI (didanosina), 1456*f*, 2367, 2374
DDR, mutaciones en el gen, 539, 540*c*
DE, 184, 427. *Véase* Disfunción eréctil
Debilidad, **135**
  anormalidades asociadas con, 135
  botulismo, 1107, 3235
  caídas y, 145, 147
  con distribución restringida, 138
  definición de, 135
  desnutrición, 2320*c*
  displasia diafisaria progresiva, 2963
  distal, 138
  distribución de, 135, 137
  distrofia, miotónica, 3248
    muscular, 3244
      de cinturas, 3244*c*, 3245*c*, 3247
      facioescapulohumeral, 3248
  esclerosis múltiple, 3188, 3199
  evaluación de, 137*f*, 2590, 3240-3241, 3240*c*, 3241*f*, 3242*f*, 3242*c*, 3243*f*
  facial. *Véase* Parálisis/debilidad facial
  fingida, 134
  generalizada (tetraparesia), 138, 138*c*
  hemiparesia, 137
  hipopotasemia, 307
  hipovolemia, 297
  miastenia grave, 3232-3233
  miopatías distales, 3246*c*, 3249
  miopática, 135, 135*c*, 137
  monoparesia, 138
  neurona motora, inferior (neuropática), 135*c*, 136, 136*f*
    superior, 135*c*, 136, 136*f*
  neuropatía periférica, 3205-3206, 3206*c*
  pacientes en estado crítico, 2029, 2083
  parálisis periódica hipopotasémica, 3251
  paraparesia, 137-138
  patrones de, 3240
  proximal, 138
  psicógena, 135*c*, 137
  síndrome(s), de Guillain-Barré, 3225
    de malabsorción, 2257*c*
  trastornos, del almacenamiento de glucógeno, 3249-3250
    endocrinos, 3252
    paratiroideos, 3252
    unión neuromuscular, 137
  vs. fatiga, 133, 134
Debilidad/parálisis del nervio facial
  consideraciones anatómicas, 3169, 3169*f*
  espasmo hemifacial, 3170
  hemiatrofia facial, 3170
  miocimia facial, 3170
  MS, 3188
  parálisis de Bell. *Véase* Bell, parálisis
DEB-TACE (quimioembolización con cuentas liberadoras de fármaco), 585
DEC. *Véase* Dietilcarbamazina (DEC)
Decisiones, análisis de, 19*c*, 20
  toma de. *Véase* Razonamiento clínico
Decisiones médicas, 4, 41. *Véase también* Razonamiento clínico
Decitabina
  acciones, 489*c*, 496, 3474, 3476
  AML, 744
  anemia hemolítica, 694
  efectos secundarios, 489*c*, 732
  mielodisplasia, 732
Declaration of Alma Ata, 3404
Decorticación, rigidez o postura de, 2071
Decremental, conducción, 1727
Dectina-1, 1529
Dedalera, 309, 3309*c*
Dedo a la punta de la nariz, prueba, 3029
Dedo(s)
  artritis psoriásica, 2571-2572, 2571*f*
Dedo de foca, 1020, 1021
DEET-productos que contienen, 895
Defecar, 260, 260*f*
Defecografía, 269
Defecto pupilar aferente relativo, 178, 179*f*
Defensinas, 395
Defensiva, medicina, 16
Deferasirox, 698, 1541, 2981
Deficiencia, del antagonista del receptor IL-1 (DIRA), 2613
  hereditaria recesiva del antagonista del receptor IL-36 (DITRA), 2613
Deficiencia de enzima ramificadora, amilopectinosis, glucanosis o enfermedad de Andersen (GSD VI), 3013
Deficiencia de β-enolasa, 3012*c*
Deficiencias inmunitarias primarias, enfermedades. *Véase* Enfermedades por deficiencias inmunitarias primarias
Déficit, de agua, 302*c*
  de atención, 165
Deformidad, articular, 2518*c*, 2618
Deformidad, de cuello de cisne, 2528
  en silla de montar de la nariz
    granulomatosis con poliangitis, 1667, 2578
    policondritis recurrente, 1667, 2598, 2599*f*
Degarelix, 629
Degeneración combinada subaguda, 3181
Deglución, 250, 250*f*, 253. *Véase también* Disfagia
Deglutir, rechazo a, 250
Déjérine-Roussy, síndrome, 142, 3073, 3092
Delamanida, 1250, 1255, 1255*c*, 1278
Delavirdina, 1456*f*
Delirio, 147
  anamnesis, 149
  ancianos, 148, 3431-3432, 3432*f*, 3432*c*
  demencia, 147
  diagnóstico, 150-151, 151*c*
  enfermo terminal, 57-58, 57*c*
  epidemiología, 148
  estudio del paciente, 148-149
  etiología, 57, 149-150, 150*c*

Biblioteca Médica Virtual

exploración física, 149
factores de riesgo, 147, 343*c*
fármaco-inducido, 148, 150*c*, 1880
grandes altitudes, 3337
manifestaciones clínicas, 147
paciente en estado crítico, 148, 151, 2029, 2080
patogenia, 148
posoperatorio/ICU, 2029
prevención, 151
reversibilidad, 147
septicemia y choque séptico, 2047
tratamiento, 57-58, 57*c*, 151, 2080
valoración, 57, 148-149, 148*c*
Delirium tremens, 147, 3282
Delta, fracción, 277
hepatitis. *Véase* Hepatitis D virus (HDV) infección
receptores, 3284*c*
Deltarretrovirus. *Véase* Virus linfotrópico de la leucemia de linfocitos T humano (HTLV-1)
Demeclociclina, 302, 542, 664, 2691
Demodex spp., 342
Demencia, 152
AD. *Véase* Enfermedad de Alzheimer
afasia, 161
anamnesis, 153-154, 154*c*
anatomía funcional, 152
apoyo nutricional, 2331
base molecular, 153*c*
con cuerpos de Lewy, ilusiones, 3119
consideraciones globales, 156
definición, 152
delirio, 147
demencia con cuerpos de Lewy. *Véase* Demencia con cuerpos de Lewy
diagnóstico, 154*c*, 155-156
diferencial, 152*c*
enfermedad de Parkinson, 153, 3108, 3119, 3130
envejecimiento, 3413
estudio del paciente, 153
etiología, 152-153, 152*c*, 3112-3114
examen cognitivo, 155
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Véase* Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD)
exploración física, 154-155, 154*c*
exploración neurológica, 154-155, 154*c*
frontotemporal. *Véase* Demencia frontotemporal (FTD)
imagen, 56*f*, 155*f*
insomnio, 173
manifestaciones clínicas, 154-155, 154*c*
multi-infarto, 3118
prevalencia, 152
relacionado con el VIH, 1443, 1444*f*, 1444*c*
semántica, 163-164
tipos, 153
tratamiento, 156-157, 3432, 3433*c*
hormonal posmenopáusico, 2805*c*, 2807
vascular, 153, 154*c*, 3118
Demencia, con cuerpos de Lewy
AD, 3119
base molecular, 153*c*
disfunción olfatoria, 196
enfermedad de Parkinson, 3119
frente a, demencia en la enfermedad de Parkinson, 3130
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 3152
glucocerebrosidasa, 3044
manifestaciones clínicas, 48, 153, 154, 154*c*, 175, 3119
neuropatología, 3119
priones, 3043*f*
tratamiento, 3119-3120
pugilística. *Véase* Encefalopatía traumática crónica
Demencia, semántica, 163-164
vascular, 152, 152*c*, 3118
Dendríticas, células
asma, 1961
definición, 2451
diferenciación hematopoyética, 681*f*, 2456, 2459*f*
funciones, 2455*f*, 2456, 2457*c*
infección por VIH, 1416
mieloide, 2456, 2457*c*
neoplasias, 792
plasmacitoide 1, 2456, 2457*c*
Dengue, virus, 873, 1491*c*
infección por virus de
cambio climático, 904, 905*f*, 906, 906*f*, 908*f*
diagnóstico, 1504
epidemiología, 106, 881, 900, 1504
distribución de *Aedes*, 905*f*, 3403
cambio climático, 904, 904*f*, 906*f*
El Niño, 906, 908*f*
grave, 881, 1504, 1508
manifestaciones clínicas, 108*c*, 348, 881, 1504
prevención, 895
viajeros que regresan, 900
Dennie-Morgan, línea de, 330
Denosumab
acciones, 466*c*, 472, 2956
efectos secundarios, 2956
hipercalcemia, 314, 2935*c*, 2936
indicaciones, 2956
metástasis óseas, 657
osteopatía de Paget, 2962
profiláctico, cáncer de, mama, 564
próstata, 631
tratamiento y prevención de osteoporosis, 2806, 2956, 2956*f*
Dent, enfermedad de, 2094*c*, 2095, 2914
Dentadorrubropalidoluisiana, atrofia, 3156, 3363*c*
Dentadura postiza, 225
Dental, procedimientos en cuidado
antibióticos profilácticos, 225, 932-933, 933*c*
pacientes con problemas médicos, 224-225
preventivo, 219
enfermedad
absceso cerebral, 1013
caries, 219, 1230
gingivitis. *Véase* Gingivitis
linfadenopatía, 412
osteogénesis imperfecta, 2972
pérdida involuntaria de peso, 270
periodontitis. *Véase* Enfermedad periodontal (periodontitis)
placa, 219, 1230
Densos, depósitos, enfermedad de, 2141, 2141*c*. *Véase también* Glomerulonefritis membranoproliferativa
gránulos, 840
Dentina, 219
Denys-Drash, síndrome, 2765
DEPDC5, mutaciones en el gen, 3053*c*
Dependencia
alcohol. *Véase* Trastorno por abuso de bebidas alcohólicas (alcoholismo)
sustancia. *Véase* Trastornos por abuso de sustancias
Deportes. *Véase* Atletas
Depresión y trastornos depresivos, 3268
agitación, 3271
alteraciones quimiosensitivas, 198
cáncer, 441, 564, 3268
cefalea, 86
circadiana, 3513
depresión mayor, 3269, 3269*c*, 3270*f*
diabetes mellitus, 3268
diagnóstico, 3269*c*
detección, 25*c*
disfunción sexual, 2818, 2822
dolor,71
enfermedad(es), cardiovascular, 1776, 3268
médicas, 3268
enfermo terminal, 56-57
etiología, 56, 3268, 3269-3270
fisiopatología, 3260, 3261*f*, 3269-3270
hipotiroidismo, 326
infección por VIH, 3268
insomnio, 173
manifestaciones clínicas, 3268-3269, 3269*c*
mareo, 132
mujeres, 2827, 3269
náusea y vómito, 254
pérdida involuntaria de peso, 271
persistente, 3269
posparto, 2827
relacionada con fármacos, 3268
trastornos neurológicos, 3268
AD, 3111-3112
enfermedad de Huntington, 3137
enfermedad de Parkinson, 3130
epilepsia, 3066
MS, 3189, 3200
tratamiento, 3270
algoritmo, 3024*f*
antidepresivos, 3264*c*, 3265*c*, 3270-3271
apoyo, 3270
deficiencias de funciones cerebrales, 166
enfermo terminal, 56-57
estimulación magnética transcraneal, 3271, 3525
hierba de San Juan, 3465
unipolar, 3269
valoración, 56
DeQuervain, tenosinovitis, 2618-2619, 2619*f*, 2647
tiroiditis (subaguda), 222, 2708-2709, 2708*f*
Derivación, de derecha-a-izquierda
intracardiaca, 1763*c*
intrapulmonar, 235
femorofemoral, 1925
gástrica en Y de Roux, 2849, 2849*f*, 2887
intrahepática portosistémica transyugular (TIPS), 272, 285, 2411, 2411*f*, 2412
pulmonar, 235, 1948, 1949*f*
Derivativa, colitis, 2268
Dermacentor spp., garrapatas. 1197, 1305, 1504, 3326. *Véase también* Enfermedades transmitidas por garrapatas
Dermatitis, 320
atópica. *Véase* Dermatitits atópica
contacto. *Véase* Dermatitis de contacto
estatis. *Véase* Dermatitis por estatis
herpetiforme, 358
diagnóstico, 359
enfermedad celiaca, 358, 2253
histología, 356*c*, 358-359
inmunopatología, 356*c*, 358-359
manifestaciones clínicas, 327, 328*f*, 356*c*, 358
relacionado con el gen HLA, 358, 2486*c*
tratamiento, 359
seborreica. *Véase* Dermatitis seborreica
Dermatitis seborreica, 332
características clínicas,
de la cara, 333*f*
distribución y morfología de lesiones cutáneas, 326*c*, 328*f*, 332, 340*c*
eritrodermia, 339*c*
infección por, Malassezia, 1545
VIH, 1442

Biblioteca Médica Virtual

tratamiento, 332-333, 340*c*
Dermatitis irritante por contacto. *Véase* Dermatitis por contacto
Dermatitis por contacto, **331**
activa el inflamosoma, 2458*c*
alérgica, 329*f*, 331, 340*c*, A4
diagnóstico, 330, 340*c*
inducido por fármaco, 367, 427
irritante, 331, 340*c*
manifestaciones clínicas
distribución de lesiones de la piel, 326*c*, 328*f*, 340*c*
eritrodermia, 340*c*
fase aguda, 329*f*
fase crónica, 329*f*
morfología de lesiones de la piel, 326*c*, 340*c*
vesículas y ampollas, 347
tratamiento, 331, 340*c*
Dermatitis por yodo, 1564
Dermatofibroma, 326*c*, 328*f*
Dermatofibrosarcoma protuberans, 532, 655
Dermatofibrosis lenticular diseminada (síndrome de Buschke-Ollendorff), 2964
Dermatofitosis, 335
datos histológicos, 333*c*
diagnóstico, 336, 934, 1546
epidemiología, 1546
etiología, 335-336, 336*c*, 1546
manifestaciones clínicas, 326*c*, 333*c*, 334-335, 336*c*, 342
patogenia, 1546
tratamiento, 336, 336*c*, 1546, 1546*c*
Dermatoheliosis, 374
Dermatomas, 141*f*
Dermatomiositis (DM)
cáncer pulmonar, 542
diagnóstico, 360*f*, 2591*c*, 2592
histopatología, 2592, 2592*f*
inmunopatogenia, 2473*c*
manifestaciones clínicas, 138, 360, 2591-2592, 2591*c*
cutáneas, 360
cara, 360*f*
eritema, 2591, 2592*f*
manos, 360*f*, 2591, 2592*f*
telangiectasias, 343
enfermedad pulmonar intersticial, 2004-2005
fenómeno de Raynaud, 1929
miocarditis, 1788
patogenia, 2592
pronóstico, 2592
tratamiento, 360, 2595-2597, 2596*c*
Dermatomiositis (dermografismo), 349, 2501, 2501*f*
sin miositis, 360
Dermatophagoides, farinae, 2503
pteronyssinus, 1957, 1959, 2503
Dermatosis, acantolítica transitoria, 326*c*
bulosa de hemodiálisis, 347*c*, 348
neutrófila atípica crónica con lipodistrofia e hipertermia, síndrome (CANDLE), 2613
neutrofílica febril. *Véase* Sweet, síndrome
aguda. *Véase también* Sweet, síndrome
Dérmicas, papilas, 933*f*
Dermografismo (dermatomiositis), 349, 2501, 2501*f*, A4
Dermoides, quistes, 640, 649
Dermopatía, fibrótica nefrógena, 2119
tiroidea, 2704, 2704*f*, 2707
Derrame pleural, drenaje con sonda torácica, 442
DES (dietilestilbestrol), 445*c*, 629
DES mutaciones en el gen, 1781*c*
Desarrollo sexual, 2760, 2760*f*, 2761-2762, 2762*f*, 2763*f*
trastornos del. *Véase* Trastornos del desarrollo sexual (DSD)
Descamativa, neumonía intersticial (DIP), 2000-2004
Descerebración, rigidez, 2071
Descongelación para congelación, 3342, 3342*c*
Descongestionantes
congestión nasal, 2504*f*, 2505
efectos secundarios, 1896*c*
infecciones de vías respiratorias altas, 209
intoxicación o sobredosis, 3301, 3308*c*
otitis media, 213
sinusitis, 210
Descuido de anciano, 3435
Desensibilización, 371, 2507-2508
Deseo sexual hipoactivo, femenino, 2822
Desequilibrio, 144. *Véase también* Equilibrio
Desferoxamina, 698, 2981, 3311*c*
Desfibrilación externa automática (AED), 2063
Desfibrilador, implantable. *Véase* Desfibrilador-cardioversor implantable (ICD)
Deshidratación
cólera, 1189, 1189*c*
delirio, 150
diarrea, 263
enfermo terminal, 62*c*
hipotermia, 3340
mecanismos, 2097, 2098*f*
Deshidratación hipertónica, agotamiento por, 3344
Dehidroepiandrosterona (DHEA)
efectos secundarios, 2521*c*
hirsutismo, 2800
insuficiencia suprarrenal, 2737-2738
síntesis, 2719*f*
SLE, 2521*c*, 2523
Desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud, 37
causas fundamentales, 39-41
comunicación entre proveedor y paciente, 40, 40*f*
falta de confianza, 41-42, 43
implicaciones para la práctica clínica, 43
intervención(es), paciente, 42
proveedor, 42
sistema de salud, 42
naturaleza y extensión, 37-39
recomendaciones fundamentales, 42-43
toma de decisiones clínicas, 4
Desincronía, 3505*c*, 3507
Desincronización forzada, protocolos, 3507
Desipramina
depresión, 441, 3200, 3264*c*, 3270
dolor, 69*c*, 71, 3199
neuropático, 72
efectos secundarios,3264*c*, 3270
síndrome de colon irritable, 2280-2281
Desirudina, 852, 852*c*
Desliz (error), 33-34
Desmetilación, DNA, 469
Desmina, 1780, 1781*c*, 2473*c*
Desmogleínas, 356, 357, 2473*c*, 2487, 2513
Desmoplaquina, 2473*c*
Desmopresina (DDAVP)
diabetes insípida, 2687-2688, 2688*f*
central, 304
gestacional, 303
nefrógena, 304
efectos secundarios, 829
enfermedad de Von Willebrand, 829
enuresis durante el sueño, 175
estructura, 2684*f*
hemofilia, 832
hipernatremia, 304
hipernatremia hipodípsica, 2689
hiponatremia, 302
hipopituitarismo de adultos, 2667*c*
hipotensión ortostática, 127
trastornos, de la coagulación en la enfermedad renal crónica, 2118
de la función plaquetaria, 828
Desmosoma, complejos de, 1781*c*, 1782*f*, 1790
Desnutrición, 2319
asociado a, enfermedades crónicas, 2319
inanición, 2319
consideraciones globales en, 2319, 2331
deficiencia de gonadotropina debido a, 2777-2778
diagnóstico de, 2325-2326
cirrosis, 2414
enfermedad, o lesión agudas, 2251*c*, 2319, 2325
renal crónica, 2118
evaluación de, 2321. *Véase también* Evaluación nutricional
fatiga en, 133
hipotermia en, 3339
lesión renal aguda, 2110
microbioma intestinal y, 3387
micronutriente, 2324-2325. *Véase también* Micronutrientes específicos
resultados funcionales de, 2323
riesgo de, 2307
síndromes, 2319-2320
de malabsorción, 2257*c*
terminología, 2325
Desnutrición, aguda asociada a enfermedades o lesiones, 2251*c*, 2319, 2325
crónica-relacionada con enfermedades, 1767, 2319, 2325
relacionada con inanición, 2319, 2325
Desoxicoformicina, 784
Desoxicorticosterona (DOC), 2719*f*, 2723, 2729
Desoxihemoglobina, 690, 691*f*
Desplazamiento del marco, mutaciones de, 3354, 3356*f*
Despolarización ventricular, 1676, 1677*f*
Desprendimiento de placenta, 3441
Desramificante, enzima (tipo IIIa/b GSD), deficiencia 1791, 3010, 3011*c*, 3012, 3250
Desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y enfermedad ligada al cromosoma X (IPEX), 2497, 2759
Desvenlafaxina, 3264*c*, 3271
Desviación, oblicua, 192
urinaria, 622
Des-γ carboxiprotrombina (DCP), 581
Desyodasa (s), 2693*f*, 2695
Deterioro, cognitivo leve (MCI), 153, 156*f* , 3108, 3130, 3431
mediado por mutación interruptora, 455
Detumescencia, 2816, 2817*f*
Devic, enfermedad de (neuromielitis óptica). *Véase* Neuromielitis óptica (NMO)
DEXA (absorciometría radiográfica con doble energía), 2322*c*, 2414, 2927, 2947-2948
Dexametasona
absceso cerebral, 1015
acciones, 1046
aumento de la presión intracraneal, 2077*c*
CAH, 2738, 2802
comprensión de la médula espinal, 3175
dolor, 53
edema cerebral, 644
efectos secundarios, 3253
enfermedades de grandes altitudes, 3334*c*, 3335, 3336
fatiga, 55
fiebre entérica, 1177
interacciones farmacológicas, 1558*c*

Biblioteca Médica Virtual

meningitis, 865*c*, 879*c*, 1001, 1002, 1131
tuberculosa, 1007
metástasis cerebrales, 516
mieloma múltiple, 799-801, 800*c*
náusea y vómito, 54, 442, 501
neurocisticercosis, 1015
premedicación con taxanos, 491
prueba de supresión con, 2720, 2800, 2841
tratamiento prenatal de CAH, 2768
Dexlansoprazol, 258, 2229, 2229*c*
Dexmedetomidina, 151, 2029, 2080
Dexrazoxano, 490, 675
Dextroanfetamina, 53, 56, 172
Dextrometorfano, 232, 3290, 3313*c*
Dextrosa, 298, 304, 310
DGM (difosfogliceraro mutasa) deficiencia, 713*c*
DHCR7, mutaciones en el gen, 2766*c*
DHEA. *Véase* Dehidroepiandrosterona (DHEA)
DHF (dihidrofolato), inhibidores de la reductasa, 1559*c*, 1567
reductasa, 700, 701*f*, 1043*c*
DHH mutaciones en el gen, 2766*c*
Dhori, virus, 1495*c*
DHPR, (dihidropteridina reductasa) deficiencia, 3016*c*
DHT (dihidrotestosterona), 2770, 2772*f*, 2800. *Véase también* Testosterona
Día/noche, trastorno por ritmo de sueño-vigilia sin relación con el, 175-176, 3505*c*, 3508
Diabetes insípida (DI), 2685
adípsica, 302
diagnóstico diferencial, 2686-2687, 2687*f*
etiología, 2685-2686, 2686*c*
fisiopatología, 2686
gestacional, 303, 2685
hipófisis (neurohipófisis, central)
consideraciones genéticas, 3357
diagnóstico, 294*f*, 303
estudios genéticos, 3374*c*
etiología, 294*f*, 295, 2686*c*
formas genéticas, 2685, 2686*c*
intervenciones tempranas, 3374*c*
manifestaciones clínicas, 294, 303
tratamiento, 304
nefrógena
consideraciones genéticas, 2094*c*
diagnóstico, 294*f*, 303
estudios genéticos, 3374*c*
etiología, 294*f*, 295, 303, 2685, 2686*c*
intervenciones tempranas, 3374*c*
manifestaciones clínicas, 294, 303
patogenia, 302-303
tratamiento, 2687-2688, 2688*f*, 304
Diabetes mellitus (DM), 2850
acromegalia, 2678-2679
anamnesis, 2858
anemia, 391
apnea obstructiva del sueño, 2014
autoinmunitaria latente del adulto, 2859
biología de sistemas, 3521*c*
clasificación, 2850-2851, 2850*f*, 2851*c*, 2858-2859
consideraciones, genéticas, 2856, 3353*c*, 3363, 3364*c*
globales, 1666, 2851-2852, 2852*f*, 3398-3399
complicaciones, 2875, 2875*c*
acidosis láctica, 318
cardiovasculares. *Véase* Enfermedad cardiovascular, en diabetes mellitus
cetoacidosis diabética. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
control glucémico, 2875-2876, 2876*f*
cutánea, 2882
detección y prevención, 2860, 2860*c*
disfunción, eréctil, 2818, 2880
sexual de la mujer, 2822, 2880
dislipidemia, 2881
estado hiperosmolar hiperglucémico, 2870, 2870*c*, 2872-2873
extremidad inferior, 945, 951, 951*f*, 2870, 2881-2882
gastrointestinales, 254, 2880
genitourinarias, 969, 2880
hipercalcemia, 308
hipertensión, 2878-2879, 2881
hipoglucemia. *Véase* Hipoglucemia, en diabetes mellitus
infecciones, 2882
mecanismos, 2876-2877
neuropatía. *Véase* Neuropatía diabética
oculares
catarata, 187
degeneración vítrea, 186
membrana epirretiniana, 189
parálisis de nervios abductores, 192
pupila tónica, 178
retinopatía. *Véase* Retinopatía diabética
trastornos musculares, 3252
control y tratamiento, 2859
ancianos, 2874, 3425, 3427*c*
aspectos, de la atención, 2859-2860, 2860*c*
psicosociales, 2861
control de la glucemia, 2861-2862
detección, prevención y tratamiento de las complicaciones, 2860, 2860*c*
educación del paciente, 2860
ejercicio, 2861
embarazo, 2874. *Véase también* Diabetes mellitus gestacional
equipo interdisciplinario, 2859
monitorización de la glucemia, 2861-2862
objetivo, del control glucémico, 2862
y principios, 2859, 2860*c*
paciente(s), externo, mejora, 36
hospitalizados, 2873-2874
tratamiento, células madre, 3490
glucocorticoides, 2874
nutricional, 2860-2861, 2860*c*
parenteral, 2874
novedosos, 2869
deficiencia de eritropoyetina, 391
definición, 2850
depresión, 3268
detección, 25*c*, 2853, 2853*c*, 3426*c*
diagnóstico, 2852-2853, 2852*c*, 2853*f*
diarrea, 265, 267
dolor abdominal, 84, 84*c*
embarazo, 3442-3443
enfermedad celiaca, 2253
epidemiología, 2851-2852
estudio del paciente, 2858-2859
exploración física, 2858
factores de riesgo, 2853*c*
gestacional, 2826, 2851, 2874, 3443
hemocromatosis, 2980
hereditaria juvenil de tipo 2 (MODY), 2851, 2854*f*, 2858, 3353*c*, 3364*c*
incidencia, 2852
infección por HCV, 2387
lipodistrófica, 2874-2875
manifestaciones, bucales, 220
cutáneas, 346, 348, 351, 2882
medio de contraste, 1710, 2878
muertes, 48*c*
mujeres, 2824*f*, 2826
náusea y vómito, 254
osteoporosis, 2946
pacientes con nutrición parenteral, 2874
países en desarrollo, 1666, 3398-3399
poliuria, 294
prevalencia, 2852, 2852*f*
prevención, 3400
recomendaciones de inmunizaciones, 886*f*
relacionada con fibrosis quística, 1986
renal. *Véase* Nefropatía diabética
retinopatía. *Véase* Retinopatía diabética
riesgo de apoplejía, 3085*c*
síndrome de Kearns-Sayre, 3250
tipo 1, 2854
APS-1, 2757*c*
APS-2, 2758, 2758*c*
asociación del gen HLA, 2486*c*, 2487, 3386
consideraciones genéticas, 2857, 2858
control y tratamiento, 2862
efectos secundarios, 2869
objetivos, 2860*c*, 2862
pramlintida, 2865
preparaciones de insulina, 2863, 2863*c*
regímenes de insulina, 2863-2864, 2864*f*
tratamiento, intensivo, 2862-2863
novedosos, 2869
factores del medio ambiente, 2855-2856
fisiopatología, 2855
inmunomarcadores, 2855
inmunopatogenia, 2473*c*, 2476, 2476*c*
manejo de la hipertensión, 2878-2879
microbioma, 3386
patogenia, 2854-2855
prevención, 2856
tipo 2, 2856
anomalías metabólicas, 2856-2857, 2856*f*
cetosis, 2859
cirugía bariátrica, 2850
consideraciones genéticas, 434, 2856, 3363, 3364*c*, 3366*f*
control y tratamiento, 2648, 2865*f*, 2866*c*
biguanidas, 2865
bromocriptina, 2868
efectos secundarios, 2869-2870
elección del hipoglucemiante inicial, 2868-2869, 2869*f*
inhibidores, de la α glucosidasa, 2867
del cotransportador 2 de sodio-glucosa, 2868
insulinoterapia, 2868
resinas fijadoras de ácidos biliares, 2868
secretagogos de insulina, 2865-2867
tiazolidinedionas, 2867
tratamiento(s), de combinación, 2868-2869
novedosos, 2869
quirúrgicos, 2869
esquizofrenia, 3277
factores de riesgo, 2853, 2853*c*
fisiopatología, 2856, 2856*f*
manejo de la hipertensión, 2878-2879
obesidad, 2842
prevalencia, 2651*c*
prevención, 2857
síndrome(s), de resistencia a la insulina, 2857
metabólico, 2903-2904, 2906
tamizaje/pruebas, 2651*c*
tratamiento hormonal posmenopáusico, 2805*c*
trastornos gustativos, 198
valoración y manejo perioperatorio, 3451
viajes a lugares con grandes altitudes, 3338
Diabetes mellitus, dependiente de insulina (IDDM). *Véase* Diabetes mellitus, tipo 1
no insulinodependiente (DMNID). *Véase* Diabetes mellitus tipo 2
valoración del pie, 2858

Biblioteca Médica Virtual

Diabética, cetoacidosis (DKA), 2870
diagnóstico, 2871, 2871*c*, 2872
fisiopatología, 318, 2870*c*
hiponatremia, 299
hipopotasemia, 304
manifestaciones clínicas, 2870, 2870*c*
prevención, 2872
tratamiento, 318, 2871-2872, 2871*c*
nefropatía, 2877
autónoma, 2879, 2880, 3163, 3212
biopsia renal, 2144-2145
control glucémico, 2876
detección, 2858
diabetes mellitus tipo 1 *vs.* tipo 2, 2145, 2878
epidemiología 2144
estreñimiento, 269
evolución natural, 2145, 2878, 2878*f*
factores de riesgo, 2879
fisiopatología, 68
manifestaciones clínicas, 2135*c*
microalbuminuria, 2145, 2878, 2878*f*
mononeuropatía, 2879, 3213
neuropatía, 3113
patogenia, 2113, 2133, 2144-2145, 2878
polineuropatía sensitiva y sensitivo-motora distal simétrica, 3212
polineuropatía, 2879, 3212
polirradiculopatía, 2879
prevalencia, 2879
tratamiento, 71, 2145, 2878-2879, 2879-2880, 3213*c*
retinopatía
avanzada, 188, 188*f*
control glucémico, 2876, 2876*f*
tratamiento, 188, 2877
Diacetato de etinodiol, 2802
Diacetilo, exposición al, 1981
Diagnósticas, hipótesis, 15
Diagnósticos, estudios. *Véase* Estudios de laboratorio
Dialéctica, terapia conductual (DBT), 3275
Diálisis, acceso de la, 2123
diaria extendida (EDD), 2110
lenta de poca eficiencia (SLED), 2110
Dialización. *Véanse* Hemodiálisis; Diálisis peritoneal
Dializado, 2122
Dializador, 2122, 2124
Diaminas, 1278
3,4-Diaminopiridina, 3199, 3235
Diagnóstico, sobre, 448, 540
Diapédesis, 396, 397*f*
Diaria o prácticamente diaria, cefalea crónica, 88
Diarilquinolinas, 1277-1278
Diarrea
ácidos, biliares, 2245-2246, 2246*c*
grasos, 2246-2247, 2246*c*
acidosis metabólica, 297, 320
aguda, 261. *Véase también* Diarrea infecciosa
Brainerd, 263
colecistectomía, 2429-2430
colitis ulcerosa, 2263, 2263*c*
crónica, 263
definición, 261
estudio del paciente, 265-267, 268*f*, 268*c*
etiología, 263-265, 263*c*
hallazgos endoscópicos, 2206-2207, 2209*f*
tratamiento, 267
definición, 261
diabética, 265, 267, 2253
diagnóstico diferencial, 2178*c*, 2179, 2244
enfermedad, celiaca, 2253
Crohn, 2264
Whipple, 2256
enteropatía perdedora de proteínas, 2256
epidemiología, 259
esprúe tropical, 2253-2254
estudio del paciente, 262, 262*c*
etiología, 261-262
hipernatremia, 302
hiponatremia, 299
hipopotasemia, 304
hipovolemia, 297
infección por VIH, 1435-1437, 1437*f*
infecciosa, 261, 959. *Véanse también* Gastroenteritis; Diarrea de viajeros
adenovirus, 261
bacteriana frente a viral, 1464*c*. *Véase también* Gastroenteritis
Campylobacter. *Véase* Infecciones por *Campylobacter* spp
complicaciones, 962, 962*c*
defensas del hospedador, 960
diagnóstico, 1153
epidemiología, 261, 961-962
estudio del paciente, 960-961, 961*f*
Giardia sp. *Véase* Infecciones por *Giardia* sp
infecciones, por *E. coli*. *Véase Escherichia coli*, intestinal
por *Salmonella*. *Véase Salmonella* spp
inflamatoria, 959*c*
manifestaciones, clínicas, 261, 262*c*, 1464*c*
sistémicas, 261
no inflamatorio, 959*c*
parásito, 1555*c*
patogenia, 261, 959-960, 959*c*
penetrante, 959*c*
personas, con inmunodeficiencias, 261
que residen en asilos, 261
prevención, 964
protozoos, 1617-1619
relacionada con comida, 261, 962-963, 964*c*. *Véase también* Enfermedades relacionadas con la comida
Shigella. *Véase* Infecciones por *Shigella* spp
T. whipplei, 1224
tratamiento, 963-964, 963*c*, 1153-1154
V. cholera. *Véase* Cólera
valoración por laboratorio, 963
Vibrio non cholerae, 1190*c*, 1191
Yersinia, 1207
nutrición enteral, 2328-2329
origen diabético, 265, 267, 2253
osmótica, 302, 2244
paraneoplásico, 663*c*
pérdidas de agua, 2303
persistente, 261
posvagotomía, 2237
quimioterapia, 501
rebosamiento, 261
relacionada con antibiótico, 263, 1110, 2248. *Véase también Clostridium difficile*-enfermedad asociada
sanguinolenta, 261, 262, 262*c*, 1555*c*
secretora, 302, 2244
síndrome(s), carcinoide, 603
colon irritable, 2277
de intestino corto, 2254
malabsorción, 2244, 2249, 2257*c*
proliferación bacteriana, 2255
tratamiento, 263
viajero. *Véase* Diarrea del viajero
VIPoma, 610
ZES, 607, 2238
Diarrea, del viajero, 895
automedicación de, 895
después del retorno, 895-896
embarazo, 896
epidemiología de, 261, 961
etiología de, 261, 895, 961-962, 962*c*
infección por VIH, 897
prevención de, 263, 895, 964
tratamiento de, 963-964, 963*c*
secretora, 263*c*, 264, 303, 2246. *Véase también* Diarrea
sódica congénita, 264
inflamatoria, 265. *Véase también* Diarrea
Diarrea por rebosamiento, 261
Diascopia, 328
Diastólica, disfunción, 1660, 1661*f*, 1689, 1690*f*
insuficiencia. *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
sanguínea, presión, 1895*c*
Diastólicos, soplos. *Véase* Soplos cardiacos
Diazepam
abstinencia de alcohol, 3282
envenenamiento en el mar, 3319
espasticidad, 3182, 3199
farmacología, 3266*c*
insomnio, 58
interacciones farmacológicas, 1558*c*, 2230
intoxicación, o sobredosis, 3310*c*
por cocaína, 3289
sedación después del infarto de miocadio, 1880
trastorno de ansiedad, 3266*c*
ventilación mecánica, 2038
vértigo, 132*c*
Diazóxido, 365, 608, 2888
Dibutil fotalato, 2270
DIC. *Véase* Coagulación intravascular diseminada (DIC)
Dichuchwa (sífilis endémica), 1287*c*, 1289, 1289*f*
Diciclomina, 2280
Diclofenaco
agente protector gástrico, 2235
dolor, 68
efectos secundarios, 376*c*, 824*c*
gota, 2632
migraña, 3101*c*
osteoartritis, 2630*c*
Dicloralfenazona, 3101*c*, 3102
Dicloxacilina
celulitis auricular, 211
efectos secundarios, 280, 305
impétigo, 1085
indicaciones, 1050
infecciones de piel y tejidos blandos, 330, 865*c*, 1079*c*
otitis externa, 211
Dicromatismo, 179
Didanosina (ddI), 1456*f*, 2367, 2374
DIDMOAD (Wolfram) síndrome, 2685, 2760
Dientamoeba fragilis, 863*c*, 1564, 1619
Dientes
cambios relacionados con la edad en, 225
desarrollo de los, 219
desgaste del esmalte, 220
enfermedades de, 219-220
estructura de, 219
extracción de, 222, 225
Hutchinson, 220
osteogénesis imperfecta, 2972
pérdida de, 220, 225
Dieta
asma, 1959, 1960
baja en bacterias, 510
cáncer, colorrectal, 572
de cabeza y cuello, 533
mamario, 555
pulmonar, 437
composición, 2304
consideraciones globales, 1665
densidad energética, 2845
enfermedad, cardiovascular, 1665

Biblioteca Médica Virtual

por úlcera péptica, 2226
expuesto a enfermedad infecciosa, 861
microbioma, 3383
nefrolitiasis, 2168-2169, 2172
prevención del cáncer, 444
reloj circadiano, 3512
Dieta(s). *Véase* Tratamiento o apoyo nutricional
con muy pocas calorías, 2845
DASH, 1901, 1901*c*
habitual, 2308
líquida, 2308
vegetarianas, 300, 684, 703, 3383
Dieta baja, en FODMAP, 259
en grasa, 444
Dietary Guidelines for Americans, 10*c*, 11, 2015-2020
Dietary Supplements Health and Education Act (DSHEA), 3465
Dietética, fibra
cáncer, 444
colorrectal, 572
estreñimiento, 268, 269
ingesta recomendada, 2307*c*
síndrome de colon irritable, 2280
valoración. *Véase* Valoración nutricional
Dietéticos, complementos, 2304, 3465, 3465*c*
Dietilcarbamazina (DEC)
acciones, 1563
efectos secundarios, 1561*c*, 1631, 1632
eosinofilia pulmonar tropical, 1632
farmacología, 1563
filariasis linfática, 1631
Dietilestilbestrol (DES), 445*c*, 629, 2798
Dietilpropión, 2847
Dieulafoy, lesión de, 273, 2197, 2198*f*
Difenhidramina
anafilaxis, 3317
efectos secundarios, 3161*c*
insomnio, 173
premedicación por taxanos, 491
prurito, 330, 366
síndrome carcinoide, 605
sobredosis e intoxicación, 3308*c*, 3313*c*
Difenilhidantoinato, 410, 608
Difenoxilato, 267
Diferenciación, células cancerosas, 485
Diferencias sexuales, 2823, 2828. *Véanse también* Salud del varón; Salud de la mujer
Diflunisal, 808
Difosfoglicerato mutasa (DGM) deficiencia, 713*c*
Difteria, 1095
antitoxina, 1097
complicaciones, 1097
consideraciones globales, 1095, 1097
cutánea, 1095, 1096, 1096*f*, 1097
diagnóstico, 1097
diferencial, 1096
epidemiología, 1095
estudio del paciente, 1096
etiología, 1095
incidencia antes y después de la vacunación, Estados Unidos, 884*c*, 1095
manifestaciones clínicas, 1096-1097, 1096*f*, 1728*c*, 1786, 3215
patogenia, 1095-1096
patología, 1096
prevención, 886*f*, 1098
profilaxis para contactos cercanos, 1098
pronóstico, 1098
tratamiento, 1097-1098
vacuna contra la, en viajeros, 892
Difteria-tétanos y tos ferina, vacuna contra la (DTaP), 1041, 1041*c*, 1098, 1146. *Véase también* Tétanos
Difusa, sustancia blanca, Enfermedad de la (periventricular) (leucoariosis), 155*f*, 3087
Difusión, capacidad de, pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), 1949*f*, 1951
facilitada, 2093
imagen con tensor de (DTI), 3036*f*, 3037
Difusión-perfusión, discrepancia entre, 3079*f*
Difuso, bocio, no tóxico, 2710-2711. *Véase también* Enfermedad tiroidea nodular
linfoma, de linfocitos B grandes, (DLBCL), 775
CLL, 767
consideraciones genéticas, 773*c*
diagnóstico, 775, 775*f*
frecuencia, 770*f*
infección por VIH, 1450
manifestaciones clínicas, 775
tratamiento, 466, 775-776
DiGeorge (velocardiofacial), síndrome, 2497, 2937, 3257
Digestivo, hemorragia de tubo, 272
causas de
colon, 273, 274-275, 2179. *Véanse también* Enfermedad hemorroidal; Hemorragia rectal
oculta, 272, 275, 2204, 2206*f*
intestino delgado, 273, 275, 2179
tubo digestivo alto, 272-273, 274, 274*c*, 2179
desgarro de Mallory-Weiss, 2197, 2199*f*
diagnóstico, 275
diferencial, 2178*c*
diverticular, 2283-2284
ectasia vascular, 2198, 2199*f*
enfermedad de, Crohn, 2264
úlcera péptica. *Véase* Enfermedad de úlcera péptica, complicaciones
estudio del paciente, 273-275, 274*f*, 275*f*, 2190, 2194
inducida por ácido acetilsalisílico, 845
lesión de Dieulafoy, 2197, 2198*f*
menor, hallazgos endoscópicos, 2207, 2209*f*
trastornos hemorrágicos, 407
valoración endoscópica, 2194
várices esofágicas. *Véase* Várices esofágicas
Digital, examen rectal, 450*c*, 451, 574, 625
Digitálicos
acciones, 1656
disfunción del nódulo SA, 1725
edema pulmonar, 2058
efectos, de ECG, 1681
secundarios, 185, 427, 428, 1719*c*, 1728*c*, 1736, 2779
necrosis por, esclerosis sistémica, 2552, 2552*f*
Digoxina
arritmias, 1738*c*
supraventriculares, 1882
distribución, 421-422
dosis, 1738*c*
efectos secundarios, 824*c*, 1738*c*
fibrilación auricular, 1747-1748
farmacología, 1738*c*
insuficiencia cardiaca, 1775
interacciones farmacológicas, 421*c*, 425*c*, 426
azitromicina, 1560*c*
azoles, 1558*c*
PPI, 2230
metabolismo, 421*c*
sobredosis, intoxicación, 308, 3309*c*
toxicidad, 308, 310, 426
Dihidroergotamina
cefalea, por abuso de fármacos, 88
por ejercicio, 3106
migraña, 3100, 3101*c*, 3102, 3102*c*
Dihidrofolato (DHF), inhibidores de reductasa, 1559*c*, 1567
reductasa (DHF), 700, 701*f*, 1043*c*
Dihidropiridinas. *Véase* Antagonistas del conducto de calcio (CCB)
Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD), 431*c*, 432
deficiencia, 3002*f*, 3002*c*, 3003
Dihidropirimidinasa, deficiencia de, 3002*c*
Dihidropteridina reductasa (DHPR) deficiencia, 3016*c*
Dihidrorrodamina, prueba de oxidación por, 403
Dihidrotestosterona (DHT), 2770, 2772*f*, 2800. *Véase también* Testosterona
1,25-dihidroxivitamina D. *Véase también* Vitamina D
acciones, 312*f*, 313, 2918-2919
sobreproducción, 313, 663, 663*c*
síntesis, 373
DIHS. *Véase* Sindrome de hipersensibilidad inducido por farmacos (DIHS)
Diisocianatos, exposición a, 1981
Dilatación cardiaca derecha congénita, 1832, 1832*c*
Dilatada, miocardiopatía, 1782
causas metabólicas, 1784*c*, 1789-1790
consideraciones genéticas, 1761, 1780, 1781*c*, 3358*c*
diagnóstico, 1780*c*, 1784-1785, 1785*f*
ecocardiografía, 1783*f*
evolución natural, 1649
familiar, 1781*c*, 1790, 1790*f*
fisiopatología, 1782-1783, 1785*f*, 2473*c*
hemocromatosis, 1789, 1790*f*
idiopática, 1784*c*, 1791
infección por VIH, 1785-1786
insuficiencia cardiaca, 1763-1764. *Véase también* Insuficiencia cardiaca (HF)
manifestaciones clínicas, 1780*c*
miocarditis. *Véase* Miocarditis
nefropatía crónica, 2116
patología, 1783*f*
relacionada, con alcohol, 1788
con quimioterapia, 1788-1789
Takotsubo (relacionada con el estrés), 75, 1790-1791
taquicardia ventricular, 1758
tóxica, 1784*c*, 1788-1789
DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network), 2369
DILS (linfocitosis infiltrativa difusa, síndrome), 1440
Diltiazem
arritmias, 1738*c*
supraventricular, 1882
cardiopatía isquémica, 1860*c*, 1861
diseccion aórtica, 1921
dosis, 1738*c*
efectos secundarios, 1860*c*, 2370*c*, 2617*c*
farmacología, 1738*c*
fenómeno de Raynaud, 1929, 2558
fibrilacion auricular, 1747
hipertensión, 1902*c*, 1903
hipertensión en nefropatías crónica, 2120
interacciones farmacológicas, 1561*c*, 1862, 2418
NSTEMI-ACS, 1869
prevención de cefalea poractividad sexual, 3106
sobredosis e intoxicación, 3309*c*
taquicardia, auriculoventricular por reentrada nodal, 1739
mediada por vía accesoria, 1742
Dimenhidrinato, 132*c*, 255, 255*c*
Dimercaprol, 3298-3299*c*
DIC, 836
1,3-Dimetilamilamina (DMAA), 3465

Biblioteca Médica Virtual

infección por VIH, 1429*c*
medición del dímero D, 406, 410
VTE/PE, 1912
Dimetilfumarato (DMF), 3196-3197, 3196*c*, 3198
Dimetilsulfóxido, 288
Dimetiltriptamina (DMT), 3290
Dinámica, mutación, 3356
agudeza visual, 130
Dinutuximab, 466*c*
Dióxido de carbono (CO_2), 901, 901*f*, 901*c*, 902*f*
DIP (neumonía intersticial descamativa), 2000-2004
Dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) inhibidores, 2866*c*, 2867, 2868
Diphyllobothrium latum (tenia del pescado), 705, 1552, 1555*c*, 1646
Dipiridamol, 846-847, 847*f*, 2195*c*, 3088
Diploide, 3348, 3349
Diplopía, 190
miastenia grave, 191. *Véase también* Miastenia grave
monoocular frente a binocular, 190-191
nistagmo. *Véase* Nistagmo
opsoclono, 193
parálisis de nervios abductores, 190, 191-192
parálisis, del nervio, motor ocular, 191
troclear, 191
múltiple de los nervios oculomotores, 192
trastornos, de mirada, horizontal, 192
vertical, 192
supranucleares de la mirada, 192
valoración, 190-191
Diplotipo, 429
Dipsógen, polidipsia, 2685, 2688
Dípteros, picaduras de, 3330
DIRA (deficiencia del antagonista del receptor IL-1), 2613
Dirofilaria infecciones, 1635
Disbetalipoproteinemia, familiar, 2893*c*, 2896-2897
DISC1 mutaciones en el gen. *Véase* DiGeorge (velocardiofacial) síndrome
Discapacidad, 1982, 2624
Discectomía con fusión, cervical, 102
Discinesia(s)
difásica, relacionada con levodopa, 3126
fisiopatología, 3126*f*
inducida por ejercicio, 3140
paroxística, 3139
tardía, 144, 256, 3139, 3277
Disco, infección en espacio de. *Véase* Osteomielitis, vertebral
Discografía, 3038
Discoide (cutáneo crónico) lupus eritematoso
alopecia, 341-342
diagnóstico, 361
manifestaciones bucales, 220
manifestaciones clínicas, 361
manifestaciones cutáneas, 361, 361*f*, 2518-2519
telangiectasias, 343
tratamiento, 361
Discondroplasia (enfermedad de Ollier), 640, 2966
Discos sépticos. *Véase* Osteomielitis vertebral
Discriminación, 41
Discriminación en dos puntos, prueba de, 141, 3029
Disección aórtica, **1919**
clasificación, 1919-1920, 1920*f*
diagnóstico, 15, 79, 1921
dolor torácico, 74*c*, 75-76
factores de riesgo, 1920-1921
hematoma intramural, 1920
insuficiencia aórtica, 1921
manifestaciones clínicas, 1921
soplo, 248
tratamiento, 1905*c*, 1921
úlcera penetrante, 75-76, 1920
Disección de la íntima, 1886*f*
Disembrioplásicos, tumores neuroepiteliales, 649
Diseminada, coagulación intravascular (DIC), 834
crónica, 836
diagnóstico, 835-836
diferencial, 836
embarazo, 3441
etiología, 834-835, 835*c*
fisiopatología, 835, 835*f*
infecciones por filovirus, 1512-1513
leptospirosis, 1292
leucemia promielocítica, 742*c*
manifestaciones, clínicas, 835
cutáneas, 354, 881
tratamiento, 836
Disentería
amebosis. *Véase* Amebosis
etiología, 261, 960
infecciones por *Shigella*. *Véase Shigella* sp. infecciones
tratamiento, 264, 964
V. parahaemolyticus, 1191
Disestesia, 139. *Véase también* Sensación, anómala
Disfagia, 249
anamnesis, 251-252
cáncer gástrico, 569
carcinoma esofágico, 257, 567
diagnóstico, 252-253, 2203, 2204*f*
enfermo terminal, 62*c*
esofágica, 251, 2210
estructura, 251
estudio del paciente, 251-253, 252*f*
exploración física, 252
fisiopatología, 251
GERD, 2216
miastenia grave, 3233
orofaríngea, 251
pérdida involuntaria de peso, 270
propulsión (motora), 251
radioterapia, 536
sólidos frente a líquidos, 251
transferencia, 249-250, 2203. *Véase también* Disfagia
trastornos de otros pares craneales, 3171
tratamiento, 253, 2205*f*
Disferlinopatía (LGMD2B), 3245*c*, 3247
Disfibrinogenemia, 834, 837
Disfonía, 3171
espasmódica, 3134
Disfunción eréctil (DE), **2816**
abordaje del paciente, 2819, 2819*f*
consumo de alcohol, 3280
deficiencia de andrógenos, 2781
después, de prostatectomía, 627
de radioterapia, 628, 677
detección, 2652*c*
diabetes mellitus, 2880
disfunción autonómica, 3159
epidemiología, 2816-2817
esclerosis sistémica, 2556
fisiopatología 2817-2818
prevalencia 2652*c*
relacionado con fármacos, 2818-2819, 2818*c*
tratamiento, 2820-2821, 2820*c*
Disfunción, sexual
abuso de alcohol, 3280
esclerosis múltiple, 3189, 3200
incidencia, 2816
mujer, 2821-2823, 2822*c*, 2880
SSRI relacionado con, 3270
varón, 2830. *Véase también* Disfunción eréctil (ED)
vestibular, 130, 131-132, 146
ventricular derecha
choque cardiógeno, 2056
después del procedimiento de cambio auricular, 1835, 1838*c*
diagnóstico, 1689, 1708*c*
etiología, 1689
Disfuncional, hemorragia uterina, 2795
Disgenesia, reticular, 2493
testicular, 2765, 2766*c*
Disgerminoma, 640, 2673
Disgeusia. *Véase* Trastornos del gusto
Disgrafía, 160
DISH (hiperostosis esquelética idiopática difusa), 2567
Dishematopoyético, síndrome, 826
Dishidrótico, eccema, 326*c*, 328*f*, 331, 331*f*
Dislipidemias. *Véase* Trastornos de lipoproteínas
Dismenorrea, 97, 2798-2799
Disminución de proteínas en los alimentos, 689
Disnea, 226, 228*c*
acidosis respiratoria, 323
antecedentes, 227-228
cor pulmonale (corazón pulmonar), 1768
definición, 226
diagnóstico diferencial, 226, 228*c*
eferentes-aferentes, 226, 227*f*
enfermedad, cardiovascular, 227, 228*c*, 229, 1649, 1766
de vías respiratorias, 226, 228*c*, 229, 1943
pulmonar intersticial, 2000-2002
enfermo terminal, 54-55, 55*c*
epidemiología, 226
EPOC, 1995
estenosis aórtica, 1804
estudio(s), del paciente, 227, 229*f*
de laboratorio, 229
exploración física, 228-229
fisiopatología, 226, 227*f*
hipertension, pulmonar, 1935-1936
ortostática, 126
imagen, 228
tratamiento, 55, 55*c*, 230
valoración, 54-55, 227, 228*c*, 1943*c*
Disociación sensitiva, 142
Disomía uniparental, 3362
Disopiramida
arritmias, 1736, 1738*c*, 1749, 1753
dosis, 1738*c*
efectos secundarios, 1738*c*
farmacología, 1738*c*
Dispareunia, 2822
Dispepsia. *Véase también* Indigestión
definición, 253
diagnóstico diferencial, 257, 2201-2202
endoscopia, 2201
enfermedad esofágica, 2209
estudio del paciente, 256-257
funcional (esencial), 257, 1164, 2227
GERD. *Véase* Enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD)
inicio reciente, enfoque, 2235, 2235*f*
manifestaciones clínicas, 254, 2201
mecanismos, 256-257
no ulcerosa, 2201, 2203
tratamiento, 258-259
Displasia (s)
esqueléticas (condrodisplasias), 2974
fibromuscular, 1896-1897, 1906, 1925, 3085-3086
hipofisaria, 2664

Biblioteca Médica Virtual

hueso. *Véase* Enfermedad ósea
septo-óptica, 2664
Disponibilidad heurística, 15
Dispositivo(s), infecciones relacionadas con. *Véase* Infecciones asociadas al cuidado de la salud
intrauterinos (DIU), 1221, 1222*f*, 2813*c*, 2814
intravascular, infecciones relacionadas. *Véase* Infecciones de sangre relacionadas con catéter
Dispraxia simpática, 160
Disqueratosis congénita (síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson)
consideraciones genéticas, 725-726, 2494, 3468, 3468*c*
manifestaciones clínicas, 346, 463, 725-726, 3468, 3469*f*
medición de la longitud del telómero, 3468, 3469*f*
patogenia, 463
Disquerina, 726, 3466-3467, 3467*f*
Disreflexia autonómica, 3163, 3182
Distales, miopatías, 3246*c*, 3247*f*, 3249
Distanciamiento social, 1028
Distensión, sensación, 2210
Distímico, trastorno, 3269
Distonía, 3133
aislada, 3135*c*
combinada, 3135-3136, 3135*c*
compleja, 3135
consideraciones genéticas, 3134-3135, 3135*c*
enfermedad de Wilson, 2982
fisiopatología, 3135
focal, 3134
generalizada, 3134-3135
inducida por fármacos, 58, 3135, 3139
manifestaciones clínicas, 144, 3133-3134, 3133*c*
tardía, 3139
tratamiento, 3135-3136
Distonía-parkinsonismo ligado a X, 3134
Distónica, crisis, 3136
Distribución, fármacos, 421-422, 1045
Distrofia, miotónica. *Véase* Distrofia miotónica
muscular, congénita de Fukuyama, 3245*c*
fascioescapulohumeral (FSHD), 3240, 3242*f*, 3248-3249
tibial (de Udd), 3246*c*, 3249
simpática refleja. *Véase* Síndrome de dolor regional complejo (CRPS)
Distrófica, calcificación, 349, 2966*c*, 2967
Distrofina, 1780, 1782*f*, 3244, 3247*f*, 3358
Disulfiram, 185, 1560*c*, 3218*c*, 3283
Disuria, 285
DITRA (eficiencia de antagonista del receptor IL-36), 2613
DIU (dispositivos intrauterinos), 1221, 1222*f*, 2813*c*, 2814
Diuresis
agua, 2684, 2685*f*
hipercalcemia, 2935, 2935*c*
posterior a la obstrucción, 2176
hídrica, 2684, 2685*f*
Diuréticos. *Véanse también* Diuréticos de asa; Diuréticos tiazídicos
abuso, 307
acciones, 297
ascitis, 284
edema pulmonar, 2057-2058
efectos, de la razón aldosterona/renina, 2730*c*
secundarios
gota, 2617*c*
hiponatremia, 299
hipopotasemia, 305, 307
hipovolemia, 297
renales, 291
trastornos acidobásicos, 322
xerostomía, 224
enfermedad, de Ménière, 202
venosa crónica, 1932
hipercalcemia, 312
hipertensión, 1901, 1902*c*
insuficiencia cardiaca, 1770-1771, 1771*f*, 1773*c*, 1775, 1881
vértigo, 132*c*
Diuréticos tiazídicos
acciones de, 2092*f*
diabetes insípida nefrógena, 304, 2688
efectos adversos de, 2818
cutáneos, 334, 339, 347, 364
dislipidemia, 2897*c*
en el embarazo, 398
fototoxicidad, 376*c*
hipercalcemia, 2932
hiponatremia, 299, 301
hipopotasemia, 305, 307
vasculitis, 2588
hiperpotasemia, 312
hipertensión, 1901
hipoparatiroidismo, 2938
interacciones farmacológicas de, 1559*c*, 1562*c*
nefrolitiasis, 2172
nefropatías crónicas, 2114
Diurno, ritmo, 3505*c*
Divalentes, metales, transportador de, 684
Divalproex sódico. *Véase* Valproato y ácido valproico
Divers Alert Network, 3322
Diverticulitis
clasificación de Hinchey, 2284, 2284*f*
diagnóstico, 2283-2284
frente a enfermedad intestinal inflamatoria, 2268
manifestaciones clínicas, 84*c*, 261, 2283-2284, 2284*c*
Diverticulosis, 2283
anatomía, 2283
diagnóstico, 2198, 2200*f*, 2283-2284
epidemiología, 2283
esofágica, 2211-2212, 2212*f*
fisiopatología, 2283, 2283*f*
hemorragia, 273, 2283-2284
incidencia, 2283
manifestaciones clínicas, 2283-2284, 2284*c*
recurrente, 2286
tratamiento, 2200*f*, 2284-2286, 2285*c*, 2286*f*, 2286*c*
yeyunal, 2250*f*
Zenker, 251, 255, 2211-2212, 2212*f*
Dix-Hallpike, maniobra, 130
DJ1 mutaciones en el gen, 3124*c*
DJ-1, 3043
DKA. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
DKC1 mutaciones en el gen, 726, 3467, 3468*c*
DKK-1, 2534, 2565
DLBCL. *Véase* Linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL)
DLCO (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono), 1949*f*, 1951
DLMO (melatonina con luz tenue), 3505*c*, 3507
DLT (toxicidad limitante de la dosis), 484
DM. *Véanse* Dermatomiositis (DM); Diabetes mellitus (DM)
DM1/2. *Véase* Distrofia miotónica
DMAA (1,3-dimetilamilamina), 3465
DMARD (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad), 2536, 2537*c*, 2538
DMD, mutaciones en el gen, 1780, 1781*c*, 3355, 3358
DMF (dimetilfumarato), 3196-3197, 3196*c*, 3198
DMSA (succímero), 3298-3299*c*
DMT (dimetiltriptamina), 3290
DMT1, 2978*f*, 2979
DNA fecal, prueba, 449*c*
DNAJC6, mutaciones en el gen, 3124*c*
DNA
desmetilación, 469
errores de reparación, 2494, 3355-3356
estructura, 3348-3349, 3349*f*
fármacos de interacción directa con el, 486, 487*c*, 490. *Véase también* Fármacos específicos
girasa, 1044
hipermetilación, 468
metilación de, 3352, 3354*f*, 3355*f*, 3473, 3474
inhibidores, 3474
metiltransferasa, inhibidores, 496
mitocondrial. *Véase* DNA mitocondrial (mtDNA)
modificaciones epigenéticas, 3352-3353, 3354*f*
reparación, 372-373, 3355-3356
repetitiva, 3349
replicación, 3349-3350, 3350*f*
secuencias, 3367
inestables, 3356
topoisomerasa II, 2473*c*
virus, 1326*c*, 1327*f*, 1328-1329. *Véase también* Virus específico
DNAmt. *Véase* Mitocondrial, DNA (mtADNA)
DNA-nucleósidos dependientes-ATPasa estimulada, 2473*c*
DNMT1, 3471, 3473
DNMT3A mutaciones en el gen, 742, 742*c*
DNMT3A/3B, 3471
Doble(s), diminutos, 453
energía, absorciometría radiográfica con (DEXA), 2322*c*, 2414, 2927, 2947-2948
globo/enteroscopia, endoscopia con, 183, 2180, 2180*c*, 2188*f*, 2207*f*
marcha con tarea, 142
visión. *Véase* Diplopía
Doblecortina, 3053*c*
Dobletes ventriculares, 1750
Dobrava-Belgrade virus, 1493*c*
Dobutamina
choque cardiógeno, 2044, 2055
edema pulmonar, 2058
insuficiencia cardiaca, 1772, 1773*c*
pruebas de esfuerzo, 1685
septicemia y choque séptico, 2050*c*
DOC (desoxicorticoesterona), 2719*f*, 2723, 2729
Docetaxel
acciones, 491-492
cáncer, cabeza y cuello, 534-536
gástrico, 570
mama, 561, 565
próstata, 630
pulmonar, 550, 550*c*, 551, 552, 552*c*
vejiga, 622
efectos secundarios, 489*c*, 492, 520, 2617*c*, 3217*c*
interacciones farmacológicas, 1558*c*
premedicar, 489*c*, 492
sarcomas de tejidos blandos, 655
DOCK8, deficiencia, 400*c*, 403
Docosanol, 1336*c*
Docusato, 53, 54*c*
Dofetilida
acciones, 1721*c*
aleteo auricular, 1743
arritmias, 1738*c*
ventriculares, 1754
control de dosis, 423
dosis, 1738*c*
en nefropatías, 424
efectos secundarios, 1738*c*, 1749, 1754

Biblioteca Médica Virtual

farmacología, 1738*c*
fibrilacion auricular, 1749
interacciones farmacológicas, 426, 1558*c*
Döhle, cuerpos de, 380, 385*f*, 395, 395*f*
Dolasetrón, 54, 501
Dolor
agudo, tratamiento de, 68
acetaminofeno para. *Véase* Acetaminofeno
aspirina para. *Véase* Aspirina
antiinflamatorios no esteroideos para. *Véase* Antiinflamatorios no esteroideos
opioides para. *Véase* Opioides(s)
cáncer, 441-442
crónico, 71-73, 71*c*, 72*c*, 73*c*. *Véase también* Opioide(s)
depresión y, 71
desigualdades raciales/étnicas en el tratamiento de, 38
estudio del paciente, 9093
etiología de, 52
fisiopatología del 65
dolor neuropático, 68
mecanismos periféricos, 65-66, *65f*, 66*f*
modulación del dolor, 67-68, *67f*
vías centrales, 66-67, 66*f*
frecuencia de, 52
mantenido por mecanismos simpáticos, 68
neuropático, 52, 68, 72-73. *Véase también* Neuropatía(es)
no oncológico, 72
nociceptivo, 52
paciente con enfermedades terminales, 52, 73*c*
percepción de, 85
referido, 52, 82*c*, 224
sentido de prueba del, 140, 140*c*
síndrome de, regional complejo, 68
torácico agudo psicológico, 72*c*
valoración de, 52, 3029
visceral, 52
Dolor, 394*f*
de rebote, 84
facial/mandibular, síndrome, 2637
referido, 66, 66*f*, 82*c*, 83, 90, 96-97
regional complejo, síndrome (CRPS), 68, 2644, 3165
sexual, trastornos de, 2822
visceral, 52
Dolor, del "miembro fantasma", 3523, 3524*f*
fantasma bucal, 222
Dolor/insensibilidad de la cara, 3166-3167, 3167*f*. *Véase también* Neuralgia del trigémino
Dolutegravir, 1455*c*, 1457*f*, 1460*f*
Dominio de muerte relacionado con Fas (FADD), 469, 470*f*, 874-875*f*, 2475*f*
Domoico, ácido, ingestión accidental (páralisis, intoxicación mariscos), 3056, 3323
Domperidona, 88, 255*c*, 256, 2559, 3102
Donath-Landsteiner, anticuerpos de, 719, 810
Donepezilo, 144, 157, 199, 3111, 3131
Donovan, cuerpos de, 1214, 1215*f*
Donovanosis, 1214
consideraciones globales, 1214
diagnóstico, 1214-1215, 1214*f*, 1215*f*
diferencial, 1215
epidemiología, 988, 1214
etiología, 1214
manifestaciones clínicas, 988*c*, 1214, 1214*f*
prevención y control, 1215
tratamiento, 1215, 1215*c*
DOPA, distonía que responde, 3016*c*, 3123, 3134
Dopamina
agonistas de
acromegalia, 2680
disfunción ovulatoria, 2812
efectos secundarios, 174, 2677, 3128
enfermedad de Parkinson, 3127-3128, 3129*c*
prolactinoma, 2676-2677
receptor de, 255-256, 255*c*, 604, 3101*c*, 3102
síndrome de piernas inquietas, 174
deficiencia, PD, 3125
edema pulmonar, 2058
hipotermia, 3341
migraña, 3096
PD, 3125
regulación cardiovascular, 1892
septicemia y choque séptico, 2051
Dopamina-2 anticuerpos receptores, 669*c*, 672
Doppler de flujo a color, 1684, 1685*f*. *Véase también* Ecocardiografía
Doppler, ecografía, 1684, 1685*f*. *Véase también* Ecocardiografía
Doppler, onda, pulsada, 1671*f*, 1685*f*. *Véase también* Ecocardiografía
Doripenem
indicaciones, 1052
infecciones, intraabdominales, 865*c*
por bacterias anaerobias, 1235
por *P. aeruginosa*, 1169*c*
septicemia y choque séptico, 2051*c*
Dornasa, 1985
Dorsal, ganglio de la raíz, 65, 65*f*, 66
ganglionopatía de la raíz, 673
grupo respiratorio, 2010
síndrome de la porción, del mesencéfalo (síndrome o complejo de Parinaud), 178, 192, 648, 1211
Dosis de saturación, 422, 422*f*
Dosis, toxicidad limitante de la (DLT), 484
Dosulepina, 3103*c*
DOTS/DOTS-estrategia, tuberculosis, 1258, 3396
Down, síndrome (trisomía 21)
AD, 3109-3111
ALL, 757
AML, 740
deficiencias poliendocrinas autoinmunitarias, 2760
hipotiroidismo, 2699
manifestaciones, bucales, 219
clínicas, 1934
mielodisplasia, 730
trastorno mieloproliferativo transitorio, 790
Doxazosina, 1902*c*, 1929
Doxepina
angioedema, 2502
depresión, 3264*c*
dolor, 69*c*
efectos secundarios, 3264*c*
isomnio, 174
prurito, 330
sobredosis e intoxicación, 3309*c*, 3310*c*
urticaria, 2502
Doxiciclina
acciones, 1042, 1043*c*, 1054
acné, rosácea, 338
vulgar, 337
actinomicosis, 1223*c*
angiomatosis bacilar, 938*c*
artritis reactiva, 2570
cervicitis mucopurulenta, 984
cólera, 1189
derrame, pericárdico, 442
pleural, 442
donovanosis, 1215*c*
efectos secundarios, 347, 1054, 1586*c*, 2402*c*
ehrlichiosis, 1310
endocarditis, infecciosa, 929*c*
por *Bartonella*, 1211*c*
enfermedad, de Lyme, 942, 1302, 1302*f*
de Whipple, 1226
inflamatoria pélvica, 986-987, 986*c*
por arañazo de gato, 1211*c*
fiebre, exantemática de las Montañas Rocosas, 879*c*, 1306
Q, 1312
recurrente, 1297*f*, 1298
filariasis linfática, 1631
granulocitotrópica humana o anaplasmosis, 1311
indicaciones, 1051*c*, 1054
infección(es), *Bartonella* en infección por VIH, 1432*c*
Brucella, 1195
C. trachomatis, 1322, 1323
gonocócicas, 1128*c*
heridas por mordedura, 938*c*, 1021, 1021*c*
Legionella, 1141*c*
M. pneumoniae, 1315
MRSA, 330, 1079*c*
piel y tejidos blandos, 1079*c*
Ureaplasma, 1316
leptospirosis, 1294*c*
neumonía extrahospitalaria, 913*c*
oncocercosis, 1634
paludismo, 1585*c*, 1586*c*
proctitis, 990
profiláctico, 1056*c*
profilaxis, de la enfermedad de Lyme, 1303, 3326
de plaga, 1206*c*
del paludismo, 894*c*, 1589, 1589*c*
resistencia, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*
rickettsiosis, 881
sífilis, 1285, 1285*c*
sinusitis, 210*c*
tifus, de los matorrales, 1309
epidémico, 1308
tratamiento de plaga, 1204
treponematosis endémica, 1289
tularemia, 1199
Doxilamina, 256, 3308*c*
Doxorrubicina
acciones, 490
cáncer, mamario, 561, 565
ovario, 638
pulmonar, 553
vejiga, 623
carcinoma hepatocelular, 585
efectos secundarios, 488*c*, 490
cardiotoxicidad, 490, 1788
eritema acral, 365
mielosupresión, 490
neurológicos, 516
tardíos, 675, 675*c*, 676
hepatoblastoma, 590
horarios de administración, 3514
insulinoma, 2749
interacciones farmacológicas, 488*c*
linfoma gástrico, 570
mieloma múltiple, 801
osteosarcoma, 655
pNET, 614
sarcoma, de Ewing, 657
de tejidos blandos, 655
tumores de las glándulas salivales, 536
DPP-IV (inhibidores IV) inhibidores, 2866*c*, 2867, 2868
DPPX anticuerpos, 669*c*, 672
DPYD (dihidropirimidina deshidrogenasa), 431*c*, 432
deficiencia, 3002*f*, 3002*c*, 3003
DQB, genes, 2487
Dracunculus medinensis/dracunculiasis (infección por gusano de Guinea), 1635
artritis, 943
etiología y epidemiología, 1635

Biblioteca Médica Virtual

lesiones cutáneas, 936, 1554*c*
manifestaciones clínicas, 1635
tratamiento, 1568, 1635
Dravet, síndrome, 3053*c*
DRB genes, 2481, 2487
DRESS (reaccion farmacológica con eosinofilia y síntomas generales). *Véase* Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)
Dronedarona
arritmias, 1738*c*, 1749, 1754, 1776
dosis, 1738*c*
efectos secundarios, 1738*c*, 1749
farmacología, 1738*c*
interacciones farmacológicas, 1273
Drospirenona, 310, 2802
Droxidopa, 3166
Drp1, 3043
Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), 2369
Drusen, 186, 186*f*, 188, 188*f*
DSD. *Véase* Trastornos del desarrollo sexual (DSD)
DSE, mutaciones en el gen, 2973*c*
DSG1/2 mutaciones del gen, 1781*c*, 2937
DSHEA (Dietary Supplements Health and Education Act), 3465
DSP, mutaciones en el gen, 1781*c*
DTaP. *Véase* Vacuna contra la difteria-tétanos y tos ferina (DTaP)
DTIC. *Véase* Dacarbazina (DTIC)
Dual, teoría de procesamiento, 14
Dubin-Johnson, síndrome, 278-279, 2342, 2345-2346, 2346*c*
Duchenne, distrofia muscular de, 3244, 3247*f*, 3358, 3374*c*
Ductal *in situ*, carcinoma (DCIS), 558
Ductopenia del adulto, 281
Duelo, 57, 63, 271
Duffy, sistema de grupos sanguíneos, 810-811, 810*c*
Dugbe virus, 1494*c*
Duke, criterios de, endocarditis infecciosa, 925, 925*c*
Dulaglutida, 2866*c*
Duloxetina
depresión, 3264*c*, 3271
dolor, 69*c*, 72
neuropático, 72, 2879, 3213*c*
efectos secundarios, 2370*c*, 3213*c*, 3264*c*
fibromialgia, 2638
osteoartritis, 2631
Duodenales, tumores neuroendocrinos, 602. *Véase también* Tumores neuroendrocrinos del tubo digestivo (GI-NET)
úlceras
complicaciones, 2227
defensa de la mucosa gastroduodenal, 2222-2223
diagnóstico, 2183, 2185*f*, 2196*f*, 2227-2228, 2228*f*
diferencial, 2227
epidemiología, 2223
fisiopatología, 2223-2224
H. pylori. *Véase* Infección por *Helicobacter pylori*
inducida por NSAID, 2234-2235, 2234*c*
manejo, 2195, 2196*f*, 2197*f*, 2235-2238, 2235*f*, V5. *Véase también* Enfermedad por úlcera péptica, tratamiento
manifestaciones clínicas, 2226-2227
patología, 2223
recurrencia, 2237
refractario, 2235
Duodenitis, 273
Duodenoscopio, infecciones relacionadas, 1029
DUOX, 2694
DUOXA, 2694, 2699*c*
DUOXA2, 2699*c*
Duplicación, quistes de, 273
Dupuytren, contractura de, 2335
Duramadre, injertos de, 3151
Duroziez, signo, 1810
Durvalumab, 466*c*, 521
Dutasterida, 446, 624, 2833
Duvenhage virus, 1490
DUX4 mutaciones en el gen, 3249
DVT. *Véase* Trombosis venosa profunda (DVT)
DXM, 3290
Dystrophin mutaciones en el gen, 3244

E

E. coli enteroagregativa (EAEC), 1150*c*, 1153. *Véase también* Infecciones por *Escherichia coli*, infecciones intestinales
E. coli, enterohemorrágica (ECEH). *Véase también* Infecciones por *Escherichia coli*, intestinal
manifestaciones, 959-960, 1150*c*, 1152
enteropatógena (EPEC), 959, 1150*c*, 1153. *Véase también* Infecciones por *Escherichia coli*, infecciones intestinales
enterotoxigénica (ETEC). *Véase también* Infecciones por *Escherichia coli*, infecciones intestinales
adherencia, 959
características, 1150*c*, 1152-1153
consideraciones globales, 1152
epidemiología, 1150*c*, 1152-1153
producción de toxinas, 959
transmitida por los alimentos, 964*c*
EACA. *Véase* Ácido ε-aminocaproico
EAEC (*E. coli* enteroagregativa), 1150*c*, 1153. *Véase también* Infecciones por *Escherichia coli*, infecciones intestinales
EAP (proteína de adherencia extracelular), 1073
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), 53, 438, 440*c*, 486
Ébola, virus, 1509, 1510*f*, 3403
complicaciones, 1514
consideraciones globales, 3397-3398, 3403
control y prevención, 1514-1515
diagnóstico, 1514
epidemiología, 881, 1509-1510, 1511*f*, 1512*f*, 3397-3398, 3403
manifestaciones clínicas, 881, 1513-1514, 1513*c*
muertes, 3397
patogenia, 1510-1513
pronóstico, 1514
tratamiento, 1514
Ebstein, anomalía, 1832-1833, 1834*f*
EBV. *Véase* Virus de Epstein-Barr (EBV)
E-caderina, en cáncer gástrico, 568
Eccema, 320. *Véase también* Dermatitis atópica
asteatótico, 328*f*, 332
manifestaciones clínicas, 330
mano, 328*f*, 331, 331*f*
Eccema de la mano, 332
Eccema herpético, 1348
Eccema xerótico (eccema esteatótico), 328*f*, 332. *Véase también* Eccema
ECE. *Véase E. coli* enterohemorrágica (EHEC)
ECF-A (factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxis), 402, 2465*c*
ECG. *Véase* Electrocardiografía (ECG)
Echinococcus granulosus, 1552, 1644
Echinococcus multilocularis, 1552, 1644
Echinostoma sp., 1636*c*, 1639*c*, 1640*c*
E-cigarrillos, 3294
Eclampsia, 1905*c*, 3441
ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea), 2033, 2034*c*, 2037, 2058
Ecocardiografía
transesofágica (TEE),
disección aórtica, 1921
endocarditis infecciosa, 925-926, 926*f*, 927*f*
estenosis aórtica, 1698, 1805
estenosis mitral, 1815
evaluación de soplos, 248
fibrilación auricular, 1747
indicaciones para, 1683
insuficiencia, aórtica, 1811
mitral, 1819
principios de, 1683-1685
prolapso de la válvula mitral, 1822*f*, 1823
transtorácica (transtraqueal). *Véase* Ecocardiografía
transvaginal, 451, 638
Ecocardiografía, **1683**
agentes de contraste 1691
bidimensional, 1683, 1684*f*
cardiopatía, reumática, 2542*f*, 2543*c*, 2545*c*
valvular múltiple/mixta, 1829
choque cardiógeno, 2054, 2056*c*
comunicación, interauricular, 1707, 1707*f*
interventricular, 1707
derrame pericárdico, 1702, 1704*f*, 1843*f*, 1844, A8
después de infarto de miocardio, 1699, 1701, 1701*f*
disección aórtica, 1921
Doppler, 1684, 1685*f*
edema pulmonar, 2056*c*
en endocarditis infecciosa, 925-926, 926*f*, 927*f*, 1705, 1706*f*
equipo de mano, 1685, 1685*f*
estrés
estratificación de riesgo, 1695, 1696*f*, 3447
indicaciones, 1685
valoración, de CAD, 1692, 1708v, A8
de cardiopatía isquémica, 1857
ventajas 1692
hipertensión pulmonar, 1937, 1937*f*, A8
infarto de miocardio, 1875, A8
miocardiopatía, dilatada, 1783*f*
hipertrófica, A8
principios, 1683-1685, 1684*f*
pulsus paradoxus, A8
soplos cardiacos, 248, 1651
transesofágica. *Véase* Ecocardiografía transesofágica
tridimensional, 1683-1684, 1684*f*
tumores cardiacos, 1705, 1706*f*, 1848, 1848*f*
valoración, de dolor torácico, 80, A8
de embolia pulmonar, 1913
de la función miocárdica, 1659
valvulopatía, 1697
estenosis, aórtica, 1697-1698, 1805
mitral, 1699, 1700*f*, 1815, 2545v
tricuspídea, 1825
insuficiencia, aórtica, 1698-1699, 1698*f*, 1811
mitral, 1699, 1700*f*, 1819, 2545v
tricuspídea, 1824
prolapso de la válvula mitral, 1697, 1823-1824, 1824*f*
válvula aórtica bicúspide, 1698*f*
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), 53, 438, 440*c*, 486
Ecografía endoscópica (EUS)
aspiración con aguja fina, 2185, 2190*f*, 2207
conducto biliar, 2199, 2202*f*
enfermedad, esofágica, 2210

Biblioteca Médica Virtual

pancreática, 2434*c*, 2435-2436, 2436*c*
estadificación del cáncer gastrointestinal, 2180, 2185, 2189*f*
indicaciones para, 2180, 2180*c*, 2185
necrosis pancreática, 2185, V5
pancreatitis crónica, 2446
pNET, 611
valoración de conductos biliares, 2434*c*
ZES, 2239-2240, 2240*c*
Ecolalia, 159*c*, 160, 3138
Economía
asistencia médica, 16-17
clásica, 3453-3454, 3454*c*
comportamiento. *Véase* Economía del comportamiento
salud, 3392
Ecovirus, 1378, 1468
Ectasia(s) vasculares. *Véase* Nombres específicos
diagnóstico de, 2198, 2199*f*
hemorragia en, 273
tratamiento de, 2204, 2207*f*
yeyunal, 2188*f*, 2207*f*
Ectima gangrenosos
epidemiología, 112*c*, 114
etiología, 112*c*, 881, 936, 1145, 1168
manifestaciones, clínicas, 112*c*, 114, 1168
cutáneas, 112*c*, 354, 881
paciente con cáncer, 504
Ectopia cervical, 984
Ectropion, 182, 2290
Eculizumab
glomerulonefritis membranoproliferativa, 2141
hemoglobinuria paroxística nocturna, 721-722, 722*f*
miastenia grave, 3238
neuromielitis óptica, 3204
rechazo de trasplante, cardiaco, 1798
renal, 2130
síndrome hemolítico urémico familiar, 717, 2165
Edad paterna, 2830, 3354, 3360
Edaravona, 3146
EDD (diálisis diaria extendida), 2110
Edema, cerebral por grandes alturas (HACE), 235, 3333, 3334*f*, 3334*c*
por calor, 3343-3344
por realimentación, 240
vasógeno, 2074, 2081
Edema, **237**
abordaje del paciente, 240
cerebro, 2074
cirrosis, 239, 239*c*
citotóxico, 2074
dermatitis por estasis y, 332
distribución, 240
enfermedad, cardiovascular, 1649
renal, 239, 239*c*
etiología, 238-240, 239*c*, 240*c*
extremidad inferior, 1668
hipoalbuminemia y, 293
hipoxia localizada, 235
inducido por fármacos, 239, 240*c*
insuficiencia cardiaca, 239, 239*c*, 1767
localizado, 240
manifestaciones clínicas, 238-239
neumonía, 909
origen nutricional, 239-240
patogenia, 237-238, 238*f*, 2098*f*
picaduras, 238, 1668
pulmonar. *Véase* Edema pulmonar
relacionada con el calor, 3343
retroalimentación, 240
síndrome nefrótico, 239, 239*c*
vasógeno, 2074, 2081
Edema pulmonar por grandes alturas (HAPE)
factores de riesgo, 3335-3336
fisiopatología, 235, 3336
manifestaciones clínicas, 3335, 3335*f*
prevención, 3336
tratamiento, 3334*c*, 3336
Edéntulos, 225
Edinger-Westphal, núcleos de, 177
Edoxaban, 854-855, 855*c*, 1914, 3089
Edrofonio
para el tratamiento de mordedura de serpiente, 3318, 3318*c*
para la prueba anticolinesterasa
botulismo, 1108
miastenia graves, 191, 3234-3235, 3234*c*
mordedura de serpiente, 3318*c*
EDSS (puntaje de estado de discapacidad ampliado), 3195*c*
EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), 2635, 3300
Educación continua, 7-8
Educación física. *Véase* Embolia pulmonar (EP)
Edwardsiella tarda, infecciones, 1146-1147, 1158
EEG. *Véase* Electroencefalografía (EEG)
Efalizumab, 2479
Efavirenz, 421*c*, 1454*c*, 1456*f*, 1459*f*, 3497
Efecto injerto, contra la leucemia, 745
contra tumor, 817
Efecto(s), secundarios de las drogas, 34
Somogyi, 3515
Efecto/eliminación primer paso, 420, 420*f*, 1045
Efedra, 3056*c*, 3465
Efedrina, 304, 3308*c*
Efélides, 346
Eflornitina
acción 1563
crema, para el hirsutismo, 2802
efectos secundarios 1559*c*
en embarazo y lactancia, 1559*c*
farmacología, 1563
para tripanosomiasis africana humana, 1608, 1608*c*
Efluvio telógeno, 341, 341*c*, 365
Efrinas, 475, 476*f*
EGF (factor de crecimiento epidérmico), 2221*f*, 2222, 2653*c*, 2694
EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), 433, 492-493, 538, 2243. *Véase* Mutaciones del gen *EGFR*
anticuerpos, 496, 497*c*
inhibidores de. *Véase* Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
mutaciones del gen *EGFR*
cáncer, cabeza y cuello, 533
pulmón, 453*c*, 538, 539, 539*f*, 540*c*, 551
vejiga, 621
carcinoma hepatocelular, 579
tumores cerebrales primarios, 644
Egofonía, 1944
EGPA. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)
Ehlers-Danlos, síndrome, **2973**
clasificación, 2973-2974, 2973*c*
consideraciones genéticas, 829, 2973*c*, 2974
diagnóstico, 2974
embarazo, 3442
incidencia, 2974
manifestaciones clínicas
cardiaco, 1822, 1918, 1920, 2974
cutáneo, 354, 2974
escoliosis, 2974
hernias, 2974
ligamento y cambios articulares, 2974
sangrado, 407
trastornos vasculares, 829
tratamiento, 2974
Ehrlichia sp., 1302, 1309
E. chaffeensis, 108*c*, 1001, 1304*c*, 1309-1310
E. ewingii, 1310
Ehrlichiosis monocitotrópica humana, 108*c*, 1304*c*, 1309-1310
Ehrliquiosis, 1304*c*, 1309-1310, 1309*f*
EIA (inmunoensayo enzimático), 1424
EIEC (*E. coli* enteroinvasiva), 1150*c*, 1153. *Véase también* Infecciones por *Escherichia coli* intestinal
Eikenella corrodens, 1019, 1020, 1034, 1135*c*. *Véase también* Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
Eisenmenger, síndrome
embarazo, 3442
fisiopatología. 1838
hipoxia, 235
manifestaciones clínicas, 393
pronóstico, 1838-1839
trasplante corazón-pulmón, 2019
tratamiento, 1839
Eje hipotálamo-hipófisis-gónada, 2795*f*
Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA), 2659, 2663, 2720, 2720*f*
Ejercicio, prueba
valoración de dolor torácico, 80, 1695, 1696*f*. *Véase también* Ecocardiografía, de esfuerzo
Ekbom, síndrome, 3331
Ekiri, síndrome, 1181
El Niño, oscilación meridional, 903*f*, 905-906, 908*f*
ELANE, gen 398, 2489
Elapidae, 3314, 3318. *Véase también* Mordeduras de serpientes
Elastasa, en heces, 2434*c*, 2437, 2446
hipótesis antielastasa, enfisema, 1991
Elastina, 1991, 2970, 2976
Elastografía por resonancia magnética, 2341
Elastografía transitoria, 2341
Elastosis solar, 373, 374
Elbasvir, 1344*c*, 1345, 2391*c*, 2393
ELC/MIP-3 β, 2462*c*
Eléctrica alterna, corriente, 1683, 1842, 1842*f*
remodelación, 1718
tormenta, 1762
Electricidad, lesiones por, 1929, 3179
Electrocardiografía (ECG), **1675**. *Véase también* Trastornos específicos
ambulatoria, 1720
arritmia sinusal respiratoria, A9
complejo QRS, 1675, 1676-1677, 1677*f*, 1678*f*, 1716
computarizada, 1683
electrofisiología, 1675, 1675*f*, **1716**
elevaciones del segmento ST en, 1680-1681, 1681*c*
estrés
contraindicaciones, 1854
farmacológico, 1854-1855, 1857
protocolos para, 1857*c*
valoración, de arritmias, 1720
de la cardiopatía isquémica, 1854, 1855*f*, 1868
del dolor torácico, 80, 1695
formas de onda, 1675-1676, 1675*f*
interpretación clínica, 1650, 1683
intervalos, 1675-1676, 1675*f*
normal, 1676-1677, 1677*f*, 1678*f*, 1716
onda, P, 1676
T, 1677, 1716
U, 1677
sensibilidad y especificidad, 1675-1676
sobredosis/envenenamiento, 3303
valoración del dolor torácico, 79

Biblioteca Médica Virtual

Electrocardiografía (ECG), de esfuerzo
insuficiencia cardiaca, 1767
Electrococleografía, 206
Electroconvulsivo, tratamiento, 3271
Electrocorticografía, 3527
Electrodiagnósticos, estudios
electroencefalografía. *Véase* Electroencefalografía (EEG)
estudios de conducción nerviosa. *Véase* Estudios de conducción nerviosa
magnetoencefalografía, 3059
miastenia grave, 3234
miopatías, 3243
potenciales evocados. *Véase* Potenciales evocados
reflejo del axón sudomotor, 3162, 3162*c*, 3207
Electroencefalografía (EEG)
coma, 2072-2073
convulsiones, 3057-3059, 3059*f*, 3060*f*
delirio, 148
encefalopatía hipóxico-isquémica, 2078, 2079*f*
enfermedad crítica neurológica, 2077
muerte cerebral, 2073
síncope mediado por medios neurológicos, 125*f*
Electroforesis de proteínas séricas, 793, 795*f*
Electrogénico, transporte, 2094
Electrograma de haz de His, 1729*f*, 1730
Electrólisis para depilación, 2800
Electrólito (s)
diarrea, 263
secreción pancreática, 2437
toxicidad en transfusiones, 815
Electromiografía (EMG)
enfermedad muscular, 3243
estreñimiento, 269
lumbalgia, 93
miastenia grave, 3234, 3234*c*
miopatías inflamatorias, 2590-2591
miositis por cuerpos de inclusión, 2594
neuropatía periférica, 3207, 3207*c*
Electrofisiológicos, estudios
cardiacos. *Véase* Electrocardiografía (ECG)
electromiografía. *Véase* Electromiografía (EMG)
estudios de conducción nerviosa. *Véase* Estudios de conducción nerviosa
Elefantiasis, 1613, 1631*f*. *Véase también* Filariasis linfática
Elementos para transmitir malas noticias, 49*c*, 50
Eletriptan, 3100, 3101*c*, 3102*c*
Elevación de la pierna, signos de aparición de dolor por, 92
Eliminación
enfermedad, 885
fármacos, 422, 1045
Eliptocitos, 380, 382*f*
Eliptocitosis, 382*f*, 711*c*, 712-713, 712*f*
ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas), 1332
ELN, mutaciones en el gen, 2976
Elosulfasa α, 3008
Elotuzumab, 466*c*, 497*c*, 800*c*, 801
Elsberg, síndrome de, 3179
Eltrombopag, 826
Eluxadolina, 267
Elvitegravir, 1455*c*, 1457*f*, 1460*f*
Embarazo, 3440
ácido retinoico en, 2315
agentes antiparasitarios en, 1557-1562*c*
alcalosis respiratoria en, 324
anemia aplásica en, 725
apendicitis en, 2301
artritis reumatoide en, 2540
asma en, 1969
bacteriuria asintomática en, 970, 3445
cardiopatía congénita y, 1831, 1831*c*
colestasis en, 281, 2425, 3445
consumo de mercurio en, 3297
corea en, 3137
deficiencia de, cobalamina en, 702
folato en, 702, 706
vitamina A en, 1652
depresión en, 2827
diabetes, insípida en, 303
mellitus en, 2826, 2851, 2874, 3442-3443
DIC en, 834
distensión del abdomen en, 282
diuréticos tiazídicos en, 398*c*
DVT en, 3442
ectópico, 84*c*, 85, 2798
edema en, 240
efectos de fumar en, 3292*c*, 3293
embolia pulmonar en, 3442
enfermedad, bucal en, 220
cardiaca en, 3442
gastrointestinal en, 3444-3445
Graves en, 2707
hematológica en, 3443-3444
neurológica en, 3444
renal crónica en, 2119, 3441
tiroidea durante, 2694-2695, 3443
vesícula biliar en, 2425, 3445
envenenamiento por plomo en, 3297
epilepsia y, 3067-3068, 3444
eritema infeccioso en, 106
esclerosis sistémica, 2556
estenosis, aórtica en, 3441
estenosis mitral en, 1817, 3441
fatiga en, 134
feocromocitoma en, 2744
función gustativa en, 198
grandes altitudes durante, 3338
hemoglobina/hematócrito en, 387*c*
hemoglobinopatía en, 3444
herpes genital en, 3445
herpesvirus en, 3445
riesgo de cáncer de mama y, 555
hipertensión, 1899, 1899*c*, 3440-3441
pulmonar en, 3442
hipertiroidismo en, 3443
hipotiroidismo en, 2695, 2702, 3443
IBD en, 2275
infección(es), bacterianas en, 3445
C. trachomatis en, 1319, 1322
CMV en, 1363, 3445
filovirus en, 1514
GBS en, 1087
gonocócicas en, 1126, 1128
HBV en, 3493*c*
L. monocytogenes en, 1102
parvovirus B19 en, 1369, 3445
T. cruzi en, 1603, 1603*c*
T. gondii en 1610, 1613
VHS en, 1350-1351
vías urinarias en, 975
VIH en, 1402, 3445
virales en, 3445-3446
influenza en, 1387
inmunización durante, 886*f*, 887, 3446
integración hormonal de, 2791
liberación de lípidos agudos, 3445
malaria en, 1581, 1581*c*
marcadores tumorales en, 441*c*
masa mamaria en, 557
miocardiopatía en, 1788, 3442
molar. *Véase* Enfermedad trofoblástica gestacional
mortalidad materna, 3446
MS, 3193-3194
náuseas y vómitos en, 254, 256, 2313
nivel de AVP circulante en, 303
obesidad y, 3443
penfigoide gestacional en, 358
portadores de hemofilia, 833
prevención de la malaria en, 1588
prolactinoma en, 2676
psoriasis en, 333
fiebre Q crónica en, 1312
quimioterapia contra el cáncer, 501
requerimiento de agua en, 2303
requerimiento, de folato en, 702, 706, 708, 3442
de hierro en, 684
riesgo de TEV en, 842
rubeola, 106, 1479, 3445. *Véase también* Rubeola (sarampión alemán), congénita
sífilis en, 1280, 1283, 1285-1286, 1285*c*
síndrome, antifosfolípido en, 2526-2527, 2527*c*
HELLP en, 2166-2167, 2363, 3441, 3445
Marfan en 3442
SLE en, 2524
soplos en el corazón, 245
toxicidad de vitamina A en, 2316
trastornos del nervios periféricos en, 3444
tratamiento CML durante, 756
tratamiento, del HBV en, 2384
tuberculoso en, 1251*c*, 1256
trombocitopenia en, 3444
uso de, alcohol en 3280
antibioticos en, 1046, 1047*c*
varicela en, 1355
vitamina A en, 2315
warfarina en, 854
y viaje, 896
Embarazo ectópico, 84*c*, 85, 2798
Embden-Meyerhof, vía, 392
Embolectomía, 1916, 2293, 2293*c*
Embolia
arteria mesentérica, 2293, 2293*c*
cutánea, 348
endocarditis infecciosa, 923, 924*f*, 931-932
infecciosa, 354
isquemia aguda de extremidades, 1926
pulmonar. *Véase* Embolia pulmonar (EP)
Embolia, grasa, 354, 1912
pulmonar, criterios de Wells para, 19*c*
séptica, 924, 924*f*
Embrionarias, células madre, 3488-3489, 3491
Embrionario, carcinoma, 640, 663*c*, 2673
desarrollo
riñón, 2089-2090, 2089*f*
sistema cardiovascular, 1651-1652, 1652*f*
vasos sanguíneos, 1652
Emery-Dreifuss, distrofia muscular, 3247-3248, 3247*f*, 3357, 3358*c*
Emesis, 253, 501. *Véase también* Náusea y vómito
Emetina, 185, 1559*c*, 1563, 1789
Emetropía, 178
EMG. *Véase* Electromiografía (EMG)
Emolientes, 333
Empagliflozin, 2866*c*
Empiema
actinomicótico, 1221, 1221*f*
bacterias anaerobias, 1231-1232
colecistitis, 2428
definición, 2007
dolor abdominal, 84*c*
neumonía, estreptocócica, 1086
neumocócica, 1068
subdural. *Véase* Empiema subdural
tuberculoso, 1244
Empiema subdural, 1016
definición, 1016, 1016*f*
diagnóstico, 1016, 1017*f*
diferencial, 1016

Biblioteca Médica Virtual

epidemiología, 1016
etiología, 882, 1016, 1231-1232
fisiopatología, 1016
presentación clínica, 882, 1016
pronóstico, 1017
tratamiento, 1016-1017
Empujar, en economía del comportamiento, 3454, 3457
EMS (síndrome de eosinofilia-mialgia), 362, 403, 2547, 3465
Emtansina, 498
Emtricitabina (FTC), 1454*c*, 1456*f*, 1457, 1459*f*
Enalapril, 357, 1769, 1775*c*
Enalaprilat, 1905*c*, 1921
Encefalitis
amebiana, 994
granulomatosa, 1574
anticuerpos contra proteínas de superficie celular o sinápticas, 561*f*, 668*c*, 670-672, 671*f*
autoinmunitaria, 994
consideraciones globales, 994
cortical, 669
crónico
leucoencefalopatía multifocal progresiva. *Véase* Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
panencefalitis esclerosante subaguda, 997-998, 1477
panencefalitis progresiva de la rubeola, 997-998
definición, 991
delirio, 150
fiebre exatemática de las montañas rocosas, 1306
focal, 668*c*, 669-670
gripe, 1386
hiponatremia, 299
L. monocytogenes, 1101
límbica, 669, 671*f*, 3113
M. pneumoniae, 1314
mucosa intestinal, 996
paciente con cáncer, 506, 506*c*, 542
rabia, 1486
sarampión, 1477
toxoplásmica, 1612, 1612*f*
tronco cerebral, 668*c*, 669
viral, **991**, **1499**
CMV, 1363
consideraciones globales, 994
diagnóstico, 864*c*, 992-994, 993*f*, 994*c*, 1500
diferencial, 994-995
enterovirus, 1469*c*, 1470
epidemiología, 998
etiología, 992, 992*c*
flavivirus, 1500-1501
HHV-6, 1365
HSV. *Véase* Infecciones por virus herpes simple (VHS), encefalitis
manifestaciones clínicas, 992, 1499-1500
parotiditis asociada, 1005, 1482, 1483
peribunyavirus, 1501-1502
rabdovirus, 1502
secuelas, 996
togavirus, 1502-1503
transmitido por artrópodos, 1499-1500
tratamiento, 995-996
Encefalitis, California, virus, 1492*c*, 1501-1502
equina, oriental, 1491*c*, 1502
virus de
occidental, 1491*c*, 1503
venezolana, 1491*c*, 1502
St. Louis, 1491*c*, 1500-150
Encéfalo, tronco del
potenciales evocados auditivos del (BAEP), 206
reflejos, 2071-2072, 2071*f*
sistema óptico accesorio, 177
trastornos/lesiones
anomalías sensitivas, 142
debilidad, 137
isquemia, 3074-3076*f*, 3076-3077
manifestaciones clínicas, 3030*c*
vías, 3098*f*
Encefalomielitis
aguda diseminada (ADEM), **3200**
alérgica experimental, 3039, 3041*f*
desmielinizante aguda, 1386
paraneoplásica, 668*c*, 669-670, 2474*c*
posinfecciosa, 1477, 3200
rigidez, 672
Encefalomielitis, alérgica experimental, 3039, 3041*f*
diseminada aguda (ADEM), 3200
Encefalopatía *Véase también* Delirio
de Hashimoto, 3152
hepática, **2413**
asterixis, 2080
síntomas neurológicos, 3113
fisiopatología, 2070
datos físicos, 2334-2335, 2413
tratamiento, 2413-2414
enfermedad de Lyme, 1300
grandes altitudes, 235, **3333,** 3334*f*, 3334*c*
hipertensión, 1894-1895, 1905, 3093
hiponatremia, 300
hipóxica-isquémica, 2078-2079, 2079*f*, 3068
inducida por quimioterapia, 652, 653*c*
metabólico, 160, 2071, 2080
paludismo, 879*c*, 882, 1578-1579
posterior reversible. *Véase* Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)
septicemia asociada, 2080
traumática crónica. *Véase* Encefalopatía traumática crónica (CTE)
VIH. *Véase* Infección por VIH, enfermedad neurológica
Encefalopatía, espongiforme de las ovejas, 3149, 3149*c*
hepática. *Véase* Encefalopatía, hepática
hipóxica-isquémica, 2078-2079, 2079*f*, 3068
metabólica, 160, 2080
por hipertensión, 1894-1895, 1905, 3093
Encephalitozoon sp., 1564, 1618
Encías en fresa, 220
Encondromatosis (enfermedad de Ollier), 640, 2966
Encruzamiento, 3352*f*, 3354-3355
Endémica, sífilis, 1287*c*, 1289, 1289*f*
Endémico, bocio, 2711
Endémico, tifus (murino)
características clínicas, 106, 107*c*, 1304*c*, 1308-1309
diagnóstico, 1309
epidemiología, 1304*c*, 1308
etiología, 1304*c*
tratamiento 1309
Endocarditis
aguda, 921
infecciosa. *Véase* Endocarditis infecciosa
Libman-Sacks, 2526
subaguda, 921
trombótica no bacteriana, 923
Endocarditis infecciosa, 921
Abiotrophia, 926
absceso, 923, 1013
actinomicótica, 1221
aguda, 921
aneurisma micótico, 930, 932
anticuerpos IgM, 2471
Aspergillus, 1534
bacterias anaerobias, 1234
Bartonella, 923, 929*c*, 930, 1211*c*, 1212
bloqueo de la conducción AV, 1728*c*
Candida, 922*c*, 929, 1531
causa de la fiebre de origen desconocido, 117
complicaciones, 932
consumidores de drogas intravenosas, 922-923, 922*c*, 923, 1075
Corynebacterium, 929
Coxiella burnetii, 923, 929*c*, 933
cultivo negativo, 922*c*
diagnóstico, 922*c*, 925, 925*c*
ecocardiografía, 925-926, 926*f*, 927*f*, 1705, 1706*f*
émbolos sépticos, 924, 924*f*
Enterobacter, 929
enterocócica
incidencia, 922*c*
manifestaciones clínicas, 1091-1092
tratamiento, 926-927, 928*c*, 1093*c*
epidemiología, 1802
esplenomegalia, 415
estafilocócica
diagnóstico, 1075
ecocardiografía, 926*f*
émbolo, 923, 924*f*, 1075, 1076*f*
epidemiología, 1075
etiología, 922
incidencia, 922*c*
manifestaciones clínicas, 110*c*, 923, 1075-1076
patogenia, 923
tratamiento, 927, 928*c*, 929, 1080
estreptocócica
manifestaciones clínicas, 110*c*
grupo C o D, 1087
grupo D, 1088
incidencia, 922*c*
tratamiento, 926, 928*c*, 929
etiología, 879*c*, 883, 922-923, 922*c*
eventos embólicos, 923, 924*f*, 931-932
fiebre Q, 1312
Granulicatella, 926
grupo HACEK
epidemiología, 1134-1135
etiología, 922, 1134-1135
incidencia, 922*c*
manifestaciones clínicas, 923, 1134-1135
patogenia, 1134-1135
tratamiento, 928*c*, 930, 1135, 1135*c*
hemorragia retiniana, 183
infección perivalvular, 931
insuficiencia aórtica, 1809-1810
insuficiencia cardiaca, 923, 931
manifestaciones, clínicas, 106, 883, 922*c*, 923-924, 923*c*, 1667
cutáneas, 110*c*, 114, 883
neumocócica, 922*c*, 929
Nocardia, 1217
osteomielitis, 945
P. aeruginosa, 1169*c*, 1170
paciente con cáncer, 507
patogenia, 923
polimicrobiana, 922*c*
prevención, 932-933, 932*c*
paciente quirúrgico, 3451
profilaxis para el cuidado dental, 225, 933*c*, 1056*c*
receptor de trasplantes, 1040
relacionada con dispositivos cardiovasculares implantados
diagnóstico, 925
etiología, 922

Biblioteca Médica Virtual

tratamiento antimicrobiano, 930
tratamiento quirúrgico, 932
relacionada con glomerulonefritis, 2136*c*, 2137-2138
relacionado con el cuidado de la salud, 924, 1076
resumen, 932
salmonelosis no tifoidea, 1178, 1179*c*
soplos, 242
subaguda, 921
T. whipplei, 1225
tratamiento
ambulatorio, 930
antimicrobiano, 879*c*, 926-930, 928-929*c*, 1093*c*
empírico, 865*c*, 929-930
quirúrgico, 930-932, 931*c*
vigilancia, 930
válvula protésica. *Véase* Válvula cardiaca protésica, endocarditis
Endocarditis trombótica no bacteriana (NBTE), 923
Endocrinas, glándulas, 2649. *Véase también* Glándulas específicas
Endocrinos, trastornos, **2649**. *Véase también* Trastornos específicos
cáncer de pulmón, 542
embarazo, 3442-3443
fatiga, 133
hipotermia 3340*c*
infecciones, en pacientes con cáncer, 507
mecanismos patológicos de, 2649-2650
miopatía 3252
paraneoplásica. *Véase* Síndromes paraneoplásicos, endocrinológicos
prevalencia, 2651-2652*c*
pruebas de detección, 2651-2652, 2651-2652*c*
tipos, 2649, 2650*c*
valoración clínica, 2650-2651
tumores
gastrointestinales. *Véase* Tumores neuroendocrinos gastrointestinales (GI-NETS)
pancreáticos. *Véase* Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)
Endocrinología, 2649
Endoftalmitis
Candida, 1531-1532, 1531*f*
clostridial, 1114
etiología, 183
manifestaciones clínicas, 183, 183*f*
Nocardia, 1218
P. aeruginosa, 1169*c*, 1171
Endolinfática, hidropesía. *Véase* Enfermedad de Ménière
Endometrio, cáncer de, 641
anticonceptivos orales, 2815*c*
como segunda neoplasia maligna en cáncer de mama
consideraciones genéticas, 642
epidemiología, 641-642
factores de riesgo, 641-642
incidencia, 435*c*, 436*f*
lumbalgia, 97
manifestaciones clínicas, 642
muerte, 435*c*, 437*f*, 641
patología, 642
pronóstico, 638*c*, 642
sobreviviente, 678
tratamiento, 642
hormonal posmenopáusico, 2805*c*, 2806, 2808
uso de tamoxifeno y, 561, 678
Endometriosis, 97, 233, 287, **2798**, 2812
Endometritis
actinomicótica, 1221
bacteriana anaerobia, 1221
C. trachomatis, 1319
clostridial, 1110*c*, 1113
etiología, 2798
manifestaciones clínicas, 2798
salpingitis, 985
Endomiocárdica, biopsia, 1784, 1785*f*
fibrosis, 1793
Endoprótesis
aneurisma de la aorta, 1919, 1920*f*
arteria coronaria. *Véase también* Intervención coronaria percutánea (PCI)
características, 1885-1886, 1886*f*
liberador de fármacos, 845, 1863, 1886, 1887*f*
restenosis, 1863, 1887
arteriopatía periférica, 1925
estenosis de arteria renal, 1897, 1907-1908
β- endorfina, 373
Endoscopia. *Véase también* Endoscopia gastrointestinal
acalasia, 2214
acceso abierto, 2207-2208
cirugía endoscópica transluminal con orificio natural (NOTES), 2185
complicaciones del tubo de gastrostomía, 2190, 2195*f*
desgarros de Mallory-Weiss, 272
disección, de espesor total, 2185, 2192*f*, V5
mucosa, 2185, 2189, V5
submucosa, 2185, 2189, 2192*f*, 2204, V5
divertículo de Zenker, V5
ectasia vascular, 2204, 2207*f*, V5
enfermedad(es), de úlcera péptica, 272, 2197*f*
diverticular, 2198, 2200*f*, V5
malignas gastrointestinales, 2189*f*, 2192*f*, 2204, V5
esfinterotomía, 2188*f*
esófago de Barrett/metaplasia, V5
estenosis ileal, 2188*f*
hemorragia gastrointestinal, 272-274, 274*f*, 2195, 2196*f*, 2197*f*, V5
indicaciones, 2182
miotomía endoscópica transbucal (POEM), 2185, 2190*f*
obesidad, 2203, V5
obstrucción, colónica, V5
intestinal, 483, 2202*f*
pancreatitis crónica, 2448
pseudoobstrucción colónica, 2201*f*
sutura, 2189, 2193*f*, V5
tumorectomía endoscópica transbucal (POET), 2185, 2191*f*
várices esofágicas, 272, 2196, 2197*f*, 2198*f*, 2411, 2411*f*
Endoscopia gastrointestinal, 2182. *Véase tambien* Tipos específicos, Endoscopia de cápsula
acceso abierto, 2207-2208
anemia, 2204
antes de tratamiento con fármacos antitrombóticos, 2189, 2195*c*
detección de cáncer colorrectal. *Véase* Colonoscopia
diarrea, 263, 2206-2207
disfagia, 252, 2203, 2203*f*, 2204*f*
dispepsia no ulcerosa, 2203
dispepsia, 2201
enfermedad, celiaca. *Véase* Enfermedad celiaca (enteropatía inducida por gluten)
de úlcera péptica, 2228, 2228*f*. *Véase también* Enfermedad de úlcera péptica
esofágica, 2210
equipo, 2182, 2183*f*
esófago de Barrett. *Véase* Esófago/metaplasia de Barrett
estadificación de cáncer, 2189*f*, 2207
GERD, 2201-2202, 2203*f*
hematoquecia, 2207, 2209*f*
hemorragia gastrointestinal. *Véase* Hemorragia gastrointestinal
indicaciones, 2180, 2180*c*
náusea y vómito, 255
obstrucción biliar, 2189*f*, 2199
obstrucción de la salida gástrica, 2199, 2201*f*
obstrucción gastrointestinal, 2198-2199, 2201*f*
pancreatitis, 2207
preparación del paciente, 2207
profilaxis con antibióticos, 2189, 2194*c*
pseudoobstrucción colónica, 2199, 2201*f*
riesgo, 2189-2190
terapéutica. *Véase* Tratamiento endoscópico
tubo digestivo alto, 2183, 2183-2184*f*
urgente, 2190
Endoscópica, colangiopancreatografía retrógrada (CPRE)
cálculos del conducto biliar, 2188*f*, 2199
colangiocarcinoma, 2189*f*
colangitis esclerosante primaria, 2269, 2409
colestasis, 280
después de pancreatitis, 2438
en pancreatitis, 2442*f*
enfermedad, hepática, 2336
fuga biliar, 2189*f*
indicaciones, 2180, 2180*c*, 2185
infecciones nosocomiales, 1029
obstrucción biliar aguda, 2199
pancreatitis biliar, 2200-2201
procedimiento, 2185
riesgos, 2189-2190
valoración de conductos biliares, 2434*c*
prueba, de secretina, 2434*c*
Endosomas, 2484
Endosporas, 1521, 1522*f*
Endostatina, 478*f*
Endotelial, sintasa de óxido nítrico (eNOS), 196, 283, 2822
Endotelina (s)
edema, 238
función, cardiovascular, 1653, 1654
sexual masculina, 2816, 2817*f*
tiroidea, 2694
Endotelina, antagonistas de los receptores de, 1894, 1940, 1941*c*
Endotelio
angiogénesis tumoral, 475*f*, 476, 476*f*, 477*f*
biologia, 1653
efectos antitrombóticos, 405
funciones, 1653, 1653*c*
interacciones de linfocitos, 2475-2476, 2478*c*
tono vascular, 1894
valoración clínica, 1654*f*
Endotelio, factor hiperpolarizante derivado del, 1653
Endotelio vascular, factor de crecimiento del (VEGF)
angiogénesis tumoral, 475-476, 475*f*, 476*f*, 477*f*
anticuerpos contra, 497, 497*c*, 2877
desarrollo de los riñones, 2089
enfermedad por grandes altitudes, 3333
inhibidores de, 478, 3378
preeclampsia, 3440
retinopatía diabética, 2877
terapia génica, 3378
Endotoxina(s). *Véase* Lipopolisacáridos (LPS)
prueba, 403
Endotraqueal, aspiración, 915-916, 1723*c*, 1724

Biblioteca Médica Virtual

intubación, 234. *Véase también* Respiración mecánica
Endovasculares, procedimientos. *Véase* Intervenciones percutáneas
Endurectomía
aortoiliaco, 1925
carótida, 3090
Enema
bario. *Véase* Radiografía de bario
para el estreñimiento, 54, 54*c*
Enema con medio de contraste. *Véase* Bario, radiografía con
Energía, balance de
definición, 2303
regulación fisiológica de, 2838-2839, 2839*f*, 3512
tierra, 901, 902*f*
Energética(s), deficiencia, 2324
densidad, alimentos, 2845
necesidades, 2303, 2324
Energético, gasto, 2303, 2839, 2841-2842
Enfermedad(es)
clasificación, 3517, 3518*f*
definición, 866
medidas, probabilidad, 18
membrana basal delgada, 294, 2135*c*, 2147
nódulo sinoauricular (SA)/disfunción, 1723
ECG, 1724, 1725*f*
epidemiología, 1723
etiología, 1723-1724, 1723*c*
formas hereditarias, 1724
manifestaciones clínicas, 1724
marcapasos, 1725-1726, 1726*c*
pruebas diagnósticas, 1724-1725
tratamiento, 1725-1726
difusa de la materia blanca (leucoariosis), 155*f*
exantematosa vinculada con garrapatas del sur (enfermedad de Master), 106, 108*c*, 1302
pequeños vasos, 3118
redes, 3518-3519, 3519*f*, 3520*f*, 3521*f*
relación fenotipo-genotipo, 3517-3518, 3518*f*
renal/insuficiencia
aguda. *Véase* Lesiones agudas renales (AKI)
crónica. *Véase* Nefropatía crónica (CKD)
enfermedad tubulointersticial. *Véase* Enfermedad tubulointersticial
glomerular. *Véase* Enfermedad glomerular
nefrolitiasis. *Véase* Nefrolitiasis
vascular. *Véase* Enfermedad renovascular
renovascular, 1906
ateroembólica, 1908, 2105*c*
diagnóstico, 1906-1907, 1907*f*, 1907*c*
estenosis de arteria renal. *Véase* Arteria renal, estenosis de
hipertensión, 1893, 1896-1897, 1908-1909
microangiopatía trombótica. *Véase* Microangiopatía trombótica renal
nefroesclerosis hipertensiva, 1896, 1909, 2148
teoría de gérmenes, 859
tiroidea nodular,
benigna, 2713-2714, 2713*c*
bocio, difuso no tóxico, 2710-2711
multinodular no tóxico, 2711-2712
cáncer tiroideo y, 2713*c*, 2714-2715. *Véase también* Tiroides, cáncer de
clasificación de, 2713*c*, 2717, 2718*c*
estudio del paciente, 2717-2718, 2718*f*
evaluación de, 2652*c*, 2698, 2711, 2712*f*, 2712*c*
fisiopatología de, 2710
nódulo solitario hiperfuncional, 2713, 2713*f*
prevalencia de, 2652*c*
transmitidas por agua, cambio climático y, 905-906, 908*f*
tromboembólica, 1908, 1909*f*, 2167
enfermedad intestinal inflamatoria, 2269
estenosis mitral, 1814
hipertensión pulmonar en, 1939
infarto al miocardio, 1884
isquemia aguda de las extremidades en, 1926
renal, 1908, 1909*f*
tubulointersticiales, 2157
clasificación de, 2157*c*
crónicas, 2157*c*, 2160
en glomerulonefritis, 2162
manifestaciones clínicas de, 2157
nefritis tubulointersticial cariomegálica, 2156, 2162
nefropatía, ácido aristolóquico, 2105*c*, 2162
analgésico, 2162, 2162*f*
drepanocítica, 2136*c*, 2148, 2161
inhibidores de calcineurina, 2129, 2163
litio, 2163
metales pesados, 2163
reflujo vesicoureteral y nefropatía por reflujo, 2160-2161, 2161*f*
metabólicas, 2157*c*
nefropatía hipercalcémica, 2163
nefropatía hipopotasémica, 306, 2164
nefropatía por ácido úrico. *Véase* Ácido úrico, nefropatía por
nefritis intersticial aguda. *Véase* Nefritis intersticial aguda (AIN)
perspectiva mundial en, 2164
quística y hereditaria
consideraciones, genéticas en, 2094*c*
globales en, 2156
de riñón poliquístico. *Véase* Enfermedad de riñón poliquístico
esclerosis tuberosa. *Véase* Esclerosis tuberosa
nefronoptisis, 2151*c*, 2155-2156
renal quística medular, 2151*c*, 2155
riñón esponjoso medular, 2151*c*, 2156
Von Hippel-Lindau. *Véase* Von Hippel-Lindau, enfermedad de
Scheie, 3004*c*, 3008
Seligmann (enfermedad por cadenas pesadas alfa), 571, 803
sustancia blanca periventricular (leucoariosis), 3087
Still
características clínicas, 106, 108*c*, 117, 349
con inicio en el adulto, 2458*c*
tratamiento, 122
vascular. *Véase también* Enfermedades específicas
envejecimiento y, 3416
vías respiratorias pequeñas. *Véase* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Enfermedad(es), cadenas pesadas, 803
crónicas, modelo de, 36, 36*f*
inmunoproliferativa del intestino delgado, 571, 795
neurona motora, 668, 3028, 3114, 316*f*, 3142, 3142*c*. *Véase también* Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
renal terminal (ESRD). *Véase* Enfermedad renal crónica (ERC), estadio 5
transmitida por insectos, prevención, 894-895
Enfermedad gastrointestinal, 2177. *Véase también* Enfermedad específica
clasificación, 2177-2178
consideraciones genéticas, 2178
diabetes mellitus, 2880
en el embarazo, 3444-3445
estudio del paciente, 2179-2181, 2180*c*. *Véase también* Endoscopia gastrointestinal
grandes alturas, 3336
infecciones en pacientes con cáncer, 505-506
infecciones parasitarias, 1555*c*
lupus eritematoso sistémico, 2520*c*, 2522
manifestaciones clínicas, 2178-2179, 2178*c*
acidez, 2179
ascitis, 282
dolor abdominal, 2178-2179. *Véanse también* Dolor abdominal
hábitos intestinales alterados, 2179. *Véase también* Estreñimiento; Diarrea
hemorragia gastrointestinal, 2179. *Véase también* Hemorragia gastrointestinal
náusea y vómito, 254, 2179. *Véase también* Náusea y vómito
pérdida de peso involuntaria, 270. *Véase también* Pérdida de peso involuntaria
microbioma intestinal, 3384-3385
tratamiento, 2181-2182
viajeros. *Véase* Diarrea del viajero
Enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), 2258. *Véanse también* Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa
cáncer colorrectal, 573-574, 2208*c*, 2275-2276, 2275*f*
cascada inflamatoria, 2261-2262
consideraciones genéticas, 2258, 2259*f*, 2260-2261, 2260*c*
consideraciones globales, 2258-2259
después de diarrea infecciosa, 962*c*
diagnóstico diferencial, 1186, 2266-2268
diferencias étnicas y raciales, 2258-2259
displasia, 2275*f*, 2276
embarazo, 2275, 3444-3445
enfermedades relacionadas, 2260*c*, 2574
epidemiología, 2258, 2258*c*
espondilitis anquilosante, 2566
espondiloartritis, 2573-2574
etiología, 2259
inicio temprano, 2258, 2260*c*
manifestaciones extraintestinales
bucales, 220
cardiopulmonares, 2269
dermatológicas, 355, 2268
hepatobiliares, 2269
neuropatías, 3214
oculares, 2269
osteopatías metabólicas, 2269
reumatológicas, 2269
trastornos tromboembólicos, 2269
urológicas, 2269
microbioma intestinal, 2259*f*, 2261, 2281, 2281*f*, 3385
paogénesis, 2259, 2259*f*, 3385
regulación inmunitaria, 2261, 2476*c*
riesgo de cáncer, 2275-2276
tabaquismo, 2258
tratamiento, 2270, 2274*f*
antibióticos, 2271
azatioprina, 2271
ciclosporina, 2271
cirugía, 2273-2274, 2274*c*
durante el embarazo, 2275
fármaco 5-ASA, 2270, 2270*c*
glucocorticoides, 2270-2271
6-mercaptopurina, 2271
metotrexato, 2271
tacrolimús, 2271-2272
tratamientos biológicos, 2272-2273
tratamientos en desarrollo, 2273
tratamientos nutricionales, 2273
Enfermedad pancreática. *Véase también* Pancreatitis
ascitis en, 284
cáncer, 2436. *Véase* Páncreas, cáncer de

Biblioteca Médica Virtual

diagnóstico de
biopsia, 2436
enzimas pancreáticas, 2433-2434, 2434*c*
imagenología, 2434*c*, 2435-2436, 2436*f*
pruebas de función pancreática, 2435*f*, 2436-2437
dolor, abdominal en, 82
de espalda en, 96
etiología de, 2433
fibrosis quística, 1986. *Véase también* Fibrosis quística (FQ)
páncreas anular, 2449
macroamilasemia, 2449
manifestaciones cutáneas de, 352
páncreas divisum, 2449
tumores endocrinos, 2449. *Véase* Pancreáticos, tumores neuroendocrinos (pNET)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
anamnesis, 1995
asma, 1969
consideraciones genéticas, 1994
cor pulmonale, 1768, 1995. *Véase también* Corazón pulmonar
CT, 1992*f*, 1995
datos de laboratorio, 1991*c*, 1995
datos físicos, 1995
definición, 1990
disnea, 226, 227, 228*c*, 1995
ECG, A7, A9
evolución natural, 1994-1995, 1994*f*
exacerbaciones, 1130, 1133, 1133*f*, 1993, 1997-1998, 2035
factores de riesgo, 1993-1994, 1994*f*
fisiopatología, 1992-1993
frente a asma, 1964
gravedad, 1991, 1991*c*, 1995, 1996*f*
incidencia, 1990
muertes, 199
patogenia, 1990-1991, 1990*f*
patología, 1991-1992, 1992*f*
tratamiento
cese del tabaquismo, 1996
farmacoterapia, 1996-1997, 1996*f*
intervención quirúrgica de reducción del volumen pulmonar, 1997
rehabilitación pulmonar, 1997
trasplante de pulmón, 1997, 2019*c*
viajeros, 897
Enfermedad(es), de grandes altitudes. *Véase* Grandes altitudes, enfermedad de montaña aguda (AMS), 3333-3335, 3334*c*
febril aguda, **877**
antecedentes, 877
estudio del paciente, 877
exploración física, 877-878
presentaciones específicas, 878-881, 879*c*
pruebas diagnósticas, 878
tratamiento, 878, 879*c*
Enfermedades infecciosas, 859. *Véase también* Enfermedad y agente específico
anamnesis, 861
cambio climático
brotes relacionados con El Niño, 905-906, 908*f*
enfermedad(es), de Lyme, 905, 906*f*
transmitidas por, agua, 905-906, 907*f*
por vectores, 903-905, 905*f*, 906*f*
infecciones por arborvirus, 904-905
consideraciones globales, 859, 860*f*
consulta a un especialista, 864
control de la infección, 864
emergentes, 1027-1029, 3401. *Véase también* Infecciones específicas
control, 1028-1029, 3404
definición, 3401
ejemplos, 3402*c*
estado inmunitario, 861
estudio del paciente, 861. *Véase también* Enfermedad febril aguda
exploración física, 861-862
fatiga, 133
genómica, 3491
aplicación clínica, 3492, 3493*c*
consideraciones globales, 3503
desarrollo de fármacos y vacunas, 3500-3501
descubrimiento de patógenos, 3495-3496, 3496*f*
diagnóstico basado en el hospedador, 3498-3499
diagnósticos microbianos, 3492, 3492*f*
identificación de organismos, 3495
limitaciones y progreso, 3492-3495
métodos epidemiológicos, 3499
potencial epidémico, 3461-3502
resistencia a antibióticos, 3496-3498
tratamientos, 3499
imagen, 863-864
microbioma, 3383-3384, 3384*f*, 3387-3388
patogenia microbiana. *Véase* Patogenia microbiana
perspectiva, 866
perspectivas históricas, 859
pruebas diagnósticas de laboratorio, 862-863
transmitida sexualmente. *Véase* Infecciones transmitidas sexualmente (STI)
tratamiento, 864, 865-866*c*
tratamiento genético, 3376*c*
Enfermedades por grandes alturas, 3333
consideraciones genéticas, 3333
edema ,cerebral, 235, 3333, 3334*f*, 3334*c*
pulmonar. *Véase* Edema pulmonar de grandes alturas (HAPE)
enfermedad de montaña aguda. *Véase* Enfermedad de montaña aguda (AMS)
enfermedades preexistentes, 3337-3338
epidemiología, 3333
eventos neurológicos, 3337
fisiología, 3333
gastrointestinal, 3336
hipertensión pulmonar, 3338
hipoxia, 235
mal de montaña crónico, 236, 3338
policitemia, 393
problemas psicológicos/psiquiátricos, 3337
tos, 3336-3337
Enfisema. *Véase también* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
centrolobular, 1992, 1992*f*
cianosis, 236
diagnóstico, 1952*f*
fisiopatología, 1947
panlobular, 1992, 1992*f*
patogenia, 1990-1991, 1990*f*
valores de la función pulmonar, 1949*f*, 1950
Enfisematosa, colecistitis, 2428
Enfriamiento por inmersión, 3346
Enfriamiento, estrategias, enfermedad relacionada con el calor, 105, 3345-3346
Enfuvirtida
acción, 1327, 1333, 1457
efectos adversos, 1455*c*
estructura molecular de, 1457*f*
infecciones por VIH, 1333, 1455*c*
resistencia a, 1460*f*
Engaño, 45
Enoftalmos, 189
Enolasa, 1064*f*
eNOS (endotelial óxido nítrico sintasa), 196, 283, 2822
eNOS. *Véase* Endotelial, óxido nítrico sintasa
Enoxaparina
para el infarto de miocardio, 1870*c*, 1871
PCI, 1885
profilaxis de VTE, 1916*c*
VTE, 1914*c*
Enrojecimiento
acné rosácea, 337
diagnóstico diferencial, 605
síndrome carcinoide, 603, 604, 605
tratamiento con ácido nicotínico, 2313
Enrojecimiento facial, 338
Enseñanza, médico dedicado a la, 8
Entacapona, 3128, 3129*c*
Entamoeba, dispar, 1569
histolytica. Véase también Amebosis
adherencia 867*c*, 869
ciclo de vida, 1568-1569, 1569*f*
factores de virulencia, 1570
identificación de laboratorio de, 1571-1572
interacción de fagocitos con, 872
invasión del tejido, 873, 1553, 1570, 1570*f*
respuesta inmunitaria, 1570
moshkovskii, 1569
Entérico, sistema nervioso, 259
Enterobius vermicularis/enterobiasis (oxiuros), 1555*c*, 1626*c*, 1628
Entecavir
acción, 1343
embarazo, 2384
farmacología, 1343
infección crónica por VHB, 1337*c*, 1343, 2380-2381, 2382*c*, 2383*f*, 2384, 2384*c*, 2421
profilaxis del HBV en el receptor de trasplante, 1039
resistencia, 1343, 2384*c*
Entérica, fiebre (tifoidea)
consideraciones globales, 1174-1175, 1175*f*, 1176, 1177
diagnóstico, 1176
epidemiología, 106, 1174-1175, 1175*f*
frente a la infección por *Brucella,* 1194
manifestaciones, clínicas, 108*c*, 960, 1175-1176, 1175*f*, 1176*f*
cutáneas, 348, 1175*f*
multirresistente, 1175, 1176*c*
patogénesis, 960, 1174
prevención y control de, 1177. *Véase también* Vacuna tifoidea
resistencia a, 869
tratamiento, 1176-1177, 1176*c*
hiperoxaluria, 2254
nutrición
cáncer de esófago, 567
complicaciones, 2328-2329
contraindicaciones, 2328
definición, 2327
fórmulas, 2327
indicaciones, 2328
iniciación, progreso y seguimiento de, 2328
paciente en estado crítico, 2329
para la EII, 2273
Enteritis
adquirida por vía sexual, 989-990
inducida por fármacos, 2251*c*
radiación, 483, 2251*c*
Enterobacter sp., 1156
infecciones, **1156**
diagnóstico, 1156
endocarditis, 929
epidemiología, 1146
factores de riesgo, 910
manifestaciones clínicas, 1156
neumonía asociada al ventilador, 1026
osteomielitis, 946*c*, 947*c*
paciente con cáncer, 504*c*

Biblioteca Médica Virtual

resistencia a antibióticos, 913, 1029, 1059, 1149, 1156
sinusitis, 209
tratamiento, 1156
Enterocele, 269
Enterocinasa, 2437
deficiencia, 2249
Enterocócicas, infecciones, **1089**
bacteriemia, 1091-1092, 1093*c*
consideraciones globales, 1091
cuidado de la salud, 1091
endocarditis, 922*c*, 926-927, 928*c*, 1092, 1093*c*
epidemiología, 1091
etiología, 1089-1090, 1090*f*
hueso y articulación, 1092
intraabdominales, 1092
meningitis. *Véase* Meningitis bacteriana
neonatales, 1092
osteomielitis, 947*c*
paciente con cáncer, 504*c*
patogénesis, 1090-1091
peritonitis, 2413
prostatitis, 1091
receptor de trasplante, 1035, 1039
resistente a vancomicina. *Véase* Enterococos resistentes a vancomicina (VRE)
tejidos blandos, 1092
tratamiento, 1092-1094, 1093*c*
vías urinarias, 969, 1091, 1093*c*
Enterococos. *Véase también* Infecciones por enterococos
factores de virulencia, 1090-1091
genoma, 1091, 3500
manifestaciones, 1089-1090
prueba de laboratorio, 1089-1090, 1090*f*
resistencia antimicrobiana, 1051*c*, 1092, 1094
Enterocólica, fístula, 264
Enterocolitis
adquirida por vía sexual, 989-990
necrotizante, 1110
neutropénica, 521-522, 521*f*, 1221
radiación, 265
Enterocytozoon bieneusi, 1436
Enteroglucagón, secreción de pNET, 597*c*, 611
Enteroinvasiva *E. coli* (EIEC), 1150*c*
infecciones, 1153. *Véase también Escherichia coli*, intestinal
Enteropatía
inducida por gluten. *Véase* Enfermedad celiaca (enteropatía inducida por gluten)
Enteropatía, linfoma de linfocitos T, 779, 786
Enteropática, artritis, **2573**
Enteroscopia, con globo único, 2183
espiral, 2183, 2188*f*
Enteroscopia, 2183, 2188*f*
Enterotoxina termoestable, *E. coli*, 959
Enterovirus(es), 1378, 1378*c*, 1468. *Véase también* Coxsackievirus
infecciones, **1468**
complicaciones neurológicas, 1471
conjuntivitis hemorrágica aguda, 1471, 1471*f*
consideraciones globales, 1468-1469, 1470
Coxsackievirus, 1378. *Véase también* Infecciones de Coxsackievirus
diagnóstico, 1471-1472
encefalitis, 1470
enfermedad, febril no específica (gripe de verano), 1469-1470
generalizada del recién nacido, 1470
epidemiología, 1468-1469, 1471-1472
erupciones, 106, 113*c*, 1470
exantemas, 1470, 1471*f*
fiebre de manos, pies y boca. *Véase* Enfermedad de manos, pies y boca
herpangina, 1471-1472
inmunidad a, 1468
meningitis, 994, 1004, 1470
mielitis, 3179
miocarditis, 1470
patogénesis, 1468
pericarditis, 1470
pleurodinia, 1470
poliovirus. *Véase* Infección por poliovirus
síndromes clínicos asociados, 1469*c*, 1471
tratamiento, 1472
vías respiratorias altas, 209, 1471
Entesitis, 2518*c*
Entomológica, tasa de inoculación, 1577
Entrada, inhibidores de. *Véase* Tratamiento antirretroviral de combinación (cART)
Entrenamiento, 3505*c*
Entropión, 182, 1323
Entumecimiento, 129. *Véase también* Sensación
Enuresis, sueño, 175
Env, gen, 1389, 1390*f*, 1395, 1398*f*
Envejecimiento insignificante, 3414, 3414*f*
Envejecimiento, mecanismos evolutivos del, 3414
teorías evolutivas del, 3414-3415, 3414*f*
acumulación de mutaciones, 3414
muestra programada, 3414
pleiotropismo antagonista, 3414
Envenenamiento/sobredosis de fármacos, 3300. *Véase también* Sustancias específicas
consideraciones globales en, 3307
diagnóstico, 3300
epidemiología de, 3300
evaluación de gravedad en, 3300-3302, 3303*c*
estudios de laboratorio en, 3302-3303
exploración fisico en, 3301
fases de, 3304
hipotermia en, 3339
historia en, 3300-3301
reconocimiento de patrones en, 3301-3302, 3302*c*
tratamiento de
aceleración de la eliminación de tóxicos, 3306-3307
administración de antídotos, 3307
cuidado respiratorio, 3305
cuidados de apoyo, 3304
descontaminación del tubo digestivo, 3305-3306
descontaminación en otros sitios, 3306
prevención de la reexposición, 3307
terapia, cardiovascular, 3305
CN, 3305
tratamientos complementarios, 3304, 3304*c*
Enzalutamida, 492, 630
Enzima(s). *Véase* Enzimas específicas
de ramificación, deficiencia (tipo IV GSD), 3011*c*, 3013, 3250
TET, 3471
Enzimoinmunoanálisis (EIA), 1424
de adsorción (ELISA), 1332
Eosinofilia, con mutación en *FGFR1*, 791
pulmonar tropical, 403, 1632
Eosinofilia. *Véase también* Síndromes hipereosinófilos (SHE)
causas infecciosas, 862, 863*c*
clonal, 790
enfermedades asociadas, 402-403
FGFR1, mutación, 791
inducida por fármacos, 402-403
paraneoplásico, 666-667, 666*c*
parásitos asociados con, 1620
PCM1-JAK2 asociado, 790*c*, 791
PDGFR, mutación, 791
primaria, 790, 790*c*
pulmonar tropical, 403
Eosinofilia-mialgia, síndrome (EMS), 362, 403, 2547, 3465
Eosinofílica, esofagitis, **2217**
diagnóstico, 2203, 2204*f*, 2217, 2217*f*, 2218*f*
disfagia, 253, 2203
epidemiología, 2217
etiología, 2217
GERD 2217
histopatología, 2217-2218, 2218*f*
manifestaciones clínicas, 2217
tratamiento, 253, 2218
fascitis, 362, 725, 2560
foliculitis pustulosa, 1442
gastritis, 2242-2243
gastroenteritis, 265, 2251, 2251*c*
granulomatosis, con poliangitis (Churg-Strauss), **2581**
afectación renal, 2135*c*, 2136*c*, 2140
anticuerpos citoplásmicos antineutrofílicos, 1974, 2575
definición, 2581
diagnóstico, 1974, 2140, 2582
incidencia y prevalencia, 2582
manifestaciones clínicas de, 1964, 1974, 2140, 2582, 3231
patología y patogenia, 2575-2576, 2582
pronóstico, 1974-1975
tratamiento, 1974-1975, 2582
leucemia crónica, 733, 790-791, 790*c*
miocarditis, 1787-1788
neumonía. *Véase* Infiltrados pulmonares con eosinofilia
Eosinófilo(s), **402**
asma, 1961
diferenciación hematopoyética, 681*f*
factor quimiotáctico de la anafilaxis (ECF-A), 402, 2465*c*
frotis de sangre periférica, 380, 384*f*
funciones, 402
gránulos de, 402
infecciones parasitarias, 402
inflamación, 2458, 2463
inmunidad adaptativa, 2457*c*
inmunidad innata, 2457*c*, 2458
morfología, 396*f*
trastornos, 402-403
Eosinopenia, 403
Eotaxin (CCL11), 1962, 1962*f*, 2462*c*
EPB41, mutaciones del gen, 711*c*
EPB42, mutaciones del gen, 711*c*
EPEC (*E. coli* enteropatógena), 959, 1150*c*, 1153. *Vease también* Infecciones por *Escherichia coli*, infecciones intestinales
Ependimomas, 646-647
EPH, receptores de, 476, 478*f*
Ephedra sinica (ma huang), 3056*c*, 3465
Epicondilitis, 2518*c*, 2618, 2618*c*, 2648
externa, 2648
interna, 2648
Epicondilitis externa, 2648
Epidemia, 1383
Epidémica, poliartritis (infección por el virus del río Ross), 943, 1499
Epidémico, tifus (transmitido por piojos)
consideraciones globales, 1308
diagnóstico, 1308
epidemiología, 106, 107*c*, 880, 1304*c*, 1307-1308
manifestaciones, clínicas, 107*c*, 880, 1304*c*, 1308
cutáneas, 107*c*
prevención, 1308
tratamiento, 1308
Epidemiología, 1150*c*, 1152

Biblioteca Médica Virtual

transmitida por alimentos, 964, 964*c*
Epidemiológica, transición, **1662**, 1662*c*
Epidérmico, anticuerpos contra el factor de crecimiento (EGFR), 496, 497*c*
factor de crecimiento (EGF), 2221*f*, 2222, 2653*c*, 2694
inhibidores del receptor del factor de crecimiento (EGFR)
acciones, 492-493, 494*c*
cáncer, de cabeza y cuello, 536
de pulmón, 493, 494*c*, 551, 551*c*
efectos adversos, 342, 364, 365
factores genéticos en respuesta a, 433
resistencia, 499
receptor del factor de crecimiento (EGFR), 433, 492-493, 538, 2243. *Véase también* Mutaciones en el gen *EGFR*
Epidermoides, quistes, 349, 649
Epidermólisis bullosa, 252, 2968, 2976-2977, 3355
Epididimitis, 978*c*, 980, 1318, 1321*c*
Epididimo-orquitis, 1194, 1482-1483
Epidural(es), absceso
bacterias anaerobias, 1231
craneal, 1017-1018, 1017*f*
espinal, 95-96, 879*c*, 882, 3176-3177, 3177*f*
etiología, 879*c*
intracraneal, 882
manifestaciones clínicas, 882
tratamiento de, 865*c*, 879*c*, 3176-3177
anestesia, 3450
compresión, de la médula espinal, 3175, 3175*f*
hematoma, 3177, 3184, 3184*f*
hemorragia espinal, 3093
metástasis, 514, 651-652, 652*f*
Epigenética
bases bioquímicas, 3471-3472, 3472*f*
cáncer, 468-469, 468*f*, 3474
cerebro y comportamiento, 3475
definición, 6, 468
desarrollo y diferenciación, 3472-3473
envejecimiento, 3474-3475
expresión génica, 455, 3352-3353, 3354*f*
infección, inmunidad e inflamación, 3475-3476
Epigenoma, 3352
Epiglotitis, **217,** 218*f*, 1131
Epilepsia, **3050**. *Véase también* Convulsiones
autonómica, 128
catamenial, 3067
coma, 2070
comportamiento interictal, 3066
convulsiones continuas. *Véase* Estado epiléptico
cuestiones psicosociales, 3066
datos de mortalidad, 3066
definición, 3050
embarazo, 3067-3068, 3444
empleo, 3067
etiología, 3053-3056, 3053*c*, 3055*c*, 3056*c*
incidencia, 3050
muerte súbita inesperada, 3066
mujeres, 3067-3068
parcial continua, 669, 3051
pérdida de privilegios de conducción, 3067
pruebas genéticas, 3059
síndromes, **3052**
de Lennox-Gastaut, 3052-3053
epilepsia, del lóbulo temporal mesial, 3053, 3054*f*, 3054*c*
mioclónica juvenil, 3052-3053
genético, 3053*c*
trastornos psiquiátricos asociados, 3066
tratamiento, **3061**
en enfermedad resistente, 3065
farmacológico antiepiléptico. *Véanse* Fármacos antiepilépticos (AED); Fármacos específicos
quirúrgico, 3065-3066
Epilepsia catamenial, 3067
Epilepsia con ausencia, 3051-3052, 3060*f*
Epilepsia del lóbulo temporal, 3055
Epilepsia jacksoniana, 1642
Epilepsia mioclónica juvenil, 3052
Epileptogénesis, 3056
Epinefrina
anestesia local, 225
apoyo cardiaco vital avanzado, 2063, 2064*f*
células vasculares del músculo liso, 1654
efectos adversos, 2044
hipoglucemia, 2884*c*
intoxicación escombroide, 3323
para anafilaxis, 2507, 3317, 3329
para asma frágil, 1969
recuento de neutrófilos, 398
regulación, cardiovascular, 1892
de la glucosa, 2884*c*
urticaria inducida por fármacos/angioedema, 366
Epirubicina, 488*c*, 561, 565, 570, 621
Episcleritis, 182, 2269
Epistasis, 3363
abordaje del paciente, 407
cáncer de nasofaringe, 533
enfermedad, de Osler-Weber-Rendu, 829
de Von Willebrand, 828
frente a hemoptisis, 232
Epitelio(s), ocluyentes, 2091
pigmentario de la retina, 3050
Epitelio-mesenquimal, transición, 471, 472*f*
Epítopes, 2511
Epítopo compartido, 2531
Eplerenona
exceso de mineralocorticoides, 2729
hipertensión, 1902*c*, 1903
insuficiencia cardiaca, 1773, 1775*c*
interacciones farmacológicas, 1273
Epley maniobra, 131, 131*f*
EPM2A, mutaciones del gen, 3053*c*, 3138
EPOC. *Véase* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPOCH, régimen, 785
Epoprostenol, 1940, 1941*c*, 2034, 2034*c*, 2559
Epotilones, 492, 565
EPP. *Véase* Protoporfiria eritropoyética (EPP)
Epratuzumab, 762, 762*c*
Eprodisado, 808
Épsilon-sarcoglican gen, 3139
Epstein, síndrome, 826
Epstein-Barr, virus de (EBV), 867*c*, 873, 876, 1327, 1328, 1358
infecciones, **1358**
adenocarcinoma gástrico, 568, 568*f*
artritis reumatoide, 2531
biología de sistemas aplicados a, 3521*c*
cáncer, 445*c*
de la nasofaringe, 533, 1331, 1360
consideraciones globales en, 1358, 1360
diagnóstico de, 215, 1360-1361, 1360*f*
diagnóstico diferencial de, 1361, 1361*c*
encefalitis, 992, 994*c*
epidemiología, 1358
faringitis, 214
LES y, 2516
leucoplasia vellosa oral, 1359-1360, 1359*f*
linfadenopatía, 412
manifestaciones cutáneas, 348
meningitis, 1005
mielitis, 3179
mononucleosis infecciosa. *Véase* Mononucleosis infecciosa
neuropatía, 3215
patogénesis, 1358
síndrome de fatiga crónica, 1360
reactivación en el síndrome de hipersensibilidad, 363
receptor de trasplante
después de trasplante de órgano sólido, 1036*c*, 1037, 1038
HSCT, 1032*c*, 1033*c*, 1034
tratamiento, 1038
tratamiento, 1361
tumores malignos linfoides, 771*c*, **1360**
enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B, 678, 1034, 1331, 1359
masa cerebral, 506
linfoma de Burkitt, 445*c*, 458, 770, 1360
linfoma extranodal de linfocitos T / citolíticos naurales, tipo nasal, 786
linfoma de Hodgkin, 1331, 1360
patogenia 1331
PCNSL, 647
trasplante de órgano postsólido, 2082
linfoma de derrame primario, 785
vasculitis, 2589
Eptifibatida
acciones, 845*f*, 847
dosis, 847
efectos adversos, 824*c*, 847
farmacología, 847*c*
indicaciones, 847
infarto de miocardio, 1870*c*
para PCI, 1885
variaciones genéticas en respuesta a, 841*c*
Eptinezumab, 3103
Equilibrio, anatomía y fisiología, 143
hídrico, 295-296, 2097, 2098*f*, 2114
pie, 142
sensorial, entrenamiento para el, 147
trastornos, 142, **145**. *Véase también* Caída (s)
Equimosis, 105, 805, 806*f*
Equinocandinas, 1517, 1532*c*, 1540-1541, 1540*c*, 2218
Equinocitos, 379
Equinococosis (enfermedad hidatídica)
diagnóstico, 1645
epidemiología, 1552, 1644
etiología, 1644
manifestaciones clínicas de, 1644-1645, 1786, 2431
participación conjunta, 943
prevención, 1646
puesta en escena, 1645, 1645*f*
tratamiento, 1645-1646
Equipo, atención en, 3
ERBB2, mutaciones en el gen, 454, 539, 556, 558, 560
Eréctil, disfunción. *Véase* Disfunción eréctil (DE)
Erenumab, 3103
ERFE (eritroferrona), 684
ERG, sobreexpresión 742, 742*c*
Ergotamina
cefalea por ejercicio, 3106
efectos adversos, 3102
migraña, 3101*c*, 3102, 3102*c*
sobredosis, intoxicación, 3308*c*
Erisipela
etiología, 935*c*, 1085
fisiopatología, 933*f*, 936
manifestaciones cutáneas, 936, 1085, 1085*f*
tratamiento, 936, 1083*c*, 1085
Eritema, acral inducido por fármacos, 365
en heliotropo, 360, 360*f*
tóxico de la quimioterapia, 365-366, 366*f*
Eritema, 373
elevatum diutinum, 352
gyratum repens, 341
indatatum, 352

Biblioteca Médica Virtual

infeccioso (quinta enfermedad)
diagnóstico, 1369*c*
epidemiología, 107*c*
etiología de, 107*c*
manifestaciones, clínicas, 107*c*, 1368, 1368*f*
cutáneas, 106, 107*c*, 348, 1368*f*
marginatum, 106, 108*c*, 342, 2543. *Véase también* Fiebre reumática
migratorio, 106, 342, 1299, 1300*f*. *Véase también* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
multiforme
características clínicas, 327, 329*f*, 347, 368
clasificación, 347
coccidioidomicosis, 1522
diagnóstico diferencial, 109*c*
epidemiología, 109*c*
etiología, 347, 368
infección por HSV, 1348, 1352*c*
manifestaciones, cutáneas, 106, 109*c*
orales, 222*c*
paciente con cáncer, 505
nodoso
EII, 2268
en coccidioidomicosis, 1522
epidemiología, 112*c*
etiología, 112*c*
leproso, 1262, 1265
manifestaciones, clínicas, 112*c*, 352
cutáneas, 112*c*, 114
Eritrasma, 328, 1099
Eritroblastosis fetal, 220
Eritrocitos
activación de complemento, 722*f*
aglutinación, 380, 381*f*
amplitud de la distribución del volumen (RDW), 379, 387
anemia, 386. *Véase también* Anemia
antígenos y anticuerpos, 809-811, 810*c*
complejo membrana-citoesqueleto, 710-711, 710*f*
concentración de protoporfirina, 685, 685*f*, 686
contenido de hierro, 684
destrucción, inmunitaria, 718-719, 720*f*
mecánica, 718, 718*c*
diferenciación hematopoyética, 681*f*
estudio de sobrevida, 710
exceso de. *Véase* Policitemia
folato en, 707
fragilidad osmótica, 711
fragmentados, 382*f*
frotis de sangre periférica, 379-380, 380*f*-384*f*
gammagrama, 275
glucólisis, 709*f*, 710
nucleados, 383*f*
producción, 385-386, 385*f*
promedio de vida, 684, 710
tasa de sedimentación de (ESR), 87, 104, 862, 864*c*
transfusiones. *Véase* Transfusiones
Eritrocitosis, 393. *Véase también* Policitemia
estrés (espurio), 734
etiología, 734, 734*c*, 2174
hemoglobinopatía, 695
paraneoplásico, 666, 666*c*
tratamiento con testosterona, 2785
Eritroderma, **339**
etiología, 339-340, 340*c*
inducido por fármacos, 340
síndrome del choque tóxico, 879*c*, 881. *Véase también* Síndrome del choque tóxico (TSS)
Eritrodermia exfoliativa, síndrome, 110*c*, 114
Eritroferrona (ERFE), 684
Eritroleucemia, 697, A5
Eritromelalgia (eritermalgia), 735, 738, 1928*f*, **1930**
Eritromicina
acción, 1043, 1043*c*
acné vulgar, 337
angiomatosis bacilar, 938*c*, 1211*c*
celulitis, 938*c*
chancro, 1132
cólera, 1189
difteria, 1097
donovanosis, 1215*c*
efectos adversos, 256, 280, 2367, 2373
embarazo y lactancia, 1047*c*
enfermedad de Lyme, 1302, 1302*f*
fiebre recurrente, 1297*f*, 1298
gastroparesia, 255*c*, 256
indicaciones, 1051*c*
infección(es), por *C. pneumoniae*, 1324
por *C. trachomatis*, 1322
por mordeduras, 1021*c*
interacciones farmacológicas, 421*c*, 1054
azoles, 1558*c*
ciclosporina, 425*c*, 2418
cisaprida, 425*c*
digoxina, 425*c*
estatinas, 421*c*
inhibidores de la PDE-5, 2820
tacrolimús, 2418
teofilina, 1965
pretratamiento endoscópico, 274
profiláctica, 1056*c*, 2545
profilaxis, de la bronquiectasia, 1985
de la tos ferina, 1145
psitacosis, 1323
resistencia, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1083
tos ferina, 1145*c*
Eritron, 385
Eritroplasia, 220, 223*c*, 533
Eritropoyesis
deficiencia de hierro, 685, 685*f*
fisiología, 385-386, 385*f*
ineficaz, 277, 391, 2343
Eritropoyesis ferropénica, 685, 685*f*
Eritropoyética, protoporfiria (EPP)
consideraciones globales, 2986, 2995-2996
diagnóstico, 377, 2985*c*, 2996
fisiopatología, 2985*f*
manifestaciones clínicas, 349, 375, 377, 2985*c*, 2996, 2996*f*
tratamiento, 377, 2996-2997
Eritropoyetina
acciones, 386
anemia, 386, 386*f*, 688
deficiencia, 391
diferenciación hematopoyética, 681*f*
elevado, 393
plasma, 386
producción ectópica, 393, 666
tratamiento
anemia, 393
en la enfermedad renal crónica, 2117-2118
hipoproliferativa, 689
efectos adversos, 499, 729*c*
hipotensión ortostática, 127, 3166
Erizos de mar, 3320, 3321*f*
espinosos, 3320, 3321*f*
negro, envenenamiento, 3320
Erlotinib
acciones y objetivos de, 464, 465*c*, 493, 493*f*, 494*c*
cáncer, cabeza y cuello, 536
páncreas, 595*c*
pulmón, 464, 493, 551, 551*c*, 552
carcinoma hepatocelular, 486*c*, 587*f*
efectos adversos, 365, 494*c*, 521
resistencia, 499
ermB, gen, 912
Erradicación, de la enfermedad, 885
Error (error), 34
Ertapenem
embarazo y lactancia, 1047*c*
indicaciones, 1050*c*, 1052
infecciones por bacterias anaerobias, 1235
neumonía, adquirida en la comunidad, 913*c*
hospitalaria, 917*c*
resistencia, 1050*c*
Erupción escarlatiniforme, 348, 348*c*. *Véase también* Exantemas
Erupciones farmacológicas fijas, 367, 367*f*
Erve virus, 1494*c*
Erysipelothrix rhusiopathiae, celulitis, 937
ESBL (β lactamasa de espectro extendido), 1029, 1059, 1148
Escabicidas, 3325
Escabiosis (sarna), 3324
características clínicas, 326*c*, 3324-3325
diagnóstico, 3325
epidemiología, 3324
tratamiento, 1564, 3325
Escala de somnolencia de Epworth, 2011
Escala-libre de topología modular, 3517
Escalofrío, 102, 3339
Escape, mutantes de, en HBV, 2351
Escápula alada, 3240, 3242*f*, 3248
Escara
ántrax, 113*c*
características, 105, 933*f*
ectima gangrenoso, 112*c*
rickettsia, 112*c*, 114
tifus de los matorrales, 107*c*, 114
Escaritoxina, 3322
Escherichia coli
adherencia, 867*c*, 868, 959, 970
células epiteliales, 870
cepas, comensales, 1149-1150
patógenas, extraintestinales, 1150
intestinales, 1150*c*, 1151-1152
enteroagregativo, 1153
enterohemorrágico. *Véase Enterohemorrágico E. coli* (EHEC)
enteroinvasivo, 1153
enteropatógeno, 959, 1153
enterotoxigénica. *Véase E. coli* enterotoxígena (ETEC)
productor de toxina Shiga. *Véase* Toxina Shiga que produce *E. coli* (STEC)
enfermedad inflamatoria intestinal, 3385
epidemiología, 1146
estructura y función de, 1147
factores de virulencia de, 970, 1147
genoma, 3500
infecciones, **1149**
epidemiología, 1146
extraintestinales
abdominales/pélvicas, 953, 1150
absceso perinéfrico, 958
bacteriemia, 1151
celulitis, 1151
ectima gangrenoso, 354
endovasculares, 1151
meningitis, 1151
neumonía, 1150-1151
osteomielitis, 945
peritonitis, 285, 2413
tratamiento de, 1151
vías urinarias, 969, 970, 973, 1150
intestinal. *Véanse también* Diarrea infecciosa; Diarrea del viajero

Biblioteca Médica Virtual

diagnóstico, 262, 1153
enterohemorrágica: cepa O157: H7, 261, 963, 1152, 1153, 2164-2165, 3404. *Véase también* Síndrome hemolítico urémico (HUS)
epidemiología, 961-962
etiología, 1152-1153
frente a EII, 2266
manifestaciones clínicas, 261, 1150*c*
productor de toxina Shiga, 2165
transmisión, 1152
tratamiento, 1153-1154
intraabdominal, 1221
pacientes con cáncer, 504, 504*f*, 504*c*
receptor de trasplante, 1035
septicemia, choque séptico, 2045
tratamiento, 1050-1051*c*
interacciones del huésped, 1147, 1147*c*
invasión hística, 873
producción de toxinas, 876, 959
resistencia a los antibióticos, 913, 969, 1029, 1051*c*, 1061, 1148-1149
Escitalopram
efectos adversos de, 3264*c*
depresión, 56, 3111, 3264*c*, 3271
trastorno de ansiedad generalizada, 3265
variaciones genéticas en respuesta a, 431*c*
Esclera azul, 1667, 2963, 2970, 2972
Escleritis, 182
Esclerodactilia, 360, 1929, 1937, 2553, 2553*f*
Escleroderma esofágico, 2219
Esclerodermia. *Véase* Esclerosis sistémica
Escleromixedema (mucinosis papulosa), 350, 351
Esclerosis, del esqueleto cardiaco izquierdo, 1728
lateral amiotrófica, síndrome (ALS), 3114, 3115, 3137
sistémica (esclerodermia), 2546
cáncer relacionado con, 2556
características clínicas, 2546*f*, 2551, 2552*c*
acroosteólisis, 2553, 2553*f*
afectación esofágica/disfagia, 251, 252, 2219
cardiacas, 1728, 1728*c*, 1793, 1845, 2551, 2556
cutáneas, 361, 2546*f*, 2547*c*, 2553-2554
calcificación distrófica, 349
calcinosis, 361-362, 2553-2554, 2554*f*
esclerodactilia, 2553*f*
facial, 362*f*
hiperpigmentación, 346
hipopigmentación, 344
limitada *vs.* difusa, 2547*c*
patología, 2550, 2551*f*
telangiectasias, 342-343, 343*c*, 362, 2553*f*
úlceras focales en dedos, 361*f*, 2552, 2552*f*
vascular, 2553, 2553*f*
vs. dermatomiositis, 360
fenómeno de Raynaud, 1929, 2546, 2552-2553, 2552*f*, 2553*f*
gastrointestinal, 254, 2551, 2555, 2555*c*, 2559
hemiatrofia facial, 3171
musculoesquelética, 2556, 2617*c*
neuropatía, 3213
ocular, 2556
presentación inicial, 2552
pulmonar,
enfermedad pulmonar intersticial, 1999*c*, 2005, 2554, 2554*f*, 2558
hipertensión arterial pulmonar, 1939, 2554-2555, 2559
patología, 2550-2551, 2551*f*
renal, 2166, 2551, 2555-2556, 2556*f*, 2559
vasculopatía, 2546, 2556
clasificación, 2547*c*
contribución genética, 2546-2547
cutánea difusa, 2547*c*
cutánea limitada, 2547*c*
definición, 2546
diabetes mellitus, 2882
diagnóstico, 2547*c*, 2557, 2557*f*
embarazo, 2556
epidemiología, 2546
estadificación, 2557
evolución natural, 2559
factores ambientales, 2547-2548
factores de riesgo, 2547-2548
localizada, 2560
patogenia, 2464*c*, 2473*c*, 2548-2550, 2548*f*, 2549*f*, 2550*c*
patología, 2550-2551, 2551*f*
pronóstico, 2559-2560
tratamiento, 2557
antifibrótico, 2558
complicaciones, gastrointestinales, 2559
musculoesqueléticas, 2559
crisis renal, 2166, 2559
cuidados de la piel, 2559
enfermedad pulmonar intersticial, 2558-2559
hipertensión pulmonar arterial, 2559
inmunodepresivo, 2558
principios generales, 2557-2558, 2558*c*
vascular, 2558
tuberosa (enfermedad Bourneville)
características clínicas de, 645*c*, 649, 2151*c*, 2154-2155
carcinoma de células renales y, 616, 616*c*, 2155
consideraciones genéticas en, 456*c*, 600, 601*c*, 616*c*, 645*c*, 649, 2151*c*, 2154
manifestaciones cutáneas de, 329, 345, 350
patogenia de, 649, 2154-2155
tratamiento de, 649
tumores, cerebrales en, 645*c*
neuroendocrinos pancreáticos en, 600, 601*c*
Esclerostina, 2565, 2945, 2958
Escleroterapia para enfermedad venosa crónica, 1933
Eslerótica, azul, 1667, 2963, 2970, 2972
ictericia en la, 276
Escólex, 1621
Escoliosis, 96, 2973, 2974
Escopolamina
náusea y vómito, 54, 255, 255*c*
retiro gradual terminal, 60
secreción excesiva, 55, 62, 62*c*
sobredosis/envenenamiento, 3308*c*
vértigo, 132*c*
Escorbuto
etiología, 2313
manifestaciones, bucales, 220
clínicas, 829, 2310*c*, 2313
cutáneas, 353
patogénesis, 2970
tratamiento, 2313
Escorpión, picaduras de, 3328-3329
Escotoma, 180*f*, 181, 187
Escritura, valoración de la, 158
Esferocitosis, 277, 379, 381*f*
Esférulas, 1521, 1522*f*
Esfínter, de Oddi, 2423, 2429
esofágico, inferior (LES), 250, 2178, 2203, 2211*f*, 2214*f*
superior, 250
Esfinteroplastia, 2289
por superposición, 2289
Esfinterotomía endoscópica, 2185, 2188*f*
Esfuerzo, incontinencia por, 3433, 3436*c*
pruebas de
arteriopatía periférica, 1923
ECG. *Véase* Electrocardiograma (ECG), estrés por
ecocardiografía. *Véase* Ecocardiografía, estrés por
estratificación de riesgo utilizado, 1695, 1696*f*, 3447
imagen de perfusión miocárdica. *Véase* Imagen de perfusión miocárdica
Esmalte, hipoplasia del, 220
Esmolol
arritmias, 1738*c*
cardiopatía isquémica, 1860*c*
disección aórtica, 1921
dosis, 1738*c*
emergencias hipertensivas, 1905*c*
hipertensión en la hemorragia subaracnoidea, 2086
sobredosis, intoxicación, 3309*c*
Esofagectomía, cáncer de esófago, 567
Esofágica(s), atresia, 2212-2213
enfermedad, **2209**
anillos, 2211, 2211*f*
Schatzki, 251, 252, 2203, 2204*f*, 2211, 2217*f*
anomalías congénitas, 2212-2213
diagnóstico, 2210, 2211*f*
divertículos, 251, 255, 2211-2212, 2212*f*
esclerosis sistémica, 2555, 2555*c*
esofagitis *Véase* Esofagitis
estenosis, 251, 2203, 2203*f*, 2205*f*
GERD. *Véase* Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
hernia de hiato, 2211, 2211*f*
lesión yatrógena, 2219
manifestaciones clínicas
acidez estomacal, 257, 2179, 2209
disfagia, 251-252, 2210, 2212
dolor torácico, 74*c*, 76, 2210, 2214
indigestión, 257. *Véase también* Indigestión
odinofagia, 2210
regurgitación, 2209
sensación de globo, 2210
obstrucción, 2198-2199, 2200*f*
trastornos, dermatológicos y, 2219
de la motilidad, 2213-2215
acalasia. *Véase* Acalasia
espasmo esofágico difuso, 251, 2214-2215, 2215*f*
estructurales, 2211-2212, 2211*f*, 2212*f*
traumatismo mecánico, 2219
tumores, 2191*f*, 2212. *Véase también* Cáncer de esófago
várices. *Véase* Várices esofágicas
manometría
espasmo esofágico difuso, 2215*f*
disfagia, 252
GERD, 257
indicaciones, 2210
normal, 2211*f*
pseudodiverticulosis, 2212, 2212*f*
várices
hallazgos endoscópicos, 2196, 2197*f*
hipertensión portal, 2410
sangrado, 272-276, 2410-2411, 2411*f*
síndrome de vena cava superior, 511
tratamiento, 2196, 2198*f*, 2410-2411, 2411*f*

Esofágica(s), enfermedad, **2209**
anillos, 2211, 2211*f*
Schatzki, 251, 252, 2203, 2204*f*, 2211, 2217*f*

Biblioteca Médica Virtual

anomalías congénitas, 2212-2213
diagnóstico, 2210, 2211*f*
divertículos, 251, 255, 2211-2212, 2212*f*
esclerosis sistémica, 2555, 2555*c*
esofagitis *Véase* Esofagitis
estenosis, 251, 2203, 2203*f*, 2205*f*
GERD. *Véase* Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
hernia de hiato, 2211, 2211*f*
lesión yatrógena, 2219
manifestaciones clínicas
acidez estomacal, 257, 2179, 2209
disfagia, 251-252, 2210, 2212
dolor torácico, 74*c*, 76, 2210, 2214
indigestión, 257. *Véase también* Indigestión
odinofagia, 2210
regurgitación, 2209
sensación de globo, 2210
obstrucción, 2198-2199, 2200*f*
trastornos, dermatológicos y, 2219
de la motilidad, 2213-2215
acalasia. *Véase* Acalasia
espasmo esofágico difuso, 251, 2214-2215, 2215*f*
estructurales, 2211-2212, 2211*f*, 2212*f*
traumatismo mecánico, 2219
tumores, 2191*f*, 2212. *Véase también* Cáncer de esófago
várices. *Véase* Várices esofágicas
manometría
espasmo esofágico difuso, 2215*f*
disfagia, 252
GERD, 257
indicaciones, 2210
normal, 2211*f*
pseudodiverticulosis, 2212, 2212*f*
várices
hallazgos endoscópicos, 2196, 2197*f*
hipertensión portal, 2410
sangrado, 272-276, 2410-2411, 2411*f*
síndrome de vena cava superior, 511
tratamiento, 2196, 2198*f*, 2410-2411, 2411*f*, V5
Esofágico, espasmo
difuso, 251, 2214-2215, 2214*f*, 2215*f*
dolor torácico, 74*c*, 76
Esofagitis
características clínicas, 84*c*, 251-252, 2218
corrosiva, 2219
diagnóstico, 2201-2202
en GERD. *Véase* Enfermedad por reflujo gastroesofágico
eosinofílico. *Véase* Esofagitis eosinofílica
hallazgos endoscópicos, 2203*f*
inducida por tabletas, 252, 2219
infección por VIH, 1435, 1437*f*, 2217*f*, 2218
infecciosa, 2218
Candida. *Véase Candida* sp. infecciones esofágicas
CMV, 2203*f*, 2218
HSV, 1350, 1352*c*, 2203*f*, 2218
paciente con cáncer, 506
péptica, 2215*f*
radiación, 2219
tratamiento, 258
Esofagitis por píldora, 252*c*, 2219
Esófago, cáncer de, **566**
adenocarcinoma, 566-567, 567*c*, 2185*f*
célula escamosa, 566-567, 566*c*
consideraciones globales, 566
diagnóstico, 567
endoscopia, 2215*f*, 2216
esófago de Barrett y. *Véase* Esófago de Barrett, metaplasia
estadificación, 2189*f*
etiología, 566-567, 566*c*, 567*c*
factores de riesgo, 257, 3280, 3292*c*
incidencia, 435*c*, 436, 566, 2212
infección *por H. pylori*, 1164
manifestaciones clínicas, 252, 567, 2212
muertes, 435*c*, 566, 2212
prevención, 444
pronóstico, 567
tratamiento, 567
Esófago, anatomía, 250, 2209
cuerpos extraños, 2198-2199, 2200*f*, 2219
de Barrett. *Véase* Esófago de Barrett, metaplasia
efectos, de la enfermedad sistémica en, 2219
sobre el jugo gástrico, 2215-2216
esclerodermia, 2219
funciones, 2209
martillo neumático, 2215*f*
"sacacorchos", 2214, 2214*f*
Esófago en martillo neumático, 2215*f*
Esofagogastroduodenoscopia, 2183, 2185*f*, 2187*f*, 2210
Esofagogastroscopia, 252
Esofagoscopia, 567
Esomeprazol, 258, 2229, 2229*c*, 2240
Espacio, extravascular, 295
intersticial, 295
intravascular, 295
muerto anatómico, 1948
retrofaríngeo, infecciones del, 218, 1230
sublingual, infecciones del, 218
submandibular, infecciones del, 216, 218, 1230
Espalda, dolor, **90**
causas, **93,** 93*c*
anomalías congénitas, 96
artritis, 96
causas metabólicas, 96
degenerativas, 94-95, 94*f*
enfermedad, del disco lumbar, 91*f*, 93-94, 94*f*
inflamatoria autoinmunitaria, 96
metastásica, 3175
espondilolistesis, 95
espondilosis, 95
infecciones/inflamación, 95-96, 882, 945
posturales, 97
psiquiátricas, 97
traumatismos, 96
consideraciones globales, 97
costo, 89
crónico, 98-99
diagnóstico, 93, 3038
enfermedad de Paget, 2960-2961
espondilitis anquilosante, 2567, 2568*f*
exploración física, 91-92, 92*c*
factores de riesgo por causa estructural de importancia, 91*c*
hemólisis, 386
idiopático, 97
local, 90
origen en la columna vertebral, 90
osteoporosis, 2950
pacientes con cáncer, 95, 514-515, 515*f*, 564
radicular, 90-93
tipos, 90-91
tratamiento, **97,** 3038
Esparganosis, 1647
Espasmo(s)
difuso del esófago, 251, 2214-2215, 2214*f*, 2215*f*
epilépticos, 3052
esclerosis múltiple, 3188, 3199
hemifacial, 3170, 3189
hipnagógicos, 3138
muscular, 3242
tétanos, 1103-1104
Espasticidad, 135, 144, 3182
Espastina, gen, 3148
Especialista, acceso a atención programada del, 30
Especificidad
de pruebas, 17, 18, 447, 447*c*
respuesta inmunitaria, 2452
Espectinomicina, 1042, 1124, 1128, 1128*c*
Espectro alcohólico fetal, trastorno, 3280
Espectros de fortificación, 187, 3025
Esperma, banco de, 501, 636, 2779
Esperma, inyección intracitoplásmica (ICSI), 2773, 2813
Espermatogénesis, 677, 2770*f*, 2772-2773, 3354, 3359
Espermatozoides, mutaciones en, 3354
Espermidina, 3419, 3419*f*
Espículas óseas, 188, 189*f*
Espina bífida oculta, 96
Espiramicina, 1560*c*, 1567-1568, 1614
Espirometría
asma, 1963, 1964*f*
EPOC, 1991*c*, 1992, 1995
evaluación de enfermedad respiratoria, 1944, 1946*f*, 1950-1951
preoperativa, 3450, 3450*c*
Espironolactona
acciones, 2096
ascitis, 284, 2412
efectos adversos, 1903
bloqueo de andrógenos, 2779
disfunción eréctil, 2818
ginecomastia, 284
hiperpotasemia, 284, 426, 2802
hiponatremia, 284
hipotensión, 2802
exceso de mineralocorticoides, 2729
hipertensión, 1896, 1902*c*, 1903
hirsutismo, 2802
insuficiencia cardiaca, 1769, 1773, 1775*c*, 1778
interacción de fármacos, 426
pubertad precoz masculina, 2775
síndrome de exceso evidente de mineralocorticoides, 308
síndrome de ovario poliquístico, 2797
Esplenectomía, 416
abscesos esplénicos, 958
anemia hemolítica autoinmunitaria, 719
CML, 756
efectos a largo plazo, 416-417
esferocitosis hereditaria, 712
estadificación del linfoma de Hodgkin, 416
hemoglobinopatías, 695
infecciones después de, 502, 712, 878, 879*c*
inmunizaciones después de, 694, 712, 886*f*, 1040
leucemia, 416
linfoma, 416
mielofibrosis, 737
policitemia vera, 735
porfiria eritropoyética congénita, 2995
púrpura trombocitopénica, inmunitaria, 826
trombótica, 827
septicemia/choque séptico después de, 2051*c*
síndromes drepanocíticos, 694
talasemia, 696
Esplenomegalia, 413
anemia hemolítica, 392
carcinoma hepatocelular, 584
congestiva, 416
diagnóstico diferencial, 415-416
distensión abdominal, 282
enfermedad(es), de Gaucher, 3008
hepática, 2334
que se acompañan de, 415*c*
esquistosomiasis, 1638

Biblioteca Médica Virtual

estudio(s), de laboratorio, 416
del paciente, 414-415
hipertensión portal, 2411
infecciones parasitarias, 1555*c*
leishmaniosis visceral, 1596, 1596*f*
leucemia mieloide crónica (CML), 751
linfadenopatía, 412
masiva, 416, 416*c*
mielodisplasia, 731
mielofibrosis, 737
palúdica hiperreactiva, 1580-1581
policitemia vera, 393, 735
sarcoidosis, 2603, 2604*f*
valoración clínica, 414-415
Esplenosis, 416
Espondilitis
anquilosante, 96, 100, 117*c*, 120*c*, 182, 242*c*, 245
tuberculoso (enfermedad de Pott), 95, 958, 1244, 1244*f*
Espondilitis anquilosante, **2563**
adolescencia, 2565
clasificación, 2563, 2564*c*
complicaciones, 2565-2566
diagnóstico, 2564*c*, 2566-2567, 2568*f*
epidemiología, 2564
gen HLA, 2486*c*, 2487
IBD, 2269, 2574
KIR, 2464*c*
manifestaciones clínicas, **2565**
aortitis, 1922
dolor de cuello, 100
inflamación espinal, 2565, 2567*f*
insuficiencia aórtica, 1810
ocular, 2569
sacroilitis, 2566, 2567*f*
soplo, 245, 1667
pseudoartrosis, 2566
osteomielitis vertebral, 946
patogenia, 2564-2565
patología, 2564
pronóstico, 2566
tratamiento, 2567
Espondiloartritis, 2464*c*, 2563. *Véase también* Trastornos específicos
axil, 2564, 2564*c*
criterios, 2573, 2573*c*
de inicio juvenil, 2573
indiferenciado, 2573
Espondilodiscitis. *Véase* Osteomielitis vertebral
Espondilolistesis, 95
Espondilosis, 95, 96, 100, 144
Esponjas, marinas, 3319
tóxicas, 3321
Esporogonia, 1577
Esporozoítos de los plasmodios, 1575, 1576*f*
Esprúe tropical, 2254
biopsia de la mucosa del intestino delgado en, 2251, 2251*c*, 2252*f*, 2254
características clínicas de, 265, 2254
deficiencia de cobalamina en, 704
diagnóstico de, 2254
etiología de, 2254
modelo clínico de, 2254
tratamiento de, 2254
Esputo, análisis de
cáncer pulmonar, 543
evaluación en enfermedad respiratoria, 1945, 1955
neumonía, 911
obtención de muestras biológicas, 1955
tinción de Gram, 911, 1218*f*
tos, 231
tuberculosis, 1248
Esqueleto y crecimiento somático, maduración del, 2667
Esquistocitos, 379, 824*f*, 827, 835
Esquistosomiasis, 1636
cáncer de vejiga, 445*c*, 619, 620, 1639
características clínicas, 1552, 1555*c*, 1638
aguda, 1638
hepatoesplénica, 1638
intestinal, 1638
mielitis, 3179
neurológica, 1554*c*
prurito del nadador, 1638
pulmonar, 1639, 1939
renal, 2136*c*, 2150
SNC, 1640*c*
urogenital, 1638-1639
diagnóstico de, 863*c*, 1554*c*, 1639
en viajeros, 896
epidemiología, 863*c*, 900, 1636*c*, 1637, 1637*f*
patogenia, 1552, 1637-1638
prevención y control, 1640
tratamiento, 1565, 1566, 1639, 1639*c*
Esquizofrenia, 3275
alteración circadiana, 3513
alteraciones quimiosensitivas, 198
características clínicas, 3275
consideraciones genéticas, 3257, 3260, 3275
diabetes mellitus tipo 2, 3277
diagnóstico diferencial, 3275
epidemiología, 3275
estudio CATIE, 3277
fisiopatología, 3047, 3275
insomnio, 173
neuropatología, 3260, 3275
tratamiento, 3275-3277, 3276*c*
vs. demencia, 3114
Esquizogonia, 1575
Esquizonte por *Plasmodium*, 1575
ESR (tasa de sedimentación globular), 87, 104, 862, 864*c*
ESRD (enfermedad renal en etapa terminal). *Véase* Enfermedad renal crónica (ERC), estadio 5
Estabilidad térmica, prueba, hemoglobina, 695
Estado de ánimo, estabilizadores del, 3272*c*. *Véase también* Fármacos específicos
trastornos del, 3268
depresión. *Véase* Depresión/trastornos depresivos
fibromialgia, 2636-2637
inducido por el alcohol, 3279
neuropatología de, 3256, 3261*f*
trastorno bipolar, 3257, 3271, 3272*c*, 3475, 3513
Estado epiléptico, 3066
definición, 3066
delirio, 150
no convulsivos, 3066
paciente con enfermedad grave, 2030, 2078, 2079*f*, 2080
parcial complejo, 3113
tratamiento, 3067*f*
Estado(s), estable, 421, 422*f*, 423
"deseferentación" (síndrome de enclaustramiento), 3077
fuga, 3114
heteroplásmico/heteroplasmia, 3361, 3478-3479, 3480, 3481*f*
hiperosmolar hiperglucémico (HHS), 2870, 2870*c*, 2872-2873
hipometabólico, 688-689, 688*c*
lítico general, 856
vegetativo, 2068
Estados Unidos, financiamiento de atención médica en, 29
Estaño, exposición al, 3299
Estapedectomía, 201, 206
Estasis, dermatitis por, 332
características clínicas, 326*c*, 328*f*, 332, 340*c*
evolución, 332*f*
tratamiento, 332, 340*c*
úlcera por, 328, 332, 332*f*
Estatinas
claudicación intermitente, 1925
efectos adversos, 2899*c*
hepatotoxicidad, 2367, 2374, 2902, 2908
miopatía, 2593, 2617*c*, 2641, 2901-2902, 3253, 3253*c*
tendinitis, 2617*c*
insuficiencia cardiaca, 1775
interacciones farmacológicas, 426, 1558*c*, 2363, 2902
metabolismo, 421*c*
NSTEMI-ACS, 1869, 1871
perioperatorio, 3449
prevención de, apoplejía, 3088
cáncer, colorrectal, 446
prostático, 624
demencia, 3112
tiempo de administración, 3514
trastornos de lipoproteínas
adultos mayores, 3427
cardiopatía isquémica, 1859-1860
dosis, 2899*c*
efectos adversos, 2899*c*
estudio del paciente, 2901-2902
NAFLD/NASH, 2404
síndrome metabólico, 2908
variaciones genéticas en respuesta a, 42
Estavudina (d4T), 1453, 1456*f*, 1459*f*, 2374
Estazolam, 3310*c*
Esteatohepatitis no alcohólica (NASH), 2405*c*
cirrosis por, 2407
consideraciones genéticas en, 2982
diagnóstico de, 2335*c*
etiología de, 2401*c*, 2402*c*
historia natural de, 2401
patogénesis de, 2402
Esteatorrea
defectos en la digestión y absorción de grasas, 2246-2247, 2247*c*
detección, 2249
enfermedad de Whipple, 265, 2256
enteropatía perdedora de proteína, 2256
etiología, 264, 2244, 2246-2247, 2252*c*
pancreatitis crónica, 2447
síndrome de, intestino corto, 2254
proliferación bacteriana, 2255
valoración de la función exocrina del páncreas, 2251
Esteatosis hepática. *Véase* Enfermedad de hígado graso
Estenosis, de arteria renal, 1906
azoemia, 292
diagnóstico, 1897, 1906-1907, 1907*c*
fisiopatología, 1906-1907
hiperaldosteronismo, 305
incidencia, 1906
tratamiento, 1897, 1907-1908, 1908*c*
de la columna lumbar, 94, 94*f*
Estenosis tricuspídea, 1823
características clínicas de, 1668, 1824
con insuficiencia tricuspídea, 1823
diagnóstico de, 1824
ECG en, 1824
en síndrome carcinoide, 603
etiología de, 1823, 1823*c*
fisiopatología de, 1823-1824
imágenes en, 1824
soplos en, 241*f*, 246, 1673-1674, 1824
tratamiento de, 1824
vs. pericarditis constrictiva, 1846

Biblioteca Médica Virtual

Estereognosia, 142, 3029
Estereopsia, 179
Estereotipos, 41, 42
Esterilización, 2813*c*
Esternotomía mediana, 3223
Esteroide(s). *Véase* Hormonas específicas
Esteroide anabólico androgénico (AAS), abuso
  diagnóstico, 2787, 2832, 2832*c*
  efectos secundarios, 2786-2787, 2831, 2831*c*
    cardiovascular, 2786, 2831
    colestasis, 280
    edema, 240*c*
    hepatotoxicidad, 2373
    hirsutismo, 365
  epidemiología, 2786, 2830-2831
  tratamiento, 2832
Esteroidogénesis. *Véase* Hormonas y glándulas específicas
Estesioneuroblastoma, 656
Estilostoma, 3325
Estimulación, cerebral no invasiva, 3526
  magnética transcraneal (TMS)
    pulso individual, 3101*c*, 3102*c*, 3103, 3103*c*
    depresión mayor, 3271, 3526
    migraña, 3101*c*, 3102, 3102*c*
    principios de, 3526, 3526*f*
  sexual de la mujer, trastorno en la, 2822
  transcraneal con corriente directa, 3526, 3526*f*
Estimulación cerebral profunda (DBS)
  cefalea, 3106
  depresión, 3271
  distonía, 3136
  enfermedad de Parkinson, 3129-3130
  trastorno obsesivo-compulsivo, 3268
Estómago
  anatomía epitelial, 2220, 2220*f*
  biopsia en deficiencia de cobalamina, 703-704
  defensa y reparación de la mucosa, 2220-2222, 2221*f*
  en sandía, 273, 2559
  funciones, 2177
  secreción de ácidos y hormonas, 2222-2223, 2223*f*
  tumores del
    adenocarcinoma. *Véase* Adenocarcinoma gástrico
    linfoma, 570
    sarcoma, 570. *Véase también* Tumor estromal gastrointestinal
Estomatitis, 328*f*, 334, 2257*c*
Estomatocitos, 380
Estomatocitosis, 382*f*, 711*f*, 711*c*
Estrechamiento de los agujeros neurales y radiculopatía, 94, 95*f*
Estrecho torácico, 100
  superior, síndrome, 100-101
Estrella de mar, envenenamiento por, 3320, 3320*f*
Estreñimiento, **267**
  crónico, 269-270
  definición, 267
  diagnóstico diferencial, 2179
  distensión abdominal, 282
  enfermedad de Parkinson, 3120, 3131
  enfermo terminal, 54
  epidemiología, 259
  estudio del paciente, 268, 268*f*
  etiología, 54, 268, 268*c*
  idiopático, 268
  inducido por opioides, 53, 70
  MS, 3200
  prolapso rectal, 2287
  síndrome de colon irritable, 2277
  tratamiento, 54, 54*c*, 70, 269-270
  valoración, 54
Estreptocercosis/*Mansonella streptocerca*, 1630*c*, 1634
Estreptocinasa, 856, 857*f*, 1879
Estreptococos
  anaeróbicos, 1089. *Véase también* Bacterias anaeróbicas
  características, 1081, 1082*c*
  clasificación, 1081, 1082*c*
  variantes nutricionales, 1089
  viridans, 945, 1050*c*-1051*c*, 1081, 1082*c*, 1088-1089
Estreptograminas. *Véase* Quinupristina-dalfopristina
Estreptolisina O, 872
Estreptomicina
  acciones, 1042, 1276
  dosis, 1276
  efectos adversos, 185, 926-927, 1053, 1276
  embarazo y lactancia, 1047*c*
  endocarditis infecciosa, 926-927
  farmacología, 1276
  indicaciones, 1053
  infecciones por *Brucella*, 1195
  países desarrollados, 1276
  peste, 1204, 1205*c*
  resistencia a, 1060, 1094, 1276
  tuberculosis, 1249-1250, 1255*c*, 1276
  tularemia, 1199
  verruga peruana, 1211*c*
Estreptozotocina, 442, 501, 614, 2749
Estrés, 3-4, 2658
  oxidativo, 3040, 3048, 3123
  trastornos por, 3266. *Véase también* Trastornos por estrés postraumático (PTSD)
  úlceras por, 2029, 2038
Estribo, 200, 200*f*
Estridor, 1944
Estrógeno(s)
  ablación, cáncer de mama, 561
  acción, 2790*f*
  acciones, cardioprotectoras, 2825
    neuroprotectoras, 2824
  cáncer de mama, 555
  carcinogenicidad, 445*c*
  deficiencia, 2827
  exceso, 2779
  perimenopausia, 2803, 2803*f*
  producción, 2772*f*, 2790, 2790*f*
  receptores
    acción, 2791 2953
    cáncer de mama, 467, 556, 560, 564
    carcinoma primario de origen desconocido, 659*c*
  remodelación ósea, 2945*f*, 2946, 2952
  vaginal, 2806
Estrógenos, tratamiento de sustitución. *Véase también* Tratamiento hormonal posmenopáusico
  amenorrea, 2797
  anticoncepción. *Véase* Anticoncepción
  cáncer, colorrectal, 446, 574
    de endometrio, 641
  deficiencia de gonadotropina, 2669
  disfunción sexual femenina, 2823
  efectos adversos, 2952, 2953*f*
    colestasis, 2367, 2369*c*
    disfunción eréctil, 2818
    dislipidemia, 2897, 2897*c*
    edema, 240*c*
    hipertensión, 1896*c*
  hipogonadismo, 2669
  hipopituitarismo en adultos, 2667*c*
  hirsutismo, 2802
  osteoporosis, 2952-2953
  prevención de la migraña, 3102*c*
  síndrome de Turner, 2764
  transdérmica, 2806
  vaginal, 2806
Estroma, factor derivado de células del (SDF), 1413, 2462*c*
  ovárico. *Véase* Teratoma ovárico
Estroncio, ranelato de, 2958
Estroncio-89, terapia con, 54, 442, 564, 657
Estructura (teoría de la calidad), 35
Estruvita, cálculos de, 2172-2173. *Véase también* Nefrolitiasis
Estupor, 2068
ESX1, gen, 2664
Eszopiclona, 174, 198
ET (trombocitosis esencial), 733, **737**, 2167
Etacrínico, ácido, 1902*c*
Etambutol
  acción, 1274
  dosis, 1275
  efectos adversos, 1274
    deficiencia de zinc, 2317
    gota, 2617*c*
    neuritis óptica, 1274
    neuropatía, 3218*c*
    óptica, 185
    trombocitopenia, 824*c*
  farmacología, 1274
  infecciones por microbacterias no tuberculosas, 1270, 1274, 1278, 1985
  meningitis tuberculosa, 1006
  profilaxis de infecciones por MAC, 1431*c*
  resistencia, 1253, 1274-1275
  TB multirresistente, 1254, 1254*f*, 1255*c*
  TB, 1250-1251, 1250*c*, 1251*c*, 1272*c*, 1274-1275
Etanercept
  acciones, 2479
  artritis reumatoide, 2537*c*, 2538
  efectos adversos, 335*c*, 402, 940, 2268, 2537*c*, 2567
  espondilitis anquilosante, 2567
  granulomatosis con poliangitis, 2581
  monitoreo del tratamiento, 2537*c*
  psoriasis/artritis psoriásica, 335*c*
  sarcoidosis, 2607
Etanol
  bebidas. *Véase* Alcohol
  intoxicación por etilenglicol, 319
ETEC. *Véase E. coli* enterotoxígena (ETEC)
Éticos, aspectos, **44**
  asignación de recursos, 45
  atención inútil, 60
  autonomía del paciente, 44
  beneficencia, 45
  confidencialidad, 44, 45
  conflicto, de intereses, 46-47
    entre las elecciones del paciente y sus mejores intereses, 45
  consentimiento informado, 5, 44
  efectación del médico, 47
  errores médicos. *Véase* Eventos adversos
  ética de la virtud, 45
  evitando el engaño, 45
  experiencias de campo en salud global, 47
  guías de práctica clínica, 47
  investigación clínica, 47
  juramentos y códigos profesionales y, 45-46
  justicia, 45
  nuevas tecnologías, 7
  paciente que carece de capacidad de decisión, 44-45
  principios, 44-45
  pruebas genéticas, 3368-3369
  riesgos laborales, 46
  terapia con células madre, 3491

Biblioteca Médica Virtual

uso de redes sociales, 47
valores personales, 46
Etidronato, 663-664, 2936, 2962, 2962*c*
Etilendiaminotetraacético, ácido (EDTA), 2635, 3300
Etilenglicol, envenenamiento
acidosis, 319
diagnóstico, 2106
lesión renal aguda, 2103
manifestaciones clínicas, 3311*c*
mecanismo, 3311*c*
neuropatía óptica, 185
tratamiento, 319, 2074, 3311*c*
Etinil estradiol, 2802, 2803, 2814. *Véase también* Tratamiento con sustitución de estrógenos
Etionamida, 1255*c*, 1277
Étnicos, grupos. *Véase también* Disparidades raciales/étnicas en el cuidado de la salud
circunferencia de cintura, 2844*c*
respuesta a los fármacos, 433
Etomidato, 2035, 2682, 2728, 3311*c*
Etonogestrel, 2815
Etopósido
acciones, 490
cáncer, de mama, 565
de pulmón, 553
de testículo, 634-635*f*, 636
efectos secundarios, 487*c*, 490
leucemia aguda, 490
náusea y vómito, 441
neurológicos, 516, 3217*c*
reacción de hipersensibilidad, 522
tarde, 637
enfermedad trofoblástica gestacional, 643
interacciones farmacológicas, 516
linfomas de linfocitos B grandes difusos, 775
sarcoma, de Ewing, 657
de tejidos blandos, 655
tumores, de células germinales del ovario, 640
G3 NET, 615
Etravirina, 1454*c*, 1456*f*, 1459*f*
Eventos adversos, **33**
cuestiones éticas, 46
factores que incrementan la posibilidad, 34
frecuencia, 34
medición, 35
panorama nacional, 35
prevención, 6, 34-36
relacionado con la vacunación, 891
teoría de sistemas, 33-34, 34*f*
Eucromatina, 3471
Eumicetoma, 1543, 1544
Europa
costos y regulaciones de los fármacos, 31-32
financiamiento de la asistencia sanitaria, 28-29
EUS. *Véase* Ecografía endoscópica (EUS)
Eutanasia, 61, 61*c*
activa voluntaria, 61*c*
pasiva, 61*c*
Evacuación, síndrome de, 2237
Evaluación dietética en, 2323
consideraciones globales en, 2309
evaluación de laboratorio de, 2322-2323*c*, 2323
historia y examen físico, 2320-2321*c*, 2321-2322
instrumentos para, 2326
pacientes de alto riesgo, 2308
Eventos repentinos, preparaciones para, 1030
Everglades, virus, 1491*c*
Everolimús
acciones y objetivos de, 465*c*, 493, 493*f*, 495*c*, 2128*c*
cáncer de mama, 493, 565, 565*c*
carcinoma, de células renales, 618
hepatocelular, 586*c*
disminución en el riesgo de cáncer de piel en pacientes trasplantados, 375
efectos adversos, 493, 495*c*, 521, 614, 2128*c*, 2418
en stents farmacoactivas, 1886
inmunodepresión, 1798*c*, 2128*c*, 2129, 2418
insulinoma, 608
linfoma(s), de linfocitos B grandes difusos, 776
linfoplasmocítico, 778
Evidencia, medicina basada en, 4, 13, 20-21
Evolución humana, 3479
Exantema(s). *Véase también* Trastornos de la piel/lesiones; Trastornos específicos
eritema exfoliativo confluente, 106, 110*c*, 114
erupción(es), nodular, 112*c*, 114
periféricas, 106, 109*c*-110*c*
purpúricas, 112*c*-113*c*, 114, 1118*c*
pustulosas, 110*c*-112*c*, 114
similares a urticaria, 112*c*, 114
vesiculoampollares, 110*c*-112*c*, 114
escarlatiniforme, 348-349, 348*c*
fiebre, 105, 107, 113*c*, 355, 1118
glucagonomas, 609
inducidos por fármacos, 66, 106, 366*f*. *Véase también* Enfermedad cutánea inducida por fármacos
infección, 880-881. *Véase también* Infección específica
parasitaria, 1554*c*
maculopapulosos de distribución central, 106, 107*c*-109*c*
morbiliforme, 325*c*, 348, 348*c*
petequiales, 1118*c*, 1306, 1305*f*
úlceras o escaras, 113*c*, 114
Extremidades
choque, 2041-2042
desnutrición, 2321*c*
enfermedades arteriales. *Véase* Enfermedades arteriales, de extremidades
examen cardiovascular, 1667-1668, 1670, 1671*f*
trastornos, linfáticos, linfedema
venosos de, 1930. *Véase también* Enfermedad venosa crónica; Tromboembolia venosa (VTE)
Extremidades, apraxia cinética de, 160
isquemia de las, 1926. *Véase también* Enfermedad de la arteria periférica
Extremidades, enfermedad arterial
acrocianosis, 1667, 1928*f*, **1929**
aneurisma de la arteria poplítea, 1927
ateroembolia, 1926, 1927, 1927*f*
atrapamiento de la arteria poplítea, 1927
displasia fibromuscular, 1896-1897, 1906, 1925, 3085-3086
enfermedad de la arteria periférica. *Véase* Periférica, enfermedad arterial
eritromelalgia (eritermalgia), 735, 738, 1928*f*, **1930**
fenómeno de Raynaud. *Véase* Raynaud, fenómeno de
fístula arteriovenosa. *Véase* Arteriovenosa, fístula
isquemia, 1926
livedo reticular, 62, 354, 1928*f*, **1929**, 2526
sabañones, **1930**, 3342
síndrome de comprensión del estrecho torácico superior, 1927
tromboangitis obliterante, 1926, 1929
Ewart, signo, 1842
Ewing, sarcoma, **656**
consideraciones genéticas, 454*c*, 656-657
diagnóstico, 656
lactato deshidrogenasa, 441*c*
manifestaciones clínicas, 220
tratamiento, 656
Ewingii erliquiosis, 1304*c*, 1310
Exanguinotransfusión, 1593, 1593*c*
Exantema súbito (roséola), 106, 107*c*, 1365
Exantemas. *Véase* Erupción
Exemestano, 446, 492, 561
Exfoliatina, 934
Exoftalmómetro de Hertel, 189
Exoftalmos, 189
Exones, 3349
Exostosis múltiples, 456*c*, 2966
Exotoxina A, 1167*c*, 1168
Expanded Disability Status Score (EDSS), 3195*c*
Exploración clínica de las mamas, 448, 449*c*, 557
Expresividad variable, 3358-3359
Exserohilum rostratum, infección, 942, 1010
EXT1/2, mutaciones en el gen, 456*c*, 2966
Éxtasis (MDMA), 149, 300, 3288
Extinción (fenómeno sensitivo), 141, 162
Extubación terminal, 60
Extubación, de enfermo terminal, 60
Eyaculación retrógrada, 2816, 2880
Eyaculación, 2816, 2817*f*, 2818
Ezetimiba, 1871, 2370*c*, 2899*c*, 2902, 2908, 3253
EZH2, gen, 3473, 3474
EZH2, inhibidores, 3474
Ezogabina, 3057

F

F1C1, mutaciones en el gen, 2347
Fab, intercambio, enfermedad relacionada con IgG4-, 2610
Fabry, enfermedad, 3007
biopsia renal, 2146
consideraciones genéticas, 1781*c*, 1782, 2146, 3007, 3210
deficiencia de enzimas, 3005*c*
enfermedad cerebrovascular, 3007, 3087
manifestaciones, clínicas, 2135*c*, 2146, 3005*c*, 3007, 3210
cutáneas, 351, 3007
miocardiopatía, 1791, 1791*f*
patogenia, 2146
prevalencia, 3007
transportadores, 2146, 3359
tratamiento, 1791, 2146, 3007, 3210
Factor, V
deficiencia, 830*c*, 834
estudios de detección, 409, 409*f*
inhibidores, 830, 837-838
V de Leiden (factor Va)
embarazo, 3442
formación de capa de fibrina, 404
intervenciones tempranas, 3374*c*
pruebas genéticas, 3374*c*
resistente a proteína C, 405
riesgo de trombosis, 407, 408*f*, 842
VII
cascada de coagulación, 842
deficiencia, 407, 834
VIII
deficiencia, 406, 407, 834. *Véase también* Hemofilia
durante el embarazo, 833
enfermedad de Von Willebrand, 828
inhibidores, 837-838
reemplazo, hemofilia, 832
IX
deficiencia, 406, 407. *Véase también* Hemofilia
durante el embarazo, 833
inhibidores, 837-838
reemplazo, hemofilia, 832
X
deficiencia, 407, 830*c*, 834

Biblioteca Médica Virtual

estudios de detección, 409, 409*f*
inhibidores, 837-838
Xa, 404, 842, 850
XI
deficiencia, 830*c*, 833-834
formación de coágulo de fibrina, 404, 405*f*
inhibidores, 834, 837-838
XII, deficiencia, 830*c*
XIII, deficiencia, 830*c*, 834
Factor de necrosis tumoral (TNF), 103, 103*f*, 688, 688*f*, 2600, 2601*f*
α (TNF-α)
angiogénesis tumoral, 476
artritis reumatoide, 2533*f*, 2534
depresión, 3261
enfermedad(es), autoinmunitaria, 2476*c*
por micobacterias no tuberculosas, 1267
espondilitis anquilosante, 2564-2565
fiebre reumática, 2542
funciones de, 402
infección(es), por *Brucella*, 1193
por VIH, 1413
inhibidores de. *Véase también* Fármacos específicos
artritis, psoriásica, 2572
reumatoide, 2537*c*, 2538, 2539
contraindicaciones para, 334, 2567
efectos adversos de, 2272, 2537*c*, 2567
cutáneos, 339, 364, 530, 2272
desarrollo de anticuerpos, 2272
encefalopatía, 2082*c*
graves, 334, 335*c*, 2537*c*
infecciones, 104, 2272-2273, 2538, 2567
linfoma, hepatoesplénico de linfocitos T, 2272
no Hodgkin, 2272
pulmonares, 2001
reactivación de tuberculosis latente, 2538
síndrome periódico asociado a receptor de (TRAPS), 122, 402, 2611*c*, 2612-2613
enfermedad(es), autoinmunitarias e inflamatorias, 2479
intestinal inflamatoria, 2272, 2574
espondilitis anquilosante, 2567
hepatopatía alcohólica, 2400, 2406
psoriasis, 334, 335*c*
sarcoidosis, 2607
vigilancia durante tratamiento con, 2537*c*
origen, blanco y actividad biológica de, 2461*c*
síndrome(s), periódico asociado a receptores del (TRAPS), 122, 402, 2611*c*, 2612-2613
vasculíticos, 2576
β (TNF-β), 2461*c*
familia de receptores (tipo III) del, 2466
receptor de, 469, 2476*c*
síndrome vinculado con receptor 1 de, 2146, 2458*c*
Factor, de crecimiento, de hepatocitos/vía c-Met, 472*f*
hematopoyético (tipo 1), receptores, 2465-2466
similar a insulina (IGF), envejecimiento, 3417
II, gen, 665, 3362
determinante testicular (TDF), 3361
embrionario tirotropo (TEF), 2660, 2660*c*
esteroidógeno 1 (SF1), 2720, 2762
hístico (TF), 404, 405*f*, 844
inhibidor de la vía del, 405, 405*f*, 848
inducible por hipoxia (HIF) 1α, 386
intrínseco (IF), 699, 704, 2473*c*
transcripción tiroideo-1 (TTF-1)
cáncer pulmonar, 538, 659
carcinoma de origen primario desconocido, 659
hipotiroidismo congénito, 2692, 2699*c*
transformador del crecimiento, α (TGF-α), 476, 2221*f*, 2222, 2243
β (TGF-β)
espondilitis anquilosante, 2565
familias de citocinas, 2464*c*
fibrosis por radioterapia, 676
genes conductores de, 459*c*
hipercalcemia de los cánceres, 663
hipertensión arterial pulmonar familiar, 3517-3518
mutaciones en, 3517
origen, blanco y actividad biológica de, 2461*c*
preeclampsia, 3440
síndromes autoinmunitarios, 2476*c*
síntesis de hormonas tiroideas, 2694
vías de señalización de oncogenes, 472*f*
tróficos, 3130
-1 inducible por hipoxia (HIF), 234, 471
FADD (dominio de muerte relacionado con Fas), 469, 470*f*, 874-875*f*, 2475*f*
Faget, signo (bradicardia relativa), 861
Fagocito(s). *Véase también* Neutrófilos
defectos de activación de, 400*c*, 401
encuentros con patógenos, 870-872
enfermedades por inmunodeficiencia primaria, 2488, 2489*c*, 2490*f*
mononuclear. *Véase* Monocitos
pruebas *in vitro* de, 403
sepsis/choque séptico, 2047
supervivencia del microorganismo el interior, 872-873
Fagocitosis, 870-871, 1239
Fagofobia, 250
Fagosoma, 871
Falla renal aguda. *Véase* Aguda, lesión renal (AKI)
Falopio, trompas de, cáncer, 640
FAM111A, 2937
FAM13A, 1994
Famciclovir
efectos secundarios, 1341-1342
farmacología, 1341
herpes zóster, 938*c*, 1336*c*, 1341, 1356-1357
infecciones por HSV, 938*c*, 1335-1336*c*, 1341, 1352*c*, 2218
meningitis viral, 1005
profilaxis para HSV en infección por VIH, 1433*c*
resistencia, 1341
varicela, 1356-1357
Familia de siete hélices transmembrana de la GPCR, 2466. *Véase también* Proteína G, receptores acoplados a (GPCR)
Familiar(es)
antecedentes, 1,
ApoB-100, defecto, 2893*c*
disbetalipoproteinemia, 2893*c*, 2896-2897
epilepsia autosómica dominante local, con focos variables, 3053*c*
esclerosis lateral amiotrófica, 3143, 3144*c*
fibromatosis gingival, 220
fiebre, de Hibernia (síndrome periódico asociado al receptor factor-α de necrosis tumoral), 122, 402, 2611*c*, 2612-2613
glucocorticoides, deficiencia, 2734*c*
hiperaldosteronismo, 305. *Véase también* Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides (GRA)
hipercalcemia hipocalciúrica (FHH), 313, 2751, 2921, 2930, 3374*c*
hipercolesterolemia, 2893*c*, 2894-2895, 2902
hiperlipidemia combinada (FCHL), 2892
hiperparatiroidismo aislado (FIHP), 2751
hipertiroxinemia disalbuminémica (FDH), 2695, 2695*c*
hipertrigliceridemia, 2894
hipobetalipoproteinemia, 2898
hipolipidemia combinada (FCHL), 2898
lipasa hepática, deficiencia, 2893*c*
migraña hemipléjica, 3096
polineuropatía amiloide, 3212
quilomicronemia, síndromes, 2893-2894, 2893*c*
síndrome, autoinflamatorio al frío (FCAS), 2458*c*, 2611*c*, 2613
Famotidina, 258, 2229, 2229*c*
Fanconi, anemia, 725, 740, 3355
Fanconi, síndrome, 320, 796, 2982
Fanconi-Bickel, síndrome, 2094*c*, 2888, 3011*c*, 3013, 3021*c*
Farber, enfermedad, 3006*c*
Faringitis, 214
arcanobacterias, 1099*c*, 1099
C. imitans, 1099
C. ulcerans, 1098
causas de, aguda, 214
diagnóstico, 215, 216*f*
diagnóstico diferencial, 1096
difteria, 1096, 1096*f*
estreptococos
manifestaciones clínicas de, 215, 1083
complicaciones de, 215, 1084
diagnóstico de, 215, 216*f*, 1083
diagnóstico diferencial de, 1361*c*
epidemiología de, 1083
etiología de, 214
tratamiento de 215, 1083-1084, 1083*c*
etiología de, 214, 1083*c*, 1230
fusobacterium, 214
GERD, 257
gonocócica, 1126-1127, 1128, 1128*c*
infección por VIH, 215
mononucleosis infecciosa, 1358, 1358*c*
necrotizante, 1230
plaga, 1203
viral, 1083*c*
características clínicas de, 214-215
etiología de, 214
tratamiento de, 215
Faringoconjuntival, fiebre, 214
Farmacéuticas, empresas, relaciones con los médicos, 46
Fármaco(s)
análisis de, objetivos, 3517
administración intravenosa, 422
anticuerpos dependientes, 824-825
beneficios, 419
biodisponibilidad, 420
concentración plasmática, 420-421, 420*f*, 423-424, 424*f*
cumplimiento de un régimen, 3459-3460
desarrollo
cáncer, 484, 484*f*
fármacos dirigidos, 485
genética, 434
genómica, 3499-3500
molécula clave, 428
sistemas biológicos, 3517
disposición de. *Véase* Fármaco(s), metabolismo
distribución, 421-422
efectos, de la hora del día, 177, 3514
secundarios. *Véase* Efectos secundarios de fármacos; Enfermedades inducidas por fármacos
eliminación, 422
errores médicos, 4

Biblioteca Médica Virtual

fiebre por, 355
fórmula de liberación, lenta, 420
sostenida, 420
gastos, 31-32
falta de eficacia, 423
indicaciones, 419-420
interacción(es). *Véase* Interacciones farmacológicas
entre el, y el receptor, 423
metabolismo
efecto de primer paso, 420, 420*f*, 1045
enzimas, 1045
metabolitos activos, 422
variación genética, 429-433, 431-432*c*, 431*f*
varones en comparación con mujeres, 2827
microbioma, 3383
nuevos, sesgos de investigación, 3408
prescripción, en Estados Unidos, 362
para el adulto mayor, 3430-3431, 3430*c*
proceso de desarrollo, 428
quimioembolización con cuentas liberadoras de (DEB-TACE), 585
relaciones dosis-respuesta, 419-420, 419*f*
riesgos, 419-420
selección de dosis, 423
síndrome de hipersensibilidad inducido por, (DIHS)
consideraciones genéticas, 364
diagnóstico, 369-370, 370*c*
etiología, 110*c*, 340, 367
inducida por fármacos, 367, 371*c*
manifestaciones, clínicas, 110*c*, 114, 118, 367, 367*f*, 371*c*
cutáneas, 110*c*
tiempo de inicio, 367
vías inmunitarias, 363*c*, 364
sobredosis. *Véase* Intoxicación y sobredosis de fármacos
trastornos inducidos por. *Véanse también* Reacciones adversas a fármacos; Envenenamiento por sobredosis de fármacos
anafilaxis, 366-367
disfunción autonómica, 3160-3161, 3161*c*
cutáneos, 106, 362, 501
cambios de pigmentación, 365
consideraciones, genéticas, 364
globales, 364
dependientes de complejos inmunitarios, 363
dermatitis de contacto y por irritantes, 367
desensibilización de prevención, 370-371, 2507
diagnóstico, 369-370, 370*c*
elección del fármaco, 371-372
erupción(es), de fotosensibilidad, 364-365, 376*c*, 377
exantematosa, 107*c*
farmacológicas fijas, 367, 367*f*
maculopapulares, 366, 366*f*
pustulosas, 368-369. *Véase también* Pustulosis exantemáticas generalizadas agudas y pustulosis exantemáticas (AGEP)
exacerbación o inducción de enfermedades dermatológicas, 364
exantemas, 348
"durante el tratamiento", 370
hiperpigmentación, 346-347
hipersensibilidad tardía, 363-364
incidencia, 362-363
inmediata, 363
patogenia, 363-364
prurito, 366
reacciones de hipersensibilidad, 1010*c*
reportes, 371
grave. *Véanse* Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólisis epidérmica tóxica
sensibilidad cruzada, 370-371
síndrome de hipersensibilidad. *Véase* Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)
con superposición, 369
tratamiento, 370, 371-372
uñas, 365
urticaria/angioedema, 366-367
vasculitis, 369, 370*f*, 2588
vesículas/ampollas, 347-348
daño hepático. *Véase* Hepatopatía e insuficiencia, fármaco-inducida
fatiga, 133
fiebre de origen desconocido, 118
lupus farmacológico, 2524-2525
trastornos, del movimiento, 3139
musculoesqueléticos, 2617*c*
vasculitis, 2617*c*
variación genética y respuesta, 429
vida media, 421, 422*f*
Fármacos, alquilantes, 442, 487*c*. *Véase también* Fármacos específicos
acción, 486
cáncer de mama, 565
carcinógenos, 445*c*, 739, 740
efectos secundarios, 486, 487*c*, 507, 1789
anemia, 392, 725*c*
convulsiones, 3056*c*
esterilidad, 677
pérdida de cabello, 365
pulmonar, 676
trombocitosis esencial, 739
antiepilépticos (AED). *Véase también* Fármacos específicos
absceso cerebral, 1015
acción, 3056-3057
convulsiones generalizadas, 3064
crisis focales, 3064, 3065
dolor, 69*c*, 72
efectos secundarios
absorción deficiente de cobalamina, 704*c*
consideraciones genéticas, 371
deficiencia de vitamina D, 2940
hipersensibilidad, 367-368. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
incidencias, 363
neurológico, 3062-3063*c*
osteoporosis, 2946-2947
pérdida de cabello, 365
sensibilidad cruzada, 370-371
SJS/TEN, 368. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome de (SJS); Tóxica, necrosis epidérmica (TEN)
embarazo, 3067-3068
epilepsia resistente, 3065
factores genéticos en respuesta a, 3064
farmacológicos, 3062-3063*c*
iniciación, 3064-3065
interacciones farmacológicas, 516, 1565, 3062-3063*c*, 3068
neurocisticercosis, 1015
seguimiento, 3065
selección, 3061, 3061*c*, 3064
supervisión de dosis, 423
tumores cerebrales, 644
antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD), 2536, 2537*c*, 2538
cefalea por uso excesivo de, 86, 3103
eliminación, 422
enfermedades inducidas por anticuerpos humanos, 519
fisiopatología, 2500
inmediatas, 2476-2477, 2500
picaduras de insectos, 3329-3330
transfusiones, 813
intravenosos, usuarios
botulismo de heridas, 1106
endocarditis, 922-923, 922*c*, 924, 1075
infección por VIH, 1399*c*, 1400-1401, 1463, 3287
infecciones por *Candida*, 942
tétanos, 1102-1103
reacciones adversas a, **426**. *Véase también* Nombres específicos
citotóxicas, 427
clasificación, 426
diagnóstico, 427-428
hepatotoxicidad idisincrásica, 2367
identificación, 427
incidencia, 427
mecanismos inmunológicos, 363*c*, 427
tratamiento, 427-428
Farmacocinética, 419, 420
absorción, 420-421, 1045
alto riesgo, 422-423
de los antibacterianos, 1045, 1046*f*
distribución, 421-422, 1045
eliminación, 422, 1045
interacciones en, 425*c*, 426
metabolismo, 422, 1045
variantes genéticas que afectan, 429
Farmacodinámica
definición de, 419
principios de, 423
Farmacogenes, 429, 430*c*
Farmacogenética, 429, 3347
de inhibidores de plaquetas, 841, 841*c*
estudios de genes candidatos en, 429
práctica clínica, 433-434
Farmacogenómica
definición de, 429, 3349
estudios de relación con el genoma completo en, 429, 431-432*c*
práctica clínica, 3368, 3375
Farmacología, 419
clínica, 419
consideraciones globales en, 419
efectos de la enfermedad en la concentración y la respuesta, 424
principios de variación genética y respuesta, 429
Farmacológica(s), dosis
ancianos, 424-425
concentración plasmática como guía para el tratamiento, 422
dosis, 422, 422*f*
de mantenimiento, 423
hepatopatías, 424
insuficiencia cardiaca estado de choque, 424
intervalo de dosificación, 421
nefropatía, 424
selección, 423-424
interacciones, 423, 425
antibacterianos, 1045
complementos dietéticos y herbales, 3465, 3465*c*
farmacocinética, 425*c*, 426
infección por VIH, 897
no mediadas por cambios en la eliminación de medicamentos, 426
reacción, con eosinofilia y síntomas generales (DRESS). *Véase* Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)
FAS, mutaciones del gen, 456*c*
Fascia del recto, hematoma en la, 83
Fasciola/fascioliasis, **1640**

Biblioteca Médica Virtual

diagnóstico, 1641
eosinofilia, 863*c*
epidemiología, 1552, 1636*c*, 1640
manifestaciones clínicas, 1640*c*, 1641
patogenia, 1640
tratamiento, 1568, 1639*c*
Fasciolopsis buski, 1636*c*, 1639*c*, 1640*c*, 1641
Fascitis
eosinofila, 362, 725, 2560
necrosante. *Véase* Fascitis necrosante
palmar, 2645-2646
plantar, 2648
Fascitis difusa con eosinofilia, 362
Fasciculaciones, 135*c*, 136, 2590
Fasciculus Medicinae, 2*f*
Fase, curva de respuesta de (PRC), 3505*c*, 3507
Fase terminal, enfermos en, 48
atención, en las últimas horas, 61-63, 62-63*c*
fútil, 60
compromisos económicos de, 58
comunicar malas noticias a, 49*c*, 50
con cáncer, 443
delirio en, 57-58, 150
depresión en, 56-57
eutanasia y suicidio asistido por un médico, 61, 61*c*
manifestaciones físicas de, 52-56, 52*c*
anorexia, 62*c*
apnea, 63*c*
delirio, 63*c*
deshidratación, 62*c*
disfagia, 62*c*
disnea, 54, 55*c*
dolor, 52-54
estreñimiento, 54, 54*c*
fatiga, 55-56, 62*c*
incontinencia, 63*c*
náusea y vómito, 54
necesidades, existenciales de, 59
sociales de, 58-59
planificación de atención médica avanzada, 50-51, 51*c*
retiro y suspensión de medidas terapéuticas de, 59-60
síntomas psicológicos de, 52*c*, 56-57, 57*c*
tratamiento de las últimas etapas de la vida, 59-63
valoración de, 48-50
continua de objetivos, 50
FASL, mutaciones del gen, 456*c*
Fatiga, **132**. *Véase también* Síndrome de fatiga crónica
colangitis biliar primaria, 2408
consideraciones globales, 133
definición, 132-133, 3241
diagnóstico diferencial, 133-134
epidemiología, 133
errores del cuidado de la salud, 34
estudio del paciente, 134
etiología, 133
fibromialgia, 2636-2637
frente, a debilidad, 133, 134
a somnolencia, 170
hepatitis crónica, 2377, 2387
hepatopatía, 2333
inducida por la radiación, 483
insuficiencia cardiaca, 1766
miastenia grave, 3232
miopatías, 3241
MS, 3189, 3200
paciente con enfermedad terminal, 55-56, 62*c*
pronóstico, 135
sarcoidosis, 2604
tratamiento, 57-58, 134-135
valoración, 55, 3255*f*
Fatiga crónica, síndrome, **3254**
definición, 3254
diagnóstico, 3254*c*, 3255, 3255*f*
epidemiología, 3254
etiología, 3254-3255, 3255*c*
fisiopatología, 3255
frente a enfermedad de Lyme, 1302
infección por EBV, 1360
pronóstico, 3256
tratamiento, 3255-3256
Fatigabilidad, 133
Favismo, 715, 718*c*
Fazio-Londe, síndrome, 3147
FBN1, mutaciones del gen, 2976
FBX07, mutaciones del gen, 3124*c*
Fc (Ig Fc), receptores, 2451, 2457, 2458, 2471
FCAS (síndrome familiar autoinflamatorio al frío), 2458*c*, 2611*c*, 2613
FCGRIIA, mutaciones del gen, 2516
FDH (hipertiroxinemia disalbuminémica familiar), 2695, 2695*c*
Febuxostat, 2172, 2633, 3001
Fecal, incontinencia, 2288
epidemiología, 2288
esclerosis sistémica, 2559
fisiopatología, 261, 2288, 2288*c*
manifestaciones clínicas, 2288
MS, 3200
prolapso rectal, 2287
tratamiento, 2289
valoración, 2288
Fecalito apendicular, 2301, 2301*f*
FECH, 2988, 2995-2996
FECH, gen 2986*c*
FECH, mutaciones del gen, 2986, 2996
Fechtner, síndrome, 826
Felbamato, 3062*c*, 3310*c*
Felodipino
cardiopatía isquémica, 1860*c*, 1861
efectos adversos, 1860*c*
fenómeno de Raynaud, 1929
insuficiencia cardiaca, 1775
Felty, síndrome, 398, 415, 416, 2530
Femenino
pseudohermafroditismo. *Véase* Trastornos del desarrollo sexual 46,XX
sistema reproductor, trastornos
cáncer. *Véase* Órganos específicos
disfunción sexual, 2821-2823, 2822*c*, 2880
enfermedad, inflamatoria pélvica. *Véase* Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
tubular, 2812
infertilidad. *Véase* Infertilidad
obesidad, 2842-2843
pubertad, precoz, 640, 2973
tardía, 198, 2794, 2794*c*
trastornos, de 46,XX. *Véase* Trastornos del desarrollo sexual 46,XX
menstruales. *Véase* Menstruales, trastornos
ováricos. *Véase* Ovarios, trastornos
trastorno orgásmico, 2822
Feminización del varón, paraneoplásica, 663*c*
Femoral, fractura, 2955
necrosis aséptica de la cabeza, 693, 2640, 3007
neuropatía, 3222
FeNa (excreción fraccionada de sodio), 2107
Fenacetina, 445*c*, 2157*c*, 2162, 2164
Fenazopiridina, 716*c*, 974, 1010*c*
Fenciclidina (PCP)
abuso de, 3287
acciones de, 3259*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3301, 3305
Fendimetrazina, 2847
Fenelzina
depresión, 3264*c*
efectos adversos de, 3103, 3264*c*
cefalea postraumática, 89
prevención de la migraña, 3103
sobredosis/envenenamiento con, 3308*c*
Fenfluramina, 3265*c*
Fenilacetato, 3020
Fenilalanina, trastornos del metabolismo de la, 3016*c*
Fenilbutazona, 425*c*, 740, 2370*c*
Fenilcetonuria
características clínicas de, 3016*c*, 3018
maternal, 3018
prevalencia de, 3018
proyección para, 3018
tratamiento de, 3018
factores ambientales en, 3359
Fenilefrina
rinitis alérgica, 2505
sepsis/choque séptico, 2051
sobredosis/envenenamiento con, 3308*c*
Fenilpropanolamina, 3086, 3165
Fenobarbital
efectos adversos de, 337, 367, 2370*c*, 3063*c*
interacciones farmacológicas de, 427, 1558*c*, 1560*c*, 1561*c*, 2418, 3063*c*
epilepsia, 3063*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
Fenocopia, 430, 3358
Fenofibrato, 2899*c*, 2908, 3001
Fenol, exposición al, 276
Fenolftaleína, 367
Fenólico, glicolípido (PGL-1), 1259, 1515
Fenómeno de la puesta de sol, 3513
"Fenómeno del amanecer", 3512, 3515
Fenómeno isomórfico (Koebner), 333, 1448
Fenoprofeno, 69*c*
Fenotiazinas
disnea, 55
efectos adversos de
cardiaco, 1718, 1723*c*
cutáneo, 334, 365, 376*c*
enfermedad relacionada con el calor, 3343
hipotensión ortostática, 127
hipotermia, 3339
ocular, 188
náuseas y vómitos, 501
porfiria intermitente aguda, 2993
Fenotípica, heterogeneidad, 3357, 3358*c*
Fenotípico, sexo, 2760*f*, 2762, 2763*f*
Fenotipo, 3353-3354, 3356
Fenotoxicidad, 3376*c*
Fenoxibenzamina
congelación, 3342*c*
disfunción vesical, 3200
hipertensión, 1902*c*, 2743
Fentanilo, 69*c*, 70, 2035, 2038, 3161*c*
Fentermina, 2847, 2907
Fentermina/topiramato (PHEN/TPM), 2847, 2848*c*, 2907
Fentolamina
crisis adrenérgica, 1906
edema pulmonar de altura, 3336
urgencias hipertensivas, 1905*c*
por intoxicación por cocaína, 3289
síndrome de Irukandji, 3319
sobredosis/envenenamiento simpaticomimético, 3308*c*
Fenugreco, 408*c*
Feocromocitoma, 1898
características clínicas de, 2740
cardiaco, 249, 1789
hiperactividad simpática, 2753, 3165
hipertensión, 1892, 1898, 1899*c*

Biblioteca Médica Virtual

hipotensión ortostática, 1892
por frecuencia de ocurrencia, 2740*c*
síndromes paraneoplásicos, 664
consideraciones genéticas en, 2740
distribución de mutaciones, 2745-2746, 2745*f*, 2746*c*
mutaciones en el protooncogén RET, 1899*c*
definición de, 2740
diagnóstico de, 2740, 2753, 2753*f*
imágenes, 2741, 2741*f*, 2741*c*, 2742*f*
patología, 2730, 2743*f*
pruebas bioquímicas, 2741, 2741*c*
diagnóstico diferencial de, 2741
embarazo, 2744
epidemiología de, 2740
etiología de, 2740
familiar, 1898, 2744-2745
maligno, 2742-2743
marcadores tumorales en, 441*c*
neurofibromatosis, 1898, 1899*c*, 2745, 2754
patogenia de, 2740, 2740*f*
síndrome de Von Hippel-Lindau, 2744-2745
síndromes de paraganglioma, 2744
síndromes MEN, 1898, 1899*c*, 2744, 2753
tratamiento de, 1898, 2743, 2753
Feocromocitoma maligno, 2731*c*, 2743-2744
Feohifomicosis, 1515, 1543-1544, 1544*c*
Feomelanina, 373
Fermentación, 1227
FERMT3, mutaciones en el gen, 399
Ferriman y Gallwey, escala del hirsutismo, 2800, 2801*f*
Ferritina
formación, 684
sérica, 387
anemia, hipoproliferativa, 392, 688*c*
microcítica, 687*c*
depósitos de hierro, 686*c*
estados de ferropenia, 685*f*, 688*c*
factores que afectan, 390
hemocromatosis, 2979*f*, 2980, 2980*c*
hepatopatía alcohólica, 2980*c*
normal, 390, 685, 685*f*, 686*c*
Ferropénica, anemia, 684
anquilostomosis, 1626
cáncer gastrointestinal, 569, 575
consideraciones globales, 684
diagnóstico, 685-686, 686*c*
diagnóstico diferencial, 686, 687*c*
en hospital, 2331
etapas, 684-685, 685*f*
etiología, 685, 685*c*
hemorragia gastrointestinal, 276, 2204
manifestaciones clínicas, 685
menorragia, 406
relacionado a cirugía, 2238
tratamiento, 686-687, 687*c*
Ferroportina, 684, 2978, 2978*f*, 2979
Ferroquelatasa, 2985*c*, 2986*c*
Fertilización *in vitro* (IVF), 2773, 2813, 3368
Fetoproteína α (AFP)
cáncer testicular, 633
carcinoma hepatocelular, 581
carcinoma primario de origen desconocido, 658, 659*c*
marcadores tumorales, 441*c*
producción hormonal ectópica, 662
FEV_1 (volumen espiratorio forzado en 1 s), 1951
cambios relacionados con la edad, 1994, 1994*f*
enfermedad pulmonar intersticial, 2001
EPOC, 1992
tabaquismo, 1993, 1993*f*
trastornos respiratorios, 1949*f*
FEZ1, mutaciones del gen, 2777*c*
FFA. *Véase* Ácidos grasos libres (FFA)
FFI (insomnio familiar letal), 173, 3149*c*, 3150*c*, 3151
FFR (reserva de flujo fraccional), 1715, 1715*f*
FGF19, mutaciones del gen, 580
FGF2, 3048
FGF23 (factor 23 de crecimiento de fibroblastos), 665-666, 2095, 2115
FGF23, mutaciones del gen, 2913
FGF8, mutaciones del gen, 2776, 2777*c*
FGFR1, mutaciones del gen, 539, 540*c*, 2776, 2777*c*
FGFR2, mutaciones del gen, 588, 588*f*, 3357
FGFR3, mutaciones del gen, 621, 623, 2975
FH, mutaciones del gen, 616*c*
FHH (hipercalcemia hipocalciúrica familiar), 313, 2751, 2921, 2930, 3374*c*
Fialuridina, 2367
FIB-4, método, valoración fibrosis hepática, 2337*c*
Fibras, Aβ, 65
rojas rasgadas, 3251
Fíbrico, ácido, derivados (fibratos)
efectos secundarios, 2899*c*, 2901, 3253*c*
hipertrigliceridemia, 2899*c*, 2901
síndrome metabólico, 2908
Fibrilación ventricular (VF)
ECG en, 1752*f*
etiología de, 1762
hipotermia, 3340
infarto de miocardio, 1882
mecanismo de, 1717, 1719, 1719*c*
muerte cardiaca súbita y, 2061-2062, 2061*f*
tratamiento de, 1762, 2064*f*, 2065, 2066*c*
Fibrilarina, 2473*c*, 2550*c*
Fibrilina, cúmulos, 2970
Fibrina, 406, 823, 843, 844*f*
coágulo de, 404-405, 405*f*
productos de degradación, 835
Fibrinógeno, 405, 407, 830*c*, 844*f*
productos de degradación, 405, 406*f*, 410
Fibrinólisis
DIC, 835, 835*f*
regulación, 405-406, 406*f*
trombosis, 843
Fibrinolíticos, 856
acciones, 856, 856*f*
alteplasa. *Véase* Alteplasa (rtPA)
anistreplasa, 856-857
contraindicaciones, 1879, 1915
efectos adversos, 1879
embolia pulmonar, 1915
estreptocinasa, 856, 857*f*, 1879
indicaciones, 856
infarto del miocardio, 1878-1879, 1878*f*
isquemia aguda de las extremidades, 1926
urocinasa, 857
Fibroblastos, 463
factor 19 de crecimiento de (FGF-19), 264
factor 23 de crecimiento de (FGF-23), 2095, 2115, 2909, 2913
Fibrodisplasia osificante progresiva, 2967
Fibroelastoma papilar, 1848
Fibromas
cardiacos, 1705, 1706*f*, 1848
ováricos, 640
síndromes paraneoplásicos, 663*c*
Fibromialgia, 2636
comorbilidades, 2616, 2637
consideraciones genéticas, 2637-2638
definición, 2636
diagnóstico, 2637, 2638*c*
diferencial, 2637, 2638*c*, 3243
epidemiología, 2616, 2636
estudio del paciente, 2638
fisiología, 2637-2638
infección por VIH, 1440
manifestaciones clínicas, 2616, 2636-2637, 2637*f*
tratamiento, 2638, 2639*c*
Fibromialgia, exploración de puntos dolorosos en, 2636, 2637*f*
Fibronectina, 869, 2473*c*
Fibronectina, proteínas de unión, 923
Fibroquística, mama, enfermedad, 557
Fibrosa, displasia, 2964-2965, 2965*f*. *Véase también* McCune-Albright, síndrome
Fibrosis
esclerosis sistémica, 2548, 2549*f*, 2550
hepática, valoración con Fibro Test, 2337*c*
pulmonar. *Véase* Fibrosis pulmonar
vías respiratorias, asma, 1962-1963
Fibrosis, hepática, método TE para valoración de, 2337*c*
valoración, método ELF, 2337*c*
retroperitoneal, 2608*c*, 2609
sistémica nefrogéna, 364, 1691, 3034-3035
Fibrosis pulmonar idiopática (IPF). *Véase también* Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)
exacerbaciones agudas, 2004
manifestaciones clínicas, 1999*c*, 2002
diagnóstico, 1999*c*, 2002, 2002*f*
etiología, 1999*c*
trasplante de pulmón, 2019*c*
patología, 2002, 2003*f*
tratamiento, 2002-2004
Fick, método, medición de gasto cardiaco, 1711-1712
Fidaxomicina, 967, 967*c*
Fiebre, 102. *Véanse también* Enfermedad febril aguda; Fiebre de origen desconocido (FUO)
central, 2071
coma, 2071
cuadrapléjica, 3182
de origen desconocido (FUO), 114. *Véase también* Enfermedad febril aguda
consideraciones globales, 115, 115-116*c*
definición, 114-115
diagnóstico diferencial, 116-118
etiología 115-116, 115-116*c*, 117*c*
pronóstico, 122
recurrente, 120*c*
tratamiento, 122
valoración del paciente, 119*f*
fiebre recurrente, 118-119
gammagrafía, 119-120
PET, 120-121, 121*f*
pruebas diagnósticas, de primera etapa, 118
en una etapa más avanzada, 121-122
enfermedad autoinmunitaria/autoinflamatoria, 104, 104*c*
estudio del paciente, 104
exantema, 105, 107-113*c*, 355, 1118. *Véase también* Exantema
fiebre reumática, 2543-2544
fraudulenta, 118
frente a hipertermia, 102-103
hipotalámica, 102-103
hipoxia, 235
infecciones parasitarias, 1555*c*
insuficiencia cardiaca, 861
mialgia, 1498*c*, 1503-1505
patogenia, 103-104, 103*f*
Pel-Ebstein, 104, 781
pérdida de agua, 2303
recurrente, 104, 118-119, 120*c*. *Véase también* Síndromes de fiebre recurrente hereditarios

Biblioteca Médica Virtual

relacionada a la transfusión, 813
retorno del viaje, 898-900, 899*f*, 1175, 1176
síndrome, 2458*c*
tratamiento, 104-105
con un fármaco anticitocina, 104
Fiebre
amarilla, 1491*c*, 1508-1509, 3391, 3392
vacuna contra
contraindicaciones para, 897, 1509
efectos adversos de, 893, 1509
receptor de trasplante, 1041
viajeros, 893, 894*c*, 1508-1509
equina venezolana, 1502
escarlatina (segunda enfermedad)
características clínicas, 110*c*, 215, 348, 1084
diagnóstico diferencial, 106, 1084
epidemiología, 110*c*
etiología, 110*c*, 215, 1084
exantema,
diagnóstico diferencial, 106
eritematoso, 106
escarlatiniforme, 348, 1084*f*
evolución, 110*c*
exantemática de las Montañas Rocallosas (RMSF), 1305
características clínicas, 1304*c*, 1305
cambios en ECG, 1787
cutáneo,
características de, 109*c*, 1001
evolución de, 106, 880, 1001, 1305-1306
exantemas petequiales, 880, 1305-1306, 1305*f*
púrpura, 354
diagnóstico, 1306
diferencial, 1001, 1306
epidemiología, 1304*f*, 1305
etiología, 879*c*, 880
fulminante, 1306
patogenia, 1305
tratamiento, 879*c*, 1306-1307
hemorrágica viral, **1505**. *Véase también* Enfermedades específicas
características clínicas de, 113*c*, 114, **881**, 1505-1506
diagnóstico de, 1506
epidemiología de, 113*c*, 881
etiología de, 881, 1505-1509
patogenia de, 1505
tratamiento de, 1339
mordedura, de rata (fiebre de Harverhill), 109*c*, 1020
de rata (sodoku), 108*c*, 1020
ondulante. *Véase Brucella* spp., infecciones por
Q, aguda, 1304*c*, 1311-1312
características clínicas, 116, 1787
consideraciones generales, 1311
crónica, 1312
diagnóstico, 1312
epidemiología, 1304*c*, 1311
etiología, 1304*c*, 1311
prevención, 1313
síndrome de fatiga posterior a, 1312
tratamiento, 933, 1312-1313
vacunación, 1313
Quintana (de las trincheras), 1211-1212, 1211*c*
recurrente, 1295
consideraciones generales, 1295
diagnóstico, 1296-1297, 1297*f*
diagnóstico diferencial, 1297
epidemiología, 1295-1296
etiología, 1295, 1295*c*, 1296*f*
manifestaciones clínicas, 104, 108*c*, 1020, 1296
patogenia, 1296
piojos, 1295
prevención, 1298
pronóstico, 1298
tratamiento, 1297-1298, 1297*f*
reumática
complicaciones cardiovasculares,
antitrombóticos, 3084*c*
aspectos globales, 1081, 1082*f*, 1764, 2541, 3399
diagnóstico, 2542, 2542*f*, 2543*c*
disfunción del nódulo SA, 1723*c*, 1724
ecocardiografía, 2542, 2542*f*, 2543*c*, 2545
estenosis mitral, 246, 1814, 2542, 2545v. *Véase también* Estenosis mitral
insuficiencia cardiaca, 2544
patogenia, 2541*f*, 2542
pericarditis, 1845
valvulopatía aórtica, 1803
consideraciones genéticas, 2542
consideraciones globales, 1802, 1802*f*, 2541
diagnóstico, 2543, 2544*c*
epidemiología, 2541, 2541*f*
etiología, 108*c*
infección por estreptococos del grupo A, 215, 2543
inmunopatología, 2473*c*, 2511, 2542
manifestaciones clínicas, 108*c*, 2542
corea, 2543, 2544
eritema marginal, 106, 108*c*, 342, 2543
fiebre, 2543
nódulos, 2543
participación conjunta, 943, 2542
patogenia, 2541*f*, 2542
prevención, 2545, 2545*c*
pronóstico, 2544-2545
tratamiento, 2542, 2543
sennetsu, 1309
tetrapléjica, 3182
tifoidea. *Véase* Fiebre entérica (tifoidea)
trincheras, 1211-1212, 1211*c*
Valle de Rift
epidemiología, 881, 906, 908*f*, 1507
vacunas, 1508
virus, 1494*c*
Fiebre. *Véase* Infección por el virus del dengue
de 5 días. *Véase* Fiebre de las trincheras
de Haverhill (fiebre por mordedura de rata), 109*c*, 1020
de humidifacación, 1970*c*
de patos, 1970*c*
exantemática de la Isla Flinders, 1307
exantemática israelí, 1307
exantemática japonesa, 1307
exantemática transmitida por garrapata, 1307
hemorrágica, con síndrome renal, 1506-1507
viral. *Véase* Fiebres hemorrágicas virales
periódica por hiperinmunoglobulinemia, síndrome (HIDS), 2611*c*, 2613
por emanaciones de metales, 1981
Fiebre Mediterránea familiar, **2610**
actividad del inflamasoma, 2458*c*
consideraciones genéticas, 2611, 2611*c*
diagnóstico, 2612
diferencial, 2612
intervenciones tempranas, 3374*c*
manifestaciones clínicas, 2611-2612, 2611*c*
amiloidosis, 807, 2146, 2612
artritis, 2611-2612
ataques agudos, 2611-2612
cutánea, 2612
dolor abdominal, 83, 84*c*, 2611-2612
duración/patrón de la fiebre, 104, 2611
pruebas genéticas, 2612, 3374*c*
tratamiento, 122, 2611*c*, 2612
Fiebre recurrente, síndromes hereditarios
consideraciones genéticas, 2611*c*
fiebre familiar del Mediterráneo. *Véase* Fiebre familiar del Mediterráneo
manifestaciones clínicas, 2611*c*
síndrome, de fiebre periódica por hiperinmunoglobulinemia D, 2613
de Muckle-Wells. *Véase* Muckle-Wells, síndrome (MWS)
familiar autoinflamatorio al frío, 2458*c*, 2613
periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, 2612-2613
tratamiento, 2611*c*
FIHP (hiperparatiroidismo aislado familiar no sindromático), 2751
Filadelfia, cromosoma
CML, 454, 454*f*, 748, 749*f*, 751, 751*c*
respuesta al fármaco y, 432*c*, 433
Filagrina, 330, 375
Filoquinonas, 2317. *Véase también* Vitamina K
Filovirus
consideraciones globales, 881
estructuras, 1327*f*, 1509
expresión genética y replicación, 1328
genoma, 1509
taxonomía, 1509*f*
Filovirus, infecciones, 1509-1513, 1511*f*, 1512*f*. *Véanse también* Virus de ébola, enfermedad; Virus de Marburg, enfermedad
Financiero, abuso, 3437*c*
Finasterida
alopecia androgénica, 341*c*
hirsutismo, 2802
prevención del cáncer de próstata, 446, 624
Fingolimod, 3196, 3196*c*, 3198
Finkelstein, signo/prueba, 2619, 2647
FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia), 3367
Fisher, síndrome, 192
Física(s), actividad. *Véase* Ejercicio/actividad física
para los estadounidenses, pautas de actividad, 11, 12*c*
restricciones, en delirio, 58, 151
Físico, abuso, 3436*c*
examen
habilidades clínicas, 1-2
pruebas de detección, 22-23, 25*c*
Fisiología de ventrículo único, 1837-1838, 1840*f*
Fisostigmina
envenenamiento de hongos/plantas, 3309*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
sobredosis de alcaloides de belladona, 3308*c*
sobredosis de anticolinérgicos, 2074, 3303, 3308*c*
Fístula(s). *Véase también* Fístula arteriovenosa
anal, 1245, 2290
carotideocavernosas, 190
pancreaticopleural, 2442*f*
vesiculares, 2428
Fístula traqueoesofágica, 567
Fisura anal, 2290
Fitz-Hugh-Curtis, síndrome (perihepatitis), 985, 1319
Fitzpatrick, tipos de piel, 373, 373*c*
FKBP10, mutaciones del gen, 2971*c*, 2972
Flacidez, 135
FLAIR. *Véase* MRI con inversión-recuperación con atenuación de líquidos (FLAIR)
Flagelos
bacterias, 868, 868*f*, 872
P. aeruginosa, 1167*c*
Flatulencia, 2277
Flavivirus
consideraciones globales, 881
estructura, 1327*f*
expresión genética y replicación, 1328

Biblioteca Médica Virtual

infecciones
distribución geográfica, 1496-1497*c*
encefalitis, 994, 1500-1501
enfermedades clínicas, 1491-1492*c*
fiebre viral hemorrágica, 1508-1509, 3391
reservas y vectores, 1490, 1491-1492*c*, 1495
Flavoenzimas, 2310
Flavonoides, 2314
FLCN, mutaciones del gen, 616, 616*c*
Flebectasia en corona, 1931
Flebotomía
eritrocitosis, 666
hemocromatosis, 2981
hemoglobinopatías, 695
policitemia, 393, 735
porfiria cutánea tardía, 2994
Flebectomía por punción, 1933
Flebótomo (tábano)
enfermedad, de Carrión, 1213
por virus, Coclé, 1504
de Punta Toro, 1504
Toscana, 1504
infección por Leishmania, 1594, 1595*c*
pénfigo foliáceo, 357
Flebovirus, 1490, 1494-1495*c*
infecciones por
fiebre, de la mosca de la arena, 1494-1495*c*, 1504
del Valle del Rift. *Véase* Fiebre del valle del Rift
severa con síndrome de trombocitopenia, 1508
virus Puntatoro, 1494*c*, 1504
virus Toscana, 992
deficiencia de. *Véase* Hipofosfatemia
exceso de. *Véase* Hiperfosfatemia
organicos, ésteres de, 295
hipercalcemia, 663, 2935*c*, 2936
homeostasis de, 2095
ingesta diaria recomendada de, 2306*c*
metabolismo de, 2912-2913
nivel superior de consumo tolerable de, 2318*c*
toxicidad de, 2318*c*
transporte por túbulos renales, 2091*f*, 2094
Flecainida
acciones, 1721*c*
arritmias, 1738*c*
ventriculares, 1753
dosis, 1738*c*
efectos secundarios, 1738*c*, 1749
farmacología, 1738*c*
fibrilación auricular, 1749
metabolismo, 421*c*
taquicardia, auricular focal, 1736
auriculoventricular por reentrada nodal, 1739
Flibanserina, 2823
FLI-EWSR1, mutaciones del gen, 454*c*
FLIP, 471
Floxuridina, 2367
FLT3, mutaciones del gen, 453*c*
FLT3-ITD, mutaciones del gen, 741, 742, 742*c*, 746
FLT3-KTD, mutación del gen, 742*c*
Flucitosina
acciones, 1518
efectos adversos, 398, 1518
endocarditis por *Candida*, 929
endoftalmitis por *Candida*, 1531
indicaciones, 1517-1518
infecciones por *Cryptococcus*, 1007
meningitis criptocócicas, 1444, 1518, 1528
Flucloxacilina, 928*c*, 1052, 2367
Fluconazol
efectos secundarios, 1517, 1558*c*
embarazo y lactancia, 1558*c*
indicaciones, 1516-1517
infecciones, *Blastomyces*, 1525, 1526*c*
Candida, 216
absceso hepático, 957
aftas, 505
diseminadas, 1532*c*
endocarditis, 1531
esofagitis, 1531*c*, 2218
vías urinarias, 976
vulvovaginal, 982*c*, 983, 1518, 1531*c*
Coccidioides, 1007, 1523
Cryptococcus, 1007, 1444, 1528
Malassezia, 1545
interacciones farmacológicas, 421*c*, 1558*c*, 2418, 2866
leishmaniasis cutánea, 1599
neutropenia febril, 509
uso profiláctico
infecciones, *Candida*, 1532
Cryptococcus, 1528
micóticas, 1517
VIH, 1432*c*
receptores de trasplante, 820, 820*c*
ventajas, 1516
Fludarabina
acciones, 491
efectos secundarios, 489*c*, 491, 501, 506, 520, 653*c*
leucemia linfocítica crónica, 768
macroglobulinemia de Waldenström, 802
preparación para HSCT, 818
Fludrocortisona
hipotensión ortostática, 127, 3131, 3166
insuficiencia suprarrenal, 2737
SIADH, 2691
síncope, 125
síndrome de taquicardia postural ortostática, 1736
Fludrocortisona, prueba de supresión, 2729
Flufenazina, 3276*c*
Fluido extracelular, 295, 2326
Flujo, límite, pulmón, 1947
Flumazenilo, 3286
Flunarizina, 3103, 3103*c*, 3107, 3123
Flunitrazepam, 3310
Fluorido
deficiencia, 2318*c*
funciones, 2319
ingesta recomendada, 2306*c*
niveles de ingesta superiores a los tolerables, 2318*c*
toxicidad, 308, 2318*c*, 2319
5-fluorouracilo (5-FU)
acciones, 491
cáncer, cabeza y cuello, 534-536
colorrectal, 577-578
gástrico, 569
mama, 561
vejiga, 622
carcinoma de células basales, 532
efectos adversos, 376*c*, 488*c*, 491
cardiotoxicidad, 1789
cutáneos, 346, 365
diarrea, 501
encefalopatía, 2082*c*
gastrointestinales, 521
náusea y vómito, 501
neurológicos, 653*c*
trastornos de las uñas, 365
gastrinoma, 2749
insulinoma, 2749
interacciones farmacológicas, 488*c*
metabolismo de pirimidina, 3003
pNET, 614
respuesta en variaciones genéticas, 432
tiempo de administración, 3514
Fluorocitosina, 3003
Fluorodesoxiuridina, 3003
Fluoroquinolonas
absorción, 1276
acciones, 1044, 1054
durante el embarazo y lactancia, 1047*c*
efectos adversos, 1048*c*, 1054, 1276
onicólisis, 365
fotosensibilidad, 364, 376*c*
indicaciones, 1054, 1131
infección(es), anaerobias bacterianas, 1235
bacterianas gramnegativas, 1135*c*
C. trachomatis, 1322
Enterobacter, 1156
M. pneumoniae, 1315
mordeduras, 1021
interacciones farmacológicas, 1049*c*
profiláctica, 1056*c*
resistencia
bacterias anaerobias, 1235
bacterias gramnegativas, 1149
Campylobacter, 1186
detección, 912, 3497
E. coli, 1151
Klebsiella, 1155
mecanismos, 1054
micobacterias, 1276
Proteus, 1156
Shigella, 1182
V. cholera, 1189-1190
TB, 1276
resistente a isoniazida, 1254
Fluorosis, 2319
Fluoxetina
cataplejía, 172
depresión, 57, 441, 3264*c*, 3270
dolor, 72
efectos secundarios, 3264*c*, 3270
farmacología, 3270
interacción farmacológica, 421*c*, 425*c*, 426, 432
metabolismo, 421*c*, 432
trastorno, de pánico, 3263
obsesivo-compulsivo, 3268
Fluoximesterona, 492, 2782
Flurazepam, 3266*c*, 3310*c*
Flutamida, 492, 630, 2370*c*, 2802
Flúter ventricular, 1750. *Véase también* Taquicardia ventricular
Fluvastatina, 2899*c*
Fluvoxaminc, 431*c*, 3264*c*, 3268
FMR1/2, mutaciones del gen, 2797, 3257, 3475
fMRI. *Véase* Imagen por resonancia magnética funcional
Fobia social, 3265, 3266
Fóbicos, trastornos, 3265
Focal(es), convulsiones, 3050-3051, 3095
sensitivas focales, 142-143
glomeruloesclerosis segmentaria
biopsia renal, 2143
consideraciones genéticas, 2132
manifestaciones clínicas, 2135*c*, 2143
patogenia, 2142-2143, 2143*f*, 2143*c*
relacionada con VIH, 2149
tratamiento, 2143
Fogo salvagem, 357
Folato, 699
absorción, 699
alimentario, 699
cobalamina, 700
deficiencia. *Véase* Deficiencia de folato
estructura, 2311*f*
funciones, 700, 700*c*, 701*f*, 2311*f*

Biblioteca Médica Virtual

requerimientos/ingesta recomendada, 699, 2305*c*
sérico, 707
sistema de análisis de efectos, 3517
suplementos. *Véase* Suplementos de folato
transporte en sangre, 700
Folato, deficiencia de. *Véase también* Anemia megaloblástica
anemia, 392
biopsia de la mucosa del intestino delgado, 2251*c*
causas, 705-706, 705*c*
datos hematológicos, 702-703
defectos del tubo neural, 702
diagnóstico, 707
durante el embarazo, 702, 706, 1652
manifestaciones clínicas, 700-702, 2310*c*
neuropatía óptica, 185
profilaxis, 708
recién nacido prematuro, 706
tratamiento, 707-708
síntesis, antagonistas, 1043*c*, 1044, 1044*f*
suplementos
durante el embarazo, 702, 708, 3442
esprúe tropical, 2254
hemoglobinuria nocturna paroxística, 721
profiláctico, 708
profilaxis para la toxicidad del metotrexato, 2577
recién nacidos y niños, 708
talasemia, 696
FOLFIRI, régimen, 577
FOLFIRINOX, régimen, 595*c*
FOLFOX, régimen, 577
Fólico, ácido, 699. *Véase también* Folato
Folicular(es), células dendríticas, 1410
linfoma, 776
clasificación, 776
consideraciones genéticas, 454*c*, 772, 773*c*, 776
diagnóstico, 766*c*, 776, 776*f*
diferencial, 776
inmunofenotipo, 784*c*
manifestaciones clínicas, 776
pronóstico, 777
transformación histológica, 777
tratamiento, 776-777
sarcoma, de células dendítricas, 792
taponamiento, 361, 361*f*
Foliculitis, 342
agua caliente de tinas, 111*c*, 1171
Candida, 1530
descalvante, 341, 341*c*
eosinófila, 342
etiología, 934, 935*c*
infección por VIH, 1442
Malassezia, 1545
manifestaciones clínicas, 326*c*, 328*f*
Foliculitis por agua caliente de tinas, 111*c*, 114, 342, 934, 1171
Folículo(s)
Graaf, 2789*f*
ovárico, 2788-2789, 2788*f*, 2789*f*
Foliculoestimulante, hormona (FSH)
acciones, 2663
deficiencia, 2667*c*
desarrollo, de la pubertad en varones, 2770
del folículo ovárico, 2788-2789, 2788*f*
espermatogénesis, 2772
expresión y regulación, 2660*c*
GnRH, 2659
mujeres, cambios en los niveles relacionados con la edad, 2789-2790, 2790*f*
perimenopausia, 2803, 2803*f*
receptor, 2656*c*, 2772, 3359
regulación del ciclo menstrual, 2791-2792, 2791*f*, 2792*f*
secreción, 2663
síntesis, 2663
tratamiento, 2782, 2797
valoración de laboratorio, 2666*c*, 2773
Folínico, ácido
cáncer pancreático, 595*c*
deficiencia de folato, 708
profilaxis para la toxicidad del metotrexato, 2577
Folistatina, 2657
Fomepizol, 319, 2074
Fómites, 1381
Fomivirsén, 1341
Fondaparinux, 851
acciones, 848*f*, 851
anticoagulación en trombocitopenia inducida por heparina, 825
efectos secundarios, 851
farmacología, 851
frente a heparina de bajo peso molecular, 851*c*
infarto del miocardio, 1870*c*, 1871
profilaxis de VTE, 1916*c*, 3451
síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 2527
tratamiento de DVT/PE, 1914, 1914*c*
Fonémica, parafasia, 158
Fónica, 3147
Fonsecaea, 1543
Fontan, procedimiento, 1837-1838, 1840*f*
Forbes, síndrome (GSD tipo IIIa), 3011*c*
Forchheimer, manchas de, 106
Fordyce, manchas de, 106, 223*c*
Formación Rouleaux, 380, 381*f*
Formaldehído, exposición, 331, 1981*c*
Formoterol, 1996
Fórmula de Hakki, medición de área valvular, 1712
Fórmulas reforzadoras inmunitarias, nutrición entérica, 2327
Fort Sherman, virus, 1492*c*
Fosamprenavir, 1460*f*
Foscarnet
acciones, 996, 1342
efectos secundarios
hipopotasemia, 305
nefrotoxicidad, 996, 1342, 1365, 2103
trastornos electrolíticos, 1342, 1365
encefalitis viral, 996
infección(es), por CMV, 1034, 1335*c*, 1342, 1365, 3179
por HHV-6, 1034, 1342
por HSV, 1342, 1352*c*, 1353
profilaxis para CMV en infección por VIH, 1432*c*
FOSB, gen, 3475
Fosfatasa alcalina (ALP)
absceso hepático, 957
enfermedad de Paget, 2960, 2961-2962
paciente ictérico, 279
valoración de la función hepática, 2338, 2339*f*, 2341*c*
Fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (TNSALP), 2964
Fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), 2906
Fosfato, nefropatía aguda por, 2160
Fosfatonina, producción ectópica de, 663*c*, 665
Fosfodiesterasa tipo 5, inhibidores del
acciones de, 2816, 2817*f*, 2818*f*
características de, 2820*c*
contraindicación a 2820*c*
efectos adversos de 2820*c*
disfunción eréctil, 2816, 2820*c*
edema pulmonar de altura, 3336
fenómeno de Raynaud, 1929
hipertensión arterial pulmonar, 1940, 1941*c*, 1941*c*
interacción(es), con nitratos, 2820
farmacológicas de
nitratos, 427, 1869, 1877
tamsulosina, 631
síntomas del extracto urinario inferior, 631, 2833
Fosfofructocinasa (PFK), deficiencia de (glucógeno tipo VII o enfermedad de Tauri), 713*c*, 3011*c*, 3250
Fosfoglicerato, cinasa, deficiencia de, 709*c*, 713*c*, 3011*c*, 3250
deficiencia de mutasa de (tipo X GSD), 3011*c*
deshidrogenasa, deficiencia de, 3016*c*
Fosfolipasa A2, 105, 373
Fosfolípidos en fase hexagonal, pruebas, 838
Fosfolípidos, 2526. *Véase también* Antifosfolípidos anticuerpos
Fosfolípidos, proteína de transferencia de (PLTP), 2891
Fosfomicina
acciones, 1042, 1043*c*, 1055
efectos secundarios, 1048*c*, 1055
indicaciones, 1051*c*, 1055
infecciones, de vías urinarias, 973, 974*c*, 1093*c*, 1151
por *A. baumannii*, 1161, 1161*c*
por *Citrobacter*, 1157
resistencia, 1043*c*, 1055, 1058*c*
Fosforilación de las histonas, 3471
Fosforilación oxidativa, 3250
Fosforilasa cinasa, deficiencia de (glucogenosis tipo IX), 2094*c*, 3012*c*, 3012
Fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPP), 2999*c*
Fosgeno, 1977, 1981*c*
Foster Kennedy, síndrome, 198
Fotoalergia, 376, 376*c*
Fotodinámica, reacción, 377
carcinoma de células basales, 531
Fotoenvejecimiento, 374
Fotoinmunología, 375
Fotones, 482
Fotoparche, prueba, 377
Fotoproductos, 372
Fotoprotección, 377-378, 378*c*. *Véase también* Protector solar
Fotoquimioterapia, 378
Fotoquimioterapia mediante psoralenos con luz UV-A (PUVA), 376
acciones de, 378
dermatitis atópica, 340*c*
efectos adversos de, 334
linfoma cutáneo de linfocitos T, 378
morfea, 362
psoriasis, 334, 340*c*, 378
vitiligo, 344*c*, 378
Fotorreceptores, 177
Fotosensibilidad, enfermedades por, 375
clasificación de, 376*c*
diagnóstico de, 375, 378*f*
erupciones de, 364
exantema polimorfo solar, 351, 375-376
fármacos, 378*f*
inducido por medicamentos, 364-365, 367*f*
porfirias. *Véase* Porfiria(s)
tratamiento de, 377
Fotosensibilizador, 375, 376
Fototerapia. *Véase también* PUVA, fotoquimioterapia
acciones de, 378
artritis psoriásica, 2573
dermatitis atópica, 340*c*

Biblioteca Médica Virtual

efectos adversos de, 378
ictericia neonatal, 2343
morfea, 362
pitiriasis rosada, 334
psoriasis, 334, 339, 340*c*
trastorno por ritmo de sueño y vigilia no de 24 h, 175
tratamiento del cáncer, 483
vitiligo, 341*c*, 344*c*
Fototóxicas, reacciones, 364
Fototoxicidad, 364, 377. *Véase también* Enfermedades de fotosensibilidad
Fototoxicosis, 376
Fournier, gangrena, 937, 1233
Fóvea, 177
Foveación, 177
Foville, síndrome, 190
FOXC3, mutaciones del gen, 1933
FOXO3A, 3416-3417
FOXP3, 2497, 2512, 2534, 2759
FOXP3, mutaciones del gen, 2759, 3476
Fracción de eyección, 1659
Fracción indirecta, 2338
Fractalquin, 2462*c*
Fractura(s)
atípica del fémur, 2955
cadera. *Véase* Cadera(s), fractura
Colles, 2943*f*
cráneo, 3184
hiponatremia, 300
hueso temporal, 203
Lisfranc, 2642
muñeca, 2943
osteogénesis imperfecta, 2971-2972
osteopatía de Paget, 2960-2961
osteoporótica. *Véase* Osteoporosis, fracturas
pélvica, 2943
relacionada con IBD, 2269
valoración de riesgos, 2806, 2947-2948, 2949*f*, 2950-2951
vertebrales. *Véase* Fracturas vertebrales
Fractura torácica, 2943. *Véase también* Fracturas vertebrales
Fracturas vertebrales
deficiencia de estrógenos y, 2946
detección, 2948, 2949*c*
diagnóstico de, 2943, 2943*f*, 2948
dolor en, 96, 2950
epidemiología de, 96, 2943-2944, 2943*f*
prevención de,
bisfosfonatos para, 2953-2955, 2954*f*
raloxifeno para, 2953, 2955*f*
denosumab para, 2956, 2956*f*
teriparatida para, 2957, 2957*f*
tratamiento de, 2950
Fracture Risk Assessment (FRAX), puntuación, 2806, 2947-2948, 2949*f*
Frambesia, 1287*c*, 1288-1289, 1288*f*
Frambesia de cangrejo, 1289
Framework Convention on Tobacco Control (WHO), 3399
Francisella tularensis, 1196, 1198, 1199. *Véase también* Tularemia
Franklin, enfermedad (enfermedad por cadenas pesadas gamma), 803
Frasier, síndrome, 2765
Frataxina, gen, 3157
Fraudulenta, fiebre, 118
FRAX (Fracture Risk Assessment), puntuación, 2806, 2947-2948, 2948*f*
FRC (capacidad funcional residual), 1946, 1949*f*, 1950, 2028
Fremanezumab, 3103
Frémito táctil, 1944
Friedreich, ataxia de, 3157
consideraciones genéticas, 1781*c*, 3043, 3157, 3363*c*
disfunción del nódulo SA, 1723*c*
imágenes, 3157, 3157*f*
manifestaciones clínicas, 3157
tratamiento, 3157
Frío
abscesos, 403
cefalea por, 3107
exposición al, cianosis, 236
urticaria por, 349, 2501
Frío, sensación de, 3341
Froment, signo, 3222
Frontal, síndrome, abúlico, 165
de desinhibición frontal, 165
de la red frontal, 166
del lóbulo frontal, 165-166
Frontotemporal, degeneración lobar (FTLD), 160, 3115, 3116*f*
demencia (FTD), 3115
ALS, 3146
anatomía funcional, 152
bases moleculares, 153*c*
cambios en el comportamiento, 165, 3115, 3115*f*
consideraciones genéticas, 153*c*, 3040, 3115
imágenes, 3115*f*
manifestaciones clínicas, 153, 154, 154*c*, 3115
patogénesis, 153*c*, 164*f*, 3040-3041, 3043, 3115-3116, 3116*f*
patología, 3115, 3116*f*, 3117*f*
priones, 3148
síndromes
corticobasal. *Véase* Síndrome de degeneración corticobasal
enfermedad de Parkinson, 3117
enfermedad de Pick, 3043*f*, 3116, 3117*f*
parálisis supranuclear progresiva. *Véase* Síndrome de parálisis supranuclear progresiva
neuropatología, 3116*f*
tratamiento, 3116
variante, no fluida/agramática, 3115, 3115*f*
semántica, 3115, 3115*f*
Frotis de sangre periférica, análisis, 380
Frovatriptano, 3100, 3101*c*, 3102*c*
Fructosa 1,6-difosfatasa, deficiencia, 3010*f*, 3012*c*, 3015
Fructosa, 3009
Fructosa, intolerancia hereditaria, 3012*c*
Fructosa, trastornos del metabolismo, 3010*f*, 3012*c*, 3015
Fructosuria, 3012*c*
Fructosuria esencial, 3012*c*, 3015
FS (estado Funcional), puntuación, 3195*c*
FSH. *Véase* Hormona foliculoestimulante (FSH)
FSHD (distrofia muscular fascioescapulohumeral), 3240, 3242*f*, 3248-3249
FSHβ, mutaciones del gen, 2772, 2777, 2777*c*
Ftalocianinas, 483
FTC (emtricitabina), 1454*c*, 1459*f*
FTD. *Véase* Demencia frontotemporal (FTD)
FTLD (degeneración lobar frontotemporal), 160, 3115, 3116*f*
5-FU. *Véase* 5-Fluorouracilo (5-FU)
Fucosidosis, 3005*c*
Fuerza(s) de Starling, 296
pruebas de, 3028
Fuga capilar, síndrome, 1653, 3441
Fulvestrant, 564*c*, 565
Fumagilina, 1559*c*, 1563
Fumar cigarros. *Véase* Tabaquismo
Fumar, dejar de, 3294
arteriopatía periférica, 1924
cuidados preventivos, 12
después de diagnóstico de cáncer de pulmón, 537
EPOC, 1991, 1996
etapas, 444
farmacoterapia, 537, 1996
intervención del médico, 3294-3295, 3294*c*
preoperatorio, 3450*c*
probabilidad de éxito, 444, 3294
promedio estimado en la esperanza de vida, 24*c*
tendencias globales, 1665, 3399
tratamiento para cardiopatía isquémica, 1859
tromboangitis obliterante, 1926
Fumarato reductasa, 1568
Fundación Clinton para VIH/sida, iniciativa, 3395
Función, respiratoria
alteraciones de. *Véase* Trastornos respiratorios
durante el sueño, 169
heterogeneidad entre ventilación y perfusión, 1948, 1949*f*
intercambio gaseoso, 1948
propiedades relacionadas, con el flujo de, 1946-1947, 1947*f*, 2028, 2028*f*
con el volumen, 1945-1946, 1946*f*, 2028
suficiencia de la ventilación, 1948
trabajo respiratorio, 1947, 1948
sensitiva, exploración de la, 3029
sudomotora, 3162, 3162*c*, 3207
visual, valoración de
agudeza visual, 178, 178*f*
campos visuales, 180-181, 180*f*, 3027
estado de refracción, 178
estereopsia, 179
movimientos y alineación oculares, 179
pupilas, 178-179, 179*f*
visión cromática, 179-180
Funcional, capacidad, residual (FRC), 1946, 1949*f*, 1950, 2028
estado, 3449*c*
puntuación, 3195*c*
genómica, 3348, 3351
MRI, 67*f*, 3525-3526, 3525*f*
síndrome somático, 286
FUO. *Véase* Fiebre de origen desconocido (FUO)
Furazolidona, 1559*c*, 1563, 2232
Furosemida
ascitis, 284, 2412
disnea, 230
edema pulmonar, 55, 2057
efectos secundarios, 118, 322, 348, 364, 376*c*, 824*c*
hipercalcemia por cáncer, 663
hipertensión, 1902*c*
insuficiencia cardiaca, 1773*c*, 1881
lesión renal aguda, 2110
nefropatía por ácido úrico, 3001
SIADH, 302, 664
Furunculosis, 211, 335
FUS, mutaciones del gen, 3043, 3115, 3116*f*
Fusobacterium, 1228
infecciones por. *Véase también* Infecciones bacterianas anaeróbicas, mixtas
abscesos, periamigdalinos, 215
pulmonares, 919
artritis infecciosa, 1233
faringitis, 214
herida por mordedura de, perro, 1019
personas, 1020
pacientes con cáncer, 506
síndrome/enfermedad de Lemierre. *Véase* Síndrome/enfermedad de Lemierre
tratamiento, 215

Biblioteca Médica Virtual

FUS, proteína, 153*c*
FUS/TLS, gen, 3144*c*, 3146
Fusarium, 1544
Fusídico, ácido, 946*c*, 947*c*
Fusiforme, aneurisma, 1917
Fusión espinal, 97, 98
Fútil, atención, 60, 2030
FVC (capacidad vital forzada), 1949*f*, 1951
FXN, mutaciones del gen, 1781*c*

G

G, hepatitis, virus, infección, 1438
G, proteínas, 1892, 2655, 2655*f*, 2656*f*, 3284
  α, 2655-2656, 2656*f*
  receptores acoplados (GPCR), 194
    efectores y vías, 2653, 2653*c*, 2655*f*
    mutaciones, 2650, 2655-2656, 2656*c*
G20210A, 843
G20210A, mutación, 843
G6PD, deficiencia. *Véase* Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia
GABA (ácido γ-aminobutírico), 167, 168*f*, 3016*c*, 3278
GABA, receptor de (ácido γ-aminobutírico), anticuerpos contra, 669*c*, 671, 994
Gabapentina
  cefalea nueva diaria y persistente, 89
  dolor, 69*c*, 72, 3199
  efectos adversos, 53, 2844, 3062*c*, 3213*c*
  epilepsia, 3062*c*, 3064
  farmacología, 3062*c*
  fibromialgia, 2638
  neuropatía, 53, 3213*c*
  prevención, de cefalea en racimos, 3105*c*
    de SUNCT/SUNA, 3106
  síndrome de piernas inquietas, 174
  síntomas, menopáusicos, 2806
    paroxísticos en MS, 3200
  sobredosis/intoxicación, 3310*c*
  tos, 232
  trastornos de ansiedad, 3265
GAD1, mutaciones del gen, 3260
GAD65 (glutamato descarboxilasa), 2473*c*
Gadolinio, medio de contraste, 364, 1691, 2119, 3034. *Véase también* Medios de contraste
Gag/*gag*, 1329, 1389, 1390*f*, 1395, 1398*f*
Gaisböck, síndrome, 393, 734
Galactocinasa, deficiencia, 3010*f*, 3012*c*, 3015
Galactomano, prueba, 1516, 1535
Galactorrea, 2675-2676
Galactosa, 3010
  trastornos del metabolismo, 3010*f*, 3012*c*, 3014-3015
Galactosemia, 3012*c*, 3014
Galantamina, 157, 3111, 3290
Galcanezumab, 3103
Galidesivir, 1514
Galio, nitrato de, 314, 653*c*, 2936
Gallavardin, efecto, 241, 243, 1674, 1805
GALNT3, mutaciones del gen, 2915
GALT (tejido linfoide relacionado con el intestino), 1406, 1410
Gamma, bisturí de rayos, 2672, 3168
  cadenas pesadas, enfermedad (enfermedad de Franklin), 803
Gammagrafía
  enfermedad pulmonar, 1952
  feocromocitoma, 2741*c*
  fiebre de origen desconocido, 119-120
  suprarrenal, 1898
  tiroidea, 2698
Ganciclovir
  acciones, 995, 1328, 1341
  efectos secundarios, 995-996, 1341, 3056*c*
  encefalitis viral, 995
  farmacología, 1341
  infección por CMV, 1364
    profilaxis, 1341
    receptor de trasplante, 820*c*, 1034, 1037, 1038, 1039, 1381
    tratamiento, 1341, 3179
  resistencia, 1341
Gan Gan, virus, 1493*c*, 1497
Gefitinib
  acciones y objetivos, 493, 494*c*
  efectos secundarios, 493, 494*c*, 521
  interacciones farmacológicas, 516
  cáncer de cabeza y cuello, 536
  cáncer pulmonar, 464, 551, 551*c*
  resistencia, 499
Gegenhalten (paratonía), 135
Ganglio linfático
  escaleno, 412
  retroperitoneal, disección de, 633
  supraclavicular, 412
Gangliocitomas, 2673
Gangliogliomas, 647
Ganglionopatía de la raíz dorsal, 673, 3215
Gangliósidos GM, 2473*c*
Gangosa, 1289
Gangrena
  bacterias anaerobias, 1233
  cálculos biliares, 2428
  estreptocócica hemolítica. *Véase* Fascitis necrosante
  Fournier, 937
  gas. *Véase* Mionecrosis clostridial (gangrena gaseosa)
  gaseosa. *Véase* Mionecrosis clostridial (gangrena gaseosa)
GAPD (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa), deficiencia, 713*c*
Gardner, síndrome
  adenomas del intestino delgado, 570
  consideraciones genéticas, 645*c*
  distribución de pólipos y características, 573*c*
  manifestaciones clínicas, 349, 573*c*, 645*c*
  manifestaciones cutáneas, 349
Gardener, pupilas de, 179
Gardner-Diamond, síndrome, 354
Gardnerella vaginalis, 3388. *Véase también* Vaginosis bacteriana
Garrapata(s)
  africana, fiebre por, 1304*c*, 1307
  Amblyomma spp., 1302, 1305
  blanda, 3325. *Véase también* Garrapatas
  características de mordedura de, 3325
  enfermedades transmitidas por,
    anaplasmosis granulocitotrópica humana, 1302, 1304*c*, 1309*f*, 1310, 1591
    borreliosis de Lyme. *Véase* Lyme, borreliosis de (enfermedad de Lyme)
    ehrlichiosis, 1304*c*, 1309-1310
    encefalitis, 1492*c*, 1501
    enfermedad exantematosa vinculada con garrapatas del sur, 106, 108*c*, 1302
    fiebre de garrapatas del Colorado, 1491*c*, 1504-1505
    fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *Véase* Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)
    granuloma, 3325
    infecciones por *Babesia*. *Véase Babesia* spp., infecciones por
    linfadenopatía inducida por garrapatas, 1304*c*
    parálisis por garrapata, 1107, 3325
    tularemia. *Véase* Tularemia
  Ixodes. *Véase Ixodes* spp., garrapatas
  Ornithodoros spp., 1295-1296, 1296*f*
  profilaxis para enfermedad de Lyme después de una mordedura de, 1303, 3326
  remoción de, 3326
Garrapata de Colorado, fiebre por, virus, 1491*c*, 1504-1505
Garrapata de venado. *Véase Ixodes* sp. garrapatas
Garrapata *ixodes* (duras), 3325
Garrapatas duros (ixodidae), 3325. *Véase también* Garrapata(s)
Gas inerte, dilución, 1950
GAS, infecciones. *Véase* Estreptococos del grupo A (GAS), infecciones
Gaseoso, intercambio
  difusión de oxígeno y dióxido de carbono, 1948
  EPOC, 1992
  fisiología, 1948
  heterogeneidad entre ventilación y perfusión, 1948, 1949*f*
  medición, 1951
Gases de efecto invernadero, 901, 901*f*, 901*c*, 902*f*
Gases intestinales, 282, 2277
Gasto energético, en reposo (REE), 2303
  total (TEE), 2324
Gastrectomía
  adenocarcinoma gástrico, 569
  complicaciones, 2237-2238
  después de deficiencia de cobalamina, 704
  enfermedad por úlcera péptica, 2236-2238
  linfoma gástrico, 570
Gastrectomía en manguito laparoscópico, 2849, 2849*f*
Gástrica(s), cirugía con derivación. *Véase* Cirugía bariátrica
  glándulas, 2220, 2220*f*
  salida, obstrucción, 2199, 2201*f*, 2227
  úlceras. *Véase* Enfermedad por úlceras pépticas
    fúndicas, 2196, 2198*f*
  várices, 273
Gástrico, ácido, 960, 2222-2223, 2223*f*, 2437
  adenocarcinoma, 568
    anemia ferropénica, 569
    consideraciones globales, 567-568
    diagnóstico, 569
    epidemiología, 567-568
    etiología, 568-569, 568*c*
      consideraciones genéticas, 568*f*, 1163
    estadificación, 569*c*, 2189*f*
    incidencia, 567-568
    infección por *H. pylori*, 1163-1164, 1163*f*, 2231
    manifestaciones clínicas, 569
    metastásica, 569
    patología, 568, 568*f*
    posgastrectomía, 2238
    tipo difuso, 568
    tipo intestinal, 568
    tratamiento, 569-570
    úlceras, 568
  ectasia vascular del antro, 2555, 2559
  globo, intraluminal, 2850
  vaciado, tardío. *Véase* Gastroparesia
  péptido inhibidor, produción ecópica, 663*c*, 665
  lavado, 318, 3306
  linfoma, 570. *Véase también* Linfoma del tejido suave relacionado con la mucosa (MALT)
  tumores neuroendocrinos (carcinoides), 603. *Véase también* Tumores neuroendocrinos gastrointestinales (GI-NET)
Gastrina, ZES, 2239, 2239*c*

Biblioteca Médica Virtual

Gastrinoma. *Véase también* Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES)
manifestaciones clínicas, 264, 607
MEN 1, 2238-2239, 2747*c*, 2748-2749
pruebas de detección, 2239, 2239*c*, 2748*c*
tratamiento, 267, 608, 2240, 2748-2749
Gastritis, 2241
aguda, 2241, 2241*c*
atrófica multifocal, 2242
autoinmunitaria, 2473*c*
clasificación, 2241, 2241*c*
crónica, 2241-2242, 2241*c*
después de colecistectomía, 2429
dolor abdominal, 84*c*
eosinofílica, 2242-2243
granulomatosa, 2243
halitosis, 225
hemorrágica, 273
linfocítica, 2242
por estrés, 273, 2241
tipo, A, 2242
B, 2242, 2242*f*
tratamiento, 2242
varioliforme, 2242
Gastritis, de cuerpos de Russel, 2243
varioliforme, 2242
Gastroenteritis. *Véase también* Diarrea infecciosa
eosinofílica, 265, 2251, 2251*c*
frente a apendicitis, 2299
relacionada con los alimentos. *Véase* Enfermedad relacionada con los alimentos
Salmonella. *Véase* Infecciones por *Salmonella*, gastroenteritis
viral, 1463
adenovirus, 1379, 1464*f*, 1464*c*, 1467
astrovirus, 1464*f*, 1464*c*, 1468
calicivirus, 1464*f*, 1464*c*. *Véase también* Norovirus (virus de Norwalk), infecciones
consideraciones globales, 1463
diagnóstico, 1464*c*
frente a bacteriana, 1464*c*
manifestaciones clínicas, 1464*c*
picobirnavirus, 1464*f*, 1468
rotavirus. *Véase* Infecciones por rotavirus
sapovirus, 1463, 1464*c*
torovirus, 1464*f*, 1468
tratamiento, 1464*c*
Gastroesofágica, unión, 2211, 2211*f*
Gastroesofágico, enfermedad por reflujo (GERD), 2215
asma, 1960
complicaciones, 2215*f*, 2216-2217. *Véase también* Esófago/metaplasia de Barrett
diagnóstico, 2201-2202, 2203*f*, 2210
diferencial, 257, 2216
epidemiología, 256, 2215
esclerosis sistémica, 2555, 2559
esofagitis eosinofílica, 2217
estudio del paciente, 257-258
fisiopatología, 2215-2216
H. pylori, 1164
manifestaciones clínicas
bucal, 220
disfagia, 252
dolor torácico, 74*c*, 76, 77
esofagitis, 2201-2202, 2215*f*
extraesofágica, 2216
indigestión/acidez, 257, 2209, 2216
náusea y vómito, 254
síntomas de alarma, 257, 257*c*, 2201
tos, 231
mecanismos, 256-257
tratamiento, 258-259, 2217
Gastrointestinal(es), cáncer
anal, 871, 1372
colorrectal. *Véase* Cáncer colorrectal
esofágico. *Véase* Cáncer esofágico
gástrico. *Véase* Adenocarcinoma gástrico
intestino delgado, 570-571
linfoma gástrico, 570. *Véase también* Tejido linfoide relacionado con la mucosa (MALT), linfoma
sarcoma gástrico, 570
endoscopia, 2182. *Véase también* Tipos específicos, Endoscopia de cápsula
acceso abierto, 2207-2208
anemia, 2204
antes de tratamiento con fármacos antitrombóticos, 2189, 2195*c*
detección de cáncer colorrectal. *Véase* Colonoscopia
diarrea, 263, 2206-2207
disfagia, 252, 2203, 2203*f*, 2204*f*
dispepsia, 2201
no ulcerosa, 2203
enfermedad, celiaca. *Véase* Enfermedad celiaca (enteropatía inducida por gluten)
de úlcera péptica, 2228, 2228*f*. *Véase también* Enfermedad de úlcera péptica
esofágica, 2210
equipo, 2182, 2183*f*
esófago de Barrett. *Véase* Esófago/metaplasia de Barrett
estadificación de cáncer, 2189*f*, 2207
GERD, 2201-2202, 2203*f*
hematoquecia, 2207, 2209*f*
hemorragia gastrointestinal. *Véase* Hemorragia gastrointestinal
indicaciones, 2180, 2180*c*
náusea y vómito, 255
obstrucción, biliar, 2189*f*, 2199
de la salida gástrica, 2199, 2201*f*
gastrointestinal, 2198-2199, 2201*f*
pancreatitis, 2207
preparación del paciente, 2207
profilaxis con antibióticos, 2189, 2194*c*
pseudoobstrucción colónica, 2199, 2201*f*
riesgo, 2189-2190
terapéutica. *Véase* Tratamiento endoscópico
tubo digestivo alto, 2183, 2183-2184*f*
urgente, 2190
enfermedad, 2177
clasificación, 2177-2178
consideraciones genéticas, 2178
diabetes mellitus, 2880
embarazo, 3444-3445
estudio del paciente, 2179-2181, 2180*c*. *Véase también* Endoscopia gastrointestinal
grandes alturas, 3336
infecciones en pacientes con cáncer, 505-506
infecciones parasitarias, 1555*c*
lupus eritematoso sistémico, 2520*c*, 2522
manifestaciones clínicas, 2178-2179, 2178*c*
acidez, 2179
ascitis, 282
dolor abdominal, 2178-2179. *Véase también* Dolor abdominal
hábitos intestinales alterados, 2179. *Véanse también* Estreñimiento; Diarrea
hemorragia gastrointestinal, 2179. *Véase también* Hemorragia gastrointestinal
náusea y vómito, 254, 2179. *Véase también* Náusea y vómito
pérdida de peso involuntaria, 270. *Véase también* Pérdida de peso involuntaria
microbioma intestinal, 3384-3385
tratamiento, 2181-2182
viajeros. *Véase* Diarrea del viajero
hemorragia. *Véase* Hemorragia gastrointestinal
motilidad, pruebas de, 255
obstrucción. *Véase* Obstrucción intestinal
pseudobstrucción. *Véase* Pseudobstrucción intestinal
tumores estromales (GIST)
consideraciones genéticas, 464, 654
histopatología, 654
metastásicos, 655
tratamiento
imatinib, 464, 570
quimioterapia dirigida, 493
resección endoscópica, 2192*f*
Gastroparesia
causas, 254
diabetes mellitus, 2880
diagnóstico, 258
dolor abdominal, 257
esclerosis sistémica, 2555
indigestión, 256, 257
náusea y vómito, 254
paciente con ventilación mecánica, 2038
pancreatitis crónica, 2447-2448
tratamiento, 255*c*, 256, 2038
Gastropatía por prolapso, 273
Gastropatía por reflujo biliar, relacionada con la cirugía, 2237-2238
Gastrostomía, sonda de, 253, 2190, 2195*f*
GATA1, mutaciones del gen, 739, 790, 2995
GATA2, deficiencia, 400*c*, 2490, 2490*f*
GATA2, mutaciones del gen, 731, 1933
GATA4, mutaciones del gen, 2766*c*
GATA6, mutaciones del gen, 2858
Gates Foundation, 3391
Gatifloxacina, 1250, 1251, 1255*c*
Gato(s)
ciclo de vida de *T. gondii*, 1609, 1610*f*
enfermedad por arañazo de gato. *Véase* Arañazo de gato, enfermedad
herida por mordedura, **1019**
celulitis, 936
estudio del paciente, 920
infecciones, 1019, 1135
microbiología, 1019
tratamiento, 938*c*, 1020-1021, 1021*c*
profiláctico, 1021-1022
pulgas, 1209, 3330
tenias, 1646-1647
Gaucher, células, 3007
enfermedad, 3007
consideraciones genéticas, 3007, 3125
deficiencia de enzimas, 3005*c*
diagnóstico, 3007
esplenomegalia, 416
manifestaciones clínicas, 3005*c*, 3007
mielofibrosis, 733
miocardiopatía, 1791
tipo, 2, 3008
3, 3008
tratamiento, 3007-3008
GBA, mutaciones del gen, 3007, 3123, 3125
GBD 2010 (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010), 3392
GBS, infecciones. *Véase* Infecciones por *Streptococcus* del grupo B (GBS)
GBS. *Véase* Síndrome de Guillain-Barré (GBS)
GCH1, mutaciones del gen, 3134, 3135*c*
G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), 394*f*, 2461*c*

Biblioteca Médica Virtual

G-CSF, tratamiento de. *Véase* Tratamiento del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)
GDF15, 3483
GDNF (factor neurotrófico derivado de las células gliales), 3049
Gefirina, 2473*c*
Gefitinib
  acciones y objetivos, 493, 494*c*
  cáncer, de cabeza y cuello, 536
    pulmonar, 464, 551, 551*c*
  efectos secundarios, 493, 494*c*, 521
  interacciones farmacológicas, 516
  resistencia, 499
Gegenhalten (paratonía), 135
Gemcitabina
  acciones, 491
  cáncer de mama, 565
  cáncer, pancreático, 595, 595*c*
    pulmón, 550, 550*c*
    vejiga, 621, 622
  colangiocarcinoma, 590
  efectos adversos, 489*c*, 491, 519, 520, 676, 2165
  linfoma periférico de linfocitos T, 779
  resistencia, 3386
  sarcoma de tejido suave, 655
Gemella morbillorum, 1088
Gemfibrozil, 2899*c*, 2902, 2908
Gemifloxacina
  acciones, 1043*c*, 1044
  indicaciones, 1054
  infecciones gonocócicas, 1128
  neumonía extrahospitalaria, 865*c*, 913*c*
  resistencia, 1043*c*, 1058*c*
Gemtuzumab, 519, 522
Gen(es). *Véase también* Genes específicos
  definición, 3349
  deleciones/duplicaciones, 430*c*
  emb B, 1253
  ERCC-6, 3416
  ERCC-8, 3416
  estructura, 3349
  FAN1, mutaciones, 2156, 2162
  fat, 2841
  FLNC, mutaciones, 784
  α-galactosidasa A, mutaciones. *Véase* Enfermedad de Fabry
  GALA, mutaciones, 3007
  IPF1, mutaciones, 3353*c*
  mutaciones. *Véase* Mutación(es)
  regiones regulatorias, 3349, 3350*f*
  selección y segregación durante la meiosis, 3350, 3352*f*
Gen(es), supresores de tumores
    acción de los, 455
    cáncer, de tiroides, 2715
      pulmonar, 539
    definición de, 452-453
    inactivación de, 455
    silenciación epigenética de, en cáncer, 468-469, 468*f*
  van, 1060, 3497
  vanA, 1078
Genealógico, análisis, 3361
  asesoramiento genético, 3365
  enfermedades del DNA, 3479
  historia familiar, 3365
  simbolos estándar para, 3365*f*
  trastornos mendelianos, 3365*f*
Genes, contiguos, síndrome, 3353, 3359
  controlados por reloj (CCG), 3504, 3505*c*
  hox, 682
Génica, conversión, 3355
  expresión
    alteraciones, 468-469, 468*f*, 3415-3416
    células cancerosas, 460
    red, 3517, 3520*f*, 3521*f*
    regulación, epigenética, 3352-3353, 3354*f*
      por factores de transcripción, 3350-3351, 3350*f*, 3353*c*
  horizontal, transferencia, 3492*c*
Generalizada, ansiedad, trastorno, 3263, 3266*c*
  convulsiones, 3051-3052
  epilepsia, con convulsiones febriles, 3053*c*
Género, diferencias, 2823
  disforia, 2836*c*
  expresión, 2836*c*
  falta de conformidad, 2836*c*
  identidad, 2835, 2836*c*
Genética, aplicaciones en la medicina clínica, 3369
  bases de datos/sitios web, 3348*c*
  educación, 3373-3374
  impacto en la práctica médica, 3347
  población, 3365
  privacidad, 3368
Genética de poblaciones, 3365
Genética, Información, Acta de No Discriminación de (GINA), 458, 3368, 3373
Genético(s), asesoramiento, 3373
    aspectos éticos, 3368-3369
    enfermedad mtDNA, 3486
    guías, 3373
    indicaciones, 3373, 3373*c*
    síndromes de cáncer de tipo familiar, 458, 458*f*
  estudios
    acercamiento, 3371-3373, 3372*f*
    aspectos éticos, 3368-3369
    consentimiento informado, 3365, 3373
    detección de programas, 3367
    indicaciones, 3359*c*
    métodos, 3367-3368, 3367*c*, 3371-3373
    presintomáticas, 3372
    pruebas de predisposición, 3372
    relaciones familiares, 3372-3373
    seguimiento después de las pruebas, 3373
    síndromes de cáncer de tipo familiar, 458, 458*f*
  ligamento, 3363-3364, 3367*c*
  trastornos. *Véase también* Trastorno específico
    análisis mutacional, 3367-3368
    antecedentes familiares, 3365-3366
    bases de datos/sitios web, 3348*c*
    complejo, 3363
    diagnóstico, 3347
    prenatal, 3367-3368
  estudio del paciente, 3365, 3368*f*
  expresión variable, 3370
  identificación del gen causante de la enfermedad, 3366-3367, 3367*c*
  inicio en adultos
    antecedentes familiares, 3370-3371, 3371*f*
    intervenciones terapéuticas, 3374-3375, 3374*c*
    patrones de herencia, 3370
    pruebas genéticas, 3371-3373, 3372*f*, 3374*c*. *Véase también* Pruebas genéticas
  ligada al cromosoma X. *Véase* Trastornos ligados al cromosoma X
  ligados al cromosoma Y, 3359, 3361
  mendeliano. *Véase* Trastorno mendeliano
  mtDNA. *Véase* Enfermedad del DNA mitocondrial
  multifactorial, 3347, 3363, 3370
  penetrancia, 3370
  poligénico, 3363, 3364*c*
  transmisión. *Véase* Mutación(es)
trastornos cromosómicos. *Véase* Trastornos/anormalidades cromosómicas
Génico, tratamiento, 3375
  adrenoleucodistrofia, 3377
  amaurosis congénita de Leber, 3378
  anemia drepanocítica, 694, 698
  angiogénesis terapéutica, 3379
  cáncer, 3348*c*, 3378-3379
  complicaciones, 3376, 3376*c*
  deficiencia, de adenosina desaminasa, 3376
    de LPL, 2894, 3377
  degeneración macular, 3378
  enfermedad, de Huntington, 3137
    de Parkinson, 3130
  estrategias, 3375
  hemofilia, 3377-3378
  insuficiencia cardiaca, 1778
  leucemia, 3378
  porfiria aguda intermitente, 2993
  talasemia, 698
  trastornos, de inmunodeficiencia, 404, 2493, 3376-3377
    genéticos, 3375-3377
  vectores virales, 1333-1334, 3376*c*
  vehículos de liberación, 3376*c*
Genisteína, 624
Genital(es), aparato, flora anaeróbica, 1228
    infecciones en
      abscesos, 956
      bacterias anaerobias, 1232
      HSV. *Véase* Infección por virus del herpes simple virus (HSV), genital
      tuberculosis, 1244
      verrugas, 337, 936, 1371-1372, 1372*f*, 1374-1375. *Véase también* Condilomas acuminados (verrugas anogenitales)
  úlcera(s)
    chancroide. *Véase* Chancroide
    diagnóstico, 988-989
    donovanosis. *Véase* Donovanosis
    etiología, 987-988
    HSV. *Véase* Virus de herpes simple (HSV), infecciones, genitales venéreo
    manifestaciones clínicas, 988*c*
    transmisión de VIH, 1400, 1400*f*
    tratamiento, 989, 989*c*
Genoma, 3347, 3492*c*. *Véase también* Genoma humano
  estudios de relación con el, completo (GWAS)
    complejos, 3347, 3364-3365, 3366*f*
    ventajas y limitaciones, 3367*c*
Genoma codificantes y no codificantes, 1325
Genoma de cadena positiva y negativa, 1325
Genómica, 6. *Véase también* Farmacogenómica
  bases de datos/sitios web, 3348*c*
  comparativa, 3348
  enfermedad infecciosa. *Véase* Enfermedades infecciosas, genómicas
  funcional, 3348, 3351
  impacto en la práctica médica, 3347
  impronta. *Véase* Impronta
  medicina, 3347, 3369
  salud global, 3369
  términos, 3492*c*
Genómica comparativa, 3348
Genotipo, 3357
Genotipo-fenotipo, correlación
  anemia drepanocítica, 3517, 3519*f*
  definición, 3357
  enfermedad de Von Hippel-Lindau, 3357
  tipos comunes de enfermedades, 3518*f*
Gentamicina
  acciones, 1042, 1043*c*
  choque séptico, 879*c*
  donovanosis, 1215

Biblioteca Médica Virtual

efectos secundarios, 927, 1053
embarazo y lactancia, 1047*c*
endocarditis, infecciosa, 926-927, 928*c*, 929, 929*c*, 1080
por *Bartonella*, 1211*c*
enfermedad pélvica inflamatoria, 986*c*, 987
fascitis necrosante, 879*c*
fiebre de las trincheras, 1211*c*
indicaciones, 1051*c*, 1053
infección(es), *Brucella*, 1195
Campylobacter, 1186
cutáneas y de tejido suave, 939
L. monocytogenes, 1102
intratimpánica, enfermedad de Ménière, 202
meningitis, 1000*c*, 1002, 1002*c*
neumonía relacionada con el cuidado de la salud, 865*c*, 917*c*
peste, 1204, 1205*c*
profiláctica, 1056*c*
resistencia, 926-927, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1060, 1094
tularemia, 1199
Genu, valgo, 2620, 2627, 2627*f*
varu, 2620, 2627, 2627*f*
Geográfica, lengua, 224*c*, 328*f*
Gerbos, mordeduras, 1020
GERD. *Véase* Enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD)
Geriátrica, atención. *Véanse* Edad; Adultos mayores
Germinal(es), células, tumores de
carcinoma de origen primario desconocido, 659*c*, 661
extragonadales, 661
marcadores tumorales, 441*c*
ováricos, 640
testicular. *Véase* Cáncer testicular
línea, mutaciones, 3354
Germinativa(s), célula(s)
ováricas, 2762, 2788, 2789*f*
primordiales, 2762, 2788, 2788*f*
Germinoma, 663*c*, 2673
Germiston, virus, 1492*c*
Gerstmann, síndrome, 160, 161, 3070*f*
Gestacional, diabetes, insípida, 303, 2685
mellitus, 2826, 2874, 3443
enfermedad trofoblástica, 642
consideraciones globales, 642
factores de riesgo, 642
manifestaciones clínicas, 642-643
síndromes paraneoplásicos, 663*c*
tratamiento, 643
hipertensión, 3441
Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)
enfermedad, 3044, 3149*c*, 3151
Gfi-1, 682
GFR. *Véase* Tasa de filtración glomerular (GFR)
GGCX (γ-carboxilasa), 834
GGTP (Glutamil transpeptidasa γ), 2340, 2400, 2400*c*
GH, mutaciones del gen, 3354
GH. *Véase* Hormona del crecimiento (GH)
GHB (ácido hidroxibutirato γ), 149, 172, 3310*c*
GH-N, gen, 2667
Gianotti-Crosti, síndrome, 2363
Giardia, 1615-1616, 1616*f*
infección, 1615
crónica, 895-896
diagnóstico
análisis de heces, 1617
biopsia de la mucosa del intestino delgado, 2250, 2252*f*
diferencial, 262*c*
pruebas serológicas y moleculares, 262
epidemiología, 261, 962, 1615-1616
manifestaciones clínicas, 261, 262*c*, 265, 1616-1617
patogenia, 1616
prevención, 1617
tratamiento, 1617
furazolidona, 1564
metronidazol, 263, 1617
nitazoxanida, 1566, 1617
quinacrina, 1567
tinidazol, 1568, 1617
viajeros, 962*c*
Giba, 1244
Giba de Hampton, 79, 1912
Giemsa, tiña, 328
Gigantes, células, arteritis de (arteritis temporal), 2583
apoplejía isquémica, 3086
causa de la fiebre de origen desconocido, 118, 122
definición, 2583
diagnóstico, 2584
biopsia de la arteria temporal, 2584
tasa de eritrosedimentación, 87
incidencia y prevalencia, 2583-2584
manifestaciones clínicas, 86, 2583
aneurisma aórtico, 1918
aortitis, 1922
cefalea, 86
dolor bucal, 222
ocular, 184, 184*f*, 192, 2584
patogenia, 1918, 2584
tratamiento, 122, 2584
miocarditis de, 1787
tumores de, 663*c*
Gigantismo. *Véase* Acromegalia
Gilbert, síndrome, 2345
bilirrubina no conjugada, 277
consideraciones genéticas, 278, 2345
diagnóstico, 2338, 2339*f*, 2341*c*, 2344*c*
manifestaciones clínicas, 278, 2345, 2344*c*
Guillain-Barré, síndrome (GBS), 3225
después de diarrea infecciosa, 962*c*
diagnóstico, 3226*c*, 3227-3228, 3229*c*
diferencial, 3228
epidemiología, 3225
eventos antecedentes, 3225-3226
frente a, botulismo, 1107-1108
polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 3230
fisiopatología, 3227
inmunopatogénesis, 2473*c*, 3042, 3226-3227, 3227*c*, 3228*f*
gripe, 1386
manifestaciones clínicas, 3225, 3229*c*
debilidad, 137, 138, 3225
disfunción autónoma, 3164, 3166, 3225
parálisis de nervios craneales, 3172
trastornos del nervio facial, 3170
mononucleosis por CMV, 1363
paraneoplásica, 673
pronóstico, 3230
subtipos, 3226, 3226*f*, 3226*c*
tratamiento, 3228-3230
vacuna contra la gripe, 1387, 3225
variante Miller Fisher, 1107-1108, 3226, 3226*f*, 3226*c*, 3229*c*
GINA (Ley Genetic Information Nondiscrimination), 3368, 3373
Ginecomastia, 2779
definición, 2779
diagnóstico, 2652*c*, 2779-2780, 2780*f*
etiología, 2779
hepatopatía, 279
obesidad, 2842
prevalencia, 2652*c*, 2779
prevención, tratamiento de privación de andrógenos, 2834
riesgo de cáncer de mama, 566
síndrome de Klinefelter, 2762
tratamiento, 2780
GI-NET. *Véase* Tumores neuroendocrinos gastrointestinales (GI-NET)
Gingival, eritema, lineal, 220
fibromatosis, familiar idiopática, 220
hiperplasia, 220
Gingivitis
etiología, 1230
factor de riesgo para neumonía, 910
manifestaciones clínicas, 219
ulcerativa necrosante aguda (angina de Vincent), 214, 216, 219, 221*c*, 1230
Gingivoestomatitis herpética. *Véase* Virus del herpes simple (HSV), infecciones, bucofaciales
Gingko biloba, 3056*c*, 3111
Ginseng, 408*c*
Girata, atrofia, del coroides y la retina, 3017*c*
Gitelman, síndrome
consideraciones genéticas, 306, 2094*c*, 2096, 2916
diagnóstico, 306, 307
diferencial, 321
manifestaciones clínicas, 306, 2096
GIST. *Véase* Tumor estromal gastrointestinal (GIST)
GJB2, mutación del gen, 203
Glándulas salivales
enfermedad(es), 224
relacionada con IgG4, 2608, 2608*c*, 2609*f*
tumores, benignos, 533, 536
malignos, 224, 533, 536
Glanzmann, trombastenia, 827
Glasgow, escala de coma, 2024*c*, 2074, 3183, 3183*c*
Glasgow-Blatchford, calificación, 274, 274*c*
Glatiramero, acetato de, 3196, 3196*c*
Glaucoma
ángulo cerrado agudo, 183, 187
cefalea, 87
fisiopatología, 187-205, 187*f*
manifestaciones clínicas, 187
pérdida visual, 187
tratamiento, 187-188
valoración de campos visuales, 180-181
GLE1, mutaciones del gen, 3146
Gleason, sistema de gradación, cáncer de próstata, 626
Gliadina, 2487
Gliales, células, 3513
factor neurotrófico derivado de las (GDNF), 3049
Glibornurida, 2866*c*
Gliburida, 2866*c*, 3443
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD), deficiencia, 713*c*
Glicina, 2969
anticuerpos contra receptor de, 669*c*, 672, 673, 673*f*
encefalopatía, 3016*c*
N-metiltransferasa, deficiencia, 3016*c*
trastornos del metabolismo, 3016*c*
Glicirrizínico, ácido, 306, 307
Gliclazida, 2866*c*
Glimepirida, 2866, 2866*c*
Glinfáticos, 3041-3042
Glioblastoma(s), 645-646, 646*f*, 3036*f*
Gliomas
cerebral, 3036*f*
consideraciones genéticas, 453*c*, 3474
difusos, 644

Biblioteca Médica Virtual

hipotalámico, 2673
imágenes, 2671
nervio óptico, 189
óptico, 2673
raíz cerebral, 647
signos oculares, 181
Gliosarcomas, 646
Glipizida, 421*c*, 432, 2866, 2866*c*
Gliquidona, 2866*c*
Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010), 3392
Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria, 3391
Global Initiative for Lung Disease (GOLD), criterios, EPOC, 1991, 1991*c*
Global(es), acción, plan de, contra el paludismo (GMAP), 3397
salud, equidad de, 3395, 3399-3400, 3408-3409
viajes. *Véase* Viajes
Global, afasia, 159-160, 159*c*
carga, de la enfermedad. *Véase* Salud global
Globo(s), 1261
angioplastia con
carótida, 3090
cerebral, 2087, 2087*f*
coronaria, 1884, 1887*f*. *Véase también* Intervenciones coronarias percutáneas (PCI)
contrapulsación aórtica (IABP), 1889, 2058
faríngeo, 250
gástricos intraluminales, 2850
taponamiento con, 2411
valvuloplastia con, 1888
β-globulina, mutaciones del gen, 3356*f*, 3357
Glóbulos rojos o plaquetas, 816. *Véase* Transfusión(es)
Glomerular(es), enfermedades, 2132. *Véase también* Enfermedades específicas
biopsia renal, 2136-2137
consideraciones genéticas, 2132-2133
estudio del paciente, 2134-2135, 2134*c*
glomerulonefritis. *Véase* Glomerulonefritis
hematuria, 294, 2134, 2135-2136*c*
microalbuminuria, 2134*c*
patogenia, 2132-2134, 2133*f*
progresión, 2134
proteinuria, 2134*c*, 2135, 2135-2136*c*
síndrome(s), clínicos, 2135-2136, 2135-2136*c*
glomerular-vascular, 2136, 2136*c*, 2148
nefríticos agudos. *Véase* Síndromes nefríticos agudos
nefróticos. *Véase* Síndromes nefróticos
pulmonar-renal, 2135, 2135*c*, 2146
relacionados con enfermedades infecciosas, 2136, 2136*c*, 2149-2150
tasa de filtración (GFR)
creatinina sérica, 289-290
disminución relacionada con la edad, 2111
embarazo, 3441
enfermedades de riñón, 288-290
reducida, 289-290
regulación, 2090, 2099-2100, 2100*f*
valoración, 288-290, 2111, 2113*c*
Glomérulo
anatomía, 2112*f*, 2132, 2132*f*
desarrollo embrionario, 2089
Glomerulonefritis
aguda, 2105*c*, 2136
anormalidades tubulointersticiales, 2162
biopsia renal, 2136-2137
clasificación, 2136
crónica, 2136
hematuria, 294, 2134
membranoproliferativa. *Véase* Glomerulonefritis membranoproliferativa
membranosa. *Véase* Glomerulonefritis membranosa
mesangioproliferativa, 2135*c*, 2142
patogenia, 2133-2134
pauciinmunitaria, 2140
policondritis recurrente, 2599
posestreptocócica. *Véase* Glomerulonefritis posestreptocócica
progresión, 2134
progresión rápida, 2135, 2147*f*
relacionada con endocarditis, 2135*c*, 2137-2138
síndrome de Sjögren, 2562
SLE. *Véase* Nefritis lúpica
Glomeruloesclerosis
relacionada con la edad, 2137
segmental focal. *Véase* Glomeruloesclerosis segmental focal
Glomerulopatía fibrilar e inmunotactoide, 2146
Glomerulopatía por lipoproteínas, 2148
Glositis, 224*c*, 2257*c*
Glosodinia (síndrome de boca ardorosa; glosalgia), 197
Glosodinia, glosalgia, 197, 222
GLP-1. *Véase* Péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)
Glucagón
bradicardia por intoxicación/sobredosis, 3309*c*
hipoglucemia, 2884*c*, 2888
Glucagón, adenomatosis de células de, 609
1, péptido similar al (GLP-1), 597*c*, 612, 2854
agonista del receptor, 2866*c*, 2868
Glucagonoma, 597*c*, 599, 609, 2749
β-glucano, prueba, 1516
Glucanos, escudo, 1423
Glucémico, control
ancianos, 3425, 3427*c*
diabetes mellitus, 2861-2862, 2875-2876, 2876*f*
embarazo, 3443
nefropatía diabética, 2878
pacientes hospitalizados, 2873
perioperatorios, 3451
retinopatía diabética, 2876*f*
síndrome metabólico, 2908
trastornos del ritmo circadiano, 3512
Glucocerebrosidasa, 3044, 3125
Glucocorticoide(s)
acciones, 2128*c*
angioedema, 2502
arteritis, de células gigantes, 2584
reumatoide, 2536
Takayasu, 2585
bronquiectasia, 1985
CAH, 2738
conjuntivitis alérgica, 182
deficiencia de ACTH, 2669
dermatitis por contacto, 340*c*
diabetes mellitus, 2874
disnea, 55
dolor, 53
de cuello, 101
efectos secundarios, 644, 2129, 2131, 2521*c*, 2596*c*, 3194
carcinogenicidad, 445*c*
cataratas, 187, 677
cutáneos, 337, 342, 364, 829
depresión, 56
dislipidemia, 2897*c*
edema, 240*c*
embarazo, 358
eosinopenia, 403
hipertricosis, 365
infarto del miocardio, 1878
infección, 1038
mayor, 2577*c*
miopatía, 2083, 2617*c*, 3253, 3253*c*
osteoporosis, 2536, 2946, 2958-2959
protección, 3194
psicosis, 2520
tardíos, 675*c*
embarazo, 1969
enfermedad intestinal inflamatoria, 2270-2271
eosinofilia, 667
epiescleritis y escleritis, 183
equipotencia, 2736
esclerosis sistémica, 2558, 2559
fatiga, 55
fiebre, 105
de origen desconocido, 122
reumática, 2544
gota, 2632-2633
hepatitis autoinmunitaria, 2398
hepatopatía alcohólica, 2400, 2400*f*, 2406
hipercalcemia, 314, 664, 2935*c*, 2936
inhalados
acciones, 1965-1966, 1967*f*
asma, 1965-1966, 1967*f*
efectos secundarios, 1966, 1997
EPOC, 1997
tos, 232
inmunodepresión, 2128*c*, 2129
insuficiencia suprarrenal, 2736-2737
interacciones farmacológicas, 2521*c*
intraarticular, osteoartritis, 2630*c*, 2631
intralesionales
alopecia areata, 341*c*
pénfigo foliáceo, 357
penfigoide de las mucosas, 360
intranasales
efectos secundarios, 2505
rinitis alérgica, 2504*f*, 2505
sinusitis, 199, 210, 211
meningitis tuberculosa, 3499
miopatías inflamatorias, 2596, 2596*c*
náusea y vómito, 54, 255*c*
neuritis óptica, 185
neuropatía, desmielinizante inflamatoria crónica, 3230
óptica isquémica anterior, 184
oftalmopatía de Graves, 2706
otitis externa, 212
pancreatitis autoinmunitaria, 2446
PCP, 1550
poliangitis con granulomatosis eosinofílica, 1974, 2582
poliarteritis nudosa, 2583
prevención de cefalea en racimo, 3105, 3105*c*
púrpura trombocitopénica, inmunitaria, 826
trombótica, 827
resistencia, 1968, 2728*c*
respuesta a la genómica, 3499
síndrome de Behçet, 2590
síndrome(s), ectópico de ACTH, 665
hipereosinófilos, 403, 1975
Sweet, 505
síntesis, 2719*f*, 2720-2721
sistémicos
asma, 1966
dermatitis atópica, 330
distrofia muscular de Duchenne, 3244
edema cerebral, 644
efectos secundarios, 1966, 1997, 2521*c*, 2577*c*
enfermedad, de Ménière, 202
relacionada con IgG4, 2610
epidermólisis ampollosa adquirida, 359
eritema nodular leproso, 1265
exacerbación de EPOC, 1998

Biblioteca Médica Virtual

fototoxicidad, 377
hipercalcemia, 314
interacciones farmacológicas, 2521*c*
liquen simple crónico, 331
lupus eritematoso, cutáneo subagudo, 361
sistémico, 2521*c*, 2522, 2523
mastocitosis sistémica, 2509
meningitis, 1069
miastenia grave, 3237-3238
MS, 3194
nefritis lúpica, 2138
neuromielitis óptica, 3204
pénfigo, foliáceo, 357
vulgar, 356
penfigoide, ampolloso, 358
gestacional, 358
sarcoidosis, 2606-2607, 2607*c*
síndrome de hipersensibilidad producida por fármacos, 368
sinusitis, 197
SJS o TEN, 368
urticaria/angioedema inducidos por fármacos, 366
tópico
candidiasis, 337
dermatitis, 340*c*
atópica, 330
contacto, 331
estasis, 332
seborreica, 332
dermatomiositis, 360
eccema de las manos, 331
efectos secundarios, 2521*c*
fototoxicidad, 377
liquen, plano, 334
simple crónico, 331
lupus eritematoso sistémico, 2521*c*
penfigoide, ampolloso, 358
foliáceo, 357
gestacional, 358
psoriasis, 334, 340*c*
rosada, 334
uveítis, 183
vitiligo, 344*c*
urticaria, 2502
vasculitis, 2577
cutánea idiopática, 2587
por IgA, 2586
Glucocorticoides, aldosteronismo remediable con (GRA; hiperaldosteronismo familiar tipo I)
complicaciones, 2729
consideraciones genéticas, 1899*c*, 2728, 2728*c*, 3354-3355
diagnóstico, 1898
manifestaciones clínicas, 1898, 1899*c*
tratamiento, 1898, 2729
receptores, mutaciones genéticas, 2768*c*
Glucoesfingolipidosis neutra, 3005*c*
Glucógeno, 3008
enfermedad por depósito de (GSD), 3009
cirrosis hepática (tipo IV), 3011*c*, 3250
con hepatomegalia e hipoglucemia
tipo, 0, 3011*c*
Ia (enfermedad de Von Gierke), 3009-3010, 3011*c*
Ib, 3009-3010, 3011*c*
III, 1791, 3010, 3011*c*, 3012, 3250
VI (enfermedad de Hers), 3011*c*, 3013
IX, 2094*c*, 3011*c*, 3012-3013
XI (síndrome de Fanconi-Bickel), 2094*c*, 3011*c*, 3013
consideraciones globales, 3015
deterioro de la energía muscular
deficiencia, β-enolasa, 3012*c*
fosfoglicerato, cinasa, 3011*c*
mutasa, 3011*c*
fructosa 1,6-bifosfato aldolasa A, 3011*c*
lactato deshidrogenasa, 3011*c*
piruvato cinasa, 709*f*, 713-714, 713*c*, 3011*c*
tipo, V (enfermedad de McArdle), 3011*c*, 3013, 3250
VII (enfermedad de Tarui), 713*c*, 3011*c*
enfermedad intestinal inflamatoria, 2260*c*
hiperuricemia, 2999
inicio tardío, 3006*c*
manifestaciones clínicas, 2888, 3010*f*
miopatía esquelética progresiva/miocardiopatía
deficiencia de PRKAG2, 3012*c*, 3014
enfermedad de Danon, 1791, 3012*c*, 3014
miopatía de cuerpos poliglucosano de inicio tardío, 3012*c*, 3014
tipo II. *Véase* Enfermedad de Pompe (deficiencia de ácido α-1,4 glucosidasa)
patogenia, 3009, 3010*f*
Glucogenólisis, miocardio, 1661
Glucólisis, 709*f*, 713-714, 1661, 3250
Glucólisis aeróbica, 473, 474*f*
Gluconato férrico, 687
Gluconeogénesis, 2303, 2883
Glucopéptidos, 1042, 1043*c*, 1052-1053, 1058*c*, 1060
Glucopirrolato, 3165
β_2-glicoproteicos, anticuerpos, 2522, 2526, 2526*c*
β_2-glucoproteína, 2473*c*, 2526, 2546
Glucoproteína(s), gp120, 1327
hormonas, 2653
Ib/IX, 2473*c*
Ib-IX-V, complejo, 840
IIb/IIIa, 844, 844*f*
receptores para, 823, 840
IIb/IIIg, 2473*c*
inhibidores de IIb/IIIa. *Véase también* Fármacos específicos
dosis, 847
efectos secundarios, 847
farmacología, 847*c*
indicaciones, 847
infarto del miocardio, 1871, 1880
PCI, 1885
Glucoproteinosis, 3005*c*
Glucosa,
1, transportador de (GLUT-1), 234, 1390-1391
deficiencia, 3064
2, transportador de (GLUT-2), 234
deficiencia (síndrome Fanconi-Bickel), 2094*c*, 2888, 3011*c*, 3013
9, transportador de (GLUT9), 2997, 2998*f*, 3000
defecto del transporte, 3021*c*
equilibrio y contrarregulación, 2883-2884, 2884*f*
hiperpotasemia, 310
líquido ascítico, 284
metabolismo en células cancerosas, 473
niveles de plasma, 2852, 2852*c*, 2853*f*
regulación, 2850*f*, 2853-2854, 2853*f*, 2854*f*
sangre, monitoreo, 2329, 2861-2862. *Véase también* Glucémico, control
tolerancia, 2852, 2853*c*, 2906, 2908, 3511-3512, 3515
transporte renal, 2095
valoración nutricional, 2322*c*
Glucosa-6-fosfatasa, deficiencia (GSD tipo Ia; enfermedad de Von Gierke), 3009-3010, 3011*c*
Glucosa-6-fosfato, deshidrogenasa (G6PD), deficiencia, 714
anomalías de enzimas eritrocíticas, 713*c*
consideraciones, genéticas, 713*c*, 714
globales, 714, 716*f*
contraindicaciones farmacológicas, 716*c*, 717
dapsona, 1263, 1441
furazolidona, 1564
primaquina, 1567, 1585*c*, 1586*c*, 1587, 1590
diagnóstico, 717, 717*f*
epidemiología, 714, 716*f*
fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, 1306
fisiopatología, 709*f*, 714, 715*f*
intervención temprana, 3374*c*
manifestaciones clínicas, 715-716
prueba genética, 3374*c*
resistencia a paludismo, 716, 1577
respuesta a fármacos, 432*c*, 433
tratamiento, 717
isomerasa, 2473*c*
Glucosa-6-fosfatoisomerasa (GPI), deficiencia, 709*f*, 713*c*
Glucosa-galactosa, malabsorción, 3021*c*
Glucosamina, 2631
Glucosaminoglicano de heparán sulfato, 1653
Glucosidasa α, inhibidores, 2866, 2866*c*, 2867, 2868
Glucosilación avanzada, productos finales de, 2876-2877
Glucosuria, 299, 2094*c*
GLUR (receptor de glutamato), 2473*c*
GLUT9 (transportador de glucosa 9), 2997, 2998*f*, 3000
Glutamato, descarboxilasa (GAD65), 2473*c*
receptor (GLUR), 2473*c*
Glutamato monosódico, 198
Glutámico, ácido, descarboxilasa de (GAD) anticuerpos contra, 671
γ-glutamilcarboxilasa, 834, 834*f*
Glutamil transpeptidasa γ (GGTP), 2340, 2400, 2400*c*
Glutamina sintasa, deficiencia, 3017*c*
trastornos del metabolismo, 3017*c*
Glutárica, acidemia, 3017*c*
Glutatión, peroxidasa, deficiencia, 717
sintasa, deficiencia, 713*c*
Glutatión-S-transferasa, proteína, 276
Gluten, dieta libre de
dermatitis herpetiforme, 359
enfermedad celiaca, 2253
enteropatía inducida por. *Véase* Enfermedad celiaca (enteropatía inducida por gluten)
intolerancia, no celiaca, 264
trastornos atáxicos, 3158
Glutetimida, 425, 425*c*, 3311*c*
GMAP (Plan de acción global contra el paludismo), 3397
GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), 2461*c*
GM-CSF, tratamiento. *Véase* Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), tratamiento
GMP cíclico, función sexual masculina, 2816, 2817*f*
GNA11, mutaciones del gen, 2930
GNAL, mutaciones del gen, 3134, 3135*c*
GNAS, mutaciones del gen, 2724*c*, 2940
GNAS1, mutaciones del gen, 2724, 2731, 2755, 2964, 3353, 3359
GnRH. *Véase* Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)
GnRH1, mutaciones del gen, 2776, 2777*c*
GnRHR, mutaciones del gen, 2777, 2777*c*
Gnathostoma spinigerum/gnatostomosis
diagnóstico, 863*c*, 1624-1625

Biblioteca Médica Virtual

epidemiología, 863*c*, 1010, 1624
manifestaciones clínicas, 1009*c*, 1554*c*, 1624
patogenia, 1553
tratamiento, 1623*c*, 1625
GOBI, 3391
Gobierno español, salud y, 32
Gobierno, Alemania, y financiamiento a los servicios de salud, 28, 32
GOBI-FFF, 3391
Goitrógenos, 2711
GOLD (Global Initiative for Lung Disease), criterio, EPOC, 1991, 1991*c*
Golgina, 2473*c*
Golimumab
artritis reumatoide, 2537*c*, 2538
efectos secundarios, 335*c*, 402, 2272-2273, 2537*c*, 2567
enfermedad(es), inflamatorias y autoinmunitarias, 2479
intestinal inflamatoria, 2272
espondilitis anquilosante, 2567
psoriasis/artritis psoriásica, 335*c*
sarcoidosis, 2607
Golpe de calor por esfuerzo, 3345
Gomas, 936, 1281, 1283
Gonadal, desarrollo, 2762*f*
disgenesia, 2765
mosaicismo, 3354
sexo, 2760*f*, 2761-2762, 2762*f*
Gonadectomía, 2796
Gonadotropina(s), 2663. *Véanse también* Hormona foliculoestimulante (FSH); Hormona luteinizante (LH)
acciones, 2663
deficiencia. *Véase* Hipogonadismo
androgénica, 2782
función reproductora masculina, 2773
inducción ovulatoria, 2812
producción del tumor hipofisario, 2682-2683
secreción, 2663
síntesis, 2663
Gonadotropina coriónica humana (hCG), prueba de estimulación, 2774
tratamiento, 2782, 2832
Gonadotropina, hormona liberadora de (GnRH)
acciones, 2661*f*, 2663
análogos, 2775
defecto de la pubertad masculina, 2769-2770
deficiencia. *Véase* Hipogonadismo hipogonadotrópico
frecuencia del pulso, 2659, 2663
hipogonadismo hipogonadotrópico, 2797
hipotalámica, 2661, 2661*f*
prueba de estimulación, 2773
receptor, 2656*c*
regulación, de la función ovárica, 2789-2790, 2790*f*
del ciclo menstrual, 2791
Gonadotropina menopáusica humana (hMG), 2782
Gonadotropinas, hormona liberadora de (GHRH), agonistas, 2818
Gonocócica(s), artritis. *Véase* Infecciones gonocócicas diseminadas
infecciones, 1122
anorrectales, 1125
artritis reactiva, 2570
consideraciones globales, 1123, 1124
detección, 25*c*, 990
diagnóstico, 1126-1127
diseminada
complicaciones, 1126
epidemiología, 113*c*, 1126
factores de riesgo, 1126
involucramiento de articulaciones, 1126, 1127*f*
manifestaciones clínicas, 113*c*, 941, 1125-1126, 1127*f*
manifestaciones cutáneas, 113*c*, 114, 354, 1127*f*
tratamiento, 1128-1129, 1128*c*
embarazo, 1126
enfermedad pélvica inflamatoria. *Véase* Enfermedad pélvica inflamatoria (PID)
epidemiología, 1123
epididimitis, 980
faríngea, 1125-1126, 1128*c*
infección por VIH, 1126
mujeres, 981, 1125
niños, 1126
ocular, 1126, 1128*c*
patogenia, 1123-1124. *Véase también Neisseria gonorrhoeae*
prevención y control, 1129
recién nacidos, 1126, 1128*c*
resistente a quinolonas, 1124
resistente/intermediada por cefalosporina, 1124
resistentes a espectinomicina, 1124
tratamiento, 979-980, 979*c*, 1128, 1128*c*
varones, 979, 989, 1125, 1125*f*
Gonorrea. *Véase* Infecciones gonocócicas
Goodpasture, síndrome
asociación con gen HLA, 2486*c*
diagnóstico, 2139
fisiopatología, 2133, 2473*c*, 2513
manifestaciones clínicas, 2135*c*, 2136, 2139, 2513
pronóstico, 2139
tratamiento, 2139
Gordon, síndrome. *Véase* Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)
Gorlin, fórmula, medición de área valvular, 1712
síndrome (síndrome de nevo de células basales)
cáncer cutáneo no melanomatoso, 530
consideraciones genéticas, 456*c*, 645*c*
manifestaciones clínicas, 1706*f*
relacionado con tumores cerebrales, 645*c*, 647
Gorro frigio, 2423
Goserelina, 492, 561, 629
Gota, 2631
actividad del inflamasoma, 2458*c*
consideraciones genéticas, 2999*c*, 3000
diagnóstico, 2632, 2632*f*
enfermedad de Von Gierke, 3010
farmacoinducida, 2617*c*
hiperuricemia, 3000
manifestaciones clínicas, 2632
nefropatía, 2163, 3000
obesidad, 2843
prevalencia, 2998, 3000
tofácea, 351
tratamiento, 2632-2633
Gottron, pápulas/signo de, 360, 360*f*, 2590, 2591, 2592*f*
Gou, virus, 1493*c*
Gower, signo, 3240
Gowers, signo, 3242*f*
gp120, 1394, 1408, 1415, 1421
gp160, 1415
gp41, 1408, 1423
GPI (glucosa-6-fosfatoisomerasa), deficiencia, 709*f*, 713*c*
GPIHBP1, deficiencia, 2893*c*
GRA. *Véase* Aldosteronismo remediable con glucocorticoides (GRA)
Graaf, folículo, 2789*f*
Gradenigo, síndrome, 1018
Gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis, 283-284
Graduado, ejercicio, tratamiento, 134, 3256
Grafestesia, 141, 3029
Graham Stell, soplo de, 245, 1815, 1827
Gram, tinción de, 911, 1218*f*
Gramicidina, 1056*c*
Grampositiva, bacteria, 1044*f*. *Véase también* Bacteria específica
Granada, virus, 1494*c*
Gramnegativas, bacterias. *Véase también* Bacteria específica
consideraciones globales, 1146, 1147-1148
epidemiología, 1146
estructura y función, 1147
identificación en laboratorio, 1147
infecciones causadas, 1147
interacciones con el hospedador, 1147, 1147*c*
resistente a antibióticos, 913, 1059*f*, 1148-1149
sitios de acción de los antibióticos, 1044*f*
Granisetrón, 54, 88, 255*c*, 256, 501
Granulaciones tóxicas, neutrófilos, 395
Granulicatella, 926, 1089
Granulocito(s), 384*f*, 399*c*, 681*f*. *Véanse también* Eosinófilo(s); Neutrófilo(s)
factor estimulante de colonias de (G-CSF), 394*f*, 909, 2461*c*
tratamiento, anemia aplásica, 728
efectos secundarios, 352, 364
HSCT, 680, 817
indicaciones, 500, 500*c*
mielodisplasia, 732
neutropenia, 403-404
y macrófagos (GM-CSF), 394*f*, 397, 2461*c*
tratamiento, 500, 500*c*
sarcomas (cloromas cutáneos), 352
Granulocitopenia, paciente con cáncer, 504*c*
Granulocitosis, 666, 666*c*, 692
Granuloma(s)
anular, 342, 2882
Candida, 1530
diagnóstico, 328
esquistosomiasis, 1639
formación, 877
hepáticos, 2370*c*
inguinal. *Véase* Donovanosis
periapical, 219
picadura de garrapata, 3325
piógenos, 220
sarcoidosis, 352, 2600-2601. *Véase también* Sarcoidosis
vasculitis, 2576
Granulomatosa, arteritis (necrosante), 3086
gastritis, 2243
miocarditis, 1787
nefritis intersticial, 2158*f*, 2159
tiroiditis (subaguda), 2708-2709, 2708*f*
Granulomatosis
con poliangitis (Wegener), 2578
definición, 2578
diagnóstico, 2579-2580
ANCA, 2579
biopsia renal, 2140
CT, 2578*f*
diferencial, 2579-2580, 2599
histología pulmonar, 2578, 2578*f*
incidencia y prevalencia, 2578
manifestaciones clínicas, 1010*c*, 2140, 2578-2579, 2579*c*
cutáneas, 352, 2578-2579
deformidad en silla de montar, 2578

Biblioteca Médica Virtual

enfermedad pulmonar intersticial, 2005
hemoptisis, 233
infartos intracraneales, 3086
meningitis crónica, 1010*c*
ocular, 182, 2578
renal, 2135*c*, 2136*c*, 2140, 2579
sinusitis, 209
patogenia, 2513, 2575-2576, 2578
patología, 2578, 2578*f*
tratamiento
biológico, 2581
inducción, ciclofosfamida, 2580
metotrexato, 2581
rituximab, 2580
mantenimiento de la remisión, 2580-2581
órgano específico, 2581
principios, 2577, 2580
toxicidades, 2577*c*
trimetoprim-sulfametoxazol, 2581
eosinófila, con angitis alérgica. *Véase* Granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss)
infantiséptica, 1101
linfomatoide, 785, 2579-2580
Gránulos alfa, 840
Gránulos específicos, deficiencia de, 400*c*, 401
secundarios, 395
Granulosa, células de la, 2788
tumores de células de la, 640
Grasa(s)
dieta, cáncer, 444, 572, 624
ingesta recomendada, 2307*c*
malabsorción, 264. *Véase también* Esteatorrea
metabolismo, diabetes mellitus tipo 2, 2856-2857
requerimiento, 2303
Graves, enfermedad de, 2703. *Véase también* Tirotoxicosis
APS-2, 2758, 2758*c*
consideraciones genéticas, 2703
diagnóstico, 2652*c*, 2697, 2704-2705, 2704*f*
diferencial, 2705
edema, 240
embarazo, 2656, 2706
epidemiología, 2703
evolución clínica, 2705
manifestaciones clínicas, 2703
bocio, 2711
oftalmopatía. *Véase* Oftalmopatía de Graves
signos y síntomas, 2703*c*, 2704*f*
acropaquia tiroidea, 2644, 2704*f*
dermopatía tiroidea, 2704*f*
niños, 2706
patogenia, 2473*c*, 2650, 2703
prevalencia, 2652*c*
relacionada con radioterapia, 677
síndrome autoinmunitario contra la insulina, 2759
tasas de remisión, 2705
tratamiento, 2705-2707
tumores tímicos, 2759
Graves, oftalmopatía de (relacionada con tiroides)
diagnóstico, 189
evolución clínica, 2705
manifestaciones clínicas, 189, 2703-2704, 2704*f*
patogenia, 2703
tratamiento, 189, 2706
Grazoprevir, 1338*c*, 1344, 2391*c*, 2393
Grelina
expresión y liberación, 3511
funciones, 2222, 2770, 2838
liberación de GH, 2662
GRFoma (tumor endocrino pancreático que secreta factor liberador de hormona de crecimiento), 597*c*, 611
Griffiths, puntos, 2292, 2292*f*
Gripe, 1382
aviar, virus, 869, 883, 1028, 1383-1384. *Véase también* Gripe (influenza)
complicaciones, 1386
consideraciones globales, 1383
control, 1028
definición, 1382
diagnóstico, 1386-1387, 3499
diagnóstico diferencial, 1387
durante el embarazo, 1386, 3445
epidemiología, 1383-1384, 3503
etiología, 1382-1383
evolución, 1382-1383, 3502-3503
factores de riesgo, 1384*c*
infecciones de vías respiratorias altas, 208
manifestaciones clínicas, 883, 1385-1386, 1386*c*
faringitis, 214
laringitis, 217
otitis media, 212
sinusitis, 209
tos, 1386
miocarditis, 1785
morbilidad y mortalidad, 48*c*, 1384, 1384*c*, 1385*f*
neumonía, 1386
paciente con cáncer, 507
patogénesis, 1384-1385
prevención, 1335*c*, 1338-1339, 1387. *Véase también* Vacuna contra la gripe
receptor de trasplante, 1035
tratamiento, 1329, 1334, 1335*c*, 1338-1339, 1380, 1387-1388
Gripe, de verano, 1469-1470
porcina, virus de la, 883, 1028, 1384. *Véase también* Influenza
Gripe (influenza), vacuna
administración recomendada
adultos, 25*c*, 886*f*, 915, 1387
en el embarazo, 3445
hepatopatía, 2338
infección por VIH, 897, 1432*c*
paciente con cáncer, 503*c*, 510
receptor de trasplante, 1041*c*
viajeros, 892
contraindicaciones, 887, 888*c*, 1387
EPOC, 1997
microbioma y respuesta, 3388
precauciones, 888*c*
síndrome de Guillain-Barré, 1387, 3225
tipos, 1381
virus inactivado, 888*c*, 1387
virus vivos atenuados, 888*c*, 1387
Gripe (influenza), H1N1, 3404, 3501-3502
H3N2, 3503
H5N1, 3503
Gripe, virus
adherencia, 867*c*
ensamble y salida de virus, 1329
inhibición de la defensa del hospedador, 873
interacciones de la membrana celular, 1327
mutaciones, 1329
reordenamiento genético, 1381, 3404
subtipos, 1383*c*
variedad de hospedadores, 1330
virología, 1383-1383
Gris, hepatización, 909
Griseofulvina, 336, 336*c*, 341*c*, 1518
GRN, mutaciones del gen, 153*c*, 3115
GRO-α/MGSA, 2462*c*
GRO-β/MIP-2α, 2462*c*
Grupo A, estreptococo del (GAS), infecciones, 1081. *Véase también Streptococcus pyogenes*
articulaciones, 940. *Véase también* Artritis infecciosa (séptica)
celulitis, 1085-1086
complicaciones. *Véanse* Glomerulonefritis posestreptocócica; Fiebre reumática
consideraciones globales, 1081, 1082*f*, 1083
diagnóstico, 215
endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa
epidemiología, 1081
epiglotitis, 217
faringitis. *Véase* Faringitis, estreptocócica
fascitis necrosante. *Véase* Fascitis necrosante
fiebre, escarlata. *Véase* Fiebre escarlata reumática, 1081, 2543. *Véase también* Fiebre reumática
impétigo. *Véase* Impétigo
laringitis, 217
medidas de control de infección, 1028-1029
miositis, 1086
neumonía, 1086
paciente con cáncer, 504
patogenia, 1081-1083
piomiositis, 937
prevención, 1087
puerperal, 1086
relacionada con el cuidado de la salud, 1024
síndrome de choque tóxico. *Véase* Síndrome de choque tóxico (TSS), estreptocócico
sitio quirúrgico, 1026, 1086
transportador asintomático, 1084
tratamiento, 1083-1084, 1083*c*
Grupo B, estreptococos del (GBS), infecciones
celulitis, 936
diagnóstico, 1087
durante el embarazo, 1088
endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa
epidemiología, 1087
faringitis, 214
meningitis, 1088
prevención, 1088
recién nacidos, 1087-1088
síndromes clínicos, 1088
tratamiento, 1088
Grupo C, estreptococos del, infecciones, 1087
Grupo D. estreptococos del, infecciones, 504*c*, 508, 574, 1088
Grupo G, estreptococos del, infecciones, 1087
hormonas del, 2658, 2662. *Véase también* Hormona del crecimiento (gh)
acciones, 2662, 2884*c*
antagonistas del receptor, acromegalia, 2680
después de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 3151
deficiencia
adultos, 2667-2668, 2667*c*, 2668*f*
idiopática, 2667
investigación de laboratorio, 2667
niños, 2667, 2667*c*, 2887
efectores y vías de señalización, 2653*c*
estudios de laboratorio, 2666*c*
exceso. *Véase* Acromegalia
expresión y regulación, 2660*c*, 3511
insensibilidad, 2667
liberadora de hormona de (GHRH), 663*c*, 2662, 2667, 2673
obesidad, 2841
producción ectópica, 663*c*
pubertad, 2793
receptor(es), 2657
recombinante

Biblioteca Médica Virtual

deficiencia de hormona del crecimiento
en, adultos, 2668-2669, 2668*f*
niños, 2667
efectos secundarios, 2669
secreción, 2662
síntesis, 2662
tumor endocrino pancreático que secreta factor liberador de (GRFomas), 597*c*, 611
somático, maduración del esqueleto, 2667
trastornos, 2667. *Véase también* Talla corta
Grupo, HACEK, infecciones, 1134-1135, 1135*c*. *Véase también* Endocarditis infecciosa, Grupo HACEK
sanguíneo I, sistema, 810, 810*c*
sanguíneo, antígenos y anticuerpos, 809-810, 810*c*
GSD. *Véase* Enfermedad por almacenamiento de glucógeno (GSD)
GSS (Gerstmann-Sträussler-Scheinker) enfermedad, 3149*c*, 3151
GSTP1, gen, promotor, 624
$G_s\alpha$, 2931*f*, 2940-2941
GTP ciclohidrolasa I, deficiencia, 3016*c*, 3123
Guama, virus, 1493*c*
Guanabenz, 3309*c*
Guanarito, virus, 1492*c*
Guanetidina, 240*c*
Guanfacina, 1902*c*, 3138, 3286
Guanina, 3348
Guarderías, 261
Guaroa, virus, 1492*c*
Guerra, veteranos de. *Véase* Militares veteranos
Guía alimentaria, 2308
Guías para el ejercicio de la profesión, 4, 22, 47
Guinea, gusano de, infección (dracunculiasis). *Véase Dracunculus medinensis*/dracunculiasis (infección por gusano de Guinea)
Günther, enfermedad (porfiria eritropoyética congénita), 2985*c*, 2986, 2995
Gusano(s), barrenador, 3327
cerda, picadura, 3319, 3320*f*
pulmón de rata. *Véase Angiostrongylus* spp., infección por
redondos, 1552-1553. *Véase también* Nematodos/infección por nematodos
Gusto, sentido del, 195-196, 195*f*
trastornos del
después de lesión craneoencefálica, 3186
disfunción olfatoria y, 197
en deficiencia de zinc, 2317
enfermedades y condiciones asociadas con, 197-198
etiología de, 197-198
relacionados con fármacos, 198
tratamiento de, 198-199
valoración clínica de, 198
GVHD. *Véase* Enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD)
GWAS. *Véase* Estudios de relación con el genoma completo (GWAS)
GYG1, mutaciones del gen, 3014

H

H^+,K^+-ATPasa, 2223
H1N1, gripe, 1028, 1384, 3042, 3404, 3501-3502
H_2, antagonistas del receptor. *Véase* Histamina H_2, antagonistas del receptor
H3K27ac, 3471
H3K27me3, 3473, 3474
H3K4me3, 3473, 3475
H3K9ac, 3471
H3N2, gripe, 3503
H5N1, gripe, 1028, 1384, 3502
H6PDH (hexosa-6-fosfato deshidrogenasa), 2722
HAART (tratamiento antirretroviral de alta actividad). *Véase* Tratamiento antirretroviral combinante (cART)
Habla, 158, 3027
audiometría del, 205
espontánea, 158
umbral de recepción del (SRT), 205
HACE (edema cerebral por alturas elevadas), 235, 3333, 3334*f*, 3334*c*
HACEK, grupo, 1134-1135
HAD (complejo de demencia relacionado con VIH), 1443, 1444*f*, 1444*c*
HAE (angioedema hereditario), 2502
Haemophilus influenzae
cepas no tipificables, 1129*c*, 1130
identificación de laboratorio, 1131
microbiología, 1129
resistente a antibióticos, 1131
respuesta del hospedador, 1130
tipo b, 1129, 1129*c*
Haemophilus influenzae, infecciones, 1129
bronquiectasia, 1985
consideraciones globales, 1129, 1131
diagnóstico, 1131
epidemiología, 1129, 1130*f*
EPOC, 1998
fibrosis quística, 1986
incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 884*c*
manifestaciones clínicas, 1129*c*, 1130
celulitis, 936, 1130
epiglotitis, 217, 1130
mastoiditis, 214
meningitis, 1130. *Véase también* Meningitis
neumonía, 1026, 1130
otitis media, 212, 1130
sinusitis, 209
mordeduras de personas, 1020
pacientes con cáncer, 502, 502*c*, 504*c*
patogenia, 1129-1130
prevención. *Véase* Vacuna contra *Haemophilus influenza*
quimioprofilaxis, 1131
receptores de trasplantes, 1032*c*
septicemia después de esplenectomía, 878
tratamiento, 213, 1050*c*, 1131
Haemophilus influenzae, vacuna
administración recomendada
consideraciones globales, 1131
niños, 1131
paciente con cáncer, 503*c*, 510
paciente esplenectomizado, 417, 694
receptores de trasplantes, 1040-1041, 1041*c*
Haemophilus, ducreyi, 989, 1131. *Véase también* Chancroide
parainfluenzae, 217, 1134, 1135*c*. *Véase también* Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
vaginitis. *Véase* Vaginosis bacteriana
Halitosis, 210, 225
Hallervorden-Spatz, enfermedad. *Véase* Neurodegeneración relacionada a la cinasa pantotenato (PKAN)
Halo azul, efecto, 2820
Halo, signo, 1535
Halocarburos, 901*c*
Halofantrina
acciones, 1564
efectos secundarios, 1557*c*, 1586*c*
embarazo y lactancia, 1557*c*
farmacología, 1564, 1586*c*
interacciones farmacológicas, 897, 1557*c*, 1560*c*, 1565
paludismo, 1586*c*
Haloperidol
delirio, 57, 57*c*, 2080
efectos secundarios, 3275, 3276*c*
esquizofrenia, 3276*c*
interacciones farmacológicas, 426
intoxicación aguda por alcohol, 3281
náusea y vómito, 54, 501
sobredosis/intoxicación, 3309*c*
Halzoun, 3327
HAM (mielopatía vinculada con HTLV-1), 1392, 3179-3180
Hamartina, 616*c*, 649, 2154
Hamartoma
colónico, 573*c*
hipotalámica, 2673
intestino delgado, 571
iris, 2754
pulmonar, 547
Hambruna, 2839
Hambruna somalí, 903
Hamman, signo, 2010
Hamman-Rich, síndrome (neumonía intersticial aguda), 2004
HAND (trastorno neurocognitivo asociado con VIH), 1420, 1443, 1444*f*, 1444*c*
Hand-Schüller-Christian, enfermedad, 2673
Hansen, enfermedad. *Véase* Lepra
Hantaan, virus, 1493*c*, 1507
Hantavirus, 1490, 1493-1494*c*
infecciones
epidemiología, 881, 883, 908*f*, 1382, 1505
fiebre hemorrágica con síndrome renal, 881, 883, 1506-1507
manifestaciones clínicas, 1382
síndrome pulmonar, 883, 1505
HAPE. *Véase* Edema pulmonar de grandes alturas (HAPE)
Haplogrupo, 3479
Haploides, 3348
Haploinsuficiencia, 3356
Haplotipo(s), 2481, 3349, 3351*f*, 3357
Haplotipos, bloques, 3351*f*
HapMap, proyecto, 3347, 3348*c*, 3365
Haptocorrinas, 699
Hartmann, procedimiento, 2286, 2286*f*
Hartnup, enfermedad/síndrome, 2249, 2312, 3021*c*, 3022-3023
Hashimoto, encefalopatía, 3152
Hashimoto, tiroiditis (hipertiroidismo autoinmunitario)
diagnóstico, 2701, 2701*f*
diferencial, 2701
linfoma tiroideo, 2717
manifestaciones clínicas, 2699*c*, 2700*f*, 2709, 2711
patogenia, 2473*c*, 2514, 2699-2700
prevalencia, 2699
tratamiento, 2701-270
Hastisetae, 3331
HAV (virus de hepatitis A), 2347, 2348*f*, 2349*c*. *Véase también* Virus de hepatitis A (HAV), infección
Haw River, síndrome, 3156
Hawkinsinuria, 3016*c*
Hayflick, límite/fenómeno, 3415, 3466
Haz, espinotalámico, 67, 67*f*, 139, 140*f*
vestibuloespinal, 136*f*
Haz de His, 1716, 1727
Hb. *Véase* Hemoglobina (Hb)
HbA_{1c}. *Véase* Hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c})
HBcAg (antígeno central del virus de la hepatitis B), 2349, 2349*c*

Biblioteca Médica Virtual

HBeAg (antígeno e del virus de la hepatitis B), 2349, 2349*c*
HBIG (inmunoglobulina de la hepatitis B), 2365-2366
HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B), 2348, 2349*c*
HBV. *Véase* Virus de hepatitis B (HBV)
HBxAG (antígeno x de la hepatitis B), 2348*f*, 2349
HBZ, 1389
HCC. *Véase* Carcinoma hepatocelular (HCC)
hCG. *Véase* Gonadotropina coriónica humana (hCG)
HCOM. *Véase* Miocardiopatía hipertrófica
HCP. *Véase* Coproporfiria hereditaria (HCP)
HCP5, gen, 1418*c*, 1420, 1420*f*
HCV (virus de hepatitis C), 2348*f*, 2349*c*, 2352-2353, 2352*f*. *Véase también* Virus de hepatitis C (HCV), infección
HDAC. *Véase* Histona desacetilasa (HDAC)
HDL. *Véase* Lipoproteína de alta densidad (HDL)
HDR (hipoparatiroidismo, hipoacusia y displasia), síndrome, 2937
HeartMate 3, 1800*f*, 1801
HeartMate II, 1799, 1800*f*, 1801
Heberden, nódulos, 2625*f*
Heces
  análisis de las
    diarrea crónica, 267
    evaluación de la enfermedad pancreática, 2434*c*, 2437
    prueba de antígeno para *H. pylori*, 1164, 1164*c*
    sangre oculta. *Véase* Sangre oculta en heces
  aumentar el volumen de las, 2280
  concentraciones de anión, 2244
  cultivo de las, 262
  de agua de arroz, 1188, 1188*f*
  distensión abdominal y retención de, 282
  efectos de ayuno, 2244
  electrólitos, 2244
  microbiota, 3381, 3382*f*, 3383*f*
  osmolalidad, 2244
  reblandecedores de, 54, 54*c*
Heces, sangre oculta
  detección de cáncer colorrectal, 24, 25*c*, 275, 449*c*, 450, 574
  valoración endoscópica, 2204
Hedor hepático, 2335
Hedor urémico, 2118
Hefestina, 684
Heinz, cuerpos de
  deficiencia de G6PD, 715
  después de esplenectomía, 416
  esplenomegalia, 414
  identificación en laboratorio, 379, 383*f*
  variantes en hemoglobinas inestables, 695
Helicobacter cinaedi, infección, 1184, 1184*c*
Helicobacter fennelliae, infección, 1184, 1184*c*
Helicobacter pylori, 1060, 1162, 2224, 2232
Helicobacter pylori, infección
  cáncer gástrico, 568, 1163-1164, 2242
  consideraciones globales, 1162, 1163
  diagnóstico, 258, 1164-1165, 1164*c*, 2228, 2229*c*
  enfermedad por úlcera péptica, 2224
    diagnóstico, 2228, 2229*c*
    epidemiología, 1162, 1163*f*, 2224
    evolución natural, 2225, 2225*f*
    factores bacterianos, 2224*f*
    fisiopatología, 2224-2225
    hemorragia recurrente, 272
    mecanismos, 2224-2225, 2225*f*
  epidemiología, 1162-1163, 2224
  evolución natural, 2225, 2225*f*
  factores de hospedador, 2224*f*, 2225
  fisiopatología, 1162-1163, 1163*f*, 2224-2225, 2225*f*
  gastritis, 1163, 2241, 2242, 2242*f*
  indigestión, 256
  linfoma MALT, 570, 770-771, 1162
  manifestaciones clínicas, 1163-1164
  prevención, 1166
  púrpura trombocitopénica, 825
  tratamiento
    consideraciones globales, 1166
    cuádruple, 2232
    después de reinfección, 2234
    efectos secundarios, 1165, 2232
    estudio, 1165-1166, 1165*f*, 2231, 2233*f*
      "prueba y tratamiento", 2231
    indicaciones, 2231
    insuficiencia, 1166, 2232, 2234
    linfoma gástrico, 570
    primera línea, 2232*c*
    regímenes, 1166, 1166*c*, 2231-2232
    resistente a antibióticos, 1166, 2231
    triple, 2231-2232
Heller miotomía, acalasia, 2213-2214
HELLP, síndrome, 2166-2167, 2363, 3441, 3445
Helmintos, infecciones, 1551, 1620-1621
  cestodos. *Véase* Cestodos, infecciones
  nematodos. *Véase* Nematodos, infecciones
  sistema de órganos y signos y síntomas, 1551-1552
  trematodos. *Véase* Trematodos, infecciones
Hemaglutinina filamentosa, 1142, 1144
Hemangioblastoma, 616, 616*c*, 666*c*
Hemangioendotelioma, 655
Hemangioma, 351
  alto, 387, 392, 409, 695
  cambios relacionados con la edad, 387*c*
  cerebeloso, 394
  durante el embarazo, 387*c*
  hepático, 590
  intestino delgado, 571
  valores normales, 386, 387*c*
Hemangiopericitoma, 663*c*
Hemartrosis, 406, 2640
Hematemesis, 232, 255, 272. *Véase también* Hemorragia de tubo digestivo
Hematina, 2993
Hematoencefálica, barrera, 420, 424*f*
Hematológicas, enfermedades
  artritis reumatoide, 2529-2530
  cirrosis, 2414
  embarazo, 3443-3444
  fatiga, 133
  paraneoplásicas. *Véase* Paraneoplásicos, síndromes, hematológicos
  SLE, 2522
Hematoma
  epidural espinal, 3177
  epidural, 3177, 3184, 3184*f*
  hemofilia, 831, 832
  músculos, espontáneos, 406
  subdural. *Véase* Hematoma subdural
    agudo, 3184, 3184*f*
    crónico, 3184-3185, 3185*f*
    debilidad, 137
    demencia, 3114
    imagen, 2069*f*, 3184*f*, 3185*f*
Hematomielia, 3177
Hematopoyesis, 383*f*, 385, 414
Hematopoyéticas, células madre, 385, 679
  angiogénesis tumoral, 475*f*, 476*f*
  autorregeneración, 681-682, 681*f*
  biología del desarrollo, 679
  categorías, HSCT, 816. *Véase también* Trasplante de células hematopoyéticas (HSCT)
  circulación, 680
  diferenciación, 680-681, 681*f*
  división celular, 679
  exceso de capacidad, 680
  funciones, 679, 679*f*
  microentorno, 680
  movilidad, 680
  quiescencia, 682
diferenciación, 681*f*
trasplante de células (HSCT), 816
  alógenas, 816-817, 817*c*, 1031
  AML, 821
  anemia aplásica, 821, 821*c*
  autólogas, 817, 1031
  cáncer testicular, 822
  categorías, 816-817
  células madre en la sangre periférica, 817
  complicaciones
    infecciones, 1030
      bacterianas, 1031
      CMV, 1362*c*, 1363
      consideraciones globales, 1035
      micóticas, 1032
      parasitarias, 1032-1033
      profilaxis, 820, 820*c*
      riesgos, por tipo de trasplante, 1032*c*
      virales, 1033-1035, 1033*c*, 1356
    lesion renal microangiopática, 2165*c*
    neuropatía, 3216
    quimiorradiotoxicidades directas tempranas, 818-819, 818*f*
    rechazo del injerto, 819
    tardías, 819
deficiencia de piruvato cinasa, 714
enfermedades, inflamatorias y autoinmunitarias, 2479
  no malignas, 821
hemoglobinopatías, 821
hemoglobinuria nocturna paroxística, 721
injerto, 818
inmunización del receptor, 1040-1041, 1041*c*
leucemia, linfocítica,aguda, 762, 821, 821*c*
  crónica, 822
  mieloide crónica, 822
linforma, de Hodgkin, 821*c*, 822
  folicular, 777
  no Hodgkin, 821*c*, 822
microbioma, 3386
mielodosplasia, 821*c*, 822
  mielofibrosis primaria, 737
  mieloma múltiple, 801, 821*c*, 822
  mucopolisacaridosis, 3008
  osteopetrosis, 2963
  procedimiento, 818
  recidiva después del trasplante, 822
  régimen antes del trasplante, 817
  sangre del cordón umbilical, 817, 1031
  SCID, 2493
  talasemia, 821, 821*c*
  tasa de supervivencia, 821*c*
  trastornos de inmunodeficiencia, 820
Hematopoyetinas, 2464*c*, 2466
Hematoquecia, 272, 2207, 2209*f*. *Véase también* Hemorragia de tubo digestivo
Hematuria, 294
  cáncer de vejiga, 620
  carcinomas de células renales, 617
  enfermedad, glomerular, 294, 2134, 2135-2136*c*
    renal poliquística, 2152
  estudio del paciente, 292*f*
  familiar benigna, 2147
  hemofilia, 831

Biblioteca Médica Virtual

infecciones parasitarias, 1555*c*
microscópica, 294
nefrolitiasis, 2169
síndrome de Alport, 2976
trastornos hemorrágicos, 407
Hemianopia, 180*f*, 181
Hemiatrofia facial, 3170
Hemibalismo, 3138
Hemicigoto, 3357
Hemicránea continua, 87*c*, 3106
Hemilaminectomía, 99
Hemina, 2993
Hemiparesia, 137, 137*f*
Hemiplejía, 2071
Hemípteros, mordidas, 3330
Hemípteros, picaduras de, 3330
Hemisferectomía, 3065
Hemitransportadores ABCG5/G8, 2422-2423
Hemo
biosíntesis
enzimas y genes, 683-684, 2986*c*, 2988*f*
regulación, 2986*c*, 2988-2989
vía, 2985*f*, 2987-2988, 2988*f*
características, 377, 690
Hemobilia, 273, 2431
Hemocromatosis, 2977
carcinoma hepatocelular, 578
clasificación, 2977-2978, 2977*c*
detección, 2981
diagnóstico
biopsia endomiocárdica, 1789, 1790*f*
biopsia hepática, 2980-2981
CMR, 1701
pruebas diagnósticas, 2335*c*, 2980, 2980*c*
factores ambientales, 3359
fisiopatología, 2979, 2979*f*
hereditaria
diagnóstico, 2409
manifestaciones clínicas, 2409
mutaciones en los genes, 2977*c*, 2978-2979
pruebas genéticas, 2334, 3374*c*
infección por *V. vulnificus*, 1191
intervenciones tempranas, 3374, 3374*c*
manifestaciones clínicas, 2979-2980, 3374
artropatía, 2618, 2639, 2980
cardiacas, 1789-1790, 2980
cutáneas, 346, 2980
diabetes mellitus, 2980
hepáticas, 2334, 2409, 2980
hipogonadismo, 2778, 2980
mujeres frente a hombres, 3359
precirrótica (temprana), 2978
prevalencia, 2978
pronóstico, 2981-2982
secundaria. *Véase* Sobrecarga de hierro
tratamiento, 1789-1790, 2981
Hemocultivo, prueba. *Véase* Sangre oculta en heces
Hemoderivados, contaminación
bacterias, 815
detección, 1401
infecciosos, 813*c*, 815-816
paludismo, 1580
T. cruzi, 1601
VIH, 813*c*, 815, 833, 1399*c*, 1401
virus de la hepatitis, 813*c*, 815, 833, 2357
Yersinia, 1207
Hemodiálisis
deficiencia de folato, 706
dermatosis ampollosa, 348
diabetes mellitus, 2879
edema pulmonar, 2057
enfermedad renal crónica, 2121
acceso, 2123
complicaciones, 2124
componentes, 2122-2123, 2123*f*
dosis, 2123-2124
objetivos, 2123-2124
preparación, 2121
hipercalcemia, 314, 664, 2935*c*, 2936
hipermagnesemia, 2918
intoxicación/sobredosis por fármacos, 3307, 3308*c*, 3309*c*
lesión renal aguda, 2110-2111
oxalosis, 2635
pericarditis, 1845
recalentamiento, 3341, 3341*c*
Hemodinámicos, valores
cardiopatía valvular, 1711, 1712*f*
cateterismo cardiaco, 1710-1713
choque, 2056*c*
infarto del miocardio, 1881, 2056*c*
miocardiopatía restrictiva, 1712*c*
ondas normales, 1711*f*
pericarditis, 1712*c*
taponamiento cardiaco, 1712*c*
valores normales, 1711*c*, 2056*c*
Hemofagocíticos, síndromes, 792
Hemofilia, 832
A, 831, 3359, 3374*c*. *Véase también* Hemofilia
artropatía, 2639-2640
autosómica, 829. *Véase también* Von Willebrand, enfermedad
B, 831, 3374*c*, 3378. *Véase también* Hemofilia
complicaciones, 832-833
consideraciones genéticas, 830-831, 830*c*
diagnóstico, 830*c*
hemorragia, 407
manifestaciones clínicas, 831
patogenia, 830-831
tratamiento, 830*c*, 831-832, 3377-3378
Hemoglobina (Hb), 690
alta afinidad, 695
anemia microcítica, 687*c*
baja afinidad, 695
biosíntesis, 690-691
cambios relacionados con la edad, 387*c*
cantidad de hierro, 683*c*
corpuscular media, 187*f*, 387*c*
desarrollo de la biología, 690
durante el embarazo, 387*c*
electroforesis, 692, 693*c*
elevada, 392
embrionaria, 690
estructura, 690, 690*f*
fetal, 690, 691, 697
persistencia hereditaria, 691, 697
funciones, 690
genética, 690-691
incremento, hipoxia, 236
inestable, 695
interacción hemo-hemo, 690
metabolismo del hierro, 683-684
normal, 387, 387*c*
reducida, cianosis, 236
trastornos. *Véase* Hemoglobinopatías
tratamiento con testosterona, 2785
Hemoglobina, A (HbA), 690
A_{1c} (HbA_{1c}), 2860*c*, 2862
A_2, 690, 692
C, 692, 695*c*
enfermedad, 382*f*
E, 695*c*, 697
H, enfermedad, 697*c*
Kansas, 695*c*
Köln, 695*c*
Lepore, 697
M. Iwata, 695*c*
S, 695*c*. *Véase también* Anemia drepanocítica
SC, enfermedad, 693, 693*c*
transportadores de oxígeno basados en (HBOC), 723
Yakima, 695, 695*c*
Hemoglobina-oxígeno, curva de disociación, 235, 386, 691*f*
Hemoglobinopatías, 691
adquiridas, 691, 691*c*, 697-698
artropatías relacionadas, 2640-2641, 2640*c*
clasificación, 691, 692*c*
con alteración de la afinidad al oxígeno, 695, 695*c*
consideraciones, genéticas, 692
globales, 691-692, 697
crisis aplásicas, 698
detección y descripción, 692, 696-697
embarazo, 3443-3444
epidemiología, 691-692
estructurales, 691*c*, 692. *Véase también* Anemia drepanocítica
hemoglobinas inestables, 695, 695*c*
HSCT, 821
índice de células rojas, 392
talasemia, 691. *Véase también* Talasemia, síndromes
Hemoglobinuria
criohemoglobinuria paroxística, 718*c*, 719
marcha, 718, 718*c*
paroxística nocturna. *Véase* Hemoglobinuria paroxística nocturna
Hemojuvelina, 2978, 2978*f*, 2979
Hemolisinas, 872
Hemólisis
compensada, 710
extravascular, 719, 720*f*
hiperbilirrubinemia, 2343
intravascular, 718*c*, 719
medida inmunitaria tardía, 812-813
reacción inmunitaria aguda, 812
β-hemolíticas, infecciones estreptocócicas. *Véanse* Grupo A *Streptococcus* (GAS) infección; Grupo B *Streptococcus* (GBS) infección
α-hemolíticos, estreptococos, 1081, 1082*c*, 1089. *Véase también Streptococcus pneumoniae*
Hemolítico urémico, familiar, síndrome (atípico) (aHUS), 717-718, 827*f*, 2132
síndromes (HUS)
atípico, 717-718, 827, 2132
biopsia renal, 2148-2149
cáncer, 519-520
consideraciones genéticas, 2149
diagnóstico, 2107
diarreas infecciosas, 962*c*, 2165
familiar (atípico), 717-718, 2164-2165
frente púrpura trombocitopénica trombótica, 826, 2165
infección(es), por *E. coli*, 261, 964, 1152, 1153, 2164-2165
por *Shigella*, 1183, 2164
lesión renal aguda, 292, 2105*c*
lupus eritematoso sistémico, 2525
manifestaciones clínicas, 113*c*, 2164-2165
encefalopatía, 2082*c*
eritema, 114
relacionada con toxina Shiga, 1181-1182
relacionado con quimioterapia, 519-520
no asociado con diarrea, 827
patogenia, 519-520, 827, 1152, 1653, 2148-2149, 2164-2165
relacionado con la toxina Shiga, 1181-1182
tratamiento, 520, 827, 2149, 2165
Hemoporfirinas, 483

Biblioteca Médica Virtual

Hemoptisis, 232
anatomía y fisiología, 232
cáncer, 517
pulmonar, 541, 541*c*
consideraciones globales, 233
embolia pulmonar, 78
enfermedad respiratoria, 1943
estenosis mitral, 1814
etiología, 232-233
infección pulmonar por *Aspergillus*, 507
masiva, 233
tratamiento, 234
tuberculosis, 1243
valoración, 233-234, 233*f*
Hemorragia
alveolar difusa, 233
anemia, 723
epidural espinal, 3093
gastrointestinal. *Véase* Hemorragia gastrointestinal
hipovolemia, 297
intracraneal. *Véase* Hemorragia intracraneal
intraparenquimatosa hipertensiva, 2073, 3092. *Véase también* Hemorragia intracraneal
intraventricular primaria, 3093
posparto, 407
subconjuntival, 181
Hemorragia de tubo digestivo, 272
desgarro de Mallory-Weiss, 2197, 2199*f*
diagnóstico, 275
diagnóstico diferencial, 2178*c*
diverticular, 2283-2284
enfermedad de Crohn, 2264
enfermedad de úlcera péptica. *Véase* Enfermedad de úlcera péptica, complicaciones
causas
colon, 273, 274-275, 2179. *Véanse también* Enfermedad hemorroidal; Hemorragia rectal
estudio del paciente, 273-275, 274*f*, 275*f*, 2190, 2194
inducida por ácido acetilsalisílico, 845
lesión de Dieulafoy, 2197, 2198*f*
menor, hallazgos endoscópicos, 2207, 2209*f*
trastornos hemorrágicos, 407
valoración endoscópica, 2194
várices esofágicas. *Véase* Várices esofágicas
Hemorragia, en astilla, 1668
gastrointestinal. *Véase* Hemorragia gastrointestinal
rectal
cáncer colorrectal. *Véase* Cáncer colorrectal
colitis ulcerosa, 2263, 2263*c*
enfermedad hemorroidal. *Véase* Enfermedad hemorroidal
prolapso rectal, 2287
retroperitoneal, 831
subaracnoidea
cefalea, 85*c*, 86, 2084
déficit neurológico, 2085
diagnóstico, 2085-2086, 2085*f*
ECG, 1681, 1682*f*
enfermedad renal poliquística, 2153
epidemiología, 2084
etiología, 2084
exploración de fondo, 2071
fisiopatología, 2084
grado, 2085*c*
grandes altitudes, 3337
hiponatremia, 299, 2085
hipotermia, 3339
manifestaciones clínicas, 2073, 2084-2085
paciente con enfermedad grave, 2030, 2084
profilaxis DVT, 2087
subaracnoidea centinela, 2084
tratamiento, 2086-2087, 2087*f*
traumática, 3185
vs. meningitis bacteriana, 1001
subconjuntival, 181
talámica, 2073, 3092. *Véase también* Hemorragia intracerebral
Hemorroidal, enfermedad, 2289
clasificación, 2289, 2289*c*
diagnóstico, 2289
epidemiología, 2289
fisiopatología, 2289
grandes altitudes, 3336
internas, hallazgo endoscópico, 2209*f*
manifestaciones clínicas, 2289
tratamiento, 2289-2290, 2289*c*
Hemorroidectomía, 2289*c*, 2290
Hemosiderina, 332, 391
Hemosiderosis, 697-698
Hemostasia, 404
endotelio, 1653
formación de coágulo de fibrina, 404-405, 405*f*
formación de trombo plaquetario, 404
mecanismo antitrombótico, 405
mecanismos antitrombóticos, 406*f*
sistema fibrinolítico, 405*f*, 406
trastornos, 406-407, 407*c*, 409*c*. *Véase también* Trastornos específicos
Hemosuccus pancreaticus, 273
Hemotórax, 2008
Hemoxigenasa, 276
Henbano, 3309*c*
Henderson-Hasselbalch, ecuación, 315
Hendra, virus, 1382
Henle
desarrollo embrionario de, 2089-2090
en absorción/excreción de agua, 295-296, 296*f*
funciones de, 2092*f*, 2095-2096
trastornos que involucran, 2094*c*
Hennekam, síndrome, 1933
Henoch-Schönlein. *Véase* Vasculitis IgA (Henoch-Schönlein)
Hensina, 2097
Hepadnavirus, 1326*c*, 1327*f*. *Véase también* Virus de Hepatitis B (HBV)
Heparán, proteoglucanos, 405
Heparina, 848
acciones, 848, 848*f*
cateterismo de las cavidades, 1710
congelamiento, 3342
DIC, 836
dosis, 849
DVT/PE, 1914, 1914*c*, 3442
efectos secundarios
alopecia, 341
concentraciones elevadas de transminasa, 850
hemorragia, 849
necrosis cutánea, 365
osteoporosis/osteopenia, 850, 2617*c*
trombocitopenia. *Véase* Trombocitopenia inducida por heparina
farmacología, 848-849, 849*c*
frente a heparina de bajo peso molecular, 850*c*. *Véase también* Heparina de bajo peso molecular (LMWH)
infarto del miocardio, 1870*c*, 1871, 1880
isquemia aguda de las extremidades, 1926
limitaciones, 849, 849*c*
necrosis por warfarina, 365
no fraccionada. *Véase* Heparina
PCI, 1885
profilaxis por VTE, 1916*c*
tratamiento
antes de procedimientos endoscópicos, 2195*c*
vigilancia del tratamiento, 849
tromboflebitis, 667
trombocitopenia inducida por
diagnóstico, 825, 850
inicio tardío, 825
manifestaciones, clínicas, 849-850, 850*c*
cutáneas, 354
patogénesis, 427
tratamiento, 825
Heparina de bajo peso molecular, 850
acciones de, 848*f*, 850
dosificación de, 851
efectos secundarios de, 851
evaluación de, 410
farmacología de, 850
frente, a fondaparinux, 851*c*
a la heparina, 850*c*
infarto de miocardio, 1870*c*, 1871, 1880
mecanismo de acción, 850
monitoreo del tratamiento con, 851
prevención de VTE, 1916*c*, 3442
tratamiento de DVT y PE, 1914, 1914*c*, 3442
trombocitopenia inducida por. *Véase* Trombocitopenia inducida por heparina
tromboflebitis, 667
Hepática, biopsia, 2337
carcinoma hepatocelular, 582
esclerosante primaria, 2408
contraindicaciones para, 2341
enfermedad de Wilson, 2983
hemocromatosis, 2980-2981
indicaciones para, 2339*f*, 2341
infección, crónica por HBV, 2395
crónica por HCV, 2395
NAFLD, 2403
enfermedad/insuficiencia, 2332. *Véase también* Cirrosis
abuso del alcohol. *Véase* Enfermedad hepática alcohólica
antecedentes familiares en, 2334
clasificación de, 2337-2338
colestásico, 280-281, 2332, 2333*c*, 2407. *Véase también* Cirrosis biliar
consideraciones genéticas en, 2334, 2982
defectos genéticos de telómeros en, 3469, 3470*f*
deficiencia, de α_1 antitripsina, 2334
de folato en, 706
diabetes mellitus tipo 2, 2857
diagnóstico de
algoritmo para, 2336*f*
biopsia en, 2337. *Véase también* Biopsia hepática
imágenes en, 2336, 2341
paciente ictérico, 279
pruebas, de función hepática en, 2857. *Véase* Pruebas de función hepática
de laboratorio en, 2335, 2335*c*, 2341
vs DIC, 836
disqueratosis congénita, 3468
durante la nutrición parenteral, 2330
efecto sobre la respuesta de la concentración del fármaco, 424
embarazo, 3445
enfermedad de Wilson, 2334, 2982
esquistosomiasis, 1638
etiología de, 2332, 2333*c*
exploración física, 279, 2334-2335
factores de riesgo para, 2333-2334
fibrosis quística, 1986
frotis de sangre periférica en, 383*f*
granulomas, 2370*c*

Biblioteca Médica Virtual

hemocromatosis, 1190. *Véase* Hemocromatosis
hepatitis, 1200. *Véase* Hepatitis
hepatocelular, 2332, 2333*c*
historia clínica, 2333-2334, 2334*c*
IBD, 2269
inducida por drogas, 2366, 2370*c*, 2402*c*
acetaminofeno en, 280, 2333*c*
amiodarona en, 2373
amoxicilina-clavulánico en, 2372
anticonceptivos orales en, 2369, 2370*c*, 2373
antirretrovirales en, 2374
características clínicas de, 2369*c*
en tuberculosis, 1253
eritromicina en, 2373
estatinas adentro, 2373-2374
esteroides anabólicos en, 2373
enfermedad hepática, 2338
isoniazida en, 2369*c*, 2369, 2372
mecanismos de, 2366-2369, 2368*f*
nitrofurantoína en, 2372
nutrición parenteral en, 2374
tratamiento de, 2369
trimetoprim-sulfametoxazol, 2373
valproato en, 2372
leptospirosis, 1293
manifestaciones clínicas de, 282, 2332
acidosis láctica, 318
alcalosis respiratoria en, 325
anemia, 689
ascitis, 283, 283*f*, 2412
cutáneo, 2335
dolor, 2333
enfermedades de la mucosa bucal, 220
esplenomegalia, 2334
fatiga, 2333
halitosis, 225
hemorragia, 407
hepatomegalia, 2334
ictericia, 279-280, 2333
náuseas y vómitos, 254, 2333
neuropatía, 3214
trastornos, de la coagulación, 837, 837*c*, 838*c*
de lipoproteínas, 2897
tromboembolismo, 837, 838*f*
NAFLD, 2843. *Véase* Enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD)
niveles de hormona tiroidea en, 2709
obesidad y, 2843
paciente con cáncer, 506, 677
patrones de, 2332, 2333*c*
receptores de HSCT, 819
recomendaciones de inmunización para, 886*c*
sarcoidosis, 2603
soporte nutricional especializado en, 2328-2329
terapia de células madre para, 3490-3491
tóxica, 2367, 2369*c*, 2370*c*
trasplante de hígado para, 2415. *Véase* Trasplante de hígado
tumores. *Véase* Tumores de hígado
fosforilasa, deficiencia de, GSD tipo VI; enfermedad de Hers, 3011*c*, 3013
GSD tipo IX, 3011*c*, 3012-3013
pruebas de función, 2338
albúmina sérica, 313, 2322*c*, 2323, 2340, 2348
amoniaco sanguíneo en, 2340-2341
análisis de, en hepatopatía avanzada, 2337
anormal, evaluación de, 2335, 2336*f*, 2338, 2339*f*
aplicación de las, 2341, 2341*c*
bilirrubina, sérica, 2338. *Véase* Bilirrubina, suero
urinaria, 277, 2338
consideraciones globales en, 2342
enzimas séricas, 2338-2340. *Véanse también* Alanina aminotransferasa (ALT); Fosfatasa alcalina (ALP)
Hepático(s), absceso, 956-957
amebosis, 1573
características clínicas de, 1571
complicaciones de, 1571
diagnóstico de, 957, 1572*f*, 1573
epidemiología de, 1569
otras manifestaciones extraintestinales, 1571
patogenia de, 1553, 1570
tratamiento de, 1573, 1573*c*
candida, 957
características clínicas de, 956
consideraciones globales en, 957
diagnóstico de, 956, 957*f*
en actinomicosis, 1222*f*
etiología de, 957
K. pneumoniae, 957, 1154, 1154*f*, 1155
tratamiento de, 956
trematodos, 1640
características clínicas de, 1552, 1640, 1640*c*
colangiocarcinoma y, 588
diagnóstico de, 1641, 2431
epidemiología de, 1636*c*
transmisión de, 1636*c*
tratamiento de, 1639*c*, 1641
tumores, 590
benigno, 590
carcinoma hepatocelular. *Véase* Carcinoma hepatocelular (HCC)
fibrolamelar, 590
colangiocarcinoma, 578. *Véase* Colangiocarcinoma
hepatoblastoma, 590
Hepático, receptor X, 2423
Hepatitis
alcohólica, 279, 2400, 2400*c*. *Véase también* Hepatopatía alcohólica
anemia aplásica, 725
autoinmunitaria, 2396
definición, 2196
diagnóstico, 2335*c*, 2375*c*, 2397
diferencial, 2397-2398
inmunopatogenia, 2396, 2473*c*
manifestaciones clínicas, 279, 2396-2397
por cirrosis, 2407
pronóstico, 2396
tipo I, 2397
tipo II, 2397
tipo III, 2397
tratamiento, 2398
crónica, 2375. *Véase también* Virus de hepatitis B (HBV), infección, crónica; Virus de hepatitis C (HCV), infección, crónica
clasificación, 2375, 2375*c*, 2376*c*
datos de laboratorio, 2362, 2375*c*
estadios, 2375, 2375*c*
grados, 2375, 2376*c*
diagnóstico diferencial, 2363
exploración física, 279
fibrosis colestásica, 280, 2353, 2421
fulminante, 2362, 2364
por hepatotoxicidad medicamentosa, 2369
HSV, 1350
inducida por fármacos. *Véase* Enfermedad/insuficiencia hepática, inducida por fármacos
interfaz, 2398
marcadores tumorales, 441*c*
mediadores inflamatorios, 2478*c*
neuropatía, 3215
receptor de trasplante, 1039
relacionada con transfusiones, 2357
tóxica, 2367, 2369*c*, 2370*c*. *Véase también* Enfermedad/insuficiencia hepática, inducida por fármacos
trastornos de la coagulación, 837*c*
viral aguda, 2347
ancianos, 2363
complicaciones y secuelas, 2361-2362
consideraciones globales, 2355
diagnóstico
algoritmo, 2361, 2361*c*
pruebas de función hepática, 279, 2341*c*, 2359
pruebas serológicas, 2359-2360
diagnóstico diferencial, 1361*c*, 2363
etiología. *Véase* Virus específico de hepatitis
factores de riesgo, 2333-2334
frente a hepatitis autoinmunitaria, 2397
fulminante, 2362
histopatología, 2355
infección por VIH, 1437-1438
manifestaciones, clínicas, 279, 2356*c*, 2359
extrahepáticas, 2354-2355
patogenia, 2353-2354
profilaxis, 2364
pronóstico, 2361
relacionado con niacina, 2312
tratamiento, 2363-2364
Hepatitis A, virus (HAV), 2347, 2348*f*, 2349*c*
infección
colestásica, 2362
complicaciones y secuelas, 2361-2362
consideraciones globales, 2355
diagnóstico, 2335*c*, 2347, 2348*f*, 2359-2360, 2361*c*
epidemiología, 2355, 2356*c*
etiología. *Véase* Virus de hepatitis A (HAV)
factores de riesgo, 2333-2334
incidencia antes y después de la vacuna en Estados Unidos, 884*c*
manifestaciones clínicas, 2348*f*, 2356*c*, 2359
prevención. *Véase* Vacuna contra virus de hepatitis A (HAV)
recurrente, después de trasplante de hígado, 2421
serología, 2359
transmisión, 2355
tratamiento, 2363-2364
vacuna
administración recomendada
adultos, 886*f*, 2364, 2365*c*
infección por VIH, 1432*c*
nefropatía, 2338, 2364
niños, 2364, 2365*c*
pacientes con cáncer, 503*c*
receptor de trasplante, 1041, 1041*c*
viajeros, 893, 894*c*
después de la exposición a profilaxis, 2364
precauciones, 889*c*
Hepatitis B, antígeno, de superficie (HBsAg), 2348, 2349*c*
X (HBxAg), 2348*f*, 2349
inmunoglobulina contra (HBIG), 1022, 2365-2366
virus (HBV)
antígeno e (HBeAg), 2349, 2349*c*
central (HBcAg), 2349, 2349*c*
estructura, 1326*c*
estructura genómica, 2347-2348, 2348*f*
expresión y replicación genética, 1329

Biblioteca Médica Virtual

infección
carcinoma hepatocelular, 578-579, 579*f*, 1331
complicaciones y secuelas, 2361-2362
consideraciones globales, 2356-2357
crónica, 2376
cirrosis por, 2407
complicaciones, 2362-2363
consideraciones globales, 2376, 2407
después de trasplante hepático, 1039
diagnóstico, 2375*c*, 2377
fase replicativa 2376
fase sin replicación, 2376
histología, 2376
infección por HDV, 2357, 2362, 2385
infección por VIH, 2384-2385
infectividad, 2351
involucramiento del riñón, 2136*c*, 2149
manifestaciones clínicas, 2377
marcadores serológicos y virales, 2350-2351, 2350*f*
negativo para HBeAg, 2376-2377, 2378, 2379, 2383*c*
posterior al trasplante renal, 2131
pronóstico, 2376
reactivo para HBeAg, 2376, 2383*c*
tratamiento, 2377
adefovir, 1337*c*, 1342-1343, 2379, 2382*c*, 2383*f*
antivirales y estrategias nuevas, 2381-2382
combinación de tratamiento, 1337*c*, 2381
durante el tratamiento de cáncer, 2385
entecavir, 1337*c*, 1343, 2380-2381, 2382*c*, 2383*f*
IFN-α, 2377-2378
IFN-α2a, 2379-2380
IFN-α2b, 1336*c*, 1344, 2379-2380
lamivudina, 1337*c*, 1342, 2378-2379, 2382*c*, 2383*f*
PEG IFN, 1336*c*, 1343, 2379-2380, 2382*c*, 2383*f*, 2384, 2384*c*
recomendaciones, 2382-2385, 2383*c*, 2384*c*
telbivudina, 1337*c*, 1343, 2381, 2382*c*, 2383*f*
tenofovir, 1337*c*, 1343, 2381, 2382*c*, 2383*f*
trasplante de hígado, 2415
detección, 990-991, 2357, 2357*c*, 3445
diagnóstico, 2359
algoritmo, 2361, 2361*c*
pruebas diagnósticas de laboratorio, 2335*c*
serología, 2359-2360, 2360*c*, 2361*c*
epidemiología, 2355-2357, 2356*c*
etiología. *Véase* Virus de hepatitis B (HBV)
factores de riesgo, 2333-2334, 2357*c*
fulminante, 2362
genotipos, 2348
histopatología, 2355
incidencia, 884*c*, 977
infección por, HDV, 2352, 2353, 2385
VIH, 1437-1438, 2374
manifestaciones clínicas, 2356*c*, 2359
colestasis, 280
poliarteritis nudosa, 2583
similar a enfermedad sérica, 943
manifestaciones extrahepáticas, 2354-2355, 2362
mutantes de escape, 2351
patogenia, 2353-2354
prevención, 1461. *Véase también* Virus de hepatitis B (HBV), vacuna
pronóstico, 2361
recurrente, después del trasplante de hígado, 2384, 2415, 2421
trabajadores del cuidado de la salud, 1461
transmisión, 2355-2356, 2356*c*
transmisión perinatal, 2354, 2356, 3445
transmitida por transfusión, 813*c*, 815
tratamiento, 2356*c*, 2363-2364
vasculitis urticaria, 349
localizaciones extrahepáticas, 2351
marcadores serológicos y virales, 2350-2351, 2350*f*
proteínas y partículas, 2348-2350, 2348*f*, 2349*c*
vacuna contra
administración recomendada
adultos, 886*f*, 991, 2365, 2365*c*
hepatopatía, 2338
infección de VIH, 886*f*, 1432*c*
lactantes y niños, 2365, 2365*c*
pacientes con cáncer, 503*c*
pacientes en hemodiálisis, 2365*c*
receptores de trasplante, 1041, 1041*c*
viajeros, 893, 894*c*
contraindicaciones, 889*c*
efectividad, 1331-1332, 2357, 2366
efectos secundarios, 2617*c*
profilaxis después de la exposición, 1022, 2365-2366
riesgo de cáncer hepático, 447, 579, 581
variantes moleculares, 2351
Hepatitis C, virus (HCV), infección
complicaciones, 2362
consideraciones globales, 2407
crónica, 2386
actividad de aminotransferasa, 2387
debido a cirrosis, 2386, 2407
manifestaciones clínicas, 2387
artritis, 943
colestasis, 280
depresión, 3268
liquen plano, 334, 339
miocardiopatía, 1786
osteoesclerosis, 2964
porfiria tardía cutánea, 377
vasculitis crioglobulinémica, 2396, 2586-2587
vasculitis urticaria, 349
relacionada con hepatopatía alcohólica, 2399, 2399*c*, 3280
características globales, 2357-2358
carcinoma hepatocelular, 578-580, 579*f*, 581, 1331
complicaciones y secuelas, 2361-2362
con KIR, 2464*c*
consideraciones genéticas, 2354
detección, 25*c*, 2358, 2358*c*, 3445
diagnóstico, 2335*c*, 2353*f*, 2360-2361, 2361*c*
epidemiología, 2356*c*, 2357-2358
etiología. *Véase* Virus de hepatitis C (HCV)
factores de riesgo, 2333-2334, 2358*c*
hemofilia, 831, 833
histopatología, 2355
infección por VIH, 1437-1438, 2374
involucramiento renal, 2136*c*, 2149
manifestaciones, clínicas, 2356*c*, 2359
extrahepáticas, 2354
neoplasias linfoides, 771
patogénesis, 2354
prevención, 2366
progresión de enfermedad hepática, 2386
pronóstico, 2361
receptor de trasplante, 1039
recurrente, después de trasplante hepático, 2415, 2418, 2421
relacionado con la transfusión, 813*c*, 815, 2357-2358
transmisión, 2356*c*, 2357-2358
tratamiento, 2356*c*, 2363-2364, 2395, 2387
agentes en investigación, 2394
basado en IFN, 1343-1344, 2387-2389, 2387*f*
combinación de, 1337-1338*c*, 1344-1345
combinado con antivirales de acción directa, 2390-2394, 2391-2392*c*, 2421-2422
después de, recaída o no respondieron, 2395
trasplante hepático, 2422
embarazo, 2396
genotipos, 2387-2388, 2391-2392*c*, 2394-2395
IFN-α, 1337*c*, 1344
infección por VIH, 2393, 2395
inhibidores de la proteasa, 2389-2390, 2391-2392*c*
insuficiencia renal, 2393
PEG IFN-α2a, 1337*c*, 1344
PEG IFN-α2b, 1337*c*, 1344
recomendaciones, 2391-2392*c*, 2394-2396
ribavirina, 1337*c*, 1339
selección de régimen, 2396
simeprevir, 1337-1338*c*, 1344
sofosbuvir, 1337-1338*c*, 2390, 2393-2394
trasplante hepático, 2415, 2421
Hepatitis D, virus de (HDV), infección
complicaciones y secuelas, 2361-2362
con infección por HBV, 2353, 2357, 2385
consideraciones globales, 2357
crónica, 2375*c*, 2385-2386
diagnóstico, 2335*c*, 2361
epidemiología, 2356*c*, 2357
etiología. *Véase* Virus de hepatitis D (HDV)
histopatología, 2355
manifestaciones clínicas, 2356*c*, 2359
prevención, 2366
pronóstico, 2361
transmisión, 2356*c*, 2357
tratamiento, 1338*c*, 2363-2364
Hepatitis E, virus (HEV), 2349*c*, 2353
infección
consideraciones globales, 2334, 2358
diagnóstico, 2335*c*
epidemiología, 2334, 2356*c*, 2358
etiología. *Véase* Virus de hepatitis E (HEV)
factores de riesgo, 2334
histopatología, 2355
manifestaciones clínicas, 2356*c*, 2359
prevención, 2366
pronóstico, 2361
transmisión, 2356*c*, 2358
tratamiento, 1339, 2363-2364
vacuna contra, 2366
Hepatitis G, virus de (GB virus C), infección, 1438
Hepatización roja, 909
Hepatoblastoma, 590
Hepatocelular(es), adenoma, 590
carcinoma (HCC), 578
consideraciones globales, 578-580, 579*f*
detección, 581
diagnóstico, 581-582, 582*f*, 2335*c*
epidemiología, 578, 579*f*
estadificación, 582-584, 583*f*
etiología, 462, 1331
factores de riesgo, 578-580, 2994
hemofilia, 833
hepatitis, 445*c*, 458, 578-579, 1331
historia natural, 584*f*
incidencia, 435*c*, 436, 436*f*, 439*c*, 578, 579*f*
inmunopatología, 2473*c*

Biblioteca Médica Virtual

marcadores tumorales, 441*c*
muertes, 435*c*, 437*f*, 439*c*, 578, 579*f*
patogenia molecular, 580-581, 580*c*
prevención, 581
recurrente, 584
síndromes paraneoplásicos, 663*c*
tratamiento, 582, 584*f*
algoritmo, 583*f*
locorregional, 585-586
quirúrgico, 584-585
sistémico, 586-587, 586*c*, 587*f*
trasplante hepático, 2415
enfermedades, 2332, 2333*c*. *Véase también* Enfermedad/insuficiencia hepática
Hepatocitos, 2332
Hepatoesplénico, linfoma, de linfocitos T, 773*c*, 779, 786, 2272
Hepatomegalia
enfermedad de Gaucher, 3008
enfermedades por almacenamiento lisosómico, 3003
esquiistosomiasis, 1638
hemocromatosis, 2980
hepatopatías, 2334
infección por *Brucella*, 1194
infecciones parasitarias, 1555*c*
inflamación abdominal, 171
insuficiencia cardiaca, 1767
Hepatopulmonar, síndrome, 227, 2335
Hepatorrenal, síndrome, 2101, 2109, 2413
Hepcidina, 392, 684, 2977, 2978*f*, 2979
HER2, mutaciones del gen
cáncer de mama, 454, 556, 558, 560-561
cáncer esofágico, 567
adenocarcinoma gástrico, 568
cáncer pulmonar, 539, 539*f*, 540*c*
HER2/neu
cáncer de mama, 493, 496, 560
respuestas farmacológicas, 432*c*
HER3, mutaciones del gen, 539
HER4, mutaciones del gen, 539
Hereditaria, eliptocitosis, 711*c*, 712-713, 712*f*
amiotrofia neurálgica (HNA), 3209*c*, 3210
endoteliopatía, retinopatía, nefropatía, y apoplejía (HERNS), 3087
esferocitosis, 711
anemia, 392
consideraciones genéticas, 711, 711*c*, 712*f*
diagnósticos, 712
esplenomegalia, 415
manifestaciones clínicas, 712
tratamiento, 712
estomatocitosis, 711*f*, 711*c*
hemocromatosis. *Véase* Hemocromatosis, hereditaria
hiperpotasemia con hipertensión. *Véase* Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)
nefritis, 294
neuropatía(s). *Véase* Neuropatía periférica, hereditaria
con supuestas parálisis por presión (HNPP), 3209*c*, 3210
sensitivas y de tipo autónomo (HSAN), 3164, 3210, 3210*c*
paraplejía espástica (HSP), 3144-3145*c*, 3147, 3181
telangiectasia hemorrágica. *Véase* Osler-Weber-Rendu, síndrome
Hereditario, angioedema (HAE), 2502
Hereditario sin poliposis, cáncer de colon (HNPCC; síndrome de Lynch)
cáncer endometrial, 642
cáncer ovárico, 642
cáncer vesical, 621
características y distribución de pólipos, 573*c*
consideraciones genéticas, 456*c*, 573
gen supresor del tumor APC, 457
mutación del gen MLH1, 456*c*, 457, 469, 573, 3356
reparación/desajuste DNA, 3350, 3355-3356
detección, 573, 3356
intervenciones tempranas, 3374*c*, 3375
pruebas genéticas, 3374*c*
silenciamiento epigenético, 469
tipo II, 638
Herida(s)
crónicas. *Véase* Úlceras cutáneas crónicas
infecciones. *Véase también* Infecciones quirúrgicas
bacterianas anaerobias, 1233
botulismo, 1105, 1106, 2083
por clostridios, 1109
mordedura de foca, 1020
quirúrgica, infecciones de, 1026
diagnóstico, 1026
esternal, 950-951, 1038
estreptocócicas, 1086
factores de riesgo, 1026
prevención, 1025*c*, 1026, 1055-1056, 1056*c*
tratamiento, 1026
Hermafroditismo. *Véase* Trastornos ovotesticulares del desarrollo sexual
Hermafroditismo verdadero, 2763*c*, 2764
Hermana de la glucoproteína p (proteína excretora de sales biliares), 2347
Hermansky-Pudlak, síndrome, 827, 2006, 2260*c*
Hernia(s), 2211, 2211*f*
Herniación
subfalcial, 2069*f*, 2070
transtentorial, 2069, 2069*f*
transtentorial uncal, 2069, 2069*f*
Hernia hiatal, 2211, 2211*f*
Herniación cerebral, 2069-2070, 2069*f*
Herniación foraminal, 2069*f*, 2070
HERNS (endoteliopatía hereditaria, retinopatía, nefropatía, y apoplejía), 3087
Heroína, 3284, 3285. *Véase también* Trastornos del uso de sustancias
Herpangina, 215, 221*c*, 1471-1472
Herpes. *Véase* Herpes zóster
del gladiador, 934, 1349
gestacional (penfigoide gestacional), 356*c*, 358
labial, 221*c*, 328*f*, 934, 1340, 1341
virus del, simple (HSV)
adherencia, 867*c*
estructura, 1345
expresión génica y regulación, 1328
genoma, 1345-1346
identificación en laboratorio, 1333, 1351
inhibición de las defensas del hospedador, 873
liberación de terapia génica, 3376*c*
mecanismo de reactivación, 1346
respuesta del hospedador, 1346-1347
Herpes simple, virus de (HSV), infecciones, 1345
actinomicosis, 1220
anorrectal, 989, 1348-1349, 2267
"asintomática", 1347
bucofaciales
manifestaciones clínicas, 221*c*, 1348
patogénesis, 216, 934, 1348
tratamiento, 216, 1336*c*, 1340, 1352*c*, 1381
complicaciones, 1350
consideraciones genéticas, 1349
consideraciones globales, 1347
diagnóstico, 328, 1351
diferencial, 994-995, 994*c*
diseminada
manifestaciones clínicas, 111*c*, 114, 254, 261
pacientes inmunodeprimidos, 1346-1347, 1350
tratamiento, 1352*c*, 1353
embarazo, 1350-1351, 3445
encefalitis
epidemiología, 1347
frente a meningitis, 1001
genital, 326*c*
diagnóstico, 988-989
durante el embarazo, 3445
epidemiología, 977, 987, 1347
linfadenopatía, 412
manifestaciones clínicas, 987*f*, 988*c*, 1348-1349, 1348*f*
profilaxis, 1340, 1341, 1353
tasa de recurrencia, 1348
tratamiento, 938*c*, 1335-1336*c*, 1340, 1341-1342, 1352*c*, 1353, 1442-1443
herpes del gladiador, 934, 1349
infección por VIH
perirrectal, 1437, 1437*f*, 1442
profilaxis, 1433*c*
tratamiento, 1352*c*, 1353
latente, 1346
manifestaciones, clínicas, 1349-1350, 1349*f*
cutáneas
distribución, 326*c*, 328*f*
eritema multiforme, 368
morfología, 326*c*
meningitis, 1350
MRI, 3035*f*
neonatal, 1350, 1352*c*, 3445
paciente(s), con cáncer, 505-506
inmunodeprimidos, 1346-1347
panadizo herpético, 1349, 1352*c*, 1442
patogénesis, 1346
patogenia, 1349
prevención, 1353
queratitis, 1342, 1349, 1352*c*
reactivación, 1346
receptores de trasplante, 2082
manifestaciones clínicas, 1033*c*, 1037
profilaxis, 820*c*, 1033, 1340
tiempo, 1032*c*
tratamiento, 1349-1350, 1352*c*, 1353
visceral, 1350
esofagitis, 1350, 1352*c*, 2203*f*, 2218
faringitis, 1348
hepáticas, 1350
neumonitis, 1350
Herpesvirus. *Véase también* Virus específicos
ensamble y salida de virus, 1329
estructura, 1325, 1325*f*, 1326*c*, 1327*f*
expresión genética y regulación, 1328
función de proteína, 1330
humano tipo 7 (HHV-7), 1365
infecciones de vías respiratorias superiores, 1379
microRNA, 1330
transmisión, 1330
Herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6), infección, 1365
enfermedades relacionadas, 1365
epidemiología, 1365
exantema súbito, 106, 107*c*, 1365
manifestaciones clínicas, 1365
paciente con cáncer, 510
reactivación en síndrome de hipersensibilidad, 367
receptores de trasplante, 1032*c*, 1033*c*, 1034, 1037, 1365, 2082
tratamiento, 1365

Biblioteca Médica Virtual

Herpesvirus humano tipo 7 (HHV-7), infecciones, 1365
epidemiología, 1365
manifestaciones clínicas, 1365
paciente con cáncer, 510
receptores de trasplante, 1033*c*, 1034, 1039
tratamiento, 1365
Herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8), infección, 1365
epidemiología, 1365, 1421-1422
linfoma con derrame primario, 785, 1331, 1365
manifestaciones clínicas, 1365-1366
neoplasias linfoides malignas, 771, 771*c*, 1331, 1365-1366
paciente con cáncer, 510
receptores de trasplante, 1033*c*, 1034-1035, 1040
sarcoma de Kaposi, 653, 1331, 1365-1366, 1421-1422
tratamiento, 1366
Herpes zóster, 1355
diagnóstico, 1356
diferencial, 1356
epidemiología, 1355
infección por VIH, 1356, 1356*f*, 1432*c*, 1442
manifestaciones clínicas, 1355-1356
bucales, 221*c*, 222
cutáneas, 934, 1355-1356, 1355*f*
dolor, abdominal, 83
de cuello, 100
neuralgia posherpética, 222, 1356, 1357, 3215
neuropatía, 3215
neuropatía del trigémino, 3169
neuropatía glosofaríngea, 3170-3171
ocular, 182
oftálmico, 182, 1336*c*, 1355
patogénesis, 68, 1354
prevención, 503*c*, 1041, 1357, 1357*c*, 1432*c*
receptores de trasplante, 1033, 1033*c*, 1037, 1356
tratamiento, 938*c*, 1336*c*, 1341, 1342, 1356-1357
vacuna contra
administración recomendada, 25*c*, 886*f*, 1006
almacenamiento y manejo, 887
contraindicaciones, 889*c*
Hers, enfermedad (GSD tipo VI), 3011*c*, 3013
HES. *Véase* Hipereosinofílicos, síndromes (HES)
HESX1, mutaciones del gen, 2735*c*, 2777, 2777*c*
Heterocigoto, 3357, 3357*f*
Heterocigoto compuesto, 3357
Heterocromatina, 3471
Heterogeneidad tumoral, 459-460, 460*f*
Heterophyes, 863*c*, 1636*c*, 1639*c*, 1640*c*
Heterosexual, 2836*c*
Heterotropia, 179
Heurística, 14-15
HEV (vénulas endoteliales altas), 2475
HEV (virus de hepatitis E), 2348*f*, 2349*c*, 2353. *Véase también* Virus de hepatitis E (HEV), infecciones
Hexacarbonos, 3219, 3219*c*
Hexocinasa (HK), deficiencia, 713*c*
Hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (H6PDH), 2722
Hexosaminidasa A, deficiencia. *Véase* Tay-Sachs, enfermedad
Hexosas, trastornos genéticos, 3021*c*
HF. *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
2HG (2-hidroxiglutarato), 474
*h*GH-N, gen, 2662
*h*GH-V, gen, 2662
HHIP, mutaciones del gen, 1991, 1994
HHS (estado hiperosmolar hiperglucémico), 2870, 2870*c*, 2872-2873
HHV-6, infección. *Véase* Virus del herpes humano 6 (HHV-6), infección
HHV-7, infección. *Véase* Virus del herpes humano 7 (HHV-7), infección
HHV-8, infección. *Véase* Virus del herpes humano 8 (HHV-8), infección
Hialuronano, 2532
Hialuronato liasa, 1064*f*
Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), 3367
Hibridación, identificación de patógenos, 3495
hic (inhibidor H neumocócico), 1063
Hidatida, enfermedad. *Véase* Equinococosis (enfermedad hidatida)
Hidradenitis ecrina neutrofílica, 352, 365
Hidradenitis supurativa, 934, 1233
Hidralazina
efectos secundarios, 2617*c*
edema, 240*c*
hepáticos, 2402*c*
síndrome similar a lupus, 427, 432, 1903
vasculitis, 369, 2588
hipertensión, 1902*c*, 1903, 3166
insuficiencia cardiaca, 1775*c*
metabolismo, 421*c*
preeclampsia, 3441
respuesta en variaciones genéticas, 431*c*, 432
urgencias hipertensivas, 1905*c*
Hidrocefalia
diabetes insípida adípsica, 302
después de hemorragia subaracnoidea, 2085, 2087
coma, 2073
comunicante, 155-156, 156*f*
trastornos de la marcha, 143*c*, 144
meningitis intracraneal, 1007-1008
neurocisticercosis, 1642, 1643*f*, 1644
presión normal, 156*f*, 3112
Hidrocele, 1630, 1630*f*
Hidroclorotiazida, 1901, 1902*c*, 3161*c*
Hidrocodona, 55*c*, 232
Hidrocortisona
deficiencia de ACTH, 2669
insuficiencia suprarrenal, 2736
hipopituitarismo de adulto, 2667*c*
anafilaxis, 3317
hiperplasia suprarrenal congénita, 2738, 2767-2768
hipercalcemia, 314
enfermedad intestinal inflamatoria, 2270-2271
coma mixedematoso, 2702
tormenta tiroidea, 2707
Hidrofobia, 995, 1486, 1487*f*
Hidroides, 3319
Hidromorfona, 55*c*, 69*c*, 70
Hidronefrosis, 641, 2173
Hidropesía, 2428
Hidropesía fetal
anticuerpos contra IgG, 809
diagnóstico, 1369*c*
manifestaciones clínicas, 696, 1369*g*
niveles de hemoglobina, 696, 697*c*
Hidrotórax, 238, 285, 2007
Hidrotórax de origen hepático, 285, 2007
Hidrouréter, 2173
Hidroxibutirato β, 318, 2888
γ-hidroxibutírico, ácido (GHB), 3310*c*
Hidroxicinureninuria, 3016*c*
Hidroxicloroquina
artritis en síndrome de Sjögren, 2563, 2563*f*
artritis reumatoide, 2537*c*, 2538
endocarditis infecciosa, 929*c*
efectos secundarios, 2521*c*
común, 2537*c*
cutáneos, 346
miopatía, 2617*c*, 3253*c*
neuropatía, 3216, 3218*c*
oculares, 188, 2523
seria, 2537*c*
enfermedad de Whipple, 1226
enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, 2634
fiebre Q, 1312
hipercalcemia, 314
porfiria tardía cutánea, 377, 2994
profilaxis del paludismo, 1589*c*
sarcoidosis, 2607, 2607*c*
SLE, 2521*c*, 2523, 2524
sobredosis, intoxicación, 3313*c*
vigilancia durante el tratamiento, 2537*c*
Hidroxicobalamina (vitamina B_{12}A), 707, 3311*c*
3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia, 2738*c*, 2765
11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 306, 665, 2722
11β-hidroxiesteroides deshidrogenasa, deficiencia. *Véase* Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (SAME)
17β-hidroxiesteroides deshidrogenasa, deficiencia, 2765
2-hidroxiglutarato (2-HG), 474
7α-hidroxilasa, 2245
17α-hidroxilasa (CYP17), 2473*c*
21-hidroxilasa (CYP21), 2473*c*
21-hidroxilasa, anticuerpos contra, 2758
11β-hidroxilasa, deficiencia
consideraciones genéticas, 1899*c*
fisiopatología, 1900*f*
manifestaciones clínicas, 305, 1899, 1899*c*, 2768
marcadores de diagnóstico, 2738*c*
17α-hidroxilasa, deficiencia
consideraciones genéticas, 2765, 2766*c*
fisiopatología, 1900*f*
genética, 1899*c*
hipogonadismo hipergonadotrópico, 2797
manifestaciones clínicas, 305, 1899*c*, 2765, 2766*c*
marcadores de diagnóstico, 2738*c*
21-hidroxilasa, deficiencia
clásica. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)
clásica simple, 2767
no clásica, 2767, 2800
pérdida de sal, 2767
21-hidroxilasa, mutaciones del gen. *Véase* *CYP21A2* (gen 21-hidroxilasa), mutaciones
17-hidroxiprogesterona (17OHP), 2719*f*, 2738*f*
5-hidroxitriptófano, 3139
Hidroxiurea
acciones, 483, 488*c*, 491, 690
anemia drepanocítica, 694
CML, 756
efectos adversos, 365, 488*c*, 708
leucemia mielomonocítica crónica, 789
síndrome hipereosinófilo, 403
trombocitosis esencial, 739
Hidroxizina
angioedema, 2502
envenenamiento por ciguatera, 3322
prurito, 330, 366
urticaria, 2502
Hiedra venenosa, 331
Hierba de San Juan, 376*c*, 425, 425*c*, 428, 3465
Hierro
absorción, 683*f*, 684
acumulación en cerebro, 3141
balance nutricional, 684
deficiencia, 174, 2318*c*. *Véase también* Anemia ferropénica

Biblioteca Médica Virtual

depósito, 683*f*, 683*c*, 684, 686*c*, 2980*c*
distribución en el cuerpo, 683, 683*c*
exceso. *Véase* Hierro, sobrecarga
homeostasis, vías, 2979*f*
ingesta excesiva, 2979
metabolismo, 683-684, 683*f*
parénquima, hígado, 2979
promedio de consumos, 684
recomendación de ingesta, 684, 2306*c*
sérico, 387, 390. *Véase también* Ferritina sérica
anemia hipoproliferativa, 392, 688, 688*c*
estados de la ferropenia, 685*f*
niveles por sexo y edad, 685, 686*f*
suplementos. *Véase* Hierro, suplementos
toxicidad. *Véase* Hierro, sobrecarga
Hierro, capacidad total de fijación de
anemia, hipoproliferativa, 392, 688*c*
microcítica, 687*c*
por deficiencia de hierro, 685*f*
normal, 390, 685
valoración de la anemia, 387
Hierro, ciclo, 683-684, 683*f*
dextrano, 687
intoxicación, 3312*c*
prueba de tolerancia, 687
suplementos
anemia ferropénica, 686-687, 687*c*
efectos secundarios, 687
oral, 686-687, 687*c*
parenteral, 687
Hierro, sobrecarga
aguda, 684
CMR, 1701
crónica, 710
enfermedad de Wilson. *Véase* Wilson, enfermedad
etiología, 2977*c*, 2979
hemocromatosis. *Véase* Hemocromatosis
manifestaciones clínicas, 2318*c*
relacionada con transfusión, 689, 697-698, 728, 815
secundaria, 2979
tratamiento, 698
HIF (factor inducible por hipoxia) 1α, 386
HIF-1 (factor-1 inducible por hipoxia), 234, 471
HFE, mutaciones del gen
consideraciones globales, 2982
enfermedad hepática, 578, 2334, 2979, 2982
hemocromatosis hereditaria, 2977, 2978. *Véase también* Hemocromatosis
porfiria cutánea tardía, 377, 2979, 2993
Hígado
anatomía de, 2332
ascitis con, 283
cambios relacionados con la edad en, 3416
cáncer colorrectal, 576
efectos de alcohol en, 2333. *Véase* Enfermedad hepática alcohólica
estructura, 2332
funciones de, 2332
metabolismo de los fármacos en, 420-421, 420*f*
palpación de, 282
tumores metastásicos a
NET, 599, 612, 613*f*
tratamiento de, 614, 615
ZES, 608
Hígado, dolor de, 2333
trasplante de, 2414
adultos, 1415
alternativas a, 2417
amiloidosis ATTR, 808
calidad de vida después, 2422
carcinoma hepatocelular, 584-585
colangiocarcinoma, 589
complicaciones de, 2418
anemia, 2419
hepáticas, 2418, 2419*c*, 2420
infecciones, 1036*c*, 1039, 1527, 1528*f*, 2419
no hepático, 2418-2419, 2419*c*
recurrencia de la enfermedad primaria, 2415, 2420-2422
renales, 2419
rechazo de injerto, 2420
contraindicaciones para, 2415-2416, 2416*c*
criterios de Milán para, 584-585
enfermedad, de Andersen, 3013
hepática alcohólica, 2401, 2422
frecuencia de, 2414
hemocromatosis, 2981
hepatitis autoinmunitaria, 2398
historia de, 2414
indicaciones para, 2414-2415, 2415*c*
NALFD, 2404
NET metastásicos, 615
niños, 2414, 2415
ortotópico, 2414
porfiria intermitente aguda, 2993
protoporfiria eritropoyética, 2996-2997
puntuación MELD y, 2337-2338
reinfección, por HBV previa, 2384
por HDV previa, 2385
resultado de, 2414, 2420
selección, de donador vivo, 2417
del órgano donado (cadáver), 2416-2417
sistema PELD en, 2337-2338
supervivencia después, 2420
técnica quirúrgica para, 2417, 2417*f*
tiempo de, 2414-2415
tratamiento, de VHC antes o después, 2395
inmunodepresor, 2417-2418
Hígado, enfermedad venooclusiva del, 818
Hígado graso, enfermedad
alcohólico, 2400, 2400*c*. *Véase también* Hepatopatía alcohólica
embarazo, 3445
enfermedad intestinal inflamatoria, 2269
etiología, 2401*c*
inducido por fármacos, 2370*c*, 2402*c*
no alcohólica. *Véanse* Hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD); Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
Hígado graso no alcohólico (NAFLD), 2333*c*, 2375, 2399*c*, 2407
cirrosis por, 2407
consideraciones globales en, 2404
diagnóstico de, 2402-2403
epidemiología de, 2401*c*
etiología de, 2401-2402, 2401*c*, 2402*c*
incidencia, 2401
manifestaciones clínicas de, 2403
obesidad y, 2843
patogenia de, 2402
síndrome metabólico y, 2906
tratamiento de, 2403-2404
Himen imperforado, 2795
Hinchey, clasificación, diverticulitis, 2284, 2284*f*
Hiosciamina, 3200, 3308*c*
Hiperabducción, maniobra, 1927
Hiperaldosteronismo
acidosis metabólica, 320
consideraciones genéticas, 305-306, 308
diagnóstico, 307-308, 1897-1898
exceso de mineralocorticoides. *Véase* Exceso de mineralocorticoides
familiar tipo I. *Véase* Hiperaldosteronismo con respuesta a los glucocorticoides (GRA)
familiar tipos II y III, 305-306
hiperreninémico secundario, 322
hipertensión, 1893, 1897
hiponatremia, 305
idiopático, 306
primario, 305, 308, 1893, 1897-1898
secundario, 305, 1893
tratamiento, 1898
Hiperalgesia, 65, 139
Hiperamilasemia, 2436*c*
Hiperamilasuria, 2436*c*
Hiperamonemia, 2341, 3015, 3017*c*, 3019, 3021*c*
Hiperbilirrubinemia, 2342
aislada, 277-278, 278*c*
conjugada
colestasis intrahepática recurrente benigna, 281, 2346-2347, 2346*c*
colestasis intrahepática familiar progresiva, 281, 2346*c*, 2347
con otras anormalidades hepáticas
enfermedad hepatocelular, 279-280, 279*c*
estudio del paciente, 278*f*, 279
hepatitis viral aguda, 2359
trastornos colestásicos, 280-281, 280*c*
diagnóstico diferencial, 278-279
síndrome de Dubin-Johnson, 278-279, 2345-2346, 2346*c*
síndrome de Rotor, 278, 2346, 2346*c*
estudio del paciente, 277-279, 278*f*
fisiopatología, 277
hepatopatía alcohólica, 2400, 2400*c*
no conjugada
defectos hereditarios. *Véanse* Crigler-Najjar, síndrome; Gilbert, síndrome
diagnóstico diferencial, 277-278, 278*c*
mayor producción de bilirrubina, 2343
reducción de la depuración hepática de bilirrubina, 2343
pancreatitis, 2440
Hipercalcemia, 312, 2924
asintomática, 2934
asociada a recambio óseo, 2932-2933
cáncer de pulmón, 542
consideraciones genéticas, 2930, 2931*f*
crónica, 2934, 2934*f*
después del trasplante de riñón, 2131
diagnóstico, 313, 2924-2925, 2934*f*
diagnóstico diferencial, 2924-2925, 2933-2934, 2934*f*
ECG, 313, 1681, 1682*f*
diabetes insípida nefrógena, 303
efectos renales, 2163
enfermedad renal crónica, 2933
etiología, 312-313, 313*c*, 2924, 2924*c*, 2934
hiperparatiroidismo. *Véase* Hiperparatiroidismo, primario
hipertensión, 1899
hipertiroidismo, 2932
hipocalciúrica familiar, 313, 2751, 2921, 2930, 3374*c*
humoral maligna, 2930-2931. *Véase también* Hipercalcemia, neoplasias relacionadas
idiopática de la infancia (síndrome de Williams), 2932
inmovilización, 2932
intoxicación por aluminio, 2933
intoxicación por vitamina A, 2932-2933
linfoma/leucemia de linfocitos T adultos, 1391-1392
manifestaciones clínicas, 133, 313, 2924-2925
metástasis óseas, 657
mieloma múltiple, 797, 801
neoplasias relacionadas, 662
diagnóstico, 663, 2928*f*, 2930-2931
etiología, 662-663, 663*c*
manifestaciones clínicas, 663, 2934
mecanismos, 2930

Biblioteca Médica Virtual

patogenia, 663*c*
síndromes clínicos relacionados, 2930-2931
tratamiento, 663-664, 2931
pNET, 597*c*, 611
relacionada con vitamina D, 2932
sarcoidosis, 2603, 2932
síndrome de leche y alcalinos, 313, 2912, 2933
tiazidas, 2932
tratamiento, 313-314, 663-664, 2934-2936, 2935*c*
tratamiento con litio, 2929
Hipercalciuria
diuréticos de asa, 305
hematuria, 294
hipocalcémica, 2938
riesgo de nefrolitiasis, 2169
síndrome de Bartter, 306, 2938
Hipercapnia, 315
acidosis respiratoria, 324
coma, 2070
permisiva, 323, 2036
seguimiento de alcalosis metabólica, 322
Hipercinéticos, trastornos del movimiento, 3132, 3133*c*
corea. *Véase* Corea(s)
discinesia paroxística, 3140
distonía. *Véase* Distonía
hemibalismo, 3138
inducidos por fármacos, 3139
mioclono. *Véase* Mioclono
síndrome de piernas inquietas. *Véase* Piernas inquietas, síndrome
síndrome de Tourette, 3138
temblores. *Véase* Temblores
tics, 3138
Hipercolesterolemia. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
autosómica recesiva, 2895-2896
familiar, 434, 2893*c*, 2894-2895, 2902
grave, 2900
tipo dominante autosómico. *Véase* Hipercolesterolemia familiar
Hipercortisolismo, 2680. *Véase también* Cushing, síndrome
Hiperemesis gravídica, 254, 2694, 3444
Hiperemia reactiva, 1928
Hipereosinofilia, síndrome (HES)
diagnóstico, 681, 790*c*
enfermedades relacionadas, 403
fisiopatología, 1793
idiopáticas, 403
manifestaciones clínicas, 791, 1793, 1975
subtipos, 790*c*, 791, 1975
tratamiento, 791, 1975
Hiperesplenismo, 416, 2411
Hiperestesia, 139
Hiperfagia, 2673
Hiperfenilalaninemias, 3015, 3016*c*
Hiperfosfatemia, 2915
lesión renal aguda, 2108, 2109*c*, 2110
enfermedad renal crónica, 2939
manifestaciones clínicas, 2915-2916
etiología, 2915, 2915*c*
hipocalcemia, 2941
aguda grave, 2941-2942
tratamiento, 2916
calcificación metastásica, 2966
síndrome de lisis temporal, 519
Hipergammaglobulinemia, 2397
Hipergastrinemia, 607, 2238
Hiperglucemia
agonistas β, 311
cetoacidosis diabética. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
corea, 3137
hipernatremia, 303
hiponatremia, 301
manifestaciones clínicas, 2858
nutrición parental, 2330
pancreatitis, 2439
perioperatoria, 3451
sobredosis, intoxicación, 3303
Hiperhidrosis primaria, 3164-3165
Hiperhidroxiprolinemia, 3016*c*
Hiperhomocisteinemia
deficiencia de piridoxina, 2313
factores de riesgo, 3018
manifestaciones clínicas, 3018
riesgo de trombosis venosa, 843
tratamiento, 3018-3019
Hiper-IgE (Job), síndrome, 403
autosómico, dominante, 2494
recesivo, 2494
defectos celulares/moleculares, 400*c*, 403
diagnóstico, 400*c*, 2494
manifestaciones clínicas, 400*c*, 403, 2494
monocitosis, 403
Hiper-IgM, síndrome, 2494, 2495*f*, 2496
Hiperinflación, 227, 1992
Hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (HIDS), 2611*c*, 2613
Hiperinsulinemia, 2800, 2857
Hiperinsulinismo endógeno, 2887
Hiperlipidemia. *Véase* Lipoproteínas, trastornos
Hiperlipoproteinemia, tipo III (disbetalipoproteinemia familiar), 2893*c*, 2896
Hiperlisinemia, 3017*c*
Hipermagnesemia, 1728*c*, 2917, 2917*c*
Hipermetioninemia, 3016*c*
Hipermutación somática, 2469, 2470
Hipernatremia, 302
diagnóstico, 303-304, 303*f*
etiología, 302-303
hipodípsica, 2688, 2688*f*
manifestaciones clínicas, 303
tratamiento, 302*c*, 304
Hiperornitinemia, 3017*c*, 3021*c*
Hiperostosis cortical generalizada (enfermedad de Van Buchem), 2963
Hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH), 2567
Hiperoxaluria, 2169, 2254, 3016*c*
Hiperparatiroidismo
aislado familiar, 2751
anemia, 689
consideraciones globales, 315
debilidad de músculos, 3252
hipoacusia y displasia renal (HDR), síndrome, 2937
prevalencia, 2652*c*
primario, 2925
asintomático, 2925, 2927, 2927*c*
consideraciones genéticas, 2925-2927, 2926*f*
diagnóstico, 2927, 2928, 2928*f*, 2933-2934
etiología, 2925
evolución natural, 2925
incidencia, 2925
manifestaciones clínicas, 2927-2928
patología, 2925
síndromes MEN. *Véase* Neoplasia endocrina múltiple
tratamiento, 2927*c*, 2928-2929
pruebas de detección, 2652*c*
secundario, 314*c*, 2114-2115, 2933
terciario, 2933
Hiperparatiroidismo con tumor mandibular (HPT-JT), síndrome, 274*c*, 2754, 2754*c*, 2925, 2926
Hiperparatiroidismo, sindrome de/tumor mandibular, 2754
Hiperparatiroidismo, síndrome similar, 2930, 2931*f*
Hiperpatía, 68, 139, 3165
Hiperpigmentación, 345
insuficiencia suprarrenal, 2734, 2734*f*
difusa, 345*c*, 346-347
inducida por fármacos, 346-347, 365
hepatopatía, 2335
localizada, 345-346, 345*c*
enfermedad de Whipple, 1225
Hiperpirexia, 103, 105
Hiperplasia eritroide, 391, 391*f*, 684, 696
Hiperplasia, gingival, 219-220
glándulas sebáceas, 223*c*
nodular, focal, hígado, 590
linfoide, 273
sebácea, 351
Hiperpotasemia, 308
bloqueo auriculoventricular, 1728*c*
definición, 308
después de suprarrenalectomía, 1898
diagnóstico, 310, 311*f*
ECG, 310, 1681, 1681*f*
efectos renales, 2163
enfermedad renal crónica, 2114, 2115
etiología, 304, 308-310, 309*c*
inducida por fármacos, 310, 426
infección por VIH, 310
lesión renal aguda, 2108, 2109*c*
manifestaciones clínicas, 310
obstrucción de vías urinarias, 2174
relacionada con transfusión, 815
síndrome de lisis tumoral, 519
sobredosis, intoxicación, 3303
taquicardia ventricular, 1750
tratamiento, 310-312
Hiperprolactinemia, 2674
diagnóstico, 2675, 2819
disfunción eréctil, 2818
etiología, 2674-2675, 2675*c*, 2750
galactorrea, 2675
hipogonadismo hipogonadotrópico, 2778
hirsutismo, 2800
manifestaciones clínicas, 2675
prevalencia, 2652*c*
pruebas de detección, 2652*c*
pruebas de laboratorio, 2675
tratamiento, 2676
Hiperprolinemia, 3016*c*
Hiperreflexia o disinergia del detrusor, 3200
Hipersensibilidad, reacciones. *Véase también* Reacciones anafilácticas
de tipo retardado, 363-364, 1240-1241, 2477-2478
medios de contraste. *Véase* Medios de contraste
relacionadas con fármacos. *Véase* Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)
tardías, 1240-1241, 2477-2478
visceral aferente, 256
Hipertensión, 1890
anamnesis, 1900, 1900*c*
anticonceptivos orales, 2815*c*
apoplejía, 3085*c*
bata blanca, 1669, 1895
coma, 2071
consecuencias patológicas, 1894
apoplejía, 1894, 1905, 3092-3093, 3092*c*. *Véase también* Hemorragia intracraneal
cardiacas, 1764, 1894. *Véase también* Insuficiencia cardiaca (HF)

Biblioteca Médica Virtual

cardiovasculares, 1665-1666, 1859
disfunción cognitiva, 1894-1895
disfunción eréctil, 2816
enfermedad de arterias periféricas, 1895
renales, 289*c*, 1895, 2136*c*, 2148
consideraciones genéticas, 1891, 1899*c*
consideraciones globales, 1665-1666
decúbito, 126
definición, 1895, 1895*c*
después de apoplejía, 1905
después de trasplante de riñón, 2131
detección, 25*c*
diabetes mellitus, 2878-2879, 2881
diagnóstico, 1900, 1900*c*
diagnóstico del paciente, 1900
dieta, 2307
diferencias raciales en complicaciones, 1891
embarazo, 1899, 1899*c*, 3439-3440
epidemiología, 1890-1891
exploración física, 183, 184*f*, 1669, 1895, 1900
factores de riesgo, 1891
hipopotasemia, 306, 1897, 2729
inducida por progesterona, 2728*c*
ingesta de sodio, 1891
maligna. *Véase* Hipertensión maligna
mecanismos
presión arterial, 1891, 1891*f*
sistema nervioso autónomo, 1892
volumen intravascular, 1891-1892
sistema de renina-angiotensina-aldosterona, 1892-1893, 1893*f*
vascular, 1893-1894
mediada por mineralocorticoides, 1893
monógena, 1899, 1899*c*, 1900*f*
mujeres, 2826
obesidad, 1896
obstrucción de las vías urinarias, 2174
paraganglioma, 1898
paraneoplásicos, 663*c*
portal. *Véase* Hipertensión portal
primaria (esencial), 1896, 3441
pulmonar arterial. *Véase* Hipertensión pulmonar arterial (PAH)
resistente, 1905
secundaria
acromegalia, 1899
aldosteronismo, 1893, 1897-1898
apnea del sueño, 1898
causas, 1896*c*
coartación de la aorta, 1899
enfermedad renal, 1896-1897
enfermedad tiroidea, 1899
feocromocitoma, 1892, 1898, 2740
inducida por fármacos, 1896*c*
síndrome de Cushing, 1898
síndrome metabólico, 1896, 2906, 2908
sistólica aislada, 1895, 1895*c*
tratamiento, 1901
α bloqueadores, 1902*c*, 1903
antagonistas de aldosterona, 1902*c*, 1903
antagonistas de los conductores de calcio, 1902*c*, 1903
ARB, 1902*c*, 1903-1904
β bloqueadores, 1902*c*, 1903
denervación renal con catéter, 1890
denervación renal, 1904
diabetes mellitus, 2879, 2881
diuréticos, 1901, 1902*c*, 1903-1904
en síndrome metabólico, 2908
enfermedad renal crónica, 2117
enfermedad renal poliquística, 2153-2154
inhibidores de ACE, 1901-1903, 1902*c*, 1903-1904
modelos económicos, 3456
modificaciones en el estilo de vida, 1900-1901, 1901*c*
objetivos de la presión sanguínea, 1904-1905
selección, 1903-1904
simpaticolíticos, 1902*c*, 1903
vasodilatadores, 1902*c*, 1903
urgencias, 1905-1906, 1905*c*. *Véase también* Hipertensión maligna
uso de vasoconstrictores, 225
valoración de laboratorio, 1900, 1901*c*
venosa, 342, 353
viajes a grandes alturas, 3337
Hipertensión maligna, 1894-1895, 1905
consideraciones genéticas en, 1909
efectos, oculares de, 1905
renales de, 1895, 1905, 1908-1909, 2133
epidemiología de, 1908-1909
tratamiento de, 1905, 1905*c*
Hipertermia, 103, 118. *Véase también* Enfermedades relacionadas con el calor
Hipertermia maligna, 433, 3165, 3374*c*
Hipertiroidismo
asociaciones de los genes HLA, 2486*c*
definición, 2703
embarazo, 3443
enfermedad de Graves. *Véase* Graves, enfermedad
enfermedad trofoblástica gestacional, 643
frente a miastenia grave, 3235
infección por VIH, 1440
manifestaciones clínicas, 133
alopecia, 341
cardiacas, 1789
cutáneas, 346, 349
edema, 240
hipercalcemia, 2932
hipertensión, 1899
hipopotasemia, 304
involucramiento muscular, 3252
paraneoplásico, 663*c*
Hipertiroxinemia eutiroidea, 2695, 2695*c*
Hipertricosis, 365, 377, 2800
Hipertrigliceridemia. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
consideraciones genéticas, 434
grave, 2901
nutrición parenteral, 2330
pancreatitis, 2438, 2440, 2443
primaria, 2893-2894, 2893*c*
síndrome metabólico, 2908
Hiperuricemia, 2998
AML, 743
asintomática, 3001
causada por fármacos, 2998*c*, 3000
clasificación, 2998*c*
complicaciones, 3000
definición, 2998
efectos renales, 2163
errores congénitos del metabolismo de la purina, 2999*c*
etiología, 2998-3000, 2998*f*, 2998*c*
fisiopatología, 2998*c*
gota. *Véase* Gota
síndrome de lisis tumoral, 519
síndrome metabólico, 2906, 3000-3001
tratamiento, 2633, 3001
valoración, 3000
Hiperuricosuria, 294, 2999*c*
Hipervalinemia, 3017*c*
Hiperventilación, 324, 2012-2013
Hiperviscosidad, 1929
Hipervolemia, 295, 295*f*, 2108
Hipnosis, 3463*c*
Hipoacusia, 200
causas genéticas, 203, 204*c*, 205*c*, 3478, 3482, 3482*c*
conducción, 200-202
estudio del paciente, 201*f*, 203, 205
estudios de imagen, 206
exploración física, 203
inducida por fármacos, 202
inducida por ruido, 208*c*
mixta, 203
neurosensitiva, 202-203, 3482*c*
osteogénesis imperfecta, 2972
prevención, 208, 208*c*
pura de palabras, 160
relacionada con la edad, 202, 202*f*
repentina, 203
respuestas provocadas, 206
síndrome de, Alport, 2976
Turner, 2764
tratamiento, 206-207, 207*f*
valoración de la audición, 205
Hipoalbuminemia, 239, 293, 297, 2340
Hipoaldosteronismo, 299, 309, 309*c*, 320
Hipoalfalipoproteinemia, 2900
Hipoaminoacidemia, 609
Hipobetalipoproteinemia familiar, 2898
Hipocalcemia, 314, 2936
ausencia de PTH. *Véase* Hipoparatiroidismo
clasificación, 2935*c*, 2937
consideraciones globales, 315
crónica, 2936-2937, 2942
después de una paratiroidectomía, 2929
diagnóstico, 314
diferencial, 2942
ECG, 1681, 1682*f*
etiología, 314, 314*c*, 2937-2938
fisiopatología, 2936-2937, 2945
hiperfosfatemia, 2915, 2942
lesión renal aguda, 2108, 2109*c*
manifestaciones clínicas, 314, 1789, 2929, 2935*c*
pancreatitis, 2439, 2937
PTH ineficaz, 2935*c*, 2939
deficiencia de vitamina D, 2939-2940
metabolismo defectuoso de la vitamina D, 2940
nefropatía crónica, 2939
pseudohipoparatiroidismo. *Véase* Pseudohipoparatiroidismo (PHP)
PTH superada, 2935*c*, 2941
relacionada a transfusión, 815
síndromes genéticos relacionados, 2937-2938
trastornos hereditarios, 2094*c*, 2096
tratamiento, 314-315, 2929, 2938
Hipocalciuria, 306
Hipocapnia, 315, 324
Hipocondria, 413
Hipocratismo digital, **237**
cáncer pulmonar, 234, 542
enfermedad
cardiovascular, 1667, 2644
de Graves, 2704, 2704*f*
vías respiratorias, 228, 228*c*, 1944
osteoartropatía hipertrófica, 237, 2643-2644, 2643*f*, 2965
tiroides, 2644
trastornos relacionados, 237, 2644, 2644*c*
Hipocretina (orexina), 167, 168*f*, 171, 197
Hipocrómicas, 379, 387
Hipoesplenismo, 417. *Véase también* Esplenectomía
Hipoestesia, 139
Hipofisaria(s), glándula
anatomía de, 2660
desarrollo de, 2660, 2660*c*
displasia, 2664

Biblioteca Médica Virtual

insuficiencia de, 2666. *Véase* Hipopituitarismo
pruebas de funcionamiento de, 2666*c*
secreción de, 2661*c*
hormonas, 2659. *Véase también* Nombres específicos
expresión y regulación de, 2660*c*
secreción de, 2649, 1659, 2661*f*
regulación de la función ovárica, 2789-2790, 2790*f*
Hipofisarios , adenomas, 2673
clasificación de, 2673, 2674*c*
efectos de masa local de, 2670
etiología de, 2673-2674
evaluación, histológica en, 2671
oftalmológica en, 2671*c*
hipogonadismo hipogonadotrópico y, 2778
insuficiencia suprarrenal secundaria y, 2735*c*
investigación de laboratorio de, 2671, 2671*c*
manifestaciones clínicas de, 2670, 2670*c*, 2750
MEN 1, 2674, 2674*c*, 2747*c*, 2750
metastásico, 2673
MRI en, 2670-2671, 2671*f*
no funciona, 2682-2683, 2683*f*
patogenia de, 2673-2674.
productor, de ACTH. *Véase* Síndrome de Cushing
de gonadotropina, 2682-2683
signos oculares en, 181, 189
síndromes, de exceso de hormonas dueto, 2673-2674
familiares de, 2674, 2674*c*, 2751-2752
tratamiento de, 2671-2672, 2672*f*, 2750
TSH - secretar, 2683, 2708
Hipofisarios, ejes, diagrama de los, 2661*f*
trastornos
anterior
insuficiencia. *Véase* Hipopituitarismo
tumores. *Véase* Pituitaria tumorales (adenomas)
IgG4-relacionada, 2608*c*
posterior
diabetes insípida. *Véase* Diabetes insípida (DI)
hipernatremia hipodípsica. *Véase* Hipernatremia hipodípsica
Hipófisis anterior. *Véase también* Pituitaria, glándula
expresión y regulación de hormonas, 2660-2661, 2660*c*. *Véase también* Hormonas específicas
insuficiencia. *Véase* Hipopituitarismo
tumores. *Véase* Pituitarios, tumores (adenomas)
Hipofisitis, 2665, 2757*c*, 2758*c*
Hipofosfatasa, 220, 2961, 2964
Hipofosfatemia, 2913
etiología, 2913-2914, 2913*c*
manifestaciones clínicas, 1789, 2914
osteomalacia, 2920. *Véase también* Osteomalacia
osteomalacia oncógena, 665
tratamiento, 2914-2915, 2915*c*
Hipogammaglobulinemia
bronquiectasias, 1983*c*, 1984
diarrea infecciosa, 963
leucemia linfocítica crónica, 502-503, 504*c*, 765
manifestaciones clínicas, 265
mieloma múltiple, 502-503, 504*c*, 510, 795-796
sustitución de inmunoglobulinas, 510
Hipogeusia. *Véase* Trastornos del sabor
Hipoglucemia, 2883
accidental, 2888
cáncer, 518
defensa hormonal contra, 2658
deficiencias hormonales, 2887
diabetes mellitus, 2883, 2885-2886, 2886*f*
diagnóstico, 2778-2779
disminución del factor de riesgo, 2886
enfermedad crítica, 2886-2887
estudio del paciente, 2778-2779
etiología, 2883*c*, 2884-2885
fisiopatología, 2883-2884, 2884*c*
golpe de calor, 3345
hiperinsulinismo endógeno, 2887-2888
hipotermia, 3339
inducida por fármacos, 2886
inducida por insulina, 2668
inducida por tumores, 663*c*, 665
insulinoma, 608
manifestaciones clínicas, 2884, 2884*c*
nutrición parental, 2330
paludismo, 1579, 1587
perioperatoria, 3451
recurrente, prevención, 2888-2889
síncope, 128
síndrome autoinmunitario de insulina, 2759
sobredosis, intoxicación, 3303
tratamiento, 2888
tumores que no son de células β, 2887
Hipogonadismo
causas testiculares adquiridas, 2778-2779
criptoquirdismo, 2778
diagnóstico, 2782*f*
disfunción eréctil, 2818
hemocromatosis, 2980
hipergonadotrópico, 2797
hipogonadotrópicos, 2794*c*, 2797. *Véase* Hipogonadismo hipergonadotrópico
adquirido, 2777-2778
aislado, 2669, 2796-2797
amenorrea, 2796-2797
diagnóstico, 2669
familiar, 2776
fisiopatología, 2776-2777
hemocromatosis, 2778
hiperprolactinemia, 2778
idiopático, 2776
manifestaciones clínicas, 2669
obesidad, 2778, 2840
pubertad tardía femenina, 2794, 2794*c*
trastornos congénitos asociados, 2776-2777, 2777*c*
tratamiento, 2669, 2782
infección por VIH, 1440
prevalencia, 2652*c*
pruebas de detección, 2652*c*
síndrome de Klinefelter, 2778. *Véase también* Klinefelter, síndrome
Hipolipidemia combinada familiar, 2898
Hipomagnesemia, 2916
alcalosis, 322
arritmia, 1718
consideraciones genéticas, 2916-2917
deficiencia de vitamina D, 2917
después de paratiroidectomía, 2929
etiología, 2916-2917, 2916*c*
familiar con hipercalciuria, 2094*c*, 2096
hipocalcemia, 2939
hipoparatiroidismo, 2939
hipopotasemia, 304, 306
manifestaciones clínicas, 2917
primaria, 2094*c*
tratamiento, 308, 2917, 2929, 2939
Hipomelanosis de Ito (hipopigmentación nevoidea linear), 345
Hipomelanosis, 343, 344*c*
Hiponatremia, 298, 2689
cáncer pulmonar, 542
causas, 300*c*, 2098*f*, 2689
consideraciones globales, 2692
consumo bajo de solutos, 300
crónica, 300, 302
después de hemorragia subaracnoidea, 300, 2085, 2087
fisiopatología, 2690
diagnóstico, 301
diferencial, 2690, 2691*c*
enfermedad renal crónica, 2114
euvolémica, 299-300, 2689, 2691*c*. *Véase también* Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
insuficiencia suprarrenal, 2734-2735
hipervolémica
diagnóstico diferencial, 2691*c*
fisiopatología, 299, 2690
trastornos relacionados, 299, 2689
tratamiento, 301, 2691-2692
hipopotasemia, 302
hipovolémica
diagnóstico diferencial, 300, 2691*c*
fisiopatología, 299, 2690
trastornos relacionados, 299, 2689
tratamiento, 301
lesión renal aguda, 2108, 2109*c*
manifestaciones clínicas, 300, 2070, 2689
paraneoplásica, 664
relacionada con ejercicio, 300
tratamiento, 301-302, 2690-2692
Hipoparatiroidismo
adquirido, 2938
APS-1, 2757, 2757*c*
APS-2, 2758*c*
causas, 314*c*, 2935*c*
crónico, 2938
diagnóstico, 2928*f*
hiperfosfatemia, 2915
hipocalcemia, 314, 314*c*, 2937
involucramiento de músculos, 3252
manifestaciones clínicas, 2937
síndromes genéticos relacionados, 2938
transitoria, 2938
tratamiento, 2938
Hipoperfusión, trastornos, 2081-2082, 2082*f*, 2082*c*
Hipopigmentación, 343
difusa, 343
etiología, 343-344, 343*c*, 344-345, 344*c*
nevoide lineal, 345
posinflamatoria, 344*c*
Hipopituitarismo, 2664
causas adquiridas, 2665
causas del desarrollo y genéticas, 2664-2665
estudios de laboratorio, 2666, 2666*c*
etiología, 2664-2665, 2664*c*
hipotermia, 3339
inducido por radiación, 2650*c*
manifestaciones bucales, 220
manifestaciones clínicas, 2665-2666
tratamiento, 2666, 2667*c*
Hipopotasemia, 304
aldosteronismo, 1897
arritmia, 1717
deficiencia de magnesio, 306
diagnóstico, 306-308, 307*f*
DKA, 2872
ECG, 306, 426, 1681, 1682*f*
efectos renales, 2163
enfermedad renal crónica, 2114
etiología, 304-306, 305*c*
exceso de mineralocorticoides, 2729
hiponatremia, 302
manifestaciones clínicas, 306
sobredosis, intoxicación, 3303
tratamiento, 308
Hipoproteinemia, 239

Biblioteca Médica Virtual

Hiposensibilización. *Véase* Inmunoterapia
Hiposmia. *Véase* Sentido del olfato, trastornos
Hipospadias aisladas, 2767
Hipotalámicas, enfermedades
  efectos metabólicos, 2672-2673
  gliomas, 2673
  hamartomas, 2673
  hipopituitarismo, 2664-2665. *Véase también* Hipopituitarismo
  obesidad, 2841
  relacionada con IgG4, 2608*c*
  temperatura corporal, 102-103
Hipotálamo
  disfunción del desarrollo, 2664-2665
  regulación de la función ovárica, 2789-2790, 2790*f*
  inicio del sueño, 167-168
Hipotensión
  choque, 2025, 2026*f*, 2041
  coma, 2071
  golpe de calor, 3346
  hemodiálisis, 2124
  hemorragia de tubo digestivo, 273
  hipovolemia, 297
  intracraneal, 3112
  ortostática. *Véase* Hipotensión ortostática
  paciente con ventilación mecánica, 2038
  relacionadas con transfusión, 815
  síndromes de malabsorción, 2257*c*
Hipotermia, 3338
  accidental primaria, 3338
  ancianos, 3338, 3339*c*, 3341
  bradiarritmia, 1723
  cambios fisiológicos, 3340*c*
  coma mixedematoso, 2702
  coma, 2071
  diagnóstico, 3340
  disfunción del nódulo SA, 1723*c*
  ECG, 1681, 1682*f*
  etiología, 3338-3339
  factores de riesgo, 3339*c*
  inducida por fármacos, 3339, 3339*c*
  manifestaciones clínicas, 3339, 3340*c*
  secundario, 3338
  terapéutica, 2063, 2065
  tratamiento, 3341
Hipótesis, de higiene, 1958-1959, 3383-3384
  del episodio pancreático agudo centinela (SAPE), 2445
Hipotiroidismo, 2698
  autoinmunitario
    clasificación, 2699
    diagnóstico diferencial, 2701
    enfermedades relacionadas, 2700
    estudios de laboratorio, 2701
    patogenia, 2473*c*, 2514, 2699-2700
    prevalencia, 2699
    síndrome de Turner, 2764
    manifestaciones clínicas, 2699*c*, 2700-2701, 2700*f*
  clínica (overt), 2699, 2701-2702
  congénita, 2655-2656, 2692, 2698-2699, 2699*c*
  diagnóstico, 2701, 2701*f*
  diagnóstico diferencial, 2701
  embarazo, 2695, 2702, 3443
  enfermedades relacionadas, 2700-2701
  esclerosis sistémica, 2556
  etiología, 2698*c*, 2701
  infección por VIH, 1440
  manifestaciones clínicas, 133, 2699*c*, 2700-2701, 2700*f*
    alopecia, 341
    anemia, 688
    ascitis, 283
    ataxia, 3154
    cardiacas, 1723, 1723*c*, 1728*c*, 1789
    cutáneas, 349
    depresión, 3268
    edema, 240
    hemorragia, 407
    hipertensión, 1899
    hiponatremia, 299, 301
    hipotermia, 3339, 3341
    hirsutismo, 2800
    involucramiento de músculos, 3252
    neuropatía, 3213
    obesidad, 2841
    trastornos de lipoproteínas, 2894, 2897*c*
  patogenia, 2699-2700
  por consumo, 666
  prevalencia, 2652*c*, 2699
  pruebas de detección, 2652*c*
  relacionada a la radioterapia, 536, 677, 783
  secundaria, 2701
  subclínica, 2699, 2702
  tratamiento, 2701-2702
Hipouricemia, 2094*c*, 2999*c*, 3001, 3021*c*
Hipoventilación. *Véase también* Apnea obstructiva del sueño/Síndrome de hipopnea (OSAHS)
  acidosis respiratoria, 323
  diagnóstico, 2011-2012
  fisipatología, 2011*f*
  hipoxia, 235
  manifestaciones clínicas, 2011, 2011*c*
  obesidad, 2012, 2843
  síndrome de hipoventilación central, 2012, 2080
  tratamiento, 2012
Hipovolemia, 297
  diagnóstico, 297-298
  etiología, 297
  infarto del miocardio, 1881
  lesión renal aguda, 2108
  manifestaciones clínicas, 297-298
  niveles de AVP, 295
  pérdida aguda de sangre, 386
  tratamiento, 298
Hipovolémico, choque
  características hemodinámicas, 2040*c*
  fisiopatología, 2040
  manifestaciones clínicas, 298, 386
  patrones hemodinámicos, 2056*c*
  predictores de la respuesta al líquido, 2025, 2026*f*
  valoración inicial, 2024-2025, 2041
Hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT), deficiencia, 2999*c*, 3001-3002
Hipoxemia, 386, 2440
Hipoxia, 234
  adaptación, 235-236
  angiogénesis, 475, 477*f*
  causas, 235
  disfunción del nódulo SA, 1723, 1723*c*
  histotóxica, 235
  respuestas, 234-235
Hipurato sódico, 1087
Hirata, síndrome (síndrome autoinmunitario contra la insulina), 2759
Hirsutismo, 2799
  deficiencia de 21-hidroxilasa, 2767
  después de la menopausia, 2800
  detección/pruebas, 2652*c*
  escala de calificación, 2800, 2801*f*
  estudio del paciente, 2800, 2802*f*
  etiología, 2799, 2799*c*
  inducido por fármacos, 365, 2799*c*, 2800
  prevalencia, 2652*c*
  tratamiento, 2800-2802
  valoración hormonal, 2800
Hirudina, 3327
Histamina, 66*f*, 2465*c*
  H_1, antagonistas del receptor. *Véase* Antihistaminas
  H_2, antagonistas de los receptores
    angioedema, 2502
    efectos secundarios, 2229
    enfermedad por úlcera péptica, 2229, 2229*c*
    gastritis, 273
    GERD, 258, 2217
    interacciones farmacológicas, 1558*c*
    mastocitosis sistémica, 2509
    premedicación en quimioterapia, 522
    urticaria, 2502
    ZES, 607
Histerectomía, 639, 642
Histiocitoma fibroso maligno, 654. *Véase también* Sarcoma de tejido suave
Histona(s), 468, 3352, 3354*f*, 3471
  acetilasa, 468
  desacetilasa (HDAC)
    asma, 1966
    dieta alta en grasa, 3473
    epigenética de la edad, 3476
    EPOC, 1991
    influencias epigenéticas del cáncer, 468-469, 468*f*, 3474
    inhibidores
      acciones, 468*f*, 469
      efectos secundarios, 495*c*
      epigenética, 3474, 3476
      indicaciones, 469
  H2A-H2B-DNA, 2473*c*
  modificaciones postraduccionales (hPTM), 3471, 3472*f*
Histoplasma capsulatum, 1516, 1518, 1518*f*, 1519*f*
Histoplasma, infecciones, 1518
  complicaciones, 1520
  diagnóstico, 1518*f*, 1519*f*, 1520
  diseminada
    avance clínico, 1519
    infección por VIH, 1432*c*, 1434, 1447
    tratamiento, 1520*c*, 1521
  epidemiología, 1010, 1518
  manifestaciones clínicas, 1519
    artritis, 942, 943*f*
    bucal, 222*c*
    cavitaria, 1520
    laringitis, 217
    linfadenopatía, 1519
    mediastinitis, 1520
    meningitis crónica, 1009*c*
    meningitis subaguda, 1006-1007
  patogenia, 1518-1519
  receptor de trasplante, 1037*c*
  tratamiento, 1007, 1520-1521, 1520*c*
HK (hexocinasa), deficiencia, 713*c*
HLA, complejo. *Véase* Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo
HLA-B, alelos. *Véase también* Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo
  enfermedad autoinmunitaria, 2476*c*, 2480, 2486-2487
  infección por VIH, 1417, 1418-1419, 1418*c*
  reacciones cutáneas a fármacos, 364
  respuesta a fármacos, 429
HLA-B8, mutaciones del gen, 2758
HLA-B27
  artritis reactiva, 2569, 2570
  enfermedad intestinal inflamatoria, 2573
  espondilitis anquilosante, 2565, 3357
HLA-C, gen, 1418*c*, 1420, 1420*f*
HLA-DR3, mutaciones del gen, 2733, 2758

Biblioteca Médica Virtual

HLA-DR4, 2583, 3357
HLA-DRB1, mutaciones del gen, 2398, 2531, 2547
HLH (linfohistiocitosis hemofagocítica), 2497
HMBS, gen, 2986*c*
HMBS, mutaciones del gen, 2990, 2993
HMB-sintasa, 2985*c*, 2986*c*, 2987
hMG (gonadotropina menopáusica humana), 2782
HMG-CoA, inhibidores de reductasa. *Véase* Estatinas
hMLH1, mutaciones del gen, 573
hMPV (metaneumovirus humano), infecciones, 1377
hMSH2, mutaciones del gen, 573
HNA (amiotrofia neurálgica hereditaria), 3209*c*, 3210
HNF, mutaciones del gen, 2858, 3353*c*
HNPCC. *Véase* Cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC)
HNPP (neuropatía hereditaria con supuestas parálisis por presión), 3209*c*, 3210, 3354
Hodgkin, linfoma, 780
  clásico, 781-782
  clasificación, 780, 780*c*
  diagnóstico, 781, 781*f*
  diagnóstico diferencial, 781
  durante el embarazo, 3444*c*
  epidemiología, 780
  esclerosante ganglionar, 785
  esplenomegalia, 414
  estadificación, 781, 781*c*
  estudio del paciente, 781
  etiología, 780-781
  fiebre, 104
  frente a linfoma mediastínico de linfocitos B, 785
  infección por EBV, 1331, 1360
  infecciones, 502*c*, 504*c*, 507
  leucemia linfocítica crónica, 767
  manifestaciones, clínicas, 781
    cutáneas, 352
  marcadores tumorales, 441*c*
  radioterapia, seguimiento de cáncer de mama, 483, 555, 678
  síndromes paraneoplásicos, 666, 666*c*, 669*c*, 672
  tratamiento, 781-782
    brentuximab vedotina, 466, 498
    consecuencias tardías, 782, 2779
    HSCT, 821*c*, 822
Hodgkin, linfoma no, 769. *Véase también* Neoplasias linfoides
  asociado a tiopurina, 2272
  consecuencias tardías del tratamiento de, 677, 678*c*
  consideraciones genéticas en, 454*c*
  diagnóstico de, 773
  epidemiología de, 769-770, 770*f*
  esplenomegalia en, 415-416
  estudio del paciente, 772-774
  etiología de, 770-771
  infecciones en, 502, 502*c*, 504*c*
  inmunología de, 771-772, 772*f*
  manifestaciones cutáneas de, 352, 357, 531*f*
  participación renal en, 2160
  pronóstico de, 774, 774*c*
  sistema nervioso central primario, 647, 647*f*, 770, 1450, 1450*f*
  tratamiento de, 821*c*, 822, 2479
Hogares de ancianos, financiación de, 30-31
Hoja de arce, mancha de, 329, 345
Hollenhorst, placas, 183, 183*f*, 1667
Holobionte, 3380
Holter, registro, 1720
Holt-Oram, síndrome, 1667, 3353*c*
Homan, signo, 1668
Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)
  definición de, 2836*c*
  infección(es), gonocócicas en, 1125
    intestinales en, 989
    por VPH en, 1371
  proctitis de transmisión sexual en, 989-990
Hombro
  anatomía del, 2647*f*
  bursitis del, 2646
  congelado, 2647-2648
  dolor en, 101, 2619-2620, 2619*f*
  tendinitis del, 2646-2647
"Hombro congelado", 2647-2648
Homeopatía, 3463*c*, 3464
Homeostasis acidobásica, 316
Homeostasis, 2658
Homer-Wright, rosetas, 647
Homocigoto, 3356*f*, 3357
Homocisteína, 2313
Homocistinuria(s), 3018
  clásica, 3018
  defectos enzimáticos, 3016*c*
  deficiencia de folato, 702, 706
  enfermedad cardiovascular, 702
  manifestaciones clínicas, 3016*c*, 3018
  tratamiento, 3018
  vías, enzimas y coenzimas que intervienen, 3018, 3019*f*
Homocitrulinuria, 3017*c*, 3021*c*
Homoplasmia, 3479, 3484-3485
Hongos
  adherencia, 867*c*, 868-869
  invasión de los tejidos, 873, 876
Hongo dimórfico, 1515, 1541
Hoover, signo, 1995
Horario social, desfase de, 176
Hormesis, 3419
Hormiga bala, 3330
Hormiga veinticuatro, 3330
Hormigas cosechadoras, 3330
Hormigas de fuego, 3330
Hormigas de fuego europeas, 3330
Hormigas ponzoñosas, 3330
Hormigueo, 139. *Véase también* Sensación
Hormona(s), 2653. *Véase también* Tipos específicos de hormona
  cambios en niveles relacionados con la edad, 3416
  clases, 2653
  control autocrino, 2659
  control paracrino, 2659
  crecimiento, deficiencia idiopática (IGHD), 2667
    humano. *Véase* Hormona del crecimiento (GH)
  cuantificaciones, 2651
  deficiencia, 2650, 2650*c*
  degradación, 2654-2655
  exceso, 2649-2650, 2650*c*
  funciones, 2653, 2658
  producción ectópica, 662-666, 663*c*
  producción eutópica, 662
  pruebas de estimulación, 2651
  pruebas de supresión, 2651
  resistencia, 2650, 2650*c*
  secreción, 2654
  semivida, 2654
  síntesis y procesamiento, 2654
  sistemas reguladores por retroalimentación, 2658-2659, 2658*f*
  transporte, 2654-2655
Hormona, receptor(es)
  características, 2653-2654
  familias, 2653-2654, 2653*c*
  receptores de membrana, 2655-2657, 2655*f*
  receptores nucleares, 2655, 2657*f*
Hormonas, sexuales, globulina transportadora de (SHBG), 2790, 2800, 2828
  tiroidea(s). *Véanse también* Tiroxina (T_4); Triyodotironina (T_3)
    acciones de, 2658, 2696, 2696*f*
    estructura de, 2693*f*
    evaluación en laboratorio de, 2697-2698
    libres, 2697
    receptor de (TR), 2657, 2696, 2696*f*
    receptores de, 2696, 2696*f*
    resistencia a, 2695*c*, 2696, 3357
    semivida de, 2654
    síntesis de, 2693-2694, 2693*f*
  transporte y metabolismo de, 2695-2696, 2695*c*
Hormonal, tratamiento de sustitución
  hipopituitarismo, 2666, 2667*c*
  posmenopáusico. *Véase* Tratamiento hormonal posmenopáusico
Horner, síndrome
  lesiones de la médula cervical, 3173
  cáncer pulmonar, 541, 550
  manifestaciones oculares, 178, 190
Hospedador, enfermedad de injerto contra (GVHD)
  crónica, 820
  diarrea, 261
  estadificación y clasificación, 819, 819*c*
  incidencia, 817
  infección(es), micóticas, 1032
    por CMV, 1033
  malabsorción de cobalamina, 705
  manifestaciones, clínicas, 819
    cutáneas, 819
  microbioma, 3386
  neuropatía, 3216
  prevención, 813, 819-820
  relacionada con transfusión, 725, 813
  tratamiento, 819-820
Hospital(es)
  atención del paciente, 3
  fondos, 29
  disparidades raciales/étnica en la atención, 38*f*
Hospital Compare (sitio web), 36
Hospital Quality Initiative, 36
Howell-Jolly, cuerpos
  asplenia, 2490
  identificación en laboratorio, 379, 383*f*, 388*f*
  posterior a esplenectomía, 416
  esplenomegalia, 414
Howship, lagunas, 2910, 2927
HoxB4, 682
Hoyeraal-Hreidarsson, síndrome (disqueratosis congénita). *Véase* Disqueratosis congénita (síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson)
HPA (hipotálamo-hipófisis-suprarrenales), eje, 2659, 2663, 2720, 2720*f*
HPRT (hipoxantina fosforribosiltransferasa), 2999
HPRT (hipoxantina fosforribosiltransferasa), deficiencia, 2999*c*, 3001-3002
HPT-JT (hiperparatiroidismo con tumor mandibular), síndrome, 2747*c*, 2754, 2754*c*, 2925, 2926
HPV, infecciones. *Véase* Virus de papiloma humano (HPV), infecciones
HPV. *Véase* Virus del papiloma humano (HPV)
HRPT2, mutaciones del gen, 2926
HS6ST1, mutaciones del gen, 2777*c*

Biblioteca Médica Virtual

HSAN (neuropatías hereditarias, sensitivas y de tipo autónomo), 3164, 3209-3210*c*, 3210
hs-CRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad), infección por VIH, 1429*c*
HSCT. *Véase* Trasplante de células hematopoyéticas (HSCT)
*HSD17*β*-3*, mutaciones del gen, 2765, 2766*c*
*HSD3*β*-2*, mutaciones del gen, 2765, 2766*c*, 2768*c*, 2769
HSP (paraplejía espástica hereditaria), 3144-3145*c*, 3147, 3181
HSV, infecciones. *Véase* Virus de herpes simple (HSV), infecciones
HSV. *Véase* Virus de herpes simple (HSV)
5-HT. *Véase* Serotonina
hTERT, 463
HTLV-1. *Véase* Virus linfotrópico de lifocitos T humanos (HTLV-1)
HTLV-2 (virus linfotrópico de linfocitos T humanos-2), infecciones, 1393
"Huella digital", signo de la, 217, 218*f*, 2292
Hueso
  biopsia, 2949-2950
  constituyentes, 2968*c*
  crecimiento, 2910-2911
  estructura, 2909
  metabolismo, 2909-2911, 2910*f*
  reabsorción, 2945*f*, 2946, 2950
  remodelación, 2910-2911, 2911*f*, 2921, 2944-2945, 2944*f*
  sarcoma, 220, **655,** 656*c*. *Véase también* Ewing, sarcoma de
Hueso temporal, fracturas del, 203
Humana, gonadotropina coriónica (hCG)
  cáncer testicular, 633
  carcinoma de origen primario desconocido, 658, 659*c*
  enfermedad trofoblástica gestacional, 642-643
  marcadores tumorales, 441*c*
  pNET no funcionales, 610
  producción ectópica, 662, 663*c*, 665
  tumores de células germinales, 640
Humano, genoma, 3347. *Véanse también* Cromosoma(s); Gen(es)
  base de datos/sitios web, 3348*c*
  estructura, 3347-3349, 3349*f*
  replicación, 3349-3350, 3350*f*
Humanos, seres, anaplasmosis granulocitotrópica de
  coinfección con Babesia, 1592
  diagnóstico, 1309*f*, 1310
  epidemiología, 1310
  manifestaciones clínicas, 1304*c*, 1310
  patogenia, 1304*c*
  prevención, 1311
  tratamiento, 1311
Humo, exposición, 1981*c*
Humo, inhalación de, 1980-1981
Hunner, lesión, 286, 287
Hunter, enfermedad, 3004*c*, 3008
Hunt-Hess, escala, hemorragia subaracnoidea, 2085*c*
Huntingtina, 3153
Huntingtina, mutaciones el gen, 3137
Huntington, enfermedad, 3136
  anatomía funcional, 152
  consideraciones genéticas, 3044, 3048, 3137, 3356, 3359, 3363, 3363*c*
  etiología, 3137
  fisiopatología, 3043, 3044, 3048
  imágenes, 3136*f*
  manifestaciones clínicas, 144, 192, 3112, 3136
  prevalencia, 3136
  pruebas genéticas, 3372
  trastorno similar, 3137
  tratamiento, 3137
Huracanes, 902, 906
Hurler, enfermedad, 3004*c*, 3008
Hurler-Scheie, síndrome, 3004*c*, 3008
HUS. *Véase* Síndrome hemolítico urémico (HUS)
Hutchinson, dientes (incisivos), 220, 1283
Hutchinson, signo, 182
Hutchinson-Gilford progeria, síndrome, 3357, 3358*c*, 3416, 3474
Hy, ley, 2369
Hymenolepiasis diminuta, 1646
Hymenolepis nana (tenia de pescado), 863*c*, 1552, 1565, 1646
HyperKPP. *Véase* Parálisis periódica hiperpotasémica

I

I band, sarcómero, 1655
I-309/TCA-3, 2462*c*
IA-2 (ICA512), 2473*c*
IABP (bombeo con globo intraaórtico), 2055
IAPP (polipéptido de amiloide insular), 2854
Ibalizumab, 1455*c*, 1457, 1457*f*
Ibandronato, 313, 2806, 2954*f*, 2955
IBD. *Véase* Enfermedad de intestino inflamatorio (IBD)
IBM. *Véase* Miositis por cuerpos de inclusión (IBM)
IBMPFD (miopatía por cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget y demencia frontotemporal), 2960
IBPN (neuropatía del plexo braquial inmunitaria), 3223
Ibritumomab, 498
Ibrutinib
  acciones, 465*c*, 496
  leucemia linfocítica crónica, 768
  DLBCL, 776
  linfoma de células del manto, 778
IBS. *Véase* Síndrome de colon irritable (IBS)
Ibuprofeno
  congelamiento, 3342*c*
  dismenorrea, 2798
  dolor, 52, 69*c*
  efectos secundarios, 824*c*, 2370*c*, 2630*c*
  fiebre, 105
  gota, 2632
  hipotensión ortostática posprandial, 3166
  interacciones farmacológicas, 2630, 2630*c*
  migraña, 3101*c*
  osteoartritis, 2630*c*
  pericarditis idiopática aguda, 1842
  ventajas, 2234
Ibutilida
  acciones, 1721*c*
  arritmias, 1738*c*, 1741, 1743*f*
  dosis, 1738*c*
  efectos secundarios, 1738*c*
  fibrilación auricular, 1747
ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1), 1421, 2565
ICD. *Véase* Desfibrilador cardioversor implantable (ICD)
ICF (inmunodeficiencia con anomalía centromérica y facial), 2494
ICMA (análisis de inmunoquimioluminiscencia), 2697
Icodextrina, 2124
ICOS, gen, 2496
ICP. *Véase* Presión intracraneal (ICP)
Ictericia, 276, 2334
  anamnesis, 279
  anemia hemolítica, 709
  cáncer pancreático, 593
  colangiocarcinoma, 589
  coledocolitiasis, 2430
  con ascitis, 279
  consideraciones generales, 281
  diagnóstico diferencial, 276, 2178*c*, 2179
  enfermedad cardiovascular, 1667
  estudio del paciente, 277, 278*f*
  exploración física, 279, 2334
  fisiopatología, 276-277
  hepatitis crónica, 2377
  hepatitis viral aguda, 2359
  hepatopatía, 2333
  inducida por fármacos, 279, 279*c*, 280
  leche materna, 2344
  leptospirosis, 1293
  neonatal, 714, 2343
  trastornos colestásicos, 280-281, 280*c*, 2427
  trastornos hepatocelulares, 279-280, 279*c*
  valoración de laboratorio, 276-277, 279
Ictiosis, infección por VIH, 1442
Idarrubicina, 488*c*, 490, 744
Idarucizumab, 856, 1915, 3094
IDDM (diabetes mellitus dependiente de insulina). *Véase* Diabetes mellitus, tipo 1
Idelalisib, 465*c*, 768, 777
IDH, inhibidores, 474, 3474
IDH1/IDH2, mutaciones del gen
  AML, 742, 742*c*, 3473
  colangiocarcinoma, 588, 588*f*
  glioma, 453*c*, 644, 646
Idiotipos, inmunoglobulinas, 793
IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), 2889, 2889*f*, 2890*c*
IFITM5, mutaciones del gen, 2971*c*
IFNL3, 432*c*
IFNL4, 1419*c*
IFN-α. *Véase* Interferón-α (IFN-α)
IFN-α2a. *Véase* Interferón-α2a (IFN-α2a)
IFN-α2b. *Véase* Interferón-α2b (IFN-α2b)
IFN-λ4, gen, 2354, 2388
Ifosfamida
  acciones, 486
  efectos secundarios, 487*c*
    cardiotoxicidad, 675, 1789
    cistitis, 522, 677
    diabetes nefrógena insípida, 303
    hipopotasemia, 305
    náusea y vómito, 501
    nefrotoxicidad, 2103
    neurológicos, 486, 516, 652, 653*c*
    pulmonar, 520, 676
  cáncer testicular, 635*f*, 636
  osteosarcoma, 656
  sarcoma de Ewing, 657
  sarcoma de tejido suave, 655
Ig. *Véase* Inmunoglobulina(s)
IgA, selectiva, deficiencia de, 2496
  nefropatía por
    biopsia renal, 2139
    epidemiología, 2139
    frente a vasculitis por IgA, 2139
    hematuria, 294
    manifestaciones clínicas, 2135*c*, 2140
    patogenia, 2138-2139, 2140*f*, 2459
    tratamiento, 2140
  vasculitis por (Henoch-Schönlein), 2586
    definición, 2586
    diagnóstico, 2586
    frente a nefropatía por IgA, 2139
    incidencia y prevalencia, 2586
    manifestaciones clínicas, 354, 829, 2135*c*, 2136*c*, 2586
    patogenia, 829, 2586
    tratamiento, 2586

Biblioteca Médica Virtual

IgG4, enfermedad relacionada (IgG4-RD)
epidemiología, 2609
fisiopatología, 2610
hallazgos serológicos, 2609
histopatología, 2609-2610, 2609*f*
manifestaciones clínicas, 1918, 2159, 2431, 2608-2609, 2608*c*, 2609*f*
pancreatitis autoinmunitaria, 2446
tratamiento, 2610
IGF. *Véase* Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)
IgG (anticardiolipina), 2522, 2526*c*
IGHD (deficiencia idiopática de hormona de crecimiento), 2667
IgLON5, anticuerpos, 669*c*, 672
IGRA (pruebas de liberación de interferón-γ), 1249, 1269
IKBKAP, mutaciones del gen, 3164
IKK (cinasa de IκB), 467
IL10, mutaciones del gen, 2260, 2260*c*
IL12B, mutaciones del gen, 2260*c*, 2261
IL21R-BCL6, mutaciones del gen, 454*c*
IL23R, mutaciones del gen, 2260*c*, 2261
IL28B, mutaciones del gen, 2354, 2380, 2386, 2388
ILD. *Véase* Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)
Íleo biliar, 2298, 2428
Íleo
cálculos, 2298, 2428
etiología, 2295, 2295*c*, 2298
hipopotasemia, 306
meconial, 1986
posoperatorio, 70
tratamiento, 2298
Ileocecal, síndrome (enterocolitis neutropénica), 521-522, 521*f*, 1221
Ilesha, virus, 1492*c*
Iliopsoas, signo, 2300*c*
Iloperidona, 3276*c*
Iloprost, 1940, 1941*c*
Imágenes guiadas, 3463*c*
IMAGe, síndrome, 2734*c*
costo, 756-757
interacciones farmacológicas, 516
leiomiosarcoma de intestino delgado, 571
leucemia linfocítica aguda, 762
leucemia mieloide crónica, 454, 464, 465*c*, 492, 750, 753-755, 753*c*
melanoma, 529
resistencia, 466, 499, 750
sarcoma del tejido suave, 655
síndromes hipereosinofílicos, 403, 1975
tumores estromales gastrointestinales, 464, 493, 570
variaciones genéticas en respuesta, 432*c*, 433
IMAO, 57. *Véase* Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO)
Imatinib
acciones y objetivos, 464, 465*c*, 493, 493*f*, 494*c*
efectos secundarios, 492, 494*c*
cardiacos, 492, 496, 675
comunes, 754
hepáticos, 496
miopatía, 2617*c*
pulmonares, 521
serios, 754
Imerslund, síndrome, 704
Imerslund-Gräsbeck, síndrome, 704
Iminoglicinuria, 3021*c*
Imipenem
efectos secundarios, 1052
excreción, 1045
glándulas, 1169*c*
indicaciones, 1050*c*, 1052
infecciones bacterianas anaerobias, 1235, 1235*c*
infecciones enterocócicas, 1093*c*
infecciones intraabdominales, 865*c*
infecciones por *A. baumannii*, 1161*c*
infecciones por *Campylobacter*, 1186
infecciones por mordeduras, 1021*c*
infecciones por *Nocardia*, 1219
infecciones por *P. aeruginosa*, 913*c*, 1169*c*
mieloidosis, 1169*c*
neumonía hospitalaria, 865*c*, 913*c*, 917*c*
neutropenia febril, 499, 509
osteomielitis, 946*c*, 947*c*
peritonitis, 954
resistencia, 1050*c*, 1059*f*
septicemia/choque séptico, 865*c*, 2051*c*
TB resistente a múltiples fármacos, 1277
Imipenem-cilastatina, 1047*c*, 1223*c*, 1255*c*
Imipramina
depresión, 3264*c*, 3270
dolor, 69*c*
efectos secundarios, 280, 3264*c*
enuresis durante el sueño, 175
espasticidad del músculo detrusor, 3182
síndrome de colon irritable, 2280
sobredosis, intoxicación, 3309*c*, 3310*c*
Imiquimod
carcinoma de células basales, 531
leishmaniosis cutánea, 1599
enfermedad de Paget extramamaria, 532
verrugas genitales, 337, 1374, 1375*c*
melanoma, 527
carcinoma celular escamoso, 532
Impella, dispositivo, 1889
Impétigo, 334
ampolloso, 347-348, 934, 1085
contagioso, 934
diagnóstico diferencial, 1085
estreptocócico, 1087
etiología, 334-335, 336*c*, 1084-1085
manifestaciones clínicas, 326*c*, 334-335, 336*c*, 1085, 1085*f*
S. aureus, 334, 336*c*, 1085
tratamiento, 335, 336*c*, 1083*c*, 1085
Implantables, desfibriladores cardioversores (ICD)
arritmia ventricular, 1722, 1762-1763, 1762*f*, 2065
choque múltiple, 1762-1763
complicaciones, 1754
contraindicaciones, 2067, 2067*c*
indicaciones, 1754, 2066-2067, 2066*c*
infarto del miocardio, 1882, 1883*f*, 2065
insuficiencia cardiaca, 1777, 1777*c*
miocardiopatía hipertrófica, 1796
paciente con CMR, 1691
relacionada con endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa, relacionada con dispositivos cardiovasculares implantables
taquicardia ventricular, 1752
viajeros, 897
Impronta
trastornos causados, 3353, 3362
genómica, 3352-3353, 3355*f*
IMV (ventilación obligatoria intermitente), 2036, 2037*c*. *Véase también* Ventilación mecánica
Incentivos económicos, 46
Incidentalomas suprarrenales, 2730-2731
Incontinencia
de urgencia, 3433, 3436*c*
fecal. *Véase* Incontinencia fecal
pigmentaria, 346, 3353*c*
urinaria. *Véase* Incontinencia urinaria
adultos mayores, 3432-3434, 3433*f*, 3434*c*, 3435*f*, 3436*c*
después de prostatectomía, 627
paciente con enfermedad terminal, 63*c*
tratamiento hormonal posmenopáusico e, 2805*c*
Incubación extrínseca, 1490
India, atención primaria, 3410-3411
Índice, de choque (SI), 2042
eritrocítico, 387, 387*c*
revisado de riesgo cardiaco (RCRI), 3447, 3449*f*
Índice de masa corporal (BMI)
cálculo, 2837*f*, 2844
desnutrición, 2326
valoración nutricional, 2320*c*
valores de referencia, 2844*c*
visual, 2326
Índice Internacional de Sensibilidad (ISI), 409, 853, 2340
Índice internacional normalizado (INR), 409, 853, 2323*c*
Índice/cociente/intervalo terapéutico, 419-420, 419*f*, 484
Indinavir
efectos secundarios, 365, 1438, 2345, 2374
interacciones farmacológicas, 425*c*, 1558*c*, 3465
metabolismo, 421*c*
estructura molecular, 1456*f*
Indometacina
cáncer tiroideo medular, 267
cefalea, actividad sexual, 3107
ejercicio, 3106
hípnica, 3107
pulsátil, 3107
tos, 3106
diabetes nefrógena insípida, 2688
dolor, 69*c*
efectos adversos, 2886
gota, 2633
hemicránea, continua, 3106
paroxística, 3105
hipotensión ortostática posprandial, 3166
interacciones farmacológicas, 426
pericarditis idiopática aguda, 1842
Industria química, pulmón del trabajador en la, 1970, 1970*c*
Inebilizumab, 3204
Infantil, abuso, 45, 1020, 3277
Infarto cerebral de vasos pequeños, 3026, 3085. *Véase también* Apoplejía isquémica
Infección(es), adquiridas en el hospital. *Véase* Atención médica, infecciones relacionadas
EBV. *Véase* Infecciones por virus de Epstein-Barr (EBV)
Ecovirus, 107*c*, 114, 348, 1009*c*, 1378, 1470
HAV. *Véase* Infecciones por virus de hepatitis A (HAV)
HBV. *Véase* Infección por virus de hepatitis B (HBV)
profundas del cuello, 218
Infecciones adquiridas en instituciones de salud, 1022
A. baumannii, 1159, 1160, 1161*f*
análisis genómico, 3500
avances en el control, 1024*f*
C. difficile, 965, 1025. *Véase también* Enfermedad relacionada con *Clostridium difficile*
diarrea, 962-963
endocarditis, 924
enterocócicas, 1092
epidemiología, 1024-1025, 1024*f*

Biblioteca Médica Virtual

Klebsiella, 1154
micóticas, 1029
neumonía, 865*c*, 908, 909*c*, 915, 1026, 1075. *Véase también* Neumonía por microorganismos de ventiladores mecánicos (VAP)
paciente con cáncer, 510
paciente con enfermedad crítica, 2029
prevención, 36, 510, 1024-1025, 1024*c*, 1025*c*, 1027, 1081, 2029
relacionado con catéter de la vena central. *Véase* Infecciones sanguíneas relacionadas con catéter
resistentes a antibióticos, 1029
S. aureus, 1072, 1081
sarampión, 1474
sinusitis, 209
sitio quirúrgico. *Véase* Infecciones de sitio quirúrgico
vías urinarias, 975-976, 1025, 1025*c*
vigilancia, 1022-1023
VIH, 1401
Infección(es), de transmisión sexual (STI), 976
adultos mayores, 3425
cáncer de cuello uterino, 641
clasificación, 976-977
consideraciones generales, 977, 987-988
detección, 990-991, 2834
disuria, 286
epidemiología, 976-977, 977*c*
etiología, 977*c*, 978*c*
niños, 1126
notificación a la pareja, 991
prevención y control, 990-991, 990*f*, 2834-2835
transmisión por VIH, 1400
valoración del riesgo, 978-979, 978*c*, 2834
viajeros, 896
del túnel, 2125
estafilocócicas, 1071
aortitis, 1922
celulitis, 936
diagnóstico, 1074, 1077
dispositivos protésicos, 1077
endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa estafilocócica
herida por mordida de perro, 1019
intoxicación por alimentos, 962, 963*c*, 1074, 1076
meningitis. *Véase* Meningitis
osteomielitis, 945, 946*c*, 947*c*, 950
paciente con cáncer, 502*c*, 504, 504*c*, 505*c*
patogenia, 1077
prevención, 1081
receptores de trasplante, 1038
S. aureus. *Véase Staphylococcus aureus*, infecciones por
sanguíneas relacionadas con catéter, 1027
síndrome(s), clínicos, 1077-1078
de choque tóxico. *Véase* Síndrome de choque tóxico estafilocócico (TSS)
sitio quirúrgico, 1026
tratamiento, 1050*c*-1051*c*, 1078-1081, 1079*c*
estreptocócicas. *Véanse también* Estreptococo del grupo A (GAS), infecciones por; Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones por
absceso cerebral. *Véase* Absceso cerebral
aortitis, 1922
consideraciones generales, 1802
endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa estreptocócica
estructuras profundas del cuello, 218
heridas por mordeduras de, perro, 1019
personas, 1020
infecciones de la piel, 934, 936
meningitis. *Véase* Meningitis
osteomielitis, 945, 946*c*, 947*c*
paciente con cáncer, 502, 502*c*, 504*c*
receptor de trasplante, 1032*c*
seguimiento de la glomerulonefritis. *Véase* Glomerulonefritis posestreptocócica
septicemia/choque séptico, 2045
síndrome de choque tóxico. *Véase* Síndrome de choque tóxico (TSS) estreptocócico
ureterales, 508
virales. *Véase también* Enfermedades específicas
afección renal en, 2149-2150
como causa de fiebre de origen desconocido, 117*c*
desarrollo de cáncer e, 458, 1331-1332
diagnóstico de, 1332-1333. *Véase también* Virus, identificación en laboratorio de
embarazo, 3445-3446
receptor de trasplante
cáncer, 1040
después de, HSCT, 1032*c*, 1033-1035, 1033*c*
trasplante de, hígado, 1036*c*, 1039, 2419
riñón, 1036-1038, 1036*c*, 2130-2131, 2130*c*
persistentes y latentes, 1331
prevención de, 1333
primarias, 1330-1331
producción de interferones en, 1332
resistencia a, 1332
transmisión de, 1330
tratamiento de, 1333
vías respiratorias altas, 208-209
Infecciones meningocócicas, 1119
complicaciones de, 1119-1120
consideraciones, genéticas en, 1114-1115
globales en, 1115, 1122
diagnóstico de, 1118-1119
epidemiología de, 1115-1117, 1116*f*
etiología de, 1115. *Véanse Neisseria* spp. (meningococos); *Neisseria meningitidis*
factores de riesgo para, 1116-1117
manifestaciones clínicas de, 1117-1118
cutáneo, 348, 879*c*, 1118, 1118*c*
enfermedad posmeningocócica reactiva, 1118
intervalo entre sepsis y la esplenectomía, 878-880, 879*c*
meningitis. *Véase* Meningitis
meningococcemia/septicemia. *Véase* Meningococcemia
paciente con cáncer, 502, 502*c*, 504*c*, 506
patogenia de, 1117
prevención de. *Véase* Vacuna meningocócica
pronóstico de, 1120
tratamiento de, 1050-1051*c*, 1119
contactos, 1122
Infecciones micóticas, 1515. *Véase también* Enfermedades específicas
artritis, 942
causa de fiebre de origen desconocido, 117*c*
choque séptico, 878
clasificación, 1515
diagnóstico, 1516
endémica, 1515, 1515*c*
epidemiología, 1515
medidas de control de infecciones, 1029
miocarditis, 1787
mucocutáneas, 1546, 1546*c*
oportunística, 1515, 1515*c*, 1544-1545
paciente con cáncer, 509
receptor, de HSCT, 820, 820*c*, 1032, 1032*c*
de trasplante de órgano sólido, 1038, 1039, 1528*f*, 2130, 2419
sinusitis, 209
terminología, 1515
tratamiento, 1516-1518. *Véase también* Fármaco específico
Infecciones, programas de control
A. baumannii, 1161-1162, 1161*f*
diarrea hospitalaria, 1028
genómica, 3500-3501
gripe, 1028
infecciones de vías respiratorias, 1381
infecciones micóticas, 1029
infecciones por filovirus, 1514-1515
infecciones por micobacterias, 1028
legionelosis, 1029
organización, responsabilidades y escrutinio, 1022, 1023*c*, 1024*c*
para empleados, 1030
problemas emergentes, 1027-1028
S. aureus, 1081
Streptococcus grupo A, 1028-1029
técnicas de aislamiento, 1027
vigilancia, 1022
Infertilidad/esterilidad, 2810
abordaje del paciente, 2811
aspectos psicológicos, 2811
causas, 2811, 2811*f*
consideraciones generales, 2811
definición, 2810
después de linfoma de Hodgkin, 783
después de parotiditis, 1482-1483
detección/prueba, 2652*c*
disfunción/insuficiencia ovulatoria, 2797, 2811-2812, 3359
enfermedad de las trompas de Falopio, 2812
fibrosis quística, 1986
prevalencia, 2652*c*, 2810-2811
relacionada a la quimioterapia, 677
síndrome de Klinefelter, 2762, 2764
síndrome de Turner, 2764
trastornos menstruales, 2811. *Véase también* Trastornos menstruales
tratamiento, 2812-2813
varones, 2811, 2811*f*, 2812-2813, 3280
Infestaciones
gusanos, 3327
gusanos con forma de lengua, 3327
ilusorias, 3331
moscas, 3327
piojos, 3326-3327
sanguijuelas, 3327
sarna. *Véase* Sarna
Inflamación
activación de fagocitos, 871
anemia, 391, 687-688, 687*c*
asma, 1960-1961, 1960*f*
células inmunitarias en los sitios, 2477*f*
crónica, 876
desnutrición, 2319-2322, 2326
endotelio, 1653
envejecimiento, 3416
inducida por nociceptores, 66
moléculas de transporte, 2478*c*
septicemia/choque séptico, 2046, 2046*f*
signos cardinales, 394*f*
trastornos psiquiátricos, 3261-3262
valoración *in vivo*, 403
Inflamasoma(s)
características, 2454
enfermedades relacionadas, 2458*c*, 2613
respuesta a la infección, 871*f*, 872
septicemia/choque séptico, 2046, 2046*f*
Infliximab
anticuerpos, 2272
artritis psoriásica, 335*c*
artritis reumatoide, 2537*c*, 2538

Biblioteca Médica Virtual

efectos secundarios
artritis séptica, 940
cutáneos, 363
infecciones, 402, 2272-2273
enfermedad intestinal inflamatoria, 2271, 2272, 2574
enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, 2479
espondilitis anquilosante, 2567
sarcoidosis, 2607, 2607*c*
vigilancia durante el tratamiento, 2537*c*
Información oficial sobre vacunas (VIS), 887
Ingesta Diaria Recomendada, 2303-2304
Inguinal, síndrome, 1320
INH. *Véase* Isoniazida (INH)
*inh*A, gen, 1253
Inhibidores, de molécula pequeña, 470*f*, 478
de proteasa leucocítica secretora (SLPI), 1402
selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI)
demencia, 157
depresión, 3264*c*, 3270, 3270*f*
en AD, 3112
depresión en pacientes con enfermedad terminal, 56-57
dolor, 73
efectos adversos, 3264*c*, 3270-3271
disfunción sexual, 2818, 3270
osteoporosis, 2947
SIADH, 300
síndrome de serotonina. *Véase* Síndrome serotoninérgico
eyaculación precoz, 2816
farmacología, 3270-3271
interacción de fármacos, 432, 3265*c*, 3271
PTSD, 3267
síndrome de intestino irritable, 2281, 2282*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3313*c*
taquicardia sinusal inapropiada, 1736
trastornos de angustia, 3263
variantes genéticas en respuesta a, 432
vértigo, 132, 132*c*
Inhibidor(es), C1, deficiencia (C1INH), 83, 2473*c*, 2501, 2502
cinasa, 464, 464*f*, 466, 493, 494-495*c*, 2716-2717. *Véase también* Fármacos específicos
directos de la trombina parenteral, 851-852, 852*c*. *Véanse también* Argatrobán; Bivalirudina
huso mitótico, 491-492
proteínas de apoptosis (IAP), 470, 470*f*
Inhibina, 2663, 2773, 2791
Injerto de vena safena, 1886, 1925
Inkoo, virus, 1492*c*
Inmunitaria, síndrome inflamatorio de reconstitución (IRIS)
criptococosis, 1529
enfermedad de Whipple, 1225
histoplasmosis, 1521
infección por VIH
con tuberculosis, 1246, 1271, 1434
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 997
manifestaciones clínicas, 1441, 1441*c*
patogenia, 1413
patogenia, 1413, 1441
Inmunitario, sistema/respuesta inmunitaria, 2451
adaptativo. *Véase* Sistema inmunitario adaptativo
componentes, 2488
defectos moleculares, 2476*c*
efectos antitumorales, 498
endotelio, 1653
enfermedad celiaca, 2252-2253
enfermedad intestinal inflamatoria, 2261
envejecimiento, 3416
evasión, cáncer, 478-479, 479*f*
gota, disfunción, 2178
infección por VIH. *Véase* Infección por VIH, respuesta inmunitaria
influencias epigenéticas, 3475-3476
innato. *Véase* Sistema inmunitario innato
mediado por células inmunitarias, 498-499, 1422*c*, 1423-1424
migración de células, 2477*f*
mujeres, 2826
reconocimiento de patrones. *Véase* Receptores de reconocimiento de patrones (PR)
regulación circadiana, 3514
regulación en interacción celular, 2471-2472
septicemia/choque séptico, 2047
superficies de mucosas, 2472, 2474*f*
supresión por células cancerosas, 478-479, 479*f*
terminología relacionada, 2451-2452
valoración clínica, 2478-2479
Inmunización, 884. *Véase también* Vacuna(s)
adultos, 25*c*, 885
aplicación, 889-890, 889*f*
calendario, 885, 886*f*
contraindicaciones, 885, 887, 888-889*c*
necesidad de determinación, 885
recomendaciones para el personal, 891
sistemas de apoyo, 891
acceso del consumidor y solicitudes, 891-892
ancianos, 3425
documentación, 890
durante el embarazo, 886*f*, 887, 3446
entornos no médicos, 891
infección por VIH, 886*f*, 897
microbioma y respuesta, 3387
niños, 2365-2366, 2365*c*
paciente con cáncer, 503*c*, 510-511
receptor de trasplante, 1040-1041, 1041*c*
receptores de HSCT, 820
vacunación del personal de atención a la salud, 891
viajeros, 892-894, 894*c*
Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
características clínicas, 2492
consideraciones genéticas, 2466
diagnóstico, 2492-2493
diferenciación de linfocitos T, 2492*f*
etiología, 2492
HSCT, 817, 820, 821*c*
tratamiento, 2493, 3376-3377
Insuficiencia, respiratoria
ARDS. *Véase* Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
choque, 2025-2026
fisiopatología, 2026-2027
hiperbárica, 2035
hiponatremia, 300
hipoxémica, 2035
hipoxia, 235
paciente con enfermedad grave, 2025-2027
perioperativa, 2027
sistólica. *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
tricuspídea, 1824
características clínicas de, 1824-1825
con estenosis tricuspídea, 1823
diagnóstico de, 1825
etiología de, 1823*c*, 1824
hipertensión pulmonar, 1937
soplos en, 241*f*, 242, 244, 245*f*
tratamiento de, 1825, 1825*f*
valvulopatía mitral, 1827-1828
ventricular derecha/infarto, 1844*c*, 1882
Inmunodeficiencia con anomalía centromérica y facial (ICF), 2494
Inmunodepresión
células cancerosas, 478-479, 479*f*
septicemia/choque séptico, 2047
Inmunodepresor, tratamiento
complicaciones, 678, 1799, 2082
después de trasplante. cardiaco, 1798-1799
hepático, 2417-2418
renal, 2128-2129, 2128*c*
durante inmunización, 887
neoplasias linfoides, 771
relacionada con osteoporosis, 2947
relacionado con meningitis crónica, 1013
Inmunodeprimido, paciente. *Véase también* Receptor de trasplante
actinomicosis, 1223
actividad sexual, 510
diarrea, 261, 265, 962
dolor abdominal, 83
infección por CMV, 1362*c*, 1363-1364
infecciones por *Candida*, 336
infecciones por mordedura, 1019
inmunización, 886*f*, 887
linfoma primario del SNC, 647
sinusitis, 209
Inmunoglobulina(s). *Véase también* Anticuerpo(s)
A (IgA), 2471, 2471*c*, 2473*c*, 2474
clasificación, 793
D (IgD), 2471, 2471*c*
deficiencia, 2496
E (IgE)
alergias, 1958
análisis, 2505
anticuerpos, 1967
asma, 1960
dermatitis atópica, 330
desensibilización, 2507
propiedades, 2471*c*
receptor, 2473*c*
electroforesis, 793, 795*f*
equina, hiperinmunitaria, 1514
estructura, 793, 2470-2471, 2470*f*
G (IgG), 809, 2496-2497
pénfigo foliáceo, 357
pénfigo vulgar, 356
propiedades, 2471, 2471*c*
receptores, 2457
rubeóla, 1479
transferencia transplacentaria, 398
hepatitis B (HBIG), 2365-2366
inmunidad adaptativa, 2470-2471
M (IgM)
infecciones por *Brucella*, 1194
producción, 809
propiedades, 2471, 2471*c*
rubeola, 1479
nefropatía. *Véase* Nefropatía por IgA
propiedades, 2471*c*
reemplazo, 2496-2497
reordenamientos genéticos, 2469-2470
restitución, 510, 2496-2497
superfamilia, 2467
tetánica (TIG), 1022, 1104
tipos, 2465
vasculitis. *Véase* Vasculitis por IgA
Inmunoglobulina intravenosa (IVIg)
efectos secundarios, 308, 2596*c*, 3238
enfermedad inflamatoria y autoinmunitaria, 2479
epidermólisis ampollosa adquirida, 359
fiebre reumática, 2544
infecciones por *C. difficile*, 967*c*
miastenia grave, 3238
miopatías inflamatorias, 2596*c*, 2597
MS, 3199

Biblioteca Médica Virtual

neumonía por CMV, 1034
péngigo vulgar, 356
polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 3230
púrpura trombocitopénica inmunitaria, 826
restitución para pacientes con cáncer, 510
síndrome de antifosfolípidos, 2527
síndrome de choque séptico estreptocócico, 1083*c*, 1087
síndrome de Guillain-Barré, 3229
Inmunomodulación, relacionada a la transfusión, 815
Inmunoquímica fecal, prueba, 449*c*, 450
Inmunoterapia
asma, 1967
cáncer, 478-479
contraindicaciones, 2505
enfermedad inflamatoria y autoinmunitaria, 2479
prevención de anafilaxis, 2507
rinitis alérgica, 2504*f*, 2505
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)
acciones, 231, 1901-1902
administración, 3514
aneurisma aórtico en el síndrome de Marfan, 1918
cardiopatía isquémica, 1862
disección aórtica, 1921
edema pulmonar, 2058
efectos secundarios, 231, 1901-1902
anafilaxis, 427
angioedema, 1902, 2501, 2502
cutáneos, 339, 364, 366
disfunción eréctil, 2818
hiperpotasemia 310
hipotensión relacionada con la transfusión, 815
renal, 291, 1902, 2100*f*, 2101, 2114
sensibilidad cruzada, 370-371
síndrome de lupus, 2617*c*
tos, 231, 1902
trastornos acidobásicos, 320
enfermedad cardiovascular inducida por antineoplásicos y radiación, 675
esclerodermia crisis renal, 2166, 2559
estenosis de arteria renal, 1897
hipertensión, 1901-1902, 1902*c*
comparación con otros fármacos, 1903-1904
nefropatía crónica, 2117, 2120
nefropatía diabética, 2879
síndrome metabólico, 2908
hipopotasemia, 308
infarto del miocardio, 1869, 1871, 1880-1881
insuficiencia cardiaca, 1772-1773, 1774*f*, 1775*c*
metabolismo, 422
nefropatía asociada a VIH, 1438
prevención de la muerte cardiaca súbita, 2065
Inotuzumab, 762, 762*c*
Inquietud terminal, 150
INR (índice internacional normalizado), 409, 853, 2323*c*
Insecticidas, 425, 3310*c*
Insecto redúvido, 1553, 1605, 1786, 3330
Insectos, picaduras, 3330
Inseminación intrauterina, 2813
Inserciones/deleciones, 429, 430*c*, 455, 3355
Insomnio
etiología, 58
factores psicofisiológicos, 172
familiar letal (FFI), 173, 3149*c*, 3150*c*, 3151
higiene del sueño, 172
inducido por fármacos, 173
paciente con enfermedad terminal, 58
trastornos, médicos, 173
neurológicos, 173
psiquiátricos, 173
tratamiento, 58, 173-174, 173*c*
valoración, 58, 172-173
Instituto de Medicina. *Véase* Academia Nacional de Medicina
Instrucciones anticipatorias de cuidado, 50, 59-60, 443
Insuficiencia cardiaca (HF), 1763, 1769
arritmias auriculares, 1776
cardiopatía isquémica, 1852, 1862
choque cardiógeno. *Véase* Choque cardiógeno
cirrosis cardiaca, 2409
clasificación funcional, 1649-1650, 1650*c*, 1764, 1764*c*, 1853*c*
consideraciones globales, 1763, 3399
deficiencia de folato, 706
definición, 1763
diagnóstico, 1767
biomarcadores, 1767
ECG, 1767
enfermedad de inicio reciente, 1701, 1703*f*, 1704*f*
función ventricular izquierda, 1767
prueba de, esfuerzo, 1767
laboratorio, 1767
radiografía torácica, 1767
diagnóstico diferencial, 1767
efectos en la concentración y la respuesta farmacológica, 424
endocarditis infecciosa, 923, 931
epidemiología, 1763, 3399
etiología, 1763-1764, 1763*c*
exploración física, 1766-1767
fiebre reumática, 2544
hemocromatosis, 2980
hipertensión, 1894, 1904
infarto del miocardio, 1881
insuficiencia, mitral, 1778
tricuspídea, 1824
manifestaciones clínicas
abdomen y extremidades, 1767
anemia, 1776
apariencia general y signos vitales, 1766
cardiaca, 1767
depresión, 1776
derrame pleural, 2006-2007
disnea, 227, 1766, 1943
paroxística nocturna, 1766
edema, 239, 240
esplenomegalia, 415
fatiga, 133, 1766
hiponatremia, 299, 301
hipopotasemia, 306
hipoxia, 235
ortopnea, 1766
pulmonar, 1766-1767
respiración de Cheyne-Stokes, 1766
trastornos de la respiración durante el sueño, 1776
venas yugulares, 1766
muerte súbita cardiaca, 1777
nefropatía crónica, 2116
patogenia
conservación de la fracción de eyección, 1763*c*, 1764, 1770*f*
disminución de la fracción de eyección, 1763*c*, 1764-1766, 1764*f*
remodelación ventricular izquierda, 1764, 1765*c*
pronóstico, 1764
síndrome por realimentación, 2331
tratamiento
base celular y genética, 1778
conservación de la fracción de eyección, 1769-1770, 1770*f*
consideraciones globales, 1778
cuidados de sostén, 1778
de resincronización cardiaca, 1777
descompensada aguda, 1770
antagonistas neurohormonales, 1772
con inotrópicos, 1772, 1773*c*
del volumen, 1770-1771, 1773*c*
principios, 1770, 1771*f*
vascular, 1772, 1773*c*
desfibrilador implantable, 1777, 1777*c*
desigualdades étnicas y raciales, 38
manejo de la comorbilidad, 1776-1777
quirúrgico, 1777-1778
reducción de la fracción de eyección, 1772
aceite de pescado, 1776
antagonismo neurohormonal con fármacos novedosos, 1774
antagonistas, de los conductos del calcio, 1775
neurohormonales, 1772-1773
anticoagulación y antiagregante plaquetario, 1775-1776
apoyo con contrapulsación externa, 1776
ARB, 1773-1774
digoxina, 1775
diuréticos, 1775
ejercicio, 1776
estatinas, 1775
fármacos anticitocinas, 1775
micronutrientes, 1776
modificación de la frecuencia cardiaca, 1774-1775
principios, 1772, 1774*f*
vasodilatación arteriovenosa, 1774
trastornos de la respiración durante el sueño, 1776
Insuficiencia, cerebral aguda. *Véase* Delirio
respiratoria aguda, síndrome, **2030**
clasificación, 2047
diagnóstico, 2031, 2031*c*, 2032*f*
etiología, 2031
fisiopatología, 2031-2033, 2032*f*
incidencia, 2031
infección por HSV, 1350
pronóstico, 2034
recuperación funcional de los sobrevivientes, 2034
relaciones presión-volumen, 2027*f*
septicemia y choque séptico, 2047
trastornos
asociados, 2031, 2031*c*
clínicos, 2031-2033, 2031*f*, 2032*f*
tratamiento, 2033-2034, 2034*f*, 2034*c*. *Véase también* Ventilación mecánica
Insular, corteza, 158-161
Insulin aspart, 2863, 2863*c*
Insulina. *Véase también* Insulinoterapia
acciones, 2658, 2854, 2883, 2884*f*, 2884*c*
biosíntesis, 2853-2854
detemir, 2863, 2863*c*
dispositivo de difusión, 2864-2865
efectores, 2653*c*
estructura, 2653
glargina, 2863, 2863*c*
glulisina, 2863, 2863*c*
lispro, 2863, 2863*c*
producción ectópica, 663*c*
prueba de tolerancia, 2666*c*, 2720
receptor para, 2758*c*, 2759
secreción, 2854, 2854*f*, 2857
sustratos del receptor, 2854
vías de señalización, 2653*c*

Biblioteca Médica Virtual

Insulina, resistencia
ácidos grasos libres, 2904
autoinmunitaria, 2473*c*, 2513, 2759
cáncer colorrectal, 572
embarazo, 3443
obesidad, 2842
síndrome metabólico. *Véase* Síndrome metabólico
síndromes, 2857
trastornos de lipoproteínas, 2892, 2893
tratamiento, 2909
Insulina, secretagogos de
diabetes mellitus tipo 2, 2866*c*
incretinas, 2866*c*, 2867, 2868
sulfonilureas. *Véase* Sulfonilureas
Insulina, tratamiento
ancianos, 3427*c*
diabetes mellitus tipo 1, 2863-2865, 2863*c*, 2864*f*
diabetes mellitus tipo 2, 2866*c*, 2868
DKA, 2871-2872
efectos adversos, 2844
en el embarazo, 3443
hiperpotasemia, 310
hipopotasemia, 304
nutrición parenteral, 2329
Insulina I, factor de crecimiento similar a la (IGF-I)
acciones, 2662
acromegalia, 2679
defensa y reparación de la mucosa gastroduodenal, 2221*f*
efectos secundarios, 2662
estructura, 2653
factores de niveles afectados, 2662
hipoglucemia, 2887
inyección, 2662
pNET que secretan, 597*c*, 611
señalización, carcinoma hepatocelular, 580
síntesis de hormona tiroidea, 2694
vías de señalización de transducción, 2653*c*
Insulina II, factor de crecimiento similar a la (IGF-II)
acciones, 2662
producción ectópica, 663*c*, 665
sarcoma, 654
Insulinoma, 608
causado por hiperinsulinismo endógeno, 2887
diagnóstico, 608, 2748, 2887
incidencia, 597*c*, 2887
localización, 612
manifestaciones clínicas, 597*c*, 608, 2748
MEN 1, 2749
obesidad, 2841
pruebas de detección, 2748*c*
tratamiento, 608, 2749, 2887
Insulomatosis, 608
Integrasa, 1395
inhibidores. *Véase* Tratamiento antirretroviral de combinación (cART)
Integridad circulatoria, conservación, 296-297, 297*f*
Integrina α4β7, 1414
Integrina(s)
adhesión de los neutrófilos, 396
angiogénesis tumoral, 475*f*, 476, 478*f*
células madre, 680, 816
sistema inmunitario innato, 2452
Intensificadores de sabor, 198
Intensivistas, 3, 2023
Interactoma, 3521*f*
Interauricular, comunicación (ASD), **1832**
bloqueo de la conducción AV, 1728
defectos de la válvula mitral, 1832
diagnóstico
cateterismo cardiaco, 1713
ECG, 1832
ecocardiografía, 1707, 1707*f*
ruidos cardiacos/soplo, 241, 243, 246, 1671, 1672*f*, 1832
estenosis mitral, 1815
fisiopatología, 1850
primium, 243, 1728, 1832, 1833*f*
secundum, 243, 1832, 1833*f*
seno venoso, 243, 1832
tratamiento, 1888
Intercambiador aniónico eritrocítico (AE1), 308
Intercambiadores, 2094
Intercambio gaseoso
EPOC, 1992
difusión de oxígeno y dióxido de carbono, 1948
medición, 1951
fisiología, 1948
heterogeneidad entre ventilación y perfusión, 1948, 1949*f*
Interconsultas médicas, 3439-3440
Interferón-α (IFN-α)
acciones y objetivos, 498
carcinoma de células renales, 618, 619*c*
CML, 756
efectos secundarios, 498, 606, 614, 2378
cardiacos, 1789
cutáneos, 364, 365
depresión, 56
disfunción tiroidea, 2709
fuente, objetivo, y actividad biológica, 2461*c*
infección crónica por HBV, 2377-2378
infección crónica por HCV, 2387-2388, 2387*f*
infección crónica por HDV, 1344, 2385
mastocitosis sistémica, 2509
NET, 614
policitemia vera, 735
producción, 2456
sarcoma de Kaposi, 1449, 1449*c*
síndrome carcinoide, 606
síndromes hipereosinófilos, 403
verrugas genitales, 1374, 1375*c*
Interferón-α2a (IFN-α2a)
efectos adversos, 528
infección por HCV crónica, 1337*c*, 1344
infección por HDV crónica, 1338*c*
melanoma, 527
pegilado. *Véase* Interferón-α2a pegilado (PEG IFN-α2a)
Interferón-α2b (IFN-α2b)
condiloma acuminado, 1336*c*
infección crónica por HBV, 1337*c*, 1343
infección crónica por HCV, 1337*c*
infección por HDV crónica, 1338*c*
pegilado. *Véase* Interferón-α2b pegilado (PEG IFN-α2b)
Interferón-αn3 (IFN-αn3), 1336*c*
Interferón-β (IFN-β)
efectos secundarios, 3194-3195
fuente, objetivo, actividad biológica, 2461*c*
MS, 3194-3195, 3196*c*, 3199
Interferón-β1a (IFN-β1a), 3194-3195, 3196*c*
Interferón-β1b (IFN-β1b), 3194-3195, 3196*c*
Interferón-γ (IFN-γ)
cuantificación de liberación (IGRA), 118, 1249, 1269
enfermedad granulomatosa crónica, 403, 2479
fiebre Q, 1313
fuente, objetivo, actividad biológica, 2461*c*
funciones, 401, 402
infección por *Brucella*, 1193
infección por VIH, 402
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 1267, 1267*f*
linfoma de linfocitos T, 402
supresión de producción de eritropoyetina, 688, 688*f*
Interferón-δ (IFN-δ), 2476*c*
Interferón(es)
estructura, 2466
farmacología, 1343
infección viral, 1332, 1343-1344
variaciones genéticas en respuesta, 432*c*, 3476
Interferón-alfa, infección crónica por HCV, 1337*c*
Interleucina(s), 2460-2461*c*, 2464*c*. *Véase* Interleucina-2 (IL-2), tratamiento
Interleucina-1 (IL-1)
anemia, 688
fuente, objetivo, actividad biológica, 2460*c*
inducción de fiebre, 103, 103*f*, 122
neumonía, 909
síndromes de vasculitis, 2576
Interleucina-1, antagonista del receptor (IL-1Ra)
deficiencia, 2476*c*
recombinante. *Véase* Anakinra
Interleucina-1β (IL-1β)
gota, 2633
infección por VIH, 1413
osteoartritis, 2625*f*, 2626
Interleucina-2 (IL-2), 2460*c*, 2476*c*, 2515
receptor, 2128, 2476*c*
tratamiento
acciones y objetivos, 498
carcinoma de células renales, 498, 618, 619*c*
efectos secundarios, 240*c*, 498, 675, 2709
melanoma, 498, 528, 528*c*
Interleucina-6 (IL-6)
depresión, 3261
exceso, 666
fuente, objetivo, actividad biológica, 2460*c*
inducción de la fiebre, 103, 103*f*
infección por VIH, 1418*c*, 1429*c*
Interleucina-10 (IL-10), 1418*c*, 2460*c*, 2476*c*, 2512, 2589
Interleucina-10 (IL-10), receptor, 2476*c*
Interleucina-11 (IL-11), 2460*c*
Interleucina-12 (IL-12), 1267, 1267*f*, 2460*c*, 2515
Interleucina-12B (IL-12B), 2006
Interleucina-13 (IL-13), 2460*c*
Interleucina-14 (IL-14), 2460*c*
Interleucina-15 (IL-15), 2460*c*
Interleucina-16 (IL-16), 2460*c*
Interleucina-17 (IL-17)
artritis psoriásica, 2571
artritis reumatoide, 2533*f*, 2534
espondilitis anquilosante, 2564-2565
fuente, objetivo, actividad biológica, 2460*c*
Interleucina-18 (IL-18), 2460*c*
Interleucina-21 (IL-21), 2460*c*
Interleucina-22 (IL-22), 2460*c*
Interleucina-23 (IL-23), 2460*c*, 2564-2565
Interleucina-24 (IL-24), 2460*c*
Interleucina-25 (IL-25; IL-17E), 2461*c*
Interleucina-26 (IL-26), 2461*c*
Interleucina-3 (IL-3), 2460*c*, 2476*c*
Interleucina-36 (IL-36), antagonista del receptor, 2613
Interleucina-4 (IL-4), 2460*c*
Interleucina-5 (IL-5), 403, 1961, 2460*c*
Interleucina-7 (IL-7), 1415, 2460*c*, 2476*c*
Interleucina-7A (IL-7RA), 1418*c*
Interleucina-8 (IL-8), 397, 1991, 2460*c*
Interleucina-9 (IL-9), 2460*c*
International Prognostic Index, linfoma de no Hodgkin, 774, 774*c*
Internet, recursos
enfermedad por VIH, 1452*c*
información médica, 7
interacciones con suplementos dietéticos, 3465*c*

Biblioteca Médica Virtual

medicina alternativa y complementaria, 3465*c*
trastornos genéticos y genómicos, 3348*c*
Intersexo, 2836*c*. *Véase también* Desarrollo sexual, trastornos (DSD)
Intersticial, enfermedad pulmonar (ILD)
exacerbación aguda, 2004
dermatomiositis/polimiositis, 2005
diagnóstico, 2000-2001
disnea, 228*c*, 229
eosinofílica. *Véase* Eosinofilia con infiltrados pulmonares
consideraciones genéticas, 2005-2006
consideraciones globales, 2006
granulomatosas, 2005. *Véase también* Poliangitis con granulomatosis eosinofílica (Churg-Strauss)
Intersticial, neumonía
inespecífica (NSIP), 2002*f*, 2003, 2003*f*
infección por VIH, 1435
linfoide, 1434
no específica, 1434
receptor de HSCT, 819
Intertrigo, *Candida*, 1530
Intervalo, AH, 1729, 1731*f*
HV, 1730
QT
corto, 1681
prolongación del, 306, 313, 314, 433, 1681, 1682*f*
variabilidad en, 1720
Intervención endoscópica subaponeurótica de venas perforantes, 1933
Intervertebral, disco
anatomía, 89, 90*f*
herniación, 91*f*, 93, 94*f*
Intestinal, obstrucción, 2294
asa cerrada, 2295
cáncer, 513
diagnóstico, 85, 2199, 2296-2297, 2297*f*
diagnóstico diferencial, 82, 84
epidemiología, 2294-2295, 2295*c*
esclerosis sistémica, 2555, 2559
etiología, 2294-2295, 2294*c*, 2295*c*
exploración física, 2296
fibrosis quística, 1986
fisiopatología, 2295, 2296*f*
manifestaciones clínicas, 513, 2295-2296
acidosis láctica, 318
dolor abdominal, 82, 84*c*, 2295-2296
hinchazón abdominal, 2295-2296
náusea y vómito, 254, 2295-2296
posoperatoria, 2298
tratamiento, 513, 2199, 2202*f*, 2297-2298
Intestinal, pseudoobstrucción (enfermedad de Ogilvie)
diagnóstico, 2199, 2201*f*
etiología, 2295
manifestaciones clínicas, 254, 305, 2199
tratamiento, 255*c*, 256, 2199, 2201*f*
Intestino delgado
absorción y secreción, 684
biopsia de la mucosa, 2250-2251, 2251*c*, 2252*f*
digestión y absorción de nutrientes, 2244-2245
endoscopia, 2183. *Véase también* Endoscopia con cápsula
enteroscopia con globo doble, 2183, 2188*f*
esclerosis sistémica, 2555, 2555*c*
fisiología, 259, 259*c*
funciones, 2177, 2244-2245
hemorragia, 273
isquemia. *Véase* Isquemia intestinal
longitud, 2244
motilidad, 260
obstrucción, 82, 254, 2294. *Véase también* Obstrucción intestinal
perfusión sanguínea, 2292, 2292*f*
resección, 2317
tumores, benignos, 570-571
malignos, 571
neuroendocrinos, 598*c*, 602, 606. *Véase también* Tumores neuroendocrinos del tubo digestivo (GI-NET)
Íntima, 1652
Intoxicación hídrica, 2097, 2098*f*
Intraabdominal, absceso, infecciones
actinomicosis, 1221, 1222*f*
bacteria anaerobia, 1232, 1235
C. septicum, 1232
enterocócica, 1092
esplénicos. *Véase* Absceso esplénico
hepática. *Véase* Absceso hepático
intraperitoneal, 955, 956*f*
psoas, 958
receptor de trasplante, 1039
renales, 958
Salmonella no tifoidea, 1178-1179
tratamiento, 865*c*, 1235
Intracraneal, hemorragia, 3091
cefalea, 86
coma, 2073
diagnóstico, 3091, 3091*f*, 3093-3094
etiología, 3068, 3092-3093, 3092*c*
hipertensión, 1894-1895, 1905, 3091*f*, 3092-3093
lesion cerebral traumática, 3093, 3185
lobar, 3094
malformaciones vasculares, 3094-3095
manifestaciones clínicas, 3092-3093
prevención, 3094
pronóstico, 3094*c*
receptor de trasplante, 2082
tratamiento, 3094
tratamiento de urgencia, 3091-3092
tumor cerebral, 3094
Intracraneales, infecciones, 879*c*, 882
Intracraneal, presión (ICP), aumento
cefalea, 88-89
coma, 2071
disfunción del nódulo SA, 1723-1724, 1723*c*
fisiopatología, 2075-2076
hemorragia intracraneal, 3094
hemorragia subaracnoidea, 2084
manifestaciones oculares, 185-186, 186*f*, 192
meningitis bacteriana, 999, 1003
metástasis cerebrales, 515-516
náusea y vómito, 254
signos, 2077-2078
tratamiento, 516, 2077-2078, 2077*c*, 2086
vigilancia, 2077, 2077*f*
Intramedulares, síndromes, 3174
Intrauterino, retraso en el crecimiento, 2767
Intravesical, tratamiento, cáncer de vejiga, 621-622
Introducción por computadora de prescripciones médicas (CPOE), 35
Intrones, 3349
Intubación nasotraqueal, 209
Intubación traqueal, 2074
Intususcepción, 254, 2298
Invasina, 1207
Invasión hística por patógenos, 873
Inversión en salud, 3392
Investigación
internacional, aspectos éticos en, 47
médicos dedicados a la, 8
salud global de sesgos en, 3408
Inyecciones intraarticulares, 2630*c*, 2631
Iones, absorción, defectos congénitos, 264
Ionización, 482
IP-10 (proteína 10 inducida por IFN-γ), 2462*c*
IPEX (poliendocrinopatía por desregulación inmunitaria; enteropatía ligada al cromosoma X), síndrome, 2260*c*, 2497, 2512, 2759
IPF. *Véase* Fibrosis pulmonar idiopática (IPF)
Ipilimumab
acciones, 466*c*
efectos secundarios, 345, 366, 497, 528, 653, 1789, 2268
indicaciones, 497, 497*c*
melanoma, 497, 528-529, 528*c*
Ipodato, 2695*c*
ipr1, gen, 1240
Iquitos, virus, 1493*c*, 1504
IRAK1, 871*f*
IRAK-4, 1067
IRAK4, 871*f*, 872
Irbesartán, 2370*c*
IREB2, 1994
IRGM, mutaciones del gen, 2260*c*
Iridectomía con láser, 183
Iridociclitis. *Véase* Uveítis
Irinotecán
acciones, 490
cáncer colorrectal, 577-578
cáncer gástrico, 570
cáncer pancreático, 595
cáncer pulmonar, 550*c*, 553
carcinoma de origen primario, 661
efectos secundarios, 433, 488*c*, 490, 501, 521, 577
interacciones con fármacos, 516, 3465
metabolismo, 421*c*, 422
sarcoma de Ewing, 657
sarcoma de tejido suave, 655
síndrome de Gilbert, 2345
variaciones genéticas en respuesta, 431*c*, 433
IRIS. *Véase* Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS)
Iritis. *Véase* Uveítis
Irukandji, síndrome, 3319
IRV (ventilación con proporción invertida), 2037. *Véase también* Ventilación mecánica
Isaacs, síndrome, 673-674, 3243
Isavuconazol, 1517, 1526, 1541
Ishak, escala de fibrosis, hepatopatía, 2337
ISI (Índice internacional de sensibilidad), 409, 853, 2340
Islote-1, 1651
Isoaglutininas, 810
Isobutiril-CoA deshidrogenasa, deficiencia, 3017*c*
Isocarboxazida, 3264*c*
Isocianato, exposición, 1981*c*
Isoflavonas, 2314
Isoformas, 3349
Isoleucina, trastornos del metabolismo, 3017*c*
Isometepteno, 3101*c*, 3102
Isoniazida (INH)
acciones, 1273
dosis, 1273
efectos secundarios, 1273-1274
aplasia eritrocítica pura, 729*c*
convulsiones, 3056*c*
cutáneos, 346
fiebre, 118
hepatotoxicidad, 432, 1256, 1258, 1273-1274, 2367, 2369, 2369*c*, 2372
neuropatía, 1274, 3217, 3218*c*
neuropatía óptica, 185
pelagra, 2312
piridoxina para prevención, 1251, 1274, 2313, 3221
síndrome lúpico, 2617*c*

Biblioteca Médica Virtual

farmacología, 1273
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 1269-1270
interacciones farmacológicas, 1273, 1558*c*
metabolismo, 421*c*
resistencia, 1252-1254, 1273
TB
dosis alta, 1254, 1254*f*, 1255*c*
infección activa, 1250-1251, 1250*c*, 1251*c*, 1272*c*, 1273
infección latente, 1257-1258, 1271*c*, 1272*c*
profilaxis en infección por VIH, 1431*c*
meningitis tuberculosa, 1006
sobredosis/intoxicación, 3312*c*
variantes genéticas en respuesta, 431*c*, 432
Isoprinosina, 997
8-isoprostano, 1962
Isoproterenol, 1725, 1729, 1730
Isosorbida, 1775*c*, 1881, 2058
Isospora belli/isosporiasis. *Véase Cystoisospora belli*/cistoisosporiasis
Isotipos, inmunoglobulinas, 793
Isótopos, técnicas de dilución, 2322*c*
Isotretinoína
acné vulgar, 338
efectos secundarios, 337, 341, 365, 2617*c*, 2897*c*
leucoplaquia bucal, 445
pitiariasis rubra pilar, 340
Isquemia
aguda de las extremidades, 1926
cardiaca. *Véase* Cardiopatía isquémica
cerebral, 3068, 3080*f*. *Véase también* Apoplejía isquémica
mesentérica no oclusiva, 2293, 2293*c*
Isquemia cerebral transitoria (TIA), **3087**
a grandes altitudes, 3337
definición de, 3068
distribución de la arteria basilar, 3075
lupus eritematoso sistémico, 2520
prevención de, 3087-3088
riesgo de apoplejía por, 3087, 3087*c*
síntomas visuales de, 187
tratamiento de, 3069*f*
vasos pequeños, 3085
Isquemia intestinal, 2291
aguda, 2292-2293, 2293*c*
anatomía, 2292, 2292*f*
crónica, 2294
diagnóstico, 2292-2293
epidemiología, 2291-2292
fisiopatología, 2292
frecuencia, 2291
manifestaciones clínicas, 84*c*, 254, 2292-2293
no oclusiva, 2293, 2293*c*
oclusiva, 2291-2292, 2293*c*
tratamiento, 2293-2294, 2293*c*
trombosis mesentérica venosa, 2291-2292, 2293*c*
Isradipino, 1860*c*, 1861, 1929
ITAM (motivos de activación de inmunorreceptores), 2469, 2498
Itaquí, virus, 1493*c*
ITLN1, mutaciones del gen, 2260*c*
ITPA, gen 432*c*
Itraconazol
contraindicaciones, 336
efectos secundarios, 1517, 1558*c*
embarazo y lactancia, 1558*c*
faeohifomicosis, 1544*c*
indicaciones, 1517
infección por *Blastomyces*, 1525, 1526*c*
infecciones por *Aspergillus*, 1536, 1536*c*, 1537*f*, 1969
infecciones por *Coccoides*, 1523
infecciones por dermatofitos, 1546, 1546*c*
infecciones por *Histoplasma*, 1007, 1520*c*, 1521
infecciones por *Malassezia*, 1545
infecciones por *Sporothrix*, 1542, 1542*c*
interacciones farmacológicas, 336, 421*c*, 425*c*, 1558*c*, 2418, 2820
onicomicosis, 336, 1546, 1546*c*
paracoccidioidomicosis, 1542*c*, 1543
profilaxis contra *Aspergillus*, 1536
profilaxis contra *Candida*, 1532
resistencia, 1536
talaromicosis, 1542*c*
uso profiláctico, infección por VIH, 1432*c*
Itrio-90, 585-586, 615, 1392
β-IV, espectrina, 2474*c*
Ivabradina, 1736, 1774-1775
Ivacaftor, 432*c*, 1989
Ivermectina
acciones, 1564
ascariosis, 1626
efectos secundarios, 1560*c*, 1564, 1632, 1633, 1634
embarazo y lactancia, 1560*c*
escabiosis, 3325
estrongiloidosis, 1628
farmacología, 1564
filariosis linfática, 1631
gnatostomiosis, 1623*c*
indicaciones, 1564
larva migratoria cutánea, 1623*c*
loiasis, 1634
oncocercosis, 1633-1634
resistencia, 1564
IVF (fertilización *in vitro*), 2773, 2813, 3368
IVIg. *Véase* Inmunoglobulina intravenosa (IVIg)
Ixabepilona, 489*c*, 492
Ixazomib, 465*c*, 467, 800*c*, 801
Ixekizumab, 335*c*, 2572
Ixodes, garrapatas. *Véase también* Garrapata(s)
anaplasmosis granulocitotrópica de seres humanos, 1310
borreliosis de Lyme, 1299, 3325. *Véase también* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
cambio climático y hábitat, 905, 906*f*
características y ciclo de vida, 1299, 3325, 3326*f*
encefalitis viral, 1501
infecciones por *Babesia*, 1591. *Véase también Babesia,* infecciones
remoción, 3326
transmisión de fiebre recurrente, 1296. *Véase también* Fiebre recurrente
IYD (deshalogenasa 1), 2699*c*
Izquierda, disfunción ventricular
choque cardiogénico en, 2052
diagnóstico de, 1688-1689, 1690*f*, 1708, 1713, 1713*f*
infarto de miocardio, 1881
insuficiencia cardiaca, 1764, 1764*f*. *Véase también* Insuficiencia cardiaca (HF)
regurgitación, aórtica, 1810
mitral, 1818
hipertrofia ventricular
con isquemia de miocardio, 1850
ECG en, 1678-1679, 1678*f*
enfermedad renal crónica, 2116-2117
hipertensión y, 1894
rama, bloque de, 1671, 1672*f*, 1717, 1782, A7
Izquierdo, haz, rama del, 1759
ventrículo, aneurisma del, 1884
sistemas de asistencia del, 1799-1801, 1800*f*, 1801*f*
Izquierdo, ventrículo, relación presión-volumen del, 1660, 1661*f*
remodelación del, 1764, 1764*f*. *Véase también* Insuficiencia cardiaca
Izumi, fiebre, 1207

J

JAK (familia Janus de proteína tirosina cinasa), 2466, 2534, 2661
JAK2, inhibidores, 464, 735
JAK3, deficiencia, 2466
JAK3, mutaciones del gen, 785
Jamaica, té, 280
Janeway, lesiones, 883, 924*f*, 1667-1668
Jansen, enfermedad, 2930, 2931*f*
Jarabe de ipecacuana, 3306
JAK2, mutaciones del gen
enfermedad intestinal inflamatoria, 2260*c*, 2261
MDS/MPN, 789
policitemia vera, 393, 734, 735, 737
Jarisch-Herxheimer, reacción
enfermedad de Lyme, 1302
enfermedad de Whipple, 1226
fiebre Q, 1312
fiebre recurrente, 1298
leptospirosis, 1294
sífilis, 1286, 1439
JC, virus, infección
infección por VIH, 1445-1446
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 996, 2273
paciente con cáncer, 506*c*, 508
receptor de trasplante, 1035, 1037, 2131
tratamiento con natalizumab, 3197
vía respiratoria, 1379
Jengibre, 256, 2181
Jervell y Lange-Nielsen, síndrome, 203, 205*c*
Jet lag, 176
Jet lag, trastorno, 176
Jigger, 3330
Jimson weed, 3309*c*
Jin Bu Han, 2374
JMML (leucemia mielomonocítica juvenil), 789
Job, síndrome. *Véase* Hiper-IgE (Job), síndrome
Jod-Basedow, efecto, 2712
Joint Commission, guía y supervisión de control de infecciones, 1022
Jones, criterios, 2543, 2544*c*
Joroba de búfalo, 1439, 1439*f*
Joubert, síndrome, 2152*f*, 2156
Jugo de ciruela, 54*c*
Jugo de toronja, 426, 1564, 1862
Junín, virus, 1492*c*
Junín/Argentino, fiebre hemorrágica por virus, 1506
Juquitiba, virus, 1494*c*
Justicia social, 6
Justicia, 45
Juvenil, artritis, 2486*c*, 2487

K

K^+, gradiente transtubular de (TTKG), 307, 310, 311*f*
K^+. *Véase* Potasio
Kabuki, síndrome, 3475
KAL mutaciones del gen, 2664
KAL1 mutaciones del gen, 2776, 2777*c*
Kallmann, síndrome, 198, 2664-2665, 2776
Kanagawa, fenómeno, 1191
Kanamicina
acciones, 1042, 1053
efectos secundarios, 1277
embarazo, 1047*c*
indicaciones, 1053
infecciones micobacterias, 1276-1277
tuberculosis resistente a múltiples fármacos, 1254, 1254*f*, 1255*c*

Biblioteca Médica Virtual

Kaposi, sarcoma de, 350*c*
  diagnóstico, 1449
  epidemiología, 1421, 1433*f*
  estadificación, 1449, 1449*c*
  etiología, 532, 1422
  infección por HHV-8, 653, 1331, 1365-1366
  infección por VIH, 1433*f*, 1448-1449, 1448*f*, 1449*c*
  manifestaciones clínicas, 353, 1448-1449, 1448*f*, A4
  orofaríngeo, 223*c*
  patogenia, 1421-1422
  pericardial, 1435
  receptor de trasplante, 1036, 1037, 1038
  tratamiento, 1449, 1449*c*
Kaposi-asociado al herpesvirus, infeccción del sarcoma de (KSHV). *Véase* Virus 8 de herpes humano (HHV-8) infección
Kappa, receptores, 3284*c*
Karnofsky, índice funcional, 438, 440*c*
KAT, 3471
katG gen, 1239, 1253
Kava, 280, 427
Kawasaki, enfermedad
  epidemiología, 2588
  erupciones, 110*c*, 348, 349
  manifestaciones clínicas, 106, 110*c*, 348
  pronóstico, 2588
  tratamiento, 2588
  vasculitis, 2588
Kayser-Fleischer, anillo de, 2335, 2983, 2983*f*, 2983*c*, 3140
KCl. *Véase* Cloruro de potasio (KCl)
KCNH2 mutaciones del gen, 1761*c*
KCNJ18 mutaciones del gen, 3252
KCNJ5 mutaciones del gen, 306
KCNQ1 mutaciones del gen, 1761*c*
KCNQ2 mutaciones del gen, 3053*c*
Kearns-Sayre, síndrome de, 188
  consideraciones genéticas, 2734*c*, 3250
  diagnóstico, 3250
  manifestaciones clínicas, 2938, 3250, 3482-3483, 3482*c*
    bloqueo de conducción AV, 1728, 1728*c*
    disfunción del nódulo SA, 1723*c*, 1724
    endocrinas, 2734*c*, 2760
    oculares, 188, 190
  mutaciones de mtDNA, 2760, 3250, 3482-3483, 3482*c*
  tratamiento, 3250
Kelley-Seegmiller, síndrome, 3001
Kelling-Madlener, técnica de, 2237
Kemerovo virus, 1492*c*
Kennedy, síndrome. *Véase* Atrofia muscular espinobulbar (síndrome de Kennedy)
Kenney-Caffey, síndrome 2937
Kerley, líneas B, 1829, 3335
Kernícterus, 2344, 2344*c*
Kernohan-Woltman, signo, 2069
Keshan, enfermedad, 1789, 2319
Ketamina
  abuso, 149, 3290
  efectos antidepresivos, 3259, 3271
  efectos secundarios, 2035
  intoxicación o sobredosis, 3301
  sedación durante la ventilación mecánica, 2035
Ketoconazol
  champú, tiña, 341*c*
  CYP3A, 421*c*, 425*c*
  dermatitis seborreica, 332
  efectos secundarios, 309, 1558*c*, 2370*c*, 2682, 2779
  embarazo y lactancia, 1558*c*
  hipercalcemia, 314
  infecciones por Blastomyces, 1526*c*
  interacciones farmacológicas, 421*c*, 425*c*, 1558*c*, 1862, 2230, 2418, 2820, 2866
  leishmaniosis cutánea, 1599
  niños con pubertad precoz, 2775
  síndrome de Cushing, 2682, 2728
  síndrome de secreción ectópica de ACTH, 665
Ketorolaco, 68, 69*c*, 182, 694, 3342*c*
Khât, 3288
KI. *Véase* Yoduro de potasio (KI)
Ki67, 560, 615, 2732-2733
Kidd, sistema de grupo sanguíneo, 810, 810*c*
Kikuchi, enfermedad, 1243
KIM-1 (molécula 1 de lesión renal), 2108
Kimmelstiel-Wilson, nódulos de, 2144
Kimura, enfermedad, 1243
Kindler, síndrome, 342, 2976
Kingella kingae, 1134-1135, 1135*c*. *Véase también* Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
KIR gen, 1419*c*
Kir2.1 mutaciones del gen, 3252
Kir2.6, 305
KISS1 mutaciones del gen, 2663, 2777, 2777*c*
KISS1R mutaciones del gen, 2790
Kisspeptina, 2656*c*, 2663, 2770, 2777, 2790
KIT mutaciones del gen, 742, 742*c*, 791, 2508
KITLG mutaciones del gen, 632
Klebsiella spp., 1146, 1154
  K. granulomatis, 1214, 1215. *Véase también* Donovanosis
  K. oxytoca, 1154
  K. pneumoniae, 1059, 1146, 1154-1155, 1154*f*
Klebsiella sp. infecciones, 1154
  abdominales, 285, 1154*f*, 1155
  absceso hepático, 957
  bacteriemia, 1155
  celulitis, 1155
  consideraciones globales, 1154-1155
  diagnóstico, 1154*f*, 1155
  diarrea, 262*c*, 962
  ectima gangrenoso, 354
  epidemiología, 1146
  manifesaciones clínicas, 262*c*, 1154-1155
  neumonía, 1026, 1155
  paciente con cáncer, 504*c*
  relacionada con la atención de la salud, 1154, 3500
  rinoescleroma, 1539
  septicemia y choque séptico, 2045
  sinusitis, 209
  tratamiento, 1051*c*, 1155
  vías urinarias, 969, 1155, 2172
KLHL3, 309
Klinefelter, síndrome, 2762
  cáncer mamario, 565
  consideraciones genéticas, 2778
  enfermedades relacionadas, 2516, 2778
  fisiopatología, 2762
  manifestaciones clínicas, 1934, 2762, 2763*c*, 2773, 2778, 2779
  prevalencia, 2652*c*
  tamizaje/pruebas, 2652*c*
  tratamiento, 2762, 2764, 2778
  tumor de células germinales no seminomatoso, 636
Klippel-Trénaunay, síndrome de 1931, 1934
KLLN mutaciones del gen, 2747*c*, 2755
Kluyvera, 1158
KMM6A/B, 347
KMT, 3471-3472
KMT2A. *Véase* MLL
KMT2B mutaciones del gen, 3134, 3135*c*
Knudson, modelo o hipótesis del doble golpe, 3353*c*, 3359, 3362-3363
Koebner (isomórfico), fenómeno de, 333, 1448
KOH (hidróxido de potasio) preparación en húmedo, 327
Kokobera, virus, 1491*c*, 1497
Kommerell, divertículo de, 1917
Koplik, manchas de, 106, 348, 1476. *Véase también* Sarampión (rubeola)
Korsakoff, síndrome o psicosis, 2081, 3113, 3279
Kostmann, síndrome, 398, 741
KPC (*Klebsiella pneumoniae*, productora de carbapenemasa), 1059
Krabbe, enfermedad, 3005*c*
Kraits, 3314. *Véase también* Mordedura de serpiente
KRAS mutaciones del gen
  cáncer colorrectal, 453*f*, 459*f*, 572
  cáncer cutáneo, 374
  cáncer pancreático, 592
  cáncer pulmonar, 539, 539*f*, 540*c*, 552
  colangiocarcinoma, 588, 588*f*
  relacionados con cánceres, 453*c*
  respuestas farmacológicas, 432*c*, 433
Krukenberg, tumores, 569, 637, 639
KSHV (sarcoma de Kaposi-asociado al herpesvirus) infección. *Véase* Virus 8 de herpes humano (HHV-8) infección
KSS. *Véase* Síndrome de Kearns-Sayre (KSS)
Ku-DNA-proteína cinasa, 2473*c*
Kugelberg-Welander, enfermedad, 3147
Kupffer, células, 2332
Kurkino, virus, 1493*c*
Kuru, 3149, 3149*c*
Kussmaul, signo, 282, 1669, 1791, 1846
Kveim-Siltzbach, método, 2605

L

Laberintectomía, 131, 202
Laberintitis, 54, 201*f*, 254*c*
Laberinto, infarto aislado del, 202
Labetalol
disección aórtica, 1921
  enfermedad cardiaca isquémica, 1860*c*
  hipertensión, 1902*c*, 1903, 2086, 3441
  preeclampsia, 3441
  sobredosis/envenenamiento con, 3309*c*
  sobredosis simpaticomimética/intoxicación, 3308*c*
  tormenta autonómica moderada, 3165
  urgencias hipertensivas, 1905, 1905*c*
Laboral, *Véase también* Trabajadores de la salud
  asma, 1959, 1960
  carcinógenos respiratorios de origen, 1981
dermatitis de contacto, 331
desorden del trabajo por turnos, 45
eccema de manos, 331-332
neumopatías, 1944, 1976
  berilio, 1980
  características de los agentes causantes, 1977
  categorías de exposición, 1977*c*
  desastre del World Trade Center, 1981
  EPOC, 1993
  historia en, 1976
  imagen torácica en. 1976
  incidencia de, 1976
  neumoconiosis de los mineros del carbón, 1979
  neumonitis por hipersensibilidad, 1980. *Véase* Neumonitis por hipersensibilidad
  polvos, inorgánicos, 1977*c*, 1980
    orgánicos, 1977*c*, 1980
  pruebas de función pulmonar en, 1971, 1978
  relacionados con el amosita, 1977. *Véase* Enfermedad por asbesto
  silicosis, 1978-1979, 1979*f*

Biblioteca Médica Virtual

sustancias químicas tóxicas, 1980-1981, 1981*c*
valoración de la, discapacidad en, 1982
exposición en, 1976
heridas por mordeduras de animales, 1019-1020
osteoartritis, 2627
pérdida de audición, 208, 208*c*
Laboratorio, pruebas de/diagnóstico/*Véase también* Pruebas de laboratorio clínico
enfermedades infecciosas, 3149, 3154
infecciones parasitarias, 3055
pulmón del trabajador de, 1970*c*
Lacosamida, 3057, 3061-3062*c*, 3064-3065
β-lactámicos, antibióticos
acción, 1042, 1043*c*, 1044*f*, 1050
cistitis, 974, 974*c*
efectos secundarios, 118, 368, 369, 1048*c*, 1052
endocarditis infecciosa, 1080
fibrosis quística, 1988
infección(es), bacteriana anaerobia, 1234-1235
neumocócicas, 1069
por *P. aeruginosa*, 1168
neumonía, 865*c*
resistencia, bacteria anaerobia, 1229
detección, 912
F. tularensis, 1199
Klebsiella, 1155
mecanismos, 1043*c*, 1057-1059, 1058*c*, 1059*f*, 1094
sensibilidad cruzada, 1052
Lactancia. *Véase* Lactancia
Lactasa, 2177, 2181
Lactasa, deficiencia de, 257-258, 2177
diagnóstico de, 258, 267
diarrea en, 264, 962*c*
epidemiología de, 2248*c*
indigestión en, 257
primario, 2248
secundaria, 2248
tratamiento de, 258, 264, 267
Lactosa, 267, 2248
pruebas del aliento con uso de, 267
Lactato, arterial, 2048
deshidrogenasa de, deficiencia de (LDH), 3011*c*
Láctica, acidosis, 298, 316*c*
acercamiento al paciente, 318
cáncer, 517-518
estado de choque, 2042
etiología de, 318
malaria, 1578
tratamiento de, 318, 322
Láctica, deshidrogensa (LDH), 3243
cáncer testicular, 633
enfermedad renal tromboembólica, 1908
linfoma no Hodgkin, 773
líquido ascítico, 284*f*
marcador tumoral, 441*c*
melanoma, 528
sistemas de asistencia ventricular izquierda, 1800
Lactobacillus spp, 982, 983, 2234
Lactofenol, tinción con azul de algodón, 518
Lactoferrina, 397
Lactosa, intolerancia a la/malabsorción, 1616. *Véase* Deficiencia de lactosa
Lactulosa, 53, 54*c*, 269, 2255
Lacunar(es), infarto, 3084*c*, 3085, 3118
LAD (deficiencia de la adherencia leucocítica), 399, 400*c*, 2490
Lady Windermere, síndrome de, 1268
Laennec, cirrosis de, 279
Lafora, enfermedad de (epilepsia mioclónica progresiva), 3053*c*, 3138
Lagos venosos, 353
Lagrimales, glándulas, 224-225, 2561, 2562*c*, 2608, 2610
Laguna Negra, virus, 1494*c*
Laing, miopatía distal de, 3246*c*, 3249
LALD (deficiencia de lipasa ácida lisosómica), 2896
β-lactamasa, 1057-1058, 1148, 1160
de espectro extendido (BLEE), 1029, 1059, 1148
LAMB, síndrome de. *Véase* Síndrome/complejo de Carney (síndrome de LAMB/NAME)
Lambert-Eaton, síndrome miasténico de, 135, 674, 3206
cáncer de pulmón, 542, 669, 3235
características clínicas de, 3235
contra la miastenia grave, 3235
diagnóstico de, 3235
inmunopatogenia de, 2474*c*
manifestaciones oculares de, 192
respuestas reflejas en, 135
tratamiento de, 3235
vs botulismo, 1107-1108
"Lámina, dominios vinculados a la" (LAD), 3474
Laminar(es), habitaciones con flujo, 510
hueso, 2960, 2964
proteínas, 1790
Láminas en color de Ishihara, 179-180
Laminectomía, 102
Lamivudina
efectos adversos de, 365, 1454*c*, 2378
estructura molecular de, 1456*f*
infección, crónica por HBV, 1337*c*, 1342, 2378-2379, 2382*c*, 2383*f*, 2384, 2384*c*
por VIH, 1454*c*
profilaxis del HBV en el receptor de trasplante, 1039
resistencia a, 1342, 1459*f*, 2378, 2379, 2384*c*
LAMP2, deficiencia de (enfermedad de Danon), 1781*c*, 1791, 3006*c*, 3012*c*, 3014
lisosoma, 1781*c*, 1791, 3006*c* , 3009, 3012*c*
Lamotrigina
efectos adversos de
cutáneas, 366, 3064
fiebre, 118
generales, 3272*c*
hipersensibilidad, 367. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome de (DIHS)
neurológico, 3063*c*
sistémico, 3063*c*
SJS y TEN, 347, 370. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome de; Necrólisis epidérmica tóxica
epilepsia, 3063*c*, 3064, 3067*f*
farmacología de, 3063*c*
interacciones con otros fármacos, 3063*c*, 3067*f*
neuralgia del trigémino, 3168
prevención SUNCT/SUNA, 3106
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
trastornos del estado de ánimo, 3268, 3272*c*
Lancinantes, 139
Langerhans, célula(s) de, 220, 372, 2601, 2678*c*, 2748
histiocitosis por (histiocitosis X), 220, 783, 2601, 2665, 2673, 2686*c*, 2735*c*
sarcoma de, 793*c*
tumores de islotes de, 2747, 2748, 2754
Lenguaje, 158, 3027
barreras de audición o, 149
Laninamivir, 1338, 1380
Lanreótido
acromegalia, 2680, 2749
efectos adversos de, 606, 614
estructura de, 605*f*
gastrinoma, 2748
glucagonoma, 609
insulinoma, 608
NET, 614
síndrome carcinoide, 605-606
VIPoma, 610
Lansoprazol, 258, 2229, 2229*c*, 2231, 2235
Lantano, 2110, 2116
Laparoscopia, 85, 482, 986
Laparoscopia, banda gástrica ajustable por, 2849, 2849*f*
Laparoscópica, rectopexia ventral (LVR), para prolapso rectal, 2287-2288, 2288*f*
Laparotomía, 2293
Lapatinib
acciones de, 465*c*, 493
cáncer de mama, 493, 562, 565, 565*c*
efectos adversos de, 565*c*, 675
variaciones genéticas en respuesta a, 432*c*
Laplace, ley de, 1658-1659
Lapsos de descanso, 58
LA-PTT, 410
LARC/MIP-3α/Exodus-1, 2462*c*
Larga, ácidos grasos de cadena /triglicéridos, 2246, 2246*c*
Largo plazo, cuidado a, 261
Largo, QT, síndrome de, 1753, 1761
arritmia en, 1718
características clínicas de, 127, 1760
congénita, 433, 1718, 1760
consideraciones genéticas en, 127, 1760, 1761*c*
ECG en, 1760*f*, A9
pruebas genéticas para, 3374*c*
tratamiento de, 1718, 2066*c*, 3374*c*, 3375
Laringe, cáncer de, 533. *Véase también* Cáncer de cabeza y cuello
Laríngeo, parálisis del nervio, 3090, 3171
Laringitis, 217
Laringotraqueales, estenosis, 2598*c*
síntomas, 2598*c*
Laringotraqueobronquitis (CRUP), 217, 1376
Laron, tipo, enanismo, 2657, 3417
Larva, currens, 1627
migrans
cutánea
diagnóstico de, 1623
manifestaciones clínicas de, 899*c*, 1623
patogénesis de, 1623
pentastómidos (gusanos con forma de lengua), 3327
tratamiento de, 1623, 1623*c*
ocular, 1623
visceral
diagnóstico de, 1623
epidemiología de, 1623
manifestaciones clínicas de, 1623
patogénesis de, 1623
tratamiento de, 1623, 1623*c*
Láser, fotocoagulación con, 2877
iridectomía profiláctica con, 183
tratamiento con
carcinoma de células basales, 531
depilación, 2800
remoción de la espina del erizos de mar, 3320
verrugas, 1374-1375, 1375*c*
LASIK, 178
Lassa, fiebre de, 881, 1496*c*, 1506
virus, 1492*c*, 1498, 1506
LAT (transcripciones asociadas a la latencia), de HSV, 1345
Latencia, 1279, 1527
glucoproteínas virales del HSV en, 1346
Latente, infección tuberculosa (LTBI). *Véase* Tuberculosis, infección latente
Laterocollis, 3134

Biblioteca Médica Virtual

Látex, ensayo de aglutinación de, 1010, 1119
Latidos prematuros ventriculares, 1882
Latigazo, lesión por, 99
Laugier-Hunziker, síndrome de, 346
Laurence-Moon, síndrome de, 1664*c*
Laurence-Moon-Biedl, síndrome de, 2664*c*
Lavado, intestinal completo, 3306
  torácico como estrategia de calentamiento, 3341
Lavador de quesos, pulmón del, 1970*c*
Laxantes
  abuso de, 269, 307
  efectos adversos de, 261, 264, 306
  estreñimiento, 53, 54*c*, 268, 269
L-carnitina, tratamiento, 56
LCAT, deficiencia de, o de enfermedad de Tangier, 2900
LCIS (neoplasia lobulillar), 558
LCK-TCRB, gen, mutaciones del, 454*c*
LCMV (coriomeningitis linfocítica, virus de), 943, 992, 1009*c*, 1035, 1483, 1492*c*
LCR (líquido cefalorraquídeo)
  análisis. *Véase* Líquido cefalorraquídeo (LCR), análisis
  fuga, 88, 88*f*, 3112, 3184
LCZ696, 1769
LDH, 3243. *Véase* Láctica, deshidrogenasa
LDL, 3369, 3514. *Véase* Lipoproteína de baja densidad
LDLR, gen, mutaciones del, 2895
LDLRAP, gen, mutaciones del, 2896
L-Dopa. *Véase* Levodopa
Leber, neuropatía óptica hereditaria de (amaurosis congénita), 3481
  asesoramiento genético en, 3486
  campos visuales, 181
  características clínicas de, 181, 2151*c*, 3481, 3482*c*
  consideraciones genéticas en, 181, 2151*c*
  diagnóstico de, 3481, 3484
  mutación mtDNA en, 3479, 3481, 3482*c*, 3484
  terapia génica para, 3378
  tratamiento de, 188, 3486
Lebombo, virus de, 1492*c*
Leche, cálcica, 2428-2429
  de magnesia, 54*c*
  materna, ictericia, 2343
  y álcali, síndrome de, 313, 2912, 2933
Lechiguanas, virus de, 1494*c*
"Lechuza parpadeante", signo de, 514
Lectina, 680
Lectina tipo C, receptores de, 2455*c*
Lectura, de labios, 207
  valoración de la, 158
Ledipasvir, 1338*c*, 1344, 2390, 2391*c*
Leflunomida, 3199
  artritis, psoriásica, 2573
    reumatoide, 2537*c*, 2538
  efectos adversos de, 2537*c*, 2539, 3218*c*
  metabolismo de la pirimidina y, 3003
  monitoreo durante el tratamiento con, 2537*c*
  SLE, 2524
Legionario, enfermedad del. *Véase Legionella* spp., infecciones
Legionella spp.
  adherencia de, 867*c*
  consideraciones globales en, 1137
  ecología de, 1137-1138
  evitar la autofagia por, 872
  genoma de, 1138
  infecciones por, 1137
    adquirido en el hospital, 1138, 1141-1142
    adquirido en comunidad, 1138
    características clínicas de, 1138-1139
    consideraciones globales en, 1137, 1138
    detección, de antígeno urinario, 914, 1141
    de anticuerpos, 1141
    por ácidos nucleicos de, 1141
  diagnóstico de
    CT, 1139, 1140*f*
    datos clínicos, 1139*c*
    pruebas de laboratorio, 1139-1141, 1140*c*
    radiografía de tórax, 1139, 1139*f*
  epidemiología de, 1138
  etiología de, 1137-1138
  extrapulmonar, 1139
  factores de riesgo para, 910
  paciente con cáncer, 503, 513
  patogénesis de, 1138
  prevención de, 1029, 1141-1142
  pronóstico de, 1141
  receptores de trasplantes, 1138
  trasplante renal, 1036
  tratamiento de, 1141, 1141*c*
microbiología de, 1137
Naegleria y, 1573
pruebas de laboratorio de, 1138-1140, 1140*c*
respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, 1138
serogrupos de, 1137
virulencia de, 1138
Leigh, síndrome de, 3251, 3480*f*, 3482, 3483*f*, 3486
Leiomioma, 571, 616*c*, 641
Leiomiomatosis hereditaria, 616*c*
Leiomiosarcoma, 570-571, 654-655. *Véase también* Sarcoma de tejidos blandos
Leishmania spp., 1553, 1594
  adherencia de, 869
  características de, 1594, 1595*c*
  ciclo de vida de, 1594, 1595*c*
  diagnóstico de laboratorio de, 1599
  distribución geográfica de, 1595*c*
  entrada y adherencia microbiana, 866, 2472
  infecciones por, 1594
    cutánea, 1594. *Véase* Leishmaniasis cutánea
      difusa, 1600
    epidemiología de, 1594, 1595*c*, 1596*f*
    mucosa, 1594, 1595*c*, 1600
    prevención de, 1600-1601
    visceral, 1598*f*. *Véase* Leishmaniasis visceral
  L. aethiopica, 1595*c*, 1599
  L. (V). braziliensis, 1595*c*, 1599, 1600
  L. donovani, 1595*c*, 1600. *Véase también* Leishmaniasis visceral
  L. (V). guyanensis, 1595*c*, 1599, 1600
  L. infantum, 1595, 1595*c*
  L. major, 1595*c*, 1599
  L. mexicana, 1595*c*, 1599, 1600
  L. tropica, 1595*c*, 1599
Leishmaniosis visceral, **1594**. *Véase también Leishmania* spp., infecciones por
  diagnóstico de, 1596*f*, 1597
    diferencial de, 1597
  epidemiología de, 1553, 1594, 1595*c*, 1596*f*
  etiología de. *Véase Leishmania* spp.
  infección por VIH, 897, 1448, 1553, 1597, 1598
  inmunopatogenia de, 1595
  lesiones dérmicas por, 1598-1599, 1598*f*, 1598*c*
  manifestaciones clínicas de, 1553, 1596-1597, 1596*f*
  pronóstico de, 1598
  tratamiento de, 1557*c*, 1565, 1597-1598
Leiurus quinquestriatus, envenenamientos por, 3329
Lemierre, enfermedad de 214, 216-217, 883, 919, 1231
LEMS. *Véase* Lambert-Eaton, síndrome miasténico de
Lenalidomida
  acciones y objetivos de, 496
  amiloidosis, 807
  DLBCL, 776
  efectos adversos de, 732, 800
  leucemia/linfoma de células T en adultos, 1392
  linfoma folicular, 776*f*
  mielodisplasia, 732
  mieloma múltiple, 799-801, 800*c*
  síndrome POEMS, 2760
Lenègre, enfermedad de, 1728*c*
Lengua
  alteraciones de la, 224*c*
  con grietas (escrotal), 224*c*
  frambuesa, 224*c*
  fresa, 224*c*, 348, 1084
  geográfica, 224*c*, 328*f*
  gusanos con forma de, 3327
  lisa, 224*c*
  negra vellosa, 223*c*
  parálisis de, 3171
Lengua con grietas ("escrotal"), 224*c*
Lengua lisa, 224*c*
Lengua negra vellosa, 223*c*
Lennox-Gastaut, síndrome de, 3052-3053
Lenticono, 2977
Lenticuloestriadas, arterias, 3069
Lentigo, 346
Lentivirus, 1389, 1393-1394, 1396, 1440, 3045. *Véase también* VIH
Lenvatinib
  acción y objetivos de, 465*c*
  carcinoma, de células renales, 464, 618, 619*c*
    hepatocelular, 583, 586-587, 586*c*
León, pez, picadura de, 3321
LEOPARD, síndrome de, 346
LEP, gen, mutaciones del, 2777*c*, 2840*c*
Lepirudin, 852, 852*c*
LepR, gen, mutaciones del, 2840*c*
Lepra, 1259
  campaña de eliminación de la, y la OMS, 1265
  complicaciones de, 212, 1262-1263
  consideraciones globales en, 1260, 1262, 3214
  cutánea, 936, 1260*c*, 1261*f*, 1262*f*, A4
  diagnóstico, 1260*c*, 1263
    diferencial, 1263
  epidemiología de, 1260
  espectro clínico, 1260*c*, 1261
  estados reactivos en, 1262, 1262*f*, 1265
  etiología de, 1259-1260
  inmunología de, 1260*c*
  lepromatosa, 936, 1260*c*, 1261-1263, 3214
  límitrofe, 1260*c*
  multibacilar, 1260, 1264
  neuropatía, 3170, 3214
  patología de, 1260*c*
  paucibacilar, 1264
  periodo de incubación para, 1261
  profilaxis y control de, 1266
  renal, 2150
  transmisión de, 1260-1261
  tratamiento de, 1263, 1264*c*, 3214
  tuberculoide, 345, 1260*c*, 1261, 1261*f*, 3214
LEPRE1/P3H1, gen, mutaciones del, 2971*c*, 2972
Lepromatosis difusa, 1260
Leptina
  acciones de, 2840, 2840*c*, 3511
  deficiencia de, 2665
  desarrollo del varón en la pubertad, 2769
  hipogonadismo hipogonadotrópico, 2796
  obesidad, 2840*c*, 2842
  resistencia a, 2904-2905
  receptores de, 2840, 2840*c*, 2841*f*
Leptomeníngea, metástasis, 650-651, 651*f*
Leptospira/leptospirosis (Weil, síndrome de), 1290
  consideraciones globales en, 1291, 1294

Biblioteca Médica Virtual

diagnóstico, 1293-1294, 3495
diferencial, 1294
epidemiología de, 1291
etiología de, 1290-1291, 1290*f*, 1291*f*
manifestaciones clínicas de, 108*c*, 1008*c*, 1292-1293
patogenia de, 1291-1292, 1292*f*
periodo de incubación para, 1292
prevención de, 1294-1295, 1294*c*
pronóstico de, 1294
tratamiento de, 1294, 1294*c*
Leriche, síndrome de, 1921
LES (esfínter esofágico inferior), 250, 1602, 2213, 2214, 2214
Lesbiana, 2835
pacientes, gays, bisexuales y transexuales (LGBT), 2836*c*
Lesch-Nyhan, síndrome de, 3001
Leser-Trelat, signo de, 346, 569
Lesinurad, 2633
Lesión, axónica traumática, 3185-3186, 3185*f*
cerebral. *Véase* Lesión cerebral traumática (TBI)
cutáneas figuradas, 342
herpetiformes, 325*c*
por raya, 3320-3321
por vibración, 1928*c*, 1929
Letalidad sintética, 467-468, 467*f*, 499
Letermovir, 1342
Letrozol, 492, 561, 565, 2775, 2797
Leucemia, maligna de linfocitos citolíticos naturales, 786
megacarioblástica aguda, 790
mieloide crónica atípica (aCML), 787-788, 788*c*
mielomonocítica aguda, 220, 222*c*
promielocítica aguda (APL)
anomalías cromosómicas, 469, 740, 3353*c*
manifestaciones clínicas, 750
tratamiento, 465*c*, 469, 492, 494*c*, 748, 2657
Leucemia
aguda promielocítica. *Véase* Leucemia promielocítica aguda (APL)
anomalías cromosómicas en, 461
asociado a quimioterapia, 486*c*, 782
células vellosas de linfocitos T, 1393
consecuencias tardías del tratamiento, 678, 678*c*
definición de, 480
eosinófila crónica, 733, 790-791, 790*c*
esplenomegalia en, 416
incidencia de, 435*c*
infecciones en, 504*c*
invasión ocular por, 189
linfadenopatía en, 412
linfoblástica aguda, 2779
linfocítica, aguda, 1369
crónica. *Véase* Leucemia linfocítica crónica (LLC)
linfocitos granulares grandes T, 785-786, 2529, 2529*c*
manifestaciones orales de, 220
mastocítica (MCL), 2508, 2508*c*
mieloide, aguda, 821, 1933, 2646. *Véase* Mieloide aguda, leucemia (AML)
crónica, 793, 2646. *Véase* Mieloide crónica, leucemia (CML)
mielomonocítica, crónica, 750, 787-789, 788*c*
juvenil, 789
muertes de, 435*c*, 437*f*, 438*c*
neoplasias de NK, 786
neuropatía en, 3216
neutrófila crónica, 733, 787, 788*c*
participación conjunta en, 2646
policitemia vera, 735
prolinfocítica, 416, 785
promielocítica, 2657
síndromes paraneoplásicos en, 666*c*
terapia génica para, 3378
virus, 458
murina de Abelson, 1388*c*
Leucemia, factor inhibitorio de la (LIF), 2461*c*
lesiones cutáneas de, 339*c*
mielomonocítica juvenil (JMML), 789
prolinfocítica
células B, 416
linfocitos T, 785
Leucemoide, reacción, 398
Leucina, trastornos del metabolismo de la, 3017*c*
Leucocidinas, 872
Leucocítica, deficiencia de la adherencia (LAD) , 399, 400*c*, 2490
función, antígeno relacionado con la (LFA-1), 2473*c*
Leucocítico, común, antígeno, 659*c*
receptor similar a Ig (LIR), 2484
Leucocito(s), 359, 379. *Véanse también* Basófilos; Eosinófilos; Linfocitos; Monocito(s); Neutrófilos
polimorfonucleares, 1925
prueba de esterasa de, 973
Leucocitoclástica, vasculitis (vasculitis cutánea de vaso pequeño), 370*f*, 2517
características clínicas de, 113*c*, 114, 354
inducido por drogas, 369, 370*f*
epidemiología de, 113*c*
etiología de, 113*c*, 354
patogenia de, 2588
Leucocitosis, 734. *Véase también* Mielofibrosis primaria
Leucodermia, 344-345, 344*c*
Leucodistrofia (s), 3005*c*, 3114
Leucoencefalopatía
posterior reversible, 516, 3087, 3093
progresivo multifocal, 152*c*, 334. *Véase* Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)
relacionada con la radioterapia, 652
Leucoencefalopatía posterior reversible, 516, 3086, 3093
Leucoféresis para CML, 756
Leucopenia, 743. *Véase* Neutropenia
Leucoplaquia, 328*f*
bucal
características de, 220, 328*f*
disqueratosis congénita, 3468, 3468*f*
etiología de, 220
fumador, 223*c*
lesión premaligna, 445, 533
vellosa, 223*c*
Leucostasis, 517
Leucotrienos, 65, 2456, 2465*c*
Leucovorina
cáncer, colorrectal, 577-578
de páncreas, 595
gástrico, 569
DLBCL, 775
metotrexato y, 488*c*, 491
osteosarcoma, 656
profilaxis, de la toxoplasmosis, 1431*c*
de PCP, 1431*c*, 1550
Leuprolida, 492, 629, 2523, 2800
Lev, enfermedad de, 1728*c*
Levaduras, 1515
Levamisol, 2576, 2579, 2599, 2617*c*, 3289
Levetiracetam
demencia, 157
efectos adversos de, 3063*c*, 3064
epilepsia, 3063*c*, 3064
estado epiléptico, 3067*f*
mioclono, 3139
síndrome de vómito cíclico, 256
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
Levine, signo de, 78, 1853
Levodopa
acciones de, 3127, 3127*f*
distonía, 3135
efectos adversos de, 3127, 3131-3132
PD, 3125-3127, 3127*f*, 3129*c*, 3131-3132
Levofloxacina
acciones de, 1043*c*, 1044, 1054
artritis bacteriana no gonocócica, 941
botiquín médico para viajeros, 896
diarrea infecciosa, 963*c*
efectos adversos de, 2367
endocarditis HACEK, 1135, 1135*c*
epididimitis, 980
erradicación de *H. pylori*, 1166*c*, 2232, 2232*c*, 2234
indicaciones para, 1051, 1054
infección(es), *C. trachomatis*, 1322
Campylobacter, 1186
en pacientes con cáncer, 509
intraabdominales, 955
Legionella, 1141*c*
neumocócicas, 1070
P. aeruginosa, 913*c*, 1169*c*
neumonía, adquirida en comunidad, 908, 909*c*
asociada a la atención médica, 865*c*, 917*c*
osteomielitis, 946*c*, 947*c*
peritonitis, 954
peste, 1204
profilaxis de la peste, 1204, 1206*c*
resistencia a, 912, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1166
sepsis/choque séptico, 2051*c*
TB resistente a múltiples fármacos, 1254, 1255*c*, 1276
tratamiento de la peste, 1204
tularemia, 1199
Levomilnacipran, 3264*c*, 3271
Levonorgestrel, 2814, 2815
Levorfanol, 69*c*, 72
Levosimendan, 1772, 1773*c*, 1778
Levotiroxina, 2695
adultos mayores, 2702
bocio difuso no tóxico, 2711
coma mixedematoso, 2702
efectos adversos de, 2701-2702
embarazo, 2702
hipotiroidismo, 2701-2702
tiroiditis subaguda, 2709
Lewis, sistema de grupos sanguíneos de, 810, 810*c*
Lewis-Sumner, síndrome de, 3230
Lewy, cuerpo(s) de
características de, 3043, 3109, 3119
demencia con, 3108, 3119, 3121*c*. *Véase* Demencia con cuerpos de Lewy
PD, 3122, 3124
priones y, 3043*f*, 3153
Ley Nacional de Lesiones de la Vacuna Infantil (NCVIA), 887
Leydig, células de, 2770, 2770*f*
LFA-1 (antígeno relacionado con la función leucocítica), 2473*c*
LGBT, pacientes. *Véase* Pacientes lesbianas, gays, bisexuales y transexuales (LGBT)
LGBT, terminología y definiciones, 2836*c*
LGI1, gen, mutaciones del, 3053*c*
LGL1, anticuerpos, 669*c*, 671, 671*f*
LGMD (distrofia muscular de la cintura de la extremidad), 3244*c*, 3245*c*, 3247
LGV, 988*f*. *Véase* Linfogranuloma venéreo
LH, 2530, 2650. *Véase* Hormona luteinizante
Lhermitte, signo de
compresión de la médula espinal, 514
después de la radioterapia espinal, 652
lesiones de la columna cervical, 99, 142, 3025

Biblioteca Médica Virtual

MS, 3025, 3189
relacionada con la radioterapia, 676, 783
LHON. *Véase* Leber, neuropatía óptica hereditaria de (amaurosis congénita)
LHPP, gen, mutaciones del, 3269
LHR, gen, mutaciones del, 2766*c*
LHX3, gen, mutaciones del, 2777, 2777*c*
LHβ, gen, mutaciones del, 2777, 2777*c*
Libertario, paternalismo, 3453
Libido
hipotiroidismo, 2700
hombre, 2816
mujer, 2822
pérdida de, en mujeres, 2735*c*
síndromes de malabsorción, 2257*c*
Libman-Sacks, endocarditis fibrosa de, 2520
Licopeno, 2315
Liddle, síndrome de (pseudoaldosteronismo)
consideraciones genéticas en, 306, 1899*c*, 2094*c*, 2728*c*, 2729
diagnóstico de, 308, 2729
fisiopatología de, 1899, 2096
manifestaciones clínicas de, 306, 322, 1899*c*, 2096
patogénesis de, 322
tratamiento de, 308, 2729
Lidocaína
arritmias, 1738*c*, 1753, 2063
dosis de, 1738*c*
efectos adversos de, 1738*c*
envenenamiento en el mar, 3319, 3321
metabolismo de, 421*c*
neuropatía, 72, 3213*c*
picaduras de medusa, 3319
síndrome de cistitis intersticial/dolor de vejiga, 288
SUNCT/SUNA, 3104*c*, 3106
Lidoderm, parche, 3213*c*
LIF (factor inhibidor de la leucemia), 2461*c*
Li-Fraumeni, síndrome de
características clínicas de, 645*c*
consideraciones genéticas en, 456*c*, 645*c*, 653-654, 3353*c*
detección de cáncer de mama en, 557
riesgo de cáncer de pulmón en, 538
Ligamiento, desequilibrio de, 2482, 3364-3365, 3367*c*
estudios de, y asociación, 3363-3364, 3367*c*
Ligando Fas, 469
Ligera, nefropatía por cilindros de cadena/enfermedad
biopsia renal en, 2160*f*
características clínicas de, 2135*c*, 2145, 2160
diagnóstico de, 2160
etiología de, 2160
fisiopatología de, 2160
síndrome POEMS, 2167, 2756*c*
tratamiento de, 2145, 2160
LILRB2, gen, 1419*c*
Limaprost, 3343
Límbica, encefalitis, 669, 671*f*, 3113
Límbico, sistema, 164
Limítrofe la dextrinosis (GSD III), 3010, 3011*c*, 3012
Limulus, prueba del lisado de amebocitos, 1001
Linaclotida, 268, 269, 2282, 2282*c*
Lincosamidas. *Véase* Clindamicina
Lindano, 3325, 3327
Línea punteada, 2400*f*
Lineal, esclerodermia, 362
hipopigmentación nevoide (hipomelanosis de Ito), 343*c*
IgA, enfermedad por, 356*c*, 359, 364
Linezolida
acciones de, 1043*c*, 1044, 1080, 1277
efectos adversos de, 865*c*, 1048*c*, 1055, 1080, 1094, 1277
embarazo y la lactancia, 1047*c*
indicaciones para, 1051*c*, 1055
infecciones, enterocócicas, 1093*c*, 1094
estafilococos, 938*c*, 1079*c*, 1080
micobacterianas no tuberculosas, 1270
MRSA, 865*c*, 913*c*, 1080
nocardia, 1219
interacciones farmacológicas de, 1049*c*, 1055, 1277
neumonía, adquirida en comunidad, 908, 909*c*
asociada a la atención médica, 917*c*
osteomielitis, 947*c*
TB, 1277
resistencia a, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1060-1061, 1080
síndrome de choque tóxico, 1081
tuberculosis resistente a múltiples fármacos, 1255*c*
Linfadenitis, 1312, 1349, 1441
mesentérica, 84*c*
Linfadenopatia
acroparestesia, 3007
efectos adversos de, 3213*c*
cutáneo, 339, 348
deficiencia de folato, 705*c*, 706
enfermedad renal, 424
fiebre, 118
hepatotoxicidad, 2372-2373
hiperplasia gingival, 220
hipersensibilidad, 367. *Véase también* Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)
hipertricosis, 365
hirsutismo, 2800
neurológico, 3063*c*, 3218*c*
osteopenia, 2617*c*
sensibilidad cruzada y, 370-371
síndrome de lupus, 2617*c*
sistémico, 3063*c*
SJS/TEN, 368. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
trombocitopenia, 824*c*
vasculitis, 2589
interacciones farmacológicas de
anticonceptivos orales, 425*c*
azoles, 1558*c*
ciclosporina, 425*c*, 2418
fluoxetina, 3062*c*
glipizida, 421*c*
isoniazida, 1273*c*
losartán, 425*c*, 426
metadona, 425*c*
paracetamol, 427
PPI, 2230
quinidina, 425*c*, 1558*c*
rufinamida, 3063*c*
sulfonamidas, 1559*c*, 3063*c*
tacrolimús, 2418
TMP-SMX, 1049*c*
warfarina, 423, 425*c*
metabolismo de, 421, 425
neuralgia del trigémino, 3168
neurológico, 3063*c*, 3218*c*
neuropatía, 3213*c*
osteopenia, 2617*c*
sensibilidad cruzada y, 370-371
síndrome de lupus, 2617*c*
síntomas paroxísticos en EM, 3200
sistémico, 3063*c*
SJS/TEN, 368. *Véase también* Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólisis epidérmica tóxica
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
trombocitopenia, 824*c*
variantes genéticas en respuesta a, 431-432*c*, 432
vasculitis, 2588
Linfadenopatía, 411
benigno, 411
enfermedades asociadas con, 411*c*
esplenomegalia, 412
estudios al paciente, 411-412
fiebre de origen desconocido, 122
infecciones asociadas con, 411, 411*c*, 861-862
Brucella, 1194
enfermedad por arañazo de gato, 1209, 1210*f*
infección por VIH, 1410-1411, 1441. *Véase también* Infección por VIH
micobacterias no tuberculosas, 1268
inguinal, 412
linfoma de Hodgkin, 781
localizado/regional, 414
mediastínica, 412
prueban de laboratorio de, 412-413
relacionada con IgG4, 2608*c*, 2610
síndrome de Sjögren, 2562, 2562*c*
torácica/abdominal, 412
Linfangiectasia, 2557*c*
Linfangiectasia intestinal. *Véase* Intestinal, linfangiectasia
biopsia de la mucosa del intestino delgado, 2251, 2251*c*, 2252*f*, 2252*c*
congénita, 265
manifestaciones clínicas, 265, 1934, 2256
Linfangiografía, 2008
Linfangiomiomatosis, 1934*c*
Linfangitis, 1085, 1934, 1935
Linfática, filariosis, 1208, 1552
diagnóstico, 1631
diferencial de, 1632
epidemiología de, 1552, 1629-1630, 1630*c*
manifestaciones clínicas de, 943, 1630-1631, 1630*f*, 1631*f*, 1934
patología de, 1552, 1630
profilaxis y control de, 1632
tratamiento de, 943, 1563, 1631-1632
obstrucción, 240, 265, 2557*c*
Linfedema, 1933
cuadro clínico de, 1934, 1934*f*
congénito, 1933-1934
consideraciones anatómicas en, 1933
diagnóstico, 1935
diferencial de, 1934
etapas de, 1935*c*
etiología de, 1933-1934, 1934*c*
fisiopatología de, 240, 1933
linfangiectasia intestinal, 1934
precoz (enfermedad/síndrome de Meige), 640, 1933, 2016*f*
tratamiento de, 1632, 1935
Linfocentelleografía, 1935
Linfocítica, colitis, 2268
coriomeningitis (LCM), 943, 992, 1003, 1009*c*, 1492*c*, 1503-1504
gastritis, 2242
hipereosinofilia, variante, 790, 790*c*
hipofisitis, 2649, 2664*c*
meningitis, 1012
Linfocitoma cutis, 350
Linfocitopenia idiopática de linfocitos T CD4+, 1451
Linfocito(s)
B. *Véase* Celda(s) B
anticuerpos monoclonales, 2479
artritis reumatoide, 2534
deficiencia, 2489*c*, 2495, 2495*f*

Biblioteca Médica Virtual

agammaglobulinemia, 2251*c*, 2495*f*, 2496, 2512
de IgA, 2496
inmunodeficiencia variable común, 2496
selectiva de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos, 2496
síndrome hiper-IgM, 2494, 2495*f*, 2496
definición, 2451
desarrollo, 2466*f*, 2469
diagnóstico, 2495-2496
diferenciación, 681*f*, 772*f*, 793
factor de maduración-supervivencia de (BAFF), 2512, 2561
función, 2469-2470
infección por VIH, 1416
leucemia, linfoide crónica de. *Véase* Leucemia linfocítica crónica
prolinfocítica de, 784, 784*c*
malignas, 770-771, 771*f*. *Véase también* Neoplasias linfoides
receptor de
activación, 2469, 2470*f*
antígeno, 2451
leucemia linfocítica, 764
reordenamientos defectuosos, 2493
reordenamiento del gen Ig, 2469-2470
ubicación, 2469
evaluación de la nutrición, 2322*c*
frotis de sangre periférica, 379
granulosos grandes, 385, 2451, 2457
interacciones de células endoteliales de, 2475-2476, 2477*f*, 2478
reactivo, 385
T, 770*c*, 778. *Véase* Nombres específicos
agotamiento de, 2451, 2469
alógenos, transferencia de, 498
anticuerpos monoclonales dirigidos a, para enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 2479
asma, 1961, 1962*f*
autólogos, manipulación de, 498
autorreactivos en esclerosis múltiple, 3191
cebado contra péptidos específicos de tumor, 498
citolíticos naturales (NK), 3389
citotóxicos. *Véase* Linfocitos T CD8+
colaboradores. *Véase* Linfocitos T CD4+
foliculares T (Tfh), 2452. *Véase también* Linfocitos T CD4+
con memoria central, 2467
de memoria efectora, 2467
deficiencias de, 2489*c*, 2491-2495, 2492*f*
con hiper IgE. *Véase* Síndrome de hiper-IgE (Job)
defectos, en la reparación de DNA, 2494. *Véase también* Ataxia telangiectasia (AT)
funcionales, 2493
tímicos, 2493
hipoplasia cartilagocapilar, 398, 2494
inmunodeficiencia combinada grave. *Véase* Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
síndrome, hiper-IgM, 2494
Omenn, 2493
Wiskott-Aldrich, 398, 826, 2494
definición de, 2452
desarrollo de, 2466*f*, 2467
diferenciación de, 681*f*, 773*f*, 2491, 2492*f*
enfermedades autoinmunitarias, 2472, 2511-2512, 2513
grandes, leucemia linfocítica granulosa de, 785-786, 2529
inactivación por células tumorales, 478-479, 479*f*
localizaciones de, 2467
NK. *Véase* Linfocitos T citolíticos naturales (NK)
psoriasis, 334
quiméricos contra el receptor de antígeno (CAR)
acciones y objetivos, 466*c*, 478-479
DLBCL, 776
efectos secundarios, 479, 519
leucemia linfocítica aguda, 762*c*, 763, 3378
receptor de (TCR),
complejo trimolecular de, 2481*f*
diversidad de, 2467
genes del HLA y, 2480, 2482
para antígenos, 2452, 2467-2468, 3378*f*
reordenamiento defectuoso de, 2493
señalización a través de, 2468*f*
reconocimiento del antígeno por, 2467-2469, 2468*f*
reducción relacionada con la edad, 3416
reguladores (Treg), 1415, 1961, 2451, 2512, 2534. *Véase también* Linfocitos T CD4+
respuesta a *S. aureus*, 1074
restringidos por MHC, 2467, 2482, 2484
sangre de cordón umbilical, 682
sarcoidosis, 2601*f*
selección, negativa, 2467
positiva, 2467
superantígenos de, 2469
vasculitis, 2576
T_h1, arteritis de células gigantes, 2584
artritis reumatoide, 2534
características de, 2451
enfermedades inflamatorias, 2478*c*
lupus eritematoso sistémico, 2515
T_h2, 2451, 2478*c*
T_h9, 2451
T_h17
arteritis de células gigantes, 2584
artritis, psoriásica, 2571
reumatoide, 2534
características de, 2452
Linfogranuloma venéreo (LGV), 988*f*
características clínicas de, 988*f*, 988*c*, 1320, 1934
complicaciones de, 1320
diagnóstico de, 1321*c*
epidemiología de, 977, 987-988, 1320
linfadenopatía en, 412
proctitis, 989-990
Linfoides, neoplasias, 783. *Véanse también* Linfoma de Hodgkin; Leucemia; Linfoma no Hodgkin; Plasma
trastornos celulares del
anemia en, 386
artritis reumatoide, 2589
bloque de conducción AV en, 1728*c*
características genéticas en, 771-772, 773*c*
carcinoma primario de origen desconocido y, 659*c*
clasificación de, 770*c*, 783*c*
derrames pleurales en, 442
desarrollo de linfocitos, B y, 771, 772*f*
T y, 771, 773*f*
diagnóstico, 773
diferencial, 1361*c*
esplenomegalia en, 415
estudio del paciente, 772-774
etiología de, 1360
fiebre en, 104, 122
incidencia de, 435*c*
infección(es), 506
EBV y, 786, 1360
por VIH, 1449-1450, 1450*f*
intestino delgado, 571
invasión ocular por, 189
linfadenopatía en, 411-412
linfocitos T
leucemia, de linfocitos granulares grandes, 783, 785-786, 2529
maligna de linfocitos citolíticos naturales, 783, 786
prolinfocítica, 416, 783, 785
linfoma de, angioinmunoblástico, 770*c*, 778, 783, 786-787
cutáneo primario de linfocitos T CD30 +, 783, 786
extraganglionar de linfocitos NK/T de tipo nasal, 770, 780, 786, 2579
hepatoesplénico, 773*c*, 779, 783, 786, 2272
linfocitos citolíticos con aspecto de blastocito, 783, 786
NK/extraganglionar, de tipo nasal, 770*c*, 780, 783, 786, 2579
similar a paniculitis subcutánea, 773, 783
tipo enteropático, 783
linfoma primario del SNC, 770. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
malignas, frecuencia relativa de las, 770*f*
manifestaciones, de la piel de, 2589, A4
bucales, 222*c*, 1450*f*
marcadores tumorales en, 441*c*
muertes por, 435*c*, 438*c*
neuropatía en 3216
proteinuria en, 293
receptor de trasplante, 2082
síndrome(s), de Sjögren, 2561*c*, 2562
paraneoplásicos en, 662, 663*c*
subtipos no Hodgkin, 678*c* 780
adulto. *Véase* Leucemia de células T en adultos/linfoma
consideraciones genéticas en, 771-772, 773*f*
DLBCL, 765. *Véase* Linfoma difuso y muy activo de linfocitos B grandes
granulomatosis linfomatoide, 785, 2579-2580
inmunofenotipo de, 784*c*
leucemia/linfoma de células T en adultos. *Véase* Leucemia/linfoma de células T en adultos
leucemia, de células pilosas. *Véase* Leucemia de célula pilosas
linfocítica crónica. *Véase* Leucemia linfocítica crónica (CLL)
linfocitos, B, de la zona marginal
ganglionar, 784
grandes (tímico), linfoma mediastínico de, 785
leucemia prolinfocítica de, 784
del manto. *Véase* Linfoma de células del manto
linfoma, anaplásico de células grandes, 770
angioinmunoblástico de, 770*c*, 778, 786-787
Burkitt. *Véase* Linfoma de Burkitt
células del manto. *Véase* Célula del manto linfoma
con derrame primario, 785, 1365, 1450
extraganglionar de linfocitos NK/T de tipo nasal, 770, 780, 786, 2579
folicular. *Véase* Linfoma folicular
intravascular de linfocitos B grandes, 785
MALT, 784. *Véase* Tejido linfoide asociado a las mucosas

Biblioteca Médica Virtual

T periféricos no especificado de otro modo, 778-779
micosis fungoides. *Véase* Micosis fungoides (linfoma cutáneo de células T)
pronóstico de, 774, 774*c*
zona marginal. *Véase* Linfoma de la zona marginal
timo *Véase* Timoma
tiroides, 2717
tratamiento de, 464
urticaria en, 114
Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), 2497
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL), 2476*c*
Linfoide, tejido, asociado a la mucosa, 770*f*. *Véase* Tejido linfoide asociado a mucosa (MALT)
Linfoma. *Véase* Neoplasias linfoides
cutáneo, 351, 352, 353
Hodgkin nodular con predominio linfocítico, 783
linfocitos B de la zona marginal ganglionar, 784
zona marginal del bazo (SMZL), 784
Linfoma(s), 2557*c*
células, B, 780
pequeñas no hendidas. *Véase* Linfoma de Burkitt
difuso y muy activo de linfocitos B grandes, 765. *Véase* DLBCL
inmunoblásticos, 1450. *Véase también* Linfoma de linfocitos B grandes difusos
intravascular de linfocitos B grandes, 785
linfocitos T similar a la paniculitis subcutánea, 779, 786
linfoplasmacítico, 770*c* , 770*f*, 777-778
plasmocítico de la cavidad bucal, 1450
zona marginal, esplénico (del bazo), 773*c*, 777, 784, 784*c*
nodal, 770*c*
Linfoma de zona marginal
características clínicas de, 777
diagnóstico de, 766*c*, 777
esplénico, 777, 784, 784*c*
extranodal. *Véase* Tejido linfoide asociado a mucosa, linfoma de (MALT)
fisiopatología de, 777
nodal, 770*c*
tratamiento de, 777
Linfomatoide, granulomatosis, 783*c*, 2579-2580
Linfoproliferativo autoinmunitario, síndrome, 456*c*, 2497
LINGO-1, 3039
Linifanib, 586*c*
Linitis plástica, 568
Linoleico, ácido, 2307*c*
α-linolénico, ácido, 2307*c*
Lionización, 833
Liotironina, 2702, 2716
LIPA, gen, mutaciones del, 3009
Lipasa, 2434, 2434*c*, 2437, 2447
endotelial, 2891
hepática, deficiencia familiar, 2893*c*, 2897
Lipedema, 1934
Lipemia retinal, 2894
Lipídica o balsas lipídicas, membrana, microdominio de, 2468
Lipídicos, generación de mediadores, 2499, 2499*f*
Lípido (s)
digestión y absorción de, 2246-2248, 2247*f*, 2247*c*
en nutrición parenteral, 2327, 2329
fuente de energía, 3250
neutral, desórdenes de, 3006*c*
producción de, 2857
trastornos del metabolismo de, 3249
transporte por, lipoproteínas, 2890-2891, 2891*f*
quilomicrones, 2889-2890, 2891*f*
Lípido(s), perfil de, en ayuno, 1452
perfil irregular de, 2668*c*
polieno, 1518, 1539
y proteínas micobacterianos, 1241
Lipoarabinomanano, glucolípidos de, 1239
Lipoatrofia, 3196
Lipodermatoesclerosis, 352, 1931
Lipodistrofia
congénita de Berardinelli-Seip, 2904
diabetes mellitus, 2874-2875
formas de, 2892-2893
infección por VIH, 1439, 1439*f*, 1453, 2875, 2904
inhibidores de proteasa y, 2875
parcial familiar de Dunnigan, 2904
síndrome metabólico y, 2904
trastornos de lipoproteínas en, 2892-2893
tratamiento de, 2892-2893
Lipofuscina, 3416
Lipoglucopéptidos, 1052-1053, 1058*c*, 1060
Lipohipertrofia, 2882
α-lipoico, ácido, 199, 224, 2759
Lipoico, ácido. *Véase* Ácido α-lipoico
Lipopolisacárido (LPS)
actividad biológica de, 867
B. cepacia, 1172
Brucella, 1193
epigenética de, 3475-3476
P. aeruginosa, 1167, 1167*c*
respuesta inflamatoria, 871-872, 871*f*
sepsis/choque séptico, 1147
Lipólisis, 2247
Lipolíticas, enzimas, 2437
Lipomas, 349, 570, 2747, 2747*c*, 2751
Lipomatoso atípico, tumor, 654. *Véase también* Tejidos blandos, sarcoma
Lipooligosacárido gonocócico, 1123-1124
Lipopéptidos, 1053. *Véase* Daptomicina
Lipoproteína(s), 2890*c*
clasificación de, 2889, 2889*f*, 2890*c*
composición de, 2889, 2890*c*. *Véase también* Nombres específicos
evaluación de la nutrición, 2322*c*
lipasa (LPL), 2890
deficiencia de, 2893*c*
metabolismo de, 2889
proteínas asociadas con, 2889
transporte de lípidos alimentarios, 2889-2890, 2891*f*
trastornos de
acercamiento al paciente, 2900
artritis en, 2641
causas metabólicas de
afectación de la lipólisis de lipoproteínas con abundantes TG , 2893
disminución de la lipólisis en lipoproteínas ricas en TG, 2893
menor captación de LDL, 2894
niveles muy alto LDL-C, 2900
niveles muy bajos, ApoB, 2901. *Véase también* Abetalipoproteinemia (acantocitosis)
HDL-C, 2898
sobreproducción de VLDL, 2892
causas secundarias de, 2897*c*
adicionales de dislipidemia, 2897
diabetes mellitus, 2881
enfermedad, hepática, 2897
renal, 2892, 2894
hipotiroidismo, 2894
obesidad, 2892
pancreatitis, 2438, 2440, 2443
relacionado con fármacos, 2897, 2897*c*
resistencia a la insulina, 2892, 2904
síndrome metabólico, 2905
consideraciones globales en, 1665
diagnóstico de, 2900
disfunción eréctil en, 2816
manifestaciones de la piel, 351
riesgo de enfermedad cardiovascular y, 1665, 1894, 1896
trastornos musculoesqueléticos asociados con, 2641
tratamiento de, 2900
alta administración de LDL, 2899*c*, 2901-2902
derivados del ácido fíbrico, 2901. *Véase* Ácido fíbrico, derivados de
inhibidores de la absorción del colesterol, 2899*c*, 2902
manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular, 2901-2902
secuestrantes de ácidos biliares, 2902. *Véase* Ácidos biliares, secuestrantes de
Lipoproteína de baja densidad (LDL)
aféresis de, 2895, 2902
bajos niveles de, 2897-2898. *Véase también* Abetalipoproteinemia (acantocitosis)
composición de, 2889, 2889*f*, 2890*c*
estimación de, 2900
niveles elevados de. *Véase también* Trastornos de lipoproteínas
causas primarias (genéticas) de, 2893*c*, 2894-2897
causas secundarias de, 2894
síndrome metabólico, 2905-2906, 2908
fisiopatología de, 2894
tratamiento de, 2908
niveles muy altos de, 2900
oxidados, 2473*c*
transporte de lípidos hepáticos, 2890-2891, 2891*f*
Lipoproteínas, de densidad intermedia (IDL), 2889, 2889*f*, 2890*c*
de alta densidad (HDL)
composición, 2889, 2889*f*, 2890*c*
niveles bajos, 2898-2900, 2905. *Véase también* Trastornos de lipoproteínas
síndrome metabólico, 2908
metabolismo, 2891, 2891*f*
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
ataxia, 3157
características de, 2889, 2889*f*, 2890*c*
estimado de, 2900
sobreproducción de, 2892-2893, 2905-2906. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos de
transporte de lípidos hepáticos, 2890-2891, 2891*f*
Liposarcoma, 654. *Véase también* Sarcoma de tejidos blandos
Liquen, plano, 334
características histológicas de, 333*c*
en diabetes mellitus, 2882
erosivo, A2
infección por HCV y, 334, 339, 2387
relacionado con drogas, 334
manifestaciones clínicas de, 333*c*
alopecia, 339
distribución, 326*c*, 328*f*, 334
esofágico, 252
lesiones papuloescamosas, 339
manifestaciones clínicas, 220, 222*c*, 223*c*
morfología, 324*c*
pápulas y placas, 329*f*, 335*f*

Biblioteca Médica Virtual

tratamiento de, 334
simple crónico, 328*f*, 331
tropical, 3343
Liquen planopilaris, 334
Liquenificación, 330*f*
Liquenoides, erupción, 325*c*
Líquido amniótico, embolia de, 1912
Líquido cefalorraquídeo (LCR)
análisis
coma, 2072
delirio, 151
encefalitis, 862, 864*c*
encefalitis viral, 992-993
fiebre de origen desconocido, 118
infección por VIH, 1443
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 997
meningitis
bacteriana, 862, 864*c*, 1000-1001, 1000*c*
crónica, 1008-1010*c*, 1011
subaguda, 1006
viral, 1003-1004
meningococcemia, 880
MS, 3192
síndrome de Guillain-Barré, 3227
valores normales, 864*c*
fuga, 88, 88*f*, 3112, 3184
Líquido sinovial, 2620
análisis de
artritis reumatoide, 2535
enfermedad por depósito de, oxalato de calcio, 2635*f*, 2636*f*, 2637
pirofosfato de calcio, 2634, 2634*f*
interpretación de, 2621-2622, 2622*f*
Líquido(s),
claros, dieta, 2308
intersticial, 237
intracelular, 295
Líquidos, requerimientos, 2303
restricción, 2033
retención, 814, 2330
tratamiento con
cetoacidosis, alcohólica, 318
diabética, 318
diarrea, 263
DKA, 2871
estado, de choque, 2043
hiperosmolar hiperglucémico, 2872
estreñimiento, 54
hipercalcemia, 2935*c*
hipovolemia, 298
prevención de nefropatía inducida por medio de contraste, 1710
septicemia/choque séptico, 2050-2051, 2050*c*
LIR (leucocítico, receptor similar a Ig (LIR), 2484
Liraglutide, 2863, 2866*c*, 2867, 2869, 2907
Lisch, nódulos de, 2745, 2754
Lisdexanfetamina, 3200
Lisencefalia, 3046, 3053*c*
Lisfranc, fractura-luxación de, 2642
Lispro, 2863, 2863*c*
Lisina, metilación de , 3471
trastornos del metabolismo de la, 3017*c*
Lisinopril, 1775*c*, 1902*c*
Lisinuria por intolerancia a proteínas (aminoaciduria dibásica), 3021*c*, 3022
Lisosoma(s), 3003, 3416
Lisosómica, ácida, deficiencia de lipasa (LALD), 2896, 3009
Lisosómico, enfermedades por almacenamiento, 2970
gangliosidosis GM2, 3004*c*. *Véase también* Tay-Sachs, enfermedad
glucoesfingolipidosis neutras
enfermedad de, Fabry, 3005*c*, 3007. *Véase* Fabry, enfermedad de
Gaucher, 3005*c*, 3007. *Véase* Gaucher, enfermedad de
Niemann-Pick, 3005*c*, 3008
glucoproteinosis, 3005*c*
leucodistrofias, 3005*c*
mucolipidosis, 3005*c*
mucopolisacaridosis, 3004*c*, 3008
patogenia de, 3003
pruebas genéticas en, 3003
trastornos, del glucógeno, 3006*c*. *Véase también* Pompe, enfermedad de (GAA, α glucosidasa ácida)
lípidos neutros, 3006*c*
Listeria monocytogenes, 872, 882, 1032, 1100, 1100*f*
etapas del ciclo de vida intracelular de, 1100*f*
infecciones por, 1100
bacteriemia, 1101
complicaciones de, 1102
diagnóstico de, 1101
embarazo, 1101
epidemiología de, 1101
meningitis, 998, 1002, 1002*c*, 1101
microbiología, 1100
neonatal, 1101
paciente con cáncer, 502*c*, 504*c*
patogenia de, 1100
prevención de, 1102
pronóstico de, 1102
receptor de trasplante, 1036*c*, 1039
relacionado con los alimentos, 261, 1101
respuesta inmunitaria a, 1100-1101
sistema nervioso central (SNC), 1101
tratamiento de, 1102
Listeriolisina (LLO), 1100
Litio
acciones de, 3258
carbonato de, 3272
cefalea hípnica, 3107
efectos adversos de
alopecia, 341
bloque de conducción AV, 1728*c*
común, 3272, 3272*c*
convulsiones, 3056*c*
cutáneo, 337, 339, 342, 364
diabetes insipida nefrogena, 303
disfunción del nódulo SA, 1722, 1723*c*
hipercalcemia, 2929
nefropatía por, 2157*c*, 2163
neuropatía, 3218*c*
nistagmo, 193
obesidad, 2844
parkinsonismo secundario, 3123
psoriasis, 333
raros, 3272*c*
síndrome de lupus, 2617*c*
trastornos, acidobásicos, 317
de las uñas, 365
farmacología de 3272*c*
interacciones medicamentosas de, 1760
sobredosis/envenenamiento con, 3312*c*
trastorno bipolar, 3272, 3272*c*
tratamiento, 2929
preventivo de la cefalea en racimos, 3105, 3105*c*
Litógena humana , bilis, 2424
Litotripsia extracorpórea por ondas de choque, 2171
Livedo reticular, 292, 1908, 2526, 2527*c*, 2529
LiverTox, sitio web de, 2369-2370
LKM, anticuerpos, 2359, 2387, 2398
LL3858, 1278
Llenado ventricular, valoración del, 1660
LLO (listeriolisina), 1100, 1100*f*
LMNA, gen, mutaciones del, 1781*c*, 3357, 3358*c*, 3416
LMO-2, gen, 3376
LMWH, 3442. *Véase* Heparina de bajo peso molecular (HBPM)
LMX1B, gen, mutaciones del, 2148
LMYC, mutaciones del gen, 453
Loa loa (gusano del ojo africano)/loiasis, 1634
adulto, 1634*f*
diagnóstico de, 863*c*, 1634
epidemiología de, 863*c*, 1552, 1554*c*, 1630*c*, 1634
manifestaciones, clínicas de, 1554*c*, 1634, 1634*f*
del parásito, 1630*c*, 1634
patología de, 1552, 1634
profilaxis para, 1634
tratamiento de, 1564, 1634
Lobar, hemorragia, 3094. *Véase también* Hemorragia intracraneal
Lobectomía
pulmón, 545, 547
temporal, 3065
Lobectomía temporal, 3065
Lobeline, 3310*c*
Loci menores de histocompatibilidad, 2485
Locus coeruleus, 3119, 3120, 3506
Locus, heterogeneidad (no alélica), 3357-3358, 3358*c*, 3358
símbolo previo del, 3124*c*
Lod, valores, 3364
Lofexidina, 3286
Löffler, endocarditis de, 1792*c*
síndrome de (Loeffler), 403, 1625, 1632
Löfgren, síndrome de, 2601, 2602
Logopénica, variante, afasia primaria de, 161
LOH (pérdida de heterocigosidad), 455, 455*f*
Lombriz intestinal. *Véanse Baylisascaris procyonis,* infecciones por; *Enterobius vermicularis*/enterobiasis
Lomitapida, 2899*c*, 2902
Lomustina (CCNU), 487*c*, 645
Lonafarnib, 2385-2386
Longevidad. *Véase* Esperanza de vida
dividendo de, 3413
Longitud de telómero leucocítico (LTL), 3415
Lonomia obliqua, 3331
Looser, zonas de, 2920
Loperamida
colitis microscópica, 265
diarrea, 263, 267, 501
del viajero, 895, 963*c*
síndrome de colon irritable, 2280, 2282*c*
Lopinavir, 1458*c*, 1558*c*
LOPS (pérdida de la sensibilidad protectora), 2859
Lorazepam
delirio, 57*c*, 58
disnea, 55*c*
estado epiléptico, 2030, 3067*f*
farmacología de, 3266*c*
insomnio, 58
intoxicación alcohólica aguda, 3281
náuseas y vómitos, 255*c*, 256, 501
sedación después del infarto de miocardio, 1880
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
trastornos de ansiedad, 3266*c*
ventilación mecánica, 2038
Lorcaserin, 2847-2848, 2848*c*, 2907
Lordótica, postura de, 3240, 3243*f*
Losartán
efectos adversos de, 3001
fenómeno de Raynaud, 2558
hipertensión, 1902*c*
insuficiencia cardiaca, 1775*c*
metabolismo de, 421*c*, 422, 426
regurgitación aórtica, 1811

Biblioteca Médica Virtual

variaciones genéticas en respuesta a, 432*c*, 432
Lovastatina, 426, 1558*c*, 2370*c*, 2525, 2617*c*, 2899*c*. *Véase también* Estatinas
Loxapina, 3276*c*
LPL (lipoproteína lipasa), 2890, 2897, 2898, 2900
deficiencia de, 2893-2894, 2893*c*, 3377
LPS, 3475. *Véase* Lipopolisacárido (LPS)
receptor de. *Véase* CD14 (receptor de LPS)
LP-X, 2897
LRP4, anticuerpos, 3232
LRP5, gen, mutaciones del, 2944
LRRK2, gen, mutaciones del, 2260*c*, 3043, 3044, 3121, 3124*c*, 3125
LSC1, gen, mutaciones del, 1933
LSD (dietilamida de ácido lisérgico), 3287
LTA4H, gen, 3499
LTBI (infección latente de tuberculosis), 1237. *Véase* Tuberculosis, infección latente
LTR (repeticiones terminales largas), 1389, 1390*f*, 1395, 1398*f*
LT-β, 2461*c*
L-Triptófano
contaminación de, 403, 2547, 3465
interacciones farmacológicas de, 3265*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3313*c*
Lubiprostona, 53, 268, 269, 2282, 2282*c*
Lubricina, 2532
Lucey-Driscoll, síndrome de, 2344
Lucio, fenómeno de, 936, 1260, 1262, 1266
177Lu-Dotatate [Lutathera]), 615
Ludwig, angina de, 216, 219, 1230
Lues maligna, 1281, 1439
Lujo, virus, 1496*c*
Lumacaftor, 432*c*, 1989
Lumbar, aracnoiditis adhesiva, 95
columna vertebral
anomalías congénitas de, 96
cirugía de fusión en, 98
dolor irradiado, 96-97
enfermedad del disco en, 91*f*, 93-94, 94*f*
reemplazo de disco en, 98
estenosis, 145
fractura, 2943. *Véase también* Vertebrales, fracturas
lordosis, 282
punción, 745, 758
coma, 2073
dolor de cabeza, 89
enfermedad neurológica crítica, 2077
hemorragia subaracnoidea, 2086
imágenes y estudios de laboratorio antes, 1000
meningitis, 1000-1001
Lumbosacras, plexopatías, 3224, 3224*c*
Lumbosacro, plexo, 3224, 3224*f*
Lumefantrina, 1557*c*, 1564, 1586*c*
antipalúdicos, 897
Luminal, A, cáncer de mama, 558
B, cáncer de mama, 558
"Lunes, opresión pectoral del", 1980
Lúpica, nefritis
biopsia renal en, 2138
clasificación de, 2138, 2138*c*, 2517, 2518*c*
genes para la, 1516*f*
manifestaciones clínicas de, 2135*c*, 2138, 2519, 2520*c*
membranosa, 2524
patogénesis de, 2134, 2138
pronóstico de, 2139
semilunar, 2524
tratamiento de, 2138-2139, 2519, 2521*c*, 2524
Lúpicos, anticoagulantes
datos de laboratorio de, 410, 2522, 2526*c*
enfermedad trombótica, 838
síndrome antifosfolípido, 2526
SLE, 2522
terapia de warfarina y, 854
Lupus, cerebral, 150*c*
eritematoso
agudo cutáneo, 360, 361*f*
cutáneo subagudo, 342, 360-361, 2519, 2621*c*
discoide (crónico cutáneo). *Véase* Discoide (crónico cutáneo), lupus eritematoso
farmacoinducido, 427, 2617*c*
Lupus eritematoso sistémico (SLE), 2515
autoanticuerpos, 2515, 2516*f*, 2517*c*, 2518*c*, 2522
consideraciones genéticas, 2486*c*, 2515-2516, 2516*f*
crisis trombótica microvascular, 2525
definición, 2515
diagnóstico, 2517, 2518*c*, 2522
EBV, 2516-2517
embarazo, 2524
epidemiología, 2515
evolución, 2522
factores, ambientales, 2516-2517, 2516*f*
relacionados con el sexo, 2516
gen HLA asociado con, 2486*c*
incidencia y prevalencia, 2515
inducido por fármacos, 364, 2525-2526
inmunopatología, 2473*c*-2474*c*, 2476*c*, 2513, 2518*c*
manifestaciones clínicas, 108*c*, 2514, 2517-2518, 2520*c*
bucales, 220
cardiovasculares, 2520, 2520*c*
bloqueo de conducción AV, 1728, 1728*c*
disfunción del nódulo SA, 1724
pericarditis, 1845, 2520
cutáneas, 351-352, 2518-2519, 2520*c*
alopecia, 341, 341*c*
características, 106, 108*c*
discoideo (crónico), 2518-2519
distribución, 351-352
eritema en mariposa, 2519
lesiones rojas pápulas-nódulos, 351-352
paniculitis, 351-352
subaguda, 2519
telangiectasias, 343
tratamiento, 2523, 2525
vasculitis, 349, 2589
esplenomegalia, 412
fenómeno de Raynaud, 1929
gastrointestinal, 2520*c*, 2522
hematológica, 725, 2520*c*, 2522
hemoptisis, 233
linfadenopatía, 412
musculoesquelética, 2518, 2520*c*
neurológica, 1010*c*, 2519-2520, 2520*c*, 3138, 3178, 3213
ocular, 2520*c*, 2522
pulmonar, 2520, 2520*c*
renal, 2159. *Véase también* Nefritis por lupus sistémica, 2518, 2520*c*
mediadores inflamatorios, 2478*c*
patogenia, 2515-2517, 2516*f*, 2517*c*
patología, 2517, 2518*c*
pronóstico, 2525
resultados clínicos, 2525
síndrome antifosfolípido, 2524-2525
supervivencia, 2525
tratamiento, 2519*f*, 2522
bloqueadores de citosina, 2515
durante el embarazo, 2524
enfermedad, no letal, 2523
que amenaza la vida, 2523-2524
farmacológico, 2521*c*, 2523-2525
prevención de complicaciones, 2525
situaciones especiales, 2524-2525
tratamiento experimental, 2525
Lupus vulgar, 352
Lurasidona, 3273
Lusitrópicos, fármacos, 1769
Luteína, 2315
Luteinizante, hormona (LH), 2650
acciones de, 2653, 2663, 2790
control de retroalimentación de, 2658
deficiencia de, 2667*c*
deficiencia de andrógenos y, 2781
desarrollo, de los ovarios, 2788-2789, 2788*f*
puberal masculino, 2770
estudios de laboratorio de, 2666*c*, 2773
expresión y regulación de, 2660*c*, 2661*f*
GnRH y, 2659
mujeres, cambios relacionados con la edad en los niveles de, 2789-2790, 2790*f*
perimenopausia, 2803, 2804*f*
producción ectópica de, 663*c*
regulación del ciclo menstrual, 2791-2792, 2792*f*
secreción de, 169, 2663, 2789
pNET, 597*c*, 611
síntesis de, 2663
Luteinizante, hormona, agonistas de la hormona liberadora de (LHRH), 492
receptor de la (LH), 2650, 2655, 2656*c*, 2765, 3359
tratamiento con la, 2782
LUTS (síntomas de vías urinarias bajas), 2819, 2832-2833
Luz azul, 373, 3507
Luz roja para carcinomas basocelulares, 373
efectos cutáneos de, 373, 374
terapia con. *Véase* Fototerapia
ultravioleta, **372**. *Véase también* Sol, exposición al
UV-A, 372
UV-B, 372-379
Luz tenue, melatonina con (DLMO), 3505*c*, 3507
LVR (Rectopexia ventral laparoscópica), para prolapso rectal, 2287-2288, 2288*f*
Lyme, borreliosis de (enfermedad de Lyme), 1651
cambio climático y, 905
características clínicas de, 108*c*, 342, 1299
artritis, 942, 2473*c*
bloque de conducción AV, 1300, 1728, 1728*c*
disfunción del nódulo SA, 1723*c*
eritema migratorio, 106, 108*c*, 342, 1299, 1300*f*
evolución de, 106, 108*c*, 342, 1299-1300
coinfección con Babesia, 1592
consideraciones globales en, 1298-1299, 1300
crónica, 1302, 1303
definición, 1298
diagnóstico, 1301, 1301*c*, 3492-3493
diferencial de, 106, 1301-1302
epidemiología de, 1299
etiología de, 1298-1299
infección, diseminada, 1299-1300
localizada, 1299
persistente, 1300
meningitis crónica, 1008*c*
miocarditis, 1787
neuropatía, 3146, 3215
parálisis facial, 3169
recurrente en, 1303
inmunidad, 1299
patogenia, 1299
prevención de, 1303, 3326

Biblioteca Médica Virtual

profilaxis para, 1303, 3326
pronóstico para, 1303
tratamiento de, 942, 1297, 1301*c*, 1302-1303, 1302*f*
variaciones regionales en, 1300
Lyme, enfermedad de, 106
Lymphotactin/SCM-1, 2461*c*
Lyn, 2470*f*
Lynch, síndrome de, 3356, 3370. *Véase* Cáncer de colon no poliposo hereditario
Lyssavirus, 1484, 1489. *Véase también* Rabia
Lyssaviruses de murciélago europeos, 1490
LYST, proteína, 399

M

M, componente
enfermedades de cadena pesada, 803
inmunoglobulina, 793
macroglobulinemia de Waldenström, 802
mieloma múltiple, 797-798
trastornos de células plasmáticas, 793
M, modo, ecocardiografía en, 1683, 1684*f*
M, proteína, 1082
Ma, contra proteína, 668*c*, 670
MAC, infecciones, 1274, 1394*c* , 1573. *Véase* *Mycobacterium avium* (MAC), microorganismos del complejo
Machado-Joseph, enfermedad de (MJD), 3147, 3155, 3156
consideraciones genéticas, 3156
síntomas y signos, 3156
Machupo/Boliviana, fiebre hemorrágica, 1496*c*, 1506
Machupo, virus, 1492*c*
Maciel, virus, 1494*c*
Macitentán, 1940, 1941*c*
MACOP-B, régimen, 785
Macroalbuminuria, 1895, 2878, 2878*f*
Macroamilasemia, 2449
Macrocitosis, 381*f*, 387, 388*f*, 2414
Macrófago(s), 955
asma, 1961
cerebro y, 3040-3041
factor estimulante de colonias de (M-CSF), 2461-2461*c*
fumadores, 1992
funciones de, 401-402
infección por VIH, 1416
inmunidad, adaptativa, 2457*c*, 2463
innata, 2452, 2453*c*, 2454, 2457*c*
intuberculosis, 1240
neumonía, 909
quimicinas derivada de (CCL22), 1962, 1962*f*, 2463*c*
proteínas inflamatorias de, 397, 1421, 2462*c*
Macroglobulinemia de Waldenström, 802
inmunoglobulina, 441*c*
linfocitosis de linfocitos B, 763, 766
Macroglosia, 224, 788, 805, 806*f*
Macrólidos. *Véase también* Fármacos específicos
acciones de, 1043, 1043*c*, 1053
efectos adversos de, 369, 1048*c*, 1053, 1560
indicaciones para, 1053
interacciones farmacológicas de, 1049*c*, 1560
resistencia a
M. pneumoniae, 1315
manifestaciones de, 912-913
mecanismos de, 1043*c*, 1058*c*, 1060
neumococo, 912-913
prevalencia de, 1083
S. pyogenes, 215
T. pallidum, 1285
Macroovalocitos, 381*f*
Macrotrombocitopenia autosómica dominante, 824*f*
Mácula, 177, 181
densa, 2090, 2090*f*
eritomatosa, 3321, 3325
pruriginosas azuladas, 3326
Maculae ceruleae, 3326
Macular, cicatriz, redonda, 188
degeneración , 3156
diagnóstico de, 188, 188*f*
exudativo (húmeda), 188
genoterapia por, 3050, 3378
no oxidativa (seco), 188
patogénesis de, 188
pérdida visual en, 188
prevención de, 2315
tratamiento de, 188
orificio, 189
rickettsiosis, 1304*c*
Máculas, 111*c*, 325*f*, 325*c*
Máculas discrómicas, 1289
Macules, 346
Madre, maldición de la, en el envejecimiento, 3415
Madrid, virus de, 1493*c*
Madrigueras, 3325. *Véase también* Serpiente, mordeduras de
Madurella, 1543
Madurez de los jóvenes, diabetes de inicio de (MODY), 2851, 2858, 3364*c*
Madurez de los jóvenes, diabetes de la (MODY), 2851, 2851*c*, 2858, 3364*c*
Maffucci, síndrome de, 353, 2966
MAG (mielina, glicoproteína relacionadas con la), 801-802, 2473*c*
MAGIC, síndrome de, 2599
Magnesio, citrato de, 54*c*
complementos, 199, 2952
deficiencia de, 2929, 2938. *Véase* Hipomagnesemia
exceso de, 2939. *Véase* Hipermagnesemia
hidróxido de, 54*c*, 2229, 2282*c*
ingesta diaria recomendada de, 2306*c*
metabolismo de, 2916
síndromes de pérdida de, 2916-2917, 2916*c*
sulfato de, 1104, 1968, 3441
transporte renal de, 2091*f*
Magnética, angiografía por resonancia (MRA), 1907, 1923, 3036
aneurisma fusiforme, 1919*f*
arterias renales, 1907, 1907*c*
congelación, 3342
contraste de fase, 3036
enfermedad, arterial periférica, 1923, 1924*f*
neurológica, 3037
evaluación de enfermedades respiratorias, 1955-1956, 1955*f*
tiempo de vuelo, 3032*f*, 3037
colangiopancreatografía por resonancia (MRCP), 280
colangitis esclerosante primaria, 2409
conducto biliar, 2199, 2202*f*, 2434*c*
enfermedad hepática, 2336
evaluación de la enfermedad pancreática, 2434*c*, 2436
pancreatitis crónica, 2446, 2447*f*
Magnética, colangiopancreatografía con resonancia, 278*f*
Magnetoencefalografía (MEG), 3059
Magnitud del prolapso rectal, 2227
Magno, síndrome del agujero, 3174
Maguari, virus, 1492*c*
Mahaim, fibras de, 1740
Mahvash, enfermedad de, 600, 609
Majocchi, granuloma de, 342
MAL (metilaminolevulinato), 373
Mal, crónico de montaña, 236, 3338
del pinto (pinta), 1289
Mala oclusión, 219
Malabsorción, relacionada con la cirugía, 2238
síndromes de, 2244
ataxias, 3158
características clínicas de, 2249, 2257*c*
clasificación de, 2257*c*
diagnóstico de, 2249-2251, 2250*f*, 2251*c*, 2252*f*
enfermedad, celiaca. *Véase* Enfermedad celiaca (enteropatía inducida por gluten)
de Whipple *Véase* Enfermedad de Whipple
enteropatía perdedora de proteínas, 2256
esprúe tropical. *Véase* Esprúe tropical
estudio del paciente, 2249
fisiopatología de, 2257*c*
síndrome del intestino corto. *Véase* Síndrome del intestino corto
sobrecrecimiento bacteriano. *Véase* Síndromes de sobrecrecimiento bacteriano
Malaria, 1575
alteraciones de los eritrocitos en, 1577
cambio(s) climático y, 903-904, 906, 908*f*
complicaciones de, 1553, 1580-1581, 1580*c*, 1587-1588
consideraciones globales en, 904, 1576-1577, 1577*f*, 1588, 3397
diagnóstico de,
frente a la infección por *Brucella*, 1193
hallazgos de laboratorio, 1584
identificación del parásito, 1581-1583, 1581*f*, 1582*f*, 1583*c*
métodos regulares para el, 1583*c*
embarazo, 1580, 1580*c*
epidemiología de, 908, 1576-1577, 1577*f*
etiología de, 1575. *Véase Plasmodium* spp.
infección por VIH, 897, 910, 1412, 1448, 1580
investigación de fármacos para, 3408
manifestaciones clínicas de, 1578-1580, 1578*c*
acidosis, 318, 1579
alteraciones hematológicas, 1580
convulsiones, 1554*c*, 1578*c*
disfunción hepática, 1580
edema pulmonar no cardiógeno, 1579-1580
encefalopatía, 879*c*, 882, 1578-1579
esplenomegalia, 1555*c*
fiebre, 1555*c*, 1578
hemorragia retiniana, 1579, 1579*f*
hipoglucemia, 1579, 1587
ictericia, 281
insuficiencia renal, 1580, 1587, 2136*c*, 2150
mecanismos de defensa del hospedador en, 1577-1578
niños, 1580, 1580*c*
patogenia de, 1575-1576, 1576*c*
prevención de
embarazo, 1588
esfuerzos organizacionales, 1588, 3398
mosquiteros tratados con insecticida, 3397
niños, 1589*c*
protección personal, 1588
quimioprofilaxis, 894, 894*f*, 1588-1590, 1589*c*. *Véase también* Fármacos específicos
rociado residual en interiores, 3397
pronóstico de, 1579*c*
transmisión de, 1575-1576, 1576*f*
transmitido por transfusión, 813*c*, 815, 1580
tratamiento de
enfermedad, grave, 1584-1585, 1585*c*
no complicada, 1585*c*, 1587

Biblioteca Médica Virtual

generalidades de los fármacos usados en el, 1557-1558*c*, 1586*c*. *Véase también* Nombres específicos
proyecto Medicines for Malaria Venture, 3408
regímenes para, 1584-1585, 1585*c*, 1587, 3397
resistencia farmacológica y, 1584, 1590*f*, 3397
viajeros que regresan, 899*f*, 900, 1553
Malazzesia spp. infecciones, 342, 1545-1546. *Véase también* Tinea versicolor
MALDI-TOF MS (ionización/desorción por láser asistida por matriz acoplada con un analizador de tiempo de vuelo), 1158
Maldonado, virus, 1494*c*
Malformaciones vasculares, 3092*c*, 3095, 3179, 3180*f*
Malformaciones venosas, 353
Málica, deshidrogenasa, 1564
Maligna, conversión, 374
Mallas para cama, tratadas con insecticida, 895, 3397
Mallenkot, dren de, 2290
Mallory-Weiss, cáncer o desgarro de, 255
MALT, linfoma, 2472. *Véase* Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT)
Malta, cruz de, 2146, A3
pulmón del trabajador de, 1970*c*
Mama, cáncer, **555**
anticonceptivos orales, 2815*c*
cáncer de ovario y, 638
carcinoma de origen primario desconocido, 659*c*, 660
consideraciones genéticas, 453*c*, 454, 456*c*, 555-556, 3370, 3371*f*
derrame pleural, 442
después del tratamiento del linfoma Hodgkin, 782
detección, 556-557
ancianos, 3426*c*
beneficios, 23, 24*c*, 448, 556-557
recomendaciones para mujeres con alto riesgo, 448, 557
recomendaciones para mujeres normales, 25*c*, 448, 449*c*, 557
diagnóstico, 557
durante embarazo y lactancia, 557
en embarazo, 3444*c*
epidemiología, 555
estado del receptor de estrógeno y progesterona, 558
factores de riesgo
alcohol, 555, 3280
dieta, 444, 555
obesidad, 555, 2307
uso de hormonas, 555, 2805*c*, 2806, 2808*f*
hereditario, 3370-3371, 3374*c*
incidencia, 435*c*, 436, 436*f*, 439*c*, 555
inducida por radiación, 483, 555, 678
infección, 502*c*
mama contralateral, 556, 558
marcadores tumorales, 441*c*
masculino, 556, 557, 565-566
metástasis
corazón, 1849
examen de médula ósea, A5
linfadenopatía, 412
ojo, 189
SNC, 649, 649*c*, 651*f*, 3175, 3175*f*
tratamiento, 563-565, 565*c*
muertes por, 2014, 435*c*, 2017, 555
grupo de edad, 2824*f*
grupo racial y étnico, 439*c*
tendencias, 437*f*, 438*f*
no invasivo, 558
perfiles de expresión genética, 558, 560, 3372, 3473
prevención, **556**
cirugía profiláctica, 447, 482, 556, 3374*c*
farmacología, 446, 556
modificaciones del estilos de vida, 444
tamoxifeno, 446
pronóstico, 559-560, 559*c*
riesgo de por vida, 23*c*, 2824
segundas neoplasias malignas en sobrevivientes, 678
silenciamiento epigenético, 468
síndromes paraneoplásicos, 663*c*, 666*c*
subtipos, 558
tasa de crecimiento del tumor, 560
tratamiento, **558**
ado-trastuzumab, 498
ado-trastuzumab emtansina, 466
anti-HER2, 562, 563*c*, 565, 565*c*
cirugía de conservación del seno, 558, 559
consecuencias tardías, 678*c*
después del linfedema, 1934
dirigido al diagnóstico, 493
endocrino, 492, 560, 561, 563*c*, 564-565, 564*c*, 565*c*
enfermedad metastásica, 563-565, 564*c*
etapa III de la enfermedad, 562-563
factores pronósticos y predictivos, 559-560
fármacos fortalecimiento del esqueleto, 562
mastectomía, 559
muestreo/disección de ganglios linfáticos axilares, 559
neoadyuvante, 562
nuevos fármacos sistémicos adyuvantes, 562, 565
problemas de calidad de vida, 563
quimioterapia, 560, 561-562, 563*c*, 565
dirigida, 466
receptor de hormonas dirigido, 467
sistémico adyuvante, 559-561, 563*c*
tamoxifeno, 467
terapia biológica, 496, 497*c*
trastuzumab, 466, 471, 496, 497*c*, 562, 565
vigilancia y seguimiento, 563, 563*c*
Maltasa ácida (ácido α-glucosilada), deficiencia. *Véase* Pompe, enfermedad de
Mama, cáncer de, triplemente negativo, 558
Mamaria, masa, 556-558
Mamario, implante, 1192
Mamas, desarrollo, 2792, 2792*c*
MAMLD1, gen, mutaciones del, 2762*f*, 2766*c*
Mammarenavirus, 1497
"Manchas cutáneas diabéticas", 2882
Manchas de Roth, 183, 183*f*
Mandíbula, osteonecrosis, 677
Manga laparoscópica, gastrectomía con, 2849*f*
Manía, 173, 3271, 3272*c*. *Véase también* Bipolar, trastorno
mixta, 3271
Maniobra, de Romberg, 3029
del escaleno, 1927
Manipulación raquídea, tratamiento por, 101, 3463*c*, 3464
Mano(s)
dolor, 2618-2619, 2619*f*
eccema, 328*f*, 331-332, 331*f*
higiene, 1025, 1027, 1381
lesiones, mordeduras, 1019-1020. *Véase también* Mordeduras
osteoartritis, 2624, 2625*f*
Mano pie y boca, enfermedad
consideraciones globales, 1470-1471
epidemiología, 1470-1471
manifestaciones bucales, 221*c*, 1470, 1471*f*
manifestaciones cutáneas, 106, 109*c*, 934, 1470, 1471*f*
Mano pie, síndrome, 493, 693, 2640
Manosidosis, 3005*c*
Mansonella ozzardi, 1630*c*, 1634-1635
Mansonella perstans, 1630*c*, 1634
Mansonella streptocerca/streptocerciasis, 1630*c*, 1634
Mantenimiento, dosis de, 424
Manzanilla, 408*c*
MAO-B (monoaminooxidasa tipo B), inhibidores de la, 3128, 3129*c*
MAP (proteína cinasa activada por mitógeno), 525*f*, 525
MAP cinasa fosfatasa-1, 1966
MAP3K1, gen, mutaciones del, 2761*c*
MAPK, vía, 459*c*
Maprotilina, 2992*c*, 3270
MAPT, mutaciones en el intrón y exón, 153*c*, 3043, 3115, 3116*f*, 3123, 3144*c*
Marburg, virus de ébola y, 3403
Marcadores tumorales, 441, 441*c*, 638, 658, 659*c*
Marcapasos, 1725-126
bloque de conducción AV, 1730-1732, 1732*c*
bradiarritmia, 1722, 1723
células, 1716, 1717, 1722
CMR en paciente con, 1691
código de cinco letras para, 1725
complicaciones de, 923, 1726
disfunción del nodo SA, 1725, 1726*c*
edema pulmonar, 2058
hipersensibilidad del seno carotídeo, 1725
indicaciones para, 1722
infarto de miocardio, 1731, 1732*c*, 1883
modo de estimulación, 1725, 1732
nomenclatura de 1725-1726
síncope vasovagal, 1726
síndrome de, 1726
viajeros con, 897
Marcha
anatomía y fisiología, 143
apraxia de, 144
cerebelosa, 669
ciclo de la, 143
congelación, 3131. *Véase también* Parkinson, enfermedad
estepaje, 145
exploración, 3029
trastornos, 143
ataxia sensitiva, 145, 145*c*
atáxica cerebelosa, 144, 145*c*
causas, 143*c*
enfermedades neuromusculares, 145
estudio del paciente, 145
freezing, 3131. *Véase también* Enfermedad de Parkinson
frontal, 144, 145*c*
funcional, 145
marcha cautelosa, 144
piernas rígidas, 144
trastornos tóxicos y metabólicos, 145
Marcha en, estepaje, 145
"tijera", 144
"Marcha Jacksoniana", 3051
Marchiafava-Bignami, enfermedad de, 3113
Marco, efectos, 3454-3455
Marcus Gunn, pupila de, 178, 179*f*
Marea roja, 3323
Mareo, 52*c*, 89, 122, 129, 131. *Véase también* Vértigo
diagnóstico, 130
estudio del paciente, 129-130
etiología, 129
exploración, 129-130
psicosomático, 132

Biblioteca Médica Virtual

Maribavir, 1342
Maripa, virus de (MARV), 1494*c*
Mariscos, envenenamiento paralítico por, 3228, 3323
  intoxicación por, 3323
Marituba, virus de, 1493*c*
Markesbery-Griggs, miopatía distal de, 3246*c*, 3249
Maroteaux-Lamy, enfermedad de, 3004*c*, 3008
Marrara, 3327
Marshall, síndrome de, 2975
Masas en la silla turca, 2670
  estudios de laboratorio, 2671
  hipogonadismo hipogonadotrópico, 2778
  imágenes por resonancia magnética, 2670-2671, 2671*f*
  lesiones hipotalámicas, 2673
  manifestaciones clínicas, 2670, 2670*c*
  valoración, histológica, 2671
    oftalmológica, 2671
Masa/fuerza ósea
  cuantificación, 2947-2948, 2947*f*, 2948*c*
  diferencias de género, 2826
  IBD, 2269
Masaje terapéutico, 3463*c*, 3464
Mascotas, 1959, 1982. *Véase* Tomografía por emisión de positrones (PET)
Masculino, trastornos del sistema reproductor, 2776
  cáncer. *Véase* Órganos específicos
  46, trastornos XY. *Véase* 46, XY trastornos del desarrollo sexual
  edad adulta, 2776
    diagnóstico de, 2776
    disfunción eréctil. *Véase* Disfunción eréctil
    ginecomastia. *Véase* Ginecomastia
    hipogonadismo, 2676. *Véase* Hipogonadismo
      hipogonadotrópico, 2776. *Véase* Hipogonadismo hipogonadotrópico
    infertilidad, 2773, 2811*f*, 2812
    obesidad y, 2842
    relacionado con el envejecimiento. *Véase* Andrógenos, deficiencia de
    síndromes de insensibilidad a los andrógenos. *Véase* Andrógenos, síndrome de insensibilidad a (AIS)
  pubertad, precoz, 2754-2755, 2774, 2774*c*, 3359
    tardía, 2774*c*, 2775-2776
  testicular/testículos, trastornos de. *Véase* Testículos
    trastornos cromosómicos sexuales. *Véase* Trastornos cromosómicos sexuales
Mastectomía, 23, 447, 482, 502, 556, 1019-1020, 1022
Masticación, parálisis de los músculos de la, 3075*f*
Mastitis, 1074, 1402
Mastocitoma, 2508
Mastocitos, leucemia de, 2508
  sarcoma de, 2508
Mastocitosis cutánea maculopapular, 2508, 2508*c*
Mastocitosis generalizada, 264
Mastocitosis sistémica relacionada con enfermedad clonal hematológica de la estirpe no mastocítica (SM-AHNMD), 2508, 2508*c*
Mastoidectomía, 213, 214
Mastoiditis, 214-215, 214*f*, 998
Material faríngeo, 215
Materna, herencia, 3477*f*, 3478. *Véase también* Enfermedades y rasgos hereditarios del mtDNA mitocondrial
Materna, mortalidad, 3392
Materno, transmisión de eje, 3487*f*
Matricaria (Tanacetum parthenium), 408*c*
Matriz-tiempo de vuelo, espectrometría de masas con ionización por desorción con láser asistida por (MALDI-TOF), 1134, 1194, 1208, 1219
MAX, gen, mutaciones del, 2740, 2745, 2746, 2746*c*
Maxilar, sinusitis, 222
Máxima tolerada, dosis (MTD), 484
Mayaro, virus, 943, 1491*c*
Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, síndrome de, 2761*c*, 2769
May-Hegglin, anomalía de, 826
Mayor, complejo de histocompatibilidad (MHC). *Véase* Antígeno leucocitario humano, complejo de (HLA)
Mayor. *Véase* adultos mayores
  depresión, 3130, 3195, 3263, 3268, 3400. *Véase también* Depresión/trastornos depresivos
Mallory-Weiss, cáncer o desgarro de, 255, 272
  diagnóstico de, 2197, 2199*f*
  hematemesis en, 255
  hemorragia, 272, 2219
  tratamiento de, 272, 2197, 2219
Mamografía
  anormal, 557
  detección, 24*c*, 25*c*, 448, 449*c*, 557. *Véase también* Cáncer de mama, detección
  diagnóstico, 557
  tendencias en la atención de la salud, 6
Manganeso
  deficiencia de, 2318*c*, 2319
  ingesta diaria recomendada de, 2306*c*
  nivel superior de consumo tolerable de, 2318*c*
  toxicidad de, 2318*c*, 3299
Manitol
  aumento de la presión intracraneal, 2077*c*
  efectos adversos de, 294, 297, 303, 308
  envenenamiento por ciguatera, 3322-3323
Manometría
  anorrectal, 268*c*
  esofágico, 253. *Véase* Esofágica, manometría
  intestinal, 255
Manto, linfoma de células del, 770*f*, 778
  características genéticas en, 454*c*, 772, 773, 778
  diagnóstico de, 766*c*
  inmunofenotipo de, 784*c*
  pronóstico de, 778
  subconjuntos de, 778
  tratamiento de, 496, 778
Maraviroc
  acciones de, 1328, 1417, 1453
  efectos adversos de, 1455*c*
  estructura molecular de, 1457*f*
  infección por VIH, 1455*c*
  interacciones medicamentosas de, 1273
  variaciones genéticas en respuesta a, 432*c*, 1417, 1428
Marburgo, infecciones por virus de
  complicaciones de, 1514
  control y prevención de, 1514-1515
  diagnóstico de, 1514
  epidemiología de, 881, 1509-1510, 1511*f*, 1512*f*, 3403
  etiología, 1509
  manifestaciones clínicas de, 881, 1513-1514, 1513*c*
  patogenia de, 1510-1513
  pronóstico de, 1514
  tratamiento de, 1514
  variante clínicas de MS, 3200, 3201*f*
  virus de, 1509
Marfan, síndrome de, 829, 2975
  características clínicas de
    alteraciones esqueléticas, 2975
    deformidades, bucales, 1667
      de la mano, 1667
    neumotórax espontáneo, 2976
    ocular, 2976
  clasificación de, 2975
  consideraciones genéticas en, 2976
  diagnóstico de, 2976
  edad paterna y, 3354
  en embarazo, 3442
  incidencia de, 2975
  manifestaciones cardiacas de, 78, 2976
    aneurisma aórtico, 1918
    disección aórtica, 1920
    prolapso de la válvula mitral, 1822
    soplos, 242, 245
  pruebas genéticas para, 3374*c*
  regurgitación aórtica en, 1810
  trastornos heredados de la pared vascular en, 829
  tratamiento de, 2976, 3374*c*, 3375
Mariguana
  acciones iniciales de, 3259*c*, 3291
  estudios del paciente, 3321-3322
  formas de, 3290
  hipogonadismo y, 2778
  invertebrado, 3319-3320, 3320*f*, 3321*f*, 3322*f*
  riesgo de cáncer de cabeza y cuello y, 533
  tratamiento de, 3319, 3321-3322
  uso terapéutico de, 255*c*, 3291
  vertebrado, 3320-3321
Marinas, envenenamiento por criaturas, 3322
  ciguatera, 262, 3322-3323, 3322*c*
  debida a la ingestión de peces escómbridos, 262, 3324
  intoxicación por ácido domoico, 3056, 3323
  mariscos, 3323
Mastocitos
  activación de, 2498-2499, 2499*f*
  alergia, 2500, 2500*f*
  asma, 1961
  diferenciación hematopoyética de, 681*f*
  distribución de, 2499
  gránulos secretores de, 2499
  inmunidad, adaptativa, 2457*c*
    innata, 2457*c*
  mediadores lipídicos derivados de membrana de, 2499, 2499*f*
  proliferación de, 2500*f*. *Véase* Mastocitosis
  urticaria pigmentosa, 349, 350*c*
Mastocitosis, 2501, 2506
  biopsias de la mucosa del intestino delgado en, 2251*c*
  cutánea, 342-343, 349, 352, 783*c*, 2508, 2509
  pronóstico de, 2508
  sistémica, 736*c*, 783*c*, 2506
    agresivo, 791-792, 2508, 2508*c*
    clasificación de, 2508, 2508*c*
    definición de, 2508
    diagnóstico, 791-792, 2509, 2509*c*
      diferencial de, 2509
    fisiopatología de, 2508
    indolente, 2508*c*
    manifestaciones clínicas de, 249, 264, 791, 2509
    oculta, 2508, 2508*c*
    pronóstico de, 792
    relacionada con enfermedad clonal hematológica de la estirpe no mastocítica, 2508, 2508*c*
    tratamiento de, 792, 2509-2510
Mazindol, 2847
Mazzotti, reacción de, 1563
MBL, gen, 1419*c*
MC1R humano, gen, 373, 524

Biblioteca Médica Virtual

McArdle, enfermedad de (deficiencia de fosforilasa muscular, tipo GSD tipo V), 3011*c*, 3013, 3250
McBurney, punto de, 2300
McConnell, signo de, 1689, 1913
McCune-Albright, síndrome de, 2931*f*, 2964
  consideraciones genéticas en, 2931*f*
    mosaicismo, 3361
    mutaciones, del gen GNAS1, 2731, 2755, 3353
      Gsα, 2650, 2656, 2674, 2713, 2747*c*, 2755, 2775
  diagnóstico de, 2965, 2965*f*
  manifestaciones clínicas de
    cutáneo, 346, 2965
    displasia fibrosa, 2674, 2964-2965
    endocrinología, 2674, 2755
    fenotipo y, 3361
    neurofibromatosis, 2754
    pubertad precoz, 2755
    síndrome de Cushing, 2725
  tratamiento de, 2965
MCH (hormona concentradora de melanina), 167, 2839
MCHC, 387*c*. *Véase* Concentración media de hemoglobina corpuscular
MCI (deficiencia cognitiva leve), 153
McLeod, fenotipo, 810
  síndrome de, 3137
McLeod, grupo sanguíneo, 382*f*
McMurray, prueba de, 2620
MCP-1 (monocitos, proteína-1 quimiotáctica de), 1421, 1937*c*, 2461*c*, 2463*c*, 3261
MCP-2 (monocitos, proteína-2 quimiotáctica de), 2461*c*, 2463*c*
MCP-3 (monocitos, proteína-3 quimiotáctica de), 2461*c*, 2463*c*
MCP-4 (monocitos, proteína-4 quimiotáctica de), 2461*c*, 2463*c*
mcr-1, 1061
M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos), 2461*c*
MCT8, gen, mutaciones del, 2696
MCTD. *Véase* Enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD)
MCV, 266*f*, 387*c*. *Véase* Volumen corpuscular medio
MD2, 871*f*, 871
MDCT (multidetector CT), 1953-1954, 3030-3031. *Véase también* Multidetección, CT
MDM2, gen, mutaciones del, 601
MDM4, gen, mutaciones del, 453*c*, 601
MDMA (éxtasis), 149, 299*c*, 3288
MDMA, ingestión de (éxtasis, Molly), 300*c*
MDPV, 3291
MDR, gen, (múltiples fármacos, resistencia a), 471, 499
MDR3, gen, mutaciones del, 2424
MDRD (modificación de la dieta en la nefropatía), 290
MDS (síndromes mielodisplásicos). *Véase* Mielodisplasia
Mebendazol
  acciones de, 1564
  ascariasis, 1626*c*
  efectos adversos de, 1558*c*, 1564
  embarazo y la lactancia, 1558*c*
  enterobiosis, 1628
  farmacología de, 1556
  gen mecA, 1078
  indicaciones para, 1558*c*
  infecciones por anquilostoma, 1628
  interacciones medicamentosas de, 1558*c*
Mebutato de ingenol, 532
mec, gen, 913, 1059, 3497
Mecamilamina, 3182
Mecánica, ventilación, 2035
  acidosis respiratoria, 323
  ARDS, 2033, 2034*c*
  características de, 2037*c*
  choque, 2025-2026, 2044
  coma, 2074
  complicaciones de, 2038
    acidosis respiratoria, 323
    colapso alveolar, 2033
    lesión pulmonar, 2026, 2033, 2038
    neumonía. *Véase* Neumonía asociada a ventilador (VAP)
    neumotórax a tensión, 2009
    "volutraumatismo" provocado por el respirador, 2026
  edema pulmonar, 2057
  EPOC, 1998
  estrategias, de protección en, 2037
    no convencionales para, 2037
  fisiología de, 2036, 2036*f*
  manejo del paciente durante, 2038
  modos de, 2036-2037, 2037*c*
  no invasiva, 2035, 2037*c*
  presión positiva continua de las vías respiratorias, 2037. *Véase* Presión positiva continua de vías respiratorias (CPAP)
  principios de, 2036, 2036*f*
  separación gradual de la, 2038
  septicemia y choque séptico, 2050, 2051
  traqueostomía en, 2039
Mecánica, válvula cardiaca, 3084*c*. *Véase* Válvula cardiaca protésica
Mecanotransducción, 200
Meckel, divertículo de, 273, 275
Meckel-Gruber, síndrome de, 2151*c*, 2152*f*
MECP2, mutaciones del gen, 3047, 3353, 3475
Media, enfermedad destructiva de la línea, 2579
Medias de compresión
  dermatitis y úlceras por estasis, 332
  enfermedad venosa crónica, 1932
  linfedema, 1935
  profilaxis de DVT, 1914
Mediadores de la inflamación, sensibilización, 65
Medial, síndrome protuberancial superior, 3077*f*
Mediastinitis
  actinomicótico, 1222
  agudo, 2009
  bacterias anaeróbicas, 1231
  crónica, 2009-2010
  fibrótica en histoplasmosis, 1520, 1521
  nocardiosis, 1216
  osteomielitis esternal y, 950
  posesternotomía,1315
  receptores de trasplante, 1038, 1039
Mediastino, 1952, 1953*f*, 2009. *Véase* Timoma
Mediastinoscopia, 1956-1957
Mediastinotomía, 1956-1957
Médica, consulta
  enfoque para, 3439-3440
  embarazo. *Véase* Embarazo
  por telemedicina, 3440
  profesionales de nivel intermedio, 3440
  responsabilidades del médico interconsultante, 3439, 3439*c*
  segundas opiniones, 3440
educación, 14, 42
evacuación, 898
práctica, 1, 2*f*. *Véase también* Médico
  aprendizaje de la medicina, 7
  ciencia y arte de, 1
  decisiones médicas, 4
  equipo multidisciplinario, 3
  errores en la prestación de los servicios de salud, 4
  ética médica y nuevas tecnologías, 7
  expansión de fronteras, 6-8
  expectativas del público y responsabilidad, 7
  globalización en, 6-7. *Véase también* Salud global
  guías para el ejercicio de la profesión, 4
  Internet y, 7
  investigación, docencia y, 8
  medicina de precisión, 4
  médico como estudiante perpetuo, 7
  principios de la atención del paciente, 3
  problemas, éticos en, 7, 44. *Véase* Cuestiones éticas
  legales en. *Véase* Aspectos legales
  relación médico-paciente, 5-6
  valoración de resultados, 4
Medicaid, 28
Medicare, 36, 890, 1023*c*
Médicas, toma de decisiones, 4, 41
Medicina
  aprendizaje de la, 7
  arte de la, 7
  clínica, práctica de la, 1-8. *Véase* Médicos
  escuelas de, 42
  globalización de la, 6
  integral, 3462. *Véase también* Medicina alternativa y complementaria
  investigación, docencia y práctica de la, 8
  nativa americana, 3463*c*
  por Internet, 7
  práctica de. *Véase* Práctica médica
  precisión, 4
  Siddha, 3463*c*
  tibetana, 3463*c*
  tradicional china, 3463*c*, 3464
  unani, 3463*c*
Medicina/complementos herbolarios
  causa de aumento de hemorragia, 408*c*
  hepatotoxicidad, 2374
  interacciones farmacológicas, 426, 427, 3465, 3465*c*
  nefrotoxicidad, 2162
  regulación, 3465
  toxicidad, 3465
Médico(s). *Véase* Práctica médica
  angustia moral por, 46
  como ciudadano, 7
  como estudiante, 7-8
  conflictos de interés para, 46-47
  demanda inducida por el, 16
  deterioro del médico, 47
  dolor de espalda, 92-93
  educación continua para, 42
  errores de, 4-5, 34, 46
  ética de la virtud y, 45
  fuga de cerebros, 3397
  horas de trabajo de, 134
  investigación y avances por, 8
  juramentos y códigos de, 45-46
  médico. *Véase también* Práctica médica
  obstáculos humanísticos de, 6
  problemas profesionales éticos complejos, 46
  riesgos laborales de, 46
  suicidio asistido por un, 61, 61*c*
  uso de redes sociales por, 47
  valores personales de, 46
  vértigo, 132*c*
Médico-paciente, relación, 2, 5-6
  confiar dentro de la, 41-42
  dificultades de comunicación, 40, 40*f*
Médico(s), errores, 4-5, 34. *Véase también* Eventos adversos
  turismo 898

Biblioteca Médica Virtual

Médicos residentes, horas de trabajo de, 7, 176
Médicos Sin Fronteras, 3395
Medio, Oriente, síndrome respiratorio de (MERS), 859, 1379
Medios de contraste
  efectos secundarios
    convulsiones, 3056*c*
    cutáneos, 363
    dermopatía fibrótica nefrógena, 2119
    diuresis, 294
    erupciones pustulosas, 369. *Véase también* Agudo, exantema generalizado/pustulosis exantematosa (AGEP)
    fibrosis sistémica nefrógena, 364, 3034-3035
    nefropatía, 1691, 1710, 2103, 2105*c*, 2106, 2119, 3033, 3034-3035
    neurológicos, 3038
    reacciones alérgicas, 1710, 3031, 3033
    uricosúricas, 3001
    urticaria o anafilaxis, 366
  imagen cardiaca, 1691
  medidas precautorias, 2119, 2507-2508, 3033, 3033*c*, 3038
  MRI, 3034-3035
Meditación, 3061, 3462
Mediterránea, fiebre, 107*c*, 880, 1304*c*, 1307
Mediterránea, fiebre, familiar, 3374*c*. *Véase* Fiebre mediterránea familiar
Mediterráneo, linfoma del, 571, 803
MEDLINE, 20, 3466*c*
MEDNIK, síndrome, 2982
Medscape, 3465*c*
Medroxiprogesterona
  anticonceptivos, 2815
  cáncer de mama, 492
  complicaciones médicas del tratamiento de privación de andrógenos, 2834
  efectos adversos de, 2834
  menorragia en perimenopausia, 2803-2804
  pubertad prematura familiar limitada a los varones, 2775
  síndrome de ovarios poliquísticos, 2797
Médula espinal
  anatomía, 3173, 3174*f*
    relacionada con los signos clínicos, 3173
  compresión de
    absceso epidural raquídeo, 879*c*, 3176-3177, 3177*f*
    hematoma epidural espinal, 3177
    hematomielia, 3177
    neoplásica, cáncer de pulmón, 542, 544
      características clínicas, 514, 3175
      diagnóstico, 514, 515*f*, 3175, 3175*f*
      metástasis, 514, 3175
      patogenia, 3175
      tratamiento, 514-515, 515*f*, 3175
      tumores, intradurales, 3176, 3176*f*
        intramedulares primarios, 3176, 3176*f*
  relacionada con IgG4, 2608*cf*
enfermedades/lesiones, 3172-3173
  consideraciones anatómicas, 3173-3174, 3173*c*, 3174*f*
  disfunción, autonómica, 3163, 3182
    eréctil, 2818
  dolor abdominal referido, 83
  estreñimiento, 269
  estudio del paciente, 3172*c*, 3173-3174
  formas de, 3174
  función testicular, 2779
  inducida por radiación, 483, 676
  infarto, 3177-3178
  infección por VIH, 1446
  infeccioso. *Véase* Meningitis
  malformaciones vasculares, 3179, 3180*f*
  mielopatías. *Véase* Mielopatías
  nivel de la lesión, 3030*c*, 3173-3174, 3173*c*
  porción torácica de la, 3173
  pronóstico, 3182*c*
  remielinización después de, 3490
  síndromes paraneoplásicos, 672-673
  tratamiento, 3182
mecanismos del dolor, 66, 66*f*
trastornos. *Véase* Médula espinal, enfermedad de/lesiones
Médula ósea
  insuficiencia, **723**
    anemia aplásica. *Véase* Aplásica, anemia
    diagnóstico diferencial, 724*c*
    fascitis eosinofílica, 362, 725
    tendencias hemorrágicas, 407
  trasplante. *Véase* Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT)
Médula ósea/exploración de la médula ósea
  anemia, 390-391
    aplásica, 726*f*, 727
    megaloblástica, 702, 703*f*
  celularidad, 724*c*
  depósitos de hierro, 685-686, 686*c*
  hiperplasia
    eritroide, 391*f*
    mieloide, 391*f*
  hipocelular, 724*c*
  leucemia
    linfocítica, 758, 758*c*
    mieloide, 751, 751*c*
  mielofibrosis, 736, 736*f*. *Véase también* Mielofibrosis primaria
  nicho de células madre, 680
  normal, 390*f*
  sarcoidosis, 2603
  síndromes mielodisplásicos, 729*f*, 731
  trasplante, 817
Médula sacra, lesiones de la, 3173
Medular(es), central, síndrome, 3174
  nefropatías quísticas, 2155
  riñón esponjoso (MSK), 2156
  síndrome, 3073*f*
    lateral, 3073*f*
    medial, 3073*f*
  tiroides, carcinoma (MTC), 2717, 2752
    consideraciones genéticas en, 2752, 2753
    diagnóstico de, 2752, 2753*f*
    familiar, 2717, 2752, 2753
    manifestaciones clínicas de, 264, 2752
    marcadores tumorales en, 441*c*
    MEN 2, 2717, 2746, 2751, 2752
    prevalencia de, 2714*c*
    síndromes paraneoplásicos en, 663*c*
    tratamiento de, 267, 2717, 2752-2753
Meduloblastomas, 647-648
Medusa(s), envenenamiento, 3319, 3322
  mordeduras, 3319
Mees, líneas de, 3298*c*
mef, gen, 912
Mefenitoína, 421*c*
Mefloquina
  acciones de, 1564
  contraindicaciones, 1589
  efectos adversos de, 1560*c*, 1565, 1586*c*, 1587, 1589
  embarazo, 1560*c*, 1565, 1589
  farmacología de, 1564, 1586*c*
  interacciones medicamentosas de, 897, 1557*c*, 1560*c*, 1565
  malaria, 1585*c*, 1586*c*
  profilaxis de la malaria, 894*c*, 1589, 1589*c*
  resistencia a la artemisina y, 1590*f*
MEG (magnetoencefalografía), 3059
Megacariocitos, 702, 727
Megacolon, 267, 268*c*, 269, 1603. *Véase* Megacolon tóxico
Megacolon tóxico, 1181, 1183, 2264
Megalina, 2655
Megaloblástica, anemia, 796, 1016
  aciduria orótica, 708
  autosómico recesivo, 704
  base bioquímica de, 700
  características clínicas de, 700-701
  datos hematológicos en, 702-703, 703*f*
  etiología de, 699*c*, 703*f*
  frotis de sangre periférica en, 703*f*
  inducido por drogas, 706
  sensible a la tiamina, 708, 3021*c*
  tratamiento de, 707-708
Megarrecto, 269
Megestrol, 309, 518
Meglumina, antimoniato de, 1556, 1557*c*, 1597
Meibomio, glándula de, 181
Meibomitis (glándulas de Meibomio), 181
Meige, síndrome de (linfedema precoz), 640, 1933, 2008, 2008*c*, 3134
Meiosis, 3348-3350
Mejilla, traumatismo, A2
Mejillas abofeteadas. *Véase* Eritema infeccioso (quinta enfermedad)
Mejillones, contaminados, 3323
MEK, inhibidores de, 342, 434, 464, 464*f*, 493
MEK1, mutaciones del gen, 539*f*, 540*c*
Melamina, 2103
Melanina (MCH), hormona concentradora de, 2839
Melanismo, 876
Melanocítico, *nevo*, 345*c*, 346
Melanocito(s), 373
Melanocitos α (α-MSH), hormona estimulante de los
  control del apetito, 2839, 2840*c*, 2841*f*
  funciones de, 2841*f*
  producción ectópica de ATCH y, 664
  respuesta solar en piel y, 373
  sobreproducción de, 346
Melanocortina, receptor 2 de, 2663
  receptor tipo 4 para, 2841*c* , 2848
Melanoma, 522
  acral lentiginoso, 523*f*, 525, 525*c*
  biopsia del ganglio centinela en, 527
  bloque de conducción AV en, 1728*c*
  bucal, 223*c*
  características clínicas de, 523*f*, 525
  carcinoma de origen primario desconocido y, 659*c*
  consideraciones genéticas en, 428, 434, 453*c*, 524, 525-526, 525*f*
  desmoplástico, 525*c*, 525
  diagnóstico de, 524-525
  embarazo, 3444*c*
  epidemiología de, 374-375, 522-523
  estadificación del, 526*c*, 527
  exposición al sol/UV y, 365, 375, 444, 445*c*, 525
  factores, de riesgo para, 523-524, 2272
    pronósticos de, 526-527, 526*c*
  familiar, 456*c*
  incidencia de, 435*c*, 436*f*
  KIR con, 2464*c*
  lentigo maligno, 523*f*, 525, 525*c*
  leucodermia en, 345
  linfadenopatía en, 412
  manifestaciones, clínica de, 525, 525*c*
    molecular de, 525-526, 525*f*
  metastásico, 345*c*, 353 , 649*c*
  muertes por, 435*c*, 579*f*
  nevo(s), 523
    displásicos y, 523*f*

Biblioteca Médica Virtual

nodular, 525, 525*c*
ocular, 189, 189*f*
patogenia de, 374-375, 525-526, 525*f*, 2473*c*
prevención de, 524
proyección para, 451
retinopatía en, 674
superficial, 325*f*, 525, 525*c*
tratamiento de
enfermedad, clínicamente localizada, 527
metastásica, 527-530, 528*c*
inmunoterapia, 528-529, 2479
quimioterapia, 529
dirigida, 492, 494*c*, 529
seguimiento, 529-530
Melanopsina, 177, 3504, 3507
Melanosis del colon, 268
Melanosomas, 373
Melarsoprol, 1560*c*, 1565, 1608, 1608*c*
MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía), síndrome, 2938, 3251, 3481-3482, 3482*c*
Melasma, 326*c*, 345*c*, 365
Melatonina, 169, 175, 3103, 3505*c*, 3506
MELD (modelo de hepatopatía en etapa terminal), puntuación, 582, 2337-2338, 2340, 2400, 2401*f*, 2410
Melfalán
acciones de, 486
efectos adversos de, 486, 487*c*, 676, 2367, 2370*c*
mieloma múltiple, 800-801, 800*c*
perfusión de extremidades para melanoma, 527
Melena, 272
Meleney, gangrena de, 1233
Meleney, úlcera de, 355
Melioidosis, 1169*c*, 1172-1173
Melkersson-Rosenthal, síndrome de, 3170
Melódica, terapia de entonación, 159
Melorreostosis, 2963-2964
Memantina, 157, 3111, 3431
Membrana basal glomerular (anti-GBM) enfermedad, 233, 2133, 2135*c*, 2139
Membrana basal, síndromes, 2135*c*, 2136, **2146**
enfermedad de membrana basal
delgada, 294, 2135*c*, 2147
glomerular, 233, 2133, 2135*c*, 2139
patogénesis, 2146
síndrome, de Alport. *Véase* Alport, síndrome de Goodpasture. *Véase* Goodpasture, síndrome de
Membrana timpánica, 200, 200*f*, 203, 206
perforación de la, 200
termómetro de la, 102
Membrana, familias de receptores de, 2653*c*
Membrana, esofágicas, 2211
receptor(es) de, 2655-2657, 2655*f*
transporte de, defectos de, 3020, 3021*c*
Membranoproliferativa, glomerulonefritis, 2141
autoanticuerpos en, 2473*c*
biopsia renal en, 2141, A3
características clínicas de, 2135*c*, 2141
clasificación de, 2141*c*
patogénesis de, 2132, 2141, 2141*f*
tratamiento de, 2141
Membranosa, glomerulonefritis, 2133, 2133*f*, 2135*c*
Memoria
episódica, 165
evaluación de, 165, 3027
implícita, 165
inmune, 2452
inmunológica, 2469
linfocitos B de, 2495
pérdida persistente de la, 165
red límbica para, 157
trabajo, 165
MEN1, gen, mutaciones del
expresividad variable de, 3358-3359
GI-NET, 601, 601*c*
pruebas genéticas para, 2751
síndromes de, 645*c*, 2238-2239, 2649, 2674, 2747*c*, 2751, 2925-2926, 2926*f*
tumores asociados con, 456*c*
MEN1/MENIN, gen, mutaciones del
expresividad variable de, 3359
GI-NET, 601, 601*c*
pruebas genéticas para, 2751
síndromes de, 645*c*, 2238-2239, 2649, 2674, 2747*c*, 2751, 2925-2926, 2926*f*
tumores asociados con, 456*c*
MEN 1 y gastrinomas, 2748
MEN, síndromes de. *Véase* Neoplasia endocrina múltiple
MenACWY, 1122
Menaquinona, 2317. *Véase también* Vitamina K
Menarquía, 555, 2675, 2764, 2788*f*, 2792
Mendeliana, herencia, en línea en el hombre, 3360
susceptibilidad, a enfermedades por micobacterias (MSMD), 2491
Mendelianos, trastornos, 3359-3360
autosómico dominante, 3360, 3360*f*
autosómico recesivo, 3360-3361, 3360*f*
frecuencia del alelo y tamaño del efecto en, 3365*f*
herencia mendeliana en línea en el ser humano, 3347, 3348*c*
ligado al cromosoma, X. *Véase* Trastornos relacionados con X
Y, 3359, 3361
Mendelson, síndrome de, 1231
Meniere, enfermedad de
características clínicas de, 129, 131, 202, 203
diagnóstico de, 130, 131, 206
epidemiología de, 202
fisiopatología de, 131, 202
nistagmo en, 193
pérdida de audición en, 202, 205
tratamiento de, 131, 202
Ménétrier, enfermedad de, 569, 2243, 2256
Meníngea(s), biopsia, 1010*c*, 1011-1012
infecciones, 1007
inflamación, 999, 1008
sífilis, 1282
Meningioma(s)
características clínicas de, 648
dorsal, 3176*f*
en MEN 1, 2751
fisiopatología de, 648
imágenes en, 648, 648*f*, 2671
signos oculares en, 181, 198
sillar, 2673
torácica, 3176, 3176*f*
tratamiento de, 648
Meningitis
bacilos gramnegativos, 1002
bacteriana, 998
A. baumannii, 1160
aguda, 998
aumento de ICP en, 1003
bacilos gramnegativo, 1002, 1002*c*
complicaciones de, 1068
consideraciones globales en, 880
definición de, 998
diagnóstico, 862, 864*c*, 1000, 1000*c*, 1068
diferencial de, 1001, 1068
E. coli, 1151
en recién nacidos, 1088
enterococos, 1092, 1093*c*
epidemiología de, 880, 998
estafilococos, 998, 1002, 1002*c*
estreptococo, 1088
etiología de, 879*c*, 882, 998
factores de riesgo para, 882
fisiopatología de, 998-999, 999*f*
H. influenzae, 998, 1130, 1131
hongos, 992
incidencia de, 998
L. monocytogenes, 994, 1002, 1002*c*, 1101
leptospirosis, 1293
manifestaciones clínicas de, 882, 999-1000, 1118
muertes de, 1004
neumocócica, 879*c*, 998, 1002, 1002*c*
neumococo, 879*c*, 998, 1002, 1002*c*, 1068
peste, 1203
profilaxis para exposición a, 1056*c*
pronóstico de, 1003
salmonela no tifoidea, 1178, 1179*c*
T. pallidum, 1282
tratamiento de
complementario, 1002-1003
empírico, 865*c*, 875, 963, 1000. 1001*c*, 1001-1002
relacionado con ICP, 1003
terapia antimicrobiana, basada en patógeno, 1002, 1002*c*, 1069, 1093*c*, 1131
Coccidioides, 1523-1524
complicaciones de, 1092
consideraciones globales en, 1006
crónico, 1007
amebas, 1573
bacteriano, 1008*c*
basal, 1008
causas, infecciosas de, 1008-1009*c*
no infecciosas de, 1010*c*
diagnóstico de, 1008-1010*c*, 1011, 1012*f*
epidemiología de, 1010-1011
estudio del paciente, 1008, 1010-1011
fisiopatología de, 1007-1008
helmíntico, 1009*c*
infección por VIH, 1008, 1013
intracraneal, 1007-1008
manifestaciones, clínicas de, 1007-1008, 1007*c*
sistémicas de, 1008
micóticas, 1009*c*
Mollaret, 1010*c*
pacientes inmunosuprimidos, 1013
protozoarios, 1009*c*
raquídea, 1008
síntomas y signos, 1007*c*
tratamiento de, 1012-1013, 1056*c*
viral, 1009*c*
Cryptococcus, 1443-1444, 1527, 1528
debilidad en, 137
delirio en, 150
dolor de cabeza adentro, 86
eosinófila por la ingestión de larvas del parásito de rata *Angiostrongylus cantonensis*, 1620
eosinofílica, 1553, 1554*c*
fisiopatología de, 873
hiponatremia en, 299
hongos, 1006
intracraneal, 1007-1008
Mollaret, 1350
neoplásico, 516
neurosífilis, 1006, 1282-1283
paciente con cáncer, 506, 516
piógena, 1554*c*
raquídea, 1008
sífilis secundaria, 1282
subagudo, 1006-1007

Biblioteca Médica Virtual

tuberculosa, 864*c*, 1006-1007, 1008*c*, 1244-1245, 1256, 3499
viral, 1003
aguda, 1005-1006
arbovirus, 1004-1005
coriomeningitis linfocítica, 943, 1003*c*, 1009*c*, 1492*c*, 1503-1504
crónico, 1008-1009*c*
diagnóstico, 862, 864*c*, 1003-1004
diferencial de, 1004
EBV, 1005
enterovirus, 1004, 1469*c*, 1470
epidemiología de, 1003
etiología de, 1003, 1003*c*, 1004-1005
HSV, 1005, 1009*c*, 1350, 1352*c*
infección, *LCMV*, 1005
parotiditis, 1005, 1483
VIH, 1005-1006, 1443
manfestaciones clínicas de, 1003
pronóstico de, 1006
tratamiento de, 1005-1006
VZV, 1005
Meningococcemia
aguda, 107*c*
manifestaciones clínicas de, 880, 1118
choque en, 1117
complicaciones de, 880, 1119-1120
crónica, 109*c*, 114, 1118
epidemiología de, 880
etiología de, 879*c*, 880
manifestaciones de la piel de
exantemas, 348
petequias, 880
púrpura, 114, 327*f*, 354, 1118, 1118*c*
fulminante, 1118
patogenia de, 1117
pronóstico de, 1120
tratamiento de, 879*c*, 1119
Meningocócica, vacuna
administración recomendada de
adultos, 886*f*
almacenamiento y manejo de, 887
paciente con cáncer, 503*c*, 503, 513
receptores de trasplante, 1040-1041, 1041*c*
viajeros, 893, 894*c*
almacenamiento y manejo de, 887
basado en antígenos subcapsulares, 1121-1122
conjugado, 880, 1120
consideraciones globales en, 1120, 1121-1122
contraindicaciones, 889*c*
polisacárido, 1120, 1121*f*
Meningocócicas, infecciones, 1114
complicaciones de, 1119-1120
consideraciones, genéticas en, 1115
globales en, 1115, 1122
diagnóstico de, 1118-1119
epidemiología de, 1115-1117, 1116*f*
etiología de, 1114. *Véase Neisseria* spp. (meningococos); *Neisseria meningitidis*
factores de riesgo para, 1116-1117
manifestaciones clínicas de, 1117-1118
cutáneo, 348, 879*c*, 1118, 1118*c*
enfermedad posmeningocócica reactiva, 1118
meningitis, 1118. *Véase* Meningitis
meningococcemia/septicemia, 1118. *Véase* Meningococcemia
sepsis posesplenectomía, 878, 879*f*
paciente con cáncer, 502, 502*c*, 504*c*, 506
patogenia de, 1117
prevención de, 1120. *Véase* Vacuna meningocócica
profilaxis, 1120
pronóstico de, 1120
tratamiento de, 1050-1051*c*, 1119
Meningoencefalitis
amebiana primaria (*Naegleria*), 1573
Balamuthia, 1574, 1575*f*
Cryptococcus, 1527, 1527*f*
L. monocytogenes, 1101
Meningovascular, sífilis, 1282-1283
Menopausia, 2803
características clínicas de, 2804, 2804*f*
definición de, 2803
detección/prueba para, 2652*c*, 2803, 2804*f*
edad en riesgo de cáncer de mama y, 555
fisiología de, 2803, 2803*f*
hirsutismo después, 2800
hormonoterapia en, 2803-2804. *Véase* Hormonoterapia posmenopáusica
prematuro, después de un tratamiento de cancelación, 501, 677
prevalencia de, 2652*c*
remodelación ósea y, 2944*f*, 2946
riesgo de enfermedad cardiovascular y, 2825
transición a la, 2804, 2804*f*
Menorragia, 406-407, 828, 2699*c*, 2700, 2804*c*
Menstrual, ciclo
duración de, 2659
fase, folicular de, 2791-2792, 2792*f*
lútea de, 2792, 2792*f*
integración hormonal de, 2658, 2791, 2791*f*
Menstruales, trastornos, 2794-2795
amenorrea, 2795. *Véase* Amenorrea
definición de, 2795
diagnóstico de, 2795, 2796*f*
dismenorrea, 2798-2799
eje hipotálamo-hipófisis-gónada en, 2795, 2795*f*
etiología de, 2795-2797
menorragia, 407, 828
obesidad y, 2843
prevalencia de, 2795
tratamiento de, 2796-2797
Mental(es), evaluación del estado, 3027. *Véase también* Miniexamen de Folstein de las funciones cognitivas (MMSE)
trastornos, 3262. *Véase* Trastornos psiquiátricos/psicológicos
Mente-cuerpo, prácticas de, 3462
MEON. *Véase* Múltiples neoplasias endocrinas y otras de órganos (MEON)
MEOS (sistema microsómico oxidante de etanol), 2405
Meperidina, 3284
dolor, 69*c*
dosificación en enfermedad, hepática, 424
renal, 424, 2120
efectos adversos de, 3056*c*, 3253*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3313*c*
Mepolizumab, 403, 791, 1975, 2582
Meprobamato, 3311*c*
Meralgia parestésica (neuropatía cutánea femoral lateral), 3222
Mercaptoetanosulfonato, compuesto sulfhidrílico (MESNA), 486, 522, 677
6-Mercaptopurina (6-MP)
acciones de, 491
efectos adversos de, 398, 488*c*, 491, 708, 2271, 2272
IBD, 2271
interacciones medicamentosas de, 425*c*, 426, 488*c*
metabolismo de, 426, 431*c*, 398*c*
tratamientos de mantenimiento, 760, 761*f*
variación genética en respuesta a, 431*c*, 432, 2271, 3368
Mercurio/envenenamiento, exposición al
autismo y, 3297, 3299
características clínicas de, 3113, 3299*c*
consideraciones globales en, 3299
diagnóstico de, 3299*c*
embarazo, 3297
manifestaciones de la piel de, 106
neuropatía debida, 3219*c*, 3220
tratamiento de, 3299*c*
Merkel, carcinoma de células de, 532, 1038, 1040
Meropenem
embarazo y la lactancia, 1047*c*
enfermedad de Whipple, 1226
indicaciones para, 1050*c*, 1052
infección(es), bacterianas anaeróbicas, 1235, 1235*c*
A. baumannii, 1161*f*
B. cepacia, 1167, 1169*c*
Campylobacter, 1186
intraabdominales, 865*c*
P. aeruginosa, 913*c*, 1169*c*
melioidosis, 1169*c*
meningitis, 1000*c*, 1002, 1002*c*
muermo, 1169*c*
neumonía, adquirida en comunidad, 865*c*, 913*c*
asociada a la atención médica, 917*c*
neutropenia febril, 509
osteomielitis, 947*c*
resistencia, 1050*c*, 1059*f*
a múltiples fármacos B, 1255*c*, 1278
sepsis/choque séptico, 865*c*, 2051*c*
Meropenem-vaborbactam, 1047*c*, 1050*c*
Merozoítos hijos, 1575
MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas), 3251
síndrome de, 3251, 3482, 3482*c*, 3484*c*
MERS (síndrome respiratorio del Medio Oriente), 1028, 1379
Mesalamina, 2270, 2270*c*
Mesalamina, enemas con, 2270
Mesangioproliferativa, glomerulonefritis, 2135*c*, 2142
Mescalina, 3290
Mesenquimatosas, células madre (MSC), 3050, 3489
Mesentérica, isquemia/insuficiencia vascular. *Véase* Isquemia intestinal
venosa, trombosis, 2291-2292, 2293*c*
Mesial, temporal, síndrome de epilepsia del lóbulo, 3053, 3054*f*, 3054*c*
MESNA (mercaptoetano sulfonato), 486, 522, 677, 818
Mesoprotuberancial, medial y lateral, síndromes de infarto, 3075*f*
síndrome, lateral, 3075*f*
alteración de la sensibilidad en un lado de la cara, 3075*f*
ataxia de las extremidades, 3075*f*
parálisis de los músculos de la masticación, 3075*f*
medial, 3075*f*
Mesosistólicos, 242
Mesotelina, 659*c*
Mesotelioma
bloque de conducción AV en, 1728*c*, 1849
carcinoma de origen primario desconocido y, 659*c*, 661
derrame pleural en, 2007
inmunohistoquímica de, 539
relacionado con el asbesto, 1978
MET, gen, mutaciones del, 456*c*, 457, 540*c*, 616*c*
Metaanálisis, 21-22
Metabisulfito como asmático, 1960
Metabólica, enfermedad, 2249. *Véase también* Enfermedades específicas
tasa, en reposo (basal), 2839
Metabólico, síndrome, 2387, 2903
adiponectina en, 2906
apnea obstructiva del sueño y, 2907

Biblioteca Médica Virtual

carcinoma hepatocelular y, 579-580
circunferencia de la cintura adentro, 2903*c*, 2905
citocinas proinflamatorias en, 2906
consideraciones globales en, 2903
detección/prueba para, 2652*c*
diabetes mellitus y, 2857, 2903-2904, 2906, 2908
diagnóstico de, 2903*c*, 2907
edad y, 2903
enfermedad cardiovascular y, 1649, 2904, 2906
epidemiología de, 2903, 2904*f*
factores de riesgo para, 2903-2904
fisiopatología de, 2904-2906, 2905*f*
hepatopatía adiposa no alcohólica y, 2906
hipertensión en, 1896, 2906, 2908
hiperuricemia/cálculos de ácido úrico en, 2906, 3000-3001
infección por, VHC y, 2387
VIH, 1439
lipodistrofia y, 2904
manifestaciones clínicas de, 2906-2907
obesidad/sobrepeso y, 2903
prevalencia de, 2652*c*
psoriasis, 333
resistencia a la insulina en, 2904-2905, 2909
riesgo de trombosis en, 843
síndrome de ovario poliquístico, 2853*c*, 2868
trastornos de lipoproteínas en, 2905-2906
tratamiento de, 2907-2909
Metabolismo
de drogas. *Véase* Drogas(s), metabolismo de
epigenética de, 3473-3474
Metabolizadores, intermedios, 430
lentos, 429, 431*f*
ultrarrápidos, 430, 431*f*
Metabolómica, 6
Metaborreceptores, 226
Metacromática, leucodistrofia (MLD), 3005*c*, 3114, 3377
Metacualona, 3311*c*
Metadona
dolor, 53, 69*c*, 72
efectos adversos de, 1723*c*
trastornos de uso de opioides, 3285, 3286
Metanfetamina
abuso de, 3288-3289
acciones de, 3259*c*
farmacocinética de, 3288
formas de, 3288
hemorragia intracerebral debido a, 3086, 3093
indicaciones para, 3288
sobredosis/envenenamiento con, 3305
Metagenómica. *Véase también* Microbioma humano
definición de, 6, 3492*c*
descubrimiento de patógenos, 3495-3496, 3496*f*
diagnóstico de enfermedades infecciosas, 3493*c*
Metahemoglobina, 236, 691*c*
exposición a tóxicos, 691*c*
inductores de, 3311*c*
Metales pesados, intoxicación, 2163, 3297. *Véase también* Metales específicos
Metaloproteinasas de matriz (MMP)
angiogénesis del tumor, 476, 478*f*
artritis reumatoide, 2534
3, 2565
9, 1240
12, 1991
fotoenvejecimiento de la piel, 374
metástasis, 471
vías de señalización de células cancerígenas, 472*f*
Metamielocitos, 394-395, 395*c*
Metamorfopsia, 188, 189
Metanefrinas, 2741*c*
Metano, 901*c*
Metanol, envenenamiento por
acidosis en, 319
características clínicas de, 3312*c*
mecanismo de, 3312*c*
neuropatía óptica en, 185
tratamiento de, 319, 3312*c*
Metaplasia mieloide agnogenética. *Véase* Mielofibrosis primaria
Metapneumovirus humano (hMPV), infecciones, 1377
Metapneumovirus, infecciones por, 1376
Metastásica, calcificación, 2966, 2966*c*
enfermedad, 481
cáncer, colorrectal, 572-577
pulmón, 541-542, 541*c*
vejiga, 622-623
características de, 461*c*, 471-472, 472*f*
carcinoma de células renales, 618
cerebro. *Véase* Tumor cerebral metastásico
cirugía para, 482
columna vertebral, 95, 650-652, 651*f*, 652*f*
corazón, 1705, 1849-1850, 1849*f*
esplenomegalia en, 416
genoterapia por, 3379
hígado, 483. *Véase* Hígado, tumores metastásicos
linfadenopatía en, 412
ocular, 189
ósea, 471-472, 541*c*, 662
pericardio, 1845
pituitaria, 2673
pulmón, 233
Metastásico, potencial, 471, 472*f*
Metástasis tumorales en el cerebro, 650
Metástasis, genes supresores de, 467
METAVIR, escala, enfermedad hepática, 2337
Metaxalona, 3310*c*
Metformina
acciones de, 474, 2865, 2866*c*
adultos mayores, 3427*c*
contraindicaciones, 2866*c*, 2878
diabetes mellitus tipo 2, 2865, 2866*c*, 2869, 2869*f*
efectos, adversos de, 704*c*, 1710, 2120, 2865, 2866*c*
relacionados con el tumor de, 474
estructura de, 3419*f*
mejora de la vida útil, 3419
NALFD, 2404
prediabetes, 2857
síndrome, de ovario poliquístico, 2797
metabólico, 2908
variantes genéticas en respuesta a, 433
Methemoglobinemia, 698
Methyprylon, 3311*c*
Meticilina, 725, 747, 865*c*, 878, 909, 1061, 1072
Meticilina, resistencia de *S. aureus* a la (SARM)
adquirido en comunidad, 910, 913, 913*c*, 1029, 1072, 1074*c*, 1076*f*
asociado a la atención médica, 909*c*, 1029
celulitis, 190, 936
consideraciones globales en, 1030
control de, 1029
dermatitis atópica, 330
diagnóstico de, 3497
emergencia de, 1029
endocarditis, 927, 929*c*
factores de riesgo para, 910
genómica de, 913, 3493*c*, 3497, 3500
osteomielitis, 946*c*
prevalencia de, 1078
resistencia a daptomicina en, 1061
sinusitis, 209
tratamiento de, 330, 913*c*, 936, 938*c*, 1078-1080, 1079*c*
2-Metil-3-hidroxibutiril-CoA deshidrogenasa, deficiencia de, 3017*c*
7α-Metil-19-nortestosterona, 2784
Metilación, ciclo de, 701*f*
Metilaminolevulinato (MAL), 373
2-Metilbutiril-glicinuria, 3017*c*
Metilcelulosa, 2282*c*
6-Metilcoumarina, 376*c*
3-Metilcrotonilo, glicinuria, 3017*c*
α-Metildopa, 398
efectos adversos de, 2367
síndrome carcinoide, 606
hipertensión, 1902*c*
5,10-Metilentetrahidrofolato reductasa, 702, 841*c*
Metilfenidato
abuso de, 3288
depresión, 56
fatiga, 56, 3200
narcolepsia, 170*c*, 172
somnolencia inducida por opioides, 56
Metilfolato, trampa de, inanición de THF o, 700
3-Metilglutacónica, aciduria, 3017*c*
Metilprednisolona
arteritis de células gigantes, 2584
efectos adversos de, 2521*c*, 2596*c*
enfermedad del suero, 728
gota, 2633
IBD, 2270-2271
interacciones medicamentosas de, 1558*c*
miopatías inflamatorias, 2596*c*
MS, 3194, 3199
náuseas y vómitos, 254*c*
neuritis óptica, 185
neuromielitis óptica, 3204
oftalmopatía de Graves, 2704
PCP, 1550*c*
rechazo de trasplante, 2129
SLE, 2521*c*, 2523
vértigo, 132*c*
Metimazol
crisis tirotóxica o tormenta tiroidea, 2707
efectos adversos de, 2370*c*, 2706, 2759
enfermedad de Graves, 2707
hipertiroidismo en el embarazo, 3443
Metilmalonato y homocisteína en suero, 706
Metilmalónica, acidemia, 705, 3015, 3017*c*
Metilmalonil-CoA mutasa, deficiencia de, 705
Metilnaltrexona, 52, 53
Metilo, violeta de, 715
17-α-Metiltestosterona, 2782, 2783*c*
Metilxantinas, 324, 3303, 3308*f*
Metionina, 3473
aminopeptidasa 2 de, 1563
trastornos del metabolismo de, 3016*c*, 3017*c*
Metionina sintasa, 699-700, 705
Metirapona, 665, 2652, 2682, 2728
pruebas con, 2669
Metisergida, 605, 1929, 3103, 3308*c*
Metoclopramida
efectos adversos de, 256, 3123
estreñimiento, 53
gastroparesia, 255*c*, 256, 2880
interacciones medicamentosas de, 1558*c*, 2418
migraña, 3100, 3101*c*, 3102*f*
náuseas y vómitos, 53, 442, 501
Método de Ross, 1807
Metoprolol
arritmias, 1738*c*
disección aórtica, 1921
dosificación de, 1738*c*
efectos adversos de, 3103*c*
enfermedad cardiaca isquémica, 1860*c*

Biblioteca Médica Virtual

farmacología de, 1738*c*
hipertensión, 1902*c*
infarto de miocardio, 1877
insuficiencia cardiaca, 1775*c*
interacciones medicamentosas de, 1567
metabolismo de, 421*c*
prevención de la migraña, 3103*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3309*c*
variantes genéticas en respuesta a, 430, 431*c*
Metotrexato
acciones de, 490-492, 700, 2271
adultos mayores, 2540
arteritis, de células gigantes, 2584
de Takayasu, 2585
artritis, en el síndrome de Sjögren, 2563*f*
psoriásica, 2573
reactiva, 2570
reumatoide, 2537*c*, 2538, 2539
cáncer, cabeza y cuello, 536
mama, 561
vejiga, 623
contraindicaciones, 2275
DLBCL, 775
efectos adversos de, 488*c*, 491, 2271, 2596, 2596*c*
anemia, 392
común, 2537*c*
convulsiones, 516, 653*c*
cutáneo, 364-365
deficiencia de folato, 706
hepático, 677, 2369, 2402*c*
infección por VIH, 1440
leucoencefalopatía, 2082, 2082*c*
mielopatía, 653*c*
neurológico, 676
prevención de, 2577
pulmonar, 520, 676, 2001, 2539
renal, 488*c*, 491
solos, 334*c*, 2521*c*, 2537*c*, 2577*c*
tardíos, 675*c*
vasculitis, 369
embarazo ectópico, 2798
enfermedad, trofoblástica gestacional, 643
por depósito de pirofosfato de calcio, 2634
esclerosis sistémica, 2558, 2559
granulomatosis con poliangitis, 2580, 2581
interacciones medicamentosas de, 425*c*, 426, 2521*c*
NSAID, 488*c*, 491
asparaginasa, 489*c*
probenecid, 491
salicilatos, 491
sulfonamidas, 1559*c*
trimetoprim, 1049*c*, 1559*c*
IBD, 2271
leucemia del SNC, 761
linfoma primario del sistema nervioso central, 647
miopatías inflamatorias, 2590, 2596*c*
monitorización terapéutica de, 2537*c*, 2607*c*
morfea, 362
MS, 3199
osteosarcoma, 656
polimialgia reumática, 2584
psoriasis, 334, 334 *c*
sarcoidosis, 2607, 2607*c*
SLE, 2521*c*, 2524
vasculitis, 2577
2-Metoxiestradiol, 478*f*
8-Metoxipsoraleno, 378
Metrifonato, 1560*c*, 1565
Metronidazol
absceso, epidural, 865*c*
hepático amebiano, 1573, 1573*c*
acciones de, 1043*c*, 1044*f*, 1045
acné rosácea, 338
angina, de Ludwig, 216
de Vincent, 216
blastocistosis, 1619
colitis amebiana, 1573, 1573*c*
efectos adversos de, 339, 1048*c*, 1055, 1560*c*, 2414, 3218*c*
embarazo y la lactancia, 1556, 1557*c*
encefalopatía hepática, 2414
enfermedad inflamatoria pélvica, 986, 986*c*
fascitis necrosante, 938*c*
indicaciones para, 1051*c*, 1054-1055, 1056*c*, 1560*c*
infecciones, bacterianas anaeróbicas, 1234, 1235*c*
C. difficile, 967-968, 967*c*
clostridiales, 1110*c*, 1113
Giardia, 263, 1617
H. pylori, 1166*c*, 2231, 2232*c*, 2233*c*
intraabdominales, 865*c*
intracraneales, 879*c*
T. vaginalis, 980, 981, 982*c*, 1619
interacciones medicamentosas de, 1049*c*, 1055, 1560*c*
meningitis, 1000*c*, 1001, 1002*c*
neutropenia febril, 499
osteomielitis, 947*c*
peritonitis, 954
reservoritis en IBD, 2271
resistencia, 2232
bacterias anaeróbicas, 1234-1235
H. pylori, 1166
mecanismos de, 1043*c*, 1058*c*, 1061
prevalencia de, 1051*c*, 1055
tétanos, 1104
vaginosis bacteriana, 982*c*, 983
Mevalonato cinasa de, 2458*c*
Mevalonato cinasa, deficiencia de, 117, 120*c*
Mexiletina, 1738*c*
arritmias, 1738*c*, 1753
dolor, 3200
dosificación de, 1738*c*
efectos adversos de, 1738*c*, 3213*c*
farmacología de, 1738*c*
metabolismo de, 421*c*
miotonía, 3248, 3252
neuropatía, 3213*c*
parálisis periódica hiperpotasémica, 3252
paramiotonía congénita, 3252
Meyer, asa de, 181
Mezcla, estudios de, en evaluación de la coagulación, 410
Mezlocilina, 936
mGluR1, anticuerpos, 669*c*, 672
mGluR5, anticuerpos, 669*c*, 672, 3257
MGMT, 645
MGUS. *Véase* Gammapatía monoclonal de importancia incierta
MHC (complejo mayor de histocompatibilidad), 2512. *Véase* Complejo de antígeno leucocitario humano (HLA)
fenómeno de restricción por el, 2482
MHC-péptido, complejo, 2482
MI sin elevación del segmento ST (NSTEMI), 1887
MI. *Véase* Miocardio, infarto de
Mialgia, 3486
Miasis, 3327
Miasma, 859
Miastenia grave, 674, 3232
APS-2 y, 2757*c*, 2758*c*
asociación de genes HLA con, 2486*c*
autoanticuerpos en, 2473*c*, 2513, 3232, 3233-3234
consideraciones globales en, 3239
debilidad, 137, 138, 3233
diagnóstico, 3233-3235, 3234*c*, 3237*c*
diferencial de, 2590, 3235
diplopía, 191
disfagia, 253
fármacos para evitarse la, 3239, 3239*c*
epidemiología de, 3232
fisiopatología de, 3232, 3233-3234*f*
inducido por fármacos, 3253*c*
manifestaciones clínicas de, 138, 3232-3233
nistagmo, 193
ocular, 3233
pénfigo y, 357
pronóstico de, 3239
ptosis, 190
respuestas reflejas en, 135
timoma y, 2759
tratamiento de, 3239
algoritmo para, 3237*f*
anticolinesterásicos, 3239
inhibidores de la colinesterasa, 3237
inmunodepresores, 3237-3238
IVIg, 3238
plasmaféresis, 3238
timectomía, 3239
valoración del paciente a, 3239
trastornos asociados con, 3236, 3237*c*
valores de la función pulmonar en, 1949*f*, 1950
y botulismo, 1108
Miasténica, crisis, 3238
debilidad, 3238
Mibefradil, 2820
MIC (concentración inhibitoria mínima), 1045-1046
mic-2, gen, 656
MIC-A5.1, alelo, 2758
MICA, gen, 1418*c*, 1420, 1420*f*
Micafungina, 216, 1517, 1531*c*, 1532*c*
Micción dolorosa (disuria)
cistitis. *Véase* Cistitis
infección de vías urinarias. *Véase* Vías urinarias, infección en (UTI)
mujeres, 285
síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical, 285
varones, 285-286
Micelas, 2423
mixtas, 2423
Micetoma, 211, 233, 1222
Miconazol, 337, 982*c*, 983
Micobacteriana, tuberculosis. *Véase* Tuberculosis (TB)
adherencia de, 867*c*
atofagia, 2478
fagosoma de, 1239
fístula anal, 2290
microbiología de, 1236, 1236*f*
resistencia innata, 1240
resistente a la rifampicina, 3497, 3503
respuesta del hospedador, 1240
supervivencia de los microorganismos en el interior de los fagocitos, 872
transmisión de, 1238
virulencia de, 1239-1240
Micobacterias no tuberculosas, infecciones por (NTM), 1266
biopatología de, 1267, 1267*f*
bronquiectasias, 1266, 1984, 1985-1986. *Véase también* Bronquiectasias
complejo *M. avium*. *Véase Mycobacterium avium* complex, infecciones por (MAC)
consideraciones globales en. 1266-1267, 1268, 1270
diagnóstico de, 1268-1269, 1269*f*, 1278
en niños, 1268
enfermedad, diseminada, 1267-1268

Biblioteca Médica Virtual

pulmonar, 1268
epidemiología de, 1266-1267, 1278
linfadenopatía, 1268
M. marinum. *Véase Mycobacterium marinum*, infecciones por
piel y tejidos blandos, 1268
prevención de, 1269
pronóstico de, 1270
tratamiento de, 1269-1270, 1274-1275, 1278-1279
Micofenolato mofetilo/sodio
acciones de, 2128*c*
efectos adversos de, 265, 2128*f*, 2268, 2418, 2521*c*, 2596*c*
esclerosis sistémica, 2558
fotoalergia, 375
granulomatosis con poliangitis, 2580
inmunodepresión
después del trasplante, cardiaco, 1798*c*
de hígado, 2418
renal, 2128*c*, 2129
interacciones medicamentosas de, 2521*c*
miastenia grave, 3239
miopatías inflamatorias, 2591*c*, 2596*c*
nefritis lúpica, 2138
neuromielitis óptica, 3204
pénfigo vulgar, 356
penfigoide, ampolloso, 358
gestacional, 358
síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, 371*c*
SLE, 2521*c*, 2523
Micosis fungoide (linfoma de células cutáneas)
características clínicas de, 531*f*, 778
manifestaciones de la piel de, 339, 778
tratamiento de, 378, 496, 778
Micóticos, aneurismas
características clínicas de, 1918
diagnóstico de, 1922
en endocarditis infecciosa, 924, 930, 932
epidemiología de, 1922
etiología de, 1918
polígono de Willis, 2084. *Véase también* Hemorragia subaracnoidea
tratamiento de, 1922
Microalbuminuria
definición de, 2134*c*
enfermedad glomerular, 2134*c*
infección por VIH, 1438
hipertensión, 1895
nefropatía diabética, 2145, 2878, 2878*f*
Microangiopatía trombótica renal, 2164
drepanocítica, 2167
esclerosis sistémica, 2166. *Véase también* Esclerosis sistémica (esclerodermia)
fisiopatología de, 2164
inducida por fármacos, 2165
por radiación, 2166
púrpura trombocitopénica trombótica. *Véase* Púrpura trombocitopénica trombótica
relacionada, con trasplante de células madre hematopoyéticas, 2165*c*, 2166
con VIH, 2166
síndrome, antifosfolípido, 2166
HELLP, 2166-2167
hemolítico-urémico. *Véase* Síndrome hemolítico-urémico (HUS)
Microangiopática, anemia hemolítica, 113*c*
Microbiana, patogénesis, 866
entrada y adherencia, 867-869
evasión de las defensas innatas del hospedador, 869-872, 870*f*, 871*f*
invasión de tejidos, 873
y tropismo hístico, 873
lesión hística y enfermedad, 873, 876-839
proliferación después del ingreso, 869
receptores del hospedador, 867, 869
respuesta del hospedador, 876-877
transmisión a nuevos hospedadores, 877
Microbioma humano, 3379. *Véase también* Microbiota intestinal
enfermedades atópicas, 3387
enfermedades autoinmunitarias, 3386-3387
especies bacterianas, 1228, 3381-3382, 3381*f*
cáncer, 3386
enfermedad cardiovascular, 3385-3386
ritmos circadianos, 3383, 3513
definición, 3347
estadio de enfermedad, 3383-3384, 3384*f*
fármacos, 3383
genética, 3382
salud frente a enfermedad, 3382, 3383*f*
perspectiva histórica, 3380
enfermedad infecciosa, 859-860, 3383-3384, 3384*f*, 3387-3388
influencias en, 3382-3383, 3382*f*
estilo de vida, 3383
desnutrición, 3385
mecanismos de los efectos, 3388-3389
enfermedades neurológicas, 3042
generalidades, 3381, 3381*f*
aplicaciones terapéuticas, 3389-3390
respuesta a la vacunación, 3388
Microbiómica, 6
Microbiota fecal, trasplante, 967*c*, 968, 2182, 3388, 3389-3390
Microbiota humana, anaerobios de la, 1227
Microbiota, 895, 3380. *Véase también* Microbiota intestinal
Microbiota intestinal. *Véase también* Microbiota humana
bacteria anaerobia, 1228
beneficios, 1228
composición, 3382, 3382*f*, 3383*f*
enfermedad, gastrointestinal, 3384
intestinal inflamatoria, 2259*f*, 2261, 2281, 2281*f*, 3385
obesidad, 3384-3385
regulación circadiana, 3513
Microcefalia, 3016*c*, 3018, 3280
Microcitosis, 392
Microfilaria, 1554*c*,1629
Microglia, 3040-3041, 3040*f*
β2-microglobulina, 773, 804, 804*c*, 809, 2480
amiloidosis, 804, 804*c*, 809
estudios de laboratorio de, 410
mieloma múltiple, 798-799, 799*c*
Microinmunofluorescencia, prueba serológica de, 1321
Micronutrientes, desnutrición de, 2324-2325. *Véase también* Nombres específicos
específicos, 10
MicroRNA (miRNA)
AML, 742
artritis reumatoide, 2531
envejecimiento, 3415-3416
silenciamiento de expresión génica por, 469
virus, 1330
Microsatélites, inestabilidad de, 453*f*, 457
Microscopio electrónico, 660, 3109, 3208
Microsporidiosis, 1558*c*, 1559*c*, 1618
Microtúbulos, 478*f*
MIDAS (sistema de calificación *Migraine Disability Assessment Score*), 3098, 3100*f*
Midazolam
delirio, 57*c*, 58, 60
de la ICU y, 2029
disnea, 55*c*
dosificación de, en enfermedad hepática, 424
estado epiléptico, 3067*f*
interacciones farmacológicas de, 1558*c*
picaduras de escorpión, 3329
sedación, consciente, 422
paliativa, 56
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
ventilación mecánica, 2038
Middleton, maniobra de, 414
Midodrina
ascitis, 285
efectos adversos de, 3166
hipotensión, ortostática, 127, 3166
relacionada con la diálisis, 2124
síndrome, de taquicardia postural ortostática, 1736
hepatorrenal, 2109
Midostaurin, 746, 2509
Midriasis, 174
Mielina, 3039-3040
gen de, factor regulador del (MRF), 3039
glucoproteína, de oligodendrocitos (MOG), 2473*c*
relacionada con la (MAG), 802, 2473*c*
proteína, básica de, (MBP), 2473*c*
cero de (MPZ), 3208
Mielinólisis pontina central (síndrome de desmielinización osmótica), 300, 302, 2080, 2081*f*, 2087
Mielitis. *Véase* Mielopatía inflamatoria e inmune
Mieloblastos, 394, 395*f*
Mielocitos, 395, 395*f*
Mielodisplasia, 730. *Véase también* Neoplasias malignas mieloides
manifestaciones clínicas de, 731
clasificación de, 730, 730*c*
consideraciones genéticas en, 731
diagnóstico, 729*f*, 731
diferencial de, 729
epidemiología de, 731
etiología de, 731
fisiopatología de, 731
hemoglobinopatía en, 691
pronóstico de, 732, 733*c*
trastornos de los telómeros y, 3469
tratamiento de, 469, 732, 822, 3474
Mielodisplásicos, síndromes (MDS). *Véase* Mielodisplasia
Mielofibrosis
primario. *Véase* Mielofibrosis primaria
secundaria, 733
Mieloftisis, anemias por, 732-733
Mielografía, 3030, 3037-3038
Mieloide/eritroide, relación 390
Mieloides, células dendríticas, 2456, 2457*c*. *Véase también* Células dendríticas
malignas 787
clasificación de, 787, 787*c*
eosinofilia. *Véase* Eosinofilia
leucemia, mieloide crónica atípica, 787-788, 788*c*
mielomonocítica, crónica, 730, 788-789, 788*c*
juvenil (JMML), 789
neutrofílica crónica, 783, 787, 788*c*
MDS/MPN con sideroblastos anulares y trombocitosis, 787
MDS/MPN, inclasificable, 787, 789
neoplasia mieloproliferativa inclasificable, 789-790
síndromes mielodisplásicos, 687-688. *Véase* Mielodisplasia
trastorno(s), de los telómeros y, 3469
mieloproliferativo transitorio (TMD), 790
metaplasia. *Véase* Mielofibrosis primaria
proteína, 8 ligadas a (MRP-8), 2565
14 ligadas a (MRP-14), 2565

Biblioteca Médica Virtual

Mieloma, 2099. *Véase* Mieloma múltiple
  cadenas ligeras de, 2103, 2106, 2160
  riñón de, 2107, 2160, 2160*f*
  proteínas de, 2101*c*
Mielopatía
  asociado a la radiación, 676
  crónica, 3179
    compresiva. *Véase* Compresión de la médula espinal
    y no compresiva, 3175
  deficiencia de cobalamina, 3181
  esclerosis múltiple, 3147, 3181
  espondilótica, 3179
  evaluación de, 3177*c*
  hipocúprica, 3181
  infección por VIH, 1446
  lesiones eléctricas de alto voltaje, 3179
  malformaciones vasculares de la médula y la duramadre, 3179, 3180*f*
  MS, 3181
  paraplejia espástica familiar, 3181. *Véase* Paraplejia espástica hereditaria (HSP)
  relacionadas con el cáncer, 3181
  síndrome de la médula anclada en, 3181
  siringomielia, 3180, 3180*f*
  suprarrenomieloneuropatía, 3181
  tabes dorsal, 1283, 3181
  tóxica, 3181-3182
  trastornos de la marcha en, 143, 144
  vinculadas con HTLV-1, 1392, 3179-3180
  inducido por quimioterapia, 653*c*
  infarto de la médula espinal, 3177-3178
  inflamatorias e inmunitarias (mielitis), 3178
    esclerosis múltiple, 3178. *Véase también* Esclerosis múltiple
    infecciosa aguda, 3179
    neuromielitis óptica, 3178, 3203
    paraneoplásico, 673
    posinfecciosa, 3178
    trastornos de mecanismos inmunitarios sistémicos, 3178
  transversa, aguda, 3177, 3177*c*
Mielopatía, espondilótica, 3179
  hipocúprica, 3181
  necrotizante subaguda paraneoplásica, 668*c*
Mieloperoxidasa, 394, 397, 2473*c*
  deficiencia de, 399, 400*c*
Mieloproliferativa, neoplasia, inclasificable (MPN-U), 789-790
Mieloproliferativos, trastornos, 733
  clasificación de, 733, 733*c*
  esplenomegalia en, 415
  incidencia en AML, 739, 740*c*
  glomerulopatía relacionada, 2167
  inhibidores de la cinasa Janus para, 464
  úlceras cutáneas en, 354
Mielosupresión inducida por quimioterapia, 485, 499-500. *Véase también* Neutropenia
Miembro(s), ajeno, fenómeno de, 154
  cirugía conservadora de, 654-655
  distonía del, 3133
  distrofias musculares de cintura y (LGMD), 3244*c*, 3245*c*, 3247, 3247*f*, 3358, 3358*c*
Mientérico, plexo, 250
Mifepristona, 2682, 2815
^{131}I-MIGB, 2743
MIG (Monocina inducida por IFN-γ), 2462*c*
Miglitol, 2866*c*
Migraña, 85*c*, 3096, 3099*f*, **3104**, 3104*c*, 3105*c*
  aura de, 3096
  características clínicas de, 3096, 3098*c*
  clásica, 187
  clasificación de, 3097*c*
  consideraciones genéticas en, 3096
  crónico, 3096
  desencadenante, 3096
  diagnóstico de, 3096, 3100*c*
  fatiga en, 133
  fenómeno de Raynaud y, 1929
  frente a accidente cerebrovascular, 3069
  hemipléjico familiar, 3096
  imágenes en, 3096, 3099*f*
  manifestaciones oculares de, 187
  migraña, 3096
  patogenia de, 68, 3096, 3098*f*
  prevalencia de, 85*c*, 3096
  prevención de, 3102*c*, 3103, 3103*c*
  retina, 183
  síntomas autonómicos en, 85-86
  trastornos del gusto en, 198
  tratamiento de, 3098
    agonistas de 5-HT1, 3101, 3101*c*, 3102
    antagonistas de la dopamina, 3101*c*, 3102
    combinación en la terapia, 3102
    evaluación de discapacidad en, 3098, 3100*f*
    neuromodulación, 3103
    no farmacológico, 3098
    NSAID, 3100, 3101*c*
    opiáceos, 3101*c*, 3284
    para crisis agudas, 3100, 3101*c*, 3102*c*
    vértigo en, 129
    vestibular, 131
    vómitos cíclicos en, 254
Migraña, Puntuación de Evaluación de Discapacidad (MIDAS), 3098, 3100*f*
Mikulicz, enfermedad de, 2608. *Véase también* Enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD)
Milán, criterios de, para el trasplante en vivo, 584-585
Miliaria, 3344
  tuberculosis, 1242*f*, 1245-1246, 1256
Millard-Gubler, síndrome de, 191
Miller Fisher, síndrome de, 1107, 3225, 3226*f*, 3226*c*, 3229*c*. *Véase también* Síndrome de Guillain-Barré (GBS)
Miller-Dieker, síndrome de, 3046
Milnacipran, 2639, 2639*cf*
Milrinona, 1772, 1773*c*, 2058
Milroy, enfermedad de (linfedema congénito), 1933, 1934*c*
Miltefosina
  acciones de, 1565
  efectos adversos de, 1560*c*, 1598
  farmacología de, 1565
  infección(es), de ameba de vida libre, 1553
    de *Naegleria*, 1553
  leishmaniasis, cutánea, 1599
    visceral, 1574, 1597-1598
Milwaukee, hombro, 2634*c*
Mimetismo, molecular, 2510-2511, 3042
  vascular, 475
Mineral(es), 2317. *Véase también* Minerales específicos
  absorción de, 2245
  deficiencias de, 2318*c*
  en nutrición parenteral, 2328
  ingesta diaria recomendada de, 2306*c*
  nivel superior de consumo tolerable de, 2318*c*
  toxicidades de, 2318*c*
Mineralocorticoide(s)
  acciones de, 2658
  deficiencia de, 297
    receptores de, 297
  exceso de, 2728, 2730*f*. *Véase también* Síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides (MISMO)
    diagnóstico, 2729, 2730*f*
      diferencial de, 2729, 2730*f*
    epidemiología de, 2728
    etiología de, 2728-2729, 2728*c*, 2730*c*
    manifestaciones clínicas de, 2729
    tratamiento de, 2729-2730, 2730*f*
  insuficiencia suprarrenal, 2737
  resistencia, 297
  síntesis de, 2719*f*, 2721, 2721*f*
Mineros del carbón, neumoconiosis de, 1979
Miniexamen Cognitivo (MMSE), 57, 149, 155, 3027
Mini-Mental State Examination y *Geriatric Depression Scale*, 271
Mínima, adenocarcinoma con invasión, 538
  concentración inhibitoria (MIC), 1057
  conciencia, estado de, 2068
  enfermedad residual
    ALL, 759-760, 761*c*
    CLL, 769, 769*c*
    mieloma múltiple, 801
Mínimos, enfermedad (lesión cero) por cambios, 2142
  biopsia renal en, 2142, A3
  manifestaciones clínicas de, 2135*c*, 2142
  patogénesis de, 2142, 2142*f*
  proteinuria en, 293, 2135, 2142
  tratamiento de, 2142
Minociclina
  acciones de, 1042, 1043*c*, 1054
  acné, rosácea, 338
    vulgar, 338
  actinomicosis, 1223*c*
  efectos adversos de, 1054
    cutáneo, 364
    fiebre, 118
    hiperpigmentación, 346-347, 365
    hipersensibilidad, 367. *Véase también* Síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (DIHS)
    lesiones orales, 223*c*
    vasculitis, 349, 369, 2617*c*
  enfermedad de Whipple, 1226
  indicaciones para, 1051*c*, 1054
  infecciones por, *A. baumannii*, 1161, 1161*f*
    estafilococos en piel/tejidos blandos, 1079*c*
    Legionella, 1141*c*
    MRSA, 330, 1079*c*
    Nocardia, 1218
  lepra, 1264
  osteomielitis, 947*c*
  resistencia, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*
  sarcoidosis, 2607
Minoxidilo, 1841
  alopecia androgenética, 341
  desarrollo de, 427
  efectos adversos de, 240*c*, 365, 1903, 2800
  hipertensión, 1901, 1902*c*
Minitrasplante, 694
Mioadenilato desaminasa, deficiencia de, 2999*c*, 3002, 3244
Miocardio, 1649-1650, 1655, 1818, 2057
  infarto del, 2520
    análisis basado en sistemas de, 3519
    anomalías de onda Q en, 1680, 1680*f*
    arritmia(s)
      bloqueo de conducción AV, 1728, 1728*c*, 1883
      bradicardia sinusal, 1883
      disfunción del nódulo SA, 1723*c*, 1724
      supraventriculares, 1882-1883
      ventricular, 1759-1760, 1882
    asociado a la radiación, 483, 675
    clasificación de, 1877*c*
    choque cardiogénico en. *Véase* Cardiogénico, choque
    con elevación del segmento ST, 1872-1873
    contra pericarditis aguda, 1841, 1845
    control del dolor, 1877

Biblioteca Médica Virtual

cuidado dental después, 225
definición de, 1876*c*
diagnóstico de, 77, 78*f*
disfunción eréctil y, 2820-2821
dolor abdominal en, 83, 84*c*
durante PCI, 1877*c*, 1888
elevación del segmento ST, 1701*f*
estudios de imagen después de, 1699, 1701, 1713*f*
hipopotasemia en, 304
hipotermia en, 3339
historia natural de, 1649
incidencia de, 1866, 1872-1873
infección por VIH, 1435
limitaciones del tamaño del, 1877
mediadores de la inflamación en, 2478*c*
muerte súbita cardiaca y, 2060*f*
mujeres, 2825, 2825*f*
náuseas y vómitos en, 254
patrones hemodinámicos en, 2056*c*
prevención de, 845
receptores de trasplante renal, 2131
regurgitación mitral en, 1818
soplos, 242
tratamiento, 39, 39*f*, 1731, 1732*c*
hormonal posmenopáusico y, 2805*c*
variaciones circadianas en, 177, 1874, 3513
ventricular derecho, 1844*c*, 1882
y angina inestable sin elevación del segmento ST, 1866-1868, 1866*f*, 1867*f*. *Véase también* Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)
Miocárdica, isquemia. *Véase también* Cardiopatía isquémica
angina de pecho estable, 1852
características clínicas de, 1649
diagnóstico de, 1649
disnea en, 227
ECG en, 1679-1681, 1680, 1680*f*, 1852
efectos de, 1851-1852
estenosis aórtica, 1851
fisiopatología de, 1850-1851, 1851*f*, 1852*f*
hipertrofia ventricular izquierda, 1850
pared anterior, 1679, 1680*f*
regurgitación aórtica, 1810
taquicardia ventricular en, 1759-1760
transmural, 1679, 1679*c*
perfusión, imágenes de
defecto de perfusión a través de las paredes anterior y anteroseptal, 1686*f*
después del infarto de miocardio, 1699, 1701*f*
enfermedad cardiaca isquémica, 1854-1855, 1856*f*
exposición a la radiación de, 1689-1690
indicaciones para, 1685-1686
infarto de miocardio, 1876
multidimensional, 1687*f*
PET *vs.* SPECT, 1685-1686
protocolos para, 1685
radiofármacos para, 1685, 1686*c*
valoración, de CAD, 1692, 1692*f*, 1693*f*, 1702*f*
del riesgo cardiaco preoperatorio, 1925
Miocardiopatía, **1779**
artritis reumatoide, 2529
choque cardiógeno. *Véase* Cardiógeno, choque
clasificación, 1779, 1780*c*
consideraciones
generales, 1796
genéticas, 1779-1782, 1781*c*, 1782*f*
definición, 1779
dilatada. *Véase* Miocardiopatía dilatada
disnea, 229
enfermedad de Chagas, 1602, 1603, 1604*f*, 1605
hipertrófica. *Véase* Miocardiopatía hipertrófica
idiopático, 1791
isquémica, 1852
manifestaciones clínicas, 1779, 1780*c*
muerte cardiaca súbita, 2062, 2062*c*
países de bajos y medianos ingresos, 3399
periparto, 1788, 3442
relacionada con
radiación, 1793
VIH, 1435, 1785-1786
restrictiva. *Véase* Miocardiopatía restrictiva
síncope. *Véase* Síncope cardiaco
sobrecarga de hierro, 1701, 1709
Takotsubo ((relacionada con el estrés), 75, 1790-1791
taquicardia ventricular, 1758, 1758*c*, 1761
tipos de superposición, 1784*c*, 1791
trastornos metabólicos, 1791
valoración inicial, 1780
Miocardiopatía hipertrófica, 127, 1793
apical, 1795
consideraciones genéticas, 1781*c*, 1794, 3358*c*, 3359
diagnóstico, 1795
CMR, 1701, 1703*f*
ECG, 1795
ecocardiografía, 1794*f*, 1795
valoración inicial, 1780*c*
enfermedad de Fabry, 3007
epidemiología, 1793-1794
evolución natural, 1649
fisiopatología, 1794-1795
incidencia, 1761
insuficiencia mitral, 1818
intervenciones tempranas, 3374*c*, 3375
manifestaciones clínicas, 1780*c*, 1796
ruidos, soplos cardiacos, 241*f*, 243, 247, 1673, 1674
síncope. *Véase* Síncope cardiaco
taquicardia ventricular, 1758*c*
muerte súbita, 1761, 1796, 1796*c*
pronóstico, 1796
pruebas genéticas, 3374*c*
taquicardia ventricular, 1761
tratamiento, 1761, 1795-1796, 1795*f*, 2066*c*
Miocardiopatía restrictiva, 1791
amiloidosis, 1792-1793, 1792*f*, 1793*f*
características clínicas, 1780*c*, 1844*c*
consideraciones generales, 1781*c*
diagnóstico, 1780*c*, 1792*f*, 1844*c*
diferencial, 1711, 1712*c*, 1844*c*, 1846
endomiocárdica, 1793
esclerodermia, 1793
etiología, 1791-1792, 1792*c*
fibrosa, 1793
inducida por fármacos, 1788
patogénesis, 1791-1792
por radiación, 1793
superposición con otras miocardiopatías, 1792*c*
trastornos metabólicos, 1791
Miocarditis, 1783
bacterianas, 1787
células gigantes, 1787
choque cardiogénico en, 2057. *Véase también* Cardiogénico, choque
CMR en, 1697, 1697*f*
consideraciones globales en, 1796
dermatomiositis, 1788
difteria, 1096
disfunción del nodo SA en, 1723*c*, 1724
eosinofílico, 1792*c*
espiroquetas, 1787
fiebre recurrente, 1296
fisiopatología de, 2473-2474*c*
granulomatoso, 1787
gripe, 1386
hipersensibilidad, 1788
infección por VIH, 1786
micótica, 1787
miocardiopatía dilatada y, 1784. *Véase también* Miocardiopatía dilatada
parasitaria, 1786
rickettsias, 1787
sarcoidosis, 1787-1788, 1787*f*
viral
aguda, 1784, 1785*f*, 2057
características clínicas de, 1784
crónica, 1784
diagnóstico de, 1784-1785, 1785*f*
enterovirales, 1468
fisiopatología de, 1783-1784
tratamiento de, 1786
virus específicos implicados en la, 1785-1786
Miocarditis por hipersensibilidad, 1788
Miocimia facial, 3170, 3189
Mioclonías benignas (enfermedad de Unverricht-Lundborg), 3053*c*, 3138
Mioclónica(s), convulsiones, 3052, 3138
epilepsia, con fibras rojas rasgadas (MERRF), 3251, 3480*f*, 3482*c*, 3484*f*
o enfermedad de Unverricht-Lundborg, 3138
características clínicas de, 3133*c*, 3138
coma y, 2071
con distonía, 3135, 3135*c*
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 3152
Mioclono, 3077
reflejo, 3138
Miofosforilasa, deficiencia de (enfermedad de McArdle), 3009, 3013, 3250
Miógena, ptosis, 190
Miógeno, reflejo (reflejo vasorreactivo autónomo (miógeno), 2090
Mioglobina, 683, 683*c*, 2103
Mioglobinuria, 1386, 3250
Miomectomía quirúrgica, 1796
Mionecrosis
clostridios, 882. *Véase* Clostridios, mionecrosis por (gangrena gaseosa)
estreptocócica anaeróbica, 1233
etiología de, 935*c*
fascitis necrosante, 937, 938*f*
por estreptococos del grupo A, 937
Miopatía (s)
alcohólico, 3280
cáncer de pulmón, 542
consideraciones globales en, 3253
diagnóstico de, 3241*f*, 3243
distal, 3246*c*, 3249
endocrinas y metabólicas, 3252
enfermedad grave, 2083, 3252
filamento grueso, 2083
hereditario. *Véase* Distrofia muscular
inducido por fármacos, 2617*c*, 2901-2902, 3253, 3253*c*
infección por VIH, 1447
inflamatorio. *Véase* Miopatías inflamatorias
manifestaciones clínicas de, 3239-3243
debilidad, 137, 3240-3241, 3240*c*, 3241*f*, 3242*f*, 3242*c*, 3243*f*
dolor, calambres y rigidez, 3240*c*, 3241-3244
hipertrofia y atrofia muscular, 3243
mitocondrial. *Véase* Miopatía mitocondrial
necrosante aguda, 674, 2083
trastorno de la marcha en, 145
Miopatía(s), corporal por glucanos de inicio tardío 3012*c*, 3014
cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget y demencia frontotemporal (IBMPFD), 2961

Biblioteca Médica Virtual

filamento grueso, 2083
HMGCR, 674, 2593
inflamatorias. *Véanse también* Dermatomiositis; Miositis por cuerpos de inclusión
miofibrilares, 3246*c*, 3247
necrosante, aguda, 668*c*, 674, 2083
mediada por mecanismos inmunitarios, 2591*c*, 2593, 2594*f*, 2595-2597, 2596*c*
Miopatía (es) mitocondriales, 3250, 3480*f*
encefalopatía, acidosis láctica, y episodios de tipo estriado (MELAS), síndrome de, 2938, 3251, 3481-3482, 3482*c*
oftalmoplejía externa progresiva, 3483. *Véase* Oftalmoplejía externa progresiva
patogénesis de, 3250
síndrome de, Kearns-Sayre, 3250. *Véase* Kearns-Sayre, síndrome de
MELAS, 2938, 3251, 3481-3482, 3482*c*
MERRF, 3251, 3482, 3482*c*, 3484*f*
Miopía, 178
Mioquimia, 3156, 3170, 3243
Miosina, 1654-1655, 1655*f*, 1657*f*, 1765, 1772
cadena ligera reguladora de, 1781*c*
mutaciones del gen de la proteína C de unión a, 3359
Miosis, 3072, 3301
Miositis
anticuerpos específicos de (MSA), 2590
características clínicas de, 937
cuerpo de inclusión. *Véase* Miositis del cuerpo de inclusión
estreptococo, 937, 1086
etiología de, 935*c*, 937
gripe, 1386
osificante, 2966*c*, 2967
progresiva, 2966*c*, 2967
SLE, 2518
tratamiento de, 938-939
triquinelosis, 1622
Miositis por antisintetasa, 104*c*
Miositis por cuerpos de inclusión (IBM)
consideraciones globales, 2597
diagnóstico, 2591*c*, 2594
diferencial, 2591
histopatología, 2594, 2594*f*
manifestaciones clínicas, 2591*c*, 2594, 2594*f*, 3240
patogénesis, 2594-2595
pronóstico, 2595
Miotonía, 3242
congénita, 3242
Miotónica, distrofia, 3248
bloque de conducción AV en, 1728, 1728*c*
congénita, 3248
consideraciones genéticas en, 3248, 3356, 3363, 3363*c*
diagnóstico de, 3248
disfunción, del nodo SA en, 1723*c*, 1724
testicular en, 2778
limitación de movimientos oculares, 190
manifestaciones clínicas de, 3248
tratamiento de, 3248
MIP-1α (proteína inflamatoria de macrófagos-1α), 1421, 2462*c*
MIP-1β (proteína inflamatoria de macrófagos-1β), 2462*c*
Mipomersen, 2899*c*, 2902
miR-155, sobreexpresión de, 742, 742*c*, 765
miR-181a, sobreexpresión de, 742, 742*c*
miR-3151, sobreexpresión de, 742, 742*c*
Mirada, trastornos, 192, 193*f*, 3188
Miringoplastia, 213
Miriópodos, dermatitis por, 3331
Mirizzi, síndrome de, 2427
miRNA. *Véase* MicroRNA (miRNA)
Mirtazapina, 255*c*
Misonidazol, 3218*c*
Misoprostol, 2229*c*, 2231, 2234*c*
Mirtazapina, 824*c*
depresión, 56, 3264*c*, 3271
efectos adversos de, 2818, 3264*c*, 3271
insomnio, 58
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 997
pérdida de peso involuntaria, 271-272
MITF, 345, 373, 524, 3353*c*
MITF, 373. *Véase* Transcripción del factor de transcripción de microftalmía
Mitiglinida, 2866, 2866*c*
Mitomicina C
cáncer, anal, 578
de vejiga, 621-622
efectos adversos de, 519, 520, 826, 2165
Mitocondrial(es), ataxias, 3158
citocromo C, 2474
Mitocondrial, DNA (mtDNA), 3476. *Véase también* Enfermedades del DNA mitocondrial
envejecimiento y, 3415, 3417, 3485-3486, 3485*f*
estructura de, 3361, 3477-3479
filogenia de, 3479
funciones de, 3361, 3476, 3476*c*, 3478-3479
herencia de, 3250, 3477*f*, 3478, 3478*f*
heteroplasmia en, 3478-3479, 3478*f*
perturbaciones de la interferencia nuclear con, 3484, 3484*f*
poliploidía en, 3478-3479
réplica de, 3478
segregación mitótica de, 3479
variantes homoplásmicas de, 3479
Mitocondrial, DNA, enfermedades del, 3479
asesoramiento genético en, 3486
asociado a la edad, 3485-3486, 3485*f*
características, clínicas de, 3476*f*, 3479-3481, 3481*c*
patológicas de, 3479-3481, 3481*f*
cardiomiopatía en, 1781*c*, 1782
control genético de, 3477*f*
diagnóstico de, 3483-3484, 3484*f*
ejemplos de, 3480*f*, 3481-3483, 3482*c*
esporádico, 3482
herencia de, 3360*f*, 3361, 3478-3479, 3480*f*
heterogeneidad fenotípica de, 3479
heteroplasmia en, 3361, 3478, 3478*f*
manifestaciones de múltiples órganos de, 3477*f*
mutaciones, genéticas que causan, 3476-3477, 3479-3481, 3480*f*, 3483-3484
puntuales, 3482
prevención de, 3486-3487, 3487*f*
renal, 2156
reordenamientos de DNA a gran escala, 3482*c*
síndromes de agotamiento, 3477
tratamiento de, 3486
variación de la secuencia homoplásmica en, 3479, 3484-3485
Mitocondrias, 3476-3477
apoptosis, 2475*f*
defectos genéticos de, 1782
disfunción, en enfermedades neurodegenerativas, 3043
funciones de, 3476-3477, 3476*c*
producción de energía, 3250
Mitofagia, 874-875*f*
Mitosis, 3349-3350
Mitotano, 665, 2682, 2728, 2733 , 2734*c*
Mitótica, segregación, 3478
Mitoxantrona
acciones de, 490, 3198
cáncer de próstata, 631
clorhidrato de (muy eficaz), 3198
efectos adversos de, 488*c*, 490, 3198
interacciones medicamentosas de, 488*c*
MS, 3196, 3198
Mitral, estenosis, 1813
características clínicas de, 1813-1815
diagnóstico
área de la válvula, 1712
cateterismo cardiaco, 1815
diferencial de, 1815
ECG, 1815
ecocardiografía, 1699, 1700*f*, 1815, 2545
medidas hemodinámicas, 1711, 1712*f*, 1814
radiografía de tórax, 1815
embarazo, 3441
etiología de, 1814, 1814*c*
fiebre reumática aguda, 242*c*, 1814, 2542, 2545
fisiopatología de, 1814
lesiones acompañantes, 1815
manifestaciones de la piel de, 1667
patología de, 1814
regurgitación, aórtica, 1828
mitral, 1828
sonidos cardiacos/soplo en, 241, 241*f*, 245, 245*f*, 1672*f*, 1673-1674, 1815
tratamiento de
estenosis tricuspídea, 1823
estrategia para, 1816*f*
reemplazo de válvula, 1823
terapia médica, 1816
transcatéter, 1821
valvuloplastia, 1889
valvulotomía, 1816-1817, 1817*f*
regurgitación, 1818
artritis reumatoide, 2529
asociado a la radiación, 675
características clínicas de, 1819
choque cardiogénico en, 2063
distensibilidad de la aurícula izquierdo en, 1818-1819
diagnóstico de
CMR, 1699
ECG, 181
ecocardiografía, 1699, 1700*f*, 1819, 2545
patrones hemodinámicos, 2056*c*
radiografía de tórax, 1819
embarazo, 3441
enfermedad cardiaca reumática, 2542, 2545
estenosis, aórtica, 1827
mitral, 1827
etiología de, 1814, 1818
fisiopatología de, 1818-1819
insuficiencia cardiaca, 1778
miocardiopatía, dilatada, 1779
hipertrófica, 1779
ruidos cardiacos/soplo en, 240-244, 241*f*, 245*f*, 247*f*, 1672, 1672*f*, 1819
tratamiento de, 1819-1821, 1820*f*, 1821*f*, 1888-1889
válvula, 1699, 1700*f*
prolapso de la, 1821
congénito o de desarrollo, 1822, 1822*f*
ecocardiografía en, 1695
enfermedad renal poliquística, 2153
estudios de laboratorio, 1822
etiología de, 1822, 1822*f*
fisiopatología de, 1821-1822
manifestaciones clínicas de, 1667, 1822
prevención de infarto en, 3084*c*
sonidos cardiacos/soplo en, 241, 241*f*, 245, 245*f*, 1673, 1673*f*, 1822
tratamiento de, 1823
Mitral, insuficiencia aórtica o, 2598*c*
válvula, reemplazo de la, 1817, 1820*f*, 1820*c*

Biblioteca Médica Virtual

reparación de la, 1817*c*, 1820, 1821
Mittelschmerz, 2792, 2798
Mixedema
características clínicas de, 2700
derrame pericárdico en, 1845
edema en, 240
etiología de, 1931
hipotermia en, 3341
pretibial, 1931
Mixedematoso, coma, 2701-2702
Mixofibrosarcoma, 654
Mixoma, 1847
auricular grande, 1848*f*
características clínicas de, 1847-1848
CMR en, 1705, 1848*f*
disnea en, 228
ecocardiografía en, 1848, 1848*f*
epidemiología de, 1847
estenosis mitral y, 1814*c*
manifestaciones de la piel de, 346
palpitaciones en, 249
patología de, 1847
ruidos cardiacos/soplos, 241
síncope en, 1847. *Véase* Síncope cardiaco
tratamiento de, 1848
Mixovirus, proteína de resistencia a (MxA), 2592, 2592*f*
Mixta, disgenesia gonadal (mosaicismo 45,X/46,XY), 2761*c*, 2764
tejido conjuntivo, enfermedad (MCTD)
bloqueo de conducción AV en, 1728, 1728
características clínicas de, 2560
diagnóstico de, 2560
disfunción del nódulo SA en, 1724
linfadenopatía en, 412
neuropatía en, 3214
Miyoshi, miopatía de, 3246*c*, 3249
MLD (leucodistrofia metacromática), 3005*c*, 3114, 3377
MLH1, gen, mutaciones del
cáncer de, colon hereditario no poliposo, 456*c*, 457, 469, 591*c*, 3356
endometrio, 642
ovario, 638
páncreas, 591*c*
vejiga, 619, 621
MLH6, gen, mutaciones del, 638, 3356
MLKL, 872, 874-875*f*
MLL3, 3473, 3474
MLL4, gen, mutaciones del, 580, 702, 759, 3474, 3475
MMP, 472*f*, 476, 478*f*, 1804*f*. *Véase* Metaloproteinasas de matriz
MMP12, gen, mutaciones del, 1990*f*
MMPs. *Véase* Metaloproteinasas de matriz
MMR. *Véase* Vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubeola
MMSE, 57. *Véase* Miniexamen cognitivo
MN1, expresión excesiva de, 742, 742*c*
MNS, sistema de grupo sanguíneo, 810
Modafinil
depresión, 56
fatiga, 134, 3200
narcolepsia, 172, 176
somnolencia inducida por opioides, 56
trastorno por cambio de turno laboral, 176
Modelo, filamento deslizante de la contracción muscular, 1655-1656
hepatopatía en etapa terminal, puntuación del (MELD), 582, 2337-2338, 2340, 2400, 2401*f*, 2410
Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD), 290, 2113*c*
Moduladores selectivos de receptores de, andrógenos (SARM), 2784
estrógenos (SERM)
acciones de, 464*f*, 467, 2657, 2953
cáncer de mama, 561
osteoporosis para manejo/prevención, 2953
prevención de cáncer de mama, 556
MODY (diabetes de la madurez de los jóvenes), 2851, 2851*c*, 2858, 3364*c*
Moffett, posición de, 199
MOG (glucoproteína de mielina de oligodendrocitos), 2473*c*
Mogamulizumab, 1392
Mohs, micrográfica de, cirugía, 531
Mokola, virus, 1489
Mola hidatiforme, 2458*c*, 3362. *Véase también* Enfermedad trofoblástica gestacional
Molar, embarazo. *Véase* Enfermedad gestacional trofoblástica
Molares en mora, 221*c*, 1283
Molécula 1 de lesión renal (KIM-1), 2108
Moléculas coestimuladoras, 2452, 2468
Moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), 1421, 2565
Molibdeno
deficiencia de, 566, 2318*c*, 2319
funciones de, 2319
ingesta diaria recomendada de, 2306*c*
nivel superior de consumo tolerable de, 2318*c*
toxicidad de, 2318*c*
Molindone, 3276*c*
Molinero, pulmón del, 1970*c*
Mollaret, meningitis de, 1005, 1350
Molly, éxtasis, 300*c*, 3291
Molusco contagioso, 1366, 1442
diagnóstico de, 1367
epidemiología de, 1366, 1366*c*
infección por VIH, 1366, 1443
infecciones persistentes, mecanismo de, 1331
manifestaciones cutáneas de, 934, 1366, 1366*f*
tratamiento de, 1367
Monge (mal crónico de montaña), enfermedad de, 236, 3338
Mono, mordedura-heridas de los, 1019-1020, 1021*c*
Monoaminooxidasa, inhibidores de la (IMAO)
acciones de, 3259
depresión, 3264*c*, 3271
efectos adversos de, 1896*c*, 2844, 3263, 3264*c*, 3271
interacciones con otros medicamentos, 1559*c*, 1564, 3265*c*, 3271
sobredosis/envenenamiento con, 3308*c*, 3313*c*
trastorno de angustia, 3263
Monoaminooxidasa tipo B (MAO-B), inhibidores de la, 3128, 3129*c*
Monoarticular aguda, artritis inflamatoria, 2617
Monobactam. *Véase* Aztreonam
Monobalismo, 3138
Monoblastos, 401
Monocina inducida por IFN-γ (MIG), 2462*c*
Monocito(s), 401
diferenciación hematopoyética de, 681*f*
frotis de sangre periférica, 384*f*, 387
infección por VIH, 1416
quimiotáctico,
proteína-1 de (MCP-1), 2461*c*
proteína-2 (MCP-2), 2461*c*
proteína-3 (MCP-3), 2462*c*
proteína-4 (MCP-4), 2462*c*
trastornos de, 394, 397, 402
tuberculosis, 1241
Monocitosis, 402
Monoclonal(es), crioglobulinemia, 353*c*, 354
gammapatía, 673, 793. *Véanse también* Leucemia linfocítica crónica (LLC); Mieloma múltiple
Monoclonal, gammapatía de importancia incierta (MGUS), 797
amiloidosis en, 807
diagnóstico de, 797, 798*c*
enfermedad de Von Willebrand en, 829
infección por VIH, 1441
marcadores tumorales en, 441*c*
polineuropatía en, 3227*c*, 3231
Monogénicos, trastornos. *Véase* Trastornos mendelianos
Mononeuropatías, 3222
Monongahela, virus de (MGLV), 1494*c*
Mononucleosis infecciosa
CMV, 1363
complicaciones, 725, 1359
diagnóstico, 1359, 1360, 1360*f*
diagnóstico diferencial, 1613*c*
esplenomegalia, 415
exantema, 106, 107*c*, 348, 1358-1359, 1359*f*
faringitis, 215
linfadenopatía, 412
manifestaciones, bucales, 221*c*
clínicas, 107*c*, 133, 1358-1359, 1358*c*
prevención, 1361
tratamiento, 1361
Monoparesia, 138
aguda, 138
subaguda o crónica, 138
Monóxido de carbono, intoxicación
acidosis láctica, 318
complicaciones, 2079
fisiopatología, 697
hipoxia, 235
neuropatía óptica, 185
policitemia, 393
tratamiento, 2079
Monoubiquitinación de las histonas, 3471
Montanas Rocosas, fiebre exantemática de las, 109*c*, 829, 879*c*, 1304*c*, 1305*f*, 1476
Montelukast, 1966, 2502, 2504*f*, 2505, 2617*c*
Mora, hierba, 3309*c*
Moraxella catarrhalis, 1052, 1130, 1132
infecciones por
consideraciones globales en, 1132
diagnóstico de, 1133
epidemiología de, 1132-1133
EPOC, 1133, 1133*f*, 1998
manifestaciones clínicas de, 1133
hemoptisis, 232
laringitis, 217
mastoiditis, 214
neumonía, 1133
otitis media, 212, 1133
sinusitis, 209, 1133
patogenia de, 1133
tratamiento de, 209, 1133
Morbiliformes, erupciones. *Véase también* Rash
definición de, 106
etiología de, 348, 348*c*
inducido por drogas, 363, 363*c*, 366, 366*f*
Mordedura, humano, 1020, 1021*c*
mono, 1021*c*
perro, 1021*c*
serpiente, muertes por, 2021*c*
Mordeduras, rata, heridas por, 1020
ser humano, 936, 1020, 1021*c*
serpiente de cascabel, 3314, 3314*f*, 3316*c*-3317*c*, 3318. *Véase también* Víbora, mordedura de
Mordeduras, heridas por, **1019**
abordaje del paciente, 1056*c*
epidemiología, 1019
gato. *Véase* Gato, heridas por mordedura de
humano, 936, **1020**, 1021*c*
infección, 1019-1020, 1021*c*

Biblioteca Médica Virtual

otros animales, 1019-1020
perro. *Véase también* Perro, heridas por mordedura de
profilaxis
antibiótica, 1021-1022
contra la rabia y el tétanos, 1022
hepatitis B, 1022
tratamiento, 938*c*, 1020-1021, 1021*c*
Mordidas/picaduras de insecto, 326*c*, 357, 3329. *Véase también* Insecto específico
Morfea, 341*c*, 361-362
Morfemas ligados, 159
Morfina
contraindicaciones, 1869*c*
crisis de células falciformes, 694
destete terminal, 60
disnea, 55*c*
dolor, 52, 67, 72
dosificación en enfermedad hepática, 424
edema pulmonar, 2058
efectos adversos de, 1877, 2035, 3161*c*
infarto de miocardio, 1869*c*, 1877
liberación sostenida, 69*c*, 72
tormenta autonómica moderada, 3165
ventilación mecánica, 2035, 2038
vías de administración de, 70
Morganella, infecciones de, 969, 1157-1158
Morgellons, síndrome de, 3331
Morquio, síndrome de, 3004*c*, 3008
Morsas, herida por mordedura de, 1020
Mortalidad, 3013. *Véase* Muerte
Morumbi, virus de, 1494*c*
Morvan, síndrome de, 671, 674
Mosaicismo, 3353, 3361
somático, 3361
Mosca, carne, 3327
domésticas (*Musca domestica*), 3030
infestación, 3327
picaduras, 3330
tsetsé, 1605
tumbu, 3327
verdes (especies de *Lucilia/Phaenicia*), 3327
Mosquiteros para cama tratados con insecticidas, 3397
Mosquito(s)
Aedes, 1494*c*, 1499. *Véase* Mosquitos *Aedes*
Culex, 1494*c*, 1499, 1500, 1501, 1630*c*, 3402
picadura de, 3330
transmisión de paludismo, 1575-1577, 1576*f*
Mostaza nitrogenada. *Véase* Mecloretamina (mostaza nitrogenada)
gas, 445*c*
marcadores tumorales, 445*c*
Motilidad gastrointestinal, estimulantes de la, 256
pruebas, 255
Motilina, agonistas de, 255*c*
Motriz, actividad, 3271
Mounier-Kuhn, síndrome de, 1984
Móviles, elementos genéticos, 3497
Movimiento, trastornos del
coreas. *Véase* Corea(s)
distonía. *Véase* Distonía
enfermedad de, Huntington. *Véase* Enfermedad de Huntington
Parkinson. *Véase* Enfermedad de Parkinson
Wilson. *Véase* Enfermedad de Wilson
hipercinético. *Véase* Trastornos del movimiento hipercinético
inducido por fármacos, 3139
mioclono, 3138. *Véase* Mioclono
neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, 3141
psicógenos, 3141
síndrome, de piernas inquietas. *Véase* Síndrome de piernas inquietas
de Tourette, 3138
Movimientos, masivos, intestinales, 260
sacádicos, 179, 193
Moxetumomab pasudotox, 762*c*
Moxifloxacina
absceso pulmonar, 921
acciones de, 1043*c*, 1044
cervicitis mucopurulenta, 981
efectos adversos de, 1054
enfermedad inflamatoria pélvica, 986
indicaciones para, 1051*c*, 1054
infecciones, bacterias anaerobias, 1235
neumocócicas, 1070
por *Legionella*, 1141*c*
lepra, 1264, 1265
neumonía adquirida en comunidad, 865*c*, 913*c*
peste, 1204
resistencia, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1235
resistente a múltiples fármacos, 1254, 1254*f*, 1255*c*, 1273
septicemia/choque séptico, 2051*c*
sinusitis, 210*c*
Moxonidina, 1774
Moyamoya, enfermedad de, 3086-3087, 3093
6-MP. *Véase* 6-Mercaptopurina (6-MP)
MPN-U (neoplasia mieloproliferativa, inclasificable), 789-790
MPTP, 3121*c*, 3123
MPZ (proteína cero de mielina), 3208
MRA. *Véase* Angiografía por resonancia magnética (MRA)
MRAP2, 2840
MRCP. *Véase* Colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM)
MRE11, gen, mutaciones del, 2494
MRF (factor regulador del gen de mielina), 3039
MRI, 1784-1785, 1787. *Véase* Imágenes por resonancia magnética (MRI)
MRI con inversión-recuperación con atenuación de líquidos (FLAIR)
características, 3034
convulsiones, 3059
encefalitis viral, 993*f*, 994, 994*c*, 1001
enfermedad, de Creutzfeldt-Jakob, 3153
de Huntington, 3136*f*
tumores cerebrales, 643, 645*f*, 3036*f*
MRP-14 (proteína ligadas al mieloides 14), 2565
MRP2 (proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos), 2342
MRP3 (proteína 3 asociada a resistencia a múltiples fármacos), 2342
MRP-8 (proteína ligadas al mieloides 8), 2565
MRSA, infecciones de. *Véase* Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)
MS. *Véase* Esclerosis múltiple
MSA. *Véase* Atrofia multisistémica (MSA)
MSCRAMM, 873, 923
MSH. *Véase* Hormona estimulante de los melanocitos (MSH)
MSH2, gen, mutaciones del
cáncer, de colon hereditario sin poliposis, 456*c*, 457, 573, 591*c*, 3356
endometrio, 642
ovario, 638
urinario superior, 619
MSH6, gen mutaciones del, 456*c*, 457, 591*c*, 619, 3356
MSM, 2836*c*. *Véase* Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)
MST1, mutaciones del gen, 2260*c*
MSY, región, 2772
MTAE1/2, 433
MTAP, gen, mutaciones del, 3473
MTC. *Véase* Carcinoma medular de tiroides (MTC)
MTD (dosis tolerada máxima), 484
mtDNA, región codificante, 3478
mtDNA, región de control, 3478
5-MTHF (5,10-metilentetrahidrofolato), 699-700, 700*c*
MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa), 701-702, 841*c*
MTNR1B, gen, mutaciones del, 3366*f*, 3512
mTOR
acciones de, 493*f*
autofagia, apoptosis y necroptosis, 874-875*f*
envejecimiento, 3417
EPOC, 1991
inhibidores de, 464, 493, 609. *Véase también* Everolimús
pNETs, 601
Mu enfermedad de la cadena pesada, 803
Mu, receptores, 3284, 3284*c*, 3285*f*
MUC5B, gen, mutaciones del, 2001, 2006
Mucambo, virus de, 1491*c*
Mucina, 2424
Mucinosis papulosa, 350
Muckle-Wells, síndrome de (MWS), 2501*c*, 2538
amiloidosis en, 2146
características clínicas de, 2458*c*, 2611*c*, 2613
consideraciones genéticas en, 402, 2611*c*
patogénesis de, 2458*c*
tratamiento de, 2611*c*
Mucociliar, mecanismos de eliminación o limpieza, 909
Mucolipidosis, 3005*c*
Mucopolisacaridosis, 1791, 3003, 3004*c*, 3008
Mucorales, 1537, 1537*c*, 1539
Mucormicosis, 877
diagnóstico, 1539, 1539*f*
diferencial de, 1539
epidemiología de, 1538
etiología de, 1537, 1537*c*
infección por VIH, 1430
manifestaciones clínicas de, 114, 209, 210, 883, 1538
patogenia de, 1537-1538
pronóstico de, 1541
receptor de trasplante, 1039
rinocerebral, 883
tratamiento de, 1539-1540, 1540*c*
Mucosa bucal, microbiota, 3382*f*, 3383*f*
Mucosa(s), hemorragia de, 407
malabsorción de la, 265
quiste de retención, 223*c*
tejido linfoide relacionado con la (MALT), 2472
características clínicas de, 570
consideraciones genéticas en, 772, 773*c*, 777
etiología de, 771
H. pylori y, 570, 770-771, 1162
patología de, 777
tratamiento de, 570, 777
Mucositis
complicaciones después de trasplante, 818
necrosis ulcerosa aguda (noma), 219, 506
relacionada con la radioterapia, 536
relacionados con la quimioterapia, 501
Muerte
cáncer, 435*c*, 436, 437*f*, 438
cardiaca súbita. *Véase* Muerte cardiaca súbita
causas principales, 2823-2824
enfermedad cardiovascular, 1662, 1663, 1664*f*, 1665*f*
específicas por edad, 26-27*c*
Estados Unidos y Reino Unido, 48*c*
global, 1663*f*, 3392, 3394*c*
mujeres, 2824*f*
transición epidemiológica, 1662
varones, 2828

Biblioteca Médica Virtual

cónyuge, 63
infancia, 3392
receptores de la, 469, 470*f*, 471, 2474, 2475*f*
relacionada con enfermedades infecciosas, 859, 860*f*
signos cardinales, 62
sitio, 48, 49*f*
tasas, por grupo de edad, 3413*f*
viajes internacionales, 892
Muerte, cardiaca súbita
causas, 2061-2062, 2062*c*
definición, 2059, 2059*c*
durante el ejercicio, 11
epidemiología, 2059-2060, 2060*f*
factores, de riesgo, 2060, 2060*f*, 2067*c*
precipitantes, 2061
insuficiencia cardiaca, 1777
miocardiopatía hipertrófica, 1796, 1796*c*
prevención,
estratificación del riesgo, 2065
pacientes de bajo riesgo, 2068, 2067*c*
población en general, 2068
poblaciones de alto riesgo, 2065-2067, 2066*c*, 2067*c*
variaciones circadianas, 177
súbita inesperada en pacientes epilépticos, 3066
Muestreo con sesgo de duración, 448
Muir-Torre, síndrome de, 350*c*, 351
Mujer a hombre (FTM), 2836*c*
Mujer trans/mujer transexual/ hombre a mujer (MTF), 2836*c*
Mujer(es), que tienen sexo con mujeres (WSW), 2836*c*
salud de la, 2823, 2824, 2824*f*
cáncer, 2824*f*
de mama. *Véase* Mama, cáncer de
causas principales de fallecimiento, 2823-2824, 2824*f*
depresión, 3269
diabetes mellitus, 2826
disuria, 285
enfermedad cardiovascular, 1860, 2825, 2825*f*
epilepsia, 3067-3068
esperanza de vida, 2823
farmacología, 2827
hipertensión, 2826
hirsutismo. *Véase* Hirsutismo
infección por VIH, 2826
muerte cardiaca súbita, 2060
obesidad, 2826
osteoporosis, 2827
principales problemas de salud percibidos por año, 2824*f*
riesgo de enfermedad, 2823-2824
tabaquismo, 2827
toxicomanías, 2827
trastornos, autoinmunitarios, 2826
del sueño, 2827
psicológicos, 2827
variaciones de la temperatura corporal, 102
violencia doméstica. *Véase* Abuso/violencia doméstica
Muju, virus de, 1493*c*
Muleshoe (MULV), virus, 1493*c*
Muleshoe, virus de, 1494*c*
Müller, conducto de, agenesia del, 2769, 2789, 2796
sustancia inhibidora de (hormona antimülleriana), 2760*f*, 2762, 2788, 2797
Multicéntrica, reticulohistiocitosis, 350
Multifactorial, herencia, 3370
Multifactoriales, trastornos, 3349
Multifocal, leucoencefalopatía progresiva, 3152
neuropatía motora, con bloqueo de conducción, 3146, 3147
taquicardia auricular, 1733*c*, 1734*f*, 1745, 1745*f*
Multiforme, eritema, 329*f*, 347
Multi-infarto, demencia, 3118
Multilocus, secuenciación de, 3492*c*
Multinodular, bocio, 2698, 2701, 2711-2712. *Véase* Enfermedad nodular tiroidea
Multinodular, bocio, no tóxico, 2711-2712. *Véase* Enfermedad nodular del tiroides
Multiorgánica, enfermedad inflamatoria, que comienza en la fase neonatal, 2611*c*, 2613
Múltiple, atrofia sistémica (MSA), 3122
características clínicas de, 3122, 3123*c*, 3131, 3162-3163
diagnóstico de, 3122
epidemiología de, 3163
imágenes en, 3163, 3163*f*
parkinsonismo en, 144, 3122
priones en, 3045, 3153
pupilas tónicas, 179
trastornos del sueño en, 175
tratamiento de, 3163
carboxilasa, deficiencia/biotinidasa, 3017*c*
esclerosis (MS), 3188
consideraciones genéticas en, 3190, 3190*c*
diagnóstico, 3191-3192, 3192*c*, 3193*f*
diferencial de, 3192, 3194*c*
embarazo y, 3194, 3444
epidemiología de, 3189-3190
inmunopatología de
actividad del inflamasoma, 2458*c*
autoinmunidad, 2473*c*, 3191
enfermedades inflamatorias, 2478*c*, 3042
linfocitos T autorreactivos, 3191
manifestaciones clínicas de, 3188-3189, 3188*c*
debilidad, 137, 3188
disfunción, eréctil, 2818
olfatoria, 197
estreñimiento, 269
fatiga, 133
mielitis, 3178
mielopatía, 3178
ocular, 183, 185, 192, 3188
paroxística, 3189
pérdida de audición, 202
síndrome del lóbulo frontal, 166
trastornos de la marcha, 144
microbioma y, 3387
neurodegeneración en, 3191
patogenia de, 3042, 3190-3191, 3191*f*
primaria progresiva, 3189, 3189*f*
progresiva/recidivante, 3189, 3189*f*
progresivas secundarias, 3189, 3189*f*
pronóstico de, 3193-3194
recaída/remisión, 3189, 3189*f*
reconocimiento con, 2484, 2486
sistemas de puntuación para, 3194, 3195*c*
tratamiento, 3194
acetato de glatiramer, 3195-3196
alemtuzumab, 3197
ataques agudos, 3194
clorhidrato de mitoxantrona, 3198
daclizumab, 3198
dietético, 2316, 3199
dimetilfumarato, 3196-3197
episodios desmielinizantes iniciales, 3194
evolución inicial de la enfermedad leve, 3198
experimentales, 3200
fingolimod, 3196
formas, progresivas, 3181, 3200
recurrentes, 3194, 3198
glucocorticoides, 3194
INF-β, 3194-3195, 3199
natalizumab, 3197
ocrelizumab, 3197, 3198, 3199
resultados de, 3196*c*
sintomático, 3199-3200
teriflunomida, 3197
variante(s), de Marburg, 3200, 3201*f*
clínicas de, 3200, 3201*f*
vs. sarcoidosis, 2604
exostosis (aclasis diafisaria), 2966
hamartoma, 2755, 2793. *Véase* Síndrome de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple)
mieloma, 793
cambios epigenéticos en, 469
características genéticas en, 773*c*, 793-794, 799
componente M en, 797-798
consideraciones globales en, 795
definición, 793
diagnóstico de, 498*c*, 795*f*, 797-798, 799*c*
enfermedad de Von Willebrand en, 829
epidemiología de, 794
etiología de, 793-794
manifestaciones clínicas de, 795-797
amiloidosis, 807
hipercalcemia, 664, 797
hipogammaglobulinemia, 502-503, 504*c*, 510, 796
infecciones, 502-503, 502*c*, 504*c*, 795-796
lesiones óseas/dolor, 472, 795, 797*f*, 801, 2950
nefropatía, por cilindros de cadena ligera, 2160, 2160*f*
por medio de contraste, 2103, 2105*c*
neuropatía, 3216, 3231
proteinuria, 293
renal, lesiones tubulares, 796
síndromes paraneoplásicos, 664
marcadores tumorales en, 441*c*
patogenia de, 472, 795, 796*f*
pronóstico de, 798-799, 799*c*
tratamiento de, 799, 800*f*, 800*c*
anticuerpos, 800*c*
cuidados de apoyo, 801-802
denosumab, 472
enfermedad recidivante, 800*f*
esteroides, 800*c*
fármacos, anquilantes, 800*c*
inmunomoduladores, 800*c*
inhibidores del proteasoma, 467, 493, 800*c*
talidomida, 799-801, 800*c*
órganos, insuficiencia de, 2027
paneles, 3371
prueba, de latencia de sueño, 170
sulfatasa, deficiencia, 3005*c*
Múltiples, neoplasias endocrinas, 2746, 2747*c*
complejo de Carney, 2746. *Véase* Síndrome/complejo de Carney
enfermedad de von Hippel-Lindau, 2746. *Véase* Enfermedad/síndrome de Von Hippel-Lindau
neurofibromatosis tipo, 1, 2754. *Véase* Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
2, 2746. *Véase* Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
síndrome de, Cowden, 2746. *Véase* Síndrome de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple)
McCune-Albright, 2746. *Véase* Síndrome de McCune-Albright
Múltiple 1, neoplasia endocrina (MEN 1, síndrome de Wermer), 2674, 2674*c*
acromegalia en, 2678*c*

Biblioteca Médica Virtual

consideraciones genéticas en, 2751-2752
cromosomas involucrados, 456*c*, 601*c*, 2751-2752, 2925-2926, 2926*f*
MEN1/*Menina*, gen, mutaciones del, 645*c*, 2751
expresividad variable, 3359
estudios, bioquímicos, 2751-2752
radiológicos, 2748*c*, 2751-2752
epidemiología de, 2747-2748
fisiopatología de, 2751
manifestaciones clínicas de, 2674*c* , 2747-2748, 2747*c*, 2752
adenomas suprarrenales, 2674*c*
angiofibromas, 350, 2751
colagenomas, 2751
gastrinoma, 2238-2239
glucagonoma, 2749
hiperparatiroidismo, 2674*c*, 2925, 2927
insulinomas, 2749
lesiones de la piel, 2674*c*
lipomas, 2751
meningiomas, 2751
NET, 601, 601*c*, 2749-2750
tumores, corticosuprarrenales, 2751
hipofisarios, 2674, 2674*c*, 2750
paratiroides, 2674, 2747, 2925
tiroideos, 2751
VIPomas, 2749
ZES, 601, 607, 2748
Múltiple 2, neoplasia endocrina (MEN 2), 2739
carcinoma medular de tiroides en, 2717, 2744, 2747*c*, 2752-2753. *Véase también* Carcinoma medular de tiroides (MTC)
consideraciones genéticas en, 457, 2649, 2751, 2753, 2755, 3363
etiología, 2731
feocromocitoma en, 2746, 2754
intervenciones tempranas para, 3374*c*
manifestaciones clínicas de, 2752
paratiroides en, 2753
patogénesis de, 2649
pruebas genéticas para, 2754, 3373, 3374*c*
receptor RET de tirosina cinasa y, 2657
tipo 2A
características clínicas de, 350, 1898, 1899*c*, 2747*c*, 2752
consideraciones genéticas en, 456*c*, 2747*c*
hiperparatiroidismo, 2925
tipo 2B (MEN 3)
características clínicas de, 1898, 1899*c*, 2747*c*, 2752, 2925
consideraciones genéticas en, 2747*c*
Múltiple 4, neoplasia endocrina (MEN 4), 2674*c*, 2747*c*, 2751, 2754
Múltiples cortocircuitos intrapulmonares pequeños, 236*c*
Múltiples, detectores, tomografía computarizada de (MDCT), 1953-1954, 3030-3031
Multiplicación a contracorriente, 2095, 2096
Multipotenciales, células madre, 3489
Multivariados, análisis de patrones, 3526
modelos estadísticos, 4
Munchausen, síndrome de, 3273
Mundo en desarrollo. *Véase* Países de bajos y medianos ingresos
Muñeca, fracturas de, 2943
Mupirocin
acciones de, 1043*c*, 1044, 1044*f*
indicaciones para, 1051*c*
impétigo, 1085*f*
nasal, en infecciones cutáneas por estafilococos, 330
profilaxis, 1056*c*
resistencia, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1061
Murino, tifus (endémico). *Véase* Tifus endémico (murino)
Murmullos. *Véase* Soplos cardiacos
Murphy, signo de, 279, 2427
Murray, valle de, virus de la encefalitis del, 1491*c*
Murutucú, virus de, 1493*c*
Muscarínicos, agonistas, 3310*c*
Muscular(es), atrofia, 1448
biopsia
dermatomiositis, 2592, 2592*f*
distrofia muscular, 3244
enfermedades de mtDNA, 3481*f*, 3484
miopatía(s), 2591, 3243
inflamatorias, 2591*c*
necrosante mediada por mecanismos inmunitarios, 2593, 2594*f*
miositis con cuerpo de inclusión, 2594, 2595*f*
polimiositis, 2592-2593, 2593*f*
síndrome antisintetasa, 2594, 2594*f*
calambres, 3241, 3343, 3350
compartimiento, 3318
contractura, 3242
debilidad. *Véase* Debilidad
distrofia, 3240, 3244
Becker, 3246
bloque de conducción AV en, 1728, 1728*c*
bucofaríngeo, 3249
consideraciones genéticas en, 3355, 3358, 3358*c*
diagnóstico de, 3241*f*, 3243
diferencial de, 2590
distal, 3246*c*, 3249
Duchenne, 3246
Emery-Dreifuss, 3247-3248
enfermedades neuromusculares, 145
facioescapulohumeral, 3240, 3242*f*, 3248-3249
faja-cintura, 3244*c*, 3245*c*, 3247
miotónico *Véase* Distrofia miotónica
proteínas afectadas con, 3247*f*
deficiencia de fosfofructocinasa, 3013
dolor, 3250
fuerza, 2834, 3235
huso, 136*f*
masa, 135, 2325-2326
reflejos por estiramiento (tendinosos), 135, 135*c*, 136*f*
relajantes, 2950
dolor de espalda, 98
efectos adversos de, 363, 2083, 3053*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3309*c*, 3311*c*
ventilación mecánica, 2027
rigidez, 3108
síndrome de dismorfia, 2830
tono, 135, 135*c*, 3009
trastornos, 3252
canal de, calcio *Véase* Parálisis periódica hipopotasémica (HypoKPP)
cloruro, 3252
potasio, 3252
sodio, 3242, 3251-3252
dismorfia muscular. *Véase* Muscular, dismorfia
metabolismo energético, 3249-3250. *Véase también* Enfermedades de almacenamiento de glucógeno
miopatía *Véase* Miopatía(s)
Músculo(s)
respiración, 3139
atrofia de, 2325-2326, 3144
estudios electrofisiológicos de. *Véase* Electromiografía (EMG)
fatigabilidad de, 133
liso vascular, 1653*f*, 1654, 1655*f*
mandibulares, 3168
Musculoesqueléticos, trastornos, 2614
adultos, 2614
artritis. *Véase* Artritis/artropatía
enfermedades inflamatorias en comparación con no inflamatorias, 2614
esclerosis sistémica, 2621
exploración física en, 2617-2618
fiebre reumática, 2542-2543
hemocromatosis, 2980
hiperlipidemia y, 2641
historia en, 2616, 2616*f*
imágenes en, 2522*c*, 2622-2623, 2624*f*
inducido por drogas, 2617*c*
infecciones
actinomicóticas, 1222
articulaciones, 1217. *Véase* Artritis infecciosa (séptica)
protésicas, 1530. *Véase* Infecciones articulares protésicas
paciente con cáncer, 507-508
inflamatorias en comparación con no inflamatorias, 2614-2616
molestia en el pecho/dolor en, 74*c*, 76
obesidad y, 2843
osteoartritis, 2843. *Véase* Osteoartritis
paciente hospitalizado, 2618
parasitarias, 1555*c*
prevalencia de, 2614
pruebas de laboratorio en, 2621-2622, 2621*c*, 2622*f*
sarcoidosis, 2604, 2604*f*
SLE y, 2518
terminología relacionada a, 2518*c*
valoración de pacientes, 2614, 2614*c*, 2615*f*, 2616*f*
dolor de, cadera, 2620, 2620*f*, 2628
hombro, 2619-2620, 2619*f*
mano, 2618-2619, 2619*f*
rodilla, 2620, 2628
Músculo-ocular-cerebral, enfermedad, 3245*c*
MuSK, proteína, 191, 3233-3234
MUT4, gen, mutaciones del, 573
Mutación (s), 3353. *Véase también* Genes específicos
alelos, 3357
células cancerosas, 461. *Véase también* Genética del cáncer
consecuencias funcionales de, 3356-3357
definición de, 3353
dinámica, 3356
disomía uniparental en, 3361-3362
expresividad variable de, 3358-3359
fenocopias, 3358
fenotipos, 3357
influenciados por el sexo, 3359
gen MUTYH, 456*c*
genotipos, 3357
heterogeneidad, alélica en, 3357
del *locus* en, 3357-3358, 3358*c*
fenocopias en, 3357, 3358*c*
identificando, 3365-3368
inactivadoras, 3356*f*
línea germinal, 3354
mitocondrial. *Véase* Enfermedades del DNA mitocondrial
mosaicismo en, 3361
orígenes y tipos de, 3353-3356, 3356*f*
penetrancia de, 3358
puntual, 3354, 3381*f*
sellado genómico de, 3361-3362
silente, 3356*f*
somática(s), 3353, 3362-3363
desarrollo de cáncer, 452, 453*f*, 3362-3363, 3362*f*

Biblioteca Médica Virtual

DNA mitocondrial, 3361
efectos de, 3353
tasa de, 3354
teoría evolutivas relacionadas con el envejecimiento, 3414
trastornos, cromosómicos. *Véase* Anomalías/trastornos cromosómicos
de repetición de nucleótidos, 3353, 3363*c*
mendelianos. *Véase* Trastornos mendelianos
virus, 1329
X-inactivación de, 3361-3362
Mutador, fenotipo, 452
Mutismo, 301
MUTYH, gen, mutaciones del, 456*c*
MVR, 1817. *Véase* Sustitución de la válvula mitral
MWS. *Véase* Síndrome de Muckle-Wells
MYBPC3 (proteína transportadora de miosina C), 1781*c*, 1794
MYC, gen, mutaciones del, 453*c*, 539, 580, 772
MYC, oncogenes, 775, 3473
MYCL1, gen, mutaciones del, 453*c*
MYCN, gen, mutaciones del, 453*c*
Mycobacterium spp.
abscessus, 934, 1270, 1279, 3501
Chimaera, 1028, 3495
infecciones
artritis, 942
chelonae, 942, 1269
fortuitum, 1268
infecciones por *M. intracellulare*. *Véase* Infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC)
kansasii, 1268, 1270, 1274, 1278
laringitis, 217
lepra. *Véase* Lepra
marinum. *Véase Mycobacterium marinum*, infecciones por
meningitis, crónica, 1008*c*
subaguda, 1006-1007, 1244-1245
no tuberculoso *Véase* Infecciones por micobacterias no tuberculosas
osteomielitis, 942, 945, 950
susceptibilidad heredada a, 400*c*, 401, 402*f*
tuberculosis. *Véase* tuberculosis (TB)
leprae, 869, 1259-1260. *Véase también* Lepra
M. africanum, 1236
M. bovis, 1236
M. canetti, 1236
M. marinum, 1240
M. orygis, 1236
M. pinnipedii, 1236
M. tuberculosis, 1236. *Véase Mycobacterium tuberculosis*
ulcerans, 936, 1268
Mycobacterium, avium, microorganismos del complejo (MAC)
bronquiectasia, 1984, 1985. *Véase también* Bronquiectasia
diagnóstico de, 1268
diseminada, 1267-1268
infección por VIH, 270, 1269, 1431*c*, 1433*f*, 1434
linfadenopatía, 1268
prevención para, 1431*c*
pulmonar, 1268
tratamiento de, 1269-1270, 1278
vs IBD, 2267*c*
bovis bacille Calmette-Guérin. *Véase* Vacuna de bacilo Calmette-Guérin (BCG)
marinum, infecciones por
celulitis, 937
piel, 351, 934, 1268
receptor de trasplante, 1038
tratamiento de, 937, 1270, 1278-1279
Mycobacterium tuberculosis, 118
Mycoplasma spp., 1313
genitalium, infecciones por, 979-980, 979*c*, 984, 1315, 1315*c*
hominis, infecciones por
mediastinitis, 1038
no urogenital, 1315-1316
puerperal y posaborto, 1315
receptores de trasplante, 1038
tratamiento de, 1315*c*
urogenital, 1315
infecciones por, 368, 1019*c*
pneumoniae, infecciones por, 1998
diagnóstico de, 1314-1315, 1314*c*
epidemiología de, 1314
EPOC, 1998
eritema multiforme en, 347
extrapulmonar, 1314
patogenia de, 1313-1314
vías respiratorias altas, 209, 216, 1314
tratamiento de, 1315, 1315*c*
MyD88, 765, 777, 802, 2455*f*
deficiencia de, 400*c*
gen, mutaciones del, 765, 765*c*, 777
MYH, poliposis asociada a, 573, 573*c*
MYH7, gen, mutaciones del, 1781*c*, 1794
MYH9, gen, 1420
MYL3, gen, mutaciones del, 1781*c*
MyPlate, guía de alimentación, 2304
Myrcludex B, 2385-2386

N

^{13}N-amoniaco, 1686, 1686*c*
Na^+-Cl^-, Co-transportador, sensible a la tiazida, 305, 307, 309
Na^+-K^+ -$2Cl^-$, cotransportador, 296, 2174
Na^+. *Véase* Sodio
Na^+/K^+-ATPasa, 296, 2096
NAAT (prueba moleculares de amplificación de ácidos nucleicos), 1333, 3492*c*
Nab-paclitaxel, 489*c*, 491
Nabumetona, 2630
N-acetil glutamato, deficiencia, 3017*c*, 3020
N-acetil-p-benzoquinonamina (NAPQI), 2371
N-acetilprocainamida (NAPA), 422
N-acetiltransferasa (NAT), 421*c*, 432
Nadolol
arritmias, 1738*c*
cardiopatía isquémica, 1860*c*
dosificación de, 1738*c*
farmacología de, 1738*c*
síndrome de QT prolongado, 1760
sobredosis/envenenamiento con, 3309*c*
Naegleria, 1573
infecciones de
características clínicas de, 994, 1554*c*, 1573
diagnóstico de, 1554*c*, 1574
epidemiología de, 1573
evaluación de laboratorio de, 1574
patogenia de, 1573
tratamiento de, 1565, 1574
Nafamostat, 309*c*
Nafarelina, 2800
Nafcilina
artritis bacteriana no gonocócica, 941
celulitis, 211, 938*c*
efectos adversos de, 305
endocarditis infecciosa, 929
indicaciones para, 1050, 1050*c*
infecciones por estafilococos, 1078, 1079*c*
interacciones farmacológicas de, 1049*c*
meningitis, 1000*c*, 1002*c*
osteomielitis, 946*c*, 947*c*
pericondritis, 211
resistencia, 1050*c*
Nafcilina/oxacilina, 865*c*
NAFLD, 2843. *Véase* Hepatopatía adiposa no alcohólica ((NAFLD)
Naftaleno, 715, 716*c*
NAIP1, 2476*c*
Nairobi, moscas de, 3331
Nairobi,enfermedad ovina de, virus de la, 1494*c*
Nairovirus, 1490, 1503, 1506,
Nalidíxico, ácido, 376*c*, 716*c*, 1095
Nalmefeno, 3283
Naloxona, 3284, 3286, 3286*c*
NALP12, gen, 2458*c*
NALP3, gen, 2458*c*
NALP7, gen, 2458*c*
NAME, síndrome de. *Véase* Carney, síndrome/complejo de (síndrome de LAMB/NAME)
NAP-2 (proteína activadora de neutrófilos-2), 2462*c*
NAPA (N-acetilprocainamida), 422
Nap-paclitaxel, 595*c*
NAPQI (N-acetil-p-benzoquinonamina), 2371
Naltrexona
bupropión, para la obesidad, 2847, 2848*c*, 2907
manejo del alcoholismo, 3283
trastornos por uso de opiáceos, 3286, 3287
NRAS, mutaciones del gen
cáncer(es), asociados con, 453*c*
piel, 530
pulmón, 539*f*, 540*c*
melanoma, 375, 526, 529
Naratriptán, 3101, 3101*c*, 3102*c*
Narcolepsia, 128, 167, 168*f*, 170, 2486*c*
Narcóticos. *Véase* Opioide(s)
NARES (síndrome de rinitis no alérgica perenne con eosinofilia), 2503
Nares, microbiota de, 3382*f*, 3383*f*
Nariz
granulomatosis con poliangitis, 1667, 2578
policondritis recidivante, 1667, 2598, 2599*c*
Nariz en "silla de montar", 2598*c*
NARP, síndrome (neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa), 3482, 3482*c*
Narrow Band Imaging (NBI), 1956
NASBA, RNA del VIH mediante, 1426*c*, 1427
NASH. *Véase* Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
Nasal, condritis, 2598*c*
congestión, 209, 1380, 2677, 2820
Nasofaríngeo, cáncer, 533, 1328, 1331, 1360, 1981*c*. *Véase también* Cáncer de cabeza y cuello
Nasogástrico, catéteres, 209, 2328
NAT (N-acetiltransferasa), 432
NAT2, 431*c*
Natalizumab
efectos adversos de, 2273, 2479, 3197
MS, 3196*c*, 3197, 3198
tratamiento de la esclerosis múltiple, 2479
Nateglinida, 2866, 2866*c*
National Cancer Institute (NCI), 540
National Family Caregivers Association, 63
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2013-2014), 196
National Lung Screening Trial (NLST), 540-541, 540*c*, 541*c*
National Quality Forum, 35
Natural(es), células asesinas (NK). *Véase también* Linfocitos citolíticos naturales
funciones de, 2457, 2457*c*
invariantes, 3389
receptores superficiales de, 2457
señalización de, 2458, 2468*f*
linfocitos citolíticos (NK)

Biblioteca Médica Virtual

asma, 1961
definición de, 2452
diferenciación hematopoyética de, 681*f*
funciones de, 2451, 2457-2458
infección por, HBV en, 2353
VIH, 1416-1417, 1422*C*
inmunidad, adaptativa, 2457*c*
innata, 2457-2458, 2457*c*
neoplasmas de, 786
receptores de, 2457-2458
HLA clase I y reconocimiento de, 2484
señalización de, 2458
medicamentos, base de datos completa de, 3465*c*
orificios, cirugía endoscópica transluminal a través de (NOTES), 2185
receptores de citotoxicidad (NCR), 1417, 2451
Naturopatía, 3462-3464
Náuseas y vómitos, 253
acercamiento al paciente, 256
apendicitis, 2299
cáncer gástrico, 569
diagnóstico diferencial de, 253-254, 254*c*, 2178*c*
embarazo, 254, 256, 3444
enfermedad hepática, 2333
inducido por quimioterapia, 442, 501
anticipatorio, 54, 254, 501
emesis tardía, 442
síndrome de hiperemesis por canabinoides, 254
tratamiento de, 256, 442, 501
inducido por radiación, 483
infarto de miocardio, 78
paciente terminal, 52
síntomas gastrointestinales de, 2179
tratamiento de, 255-256, 255*c*
Navaja de muelle, fenómeno, 135
Nazer, índice de pronóstico de, para la enfermedad de Wilson, 2984, 2984*c*
NBI (imagen de banda estrecha), 1956
NBIA (neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro), 3141
NBTE (endocarditis trombótica no bacteriana), 923
NCCAM (Centro Nacional de Institutos Nacionales de Salud para Medicina Complementaria y Alternativa), 3466*c*
NCF (factor quimiotáctico de neutrófilos), 2465*c*
NCR (receptores de citotoxicidad natural), 1417, 2458
ND4, gen, mutaciones del, 3477
NDM carbapenemasas (New Delhi, metalo-β-lactamasas de), 1059
Nebivolol, 1769, 1860*c*, 1903
Necator americanus, 1552, 1626*c*. *Véase también* Infecciones por anquilostoma
Necdina, gen, 2665, 3361
Necitumumab, 465*c*
Necrobiosis lipoídica, 351
diabeticorum, 2882
Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
características clínicas de, 110*c*, 113, 347, 368, 368*f*, 369*f*, 371*c*
consideraciones genéticas en, 364, 433
epidemiología de, 110*c*
etiología de, 110*c*
fármacos asociados con, 347, 368, 371*c*
prevención de futuros episodios, 370
tratamiento de, 369-371, 934
vías inmunitarias de, 363*c*, 364
vs. AGEP (pustulosis exantemáticas generalizadas agudas), 369
vs. síndrome estafilocócico de la piel escaldada, 113, 347-348, 934
Necroptosis, 872, 874-875*f*
Necrosante, arteritis, 3086
encefalopatía, 676
enterocolitis, 1109, 1110
fascitis, 837, 934
características clínicas de, 881-882, 934, 937, 1086
etiología de, 879*c*, 881, 935*c*, 937, 1086, 1233
fisiopatología de, 937, 1086
imágenes de, 938*f*
tratamiento de, 879*c*, 938-939, 938*c*, 1083*c*, 1086
miopatía, 674, 2591*c*, 2593, 2594*f*, 2591, 2593-2594
otitis externa, 212
pancreatitis. *Véase también* Pancreatitis aguda
absceso intraabdominal en, 956
diagnóstico de, 2440*c*, 2441, 2442*f*
patogénesis de, 2439
tratamiento de, 2442
vasculitis, diseminada, 327, 327*f*, 329, 2458
Necrosis
células cancerosas, 471
digital en esclerosis sistémica, 2552, 2552*f*
grasa, 352
intestinal, 311
pancreático, 2185, 2442*f*, 2443, V5
pulpa, 219
Necrosis, grasa, 352
hepática, inducida por fármacos, 427
intestinal, 311
tubular aguda (ATN). *Véase* Aguda, lesión renal
Necrostatina-1 (Nec-1), 874-875*c*
Necrótico, aracnidismo, 3328
Nedd4-2, 2098
Nedocromil sódicos, 1967
Neer, maniobra de, 2619
Nef/nef, 1390*f*, 1398*f*, 1412, 1421
Nefrectomía, 975
Nefríticos agudos, síndromes, 2135, 2135*c*, **2137**
crioglobulinemia. *Véase* Crioglobulinemia
enfermedad de la membrana basal antiglomerular. *Véase también* Enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti-GBM)
glomerulonefritis, asociada a endocarditis, 2135*c*, 2137-2138
membranoproliferativa. *Véase* Membranoproliferativa, glomerulonefritis
posestreptocócica. *Véase* Postestreptocócica, glomerulonefritis
nefritis lúpica. *Véase* Lúpica, nefritis
nefropatía por IgA. *Véase* IgA, nefropatía por
síndrome de Goodpasture. *Véase* Goodpasture, síndrome de
vasculitis, de vasos pequeños ANCA, 2135*c*, 2140. *Véanse también* Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss); Granulomatosis con poliangitis (De Wegener); Poliangitis microscópica
IgA. *Véase* IgA, vasculitis (Henoch-Schönlein)
Nefritis intersticial aguda (AIN), **2158**
alérgica, 2103, 2158, 2158*f*
diagnóstico, 289*c*, 2105*c*
etiología, 2157*c*
granulomatosis, 2158*f*, 2159
hipovolemia, 297
idiopática, 2159
IgG4-relacionado, 2159, 2609
infección asociada, 2159
infiltración linfomatosa del riñón, 2160
manifestaciones clínicas, 290*c*, 2105*c*, 2158, A3
nefritis tubulointersticial con uveítis, 2158-2159, 2159*f*
nefropatía de cadena ligera, 2160, 2160*f*, A3
síndrome de Sjogren, 2158
SLE, 2159. *Véase también* Lúpica, nefritis
tratamiento, 2158*f*, 2159*c*
tubulopatías obstructivas, 2159-2160
Nefritis intersticial, 1908. *Véase* Nombres específicos
Nefritis tubulointersticial cariomegálica, 2156, 2162
Nefrocalcinosis, 2157*c*, 2164
Nefroesclerosis, arteriolar, 1908
por hipertensión, 1909
Nefrolitiasis, 2168
ácido úrico, 3000
características clínicas de, 289*c*, 2169-2170
consideraciones genéticas en, 2169
diagnóstico, 289*c*, 2170-2171, 2170*f*
diferencial, 2169-2170
dolor, abdominal en, 84*c*
de espalda en, 97
enfermedad(es), asociadas con, 958, 2168
de Wilson, 2982
epidemiología de, 2168
estudios del paciente, 2169
exploración física en, 2171
factores de riesgo para, 2168-2169
hiperparatiroidismo, 2927
patogenia de, 2168
prevención de, 2171
seguimiento para, 2173
tratamiento de, 2170-2171, 2172, 3001
Nefrona(s)
desarrollo embrionario de, 2089-2090, 2089*f*
funciones de, 2094
asa de Henle, 2092*f*, 2095-2096
conducto colector, 2093*f*, 2096-2097
transporte, celular, 2091
de soluto epitelial, 2091
por membrana, 2093-2094
túbulo, contorneado distal, 2092*f*, 2096
proximal, 2091*f*, 2095
trastornos hereditarios que involucran, 2094*c*
Nefronoptisis, 2151*c*, 2152*f*, 2155-2156
Nefropatía
ácido, aristolóquico, 2103, 2105*c*, 2119
úrico, 2163. *Véase* Ácido úrico, nefropatía por
aguda por fosfato, 2157
analgésico, 2162, 2162*f*
asociado al, litio, 2167
VIH, 1438, 2149
aterosclerótica, 2136*c*, 2148
cilindros de cadena ligera, 2160. *Véase* Enfermedad/nefropatía por deposición de cadena ligera
diabética, 2107. *Véase* Nombres especifico
drepanocitosis, 2136*c*, 2148, 2161, 2167
hipercalcemia, 2163
hipopotasémica, 2164
IgA. *Véase* IgA, nefropatía por
inducida por, medio de contraste, 1710, 2103, 2105*c*, 2119, 3031, 3033
radiación, 2166
inhibidor de la calcineurina, 2129, 2163
intersticial cariomegálica, 2162
membranosa, 2166. *Véase* Glomerulonefritis membranosa
metales pesados, 2163
reflujo, 2119, 2143*c*, 2157*c*
por uratos, 2159, 3000
Nefropatía, aguda por uratos, 2159, 3000
palúdica cuartana, 1581

Biblioteca Médica Virtual

epidémica, 1507
mesoamericana, 2156
por reflujo, 2160-2161, 2161*f*
Nefrosis por uratos, 3000
Nefrótico, síndrome, 2142
características clínicas de, 289*c*, 2135-2136, 2135*c*, 2142
ascitis, 283
edema, 239, 239*c*
hipoalbuminemia, 297
hiponatremia, 299
trastornos acidobásicos, 316
nefropatía diabética. *Véase* Nefropatía diabética
diagnóstico de, 289*c*
enfermedad(es), cambio mínimo, 2142. *Véase* Enfermedad de cambio mínima
depósito glomerular, 2145-2146
Fabry. *Véase* Enfermedad de Fabry
glomeruloesclerosis segmentaria focal, 2141. *Véase* Glomeruloesclerosis segmentaria focal
glomerulonefritis membranosa, 2144. *Véase* Glomerulonefritis membranosa
glomerulopatía fibrilar e inmunotactoide, 2135*c*, 2146
amiloidosis renal, 2135*c*, 2136*c*, 2145-2146
enfermedad de depósito de cadena ligera. *Véase* Enfermedad de depósito de cadena ligera
trastornos de lipoproteínas en, 2892
tratamiento de, 2142
Nefroureterectomía, 622
Negligencia médica, demanda por, 16
Negri, cuerpos de, 1486, 1487*f*
Neisseria spp. (meningococos). *Véase también* Infecciones meningocócicas
adherencia de, 868
invasión de, tejidos por, 873
tropismos, 873
serogrupos de, 1114-1115, 1114*c*
Neisseria, gonorrhoeae. *Véase también* Infecciones gonocócicas
diagnóstico de laboratorio de, 1126-1127
lipooligosacárido de, 1123-1124
microbiología de, 1123
proteínas de membrana externa de, 1123
resistencia a antibióticos en, 1057, 1059*f*, 1062, 1062*c*, 1124-1125
respuesta del anfitrión, 1124
meningitidis. *Véase también* Infecciones meningocócicas
colonización por, 1117
estructura de, 1114-1115, 1115*f*
factores de virulencia de, 876
resistencia a los antibióticos en, 1002, 1059
respuesta del anfitrión, 1117
tropismo tisular de, 873
transporte asintomático de, 1117
vacuna de. *Véase* Meningocócica, vacuna
vesícula de membrana externa, 1121-1122, 1122*f*
NELF, gen, mutaciones del, 2664, 2777*c*
Nelfinavir, 1456*f*, 1560*c*
Nelson, síndrome de, 345*c*, 346, 2682
Nemaline, varilla, miopatía de la, 3240*c*, 3247*f*
Nematodos, infecciones por, 1620-1621
filariosis
Brugia spp., 1629-1630, 1630*c*. *Véase también* Filariosis linfática
Dracunculus medinensis/dracunculiasis (infección del gusano de Guinea), 1635. *Véase Dracunculus medinensis/dracunculiasis* (infección del gusano de Guinea)
eosinofilia pulmonar tropical, 403, 1632
Loa loa, 1629. *Véase Loa loa* (gusano ocular africano)/loiasis
Mansonella spp., 1630*c*, 1634-1635
Onchocerca volvulus, 1629. *Véase Onchocerca volvulus*/oncocercasis
Wuchereria bancrofti, 863*c*, 1629-630, 1630*f*, 1630*c*. *Véase también* Filariasis linfática
zoonótico, 1637
intestinales, 1552, 1625
anisakis, 1628-1629
anquilostoma, 1628. *Véase* Infecciones por anquilostoma
Capillaria philippinensis/capillariasis, 863*c*, 1629
Enterobius vermicularis/enterobiasis (lombriz intestinal), 1626*c*, 1628
lombriz intestinal. *Véase Ascaris lumbricoides*/ascariasis
Strongyloides stercoralis, 861. *Véase Strongyloides stercoralis*
Trichostrongylus, 1628
Trichuris/trichuris, 863*c*, 1552, 1626*c*, 1628
sistema de orgánico y signos/síntomas, 1554-1555*c*
tejido, 1552-1553, 1621. *Véase también* Larva migrans
Ancylostoma braziliense, 1623, 1627
Ancylostoma caninum, 1627
Angiostrongylus, 1629. *Véase Angiostrongylus* spp. infecciones
Baylisascaris procyonis, 863-864*c*, 994, 1009*c*, 1623
Toxocara canis/T. cati, 863*c*, 1623
Gnathostoma, 863*c*. *Véase Gnathostoma spinigerum*/gnathostomiasis
Trichinella, 1625. *Véase Trichinella/trichinellosis*
NEMO. 871*c* (NF-κB, modulador esencial)
deficiencia de, 400*c*, 401, 2491, 2496, 2498
infecciones por micobacterias no tuberculosas, 1267, 1267*f*
vía de señalización celular, 871*f*
Neoadyuvante, tratamiento, 482
Neomicina
absorción de vitamina A y, 2315
acciones de, 1053
efectos adversos de, 265, 367, 704*c*, 1053, 2414
encefalopatía hepática, 2414
otitis externa, 212
profilaxis, 1056*c*
síndrome de colon irritable, 2281
Neonatal, enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase (NOMID), 2611*c*, 2613
Neonatos
convulsiones en, 3054, 3055*c*
deficiencia de vitamina K en, 2317
diabetes en, 2858
hipotiroidismo por consumo en, 666
ictericia en, 716, 2343
infecciones en
C. perfringens, 1110
C. trachomatis, 1320, 1321*c*, 1322
CMV, 1362-1363, 1362*c*, 3445
enterovirus (enfermedad generalizada del recién nacido), 1469*c*, 1470
estreptococos del grupo B, 1087-1088
gonococo, 1126, 1128*c*
hepatitis B, 2354, 2356
herpesvirus, 3445
HSV, 1341, 1356
L. monocytogenes, 1101
rubeola. *Véase* Rubeola, congénita
sífilis. *Véase* Sífilis congénita
T. cruzi, 1601, 1603, 1603*c*
T. gondii, 1609, 1610, 1612-1613, 1614
tétanos, 1102
varicela, 1355
VIH, 1404
Neorickettsia, 1303, 1309
Neostigmina, 2298, 3310*c*, 3318, 3318*c*
Neovejiga, 622
Nepuyo, virus, 1493*c*
Neratinib, 562, 565*c*
Nervio(s), absceso de los, en lepra, 1263
biopsia de, 3207
ciático, 3224, 3224*f*
espinal accesorio, 3028
glosofaríngeo, 196, 196*f*, 3028
hipogloso, 3028, 3171
trigémino
anatomía del, 3166-3167, 3167*f*
exploración del, 3028
trastornos de, 198, 3167-3169, 3168*c*
troclear, 191, 3027, 3186
vago, 196, 196*f*, 3028, 3171
estimulación del, 3101*c*, 3102, 3102*c*, 3271
vestibulococlear, 3028
Nervio facial
anatomía, 196*f*, 3169, 3169*f*
examinación, 3028
lesiones, 203, 3186
otitis externa, 212
sensación del gusto, 196
Nerviosos, agentes, 3310*c*
Nesidioblastosis, 610, 2887
Nesiritida, 1772, 1773*c*, 2058
NET (trampas extracelulares de neutrófilos), 870
NET de íleon, 605
Netazepida, 606
Netilmicina, 926, 929*c*
NETTER-1, estudio, 615
Neumática, dispositivo de compresión, para profilaxis de TEV, 3451
Neumatosis intestinal, 2292, 2555
Neumocócica, A, antígeno de superficie, 1064*f*
proteína de superficie, 1064*f*
C, proteína de superficie, 1063, 1064*f*
Neumocócicas, infecciones, 1062
acercarse al paciente, 1067
consideraciones globales en, 1066, 1071
después de la esplenectomía, 416
endocarditis, 922*c*, 929. *Véase también* Endocarditis infecciosa
epidemiología de, 1063-1066, 1064*f*, 1065*f*
epiglotitis, 217
EPOC, 1998
etiología de, 1063. *Véase también Streptococcus pneumoniae*
factores de riesgo para, 1065-1066, 1066*c*
infección por VIH, 1430
mastoiditis, 214
mecanismos de defensa del huésped, 1067
meningitis. *Véase* Meningitis
neumonía asociada al ventilador, 908
neumonía. *Véase* Neumonía bacteriana
otitis media. *Véase* Otitis media
pacientes con cáncer, 502, 502*c*, 504*c*
patogenia de, 1066
prevención de, 1070-1071. *Véase también* Vacuna contra el neumococo
sinusitis, 209, 1069
tratamiento de, 1050-1051*c*, 1069-1070
vacunas aplicadas de manera sistemática en, EUA, 884*c*, 1065*f*, 1070, 1071*f*
variaciones estacionales en, 1065-1066
Neumococo, A, adhesivo de superficie, 1063
H, inhibidor del (hic), 1063

Biblioteca Médica Virtual

vacuna
consideraciones globales en, 1063
genómica y, 3503
normas para la práctica de vacunaciones, 885
adultos, 25*c*, 886*f*, 915
contraindicación a, 889*c*
después de esplenectomía, 416, 696
enfermedad hepática, 2338
infección por VIH, 897, 1432*c*
pacientes con cáncer, 503*c*, 510
receptores de trasplante, 1040-1041, 1041*c*
viajeros, 887
polisacárido-conjugado de proteínas, 1065*f*, 1070, 1071*f*
polisacárido capsular, 1070
Neumolisina, 1063, 1064*f*
Neumomediastino, 2010
Neumonectomía para el cáncer de pulmón, 545, 547
Neumonía, 881
adquirido en el hospital, 865*c*, 917, 1138, 1141-1142
agudo intersticial (síndrome de Hamman-Rich), 2004
asociado al ventilador. *Véase* Neumonía asociada al ventilador (VAP)
bacteriano. *Véase también* Neumonía, adquirida en comunidad
A. baumannii, 1160
actinomicótico, 1221
C. pneumoniae, 1324
C. psittaci, 1323
características clínicas de, 1067, 1086
complicaciones de, 1068, 1086
derrame paraneumónico en 2007
después de la influenza, 1075, 1386
diagnóstico de, 1068, 1068*f*
diagnóstico diferencial de, 1068
E. coli, 1150-1151
H. influenzae, 1130
incidencia antes y después de la vacunación, EUA, 884*c*, 1065*f*, 1070, 1071*f*
infección por VIH, 1430. *Véase también* Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
K. pneumoniae, 1155
*Legionell*a. *Véase Legionella* spp. infecciones
M. catarrhalis, 1133
M. pneumoniae, 1314
Nocardia, 1216-1217, 1217*f*
P. aeruginosa, 1169-1170, 1169*c*
R. equi, 1099
Salmonella no tifoidea, 1179
T. whipplei, 1225
típicos, 910
tratamiento de, 1069-1070, 1083*c*
cianosis en, 236
*Coccidioide*s, 1522
cuidados de salud asociados. *Véase también* Ventiladores mecánicos, neumonía por microorganismos de (VAP)
causas, 915
condiciones asociadas con, 908-909, 909*c*
diagnóstico de, 016
epidemiología, 915, 915*c*
factores de riesgo para, 1026
manifestaciones clínicas, 916
profilaxis, 917*c*, 918
pronóstico, 918
tratamiento de, 917
definición de, 908
dolor, abdominal en, 83, 84*c*
de pecho en, 74*c*, 76
en pacientes con cáncer, 506-507, 507*c*, 521
eosinofílico *Véase* Infiltrados pulmonares con eosinofilia
extrahospitalaria
biomarcadores, 911, 912*c*
causas microbianas de, 910*c*
complicaciones de, 914
diagnóstico de, 911, 1140*f*
epidemiología de, 910, 910*c*
etiología de, 909-910, 911, 1138
factores epidemiológicos para, 910, 910*c*
manifestaciones clínicas, 910
PPI y, 2230
profilaxis de, 914-915
pronóstico de, 914
tratamiento de
antibioticoterapia inicial, 913
antibióticos empíricos, 865*c*, 913-914, 913*c*
consideraciones generales, 913-914
disparidades raciales/étnicas en, 38, 38*f*
ineficacia terapéutica, 914
resistencia a antibióticos en, 912-913
sitio de atención, 911
vigilancia, 914
fiebre Q, 1311
fisiopatología de, 909, 1947
incidencia de, 910
infantil (*C. trachomatis*), 1321*c*, 1322
intersticial. *Véase* Neumonía intersticial
extrahospitalaria ambulatoria, 865*c*
histopatología de, 909
mezcla viral y bacteriana, 1386
muertes, 48*c*, 910
necrotizante, 233
organización criptogénica, 2002*f*, 2003*f*, 2004
Pneumocystis. *Véase* Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
receptor intrasplante, 1035, 1037
viral
CMV, 1363
enterovirus, 1471
influenza, 1386
varicela, 1355
Neumonía, hospitalaria, 865*c*, 918, 1138, 1141-1142, 1150-1151
intersticial, aguda (síndrome de Hamman-Rich), 2004
inespecífica (NSIP), 1999*c*, 2002, 2002*f*, 2003*f*
índice de gravedad de (PSI), 912
Neumonía, redonda, 1068
relacionada con ventilador (VAP)
A. baumannii, 1160
causas de, 915, 915*c*
complicaciones de, 918
diagnóstico de, 916-917, 1026
epidemiología de, 915-916, 915*c*, 1026, 2038
factores de riesgo para, 1026
ineficacia terapéutica, 917-918
manifestaciones clínicas de, 916
MRSA, 917
P. aeruginosa, 917, 1169
prevención de, 34, 36, 918, 1025*c*, 1026
pronóstico de, 918
S. maltophilia, 1173
tratamiento de, 917-918, 917*c*
vigilancia, 918
Neumónica, tularemia, 1197*c*, 1198
Neumonitis
aspiración, anaerobia, 1231
célula gigante, 1476, 1477
en pacientes con cáncer, 507, 507*c*, 521, 676
hipersensibilidad. *Véase* Neumonitis por hipersensibilidad.
HSV, 1350
inducida por la radiación, 521
necrotizante, anaerobia, 1231
receptor intrasplante, 1038
tipo estival, 1970*c*
VZV, 1354
Neumonitis por hipersensibilidad, 1970
consideraciones globales, 1972
definición, 1970
diagnóstico, 1971-1972, 1971*f*, 1972*f*
diagnóstico diferencial, 1972
etiología, 1970, 1970*c*, 1980
fisiopatología, 1970
manifestaciones clínicas, 1970-1971
regla anticipatoria clínica, 1972
tratamiento, 1972
Neumoperitoneo, 953*f*
Neumotórax, 2008
dolor de pecho en, 74*c*, 76
espontánea, 76, 2009
paciente ventilado mecánicamente, 2038
presión, 76
tensión, 2009, 2040
secundaria, 2009
traumático, 2009
Neural(es), células madre, 3489
defectos del tubo, 702, 3442
efectos en el tubo, en recién nacidos, 25*c*
Neuralgia(s)
glosofaríngeo, 222, 3170-3171
migrañosa, 220
posherpética, 221*c*, 1341, 1356, 1357, 3215
trigeminal. *Véase* Neuralgia trigeminal
Neuralgia migrañosa, 220
Neuraminidasa, 1063, 1064*f*, 1329
Neurastenia, 3235
Neurexina 3α, encefalitis con anticuerpos contra, 672
Neurítica, placa, en AD, 3109, 3110*f*
Neuritis
alérgica experimental, 3226
braquial aguda, 101
óptica, 178, 185. *Véase* Óptica, neuritis
vestibular, 130. *Véase también* Vértigo
Neuroacantocitosis, 3137
Neuroblastoma, 441*c*, 453*c*, 454
Neurociencia de sistemas, 3260-3261
Neurocisticercosis
absceso cerebral en, 1013
diagnóstico de, 1015, 1643, 1643*c*
etiología de, 1015
presentación clínica de, 1015, 1642, 1643*c*
tratamiento de, 1015-1016, 1644
Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (NBIA), 3141
Neuroendocrinos, tumores (NET)
apendicular, 596*c*, 601, 606
bien diferenciado, 596
bronquial, 598*c*, 602-603
características generales de, 596
clasificación de, 596, 596*c*, 598, 600*c*
en MEN 1, 2747, 2747*c*
factores de pronóstico en, 600*c*
G3, 606
tubo digestivo, 596, 598. *Véase* Gastrointestinales, tumores neuroendocrinos (GI-NET)
ovarios, 607
pancreático, 596. *Véase* Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)
patología de, 596
sin síndrome carcinoide, 603
síndromes genéticos asociados con, 601, 601*c*
testículo, 603
timo, 603
Neuroepitelioma periférico, 656

Biblioteca Médica Virtual

Neurofibrilares (NFT), 3108, 3109, 3110*f*, 3114, 3153
Neurofibroma, 131, 187, 189, 346
Neurofibromatosis, tipo 1 (NF1), 1899*c*, 1934
  consideraciones genéticas en, 653, 2755
    localización cromosómica, 456*c*, 601*c*, 2747*c*
    mutaciones del gen NF1, 456*c*, 645*c*, 1899*c*, 2755
  feocromocitoma en, 2745
  manifestaciones, clínicas de, 645*c*, 648, 2745, 2754
    cutáneas de, 346, 349, 649, 2745
  NET en, 601, 601*c*
  sarcomas de tejidos blandos en, 654-655
  tipo 2 (NF2), 645*c*, 649, 2754
    características clínicas de, 203, 645*c*, 649
    consideraciones genéticas en, 456*c*, 645*c*, 649
    tumores del SNC en, 645*c*, 649
Neurofibromina, 654, 2755
Neurógena, disfagia, secundaria a accidentes cerebrovasculares, 251
  ptosis, 190
Neurografía por resonancia magnética, 3037
Neurohipófisis *Véase* Pituitaria posterior
Neuroimagen, 3030. *Véase también* Trastornos específicos
  angiografía por resonancia magnética, 3036-3037
  CT, 3030, 3031*f*, 3031*c*. *Véase también* Tomografía computarizada en enfermedades neurológicas
  conectividad, 3524-3525
  estudios de, 3030, 3159
    de asa cerrada, 3525
  intervenciones de la columna vertebral, 3038
  mielografía, 3037-3038
  MRI, 3033. *Véase también* Magnética, resonancia, en enfermedades neurológicas
    agentes de contraste, 3034
    angiografía por resonancia magnética, 3037
    complicaciones de, 3035-3036
    contraindicaciones, 3036*c*
    echo-planar, 3037
    etiquetado de giro arterial, 3037
    funcional, 67*f*, 3525-3526, 3525*f*
    guías para, 3031*c*
    FLAIR. *Véase* Fluido, recuperación de inversión atenuada por (FLAIR)
    perfusión, 3030
    ponderadas por difusión, 3032*f*, 3034*f*, 3037
    técnica, 3033-3034, 3034*c*
    tensor de difusión, 3036*f*, 3037
  neurorradiología intervencionista, 3039
  tomografía por emisión de positrones, 3037. *Véase también* Positrones, tomografía por emisión de (PET), en enfermedad neurológica
Neurocinina (NK_1), 253
  antagonistas del receptor, 255*c*, 501
Neuroléptico(s). *Véase también* Antipsicóticos
  efectos adversos de, 58, 2818, 3139
  delirio, 57, 57*c*
  síndrome, de Tourette, 3268
    maligno (SNM), 3139, 3165
Neurológica, enfermedad. *Véase también* Enfermedades específicas
  acercamiento al paciente. *Véase* Consulta neurológica/examen
  anemia megaloblástica, 701-702
  biopatología de
    astrocitos, 3041
    células madre, 3045-3046
    enfermedades neurodegenerativas, 3044-3045
    linfáticos, 3041-3042
    macrófagos, 3040-3041
    microbios, 3042
    microglia, 3040
    mielina, 3039-3040
    oligodendrocitos, 3039-3040
    priones, 3042. *Véase* Prion(es)
    proteínas patológicas, 3042-3044
  como consecuencia tardía de cáncer/terapia de cáncer, 676
  depresión en, 3268
  desnutrición, 2321*c*
  disfunción testicular en, 2778
  embarazo, 3444
  enfermedad de Wilson, 2982
  estudios, de electrodiagnóstico de. *Véase* Técnicas específicas y estudios de electrodiagnóstico
    de imagen. *Véase* Neuroimágenes
  fatiga en, 133
  hipotermia, 3340*c*
  hipoventilación en, 2011, 2011*f*
  infección por VIH. *Véase* Infección por VIH, enfermedad neurológica en
  insomnio en, 173
  localización de, 3025, 3029-3030, 3030*c*
  pacientes críticamente enfermos. *Véase* Paciente críticamente enfermo, trastornos neurológicos en
  paraneoplásico. *Véase* Paraneoplásicos, síndromes, neurológicos
  pérdida de peso involuntaria en, 271*c*
  prevalencia de, 3025
  rehabilitación para. *Véase* Tecnologías neuroterapéuticas
  sarcoidosis, 2603-2604
  sífilis *Véase* Neurosífilis
  síndrome de Behçet, 2590
  SLE, 2519-2520, 2520*c*
  terapia con células madre en, 3049-3050, 3490
Neurológico cutáneo y articular infantil crónico, síndrome (CINCA), 2458*c*
Neurológico, examen/consulta, 3025
  coma, 2071, 2071*f*
  delirio, 149
  disfunción olfativa/del gusto, 198
  dolor de, cabeza, 86
    cuello, 100*c*
    espalda, 92-93
  estudios de imagen. *Véase* Neuroimágenes
  exploración, coordinación, 3029
    estado psíquico, 3027
    función sensitiva, 3029
    marcha, 3029
    motora, 3028
    pares craneales, 3027-3028
    reflejos, 3028-3029
  historia neurológica en, 3025-3026
  método neurológico en, 3025
  resumen de, 3026-3027
  signos útiles para la ubicación en el sistema nervioso, 3029-3030, 3030*c*
  vértigo y vómitos, 130
Neurológicos-miopáticos, síndromes, en cáncer de pulmón, 542
Neuroma acústico. *Véase* Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
Neuromas, 350, 2752. *Véase también* Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
Neuromielitis óptica (NMO), 3178, 3202
  anticuerpos anti-MOG en, 3178, 3204
  consideraciones globales en, 3203-3204
  curso de, 3204
  diagnóstico de, 3178, 3202*c*, 3203*f*
  inmunología de, 3178, 3202-3203
  mimetismo molecular en, 3042
  tratamiento de, 3178, 3204
Neuromiotonía, 673-674, 3242
Neuromodulación, 3101*c*, 3102, 3103, 3103*c*
Neuromuscular(es), agentes bloqueadores. *Véase* Relajantes musculares
  unión, 3232, 3233*f*
Neuromuscular(es), trastornos de las uniones, 3232
  botulismo. *Véase* Botulismo
  características clínicas de, 3030*c*
  debilidad en, 137, 138
  disfunción autonómica en, 3163-3164
  fisiopatología, 3232
  miastenia grave, 3232. *Véase* Miastenia grave
  oftalmoplejía externa progresiva. *Véase* Oftalmoplejía externa progresiva
  paciente crítico, 2083
  síndrome miasténico, congénito, 3235, 3236*c*
    de Lambert-Eaton. *Véase* Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS)
Neurona, enolasa específica de (NSE)
  carcinoma primaria de origen desconocido, 659*f*
  GI-NET, 604
  indicador de daño cerebral, 2080
  marcadores tumorales, 441*c*, 563
  pNET no funcionales, 606, 609
Neurona motora, inferior, debilidad de, 136
  superior, debilidad de, 135, 135*c*, 136
    enfermedad de, 673, 3144-3145*c*, 3147-3148, 3206
    vías de, 136*f*
  posganglionar simpatética, 65*f*
  trastornos de la, 3141. *Véase también* Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
    diagnóstico diferencial de, 3143, 3145
    esporádica, 3143*c*
    etiología de, 3142*c*
    genética, 3144-3145*c*
    inferior, 3143*c*, 3144*c*, 3147
    superior, 3143*c*, 3144-3145*c*, 3147-3148
α, neuronas motoras, 136*f*
Neuronal, receptor nicotínico de acetilcolina, 2474*c*
Neuropatía, ataxia, síndrome de la retinitis pigmentosa (NARP), 3482, 3482*c*
  ciática, 3222
  cubital, 1263, 3222
  cutánea femoral lateral (meralgia parestésica), 3222
  del plexo braquial mediada por mecanismos inmunitarios (IBPN), 3223
  mediana, 3216
  motora, 3205, 3214
  paraneoplásica del sistema autónomo, 674
  periférica, 3207, 3207*c*
  radial, 3222
  sensorial. *Véase* Neuropatía periférica
  supraescapular, 101
Neuropatía, cuadripléjica aguda, 3253
  faríngea cervical aguda, 3227*c*
Neuropatía. *Véanse también* Neuropatía periférica; Polineuropatía
  atrapamiento, 3444
  ciática, 3222
  cutánea femoral lateral, 3222
  déficits sensoriales en, 142
  diabética. *Véase* Neuropatía diabética
  dolor en, 52, 68, 72-73
  femoral, 3222

Biblioteca Médica Virtual

infección por VIH. *Véase* VIH, infección, enfermedad neurológica por
gammapatía monoclonal, 3231
importancia incierta, 3231
mieloma múltiple, 3231
inmune, 3227*c*
síndrome de, Guillain-Barré, 3227*c*. *Véase* Guillain-Barré, síndrome de (GBS)
Miller Fisher, 1107, 3225, 3226*f*, 3227*c*, 3229*c*
mediano, 3222
motora multifocal, 3231
óptica. *Véase* Nombres específicos
paraneoplásica anti-Hu, 3232
polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 3230
peronea, 3222-3223
plexo braquial, 3223
radial, 3222
sacral, 269
trastornos de la marcha en, 145
trigémino, 3168-3169
vasculítica, 3231-3232
Neuropática, debilidad (neurona motora inferior), 135, 135*c*, 138
Neuropatología de, 3116-3117, 3116*f*, 3117*f*, 3122-3123
Neuropéptido Y, 2770
Neuroprotectores, agentes, 3044, 3125
Neurorradiología intervencionista, 3039
Neurosarcoidosis, 3214, 3227, 3230. *Véase también* Sarcoidosis
Neurosífilis
características clínicas de, 145, 1006-1007, 1008*c*, 1282-1283, 3113
contra la meningitis viral, 1004
diagnóstico de, 1282-1283, 1284
infección por VIH, 1439
sífilis congénita, 1283
tratamiento de, 1285, 1285*c*, 1286
Neurotensina, 597*c*, 598
Neuroterapéutica, tecnología, 3522
estimulación cerebral no invasiva, 3526. *Véase* Estimulación magnética transcraneal (TMS)
interfaces neuronales implantables, 3526-3527, 3527*f*
neuroimagen en, 3524-3526, 3525*f*
realidad, aumentada, 3523, 3524*f*
virtual, 3523
robótica, 3522-3523, 3523*f*
videojuegos aplicados en neurociencias, 3523-3524
Neurotransmisor(es), 1654
Neutral protamina de Hagedorn (NPH), insulina, 2863, 2863*c*
Neutrofilia, 787, 788*c*, 946
Neutrófilos, 394
anormalidades de
enfermedades granulomatosas crónicas, 400*c*. *Véase* Enfermedades granulomatosas crónicas (CGD)
neutropenia, 398. *Véase* Neutropenia
transtornos, activación de fagocitos, 400*c*, 401
adhesión leucocítica, 399, 399*c*
gránulos, 399-401, 400*c*
hereditarios, 400*c*
apoptosis de, 397
asma, 1961
desplazamiento hacia la izquierda, 394
frotis de sangre periférica, 387
hipersegmentado, 381*f*
inmunidad, adaptativa, 2463
innata, 2457*c*, 2464, 2468
liberación de médula ósea, 395-397
maduración de, 394-395, 395*f*
marginado, 395-396, 397*f*
morfología de, 395, 396*f*
reservas circulantes de, 395-397, 397*f*
recorrido a través de los capilares pulmonares, 395-396, 397*f*
senescente, 397
Neutrófilos, en banda, 395, 395*f*
factor quimiotáctico de (NCF), 2465*c*
gránulos de, 395*f*, 399-400, 400*f*
lipocalina relacionada con la gelatinasa de (NGAL), 2108
proteína 2 activadora de (NAP-2), 2462*c*
recuento de, 397
trampas extracelulares de (NET), 870
Neutropenia, 787, 846, 957
aguda, 397-398
autoinmunitaria, 398
cíclica, 104, 220, 398
congénita grave, 398, 787
crónica, 398
destinatario de HSCT. *Véase* Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), complicaciones de
diagnóstico de, 404
enterocolitis, 521-522, 521*f*, 1232
etiología de, 398*c*
febril, 499, 500*c*, 500, 508, 509, 1171
hepatitis viral, 2359
hereditaria, 398
inducido por fármacos, 398, 398*c*
infección por VIH, 1442
pacientes con cáncer, 499, 500*c*. *Véase también* Cáncer, infecciones en
septicemia grave o choque séptico, 2051*c*
SLE, 2522
súbita, 398
tratamiento de, 404
Neutropenia, congénita grave (SCN), 398, 2489, 2490*f*
refractaria, 730*c*
Nevirapina
efectos adversos de
cutáneo, 347, 348, 366, 1454*c*
fiebre, 118
hepatotoxicidad, 1438, 2374
infección por VIH, 1454*c*
SJS y TEN, 347, 370. *Véanse también* Stevens-Johnson. síndrome de; Necrólisis epidérmica tóxica
estructura de, 1456*f*
infección por VIH, 1454*c*
interacciones medicamentosas de, 425*c*
resistencia, 1459*f*
Nevo
atípico, melanoma y, 523
bucal, 223*c*
despigmentado, 345
displásico, 523, 523*f*
melanocítico, 345*c*, 346
nevomelanocítico, 325*f*
Nevo, azul, 353
displásico, 523, 523*f*
esponjoso blanco, 223*c*
New York Heart Association(NYHA), 1649-1650, 1650*c*, 1757, 1764*c*, 1769
New York Heart Association, clasificación funcional de la, 1649, 1650*c*, 1757, 1764, 1764*c*, 1769
NF1. *Véase* Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
gen, mutaciones del
acciones de, 649, 2755
feocromocitoma/paraganglioma, 2745, 2745*f*, 2746*c*
leucemia mielomonocítica juvenil, 789
melanoma, 525-526
neurofibromatosis 1, 2745
pNETS, 601, 601*c*
sarcomas de tejidos blandos, 654-655
tumores, asociados con, 456*c*
SNC de, 645*c*, 648
NF2. *Véase* Neurofibromatosistipo 2 (NF2)
gen, mutaciones del, 456*c*, 645*c*, 649
NF-κB, 764. *Véase* Factor nuclear-κB (NF-κB)
factor nuclear, 871*c*. *Véase* NEMO (modulador esencial NF-κB)
NF-κB, factor de transcripción
activador del receptor de. *Véase* RANK (activador del receptor de NFκB)
análisis de biología de sistemas de, 3517
asma, 1962
aumento de los niveles de, 471
defectos celulares de, 400*c*
inhibición de, 467, 470*f*
modulador esencial. *Véase* NEMO (modulador esencial NF-κB)
translocación de nucleación, 871*f*, 872
NFT, 3108, 3109, 3110*f*, 3114, 3153
NGAL (lipocalina relacionada con la gelatinasa neutrofílica), 2053
Ngari, virus de, 1492*c*
NHLRC1, gen, mutaciones del, 3138
NHP2, gen, mutaciones del, 3468*c*
Niacina (vitamina B_3), 2311
deficiencia de, 2311. *Véase* Pelagra
efectos adversos de, 3253*c*
estructura de, 2311*f*
funciones de, 2310-2311, 2311*f*
ingesta diaria recomendada de, 2305*c*
metabolismo de, 2312
síndrome metabólico, 2908
toxicidad de, 2313
Nichos de células madre, 680
Niclosamida, 1560*c*, 1565
Nicoladoni-Branham, signo, 1927
Nicorandil, 1862
Nicotina, 1859, 1924, 3257, 3287, 3310*c*. *Véase también* Fumar
Nicotinamida y adenina, fosfatasa de dinucleótido de (NADPH), 395
Nicotínicos, agonistas, 3310*c*
NIDDM (diabetes mellitus no insulino dependiente). *Véase* Diabetes mellitus, tipo 2
Niemann-Pick, enfermedad de, 3005*c*, 3008
Nifedipino
dosificación en enfermedad hepática, 424
edema pulmonar, 3329
efectos adversos de, 240, 1860*c*, 2370*c*
enfermedad, cardiaca isquémica, 1860*c*, 1861
en grandes altitudes, 3334*c*, 3336
fenómeno de Raynaud, 1929
hipertensión, 1902*c*, 1903, 3441
embarazo, 3441
interacciones medicamentosas de, 1561*c*
sobredosis/de ergot alcaloides/ envenenamiento, 3308*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3309*c*
ungüento de, para fisura anal, 2291
urgencias hipertensivas, 1905, 1905*c*
Nifurtimox
acciones de, 1566
efectos adversos de, 1560*c*, 1566, 1604*c*, 1786
enfermedad de Chagas, 1446, 1560*c*, 1603-1604, 1604*c*, 1608, 1608*c*, 1786
farmacología de, 1566
Nijmegen, rotura de, síndrome de, 2494
Nikolsky, signos de, 11, 110*c*, 355

Biblioteca Médica Virtual

Nilotinib
acciones y objetivos de, 464, 465*c*, 492, 494*c*
CML, 752-754, 753*c*
efectos adversos de, 494*c*, 753*c*, 754
variantes genéticas en respuesta a, 432*c*
Nilutamida, 630
Nimesulida, 2798
Nimodipina, 2086, 3103
Ninguna lesión. *Véase* Enfermedad de cambio mínima
Nintedanib, 2002, 2004, 2558
Niños. *Véase también* Recién nacidos
convulsiones, 3054-3055, 3055*c*
deficiencia de cobalamina, 703
deficiencia de GH, 2667
dermatitis atópica, 330
diarrea infecciosa, 962
ECG, A7
enfermedad
grave, valoración de la comunidad, 1067
de Graves, 2706
fiebre reumática, 2541
hipotiroidismo, 2701
infecciones por *C. trachomatis*, 1322
infección por VIH, 1404, 1407*f*
necesidades de agua, 2303
microbioma, 3382
paludismo, 1580, 1580*c*
tabaquismo, 444
tasas de mortalidad, 3392, 3407*f*, 3410*f*
trasplante de hígado, 2414*c*, 2415
tratamiento de la fiebre, 105
uso de fármacos, 425
Nipah, virus, 992, 1382
Nippostrongylus brasiliensis, infección por, 2463
Níquel, exposición al, 445*c*, 533, 3299
NIS (transportador paralelo de yoduro de sodio), 2473*c*, 2693, 2699*c*
NIS, gen, mutaciones del, 2693
Nisoldipino, 1860*c*
Nissen, fundoplicatura de, 2217
Nistagmo, 192
congénito, 192
con desplazamiento, hacia arriba, 193
hacia abajo, 193
etiología de, 192
provocado por la mirada, 193
rítmico, 192
rotatorio, en sobredosis de estimulante, 3301
sensitivo congénito, 192
vestibular, 193
Nistatina, 216, 336*c*, 337, 1518, 1531*c*
Nitazoxanida
acciones de, 1566
efectos adversos de, 1561*c*
embarazo y la lactancia, 1561*c*
erradicación de *H. pylori*, 2232*c*
farmacología de, 1566
infección(es) por, *C. difficile*, 967*c*, 967-968
Cryptosporidium, 1436, 1617*c*
Giardia, 1617
H. nana, 1646
Nitisinone, 3020
Nitrato de galio, 314, 653*c*, 2936
Nitratos
acción(es), 1860-1861
prolongada, 1861
angina variante de Prinzmetal, 1872
contraindicaciones, 1862*c*, 1869*c*
dietético, 566, 568, 568*c*
edema pulmonar, 2058
efectos adversos de, 1862*c*, 1877
enfermedad cardiaca isquémica, 1860-1861, 1860*c*, 1862*c*
infarto de miocardio, 1869, 1869*c*, 1877
insuficiencia cardiaca, 1772, 1881
interacción(es), con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, 426, 1862*c*, 1929
medicamentosas de, 1862*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3311*c*
tolerancia, 1861
Nítrico, óxido
asma, 1962, 1964
cirrosis, 283
congestión del clítoris, 2822
deglución, 250
erección, 2816, 2817*f*
hipertensión pulmonar, 1940
integridad de la mucosa gástrica, 2222
sintasa. *Véase* Endotelial óxido nítrico sintasa (eNOS)
terapia de, 2034, 2034*c*
Nitritos, 3311*c*
Nitrofurantoína
acciones de, 1043*c*, 1044*f*, 1045, 1055
cistitis, 974, 974*c*
efectos adversos de, 1048*c*, 1055
común, 974*c*
deficiencia de, folato, 705*c*
G6PD, 716*c*
hepatotoxicidad, 2372
neuropatía, 3218*c*
eosinofilia, 402, 1976
pulmonar, 2001
embarazo y la lactancia, 1047*c*
indicaciones para, 1051*c*, 1055
infecciones del tracto urinario, 1093*c*, 1151
profiláctico, 1056*c*
resistencia, 1043*c*, 1051*c*, 1055, 1058*c*, 1061
Nitrógeno, dióxido de, exposición al, 1981*c*
Nitrógeno líquido, crioterapia con, 337
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)
azotemia prerrenal, 298
hiponatremia, 301
hipovolemia, 298
lesión renal aguda, 2107, 2108
valoración nutricional, 2322*c*
Nitroglicerina
angina variante de Prinzmetal, 1872
edema pulmonar, 2058
efectos adversos de, 1861, 1877
enfermedad cardiaca isquémica, 1860-1861, 1860*c*
hipotermia, 3341
infarto de miocardio, 1877, 1881
insuficiencia cardiaca, 1773*c*, 1881
interacciones medicamentosas de, 426
intoxicación por cocaína, 3289
intravenosa, 1881
metabolismo de, 421
sobredosis de alcaloides/envenenamiento, 3308*c*
urgencias hipertensivas, 1905*c*
Nitroimidazol, 1278, 2232*c*, 2233*c*
Nitroprusiato
crisis adrenérgica, 1906
disección aórtica, 1921
edema pulmonar, 2058
insuficiencia cardiaca, 1773*c*
intoxicación por cocaína, 3289
sobredosis de alcaloides/envenenamiento, 3308*c*
urgencias por hipertensión, 1905, 1905*c*
Nitroprusiato, reacción de la cetona de, 318
Nitroso, óxido
como gas de efecto invernadero, 901*f*, 901*c*, 902*f*
crisis de células falciformes, 694
efectos adversos de, 694
inhalación de, deficiencia de cobalamina en, 705
Nitrosoureas, 486, 520, 676
Nitrotetrazolio, método de tinción con azul de, 403
Nivel del mar, aumento del, 902-903
Nivel intermedio, consultas que implican a profesionales de, 3440
Nivolumab
acción y objetivos de, 466*c*, 497, 497*c*
cáncer, cabeza y cuello, 536
páncreas, 595
pulmón, 552, 552*c*
carcinoma, de células renales, 616
hepatocelular, 833
efectos adversos de, 521, 653, 1789
linfoma de Hodgkin, 782
melanoma, 528-529, 528*f*, 528*c*
Nixon, método de, percusión esplénica, 414
Nizatidina, 2229, 2229*c*
Njovera (sífilis endémica), 1287*c*, 1289, 1289*f*
NKX2-1, 2692, 2699*c*
NKX2-5, 2699*c*
NLM (Biblioteca Nacional de Medicina), 3466*c*
NLRC4, gen, mutaciones del, 2613
NLRP1, gen, 2458*c*
NLRP3, gen, 2458*c*
NLRP3, inflamasoma, 872, 1010*c*
NLST (National Lung Screening Trial), 540-541, 540*c*, 541*c*
NMDA, anticuerpos contra el receptor, 669*c*, 671, 670*f*, 994, 3113
NMO. *Véase* Neuromielitis óptica (NMO)
NMS (síndrome neuroléptico maligno), 3139
NMYC, gen, mutaciones del, 453, 454
No, alélica, heterogeneidad de (*locus*), 3357-3358, 3358*c*, 3371
hay especificaciones mnemotécnicas, en enfermedad de Graves, 2704
oligúrica, 292
seminoma, 632, 633, 634-635*f*, 635*c*. *Véase también* Cáncer testicular
sostenida, taquicardia ventricular (NSVT). *Véase* Taquicardia ventricular (TV) no sostenida
No esteroideos, antiinflamatorios (NSAID)
acciones de, 2222
artritis, reactiva, 2570
reumatoide, 2536
diabetes insípida nefrogénica, 304
dismenorrea, 2798
dolor, 68-69, 69*c*
cabeza en racimos, 3104
espalda, 98
efectos adversos de
adultos mayores, 3427
cardiopatía isquémica, 1862
colitis *vs* IBD, 2268
cutáneo, 346, 363, 371*c*, 373
diarrea, 261
edema, 239, 240*c*
factores inmunológicos en, 363
fotosensibilidad, 364
hipertensión, 1896*c*
infarto de miocardio, 1878
SLE, 2521*c*, 2523
renal, 68, 291, 2099, 2100*f*, 2120, 2158, 2630
sangrado, 407
gastrointestinal, 272, 2630, 2630*c*
sensibilidad cruzada y, 370-371
SJS/TEN, 368. *Véanse también* Síndrome de Stevens-Johnson (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
trastornos de las uñas, 365

Biblioteca Médica Virtual

úlceras gastroduodenales, 257. *Véase también* Enfermedad de úlcera péptica, inducida por NSAID
enfermedad por depósito de, apatito de calcio, 2635
oxalato de calcio, 2635
espondilitis anquilosante, 2569
estenosis, de la columna lumbar, 94
proximal del íleon inducida por, 2188*f*
fiebre, 105
de origen desconocido, 122
reumática, 2543-2544
fototoxicidad, 377
gota, 2632
infecciones respiratorias de vías respiratorias altas, 209
interacciones farmacológicas de, 426, 488*c*, 491, 2521*c*
SLE, 2521*c*, 2523
menorragia en perimenopausia, 2804
migraña, 3100, 3101*c*
osteoartritis, 2630-2631, 2630*c*
prevención, de la demencia, 3111
del cáncer colorrectal, 574
protección gástrica con, 2234-2235, 2234*c*
quemaduras solares, 373
síndromes de poliposis, 573
tiroiditis subaguda, 2709
tópico, 2630-2631, 2630*c*
No invasiva, ventilación (NIV)
contraindicaciones para, 1998, 2037*c*
edema pulmonar, 2057
EPOC, 1998, 2035
hipoventilación, 2012
variables en, 2037*c*
ventajas y desventajas de, 2037*c*
NO-1, 1020
Nocardia spp., 1215-1216, 1216*c*, 1218
infecciones, 1215
actinomicetoma, 1217-1218, 1218*f*, 1219*c*
consideraciones globales en, 1215-1216
diagnóstico de, 1217*f*, 1218-1219, 1218*f*
epidemiología de, 1215-1216
histopatología, 1216
infección por VIH, 1220
manifestaciones clínicas de, 351, 1216-1218, 1217*c*, 1218*f*
meningitis crónica, 1008*c*
paciente con cáncer, 506, 506*c*
patogenia de, 1216
receptor de trasplante, 1037, 2082
resistencia a los antimicrobianos en, 1216*c*
tratamiento de, 1216*c*, 1219, 1219*c*
Nocebo, efecto, 67
Noche, síndrome de comer de, 3512
Nociceptina, receptores de/orfanina, 3284*c*, 3284
Nociceptor(es), 65, 65*f*, 66
silenciosos, 66
Nociceptivo, dolor, 52
Nocturia, 2174
NOD, proteínas, 872, 2456*c*
NOD, receptores tipo (NLR), 871*f*, 872, 2046, 2046*f*, 2454, 2455*c*
NOD2, mutaciones del gen, 2260*c*, 2261, 2455*f*, 2573, 2613
Nodo sinoauricular (SA), 1675, 1675*f*, 1716, 1723, 1723*f*
Nódulo
cutáneo, 105, 325*f*, 325*c*. *Véase también* Lesiones papulonodulares
de Osler, 110
exposición al ruido, 202
Nódulo, de la hermana Mary Joseph, 279, 569, 593
edematosos dolorosos, 112*c*
SA (sinoauricular), 1675, 1675*f*, 1716, 1723, 1723*f*
sinusal, 1735, 1735*f*
Noma (cancrum oris), 505, 1230
NOMID (enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal), 2611*c*, 2613
Nonoxinol-9, 970, 1129
Noonan, síndrome de, 1826, 1934*c*, 3358*c*
NOP10, mutaciones del gen, 3467*f*
Noradrenalina
acciones de, 3158
células vasculares del músculo liso, 1654
choque, 2044
cardiogénico, 2055
contracción cardiaca, 1656
regulación cardiovascular, 1892
sepsis/choque séptico, 2050*c*, 2051
Noretindrona, 2803
Norfloxacina
acciones de, 1043*c*, 1044
diarrea infecciosa, 963*c*
donovanosis, 1215
profilaxis de la peritonitis, 954
profilaxis de la peritonitis bacteriana, 285
resistencia, 1043*c*, 1058*c*, 1061
Norgestimato, 2802
Normeperidina, 70
Normocrómicas, 379
Norovirus (virus *Norwalk*), infecciones por
características clínicas de, 254, 261, 262*c*, 1464*c*, 1465
cuidado de la salud asociado, 1028
diagnóstico de, 1465
epidemiología de, 261, 962-963, 962*c*, 1463
etiología de, 1463, 1464*c*
inmunidad, 1465
patogenia de 1463, 1465
profilaxis de, 1028, 1465
receptor de trasplante, 1035
tratamiento de, 1465
Norovirus (virus Norwalk), infecciones
características, 1463
estructura, 1326*c*, 1327*f*, 1464*f*, 1464*c*
replicación y expresión génica, 1328
Norrie, enfermedad de, 205*c*
Norte de Queensland, tifus de la garrapata del, 107*c*
Nortriptilina
dejar de fumar terapia, 537, 3295
depresión, 3200, 3264*c*, 3270
dolor, 69*c*, 72, 3199
de cabeza diario crónico, 87
neuropático, 53, 71
efectos adversos de, 3264*c*
náuseas y vómitos, 255*c*
prevención de la migraña, 3103*c*
variaciones genéticas en respuesta a, 430*c*
Nosema spp., 1618
Nosocomiales, infecciones, 3500. *Véase* Cuidado de la salud - infecciones asociadas
NOTCH1, mutaciones del gen, 374, 765, 765*c*, 1803
NOTCH2, mutaciones del gen, 784
NOTCH3, gen, mutaciones del, 3087, 3118
NOTCH4, gen, mutaciones del, 2547
NOTES (cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales), 2185
Nothnagel, síndrome de, 191
Notificación a los servicios de salud pública, 885
NPAS2, genes, 3504, 3509*c*, 3512
NPC1/2, gen, mutaciones del, 3008
NPH, insulina, 2863, 2863*c*
NPHP2, gen, mutaciones del, 2156
NPHS1/2, gen, mutaciones del, 2132
NPM1, gen, mutaciones del, 740*c*, 741, 741*c*, 742, 747*c*
NR1H4, gen, mutaciones del, 2347
NREM, sueño, 167, 167*f*
NRF2, 1991
NRL, gen, mutaciones del, 3353*c*
NRXN1, gen, mutaciones del, 3257
NSAID, 1878, 2222. *Véase* No esteroideos, antiinflamatorios
NSE. *Véase* Enolasa específica de neuronas
NSIP (neumonía intersticial inespecífica), 1999*c*, 2002, 2002*f*, 2003*f*
NSTE-ACS. *Véase* Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
NSVT. *Véase* Taquicardia ventricular no sostenida
N-terminal, BNP, concentraciones de BNP y de, 1769
NTM, infecciones por. *Véase* Infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT)
NTRK, gen, mutaciones del, 539, 539*f*, 540*c*
NTS (núcleo del haz solitario), 196
Nuclear(es), membrana, defectos heredados de, 1780, 1781*c*
receptor(es), 2653-2654, 2655, 2657, 2657*f*, 3353*c*
Nuclear-mitocondrial, comunicación genómica, 3484, 3484*f*
Núcleo del haz solitario (NTS), 196, 196*f*
Núcleo pulposo, herniado, 83
Núcleo supraquiasmático (SCN), 177, 3504, 3505*c*, 3506-3507, 3506*f*
Nucleicos, ácidos, pruebas de amplificación, 1333, 1426*c*, 1427, 3492*c*
Nucleosoma, 3349*f*, 3354*f*, 3471
Nucleosomas, enzimas remodeladoras de, 3472
5′-Nucleotidasa, en evaluación de la función hepática, 2340
Nucleótidos, desórdenes por expansión de repeticiones de, 3363, 3363*c*
Nueva Delhi metalo-β-lactamasas (NDM carbapenemasas), 1059
Nueva York, virus de, 1494*c*
Nuevo dolor de cabeza persistente diario. *Véase* Cefalea, nueva persistencia diaria
Número necesario a tratar, 22
Numular, cefalea, 3097*c*
Numulares de la piel, lesiones, 325*c*
Nusinersen, 3147
Nutricional, apoyo/terapia. *Véase también* Soporte nutricional especializado
demencia, 2331
después de la cirugía bariátrica, 2850
diabetes mellitus, 2860-2861, 2860*c*
hipertensión, 1901, 1901*c*
infarto de miocardio, 1879
MS, 3199
obesidad, 2845-2847
optimizado voluntario, 2327
pancreatitis aguda, 2443
por alimentación intestinal través de sonda nasogástrica u orogástrica, 2038
síndrome, del intestino irritable, 2279-2280, 2280*c*
metabólico, 2907
Nutricional, valoración, 2307-2308, 2320
atención en casos agudos, 2308
datos antropométricos en, 2322, 2322*c*
paciente(s), ambulatorios, 2308
con cáncer, 442
Nutrición parenteral total. *Véase* Nutrición parenteral
Nutricionales, fisiología, 2324-2325
monitorización, 2308
talla baja, 2667
suplementos, 2304, 3465, 3466*f*

Biblioteca Médica Virtual

Nutriente(s)
definición de, 2303
digestión y absorción de, 2244. *Véase también* Nutrientes específicos
ácidos biliares en, 2245-2246, 2245*f*, 2246*c*
en epitelio intestinal, 2244-2245
microbiota intestinal y, 2177
Nutrientes, requerimientos de, 2303
factores que alteran, 2304-2307
ración alimenticia recomendada, 2303
paciente crítico, 2029
vías sensibles a nutrientes, 3417
Nutrientes, niveles superiores tolerables de ingestión de, 2304
NVI. *Véase* Ventilación no invasiva (VNI)
Nyando, virus de, 1493*c*

O

O'nyong-nyong, virus, infección por, 943, 1491*c*, 1498
OA. *Véase* Osteoartritis
OATP1B1 (*proteína 1B1 de transporte de aniones orgánicos*), 429, 2342, 2346
OATs (transportadores de aniones orgánicos), 3000
ob, gen, 2840*c*
Obesidad, 2843
adiposidad central en, 2726, 2903
anamnesis centrada en la, 2843
aptitud física y, 2844
cáncer y, 444, 2843
complicaciones de, 2844, 2844*c*
apnea del sueño, 2844
asma, 2844
cálculos biliares, 2843
cáncer, 2843
diabetes mellitus, 2842
enfermedad, cardiovascular, 1666, 1789, 1859, 2843
del hígado, 2401-2402, 2843
pulmonar, 2843
hipertensión, 1891, 1901
hipogonadismo hipogonadotrópico, 2778
resistencia a la insulina, 2842
trastornos, cutáneos, 2843
hipotalámicos, 2673
óseos y articulares, 2843
reproductivos, 2842-2843
condiciones comorbidas
diabetes mellitus, 2853, 2853*c*, 2857
disfunción eréctil, 2816
cribado/pruebas para, 25*c*, 2651*c*
definición de, 2837
disnea en, 227
elección de anticonceptivos en, 2815
embarazo y, 3444
etiología de, 2839
craneofaringioma en, 2841
gasto energético en, 2841-2842
hipotiroidismo en, 2841
ingesta de alimentos en, 2841
insulinoma en, 2841
leptina en, 2840*c*, 2842
relacionado con las fármacos, 2844
síndrome(s), de Cushing en, 2841
genéticos, 2840-2841, 2840*c*
trastornos hipotalámicos en, 2841
fatiga y, 133
fisiología de, 2839, 2839*f*
incremento global de, 1666, 2838, 3399-3400
identificación del paciente de alto riesgo en, 2844-2845
índice de masa corporal en, 2844
microbioma intestinal y, 3387
prevalencia de, 12, 2651*c*, 2838
riesgo de cáncer de, mama y, 555
páncreas y, 592
síndrome, de hipoventilación de la, 2012, 2843
metabólico, 2903*c*, 2905, 2907-2908
tratamiento de, 2845
cirugía bariátrica, 2849-2850, 2849*f*
dietoterapia, 2845-2847
endoscópica, 2203
farmacoterapia, 2847-2849
globos gástricos intraluminales, 2850
meta de, 2845
programa de, ejercicios, 2847
incentivos para, 3458-3459, 3458*f*, 3459*c*
selección de, 2846*c*
síndrome metabólico, 2907-2908
terapia de conductual, 2847
uso de anticonceptivos orales en, 2815
valores de la función pulmonar en, 1949*f*, 1950
Obinutuzumab, 496, 768
Objetos, reconocimiento de, 162
Obligaciones fiduciarias, 45
Observación, datos de, 21
Obsesivo-compulsivo, trastorno (TOC), 3257
Obstrucción, intestinal. *Véase* Intestinal, obstrucción
gastrointestinal. *Véase* Obstrucción intestinal
Obstructiva del sueño, apnea, 1896*c*
adultos mayores, 3434
calidad de vida en, 2017
definición de, 2013
diagnóstico de, 170*c*, 2011-2012, 2011*c*, 2015-2016, 2015*c*, 2016*f*
efectos cardiovasculares de, 2017
epidemiología de, 11, 2014
escala de severidad para, 2015*c*
síndrome metabólico, 2907
factores de riesgo para, 2014
fatiga y, 133
fisiopatología de, 1950, 2013-2014, 2014*f*, 2016*f*
hipertensión pulmonar en, 1938
hipertensión y, 1898, 2016
insuficiencia cardiaca, 1776
manifestaciones clínicas de, 2013
muerte súbita cardiaca y, 2060, 2060*f*
obesidad y, 1898, 2014, 2843
polisomnografía en, 2012, 2016*f*
somnolencia diurna en, 170, 2015, 2017
tratamiento de, 170*c*, 2017-2018, 2017*c*
trastornos, 11-12, 170
Obturador, signo de, 2300*c*
Occam, navaja de, 15
Occipital, adenopatía, 412
Occipital, nervio, estimulación de, 3105
Occipital, porción ventral del lóbulo, 180
Occipitotemporal, red, 162-163
OCG (colecistografía oral), 2425
Ochlerotatus, mosquitos, 1502
Ochrobactrum spp., 1137, 1192
Oclusión de arteria mesentérica superior, 82, 254
Oclusión, prueba de, 179, 190
Ocrelizumab, 3181, 3197
Ocronosis, 3016*c*
Ocronótica, artritis, 3019
OCT (tomografía de coherencia óptica), 1715, 1715*f*, 1867*f*
Octreótido
acromegalia, 2679-2680
cuidados al final de la vida, 54
dermopatía tiroidea, 2707
diarrea relacionada con la quimioterapia, 501
ectasias vasculares, 273
efectos adversos de, 606, 614, 2680
estructura de, 605*f*
gastrinoma, 2749
glucagonoma, 609
hemorragia de tubo disgestivo, 272, 2411
hipoglucemia, 2888
hipomotilidad del intestino delgado, 2559
hipotensión ortostática posprandial, 3161
insulinoma, 608, 2887
osteomalacia oncógena, 666
pseudoobstrucción intestinal, 255*c*, 256
radioterapia, 615
síndrome, carcinoide, 264, 604-606
hepatorrenal, 2109
somatostatinoma, 609
VIPoma, 610
ZES, 2240
Ocular(es), aleteo, 193
alineación, 179
lubricantes, 182
movimientos, 130, 177, 179, 2071*f*, 2072
trastornos, 177. *Véanse también* Neuritis óptica; Pérdida visual
a grandes alturas, 3337
acné rosácea y, 181
diabetes mellitus, 3338. *Véanse* Diabetes mellitus (DM), complicaciones de; Retinopatía diabética
enfermedad por arañazo de gato, 1209, 1210*f*
espondilitis anquilosante, 2569
fiebre recurrente, 1296
granulomatosis con poliangitis, 2578
IBD, 2269
infecciones. *Véanse también* Conjuntivitis; Queratitis; Retinitis
Candida, 1530, 1531-1532, 1531*f*
gonocócica, 1126, 1128*c*
Loa loa. *Véase Loa loa* (gusano del ojo africano)/loiasis
Nocardia, 1218
Onchocerca, 1633
P. aeruginosa, 1168, 1169*c*, 1170-1171
parásito, 1554*c*
T. gondii, 1611, 1613, 1614
Toxocara, 1623
lepra lepromatosa, 1263
malnutrición, 2321*c*
miastenia grave, 3233
MS, 3188
mucormicosis, 1538
osteogénesis imperfecta, 2972
policondritis recidivante, 2579
sarcoidosis, 2602-2603, 3178
síndrome de, Behçet, 182, 183, 2590
Marfan, 2976
Sjögren, 2561
SLE y, 2520*c*, 2522
tracoma, 182, 1322-1323
tularemia, 1198
Ocular, inflamación, 2598*c*
Oculocefálicos, reflejos, 2072, 3116
Oculocutáneo, albinismo, 343
Oculofaríngea, distrofia, 190, 3249
Oculomotor, parálisis del nervio, 178, 191
Oculomotor, síndrome, progresivo, 3116
Oculomotora, apraxia, 162
Oculovestibular, respuesta, 2072
Odalasvir, 2394
Odanacatib, 2958
Odinofagia, 216, 250, 257, 2179, 2210, 2218
ODZ4, gen, mutaciones, 3272
Ofatumumab, 496, 497*c*, 768
Ofloxacina
acciones de, 1043*c*
fiebre entérica, 1176-1177
infección por *C.trachomatis*, 1322
lepra, 1264
plaga, 1204

Biblioteca Médica Virtual

resistencia, 1043*c*, 1058*c*
Oftalmomiasis, 3327
Oftalmopatía
diabética. *Véase* Retinopatía diabética
tiroidea. *Véase* Graves, oftalmopatía de (tiroidea)
tumbas. *Véase* Graves, oftalmopatía de, asociada a la tiroides
Oftalmoplejía
externa progresiva, 3480*f*. *Véase* Oftalmoplejía externa progresiva
internuclear, 192, 193*f*
Ogilvie, enfermedad de. *Véase* Pseudoobstrucción intestinal (enfermedad de Ogilvie)
17OHP (17-hidroxiprogesterona), 2719*f*, 2738
Oído. *Véase también* Pérdida auditiva
anatomía y fisiología, 200, 200*f*
condritis, 2598
infecciones
celulitis auricular, 211
contra la condritis auricular, 2599
otitis, externa, 211-212, 1169*c*, 1171, 1535
media. *Véase* Otitis media
P. aeruginosa, 1171
pericondritis, 211
Ojo (s). *Véase también* Trastornos oculares
alineación, 179
doloroso o rojo, 181-183
melanoma, 189, 189*f*
movimientos. *Véase* Movimientos oculares
seco. *Véase* Queratoconjuntivitis
tumores, 189
Ojo, de pescado, enfermedad, 2900
seco. *Véase* Queratoconjuntivitis seca
"Ojos de muñeca", 2072
Ojos, del mapache, 806, 806*f*, 3184
"movimiento equivocado" de los, 2072
Oka. *Véase* Vacuna contra la varicela
OKT3, 240*c*, 2082, 2418, 2479
Olanzapina
delirio, 57, 57*c*
efectos adversos de, 3276, 3276*c*
esquizofrenia, 3276, 3276*c*
intoxicación grave por alcohol, 3281
náuseas y vómitos, 57, 256
sobredosis/envenenamiento con, 3308*c*
trastorno bipolar, 3272
Olaparib, 465*c*, 639, 3375
Olaratumab, 497*c*
Olecranón, bursitis del, 2646
Olfativo(s), nervio, 3186
sistema, 194-195, 194*f*
trastornos, 196
a principios de la DP, 3120
deficiencia de gonadotropina, 2776, 2777*c*
del gusto y, 197
enfermedades y afecciones asociadas con, 197, 197*c*, 2794
epidemiología de, 196, 196*f*
etiología de, 196-197, 197*c*
evaluación de, 198
lesión cerebral postraumática, 3153
tratamiento de, 198-199
Olfato. *Véanse* Trastornos de la olfación; Trastornos del olfato
Olfatorio, bulbo, 194, 194*f*
Olig2, gen, 3039
Oligella urethralis, 1137
Oligoastrocitomas, 646
Oligodendrocitos, células precursoras de, 3039
Oligodendroglioma, 646
Oligomenorrea, 2767, 2795, 2796*f*
Oligómero(s), 3043, 3109
Oligosacáridos, disacáridos y monosacáridos y polioles fermentables, 2280, 2280*c*, 2281-2282, 2281*f*
Oliguria, 292, 2024
Olivopontocerebelosa, atrofia. *Véase* Ataxia espinocerebelosa (SCA)
Ollier, enfermedad de (encondromatosis), 640, 2966
Olmesartán, 264
Olor a pescado, síndrome (trimetilaminuria), 2314
Omacetaxina, 753, 753*c*
Omalizumab
asma, 1967, 1969
efectos adversos de, 363, 2479
rinitis alérgica, 2479, 2505
urticaria, 2502
Omapatrilat, 1774, 1774*f*
Omaveloxolona, 3486
Ombitasvir, 1338*c*, 1345, 2390, 2391-2392*c*, 2392-2393
Omecamtiv mecarbil, 1772, 1773*c*
Omega 3, ácidos grasos (aceites de pescado)
efectos, adversos de, 2899*c*, 2901
antiplaquetarios de, 423
insuficiencia cardiaca, 1776
para hipertrigliceridemia, 2899*c*, 2901
síndrome metabólico, 2908
Omenn, síndrome de, 2493
Omentectomía, 639
Omeprazol
acciones de, 2229
enfermedad por úlcera péptica, 2229-2230, 2229*c*, 2235
erradicación de *H. pylori*, 1166*c*, 2231
formulaciones de, 2229
gastrinoma, 2748
metabolismo de, 421*c*, 432
para, GERD, 258
ZES, 2240
variantes genéticas en respuesta a, 431*c*, 432
OMS (Organización Mundial de la Salud), 34, 1265, 3391, 3395, 3411
Omsk, virus de la fiebre hemorrágica de, 1492*c*, 1497-1498*c*
OMV (vesículas de membrana externa), 1121-1122, 1122*f* 1159
Onchocerca volvulus/onchocerciasis
características del parásito, 1630*c*, 1632
diagnóstico de, 863*c*, 1554*c*, 1634
epidemiología de, 863*c*, 1552, 1630*c*, 1632
etiología de, 1632-1633
manifestaciones clínicas de, 1633
ganglios linfáticos, 1633
ocular, 1554*c*, 1633
oncocercomas, 1633
piel, 936, 1554*c*, 1633, 1633*f*
sistémico, 1633
patología de, 1633
profilaxis de, 1634
tratamiento de, 1633-1634
Oncocítico, 617*c*
Oncoestatina M (OSM), 2461*c*
Oncogén(es), 452-454, 454*c*, 459, 472*f*. *Véase también* Genética del cáncer
Oncolíticos, virus, 3379
Oncología, 481
Oncológicas, emergencias. *Véase* Cáncer, emergencias en
Oncotype DX®, puntos de atención, 560
Oncovin, 2779
Onda, de épsilon, 1759
Q, 1676, 1680, 1680*f*, 1874
R, 1675
S, 1676
Ondansetrón
ataxia/temblor en la EM, 3199
envenenamiento, por ciguatera, 3322
por escombroide, 3324
náuseas y vómitos, 54, 88, 255*c*, 256, 442, 501
síndrome carcinoide, 605
Onicólisis, 337, 365
Onicomadesis, 365
Onicomicosis, 336, 1518, 1530, 1546, 1546*c*
Onicorrotuliano, síndrome, 2135*c*, 2147-2148
Ooforectomía, 482, 556, 561, 638, 640
Opacidad de vidrio esmerilado
pulmonar, 547, 1978
relacionado con bleomicina, 676
OPA1, atrofia óptica, 3043
OPC-31260, 2154
OPG. *Véase* Osteoprotegerina (OPG)
Opicapona, 3128, 3129*c*
Opioides
acciones de, 70, 3259*c*, 3260, 3260*f*
administración intratecal, 70
analgesia regulada por el paciente, 70
combinaciones de inhibidores de COX y, 70
congelación, 3342
disnea, 55, 230
dolor, 52-53, 69-70, 69*c*
crónico/a largo plazo de, 72, 72*c*, 73*c*
de espalda, 98
dosis de, 52-53
efectos adversos de, 53, 98, 2630*c*, 3284
delirio, 147
depresión respiratoria, 70
hipogonadismo, 2778
prurito, 366
efectos de sistemas de, 3285
endógeno, 67-68
farmacología de, 3285-3286
más comúnmente abusado, 3284. *Véase también* Trastornos por uso de opioides
migraña, 3101*c*, 3102
neurobiología de, 3284, 3284*c*, 3285*f*
osteoartritis, 2630*c*, 2631
síndrome de piernas inquietas, 170*c*
sobredosis/envenenamiento con, 2070, 3286, 3286*c*, 3301, 3313*c*
tolerancia cruzada entre, 53
ventilación mecánica, 2035
vías de administración del, 70
Opioides, administracion prolongada de, 72
antagonistas, 3286, 3286*c*, 3287
prescripción, 72
receptores de, 67-68, 3284, 3284*c*, 3285*f*
trastornos por uso de, 3284
características clínicas de, 3285
complicaciones de, 3285
diagnóstico de, 3284
epidemiología de, 3284
paciente enfermo de enfermedad maligna, 70
patogenia de, 3260, 3260*f*
prevención de, 3287
tratamiento de, 3286-3287, 3286*c*
Opistorchis/opisthorchiasis, 588, 863*c*, 1640
Opsoclono, 193
Opsoclono-mioclono, síndrome de, paraneoplásico, 668*c*, 672
Opsonización, 2464
Óptica, ataxia, 162
atrofia, 186, 1283, 3043
neuritis, 178
anticuerpos anti-MOG y, 3204
defectos del campo visual en, 181
desaturación de color en, 179
epidemiología de, 185
neuromielitis óptica. *Véase* Neuromielitis óptica (NMO)

Biblioteca Médica Virtual

paraneoplásico, 668*c*, 674
recurrente, 188
retrobulbar, 178, 185, 185*f*
sarcoidosis, 2603-2604
tratamiento de, 185
vestibular, 206
neuropatía, 185
arteritis de células gigantes, 2584
inducido por drogas, 185
isquemia, anterior, 184-185, 184*f*
posterior, 185
hereditaria de Leber, 185. *Véase* Neuropatía Leber, óptica hereditaria de (amaurosis congénita)
tóxica, 185, 185*f*
tomografía de coherencia óptima (OCT), 1715, 1715*f*, 1715, 1867*f*
Óptico, disco, 181, 185, 186, 186*f*
gliomas, 2673
nervio, 177
examen de, 3027
lesiones de, 3186
trastornos de, 180-181. *Véanse también* Neuritis óptica; Neuropatía óptica
tumores de, 189
quiasma, 189
Optimismo exagerado, 3454*c*, 3455-3456
Optocinéticos, reflejos, 177
Oral-facial-digital tipo I, síndrome, 2151*c*
Orales, anticonceptivos, 2814
acné vulgar, 337
amenorrea, 2797
contraindicaciones, 2802, 2814, 2815*c*
dismenorrea, 2798-2799
efectos adversos de, 2815*c*
cambios de pigmentación, 365
colestasis, 280, 2369*c*, 2373
cutáneo, 112*c*, 337, 346, 352
hepatotoxicidad, 2367-2369
hipercalcemia, 310
hipertensión, 2826
hirsutismo, 365
pérdida de cabello, 365
pigmentación oral, 223*c*
trastornos de las lipoproteínas, 2898
trombosis venosas, 842*c*
formulaciones de, 2814
hirsutismo, 2802
interacciones farmacocinéticas de, 425*c*, 428, 3065
perimenopausia, 2803-2804
riesgo de, cáncer de mama y, 555
infección por VIH y, 1400
síndrome de ovario poliquístico, 2797
Oral(es), dolor, no dental, 220, 222
sexo, transmisión de VIH y, 1399*c*, 1400, 1462
solución de rehidratación (ORS)
cólera, 1189, 1189*c*
composición de, 964, 1183, 1189, 1189*c*, 1190*c*
diarrea infecciosa, 263, 963*c*, 964
para las infecciones por *Shigella*, 1183
úlceras, 220, 222*c*
Orán, virus de, 1494*c*
Órbita, pseudotumor de la, 189-190
Orbitofrontal, corteza, 196
Orbivirus, 1492*c*, 1495, 1504
"Órdenes del Médico para Emprender Medidas para Prolongar la Vida" (POLST), 51
Órdenes, de no reanimar (DNR), 60
verbales, registrar las, 35
Oreja del nadador (otitis externa), 212, 1169*c*, 1171
Orexina (hipocretina), 167, 171-172, 174, 197
Orf, 934, 1366*c*
Orfenadrina, 2991*c*
Orgánico(s), ácido(s), transporte aéreo de, 2095
aniones transportadores (OAT), 2997, 2998*f*
polvos, 1977*c*, 1980
proteína 1B1 de transporte de aniones (OATP1B1), 429, 2342
Organismos anaerobios y aerobios, 1227
Órganos sólidos, trasplante de. *Véase también* Receptores de trasplante
cardiaco. *Véase*. Trastorno cardiaco
detección en donadores, 1030-1031
hígado. *Véase* Trasplante de hígado
organismos transmitidos por, 1030-1031
pulmón. *Véase* Trasplante de pulmón
renal. *Véase* Trasplante renal
Órgano de Corti, 200, 202
Órgano, trasplante de. *Véase* Nombres específicos
Organoides, 3046
Oriboca, virus de la, 1493*c*
Orientación, espacial, 161-162, 163*f*
sexual, 2835, 2836*c*
Orientia tsutsugamushi (tifo de los arbustos), 862*c*, 880-881, 1309. *Véase también* Rickettsiosis fluvial
Orina
alcalinización de la, para sobredosis/envenenamiento, 3307
análisis de,
evaluación de dolor abdominal, 84
hematuria, 294. *Véase también* Hematuria
lesión renal aguda, 2106, 2106*f*
nefrolitiasis, 2170*f*, 2171
proteinuria, 293-294. *Véase también* Proteinuria
valoración nutricional, 2323*c*
anomalías en, 289*c*, 292. *Véase también* Orina, análisis de
cilindros, 294
cristales, 3022
hematuria. *Véase* Hematuria
piuria, 294
poliuria. *Véase* Poliuria
proteinuria. *Véase* Proteinuria
bilirrubina en, 277, 2338, 2341*c*, 2342
color té/bebida de cola, 276
5-HIAA en, 604-605
jarabe de arce, enfermedad de la, 3017*c*
negra, 3019
osmolalidad de, 291*c*, 294, 301, 303
pérdida de sodio en, 297, 301
producción de, 2041, 2303
prueba de la tira reactiva en, 277, 973
riesgo de nefrolitiasis y, 2169
Oritavancina
acciones de, 1042, 1043*c*
efectos adversos de, 1048*c*, 1053
embarazo y lactancia, 1047*c*
indicaciones para, 1051*c*, 1053, 1094
infecciones estafilocócicas, 1080
interacciones de drogas de, 1049*c*
resistencia, 1043*c*, 1058*c*
Orlistat, 2317, 2848-2849, 2907
ORMDL3, gen, mutaciones del, 2260*c*, 2261
Ornithodoros turicata, 1295-1296, 1296*f*, 1494*c*
Ornitina, delta aminotransferasa, 3017*c*
portador mitocondrial ORNT1 de, 3017*c*
transcarbamilasa de, deficiencia de, 3017*c*, 3019
Oro, efectos secundarios, 334, 347, 365, 824*c*, 2588, 3219*c*
Orofaringe, enfermedad de la
cáncer, 445, 533, 536, 1371. *Véase también* Cáncer de cabeza y cuello
disfagia en, 251
esclerosis sistémica, 2555, 2555*c*
tularemia, 1198
Oromandibular, distonía, 3134
Oropouche, virus, 1493*c*, 1504
Orótica, aciduria, 699*c*, 3002*c*, 3003
Oroya, fiebre de, 1211*c*, 1213-1214
Orquidopexia, 632
Orquiectomía, 467, 482, 630, 633
Orquitis, 1262-1263, 1481-1482, 2778
Orquitis viral, 2779
ORS. *Véase* Solución de rehidratación oral
Orthobunyavirus, infecciones por, 1492-1493*c*, 1504
Orthobunyaviruses, 1490, 1492-1493*c*, 1504
Orthohantavirus, 1497
Orthohantaviruses, 1490, 1493-1494*c*
Orthomyxoviral, infecciones por, 1496-1497*c*, 1504
Orthomyxoviridae, 1490, 1494*c*
Ortodesoxia, 2335
Ortodrómica, reentrada AV, 1740, 1741*f*
Ortodrómica, taquicardia de reentrada AV (AVRT), 1733*c*
Ortomixovirus, 1326*c*, 1327*f*, 1328, 1382, 1490. *Véase también* Virus de la influenza
Ortostática, hipotensión
definición de 1669
diagnóstico de, 3161-3162
estudio del paciente, 3161-3162
etiología de, 126*c*, 3161*c*
feocromocitoma, 1892
fisiopatología de, 123, 124, 127*f*, 1669
hipovolemia, 297
manifestaciones clínicas de, 126, 3160-3161, 3160*c*
mareo en, 129
neurógena, 126
neuropatía diabética, 2880
PD, 3131
prevalencia de, 3161*c*
relacionado con las drogas, 3161*c*, 3166
trastornos por uso de opioides, 3285
tratamiento de, 127, 2880, 3166, 3166*c*
Ortopnea, 1766, 1780*c*
Ortopoxvirus, 1367
Ortostática, proteinuria, 2135
Ortostática, taquicardia, 297
Ortostático, temblor, 144
Orugas, picaduras/dermatitis, 3331
Orungo, virus, 1492*c*
Orzuelo, 181
OSA (apnea obstructiva del sueño), 2011
OSA, 1896*c*. *Véase* Obstructiva del sueño, apnea
OSAHS. *Véase* Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (OSAHS)
Osborn, onda de, 1681
Oscilopsia, 129, 130
Ósea
edad, 2667
enfermedad
calcificación extraesquelética y osificación, 2966-2967
cirrosis, 2414
displasia(s), 2965-2966
fibrosa, 2964-2965, 2965*f*
esclerosis, 2962-2964
Gaucher, 3007
IBD, 2269
infecciones bacterianas anaerobias, 1233
metástasis en otro sitios, 471-472, 541, **667**
mieloma múltiple. *Véase* Mieloma múltiple, manifestaciones clínicas
mineralización defectuosa, 2964
osteogénesis imperfecta. *Véase* Osteogénesis imperfecta
Paget. *Véase* Enfermedad ósea de Paget
renal crónica, 2114-2115

Biblioteca Médica Virtual

sarcoma, 220, **655**, 656*c*. *Véase también* Ewing, sarcoma de
tuberculosis, 1244
pérdida. *Véase* Osteoporosis
umbral de conducción, 205
Osler-Weber-Rendu, síndrome de (telangiectasia hemorrágica hereditaria)
hemorragia en, 407
características clínicas de, 343
sangrado gastrointestinal en, 273
manifestaciones cutáneas de, 343, 1667
angioma de intestino delgado en, 571
malformaciones vasculares en, 829, 3095
Oseltamivir
acciones de, 1329, 1333, 1334
efectos adversos de, 1334, 1387
farmacología de, 1334, 1335*c*
gripe, 215, 1335*c*, 1338, 1380, 1387
profilaxis de la gripe, 1335*c*, 1432*c*
resistencia, 1334, 1335*c*, 1338
Óseo, dolor
anemia de células falciformes, 693
calidad de vida, 657
enfermedad, de Gaucher, 3007
ósea metastásica, 657
tratamiento, 53, 657
Osificación ectópica, 2966*c*, 2967
Osificación extraesquelética, 2966-2967, 2966*c*
Osimertinib, 465*c*, 493, 495*c*
Osler, maniobra de, 1905
Osler, nodos de, 1668
OSM (oncoestatina M), 2461*c*
Osmolalidad, 295
Osmolar, desequilibrio, 319
Osmoles ineficaces, 295
Osmolitos, 319
Osmorreceptores, 295, 2097, 2098*f*, 2684
centrales, neuronas de, 295
Osmorregulación, 2097, 2098*f*, 2688*f*
Osmótica, diarrea, 264, 303, 2244. *Véase también* Diarrea
diuresis, 1715, 1777
fragilidad, 711
síndrome de desmielinización (mielinólisis pontina central), 2080, 2081*f*, 2087
Osmótico(s), equilibrio, 295
laxantes. *Véase* Laxantes
OspA, 1299
OspC, 1299
Ospemifeno, 2806
Ossa, virus de, 1493*c*
Osteítis fibrosa quística, 2115, 2927, 2942
Ostoartritis (OA), 2624
acromegalia, 2639
características clínicas de, 2628
consideraciones globales en, 2626
articulaciones afectadas por, 2624, 2624*f*
cadera, 2626-2627, 2628
mano, 2624, 2625*f*
rodilla, 2624, 2627, 2627*f*, 2628, 2629*f*
dedo del pie, 2627*f*
definición de, 2624
diagnóstico de, 2624, 2628, 2629*f*
dolor, de espalda en, 95
de cuello en, 100
oral en, 220
factores de riesgo para, 2626-2628, 2626*f*
fuentes de dolor en, 2628
patogenia de, 2625-2626, 2625*f*
patología de, 2627-2628, 2627*f*
prevalencia de 2624
tratamiento de 2629 2630*c*
acetaminofeno, 2630
adultos mayores, 3427
analgésicos opioides, 2631
corrección de la desalineación, 2629-2630
ejercicio, 2629
inhibidores de la COX-2, 2630
inyecciones intraarticulares, 2631
no farmacoterapia, 2629-2630
NSAID, 2630-2631
quirurgico, 2631
regeneración del cartílago, 2631
Osteoartropatía hipertrófica, 2965. *Véase* Artrosis hipertrófica
Osteoblástica, neoformación ósea, 2959
Osteoblasto(s), 2910*f*, 2919, 2921, 2965, 2967, 2973
Osteoblastoma, 663*c*
Osteocito(s), 2909, 2944
Osteoclasto(s), 2910, 2910*f*, 2911*f*, 2967, 2973
factor activador del, 795
Osteocondrodisplasias, 2965-2966
Osteocondroma, 655
Osteocondromatosis (exostosis múltiple), 2966
Osteoartropatía hipertrófica, 2643
diagnóstico, 237, 2644
diferencial, 2965
digital, 237, 2643-2644, 2643*f*, 2965
familiar, 2643
fisiopatología, 2643
manifestaciones clínicas, 2643-2644, 2965
patogenia, 237
trastornos relacionados, 2644, 2644*c*
tratamiento, 2644
Osteodistrofia renal, 289*f*, 291, 2933
Osteoesclerosis, 96, 736, 2963, 2964. *Véase también* Enfermedad de Paget de los huesos
Osteogénesis, 657
imperfecta, 2313, 2947*c*, 2970
características clínicas de, 201, 1667, 1810, 1822, 2971-2972
clasificación de, 2970-2971, 2971*c*
consideraciones genéticas en, 2972, 3357
diagnóstico de, 2972
incidencia de, 2970
tratamiento de, 2313, 2973
Osteolítica, lesión, 657
Osteoma cutáneo, 349
Osteomalacia, 2939, 2962
axil, 2964
diagnóstico de, 2920
hiperparatiroidismo secundario y, 2933
hipofosfatasia, 2964
hipofosfatemia y, 2920
inducida por tumor, 2913*c*, 2914, 2915
oncogénico (inducido por tumor), 663*c*, 665-666
patogenia de, 2920
posgastrectomía, 2238
Osteomielitis, 944-952
absceso del psoas en, 958
actinomicótica, 1220, 1221*f*
articulaciones protésicas. *Véase* Infecciones de las articulaciones protésicas
B. dermatitidis, 1525
bacteriana anaerobia, 1233
base de cráneo, 212, 1231
clasificación de, 944-945
consideraciones globales en, 945
E. coli, 1151
enfermedad de células falciformes, 693
enterococo, 1092
esternón, 950-951, 950
huesos largos, 945, 948-949
infecciones por mordedura de los felinos, 1019
manifestaciones clínicas, 945-946
Nocardia, 1219*c*
P. aeruginosa, 1169*c*, 1170
patogénesis de, 944-945, 950, 1193
pie, 951-952, 951*f*, 1170
S. aureus, 1074-1075, 1075*f*
Salmonella no tifoidea, 1179
tratamiento de, 946*c*, 1080, 2882
tuberculoso, 942, 1008
vertebral, 945, 1075, 1075*f*, 1170
manifestaciones clínicas de los, 945-946
complicaciones de, 947-948
consideraciones globales en, 948
diagnóstico de, 946, 948*f*
epidemiología de, 945
microbiología de, 945
patogenia de, 945
tratamiento de, 946-947, 946*c*, 947*c*
Osteonecrosis
artritis séptica, 2574
IBD, 2269
inducido por drogas, 2617*c*
infección por VIH, 1441
maxilar inferior, 2955
Osteopatía marmórea, 2962
Osteopática, medicina, 3462, 3463, 3463*c*
Osteopenia, 2647, 2725*c*
Osteopetrosis, 2960, 2962-2963
maligna (grave, infantil, autosómica recesiva), 2962
Osteopoiquilosis, 2964
Osteopontina, 680
Osteoporosis, 2942
estudios del paciente, 2948
artritis reumatoide, 2530
definición de, 2942
diagnóstico, 2947*f*, 2948-2950, 2948*c*, 2950*c*
diferencial de, 2949
dieta y, 2307
dolor de espalda en, 96
enfermedad hepática, 2414
epidemiología de, 2942-2943, 2943*f*
factores de riesgo para, 2942-2943, 2944*c*
consumo insuficiente de calcio, 2945-2946
deficiencia de vitamina D, 2946
enfermedad crónica, 2946, 2947*c*
estado de estrógeno, 2945*f*, 2946
tabaquismo, 2947
actividad fisica, 2946
medicación, 2946-2947, 2947*c*
reducción en, 2951
fisiopatología de, 2944-2945, 2944*f*
fracturas en
epidemiología de, 2943-2944, 2943*f*
factores de riesgo para, 2806, 2943-2944, 2943-2944*c*, 2947-2948, 2949*f*
gestión de, 2950-2951
prevención de, 2951, 2954*f*, 2955*f*. *Véase también* Nombres específicos
vertebral. *Véase* Fracturas vertebrales
inducido por glucocorticoides, 2958-2959
inducido por heparina, 850
infección por VIH, 1441
mujeres, 2827
prednisona y, 2536
prevalencia de, 2652*c*
prevención de, 2805*c*, 2806
proyección para, 24, 25*c*, 2652*c*, 3426*c*
tratamiento de, 96, 2950
abaloparatida, 2957-2958
agentes no aprobados, 2958
bifosfonatos, 2953-2955, 2954*f*
calcio, 2951, 2951*c*
calcitonina, 2955-2956
denosumab, 2956, 2956*f*
ejercicio, 2952
estrógenos, 2952-2953, 2953*f*
indicaciones para, 2952

Biblioteca Médica Virtual

no farmacológico, 2958
progestinas, 2953
ranelato de estroncio, 2958
recomendaciones nutricionales, 2951-2952
reducción del factor de riesgo, 2951
romosozumab, 2958
vigilancia del, 2958
SERM, 2953
teriparatida, 2956-2957, 2956*f*
vitamina D, 2951
Osteoprotegerina (OPG)
artritis reumatoide, 2533*f*, 2534
metástasis óseas, 471-472
mielofibrosis primaria, 736
osteopetrosis, 2960*f*, 2963
remodelación ósea, 2945, 2945*f*
Osteosarcoma, 220, 656
Ostium primum, 1728
Ostium secundum, 243
Otitis externa, 211-212, 1169*c*, 1171, 1535
Otitis media, 212
absceso cerebral asociado a, 1013
aguda, 212-213, 213*c*, 1069, 1070
recurrente, 213
bacteriana anaerobia, 1230
C. auris, 1099
cáncer nasofaríngeo, 533
características clínicas de, 212, 1069
crónica, 213, 1230
H. influenzae, 212, 1130
influenza, 1386
M. catarrhalis, 212-217, 1133
pérdida de audición en, 201
serosa, 213
tratamiento de, 212-213, 213*c*, 1070
Otoacústicas, emisiones, 202
Otoesclerosis, 202
Otoscopia, 201
Ovalocitosis del sudeste asiático, 711*c*, 713
Ovalocitosis, resistencia a la malaria y, 1577
Ovárica, reserva, 2812
Ovario
desarrollo de, 2788, 2788*f*, 2789*f*
enfermedad metastásica, 639
función de, 2789
esteroides ováricos en, 2790-2791, 2790*f*. *Véanse también* Estrógeno(s); Progesterona
péptidos ováricos en, 2791
secreción, hipotalámica en, 2789-2790, 2789*f*
pituitaria en, 2790*f*, 2791
valoración de, 2792
trastornos de
cáncer. *Véase* Cáncer de ovario
cuerdas sexuales, 640
disfunción/falla, 2796-2797, 2811-2812, 3359
quiste, 84, 406, 2798
relacionado con las fármacos, 2523
teratoma. *Véase* Teratoma ovárico
Ovario, cáncer de, 637
anticonceptivos orales y, 2815*c*
cáncer de mama y, 638
características clínicas de, 638
carcinoma de origen primario desconocido, 661
consideraciones genéticas en, 453*c*, 456*c*, 556, 637-638
cuerdas sexuales, 640
embarazo, 3444*c*
epidemiología de, 637
epitelial, 637
factores, de riesgo para, 637
protectores para, 637
folículos ováricos, 2788-2789, 2789*f*
hormonoterapia posmenopáusica y, 2805*c*, 2807
incidencia de, 435*c*, 637
infecciones en, 502*c*
marcadores tumorales en, 441*c*, 639
metastásico, 412
muertes desde, 435*c*, 437*f*, 438*c*
neuroendocrinos ováricos (carcinoides), 603
patogenia de, 637-638
patología de, 637
prevención quirúrgica de, 447
pronóstico de, 638*c*, 639
proyección para, 451, 638
puesta en escena de, 638, 638*c*
recurrente, 639
síndromes paraneoplásicos en, 663*c*, 666, 668*c*, 671
tratamiento de, 638-639, 639*f*
tumores de células germinales, 639-640
tumor del saco vitelino del, 640
Ovocitos, donación de, 2797, 3486-3487, 3487*f*
Ovogonia, 2788, 2788*f*
Ovotesticulares, trastornos, del desarrollo sexual, 2763*c*, 2764
OXA-48 (grupo carbapenemasa OXA), 1059
Oxacilina
absceso epidural, 879*c*
artritis bacteriana no gonocócica, 941
celulitis, 938*c*
efectos adversos de, 305, 2367
endocarditis infecciosa, 929
indicaciones para, 1050, 1050*c*
infecciones estafilocócicas, 1078, 1079*c*
osteomielitis, 946*c*, 947*c*
resistencia, 1050*c*
Oxalato, 318, 319, 2169
Oxalato de calcio, enfermedad por depósito, 2634-2635, 2635*f*, 2636*f*
Oxaliplatino
acciones de, 490
cáncer colorrectal, 577-578
cáncer gástrico, 569
efectos adversos de, 487*c*, 490, 516, 577, 2367, 2370*c*
Oxalosis, 2635-2636, 2635*f*
Oxamniquina, 1561*c*, 1566
Oxandrolona, 2782
Oxazepam, 1880, 3266*c*, 3310*c*
Oxazolidinonas. *Véase* Linezolia; tedizolia
Oxcarbazepina
dolor, 53, 69*c*
efectos adversos de, 3063*c*, 3064, 3272*c*
epilepsia, 3063*c*, 3064
farmacología de, 3063*c*
interacciones medicamentosas de, 3063*c*
neuralgia del trigémino, 3168
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
trastorno bipolar, 3272, 3272*c*
trastornos de ansiedad, 3265
Oxibutinina, 175, 3131, 3182, 3200
"Oxicam", 368
Óxido de etileno, 3219*c*
Oxicodona
abuso de, 72. *Véase también* Opioides, trastornos por uso de
disnea, 55*c*
dolor, 69*c*
Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), 2033, 2034*c*, 2037, 2058
Oxígeno, 690
absorción de, 1948
hemoglobina, capacidad de transporte de, 690
suministro de, 2028, 2039-2040
terapia de
acidosis respiratoria, 324
anafilaxia, 2507
cefalea en racimos, 3105
disnea, 55, 230
edema pulmonar, 2057
edema pulmonar de altura, 3336
EPOC, 1997
exacerbación de la EPOC, 1997-1998
exacerbación del asma, 1968, 1998
hiperbárico. *Véase* Oxigenoterapia hiperbárica
hiponatremia, 302
hipotermia, 3340
infarto de miocardio, 1877
choque, 2044
Oxígeno-hemoglobina, curva de disociación de, 235, 386, 691*f*
Oxígeno hiperbárico, tratamiento
enfermedad de grandes alturas, 3334*c*, 3335, 3335*f*, 3336, 3336*f*
gangrena gaseosa, 939
Oxihemoglobina, 690, 691*f*
Oximetazolina, 2505
Oxíntica, célula, 2220, 2220*f*
Oxíntica, glándula, 2220, 2220*f*
Oxitocina, 2684-2685, 2684*f*
5-Oxoprolina, 317*c*
3-Oxotiolasa, deficiencia de, 3017*c*
Ozono, exposición al, 1981*c*

P

P, gen, mutaciones del, 343
P, glucoproteína (PGP), 420, 421*c*, 424*f*, 471
P, sistema, de grupo sanguíneo, 810
$p14^{ARF}$, 462, 524
p53
activación de, 462, 462*f*
expresión mediada por adenovirus de, 3378
células cancerosas, 461, 462, 479
cáncer de colon, 453*f*
inducción de, por daño de DNA y los puntos de control de oncogén, 462
melanoma, 524
SLE, 2473*c*
inhibición de VEGF y, 477*f*
p53, gen, mutaciones del
cáncer, 462, 462*f*, 3353*c*
cabeza y cuello, 533
esófago, 567
mama, 556
piel, 374, 530
pulmón, 538
tiroides, 2715
glioma, 644
piel sensible al sol, 373
síndrome de Li-Fraumeni, 645*c*, 653
p150, 874-875*f*
p16, 524, 3473
$p16^{INK4a}$, 462, 469, 682
$p21^{Cip2/Wafl}$, 462
p24, antígeno, ensayo de captura de, 1426-1427, 1426*c*, 3493, 3494*f*
$p27^{Kip1}$, 462
P450, oxidorreductasa, deficiencia de, 2738*c*, 2765, 2766*c*, 2768*c*
p53, mutaciones en gen, en cáncer pulmonar, 538
p62, 2473*c*, 2594, 2595*f*
p63, 539, 3473
p70S6K, 464*f*
p-80, coilina, 2473*c*
PA 824, 1278
Pabellón de la oreja. *Véase* Oreja
Paciente
comentarios de, 4
expectativas de, 7

Biblioteca Médica Virtual

experiencia del, con el sistema de salud, 3
uso de Internet por, 6
Paciente, analgesia regulada por el, 70
atención al, 3-5
autonomía del, 44
centrado en el, 41
satisfacción del, 41
Paciente, atención, 3
de la ICU. *Véase* Paciente con enfermedad crítica
inmunocomprometido
cuidados al final de la vida, 59-60
valoración de la capacidad para tomar decisiones, 44-45
muerte, 48, 49*f*
Paciente enfermo
anemia, 2029
choque, 2024-2026, 2026*f*. *Véase también* Choque
colestasis, 281
control de la glucemia, 2029
debilidad, 2029
DVT, 2029. *Véase también* Trombosis venosa profunda (DVT)
enfermedades neurológicas, **2074**, 2075C. *Véase también* Coma
apoplejía. *Véase* Apoplejías
coma. *Véase* Coma
delirio. *Véase* Delirio
encefalopatía hipóxica-isquémica, 2070, 2078-2079, 2079*f*
encefalopatía relacionada con septicemia, 2080
encefalopatías metabólicas, 160, 2080
enfermedad de Wernicke/encefalopatía. *Véase* Wernicke, enfermedad de/encefalopatía
estado epiléptico. *Véase* Estado epiléptico
estudio del paciente, **2076**
lesiones encefálicas secundarias, 2078
pruebas diagnósticas, 2076-2077
tratamiento y monitoreo del aumento de la ICP, 2077-2078, 2077*c*. *Véase también* Hipertensión intracraneal (ICP), aumento
fisiopatología, 2074-2076, 2076*f*, 3080*f*
hemorragia subaracnoidea. *Véase* Hemorragia subaracnoidea
mielinólisis pontina central, 300, 2080, 2081*f*
miopatía, 2083, 3252
muerte cerebral, 2030
polineuropatía, 2083, 3214
sistema nervioso periférico, 2075*c*, 2082-2083
trastornos de la transmisión neuromuscular, 2083
valoración respiratoria, 2083
estudio del paciente, **2023**
hipoglucemia, 2886-2887
hipogonadismo, 2777-2778
insuficiencia
de múltiples órganos y sistemas, 2027
renal aguda, 2029
respiratoria, 2025-2027, 2027*f*. *Véase también* Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS)
interrupción/omisión de la atención, 2030
monitorización, 2027-2028, 2028*f*
nutrición, 2029
enteral, 2329
parenteral, 2330
prevención de las complicaciones, 2028-2029
septicemia, 2028-2029
úlceras por estrés, 2029, 2241
valoración del paciente con enfermedad grave, 2023-2024, 2024*f*, 2024*c*
Paciente-ventilador, sincronía, 2037
Paclitaxel, 1886
acciones de, 491
cáncer, cabeza y cuello, 536
cervical metastásico, 641
mama, 561, 563*c*, 565
ovario, 639
pulmón, 548*c*, 550*c*
vejiga, 622
carcinoma de origen primario desconocido, 661
efectos adversos de, 489*c*, 491
miopatía, 2617*c*
neurológico, 516, 3217*c*
pulmonar, 520
reacción de hipersensibilidad, 522, 2506-2507
sindrome de lupus, 2617*c*
melanoma, 529
premedicación para, 489*c*, 491
PAD14, gen, mutaciones del, 2531
PAF (fallo autonómico puro), 3164
Paget, enfermedad de, extramamaria, 532
Paget, enfermedad juvenil, 2960
Paget, enfermedad de, de los huesos, 2959
complicaciones de, 2961
consideraciones genéticas en, 2960
consideraciones globales en, 2959
diagnóstico de, 2961-2962, 2961*f*
dolor de espalda en, 96
epidemiología de, 2959
etiología de, 2960, 2960*f*
fisiopatología del, 2960
juvenil, 2960
manifestaciones, clínicas de, 2960-2961
orales de, 220
tratamiento de, 2962, 2962*c*
Pago por desempeño, modelos de, 17
PAH. *Véase* Hipertensión arterial pulmonar
PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno I), 841*c*, 843, 856, 856*f*
Países Bajos, financiación de la asistencia sanitaria en, 28
Países de bajos y medianos ingresos, 3409
atención primaria en, 3405
de la salud en el siglo XXI, 3408
estrategia de la atención sanitaria básica, 3405
experiencias con, 3409-3411, 3410*f*
oportunidades para construir la, 3411-3412
revitalización de la, 3408-3409
desafíos de salud en, 3405
cáncer, 3399, 3400*f*
carga de la enfermedad, 3392, 3394*c*, 3405, 3406*f*, 3407, 3407*f*
diabetes, 3398-3399
enfermedad, cardiovascular, 1663-1664, 1663*f*, 1664*f*, 3399
del virus del Ébola, 3397-3398
esperanza de vida, 3405-3406, 3406, 3407*f*
estratificación de las condiciones sociales, 3408
fuga de cerebros, 3397
infección por VIH/sida, 3395-3396, 3395*f*, 3396*f*
malaria, 3397
mortalidad infantil, 3406, 3407*f*
sesgos de la ciencia, 3408
tuberculosis, 3396-3397
tabaquismo en, 1665
viajar a, 891, 893*f*, 899*f*, 900, 1027
PALB2, gen, mutaciones del, 591, 591*c*
Palbociclib, 464*f*, 465*c*, 493, 565, 565*c*
Palifermin para la mucositis, 501, 818
Palilalia, 158, 3138
Paliperidona, 3276, 3276*c*
Palivizumab, 1381
Palla, signo de, 1912
Pallister-Hall, síndrome de, 2673
Palpación
abdomen, 83, 91
bazo, 414
corazón, 1670-1671
Palpitaciones, 1720, 1724, 1726
Paludismo, fármacos contra. *Véase también* Fármacos específicos
efectos secundarios, 339, 1586*c*, 2523
cutáneos, 332, 334, 338, 346, 364, 365
deficiencia de GP6D, 716, 716*c*
embarazo y lactancia, 1557-1558*c*
interacciones farmacológicas, 897, 1557-1558*c*
lupus eritematoso, cutáneo agudo, 361
discoide, 361
paludismo, 1585*c*, 1586*c*
profilaxis para paludismo, 1589*c*
resistencia, 1584, 1590, 1590*f*, 3397
SLE, 2523
Palmar, eritema, 2334, 2406, 2406*c*
Palmar, fascitis, 2645-2646
Palmar, pliegue, 387, 1667
Palmomental, respuesta, 3029
Palonosetrón, 54, 256, 501
p-aminosalicílico, ácido, 716*c*, 1277
2-PAM (cloruro de 2-pralidoxima), 3310*c*
Pamidronato
dolor óseo, 53
enfermedad ósea de Paget, 2962*c*
enfermedad ósea metastásica, 657
hipercalcemia, 313, 663, 2935*c*, 2936
mieloma múltiple, 801
Pamoato de pirantel, 1561*c*, 1567
PAMP, 871. *Véase* Patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos
Panadizo herpético, 1349, 1352*c*, 1442
Panamericana, Oficina Sanitaria, 3391
pANCA (ANCA perinuclear), 2575
Pancitopenia, 720, 724*c*
Pancoast, tumor pulmonar de, 101, 541, 550, 2619, 3223
Páncreas
anatomía del, 592, 592*f*
anular, 2449
biopsia de, 2434*c*, 2436
células beta de, 2854
cúmulos de líquidos en forma aguda en, 2440
divisum, 2449
secreción exocrina en, 2437
autoprotección del páncreas, 2437-2438
insuficiente, 2444, 2445*c*. *Véase también* Pancreatitis crónica
puebas de laboratorio de, 2434*c*, 2439-2440
regulación de la, 2437
esteatorrea, 2446
secreción de agua y electrólitos de, 2437
secreción de enzimas en, 2437
eje enteropancreático e inhibición retroalimentaria en, 2438
trasplante, 1039-1040, 2869, 2886
trastornos de. *Véase* Enfermedad pancreática
Páncreas, cáncer de
colestasis extrahepática en, 281
consideraciones genéticas en, 453*c*, 469, 591-592, 591*c*
diagnóstico de, 593-594, 593*f*
direcciones futuras, 595*c*
epidemiología de, 591
factores de riesgo para, 591-592
gastroparesia en, 254

Biblioteca Médica Virtual

incidencia de, 435*c*
manifestaciones clínicas de, 593
marcadores tumorales en, 441*c*
muertes por, 435*c*, 436*f*, 438*c*, 591
obstrucción consecutiva a, 2204, 2206*f*
patología y consideraciones moleculares en, 592-593, 592*f*
síndromes paraneoplásicos en, 663*c*
tratamiento de, 594-595, 595*c*
Pancreática, enzima(s)
activación de, en pancreatitis, 2439
diagnóstico de enfermedad pancreática, 2433-2434, 2434*c*, 2436*c*
necrosis, 2435, 2436*c*, 2439, 2440
preparados de, 267, 2448*c*
síndrome de colon irritable, 2281
Pancreático, cólera, 597*c*
Pancreáticos (pNET), tumores neuroendocrinos, 603, 605-607
características clínicas de, 597*c*, 601*c*
clasificación de, 596, 596*c*, 600*c*, 602
comportamiento maligno de, 597*c*, 599
incidencia de, 597*c*, 599, 601*c*
localización del tumor en, 611-612
no funcional, 601*c*, 610-611, 2749, 2750*f*
pronóstico de, 600*c*, 601
pruebas de detección para, 2748*c*
síndrome(s), de Cushing y, 597*c*, 603, 611
genéticos asociados a, 599, 601*c*
paraneoplásicos en, 663*c*
raros, 597*c*, 610
síndromes de, 597*c*
glucagonoma, 597*c*, 599, 601, 609, 2749
GRFoma, 597*c*, 611
insulinoma. *Véase* Insulinoma
MEN 1, 2747*c*, 2748
somatostatinoma, 264, 597*c*, 603, 609
VIPoma. *Véase* VIPoma (péptido intestinal vasoactivo)
Zollinger-Ellison. *Véase* Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES)
tratamiento de, 464, 607, 614
Pancreatitis. *Véase también* Nombres específicos
ascitis en, 283
autoinmunitaria, 2445-2446, 2446*c*, 2608, 2608*c*
cálculos biliares, 2200-2201, 2443
coledocolitiasis y, 2431
derrame pleural en, 2439, 2442*f*
diagnóstico, 85
diferencial de, 2440
hallazgos endoscópicos en, 2207
hereditaria, 2449
hipocalcemia en, 314
hipovolemia en, 297
malabsorción de cobalamina en, 705
marcadores tumorales en, 441*c*
náuseas y vómitos en, 254
paperas, 1483
ERCP, 2189
riesgo de cáncer de páncreas y, 592
Pancreatitis intersticial, 2439, 2440*c*, 2441
Pancreatomía, 2448
Pancuronio, 2083
Pandemia, 1383
Panencefalitis, 997
Panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE), 997, 1477
Pangender, 2836*c*
Pánico, ataque de, 249
trastorno de, 76, 79, 3262
Paniculitis, 352
Paniculitis septal, 112. *Véase también* Eritema nodoso
Panitumumab
acción y objetivos de, 465*c*, 497*c*
cáncer colorrectal, 577
efectos adversos de, 496, 519, 577
variantes genéticas en respuesta a, 432*c*, 433
Panobinostat, 465*c*, 469, 496, 796*f*, 800*c*, 801
Pansexual, 2836*c*
Panton-Valentine, toxina leucocidina de (PVL), 872, 913, 937
Pantoprazol, 258, 2229, 2229*c*, 2230, 2241
Pantotenato cinasa, neurodegeneración asociada a (PKAN), 3123, 3141
Pantoténico (vitamina B_5), ácido, 2305*c*, 2314
Panuveítis, 183
Pañuelo no tropical. *Véase* Enfermedad celiaca (enteropatía inducida por gluten)
PAPA, síndrome (artritis piógena, piodermia gangrenosa y síndrome de acné), 402, 2458*c*, 2613
Papaína, 3319
Papanicolaou, frotis de, 24*c*, 25*c*, 449*c*, 450, 640-641
Papilar, carcinoma renal, 456*c*, 457, 616*c*, 617, 617*c*, 620. *Véase también* Carcinoma de células renales (CCR)
necrosis, 2161, 2162*c*
rotura del músculo, 1818
Papilas en empedrado, 182
Papilas gustativas, 195, 195*f*, 197
Papiledema, 185-186, 186*f*, 2071
Papillon-Lefevre, síndrome de, 220
Papilomavirus. *Véase* Virus del papiloma humano (VPH)
Pápula, 105, 325*f*, 325*c*
Papular, acrodermatitis, de la infancia, 2363
Pápulas pretibiales pigmentadas, 2882
Papulonodulares, lesiones, 935*c*
amarillas, 350*c*, 351
azules, 350*c*, 353
blancas, 349, 350*c*
color de la piel, 349-350, 350*c*
etiología de, 934, 935*c*, 936
moradas (púrpuras), 350*c*, 353
pardas-rojizas, 352
rojas, 350*c*, 351-352
rosas, 350-351, 350*c*
violáceas, 350*c*, 353
Papuloescamosas, lesiones, 935*c*
PAR1 (receptor de activación de proteasa 1), 840
Parabalismo, 3138
Paracelular, transporte, 2091
Paracentesis abdominal, 283, 284, 442
Paraclorofenilanina, 606
Paracoccidioidomicosis, 1542-1543, 1542*c*
Paracrina, regulación, 2659
Paradójico, desnudo, 3415
pulso, 1843
Paraesofágica, hernia, 2211
Parafacial, grupo respiratorio, 2010
Parafaríngeo, infecciones del espacio, 218
Parafasia, 158
Parafasia semántica, 158
Parafibromina, 2747*c*, 2751, 2754
Paraganglioma
cardiaco, 1849
consideraciones genéticas en, 1898, 2740, 2745-2746, 2745*f*, 2746*c*
definición de, 2740
diagnóstico de, 2740-2741, 2741*c*, 2742*f*
hipertensión en, 1898
maligno, 2743
patogenia de, 2740, 2740*f*
tratamiento de, 2743
Paraganglioma, síndromes de, 2742*f*, 2744
Paragonimus spp, 863*c*. *Véase* Pulgas de pulmón (*Paragonimus* spp.)
Parainfluenza, infecciones por virus
manifestaciones clínicas de, 209-210, 214, 217, 1377
paciente con cáncer, 507
receptor en trasplante, 1035
Paratiroideos, trastornos
adenoma, 2925
carcinoma, 2925, 2928
consideraciones genéticas en, 2925-2927, 2926*f*
hiperparatiroidismo. *Véase* Hiperparatiroidismo
hiperplasia, 2925
hipoparatiroidismo *Véase* Hipoparatiroidismo
síndrome de hiperparatiroidismo-mandíbula (HPT-JT), 2747*c*, 2754, 2754*c*, 2925, 2926
síndromes de MEN. *Véase* Neoplasia endocrina múltiple, entradas en
Parálisis
campana. *Véase* Bell, parálisis de
de Todd, 3051, 3061
definición de, 135
duerme, 170*c*, 171
hiperpotasemia secundaria, 310
hipopotasemia. *Véase* HypoKPP
lengua, 3171
nervio craneal. *Véase* Nervio craneal, trastornos del
periódica hiperpotasémica familiar, 310
periódica hiperpotasémica (HyperKPP), 310, 3242, 3251-3252, 3374*c*
picadura de garrapata, 1107, 3325-3326
rabia, 1486-1487
tirotóxico, 3252
Parálisis, del III par craneal, 2084
del VI par craneal, 2084
facial, 138, 1302
hiperpotasémica secundaria, 310
nervio oculomotor, 191
periódica hiperpotasémica (HyperKPP), 310, 3242, 3251-3252
consideraciones genéticas, 304-305, 3251
etiología, 304-305
familiar, 304-305
manifestaciones clínicas, 3251
tirotoxicosis, 2704, 3251, 3252
tratamiento, 308
periódica tirotóxica (TPP). *Véase* Parálisis periódica hipopotasémica (HipoKPP)
pseudobulbar, 136
Paralítica, intoxicación, por mariscos, 3323
poliomielitis, 1469. *Véase también* Infección por poliovirus
Paramiotonía congénita, 3242, 3252
Paramixovirus, 1326*c*, 1328, 1377, 1382
Paramixovirus, infecciones por
metaneumovirus humano, 1377
sarampión. *Véase* Sarampión (rubeola)
paperas. *Véase* paperas
Paranasal, cáncer del seno. *Véase* Cabeza y cuello, cáncer de
Paraneoplásica, autoinmunidad, y relacionada con cáncer, 2473*c*
Paraneoplásico(s), síndrome(s)
ataxia en, 3154
cáncer de pulmón, 542
carcinoma de células renales, 618
definición de, 662
endocrinológica, 662
etiología de, 662, 663*c*
hipercalcemia. *Véase* Hipercalcemia, malignidad asociada
hipoglucemia inducida por tumor, 665
osteomalacia oncogénica, 665-666
producción, ectópica de ATCH. *Véase* Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), producción ectópica de

Biblioteca Médica Virtual

de hCG ectópico, 662, 665
SIADH asociado a tumores, 664. *Véase también* Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
hematológica, 666, 666*c*
inmunopatología de 2473-2474*c*
neurológicos, 668, 668*c*
degeneración/atrofia cerebelar, 672, 2473*c*
diagnóstico de, 668-669, 670*f*
encefalitis, con antibióticos de superficie celular o proteínas sinápticas, 671*f*, 672-672
con anticuerpos del receptor NMDA, 3113
encefalomielitis y encefalitis focal, 669-670, 671*f*, 2474*c*
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob *vs.* 3152
enfoque al paciente, 668-669
ganglionopatía, autonómica autoinmune, 3164
de la raíz dorsal, 673
médula espinal, 672-673
miopatía necrotizante aguda, 674
neuroneuropatía sensorial/ganglionopatía, 673, 3216
neuropatía(s), anti-Hu, 3232
periféricas, 678*c*
patogenia de, 668, 668*c*
síndrome, de hombre rígido, 673, 673*f*, 2473*c*
miasténico de Lambert-Eaton, 674. *Véase* Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS)
opsoclono-mioclono, 672
participación conjunta en, 2645-2646
pénfigo, 347, 356*c*, 357, 2473*c*
síndromes visuales, 674
Paraneumónico, derrame, 1068, 2007
Paranoá, virus, 1494*c*
Paraparesia, 137-138, 137*f*
Paraplejina, gen de, 3145*c*, 3148
Parapoxvirus, 1366*c*, 1367
Paraproteinemia, 407. *Véase también* Trastornos de células plasmáticas
Parapsoriasis, 339
Parasitarias, infecciones. *Véanse también* Cestodos/infecciones por cestodos; Helmintos/infecciones helmínticas; Nematodos/infecciones por nematodos; Protozoos/infecciones por protozoos, trematodos/trematodos infecciones por
afectación renal en, 2150
artritis en, 944
enfoque al paciente, 1553-1554
fiebre de origen desconocido, 117*c*
hepatobiliar, 2431
miocarditis en, 1786
receptor en trasplante, 1032-1033
signos/síntomas, 1554-1555*c*
sistema de órganos, 1554-1555*c*
transfusión de sangre, 815-816
tratamiento de, 1556
Parásito de rata *Angiostrongylus cantonensis*, 1620
Parásito(s), 964, 992, 1011, 1015, 1030
Parásitos o sus huevos, examen directo de, 262
Parasomnias, 174-175
Paratiroidea, hormona, 2921
acciones de, 312-313, 312*f*, 2658, 2921-2922
deficiencia de, 314
efectos óseos de, 2956-2957
enfermedad renal crónica, 2114-2115, 2116
estructura de, 2922, 2923*f*
exceso de, 312-313
hipercalcemia, 2934
hiperparatiroidismo primario, 2928, 2928*f*
hipoparatiroidismo, 315, 2938
homeostasis del calcio, 2095, 2912, 2931*f*
metabolismo de, 2922
proteína relacionada con la (PTHrP), 2922
acciones de, 2923, 2924*f*
estructura de, 2922-2923, 2923*f*
producción ectópica de, 662-663, 663*c*
vs. PTH, 2653, 2923, 2923*f*
secreción ectópica de, 313, 542, 662, 663*c*
receptor de, (PTH)/PTHrP, 2653, 2656*c*, 2923, 2924*f*, 2931*f*
receptor de conversación cruzada de 2653
reglamento de, 2922
resistencia, 2940-2941, 2941*f*
síntesis de, 2922
valoración de, 2659
vida media de, 2654
vs. PTHrP, 2923, 2923*f*
Paratiroidectomía, 2928, 2942
Paratonia (*gegenhalten*), 135
Parche, pruebas con, 132*c*, 329
Parcial, retorno venoso pulmonar anómalo, 1832, 1832*c*, 1833*f*
ventilación liquida, 2037
Parcopa, 3129*c*
PARD3B, gen, 1419*c*
Pardo, tumor, 2115
Parechovirus, 992, 1378*c*, 1473
Pared celular, inhibidores de la síntesis, 1042, 1043*c*, 1044*f*
Pared vascular, 823, 829
Parental, disomía, 642, 3361-3362
Parenteral, nutrición
alcalosis metabólica en, 322
colestasis en, 281, 2374
complicaciones de, 294, 2330, 3001
composición de la dieta de, 2304, 2327-2328
concentración de hierro durante, 2331
diabetes mellitus y, 2874
hipercalcemia en, 313
iniciación y seguimiento de, 2329-2330
paciente crítico, 2330
suspensión de, 2330
Pares craneales, exploración, 3027-3028
trastornos
botulismo, 1107
debilidad del cuello, 3171
disfagia y disfonía, 3171
etiología, 3171*c*
hemorragia subaracnoidea, 2084
lesiones, 3186
múltiple, 3171-3172
nervio facial, 3169-3170. *Véase también* Parálisis de Bell
nervio trigémino, 198, 3167-3169, 3168*c*. *Véase también* Trigémino, neuralgia del
neuralgia glosofaríngea, 222, 3170-3171
parálisis de la lengua, 3171
síndrome de Guillain-Barré, 3172, 3225
Paresia, 135, 1283. *Véase también* Parálisis periódica
Parestesia, 139, 142, 2257*c*
Parestesia e hipoestesia, 141
Parietal(es), anticuerpos de células, 704
lesiones, 162
pleura, 1943, 1956, 1978, 2006
posterior, corteza, 162, 162*f*
Parietofrontal, red, 157, 161
Parkinson, enfermedad de (EP), 3120
AD y, 3108
bloqueo de la marcha, 144, 146
consideraciones genéticas en, 3044, 3123-3125, 3124*c*, 3475
diagnóstico diferencial de, 3120-3122, 3121*c*, 3123*c*
etiología de, 3123-3125
familiar, 3123
fisiopatología de, 3125, 3126*f*
imágenes en, 3120-3121, 3122*f*
manifestaciones clínicas de, 3120, 3120*c*
disturbios autonómicos, 3131
cardenal, 3120, 3120*c*
estreñimiento, 269, 3131
delirio, 148
demencia, 153, 3108, 3117, 3119, 3130
disfagia, 251, 253
dermatitis seborreica, 332
disfunción olfatoria, 196-197
psicosis, 3130
sin motor, 3120*c*, 3130-3131
síndrome del lóbulo frontal, 166
trastornos, de la mirada vertical, 192
del control motor, 144, 3120, 3120*c*, 3131, 3132
del sueño, 170-173, 3131
parálisis supranuclear *vs.* progresiva, 3117
patogénesis de, 3123-3125, 3124*f*
patología de, 3120, 3121*f*
prevalencia de 3120
priones en, 3130, 3148
tratamiento de, 3125
agentes neuroprotectores, 3129
agonistas de la dopamina, 3127-3128, 3129*c*
amantadina, 3128
anticolinérgicos, 3128
enfoque a, 3131-3132, 3132*f*
estimulación cerebral profunda, 3129-3130
experimental, 3130
geneterapia, 3130
inhibidores de la COMT, 3128-3129, 3129*c*
inhibidores de MAO-B, 3128, 3129*c*
levodopa, 3125-3127, 3127*f*, 3129*c*
no farmacológico, 3131
para las características no motoras y no farmacológicas, 3130-3131
quirúrgico, 3129-3130
terapia de células madre, 3045, 3130, 3490
Parkinsonismo
ALS y, 3146
atípico, 3122-3123, 3123*c*
atrofia de sistema múltiple, 3162
corporal inferior, 144
definición, 3120
diferencial, 3121*c*
enfermedad de Wilson. *Véase* Enfermedad de Wilson
inducido por drogas, 3123, 3139
secundaria, 3122, 3123*c*
trastornos de la marcha en, 143*c*, 144
Parinaud, síndrome de, 178, 192, 648, 1211
Paritaprevir/ritonavir, 1338*c*, 1344-1345, 2390, 2391-2392*c*, 2392-2393
Parkes-Webe, síndrome de, 1934*c*
Parkina, gen mutaciones del, 3043, 3124*c*, 3125
PARL, 874-875*f*
PARN, gen, mutaciones del, 3468*c*
Paro cardiaco
coronariopatía, 2061
definición, 2059, 2059*c*
epidemiología, 2059-2060
etiología, 2059
factores desencadenantes, 2061
hipotérmico, 3339
manejo, **2062**
basado en el ritmo, 2063, 2064*f*
inicial, 2062-2063
largo plazo, 2065
posterior a la reanimación, 2063-2065
taquicardia ventricular, 1750
tasas de supervivencia, 2061*f*, 2063

Biblioteca Médica Virtual

Paro sinusal, 1724
Paromomicina
  acciones de, 1053, 1566
  amebiasis, 1566, 1572
  efectos adversos de, 1053, 1557*c*, 1566, 1597
  embarazo y lactancia, 1557*c*
  farmacología de, 1566
  indicaciones para, 1557*c*
  infecciones por *D. fragilis*, 1619
  infecciones por *Giardia*, 1617
  leishmaniasis cutánea, 1599
  leishmaniasis visceral, 1597
Paroniquia, 337, 365, 1171, 1530
Parótida, glándula, 533, 2562*c*
Parotiditis, 224, 1482, 1482*f*, 1483
  complicaciones de, 1483
  consideraciones globales en, 1481, 1482*f*
  definición, 1481
  diagnóstico, de laboratorio, 1483
    diferencial de, 1483
  epidemiología de, 1481
  etiología de, 1481, 1482*f*
  incidencia antes y después de la vacuna, EUA, 884*c*
  inmunidad, 1484
  manifestaciones clínicas de, 1482-1483, 1482*f*
  meningitis en, 1009*c*
  orquitis en, 2778
  patogenia de, 1481-1482
  prevención de, 1484. *Véase también* Vacuna contra el sarampión, paperas y rubeola (MMR)
  transmisión de, 1485
  tratamiento de, 1483-1484
Paroxetina
  depresión, 57, 441, 3264*c*, 3270
  efectos adversos de, 2844, 3264*c*, 3270
  farmacología de, 3271
  interacciones medicamentosas de, 421*c*, 432
  metabolismo de, 421*c*
  síndrome de colon irritable, 2281
  síntomas menopáusicos, 2806
  trastornos, ansiedad, 3265
    estrés postraumático, 3267
    pánico, 3263
Paroxística(s), cinesigénica, discinesia (PKD), 3140
  discinesias, 3140
  hemicránea, 85, 87*c*, 3104*c*, 3105
  nocturna, disnea, 1766
  nocturna, hemoglobinuria, 717, 718*c*, 720-722
    características clínicas de, 277, 392, 720-721, 721*f*, 725
    consideraciones globales en, 721
    diagnóstico de, 721, 721*f*
    evolución natural de, 720-721
    fisiopatología de, 721, 722*f*
    tratamiento de, 721-722, 722*f*
    discinesias no cinesigénicas (PNKD), 3140
  taquicardia supraventricular (PSVT). *Véase también* Taquiarritmias supraventriculares
    mecanismos de, 1737*f*
    preexcitación, 1741, 1742*f*
    reentrada, AV por medio de una vía accesoria, 1733, 1737*f*
    del nódulo AV, 1733, 1737*f*, 1739*f*
    ortodrómica AV, 1740
    taquicardia ventricular, 1757
    tratamiento de, 1742-1743, 1743*f*
Paroxístico, bloqueo AV, 1729, 1730*f*
PARP (poli-ADP-ribosa polimerasa), 3471
  cáncer, ovario, 468, 639
    páncreas, 591, 595
    próstata, 630
  envenenamiento con loro, 3322
  funciones de, 3471
  inhibición de, 460, 466*c*, 468, 562, 565
Párpados, trastornos, 181-182, 190
Pars planitis, 183
Parsonage-Turner, síndrome de, 3223
Parulis, 219
PARV4/5 secuencias virales, 1369
Parvovirus, 1326*c*, 1327*f*, 1328, 1367, 1379
Parvovirus B19, infecciones por, 939*c*, 1367
  anemia aplásica y, 725
  aplasia eritrocítica pura, 729-730, 729*f*, 1369. *Véase también* Aplasia eritrocítica pura
  crisis aplásica en, 698
  diagnóstico de, 1369, 1369*c*
  embarazo, 1369, 3445
  epidemiología de, 1367
  eritema infeccioso. *Véase* Eritema infeccioso
  hidropesía fetal. *Véase Hidrops fetalis*
  manifestaciones clínicas de, 1368-1369, 1368*f*
  miocarditis, 1786
  patogenia de, 1367, 1368*f*
  prevención de, 1369
  receptor en trasplante, 1035
  transfusión de sangre, 815
  tratamiento de, 730, 1369
Parvus et tardus, pulsus, 1669, 1673
Pasajeros, genes, 458
Pasteur, efecto, 234
Pasteurella spp. infecciones
  celulitis, 936
  herida por mordedura de, gato, 936, 1019, 1035
    perro, 1019, 1035
  manifestaciones clínicas de, 940, 1035
  tratamiento de, 936, 938*c*, 1021, 1021*c*, 1035, 1135*c*
Pastia, líneas de, 106, 1084, 1084*f*
Patata, heno mohoso alrededor de las, 1970*c*
Patched, gen supresor tumoral, 374
Paternalismo en economía del comportamiento, 3453
Paterson-Kelly, síndrome de, 566
Patina fecal, 1027, 1030
Patiromer, 312
Patógenos, patrones moleculares asociados a microorganismos (PAMP)
  autoinmunidad, 2511
  características de, 2452
  patogenia microbiana, 871, 871*f*
  sepsis/choque séptico, 2046, 2046*f*
Patrón(es), moléculas de reconocimiento del (colectinas), 870
  reconocimiento de, 14
Patrones, receptores de reconocimiento de (PRR). *Véase* Receptores tipo Alsotoll (TLR)
  autoinmunidad, 2511
  definición de, 2452
  ligandos de, 2455*c*
  modulación de respuesta inmune adaptativa, 2456*c*
  sistema inmunitario innato, 2452, 2454, 2454*c*
  vías de señalización de, 2455*f*
Pausa sinusal, 1724, 1724*f*
"Pavimento loco", 1979, 1979*f*
Pavos, enfermedad de manipulación de, 1970*c*
PAX3, 345, mutaciones del gen, 3353*c*
PAX3-FOXO1, mutaciones del gen, 454*c*
PAX5, 771
PAX8, mutaciones del gen, 2692, 2699*c*, 2715
PAX8-PPARG, mutaciones del gen, 454*c*
Pazopanib
  acciones y objetivos de, 478, 493, 494*c*
  carcinoma de células renales, 618, 619*c*
  efectos adversos de, 494*c*, 496, 501
  sarcoma de tejidos blandos, 655
PCSK9, deficiencia de, 2898
  inhibidores de, 434, 2895, 2902
PBC. *Véase* Colangitis biliar primaria (CBP)
PC1, mutaciones del gen, 2777*c*, 2840*c*
PCI. *Véase* Intervenciones coronarias percutáneas
PCM1-JAK2, neoplasia mieloide/linfoide asociada a, 787, 787*c*, 788, 789
PCNSL. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central
PCOS. *Véase* Síndrome de ovario poliquístico
PCP. *Véanse* Fenciclidina; Neumonía por *Pneumocystis*
PCR *Véase* Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
PCSK9, inhibidores de, 2895
PCSK9, mutaciones del gen, 434, 2895, 2898
PCT (procalcitonina), 912
PCT. *Véase* Porfiria cutánea tarda (PCT)
PCV (ventilación con control de presión), 2036-2037. *Véase también* Ventilación mecánica
PD, 497. *Véase* Enfermedad de Parkinson
PD, ligandos y receptores, 497, 497*c*, 498*f*
PD-1, 466*c*, 479
PD-1/PD-2, inhibidores de la. *Véase también* Drogas específicas
  acción y objetivos de, 479, 497, 497*c*
  adenocarcinoma gástrico, 570
  cáncer, colorrectal, 577
    de vejiga, 623
  efectos adversos de, 364, 677
PDA (conducto arterioso persistente), 1667, 1828, 1831*c*, 1833
PDC (complejo de la piruvato deshidrogenasa), 2408, 2473*c*
PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), 476, 476*c*, 478, 493, 2464*c*, 2465
PDGFR (receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas), 465, 466*c*, 478, 493, 494*c*, 495*c*
  eosinofilia con mutación, 790*c*, 791
PD-L1 (ligando 1 de muerte programada), anticuerpos, 478, 497, 497*c*. *Véase también* Fármacos específicos
PD-L1, 497, 498*f*, 518, 521, 527, 780-781
Pearson, síndrome de, 3482-3483, 3482*c*
Peces escombroides, envenenamiento por, 262, 3324
Pecho, síndrome de incomodidad en el, 1989
Pectoriloquia, 1944
Pectoriloquia, aumento de la, 1944
Pediculicidas, 3326-3327
Pediculosis, 3326-3327
Pediculus capitis (piojos de la cabeza), 3326-3327, 3326*f*
Pediculus humanus (piojos del cuerpo), 1295, 3326-3327. *Véase también* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
PEEP (presión positiva teleespiratoria), 2033. *Véase también* Ventilación mecánica
PEG IFN-α2a. *Véase* Interferón-α2a pegilado (PEG IFN-α2a)
PEG-ADA, 3377
Pegilado, interferón-α2a (PEG IFN-α2a), 2386
  con ribavirina, 1337*c*, 1344, 2388-2389
  efectos adversos de, 528
  infección crónica por HDV, 1338*c*, 2352
  infección crónica por HBV, 2379-2380, 2382*c*, 2383*f*, 2384, 2384*c*
  infección crónica por HCV, 1337*c*, 2388
  melanoma, 527
Pegloticasa, 2633

Biblioteca Médica Virtual

Pegvisomanta, 2662
PELD, sistema, en trasplante hepático, 2337-2338
Pel-Ebstein, fiebre de, 104, 781
Pelagra
  características clínicas de, 2310*c*, 2312, 3113, 3221
  enfermedad de Hartnup *vs.*, 3023
  factores de riesgo para, 2312
  tratamiento de, 2312-2315
Pelger-Hüet, anomalía de, 384*f*, 395, 396*f*
Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de, 3049, 3148
Pelo terminal, 2799
Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID), 984-985
  anaerobio, 1232
  C. trachomatis, 1319
  cirugía, 987
  cuadro clínico, 985
  diagnóstico de, 985-986
  dolor abdominal en, 82, 84
  dolor pélvico en, 2798, 2798*c*
  epidemiología de, 985
  etiología de, 978*c*, 985
  M. hominis, 1315
  prevención de, 987
  pronóstico de 987
  seguimiento para, 987
  tratamiento de, 986-987, 986*c*
Pélvico, absceso, 1232
  disfunción del suelo, 269-270
  descenso del suelo, 260*f*
  dolor, 2797
    agudo, 2798
    cáncer cervical, 641
    crónica, 2798
    enfermedad inflamatoria pélvica, 2798*c*. *Véase* Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)
    estudio de la paciente, 2797-2798
    etiología de, 2797-2798, 2798*c*
    síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical, 286
Pelvis renal, carcinoma de. *Véanse* Cáncer de riñón; Cáncer de células renales (RCC)
Pemberton, signo de, 2697
Pembrolizumab
  acción y objetivos de, 466*c*, 497, 497*c*
  cáncer, cabeza y cuello, 536
    páncreas, 595
    pulmón, 552, 552*c*
    vejiga, 623
  carcinoma de células de Merkel, 532
  efectos adversos de, 521
  linfoma de Hodgkin, 782
  melanoma, 528-529, 528*f*, 528*c*
Pemetrexed
  acciones de, 491
  cáncer de pulmón, 550-551, 550*c*, 551*c*, 552
  efectos adversos de, 488*c*, 491
Pemolina, 56
Pendred, síndrome de, 203, 205*c*, 2693, 2699*c*
Pendrin, 2693, 2699*c*
Pene, cáncer de, 458, 1371
  prótesis de, 2821
  tumescencia del, 2816
  verrugas del, 1371, 1372*f*
Penetrancia, 3359, 3370
Penetrancia incompleta, 3359
Pénfigo
  foliáceo, 356
    histología de, 356*c*
    inducido por fármacos, 357
    inmunopatología de, 356*c*, 357, 2473*c*
    manifestaciones clínicas de, 356-357, 356*c*
    tratamiento de, 357
  inducido por fármacos, 364
  paraneoplásico, 347, 356*c*, 357, 2473*c*
  vulgar, 355
    asociación de genes HLA con, 2486*c*, 2487
    diagnóstico de, 356
    histología de, 356*c*
    inmunopatología de, 356, 356*c*, 2473*c*, 2513
    manifestaciones, clínicas de, 355-356, 356*c*, 357*f*
    orales de, 220, 222*c*
    tratamiento de, 356
Penfigoide
  afectación esofágica/disfagia en, 252
  ampolloso, 357
    histología de, 356*c*, 358
    inducido por fármacos, 364
    inmunopatología de 356*c*, 358, 2473*c*
    manifestaciones clínicas de, 356*c*, 357-358, 358*f*
    tratamiento de, 358
  gestacional, 356*c*, 358
  membrana mucosa, 220, 222*c*, 356*c*, 359
δ-penicilamina
  cistinuria, 3022
  efectos adversos de
    cutánea, 334, 357, 364
    deficiencia de zinc, 2317
    miastenia grave, 3235
    miopatía, 2617*c*, 3253*c*
    neuropatía óptica, 185
    piridoxina y, 2313
    síndrome de lupus, 2617*c*
    vasculitis, 2617*c*
  enfermedad de Wilson, 2983, 2983*c*, 3141
  esclerosis sistémica, 2558
  para envenenamiento por mercurio, 3299*c*
  prevención de cálculos de cistina, 2172
Penicilina (s)
  absceso epidural, 879*c*
  acciones de, 1042, 1043*c*, 1050
  actinomicosis, 1223, 1223*c*
  carro de GAS faríngeo asintomático, 1084
  efectos adversos de
    anemia hemolítica, 427
    desensibilización al, 371
    disfunción plaquetaria, 828
    eritema nodoso, 352
    eritrodermia, 339
    erupción, 348, 366
    hipopotasemia, 305
    inmunológico cutáneo, 364
    necrólisis epidérmica tóxica, 347
    neutropenia, 398
    pénfigo, 357
    sensibilidad cruzada y, 371
    urticaria, 366
    vasculitis, 2588
  embarazo y lactancia, 1047*c*
  endocarditis infecciosa, 927, 928*c*, 929
  erisipelas, 1083*c*
  faringitis, 215, 216*f*, 1083*c*
  fascitis necrotizante, 938*c*, 1083*c*
  gangrena gaseosa, 938*c*
  infección(es), bacterianas anaerobias, 1235
    Capnocytophaga, 1035, 1135*c*
    enterocócicas, 1093*c*
    estreptocócicas del grupo C o G, 1087
    estreptococos del grupo B, 1088
    GAS, 1083*c*
    HACEK, 1135*c*
    mordeduras, 1021, 1021*c*
  interacciones medicamentosas, 426
  laringitis, 217
  leptospirosis, 1294*c*
  meningococcemia, 879*c*
  mionecrosis clostridial, 879*c*
  neumonía, 1083*c*
  resistencia a
    bacterias anaerobias, 1235
    fiebre reumática, 2543-2544
    forteto, 1104
    mecanismos de, 1043*c*, 1058-1059, 1058*c*
    meningococos, 1119
    N. gonorrhoeae, 1124
    neumococos, 912, 1002
Penicilina G
  artritis bacteriana no gonocócica, 941
  difteria, 1096
  enfermedad de Lyme, 1302, 1302*f*
  faringitis, 1083*c*
  fiebre recurrente, 1297, 1297*f*
  indicaciones para, 1050, 1050*c*
  infecciones, estafilocócicas, 1079*c*
    neumocócicas, 1069-1070
    por estreptococos del grupo B, 1088
  meningitis, 1000*c*, 1002, 1002*c*
    sifilítica, 1007
  neurosífilis, 1285, 1285*c*
  osteomielitis, 946*c*, 947*c*
  resistencia, 1050*c*
  sífilis, 1285-1286, 1285*c*
Penicilina V
  difteria, 1097
  profilaxis de la fiebre reumática, 2545
Penicilina, proteínas de unión a, 1042, 1057, 1064*f*, 1069, 1078, 1094
Penicillium marneffei, infección por (peniciliosis). *Véase* Infección por *Talaromyces marneffei*
Pensamiento abstracto, valoración, 3027
Pentamidina
  acciones de 1566, 2096
  efectos adversos de
    broncoespasmo, 1550*c*
    disfunción del nodo SA, 1723*c*
    frecuente, 1561*c*, 1608
    hiperpotasemia, 310
    hipotensión, 1550
    hipovolemia, 297
    nefrotoxicidad, 2103
    ocasionales, 1561*c*, 1608
    pancreático, 1438
    raro, 1561*c*
    renal, 1438
    trastornos ácido-base, 320
  embarazo y lactancia, 1561*c*
  farmacología de, 1566
  leishmaniasis cutánea, 1599
  PCP, 1550*c*
  profilaxis de PCP, 1431*c*, 1433, 1550*c*
  tripanosomiasis africana humana, 1608, 1608*c*
Pentastomiasis, 3327
Pentazocina, 2617*c*
Pentobarbital, 3067*f*, 3310*c*
Pentostatina, 520
Pentoxifilina
  claudicación intermitente, 1925
  hepatopatía alcohólica, 2400, 2406
Penumbra, 2075
Penumbra isquémica, 3078
PEO. *Véase* Oftalmoplejía externa progresiva
PEP. *Véase* Profilaxis posterior a la exposición
PEPFAR (Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del sida), 3391
Pepino de mar, envenenamiento por, 3320
Pepsina, 2177
Péptica, enfermedad de úlcera, 2220
  cáncer de estómago y, 568

Biblioteca Médica Virtual

características clínicas de, 2226-2227
complicaciones de
obstrucción de la salida gástrica, 2227
perforación, 2227
sangría
incidencia de, 2227
recurrente, prevención de, 272, 2195, 2197*f*
tratamiento endoscópico de, 2195, 2197*f*
condiciones relacionadas con
enfermedad de Ménetrier, 569, 2243
gastritis. *Véase* Gastritis
lesión de la mucosa por estrés, 273, 2029, 2038, 2241
síndrome de Zollinger-Ellison. *Véase* Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES)
consideraciones genéticas en, 2226
defensa de la mucosa gastroduodenal y, 2222-2223
diagnóstico de, 2227-2228
estudios de bario, 2228, 2228*f*
endoscópico, 2185*f*, 2194-2195, 2203, 2228, 2228*f*
con hemorragia, 2194-2195, 2196*f*, 2197*f*
procedimiento, 2183
detección de *H. pylori*, 2228, 2229*c*
diagnóstico diferencial de 2227
epidemiología de, 2220, 2223
etiología de, 257, 2226, 2227*c*
factores de riesgo para, 2223
fisiopatología de 2224
inducida por los NSAID, 2225
epidemiología de, 2225-2226
etiología de, 2226, 2226*f*
prevención de, 2234-2235, 2234*c*
muertes desde, 2220
patología de, 2224
policitemia vera, 735
recurrencia de, 2237
refractario, 2235
relacionado con *H. pylori*. *Véase* Infecciones por *Helicobacter pylori*, en enfermedad de úlcera péptica
tratamiento de 2228, 2229*c*
acercamiento, 2235, 2235*f*
análogos de la prostaglandina, 2230
antagonistas del receptor H2, 2229
antiácidos, 2229
enfermedad refractaria, 2235
erradicación de *H. pylori*. *Véase* Infecciones por *Helicobacter pylori*, tratamiento de
inducido por NSAID, 272, 2234-2235, 2234*c*
PPI, 2229-2230
preparados que contienen bismuto, 2230
quirúrgico, 2236-2238, 2236*f*
sucralfato, 2230
úlceras duodenales en. *Véase* Úlceras duodenales
ZES y 607, 2238. *Véase también* Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES)
Péptido(s)
antimicrobiano, 2452, 2454*c*, 2457*c*
ovario, 2791
Péptido, intestinal vasoactivo (VIP)
acción de, 610
deglución, 250
producción ectópica de, 663*c*
regulación de, 2437
secreción de prolactina, 2660
tumor de (VIPoma). *Véase* VIPoma (peptidoma intestinal vasoactivo)
natriurético renal, 2097
Péptido natriurético tipo B (BNP)
amiloidosis, 805
edema, 238
pulmonar, 2058
hipertensión pulmonar, 1938, 2555
insuficiencia cardiaca, 79, 284, 1767
valoración del dolor torácico, 79
Péptido YY, 2838
Peptidoglicano, 1042
Péptidos, radiorreceptores de (PRRT), 613, 615
Peptostreptococcus spp. infecciones, 919*c*, 982, 1020, 1228, 1232, 1233. *Véase también* Infecciones bacterianas anaeróbicas mixtas
PER2, gen, mutaciones del, 175, 3509*c*, 3514
PER3, gen, mutaciones del, 3509*c*, 3513
Peramivir, 1035, 1338, 1380, 1388
Percheron, arteria, oclusión, 3073, 3118
Perclorato, 2710
Percusión
bazo, 414
pecho, 228-229
Percutánea(s), aspiración con aguja, en lesión pulmonar, 1955
intervenciones coronarias (PCI), 1885
agentes antiplaquetarios en, 1870-1871, 1885, 1887
angioplastia, con balón y colocación de la endoprótesis, 1885-1886, 1886*f*
coronaria transluminal, 1885
apoyo circulatorio durante, 1889
aterectomía, 1886
choque cardiogénico, 2054
complicaciones de, 1877*c*, 1887
disección de la íntima, 1886*f*
disparidades raciales/étnicas en referencia para, 39
dispositivo, de protección, distal para, 1886
embólica para, 1886
Impella, 1889
enfermedad, cardiaca congénita en adultos, 1888
valvular del corazón, 1888-1889
éxito de, 1886-1887, 1887*f*
globo intraaórtico para apoyo circulatorio en, 1889
guía flexible controlable en, 1885
infarto de miocardio
NSTEMI-ACS, 1868
selección de pacientes, 1877
rescate, 1879
STEMI. *Véase* Infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), tratamiento de
tiempo desde el inicio del síntoma, 1878*f*
urgente, 1879
indicaciones y selección de pacientes para 1887-1888
profiláctico, antes de cirugía no cardiaca, 3447, 3448*f*
reparación de la válvula mitral, 1820, 1821*f*
revascularización en cardiopatía isquémica estable, 1862
CABG, 1864, 1865*f*, 1887-1888
eficacia de, 1863
indicaciones y selección de pacientes para, 1863
estenosis después, 1887
riesgos de, 1863
injerto de vena safena con protección distal, 1886
sustitución de la válvula aórtica. *Véase* Reemplazo de válvula aórtica transcatéter
técnicas para, 1885-1886
valvulotomía mitral con globo de Inoue, 1816-1817, 1817*f*
valvuloplastia aórtica, 1808*f*
versus terapia médica en los síndromes coronarios agudos, 1888
intervenciones. *Véase también* Trombectomía, percutáneo mecánico
angioplastia renal transluminal, 1897
arteria periférica, 1889, 1890*f*, 1925
aterosclerosis carotídea, 3090
colocación de gastrostomytube, 2190, 2195*f*
coronario. *Véase* Intervenciones coronarias percutáneas (ICP)
embolia pulmonar, 1890
hipertensión resistente, 1890
vasoespasmo cerebral, 2087, 2087*f*
Percutánea, colangiografía transhepática (PTC), 280
Pérdida, condición, 228, 228*c*
heterocigosidad (LOH), 455, 455*f*
sensación de protección (LOPS), 2879
Pérdida de peso involuntaria, 270
adultos mayores, 270
cáncer, 442
esofágico, 567
pancreático, 593
pulmón, 542
causas, 270-271, 271*c*
desnutrición, 2320*c*, 2321
hepatopatía, 2334
infección por VIH, 1448
pancreatitis crónica, 2446
síndromes de malabsorción, 2257*c*
tirotoxicosis, 2704
tratamiento, 271-272
valoración, 271, 271*c*, 2320*c*
Pérdida visual
arteritis de células gigantes, 86
ceguera legal, 178
con masas sillares, 2670
cortical, 181
crónica/permanente, cataratas. *Véase* Cataratas
coriorretinopatía serosa central, 188
degeneración macular. *Véase* Degeneración macular
glaucoma. *Véase* Glaucoma
membrana epirretiniana, 189
relacionada con tumor, 189, 189*f*
retinitis pigmentaria, 188, 189*f*, 3353*c*
retinopatía diabética. *Véase* Retinopatía diabética
tracoma y, 1323
inducida por quimioterapia, 653*c*
infecciones parasitarias, 1554*c*
lepra lepromatosa, 1263
pasajera o repentina, 183-185, 183*f*, 184*f*
queratitis por HSV y, 1349
retinitis por CMV y, 1363
simulada, 187
Perfenazina, 3276, 3277
Perfusión o la infusión de extremidades aisladas, 527
mieloma múltiple, 800-801, 800*c*
Periamigdalino, absceso, 215, 217, 1230
Peribronquial, edema, 1944
Peribunyavirus, 1490, 1501-1502
Pericardiocentesis, 1844
Periódica, parálisis
hiperpotasemia, 310, 3242, 3251-3252, 3374*c*
hipopotasemia. *Véase* Parálisis periódica hipopotasémica (HypoKPP)
síndrome de hipotermia, 2673
tirotóxico, 3252
Pericárdico, derrame
crónica, 1845
ECG en, 1682*f*, 1683
ecocardiografía en, 1702, 1704*f*, 1843*f*
etiología de, 1702

Biblioteca Médica Virtual

examen físico en, 1673-1674
maligno, 442, 512-513
pericarditis, 1842
tuberculoso, 1846-1847
fricción
infarto de miocardio, 1874, 1883
pericarditis en, 1673-1674, 1841
taponamiento, 76, 512-513, 1675
Pericardio
engrosamiento del, 512, 1844*f*, 1846
funciones normales del, 184
Pericarditis, 1841
aguda
características clínicas de, 1841-1842, 1853, 1874, 1883-1884
CMR en, 1843*f*, A8
diagnóstico diferencial de, 1845
ECG en, 79, 1841-1842, 1842*f*, A7
ecocardiografía en, 1842, 1843*f*
poslesión cardiaca, 1845
tratamiento de, 1842-1843
viral aguda o idiopática, 1844-1845
artritis reumatoide, 2529
cardiaca tamponada en. *Véase* Cardiaca tamponada
causas infecciosas de, 1216, 1234, 1386, 1470
clasificación de, 1841*c*
constrictiva
características clínicas de, 1844*c*, 1846
CMR en, 1697, 1709*c*
diagnóstico diferencial de, 1711, 1712*c*, 1843, 1844*c*, 1846
disnea en, 226, 228*c*
ECG en, 1844*c*, 1846
ecocardiografía en, 1844*c*, 1846
perfil hemodinámico en, 1846
fisiopatología de, 1844*f*, 1845-1846
presión del pulso en, 1846
subaguda con derrame, 1846
tratamiento de, 1846
derrame pericárdico en, 1842, 1843*f*
diagnóstico diferencial de, 1845
disfunción del nodo SA en, 1723*c*, 1724
dolor abdominal en, 84, 85
dolor torácico, 74*c*, 75, 77, 1841
enfermedades neoplásicas, 1845
enfermedad renal crónica, 2117
enfermedad vascular del colágeno, 1845
etiología de, 1841*c*
frote pericárdico, 1674-1675, 1841
inducida por radiación, 483, 512, 675, 1845
infarto de miocardio, 1883-1884
insuficiencia renal, 1845
SLE, 1845, 2520
obstructiva crónica, 1845
piógena, 1845
por alguna conjuntivopatía, 1845
tuberculoso, 1245, 1846-1847
Pericitos, 1652, 1653*f*
Pericondritis, 211
Perifaríngeo, infecciones del espacio, 1230
Periférica, arteriopatía, 1923
anatomía patológica, 1923
cianosis en, 236
diagnóstico de, 1670, 1671*f*, 1923, 1924*f*
enfermedad cardiovascular y, 845, 1924
fisiopatología de, 1923
hipertensión y, 1895
pronóstico de, 1923-1924
tratamiento de
farmacológico, 1924-1925
programa de ejercicios, 1924
revascularización, 1889*f*, 1925
valoración clínica de, 1923
Periférica, catéteres centrales insertados por vía (PICC), 2329
células, 817
enfermedad oclusiva de arteria, 754
vasculopatías, 675
cianosis, 236, 236*c*, 237, 1667. *Véase también* Cianosis
frotis de sangre, 379. *Véase también* Trastornos específicos
células de cambio en, 382*f*, 389*f*
cuerpos de Howell-Jolly en, 288, 288*f*. *Véase* Cuerpos de Howell-Jolly
defectos de eritrocitos en, 387-388
estimulación de células en, 389*f*
fragmentación de eritrocitos en, 389*f*
normales, 380*f*, 384*f*, 388*f*, 824*f*
reticulocitos en, 380*f*, 389*f*
neuropatía, 3204. *Véanse también* Plexopatías; Polineuropatía
acercamiento a, 3204, 3205*f*
biopsia(s), cutáneas en, 3208
de nervio en, 3207-3208
estudios, de laboratorio en, 3207
electrodiagnósticos en, 3207, 3207*c*
preguntas clave en, 3204-3206, 3205*c*
reconocimiento de patrones en, 3206*c*, 3207
amiloidosis, 3212. *Véase también* Amiloidosis
artritis reumatoide, 3213
debilidad en, 137, 138, 3205-3206, 3206*c*
deficiencias nutricionales, 701-702, 3220-3221
diabetes mellitus. *Véase* Neuropatía diabética
difteria, 1097, 3215
disfunción autonómica y, 3163
embarazo, 3444
enfermedad, celiaca, 3214
de Lyme, 3146, 3215
mixta del tejido conectivo, 3214
renal crónica, 2118, 3214
esclerosis sistémica, 3213
hepatitis, 3215
hepatopatía crónica, 3214
hereditarias, 3208, 3209-3210*c*, 3211*c*
adrenoleucodistrofia, 3181. *Véase* Adrenoleucodistrofia
amiotrofia neurálgica hereditaria, 3210
enfermedad, de, Charcot-Marie-Tooth, 3206. *Véase* Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)
Fabry, 3210. *Véase también* Fabry, enfermedad de
Refsum, 188, 3211
Tangier, 1667, 2899, 3211
sensitiva y autónoma hereditaria, 3210
polineuropatía amiloide familiar, 3212
porfiria, 3211. *Véase también* Porfiria(s)
suprarrenomieloneuropatía, 3211
herpes zóster, 3215
hipotiroidismo, 3213
inducido por fármacos/tóxico, 3216, 3218-3219*c*
amiodarona, 3216
antirretrovirales, 3217-3219
arsénico, 3220
cloroquina, 3216
colquicina, 3216
hexacarbonos, 3219
hidroxicloroquina, 3216
isoniazida, 3217
mercurio, 3220
piridoxina, 3217
plomo, 3219-3220
quimioterapia contra el cáncer, 652, 653*c*, 676, 3216, 3217*c*
talidomida, 3217
talio, 3220
infección(es), por CMV, 3215
por EBV, 3215
por VIH, 1446, 3215
lepra, 1262-1263, 3214-3215
lupus eritematoso sistémico, 3213
mononeuropatías, 3222-3223
paraneoplásica ANTI-HU, 3232
plexopatías, 3222-3224
polineuropatía, de enfermedad grave, 2083, 3214
sensitiva y sensitivomotora criptógena (idiopática), 3221-3222
radiculopatías, 3223, 3223*c*
relacionadas con neoplasias malignas, 668*c*, 673-674, 3215-3216
sarcoidosis, 3214
síndrome(s), de malabsorción, 2257*c*
de Sjögren, 3213
hipereosinofílico, 3214
SLE, 3213
trastornos por consumo de alcohol, 3279
pulsos de la arteria, 1669-1670
sensibilización, 65
sinovitis, 2564
Periférico(s), adresina de ganglio (PNAd), 2475
nervios
campos cutáneos de, 141*f*
componentes de, 65*f*
hiperexcitabilidad, 673-674
modulación del dolor, 67-68
relojes, 3505*c*
Perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), 984-985, 1319
Perilinfática, fístula, 203
Perimenopausia, 2803-2804, 2804*f*
Perímetro abdominal, 2844, 2844*c*, 2903*c*, 2905
Perineal, descenso, 268*c*, 268
Perineo descendido, síndrome, 268
Perinuclear (pANCA), ANCA, 2575
Periódico de las extremidades, trastorno por movimiento, 174, 3140
Periodontio, 219
Periodontal, enfermedad (periodontitis)
absceso en, 1230
adultos mayores, 225
artritis reumatoide y, 2531
manifestaciones clínicas de, 219
etiología de, 219, 1230
factores de riesgo para, 219
juvenil localizada, 219
prevención de, 219, 403
relacionados con el sida, 219
síndrome de Ehlers-Danlos, 2973, 2973*c*
Periostitis en cáncer de pulmón, 542
Periparto, miocardiopatía, 1788, 3442
Perirrenal, absceso, 958
Perisilviana, red, 158
Peristalsis, 250
Peristálticos, ruidos, 84
Peritoneal, carcinoma seroso papilar, 661
carcinomatosis, 283*f*, 283*f*, 284
diálisis
acceso para, 2124-2125
ambulatorio continuo, 955, 2110, 2124
como estrategia de recalentamiento, 3341
complicaciones de, 2125
continuo cíclico, 2124
dosis para, 2125
hipercalcemia, 2936
principios de, 2124
soluciones para, 2124
inflamación, 81-82
prueba de equilibrio, 2124-2125

Biblioteca Médica Virtual

Peritoneovenosas, derivaciones, 442
Peritonitis, 955, 2302
  aguda, 2302
  ascitis y, 284, 2412-2413
  aséptica, 2302
  bacteriana, 284-285, 953-954, 1232, 2412-2413
    espontánea, 285, 2412
  diagnóstico de, 285, 953
  diálisis peritoneal, 955, 2125
  dolor abdominal en, 82, 84, 84*c*, 953
  etiología de, 952-953, 1151, 2302, 2302*c*
  fisiopatología del, 952-953, 952*f*
  hipovolemia en, 297
  manifestaciones clínicas de, 284-285, 953, 2302
  marcadores tumorales en, 441*c*
  posoperatoria, 954
  prevención de, 954
  primaria, 953-954, 2302
  pronóstico de, 2302
  receptor de trasplante, 1036*c*, 1038
  recurrencia de, 954, 1056*c*
  secundaria, 954, 2302
  tratamiento de, 285, 955-956, 2302
  tuberculosa, 955
Perivenosos, espacios, 1042
Periventricular, enfermedad de la sustancia blanca (*leucoariosis*), 144, 145, 3087
Perkinsus marinus, 903
Permanente de unión, taquicardia recíproca (PJRT), 1741
Permeable, epitelio, 2091
Permeable, ventana oval, 1888, 3084*c*, 3335
Permetrina, 3325, 3327
Perniciosa, anemia
  absorción de cobalamina en, 703-704
  anticuerpos séricos, 704
  APS-1 y 2757*c*
  APS-2 y, 2757*c*, 2758*c*
  autoanticuerpos en, 2473*c*, 2758*c*
  diagnóstico de, 704
  gastritis en, 2242
  juvenil, 704
  manifestaciones orales de, 220
Pernio (sabañones), 1930, 3343
Peronea, neuropatía, 3222-3223
Peroxidasa tiroidea (TPO), 2473*c*, 2692, 2694, 2699*c*
  anticuerpos contra, 2699, 2701*f*, 2703
Peróxido de hidrógeno (H_2O_2), endotelio, 1653
Peroxisomas, receptor γ activado por el proliferador de (PPARγ), 2270, 2839, 2867
Peroxisómica, catalasa, 2405
PERRLA, 178
Perro(s)
  garrapatas, 1305
  heridas por mordeduras, 881, 1019
    celulitis, 936
    estudio del paciente, 1020
    infecciones, 1019, 1135
    microbiología, 1019
    profilaxis con antibióticos, 1021-1022
    profilaxis contra rabia, 1022
    tratamiento, 938*c*, 1020-1021, 1021*c*
  infecciones por filarias, 1635
  pulgas, 3330
  tenias, 1646-1647
Persistencia del conducto de Müller, síndrome de, 2767
Persistente, arteria de calibre, 2197
Persistente, reacción lumínica, 376
Persona de adultos mayores, atención centrada en la, 3422, 3422*c*
Personalidad esquizotípica, trastornos de la, 3275
Personalidad, trastornos de, 3274
Personalizada (precisión), medicina, 4, 460, 3347, 3366
Pertactina, 1142, 1144
Pertuzumab
  acciones y objetivos de, 465*c*, 466, 496, 497*c*
  cáncer de mama, 561, 562, 563*c*, 565*c*
  efectos adversos de, 565*c*, 1789
Peso
  aumento de. *Véase también* Obesidad
    desincronía del reloj circadiano y, 3512
    edema, 238
    fisiología del, 2839
    grasa abdominal por, 282
    hipotiroidismo, 2700
    tirotoxicosis, 2704
  bajo, 2844*c*
  disminución de,
    cuidado preventivo, 12
    formación, de barro biliar y, 2425
      de cálculos de colesterol y, 2425
    hipertensión, 1901*c*
    involuntaria. *Véase* Pérdida de peso involuntaria
    síndrome metabólico, 2907
    tratamiento de obesidad. *Véase* Obesidad, tratamiento de
  punto de ajuste del, 2841
  regulación del, 270, 2839
  valoración nutricional, 2320*c*, 2322
Peste, vacuna contra la, 1205-1206
Petequias. *Véase también* Púrpura
  anemia, 386
  coma, 2071
  etiología de, 1118*c*
  fiebre de las Montañas Rocosas, 1305-1306, 1305*f*
  meningococcemia, 880, 1118
  patogenia de, 354
Petroso, fracturas del hueso, 2961*f*
Petrus de Montagnana, 2*f*
Peutz-Jeghers, síndrome de
  cuerdas sexuales en ovario, 640
  distribución de pólipos en, 571, 573*c*
  lesiones asociadas con, 573*c*
  manifestaciones cutáneas de, 346
  manifestaciones bucales de, 223*c*
Peyer, placas de, 2474
Peyote, 3290
Pez escorpión, envenenamiento por, 3321
Pez piedra, envenenamiento por, 3322
PF-4 (factor plaquetario 4), 825, 825*f*, 848, 849*c*
PFA-100, 409, 410
PFAPA, síndrome, 117*c*
Pfeiffer, síndrome de (acrocefalopolisindactilia), 3357
PGC-1α, 2990
PGL-1 (glicolípidos fenólicos), 1259
pH
  arterial, 315
  esofágico, 257
  orina, 2169
Phalen, signo de, 2619, 3222
PHEX, gen, mutaciones del, 2914
PHKA2, gen, mutaciones del, 3011-3012*c*
Phoneutria, spp., 3328
PhoP/PhoQ, genes, 872
PHP *Véase* Pseudohipoparatiroidismo (PHP)
PI3K, 747*c*, 768, 874-875*f*
PI3K/AKT, vía
  cáncer, 471
    de cabeza y cuello, 533
  carcinoma hepatocelular, 580
  melanoma, 525*f*, 526
Pian (guiñadas), 1280, 1283
Pica, 3273
Picadura, 351
  abejas y avispas, 3329-3330
  araña reclusa, 3327-3328
  ciempiés, 3331
  dípteros (moscas y mosquitos), 3330
  insecto, 3330
  víbora de foseta, 3314, 3315*f*, 3316-3317*c*, 3318
PICALM, gen, mutaciones del, 3111
PICC (periférica, catéteres centrales insertados por vía), 2329
Pick, enfermedad de, 3116, 3116*f*, 3117*f*
Picnodisostosis, 2963
Picobirnavirus, 1468
Picornavirus
  cambios de nombre en, 1378, 1378*c*
  enterovirus, 1378
  estructura de, 1326*c*, 1327*f*
  expresión y replicación de genes en, 1328
  parechovirus, 992, 1378
  rinovirus, 1378. *Véase también* Infecciones por rinovirus
PID. *Véase* Enfermedad inflamatoria pélvica
Pie
  congelación húmeda (o por inmersión) del, 3342
  en mecedora, 2642
  osteoartritis del dedo del, 2627*f*
  por inmesión, 3342
Piebaldismo, 343, 343*c*, 345
Piel
  análisis de ampollas *in vivo* en la, 403
  biopsia de la
    dermatomiositis, 2592
    lepra lepromatosa, 1263
    neuropatía periférica, 3208
    técnicas diagnósticas, 327
  cambios relacionados con la edad, 374
  cáncer de la, 522
    autoexploración, 444
    CLL, 766
    consideraciones genéticas, 453*c*
    detección, 450*c*, 451
    exposición solar/UV, 374-375, 444, 445*c*, 530
    melanoma. *Véase* Melanoma
    no melanomatoso, 374, 530, 532
      carcinoma de células, basales. *Véase* Carcinoma de células basales
      escamosas. *Véase* Carcinoma de células escamosas, Piel
      Merkel, 532, 1038, 1040
      enfermedad de Paget extramamaria, 532
      receptor de trasplante, 375, 1040
      sarcoma de Kaposi. *Véase* Sarcoma de Kaposi
    prevención, 532
    síndromes paraneoplásicos, 663*c*
    terapia con luz UV, 334
  cianosis, 236
  clasificación de Fitzpatrick, 373, 373*c*
  color de la, 373
  componentes estructurales, 933-934, 933*f*
  desnutrición, 2321*c*
  efectos de la radiación ultravioleta. *Véase* Radiación solar
  etiqueta de la (acrocordón), 326*c*, 328*f*, 346, 2268
  examen completo de la, 450*c*, 451
  exploración del sistema cardiovascular, 1667
  lesiones actínicas, 342
  microbiota, 3382, 3382*f*
  trastornos de la/lesiones. *Véase* Exantema
    antecedentes, 327
    costras, 933*f*, 934, 935*c*
    descripción, 325*c*

Biblioteca Médica Virtual

diagnóstico, 327-329
distribución, 326-327, 326*c*, 327*f*
escaras, 935*c*, 936
examinación física, 326-327
formas, 326-327
inducidas por la luz. *Véase* Fotosensibilidad, enfermedades por
induración, 2546
infecciones, 933. *Véase también* Infecciones específicas
bacterias anaerobias, 1232-1233
diagnóstico, 937-938
fisiopatología, 933-934, 933*f*
paciente con cáncer, 502
parasitarias, 1554*c*
tratamiento, 865*c*, 938-939, 938*c*
lesiones, excavadas, 936
papulares y nodulares, 934, 935*c*, 936. *Véase* Lesiones papulares y nodulares
manifestaciones esofágicas, 2219
manifestaciones internas/enfermedad sistémica, 339
alopecia, 340-342, 341*c*. *Véase también* Alopecia
eritrodermia, 339*c*, 340, 340*c*
exantemas, 348-349, 348*c*. *Véase también* Exantemas
exantemas acneiformes, 342, 342*c*
hiperpigmentación, 345-347, 345*c*
hipopigmentación, 343-344, 343*c*, 344*c*
lesiones figuradas, 342, 342*c*
lesiones, papuloescamosas, 339, 339*c*
pustulosas, 342
púrpura, 105, 353-354
regreso del viajero, 900
telangiectasias, 342-343, 343*c*
urticaria, 349
mediadas por mecanismos inmunitarios, 355
morfología, 326*c*
nódulos, 934, 935*c*, 936
pápulas, 935*c*
púrpura, 105, 353-354. *Véase* Púrpura
telangiectasias, 342-343, 343*c*. *Véase* Telangiectasia
úlceras. *Véase* Úlceras cutáneas
vacuna contra la viruela, 337
valoración del paciente, 324
vesículas/ampollas, 347. *Véase* Vesículas/ampollas
"Piel de cebolla", 2166
Piel, de naranja, 1085, 1934
escaldada, síndrome estafilocócico de la, 113
seca, presencia de, 330*c*
Pielonefritis. *Véase también* Infecciones por extracto urinario (ITU)
actinomicótico, 1222
definición de, 969
embarazo, 3445
enfisematosa, 971, 971*f*
factores de riesgo para, 969
M. hominis, 1315
manifestaciones clínicas de, 971, 971*f*
pronóstico de, 976
tratamiento de, 975
xantogranulomatosa, 971, 971*f*
Pierna para dermatitis, elevación de la/úlceras por estasis, 333, 333*f*
Pierna, prueba de elevación pasiva de la, 2043
PIEZO1, gen, mutación del, 711*c*, 713
PIG-A, gen, mutación del, 725
Pigbel (enteritis necrotica), 1110
Pigmentación por metales pesados, 223*c*, 347
Pigmentada, sinovitis villonodular (PVNS), 2645, 2645*f*
Pigmento, cálculos de, 2425, 2425*c*
PIK3CA, oncogén, 453*c*
PIK3CA, gen, mutaciones del, 453*c*
cáncer de pulmón, 539, 539*f*, 540*c*
síndrome de Cowden, 2747*c*, 2755
Pili (fimbrias), bacteriana, 867*f*, 867-868
B. pertussis, 1142
E. coli, 867*c*, 868, 868*f*
enterococos, 1090
N. gonorrhoeae, 1123
P. aeruginosa, 1167, 1167*c*
S. pneumoniae, 1063, 1064*f*
tipo IV, 868, 873
Pilocarpina
diagnóstico de pupila tónica, 179
glaucoma de ángulo cerrado agudo, 183
ojos secos, 2563, 2563*f*
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
xerostomía, 224
Pilosebácea, unidad, 2799
Pimavanserin, 3130, 3276*c*
Pimectolimús, 340*c*. *Véase* Dermatitis atópica
Pimozida, 1558*c*, 3331
Pindolol, 1860*c*, 3263, 3271, 3309*c*
Pineal, glándula, 3506
Pineales, reguladores, 648
Pingüécula, 181
PINK, 874-875*f*
PINK1, gen, mutaciones del, 2439, 3043, 3124*c*, 3125
Pinta (mal del pinto, carate, azul, purupuru), 1287*c*, 1289, 1289*f*
Pinta, 1280, 1283, 1287, 1289
manifestaciones clínicas de sífilis endémica y, 1289*f*
Pintides, 1289
Pinzamiento, síndrome, 2646-2647
Pioderma *Véase* Impétigo
Pioderma gangrenoso, 920
diagnóstico diferencial de, 352
enfermedades asociadas con, 355
IBD, 2268
manifestaciones clínicas de, 355
Piodermia vegetante en IBD, 2268
Pioestomatitis vegetante en IBD, 2268
Piógena, artritis, piodermia gangrenosa y síndrome de acné (PAPA), 402, 2458*c*, 2613
Piógenos, granulomas, 220, 365
Pioglitazona, 620, 2404, 2866*c*, 2867
Piojos, infestación por (pediculosis y pitiriasis), 3326
cabeza (*Pediculus capitis*), 3326-3327, 3326*f*
cuerpo (*Pediculus humanus*), 1295, 3326
púbicos o ladillas (*Pthirus pubis*), 3326
Piomiositis, 935*c*, 937
Pipas de agua, 3294
Piperaquina, 1557*c*, 1566, 1586*c*, 1590*f*
Piperacilina
efectos adversos de, 824*c*
indicaciones para, 1052
otitis externa, 212
Piperacilina-tazobactam
actinomicosis, 1223*c*
choque séptico, 865*c*, 879*c*, 2051*c*
indicaciones para, 1050*c*, 1052
infección(es), bacterianas, anaerobias, 1235*c*
gramnegativa, 1148
intraabdominales, 865*c*
P. aeruginosa, 946*c*, 1169*c*
neumonía, adquirida en comunidad, 913*c*
asociada a la atención médica, 865*c*, 917*c*
neutropenia febril, 509
osteomielitis, 946*c*, 947*c*, 952
resistencia, 1050*c*, 1235
Piracetam, 3139
Piramidal, sistema (corticoespinal), 136*f*
Piraña, herida por mordedura de, 1019
Pirazinamida
acciones de, 1275
dosis de, 1250*c*, 1275
efectos adversos de, 1252, 1256, 1275
embarazo, 1275
farmacología de, 1275
meningitis tuberculosa, 1006
resistencia, 1253, 1275
resistente a múltiples fármacos TB, 1254, 1254*f*, 1255*c*
tratamiento de TB, 1250-1251, 1250*c*, 1251*c*, 1272*c*, 1275
variaciones genéticas en respuesta a, 431*c*
Pirfenidona, 2003, 2558
Piridostigmina
efectos adversos de, 3237
gastroparesia, 255*c*, 256
hipotensión ortostática, 127, 3166
miastenia grave, 3237
síndrome miasténico de Lambert-Eaton, 3235
Piridoxal, 5′-fosfato de (PLP), 2964
Piridoxina (vitamina B_6), 2313
acidosis inducida por alcohol, 319
anemia sideroblástica, 2995
deficiencia de, 346, 2310*c*, 2313, 3221
efectos adversos de, 3218*c*
estructura de, 2311*f*
fuentes alimentarias de, 2313
funciones de, 2311*f*, 2313
homocistinuria, 3018
ingesta diaria recomendada de, 2305*c*
meningitis tuberculosa, 1007
náuseas y vómitos en el embarazo, 256, 2313
toxicidad de, 2313, 3217, 3218*c*
toxicidad por isoniazida y, 1251, 1274, 3221, 3312*c*
Piridoxina, convulsiones dependientes de, 3017*c*
Pirilamina, 3308*c*
Pirimetamina
acciones de 1567
efectos adversos de 706, 1559*c*, 1567, 1586*c*, 1590
embarazo y lactancia, 1559*c*
farmacología de, 1567, 1586*c*
infecciones por *C. belli*, 1618
interacciones de drogas de, 1559*c*
malaria, 1585*c*, 1586*c*
profilaxis de la, por toxoplasmosis, 1431*c*, 1615
profilaxis de PCP, 1431*c*, 1550
resistencia, 1590
toxoplasmosis, 1614
del SNC, 1016
Pirimidina 5′-nucleotidasa, deficiencia de, 3002*f*, 3003
excesiva, 3002*c*
Pirimidina, metabolismo de la, 3002-3003, 3002*f*, 3002*c*
Pirimidina 5′ nucleotidasa, deficiencia de (P5N), 713*c*, 717, 720, 3002*f*, 3002*c*
superactividad de (P5N), 3002*c*
Pirina inflamasoma, 2611
Pirina, proteína, 2458*c*, 2611
Pirógenos, 102, 103
Piroglutámico, ácido, 317*c*, 319
Pironaridine, 1561*c*, 1567, 1586*c*
Piroptosis, 1412
Pirosis. *Véase* Acidez estomacal
Piroxicam
efectos adversos de, 357, 376*c*
hemicránea paroxística, 3105
interacciones de la droga de, 426
prevención del cáncer colorrectal, 446

Biblioteca Médica Virtual

Pirroles, 1278
Δ^1-pirrolina-5-carboxilato sintasa, deficiencia de, 3017*c*
Piruvato, cinasa, deficiencia de, 277, 709*f*, 713-714, 713*c*, 3011*c*
  deshidrogenasa, complejo de la (PDC), 2408, 2473*c*
6-Piruvoil-tetrahidropterina sintasa, deficiencia de (PTPS), 3016*c*
Piry, virus, 1495*c*
Pitavastatina, 2899*c*
Pit-1 (PIT 1)
  deficiencia de hormona de crecimiento, 2668*c*
  desarrollo de la hipófisis anterior, 2660, 2660*c*, 2664
  hipotiroidismo congénito, 2699*c*
Pitiriasis rosada, 334
  características de la lesión, 334
  datos histológicos de, 333*c*
  diagnóstico diferencial de, 106
  distribución, 326*c*, 328*f*, 333*c*
  lesiones papuloescamosas, 338*c*
  manifestaciones clínicas de, 333*c*
  morfología, 326*f*
  tratamiento de, 334
Pitiriasis rubra pilar, 340*c*
Piuria, 289*c*, 292, 294
Pivmecilinam, 973-974, 974*c*, 1183*c*
Pizotifén, 3103*c*
PKAN (neurodegeneración vinculada con pantotenato cinasa), 3141
PKD (discinesia cinesigénica paroxística), 3140
PKD1, gen, mutaciones en, 2150-2151, 2151*c*
PKD2, gen, mutaciones en, 2150, 2151*c*, 2152*f*
PKHD1, gen, mutaciones en, 2154
Placa (lesión de la piel), 105, 325*f*, 325*c*
Placebo, efecto, 67, 67*f*
Placa
  aterosclerótica. *Véase* Aterosclerosis, patogénesis de
  dental, 219, 1230
  microbiota de, 3382*f*, 3383*f*
  neurítico, en AD, 3109, 3110*f*
Plaga, 1200
  bubónica, 1202, 1202*f*
  consideraciones globales en, 1201, 1201*f*, 1204
  definiciones de casos de, 1203*c*
  diagnóstico de, 1203-1204, 1204*f*
  epidemiología de, 908*f*, 1201, 1201*f*
  etiología de, 1200
  faringitis, 1203
  meníngeo, 1203
  neumónica, 1203, 1203*f*
  patogénesis de, 1201-1202
  prevención de, 1205-1206, 1206*c*
  septicémica, 880, 1202-1203
  tratamiento de, 1204-1205, 1205*c*
Plan de acción interinstitucional para prevenir las infecciones relacionadas con la atención a la salud, 1022, 1024*c*
Plancton, células de, 869
Planear-hacer-revisar-actuar, ciclo de (PDCA, *Plan-Do-Check-Act*)., ciclo de, 35-36, 35*f*
Planificación de la atención avanzada, 50-51, 51*c*, 443
Plantar, fascitis, 2648
Plantar, reflejo, 3029
Plantares, verrugas, 337
Plaquetaria, mediciones de la función, 410
Plaquetarias, transfusiones
  aféresis de un solo donante para, 811
  AML, 747
  anemia aplásica, 728
  características de, 811*c*, 812
  DIC, 836
  hemoderivados para, 811
  incremento corregido del recuento, 812
  pruebas antes de la, 811
  trastornos de la coagulación en insuficiencia hepática, 837
  trombocitopenia, 500
Plaquetario(s), antiagregantes, 845
  4, factor (PF-4), 825, 825*f*, 848, 2462*c*
  inhibidores. *Véase* Fármacos antiplaquetarios
  trombo, 404, 823
Plaqueta(s), 823
  activación de, 407, 823, 839*f*, 840*f*
  adhesión de, 404, 823, 840, 844, 844*f*
  agregación de, 404, 823, 840, 844*f*
  AML, 743
  características de, 823, 839-840
  diferenciación hematopoyética de, 681*f*
  función anormal de, 353*c*
  función de las, en la trombosis arterial, 840
  gigantes, 384*f*
  hemostasia, 404, 823
  inflamación, 840
  transfusión de, 743. *Véase* Transfusiones plaquetarias
  trastornos de, 407*c*, 823
    adquirido, 828
    enfermedad de Von Willebrand. *Véase* Von Willebrand, enfermedad de
    heredado, 827-828
    síndrome urémico hemolítico. *Véase* Síndrome hemolítico urémico (SUH)
    trombocitopenia. *Véase* Trombocitopenia
    trombocitosis. *Véase* Trombocitosis
  trombosis arterial, 839-840
Plaquetas, agregometría clásica de, 410
  factor, activador de, 2465*c*
    de crecimiento derivado de (PDGF), 476, 476*f*, 2464*c*, 2465
  plasma rico en, 811
  receptor del factor de crecimiento derivado de (PDGFR). 466*c*, 476*f*, 493, 644, 654
Plaquetas, recuento de
  DIC, 835
  evaluación preoperatoria, 409
  normal, 408, 823
Plasma, células del
  derivados, 811-812
  fresco congelado, 811-812, 811*c*, 815, 830, 854
  rico en plaquetas, 811
Plasma/plasmaféresis, intercambio de
  gammapatía monoclonal de importancia incierta, 798*c*, 799
  macroglobulinemia de Waldenström, 802
  miastenia grave, 3238
  MS, 3194
  neuromielitis óptica, 3204
  pénfigo vulgar, 356
  polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 3230
  púrpura trombocitopénica trombótica, 826, 2165
  síndrome de Guillain-Barré, 3229
  síndrome hemolítico-urémico, 2165
Plasma fresco congelado, 811, 811*c*, 3094
Plasmática(s), actividad de renina, 306
  leucemia de células, 798
  unión a proteínas, 422
  vasopresina, en diabetes insípida, 294
Plasmáticas, trastornos de las células, 793
    amilosis. *Véase* Amiloidosis
    consideraciones genéticas en, 793, 794*f*
    enfermedades por cadenas pesadas, 803
    etiología de, 793, 795*f*
    macroglobulinemia de De Waldenström, 802. *Véase* Macroglobulinemia de Waldenström
    mieloma múltiple. *Véase* Mieloma múltiple
    paraproteinemia en, 407
    proteinuria en, 293
    síndrome de POEMS, 2756*c*. *Véase* Síndrome de POEMS
    trastornos ácido-base en, 317
Plasmina, 406, 406*f*, 836, 856
Plasminógeno, 405, 406*f*, 856, 856*f*
  activador de, 856, 856*f*
  inhibidores del activador del, 406, 406*f*
  tipo I, inhibidor del activador de (PAI-1), 843, 856, 856*f*, 1653
Plasmocitoides, células dendríticas, 2456, 2457*c*, 2472 *Véase también* Células dendríticas
Plasmocitoma, 797-799, 798*c*
Plasmodium spp., 1553. *Véase también* Malaria
  características de, 1576*c*
  ciclo de transmisión, 1576*f*
  identificación de laboratorio de hallazgos sanguíneos, 1583*c*
  demostración del parásito, 1581-1583, 1581*f*, 1582*f*, 1583*c*
invasión de tejidos por, 873,1553
P. falciparum
  adherencia de, 867*c*, 1553
  cambios de eritrocitos causados por, 1577
  distribución geográfica de, 1576-1577
  identificación de laboratorio de, 1581*f*, 1582*f*, 1583, 1583*c*
  interacciones ligando-receptor de, 1577
  sensibilidad a la temperatura de 1577
  características de, 1575, 1576*c*
P. knowlesi
  características de, 1575
  distribución geográfica de, 1576-1577
P. malariae
  características de, 1575, 1576*c*
  distribución geográfica de, 1576-1577
  identificación de laboratorio de, 1582*f*
P. ovale
  características de, 1576*c*
  distribución geográfica de, 1576
  identificación de laboratorio de, 1582*f*
P. vivax
  adhesinas de, 867*c*, 869
  características de, 1576*c*
  distribución geográfica de, 1576-1577
  receptores del huésped para, 810-811, 1575
  identificación de laboratorio de, 1581*f*, 1582*f*
  resistencia a, 869
  sensibilidad a la temperatura de, 1577
resistencia a los medicamentos en, 1584, 1590
Plasticidad de células cancerosas, 473
Plata, depósitos cutáneos de, 347
Platipnea, 228, 2335
PLCγ2, deficiencia de anticuerpos vinculada con, y regulación inmunitaria errónea (PLAID o APLAID), 2498
Pleconaril, 1381
Pleistophora spp., 1618
Pleomórfico, adenoma, 224
Pleomórficos, xantoastrocitomas, 647
Plerixafor, 817
Pleural, derrame, 1943*c*, 1956, 1974, 2006
  cirrosis, 2007
  diagnóstico de, 2006, 2007*f*
  diagnóstico diferencial de, 2008, 2008*c*
  disnea en, 228, 229
  embolia pulmonar, 2007
  etiología de, 2006

Biblioteca Médica Virtual

exudativo, 2006
hemotórax, 2008
infección viral, 2008
insuficiencia cardiaca, 2006-2007
maligno, 442, 542, 2007
mesotelioma, 2007
pancreatitis, 2439, 2442*f*
paraneumónico, 2007
quilotórax, 2008
transudativo, 2006
tuberculoso, 1243, 2007-2008
Pleural, linfomas con derrame (primario), 1331
edema pulmonar y derrames, 1309
Pleuritis
artritis reumatoide, 2529
dolor abdominal en, 83
dolor torácico en, 74*c*, 76-77
LES, 2520
tuberculoso, 2007-2008
Pleurodinia (enfermedad de Bornholm), 1378, 1469*c*
Plexo submucoso, 259
Plexopatías
braquial, 673, 3215, 3222
inducida por la radiación, 3224-3225
lumbosacra, 3224, 3224*c*
perioperatoria, 3223
Plicamicina, 2936
PLOD1, gen, mutaciones del, 2973*c*, 2974
PLOD2, gen, mutaciones del, 2971*c*, 2972
Plomo, intoxicación por
anemia hemolítica en, 720
contra ALS, 3146
diagnóstico de, 3219, 3298*c*
frotis de sangre periférica en, 379, 383*f*
fuentes de, 3298*c*
hipertensión y, 3297
manifestaciones, clínicas de, 3113, 3298*c*
orales de, 223*c*
metabolismo de, 3298*c*
nefropatía en, 2157*c*, 2163
neuropatía en, 3219-3220
neuropatía óptica en, 86, 178
riesgos asociados al embarazo, 3297
tratamiento de, 3113, 3220, 3298*c*
óxido de, exposición al, 3299
PLP (5′-fosfato de piridoxal), 2964
PLTP (proteína de transferencia de fosfolípidos), 2891
Plummer-Vinson, síndrome de, 220, 566
PM. *Véase* Polimiositis (PM)
PML, 3155. *Véase* Leucoencefalopatía multifocal progresiva
PML, gen de fusión, 741
PML-RAR, gen, mutaciones del, 469, 740-741, 748, 3353*c*
PMP22, gen, mutaciones del, 3354
PMS1, gen, mutaciones del, 642, 3356
PMS2, gen, mutaciones, 456*c*, 457, 591*c*, 638, 642, 3356
PNAd (adresina de ganglio periférico), 2475
PNAG, 868
*pnc*A, gen, 1253
PNET (tumores neuroectodérmicos primitivos), 655. *Véase también* Sarcoma de Ewing
pNET. *Véase* Neuroendocrinos pancreáticos (pNET)
Pneumocystis jirovecii, 919*c*, 920, 1547, 2491. *Véase también Pneumocystis pneumonia* (PCP)
Pneumocystis, neumonía por (PCP)
características clínicas de, 1547, 1549*f*
obtención del esputo en, 1955
diagnóstico de, 507, 1548-1549, 1549*f*
epidemiología de, 1547
infección por VIH, 1421, 1430, 1431*c*, 1433, 1433*f*, 1547, 1550
paciente con cáncer, 503, 507, 507*c*
patogenia de, 1547, 1548*f*
prevención de, 510, 2578
profilaxis para, 1550-1551, 1550*c*
infección por VIH, 1431*c*
pentamidina, 1551
trimetoprim-sulfametoxazol, 403-404, 820*c*
pronóstico de, 1549-1550
receptores de trasplantes
después de HSCT, 1032, 1547
después de un trasplante orgánico sólido, 1036*c*, 1037, 1039, 1547
profilaxis para, 820, 820*c*, 1550-1551, 2130
tratamiento de, 1549-1550, 1550*c*
PNKD (disquinesia no cinesigénica paroxística), 3140
PNPLA3, gen, mutaciones del, 579
PNPLA6, gen, mutaciones del, 3145*c*
Población judía iraquí, deficiencia de factor XI, 833
Población, migración de la, cambio climático y, 903
Pobreza, salud y, 3392-3393. *Véase también* Países de ingresos bajos y medios
Poder notarial para el cuidado de la salud, 44
Podoconiosis, 1934
Podofilotoxina
efectos adversos de, 3218*c*
verrugas, 337, 1375
POEM (miotomía endoscópica transbucal), 2164, 2167, 2185, 2190*f*, 2203
POEMS, síndrome de, 798, 2756*c*. *Véase* Nombres específicos
afectación renal en, 2167
características clínicas de, 346, 498*c*, 802-803, 2167, 2759-2760, 3231
diagnóstico de, 498*c*
patogénesis de, 803, 2759-2760
tratamiento de, 803, 2760
POET (tumorectomía endoscópica transbucal), 2185, 2191*f*
Poiquilocitos, 685, 695, 715
Poiquilocitosis infantil, 717
Poiquilocitosis, 379, 387, 695, 702, 717
Poiquiloderma, 325*c*
Poiquilotermia, 3340*c*
Poisson, distribución de, 3516, 3516*f*
pol, gen, 1389, 1389*f*, 1390, 1390*f*
POLG, gen, mutaciones del, 3251, 3477, 3486
Poli-ADP-ribosa polimerasa. *Véase* PARP (poli-ADP-ribosa polimerasa)
Poliangitis
con granulomatosis. *Véase* Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)
microscópico. *Véase* Poliangitis microscópica
Poliangitis con granulomatosis (Wegener), 2588
artritis reumatoide, 2005, 2529
clasificación, 1999-2000, 2000*f*
esclerosis sistémica, 1999*c*, 2005, 2554, 2554*f*, 2558. *Véase también* Esclerosis sistémica (esclerodermia)
fibrosis pulmonar idiopática. *Véase* Fibrosis pulmonar idiopática
hipertensión pulmonar, 1939
histiocitosis de células de Langerhans, 792
neumonía. *Véase* Neumonía intersticial
neumonitis con hipersensibilidad. *Véase* Neumonitis con hipersensibilidad
relacionada al tabaquismo, 2003-2004
sarcoidosis, 1999*c*, 2002*f*, 2005. *Véase también* Sarcoidosis
Poliangitis microscópica, 2581
biopsia pulmonar en, 2140
características clínicas de, 2135-2136*c*, 2140, 2581
definición de, 2581
diagnóstico de, 2140, 2581
incidencia y prevalencia de, 2581
patogénesis de, 2581
tratamiento de, 2581
Poliarteritis nudosa, 2582
antígenos de HBsAg en, 2354
características clínicas de, 1845, 1964, 2583, 2583*c*
definición de, 2582
diagnóstico de, 2583
incidencia y prevalencia de, 2582
inducido por drogas, 369
manifestaciones cutáneas de, 352
neuropatía en, 3231
patología y patogénesis de, 2575-2576, 2582-2583
tratamiento de, 2583
Poliartropatía, síndrome de, 1368, 1369*c*
Policarbofilato cálcico, síndrome de colon irritable, 2282*c*
Policíclicos, hidrocarburos, 445*c*, 653
Policistina, 1 (PC1), 2150, 2152
2, 2150, 2152*f*
Policitemia, 393
características clínicas de, 393
como adaptación a la hipoxia, 236
enfoque para, 393*f*
eritromelalgia en, 1930
espurio, 393
fumador, 393
secundaria, 236
Policitemia vera, 733
clasificación de, 733, 733*c*
complicaciones de, 735
consideraciones genéticas en, 733-734
contra la cianosis, 236
diagnóstico de, 393, 734-735, 734*c*
epidemiología de, 733
esplenomegalia en, 416, 735
etiología de, 733-734
glomerulonefropatía en, 2167
manifestaciones clínicas de, 393, 734
tratamiento de, 735
Policomb, familia, 682
Policondritis recurrente, 2597
aneurisma de la aorta, 1918
aortitis en, 1918
diagnóstico, 2599
diferencial, 2599
enfermedades relacionadas, 2597, 2597*c*
incidencia, 2597
manifestaciones clínicas, 1667, 2589, 2598-2599, 2598*f*, 2598*c*, 2599*f*
patogénesis, 2598
patología, 2597-2598
pronóstico, 2600
tratamiento, 2599
Policondritis, recidivante. *Véase* Policondritis recidivante
Policromasia, 709, 715, 827
Policromatofilia, 379, 381*f*
Polidipsia
abuso de drogas múltiples, 3287. *Véase también* Trastornos por uso de sustancias
dipsogénica, 2685, 2688
etiología de, 294
hiponatremia en, 301
iatrogénico, 2685, 2688
primaria, 2685, 2686, 2687-2688, 2687*f*
psicogénico, 2685, 2688

Biblioteca Médica Virtual

Polidipsia, psicógena, 2685
yatrógena, 2688
Polietilenglicol, 269, 2282
Polifarmacia en adultos mayores, 3430-3431, 3430*c*
Poligénicos, trastornos, 3347, 3363, 3364, 3365*f*
Poliglandular tipo 1, deficiencia autoinmunitaria, 2938
Poliméricas con fibra, fórmulas, para nutrición enteral, 2327
Polimerasa, reacción en cadena de la (PCR), 3356*f*
definición de, 3492*c*
diagnóstico de encefalitis viral, 992-993
diagnóstico de enfermedades infecciosas, 3493*c*
diagnóstico de meningitis viral, 1004
diagnóstico de neumonía, 911
pruebas genéticas, 3367, 3371
transcriptasa reversa, 3494
Polímeros, fiebre por emanaciones de, 1981
Polimialgia reumática, 2583
como causa de origen desconocido, 117
características clínicas de, 184, 2583, 3243
definición de, 2583
diagnóstico de, 2584
tratamiento de, 122, 2585
Polimiositis
consideraciones globales, 2597
diagnóstico, 2590-2591
diagnóstico diferencial, 2590
epidemiología, 2590
inducida por fármacos, 3253
síndromes superpuestos, 2593
tratamiento, 2595-2597, 2596*c*
Polimiositis (PM)
características clínicas de, 138, 2592-2593
dermatomiositis, 674
diagnóstico de, 2593, 2593*f*
disfagia en, 253
enfermedad pulmonar intersticial en, 2005
fenómeno de Raynaud en, 1929
histopatología de, 2593, 2593*f*
inmunopatología de, 2473*c*
pronóstico de, 2593
tratamiento de, 2595-2597, 2596*c*
Polimixina B
acciones de, 1043*c*, 1045, 1055
efectos adversos de, 367, 1048*c*, 1055
indicaciones para, 1055
infección bacteriana gramnegativa, 1148, 1149
infecciones por *A. baumannii*, 1160, 1161*c*
otitis externa, 212
resistencia, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1059*f*, 1061
Polimixina E (colistina)
acciones de, 1043*c*, 1045, 1055
efectos adversos de, 1048*c*, 1055, 1149
indicaciones para, 1051*c*, 1055
infección bacteriana gramnegativa, 1148, 1149
infección por *P. aeruginosa*, 1169*c*, 1172
infecciones bacterianas gramnegativas, 1029
infecciones de *Klebsiella*, 1155
infecciones por *A. baumannii*, 1160-1161, 1161*c*
resistencia, 1029, 1043*c*, 1058*c*, 1059*f*, 1061
Polimixina-bacitracina, 182
Polimorfa en entorchado, taquicardia ventricular, 359, 426
Polimórfica, reticulosis. *Véase* Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal
Polimórficos, marcadores microsatélites, 3364
Polimorfismo, 2480, 3368. *Véase también* Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
HLA-DR, 2699
Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
efectos de, 3364
frecuencia, 3349
gen CFTR, 3351*f*
haplotipo, 3349, 3351*f*, 3357
respuesta farmacológica, 429, 430*c*
Polimorfonucleares, leucocitos, 1925, 1930
Polineuropatía. *Véase también* Neuropatía periférica
amiloide familiar, 3212
autoanticuerpos en, 2473*c*
debilidad en, 138
déficits sensoriales en, 142
desmielinizante inflamatoria, agudo, 3194, 3205
crónica, 3230, 3231
diabético. *Véase* Neuropatía diabética.
enfermedad crítica, 2083, 3214
fibra grande, 142
fibra pequeña, 142
gammapatía monoclonal de importancia indeterminada, 3231
hereditario sensorial y autonómico, 3210
infección por VIH. *Véase* Infección por VIH, enfermedad neurológica en
mieloma múltiple, 3231
relacionados con la quimioterapia, 676
sensor crotogénico y sensoriomotor, 3221-3222
síndrome de Guillain-Barré. *Véase* Síndrome de Guillain- Barré (SGB)
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), 3226, 3226*c*, 3227*c*
Poliomielitis. *Véase* Infección por poliovirus
Poliomavirus. *Véanse también* Infección por virus BK; Infección por virus JC
célula de Merkel, 1038
estructura de, 1326*c*, 1327*f*, 1379
expresión y replicación de genes en, 1328
receptor intrasplante, 1038
Poliovirus, 1330, 1468, 1469
Poliovirus, infeccion por
asociado a la vacuna, 1469
características clínicas de, 1469
consideraciones globales en, 885, 1472, 1472*c*
debilidad en, 137
eliminación y erradicación de, 885
incidencia antes y después de la vacunación, EUA, 884*c*
patogenia de, 1468
poliomielitis paralítica, 1469
prevención y erradicación de, 1472-1473, 1473*c*
síndrome de pospolio, 1469, 3146
Poliovirus, vacuna contra el
administración recomendada de
adultos, 1473, 1473*c*
en viajeros, 892
paciente con cáncer, 503*c*
receptor trasplante, 1041, 1041*c*
efectividad de, 1473
poliomielitis asociada a, 1469, 1472
tipos de, 1472-1473
Polipéptido de amiloide insular (IAPP), 2854
Polipéptido(s) pancreático(s) (PP), 597*c*, 598
tumores secretores de (PPomas), 597*c*, 598, 2749
Poliendocrino autoinmunitario (poliglandular)
síndrome-1 (APS-1)
anticuerpos, 2473*c*, 2756
APS-2, 2756*c*
consideraciones genéticas, 1530, 2497, 2512, 2733, 2734*c*, 2756
consideraciones globales, 2769
diagnóstico, 2757, 2757*c*
enfermedades relacionadas, 2756*c*, 2757*c*
etiología, 2497, 2733
manifestaciones clínicas, 1530, 2497, 2733, 2734*c*, 2756-2757, 2779
tratamiento, 2757
síndrome-2 (APS-2)
autoanticuerpos, 2758*c*
consideraciones genéticas, 2733, 2734*c*, 2758
diagnóstico, 2757*c*, 2758-2759
enfermedades relacionadas, 2756*c*, 2757*c*, 2758, 2758*c*
frente a APS-1, 2756*c*
manifestaciones clínicas, 2733, 2734*c*
tratamiento, 2759
Polipéptido vasointestinal, 2822
"Polipíldora", 1666
Poliploidía de mtDNA, 3478-3479
Pólipo (s)
colorrectal
hallazgos endoscópicos en, 2183, 2186*f*, 2187*f*
patogenia del cáncer en, 572. *Véase también* Cáncer colorrectal
piso serrado, 2183, 2187*f*
poliposis adenomatosa familiar, 2207*f*. *Véase también* Poliposis adenomatosa familiar
sangrado de, 273
vesiculares, 2430
Pólipo hiperplásico, 572
Poliposis adenomatosa familiar (poliposis del colon)
características de los pólipos, 573*c*
consideraciones, genéticas, 456-457, 456*c*, 457*f*, 2611, 2613-2614
globales, 2613-2614
detección de cáncer colorrectal, 2208*c*
detección, 573
intervenciones tempranas, 3374*c*, 3375
manifestaciones clínicas, 573
pólipos colónicos, 2207*f*
pruebas genéticas, 3373, 3374*c*
tratamiento, 573
Poliposis de coli. *Véase* Poliposis adenomatosa familiar
Poliposis juvenil, 456*c*, 573*c*
Poliquístico, enfermedad en los riñones (nefropatía poliquística)
autosómico dominante, 2150
características clínicas de, 1899*c*, 2140*f*, 2152-2153
consideraciones genéticas en, 1899*c*, 2150-2152, 2151*c*, 3358*c*
diagnóstico de, 2153
intervenciones tempranas para, 3374*c*
patogenia de, 2150-2152, 2152*f*
pruebas genéticas para, 3374*c*
tratamiento de, 2153-2154
autosómico recesivo, 2151*c* 2154
Poliquístico, síndrome de ovario (SOP)
apnea del sueño en, 2827
cribado/pruebas para, 2652*c*, 2800
en CAH, 2768
hirsutismo en, 2799, 2800
infertilidad en, 2812
manifestaciones cutáneas de, 337, 346
obesidad y, 2843
prevalencia de, 2652*c*
resistencia a la insulina en, 2857
síndrome metabólico y, 2797, 2907
trastornos menstruales en, 2797
tratamiento de, 2797
Polirradiculopatía
diabético. *Véase* Neuropatía diabética.
en infección por VIH. *Véase* Infección por VIH, enfermedad neurológica en

Biblioteca Médica Virtual

Polisacárido(s), A, 955, 3389
antígenos, 2496
cápsula de, neumocócica, 1063, 1064*f*
hierro, para la anemia ferropénica, 687*c*
Polisacáridos capsulares, complejo, 955
Polisomnografía, 166, 170*c*
Polisulfato de pentosán, 288
Políticas de "optar por la inclusión" para la donación de órganos, 3457
Poliuria
acercarse al paciente, 294, 294*f*
fisiopatología de, 294-295
hipopotasemia, 306
obstrucción del extracto urinario, 2174
recuperación de lesión renal aguda, 2108
tratamiento de, 304
Polivasculitis, sindromes de superposición de, 2588
POLST (Órdenes del Médico para Emprender Medidas para Prolongar la Vida), 51
Polvo de grano, exposición, 1977*c*, 1980
Polvo del algodón, exposición al, 1977*c*, 1980
Polvos inorgánicos, 1977*c*, 1980
Pomalidomida, 796, 800*c*, 801
POMC (proopiomelanocortina), 2654, 2660, 2673, 2720, 2734
POMC, gen, 664, 2660*c*, 2663
POMC, gen, mutaciones, 2735*c*, 2840
Pompe, enfermedad de, 3008
Pompe, enfermedad de (deficiencia de glucosidasa ácida α-1,4)
características clínicas de 3006*c*, 3008, 3012*c*, 3013-3014, 3249
consideraciones genéticas en, 3250
deficiencia enzimática en, 3006*c*
diagnóstico de, 3014, 3250
inicio tardío, 3006*c*
prevalencia de, 3008
tratamiento de, 3008-3009, 3250
Ponatinib
acciones y objetivos de, 464, 465*c*, 492, 494*c*
CML, 753-755, 755*c*
efectos adversos de, 492, 494*c*, 753*c*, 754
mutación T315I, 750, 762
Poncet, enfermedad de, 942
Ponderación de la probabilidad no lineal, 3454*c*, 3456-3457
Pongol, virus de, 1492*c*
Pontiac, fiebre de, 1137
Poplítea, arteria
aneurisma, 1927
atrapamiento, 1927
palpación del pulso de, 1671*f*
Poplíteo, quiste, o de Baker), 2620
Porcelana, vesícula de, 2425, 2427, 2428
PORD, gen, mutaciones del, 2738*c*
Porfiria (s), 2984
agudo, 2986*c*, 2989
clasificación de, 2985*c*, 2986, 2989
consideraciones globales en 2986
cutánea (crónica), 2986*c*, 2989
diagnóstico, 2985*c*, 2986, 2986*c*
diferencial de, 2989
eritropoyética
anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, 2995
características clínicas de, 2985*c*, 2986, 2989
congénito, 2986, 2995
diagnóstico de, 2985*c*
fisiopatología de, 2985*f*
protoporfiria *Véase* Protoporfiria eritropoyética (EPP)
hepático
coproporfiria hereditaria. *Véase* Coproporfiria hereditaria (HCP)
diagnóstico de, 2985*c*
fisiopatología de, 2985*f*
manifestaciones clínicas de, 2985*c*, 2986, 2989-2990
medicamentos inseguros en, 2990, 2991-2992*c*
porfiria, aguda intermitente. *Véase* Porfiria aguda intermitente (AIP)
cutánea tarda. *Véase* Porfiria cuténea tardía (PCT)
variegata porfiria. *Véase* Variegata porfiria (VP)
manifestaciones clínicas de, 2985*c*, 2986, 2989
cutáneo, 348
disfunción autonómica, 3164
dolor abdominal, 83, 3211
fotosensibilidad, 373, 377
neurológico, 3211
bucal, 220
Porfiria aguda intermitente (AIP), **2990**
consideraciones genéticas, 3211
consideraciones globales, 2986
diagnóstico, 2986*c*, 2990, 2993
fármacos no seguros, 2990, 2991-2992*c*
fisiopatología, 2985*f*, 3211
manifestaciones clínicas, 2985*c*, 2990, 3211
tratamiento, 2993
Porfiria cutánea tarda (PCT), 2993
características clínicas de, 375, 2986*c*, 2993-2994
carcinoma hepatocelular y, 2994
consideraciones genéticas en, 377, 2993
diagnóstico de, 2986*c*, 2994
diferencial de, 348
factores de riesgo para, 2993
fotosensibilidad en, 377
infección por HCV y, 2387
manifestaciones de la piel de
lesiones ampollas, 2993, 2994*f*
hiperpigmentación, 346
vesículas/ampollas, 348, 377
patogenia de, 2985*f*
sobrecarga de hierro en, 2979
tratamiento de, 377, 2994
Porfiria variegata (VP)
características clínicas de, 348, 2985*c*, 2995, 3211
consideraciones globales en, 2986, 2994, 3211
diagnóstico de, 2985*c*, 2995
fármacos no seguros en, 2990, 2991-2992*c*
fisiopatología de, 2985*f*, 3211
tratamiento de, 2995, 3212
vs. porfiria cutánea tardía, 348
Porfirinas, 373, 377, 483
Porfirinógenos, 2987
Porktapeworm, infección de. *Véase Taenia solium*, infección por (gusano de cerdo)
Poro gustativo, 195, 195*f*
Porphyromonas spp., 1228, 1229
infecciones *Véase también* Infecciones bacterianas anaerobias mixtas
artritis reumatoide y, 2531
herida por mordedura de perro, 1019-1020
herida por mordedura humana, 1019-1020
hueso, 1233
Portadores, 2094
Portal, hipertensión
ascitis en, 283, 2410, 2411-2412. *Véase también* Ascites
carcinoma hepatocelular, 578
cirrosis, 2406
clasificación de, 2410*c*
definición de, 2410
diagnóstico de, 2410
esplenomegalia e hiperesplenismo en, 2411
esplenomegalia en, 415
etiología de, 2410
hemocromatosis, 2980
hemorragia gastrointestinal en, 273, 2410. *Véase también* Várices esofágicas
hipertensión pulmonar y, 1939
manifestaciones clínicas de, 2410
Portugués, envenenamiento del buque de guerra, 3319
Posaconazol
feohifomicosis, 1544*c*
indicaciones para, 1517
infección(es) por, *Aspergillus*, 1536*c*
Blastomyces, 1525-1526
Candida, 1532*c*
Coccidioides, 1523
Fusarium, 1544-1545
Fusarium, 1544*c*
hongos en pacientes con cáncer, 509
Scedosporium, 1544*c*
mucormicosis, 1541
profilaxis de cándida, 1433*c*, 1532, 1532*c*
Posantibiótico, efecto, 1046
Poscarga, 1658-1659, 1660*c*, 1661*f*
Poscarga ventricular, 1658-1659, 1660*f*
Posdespolarización, 1718, 1719*f*
Posdespolarizaciones tardías (DAD), 1718, 1719*f*
Posestreptocócica, glomerulonefritis
biopsia renal en, 2137
epidemiología de, 2137
etiología de, 2137
fisiopatología de, 2137, 2137*f*
manifestaciones clínicas de, 215, 2135*c*, 2136*c*, 2137
tratamiento de, 2137
Posexposición, profilaxis (PEP)
rabia, 1488-1489, 1488*f*
sarampión, 1477
HBV, 2365-2366
VIH, 1401, 1461
VZV, 1357, 1357*c*
Posherpética, neuralgia, 73, 1336, 1341, 1355, 1357, 3215
Poshipóxica, 2079
Positrones, tomografía por emisión de (PET)
cáncer, de páncreas, 593*f*
de pulmon, 543, 1954
carcinoma, adrenocortical, 2732, 2733*f*
medular de tiroides, 2753*f*
detección de tumor, 473
enfermedad cardiaca
cardiopatía isquémica, 1854-1855, 1856*f*
endocarditis infecciosa, 1705, 1706*f*
imágenes de perfusión miocárdica, 1686. *Véase también* Imágenes de perfusión miocárdica
enfermedad neurológica, 3037
AD, 3109
hemorragia intracraneal, 3093
demencia, 156, 156*f*
golpe, 3078, 3079*f*
dolor de cabeza en racimo, 3099*f*
migraña, 3096, 3099*f*
PD, 3120-3121, 3122*f*
enfermedad respiratoria, 1954
evaluación de la enfermedad musculoesquelética, 2623
feocromocitoma, 2741, 2741*f*
glaucoma, 187
localización GI-NET, 612*f*
MEN 2A, 2753*f*
nódulos pulmonares solitarios, 1954
osteomielitis, 946
principios de, 3037
sarcoidosis, 2604, 2604*f*
ZES, 2240

Biblioteca Médica Virtual

Poslesión cardiaca, síndrome, 1845
Posmenopáusica, hormonoterapia, 2804
  estudios del paciente, 2808, 2809*f*
  beneficios de, 2805*c*, 2806, 2808*f*, 2825-2826
  cambios en el estado de salud después de la suspensión de, 2808
  cáncer, de endometrio y, 641, 2806, 2808
    de ovario y, 2807
  efectos adversos de, 842, 2952, 2953*f*
  enfermedad, coronaria y, 2806-2807, 2825, 2953*f*
    de la vesícula biliar y, 2806
  función cognitiva y, 2807, 2824
  perfil de riesgo-beneficio, 2805*c*, 2808, 2808*f*, 2826
  reducción de fractura dueto, 2952, 2953*f*
  riesgo de, accidente cerebrovascular y, 2952, 2953*f*
    cáncer, colorrectal y, 446, 574, 2807
      de mama y, 555, 2806, 2953*f*
  trastornos lipoproteicos y, 2897
  uso a corto plazo *versus* uso a largo plazo de 2810
  VTE y, 2806, 2952, 2953*f*
Posmicción, goteo, 3433
Posnasal, goteo, 231
Postural, control, 143
  hipotensión. *Véase* Hipotensión ortostática
  síndrome de taquicardia ortostática (POTS), 1736, 3164
Posoperatorio, periodo
  lesión renal aguda en, 2102
  náuseas y vómitos en, 254
Posparalítico, síndrome, 2027
Posparto, periodo
  hemorragia en, 407
  infecciones en, 1102
  tiroiditis en, 2709
  depresión en, 2827
  DVT en, 3442
Pospolio, síndrome de, 1469
Pospremature, contracción ventricular, 247
Posterior, arteria cerebral
    anatomía de, 3070*f*, 3072*f*
    oclusión de, 181, 3071*f*, 3072-3074, 3072*f*, 3077*f*
  fosa, del tumor cerebral, 86
  lemnisco interno de la vía del cordón, 139, 140*f*
  pituitaria
    producción de hormonas en, 2684-2685, 2684*f*. *Véase también* Arginina vasopresina (AVP)
    trastornos de
      diabetes insípida. *Véase* Diabetes insípida (DI)
      hipernatremia hipodípsica, 2688, 2688*f*
  síndrome, de atrofia cortical, 162, 164*f*
    de encefalopatía reversible (PRES), 516, 2081-2082, 2082*c*, 3087
Postictal, estado, 2070
Postraduccional, procesamiento, 3350*f*
Postraumático, trastorno de estrés (PTSD), 3266-3267, 3267*c*
Postrema, área (zona de acción de quimiorreceptores), 253
Postrombótico, síndrome, 1910, 1910*f*, 1913
Potasio, 304
  agotamiento de, 321*c*, 322
  antagonistas de la bomba de ácido competitivo con, 2230
  canales de
    cardiaco, 1716-1717, 1717*f*, 1718*f*
    inicio de incautación, 3055
    sensible a ATP, 2854, 2854*f*
    trastornos musculares, de, 3252
  citrato de, 308, 3001
  cloruro de (KCl)
    efectos adversos de, 308, 704*c*
    hipopotasemia, 308
    parálisis periódica hipopotasémica, 3251
    pautas de administración, 308
  conducto de, 204*c*
  contracción cardiaca, 1657
  deficiencia de, hipopotasemia y, 304
  diuréticos ahorradores de, 2096, 2114
  enfermedad renal crónica, 2114
  exceso de ingesta de, 309, 422
  ingesta diaria recomendada de, 2306*c*
  perclorato de, 2710
  preparación de hidróxido de (KOH), 327
  resina de unión a, para hiperpotasemia, 2114
  transporte renal de, 2093*f*, 2096
  transporte y reabsorción de, 296-297, 297*f*, 304
  trastornos de
    hipopotasemia, 304
  yoduro de (KI)
    efectos adversos de, 1542
    infecciones por *Sporothrix*, 1542, 1542
    tormenta tiroidea, 2707
Potencial de fibrilación, EMG, 136
Potencial electroquímico, 2094
Potenciales evocados, 3192
Potenciales evocados somatosensitivos (SSEP), 2078
Potomanía por cerveza, 300, 301
POTS (síndrome de taquicardia postural ortostática), 1736, 3164
Pott, enfermedad de, 958, 1017, 1244, 1244*f*
Pott, hinchado de, 210
Powassan, virus de, 1299, 1492*c*, 1500
Poxvirus, 1366*c*, 1367. *Véase también* Virus específicos
  estructura de, 1326*c*, 1327*f*
  expresión y replicación de genes en, 1328-1329
  funciones proteicas en, 1330
  infecciones humanas causadas por, 1366-1367, 1366*c*
  inhibición de defensa del huésped por, 873, 1332
PPAR-γ (receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma), 2270, 2839
PPD. *Véase* Derivado de proteína purificada (PPD)/tuberculina skintest (TST)
PPHP (pseudopseudohipoparatiroidismo), 2940, 2940*c*, 3353
PPIB, gen, mutaciones, 2971*c*, 2972
PPI. *Véase* Inhibidores de la bomba de protones (IBP)
PPKAR1A, gen, mutaciones, 2724, 2747*c*
PPNAD (enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria), 2724, 2755
PPomas (tumores secretores de polipéptidos pancreáticos), 597*c*, 598*c*, 2749
PPOX, gen, 2986*c*, 2995
PR, intervalo, 1791
Pre-S, genes, de HBV, 2348, 2348*f*
Práctica, guías de, 4, 25
PRAD 1, 2927
Prader-Willi, síndrome de
  consideraciones genéticas en
    disomía uniparental, 3362
    impresión, 2777, 2842*c*, 3361, 3473, 3475
    inactivación de X, 3361
    supresiones, 2665
  manifestaciones clínicas de, 2665, 2777, 2841, 2842*c*, 3361
Pragmática, 161
Pralatrexato, 488*c*, 779
2-Pralidoxima, cloruro de (2-PAM Cl), 3310*c*
Pramipexol
  efectos adversos de, 3128
  PD, 3127, 3129*c*
  síndrome de piernas inquietas, 170*c*, 174, 3140
Pramlintida, 2865, 2866*c*
Prasterona, 2806
Prasugrel
  acciones de, 845*c*
  cardiopatía isquémica, 1861
  contraindicación a, 1870
  dosis de, 846
  efectos adversos de, 407, 846
  infarto de miocardio, 1870, 1870*c*, 1871, 1880
  manejo antes de procedimientos endoscópicos, 2195*c*
  PCI, 1870, 1885, 1887
  resistencia, 846
  tratamiento previo de cateterización cardiaca, 1710
  variación genética y respuesta a, 841*c*
  vs. clopidogrel, 845
Pravastatina, 2617*c*, 2899*c*
Prazicuantel
  acciones de, 1566
  difilobotriasis, 1646
  cisticercosis, 1644
  efectos adversos de, 1561*c*, 1566
  embarazo y lactancia, 1561*c*
  equinococosis, 1646
  esquistosomiasis, 1566, 1636, 1636*c*
    infecciones producidas por los alimentos, 1635
  farmacología de, 1566
  indicaciones para, 1561*c*
  infecciones por, *H. nana*, 1646
    Taenia spp., 1642, 1644
  neurocisticercosis, 1015
Prazosín
  efectos adversos de, 3161*c*
  fenómeno de Raynaud, 1929, 2558
  hipertensión, 1902*c*
  sobredosis/envenenamiento con alcaloides ergóticos, 3308*c*
PRC (curva de respuesta de fase), 3505*c*, 3507
Prebióticos, 2281
Pre-Bötzinger, complejo, 2010
Precarga, 1653, 1657-1658, 1660*f*, 1661*f*
Precauciones, 1382
Precauciones estándar, 1027, 1381
Precipitaciones, patrones de, 902, 907*f*
Precisión, medicina de (personalizada), 4, 460, 3347, 3366
Precocidad heterosexual, 2794
Precocidad isosexual, 2774
Precocidad sexual heterosexual, 2775
Precoz, eyaculación, 2816
Predicción, modelos de, 19-20, 19*c*
Predictivo del test, valor, 18
Predictivo positivo, valor (PPV), 447, 447*c*
Prednisona
  adultos hipopituitaristas, 2667*c*
  anemia hemolítica autoinmune, 719
  arteritis de células gigantes, 2584
  artritis reumatoide, 2536
  asma, 1966
  CAH, 2802
  cefalea en racimo, 3105, 3105*c*
  corea, 2544
  deficiencia de ACTH, 2669
  dermatitis de contacto, 331
  efectos adversos de, 1550*c*, 2520, 2521*c*, 2536, 2596*c*, 3253. *Véase también* Glucocorticoides, efectos adversos de
  enfermedad, de cambio mínimo, 2142
    del suero, 3318

Biblioteca Médica Virtual

relacionada con IgG4, 2610
esclerosis sistémica, 2559
fascitis eosinofílica, 2519
fiebre Q, 1313
fiebre reumática, 2544
gota, 2632-2633
hepatitis, alcohólica, 2400, 2401*f*
autoinmunitaria, 2398
hipercalcemia de malignidad, 664
hipercalcemia, 314
hipertrofia amigdalina grave, 1361
IBD, 2270-2271
inmunosupresión, 2129
linfoma gástrico, 570
loiasis, 1634
mieloma múltiple, 800*c*, 801
miopatías inflamatorias, 2595, 2596, 2596*c*
MS, 3194
neumonitis por, antineoplásicos, 676
hipersensibilidad, 1972
neuralgia posherpética, 1355
neurocisticercosis, 1015
neuromielitis óptica, 3204
oftalmopatía de Graves, 189
pancreatitis autoinmunitaria, 2445
parálisis de Bell, 3170
PCP, 1550
pénfigo vulgar, 357
penfigoide ampolloso, 357
penfigoide de las mucosa, 359
penfigoide gestacional, 358
pericarditis idiopática aguda, 1843
policondritis recidivante, 2589
polimialgia reumática, 2585
polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 3230
premedicación de radiocontraste, 2507-2508
púrpura trombocitopénica inmunitaria, 826
reacciones lepra, 1265
rinitis alérgica, 2505
sarcoidosis, 2607, 2607*c*
síndrome de Behçet, 2590
síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, 363*c*, 367
síndrome hipereosinófilo (HES), 791
sinusitis e hiposmia, 209
SJS y TEN, 368
SLE, 2521*c*, 2523
tiroiditis subaguda, 2709
triquinelosis, 1623*c*
vasculitis cutánea idiopática, 2587
vasculitis IgA, 2586
VIPoma, 610
Prednisolona
artritis en el síndrome de Sjögren, 2563*f*
asma, 1966
corea, 2544
hepatitis alcohólica, 2400, 2400*f*, 2401*f*
exacerbación de la EPOC, 1998
fiebre reumática, 2544
neuritis óptica, 185
SLE, 2521*c*
Predisposición genética al trastorno bipolar, 3372
Preeclampsia, 3440, 3441
características clínicas de, 3441
definición de, 3440
diagnóstico de, 3441
enfermedad trofoblástica gestacional, 643
factores de riesgo para, 3440
fisiopatología de, 3441
KIR con, 2464*c*
tratamiento de, 1905*c*, 3441
Preexcitada, taquicardia, 1733*c*
Preferencias sesgadas por el presente, 3456
Prefrontal, red, 165
Pregabalina
dolor, 53, 69*c*, 72, 3200
dolor de pancreatitis, 2448
efectos adversos de, 3213*c*
estado epiléptico, 3067*f*
fibromialgia, 2638
neuropatía, 2880, 3213*c*
síndrome de piernas inquietas, 174
síntomas menopáusicos, 2809*f*
trastornos de ansiedad, 3265
Pregnenolona, 2719*f*, 2721
Prehipertensión, 1895, 1895*c*, 2908
Prejuicio, 6, 41
Prematuras, contracciones auriculares o ventriculares, palpitaciones por, 249
contracciones ventriculares. *Véase* PVC
características de, 1755-1756
cardiopatías congénitas, 1757
definición de, 1750
diagnóstico de, 1755-1756
disfunción ventricular y, 1757
etiología de, 1756
función ventricular deprimida, 1757
idiopática, 1756
insuficiencia cardiaca, 1757
miocardiopatía hipertrófica, 1757
multifocal, 1750, 1751*f*
palpitaciones en, 249
ritmos idioventriculares, 1750, 1751*f*, 1757
síndromes coronarios agudos, 1756-1757
unifocal, 1750, 1751*f*
menopausia. *Véase* Insuficiencia ovárica primaria
Prematuro, cierre, en razonamiento clínico, 14
fallo ovárico. *Véase* Insuficiencia ovárica primaria
Premunición, 1577
Premutación del cromosoma X frágil, 144, 2797
Prenatal, diagnóstico, 3367-3368
Preoperatorio, periodo, 3446
Prerrotuliana, bursitis, 2646
PRES (síndrome de encefalopatía reversible posterior), 2081-2082, 2082*c*
Presacro, edema, 1767
Presbiacusia, 202, 202*f*
Presbicia, 178
Presbiosmia, 196
Presenilinas, 3110
Presináptico, debilitamiento, fenómeno llamado, 3232
Presíncope, 78, 122
Presintomáticas, pruebas, 3372
Presión, arterial media en estado de choque, 2024
auricular derecha en choque, 2025, 2026*f*
intraocular, aumento, 183
meseta, 2034
normal, hidrocefalia a, 144, 156*f*, 3112
sanguínea sistólica, 1895*c*
telediastólica ventricular, 1658
venosa, 240
Presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP)
apnea del sueño, 1898, 2017, 2018
efectos secundarios, 2017*c*
principios, 2037
síndrome de hipoventilación por obesidad, 2012
Presión positiva teleespiratoria (PEEP), 2033. *Véase también* Ventilación mecánica
Presión sanguínea. *Véanse también* Hipertensión; Hipotensión
cambios relacionados con la edad, 1891
control, 1653-1654
detección, 25*c*
embarazo, 3440
mediciones, 1669, 1895, 1900
metas, 1895, 1895*c*, 1904-1905
regulación, **1891**
mecanismo vascular, 1893-1894
presión arterial, 1891*f*
sistema, nervioso autónomo, 1892
renina-angiotensina-aldosterona en, 1892-1893, 1893*f*
volumen intravascular, 1891-1892
respuesta a la maniobra de Valsalva, 3162, 3162*c*
variaciones circadianas, 3513
Presión, ventilación con apoyo de (PSV), 2036, 2037*c*. *Véase también* Ventilación mecánica
inmovilización a, para mordedura de serpiente, 3315
natriuresis, 1894
úlceras por (decúbito), 933, 936, 2038, 3182
urticaria por, 2501
Presión venosa yugular
ascitis, 282
choque, 2025, 2041-2042
hipovolemia, 297
insuficiencia cardiaca, 1766
medición, 1668-1669, 1668*f*
Presión-volumen, curva
pared torácica, 1946*f*
pulmón, 1945-1946, 1946*f*
Presistémica, eliminación, 420, 420*c*
Presistólica, intensificación, 246
Pretibial, mixedema, 2704
Prevención, secundaria, 8
terciaria, 8
Preventivo, cuidado. *Véase también* Enfermedades específicas
acercarse al paciente, 13
adultos mayores, 3425, 3426*c*
cobertura del seguro de, 3461
control de peso en, 12
dejar de fumar en, 12. *Véase también* Fumar, dejar de
enfoque, 8-9
evaluación(es), de accidentes y riesgo de suicidio en, 13
de la salud mental y la adicción en, 13
del comportamiento y estilo de vida en salud, 10
periódicas de salud y, 9-10
guías de alimentación saludable para, 10-11, 10*c*
higiene del sueño, 11-12
prevención de la salud en, 9
priorizando estrategias para, 9
pruebas de detección en, 22-23, 25*c*
recomendaciones de actividad física en, 11, 12*c*
trastornos genéticos de inicio en adultos, 3374-3375, 3374*c*
Prevotella spp., 1228, 3386. *Véase también* Infecciones bacterianas anaerobias, mixtas
cabeza, cuello y boca, 1230
infecciones en mordedura, de perro, 1019
humana, 1019-1020
huesos, 1233
Priapismo, 693, 693*c*, 694, 751
Primaquina
acciones de, 1567
contraindicación a, 1557*c*, 1585*c*, 1587, 1590
efectos adversos de, 433, 1550*c*, 1557*c*, 1567, 1586*c*, 1590
farmacología de, 1567, 1586*c*
interacciones medicamentosas de, 1557*c*, 1561*c*
malaria, 1585*c*, 1586*c*, 1587

Biblioteca Médica Virtual

PCP, 1550*c*
profilaxis de la malaria, 1589*c*, 1590
sobredosis/envenenamiento con, 3311*c*
variaciones genéticas en respuesta a, 432*c*, 433
Primaria(s), afasia, progresiva, 158, 161, 3115. *Véase también* Demencia frontotemporal (FTD)
atención
acceso mundial, 3405. *Véase también* Países de ingresos bajos y medianos
deberes de, 3
definición de, 3405
financiación de, 29-30
revitalización de, 3408-3409, 3408*f*
cefalea, por ejercicio, 3106
sexual, 3106-3107
cirrosis biliar (PBC), 2407
anatomía patológica, 2408
datos de laboratorio, 2408
diagnóstico de, 2408
epidemiología de, 2407-2408
etiología de, 2407
fisiopatología de, 2473*c*
hepatitis autoinmunitaria, 2397
manifestaciones, clínicas de, 2408
cutáneas de, 346, 351
tratamiento de, 2408
colangitis esclerosante (PSC), 2408
colangiocarcinoma y, 2269
conductos pequeños, 2269, 2432
datos de laboratorio, 2408-2409
diagnóstico de
colangiografía en, 281, 2269, 2409, 2426*f*, 2432
datos de laboratorio en 2335*c*, 2408-2409
enfermedades asociadas con, 2432
evolución natural de, 2432
IBD, 2269
inducido por drogas, 2367
infección por VIH, 2433
manifestacioes clínicas de, 281, 2269, 2408, 2431-2432
relacionados con IgG4, 2608, 2608*c*. *Véase también* IgG4, enfermedad relacionada con (IgG4-RD)
tratamiento de, 2409, 2414, 2433
corteza olfatoria, 195, 195*f*
enfermedades por inmunodeficiencia, 2488, 2489*c*, 2490*f*
células fagocíticas en, 2489*c*, 2490*f*
clasificación de, 2489*c*
colitis y, 2497
consecuencias de, 2488
consideraciones genéticas en, 2488
definición de, 2488
defectos de la regulación y, 2489*c*, 2497
deficiencia de anticuerpos vinculada con PLCγ2 y regulación inmunitaria errónea, 2498
linfohistiocitosis hemofagocítica, 2497
poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), 2498
síndrome, linfoproliferativo autoinmunitario, 2497
proliferativo ligado al cromosoma X (XLP), 2497
diagnóstico de, 2488, 2489*c*, 2495
diferenciación, de células B en, 2495*f*, 2497
de los efectores de linfocitos T en, 2491-2492, 2492*f*
efector de vías en, 2492*f*
expresión variable de, 2498
HSCT para, 719
sistema inmunitario adaptativo, 2475, 2489*c*
deficiencias de linfocitos, B, 2495. *Véase* Células B, deficiencias de
T, 2491-2492
sistema inmunitario innato, 2489
asplenia, 417, 886*f*, 2489*c*, 2490
deficiencia(s), de complemento, 2476*c*, 2491
de la adherencia leucocítica (LAD) , 399, 400*c*, 2490
en la vía del receptor tipo Toll, 2491
enfermedades granulomatosas crónicas. *Véase* Enfermedades granulomatosas crónicas (CGD)
neutropenia congénita grave, 2489, 2490*f*
susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias (MSMD), 2491
tumores malignos linfoides y, 771, 771*c*
terapia de genoterapia para, 3376-3377
enfermedad suprarrenal nodular pigmentada (PPNAD), 2724, 2755
esclerosis lateral, 3147, 3181
hemorragia intraventricular, 3093
hiperhidrosis, 3164-3165
insuficiencia ovárica, 2797, 3359
mielofibrosis, 735-737
complicaciones de, 737
consideraciones genéticas en, 733, 735-736
diagnóstico de, 736-737
examen de médula ósea en, 383*f*, 391*f*, 736*f*
frotis de sangre periférica en, 383*f*, 388*f*, 736*f*
enfermedades asociadas con, 736*c*
esplenomegalia en, 416
etiología, 736
glomerulonefropatía en, 2167
manifestaciones, clínicas de, 736
cutáneas de, 355
pronóstico de, 737, 737*c*
trastornos, 736*c*
tratamiento de, 737
polidipsia, 2685, 2686, 2687-2688, 2687*f*
prevención, 8. *Véase también* Cuidados preventivos
Primario(s), aferente(s), 65, 65*f*
nociceptores, 65, 65*f*, 66*f*
carcinoma seroso papilar peritoneal (PPSC), 661
células T CD30 +, linfoma cutáneo, 786
dolor de cabeza punzante, 3107
linfoma, de derrame (pleural), 785, 1331, 1365, 1450
del sistema nervioso central (PCNSL), 647
epidemiología de, 647, 770
imágenes de, 647*f*, 1450*f*
infección por VIH, 1450, 1450*f*
tratamiento de, 647
Primates no humanos, heridas por mordedura de, 1019-1020, 1021*c*
Primates, virus de inmunodeficiencia de, 1393-1394, 1395, 1395*f*. *Véase también* VIH
Primidona
ataxia/temblor en la EM, 3199
efectos adversos de, 705*c*, 3063*c*
epilepsia, 3063*c*
formemor, 3133
interacciones de la droga de, 3063*c*
mioclono, 3139
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
Primitivos, reflejos, 3029
tumores neuroectodérmicos (PNET), 656. *Véase también* Sarcoma de Ewing
Primordial, prevención, 8-9
Principales, células, 293, 2093*f*, 2096
Prinzmetal, angina de, 1680, 1681*c*, 1861, 1871
Prion(es)
características de, 1325
cepas de, 3149-3150, 3150*c*
contaminación de, 3153
definición de, 3148, 3149*c*
enfermedad(es) de, 3148
barrera de especies en, 3150
consideraciones globales en, 3149, 3149*c*
dueto. *Véase* Enfermedad(es) priónica
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Véase* Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
epidemiología de, 3149
esporádica, 3150
heredado, 3151
investigación en, 3153
neurodegenerativo, 3043*f*, 3044-3045, 3044*c*, 3153-3154
patogenia de, 3045, 3149-3150, 3149*c*, 3150*f*
tipos de, 3148-3149, 3149*c*
trastornos similares a la enfermedad de Huntington, 3137
estructura de, 3148*f*
objetivo terapéutico, 3045
terminología relacionada con, 3149*c*
transmisibilidad de, 3149
varilla de, 3149*c*
Priones, 153*c*, 3044, 3044*c*. *Véase también* Enfermedad(es) priónica
Priónicas, proteínas, 3148, 3148*f*, 3150*f*
PRKAG2, deficiencia de, 3012*c*, 3014
PRKAG2, gen, mutaciones del, 1781*c*, 1791, 3013, 3014
PRKAR1A, gen, mutaciones del, 2674, 2722*f*, 2941
PRKRA, gen, mutaciones del, 3134, 3135*c*
PRNP, gen, mutación del, 153*c*, 3137, 3149, 3149*c*, 3150
polimorfismos del, 3151
Probabilidad de una enfermedad, 18, 19*f*
Probabilidad previa de enfermedad, 18, 19*f*
Probenecid
acciones de, 2095
con cidofovir, 996
efectos adversos de, 277
gota, 2633
infecciones gonocócicas, 1128*c*
interacciones medicamentosas de, 424, 424*f*, 491, 1562*c*
meningitis sifilítica, 1007
neurosífilis, 1285*c*
profilaxis de la infección por CMV en la infección por VIH, 1438
Probióticos, 259, 2232, 2234, 2281, 3042
Procainamida
acciones de, 1721*c*
arritmias, 1738*c*
arritmias ventriculares, 1753
dosis de, 1738*c*
efectos adversos de
antiarrítmico, 1762
aplasia pura de células rojas, 729*c*
miastenia grave, 3235
miopatía, 3235
proarrítmico, 1762
síndrome de lupus, 427, 432, 2617*c*
trombocitopenia, 824*c*
farmacología de, 1738*c*
metabolismo de, 421*c*, 422
PSVT, 1743*f*
taquicardia ventricular, 1882
taquicardias por preexcitación, 1741
variaciones genéticas en respuesta a, 431*c*, 432
Procalcitonina, 862, 878

Biblioteca Médica Virtual

Procarbazina
acciones de, 486, 487*c*
efectos adversos de, 487*c*
infertilidad masculina, 2779
mielosupresión, 499
neurológico, 653*c*
pulmonar, 520
reacción de hipersensibilidad, 522
interacciones de drogas de, 487*c*
Procedimiento de cambio auricular, 1837, 1838*f*, 1838*c*. *Véase* Nombres específicos
Procedimiento de Senning (interruptor auricular), 1835, 1837*f*-1838*f*, 1838*c*
Procinéticos, agentes, 255*c*, 258
Proclorperazina
efectos adversos de, 280
intoxicación escombroide, 3323
migraña, 3101*c*, 3102
náuseas y vómitos, 54, 255*c*, 256, 442, 501
Proctitis
C. trachomatis, 1319, 1320, 1321*c*
colitis ulcerosa y, 2263
VIH, 1348-1349, 1352*c*, 2267
transmisión sexual, 978*c*, 989-990, 1125, 1319, 1320
Progenitores de osteoclastos, 2534
Progestágenos, 564*c*
Progestinas
anticonceptivos orales, 2814
efectos adversos de, 240*c*
estrógenos, 2952
hormonoterapia posmenopáusica. *Véase* Hormonoterapia posmenopáusica
perimenopausia, 2803-2804
síndrome de ovario poliquístico, 2797
Progesterona, 324, 2667*c*, 2791
receptores de, 556, 659*c*
Prognatismo, 219
Progresiva, atrofia muscular, 3142. *Véase* Atrofia del músculo espinal (SMA)
colestasis intrahepática familiar, 281, 2346*c*, 2347
displasia diafisaria (enfermedad de Camurati-Engelmann), 2963
epilepsia mioclónica, 3053*c*, 3138
esclerosis sistémica. *Véase* Esclerosis sistémica (esclerodermia)
fibrosis masiva, 1979
leucoencefalopatía multifocal (LMP), 996-997
anticuerpos monoclonales y, 2479, 2538, 3197
estudios diagnósticos de, 996-997
infección por VIH, 996-997, 1445-1446
inhibidores de TNF-α y, 339
manifestaciones clínicas del, 996-997
paciente con cáncer, 506, 506*c*, 508
patología de, 997
receptor de trasplante, 2082
tratamiento de, 997
oftalmoplejía externa (OEP)
consideraciones genéticas en, 3250-3251, 3482-3483, 3482*c*, 3484*f*
diagnóstico de, 3251
diagnóstico diferencial de 3235
manifestaciones clínicas de, 190, 3251, 3482-3483, 3482*c*
panencefalitis, por rubeola, 998
síndrome de parálisis supranuclear
caídas en, 144
manifestaciones clínicas de, 154, 192, 3116, 3122, 3123*c*
movimientos oculares en, 3116, 3122
trastornos de la marcha en, 144, 3122
Programada, muerte celular. *Véase* Apoptosis
Programada, muerte, de la teoría del envejecimiento, 3414
Progranulina, 3040, 3115
Proguanil
acciones de, 1567
efectos adversos de, 1559*c*, 1586*c*, 1590
embarazo y lactancia, 1559*c*, 1590
farmacología de, 1567, 1586*c*
interacciones fármacológicas de, 1559*c*
malaria, 1586*c*
profilaxis de malaria, 1588, 1589*c*, 1590
resistencia, 1590
Proinsulina, 2887
PROK2, gen, mutaciones del, 2776, 2777, 2777*c*
Prolactina, 2660
acciones de, 2661
evaluación de laboratorio de, 2666*c*
expresión y regulación de, 2660*c*
secreción de, 169, 2660-2661
síntesis de, 2660
Prolactinoma, 2676
características clínicas de, 2676
diagnóstico de, 2676
durante el embarazo, 2677
etiología de, 2676
MEN 1, 2747*c*, 2750
prevalencia de, 2676
pruebas de detección para, 2671*c*
tratamiento de, 2676-2677, 2677*f*
Prolapso rectal, 2286, 2287*f*
Prolidasa, deficiencia de, 3016*c*
Proliferativa, atrofia inflamatoria (PIA), de próstata, 624
Prolina, trastornos del metabolismo de la, 3016*c*, 3017*c*
Promedio, edad, en la menopausia prematura, 2797
Prometazina, 132*c*, 376*c*
Promielocítica, leucemia. *Véase* Leucemia promielocítica aguda
Promielocito, 394-395, 395*f*
PROMM (miopatía miotónica proximal), 3248
Promonocitos, 401
Promotor (carcinogénesis), 433, 436*c*
Pronador redondo, síndrome del, 3028
Pronormoblasto, 385
Pronormoblasto gigante, 729, 729*f*
Pronucleadores, exceso de factores, 2424
Pronuclear, transferencia, 3487*f*
Proopiomelanocortina (POMC), 2673, 2720, 2840, 2840*c*, 2841*f*
Prop-1 (PROP-1)
deficiencia de GH, 2667
desarrollo hipofisario anterior, 2660*c*, 2664
hipotiroidismo congénito, 2699*c*
insuficiencia suprarrenal, 2665
PROP1, mutaciones del gen
insuficiencia suprarrenal, 2735*c*
hipogonadismo hipogonadotrópico, 2777, 2777*c*
Propafenona, 421*c*, 704*c*
acciones de, 1721*c*
arritmias, 1738*c*
ventriculares, 1761
dosis de, 1738*c*
efectos adversos de, 1738*c*, 1749
farmacología de, 1738*c*
fibrilación auricular, 1749
metabolismo de, 421*c*
taquicardia auricular focal, 1736
variaciones genéticas en respuesta a, 430, 431*c*
Propantelina, bromuro de, 3200
Propilenglicol, envenenamiento por, 319
Propiltiouracilo
efectos adversos de, 341, 369, 2588, 2617*c*, 2706
enfermedad de Graves, 2707
hipertiroidismo en el embarazo, 3443
tormenta tiroidea, 2707
Propiocepción, 129
Propiónica, acidemia, 3017*c*
Proplaquetas, 839
Propofol, 57*c*, 58, 2080, 3310*c*, 3486
Proporcional, asistencia, ventilación, 2037
Proporciones eunucoides, 2773
Propoxifeno, 3301
Propranolol
ataxia/temblor, 3199
cardiopatía isquémica, 1860*c*
disección aórtica, 1921
efectos adversos de, 2695*c*, 3103*c*, 3162
feocromocitoma, 2743-2744
hipertensión, 1902*c*
parálisis, 305, 308
prevención, de cefalea primaria relacionada con actividad sexual, 3107
de la migraña, 3096
síndrome de QT largo, 1760
síntomas adrenérgicos en la enfermedad de Graves, 2706
sobredosis/envenenamiento con, 3309*f*
por metilxantina, 3308
simpaticomimético, 3308*c*
temblor esencial, 3133
tiroiditis puerperal, 2709
trastornos, del movimiento inducidos por drogas, 3139
fóbicos, 3265
Proprionibacterium acnes
acne vulgar, 337. *Véase también* Acne vulgaris
osteomielitis, 945, 946*c*
Proptosis, 182, 2704. *Véase también* Oftalmopatía de Graves relacionada con tiroides
Prosodia, 160-161
Prosopagnosia, 162, 180
Prosopagnosia asociativa, 163
Prospecto, teoría del, 3451, 3454, 3455*f*
Prostaciclina, 1653, 1712, 1939, 2222, 2222*f*
Próstata, 623, 2104, 2105*c*. *Véase también* Hiperplasia prostática benigna (HPB)
Próstata, cáncer de, 623
antígeno prostático específico en, 625, 626*c*
carcinoma de origen primario desconocido, 658
consideraciones genéticas en, 453*c*, 454*c*, 456*c*, 623-624
detección de, 23, 450*c*, 451, 625, 3426*c*
detectados en la autopsia, 624
diagnóstico de, 624-626
epidemiología de, 623-624
estadificación del, 626, 626*c*, 627*f*
incidencia de, 435*c*, 436, 436*f*, 439*c*, 623, 2833
lesiones óseas en, 627, 630
linfedema en, 1934
marcadores tumorales en, 441*c*
metastásico, 649, 649*c*, 657
modelo de estados clínicos de, 624, 624*f*
muertes por, 435*c*, 437*f*, 438*c*, 439*c*, 623, 2833
patología de, 625-626
prevención de, 446, 624, 2315
recurrente, 483
síndromes paraneoplásicos en, 663*c*, 666
terapia con testosterona y, 2785
en varones con antecedente de, 2833-2834
tratamiento de
consecuencias tardías de, 677, 678*c*
efectos adversos de, 627, 2833
enfermedad, localizada, 626-627
metastásica, 628-630
incremento en las concentraciones, 628-629
manejo del dolor, 631
posterior de la erección del pene de, 2817

Biblioteca Médica Virtual

prostatectomía, 627
sitios de acción de los diferentes tratamientos hormonales, 629*f*
tratamiento, de privación de andrógenos, 628, 2833, 2834, 2830*f*
de radiación, 627-628
vacunas tumorales, 498-499
vigilancia, 451, 628
Prostatectomía, 627-628
Prostaglandina(s)
análogos de la
efectos adversos de, 267, 2231
enfermedad de úlcera péptica, 2229*c*, 2231
glaucoma, 183, 187
defensa y reparación de la mucosa gastroduodenal, 2220, 2221*f*
dismenorrea, 2798
dolor y, 65, 66*f*
E_2
defensa y reparación de epitelios gástricos, 2222
eritema por quemadura solar, 373
fotoinmunología, 375
producción ectópica de, 663*c*
síntesis de, 2222*f*
respuesta sexual masculina, 2816
síntesis de, 2222
Prostático específico, antígeno (PSA)
cáncer de próstata, 625, 627
carcinoma de origen primario desconocido, 658*c*, 659*c*, 661
detección de cáncer de próstata, 450*c*, 451, 625
marcadores tumorales, 441*c*
tratamiento con testosterona y, 2785-2786
Prostatitis. *Véase también* Infecciones por extracto urinario (ITU)
C. glucuronolyticum, 1099
características clínicas de, 971
diagnóstico de, 285-286
disuria en, 285-286
dolor de espalda en, 97
enterococo, 1091
marcadores tumorales en, 441*c*
tratamiento de, 975
Prostésica, válvula cardiaca
anticoagulantes para la prevención de accidentes cerebrovasculares con, 3084*c*, 3089
cinefluoroscopia de, 1713, 1713*f*
endocarditis en
estafilococo, 1076, 1077
etiología de, 922, 922*c*
inicio tardío, 924
tratamiento de, 928*c*, 932
Protamina, sulfato de, 849, 851, 851*c*
Proteasoma, 2483, 2483*f*
inhibidores del, 467, 470*f*, 493, 495*c*, 800*c*, 802, 1789, 1793, 1798
Proteasa, 1, receptor de activación de (PAR1), 840
inhibidores de la, 848. *Véase* Terapia antirretroviral combinada (cART)
Protector solar
exantema polimorfo solar, 375
ingredientes, 378*c*
prevención de cáncer de piel, 444
prevención de melanoma, 524
resistencia al agua, 378
Safe Sea, 3319
SLE, 2521*c*
SPF, 378
Proteína(s)
agregación de, en la enfermedad neurológica, 3042-3043
apoptosis, 2476*c*
asociada a lipoproteínas, 2889
chaperonas calnexina y ERp57, 2483
C, 354, 365, 405, 406*f*, 408*c*, 410
concentrados de, 850
deficiencia de
DIC en, 834-835
enfermedad por grandes alturas de, 3337
necrosis cutánea inducida por warfarina en, 354, 365, 854
riesgo de trombosis en, 405, 842
cinasa, A, 1655*f*, 1657, 2721, 2722*f*, 2755, 2939, 2965, 3012*c*, 3260
C, 2498
G, 1655*f*
digestión y absorción de, 2248-2249
fórmulas enriquecidas con, para nutrición enteral, 2327
fusión de Fc TNF-R y fragmentos Fab, 2479
golpe de calor, 2473*c*
ingesta diaria recomendada de, 2307*c*
Kell, 810
priónicas, 3148, 3148*f*
reguladora aguda de la esteroidogénesis aguda, 2721
relacionadas con el centrómero, 2473*c*
requisito de, 2303, 2324
señalización, 2476*c*
TAP, 2468
unión de la hormona tiroidea, 2696
Proteína(s)
asociadas con el procesamiento antigénico (TAP), 2468, 2483
compartida por tiroides y músculos oculares, 2473*c*
de reconocimiento de señal (SRP54), 2473*c*
desacopladora, 2839
proporción de unión de hormonas tiroideas a (THBR), 2697
reguladora aguda esteroidógena (StAR), 2654, 2765, 2766*c*
sarcómera, 1780, 1781*c*, 1782*f*
secretora, 2471
señalizadoras, 2476*c*
sérica de unión, 2654-2655
sérica, electroforesis de, 793, 795*f*
transportadoras de hormona tiroidea, 2695
TRP, 195
70 vinculada con zeta (ZAP70), deficiencia de, 2493
viral U (Vpu), 876
Yo, 2473*c*
anticuerpos contra, 668*c*, 672
Proteína, cinasa activada por 5′-monofosfato de adenosina (AMPK), 3417
1 activadora en el asma, 1962
Proteína(s), 10 inducible por IFN-γ (IP-10), 2462*c*
adherencia extracelular (PEA), 1073
C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), infección por VIH, 1429*c*
enteropatía perdedora de, 2256
fijadora-Duffy, 869
fijadoras de heparina, 848-849
fosfatasa de, 464
hemidesmosómica, 2473*c*
histonas, 3352, 3354*f*
Hu, 2474*c*
anticuerpos contra, 668*c*, 670, 670*f*, 673
inhibidores de la síntesis de, 1042-1044, 1043*c*, 1044*f*
que inhiben la apoptosis, 469, 470*f*
relacionada con fukutina (LGMD2I), deficiencia, 3245*c*, 3247
relacionada con fukutina (LGMD2I), deficiencia, 3245*c*, 3247
S, 405, 406*f*, 410, 837*c*, 838*f*, 854
unión a LPS, 2454
Proteína-energía, interacción, 2325. *Véase también* Desnutrición
Proteinasa 3, 2473*c*, 2513, 2513*c*, 2575, 2576
Proteínico, catabolismo, intensidad del, 2326
Proteinuria, 292
acercarse al paciente, 292-293, 293*f*
enfermedad glomerular, 2134*c*, 2135, 2135-2136*c*
fisiopatología de, 292-293, 2135
lesión renal aguda, 2106
nefropatía diabética, 2145
preeclampsia, 3440
síndrome nefrótico, 2136
Proteólisis, 1991
Proteolíticas, enzimas, 2437
Proteómica, 23, 3347, 3348
Protésicas, infecciones de articulaciones, 1080
bacterias gramnegativas en, 1136
características clínicas de, 943-944, 949*f*
clasificación de, 949
consideraciones globales en, 950
diagnóstico de, 944, 949-950
epidemiología de, 949
microbiología de, 949
patogenia de, 949
prevención de, 950
procedimientos dentales y, 944
profilaxis, 944
tratamiento de, 944, 947*c*, 950, 1080
Proteus spp., 1155
infecciones, 1155
absceso renal, 958
características clínicas de, 1155-1156
diagnóstico de, 1156
epidemiología de, 1146
extracto urinario, 969, 1155-1156, 2172
resistencia a antibióticos en, 1156
tratamiento de, 1156
Protionamida, 1254, 1254*f*, 1255*c*
PROTO oxidasa, 2985*c*, 2986*c*, 2988, 2995
Protones, inhibidores de la bomba de (IBP)
alcalosis metabólica, 322
diarrea, 267
efectos adversos de, 258, 607, 704*c*, 2158, 2230, 2231*c*, 2617*c*
enfermedad de úlcera péptica, 272, 2229-2230, 2229*c*, 2234
ERGE en la esclerosis sistémica, 2559
erradicación de *H. pylori*, 258, 1165, 1166*c*, 2232*c*, 2233*c*
farmacología de, 2230
GERD, 258, 2217
hipergastrinemia y, 607
interacciones medicamentosas de, 425*c*, 1558*c*, 2230
lesiones de la mucosa relacionadas con el estrés, 2241
mastocitosis sistémica, 2509
profilaxis de úlceras inducidas por NSAID, 2234, 2234*c*
ZES, 607-608, 2240
Protoparvovirus, 1367
humano, 1370
Protoporfiria eritropoyética, 2996. *Véase* Protoporfiria eritropoyética
Protoporfirina(s), 685-686, 685*f*
eritrocítica libre, 2989
Protosistólicos, soplos, 242
Protozoos/infecciones por protozoos, 1551
adherencia de, 867*c*, 869
amebas de vida libre, 1553, 1573
Acanthamoeba. *Véase Acanthamoeba* spp
Balamuthia. *Véase Balamuthia* spp.
Naegleria. *Véase Naegleria*, infección de

Biblioteca Médica Virtual

contra parásitos helmínticos, 1620
entrada en hospedadores, 867
intestinal, 1553
Cryptosporidium. *Véase Criptosporidium*/cryptosporidiosis
Cyclospora cayetanensis. *Véase Cyclospora cayetanensis*/ciclosporiasis
Cystoisospora belli. *Véase Cystoisospora belli*/cistoosporiasis
Entamoeba histolytica. *Véase Entamoeba histolytica*
Giardia. *Véase Giardia* spp.
microsporida. *Véase Microsporida*/microsporidiosis
invasión tisular por, 873
sangre y tejido, 1553
*Babesi*a. *Véase Babesia* spp
Leishmania. *Véase Leishmania* spp
Plasmodium. *Véase Plasmodium* spp
Toxoplasma gondii. *Véase Toxoplasma gondii*
Trypanosoma. *Véase Trypanosoma* spp
sistema de órganos y signos/sistemas, 1554-1555*c*
Protriptilina, 172
Protrombina, 404
Protrombina, concentrado de complejo de, 833-834, 835*c*, 837*c*
deficiencia de, 407, 830*c*
gen de la, mutaciones en el, 408
Protrombina, tiempo (PT), 830
causas de valores anormales, 409*c*
enfermedades hepatobiliares, 2340, 2341*c*
evaluación nutricional, 2323*c*
factores de coagulación mediante el, activada, 409, 409*f*, 831*f*
hepatitis viral aguda, 2359
prolongado, 279, 409*c*
sensibilidad de, 409
trastornos de la coagulación, 830*c*
Protuberancial inferior, síndrome, 3074*f*
lateral, 3074*f*
medial, 3074*f*
Providencia, infecciones por, 1157-1158, 2172
Provirus, 1329-1158, 1158
PROX1, gen, 1419*c*
Proximal túbulo, 2091*f*, 2094*c*, 2095
Proximal, articulación interfalángica (PIP), artritis reumatoide en, 2528, 2528*f*
Proximal, miopatía miotónica (PROMM), 3248
Proyecto del genoma humano, 3347-3348, 3368
Proyecto del Microbioma Humano (HMP), 866, 3380, 3381
Prozone, fenómeno de, 1284, 2609
PrP, gen, 3149
PrPc, 3148, 3148*f*, 3149, 3149*c*
PRPP (fosforribosilpirofosfato), 2998*c*, 2999
sintetasa, aumento de la actividad de la, 3002
PrPSc, 3044, 3044*c*, 3148, 3148*f*, 3149, 3149*c*
priones, 3044
PRR (receptor de reconocimiento), 871*f*, 872, 2454*c*, 2455*c*
PRR. *Véase* Receptores de reconocimiento de patrones (PRR)
PRRT (radiorreceptoroterapia peptídica), 606, 615
PRSS1, gen, mutaciones del, 591*c*, 2439, 2445
Prucaloprica, 269
Prueba(s), de inclinación de la cabeza, 191
del impulso de la cabeza, 130
directa de antiglobulina (prueba de Coombs), 812, 814*f*
fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA-ABS), 1284
FTA-ABS (fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos), 1284
indirecta de Coombs (antiglobulina indirecta), 814*f*
negativas falsas, 17, 18
positivas falsas, 17, 18
Prueba(s)
cancelación visual de objetivos, 161
cuantitativa del reflejo axónico sudotumor, 3162, 3162*c*
D-xilosa,
orina, 2249, 2252*c*
síndromes de malabsorción, 2249, 2252*c*
desequilibrio de transmisión, 3367*c*
destello oscilante, 178, 179*f*
detección, 2-3, 22, 448
beneficios para la salud, 24, 24*c*
detección rápida, infecciones por estreptococos grupo A, 215
principios de, 23*c*, 23
recomendaciones basadas en evidencia, 24-26, 25*c*
recomendaciones específicas para la edad, 26*c*-27*c*
resultados adversos, 24
vs. prevención de la salud, 10
estimulación bilateral simultánea, 161-162
formación de series, 2335
golpeteo, 3329
mesa inclinada, 125*f*, 127*f*, 128, 129, 3162
modificada de Schober, 2565
negativas verdaderas, 17, 18
positivas verdaderas, 17, 18
potenciales evocados vestibulares miogénicos, 206
refleja, 3028-3029. *Véase también* Reflejo específico
respiración espontánea, 2038, 2038*f*
Rinne, 203, 3028
Schilling, 2251, 2323*c*
TMA para RNA de VIH, 1426*c*, 1427
urea en el aliento, 1164, 1164*c*
vasodilatador, 1938
ventana cutánea Rebuck, 403
Prurito, 279
cáncer de páncreas, 593
cirrosis biliar primaria, 2333, 2408
colangitis esclerosante primaria, 2408
definición de, 325*c*
dermatitis atópica, 330
enfermedad hepática y, 2333
grave del embarazo, 2373
inducido por fármacos, 366
tratamiento de, 330
Prurito del nadador, 934, 1552, 1638
Prusia, azul de, 3300
PSA, 3426*c* , 3889. *Véase* Próstata, antígeno específico de la
PSC, 2408. *Véase* Primaria, colangitis esclerosante
P-selectina, 694, 840
PSEN-1/2, gen, mutaciones del, 3110
PSEN-2, mutaciones en el gen, 3110
Pseudallescheria boydii, 942, 1009*c*
Pseudoacalasia, 2213
Pseudoaldosteronismo. *Véase* Liddle, síndrome de
Pseudoanemia, 691
Pseudoaneurisma(s)
aórtico, 1917
pancreático, 2442*f*, 2443
pericardio, 1884
Pseudoartrosis, 2754
Pseudocolinesterasa (BCHE), 421*c*, 431*c*
Pseudogota, 2458*c*, 2965, 2980
Pseudohermafroditismo
hembra. *Véase* 46, XX trastornos del desarrollo sexual
masculino. *Véase* 44, XY trastornos del desarrollo sexual
Pseudohipertensión, 1905
Pseudohipoaldosteronismo de tipo II (síndrome de Gordon), 309*c*, 1899*c*
características clínicas de 309, 1899*c*
consideraciones genéticas en, 309, 1899*c*, 2094*c*, 2096
tratamiento de 309
Pseudohipoparatiroidismo (PHP)
clasificación de, 2940, 2940*c*
consideraciones genéticas en, 2931*f*, 2940-2941, 2941*c*, 3353
hipocalcemia y, 2940
tratamiento de, 2941
también Clostridium difficile, enfermedad asociada a
Peudomonas aeruginosa., 1136
Pseudoporfiria, 348, 364
Pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP), 2940, 2940*c*
Pseudotumor(es)
artropatía hemofílica, 2640
cerebral, 186, 2702
enfermedad relacionada con IgG4, 2608
orbital, 189-190
síndrome de, 831
Pseudotrombocitopenia, 823, 824*f*
Pseudoxantoma elástico, 829, 1667
Pseudoapendicitis, 1207
Pseudoatetosis, 139
Pseudodemencia, 3114, 3269
Pseudodiarrea, 261
Pseudodiverticulosis, esofágica, 2212, 2212*f*
Pseudoefedrina
contraindicación a, 2503
disfunción vesical, 3200
efectos adversos de, 304, 367
hipotensión ortostática, 127
rinitis alérgica, 2503, 2504*f*
Pseudogripal, 14
Pseudohalitosis, 225
Pseudohermafroditismo masculino. *Véase* 46, XY, trastornos del desarrollo sexual
Pseudohiperpotasemia, 309*c*
Pseudohiponatremia, 319
Pseudohiposaldosteronismo tipo I, 309, 2094*c*
Pseudolinfoma (hiperplasia linfoide cutánea), 350*c*
Pseudomembrana(s), difteria, 1096, 1096*f*
Pseudomonas aeruginosa, 915*c*
adherencia de, 867*c*, 868
componentes inflamatorios, 1168
consideraciones globales en 1167, 1170, 1171, 1172
entrada de, a las células epiteliales por CTFR, 870, 870*f*, 1167
epidemiología de, 1167
estructuras superficiales de, 868*f*, 1167
evasión de las defensas innatas del hospedador, 869, 870*f*, 1167-1168
factores de virulencia de, 1167-1168
lesion hística por, 1168
motilidad de, 1167
proliferación microbiana después del ingreso, 869
pruebas de laboratorio de, 1167
resistencia a antibióticos en, 917, 1051*c*, 1059, 1060, 1172
Pseudomonas aeruginosa, infecciones por, 1167
absceso pulmonar, 919, 919*c*
artritis, 940, 941
bacteriemia, 1168, 1169*c*
bronquiectasias, 1984, 1985
celulitis, 936

Biblioteca Médica Virtual

CNS, 1169*c*, 1170
consideraciones globales en, 1167, 1168, 1170, 1171, 1172
diagnóstico de, 329, 1167
ectima gangrenosa, 114, 354, 881, 936, 1168, 1168*f*
endocarditis infecciosa, 922
endovascular, 1169*c*, 1170
epidemiología de, 1167
infección de vías urinarias, 969, 1169*c*, 1171
factores de riesgo para, 910
fibrosis quística, 870, 870*f*, 1167, 1986
foliculitis, 111*c*, 114, 342, 934, 1171
gastrointestinal, 1172
hueso y articulación, 1169*c*, 1170
infección por VIH, 1171-1172
mastoiditis, 214
multirresistente, 1169*c*, 1172
neumonía, 1169-1170, 1169*c*
  asociada a la asistencia sanitaria, 909
  por uso de ventilador, 917, 1026
neutropenia febril, 1169*c*, 1171
ocular, 1169*c*, 1170-1171
oreja, 212, 1169*c*, 1170
osteomielitis, 945, 946*c*, 947*c*, 950
  pacientes con cáncer, 504*c*, 505, 510
  patogenia de, 1167-1168, 1167*c*
  pericondritis, 211
  piel y tejidos blandos, 1171
  prevención de, 510
  quemadura, 1167
  receptor de trasplante, 1039
  respiratoria crónica, 1168, 1170
  sepsis/choque séptico, 2045
  sinusitis, 209
  SNC, 1169*c*, 1170
  trasplante pulmonar, 2021
  tratamiento de, 913*c*, 1050*c*, 1051*c*, 1169*c*
Pseudopapiledema, 186, 186*f*
Pseudopolidistrofia de Hurler, 3005*c*
Pseudoquiste(s) pancreático, 2436*c*
Pseudotumor cerebral, 88
PSI (Índice de gravedad de neumonía), 912
Psicoestimulantes, 56, 58, 3287
Psicógena, amnesia, 3114
Psicosis. *Véase también* Esquizofrenia
  enfermedad de Huntington, 3137
  inducido por alcohol, 3279
  SLE, 2520
  PD, 3130
  posictal, 3066
Psicosocial, talla baja, 2667
Psicoterapia
  depresión, 3271
  referencia para, 3262
  trastorno de estrés postraumático, 3262
  trastorno de pánico, 3263
  trastornos fóbicos, 3265
Psilocibina, 3290
Psiquiátricos, trastornos/psicológicos, 3254
  a grandes alturas, 3337
  biología de, 3256
  clasificación de, 3262
  consideraciones, genéticas en, 3256-3257
    globales en, 3262
  contra demencia, 3114
  convulsiones en, 3060-3061
  deficiencia, de cobalamina, 701
    de folato, 701
  depresión en, 3257. *Véase* Depresión, trastornos de
  desorden bipolar, 3257. *Véase* Bipolar, trastorno
  desórdenes de ansiedad. *Véase* Ansiedad, trastornos de
  discinesias paroxísticas en, 3140
  dolor abdominal en, 84*c*
  enfermedad de Wilson, 2982
  esquizofrenia. *Véase* Esquizofrenia
  fatiga en, 133
  fibromialgia, 2636-2637
  insomnio en, 173
  mecanismos inflamatorios en, 3261-3262
  mujeres, 2827
  neurociencia de sistemas de, 3259*c*, 3260-3261, 3261*f*
  palpitaciones en, 249
  prevalencia de, 3262
  responsabilidad del médico de atención primaria, 33, 3262
  síncope en, 128, 129
  síndrome de colon irritable y, 2278
  síntomas sensoriales de, 143
  transducción de las señales en, 3257-3260, 3260*f*
  trastorno(s), alimentación y consumo de alimentos, 3273
    consumo de alcohol, 3279
    estado de ánimo. *Véase* Humor, trastornos del
    gusto en, 198
    marcha en, 145
    personalidad, 3274
    síntomas somáticos, 3273
Psitacosis, 1323
Psoas, absceso de, 948*f*, 958
Psoraleno, 347, 365, 376*c*, 378, 2573
Psoriásica, espondilitis, 2486*c*
Psoriasis, 329, 333
  asociación de genes HLA con, 2486*c*
  características clínicas de, 340*c*
    distribución de las lesiones cutáneas, 326*c*, 327, 328*f*, 333*c*, 340*c*
    eritrodermia, 228*c*, 339*c*
    morfología de las lesiones cutáneas, 326*c*, 340*c*
    pápulas y placas, 328*f*, 333*c*, A4
  características histológicas de, 333*c*
  diagnóstico de, 340*c*
  fármacos exacerbadas, 364
  pacientes con IBD, 2268
  espondilitis anquilosante, 2569
  etiología de, 333
  hipotermia en, 3339
  infección por VIH, 1442
  inversa, 333
  KIR con, 2464*c*
  mediadores inflamatorios en, 2478*c*
  pustulosa
    características clínicas de, 334, 340, 342, A4
    fármacos exacerbados, 364
    vs AGEP, 369
  rosada, 333*c*
  tipo placa, 333
  tratamiento de 334, 334-335*c*, 340*c*, 378, 2316
Psoriasis inversa, 333. *Véase también* Psoriasis
PSORS1C3, gen, 1418*c*, 1420, 1420*f*
PSORSC1, gen, mutaciones del, 2547
P-SPIKES para comunicar malas noticias, 49*c*, 50
P-SPIKES, acrónimo, 50
PSTPIP1, gen, 2458*c*, 2613
PSV (ventilación con apoyo de presión), 2036, 2037*c*. *Véase también* Ventilación mecánica
PSVT. *Véase* Taquicardia supraventricular paroxística
Psyllium, 2280, 2282*c*
PT, 2359. *Véase* Protrombina, tiempo de
PTCH, gen, mutaciones del, 456*c*, 530, 530*f*
PTEN, 679*f*, 682
Pterigio, 181
PTGER4, mutaciones del gen, 2260*c*
PTH (1-34), 2938
PTH, mutaciones del gen, 662
PTH, péptido relacionado con, 313
PTH. *Véase* Hormona paratiroidea (PTH)
Pthiriasis palpebrum, 3327
Pthirus pubis (piojos púbicos), 3326-3327
PTHrP. *Véase* Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)
PTEN, mutaciones del gen
  cáncer(es), asociados con, 456*c*
    endometrio, 642
    mama, 556
    pulmón, 540*c*
  enfermedad de Cowden, 350, 619, 2747*c*, 2755
  melanoma, 526
  tumores en el cerebro, 645, 645*c*
PTNP22, gen, mutaciones del, 2756*c*
Ptosis mecánica, 190
Ptosis, 85, 252
PTPN2, gen, mutaciones del, 2260*c*, 2261
PTPS, deficiencia de (6-piruvoyil-tetrahidropterina sintasa), 3016*c*
Pubertad
  definición de, 2769
  niñas, 2792-2793, 2792*c*
  precoz. *Véase* Nombres específicos
  retrasada. *Véase* Nombres específicos
  varón, 2769-2770, 2769*f*
Pubertad precoz
  hembra, 640, 2793, 2793*c*
  macho, 2774, 2774*c*, 3359. *Véase también* Síndrome de McCune-Albright
Pubertad precoz central, 2774. *Véase también* Pubertad precoz
Pubertad tardía
  mujer, 198, 2794, 2794*c*
  varón, 2774*c*, 2775-2776
Puborrectal, músculo, 260*f*
PUBS (obtención percutánea de sangre de cordón umbilical), 3368
Pudendos, latencia motora de nervios terminales, en incontinencia fecal, 2288
Puente de Varolio. *Véase* Tronco cerebral
Puentes cruzados, ciclos en, contracción cardiaca, 1656, 1656*f*
Pulga, 3330
  arena, 3330
  gato, 1209, 3330
  perros, 3330
  picaduras, 3330
  rata, 3330
  tifus endémico. *Véase* Tifus (murino) endémico
Pulmón, cáncer de, 537
  adenocarcinoma, 538, 538*f*
  beneficios y riesgos de la detección de LDCT, 541*c*
  características clínicas de, 540-541, 541*c*
  carcinoma de origen primario desconocido y, 659, 659*c*
  célula(s), madre en, 539
    pequeñas con citoplasma escaso, 538
  clasificación de, 538, 538*f*
  consideraciones genéticas en, 453*c*, 538, 539*f*, 540*c*
  desigualdades étnicas y raciales en salud, 38
  detección temprana, 539
  diagnóstico de, 542-543
  epidemiología de, 537
  estadificación del, 543
    fisiológica, 545
  exposición al radón y, 1982
  exposiciones ocupacionales y, 1993
  factores de riesgo para, 537-538

Biblioteca Médica Virtual

interrupción del tabaquismo, 537
predisposición hereditaria para presentar cáncer de pulmón, 537-538
hemoptisis en, 233
incidencia de, 435*c*, 436, 436*f*, 437, 439*c*
inmunohistoquímica de, 538-539
linfadenopatía en, 411
manifestaciones clínicas, 541
marcadores tumorales en, 441*c*
metastásicos
características clínicas de, 541-542, 541*c*
corazón, 1849, A8
huesos, 657
incidencia de, 541
oculares, 189
SNC, 649*c*, 650*f*
tratamiento de, 550-551, 550*c*, 551*c*, 552*c*, 554*f*
muertes de, 435*c*, 436*f*, 437, 438*c*, 439*c*
mujeres, 2824
oculto, 547
osteoartropatía hipertrófica, 237
patogenia molecular, 539
patología de, 538, 538*f*
prevención de, 445
pronóstico de, 547
recuento mitótico alto, 538
relacionado con el asbesto, 1978
Resultados del National Lung Screening Trial, 540*c*
signos y síntomas iniciales del, 541*c*
síndrome(s), de vena cava superior en, 541, 541*c*, 543, 553
paraneoplásicos en, 542, 663*c*, 666*c*
sistema de estadificación del, microcítico, 545*f*
no microcítico, 544*f*
tratamiento de, 547
enfermedad de los ganglios linfáticos mediastínicos, 549-550
inmunoterapia, 552, 552*c*
metastásica, 550-551, 550*c*
microcítico, 545
limitado, 552-553
quimioterapia, 550-551, 550*c*, 553
de mantenimiento, 550-551, 551*c*
neoadyuvante, 549
segunda línea y tratamientos ulteriores, 552
radiación craneal profiláctica, 553
radioterapia, 553
resección quirúrgica, 547, 548, 548*c*, 549
sostén, 552
tumores de Pancoast, 550
capacidad de difusión de, 1951
comportamiento de, 1945-1946, 2028
cultivador de tabaco, 1970*c*
difusión, 1948, 1949*f*
flujo sanguíneo, 1945
granjero, 1970, 1970*c*, 1971, 1977*c*, 1980
maderero, 1970*c*
operador de aparatos, 1970*c*
paciente que inhala extracto de hipófisis, 1970*c*
peletero, 1970*c*
diagnóstico, 1544
epidemiología, 1544
manifestaciones clínicas, 1544, 1544*f*
pacientes con cáncer, 509
tratamiento, 1544-1545, 1544*c*
presión de retracción elástica de, 1945
propiedades mecánicas relacionadas, con el flujo de, 1946-1947, 1947*f*, 1951
con el volumen de, 1945-1946, 1946*f*, 1947*f*, 1950
resistencia de las vías respiratorias en, 1951
trabajador, de detergentes, 1970*c*
de harina de pescados, 1970*c*
de hongos, 1970*c*
por bañeras calientes, 1267, 1970, 1970*c*
usuario de sauna, 1970*c*
vinicultor, 1970*c*
Pulmonar(es), absceso, 910*c*
bacterias anaerobias, 1231, 1232*f*
características clínicas de, 920
complicaciones de, 921
definición de, 920
diagnóstico, 920
diferencial, 920
epidemiología de, 919
estudio del paciente, 921
etiología de, 919, 919*c*, 1231
hemoptisis en, 233
manifestaciones clínicas, 920
patogenia de, 919
patología y microbiología de, 920
prevención de, 921
pronóstico de, 921
tratamiento de, 920-921
angiografía, 1913, 1955
biopsia
enfermedad pulmonar intersticial, 2001, 2004
granulomatosis con poliangitis, 2578
infección pulmonar, 507
neumonitis por hipersensibilidad, 1971-1972, 1972*f*
características clínicas de, 1826
diagnóstico de, 1826
disfunción, 676
edema, 317. *Véase también* Edema
enfermedad. *Véanse también* Trastornos respiratorios; Trastornos específicos
acidosis respiratoria en, 323
artritis reumatoide, 2529
exposición en interiores a humo de biomasa, 1982-1983, 1983*f*
cáncer, 3378. *Véase* Cáncer de pulmón
cianosis en, 236
consideraciones globales en, 1982-1983
contaminación del aire y, 1982
esclerosis sistémica, 2550-2551, 2551*f*, 2554-2555, 2554*c*
exposiciones interiores y, 1982
fibrosis quística, 1986. *Véase también* Fibrosis quística (FQ)
IgG4-RD, 2608*c*
hipertensión pulmonar en, 1939
infecciones, en pacientes con cáncer, 508-509
parasitarias, 1555*c*
leptospirosis, 1292*f*
muertes de, 48*c*
obesidad y, 2843
ocupacional. *Véanse* Ocupacional, enfermedad; Enfermedad pulmonar
sarcoidosis, 2601-2602, 2601*c*, 2602*f*
SLE, 2520, 2521*c*
tumor neuroendocrino, 606
viajes a gran altitud y, 3338
estenosis, 1826
etiología de, 1826
fisiopatología de 1826
hipertensión, 1935
arterial. *Véase* Hipertensión arterial pulmonar
características clínicas de, 1935-1936
disnea en, 228, 229, 1935-1936
dolor en el pecho, 74*c*, 76
diagnóstico de, 1936-1938
CT, 1937, 1938*f*
ecocardiografía, 1937, 1937*f*, A8
pruebas de función pulmonar, 1938
radiografía torácica posteroanterior, 1938*f*
sonidos cardiacos, 247*f*, 1671, 1672*f*
drepanocitosis, 1939
embarazo, 3442
esquistosomosis, 1939
estenosis mitral, 1814
fenómeno de Raynaud en, 1929
grandes altitudes, 3338
patogenia de 1936, 1937*c*
relacionada con cardiopatía izquierda, 1939
respiración alterada durante el sueño, 1938
sarcoidosis, 1939
tratamiento de, 1940-1941, 1941*c*
tromboembólica, 1939
histiocitosis de células de Langerhans, 792
infarto, 83, 1912
infiltrados, con eosinofilia, 1072
aspergilosis broncopulmonar alérgica, 1973*c*. *Véase* Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
C. pseudotuberculosis, 1098
causas infecciosas de, 1975-1976, 1975
clasificación de, 1972-1973
consideraciones globales en, 1976
fisiopatología de, 1973
granulomatosis eosinofílica con poliangitis. *Véase* Eosinofílica, granulomatosis, con poliangitis (Churg-Strauss)
inducido por fármacos y toxinas, 1976
neumonía eosinófila aguda, 1973, 1973*c*
neumonía eosinófila crónica, 1973, 1973*c*
síndromes hipereosinofílicos. *Véase* Hipereosinofílicos, síndromes (SHE)
trastornos asociados con, 1973*c*
lesión, aguda, 323. *Véase* Nombres específicos
nódulo, 547, 547*c*, 548*f*, 1952. *Véase también* Cáncer de pulmón
pruebas de función
anomalías frecuentes en, 1949*f*
asma, 1963, 1964*f*
enfermedad pulmonar intersticial, 2001
EPOC, 1991, 1991*c*, 1995
evaluación de enfermedades respiratorias, 1982
hipertensión pulmonar, 1938
neumonitis por hipersensibilidad, 1971
reemplazo de la válvula, 1827
regurgitación, 246, 1826
rehabilitación, 1985
ruidos del corazón/soplo en, 241*f*, 243, 244*f*, 1671, 1673, 1826
síndrome carcinoide, 603
síntomas, 1826
trasplante
asignación de órganos para, 2018-2019
complicaciones de, 2020-2022, 2021*c*
costo de, 2020
esclerosis sistémica, 2559
EPOC, 1997
fibrosis, pulmonar idiopática, 2019
quística, 1989, 2019, 2019*c*
indicaciones para, 2018
MRA de la anastomosis siguiente, 1955*f*
procedimiento, 2019
referencia y selección de los receptores en, 2018
resultados de, 2019-2020, 2020*c*
selección de destinatarios, 2018, 2019*c*
tratamiento después del, 2019
volumen (s), 1945-1946, 1947*f*, 1950, 1992
cirugía de reducción de, 1997
tratamiento de, 1826

Biblioteca Médica Virtual

trematodos (*Paragonimus*, género)
características clínicas de, 1555*c*, 1640*c*, 1641
diagnóstico de, 1641
eosinofilia causada por, 863*c*
epidemiología de, 233, 863*c*, 1552, 1555*c*, 1636*c*, 1641
hemoptisis causada por, 233
tratamiento de, 1568, 1641, 1641*c*
valoración del riesgo, preoperatorio, 3450-3451, 3450*c*
Pulpa, dental, 219
roja del bazo, 413, 413*f*
Pulpitis, 219, 1230
Pulso(s), 1673, 1675, 1684*f*, 1688, 1688*f*
actividad eléctrica sin, 2062*fc* 2063, 2064*f*. *Véase también* Paro cardiaco
alternante, 1670
arteria carótida, 1669
enfermedad sin. *Véase* Arteritis de Takayasu
martillo de agua (de Corrigan), 245, 1670, 1810
oximetría de, 1944, 2019*c*
paradójico
enfermedad pulmonar obstructiva, 1944
etiología de, 1670
evaluación de la disnea, 228, 228*c*
medida de, 1670
taponamiento pericárdico, 1675
presión de, 1846, 2024, 2026*f*
Quincke, 245, 1810
Pulsus parvus et tardus, 1669, 1673, 1805
Punción, biopsia por, 327
"Punción seca", aspiración de médula ósea, 784, 784*c*
Punta Toro, virus, 1494*c*, 1504
Puntaje de valoración rápida de falla secuencial de órganos (qSOFA), 2042, 2048
Punto(s), calientes, mutacionales, 455
ciego, 181
control del oncogén, 462*f*
Sudeck, 2292, 2292*f*
Puntual, mutación, 453, 455, 3354, 3356*f*
Puño cerrado, lesiones causadas con, 1020, 1021*c*
Pupilas tónicas, 178-179
Pura, alexia sin agrafía, 159*c*, 160
aplasia eritrocítica, 729
clasificación de, 729*c*
congénita (anemia de Diamond-Blackfan), 729*c*, 739
definición de, 729
diagnóstico diferencial de, 729
etiología de, 729
inducido por drogas, 427, 729*c*
infección por parvovirus B19 y, 729-730, 729*f*, 1369
insuficiencia, del sistema autónomo (PAF), 3164
manifestaciones clínicas de, 729
palabras, hipoacusia, 160
timoma y, 729, 729*c*
tratamiento de, 730
Purificado, derivado proteínico (PPD)/prueba cutánea con tuberculina (TST)
diagnóstico en TB, 1241
fiebre de origen desconocido, 118
infección latente por TB, 1249, 1256-1257, 1257*c*
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 1269
limitaciones de, 3492
Purinas, deficiencia, de nucleósido fosforilasa, 2493, 2999*c*
del metabolismo de, 2493, 2999*c*, 3001
Purkinje, fibras de, 1652, 1675, 1675*f*
Puromicina, 2402*c*
Púrpura, 105, 114, 342, 348
esteroidea, 353
fulminante, 114, 354
consideraciones genéticas en, 834, 842
epidemiología de, 112*c*
etiología de, 112*c*, 879*c*, 881
manifestaciones clínicas de, 113*c*, 114, 354
tratamiento de, 836, 879*c*, 881
humeda, 823, 825
no palpable, 105, 353
palpable, 105, 353, 354
pellizco, 350
postransfusional, 814
senil, 407
solar, 353, 353*c*
trombocitopénica, 825-827, 1164, 2513
inmunitaria, 401, 825-826
trombótica (TTP), 826
afección renal en, 2105*c*, 2148-2149
consideraciones genéticas en, 2149
diagnóstico de, 826
epidemiología de, 113*c*
factores de riesgo para, 2148-2149
frotis de sangre periférica en, 827
hereditaria, 826
idiopática, 826, 2165
infección por VIH, 1442
lupus eritematoso sistémico, 2525
manifestaciones cutáneas de, 113*c*, 114, 354
patología y patogénesis de, 826, 827*f*, 1653, 2148-2149, 2165
por fármacos, 2165
tratamiento de, 827, 2149, 2165
vs. síndrome hemolítico urémico, 826, 2164
Pus, 397
Pustulares, lesiones, 105, 326*c*, 342, 368-369
Pustulosa, psoriasis. *Véase* Psoriasis pustulosa
Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)
diagnóstico diferencial, 114, 369
fármacos asociados, 369, 371*c*
manifestaciones clínicas, 112*c*, 342, 368-369, 369*f*, 371*c*
vías inmunitarias, 363*c*
PVCs. *Véase* Contracciones ventriculares prematuras (PVC)
pVHL (elongin), 2754
PVNS (sinovitis villonodular pigmentada), 2645, 2645*f*
PYRIN, mutaciones, 402, 2611

Q

QRS, complejo, 1675, 1676-1677, 1678*f*, 1716
voltaje bajo de, 1681, 1682*f*
Quaranfil, virus de, 1495*c*
Quaranjavirus, 1490, 1495*c*
Queer, 2836*c*
Queilitis, 223*c*, 531, A2
Queilosis, 220, 685
Quelación, tratamiento por, 3297, 3298*c*, 3300
Queloide, 326*c*
Quemaduras solares, 373
Quenodesoxicólico, ácido (CDCA), 2423
Queratina, 2473*c*
Queratinocito(s), 373
Queratinocitos, factor de crecimiento de, tratamiento, 501
Queratitis, 182
Acanthamoeba, 1574, 1574*f*
Aspergillus, 1535
Fusarium, 1544
HSV, 182, 1342, 1349, 1352*c*
molde pigmentado, 1543
Nocardia, 1218, 1219, 1219*c*
Onchocerca, 1633
P. aeruginosa, 1169*c*, 1170-1171
Scedosporium, 1545
Queratoacantoma, 530-531, 531*f*, A4
Queratoconjuntivitis, 182
Queratoconjuntivitis seca (ojo seco), 182
diagnóstico, 2561
diferencial, 2562*c*
esclerosis sistémica, 2556
sarcoidosis, 2603
síndrome de Sjögren, 2561, 2562*c*
SLE, 2522
tratamiento, 182, 2562-2563, 2563*f*
Queratoconos, 2973
Queratodermia blenorrágica, 2570
Queratolíticos, 337
Queratomalacia, 2315
Queratosis palmoplantar, 566
Queratosis pilar, 326*c*, 328*f*
Queratosis seborreica (actínica), 326*c*, 328*f*, 345-346
Querión, 336, 341*c*
Quetanserina, 605
Quetiapina
delirio, 157
demencia, 157
efectos adversos, 3276*c*
esquizofrenia, 3276, 3276*c*
psicosis, en enfermedad de Huntington, 3137
en PD, 3130
sobredosis/envenenamiento, 3308*c*
trastorno bipolar, 3273
Quiasma, tumor, 189
Quiasmas, 3350
Quilomicrón(es), 2247, 2890, 2890*c*, 2891*f*
Quilomicronemia familiar, síndromes, 2893-2894, 2893*c*
Quilotórax, 2008
Químicas, restricciones, 151
Quimiocina(s)
asma, 1962
definición, 2451
expresada en el timo (TECK), 2463*c*
funciones, 397
infección por VIH. *Véase* CCR5, receptor, infección por VIH
neumonía, 909
receptores, 2463*c*
relación con enfermedades, 2463*c*
tipos de células, 2463*c*
Quimiorreceptores, 226
periféricos en el cuerpo carotídeo, 226
zona desencadenante de (CTZ), 54, 253, 501
Quimioembolización transarterial (TACE), 583, 585, 615
Quinacrina
acciones, 1567
efectos adversos, 276, 365, 1561*c*
embarazo y lactancia, 1561*c*
farmacología, 1567
interacciones farmacológicas, 1557*c*, 1561*c*
SLE, 2523
Quinidina
acciones, 1721*c*
arritmias, 1738*c*
dosis, 1738*c*
efectos adversos,
antiarrítmicos, 1738*c*
artralgias, 2617*c*
cardiacos, 1567
comunes/frecuentes, 1562*c*, 1584, 1586*c*
cutáneos, 339
fiebre, 118
infrecuentes, 1586*c*
ocasional, 1562*c*

Biblioteca Médica Virtual

proarrítmicos, 1584, 1738*c*
renal, 1567
síndrome de lupus, 2617*c*
trombocitopenia, 427, 824*c*
embarazo y lactancia, 1562*c*
farmacología, 1567, 1586*c*, 1738*c*
interacción de fármacos, 421*c*, 425*c*, 426, 1562*c*
azoles, 1558*c*
mefloquina, 1565
SSRI, 3265*c*
metabolismo, 421*c*
paludismo, 879*c*, 1584, 1585*c*, 1586*c*
Quinina
acciones, 1567
efectos adversos,
comunes/frecuentes, 1561*c*, 1584, 1586*c*
hipoglucemia, 2886
infrecuentes, 1586*c*
ocasional, 1562*c*
pigmentación bucal, 223*c*
púrpura trombocitopénica trombótica, 2165
renal, 1567
trombocitopenia, 427, 824*c*, 826
embarazo y lactancia, 1562*c*
farmacología, 1567
infección por Babesia, 879*c*, 1593-1594, 1593*c*
interacciones de fármacos, 1562*c*, 1565, 1567
paludismo, 879*c*, 1586*c*
sobredosis/envenenamiento, 3313*c*
Quinolonas. *Véase también* Fluoroquinolonas
acciones, 1043*c*, 1044, 1044*f*
diarrea del viajero, 895
efectos adversos, 347, 2617*c*, 2886
resistencia a, 1043*c*, 1058*c*, 1059*f*, 1061, 1080, 1124
sobredosis/envenenamiento, 3303
Quinta enfermedad. *Véase* Eritema infeccioso (quinta enfermedad)
Quinupristina-dalfopristina
acciones, 1043, 1043*c*, 1055, 1080
efectos adversos, 1048*c*, 1055, 1094
embarazo y lactancia, 1047*c*
indicaciones, 1051*c*, 1055
infección(es), MRSA, 1079*c*, 1080
por enterococos, 1093*c*, 1094
interacciones farmacológicas, 1049*c*, 1055
metabolismo, 1045
resistencia a, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1060
Quiropráctica, 3463*c*, 3464
Quirúrgica, ablación, en la fibrilación auricular, 1749
Quiste de inclusión, epidermoide, 328*f*, 349, 352
Quiste, 325*c*. *Véase también* Sitios y tipos específicos
Quiste(s), de Rathke, 2673
renal. *Véase* Enfermedad renal poliquística
tiroideos, 2713-2714
Quística, fibrosis (CF), **1986**
consideraciones
generales, 1989
genéticas, 870, 1986-1987, 1987*f*, 1988*f*, 3352*f*, 3357
deficiencia de vitamina E, 2316
diagnóstico, 1987-1988
en recién nacidos, 1987
espectro de enfermedades, 1988
estudios genéticos, 3366-3367, 3374*c*
infecciones
Aspergillus, 1975, 1988
B. cepacia, 1987, 1988
micobacterias no tuberculosas, 1266, 3500-3501
P. aeruginosa, 870, 870*f*, 1167, 1986, 1988
transmisión, 3500-3501
manifestaciones clínicas
bronquiectasias, 1984
dedos hipocráticos, 2644
gastrointestinal, 264, 1986
hemoptisis, 234
hepática, 1986, 2409
páncreas, 1986
sinusitis, 209
sistemas de órganos, 1986
vías respiratorias, 1986
patogenia
autoantígenos, 2473*c*
deficiencias de CFTR, 1986-1987, 1987*f*, 1988*f*, 1990
inflamación y remodelación pulmonares, 1987
resistencia al flujo del aire, 1947
regulador de conductancia transmembrana. *Véase* CFTR, proteína
resistencia a la fiebre tifoidea, 869
tratamiento
exacerbación pulmonar, 1988
intervenciones, 3374*c*
manejo crónico, 1988
modulación de *CFTR*, 1989
trasplante pulmonar, 1988, 2019, 2019*c*
tratamientos moleculares personalizados, 1989
Quística, necrosis, 1918*c*
Quórum, percepción del, 1188

R

R207910. *Véase* Bedaquilina
R5, virus, 1413-1414
R5X4, virus, 1413
RA. *Véase* Artritis reumatoide
RAA, sistema. *Véase* Renina-angiotensina aldosterona, sistema
Rabdomiólisis
hipernatrémica, 303
hiperpotasemia, 309
hipocalcemia, 314
hipopotasemia, 306
inducida por hipofosfatemia, 2914
infecciones de la piel, 937
lesiones renales agudas, 2103, 2105*c*, 2106, 2109
tratamiento, 2109
Rabdomioma cardiaco, 1849, 1849*f*
Rabdomiosarcoma, 454*c*, 654, 655. *Véase también* Sarcomas de tejidos blandos
Rabeprazol
efectos adversos, 2230
enfermedad por úlcera péptica, 2229, 2229*c*
GERD, 258
síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), 2240
Rabia, 1484
características clínicas, 995, 1486-1487, 1487*f*, 1487*c*
consideraciones generales, 1484-1485, 1485*f*
diagnóstico, 995, 1487-1488, 1487*f*
diferencial, 995, 1488
epidemiología, 1484-1485, 1485*f*
inmunoglobulina, 1022, 1488-1489
patogenia, 867, 1485-1486, 1486*f*
profilaxis posexposición, 1021*c*, 1022, 1488-1489, 1488*f*
pronóstico, 1488
tratamiento, 1488
vacuna contra la
antes de la exposición, 1489
después de la exposición, 1488
después de mordedura de serpiente, 1021
síndrome de Guillain-Barré, 3225
viajero, 894, 894*c*, 1489
virus de la, 1484
Ración alimenticia recomendada (RDA), 2303
Racionamiento, 36
Racismo, 41
Rad, 482
Radiación
dosis de, 482
enteritis por, 2251*c*
esofagitis por, 2219
potencia de, 901*c*, 902*f*
sensibilizadores a la, 483
solar, 372
brotes de la piel y SLE, 2516
cáncer de piel no melanomatoso, 374, 444, 445*c*, 530
efectos cutáneos,
agudos, 373, 373*c*
fotoinmunología, 375
inmunodepresión, 375
malignos, 374-375, 445*c*
no malignos, 374
objetivos moleculares, 372-373
melanoma, 374-375, 444, 445*c*, 523, 524
síntesis de vitamina D, 373-374
terapia por, 482
acromegalia, 2680
adenocarcinoma gástrico, 569
braquiterapia, 483, 628, 655
cáncer, anal, 578
cabeza y cuello, 534-536
colorrectal, 577
cutáneo, 531
esofágico, 567
próstata, 627-628
pulmonar, 547-548, 549, 553
carcinoma de células renales, 618
craneal profiláctica en cáncer pulmonar, 553
cuantitativa, 482
curativa, 482-483
después de lumpectomía/mastectomía, 559
dolor óseo, 53
dosis, 482
efectos adversos, 483
bucales, 677
cabeza y cuello, 534
cáncer, de mama, 483, 555
de tiroides, 2714
cardiovasculares, 675, 1793, 1845
cataratas, 187
complicaciones intestinales, 265, 628
disfagia, 251
disfunción testicular, 2779
gastrointestinales, 2268
hepáticos, 677
hipófisis, 2734
hipopituitarismo, 2665, 2672
infección por VIH, 1449
linfedema, 1934
malabsorción de cobalamina, 705
mielofibrosis, 733
nefropatía, 2166
neumonitis, 507, 521
neurológicos, 652, 676
oculares, 677
ojo seco, 182
pericarditis, 512, 675, 1845
plexopatía, 3224-3225
pulmonares, 521, 676, 1976
sarcomas de los tejidos blandos, 653
tardíos, 675-677, 675*c*, 782-783
vasculares, 483
efectos biológicos, 482
haz externo, 578, 627-628, 654-655
interna selectiva, 615
linfoma, de Hodking, 782
folicular, 776
primario del sistema nervioso central, 647

Biblioteca Médica Virtual

melanoma, 527
metástasis, epidurales, 651-652
tumorales en el cerebro, 650
modalidades, 482-483
propiedades físicas, 482
sarcomas de tejidos blandos, 655
segundo cáncer, 483, 678, 782, 2672
sistémica, 499
tumores hipofisarios, 2672
Radiación ionizante
AML, 741
anemia aplásica, 724-725
cáncer de mama, 555
daño de la piel, 342
imagen cardiaca, 1689-1691
Radicales hidroxilo, 482
Radicales libres de oxígeno (ROS)
daño(s), a mtDNA, 3485, 3485*f*
cutáneos causados por, 373, 374
endotelio, 1653
envejecimiento, 3485
generación, 372-373
Radicales libres, teoría del envejecimiento, 3415
Radiculopatía, 90, 3223, 3223*c*
Radio-223, 631, 657
Radiocirugía estereotáctica, 516, 2672
Radiocontraste, medios de. *Véase* Medios de contraste
Radioembolización, 585-586
Radiofrecuencia
ablación por,
arritmias cardiacas, 1720-1721, 1721*f*
características, 483
carcinoma hepatocelular, 585
enfermedad venosa crónica, 1933
lesiones metastásicas, 483
NET, 613-614
denervación con, 98, 1904
rizotomía térmica por, 3168
Radioisótopo, 523
Radionúclidos, escaneo de/gammagrafía
enfermedades de la vesícula biliar, 2425-2426, 2426*c*
evaluación de enfermedad musculoesquelética, 2622*c*, 2623
hemorragia intestinal, 275
medición del tránsito del colon, 269
NET, 612, 612*f*
Radioterapia, corporal estereotáctica, 521, 548
volumen de tránsito en, 483
Radioterapia de haz externo, 586, 627-628, 655
Radioterapia de intensidad modulada, 627-628
Radón, exposición a, 537, 1982
Raf, inhibidores de la cinasa de, 464*f*, 478
Raíz aórtica, enfermedad, 245, 1809, 1812-1813, 1813*f*, 2895
Raloxifeno
ginecomastia, 2780
manejo/prevención de osteoporosis, 2806, 2953, 2955*f*
prevención, de cáncer mamario, 446, 556
de fractura vertebral, 2955*f*
Raltegravir, 1333, 1455*c*, 1457*f*, 1460*f*
Rama derecha, bloqueo de
ECG, 1604*f*, 1678, 1679*f*
enfermedad de Chagas, 1603
patrones relacionados, 1678
ruidos cardiacos, 247*f*, 1672*f*
del haz, 1727
Ramelteón, 151
Ramipril, 1902*c*
Ramucirumab
acción y blanco, 465*c*, 478
adenocarcinoma gástrico, 570
cáncer pulmonar, 552
carcinoma hepatocelular, 570, 587*f*
Randall, placa de, 2168
Ranibizumab, 188
Ranitidina
con citrato de bismuto, 2231
enfermedad por úlcera péptica, 2229, 2229*c*
gastrinoma, 2748
GERD, 258
síndrome carcinoide, 605
RANK (activador del receptor NFkB)
artritis reumatoide, 2533*f*
diferenciación de osteoclasto y osteoblasto, 2960*f*
enfermedad ósea de Paget, 2960
metástasis ósea, 471-472
remodelación ósea, 2945, 2945*f*
RANKL (RANK ligando)
anticuerpos. *Véase* Denosumab
artritis, psoriásica, 2571
reumatoide, 2533*f*, 2534
receptores, 471
remodelación ósea, 2910, 2945, 2945*f*
Ranolazina, 1862, 1862*c*
RANTES, 2462*c*
Raoultella, 1158
Rapamicina, destinatarios de (TOR), 3417. *Véase también* mTOR
Rapamicina. *Véase* Sirolimús
Raquídeo, absceso epidural
características clínicas, 95-96, 882, 3176
diagnóstico, 3176, 3177*f*
etiología, 882, 3176
factores de riesgo, 3176
tratamiento, 879*c*, 3176-3177
Raquitismo
características clínicas, 2310*c*
diagnóstico, 2920
hereditario resistente a vitamina D, 2920
hipofosfatasia, 2964
hipofosfatémico, 2094*c*, 2913
patogenia, 2310*c*, 2920
tipo, I dependiente de vitamina D (pseudorraquitismo resistente a vitamina D), 2920, 2940
2 dependiente de vitamina D, 2940
RARA, gen, 741
RAS (sistema de activación reticular), 2069
mutación de gen
cáncer(es), asociados, 453
de tiroides, 2715
GI-NET, 601
leucemia mielomonocítica juvenil, 789
melanoma, 525-526
protooncogén, 464*f*
vías, 459*c*, 580
Rasagilina, 144, 3128, 3129*c*
Rasburicasa
efectos adversos, 519
nefropatía por ácido úrico, 743
tratamiento/profilaxis de síndrome de lisis tumoral, 519, 3001
variantes genéticas y respuesta a, 432*c*, 433
Rasgo drepanocítico, 693-694, 693*c*
Rasmussen
aneurisma de, 233, 1243
encefalitis de, 2473*c*
Rastelli, procedimiento de, 1835, 1838*c*
Ratones. *Véase* Virus transmitidos por roedores
Ravn, enfermedad por virus de, 1509, 1511*f*, 1512*f*
R_{aw} (resistencia de vías respiratoria), 228, 1949*f*, 1951
Raynaud, fenómeno de, 1928
características clínicas de, 1928-1929, 1928*f*
causas secundarias, 1928*c*, 1929
cianosis, 235, 237
dermatomiositis, 360
eritema pernio, 3342
esclerosis sistémica, 362, 1929, 2546, 2547*c*, 2552-2553, 2552*f*, 2553*f*
fisiopatología, 1928, 2473*c*, 2546
hipoxia localizada en, 235
inducido por fármacos, 677, 1929
primario (enfermedad de Raynaud), 229, 1929
síndrome de Sjögren, 2561, 2561*c*
tratamiento, 1929, 2558, 2563*f*
Rb (retinoblastoma), proteína, 462, 524
Rb, mutaciones en gen, 654, 3362-3363
RB1, gen de mutación
cáncer de vejiga, 619, 620
carcinoma paratiroideo, 2926
neoplasias de pulmón, 538, 539
relacionado con cáncer, 456*c*
RCC. *Véase* Carcinoma de células renales
RCRI (Índice revisado de riesgo cardiovascular), 3447, 3449*f*
RDW (amplitud de la distribución del volumen eritrocítico), 379, 387
Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas, 813
Reagina plasmática rápida, prueba (RPR), 1283-1284
Recalentamiento
congelamiento, 3342, 3342*c*
hipotermia, 3340-3341, 3341*c*
sangre extracorpórea, 3341, 3341*c*
Receptor de manosa, 2456*c*
Receptor H_1, inhibidores. *Véase* Antihistaminas
Receptor hormonal, tratamiento dirigido, 492. *Véase también* Fármaco específico
Receptor X farnesoide, 2423
Receptores, activadores o inhibidores similares a inmunoglobulina del linfocito citolítico (KIR), 2457, 2464*c*, 2484
inhibidores de los linfocitos NK (iNKR), infección por VIH, 1417
Receptor(es) tipo Toll (TLR)
artritis reumatoide, 2532, 2533*f*
autoinmunidad, 2511
deficiencias en la vía del, 2491
enfermedad glomerular, 2133
fiebre y, 104
ligandos y funciones de, 2455*c*
plaquetas, 840
respuesta, inflamatoria, 872
inmunitaria, 1067
adaptativa, 2454, 2456*c*
septicemia/choque séptico, 2046, 2046*f*
vías de señalización de, 871*f*, 2455*f*
Rechazo
HLA, 2485
mediadores inflamatorios, 2478*c*
trasplante, cardiaco, 1798
hepático, 2417-2418, 2420
pulmonar, 2020
renal, 2127-2128, 2129-2130
tratamiento, 2479
Recién nacido(s), 1849*f*. *Véase* Neonatos
RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), 440, 484, 586
Recombinación genética, 3350, 3352*f*, 3404
Reconocimiento facial, 163
Recoverina, 668*c*, 2474*c*
Rectocele, 269
Rectopexia, 2287-2288, 2287*f*, 2288*f*
Recuento, incremento corregido del (CCI), 812
Red de prominencia, 165
Red libre de escala, 3516, 3516*f*
Redes
enfermedad humana, 3519-3520*f*

Biblioteca Médica Virtual

medicina, 3517-3522
neurales a gran escala, 157
organización de, 3516*f*, 3517
sociales, uso de las, 47
Reducción absoluta, riesgo, 22
Reduccionismo, 3515, 3517
5α-Reductasa, 2800
inhibidores de, 446, 631
tipo 2, deficiencia de, 2765
Reentrada, 1718, 1719*f*
Reflejo vestibuloocular, 130
Reflexología, 3463*c*
Reflujo vesicoureteral, 2160-2161, 2161*f*, 2174
Reformas de cobertura universal, 3408-3409, 3409*f*
Refracción, estado de, 178
Refsum, enfermedad de, 188, 3211
Regaliz, 306, 307
Regímenes alimenticios terapéuticos, 2308
Región sacra, dolor en la, 97
Regiones de tinción homogénea, 453
Registros, 21
Registros electrónicos, 35
Registros médicos, 5, 26
Regorafenib
acciones y blanco, 465*c*, 478, 495*c*
cáncer colorrectal, 464, 493
carcinoma hepatocelular, 464, 583, 586, 586*c*, 587, 587*f*
efectos adversos, 495*c*, 587
tumor estromal gastrointestinal, 570, 655
Regulaciones sanitarias internacionales, 3391
Regurgitación
acalasia, 2213
definición, 253
enfermedad esofágica, 2209
GERD, 2216
nasal, 251
Rehabilitación
neuroterapéutica. *Véase* Tecnologías neuroterapéuticas
pulmonar, 1997
trastornos, de médula espinal, 3182, 3182*c*
por consumo de alcohol, 3283
relacionados con los opiáceos, 3286-3287
tratamiento de apoplejía isquémica, 3082
Reingreso de la brecha excitable, 1719, 1719*f*
Reino Unido
financiamiento de la atención médica en, 28
regulación del sistema de salud en, 32
sistemas de salud en, 29-30
Relaxina, 2791
Reloj circadiano
administración de un fármaco, 3514-3515
divisiones, 3510*f*
duración del periodo, 3507
envejecimiento, 3514
homeostasis gastrointestinal, 3513
homeostasis metabólica, 3511-3512
microbioma humano, 3383
microbiota intestinal, 3513
organización anatómica, 3505-3506, 3506*f*
organización molecular, 3504, 3505*f*
salud
cardiovascular, 3513
encefálica y cognitiva, 3512-3513
sistema inmunitario, 3514
sistemas endocrinos regulados, 3510-3511
REM, sueño, 167, 167*f*
Remodelación ventricular, 1764, 1765*c*, 1881. *Véase también* Insuficiencia cardiaca (HF)
RNA, polimerasa (RNP), 2473*c*, 2550*c*
virus de, 1326*c*, 1327*f*, 1328. *Véase también* Virus específicos
Renal, trasplante
anemia hemolítica, 694
definición del donador, 2126*c*, 2127
diferencias de raza y origen étnico, 38, 38*f*
esclerosis sistémica, 2559
nefritis lúpica, 2525
neuropatía diabética, 2879
rechazo, 2127-2128, 2128*f*, 2479
resultados, 2126, 2127*c*
selección del receptor, 2121, 2126
tasas de mortalidad, 2126, 2127*c*
tasas de supervivencia del injerto, 2126, 2127*c*
tipificación del HLA, 2126-2127
tipificación hística e inmunogenética, 2126-2127, 2128*f*
tratamiento del receptor
atención temprana, 2129, 2130*f*
cáncer, 2131
complicaciones, 2131
episodio de rechazo, 2129-2130
infecciones, 1036-1038, 1036*c*, 2130-2131, 2130*c*
inmunodepresores de mantenimiento, 2128*c*, 2129
lesiones crónicas del injerto, 2131
tratamiento de inducción, 2128-2129
Renina
producción ectópica, 663*c*
proporción de, en la vena renal, 1897
secreción por pNET, 597*c*, 611
síntesis y secreción, 1893
Renina-angiotensina-aldosterona (RAA), sistema de
edema, 237-238
patogenia de la insuficiencia cardiaca, 1764, 1765*f*
regulación, índice de filtración glomerular, 2090, 2090*f*
potasio, 304, 310
presión sanguínea, 1892-1893, 1893*f*
sodio, 2097, 2098
síntesis de mineralocorticoides, 2721, 2721*f*
valoración de, 2721
Rentabilidad, pruebas de detección, 25-26
Reovirus, 1326*c*, 1327*f*, 1328, 1473, 1495
infección por, 1496*c*-1497*c*, 1498*c*, 1504-1505
Repaglinida, 2866, 2866*c*
Repetición(es), cortas en tándem, 3364
terminales largas (LTR), 1389, 1395, 1398*f*
valoración de la, 158
Repolarización precoz, síndrome, 1761
Reportes de casos, 21
Representantes para la toma de decisiones de la salud, 44-45
Representatividad heurística, 14-15
Reproducción asistida, técnicas, 2773, 2813, 3486-3487, 3487*f*
Reproducción, número de, 3501
Reptilasa, tiempo de, 410
Reptiles, picadura de. *Véase* Mordedura de serpientes
Requisito promedio estimado, 2303
Resección intestinal, 2254
Reserpina, 1902*c*
Reserva de flujo fraccional (FFR), 1715, 1715*f*, 1888
Resfriado común, 209, 1380
Resistencia, a hormona tiroidea (RTH), 2695*c*, 2696, 3357
entrenamiento de fuerza mediante, 147
vascular, 1712
sistémica, 247, 1712, 2024, 3440
Resistencia hormonal, síndromes, 2650
Resonancia magnética (MRI)
artritis reumatoide, 2535-2536
CAH, 2730*f*, 2734*c*, 2738
carcinoma corticosuprarrenal, 2733*f*
coma, 2072
compresión de la médula espinal, 514
contraindicaciones, 3036*c*
cáncer de mama, 448, 449*c*, 557
encefalitis viral, 993*f*, 994-995, 994*c*, 3035*f*
enfermedad, cardiaca. *Véase* Imágenes de resonancia magnética cardiaca (CMR)
Crohn, 2265, 2266*f*, 2267*f*
hepática, 2336
Ménière, 202
Wernicke, 2081*f*
enfermedad neurológica, 3049. *Véase también* Neuroimagen, estudios de, MRI en
absceso, cerebral, 1014, 1014*f*, 3034*f*
epidural craneal, 1017
epidural espinal, 3176, 3177*f*
accidente cerebrovascular, 3078, 3079*f*
adrenoleucodistrofia, 3145*c*, 3181
aspergilosis, 117, 224*c*
astrocitoma intramedular, 3176, 3176*f*
ataxia espinocerebelosa, 3155, 3155*f*
atrofia multisistémica, 3163, 3163*f*
CADASIL, 3087
convulsiones, 3059
demencia, 155-156, 155*f*
empiema subdural, 1017*f*
encefalitis, 993*f*, 994-995
límbica, 3113
encefalomielitis aguda diseminada, 3177
encefalopatía, de Hashimoto, 3112
hepática, 1313
hipóxica-isquémica, 2079*f*
enfermedad, Creutzfeldt-Jakob, 3153
Huntington, 152
epilepsia del lóbulo temporal mesial, 3053
esclerosis lateral amiotrófica, 3114, 3141
FTD, 3115
hematoma subdural, 2069*f*
hemorragia intracerebral, 3093
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 996
linfoma primario del sistema nervioso central, 647, 647*f*
malformación, arteriovenosa, 3180*f*
cavernosa, 3035*f*
meningioma, 648*f*
dorsal, 3176*f*
meningitis, 1001, 1012*f*
metástasis, cerebrales, 650*f*
epidurales, 651, 3075*f*
leptomeníngeas, 651*f*
mielinólisis central pontina, 2080, 2081*f*
MS, 3191-3192, 3193*f*
neuromielitis óptica, 3202, 3203*f*
parálisis de Bell, 3170, 3170*f*
siringomielia, 3180*f*
tumores cerebrales, 644, 645*f*, 646*f*
variantes de MS, 3201*f*
espondilitis anquilosante, 2567, 2568*f*
estudio de composición corporal, 2322, 2322*c*
evaluación, de enfermedades respiratorias, 1955-1956, 1955*f*
de la pérdida auditiva, 206
estudio de las articulaciones, 2535*c*, 2535, 2623, 2623*f*, 2624*f*
feocromocitoma, 2741, 2741*c*, 2741*f*, 2742*f*
FLAIR. *Véase* MRI de inversión de inversión atenuada por fluido (FLAIR)
linfadenopatía, 412
linfedema, 1935
masas sillares, 2671
NET, 611
osteomielitis, 946
polidipsia, 2687

Biblioteca Médica Virtual

polimiositis, 2593*f*
sarcoidosis, 2604
schwannoma vestibular, 648*f*
síndrome de Cushing, 2727, 2727*f*
trastornos espinales, 94*f*, 95*f*
tumores hipofisarios, 2671-2672, 2671*f*, 2683
Respiración
choque, 2023*c*, 2024*c*
hipotermia, 3340*c*
muscular
fatiga/debilidad, 1950, 2025-2026
hipoperfusión, 2027
valoración de la fuerza, 1951
vías de señalización, 226, 227*f*
Respiración de Kussmaul, 317, 2072, 2870
Respiratorio, dispositivo, 3147
Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), 440, 484, 586
Respuesta, a fármacos, 484
de proteína sin plegamiento (UPR), 2972, 2975
sexual, fisiología de la, 2816, 2817*f*, 2822
tiroidea (TRE), elementos de, 2696, 2696*f*
Respuesta completa, quimioterapia, 484
Respuesta inflamatoria, 2261-2262
Respuesta parcial a quimioterapia, 484
REST, 3475
RET, mutación del gen
acciones de, 2740
cáncer de tiroides, 2715, 2752-2753
como blanco de fármacos, 460
feocromocitoma/paraganglioma, 2740, 2745*f*, 2746, 2746*c*, 2753
MEN 2, 456*c*, 457, 2649, 2717, 2746, 2747*c*, 2753, 2926, 3363
neoplasias de pulmón, 539, 539*f*, 552
pruebas, de detección, 2752*c*, 2753
genéticas, 2753
tiroidectomía profiláctica, 2752-2753, 2752*c*
Restablecimiento ventricular quirúrgico (SVR), 1777-1778
Restan, virus, 1493*c*
Restenosis, 1863, 1886-1887, 1886*f*
Restitución, 2221
Restricción, elemento de, 2484
Resultado (teoría de la calidad), 35
Resultados, evaluación de, 4
Resveratrol, 3418-3419, 3419*f*
Reteplasa
acciones de, 858
contraindicaciones, 1879
estructura de dominio, 857*f*, 858
indicaciones, 858
infarto del miocardio, 1879
isquemia aguda de las extremidades, 1926
Reticulina, tinción de, 383*f*
Retículo sarcoplasmático, 1655*f*, 1656*f*, 1765
Reticulocitos, 389*f*
índice de producción de, 390, 390*f*, 390*c*
recuento de, 380*f*
anemia, 388-390
hemolítica, 709, 709*c*
corrección del, 389, 390*f*
Reticulohistiocitosis multicéntrica, 350
Retina
atrofia girata, 3017*c*
desprendimiento, 181, 186-187, 186*f*
funciones de la, 177
hemorragias en,
endocarditis infecciosa, 183, 183*f*
enfermedad por ascenso a grandes altitudes, 3333
paludismo, 1579, 1579*f*
lesiones de, 181
oclusión, de la arteria de la, 183-184, 184*f*
de la vena de la, 184, 184*f*
toxicidad por radiación, 483
Retinaldehído, 2314
Retinitis
CMV, 1341, 1363-1364, 1364*f*, 1365, 1447
pigmentaria, 188-189, 189*f*, 2156, 3353*c*
T. gondii, 1613, 1613*c*
Retinoblastoma
cáncer de vejiga, 619
esporádico, 3362
hereditario (familiar), 455*f*, 456, 456*c*, 3362
proteína de, 462, 524
sarcomas, 654
Retinoides, 199, 333, 2314
Retinol, 445
equivalente de actividad de, 2315
proteína de unión con, 2322*c*
Retinopatía
CMV, 1363-1364, 1364*f*
hipertensiva, 184, 184*f*
paraneoplásica, 674
Retiro gradual terminal, 60
Retiro/suspensión de medidas terapéuticas, 59-60, 2030
Retorno venoso, 247
Retroalimentación tubuloglomerular, 2090, 2098*f*, 2100
Retroalimentación, control, 2658-2659, 2658*f*
Retrocalcánea, bursitis, 2646
Retrocollis, 3134
Retrovirus, 1388
ciclo vital, 1388-1389, 1389*f*
clasificación, 1388, 1388*c*
desarrollo del cáncer, 453, 458
estructura, 1326*c*, 1327*f*, 1388, 1390*f*
HLTV-1. *Véase* Virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 1
inicio de terapia génica, 1334, 1390, 3376*c*
miopatías vinculadas con, 3179-3180
replicación y expresión de genes, 1329, 1389-1390, 1390*f*
Rev/*rev*, 1390*f*, 1398*f*
Revascularización
lesión de referencia, 1887
vaso de referencia, 1887
Revisiones sistemáticas, 21
Rex, proteína, 1329, 1331, 1389
Rh, sistema de grupo sanguíneo, 810, 810*c*
Rh_0 (D), inmunoglobulina, para púrpura trombocitopénica inmunitaria, 826
Rhabdovirus, 1326*c*, 1327*f*, 1328, 1484, 1489-1490
Rhabdovirus, infección por
distribución geográfica, 1496*c*-1497*c*
infección por virus, chandipura, 1502
de estomatitis vesiculosa, 1484, 1489
rabia. *Véase* Rabia
síndromes clínicos, 1498*c*
RHAG, mutación de gen, 711*c*, 713
RHC (color rojo del cabello), fenotipo del, 524
Rhinovirus, 1378
infección por, 208-209, 869, 1035, 1378, 1381
Rhizobium radiobacter, 1136, 1136*c*
Rhizopus spp., 509, 1539*f*. *Véase también* Mucormicosis
Rho, cinasa de, 2817*f*
Rhodococcus spp., infecciones por, 1099, 1434
Ri, proteína, 2473*c*
anticuerpos para, 668*c*, 672
Ribavirina
acciones de la, 1339, 1380
efectos adversos, 996, 1339, 2388
encefalitis viral, 996
fiebre hemorrágica viral, 881, 1339, 1507
infección, crónica por HCV, 1337*c*, 1339, 1344, 2387-2389, 2387*f*, 2392
por RSV, 1335*c*, 1339, 1380
interacción de fármacos, 2374
variantes genéticas en respuesta a, 432*c*
Ribociclib, 465*c*, 565, 565*c*
Riboflavina (vitamina B_2), 199, 2305*c*, 2310, 2311*f*
deficiencia de, 2310, 2310*c*
Rickettsia spp., 107*c*, 1307
Rickettsia, akari. *Véase* Rickettsiosis exantemática
conorii, 880. *Véase también* Fiebre manchada mediterránea
prowazekii, 880, 1303. *Véase también* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
rickettsii, 880. *Véase también* Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF)
typhi, 1303. *Véase también* Tifus endémico (murino)
Rickettsiosis, 1303
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 1302, 1304*c*, 1309*f*, 1310, 1592
características clínicas, 106, 107*c*, 348, 1303-1305, 1304*c*, 2589
consideraciones generales, 880-881
ehrlichiosis, 1309-1310, 1309*f*
epidemiología, 1304*c*, 1305
etiología, 1303-1305, 1304*c*
fiebre, exantemática, de las Montañas Rocosas. *Véase* Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF)
del mediterráneo (botonosa), 107*c*, 880, 1307
transmitida por, garrapata, 1307
pulgas, 1307
Q. *Véase* Fiebre Q
rickettsialpox. *Véase* Rickettsiosis exantemática
tifo de los matorrales. *Véase* Tifo de los matorrales (tsutsugamushi)
tifus, endémico. *Véase* Tifus endémico (murino)
epidémico. *Véase* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
Rickettsiosis exantemática, 1307
características clínicas, 111*c*, 1304*c*
diagnóstico, 1307
epidemiología, 111*c*, 934, 1304*c*, 1307
etiología, 111*c*
evolución de erupciones en, 111*c*, 934, 1307, 1307*f*, 1308*f*
exantema en pápulas y placas, 105, 111*c*, 348, 934
transmisión, 1304*c*
tratamiento, 1307
vs. varicela, 105, 1356
"Rieles de tranvía", signo de, 1984
Rieles de vagoneta, 2141
Riesgo relativo, 2486
Rifabutina
acciones de la, 1043*c*, 1044-1045, 1275
efectos adversos, 1275
erradicación de *H. pylori*, 2232, 2233*c*
farmacología de, 1275
infección bacteriana no tuberculosa, 1278
interacción de fármacos, 1558*c*
profilaxis, de la infección por MAC en infección por VIH, 1431*c*
de la TB en infección por VIH, 1431*c*
resistencia a, 1043*c*, 1058*c*, 1061
tuberculosis, 1275
Rifamicinas, 1043*c*, 1044, 1045, 1054
Rifampina
acciones de, 1043*c*, 1044-1045, 1044*f*, 1274
artritis reactiva, 2570
colonización faríngea asintomática de GAS, 1084

Biblioteca Médica Virtual

dosis, 1274
efectos adversos, 1274
gastrointestinal, 1054
hepatotoxicidad, 1048*c*, 1054, 1256
hiperbilirrubinemia, 277
nefritis intersticial alérgica, 2158
trombocitopenia, 1252
endocarditis infecciosa, 928*c*, 929, 1080
enfermedad por arañazo de gato, 1211*c*
farmacología, 1274
fiebre Q, 1313
indicaciones, 1051*c*, 1054
infección, *A. baumannii*, 1161*c*
Brucella, 1195
Legionella, 1141, 1141*c*
micobacterias no tuberculosas, 1269-1270, 1278, 1985
periprotésica articular, 950, 1080
interacciones farmacológicas, 425*c*, 1049*c*, 1255-1256, 1258, 1264, 1274, 2418
atovacuona, 1558*c*
dapsona, 1559*c*
quinidina, 1562*c*
terapia antirretroviral, 1271
lepra, 1263-1264, 1264*c*
meningitis, 1002, 1069
tuberculosa, 1006
metabolismo de, 1045
osteomielitis, 946*c*, 947*c*, 949
profiláctica, *H. influenzae*, 218
meningitis, 1002, 1056*c*
TB en infección por VIH, 1431*c*
resistencia a,
detección de, 3503
mecanismos de, 1043*c*, 1058*c*, 1061
micobacteria, 1252-1254, 1274, 3497, 3503
prevalencia de, 1051*c*
tuberculosis,
infección, activa, 1250-1251, 1250*c*, 1251*c*, 1272*c*, 1274
latente, 1257-1258, 1271*c*, 1272*c*, 1274
resistencia a isoniazida, 1253-1254
variantes genéticas en respuesta, 431*c*
verruga peruana, 1211*c*
Rifapentina
acciones de, 1043*c*, 1044-1045
efectos adversos, 1276
farmacología, 1275
interacciones de fármacos, 1258
lepra, 1264
resistencia a, 1043*c*, 1058*c*, 1276
tuberculosis, 1251
latente, 1257-1258, 1271*c*, 1275
pulmonar, 1275
Rifaximina
diarrea del viajero, 263, 895, 963*c*, 964
encefalopatía hepática, 2414
infección por *C. difficile*, 968
síndrome de colon irritable, 267, 2281, 2282*c*
Rigidez, 135
en rueda dentada, 3028
Rilpivirina, 1454*c*, 1456*f*, 1459*f*
Riluzol, 3146
Rimantadina
acciones de, 1333, 1339
efectos adversos, 1339, 1380
farmacología, 1339-1340
influenza, 1335*c*, 1380
profilaxis para influenza, 1335*c*, 1339, 1432*c*
resistencia a, 1338
Rinitis, 1154, 2502, 2504*f*
vasomotora, 2503
Rinoescleroma, 1154
Rinofima, 338
Rinolacept, 2612
Rinosinusitis. *Véase* Sinusitis
Riñón. *Véase también* Nefrona(s)
absorción y excreción de, agua, 295-296, 296*f*, 2091-2093*f*, 2097, 2098*f*
calcio, 2912
fosfato, 2913
potasio, 304, 2093*f*, 2096-2097
sodio, 296-297, 296*f*, 297*f*, 2091-2093*f*, 2097-2098,2098*f*
anomalías congénitas, 2156
depuración de fármacos, 1045
desarrollo embrionario, 2089-2090, 2089*f*
enfermedad o insuficiencia
aguda. *Véase* Lesión renal aguda (AKI)
crónica. *Véase* Nefropatía crónica (CKD)
enfermedades tubulointersticiales. *Véase* Enfermedades tubulointersticiales
glomerular. *Véase* Enfermedades glomerulares
nefrolitiasis. *Véase* Nefrolitiasis
vasculares. *Véase* Enfermedad renovascular
hipotermia, 3340*c*
metabolismo de la vitamina D, 2918-2919, 2918*f*
metabolismo del ácido úrico, 2997-2998, 2999
producción de eritropoyetina, 385*f*, 386
tumores secretores de renina, 1893
vasculatura, 1906, 2090, 2090*f*
Riñón, cáncer de. *Véase* Carcinoma de células renales (RCC)
incidencia, 435*c*, 439*c*, 616
infecciones, 502*c*
muertes, 435*c*, 439*c*, 616
papilar hereditario, 456*c*
síndromes paraneoplásicos, 663*c*, 666*c*
Río azul, virus, 1494*c*
Riociguat, 1940, 1941*c*, 2559
RIPK1, 874*f*-875*f*
Risedronato
efectos adversos, 2955
manejo/prevención de osteoporosis, 2806, 2954*f*, 2955
osteopatía de Paget, 2962, 2962*c*
prevención de fractura, 2954*f*
Risperidona
delirio, 57*c*
efectos adversos, 2370*c*, 3276*c*
esquizofrenia, 3276, 3276*c*
psicosis en enfermedad de Huntington, 3137
sobredosis/envenenamiento, 3309*c*
trastorno bipolar, 3273
Ritmo, idioventricular, 1750, 1751*f*, 1757. *Véase también* Contracciones ventriculares prematuras (PVC)
sinusal, 1735, 1740*f*
sueño vigilia irregular, 3509-3510
ultradiano, 3505*c*
Ritodrina, 304
Ritonavir
acciones de, 1453
efectos adversos, 1454*c*, 2374
estructura molecular, 1456*f*
infección por VIH, 1453, 1454*c*
interacción farmacológica, 421*c*, 425*c*, 897, 1558*c*, 2418
metabolismo, 421*c*, 426
resistencia, 1460*f*
Rituximab
acciones y blanco, 465*c*, 496, 497*c*, 2538
ALL, 762, 762*c*
anemia hemolítica autoinmunitaria, 719, 767
artritis reumatoide, 2537*c*, 2538
CLL, 496, 768
efectos adversos, 2521*c*
cutáneos, 363
frecuentes, 2537*c*, 2538
infecciones, 503-504, 506, 508, 2540, 2578, 2596*c*
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 2479, 2538, 2596*c*
pénfigo paraneoplásico, 357
pulmonar, 2001
reacción de hipersensibilidad, 522
síndrome, de liberación de citocina, 519
de lisis tumoral, 519
tóxicos, 2537*c*, 2577*c*
enfermedad, de aglutininas frías, 719-720
inflamatoria y autoinmunitaria, 2479
relacionada con IgG4, 2610
epidermólisis ampollosa adquirida, 359
erradicación del inhibidor del factor de la coagulación, 833
esclerosis sistémica, 2558
gammapatía monoclonal de importancia incierta, 799
glomerulonefritis membranosa, 2144
granulomatosis y poliangitis, 2580
linfoma de células del manto, 778
linfoma, difuso de linfocitos B grandes, 466, 775
folicular, 777
gástrico, 570
linfoplasmacítico, 778
no Hodgkin, 2479
primario del sistema nervioso central, 647
macroglobulinemia de Waldesnström, 802
miastenia grave, 3238
miopatía inflamatoria, 2596*c*, 2597
neuromielitis óptica, 3204
neuropatía vasculítica, 3231
pancreatitis autoinmunitaria, 2446
pénfigo vulgar, 356
penfigoide de las mucosas, 360
púrpura trombocitopénica inmunitaria, 826
púrpura trombocitopénica trombótica, 827
rechazo, de aloinjerto cardiaco, 1798
de trasplante renal, 2130, 2479
síndrome, autoinmunitario contra la insulina, 2759
hemolítico-urémico, 520
SLE, 2521*c*, 2524
vasculitis crioglobulinémica vinculada con hepatitis C, 2587
vigilancia durante el tratamiento, 2537*c*
Rivaroxabán
dosis de, 855
DVT/PE, 1914, 1914*c*, 1915
efectos adversos, 855, 1749
embarazo, 856
farmacología, 855*c*
indicaciones, 854-855
prevención de accidentes cerebrovasculares, 1745*c*, 1748-1749, 3089
profilaxis de VTE, 1916*c*
síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 2527
tratamiento antes del procedimiento endoscópico, 2195*c*
vigilancia del tratamiento con, 855
Rivastigmina, 144, 157, 3111, 3131
Rizatriptano, 3100, 3101*c*, 3102*c*
RLR (receptores similares al gen-1 inducible con ácido retinoico), 2454, 2454*c*
Rmp, proteína, 1124
RMSF. *Véase* Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
RNApol3, antígeno, 2549
Roble venenoso, 331
Robótica para rehabilitación neurológica, 3522-3523, 3523*f*

Biblioteca Médica Virtual

ROC (curva de características operativas del receptor), 17, 17*f*
Rociado residual en interiores, 3397
Rocío, virus del, 1491*c*
Rocuronio, 2083, 3289
Rodilla(s)
  artropatía por CPPD, 2634
  banda iliotibial, 2647
  bursitis, 2646
  dolor, 2620, 2628
  osteoartritis, 2624, 2627, 2627*f*, 2628, 2629*f*
  sustitución de, 39, 39*f*, 2631
Roedores, herida por mordedura de, 1020, 1021*c*
  virus transmitidos por, 1489. *Véase también* Virus específicos
    diagnóstico, 1497
    distribución geográfica, 1496*c*-1497*c*
    epidemiología, 1489-1490
    síndromes de enfermedades de, 1491*c*-1495*c*, 1497. *Véase también* Enfermedades específicas
      artritis y exantemas, 1497-1498, 1498*c*
      encefalitis, 1498*c*, 1499-1503
      enfermedad pulmonar, 1498*c*
      fiebre, hemorrágica. *Véase* Fiebre hemorrágica viral
      y mialgias, 1498*c*, 1503-1505
    transmisión, 1490
Roedores, mordedura de, 1020, 1021*c*
Rofecoxib, 426, 2630
Roflumilast, 1997
Roger, enfermedad de, 244
Rolfing/integración estructural, 3463*c*
Romidepsina, 465*c*, 469, 495*c*, 496, 779
Romiplostim, 826
Romosozumab, 2958
Ronchas, 105, 325*c*
Roncus, 1944
Ronquera
  cáncer de pulmón, 541
  cáncer laríngeo, 533
  con disfagia, 251
  GERD, 257
  laringitis, 217
Ropinirol, 170*c*, 174, 3127, 3129*c*, 3140
ROS. *Véase* Radicales libres de oxígeno
ROS1, inhibidores, 464
ROS1, mutación de gen, 539, 539*f*, 540*c*, 552
Rosácea. *Véase* Acné rosácea
Rosario raquítico, 2920
Roséola (exantema súbito), 106, 107*c*, 1365
  tifoidea, 1175*f*
Rosiglitazona
  acciones de, 2315, 2867
  contraindicaciones, 2866*c*
  diabetes mellitus tipo 2, 2866*c*, 2867
  efectos adversos, 2866*c*, 2867
  NALFD, 2404
Rosuvastatina, 2899*c*
Rotavirus, 1464*f*, 1464*c*, 1465
  infección por
    características clínicas, 254, 262*c*, 1467
    consideraciones generales, 1465, 1466*f*
    diagnóstico, 262, 1464*c*, 1467
    epidemiología, 962, 962*c*, 1465-1467, 1466*f*
    inmunidad, 1467
    patogenia, 1467
    profilaxis, 1467
    receptor de trasplante, 1035
    tratamiento, 1467
  vacunas para, 1467, 3388
Rotigotina, 3127, 3129*c*, 3140
Rousettus aegyptiacus, 1510
Roux, derivación gástrica en Y de, 2849*f*
RPE65, gen, 3378
rpoB, gen, 1253
RPR (reagina plasmática rápida), prueba de, 1283-1284
RSPO1, gen de mutación, 2768*c*
RSV, infección por. *Véase* Infección por virus sincitial respiratorio
RSV. *Véase* Infecciones por virus sincicial respiratorio
rT_3 (T_3 inversa), 2693*f*
RTA. *Véase* Acidosis tubular renal
RTEL1, 3466
RTEL1, gen de mutación, 3468, 3468*c*
RTH (resistencia a hormona tiroidea), 2695*c*, 2696, 3357
rtPA (activador del plasminógeno tipo hístico recombinante). *Véase* Alteplasa
RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa), 1426*c*, 1427
Rubeola (sarampión alemán), 1478. *Véase* Sarampión
  congénita, 884*c*, 998, 1479, 1479*c*, 3445
  consideraciones generales, 1478, 1480, 1480*f*
  diagnóstico, 1479
    diferencial, 1361*c*
  embarazo, 106, 1479, 3445
  epidemiología, 1478
  incidencia antes y después de la vacunación en Estados Unidos, 884*c*
  manifestaciones clínicas, 107*c*, 348, 1478-1479
    bucales, 220
    cutáneas, 106, 107*c*, 348, 1479*f*
  patogenia, 1478
  prevención, 1480
  tratamiento, 1480
  vacunas para, 1480, 1480*f*, 3445. *Véase también* Vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubeola (MMR)
Rubidio-82, 1686, 1686*c*
Rubivirus, 1478. *Véase también* Rubeola (sarampión alemán)
Rubor, 394*f*, 1923
Rucaparib, 465*c*, 3375
Rufinamida, 3063*c*
Ruidos respiratorios, 1944
Rumiación, 253, 2210
  trastorno/síndrome de, 254, 3273
RUNX1, mutación de gen, 742, 742*c*
Runx2, 2909-2910
Ruxolitinib
  acciones de, 465*c*, 496
  efectos adversos, 735, 737
  mielofibrosis primaria, 737
  policitemia vera, 735
RV (volumen residual), 1946, 1946*f*, 1947*f*, 1949*f*
RYR1, gen, 432*c*, 433
RYR2, mutación de gen, 1781*c*
RYR3, gen, 1419*c*, 1420

S

S, gen, del HBV, 2348, 2348*f*
S100, proteína, en carcinoma de origen primario desconocido, 659*c*
Saaremaa, virus, 1493*c*
Sabañones (pernio), 1928*f*, **1930**, 3342, 3343
Sabiá, virus, 1492*c*
Sabor amargo, 195
Sabor dulce, sensación de, 195
Saborizantes ácidos, percepción de, 195
Sabroso, sensación gustativa, 195
"Sacacorchos", esófago en, 2214, 2214*f*
Sacadomanía, 193
Sacaropinuria, 3017*c*
Saciedad, 2847
Sacroilitis (sacroileítis)
  artritis reactiva, 2569, 2570
  enfermedad intestinal inflamatoria, 2269
  espondilitis anquilosante, 2564, 2566, 2568*f*
SACT (tiempo de conducción sinoauricular), 1725
Sacubitril, 1774, 1775*c*
Safinamida, 3128, 3129*c*
Sal
  trastornos con pérdida de, 294, 299, 1892
  tratamiento con, 124, 302, 322
Sales biliares
  bomba de exportación, 2422
  proteína excretora, 2347
Sales de baño (catinonas sintéticas), 3291
Salicilatos
  efectos adversos, 318, 324, 2521*c*
  fiebre reumática, 2543-2544
  interacción de fármacos, 425*c*, 491
  SLE, 2521*c*
  sobredosis/envenenamiento, 318-319, 3312*c*
Saliva, 198, 224, 1402
  con pastilla de menta (sialolitiasis), 224
  sustitutos de la, 224
Saliva artificial, 198
Salmeterol, 1273, 1996
Salmonella spp.
  enteritidis, 1178
  entrada celular epitelial, 870
  producción de toxina, 876
  resistencia a antibióticos, 1051*c*, 1177, 1178, 1179
  S. typhimurium, 1178
  subespecies/serotipos, 1173-1174
  supervivencia intercelular de, 872
  typhi, 868, 1175. *Véase también* Fiebre entérica (tifoidea)
Salmonella spp., infección por, 1177. *Véase también* Fiebre entérica (tifoidea)
  absceso esplénico, 957-958
  aortitis, 1922
  artritis reactiva, 2569
  bacteremia, 1178
  diagnóstico, 963, 1179
  endovasculares, 1178
  epidemiología, 1177-1178
  etiología, 1173-1174
  gastroenteritis,
    características clínicas, 261, 262*c*, 963*c*, 1178
    epidemiología, 1177-1178
    patogenia, 1174
    tratamiento, 963*c*, 964, 1179, 1179*c*
    vs. IBD, 2266
  genitales, 1179
  infección por VIH, 1432*c*, 1435
  infecciones óseas, articulares y tejidos blandos, 1179
  intraabdominales, 1178
  paciente con cáncer, 504*c*, 507
  profilaxis y control, 1179-1180
  pulmonares, 1179*c*
  receptores de trasplante, 1037
  relacionada con los alimentos, 261
  resistencia antibiótica, 1178, 1179
  SNC, 1179
  tratamiento, 1050*c*-1051*c*, 1179, 1179*c*
  vías urinarias, 1179
Salmonelosis no tifoidea. *Véase Salmonella* spp. infecciones
Salp15, 1299
Salpingitis
  C. trachomatis, 1319, 1321*c*
  características clínicas, 985
  diagnóstico, 985
  dolor abdominal, 84*c*, 85, 985
  tratamiento, 987
Salpingooforectomía, 639, 640

Biblioteca Médica Virtual

Salsalato, 2630*c*
Salud, fomento, 9
Salud mundial, 3391. *Véase también* Países de ingresos medianos y bajos
  absceso, cerebral, 1013
    hepático, 957
  adenocarcinoma gástrico, 567-568
  amiloidosis, 808
  anaplasmosis granulocitotrópica de seres humanos, 1310
  anemia, aplásica, 724
    ferropénica, 684
  angiostrongilosis, 1623
  APS-1, 2760
  artritis, reumatoide, 2530, 2530*f*, 2540
    viral, 943
  ascariosis, 1626
  aspergilosis, 1533, 1533*c*
  ataxia, 3158
  balantidiasis, 1618
  bioterrorismo, 1030
  blastomicosis, 1524, 1526
  bocavirus humano, 1370
  botulismo, 1106
  bronquiectasia, 1984
  cabeza y cáncer, 532-533
  cambio climático. *Véase* Cambio climático
  cáncer, 436, 440*f*, 508, 3399, 3400*f*
    cervicouterino, 640, 1371
    esofágico, 566
    testicular, 632
    vejiga, 619
  carcinoma, de células renales, 618
    hepatocelular, 578-579, 579*f*
  cardiopatía, congénita, 1839
    isquémica, 1850, 1872
    reumática, 1764, 1802, 1802*f*, 2541
  carga de enfermedad
    causas, 3393*f*, 3394*c*
    factores de riesgo, 3393-3394
    ingreso, 3406*f*
    mortalidad, 3392, 3394*c*
    por región, 3394*c*
    trabajadores de la salud, 3407*f*
  ciclosporiosis, 1618
  circulación asistida prolongada, 1801
  cirrosis, 2407
  cólera, 1187, 1187*f*
  criptococosis, 1526, 1528
  criptosporidiosis, 1617
  cuidado de picaduras de serpientes, 3319
  deficiencia, zinc, 2317
    glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 714, 716*f*
    micronutrientes, 2309
    niacina, 2312
    selenio, 2318
    vitamina, 2315
    yodo, 2693-2694, 2694*f*
  demencia, 156
  desnutrición, 2319, 2331
  diabetes mellitus, 1666, 2851-2852, 2852*f*, 3398-3399
  diarrea del viajero, 961
  difteria, 1095, 1097
  dolor de, cuello, 101
    espalda, 97
  donovanosis, 1214
  dracunculosis, 1635
  economía, 3392
  eficacia de aciclovir, 1353
  encefalitis, 994
  enfermedad(es), arañazo de gato, 1209
    cardiovasculares, 1663-1664, 1664*f*, 3399
    Carrión, 1213-1214
    cerebrovascular, 3068
    Chagas, 1601, 1605
    inducida por el smog, 1982-1983, 1983*f*
    intestinal inflamatoria, 2258-2259
    Lyme, 1298-1299, 1300
    meningocócica, 1115, 1116*f*, 1122
    neurológica, 3025, 3026*c*
    priones, 3149, 3149*c*
    trofoblástica gestacional, 642
    úlcera péptica, 1166
    virus del Ébola, 3397-3398
    Whipple, 1224
    Wilson, 2984
  enteritis necrosante, 1110
  envenenamiento, 3307
  eosinofilia pulmonar tropical, 1632
  equinococosis, 1644
  erradicación de la enfermedad, 885
  esporotricosis, 1542
  esprúe tropical, 2253-2254
  esquistosomas, 1637, 1637*f*
  esterilidad, 2811
  estrongiloidosis, 1627
  fatiga, 133
  fibrosis quística, 1989
  fiebre(s), de origen desconocido, 115-116, 115-116*c*
    entérica (tifoidea), 1174-1175, 1175*f*, 1176-1177
    exantemática, de las Montañas Rocosas, 1305
      del Mediterráneo, 1307
    hemorrágicas virales, 881
    mordedura de garrapata, 1307
    Q, 1311
    recurrente, 1295
    reumática, 2541
  filariosis linfática, 1629-1630, 1632
  genómica, 3369, 3501-3502
  glomerulonefritis, 2149-2150
  glucogénesis, 3015
  gnatostomosis, 1624
  gripe, 1383
  hemoglobinopatías, 691-692, 697
  hemoglobinuria paroxística nocturna, 720
  hepatopatía, alcohólica, 2399
    grasa no alcohólica, 2404
  hipercolesterolemia familiar, 2895
  hiperlipidemia, 1665
  hipersensibilidad a fármacos, 364
  hipertensión, 1665-1666
  hiponatremia, 2692
  histoplasmosis, 1518
  infección(es), *Anaplasma capra*, 1311
  articulaciones protésicas, 950
  B. mallei, 1173
  B. pseudomallei, 1172
  Babesia, 1591, 1591*f*
  bacterias gram-negativas, 1148-1149
  Balamuthia, 1573
  Bartonella, 1212, 1213
  Brucella, 1192
  C. difficile, 966
  C. trachomatis, 1317-1318
  Campylobacter, 1184, 1185
  Candidatus Neoehrlichia *mikurensis*, 1310
  clostridios, 1109
  CMV, 1362
  Coccidioides, 1521
  EBV, 1358, 1360
  Edwardsiella, 1158
  Enterobacter, 1156
  enterocócicas, 1091
  enterovirus, 1468-1469, 1470
  gonocócicas, 1123, 1124
  H. influenzae, 1129, 1132
  H. pylori, 1166
  helmintos, 1621
  hepatitis B, 2376
  hepatitis E, 2334
  HHV-6, 7, y 8, 1365
  HPV, 1371
  HSV, 1347
  HTLV-1, 1391, 1391*f*
  HTLV-2, 1393
  intestinales por *E. coli*, 1152-1153
  Klebsiella, 1154-1155
  Legionella, 1137, 1138
  M. pneumoniae, 1315
  Mansonella, 1634-1635
  micobacterias no tuberculosas, 1266-1267, 1268, 1270
  Morganella, 1158
  MRSA, 1029
  neumocócicas, 1066, 1071
  norovirus, 1463
  P. aeruginosa, 1167, 1168, 1170, 1171, 1172
  parvovirus B19, 1369
  poliovirus, 1472, 1472*c*
  Providencia, 1158
  receptores de HSCT, 1035
  respiratorias virales, 1382
  rotavirus, 1465, 1466*f*, 1467
  Salmonella no tifoidea, 1177
  Serratia, 1157
  Shigella, 1180, 1181-1182
  Spirillum, 1020
  Streptococcus del grupo A, 1081, 1082*f*
  T. gondii, 1609, 1612, 1613, 1614-1615
  transmitidas sexualmente, 977, 987-988
  trematodos, 1635
  vías urinarias, 969, 973, 974
  Vibrio, 1190*c*, 1191
  VIH, África subsahariana, 3395-3396, 3395*f*, 3396*f*
    heterogeneidad molecular, 1396-1397, 1399*f*
    incidencia, muerte, y prevalencia, 1402-1404, 1403*f*, 1404*f*
  virus de la hepatitis B, 2407
  virus de la hepatitis C, 2407
  Yersinia, 1207, 1208
infiltrados pulmonares con eosinofilia, 1976
instituciones, 3391-3392
insuficiencia cardiaca, 1763, 1778
intoxicación por metales pesados, 3299
laringitis, 217
lepra, 1260, 1262, 3214
leptospirosis, 1291, 1294
linfogranuloma venéreo, 1320
lupus eritematoso sistémico, 2525
lyssavirus, 1489
mastoiditis, 214
meningitis fúngica, 1006
miastenia grave, 3239
miocardiopatía, 1796
miocarditis, 1796
miopatías, 3253
miopatías inflamatorias, 2597
mortalidad materna, 3446
mucormicosis, 1537
mutaciones del gen *HFE*, 2982
nefropatía, crónica, 2121, 2122, 2125
  mesoamericana, 2156
neumonía, 908
  por *Pneumocystis*, 1547
neumonitis por hipersensibilidad, 1972
neuromielitis óptica, 3203
nocardiosis, 1215-1216
noma (*cancrum oris*), 1230
obesidad, 1666, 2838, 3399-3400
oncocercosis, 1632

Biblioteca Médica Virtual

osteoartritis, 2626
osteomielitis, 945, 948, 949, 951
  del pie, 952
osteopatía de Paget, 2960
paludismo, 903-904, 1576-1577, 1577*f*, 1588, 3397
paragonimiasis pulmonar, 233
parotiditis, 1481, 1482*f*, 1484
peste, 1201, 1201*f*, 1204
porfirias, 2986, 2994
problemas de dirección, 3400-3401
protoparvovirus humano, 1370
rabia, 1484-1485, 1485*f*
renopatía, 2099, 2164
resistencia a, antibióticos, 1234
  azitromicina, 215
  metronidazol, 1234-1235
rubeola, 1478, 1480, 1480*f*
sarampión, 885, 1474, 1477
sarcoidosis, 2600
septicemia/choque séptico, 2045
sífilis, 1280, 1285
  congénita, 1283
síndrome, coronarios agudos, 1872
  fatiga crónica, 3254
  Guillain-Barré, 3226
  metabólico, 2903
tabaquismo, 3399
talaromicosis, 1543
tasas de resistencia a vancomicina, 1091
tétanos, 1102, 1105
tetraparvovirus humano, 1369
tifus, de los matorrales, 1309
  endémico, 1308
  epidémico, 1308
tos, crónica, 232
  ferina, 1143, 1143*f*, 1146
tracoma, 1322
transición epidemiológica, 1662-1663
trastorno(s), abuso de sustancias, 3291
  desarrollo sexual, 2769
  uso de alcohol, 3280-3281, 3283
  uso de opioides, 3284
  mentales, 3262, 3400
treponematosis endémica, 1287
tricostrongiliasis, 1627
tripanosomiasis humana africana, 1605, 1609
triquinelosis, 1621
tuberculosis, 1236-1238, 1237*f*, 1238*f*, 1270, 3396-3397, 3503
tularemia, 1196, 1198, 1199
vacuna, contra HPV, 1373
  meningocócica, 1120, 1121-1122
  valoración de estado nutricional, 2308-2309
  valvulopatías cardiacas, 1802-1803, 1802*f*
  viruela de los simios, 1367
Salvia divinorum, 3290
SAM, 3473
Samario-153, tratamiento con, 53, 442, 499, 657
SAME. *Véase* Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides
Sangrado, **404**
  acercamiento al paciente, **406**
  análisis de laboratorio, 409-410
  enfermedad(es), hepática, 837*c*
    renal crónica, 2118
    sistémicas que lo causan/exacerban, 407-408
  gastrointestinal. *Véase* Hemorragia gastrointestinal
  hemofilia, 831-832
  inducido por fármacos, 407, 408*c*, 849, 851, 854
  tiempo de, 409
  variceal
    esofágico. *Véase* Esofágicas, várices
    gástrico, 2196, 2198*f*, 2444
Sangre
  donación, dirigida/designada, 816
  gases. *Véase* Arterial, gases en sangre
  transfusiones. *Véase* Transfusión
  sustitutos, 723
Sangre entera, 811
Sanguijuela, infestaciones de, 3327
Sanguíneo, volumen, 2097, 2098*f*
SAPE, hipótesis (episodio pancreático agudo centinela), 2445
SAPHO, síndrome, 950, 2574
SAPIEN, válvula, 1889
Sapo *(Bufo marinus)*, 309
Sapovirus, 1463, 1464*f*, 1464*c*
SAPS, sistema de puntuación, 2024
Saquinavir, 421*c*, 1456*f*, 1460*f*, 1558*c*
SAR, gen, 1073
Sarampión (rubeola), 859. *Véase también* Rubeola (sarampión alemán)
  atípico, 348, 1476
  complicaciones de, 1006, 1477, 3200
  consideraciones globales en, 885, 1474, 1477
  deficiencia de vitamina A, 2315
  diagnóstico, 1476
    diferencial de, 1476
  epidemiología de, 1474-1475
  erradicación de, 1477-1478
  estudios del paciente, 1475
  etiología de, 867*c*, 872, 1474
  incidencia antes y después de la vacuna contra, en EUA, 884*c*
  manifestaciones clínicas de, 107*c*, 1377-1378, 1475, 1475*f*
    en inmunidad deteriorada, 1476
    manchas de Koplik, 106, 348, 1377, 1475*f*, 1476
    sarpullido, 106, 107*c*, 1476
  patogenia de, 1475, 1475*f*
  prevención de, 1477. *Véase también* Vacuna contra el sarampión, paperas y rubeola (MMR)
  profilaxis, 1477
  pronóstico de, 1477
  respuestas inmunitarias a, 1475, 1475*f*
  transmisión de, 1474-1475
  tratamiento de, 1476
Sarampión, vacuna contra el, 892, 1477. *Véase también* Nombres específicos
  virus del, 867*c*, 872, 1377, 1474. *Véase también* Rubeola
    cepa de la vacuna del, 867
Sarcoglicanos, 3247, 3247*f*
Sarcoidosis, 2600
  complicaciones, 2604
  definición, 2600
  diagnóstico,
    acercamiento al, 2605, 2605*f*
    CT, 2002*f*, 2602*f*, 2603*f*
    datos de laboratorio, 2604-2605
    método de Kviem-Siltzbach, 2605
    MRI, 2604
    PET, 2604, 2604*f*
    radiografía de tórax, 2602*f*, 2604
  diagnóstico diferencial, 352, 2562*c*, 2605
  etiología, 2600
  impacto mundial, 2600
  incidencia, 2600
  inmunopatogenia, 2600-2601, 2601*f*
  manifestaciones clínicas, 2601, 2601*c*
    alopecia, 341
    azoemia, 292
    bazo, 2603, 2603*f*, 2604*f*
    bucal, 224
    cardiacas, 2604
      bloqueo de conducción AV, 1728, 1728*c*
    miocarditis, 1787, 1787*f*
    taquicardia ventricular, 1758
  colestasis extrahepática, 281
  cutánea,
    características de, 352, 1667, 2602
    lesiones figuradas, 342
    lesiones maculopapulosas, 2602, 2603*f*
    lupus pernio, 353, 2602, 2602*f*
  debilidad, 137
  enfermedad pulmonar intersticial, 1999*c*, 2002*f*, 2005
  hepática, 2603
  hipercalcemia, 313, 2603, 2932
  hipertensión pulmonar, 1939
  hipocalcemia, 314
  hipopituitarismo, 2665
  lesiones mamarias, 2604
  linfadenopatía, 412
  médula ósea, 2603
  musculoesquelética, 2604, 2604*f*
  neurológica, 2603-2604
    meningitis, 1010*c*
    mielitis, 3178
    neuropatía, 3214
    neuropatía de pares craneales, 3172
    parálisis facial, 3170
  ocular, 182, 2602-2603
  pulmonar, 2601-2602, 2602*f*
  renal, 2603
  tos, 231
  pronóstico, 2605-2606
  reacciones a fármacos, 364
  tratamiento, 2606-2607, 2606*f*, 2607*f*
  vs. trabajadores con exposición laboral, 1980
Sarcoma, 653
  cardiaco, 1849
  células de Langerhans, 792
  células dendríticas foliculares, 792
  células dendríticas intercaladas, 792
  de células en retículo (sarcoma de células dendríticas intercaladas), 792
  de Rous, virus del, 453, 1388*c*
  de tejidos blandos, 438*c*, 493, 653, 655*c*
  definición, 480
  gástrico, 570
  granulocítico, 352
  histiocítico, 792
  mastocitos, 2508
  metastásico, 649*c*
  muertes, 438*c*
  óseo, 220, 655, 656*c*. *Véase también* Sarcoma de Ewing
  síndromes paraneoplásicos, 663*c*
  sinovial, 2645-2646. *Véase también* Sarcoma de tejidos blandos
  uterino, 642
Sarcómera, 1655
Sarcopenia, 3416
Sarcoptes scabei, 3324. *Véase también* Escabiosis
Sarcosinemia, 3016*c*
Sarin, 3310*c*
SARM (moduladores selectivos de los receptores de andrógenos), 2784
Sarna noruega (con costra), 1442, 3325
SARS. *Véase* Síndrome respiratorio agudo grave
Saturación de oxígeno de la sangre venosa mixta, 2028
Sauces, 408*c*
Saxagliptina, 2866*c*
Saxitoxina, 3323
SBDS, mutación en el gen, 398
SCA. *Véase* Ataxia espinocerebelosa
SCAMPS, 2223
SCASEST, 1866

Biblioteca Médica Virtual

SCCmec, 1078
Scedosporium spp., infecciones por, 1544, 1544*c*, 1545
SCF (factor de la célula germinativa), 2461*c*
Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
  afectación del nervio facial en, 3170
  diagnóstico de, 131, 203, 648
  en neurofibromatosis, 648, 648*f*, 649, 2754
  imágenes en, 206
  pérdida auditiva en, 131, 203, 205
Schawannomas, 648. *Véase también* Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
Schwannomatosis familiar, 645*c*
Schistosoma spp. *Véase también* Esquistosomiasis
  adherencia de, 869
  ciclo de vida, 1552, 1636, 1636*f*
  distribución geográfica, 863*c*, 1555*c*, 1636*c*, 1637*f*
  transmisión, 1636*c*, 1637-1638
SCID. *Véase* Inmunodeficiencia combinada grave
Scl-70 (topoisomerasa I), 490, 2473*c*, 2621*c*
SCN (neutropenia congénita grave), 398, 2489, 2490*f*
SCN (núcleo supraquiasmático), 177, 3504, 3505*c*
SCN1A, mutación en gen, 3053*c*, 3064, 3096
SCN4A, mutación en gen, 3251, 3252
SCN5A, mutación en gen, 1728, 1761, 1761*c*, 1780, 1781*c*
SCN8A, mutación en gen, 3064
SCN9A, mutación en gen, 1930
SCNA, mutación en gen, 3475
SDF (factor derivado de células del estroma), 1413, 2462*c*
SDH (succinato deshidrogenasa), 2740
SDHA, mutación en gen, 2746*c*
SDHB (mutación en gen)
  feocromocitoma y paraganglioma, 2743, 2743*f*, 2745*f*, 2746, 2746*c*
  síndrome de Cowden, 2747*c*, 2755
SDHC, mutaciones en gen, 2745*f*, 2746*c*
SDHD, mutaciones en gen, 2745*f*, 2746, 2746*c*
Seadornavirus, 1495, 1495*c*
Sebopsoriasis, 332
SEC23B, mutaciones en gen, 2747*c*
SEC24D, mutaciones en gen, 2971*c*
Secobarbital, 3310*c*
Secreción, defectos en la, 827
Secretina, prueba de, 2434*c*, 2446
Secretina, prueba de estimulación a la, 2239
Secuenciación
  de exoma completo, 3371
  de genoma completo, 3371, 3492*c*
Secuenciación de próxima generación, 3503
Secuenciación generalizada, 3496
Secuencias de activación del inmunorreceptor vía tirosina (ITAM), 2469, 2498
Secukinumab, 335*c*, 2567, 2572
Sed
  activación de la, 295
  defectos en la regulación de la, 2689
  en ancianos, 302
  mecanismo de la, 2097, 2098*f*, 2684
Sedación
  infarto del miocardio, 1880
  paciente con enfermedad grave, 2080
  paciente con ventilación mecánica, 2027, 2035, 2038
Sedantes hipnóticos, 3301, 3310*c*
Segunda(s), enfermedad. *Véase* Fiebre escarlatina
  opiniones, 3440
Seguridad en la atención de la salud, 33. *Véase también* Eventos adversos
Seguro de evacuación, 898
Seguro médico
  ajuste de prima para el comportamiento de salud, 3459-3460
  diseños basados en el valor, 3460
  sesgo del mundo racional, 3457-3458
  viajes, 898
Selección, sesgo de, 448
Selectinas, 396, 397*f*, 816
Selegilina
  depresión, 3264*c*, 3271
  efectos adversos, 3264*c*
  PD, 144, 3128, 3129*c*
  sobredosis/envenenamiento, 3308*c*
Selenio, 2318
  deficiencia, 566, 1789, 2318*c*, 2319
  fuentes de la dieta, 2319
  funciones, 2318
  ingesta diaria recomendada, 2306*c*
  nivel superior de consumo tolerable, 2318*c*
  prevención de cáncer prostático, 446-447
  sulfuro de, 336, 336*c*, 341*c*, 344*c*
  toxicidad, 2318*c*, 2319
Selenocisteína, 2318
Selenosis, 2319
Selexipag, 1940, 1941*c*
SEMA3A, mutación en gen, 2777*c*
Semen, análisis de, 2774, 2812
"Semiluna", signo, 507
Seminoma. *Véase también* Cáncer testicular
  clasificación del riesgo, 635, 635*c*
  estadios, 634*f*-635*f*
  patología, 632
  tratamiento, 633-635, 634*f*-635*f*
Semivida
  fármacos, 421, 422*f*, 1045
  hormona circulante, 2654
Senataxina, 3143, 3144*c*
Senósidos (sen), 53, 54*c*, 268
Sensaciones saladas, percepción de, 195
Senescencia. *Véase también* Ancianos
  carcinogénesis, 461*c*, 463
  definición, 469
  insignificante, 3414, 3414*f*
Sensibilidad, 17, 18, 447, 447*c*
  anatomía de, 139, 140*f*, 141*f*
  anomalías, 139
    caídas, 146
    convulsiones focales, 142-143
    lesiones corticales, 142
    lesiones de la médula espinal, 142
    lesiones del nervio y la raíz, 142
    lesiones del tálamo, 142
    lesiones tronco encefálico, 142
    localización, 142
    síntomas psicógenos, 143
  exploración clínica de la, 139
    cortical, 141-142
    primaria, 140, 140*c*
    sensitiva cuantitativa, 141
  síntomas negativos y positivos, 139
  táctil, 140*c*, 141, 3029
  térmica, 140, 140*c*
  terminología, 139
Sensibilidad cruzada, fármaco, 370-371
Sensibilización, 65, 2498
Señalización Hedgehog, 374, 530, 530*f*
Seno carotídeo
  estimulación, 1904
  hipersensibilidad, 1723*c*, 1725, 1726, 1728, 1728*c*
  masaje, 128, 1742
Seno cavernoso
  síndrome del, 3172, 3172*f*
  trombosis séptica del seno cavernoso, 882, 1018
Septicemia
  alcalosis respiratoria, 324
  hemólisis, 718*c*
  meningocócica. *Véase* Meningococcemia
  peste, 1202-1203
  yersiniosis, 1207
Septicemia/choque séptico
  bacteriemia anaeróbica, 1233
  características clínicas, 878-881, 879*c*, 2045*c*, 2047-2048
  clostridio, 1110*c*, 1113
  complicaciones,
    encefalopatía, 2080
    hemorragia intracraneal, 3093
    hipoglucemia, 2886-2887
    hipotermia, 3339
    hipovolemia, 298
    neurológicas, 2047
    renal, 2102, 2105*c*
  consideraciones generales, 2045
  definición, 2044-2045, 2045*c*
  después de esplenectomía, 502
  diagnóstico, 2048, 2048*f*, 2049*f*
  epidemiología, 2045
  estudio del paciente, 2047
  etiología, 878, 879*c*, 2045
  paciente con enfermedad grave, 2028-2029
  patogenia, 2045-2047, 2046*f*
  patrones hemodinámicos, 2056*c*
  prevención, 2052
  puerperio, 1086
  sin un foco evidente de infección primaria, 878, 879*c*
  tratamiento, 879*c*, 2050*c*
    antibióticos, 2038, 2044, 2051*c*
    apoyo de la función orgánica, 2050-2051
    complementos, 2051
    empírico, 865*c*, 879*c*
    monitorización, 2049-2050
    reducción de la atención, 2051-2052
    temprano, 2049
    vasopresina, 2044
Septicemia posanginal. *Véase* Enfermedad/síndrome de Lemierre
SERCA2a, 1765, 1778
Serelaxina, 1772, 1773*c*
Serina cinasa, receptores de, 2653*c*, 2655*f*, 2657
Serina, trastornos del metabolismo de, 3016*c*
SERM. *Véase* Moduladores selectivos de respuesta a estrógenos
Serotonina (5-HT)
  análisis de liberación de, 850
  antagonistas del receptor de (5-HT_3)
    efectos adversos, 256
    náusea y vómito, 54, 88, 255*c*, 256, 501
    síndrome carcinoide, 604, 605-606
    síndrome de colon irritable, 2282
  dolor, 66*f*
  en coordinación con emesis, 501
  evaluación de laboratorio, 604-605
  migraña, 3096
  /noradrenalina, inhibidores de la recaptación de (SNRI), 157, 3264*c*
  receptores agonistas de (5-HT_4), 255*c*, 256, 2282, 3096
  receptores agonistas de (5-$HT_{IB/ID}$), 3096, 3100-3102, 3101*c*
  síndrome carcinoideo, 604
  síntesis, secreción y metabolismo de, 599*f*
Serotreonina cinasa, mutaciones en el gen de la, 346
Serpiente de Russell, prueba del veneno viperino diluido de, 2517*c*, 2522, 2526*c*

Biblioteca Médica Virtual

Serpiente marina, envenenamiento por, 3314
SERPINA1, 1994
SERPINF1/PEDF, mutaciones en gen, 2971*c*
SERPINH1, mutaciones en gen, 2971*c*
Serratia spp., infecciones por, 1156-1157
  características clínicas, 1157
  diagnóstico, 1157
  ectima gangrenoso, 354
  epidemiología, 1146, 1157
  pacientes con cáncer, 504*c*
  resistencia a antibióticos, 1157
  sinusitis, 209
  tratamiento, 1157
Sertralina
  depresión, 56, 441, 3200, 3264*c*, 3270
  efectos adversos, 3264*c*, 3270
  PTSD, 3266
  trastorno de angustia, 3263
  trastorno fóbico, 3265
  trastorno obsesivo-compulsivo, 3268
Servicio de salud para el empleado, 1030
Servicios integrales, 3397
Sesgo de anticipación diagnóstica, 448
Sesgo del mundial racional, 3454*c*, 3457-3458
Setas amanita, 261, 279, 3309*c*
Setas silvestres, 262, 279-280*c*, 3309*c*, 3310*c*
SETBP1, mutaciones en gen, 787
Sevelamer, 2116, 2913
Sexo
  asignado al nacer, 2836*c*
  rasgo influido por el, 3359
  rasgo limitado por el, 3359
  reversión del, 3353*c*, 3357, 3359
Sexta enfermedad. *Véase* Exantema súbito (roséola)
SF1 (factor esteroidógeno 1), 2720, 2762
SF1, mutaciones en gen, 2762, 2765, 2766*c*, 2777*c*
SF3B1, mutaciones en gen, 765, 765*c*
SGCE, mutaciones en gen, 3135, 3135*c*
SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales), 2790, 2800, 2828
SHBG, mutaciones en gen, 2773
Shelterinas, 3467*f*
Shewanella spp., infecciones por, 1136*c*, 1137
Shiga, E. coli productora de toxina (STEC), 959-960, 964, 1150*c*, 1152. *Véase también Escherichia coli*, infección intestinal por
Shigella spp.
  características, 1180
  evitar la autofagia, 872
  firmas genómicas, 1180
  identificación de laboratorio, 1182
  infectividad, 870, 873, 1180-1181, 1181*f*
  producción de toxina por, 876
  resistencia a antibióticos, 1182
Shigella spp, infección por, 1180
  artritis reactiva, 2569
  características clínicas, 262*c*, 962*c*, 963*c*, 1181-1182
  complicaciones, 262*c*, 1181-1182, 1183
  consideraciones generales, 1180, 1181-1182
  diagnóstico, 963, 1182
  epidemiología, 1180
  etiología, 963*c*
  infección por VIH, 1436
  patogenia, 1180-1181, 1181*f*
  prevención, 1183
  tratamiento de, 1182-1183, 1183*c*
  vs. enfermedad intestinal inflamatoria, 1182
SIADH. *Véase* Síndrome inapropiado de hormona antidiurética
Sialidosis, 3005*c*
Sialoadenitis, 197, 224, 1482
Sialolitiasis, 224
Sib, análisis de pares, 3367*c*
Sibilancias, 1943, 1964
sida. *Véase también* VIH, infección por
  definición, 1393, 1394*c*
  demencia compleja (HIV-asociado con demencia), 1443, 1444*f*, 1444*c*
  epidemiología, 1402-1404, 1403*f*
  mortalidad 38*f*, 1403*f*, 1405*f*, 1407*f*
Sideroblastos, 391
  de médula, 685*f*, 686
  en anillo, 392, 686, 729*f*
Sífilis, 1279
  afectación del SNC. *Véase* Neurosífilis
  congénita
    características clínicas, 942, 1283
    consideraciones globales, 1283
    incidencia, 1280, 1283
    manifestaciones bucales, 220, 221*c*, 1283
    tratamiento, 1286
  consideraciones globales, 1280, 1285
  diagnóstico, 1283-1284, 3493
  embarazo, 1285-1286, 1285*c*
  endémica, 1287*c*, 1289, 1289*f*
  epidemiología, 987, 1280, 1280*f*
  etiología, 1280
  incidencia, 977, 1280*f*
  infección por VIH, 1438-1439
  inmunidad, 1286
  latente, 1282
  no tratada, evolución natural de, 1280-1281
  patogenia, 1280-1281
  prevención, 1285
  primaria
    diagnóstico diferencial, 1281
    evolución natural, 1280-1281
    manifestaciones clínicas, 1281
    manifestaciones cutáneas, 936, 988, 988*c*, 1281, 1281*f*
    tratamiento, 1285, 1285*c*
  secundaria, 1281-1282
    afectación ocular, 1282
    afectaciones renales, 2136*c*, 2150
    alopecia, 341
    condilomata lata, 1282
    epidemiología, 1280, 1280*f*
    erupción papuloescamosa, 936, 1282*f*
    evolución natural, 1281
    faringitis, 214
    hepatitis, 1282
    histopatología, 1281
    lesiones figuradas, 342
    linfadenopatía, 412
    manifestaciones articulares, 942
    manifestaciones bucales, 221*c*
    manifestaciones cardiovasculares,
      aneurisma de la aorta, 1918
      aortitis, 1283, 1922
      bloqueo de conducción AV, 1728, 1728*c*
      regurgitación aórtica, 1810
    manifestaciones cutáneas, 106, 109*c*, 339, 348, 1281-1282
    manifestaciones neurológicas. *Véase* Neurosífilis
    palmas y plantas, 1282*f*
    placas mucosas, 1282
    tratamiento, 1285, 1285*c*
    vs. pitiriasis rosada, 106, 333*c*, 334
  terciaria
    características clínicas, 221*c*, 936, 1281, 1283
    tratamiento, 1285, 1285*c*
  transmisión, 1280
  tratamiento, 1285-1286, 1285*c*
Sigmoidoscopia
  colitis ulcerosa, 2264
  detección de cáncer colorrectal, 25, 25*c*, 449*c*, 450, 575
  diarrea, 263
  estreñimiento, 268
  flexible. *Véase* Sigmoidoscopia
  hemorragia gastrointestinal, 275
  indicaciones, 275, 2183
Signo
  anillo de sello, 1984
  bulto, 2620
  chal, 2591, 2592*f*
  cuerda, 2264
  disco de goma en el hockey sobre hielo, 1133
  elevación de la pierna en extensión, 91
    inverso (SLR), 92
  raíz cuadrada, 1846
  recaída, 209
  Romaña, 1603*c*
  Romberg, 132, 139, 146
  Rovsing, 2300, 2300*c*
  Spurling, 100
  Stemmer, 1934
"Signo del colibrí", 3122
"Signo del panecillo caliente en cruz", 3163*f*
"Signo del surco", 362
Sildenafilo
  acciones, 426, 2816, 2817*f*, 2818*f*
  características, 2820*c*
  contraindicaciones, 2820, 2820*c*
  desarrollo, 427
  disfunción eréctil, 2820, 3200
  efectos adversos, 2820, 2820*c*
  fenómeno de Raynaud, 1929, 2558
  hipertensión arterial pulmonar, 1940, 1941*c*, 2559
  insuficiencia cardiaca, 1769
  interacción con nitratos, 426, 1869, 1877
  síntomas de vías urinarias bajas, 631
Silibinina, 2369
Sílica, exposición a la, 1978-1979, 1979*f*
Sílice, 1977*c*, 1978
Silicio, exposición a polvo de, 2140, 2517
Silicosis, 1978-1979, 2601
Silla vacía, síndrome, 2665
Simeprevir, 1337*c*, 1344, 2390
Simeticona (dimeticona), 259, 2281
Simpatectomía, 1929
Simpaticolíticos, 1902*c*, 1903, 3301, 3309*c*
Simpaticomiméticos, 2730*c*, 3308*c*
Simplicidad heurística, 15
Simporter (cotransportadores), 2093-2094
Simultanagnosia, 162, 163*f*, 192
SIMV (ventilación obligatoria intermitente sincronizada), 2036. *Véase también* Ventilación mecánica
Simvastatina. *Véase también* Estatinas
  efectos adversos, 2617*c*, 2899*c*
  interacción de fármacos, 426, 1558*c*
  trastornos de lipoproteína, 2899*c*
  variantes genéticas que influyen en la respuesta a, 429, 432*c*
Sin el debido cuidado, 45, 61
Sin semilla, 3290. *Véase también* Mariguana
Sinapsis inmunitarias, 2469
Sinaptobrevina (VAMP2), 1103
Sinaptofisina, 538, 659*c*
Sinaptotagmina, 2474*c*
Sincinesia, 3169
Síncope, 122
  características de riesgo alto, 123*c*
  cardiaco. *Véase* Síncope cardiaco
  definición, 122
  después de la vacunación, 890
  diagnóstico, 128-129
  diagnóstico diferencial, 128, 3263

Biblioteca Médica Virtual

ECG, 129
epidemiología, 123
estenosis aórtica, 1806
estudio del paciente, 128
fisiopatología, 123
hipotensión ortostática. *Véase* Hipotensión ortostática
historia natural, 123
mediada neuralmente (reflexivo/vasovagal),
bloqueo de conducción AV, 1728
características clínicas, 124
causas, 126*c*
clasificación, 123-124
fisiopatología, 123, 125*f*
marcapasos, 1726
tratamiento, 124-125
reflejo. *Véase* Síncope mediado por mecanismos neurológicos
relacionado con calor, 3343
taquicardia ventricular, 1752
térmico, 3344
trastornos psiquiátricos, 129
vs. convulsiones, 128, 3059-3060, 3060*c*
Sindbis, infección por virus, 1491*c*, 1499
Síndrome (s)
aceite tóxico, 2547
cerebro colgante, 3112
chasquido sistólico. *Véase* Prolapso de la válvula mitral
choque tóxico (TSS),
clostridial, 1110*c*, 1113-1114
diarrea en, 261
estafilocócico
características clínicas de, 110*c*, 348, 881, 1076-1077, 1077*c*
diagnóstico de, 1077
exantema en, 110*c*, 113
patogenia de, 103, 1072, 1074, 2469
relacionada con uso de tampón, 1076
tratamiento de, 1080-1081
estreptocócico
características clínicas de, 110*c*, 113, 349, 881, 1086, 1086*c*
definición de caso de, 1086, 1086*c*
diagnóstico de, 1086
epidemiología de, 110*c*
etiología de, 110*c*, 1086-1087
exantema en, 110*c*, 113
tratamiento de, 1083*c*, 1087
etiología de, 881
infecciones focales y, 883
manifestaciones cutáneas de, 348, 881
coloboma renal, 2156
"edificación sellada", 1982
emaciación, 1447
espalda plana (síndrome del dorso recto), 1668, 1822
estrecho torácico, 100-101, 1927
con manifestaciones verdaderamente neurógenas (TOS), 100
venoso, 101
eutiroideo enfermo, 2696, 2709, 3341
feminización testicular. *Véase* Andrógenos, síndrome de insensibilidad a (AIS)
fiebre grave con trombocitopenia, 1491*c*, 1508
fijación de la médula espinal (de la médula anclada), 96, 3181
hombre rojo, 367, 1048*c*, 1053
intestino estancado. *Véase* Síndrome de proliferación bacteriana
lisis tumoral,
características clínicas de, 518-519, 2103
hiperpotasemia en, 309
hipocalcemia en, 314
lesión renal aguda en, 2103, 2105*c*
tratamiento de, 519, 520*f*, 3001
obstrucción sinusoidal (SOS), 818
"persona elástica", 2974. *Véase también* Síndrome de Ehlers-Danlos
por realimentación, 2331
"punta de la basilar", 3076
QT corto, 1760
Ramsay Hunt, 130, 222, 1355, 3170
Reifenstein (síndrome de insensibilidad parcial a andrógenos), 2765
restrictivo de aloinjerto, 2021-2022, 2021*c*
Rett, 3047, 3257, 3353, 3475
reversible de vasoconstricción cerebral, 3087
Revesz, 3468
Reye, 105, 1355, 1356, 1386
Richardson. *Véase* Síndrome de parálisis supranuclear progresiva
Riley-Day, 3164
Rombo, 530
Rotor, 278, 2346, 2346*c*
Rubinstein-Taybi, 3353*c*, 3475
Sanfilippo, 3004*c*
Sanjad Sakati, 2937
Schinzel-Giedion, 788
Schnitzler, 122, 2458*c*, 2613
Schwachman-Diamond, 398, 726
Sebastian, 826
Segawa (distonía con respuesta a dopa), 3016*c*, 3123, 3134
segundo impacto, 3187
Senior-Loken, 2151*c*, 2156
seno enfermo, 1723*c*, 1724
Sensenbrenner (displasia craneoectodérmica), 2151*c*
Sézary, 340, 378, 778
Shah-Waardenburg, 345, 3353*c*
Shapiro, 3339
Sheehan, 2665
Shy-Drager. *Véase* Atrofia de múltiples sistemas (MSA)
Sly, 3008
Smith-Lemli-Opitz, 2734*c*, 2766*c*
Stauffer, 281, 617
Steele-Richardson-Olszewski. *Véase* Síndrome de parálisis supranuclear progresiva
Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, superposición de, 368, 368*f*
Stickler, 2974
Swyer (disgenesia gonadal pura), 2765
talasemia drepanocítica, 692, 693*c*
talasémicos, 601, 691*c*, 696
α-talasemia, 601, 692, 696, 697*c*
rasgo 1 de, 696, 697*c*
rasgo 2 de, 696, 697*c*
artropatía en, 2641
asintomática, 697*c*
β-talasemia, 692, 696, 2641, 3356*f*, 3357
intermedia, 696, 696*f*, 2641
mayor, 696, 2641
menor, 696, 2641
consideraciones genéticas en, 692
consideraciones globales en, 692
diagnóstico, diferencial de, 686, 687*c*
y tratamiento de, 696-697
epidemiología de, 691
esplenomegalia en, 415
frotis de sangre periférica en, 380, 382*f*
HCT para, 817, 821, 821*c*
índice de producción de reticulocitos en, 392
prevención de, 697
protección contra el paludismo y, 692, 1577
rasgo β-talasémico, 696
tratamiento de, 696-697
tardíos, 3139
trabamiento del embrague, 144
Twiddler, 1726
triple A, 2734*c*
úlcera rectal solitaria, 273, 2268
uñas amarillas, 1934
urémico, 2113. *Véase también* Nefropatía crónica (CKD)
vena cava superior, 511, 512*f*, 541, 541*c*, 1216, 1667
vasculíticos, 2574
afectación de vasos en, 2575
arteritis, de células gigantes. *Véase* Arteritis de células gigantes (arteritis temporal)
de Takayasu. *Véase* Arteritis de Takayasu
clasificación de, 2575, 2575*c*
crioglobulinémicos. *Véase* Vasculitis crioglobulinémica
cutáneas idiopáticas, 2587-2588
definición de, 2574
diagnóstico, 2576, 2577*f*
diferencial de, 2576, 2576*c*
enfermedad de Kawasaki. *Véase* Enfermedad de Kawasaki
enfermedades asociadas con, 2589
estudio del paciente, 2576-2578, 2577*f*
granulomatosis con poliangitis. *Véase* Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)
granulomatosis eosinófila con poliangitis. *Véase* Granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss)
patogenia de, 2575, 2575*c*
poliangitis microscópica. *Véase* Poliangitis microscópica
poliarteritis nudosa. *Véase* Poliarteritis nudosa
polimialgia reumática. *Véase* Polimialgia reumática
primaria del SNC. *Véase* Vasculitis primaria del SNC
síndrome de Behçet. *Véase* Síndrome de Behçet
síndrome de Cogan. *Véase* Síndrome de Cogan
síndromes de superposición de polivasculitis, 2588
tratamiento de, 2576-2578, 2577*f*, 2577*c*
vasculitis por IgA. *Véase* Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)
Verner-Morrison. *Véase* VIPoma (peptidoma intestinal vasoactivo)
X. *Véase* Síndrome metabólico
Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), 1866
clasificación de riesgo en, 1868
consideraciones globales en, 1872
diagnóstico de, 1866, 1867*f*, 1868
dolor de pecho en, 74*c*
ECG en, 1868
fisiopatología de, 1866, 1867*f*
incidencia de, 1866
presentación clínica de, 1866-1868
tratamiento de, 1868-1871
antagonistas, β adrenérgicos, 1869*c*
de los conductos de calcio, 1869*c*
comparación de estrategias invasivas y conservadoras, 1871
estatinas, 1869
fármacos antiplaquetarios, 1869
gestión a largo plazo, 1870*c*, 1871
inhibidores de la ACE, 1869
nuevos inhibidores de $P2Y_{12}$, 1870

Biblioteca Médica Virtual

nitratos, 1869, 1869*c*
PCI, 1871, 1871*c*. *Véase también* Intervenciones coronarias percutáneas (ICP)
sulfato de morfina, 1869*c*
terapia antitrombótica, 1869-1871, 1870*c*
vigilancia, 1868
"Síndrome del corazón vacío", 2507
Síndrome de intestino corto, 2254
acidosis láctica, 318
características clínicas, 2254
deficiencia de vitamina A, 2315
tratamiento, 2255
Síndrome de la persona rígida
características clínicas, 3242
paraneoplásico, 668*c*, 673, 673*f*, 2473*c*
patogenia, 2473*c*, 3242
trastornos de la marcha, 144
Síndrome de piel escaldada estafilocócica
características clínicas, 110*c*, 1077
manifestaciones cutáneas,
descamación generalizada, 1077
exantema, 110*c*, 113, 349
progresión, 347
signo de Nikolsky, 113
vesículas/ampollas, 347-348
patogénesis, 1074
vs. escarlatina, 113
vs. necrólisis epidérmica tóxica, 113, 347-348, 934
Síndrome de piernas inquietas, 3140
características clínicas, 170*c*, 174, 3140
diagnóstico, 170*c*, 174
embarazo, 3444
envejecimiento, 3435
nefropatía crónica, 2118
tratamiento, 170*c*, 174, 3140
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
asociado con tumores, 664
cáncer de pulmón, 542
características clínicas, 2689
diagnóstico diferencial, 301, 2690, 2691*c*
etiología, 299*c*, 300, 2689, 2690*c*
fisiopatología, 299, 2688*f*, 2690
hiponatremia, 299-300, 2689
infección por VIH, 1439
subtipos, 299-300
tratamiento, 301-302, 542, 2690-2692, 2691*f*
vs. pérdida cerebral de sal, 299
Síndrome de Sjögren, 2560
artritis reumatoide, 2529
clasificación de, 2562*c*
definición, 2560
diagnóstico, 2562, 2562*c*
diagnóstico diferencial, 2562, 2562*c*
epidemiología, 2560
gen HLA asociado con, 2486*c*
infección por HCV, 2387
infección por VIH, 1440
manifestaciones clínicas, 2561-2562, 2561*c*, 2562*c*
cutáneas, 349
extraglandulares, 2561*c*
linfoma, 2562
mielopatía, 3178
neuropatía, 3207, 3213
neuropatía del trigémino, 3169
ocular, 182, 2561
renal, 2158
vasculitis, 2561-2562, 2589
xerostomía, 224, 2561
patogenia, 2473*c*, 2560-2561
relacionado con enfermedades autoinmunitarias, 2560*c*, 2561
SLE, 2522
tratamiento, 2562-2563, 2563*f*
Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)
diagnóstico, 370
diagnóstico diferencial, 368
epidemiología, 110
etiología, 110*c*, 347
fármacos relacionados con, 368, 371*c*
infección por *M. pneumoniae*, 1314
infección por VIH, 1443
manifestaciones bucales, 222*c*
manifestaciones clínicas, 110*c*, 113, 347, 364, 366, 368, 368*f*, 371*c*
paciente con cáncer, 505
recomendaciones para el uso futuro, 370
tratamiento, 368, 370
variantes genéticas, 364, 433
vía inmunitaria, 363*c*
Síndrome de Sweet
características clínicas, 112*c*, 114, 352, 505
diagnóstico diferencial, 352
enfermedad intestinal inflamatoria, 2268
epidemiología, 112*c*
etiología, 112*c*
manifestaciones cutáneas, 112*c*, 114, 352
mielodisplasia, 731
paciente con cáncer, 505
trastornos asociados con, 352
Síndrome drepanocítico, 692
abscesos esplénicos, 957
apoplejía, 693, 694, 3085
atrofia testicular, 2779
autoesplenectomía, 417
biología de sistemas aplicados a, 3519*f*
consideraciones genéticas, 3357, 3361, 3517
crisis de secuestro esplénico, 693
crisis dolorosas. *Véase* Crisis drepanocítica
diagnóstico, 693*f*, 693*c*, 694
fisiopatología, 692, 692*f*, 695*c*
frotis de sangre periférica, 382*f*, 693*f*
hipertensión pulmonar, 1939
ictericia, 277
índice de reticulocitos, 392
manifestaciones clínicas, 692-693, 693*c*
musculoesquelético, 2640-2641, 2640*c*
nefropatía, 2136*c*, 2148, 2162, 2167
priapismo, 2816
pruebas genéticas, 3366, 3368
resistencia al paludismo, 1577, 3365
síndrome de mano-pie, 693, 2640
síndrome torácico agudo, 693, 694
tratamiento, 694, 698, 817, 821
viajes a gran altitud, 3338
Síndrome respiratorio agudo grave (SARS)
características clínicas, 883, 1028, 3401
diagnóstico, 3495
epidemiología, 883, 1028, 3401
etiología, 883, 1379
secuencia genómica, 3495
Síndrome serotoninérgico
características clínicas, 3270, 3313*c*
con SSRI, 3270
etiología de, 3139, 3313*c*
mecanismos de, 3313*c*
tratamiento, 3305, 3313*c*
Síndrome(s), articular doloroso, 1440
del uno y medio, 192
exceso aparente de mineralocorticoides (SAME; 11β-hidroxiesteroides
extramedulares, 3174
linfoma-leucémico de células madre humanas (eosinofilia con mutación FGFR1), 790*c*, 791
Loeys-Dietz, 1667, 1917*c*, 1918, 1920
Sinecatequinas, 337, 1375
Singapur, financiamiento de los servicios de salud en, 28
Sinovectomía, 2640, 2645
Sinovitis, 2625*f*, 2626, 2645, 2645*f*
Sinucleína α, 153*c*, 3044, 3120, 3153
Sinusitis, 209
absceso cerebral, 1013
actinomicosis, 1220
aguda, 209-211, 210*c*
apoplejía, 882
Aspergillus, 507, 1534*c*, 1535
bacterias anaerobias, 1230
crónica, 211, 1230
disfunción olfatoria, 199
empiema subdural, 1016
fibrosis quística, 209, 211
Haemophilus influenzae, 1130
infección por VIH, 1430
maxilar, 222
micótica, 209, 211
micótica alérgica, 1535
Moraxella catarrhalis, 209, 1133
neumocócica, 209, 1069
nocardiosis, 1219*c*
paciente inmunodeprimido, 209
relacionada con el entorno hospitalario, 209
viral, 209
Sipuleucel-T, 499, 631
Siringocavidades, 3180, 3180*f*
Siringomielia, 3180, 3180*f*
Sirolimús (rapamicina)
acciones, 464*f*, 2128*c*, 3044, 3257
efectos adversos, 2128*c*, 2131, 2165, 2418
endoprótesis liberadoras de fármacos, 1887, 1887*f*
enfermedad neurodegenerativa, 3044
enfermedad renal poliquística, 2154
estructura, 3419*f*
inmunosupresión, 1798*c*, 2128*c*, 2418
insulinoma, 609
interacción de fármacos, 1558*c*
prolonga la vida, 3419
reducir el riesgo de NMSC en receptores de trasplante de órgano, 375
sarcoma de Kaposi, 1037
SIRT1, 3416, 3417
SIRT1, mutaciones en gen, 3269
Sistemas, biología de, 3515
biopatología, 3517-3518, 3522
clasificación de enfermedades humanas, 3517, 3518*f*, 3519*f*, 3520*f*, 3522
práctica médica, 6
propiedades de sistemas biológicos, 3516-3517, 3516*f*
Sistema(s), activación reticular (RAS), 2069
grupos sanguíneo Kell, 810, 810*c*
haversianos, 2909, 2911
microsómico oxidante de etanol (MEOS), 2405
puntuación de enfermedad grave (SOI), 2023, 2023*c*, 2024*c*
recompensa basados en lotería, para comportamiento de salud, 3456-3457, 3458*f*
recordatorio, 20
retículo endotelial, 684
secreción de tipo III, 876
simple, 3516
trigeminovascular, 85
Sistemas de salud en países desarrollados
desafíos futuros, 32-33
gobernanza y regulación, 32
sistemas patrocinados por un seguro social, 28
sistemas financiados con impuestos, 28
Sistema de salud, reforma
atención primaria, 3405

Biblioteca Médica Virtual

cobertura universal, 3408-3409, 3409*f*
liderazgo, 3409
políticas públicas, 3409
prestación de servicios, 3409
Sistema inmunitario innato, 2451, 2452. *Véase también* Respuesta inmunitaria/sistema inmunitario
células efectoras, 2454, 2457*c*
basófilas. *Véase* Basófilo(s)
células dendríticas. *Véase* Células dendríticas
eosinófilas. *Véase* Eosinófilo(s)
linfocitos NK. *Véase* Linfocitos citólíticos naturales (NK)
macrófagas. *Véase* Macrófago(s)
monocitos. *Véase* Monocito(s)
neutrófilos. *Véase* Neutrófilo(s)
deficiencia primaria. *Véase* Enfermedades por deficiencia inmunitaria primaria, sistema inmunitario innato
componentes, 2452, 2454*c*
definición, 2451
PRR, 2452, 2454, 2455*c*
sistema inmunitario adaptativo, 2452
Sistema nervioso central (SNC)
cáncer. *Véase también* Tipos específicos y sitios
demencia, 3113
incidencia, 435*c*
linfoma, 647, 647*f*, 770, 1450, 1450*f*
metastásicos, 516
muertes, 435*c*, 438*c*
tumores cerebrales. *Véase* Cerebrales, tumores
estructuras linfáticas, 3041-3042
hipotermia, 3340*c*
hipoxia, 235
infecciones
absceso cerebral. *Véase* Absceso cerebral
absceso epidural craneal, 1017-1018, 1017*f*
actinomicosis, 1222
Aspergillus, 1534
bacterias anaerobias, 1231, 1235
demencia, 3113
empiema. *Véase* Empiema subdural
encefalitis. *Véase* Encefalitis
esporotricosis, 1542, 1542*c*
intracraneal, 879*c*, 882-883
L. monocytogenes, 1101
M. tuberculosis, 1244-1245
meningitis. *Véase* Meningitis
mucormicosis, 1538, 1539*f*
neurocisticercosis. *Véase* Neurocisticercosis
Nocardia, 1217
P. aeruginosa, 1169*c*, 1170
paciente con cáncer, 506, 506*c*
parotiditis, 1483
rabia. *Véase* Rabia
receptor de trasplante, 2082
Salmonella no tifoidea, 1179
sarcoidosis, 1010*c*
T. gondii, 1612, 1612*f*, 1613*c*
T. whipplei, 1224-1225
tratamiento, 1235
VZV, 1354. *Véase también* Herpes zóster (herpes)
producción de citocinas, 103
trastornos paraneoplásicos. *Véase* Síndromes paraneoplásicos, neurológicos
vasculitis. *Véase* Vasculitis, SNC primario
Sitagliptina, 2866*c*
Siti (sífilis endémica), 1287*c*, 1289, 1289*f*
Sitosterolemia, 2893*c*, 2896
SIV (virus de la inmunodeficiencia del simio), 1395*f*, 1417
SJS. *Véase* Síndrome Stevens-Johnson
Skerljevo (sífilis endémica), 1287*c*, 1289, 1289*f*
SLC/TCA-4/Exodus 2, 2462*c*
SLC01B1, gen, 429, 432*c*, 433
SLC12A3, mutaciones en gen, 2096
SLC22A12, gen, 3001
SLC22A5, mutaciones en gen, 2260*c*
SLC25A13, gen, 3022
SLC2A1, mutaciones en gen, 713, 3064
SLC30A8, gen, 434
SLC35C1, mutaciones en gen, 399
SLC3A1, mutaciones en gen, 2095
SLC4A1, mutaciones en gen, 308, 711*c*, 713
SLC6A19, gen, 3023
SLC7A7, gen, 3022
SLC7A9, mutaciones en gen, 2095
SLE. *Véase* Lupus eritematoso sistémico
SLED (diálisis lenta de poca eficiencia), 2110
SLGT2, inhibidores de (cotransportador 2 de sodio-glucosa), 2866*c*, 2868, 2869*f*
SLPI (inhibidor de la proteasa leucocítica secretora), 1402
^{153}Sm-EDTMP, 631
SMA (atrofia muscular espinal), 3144*c*, 3147
SMAC, 469, 874*f*-875*f*
SMAD4, mutaciones en gen, 453*f*, 456*c*, 615
Smads, 2657
SM-AHNMD (mastocitosis sistémica relacionada con enfermedad clonal hematológica de la estirpe no mastocítica), 2508, 2508*c*
SMARC, mutaciones en gen, 3474
SMO, inhibidores, 530, 530*f*
SMO, mutaciones en gen, 530, 530*f*
Smoothened, gen, 374
SNC. *Véase* Sistema nervioso central (SNC)
SNCA, mutaciones en gen, 3124-3125, 3124*c*
Snord116, 2841
SNP. *Véase* Polimorfismos de un solo nucleótido
SNRI (inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina), 157, 3264*c*
SNRPN, gen, 2665, 3361
SNRT (tiempo de recuperación del nódulo sinusal), 1725
Sobrecarga de aurícula derecha, ECG en, 1678*f*
Sobredosis. *Véase* Envenenamiento/sobredosis de drogas
Sobreexpresión *EV1*, 742, 742*c*
Sobrepeso, 12, 2853, 2853*c*, 2901. *Véase también* Obesidad
SOD1, 3045, 3048, 3144*c*, 3146
SOD3, 1991
Sodio
absorción renal/excreción de, 296-297, 296*f*, 297*f*, 2091*f*-2093*f*, 2096, 2097-2098, 2098*f*
consumo, hipertensión y, 1891
corriente de, en potencial de acción cardiaca, 1717*f*
deficiencia 21-hidroxilasa por pérdida de, 2767
diálisis en modelado de, 2122
docusato de, 54*c*
enema de fosfato de, 54*c*
estibogluconato de, 1556, 1597, 1598*c*, 1600
excreción fraccionada, 291*c*
gluconato férrico de, 687
-glucosa, inhibidores del cotransportador 2 de (SLGT2), 2866*c*, 2868, 2869*f*
hipoclorito de, 330
ingesta recomendada, 2306*c*
ipodato de, 2695*c*
nefropatía crónica, 2114
niveles de orina en insuficiencia renal aguda, 291, 291*c*
prueba de administración de, 2729
regulación, de la presión arterial, 1891-1892
hormonal, 2097-2098, 2098*f*
restricción de, 284, 1901, 1901*c*
retención de, 238, 238*f*
solución de citrato de (Shohl), 317, 320, 321
sulfacetamida de, 338
sulfonato poliestireno de, 311-312
transportador paralelo (simportador) de yoduro de (NIS), 2473*c*, 2693, 2699*c*
valproato de. *Véase* Valproato/ácido valproico
Sodio, bicarbonato de
efectos adversos, 2229
hiperpotasemia, 311
nefropatía por ácido úrico, 3001
prevención de nefropatía inducida por medios de contraste, 1710
sobredosis/envenenamiento en arritmias ventriculares, 3308*c*, 3309*c*
Sodio, canales de
cardiacos, 1716-1717, 1718*f*
inicio de convulsiones, 3055
trastornos musculares, 310, 3242, 3251-3252
Sodoku (fiebre por mordedura de rata), 108*c*, 1020
SOFA para septicemia, puntuación, 2023, 2023*c*, 2048, 2048*f*
Sofosbuvir
acciones de, 1344, 2390
farmacología, 1344, 2390
infección crónica por HCV, 1337*c*, 1339, 1344
daclatasvir, 1338*c*, 2391*c*, 2393
interferón, 1337*c*
ledipasvir, 1338*c*, 2391*c*, 2392
ribavirina, 1337*c*, 1344
velpatasvir, 1338*c*, 2391-2392*c*, 2394
SOI (gravedad de la enfermedad), sistema de puntuación, 2023, 2023*c*, 2024*c*
SOJIA (artritis idiopática juvenil de inicio sistémico), 2458*c*
Solifenacina, 3200
Solución de Shohl (citrato de sodio), 317, 320
Solución salina
hipertónica, 302, 308, 2077*c*
hipotónica, 304
isotónica, 298, 302, 3315
normal para hipovolemia, 298
normal,
hipercalcemia, 313
hipercalcemia de los cánceres, 663
hiperpotasemia, 312
hiponatremia, 301
hipovolemia, 298
SIADH, 664
prueba de infusión con, 2729
Solución salina normal. *Véase* Salina
Solución saturada de yoduro de potasio (SSKI), 1542, 1542*c*
Solutos, diuresis de, 294
Soman, 3310*c*
Somatización, 249
Somatostatina
acciones, 608, 2222, 2662
estructura, 605*f*
gammagrafía de receptores de (SRS), 611
semivida, 2654
síntesis, 2662
Somatostatina, análogos de
acromegalia, 2679-2680, 2679*f*
adenomas secretores de TSH, 2683
efectos adversos, 606, 2154, 2680
enfermedad renal poliquística, 2154
insulinoma, 608
náusea y vómito, 255*c*
síndrome carcinoide, 267, 605-606
síndrome de Cushing, 2682
VIPoma, 610
ZES, 2240

Biblioteca Médica Virtual

Somatostatinoma, 265, 597*c*, 599, 601, 609
Somatotropina, 2667*c*
Somnolencia diurna, 170-171, 170*c*, 2017
Somnolencia, 53, 2068
Sonambulismo, 174
Sonidegib, 530, 530*f*
"Sopladores rosados" (disneicos acianóticos), 1995
Soplo
  de Still, 244
  de vaivén, 246, 246*f*
  sistólico. *Véase* Soplos cardiacos
  venoso, 246, 282
Soplos cardiacos
  auscultación, 246-247, 246*f*, 247*f*, 1672-1674, 1672*f*
    dinámica, 245*f*, 246-247, 1674, 1674*c*
  benigno, 1674
  carácter, 241
  comunicación interauricular, 1671
  contexto clínico, 247
  continuos, 241, 241*f*, 242*c*, 245, 246*f*, 1674
  diastólicos, 241, 241*f*, 242*c*, 244-246, 245*f*, 1673-1674
  duración, 241
  ecocardiografía, 248, 1651
  endocarditis infecciosa, 923, 923*c*
  estenosis, aórtica, 241, 241*f*, 243, 247, 1672-1673, 1672*f*, 1805
    mitral, 241, 241*f*, 245, 245*f*, 1672*f*, 1673-1674, 1815
    pulmonar, 241*f*, 243, 244*f*, 1673
    tricúspida, 1673-1674, 1824
  etiología, 240-241, 242*c*
  insuficiencia, aórtica, 241, 241*f*, 247, 1672*f*, 1673, 1811
    mitral, 240-244, 241*f*, 1672, 1672*f*, 1819
    pulmonar, 245-246, 1673, 1827
    tricuspídea, 1825
  intensidad, 241, 241*f*, 1674, 1674*c*
  localización e irradiación, 241-242, 241*f*
  miocardiopatía hipertrófica, 1673, 1795
  persistencia del ducto arterioso, 1674
  prolapso de la válvula mitral, 242, 243*f*, 244, 247, 1673, 1673*f*, 1822
  prótesis valvulares, 1674
  sistólicos, 241*f*, 242-244, 242*c*, 243*f*, 245*f*
  valoración del paciente, 240, 248*f*, 1650*f*, 1651
Sorafenib
  acciones y objetivos, 460, 464, 465*c*, 478, 493, 493*f*, 494*c*
  cáncer de tiroides, 2716
  carcinoma células renales, 464, 619*c*
  carcinoma hepatocelular, 464, 583, 586-587, 586*c*, 587*f*
  efectos adversos, 365, 493, 494*c*, 496, 586
Sorbitol, 2282*c*, 3323
Sordera. *Véase* Hipoacusia
Soriásica, artritis, 335, 1918, 2571
    criterios CASPAR para, 2572, 2572*c*
    definición de, 2571
    diagnóstico de, 2572, 2572*c*
    epidemiología de, 2571
    antecedentes históricos de, 2571
    KIR con, 2464*c*
    patogenia de, 2571
    histopatología de, 2571
    tratamiento de, 334-335*c*, 2572-2573
    aneurisma aórtico en, 1918
    aortitis en, 1918
    actividad del inflamasoma en, 2458*c*
    manifestaciones clínicas de, 333, 339, 2571-2572, 2571*f*
Sotalol
  acciones, 1721*c*
  arritmias, 1738*c*
  arritmias ventriculares, 1754
  dosis en nefropatías, 424
  efecto adversos, 1738*c*, 1754
  farmacología, 1738*c*
  fibrilación auricular, 1749
  flúter auricular, 1743
  interacciones farmacológicas, 426
  sobredosis/envenenamiento, 3309*c*
  taquicardia auricular focal, 1736
  taquicardia ventricular recurrente, 1763
  vigilancia en la dosis, 423
Sowdah, 1633
SOX-10, 2473*c*
SOX10, mutaciones en gen, 345, 2777*c*
SOX18, mutaciones en gen, 1933
SOX2, mutaciones en gen, 2777
SOX3, mutaciones en gen, 2735*c*, 2938
SOX9, gen, 2762, 2762*f*
SOX9, mutaciones en gen, 2765, 2766*c*, 2767, 2768*c*
Sp110, deficiencia de, 2495
SP7, mutaciones en gen, 2971*c*, 2972
SPARC, mutaciones en gen, 2971*c*
SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único)
  cirugía paratiroidea, 2928
  imagen de perfusión miocárdica. *Véase* Imagen de perfusión miocárdica
  radiofármacos, 1685-1686, 1686*c*
Sphingobacterium, 1137
Spice (cannabinoides sintéticos), 3291
SPIN11, mutaciones en gen, 591*c*
SPINK1, mutaciones en gen, 2439, 2445, 2449
Spirillum minus, 108*c*
Spirillum, infección por, 1020
Spirometra, 1647
Sporothrix, infección por, 1542
  características clínicas, 351, 934, 942, 1009*c*, 1542, 1542*f*
  diagnóstico, 1542
  etiología, 1542
  patogenia, 1542
  tratamiento, 1542, 1542*c*
Sporothrix schenckii, 1542
SPS (sulfonato poliestireno sódico), 311-312
SPTA1, mutaciones en gen, 711*c*
SPTB, mutaciones en gen, 711*c*
SPTLC1, mutaciones en gen, 3164
SQ109, 1278
SQSTM1, gen, 2960
SQUID (aparato de interferencia cuántica superconductor), 698
SRA. *Véase* Esclerosis múltiple (MS)
SRD5A2, mutaciones en gen, 2765, 2766*c*, 2779
SRP54 (proteína de reconocimiento de señal), 2473*c*
SRSA (sustancias de reacción lenta de la anafilaxis), 2465*c*
SRY, gen, 2769
SRY, mutaciones en gen
  factor de transcripción, 3353*c*
  trastorno del desarrollo testicular, 2761-2762, 2765, 2766*c*, 3359, 3361
  trastornos testiculares/ovotesticulares del desarrollo sexual, 2767, 2768*c*
SSc sin esclerodermia, 2546. *Véase también* Esclerosis sistémica (esclerodermia)
SSEP (potenciales evocados somatosensitivos), 2078
SSKI (solución saturada de yoduro de potasio), 1542, 1542*c*
SSPE (panencefalitis esclerosante subaguda), 997, 1477
SSRI. *Véase* Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
S-Sulfo-L-cisteína, trastornos del metabolismo de, 3017*c*
ST, elevación del segmento, 1680, 1681, 1681*c*
ST, infarto del miocardio con elevación del segmento (STEMI), 1872. *Véase también* Infarto de miocardio
  características clínicas, 74*c*, 1874
  clasificación, 1877*c*
  complicaciones, 1876, 1881
    aneurisma en ventrículo izquierdo, 1884
    arritmias, 1882, 1883*f*
    choque cardiógeno, 1882, 2052. *Véase también* Choque cardiógeno
    disfunción ventricular, 1881
    dolor torácico recurrente, 1883
    edema pulmonar, 2058. *Véase también* Edema pulmonar
    hipovolemia, 1881
    infarto del ventrículo derecho, 1882
    insuficiencia cardiaca, 1881
    pericarditis, 1883-1884
    tromboembolia, 1884
  definición, 1876*c*
  diagnóstico,
    biomarcadores, 1874-1875, 1875*f*
    CMR, 1876
    ECG, 1680-1681, 1681*c*, 1873*f*, 1874
    ecocardiografía, 1875
    exploración física, 1874
    imagen con radionúclidos, 1876
  diagnóstico diferencial, 1874
  epidemiología, 1872-1873
  estratificación de riesgos después del tratamiento, 1884
  etapas, 1874
  factores de riesgo, 1874
  fisiopatología, 1873-1874, 1873*f*. *Véanse también* Aterosclerosis; Coronariopatía ateroesclerótica (CAD)
  incidencia, 1866, 1872-1873
  profilaxis secundaria, 1884-1885
  reacción inespecífica a, 1875
  recurrente, 1884
  sin dolor, 1874
  sistema de gradiente TIMI, 1878-1879
  tratamiento,
    agentes antiplaquetarios, 1876-1877, 1880
    ARB, 1881
    β-bloqueadores, 1877, 1880
    control del dolor, 1877
    cuidados del ritmo intestinal, 1879-1880
    dieta, 1879
    estrategia integrada, 1878*f*, 1879
    fase hospitalaria/unidad coronaria, 1879
    fibrinólisis, 1878-1879
    implantación cardioconvertidor/desfibrilador, 1882, 1883*f*
    inhibidores ACE, 1880
    intervención coronaria percutánea (PCI), 1878-1879, 1878*f*
    limitación del tamaño del infarto, 1877-1878
    marcapasos, 1883
    medidas prehospitalarias, 1876, 1878
    morfina, 1877
    nitratos, 1877, 1881
    oxigenoterapia, 1877
    restricción de actividad, 1879
    sedación, 1880
    servicio de urgencias, 1876-1877, 1878*f*
    terapia antitrombótica, 1880
    tratamiento de reperfusión, 1877, 1878*f*, 1879
  valoración hemodinámica, 1881
  variaciones circadianas, 1874
Stanford V, régimen, 782

Biblioteca Médica Virtual

Staphylococcus aureus
adherencia, 868
evasión de la defensa del hospedador, 1073
genoma, 1072
identificación de laboratorio, 1072, 1072*f*, 1074
interacción fagocítica, 872
invasión del tejido, 873
regulación de la virulencia, 1073
resistencia a antibióticos, 1051*c*, 1058-1059, 1061, 1078
resistencia a vancomicina, 1078
respuesta patológica, 1072
Staphylococcus aureus, infecciones por
abscesos, del psoas, 958
esplénicos, 958
déficit de adhesión leucocítica, 399
dermatitis atópica, 330, 3387
diabetes mellitus, 2882
endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa estafilocócica
epidemiología, 1072
epiglotitis, 217
factores de riesgo, 1072
herida por mordedura de personas, 1020
mastoiditis, 214
meningitis. *Véase* Meningitis bacteriana
musculoesqueléticas, 1074-1075
artritis séptica, 940, 1075. *Véase también* Artritis infecciosa (séptica)
osteomielitis, 945, 950, 951-952, 1074-1075, 1075*c*
piomiositis, 937, 1075
náusea y vómito, 254
neumonía por uso de respirador mecánico, 1026
otitis externa, 211
paciente con cáncer, 504, 504*c*, 505*c*
parotiditis, 224
patogenia, 1073
pericondritis, 211
peritonitis, 2413
peritonitis CAPD, 955
piel y tejidos blandos, 1074
celulitis, 936
foliculitis, 342, 934, 1074
furunculosis, 335, 1074
impétigo, 334, 336*c*, 1085. *Véase también* Impétigo
mastitis, 1074
profundas del cuello, 218
receptores de trasplante, 1038
relacionada con dispositivos prostéticos, 1076
resistente a meticillina. *Véase* Meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a
respuesta del hospedador, 1073
sanguíneas relacionadas con catéter, 1027
septicemia/choque séptico, 2045
síndromes clínicos, 1074*c*
sinusitis, 209
sitio quirúrgico, 1026
transmitidas por los alimentos,
características clínicas, 262*c*, 962, 963*c*
diagnóstico, 1076
diagnóstico diferencial, 262*c*, 1076
fuentes, 261, 963*c*, 1076
patogenia, 1073-1074
tratamiento, 1050*c*-1051*c*, 1078-1081, 1079*c*
vías respiratorias, 233, 919, 1075
vías urinarias, 1025, 1076
Staphylococcus epidermidis, 1077
infecciones por, 212, 1077
Staphylococcus lugdunensis, infecciones por, 923, 1077
Staphylococcus saprophyticus, infecciones por, 969, 1077
Staphylococcus schleiferi, infecciones por, 1077
Staphylococcus suis, 1089
StAR (proteína reguladora aguda esteroidógena), 2654, 2765, 2766*c*
STARI (enfermedad exantematosa vinculada con garrapatas del sur), 106, 108*c*, 1302
STARR (ablación rectal transanal con engrapadora), procedimiento, 2287, 2287*f*
STAT, factores, 464*f*, 872, 2466, 2476*c*, 2661
STAT1, mutaciones en gen, 1267
STAT3, deficiencia de. *Véase* Síndrome hiper-IgE
STAT3, mutaciones en gen, 2260*c*
STAT4, mutaciones en gen, 2516
STAT5, 682
STEC (*E. coli* productora de toxina *Shiga*), 959-960, 964, 1150*c*, 1152. *Véase también Escherichia coli*, infecciones intestinales por
STEMI. *Véase* Infarto del miocardio con elevación del segmento ST
Stenotrophomonas maltophilia, infecciones por
características clínicas, 1173
patogenia, 1173
relacionadas con catéter, 505, 1173
relacionadas con respirador mecánico, 1173
resistencia a antibióticos, 917
tratamiento, 1169*c*, 1173
STI. *Véase* Infecciones de transmisión sexual
STOP-Bang, cuestionario, 2012
Streptobacillus moniliformis, 109*c*, 1020
Streptococcus agalactiae, 1081, 1082*c*, 1087. *Véase también* Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones por
Streptococcus bovis, infecciones por. *Véase* Estreptococos del grupo D, infecciones por
Streptococcus iniae, 1089
Streptococcus milleri, 1089
Streptococcus mutans, 219
Streptococcus pneumoniae. *Véase también* Neumococos, infecciones por
distribución por serotipo, 1063, 1064*f*
factor de virulencia, 1063, 1064*f*
identificación de laboratorio, 1063, 1063*f*
invasión de los tejidos, 876
portadores nasofaríngeos, 1065, 1065*f*
resistencia a antibióticos, 912-913, 1001, 1051*c*, 1057, 1059, 1066, 1069
respuesta inmunitaria, 1066
tipificación molecular, 1063
Streptococcus pyogenes, 872, 1082
infecciones por. *Véanse* Estreptococos del grupo A, infecciones por; Fasciitis necrotizante
Streptococcus suis, 1089
Strongyloides stercoralis/estrongiloidiasis
características clínicas, 1554*c*, 1626*c*, 1627-1628
ciclo vital del parásito, 1626*c*, 1627, 1627*f*
diagnóstico, 1628
eosinofilia, 863*c*, 1976
epidemiología, 863*c*, 1552, 1554*c*, 1627
leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, 1392
tratamiento, 1564, 1626*c*, 1628
viajeros, 896
STW 5, 259
Suberosis, 1970*c*
Subjective Global Assessment en nutrición, 2319, 2326
Subluxación, 2618*c*, 2618
Succímero (DMSA), 3298*c*-3299*c*
Succinato deshidrogenasa (SDH), enzima, 2740
Succinilcolina, 309, 421*c*, 431*c*
Succión, respuesta de, 3029
Sucralfato, 258, 2038, 2229*c*, 2231, 2237
Sudan, enfermedad por virus, 1509, 1511*f*, 1512*f*
Sudor/transpiración
exceso, 3165
feocromocitoma, 2740
fibrosis quística, 1987
inicio, 3343
pérdida de agua, 297, 2303
pérdida de potasio, 305
pérdida de sodio, 297
Suecia, gobernanza del sistema de salud de, 32
Sueño, 166
bruxismo durante el, 175
cambio(s), conductuales, 169
relacionados con la edad, 167, 167*f*
cantidad óptima, 11
enfermedad del. *Véase* Tripanosomiasis humana africana
enuresis durante el, 175
estados y etapas, 166-167, 169
fisiología, 166-169
higiene del, 11, 58, 173, 173*c*
insuficiente, 171, 2840
neuroanatomía, 167-168
neuroquímica, 167-168
NREM, 166-167
organización, 167
parálisis del, 170*c*, 171
placas amiloidea durante el, 3042
privación del, 2659, 3513
REM, 166-167, 167*f*
trastornos conductual durante, 175, 177, 197, 3120, 3131
-vigilia, ciclo de, 167-168, 167*f*, 3507
Sueño, apnea del, 171. *Véase también* Síndrome de apnea/Hipopnea obstructiva del sueño/(OSAHS)
acromegalia, 2679
central, 171, 2018
compleja, 2018
diferencias sexuales, 2827
disfunción del nódulo SA, 1723, 1723*c*
mixta, 171
somnolencia diurna, 170
trastornos del, 170
adultos mayores, 3434-3435, 3436*c*
derechos de conducción, 171
detección, 11-12
mujeres, 2827
epidemiología, 11-12
estudio del paciente, 170
fatiga, 133
fibromialgia, 2636-2637
grandes altitudes, 3336
insomnio. *Véase* Insomnio
narcolepsia. *Véase* Narcolepsia
parasomnias, 174-175
PD, 3131
ritmo circadiano, 175-176
síndrome de piernas inquietas, 174
somnolencia diurna, 170, 170*c*
trastornos por movimiento periódico de las extremidades, 174
Suero, enfermedad del
antiveneno, 3317
características clínicas, 363, 371*c*, 2589, 3317
erupciones similares a urticaria, 112*c*, 114
mecanismos inmunológicos, 427, 2575
patogénesis, 363, 366
trastornos similares a la, 349, 363, 371*c*,2589
tratamiento, 728, 3318

Biblioteca Médica Virtual

tratamiento ATG, 728
urticaria y angioedema, 349, 2502
Sufentanilo, 2035
Suicidio
asistido por un médico, 61, 61*c*
en todo el mundo, 3400
muertes, 48*c*
personas LGTB, 2835
Sulbactam, 1052, 1059, 1161, 1161*c*. *Véase también* Ampicilina-sulbactam
Sulfacetamida, 182
Sulfadiazina
acciones, 1043*c*, 1044
efectos adversos, 1438, 1559*c*
embarazo y lactancia, 1559*c*
enfermedad de Whipple, 1226
interacción de fármacos, 1559*c*
resistencia a, 1043*c*, 1058*c*
toxoplasmosis, 1016, 1614
toxoplasmosis profiláctica, 1431*c*
Sulfadoxina, 1559*c*, 1585*c*, 1590
Sulfahemoglobina, 236
Sulfametoxazol
acciones, 1043*c*, 1044
efectos adversos, 363, 371, 716*c*, 1559*c*
embarazo y lactancia, 1559*c*
infecciones por *Nocardia*, 1219
interacciones de fármacos, 1559*c*
resistencia a, 1043*c*, 1058*c*
Sulfasalazina
artritis, psoriásica, 2573
reactiva, 2570
reumatoide, 2537*c*, 2538
efectos adversos, 118, 705*c*, 2158, 2270, 2537*c*
enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), 2270, 2270*c*
espondilitis anquilosante, 2567
vigilancia durante el tratamiento, 2537*c*
Sulfonamidas
acciones de, 1043*c*, 1044, 1044*f*
deficiencia de G6PD, 716*c*
desensibilización, 371
efectos adversos cutáneos,
eritrodermia, 340
erupciones farmacológicas fijas, 367
erupciones maculopapulares, 366
exantema, 348
hiperpigmentación, 346
hipoglucemia, 2886
lesiones rojas, 352
vesículas/ampollas, 347
embarazo, 975
y lactancia, 1047*c*
eosinofilia, 402
fiebre, 118
fototoxicidad, 376*c*
frecuentes, 1559*c*
hepatotoxicidad, 2367, 2370*c*
hipersensibilidad, 367. *Véase también* Síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (DIHS)
indicaciones, 1051*c*
infecciones por *Nocardia*, 1219
infrecuentes, 1559*c*
interacción de fármacos, 1559*c*
metabolismo, 421*c*
nefrotoxicidad, 2103
neuropatía óptica, 185
resistencia a, 1043*c*, 1044, 1058*c*, 1059*f*, 1061
sensibilidad cruzada y efectos adversos, 371
SJS o TEN, 368. *Véanse también* Síndrome de Stevens Johnson (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
sobredosis/envenenamiento, 3311*c*
trombocitopenia, 824*c*, 825
vasculitis, 2588
Sulfonilureas
acciones de, 2866, 2866*c*
contraindicaciones, 2866*c*, 2878
diabetes mellitus tipo 2, 2865-2866, 2866*c*
efectos adversos, 376*c*, 2844, 2866
interacción de fármacos, 2866
Sulfato ferroso, anemia ferropénica, 687*c*
Sulfisoxazol, 1043*c*, 1044, 1058*c*
Sulfocisteinuria, 3017*c*
Sulforafano, 624
Sulfuro de hidrógeno, exposición/envenenamiento, 1981*c*, 3311*c*
Sulfuro, exposición al dióxido de, 1981*c*
Sulindaco, 280, 445, 573, 2370*c*
Sumatriptano, 256, 3100, 3101*c*, 3102*c*, 3105
SUNCT/SUNA, 87*c*, 3104*c*, 3106
Sunitinib
acciones y blanco, 460, 464, 465*c*, 478, 493, 495*c*
carcinoma de células renales, 464, 493, 618, 619*c*
carcinoma hepatocelular, 464, 586*c*
efectos adversos, 493, 495*c*, 614, 618, 675
feocromocitoma maligno, 2743
leiomiosarcoma del intestino delgado, 571
pNET, 464, 601, 614-615
tumor estromal gastrointestinal, 464, 570, 655
Supersaturación, 2168
Superantígenos, 103, 873, 876, 2469
Supraglotitis (epiglotitis), 217, 218*f*, 1131
Suprarrenal, glándula
anatomía, 2649-2720
esteroidogénesis, 2719*f*, 2720-2721
activación/inactivación, 2721-2723, 2722*f*, 2723*f*
control regulatorio, 2720-2721, 2720*f*, 2721*f*, 2724*f*
trastornos
exceso de mineralcorticoides. *Véase* Mineralcorticoides, exceso de
hiperplasia suprarrenal congénita. *Véase* Congénita, hiperplasia suprarrenal (CAH)
insuficiencia suprarrenal. *Véase* Suprarrenal, insuficiencia
masas
carcinoma suprarrenocortical. *Véase* Suprarrenocortical, carcinoma
clasificación, 2731*c*
feocromocitoma. *Véase* Feocromocitoma
incidental, 2730-2731, 2731*c*, 2732*f*
MEN 1, 2751
síndrome de Cushing. *Véase* Síndrome de Cushing
hiperplasia
hipopotasemia, 306
macronodular, 663*c*
primario, 306, 1898
hipoplasia, congénita, 2734*c*, 2777
insuficiencia, **2733**
aguda, 2735
asociación del gen HLA, 2486
bloqueo de la conducción AV, 1728*c*
cáncer, 518
crónica, 2734
diagnóstico, 2735-2736, 2737*f*, 3515
epidemiología, 2733
etiología, 2733-2734, 2734*c*, 2735*c*
manifestaciones clínicas, 2734-2735, 2734*f*, 2735*c*
debilidad muscular, 3252
fatiga, 133
hiperpotasemia, 309
hiponatremia, 299
hipotermia, 3339, 3341
primaria, 2733-2734, 2734*c*. *Véase también* Addison, enfermedad
secundaria, 2734, 2735*c*
tratamiento, 2736-2738, 2737*f*
muestras venosas de, 1898, 2729
Suprarrenalectomía
adenoma, 1898
cáncer mamario, 482
exceso de mineralocorticoides, 2729
feocromocitoma, 2743
síndrome, de Cushing, 2682, 2727
de secreción ectópica de ACTH, 665
Suprarrenocortical, carcinoma
aldosteronismo, 1898
clasificación, 2732-2733
consideraciones genéticas, 2728*c*, 2731-2732
diagnóstico, 2731, 2733*f*
incidencia, 2731, 2731*c*
MEN 1, 2751
tratamiento, 2732-2733
Supresión. *Véase* Inserciones y supresiones
Suramina
acciones, 1568
efectos adversos, 653*c*, 1562*c*, 1608, 3217*c*
farmacología, 1568
tripanosomiasis humana africana, 1608, 1608*c*
Susceptibilidad a infecciones, síndrome, 401, 402*f*
Sustancia, P, deglución, 250
dolor, 66, 66*f*
síndrome carcinoide, 604
sistema gastrointestinal de control neural, 259
tensoactiva, reposición de, 2034, 2034*c*
trastorno del uso de. *Véanse también* Drogas inyectables, usuarios de; Sustancias específicas
consideraciones, genéticas, 3475
globales, 3475
definición, 3289
delirio, 149
demencia, 3114
direcciones futuras, 3291
drogas emergentes, 3291
mujeres, 2827
neuropatología, 3259*c*, 3261
Sustancias químicas, quemaduras, bucales, 222*c*
Sustitución continua de la función renal, tratamiento, lesión renal aguda, 2110
Sustrato, terapia de reducción de, 3008
Sutama. *Véase* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
Suvorexant, 174
Syk, 2498
SYNJ1, mutaciones en gen, 3124*c*
SYT, mutaciones en gen, 654

T

T, linfocitos. *Véase* Linfocitos T
onda, 1677, 1716
puntuaciones, 2947, 2947*f*, 2952
T_3. *Véase* Triyodotironina (T_3)
inversa, (rT_3), 2693*f*
por resina, prueba de captación de, 2697
libre, índice, 2697
T_4 libre, índice, 2697
T_4. *Véase* Tiroxina (T_4)
TAB1/2, 871*f*
Tabaco, ambiental, humo de. *Véase* Tabaquismo, exposición pasiva
para mascar, 444, 3294
sin humo, 220, 223*c*, 444, 533

Biblioteca Médica Virtual

Tabaquismo, 2827, 3190, 3399. *Véase también* Fumar, dejar de
  artritis reumatoide, 2531, 2532
  cáncer, 3292*c*, 3293
    cabeza y cuello, 533
    carcinoma de células renales, 616
    colorrectal, 574
    cuello uterino, 641
    cutáneo, 530
    esofágico, 443, 566
    hígado, 580
    pulmón, 443, 537
    vejiga, 620
  cigarros con escaso alquitrán y nicotina, 3294
  consideraciones generales, 3292, 3399
  disfunción eréctil, 2817
  elevación de la hemoglobina, 387
  embarazo, 3292*c*, 3293
  enfermedad cardiovascular, 3292-3293, 3292*c*
    arteriopatía periférica, 1924
    cardiopatía isquémica, 1859
    consideraciones generales, 1665
    riesgo de apoplejía, 3085*c*
  enfermedad intestinal inflamatoria, 2258
  enfermedad, por úlcera péptica, 2226
    pulmonar intersticial, 2001, 2004
    respiratoria, 1944, 3292*c*, 3293
      asma, 1969
      EPOC, 1991, 1993, 1993*f*
      viral, 1382
  exposición pasiva a,
    cáncer de pulmón, 437, 444, 3293
    enfermedad respiratoria, 1944, 1982
    EPOC, 1994
    niños, 3293
  infecciones por meningococos, 1117
  interacciones farmacológicas, 3293-3294, 3293*c*
  leucoplaquia, 223*c*
  neuropatía óptica hereditaria de Leber, 3486
  osteoporosis, 2947
  pancreatitis, 2445
  policitemia, 393
  prevalencia, 3292
  prevención, 3295
  recuento de neutrófilos, 398
  relacionado con la muerte, 3292
  segunda enfermedad, 445
Tabicada del páncreas, necrosis, 2440*c*, 2442*f*, 2444
Tabique, vaginal, 2795
  ventricular, rotura del, 2056*c*, 2057
Tacrolimús
  acciones del, 2128*c*, 2418
  dermatitis,
    atópica, 330, 340*c*
    por lupus, 2525
  efectos adversos de, 2128*c*, 2418, 2521*c*, 2596*c*
    cáncer cutáneo por, 375
    convulsiones, 3056*c*
    hiperpotasemia por, 310
    miopatía, 2617*c*
    nefrotoxicidad, 2157*c*, 2163, 2165, 2418
    osteoporosis, 2947
    púrpura trombocitopénica, 826
    síndrome por hiperperfusión, 2082, 2082*c*
  enfermedad intestinal inflamatoria, 2271
  inmunosupresión después de trasplante
    cardiaco, 1798*c*
    de hígado, 2418
    de riñón, 2128*c*
  interacciones farmacológicas de, 1558*c*, 2418
  lupus eritematoso sistémico, 2521*c*, 2524
  metabolismo de, 421*c*, 2418
  miastenia grave, 3238
  miopatías inflamatorias, 2596*c*
  variantes genéticas en respuesta a, 430, 431*c*
Tacto, prueba de localización del, 141
Tadalafilo
  acciones del, 2816, 2817*f*, 2818*f*
  características de, 2820*c*
  contraindicaciones para, 2820, 2820*c*
  efectos adversos de, 2820, 2820*c*
  disfunción eréctil, 2820, 3200
  edema pulmonar de las grandes altitudes, 3336
  fenómeno de Raynaud, 1929
  hipertensión arterial pulmonar, 1940, 1941*c*
  síntomas de vías urinarias bajas, 631
Taenia, asiatica, 1642
  multiceps, 1647
  saginata (tenia bovina), infestación por, 1642
  serialis, 1647
  solium (tenia del cerdo), infestación por
    características clínicas, 1552, 1554*c*, 1555*c*, 1642. *Véase también* Cisticercosis
    ciclo vital de, 1642
    diagnóstico de, 1642-1644
    epidemiología de, 1011, 1642
    patogenia de, 1642
    profilaxis de, 1644
    tratamiento de, 1644
TAF1, mutaciones en gen, 3134, 3135*c*
Tafamidis, 808
Tafenoquina, 1557*c*, 1568
TAFI (inhibidor fibrinolítico activado por trombina), 843
Tag SNP, 3365
Tahyña, virus de, 1493*c*
Tai chi, 3463*c*
Taï, enfermedad por virus del Bosque, 1511*f*, 1512*f*
Takayasu, arteritis de, 2585
  afectación arterial en, 2585, 2585*c*
  aneurisma aórtico en, 1918
  aortitis en, 1922
  definición de, 2585
  diagnóstico de, 1922, 2585
  epidemiología de, 1922
  incidencia y prevalencia de, 2585
  manifestaciones clínicas de, 1922, 2585
  oclusión de la arteria carótida o vertebral en, 3072, 3086
  patogenia de, 1922, 2585
  tratamiento de, 1922, 2585-2586
TAK1, 871*f*
Takotsubo, miocardiopatía de (inducida por estrés), 75, 1790-1791
Talco, 1979
  intrapleural, 442
Talidomida
  acción y objetivo de, 496
  efectos adversos de, 496, 800
    en embarazo, 1265
    neuropatía, 652, 3217, 3218*c*
  dermatitis por lupus, 2525
  ectasias vasculares, 273
  eritema nodular leproso, 1265
  espondilitis anquilosante, 2568
  feocromocitoma maligno, 2743
  mielofibrosis primaria, 737
  mieloma múltiple, 496, 799-801, 800*c*
  síndrome de Behçet, 2590
  síndrome POEMS, 2760
TAL1-TCTA, mutaciones de gen, 454*c*
Tálamo, 142, 195
Talaromyces marneffei, infección por (talaromicosis; peniciliosis), 1432*c*, 1448, 1542*c*, 1543
α, talasemia. *Véase* Talasemia, síndrome de
Talimogene laherparepvec, 527, 528*c*
Talio, intoxicación con, 185, 3219*c*, 3220, 3300
Talio-201, 1686, 1686*c*
Talla baja, 2667, 2764
Talón
  bursitis, 2646
  fascitis plantar, 2648
Tamm-Horsfall, proteínas de (*uromodulinas*), 293, 294, 2103, 2155, 2160
Tamoxifeno
  acciones del, 464*f*, 467, 492
  cáncer uterino, 642
  carcinoma ductal *in situ*, 558
  efectos adversos de
    bochornos, 561
    cáncer, endometrial, 492, 561, 642
      uterino, 678
    cataratas, 677
    deficiencia visual, 653*c*
    depresión, 56
    hepatotoxicidad, 2369, 2402*c*
    síndrome de lisis tumoral, 519
    tromboembolismo, 492
  ginecomastia, 630, 2780
  interacciones farmacológicas del, 430, 1273
  metabolismo de, 422
  prevención de cáncer mamario, 25*c*, 446, 556, 2953
  tratamiento de cáncer de mama, 467, 492, 561, 563*c*, 564*c*, 565
  tratamiento/prevención de osteoporosis, 2953
  variantes genéticas en respuesta a, 431*c*, 432
Tamsulosina, 631
Tanapox, 1366*c*, 1367
Tándem, número variable de repeticiones en (VNTR), 3364
TandemHeart, 1889
Tangier (deficiencia de ABCA1), enfermedad de, 1667, 2899, 3211
TAP (transportadores asociados con procesamiento antigénico), proteínas, 2468, 2483
Tapentadol, 2879
Taponamiento cardiaco, **1843**
  choque cardiógeno. *Véase* Cardiógeno, choque
  diagnóstico, 1843-1844
    diferencial, 1711, 1712*c*, 1844*c*, 2056*c*
  disnea, 226, 228*c*
  ECG, 1682*f*, 1683, 1843, 1844*c*
  fisiopatología, 1843
  maligno, 512-513
  manifestaciones clínicas, 1843, 1844*c*
  pulso paradójico, 1843
  tratamiento, 1844
Taquiarritmia supraventricular, 1733
  características clínicas, 1733
  ECG, 1733, 1733*c*, 1734*f*, 1735*c*
  embarazo, 3442
  fibrilación auricular. *Véase* Fibrilación auricular
  flúter auricular. *Véase* Flúter auricular
  infarto de miocardio, 1882-1883
  mecanismos, 1733
  paroxística. *Véase* Taquicardia supraventricular paroxística (PSVT)
  sobredosis/envenenamiento, 3305
  taquicardia auricular. *Véase* Taquicardia auricular
  taquicardia sinusal. *Véase* Taquicardia sinusal
  valoración inicial, 1733, 1734*f*
Taquicardia
  auricular focal, 1733*c*, 1736, 1737*f*
  auriculoventricular por reentrada nodal, 1739*f*
  de la unión, 1739
  de reentrada de nódulo AV (AVNRT), 1733*c*, 1737*f*, 1739, 1739*f*, 1740*f*

Biblioteca Médica Virtual

hipovolemia, 297
preexcitación, 1741, 1742*f*
septicemia/choque séptico, 2048
síncope en. *Véase* Síncope cardiaco
supraventricular. *Véase* Taquiarritmias supraventriculares
tratamiento de, 1738*c*
ventricular (VT),
cardiopatía isquémica, 1864
definición de, 1750
fibrilación ventricular. *Véase* Fibrilación ventricular (VF)
flúter ventricular, 1750, 1752*f*
implantación de desfibrilador cardioversor para, 1722
incesante, 1762, 1762*f*
infarto de miocardio, 1882
infundíbulo del ventrículo derecho, 1759
intrafascicular del ventrículo izquierdo, 1759
mecanismo de, 1718, 1719, 1719*c*
monomorfa, 1750, 1751*f*, 1752*f*, 1755*f*
monomórfica sostenida
características de, 1757
diagnóstico de, 1757-1758
enfermedades relacionadas con, 1758, 1761*c*
idiopática, 1759
infarto de miocardio, 1882
pronóstico de, 1758
tratamiento de, 1758
vs. taquicardia supraventricular, 1757, 1757*f*
no sostenida
características de, 1750, 1751*f*
diagnóstico de, 1756
enfermedades relacionadas con, 1756-1757
pronóstico de, 1755-1756
tratamiento de, 1756-1757
polimorfa
catecolaminérgica, 127, 1761
ECG en, 1752, 1752*f*, 1760*f*
enfermedades relacionadas con, 1761*c*
inducida por fármacos, 426, 1761*c*
isquemia/infarto del miocardio, 1759-1760
mecanismo de, 1718, 1719*c*
miocardiopatía genética con dilatación, 1761
miocardiopatía hipertrófica, 1761
síndrome, Brugada, 1760-1761. *Véase también* Síndrome de Brugada
QT corto, 1760
QT largo, 127, 1760, 1760*f*. *Véase también* Síndrome de QT prolongado
repolarización temprana, 1761
tratamiento de, 2063
sinusoidal, 1750, 1752*f*
tormenta de, 1762
tratamiento de
ablación con catéter, 1754, 1763
antiarrítmicos, 1753
desfibrilador cardioversor implantable, 1754, 1762, 2066*c*
desfibrilador externo automático, 2063
enfoque de, 2064*f*
Taquicardia sinusal, 1735
edema pulmonar, 2058
embolismo pulmonar, 78
fisiológica, 1735, 1735*c*
inapropiada, 1733*c*, 1735-1736
mecanismos, 1719*c*
tirotoxicosis, 2704
Taquicardia-bradicardia, síndrome de, 127, 1724, 1725
Taquicininas, 604
Taquipnea, 2041, 2048, 2071
Tarántulas, 3328
TARDP, mutaciones en genes, 3115
Tareas equivalentes metabólicas (MET), 1857*c*, 1859, 1859*c*
Tarjeta de Rosenbaum, 178, 178*f*
Tartrato, fosfatasa ácida resistente al (TRAP), 2963
Tartrazina, 1960
Tarui, enfermedad (deficiencia de fosfofructocinasa), 713*c*, 3011*c*, 3250
Tasa metabólica en reposo (basal), 2839
TAT/Tat, 1389, 1390*f*, 1398*f*, 1421
TATA, proteína fijadora de, 3353*c*
Tataguine, virus de, 1493*c*
Tatuaje con amalgama, 223*c*
Tau (τ), mutaciones en gen, 3143
Tau, proteína, 153*c*, 156, 3153
Tax/tax, 1329, 1331, 1389, 1391
Taxanos. *Véase también* Fármacos específicos
cáncer de mama, 562, 565
características de, 489*c*, 491-492
efectos adversos de, 521, 562, 675*c*, 3217*c*
interacciones farmacológicas de, 516
melanoma, 529
resistencia a, 492
sarcoma de tejidos blandos, 655
Taxonomía, 3380, 3380*f*
Tay-Sachs, enfermedad de, 3007
adulto, 3007, 3144*c*, 3147
deficiencia enzimática en, 3004*c*
detección genética para, 3007, 3366
infantil, 3007
juvenil, 3004*c*, 3007
TAZ, mutaciones en el gen, 1781*c*, 1790
Tazaroteno, 334
Tazobactam, 1059. *Véanse también* Ceftolozanetazobactam; Piperacilina-tazobactam
TB. *Véase* Tuberculosis (TB)
TBCE, proteína, 2937
TBG (globulina transportadora de tiroxina), 2695, 2695*c*, 2697
TBI. *Véase* Traumatismo caraneoencefálico (TBI)
TBII (inmunoglobulina inhibidora de la unión de tirotropina), 2700, 2703
TBP, mutaciones en gen, 3137
TBX5, mutaciones de gen, 3353*c*
TC 3TC. *Véase* Lamivudina (3TC)
TCA. *Véase* Antidepresivos tricíclicos (TCA)
TCAB1, 3466
TCIRG1, mutación en gen, 2963
TCL1, mutación de gen, 785
Td, vacuna. *Véase* Tétanos-difteria (Td), vacuna
Tdap, vacuna. *Véase* Tétanos, difteria, tos ferina acelular (Tdap), vacuna
TDF (factor determinante testicular), 3361
TDP43, mutaciones en gen, 3143
TDP-43, proteína, 153*c*
TDP43, proteína, 3043, 3115, 3143, 3146
Té chino, nefropatía por, 2103, 2157*c*, 2162
Té verde, extractos, 337
TECK (quimiocinas expresadas en el timo), 2462*c*
^{99m}Tecnecio, 1685, 1686*c*
Técnica con globo de Inoue, valvulotomía mitral, 1817*f*
Técnicas de aislamiento, 1027
Tecnología de la información, 1, 5
Tedizolida
acciones de, 1043*c*, 1044, 1080
efectos adversos de, 1048*c*
embarazo y lactancia, 1047*c*
indicaciones para, 1051*c*, 1055
infecciones,
enterocócicas, 1094
estafilocócicas, 1079*c*, 1080
por MRSA, 1079*c*
interacciones farmacológicas de, 1049*c*
resistencia a, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*, 1060-1061
Teduglutida, 2255
TEE (gasto energético total), 2324
TEE. *Véase* Ecocardiografía transesofágica (TEE)
TEF (factor embrionario tirotropo), 2660, 2660*c*
Tegafur, 431*c*, 432
Tegaserod, 2282
Teicoplanina, 1042, 1043*c*, 1058*c*
Tejido, adiposo, 2839
compuesto, trasplante, 1040
linfoide relacionado con el intestino (GALT), 1406, 1410
Tejido conjuntivo(s), 2968-2970, 2968*c*, 2969*f*
trastornos, **2967**
clasificación, 2967-2968
condrodisplasia. *Véase* Condrodisplasia(s)
enfermedades relacionadas con la elastina, 2976
epidermólisis ampollosa, 252, 2968, 2976-2977, 3355
neumopatía intersticial. *Véase* Neumopatías intersticiales (ILD)
osteogénesis imperfecta. *Véase* Osteogénesis imperfecta
síndrome
de Alport. *Véase* Alport, síndrome de
de Ehlers-Danlos. *Véase* Ehlers-Danlos, síndrome de
de Marfan. *Véase* Marfan, síndrome de
Tejidos blandos, 933*f*
sarcoma de, 438*c*, 493, 653, 655*c*
infecciones de. *Véase también* Celulitis
actinomicosis, 1222
bacterias anaerobias, 1232-1233
enterococos, 1092
profunda. *Véanse* Miositis; Fascitis necrotizante
tratamiento, 938-939, 938*c*
V. vulnificus, 1191
óseo, 2911
Tela de araña en embudo, 3328
Telangiectasia(s), 282, 2334, 2406, 2406*f*. *Véase también* Ataxia telangiectasia (AT)
capilares, 3095
causas de, 343*c*
definición de, 325*c*, 1931
enfermedad cardiovascular, 1667
esclerosis sistémica, 2553, 2553*f*
hemorrágica hereditaria. *Véase* Osler-Weber-Rendu, síndrome de
intestinales, 571
lineales, 342
periungueales, 343, 360
retiformes, 342-343
tratamiento de, 2559
Telaprevir, 1344, 2389-2390
Telarquia, 2792, 2792*c*
β-talasemia. *Véase* Talasemia, síndromes
Telavancina
acción de, 1042, 1043*c*, 1080
efectos adversos de, 1048*c*, 1053, 1080
embarazo y lactancia, 1047*c*
indicaciones para, 1051*c*, 1053
infecciones, enterocócicas, 1094
estafilocócicas, 1080
resistencia a, 1043*c*, 1058*c*, 1060
Telbivudina
acción de, 1343
efectos adversos de, 2381
embarazo, 2384
farmacología de, 1343
infección de HBV crónica, 1337*c*, 1343, 2381, 2382*c*, 2383*f*, 2384*c*
resistencia a, 1343, 2384*c*

Biblioteca Médica Virtual

Telemedicina, 3440
Teleterapia, 483
Telitromicina
  acción de, 1043, 1043*c*, 1053
  efectos adversos de, 1053
  indicaciones para, 1053
  infecciones,
    Legionella, 1141*c*
    micobacterias no tuberculosas, 1279
  interacciones farmacológicas de, 1053
  resistencia a, 1043*c*, 1058*c*, 1060
Telmisartán, 3088
Telógena, fase, 2799
Telomerasa en células cancerosas, 463, 3362
Telómero(s), 463, 3362, 3415, 3466-3467, 3467*f*
  enfermedades del, 3466
    alteración circadiana y, 3513
    consideraciones genéticas en, 3467, 3468*c*, 3470
    disqueratosis congénita. *Véase* Disqueratosis congénita (síndrome Hoyeraal-Hreidarsson)
    manifestaciones clínicas de, 3467-3469, 3469*f*
    mecanismos de, 3466-3467
    medición de la longitud de los telómeros en, 3469-3470
    tratamiento de, 3470
Telotristat, 605, 606
Temazepam
  alteración del sueño a grandes altitudes, 3336
  farmacología de, 3266*c*
  insomnio, 174
  sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
  trastornos de ansiedad, 3266*c*
Temblor, 3132-3133, 3133*c*
Temblor esencial, 3123*c*, 3133
Temozolomida
  acción de, 490
  astrocitoma, 645
  efectos adversos de, 487*c*, 614
  feocromocitoma maligno, 2743
  glioblastoma, 645
  melanoma, 529
  oligodendroglioma, 646
  síndrome de Zollinger-Ellison, 2240
  tumores neuroendocrinos, 614
Temperatura, de condensación, 3343
  rectal, 102
Temperatura central del cuerpo (CBT), 3505*c*, 3507
Temporomandibular, trastornos de la articulación, 220
Temsirolimús
  acciones y objetivo de, 465*c*, 493, 493*f*, 495*c*
  carcinoma de células renales, 618
  convulsiones y, 516
  efectos adversos de, 493, 495*c*, 521
  tumores neuroendocrinos, 614
TEN. *Véase* Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
Tenatoprazol, 2230
Tendinitis, 2617*c*, 2619-2620, 2646-2647
Tendinitis bicipital y rotura, 2647
Tendinitis calcificada, 2647
Tendinitis del manguito de los rotadores, 2619, 2646-2647, 2647*f*
Tenecteplasa
  acciones de, 857-858
  contraindicaciones para, 1879
  embolia pulmonar, 1915
  estructura del dominio de, 857-858, 857*f*
  indicaciones para, 858
  infarto del miocardio, 1878-1879
  isquemia aguda de las extremidades, 1926
Tendón supraespinoso, 2646-2647, 2647*f*
Tenia *(Hymenolepiasis nana)*, 863*c*, 1565, 1646
  infección (*Taenia saginata*), **1642**
Tenias/infestaciones por tenias, 1551-1552, 1555*c*. *Véase también* Cestodos/infección por cestodos
Tenipósido, 761*f*
Tenofovir
  acción de, 1343
  efectos adversos de, 1343, 1438, 1454*c*
  estructura molecular de, 1456*f*
  infección de HBV crónica, 2381
    comparación con otros antivirales, 2382*c*, 2383*f*, 2384
    dosis de, 1337*c*, 1343
    infección por VIH, 2385
    vigilancia terapéutica de, 1337*c*, 2384, 2421
  infección por VIH, 1343, 1454*c*, 3388
  profilaxis previa a la exposición a VIH, 1457
  resistencia a, 1343, 1459*f*, 2384*c*
Tenosinovitis, 2647
Teofilina
  asma, 1965, 1966*c*
  disfunción del nódulo SA, 1725
  dosis de, 424
  efectos adversos de, 305, 1965, 1997, 3061
  EPOC, 1997
  interacciones farmacológicas de, 425*c*, 1965, 1966*c*
    ciprofloxacina, 1562*c*
    fluoroquinolonas, 1049*c*
    inhibidores de la bomba de protones, 2230
    tiabendazol, 1558*c*, 1568
  metabolismo de, 1965, 1966*c*
  sobredosis/envenenamiento con, 308, 3308*c*
Teoría
  calidad, 35-36
  seguridad, 33-34
  sistemas, 1*f*, 33-34
  utilidad esperada, 3454
Terapia, masajes, 3463*c*, 3464
  pareja, 991
  rehabilitación vestibular, 132
  sexual, 2821
Teratoma
  ovárico, 640, 669*c*, 671, 671*f*, 2707, 3362
  paraselar, 2673
  pineal, 648
  testicular, 632
Terazosina, 1902*c*, 1929, 3182, 3200
Terbinafina
  efectos adversos de, 198, 364, 2370*c*, 2617*c*
  infecciones por Sporothrix, 1542*c*
  onicomicosis, 336, 1518, 1546, 1546*c*
  tiña, 1518, 1546, 1546*c*
    cabeza, 341*c*
Terbutalina, 3308*c*
TERC, 3466
TERC, mutaciones en gen, 726, 3468, 3468*c*
Tercer espacio, 297
Tercera, enfermedad. *Véase* Rubeola
  ventana en el oído interno, 201
TERF2, mutaciones en gen, 3468*c*
Terfenadina, 425*c*
Teriflunomida, 3196*c*, 3197, 3198
Teriparatida, 2806, 2957, 2957*f*, 2959
Terlipresina, 272, 2109
Termorregulación, 102, 169, 3339, 3343
Terrores nocturnos, 174-175
Terrorismo
  microbiano/biológico, 1030
  químico, 3310*c*
Terrorismo químico/armas químicas, 3310*c*
TERT, 3466, 3467*f*
  gen, 3468
  mutación en,
    carcinoma hepatocelular, 580, 580*c*
    enfermedad, del telómero, 3468, 3468*c*
      pulmonar intersticial, 2001, 2006
    falla de la médula ósea, 726
Testículos, 2769
  biopsia de, 2774
  desarrollo de, 2761-2762, 2769*f*, 2770
  disgenésicos, 2765, 2766*c*
  dolor irradiado de, 83
  estructura de, 2769
  evanescentes (ausentes), síndrome de, 2765
  exploración física de, 2773
  lepra lepromatosa, 1263
  parotiditis, 1482, 1483
  regulación de la función de,
    andrógenos en, 2770-2772, 2771*f*, 2772*f*
    eje hipotálamo-hipófisis-testículos en, 2770, 2770*f*
    túbulos seminíferos en, 2772-2773
  trastornos de. *Véase también* Aparato reproductor masculino, trastornos de
  cáncer. *Véase* Cáncer testicular
  complejo de Carney, 2755
  criptorquidia, 2767, 2778-2779
  defectos adquiridos, 2779
  hinchazón/masa, 632
  síndrome de Klinefelter, 2778. *Véase también* Klinefelter, síndrome de
  torsión, 980, 2778
  trastorno(s), del desarrollo sexual. *Véase* 46,XY, trastornos del desarrollo sexual
    por uso de alcohol y, 3280
  tumores
    células no germinales, 636-637
    restos suprarrenales, 2738, 2739*f*, 2768
    neuroendocrinos, 603
Testículos ausentes o evanescentes (anorquia bilateral), síndrome, 2765
Testosterona
  análisis de, 2773, 2780
  biodisponible, 2774
  cambios por la edad en niveles de, 2828-2829, 2829*f*
  cipionato de, 2783, 2783*c*
  enantato de, 2783, 2783*c*
  fármacos que disminuyen la. *Véase* Andrógenos, terapia con supresión de (ADT)
  hirsutismo, 2800
  hombres con cáncer de próstata, 2833
  libre, cuantificación de, 2773-2774
  síntesis de, 2719*f*, 2771*f*
  total, pruebas de, 2773
  transporte y metabolismo de, 2771-2772, 2772*f*
  tratamiento con,
    anticoncepción masculina, 2784-2785
    contraindicaciones para, 2785, 2785*c*
    deficiencia de andrógenos, 2781, 2782
    deficiencia de gonadotropina, 2669
    disfunción eréctil, 2821
    efectos adversos de, 365, 2781, 2785*c*, 2786*c*
    eficacia de, 2781, 2786*c*
    farmacología de, 2783*c*
    formulaciones de, 2782-2784, 2783*c*
    hipogonadismo, 2669
    hipopituitarismo del adulto, 2667*c*
    hombres, con antecedentes de cáncer de próstata, 2785, 2829, 2833-2834
      de edad avanzada, 2829, 2829*f*, 2829*c*
    indicaciones para, 2784
    inhibidores de gonadotropina y, 2784-2785
    monitorización de, 2785-2786, 2786*c*, 2821
    pubertad tardía, 2776

Biblioteca Médica Virtual

regímenes para, 2785
undecanoato de, 2783, 2783*c*
Testotoxicosis, 2775
TET2, mutaciones en gen, 731, 742, 742*c*, 779
Tetania en síndromes de malabsorción, 2257*c*
Tetania por hiperventilación, 3344
Tetanoespasmina, 1103
Tétanos, 1102
complicaciones de, 1104
consideraciones globales en, 1102-1103, 1105
definición de, 1102
diagnóstico de, 1104
difteria (Td), vacuna,
administración recomendada de
adultos, 25*c*, 886*f*, 1098
niños, 1105
pacientes con cáncer, 503*c*
contraindicaciones para, 888*c*
difteria, tos ferina acelular (Tdap), vacuna,
administración recomendada de
adultos, 886*f*, 1098, 1105, 1146
embarazo, 886*f*, 1105, 1146, 3446
niños, 1098, 1105, 1146
viajeros, 892
contraindicaciones para, 888*c*
precauciones para, 888*c*
epidemiología de, 1102-1103
estudio del paciente, 1103, 1103*f*
etiología de, 1102
incidencia pre- y posvacuna en Estados Unidos, 884*c*, 1102
manifestaciones clínicas de, 1103-1104, 1103*f*
neonatal, 1102, 1105
patogenia de, 1103
prevención de, 25*c*, 886*f*, 1105
profilaxis para mordeduras, 1022
pronóstico de, 1104, 1104*c*
refuerzo para heridas por mordedura, 1022
tratamiento de, 1104
vacuna para viajeros, 892
Tétanos-difteria, vacuna. *Véase* Vacuna contra tétanos-difteria
Teterina, 1395
Tetrabenazina, 3123, 3135, 3137, 3139
Tetraciclina(s)
acné,
rosácea, 337
vulgar, 337
acciones de, 1042, 1043*c*, 1044*f*, 1054
actinomicosis, 1223*c*
balantidiosis, 1619
cólera, 1189
contraindicaciones para, 1297
donovanosis, 1215*c*
ehrlichiosis, 1310
esprúe tropical, 2254
fiebre,
exantemática de las Montañas Rocosas, 1306
recurrente, 1297-1298, 1297*f*
infección(es),
parasitarias, 1562*c*
Brucella, 1195
C. pneumoniae, 1324
C. trachomatis, 1322
Legionella, 1141*c*
M. hominis, 1038
M. pneumoniae, 1315
efectos adversos de, 1048*c*, 1054, 2232
cutáneos, 346, 348, 364, 367, 1562*c*
deficiencia de folato, 705*c*
fototoxicidad, 376*c*
frecuentes, 1562*c*, 1586*c*
hepáticos, 2370*c*, 2402*c*
infrecuentes, 1562*c*
insuficiencia renal, 1586*c*
manchas del esmalte de los dientes por, 220
papiledema, 186*f*
síndrome de lupus, 2617*c*
trastornos ungueales por, 365
embarazo y lactancia, 1047*c*, 1562*c*
erradicación de *H. pylori*, 1166*c*, 2231, 2232*c*, 2233*c*
farmacología de, 1586*c*
indicaciones para, 1054
interacciones farmacológicas de, 1049*c*, 1558*c*, 1562*c*
meibomitis, 181
paludismo, 1585*c*, 1586*c*
peste, 1205*c*
profilaxis de peste, 1206*c*
psitacosis, 1323
resistencia a, 1043*c*, 1058*c*, 1059*f*, 1060, 1189, 2232
sífilis, 1285, 1285*c*
treponematosis endémicas, 1289
tularemia, 1199
Tetrahidrocanabinoles (THC), 255*c*, 501, 3290, 3291
Tetrahidrofolato, 699
Tetrahidrozolina, 3309*c*
Tetralogía de Fallot
características clínicas de, 393
epidemiología de, 1834
fisiopatología de, 1835, 1836*f*
hipoxia en, 235
reparación primaria de, 1835, 1836*f*
reparada, secuelas de, 1835, 1837*c*
arritmias, 1758*c*, 1759, 1835
insuficiencia pulmonar, 1827, 1835
intervenciones para, 1835
muerte cardiaca súbita, 1835, 2062*c*, 2063
soplos en, 244*f*
Tetraparesis, 138, 138*c*
Tetraparvovirus humano, 1369
Tetratiomolibdato, 2983*c*, 2984, 3141
TF (factor hístico), 404, 405*f*
Tg. *Véase* Tiroglobulina (Tg)
TGF-α (factor transformador del crecimiento α), 476, 2221*f*, 2222, 2243
TGF-β. *Véase* Factor transformador del crecimiento β (TGF-β)
THAP1, mutaciones en gen, 3134, 3135*c*
THBR (proporción de unión de hormonas tiroideas), 2697
THC (tetrahidrocanabinoles), 255*c*, 501, 3290, 3291
The Modified Research Council Dyspnea Scalea, 228*c*
THF, inanición de, 700
Thogotovirus, 1490, 1495*c*, 1499
Thomsen, enfermedad de, 3252
TIA. *Véase* Isquemia cerebral transitoria (TIA)
Tiabendazol, 1558*c*, 1568
Tiagabina, 3063*c*, 3064, 3265, 3310*c*
Tiamina (vitamina B_1), 2309
anemia megaloblástica que responde a, 3021*c*
complementos de, 319, 2310, 3282
deficiencia de. *Véase también* Beriberi
diagnóstico de, 3220
en alcoholismo, 2310
factores de riesgo para, 2309-2310, 2310*c*
manifestaciones clínicas de, 2309-2310, 2310*c*. *Véase también* Wernicke, enfermedad/encefalopatía de
delirio, 150
demencia, 3112
neuropatía, 3220
neuropatía óptica, 185
trastornos acidobásicos, 318
tratamiento de, 2310, 3220
estructura de, 2311*f*
fuentes alimentarias de, 2309, 3220
funciones de, 2309, 2311*f*
ingestión recomendada de, 2305*c*
toxicidad de, 2310
Tiazolidinedionas
acciones de, 2866*c*, 2867
contraindicaciones para, 2866*c*
efectos adversos de, 240*c*, 2844, 2866*c*, 2947
en adultos mayores, 3427*c*
para diabetes mellitus tipo 2, 2866*c*, 2867, 2868
para hepatopatía grasa no alcohólica, 2404
para síndrome metabólico, 2909
Tic(s), 3133*c*, 3138
douloureux. *Véase* Trigémino, neuralgia del
focales, 3138
Ticagrelor
acciones de, 846
dosis de, 846
efectos secundarios, 407, 846
en intervención coronaria percutánea, 1885, 1887
indicaciones para, 846
manejo antes de procedimientos endoscópicos, 2195*c*
para cardiopatía isquémica, 1861
para cateterismo cardiaco antes de tratamiento, 1710
para infarto de miocardio, 1870, 1870*c*, 1871, 1880
Ticarcilina, 305
Ticarcilina-clavulanato
indicaciones para, 1052
para infección(es),
bacterianas anaerobias, 1235*c*
por mordeduras, 1021
por *S. maltophilia*, 1169*c*
para peritonitis, 954
resistencia a, 1235*c*
Ticlopidina
efectos adversos de, 826, 2149, 2617*c*, 3088
manejo antes de procedimientos endoscópicos, 2195*c*
para prevención de apoplejía/TIA, 3088
Tie2, 475*f*, 476
Tifo de los matorrales (tsutsugamushi), 1309
características clínicas, 107*c*, 1304*c*, 1309, 1787
diagnóstico, 1309
epidemiología, 107*c*, 1304*c*, 1309
etiología, 880-881, 1304*c*, 1309
exantema, 107*c*, 114, 880, 1309
tratamiento, 1309
Tiempo, conducción sinoauricular (SACT), 1725
recuperación del nódulo sinusal (SNRT), 1725
tromboplastina hística, prueba de, 410
vuelo (TOF), imagen, 3036-3037
Tienopiridinas, 845-846. *Véanse también* Clopidogrel; Prasugrel; Ticlopidina
Tietilperazina, 255*c*, 501
Tietze, síndrome de (costocondritis), 74*c*, 76, 79, 2644
Tifo endémico. *Véase* Endémico (murino), tifo
Tifoidea, vacuna contra, 893, 894*c*, 1041, 1177
Tifus de la garrapata, del norte de Queensland, 107*c*, 1307
de Kenia, 1307
de la India, 1307
siberiana, 107*c*
TIG (inmunoglobulina tetánica), 1022, 1104
Tigeciclina
acciones de, 1042, 1054, 1149
distribución de, 1045
efectos adversos de, 1054
en embarazo y lactancia, 1047*c*
indicaciones para, 1051*c*, 1054

Biblioteca Médica Virtual

para infecciones,
bacterianas anaerobias, 1235
estafilocócicas, 1080
por *Acinetobacter*, 1160, 1161*c*
por *Enterobacter*, 1156
por *Klebsiella*, 1155
por *Legionella*, 1141*c*
por micobacterias no tuberculosas, 1279
por *Nocardia*, 1219
resistencia a,
en *Acinetobacter*, 1160
en bacterias anaerobias, 1235
en bacterias gramnegativas, 1148, 1149
mecanismos de, 1058*c*, 1059*f*, 1060
tasas de, 1051*c*
Tiludronato, 2962*c*
Timectomía, 3237
Timerosal, 331
TIMI (trombólisis en infarto del miocardio), escala
cuantificación de riesgo con, 1868
frame count, 1879
grading, 1879
Timidilato, sintasa de, en cáncer pulmonar, 550
Timidina, 3348
Timidinafosforilasa, deficiencia de, 3002*c*
Timo
defectos primarios del, 2493
en infección por VIH, 1414
en miastenia grave, 3232, 3236, 3237*c*
linfopoyetina del estroma del (TSLP), en asma, 1961
quimiocinas del, y de activación regulada (TARC; CCL17), 1962, 1962*f*, 2463*c*
tumores de. *Véase* Timoma
neuroendocrinos (carcinoides) de, 603
Timolol
efectos adversos de, 1959
metabolismo de, 421*c*
para cardiopatía isquémica, 1860*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3309*c*
variaciones genéticas en respuesta a, 430, 431*c*
Timoma, 553
aplasia eritrocítica pura y, 729
características clínicas de, 553, 725
diagnóstico de, 3236
en enfermedades autoinmunitarias, 2759
en miastenia grave, 3232, 3236
estadificación de, 554, 554*c*
hipogammaglobulinemia en, 2496
pénfigo y, 357
síndromes paraneoplásicos en, 663*c*, 669*c*
tratamiento de, 554
Timothy, síndrome de, 3047
Timpanocentesis, 213*c*
Timpanograma, 206
Timpanometría, 206
Timpanoplastia, 201, 206, 213
Timpanostomía, tubos de, 206, 213
Tinel, signo de, 2619, 3222
TINF2, mutaciones en gen, 3468*c*
Tinidazol
acciones del, 1568
efectos adversos de, 1561*c*
en embarazo y lactancia, 1561*c*
en erradicación de *H. pylori*, 1166*c*, 2234
farmacología de, 1568
interacciones farmacológicas de, 1561*c*
para amebosis, 1573, 1573*c*
para infecciones por *Giardia*, 1617
para infecciones por *T. vaginalis*, 980, 982*c*, 1619
para vaginosis bacteriana, 983
Tintura de opio, 267
TINU (nefritis tubulointersticial con uveítis), 2159, 2159*f*
Tinzaparina, 1914*c*
Tiña, 342, 1546, 1546*c*. *Véase también* Dermatofitosis
de la cabeza, 329, 341, 341*c*, 1546
de las uñas, 336, 1546
de los pies, 328*f*, 336, 1546
del cuerpo, 335-336, 1546
inguinal, 328*f*, 336, 1546
versicolor, 336
características clínicas de, 326*c*, 336, 336*c*, 343-345, 344*c*, 1545
diagnóstico de, 327-328, 329, 344*c*
etiología de, 336, 336*c*
tratamiento de, 336, 336*c*, 344*c*, 1516, 1545
Tioguanina, 431*c*
Tiopental, 3067*f*
Tiopronina, 2172, 3022
Tioridazina, 57*c*, 3275, 3276*c*, 3308*c*, 3309*c*
Tiotepa, 653*c*
Tiotixeno, 3275, 3276*c*
Tiotropio, 1965, 1996
TIP39, 2923
Tipificación invertida, 811
"Tipo anterógrado", 811
Tipranavir, 1456*f*, 1460*f*
TIPS (derivación intrahepática portosistémica transyugular), 272, 285, 2411, 2411*f*, 2412
TIR, dominio, 871*f*, 872
Tira de Schirmer, 182
Tiramina, 3128
TIRAP, 871*f*, 872
Tirocina cinasa, inhibidores de, 464, 464*f*, 466, 470*f*, 475, 478*f*
Tiroides, cáncer, 2717
Tiopurina, metiltransferasa de (TPMT), 421*c*, 431*c*, 432, 3368
deficiencia de, 3375
Tirofibán
acciones de, 845*f*, 847
dosis de, 847
efectos adversos de, 824*c*, 847
en PCI, 1885
farmacología de, 847*c*
indicaciones para, 847
para infarto del miocardio, 1870*c*
variación genética en respuesta a, 841*c*
Tiroglobulina (Tg)
anticuerpos contra, 2700
carcinoma de origen primario desconocido, 658
hipotiroidismo congénito, 2692, 2699*c*
seguimiento de cáncer tiroideo, 2716
tiroiditis autoinmunitaria, 2473*c*
tirotoxicosis, 2697-2698
Tiroidectomía
bocio difuso no tóxico, 2711
cáncer de tiroides, 2716, 2753
enfermedad de Graves, 2706
profiláctica en mutaciones de RET, 2752-2753, 2752*c*
Tiroides
cáncer de, 2714
anaplásico, 2714*c*, 2717
carcinoma de origen primario desconocido y, 659*f*
clasificación de, 2714, 2714*c*
consideraciones genéticas en, 454*c*, 2715
diagnóstico de, 2652*c*, 2698, 2712*f*, 2712*c*
en embarazo, 3444*c*
en pacientes con nódulo tiroideo, 2714, 2714*c*
estadificación de, 2714, 2714*c*
factores de riesgo para, 2714, 2714*c*
folicular, 2714*c*, 2715-2716
incidencia de, 435*c*, 436*f*, 2652*c*, 2714
medular. *Véase* Tiroides, carcinoma medular de (MTC)
muertes por, 435*c*
papilar, 2714*c*, 2715, 2715*f*
patogenia de, 2714-2715
relacionado con radioterapia, 677
tasas de supervivencia, 2715*f*
tratamiento de, 2716-2717
hormona estimulante de la (TSH), 2663
acción de, 2663
adenomas hipofisarios secretores de, 2683, 2703*c*
anticuerpo contra receptor de (TRAb), 2697, 2700
autoanticuerpos para, 2513
deficiencia de, 2667*c*
en embarazo, 2694
evaluación de, 2659
evaluación en laboratorio de, 2666*c*, 2697
expresión y regulación de, 2660*c*
producción ectópica de, 663*c*
receptor de (TSH-R)
en desarrollo tiroideo, 2692
en hipotiroidismo congénito, 2699*c*
en nódulo tiroideo solitario hiperfuncional, 2713, 2713*f*
mutaciones de, 2655-2656, 2656*c*, 2699*c*, 2713, 2713*f*
secreción de, 2663
síntesis de, 2663
tratamiento supresor de, 2716
inmunoglobulina estimulante de la (TSI), 2697, 2703
Tiroides, glándula, 2692
anatomía y desarrollo de, 2692
diagnóstico diferencial de dolor en, 2708
efectos de la amiodarona sobre, 2710
estudios de laboratorio de, 2697
exploración física de, 2696-2697
hormonas de. *Véase* Hormonas tiroideas
regulación de, 2692-2693, 2693*f*
trastornos de,
cáncer. *Véase* Cáncer tiroideo
durante el embarazo, 2694-2695
en infección por VIH, 1440
hipertensión en, 1899
hipertiroidismo. *Véase* Hipertiroidismo
hipotiroidismo. *Véase* Hipotiroidismo
inducidos por radiación, 677
infección por *Candida*, 507
linfoma, 2717
nodular. *Véase* Enfermedad nodular tiroidea
tiroiditis. *Véase* Tiroiditis
tirotoxicosis. *Véase* Tirotoxicosis
Tiroiditis, 2708
aguda, 2708, 2708*c*
asintomática (indolora), 2709
atrófica, 2699
autoinmunitaria. *Véase* Hashimoto, tiroiditis de (hipotiroidismo autoinmunitario)
crónica, 2708*c*, 2709
de Riedel, 2608*c*, 2709
destructiva, 2707
etiología de, 2708*c*
inducida por fármacos, 2709
indolora (silenciosa), 2709
puerperal, 2709
relacionada con radioterapia, 677
subaguda (de De Quervain), 224, 2708-2709, 2708*f*, 2708*c*
vírica (subaguda), 2708-2709, 2708*f*
Tirosina cinasa
inhibidores de la,
acciones y objetivo de, 463, 466, 493, 494-495*c*

Biblioteca Médica Virtual

consideraciones globales en, 756-757, 757*f*
costo de, 756-757
efectos adversos de, 365, 536, 754, 756, 1789
en embarazo, 756
interrupción del consumo de, 754-755
para AML, 747*c*
para cáncer de cabeza y cuello, 536
para cáncer pulmonar, 551, 551*c*
para CML, 753-755, 753*c*
resistencia a, 750
receptores de, 464, 464*f*, 470*f*, 2653*c*, 2655*f*, 2656
Tirosina, hidroxilasa, 2473*c*
trastornos del metabolismo de, 3016*c*
Tirosinasa, 373, 2473*c*
mutaciones del gen de la, 343
Tirosinemia, 3016*c*
Tirotoxicosis, 2703. *Véase también* Graves, enfermedad de
apática, 2704
definición de, 2703
diagnóstico de, 2704-2705, 2705*f*
etiología de, 2703*c*, 2707-2708
facticia, 2698, 2707
fetal/neonatal, 2707
hipoxia en, 235
inducida por amiodarona, 2710
manifestaciones clínicas de, 2703-2704, 2703*c*, 2704*f*
palpitaciones en, 249
subclínica, 2711
Tirotropina
hormona liberadora de (TRH), 2656*c*, 2660, 2663
inmunoglobulina inhibidora de la unión de (TBII), 2700, 2703
receptor de, 2473*c*
Tiroxina (T_4)
características de, 2695*c*
en síndrome del eutiroideo enfermo, 2709
en tiroiditis subaguda, 2708, 2708*f*
estructura de, 2693*f*
evaluación en laboratorio de, 2695*c*, 2697
globulina transportadora de (TBG), 2695, 2695*c*, 2697
libre, 2695, 2697
prealbúmina transportadora de. *Véase* Transtiretina
semivida de, 2654
terapia con, 249, 2667*c*
total, 2697
transporte y metabolismo de, 2695-2696
unión a receptores de, 2696, 2696*f*
Tisis. *Véase* Tuberculosis (TB)
Titanio, dióxido de, 1980
Titina, 1656
Tivantinib, 587*f*
Tizanidina, 3182, 3199, 3309*c*, 3310*c*
TK, gen de, 3378
TLC (capacidad pulmonar total), 1946, 1946*f*, 1947*f*, 1949*f*
TLR (receptor tipo toll), deficiencias en la vía del, 2491
TLR. *Véase* Receptor(es) tipo Toll (TLR)
TLR7, gen, 1419*c*
TMAO (N-óxido de trimetilamina), 3385-3386
TMC207. *Véase* Bedaquilina
TMEM127, mutaciones del gen, 2745*f*, 2746, 2746*c*
TMEM173, mutaciones en gen, 2613
TMEM38B, mutación en gen, 2971*c*, 2972
TMEM43, mutaciones en gen, 1781*c*
TMPRSS2-ERG, mutaciones de gen, 454*c*
TMP-SMX. *Véase* Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)
TNF. *Véase* Factor de necrosis tumoral (TNF)
TNFAIP3, mutaciones de gen, 2260*c*, 2261
TNF-R1, mutación de gen, 2458*c*
TNFRSF11A/B, genes, 2960
TNFRSF1A, gen, 2613
TNM, estadificación, 438
cáncer,
colorrectal, 576, 576*f*
cabeza y cuello, 534, 535*f*
mama, 558
próstata, 626, 626*c*, 627*f*
vejiga, 621, 621*f*
pulmonar, 544-545, 544*f*, 546*c*
sarcoma,
óseo, 655, 656*c*
tejidos blandos, 654, 655*c*
tumores neuroendocrinos,
apéndice, 596, 596*c*
pancreáticos, 596, 596*c*
TNNC1, mutaciones en gen, 1781*c*
TNSALP (fosfatasa alcalina inespecífica de tejido), 2964
TNXB, mutaciones en gen, 2973*c*, 2974
Tobillo, medición de pulso, 1671*f*
Tobillo/brazo, índice (ABI), 1895, 1923
Tobillo-rodilla-borde tibial, maniobra, 3029
Tobramicina
acciones de, 1042, 1043*c*
efectos adversos de, 1053
endocarditis infecciosa, 929
indicaciones para, 1051*c*
infecciones por *P. aeruginosa*, 913*c*
neumonía adquirida en la comunidad, 913*c*
neumonía hospitalaria, 865*c*
resistencia a, 1043*c*, 1051*c*, 1058*c*
septicemia/choque séptico, 2051*c*
solución inhalable de, para prevención de bronquiectasia, 1985
TOC (trastorno obsesivo-compulsivo), 197*c*
Tocar-rodillas, 2620, 2627, 2627*f*
Tocilizumab
acciones del, 2479, 2538
arteritis,
células gigantes, 2584
Takayasu, 2585
artritis reumatoide, 2537*c*, 2538
efectos adversos de, 2537*c*, 2538, 2584
esclerosis sistémica, 2558
α-Tocoferol, 445, 446. *Véase también* Vitamina E
α-Tocotrienol, 3486
Todd, parálisis de, 3051, 3061
TOF (tiempo de vuelo), imagen, 3036-3037
Tofacitinib
acciones de, 2539
artritis,
psoriásica, 2573
reumatoide, 2537*c*, 2539
efectos adversos de, 2537*c*, 2539
enfermedad intestinal inflamatoria, 2273
espondilitis anquilosante, 2568
Tofos, 351, 2623*f*
Togavirus, 1326*c*, 1327*f*, 1328, 1495. *Véase también* Alfavirus
infecciones por. *Véase* Alfavirus (togavirus), infecciones por
Tolbutamida, 280
Tolcapona, 3128, 3129*c*
Tolerancia, 53, 2452
inducción a la, 2507
inmunitaria, 833, 2472
Tolerancia al ejercicio
cardiopatía isquémica, 1859
preoperatoria, 3448*f*
trastornos de defectos glucolíticos, 3250
Tolosa-Hunt, síndrome de, 190, 191, 1539, 3172
Tolterodina, 3200
Tolvaptano
efectos adversos de, 302, 542
enfermedad renal poliquística, 2154
hiponatremia hipervolémica, 2692
SIADH, 302, 542, 664, 2691
Tomografía computarizada (CT)
apendicitis, 2301, 2301*f*
ARDS, 2032*f*
CAH, 2739*f*
cáncer
pancreático, 593*f*
pulmonar, 540-541, 540*c*, 541*c*, 543, 549
carcinoma corticosuprarrenal, 2733*f*
cardiopatía
angiografía. *Véase* Tomografía computarizada (CT), angiografía (CTA)
CAD, 1692, 1693*f*, 1694*f*, 1695, 1857
corazón pulmonar, 1769
endocarditis infecciosa, 1667, 1705, 1706*f*
medios de contraste, 1691
puntuación de calcio, 1687, 1687*f*, 1693*f*
cirrosis, 282, 283*f*
colonografía por, 449*c*, 451
embolia pulmonar, 1912, 1913*f*
enfermedad neurológica. *Véase también* Neuroimagen, CT
apoplejía, 3077-3078, 3078*f*, 3086*f*
coma, 2072
contusión cerebral, 3185*f*
convulsiones, 3059
encefalitis, 993
hematoma epidural, 3184*f*
hematoma subdural, 3184, 3184*f*, 3185
hemorragia intracraneal, 3091, 3091*f*, 3093-3094
hemorragia subaracnoidea, 2025-2086, 2085*f*
lesión axónica traumática, 3185*f*
malformaciones cavernosas, 3035*f*
trastorno neurológico de pacientes en estado crítico, 2076
enfermedad pulmonar intersticial, 2001, 2002*f*, 2003*f*
estudio de composición corporal, 2322, 2322*c*
exceso de mineralocorticoides, 2729
feocromocitoma, 2741*c*, 2742*f*
granulomatosis eosinófila con poliangitis, 1974, 2578*f*
helicoidal, 1953, 1953*f*
hemoptisis, 234
hipertensión pulmonar, 1937
hueso temporal, 203, 206
infecciones por *Aspergillus*, 507, 1535
linfadenopatía, 412
medición de la masa ósea, 2948
mielografía por, 3031, 3037-3038
multidetección, 1952-1953, 1953-1954
nefrolitiasis, 2171*f*
NET, 611, 612*f*
neumonía adquirida en la comunidad, 1140*f*
neumonitis por hipersensibilidad, 1971, 1971*f*
obstrucción
intestinal, 2297, 2297*f*
vías urinarias, 2175
osteomielitis, 948, 948*f*
pancreatitis, 2441-2442, 2441*f*, 2442*f*, 2446-2447, 2447*f*
sarcoidosis, 2601, 2602*f*, 2603*f*, 2604*f*
signo de halo, 1535
síndrome de Cushing, 2727, 2727*f*
suprarrenal, 1898
valoración
conductos biliares, 2434*c*

Biblioteca Médica Virtual

enfermedad musculoesquelética, 2522*c*, 2623, 2623*f*
enfermedad respiratoria, 1945, 1952-1954, 1952*f*, 1953*f*
hipoacusia, 206
pancreatitis, 2434*c*, 2435
Tomografía computarizada (CT), angiografía (CTA)
aneurisma en la arteria cerebral, 3031*f*
arterias renales, 1907, 1907*c*, 1909*f*
coronaria
aneurisma aórtico, 1920*f*
estenosis aórtica, 1698
medios de contraste, 1691
principios, 1687-1688
valoración
CAD, 1687*f*, 1868
dolor torácico, 81, 1695-1696, 1696*f*, 1697, 1697*f*
soplo, 248
hipertensión pulmonar, 1938
neurológico, 3031
accidente vascular cerebral, 3026
aneurisma en la arteria cerebral, 3031*f*
hemorragia subaracnoidea, 2085*f*
obstrucción de la arteria cerebral, 3032*f*
Tomografía computarizada (CT)
fármacos, fenotipo de resistencia a múltiples (MDR), 471, 499
2, proteína asociada a la resistencia a (MRP2), 276
3, proteína asociada a resistencia a (MRP3), 276, 2342
por emisión de fotón único. *Véase* SPECT (Tomografía computarizada por emisión de fotón único)
Tonate, virus de, 1491*c*
Tonicidad, 2097, 2098*f*
Tono, 135
vascular, 1654
Tonos puros, audiometría de, 205
Topiramato
con fentermina para obesidad, 2847, 2848*c*
efectos adversos de, 198, 2847, 3063*c*, 3064, 3103*c*
farmacología de, 3063*c*
para cefalea,
por mayor presión de LCR, 89
postraumática, 89
para dolor, 53
para epilepsia, 3063*c*, 3064
para hemicránea continua, 3106
para prevención,
de cefalea en racimo, 3105*c*
de migraña, 3103*c*
de SUNCT/SUNA, 3106
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
Topoisomerasa I (Scl-70), 490, 2473*c*, 2550*c*
Topoisomerasa II, 490
Topoisomerasa IV, 1044
Topoisomerasa, inhibidores de, 487-488*c*, 490, 678, 731, 740. *Véase también* fármacos específicos
Topología de los sistemas biológicos, 3516-3517, 3516*f*
Topotecán
acción de, 490
efectos adversos de, 487*c*, 490
para cáncer ovárico, 639
para cáncer pulmonar, 553
para sarcoma de Ewing, 657
Toque terapéutico, 3463*c*
TOR (destinatarios de rapamicina), 3417. *Véase también* mTOR
TOR1A, mutaciones en gen, 3134, 3135*c*
Toracentesis, 442
Torácica, fisioterapia, 1985, 1988
opresión, 226, 227*f*
pared
anomalía, restricción ventilatoria, 1950, 2011
complicaciones, 1945-1946, 2028
curvas de presión-volumen, 1946*f*
sensibilidad, 79
trastornos, 226, 228*c*
traumatismo, 242
Torácico, dolor/molestias, **73**
anemia hemolítica, 693
causas musculoesqueléticas
costocondritis, 76
herpes zóster, 76
disfagia, 251
epidemiología, 73, 74*f*
estudio del paciente, **76**, 77*c*
algoritmos clínicos, 79-80, 80*f*
anamnesis, 77-78, 78*f*
angiografía por CT, 81, 1695-1696, 1696*f*, 1697, 1697*f*
biomarcadores cardiacos, 79
CMR, 81, 1697, 1697*f*, 1709V
ECG, 79
ecocardiografía, 80
exploración física, 78-79
pacientes sin CAD conocida, 1695-1696, 1696*f*
prueba de esfuerzo, 80, 1695, 1696*f*
radiografía de tórax, 79
servicio de urgencias, 1696-1697
evolución, 73
incidencia, **73**
origen cardiopulmonar, 74*c*
cáncer pulmonar, 541, 541*c*
embolia pulmonar, 76
enfermedad(es)
aórtica, 75-76, 77
aparato respiratorio, 1943
miocárdica no isquémica, 75
pericárdicas, 75, 77, 1841, 1853, 1874, 1883-1884
pulmonar, 76
respiratorias, 76
esfuerzo, 1649
isquemia miocárdica. *Véanse* Angina; Infarto del miocardio
mecanismos, 75
neumotórax, 76
origen gastrointestinal, 74*c*
enfermedades
esofágicas, 76, 79, 2210, 2213
gastrointestinales, 76, 77, 257, 2216
hepatobiliares, 76, 79
pancreatitis, 76
origen neuromuscular, 74*c*
origen psicológico, 74*c*, 76, 3263
pericarditis, 1841
probabilidad de infarto al miocardio, 78*f*
valoración ambulatoria, 81
vías críticas, 81
Toracocentesis, 1955
Toracoscopia médica, 1956
Toracotomía, 1957
Torasemida, 2057
Tórax, compresiones, 2063
radiografía,
ARDS, 2032*f*
asma, 1964
choque cardiógeno, 2053
detección de cáncer pulmonar, 540, 540*c*
disnea, 229
enfermedad de los legionarios, 1139, 1139*f*
enfermedad pulmonar intersticial, 2002
hemoptisis, 234
hipertensión pulmonar, 1937, 1938*f*
linfadenopatía, 412
neumonía neumocócica, 1068*f*
neumonitis por hipersensibilidad, 1971
pericarditis constrictiva, 1845
valoración
dolor torácico, 79
enfermedades respiratorias, 1945, 1952*f*, 1953*f*
tos, 231
Tórax en tonel, deformidad, 1667
Tórax, o en embudo ("pecho excavado"), 1667
en quilla ("pecho de pichón"), 1667
Tormenta tiroidea (crisis tirotóxica), 2707
Torniquete para mordedura por víbora, 3315
Torovirus, 1464*f*, 1468
Torsades de pointes. *Véase* Taquicardia ventricular polimorfa
Torsemida, 322, 1773*c*
Tortícolis, 3135
TOS (síndrome del estrecho torácico con manifestaciones verdaderamente neurógenas), 100
Tos, **230**
cáncer pulmonar, 541, 541*c*
causas, 230-231, 230*c*
cefalea con, primaria, 3106
crónica, 231
duración, 231
enfermedad
del aparato respiratorio, 1943
pulmonar intersticial, 2000-2002
etiología, 231
GERD, 257
grandes altitudes, 3336
infecciones por helmintos, 1555*c*
mecanismos, 230, 230*f*
Nocardia en infecciones, 1216
nocturna, 1766
radiografía de tórax normal, 231-232
síndrome de hipersensibilidad, 231
sintomático, 231
tos ferina, 1144, 1144*c*. *Véase también* Tos ferina
trago, 251
tratamiento, 232
tuberculosis, 1243
valoración, 231, 1943
Toscana, virus, 992, 1495*c*, 1504
Tos ferina, 1142
complicaciones de, 1144
consideraciones globales en, 1143, 1143*f*
diagnóstico, 1144-1145
diferencial de 1145
epidemiología de, 1143-1144, 1143*f*
manifestaciones clínicas de, 1144, 1144*c*
medidas de control de infecciones, 1145
patogenia de, 1144
prevención de, 1145-1146
respuesta inmune en, 1144
tratamiento de, 1145, 1145*c*
vacuna contra la, 1144, 1146
Touraine-Solente-Golé, síndrome de, 2643. *Véase también* Osteoartropatía hipertrófica
Tourette, síndrome de la, 3138
Toxídromo, 3301
Toxina estafilocócica α, 1073
Toxinas. *Véase también* Toxinas específicas
bacterianas, 876
efectos hepáticos de, 2367, 2369*c*, 2370*c*
efectos neurológicos de, 3216-3220
efectos pulmonares de, 1977*c*, 1980-1981, 1981*c*
efectos testiculares de, 2779
estafilocócica α, 1073

Biblioteca Médica Virtual

Toxocara, canis, 863*c*, 1623. *Véase también* Larva migratoria visceral
cati, 863*c*, 1623. *Véase también* Larva migratoria visceral
Toxoide tetánico, 1105
Toxoplasma gondii, 872, 1553, 1609, 1610*f*
infección por (toxoplasmosis), 1609
asintomática, 1611
características clínicas de, 1553
cardiacas, 1611, 1728*c*, 1786
convulsiones, 1554*c*
debilidad, 137
en paciente con inmunodepresión, 506, 506*c*, 1554*c*, 1612, 1612*f*, 1786
en paciente inmunocompetente, 1611-1612
gastrointestinal, 1611
linfadenopatía, 412, 1611, 1612
meningitis crónica, 1009*c*
mielopatía, 3179
ocular, 1611, 1613, 1614
pulmonar, 1611
renal, 2150
SNC, 1016, 1445, 1445*f*, 1611, 1612*f*
congénita, 1554*c*, 1609, 1612-1613, 1614
consideraciones globales en, 1609, 1612
diagnóstico de, 1613-1614
diagnóstico diferencial de, 1361*c*, 1613, 1613*c*
en embarazo, 1553, 1554*c*, 1610, 1611, 1614
en infección por VIH, 1431*c*, 1445, 1445*f*, 1612, 1612*f*, 1786
en receptor de trasplante, 1032, 1032*c*, 1037, 1037*c*, 1038, 2082
epidemiología de, 1609
etiología de, 1609, 1610*f*
patogenia de, 1610
patología de, 1611
prevención de, 1615
profilaxis para, 1037*c*, 1615
respuesta inmunitaria a, 1611
transmisión de, 1609-1610, 1610*f*
tratamiento de, 1016, 1567, 1614-1615
tPA. *Véanse* Alteplasa (rtPA); Activador de plasminógeno hístico (tPA)
TP53, mutaciones en gen
aflatoxina B1 y, 580
en adenocarcinoma gástrico, 568*f*
en cáncer,
de vejiga, 620
ovárico, 637-638
pancreático, 592
pulmonar, 539
en leucemia linfocítica crónica, 765, 765*c*
pruebas genéticas para, 3372
tumores asociados con, 456*c*
TPIT, gen, 2664, 2669, 2735
TPM1, mutaciones en gen, 1781*c*
TPMT (metiltransferasa de tiopurina), 421*c*, 431*c*, 432, 3368
deficiencia de, 3375
TPN (nutrición parenteral total). *Véase* Nutrición parenteral
TPO (peroxidasa tiroidea), 2473*c*, 2692, 2694, 2699*c*
anticuerpos contra, 2697, 2700, 2703
TPP (parálisis periódica tirotóxica). *Véase* Parálisis periódica hipopotasémica (HipoKPP)
TPPA (aglutinación de partículas de *T. pallidum*), prueba, 1284
TR (receptor de hormona tiroidea), 2657, 2696, 2696*f*
Tr, anticuerpos, 669*c*, 672
TRα, mutaciones en gen, 2696
TRAb, 2697, 2700
TRβ, mutaciones en gen, 2696
Trabajo por turnos, 3505*c*
trastorno por, 176, 3508-3509
Trabectedina, 655
Trabeculectomía, 188
Tracoma, 182, 1322-1323
TRADD, 874-875*f*
TRAF6, 871*f*
TRAIL, 469, 470*f*, 471, 874-875*f*
TRALI (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión), 813-814
TRAM, 871*f*, 872
Tramadol
efectos adversos de, 3056*c*, 3213*c*
para dolor, 69*c*
para dolor de espalda, 98
para neuropatía, 3213*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3313*c*
Trametinib
acciones y objetivo de, 465*c*, 493, 493*f*, 494*c*
efectos adversos de, 494*c*
para melanoma, 493, 528*c*, 529
Trandolapril, 1775*c*
Tranilcipromina, 3264*c*, 3308*c*
TRANK1, mutaciones del gen, 3272
Trans, 2836*c*
Transaminasas, 850, 2338
Transcobalamina I, 699
Transcobalamina II, 699
Transcripción, factores de
en asma, 1962
en células madre, 682
en expresión génica, 3472
en transducción de señales en células cancerosas, 463-467
enfermedades causadas por defectos en, 3353*c*
expresión génica y, 3350-3351, 3350*f*
Transcripción inversa, 1329
reacción en cadena de la polimerasa con (RT-PCR), 1426*c*, 1427
Transcripción p75, coactivador de, 2473*c*
Transcriptasa inversa
enzima, en VIH, 1394, 1395
inhibidores de la. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
Transcriptoma, 3349, 3352, 3492*c*
Transcriptómica, 3351
Transcultural, educación, 42
Transdiferenciación de células madre, 3489
Transducción, 3376
Transfusión(es), 811
alcalosis metabólica en, 322
alternativas a la, 816
autóloga, 816
componentes sanguíneos para, 811-812, 811*c*
concentrado de eritrocitos, 811, 811*c*
para AML, 747
para anemia
aplásica, 728
ferropénica, 686
hipoproliferativa, 689
lesión pulmonar aguda relacionada con (TRALI), 813-814
masiva, hiperpotasemia en, 309
para AML, 747
para anemia, 392, 689
aplásica, 728
drepanocítica, 694
ferropénica, 686
/trombocitopenia asociada a quimioterapia, 500
para DIC, 836
para hemofilia, 831-832
para hemoglobinopatías, 695
para septicemia/choque séptico, 2051
para talasemia, 696
plaquetaria. *Véase* Plaquetaria, transfusión
pruebas antes de la transfusión, 811
reacciones adversas a, 812
alérgicas, 813
aloinmunización, 814
anafilácticas, 813
enfermedad de injerto contra hospedador, 813
febriles no hemolíticas, 813
hemolíticas tardías y serológicas, 813
hemosiderosis, 697-698
hipotensión, 815
hipotermia, 814
incidencia de, 813*c*
infecciones, 813*c*, 815-816, 1207, 2357
inmunomodulación, 815
lesión pulmonar, 813-814
púrpura, 814
sobrecarga de hierro, 689, 728, 815
sobrecarga de líquidos, 814
toxicidad por electrólitos, 815
reducción de la necesidad de, 816
riesgos de, 689
sangre entera, 811
Transexual, 2835, 2836*c*
Transferasa de difosfato de uridina-glucuronosilo (UDPGT), 276, 277
Transferasa, variantes de, 432-433
Transferencia génica horizontal, 3492*c*
Transferencia pronuclear, 3487, 3487*f*
Transferrina
contenido de hierro de, 683*c*
diférrica, 683
en metabolismo del hierro, 683, 683*f*
en valoración nutricional, 2322*c*
medición en laboratorio de. *Véase* Hierro, capacidad de fijación total de
monoférrica, 683
proteína receptora de, 686
proteínas de unión de, 1123
receptor 2 para, 2978, 2978*f*, 2979
receptores de, 683
saturación de, 390, 392, 683*f*, 685
Transformación bacteriana, 1057
Transformación de Richter en CLL, 767
Transglutaminasa hística, 2473*c*
Transición/afirmación en terminología LGBT, 2836*c*
Translocaciones cromosómicas, 454, 454*f*, 454*c*
Transmisibilidad de los patógenos, 877
Transporte de pasivos, 2093
Transporte, variantes de, 433
Transposición de grandes arterias, 1835
bloqueo en la conducción auriculoventricular en, 1728
con corrección congénita, 1836-1837, 1839*f*
fisiopatología de, 1835, 1837*f*
hipoxia en, 235
procedimiento de cambio arterial para, 1836, 1838*f*, 1838*c*
procedimiento de cambio auricular para, 1835, 1838*f*, 1838*c*
procedimiento de Rastelli para, 1835, 1838*c*
Transretinoico, ácido (ATRA). *Véase también* Retinoico, ácido
acción y objetivos, 465*c*, 469, 492, 494*c*, 741
efectos secundarios, 352, 364, 492, 494*c*, 748
leucemia promielocítica aguda, 465*c*, 469, 495*c*, 748, 2657
Transtiretina (TTR), 804, 804*c*, 2695*c*
Transversiones (genéticas), 3354
TRAP (fosfatasa ácida resistente al tartrato), 2963
TRAPS (síndrome periódico asociado a receptores del TNF-α), 122, 402, 2611*c*, 2612-2613

Biblioteca Médica Virtual

Traqueobronquitis por *Aspergillus*, 1533
Traqueomalacia, 1947
Traqueostomía, 2039
Trasplante. *Véase* Tipos específicos
  receptores de. *Véase también* Paciente inmunodeprimido
    cáncer cutáneo en, 337, 375, 530, 2131
    complicaciones neurológicas en, 2082
    dolor abdominal en, 83
    infecciones en, 1030, 1035-1036, 1036*c*, 1037*c*. *Véase también* Procedimientos de trasplante específicos
      Aspergillus, 2022
      CMV, 1363-1364, 2022
      Legionella, 1138
      parainfluenza, 507
      SNC, 2082
    trastornos lipoproteínicos en, 2894
    vacunación de, 1040-1041, 1041*c*
    valoración previa al trasplante, 1031
    viajes de, 1041
  renal. *Véase* Riñón, trasplante de
Trastorno(s), acumulación plaquetaria, 827
  afectivo estacional, 3269
  desarrollo sexual, (DSD), 2760
    clasificación, 2761*c*
    consideraciones globales, 2769
    cuadro clínico por etapas de vida, 2761*c*
    trastornos, 46,XX. *Véase* 46,XX trastornos en el desarrollo sexual
      46,XY. *Véase* 46,XY trastornos en el desarrollo sexual
      en cromosomas sexuales. *Véase* Trastornos en cromosomas sexuales
  depresivos unipolares, 3269. *Véase también* Depresión/trastornos depresivos
  esquizoafectivo, 3275
  esquizofreniforme, 3275
  evacuación, 268
  mieloproliferativo transitorio (TMD), 790
  personalidad esquizoide, 3275
  retraso en la fase de sueño, 175, 3508
  síntomas somáticos, 3273
  venosos. *Véanse* Enfermedad venosa crónica; Linfedema; Tromboembolismo venoso (VTE)
Trastornos respiratorios. *Véanse también* Enfermedad pulmonar; Infección de vías respiratorias
  acercamiento al paciente, 1943
  agentes inhaladores relacionados con, 1944
  antecedentes, 1943-1944
  características clínicas, 1943-1944
  categorías, 1943, 1943*c*
  dedos hipocráticos, 1944
  diagnóstico, 1944, 1951
    análisis de esputo. *Véase* Esputo, obtención de
    angiografía pulmonar, 1955
    aspiración percutánea con aguja, 1955
    aspiración transbronquial con aguja, 1956
    broncoscopia, 1945, 1955-1956
    broncoscopia flexible de fibra óptica, 1955-1956
    broncoscopia virtual, 1954, 1954*f*
    cirugía torácica asistida con video, 1957
    ecografía, 1952
    ecografía endobronquial, 1956
    gasometría arterial, 1951
    mediastinoscopia, 1956-1957
    mediastinotomía, 1956-1957
    medición de la función ventilatoria, 1950-1951
    medición del intercambio gaseoso, 1951
    MRI/MRA, 1954-1955, 1955*f*
    pruebas de función pulmonar, 1944-1945
    radiografía de tórax, 1945, 1951-1952, 1952*f*, 1953*f*
    técnicas de emergencia, 1956
    técnicas de medicina nuclear, 1952
    técnicas histopatológicas, 1957
    tomografía computarizada (CT), 1945, 1952-1954, 1952*f*, 1953*f*
    tomografía por emisión de positrones (PET), 1954
    toracocentesis, 1955
    toracoscopia, 1956
    toracotomía, 1957
  disnea, 228*c*, 229, 1943
  dolor torácico, 1943
  en mujeres, 2824*f*
  examinación física, 1944
  factores de riesgo, 1944
  fisiopatología, 1945
  fumadores, 1944, 3292, 3292*c*
  hemoptisis, 1943
  obesidad, 2843
  patrones obstructivos, 1950
  patrones restrictivos, 1949*f*, 1950
  tos, 1943
  valor de la función pulmonar, 1949*f*, 1950
Trastuzumab
  acciones y objetivo de, 465*c*, 466, 471, 496, 497*c*
  efectos adversos de,
    cardiotoxicidad, 490, 496, 565*c*, 675, 675*c*, 1788
    reacción de hipersensibilidad, 522
    síndrome de liberación de citocina, 519
  interacciones farmacológicas de, 490
  para cáncer de mama, 466, 471, 561, 562, 563*c*, 565, 565*c*
  para cáncer esofágico, 567
  variantes genéticas en respuesta a, 432*c*, 433
Tratamiento, antirretroviral de alta actividad (HAART). *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
  trombolítico, 1926, 3081, 3081*c*
Tratamiento génico, 3375
  adrenoleucodistrofia, 3377
  amaurosis congénita de Leber, 3378
  anemia drepanocítica, 694, 698
  angiogénesis terapéutica, 3379
  cáncer, 3348*c*, 3378-3379
  complicaciones, 3376, 3376*c*
  deficiencia de adenosina desaminasa, 3376
  deficiencia de LPL, 2894, 3377
  degeneración macular, 3378
  enfermedad de Huntington, 3137
  enfermedad de Parkinson, 3130
  estrategias, 3375
  hemofilia, 3377-3378
  insuficiencia cardiaca, 1778
  leucemia, 3378
  porfiria aguda intermitente, 2993
  talasemia, 698
  trastornos de inmunodeficiencia, 404, 2493, 3376-3377
  trastornos genéticos, 3375-3377
  vectores virales, 1333-1334, 3376*c*
  vehículos de liberación, 3376*c*
Traube, espacio de, 414
  signo de, 1810
Traumatismo
  a la columna cervical, 99-100
  aórtico, 1920
  cardiaco, 1845
  conductos biliares, 2431
  craneoencefálico (TBI), 3183
    absceso cerebral y, 1013
    acidosis respiratoria en, 323
    afasia en, 159
    amnesia en, 164
    cefalea en, 85*c*, 89
    clasificación de, 3183, 3183*c*
    conmoción en, 3186
    contusión cerebral, 3185, 3185*f*
    convulsiones y, 3054, 3055, 3186
    de gravedad intermedia, 3187
    definición de, 3183
    demencia y, 153-154, 3113-3114
    fractura craneal, 3184
    grave, 3187
    hematoma. *Véase* Hematoma subdural epidural, 3177, 3184, 3184*f*
    hemorragia subaracnoidea en, 3093, 3185
    hiponatremia en, 299
    hipopotasemia en, 304
    incidencia de, 3183
    lesión axónica, 3185-3186, 3185*f*
    lesiones de pares craneales, 3186
    leve (conmoción), 3183-3184, 3186
    recurrente. *Véase* Encefalopatía traumática crónica (CTE)
    relacionado con deportes, 3186-3187. *Véase también* Encefalopatía traumática crónica (CTE)
    síndrome posconmoción, 3187
    síndromes del lóbulo frontal y, 165
    tipos y patología de, 3183-3184
    tormenta neurovegetativa después de, 3165
  de la pared del tórax, 242
  dolor de espalda después de, 96
  hipotermia en, 3339
  neumotórax en, 2008
  relacionados con viajes, 896
  respuesta hormonal a, 2658
  testicular, 2779
Trazodona
  efectos adversos de, 57, 3264*c*
  para depresión, 57, 3264*c*
  para insomnio, 58, 174
  para PTSD, 3267
TRE (elementos de respuesta tiroidea), 2696, 2696*f*
Treacher-Collins, síndrome de, 205*c*
Trébol rojo, 408*c*
TREM2, gen, 3040
  mutación en, 3111
Trematodos/infestaciones por trematodos, 1552, 1621, 1635
  características clínicas de, 1640*c*
  epidemiología de, 1636*c*
  manejo del paciente, 1635
  por sistema orgánico y signos/síntomas, 1554-1555*c*
  tratamiento de, 1639*c*
Trematodos intestinales, 1636*c*, 1639*c*, 1640*c*, 1641
Tremelimumab, 587*f*
Treonina, trastornos del metabolismo de, 3017*c*
Treponema spp., 1060, 1280, 1286-1288, 1287*c*. *Véase también* Treponematosis
Treponema pallidum, 868, 1279, 1283. *Véase también* Sífilis
  prueba de aglutinación de partículas de (TPPA), 1284
Treponematosis, 1286
  comparación de, 1287*c*
  control de, 1289
  diagnóstico de, 1289
  epidemiología de, 1287-1288, 1287*f*
  manifestaciones clínicas de, 1288-1289, 1288*f*, 1289*f*
  tratamiento de, 1289

Biblioteca Médica Virtual

Treprostinilo, 1940, 1941*c*, 2559
TREX1, mutación en gen, 2515, 2516
TRH (hormona liberadora de tirotropina), 2656*c*, 2660, 2663
Triamcinolona, 2633, 3253
Triamtereno
  acciones del, 2114
  interacciones farmacológicas de, 426
  para hipertensión, 1901, 1902*c*
Triángulo de Killian, 2211, 2212*f*
Triazolam
  farmacología de, 3266*c*
  interacciones farmacológicas de, 1558*c*
  para insomnio, 174
  para trastornos de ansiedad, 3266*c*
  sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
Tribec, virus de, 1492*c*
Trichinella/triquinelosis, 1621
  características clínicas de, 1009*c*, 1621-1622, 1786
  ciclo vital del parásito, 1621, 1622*f*
  diagnóstico de, 1622, 1622*f*
  eosinofilia en, 863*c*
  epidemiología de, 863*c*, 1621
  patogenia de, 1552, 1621-1622
  profilaxis de, 1623
  tratamiento de, 1568, 1622, 1623*c*
Trichomonas vaginalis, 1619
  infeccciones por, 981, 982*c*, 990, 1619
Trichophyton, 335, 336, 1546. *Véase también* Dermatofitosis
Trichosporon spp., infecciones por, 509, 1544*c*, 1545
Trichostrongylus/tricoestrongilosis, 1628
Trichuris trichiura/tricurosis, 863*c*, 1552, 1626*c*, 1628
Triclabendazol, 1559*c*, 1568, 1639*c*
Tricloroetileno, 2367
Tricocéfalos (tricurosis), 863*c*, 1552, 1626*c*, 1628
Tricolemomas, 350
Tricoleucemia, 784
  esplenomegalia, 416
  infecciones, 502*c*, 504*c*
  inmunofenotipo, 784, 784*c*
  manifestaciones, clínicas, 784, 2645
    cutáneas, 355, 2583, 2589
  marcadores tumorales, 441*c*
  monocitopenia, 402
  tratamiento, 416, 784
Tricostatina A, 3476
Tricotilomanía, 341*c*
Tricromatismo, 179
Trientina, 2983, 2983*c*, 2984, 3141
TRIF, 871*f*, 872
Trifluoperazina, 3276*c*
Trifluridina, 1336*c*, 1342
Trigémino
  cefalalgias autonómicas del, 85, 3097*c*, 3104, 3104*c*
  neuralgia del, 3167
    con hemicránea paroxística, 3105
    diagnóstico, 3168
      diferencial, 3168
    dolor bucal en, 222
    en esclerosis múltiple, 3189
    fisiopatología de, 3168
    incidencia de, 3168
    manifestaciones clínicas de, 3167-3168
    tratamiento de, 72, 3168
  neuropatía del, 3168-3169
Triglicéridos
  cadena larga, 2246, 2246*c*
  cadena mediana, 2247-2248
  en hepatopatía grasa no alcohólica, 2402
  niveles elevados de, 2893-2894, 2893*c*, 2908
Trihexifenidilo, 3128, 3135, 3277
Trilostane, 2682
TRIM5-α, proteína, 1394
Trimetilamina, N-óxido de (TMAO), 3385-3386
Trimetilaminuria (síndrome de olor a pescado), 2314
Trimetoprim
  acciones de, 700, 1043*c*, 1044, 2096
  efectos adversos de, 297, 310, 320, 706, 1559*c*
  indicaciones para, 1559*c*
  interacciones farmacológicas de, 1559*c*
  para neumonía por *P. jirovecii*, 1550*c*
  resistencia a, 1043*c*, 1058*c*, 1059*f*, 1061
Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)
  acciones de, 1054
  efectos adversos de, 974*c*, 1048*c*, 1054, 1549, 1550*c*
    en deficiencia de G6PD, 716*c*
    en infección por VIH, 1438, 1440
    fotosensibilidad, 364
    hepatitis colestática, 280
    hepatotoxicidad, 2373
    neutropenia, 398
    trombocitopenia, 824*c*
    vasculitis, 2617*c*
  indicaciones para, 1051*c*, 1054
  interacciones farmacológicas de, 1049*c*
  para blastocistosis, 1619
  para cistitis, 974, 974*c*
  para donovanosis, 1215*c*
  para enfermedad de Whipple, 1226, 2256
  para enfermedad granulomatosa crónica, 403
  para fiebre entérica, 1176*c*
  para granulomatosis con poliangitis, 2581
  para infección(es),
    estafilocócicas de tejidos blandos, 1079*c*
    por *B. cepacia*, 1169*c*
    por *Brucella* spp., 1195
    por *C. belli*, 1618
    por *Cyclospora*, 1618
    por *L. monocytogenes*, 1102
    por *Legionella*, 1141*c*
    por mordedura, 1021, 1021*c*
    por MRSA, 865*c*, 1079*c*
    por *Nocardia*, 1219
    por *S. maltophilia*, 1169*c*
    por *Salmonella* no tifoidea, 1179*c*
  para melioidosis, 1169*c*
  para meningitis, 1002
  para muermo, 1169*c*
  para osteomielitis, 946*c*, 947*c*
  para paracoccidioidomicosis, 1542*c*
  para PCP, 1549, 1550*c*
  para PCP en infección por VIH, 1431*c*, 1433, 2130
  para pielonefritis, 975
  para tos ferina, 1145, 1145*c*
  para vasculitis, 2578
  profiláctico,
    en infección por VIH, 1431*c*
    en neutropenia crónica, 404
    en receptor de trasplante, 820*c*, 1032, 1036, 1037, 1037*c*, 1038
    para PCP, 1431*c*, 1550*c*, 1551
    para peritonitis, 954
    para toxoplasmosis, 1431*c*, 1615
  resistencia a, 969, 1051*c*, 1054, 1061, 1151
Trimetoprim-polimixina, 182
Trimetrexato, 1558*c*
Trinucleótidos, trastornos en las repeticiones de, 3356, 3363, 3363*c*
Triosa fosfato isomerasa, deficiencia de, 713*c*
Trióxido de arsénico, 495*c*, 741, 746
Tripanosomosis africana (enfermedad del sueño), 1605
  consideraciones globales, 1609
  epidemiología, 1605, 1606*f*
  manifestaciones cutáneas, 108*c*, 1606-1607
  prevención, 1609
  pronóstico, 1609
  T.b. gambiense
    diagnóstico, 1607-1608
    epidemiología, 1605, 1606*f*
    manifestaciones clínicas, 108*c*, 1553, 1555*c*, 1606-1607, 1786
    tratamiento, 1563, 1565, 1568, 1609, 1609*c*
  T.b. rhodesiense
    diagnóstico, 1608, 1608*f*
    epidemiología, 1605, 1606*f*
    manifestaciones clínicas, 108*c*, 1553, 1554*c*, 1555*c*, 1607, 1786
    tratamiento, 1563, 1565, 1568, 1609, 1609*c*
Tripanosomiasis, americana. *Véase* Chagas, enfermedad de
  humana africana (enfermedad del sueño)
    T. cruzi, 1553, 1601, 1786. *Véase también* Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)
Tripanotiona reductasa, 1556
Triptanos, 3096, 3100, 3101*c*, 3313*c*
Triptófano hidroxilasa, 2473*c*
Triptófano, trastornos del metabolismo de,3016*c*
Triquiasis, 1323
Trismo (mandíbula trabada), 1104, 3169
Trismo (trinquete), 1103*f*, 1104
Trisomía, 12, 764, 764*f*
  13, 1933
  18, 1933
  21. *Véase* Síndrome de Down (trisomía 21)
TRK, mutaciones en gen, 2715
TrkB, gen, 2840*c*
Trofozoítos de *Plasmodium*, 1575
Troglitazona, 2369, 2370*c*, 2867
Trombectomía mecánica
  intravascular, 3081
  percutánea, 1926. *Véase también* Intervenciones percutáneas
Trombina, 404, 405*f*, 830, 838, 842*f*, 843
  inhibidor fibrinolítico activado por (TAFI), 843
  prueba de generación de, 409
  tiempo de, 409*c*, 410, 830*c*, 831*f*
Tromboangitis obliterante, 1925-1926, 1929
Trombocitopenia, 823
  anamnesis en, 823
  con ausencia de radio, 826
  en embarazo, 3444
  en infección por VIH, 823, 1442
  en leptospirosis, 1291, 1293
  en lupus eritematoso sistémico, 2522
  exploración física en, 823
  familiar con propensión a leucemia mielógena aguda, 3353*c*
  farmacológica, 823-825, 824*c*
  frotis de sangre periférica en, 823, 824*f*
  hemorragia en, 408
  hereditaria, 823, 826
  inducida por heparina. *Véase* Heparina, trombocitopenia inducida por
  inducida por infección, 823
  manifestaciones cutáneas de, 353-354
  refractaria, 730*c*. *Véase también* Mielodisplasia
  relacionada con quimioterapia, 500
  tratamiento de, 500
  valoración del paciente, 823, 824*f*
Trombocitosis
  eritromelalgia en, 1930
  esencial, 733, 737, 2167
  etiología de, 738*c*, 827
  paraneoplásica, 666

Biblioteca Médica Virtual

Tromboembolismo venoso (VTE), 841. *Véanse también* Trombosis venosa profunda (DVT); Embolia pulmonar (PE)
antecedentes en, 408
anticoagulante lúpico en, 838
anticonceptivos orales y, 2814, 2815*c*
cascada de la coagulación en, 842
con tumor cerebral, 644
consideraciones genéticas en, 841*c*, 842-843
en enfermedad hepática, 837, 837*c*, 838*f*
en infección por VIH, 1442
en síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 2526, 2527*c*
epidemiología de, 841
estados protrombóticos y, 1910
etiología de, 841*c*, 842
factores de riesgo para, 408*c*, 1910
adquirida, 841, 842*c*
antecedente de trombosis, 408
edad, 408*f*
hereditaria, 841*c*, 842-843
fisiopatología de, 1910-1911, 1910*f*
incidencia de, 839
mesentérica, 2292, 2293*c*
paraneoplásica, 667
prevención de,
en paciente con ventilación mecánica, 2038
en paciente quirúrgico, 3451
en pacientes hospitalizados, 1916, 1916*c*
fondaparinux para, 851
renal, 2167
síndrome postrombótico, 1910, 1910*f*, 1913
supurativa intracraneal, 1018
tratamiento hormonal posmenopáusico y, 2805*c*, 2806
vs. trombosis arterial, 843
Trombocitopenia inmunitaria, 767
Trombocitosis esencial (ET), 733, **737**, 2167
Tromboembolectomía, 1926
Tromboendarterectomía, 1916, 1925
Trombofilia, 410
Tromboflebitis. *Véase* Tromboembolismo venoso (VTE)
séptica yugular. *Véase* Enfermedad/síndrome de Lemierre
supurativa intracraneal, 1018
Trombogénesis, 844, 844*f*
Trombomodulina, 405
Tromboplastina, 409
Tromboplastina parcial, tiempo activado (aPTT)
causas de valores anormales, 409*c*
composición reactiva, 410
factores de coagulación, 409-410, 409*f*, 831*f*
LA-PTT, 410
prolongado, 409*c*
pruebas preoperatorias, 409
trastornos de coagulación, 830, 830*c*, 832
tratamiento con heparina, 849
Trombopoyetina, 681*f*, 823, 839
agonista del receptor para, 826
Trombosis, 404
antecedente de, 408
arterial. *Véase* Arterial, trombosis
de la vena renal, 2167
de los senos durales, 3095
del seno transverso, 882, 1018
en hepatopatía, 837, 837*c*, 838*f*
en inflamación, 840
en policitemia, 393
en trombocitopenia inducida por heparina, 825
endotelio en, 1653
epidemiología de, 839
estudio del paciente, 406
factores de riesgo para, 408, 408*f*, 408*c*
fisiopatología de, 839, 839*f*
séptica, 882, 1018
sinusal venosa, 3085
valoración de laboratorio, 409-410
venosa. *Véase* Tromboembolismo venoso (VTE)
Trombosis venosa profunda (DVT), 1910
antecedentes, 408
clasificación, 1911
diagnóstico, 1911-1913, 1911*f*, 1911*c*, 1912*f*, 1913*f*
diferencial, 1911, 1912*c*
embarazo, 3442
epidemiología, 841
factores de riesgo, 408, 408*f*
infección por VIH, 1442
pacientes graves, 2029
paraneoplásico, 666*c*, 667
prevención, 1913-1914, 1916, 1916*c*, 2029, 2038, 2087
profilaxis perioperatoria, 3451
tratamiento, 1913-1915, 1914*c*, 3442
hormonal posmenopáusico, 2805*c*, 2806, 2808*f*
Tromboxano A_2, 844, 844*f*, 1873
Trompa de Eustaquio, disfunción, 201
Tropheryma whipplei. *Véase también* Enfermedad de Whipple
características de, 946, 1224, 2256
colonización asintomática de, 1224
en endocarditis infecciosa, 923
infección aislada, 1225
Tropisetron, 605
Tropismo hístico de patógenos, 873
Tropomiosina, 1656, 1782*f*
Troponinas
contracción cardiaca, 1655-1656, 1656*f*
elevadas, causas extracardiacas de, 1868*c*
evaluación de dolor torácico, 79
infarto de miocardio, 1868, 1875, 1875*f*
insuficiencia cardiaca, 1770
nefropatía crónica, 2116
Trousseau, signo de, 314, 594
síndrome de, 542, 593, 667
TRPM6, mutaciones del gen, 2096
Trubanaman, virus, 1493*c*, 1497
Trypanosoma spp., entrada al hospedador, 867
T. brucei gambiense/rhodesiense, 1009*c*, 1553, 1605-1606, 1606*f*, 1786
Triyodotironina (T_3)
características de, 2695*c*
en síndrome del eutiroideo enfermo, 2709
en tiroiditis subaguda, 2708, 2708*f*
estructura de, 2693*f*
evaluación en laboratorio de, 2695*c*, 2697
libre, 2695, 2697
semivida de, 2654
total, 2697
transporte y metabolismo de, 2695-2696
unión a receptores de, 2696, 2696*f*
TSC1/2, mutaciones en genes, 456*c*, 616*c*, 621, 2006, 2155, 3257
TSH. *Véase* Tiroides, hormona estimulante de la (TSH)
TSI (inmunoglobulina estimulante de la tiroides), 2697, 2703
T-SPOT.TB, análisis, 1249
TSS. *Véase* Síndrome de choque tóxico (TSS)
TTF-1. *Véase* Factor de transcripción tiroidea-1 (TTF-1)
TTF-2, 2692, 2699*c*
TTKG (gradiente transtubular de K^+), 307, 310, 311*f*
TTN, mutaciones del gen, 1781*c*, 1790
TTP. *Véase* Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
TTR (transtiretina), 804, 804*c*, 2695*c*
Tub, gen, 2840*c*, 2841
Tuberculoma, 1245
Tuberculosis (TB), 1236
bloqueo de conducción AV en, 1728*c*
bronquiectasia en, 1984
carga global de, 1236-1238, 1237*f*, 1238*f*, 1270, 3396-3397
como causa de fiebre de origen desconocido, 118, 122
como enfermedad crónica, 3396-3397
complicaciones de, 1246
diagnóstico de,
amplificación de ácido nucleico, 1247
análisis de esputo, 1140
cultivo, 1247
genómica en, 3493*c*
imágenes, 1242*f*, 1248
limitaciones del, 3492
microscopia, 1247
procedimientos invasivos, 1248
prueba cutánea de tuberculina, 1137*c*, 1241
prueba de susceptibilidad farmacológica, 1248
pruebas serológicas, 1249
en infección por VIH,
características clínicas de, 1246, 1433-1434
control de, 1258
en países en desarrollo, 1246, 1258-1259, 3395*f*, 3396
epidemiología de, 1238, 1433
infección latente, 1257-1258, 1257*c*
interacción de, 1412
profilaxis para, 1431*c*
riesgo de, 1239, 1239*c*
síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en, 1246, 1271, 1434
tratamiento antirretroviral y, 1246, 1271
tratamiento de, 1255-1256, 1275, 1434
en niños, 1241-1242, 1242*f*, 1256
en paciente con cáncer, 502*c*, 504, 504*c*
en receptor de trasplante, 1031, 1035, 1037*c*, 1040
epidemiología de, 1236-1238, 1237*f*, 1270, 3396-3397
etiología de. *Véase Mycobacterium*, tuberculosis por
evolución natural de, 1239
exposición a sílice y, 1979
extrapulmonar,
aneurisma aórtico, 1918
congénita, 1246
de vías respiratorias altas, 217, 1244
en infección por VIH, 1246
gastrointestinal, 283, 1245
genitourinaria, 1244, 1244*f*, 2796
linfadenitis, 412, 1243, 1243*f*
linfedema, 1934
manifestaciones bucales de, 221*c*, 224
manifestaciones cutáneas, 352, 936, 1246
manifestaciones oculares, 1246
mastitis, 1246
meningitis, 506, 864*c*, 1008*c*, 1244-1245, 3499
miliar, 118, 1242*f*, 1245-1246, 1256
otitis, 1246
pericarditis, 1245, 1845, 1846-1847
pleural, 1243
suprarrenal, 1246
tratamiento de, 1256
tuberculoma, 1245
vertebral/ósea,
características clínicas de, 942, 1244
diagnóstico de, 118
enfermedad de Poncet, 942
enfermedad de Pott, 958, 1244, 1244*f*
osteomielitis, 942, 945, 949, 951

Biblioteca Médica Virtual

tratamiento de, 1256
vs. infección por *Brucella*, 1193, 1194*c*
factores de riesgo para, 1239, 1239*c*
infección latente,
detección de, 1257, 2538
diagnóstico de, 3498
tratamiento de, 1256-1258, 1257*c*, 1271*c*
medidas para controlar la infección, 1028, 1461
miliar no reactiva, 1246
patogenia de, 1239-1241
prevención y control de, 1256-1259, 3396
pulmonar,
enfermedad posprimaria, 1238, 1242-1243, 1242*f*
enfermedad primaria, 1238, 1241-1242, 1242*f*
hemoptisis en, 233, 1243
pleuritis en, 2007-2008
tos en, 1243
resistencia innata a, 1240
resistente a múltiples fármacos,
detección de, 3493*c*, 3496-3497
epidemiología de, 1237-1238, 1253-1254, 1253*f*
tratamiento de, 1251*c*, 1253-1255, 1254*f*, 1255*c*, 1272, 3396
resistente a múltiples fármacos, 1251*c*, 1253, 1255, 1255*c*, 3396
transmisión de, 1239
tratamiento de, 1249, 1270
adherencia a, 1250-1251
atención y apoyo al paciente, 1251-1252
efectos adversos de, 1252, 1273-1274
en embarazo, 1251*c*, 1256
en enfermedad extrapulmonar, 1256
estrategia DOT/DOT no diario, 1251, 1272, 3396
estrategia simplificada para, 1271*c*
estreptomicina, 1249-1250
fármacos antituberculosos de primera línea, 1250*c*, 1271*c*, 1273-1276
estreptomicina, 1276
etambutol. *Véase* Etambutol
isoniazida. *Véase* Isoniazida (INH)
pirazinamida. *Véase* Pirazinamida
rifabutina, 1275
rifampina. *Véase* Rifampina
rifapentina, 1275-1276
fármacos antituberculosos de segunda línea, 1276-1277
fracasos y recidivas, 1252-1253
infección latente, 1256-1258, 1257*c*, 1271*c*
nuevos fármacos, 1277-1278
para cepas resistentes a fármacos, 1253-1255, 1255*c*, 1272
principios de, 1270-1273, 1271*c*
productos combinados en dosis fijas, 1252
prueba de susceptibilidad farmacológica, 1248
regímenes, 1250-1251, 1251*c*, 1271*c*
vigilancia de respuesta a, 1252, 1272*c*
Tuberina, 600
Tublin, 2473*c*
Túbulo contorneado proximal, 2092*f*, 2094*c*, 2096
Túbulo seminífero, 2770*f*, 2772-2773
Tubulointersticial con uveítis, nefritis (TINU), 2159, 2159*f*
Túbulos renales, malformación de, 289*c*
Tula, virus de, 1493*c*
Tularemia, 1196
choque séptico en, 880
complicaciones de, 1200
consideraciones globales en, 1196, 1198
diagnóstico de, 1199
diagnóstico diferencial de, 1197*c*, 1199
epidemiología de, 1196-1198, 1196*f*, 1197*f*
etiología de, 1196
falla del tratamiento en, 1200
manifestaciones clínicas de, 113*c*, 936, 1197*c*, 1198
patogenia de, 1198
prevención de, 1200
pronóstico de, 1199-1200
relacionada con mordeduras de animales, 1019
tratamiento de, 1199
valoración del paciente, 1198-1199
Tullio, fenómeno de, 201
Tumor (es), 480
benigno de células de Schwann (neurofibroma), 349
de células fusiformes, 357
de Sertoli-Leydig, 640
estromales ováricos, 640
lesión cutánea, 325*c*
neuroendocrino rectal (carcinoides), 598*c*, 602, 603, 606
retrobulbar del nervio óptico, 189
signo de inflamación, 394*f*
Tumores estromales gastrointestinales (GIST)
consideraciones genéticas, 464, 654
histopatología, 654
metastásicos, 655
tratamiento
imatinib, 464, 570
quimioterapia dirigida, 493
resección endoscópica, 2192*f*
Tumores neuroendocrinos del tubo digestivo (GI-NET, tumores carcinoides), 596
Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)
apéndice, 600*c*, 602, 606
asociados con síndromes genéticos, 601, 601*c*
clasificación, 596, 596*c*, 598-599
comportamiento maligno, 597*c*, 598*c*, 599
diagnóstico, 604-605, 2750
gástricos, 603
incidencia, 597*c*, 599
intestino delgado, 602, 606
localización de tumores, 612*f*
manifestaciones clínicas, 264, 597*c*
MEN 1, 2747*c*, 2750
metastásicos, 264
pérdida de cromosomas, 602
pronóstico, 600*c*, 613*f*
recto, 598*c*, 602, 606
sin síndrome carcinoide, 603
síndrome(s), 597*c*
carcinoide. *Véase* Síndrome carcinoide
paraneoplásicos, 663*c*, 664
síntomas de orden general causados por productos secretados, 603
sitios, 598-599, 598*c*
tratamiento, 606, 612-615, 2751
Tumstatina, 478*f*
Tunari, virus de, 1494*c*, 1505
Túnel del carpo, síndrome
acromegalia, 2639
amiloidosis, 809
condiciones asociadas, 2619
dolor de cuello, 101
dolor de muñeca, 2619
embarazo, 3444
esclerosis sistémica, 2556
hipotiroidismo, 2700
Tunga penetrans, 3330
Tungiasis, 3330
Tungsteno, exposición a carburo de, 1980
Túnica media, 1652, 1653*f*
Turcot, síndrome de, 573, 573*c*, 645*c*, 647
Turner, signo de, 2439
síndrome de, 2764
coartación de la aorta en, 1899
consideraciones genéticas en, 3361
deficiencia poliendocrina autoinmunitaria en, 2758*c*, 2760
enfermedad intestinal inflamatoria y, 2260*c*
fisiopatología de, 2764
insuficiencia ovárica primaria en, 2797
linfedema en, 1933
manifestaciones clínicas de, 2763*c*, 2764
prevalencia de, 2652*c*
tamizaje/pruebas para, 2652*c*
tratamiento de, 2764
valvulopatía aórtica en, 1803
Tusavirus, 1370
Tuskegee, estudio de, 41
Twinkle, mutaciones en gen, 3251
Tzanck, frotis de, 328

U

U, onda, 1677
U.S. Department of Health and Human Services, plan de acción para prevenir infecciones relacionadas con la atención a la salud, 1022
U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR), 3391
U.S. Preventive Services Task Force, 25, 25*c*
Ubiquitina, 3136, 3142, 3144*c*, 3156
UDCA. *Véase* Ácido ursodesoxicólico (UDCA)
Udd (tibial), distrofia muscular de, 3246*c*, 3249
UDP (difosfato de uridina)-glucuronosiltransferasa, 2342, 2342*f*
UDPGT, mutaciones del gen, 277
UGT1, complejo génico, 2342, 2343*f*, 2344
UGT1A1, gen, 421*c*, 2342, 2343*f*
mutación en el, 715, 2424
UGT1A1
disposición farmacológica y, 421*c*
ictericia neonatal, 2343
metabolismo de bilirrubina, 2342, 2342*f*
respuesta farmacológica y, 431*c*
síndrome de Crigler-Najjar, 2344
síndrome de Gilbert, 432, 2345
UGT2B17, gen, 2832
Uhthoff, síntoma de, 3189
Ularitida, 1773*c*
Úlcera(s). *Véase también* Tipos específicos
bucales, 220
cutáneas. *Véase* Cutáneas, úlceras
definición de, 2220, 2223
en el pie, 2881. *Véase también* Diabetes mellitus, complicaciones de
genital. *Véase* Genitales, úlceras
por presión (decúbito), 936, 2038, 3182
Úlcera(s) genital(es)
chancroide. *Véase* Chancroide
diagnóstico, 988-989
donovanosis. *Véase* Donovanosis
etiología, 987-988
HSV. *Véase* Virus de herpes simple (HSV), infecciones, genitales
manifestaciones clínicas, 988*c*
transmisión de VIH, 1400, 1400*f*
Ulipristal, acetato de, 2815
ULK1/2/3, 874-875*f*
Ultrafiltración, 1771, 2122
Ultraoligoelementos, 2319
Ultrasonido transrectal, 625
Ultrasonografía (ecografía)
de arterias renales, 1906, 1907*c*
de venas profundas en extremidad inferior, 1912, 1912*f*
en apendicitis, 2301
en apoplejía, 3079
en arteriopatía periférica, 1923

Biblioteca Médica Virtual

en artritis reumatoide, 2536
en colelitiasis, 2425, 2426*f*, 2426*c*
en cuantificación de masa ósea, 2948
en enfermedad venosa crónica, 1931
en evaluación,
de conductos biliares, 2434*c*
de disfunción tiroidea, 2698
de hepatopatía, 2336, 2341
de nódulos tiroideos, 2698, 2712*f*, 2712*c*
de pancreatitis, 2434*c*, 2435
en fiebre de origen desconocido, 118
en valoración de enfermedades musculoesqueléticas, 2622, 2622*c*
endobronquial, 542, 1956
endoscópica. *Véase* Ultrasonido endoscópico (EUS)
escrotal, 633
intravascular de arteria coronaria, 1714-1715, 1714*f*
para detección de carcinoma hepatocelular, 581
pleural, 1945
Umbrales de conducción aérea, 205
UMOD, mutaciones en gen, 2155
UMP (uridina-5′-monofosfatosintasa), deficiencia de, 3002*c*, 3003
Una, virus de, 1491*c*
UNAIDS (Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida), 3395
UNAIDS, 3395
Unequal Treatment (informe de IOM), 39-40, 42
Unequal Treatment del Institute of Medicine (IOM), 39
Unión estrecha, 2091
Uniportadores, 2094
United Network of Organ Sharing (UNOS), 2416-2417, 2416*c*
University of Pennsylvania Smell Identification Test, 196*f*, 198
Unverricht-Lundborg, enfermedad de, 3053*c*, 3138
Uña(s)
amiloidosis, 806, 806*f*
artritis, psoriásica, 2571, 2571*f*, 2572
reactiva, 2570
dermatomiositis, 2591, 2592*f*
disqueratosis congénita, 3468*f*
esclerosis sistémica, 343, 346, 349, 2552-2553, 2553*f*
infección por VIH, 1477
liquen plano, 334, 335*f*
onicomicosis, 336
psoriasis, 333
telangiectasia, 343
trastornos inducidos por fármacos, 365
Uña verde, síndrome, 1171
Uñas amarillas, síndrome de, 1934
UPR (respuesta de proteína sin plegamiento), 2972, 2975
Upshaw-Schülman, síndrome de, 826, 2165
Urato(s), 2997-2998, 3021*c*
1, transportador de (URAT1), 2997, 2998*f*
Urea
ciclo de la, 3019, 3020
defectos en el, 3017*c*, 3019
urinaria, 2326
Ureaplasma, infecciones por, 979, 1315-1316, 1315*c*
Ureidopropionasa, deficiencia de, 3002*c*
Uremia
dolor abdominal en, 83
en lesión renal aguda, 2108
frotis de sangre periférica en, 382*f*, 389*f*
polineuropatía en, 3214
Uréter, obstrucción del, 82
Ureterectomía, 622
Uretritis
en mujeres, 294, 980-981, 1125, 1320, 1321*c*
en varones,
artritis reactiva y, 2569
características clínicas de, 979, 1125
estudio del paciente, 979
etiología de, 978*c*, 979, 1125
gonocócica, 1125, 1125*f*
no gonocócica, 1318, 1321*c*
por *C. glucuronolyticum*, 1099
por clamidias, 1318, 1321*c*
posgonocócica, 1318, 1321*c*
tratamiento de, 979-980, 979*c*
por *Mycoplasma*, 1315
por ureaplasma, 1315
Uridina-5′-monofosfatosintasa (UMP), deficiencia de, 3002*c*, 3003
Uridina-glucuronosilo (UDPGT), transferasa de difosfato de, 276, 277-278
Uridindifosfato, deficiencia de galactosa 4-epimerasa de, 3012*c*, 3014
URO descarboxilasa, 2986*c*, 2987, 2987*c*, 2994
URO sintasa, 2986*c*, 2987, 2995
Urobilinas, 276
Urobilinógenos, 276, 2342
Urocinasa, 857
activador de plasminógeno tipo (u-PA), 405, 406*f*
Urocromos, 2119
UROD, mutaciones en gen, 2993, 2994
Urografía, 2175
Uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall), 293, 294, 2103, 2155, 2160
Uroplaquinas, 868, 870
UROS, gen, 2986*c*
Urticaria(s), 349, 2500
acuagénica, 2501
calor local, 2501
clasificación de, 2501, 2501*c*
colinérgica, 349, 2501
contacto, 2501
definición de, 2500
dermográfica, 2501, 2501*f*
diagnóstico de, 328, 2502
en anafilaxia, 2506
en mastocitosis, 2509. *Véase también* Mastocitosis
etiología de, 114, 349*c*, 2501, 2501*c*
factores predisponentes, 2501
físicas, 349
fisiopatología de, 2501-2502
inducida por fármacos, 363, 363*c*, 366
manifestaciones clínicas de, 114, 326*c*, 349, 2501-2502
distribución, 326*c*
morfología, 342
pápulas y placas, 328, 329*f*
pigmentosa, 349, 352
por frío, 349, 402, 2501
por presión, 2501
solar, 349, 2501
tratamiento de, 366-367, 2502
Urushiol, 331
USB1, mutaciones en gen, 3468*c*
Usher, síndrome de, 203, 205*c*
Ustekinumab, 335*c*, 2273, 2572
Usutu, virus, 1491*c*, 1500
Útero, trastornos del
amenorrea en, 2795-2796, 2796*f*
cáncer endometrial. *Véase* Cáncer endometrial
dolor pélvico en, 2798
endometriosis. *Véase* Endometriosis
mionecrosis clostridial (gangrena gaseosa), 937
sarcoma, 642
tratamiento de, 2796
UTI. *Véase* Vías urinarias, infección de (UTI)
UTX, mutaciones en gen, 3475
Uukuniemi, virus de, 1495*c*
Uveítis
anterior, 182, 2486*c*, 2487, 2566
con nefritis tubulointersticial, 2159
en artritis psoriásica, 2572
en enfermedad de Whipple, 1225, 1226
en enfermedad intestinal inflamatoria, 2269
en espondilitis anquilosante, 2566
en sífilis secundaria, 1282
en síndrome de Behçet, 2590
paraneoplásica, 668*c*, 674
posterior, 183
tratamiento de, 2568
Úvula bífida, 1667
Uvulopalatofaringoplastia, 2017

V

V, signo en, 2591, 2592*f*
Vaborbactam, 1059. *Véase también* Meropenem-vaborbactam
VacA, 1163
Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 890
Vaccine Safety Datalink, proyecto, 890
Vaccinia, virus de, 873, 1332. *Véase también* Smallpox
Vacuna(s), 884. *Véase también* Inmunización; vacunas específicas
almacenamiento y manejo de, 887-889
aplicación de, 889-890, 889*f*
aplicadas de manera sistemática en Estados Unidos, 884*c*
con partículas similares a los virus, 1041
consideraciones globales en, 885
contraindicaciones de, 887, 888-889*c*
desarrollo de, genómica en, 3499-3500, 3502-3503
enfermedades prevenibles con las, 884-885, 884*c*
hipersensibilidad a, 887
información oficial sobre, 887
intramusculares, 889, 889*f*
notificación de reacciones adversas, 890
para infecciones virales, 1333
precauciones de, 888-889*c*
prevención de cáncer y, 447, 3378
registros de, 890
repercusión de, 884-885, 884*c*
tendencias futuras, 891-892
tumorales, 498-499
vectores virales para, 1334
vigilancia de la seguridad, 890
Vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubeola (MMR)
administración recomendada de
adultos, 25*c*, 886*f*, 1480
almacenamiento y manejo de, 887
embarazo, 3446
infección por VIH, 897
niños, 1477, 1480, 1480*f*, 1484
paciente con cáncer, 503*c*
personal de atención médica, 1484
receptor de trasplante, 1041, 1041*c*
cobertura con, en EUA, 1481
contraindicaciones para, 888*c*
efectividad de, 1484
efectos adversos de, 1477, 1484
precauciones para, 888*c*
Vacunología inversa, 3499
VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), 890
Vagabundo, enfermedad del, 3326

Biblioteca Médica Virtual

Vagina
ausencia congénita de, 2769
cáncer, 1371
ciega, 2795
dilatación de la, 2796
ecología de la, 970, 3382*f*, 3388
nonoxinol-9 y, 970
secreciones de la, 981, 982*c*, 983-984. *Véase también* Vulvovaginales, infecciones
Vaginosis bacteriana
diagnóstico, 982*f*, 982*c*, 983
etiología, 982, 982*c*, 1232
manifestaciones clínicas, 982*c*
transmisión del VIH, 1400
tratamiento, 982*c*, 983
Vagotomía, 2236-2238
Valaciclovir
acciones de, 1340
efectos adversos de, 1340
farmacología de, 1340
para encefalitis viral, 995
para herpes zóster, 938*c*, 1336*c*, 1340, 1356-1357, 3179
para infecciones por HSV, 1351-1353, 1352*c*
esofagitis, 2218
genitales, 938*c*, 1335-1336*c*, 1340
mucocutáneas, 1336*c*
para meningitis viral, 1005
para parálisis de Bell, 3170
para profilaxis de HSV en infección por VIH, 1353, 1433*c*
para varicela zóster, 1356-1357
Valbenazina, 3139, 3277
Valdecoxib, 69*c*
Valganciclovir
farmacología de, 1341
para infección por CMV, 1335*c*, 1364-1365, 2131
para profilaxis de infección por CMV, 1033, 1341, 1432*c*
resistencia a, 1341
Valgo, 2620, 2627, 2627*f*
Valina, trastornos del metabolismo de, 3017*c*
Valley, fiebre de. *Véase* Coccidioides spp., infecciones por
Valor, predictivo negativo, 447, 447*c*
R, 2367
Valproato/ácido valproico
efectos adversos de, 3103*c*
comunes, 3272*c*
defectos mitocondriales y, 3486
deficiencia de zinc, 2317
generales, 3063*c*
hepatotoxicidad, 2367, 2370*c*, 2372, 3064
neurológicos, 3063*c*
obesidad, 2844
pérdida de cabello, 365
raros, 3272*c*
supresión de médula ósea, 3064
teratogenicidad, 3064, 3444
farmacología de, 3063*c*, 3272*c*
interacciones farmacológicas de, 1049*c*, 3062*c*, 3063*c*
para cefalea nueva diaria y persistente, 89
para discinesia tardía, 3139
para epilepsia, 3063*c*, 3064
para estado epiléptico, 3067*f*
para mioclonía poshipóxica, 2079
para mioclono, 3139
para prevención de migraña, 3103*c*
para trastorno bipolar, 3272, 3272*c*
sobredosis/envenenamiento con, 3310*c*
Valrubicina, 622
Valsalva, cociente de, 3162, 3162*c*
maniobra de
diagnóstico de taquicardia auricular focal, 1736
evaluación de disfunción autonómica, 3162, 3162*c*
para PSVT, 1742
soplos cardiacos y, 247, 1674, 1674*c*
Valsartán, 1773, 1775*c*, 1902*c*
Válvula aórtica
bicúspide, 1698*f*, 1803
esclerosis, 243
estenosis. *Véase* Aórtica, estenosis
reemplazo
indicaciones, 1806*f*, 1807, 1811-1812, 1812*f*
quirúrgico, 1806*c*, 1807, 1813*c*
reemplazo de válvula mitral, 1829
transcatéter
modelos de válvula, 1808*f*, 1889
reparación de válvula mitral, 1829
resultados, 1808*c*, 1809*c*, 1889
selección del paciente, 1806*f*, 1807, 1812*f*
Válvula tricúspide, reparación de, 1829
Valvulopatía cardiaca. *Véase también* Condiciones específicas
carga global de, 1802-1803, 1802*f*
disnea en, 229
en embarazo, 3441
en enfermedad renal poliquística, 2153
en policondritis recurrente, 2599
en síndrome carcinoide, 603, 604
evolución natural de, 1649
farmacoinducida, 604
imágenes cardiacas en, 1697-1699
muerte súbita cardiaca y, 2060*f*
múltiple y mixta, 1827-1829
soplos en, 240-241
Valvuloplastia aórtica, 1807
VAMP2 (sinaptobrevina), 1103
Van Buchem, enfermedad de (hiperostosis cortical generalizada), 2963
Van den Bergh, reacción de, 276
Vancomicina
acciones de, 1042, 1043*c*, 1052-1053
efectos adversos de, 509, 824*c*, 1048*c*, 1053
cutáneos, 364, 367
fiebre, 118
nefrotoxicidad, 2103
en embarazo y lactancia, 1047*c*
enterococos resistentes a (VRE), consideraciones globales en, 1091
diagnóstico de, 3497
en infecciones de origen hospitalario, 1091
epidemiología de, 1029, 1091
genómica de, 3493*c*, 3497
mecanismo de, 1094
tratamiento de, 1093*c*
indicaciones para, 1051*c*, 1052-1053
para abscesos epidurales, 865*c*, 879*c*
para artritis bacteriana no gonocócica, 941
para endocarditis infecciosa,
como terapia empírica, 865*c*, 879*c*, 930
enterocócica, 927, 928*c*, 1093*c*
estafilocócica, 927, 928*c*, 1080
estreptocócica, 928*c*
para fascitis necrosante, 938*c*
para infección(es),
enterocócicas, 1093*c*, 1094
estafilocócicas, 1079*c*
intraabdominal, 865*c*
intracraneales, 879*c*
neumocócicas, 1069-1070
por *C. difficile*, 967-968, 967*c*
por clostridios, 1110*c*, 1113
por MRSA, 1078, 1079*c*, 1080
como terapia empírica, 865*c*
cutáneas, 938*c*
endocarditis, 927
meningitis, 1002, 1002*c*
neumonía extrahospitalaria, 913*c*
relacionadas con catéter, 505, 505*c*
para meningitis,
como terapia empírica, 865*c*, 879*c*, 1000*c*
enterocócica, 1093*c*
neumocócica, 1002, 1069
por MRSA, 1002, 1002*c*
para neumonía adquirida en el hospital, 917*c*
para neumonía extrahospitalaria, 913*c*
para neutropenia febril, 499, 509
para osteomielitis, 946*c*, 947*c*
para portador asintomático de GAS, 1084
para púrpura fulminante, 879*c*
para septicemia/choque séptico, 865*c*, 879*c*, 2051*c*
para septicemia después de esplenectomía, 879*c*
para síndrome de choque tóxico, 879*c*, 1081
profiláctica, 1056*c*
resistencia a. *Véase también* Vancomicina, enterococos resistentes a (VRE)
mecanismo de, 1043*c*, 1058*c*, 1060, 1078, 1094
tasa de, 1051*c*, 1053
S. aureus con resistencia intermedia a (VISA), 927, 1053, 1060, 1078
uso empírico de, 865*c*
Vandetanib
acción y objetivo de, 465*c*, 495*c*
efectos adversos de, 495*c*
para cáncer de tiroides, 2753
VAP. *Véase* Neumonía relacionada con ventilador (VAP)
Vaptanos (antagonistas de vasopresina), 302, 664, 2690-2692, 2691*f*
Vardenafilo
acciones de, 2816, 2817*f*, 2818*f*
características de, 2820*c*
contraindicaciones para, 2820, 2820*c*
efectos adversos de, 2820*c*
para disfunción eréctil, 2820, 3200
para síntomas de vías urinarias bajas, 631
Vareniclina, 537, 1996, 3290, 3295
Variación genética, 3353. *Véase también* Mutación(es)
Variaciones en el número de copias (CNV), 3349, 3352*f*
Variantes, de significado desconocido (VUS), 458, 3354, 3357, 3372
talasémicas estructurales, 697
Varicela, 1354
características clínicas de, 110*c*, 326*c*, 1354-1355
cutánea,
características de, 110*c*, 114
evolución de, 1354-1355, 1355*f*
exantema, 348
vesículas, 933*f*, 934
extracutánea, 1355
oral, 221*c*
complicaciones de, 1355, 3200
congénita, 1355
diagnóstico diferencial de, 114, 1356
en receptor de trasplante, 2082
epidemiología de, 110*c*, 1354
incidencia antes y después de la vacunación en Estados Unidos, 884*c*
intrahospitalaria, 1025
medidas para control de la infección, 1028
patogenia de, 1354
perinatal, 1355
profilaxis de, 1357, 1357*c*. *Véase también* Varicela, vacuna contra

Biblioteca Médica Virtual

tratamiento de, 1340, 1356-1357
vacuna contra
administración recomendada de, 1028
en adultos, 25*c*, 886*f*
en embarazo, 886*f*
en niños, 1357
almacenamiento y manejo de, 889
contraindicaciones para, 888*c*
precaución para, 888*c*
zóster
inmunoglobulina contra (VZIG), 1357, 1357*c*, 1432*c*
virus de (VZV), 328, 1354, 1356
infecciones por. *Véanse también* Herpes zóster; Varicela
en paciente con cáncer, 506, 509
en receptor de trasplante, 820, 1033, 1033*c*, 1037
encefalitis, 506, 992, 994*c*
etiología de, 1354
meningitis, 1005
neuropatía en, 3215
patogenia de, 1354
prevención de, 1357, 1357*c*
tratamiento de, 1356-1357
vacuna contra, 503*c*, 1006, 1041, 1357
Várices sangrantes
esofágicas. *Véase* Esofágicas, várices
gástricas, 2196, 2198*f*, 2444
Varicocele, 2773
Varo, 2620, 2627, 2627*f*
Varón, salud del, 2828
abuso de andrógenos anabólicos, 2831. *Véase* Abuso de esteroides anabólicos androgénicos (AAS)
cáncer, de mama, 556, 557, 565-566
de próstata, 2833. *Véase* Cáncer de próstata
función reproductiva, 2828. *Véanse también* Disfunción eréctil (DE); Trastornos del sistema reproductivo varones
síndrome de dismorfia muscular, 2830
síntomas de vías urinarias bajas en, 285-286, 2832-2833. *Véase también* Hiperplasia prostática benigna (HPB)
testosterona y, 2828-2829, 2829*f*. *Véase también* Testosterona, terapia con
tratamiento de privación de andrógenos en (ADT), 2830*f*. *Véase* Tratamiento de privación de andrógenos
Vasavasorum, 1652
Vasculatura hipotalámica-hipofisaria, 2661*f*
Vasculitis. *Véase también* Síndromes vasculíticos
como causa de fiebre de origen desconocido, 117*c*, 121
de nervios y músculos, 673
de un solo órgano, 2587
definición de, 2574
diagnóstico de, 2576
diagnóstico diferencial de, 2576, 2576*c*
en enfermedad del suero, 2589
en fiebre mediterránea familiar, 2612
en lupus eritematoso sistémico, 2522
en policondritis recurrente, 2599
en reacciones similares a enfermedad del suero, 2589
en síndrome de Sjögren, 2561, 2561*c*
inducida por fármacos, 369, 370*f*, 2588, 2617*c*
leucocitoclástica (vasos de pequeño calibre de la piel), 113*c*, 114, 354
manifestaciones cutáneas de, 352
necrosante sistémica, 2458
neuropatía en, 3231-3232
paraneoplásica, 673
primaria del SNC,
demencia en, 3113
diagnóstico diferencial de, 2588, 3086
imágenes en, 2588*f*
manifestaciones clínicas de, 2588
vs. enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 3152
reumatoide, 2464*c*, 2529
secundaria, 2575*c*, 2588-2589
tratamiento de, 2576-2578
urticariana, 112*c*, 114, 349
Vasculitis cutánea idiopática, 2587-2588
Vasculitis nodular, 352
Vasculitis por hipersensibilidad, 2587
Vasculogénesis, 475
Vasculopatía. *Véase* Tipos específicos
Vasoconstricción, 823
cianosis en, 236
conservación de calor por, 102
hipoxia localizada y, 235
inducida por frío, 3339
Vasodilatación, 823
como adaptación a la hipoxia, 235-236
dependiente del endotelio, 1894
en los músculos durante ejercicio, 1659
pérdida de calor por, 102
Vasodilatadores
para hipertensión, 1902*c*, 1903
para insuficiencia cardiaca, 1771*f*, 1772
Vasoespasmo, coronario (angina de Prinzmetal), 1680, 1851, 1861, **1871**
después de hemorragia subaracnoidea, 2085, 2086-2087, 2087*f*
Vasopresina. *Véase también* Arginina vasopresina (AVP)
acciones de, 2093*f*, 2096, 2658
antagonistas de (vaptanos), 302, 664, 2690-2692, 2691*f*
deficiencia de, 2667*c*
producción ectópica de. *Véase* Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Vasos rectos, 2089
Vasos sanguíneos
angiogénesis tumoral, 475-476, 475*f*, 477*f*
biología, **1652**
de células vasculares, 1653-1654
músculo liso, 1653*f*, 1654
origen de células vasculares, **1652**
regeneración, 1654-1655
Vasovagal, síncope. *Véase* Síncope mediado neuralmente
Vater, ampolla de, 589
Vaughan-Williams, clasificación de antiarrítmicos de, 1721, 1721*c*
VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares 1), 680, 1421, 2542, 2565
Vd (volumen de distribución), 421, 1045
VDR (receptor de vitamina D), 2919
VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), prueba, 1283-1284, 1439, 2526
Vecuronio, 2083
Vedolizumab, 2273
Vegetación valvular, 921, 922*f*
VEGF. *Véase* Endotelio vascular, factor de crecimiento del (VEGF)
VEGFA, mutaciones en gen, 580, 580*c*
VEGFR2, mutaciones en gen, 621
VEGFR3, mutaciones de gen, 1933
Vejiga
disfunción, 3182, 3200
distensión, 282
dolor, **285**
hiperactiva, 287, 2833, 3431, 3432, 3436*c*
obstrucción, 82
Vejiga, cáncer, **619**
carcinoma de origen primario desconocido, 659*c*
consideraciones, genéticas, 619, 620-621
globales, 619
diagnóstico, 620
epidemiología, 619
factores de riesgo, 619-620
incidencia, 435*c*, 436*f*, 619
manifestaciones clínicas, 620
muertes por, 435*c*, 619
pronóstico, 622*c*
relacionado con quimioterapia, 677
riesgo de recurrencia, 622*c*
superficial, 621*f*
tratamiento, 621-623, 622*c*
Velcro/estertores sibilantes, 676, 2554
Vello, 2799
Vellosidades coriónicas, muestras (CVS), 3368
Velocardiofacial (de DiGeorge), síndrome, 2497, 2937, 3257
Velpatasvir, 1338*c*, 1344, 2391-2392*c*, 2393-2394
Vemurafenib
acción y objetivos de, 433, 434, 460, 465*c*, 493, 493*f*, 494*c*
efectos adversos de, 494*c*, 529
para cáncer pulmonar, 552
para leucemia de células pilosas, 784
para melanoma, 493, 494*c*, 528*c*, 529
recidivas después de tratamiento con, 428
resistencia a, 499
Vena(s). *Véase* Vasos sanguíneos
cava inferior, filtro, 667, 1915
central de la retina, oclusión, 184, 184*f*
esplénica, trombosis de la, 2444
hepática, trombosis. *Véase* Budd-Chiari, síndrome
petrosa inferior, muestra, Cushing, síndrome, 2681
renal
proporción de renina en la, 1897
trombosis de la, 2167
retiniana, oclusión de la rama, 184
safena mayor, ligación, 1933
varicosas, 1931. *Véase también* Enfermedad venosa crónica
Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), prueba, 1283-1284, 1439, 2526
Venetoclax, 465*c*, 471, 768
Venlafaxina
bochornos con tratamiento de privación de andrógenos, 2834
cataplejía, 172
depresión, 57, 3200, 3264*c*, 3271
dolor, 69*c*, 71, 3200
dolor neuropático, 72, 3213*c*
efectos adversos de, 2834, 3161*c*, 3213*c*, 3264*c*, 3271
farmacología de, 3271
prevención de migraña, 3103*c*
PTSD, 3267
síntomas menopáusicos, 2805
trastorno de angustia, 3263
trastornos de ansiedad, 3265
Ventilación, alta frecuencia, 2034*c*, 2037. *Véase también* Ventilación mecánica
asistencia ventilatoria ajustada por mecanismos neurales, 2037
liberación de presión en la vía respiratoria, 2037
mecánica, retiro gradual de la, 60, 2038-2039, 2038*f*
obligatoria intermitente (IMV), 2036, 2037*c*. *Véase también* Ventilación mecánica

Biblioteca Médica Virtual

obligatoria intermitente sincronizada (SIMV), 2036. *Véase también* Ventilación mecánica
proporción invertida (IRV), 2037. *Véase también* Ventilación mecánica
Ventilación-perfusión
desigualdad/heterogeneidad en la, 235, 1948, 1949*f*
en hipertensión pulmonar, 1938
gammagrafías, 1952
Ventilatoria, función
fisiología de, 2010, 2011*f*
medición de la, 1950-1951
propiedades relacionadas con el flujo, 1946-1947, 1947*f*
propiedades relacionadas con el volumen, 1945-1946, 1946*f*
suficiencia de la, 1948
trabajo respiratorio, 1947
trastornos de. *Véanse* Hiperventilación; Hipoventilación; Trastornos respiratorios
Ventriculografía, 1713, 1713*f*
Ventriculostomía, 2077, 2077*f*
Vénulas endoteliales altas (HEV), 2475
Verapamilo
dosis de, 1738*c*
efectos adversos de, 1860*c*, 2370*c*, 3105
farmacología de, 1738*c*
interacciones farmacológicas de, 421*c*
azoles, 1558*c*
ciclosporina, 2418
digoxina, 425*c*
quinidina, 1562*c*
ranolazina, 1862
tacrolimús, 2418
metabolismo de, 421, 421*c*
para arritmia supraventricular, 1882
para arritmias, 1738*c*
para cardiopatía isquémica, 1860*c*
para cefalea hípnica, 3107
para disección aórtica, 1921
para fibrilación auricular, 1747
para hipertensión, 1902*c*, 1903, 2120
para insulinoma, 608
para miocardiopatía hipertrófica, 1796
para NSTEMI-ACS, 1869
para prevención de cefalea en racimo, 3105, 3105*c*
para taquicardia auriculoventricular por reentrada nodal, 1739
para taquicardia mediada por vías accesorias, 1742
sobredosis/envenenamiento con, 3309*c*
Vermiculita, polvo de, 1979
Verruga(s), 337
en receptor de trasplante, 1038
etiología de, 337, 936
filiformes, 337
genitales, 337, 936, 1371-1372, 1372*f*, 1374-1375. *Véase también* Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)
oral, 223*c*
peruana, 936, 1211*c*, 1213
plana, 328*f*, 337
plantares, 337
síndrome de, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis (WHIM), 395, 2489, 2496
tratamiento de, 337
vulgar, 328*f*, 337, 936
vulvares, 1371-1372, 1372*f*
"Vértebra de marfil", 2961
Vértebras
anatomía de, 89, 90*f*
"cuadrado" de, 2566
"de marfil", 2961
"en marco de fotografía", 2961
Vertebrados marinos, picaduras por, 3321, 3322*f*
Vertebroplastia, 2958
Vértigo, 129
agudo prolongado (neuritis vestibular), 130
central, 130*c*
en disfunción vestibular, 130, 131-132, 146
en enfermedad de Ménière. *Véase* Enfermedad de Ménière
en esclerosis múltiple, 3188
en migraña, 131
estudio del paciente, 129-130
inducido por sonidos fuertes, 201
periférico, 130*c*
posicional paroxístico benigno, 130-131, 130*c*, 131*f*
psicosomático, 132
tratamiento de, 132, 132*c*
visual, 132
Vesículas/ampollas, 325*c*, 347-348
características clínicas de, 325*f*, 326*c*
con fiebre, 110-112*c*, 114
descripción de, 105, 325*c*
en infecciones por virus herpes simplex. *Véase* Herpes simplex (HSV), infecciones por virus
en varicela. *Véase* Varicela
etiología de, 347*c*, 934, 935*c*
farmacoinducidas, 347
infecciones relacionadas con, 934, 935*c*
Vesícula biliar
concentración biliar, 2423
enfermedad, 2423
anomalías congénitas, 2423
cálculo biliar. *Véase* Cálculo(s) biliares
cáncer, 281, 590
colecistitis. *Véase* Colecistitis
colecistosis hiperplásica, 2430
diagnóstico, 2425-2426, 2426*f*, 2426*c*
dolor, abdominal, 82
cardiotorácico, 74*c*, 76
embarazo, 3445
evolución natural, 2426
manifestaciones clínicas, 2426
tratamiento de hormona posmenopáusica, 2805*c*, 2806
formación de fístula, 2428
fresa, 2430
gangrena, 2428
hipomotilidad, 2424
palpable, 593
perforación, 2428
porcelana, 2428-2429
Vesícula(s), biliar en fresa, 2430
membrana externa (OMV), 1121-1122, 1122*f*, 1159
Vesiculovirus, 1490, 1495*c*
infecciones por,
virus de Chandipura, 1495*c*, 1502
virus de la estomatitis vesiculosa, 1484, 1489, 1495*c*
Vestibulopatía aguda periférica, 130
VF. *Véase* Fibrilación ventricular (VF)
VGCC, anticuerpos, 669*c*, 672
VHL, mutaciones del gen
acciones de, 2740, 2754
en carcinoma de células renales, 616-617, 616*c*
en enfermedad/síndrome de Von Hippel-Lindau. *Véase* Von Hippel-Lindau, enfermedad/síndrome de
en feocromocitoma/paraganglioma, 2740, 2745*f*, 2746, 2746*c*
silenciación epigenética de, 469
VHL, proteína, 2740
Vía intrínseca, coagulación, 404, 405*f*, 831*f*
Viaje(s)
a grandes altitudes, 3337-3338. *Véase también* Enfermedad por grandes altitudes
a países en desarrollo, problemas de salud durante, 892, 893*f*
buen estado de salud para volar, 892
con fines de atención médica, 898
de pacientes con cardiopatías, 897
de pacientes con enfermedad pulmonar, 897
de pacientes diabéticos, 898
de personas con discapacidad, 898
de personas con infección por VIH, 896-897
diseminación de enfermedades infecciosas y, 859, 1029
embarazo y, 896
enfermedades de transmisión sexual y, 896
enfermedades gastrointestinales durante. *Véase* Diarrea del viajero
equipo médico para, 896
exposición a enfermedades infecciosas y, 861
inmunizaciones para, 892-894, 894*c*
lesiones durante, 896
para receptor de trasplante, 1041
precauciones con comida y agua durante, 895
prevención de paludismo durante, 894-895, 894*c*, 1588-1590, 1589*c*
problemas tras el retorno, 898-900, 899*f*
recomendaciones para la conservación de la salud y, 892
seguro de cancelación de, 898
seguro médico para, 898
Viaje aéreo
embarazo, 896
fitness, 892, 897-898
riesgo para la trombosis venosa, 842
Vías, de acceso (AP)
definición, 1740
fibrilación auricular, 1742
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 1740. *Véase también* Wolff-Parkinson-White, síndrome
taquicardia de reentrada AV, 1739-1740
taquicardias por preexcitación, 1741, 1742*f*
tratamiento, 1742-1743
respiratorias
hiperreactividad, 1960, 1963, 1993, 2602
remodelación, 1963
resistencia (Raw), 228, 1949*f*, 1951
Vía(s),
reticuloespinal, 136*f*
rubroespinal, 136*f*
enzimas esteroidógenas, trastornos de, 2765, 2766*c*, 2767*f*
transducción de señal
carcinoma hepatocelular, 580
células cancerosas, 459, 459*c*, 463-467, 464*f*, 470*f*
familia de receptor de membrana, 2653*c*
trastornos psiquiátricos, 3259-3260
respiratorias, infección de, 1375
Aspergillus. *Véase Aspergillus*, infección respiratoria por
C. pneumoniae, 1324
cavidad bucal, 216-217
epiglotitis. *Véase* Epiglotitis
esporotricosis, 1542, 1542*c*
estenosis mitral, 1814
exacerbaciones asmáticas, 1959
faringitis. *Véase* Faringitis
fibrosis quística, 1986
hemoptisis, 233
laringitis, 217

Biblioteca Médica Virtual

linfadenopatía, 412
M. pneumoniae, 1314, 1315*c*
mastoiditis, 214, 214*f*, 998
micobacteriana no tuberculosa, 1268
mucormicosis, 1538
neumonía. *Véase* Neumonía
no específica, 208-209
Nocardia, 1216-1217, 1217*f*, 1219*c*
P. aeruginosa crónica, 1170
sinusitis. *Véase* Sinusitis
viral,
adenovirus. *Véase* Adenovirus, infección por
complicaciones, 1381
consideraciones globales, 1382
coronavirus. *Véase* Coronavirus, infección por
diagnóstico, 1380
epidemiología, 1379
factores de riesgo, 1379
hantavirus. *Véase* Hantavirus, infección por
hospedadores inmunocompetentes, 1376
huéspedes inmunodeficientes, 1376
intervenciones del paciente, 1380
manifestaciones clínicas, 1380
metapneumovirus humanos, 1377
paramixovirus. *Véase* Paramixovirus, infección por
prevención, 1381-1382
rinovirus. *Véase* Rinovirus, infección por
RSV. *Véase* Virus sincitial respiratorio, infección por
síndromes, 1376
sitios anatómicos, 1376
transmisión de, 1379-1380, 1382
tratamiento, 1380-1381
virus, de influenza. *Véase* Influenza
de polioma, 1379
parainfluenza. *Véase* Parainfluenza, infección por virus
somatosensitivas, 140*f*
urinarias
anomalías congénitas de, 2156, 2173, 2173*c*
hemorragia de. *Véase* Hematuria
infección de (UTI), 968
absceso renal e, 958
asociada a cuidados de la salud, 975-976, 1025, 1025*c*
características clínicas de, 970-971, 972*f*
complicada, 969, 971, 975
consideraciones genéticas en, 970
consideraciones globales en, 969, 973, 974
definiciones en, 968-969
delirio en, 150
diagnóstico de, 971-973, 972*f*
diagnóstico diferencial de, 971-973
en diabetes mellitus, 2882
en embarazo, 975, 3445
en esclerosis múltiple, 3200
en paciente con cáncer, 508
en receptor de trasplante, 1036
epidemiología de, 969
estudio del paciente, 970-971, 971*f*
etiología de, 969
A. baumannii, 1160
Citrobacter, 1157
E. coli, 1150
enterocócica, 1091, 1093*c*
K. pneumoniae, 1155, 2172
Morganella, 1157
P. aeruginosa, 1169*c*, 1171
Proteus, 1155, 2172
Providencia, 1157, 2172
S. aureus, 1076
S. saprophyticus, 1077
salmonelosis no tifoidea, 1179
tuberculosa, 1244
factores de riesgo para, 969
nefrolitiasis e, 2172
obstrucción de vías urinarias en, 2174
patogenia de, 969-970, 970*f*
pielonefritis. *Véase* Pielonefritis
prevención de, 976
pronóstico de, 976
recurrente, 976
tratamiento de,
bacteriuria asintomática, 975
cistitis aguda en mujeres, 973-975, 974*c*
en embarazo, 975
en varones, 975
infección complicada, 975
infección por *Candida*, 976
infección por *E. coli*, 1151
relacionada con sonda, 975-976, 1025
resistencia a fármacos, 969, 973
obstrucción de, 2173
características clínicas de, 289*c*, 513, 2174
diagnóstico de, 289*c*, 2174-2175, 2175*f*
diuresis posterior a, 2176
en cáncer, 513
etiología de, 2173-2174, 2173*c*
fisiopatología de, 2174, 2174*c*
hiponatremia en, 299
hipovolemia en, 297
insuficiencia renal aguda y, 291, 2104, 2104*f*
pronóstico de, 2175-2176
tratamiento de, 2175
urinarias bajas en varones, síntomas de, 2832-2833
Vía respiratoria, obstrucción
cáncer, 517, 518*f*
disnea, 228*c*
infecciones de estructuras profundas del cuello, 218
Víbora, de Russell, mordedura de, 3314, 3314*f*, 3318. *Véase también* Víboras, mordedura por
mordedura por, 3313. 3314, 3318
características clínicas, 3314-3315, 3314*f*, 3315*f*
complicaciones, 3318-3319
consideraciones globales, 3319
epidemiología, 3313-3314
identificación de la víbora, 3314
infección de la herida después de, 1019, 1021, 1021*c*
morbilidad y mortalidad, 3318-3319
sitio de la lesión, 3315
tratamiento hospitalario, 3315-3318, 3316*c*-3317*c*
Vibración, sentido de la, 140, 140*c*, 3029
Vibrio, *alginolyticus*, infecciones por, 1190*c*, 1191
cholerae. *Véase también* Cólera
adherencia de, 868, 959
características de, 1186, 3388
epidemiología de, 1187-1188, 1187*f*
genoma de, 1188, 3501, 3502*f*
identificación en laboratorio de, 1188
microbiología de, 1187
no O1/O139, 1190, 1190*c*
producción de toxinas por, 876, 1188
serotipos de, 1187
parahaemolyticus, infecciones por, 905, 963*c*, 1190-1191, 1190*c*
vulnificus, infecciones por
características clínicas de, 111*c*, 114, 881, 934, 1191
epidemiología de, 1190*c*, 1191
tratamiento de, 1191
Vida, esperanza de,
carga mundial de morbilidad y, 3392
consideraciones genéticas en, 3485
diferencias globales en, 3405-3406, 3406*f*, 3407*f*
incremento promedio estimado en, para una población, 24*c*
mujeres, 2823
tendencias regionales en la, 3407*f*
estilo de, modificaciones en el, 2403
ERGE, 2217
hipertensión, 1900-1901, 1901*c*
NAFLD, 2403
obesidad, 2845-2847
síndrome metabólico, 2907-2908
Vidarabina, 398, 1336*c*, 1342
Videoendoscopia, cápsula de, 275
Videojuegos, entrenamiento con, 3523-3524
"Vidrio esmerilado", lesión, 2960
Vif/vif, 1389, 1390*f*, 1398*f*
Vigilia, 167
nivel de, en coma, 2071
VIH
adherencia de, 867*c*, 868
anticuerpos, 1423-1424, 1423*f*
células blanco, 1414
ciclo de replicación, 1394-1395, 1397*f*
complejo relacionado con, demencia, VIH (HAD), 1443, 1444*f*, 1444*c*
cubierta proteínica, 1394, 1396
distribución geográfica, 1399*f*
estructura, 1388, 1390*f*, 1394, 1396*f*
expresión génica y replicación, 1328
filógeno, 1394, 1395*f*
genoma, 1395, 1398*f*
genotipos, 3497
heterogeneidad molecular, 1396-1397
infecciones persistentes, mecanismo, 1331
interacción de la membrana celular, 1325, 1327
liberación del virus, 876
mutaciones, 1329
receptores y correceptores, 1413, 1414*f*
resistencia, 870
subtipos, 1394, 1395*f*
trastorno neurocognitivo asociado con (HAND), 1420, 1443, 1444*f*, 1444*c*
unión y fusión con objetivos celulares, 1394, 1397*f*
VIH, 1435
pérdida de proteínas, **2256**
VIH, infección
alergia a fármacos, 371, 1440
ancianos, 3425
con KIR, 2464*c*
consideraciones genéticas
alelos *HLA-B*, 1417, 1419-1420, 1420*f*
citocinas, 1418*c*
condiciones específicas, 1419*c*, 1420-1421
genes de inmunidad innata, 1419*c*
genotipo CCR5, 1417, 1420*f*
hipersensibilidad relacionada con abacavir, 1421
interacciones entre genes, 1419*c*
quimiocinas, 1418*c*
receptores de la quimiocina, 1418*c*
deficiencia de cobalamina, 705
desarrollo de vacuna, 1462
debilidad, 137
desgaste generalizado, 1448
después de la exposición a profilaxis, 1461

Biblioteca Médica Virtual

diagnóstico, 1424, 1425*f*, 1426*f*, 1426*c*, 3493
  diferencial, 1361*c*
durante el embarazo, 1402, 3445-3446
enfermedad bucofaríngea, 224*c*, 1435
  disfagia, 252
  durante infección primaria, 221*c*
  eritema gingival linear, 220
  faringitis, 215
  leucoplasia vellosa, 1359-1360, 1359*f*, 1435, 1436*f*
  periodontitis, 219
  úlceras aftosas, 220, 1435, 1436*f*
enfermedad cardiovascular, 1435, 1785-1786, 1844
enfermedad(es), crónica, 3396-3397
  gastrointestinal, 1435
    diarrea infecciosa, 1435-1437, 1437*f*
    enteropatía por VIH, 1435
    esofagitis, 1435, 1437*f*, 2217*f*, 2218-2219
  inmunitarias y reumatológicas, 1440-1441
  renal, 1420, 1438-1439, 2136*c*, 2149, 2166
enfermedad del sistema hematopoyético
  anemia, 1441-1442
  supresión de médula ósea, 1441, 1441*c*
  linfadenopatía, 1410-1411, 1441, 1451
  gammapatía monoclonal de importancia incierta, 1441
  neutropenia, 1442
  trombocitopenia, 823, 825, 1442
  VTE, 1442
enfermedad hepatobiliar, 1437-1438
  colangiopatía, 2433
  hepatitis, 1437-1438, 2362, 2384-2385
  inducida por fármacos, 2374
  pancreatitis, 1438, 2444
  trasplante hepático, 2416
enfermedad neoplásica
  cáncer anal, 578, 1371, 1451
  cáncer cervical, 1371, 1451
  enfermedad multicéntrica de Castleman, 1451
  linfoides malignos, 770, 771, 771*c*, 780
  linfoma de efusión primaria, 785
  linfoma primario del sistema nervioso central, 647
  linfomas, 1449-1451, 1450*f*
  relacionada con HPV, 1371
  sarcoma de Kaposi. *Véase* Kaposi, sarcoma
enfermedades neurológicas, 1443, 1443*c*
  apoplejía, 1446
  complejo de demencia relacionada con VIH, 1443, 1444*f*, 1444*c*
  convulsiones, 1445, 1445*c*
  déficits neurológicos, 1445
  depresión, 3268
  enfermedad de Chagas, 1445
  leucoencefalopatía multifocal progresiva, 996-997, 1445-1446
  meningitis, 1005, 1007
    aséptica, 1443
    criptocócicas, 1443-1444, 1528
    crónica, 1008, 1009*c*, 1013
  mielopatía, 1446
  miopatía, 1447
  mononeuropatías, 3215
  neuropatía periférica, 1446
  neuropatía/ganglionopatía sensitiva, 3215
  patogenia, 1421, 1443
  polineuropatía sensitiva distal, 1446
  polineuropatía simétrica distal, 3215
  polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria, 3215
  polirradiculopatía, 3215
  toxoplasmosis, 1445, 1445*f*, 1612, 1612*f*
  trastornos neurocognitivos relacionados con VIH, 1420, 1443, 1444*f*, 1444*c*
enfermedad oftalmológica, 1447
  lesiones de la coroides, 1447
  necrosis retiniana exterior progresiva, 1447
  retinitis por CMV, 1341, 1363-1364, 1447
enfermedad respiratoria, 1430
  hipertensión pulmonar, 1434, 1939
  infección por *R. equi*, 1434
  infecciones fúngicas, 1434
  infecciones MAC, 1431*c*, 1434
  neumonía bacteriana, 1430
  neumonía por *Pneumocystis* (PCP), 1421, 1430, 1431*c*, 1433, 1433*f*, 1547, 1550
  tuberculosis. *Véase* Tuberculosis (TB), infección por VIH
epidemiología
  diferencias étnicas/raciales, 1404, 1406*f*
  Estados Unidos, 1404-1405, 1405*f*, 1406*f*, 1407*f*, 3395
  global, 977, 1396-1397, 1399*f*, 1402-1404, 1403*f*, 1404*f*, 3391, 3395-3396
  niños y lactantes, 1404, 1406*f*, 1407*f*
etapa asintomática (latencia clínica), 1409, 1429
  enfermedad sintomática, 1429
estadificación, 1394*c*
etapa 3. *Véase* Sida
hemofilias, 831, 833
hiperpotasemia, 309
hipoacusia, 202
historia natural, 3494*f*
infecciones de vías genitourinarias, 1438-1439
  chancroide, 1131
  gonocócica, 1126
  sífilis, 1284, 1285*c*, 1438-1439
  candidiasis vulvovaginal, 1439
  verrugas, 1371
infecciones oportunistas, diseminadas
  actinomicosis, 1223
  B. dermatitidis, 1525
  Bartonella, 351, 1212, 1213*f*, 1447
  CMV, 1363-1364
  Cryptococcus, 1443-1444, 1528
  Cryptosporidium, 1617
  Histoplasma, 1434, 1447
  incidencia, 1430, 1433*f*
  Leishmania, 1448, 1594, 1598
  micobacteriana no tuberculosa, 1267
  Nocardia, 1216
  P. aeruginosa, 1171-1172
  P. marneffei, 1448
  paludismo, 1448, 1580
  profilaxis, 1431-1433*c*
  T. cruzi, 1446, 1602
  T. gondii, 1445, 1445*f*, 1612, 1612*f*, 1614-1615, 1786
  T. marneffei, 1543
  T. whipplei, 1224
  virus JC, 1445-1446
inmunizaciones, 1432-1433*c*
interacciones farmacológicas, 897
linfocitopenia idiopática de linfocitos CD4+, 1451
manifestaciones cutáneas, 1442
  angiomatosis bacilar, 351, 1212, 1213*f*, 1447
  cáncer cutáneo, 530
  condiloma acuminado, 1443
  dermatitis seborreica, 332, 1442
  foliculitis, 1442
  herpes zóster, 1356, 1356*f*, 1442
  ictiosis, 1442
  infección primaria, 106, 107*c*, 348
  infecciones por HSV, 1442-1443
    perirrectal, 1437, 1437*f*, 1442
  tratamiento, 1352*c*, 1353, 1442
  molusco contagioso, 1366, 1443
  onicomicosis, 336
  psoriasis, 1442
  reacciones farmacológicas cutáneas, 363, 1443
microbioma, 3388
mujeres, 2826
niños y lactantes, 1404, 1407*f*
niveles de hormona tiroidea, 2709
patogenia, 1405
  activación inmunitaria e inflamación, 1411-1413, 1412*f*
  apoptosis, 1412
  células blanco, 1414
  defectos, células dendríticas, 1416
    linfocitos B, 1416
    linfocitos citolíticos naturales, 1416-1417
    linfocitos T CD4+, 1414-1415
    linfocitos T CD8+, 1415-1416
    macrófagos, 1416
    monocitos, 1416
  enfermedad avanzada, 1409
  eventos tempranos, 1405-1406, 1408*f*
  evolución clínica de pacientes sin tratamiento, 1407*f*
  fenómeno autoinmunitario, 1412-1413
  infección crónica
    dinámica viral, 1409, 1410*f*
    evasión del control del sistema inmunitario, 1407-1408
    latencia clínica en comparación con latencia microbiológica, 1409
    persistencia de la infección crónica, 1406-1407, 1408*f*
    reservorios de células infectadas por VIH, 1408-1409, 1409*f*
  órganos linfoides, 1410-1411, 1411*f*
  pacientes que no progresan a largo plazo, 1410
  recambio de linfocitos, 1413
  receptores y correceptores virales, 1413, 1414*f*
  red de citocinas, 1413
  SNC, 1421
  sobrevivientes a largo plazo, 1410
prevención, 1462-1463
resistencia a fármacos, 3497
respuesta inmunitaria, 1422, 1422*f*, 1422*c*
  humoral, 1422-1423, 1423*f*
  mediada por células, 1423-1424
síndrome agudo, 1406, 1429, 1429*f*, 1429*c*
síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, 1246, 1271, 1434, 1441, 1441*c*
síndromes de artritis, 943
sobrevivientes a largo plazo, 1410
toxicidad por fármacos, 2374
trabajadores sanitarios, 1030, 1401, 1459-1461
transmisión
  lactancia, 1402
  madre a hijo, 1402, 1453*c*, 3445-3446
  microbiota vaginal, 3388
  mordedura de humano, 1399*c*, 1402
  ocupacional, 1401
  patrones, 1404, 1404*f*, 1406*f*
  prevención, 1453*c*, 1462-1463
  saliva, 1399*c*, 1402
  sangre y hemoderivados, 813*c*, 815, 833, 1399*c*, 1401
  sexual, 1399-1400, 1399*c*, 1400*f*
trastornos endocrinos y metabólicos
  hipogonadismo, 1440, 2778
  insuficiencia suprarrenal, 309
  lipodistrofia, 2904

Biblioteca Médica Virtual

osteonecrosis, 1441
osteoporosis, 1441
SIADH, 1439
síndrome metabólico, 1439
trastornos tiroideos, 1440
tratamiento, 1451
combinación antirretroviral. *Véase* Tratamiento de combinación antirretroviral (cART)
durante el embarazo, 3445-3446
experimental, 1458
HSCT, 1417, 2479-2480
principios, 1457-1458, 1461*c*
recursos en Internet, 1452*c*
valoración inicial, 1451-1452, 1452*c*
usuarios de drogas inyectadas, 3287
viajero, 896-897
vigilancia de laboratorio
análisis de tropismo de correceptores, 1428
determinación del RNA del VIH, 1428
dímero D, 1429*c*
hs-CRP, 1429*c*
IL-6, 1429*c*
pruebas de resistencia del VIH, 1428
recuento de células T CD4+, 1427, 1428
VIH-1, 1394, 1395*f*, 1396-1397, 1398*f*, 1399*f*. *Véase también* VIH, infección
VIH-2, 1394, 1395*f*
Vilazodona, 3264*c*, 3271
Vildagliptina, 2866*c*
Vimentina, 472*f*, 2473*c*
Vinblastina
acción de, 491
efectos adversos de, 489*c*
fenómeno de Raynaud, 1929
fototoxicidad, 376*c*
mielotoxicidad, 491
neurológicos, 3217*c*
interacciones farmacológicas de, 489*c*
para carcinoma urotelial, 623
Vinca, alcaloides de la. *Véase también* Fármacos específicos
características de, 489*c*, 491-492
efectos adversos de, 365, 676, 3217*c*
interacciones farmacológicas de, 1558*c*
Vincent, angina de (boca de trinchera), 214, 216, 219, 221*c*, 1230
Vincristina
acción de, 491
efectos adversos de, 489*c*, 491
depresión, 56
neurológicos, 652, 653*c*
neuropatía, 491, 675*c*, 3217*c*
tardíos, 675*c*
para ALL, 760
para cáncer pulmonar, 553
para feocromocitoma maligno, 2743
para linfoma gástrico, 570
para púrpura trombocitopénica trombótica, 827
para sarcoma de Ewing, 657
para sarcoma de tejidos blandos, 655
para tumores NET G3, 615
variaciones genéticas en respuesta a, 430, 431*c*
Vinorelbina
acción de, 491
efectos adversos de, 489*c*, 520, 521, 3217*c*
para cáncer,
de mama, 565
pulmonar, 548*c*, 550, 550*c*, 553
resistencia a, 491
Violación sexual, 2827
Violencia de la pareja íntima. *Véase* Violencia/abuso doméstico
Violencia, 3277. *Véase también* Abuso/violencia doméstica
VIP. *Véase* Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
VIPoma (tumores de péptido intestinal vasoactivo), 609
características clínicas de, 264, 305, 597*c*, 609-610, 2749
diagnóstico de, 610
en MEN 1, 2749
incidencia de, 599
sitio del, 597*c*, 610
tratamiento de, 610, 2749
Virchow, ganglio de, 279, 282, 412, 593
Virchow-Robin, espacios de, 1007, 3118
Virilización, 2799
Viroides, 1325
Virtud, ética de la, 45
Viruela
características clínicas, 111*c*
diagnóstico diferencial, 114
erradicación, 885
incidencia pre y posvacunación en Estados Unidos, 884*c*
manifestaciones cutáneas, 111*c*, 114, 934
vacuna, 337
Virulencia, 866
Virus. *Véase también* Virus específicos
actividad proteínica en, 1330
adherencia de, 867, 867*c*
como herramienta o agentes terapéuticos, 1334, 3376*c*
de focas, 1366*c*
de la inmunodeficiencia en primates (SIV), 1395*f*
de la liebre, 1493*c*
de la Sierra Norte, 1494*c*
definición de, 1325
del bosque de Semliki, 1491*c*
del Nilo occidental, 1491*c*, 3402
infección por,
cambio climático e, 905
características clínicas de, 109*c*, 137, 348, 994, 1004-1005, 1501
diagnóstico de, 994-995, 994*c*
emergencia de, 3402
en receptor de trasplante, 1035, 1501
epidemiología de, 905, 992, 1501, 3402
transmitido por transfusión, 815, 1501
tratamiento de, 996
del Río Mamoré, 1494*c*
del río Ross, infección por (poliartritis epidémica), 943, 1491*c*, 1499
del Río Salmón, 1491*c*
efectos citopáticos e inhibición de apoptosis, 1330
entrada a las células por, 1325, 1327
estructura de, 1325, 1325*f*
expresión génica y replicación en, 1328-1329
identificación en laboratorio de,
amplificación de ácidos nucleicos, 1333
cultivos de tejidos, 1333
ELISA, 1332
genómica en, 3493*c*, 3495-3496
Western blot, 1333
invasión de células/tejidos por, 873
mecanismo de virulencia, 873-876
mutaciones de, 1329
oncolíticos, 3379
proliferación después del ingreso, 869, 1329
receptores del hospedador y, 869
salida de, 1329
Sendai, 3045
Seúl, 1493*c*, 1506-1507
Shokwe, 1492*c*
Sin Nombre, 1494*c*, 1505
sincitial respiratorio (RSV), infección por
epidemiología, 1377
manifestaciones clínicas, 209, 212, 217
paciente con cáncer, 507, 510
prevención, 1381
receptor de trasplante, 1035
tratamiento, 1335*c*, 1380
vacunación, 1381
Sochi, 1493*c*
taxonomía de, 1325, 1326*c*, 1327*f*
vacunas con partículas similares a los, 1041
vacunas y, 1333
variedad de hospedadores de, 1330
Virus del papiloma humano (HPV)
estructura, 1326*c*, 1327*f*, 1370
expresión y regulación genética, 1328, 1370
infecciones, 1370
cáncer anal, 578, 1371
cáncer bucofaríngeo, 445, 533, 536, 1371
cáncer cervical
detección, 1374
factores de riesgo, 337, 641
mecanismos, 458, 1331
tipos relacionados, 640, 1371
consideraciones genéticas, 640
consideraciones globales, 1371
detección, 1374
epidemiología, 1371
incidencia, 977
infección por VIH, 1371, 1451
manifestaciones clínicas, 1371-1372, 1372*f*
patogenia, 1370
prevención, 1372-1374. *Véase también* Virus de papiloma humano (HPV), vacuna
receptor de trasplante, 1038
recomendaciones, 1375
respuesta inmunitaria, 1370-1371
tratamiento, 1374-1375, 1375*c*
verrugas, 223*c*, 337, 936, 1371-1372, 1372*f*
interacción con la membrana celular, 1327
tipos, 640, 1370
vacuna
administración recomendada
adultos, 25*c*, 886*f*, 991, 1373-1374
niños y adolescentes, 991, 1373-1374
infección por VIH, 1432*c*
receptor de trasplante, 1041*c*
esquema de dos dosis contra esquema de tres dosis, 1373
bivalente, 1372-1373
contraindicaciones, 888*c*
efectividad, 445, 1332
nonavalente, 1373
partículas semejantes al virus, 1372
precauciones, 888*c*
prevención de cáncer cervical, 641
prevención de verrugas anogenitales, 337
protección cruzada, 1373
tetravalente, 1373
Virus, encefalitis japonesa, 1491*c*, 1500
vacuna, 894, 894*c*
gripe, A, 1382-1383, 1383*f*, 1383*c*, 3404
B, 1384
C, 1384
Heartland, 1491*c*
hepatitis D (HDV), 2348*f*, 2349*c*, 2351-2352
inmunodeficiencia humana. *Véase* VIH
inmunodeficiencia, 1394, 1395*f*, 1396-1397. *Véase también* VIH
Isfahan, 1495*c*
La Crosse, 1501-1502
linfotrópico de linfocitos T humanos-2 (HTLV-2), infecciones, 1393

Biblioteca Médica Virtual

Virus linfotrópico de linfocitos T tipo 1 (HTLV-1)
biología molecular, 1390-1391
carcinogenicidad, 445*c*
descubrimiento, 1390
estructura, 1388, 1390*f*
expresión y regulación genética, 1329
Virus linfotrópico de linfocitos T tipo 1 (HTLV-1), infecciones
consideraciones globales, 1391, 1391*f*
epidemiología, 1391, 1391*f*
linfoma/leucemia de linfocitos T. *Véase* Linfoma/leucemia de linfocitos T
mielopatía, 1392, 3147, 3179-3180
neoplasias linfoides malignas, 770, 771*c*
prevención, 1392
síndromes de artritis, 943
transmitido en la transfusión, 813*c*, 815
tratamiento, 1392-1393
Virusoides, 1325
VISA (*S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina), 927, 1078
Visión cromática, valoración, 179-180
Visión simulada (funcional, no orgánica), pérdida de la, 187
Visión, pérdida crónica de la, 187
Vismodegib, 465*c*, 495*c*, 530, 530*f*
Vitamina A, 2314
deficiencia de,
consideraciones globales en, 2315
en embarazo, 1652, 2315
factores de riesgo para, 2310*c*
manifestaciones clínicas de, 2310*c*, 2315
manifestaciones orales de, 220
queratitis en, 182
riesgo de cáncer esofágico y, 566
estructura de, 2312*f*
fuentes alimentarias de, 2315
funciones de, 2312*f*, 2314
ingesta recomendada de, 2305*c*
intoxicación por, 2316, 2932-2933
metabolismo de, 2314-2315
para retinitis pigmentaria, 188
suplementos, 199, 1476, 2316
Vitamina, B_1. *Véase* Tiamina (vitamina B_1)
B_2. *Véase* Riboflavina (vitamina B_2)
B_3. *Véase* Niacina (vitamina B_3)
B_5 (ácido pantoténico), 2305*c*, 2314
B_6. *Véase* Piridoxina (vitamina B_6)
B_{12}. *Véase* Cobalamina (vitamina B_{12})
B_{12A} (hidroxicobalamina), 707, 3311*c*
C, 2313
absorción de, 2313
deficiencia de, 220, 2310*c*, 2313. *Véase también* Escorbuto
estructura de, 2312*f*
fuentes alimentarias de, 2313
función de, 2312*f*, 2313
ingesta recomendada de, 2305*c*
para degeneración macular, 188
suplementos de, 2169, 2313
toxicidad de, 2313
D, 2316, 2918
deficiencia de,
anticonvulsivos y, 2940
asma debido a, 1959
consideraciones genéticas en, 2919-2920
consideraciones globales en, 315
diagnóstico de, 314, 2920
en adultos de edad avanzada, 2919
en mujeres, 2827
enfermedad intestinal y, 2920
enfermedades no esqueléticas y, 2316
etiología de, 2919-2920, 2919*c*, 2939-2940
factores de riesgo para, 2310*c*, 2316
hipocalcemia y, 314, 2940
hipomagnesemia y, 2917
manifestaciones bucales de, 220
manifestaciones clínicas de, 2310*c*, 2919-2920, 2946
osteomalacia debido a. *Véase* Osteomalacia
osteoporosis y, 2946
prevalencia de, 2652*c*
raquitismo por. *Véase* Raquitismo
supervivencia al cáncer pancreático y, 595
tamizaje/pruebas para, 2652*c*
tratamiento de, 315, 2316, 2917, 2920-2921
efecto benéfico de, 373-374
estructura de, 2312*f*
fotoquímica de, 373-374
fuentes de, 2316
funciones de, 2312*f*, 2316
ingesta recomendada de, 2305*c*, 2946, 2951
intoxicación por, 2316, 2932
malabsorción de, por cirugía, 2238
metabolismo de, 2918-2919, 2918*f*, 2940
para hipocalcemia, 2942
para hipoparatiroidismo, 2938
receptor de (VDR), 2919
resistencia a, 314, 2940
síntesis de, 373-374, 2918-2919, 2918*f*
suplementos de,
en adultos mayores, 25*c*, 3429
para deficiencia de vitamina D, 2316, 2920-2921
para esclerosis múltiple, 3199
para hipocalcemia, 315
para prevención/tratamiento de osteoporosis, 2806, 2951
para psoriasis, 340*c*
Vitamina E, 2316
absorción de, 2316
complementos de, 407
deficiencia de,
diagnóstico de, 3221
factores de riesgo para, 2310*c*, 2316
familiar, 2317, 3221
manifestaciones clínicas de, 2310*c*, 2316-2317, 3221
trastornos atáxicos en, 3154, 3157
tratamiento de, 2317, 3221
estructura de, 2312*f*
fuentes alimentarias de, 231
funciones de, 2312*f*, 2316
ingesta recomendada de, 2305*c*, 2316
metabolismo de, 2316
para degeneración macular, 188
para hepatopatía grasa no alcohólica, 2404
toxicidad de, 2317
Vitamina K, 2317
antagonistas de, 852. *Véase también* Warfarina
ciclo de, 834*f*, 852
complejo 1 de epóxido reductasa de (VKORC1), 834, 852
deficiencia, 836
etiología de, 836
factores de riesgo para, 2310*c*, 2317
hemorragia en, 408
manifestaciones clínicas de, 2310*c*, 2317
tratamiento de, 836-837
estructura de, 2312*f*
fuentes alimentarias de, 2317
función de, 836, 2312*f*, 2317
ingesta recomendada de, 2305*c*
masa ósea y, 2952
metabolismo de, 834, 834*f*
para necrosis por warfarina, 365
para reversión de warfarina, 1915
suplementos de,
para deficiencia de vitamina K, 2317
para recién nacidos, 836
para sangrado por warfarina, 854
para trastornos de coagulación en insuficiencia hepática, 837, 2414
toxicidad de, 2317
Vitamina(s), 2309. *Véase también* Vitaminas específicas
absorción de, 2245
deficiencias de, 2310*c*, 2850
depósitos corporales de, 2309
estructuras de, 2311-2312*f*
funciones de, 2311-2312*f*
ingesta recomendada de, 2305*c*
trastornos genéticos relacionados con, 3021*c*
Vitiligo
actividad del inflamasoma en, 2458*c*
APS-2 y, 2758*c*
características clínicas de, 326*c*, 329*f*, 344*c*
diagnóstico de, 329, 344*c*
fisiopatología de, 344*c*, 2473*c*
trastornos asociados con, 344, 2882
tratamiento de, 344*c*, 377
Vítreos, trastornos, 186
Vittaforma spp., 1618
Viuda negra, mordedura, 83, 3327-3328
VK0RC1, polimorfismos, 430*c*, 432, 432*c*, 433, 853, 853*c*
VKORC1 (complejo 1 de epóxido reductasa de vitamina K), 834
VLA-4, 680
VLDL. *Véase* Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
VNTR (número variable de repeticiones en tándem), 3364
Voglibosa, 2866*c*
Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de, 344, 1010*c*
Volumen
arterial, eficaz, reducción, 237
de distribución (Vd), 421, 1045
de sangre extracelular, 2098*f*
destinatario en radioterapia, 483
espiratorio forzado en 1 s (FEV_1). *Véase* FEV_1 (volumen espiratorio forzado en 1 s)
residual (RV), 1946, 1946*f*, 1947*f*, 1949*f*
sistólico
choque, 2043
factores que determinan el, 1659, 1660*f*, 1660*c*, 2039
sobrecarga de, en nutrición parenteral, 2330
telediastólico ventricular, 1658, 1660*f*
tumoral, 438
Volutraumatismo provocado por respirador, 2026
Vólvulos, 2199, 2201*f*, 2295, 2298
Vómito(s). *Véase también* Náusea y vómito
alcalosis metabólica en, 321
cíclicos, síndrome, 254, 256
definición de, 253
después de lesión craneoencefálica, 3186
en colecistitis aguda, 2427
en gastroenteritis. *Véase* Gastroenteritis
en obstrucción intestinal, 2296
hiponatremia en, 299
hipopotasemia en, 307
hipovolemia en, 297
mecanismos de, 253
pérdida de agua en, 2303
y náusea crónicos, síndrome de, 254
Von Gierke, enfermedad de (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa; GSD tipo I), 3009-3010, 3011*c*
Von Hippel-Lindau, enfermedad/síndrome de
consideraciones genéticas en,
correlación genotipo-fenotipo, 3357
locus y fenotipo, 456*c*, 601*c*

Biblioteca Médica Virtual

mutaciones en el gen VHL, 617, 645*c*, 1899*c*, 2151*c*, 2155, 2745, 2747*c*, 2754
mutaciones en factor de transcripción, 3353*c*
diagnóstico de, 2155
manifestaciones clínicas de, 2754
feocromocitoma, 2744-2745
hemangioblastoma, 616*c*
hipertensión, 1899*c*
renales, 616, 616*c*, 2151*c*, 2155
tumores del SNC, 645*c*, 2151*c*
tumores neuroendocrinos, 601*c*
tumores neuroendocrinos pancreáticos, 601, 601*c*
tratamiento de, 2155
Von Recklinghausen, enfermedad de. *Véase* Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
Von Willebrand, enfermedad de, 828
adquirida, 739, 829, 1800
características clínicas de, 829
diagnóstico de, 828*c*
fisiopatología de, 406
hemorragia en, 406
patrón de herencia en, 828, 828*f*
subtipos de, 828, 828*c*
tratamiento de, 829
factor de
concentración de, 828
en activación plaquetaria, 839*f*
en adhesión plaquetaria, 826, 840
en enfermedad de Von Willebrand, 828. *Véase también* Von Willebrand, enfermedad de
en púrpura trombocitopénica trombótica, 826, 827*f*
Vorapaxar, 847
Voriconazol
contraindicaciones para, 1517
efectos adversos de, 347, 348, 364, 1517
indicaciones para, 1517
para feohifomicosis, 1544*c*
para infecciones,
micóticas en paciente con cáncer, 509
por *Aspergillus*, 1536, 1536*c*
por *Blastomyces*, 1525
por *Candida*, 216, 505, 1532*c*
por *Coccidioides*, 1523
por *Fusarium*, 1544-1545, 1544*c*
por *Scedosporium*, 1544*c*
por *Trichosporon*, 1544*c*, 1545
resistencia a, 1536
variaciones genéticas en respuesta a, 431*c*, 1517
Vorinostat, 465*c*, 469, 495*c*, 496
Vortioxetina, 3264*c*, 3271
Voxilaprevir, 2394
Voz "papa caliente", 216
VPP (valor predictivo positivo), 447, 447*c*
Vpr/vpr, 1389, 1390*f*, 1395, 1398*f*
VPS13A, mutaciones en gen, 3137
VPS35, 3044
VPS35, mutaciones en gen, 3124*c*
Vpu/vpu, 876, 1389, 1390*f*, 1395, 1398*f*
Vpx/vpx, 1389, 1390*f*, 1395
VRE. *Véase* Vancomicina, enterococos resistentes a (VRE)
VSD. *Véase* Comunicación interventricular (VSD)
VT. *Véase* Taquicardia ventricular (VT)
VTE. *Véase* Tromboembolismo venoso (VTE)
Vulvovaginales, infecciones
candidiasis. *Véase Candida* spp., infeccciones vulvovaginales por
características clínicas de, 285, 981, 982*c*, 983
etiología de, 978*c*, 983-984
gonocócicas, 1125
por *Trichomonas vaginalis*. *Véase Trichomonas vaginalis*, infecciones por
vaginosis bacteriana. *Véase* Vaginosis bacteriana
VUS (variantes de significado desconocido), 458, 3354, 3357, 3372
VZIG (inmunoglobulina contra varicela-zóster), 1357, 1357*c*, 1432*c*
VZV (virus de varicela-zóster), 328, 1354, 1356. *Véase también* Varicela-zóster (VZV), infecciones por virus de

W

Waardenburg, síndrome de, 203, 205*c*, 345, 3353*c*
Wada, prueba de, 3065
WAGR, síndrome, 3353*c*
Waldenström, macroglobulinemia de, 802
características clínicas de, 777, 802
consideraciones genéticas en, 802
diagnóstico de, 777
enfermedad de Von Willebrand en, 829
fenómeno de Raynaud en, 1929
púrpura en, 354
púrpura vascular en, 829
síndromes paraneoplásicos en, 357
tratamiento de, 802
Waldenström, púrpura hipergammaglobulinémica de, 354
Walker-Warburg, síndrome de, 3245*c*
Wallenberg, síndrome de, 3073*f*, 3075
Warburg, efecto, 473, 474*f*
Warfarina, 852
distribución de, 421
dosis de, 432, 853-854, 853*c*, 1914-1915
efectos adversos de,
alopecia, 341
calcifilaxia, 2115
en embarazo, 854
fetales, 3442
hemorragia, 854, 1745*c*, 1749, 1915
necrosis cutánea, 354, 365, 365*f*, 371*c*, 854
en embarazo, 854
en paciente con trombocitopenia por heparina, 825
farmacología de, 853
interacciones farmacológicas de,
amiodarona, 421*c*, 425*c*
azoles, 1558*c*
ciprofloxacina, 1562*c*
difenilhidantoinato, 425*c*
inhibidores de la bomba de protones, 2230
isoniazida, 1273
metronidazol, 1049*c*, 1561*c*
nafcilina, 1049*c*
NSAID, 426
orlistat, 2317
SSRI, 3265*c*
sulfonamidas, 1559*c*
sulfonilureas, 2867
tetraciclinas, 1562*c*
trimetoprim, 1049*c*, 1559*c*
manejo de,
antes de cateterismo cardiaco, 1710
antes de procedimientos endoscópicos, 2195*c*
con sistemas de asistencia del ventrículo izquierdo, 1800
preoperatorio, 854
vigilancia de tratamiento, 853
mecanismo de acción, 852-853
metabolismo de, 421*c*
para prevención de accidente cerebrovascular tromboembólico en enfermedad cardiaca, 1745*c*, 1748-1749, 1816, 3089
para profilaxis de VTE, 1916*c*
para profilaxis secundaria de infarto del miocardio, 1884
para síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 2527
para tratamiento de DVT/PE, 1914, 1914*c*
para tromboflebitis, 667
variaciones genéticas en respuesta a, 429, 431*c*, 432*c*, 433, 853, 853*c*, 3375
WASp, 2495
WASP, gen, 2489
WDHA, síndrome. *Véase* VIPoma (peptidoma intestinal vasoactivo)
WDR11, mutaciones en gen, 2777*c*
Weber, prueba de, 205, 3028
Weber, síndrome de, 191, 3072*f*, 3073
Weeksella spp., 1137
Wegener, síndrome de. *Véase* Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)
Weil, síndrome de. *Véase* Leptospira/leptospirosis (síndrome de Weil)
Weiss, puntuación, del carcinoma corticosuprarrenal, 2732
Welander, miopatía distal de, 3246*c*, 3249
Werdnig-Hoffmann, enfermedad de, 3147
Wermer, síndrome de. *Véase* Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)
Werner, síndrome de, 3358*c*, 3416, 3474
Wernicke, afasia de, 158-159, 159*c*, 161
Wernicke, enfermedad/encefalopatía de
características clínicas de, 192, 2080-2081, 2310, 3112-3113
en trastorno por uso de alcohol, 3279
imágenes en, 2081, 2081*f*
patogenia de, 2081
tratamiento de, 2081, 3113
Wernicke, área de, 158, 162*f*
Wernicke-Korsakoff, encefalopatía de, 164
Wernicke-Korsakoff, síndrome de, 2310
Westermark, signo de, 79, 1912
Western blot, 1333, 1425, 1425*f*
Westphal, enfermedad de Huntington variante de, 3136
WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis), síndrome, 395, 398, 2489, 2496
Whipple, enfermedad de, 1223, 1225*f*, 2256
biopsia de la mucosa del intestino delgado en, 2250, 2251*c*, 2252*f*
características clínicas de, 192, 1224-1225, 2256
cardiacas, 1225
cutánea, 346
dermatológica, 1225
en infección aguda, 1224
gastrointestinal, 265, 1225*f*
linfática, 1225
meningitis crónica, 1008*c*
neurológica, 1224-1225
ocular, 1225
pulmonar, 1225
reinfección/enfermedad recurrente, 1225-1226
"típica", 265, 1224, 1225*f*
consideraciones globales en, 1224
diagnóstico de, 116, 1226, 2256
en reinfección/enfermedad recurrente, 1225-1226
epidemiología de, 1224
etiología de, 1224, 2256
patogenia de, 1224
tratamiento de, 1226, 2256
Whipple, procedimiento de, 590, 594, 2448
tríada de, 2883

Biblioteca Médica Virtual

Whitewater, virus del Arroyo, 1492*c*
Wickham, estrías de, 334
Williams, miopatía de, 3246*c*, 3249
Williams, síndrome de, 2932
Williams-Campbell, síndrome de, 1984
Wilms, tumor de, 456*c*, 3362
  mutaciones del gen 1 de. *Véase* WT1, mutaciones del gen
Wilson, enfermedad de, 2982
  consideraciones globales en, 2984
  deficiencia de zinc en, 2317
  diagnóstico de, 2335*c*, 2409, 2983, 2983*c*
  epidemiología de, 2409, 2982, 3140
  índice pronóstico de Nazer en, 2984, 2984*c*
  manifestaciones clínicas de, 2982-2983
    anemia, 2318
    anillos de Kayser-Fleischer, 2335, 2983, 2983*f*, 3140
    hepáticas, 280, 2334, 2409, 2982
    neurológicas, 2982, 3140-3141
    psiquiátricas, 2982
  patogenia de, 2318, 2409, 2982
  prevalencia de, 3140
  pruebas genéticas para, 3374*c*
  tratamiento de, 2983-2984, 2983*c*, 3141, 3374*c*
  vs. hepatitis crónica, 2398
Winterbottom, signo de, 1607
WIPI, mutaciones en gen, 601
Wiskott-Aldrich, síndrome de, 398, 826, 2260*c*, 2494
WNK cinasas, 309, 2096
Wnt, ligandos, 682
Wnt, proteínas, 2534
Wnt, vía, 2945
WNT/APC, vías, 459*c*
Wnt/catenina β, vía de señalización de la, 374, 580
WNT1, mutación en gen, 2971*c*, 2972
WNT4, mutaciones en el gen, 2762*f*, 2766*c*, 2768*c*, 2769, 2795
Wolbachia, 1309, 3404
Wolff-Chaikoff, efecto de, 2694, 2707, 2710
Wolff-Parkinson-White, síndrome de
  defectos en el desarrollo del sistema de conducción en, 1652
  ECG en, 1720, 1741*f*
  muerte cardiaca súbita en, 2062*c*
  tratamiento de, 1742-1743
  vías accesorias en, 1740, 1741*f*
Wolfram (DIDMOAD), síndrome de, 2685, 2760
Wolman, síndrome de. *Véase* Lipasa ácida lisosómica, deficiencia de
Wood, lámpara de, 328-329, 345
World Alliance for Patient Safety, 34
World Trade Center, desastre del, 1981
WRAP53, mutaciones en gen, 3466, 3468*c*
Wright, tinción de, 328, 402
WRN, gen, 3416
WSW (mujeres que tienen sexo con mujeres), 2836*c*
WT1, mutaciones del gen
  cánceres asociados con, 456*c*
  en AML, 742, 742*c*
  en mesotelioma, 539
  en síndrome WAGR, 3353*c*
  en trastornos del desarrollo sexual, 2761
  en trastornos del desarrollo testicular, 2765, 2766*c*
Wuchereria bancrofti, 863*c*, 1629-1630, 1630*c*, 1976. *Véase también* Filariosis linfática
Wyeomyia, virus de, 1493*c*

X

X, anemia sideroblástica ligada a (protoporfiria), 2985*f*, 2985*c*, 2995
  45,X/46,XY, mosaicismo (disgenesia gonadal mixta), 2763*c*, 2764
  enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma, 1359
  inactivación de, 455, 3352, 3361. *Véase también* X, trastornos ligados a
  rayos, 482
  síndrome proliferativo ligado a (XLP), 2497
  trastornos ligados a
    adrenoleucodistrofia. *Véase* Adrenoleucodistrofia
    agammaglobulinemia, 398, 2512
    atrofia muscular espinobulbar. *Véase* Atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy)
    ceguera para los colores, 179-180
    deficiencia NEMO, 400*c*, 401, 2491, 2496
    enfermedad granulomatosa crónica, 2490. *Véase también* Enfermedades granulomatosas crónicas (CGD)
    herencia de, 3360, 3360*f*, 3361
    incidencia de, 3360
X4, virus, 1413
Xantelasma, 328*f*, 351, 2335
Xantina oxidasa, deficiencia de (xantinuria hereditaria), 2999*c*, 3002
  inhibidor de, 425*c*, 426, 3001
Xantoastrocitomas pleomórficos, 647
Xantomas, 351
  del tendón, 2335
  en colestasis, 2897
  en disbetalipoproteinemia familiar, 2896
  en enfermedad cardiovascular, 1667
  en hipercolesterolemia familiar, 2895
  en pliegue palmar, 1667, 2897
  en síndrome de quilomicronemia familiar, 2894
  en trastornos lipoproteínicos, 2641
  eruptivos, 351
  planos, 351
    normolipémicos, 351
  tendinosos, 351, 2895
  tuberoeruptivo, 2896
  tuberosos, 351
XBP1, mutaciones de gen, 2260*c*, 2261
XCR1, 2463*c*
Xerocitosis, 713
Xerodermia pigmentada, 372, 530, 3349, 3355
Xeroftalmía, 2257*c*, 2315
Xerosis, 326*c*, 1323
Xerostomía
  diagnóstico diferencial de, 2562*c*
  en esclerosis sistémica, 2555
  en síndrome de Sjögren, 2561
  enfermedad dental y, 224
  etiología de, 224
  inducida por fármacos, 224
  por radioterapia, 536, 677
  tratamiento de, 2562-2563, 2563*f*
Xingu, virus de, 1492*c*
Xist, gen, 3352
XX 46,XX, trastornos del desarrollo sexual, 2761*c*, 2768*c*
  ausencia congénita de vagina, 2769
  exceso de andrógenos, 2767, 2768*c*. *Véanse también* Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH); 21-Hidroxilasa, deficiencia de
  trastornos del desarrollo sexual testicular/ovotesticular, 2767, 2768*c*
XY 46,XY, trastornos del desarrollo sexual, 2761*c*, 2766*c*
  criptorquidia, 2767
  hipospadias aislada, 2767
  síndrome de persistencia del conducto de Müller, 2767
  trastornos de la acción de andrógenos, 2765-2766
  trastornos de la síntesis de andrógenos, 2765
  trastornos del desarrollo testicular, 2765
Xylohypha, infecciones por, 1009*c*

Y

Y, cromosoma, 3348, 3361
  trastornos ligados a, 3359, 3361
Yatapoxvirus, 1366*c*
Yemas ureterales, 2089, 2089*f*
Yergason, signo de la supinación de, 2647
Yersinia spp.
  adhesión de, 867*c*
  ciclo vital de, 1201-1202
  fenotipos de, 1200
  identificación en laboratorio de, 1203-1204
  infecciones por (yersiniosis),
    anticuerpos antitiroideos en, 1207
    artritis reactiva e, 2569
    características clínicas de, 261, 262*c*, 1207
    complicaciones de, 262-263
    consideraciones globales en, 1207, 1208
    diagnóstico de, 1207-1208
    epidemiología de, 1206
    etiología de, 1206
    faringitis, 214
    fenómenos posinfecciosos de, 1207
    fiebre entérica, 959*c*, 960
    patogenia de, 1206-1207
    profilaxis y control de, 1208
    tratamiento de, 1208
    vs. enfermedad intestinal inflamatoria, 2266
  invasión hística por, 873, 1201-1202, 1206-1207
  Y. enterocolitica, 1206, 1207-1208
  Y. pestis. *Véase también* Peste
    como agente de bioterrorismo, 1200, 1203
    identificación en laboratorio de, 1203-1204, 1204*f*
    patogenia de, 1201-1202
  Y. pseudotuberculosis, 1206, 1207-1208
Yersiniabactin, 1207
Yescarta, 466*c*
Yeyunostomía, alimentación por, 256
Yin Yang 1, gen, 3039
Yodo, 2319
  deficiencia. *Véase* Yodo, deficiencia
  exceso de ingesta, 2701
  bocio, 2711
  ingesta durante el embarazo, 2694
  metabolismo y transporte, 2693-2694
  ingesta recomendada, 2306*c*, 2694
  niveles de ingesta superiores a los tolerables, 2318*c*
  toxicidad, 2318*c*
Yodo, deficiencia
  bocio, 2711
  consideraciones globales, 2693, 2694*f*
  hipotiroidismo, 2701
  manifestaciones clínicas, 2318*c*, 2693
  prevención, 2701
Yodo radiactivo,
  bocio multinodular no tóxico, 2712
  bocio multinodular tóxico, 2712
  cáncer tiroideo, 2716
  enfermedad de Graves, 2706
  evaluación tiroidea en captación de, 2698
  hipertiroidismo, 3443
  nódulo tiroideo solitario hiperfuncional, 2713
  precauciones de seguridad, 2706
Yodoquinol
  acciones, 1564

Biblioteca Médica Virtual

amebosis, 1564, 1573*c*
contraindicaciones, 1564
efectos secundarios, 1559*c*, 1564
embarazo y lactancia, 1559*c*
farmacología, 1564
infección por *D. fragilis*, 1619
Yoga, 2638, 3463*c*
Yohimbina, 127, 3166

Z

Z, defectos genéticos de disco, 1781*c*
deformidad en línea, 2528
líneas, de sarcómera, 1655
puntuaciones, 2947, 2947*f*
Zafirlukast, 2502
Zalcitabina (ddC), 1456*f*
Zaleplón, 174, 3310*c*
Zanamivir
acciones del, 1329, 1333, 1334
efectos adversos de, 1387
farmacología de, 1334
para influenza, 215, 1335*c*, 1338, 1380, 1387-1388
para profilaxis de influenza, 1335*c*
resistencia a, 1335*c*, 1338
Zap-70/ZAP-70, 764
Zeaxantina, 2315
Zeitgebers, 3507
Zenker, divertículo de, 251, 255, 2211, 2212*f*
ZES. *Véase* Zollinger-Ellison, síndrome de (ZES)
Zicam, 3465
Zidovudina (AZT)
efectos adversos de, 1453, 1453*c*
anemia, 1441
cutáneos, 365
hepatotoxicidad, 2367, 2374
hipertricosis, 365
miopatía, 1447, 2617*c*, 3253*c*, 3361
neutropenia, 398
pigmentación oral, 223*c*
trastornos ungueales, 365, 1443
estructura molecular de, 1456*f*
interacciones farmacológicas de, 897, 1557*c*, 1559*c*
para infección por VIH, 1453, 1453*c*
para leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, 1392
resistencia a, 1459*f*
Zieve, síndrome de, 2406
Zigomicosis. *Véase* Mucormicosis
Zika, virus del, 873, 1491*c*, 3403
infección por, 106
características clínicas de, 109*c*, 1499, 3404
epidemiología de, 1499, 3403-3404
manifestaciones cutáneas de, 106, 109*c*
microcefalia fetal e, 1499, 3046, 3404
Zimbabwe, 3410
Zinc, 2317
absorción de, 2317
deficiencia de,
con deficiencia de vitamina A, 2315
consideraciones globales en, 2317
manifestaciones clínicas de, 2317, 2318*c*
riesgo de cáncer esofágico y, 566
en apoyo nutricional especializado, 2331
exposición a óxido de, 1981
funciones de, 2317
ingesta recomendada de, 2306*c*
nivel superior de consumo tolerable, 2318*c*
para degeneración macular, 188
para enfermedad de Wilson, 2983*c*, 2984, 3141
pastillas de gluconato de, 2318
suplementos de,
efectos adversos de, 198
para cólera, 1190
para deficiencia de zinc, 2317
para disfunción olfatoria, 199
para encefalopatía hepática, 2414
toxicidad de, 2318, 2318*c*
Ziprasidona, 3272, 3276, 3276*c*
Ziv-aflibercept, 465*c*, 478, 496
ZNRD1, gen, 1418*c*
Zoledronato (ácido zoledrónico)
efectos adversos de, 2955, 2962
para hipercalcemia, 313, 663, 2935*c*, 2936
para mieloma múltiple, 801
para osteopatía de Paget, 2962, 2962*c*
para prevención de fracturas, 2954*f*
para prevención de pérdida ósea en cáncer prostático, 631
para tratamiento/prevención de osteoporosis, 2806, 2953, 2954*f*, 2955, 2959
Zollinger-Ellison, síndrome de (ZES), 607, 2238
absorción deficiente de cobalamina en, 705
diagnóstico de, 607, 2239, 2239*c*, 2240*c*, 2251*c*
diagnóstico diferencial de, 2235, 2238-2239
distribución del tumor en, 597*c*, 2238
epidemiología de, 2238
fisiopatología de, 597*c*, 2238
incidencia de, 597*c*
localización del tumor en, 2239-2240, 2240*c*
manifestaciones clínicas de, 597*c*, 2238-2239
MEN 1 y, 599, 607, 2238-2239, 2748
tratamiento de, 607-608, 2240-2241
úlcera gastroduodenal en, 257
Zolmitriptano, 3100, 3101*c*, 3102*c*, 3105
Zolpidem, 58, 174, 2827, 3310*c*, 3336
Zonisamida, 256, 3063*c*, 3064, 3129, 3310*c*
Zóster. *Véase* Herpes zóster
oftálmico. *Véase* Herpes zóster oftálmico
sin herpética, 1355
Zotarolimús, 1886
ZS-9, 312
Zumaque venenoso, 331
Zumbido de oídos (acúfenos), 203, 207, 3095
Zumbidos, ocultador de, 207
Zungarococha, virus de, 1493*c*

Biblioteca Médica Virtual

ALGORITMOS PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE

ENVEJECIMIENTO

FIG. 464-5 Algoritmo que ilustra la valoración y tratamiento clínico de las caídas en pacientes de edad avanzada 3428

FIG. 464-7 Algoritmo que ilustra la valoración y tratamiento clínico del delirio en pacientes de edad avanzada hospitalizados..... 3432

ALERGIA, INMUNOLOGÍA, REUMATOLOGÍA

FIG. 345-4 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis 2504

FIG. 349-2 Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento inicial del lupus eritematoso sistémico (SLE) 2519

FIG. 354-1 Algoritmo para el tratamiento del síndrome de Sjögren..... 2563

FIG. 355-2 Algoritmo para el diagnóstico o la exclusión de espondiloartritis axil..... 2568

FIG. 356-1 Algoritmo para estudio y tratamiento de pacientes con sospecha de diagnóstico de vasculitis..... 2577

FIG. 360-8 Algoritmo propuesto para el tratamiento del sujeto con posible sarcoidosis..... 2605

FIG. 360-9 El tratamiento de la sarcoidosis aguda se basa en la gravedad de los síntomas y la magnitud de la afectación de órganos 2606

FIG. 360-10 Algoritmo para el tratamiento de la sarcoidosis crónica..... 2606

FIG. 363-1 Algoritmo para el diagnóstico de trastornos musculoesqueléticos..... 2615

FIG. 363-2 Algoritmo para descartar los trastornos musculoesqueléticos más frecuentes 2616

FIG. 363-6 Algoritmo para el uso y la interpretación de la aspiración y el análisis del líquido sinovial..... 2622

ALTERACIONES DE LAS FUNCIONES CIRCULATORIA Y RESPIRATORIA

FIG. 37-1 Alteraciones clínicas en las que disminuye el gasto cardiaco y la resistencia vascular sistémica..... 238

FIG. 38-5 Diagnóstico diferencial del soplo holosistólico..... 245

CARDIOLOGÍA

FIG. 38-9 Estrategia para la valoración de los soplos cardiacos 248

FIG. 231-1 Método para la valoración de un soplo cardiaco..... 1650

FIG. 244-6 Algoritmo de tratamiento para pacientes que se presentan con taquicardia supraventricular paroxística hemodinámicamente estable..... 1743

FIG. 254-18 Algoritmo para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica 1795

FIG. 256-4 Estrategia de tratamiento y asistencia de pacientes con estenosis aórtica..... 1806

FIG. 257-1 Tratamiento de los pacientes con insuficiencia aórtica..... 1812

FIG. 258-1 Tratamiento de la estenosis mitral reumática..... 1816

FIG. 259-1 Tratamiento de la insuficiencia mitral..... 1820

FIG. 261-1 Tratamiento de la insuficiencia tricuspídea..... 1825

FIG. 267-3 Valoración del paciente con sospecha o certeza de IHD 1855

FIG. 267-4 Algoritmo para el tratamiento del paciente con cardiopatía isquémica 1863

FIG. 268-3 Algoritmo para la valoración inicial y el tratamiento de pacientes con sospecha de un síndrome coronario agudo (ACS)..... 1867

FIG. 269-5 Algoritmo para valorar la necesidad de implantar un cardioconvertidor/desfibrilador 1883

FIG. 467-1 Esquema por pasos para la valoración cardiaca perioperatoria para CAD..... 3448

GENÉTICA CLÍNICA

FIG. 67-6 Algoritmo para la realización de estudios genéticos en una familia con predisposición al cáncer..... 458

FIG. 457-2 Estrategias para el estudio genético 3372

FIG. 472-9 Investigación clínica y de laboratorio de la sospecha de trastorno del DNA mitocondrial (mtDNA). 3484

ENFERMEDAD CORONARIA Y VASCULAR PERIFÉRICA

FIG. 269-4 Tratamiento de reperfusión en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI)..... 1878

TRASTORNOS DE LAS VÍAS URINARIAS

FIG. 307-2 Algoritmo típico para la atención temprana después del trasplante de pacientes receptores de riñón..... 2130

URGENCIAS Y CUIDADO INTENSIVO

FIG. 293-2 Estrategias para atender al sujeto en estado de choque..... 2025

FIG. 294-5 Algoritmo para el tratamiento inicial del ARDS 2034

FIG. 295-2 Diagrama de flujo que guía la estrategia diaria para tratar pacientes considerados para la separación gradual del ventilador 2038

FIG. 298-2 Manejo de urgencia de pacientes con choque cardiógeno..... 2055

FIG. 299-3A Algoritmo para el estudio del paro cardiaco debido a VT o VF (ritmo tratable con choque)..... 2064

Biblioteca Médica Virtual

FIG. 299-3B Algoritmo para el abordaje del paro cardiaco debido a bradiarritmias/asistolia y actividad eléctrica sin pulso 2064
FIG. S4-1 Lineamientos generales del tratamiento de víctimas de radiación S4-4
FIG. S4-2 Evacuación en un episodio radiológico con múltiples víctimas S4-5

ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

FIG. 372-1 Tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento del adulto (GH) 2668
FIG. 373-3 Tratamiento del prolactinoma 2677
FIG. 373-5 Tratamiento de la acromegalia 2679
FIG. 373-6 Tratamiento del síndrome de Cushing 2681
FIG. 373-7 Tratamiento de una masa hipofisaria no funcional 2683
FIG. 376-2 Valoración del hipotiroidismo 2701
FIG. 377-2 Valoración de la tirotoxicosis 2705
FIG. 378-4 Estudio del paciente con un nódulo tiroideo 2718
FIG. 379-10 Tratamiento del paciente con sospecha de síndrome de Cushing 2726
FIG. 379-12 Tratamiento de pacientes con sospecha de exceso de mineralocorticoides 2730
FIG. 379-13 Tratamiento del paciente con una masa suprarrenal identificada de manera incidental 2732
FIG. 379-16 Tratamiento del paciente con sospecha de insuficiencia suprarrenal 2737
FIG. 384-5 Valoración de la ginecomastia 2780
FIG. 384-6 Valoración del hipogonadismo 2782
FIG. 387-2 Algoritmo para la valoración y el diagnóstico diferencial del hirsutismo 2802
FIG. 388-4 Algoritmo para tratamiento de síntomas menopáusicos 2809
FIG. 390-3 Algoritmo para valorar y tratar a varones con disfunción eréctil 2819
FIG. 395-1 Algoritmo de tratamiento, modelo de tratamiento de enfermedad crónica para la atención primaria de pacientes con sobrepeso y obesidad 2846
FIG. 397-2 Elementos esenciales de la atención integral de la DM tipo 2 2865
FIG. 397-3 Tratamiento de la glucemia en DM tipo 2 2869
FIG. 398-4 La monitorización en busca de microalbuminuria 2878
FIG. 399-2 Insuficiencia del sistema autónomo por hipoglucemia en la diabetes insulinodeficiente 2885
FIG. 403-6 Algoritmo para el estudio de pacientes con hipercalcemia 2934
FIG. 407-3 Algoritmo para detectar hemocromatosis asociada a *HFE* 2981

GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGIA

FIG. 40-2 Estudio del paciente con disfagia 252
FIG. 42-2 Algoritmo para tratar la diarrea aguda 262
FIG. 42-3 Algoritmo para el tratamiento de la diarrea crónica 266
FIG. 42-4 Algoritmo para el tratamiento del estreñimiento 268
FIG. 44-1 Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hemorragia aguda de tubo digestivo alto 274
FIG. 44-2 Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento de sujetos con hemorragia aguda de tubo digestivo bajo 275
FIG. 45-1 Valoración del paciente con ictericia 278
FIG. 46-3 Algoritmo para el diagnóstico de ascitis con base en el gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis (SAAG) 284
FIG. 317-12 Estrategia para seleccionar los antibióticos para los pacientes con infección por *H. pylori* 2233
FIG. 317-13 Visión global de la dispepsia de inicio reciente 2235
FIG. 329-1 Algoritmo para valorar resultados anormales de las pruebas de la función hepática 2336
FIG. 330-1 Algoritmo para valorar los resultados siempre anormales de pruebas hepáticas 2339
FIG. 335-2 Algoritmo terapéutico para hepatitis alcohólica 2401
FIG. 337-3 Tratamiento de la hemorragia recurrente por várices 2411
FIG. 337-5 Tratamiento de la ascitis resistente 2413
FIG. 340-1 Estrategia diagnóstica para el paciente con sospecha de pancreatitis crónica (CP, *chronic pancreatitis*) 2435

HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

FIG. 59-17 Clasificación fisiológica de la anemia 391
FIG. 59-18 Diagrama para establecer el diagnóstico diferencial de pacientes con elevación de la hemoglobina (policitemia probable) 393
FIG. 70-2 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la fiebre y la neutropenia 508
FIG. 71-2 Tratamiento de pacientes con cáncer y dolor de espalda 515
FIG. 71-4 Tratamiento de pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral 520
FIG. 73-1 Valoración de un paciente con adenopatía cervical 534
FIG. 74-3 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico 543
FIG. 74-5 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar microcítico 545
FIG. 74-6A Algoritmo para la valoración de un nódulo pulmonar solitario (SPN) 548
FIG. 74-6B Algoritmo para la valoración de SPN sólido 548
FIG. 74-6C Algoritmo para la valoración de SPN semisólido 548
FIG. 74-7 Tratamiento del cáncer pulmonar microcítico (SCLC) recurrente 553
FIG. 74-8 Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) en etapa IV 554
FIG. 78-8 Estadificación y esquema de tratamiento para iCCA propuesta por la International Liver Cancer Association 589
FIG. 88-2 Algoritmo para el tratamiento del adenocarcinoma y del adenocarcinoma mal diferenciado cuando se presentan como CUP 660

Biblioteca Médica Virtual

FIG. 88-3 Algoritmo de tratamiento del carcinoma epidermoide cuando se presenta como CUP 661
FIG. 94-3 Fisiopatología de la crisis drepanocítica 692
FIG. 100-2 Diagrama de flujo para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) recién diagnosticada 746
FIG. 107-6 Algoritmo terapéutico para mieloma múltiple 800
FIG. 108-1 Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis y determinación del tipo 805
FIG. 111-2 Algoritmo para valorar al paciente con trombocitopenia 824
FIG. 114-1 Clasificación de los antitrombóticos 844

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

FIG. 31-2 Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de la faringitis aguda 216
FIG. 123-4 El uso diagnóstico de la ecocardiografía transesofágica (TEE) y transtorácica (TTE) 927
FIG. 127-3 Algoritmo de tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales por medio de drenaje percutáneo 956
FIG. 128-1 Algoritmo clínico para el diagnóstico de pacientes de diarrea infecciosa extrahospitalaria o intoxicación alimentaria bacteriana 961
FIG. 130-4 Estrategia diagnóstica para tratamiento de infección de vías urinarias (UTI) 972
FIG. 147-1 Progresión clínica y patológica del tétanos 1103
FIG. 158-1 Esquema de las relaciones entre la colonización por *Helicobacter pylori* y enfermedades del tubo digestivo alto 1163
FIG. 158-2 Algoritmo para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* 1165
FIG. 180-3 Algoritmo para tratar la borreliosis 1297
FIG. 181-2 Algoritmo para tratar las diversas manifestaciones tempranas o tardías de la borreliosis de Lyme 1302
FIG. 197-33 Síndrome agudo por el VIH 1429
FIG. 197-37 Algoritmo para la valoración de diarrea en un paciente con infección por VIH 1437
FIG. 203-6 Algoritmo que ilustra la profilaxis después de exposición a la rabia 1488
FIG. S5-1 Conducta sindrómica para el diagnóstico diferencial de sospecha de infecciones en veteranos que retornan de una guerra S5-7

NEFROLOGÍA

FIG. 48-1 Algoritmo para el estudio del sujeto con hiperazoemia 290
FIG. 48-2 Algoritmo para el estudio del sujeto con hematuria 292
FIG. 48-3 Estudio del paciente con proteinuria 293
FIG. 48-4 Estudio del paciente con poliuria 294
FIG. 49-5 Valoración diagnóstica de la hiponatremia 298
FIG. 49-6 Valoración diagnóstica de la hipernatremia 303
FIG. 49-7 Estudio diagnóstico del paciente con hipopotasemia 307
FIG. 49-8 Valoración diagnóstica de la hiperpotasemia 311
FIG. 307-2 Algoritmo típico para la atención temprana después del trasplante de pacientes receptores de riñón 2130
FIG. 310-1 Algoritmo para el tratamiento de la nefritis intersticial aguda (AIN) alérgica y otras modalidades inmunitarias 2158
FIG. 313-1 Estrategia diagnóstica para la obstrucción urinaria en la insuficiencia renal inexplicable 2175

NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

FIG. 133-1 Fisiopatología de las complicaciones neurológicas de la meningitis bacteriana 999
FIG. 418-2 Valoración del paciente adulto que ha sufrido una convulsión 3058
FIG. 418-5 Tratamiento farmacológico del estado epiléptico (SE) tónico-clónico generalizado en adultos 3067
FIG. 419-1 Tratamiento médico de la apoplejía y la TIA 3069
FIG. 427-7 Opciones terapéuticas en el tratamiento de PD 3132
FIG. 436-4 Toma de decisiones terapéuticas para MS recidivante 3198
FIG. 438-1 Estrategia para la valoración de neuropatías periféricas 3205
FIG. 440-2 Algoritmo para el tratamiento de la miastenia grave 3237
FIG. 441-1 Valoración diagnóstica de la debilidad intermitente 3241
FIG. 441-2 Valoración diagnóstica de debilidad persistente 3241
FIG. 444-1 Guía para el tratamiento médico de la depresión mayor 3270

NEUMOLOGÍA

FIG. 33-2 Posible algoritmo para la evaluación del paciente con disnea 229
FIG. 35-1 Diagnóstico y tratamiento de la hemoptisis 233
FIG. 273-3 Algoritmo diagnóstico para seleccionar los estudios de imagen necesarios 1911
FIG. 273-6 Métodos de imagen para diagnosticar DVT y PE 1913
FIG. 273-7 Tratamiento inmediato de la tromboembolia pulmonar 1914
FIG. 288-1 Criterio para el diagnóstico de los derrames pleurales 2007

AFECCIONES SISTÉMICAS

FIG. 17-1 Valoración estructurada de pacientes con FUO 119
FIG. 21-3 Un algoritmo para el estudio inicial de un paciente con debilidad 137
FIG. 30-2 Algoritmo para la valoración de la hipoacusia 201
FIG. 57-1 Algoritmo para el diagnóstico del paciente con fotosensibilidad 378
FIG. 386-2 Algoritmo para valoración de la amenorrea 2796

Biblioteca Médica Virtual